

Дослідження квантово-фармакологічних властивостей атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу

М.І. Загородний, О.О. Казакова, А.С. Свінціцький

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: β -адреноблокатори, β -адренорецептори, квантова фармакологія, міжмолекулярна взаємодія

Адреноблокатори різної хімічної структури широко застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, аритмій, ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності [1–5]. Механізми первинної фармакологічної реакції досліджують вчені, використовуючи фармакологічні, біохімічні, фізико-хімічні, молекулярні методи. Одним із сучасних методичних напрямків є застосування квантово-хімічних підходів [6, 7]. Особливості фізико-хімічної взаємодії адреноблокаторів з рецепторами, які визначають клінічну ефективність цих препаратів, вивчені недостатньо. У роботі досліджували квантово-фармакологічні властивості β -адреноблокаторів атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу.

За останні роки більш детальну інформацію про структуру лікарських засобів та їх взаємодію з рецепторами отримують за допомогою поєднання спектроскопічних та квантово-фармакологічних досліджень [8, 10, 12, 15]. Квантова фармакологія – це новий напрям у лікознавстві, який застосовує методи комп'ютерного моделювання, принципи теоретичної хімії та квантову теорію для вивчення молекулярної структури лікарських препаратів і механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму.

Матеріал і методи

Дослідження квантово-хімічних властивостей молекул β -адреноблокаторів атенололу, метопрололу, пропранололу та карведилолу проведено за допомогою програмного пакета GAMESOL [7, 20] методом Хартрі – Фока у

неемпіричному базисі 6-31G(d). Оптимізацію геометрії молекул та розрахунки їх енергетичних та електронних параметрів проведено у водному розчині з використанням сольватаційної моделі SM5.42 (програмний пакет GAMESOL, версія 3.1). Це здійснено для зіставлення показників квантово-хімічних параметрів адреноблокаторів з їх клініко-фармакологічними властивостями.

Вільну енергію сольватації молекул на підставі їхньої геометрії в газовій фазі визначають за формулою:

$$\Delta G_s(R) = \Delta G_{EP} + G_{CDS}$$

де

$$\Delta G_{EP} = \Delta E_E + G_p$$

де ΔG_{EP} – електростатичний компонент ΔG_s , що розраховується методом самоузгодженого поля (СУП) і дозволяє врахувати вплив розчинника на електронну хвильову функцію, ΔE_E – енергія деформації молекули.

Друга компонента G_{CDS} вільної енергії сольватації відображає специфічні ефекти, які пов'язано з першою сольватною оболонкою:

$$G_{CDS} = \sum_k A_k \sigma_k$$

де A_k – доступна поверхня атома k (залежить від просторової геометрії розчину і розраховується за аналітичним алгоритмом, описаним в [14]); σ_k – атомарний поверхневий натяг k (також функція просторової геометрії розчину і набору параметрів розчинника).

Для опису розчинів використовували такі параметри, які одержані з експериментальних даних [11]: n – показник заломлення при $T = 293$ К, α – кислотність водневого зв'язку за Абрахамом, β – основність водневого зв'язку за

Абрахамом, $\gamma = \gamma_m/\gamma^\circ$, где γ_m – макроскопічний поверхневий натяг на межі рідина – повітря, $\gamma^\circ = 1 \text{ кал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{Å}^{-2}$, ε – діелектрична стала, ϕ – ароматичність (частка ароматичних атомів С), ψ – електронегативність галогеновмісних розчинників (частка атомів F, Cl, Br).

Оптимізація геометрії у розчині дає рівноважну геометрію розчинених молекул $R_e(l)$:

$$\Delta G_s = G(l, R_e(l)) - G(g, R_e(g)) = E(l, R_e(l)) + G_p(R_e(l)) + G_{CDS}(R_e(l)) - E(g, R_e(g)),$$

де індекси l і g відповідають рідкій і газовій фазі, а R_e – рівноважна геометрія системи. Сольватаційну модель SM5.42 детально описано в [18].

Площу поверхні гідрофобної частини молекул розраховано за допомогою програми HyperChem 7.0.

Результати та їх обговорення

До G-білок-зв'язаних рецепторів належать β_1 -адренорецептори, що передають сигнал ззовні всередину клітини. Бета-адреноблокатори різної хімічної структури взаємодіють із зовнішньоклітинною частиною біомембрани – рецептором, викликаючи відповідні фармакологічні ефекти [19]. На сьогодні відомими методами не можна виділити β -адренорецептор у чистому виді, тому що при кристалізації білки втрачають свою нативну конформацію. У зв'язку з цим β -адреноблокатори вивчають, порівнюючи їх фармакологічну активність за допомогою відомих методів [13, 16, 17].

За хімічною будовою атенолол (1-ізопропіламіно-3-[(паракарбамоілметил)фенокси]-2-пропанол), метопролол (1-ізопропіламіно-3-[(параметоксиетил)фенокси]-2-пропанол), пропранолол (1-ізопропіламіно-3-(1-нафтоксид)-2-пропанолу гідрохлорид), карведилол (1-(карбазол-4-ілокси)-3-[[2-(орто-метоксифеноксид)етил]аміно]-2-пропанол) є похідними спирту пропранололу-2. Всі розрахунки геометричних, електронних та енергетичних параметрів молекул виконано у водному розчині, оскільки відомо, що вплив ефектів сольватації–десольватації дуже значний для переважної кількості хімічних та біохімічних процесів, наприклад, для утворення водневих зв'язків [9].

Можливі процеси взаємодії молекул з адренорецептором можуть бути описані різними квантово-хімічними показниками. Відомо, що найбільший вклад в енергію міжмолекулярних взаємодій у водному середовищі дає електро-

статична взаємодія. Тому проаналізовано розподіл зарядів на атомах β -адреноблокаторів. У роботі [8] показано, що наявність гідроксигрупи у боковому ланцюзі необхідна для прояву β -адреноблокуючої активності. Найбільший негативний заряд атома кисню гідроксильної групи (-0,492) має карведилол, що свідчить про більш високу електронодонорну здатність і можливість утворення більш міцних зв'язків з активними групами адренорецепторів.

Аналіз розподілу зарядів у молекулах адреноблокаторів також свідчить про більш високу протондонорну здатність активних груп молекули карведилолу, оскільки з урахуванням впливу ефектів сольватації на геометрію і електронні властивості карведилол має більш високі позитивні значення зарядів на атомах водню. Протондонорна здатність молекул має велике значення при утворенні водневих зв'язків.

Оскільки активний центр β -адренорецепторів складається з полярних і неполярних фрагментів, значний внесок в енергію взаємодії з ним досліджуваних молекул можуть давати гідрофобні взаємодії. QSAR-дослідження β -адреноблокаторів показали, що одним із показників, які впливають на силу зв'язування цих препаратів з рецепторами, є площа гідрофобної поверхні сполук. Збільшення гідрофобності молекул за рахунок N-алкільних радикалів підвищує їх афінність до β -адренорецепторів [17]. Незважаючи на досить велику вільну енергію сольватації карведилолу, цей препарат має великий розгалужений N-алкільний радикал і більше значення площі поверхні гідрофобної частини порівняно з іншими молекулами (таблиця), що приводить до посилення гідрофобних взаємодій з гідрофобними ділянками β -адренорецептора. Підвищена гідрофобність зумовлює слабку розчинність карведилолу у воді та високу – у ліпідах. У клінічній фармакології даного препарату це відображається на таких показниках, як терапевтична доза, період напіввиведення та ступінь метаболізму у печінці. Завдяки підсиленій взаємодії з адренорецептором ефективна доза карведилолу є на порядок нижчою, ніж інших β -адреноблокаторів (див. таблицю), навіть з урахуванням досить низької біодоступності. Зниження біодоступності карведилолу порівняно з атенололом, метопрололом та пропранололом зумовлене підвищеним рівнем метаболізму при першому проходженні через печінку, що також пов'язано з гідрофобністю препарату. Висока

Таблиця

Вільна енергія сольватації (ΔG_s), площа поверхні гідрофобної частини ($S_{\text{гідрофоб}}$) та фармакокінетичні властивості молекул β -адреноблокаторів

Показник	Величина показника для препаратів			
	атенолол	метопролол	пропранолол	карведилол
ΔG_s , кДж/моль	-91,2	-45,0	-44,6	-79,5
$S_{\text{гідрофоб}}$, Å ²	481	534	503	621
Терапевтичні дози, г	0,05–0,10	0,10–0,45	0,08–0,32	0,0125–0,0250
Період напіввиведення, год	2–4	3–7	3–5	6–10
Біодоступність, %	50	50–70	30	25–35

розчинність у ліпідах відображається на подовженні періоду напіввиведення карведилолу.

Слід також зауважити, що молекула карведилолу має більшу кількість активних груп, здатних утворювати водневі зв'язки з активним центром адренорецептора. Утворення декількох водневих зв'язків дає не просто сумарний внесок в енергію взаємодії, оскільки у розчині відбувається постійний процес утворення і розриву водневих зв'язків й вірогідність розриву всіх зв'язків одночасно залежить від їх кількості.

Бета-адреноблокатори – одна з фармакологічних груп препаратів, що інтенсивно досліджується в усьому світі. В напрямку встановлення залежності активності даних сполук від хімічної структури в останні роки досягнуто певних успіхів, зокрема досліджено вплив окремих функціональних груп на адреноблокуючі властивості препаратів, детально описана топологія β -адреноблокаторів [8]. Застосування квантово-фармакологічних підходів у дослідженнях адренергічних лікарських засобів – новий етап вивчення фармакології антигіпертензивних препаратів. Розрахунок електронних властивостей молекул β -адреноблокаторів, моделювання їх енергетичних та геометричних параметрів у водному середовищі, дослідження гідрофобної взаємодії з рецепторами дозволять створити детальну теоретичну базу для розробки нових поколінь більш ефективних та безпечних лікарських засобів.

Висновки

1. Більш виражена фармакологічна активність карведилолу зумовлена енергією міжмолекулярних взаємодій у водному середовищі, високою електронодонорною здатністю і можливістю утворення міцних зв'язків з активними групами адренорецепторів, що впливає на фармакологічні властивості цього препарату.

2. Розгалужений N-алкільний радикал і більша площа поверхні гідрофобної частини карведилолу сприяють посиленню взаємодій з гідрофобними ділянками β -адренорецептора, підвищуючи блокаду (афінність) цього рецептора.

Література

1. Березин А.Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18–24.
2. Берко Г.К., Серкова В.К., Монастирський Ю.І. Застосування карведилолу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ішемічною хворобою серця // Лікарська справа. – 2006. – № 1/2. – С. 81–84.
3. Мерай И., Апанова О.И., Павликова Е.П. Эффекты карведилола на антиоксидантную активность и переносимость физической нагрузки у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией // Клин. фармакология и терапия. – 2006. – № 3. – С. 52–55.
4. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практическое руководство. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
5. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 62–66.
6. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636–649.
7. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–57.
8. Чекман І.С., Небесна Т.Ю., Волошин А.О. Квантово-фармакологічні властивості β -адреноблокаторів: пропранололу, атенололу, метопрололу та бісопрололу // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 449–459.
9. Чув Г.Н., Базилевский М.В. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях // Успехи химии. – 2003. – Т. 72, № 9. – С. 827–851.
10. Ali M.M.N., Aich U., Perez S. et al. Examination of the effect of structural variation on the N-glycosidic torsion (UN) among N-(b-D-glycopyranosyl)acetamido and propionamido derivatives of monosaccharides based on crystallography and quantum chemical calculations // Carbohydrate Res. – 2008. – Vol. 344, № 3. – P. 355–361.
11. Giesen D.J., Hawkins G.D., Liotard D.A. et al. A Universal Solvation Model for the Quantum Mechanical Calculation of Free Energies of Solvation in Non-Aqueous Solvents // Theoretical Chemistry Accounts – 1997. – Vol. 98, № 1. – P. 85–109.
12. Hofmann D.W.M., Kuleshova L., Noto B. et al. Investigation of water structure in nafion membranes by infrared spectroscopy

- and molecular dynamics simulation // J. Phys. Chem. – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 632-639.
13. Kumar S., Jaller D., Patel B. et al. Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 16. – P. 4968-4977.
14. Liotard D.A., Hawkins G.D., Lynch G.C. et al. Improved Methods for Semiempirical Solvation Models // J. Comput. Chem. – 1995. – Vol. 16, № 2. – P. 422-440.
15. Macleod N. A., Simons J. P. Conformation, structure and molecular solvation: a spectroscopic and computational study of 2-phenoxy ethanol and its singly and multiply hydrated clusters // Chemical Physics. – 2002. – Vol. 283. – P. 221-236.
16. Nagasawa H., Yamashita M., Mikamo N., Shimamura M. et al. Design, synthesis and biological activities of antiangiogenic hypoxic cytotoxin, triazine-N-oxide derivatives // Comparative Biochemistry and Physiology. – 2002. – Vol. 132. – P. 33-40.
17. Patrick G.L. An Introduction to Medicinal Chemistry. – 3rd ed. – Oxford University Press, 2005. – 770 p.
18. Schmidt, M.W.; Baldrige, K.K.; Boatz, J.A. et al. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System // J. Comp. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347.
19. Warne T., Serrano-Vega M.J., Baker J.G. et al. Structure of a beta₁-adrenergic G-protein-coupled receptor // Nature. – 2008. – Vol. 454. – P. 486-491.
20. Xidos J.D., Li J., Zhu T. et al. GAMESOL-version 3.1, University of Minnesota, Minneapolis, 2002, based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS).

Надійшла 16.12.2009 р.

Investigation of quantum-pharmacological properties of atenolol, metoprolol, propranolol and carvedilol

M.I. Zagorodnyy, O.O. Kazakova, A.S. Svintsitsky

The aim of the study was to investigate the mechanisms of primary pharmacological reaction of β -blockers, using quantum-chemical methods. The study of the quantum-chemical properties of molecules of β -adrenoblockers atenolol, metoprolol, propranolol and carvedilol was performed using software GAMESOL by method of Hartry-Fok in nonempiric basis 6-31G(d). All calculations of geometric, electronic and energetic parameters of molecules were done in the water solution. Carvedilol had a most negative charge of oxygen atom of hydroxyl group compared to atenolol, metoprolol and propranolol. Analysis of atoms distribution in the molecules of adrenoblockers indicates about higher proton donor ability of active groups of carvedilol molecule. Carvedilol has a big brachiate N-alcyle radical and more value of surface area of hydrophobic part in comparison with other β -adrenoblockers. Carvedilol molecule has more numbers of the active groups with ability to create the hydrogen binding with active adrenoreceptor. In conclusion, more expressed pharmacological activity of carvedilol is caused by energy of intermolecular interactions in the water medium, high electron-donor capability and possibility of formation of more powerful connection with active groups of adrenoreceptors. Brachiate N-alcyle radical of carvedilol molecule contribute to interaction with hydrophobic parts of β -adrenoreceptor.