

свертывание крови: автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1986.— 24 с.

6. Любимов Б. И., Яворский А. Н., Сорокина А. В. и др. // Фармакология и токсикология. — 1983. — Т. 46, № 2. — С. 98—102.

7. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

8. Перфилова В. Н. и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 2 (18). — С. 78—81.

9. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. — 204 с.

10. Цыппенкова В. Г. Алкогольная кардиомиопатия и внезлая сердечная смерть: дис. докт. мед. наук. — М., 1988.— 45 с.

11. Яковченко В. Я., Грудцын Г. В., Галкин А. В. // Сов. медицина. — 1987. — № 4. — С. 62—65.

М. В. Черников, А. А. Спасов, П. М. Васильев

Кафедра биологии и кафедра фармакологии ВолГМУ,
лаборатория экспериментальной фармакологии ВНЦ РАМН

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ СТРУКТУРНЫХ ФРАГМЕНТОВ ВЕЩЕСТВ С ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

УДК 615.1:54

Представлены результаты сравнения химической структуры новых трициклических производных бензимидазола с H_1 -, H_2 -антагонистической и H_3 -агонистической активностью и известных фармакологических агентов с соответствующей рецепторной активностью. Описаны структурные соответствия, выявленные в результате проведенного анализа.

Ключевые слова: рецепторы, гистамин, бензимидазолы.

M. V. Chernikov, A. A. Spasov, P. M. Vassiliev

ANALYSIS OF FUNCTIONAL STRUCTURAL FRAGMENTS FOR HISTAMINERGIC SUBSTANCES

Chemical structures of new tricyclic benzimidazoles and common agents with H_1 -, H_2 -antagonist and H_3 -agonist activities were compared. Structural similarities of these compounds were described.

Key words: receptors, histamine, benzimidazoles.

В ранее проведенных исследованиях [2, 3] рядов химических веществ, относящихся к N^9 -замещенным имидазо[1,2-а]бензимидазола (29 соединений), N^1 -замещенным имидазо[1,2-а]бензимидазола (10 соединений), N^9 -замещенным 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола (4 соединения), N^4 -замещенным 1,2,4-триазоло[1,5-а]бензимидазола (3 соединения) и N^1 -замещенным 2-аминобензимидазола (5 соединений), было обнаружено, что некоторым соединениям присуща выраженная антагонистическая активность по отношению к гистаминовым H_1 - и H_2 -рецепторам, а также агонистическая — к H_3 -рецепторам.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление функционально значимых фрагментов веществ, демонстрирующих различные виды гистаминергической активности, в частности H_1 -, H_2 -антагонистическую и H_3 -агонистическую.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения фармакофорного анализа в рамках данного исследования использована Ин-

формационная технология (ИТ) прогноза биологической активности химических соединений «Микроскоп» (версия 4.1 от 03.2006 г.).

Основой методики [1] являются полученные методами теории распознавания образов QSAR-зависимости, связывающие полуквантитативные градации биологической активности и структуру соединений, представленную в виде матрицы структурных дескрипторов. Информационным наполнением системы служат базы данных по структуре известных химических веществ с соответствующими видами биологической активности. В частности, в данном исследовании в качестве обучающих выборок использовались созданные с помощью стандартных компьютерных химических программ наборы структур соединений, антагонистов гистаминовых H_1 -, H_2 - и агонистов гистаминовых H_3 -рецепторов: как известных, описанных в литературе, так и новых — конденсированных и неконденсированных производных бензимидазола. Данные по известным веществам с рецепторной активностью взяты из справочника Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms / Ed.:

Negwer M., Scharnow H.-G. — 8th Edit. — New-York: Wiley-Interscience, 2001 и дополнены данными из более поздних литературных источников; в качестве неактивных добавлены достоверно неактивные структуры из этого же справочника. Данные по гистаминергическим свойствам новых производных бензимидазола получены в результате собственных исследований.

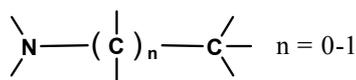
Теоретические концепции ИТ «Микрокосм» не включают «фармакофор» как базовое понятие, рассматривая его только как частный случай реализации обобщенного образа класса соединений с заданной биологической активностью, однако данная ИТ позволяет формировать новый класс QSAR-объектов — фармакофоры-образы, которые объединяют в одной общей формуле множество «традиционных» фармакофоров, представляющих собой фиксированные фрагменты химической структуры.

Построение фармакофоров-образов для конкретного вида рецепторной активности производилось по матрице QL-дескрипторов, содержащей информацию о числе дескрипторов различного вида и типа в структуре каждого активного или неактивного соединения данной обучающей выборки.

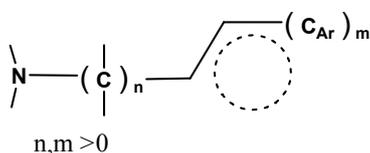
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении полученных для исследованных производных бензимидазола QSAR-зависимостей, определяющих H_1 -антагонистическую активность, с фармакофорными фрагментами у известных «классических» H_1 -гистаминоблокаторов был обнаружен ряд структурных соответствий.

Во-первых, это третичный атом азота. При этом он может быть соединен углеродной цепочкой длиной до 2 одинарных связей с алифатическим углеродом:



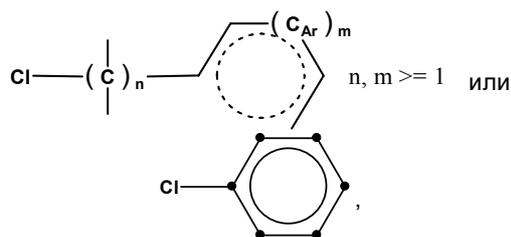
или с ароматической системой:



Во-вторых, само наличие ароматических фрагментов является весьма характерным как для типичных H_1 -антагонистов, так и для исследованных производных бензимидазола.

И, наконец, третьим ярким соответствием являются фрагменты, состоящие из атома хлора (или брома), соединенного с ароматической системой, частично проходящей через эту ароматическую систему сопряженной углеродной цепочкой,

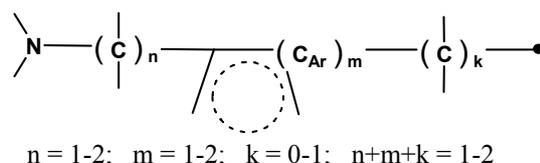
или атом хлора, непосредственно присоединенный к шестичленному карбо- или гетероциклу.



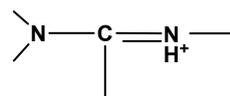
где • — любой неводородный атом; X — один или несколько гетероатомов.

При сравнении QSAR-зависимостей, полученных для исследованных производных бензимидазола и для известных антагонистов H_2 -рецепторов, также были обнаружены структурные соответствия.

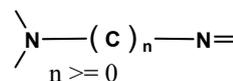
Так же как и в случае с H_1 -антагонистической активностью, одним из наиболее важных структурных фрагментов типичных H_2 -антагонистов является третичная аминогруппа, соединенная с алифатическим углеродом несопряженной углеродной цепочкой, длиной до 2 одинарных связей, или с присоединенной к ней проходящей через ароматическую систему несопряженной углеродной цепочкой, длиной от 3 до 4 связей:



У активных по отношению к данному рецепторному типу производных бензимидазола третичная аминогруппа представлена соединенной сопряженной углеродной цепочкой с ароматической системой, а также в сочетании с иммонием:

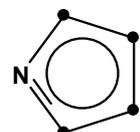


или соединенная произвольной углеродной цепочкой с иминогруппой:

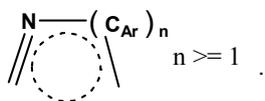


при этом вышеуказанное сочетание содержит еще один очень характерный как для типичных H_2 -гистаминоблокаторов, так и для исследованных бензимидазолов фрагмент — иминогруппу.

Вторичная иминогруппа также может встречаться как компонент пятичленного гетероароматического, в том числе и имидазольного цикла:

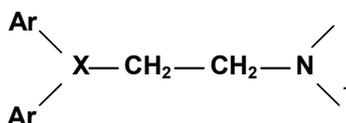


Анализ химической структуры известных агонистов гистаминовых H_3 -рецепторов и производных бензимидазола, проявивших данный вид активности, позволил обнаружить лишь одно достоверное структурное соответствие, а именно наличие иминогруппы в составе ароматической системы:



QSAR-анализ веществ, проявляющих H_1 -антагонистическую активность, выявил в качестве наиболее значимых фрагментов углеродную цепочку с третичной аминогруппой, ароматические фрагменты и атомы хлора или брома, также соединенные с ароматическими фрагментами. Все эти фармакофорные дескрипторы полностью согласуются с данными литературы.

Так, сочетание третичной аминогруппы с несопряженной цепочкой и ароматических фрагментов является ничем иным как «классическим» фармакофором H_1 -антигистаминной активности [4]:



Предположительно, наиболее существенную роль при связывании молекул с H_1 -рецептором играют π -взаимодействие, электростатическое взаимодействие и конформационные эффекты: основное взаимодействие с рецептором осуществляется за счет π -электронов достаточно больших по размеру ароматических систем, дополнительные взаимодействия обеспечиваются за счет частичного отрицательного заряда таких фрагментов, как галогены, третичная аминогруппа, расположенных на концах длинных гибких несопряженных углеродных цепочек, с одновременной конформационной адаптацией этих цепочек к молекулярному полю рецептора.

Роль π -взаимодействий при связывании антагонистов с H_1 -гистаминовым рецептором подтверждается данными других исследователей. Так, отмечено, что в ТМ V H_1 -рецептора остаток треонина 203 взаимодействует с имидазольным ароматическим кольцом гистамина; лизин 200 связывается с N_{π} -атомом, а аспарагин 207 с N_{τ} -атомом [8, 9] гистамина и других H_1 -лигандов.

Гидрофобные взаимодействия H_1 -антагонистов с треонином 161 в ТМ IV и остатками 433 и 436 фенилаланина в ТМ VI H_1 -гистаминового рецептора могут играть решающую роль в формировании

функционально активной конформации этого G-протеин сопряженного рецептора [9]. Остатки аспарагина 107 и 116 в ТМ III также взаимодействуют с электроотрицательной группой, расположенной на конце гибкой углеродной цепи [8, 9].

QSAR-анализ веществ, проявляющих H_2 -антагонизм, так же как и в случае H_1 -антагонистических свойств, выявил в качестве наиболее значимых фрагментов углеродную цепочку с третичной аминогруппой и, кроме того, иминогруппу в сочетании с ароматическими структурами, в том числе и как компонент пятичленного гетероароматического, в том числе и имидазольного цикла.

Согласно литературным данным, специфичность H_2 -рецепторов обусловлена аминокислотными остатками аспарагина в 186 положении и треонина — в 190, которые взаимодействуют с имидазольным кольцом, а аминокислотный остаток аспарагина 98 связывается с аминогруппой боковой H_2 -лигандов [5, 8].

Анализ H_3 -агонистов выявил наличие лишь одного достоверного структурного соответствия — иминогруппы в составе ароматической системы, в том числе и в составе имидазольного цикла, что, в принципе, согласуется с данными других исследователей: 4- или 5-замещенный имидазольный цикл и боковая алкиламинная цепь являются важнейшими составляющими H_3 -агонистов [6], при этом имидазольное кольцо гистамина взаимодействует с аминокислотным остатком глутамата 206 [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев П. М., Спасов А. А. // Вестник ВолГМУ. — 2005. — № 13. — С. 23—30.
2. Спасов А. А., Черников М. В., Анисимова В. А. // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2000. — Т. 9, № 1. — С. 126—128.
3. Спасов А. А., Черников М. В., Анисимова В. А. и др. // Хим.- Фарм. журнал. — 2000. — Т. 34, № 2. — С. 6—10.
4. Brown N. J., Roberts L. J. 10th ed. / Edited by J. G. Hardman, L. E. Limbird and A. Goodman Gilman., McGraw-Hill Companies, Inc., 2001.
5. Del Valle J., Gantz I. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1997. — Vol. 273, № 5. — P. 987—996.
6. Leurs R., Vollinga R. S., Timmerman H. // Prog. Drug. Research. — 1995. — Vol. 45. — P.107—165.
7. Moguilevsky N., Differding E., Gillard M., Bollen A. // In Animal Cell Technology: basic and applied aspects (Wachi M. ed.), pp. 65—69, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1998.
8. Uveges A. J., Kowal D., Zhang Y., et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 301, № 2. — P. 451—458.
9. Wieland K., Ter Laak A. M., Smit M. J., et al. // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274, № 42. — P. 29994—30000.