
НОВІ НАПРЯМИ В НАНОМЕДИЦИНІ

УДК 615.015.4:577.33

Надійшла 03.02.2012

І. С. ЧЕКМАН, Н. О. ГОРЧАКОВА, Т. Ю. НЕБЕСНА, О. О. КАЗАКОВА, В. Д. ЛУК'ЯНЧУК,
І. Ф. БЕЛЕНІЧЕВ, Т. В. ЗВЯГІНЦЕВА, Г. О. СИРОВА, М. І. ЗАГОРОДНИЙ, Д. С. КРАВЕЦЬ (Київ)

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ОСНОВИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ (огляд літератури та власні дослідження)

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Харківський національний медичний університет, Луганський медичний університет, Запорізький медичний університет, Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України <nebesnat@gmail.com>

Стаття присвячена застосуванню квантово-фармакологічних підходів у дослідженнях з фармакокінетики. Основна мета фармакологічних досліджень полягає у пошуку нових більш активних та менш токсичних лікарських засобів. Дотепер в таких дослідженнях пошуки проводили емпіричним шляхом. Існуючий підхід не може цілком задовольнити потреби медицини у нових лікарських засобах, потребує значних хроноекономічних витрат та не відповідає сучасним вимогам біоетики. Квантова фармакологія дозволяє зробити синтез препаратів з прогнозованими властивостями значно більш швидким та ефективним. Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних та біофармацевтичних властивостей біологічно активних речовин може на 50–70 % підвищити ефективність розробки оригінальних препаратів.

Ключові слова: фармакологія, фармакокінетика, квантова хімія.

Головна мета сучасних фармакологічних, в тому числі і фармакокінетичних, досліджень полягає у пошуку нових лікарських засобів (ЛЗ) для фармакотерапії, які більш активні, але менш токсичні, ніж існуючі. Дотепер в таких дослідженнях пошуки проводили емпіричним шляхом. Після визначення фармакологічної активності сполуки певної хімічної будови синтезують ряд численних похідних і досліджують їх активність. Таким чином було відкрито багато високоактивних ЛЗ. Однак не встановлено чіткої відповідності між структурою молекул, їх фармакологічною дією і фармакокінетичними параметрами. Разом з тим не можна впевнено стверджувати, що вдалося синтезувати найбільш оптимальну в фармакокінетичному відношенні сполуку (навіть в одній хімічній групі).

Для вирішення цієї проблеми необхідно більш точно визначити електронну структуру різних за будовою, але однакових за фармакокінетичними параметрами сполук. На підставі таких розрахунків можна визначити кореляцію між різними показниками, характерними для електронної структури і фармакокінетики. Імовірно, що молекули, які містять різні атоми, мають спільні показники електронної структури (наприклад, заряди на атомах, енергії граничних орбіталей, поляризованість) і як наслідок – однакову фармакокінетику.

Питання про кореляцію між фармакологічною активністю і молекулярною або електронною структурою досить складне. Щоб лікарська речовина (ЛР) могла проявити свою дію, практично в кожному випадку така хімічна сполука повинна проникати через клітинну мембрану з відповідною швидкістю і надходити в ті частини клітини, в яких проявляється терапевтична дія. Необхідно також дослідити, чи має молекула відповідні дифузійні властивості, які, в свою чергу, залежать від електронної та просторової структури. Важлива вимога, що пред'являється до ЛЗ, – повна відсутність побічних ефектів. Це означає, що майбутня ЛР повинна специфічно зв'язуватися тільки з певними частинами клітини. Відсутність істотної побічної дії, в тому числі токсичності, залежить, мабуть, від просторової та електронної структури молекули. Таким чином, основні фармакологічні, в тому числі і фармакокінетичні, проблеми в принципі можна вирішити шляхом квантово-

хімічних розрахунків електронної структури, якщо просторова будова даної молекули відома [7, 9, 10, 19, 29, 42, 46].

Прогрес у розвитку квантової хімії, квантової фізики, квантової механіки, молекулярної біології, комп'ютерних технологій став основою для досліджень нової науки – квантової фармакології. Термін «квантова фармакологія» з'явився в науковій літературі у 1977 р. Англійський хімік W. G. Richards, який очолював кафедру хімії в Оксфордському університеті, дав визначення квантової фармакології як науки, в якій знання електронної структури препаратів використовують для *de novo* дизайну ЛЗ, вивчення зв'язку між структурою та біологічною активністю речовин, а також встановлення фармакофорів і пояснення механізму дії ЛР [48]. На основі аналізу даних сучасної літератури та власних досліджень можна дати таке визначення квантової фармакології: «наука, яка застосовує принципи теоретичної хімії і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури ЛР, механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму з метою встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів» [28]. Оскільки квантова фармакологія створювалась і розвивалась з метою підвищення ефективності та швидкості розробки нових ЛЗ з прогнозованими властивостями, методичні підходи цієї науки широко застосовували для дослідження фармакокінетичних процесів.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ за останні 20 років проводять дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей антигіпертензивних препаратів (каптоприл, лізиноприл, фозиноприл, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, празозин, доксазозин), серцевих глікозидів (дигоксин), засобів для лікування гіперплазії передміхурової залози (тамсулозин, теразозин, альфузозин), адреноміметиків (адреналіну гідрохлорид, мезатон, нафтизин, оксиметазолін, інданазолін, тетризолін), протизапальних препаратів (анальгін, ацетилсаліцилова кислота), метаболітичних препаратів (кверцетин, таурин, тіотріазолін, яктон) [4, 8, 14–17, 22–28, 45]. Такі дослідження співробітники кафедри проводять із Запорізьким медичним університетом, Харківським національним медичним університетом, Луганським медичним університетом, Інститутом хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, Інститутом органічної хімії НАН України, ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», Черкаським національним університетом ім. Б. Хмельницького.

При дослідженні квантово-фармакологічних властивостей ЛЗ суттєве значення має вибір квантово-хімічних властивостей (показників), які найбільш об'єктивно можуть сприяти встановленню механізму дії ЛР.

Ефективний *заряд атому* визначають для врахування зміни його електронної щільності. При цьому на атомі локалізований лише заряд ядра, а електронні заряди, що виражають асиметрію електронної хмари, умовні, оскільки остання делокалізована і її не можна «розділити» між ядрами окремих атомів. Енергію міжмолекулярної взаємодії при зближенні реагентів умовно розділяють на електростатичний, орбітальний і стеричний внески. Енергія електростатичної взаємодії залежить від розподілу електронної щільності або від зарядів на атомах реагентів. Тому заряди на атомах використовують для опису фізико-хімічних властивостей речовин і хімічних реакцій із зарядовим контролем (коли превалує електростатичний внесок в енергію міжмолекулярної взаємодії передреакційного комплексу), наприклад, під час взаємодії розчиненої речовини з розчинником. Нуклеофільні реагенти (атакуючий центр з негативним зарядом) приєднуються переважно до атомів з великими позитивними зарядами, а електрофільні (атакуючий центр з позитивним зарядом), навпаки, – до атомів з великими негативними зарядами. Заряди на атомах є статичними індексами реакційної активності сполук і їх використання має певні обмеження, оскільки не враховується внесок обмінної взаємодії у так званий реакційний потенціал. Використовуючи встановлені заряди на атомах, можна розрахувати інші параметри, наприклад поляризованість або дипольний момент молекул [12, 20, 22].

Дипольний момент – векторна величина, що характеризує асиметрію розподілу позитивного і негативного зарядів в електрично-нейтральній системі. Два

однакових за величиною заряди $+q$ і $-q$ утворюють електричний диполь з дипольним моментом: $\mu = q \times l$, де l – відстань між зарядами. Дипольний момент спрямований від центра негативних зарядів до центра позитивних. Найважливіша галузь застосування даних про дипольні моменти молекул – структурні дослідження, встановлення конформацій молекул, її залежності від температури та інших параметрів. Величини дипольних моментів молекул дозволяють судити про розподіл електронної щільності і залежність цього розподілу від характеру окремих заміників [12, 18].

Молекулярний електростатичний потенціал, як і заряди на атомах, застосовують для вивчення взаємодій електростатичної природи. Будь-яку молекулу можна розглядати як систему ядер з відповідним електронним розподілом в обмеженій ділянці навколо ядер. Такій системі позитивних і негативних часток у навколишньому до молекули просторі відповідає електростатичне поле з певним потенціалом у кожній точці. Виходячи з цього, молекулярний електростатичний потенціал визначений як енергія електростатичної взаємодії ядер й електронного розподілу молекули з позитивним точковим одиничним «пробним» зарядом, вміщеним у заданій точці навколишнього до молекули простору. Величина молекулярного електростатичного потенціалу є інтегральною характеристикою молекули, тому її не можна зв'язати з певним атомом або функціональною групою. Однак, враховуючи локалізацію мінімумів поблизу певного атома, встановлюють електростатичний потенціал цього атома. Особливе значення має визначення електростатичного потенціалу в дослідженні речовин рецепторного типу дії, оскільки саме ця характеристика прямо пов'язана з електростатичною взаємодією лігандів (біологічно активних речовин, ЛЗ, отрут) й активними центрами ферментів і рецепторів [1, 2, 37, 38].

Енергії молекулярних орбіталей. Для більшості хімічних реакцій не вдається знайти кореляції між їх напрямком і зарядами на атомах. Коли напрямок реакції визначає взаємодія молекулярних орбіталей реагентів при їх зближенні, вважають, що реакція відбувається під орбітальним контролем. Вища зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО) характеризує взаємодію молекули з електроноакцепторами, а нижча вільна молекулярна орбіталь (НВМО) – з електронодонорами. За теоремою Т. Купманса, енергії граничних орбіталей відповідають значенням потенціалу іонізації молекули I_A (енергія ВЗМО) або її спорідненості з електроном A_A (енергія НВМО). Половина суми цих величин є характеристикою, що відповідає ефективній електронегативності часток ($\chi = \frac{1}{2}(I_A + A_A)$), а половина різниці – абсолютній жорсткості молекули ($\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}})$). Використовують також величину абсолютної м'якості, що становить $1/\eta$. Абсолютна (глобальна) жорсткість (м'якість) молекули теж характеризує її реакційну здатність. Енергія взаємодії збільшується із зменшенням жорсткості (із збільшенням м'якості) молекул реагентів. Енергії ВЗМО і НВМО дуже широко використовують в QSAR-дослідженнях, оскільки ці параметри мають вирішальне значення перебігу хімічних реакцій з орбітальним контролем і звичайно не можуть не впливати на взаємодію молекул ЛР з макромолекулами організму [1, 5].

Енергетичні параметри молекул, які можуть бути дескрипторами фармакологічної активності: загальна енергія молекул, що дорівнює сумі електронної енергії та енергії між'ядерної взаємодії; енергія зв'язування (різниця загальної енергії молекули та енергії ізольованих атомів), теплота утворення та ентальпія реакції, яку розраховують як різницю теплоти утворення реагентів і продуктів реакції [11, 18, 20, 37].

Часто при проведенні досліджень залежності «структура–активність» розраховують *топологічні дескриптори* [21, 35, 40].

Абсорбція

Біодоступність ЛР залежить від ліпофільності та здатності до іонізації, тому одними з найважливіших фармакокінетичних показників, які можуть бути розраховані за квантово-хімічними програмами, є $\log P$ (коефіцієнт ліпофільності) та pK_a (константа дисоціації). Згідно з «правилом п'яти», до потенційних ЛР належать сполуки, в яких $\log P < 5$

(іншими прогностичними показниками є молекулярна маса, кількість груп донорів протонів, кількість груп-акцепторів протонів). Високополярні молекули та іонізовані молекули не можуть проникати крізь клітинну мембрану шляхом простої дифузії. Разом з тим для неполярних сполук важко підібрати розчинник. Тому підбір оптимальних значень $\log P$ та pK_a є одним з перших завдань комп'ютерного скринінгу біологічно активних сполук [6, 31, 33, 36].

Це пов'язано насамперед з тим, що основним механізмом всмоктування молекул ЛР у системний кровоток є пасивна дифузія, яка здійснюється за рахунок розчинення неполярних неіонізованих сполук в ліпідах біологічних мембран. Процес дифузії відбувається без витрати енергії та можливий в обох напрямках – як всередину клітини, так з неї. Напрямок дифузії визначається концентрацією ЛР по обидві сторони біологічної мембрани. Пасивна дифузія завжди спрямована до меншої концентрації ЛР (за градієнтом концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації, тобто досягнення термодинамічної рівноваги.

Вплив рН шлункового соку на фармакокінетичні параметри великої кількості препаратів ґрунтується на тому, що багато ЛР є або слабкими основами, або слабкими кислотами, тобто має місце зворотна дисоціація молекули, яка описується схемою



де HA – недисоційована молекула лікарського засобу; H^+ – кислота, A^- – основа.

При цьому частка дисоційованих молекул може бути описана рівнянням Хендерсона-Хасельбаха для кислот

$$pH = pK + \frac{\lg(\text{дисоційовані молекули})}{\lg(\text{недисоційовані молекули})},$$

основ

$$pH = pK + \frac{\lg(\text{недисоційовані молекули})}{\lg(\text{дисоційовані молекули})},$$

де pK – логарифм рівноважної константи дисоціації (якщо $pH = pK$, то дисоційовано 50 % молекул ЛР).

Разом з тим слід зазначити, що полярні та іонізовані форми сполук дуже погано дифундують. За участю пасивної дифузії транспортуються ЛР, які є стабільними органічними кислотами (наприклад, ацетилсаліцилова кислота, бензойна кислота, діакارب, тіопентал, барбітурати) і стабільними органічними основами (наприклад, амідопірин, резерпін, аміназин), а також органічні неелектроліти (етиловий спирт, сечовина).

Біотранспорт та розподіл Розподіл ЛР в організмі людини залежить від концентрації незв'язаного препарату в циркулюючій плазмі крові. У свою чергу, ця концентрація визначається рівнем адсорбції ЛР білками плазми. За зв'язування з ЛР відповідають три головних білки: альбумін, кислий альфа₁-глікопротеїн і ліпопротеїни. Сироватковий альбумін людини (САЛ) становить 60 % білкової фракції плазми крові людини, має властивість зв'язувати понад 70 % відомих ЛР та більше 20 ендogenous лігандів. Зв'язування ЛР із САЛ покращує її розчинність у плазмі крові, зменшує токсичність, запобігає окисленню ЛР та впливає на фармакокінетику, зокрема подовжує період напіввиведення. Однак висока афінність препарату до САЛ може бути причиною занадто повільного вивільнення молекул ЛР у тканинах. Одночасне призначення декількох препаратів, що зв'язуються з однаковим центром у молекулі САЛ, або порушення комплексоутворювальних властивостей альбуміну в умовах патологічного стану спричиняють непередбачувані зміни розподілу ЛР між тканинами. Тому дослідження молекулярних механізмів взаємодії ЛР із САЛ є важливими для розуміння процесів фармакокінетики ЛЗ [3, 13, 30].

Афінитет ЛР до білків плазми традиційно визначають двома методами: рівноважним діалізом та ультрафільтрацією. Вважають, що ці методи еквівалентні і

дають однакові результати. За допомогою рівноважного діалізу та ультрафільтрації можна визначити кількість місць приєднання препарату та константу дисоціації (кількісний показник афінітету). Однак ці методи не дають уявлення про механізми взаємодії препарату з молекулою білка, а також конформаційні зміни, що супроводжують таку взаємодію. Тому в сучасній фармакології дедалі частіше застосовують методи рентгеноструктурного аналізу, ЯМР-спектроскопії, квантової фармакології (зокрема молекулярного докінгу) для дослідження САЛ і його лігандів [27, 44, 51–53].

Зворотне комплексоутворення низькомолекулярних сполук з альбуміном, як правило, здійснюється за рахунок водневих зв'язків, вандерваальсових сил, а також гідробонних і електростатичних взаємодій.

Молекула САЛ має масу 65 500 а. о., складається з трьох доменів (кожен з яких поділяється на два субдомени), містить 17 дисульфідних зв'язків.

У молекулі альбуміну виявляється щонайменше кілька ділянок зв'язування молекул ЛР [13, 34, 41]. Речовини, що зв'язуються з однією ділянкою, можуть витіснити інші сполуки, а це призводить до зміни їх концентрації в плазмі крові. Виділяють такі основні зв'язуючі ділянки сироваткового альбуміну людини.

Ділянка альбуміну, що зв'язує жирні кислоти (олеїнова, пальмітинова, стеаринова, лінолеїнова та інші довголанцюгові жирні кислоти). Ці кислоти не розчиняються в плазмі крові при фізіологічних значеннях рН. Зв'язування жирних кислот з альбуміном має значення не тільки для їх транспорту, але й для стабільності альбуміну: знежирений альбумін нестійкий. На альбуміні виявлено кілька ділянок, що зв'язують жирні кислоти з різним ступенем специфічності. Імовірно, ці ділянки не можуть зв'язувати інші сполуки.

Білірубінзв'язуюча ділянка альбуміну. Непрямий білірубін, що утворюється при руйнуванні гемоглобіну, не розчиняється у воді. Його транспорт у крові здійснюється альбуміном, який має кілька зв'язуючих для нього ділянок з різним ступенем спорідненості. Зв'язування білірубіну з альбуміном змінює конформацію останнього, що призводить до зміни його спорідненості з іншими молекулами. Багато ЛЗ (варфарин, сульфаніламід, стероїдні гормони, органічні барвники, жирні кислоти, рентгеноконтрастні засоби тощо) можуть витіснити білірубін з його комплексу з альбуміном, що збільшує його концентрацію в плазмі крові. Підвищення концентрації непрямого білірубіну може супроводжуватися симптомами інтоксикації і печінкової жовтяниці.

Варфаринзв'язуюча ділянка альбуміну абсорбує велику кількість ендogenous низькомолекулярних сполук та ЛР. Ця ділянка має виражену стереоспецифічність, зокрема L (-)- та R (+)-фенпрокумон мають різну спорідненість альбуміном. Основні ЛР, що зв'язуються у варфаринзв'язуючій ділянці, – варфарин, тестостерон, кортизол, клофібрат, похідні гомопіримідазолу, бромсульфаталейн, білігност.

Індолзв'язуюча ділянка альбуміну утворює комплекси з триптофаном, L-тироксином, бензодіазепіновими транквілізаторами, ібупрофеном, пеніцилінами. Бензодіазепіни можуть витіснити інші ЛР, а також триптофан з їх комплексу із сироватковим альбуміном, підвищуючи тим самим їх концентрацію в плазмі крові.

Найбільш детально, за даними рентгеноструктурного аналізу, охарактеризовані два центри зв'язування ЛР із САЛ: центр I (варфариновий) міститься в субдомени ІА, центр II (бензодіазепіновий) – у субдомени ІІА. Типовими лігандами центру I є бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули; центру II – діазепам, ібупрофен, диклофенак-натрій, кетопрофен, клофібрат й ароматичні карбонові кислоти з локалізацією заряду на радикалах та гідрофобному центрі [13, 30].

При моделюванні взаємодії доксазозину із САЛ методом молекулярного докінгу встановлено, що у субдомени САЛ ІВ сайт зв'язування низькомолекулярних лігандів утворений 20 амінокислотними залишками (рис. 1).

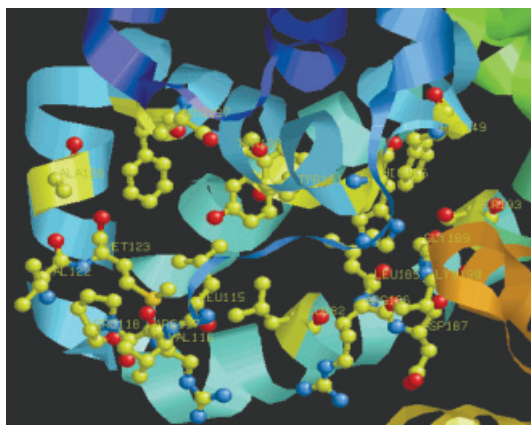


Рис. 1. Сайт зв'язування низькомолекулярних лігандів у субдомени сироваткового альбуміну людини [30]

тропія, T – абсолютна температура, при якій здійснюється взаємодія. Вільну енергію визначають за співвідношенням $\Delta G^0 = RT \ln K_{ac}$, де K_{ac} – константа асоціації комплексу «білок-ліганд».

Гідрофобну ділянку утворюють такі амінокислоти: Phe¹³⁴, Tyr¹³⁸, Phe¹⁴⁹, Tyr¹⁶¹, гідрофільну – Asp¹⁸⁷, Ser¹⁹³, Lys¹⁹⁰, Leu¹⁸⁵. Згідно з результатами проведеного докінгу, молекула доксазозину може по-різному орієнтуватися в сайті зв'язування з утворенням комплексів із САЛ. На рис. 2 наведені гістограми розподілу енергій, отриманих для комплексів доксазозину з альбуміном при зв'язуванні препарату в ділянках I та II.

Термодинамічні параметри зворотного комплексоутворення визначають за класичним рівнянням Вант-Гофа: $\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$, де ΔG^0 – вільна енергія комплексоутворення; ΔH^0 – ентальпія, ΔS^0 – ен-

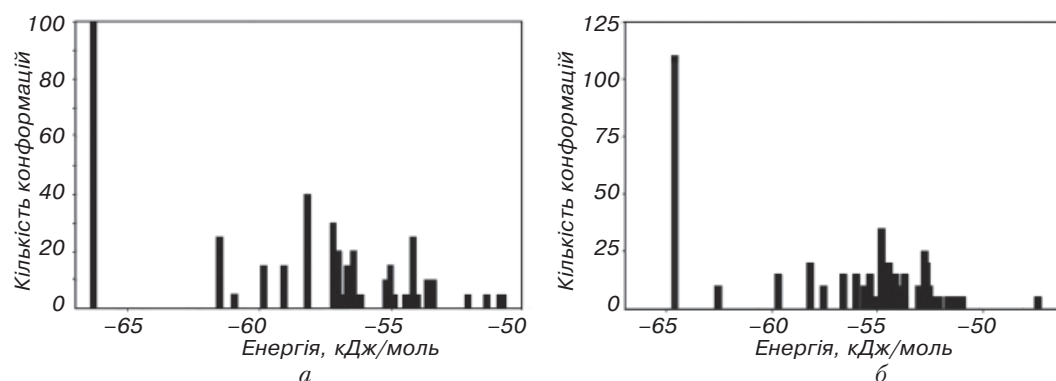


Рис. 2. Гістограма розподілу енергій, отриманої для комплексів доксазозину з сироватковим альбуміном людини при зв'язуванні в ділянці I (а) та II (б)

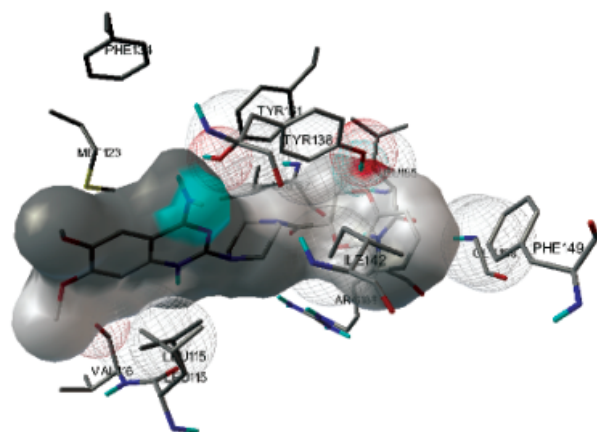


Рис. 3. Взаємодія доксазозину з амінокислотами сироваткового альбуміну людини. Сірим кольором позначені атоми карбону, червоним – кисню, білим – гідрогену, синім – нітрогену, жовтим – сірки

Для визначення ентальпії та ентропії необхідно знати K_{ac} (K_{ac}^I і K_{ac}^{II}), визначені при двох різних температурах (T_1 і T_2):

$$\begin{cases} RT_1 \ln K_{ac}^I = \Delta H^0 - T_1 \Delta S^0 \\ RT_2 \ln K_{ac}^{II} = \Delta H^0 - T_2 \Delta S^0 \end{cases}$$

Більша кількість комплексів з високою негативною енергією (на гістограмах вони розташовані ліворуч) зображена на рис. 2, а, що відповідає ділянці зв'язування I. З гістограм видно, що найменшу енергію (–66,15 кДж) має комплекс доксазозину з амінокислотами I ділянки зв'язування. Структуру цього комплексу зображено на рис. 2, б.

Під час взаємодії із САЛ доксазозин утворює водневий зв'язок між атомом кисню та ОН-групою Tyr¹³⁸. Відбувається взаємодія доксазозину з такими амінокислотними залишками, як Leu¹¹⁵, Met¹²³, Phe¹³⁴, Phe¹⁴⁹, Tyr¹⁶¹, Leu¹⁸⁵, Arg¹⁸⁶, Gly¹⁸⁹, Leu¹⁸⁵, Pe¹⁴². Зв'язування доксазозину з гідрофобними амінокислотами САЛ зумовлено слабкою полярністю молекули самого препарату (рис. 3).

Метаболізм лікарських засобів Процеси біотрансформації відбуваються головним чином шляхом мікосомального окислення за допомогою цитохрому P₄₅₀.

Процес мікосомального окислення можна описати таким рівнянням:



де RH – фармакологічний препарат.

Мікосомальному перетворенню підлягають насамперед жиророзчинні речовини, які легко проникають через мембрани в ендоплазматичний ретикулум. Система мікосомального гідроксилування складається щонайменше з двох каталітичних компонентів: цитохрому P₄₅₀ і флавопротеїду. Останній каталізує відновлення цитохрому за допомогою НАДФ-Н і називається НАДФ-Н-цитохром-P₄₅₀-редуктазою. Деякі автори припускають, що даний флавопротеїд, крім своєї основної функції (перенос електронів у гідроксилуючій системі), може каталізувати і деякі оксигеназні та редуктазні реакції.

Цитохром P₄₅₀ – фосфоліпідпротогем-сульфідпротеїновий комплекс, який у відновленій формі споріднений з оксидом вуглецю. Цю назву пояснюють тим, що у відновленому стані він утворює досить міцний комплекс із СО, що має максимум поглинання при 450 нм.

Цитохром P₄₅₀ є неспецифічною монооксигеназою. За сучасними уявленнями, роль цитохрому P₄₅₀ полягає у зв'язуванні із субстратом, що призводить, мабуть, до зміни електронної структури як самого цитохрому, так і субстрату. Разом з тим цитохром P₄₅₀ відіграє важливу роль в активації молекулярного кисню [5, 9, 47, 49, 50].

За допомогою QSAR можна визначити залежність між хімічною структурою речовин, їх фізико-хімічними властивостями та фармакологічною активністю конкретної ЛР або групи ЛР. Найбільш потужним методом для тривимірних досліджень є порівняльний аналіз молекулярних полів (Comparative Molecular Field Analysis, coMFA). Даний метод ґрунтується на припущенні, що, оскільки взаємодія біологічно активної речовини з мішенню визначається в першу чергу нековалентними міжмолекулярними ефектами, то біологічна активність цих речовин буде корелювати із стеричними та електростатичними полями молекул. Особливість моделі в тому, що дескриптори молекули обчислюють у вигляді тривимірної молекули, яка описує задану властивість у просторі [32, 43].

Проведений аналіз залежності структура–активність для інгібіторів CYP2B6 (оксигеназа з родини цитохромів P₄₅₀, що бере участь у метаболізмі циклофосфаміду, пропופолу, кетаміну, селегіліну та інших ЛЗ) з використанням 3D-QSAR показав, що активність досліджених сполук залежить від розподілу зарядів на атомах та розміру заміників в окремих позиціях [39]. Нині розроблені комп'ютерні моделі різних ізоформ цитохрому P₄₅₀ [50]. Методами молекулярного докінгу та квантово-хімічних розрахунків досліджено механізми N-дезалкілування 4-амінопіперидинів, похідні яких є ЛР [49]. На прикладі молекули декстрометорфану показано важливу роль вибору методу при моделюванні метаболічних реакцій за участю цитохрому P₄₅₀ [47].

Здійснюють прогнозування рівня мутагенності та гострої токсичності (LD₅₀) ароматичних і гетероциклічних сполук (дескриптор – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі). Створені численні бази даних з інформацією про різні види токсичності речовин та можливістю їх комп'ютерного прогнозування [4, 6, 7, 18, 36].

Екскреція Екскреція ЛР і їх метаболітів через різні видільні системи є завершальним етапом фармакокінетичного процесу, що призводить до повної елімінації хімічних сполук з організму, тобто повного зникнення в організмі сполук в активній формі. Виведення ЛР і її метаболітів з організму здійснюється різними шляхами: нирками, травним каналом, легенями, слинними, потовими, сальними залозами, а при лактації – молочними залозами [3].

На процес екскреції ЛР можуть впливати такі параметри.

1. Фізико-хімічні:

- загальні – точка плавлення, точка кипіння, тиск пари, константа дисоціації $-pK_a$, коефіцієнт розподілу Нернста (Nernst) – P , енергія активації, тепло, що виділяється при реакції, окислювальний потенціал тощо;
- електричні – іонізаційний потенціал, діелектрична константа, момент диполя, відношення маси до заряду тощо;
- квантово-хімічні – атомний заряд, енергія зв'язування, енергія резонансу, щільність електрона, молекулярна реактивність тощо.

2. Просторові: молекулярний об'єм, форма і площа поверхні, форма субструктури, реакційна активність молекул тощо.

3. Структурні: кількість зв'язків, кількість кілець (у поліциклічних речовин), ступінь розгалуження тощо.

Разом з тим з точки зору фармакокінетики нижченаведені два параметри відіграють важливу роль для всіх токсикантів:

- коефіцієнт розподілу Нернста (P), що визначає розчинність молекул токсиканту в двофазній системі октанол (олія)–вода, корелює з ліпо- або гідророзчинністю; даний параметр істотно впливає на розподіл і акумуляцію молекул токсиканту в організмі;
- константа дисоціації (pK_a), яка визначає ступінь іонізації (електролітна дисоціація) молекул токсиканту в заряджених катіонах та аніонах при конкретному рН; дана константа відповідає рН, при якому іонізація досягає 50 %; молекули можуть бути ліпофільні або гідрофільні, але іони розчиняються виключно у воді, що міститься в рідині організму і тканин; за pK_a можна розрахувати ступінь іонізації речовини для кожного значення рН, використовуючи рівняння Henderson–Hasselbach [5].

Кількість теоретично можливих біологічно активних сполук може становити 20^{40} , тому проведення експериментальних фармакологічних досліджень вимагатиме значних хроноекономічних витрат. Квантова фармакологія дозволяє зробити синтез препаратів з прогнозуєчими властивостями значно більш швидким та ефективним. Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних та біофармацевтичних властивостей біологічно активних речовин може на 50–70 % підвищити ефективність розробки оригінальних препаратів. Не всі питання комп'ютерного моделювання фармакокінетичних та біофармацевтичних властивостей біологічно активних речовин вирішені. Необхідні подальші ґрунтовні дослідження цього нового напрямку фармакології, які сприятимуть прогресу у квантовій фармакології.

Висновки. 1. Основними квантово-хімічними показниками, що впливають на інтенсивність адсорбції речовин та їх біодоступність, є $\log P$ та pK_a .

2. Одним з основних показників фармакокінетики ЛР є утворення комплексів із сироватковим альбуміном людини. Для комп'ютерного прогнозування зв'язування препаратів з альбуміном найчастіше застосовують квантово-фармакологічний метод молекулярного докінгу.

3. Метаболізм ЛР як фармакокінетичний процес може бути досліджений із застосуванням QSAR-моделювання. За даним методом можливо визначити інтенсивність метаболізму ЛР цитохромом P_{450} .

Список літератури

1. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. – М.: Изд. центр МОРФ, 1999. – 61 с.
2. Беленикин М.С., Маккиаруло А., Костантино Г. и др. Молекулярный докинг лигандов глутаматных рецепторов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 221–229.
3. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск Б43 серии «Рациональная фармакотерапия». – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.
4. Бобкова Л. С., Чекман І. С., Яворовський О. П. та ін. Застосування методу QSAR в токсикології // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – № 2. – С. 78–86.
5. Витковская Н. М. Метод молекулярных орбиталей: основные идеи и важные следствия // Соросовский образовательный журн. – 1996. – № 6. – С. 58–64.
6. Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія: Монографія. – Одеса: Астропринт, 2004. – 720 с.
7. Дербішер Е. В., Веденина Н. В., Александрина А. Ю. и др. Методология прогнозирования класса опасности малоизученных органических соединений // Современ. наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 12–24.
8. Загородний М. І., Небесна Т. Ю. Таурин: квантово-фармакологічні властивості // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2007. – № 5–6. – С. 103–107.
9. Зефирова О. Н., Матвеева Е. Д., Зефиров Н. С. О преподавании предмета “медицинская химия” в Московском университете // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 212–220.
10. Кубиньи Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 5–17.
11. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов: Пер. с нем. А. С. Фохта. – М.: Мир, 1975. – 256 с.
12. Лобанов В. В., Стрижак П. Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. – К.: Наук. думка, 2007. – 284 с.
13. Луйк А. И., Лукьянчук В. Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.
14. Небесна Т. Ю. Дослідження топологічних дескрипторів фармакологічної активності антигіпертензивних препаратів // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 129.
15. Небесна Т. Ю., Загородний М. І., Ягунова А. С. та ін. Вивчення молекулярної структури та квантово-хімічних властивостей ацетилцистеїну // Укр. наук.-мед. молод. журн. – 2007. – № 1–2. – С. 19–23.
16. Небесна Т. Ю., Чекман І. С. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей адреналіну // Доп. НАН України. – 2007. – Т. 7. – С. 197–202.
17. Небесна Т. Ю., Чекман І. С., Казакова О. О., Бабіч П. М. Розробка математичної моделі залежності альфа₁-адреноблокуючої активності похідних арилпіперазину від структури молекул // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2010. – Вип. 14–15, № 1–2. – С. 82–89.
18. Орлов В. Д., Липсон В. В., Иванов В. В. Медицинская химия. – Харьков: Фолио, 2005. – 461 с.
19. Рыжова Е. А., Корякова А. Г., Буланова Е. А. Синтез, биологическое тестирование и молекулярный докинг новых селективных ингибиторов гликоген-синтазы-киназы-3β // Хим.-фарм. журн. – 2009. – Т. 43, № 3. – С. 26–31.
20. Соловьёв М. Е., Соловьёв М. М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 325 с.
21. Станкевич М. И., Станкевич И. В., Зефиров Н. С. Топологические индексы в органической химии // Успехи химии. – 1988. – Т. 57, № 3. – С. 337–366.
22. Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура–активність» (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636–649.
23. Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–56.
24. Чекман І. С., Небесна Т. Ю. Дослідження залежності «структура–активність» для альфа_{1A}-адреноблокаторів із групи похідних апорфіну // Матеріали VII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2007. – С. 103.

25. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Бабіч П. М. Залежність між альфа_{1A}-адреноблокувальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних апорфіну // Доп. НАН України. – 2008. – № 5. – С. 192–196.
26. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Казакова О. О. та ін. Фармакофори: створення лікарських засобів // Журн. АМН України – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 424–437.
27. Чекман І. С., Барвінченко В. Н., Небесна Т. Ю. та ін. Дослідження взаємодії альфа-адреноміметика мезатону з молекулами сироваткового альбуміну за даними 1H ЯМР спектроскопії // Мед. хімія. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 5–10.
28. Чекман І. С. Квантова фармакологія: новий напрям у лікознавстві // Наука та інновації. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 29–35.
29. Balaz S. Modeling kinetics of subcellular disposition of chemicals // Chem. Rev. – 2009. – Vol. 109, № 5. – P. 1793–1899.
30. Carter D. C., Ho X.J., Wang Z. Albumin binding sites for evaluating drug interactions and methods of evaluating or designing drugs based on their albumin binding. US Patent N 20070043509 (February, 2007).
31. Chen I., Taneja R., Yin D. et al. Chemical substituent effect on pyridine permeability and mechanistic insights from computational molecular descriptors // Mol. Pharm. – 2006. – Vol. 3, № 6. – P. 745–755.
32. Cramer R., Patterson D., Bunce J. Comparative molecular field analysis (CoMFA). I. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – Vol. 119. – P. 5959–5967.
33. Debnath A. K., Shusterman A.J., Lopez de Compadre R. L. et al. The importance of the hydrophobic interaction in the mutagenicity of organic compounds // Mut. Res. – 1994. – Vol. 305. – P. 63–73.
34. Ghuman J., Zunszain P. A., Petitpas I. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin // J. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 353, N 1. – P. 38–52.
35. Gozalbes R., Doucet J. P., Derouin F. Application of topological descriptors in QSAR and drug design: history and new trends // Cur. Drug Targets – Infectious Disorders. – 2002. – Vol. 2, N 1. – P. 93–102.
36. Karabunarliev S., Mekenyan O. G., Karcher W. et al. Quantum-chemical descriptors for estimating the acute toxicity of electrophiles to the fished minnow (*pimephales promelas*): an analysis based on molecular mechanisms // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2006. – Vol. 15, N 4. – P. 302–310.
37. Karelson M. Molecular descriptors in QSAR/QSPR. – New York: J. Wiley & Sons, 2000. – 430 p.
38. Karelson M., Lobanov V. S. Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies // Chem. rev. – 1996. – Vol. 96. – P. 1027–1043.
39. Korhonen L. E., Turpeinen M., Rahmasto M. et al. New potent and selective cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) inhibitors based on three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) analysis // British J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 150. – P. 932–942.
40. Kunal R. Topological descriptors in drug design and modeling studies // Mol. Diversity. – 2004. – Vol. 8. – P. 4321–323.
41. Li H., Chen Z., Xu X. et al. Predicting human plasma protein binding of drugs using plasma protein interaction QSAR analysis (PPI-QSAR) // Biopharm. Drug Dispos. – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 333–342.
42. Li Y., An J., Jones S. A computational approach to finding novel targets for existing drugs // PLoS Comput. Biol. – 2011. – Vol. 7, N 9. – P. e1002139.
43. Lill M. A. Multi-dimensional QSAR in drug discovery // Drug Discovery Today. – 2007. – Vol. 12, N 23–24. – P. 1013–1017.
44. Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S. et al. Automated docking using a lamarckian genetic algorithm and empirical binding free energy function // J. Computational Chemistry. – 1998. – Vol. 19. – P. 1639–1662.
45. Nebesna T. Yu., Chekman I. S. Interactions of alpha₁-adrenergic blocker doxazosin with biomolecules // 8 International congress of medical sciences, 7–10 May, 2009 : abstract book. – Sofia, 2009. – P. 79.
46. Okimoto N., Futatsugi N., Fuji H. et al. High-performance drug discovery: computational screening by combining docking and molecular dynamics simulations // PLoS Comput. Biol. – 2009. – Vol. 5, N 10. – P. e1000528.

47. Oláh J., Mulholland A., Harvey J. Understanding the determinants of selectivity in drug metabolism through modeling of dextromethorphan oxidation by cytochrome P450 // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011. – Vol. 108, N 15. – P. 6050–6055.
48. Richards W. G. Quantum pharmacology // Endeavour. – 1984. – Vol. 8, N 4. – P. 172–178.
49. Sun H., Scott D. Metabolism of 4-aminopiperidine drugs by cytochrome P450s: molecular and quantum mechanical insights into drug design // ACS Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 2, N 8. – P. 638–643.
50. Tu Y., Deshmukh R., Sivaneri M. et al. The application of molecular modeling for prediction of substrate specificity in cytochrome P450 1A2 mutants // Drug Metab. Dispos. – 2008. – Vol. 36, N 11. – P. 2371–2380.
51. Wang G., Wang D., Li X. et al. Exploring the binding mechanism of dihydropyrimidinones to human serum albumin: spectroscopic and molecular modeling techniques // Colloids. Surf. B Bio-interfaces. – 2011. – Vol. 84, N 1. – P. 272–279.
52. Wu X., Liu J., Wang Q. et al. Spectroscopic and molecular modeling evidence of clozapine binding to human serum albumin at subdomain IIA // Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. – 2011. – Vol. 79, N 5. – P. 1202–1209.
53. Zsila F., Bikadi Z., Malik D. et al. Evaluation of drug-human serum albumin binding interactions with support vector machine aided online automated docking // Bioinformatics. – 2011. – Vol. 27, N 13. – P. 1806–1813.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ (обзор литературы и собственные исследования)

*И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, Т. Ю. Небесная, О. А. Казакова,
В. Д. Лукьянчук, И. Ф. Беленичев, Т. В. Звягинцева, А. О. Сырова, М. И. Загородный,
Д. С. Кравец (Киев, Харьков, Луганск, Запорожье)*

Статья посвящена применению квантово-фармакологических подходов в исследованиях по фармакокинетики. Главная цель фармакологических исследований состоит в поиске новых более активных и менее токсичных лекарственных средств. К настоящему времени такой поиск проводят эмпирическим путём. Существующий подход не может полностью удовлетворить потребности медицины в новых лекарственных средствах, требует значительных хроноэкономических расходов и не отвечает современным требованиям биоэтики. Квантовая фармакология позволяет сделать синтез препаратов с прогнозируемыми свойствами значительно более быстрым и эффективным. Компьютерное прогнозирование фармакокинетических и биофармацевтических свойств биологически активных веществ может на 50–70 % повысить эффективность разработки оригинальных препаратов.

Ключевые слова: фармакология, фармакокинетика, квантовая химия.

QUANTUM-CHEMICAL BASICS OF PHARMACOKINETICS (Literary review and own investigations)

*I. S. Chekman¹, N. O. Gorchakova¹, T. Yu. Nebesna¹, O. A. Kazakova⁵,
V. D. Lukjanichuk³, I. F. Belenichev⁴, T. V. Zvyagintseva², G. O. Syrova², M. I. Zagorodnyy¹,
D. S. Kravets³ (Kiev, Kharkiv, Lugansk, Zaporozhye)*

¹National O. O. Bogomolets Medical University, ²Kharkiv National Medical University,

³Lugansk State Medical University, ⁴Zaporozhye State Medical University,

⁵Institute O. O. Chuiko of Surface Chemistry

The work is devoted to the use of quantum-pharmacological approaches in pharmacokinetic investigations. The main objective of the pharmacological researches is to find new, more active and less toxic drugs. To date, such a search is carried out empirically. The current approach can not fully meet the needs of medicine in the new drugs, requires considerable time and financial costs and does not meet modern standards of bioethics. Quantum pharmacology leads to the synthesis of drugs with desired properties is much faster and more efficient. Computer prediction of pharmacokinetic and biopharmaceutical properties of biologically active substances can make 50–70 % more effective development of original drugs.

Key words: pharmacology, pharmacokinetics, quantum chemistry.