



УДК 615.78:539.193

ПРОДУКТИВНЫЕ КОНФОРМАЦИИ ЛИГАНДОВ И ТОПОГРАФИЯ
АКТИВНОГО ЦЕНТРА АЛЬФА₁-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА
ПО ДАННЫМ ТЕОРЕТИЧЕСКОГО КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА

Жоров В. С., Говырин В. А.

Институт физиологии им. И. П. Павлова Академии наук СССР, Ленинград

Методом атом-атомных потенциалов выполнен теоретический конформационный анализ ряда активаторов и ингибиторов альфа₁-адренорецептора, в том числе 6-фторнорадреналина, метоксамина, феносибензамина, пипероксана, WB-4101. Оптимизация энергии осуществлялась с варьированием большинства торсионных и валентных углов. Выбор биологически активных (продуктивных) конформаций осуществлен с помощью энергетического критерия, критерия подобия пространственного расположения функциональных групп лигандов и критерия доступности функциональных групп лигандов для межмолекулярных взаимодействий. У эндогенного лиганда альфа₁-адренорецептора — норадреналина — продуктивна перендикулярная (-)-*gauche*-конформация фрагмента Ph-C-C-N при *trans*-расположении *meta*-гидроксильной группы пирокатехинового кольца и β-гидроксильной группы этаноламиновой цепи. Предложена топографическая модель рецептора, компонентами которой являются арилофильная, протоноакцепторная, нуклеофильная, гидрофобная группы, фиксированные около наиболее доступных для межмолекулярных взаимодействий сторон соответствующих функциональных групп лиганда, а также область связывания гидроксильных групп пирокатехинового кольца лиганда. В свете предложенной модели обсуждены структурно-функциональные отношения рассчитанных соединений, а также ряда других лигандов альфа₁-адренорецептора. Отмечены общие и отличительные черты модели альфа₁-адренорецептора по сравнению с предложенной ранее моделью бета₂-адренорецептора.

Адренорецепторы представляют собой мембранные макромолекулы, инициирующие изменение функционального состояния клеток в ответ на связывание с нейромедиатором норадреналином и адреналином. Интенсивные исследования адренорецепторов объясняются тем, что эти рецепторы являются локусами действия разнообразных лекарственных веществ. Существование лигандов, избирательно связывающихся с адренорецепторами различных органов и тканей, послужило основой для разделения адренорецепторов сначала на два класса — альфа и бета [1], а позднее на четыре класса — альфа₁, альфа₂ [2] и бета₁, бета₂ [3]. Для направленного синтеза эффективных избирательных лекарственных средств необходимы данные об общих и отличительных чертах всех четырех классов адренорецепторов. В настоящее время о топографии активных центров адренорецепторов можно судить лишь по косвенным данным, получаемым путем сопоставления стереохимических особенностей и биологической активности различных по строению лигандов.

Ранее нами выявлены продуктивные конформации лигандов и предложены топографические модели активных центров бета₂-адренорецептора [4], переносчика норадреналина через нейрональную мембрану [5], а также рассмотрены конформационно-функциональные отношения ряда лигандов бета₁-адренорецептора [6]. Цель настоящей работы состоит в том, чтобы на основании теоретического конформационного анализа ряда лигандов альфа₁-адренорецептора выявить их продуктивные конформации и построить топографическую модель активного центра рецептора.

альфа₁-Адренорецепторы, как правило, расположены в постсинаптической мембране гладкомышечных клеток и инициируют их сокращение. Тестовыми объектами для определения активности лигандов альфа₁-адренорецептора являются аорта и легочная артерия кролика, аорта и тонкая кишка морской свинки, аорта и семявыносящий проток крысы [7]. Среди большого числа известных лигандов альфа₁-адренорецептора мы выбрали

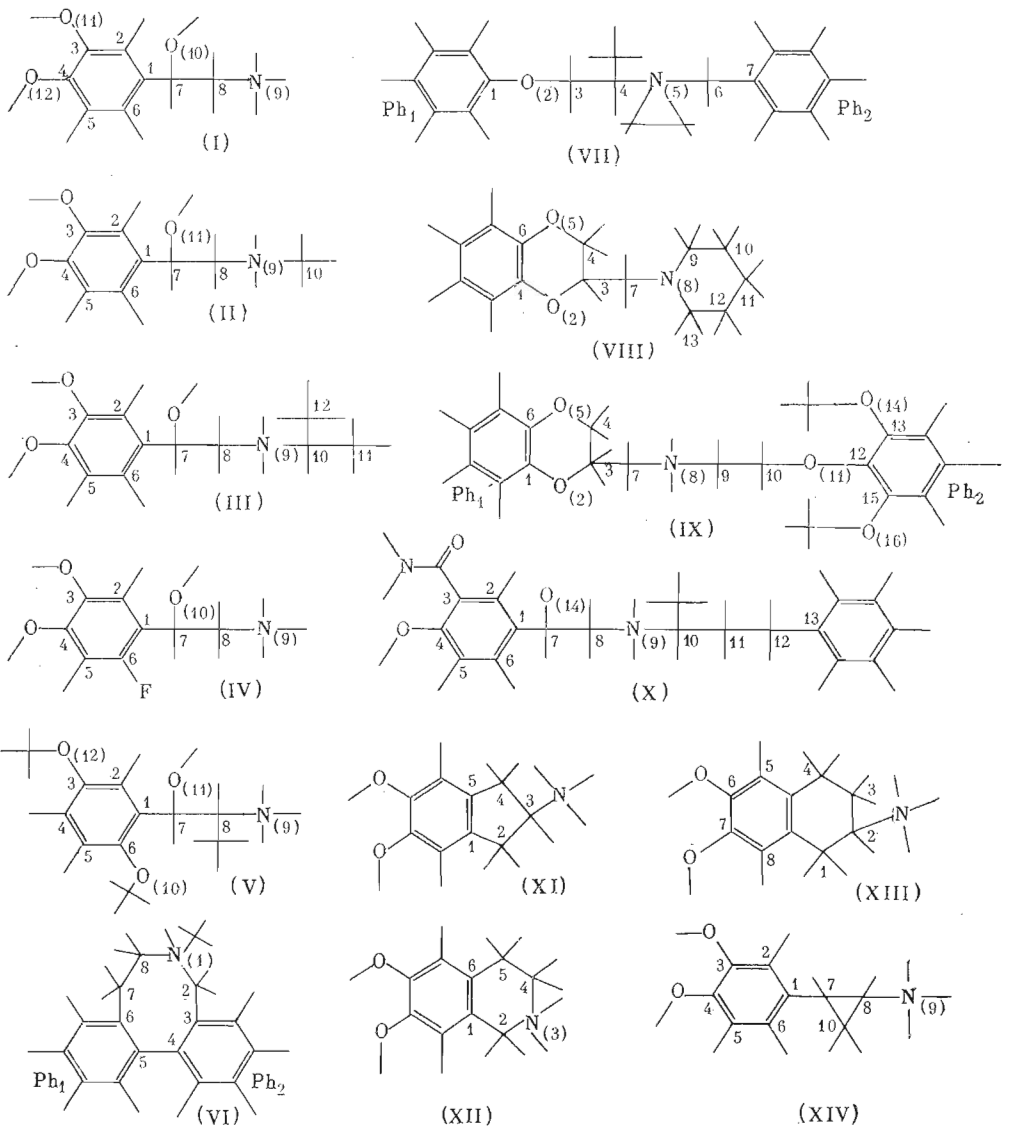


Рис. 1. Структурные формулы и нумерация атомов лигандов альфа₁-адренорецептора: норадrenalин (I), адреналин (II), изопропилнорадrenalин (III), 6-фторнорадrenalин (IV), метоксамин (V), апогалантамин (VI), азиридиновый ион феноксибензамина (VII), пипероксан (VIII), WB-4101 (IX), лабеталол (X), циклические аналоги дофамин (XI) — (XIV)

соединения, существенно различные по строению, но имеющие один протонированный при физиологических значениях pH атом азота и по крайней мере одно бензольное кольцо (рис. 1): (I) — норадrenalин, нейромедиатор; (IV) — 6-фторнорадrenalин, альфа-адреномиметик [8, 9]; (V) — метоксамин, альфа₁-адреномиметик; (VI) — апогалантамин, альфа-адреноблокатор [10]; (VII) — азиридиновый ион феноксибензамина, необратимый альфа-адреноблокатор; (VIII) — пипероксан, альфа-адреноблокатор; (IX) — WB-4101, альфа₁-адреноблокатор. Данные о биологической активности этих соединений приведены в обзоре [7] или в работах, на которые даются ссылки.

Модели молекул, метод расчета, обозначения. Нумерация атомов приведена на рис. 1. Для атома C(7) соединений (I)–(V) принята (R)-конфигурация, что соответствует наиболее активному изомеру эндогенных лигандов. Выбор конфигурации остальных хиральных атомов обоснован ниже. Устойчивые конформации отыскивали путем минимизации конфор-

мационной энергии в пространстве торсионных углов и полярных углов лучей векторных моделей упругих атомов [11]. Жесткими считались бензольные кольца, валентные углы метильных, гидроксильных и первичных аминогрупп, валентные углы атомов пиперидинового цикла, а также торсионные углы гидроксильных групп пирокатехиновых колец, фиксированных в плоскости этих колец, как показано на рис. 1. Геометрические параметры и потенциалы для расчета составляющих конформационной энергии в приближении атом-атомных потенциалов приняты такими же, как в работе [5]. Для связи Ph—O принят двукратный торсионный барьер высотой 4 ккал/моль [12], для связи Ph—Ph — двукратный торсионный барьер высотой 9 ккал/моль [13]. Заряды на атомах рассчитывали методом CNDO/2 по программе, описанной в работе [14]. Глубина потенциальной ямы водородной связи N—H...F принята равной 2 ккал/моль при равновесном расстоянии 1,8 Å. Минимизацию энергии в пространстве обобщенных координат осуществляли методами Давидона и Ньютона-Рафсона [15, 16]. Первые и вторые производные энергии рассчитывали аналитическим векторным методом [17, 18]. Расчеты выполнены с помощью универсальной конформационной программы [11], модифицированной для ЭВМ БЭСМ-6.

Торсионные углы связей, входящих в циклы, отсчитывали от эндоциклических четверок атомов. Остальные торсионные углы отсчитывали вдоль цепей, ведущих к первому атому и содержащих минимальное количество изломов. При наличии в структуре молекулы нескольких путей к первому атому с одинаковым количеством изломов отсчет производили вдоль цепи с минимальной суммой номеров атомов.

Устойчивые конформации обозначаются идентификаторами, содержащими ряд символов, каждый из которых характеризует значение торсионного угла одной связи — оси внутреннего вращения или характерную конформацию гибкого цикла. Торсионные углы связей между основной частью молекулы, с одной стороны, и метильными группами, первичными аминогруппами и незамещенными бензольными кольцами — с другой, в идентификаторах конформаций не отражаются. Порядок символов в идентификаторе слева направо соответствует старшинству связей. Наибольшим старшинством обладает ближайшая к первому атому связь наиболее длинной горизонтальной цепи, меньшим — более удаленные от первого атома связи этой цепи. Связи других цепей молекулы обладают еще более низким старшинством, которое считается тем ниже, чем длиннее путь от данной связи до первого атома. При равной длине пути до первого атома более старшей считается та связь, у которой меньше номер базового атома [18], а при равных номерах базовых атомов — связь с меньшим номером присоединяемого атома. Торсионные углы связей гибких шестичленных циклов в идентификаторах не отражаются, а вместо них в первых позициях идентификатора ставятся символы «e» или «a» в зависимости от того, в экваториальном или аксиальном положении находится принадлежащая наиболее длинной цепи экзоциклическая связь. При наличии у молекулы нескольких гибких циклов более левая позиция в идентификаторе отводится для цикла с меньшей суммой номеров атомов. В идентификаторах конформаций соединения (VI) порядок символов соответствует такой последовательности торсионных углов: τ_{1-2} , τ_{2-3} , τ_{4-5} , τ_{6-7} , τ_{7-8} .

Символ *t* в идентификаторах обозначает *транс*-конформацию ($\tau 180 \pm 60^\circ$), символы *g* и *g*⁻ — *гаус*-конформации ($\tau 60 \pm 60$ и $-60 \pm 60^\circ$ соответственно), символы *p* и *p*⁻ — перпендикулярные конформации связи Ph—C ($\tau 90 \pm 60$ и $-90 \pm 60^\circ$ соответственно). Семейство конформеров, содержащее полный набор устойчивых ориентаций какой-либо связи, обозначается идентификатором, содержащим в соответствующей позиции символ *t*.

Для каждого устойчивого конформера наряду с обычными характеристиками вычислялись дескрипторы, необходимые для отбора продуктивных конформаций по критерию подобия пространственного расположения функциональных групп и критерию доступности функциональных групп для межмолекулярных взаимодействий [5]. Для отбора по критерию по-

добыя вычисляли координаты атома азота x_N, z_N в системе координат Ph, N, начало которой расположено в центре бензольного кольца, плоскость xOy совпадает с плоскостью этого кольца, а атом азота находится в первом квадранте плоскости xOz . У лигандов, имеющих два бензольных кольца, параметры x_N, z_N вычисляли в системах координат Ph₁, N и Ph₂, N.

Доступность стороны S_δ ($\delta = +x, -x, +y, -y, +z, -z$) для межмолекулярных взаимодействий вычисляли следующим образом. Из центра функциональной группы (центр бензольного кольца или атом азота) проводили единичный вектор \bar{e}_δ , коллинеарный полуоси δ , и вычисляли длины перпендикуляров, опущенных из центров атомов молекулы на прямую, задаваемую вектором \bar{e}_δ . Сторона S_δ считалась экранированной, если находился хотя бы один атом a_i , для которого выполнялись условия

$$\begin{cases} R_i \cos \varphi > 2\text{Å} \\ R_i \sin \varphi < \lambda \end{cases}$$

где R_i — модуль вектора \bar{R}_i , проведенного из центра функциональной группы к атому a_i , $\varphi = \arccos(\bar{R}_i \bar{e}_\delta)$, λ — сумма ван-дер-ваальсовых радиусов функциональной группы и атома водорода (для аминогруппы λ приняты равным 3 Å, для бензольного кольца — 4 Å). Первое условие обеспечивает, чтобы проекция вектора \bar{R}_i на ось δ была положительна, а также исключает из числа экранирующих те атомы, которые находятся слишком близко от центра функциональной группы (например, атомы водорода аминогруппы, если центр функциональной группы — атом азота). Второе условие обеспечивает, чтобы расстояние от экранирующего атома до прямой, задаваемой вектором \bar{e}_δ , было менее λ . Сторона S_δ считалась доступной для межмолекулярных взаимодействий, если у рассматриваемого конформера не находилось ни одного экранирующего атома.

Результаты расчета устойчивых конформаций. Конформационный анализ норадrenalина (I), выполненный нами ранее [19], показал, что наиболее выгодны четыре приблизительно равные по энергии конформации — ptg^- , pg^-g^- , p^-tg^- , $p^-g^-g^-$. Это согласуется с экспериментальными данными и результатами расчетов других авторов [20]. В табл. 1 приведены координаты некоторых атомов оптимальных конформаций норадrenalина, рассчитанные в системе Ph, N.

6-Фторнорадrenalин (IV). Наиболее выгодна $p^-g^-g^-$ -конформация, в которой достигается наибольшее электростатическое притяжение между положительно заряженной аминогруппой и отрицательно заряженным атомом фтора. Энергия остальных предпочтительных конформаций (ккал/моль) равна 1,5 (pgg^-), 1,7 (ptg^-), 1,8 (p^-tg^-), 2,2 (pg^-g^-), 3,4 (p^-gg^-).

Метоксамин (V). Рассчитывался наиболее активный (7R, 8S)-изомер [21]. В качестве начального приближения для торсионного угла τ_{3-12} принята p -конформация, для остальных торсионных углов — все характерные конформации. Наиболее выгодные конформации стабилизированы системой водородных связей O(10)...N—N—N...O(11) (табл. 2). Глобальному минимуму энергии соответствует $p^-g^-pg^-p$ -конформация. Согласно данным ЯМР, фрагмент Ph—C—C—N метоксамин находится в *gosh*-конформации [21], что согласуется с результатами нашего расчета. Предпочтительность *gosh*-конформации фрагмента Ph—C—C—N у близкого по строению метоксамину 6-гидроксидофамина, обусловленная притяжением аминогруппы и *орто*-гидроксильной группы, показана с помощью расчета методом CNDO/2 [22].

Апогаллангамин (VI). Поиск устойчивых конформаций из начальных приближений, соответствующих всем комбинациям g - и g^- -конформаций отдельных связей, показал, что две симметричные конформации 8-членного цикла (gp^-gp^-g и $g^-pg^-pg^-$) с энергией 0 и 0,4 ккал/моль соответственно обладают значительным энергетическим преимуществом по сравнению с другими конформациями (g^-pg^-pg , gpg^-pg , $g^-p^-gp^-g^-$, $g^-p^-gp^-g$, gp^-gp^-g), в которых возможно замыкание цикла.

Феноксibenзамин (VII). Рассчитывался наиболее активный (R)-изо-

Координаты атомов (А) ионогенных групп оптимальных конформаций нордрепалина в системе координат Ph, N

Атом	Координата	Конформация			Атом	Координата	Конформация		
		$p^{-t}g^{-}$	$p^{-g}g^{-}$	$p^{-g^{-}}g^{-}$			$p^{-t}g^{-}$	$p^{-g}g^{-}$	$p^{-g^{-}}g^{-}$
N	x	5,0	3,3	3,4	O(12)	x	-2,8	-2,7	-2,6
	z	1,4	2,3	2,2		y	0,1	-0,9	1,0
	O(10)	x	3,5	3,0		3,6	O(11)	x	-1,5
y		1,0	2,0	-0,2	y	-2,4		-2,8	-1,8
z		-0,7	-0,8	-0,7	O*	x		-1,4	-2,1
H-O(10)	x	3,2	2,8	3,4		y	2,5	1,9	2,8
	y	0,9	1,8	-0,2					
	z	-1,7	-1,7	-1,6					

* Координаты атома O(11) в конформациях ptg^{-} , pgg^{-} , $pg^{-}g^{-}$ вместо соответственно конформаций $p^{-t}g^{-}$, $p^{-g}g^{-}$, $p^{-g^{-}}g^{-}$.

Таблица 2

Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций (7R, 8S) -метоксамина (V)*

τ_{1-7}, τ_{7-8}	τ_{6-10}, τ_{7-11}					
	p^{-t}	p^{-g}	$p^{-g^{-}}$	pt	pg	pg^{-}
pt			$\frac{2,4}{-0,8}$			$\frac{2,2}{-0,8}$
pg			$\frac{2,7}{-1,6}$			$\frac{2,9}{-1,0}$
pg^{-}	$\frac{2,6}{-0,6}$		$\frac{2,1}{-0,7}$	$\frac{2,5}{-0,6}$		$\frac{1,9}{-0,7}$
p^{-t}		$\frac{1,2}{-2,7}$	$\frac{2,6}{-2,7}$		$\frac{1,3}{-2,7}$	$\frac{2,1}{-1,0}$
p^{-g}		$\frac{2,6}{-1,8}$			$\frac{2,6}{-1,8}$	
$p^{-g^{-}}$		$\frac{1,2}{-3,5}$		$\frac{0,7}{-3,0}$	$\frac{0,7}{-4,1}$	$\frac{0,0}{-3,1}$

* Верхние цифры — конформационная энергия, нижние — сумма электростатической энергии и энергии водородных связей. Пропуски в таблице соответствуют конформациям с энергией >3 ккал/моль и неустойчивым конформациям.

мер [23]. Значения энергии устойчивых конформаций и параметры x_N, z_N в системе координат Ph, N приведены в табл. 3. Лишь четыре конформации, $tg^{-}g^{-}g$, $g^{-}g^{-}tg^{-}$, $tg^{-}g^{-}t$, $tg^{-}g^{-}g^{-}$, имеют энергию <2 ккал/моль, причем конформация $g^{-}g^{-}tg^{-}$ совместима с $\tau g^{-}g^{-}$ -конформациями нордрепалина, а три оставшиеся конформации — с tg^{-} -конформациями нордрепалина.

Пипероксан (VIII). Рассчитывался наиболее активный (S)-изомер [24, 25]. В качестве начального приближения для диоксанового фрагмента приняли конформации полукресла, характерные для циклогексена и обладающие энергетическим преимуществом по данным расчета диоксана [26] и 2-(метоксикарбонил)-1,4-бенздиоксана [27]. По данным ЯМР [27, 28], бенздиоксаны с заместителем во втором положении существуют в виде двух конформаций полукресла, причем экваториальное положение заместителя несколько предпочтительнее, чем аксиальное. Согласно исследованию пипероксана методом ЯМР [29], доля экваториальной конформации составляет 70%. Рассчитанная методом PCILO конформационная карта (R)-пипероксана [29] показала, что аксиальная конформация проигрывает экваториальной конформации 1–2 ккал/моль, причем в акси-

Энергия (ккал/моль, верхние строки) и значения x_N , z_N (Å, средние и нижние строки) в системе координат Ph₁, N устойчивых конформаций азиридинового иона фенокспензамина (VII) *

τ_{2-3}, τ_{3-4}	$\tau_{4-5}, \tau_{5-6}^{**}$						
	<i>tg</i> ⁻	<i>gt</i>	<i>gg</i>	<i>gg</i> ⁻	<i>g</i> ⁻ <i>t</i>	<i>g</i> ⁻ <i>g</i>	<i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻
<i>tt</i>	3,7		3,6	4,0	3,4	2,9	3,0
	5,6		5,6	4,7	5,6	5,6	5,6
	2,4		2,5	3,2	2,4	2,4	2,4
<i>tg</i>	3,1	3,8	2,2	2,5	3,1	2,0	2,3
	5,7	5,3	5,5	5,6	5,7	5,9	5,9
	0,3	0,4	0,0	0,2	0,4	0,1	0,1
<i>tg</i> ⁻	3,3		3,6	3,7	1,8	0,0	1,8
	5,4		5,0	5,2	4,9	5,1	5,1
	1,7		2,0	1,4	1,7	1,8	1,5
<i>gt</i>	2,9		1,7	3,4	3,3	3,5	3,0
	3,5		3,7	3,9	3,6	3,4	3,6
	3,7		3,6	3,5	3,6	3,7	3,6
<i>gg</i>			3,2		3,8		
			5,0		4,2		
			1,7		2,7		
<i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻	0,2		3,6		3,5	3,1	3,3
	3,2		5,5		5,2	5,3	5,2
	3,0		0,1		0,3	0,4	0,5

* Пропуски в таблице соответствуют устойчивым конформациям с энергией >4 ккал/моль и неустойчивым конформациям.

** Энергия любого конформера в семействах *gg*-*tt*, *g*-*ttt*, *g*-*g**tt*, *ttt*, *tttg* >4 ккал/моль.

Таблица 4

Характеристики устойчивых конформаций (S)-пипероксана (VIII) *

τ_{3-7}, τ_{7-8}	Аксиальная ориентация связи C(3)—C(7)				Экваториальная ориентация связи C(3)—C(7)			
	Энергия, ккал/моль	Координаты атома азота, Å		Доступные стороны аминогруппы	Энергия, ккал/моль	Координаты атома азота, Å		Доступные стороны аминогруппы
		x_N	z_N			x_N	z_N	
<i>tt</i>	2,9	4,8	2,5	S_y	3,7	5,9	1,7	S_{-y}
<i>tg</i>	0,7	4,7	2,4	S_y	1,0	6,2	0,8	S_{-y}
<i>tg</i> ⁻	2,5	4,7	2,7	S_y, S_z	2,9	6,1	1,4	S_{-y}, S_{-z}
<i>gt</i>	0,2	3,3	2,4	S_x, S_y	1,4	5,7	0,9	—
<i>gg</i>	3,2	3,1	2,6	S_x, S_y	2,2	5,5	0,8	—
<i>gg</i> ⁻	5,8	3,8	2,8	S_x	2,5	5,9	0,7	—
<i>g</i> ⁻ <i>t</i>	0,0	3,7	2,7	—	0,0	5,4	0,9	S_{-z}
<i>g</i> ⁻ <i>g</i>	1,1	4,1	2,9	S_{-y}	1,7	5,6	1,4	S_{-z}
<i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻	0,4	3,9	2,9	S_{-y}	0,8	5,7	1,3	S_{-z}

* При минимизации энергии в качестве начального приближения для диоксанового цикла принималась конформация полукресла для пиперидинового цикла — конформация кресла при экваториальной ориентации связи C(7)—C(8) ($\tau_{8-9} \approx 60^\circ$).

альном положении наиболее предпочтительны *g*- и *g*⁻-конформации фрагмента O—C—C—N, а в экваториальном — *g*⁻, *t*- и *g*⁻-конформации этого фрагмента.

Выполненный нами расчет (S)-пипероксана, в котором в отличие от расчета [29] варьировались все торсионные и валентные углы, показал (табл. 4), что как при аксиальной, так и при экваториальной ориентации связи C(3)—C(7) допустимы все три конформации фрагмента O—C—C—N. Для пиперидинового цикла более предпочтительна конформация кресла со связью C(7)—N(8) в экваториальном положении. Среди энергетически

Энергия наиболее предпочтительных устойчивых конформаций соединения WB-4101 при аксиальном и экваториальном положении связи С(3)—С(7)

Конформер *	Энергия, ккал/моль	Конформер	Энергия, ккал/моль
$ag^{-}tg^{-}g^{-}t$	0,0	$egtgtg$	4,1
$attgtt$	2,5	$eg^{-}tg^{-}g^{-}t$	4,7
$ag^{-}tgtt$	2,7	$eg^{-}tgtg$	4,8
$atttg$	3,1	$egtg^{-}g^{-}t$	4,8
$ag^{-}tgtg$	3,3	$eglttg$	5,7
$ag^{-}g^{-}ttt$	3,4	$egltg^{-}t$	5,9
$ag^{-}g^{-}g^{-}gtt$	3,6	$egltg^{-}g^{-}$	6,1
$atttg^{-}g^{-}$	3,6	$egtgtt$	6,3
$attttt$	3,7	$etggtg$	6,6
$ag^{-}ttg^{-}g^{-}$	3,8	$ettgtg$	6,7
$ag^{-}g^{-}g^{-}g^{-}g$	3,9	$egg^{-}g^{-}gg^{-}$	6,7

* У всех идентификаторов конформаций опущены последние три символа — ppp.

Таблица 6

Торсионные и основные валентные углы (град) продуктивных конформаций лигандов альфа₁-адренорецептора

Угол	Значение	Угол	Значение	Угол	Значение
	(I)		(VII)		(VIII)
τ_{1-7}	-87	τ_{4-5}	162	α_{3-7-8}	115
τ_{7-8}	-67	τ_{5-6}	-66		(IX)
τ_{7-10}	-70	τ_{6-7}	94	τ_{1-2}	-20
	(IV)	α_{1-2-3}	113	τ_{2-3}	52
τ_{1-7}	-110	α_{2-3-4}	116	τ_{3-4}	-65
τ_{7-8}	-77	α_{4-5-8}	121	τ_{4-5}	48
τ_{7-10}	-66	α_{6-5-8}	115	τ_{5-6}	-16
α_{1-7-8}	113	α_{4-5-9}	116	τ_{3-7}	-49
	(V)	α_{6-5-9}	115	τ_{7-8}	170
τ_{1-7}	-109	α_{3-4-5}	117	τ_{8-9}	-62
τ_{7-8}	-75	α_{4-5-6}	115	τ_{9-10}	-38
τ_{6-10}	113	α_{5-6-7}	113	τ_{10-11}	179
τ_{7-11}	-65		(VIII)	τ_{11-12}	110
τ_{3-12}	-90	τ_{1-2}	6	τ_{13-14}	-94
τ_{1-7-8}	114	τ_{2-3}	25	τ_{15-16}	123
	(VI)	τ_{3-4}	-60	α_{1-2-3}	116
τ_{1-2}	84	τ_{4-5}	64	α_{2-3-4}	107
τ_{2-3}	-100	τ_{5-6}	-37	α_{2-3-7}	109
τ_{4-5}	65	τ_{3-7}	62	α_{4-3-7}	116
τ_{6-7}	-96	τ_{7-8}	153	α_{3-4-5}	108
τ_{7-8}	83	α_{1-2-3}	118	α_{4-5-6}	114
α_{8-1-2}	113	α_{2-3-4}	112	α_{3-7-8}	110
α_{1-2-3}	113	α_{2-3-7}	113	α_{7-8-9}	114
α_{6-7-8}	112	α_{4-3-7}	111	α_{8-9-10}	111
α_{7-8-1}	117	α_{3-4-5}	105	$\alpha_{9-10-11}$	108
	(VII)	α_{4-5-6}	108	$\alpha_{10-11-12}$	111
τ_{1-2}	128				
τ_{2-3}	-51				
τ_{3-4}	-62				

предпочтительных конформаций пипероксана с экваториальным положением связи С(3)—С(7) имеются такие, которые близки по значениям τ_N , α_N к tg^{-} -конформациям норадrenalина, а низкоэнергетические конформации $ag^{-}\tau$ с аксиальным положением связи С(3)—С(7) совместимы с $tg^{-}g^{-}$ -конформациями норадrenalина (табл. 4).

WB-4101 (IX). Расчет выполнен для более активного (S)-изомера [30, 31]. В качестве начальных приближений для диоксанового фрагмента принимали конформации полукресла с аксиальной и экваториальной ориентациями связи С(3)—С(7), для торсионных углов τ_{13-14} и τ_{15-16} — p-конформации, для остальных торсионных углов — все комбинации характер-

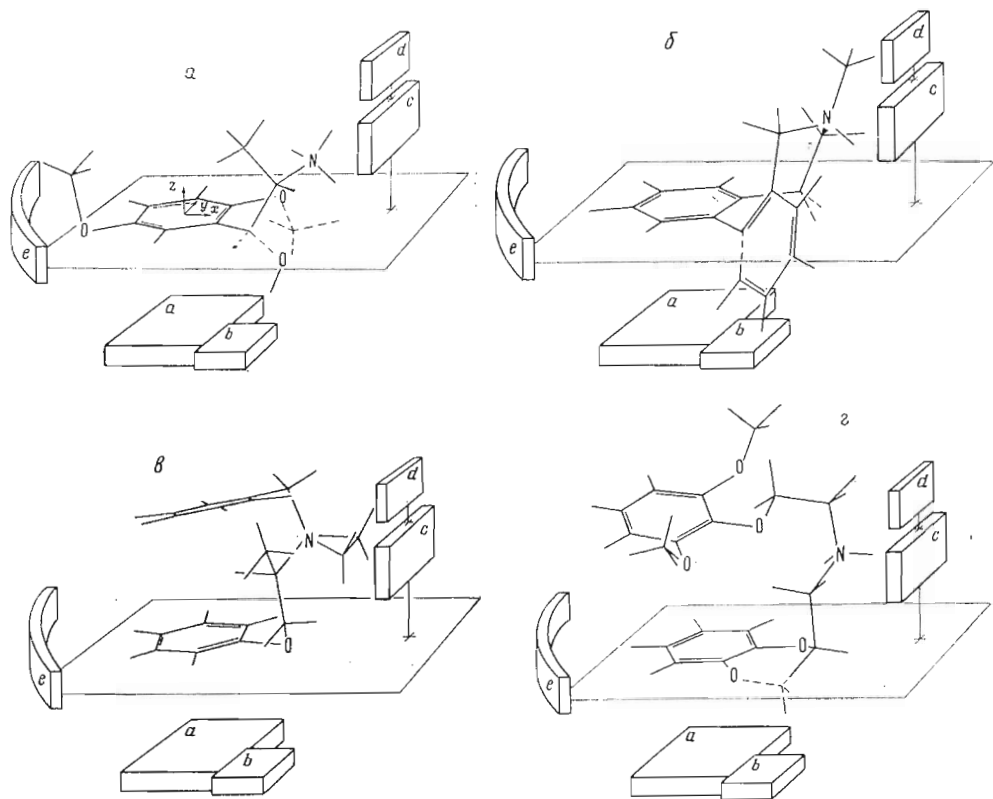


Рис. 2. Предлагаемая модель активного центра альфа₁-адренорецептора с сорбируемыми продуктивными конформерами метоксамина (V) (а), апогалантамина (VI) (б), азиридиниевого иона феноксибензамина (VII) (в), соединения WB-4101 (IX) (г). Параллелепипедами обозначены следующие функциональные группы активного центра рецептора: а — арилофильная, б — протоноакцепторная, с — нуклеофильная, d — гидрофобная; e — область связывания *мета*- и *пара*-гидроксильных групп катехоламинов. Оси системы координат Rh, N, обозначенные в комплексе рецептора с метоксamiном (а), в комплексах с другими лигандами имеют такое же положение и ориентацию

ных конформаций. При расчете устойчивых конформаций в семействах $atttttppr$ и $etttttppr$ валентные углы фиксировались при значениях, оптимальных для форм $atttttppr$ и $etttttppr$ соответственно. Идентификаторы наиболее выгодных конформаций обоих упомянутых семейств и энергия этих конформаций приведены в табл. 5, из которой видно, что экваториальные конформации проигрывают аксиальным более 4 ккал/моль. Основная причина стабилизации аксиальных форм — невалентное притяжение между бензольными кольцами.

Глобальный минимум $ag^{-}tg^{-}g^{-}tpp$ выгоднее ближайшей по энергии формы на 2,5 ккал/моль. В семействе $ag^{-}tg^{-}g^{-}prt$ проведен поиск оптимальной ориентации метоксигрупп, показавший, что ориентации $p^{-}p$ и pp одинаковы по энергии, а ориентации $p^{-}p^{-}$ и pp^{-} проигрывают им соответственно 1,2 и 2,1 ккал/моль. Значения торсионных углов конформации $ag^{-}tg^{-}g^{-}tpp^{-}p$ приведены в табл. 6. По параметрам x_N, z_N конформации $ag^{-}tttttt$ являются аналогами $tg^{-}g^{-}$ -конформаций норадrenalина, а конформации $eg^{-}tttttt$ и $eg^{-}tttttt$ — аналогами tlg^{-} -конформаций норадrenalина.

Продуктивные конформации лигандов альфа₁-адренорецептора. Использование энергетического критерия отбора продуктивных конформаций совместно с критерием подобия и критерием доступности функциональных групп позволило из множества устойчивых конформаций расщитанных лигандов однозначно отобрать продуктивные конформации. Идентификаторы и важнейшие характеристики этих конформаций приведены

Характеристики продуктивных конформаций лигандов
альфа₁-адренорецептора

Соединение	Конформер	Энергия, ккал/моль	Координаты атома азота ^a , Å		Доступные стороны аминогруппы ^{**}
			x _N	z _N	
(I)	<i>p</i> ⁻ <i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻	0,0	3,4	2,2	S _x , S _y , S _z
(IV)	<i>p</i> ⁻ <i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻	0,0	4,0	1,5	S _x , S _y , S _z
(V)	<i>p</i> ⁻ <i>g</i> ⁻ <i>p</i> <i>g</i> ⁻ <i>p</i>	0,0	3,9	1,5	S _x , S _z
(VI)	<i>g</i> <i>p</i> ⁻ <i>g</i> <i>p</i> ⁻ <i>g</i>	0,0	3,8	2,3	S _x
(VII)	<i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻ <i>t</i> <i>g</i> ⁻	0,2	3,2	3,0	—
(VIII)	<i>aegt</i>	0,2	3,3	2,4	S _x , S _y
(IX)	<i>ag</i> ⁻ <i>t</i> <i>g</i> ⁻ <i>g</i> ⁻ <i>t</i> <i>p</i> <i>p</i> ⁻ <i>p</i>	0,0	3,5	2,7	S _x , S _y

^a В системе координат Ph, N для соединений с одним бензольным кольцом и в системе координат Ph, N для соединений с двумя бензольными кольцами.

^{**} У всех продуктивных конформеров S_{-z}-сторона бензольных колец Ph, Ph₂ доступна для межмолекулярных взаимодействий.

в табл. 6, 7, а изображения (для части соединений) — на рис. 2. У нор-адреналина продуктивна конформация *p*⁻*g*⁻*g*⁻.

Адреноблокаторы (VII)–(IX) существенно отличаются по строению от эндогенных лигандов альфа₁-адренорецептора. В принципе блокирование рецептора возможно как по прямому, так и по аллостерическому механизму. То, что наиболее предпочтительные конформации блокаторов (VII)–(IX) совместимы с продуктивной конформацией нор-адреналина и удовлетворяют критерию доступности функциональных групп, свидетельствует в пользу прямого механизма действия указанных соединений.

Ранее по поводу продуктивных конформаций лигандов альфа-адренорецептора выдвигались противоречивые гипотезы [32–37], которые представляются недостаточно убедительными, поскольку основывались на анализе лишь отдельных конформационно-гибких соединений. Так, в работе [36] вывод о продуктивности *транс*-конформации фрагмента Ph–C–C–N сделан на основании того, что соединение (XI) проявляло в 10 раз большую активность на мигательной перепонке кошки, чем соединение (XII), в котором, по мнению авторов, фрагмент Ph–C–C–N имеет конформацию, аналогичную *гош*-конформации. Наш расчет показал, что соединение (XI) имеет две устойчивые конформации, в которых пятичленный цикл принимает форму конверта, а аминогруппа находится в экваториальном или аксиальном положении, причем в аксиальной конформации значения x_N, z_N равны соответственно 3,7 и 1,9 Å, т. е. близки значениям перпендикулярной *гош*-конформации нор-адреналина, а в экваториальной конформации, проигрывающей аксиальной по энергии 0,13 ккал/моль, x_N = 4,8 Å, z_N = 0,1 Å, т. е. не соответствуют значениям ни одной из устойчивых конформаций нор-адреналина (табл. 1). Что же касается соединения (XII), то его нельзя рассматривать в качестве аналога перпендикулярной *гош*-конформации нор-адреналина, поскольку, как показал расчет, в единственно устойчивой конформации полукресла x_N = 3,8 Å, z_N = 0,4 Å.

Вывод о продуктивности *транс*-конформации нор-адреналина, сделанный в работе [35] на основании высокой активности соединения (XIII), также нельзя считать достоверным, поскольку, как показывает расчет, в конформации полукресла при аксиальном положении аминогруппы x_N = 3,8 Å, z_N = 1,9 Å, т. е. соединение (XIII) является аналогом перпендикулярной *гош*-конформации нор-адреналина, а при экваториальном положении аминогруппы, проигрывающей аксиальному 0,1 ккал/моль, x_N = 5,2 Å, z_N = 0,2 Å, т. е. соединение (XIII) является аналогом энергетически невыгодной плоской *транс*-конформации нор-адреналина. Вывод о продуктивности «свернутой» конформации нор-адреналина, сделанный в работе [38] на основании сопоставления стержневых моделей нор-адреналина и близких соединению (XIII) 1-аминотетралиновых альфа-адреноблокаторов, более достоверен, поскольку при любой конформации цикло-

гексенового цикла указанные блокаторы не могут быть совмещены с *транс*-конформацией норадреналина.

Единственным веским аргументом против представления о продуктивности $p^-g^-g^-$ -конформации норадреналина является то, что *транс*-изомер циклопропанового аналога дофамина (XIV) в 5 раз активнее, чем *цис*-изомер [39]. В этой связи необходимо заметить следующее. Во-первых, как *транс*-, так и *цис*-изомер соединения (XIV) в десятки раз менее активны, чем фенилэфрин (адреналин без *пара*-гидроксильной группы). Во-вторых, у *цис*-изомера торсионный угол τ_{7-8} равен 0, а не -60° , как у $p^-g^-g^-$ -конформации норадреналина. Следствием этого является отклонение координат атомов *мета*- и *пара*-гидроксильных групп от значений, характерных для продуктивной конформации норадреналина (табл. 1). В-третьих, хотя значения $x_N=2,9 \text{ \AA}$ и $z_N=2,6 \text{ \AA}$ в устойчивой конформации *цис*-изомера соединения (XIV) не слишком значительно отличаются от аналогичных значений перпендикулярной *гош*-конформации норадреналина, сторона S_N аминогруппы *цис*-изомера экранирована атомом Н—С(8), в то время как у продуктивных конформаций активных соединений она доступна для межмолекулярных взаимодействий. Указанные обстоятельства могут быть причиной более низкого сродства *цис*-изомера соединения (XIV) по сравнению с *транс*-изомером. Наконец, нельзя исключить и того, что наблюдавшийся в работе [39] сосудосуживающий эффект соединения (XIV), ближайшего аналога дофамина, опосредовался не только через альфа₁-адренорецепторы.

Таким образом, выдвигавшиеся ранее доводы в пользу продуктивности *транс*-конформации фрагмента Ph—C—C—N норадреналина не являются убедительными. Что же касается нашего вывода о продуктивности $p^-g^-g^-$ -конформации норадреналина, то он основывается прежде всего на значительном энергетическом преимуществе конформаций соединений (IV)–(VI), (IX), совместимых с $p^-g^-g^-$ -конформацией норадреналина.

Несмотря на наличие общих структурных черт у пипероксана (VIII) и WB-4101 (IX), фармакологические свойства этих соединений различны: пипероксан проявляет высокое сродство как к альфа₁-, так и к альфа₂-адренорецепторам, а WB-4101 — лишь к альфа₁-адренорецептору [7]. Хотя относительно альфа₁-избирательности блокатора WB-4101 высказывались сомнения [40, 41], приведенные в работе [41] аргументы — одинаковые характеристики связывания мембранами из матки кролика блокатора WB-4101 и неизбирательного альфа-блокатора дигидроэргокриптина и бифазный характер связывания высокоизбирательного альфа₁-блокатора празосина в присутствии блокатора WB-4101 — свидетельствуют лишь о наличии в указанном препарате дополнительных мест связывания блокатора WB-4101, которые могут и не быть альфа₂-адренорецепторами. Наши расчеты позволяют связать различие фармакологических свойств соединений (VIII) и (IX) с различием их конформационных свойств: у монофункционального блокатора WB-4101 оптимальные конформации совместимы главным образом с перпендикулярной *гош*-конформацией норадреналина, тогда как у бифункционального пипероксана имеются две близкие по энергии оптимальные конформации, одна из которых (*aegt*) совместима с перпендикулярной *гош*-, а другая (*eeg-t*) — с перпендикулярной *транс*-конформацией норадреналина. У другого неизбирательного альфа-блокатора, рассчитанного нами, феноксibenзамин (VI), также имеются две оптимальные конформации: *tg^-g^-g^-* совместима с перпендикулярной *гош*-, а *g^-g^-tg^-* — с перпендикулярной *транс*-конформацией норадреналина (табл. 3). Отмеченные факты можно рассматривать как косвенное свидетельство того, что продуктивной по отношению к альфа₂-адренорецептору является перпендикулярная *транс*-конформация норадреналина.

Продуктивная конформация норадреналина по отношению к альфа₁-адренорецептору ($p^-g^-g^-$) отличается от продуктивной конформации норадреналина по отношению к бета₂-адренорецептору (pg^-g^-) [4] лишь знаком угла τ_{1-7} . У орто-фторпроизводных норадреналина (—)-*гош*-конформация фрагмента Ph—C—C—N обладает заметным преимуществом

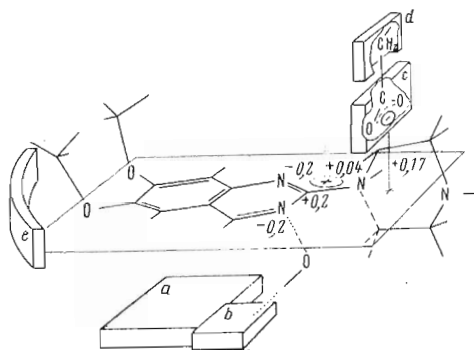
перед транс-конформацией. При этом 6-фтор- и 2-фторпроизводные норадреналина конформационно различаются лишь знаком угла τ_{1-7} . Весьма примечательно, что 6-фторнорадреналин, у которого наиболее выгодна $p^-g^-g^-$ -конформация, является альфа-адреномиметиком [8], а 2-фторнорадреналин, у которого наиболее выгодна pg^-g^- -конформация, — бета-адреномиметиком [9]. В пользу того, что продуктивные конформации норадреналина по отношению к альфа₁- и бета₂-адренорецепторам различаются лишь знаком угла τ_{1-7} , свидетельствует и то, что у 2-аминотетралинных соединений, аксиальная конформация которых совместима с $p^-g^-g^-$ -конформацией норадреналина, оптимальным для альфа₁-активности является наличие гидроксильных групп в 6-м и 7-м положениях (соед. XIII), а для бета₂-активности — наличие гидроксильных в 5-м и 6-м положениях [42]. То, что продуктивная конформация фрагмента Ph—C—C—N одинакова по отношению как к альфа₁-, так и к бета₂-адренорецепторам, согласуется с проявлением высокого сродства к обоим этим рецепторам у лабеталола (X) [43], а также близких ему по строению протокилола [44] и D 2343 [45] — соединений, у которых (—)-гош-конформация фрагмента Ph—C—C—N стабилизируется невалентным притяжением между бензольными кольцами [4].

Топография активного центра альфа₁-адренорецептора. Согласно современным представлениям [46], базисными на данных химико-фармакологического анализа адреномиметиков и адреноблокаторов, компонентами активных центров адренорецепторов являются арилофильная и нуклеофильная группы, области связывания бета-гидроксильной группы этаноламиновой цепи, а также *мета*- и *пара*-гидроксильных групп пирокатехинового кольца норадреналина. Для бета-адренорецепторов характерно также наличие гидрофобной области связывания N-алкильного радикала адреналина (II) и изопропилнорадреналина (III). Обоснованный выше выбор продуктивных конформаций лигандов альфа₁-адренорецептора, при котором одним из критериев являлось условие, чтобы у каждой функциональной группы имелась хотя бы одна сторона, одинаково доступная для межмолекулярных взаимодействий у всех лигандов, позволяет однозначно решить вопрос о положении арилофильной группы. У всех лигандов S_{-z}-сторона главного бензольного кольца достигнута для межмолекулярных взаимодействий, тогда как S_{+z}-сторона экранирована у ряда лигандов. Это дает основание расположить арилофильную группу рецептора у стороны S_{-z} главного бензольного кольца лиганда, на расстоянии ≈ 3,5 Å.

Согласно данным, приведенным в табл. 7, единственная сторона аминогруппы, доступная для межмолекулярных взаимодействий у всех лигандов, — S_{+x}. Исключением является феноксипбензамин (VII), у которого атом азота вообще недоступен для межмолекулярных взаимодействий. Однако феноксипбензамин является необратимым альфа-блокатором, алкилирующим нуклеофильную группу рецептора, и в его продуктивной конформации атомы углерода азиридиниевого цикла как раз находятся у стороны S_{+x} атома азота (рис. 2e). Это позволяет расположить нуклеофильную группу рецептора у S_{+x}-стороны аминогруппы продуктивной конформации адреналина, на расстоянии ~4 Å от атома азота.

В пользу принятого положения нуклеофильной группы рецептора могут быть интерпретированы данные о том, что (7R, 8S)-изомер альфа-метилнорадреналина в 60 раз активнее вызывает сокращение полоски аорты морской свинки, чем (7R, 8R)-изомер [47], а также факт наибольшей активности (7R, 8S)-изомера метоксамина [21]. Поскольку *эритро*- и *трео*-диастереоизомеры альфа-алкилзамещенных катехоламинов обладают сходными конформационными возможностями [4], низкая активность (7R, 8R)-изомеров может быть объяснена лишь наличием в активном центре альфа-адренорецептора области существенного объема, препятствующей продуктивному связыванию (8R)-изомеров. Именно нуклеофильная группа рецептора и выполняет роль указанной области существенного объема: если у продуктивно связанного с рецептором (7R, 8S)-метоксамина (рис. 2a) изменить конфигурацию атома C(8), то метильная

Рис. 3. Фрагмент альфа₁-адреноблокатора празосина, продуктивно связанного в активном центре рецептора. Указаны заряды на ближайших к нуклеофильной группе рецептора атомах лиганда. Связь между протоноакцепторной группой рецептора и атомом азота гуанидиновой группы лиганда осуществляется через молекулу воды. Приведена предполагаемая химическая структура нуклеофильной и гидрофобной областей рецептора



группа окажется чрезмерно приближенной с нуклеофильной группой рецептора.

С положением нуклеофильной группы рецептора связан вопрос о локализации гидрофобной области связывания N-алкильного радикала лигандов. О существовании этой области у альфа₁-адренорецептора свидетельствует то, что адrenalалин проявляет лишь немого меньшее сродство, но большую внутреннюю активность, чем порадrenalалин [48], а также высокое сродство к альфа₁-адренорецептору лабеталола (X) и других соединений, имеющих объемный арилалкильный заместитель при азоте. У адrenalалина наиболее выгодны τg^-tg^- -конформации [4]. Если расположить гидрофобную область рецептора в одной плоскости с нуклеофильной группой, но выше нее, то это обеспечит оптимальное связывание как аминогруппы, так и N-алкильного радикала не только у $p-g^-tg^-$ -конформации адrenalалина, но и у продуктивных конформаций апогалантамина (рис. 2 б) и соединения WB-4101 (рис. 2 г).

Вероятным претендентом на роль нуклеофильной группы рецептора является ионизированная карбоксильная группа аспарагиновой или глутаминовой аминокислоты. При этом роль гидрофобной области рецептора может выполнять связанная с карбоксилем метиленовая группа указанной аминокислоты (рис. 3).

Оптимальное электростатическое взаимодействие может иметь место не только тогда, когда аминогруппа лиганда находится у S_{-x} -стороны карбоксильной группы рецептора (рис. 2), но и в случае, когда положительный заряд лиганда локализован около S_{-z} -стороны карбоксильной группы рецептора. Именно такой способ связывания возможен у высокопозбирательного альфа₁-адреноблокатора празосина [7], гуанидиновая группа которого фиксирована в плоскости бензольного кольца (рис. 3). Выполненный нами методом CNDO/2 расчет празосина показал, что положительный заряд не делокализуется по атомам гуанидиновой группы, а концентрируется вблизи протонированного азота пиперазинового кольца, находящегося непосредственно под карбоксильной группой рецептора (рис. 3).

Для локализации области связывания бета-гидроксильной группы катехоламинов необходимо прежде всего установить, чем является эта область: донором или акцептором межмолекулярной водородной связи. В продуктивной конформации метоксамина (рис. 2 а) протоноакцепторная функция атома кислорода затруднена, поскольку одна сторона этого атома экранирована аминогруппой, а другая орто-метоксигруппой. Атом же водорода бета-гидроксильной группы (у тех лигандов, где он имеется) всегда доступен для межмолекулярных взаимодействий. Согласно нашим расчетам, в конформациях $\tau\tau\tau g^-$ адrenalалин может взаимодействовать с тирозином или триптофаном таким образом, что, с одной стороны, полностью реализуется возможность дисперсионного взаимодействия арильных групп, а с другой — образуется полноценная водородная связь между бета-гидроксильной группой адrenalалина и находящимся в плоскости арильных групп тирозина и триптофана протоноакцепторным атомом. Это также косвенно свидетельствует о протоноакцепторном характере

области связывания бета-гидроксильных групп катехоламинов. В предлагаемой модели альфа,-адренорецептора протоноакцепторная область помещена в плоскость арилофильной группы и ее центр находится на пересечении указанной плоскости с продолжением связи O(11)—H продуктивной конформации метоксамина (рис. 2а).

У соединений (VII)—(IX), а также у празосина бета-гидроксильная группа отсутствует, но имеется электроотрицательный атом, занимающий приблизительно такое же положение, как атом кислорода бета-гидроксильной группы у катехоламинов. На первый взгляд высокое сродство этих соединений к альфа,-адренорецептору противоречит предположению о протоноакцепторном характере области связывания бета-гидроксила катехоламинов. Однако указанное затруднение может быть преодолено, если допустить, что взаимодействие электроотрицательного атома лиганда с протоноакцепторной группой рецептора осуществляется через молекулу воды (рис. 3).

В *para*- и *meta*-положениях бензольного кольца катехоламинов находятся гидроксильные группы, роль которых в связывании с рецептором неравнозначна: фенилэфрин (адреналин без *para*-гидроксильной группы) в несколько раз менее активен, чем адреналин, а синэфрин (адреналин без *meta*-гидроксильной группы) в несколько раз менее активен, чем фенилэфрин [49]. Поэтому в топографической модели рецептора область связывания *meta*- и *para*-гидроксильных групп смещена в сторону *meta*-заместителя в бензольном кольце продуктивно связанного метоксамина (рис. 2а). Согласно точке зрения, впервые высказанной Белло [50], *meta*- и *para*-гидроксильные группы катехоламинов координируются с ионом металла, находящимся в активном центре рецептора на определенном расстоянии от нуклеофильной группы. Однако эту точку зрения трудно согласовать с адреномиметической активностью метоксамина, а также бенздиокзепиновых соединений, у которых в *para*- и *meta*-положениях бензольного кольца вообще отсутствуют заместители [51]. Недавно мы показали, что оптимальные конформации ряда активных адренэргических соединений предрасположены к полидентатному связыванию иона металла, и высказали предположение, что одной из функций адреномиметиков может быть участие в транспорте иона металла к активному центру рецептора [52]. В продуктивной конформации метоксамина (рис. 2а) ион металла может образовать три координационные связи с атомами O(10), O(11) и депротонированным атомом азота. В продуктивной конформации блокатора WB-4101 (рис. 2г) ион металла может образовать четыре координационные связи с атомами O(2), O(5), O(11), O(16), однако после связывания комплекса металл—лиганд с рецептором переходу иона металла к нуклеофильной группе препятствует атом водорода, связанный с атомом C(7). Высказанное в работе [52] предположение о том, что *meta*- и *para*-гидроксильные группы катехоламинов координируются с ионом металла, доставляемым в активный центр рецептора, не противоречит возможности существования собственно рецепторной области связывания указанных гидроксильных групп, имеющей, судя по строению метоксамина (рис. 2а), протонодонорный характер. Не исключено, что после связывания рецептором комплекса катехоламина с ионом металла именно положительный заряд этой области способствует переходу иона металла от *meta*- и *para*-гидроксильных групп лиганда к нуклеофильной группе рецептора.

альфа-Адреномиметической активностью обладают иммобилизованные катехоламины, сочлененные со стеклянной матрицей цепочкой, отходящей от пятого атома углерода бензольного кольца [53]. Если представить активный центр рецептора в виде углубления в макромолекуле, это означает, что вход в активный центр по отношению к продуктивно сорбированной молекуле катехоламина расположен в направлении связи C(5)—H, приблизительно совпадающей с направлением оси *y* системы координат Ph, N (рис. 2а). Этот вывод согласуется с предлагаемой моделью рецептора, поскольку в направлении оси *y* от лиганда нет функциональных групп рецептора, а в продуктивной конформации апогаламтамина бензольное

кольцо Ph₂, образующее дополнительный контакт с рецептором, ориентировано внутрь макромолекулы (рис. 2 б).

В топографической модели бета₂-адренорецептора [4] вход в активный центр расположен в направлении оси $-y$ системы координат Ph, N продуктивно сорбированной молекулы катехоламина. В этом состоит одно из существенных различий в топографии альфа₁- и бета₂-адренорецепторов. Другое заключается в том, что у альфа₁-адренорецептора нуклеофильная и гидрофобная области расположены у S_{+x}-стороны метиламинового фрагмента адреналина, а у бета₂-адренорецептора — около S_{+y}-стороны этого фрагмента.

Отмеченные различия топографии активных центров позволяют дать качественное объяснение известному факту, что изопропилнорадреналин (III) более активен, чем адреналин, как бета₂-адреномиметик, не менее активен, чем адреналин, как альфа₁-адреномиметик. Анализ молекулярных моделей показывает, что изопропилнорадреналин может образовать полноценный контакт как с нуклеофильной, так и с гидрофобной областью альфа₁-адренорецептора, лишь находясь в $p^-g^-tg^-g^-$ -конформации; продуктивному связыванию $p^-g^-ttg^-$ -конформера препятствует отталкивание гидрофобной области рецептора от метильной группы C(12)H₃, а $p^-g^-tgg^-$ -конформера — отталкивание этой же области от метильной группы C(11)H₃. По отношению к бета₂-адренорецептору продуктивна любая конформация семейства pg^-ttg^- . В семействе $p^-g^-ttg^-$ наиболее выгодна $p^-g^-ttg^-$ -конформация, а конформации $p^-g^-tgg^-$ и $p^-g^-tg^-g^-$ проигрывают ей 0,2 ккал/моль [4]. Расчет показывает, что заселенность альфа₁-продуктивной конформации изопропилнорадреналина составляет 8%, а заселенность бета₂-продуктивных конформаций — 30%. Хотя указанные энергетические различия меньше энергетического критерия отбора продуктивных конформаций, в данном случае речь идет о конформерах с одинаковым расположением ионогенных групп, когда у рецептора нет возможности «наведения» продуктивной конформации за счет дальнедействующих электростатических сил, и порядок активности соединения должен соответствовать порядку заселенности продуктивной конформации. Поскольку заселенность конформаций весьма чувствительная к параметризации, принимаемой в расчете, приведенные величины следует рассматривать лишь как характеристику тенденции изменения активности изопропилнорадреналина при переходе от альфа₁- к бета₂-адренорецептору.

Топографические модели рецепторов позволяют объяснить различия активности изомеров соединений с хиральным атомом в заместителе при азоте, к числу которых относится адреноблокатор лабеталол (X). По отношению к альфа₁-адренорецептору (7R, 10R)-изомер лабеталола в 3 раза менее активен, чем смесь изомеров, а по отношению к бета₂-адренорецептору этот изомер, напротив в 3 раза активнее, чем смесь изомеров [43]. У соединений типа лабеталола (X) энергетически наиболее предпочтительны $tg^-tg^-ttg^-$ -конформации [4]. В этих конформациях метильная группа (7R, 10R)-изомера ориентирована в направлении оси x системы координат Ph, N и, отталкиваясь от гидрофобной области рецептора, препятствует полному сближению аминогруппы лиганда и нуклеофильной группы альфа₁-адренорецептора. По отношению к бета₂-адренорецептору такая ориентация метильной группы наиболее предпочтительна.

Таким образом, с помощью теоретического конформационного анализа ряда различающихся по строению лигандов альфа₁-адренорецептора выявлены продуктивные конформации этих соединений и построена топографическая модель активного центра альфа₁-адренорецептора. Сопоставление этой модели с предложенной ранее моделью бета₂-адренорецептора позволяет объяснить ряд особенностей структурно-функциональных отношений адренергических соединений и может способствовать направленно-му синтезу избирательных лигандов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ahlquist R. P.* Amer. J. Physiol., 1948, v. 153, p. 586—600.
2. *Langer S. Z.* Biochem. Pharmacol., 1974, v. 23, № 13, p. 1973—1800.
3. *Lands A. M., Arnold A., McAulif J. P., Luduena F. P., Brown T. G.* Nature, 1967, v. 214, № 5088, p. 597—598.
4. *Жоров Б. С., Говырин В. А.* Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 8, с. 1150—1164.
5. *Жоров Б. С.* Биоорг. химия, 1983, т. 9, № 2, с. 200—216.
6. *Жоров Б. С., Говырин В. А.* В сб.: Нейрофармакология (новые препараты в неврологии). Тез. Всес. конференции. Л., 1980, с. 59—61.
7. *Melchiorre C.* Farmaco Ed. sci., 1980, v. 35, № 7, p. 535—550.
8. *Cantacuzene D., Kirk K. L., McCullon D., Creveling C. R.* Science, 1979, v. 204, № 4398, p. 1217—1219.
9. *Kirk K., Cantacuzene D., Nimitkitpaisan Y., McCullon D. H., Padgett W. L., Daly J. W., Creveling C. R.* J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 12, p. 1493—1497.
10. *Ishida Y., Watanabe K., Kobayashi S., Kihara M.* Chem.-Pharmacol. Bull., 1977, v. 25, № 8, p. 1851—1855.
11. *Жоров Б. С.* Автометрия, 1975, № 1, с. 23—29.
12. *Fately W. G.* Pure Appl. Chem., 1973, v. 36, № 1, p. 109—126.
13. *Волькенштейн М. В.* Конфигурационная статистика полимерных цепей. Л.: Изд-во АН СССР, 1959, с. 66.
14. *Маслов В. Г.* Ж. структурн. химии, 1977, т. 18, № 2, с. 414—415.
15. *Fletcher R., Powell M. J. D.* Comput. J., 1963, v. 6, № 2, p. 163—168.
16. *Hilderbrandt R. L.* Comput. and Chem., 1977, v. 1, № 3, p. 179—186.
17. *Жоров Б. С.* Ж. структурн. химии, 1981, т. 22, № 1, с. 8—12.
18. *Жоров Б. С.* Ж. структурн. химии, 1982, т. 23, № 5, с. 3—9.
19. *Жоров Б. С., Говырин В. А.* Докл. АН СССР, 1974, т. 215, № 4, с. 986—989.
20. *Ахрем А. А., Галактионов С. Г., Голубович В. П.* Конформации биогенных аминов. Минск: Наука и техника, 1979, с. 44—88.
21. *DeMarinis R. M., Bryan W. M., Shah D. H., Hiebe J. P., Pendelton R. G.* J. Med. Chem., 1981, v. 24, № 12, p. 1432—1437.
22. *Katz R., Jacobson A. E.* Mol. Pharmacol., 1973, v. 9, № 4, p. 495—504.
23. *Portoghese P. S., Riley T. N., Miller J. W.* J. Med. Chem., 1971, v. 14, № 7, p. 561—564.
24. *Nelson W. L., Wennerstrom J. E., Dyer D. C., Engel H. J.* Med. Chem., 1977, v. 20, № 7, p. 880—885.
25. *Ruffolo R. R., Fowble J. W., Miller D. D., Patil P. N.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, v. 73, № 8, p. 2730—2734.
26. *Niemeyer H. M. J.* Mol. Struct., 1979, v. 57, № 1, p. 241—244.
27. *Зефиоров Н. С., Шехтман Н. М., Федоровская М. А.* Ж. орг. химии, 1969, т. 5, № 1, с. 188.
28. *Pfundt G., Farid S.* Tetrahedron, 1966, v. 22, № 7, p. 2237—2247.
29. *Balsamo A., Macchia B., Macchia F., Martinelli A., Tognetti P., Veracini G.* Mol. Pharmacol., 1981, v. 20, № 2, p. 371—376.
30. *Nelson W. L., Powell M. L., Deyer D. C.* J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 9, p. 1125—1127.
31. *Mottram D. R.* J. Pharm. and Pharmacol., 1980, v. 32, № 12, Suppl. 44 (цит. по: РЖ «Биол. химия», 1981, № 10, ч 409).
32. *Pullman B., Coubeils C.* J. Med. Chem., 1972, v. 15, № 1, p. 17—23.
33. *Moereels H., Tollenaere J. P.* J. Pharm. and Pharmacol., 1975, v. 27, № 4, p. 294—295.
34. *Balsamo A., Gagliari M., Lappucci A., Macchia B.* Chim. Ind., 1976, v. 58, № 7, p. 519—520.
35. *Kohli J. D., Volkman H., Goldberg L. I., Cannon J. G.* Proc. Soc. Exptl Biol. and Med., 1978, v. 158, № 1, p. 28—31.
36. *Gray A. P., Reit E., AcKerly J. A., Hava M. J.* Med. Chem., 1973, v. 16, № 9, p. 1023—1027.
37. *Courriere P., Paubel J. P.* C. r. Soc. biol. 1977, v. 171, № 4, p. 979—982.
38. *Sarges R., Constantine J., McShane W. J.* Pharmacol. and Exptl Ther., 1975, v. 192, № 2, p. 351—364.
39. *Erhard P. W., Gorczynski R. H., Anderson W. G.* J. Med. Chem., 1979, v. 22, № 8, p. 907—911.
40. *Hoffman B. B., Leskowitz R. J.* Biochem. and Pharmacol., 1980, v. 29, № 11, p. 1539—1541.
41. *Doxey J. C., Howlett D. R., Roach A. G.* Brit. J. Pharm., 1981, v. 74, № 1, p. 262—263.
42. *Nishikawa M., Kanno M., Kuriki H., Sugihara H., Motohashi M., Itih K., Miyashita O., Oka Y., Sanno Y.* Life Sci., 1975, v. 16, № 2, p. 305—314.
43. *Sybertz E. J., Sabin C. S., Pula K. K., Vleit G. V., Glennon J., Gold E. H., Baum T.* J. Pharmacol. and Exptl Ther., 1981, v. 218, № 2, p. 435—443.
44. *Aggrebeck M., Guellaen G., Hanoune J.* Brit. J. Pharm., 1979, v. 65, № 1, p. 155—159.
45. *Olsson O. A. T., Ahlquist B., Gustaffson B.* Acta pharmacol. et toxicol., 1981, v. 48, № 4, p. 340—348.
46. *Triggle D. J., Triggle C. R.* Chemical pharmacology of the synapse. London — New York: Acad. Press, 1976, p. 251.
47. *Ruffolo R. R., Yaden E. L., Waddel J. E.* J. Pharmacol. and Exptl Ther., 1982, v. 222, № 3, p. 645—651.
48. *Salman K., Patil P. N.* Fed. Proc., 1976, v. 35, p. 509.
49. *Patil P. N., LaPidus J. B., Campbell D., Tye A. J.* Pharmacol. and Exptl Ther., 1967, v. 155, № 1, p. 13—23.

50. Belleau B. In: Adrenergic mechanisms. Ciba foundation symp. / Ed. Vane J. R. London: J. and A. Churchill Ltd., 1960, p. 223-245.
51. Rooney C. S., Stuart R. S., Wasson B. K., Williams H. W. R. Canad. J. Chem., 1975, v. 53, № 15, p. 2279-2292.
52. Жоргов Б. С., Говырин В. А. Докл. АН СССР, 1983, т. 273, № 2, с. 497-501.
53. Venter J. C. Pharm. Rev., 1982, v. 34, № 2, p. 153-188.

Поступила в редакцию
19.VII.1983

PRODUCTIVE CONFORMATIONS OF LIGANDS AND ALPHA₁-ADRENOCEPTOR ACTIVE SITE TOPOGRAPHY BASED ON THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS

ZHOROV B. S., GOVYRIN V. A.

*I. P. Pavlov Institute of Physiology, Academy of Sciences
of the USSR, Leningrad*

Theoretical conformational analysis of a series of alpha₁-adrenoceptor activators and inhibitors including 6-fluoronoradrenaline, methoxamine, phenoxydenzamine, piperoxane, and WB-4101 has been carried out by classical semi-empirical method. The conformational energy minimization was performed in the space of the majority of torsional and bond angles. The selection of productive conformations was made according to the following criteria: 1) low conformational energy; 2) similarity of the nitrogen atoms and phenyl rings spatial disposition in all ligands; 3) accessibility for intermolecular interactions of the functional moieties in all ligands. The productive conformation of alpha₁-adrenoceptor endogenous activator, noradrenaline, has the Ph-C-C-N fragment in the perpendicular (-)-*gauche* conformation, and ethanolamine side chain beta-hydroxyl in *trans* arrangement relative to the meta hydroxyl of the catechol ring. A topographic model for the receptor was suggested, its components being the arylophilic, nucleophilic, hydrophobic, and proton acceptor groups, along with the binding region for catechol hydroxyls, situated against the most accessible sides of the functional moieties of the ligands. Structure-activity relationships for a series of alpha₁-adrenoceptor ligands are discussed in the light of the proposed model. Both common and characteristic features of the alpha₁-adrenoceptor model are considered in comparison with the earlier suggested beta₂-adrenoceptor model.