

Исаева Г. А., Пивоваров Д. В., Исаев П. П.

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1 - АМИНОАДАМАНТАНОВ

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2008/1/32.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2008. № 1 (8). С. 81-83. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2008/1/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

**МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ 1-АМИНОАДАМАНТАНОВ**

*Исаева Г. А., Пивоваров Д. В., Исаев П. П.
Таганрогский государственный педагогический институт*

В работе выполнен анализ межмолекулярных взаимодействий по зависимости биологического действия (БД) производных 1-аминоадамантана от числа, вида и положения заместителей в боковой цепи (Табл. 1). Активность исследуемых веществ определяется физико-химическими свойствами на макроуровне (растворимость, распределение, проницаемость) и на молекулярном уровне (электронные параметры молекул, конформационные переходы). В НИИ фармакологии РАМН проведен ряд синтетических и фармакологических исследований [Морозов 2001: 78] и была синтезирована и фармакологически изучена группа N-алкильных и N-ацильных производных 1-аминоадамантана с общей формулой соответственно.

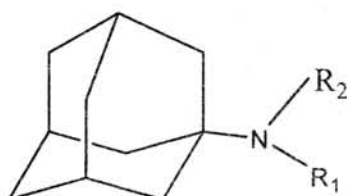

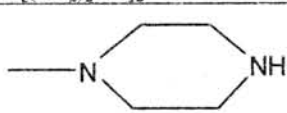
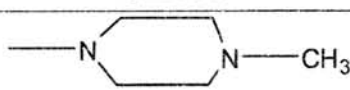
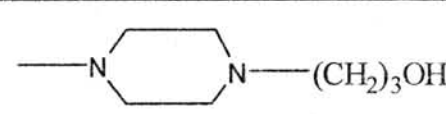
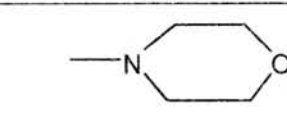


Рис. 1. Структурная формула молекул ряда замещенных 1-аминоадамантана. R1, R2 - алкильные или ацильные радикалы (Табл. 1)

Табл. 1. Параметры межмолекулярных взаимодействий и активность производных 1-аминоадамантанов

№	NR ₁ R ₂	ϵ^0 НСМО	μ^2	A	log(A)	
					Эксп.	Расч.
I	NH ₂ , мидантан	26,60	1,85	50	1,70	1,81
II	NHCH ₃	26,41	1,54	66	1,82	1,75
III	NHCH ₂ CH ₃	26,37	1,04	50	1,70	1,76
IV	NH(CH ₂) ₃ N  N-CH ₃	26,34	1,03	35	1,55	1,75
V	N(CH ₂) ₂	26,13	0,88	74	1,87	1,68
VI	N[(CH ₂) ₂ OH] ₂	24,76	7,54	10	1,00	0,94
VII	 NH	25,91	0,11	110	2,04	1,63
VIII	 N-CH ₃	25,89	0,01	24	1,38	1,63
IX	 N-(CH ₂) ₃ OH	25,69	-	8,8	0,95	0,95
X	 O	23,79	2,89	5	0,70	0,78
XI	NHCHO	2,91	12,35	7	0,85	1,17
XII	NHCOCH ₃	3,55	11,49	15	1,18	1,23
XIII	NHCOC ₆ H ₅	-2,73	11,37	4,3	0,64	0,61
XIV	NHCOCH ₂ Cl	3,42	28,39	17,5	1,24	1,33
XV	NHCO(CH ₂) ₂ Cl	3,46	23,26	14	1,15	1,3
XVI	NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	3,40	12,87	32	1,51	1,22
XVII	NHCO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	3,34	23,67	21	1,32	1,29
XVIII	NHCO(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	3,29	16,39	20	1,30	1,24
XIX	NHCO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	3,44	22,64	35	1,55	1,29

Методы исследования. Противопаркинсоническое действие производных 1-аминоадамантина оценивались в скрининговых тестах на моделях каталепсии у мышей, вызванной введением трифтазина - замирание на параллельных пластинках (Табл. 1). Биологический эффект определяется двумя обстоятельствами: физическим транспортом к месту действия, сопутствующими ему различными факторами и физико-химическими взаимодействиями с рецептором. Анализ модели Хэнча [Leo 1999: 1], связывающей активность соединения с его липофильными характеристиками показал, что биологический отклик $A = ED_{50}$ - эффективные дозы, полученные в скрининговых тестах на моделях каталепсии у мышей, вызванной введением трифтазина, не обуславливается распределением $\log P$ вещества в системе октанол-вода. Методом наименьших квадратов (МНК) был определен коэффициент детерминации (r^2), который отражает силу стохастической связи между БД и параметрами распределения вещества для несмешивающихся растворителей; он оказался равным 0,217. Корреляционное уравнение для всех 19 соединений имеет вид:

$$\log A = 0,01 + 1,67 \log P - 0,48 (\log P)^2 \quad (1).$$

Объем выборки $n=19$; среднее квадратичное отклонение $s=0,15$; коэффициент корреляции $r=0,46$; коэффициент детерминации $r^2=0,22$; критерий Фишера $F=2,18$; объясненная дисперсия $v=0,12$ (здесь активность $- A = ED_{50}$ - трифтазиновая модель каталепсии на мышах), что указывает на отсутствие соответствия между моделью и описываемой ею реальной системой.

Регрессионный анализ корреляции различных видов БД показывает, что наибольшее количество корреляционных закономерностей обнаруживается со свойствами, определяемыми на молекулярном уровне и связанными с энергией взаимодействия молекул между собой. Очевидно, наличие заметной дальнедействующей составляющей энергии взаимодействия должно приводить к возникновению градиента концентраций, вызывающего диффузионный поток чужеродных частиц по направлению к активному центру.

Обсуждение результатов. Исследуемые 1-аминоадамантины обладают хорошими акцепторными свойствами, вступая в образование донорно-акцепторных комплексов с переносом заряда. Мерой акцепторной активности соединений гомологического ряда является положение низшей свободной молекулярной орбитали (МО - $\varepsilon^0(\text{НСМО})$). Акцепторные свойства тем сильнее, чем ниже по шкале энергий значение $\varepsilon^0(\text{НСМО})$. Величины $\varepsilon^0(\text{НСМО})$ производных 1-аминоадамантина получены неэмпирическим ab initio методом квантовой химии по программе GAMESS [Соловьев 2005: 88]. В ab initio донорно-акцепторные свойства оценивались для молекул, конформация которых была оптимизирована методом молекулярной механики MM2 режиме Minimize Energy. В режиме Compute Properties выполнен квантово-механический расчет энергии $\varepsilon^0(\text{НСМО})$ и дипольного момента μ в пакете Chem3D.

При сближении молекула препарата вступает в неспецифическое парное взаимодействие с рецептором, эффективность которого определяется на больших расстояниях диполь-дипольными взаимодействиями при отсутствии значительного перекрытия электронных облаков. Следовательно, можно предположить, что энергия неспецифического взаимодействия [Исаева 2000: 1066] в системе препарат-рецептор будет определяться вкладами содержащими квадрат дипольного момента препарата μ^2 (в Дебаях - D) [Исаева 2002: 506].

Методом наименьших квадратов (МНК) по значениям БД вычислены новые значения параметров метода расчёта активности $\log A$ производных 1-аминоадамантинов I-X и XI-XIX, рассчитаны теоретические значения БД (Табл. 1), и проведен полный статистический анализ.

Уравнение для интерпретации физиологической активности производных 1-аминоадамантина имеет вид:

$\log A = B_0 + B_1 \varepsilon^0(\text{НСМО}) + B_2 \mu^2$ (2), где активность $- A = ED_{50}$ - трифтазиновая модель каталепсии на мышах, B_0, B_1, B_2, B_3 - некоторые параметры. Корреляционное уравнение для соединений I-X имеет вид:

$$\log A = -7,43 - 0,04 \mu^2 + 0,35 \varepsilon^0(\text{НСМО}) \quad (3).$$

Объем выборки $n=9$; среднее квадратичное отклонение $s=0,14$; коэффициент корреляции $r=0,88$; коэффициент детерминации $r^2=0,78$; критерий Фишера $F=10,45$; объясненная дисперсия $v=0,70$.

Корреляционное уравнение для соединений XI-XIX имеет вид:

$$\log A = 0,79 + 0,1 \mu^2 + 0,007 \varepsilon^0(\text{НСМО}) \quad (4).$$

Объем выборки $n=9$; среднее квадратичное отклонение $s=0,13$; коэффициент корреляции $r=0,76$; коэффициент детерминации $r^2=0,58$; критерий Фишера $F=4,13$; объясненная дисперсия $v=0,44$. Явное и значительное улучшение по сравнению с (1) качества корреляции, хотя аминоадамантины с ацильными заместителями XI-XIX оцениваются явно не в полном соответствии с предполагаемым механизмом физиологического действия.

Закключение. Выполнено модельное исследование межмолекулярных взаимодействий с активными молекулярными рецепторными центрами мозга на основе сравнительного QSAR-анализа антикаталептической активности производных 1-адамантина. Усовершенствована расчётная методика, которая позволяет надёжно вычислять индексы физиологической активности 19 производных исследуемого класса препаратов по параметрам межмолекулярных взаимодействий. Учет внутримолекулярных взаимодействий позволит распространить предложенную методику на замещенные 1-аминоадамантины с произвольной структурой.

Список использованной литературы

1. Исаева Г. А., Дмитриев А. В., Исаев П. П. / Механизм местной анестезии: ориентационные эффекты на дальних расстояниях // Биофизика. - 2000. - Т. 45. - № 6. - С. 1066-1071.
2. Исаева Г. А., Дмитриев А. В., Исаев П. П. / Взаимодействие местных анестетиков с модельными ионными каналами // Биофизика. - 2002. - Т. 47. - № 3. - С. 506-511.

3. Морозов И. С., Петров В. И., Сергеева С. А. / Фармакология адамантанов. - Волгоград: Волгоградская мед. академия. - 2001. - 320 с.
4. Соловьев М. Е., Соловьев М. М. / Компьютерная химия. - М.: СОЛОН-Пресс, 2005. - 536 с.
5. Leo A. J., Hansch C. / Role of Hydrophobic Effects in Mechanistic QSAR // Perspectives in Drug Discovery and Design. 1999. - 17. - P. 1.

ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРЕССИВНОЙ КОЛОСОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ УБОРКИ УРОЖАЯ ЗЕРНОВЫХ КУЛЬТУР

Капустин А. Н.

Юргинский технологический институт Томского политехнического университета

В настоящее время во многих странах мира разрабатывают технологии и технические средства для уборки зерновых при высоком срезе или при срезе только колосовой части, что позволяет повысить производительность комбайнов и получить хлебную массу с отношением массы зерна к массе соломы 1:0,4...1:0,7. Для уборки колосовой части зерновых культур НПО "Казсельхозмеханизация", ВИСХОМ, ВНИИЗХ, СибНИС-Хоз и КраснодарНИИСХ разработали специальные жатки и приспособления к ним (Рис. 1).

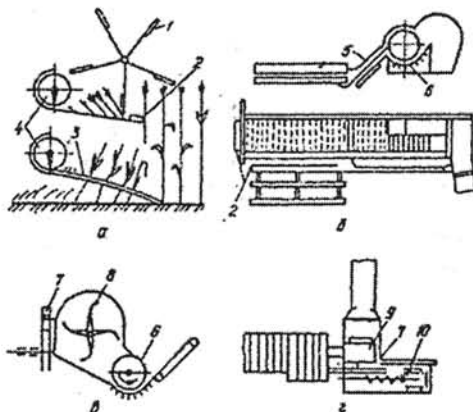


Рис. 1. Схемы устройств для уборки и обработки колосовой части зерновых культур, разработанные: а) КазНИИ-МЭСХ; б) ЦелинНИИМЭСХ; в) А. С. Маят; г) ВИМ; 1 - мотовило; 2 - режущий аппарат; 3 - гребенка; 4 - щеки; 5, 7 - транспортеры; 6 - молотильный аппарат; 8 - отрывной барабан; 9, 10 - очесывающие барабаны.

Оценивая перспективу в технологиях и техническом обеспечении уборки урожая вполне возможно наш взгляд реализовать прогрессивную колосовую технологию уборки зерновых культур. Данная технология и технические средства разрабатываются для различных регионов России, а так же для условий Сибирского федерального округа. В частности исследования в этом направлении ведутся учеными и практиками г. Новосибирска, Красноярска, Барнаула, Юрги и других. Созданы и прошли первую проверку колосоуборочные адаптеры к зерноуборочным комбайнам. Разрабатываются и исследуются специальные устройства для обмолота колосовой части урожая зерновых культур. Эта работа находится на стадии разработки и проведения лабораторных исследований. Различными авторами предложены разные варианты колосообмолачивающих устройств. Доктором физико-математических наук А.Д. Дементьевым предложено обмолачивающее устройство, в котором применен динамический фрикционный способ воздействия на колосовую часть урожая. На Рисунке 2 изображена схема стационарной установки для реализации предлагаемого способа выделения зерна из колоса.

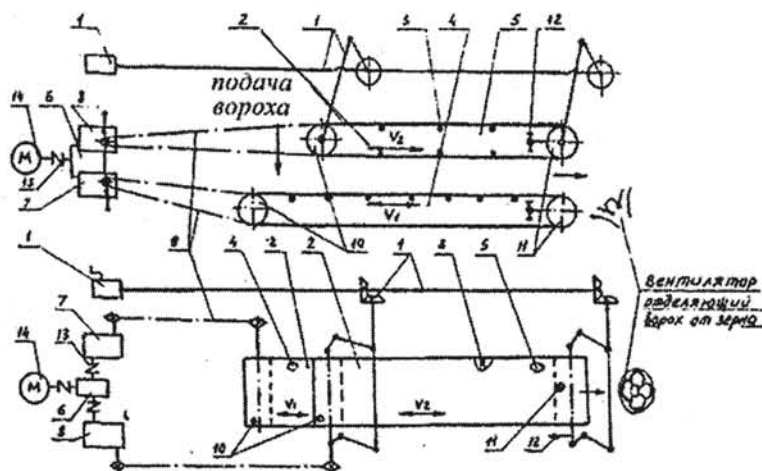


Рис. 2. Обмолачивающее устройство А. Д. Дементьева