

(Инновационный Центр Фитотехнологии НАН КР , Бишкек, Кыргызстан)

АНАЛИЗ РАСЧЁТА ЛИПОФИЛЬНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Аннотация

В данной работе на примере биологически активных веществ предложен способ получения результатов, близких к экспериментально определенным значениям липофильности стандартных аминокислот. Полученные результаты и методы позволяют определить аддитивные параметры аминокислот и их разных алифатических соединений на высокой точности.

Ключевые слова: липофильность, метод наименьших квадратов, QSAR, биологическая активность.

Кілт сөздөр: липофильділік, ең кіші шаршылар әдісі, QSAR, биологиялық белсенділік.

Keywords: lipophilicity, ordinary least squares, QSAR, biological activity.

Одной из актуальных задач медицинской химии является поиск зависимости между структурами химических соединений и их свойствами или биологической активностью. QSAR (Quantitative Structure - Activity Relationships) - метод описания зависимости свойства химического соединения от его структуры с помощью набора числовых характеристик-дескрипторов, с помощью построения корреляций между величиной свойства (активности) и значениями дескрипторов. Решающее значение при этом имеет выбранный набор дескрипторов, отражающий все особенности молекулярной структуры, от которых может зависеть соответствующее свойство. Для предсказания физиологической активности в QSAR [13] обычно используют следующие дескрипторы: электронные эффекты (влияют на ионизацию или полярность соединения), стерические особенности структуры (играют важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения с биомишенью), липофильность (способность растворяться в жирах, характеризует способность лекарства преодолевать клеточные мембраны). Липофильность – физико-химический параметр, вызывающий большой интерес в QSAR исследованиях благодаря значительной роли в описании динамических и фармакокинетических аспектов действия биологически активных веществ. Его количественный описатель, *коэффициент распределения P*, выражает отношение нейтральных концентраций растворенного вещества в органической и водной фазах двухкомпонентной системы в условиях равновесия. Оценка распределения химических соединений или лекарства в системе октанол-вода – наиболее распространённый способ установления липофильности [9]. Этот параметр является исключительно важным для суждения о транспортных возможностях веществ и биологических объектах и поэтому повсеместно используется в QSAR. Работы по созданию физико-химических моделей

липофильности, основанные на стерических и электростатических взаимодействиях и водородного связывания ведутся с начала 1980-х годов [12, 15]. Величина P выражается через равновесные концентрации вещества в *n*-октаноле ($C_{\text{октанол}}$) и воде ($C_{\text{вода}}$):

$$P = \frac{C_{\text{октанол}}}{C_{\text{вода}}}$$

Физическая природа гидрофобных взаимодействий своеобразна. Плохая растворимость углеводов в воде связана не с повышением энтальпии системы, а с уменьшением её энтропии. Соответственно растворимость углеводорода в воде уменьшается, а не растёт при нагревании. Энтальпия также понижается, но в общем балансе свободной энергии этот эффект перекрывается энтропийным [7]. «Движущей силой» гидрофобных взаимодействий является изменение энтропии; изменение же энтальпии, напротив, им противодействует [8].

Изучение растворимости неполярных углеводов при переносе их из неполярных растворителей в воду показало, что процесс растворения этих соединений в воде носит экзотермический характер. Он идёт с повышением температуры и выделением тепловой энергии, что свидетельствует о понижении энтальпии системы при смешивании углеводов с водой ($\Delta H < 0$). Однако это понижение энтальпии компенсируется уменьшением энтропии ($\Delta S < 0$) и, как следствие этого, возрастанием полного термодинамического потенциала ($\Delta G > 0$). В целом уменьшение энтальпии ($\Delta H < 0$) по абсолютной величине меньше, чем уменьшение энтропии, и, следовательно, растворение в воде неполярных соединений – термодинамически невыгодный процесс:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S > 0.$$

Следствием этого является отталкивание молекулой воды молекул неполярных веществ, которым термодинамически выгоднее взаимодействовать друг с другом, чем с водой. Эффект отталкивания растворителя и представляет собой так называемые гидрофобные взаимодействия, которые, как видно, не связаны с существованием каких-либо особых сил взаимного притяжения между элементами системы, а имеют чисто термодинамическую причину [10].

Для оценки $\text{Log } P$ (в связи с тем, что в QSAR применяются компьютерные методы обработки данных, а в языках программирования натуральный логарифм имеет обозначение Log , а не \ln , то здесь и далее считать основание логарифма натуральным) существует множество теоретических подходов. Среди них особо популярным является аддитивный метод, в котором предполагается, что общая липофильность молекулы может быть разложена на структурные составляющие. Одна из первых таких схем, позволяющая оценивать липофильность заместителей, была предложена Хэнчем. Экспериментально определение $\text{Log } P$ является достаточно трудоёмким и дорогостоящим, поэтому важно найти такой теоретический метод для его расчёта, который позволял бы с достаточно большой точностью предсказывать биологическую активность химических соединений.

В данной работе проведён сравнительный анализ на экспериментальных и рассчитанных в программах *Dragon 5.5* [5] и *ChemOffice 7.0.0* [4] значений липофильности стандартных аминокислот. В программе *ChemOffice 7.0.0* приведены три

расчётных метода определения коэффициента распределения биологически активных веществ в системе н-октанол-вода: Мангольда-Реккера [14], Мейлона [16] и Висванадхана. Выбор оптимальной методики для определения гидрофобности химических соединений является весьма актуальным в настоящее время. Есть целые классы соединений, для которых отсутствуют экспериментальные данные. В настоящее время предложено немалое количество методов для расчёта $\log P$, но, к сожалению, ни одна из них не является универсальной, ни одну из них нельзя применять абсолютно ко всем классам соединений с достаточно высокой прогнозирующей способностью.

Нами проведены расчеты значений липофильности аминокислот с помощью программ *Dragon 5.5* и *ChemOffice 7.0.0*, которые приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Экспериментальные и расчетные значения липофильности аминокислот, полученные с помощью программ *Dragon 5.5* и *ChemOffice 7.0.0*.

№	Аминокислота	Экспериментальные и расчетные значения липофильности			Гидрофильность [3]
		Эксперимент [2]	Dragon 5.5	Chem. Office 7.0.0.	
1	Аланин	-0.4	-0.601	-1.409	-0.5
2	Аргинин	-0.59	-1.107	-1.409	3.00
3	Аспаргин	-0.92	-1.847	-2.325	0.2
4	Аспаргиновая кислота	-1.31	-1.245	-1.674	3.00
5	Цистеин	0.17	-0.517	-0.921	-1.00
6	Глутаминовая кислота	-1.22	-0.924	-1.395	3.00
7	Глутамин	-0.91	-1.526	-2.0454	0.2
8	Глицин	-0.67	-0.978	-1.327	0.00
9	Гистидин	-0.64	-1.015	-1.671	-0.5
10	Изолейцин	1.25	0.699	-0.293	-1.8
11	Лейцин	1.22	0.631	0.293	-1.8
12	Лизин	-0.67	-0.680	-1.154	3.00
13	Метионин	1.02	-0.273	-0.5612	-1.3
14	Фенилаланин	1.92	0.955	0.4480	-2.5

15	Пролин	-0.49	-0.057	-0.733	0.00
<i>Продолжение таблицы 1</i>					
		Экспериментальные и расчетные значения липофильности			
№	Амино- кислота	Эксперимент [2]	Dragon 5.5	Chem. Office 7.0.0.	Гидрофиль- ность [3]
		-0.55	-1.489	-2.574	0.3
17	Треонин	-0.28	-1.111	-1.4317	-0.4
18	Триптофан	0.5	1.249	0.32	-3.4
19	Тирозин	1.67	0.668	0.3897	-2.3
20	Валин	0.91	0.242	-0.749	-1.5

Из таблицы видно, что наиболее сильное расхождение с экспериментальными данными имеется в программе *ChemOffice 7.0.0*. В этом программном пакете используют данные, которые были получены в 70-х годах XX века. Рассчитанные значения $\text{Log } P$ по программе *Dragon 5.5* ближе к экспериментальным значениям $\text{Log } P$.

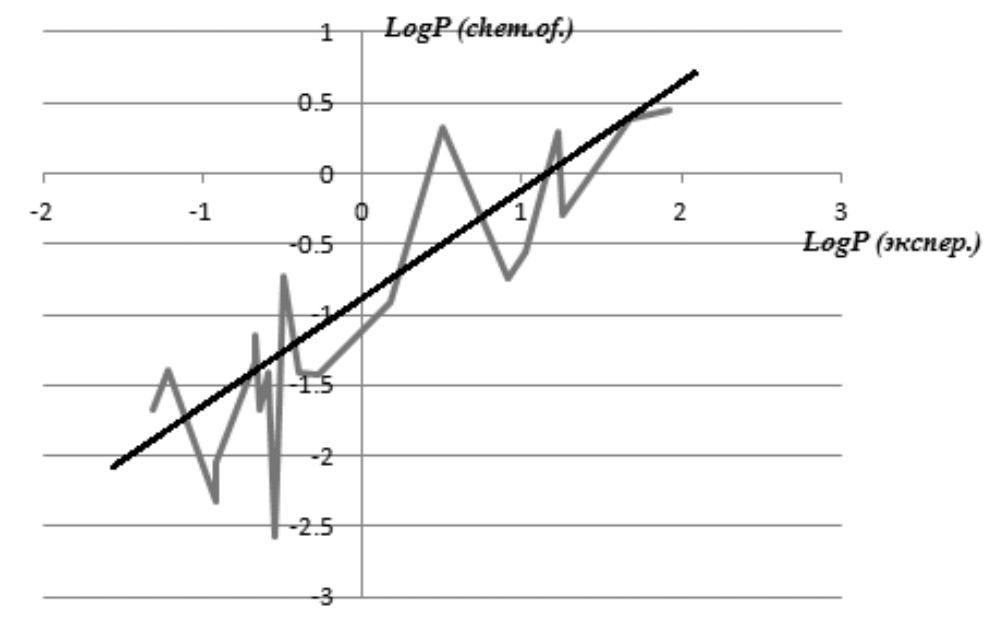


Рисунок 1 – Зависимость экспериментальных значений $\text{Log } P$ от значений $\text{Log } P$, полученных

с помощью программы *ChemOffice 7.0.0*

На рис.1 показан график зависимости экспериментальных [1] и рассчитанных в программе *Chem.Office 7.0.0* значений липофильности стандартных аминокислот. Коэффициент корреляции полученных значений составляет $k=0,848$ и, как видно из графика, между ними можно установить линию линейной зависимости.

Используя данные в табл.1, с помощью наименьших квадратов между экспериментальными и рассчитанными в программе *ChemOffice 7.0.0* значений липофильности, можно установить следующее численное выражение:

$$\text{Log}P_{\text{эксп.}} = 0,9581 \cdot \text{Log}P_{\text{Chem.office}} + 0,9907$$

(1)

На рис.2 показан график зависимости рассчитанных значений липофильности в программах *Dragon 5.5* и *ChemOffice 7.0.0*. Корреляционный коэффициент зависимости $k= 0.958$ и они являются линейно зависимыми друг от друга.

Полученная с помощью наименьших квадратов связывающее численное выражение рассчитанных значений липофильности в программах *Dragon 5.5* и *ChemOffice 7.0.0* приведено ниже:

$$\text{Log}P_{\text{Dragon}} = 1,00753 \cdot \text{Log}P_{\text{Chem.office}} + 0,5949$$

(2)

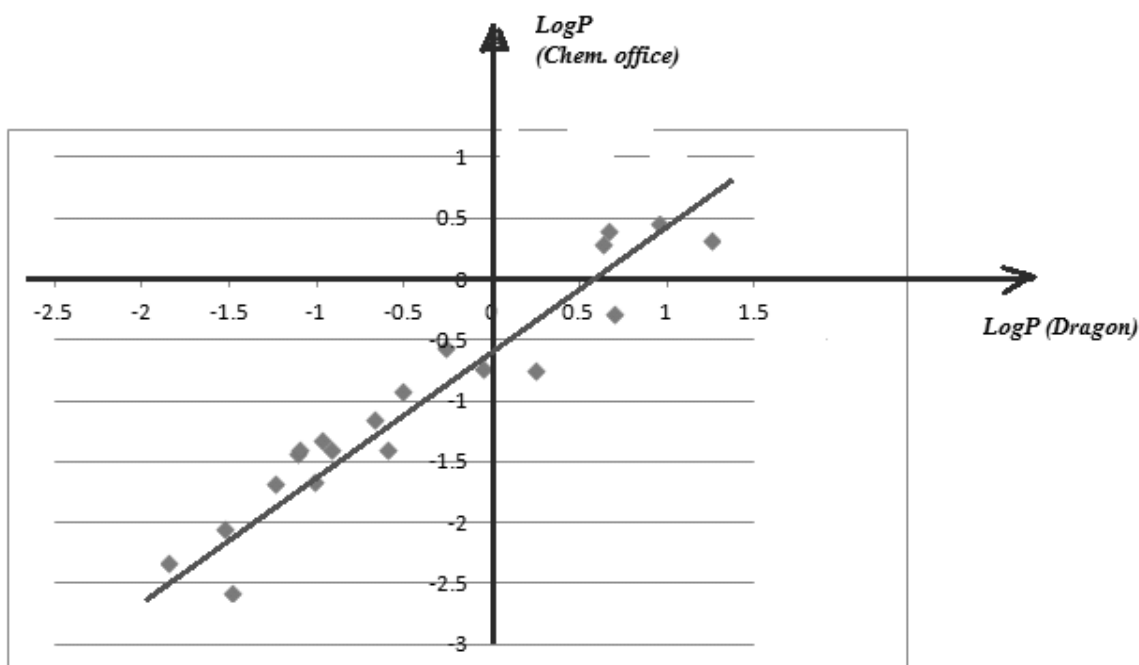


Рисунок 2 – Зависимость расчетных значений липофильности,

полученных с помощью программ Dragon 5.5 и ChemOffice 7.0.0

Выводы:

1. Установлено, что для рассмотренного класса соединений не рекомендуется пользоваться программой *ChemOffice 7.0.0* для расчёта *Log P*, так как для расчетной схемы, заложенной в ней, наблюдаются большие расхождения с экспериментом.

2. Установлено, что расчет липофильности стандартных аминокислот и их соединений в программе *Dragon 5.5* дает более близкие результаты к эксперименту (таблица 1)

3. С помощью метода наименьших квадратов получено численное выражение между экспериментальными и рассчитанными в программах *ChemOffice 7.0.0* и *Dragon 5.5* значениями липофильности аминокислот.

4. Сделан вывод о том, что, используя выражения (1) и (2), можно рассчитать значения *Log P* разных соединений аминокислот, которые близки к экспериментальным (к истинным значениям) липофильности с учетом аддитивности липофильности.

5. В будущем планируется развить оригинальную систему инкрементов для расчёта логарифма распределения биологически активных веществ в системе н-октанол-вода.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Электронный справочник: аминокислоты и белки.
http://molbiol.edu.ru/appendix/02_01.html
- 2 Sweet, R.M. and Eisenberg, D. 1983. Correlation of sequence hydrophobicities measures similarity in three-dimensional protein structure. *J. Mol. Biol.* 171:479-488.
- 3 Hopp, T.P. and Woods, K.R. 1981. Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:3824-3828.
- 4 CS Chem3D Ultra Molecular Modeling and Analysis. 2001 Cambridge Soft.
www.cambridgesoft.com.
- 5 Dragon Evaluation Version 5.5. -2007. (Software for Molecular Descriptor Calculations)
- 6 Джон Г. Мэтьюз, Куртис Д. Финк. Численные методы. Использование MatLab, 3-е издание. Перевод с английского. – М.: «Вильямс», 2001. – 720 стр.
- 7 Волькинштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 592 с.
- 8 Кантор Ч., Шиммел Р. Биофизическая химия. М: Мир, 1984. Т. 1. 336 с.
- 9 Раевский О.А. Дескрипторы водородной связи в компьютерном молекулярном дизайне // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)*. 2006. Т. L. № 2. С. 97-107.
- 10 Рубин А.В. Биофизика. М.: Книжный дом «Университет». 1999. Т. 1. 448 с.
- 11 Труды Второй Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов» / под ред. д-ра хим. наук В.Г. Карцева. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 1. С. 43-58.
- 12 Dearden J.C. *Environ. Health Perspect.*, 1985, v. 61, p. 203.
- 13 Hansch C., Fujita T. // *J. Am. Chem. Soc.* 1964. 86. P. 1616.
- 14 Mannhold R., Rekker R.F. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/ water systems // *Perspective in Drug Discovery and Design*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2000. №18. P.1-18.
- 15 Van der Waterbeemd H., Testa P. *Adv. Drug Res.*, 1987, v. 16, p. 85.
- 16 William M. Meylan and Philip H. Howard Estimating logP with atom/fragments and water solubility with logP // *Perspective in Drug Discovery and Design*, 19: 67-84, 2000.

REFERENCES

- 1 Electronic handbook: amino acids and proteins (in Russ). http://molbiol.edu.ru/appendix/02_01.html
- 2 Sweet, R.M. and Eisenberg, D. 1983. Correlation of sequence hydrophobicities measures similarity in three-dimensional protein structure. J. Mol. Biol. 171:479-488.
- 3 Hopp, T.P. and Woods, K.R. 1981. Prediction of protein antigenic determinants from amino acid sequences. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:3824-3828.
- 4 CS Chem3D Ultra Molecular Modeling and Analysis. 2001 Cambridge Soft. www.cambridgesoft.com.
- 5 Dragon Evaluation Version 5.5. -2007. (Software for Molecular Descriptor Calculations)
- 6 John H. Mathews and Kurtis K. Fink. Numerical Methods Using Matlab (3th Edition). translation from English. Moscow: "Viliams", 2001. -720 p., (in Russ.)
- 7 Volkinshteyn M.V. Biophysics. Moscow: "Nauka", 1988. 592 p. (in Russ.)
- 8 Kantor, Ch.; Shimmel, P. Biophysical chemistry. Moscow: "Mir" 1984, volume 1. 336 p. (in Russ.)
- 9 Rayevskiy O.A. Descriptors of hydrogen bonds in computer molecular design. Russian Chemical Journal (Journal of Mendeleev Russian Chemical Society). 2006, volume L.№2 p. 97-107 (in Russ.)
- 10 Rubin A.V. Biophysics. Moscow: bookshop "Universitet". 1999. Volume 1. 448 p. (in Russ.)
- 11 Proceedings of the Second International Conference «Chemistry and biological activity of oxygen-and sulfur-containing heterocycles» . Edited by doctor of chemical sciences V.G. Kartsev. Moscow: IBS PRESS. 2003. Volume 1. P. 43-58. (in Russ.)
- 12 Dearden J.C. Environ. Health Perspect., 1985, v. 61, p. 203.
- 13 Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. 1964. 86. P. 1616.
- 14 Mannhold R., Rekker R.F. The hydrophobic fragmental constant approach for calculating log P in octanol/water and aliphatic hydrocarbon/ water systems // Perspective in Drug Discovery and Design. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 2000. №18. P.1-18.
- 15 Van der Waterbeemd H., Testa P. Adv. Drug Res., 1987, v. 16, p. 85.
- 16 William M. Meylan and Philip H. Howard Estimating logP with atom/fragments and water solubility with logP // Perspective in Drug Discovery and Design, 19: 67-84, 2000.

Резюме

К.К. Эрназаров

(Кыргыз Республикасы Ұлттық ғылым академиясы Инновациялық фитотехнология орталығы,

Бішкек, Кыргыз Республикасы)

БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫҢ ЛИПОФИЛЬДІГІН ЗЕРТТЕУ ТАЛДАУЫ

Бұл жұмыста, биологиялық белсенді заттар мысалында стандартты аминқышқылдары липофильдігінің эксперимент жүзінде анықталған көрсеткіштеріне ұқсас нәтижелерді алу әдісі ұсынылды. Қол жеткен нәти-желер мен әдістер аминқышқылдарының және оның алифатты қосылыстарының аддитивті сипаттамаларын жоғары дәлдікпен анықтауға мүмкіндік береді.

Кілт сөздер: липофильділік, ең кіші шаршылар әдісі, QSAR, биологиялық белсенділік.

Summary

K.K. Ernazarov

(Innovation Phytotechnology Centre, National Academy of Sciences of Kyrgyz Republic,
Bishkek, Kyrgyzstan)

ANALYSIS OF BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES LIPOPHILICITY CALCULATION

In this article an example of biologically active substances proposed methods of obtaining the results close to the experimentally determined values lipophilicity standard amino acids .These results and methods allow to define the additive parameters of various amino acids and its aliphatic compounds in the high accuracy.

Keywords: lipophilicity, ordinary least squares, QSAR, biological activity.

Поступила 16.05.2013 г.