



УДК 615.31.015.11:547.586.5:541.69

МЕТОД ОЦЕНКИ ОПИАТНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, ОСНОВАННЫЙ НА УНИВЕРСАЛЬНОЙ 3D-МОДЕЛИ НЕСЕЛЕКТИВНОГО ОПИАТНОГО ФАРМАКОФОРА

© 2012 г. Н. Е. Кузьмина[#], В. А. Яшкир, В. А. Меркулов, Е. С. Осипова

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России,
127051 Москва, Петровский бульвар, 8

Поступила в редакцию 07.11.2011 г. Принята к печати 29.11.2011 г.

В работе представлены универсальная 3D-модель неселективного опиатного фармакофора, созданная с помощью альтернативной стратегии поиска структурного подобия молекул, и расчетный метод качественной оценки агонистических и антагонистических свойств лигандов опиатных рецепторов, разработанный на ее основе. Приведены примеры использования данного метода для оценки опиатной активности соединений, существенно отличающихся по своему строению от опиатов и традиционных опиоидов.

Ключевые слова: трехмерная модель опиатного фармакофора, фармакофорный элемент, фармакофорная область, опиатная активность, соотношение агонистических антагонистических свойств.

ВВЕДЕНИЕ

В современной фармакологии одной из актуальных задач является поиск лигандов опиатных рецепторов (ОР) с заданным соотношением агонистических и антагонистических свойств, которые используются в медицине в качестве эффективных анальгетиков и средств для лечения алкогольной и наркотической зависимости. В настоящее время целевой поиск новых лекарственных препаратов на основе агонистов и антагонистов ОР базируется на их компьютерном молекулярном моделировании, которое проводится в рамках концепции фармакофора. Согласно рекомендованному IUPAC глоссарию терминов, используемых в медицинской химии, “фармакофор – совокупность пространственных и электронных особенностей, которые необходимы для обеспечения оптимальных взаимодействий со структурой специфической биологической мишени и приводящих в действие ее биологический отклик” [1]. Понятие фармакофора является химической абстракцией, которая отражает общие закономерности в строении реальных биоактивных молекул. Поскольку во взаимодействии с биомишенью участвует не вся молекула лиганда, а отдельные ее структурные фрагменты, в литературе используется понятие

фармакофорного элемента. Как правило, под фармакофорным элементом понимают общие для группы соединений конкретные атомы или группы атомов, необходимые для проявления активности по отношению к определенной биомишени [2]. Однако в последнее время этим термином все чаще обозначают функционально эквивалентные группы атомов, участвующие во взаимодействии с биомишенью (например, донор Н-связи [2], гидрофобная область [3–5], донор электронной плотности [6]), либо функционально эквивалентные области молекулярных полей (электростатических, стерических и т.д.) [7]. Молекулярное поле в концепции CoMFA (сравнительный анализ молекулярных полей) – трехмерная карта, описывающая определенное свойство молекулы (способность к электростатическим, ван-дер-ваальсовым и иным взаимодействиям) в пространстве. Заданное свойство вычисляется в узлах пространственной решетки как результат действия на данную точку пространства (узел) со стороны структурных составляющих молекулы. Электростатическое молекулярное поле описывает пространственное распределение кулоновских сил вблизи молекулы с помощью набора электростатических потенциалов; стерическое молекулярное поле – пространственное распределение сил Ван-дер-Ваальса с помощью ван-дер-ваальсовых потенциалов (как правило, Леннарда-Джонса).

Для характеристики опиатного фармакофора (ОФ) используют различные 3D-фармакофорные модели, представляющие собою совокупность

Список использованных сокращений: ОР – опиатные рецепторы; CoMFA – сравнительный анализ молекулярных полей; ОФ – опиатный фармакофор; GPCR – рецептор, связанный с G-белком; GTPγS – гуанозин-5'-О-(3-тио)-трифосфат.

[#] Автор для переписки (тел.: 8-916-523-11-06; e-mail: vsk46@yandex.ru).

определенным образом ориентированных в пространстве фармакофорных элементов [3–7]. В зависимости от целей исследования они описывают общие закономерности строения биоактивных молекул, необходимые для распознавания ОР [4–6], либо для формирования биологического отклика [3,7]. Во втором случае в наборе фармакофорных элементов можно выделить две группы: общую для агонистов и антагонистов (выполняющих только функцию распознавания ОР) и различную для агонистов и антагонистов (выполняющих две функции: распознавания ОР и формирования биологического отклика). Межмолекулярные взаимодействия “лиганд–ОР” могут быть селективными (если в них задействованы аминокислотные остатки негомологичных участков рецепторов различных типов – μ -, κ - и δ -ОР) и неселективными (если взаимодействие осуществляется с гомологичными фрагментами ОР различных типов). В связи с этим различают модели неселективного [4, 5] и селективного [6, 7] ОФ, отражающие совокупность особенностей лигандов первого или второго типа, соответственно.

Модель селективного ОФ отражает совокупность особенностей лиганда, необходимых для взаимодействия как с гомологичными, так и с негомологичными фрагментами ОР различных типов. Оценка опийной активности любого соединения осуществляется на основе сравнения его электронных и пространственных характеристик с соответствующими характеристиками 3D-фармакофорной модели. Сравнительный анализ представленных в литературе моделей ОФ приведен в обзоре [8].

Наиболее эффективный метод построения 3D-модели фармакофора (в том числе ОФ) основан на определении структурного подобия молекул – лигандов биомишени [9]. Применение этого метода невозможно без использования экспериментальных баз данных трехмерных структур лигандов [10, 11]. Представленная в литературе стратегия определения структурного подобия, используемая при построении фармакофорных 3D-моделей (как традиционных, так и моделей CoMFA), заключается в поиске закономерностей пространственного расположения одинаковых структурных фрагментов биоактивных молекул, участвующих во взаимодействии с биомишенью [9]. Она включает в себя 4 этапа:

1) выбор набора биоактивных молекул, взаимодействующих с определенной биомишенью аналогичным образом (реперных соединений). Обязательное условие при построении 3D-модели фармакофора – наличие данных биологических исследований для пространственных изомеров и энантиомеров реперных молекул, позволяющих учитывать влияние пространственного

расположения определенного структурного фрагмента на биоактивность;

2) выбор структурных фрагментов (атомов или функциональных групп), которые позиционируются как фармакофорные элементы. Например, ключевыми фармакофорными элементами, присутствующими практически во всех типах лигандов ОР независимо от химического класса и селективности действия, являются протонированный атом азота и фенильное кольцо [12–21] (однако сегодня известны и исключения; см. ниже);

3) выбор биоактивных конформаций реперных молекул, то есть конформаций, в которых фармакофорные элементы максимальным образом взаимодействуют с биомишенью. В случае конформационно жестких лигандов реально существующая конформация рассматривается как биоактивная;

4) суперпозиция индивидуальных молекул в биоактивных конформациях по одинаковым фармакофорным элементам. При конструировании 3D-модели ОФ суперпозиция осуществляется по протонированному атому азота и фенильному кольцу.

Основная проблема использования данной стратегии при разработке 3D-моделей ОФ заключается в том, что в лигандах ОР одинаковые *структурные* фрагменты, участвующие в лиганд-рецепторном взаимодействии, не всегда являются одинаковыми *фармакофорными* элементами. К этому выводу пришел Ф. Портогезе, анализируя экспериментальные данные о пространственном строении конформационно жестких лигандов ОР различных химических классов [13, 16, 17]. Согласно данным ЯМР-спектроскопии и РСА в молекулах 4,5-эпоксиморфинанов, морфинанов, морфинан-6-кетон, бензоморфанов, пирроломорфинанов, производных дигидроморфона, орипавина и бупренорфина фенильный заместитель находится в аксиальном положении относительно пиперидинового цикла, а в молекулах 5-арилморфанов – в экваториальном [13, 20, 21]. Фенильные кольца в экваториальной и аксиальной ориентации относительно пиперидинового цикла взаимодействуют с различными сайтами связывания в зоне рецепции и вносят различный вклад в опийную активность, то есть являются различными фармакофорными элементами. В связи с этим 3D-модели ОФ, созданные с использованием общепринятой стратегии поиска структурного подобия [3–7], не являются универсальными: они разрабатывались на базе структур, в которых фенильное кольцо ориентировано относительно пиперидинового цикла строго аксиально, и поэтому отражают закономерности, общие не для всех, а лишь для морфиноподобных лигандов ОР.

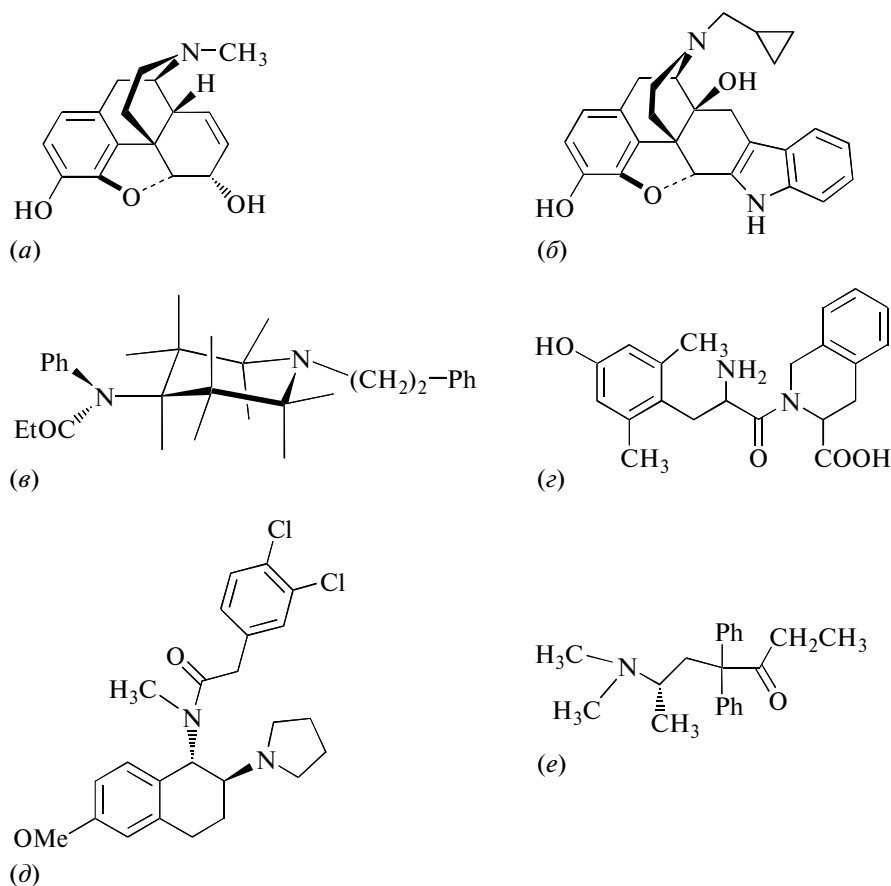


Рис. 1. Примеры опиатов и традиционных опиоидов: морфин (а), NTI (б), фентанил (в), Dmt-Tic (г), DuP 747 (д), R-(-)-метадон (е).

Традиционные 3D-модели ОФ, представляющие собой набор геометрических параметров, отражающих общность в пространственном расположении одинаковых фармакофорных элементов [4–6], кроме отсутствия универсальности имеют еще один недостаток – высокую погрешность в оценке опиатной активности соединений, принципиально отличающихся по своему строению от опиатов (алкалоидов опиума) и традиционных опиоидов (лигандов ОР, имеющих структурное сходство с опиатами). Как правило, эти модели содержат в качестве фармакофорных элементов структурные фрагменты, общие для опиатов и традиционных опиоидов: ароматический цикл и протонированный атом азота (рис. 1). В рамках этих моделей соединение будет проявлять опиатную активность только тогда, когда его молекула является структурным аналогом опиатов и традиционных опиоидов, то есть содержит ароматический цикл и протонированный атом азота. В противном случае соединение будет оценено как неактивное. Однако к концу 90-х годов XX века были открыты новые классы лигандов ОР, очень сильно отличающиеся по своему строению от ранее известных. Были обнаружены лиганды ОР

(рис. 2), молекулы которых не содержат ароматический цикл (например, стероид SC17599 [22]) или протонированный атом азота (например, природный флаванол катехинилгаллат [23]), или ни один из ключевых фармакофорных элементов (например, природный дитерпеноид сальвинорин А [24]). Представленные в литературе модели ОФ [3–7] не способны объяснить опиатную активность этих нетрадиционных (то есть не имеющих структурного сходства с опиатами) опиоидов.

Очевидно, что для создания универсальной 3D-модели ОФ, применимой ко всем лигандам ОР, в том числе и принципиально отличающимся по своему строению от опиатов и традиционных опиоидов, необходимы другие подходы. Цель данной работы – обобщить и уточнить результаты наших исследований по разработке альтернативной стратегии поиска структурного подобия лигандов ОР и созданию на ее основе универсальной 3D-модели ОФ; продемонстрировать преимущество этой модели перед фармакофорными моделями, разработанными на основе традиционной стратегии при оценке опиатной активно-

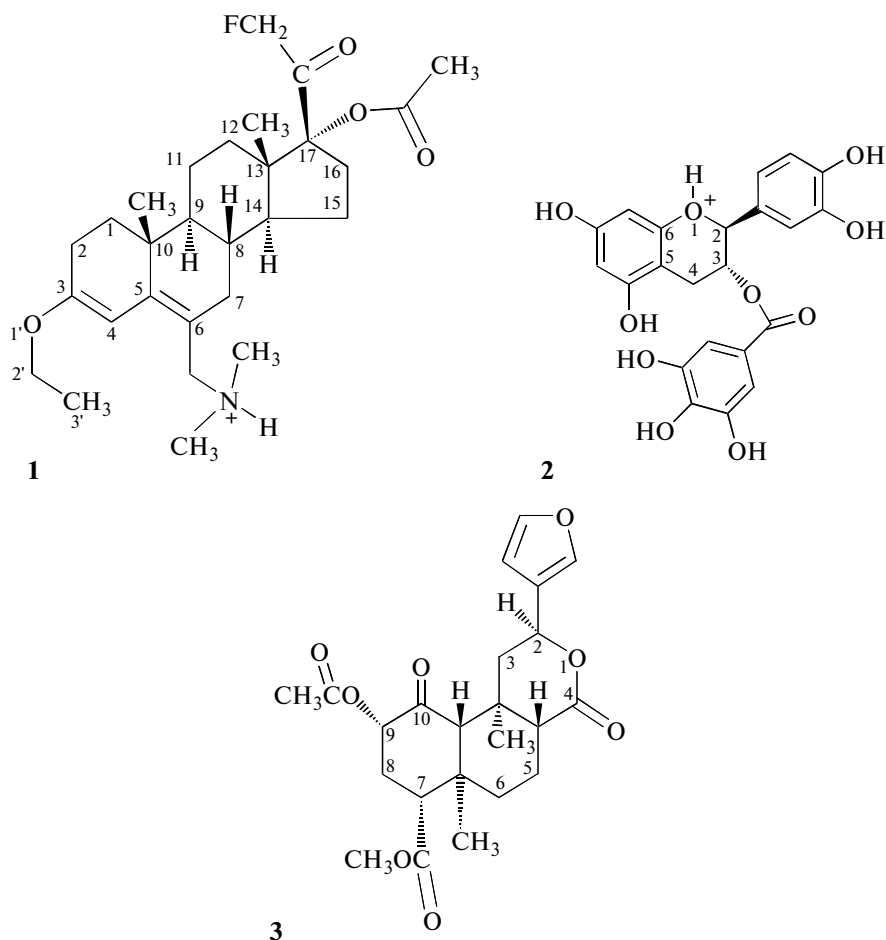


Рис. 2. Формулы нетрадиционных опиоидов, используемых в качестве примеров в данной работе: SC-17599 (1), (-)-катехинилгаллат (2), сальвинорин А (3).

сти соединений, не имеющих структурного сходства с опиатами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная нами альтернативная стратегия поиска структурного подобия молекул заключается в поиске общих закономерностей в электронных свойствах различных структурных фрагментов, взаимодействующих с рецептором и занимающих одинаковое положение в пространстве. Общие закономерности в электронных свойствах структурных фрагментов (например, электронодонорные, электроноакцепторные, протондонорные, протонакцепторные фрагменты) определяют функциональную эквивалентность фрагментов, которая характеризуется одинаковым типом лиганд-рецепторных взаимодействий с участием этих фрагментов.

В рамках этой стратегии мы использовали понятие “фармакофорная область”. Это понятие отражает современные изменения в концепции фармакофора (эволюция концепции фармакофо-

ра описана нами в обзоре [8]) и введено для характеристики пространственных особенностей, которые необходимы для обеспечения оптимальных взаимодействий со структурой рецептора. Фармакофорная область — это область пространства, которую занимают функционально эквивалентные структурные фрагменты биоактивных молекул, участвующие в однотипном взаимодействии с биомишенью. Структурный фрагмент является частью молекулы, которая занимает определенное пространство, поэтому, с формальной точки зрения, фармакофорная область — это область молекулярного пространства, в которой оптимальным образом реализуется лиганд-рецепторные взаимодействия. Размер, форма и центр фармакофорных областей определяются размером, формой и центром масс функционально эквивалентных структурных фрагментов молекул лигандов, занимающих эти области. Центр масс структурного фрагмента — геометрическая точка, положение которой характеризует распределение атомных масс в структурном фрагменте. Этот геометрический параметр, используемый при описа-

нии традиционных моделей, характеризует положение структурного фрагмента как единого целого. Взаимное расположение фармакофорных областей однозначно характеризуется набором расстояний, углов и двугранных углов. В соответствии с определением фармакофора, фармакофорные области характеризуют совокупность пространственных особенностей биоактивных молекул, тогда как типы невалентных взаимодействий, реализующихся в фармакофорных областях, характеризуют совокупность электронных особенностей биоактивных молекул. Таким образом, в качестве фармакофорного элемента 3D-модели ОФ мы рассматриваем фармакофорные области, в которых реализуются определенные типы лиганд-рецепторных взаимодействий функционально эквивалентных структурных фрагментов биоактивных молекул. В такой трактовке понятие “фармакофорный элемент”, аналогично понятию “фармакофор”, является химической абстракцией. Реальный структурный фрагмент, способный по своим электронным свойствам участвовать в лиганд-рецепторных взаимодействиях (потенциальный фармакофорный элемент) должен быть ориентирован в пространстве таким образом, чтобы заполнить фармакофорную область, потому что только в этом случае возможность взаимодействия трансформируется в реальное взаимодействие.

При разработке универсальной 3D-модели ОФ мы основывались на современных представлениях о взаимодействии лигандов с ОР, которые базируются на результатах создания химерных ОР, сайт-направленного мутагенеза рекомбинантных ОР и компьютерного трехмерного моделирования зоны рецепции и лиганд-рецепторных комплексов. В настоящее время принято считать, что агонисты и антагонисты ОР занимают близкие, но не идентичные позиции в зоне рецепции [3, 18, 19, 28–31]. Позиция лиганда в зоне рецепции (агонистическая или антагонистическая) определяет его влияние на систему внутримолекулярных взаимодействий между трансмембранными спиралями, которая фиксирует неактивную конформацию ОР [19]. ОР относятся к семейству GPCR (G-Protein Coupled Receptor) рецепторов. Модификация системы внутримолекулярных взаимодействий между трансмембранными спиралями является основой феномена активации GPCR, в том числе и ОР [19, 32–34]. Большинство аминокислотных остатков ОР, ответственных за его активацию (AspIII:7*, TyrIII:8, AspIII:24, ArgIII:25, TyrIII:26, TrpVI:16, HisVI:20 и TyrVII:11), участвуют во взаимодействии с лигандами [15, 18, 19, 31–40]. Например, AspIII:7 обра-

зует водородную связь, дополняемую электростатическим взаимодействием, с протонированным атомом азота всех азотсодержащих лигандов ОР; HisVI:20 – водородную связь с гидроксильной группой Tyr^I пептидов или тираминового фрагмента алкалоидов, TyrIII:8 – водородную связь с 14-ОН группой морфинанов; TrpVI:16 взаимодействует с ароматическим кольцом Tyr^I пептидов или с ароматическим кольцом А алкалоидов. Лиганд, взаимодействуя с ОР в агонистической позиции зоны рецепции, инициирует модификацию системы внутримолекулярных взаимодействий и изменение конформации ОР. Следствием изменения конформации ОР является индукция его связывания с G-белком [41, 42]. Образование системы “агонист–ОР–G-белок” ведет к возникновению биологического ответа на уровне клетки [41, 42].

Лиганд, взаимодействуя с ОР в антагонистической позиции зоны рецепции, не вызывает конформационных изменений ОР. Более того, молекула лиганда в антагонистической позиции создает стерические трудности для разворота боковых цепей аминокислотных остатков, участвующих в активации ОР, и, как следствие, фиксирует неактивную конформацию рецептора [19]. В результате сохранения неактивной конформации ОР его связывания с G-белком не происходит и биологический ответ не возникает.

Способность лиганда занять ту или иную позицию в зоне рецепции зависит от его электронных и пространственных особенностей [3, 19].

Исходя из концепции существования двух позиций лигандов в зоне рецепции, мы предложили классифицировать фармакофорные области на аффинные, агонистические и антагонистические в зависимости от определенных функций, реализующихся в областях лиганд-рецепторных взаимодействий [25–27]. В аффинных фармакофорных областях реализуются взаимодействия, отвечающие только за распознавание рецептора, то есть общие для агонистов и антагонистов (например, взаимодействие протонированного атома азота лиганда с AspIII:7 ОР). Эти взаимодействия не зависят от того, какую позицию в зоне рецепции занимает молекула лиганда. В агонистических фармакофорных областях реализуются взаимодействия, присущие только полным агонистам (агонистические взаимодействия). Они фиксируют молекулу лиганда в агонистической позиции зоны рецепции, индуцируя тем самым конформационные изменения ОР и возникновение биологического ответа. В антагонистических фармакофорных областях реализуются взаимодействия, присущие только полным антагонистам (антагонистические). Они связывают молекулу с рецептором в антагонистической позиции зоны рецепции. Агонистические и антагонистические взаи-

* Римскими цифрами обозначены номера трансмембранных спиралей ОР, арабскими – позиции аминокислотных остатков в усредненной 26-членной аминокислотной последовательности GPCR рецептора [21].

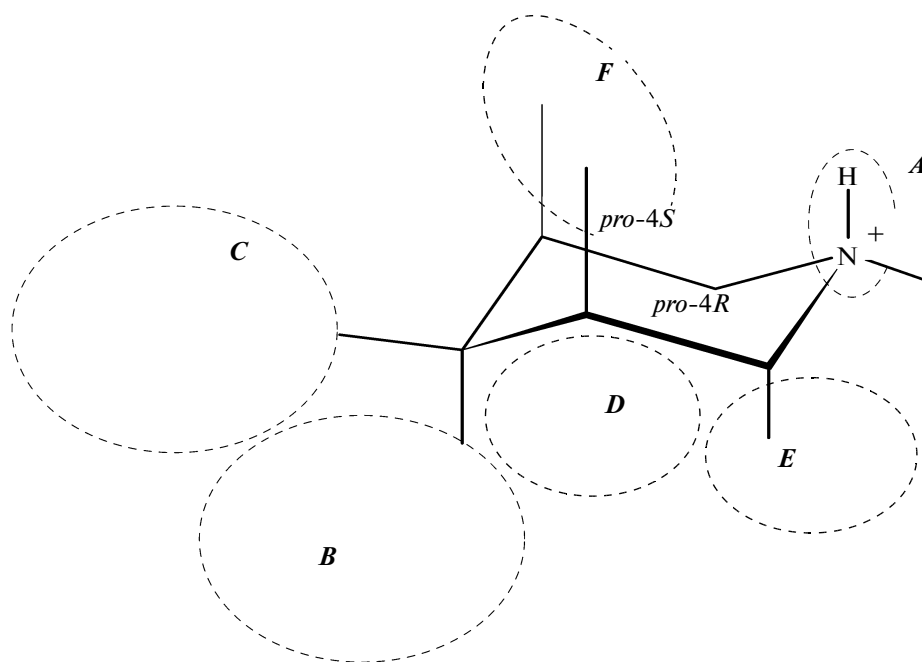


Рис. 3. Схематичное изображение 3D-модели опиатного фармакофора; *A–C* – аффинные области; *D, E* – агонистические; *F* – антагонистическая. Пиперидиновый цикл (*Pro-4S* и *Pro-4R* – обозначения его энантиотопных сторон [13]) не является фрагментом фармакофорной модели. Его назначение – обеспечить наглядность пространственного расположения фармакофорных областей *A–F* друг относительно друга.

модействия лиганда формируют или блокируют возникновение биологического ответа клетки посредством регулирования положения молекулы лиганда в зоне рецепции. При отсутствии агонистических и антагонистических взаимодействий часть молекул лиганда занимает агонистическую позицию, а часть – антагонистическую, вследствие чего лиганд проявляет свойства агониста–антагониста.

С помощью фармакофорных областей нами была разработана универсальная 3D-модель неселективного ОФ. Подробное описание построения ее отдельных фрагментов приведено в работах [25–27], сравнение технологий построения нашей модели и ее литературных аналогов – в обзоре [8]. В качестве обучающей выборки мы использовали конформационно жесткие лиганды: 4,5-эпоксиморфинаны, дигидроморфоны, морфинаны, бензморфаны, орипавины, спиро[бензофуран-3(2H),4'-пиперидины], 5-арилморфаны, производные тропана, изохинолина и молекулы 4-фенилпиперидинов с фиксированными конформацией цикла и конфигурацией хиральных центров (всего 125 соединений). В контрольную выборку вошли конформационно гибкие лиганды (4-анилидопиперидины, дифенилпропиламины, арилацетамиды, пептиды, всего 38 соединений).

Предлагаемая модель содержит шесть фармакофорных областей *A–F* (рис. 3). В аффинной области *A* (в азотсодержащих лигандах ОР эту область занимает протонированный атом азота) реализуется электростатическое взаимодействие, дополняемое водородной связью протонированного атома азота лиганда с AspIII:7 ОР. В результате этого взаимодействия в агонистической позиции зоны рецепции происходит разрыв внутримолекулярной водородной связи между третьей и седьмой трансмембранными спиралью ОР AspIII:7...TyrVII:11, который запускает механизм активации ОР [19]. На рис. 4 приведено схематическое изображение участия протонированного атома азота морфина в разрыве внутримолекулярной водородной связи AspIII:7...TyrVII:11. До открытия опиатной активности у флаваноидов [23] и транс-неоклеродановых дитерпеноидов [24] было принято считать, что наличие положительно заряженного атома азота в опиоидах является абсолютным требованием для их взаимодействия с ОР [24, 43]. В аффинных областях *B* и *C* происходит взаимодействие с переносом заряда (лиганд–донор электронной плотности), дополняемое водородной связью, в агонистических областях *D* и *E* – гидрофобное взаимодействие, в антагонистической области *F* – либо гидрофобное взаимодействие, либо водородная связь, и тип антагонистического взаимодействия влияет на селективность лиганда [27]. Аффинные взаимодей-

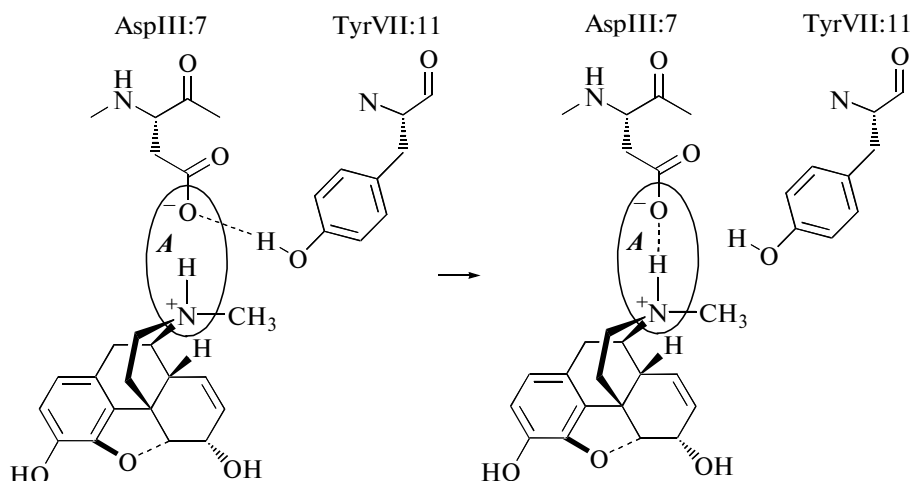


Рис. 4. Схематическое изображение участия протонированного атома азота морфина в разрыве внутримолекулярной водородной связи AspIII:7...TyrVII:11.

ствия в фармакофорных областях *A* (Н-связь), *B* и *C* (перенос заряда) являются направленными. Нами была установлена взаимно перпендикулярная направленность водородной связи и π - π -взаимодействий, реализующихся в аффинных областях *A–C* [44].

Следует отметить, что невалентные взаимодействия с участием структурных фрагментов молекул лигандов, расположенных в фармакофорных областях *A–F*, являются неселективными, то есть со стороны μ -, κ - и δ -ОР в них задействованы аминокислотные остатки участков с высокой степенью гомологичности. В будущем планируется дополнить 3D-модель неселективного ОФ фармакофорными областями, в которых реализуются селективные взаимодействия.

Расположение фармакофорных областей *B–F* относительно фармакофорной области *A* характеризуется геометрическими параметрами – аналогом *Z*-матрицы** [8, 27, 45] (таблица):

1) расстояние между центрами фармакофорных областей *B–F* и центром фармакофорной области *A* (R_{CentA}). За центр области *A* принимается протонированный атом, взаимодействующий с AspIII:7 ОР (как правило, это аммониевый атом азота, но может быть любой легко протонируемый атом молекулы); за центры областей *B–F* – центры масс структурных фрагментов, занимающих эти области;

2) расстояние между центрами фармакофорных областей *B–F* и атомом водорода в области *A* (R_{CentH}). Для азотосодержащих лигандов ОР этот атом водорода – аммониевый;

3) угол “центр фармакофорной области *A* – центр фармакофорных областей *B–F* – атом водорода в области *A*” (ACentH);

4) двугранный угол “центр фармакофорных областей *B–F* – фиктивный атом X – центр области *A* – атом водорода в области *A*” (CentXAH). Фиктивный атом X введен для упрощения расчета двугранного угла в системе внутренних координат. В том случае, когда структурные фрагменты в аффинных фармакофорных областях соединены с протонированным атомом в области *A* одной общей алифатической цепочкой, за атом X принимается ближайший к этим фрагментам атом алифатической цепочки. Например, в 4-фенилпиперидинах и в каркасных морфиноподобных молекулах X=C(4) в пиперидиновом цикле. В метадоне и его аналогах X – это C(3) пропиламинового фрагмента. В принципе возможен и другой вариант, когда структурные фрагменты в аффинных фармакофорных областях соединены с протонированным атомом в области *A* различными алифатическими цепочками. В этом случае за атом X следует принимать тот атом молекулы лиганда, который при ее суперпозиции с 3D-моделью ОФ максимальным образом совпадает с атомом X модели.

Базовый набор геометрических параметров, характеризующих пространственное расположение фармакофорных областей *B–F* относительно фармакофорной области *A* [27], дополнен нами набором, характеризующим положение фармакофорных областей *B–F* относительно друг друга. Это расстояния между центрами соответствующих областей: $d(B–C) = 4.2 \pm 0.6 \text{ \AA}$, $d(B–D) = 3.0 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $d(B–E) = 3.0 \pm 0.3 \text{ \AA}$, $d(B–F) = 4.6 \pm 0.6 \text{ \AA}$, $d(C–D) = 5.1 \pm 0.6 \text{ \AA}$, $d(C–E) = 5.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$, $d(C–F) = 3.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$, $d(D–E) = 3.3 \pm 0.9 \text{ \AA}$, $d(D–F) = 5.0 \pm 1.0 \text{ \AA}$, $d(E–F) = 4.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$. Дополнительный набор гео-

***Z*-матрица – способ задания внутренних координат атомов через последовательность длин связей, валентных и двугранных углов.

Геометрические параметры, характеризующие пространственное расположение фармакофорных областей *A–F*

Фармакофорная область	$R_{\text{CentA}}, \text{Å}$	$R_{\text{CentH}}, \text{Å}$	$\text{ACentH}, \text{град}$	$\text{CentXAN}, \text{град}$
<i>B</i>	4.4–5.0	5.1–5.7	7–9	178–195
<i>C</i>	5.2–5.7	5.4–5.7	7–10	–7–12
<i>D</i>	4.2–4.7	4.9–5.3	8–10	–117...–137
<i>E</i>	2.4–2.6	3.3–3.5	10–11	–139...–158
<i>F</i>	2.6–3.0	2.3–2.7	18–21	–40–40

метрических параметров, в отличие от базового, позволяет оценивать опиадную активность молекулы, не содержащей потенциальный фармакофорный элемент *A*. Наборы геометрических параметров, характеризующих пространственное расположение фармакофорных областей, можно использовать в качестве геометрического критерия отбора биоактивных конформаций молекул лигандов ОР, являющегося удачной альтернативой энергетическому критерию. Значения базового набора геометрических параметров различаются для энантиомеров, поэтому данный критерий применим для оценки опиадной активности энантиомеров соединений. Представленные ранее в литературе традиционные модели ОФ [3–6] не позволяли учитывать различие в свойствах энантиомеров.

Следует отметить, что не во всех фармакофорных областях биоактивной конформации молекулы опиадно-активного соединения обязательно реализуются взаимодействия “лиганд–рецептор”. Например, в молекулах большинства морфиноподобных соединений практически отсутствует взаимодействие в аффинной области *C*. В молекулах транс-неоклеродановых дитерпеноидов (сальвинорин *A* и его аналоги) нет взаимодействия в аффинной области *A*, поскольку в них отсутствует атом, который в протонированной форме взаимодействует с Asp(III:7) ОР.

Разработанная универсальная 3D-модель не-селективного ОФ была положена в основу расчетного метода качественной оценки опиадной активности соединений [45].

Данный метод предназначен для целенаправленного поиска лигандов ОР с заданным соотношением агонистических и антагонистических свойств в рамках концепции SAR. Он заключается в установлении точного соответствия между пространственным строением молекулы вещества и 3D-моделью ОФ. Технология установления соответствия включает 2 этапа: выбор потенциальных фармакофорных элементов (структурных фрагментов, способных по своим электронным свойствам участвовать в аффинных, агонистических и антагонистических взаимодействиях лиганд–ОР) и анализ возможности подгонки вза-

имного расположения потенциальных фармакофорных элементов под определенный шаблон (набор геометрических параметров 3D-фармакофорной модели). Подгонка осуществляется путем варьирования торсионных углов молекулы, влияющих на пространственную ориентацию потенциальных фармакофорных элементов. При наличии нескольких вариантов подгонки (в одну и ту же фармакофорную область попадают различные потенциальные фармакофорные элементы) выбирается тот вариант, реализация которого требует меньших энергетических затрат. На втором этапе необходимо учитывать тот факт, что в биоактивной конформации наблюдается перпендикулярная направленность водородной связи и π - π взаимодействия с участием фармакофорных элементов *A–C*.

Процедура оценки агонистических и антагонистических свойств вещества включает в себя следующий алгоритм действий:

1) Протонирование молекулы по наиболее основному атому. Основность атомов оценивается с помощью описанных в литературе корреляций между способностью атома быть акцептором протонов и прочностью связей n - или π -электронов атома с атомным остовом [46]. В рамках этих корреляций протоноакцепторные свойства атомов уменьшаются в ряду $\text{N} > \text{O} > \text{F} > \text{P} > \text{S} > \text{Cl}, \text{Se} > \text{Br}$ и с ростом s -характера орбитали атома ($sp^3 > sp^2 > sp$). Если молекула не содержит легко протонируемого атома (алифатического атома азота или алифатического атома кислорода), эта стадия опускается (например, в случае сальвинорина *A* и его аналогов).

2) Конструирование трехмерной модели протонированной (или непротонированной, если нет легко протонируемого атома) молекулы и поиск конформации, соответствующей энергетическому минимуму.

3) Выбор структурных фрагментов молекулы, которые могут участвовать в π - π или p - π взаимодействии с ОР в качестве донора электронной плотности (потенциальных аффинных фармакофорных элементов). Как правило, это ароматические системы, системы с кратной связью или функциональные группы, содержащие гетероатом

с неподеленной электронной парой. При выборе потенциальных аффинных фармакофорных элементов необходимо учитывать взаимную перпендикулярную направленность аффинных взаимодействий.

4) Выбор структурных фрагментов молекулы, способных участвовать в гидрофобном взаимодействии (потенциальных агонистических фармакофорных элементов). Как правило, это алифатические углеводородные фрагменты.

5) Модификация конформации молекулы путем варьирования торсионных углов таким образом, чтобы при ее суперпозиции с разработанной 3D-моделью ОФ выбранные протонированный атом, потенциальные аффинные и агонистические фармакофорные элементы максимальным образом совпадали с аффинными и агонистическими фармакофорными областями *A*, *B*, *C*, *D* и *E* модели ОФ. Следует иметь в виду, что агонистические фармакофорные области *D* и *E* расположены достаточно близко друг от друга в пространстве, поэтому одновременное заполнение их потенциальными фармакофорными элементами невозможно из-за стерических препятствий.

6) В модифицированной (биологически активной) конформации геометрические параметры, характеризующие взаимное расположение центров масс выбранных потенциальных аффинных и агонистических фармакофорных элементов, должны соответствовать геометрическим параметрам, характеризующим взаимное расположение аффинных и агонистических фармакофорных областей *A*, *B*, *C*, *D* и *E* в 3D-модели ОФ. Учитывая факт взаимноперпендикулярной направленности аффинных взаимодействий, двугранные углы между плоскостями потенциальных фармакофорных элементов *B* и *C* и плоскостью, проведенной через три тяжелых (неводородных) атома заместителя потенциального фармакофорного элемента *A* (*B/A* и *C/A*), должны быть близки к 90° . Чем больше число потенциальных аффинных фармакофорных элементов совпадающих по геометрическим параметрам с аффинными фармакофорными областями (максимальное число — три), тем выше сродство молекулы к ОР. При совпадении потенциальных агонистических фармакофорных элементов и агонистических фармакофорных областей *D* или *E* велика вероятность того, что оцениваемое соединение будет полным агонистом. Если возможно совпадение потенциальных аффинных фармакофорных элементов молекулы с аффинными фармакофорными областями, но невозможно совпадение потенциальных агонистических фармакофорных элементов с агонистическими фармакофорными областями, то можно предположить, что соединение будет проявлять свойства агониста — антагониста. Если невозможно существование конформации, в ко-

торой потенциальные фармакофорные элементы (структурные фрагменты, способные по своим электронным свойствам участвовать в лиганд-рецепторных взаимодействиях) ориентированы в пространстве аналогично фармакофорным областям в 3D-модели ОФ, либо реализация такой конформации требует значительных энергетических затрат (более 10 ккал/моль) — то молекула не будет лигандом ОР.

7) Анализ возможности заполнения антагонистической области *F* различными структурными фрагментами оцениваемой молекулы. Эта процедура проводится в том случае, когда установлено отсутствие агонистических взаимодействий. Конформация исследуемой молекулы модифицируется таким образом, чтобы при ее суперпозиции с 3D-моделью ОФ область *F* ОФ совпадала с каким-либо структурным фрагментом оцениваемой молекулы. Если область *F* совпадает с гидрофобным структурным фрагментом, то можно предположить, что оцениваемая молекула будет преимущественно μ -селективным антагонистом ОР. О неселективности антагонизма можно говорить в случае совпадения гидрофильного структурного фрагмента молекулы с антагонистической областью *F* трехмерной модели ОФ.

8) Анализ возможности участия фармакофорных элементов лиганда во внутримолекулярных невалентных взаимодействиях. Межмолекулярное взаимодействие фармакофорного элемента лиганда с сайтом связывания ОР резко ослабевает при его участии во внутримолекулярном взаимодействии.

Следует отметить, что опубликованный нами ранее алгоритм оценки характера опиатной активности [45] применим только к тем молекулам, которые взаимодействуют с ОР в протонированной форме.

Проиллюстрируем применение расчетного метода оценки агонистических и антагонистических свойств лигандов ОР на ряде примеров. В качестве объектов оценки используем лиганды ОР, которые не содержат ключевых структурных фрагментов опиатов и традиционных опиоидов (ароматический цикл или протонированный атом азота), поэтому в рамках фармакофорных моделей, разработанных на основе традиционной стратегии поиска структурного подобия [3–6], оцениваются как неактивные (рис. 2).

Пример 1. Соединение SC-17599 — [(8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-6-(диметиламинометил)-3-этоксипиридин-2-ил]-10,13-диметил-1,2,7,8,9,11,12,14,15,16-декагидроциклопентафенантрен-17-ил] ацетат (**1**) (рис. 2). Молекула SC-17599 содержит легко протонируемый алифатический атом азота в 6-диметиламинометильном заместителе, который, занимая аффинную область *A*, может участвовать в электростатическом взаимодействии, дополняемом формированием водо-

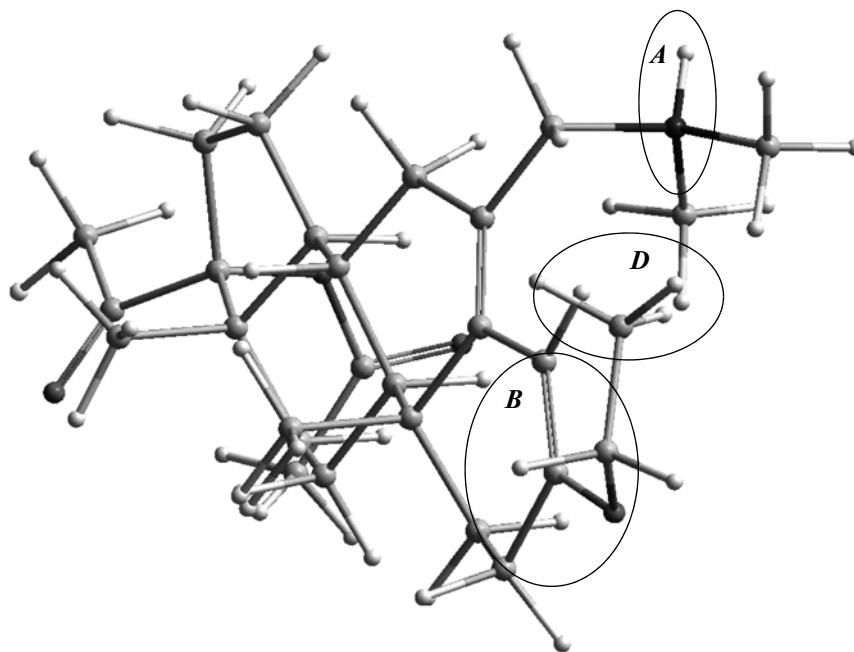


Рис. 5. Биоактивная конформация протонированной молекулы SC-17599.

родной связи, с Asp(III:7) ОР. Потенциальными аффинными фармакоформными элементами областей **B** и **C** являются кратные связи, карбонильная, карбоксильная группы, атомы кислорода и фтора. Потенциальные агонистические фармакоформные элементы – метильные и метиленовые фрагменты молекулы SC-17599. Согласно проведенным нами расчетам возможно существование биоактивной конформации молекулы SC-17599, в которой протонированный атом азота 6-диметиламинометильного заместителя совпадает с аффинной фармакоформной областью **A**, енольный фрагмент O-C(3)=C(4) – с аффинной фармакоформной областью **B**, концевая метильная группа 3-этокси-заместителя – с агонистической областью **D** (рис. 5). Геометрические параметры, характеризующие взаимное расположение центров масс выбранных потенциальных аффинных и агонистического фармакоформных элементов ($R_{\text{CentA}} = 4.5 \text{ \AA}$ (**B**) и 4.6 \AA (**D**), $R_{\text{CentH}} = 5.5 \text{ \AA}$ (**B**) и 5.4 \AA (**D**), $\text{ACentH} = 6^\circ$ (**B**) и 7° (**D**), $\text{CentXAN} = 193^\circ$ (**B**) и -137° (**D**) ($X = \text{C}(5)$) соответствуют геометрическим параметрам, характеризующим взаимное расположение аффинных и агонистической фармакоформных областей **A**, **B** и **D** в 3D-модели ОФ (таблица). Энергетические затраты на переход к биоактивной конформации (разница энергий молекул в биоактивной конформации и в конформации, соответствующей минимуму потенциальной энергии) составили 9.8 ккал/моль. На основе анализа оценки совпадения потенциальных фармакоформных элементов с фармакоформными областями модели можно предпо-

жить, что SC-17599 проявляет свойства полного агониста. Это предположение соответствует экспериментальным данным по исследованию опиатной активности данного стероида: в присутствии SC-17599 наблюдается агонистическая стимуляция связывания [^{35}S]-гуанозин-5'-О-(3-тио)-трифосфата ([^{35}S]GTP γ S) с клеточными мембранами, содержащими клонированные μ -ОР крысы ($\text{EC}_{50} = 110 \text{ нМ}$), которая ингибируется налоксоном [22].

Пример 2. (–)-Катехинилгаллат (**2**) (рис. 2). Молекула (–)-катехинилгаллата не содержит алифатического атома азота. Можно предположить, что его аналогом, способным в протонированной форме взаимодействовать с AspIII:7 ОР, является алифатический атом кислорода O(1) дигидрохроменового ядра. Потенциальными аффинными фармакоформными элементами областей **B** и **C** являются карбоксильный фрагмент и полифенольные циклы. Потенциальный агонистический фармакоформный элемент – метиленовый фрагмент дигидрохроменового ядра. Возможно существование конформации анализируемой молекулы, в которой протонированный атом O(1) и полифенольный цикл остатка галловой кислоты в 3-м положении дигидрохроменового ядра занимают соответственно аффинные фармакоформные области **A** и **B**, а фрагмент C(2')-H полифенольного кольца во 2-м положении дигидрохроменового ядра – антагонистическую область **F** (рис. 6). В молекуле (–)-катехинилгаллата невозможно существование конформации, в которой наряду с аффинными областями были бы заняты также агонистические области. Геометрические пара-

метры, характеризующие взаимное расположение центров масс потенциальных фармакофорных элементов молекулы (–)-катехинилгаллата, близки к геометрическим параметрам 3D-модели ОФ: $R_{\text{CentA}} = 4.8 \text{ \AA}$ (**B**) и 3.0 \AA (**F**), $R_{\text{CentH}} = 5.6 \text{ \AA}$ (**B**) и 2.4 \AA (**F**), $\text{ACentH} = 6^\circ$ (**B**) и 17° (**F**), $\text{CentXAH} = 198^\circ$ и -37° (**F**) (в качестве атома X выбираем атом C(4), совпадающий с атомом X фармакофорной модели). Энергетические затраты на переход к биоактивной конформации составили 8.7 ккал/моль. На основе совпадения структурных фрагментов молекулы как с аффинными, так и с антагонистической фармакофорными областями 3D-модели ОФ можно предположить, что (–)-кахетинилгаллат будет проявлять свойства полного антагониста. Это предположение хорошо согласуется с экспериментальными данными [23]: (–)-кахетинилгаллат не влияет на связывание [^{35}S]GTPyS с клеточными мембранами, содержащими клонированные μ -, δ - и κ -ОР человека, но ингибирует стимуляцию связывания селективными агонистами ($K_e = 210$ (μ), 950 (δ) и 220 нМ (κ)). Следует отметить, что экспериментально установленная значимость абсолютной конфигурации связей позиций 2 и 3 дигидрохроменового ядра для опиадной активности соединений этого структурного класса [23] подтверждает правильность выбора фармакофорных элементов в молекуле (–)-катехинилгаллата.

Пример 3. Сальвинорин А – (2*S*,4*aR*,6*aR*,7*R*,9*S*,10*aS*,10*bR*)-метил 9-ацетокси-2-фуран-3-ил-6*a*,10*b*-диметил-4,10-диоксодекагидро-2*H*-бензо(*f*)изохромен-7-карбоксилат (**3**, рис. 2). Наибольший интерес в плане проверки универсальности 3D-модели ОФ и разработанного на ее основе расчетного метода оценки опиадной активности представляют лиганды ОР, относящиеся к классу *транс*-неоклеродановых дитерпеноидов (κ -селективный полный агонист сальвинорин А и его аналоги [24, 26]). Принципиальное структурное отличие этих соединений от всех других лигандов ОР – отсутствие аминогруппы или ее аналога, способного взаимодействовать с AspIII:7 ОР. Факт отсутствия взаимодействия NH^+ (лиганд)...COO – (AspIII:7 ОР), запускающего механизм активации ОР, позволяет предположить, что разрыв внутримолекулярной водородной связи AspIII:7...TyrVII:11, инициирующий конформационную перестройку ОР, происходит за счет взаимодействия агонистов этого структурного класса не с аминокислотным остатком AspIII:7, а с его партнером по внутримолекулярному взаимодействию – TyrVII:11. Это предположение хорошо согласуется с экспериментально установленным фактом: введение протоноакцепторного заместителя в положение 9 додекагидро-2*H*-бензо(*f*)изохроменового ядра молекул *транс*-неоклеродановых дитерпеноидов существенно увеличивает опиадную активность, а введение

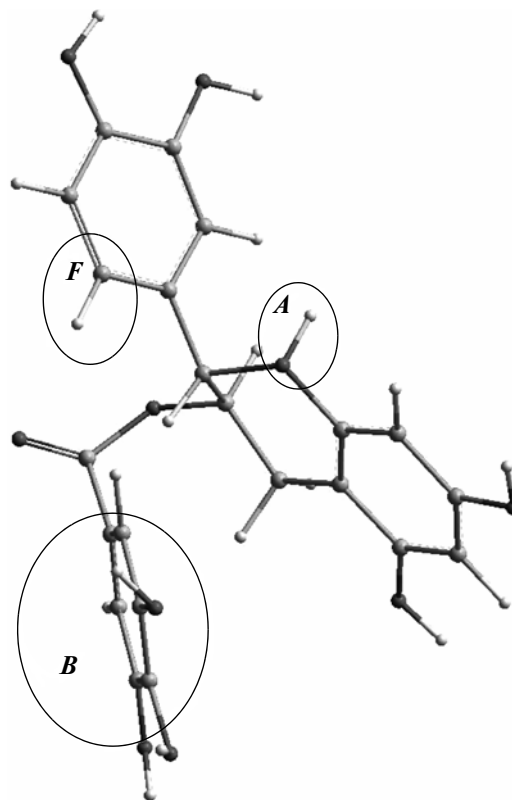


Рис. 6. Биоактивная конформация протонированной молекулы (–)-катехингаллата.

протонодонорного заместителя, напротив, существенно ее снижает [47]. Из предположения о возможности взаимодействия лиганда ОР с любым из партнеров внутримолекулярной связи AspIII:7...TyrVII:11 следует, что наряду с аффинной фармакофорной областью **A**, в которой осуществляется электростатическое взаимодействие и наличествует водородная связь между положительно заряженной протоно-донорной группой лиганда и AspIII:7 рецептора, существует фармакофорная область **A'**, в которой реализуется водородная связь между протоноакцепторной группой лиганда и TyrVII:11 ОР. Сумма этих взаимодействий приводит к одинаковому эффекту – разрыву внутримолекулярной водородной связи, стабилизирующей неактивную конформацию ОР (AspIII:7... TyrVII), и переходу рецептора из неактивной конформации в активную. Установление геометрических параметров, характеризующих положение аффинной фармакофорной области **A'** относительно других фармакофорных областей – задача ближайшего будущего.

В молекуле сальвинорина А потенциальными фармакофорными элементами областей **B** и **C**, в которых осуществляется перенос электронной плотности, дополняемый наличием водородных связей, являются фурановый цикл, лактоновый, карбонильный и карбоксильный фрагменты; по-

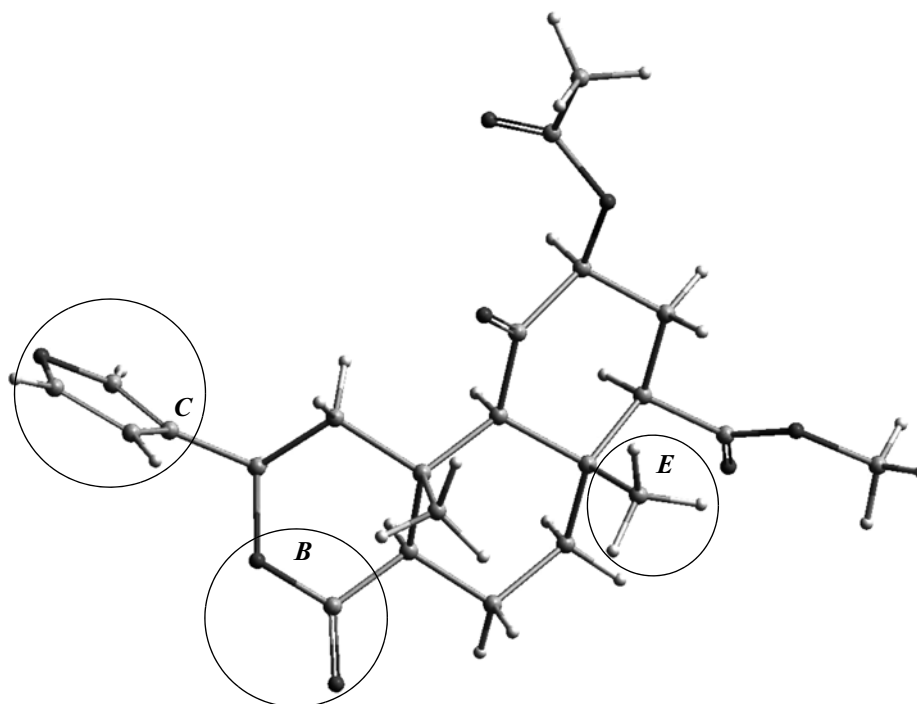


Рис. 7. Биоактивная конформация молекулы сальвинорина А.

тенциальными агонистическими фармакофорными элементами служат метильные и метиленовые фрагменты молекулы. Молекула сальвинорина А имеет конформационно жесткое строение, поэтому в качестве биоактивной мы рассматривали конформацию, установленную методом РСА [48]. При ее суперпозиции с 3D-моделью ОФ лактоновый фрагмент совпал с аффинной областью В, фурановый цикл – с аффинной областью С, 10b-метильная группа – с агонистической областью Е (рис. 7). Согласно данным РСА, фурановый цикл в молекуле сальвинорина А перпендикулярен лактоновому фрагменту (двугранный угол между плоскостями составляет 91.7°); расстояния между центрами масс лактонового (В), фуранового (С) фрагментов и 10b-метильной группой (Е) равны $d(B-C) = 4.4 \text{ \AA}$, $d(B-E) = 3.3 \text{ \AA}$, $d(C-E) = 5.6 \text{ \AA}$. Следовательно, наблюдается соответствие экспериментально установленного взаимного расположения потенциальных фармакофорных элементов молекулы сальвинорина А и геометрических характеристик разработанной нами 3D-модели ОФ. Вывод о том, что лактоновый и фурановый фрагменты являются аффинными фармакофорными элементами, хорошо согласуется с экспериментально установленным фактом: заместители в положении 2 и 4 додекагидро-2H-бензо(f)изохроменового ядра молекулы сальвинорина А оказывают существенное влияние на сродство к к-ОР [49, 50]. При уменьшении способности заместителей в положениях 2 и 4 к π - π -взаимодействию аффинность снижается.

Например, замена фуранового цикла в положении 2 на карбоксильную или метоксиметильную группы снижает аффинность в 22 и 199 раз, соответственно [49]; замена карбонильной группы лактонового цикла на гидроксильную снижает аффинность в 14 раз [50]. Снижение аффинности также наблюдается при нарушении перпендикулярности фуранового цикла лактоновому фрагменту (например, при добавлении 2,5-диметоксигрупп в фурановый цикл [50]).

Из анализа оценки совпадения потенциальных фармакофорных элементов молекулы сальвинорина А с фармакофорными областями модели (аффинными и агонистической) следует, что сальвинорин А является полным агонистом. Этот вывод подтверждается экспериментальными данными по опийной активности этого соединения. *In vivo* в модели хронического болевого раздражения (методом корчей) на мышах при подкожной аппликации препарата установлено, что ED_{50} для сальвинорина А составляет 0.59 мг/кг [24]. *In vitro* методом [^{35}S]GTP γ S определено, что сальвинорин А не ингибирует агонистическую стимуляцию связывания ОР с [^{35}S]GTP γ S [51].

Приведенные примеры наглядно демонстрируют преимущество предложенной нами 3D-модели неселективного ОФ, которое заключается в ее универсальности. Разработанный на ее основе расчетный метод оценки опийной активности применим к любым соединениям, в том числе к существенно отличающимся по своему строению от опиатов и традиционных опиоидов.

В заключение следует еще раз отметить, что представленная 3D-модель неселективного ОФ не позволяет оценивать селективность действия лиганда на ОР. Необходимо ее дальнейшее усовершенствование, основанное на включении в модель дополнительных фармакофорных областей, в которых реализуются селективные взаимодействия лиганда с ОР.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Расчеты осуществляли с использованием программы NupurChem 7.5 [52]. В качестве стартовых моделей использовали данные РСА соединений или их структурных аналогов. Оптимизацию геометрических параметров проводили в два этапа: сначала методом молекулярной механики (параметризация ММ+) [52], затем полуэмпирическим методом с использованием параметризации РМЗ [52]. Оптимизацию геометрии считали законченной при достижении нормы градиента менее $0.01 \text{ ккал моль}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$. Модификацию конформации молекулы, соответствующей энергетическому минимуму, осуществляли путем ручного варьирования торсионных углов, определяющих пространственную ориентацию потенциальных фармакофорных элементов. В качестве критерия дискретности конформационного поля использовали величину торсионного угла в 10° . Конформацию с фиксированным измененным двугранным углом оптимизировали при помощи итерационной процедуры поиска локальных минимумов на поверхности потенциальной энергии. При генерации модифицированных конформаций накладывали ограничение – энергетический фильтр (выбранное значение разности энергий модифицированных и немодифицированной конформаций). Использовали энергетический фильтр в 10 ккал/моль. При расчете термодинамических характеристик применяли параметризацию АМ1 [52].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wermuth C.G., Ganellin C.R., Lindberg P., Mitscher L.A.* // Annu. Rep. Med. Chem. 1998. V. 33. P. 385.
2. *Wermuth C.G.* The Practice of Medicinal Chemistry. 3rd ed. France, Illkirch: Prestwick Chemical Inc., 2008, p. 573.
3. *Pogozheva I.D., Przydzial M.J., Mosberg H.I.* // American Association of Pharmaceutical Scientists Journal. 2005. V. 7. P. 434.
4. *Loew G.H.* // Modern Drug Discovery. 1999. V. 2. P. 24.
5. *Filizola M., Villar H.O., Loew G.H.* // Bioorg. Med. Chem. 2001. V. 9. P. 69.
6. *Coop A., Jacobson A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. V. 9. P. 357.
7. *Peng Y., Keenan S.M., Zhang Q., Kholodovych V., Welsh W.J.* // J. Med. Chem. 2005. V. 48. P. 1620.
8. *Кузьмина Н.Е., Кузьмин В.С.* // Успехи химии. 2011. V. 80. P. 157. [*Kuzmina N.E., Kuzmin V.S.* // Russian Chem. Rev. 2011. V. 80. P. 145.]
9. *Mason J.S., Morize I., Menard P. R., Cheney D.L., Hulme C., Labaudiniere R.F.* // J. Med. Chem. 1999. V. 42. P. 3251.
10. *Martin Y.C.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 2145.
11. *Manallack D.T.* // Drug Discov. Today. 1996. V. 1. P. 231.
12. *Крылов С.С.* // Хим.-фарм. журнал. 1992. Т. 26. С. 122.
13. *Portoghese P.S.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 1927.
14. *Kolb V.M.* // J. Pharm. Sci. 1984. V. 73. P. 715.
15. *Befort K., Tabbara L., Bausch S., Chavkin C., Evans C., Kieffer B.L.* // Mol. Pharmacol. 1996. V. 49. P. 216.
16. *Portoghese P.S.* // J. Med. Chem. 1965. V. 8. P. 609.
17. *Portoghese P.S.* // J. Pharm. Sci. 1966. V. 55. P. 865.
18. *Blake A., Bot G., Reisine T.* // Chemistry & Biology. 1996. V. 3. P. 967.
19. *Pogozheva I.D., Lomize A.I., Mosberg H.I.* // Biophys. J. 1998. V. 75. P. 612.
20. *Cazy A.F.* Opioid analgetics. New York: Plenum Press, 1986.
21. *Lenz G.R., Evans S.M., Walters D.E.* Opiates. New York: Academic Press. Inc., 1986.
22. *McFadyen I.J., Houshyar H., Liu-Chen L.-Y., Woods J.H., Traynor J.R.* // Mol. Pharmacol. 2000. V. 58. P. 669.
23. *Katavic P.L., Lamb K., Navarro H., Prisinzano Th.E.* // J. Nat. Prod. 2007. V. 70. P. 1278.
24. *Harding W.W., Tidgewell K., Byrd N., Cobb H., Dersch C.M., Butelman E.R., Rothman R.B., Prisinzano T.E.* // J. Med. Chem. 2005. V. 48. P. 4765.
25. *Кузьмина Н.Е., Осипова Е.С., Кузьмин В.С., Ситников В.Б.* // Изв. АН. Сер. хим. 2006. Т. 9. С. 1469. [*Kuzmina N.E., Osipova E.S., Kuzmin V.S., Sitnikov V.B.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2006. V. 55. P. 1523.]
26. *Кузьмина Н.Е., Осипова Е.С., Кузьмин В.С., Ситников В.Б.* // Изв. АН. Сер. хим. 2008. С. 1253. [*Kuzmina N.E., Osipova E.S., Kuzmin V.S., Sitnikov V.B.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2008. P. 1253.]
27. *Кузьмина Н.Е., Осипова Е.С., Кузьмин В.С., Ситников В.Б.* // Изв. АН. Сер. хим. 2008. С. 1261. [*Kuzmina N.E., Osipova E.S., Kuzmin V.S., Sitnikov V.B.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2008. P. 1261.]
28. *Kong H., Raynor K., Yano H., Takeda J., Bell G.I., Reisine T.* // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 8042.
29. *Kane B.E., Svensson B., Ferguson D.M.* // The AAPS Journal. 2006. V. 8. P. 126.
30. *Portoghese P.S., Kouhen R.E., Law P.Y., Loh H.H., Le Bourdonnec B.* // Il Farmaco. 2001. V. 56. P. 191.
31. *Sagara T., Egashira H., Okamura M., Fujii I., Shimohigashi Y., Kanematsu K.* // Bioorg. and Med. Chem. 1996. V. 4. P. 2151.
32. *Chaturvedi K., Chrisrofers K.H., Singh K., Howells R.D.* // Biopolymers. 2000. V. 55. P.334.
33. *Decaillot F.M., Befort K., Filliol D., Yue S., Walker P., Kieffer B.L.* // Nat. Struct. Biol. 2003. V. 10. P. 629.
34. *Befort K., Zilliox Ch., Filliol D., Yue S. Yi., Kieffer B.L.* // J. of Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 18574.

35. *Aburi M., Amith P.E.* // Protein Science. 2004. V. 13. P. 1997.
36. *Mansour A., Taylor L., Fine J., Thompson R., Hoversten M., Mosberg H., Watson S., Akil H.* // J. Neurochem. 1997. V. 68. P. 344.
37. *Surratt C.K., Johnson P.S., Moriwaki A.* // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 20548.
38. *Li J.G., Chen C., Yin J., Rice K., Zhang Y., Matecka D., de Riel J.K., DesJarlais R.L., Liu-Chen L.Y.* // Life Sci. 1999. V. 65. P. 175.
39. *Spivak C.E., Beglan C.L., Seidleck B.K., Hirshbein L.D., Uhl G.R., Surratt C.R.* // Mol. Pharmacol. 1997. V. 52. P. 983.
40. *Surratt C., Eguchi M.* // Med. Res. Rev. 2004. V. 24. P. 182.
41. *Bissantz C.* // J. Recept. Signal Trans. 2003. V. 23. P. 123.
42. *Karnik S.S., Gogonea C., Patil S., Saad Y., Takezako T.* // Trends Endocrinol. Metab. 2003. V. 19. P. 431.
43. *Rees D.C., Hunter J.C.* Comprehensive Medicinal Chemistry. New-York: Pergamon, 1990, p. 805–846.
44. *Кузьмина Н.Е., Осипова Е.С., Кузьмин В.С., Ситников В.Б.* // Изв. АН. Сер. хим. 2006. С. 1469. [*Kuzmina N.E., Osipova E.S., Kuzmin V.S., Sitnikov V.B.* // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2006. P. 1516.]
45. *Осипова Е.С.* Разработка расчетного метода оценки агонистических и антагонистических свойств лигандов опиатных рецепторов. Дис. кандидата хим. наук. М: Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии, 2007. С. 121–123.
46. Водородная связь. Ред. Соколов Н.Д. М.: Наука, 1981, с. 50–62.
47. *Béguin C., Richards M.R., Wang Y., Chen Y., Liu-Chen L.-Y., Ma Zh., Lee D.Y.W., Carlezon W.A. Jr., Cohena B.M.* // Bioorg. and Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 2761.
48. *Ortega A., Blount J.F., Manchand P.S.* // J. Chem. Soc., Perk. Trans I. 1982. P. 2505.
49. *Béguin C., Duncan K., Munro T., Ho D., Xu W., Liu-Chen L.-Y., Carlezon W. Jr., Cohen B.* // Bioorg. and Med. Chem. 2009. V. 17. P. 1370.
50. *Prisinzano T.E., Rothman R.B.* // Chem. Rev. 2008. V. 108. P. 1732.
51. *Wang Y., Tang K., Inan S., Siebert D., Holzgraby U., Lee D.Y., Huang P., Li J.-G., Gowan A., Liu-Chen L.-Y.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. V. 312. P. 220.
52. HyperChem v.7.5 Manual.

The Estimation Method of Compounds Opiate Activity Based on Universal Three-Dimensional Model of the Nonselective Opiate Pharmacophore

N. E. Kuzmina[#], V. A. Yashkir, V. A. Merkulov, and E. S. Osipova

[#]Phone: 8-916-523-11-06; e-mail: vsk46@yandex.ru

Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Petrovskiy ave. 8, Moscow, 103051 Russia

Created by means alternative strategy of structural similarity search universal three-dimensional model of the nonselective opiate pharmacophore and the estimation method of agonistic and antagonistic properties of opiate receptors ligands based on its were described. The examples of the present method use are given for opiate activity estimation of compounds essentially distinguished on the structure from opiates and traditional opioids.

Keywords: three-dimensional model of the opiate pharmacophore, pharmacophore element, pharmacophore area, opiate activity, agonistic and antagonistic properties ratio.