



УДК 54.022:547.1:543.544

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕСКРИПТОРОВ ТОКСИЧНЫХ И НЕ ТОКСИЧНЫХ АЛКАЛОИДОВ АКОНИТА

ДЖУМАНАЗАРОВА А.З., НУРАЛИЕВ М.,
АШИМБАЕВА Б.А., ЧУНГУЛОВА Т.К., АСАНОВ У.А.

*Инновационный центр фитотехнологий Национальной академии наук
Кыргызской Республики, г.Бишкек, Кыргызская Республика,
E-mail: dzhumanazarova@gmail.com*

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DESCRIPTORS OF THE TOXICAL AND NON TOXICAL ACONITE ALKALOIDS

Dzhumanazarova A.Z., Nuraliev M., Ashimbaeva B.A., Chungulova T.K.
*Centre of Innovation Fitotechnology of the National Academy of Sciences
Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic
E-mail: dzhumanazarova@gmail.com*

В работе сделана попытка разделить алкалоиды аконита на токсичные и не токсичные на основе расчетов 15 квантовохимических и топологических дескрипторов. На основании анализа коэффициентов линейной корреляции между этими дескрипторами, отобраны значимые дескрипторы. Сделан вывод о том, что токсичные алкалоиды имеют отрицательные значения Log P (липофильности), а не токсичные – положительные значения.

Аконит известен с древнейших времен как источник сильнейшего яда, и, тем не менее, он широко использовался в народной медицине против различных заболеваний [1]. Анализ использования препаратов, полученных из аконита и его ближайших родственников в современной классической медицине, показывает, что применяются следующие свойства аконита: 1. обезболивающее; 2. антиаритмическое; 3. миорелаксирующее и 4. противовоспалительное (реже всего). Не используются в достаточной мере такие эффекты, как: 1. антибактериальный; 2. иммуномодулирующий; 3. транквилизирующий; 4. противоэпилептический; 5. мочегонный; 6. общетонизирующий; и, наконец, самое главное, 7. антиметастатический. Изучение этих свойств, является перспективным направлением в развитии фармакогнозии, фармакологии, а также клинической и экспериментальной медицины [2]. Совсем недавно российскими учеными экспериментально подтверждена перспективность алкалоидов аконита в качестве метастатических препаратов [3].

Несмотря на то, что аконит известен давно, детальное изучение химического состава аконита началось относительно недавно [1], и в настоящее время известно, что в его состав входят более 300 различных алкалоидов. Тем не менее, химический состав, а тем более, детальное изучение биологических активностей этих соединений остаются изученными недостаточно. Это объясняется тем, что, во-первых, выделение и идентификация этих соединений в индивидуальном виде весьма затруднительны из-за малого количества их в растительном сырье, во-вторых, испытание их на различные биологические активности традиционными способами является задачей весьма затратной и может не дать желаемого результата [3]. В настоящее время восполнить этот пробел позволяют современные методы установления связи между структурой и биологической активностью соединений с помощью компьютерных методов расчета и моделирования взаимосвязи структура - биологическая активность [4]. Нами предпринята попытка изучить взаимосвязь структуры наиболее токсичных алкалоидов аконита в срав-

нении с менее токсичными алкалоидами с использованием дескрипторов, рассчитанных с помощью квантово-химических методов расчета [5] и методов расчета топологических дескрипторов [6, 7].

Существует несколько типов классификации алкалоидов аконита [1], в которых алкалоиды рассматриваются по числу углеродов и по химической структуре. Мы рассмотрим классификацию [1] по химической структуре, согласно которой все алкалоиды аконита делятся на три типа: аконитиновый тип, гетеротизиновый тип и атизиновый тип, унифицированные представители которых приведены ниже на рисунке 1, обозначенные римскими цифрами I, II, III, соответственно.

Известно, что алкалоиды I группы наиболее ядовиты. Все алкалоиды этой группы имеют в своем составе аконин – основание, связанное у различных видов аконита с остатками разных органических кислот: уксусной, бензойной, вератровой, янтарной, анисовой и других. Алкалоиды этой группы наиболее ядовиты. Яркими представителями аконитиновой группы являются сам аконитин ($C_{34}H_{47}NO_{11}$), мезаконитин ($C_{33}H_{45}NO_{11}$), лапкаконитин, аконифин, акомонин, караколин, талатизамин, метилликаконитин, иезаконитин ($C_{35}H_{49}NO_{12}$), гипаконитин ($C_{33}H_{45}NO_{10}$).

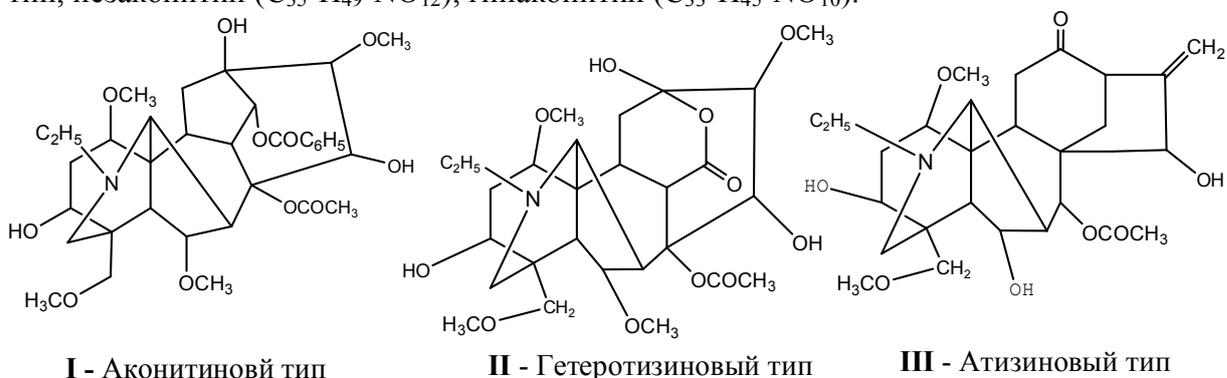


Рис.1. Три химических типа алкалоидов аконита.

Алкалоиды гетеротизинового типа (II) в своем составе содержат лактоновое кольцо. Представитель - гетератизин, б-бензоилгетератизин.

Алкалоиды III группы содержат в своем составе пергидрофенантреновое кольцо. Представители: анторин, псевдоанторин, зонгорин, ацетилзонгорин, атизин. Эти алкалоиды не ядовиты.

Нами произведены расчеты дескрипторов выше приведенных трех типов алкалоидов (Рис.1), и 13 соединений, производных аконина, включающих в себя токсичные и не токсичные соединения (Рис.2). Для расчета использованы следующие дескрипторы: М.м. – молекулярная масса; MF – молекулярная формула; BIndx – индекс Балабана; SAS - область поверхности по Конноли, недоступная растворителю - (Connolly Solvent Accessible Surface Area) (Angstroms²); MS - область молекулярной поверхности по Конноли - (Connolly Molecular Surface Area) (Angstroms²); CSEV - объем по Конноли, недоступный растворителю - (Connolly Solvent Excluded Volume) (Angstroms³); Log P – логарифм распределения н-октанол/вода (липофильность); MR – показатель молярной рефракции (см³/моль); MR₁ - ; MT – молекулярный топологический индекс; Ov. – Овальность -(Ovality) (Angstroms³); IW – индекс Винера; ΔH, ккал/моль – теплота образования; μ, D- дипольный момент; E_{ВЗМО}, а.е. – энергия высшей занятой молекулярной орбитали; E_{НСМО}, а.е. – энергия низшей свободной молекулярной орбитали.

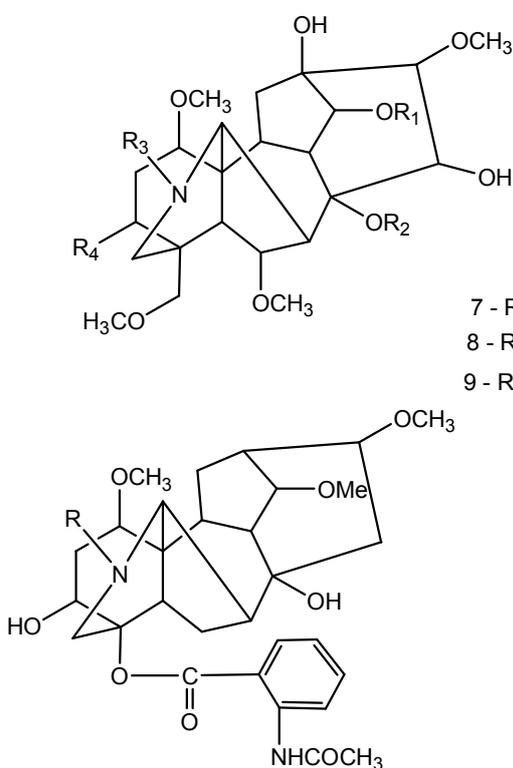
Значения рассчитанных дескрипторов для трех типов алкалоидов на Рис. 1, приведены в таблице 1, а для соединений 1-13, приведены в Таблице 2.

Таблица 1. Значения рассчитанных дескрипторов для трех химических типов алкалоидов аконита.

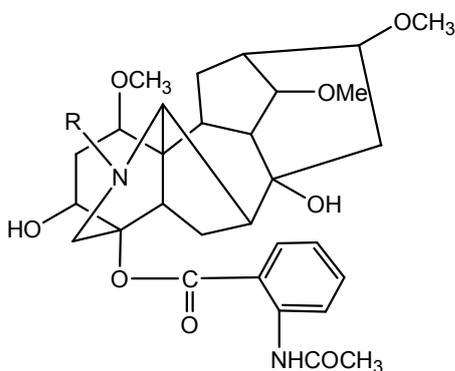
	М.м.	MF	BIndx	SAS, [*] _{0²} <i>A</i>	MS, ^{**} _{0²} <i>A</i>	CSEV, ^{***} _{0³} <i>A</i>	Log P	MR
I тип	645,8	$C_{34}H_{47}NO_{11}$	3414190	620,323	416,419	461,471	-0,9924	161,306
II тип	555,6	$C_{27}H_{41}NO_{11}$	1682791	504,924	333,39	367,936	-2,0972	132,261
III тип	519,6	$C_{28}H_{41}NO_8$	1345943	491,681	320,138	354,093	-1,6634	132,789

Продолжение Таблицы 1

	MR ₁	MT	Ov. ^{****} , _{0³} <i>A</i>	IW	ΔH, ккал/моль	μ, D	$E_{ВЗМО}$, а.е.	$E_{НСМО}$, а.е.
I тип	40692	1,44195	1,44195	5778	-379,82	8,24	-9,147	-0,001
II тип	23566	1,34335	1,34335	3466	-411,40	11,00	-9,418	1,047
III тип	21681	1,32264	1,32264	3061	-284,06	5,67	-8,918	0,421

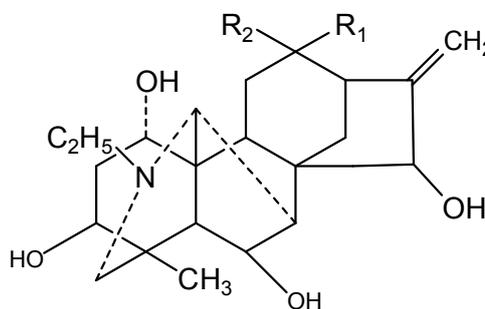


- 1 - R₁ = R₂ = H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH - аконин;
- 2 - R₁ = - COCH₃; R₂ = H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH;
- 3 - R₁ = - COC₆H₅; R₂ = -COCH₃; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH - аконитин;
- 4 - R₁ = - COC₆H₅; R₂ = -H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH - бензоилаконитин;
- 5 - R₁ = - вератровая к-та; R₂ = H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH;
- 6 - R₁ = -янтарная к-та; R₂ = H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH;
- 7 - R₁ = - анисовая к-та; R₂ = H; R₃ = C₂H₅; R₄ = OH;
- 8 - R₁ = - COC₆H₅; R₂ = -COCH₃; R₃ = CH₃; R₄ = OH - мезаконитин;
- 9 - R₁ = - COC₆H₅; R₂ = -COCH₃; R₃ = CH₃; R₄ = H - гипаконитин;



10 - R = C₂H₅ - лаппаконитин;

11 - R = H - N-дезиллаппаконитин;



12 - R₁ = OH; R₂ = H - напеллин;

13 - R₁ + R₂ = O - зонгорин

Рис. 2. Соединения 1-13, содержащиеся в аконите.

Таблица 2. Значения рассчитанных дескрипторов для соединений 1-13, содержащихся в аконите, представленных на Рис.2.

№ соединения	М.м.	MF	BIndx	SAS, _{0²} <i>A</i>	MS, _{0²} <i>A</i>	CSEV, _{0³} <i>A</i>	Log P
1	499,6	$C_{25}H_{41}NO_9$	1043297	542,322	362,188	383,188	-3,349
2	541,6	$C_{27}H_{43}NO_{10}$	1541736	564,711	380,487	405,254	-3,1195
3	645,7	$C_{34}H_{47}NO_{11}$	3414190	620,319	416,411	461,472	-0,9924
4	603,7	$C_{32}H_{45}NO_{10}$	2569653	628,339	416,733	443,652	-1,2219

5	663,8	$C_{34}H_{49}NO_{12}$	4066138	695,398	462,757	486,26	-1,4747
6	599,7	$C_{29}H_{45}NO_{12}$	2604659	543,381	360,238	394,902	-3,4515
7	619,7	$C_{32}H_{45}NO_{11}$	2939591	595,916	398,972	434,712	-1,6114
8	631,7	$C_{33}H_{45}NO_{11}$	3414002	649,79	441,028	473,984	-1,3305
9	615,7	$C_{33}H_{45}NO_{10}$	2818164	611,257	406,185	437,32	-0,2025
10	600,7	$C_{32}H_{44}N_2O_9$	2725642	652,921	431,963	437,733	-1,3638
11	572,7	$C_{30}H_{40}N_2O_9$	2253954	657,425	430,732	415,757	-2,0791
12	359,5	$C_{22}H_{33}NO_3$	279237	452,361	291,91	309,614	1,2264
13	357,5	$C_{22}H_{31}NO_3$	279237	483,513	310,191	318,726	0,8884

Продолжение Таблицы 2.

№ соединения	MR	MR ₁	MT	Оv., A	IW	ΔH , ккал /моль	μ , D	$E_{ВЗМО}$, а.е.	$E_{НСМО}$, а.е.
1	122,83	12,1226	18179	1,418	2634	-342,36	4,27	-9,102	1,962
2	131,982	13,0859	22958	1,43672	3338	-378,54	5,75	-8,863	1,342
3	161,306	16,0136	40692	1,44193	5778	-379,82	8,24	-9,147	-0,001
4	152,154	15,0503	34937	1,48142	4938	-347,44	2,48	-8,889	-0,380
5	165,081	16,2841	45871	1,54748	6612	-419,49	4,59	-8,949	-0,409
6	142,875	14,2023	31529	1,38393	4681	-472,63	5,92	-8,915	0,874
7	157,493	15,2034	37427	1,43766	5417	-393,03	5,59	-8,946	-0,466
8	156,558	15,5498	38420	1,50017	5475	-373,81	6,19	-9,215	-0,376
9	155,085	15,3967	36828	1,45783	5186	-371,16	8,21	-9,274	0,075
10	153,157	15,2315	37088	1,54938	5936	-318,69	3,28	-8,769	-0,213
11	143,084	14,3039	33315	1,59894	4734	-317,40	2,56	-9,255	-0,407
12	99,6868	9,7872	9259	1,31892	1223	-119,40	1,70	-8,883	0,722
13	98,8781	9,6698	9259	1,37467	1223	-110,23	3,76	-8,941	0,731

Мы провели линейный корреляционный анализ между рассчитанными дескрипторами Таб.1 и Таб.2. Коэффициенты корреляций больше 0,90 имеют место между М.м. и BIndx, CSEV, MR, IW, между BIndx и CSEV, MR, IW, между SAS и MS, CSEV, Оv., IW, между CSEV и MR, IW, между MR и IW. Из этих данных можно заключить, что топологические индексы BIndx, SAS, MS, CSEV, MR, MT коррелируют между собой и с М.м., т.е. они могут взаимно заменять друг друга, и при дальнейшем анализе нужно использовать только значения одного из этих дескрипторов, например, IW. Другие дескрипторы, которые необходимо включить в рассмотрение – это $\log P$, MR₁, ΔH , μ , $E_{ВЗМО}$, $E_{НСМО}$. С использованием этих дескрипторов нами построены графики на Рис.3 и Рис.4.

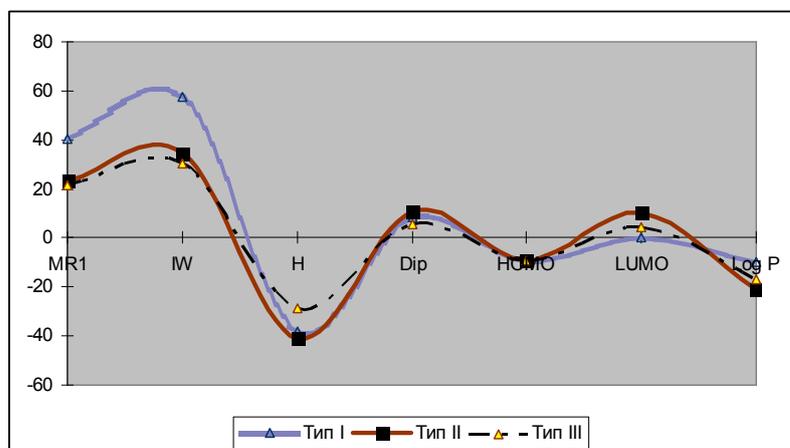


Рис. 3. График изменения дескрипторов $\log P$, MR₁, ΔH , μ , $E_{ВЗМО}$, $E_{НСМО}$ для трех типов алкалоидов, приведенных на Рис.1.

Из графика на Рис.3 можно видеть, что значения указанных дескрипторов изменяется симбатно для всех трех типов структур Рис.1. Из этого мы можем сделать вывод о том, что указанные дескрипторы либо не передают различия в строении указанных соединений, либо необходимо использовать для анализа указанных дескрипторов другие методы классификации, например, кластерный или факторный анализ.

Далее, аналогичный график построен нами для этих же дескрипторов ($\text{Log } P$, MR_1 , ΔH , μ , $E_{\text{ВЗМО}}$, $E_{\text{НСМО}}$) соединений 1-13, приведенный на Рис.4.

Из анализа графика на Рис.4 можно сделать заключение о том, что значения указанных дескрипторов различаются для соединений 12 и 13 по сравнению с дескрипторами соединений 1-11. Соединения 12 и 13 известны как не токсичные соединения, по сравнению с сильно токсичными соединениями 1-11. При этом можно заметить, что значения $\text{Log } P$ для нетоксичных соединений имеют положительный знак, а для токсичных соединений их значения имеют отрицательный знак.

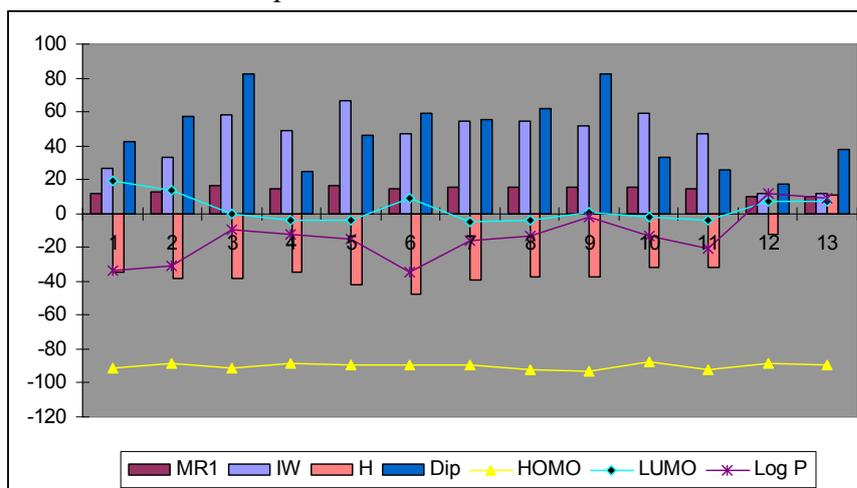


Рис. 4. График изменения дескрипторов $\text{Log } P$, MR_1 , ΔH , μ , $E_{\text{ВЗМО}}$, $E_{\text{НСМО}}$ для соединений 1-13, приведенных на Рис.2.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что значения отобранных дескрипторов ($\text{Log } P$, MR_1 , ΔH , μ , $E_{\text{ВЗМО}}$, $E_{\text{НСМО}}$) изменяются симбатно для выше приведенных три типов структур, это, возможно, объясняется тем, что нами выбраны унифицированные структуры, т.е. они различаются только каркасом молекул, заместители же во всех трех молекулах одинаковые. Использование этих же дескрипторов позволяет отличить токсичные (1-11) и нетоксичные соединения(12,13).

Список использованной литературы:

1. Алиферов А.Н. Химический состав аконита.
<http://www.travolekar.ru/articles/aconit/html1/chap3.html>
2. Алиферов А.Н. Использование препаратов аконита в современной классической медицине. <http://www.travolekar.ru/directions/aconit/html1/chap3.html>
3. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. Москва: Наука, 1986, 760 с.
4. Hasch C. Quantitative approaches to pharmacological structure-activity relationships. – In: Structure-activity relationships, ed. C.J.Cavalito, vol.1, Pergamon Press, 1973.
5. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods III. Extensions of PM3 to Be, Mg, Zn, Ga, As, Se, Cd, In, Sn, Sb, Te, Hg, Te, Hg, Tl, Pb and Bi // J.Comput.Chem.1991.V.1., №3. P.320-341.
6. CS Chem3D Ultra. Molecular Modeling and Analysis. 2001, Cambridge Soft. www.cambridgesoft.com.



7. Химические приложения топологии и теории графов. Ред.Р.Кинг. пер. с англ. М.: Мир, 1982.
8. Патент РФ № 2189832. Дата публикации 27.09.2002. «Средство, обладающее противометастатической активностью».