

Исаева Галина Александровна, Исаев Павел Павлович

### **ММ/QM АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНЕСТЕТИКОВ**

В статье ставится задача рассмотреть эффект влияния расчетных характеристик молекул на функциональность эвристической модели биологической активности местных анестетиков. В результате анализа авторами доказано, что на основе современных сопряженных методов молекулярной механики (ММ) и квантовой химии (QM), в рамках единого теоретического подхода, возможно надежное прогнозирование величины полной блокировки нервной возбудимости анестезирующих препаратов.

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2012/10/28.html](http://www.gramota.net/materials/1/2012/10/28.html)

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

Источник

### **Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2012. № 10 (65). С. 88-90. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2012/10/](http://www.gramota.net/materials/1/2012/10/)

### **© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

Однако существует некоторое несоответствие между временем проведения учебной практики и программой обучения. Учебная практика для студентов-биотехнологов, согласно ГОСО, должна проводиться после первого курса обучения, а по рабочему учебному плану студенты на первом курсе в основном изучают общеобразовательные дисциплины, к изучению же специализированных предметов приступают со второго курса. В связи с этим, было бы более логично на первом курсе проводить учебно-ознакомительную практику, возможно даже в виде экскурсий, чтобы дать студентам более полное представление о выбранной специальности и оказать помощь в последующем выборе траектории обучения – либо в области промышленной биотехнологии, либо в научно-исследовательской области.

Таким образом, учебная практика является необходимым компонентом обучения студентов, призванным обеспечить более полноценное образование для будущих специалистов. Это процесс овладения различными видами профессиональной деятельности, в котором создаются условия для самопознания, самоопределения студентов в различных социально-профессиональных ролях и формируется потребность самосовершенствования в профессиональной деятельности.

#### Список литературы

1. ГОСО РК 3.08.327-2006. Специальность 5В «Биотехнология» / издание официальное; Министерство образования и науки Республики Казахстан. Астана, 2006.
2. Пищевая биотехнология: программы производственных практик / сост. О. О. Иванов, О. В. Зюзина, Е. И. Муратова, В. А. Пронин, А. А. Романов, Е. В. Хабарова. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2004. 28 с.
3. Псигин Ю. В., Рязанов С. И. Учебная практика: методические указания. Ульяновск: УлГТУ, 2007. 21 с.
4. Рабочая программа учебной практики для специальности 5В070100 «Биотехнология» / сост. Л. П. Ивлева, С. Н. Дербуш, Б. М. Салембаева. Караганда: Изд-во КарГТУ, 2010. 9 с.

УДК 544.165

#### Химические науки

*В статье ставится задача рассмотреть эффект влияния расчетных характеристик молекул на функциональность эвристической модели биологической активности местных анестетиков. В результате анализа авторами доказано, что на основе современных сопряженных методов молекулярной механики (ММ) и квантовой химии (QM), в рамках единого теоретического подхода, возможно надежное прогнозирование величины полной блокировки нервной возбудимости анестезирующих препаратов.*

*Ключевые слова и фразы:* биологическая активность; местные анестетики; нервная возбудимость; квантовая химия; молекулярная механика.

**Галина Александровна Исаева**, д.б.н., профессор

**Павел Павлович Исаев**, д.х.н., профессор

*Кафедра химии*

*Костромской государственной университет им. Н. А. Некрасова*

*chemphys@mail.ru*

#### ММ/QM АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНЕСТЕТИКОВ<sup>©</sup>

В работе [2] показано, что величина полной блокировки нервной возбудимости экспоненциально зависит от произведения молекулярной рефракции и потенциала ионизации I молекулы анестезирующего препарата, где для оценки первой использовалась валентно-оптическая схема, а второго – простой метод молекулярных орбиталей со специальной параметризацией для метиленовых групп. В данной работе разработан новый метод оценки биологической активности местных анестетиков на основе современных сопряженных методов молекулярной механики (ММ) и квантовой химии (QM).

Проблема разработки и освоения сложнейших способов обезболивания в медицинской практике связана с усовершенствованием методов местной анестезии, которая, в свою очередь, неразрывно связана с синтезом и изучением свойств анестезирующих препаратов [3]. Проблема анестезии связана с механизмом пуска и блокировки ионных каналов возбудимой мембраны нервного волокна [1]. Процесс анестезии определяется двумя конкурирующими факторами: во-первых, взаимодействием молекул анестетиков друг с другом и молекулами растворителя и, во-вторых, взаимодействием молекул обезболивающего препарата с поверхностью биомембраны нервного волокна. Если доминирует первый фактор, то соответствующее вещество слабо проявляет анестезирующие свойства, если второй, то исследуемое вещество – скорее всего, сильный анестетик.

Предположим, что функция распределения молекул анестетика в межклеточном или внутриклеточном растворе вблизи поверхности мембраны определяется распределением Больцмана и задается как

$$N_0/N = \exp(\Delta E/RT), \quad (1)$$

где  $N_0$  - число молекул анестетика, адсорбированных на поверхности биомембраны,  $N$  - число молекул препарата в растворе,  $\Delta E$  - разность энергий взаимодействия препарат-мембрана и препарат-препарат. Пренебрегаем всеми видами взаимодействия молекул, кроме дисперсионных, по аналогии с работой [5]. Получаем, что  $\lg(\text{MBC})$  ( $\text{MBC}$  – *minimum blocking concentration* -минимальная блокирующая концентрация анестезирующего препарата во внешнем растворе, необходимая для полной блокировки нервной возбудимости) есть линейная функция произведения поляризуемости и потенциала ионизации препарата:

$$\lg(\text{MBC}) = k \cdot X + B, \text{ где } X = \alpha \cdot I \quad (2)$$

**Табл. 1.** Поляризуемость, потенциал ионизации и минимальная блокирующая концентрация локальных анестетиков и модельных соединений

№	Соединение	$\alpha$ , а.у.	I, eV	$\lg(\text{MBC})$ mM/l		d
				опыт	расчет	
1	Уретан	19,35	9,00	2,00	1,84	0,16
2	Пиридин	24,54	9,32	1,77	1,68	0,09
3	Ацетанилид	42,94	8,40	1,17	1,36	-0,19
4	Хинолин	47,92	8,50	0,30	0,39	-0,03
5	Метилантранилат	51,61	8,10	0,00	-0,06	0,06
6	Прокаин	79,18	8,08	-1,67	-1,63	-0,04
7	Бенкаин	69,61	8,69	-1,67	-1,73	0,06
8	Амилкаин	85,08	8,08	-1,85	-2,01	0,16
9	Монокаин	70,02	8,08	-1,97	-0,87	-1,10
10	Ксикаин	72,94	7,85	-1,96	-1,71	-0,25
11	Пиромекаин	89,97	7,57	-2,15	-2,65	0,50
12	Тримекаин	79,87	7,66	-2,14	-1,93	-0,21
13	Бутакаин	102,67	8,08	-2,27	-3,54	1,27
14	Дикаин	92,53	7,99	-2,90	-2,37	-0,57
15	Совкаин	111,36	8,28	-4,20	-4,45	0,25

*Примечание.* Для соединений 1-6, 10, 14-15 экспериментальные значения  $\lg(\text{MBC})$  взяты из [5], 7-9, 11-13 – оценка по уравнению (2) данных работ [2; 3].

Проанализированы MBC для проводниковой анестезии из литературных источников [1-3; 5; 6]. Отображены клинические данные и результаты электрофизиологических экспериментов на седалищном нерве лягушки *Rana pipiens* или мышечном волокне. Результаты клинических испытаний препаратов представлены в литературных источниках в виде сравнительных величин, где анестезирующее действие новокаина принимается равным единице. Все анестетики имеют в этой шкале биологическую активность больше или меньше единицы в прямой пропорции относительно новокаина.

Для построения единой шкалы физиологической активности в ряду исследуемых веществ в виде  $\lg(\text{MBC})$  отберем надежные результаты электрофизиологических измерений [5; 6], например, прокаин  $\lg(\text{MBC}_1) = -1,67$ , ксикаин  $\lg(\text{MBC}_2) = -1,96$ , дикаин  $\lg(\text{MBC}_3) = -2,9$  и совкаин  $\lg(\text{MBC}_4) = -4,2$ , и сравним их с относительной биологической активностью, например, для ксикаина  $a_2 = \text{MBC}_1/\text{MBC}_2$ , по результатам клинических испытаний. Получаем  $\lg(\text{MBC}_i) = \lg(\text{MBC}_1) - \lg(a_i)$ :

$$\lg(\text{MBC}_i) = -1,67 - \lg(a_i) \quad (i=1, 2, 3, \dots) \quad (3)$$

Откуда следует, что при  $a_1 = 1$ ,  $a_2 = 2,5$ ,  $a_3 = 20$  и  $a_4 = 900$  [1] по уравнению (3) получаем  $\lg(\text{MBC}_1) = -1,67$ ,  $\lg(\text{MBC}_2) = -2,07$ ,  $\lg(\text{MBC}_3) = -2,98$  и  $\lg(\text{MBC}_4) = -4,62$ , что показывает удовлетворительное согласование клинических и электрофизиологических данных.

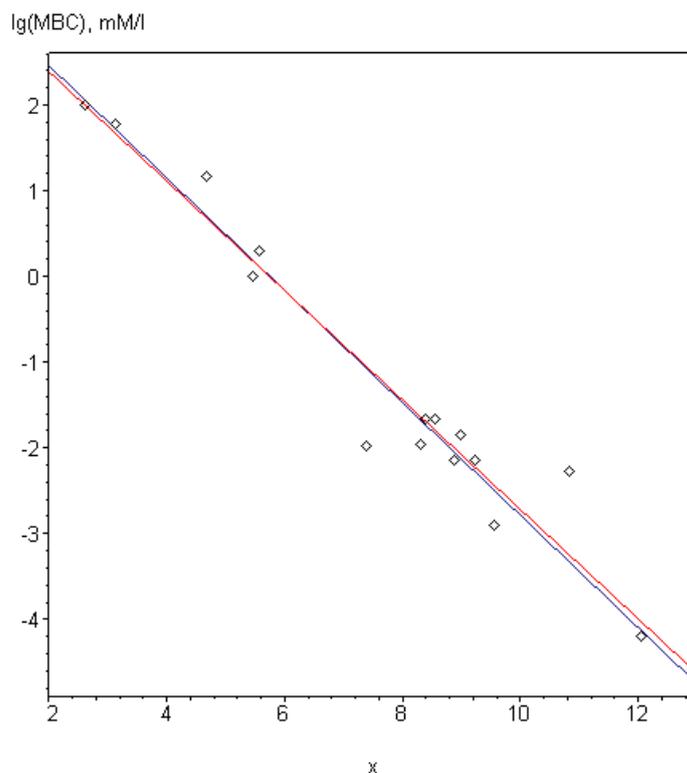
Расчетные поляризуемости, потенциалы ионизации, логарифмы MBC исследуемых соединений и результаты статистической обработки корреляционной зависимости (1)  $\lg(\text{MBC})$  от произведения  $\alpha \cdot I$  представлены в Табл. 1 и на Рис. 1. Статистический анализ данных Табл. 1 для зависимости (2) дает  $k = -0,64 \{-0,71 \div -0,58\}$ ;  $B = 3,71 \{3,19 \div 4,23\}$ , среднюю абсолютную ошибку 0,17, среднюю квадратичную ошибку 0,08, коэффициент детерминации 0,9866 при объеме выборки из 10 молекул, кроме ацетанилида, амилкаина, монокаина, бутакаина и дикаина, для которых величина отклонения  $d$  от зависимости (1) превышает  $3\sigma$ . Если объем выборки состоит из всех 15 соединений, те же статистические характеристики равны соответственно: 0,32; 0,12; 0,9303, а регрессионное уравнение имеет вид

$$\lg(\text{MBC}) = -0,63 \{-0,73 \div -0,53\} \cdot X + 3,63 \{2,81 \div 4,44\} \quad (4)$$

В фигурных скобках указаны доверительные интервалы для регрессионных коэффициентов, показывающие их значимость.

Уравнения (2) и (4) описывают процесс блокировки нервной возбудимости с достаточной степенью достоверности и общности и рекомендуются для оценки физиологической активности локальных анестетиков по молекулярным данным. Найденная корреляционная зависимость вполне строгая, хотя разброс  $d$  экспериментальных и расчетных значений  $\lg(\text{MBC})$  достаточно велик, он составляет 5-10%  $\lg(\text{MBC})$ . Прогноз в независимой группе экзамена по проверке эвристических возможностей методики для 15 препаратов, для которых известны экспериментальные значения логарифма MBC [1-3; 5; 6], а также визуального анализа

(Рис. 1), показывает, что соединения, которые не принимали участия в параметризации метода и построении корреляционной прямой, хорошо укладываются на прямолинейную зависимость (2).



**Рис. 1.** Корреляционная зависимость анестезирующего действия  $Ig(\text{МБК})$  молекул от физико-химических параметров  $\alpha\text{-I}/100$ : (2)  $m = 10$ ,  $\sigma = 0,08$ ,  $r^2 = 0,9866$ , исключены соединения 3, 10-11 и 15-16 (Табл. 1); (4)  $m = 15$ ,  $\sigma = 0,12$ ,  $r^2 = 0,9393$  результат статистической обработки полного ряда

К прогностическим возможностям методики относится и оценка числа блокируемых ионных каналов. Исходя из физического смысла свободного члена уравнения (1), можно вычислить  $c_{\text{пов}}$ , которая и определяет  $N_0 \sim 10^4$ . Согласно [8],  $N_0 \sim (6,5 \div 10) \cdot 10^4$ , что удовлетворительно согласуется с нашей оценкой. Интересно отметить, что и результаты работы [1], основанной на аналогичной теоретической концепции, приводят к подобным результатам.

Расчеты поляризуемостей и потенциалов ионизации анестезирующих молекул выполнены по следующей методике: молекулярные модели анестетиков [4] передаются в программу ММ для оптимизации геометрии в силовом поле ВЮ+(CHARMM). Затем модель транслируется в программу QM полуэмпирического метода TNDO, где и вычисляются  $\alpha$  и I препаратов в Табл. 1.

#### Список литературы

1. Исаева Г. А., Дмитриев А. В., Исаев П. П. Взаимодействие местных анестетиков с модельными ионными каналами // Биофизика. 2002. Т. 47. № 3. С. 506-511.
2. Исаева Г. А., Исаев П. П. Квантово-химический анализ действия анестетиков на возбудимые биомембраны // Журн. физ. химии. 1992. Т. 66. № 3. С. 999-1006.
3. Прянишникова Н. Т., Шаров Н. А. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение. Л.: Медицина, 1967. 238 с.
4. Соловьев М. Е., Соловьев М. М. Компьютерная химия. М.: СОЛОН-Пресс, 2005. 536 с.
5. Хилле Б. Мембраны: ионные каналы. М.: Мир, 1984. С. 9.
6. Agin D., Hersh L., Holtzman D. The Action of Anesthetics on Excitable Membranes: a Quantum-Chemical Analysis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1965. V. 53. P. 952-958.
7. Conti C. R., Pepine C. J., Feldman R. L., Hill S. A. Calcium Antagonists // Cardiology. 1985. V. 72. P. 297-321.
8. Skou J. C. The Effects of Drugs on Cell Membranes with Special Reference to Local Anesthetics // J. Pharmacy a. Pharmacol. 1961. V. 13. № 4. P. 204-221.