



УДК 615.011.4

© 2010

М. І. Загородний, О. О. Казакова

## Квантово-фармакологічні властивості молекул інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприлу та лізиноприлу

(Представлено академіком НАН України О. О. Мойбенком)

*Досліджені квантово-хімічні властивості молекул каптоприлу й лізиноприлу. Каптоприл і лізиноприл мають різні квантово-хімічні та квантово-фармакологічні властивості. Отримані результати мають важливе значення при аналізі первинної фармакологічної реакції інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Тому пошук засобів для лікування даної патології є важливим і актуальним завданням для кардіологів. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) — каптоприл, лізиноприл — широко застосовують для лікування АГ [1]. Квантово-хімічні властивості даних ІАПФ вивчені недостатньо [2]. З'ясування фізико-хімічних механізмів дії лікарських засобів сприятиме цілеспрямованому синтезу сполук з антигіпертензивною активністю, а також розробці більш ефективних методів лікування АГ. Такий науковий підхід при вивченні квантово-хімічних та квантово-фармакологічних властивостей нових лікарських засобів є найперспективнішим і застосовується в багатьох країнах світу.

У даному повідомленні наведено результати дослідження в порівняльному аспекті квантово-хімічних властивостей каптоприлу та лізиноприлу.

**Матеріали і методи.** Квантово-фармакологічні дослідження молекул каптоприлу й лізиноприлу (лізиноприлу) здійснені за допомогою програми NyperChem 7.0 [3]. Проведено геометричну оптимізацію молекул послідовно методом молекулярної механіки ММ+, напівемпіричним методом РМЗ. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера–Полака. Досліджені такі показники для молекул каптоприлу та лізиноприлу: загальні розміри молекул (Å), відстані між атомами (Å); значення кутів між зв'язками (°); розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів каптоприлу й лізиноприлу; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальна енергія напруги молекул (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії

(ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (eV); значення дипольного моменту молекул (D); локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV); абсолютна жорсткість ( $\dot{\eta}$ , eV), яку визначали за формулою

$$\dot{\eta} = \frac{1}{2}(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

Дослідження квантово-хімічних властивостей молекул каптоприлу і лізиноприлу з урахуванням ефектів сольватації проведено за допомогою програмного пакета GAMESOL [4, 5] методом Хартрі–Фока в неемпіричному базисі 6–31G(d). Оптимізацію геометрії молекул та розрахунки їх енергетичних та електронних параметрів проведено у водному розчині з використанням сольватаційної моделі SM5.42 (програмний пакет GAMESOL, версія 3.1). Площу поверхні гідрофобної частини молекул розраховано за допомогою програми HyperChem 7.0. Усі розрахунки геометричних, електронних та енергетичних параметрів молекул виконано у водному розчині, оскільки відомо, що вплив ефектів сольватації-десольватації дуже значний для переважної кількості хімічних та біохімічних процесів [6], наприклад, для утворення водневих зв'язків.

**Результати та їх обговорення.** Як свідчать дослідження останніх років, детальнішу інформацію про структуру медикаментів та їх взаємодію з тканинами організму отримують за допомогою поєднання квантово-хімічних та квантово-фармакологічних досліджень [7, 8].

Згідно з результатами дослідження (табл. 1), каптоприл та лізиноприл відрізняються за енергетичними показниками. Найбільш виражені відмінності відмічаються в загальній енергії, енергії зв'язування, електронній енергії, енергії між'ядерної взаємодії та теплоті утворення.

За даними визначення зарядів на “важких” атомах у молекулі каптоприлу в газовій фазі та у водному розчині (табл. 2), величина заряду у водному розчині більша у сірки, O<sub>6</sub>, C<sub>8</sub> та O<sub>13</sub>. У молекулі лізиноприлу також відмічається більший заряд у водному розчині в O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>12</sub> (табл. 3).

Істотна різниця між каптоприлом і лізиноприлом відмічається за показниками енергії сольватації та площі поверхні гідрофобної частини. Більш виражені показники характерні для лізиноприлу (табл. 4).

Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) є мембранозв'язаною дипептидилкарбокси-пептидазою. АПФ належить до цинковмісних металопептидаз. В організмі людини АПФ представлений двома ізоформами, які транскрибуються з одного гена. У соматичних тканинах (ендотелій капілярів легенів, епітелій нирок, тонкої кишки) АПФ — глікопротеїн, сформований одним великим поліпептидним ланцюгом, що складається з 1277 амінокислот-

Таблиця 1. Загальні енергетичні характеристики молекули каптоприлу та лізиноприлу

Показники	Каптоприл	Лізиноприл
Загальна енергія, ккал/моль	–58305,7	–115706,6
Енергія зв'язування, ккал/моль	–2814,9	–6418,6
Електронна енергія, ккал/моль	–353621,3	–1090367,9
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	295315,7	974661,3
Теплота утворення, ккал/моль	–137,3	–265,4
ВЗМО, eV	–9,6	–9,7
НВМО, eV	–0,016	0,303
Абсолютна жорсткість ( $\dot{\eta}$ ), eV	4,772290	4,713012

них залишків, тоді як тестикулярна ізоформа (ТАПФ) складається з 701 амінокислотного залишку.

Соматичний АПФ складається з двох гомологічних доменів (N- і C-домени), кожний з яких має активний центр зі зв'язаним іоном  $Zn^{2+}$ . Лігандами цинку в активному центрі виступають два гістидина й один глутамат, четвертим лігандом є карбоксильна група. N- і C-домени відрізняються специфічністю до субстратів, чутливістю до концентрації іонів

Таблиця 2. Заряди на “важких” атомах у молекулі каптоприлу в газовій фазі та з урахуванням сольватації (SM5.42/6-31G(d))

Атом	Заряд, одиниці заряду	
	Газова фаза	Водний розчин
S <sub>1</sub>	-0,185	-0,208
C <sub>2</sub>	-0,123	-0,121
C <sub>3</sub>	-0,085	-0,091
C <sub>4</sub>	-0,253	-0,257
C <sub>5</sub>	0,366	0,371
O <sub>6</sub>	-0,407	-0,463
N <sub>7</sub>	-0,338	-0,335
C <sub>8</sub>	-0,001	-0,007
C <sub>9</sub>	-0,159	-0,157
C <sub>10</sub>	-0,146	-0,147
C <sub>11</sub>	0,054	0,051
C <sub>12</sub>	0,331	0,333
O <sub>13</sub>	-0,399	-0,430
O <sub>14</sub>	-0,368	-0,373

Таблиця 3. Заряди на “важких” атомах у молекулі лізіноприлу в газовій фазі та з урахуванням сольватації

Атом	Заряд, одиниці заряду		Атом	Заряд, одиниці заряду	
	Газова фаза	Водний розчин		Газова фаза	Водний розчин
C <sub>1</sub>	0,317	0,324	C <sub>16</sub>	-0,147	-0,139
O <sub>2</sub>	-0,413	-0,457	C <sub>17</sub>	-0,153	-0,146
O <sub>3</sub>	-0,378	-0,418	C <sub>18</sub>	-0,068	-0,064
C <sub>4</sub>	0,315	0,325	C <sub>19</sub>	-0,153	-0,151
C <sub>5</sub>	0,043	0,038	C <sub>20</sub>	-0,151	-0,152
N <sub>6</sub>	-0,337	-0,333	C <sub>21</sub>	-0,151	-0,152
C <sub>7</sub>	0,363	0,367	C <sub>22</sub>	-0,151	-0,152
C <sub>8</sub>	0,049	0,050	C <sub>23</sub>	-0,152	-0,151
C <sub>9</sub>	-0,134	-0,160	C <sub>24</sub>	-0,149	-0,149
C <sub>10</sub>	-0,162	-0,154	C <sub>25</sub>	-0,163	-0,161
C <sub>11</sub>	-0,165	-0,159	C <sub>26</sub>	0,011	0,011
C <sub>12</sub>	-0,008	-0,004	O <sub>27</sub>	-0,376	-0,377
N <sub>13</sub>	-0,672	-0,681	O <sub>28</sub>	-0,407	-0,428
N <sub>14</sub>	-0,500	-0,503	O <sub>29</sub>	-0,369	-0,373
C <sub>15</sub>	0,038	0,045			

Таблиця 4. Вільна енергія сольватації ( $\Delta G_s$ ) і площа поверхні гідрофобної частини ( $S_{\text{гідрофоб}}$ ) молекул каптоприлу і лізіноприлу

Параметри	Каптоприл	Лізіноприл
$\Delta G_s$ , кДж/моль	-66,3	-101,5
$S_{\text{гідрофоб}}$ , Å <sup>2</sup>	337	570

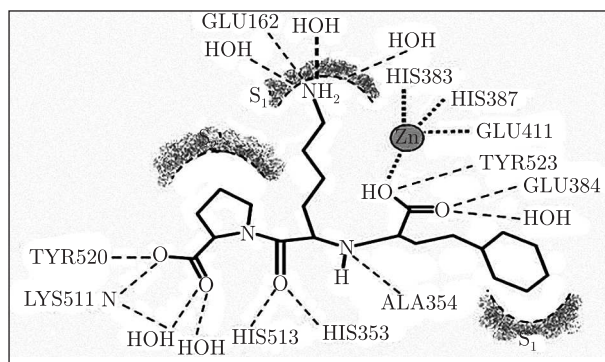


Рис. 1. Структура активного центру АПФ у комплексі з лізиноприлом. У центрі рисунка хімічна формула лізиноприлу, пунктиром показано його зв'язки з амінокислотами та атомом цинку в активному центрі АПФ. За матеріалами [9] зі змінами авторів

Cl<sup>-</sup> і фізіологічними функціями. Інгібування активного центру N-домена ніяк не відбивається на артеріальному тиску, із чого можна зробити висновок, що саме С-домен відповідає за регуляцію тонуусу судин.

Тестикулярний АПФ ідентичний С-термінальній половині соматичного АПФ, за винятком унікальної послідовності завдовжки в 36 залишків [9]. Саме комплекси тАПФ з його інгібіторами є предметом досліджень, спрямованих на з'ясування фізико-хімічних механізмів блокування АПФ.

Структура тАПФ в основному утворена α-спіралями. У нативній структурі ферменту ідентифіковано 504 молекули води. тАПФ при утворенні третинної структури набуває форми еліпса з жолобком у центрі, що має довжину приблизно 30 Å і ділить білок на два субдомена. На вершині молекули розташована N-кінцева “кришечка”, яка обмежує доступ великих поліпептидів до активного центру й забезпечує неактивність ферменту щодо великих складчастих субстратів.

Іон цинку — важливий каталітичний компонент АПФ. Спіраль α13 містить цинкозв'язуючий мотив, двома лігандами цинку є гістидини (His383 і His387). Додатковими лігандами служать Glu411 спіралі α14 і ацетат-іон. Гідроліз субстрату АПФ активується хлорид-іонами (у соматичній ізоформі АПФ це стосується активного сайту С-домену, але не N-домену). Один атом Cl<sup>-</sup> зв'язаний з лігандами Arg489, Arg186, Trp485 і оточений гідрофобною оболонкою з триптофанів, другий — з Arg522, Tyr224 і молекулою води. Саме зв'язок хлору з Arg522 визначає його здатність брати участь в активації АПФ.

Вивчено структуру комплексу АПФ з лізиноприлом (рис. 1). Молекула лізиноприлу “занурена” на 10 Å у жолобок ферменту. Карбоксилальна група лізиноприлу за рахунок атома кисню зв'язується з цинком в активному центрі. Другий атом кисню карбоксилального фрагмента утворює водневий зв'язок з Glu384. S<sub>1</sub>-фенілпропільна група за допомогою ван-дер-ваальсового зв'язку взаємодіє з Val518, аміногрупа лізиноприлу утворює водневий зв'язок з Glu162 у S<sub>1</sub>' ділянці тАПФ.

Модель функціонування АПФ була запропонована за аналогією з добре вивченим механізмом дії карбоксипептидази А. Зв'язування ангіотензину I супроводжується структурною перебудовою активного центру. Тільки приєднавши ангіотензин I, каталітичні групи ферменту набувають правильної орієнтації. Після приєднання субстрату конформація ферменту змінюється таким чином, що порожнина активного центру закривається і відбувається

перетворення її з області, заповненої водою, у гідрофобну. У результаті зв'язування карбоксильної групи субстрату з іоном цинку ацетат-іон витісняється зі зв'язку із цинком. Карбонільна група пептидного зв'язку, що розщеплюється, звернена до іона цинку таким чином, що зв'язок С=О виявляється більш поляризованим, ніж звичайно; це робить карбонільний атом вуглецю чутливішим до нуклеофільної атаки. Неполярне оточення іона цинку збільшує його ефективний заряд і тим самим його властивість активувати диполь води. Після всіх описаних процесів відбувається каталітичне розщеплення пептидного зв'язку.

Таким чином, більш виражена фармакологічна активність лізиноприлу порівняно з каптоприлом зумовлена загальною енергією, енергією зв'язування, електронною енергією, енергією між'ядерної взаємодії, теплою утворення, енергією сольватації та площею поверхні гідрофобної частини молекули даного ІАПФ.

1. Дзяк Г. В., Горovenko Н. Г., Колесник Т. В. и др. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 48–52.
2. Загородний М. І. Квантово-фармакологічні властивості ліприлу // Лікарська справа. – 2007. – № 4. – С. 82–86.
3. Dewar M. J. S. The Semiempirical Approach to Chemistry // Int. J. Quant. Chem. – 1992. – 44, No 3. – P. 427–447.
4. Xidos J. D., Li J., Zhu T. et al. GAMESOL – version 3.1, University of Minnesota, Minneapolis, 2002. – based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS).
5. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz et al. // J. Comput. Chem. – 1993. – 14. – P. 1347; Granovsky A. A. <http://www.classic.chem.msu.su/gran/gamesol/index.html>.
6. Чувєв Г. Н., Базилевский М. В. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях // Усп. химии. – 2003. – 72, № 9. – С. 827–851.
7. Hofmann D. W. M., Kuleshova L., Noto B. et al. Investigation of water structure in nafion membranes by infrared spectroscopy and molecular dynamics simulation // J. Phys. Chem. – 2009. – 113, No 3. – P. 632–639.
8. Macleod N. A., Simons J. P. Conformation, structure and molecular solvation: a spectroscopic and computational study of 2-phenoxy ethanol and its singly and multiply hydrated clusters // Chem. Phys. – 2002. – 283. – P. 221–236.
9. Natesh R., Schwager S. L., Sturrock E. D., Acharya K. R. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex // Nature. – 2003. – 421, No 6922. – P. 551–554.

Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця, Київ  
Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка  
НАН України, Київ

Надійшло до редакції 06.07.2010

**М. І. Zagorodnyu, О. О. Kazakova**

### **Quantum-pharmacological properties of molecules of captopril and lisinopril which are inhibitors of the angiotensin-converting enzyme**

*The quantum-chemical properties of molecules of Captopril and Lisinopril are studied. Captopril and Lisinopril differ by quantum-chemical and quantum-pharmacological properties. The results play an important role in the primary pharmacological reaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors.*