



УДК 539.193 : 615.78

ТОПОГРАФИЯ АКТИВНОГО ЦЕНТРА ПЕРЕНОСЧИКА  
НОРАДРЕНАЛИНА ЧЕРЕЗ НЕЙРОНАЛЬНУЮ МЕМБРАНУ  
ПО ДАННЫМ ТЕОРЕТИЧЕСКОГО КОНФОРМАЦИОННОГО  
АНАЛИЗА ИНГИБИТОРОВ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА  
КАТЕХОЛАМИНОВ

*Жоров Б. С.*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова Академии наук СССР, Ленинград*

Методом атом-атомных потенциалов найдены все устойчивые конформации девяти существенно различных по строению лигандов переносчика норадреналина через мембрану синапсом из гипоталамуса крыс, в том числе амфетамина, трициклических антидепрессантов, кокаина. Оптимизация энергии осуществлялась с варьированием большинства торсионных и валентных углов. Геометрические характеристики каждого конформера определены в системе координат, фиксированной относительно одного из бензольных колец и атома азота. Для отбора биологически активных (продуктивных) конформаций использованы энергетический критерий, критерий подобия пространственного расположения арильных и аминогрупп у всех лигандов и критерий доступности для межмолекулярных взаимодействий одних и тех же сторон этих групп. Указанные критерии позволили однозначно выбрать продуктивную конформацию каждого лиганда. У эндогенного лиганда переносчика — норадреналина — продуктивна перпендикулярная *транс*-конформация фрагмента  $\text{Ph}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$ . Предложена топографическая модель активного центра переносчика, компонентами которой являются нуклеофильная и две арлофильные группы, расположенные около наиболее доступных для межмолекулярных взаимодействий сторон функциональных групп продуктивно связанных лигандов.

Важнейшими этапами процесса химической передачи нервного импульса являются выход молекул медиатора из нервных окончаний, их рецепция и инактивация. Основным механизмом инактивации молекул адренергического медиатора — норадреналина — является их обратный захват нервными окончаниями, достигающий 75–80% от общего количества выделенного медиатора [1, 2]. Согласно современным представлениям [3], процесс захвата норадреналина состоит из трех стадий: 1) перенос через нейрональную мембрану в аксоплазму; 2) перенос из аксоплазмы во внутриклеточные органеллы — везикулы; 3) депонирование внутри везикул. В настоящее время широко распространение получила гипотеза о том, что транспорт норадреналина через нейрональную мембрану — это активный процесс, осуществляемый с помощью специального переносчика [4]. Ингибиторы нейронального захвата норадреналина составляют обширную группу фармакологически активных соединений, одни из которых действуют на уровне нейрональной мембраны (трициклические антидепрессанты, кокаин), а другие (амфетамин, пипрадол) — как на уровне нейрональной мембраны, так и на уровне синаптических везикул [3]. Наиболее полное исследование структурно-функциональных отношений ингибиторов нейронального захвата норадреналина выполнено на синапсоммах из гипоталамуса крыс [5]. Переносчик норадреналина через мембрану указанных синапсомм далее обозначается термином «переносчик».

Общими чертами всех молекул ингибиторов нейронального захвата норадреналина являются протонированная при физиологических значениях pH аминогруппа и, по крайней мере, одно бензольное кольцо. У наиболее активных лигандов переносчика — трициклических антидепрессантов — имеются два бензольных кольца, гидрирование которых приводит к резкому снижению активности молекул [6]. Это дает основание полагать, что компонентами активного центра переносчика являются нуклеофиль-

ная и две арилофильные группы, связывающиеся соответственно с аминогруппой и бензольными кольцами лигандов. На основании исследованных структурно-функциональных отношений ингибиторов нейронального захвата норадреналина было предпринято несколько попыток предсказания биологически активных (продуктивных) конформаций лигандов [7–12] и топологических свойств активного центра переносчика [13, 14]. В отношении фрагмента Ph–C–C–N производных фенилэтиламина были высказаны предположения о том, что продуктивна плоская *транс*-конформация (торсионный угол  $\tau_{Ph-C} = 0^\circ$ ,  $\tau_{C-C} = 180^\circ$ ) [7], перпендикулярная *транс*-конформация ( $\tau_{Ph-C} = 90^\circ$ ,  $\tau_{C-C} = 180^\circ$ ) [8], а также о том, что *транс*- и *гаус*-конформации по углу  $\tau_{C-C}$  обладают сходной активностью [9]. В ра-

Таблица 1

Названия соединений и их активность на синапсах из гипоталамуса крысы

Соединение	Название	IC <sub>50</sub> *, $\mu M$	Ссылка
(I)	(R)-Амфетамин	0,28	[15]
(Ia)	(S)-Амфетамин	0,24	[15]
(II)	(2S,3R)- <i>транс</i> -Циклопропиламин	0,45	[8]
(III)	(2R,3R)- <i>трео</i> -Метилфенидат	0,043	[15]
(IIIa)	(2R,3S)- <i>эритро</i> -Метилфенидат	40,0	[15]
(IV)	(R)-Дезоксипипрадол	0,053	[15]
(IVa)	(S)-Дезоксипипрадол	0,93	[15]
(V)	Дезипрамин	0,0056	[13]
(VI)	Имипрамин	0,066	[13]
(VII)	Ципрогептадин	0,44	[13]
(VIII)	A-1866	0,017	[14]
(IX)	(-)-Кокаин	0,27	[13]

\* Концентрация ингибитора, при которой захват меченого норадреналина уменьшается на 50%.

ботах [7, 11] вывод о продуктивности *транс*-конформации по углу  $\tau_{C-C}$  был сделан на основании высокой активности соответствующих изомеров фенилциклопропиламина и фенилциклобутиламина. Следует, однако, отметить, что, поскольку указанные соединения сходны по строению с амфетамином, их активность может определяться взаимодействием не только с переносчиком, но и с синаптической везикулой. Что же касается более сложных лигандов переносчика, то обычно их геометрические характеристики определялись на стержневых моделях, не позволяющих оценить энергетическую предпочтительность тех или иных конформаций.

В настоящей работе выполнен теоретический конформационный анализ ряда существенно различающихся по строению ингибиторов нейронального захвата норадреналина. На основании полученных данных выявлены продуктивные конформации лигандов и предложена топографическая модель активного центра переносчика. В табл. 1 приведены названия выбранных соединений и литературные данные их биологического тестирования. Структурные формулы соединений приведены на рис. 1.

**Метод расчета и обозначения.** Поиск устойчивых конформаций осуществлялся путем минимизации энергии в пространстве независимых геометрических параметров, в качестве которых приняты торсионные углы всех связей и полярные углы векторных моделей всех атомов [16]. Исключение составили считавшиеся неизменными торсионные и валентные углы бензольных и пиперидиновых циклов, а также валентные углы метильных и NH<sub>2</sub>-групп. Пиперидиновые циклы фиксировались в конформации кресла с заместителями в экваториальном положении.

Углы внутреннего вращения отсчитывались по правилам IUPAC [17], от *цис*-конформаций четверек атомов, лежащих вдоль наиболее длинных цепей и циклов. Торсионные углы обозначаются буквой  $\tau$  с индексом, указывающим атомы соответствующей связи (рис. 1). Способ отсчета торсионных углов для неоднозначных случаев указан в табл. 2.

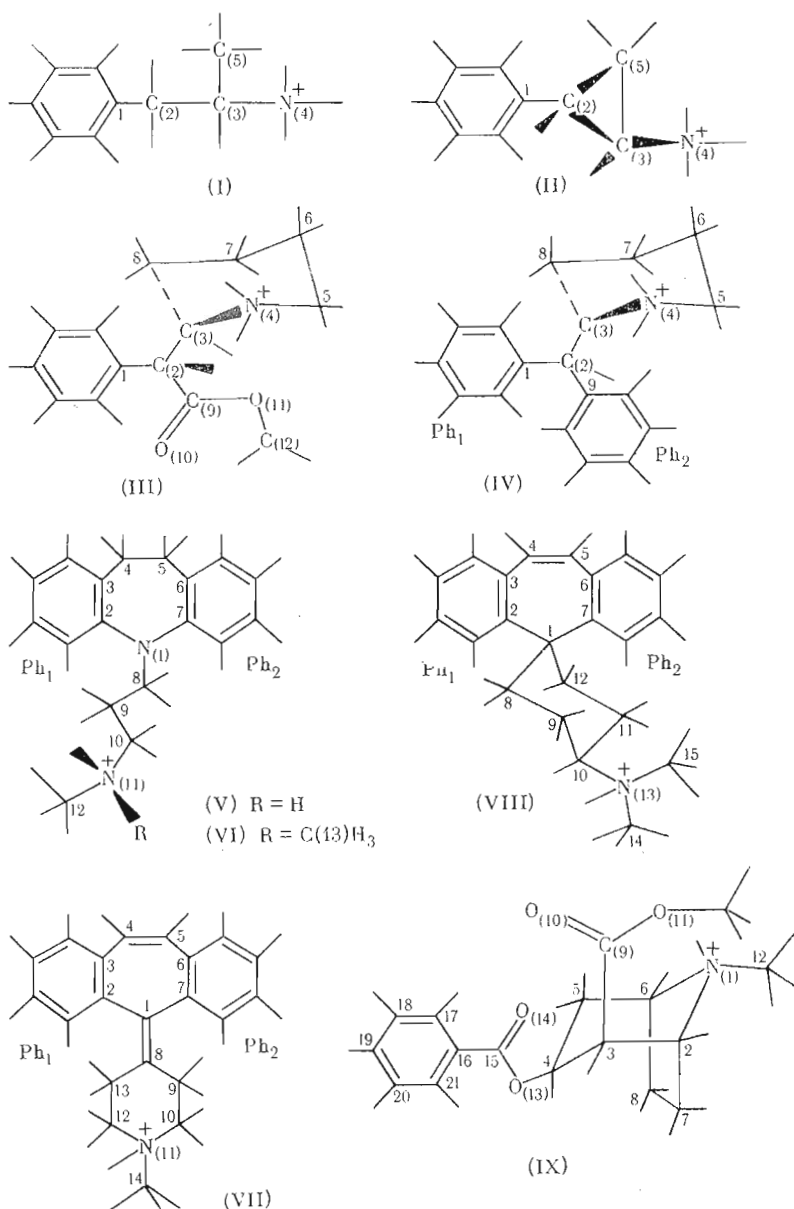


Рис. 1. Структурные формулы соединений и обозначения атомов

Устойчивые конформации соединений (I)–(IV) обозначаются идентификаторами, символы которых слева направо характеризуют области значений углов  $\tau_{1-2}$ ,  $\tau_{2-3}$ ,  $\tau_{2-9}$ . Символ *t* обозначает *транс*-конформацию ( $\tau=180\pm 60^\circ$ ), символ *g* – *гош*-конформацию ( $\tau=60\pm 60^\circ$ ), символ *g<sup>-</sup>* – (*-*)-*гош*-конформацию ( $\tau=-60\pm 60^\circ$ ), символ *p* – перпендикулярную конформацию по связи Ph–C ( $\tau=90\pm 45^\circ$ ). В идентификаторах конформаций соединений (V), (VI) символы характеризуют значения углов  $\tau_{1-8}$ ,  $\tau_{8-9}$ ,  $\tau_{9-10}$ ,  $\tau_{10-11}$ . Способы обозначения конформаций остальных соединений описаны ниже.

Конформационная энергия вычислялась методом атом-атомных потенциалов с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий, водородных связей и возможности деформации валентных углов. Параметры потенциальных функций, значения длин связей и фиксированных валентных углов приняты такими же, как в работе [18]. Используемые в расчете торсионные потенциалы приведены в табл. 3.

С целью замыкания пещестких циклов одна из связей –A–B– заме-

Использованные в расчетах зависимости торсионной энергии связей ( $u$ ) от углов внутреннего вращения ( $\tau$ ) [19–21]

Связь	$u=f(\tau)$	Связь	$u=f(\tau)$
$C_{sp^3}-C_{sp^3}$	$1,5(1+\cos 3\tau)$	$C_{sp^2}=C_{sp^2}$	$20(1-\cos 2\tau)$
$C_{sp^3}-N$	$1,5(1+\cos 3\tau)$	$C_{sp^3}-O$	$0,53(1+\cos 3\tau)$
$C_{sp^3}-C_{sp^2}$	$0,3(1+\cos 6\tau)$	$C(O)-O$	$5,5(1-\cos 2\tau)$
$C_{sp^2}-N$	0	$C=CH-CH=C$	$2,1(1-\cos 2\tau)$

Таблица 3

Отчет углов внутреннего вращения

Соединение	Угол	Атомы
(I)–(IV)	$\tau_{1-2}$	$C-C(1)-C(2)-C(3)$
(I), (III), (IV)	$\tau_{2-3}$	$C(1)-C(2)-C(3)-N$
(III)	$\tau_{2-9}$	$C(1)-C(2)-C(9)-O(11)$
(IV)	$\tau_{2-9}$	$C(1)-C(2)-C(9)-C$
(V), (VI)	$\tau_{1-8}$	$C(2)-N(1)-C(8)-C(9)$
(V), (VI)	$\tau_{10-11}$	$C(9)-C(10)-N(11)-C(12)$
(VII)	$\tau_{1-8}$	$C(2)-C(1)-C(8)-C(9)$
(VIII)	$\tau_{10-13}$	$C(9)-C(10)-N(13)-C(14)$
(IX)	$\tau_{3-9}$	$H-C(3)-C(9)-O(11)$
(IX)	$\tau_{9-11}$	$C(3)-C(9)-O(11)-C$
(IX)	$\tau_{4-13}$	$C(3)-C(4)-O(13)-C(14)$

нялась двумя не связанными между собой парами атомов  $-A-B'$  и  $-A'-B$ . Совмещение атомов  $A$  и  $B$  с фиктивными атомами  $A'$  и  $B'$  обеспечивалось стягивающим потенциалом

$$u = C (R_{A,A'}^2 + R_{B,B'}^2),$$

где  $R$  — межатомные расстояния. Значение силовой постоянной  $C$  принято равным  $300 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{А}^{-2}$ . Торсионные углы связей, по которым замыкаются циклы, не являются обобщенными координатами, и их значения не указываются в таблицах, однако торсионная энергия этих связей учитывается в расчетах.

Длина связи  $C=O$  принята равной  $1,215 \text{ \AA}$ , связи  $C(O)-O$  —  $1,43 \text{ \AA}$ . Атомы азота, кроме атомов  $N(1)$  соединений (V), (VI), считались протонированными. В качестве исходного приближения для атомов  $N(1)$  соединений (V), (VI) принята пирамидальная форма. Водородные связи рассчитывались по потенциалу Морзе с равновесным расстоянием  $1,8 \text{ \AA}$  и энергией диссоциации  $2 \text{ ккал/моль}$  для связей  $N-H \dots O$  и  $1 \text{ ккал/моль}$  для связей  $N-H \dots N$ .

Минимизация энергии соединений (I)–(IV) осуществлялась методом Давидона [22], а соединений (V)–(IX) — путем последовательного применения методов Давидона и Ньютона — Рафсона [23]. Первые и вторые производные энергии в пространстве обобщенных координат вычислялись аналитическим векторным методом [24]. Расчеты выполнены с помощью универсальной конформационной программы [16].

*Результаты и их обсуждение. Амфетамин (I).* На рис. 2 представлены конформационные карты ( $R$ )-амфетамина, рассчитанные с фиксированной ( $a$ ) и оптимизируемой ( $b$ ) геометрией. По сравнению с конформационной картой норадrenalина [25] на карте амфетамина с жесткой геометрией уменьшена площадь низкоэнергетических областей и значительно увеличен барьер вращения вокруг связи  $Ph-C$ . Согласно минимизированной конформационной карте, *gаш*-конформации фрагмента  $Ph-C-C-N$  амфетамина предпочтительнее, чем *транс*-конформация, приблизительно на  $1 \text{ ккал/моль}$ . Согласно данным ЯМР [26], в водном растворе *транс*-

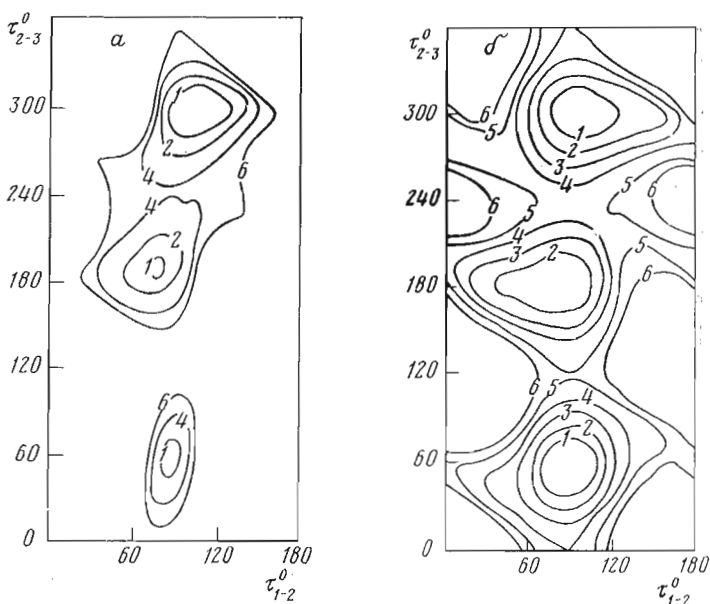


Рис. 2. Конформационные карты  $\tau_{1-2}$ – $\tau_{2-3}$  молекулы (*R*)-амфетамина: *a* – жесткая геометрия (идеальные валентные углы,  $\tau_{3-4}=\tau_{3-5}=60^\circ$ ); *б* – для каждой пары значений  $\tau_{1-2}$ ,  $\tau_{2-3}$ , изменявшихся с шагом  $20^\circ$ , найдены оптимальные значения торсионных углов  $\tau_{3-5}$ ,  $\tau_{3-4}$  и валентных углов

конформация амфетамина заселена на 56%. В кристаллическом состоянии амфетамин находится в *транс*-конформации, а значения угла  $\tau_{1-2}$  варьируют от  $97$  до  $108^\circ$  [27]. На конформационной карте амфетамина, рассчитанной методом *ab initio* [28], положение минимумов приблизительно такое же, как на рис. 2б, однако высоты энергетических барьеров значительно завышены, что характерно для расчетов без оптимизации геометрии.

Согласно нашим расчетам, основное различие конформационных возможностей амфетамина и фенилэтиламина касается барьера вращения вокруг связи Ph–C. Высота этого барьера у фенилэтиламина, рассчитанная как энергия плоской *транс*-конформации ( $\tau_{1-2}=0^\circ$ ,  $\tau_{2-3}=180^\circ$ ) при оптимизации остальных геометрических параметров, составляет 1,4 ккал/моль, в то время как у амфетамина превышает 4 ккал/моль.

*транс*-2-Фенилциклопропиламин (II). С конформационной точки зрения единственной неопределенностью у соединения (II) представляет угол  $\tau_{1-2}$ . Рассчитанная зависимость энергии от этого угла (с оптимизацией валентных углов циклопропанового фрагмента) показала, что конформация  $\tau_{1-2}=0^\circ$  проигрывает наиболее оптимальным формам  $\tau_{1-2}=80^\circ$  и  $\tau_{1-2}=40^\circ$  около 1 ккал/моль. Эта величина, а также факт существования двух устойчивых неплоских конформаций фрагмента Ph–C–C–N согласуются с результатами исследования соединений (II) хроматоскопическим методом [29].

*эритро*- и *трео*-Изомеры метилфенидата (III), (IIIa). С целью определения возможностей взаимной ориентации бензольного и пиперидинового колец построена минимизированная конформационная карта более простого модельного соединения – фенилпиперидилметана, которая по числу, расположению и форме минимумов оказалась близкой к минимизированной конформационной карте амфетамина (рис. 2б).

Согласно шести конформационным картам  $\tau_{2-9}$ – $\tau_{9-11}$  метилфенидата, построенным при различных конфигурациях атома C(2) и трех оптимальных значениях угла  $\tau_{2-3}$ , подвижность карбометоксигруппы весьма ограничена. Для угла  $\tau_{2-9}$  допустимы значения  $60$  и  $240^\circ$ , а для угла  $\tau_{9-11}$  – лишь значение  $180^\circ$ . В качестве начальных приближений при поиске устойчивых конформаций метилфенидата использованы значения торсионных углов, соответствующие минимумам на упомянутых конфор-

мационных картах. Результаты поиска приведены в табл. 4. Наиболее выгодные конформации как *трео*-, так и *эритро*-изомера стабилизированы водородной связью между аминогруппой и карбонильным кислородом.

(*R*)-Дезоксипирадол(IV). В качестве начальных приближений для углов  $\tau_{1-2}$ ,  $\tau_{2-9}$  приняты значения  $\pm 60^\circ$ , а для угла  $\tau_{2-3}$  — значения 60, 180 и  $-60^\circ$ . В результате минимизации энергии для каждого оптимального значения угла  $\tau_{2-3}$  найдена единственная устойчивая ориентация бензольных колец. Параметры устойчивых конформаций (*R*)-дезоксипирадола приведены в табл. 5. В наиболее выгодной конформации *ptr* оба бензольных кольца удалены от пиперидинового цикла, причем одно из

Таблица 4

Энергия (ккал/моль) и углы внутреннего вращения (град) оптимальных конформаций *эритро*- и *трео*-изомеров метилфенидата (III), (IIIa) \*

(2R, 3R)- <i>трео</i> -Метилфенидат					(2S, 3R)- <i>эритро</i> -Метилфенидат				
конформер	энергия	$\tau_{1-2}$	$\tau_{2-3}$	$\tau_{2-9}$	конформер	энергия	$\tau_{1-2}$	$\tau_{2-3}$	$\tau_{2-9}$
<i>pgg</i>	0,0	91	-67	87	<i>pgg</i> <sup>-</sup>	0,2	94	60	-88
<i>plt</i>	1,2	74	182	125	<i>plt</i>	1,4	89	184	-140
<i>pgg</i> <sup>-</sup> <i>g</i> <sup>-</sup>	2,7	91	-68	-90	<i>pgg</i>	2,8	94	62	89
<i>ptg</i> <sup>-</sup>	3,3	75	182	-49	<i>pgt</i>	3,0	-49	-58	121
<i>pgt</i>	4,5	88	62	132	<i>pgg</i> <sup>-</sup> <i>g</i> <sup>-</sup>	3,4	-72	-58	-83
<i>pgg</i> <sup>-</sup>	4,9	89	63	-52	<i>ptg</i>	3,7	88	182	45

\* Оптимальное значение угла  $\tau_{9-11}$  у всех конформеров равно  $180 \pm 2^\circ$ .

Таблица 5

Параметры оптимальных конформаций (*R*)-дезоксипирадола (IV)

Параметр	Конформер		
	<i>ptg</i>	<i>pgp</i>	<i>pg-p</i>
Энергия, ккал/моль	0,0	2,5	4,1
Торсионные углы, град			
$\tau_{1-2}$	45	91	89
$\tau_{2-3}$	178	76	-52
$\tau_{2-9}$	74	102	70
Валентные углы, град			
C(1)-C(2)-C(3)	114,4	114,5	113,7
C(1)-C(2)-C(9)	107,9	110,1	112,0
C(3)-C(2)-C(9)	113,4	117,9	120,7

них находится по отношению к атому азота в *транс*-конформации, а другое — в (*-*)-*гош*-конформации.

Дезипрамин (V) и имипрамин (VI). При расчете модели семичленного цикла этих соединений — циклогептадиена — в качестве начальных приближений рассматривались все комбинации значений 60 и  $-60^\circ$  торсионных углов. В результате минимизации энергии найдена устойчивая конформация с торсионными углами  $\tau_{1-2}=48^\circ$ ,  $\tau_{1-7}=66^\circ$ ,  $\tau_{5-6}=-73^\circ$ ,  $\tau_{1-5}=64^\circ$ , валентными углами  $\alpha_{2-1-7}=114^\circ$ ,  $\alpha_{1-2-3}=125^\circ$ ,  $\alpha_{2-3-4}=126^\circ$ ,  $\alpha_{3-4-5}=117^\circ$ ,  $\alpha_{4-5-6}=110^\circ$ ,  $\alpha_{5-6-7}=120^\circ$ ,  $\alpha_{6-7-1}=120^\circ$ , а также три формы, симметричные по отношению к этой конформации. При указанной конформации семичленного цикла трициклический фрагмент соединений (V), (VI) имеет форму клина с углом между плоскостями бензольных колец, приблизительно равным  $100^\circ$ . В зависимости от конфигурации пирамидального атома N(1) связь N(1)-C(2) направлена наружу или внутрь клина. Расчет модельного соединения (части дезипрамина с уменьшенной до пропана боковой цепью) показал, что конформации, в которых связь N(1)-C(2) направлена внутрь клина, неустойчивы или проигрывают соответствующим конформациям со связью N(1)-C(2), направленной на-

ружу клина, от 2,3 до 3,4 ккал/моль. Поэтому при поиске устойчивых конформаций соединений (V), (VI) в качестве начального приближения для трициклического фрагмента принята указанная выше конформация семичленного цикла и конфигурация атома азота, при которой связь N(1)—C(2) направлена наружу клина. Результаты поиска устойчивых конформаций соединений (V), (VI) приведены в табл. 6.

Обращает на себя внимание значительная для небольшой молекулы дифференциация энергии устойчивых конформаций имипрамина. Из 74 устойчивых конформаций 12 обладают энергией менее 3 ккал/моль и лишь три — энергией менее 2 ккал/моль. Глобальный минимум  $g^-ggg$  выгоднее ближайшего по энергии локального минимума на 1,6 ккал/моль.

Таблица 6

Энергия (ккал/моль) оптимальных конформаций дезипрамина ((V), верхние строки) и имипрамина ((VI), нижние строки) \*

$t_{1-3}, \tau_{3-9}$	$\tau_{9-10}, \tau_{10-11}^{**}$						
	$tt$	$tg$	$tg^-$	$gt$	$gg$	$gg^-$	$g^-t$
$tt$	3,5	3,7	3,7	3,4	3,3 3,9		3,3 3,5
$tg$	3,4	3,2 3,5	3,8 3,6	2,4	2,7 2,5		3,7
$tg^-$	2,6 2,6	2,9 3,2	2,4 3,0	2,2	3,4 3,3		1,9 2,3
$gt$	3,9			3,7	3,5 4,0		3,8
$gg$	3,0 3,7	2,8 3,3	3,3 3,4		2,1 2,1		2,3 3,5
$gg^-$	3,8 4,0		3,6	3,8			3,9 2,5
$g^-t$	3,1 3,8	3,2 3,8	3,2 3,7	2,9	2,8 3,3		2,9 3,2
$g^-g$	1,5 2,2	1,3 1,6	2,0 1,9	0,0 3,1	0,5 0,0	2,5 3,1	1,9 2,9
$g^-g^-$	3,0 3,4	3,4 3,6	2,9 3,5	3,4	2,7		2,0 2,7

\* Пропуски в таблице соответствуют устойчивым конформациям с энергией более 4 ккал/моль и неустойчивым конформациям.

\*\* В семействах конформаций  $ttg-g$  и  $ttg-g^-$  только дезипрамин имеет одну конформацию с энергией ниже 4 ккал/моль —  $ttg-g^-$  (3,6 ккал/моль).

Стабилизация глобального минимума, как и других конформаций семейства  $g^-g$ , осуществляется за счет невалентного притяжения между спирализованной боковой цепью и трициклическим фрагментом. Водородная связь  $\overset{+}{N}H \dots N(1)$  практически не принимает участия в стабилизации наиболее оптимальных форм, так как энергия этой связи не превышает 0,1 ккал/моль. У многих устойчивых конформаций атом N(1) существенно деформирован от исходной пирамидальной формы в сторону плоской формы, а для некоторых конформаций наблюдалась инверсия атома N(1) при незначительном отклонении от плоской формы.

Согласно рентгеноструктурным исследованиям [30, 31], в кристалле молекулы имипрамина находятся в двух конформациях —  $g^-ttt$  и  $ttgg$ . У изолированных молекул энергия этих конформаций составляет соответственно 3,6 и 3,9 ккал/моль. Как правило, отклонения рассчитанных геометрических характеристик от экспериментальных не превышают различий между рентгеноструктурными характеристиками двух молекул одного и того же кристалла. Даже аномально большое для тетраэдрического

углерода значение валентного угла  $\alpha_{3-4-5}$  наблюдается у одной из молекул в кристалле. Атом N(1) имеет приблизительно плоскую конфигурацию как у экспериментальных, так и у рассчитанных конформаций. Согласно расчету, конформации  $g^{-t}tt$  и  $ttgg$  проигрывают форме  $g^{-}ggg$  главным образом из-за более слабого внутримолекулярного притяжения атомов. Вероятно, в кристалле этот проигрыш компенсируется предпочтительным межмолекулярным притяжением менее компактных, чем  $g^{-}ggg$ , конформаций  $ttgg$  и  $g^{-}t'tt$ .

Согласно расчету, конформационные возможности имидамина и дезипрамина различаются незначительно.

*Ципрогептадин (VII) и A1866 (VIII)*. Минимизация энергии модели центрального цикла этих соединений — циклогептатриена — из различных начальных приближений при жестких торсионных углах связей C(2)—C(3) и C(6)—C(7) привела к единственному конформеру ( $\tau_{1-2} = -68^\circ$ ,  $\tau_{1-7} = 68^\circ$ ,  $\tau_{5-7} = -38^\circ$ ,  $\tau_{4-5} = 4^\circ$ ) с валентными углами, отличающимися от идеальных значений не более чем на  $4^\circ$ . Плоская конформация проигрывает указанной форме около 11 ккал/моль, что согласуется с данными, полученными методом CNDO/2 [32].

В качестве начального приближения для дегидропиперидинового цикла соединения (VII) приняты конформации кресла. Поскольку семициклическая связь C(1)=C(8) непараллельна экваториальной плоскости дегидропиперидинового цикла, инверсия последнего приводит к изменению угла между указанной плоскостью и плоскостью Ph<sub>1</sub>. В одном случае эти плоскости почти перпендикулярны, в другом образуют угол  $46^\circ$ . Устойчивые конформации соединения (VII) обозначаются двумя символами, первый из которых принимает значения *P* или *B* в зависимости от того, перпендикулярны (*P*) или нет (*B*) упомянутые плоскости, а второй символ принимает значение *e* при экваториальном или *a* при аксиальном положении метильной группы. Расчет дает следующие значения энергии устойчивых конформаций соединения (VII): *Pe* 0, *Pa* 0,1, *Be* 0,3, *Ba* 0,5 ккал/моль.

Минимизация энергии соединения (VIII) из различных начальных приближений показала, что у циклогексанового фрагмента устойчивы лишь конформации кресла. В обозначениях конформаций соединения (VIII) первый символ указывает на аксиальное или экваториальное положение фрагмента Ph<sub>1</sub>, а второй символ — на аксиальное или экваториальное положение диметиламинной группы. Согласно расчету, равные по энергии конформеры *ee* и *ae* выгоднее, чем конформеры *ea* и *aa*, на 0,5 ккал/моль.

*Кокаин (IX)*. В работе [33] показано, что среди четырех изомеров кокаина наиболее активен на синапсоммах из коры головного мозга крыс (—)-кокаин, изображенный на рис. 1. Это (1*S*, 3*R*, 4*S*)-кокаин. (—)-Кокаин является активным ингибитором захвата норадреналина и в синапсоммах из гипоталамуса крыс [13], однако данные об активности других изомеров кокаина на этих синапсоммах отсутствуют.

При расчете устойчивых конформаций (1*S*, 3*R*, 4*S*)-кокаина в качестве начальных приближений для 6-членного цикла тропанового ядра приняты конформации кресла и ванны, для углов  $\tau_{3-9}$  и  $\tau_{4-13}$  — *транс*-, *гош*- и (—)-*гош*-конформации, а для углов  $\tau_{9-11}$  и  $\tau_{13-14}$  — *транс*- и *цис*-конформации. Расчет показал, что конформеры, в которых хотя бы один из сложноэфирных фрагментов находится в *цис*-конформации, проигрывают глобальному минимуму более 5 ккал/моль из-за чрезмерного сближения метильной или фенильной групп с тропановым ядром. Поэтому в табл. 7 приведены энергии устойчивых конформаций с *транс*-формой сложноэфирных связей. В обозначениях конформаций кокаина первый символ характеризует форму 6-членного цикла (*C* — кресло, *B* — ванна), а второй и третий символы — значения углов  $\tau_{3-9}$  и  $\tau_{4-13}$  соответственно. Наиболее выгодные конформации *Ctg*<sup>-</sup> и *Ctt* стабилизированы водородной связью N—H...O (11). В конформациях *Btg*<sup>-</sup> и *Btt* образуется водородная связь N—H...O (13). Рентгеноструктурные исследования (1*R*, 3*S*, 4*R*)-кокаина [34] показали, что в кристаллическом состоянии реализуется



*Ctg*-конформация, соответствующая глобальному минимуму энергии изолированной молекулы.

*Критерии отбора продуктивных конформаций.* Ранее [18] для отбора продуктивных конформаций бета<sub>2</sub>-адреномиметиков был использован энергетический критерий в виде соотношения  $E < \Delta H_{\text{возб}}$ , где  $E$  — энергия продуктивной конформации,  $\Delta H_{\text{возб}}$  — максимально допустимая для активных агонистов энтальпия конформационного возбуждения лиганда при связывании с рецептором. Увеличение энергии продуктивной конформации в ряду конкурентных ингибиторов нейронального захвата норадrenalина также должно оплачиваться снижением их сродства к переносчику. Основной физиологической функцией системы захвата явля-

Таблица 7

Энергия (ккал/моль) устойчивых конформаций (1*S*, 3*R*, 4*S*)-кокаина (IX) \*

Форма 6-членного цикла	$\tau_{3-9}, \tau_{4-13}^{**}$					
	<i>tt</i>	<i>tg</i>	<i>tg-</i>	<i>g-t</i>	<i>g-g</i>	<i>g-g-</i>
Кресло	0,6	3,7	0,0	3,4	6,4	2,4
Ванна	6,9		6,4			8,4

\* Пропуски в таблице соответствуют конформациям с энергией >10 ккал/моль и неустойчивым конформациям.

\*\* Молекула (1*S*, 3*R*, 4*S*)-кокаина не имеет *gt-*, *gg-* и *gg--* конформаций с энергией ниже 10 ккал/моль.

ется быстрая инактивация медиатора. Это позволяет предположить, что в процессе эволюции были отобраны и закреплены такие структуры макромолекул системы захвата, которые обладают максимальным сродством к наиболее заселенным, т. е. энергетически самым выгодным конформациям эндогенного лиганда — норадrenalина. В рассматриваемом ряду соединений величина  $-\lg IC_{50}$ , являющаяся характеристикой сродства лиганда к переносчику, варьирует от 6,3 до 8,2 (табл. 1). Чтобы отразить то обстоятельство, что низкое сродство лиганда может, помимо прочего, быть обусловлено высокой энергией продуктивной конформации, энергетический критерий отбора продуктивной конформации *i*-го лиганда принят в виде

$$E^i < \Delta H_{\text{возб}}^m + 2,3RT (\lg IC_{50}^i - \lg IC_{50}^m),$$

где индекс *m* относится к лиганду с максимальным сродством к переносчику. Величина  $\Delta H_{\text{возб}}^m$  принята равной 2 ккал/моль, что на 1 ккал/моль меньше величины энергетического критерия, использовавшегося в работе [18] для отбора продуктивных конформаций любых лигандов, независимо от их активности.

Очевидно, что продуктивные конформации всех лигандов должны быть подобны в смысле пространственного расположения функциональных групп. Каждый конформер можно поместить в прямоугольную декартову систему координат таким образом, чтобы одно из бензольных колец (далее называемое главным) располагалось в плоскости *хоу*, центр этого кольца — в начале координат, атом азота — в плоскости *хоz*, а *z*-координата атома азота была положительна. При продуктивном связывании лиганда его главное бензольное кольцо и аминогруппа располагаются около соответствующих групп переносчика. Поэтому принятая система координат лиганда может использоваться и для описания топографии активного центра переносчика. У соединений (IV) — (VIII) помимо главного имеется дополнительное бензольное кольцо. У соединения (III) функцию дополнительного бензольного кольца может выполнять в определенной степени изостеричный ему фрагмент карбометоксигруппы O(10) = C(9) — O(11) — C(12) — H. Центр этого фрагмента есть точка пересечения линии, проведенной от C(9) к атому водорода, и линии, проведенной от O(10) к C(12). В качестве сопоставляемых геометрических характеристик

соединений приняты координаты атома азота  $x_N, z_N$  и координаты центра дополнительной арильной группы  $x_{Ph}, y_{Ph}, z_{Ph}$ . Условно, согласно которому эти характеристики могут различаться у разных лигандов не более чем на 1–2 Å, является вторым критерием отбора продуктивных конформаций — критерием подобия.

При продуктивном связывании лиганда его функциональные группы должны быть стерически доступны для образования контактов с соответствующими функциональными группами переносчика. В принципе стерические препятствия таким контактам могут создаваться какими-либо частями молекулы самого лиганда. Фиксирование лиганда в системе координат дает возможность говорить не о доступности групп вообще, а о доступности тех или иных сторон функциональных групп. Ван-дер-ваальсову поверхность аминогруппы можно в первом приближении разграничить на шесть частей, обозначаемых символами  $S_x, S_{-x}, S_y, S_{-y}, S_z, S_{-z}$  в зависимости от того, в направлении какой из полуосей системы координат ориентирована соответствующая сторона. У арильных групп лигандов имеются две стороны, преимущественные для образования контактов с арилофильными группами переносчика. Эти стороны обозначаются символом  $S$  с индексом, указывающим направление преимущественной ориентации. Очевидно, что хотя бы одна сторона каждой функциональной группы должна быть одинаково доступна для межмолекулярных взаимодействий у всех лигандов. Это требование является третьим критерием отбора продуктивных конформаций — критерием доступности.

*Продуктивные конформации лигандов.* Для отбора среди устойчивых конформаций продуктивных конформаций по энергетическому критерию использованы значения энергии, приведенные в табл. 4–7. Для отбора по критерию подобия использованы полученные на ЭВМ изображения устойчивых конформаций в проекциях на плоскость главного бензольного кольца и на перпендикулярную ему плоскость, проходящую через центр главного бензольного кольца и атом азота. Для отбора по критерию доступности использованы упомянутые выше изображения и стюарт-бриглевские модели устойчивых конформаций, построенные по рассчитанным значениям торсионных углов. При рассмотрении соединений (IV)–(VIII) учитывалось то обстоятельство, что геометрические характеристики устойчивых конформаций и доступность тех или иных сторон функциональных групп в общем случае зависят от того, какое из бензольных колец принято в качестве главного. Однако в некоторых случаях такая зависимость оказывалась довольно слабой (у асимметричных конформеров), что может свидетельствовать о допустимости нескольких способов продуктивного связывания одного и того же конформера с переносчиком. С помощью указанных критериев для большинства лигандов удалось однозначно отобрать продуктивные конформации, характеристики которых приведены в табл. 8 и 9.

Приведенные в табл. 8 параметры  $x_N$  и  $z_N$  соответствуют перпендикулярной *транс*-конформации норадrenalина, которая наблюдается в кристалле, в водном растворе и является самой предпочтительной по данным квантово-химических и классических расчетов [35]. Перпендикулярные *гош*-конформации и плоские *транс*-конформации норадrenalина не могут рассматриваться в качестве продуктивных, поскольку они не удовлетворяют критериям отбора у ряда соединений. Полученные на ЭВМ изображения продуктивных конформаций некоторых соединений приведены на рис. 3.

Среди устойчивых конформаций кокаина наиболее близким по параметрам  $x_N, z_N$  к перпендикулярной *транс*-конформации норадrenalина является *Вит*-конформер. Однако он не удовлетворяет энергетическому критерию и критерию доступности ( $S_{-y}$ -сторона аминогруппы экранирована метильной группой). В наибольшей степени всем критериям удовлетворяет *Сит*-конформер кокаина, у которого  $x_N=7,9$  Å,  $z_N=1,4$  Å. Если же в качестве главной арильной группы рассматривать не бензольное кольцо, а изостеричный ему фрагмент, включающий атомы 4,13–18, 21, то параметры  $x_N$  и  $z_N$  в конформации *Сит* составят соответственно 5,3 и 1,4 Å, т. е.

будут близки к параметрам  $x_N$ ,  $z_N$  у перпендикулярной *транс*-конформации норадrenalина (табл. 8).

В ряду геометрических характеристик продуктивных конформаций, приведенных в табл. 8, в наибольшей степени отклоняются от средних значений параметр  $z_N$  соединения (VII) и параметр  $x_N$  соединения (VIII). В этой связи необходимо отметить, что сродство соединения (VII) к переносчику на два порядка ниже, чем у наиболее активного соединения — дезипрамина (табл. 1). Что же касается соединения (VIII), то по параметру  $x_N$  оно лишь на 1 Å отличается от дезипрамина. У наиболее актив-

Таблица 8

Характеристики продуктивных конформаций соединений (I)–(IX)

Соединение	Конформер	Энергия, ккал/моль	Главная арильная группа	Координаты атома азота и центра дополнительной арильной группы, Å				
				$x_N$	$z_N$	$x_{Ph}$	$y_{Ph}$	$z_{Ph}$
(I)	<i>pt</i>	0,5	Ph	5,1	1,1			
(II)	<i>p</i>	0,0	Ph	5,1	1,0			
(III)	<i>ptt</i>	1,2	Ph	5,1	1,3	3,8	1,2	-2,1
(IV)	<i>ptp</i>	0,0	Ph <sub>1</sub>	5,1	1,0	3,8	-0,4	-2,8
(V)	<i>g<sup>-</sup>ggg</i>	0,5	Ph <sub>2</sub>	6,2	0,8	4,2	0,3	-2,4
(VI)	<i>g<sup>-</sup>ggg</i>	0,0	Ph <sub>2</sub>	6,2	0,8	4,2	0,3	-2,4
(VII)	<i>Pe</i>	0,0	Ph <sub>1</sub>	5,3	3,5	4,0	1,5	-2,4
(VIII)	<i>ee</i>	0,0	Ph <sub>1</sub>	7,2	1,7	3,7	1,3	-2,7
(IX)	<i>Ctt</i>	0,6	ОСОСН	5,3	1,4			

ных лигандов параметр  $x_N$  варьирует от 5,1 до 7,2 Å, тогда как параметр  $z_N$  — от 1,0 до 1,7 Å (табл. 8). Указанные вариации могут отражать способность активного центра переносчика испытывать определенные деформации при связывании лигандов различного строения, причем эти деформации в направлении оси  $x$  происходят, вероятно, легче, чем в направлении оси  $z$ .

*Топография активного центра переносчика.* Приведенные в табл. 9 данные свидетельствуют о том, что в ряду рассматриваемых соединений наиболее доступны для межмолекулярных взаимодействий  $S_{-y}$ -сторона арильной группы и  $S_{-z}$ -сторона главного бензольного кольца. Это позволяет однозначно определить место нуклеофильной и главной арилофильной групп переносчика. Что касается дополнительного бензольного кольца, то, как видно из табл. 9, обе его стороны доступны для межмолекулярных стейкинг-взаимодействий у всех лигандов, кроме соединения (VI). Однако дополнительная арилофильная группа переносчика может располагаться лишь со стороны  $S_x$ , поскольку место со стороны  $S_{-x}$  частично уже занято главной арилофильной группой переносчика. На рис. 3 функциональные группы переносчика обозначены параллелепипедами, размеры которых ориентировочно соответствуют размерам стюарт-бриглевских моделей бензола (арилофильные группы) и СОО-группы (нуклеофильная группа).

Координаты центров функциональных групп переносчика нетрудно определить (табл. 10) исходя из средних значений параметров  $x_N$ — $z_{Ph}$  (табл. 8), предполагая, что между функциональными группами переносчика и лиганда образуются плотные контакты, и принимая ван-дер-ваальсовы радиусы ароматического углерода, кислорода и NH<sub>2</sub>-группы равными соответственно 1,85; 1,6 и 2,2 Å [36]. Плоскости главной арилофильной и нуклеофильной групп переносчика параллельны плоскостям  $xoy$  и  $xoz$  соответственно. Плоскость дополнительной арилофильной группы ориентирована параллельно плоскости дополнительного бензольного кольца дезипрамина (V). Относительное расположение плоскостей главной арилофильной и нуклеофильной групп допускает определенное латеральное перемещение аминогрупп лигандов вдоль плоскости нуклеофильной группы переносчика. Поэтому упомянутая выше способность переносчика к

Атомы, экранирующие стороны функциональных групп продуктивных конформаций соединений (I) — (IX) \*

Соединение	Конформер	Стороны аминогруппы						S <sub>z</sub> -сторона главной арильной группы **	Стороны дополнительной арильной группы				
		S <sub>-x</sub>	S <sub>x</sub>	S <sub>y</sub>	S <sub>-y</sub>	S <sub>z</sub>	S <sub>-z</sub>		S <sub>x</sub>	S <sub>-x</sub>			
(I)	<i>pt</i>	C(3)H											
(II)	<i>p</i>	C(3)H											
(III)	<i>ptt</i>	C(3)H	H—C(5)	O(14)		C(6)H <sub>2</sub>	O(14)			H—C(8)			
(IV)	<i>ptp</i>	C(3)H	H—C(5)	H—C(5)		C(6)H <sub>2</sub>				H—C(8)			
(V)	<i>g<sup>-</sup>ggg</i>	C(10)H <sub>2</sub>	H—C(12)			C(12)H <sub>3</sub>				H—C(8)			
(VI)	<i>g<sup>-</sup>ggg</i>	C(10)H <sub>2</sub>	H—C(12)		H—C(13)	C(12)H <sub>3</sub>				H—C(8)			H—C(13)
(VII)	<i>Pe</i>	C(10)H <sub>2</sub>	C(14)H <sub>3</sub>	C(12)H		C(14)H <sub>3</sub>	C(12)H			C(9)H			
(VIII)	<i>ee</i>	C(10)H	C(14)H <sub>3</sub>	C(15)H <sub>3</sub>		C(14)H <sub>3</sub>	C(15)H <sub>3</sub>			H—C(8)			
(IX)	<i>Ctt</i>	C(5)H <sub>2</sub>	C(12)H <sub>3</sub>	C(8)H <sub>2</sub>		C(6)H <sub>2</sub>	C(2)H			H—C(5)			

\* Пропуски в таблице означают, что соответствующая сторона функциональной группы доступна для межмолекулярных взаимодействий. Записи типа H—C(i) означают, что экранирующим является атом водорода, связанный с C(i).

\*\* Сторона S<sub>-z</sub> главной арильной группы доступна для межмолекулярных взаимодействий во всех соединениях (I) — (IX).

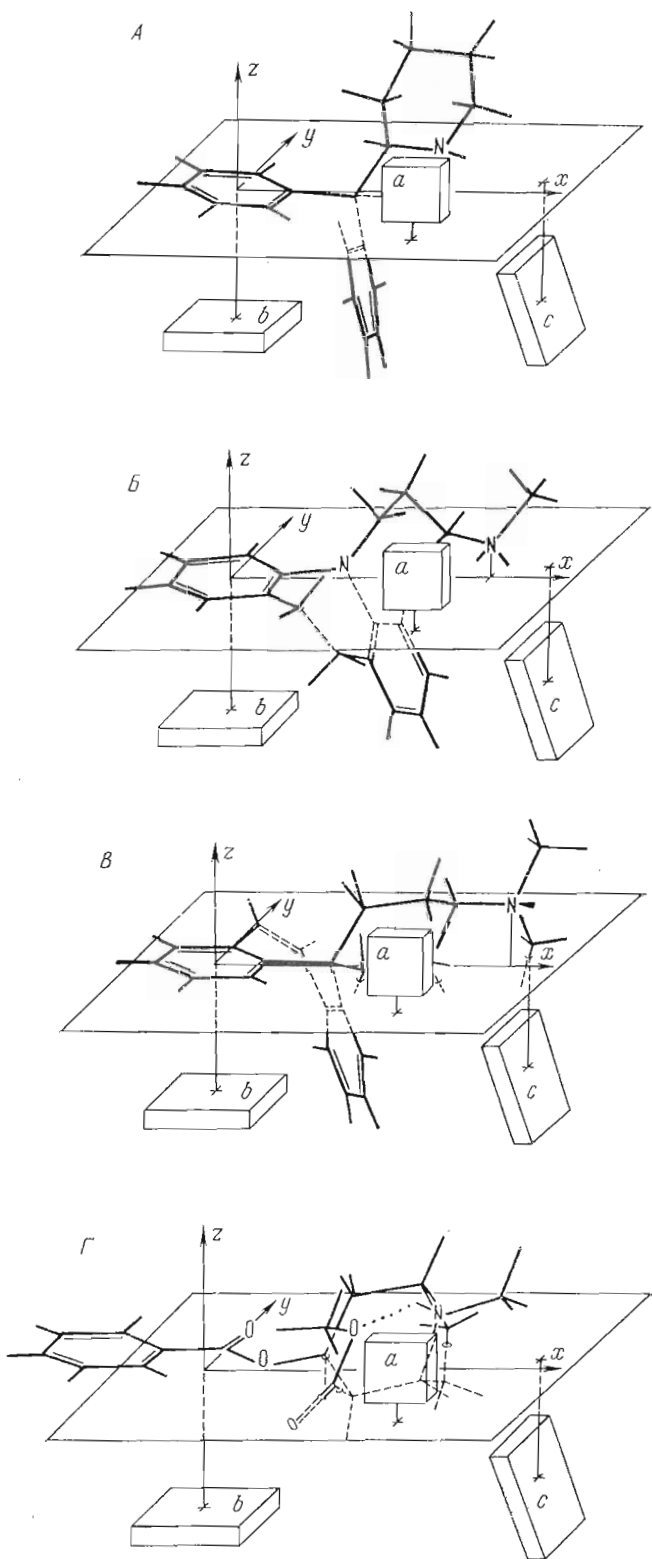


Рис. 3. Предлагаемая модель активного центра переносчика норадреналина через мембрану синапсом из гипоталамуса крыс с сорбированными продуктивными конформерами дезоксинипрадола (А), дезипрамина (Б), соединения А1866 (В) и кокаина (Г). Параллелепипедами обозначены следующие фрагменты переносчика: а – ароматофильная группа, б – главная ароматофильная группа; с – дополнительная ароматофильная группа

деформации вдоль оси  $x$  может быть меньше вариации параметра  $x_N$  в ряду лигандов (табл. 8).

Рассмотрим в свете предлагаемой модели переносчика некоторые структурно-функциональные отношения ингибиторов нейронального захвата норадреналина. По данным [15], энантиомеры амфетамина одинаково активны в блокировании транспорта норадреналина через нейрональную мембрану. В предлагаемой модели метильные группы обоих энантиомеров амфетамина не образуют контактов с функциональными группами переносчика, поэтому энергия связывания энантиомеров должна быть примерно одинаковой.

*трео*-Метилфенидат (IIIa) существенно активнее, чем *эритро*-метилфенидат (III) (табл. 1). Максвелл и соавт. [7] объяснили это тем, что в *трео*-изомере фрагмент Ph—C—C—N находится в *транс*-конформации, а в *эритро*-изомере — в *гош*-конформации. Однако наши расчеты показы-

Таблица 10

Координаты (Å) функциональных групп активного центра переносчика норадреналина через нейрональную мембрану

Группа	$x$	$y$	$z$
Нуклеофильная	6,0	-3,8	1,5
Главная арилофильная	0,0	0,0	-3,7
Дополнительная арилофильная	8,0	0,7	-2,5

вают, что у обоих изомеров энергия *транс*-конформации составляет 1,2 ккал/моль. Анализ машинных изображений *ptt*-конформера (2*S*,3*R*)-*эритро*-метилфенидата позволяет объяснить низкую активность этого изомера тем, что, во-первых,  $S_{-y}$ -сторона аминогруппы частично экранирована атомом O(11), участвующим в водородной связи N—H...O(11), и, во-вторых, тем, что параметр  $y_{Ph} = -2,3$  Å, что существенно отличается от значений, характерных для продуктивных конформаций остальных соединений.

Единственный продуктивный конформер, не в полной мере удовлетворяющий критерию доступности, принадлежит имипрамину (VI), у которого  $S_{-y}$ -сторона аминогруппы и  $S_x$ -сторона дополнительной арильной группы экранируются атомами водорода метильной группы C(13)H<sub>3</sub> (табл. 9). Весьма примечательно, что дезипрамин (V), у которого указанная метильная группа отсутствует, обладает на порядок более высоким средством к переносчику, чем сходный с ним по конформационным свойствам имипрамин (табл. 1).

В работе [37] показано, что, хотя изомеры метилфенидата и дезоксипипрадола обладают способностью ингибировать захват меченого норадреналина везикулярной мембраной, процесс этот не стереоспецифичен и величины IC<sub>50</sub> на три порядка выше, чем при действии этих же препаратов на нейрональную мембрану. В то же время (*S*)-амфетамин блокирует захват норадреналина везикулами активно и на порядок лучше, чем (*R*)-амфетамин. Согласно нашим расчетам, у всех перечисленных соединений фрагмент Ph—C—C—N может находиться как в *транс*-, так и в *гош*-конформациях. Это дает основание предположить, что низкое средство метилфенидата и дезоксипипрадола к везикулярным участкам связывания норадреналина обусловлено не конформационными особенностями лигандов, а наличием у указанных участков связывания стерических препятствий в области атома C(2) продуктивно связанного норадреналина. В то же время у переносчика норадреналина через нейрональную мембрану такого препятствия нет.

Таким образом, теоретический конформационный анализ ряда различных по строению ингибиторов нейронального захвата норадреналина и последующий отбор продуктивных конформаций с помощью единой для всех

соединений системы критериев позволил построить топографическую модель переносчика норадреналина через мембрану синапсом из гипоталамуса крыс, объясняющую результаты структурно-функциональных исследований многих соединений и призванную способствовать направленному созданию новых лекарственных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян О. М. Ж. Всес. хим. о-ва, 1976, т. 21, № 2, с. 165–171.
2. Huges J. Brit. J. Pharmacol., 1972, v. 44, № 3, p. 472–491.
3. Альгушлер Р. А., Граник В. Г. Ж. Всес. хим. о-ва, 1976, т. 21, № 2, с. 171–181.
4. White T. D. In: The mechanism of neuronal and extraneuronal transport of catecholamines / Ed. Paton D. M. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 175–193.
5. Maxwell R. A., Ferris R. M., Barscu J. E. In: The mechanism of neuronal and extraneuronal transport of catecholamines / Ed. Paton D. M. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 95–153.
6. Grunewald G. L., Reitz T. J., Ruth J. A., Vollmer S., Eiden L. E., O'Rutledge C. Biochem. Pharmacol., 1979, v. 28, № 3, p. 417–421.
7. Maxwell R. A., Chaplin E., Eckhard S. B., Soares J. R., Hite G. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1970, v. 173, № 1, p. 158–165.
8. Horn A. S., Snyder S. H. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1972, v. 180, № 3, p. 523–530.
9. Tuomisto J., Tuomisto L. Med. Biol., 1974, v. 52, p. 176–180.
10. Bartholow R. M., Eiden L. E., Ruth J. A., Grunewald G. L., Siebert J., Rutledge C. O. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1977, v. 202, № 3, p. 532–543.
11. Komiskey H. L., Hsu F. L., Bossart F. J., Fowble J. W., Miller D. D., Patil P. N. Eur. J. Pharmacol., 1978, v. 52, № 1, p. 37–45.
12. Ross S. B., Renyl A. L. In: Symposium on pharmacology of catecholaminergic and serotonergic mechanisms / Ed. Knoll K. Budapest: Acad. Kiado, 1976, p. 1–8.
13. Koe K. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1976, v. 199, № 3, p. 649–661.
14. De Paulis T., Kelder D., Ross S. B. Mol. Pharmacol., 1978, v. 14, № 4, p. 596–606.
15. Ferris R. M., Tang F. L. M., Maxwell R. A. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1972, v. 181, № 3, p. 407–416.
16. Жоров В. С. Автоматрия, 1975, № 1, с. 23–29.
17. Номенклатура ИУРАС/ИУВ.— Молекулярн. биология, 1973, т. 7, № 2, с. 289–303.
18. Жоров В. С., Говырин В. А. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 8, с. 1150–1164.
19. Lowe J. P. Progr. Phys. Org. Chem., 1968, v. 6, p. 1–80.
20. Anet F. A., Yavary I. Tetrahedron, 1978, v. 34, № 19, p. 2879–2886.
21. Jones G. P., Roberts R. T., Anderson K. J., Ahmed A. M. I. J. Chem. Soc. Faraday Trans., Part II, 1972, v. 68, p. 400–406.
22. Fletcher R., Powell H. J. D. Comput. J., 1963, v. 6, p. 163–168.
23. Hilderbrandt R. L. Comput. and Chem., 1977, v. 1, № 3, p. 179–186.
24. Жоров В. С. Ж. структурн. химии, 1981, т. 22, № 1, с. 8–12.
25. Жоров В. С., Говырин В. А. Докл. АН СССР, 1974, т. 215, № 4, с. 986–989.
26. Ison R. R., Partington P., Robertis G. C. K. Mol. Pharmacol., 1973, v. 9, № 6, p. 756–764.
27. Bergin R., Carlström D. Acta crystallogr., 1971, v. B27, p. 2146–2152.
28. Hall G. G., Miller C. J., Schnuelle G. W. J. Theor. Biol., 1975, v. 53, p. 475–480.
29. Димитров Л. Д. Молекулярно-статистический расчет термодинамических характеристик адсорбции на графите и хроматоскопическое определение параметров структуры молекул некоторых циклических углеводородов. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 17 с.
30. Von Paulus E. F. Acta Crystallogr., 1978, v. B34, part 6, p. 1942–1947.
31. Post M. L., Kennard O., Horn A. S. Acta Crystallogr., 1975, v. B31, Pt. 4, p. 1008–1013.
32. Ponce C. A., Deva A., Fernandel-Alonso J. I. In: Quantitative structure-activity relations / Ed. Tichy M. Budapest: Acad. Kiado, 1976, p. 185–191.
33. Komiskey H. L., Miller D. D., La Pidus J. B., Patil P. N. Life Sci., 1978, v. 21, № 8, p. 1117–1122.
34. Gabe E. J., Barnes W. H. Acta Crystallogr., 1963, v. 16, p. 796–801.
35. Азрем А. А., Галактионов С. Г., Голубович В. П. Конформация биогенных аминов. Минск: Наука и техника, 1979, с. 49–88.
36. Monay F. A., Carruthers L. M., McCure R. F., Scheraga H. A. J. Phys. Org. Chem., 1974, v. 78, № 16, p. 1595–1620.
37. Ferris R. M., Tang F. L. M. J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1979, v. 210, № 3, p. 422–428.

Поступила в редакцию  
6.VIII.1982

ACTIVE SITE TOPOGRAPHY FOR NORADRENALINE NEURONAL  
MEMBRANE CARRIER BASED ON THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS  
OF CATECHOLAMINE REUPTAKE INHIBITORS

ZHOROV B. S.

*I. P. Pavlov Institute of Physiology, Academy of Sciences  
of the USSR, Leningrad*

All equilibrium conformations for nine ligands, essentially different in structure, of the noradrenaline carrier through the synaptosomal membrane of rat hypothalamus were calculated by semi-empirical method. Among these compounds were amphetamine, methylphenidate, tricyclic antidepressants. The conformational energy minimization was performed in the space of torsional and bond angles. Geometrical characteristics of the conformers were determined in the cartesian coordinate system fixed relative to the benzene ring and nitrogen atom of the ligand. The selection of biologically active (productive) conformations was made according to the following criteria: 1) low conformational energy; 2) similarity of the nitrogen atoms and phenyl rings spatial disposition in all ligands; 3) accessibility for intermolecular interactions of the same sides of functional groupings in all ligands. The above criteria enabled the productive conformations for all ligands to be chosen unambiguously. The productive conformation of noradrenaline was found to have the Ph-C-C-N fragment in perpendicular *trans*-conformation. A topographic model for the carrier active site was suggested, its components being the nucleophilic and two arylophilic groups situated against the most accessible sides of the functional moieties of the productively bound ligands.