

УДК 615.2/3:547.022:541.2].001.24

©Погребняк, Глушко

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ДЕСКРИПТОРОВ МОЛЕКУЛ

А.В. Погребняк, А.А. Глушко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия,
эл почта: pgfa@megalog.ru

Предложен способ группировки алкалоидов с использованием физико-химических и топологических дескрипторов молекулярной структуры. В основе классификации лежит кластерный анализ набора физико-химических параметров алкалоидов. Полученная классификация позволяет делать предположения о возможной активности новых алкалоидов и может быть использована в качестве инструмента для прогнозирования биологической активности в рядах родственных соединений.

Ключевые слова: квантовая химия, алкалоиды, молекулярные дескрипторы, кластерный анализ.

ВВЕДЕНИЕ. Большое количество алкалоидов, исключительное многообразие их строения, а также неполная изученность их биологического действия привели к созданию нескольких методов классификации, среди которых важнейшей на сегодняшний день является химическая (структурная) классификация [1 - 3]. С другой стороны, развитие теоретических методов описания молекулярной структуры создает предпосылки для построения дополнительной классификационной системы, основанной на совокупности электронных и геометрических параметров молекул.

В основу химической классификации алкалоидов положена природа гетероциклов, входящих в их молекулы. Иногда, в качестве отступления от данного принципа, выделяют в отдельные группы алкалоиды некоторых семейств и родов (например, алкалоиды спорыньи, алкалоиды амариллисы) или некоторых специфических групп (например, дитерпеновые, тропановые алкалоиды) [4,5].

Существует также классификация по источнику выделения, в которой выделяют алкалоиды аконита, аспидоспермы, хинного дерева, спорыньи, эфедры, ибогы, ипекакуаны, люпина, опийного мака, раувольфии, крестовника, картофеля, стрихноса (рвотного ореха) и иохимбе.

Отдельно можно рассмотреть фармакологическую классификацию, объединяющую изученные алкалоиды в группы по сходному фармакологическому эффекту (например, атропин, папаверин - спазмолитики; резерпин, аймалин - гипотензивные и антиаритмические).

Таким образом, многообразие и консервативность используемых систем классификации в определенной степени затрудняют дальнейшие исследования в области поиска перспективных в фармакологическом отношении алкалоидов. Так, традиционная химическая классификация рассматривает структуры молекул алкалоидов достаточно упрощенно, в виде структурных формул. Количество химических групп (совокупностей атомов) имеющих собственное, в т.ч. тривиальное, наименование достигает нескольких сотен. Таксономические классификации, выделяющие семейства, рода и отдельные виды алкалоидоносных растений, также неоднозначны. В первую очередь это связано с неоднозначностью самой таксономии; во-вторых, во многом дублирует химическую классификацию (не учитывая при этом возможность принадлежности алкалоидов из растений одного семейства к различным химическим и фармакологическим группам). Фармакологическая классификация, учитывающая помимо фармакологической активности молекулярный механизм действия, с точки зрения фармакогнозии может быть дополнена однозначной химической классификацией.

Фармакологическая активность молекул непосредственно связана с их трехмерной структурой. На современном этапе развития молекулярной физики структура молекулы представляется взаиморасположением атомов в пространстве и функцией распределения электронной плотности. Данный способ представления учитывает существование различных конформеров молекул, что также связано с фармакологической активностью.

Очевидно, что данный способ описания молекулярной структуры может быть положен в основу дополнительной, электронно-геометрической классификации алкалоидов. Поскольку в основе любой классификации лежит объединение объектов по сходству, то электронно-геометрическая классификация требует наличия критерия для объективного сравнения молекулярных структур. Исследователи подходят к решению этой проблемы по-разному. Один из подходов, заключающийся в сравнении структуры электростатических полей молекул (CoMFA), имеет существенное ограничение в силу существования различных способов взаиморасположения молекул [6,7].

Использование дескрипторов молекулярной структуры позволяет обойти данное ограничение, так как является пространственно инвариантным способом сравнения молекулярных структур. В качестве дескрипторов молекулярной структуры могут выступать различные физико-химические параметры, не зависящие от направления их измерения (например, теплота образования, энергия ионизации, энергия сольватации и т.д.). Поскольку молекулярная структура определяется по совокупности физико-химических параметров, то сравнение молекул производится путем измерения расстояний в пространстве молекулярных дескрипторов.

МЕТОДИКА. Для исследования нами были взяты структуры 135 наиболее изученных алкалоидов, относящихся к приведенным нами выше основным химическим группам.

Исходя из того, что наиболее стабильным состоянием молекулы является конформация с наименьшей общей энергией, предварительно был проведен конформационный анализ с целью нахождения минимума на поверхности потенциальной энергии. Для проведения конформационного анализа был использован метод молекулярной динамики. Для этой цели было использовано эмпирическое силовое поле MM2 [8 - 10]. На основе полученных геометрий были рассчитаны энергетические параметры силового поля MM2 для алкалоидов. Данные параметры были использованы в качестве дескрипторов молекулярной структуры.

Затем была проведена оптимизация геометрии молекул в рамках полуэмпирического метода AM1 [9, 11, 12, 13] с учетом сольватации (PCM) [14 - 18], в вакууме и в ионизированных состояниях.

На основе полученной геометрии были рассчитаны физико-химические [20, 21] и топохимические параметры молекул алкалоидов, используемые в дальнейшем в качестве дескрипторов их молекулярной структуры. Все квантово-химические расчеты проводились при помощи свободно распространяемой программы MOPAC 6.0 [22, 23]. Среди квантово-химических параметров молекул следует выделить такие как энергии граничных орбиталей (ВЗМО и НСМО), дипольный момент, поляризуемость, теплота образования и др.

Энергии сольватации рассчитаны по уравнению:

$$H_{\text{сольв}} = H_{\text{ф раств}} - H_{\text{ф вакуум}}, \text{ где:}$$

$H_{\text{сольв}}$ - энергия сольватации;

$H_{\text{ф раств}}$ - теплота образования с учетом растворителя;

$H_{\text{ф вакуум}}$ - теплота образования без учета растворителя.

Для расчета энергии ионизации (адиабатический потенциал ионизации) использовались данные о теплотах образования соответствующего катиона и молекулы в основном состоянии (во всех случаях учитывались эффекты сольватации). Уравнение выглядит следующим образом:

$$H_{\text{ион}} = H_{\text{ф кат}} - H_{\text{ф раств}}, \text{ где:}$$

$H_{\text{ион}}$ - энергия ионизации;

$H_{\text{ф кат}}$ - теплота образования катиона;

$H_{\text{ф раств}}$ - теплота образования молекулы препарата.

Аналогично производился расчет адиабатического сродства к электрону:

$$H_{\text{ион}} = H_{\text{ф ан}} - H_{\text{ф раств}}, \text{ где}$$

$H_{\text{ион}}$ - энергия ионизации;

$H_{\text{ф ан}}$ - теплота образования аниона;

$H_{\text{ф раств}}$ - теплота образования молекулы препарата.

Методы расчета топохимических дескрипторов указаны ниже. Были рассчитаны дескрипторы следующих групп (в скобках указано общее количество): аддитивные дескрипторы (11), топологические дескрипторы (32), индексы обхода (10), геометрические дескрипторы (6), 3D-MoRSE дескрипторы (10), WHIM дескрипторы (24), GETAWAY дескрипторы (3) [24 - 27]. С целью уменьшения размерности массива данных были исключены дескрипторы, имеющие одинаковое значение для 10 и более молекул. Общее число топохимических дескрипторов на одну молекулу равнялось 96.

Выделение групп алкалоидов по квантово-химической структуре осуществлено на основании результатов кластерного анализа методом k-средних [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Кластерный анализ позволяет выделить из общей совокупности группы объектов сходные по определенному набору параметров. В основе метода лежит анализ матрицы расстояний в многомерном пространстве параметров исследуемых объектов. Выделение групп является итерационной процедурой, направленной на оптимизацию качества классификации, оцениваемого по межгрупповому, внутригрупповому и общему разбросам.

Метод k-средних позволяет получить классификацию с изначально заданным числом групп. Для предварительного определения оптимального количества кластеров нами была проведена серия кластерных анализов с определением качества классификации. Качество классификации оценивалось по внутригрупповому разбросу (сумма квадратов евклидовых расстояний до центра кластера), так как общий разброс является константой, а межгрупповой - функция общего и внутригруппового разбросов:

$$S = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} d^2(X_{ij}, M)$$

$$B = \sum_{i=1}^m n_i \cdot d^2(m_i, M)$$

$$W = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} d^2(X_{ij}, m_i)$$

$$S = W + B$$

где:

S - общий разброс;

B - межгрупповой разброс;

W - внутригрупповой разброс;

m - количество кластеров;

n_i - численность i-го кластера;

X_{ij} - j-й член i-го кластера;

M - общий центр масс;

m_i - центр масс i-го кластера;

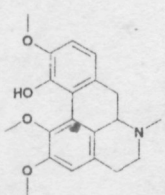
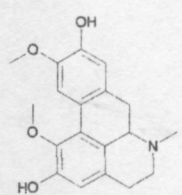
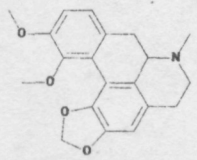
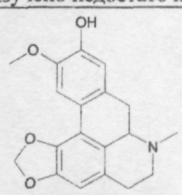
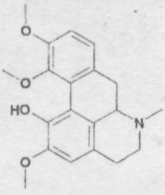
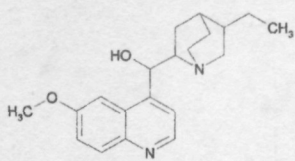
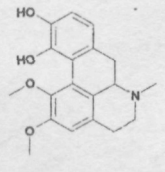
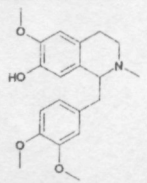
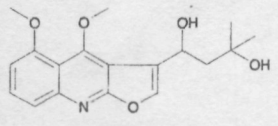
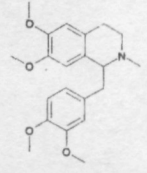
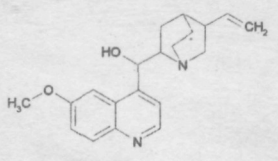
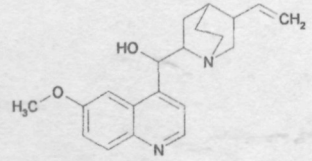
d(x₁, x₂) - евклидово расстояние между точками x₁ и x₂.

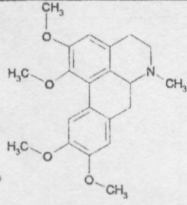
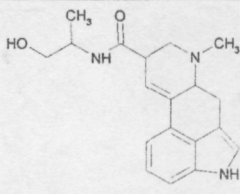
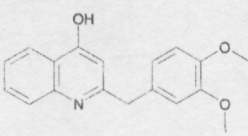
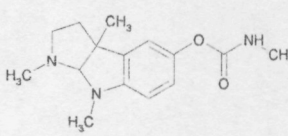
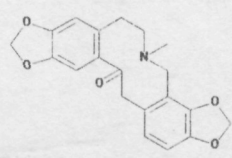
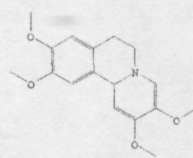
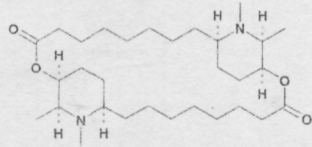
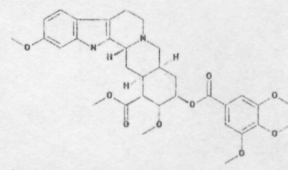
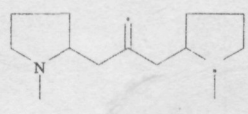
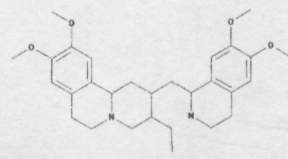
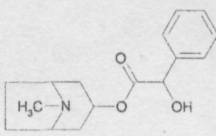
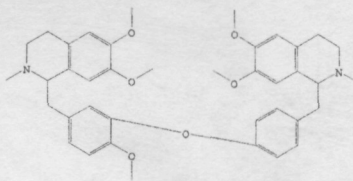
Нами установлено оптимальное количество кластеров - 20. Результаты классификации приведены в таблице 1 (под химической формулой приведено тривиальное название, а ниже - наиболее значимый фармакологический эффект или механизм действия; если последний недостаточно изучен - оставлен пробел).

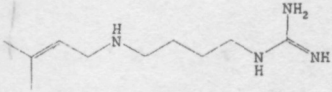
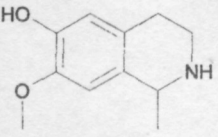
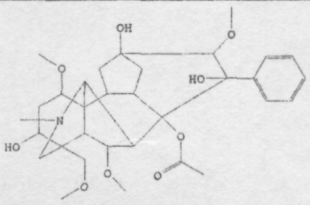
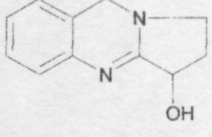
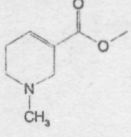
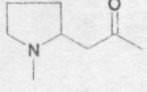
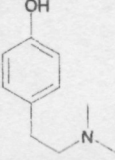
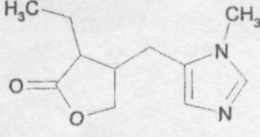
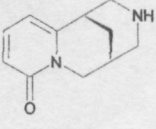
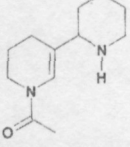
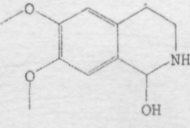
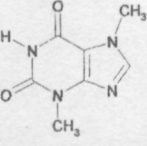
В результате проведенного кластерного анализа были получены группы различного объема и состава. Наиболее представительными являются: группа 1 - 18 алкалоидов, группа 8 - 33 алкалоидов, группа 10 - 21 алкалоидов, группа 11 - 11 алкалоидов, группа 20 - 14 алкалоидов.

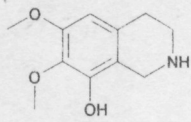
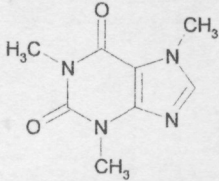
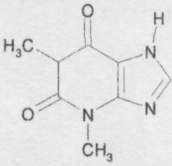
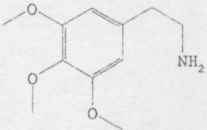
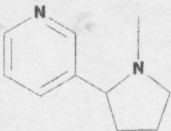
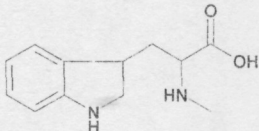
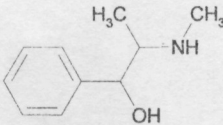
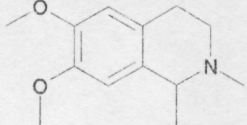
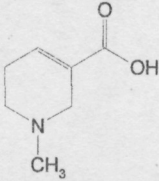
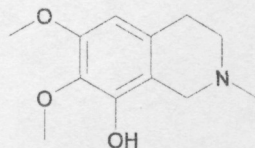
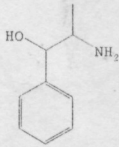
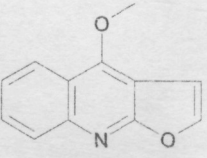
В составе первой группы - препараты с мембраностабилизирующей, противоопухолевой активностью; в 3-й кластер вошли вещества с холиноблокирующей активностью. На основе полученных данных можно получить информацию о фармакологической активности и других членов приведенных кластеров.

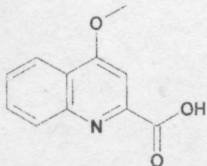
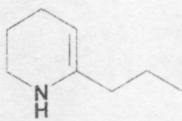
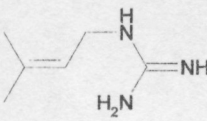
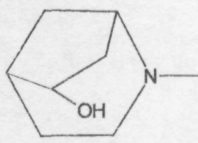
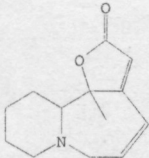
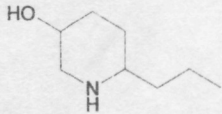
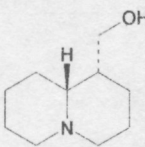
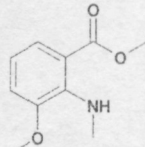
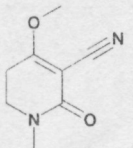
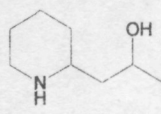
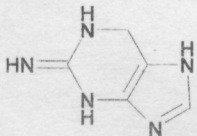
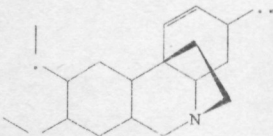
Таблица. Распределение алкалоидов по 20-и кластерам методом k-средних

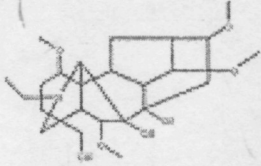
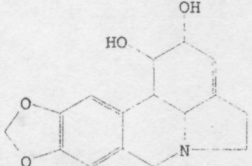
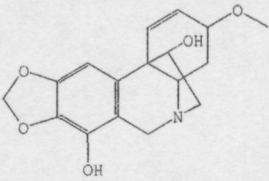
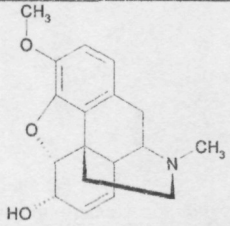
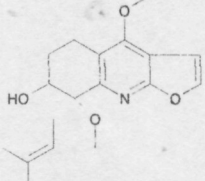
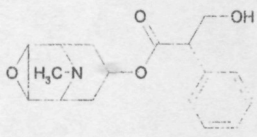
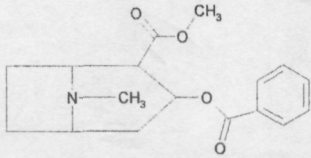
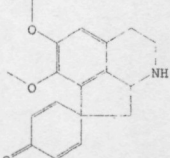
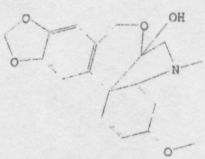
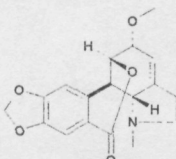
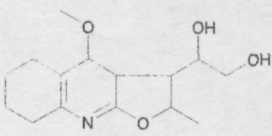
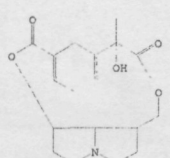
Кластер	Вещество	Кластер	Вещество
1	 <p>Изокоридин Адренолитик, вызывает катаlepsию</p>	1	 <p>Болдин Изучено недостаточно</p>
1	 <p>Булбокапнин Депрессант, действующий на затылочные доли мозга, блокатор дофаминовых рецепторов</p>	1	 <p>Актинодафнин Изучено недостаточно</p>
1	 <p>Коридин Адренолитик, вызывает катаlepsию</p>	1	 <p>Гидрохинин Изучено недостаточно</p>
1	 <p>Коритуберин Изучено недостаточно</p>	1	 <p>Кодамин Изучено недостаточно</p>
1	 <p>Перфорин Седативное, потенцирует снотворные</p>	1	 <p>Лауданозин Предположительно миорелаксант</p>
1	 <p>Хинин</p>	1	 <p>Хинидин</p>

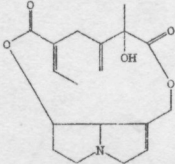
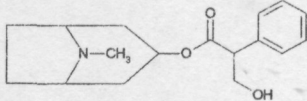
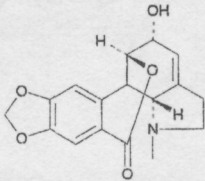
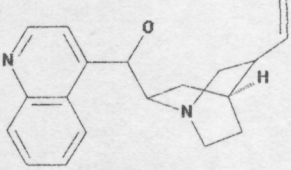
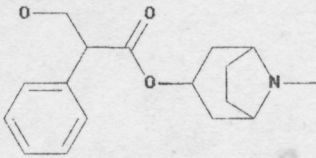
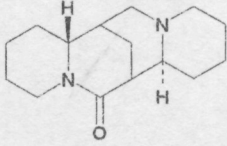
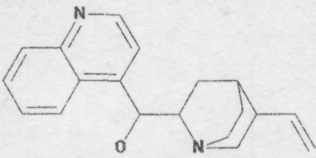
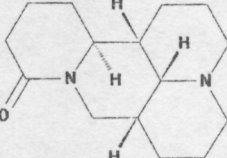
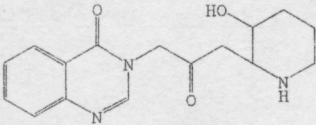
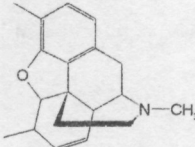
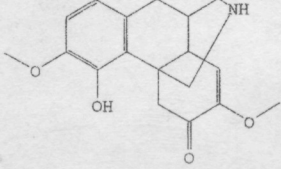
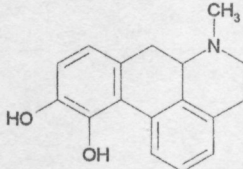
	Мембраностабилизатор, токомиметик, противомаларийное		Мембраностабилизатор (блокатор Na-каналов), М-холиноблокатор
1	 <p>Глауцин Противокашлевое центральное действия, адренолитик</p>	1	 <p>Эргометрин Токомиметик</p>
1	 <p>Галиполин Изучено недостаточно</p>	1	 <p>Физостигмин Ингибитор холинэстеразы (холиномиметик в больших дозах)</p>
1	 <p>Протопин Нормализует функции печени, улучшает пищеварение, обладает диуретическими свойствами</p>	1	 <p>Ротундин Изучено недостаточно</p>
2	 <p>Карпаин Антигельминтное</p>	5	 <p>Резерпин Симпатолитик, снотворное, успокаивающее</p>
3	 <p>Куксигрин Изучено недостаточно</p>	6	 <p>Эметин Противопаразитарное средство</p>
3	 <p>Гоматропин</p>	7	 <p>Даурицин</p>

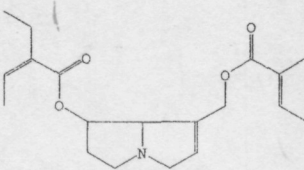
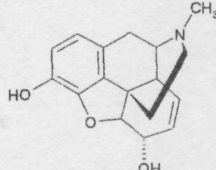
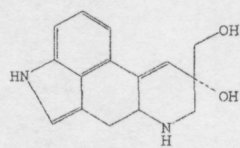
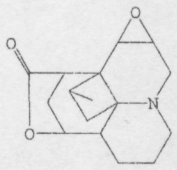
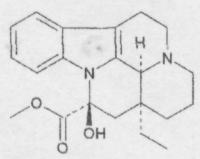
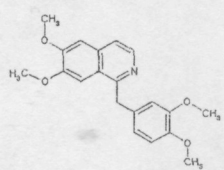
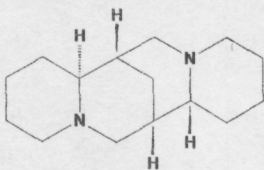
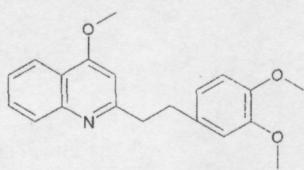
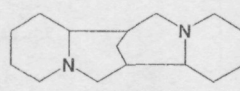
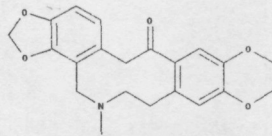
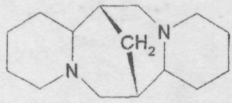
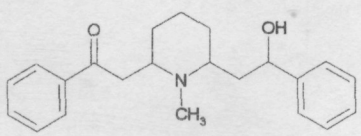
	М-холиноблокатор		Гипотензивное, понижает уровень холестерина
3	 <p>Сферофизин Ганглиоблокатор, токомиметик</p>	8	 <p>Сальсолин Гипотензивное, спазмолитик, успокаивает ЦНС</p>
4	 <p>Аконитин Применяется как местно-отвлекающее</p>	8	 <p>Пеганин Лечения Паркинсонизма</p>
8	 <p>Ареколин Антигельминтное</p>	8	 <p>Гигрин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Гордсин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Пилокарпин М-холиномиметик</p>
8	 <p>Цитизин Аналептик, стимулятор вегетативных ганглиев</p>	8	 <p>Аммодендрин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Ангалидин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Теобромин Спазмолитик, кардиостимулятор (ингибитор фосфодиэстеразы)</p>

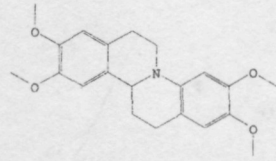
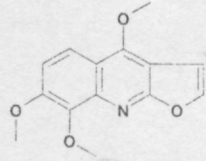
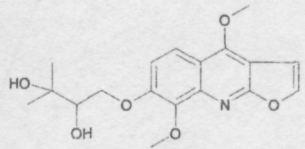
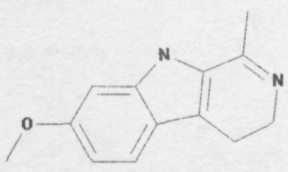
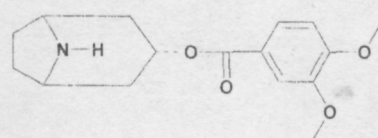
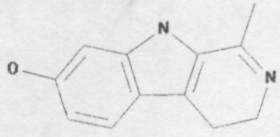
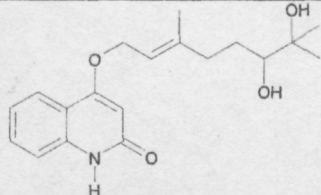
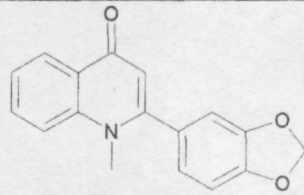
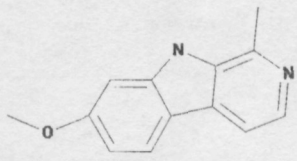
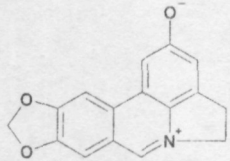
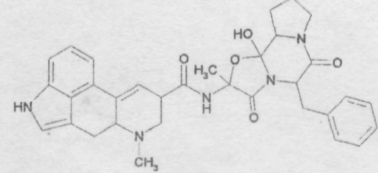
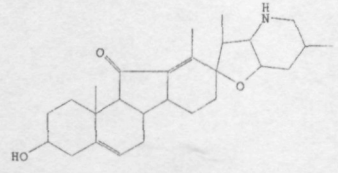
8	 <p>Ангаламин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Кофеин Аналептик, кардиостимулятор, (ингибитор фосфодиэстеразы)</p>
8	 <p>Теofilлин Спазмолитик, (ингибитор фосфодиэстеразы), блокатор Са-каналов</p>	8	 <p>Мескалин Галлюциноген</p>
8	 <p>Никотин Н-холиномиметик</p>	8	 <p>Абрин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Эфедрин Симпатомиметик</p>	8	 <p>Карнегин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Арекаидин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Пеллотин Нейротоксин</p>
8	 <p>Норэфедрин Симпатомиметик</p>	8	 <p>Диктамин</p>

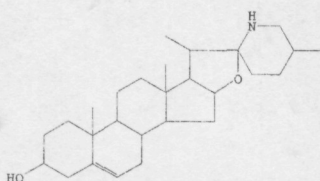
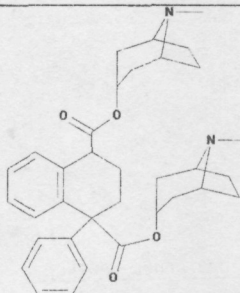
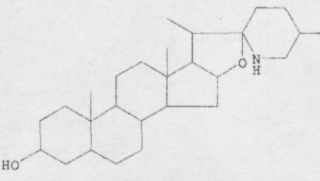
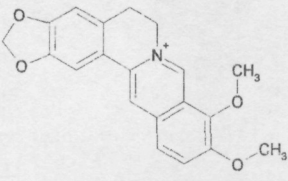
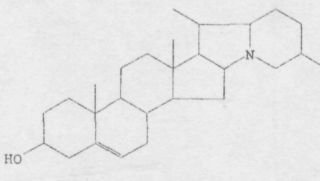
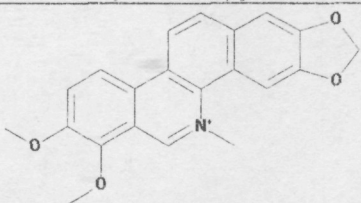
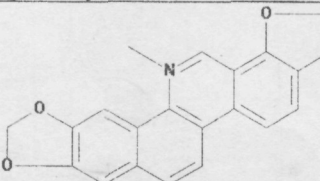
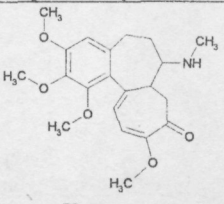
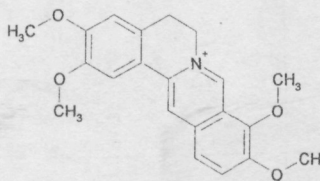
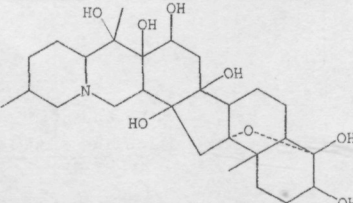
8	 <p>Куспарин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Коницин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Галегин Предположительно противодиабетическое</p>	8	 <p>Псевдопельтьерин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Секуринин Возбуждает ЦНС, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга (антагонист глицина)</p>	8	 <p>Псевдокогидрин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Лупинин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Дамасценин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Рицинин Изучено недостаточно</p>	8	 <p>Конгидрин Изучено недостаточно</p>
8	 <p>Гуанин Изучено недостаточно</p>	10	 <p>Кринин Изучено недостаточно</p>

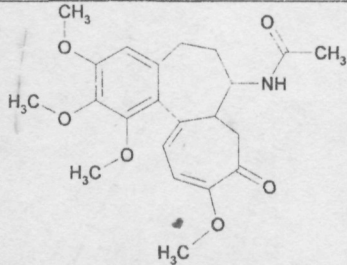
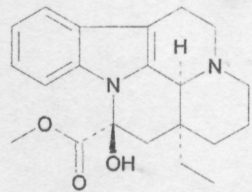
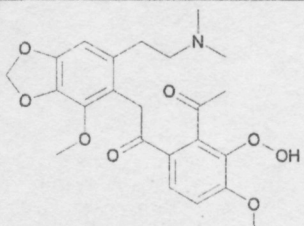
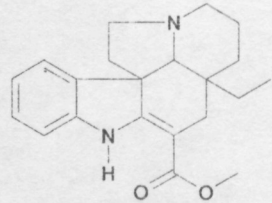
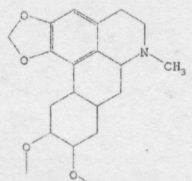
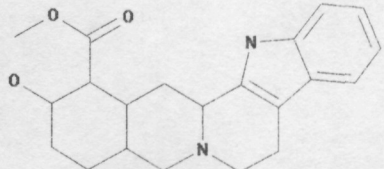
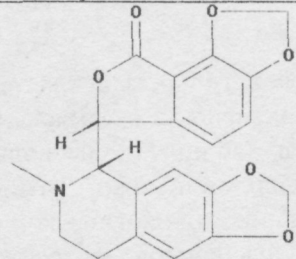
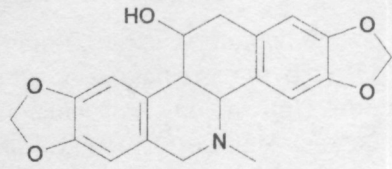
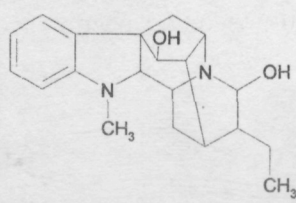
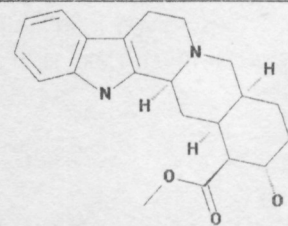
9	 <p>Ликоктонин Куареподобное</p>	10	 <p>Ликорин Отхаркивающее, рвотное, гипотензивное (ганглиоблокатор), куареподобное, дофаминомиметик</p>
10	 <p>Панкратин Изучено недостаточно</p>	10	 <p>Кодеин Угнетает ЦНС, анальгетик, угнетает дыхание</p>
10	 <p>Халлофилин Подавляет ВВД</p>	10	 <p>Скополамин Холинолитик</p>
10	 <p>Кокаин Местный анестетик, угнетает ЦНС</p>	10	 <p>Стефарин Изучено недостаточно</p>
10	 <p>Тацетин Изучено недостаточно</p>	10	 <p>Унгерин Угнетает ВВД</p>
10	 <p>Дубинин Седативное, вплоть до наркоза, потенцирует действие снотворных</p>	10	 <p>Платифиллин Холинолитик</p>

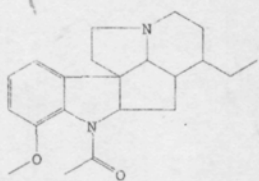
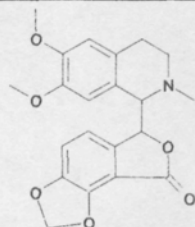
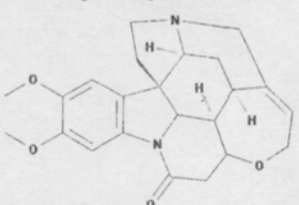
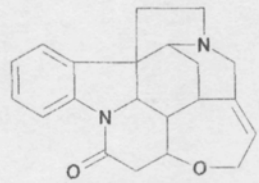
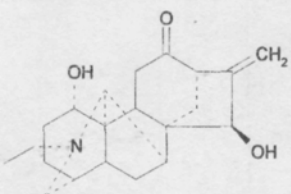
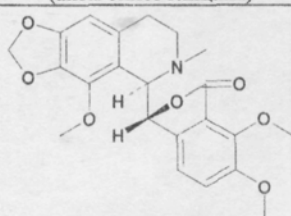
10	 <p>Сенецифиллин Изучено недостаточно</p>	10	 <p>Атропин М-холиноблокатор</p>
10	 <p>Гиппеастрин Противосудорожное, седативное, удлинняет и усиливает действие наркотических средств</p>	10	 <p>Цинхонин Изучено недостаточно</p>
10	 <p>Гиосциамин М-холиноблокатор</p>	11	 <p>Афиллин Изучено недостаточно</p>
10	 <p>Цинхонидин Изучено недостаточно</p>	11	 <p>Матрин Изучено недостаточно</p>
10	 <p>Фебрифутин Изучено недостаточно</p>	11	 <p>Тебаин Агонист опиоидных рецепторов</p>
10	 <p>Синоменин Гипотензивное, понижает уровень холестерина, жаропонижающее</p>	11	 <p>Апоморфин Рвотное центрального действия, дофаминэргическое</p>

10	 <p>Сарацин Спазмолитик (предположительно М-холиноблокатор)</p>	11	 <p>Морфин Угнетает ЦНС, анальгетик, угнетает дыхание, агонист морфиновых рецепторов</p>
11	 <p>Пенниклавин Изучено недостаточно</p>	11	 <p>Аннонитин Изучено недостаточно</p>
11	 <p>Винкамин Седативное, снижает АД, слабый ганглиоблокатор, токомиметик</p>	12	 <p>Папаверин Спазмолитик (блокатор фосфодиэстеразы)</p>
11	 <p>Спартеин Предположительно токомиметик</p>	12	 <p>Галипин Изучено недостаточно</p>
11	 <p>Лупанин Изучено недостаточно</p>	12	 <p>Криптопин Изучено недостаточно</p>
11	 <p>Пахикарпин Ганглиоблокатор</p>	12	 <p>Лобелин Центральный (рефлекторный) аналептик холиномиметик</p>

12	 <p>Гиндарин Седативное, снотворное, гипотензивное</p>	13	 <p>Скиммианин Изучено недостаточно</p>
12	 <p>Халлоперин Седативное, антагонист стрихнина, потенцирует снотворные</p>	13	 <p>Гармалин Галлюциноген</p>
12	 <p>Конвольвин Анестетик</p>	13	 <p>Гармалол Изучено недостаточно</p>
12	 <p>Бухарияин Седативное, потенцирует снотворные</p>	13	 <p>Фолиозин Аналгетик</p>
13	 <p>Гармин Успокаивающее, снотворное</p>	13	 <p>Унгеремин Гипотензивное (адренолитик)</p>
14	 <p>Эрготамин Токомиметик</p>	15	 <p>Йервин Изучено недостаточно</p>

15	 <p>Соласодин Противогрибковое, цитостатическое</p>	16	 <p>Белладонин Изучено недостаточно</p>
15	 <p>Томатидин Противогрибковое, цитостатическое</p>	17	 <p>Берберин Желчегонное, снижает АД, токомиметик</p>
15	 <p>Соланидин Противогрибковое, цитостатическое</p>	17	 <p>Хелеритрин Противоопухолевое</p>
17	 <p>Сангвинарин Противоопухолевое</p>	18	 <p>Колхамин Противоопухолевое, ингибитор тубулина</p>
17	 <p>Пальматин Изучено недостаточно</p>	19	 <p>Верацевин Противогрибковое, цитостатическое действие</p>

18	 <p>Колхицин Противоопухолевое, ингибитор тубулина</p>	20	 <p>Винкамин Седативное, снижает АД, слабый ганглиоблокатор, токомиметик</p>
18	 <p>Нарцеин Изучено недостаточно</p>	20	 <p>Эрвамин Седативное, пролонгирует действие некоторых снотворных</p>
20	 <p>Дицентрин Противокашлевое</p>	20	 <p>Йохимбин α_2-адреноблокатор</p>
20	 <p>Бикукуллин Блокатор ГАМК-рецепторов</p>	20	 <p>Хелидонин Противоопухолевое</p>
20	 <p>Аймалин Антиаритмическое, мембраностабилизирующее, (блокатор Na-каналов)</p>	20	 <p>Раувольсцин Изучено недостаточно</p>

20	 <p>Аспидоспермин Предположительно отхаркивающее, регулятор кровообращения</p>	20	 <p>Адлумин Изучено недостаточно</p>
20	 <p>Брузин Возбуждает ЦНС, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга (антагонист глицина)</p>	20	 <p>Стрихнин Возбуждает ЦНС, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга (антагонист глицина)</p>
20	 <p>Зонгорин Удлинняет и усиливает действие снотворных, слабое ганглиоблокирующее, слабое м-холинолитическое</p>	20	 <p>Наркотин Противокашлевое, подавляет кашлевой центр</p>

Алкалоиды с различной биологической активностью кластеризовались в разные группы, однако для части алкалоидов активность не выяснена достаточно четко. Полученная классификация и данные таблицы 1 позволяют выдвигать предположения о возможной активности алкалоидов и может быть использована в качестве инструмента для прогнозирования биологической активности. Определение сходства структур молекул алкалоидов позволит построить классификационную систему, лежащую в основе всего набора свойств данных веществ, в т.ч. фармакологической активности, различных физико-химических свойств. Структура классификации такова, что позволяет расширять её, включая вещества из других классов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генри Т.А. (1956) Химия раст. алк. М.:Госнаучтеххимиздат, 904.
2. Орехов А.П. (1965) Химия алкалоидов растений СССР, "Наука", М., 391.
3. Юнусов С.Ю. (1981) Алкалоиды, Ташкент: ФАН, 419.
4. Челомбитко В.А. (1983) Съезд фармацевтов Туркмении 2 съезд фармацевтов Туркмении (Тез. докл.), Ашхабад, с. 180-182.

5. Лазуревский Г.В., Терентьева И.В. (1979) Алкалоиды и хемотаксономия растений // Всесоюз. совещ. по хемосистематике и эволюционной биохимии высших растений, (Тез. докл.), М., с. 40 – 41.
6. Sippl W., Contreras J.-M., Rival Y., Wermuth C.G. (1998) Proceedings of the 12th European Symposium On Quantitative Structure-Activity Relationships: Molecular Modeling and Prediction of Bioactivity, p. 53.
7. Montanari C.A. (1998) Proceedings of the 12th European Symposium On Quantitative Structure-Activity Relationships: Molecular Modeling And Prediction of Bioactivity, Copenhagen, Denmark, 314.
8. Kao J., Allinger N.L. (1999) J. Am. Chem. Soc., **99**, 975-982.
9. Зубков В.А., Колегов Б.И., Бирштейн Т.М. (1983) Успехи химии, **52**(7), 1057-1085.
10. Погребняк А.В. (1995) Применение методов молекулярной механики и молекулярных орбиталей для анализа количественных соотношений структура-активность в ряду веществ, обладающих противоаллергической активностью (Дис. ... канд. фармац. наук), Пятигорск, 171.
11. Hoffmann R. (1963) Extention of Huckel method J. Chem. Phys., **39**, 1397-1401.
12. Дашевский В.Г. (1973) Успехи химии, **42**(12), 2097-2129.
13. Волков В.Г., Жоголев Д.А. (1979) Журн. Структ. химии, **20**(4), 693 – 713.
14. Rzepa H.S., Yi M.Y., Karelson M.M., Zerner M.C. (1991) J. Chem. Soc. Percin Trans, **2**, 635.
15. Botcher C.J.F. (1973) Theory of Electrostatic Polarisation., 105.
16. Miertus S., Scrocco E., Tomasi J. (1981) Chem.Phys, **55**, 117-129.
17. Tomasi J., Persico M. (1994) Chem.Rev., **94**, 2027-2094.
18. Cammi R., Tomasi J. (1995) J.Comput.Chem., **16**, 1449-1458.
19. Hartigan J.A. (1975) Clustering algorithms. New York: Wiley.
20. Раевский О.А. (1999) Успехи химии, **68**, 555.
21. Karelson M., Lobanov V.S., Katritzky A.R. (1996) Chem. Rev., **96**, 1027.
22. Кларк Т. (1990) Компьютерная химия (пер. с англ.), М.: Мир, 383.
23. Stewart J.J.P. (1990) J. Comput.-Aided Mol. Des., **4**(1), 1-105.
24. Galvez J., Garcia R., Salabert M.T., Soler R. (1994) J. Chem. Inf. Comp. Sci., **34**, 520-525.
25. Randic M. (1995) J. Chem. Inf. Comp. Sci., **35**, 372-382.
26. Todeschini R., Lasagni M., Marengo E. (1994) J. Chemom., **8**, 263-273.
27. Kruszewski J., Krygowski T.M. (1972) Tetrah. Lett., **36**, 3839-3842.
28. Hartigan J.A. (1975) Clustering algorithms. New York: Wiley.

CLUSTERIZATION OF ALCALOIDS USING GEOMETRIC AND ELECTRONIC DESCRIPTORS OF MOLECULES

Pogrebnyak A.V., Glushko A.A.

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, 357500, Pyatigorsk, Russia; e-mail: pgfa@megalog.ru

Clusterization of plant alcaloids, using physical and chemical and topological descriptors of molecular structure has been developed. In a basis of classification lays the cluster analysis of a set of physical and chemical descriptors of alcaloids. The resultant classification allows to make assumptions on possible biological activity of new unexplored alcaloids and can be used as the tool for forecasting of biological activity in the ranks of related structures.

Key words: quantum chemistry, alcaloids, descriptors, cluster analysis.