

УДК 541.57.138

Т.Ю.Кузнецова, В.В.Соловьев

МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ МЕЛАТОНИНА
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕЭМПИРИЧЕСКИХ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

На основании результатов неэмпирических квантово-химических расчетов взаимодействия молекулы мелатонина со свободными радикалами проведено изучение антиоксидантных свойств гормона. Показано, что молекулы свободных радикалов стимулируют отрыв у молекулы мелатонина пограничных атомов водорода. Установлена инвариантность протекания таких реакций относительно концентрации молекул свободных радикалов.

ВВЕДЕНИЕ. Для оптимизации негативного воздействия свободных радикалов на организм человека в последнее время в практической медицине широко применяются антиоксиданты (бета-каротин, витамины С и Е, селен и др.) [1]. Особое место в ряду антиоксидантов занимает гормон эпифиза — мелатонин (МЛТ) — N-ацетил-5-метокситриптамин ($C_{13}H_{16}N_2O_2$), который является, по мнению авторов работ [2—5], более эффективным антиоксидантом.

Нам неизвестны работы, в которых детально рассматривается механизм взаимодействия МЛТ со свободными радикалами (СР). Имеется лишь одно сообщение о том, что МЛТ может служить “ловушкой” для СР, в частности для гидроксил-радикала ($\cdot OH$) и супероксид-анион-радикала ($\cdot OO^-$) [3]. Вместе с тем положительные результаты применения этого гормона при лечении онкологических и других заболеваний, полученные на основании только анализа медицинских клинических данных [6—14], не позволяют объяснить и понять природу биохимических процессов, приводящих к такому результату, и носят чисто феноменологический характер. Поэтому представляется целесообразным изучение механизма взаимодействия МЛТ со свободными радикалами методами квантовой химии, что, на наш взгляд, даст возможность на электронном уровне получить как обоснование положительного эффекта применения МЛТ, так и установить потенциальную значимость в управлении процессами применения этого гормона в качестве лекарственного средства.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ. Изучение механизма взаимодействия МЛТ со свободными радикалами (гидроксил-радикал, су-

пероксид-анион-радикал) проводили путем квантово-химических неэмпирических расчетов с применением пакета программ GAMESS (версия от 27 марта 2007 года), с использованием гауссовских базисных наборов: в валентно-расщепленном базисе Хузинаги с использованием неограниченного Хартри–Фоковского приближения метода ССП МОЛКАО [15]. В этой работе применяли оптимизированную геометрию молекулы МЛТ, установленную нами ранее [16]. Из числа свободных радикалов, в соответствии с [3], объектами изучения были взяты молекулы $\cdot OH$ и $\cdot OO^-$. Предварительно проведенная оптимизация их геометрического и электронного строения привела к таким значениям оптимизированных межатомных расстояний в молекулах

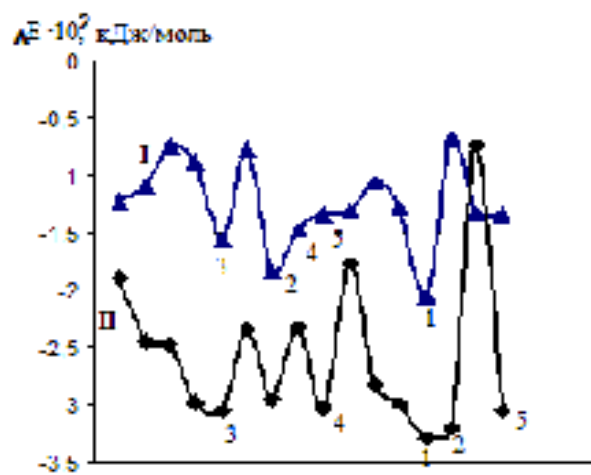


Рис. 1. Изменение величин энергии связи молекулы МЛТ с СР: а — гидроксил-радикал (I); б — супероксид-анион-радикал (II) при их движении вдоль координаты реакции.

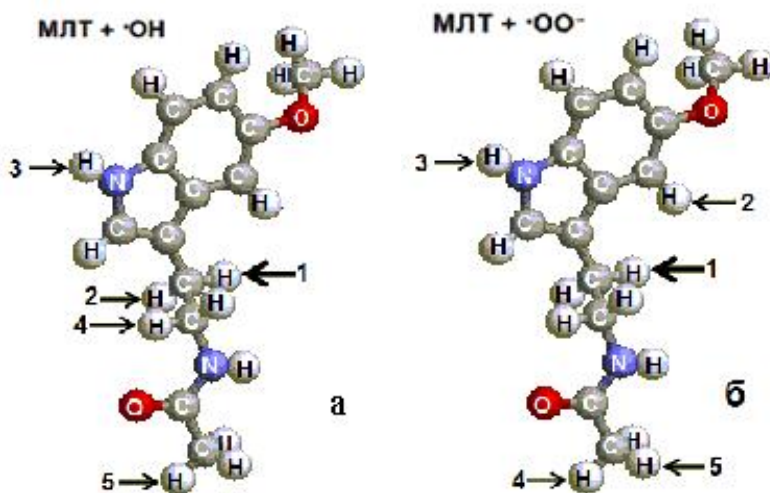


Рис. 2. Наиболее вероятные направления взаимодействия, отвечающие абсолютному (1) и локальным (2–5) минимумам молекулы МЛТ с СР: а — гидроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$); б — супероксид-анион-радикал ($\bullet\text{OO}\cdot$).

Т а б л и ц а 1

Изменение величин оптимизированных расстояний (R) и порядков связей (B_{ij}) между атомами при взаимодействии молекулы МЛТ с СР (выборочные данные)

Взаимодействие	№ п/п	Молекулы	Связь между атомами	$R \cdot 10^{10}$, м		B_{ij}	
				До	После	До	После
				реакции		реакции	
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \dots \bullet\text{OH}$	1	МЛТ	С–Н	1.088	4.420	0.619	0.034
		СР	Н–О	0.987	0.975	0.837	0.805
	2	МЛТ	С–Н	1.088	4.649	0.944	0.052
		СР	Н–О	0.987	0.977	0.837	0.807
	3	МЛТ	Н–Н	0.999	1.960	0.933	0.066
		СР	Н–О	0.987	0.970	0.837	0.844
	4	МЛТ	С–Н	1.080	3.119	0.931	0.068
		СР	Н–О	0.987	0.971	0.837	0.845
	5	МЛТ	С–Н	1.088	3.367	0.843	0.092
		СР	Н–О	0.987	0.971	0.837	0.819
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \dots \bullet\text{OO}\cdot$	1	МЛТ	С–Н	1.088	1.084	0.619	0.894
		СР	О–О	1.361	1.429	1.408	1.083
	2	МЛТ	С–Н	1.088	1.083	0.944	0.907
		СР	О–О	1.088	1.361	1.372	1.055
	3	МЛТ	Н–Н	0.999	1.492	0.843	0.259
		СР	О–О	1.361	1.418	1.408	1.062
	4	МЛТ	С–Н	1.088	1.081	0.931	0.827
		СР	О–О	1.361	1.420	1.408	1.117
	5	МЛТ	С–Н	1.080	1.089	0.933	0.880
		СР	О–О	1.361	1.422	1.408	1.100

свободных радикалов: $R_{(\bullet\text{OH})} = 0.0987$, $R_{(\bullet\text{OO}\cdot)} = 0.1361$ нм [17].

В результате поисков минимумов потенциальной энергии, отвечающих максимуму взаимодействия свободных радикалов с молекулой МЛТ, было выявлено 16 минимумов, включая абсолютный энергии взаимодействия, из которых для моделирования общих особенностей антиоксидантных свойств мелатонина нами было выделено 5 наиболее глубоких (рис. 1).

При сравнении результатов величин энергии связи, которые отвечают положениям минимумов взаимодействия молекулы МЛТ с супероксид-анион-радикалом и гидроксил-радикалом, оказалось, что три направления (1, 3, 5) "атаки" совпадают, определяя тем самым наиболее вероятные активные центры молекулы МЛТ по ее реакционной способности при взаимодействии со свободными радикалами (рис. 1, 2).

Сравнительный анализ результатов величин порядков связи (B_{ij}) между пограничными атомами в молекуле МЛТ и в молекулах свободных радикалов показал, что для всех пяти направлений взаимодействий свободные радикалы ослабляют пограничную связь С–Н и Н–Н, а в некоторых случаях стимулируют отрыв у молекулы мелатонина атомов водорода (табл. 1).

Вместе с тем представленный выше анализ был произведен для одной молекулы МЛТ и только с одной молекулой СР. Поэтому для приближения результатов расчета к реальным условиям взаимодействия мелатонина со свободными радикалами в организме человека и моделированию ситуации изменения концентрации МЛТ относительно СР нами был предпри-

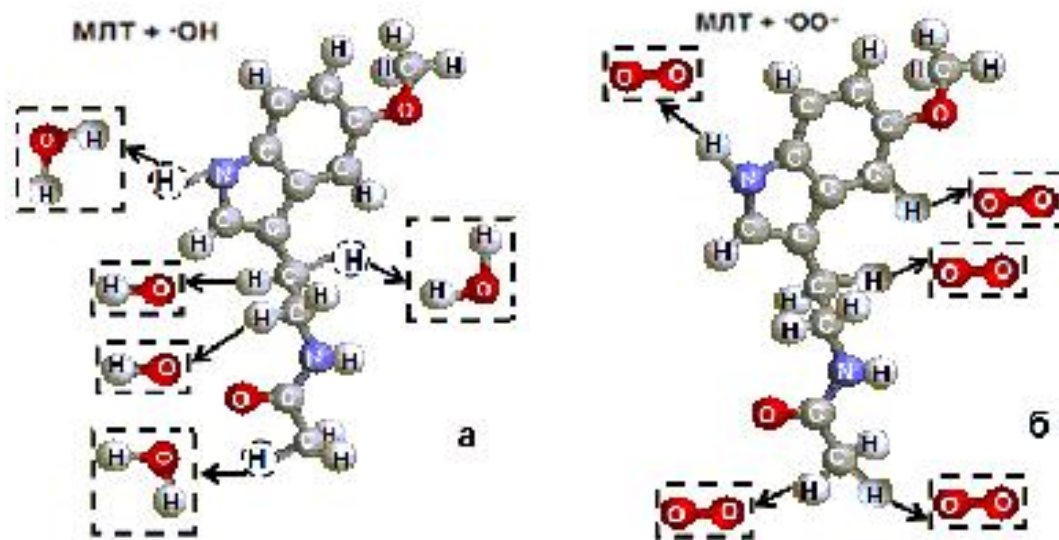


Рис. 3. Взаимодействие одновременно пяти молекул СР с молекулой МЛТ: *а* — гидроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$); *б* — супероксид-анион-радикал ($\bullet\text{OO}^-$).

Т а б л и ц а 2

Расстояния (R) и порядки связей (B_{ij}) между атомами в молекуле мелатонина при взаимодействии одновременно с пятью молекулами СР (выборочные данные)

Взаимодействие	№ п/п	Связь между атомами	$R \cdot 10^{10}$, м		B_{ij}	
			До	После	До	После
			реакции		реакции	
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \dots \bullet\text{OH}$	1	C–H	1.088	2.79	0.619	0.098
	2	C–H	1.088	1.077	0.944	0.883
	3	N–H	0.999	2.038	0.933	0.086
	4	C–H	1.080	1.088	0.931	0.894
	5	C–H	1.088	2.360	0.843	0.069
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \dots \bullet\text{OO}^-$	1	C–H	1.088	1.187	0.619	0.368
	2	C–H	1.088	1.079	0.944	0.704
	3	N–H	0.999	0.989	0.933	0.701
	4	C–H	1.080	1.091	0.931	0.953
	5	C–H	1.088	1.100	0.843	0.642

нят расчет взаимодействия молекулы мелатонина с пятью свободными радикалами одновременно в местах, которые соответствуют положениям локальных минимумов взаимодействия молекулы МЛТ со свободными радикалами (рис. 3).

Как показали расчеты (табл. 2), взаимодействие одновременно пяти СР с молекулой МЛТ также способствуют ослаблению пограничных свя-

зей в молекуле МЛТ вдоль направления “атаки”. Вместе с тем наблюдается и различие взаимодействия молекулы мелатонина с гидроксил-радикалом и супероксид-анион-радикалом.

Для всех направлений взаимодействия молекулы мелатонина со свободными радикалами ($\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{OO}^-$) наблюдается существенное, хотя и не одинаковое, ослабление пограничных связей на фоне сильного ослабления ($\sim 9\text{--}10$ раз) в положениях 1, 3, 5 для взаимодействия молекулы мелатонина с гидроксил-радикалом, что стимулирует отрыв соответствующих трех атомов водорода.

При этом главным итогом взаимодействия МЛТ со свободными радикалами ($\bullet\text{OH}$, $\bullet\text{OO}^-$) следует считать обнаружение существенных антиоксидантных свойств гормона, проявляющихся в ослаблении пограничных связей атомов по главным направлениям взаимодействия, отвечающим минимумам энергии взаимодействия.

Выводы. Показано, что взаимодействие гидроксил-радикала с молекулой мелатонина стимулирует отрыв атомов водорода. Увеличение концентрации молекул гидроксил-радикала относительно молекулы мелатонина (5:1) принципиально не изменяет полученный результат. Обнаружено, что взаимодействие молекулы супероксид-

анион-радикала с мелатонином стимулирует ослабление соответствующих связей в молекуле мелатонина, аналогично взаимодействию мелатонина с молекулой гидроксил-радикала, но не приводит к их разрыву.

РЕЗЮМЕ. На основі результатів неемпіричних квантово-хімічних розрахунків взаємодії молекули мелатоніну із вільними радикалами проведено вивчення антиоксидантних властивостей гормону. Показано, що молекули вільних радикалів стимулюють відрив у молекулі мелатоніну атома водню. Встановлена інваріантність походження таких реакцій відносно концентрації молекул вільних радикалів.

SUMMARY. Based on the results of *ab initio* quantum chemical calculations of molecular interaction of melatonin with free radicals studied the antioxidant properties of melatonin. Shown that the molecules are free radicals stimulate the detachment of a molecule of melatonin hydrogen atoms. Set invariance occurrence of these reactions relative concentrations of the free radicals.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Прокопенко В.М., Хавинсон В.Х. // Докл. РАН. -1995. -**343**, № 4. -С. 557—559.
2. Boutin J.V. // Trends Pharmacol Sci. -2005. -**26**, № 8. -Р. 409—412.

3. Russel J. // News Physiol. Sci. -2000. -**15**. -Р. 246—250.
4. Altun A, Ugur-Altun B. // J. Int Clin. Pract. -2007. -**61**(5). -Р. 835—845.
5. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: Роль и значение в возрастной патологии / РАМН; под ред. проф. В.Х.Хавинсона. -СПб.: ВМЕДА, 2003.
6. Барабой В.А. // Укр. биохим. журн. -2000. -**72**, № 3. -С. 5—11.
7. Арушанян Э.Б. // Рус. мед. журн. -2006. -**14**. -С. 1057—1063.
8. Арушанян Э.Б. // Эксперим. и клин. фармакология. -2005. -**68**. -С. 74—79.
9. Левин Я.И. // Рус. мед. журн. -2007. -№ 24. -С. 1851—1855.
10. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. Мелатонин в норме и патологии. -М.: Медпрактика, 2004.
11. Арушанян Э.Б., Мاستягина О.А. // Эксперим. и клин. фармакология. -2008. -**71**. -С. 65—71.
12. Barcelo E. // J. Pineal Res. -2005. -**38**. -Р. 217—222.
13. Srinivasan V., Spence D. // Integr Cancer Ther. -2008. -**7**(3). -Р. 189—203.
14. Сорочан П.П., Громакова И.А. // Онкология. -2007. -**9**, № 1. -С. 11—16.
15. Alex A. Granovsky. PC GAMESS / Firefly version 7.1.E // http://clas_sic.chem.msu.su/gran/games/index.html
16. Соловйов В.В., Кузнецова Т.Ю. // Матеріали міжнарод. науч. конф. "Екологія, довкілля, молодь". -Полтава, 2005. -С. 79—82.
17. Соловйов В.В., Кузнецова Т.Ю. // Вісн. КДПУ. -2007. -Вип.6, ч. 1. -С. 129—131.

Полтавський національний технічний університет ім. Юрія Кондратюка

Поступила 06.02.2012