

УДК 541.57.138

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВЛИЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОЛЯ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА НА СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ  $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$**

*Соловьев В.В., д.х.н., проф., Кузнецова Т.Ю, асп.*

*Полтавский национальный технический университет имени Юрия Кондратюка*

*36601, Украина, г. Полтава, пр-т Первомайский, 24*

*E-mail: [KuznesovaPNTY@ya.ru](mailto:KuznesovaPNTY@ya.ru)*

Проведено изучение антиоксидантных свойств гормона мелатонина по результатам квантово-химических расчетов взаимодействия со свободными радикалами ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$ ). Показано, что молекулы свободных радикалов стимулируют отрыв у молекулы мелатонина атомов водорода (H) с образованием молекул  $\text{H}_2\text{O}$ . Установлена инвариантность протекания таких реакций относительно концентрации молекул свободных радикалов.

**Ключевые слова:** мелатонин, антиоксиданты, свободные радикалы.

The study of antioksidantnykh properties of hormone of melatonin is conducted on results the quantum-chemical calculations of co-operating with free radicals ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$ ). It is shown, that the molecules of free radicals stimulate tearing away at the molecule of melatonin of atoms of hydrogen with formation of molecules of  $\text{H}_2\text{O}$ . The invariance of flowing of such reactions is set in relation to the concentration of molecules of free radicals.

**Key words:** melatonin, antioxidants, free radicals

**Введение.** В окружающей среде содержится множество различных свободных радикалов (СР), источниками которых могут быть ионизирующее излучение (солнечная и промышленная радиация, космические и рентгеновские лучи), озон, оксид азота, содержащийся в выхлопных газах, тяжелые металлы (ртуть, кадмий, свинец и др.); алкоголь, ненасыщенные жиры и многие другие вещества, содержащиеся в пище, воде и воздухе. СР, попадая в организм человека вызывают повреждение белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран. Они обладают, в зависимости от ситуации, мутагенным, канцерогенным или цитостатическим действием на организм человека, что приводит к развитию в нём патологических изменений (канцерогенез, атеросклероз, хронические воспаления, нервные дегенеративные заболевания и др.) [1-3].

Для минимизации 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.) [4]. Особое место в ряду антиоксидантов занимает гормон эпифиза - мелатонин (МЛТ) - N-ацетил-5-метокситриптамин, который является очень сильным антиоксидантом [4, 5].

Нам не известны работы, в которых был бы рассмотрен механизм взаимодействия молекулы мелатонина со свободными радикалами. Вместе с тем, положительные результаты применения гормона при лечении раковых и других заболеваний, полученные на основании только анализа медицинских статистических данных [6, 7], не позволяют объяснить и понять природу биохимических процессов, приводящих к такому результату, и носят чисто фе-

номенологический характер. Поэтому представляется актуальным применение современных высокоточных неэмпирических квантово-химических расчетов для изучения механизма взаимодействия МЛТ со свободными радикалами, что даст возможность не только на клеточном, но и на электронном уровне, получить как обоснование положительного эффекта применения МЛТ, так и потенциальную значимость в управлении процессами применения этого гормона в качестве лекарственного средства.

**Цель работы.** Изучение антиоксидантных свойств гормона мелатонина по результатам квантово-химических расчетов взаимодействия молекулы мелатонина со свободными радикалами ( $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{O}_2^-$ ).

Взаимодействие молекулы мелатонина со свободным радикалом  $\bullet\text{OH}$ .

Изучение механизма взаимодействия мелатонина со свободными радикалами проводились путем квантово-химических неэмпирических расчётов с применением пакета программ GAMESS (версия от 5 июля 2005 года).

В качестве свободного радикала был взят тестовый гидроксил-радикал  $\bullet\text{OH}$  (один из наиболее реактивных), короткоживущий и обладающий самой высокой токсичностью по данным медицинских исследований в сравнении с другими СР.

Проведенные расчеты позволили из 28 “направлений атаки”, отвечающих абсолютным минимумам потенциальной энергии взаимодействия гидроксил радикала с молекулой МЛТ, выделить семь наиболее вероятных (рис. 1).

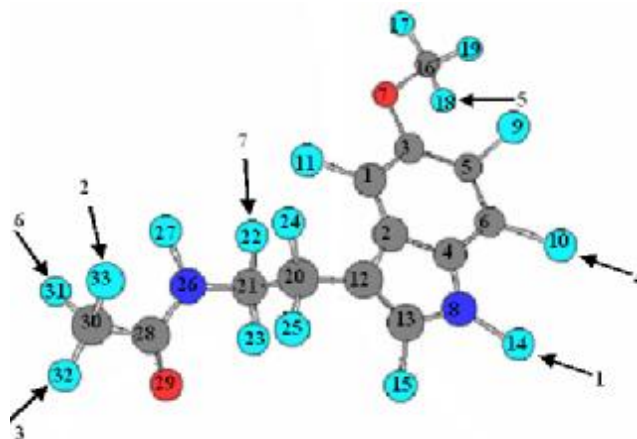


Рисунок 1 – Стрелками показаны наиболее вероятные “места атаки” гидроксил радикала ( $\bullet\text{OH}$ )

На рис. 2 а, б показан один из вариантов взаимодействия молекул МЛТ и  $\bullet\text{OH}$ .

Является очевидным (рис. 4), что для всех положений, отвечающим минимумам потенциальной

энергии, в результате взаимодействия от молекулы МЛТ отрывается атом водорода, который присоединяется к свободному радикалу с образованием воды [8].

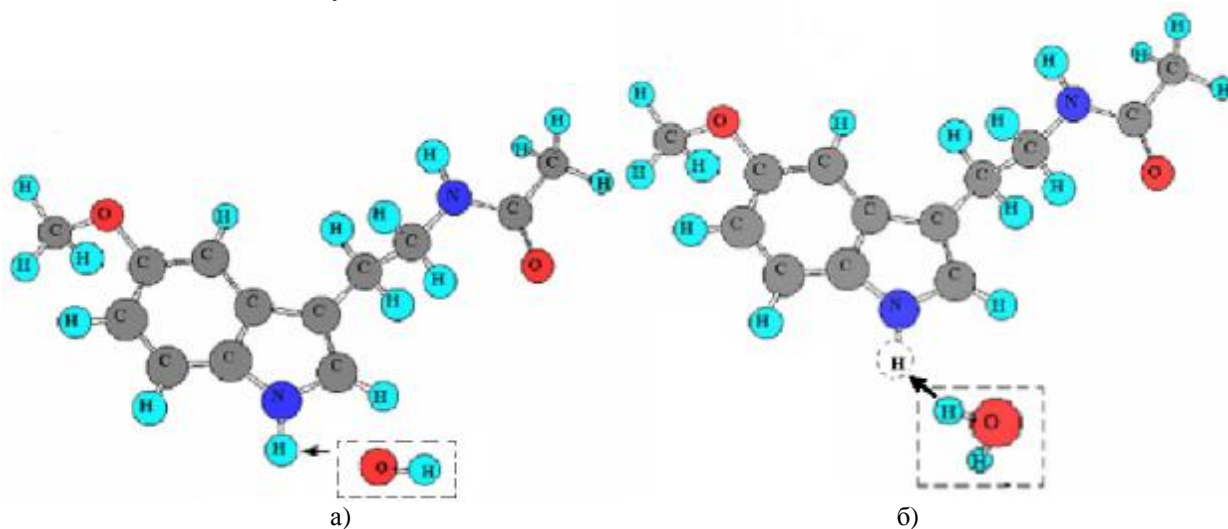


Рисунок 2 – Схема взаимодействия МЛТ и  $\bullet\text{OH}$

Полученный результат указывает на возможность взаимодействия молекулы МЛТ и СР, подтверждая тем самым экспериментальные данные.

Для приближения результатов расчета к реальным процессам взаимодействия мелатонина со свободными радикалами в организме человека и моделированию ситуации изменения концентрации МЛТ относительно СР нами был предпринят расчет взаимодействия одновременно трех молекул гидроксил радикала ( $\bullet\text{OH}$ ) с молекулой МЛТ (рис. 3, 4).

Как показали расчеты, два свободных гидроксил радикала стимулируют отрыв соответствующих 2 атомов водорода, которые присоединяются к молекулам свободных радикалов с образованием молекул воды в двух положениях с разрывом связей С-Н, N-Н (атом 1, 2), а третий ослабляет связь С-Н (атом 3), (рис. 4).

Взаимодействие молекулы мелатонина с супероксид радикалом  $\text{O}_2^-$

Следует отметить, что супероксид обладает более низкой токсичностью в сравнении с гидроксил-радикалом.

Проведенные квантово-химические расчеты взаимодействия молекулы МЛТ с супероксидом позволили определить “направления атаки”, отвечающие абсолютным минимумам потенциальной энергии. При проведении анализа взаимодействия молекулы мелатонина со свободным радикалом супероксидом были определены точки, которые отвечают абсолютным минимумам потенциальной энергии взаимодействия свободного радикала с молекулой МЛТ как наиболее вероятные “места атаки” молекулы МЛТ свободными радикалами. Было выявлено, что три точки вероятного “места атаки” молекулы МЛТ супероксидом или гидроксил радикалом совпадают, определяя тем самым “активные центры” взаимодействия МЛТ со свободными радикалами.

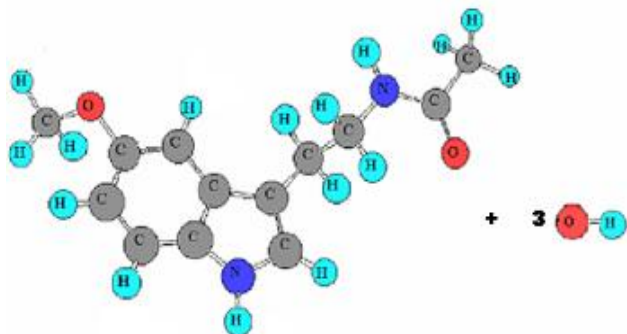


Рисунок 3 – Состояние МЛТ до взаимодействия с •ОН

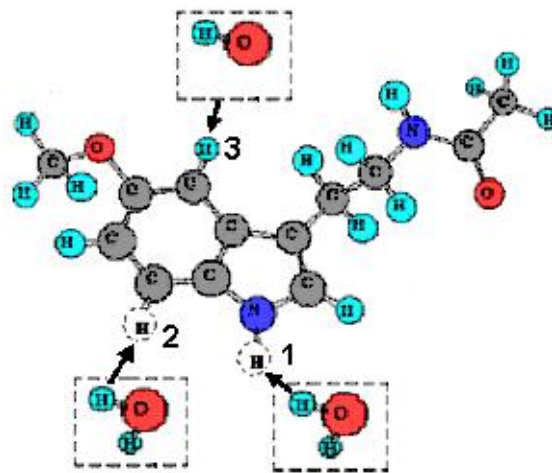


Рисунок 4 – Схема атаки МЛТ гидроксил-радикалами и H<sub>2</sub>O

Как показали расчёты супероксид способствует ослаблению пограничных связей в молекуле МЛТ, однако, в данном приближении, не вызывает отрыв атома водорода от молекулы МЛТ, в отличие от свободного радикала •ОН, который стимулирует отрыв атома водорода с образованием молекулы воды, указывая этим на некоторые различия механизма взаимодействия гидроксила и супероксида с молекулой МЛТ за счет большой реактивности и токсичности •ОН в сравнении с супероксидом.

**Выводы.**

1. Установлено семь наиболее вероятных направлений взаимодействия молекулы мелатонина с гидроксил-радикалом, отвечающих абсолютным минимумам потенциальной энергии взаимодействия.

2. Показано, что взаимодействие гидроксил-радикала с молекулой мелатонина стимулирует отрыв атома водорода с образованием молекулы воды. Увеличение концентрации молекул гидроксил-радикала относительно молекулы мелатонина (3:1) принципиально не изменяет обнаруженный результат.

3. Обнаружено, что взаимодействие молекулы супероксида с мелатонином стимулирует ослабление соответствующих связей в молекуле мелатонина аналогично взаимодействию мелатонина с молекулой гидроксил-радикала, но не приводит к их разрыву и образованию молекул воды в качестве продуктов реакции.

Авторы приносят благодарность доктору Майклу Шмидту за предоставление возможности пользоваться пакетом программ GAMESS.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Прайор У. Свободные радикалы в биологии / Под ред. Академика Н.М. Эммануэля, перевод Найдич В.И, Т1. – М.: Мир, 1979. - 318с.
2. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. // Успехи биологической химии. 1990. Т.31. С.180-208.
3. Каган В.Е., Сербинова Е.А., Минин А.А. Биохимия, 1985, Т50, №6, С.986-991.
4. Анисимов В.Н., Прокопенко В.М., Хавинсон В.Х.// Докл. РАН. 1995. 343, №4, С.557-559.
5. Арушанян Э.Б. // Эксперим. и клин. Фармакол., 1992, Т 55, №5, С.72-77.
6. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: Роль и значение в возрастной патологии / РАМН; Под ред. проф. В.Х. Хавинсона.- СПб.: ВМЕДА, 2003.- 94с.
7. Барабой В.А // Укр. біохім. журн., Т.72, №3, 2000.- С.5-11.
8. Соловйов,В.В., Кузнецова Т.Ю “Неэмпирический расчет взаимодействия молекулы мелатонина со свободными радикалами” //Материалы международной научной конференции "Экологія, довкілля, молодь" – Полтава, 2005.-С.79-82

Статья поступила 8.11.2007.  
Рекомендовано к печати