



УДК 541.57.138

**SIMULATION OF THE MECHANISM ANTIRADICAL PROCESSES AT THE NANOSCALE INVOLVING MELATONIN IN BIOLOGICAL SYSTEMS**  
**МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ НА НАНОУРОВНЕ С УЧАСТИЕМ МЕЛАТОНИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ**

**Prokopenko A.A./ Прокопенко А.А.***student /студентка***Solovyov V.V. / Соловйов В.В.***DrSci in Chemical, Prof. /д.х.н.,проф.***Kuznetsova T. Yu. / Кузнецова Т.Ю.***PhD in Chemical sciences/к.хим.н.***Rogova N.Yu./Рогова Н.Ю.***lecturer/ викладач*

*Poltava National Technical Yu. Kondratyuk University, Poltava, avenue Pershotravnevyi , 24, 36601/Полтавський національний технічний університет імені Ю. Кондратюка, м.Полтава, пр. Першотравневий, 24, 36011*

*На основании результатов неэмпирических квантовохимических расчетов взаимодействия молекулы мелатонина с супероксид-анион-радикалом ( $\bullet\text{OO}^-$ ) проведено изучение антирадикальных свойств антиоксиданта. Установлены наиболее вероятные активные центры взаимодействия молекулы мелатонина с  $\bullet\text{OO}^-$ , которые отвечают наиболее глубоким минимумам полной энергии взаимодействия и соответствуют максимумам антирадикальной активности антиоксиданта. Показано, что  $\bullet\text{OO}^-$  стимулирует ослабление «внешних» связей атомов водорода с близлежащими атомами в молекуле мелатонина.*

**Ключевые слова:** свободные радикалы, супероксид-анион-радикал, мелатонин.

**Вступление.**

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.).

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.). Особое место в ряду антиоксидантов занимает гормон эпифиза - мелатонин (MLT) - N-ацетил-5-метокситриптамин, который является очень сильным антиоксидантом [1-5].

Отсутствие систематических исследований, особенно на молекулярном



уровне, антирадикальной активности различных антиоксидантов при их взаимодействии со свободными радикалами в биосистемах обуславливают не только наличие противоречивых оценок в интерпретации экспериментально полученных закономерностей, но и создают трудности в развитии общих представлений о механизме взаимодействия антиоксидантов со свободными радикалами и целенаправленного подхода к управлению этими процессами, что имеет практическое значение. Это делает задачу изучения эффективности применения различных антиоксидантов особенно актуальной.

Поскольку традиционные методы изучения влияния антиоксидантов на свободные радикалы не всегда могут быть эффективными, представляется целесообразным применение современных высокоточных неэмпирических квантово-химических расчетов для изучения механизмов взаимодействия молекулы MLT с  $\bullet\text{OO}^-$ . Данные расчеты дадут возможность на электронном уровне получить обоснование, как положительного эффекта применения MLT, так и возможность управлять этими процессами.

### Цель работы

Изучение механизма взаимодействия молекулы MLT с  $\bullet\text{OO}^-$  на основании результатов квантовохимических расчетов.

### Объекты и методы исследований

Изучение механизма взаимодействия MLT с  $\bullet\text{OO}^-$  проводилось путем квантовохимических неэмпирических расчётов с применением пакета программ GAMESS [6], с использованием гаусовских функций в валентно-расщеплённом базисе Хузинаги в неограниченном приближении Хартри-Фока-Рутана метода ССП МО ЛКАО. В этой работе применялись оптимизированные геометрии молекулы MLT. Из числа свободных радикалов (СР) объектом изучения был выбран  $\bullet\text{OO}^-$ , с предварительно проведенной оптимизацией геометрического строения ( $R_{(\bullet\text{OO}^-)} = 0,1361$  нм).

### Результаты и их обсуждение.

Для поиска «направлений атаки» молекулы мелатонина свободным радикалом были выполнены неэмпирические квантовохимические расчеты распределения электростатического потенциала (МЕСПа) в супероксид-анион-радикале (рис.1а) и в молекуле MLT (рис.1б).

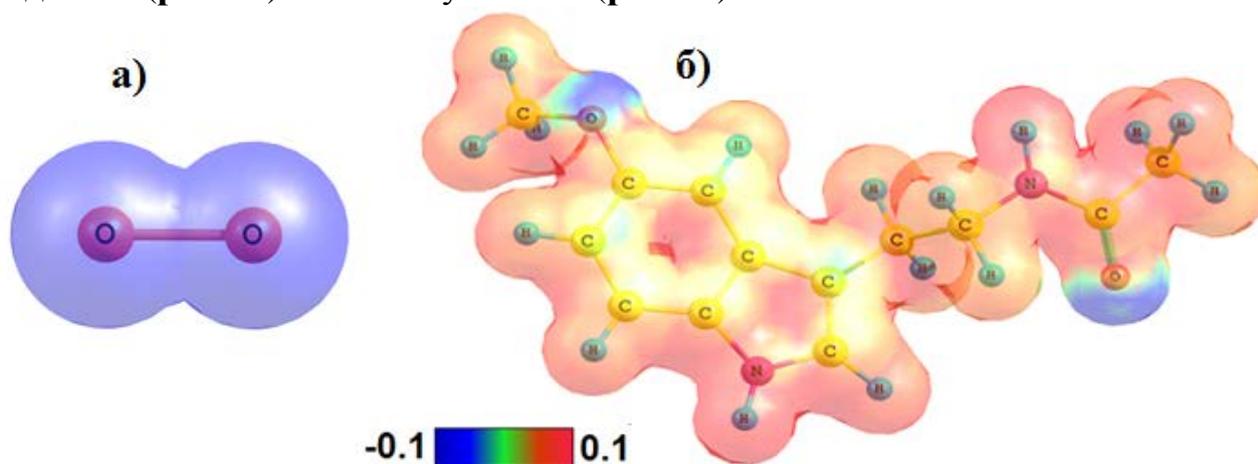


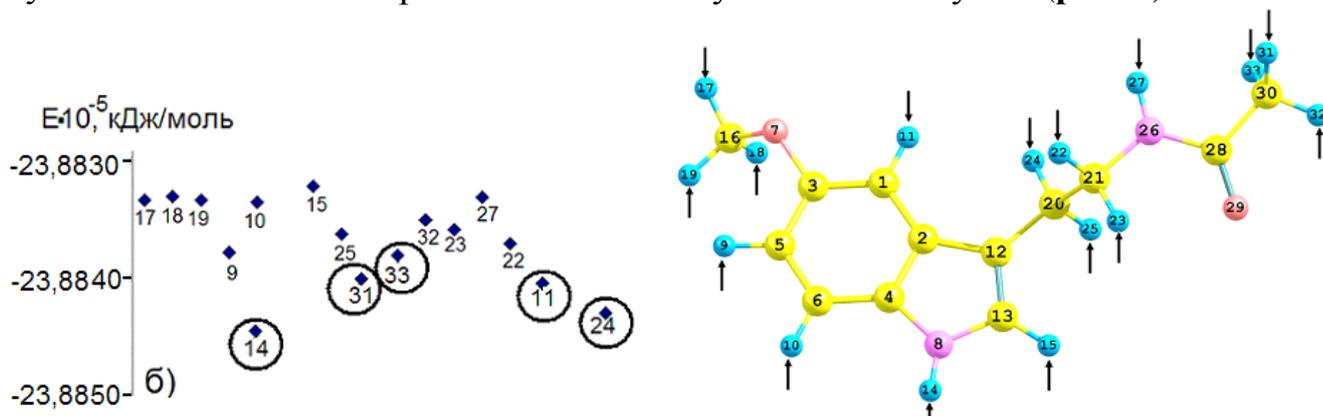
Рис.1. Распределение молекулярного электростатического потенциала в :  
а)  $\bullet\text{OO}^-$  ; б) MLT



На **рис.1а** показано, что в супероксид-анион-радикале имеет место изотропное распределение МЭСПа. Супероксид-анион-радикал будет «атаковать» места с положительными значениями электростатического потенциала в молекуле антиоксиданта. Область положительных значений МЭСПа в молекуле мелатонина (**рис.1б**) локализована у атомов водорода, которые и будут выступать «местами атаки»  $\bullet\text{OO}^-$ .

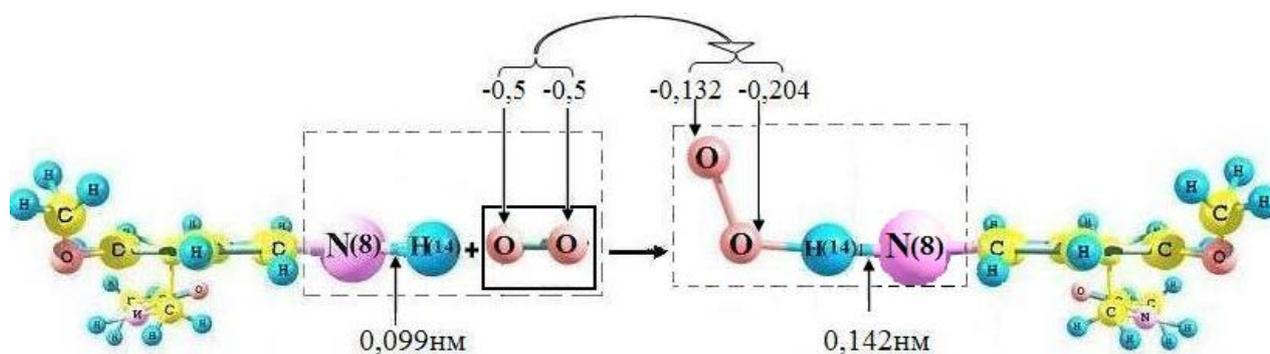
Для предварительного нахождения структуры взаимодействий  $\text{MLT}\cdots\bullet\text{OO}^-$  и поиска минимумов полной энергии, которые соответствуют максимумам энергии взаимодействия свободных радикалов с молекулой мелатонина, было проведено сканирование поверхности потенциальной энергии (ППЭ) взаимодействия в окрестностях «мест атаки» молекулы MLT радикалом  $\bullet\text{OO}^-$ . Полученные результаты показали наличие для молекулы мелатонина 16 минимумов полной энергии при взаимодействии с  $\bullet\text{OO}^-$ .

Процедура нахождения минимумов полной энергии состояла в оптимизации структуры комплексов, с расчетом полной энергии в седловых точках ППЭ (переходное состояние) для каждого из «направлений атаки», при изменении угла между соответствующими связями между молекулой антиоксиданта и свободным радикалом, а также соответствующих расстояний между атомами. Эта процедура была применена в дальнейшем ко всем другим «местам атаки» молекулы антиоксиданта, из которых для последующего изучения нами было выбрано 5 наиболее глубоких минимумов (**рис. 2**).



**Рис. 2. Минимумы полной энергии взаимодействия  $\text{MLT}\cdots\bullet\text{OO}^-$  при атаке различных центров молекулы MLT свободным радикалом  $\bullet\text{OO}^-$  (выделены 5 наиболее глубоких минимумов –  $\bigcirc$ ).**

Анализ взаимодействия молекулы MLT с  $\bullet\text{OO}^-$  показал, что взаимодействие супероксид-анион-радикала с молекулой мелатонина приводит к переносу заряда с  $\bullet\text{OO}^-$  на атомы молекулы MLT, что приводит к удлинению связи между атомами кислорода в свободном радикале и стимулирует ослабление соответствующих связей водорода в молекуле MLT, но не приводит к их разрыву. Как следствие, в молекуле мелатонина происходит уменьшение величин зарядов на атомах, которые связаны с атомами водорода в 1,1÷2,2, что приводит к уменьшению величин порядков связи в молекуле MLT (**рис.3**).



**Рис.3. Схема взаимодействия молекулы MLT с  $\bullet\text{OO}^-$  (в точке глобального минимума).**

**Выводы.** На основании анализа результатов квантово-химического моделирования установлены наиболее вероятные активные центры взаимодействия молекулы MLT с  $\bullet\text{OO}^-$ , которые отвечают наиболее глубоким минимумам полной энергии взаимодействия. На наноуровне предложен механизм перераспределения электронной плотности в молекуле MLT при взаимодействии  $\bullet\text{OO}^-$ .

#### Література

1. Беленичев И.Ф. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий // Современ. проблемы токсикологии. – 2003. – № 2. – С.2–16.
2. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека / Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. – 1998. – №10. – С. 15–22.
3. Dawson D. Integrating the actions of melatonin on human physiology / D. Dawson // Ann. Med. – 1998. – V.30. – P. 95–102.
4. Кветная Т.В. Мелатонин: Роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная – СПб.: ВМЕДА, 2003. – 256 с.
5. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals / J. Russel // News Physiol. Sci. – 2000. – V.15. – P. 246–250.
6. Alex A. Granovsky. Firefly and PC GAMESS / Firefly version 8.0.1. [Electronic resource]. – Access mode // <http://classic.chem.msu.su/gran/games/forum/discussion.html>.

#### References

1. Belenychev I.F., Gubskiy Y.I., Levitsky E.L. Regulation of antioxidant homeostasis and detoxification system of the body of the hormone melatonin. The role of melatonin-dependent receptors in the realization of this function. Modern problems of toxicology. 2003; (2):2–16. (In Russian).
2. Malynovskaya N.K. The role of melatonin in the human body. Klynycheskaya medytyna. 1998; (10): 15–22. (In Russian).
3. Dawson D. Integrating the actions of melatonin on human physiology. Ann. Med. 1998; 30: 95–102.
4. Kvetnaya T.V. Melatonin: role and importance in age-related pathology. SPb.: VMEDA. 2003; 256 p. (In Russian).



5. Russel J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *News Physiol. Sci.* 2000; 15:246–250.
6. Alex A. Granovsky. Firefly and PC GAMESS /Firefly version 8.0.1. [Electronic resource]. – Access mode //http://classic.chem.msu.su /gran/games/forum/ discussion.html

**Abstract.** Based on the results of *ab initio* quantum chemical calculations of the interaction of the molecule MLT superoxide anion radical ( $\bullet\text{OO}^-$ ) was studied antiradical properties of antioxidants. Established the most probable active sites of interaction of the molecule melatonin  $\bullet\text{OO}^-$  corresponding to the deepest minimum of the total energy of interaction, and correspond to the maxima of antiradical activity of antioxidant. It is shown that  $\bullet\text{OO}^-$  stimulates the weakening of "external" relations with the neighboring hydrogen atoms in the molecule melatonin.

**Keywords:** free radicals, superoxide-anion-radical, melatonin.