КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПОЛОЖЕНИЯ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦИТОХРОМА Р-450

[1]Харчевникова Н. В., [2]Дмитриев А. В., [2]Бородина Ю. В., [3]Дьячков П. Н.
[1]НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды
им. А. Н. Сысина РАМН, г.Москва
[2]НИИ биомедицинской химии им. А. Н. Ореховича РАМН, г.Москва
[3]Институт общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН, г.Москва

[1]Харчевникова Н. В.
[2]Дмитриев А. В.
[2]Бородина Ю. В.
[3]Дьячков П. Н.
[1]НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина РАМН
[2]НИИ биомедицинской химии им. А.Н. Ореховича РАМН
[3]Институт общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова РАН

Метаболизм большого числа эндогенных и чужеродных для организма химических соединений осуществляется с участием группы ферментов – монооксигеназ, наиболее известными представителями которых являются цитохромы Р-450. Многие лекарства также являются субстратами цитохрома Р-450, причем метаболизм лекарств может приводить к потере терапевтической активности и образованию соединений, которые определяют вредные побочные эффекты. Многие изоформы цитохрома Р-450 не накладывают жестких требований на структуру субстратов, субстраты могут свободно вращаться в полости активного центра фермента. Предпочтительное положение метаболизма при этом определяется реакционной способностью и, в конечном счете, электронной структурой субстрата. Ароматические соединения являются типичными субстратами цитохрома Р450. Многие ароматические соединения, в частности лекарственные препараты, могут рассматриваться как замещенные производные бензола с простыми или сложными заместителями. Вредные эффекты, проявляющиеся при действии на организм производных бензола, представляют собой следствие биоактивации бензольного кольца. Короткоживущими, но исключительно активными продуктами биоактивации бензола и его производных являются ареноксиды. Разнообразные токсические эффекты многих замещенных бензолов C_6H_5X — результат взаимодействия ареноксида с клеточными макромолекулами. В предыдущих работах [1-3] зависимости скорости окисления и количества различных образовавшихся продуктов, так же как и токсичности производных бензола от природы заместителя были изучены с использованием квантовохимических расчетов в рамках оксеноидной модели. Согласно этой модели роль фермента состоит в разрыве молекулы O_2 с образованием «активного кислорода» в атомарном или близком к атомарному состоянии, который и связывается с субстратом. Ключевой стадией, запускающей процесс метаболизма, является образование интермедиата с тетраэдрически координированным атомом углерода. Предполагается [1-3], что скорость гидроксилирования определяется устойчивостью “тетраэдрического” интермедиата относительно исходного соединения. Модель, включающая расчет энергий интермедиатов и субстрата по методу MNDO позволила удовлетворительно предсказать преимущественное положение гидроксилирования, относительную легкость гидроксилирования и токсичность в ряду однократно замещенных бензолов. Однако использованная в [1-3] модель применима только для ароматических соединений, которые могут рассматриваться как замещенные бензолы, поскольку геометрия бензольного кольца в интермедиате принималась такой же, как в переходном состоянии реакции гидроксилирования незамещенного бензола [4]. В настоящем сообщении для предсказания положения ароматического гидроксилирования использованы наряду с этой моделью и две другие, не накладывающие ограничений на структуру субстрата. Одна из этих моделей является модификацией оксеноидной модели [1-3]. В рамках этой модели по методу MNDO с полной оптимизацией геометрии рассчитывается энергия тетраэдрического интермедиата, образованного при присоединении триплетного атома кислорода к углероду ароматического кольца. Затем с использованием оптимизированной геометрии интермедиата рассчитывается энергия первого возбужденного синглетного состояния, которая и считается энергий интермедиата. Вторая модель [5] использует в качестве «суррогата» активной окисляющей частицы не атом кислорода, а метокси радикал. По методу AM1 рассчитывается энергия интермедиатов, образованных при присоединении метокси радикала ко всем возможным положениям ароматического гидроксилирования. Все три модели применены для предсказания положения

гидроксилирования 24 соединений, отнесенных к субстратам ароматического гидроксилирования в базе данных Metabolite [6], которая содержит результаты изучения метаболизма различных субстратов *in vivo* у человека, млекопитающих и водных организмов, а также в различных тест-системах *in vitro*. Согласно развиваемому подходу, гидроксилирование данного положения должно идти тем легче, чем меньше разность энергий образования интермедиата и исходного субстрата. За нуль энергии, как и в [2], принимали разность энергий интермедиата и исходной молекулы незамещенного бензола. Известно, что бензол является субстратом цитохрома Р-450, и его метаболизм проходит через стадию образования ареноксида и затем фенола. Отрицательные значения разности энергий интермедиата и исходной молекулы субстрата отвечают положениям, активированным по сравнению с бензолом – эти положения должны обязательно гидроксилироваться. Реакция не пойдет, если значение разности энергий положительно и велико. В подавляющем большинстве случаев предсказанное по результатам расчета положение гидроксилирования совпадает с наблюдаемым в эксперименте. Однако в некоторых случаях отсутствуют экспериментальные данные о гидроксилировании в положения, в которых согласно модели гидроксилирование возможно. Наилучшие результаты получены с использованием предложенной в [1-3] оксеноидной модели (точность предсказания, оцененная методом рангов [7], 91 %). Прогноз в рамках двух других моделей дает примерно одинаковые результаты (около 84 %).

Можно сделать вывод, что предложенные модели прогноза положения ароматического гидроксилирования хорошо описывают экспериментальные данные по метаболизму и могут быть использованы для предсказания пути метаболизма неизученных соединений.

Литература

1. *Дьячков П. Н.* //Квантовохимические расчеты в изучении механизма действия и токсичности чужеродных веществ//Итоги науки и техники ВИНИТИ. Сер. токсикология. -1990. -Т.16. - 280 с.
2. *Кузнецов А.В.* // Молекулярная биология. –1990.-Т.23. –Вып.5, с.1373-1380.
3. *Харчевникова Н.В., Жолдакова З.И. //* Гигиена и санитария. – 2000.- №1, с. 26-29.
4. *Korzekwa K. R., Trager W., Gouterman M., Sprangler, P. and Loew G. H.*// J. Amer. Chem. Soc. – 1985. –Vol. 107. – P. 4273 -4279.
5. *Jones J. P., Mysinger M., and Korzekwa K. R.*, Drug Metab. Dispos. - 2002. – Vol. 30.- P. 7- 15.
6. MDL Information Systems, Inc.,14600 Catalina Street, San Leandro, CA, USA (http://www.mdli.com)
7. *Borodina Yu., Sadym A., Filimonov D., Blinova V., Dmitriev A., Poroikov V.* Predicting Biotransformation Potential from Molecular Structure. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003, 43, 1636-1646.