

СЕКЦІЯ ФІЗИКИ

*В.В. Соловійов, д.хім.н, проф. магістрант О.В.Карпук
Національний університет
«Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»*

ТЕОРЕТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ АНТИРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ІЗ УЧАСТЮ ГЛУТАТІОНУ В БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ

Для зменшення негативного впливу вільних радикалів кисню на живий організм останнім часом у практичній медицині широко застосовуються ендogenous антиоксиданти у зв'язку з їх участю в системі захисту організму людини від агресивної дії вільних радикалів, наприклад. Відсутність систематичних досліджень, особливо на молекулярному рівні, антирадикальної активності різних антиоксидантів при їх взаємодії з вільними радикалами в біологічних системах зумовлює не тільки наявність суперечливих оцінок в інтерпретації результатів експериментальних закономірностей [1,2], але й створює труднощі у розвитку загальних уявлень відносно механізму взаємодії антиоксидантів із вільними радикалами та цілеспрямованого підходу до керування цими процесами, які мають практичне застосування у медицині.

Взаємодія антиоксидантів із вільними радикалами обумовлена впливом великої кількості різноманітних взаємопов'язаних кінетичних процесів, стабілізація яких навіть в умовах експерименту є досить проблематичною. Тому представляється актуальним вивчення ефективності дії ендogenous антиоксидантів шляхом моделювання механізму їх взаємодії із вільними радикалами методами квантової хімії в поєднанні з експериментальними методами, зокрема, електрохімічним, що, дає можливість не тільки отримати обґрунтування позитивного ефекту використання антиоксидантів, але й встановити потенційну значущість цих речовин як лікарських засобів.

Метою роботи було дослідження антирадикальних властивостей ендogenous антиоксиданту глутатіону (GSH) шляхом моделювання механізму його взаємодії із вільними радикалами (гідроксил-радикалом ($\bullet\text{OH}$) і супероксид-аніон-радикалом ($\bullet\text{OO}^-$)).

В організмі людини існує неферментативна антиоксидантна система захисту клітин від шкідливої дії вільних радикалів, в якості складових якої виступають різні за властивостями з'єднання. Одним із таких з'єднань, що синтезуються в кожній клітині організму є глутатіон, але антирадикальний механізм його взаємодії із активними формами кисню на мікроскопічному рівні на теперішній час не досліджений, за винятком окремих результатів макроскопічних медичних та електрохімічних досліджень, які на жаль носять феноменологічний характер і не дають цілеспрямованого підходу до управління такими процесами.

Одною із ключових активних форм кисню є супероксид-аніон-радикал, що утворюється при приєднанні одного електрона до молекули кисню в основному стані, і може бути джерелом утворення в організмі людини гідроксил-радикала, який є самим сильним окисником серед вільних радикалів кисню, тому $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$ можуть існувати одночасно і бути використані

для дослідження їх взаємодії із глутатіоном для моделювання його антирадикальної активності. Вищесказане зумовило вибір об'єктів дослідження.

Теоретичне вивчення механізму взаємодії глутатіону з гідроксил-радикалом і супероксид-аніон-радикалом виконувалося за допомогою програмного модуля GAMESS та програмного модуля Firefly 8 найсучаснішим неемпіричним квантовохімічним методом в базисі 6-31G** [3].

В попередній роботі нами було проведено детальне сканування поверхні повної енергії взаємодії в околі «місце атаки» молекули GSH шляхом розрахунку перехідного стану реакції взаємодії, із визначенням енергії активації, для кожного з «напрямок атаки» (рис. 1) при зміні кута між відповідними міжатомними зв'язками молекули глутатіону і радикалами та відповідних відстаней між атомами реагентів, яке засвідчило наявність для молекули глутатіону 17 мінімумів повної енергії, включаючи глобальний.

Аналіз взаємодії атому водню Н(23) (у глобальному мінімумі потенціальної енергії) молекули GSH із одним $\bullet\text{OO}^-$ показав, що відбувається перерозподіл заряду величиною в $0,702e$ із $\bullet\text{OO}^-$ на молекулу глутатіону, електронна густина від вільного радикала переходить на молекулу GSH указуючи тим самим на можливість ефективної взаємодії між $\bullet\text{OO}^-$ та молекулою глутатіону з утворенням стабільних комплексів (рис. 1) і відбувається інакше, ніж при взаємодії з $\bullet\text{OH}$ (рис. 2).

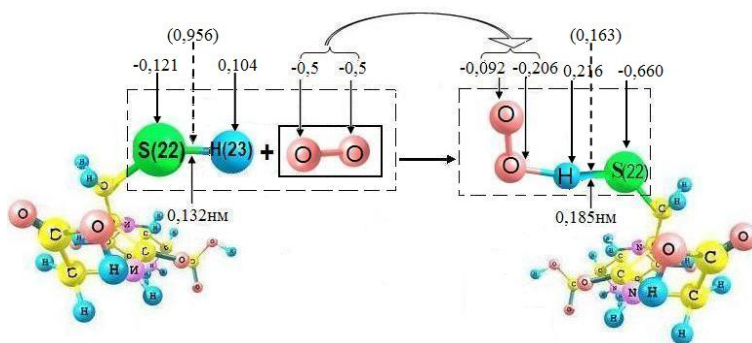


Рис.1. Схема взаємодії молекули GSH із $\bullet\text{OO}^-$ (в дужках порядки зв'язків (V_{ij}) між 22(S) і 23(H) атомами).

Тобто при взаємодії атому водню Н(23) молекули GSH з $\bullet\text{OH}$ зростання електронної густини на атомі кисню гідроксил-радикала становить близько $0,208e$, внаслідок чого збільшується довжина зв'язку S(22) – Н(23) в молекулі глутатіону з $0,132$ до $0,317$ нм, що також вказує на можливість відриву цього атому водню від молекули GSH і приєднання його до $\bullet\text{OH}$ з утворенням молекули води (рис. 2).

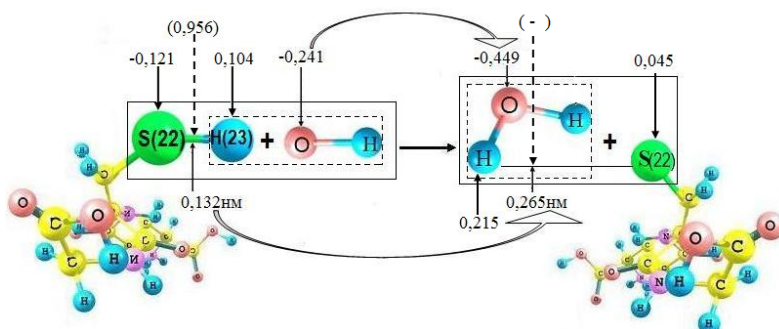


Рис.2. Схема взаємодії молекули GSH із $\bullet\text{OH}$ (в дужках порядки зв'язків (V_{ij}) між 22(S) і 23(H) атомами).

Моделювання зміни концентрації радикалів ($\bullet\text{OO}^-$ та $\bullet\text{OH}$) відносно молекули антиоксиданту показало, що при взаємодії одночасно п'яти радикалів в обох випадках із молекулою GSH в цілому не змінює характер перерозподілу електронної густини для взаємодії із одним радикалом, але робить його більш «м'яким».

Отже, взаємодія молекули дослідженого антиоксиданту із вільними радикалами кисню ініціює різнонаправлений перерозподіл електронної густини в молекулі глутатіону (рис.3).

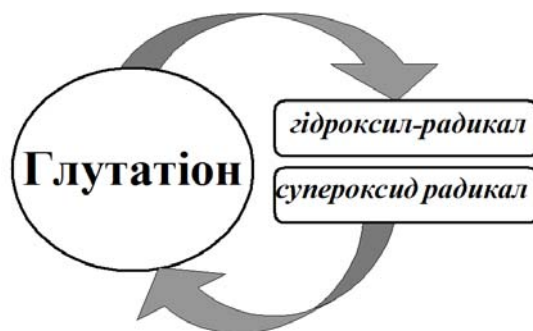


Рис. 3 Схема перерозподілу електронної густини молекули GSH внаслідок взаємодії із радикалами.

Таким чином, на основі аналізу результатів квантовохімічного моделювання досліджено механізм взаємодії молекули глутатіону з $\bullet\text{OH}$ і $\bullet\text{OO}^-$, який показав, що реакція між антиоксидантом і радикалами відбувається за кислотно-основним механізмом, причому GSH по відношенню до $\bullet\text{OH}$ виступає як основа, а по відношенню до $\bullet\text{OO}^-$ – як кислота.

Отримані результати дають можливість більш глибоко зрозуміти механізм процесів, які проходять в біологічних системах із участю молекули глутатіону, а також перспективність використання квантовохімічних розрахунків для встановлення особливостей антирадикальної активності біомолекул із вільними радикалами та прогнозування шляхів створення нових хіміко-фармацевтичних препаратів.

Література

1. Ehlenfeldt M.K., Prior R.L. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and phenolic and anthocyanin concentrations in fruit and leaf tissues of highbush blueberry // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2001. – № 49. – P. 2222–2227.
2. Korotkova E.I., Karbainov Y.A., Avramchik O.A. Investigation of antioxidant and catalytic properties of some biologically active substances by voltammetry // *Anal and Bioanal Chem.* – 2003. – 375, № 1-3. – P. 465-468.
3. 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>