

О. А. Фіцнер, М. В. Хайтович

Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей мелатоніну

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: мелатонін, антиоксиданти, напівемпіричний метод квантово-хімічних розрахунків

Останнім часом активно вивчається роль мелатоніну в лікувальній практиці. Мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін або N-[2-(5метокси-1H-індол-5-іл)етил] ацетиламід) (рис. 1) – основний гормон епіфіза, регулятор добових ритмів. Його синтез відбувається з L-триптофану за участю триптофан-гідроксилази, декарбоксилази ароматичних амінокислот, серотонін-N-ацетилтрансферази, гідроксиіндол-O-метилтрансферази. Проміжним продуктом синтезу є серотонін (5-окситриптамін). Саме з нього в нічний час під дією серотонін-N-ацетилтрансферази утворюється N-ацетилсеротонін, який після O-метилування ферментом гідроксиіндол-O-метилтрансферазою перетворюється на мелатонін [1, 2].

Ефекти мелатоніну пов'язані з дією на власні рецептори (MEL-1 (MEL-1A, MEL-1B, MEL-1C) та MEL-2). Вони розташовані практично на клітинах усіх органів і тканин людини – в ендотелії судин, серці, головному мозку, нирках, нейтрофілах, лімфоцитах тощо. Висока щільність специфічних мелатонінових рецепторів виявлена на мембранах нейронів [1].

Результати останніх досліджень показали, що мелатонін характеризується великим спектром біологічних ефектів, а саме: снодійним, антиоксидантним, протипухлинним, адаптогенним, антистресовим, антидепресивним, імуномодуючим [3, 4].

Антиоксидантні властивості мелатоніну пов'язані зі здатністю зв'язувати найтоксичніший гідроксильний радикал, що утворюється за перекисного окиснення ліпідів, а також пероксині-

трит та оксид азоту [5]. Ймовірні два механізми нейтралізації вільних радикалів мелатоніном. Перший – передача електрона від молекули мелатоніну до активного радикала з утворенням катіона-радикала мелатоніну та аніона, наступним транспортом протона від катіона-радикала до аніона з утворенням мелатонін-радикала та R-H. Інший – прямий перенос атома водню між мелатоніном та вільним радикалом [3, 5]. Також мелатонін стимулює активність антиоксидантних ферментів – глутатіон-пероксидази, глутатіон-редуктази, супероксиддисмутази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази [1]. Отже мелатонін сприяє синтезу глутатіону, пригнічує синтез оксиду азоту, знижує продукцію радикалів пероксинітриту. Антиоксидантні властивості мелатоніну роблять його ефективним компонентом програми попередження загибелі клітин у наслідок некрозу або апоптозу під впливом різних ксенобіотиків [4, 6].

Завдяки антиоксидантним властивостям мелатонін має виражену нейропротекторну дію. Кількість вільних радикалів, які утворюються в центральній нервовій системі, вища порівняно з іншими органами, що пов'язано з підвищеною потребою в кисні клітин головного мозку, а також відносним місцевим дефіцитом ферментів антирадикального захисту. Мелатонін не тільки захищає нейрони від загибелі під час оксидативного стресу, але й сприяє заміні клітин шляхом стимуляції попередників клітинної поліферації нейронів [6].

Експериментальні дані вказують на здатність мелатоніну зменшувати дисфункцію β-клітин, затримувати розвиток цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, зокрема нейропатії [7–9]. Так, у дослідженні на 24 щурах лінії

Wistar зі стрептозоциновим ЦД та нейропатією введення мелатоніну ($n = 8$) сприяло покращанню нервової провідності [7]. Інше рандомізоване дослідження на щурах лінії Wistar показало, що введення мелатоніну на 8 тижні експерименту сприяло значному зниженню рівня глюкози, тригліцеридів крові, споживанню води та їжі [8]. Експериментальне дослідження на лабораторних тваринах підтвердило здатність мелатоніну зменшувати експресію NF- κ B, I κ B- α та фосфорилування I κ B- α . Терапія мелатоніном сприяла зменшенню кількості прозапальних цитокінів (TNF- α і IL-6), iNOS та COX-2 у сідничному нерві тварин. Результати даного дослідження вказують на нейропротекторний ефект препарату за рахунок зменшення NF- κ B, який активує каскад реакцій оксидативного стресу [9].

Мета дослідження – вивчення електронних та просторових властивостей молекули мелатоніну для встановлення механізмів антиоксидантної активності даної сполуки.

Матеріали та методи. Побудову структурної формули молекули мелатоніну здійснено з використанням програми «ISIS/Draw 2.5». Вивчення просторової будови молекули здійснено за допомогою програми «HyperChem 8.0.8». Оптимізацію геометрії молекули проведено напівемпіричним методом МР3. Для всіх досліджень використано алгоритм Полака-Рібера.

Напівемпіричні методи ґрунтуються на розрахунку молекулярних орбіталей за допомогою параметризованих наборів, що описують різні міжатомні взаємодії. Серед переваг напівемпіричних методів слід також відзначити високу обчислювальну ефективність і достовірність результатів [10].

Міжмолекулярні механізми взаємодії сполук в організмі людини можуть бути описані різними показниками: зарядами на атомах, потенціалами іонізації (енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО), спорідненістю до електрона (енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі (НВМО) [11].

Розраховано квантово-хімічні та енергетичні показники для молекули

мелатоніну, а саме: загальні розміри молекули (Å); розміри кутів між зв'язками (°); заряди на атомах; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; енергію та локалізацію ВЗМО та НВМО (eV); загальну енергію напруги молекули (ккал/моль); теплоту утворення (ккал/моль); значення дипольного моменту (Д); абсолютну жорсткість (η) (eV) [11–13].

Результати та їх обговорення. На рисунку 1 зображено структурну формулу молекули мелатоніну. На рисунку 2 надано тривимірну структуру молекули мелатоніну, отриману в результаті квантово-хімічних розрахунків. Нумерацію атомів показано на рисунку 3.

Згідно з результатами дослідження, розміри молекули мелатоніну за всіма складають: X – 7,32 Å; Y – 4,16 Å; Z – 11,31 Å. Відстані між атомами надано в таблиці 1.

На рисунку 4 зображено значення зарядів на атомах у молекулі мелатоніну. Найнегативніші заряди в молекулі спостерігаються на атомах кисню O3 (-0,371), O2 (-0,191) та вуглецю C5 (-0,209), C8 (-0,193). Найпозитивніші заряди мають атоми вуглецю C4 (0,238), азоту N9 (0,252) та водню H 21 (0,139) H 23 (0,124).

Для встановлення механізму взаємодії лікарських засобів з рецепторами організму важливе значення має визначення розподілу електростатичного потенціалу. Негативні та позитивні

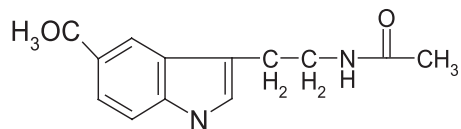


Рис. 1. Структура молекули мелатоніну

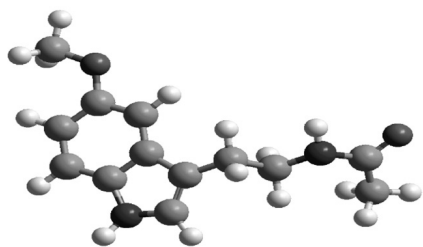
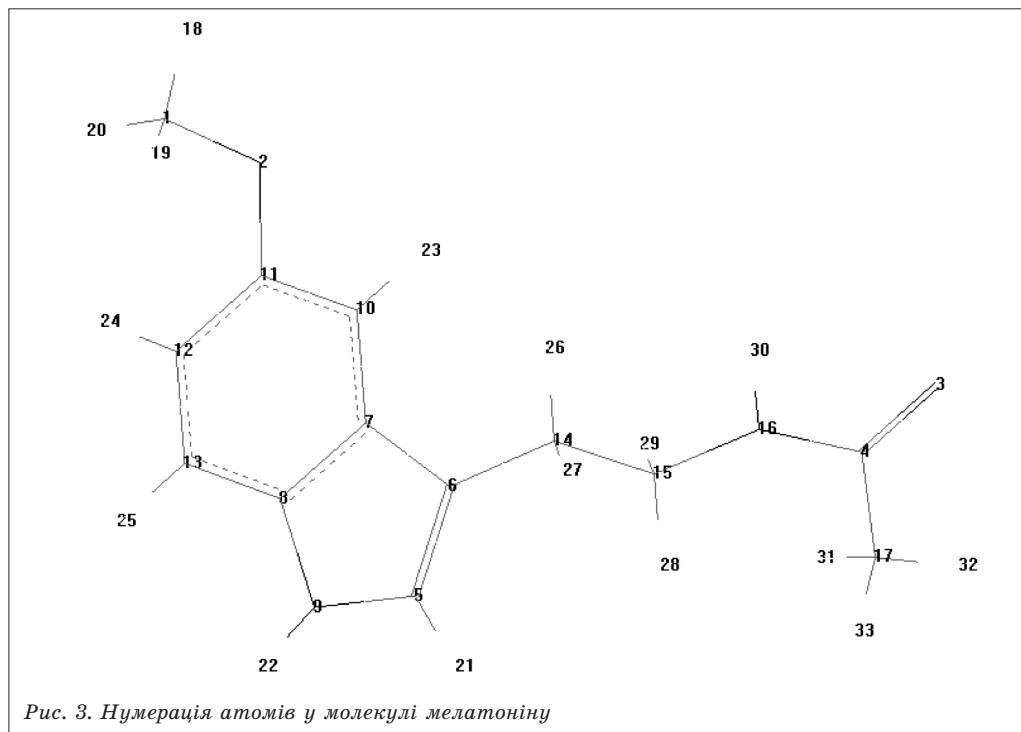


Рис. 2. Тривимірна структура молекули мелатоніну



Таблиця 1
Відстань між атомами в молекулі мелатоніну, Å

1	R1 – R9	6,42
2	R2 – R9	5,53
3	R2 – R3	8,74
4	R3 – R10	7,07
5	R6 – R13	3,64
6	R5 – R15	3,24
7	R9 – R16	5,82
8	R11 – R16	6,56
9	R14 – R16	2,45
10	R16 – R17	2,54

значення потенціалу вказують на можливість взаємодії з електрофілами та нуклеофілами відповідно. На рисунку 5 наведено конгурний графік розподілу електростатичного потенціалу молекули мелатоніну. Чим вища густина ліній, тим стрімкіше зростає електростатичний потенціал у тому місці. Фактично цей рисунок візуалізує ті області молекули, які будуть взаємодіяти з позитивно зарядженими центрами молекули.

Атоми кисню в молекулі мелатоніну мають негативний електростатичний

потенціал і здатні до протонування. Одже, саме ці атоми беруть участь у формуванні водневих зв'язків у разі взаємодії мелатоніну з активними центрами рецепторів.

Основним механізмом антиоксидантної активності речовин, які мають у своєму складі азотвмісний гетероцикл, є взаємодія з утвореними в результаті перекисного окиснення ліпідів перокси- (ROO^\bullet) та алкоксирадикалами (RO^\bullet), за участю рухомого атома водню біля азоту в складі гетероциклу [14].

Важливим показником антиоксидантної активності є значення енергії граничних орбіталей. Відповідно до літературних джерел, вищим антиоксидантним властивостям токоферолу ацетату порівняно з іонолом відповідають більші значення енергії ВЗМО та відповідно нижчі величини іонізованого потенціалу, що свідчить про більш високу електронодонорну активність. Ці закономірності зберігаються за різних методів розрахунку енергії граничних молекулярних орбіталей: розширеного методу Хюккеля, AM1, MP3 [15].

На рисунку 6 представлено локалізацію ВЗМО та НВМО в молекулі мелатоніну.

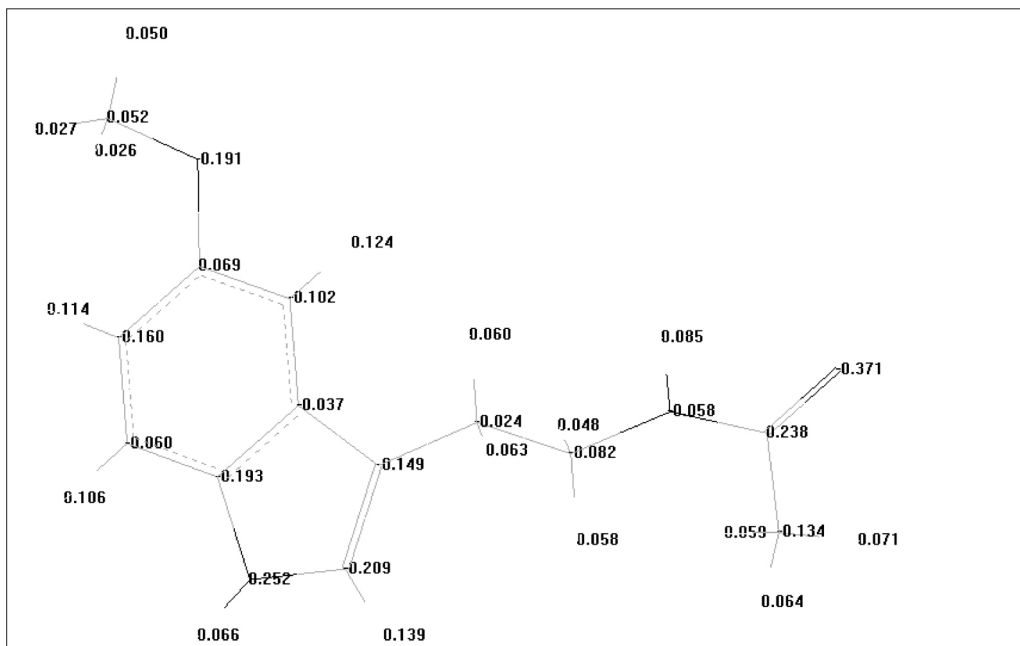


Рис. 4. Заряди на атомах мелатоніну

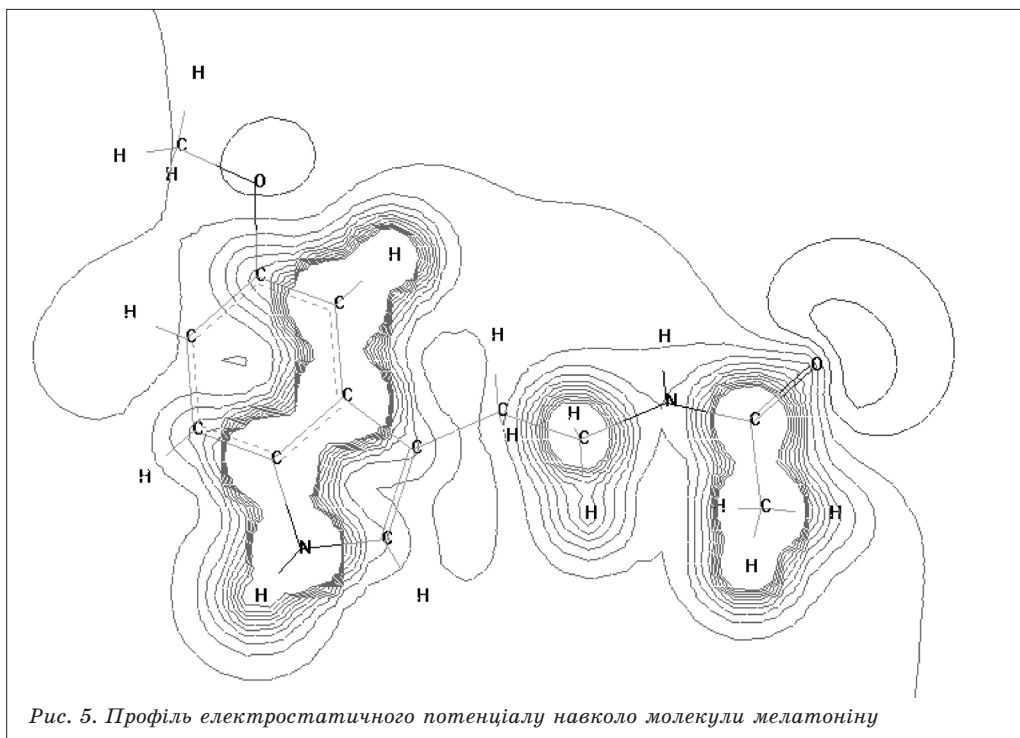


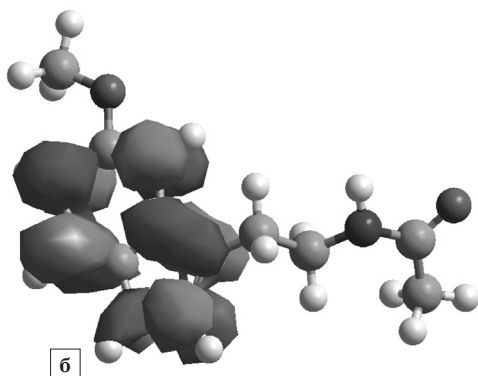
Рис. 5. Профіль електростатичного потенціалу навколо молекули мелатоніну

У молекулі мелатоніну нараховується 84 молекулярні орбіталі. ВЗМО (№ 45) локалізується на атомі кисню метоксигрупи, атомах вуглецю бензольного кільця, водню, який знаходиться біля атома азоту в складі ароматичного гетероциклу, та має енергію

-8,421 еВ. НВМО (№ 46) знаходиться на атомах вуглецю гетероциклу та має енергію -0,179 еВ. Показово, що ВЗМО знаходиться на рухомому атомі водню азотвмісного гетероциклу, завдяки якому, найімовірніше, мелатонін виявляє свої антиоксидантні властивості.



а



б

Рис. 6. Локалізація вищої зайнятої (а) та нижчої вакантної (б) молекулярних орбіталей у молекулі мелатоніну

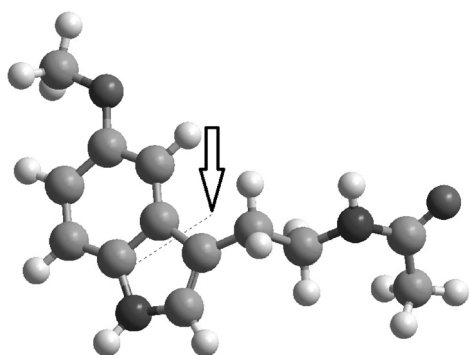


Рис. 7. Напрямок дипольного моменту в молекулі мелатоніну

Дипольний момент молекули мелатоніну (рис. 7) складає 5,79 D, що свідчить про її полярність.

За значеннями енергії ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули (η) [11]:

$$\eta = 1/2 (E_{\text{нвмо}} - E_{\text{взмо}}).$$

Порівнюючи значення абсолютної жорсткості, можна зробити висновок, що мелатонін є м'яким реагентом ($\eta = 4,12$). Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули. У таблиці 2 надано енергетичні характеристики молекули мелатоніну.

Висновки

1. Встановлені квантово-хімічні та енергетичні параметри молекули мелатоніну: загальні розміри молекули (за всіяма) складають: X – 7,32 Å; Y – 4,16 Å; Z – 11,31 Å, енергія ВЗМО

Таблиця 2

Загальні енергетичні характеристики молекули мелатоніну

Показники	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-62233,4
Теплота утворення, ккал/моль	-48,1
Енергія ВЗМО, еВ	-8,421
Енергія НВМО, еВ	-0,179
Дипольний момент сумарний, дебай	5,79
Абсолютна жорсткість, еВ	4,12

(-8,421 еВ), енергія НВМО (-0,179 еВ), абсолютна жорсткість (4,12 еВ), напрямок та значення дипольного моменту (5,79 дебай), загальна енергія (-62233,4 ккал/моль), теплота утворення (-48,1 ккал/моль), що дозволяє поглибити сучасні уявлення про механізми його фармакологічної дії.

- У молекулі мелатоніну найпозитивніший заряд має атом азоту N9, найнегативніший заряд атом кисню O3. Також, атоми кисню мають негативний електростатичний потенціал і здатні до протонування. ВЗМО знаходиться на рухомому атомі водню азотвмісного гетероциклу.
- Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що водень, який знаходиться біля атома азоту в складі гетероциклу, має важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей мелатоніну.

1. Дорогой А. П. Мелатонін – основний гормон передньої долі епіфізу (шишковидної залози). Біологічне і клінічне значення гормона в кардіологічній практиці [Електронний ресурс] / А. П. Дорогой. – 2006 – Режим доступу: <http://www.journal.ukrcardio.org>.
2. Мелатонин: теория и практика / А. Ю. Беснятых, В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2009. – 100 с. – (ISBN 978-5-98803).
3. Galano A. Melatonin as a naturally against oxidative stress: a physicochemical examination [Електронний ресурс] / A. Galano, X. Dun, J. Russel // Pineal Research. – 2011. – Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
4. Левин Я. И. Мелатонин (Мелаксен) в неврологической практике [Електронний ресурс] / Я. И. Левин // CONSILIUM MEDICUM. – 2012. – Режим доступу: <https://medi.ru/info/4924/>.
5. Особенности функционирования глутатионовой антиоксидантной системы крови больных с синдромом тиреотоксикоза при комбинированной терапии с мелаксеном [Електронний ресурс] / М. В. Горбенко, С. С. Попов, К. К. Шульгин [и др.] // Вестник ВГУ, серия : Химия. Биология. Фармация. – 2013. – Режим доступу: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chem-bio/2013/02/2013-02-17>.
6. Квантово-фармакологический прогноз биологических свойств мелатонина как обоснование рациональности его использования в спорте / Л. М. Гунина, Т. Ю. Небесная, Р. В. Головащенко [и др.]. // Современные здоровьесберегающие технологии. – 2016. – № 3. – С. 24–31.
7. Seyit D. A. Evaluation of Electrophysiological Effects of Melatonin and Alpha Lipoic Acid in Rats with Streptozotocine Induced Diabetic Neuropathy. [Електронний ресурс] / D. A. Seyit, E. Degirmenci, A. Oguzhanoglu // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2016. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219687>.
8. Effects of melatonin on biochemical factors and food and water consumption in diabetic rats [Електронний ресурс] / B. Bibak, M. Khalili, Z. Rajaei [et al.] // Adv Biomed Res. – 2014. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250287>.
9. Negi G. Melatonin modulates neuroinflammation and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy: effects on NF- κ B and Nrf2 cascades [Електронний ресурс] / G. Negi, A. Kumar, S. S. Sharma // J. Pineal Res. – 2011. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062351>.
10. Квантова хімія: медико-фармацевтичний аспект / І. С. Чекман, Г. Ю. Сирова, О. О. Казакова [та ін.]. – Київ – Харків, 2017. – 139 с.
11. Соловьев М. Е. Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев. – Москва : Солон-пресс, 2005. – С. 536
12. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей силімарину / І. С. Чекман, Г. А. Поготова, Т. Ю. Небесна, Т. Ю. Горчакова. // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 24–28.
13. Встановлення квантово-хімічних основ фармакокінетичних властивостей компонентів нової лікарської композиції / І. С. Чекман, Т. В. Звягінцева, Г. О. Сирова [та ін.]. // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 28–32.
14. Зайцев В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 4. – С. 66–70.
15. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография / Ю. И. Губский. – Винница : Нова Книга, 2015. – 360 с.

О. А. Фіцнер, М. В. Хайтович

Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей мелатоніну

Мета дослідження – вивчення електронних та просторових властивостей молекули мелатоніну для встановлення механізмів антиоксидантної активності даної сполуки. Вивчення просторової будови молекули мелатоніну здійснено за допомогою програми «HyperChem 8.0.8». Оптимізацію геометрії молекули проведено напівемпіричним методом МР3. Для всіх досліджень використано алгоритм Полака-Рібера.

Встановлено квантово-хімічні та енергетичні параметри молекули мелатоніну, а саме: загальні розміри молекули (за всіма складають: X – 7,32 Å; Y – 4,16 Å; Z – 11,31 Å), енергія ВЗМО (-8,421 eV), енергія НВМО (-0,179 eV), абсолютна жорсткість (4,12 eV), напрямок та значення дипольного моменту (5,79 дебай), загальна енергія (-62233,4 ккал/моль), теплота утворення (-48,1 ккал/моль), що дозволяє поглибити сучасні уявлення про механізми його фармакологічної дії. У молекулі мелатоніну найпозитивніший заряд має атом азоту N9, найнегативніший заряд атом кисню O3. Також атоми кисню мають негативний електростатичний потенціал і здатні до протонування. ВЗМО знаходиться на рухомому атомі водню азотвмісного гетероциклу.

Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що водень, який знаходиться біля атома азоту в складі гетероциклу, має важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей мелатоніну.

Ключові слова: мелатонін, антиоксиданти, напівемпіричний метод квантово-хімічних розрахунків

Е. А. Фицнер, Н. В. Хайтович

Квантово-фармакологическое исследование антиоксидантных свойств мелатонина

Цель исследования – изучение электронных и пространственных свойств молекулы мелатонина для установления механизмов антиоксидантной активности данного соединения. Изучение пространственного строения молекулы мелатонина осуществлено с помощью программы «HyperChem 8.0.8». Оптимизация геометрии молекулы проведена полуэмпирическим методом MP3. Для всех исследований использован алгоритм Полака-Рибера.

Установлены квантово-химические и энергетические параметры молекулы мелатонина, а именно: общие размеры молекулы (по осям составляют: X – 7,32 Å; Y – 4,16 Å; Z – 11,31 Å), энергия ВЗМО (-8,421 эВ), энергия НСМО (-0,179 эВ), абсолютная жесткость (4,12 эВ), направление и значение дипольного момента (5,79 дебай), общая энергия (-62233,4 ккал / моль), теплота образования (-48,1 ккал / моль), что позволяет углубить современные представления о механизмах его фармакологического действия. В молекуле мелатонина наибольший положительный заряд имеет атом азота N9, самый отрицательный заряд – атом кислорода O3. Также, атомы кислорода имеют отрицательный электростатический потенциал и способны к протонированию. ВЗМО находится на подвижном атоме водорода азотсодержащего гетероцикла.

Результаты квантово-фармакологических исследований свидетельствуют, что водород, который находится у атома азота в составе гетероцикла, имеет важное значение для реализации антиоксидантных свойств мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, антиоксиданты, полуэмпирический метод квантово-химических расчетов

O. A. Fitsner, M. V. Khaitovych

A quantum-pharmacological study of melatonin's antioxidant properties

The aim of the work – to study the electronic and spatial properties of the melatonin molecule to determine the mechanisms of antioxidant activity for this compound. The studying of the spatial structure of the melatonin molecule was carried out using the HyperChem 8.0.8 program. Optimization of the molecule's geometry was carried out by the semiempirical method MP3. The Polaco-Ribera algorithm was used for all investigations.

The quantum-chemical and energy parameters of the melatonin's molecule were established: the total dimensions of the molecule (on the axes are: X – 7,32 Å; Y – 4,16 Å; Z – 11,31 Å); HOMO energy (-8,421 eV), LUMO energy (-0,179 eV), absolute stiffness (4,12 eV), direction and value of the dipole moment (5,79 dB), total energy (-62233,4 kcal / mol), heat of formation (-48,1 kcal / mol), which allow to extend contemporary ideas about the mechanisms of its pharmacological action. In the molecule of melatonin, a nitrogen atom N9 has the largest positive charge, oxygen atom O3 has the most negative charge. Also, oxygen atoms have a negative electrostatic potential and are capable to protonation. HOMO is located on the mobile hydrogen atom of the nitrogen-containing heterocycle.

The results of quantum-pharmacological studies indicate that hydrogen, that is located at the nitrogen atom in the composition of heterocycle, is important for the realization of the antioxidant properties of melatonin.

Key words: melatonin, antioxidants, semiempirical method of quantum-chemical calculations

Надійшла: 8 серпня 2017 р.

Контактна особа: Фицнер Олена Анатоліївна, аспірант, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 39/1, вул. Шовковична, м. Київ, 01601. Тел.: + 38 0 67 909 90 65.
Електронна пошта: lfitsner@gmail.com