

**КОВАЛЕНТНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА:
МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МИШЕНЯМИ, КВАНТОВО-
МЕХАНИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ СВОЙСТВ**

Мурина М. А.

*д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия
marina_murina@mail.ru*

Буравлёва К. В.

*руководитель лаборатории экспресс-диагностики Медицинского научно-образовательного центра, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
k.buravleva@bk.ru*

Аносов А. К.

*к. б. н., доцент кафедры общей и медицинской биофизики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
aleksandrano54@mail.ru*

Рошчупкин Д. И.

*д. м. н., профессор кафедры общей и медицинской биофизики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
roshchupkin_di@rsmu.ru*

Обнаружен новый класс содержащих активный хлор соединений антиагрегатного и антитромботического действия, влияние которых на тромбоциты опосредуется химической модификацией серосодержащих групп плазматической мембраны. В число таких соединений, в частности, входят хлораминовые производные аминокислот, таурина и ряда его структурных аналогов. С помощью квантово-механической системы расчета параметров структуры содержащих активный хлор соединений предложены несколько новых веществ этой группы, являющихся структурными аналогами хлорамина аденозина. Рассчитаны предполагаемые параметры связывания этих аналогов с рецепторами АДФ тромбоцитов.

Ключевые слова: *тромбоциты; ковалентные ингибиторы; структурные аналоги хлорамина аденозина; квантово-механические расчеты*

**COVALENT PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES:
MECHANISM OF INTERACTION WITH TARGETS, QUANTUM-
MECHANICAL CALCULATION OF PROPERTIES**

Murina M. A.

*Doctor of Biological Sciences, Professor, Federal Research and Clinical
Centre of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency of the
Russian Federation, Moscow, Russia
marina_murina@mail.ru*

Buravleva K. V.

*Head of the laboratory of express diagnostics Medical Research and Education
Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
k.buravleva@bk.ru*

Anosov A. K.

*Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of
General and Medical Biophysics, Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I.
Pirogov "Ministry of Health of the Russian Federation", Moscow, Russia
aleksandranosov54@mail.ru*

Roshchupkin D.I.

*Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of General and
Medical Biophysics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher
Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
"Ministry of Health of the Russian Federation", Moscow, Russia
roshchupkin_di@rsmu.ru*

*A new class of compounds containing active chlorine with antiaggregate and
antithrombotic action was discovered, the effect of which on platelets is mediated by
chemical modification of sulfur-containing groups of the plasma membrane. These
compounds, in particular, include chloramines derivatives of amino acids, taurine and
a number of its structural analogs. Using a quantum-mechanical system for calculating
the structure parameters of compounds containing active chlorine, several new
substances of this group have been proposed, which are structural analogs of
adenosine chloramine. The estimated parameters of binding of these analogs to platelet
ADP receptors were calculated.*

*Keywords: platelets; covalent inhibition; structural analogs of chloramine
adenosine; quantum mechanical calculations*

Для борьбы с сердечно-сосудистыми болезнями огромное значение имеет предупреждение внутрисосудистого тромбообразования. Начальным моментом артериального тромбоза выступает процесс активации и агрегации тромбоцитов. В настоящее время для предупреждения артериальных тромбозов широко используются лекарственные соединения ковалентного (химического) типа действия. Это ацетилсалициловая кислота (аспирин), которая необратимо

инактивирует циклооксигеназу 1 путем ацилирования остатка серина 530 в активном центре [1], а также тиенопиридины (клопидогрел, прасугрел), метаболиты которых химически модифицирует тиольную группу пуринового рецептора P2Y₁₂, который специфически связывает индуктор агрегации тромбоцитов АДФ [2]. Важно отметить особенности действия ковалентных ингибиторов, во-первых, модификация молекулярных мишеней носит перманентный характер, во-вторых, для ингибиторов характерно сложение дробных доз, поэтому терапевтический эффект достигается применением небольших количеств, это обеспечивает ослабление побочного действия.

Нами обнаружен новый класс ковалентных антиагрегантов, в структуру которых входит активный хлор: хлораминовые производные аминокислот, таурина и ряда его структурных аналогов (N-ацильные и N-алкильные аналоги N-хлортаурина, N-ацетильное производное N-хлор-2,2-диметилтаурина и др.) [3-5]. Аминокислотные хлорамины являются соединениями природного типа. Они образуются активированными фагоцитами: в реакции, катализируемой миелопероксидазой, синтезируется гипохлорит (в равновесии с хлорноватистой кислотой), который реагирует с соединениями, имеющими аминогруппу. Хлораминовые соединения обладают выраженной способностью химически модифицировать серосодержащие группы аминокислот, пептидов и белков. Установлено, что многие поверхностные рецепторы тромбоцитов содержат серосодержащие группы. В частности, в пуриновом (P2Y₁ и P2Y₁₂) рецепторах имеются тиольные (сульфгидрильные) группы, целостность которых критична для активации тромбоцитов и их последующей агрегации. Поэтому можно полагать, что антиагрегантное действие органических хлораминов сопряжено с модификацией серосодержащих групп атомов пуриновых рецепторов. Мы предположили, что эффективность действия хлораминового антиагреганта резко увеличится, если он вначале специфически связывается с мембраной и уже в этом состоянии необратимо модифицирует тромбоцит. Целью нашей работы было выяснение возможности создания хлораминового ингибитора тромбоцитов повышенной эффективности, которая обусловлена первичным связыванием с клетками. В связи с этим предположением мы обратились к аденозиновым соединениям, так как известно, что тромбоциты имеют на внешней поверхности специфически рецепторы к аденозину. В работе была поставлена задача: разработать расчетные квантово-механических критерии реакционной способности новых структурных аналогов хлорамина аденозина.

Проведено компьютерное вычислительное исследование физико-химических свойств синтезированных хлораминов и ряда экспериментально еще неполученных аналогов. Во всех расчетах использовали пакет программ ChemBio 3D Ultra 14.0 (Cambridgesoft). С помощью модуля GAMESS (General Atomic and Molecular Electronic Structure System) изучали свойства, обусловленные электронным строением молекул. В этом случае проводили оптимизацию геометрии и полной энергии молекул квантово-механическим *ab initio* методом B3LYP (вариант общего метода DFT)/6-31G(d,p); водное окружение

моделировали поляризуемым континуумом. Расчеты площадей поверхностей молекул и трехмерные поверхности, доступные для растворителя, осуществляли программами, интегрированными в общий пакет. При этом пространственные структуры молекул были вначале оптимизированы, как сказано выше. Для расчета коэффициентов распределения исследуемых соединений в системе октанол-вода использовали модуль CLogP Driver. Получено, что коэффициент распределения в системе октанол-вода у хлораминовых производных существенно ниже, чем у родительских соединений. Другими словами, хлораминовая группа повышает гидрофильность соединений. Можно предполагать, что у хлораминовых производных структурных аналогов аденозинов сохранится, а может быть усилится способность к связыванию с соответствующими рецепторами тромбоцитов, так как этот процесс происходит в наружной полярной части рецептора. Рассчитанные площади молекулярной поверхности, доступные для растворителя, у аденозиновых соединения и их хлораминовых производных отличаются мало. Выходит, что и этот структурный показатель не отвергает возможность взаимодействия исследуемых хлораминовых соединений с клеточными рецепторами.

Представляет большой интерес поиск расчетных молекулярных характеристик, которые могли бы предсказывать реакционную активность изучаемых хлораминов. В этом направлении была изучена корреляция молекулярных дипольных моментов и зарядов на атоме хлора с константами скоростей реакции с дитиотреитолом (удобная модель тиолов). Расчеты проводили после оптимизации геометрии и полной энергии молекул. Специальный анализ показал, что дипольные моменты хлораминов аденозиновых соединений и аденозинфосфатов никак не коррелируют с величинами констант скоростей. Наблюдается, но слабая, корреляция с собственной молекулярной массой.

Получены данные расчетов малликеновых зарядов на атомах хлора в хлораминах адениновых аденозиновых соединений. Наблюдается общая закономерность: величина заряда при введении в аминогруппу алкильного заместителя уменьшается, а при ее ацилировании – увеличивается. Между измеренными величинами констант скоростей и расчетными величинами зарядов наблюдается существенная корреляция в виде экспоненциальной зависимости.

Для группы соединений, включающей ряд структурных аналогов хлораминов аденозинов, уравнение корреляции имеет вид:

$$k = 0,9 \exp(113,3q); R^2 = 0,98.$$

В случае хлорамина таурина и его структурных аналогов, которые ранее нами были изучены в иных условиях и которые имеют константу скорости меньше $25000 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, получено уравнение

$$k = 50,9 \exp(60,1q); R^2 = 0,9773.$$

В приведенных уравнениях k – численное значение константы скорости реакции хлораминовых соединений с дитиотреитолом (единица измерения $1 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$); q – численное значение расчетного малликенового заряда на атоме хлора.

Можно заключить, что на основе квантовомеханического расчета заряда на атоме хлора получаем возможность целенаправленно синтезировать хлораминовые соединения с нужной реакционной активностью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-04-00532).

This work was partially supported by Russian Foundation for Basic Research, a grant no. 20-04-00532.

Список литературы

1. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*, 2007, 109 (6), 2285-2292.
2. Ferri N., Corsini A., Bellosta S. Pharmacology of the New P2Y12 Receptor Inhibitors: Insights on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties. *Drugs*. 2013, 73, 1681–1709.
3. Рощупкин Д.И., Кондрашова К.В., Мурина М.А. Молекулярные характеристики структурных аналогов хлорамина таурина и предсказание их реакционных свойств. *Биофизика*, 2014, 59 (6), 1045-1050.
4. Рощупкин Д.И., Буравлева К.В., Мурина М.А., Сергиенко В.И. Флуорометрическое изучение модификации сывороточного альбумина структурными аналогами хлорамина таурина. *Биофизика*, 2017, 62 (1), 31-38.
5. Рощупкин Д.И., Сорокин В.Л., Семенкова Г.Н., Буравлева К.В., Мурина М.А. Свойства биологически значимых хлораминовых оксидантов: реакционная активность и ее зависимость от структуры функциональной группы атомов. *Биофизика*, 2019, 64 (2), 213–224.