

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Термодинамический подход к прогнозированию механизма окислительного превращения лекарственных веществ в эксперименте и метаболизме

Максимов Андрей Сергеевич

Студент

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
фармацевтический, Витебск, Беларусь*

E-mail: chemistryAndron@mail.ru

При синтезе нового вещества появляется вероятность того, что его метаболизм может привести к фармакологически активным производным. Образование активных интермедиатов представляет интерес в разработке новых лекарственных средств (ЛС). В случае если в качестве метаболита нового ЛС будет найдено соединение, обладающее токсичностью, то оно исключается из дальнейших исследований. Следовательно, в реакциях превращения биологически активных веществ (БАВ) важно знать не только конечные продукты, но и образующиеся на промежуточных стадиях. В целом, все реакции метаболизма ЛС могут быть отнесены к одной из двух категорий, обозначаемых как фаза метаболизма I и II. Основными реакциями I фазы являются реакции окисления. Для изучения структурно-химических изменений в реакциях, происходящих с БАВ можно применить термодинамический подход, который основан на методе одноуглеродных фрагментов (MCF) [1]. Данная работа направлена на исследование возможности прогнозирования путей и продуктов реакций окислительного превращения БАВ на основании теоретического расчета с привлечением представлений метода инкрементов групп. В качестве единиц построения молекул в методе MCF рассматриваются одноуглеродные фрагменты, а все функциональные группы включены в состав соответствующих фрагментов. Чтобы найти стандартные изменения энергии Гиббса всего процесса необходимо рассчитать изменение энергии всех одноуглеродных фрагментов, участвующих на всех стадиях превращения. В качестве объектов исследования в нашей работе были выбраны производные пиримидин-2,4-диона и производные ксантина, которые являются ценными лекарственными веществами. Чтобы представить их наиболее вероятный механизм окислительного превращения, были использованы результаты кинетических исследований [2], а также термодинамический расчет свободной энергии по методу MCF. Преобладающие маршруты определялись на основе расчета свободной энергии Гиббса на каждой стадии окислительного превращения. Стандартное изменение свободной энергии всего процесса окислительного превращения по определенному маршруту находилось путем суммирования изменения энергии всех его стадий. Так, для теофиллина (1,3-диметилксантина), согласно методу MCF энергия Гиббса процесса окисления до конечных продуктов равна -418 кДж/моль. Согласно расчетам энергетически более выгодно и вероятно протекание его окислительного превращения по варианту, где энергетический барьер будет минимальным (не больше +17 кДж/моль). Для производных пиримидин-2,4-диона окислительное превращение наиболее вероятно для маршрута, где все стадии являются экзэргоническими. Таким образом, энергетический подход может быть использован самостоятельно или дополнять другие способы обоснования химизма реакций превращения БАВ *in vitro* и *in vivo*.

Литература

Конференция «Ломоносов 2012»

1. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. М., 1988.
2. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А., Зябкина О.А. Кинетика реакции окисления пентоксила гипохлорит-ионами // Ж.Физ. Хим, Т. 80, 2006. No. 3. С. 432-435.