

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ СУЛЬФОРАФАНА QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SULFORAPHANE

**В. М. Макейчик, С. Н. Шахаб**  
**V. Makeichyk, S. Shahab**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
valya.makeychik@gmail.com  
Belarusian State University, ISEI BSU,  
Minsk, Republic of Belarus*

В настоящей работе проведена полная оптимизация и расчет электронной структуры молекулы сульфорафана методом теории функционала плотности (DFT) в водной среде, рассчитаны геометрические равновесные параметры, УФ- и электронные спектры неэмпирическими методами, определен самый важный фактор антиоксидантных свойств - ширина запрещенной зоны.

In the present study geometry optimization and electronic structure of the molecule sulforaphane have been carried out using the Density Functional Theory (DFT) in the water environment for the first time, geometric equilibrium parameters, UV and electronic spectra were calculated using nonempirical methods, the most important factor of antioxidant properties (the band gap) was determined.

*Ключевые слова:* антиоксидантная активность, сульфорафан, электронный спектр, теория функционала плотности, квантово-химическое моделирование.

*Keywords:* antioxidant activity, sulforaphane, electronic spectrum, density functional theory, quantum-chemical modeling.  
<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-228-230>

Каждый год химики синтезируют, выделяют и характеризуют от 100 до 200 тысяч новых веществ. Многие из этих веществ проходят так называемый скрининг, заключающийся в их первичных испытаниях для обнаружения биологической активности. Результатом скрининга становится отбор из огромного количества веществ лишь нескольких наиболее активных препаратов, которые затем подвергаются дальнейшим испытаниям.

В настоящее время существует возможность определения потенциала биоактивности соединений путем компьютерного анализа, по окончании которого оператор получает рекомендации о целесообразности или нецелесообразности испытаний данного вещества на тот или иной вид активности. Скрининг экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске лекарственных веществ.

В последнее время возрос интерес к скринингу веществ природного происхождения, преимущества которых в том, что вещества - кандидаты уже обладают некоторыми свойствами, необходимыми для лекарств (например, абсорбцией в ЖКТ и метаболизмом), а также высоким химическим разнообразием, необходимым для изучения корреляций активность – структура [1].

Таким соединением является сульфорафан. Он представляет собой органическое соединение растительного происхождения, обладающее противораковым и антибактериальным эффектами. Предшественник сульфорафана, глюкорафанин, находится в овощах семейства капустных, таких как брокколи, капуста, цветная капуста, кольраби, кресс-салат и др. Наиболее богаты глюкорафанином побеги брокколи и цветной капусты [2].

При повреждении растения (что происходит, например, при пережевывании) растительный фермент мирозиназа трансформирует глюкорафанин в сульфорафан, который является антибактериальным агентом и участвует в системе растительной защиты от инфекции [3]. Анализ употребления брокколи в пищу показал, что такое питание эффективно в подавлении роста *Helicobacter pylori*, а сульфорафан был, по крайней мере, одним из самых активных составляющих. Противораковая активность сульфорафана связана с индукцией фазы II фермента ксенобиотиков преобразования (например, хинон-редуктазы и глутатион S-трансферазы), а также расширения транскрипции опухолевого супрессора белков, возможно, через ингибирующее влияние на деацетилазы гистонов. Сульфорафан подавляет развитие раковых клеток *in vitro* и у экспериментальных животных. При местном применении, сульфорафан может защитить кожу от УФ излучения, и, таким образом, потенциально работает

против рака. Сульфорафан может ингибировать деацетилазы гистонов (HDAC). Предварительные эксперименты показывают, что сульфорафан может защитить сердце от сосудистого воспаления и атеросклероза. Уровень сульфорафана в брокколи, вещества активно борющегося с раковыми клетками, снижается на 90 процентов, когда брокколи готовят с помощью температуры (варки, жарки).

Хотя оптимальная дозировка не определена, доза 1-0,5мг/кг сульфорафана при испытаниях на мышах оказалась биоактивной. Ниже представлены предварительные дозировки для человека:

- 1,1-5,5мг для людей с весом от 67кг;
- 1,5-7,3мг для людей с весом от 90кг;
- 1,8-9,1мг для людей с весом от 112кг.

Данное количество вещества может поступить в организм при поедании сырой брокколи или других овощей, однако дозировка не ограничена, поскольку оптимальное количество сульфорафана для людей не установлено.

Сульфорафан быстро проникает в клетки и накапливается в них. Он быстро конъюгируется с глутатионом и глутатион-S-трансферазой, что способствует его накоплению. Клеточная концентрация сульфорафана может превышать концентрацию в сыворотке крови, поскольку, согласно одному из исследований инкубации культур с 0.028-0.28 mM сульфорафана, клеточная концентрация составила 4.4-13.3 mM, что в 47-145 раз превосходит накопление в течение 2 часов общего содержания сульфорафана и конъюгированного сульфорафана. Согласно данному исследованию, в течение следующих четырех часов произошел 8%-ый спад, когда клетки оставались в питательной среде, однако наблюдался большой выброс конъюгатов сульфорафан-глутатион, когда в среде не содержался сульфорафан. Этот эффлюкс ингибировался ингибиторами MRP белка (54-73% оставалось внутри клетки) и меньше – ингибиторами Р-гликопротеина (38-39%; в контрольной группе – 30%).

При испытаниях на крысах, сульфорафан был обнаружен во всех исследуемых тканях мозга, простаты, печени, толстой кишки, легких, почек и слизистой оболочки тонкой кишки, а также в плазме. Содержание в печени, мозге, и почках доходило до пиковой отметки через 2 ч после введения через зонд с небольшим затуханием через 4 часа, тогда как содержание в легких через 4 часа уменьшалось; во всех других тканях пик содержания отмечается через 2 часа и более высокие концентрации – через 4 часа, при этом большая часть сульфорафана выводится из всех тканей в течение 24 часов после приема. Концентрации в тканях разнятся, однако в мозге наблюдается самая наименьшая концентрация; отмечалась разница в более чем 100 раз [2].

Сульфорафан способен ингибировать индукцию CYP1A1 (ароматаза), вызванную составляющими бензапирена при инкубации в 0,5-2,5 мкм в клетках HepG2 и неэффективен на CYP1A1 / 2 в клетках MCF7, при одновременном введении сульфорафана и бензапирена; сульфорафан ослабляет рост CYP1A, вызванный предшествующей концентрацией бензапирена. Максимальное ингибирование составило 30% CYP1A на 0,5 мкм и 14% CYP1B в 1 мкм.

Ослабление ароматазы было вторичным после предотвращения ядерной транслокации арил-гидрокарбонowego рецептора (АГР) в концентрации 0,5-1 мкм. Сульфорафан является слабым агонистом и неконкурентным антагонистом арил-углеводородного рецептора, и не конкурирует с арил-гидрокарбонowym рецептором. Предотвращая связывание более мощных агонистов арил-гидрокарбонowym рецептором, сульфорафан уменьшает генетическое транскрипцию арил-углеводорода на его репортер и предотвращает агонист-индуцированную позитивную регуляцию ароматазы и любой раковой процесс, опосредуемый через арил-гидрокарбонowym рецептор. Этот антагонизм не зависит от концентрации [3].

В результате вышеперечисленного, целью работы является квантово-химическое моделирование молекулы сульфорафана для дальнейшего использования полученных данных в терапевтических целях, в особенности при комплексном подходе лечения раковых больных.

При подготовке работы было произведено моделирование молекулы сульфорафана полуэмпирическим методом (PM6) и неэмпирическим методом теории функционала плотности (DFT), используя программные пакеты ChemBioOffice 2016, HyperChem 08, Gaussian 09W.

Для расчета стартовой геометрии молекулы сульфорафана выбран метод молекулярной механики (ММ+) программного пакета HyperChem 08. HyperChem 08 - комплексный программный продукт, предназначенный для задач молекулярного моделирования. Он включает в себя программы, реализующие методы молекулярной механики, квантовой химии и молекулярной динамики. Силовые поля, которые могут использоваться в HyperChem - это ММ+ (на базе ММ2), Amber, OPLS и BIO+ (на базе CHARMM). Реализованы полуэмпирические методы: расширенный метод Хюккеля, CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM3, ZINDO/1, ZINDO/S, а также возможности проведения неэмпирических расчетов и по теории возмущений Меллера-Плессета второго порядка.

HyperChem 08 обладает развитыми средствами визуализации, которые могут использоваться как при подготовке входной информации (структуры молекулы), так и при анализе результатов, например, рассчитанных ИК-, ЯМР- и УФ- спектров.

Стартовую геометрию молекулы дополнительно оптимизировали в среде растворителя (вода) полуэмпирическим методом PM7 программного пакета Gaussian 09W до достижения глобального минимума полной энергии изучаемых систем. Gaussian 09W - программный пакет для расчета структуры и свойств молекулярных систем в газовой и конденсированном состоянии, включающая большое разнообразие методов вычислительной химии, квантовой химии, молекулярного моделирования.

Для определения глобального энергетического минимума и наиболее устойчивых конформеров находили и анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии молекул. Методом PM7 находят

оптимизированные геометрические конфигурации, общую энергию молекул, электронные свойства и энтальпию образования вещества [4]. Для визуализации результатов использовали программу Gauss View 06 и ChemCraft 1.7.

Полная оптимизация и расчет электронной структуры проводились неэмпирическим методом теории функционала плотности (DFT/B3LYP) в базисе 6-31G\*. Теория функционала плотности используется во всех вычислениях. Вычисления выполняются с помощью набора программ Gaussian 09 W. Самые низкие энергетические структуры определяют конформационным анализом. Для оптимизации геометрии исходной молекулы применяют ограниченный подход, а для свободных радикалов - неограниченный. Для расчетов радикалов атом Н удаляется из ОН-групп оптимизированной наиболее стабильной структуры нейтральных молекул.

То есть данный метод используется для расчета оптимизированных геометрий, электронных абсорбционных спектров, значений полной энергии и теплоты образования и применен нами для расчета электронного спектра поглощения молекулы сульфорафана. Электронный спектр молекулы сульфорафана рассчитан для 20 одноэлектронных возбуждений в области 118-204 нм.

Теоретический спектр поглощения оптимизированной молекулы сульфорафана в среде растворителя рассчитан с помощью программного пакета Gaussian 16, используя уровень теории TDB3LYP/6-311G\*. Усредненный масштабирующий коэффициент программы при расчете УФ спектров равен 0.99. Для учета воды была использована сольватонная модель, в которой не учитывается микроскопическая структура растворителя с целью экономии машинного времени при расчетах [5].

Обобщая работу, было проведено оценочное и полное квантово-химическое моделирование молекулы сульфорафана до нахождения полного минимума энергии изучаемой системы. Рассчитаны геометрические равновесные параметры, УФ- и электронные спектры неэмпирическими методами теории функционала плотности.

Определен самый важный фактор антиоксидантных свойств - ширина запрещенной зоны. Энергетическая щель сульфорафана равна 3,31 эВ. Таким образом можно сделать вывод о том, что сульфорафан обладает антиоксидантными свойствами. Итак, данное биологически активное вещество может использоваться в медицине, ввиду полученных результатов и его непосредственном влиянии на различные процессы организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Tonnesen, H.* Chemistry of Curcumin and Curcuminoids / H. Tonnesen // Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health. – 1992. – P. 143-153.
2. *Han, D.* Separation and Purification of Sulforaphane from Broccoli by Solid Phase Extraction / D. Han // International Journal of Molecular Sciences. – 2011. – Vol. 12. – P.1854-1856.
3. *Wallig, M.* Variation in content of bioactive components in broccoli /M. Wallig // Nutrition Today. – 2002. – Vol. 37. – P.208-210.
4. *Shahab, S.* Adsorption Properties of the Molecule Resveratrol on CNT(8,0-10) Nanotube: Geometry Optimization, Molecular Structure, Spectroscopic (NMR, UV/Vis, Excited State), FMO, MEP and HOMO-LUMO Investigations / M. Sheikhi, S. Shahab, M. Khaleghian, F.H. Hajikolaee, I. Balakhanava, R. Alnajjar // Journal of Molecular Structure. – 2018. – P. 479-487.
5. *Shahab, S.* Interaction between new synthesized derivative of (E,E)-azomethines and BN(6,6-7) nanotube for medical applications: Geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations / M. Sheikhi, S. Shahab, M. Khaleghian, F.H. Hajikolaee // Journal of Molecular Structure. – 2017. – Vol. 1146. – P. 881-888.

## ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА НА ПРОВЕДЕНИЕ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА ПО КЛЕТОЧНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ BODY REACTIVITY ASSESSMENT FOR THERAPY IN PATIENTS WITH STOMACH DISEASES BY THE CELL PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD

**Ю. В. Максимчик, Е. М. Шпадарук**  
**J. Maksimchik, K. Shpadaruk**

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь  
juliamaxmur@yandex.ru  
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk,  
Republic of Belarus*

В ходе исследования была проведена оценка реактивности организма пациентов, страдающих гастритом, язвенной болезнью желудка и раком желудка, по клеточным показателям периферической крови и интегральным индексам гомеостаза (индексу соотношения лейкоцитов и СОЭ, индексу соотношения нейтрофилов