

УДК 541.697 : 577.3 : 615.277

**КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ В ИЗУЧЕНИИ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ***Лужков В. Б., Богданов Г. Н.*

В обзоре обсуждены результаты квантовохимических расчетов противоопухолевых препаратов, касающиеся механизмов действия препаратов на электронном и молекулярном уровнях и корреляций структура — активность. Рассмотрены препараты алкилирующего и свободнорадикального механизмов действия, комплексообразующие агенты, антиметаболиты. Приведены сведения о современных квантовохимических методах расчета биологически активных веществ.

Библиография — 106 ссылок.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение . . . . .	3
II. Особенности использования методов квантовой химии при рассмотрении биологически активных соединений . . . . .	4
III. Квантовохимические расчеты и химические механизмы действия противоопухолевых препаратов различных классов . . . . .	10

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Широкое использование представлений и методов химической кинетики и физико-органической химии в экспериментальной и клинической онкологии привели к созданию новой области фундаментально-прикладных исследований — физикохимии рака, основоположником которой был академик Н. М. Эмануэль [1, 2]. Применительно к актуальным проблемам химиотерапии опухолей эти подходы были направлены на изучение вопроса о связи строения и химической реакционной способности с биологическими эффектами противоопухолевых соединений (ПОС). Среди других видов лекарственных препаратов ПОС отличаются широким представительством различных классов химических соединений. По этой причине противоопухолевый эффект препаратов на молекулярном уровне не удается объяснить единым механизмом действия.

Фундаментальные принципы создания новых эффективных противоопухолевых препаратов, разработанные Эмануэлем, включают классификацию ПОС по типу их химической реакционной способности [3, 4]. Эта классификация лежит в основе изучения противораковых препаратов на электронном и молекулярном уровнях, установления количественных корреляций структура — активность, где важная роль принадлежит квантовохимическим расчетам [4].

Современные методы квантовой химии широко используются в исследованиях биомакромолекул и биологически активных соединений (БАС). В последние годы ПОС также вошли в число активно изучаемых этими методами. Если в 1976 г. в монографии Пюльмана [5] по квантовохимическим расчетам конформаций лекарственных препаратов отмечалось отсутствие сведений о расчетах ПОС, то уже к 1984 г. в мировой научной литературе опубликовано несколько десятков статей, посвященных квантовохимическим исследованиям препаратов такого рода. Настоящий обзор содержит сведения о квантовохимических расчетах электронных параметров молекул ПОС и моделировании механизмов их биологического действия на электронном и молекулярном уровнях.

## II. ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ КВАНТОВОЙ ХИМИИ ПРИ РАССМОТРЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

### 1. Квантовохимические методы расчета электронной структуры

Согласно положениям квантовой механики, строение и свойства молекулы можно определить из ее волновой функции ( $\Phi$ ). Волновую функцию находят из решения основного уравнения квантовой механики — уравнения Шредингера. В современной квантовой химии благодаря развитой вычислительной технике реализованы довольно точные методы решения уравнений Шредингера для стационарных состояний многоэлектронных и многоатомных систем, к каковым относятся БАС. Наибольшее распространение в исследованиях БАС получили квантовохимические методы, в которых  $\Phi$  записывают в виде антисимметризованного произведения спин-орбиталей, координатные части (МО) которых представляют в виде линейной комбинации атомных орбиталей (ЛКАО). Положение ядер считается замороженным (адиабатическое приближение). Квантовомеханический расчет сводится к нахождению коэффициентов разложения МО по АО путем решения уравнений Хартри — Фока — Рутана, представляющих собой систему алгебраических уравнений. К настоящему времени издано несколько монографий по основам квантовой химии [6—9], и более подробное изложение тех вопросов методики расчетов, которые излагаются здесь только конспективно, можно найти в них.

В результате квантовохимического расчета получают информацию о пространственном распределении электронов в молекуле и об уровнях энергии электронов. Полная энергия системы включает в себя вклады от одноэлектронных орбитальных энергий, интегралов кулоновских и обменных взаимодействий. Применение метода Хартри — Фока — Рутана, несмотря на лежащие в его основе приближения (в частности, пренебрежение энергией корреляции электронов), позволяет достаточно точно оценивать многие физико-химические характеристики многоэлектронных молекул. В зависимости от подходов к решению уравнений Хартри — Фока — Рутана квантовохимические методы делятся на эмпирические (*ab initio*) и полумпирические.

Неэмпирические методы основываются на строгом решении уравнений Хартри — Фока — Рутана. При расчете учитывают все электроны в молекуле и все интегралы межэлектронного взаимодействия. Важным моментом расчетов *ab initio* является выбор вида базисных АО, по которым разлагаются МО. Для расчетов многоатомных молекул в настоящее время используют различные представления АО в виде гауссовых функций. Значение полной энергии в неэмпирических расчетах при различном выборе базисных АО изменяется в пределах нескольких процентов относительно достижимого однодетерминантным методом Хартри — Фока ее нижнего предела [8]. Однако точность расчета физических свойств очень сильно зависит от выбора базиса АО. В обзоре [10] отмечено, что для правильного расчета молекулярной геометрии и орбитальных энергий (например, для сравнения с фотоэлектронными спектрами) достаточно взять минимальный базис; расчет энергий изомеризации и конформационных свойств требует использования двухэкспонентного базиса; для расчета отрицательно заряженных ионов и возбужденных состояний необходим двухэкспонентный базис с учетом диффузных орбиталей; точный расчет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, спиновых плотностей и магнитных проницаемостей требует отказа от однодетерминантного приближения и использования многоконфигурационного метода Хартри — Фока в базисе двухэкспонентных и поляризационных функций.

Вместе с возрастанием сложности наборов базисных функций резко уменьшаются доступные для расчета размеры молекул. Это связано с возрастанием затрат машинного времени на счет электронных интегралов и с ограниченной емкостью оперативной памяти и внешних запоминающих устройств ЭВМ. Вследствие этого для расчета БАС берут воз-

можно более простые базисные наборы [11], из которых наибольшее распространение получил минимальный базис STO-3G. Неэмпирические расчеты в таком базисе для широкого ряда органических соединений достоверно передают равновесную геометрию нейтральных молекул, теплоты атомизации, дипольные моменты и молекулярный электростатический потенциал.

Значительное внимание уделяется в последнее время развитию методов *ab initio*, ориентированных непосредственно на изучение больших молекул [12]. Вычислительные аспекты проведения неэмпирических расчетов в этом случае имеют некоторые особенности, в частности, вследствие больших межатомных расстояний внутри молекулы, может заметно уменьшиться число двухэлектронных интегралов, значительно отличающихся от нуля. Предложено понизить число рассматриваемых интегралов путем строгого рассмотрения только валентных электронов и использования для электронов остова модельного потенциала (MODPOT) [13], переменного учета дифференциального перекрывания (PRDDO [14]; VRDDO [15]), повторного использования интегралов для сходных структурных фрагментов (MERGE) [16]. Отмечается, что в случае использования самых современных ЭВМ «CRAY» с матричным процессором расчет интегралов проходит настолько быстро, что становится более целесообразным каждый раз пересчитывать их заново, чем считывать с внешнего запоминающего устройства [17]. При этом в памяти ЭВМ хранят только массив индексов отличных от нуля интегралов. Мало отличаясь по точности от расчетов в базисе STO-3G, такие «приближенные» неэмпирические методы дают значительное сокращение времени счета — VRDDO на 25%, VRDDO/MODPOT в три раза, PRDDO в 15 раз по сравнению с STO-3G [18]. Выигрыш времени увеличивается с ростом количества АО. По-видимому, использование методов PRDDO и VRDDO является оптимальным (по соотношению точность/время счета) для расчетов БАС [18].

Несмотря на стремление использовать строгие неэмпирические методы, в ходе развития квантовой химии возникли различные приближенные методы нахождения волновой функции, называемые полуэмпирическими методами. Их появление связано с методическими и техническими трудностями, которые были и остаются при реализации строгих расчетов *ab initio*. В полуэмпирических методах уравнения Хартри — Фока — Рутана решают с рядом упрощений в записи гамильтониана, которые основаны на учете взаимодействия только части электронов молекулы (π-электронов либо валентных электронов) и пренебрежении частью интегралов межэлектронного отталкивания. Введение таких упрощений компенсируется использованием при построении гамильтониана эмпирических параметров, выбираемых на основе экспериментальных данных. За счет корректного подбора параметров в полуэмпирических методах удается качественно правильно воспроизводить некоторые физико-химические свойства молекул, в особенности их изменения в рядах родственных соединений. Однако потеря строгости рассмотрения приводит к тому, что некоторые молекулярные характеристики и энергии межмолекулярного взаимодействия полуэмпирические методы передают в принципе неверно. Поэтому, использование полуэмпирических расчетов требует в каждом случае оценки возможностей выбранного подхода для решения данной задачи.

К настоящему времени существуют программы ЭВМ для целого ряда различных квантовохимических методов, образующих практически непрерывный спектр между простыми схемами полного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (CNDO) и строгими подходами *ab initio*. В квантовой биохимии наиболее часто используются следующие подходы: различные варианты метода Хюккеля, методы типа CNDO (CNDO/2, CNDO/BW, CNDO/S), INDO, INDO/S, MINDO/2, MINDO/3, MNDO, VRDDO, *ab initio* STO-3G. В приведенном списке методы расположены по степени возрастания строгости рассмотрения уравнений Хартри — Фока — Рутана. Практический выбор метода обычно диктует-

ся его доступностью в смысле реализации на ЭВМ и характером задачи. В СССР существует обменный фонд квантовохимических программ (аналогично существующему в США фонду QCPE) [19], реализующих большинство стандартных полуэмпирических и неэмпирических методов. Программы ориентированы на ЭВМ типа БЭСМ-6, которая остается пока самой распространенной в научных центрах, и ЕС. Подробное сравнение характеристик отечественных и зарубежных ЭВМ и их возможностей в отношении решения квантовохимических задач можно найти в [9].

## 2. Анализ реакционной способности БАС

На первом этапе квантовохимического исследования проводится выбор и определение молекулярной структуры изучаемого соединения. Данные по строению молекул можно получить из эксперимента (рентгеноструктурный и спектроскопический методы, газовая электронография). Во многих случаях такая структурная информация непосредственно используется далее для расчета волновой функции. В тех случаях, когда экспериментальные данные отсутствуют или неполны, равновесную структуру молекул рассчитывают квантовохимически. Для этого полную энергию молекулы, являющуюся функцией структурных параметров (координат атомов, либо обобщенных координат), минимизируют относительно этих параметров. Использование градиентных методов оптимизации в сочетании с адекватным выбором метода расчета самой волновой функции обычно дает хорошее количественное согласие с экспериментом [8]. Конформационный анализ БАС также является отдельной задачей, имеющей большое значение для выяснения специфики их взаимодействий с рецепторами и конструирования новых лекарств [20].

Анализ реакционной способности БАС, как правило, проводят на основе рассмотрения индексов реакционной способности (ИРС). Под ИРС понимают рассчитанные квантовохимически молекулярные характеристики, на основе которых можно судить о протекании конкретной химической реакции. Таким индексом может выступать какая-то простая физическая характеристика молекулы. Ожидаемое значение такого физического свойства  $M$  рассчитывают, согласно положениям квантовой механики, по формуле:

$$M = \int \Phi \hat{M} \Phi^* dV$$

где  $\hat{M}$  — соответствующий  $M$  оператор,  $\Phi^*$  — комплексно сопряженная  $\Phi$  волновая функция, интегрирование ведется по всем переменным в  $\Phi$ . Характеристики, зависящие только от свойств изолированной молекулы, определяют изменения электронной структуры молекулы на ранней стадии реакции и называются статическими ИРС. Параметры, в которых учитывается взаимное влияние реагентов, описывают свойства молекулы в промежуточном состоянии реакции и называются динамическими ИРС. ИРС позволяют делать выводы только относительного характера, т. е. судить об изменении реакционной способности в каком-то ряду родственных соединений. Главным условием применимости ИРС является соблюдение принципа линейности изменения свободных энергий в рассматриваемом ряду для всех стадий реакции. Это значит, что если энергии начальной стадии реакции в ряду  $n$  соединений идут в порядке  $E_1, E_2, \dots, E_n$ , то этот порядок должен сохраняться и далее.

Основные ИРС, характеризующие энергетические и структурные параметры молекул, а также соответствующие им физико-химические, в том числе спектральные, свойства молекул приведены ниже (рис. 1).

Большинство приведенных индексов относится к статическим. Значимость того или иного индекса в каждом случае определяется природой изучаемого процесса. В случае бимолекулярной реакции общее выражение для энергии взаимодействия реагентов  $E_i$  можно получить по теории возмущений [8].

$$E_i = E_0 + E_{ind} + E_{ex} + E_{ct} + E_{disp}$$

Энергетические индексы	Энергия высшей занятой МЭ, $\varepsilon_{\text{взмо}}$	Потенциал ионизации
	Энергия низшей вакантной МО, $\varepsilon_{\text{нвмо}}$	Сродство к электрону
	Энергия резонанса, $E_R$ ; энергия локализации	Термодинамическая устойчивость
	Двухатомные энергии связей $E_{AB}$	Энергия разрыва химических связей
	Молекулярный электростатический потенциал $\chi_i$ (МЭП)	Места атаки электрофильных частиц, прочность Н-связей
	Энергия протонирования	Места протонирования
	Энергия сольватации	Термодинамические потенциалы
	Энергия электронных переходов	Электронные спектры
Структурные индексы	Полная энергия	Термодинамическая устойчивость, конформации молекул
	Заряды на атомах	Электрофильный и нуклеофильный центры, химические сдвиги ЯМР
	Порядки связей (по Коулсону, по Вибергу)	Прочность химических связей
	Заселенности фронтальных МО, $c_{iA}^2$ ; индексы свободной валентности	Реакционные центры
	Спиновые плотности, $\rho_A$	Расщепление в спектрах ЭПР
	Дипольный, квадрупольный моменты	Электрические свойства

Рис. 1. Индексы реакционной способности, используемые при изучении БАС, и их физико-химическая интерпретация

Здесь  $E_q$  — энергия кулоновского,  $E_{ind}$  — индукционного,  $E_{ex}$  — обменного,  $E_{ct}$  — с переносом заряда,  $E_{disp}$  — дисперсионного взаимодействий. Значение полной энергии  $E_t$  само является наиболее общим динамическим ИРС. Формулы для различных вкладов в  $E_t$  даны в [8]. В случае, когда протекание реакции или какой-то ее стадии зависит в основном от взаимодействий одной природы, хорошим динамическим индексом может быть аппроксимирующее выражение для соответствующего взаимодействия. В таких случаях часто удается выделить и статический ИРС, на основании которого можно предсказать реакционную способность в изучаемом ряду веществ. Например, в образовании комплексов с водородной связью важную роль играют электростатические взаимодействия, и соответствующий индекс — МЭП хорошо коррелирует с полной энергией Н-связи.

Квантовохимический анализ реакционной способности БАС проводят в настоящее время в большинстве случаев для изолированных молекул.

Такие модели соответствуют газофазным реакциям, и возможность перенесения результатов расчетов для них на жидкофазные биологические процессы требует дополнительного обоснования. Согласно данным [21], растворитель оказывает сильное влияние на реакции, для которых переходное состояние молекулы описывается дипольной структурой. При этом определяющее значение имеет полярность растворителя. В случаях, когда переходное состояние характеризуется изополярной или свободно-радикальной структурой, влияние растворителя мало. При расчетах реакционной способности в таких случаях, по-видимому, можно ограничиться приближением изолированной молекулы. Растворитель влияет на конформационные характеристики и реакционную способность как за счет макроскопических свойств (диэлектрическая проницаемость, коэффициент поверхностного натяжения), так и за счет специфической сольватации, при которой важным является сильное взаимодействие (H-связь,  $\pi$ -комплекс) молекул растворителя и растворенного вещества. Учет этих эффектов в квантовохимических расчетах проводят соответственно в рамках «континуальных» моделей и моделей «супермолекулы» [22], но методические трудности учета эффектов сольватации остаются одной из проблем квантовой химии.

### 3. Статистические зависимости структура — активность

Параметры электронной структуры непосредственно несут информацию только о химической реакционной способности. Для того, чтобы сделать выводы биологического характера, необходимо проследить связь между ИРС (химическое взаимодействие) и биологическим эффектом соединения. Иногда квантовохимические расчеты позволяют предложить гипотетическую модель биологической активности даже одного препарата на основе анализа экспериментальных данных по его биологическому действию. Но чаще расчет электронных параметров проводят для ряда близких по строению соединений, для которых известны количественные характеристики изучаемого биологического действия, и далее исследуют вопрос существования и природы количественных корреляций структура — активность (ККСА) [23, 24].

Анализ ККСА наиболее часто проводят, используя модель Ханша [25]. В этой модели скорость биологического отклика  $k_{60}$  представлена в виде:

$$k_{60} = A c k_p$$

где  $A$  — вероятность достижения молекулой БАС рецептора,  $c$  — внеклеточная концентрация БАС,  $k_p$  — скорость реакции БАС с рецептором. Биологическая эффективность определяется концентрацией  $c$ , необходимой для достижения какого-то заданного уровня  $k_{60} = \text{const}$ . Для величины  $A$ , характеризующей переход из водной фазы через липидную мембрану в клетку, используется зависимость гуассова типа от коэффициента липофильности  $\pi$ , равного:

$$\pi = \lg P_s - \lg P_0$$

где  $P_s$ ,  $P_0$  — коэффициенты распределения между фазами вода/октанол (октанол берут в качестве модели липида) для данного ( $S$ ) исходного ( $0$ ) соединений. Скорость  $k_p$  определяют из уравнения Гаммета  $k_p = \rho \sigma$ . Окончательное уравнение, связывающее  $c$  с параметрами соединения, имеет вид:

$$\lg(1/c) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + \rho \sigma + K_3 \quad (1)$$

Здесь  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  — константы, которые находят путем регрессионного анализа. Во многих случаях можно ограничиться рассмотрением только линейных членов уравнения Ханша. Используют также регрессионные зависимости с параметрами других типов, например модели Фри — Вильсона и Каммараты [26—28]. Все эти модели не предполагают квантовохимических расчетов. Однако сейчас признано, что квантовохимические

ИРС имеют большие возможности для анализа зависимостей структура — активность [23, 24].

Прослеживается прямая связь между предположениями, лежащими в основе уравнения Ханша, и условием применимости ИРС. При этом в каждом случае, как правило, удается выбрать квантовохимические параметры, которые лучше, чем константы Гаммета, коррелируют с  $k_p$ . Это определило широкое применение ИРС для построения зависимостей типа (1). В настоящее время в ККСА часто используют большое количество различных простых статических ИРС. Это затрудняет регрессионный анализ и дает мало информации о механизме действия препарата. В [29] предложено использовать статистически независимые линейные комбинации ИРС (главные компоненты). Такой подход упрощает статистическую обработку, но затрудняет интерпретацию механизма действия. На наш взгляд, повышение достоверности ККСА должно идти по пути использования сложных динамических ИРС, лучше коррелирующих с  $k_p$ .

Важное значение для проявления противоопухолевого действия химиотерапевтических препаратов имеют их транспортные свойства, зависящие как от структурно-функциональных характеристик ПОС (размер молекулы, величина  $pK$ , липофильность), так и от скорости кровотока, проницаемости цитоплазматических мембран, скорости биотрансформации и т. д. [30]. Перенос химических веществ через биомембраны понижается с увеличением степени ионизации, молекулярного веса и имеет экстремальную зависимость (как правило, с наличием максимума) от параметра липофильности  $\pi$  [31]. Ввиду своей сложности реальная картина фармакокинетического поведения ПОС в организме и клетке очень трудна для теоретического расчета. В уравнении Ханша отражена только зависимость биологического ответа на транспорт ПОС через мембраны, который в свою очередь задан как функция только гидрофобных свойств.

В ККСА используют, как правило, экспериментальные значения  $\pi$ . Теоретические оценки  $\pi$  проводят обычно с помощью эмпирических аддитивных схем в рядах родственных соединений [32, 33]. Приближенно судить о гидрофобных свойствах препарата можно также на основе квантовохимических расчетов межмолекулярных взаимодействий. Прямой расчет  $\pi$  на основе термодинамических характеристик растворенного вещества, рассчитанных по методу CNDO/2, был проведен для конформеров простагландинов [34]. В [35] предложена методика оценки  $\pi$  по распределению зарядов и индексам гиперконъюгации изолированной молекулы. При оценке параметра липофильности можно также использовать тот факт, что согласно уравнениям термодинамики величина  $\pi$  пропорциональна разности свободных энергий вещества, растворенного в воде и липидной фазе. В [36] на примере ряда пространственно-затрудненных фенолов получено качественное согласие между поведением  $\pi$  и значениями энергии гидратации, рассчитанной в электростатическом приближении с использованием МЭП на ван-дер-ваальсовой поверхности молекулы.

Таким образом, на основе корреляционных зависимостей «квантовохимические параметры — активность» можно получать информацию об электронном и молекулярном механизмах действия препарата, конструировать новые химические структуры с потенциально высокой активностью. Ранее вопросы стратегии использования квантовохимических расчетов в изучении БАС были освещены в обзорах [23, 24, 37]. Подробные сведения о математических методах поиска связи между биологической активностью и химической реакционной способностью содержатся в [38].

### III. КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ И ХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ

Противоопухолевые препараты принято делить на классы в зависимости от их химической природы, происхождения или механизма действия. Распространенной является классификация [39], по которой ПОС делят на: 1) алкилирующие агенты, 2) антиметаболиты, 3) разные синтетические препараты, 4) лекарственные средства природного происхождения (антибиотики, растительные препараты, ферменты), 5) гормональные препараты.

Классификация противоопухолевых препаратов по принципу химической реакционной способности была предложена Эмануэлем [3, 4]. Согласно этой классификации ПОС делят на биохимически функционально активные (аналоги соединений, участвующих в метаболизме клетки) и химически функционально активные (характеризуются чисто химическим взаимодействием с молекулами клетки). В свою очередь известные к настоящему времени химически функционально активные ПОС разделены на группы по химическим реакциям, определяющим противоопухолевую активность. При этом встречаются три основных типа реакций: электрофильные реакции, комплексообразование, свободно-радикальные реакции. По-видимому, существуют ПОС и с комбинированным механизмом действия. Вследствие последнего обстоятельства некоторые препараты, например противоопухолевые антрациклиновые антибиотики и пространственно-затрудненные фенолы, не удастся сейчас однозначно отнести к определенному классу. Однако классификация по видам реакционной способности является более логичной по сравнению с другими и может быть положена в основу направленных поисков химических соединений с высокой противоопухолевой активностью.

Далее результаты квантовохимических расчетов ПОС представлены согласно их делению по химической реакционной способности.

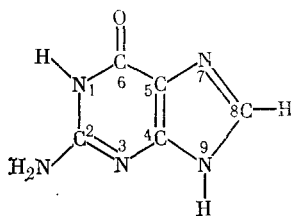
#### 1. Алкилирующие агенты

Среди известных к настоящему времени противоопухолевых средств значительную долю составляют алкилирующие соединения. Из приведенных в монографии [40] 58 препаратов, используемых и принятых к испытаниям в СССР и США, 23 обладают алкилирующим действием. В ходе метаболических реакций такие соединения образуют электрофильные частицы — карбкатионы, которые способны алкилировать ДНК и ферменты и тем самым дезактивировать их. Интерес к алкилирующим агентам как противоопухолевым средствам связан с предположением, что в интенсивно делящихся опухолевых клетках ДНК более открыта для химического воздействия, чем в нормальных, покоящихся.

Многие алкилирующие ПОС одновременно обладают канцерогенными свойствами (конечный эффект препарата зависит от введенной дозы). Вследствие этого к алкилирующим ПОС применимы выводы и данные по реакционной способности алкилирующих канцерогенов. Механизмы реакций между абсолютными химическими канцерогенами (активированными формами канцерогенов) и ДНК рассмотрены в обзоре [41]. Авторы отмечают, что лишь небольшая доля реакций алкилирующих агентов с местами нуклеофильной атаки в основаниях ДНК может протекать по  $S_N1$ -механизму. Наибольшее распространение имеет  $S_N2$ -механизм. Нуклеиновые кислоты алкилируются в большей степени метилирующими агентами, чем этилирующими. Наблюдается хорошая корреляция между канцерогенной активностью соединения и степенью вызываемых им нарушений в пространственной структуре двойной спирали ДНК.

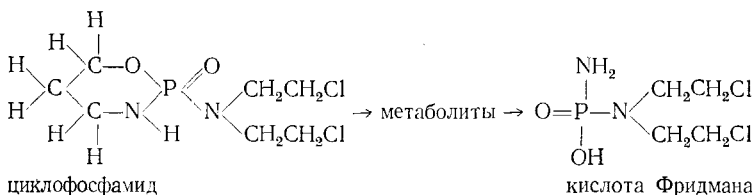
Механизм реакций карбкатионов  $CH_3^+$  и  $C_2H_5^+$  с гуанином исследован неэмпирическим методом VRDDO [42]. Рассчитаны потенциальные поверхности реакции присоединения  $CH_3^+$  (в плоской и пирамидальной конформациях) к гуанину по атомам O(C(6)) и N(7).





Согласно расчетам, атака по N(7) является более предпочтительной. Потенциальные кривые для плоской и пирамидальной форм  $\text{CH}_3^+$  пересекаются между собой на расстоянии 3,7 а. е. от гуанина. Пересечение кривых обусловлено тем, что при сближении с гуанином плоская структура становится менее стабильной, чем пирамидальная. В описании реакций метилирования и этилирования оснований ДНК имеются принципиальные различия. Потенциал ионизации (ПИ)  $\text{CH}_3^+$  (9,84 эВ, [42]) имеет более высокое значение, чем потенциалы ионизации оснований ДНК, в то время как для ПИ  $\text{C}_2\text{H}_5^+$  (8,38 эВ) справедливо обратное. Вследствие этого для корректного рассмотрения реакций типа  $\text{A}^+ + \text{B}$  в случае  $\text{CH}_3^+$  необходимо учитывать смешение волновых функций состояний с переносом  $e^-$ , т. е. конфигурационное взаимодействие. Напротив, расчет реакций оснований ДНК с  $\text{C}_2\text{H}_5^+$  можно проводить и в одностермнантном приближении.

Значительная часть алкилирующих агентов содержит группировку азотистого иприта  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ . Алкилирующее действие этой группы связано с образованием карбкатиона при отщеплении атома Cl. К числу широко используемых ПОС такого вида относится циклофосфамид



В организме активным является не сам циклофосфамид, а его метаболиты. Электронный механизм алкилирующего действия циклофосфамида был изучен в [43—45]. Автор учел влияние на реакционную способность основного состояния низколежащих синглетных  $S_n^*$  и триплетных  $T_n^*$  возбужденных уровней. При рассмотрении темновых реакций между молекулами возбужденные состояния играют важную роль в связи с участием в процессах внутримолекулярного и межмолекулярного переноса заряда и спин-орбитальных взаимодействий. Энергии возбужденных уровней были рассчитаны методом CNDO/S с учетом взаимодействия однократновозбужденных конфигураций. При расчетах обнаружен существенный вклад перекрывания диффузных  $3d$  АО атома P с АО всех атомов молекулы. В частности, дипольные моменты перехода между возбужденными уровнями определяются главным образом (на 90%) взаимодействием  $3p$  и  $3d$  АО P и  $3p$  АО Cl. ИРС основного состояния (заряды и свободные валентности на атомах) для циклофосфамида и его метаболитов — 4-гидроциклофосфамида, 4-кетоциклофосфамида, альдофосфамида, карбоксифосфамида и кислоты Фридмана слабо различаются между собой. Полярность (дипольный момент) увеличивается с глубиной метаболических превращений. Для всех указанных метаболитов ВЗМО соответствуют  $\text{P}=\text{O}$ -связи, а НВМО — внутримолекулярному переносу заряда с участием обеих  $\text{C}-\text{Cl}$ -групп.

Сопоставление структуры  $S_n^*$  и  $T_n^*$  возбужденных уровней метаболитов циклофосфамида и оснований ДНК показало, что только кислота Фридмана имеет такое расположение уровней, которое обеспечивает хорошее взаимодействие с ДНК. Этот вывод согласуется с данными о том, что кислота Фридмана имеет наивысшие алкилирующие свойства среди всех метаболитов циклофосфамида и при этом способна алкилировать

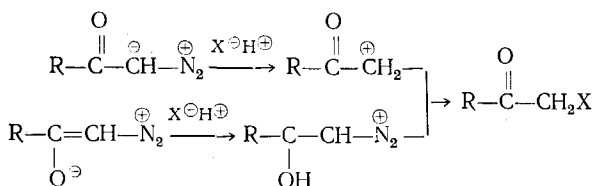
**Электронные характеристики, рассчитанные методом CNDO/2 и противоопухолевая активность *n*-замещенных диазоацетофенонов [4]**

R	$E_{\text{взмо}}$	$E_{\text{нвмо}}$	Заряд атома, e		Индекс свободной валентности	Константа Гаммета $\sigma$	Торможение роста опухоли, %	
			O	C			APЭ	S-180
OCH <sub>3</sub>	—10,959	1,916	—0,375	—0,186	0,122	—0,27	79	70
H	—11,013	1,896	—0,372	—0,172	0,114	0,00	64	63
F	—11,144	1,441	—0,343	—0,162	0,066	0,06	30	44
NO <sub>2</sub>	—11,697	0,959	—0,324	—0,158	0,050	0,78	25	32

только нуклеиновые кислоты, но не ферменты. Неэффективность непосредственного применения кислоты Фридмана как лекарственного средства, по мнению автора [45], можно объяснить плохими, в силу высокой полярности, транспортными свойствами этого соединения.

Особенности электронной структуры цитостатиков из ряда триамидов фосфорных кислот обсуждены также в [46].

С использованием метода CNDO/2 была проанализирована схема взаимодействия алкилирующих препаратов класса диазокетонов с кислотными группами биомакромолекул [4].



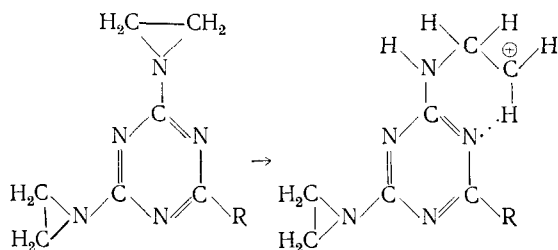
Расчеты энергий фронтальных молекулярных орбиталей, индексов свободной валентности и величины отрицательного заряда на атоме кислорода и метиновом углеродном атоме позволили установить наличие корреляций между этими параметрами, константами Гаммета и противоопухолевым действием диазокетонов (таблица).

Важное место среди алкилирующих ПОС занимают препараты, которые содержат этилениминовую группу. Активация таких соединений сводится к раскрытию цикла по связи N—C в протонированном этиленимине и образованию карбкатиона X—NH—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub><sup>+</sup>.

Полные структурные данные о расположении всех атомов в этиленимине были получены неэмпирическим методом в базисе 4-21 ГФ с использованием градиентной оптимизации геометрии [47]. Атом азота имеет *sp*<sup>2</sup>-гибридизацию, для барьера инверсии получено значение 13,9 ккал/моль (экспериментальные значения 11,6—19,1 ккал/моль). Структура и термодинамические функции моногидратных комплексов этиленимина были рассчитаны в [48]. Энергия электростатического взаимодействия для комплекса со связью N—H...O(I), молекула H<sub>2</sub>O — акцептор H<sup>+</sup>, равна —7,3 ккал/моль, а для комплекса со связью N...H—O (II), вода — донор H<sup>+</sup>, равна —7,1 ккал/моль. Теоретические значения свободных энергий *F* и констант равновесия составили для (I): —0,05 ккал/моль и 1,093, для (II): 1,42 ккал/моль и 0,092. Таким образом, гидратация этиленимина по связи N—H является более прочной.

Как показал расчет MINDO/3 механизма реакции раскрытия цикла протонированного этиленимина [49], непосредственное превращение в карбкатион требует значительной энергии активации (45 ккал/моль). В случае участия внешнего нуклеофильного агента (в [49] Cl<sup>—</sup>) барьер реакции снижается до 25 ккал/моль. Таким образом, раскрытие цикла без значительных внешних воздействий крайне затруднено. Наиболее выгодным в энергетическом отношении является одностадийный процесс нуклеофильного раскрытия цикла по S<sub>N</sub>2-механизму.

Препараты из класса замещенных этилениминотриазинов были изучены в [50].



Авторы предположили образование стабилизированной промежуточной формы карбкатиона — циклического интермедиата. В качестве характеристики стабильности такого продукта взята энергия электростатического взаимодействия  $E_Q = Q_C \cdot Q_N r_{CN}^{-1}$  концевых атомов C карбкатиона и N в триазинном цикле. Заряды на атомах в интермедиате были рассчитаны методом CNDO/2. Сопоставление  $E_Q$  и противоопухолевого эффекта для серии из пяти препаратов показало, что с ростом стабильности интермедиата увеличивается эффективность препарата (рис. 2). Авторы предположили, что такой эффект объясняется подобием структур циклического интермедиата и граничного переходного состояния при нуклеофильной атаке алкилируемой молекулы.

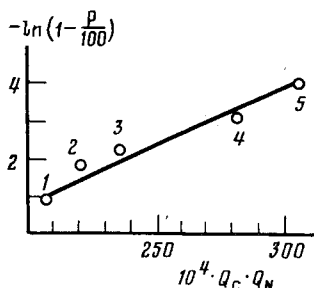
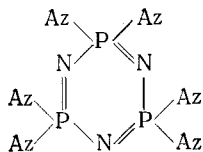


Рис. 2. Зависимость противоопухолевого эффекта  $P$  этиленминотриазинов от  $10^4 Q_C \cdot Q_N$  (коэффициент корреляции 0,98); 1 —  $C_2H_5$ , 2 —  $OC_2H_5$ , 3 —  $OCH_3$ , 4 —  $OPh$ , 5 —  $OCH_2Ph$  [50]

Некоторые принципы химической модификации алкилирующих ПОС были рассмотрены в [51]. Электрофильные агенты расходуются в организме как в неспецифических реакциях по нуклеофильным центрам различных химических соединений, так и в специфических реакциях с основаниями ДНК опухолевых клеток. Второй канал, являющийся целью химиотерапии, гораздо менее вероятен, чем первый. Добиться увеличения относительного числа специфических реакций с молекулами-мишенями можно, по мнению авторов [51], за счет обеспечения преимущественного протекания реакций алкилирования по  $S_N2$ -механизму путем внутримолекулярной стабилизации карбкатионов. Отмечается, что в общем случае степень стабилизации такого гетероциклического интермедиата будет возрастать при увеличении нуклеофильности гетероатома  $X$  в порядке  $O < N < P < S$  и снижении энергии напряженности цикла. В качестве примера использования этой концепции были рассмотрены механизмы действия ПОС на основе фосфамида и diaзокетонных.

Конформационные и электронные свойства ПОС из группы азиридиноклофосфазанов были изучены в [52—54]. С использованием компьютера был проведен графический анализ расположения этиленминных групп для различных кристаллических форм препаратов [53]. Различия в строении препаратов, связанные с влиянием заместителей и молекул растворителя в кристаллической решетке, сводятся к различиям ориентации азиридиновых циклов.



Квантовохимический расчет (CNDO/2) барьера вращения азиридиновой группы показал существование трех энергетических минимумов, которые соответствуют кристаллическим модификациям препаратов. Для трех препаратов  $N_3P_3Az_6$ ,  $(NPAz_2)$  ( $NSOAz$ ) и  $SPAz_3$  (тиофосфамид), где  $Az = -NCH_2CH_2$  методом CNDO/2 рассчитаны заряды на ато-

мах и индексы Виберга [54]. Рассмотрены все экспериментально зарегистрированные кристаллические конформации этих ПОС. Реакционная способность проанализирована с позиций возможного действия этих препаратов в качестве алкилирующих либо интеркалирующих агентов по отношению к ДНК. Алкилирование ДНК карбкатионами этилениминов рассмотрено как процесс координации льюисовских кислот и оснований. Из анализа зарядов на атомах сделан вывод, что противоопухолевая активность определяется кислотностью атома Р. Атомы фосфора в более активных, чем  $\text{SPAz}_3$ , препаратах  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Az}_6$  и  $(\text{NPAz}_2)_3(\text{NSOAz})$  имеют соответственно более «кислый» характер. В то же время сравнение зарядов в других ПОС — *цис*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  и ее неактивном аналоге  $\text{Pt}(\text{AzH})_2\text{Cl}_2$  — показало, что атом Рt имеет резкий «кислый» характер. Полный заряд на атоме Рt в первой Рt-соли составил 0,998 (расчет методом  $\text{H}\alpha$  [55]). Вследствие этого, координация этилениминовых групп с атомом Рt в  $\text{Pt}(\text{AzH})_2\text{Cl}_2$  происходит по неподеленным парам электронов азота, и образование соответствующего карбкатиона затруднено. Это, по мнению авторов, и объясняет малую противоопухолевую активность  $\text{Pt}(\text{AzH})_2\text{Cl}_2$ . Сделан вывод, что для проявления высокой противоопухолевой активности этилениминосодержащего соединения атомы, связанные с этиленимином, должны иметь некий оптимальный уровень положительного заряда ( $\sim 0,35$  е). Отметим, что конкретное значение оптимального заряда соотнесено расчету методом CNDO/2.

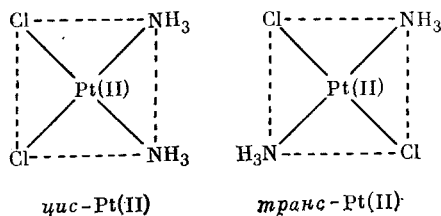
Квантовохимический расчет (CNDO/2) электронного строения и стабильности новых классов препаратов типа  $(\text{NP}(\text{CH}_3)_2)_{3-x} \cdot (\text{NCNCH}_3)_x$  и  $(\text{NPCNCH}_3)_{3-x} \cdot (\text{NCNCH}_3)_x$  ( $x=0, 1, 2, 3$ ) [52] позволили предсказать, что соединения с  $x=1$  и 2 могут обладать лучшими противоопухолевыми свойствами, чем известный препарат  $\text{N}_3\text{P}_3\text{Az}_6$ . Выводы авторов [52] были подтверждены биологическими испытаниями.

Таким образом, из имеющихся данных можно сделать следующие выводы об электронных механизмах реакций алкилирования: 1) для корректного расчета механизма реакций, по-видимому, необходим учет состояний с переносом заряда, 2) в случае этилениминосодержащих ПОС важную роль играют близлежащие к этой группе атомы. В частности, вследствие того, что раскрытие азиридинового цикла требует участия внешнего нуклеофильного агента [49], таким нуклеофильным агентом могут, на наш взгляд, быть нуклеофильные центры самой молекулы. Эти центры далее способны участвовать во внутримолекулярной циклизации карбкатиона, стабилизируя его, что, по-видимому, может способствовать избирательному взаимодействию этого карбкатиона с нуклеофильными центрами ДНК [50, 51].

## 2. Комплексообразующие ПОС

Согласно классификации Эмануэля к комплексообразующим ПОС следует отнести те препараты, механизм лекарственного действия которых связан с образованием молекулярных комплексов с биомакромолекулами. В настоящее время этот класс включает в себя комплексные соединения и соли металлов (в первую очередь комплексы платины и нитрат галлия) и интеркалирующие агенты. Основной мишенью этих препаратов является ДНК.

Наиболее известным из препаратов на основе Рt является «*цис*-хлордиаминоплатина». ПОС на основе Рt(II) образуют «интеркалирующие» меж- и внутримолекулярные сшивки с ДНК [56]. Сшивки образуются главным образом по 6-аминогруппам адениновых остатков противоположных цепей ДНК и атомов N(7) гуаниновых остатков в парах G—G. Электронная структура и параметры реакционной способности солей металлов были рассчитаны в [55, 57—64].



Электронное строение комплексов платины  $\text{PtCl}_4^{2-}$ ,  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ , *цис*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ , *транс*- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$  и  $\text{Pt}(\text{CN})_4^{2-}$  было рассчитано в приближении РМХ с самосогласованием по матрице плотности в релятивистском базисе ( $5s_{1/2}$ ,  $5p_{1/2}$ ,  $5p_{3/2}$ ,  $5d_{3/2}$ ,  $5d_{5/2}$ ,  $6s_{1/2}$ ,  $6p_{1/2}$ ,  $6p_{3/2}$ ) АО Pt(II) [57]. Квазирелятивистские поправки были учтены в приближении «замороженного» спина. При построении гамильтониана введены поправки по учету внешнего стабилизирующего потенциала. Основной вклад в коэффициенты ВЗМО *цис*-Pt(II) вносят лиганды, но есть примесь  $5d$  и  $6s$  АО Pt. Напротив, для *транс*-Pt(II) примесный вклад в ВЗМО дают  $6p$  и  $5p$  АО Pt. С этим, по мнению авторов, может быть связано различие в противоопухолевой активности этих препаратов (*транс*-Pt неактивна). Для *цис*-Pt(II) были рассчитаны комплексы с гуанином и парой гуанин-цитозин, координированными по атомам O(C(6)) и N(7). Возможный механизм молекулярного действия *цис*-Pt(II) связан с дегидрированием атома N(1) гуанина, хотя в изученных комплексах ослабления связи N(1)—H и не наблюдается.

Расчет *цис*- и *транс*-Pt(II) методом ССП-Х $\alpha$ , который широко используется для расчета металлоорганических соединений, не выявил сколько-нибудь существенных различий в их электронной структуре [55]. Предположено, что различия в биологической активности этих изомеров связаны со стерическими, а не с электронными факторами.

Особенности строения гидратных комплексов дихлораминоплатины были изучены в [61] методом МО ЛКАО в форме Маллика — Вольфсберга — Гельмгольца с самосогласованием по зарядам. В комплексах  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{XY}]^{n+}$ , (X, Y=Cl, H<sub>2</sub>O,  $n=0, 1, 2$ ) химическую связь с лигандами осуществляют  $6s$  и  $5d$  АО Pt. Образующиеся в ходе гидролиза аква-комплексы  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  обладают хорошими электроноакцепторными свойствами и должны легко взаимодействовать с нуклеофильными участками ДНК. По расчету *транс*-Pt(II) обладает большей кислотностью и быстрее подвергается гидролизу, чем *цис*-изомер. Этот результат согласуется с экспериментальными данными. Сделан вывод о возможности быстрой дезактивации *транс*-Pt(II) в организме за счет гидролиза, чем авторы и объясняют отсутствие противоопухолевого эффекта у этого соединения. На наш взгляд, такое объяснение является более обоснованным и правдоподобным, чем предположения авторов [55, 57].

Соотношения структура — активность в ряду 26 дихлораминокомплексов Pt(II) были изучены в [62]. Методом INDO (со специальной параметризацией для расчета металлов [63]) были рассчитаны следующие ИРС: значения фронтальных плотностей  $f^N$ , энергии связывания комплексов  $W_c$ , молекулярный объем  $V_m$ , электростатический потенциал и напряженность электрического поля  $E$ , энергия поляризационного взаимодействия  $V_2$  комплекса с единичным зарядом. Значения ИРС были сопоставлены с логарифмами доз, вызывающих гибель 50% животных ( $\text{ЛД}_{50}$ ), торможение на 90% опухоли ( $\text{ТД}_{90}$ ) и их отношения. Наиболее статистически достоверная двухпараметрическая линейная регрессионная зависимость имеет вид:

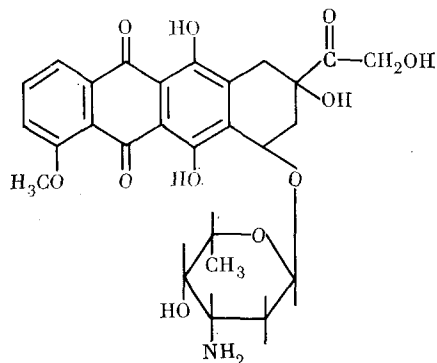
$$\lg(\text{ЛД}_{50}) = 0,0021 (\pm 0,0008) \cdot W_c + 4,06 (\pm 1,4) \cdot V_2 + 8,34 (\pm 1,2)$$

$$r = 0,820, S = 0,37, F(2,23) = 23,65$$

Здесь  $r$  — множественный коэффициент корреляции,  $S$  — стандартное отклонение линии регрессии,  $F(2,23)$  — значение  $F$ -статистики. Также получена зависимость с коэффициентом корреляции  $r = 0,817$  между

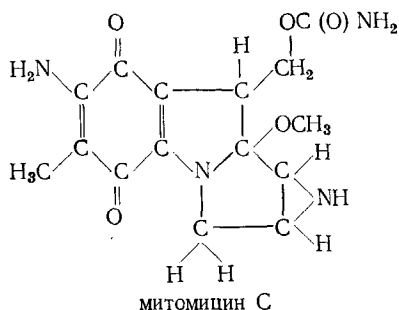
$\lg(\text{ЛД}_{50})$  и  $V_m$ ,  $V_2$ . Таким образом, токсичность препаратов тем выше, чем больше поляризуемость комплекса, чем менее стабильна молекула и чем больше ее молекулярный объем. Однако  $V_m$  и  $E_c$  имеют высокое значение коэффициента взаимной корреляции, и авторы не смогли выяснить, которую из этих величин следует исключить из рассмотрения. В меньшей степени коррелирует с электронными параметрами  $\lg(\text{ТД}_{90})$ . В уравнение регрессии с наилучшим коэффициентом корреляции  $r = 0,626$  входят  $E^2$  и  $f^N$ . Поскольку вектор электрического поля  $E$  направлен перпендикулярно плоскости интеркаляционного комплекса, корреляция  $\lg(\text{ТД}_{90})$  с  $E^2$  ставит под сомнение механизм действия *цис*-Pt(II) по типу интеркаляции.

К числу ПОС, способных реагировать с ДНК путем интеркаляции, относятся антрациклиновые антибиотики. Конформационный анализ антрациклиновых антибиотиков был проведен в [65—67].



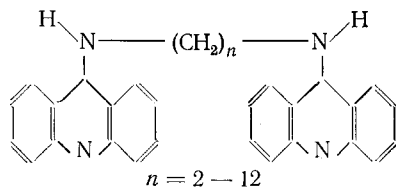
Основное внимание было уделено определению равновесных ориентаций сахарного остатка и гидроксильных групп относительно антрациклинового хромофора. Расчет адриамицина методом силового поля (с учетом и без учета влияния водного окружения) указывает на образование внутримолекулярных Н-связей между гидроксильными и кетонными группами хромофора [66]. Для углеводного фрагмента найдено три равновесных положения. Конформация, которая соответствует наблюдаемой в кристалле, лежит на 3 ккал/моль выше низшей по энергии. Абсолютный минимум энергии реализуется для конформации, в которой образуется Н-связь между гидроксильной группой в положении 6 и атомами О сахарного остатка. Третья равновесная конформация, соответствующая почти параллельному расположению углеводного остатка относительно антрахинона, дестабилизирована на 9,5 ккал/моль относительно наиболее стабильной конформации. Влияние растворителя на относительную стабильность конформеров незначительно. Из предложенной модели интеркаляции следует, что для найденной равновесной конформации возможно дополнительное стабилизирующее взаимодействие протонированной  $\text{NH}_3^+$ -группы сахарного кольца антрациклина с фосфатными группами двойной спирали ДНК. Конформации формы антибиотика с протонированным сахарным остатком тождественны конформациям нейтрального состояния [66].

Особенности интеркаляции противоопухолевым антибиотиком митомицином С были исследованы в [68].



Рассмотрено взаимодействие антибиотика с модельным гуанилин-(3',5')-цитидиндинуклеотидом и со всеми возможными парами оснований нуклеиновых кислот. Энергию межмолекулярного взаимодействия рассчитывали на основе двух аддитивных схем — чисто эмпирической и имитирующей результаты неэмпирических расчетов. Ориентацию антибиотика варьировали в широких пределах. Все найденные оптимальные положения находятся со стороны большой бороздки ДНК. Неплоская часть молекулы антибиотика мешает полной интеркаляции плоской хиноидной части. Интеркаляция со стороны малой бороздки дает малостабильный комплекс вследствие слабого перекрытия ароматических колец. Оба метода расчета дали несколько противоречивые сведения об оптимальной ориентации оси хиноидного фрагмента относительно динуклеотида. Не найдено повышенной специфичности в интеркаляции антибиотиком какой-либо пары оснований ДНК.

Связь противоопухолевой активности и особенностей интеркаляции была изучена для ряда диакридинов [69]. Методом CNDO/3R были рассчитаны ИРС для нейтральных форм 27 соединений.



Рассмотрены три конформации молекул: 1) плоская с осью симметрии, 2) плоская с центром симметрии, 3) неплоская с параллельным расположением акридиновых колец. Такие конформации соответствуют различным моделям интеркаляции одним или одновременно двумя акридиновыми кольцами в ДНК. ККСА были изучены для показателей торможения роста клеток Р388 *in vitro* ( $I_{50}$ ) и токсичности ( $LD_{50}$ ) на мышах. Из анализа ККСА следует, что размер молекулы коррелирует с  $\lg(I_{50})$  и  $\lg(LD_{50})$ . Длина алкильной цепи между кольцами не влияет на биологические показатели. Стабильность связей атома азота в акридиновом цикле имеет положительный коэффициент корреляции с  $\lg(LD_{50})$ . Для плоских форм энергия N—H-связи имеет отрицательный коэффициент корреляции с токсичностью и положительный — с эффективностью торможения лейкемии Р388. Последнее обстоятельство, по мнению авторов [69], указывает на то, что биологическая активность связана со свободой вращения плоской части молекулы по C—N-связи относительно интеркалированного акридинового кольца.

Наряду с интеркационным механизмом цитотоксического действия для ряда антибиотиков в последнее время рассматриваются альтернативные механизмы действия. Так, для антрациклиновых антибиотиков биологический эффект может быть основан на образовании свободнорадикальных интермедиатов семихинонового типа и активных форм восстановленного кислорода [70]. Молекулярные механизмы действия митомицина С включают образование реакционноспособных полифункциональных интермедиатов — карбкатионов и семихиноновых свободных радикалов — ведущих к алкилированию и поперечным сшивкам комплементарных цепей ДНК [71].

### 3. Соединения со свободнорадикальным механизмом действия

К настоящему времени установлено, что по свободнорадикальному механизму протекают многие метаболические и патологические процессы в клетке [1, 70—72]. В первую очередь это относится к реакциям переноса  $e^-$  при ферментативном окислении и восстановлении субстратов различной природы и к реакциям перекисного окисления липидов. Свободнорадикальную природу (наличие неспаренного электрона) имеют продукты метаболизма многих БАС. Для определенных этапов развития

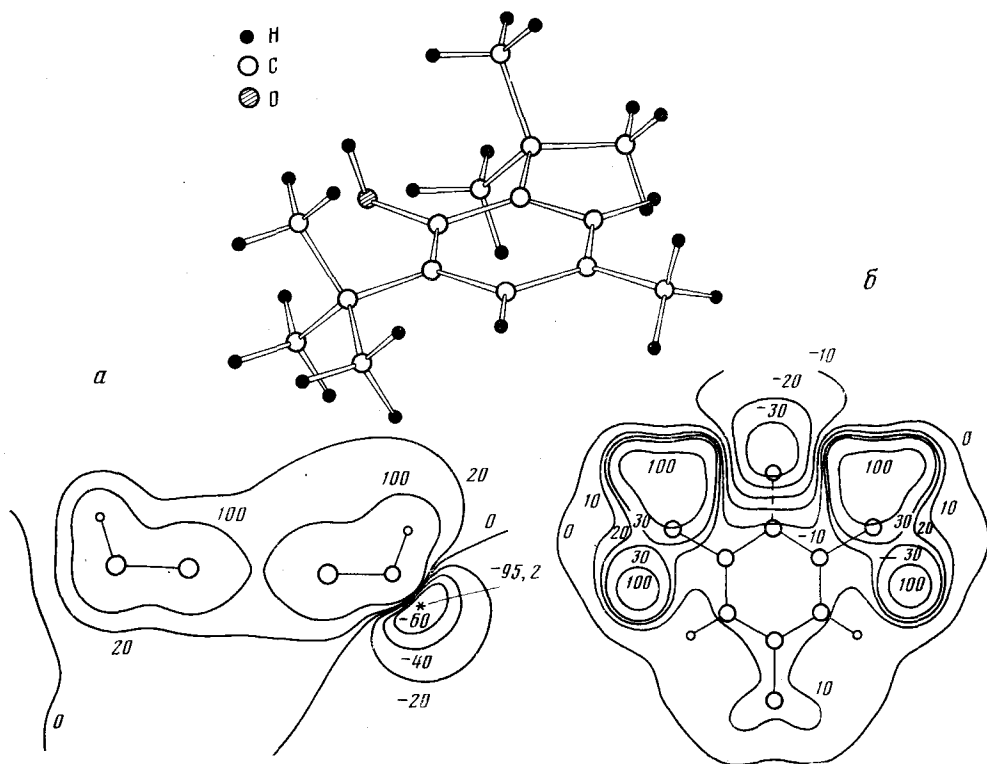
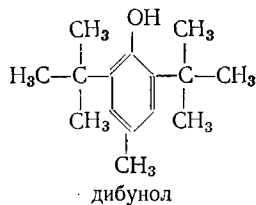


Рис. 3. Проекция трехмерной структуры дибунола и изопотенциальные карты МЭП (ккал/моль): в плоскости группы ОН (а), в плоскости, лежащей в 1,5 Å над плоскостью фенильного кольца [36] (б)

опухолей характерно усиление образования в них свободных радикалов, поэтому ингибиторы свободнорадикальных процессов способны тормозить рост злокачественных образований [1]. Таким образом, к ПОС со свободнорадикальным механизмом действия следует отнести те соединения, противоопухолевая активность которых связана с ингибированием свободнорадикальных процессов в опухолевых клетках или определяется свободнорадикальными продуктами их метаболизма.

В число используемых для борьбы с опухолевыми процессами биоантиоксидантов входят соединения из группы пространственно-затрудненных фенолов. Препарат дибунол (2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол) применяется в качестве ПОС в лечебной практике.

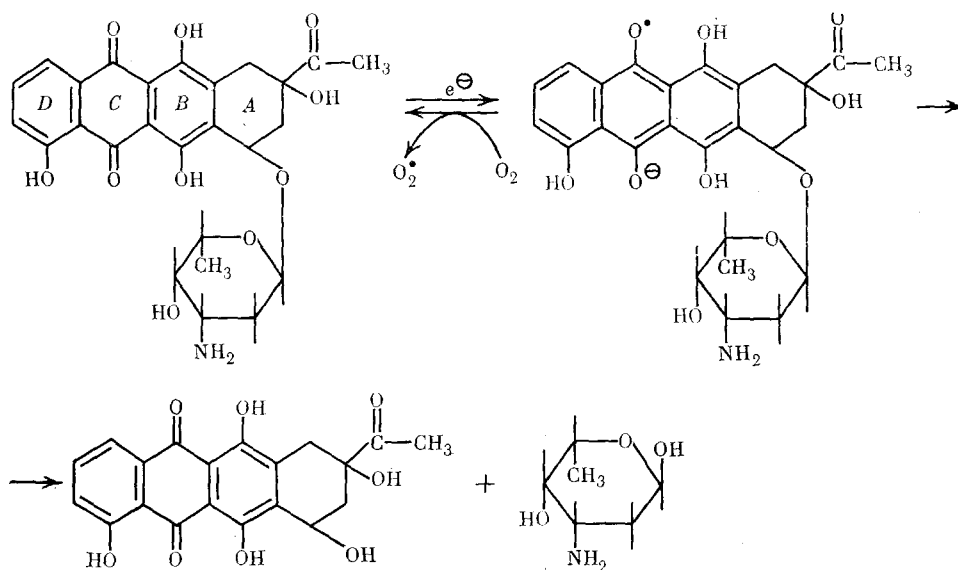


Конформационные свойства и реакционная способность дибунола и его метаболитов — ароксильного радикала, 2,6-дитретбутил-4-оксиметилфенола и 2,6-дитретбутил-4-карбоксифенола были исследованы методами MINDO/3 и INDO [36]. Частичная оптимизация геометрии была проведена для двух конформаций дибунола, которые соответствуют двум формам ассоциатов с молекулами растворителя. В одной из них (I) протон группы ОН лежит в плоскости фенильного кольца, в другой (II) группа ОН повернута относительно плоскости кольца на 90°. Согласно расчетам, конформация (II) стабильнее конформации (I) на 1,2 ккал/моль. Как для дибунола, так и для его ароксильного радикала связь С—О выходит из плоскости кольца. Из построенных карт МЭП (рис. 3) сле-



дует, что в конформации (II) имеется более глубокий минимум потенциала ( $-95,2$  ккал/моль), чем в конформации (I) ( $-88,4$  ккал/моль). В конформации (I) протон и неподеленная пара электронов группы OH в большей мере экранированы третбутильными заместителями, чем в конформации (II). В [36] была также оценена гидрофильность дибунола и его метаболитов. В качестве меры гидрофильности взята усредненная по ван-дер-ваальсовой поверхности энергия электростатического взаимодействия фенолов с молекулой воды. Конформация (II) в большей степени стабилизируется взаимодействием с водой, чем конформация (I). Показатели гидрофильности качественно хорошо согласуются с экспериментальными значениями параметра липофильности  $\pi$  для рассмотренных фенолов.

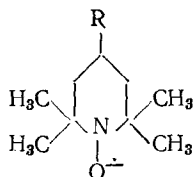
К числу ПОС, действующих по свободнорадикальному механизму, можно отнести противоопухолевые антрациклиновые антибиотики (ПАА). Они действуют на различные клеточные органеллы — интеркалируют ДНК, связываются с мембранами, образуют радикалы семихинонного типа при ферментативном восстановлении. Свободные семихинонные радикалы ПАА способны оказывать биологический эффект двух видов: 1) генерировать токсичные супероксидные радикалы  $O_2^-$  за счет окисления молекулярным кислородом [70, 72], 2) связываться с ДНК, предположительно по механизму окислительного алкилирования [73].



Ранее уже были рассмотрены работы по исследованию конформационных свойств ПАА и особенностей их интеркаляции ДНК [65—67]. Окислительно-восстановительные свойства и реакционная способность четырех антибиотиков (рубимицина, карминомицина, адриамицина, аклациномицина А) и их свободных радикалов были исследованы квантовохимическим методом INDO и с помощью ЭПР спектроскопии [74, 75]. Для учета влияния растворителя рассмотрены гидратные комплексы антибиотиков. Показано, что в присутствии молекул  $H_2O$  для гидроксильных и кетонных групп антрахинонового хромофора более выгодно образование межмолекулярных H-связей с растворителем, чем внутримолекулярных — между собой. Согласно расчету, основные расщепления в спектре ЭПР анион-радикалов связаны с протонами кольца А. Анализ порядков связей по Вибергу показал, что в анион-радикалах ослабевает гликозидная связь C—O между кольцом А и сахарным остатком. По ослаблению этой связи можно предположить возможность спонтанного отрыва сахарного остатка. Экспериментальное подтверждение этому было получено из наблюдения растворимости ПАА при их восстановлении в водной среде [74]. Появление сигнала ЭПР анион-радикалов сопровождается

лось образованием осадка в реакционной смеси, что может быть связано с отщеплением углеводного фрагмента и образованием плохо растворимых в воде агликонов антибиотиков. Сопоставление энергий фронтальных МО, характеризующих редокс-свойства ПАА, с токсическими дозами ЛД<sub>50</sub> не показало связи между этими характеристиками. Таким образом, различие в токсичности антибиотиков не удалось связать простой зависимостью со способностью их анион-радикалов окисляться молекулярным кислородом.

Стабильные нитрокисильные радикалы используются для модификации ПОС, например антрациклиновых антибиотиков, и сами обладают слабым противоопухолевым действием.



В [76, 77] проведены расчеты методом INDO электронного строения 7 производных пиперидин-N-оксида и их восстановленных форм — анио-

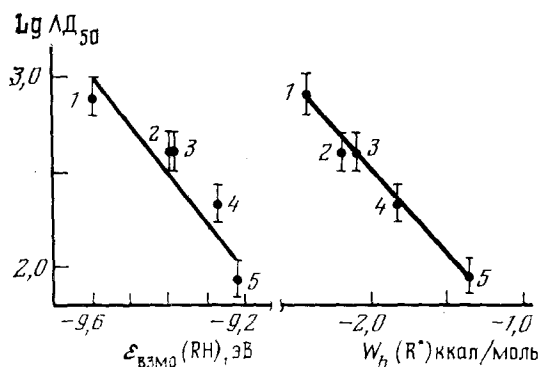


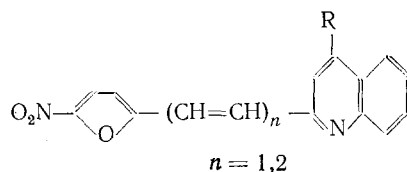
Рис. 4. Зависимость токсичности ЛД<sub>50</sub> пиперидин-N-оксидов от энергии гидратации  $W_h(R^+)$  (коэффициент корреляции 0,99) и энергии  $E_{\text{взмо}}(\text{RH})$  (коэффициент корреляции 0,94): 1 —  $=0$ , 2 —  $\text{OH}$ , 3 —  $\text{NHC(O)NCH}_2\text{CH}_2$ , 4 —  $\text{OC(O)NPh}$ , 5 —  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  [77]

нов и гидроксиламинов. В исследованном ряду радикалов наблюдается слабая зависимость электронных характеристик фрагмента  $\text{N}-\text{O}^{\cdot-}$  от природы заместителя, что связано со значительной локализацией МО оксильной группы и заместителя в положении 4. Для всех рассмотренных соединений электрон в анионе локализован на оксильной группе. Редокс-свойства радикалов были оценены из разности полных энергий анионов и радикалов и из энергий  $E_{\text{взмо}}$  анионов и гидроксиламинов. Установлено, что только энергии ВЗМО правильно описывают экспериментальные данные по потенциалам восстановления. Для оценки транспортных свойств радикалов были рассчитаны аналогично [36] средние значения электростатической энергии  $W_h(R^{\cdot-})$  взаимодействия с молекулой  $\text{H}_2\text{O}$  на ван-дер-ваальсовой поверхности молекул нитрокисильных радикалов [77]. Электронные параметры изученных соединений были сопоставлены с данными по их острой токсичности и противоопухолевой активности. Коэффициент торможения  $\chi$ , характеризующий противоопухолевую активность, имеет практически одинаковые значения ( $\chi = 1,0-1,1$ ) для изученных радикалов. Можно предположить, что  $\chi$  определяется теми электронными параметрами, которые являются постоянными в этом ряду.

Результаты расчетов свидетельствуют в пользу существующей гипотезы, что противоопухолевая активность нитрокислов связана с их антирадикальными свойствами [1], так как спинные плотности на фрагменте  $\text{N}-\text{O}^{\cdot-}$ , в значительной мере определяющие его реакционную способность, остаются постоянными в рассматриваемом ряду. Получены 3 статистически достоверных зависимости типа уравнения Ханша между

ЛД<sub>50</sub> и  $W_h(R^{\cdot-})$ ,  $\epsilon_{\text{взмо}}(R^-)$ ,  $\epsilon_{\text{взмо}}(RH)$  [77]. Согласно этим корреляциям, увеличение энергии гидратации и электроноакцепторных свойств нитроксила приводит к снижению его токсичности (рис. 4). В организме радикалы быстро восстанавливаются и существуют преимущественно в виде гидроксиламинов. Сделан вывод, что за токсичность этих соединений могут быть ответственны реакции окисления их восстановленных форм, приводящие к образованию токсичных продуктов восстановления молекулярного кислорода. При этом, вследствие зависимости ЛД<sub>50</sub> от  $W_h(R^{\cdot-})$ , можно предположить, что местом протекания химических реакций, ответственных за токсический эффект, являются биомембраны.

Широкий спектр противоопухолевого действия (на экспериментальных животных) характерен для винилхинолиновых производных



5-нитрофурана. Молекулы этих соединений содержат две группировки, потенциально способные оказывать противоопухолевый эффект — нитрогруппу и хинолиновое кольцо. Которая из этих групп отвечает за противоопухолевую активность пока неясно. Известно, что другие виды биологической активности производных нитрофурана (антибактериальная, образование нитрозильных комплексов, генерация супероксидных радикалов  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) связаны с восстановлением нитрогруппы. Квантовохимические расчеты (INDO, MINDO/3) электронных, конформационных и спектральных свойств широкого ряда производных нитрофурана были проделаны в [78]. Показано, что нитрогруппа определяет высокие электроноакцепторные свойства производных 5-нитрофурана. В анион-радикалах винилхинолиновых производных неспаренный электрон локализован главным образом на нитрогруппе (расчет с учетом специфической сольватации  $\text{NO}_2^-$ -группы). По своим электроноакцепторным свойствам соединения винилхинолинового ряда близки к другим производным 5-нитрофурана с высокой биологической активностью. В [79] обнаружена также корреляция электронных констант заместителей с противоопухолевым действием нитрофуранов.

Свободнорадикальные механизмы биологического действия были предложены также для двух ПСС — производных нитрозомочевины и 1,2-бис-диазоацетилэтана (диазана), которые традиционно считаются препаратами алкилирующего действия [1, 3].

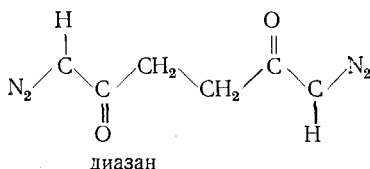
Изучение электронной структуры нон-радикалов нитрозоалкилмочевин позволило сначала предсказать [80], а затем экспериментально подтвердить существование нового пути метаболических превращений нитрозомочевины, который связан с образованием нитрозильных комплексов гемсодержащих ферментов [83].



В [80, 81] методом INDO и в [82] методами MNDO и *ab initio* были рассчитаны электронные параметры нейтрального состояния и нон-радикалов нитрозомочевины, нитрозометилмочевины, нитрозоэтилмочевины и продуктов их распада — аминсальдегида и нитрозамина. Электроноакцепторные свойства и ПИ возрастают в ряду алкильных заместителей  $\text{H} < \text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5$ . Как при ионизации, так и при захвате  $e^-$  наибольшее изменение заряда происходит на нитрозогруппе. Спиновая плот-

ность в ион-радикалах локализована в основном также на нитрозогруппе. Из анализа изменений порядков связей по Вибергу была предложена схема распада ион-радикалов [80, 81]. При переносе  $e^-$  на нитрозоалкилмочевину значительно ослабляется (на 0,2 ед.эл.) порядок связи N—N, т. е. возникает возможность отщепления группы NO, либо спонтанного, либо за счет образования комплекса с атомом железа (в модельных системах). При ферментативном восстановлении препарата после комплексообразования с атомом  $Fe^{2+}$  в активном центре, по-видимому, синхронно происходит перенос  $e^-$  на препарат, ослабление связи N—N и отрыв группы NO. Образование нитрозильных комплексов в первую очередь приводит к ингибированию цепи дыхания, однако возможно, что с этим связан и противоопухолевый эффект. Заслуживает внимания тот факт, что наибольшее ослабление связи N—N характерно для анион-радикалов нитрозометилмочевины [80], обладающей и наибольшей из этих трех препаратов противоопухолевой активностью.

Квантовохимические расчеты ПОС диазана были проведены в [84, 85]. Работа [84] посвящена рентгеновскому и квантовохимическому (CNDO/2) изучению строения молекулы диазана.

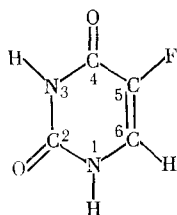


В [85] реакционная способность диазана была проанализирована с точки зрения его свободнорадикальных превращений. Для этого были изучены методами INDO и ЭПР-спектроскопии модельные окислительно-восстановительные реакции этого препарата. В водных растворах диазана в присутствии сильного акцептора феррицианида при облучении светом ( $\lambda=340-380$  нм) зарегистрирован сигнал ЭПР свободных радикалов типа  $X-CH_2-CH_2\cdot$  ( $X$  соответствует diazoкетонному фрагменту), способных присоединяться к биомолекулам. С помощью квантовохимического расчета была определена равновесная конформация диазана и рассчитаны изменения его электронной структуры в реакциях переноса  $e^-$ . Как при захвате, так и при отрыве электрона происходит перестройка системы сопряженных  $\pi$ -электронов одного из двух diazoкетонных фрагментов. Наибольшая спиновая плотность в катион-радикале локализована на атоме кислорода. Отрыв электрона сопровождается дестабилизацией структуры diazoкетонного фрагмента. Согласно расчетам, молекула диазана является слабым донором электрона с ПИ 9,1 эВ. Однако при выводе diaзогруппы из плоскости diaзокетона происходит снижение ПИ на 0,5 эВ. Можно предположить, что такая конформация отвечает переходному состоянию при ферментативном окислении молекулы. Таким образом, на молекулярном уровне действие диазана может быть связано с его ферментативным окислением и алкилирующей активностью радикала  $X-CH_2-CH_2\cdot$ , образующегося при распаде катион-радикала диазана.

#### 4. Антиметаболиты и некоторые другие типы препаратов

Важным классом противоопухолевых препаратов являются антиметаболиты. Их действие основано на структурном подобии с жизненно важными продуктами обмена веществ клетки — нуклеиновыми кислотами, аминокислотами, субстратами ферментов. Встраиваясь в биохимические реакции вместо истинных метаболитов, антиметаболиты подавляют жизнедеятельность клетки. Существуют антиметаболиты, способные избирательно действовать на активно делящиеся опухолевые клетки.

Расчеты широко используемого в клинике препарата 5-фторурацила (5ФУ) были проведены в [86—89].



5-фторурацил

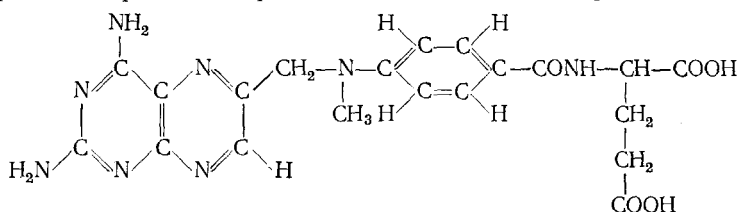
5ФУ является сильным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, с участием которого протекает важный этап в синтезе ДНК — метилирование уридинмонофосфата до тимидинмонофосфата. С помощью квантовохимических расчетов были выявлены различия в реакционной способности 5ФУ и пиримидиновых оснований. В [89] была рассмотрена относительная стабильность шести лактим-лактамных таутомеров 5ФУ с полной оптимизацией геометрии в базе 3-21 расщепленных гауссовых функций. Лактамная форма является наиболее стабильной как для изолированных таутомеров, так и при учете взаимодействия с водой.

В [87] была изучена реакция урацила, тимина, 5ФУ, 5-трифторметилурацила (также обладающего противоопухолевой активностью) с  $O_3^{2-}$ , взятая в качестве модельной для их взаимодействий с тимидилатсинтетазой. Так же, как для фермента, рассмотрен двухстадийный механизм взаимодействия: 1) нуклеофильная атака по атому C(6), 2) электрофильная атака по атому C(5), образовавшегося на первой стадии 6-S-аниона. Квантовохимический расчет проведен неэмпирическим методом в базе плавающих сферических ГФ и с разбиением молекулы на фрагменты. Из значений заселенностей и порядков связей ВЗМО и НВМО следует, что специфичность нуклеофильной атаки по C(6) и электрофильной атаки по C(5) аниона определяется электронными факторами. Обе реакции протекают с участием  $\pi$ -электронов. Атом F сложным образом влияет на скорость суммарной реакции. Вследствие резонансного взаимодействия электронная плотность на атоме C(6) в 5ФУ увеличена по сравнению с урацилом, что должно замедлять стадию 1. Напротив, как следует из анализа электронных заселенностей и дополнительно рассчитанных энергий протонирования, в анионах влияние атома F приводит к увеличению основности атома O (C(2)). Энергии протонирования O(C<sub>2</sub>) возрастают в том же порядке, что и брутто-константы скоростей реакций с бисульфитом: 5ФУ > урацил > тимин. Эта корреляция согласуется с косвенными экспериментальными данными в пользу важности механизма протонирования и говорит о том, что протонирование O(C(2)) определяет скорость протекания суммарной реакции. Таким образом объяснено, почему 5ФУ эффективнее, чем урацил, взаимодействует с ферментом. В работах [86, 88] также содержатся данные по интерпретации фотоэлектронных спектров 5ФУ и пиримидиновых оснований и по энергиям их комплексов.

Для нескольких классов соединений были изучены корреляции квантовохимических ИРС со способностью ингибировать дигидрофолатредуктазу (ДГФР) [90—95]. ДГФР участвует в превращении фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, которая необходима для синтеза нуклеиновых кислот. Антиметаболиты, ингибирующие ДГФР, тормозят рост опухолей. В связи с этим проводятся поиски новых эффективных ингибиторов этого фермента. Были рассчитаны соединения класса хинозалинов (серии из 25 [90] и 48 [91] препаратов), птеридинов и триазинов [97] (17 соединений), диаминобензилпиримидинов [93] (23 соединения). В [90—92] рассмотрены ИРС, аналогичные рассчитанным в [62]. Для диаминобензилпиримидинов были рассчитаны потенциалы взаимодействия с пробными частицами ( $H^+$ ,  $O^-$ ,  $CH_3^+$ ), и на их основе предложены шесть новых дескрипторов для описания эффектов взаимодействия с активным центром. Несмотря на то, что были получены статистически достоверные регрессионные зависимости между некоторыми ИРС и кон-

стантами ингибирования ДГФР, конечный вывод о механизме взаимодействия препаратов с ферментом не был сделан. При этом не указано, были ли установленные закономерности использованы для синтеза новых ПОС. Для хинозалинов отмечена важность электронных параметров пиримидинового кольца. В частности, локализация  $\pi$ -электронов на пиримидиновом кольце неблагоприятна для проявления активности [91]. В случае триазинов регрессионные зависимости для ферментов из нормальных и опухолевых тканей очень сходны [92]. Сделан вывод, что подобные ККСА непригодны для поиска веществ с повышенной специфичностью к опухолям.

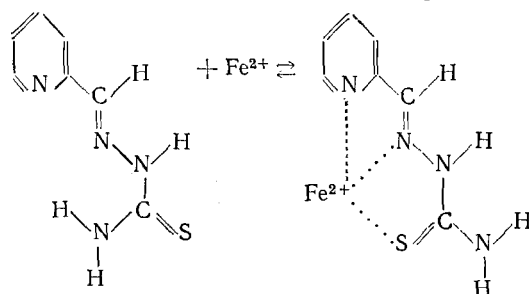
Для используемого в клинике препарата метотрексата был проведен неэмпирический расчет энергии связывания с ДГФР [96].



метотрексат

Координаты атомов фермент-субстратного комплекса были взяты из рентгеноструктурных данных. Атомы активного центра ДГФР моделировали точечными зарядами, что позволило учесть их влияние без расчета интегралов электрон-электронного взаимодействия. В окружение субстрата включено 17 аминокислотных остатков. Молекула метотрексата была разделена на шесть фрагментов из-за невозможности провести расчет всей молекулы целиком и энергия связывания рассчитывалась по аддитивной схеме. Полученное значение ( $-62,69$  кДж/моль) согласуется с экспериментальными оценками в пределах  $10$  кДж/моль. По мнению авторов, предложенная процедура расчета энергии связывания с активным центром достаточно проста и может быть использована для скрининга препаратов.

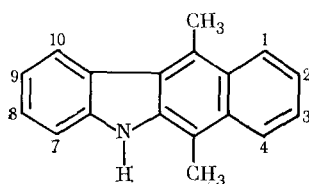
В работах [97—100] были проведены полуэмпирические квантово-химические расчеты еще одного класса противоопухолевых антимабо-литов — производных тиосемикарбазона (ТСК). Механизм действия этих веществ заключается в ингибировании рибонуклеотидредуктазы путем связывания с атомом железа. Расчет энергий



конформеров пиридинового производного ТСК (методы РРР, РСМО с учетом кулоновского взаимодействия с растворителем) показал, что эта молекула имеет различные равновесные конформации в свободном состоянии и в комплексе с  $\text{Fe}^{2+}$  [100]. Равновесная конфигурация комплекса совпадает с установленной кристаллографически. Характер связывания ионов  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  с производными ТСК был изучен в [97] методом РМХ и по спектрам электронного поглощения. Для  $\text{Fe}^{2+}$  возможно образование ионного комплекса с нейтральной формой и ковалентного по атому S — с депротонированными по одному из азотов формами ТСК. Анализ спектров поглощения ТСК и его гомологов, содержащих метильную или морфолиновую группу вместо одного из лабильных про-

тонов, свидетельствует в пользу существования ковалентного механизма связывания с  $\text{Fe}^{2+}$  и ионного — с  $\text{Fe}^{3+}$ . Из расчета полных энергий следует, что комплексы  $\text{Fe}^{2+}$  с нейтральными молекулами стабильнее комплексов с депротонированными формами. Однако связывание с железом может несколько понизить  $pK_a$  группы N—H лиганда. Из РМХ-расчетов пяти пиримидиновых и пиазиновых производных ТСК следует определяющая роль зарядовых взаимодействий для ионного связывания и распределения фронтальных плотностей — для ковалентного. В [98] были изучены корреляции ИРС анионов изохинолиновых производных ТСК (15 соединений) с их противоопухолевой активностью. На основе использованной модели молекулярного действия не удалось описать изменения в способности ингибировать рибонуклеотидредуктазу. Проведенный в [99] анализ распределения коэффициентов МО производных ТСК показал, что в активных препаратах ВЗМО соответствует неподделенной паре атома S, а в неактивных —  $\pi$ -электронам атома S.

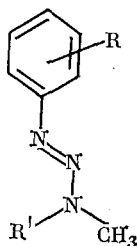
Квантовохимический расчет (CNDO/2) противоопухолевых антибиотиков эллиптицина, оливацина и 2-метилэллиптицина проведен в [101]. Исследована стабильность продуктов их окисления в организме. Гидроксилирование наиболее выгодно протекает по пути эпоксид→диол (*транс*)→гидроксиформа.



эллиптицин

Показано, что 9-ОН-изомер, являющийся основным метаболитом этих ПОС, менее стабилен, чем 7-ОН-, 8-ОН- и 10-ОН-изомеры. Противоопухолевая активность этих соединений может быть связана с окислением гидроксиформ до хинониминной формы. Значения ПИ, рассчитанные с учетом эффектов сольватации в приближении виртуальных зарядов, действительно показали, что более активный 9-ОН-гидроксизэллиптицин легче окисляется, чем гидроксизэллиптицин.

Корреляции электронной структуры и противоопухолевой активности были изучены также для производных диметилтриазена [102—104]. Молекулярный механизм противоопухолевого действия этих соединений пока неясен. В [102] рассчитан ряд ИРС для 15 производных фенилдиметилтриазена.



В полученных двухпараметрических ККСА присутствуют члены, связанные со свойствами фенильного цикла, что может быть обусловлено влиянием этой группы на транспорт препарата через мембраны. Из анализа относящихся к триазеновой группе членов регрессионных уравнений не удалось сделать определенных предположений о механизме биологического действия. В [104] для фенилтриазенов в зависимости от вида опухоли установлены два типа ККСА. Для саркомы-180 получена связь с энергией вторичного протонирования триазеновой группы, а для активности в отношении лейкемии L1210 связи со свойствами этой груп-

пы не найдено. Подобные отрицательные результаты, возможно, объясняются тем, что, согласно [105], фенилтриазены могут обладать не цитотоксическим, а иммуностимулирующим действием.

\* \*  
\*

В области создания новых лекарственных препаратов квантовохимические расчеты имеют свои возможности и ограничения. Современная квантовая биохимия с ее большим вычислительным потенциалом может рассматриваться как близкий к экспериментальным физико-химический подход. Ее объектами являются молекулярные модели с относительно небольшим числом атомов. Для таких моделей квантовохимические расчеты дают общую картину строения электронных оболочек и позволяют оценивать труднонаблюдаемые экспериментально свойства. Прямые выводы из результатов расчетов касаются воздействия БАС на биологические объекты на молекулярном уровне. На основе расчетов самых сложных систем, по-видимому, невозможно будет понять все свойства организма на клеточном и даже супермолекулярном уровне. Например, для описания функционирования отдельных компонент рибосомы квантовохимических расчетов явно недостаточно. Квантовая химия не может, да и не должна подменять экспериментальные методы изучения живого. Тем не менее, многие события на уровне клетки и организма в целом сводятся к процессам на молекулярном и электронном уровнях. Известно высказывание Сент-Дьерди о том, что с какой стороны мы бы не подошли к биологии — со стороны ли материи или со стороны энергии — мы так или иначе приходим к электронам [106]. Именно в изучении таких явлений квантовохимические расчеты приносят наибольшую пользу.

Из представленных выше работ видно, что за последние годы квантовыми химиками получены значительные результаты в изучении электронной структуры и реакционной способности ПОС и их метаболитов, участков ДНК и пептидов, уязвимых по отношению к повреждающим факторам. В последнее время повысился интерес к исследованиям взаимодействий БАС с активными центрами ферментов. Подобные процессы относятся к разряду труднонаблюдаемых экспериментально. И можно ожидать, что именно квантовохимические расчеты позволят в будущем дать подробную молекулярную картину ферментативных процессов, на основе которой можно будет подбирать молекулы с потенциально высокой заданной активностью, в том числе и противоопухолевой.

Квантовая биохимия развивается на стыке квантовой механики, химии и биологии. Поэтому выводы из расчетов БАС важно делать таким образом, чтобы они были понятны большинству работающих в этих областях. Вопросы методики расчетов понятны только специалистам. Результаты, изложенные на языке упрощенной теории МО, могут быть доступны уже довольно большому числу химиков-органиков и физикохимиков, способных воспринять результат теоретического исследования, если он представлен в виде формулы химического соединения. Понятно, что от специалистов в области квантовой химии нельзя, по-видимому, ждать абсолютных выводов о наилучшей структуре БАС. Но на основе расчетов можно выявить достаточно узкий набор из нескольких потенциально активных соединений и далее использовать их для экспериментального тестирования. В настоящее время большинство квантовохимических работ по расчету ПОС не доходит еще до выводов прикладного характера. Однако в ряде научных центров, где есть тесный контакт теоретиков и экспериментаторов, корреляция структура — активность на основе ИРС уже являются рабочим инструментом при первичном прогнозировании новых активных структур.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977.
2. Эмануэль Н. М. Физико-химия рака. Природа, 1982, № 1, с. 76.



3. Emanuel N. M. Pure Appl. Chem., 1979, v. 52, p. 11.
4. Эмануэль Н. М. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Черноголовка: 1980, с. 7.
5. Christoffersen R. E. In: Quantum Mechanics of Molecular Conformations/Ed. by Pullman B. L.: Wiley, 1976.
6. Pople J. A., Beveridge D. L. Approximate Molecular Orbital Theory. N. Y.: McGraw-Hill, 1970.
7. Цюликс Л. Квантовая химия. М.: Мир, 1976.
8. Жидомиров Г. М., Багатурьянц А. А., Абронин Н. А. Прикладная квантовая химия. М.: Химия, 1979.
9. Щембелов Г. А., Устюжнюк Ю. А., Мамаев В. М. Квантовохимические методы расчета молекул М.: Химия, 1980.
10. Kutzelnig W. Pure Appl. Chem., 1977, v. 49, p. 981.
11. Graf P., Mehler E. L. Int. J. Quant. Chem., Q. Biol. Symp. № 8, 1981, p. 49.
12. Quantum Chemistry in Biomedical Sciences/Ed. by Weinstein H. N. Y., 1981.
13. Bonifacic V., Husinaga S. J. Chem. Phys., 1976, v. 64, p. 965.
14. Halgren T. A., Lipscomb W. N. Ibid., 1973, v. 58, p. 1569.
15. Popkie H. E., Kaufman J. J. Ibid., 1977, v. 66, p. 4827.
16. Kaufman J. J., Popkie H. E., Palabikil S., Hariharan P. C. Int. J. Quant. Chem., Q. Chem. Symp. № 14, 1978, p. 793.
17. Kaufman J. J., Hariharan P. C., Popkie H. E. Ibid., № 15, 1981, p. 199.
18. Halgren T. A., Kleir D. A., Lipscomb W. N. J. Amer. Chem. Soc., 1978, v. 100, p. 6595.
19. Информационное сообщение. Журн. структ. химии, 1982, т. 23, с. 170.
20. Дашевский В. Г. Хим.-фарм. журн., 1981, т. 15, с. 21.
21. Reichardt C. Pure Appl. Chem., 1982, v. 54, p. 1867.
22. Абронин Н. А., Бурштейн К. Я., Жидомиров Г. М. Журн. структ. химии, 1980, т. 21, с. 145.
23. Kaufman J. J. Intern. J. Quant. Chem., Q. Biol. Symp. № 8, 1981, p. 419.
24. Landau M. А. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. М.: Наука, 1981.
25. Hansch C., Fujita T. J. Amer. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 1616.
26. Free S. M., Wilson J. W. J. Med. Chem., 1964, v. 7, p. 395.
27. Sammarala A. Ibid., 1972, v. 15, p. 573.
28. Kubinyi H., Kehrhaun O. H. Ibid., 1976, v. 19, p. 1040.
29. Lukovits I. Ibid., 1983, v. 26, p. 1104.
30. Горьков В. А. В кн.: Химиотерапия злокачественных новообразований. Сер. Онкология, т. 12, М.: Изд. ВИНТИ, 1982, с. 23.
31. Dittert L. W. J. Toxicol. Environment Health, 1977, v. 2, p. 735.
32. Jansen L. H. M., Perrin J. H. Europ. J. Med. Chem., 1976, v. 11, p. 197.
33. Brändström A. Acta Pharm. Succ., 1982, v. 19, p. 175.
34. Grigoras S., Rusu I., Pausescu E., Medesan A., Moldoveanu S. Intern. J. Quant. Chem., 1980, v. 18, p. 501.
35. Sammarala A. J. Med. Chem., 1971, v. 14, p. 269.
36. Лужков В. Б., Исаченко Т. С. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1984, с. 2036.
37. Christoffersen R. E., Angeli R. P. In: The New World of Quantum Chemistry/Ed. by Pullman B., Parr R. N. Y.: Wiley, 1976.
38. Стьюпер Э., Брюггер У., Джурс П. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. М.: Мир, 1982.
39. Чернов В. А. В кн.: Химиотерапия злокачественных новообразований. Сер. Онкология, т. 12, М.: Изд. ВИНТИ, 1982, с. 115.
40. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США/Под ред. Софьиной З. П., Сыркина А. Б., Голдина А. М.: Медицина, 1980.
41. Hathway D. E., Kolar J. F. Chem. Soc. Rev., 1980, v. 9, p. 241.
42. Popkie H. E., Kaufman J. J. Int. J. Quant. Chem., Q. Chem. Symp. № 13, 1979, p. 255.
43. Ulmer W. Z. Naturforsch., 1979, v. C34, p. 658.
44. Ulmer W. Theor. Chim. Acta, 1980, v. 56, p. 133.
45. Ulmer W. Int. J. Quant. Chem., 1981, v. 19, p. 337.
46. Гринус Ф. П., Проценко Л. Д., Сологуб П. Я. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Совещ. II. Черноголовка, 1982, с. 25.
47. Skancke P. N., Fogarasi G., Boggs J. E. J. Mol. Struct., 1980, v. 62, p. 259.
48. Alagona G., Cimraglia R., Scrocco E., Tomasi J. Theor. Chim. Acta, 1972, v. 25, p. 103.
49. Тимофеева Л. М. В сб.: Новые реакции и методы исследования в нефтехимии. М.: 1980, с. 62.
50. Карцев В. Г., Набатова А. С., Богданов Г. Н. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Совещ. II. Черноголовка. 1982, с. 25.
51. Богданов Г. Н., Эмануэль Н. М. Там же, с. 22
52. Faucher J.-P., Grassnier F., Labarre J.-F. J. Mol. Struct., 1981, v. 76, p. 165.
53. Lahana R., Labarre J.-F. J. Mol. Struct., Theochem., 1982, v. 87, p. 283.
54. Guerch G., Faucher J.-P., Grajeuil M., Levy G., Labarre J.-F., Ibid., v. 88, p. 317.
55. Barber M., Clark J. D., Hinchliffe A. Ibid., 1979, v. 57, p. 169.
56. Горбачева Л. Б. В кн.: Химиотерапия злокачественных новообразований. Сер. Онкология, т. 12, М.: Изд. ВИНТИ, 1982, с. 5.
57. Boudreaux E. A., Carsey T. P. Int. J. Quant. Chem., 1980, v. 18, p. 469.
58. Carsey T. P., Boudreaux E. A. Theor. Chim. Acta, 1980, v. 56, p. 211.

59. Dimoglo A. S., Chumakov Yu., Bersuker I. B. In: XX Int. Conf. on Coord. Chem. Calcutta, India, 1979, p. 318.
60. Димогло А. С., Чумаков Ю. М., Берсукер И. Б. Изв. АН МССР. Сер. биол и хим., 1980, с. 526.
61. Димогло А. С., Чумаков Ю. М., Берсукер И. Б. Теор. и эксп. химия, 1980, т. 16, с. 668.
62. Abdul-Ahad P. G., Webb G. A. Int. J. Quant. Chem., 1982, v. 21, p. 1105.
63. Blair T., Webb G. A. Chem. Phys. Letters, 1980, v. 72, p. 143.
64. Будников С. С., Дону С. В., Чапурина Л. Ф., Берсукер И. Б., Дьяков И. А. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Совещ. II. Черноголовка, 1982, с. 33.
65. Neidle S., Taylor G. L. FEBS Letters, 1979, v. 107, p. 348.
66. Nakata J., Hopfinger A. J. Ibid., 1980, v. 117, p. 259.
67. Бушелев С. Н., Сибельдина Л. А. Биоорг. химия, 1982, т. 8, с. 702.
68. Chojnacki H., Sawaryn A. Int. J. Quant. Chem., 1983, v. 23, p. 729.
69. Abdul-Ahad P. G., Webb G. A. Ibid., 1982, v. 21, p. 945.
70. Эмануэль Н. М., Богданов Г. Н., Орлов В. С. Успехи химии, 1984, с. 1929.
71. Nagata S., Kodama M., Joki Y., Kimura T. In: Free Radicals and Cancer/Ed. by Floyd R., N. Y.: Marcel Dekker, 1982, с. 53.
72. Trush M. A., Minnaugh E. G., Gram T. E. Biochem. Pharm., 1982, v. 31, p. 3335.
73. Moore H. W. Science, 1977, v. 197, p. 527.
74. Орлов В. С., Лужков В. Б., Богданов Г. Н. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Совещ. II. Черноголовка, 1982, с. 30.
75. Лужков В. Б., Орлов В. С., Богданов Г. Н. Хим.-фарм. журн., 1984, № 10, с. 1163.
76. Лужков В. Б. Докл. АН СССР, 1982, т. 268, с. 126.
77. Luzhkov V. B. J. Mol. Struct. Theochem., 1985, v. 121, p. 165.
78. Лужков В. Б., Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. физ.-мат. наук, М., 1979.
79. Newman R. A., Strauss M. J., Renfrow R. J. Pharm. Sci., 1982, v. 71, p. 831.
80. Куроптева З. В., Лужков В. Б., Пулатова М. К., Довгялло Е. Н., Смотряева М. А. Деп. ВНИИТИ, № 2341-79.
81. Kuropteva Z. V., Pulatova M. K., Smotryaeva M. A., Kruglyakova K. E. Int. J. Quant. Chem., 1980, v. 17, p. 1221.
82. Лужков В. Б. Тезисы IX Всесоюз. совещ. по квантовой химии, Иваново, 1985.
83. Авдеева О. С., Пулатова М. К., Ванин А. Ф., Эмануэль Н. М. Докл. АН СССР, 1979, т. 249, с. 224.
84. Карцев В. Г., Алиев З. Г., Русанов В. В., Атовмян Л. О., Богданов Г. Н. В сб.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. Совещ. I. Черноголовка, 1980, с. 24.
85. Лужков В. Б., Куроптева З. В., Пулатова М. К. В сб.: Магнитный резонанс в биологии и медицине. Черноголовка, 1981, с. 7.
86. Peng S., Lin J., Shahbaz M., Le Breton P. R. Int. J. Quant. Chem., Q. Biol. Symp. № 5, 1978, p. 301.
87. Lin J., Le Breton P. R., Shipman L. J. J. Phys. Chem., 1980, v. 84, p. 431.
88. Konoplya M., Penkovsky V. II Nat. Congr. Chem., Bucharest, 1981, Abstr. P. 1, S1, p. 154.
89. Scanlan M. J., Hillier I. H. J. Amer. Chem. Soc., 1984, v. 106, p. 3737.
90. Abdul-Ahad P. G., Blair T., Webb G. A. Int. J. Quant. Chem., 1980, v. 17, p. 821.
91. Abdul-Ahad P. G., Webb G. A. J. Mol. Struct. Theochem., 1982, v. 88, p. 15.
92. Abdul-Ahad P. G., Webb G. A. Ibid., 1982, v. 89, p. 25.
93. Gready J. E. Ibid., 1984, v. 100, p. 231.
94. Hopfinger A. J. J. Med. Chem., 1983, v. 26, p. 990.
95. Welsh W. J., Cody V., Mark J. E., Zakrewski S. F. Cancer Biochem. Biophys., 1983, v. 7, p. 27.
96. Richards W. E., Cuthbertson A. F. Chem. Commun., 1984, p. 167.
97. Spingarn N. E., Sartorelli A. C. Int. J. Quant. Chem., 1980, v. 18, p. 493.
98. Blair T., Webb G. A. J. Mol. Struct., Theochem., 1982, v. 89, p. 35.
99. Биожкин В. Н., Чумаков Ю. М. Хим.-фарм. журн., 1982, т. 16, с. 1090.
100. Miertus S., Filipovic P., Majek P. Chem. Zvesti, 1983, v. 37, p. 311.
101. Armbruster A.-M., Chalvet O., Crasnier F., Robinet G., Labarre J.-F. J. Mol. Struct., Theochem., 1982, v. 88, p. 303.
102. Blair T., Webb G. A. Europ. J. Med. Chem., 1981, v. 16, p. 157.
103. Заворуев С. М., Болотин В. А. Хим.-фарм. журн., 1982, т. 16, с. 1361.
104. Zavoruev S. M., Bolotin V. A. Studia Biophysica, 1983, v. 93, p. 163.
105. Meyers R. In: Cancer Chemotherapy 1982, The EORTC Cancer Chemotherapy Annual/Ed. by Pinedo H. M. Amsterdam, 1982, p. 51.
106. Сент-Дьерди А. Биоэлектроника. М.: Мир, 1971, с. 7.

Отделение Института химической  
физики АН СССР, Черноголовка