



УДК 547.53'436:577.152.231*5'145

ФЕРМЕНТАТИВНОЕ АЦЕТИЛИРОВАНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ: ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РОЛЬ В ПРОЯВЛЕНИИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

© 1999 г. Э. Т. Оганесян[#], Д. Е. Творовский, С. Х. МуцуеваПятигорская государственная фармацевтическая академия,
357533, Пятигорск, пр. Калинина, 11

Поступила в редакцию 23.07.98 г. Принята к печати 12.01.99 г.

Проведены квантово-химические расчеты ряда молекул, содержащих первичную аминогруппу. Результаты расчетов сопоставлены с экспериментальными данными по степени ацетилирования *in vivo*. Предложен критерий эффективности взаимодействия первичных аминов с ариламино-*N*-ацетилтрансферазой. На основе известных данных и проведенных расчетов показано, что особенности взаимодействия ксенобиотиков, содержащих первичную аминогруппу, с ацетилирующей системой организма во многом обуславливают спектр их побочного действия.

Ключевые слова: ариламины; сульфаниламиды; квантовая химия; конформация; ариламино-*N*-ацетилтрансфераза; ацетил-*CoA*.

Выявленные к настоящему времени корреляции структура–биологическая активность распространяются преимущественно на структурно родственные соединения – производные конкретной родоначальной структуры, модифицированной заместителями. Такой подход базируется на предположении о специфичности взаимодействия эндогенных молекул и ксенобиотиков с молекулами белков и рецепторов [1–3]. “Работоспособность” данного подхода свидетельствует о справедливости указанного предположения в отношении многих соединений.

Большинство ксенобиотиков в организме подвергаются метаболическим превращениям [4, 5], вовлекаясь в серию биохимических процессов. Поэтому химическая реакционная способность и, следовательно, пути метаболической трансформации могут определять разнообразные аспекты биологического действия.

В настоящем сообщении авторы предлагают стратегию выявления механизма побочного действия ксенобиотиков, подвергающихся ферментативному ацетилированию. Предлагаемый подход включает, во-первых, изучение взаимосвязи между геометрией и электронной структурой молекул, с одной стороны, и эффективностью их ацетилирования – с другой. Во-вторых, сам процесс образования ацетилконъюгатов рассматривается как возможная динамическая составляющая “вектора” побочного действия (в отличие от статических факторов – геометрических особенностей и электронной структуры).

К числу соединений, метаболизм которых протекает по пути ацетилирования, относятся, в первую очередь, лекарственные препараты – первичные ариламины (сульфаниламиды, новокаин, новокаинамид, производные *n*-аминофенола и *n*-аминобензойной кислоты), а также гидразид изоникотиновой кислоты, клоназепам (после восстановления нитрогруппы), мескалин и эндогенные соединения – холин, серотонин, гистамин и т.д. [4–8].

Известно, что ксенобиотики ацетируются в организме в неодинаковой степени. Так, общее содержание ацетилпроизводного сульфадимезина в крови и в моче может достигать до 93% от введенной дозы [7], а эффективность ацетилирования этазола и норсульфазола составляет соответственно 17 и 40% [7]. Следует отметить, что последние два соединения близки в структурном отношении.

Ацетилирование ксенобиотиков, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, осуществляется, как известно, ариламинацетилтрансферазой (ААТ, КФ 2.3.1.5) с участием ацетил-*CoA* [9]. В то же время экспериментально доказано, что этот же фермент катализирует ацетилирование изониазида (по гидразидному фрагменту) [10] и серотонина (по первичной алифатической аминогруппе) [4].

Можно предположить, что степень ацетилирования указанных соединений *in vivo* зависит главным образом от особенностей фермент-субстратного взаимодействия. Очевидно, что характер такого взаимодействия может определяться как геометрией и электронным строением молекул субстрата, так и термодинамическими параметрами ферментативной реакции.

Сокращения: СА – сульфаниламиды; ААТ – ариламинацетилтрансфераза.

[#] Автор для переписки.

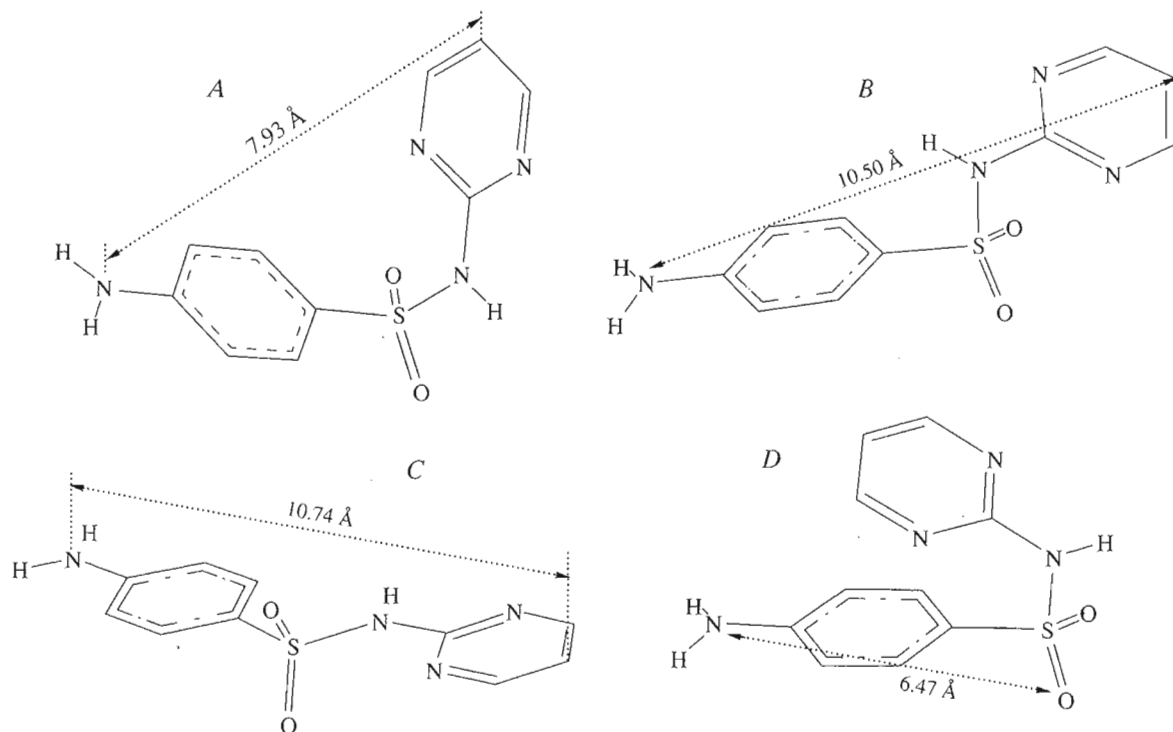


Рис. 1. Основные конформации (A–D) молекул СА на примере сульфазина (указаны максимальные длины (L , Å) “остова” молекул).

Прежде всего представлялось интересным изучить конформационные особенности молекул при их взаимодействии с активным центром ААТ. В этом отношении сульфаниламиды образуют наиболее представительный ряд соединений не только с точки зрения структурного многообразия, но и по количественному составу метаболитов, в том числе ацетилпроизводных СА. Выбор этой группы соединений позволил нам сопоставить экспериментальные данные с результатами теоретического моделирования.

Соединения (I)–(XVI) – производные n -NH₂-C₆H₄-SO₂NHR. Если R – остаток гетероцикла, то для таких соединений теоретически возможны четыре основных конформера, что показано на примере сульфазина (рис. 1).

Для расчета геометрии и оценки стабильности указанных конформаций были использованы квантово-химические методы AM1 и PM3, а также метод молекулярной механики MM+ [11].

Необходимо отметить, что рассчитанные методом AM1 геометрические характеристики (СА), в частности, сульфамидного фрагмента -SO₂NH-, хорошо согласуются с данными рентгеноструктурного анализа [14]. Метод PM3 приводит к сильно завышенному значению длины связи S–N. Метод MM+ в целом плохо передает геометрию сульфамидного фрагмента, искажая углы C–S–O, N–C–O и O–S–O. Ниже сопоставлены рас-

четные и экспериментальные данные для 1-амино-4-бензолсульфониламида (соединение (I) табл. 1).

Длины связей и углы между связями в сульфамидном фрагменте	Метод расчета			Данные рентгено-структурного анализа [14]
	MM +	AM1	PM3	
S–O (Å)	1.43	1.414	1.47	1.41 и 1.47
S–N (Å)	1.64	1.605	1.75	1.61
∠C–S–O (град)	102	108.6	111	107.5 и 107.9
∠N–S–O (град)	112	108.7	106.5	105.7 и 107.9
∠O–S–O (град)	124	117.4	119.1	119

Как показывают расчеты (методы AM1 с полной оптимизацией геометрии и PM3), молекулы СА могут существовать в виде серии конформеров A, B, C, D (рис. 1) с различной степенью стабильности (табл. 2).

Конформация D для всех рассмотренных СА – неустойчива и в процессе оптимизации геометрии перестраивается в конформацию A. Поэтому далее в статье рассматриваются только структуры типа A, B и C.

Для каждого конформера соединений (I)–(XVI) (табл. 2) приведены значения теплоты атомизации ΔH , дипольного момента μ и величины максимальной длины остова L молекулы без учета атомов водорода.

Учитывая, что AM1 более достоверно отражает геометрические особенности молекул СА, данный метод использовался нами для полной оп-

тимизации всех конформеров, представленных в табл. 2. Расчеты свидетельствуют об отсутствии существенного влияния конформации на электронные параметры в ряду СА: электронная плотность на атомах фармакофорных групп (NH₂ и -SO₂NH-) изменяется незначительно.

С целью получения более объективных выводов для оптимизированных методом АМ1 конформаций значения ΔH были дополнительно рассчитаны методом РМЗ. Данные табл. 2 свидетельствуют, что наиболее стабильна для всех СА – конформация А. Минимальной устойчивостью характеризуется плоская конформация С (табл. 2).

Наиболее варьируемыми характеристиками молекул СА, как следует из табл. 2, являются дипольный момент μ и длина остова L, причем в конформации А продольная длина молекулы минимальна. Вместе с тем следует отметить, что выявленные стабильные конформации СА характеризуются сравнительно узким интервалом значений дипольных моментов (6.1–7.5).

В дальнейшем мы исходили из очевидного предположения, что среди одновременно сосуществующих конформеров наибольшая доля принадлежит самому энергетически устойчивому и характеризующемуся наиболее выгодной величиной ΔH. Не исключено, что и в момент встречи с ферментом атакующая молекула может находиться преимущественно в стабильной конформации. Поэтому для дальнейших расчетов нами были отобраны величины L и μ наиболее устойчивых конформеров и сопоставлены с экспериментальными данными о степени ацетилирования СА *in vivo* [7] (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что именно величина длины остова L молекул, находящихся в стабильной конформации, имеет существенное значение для процесса ацетилирования. Этот вывод согласуется с данными работы [5], где на примере СА, *para*-аминобензойной кислоты, новокаинамида, новокаина, анестезина убедительно показано отсутствие корреляции нуклеофильности атома азота ароматической аминогруппы с интенсивностью ацетилирования.

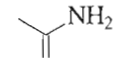
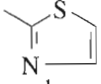
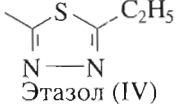
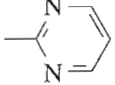
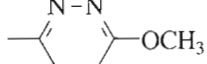
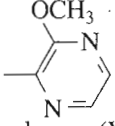
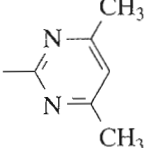
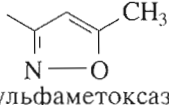
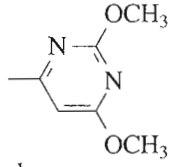
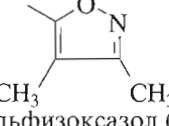
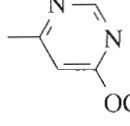
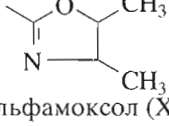
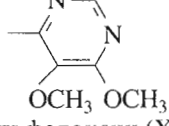
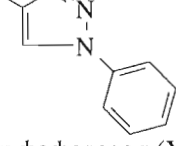
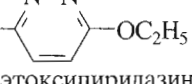
Найденная взаимосвязь, очевидно, имеет нелинейный характер. Из рассмотренных СА сульфafenазол характеризуется максимальной длиной L 10.8 Å и, как свидетельствуют экспериментальные данные, он ацетилированию не подвергается [6]. По-видимому, эта величина для СА является верхним пределом для реакции ацетилирования.

С целью выявления более полной количественной закономерности были рассчитаны длины L молекул в стабильной конформации и для других ариламинов, а также для изониазида, который, как было показано [10], также ацетилируется с участием ААТ (табл. 4).

Сопоставление данных табл. 2 и 3 подтверждает предположение о критическом характере зависимости степени ацетилирования от максимальной

Таблица 1

Структура сульфаниламидных препаратов общей формулы *p*-NH₂-C₆H₄-SO₂NHR, где R =

-H Стрептоцид (I)	
	Сульгин (II)
Норсульфазол (III)	
	Этазол (IV)
Сульфазин (V)	
	Сульфапиридазин (VI)
Сульфален (VII)	
	Сульфадимезин (VIII)
Сульфаметоксазол (IX)	
	Сульфадиметоксин (X)
Сульфизоксазол (XI)	
	Сульфамонетоксин (XII)
Сульфамоксол (XIII)	
	Сульфадоксин (XIV)
Сульфафеназол (XV)	
	Сульфазетоксипиридазин (XVI)

длины молекулы. Так, величина L для новокаинамида составляет 10.5 Å, т.е. не превышает верхнюю границу L (10.8 Å), поэтому новокаинамид все же подвергается ацетилированию (~15%) [15].

Полезными для построения модели оказались данные о крайне низком уровне ацетилирования родоначальника ароматических аминов – анилина (~0.2%) [8]. Представленные в табл. 2 соединения являются *n*-замещенными анилина, поэтому, на наш взгляд, вполне правомерно рассматривать длину молекулы анилина как нижнюю границу L (~4.2 Å).

Таблица 2. Квантово-химические характеристики сульфаниламидных молекул*

Соединение	Название	Конформ. состояния	Расчетные характеристики конформационных состояний			
			–ΔH, ккал/моль		μ, D	L, Å
			AM1	PM3		
(I)	Стрептоцид	–	1905.32	1883.86	6.22	6.48
(II)	Сульгин	–	2373.9	2365.44	5.26	7.77
(III)	Норсульфазол	A	2596.92	2580.49	6.41	7.92
		B	2594.52	2578.09	5.96	7.71
		C	2587.25	2570.25	6.21	10.43
(IV)	Этазол	A	3028.59	3005.37	6.19	10.07
		B	3026.12	3002.53	9.73	11.79
		C	3020.38	2995.93	9.48	12.63
(V)	Сульфазин	A	2857.60	2858.56	7.16	7.93
		B	2857.24	2856.74	5.30	10.50
		C	2851.58	2850.93	5.34	10.74
(VI)	Сульпапиридазин	A	3221.32	3211.49	6.18	8.81
		B	3214.65	3207.29	10.09	12.52
		C	3214.03	3202.43	7.78	12.79
(VII)	Сульфален	A	3232.23	3226.09	6.78	9.23
		B	3231.63	3224.61	6.46	10.51
		C	3226.14	3218.30	6.63	10.74
(VIII)	Сульфадимезин	A	3420.80	3426.29	7.33	9.41
		B	3420.54	3424.64	4.84	10.95
		C	3414.92	3418.66	4.91	11.06
(IX)	Сульфаметоксазол	A	2868.99	2862.00	6.42	8.95
		B	2867.14	2859.69	8.84	11.15
		C	2861.37	2853.54	8.92	11.51
(X)	Сульфадиметоксин	A	3599.17	3608.51	7.53	9.74
		B	3598.56	3605.58	5.26	12.39
		C	3593.11	3600.24	4.99	12.49
(XI)	Сульфизоксазол	A	3151.60	3142.88	7.17	8.09
		B	3148.80	3142.85	10.11	11.01
		C	3142.81	3136.94	9.77	11.53
(XII)	Сульфонометоксин	A	3233.20	3231.03	7.14	8.49
		B	3234.60	3224.36	7.21	11.95
		C	3228.77	3230.84	7.11	12.47
(XIII)	Сульфамоксол	A	3178.19	3181.44	7.67	8.80
		B	3174.93	3180.48	6.24	11.06
		C	3170.77	3175.22	7.28	11.46
(XIV)	Сульфадоксин	A	3600.42	3589.72	6.06	8.92
		B	3599.77	3588.51	5.73	12.41
		C	3597.25	3586.27	7.06	12.56
(XV)	Сульфафеназол	A	3865.93	3873.58	7.54	10.84
		B	3863.56	3872.85	8.18	13.48
		C	3858.11	3867.09	8.24	13.97
(XVI)	Сульфаэтоксипиридазин	A	3502.22	3491.20	6.39	9.78
		B	–3500.39	3489.36	6.31	12.36
		C	–3495.13	3484.03	5.97	14.24

* Длина молекулы L в наиболее стабильных конформациях отмечена жирным шрифтом.

Таким образом, эффективное ацелирование молекул, содержащих первичную аминогруппу, может осуществляться только в том случае, если длина молекул L находится в интервале значений $4.2 < L < 10.8$ Å. Максимальному ацелированию

соответствует область средних значений $L - 8-9$ Å. С этой точки зрения оптимальное значение L в дальнейшем рассматривается нами как основное условие эффективности ферментативного ацелирования.

Таблица 3. Степень ацетилирования *in vivo* некоторых СА с разными длинами молекул [6, 12, 13] (данные об ацетилировании взяты из работ [6, 7])*

Соединение	Препараты	L, Å	Содержание N ⁴ -ацетилконъюгатов, W, %		
			в крови	в моче	общее
(I)	Стрептоцид	6.48	15 (10–20)	27.5 (25–30)	42.5
(II)	Сульгин	7.77		–**	
(III)	Норсульфазол	7.92	20	48.5 (25–72)	68.5
(IV)	Этазол	10.07	7.5 (5–10)	10 (5–15)	17.5
(V)	Сульфазин	7.93	10 (5–15)	30.5 (15–46)	40.5
(VI)	Сульфацидазин	8.81	13.5 (2–25)	47.5 (21–74)	61
(VII)	Сульфален	9.23	1	61 (45–77)	62
(VIII)	Сульфадимезин	9.41	32.5 (15–50)	60 (40–80)	92.5
(IX)	Сульфаметоксазол	8.95	15	57 (56–58)	72
(X)	Сульфадиметоксин	9.74	10 (5–15)	17.5 (10–25)	27.5
(XI)	Сульфизоксазол	8.09	24 (13–35)	33.5 (20–47)	57.5
(XII)	Сульфамонетоксин	8.49	5	50	55
(XIII)	Сульфамоксол	8.80	18 (15–21)	52.2 (45–60)	70.5
(XIV)	Сульфадоксин	8.92	7.5 (5–10)	45 (30–60)	52.5
(XV)	Сульфафеназол	10.84		Не ацетилируется	
(XVI)	Сульфаэтоксипиридазин	9.78		–**	

* Величины L и W слабо ацетилирующихся ксенобиотиков выделены жирным шрифтом.

** Соединение ацетилируется; количественные данные отсутствуют.

Таблица 4. Взаимосвязь между длиной молекул L и степенью ацетилирования *in vivo* некоторых ксенобиотиков и эндогенных соединений

Соединение	Название	μ, D	L, Å	Данные об ацетилировании (W, %)
(XVII)	Анилин	1.58	4.1	0.2% [8]
(XVIII)	1,4-Диаминобензол	0	5.61	47% (1,4-N-диацетилпроизводное) [8]
(XIX)	n-Аминобензойная кислота	11.6	6.45	30–47% [5]
(XX)	n-Аминосалициловая кислота	10.34	6.49	>50% [5]
(XXI)	5-Аминосалициловая кислота	10.03	6.06	Ацетилируется [17]
(XXII)	Гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид)	1.46	6.47	Ацетилируется с участием ААТ [6, 10]
(XXIII)	Гидралазин (апрессин)	3.03	4.99	Ацетилируется [6]
(XXIV)	Новокаинамид	4.57	10.51	15% [15]
(XXV)	Серотонин	3.40	7.04	Ацетилируется с участием ААТ [11]
(XXVI)	Гистамин	4.29	5.95	Инактивация через ацетилирование [16, 20]

Величины L и W слабо ацетилирующихся ксенобиотиков выделены жирным шрифтом.

Качественный анализ представленной модели свидетельствует о нелинейном характере зависимости степени ацетилирования (W, %) от длины молекул L. Справедливость данного вывода подтверждается и результатами аппроксимации экспериментального ряда точек полиномами степени N (рис. 2). Для N = 1 (линейная зависимость) корреляция отсутствует, в то время как в случае полиномиальной зависимости W(L) коэффициент корреляции резко возрастает (R 0.61 и 0.72 для N 2 и 3 соответственно).

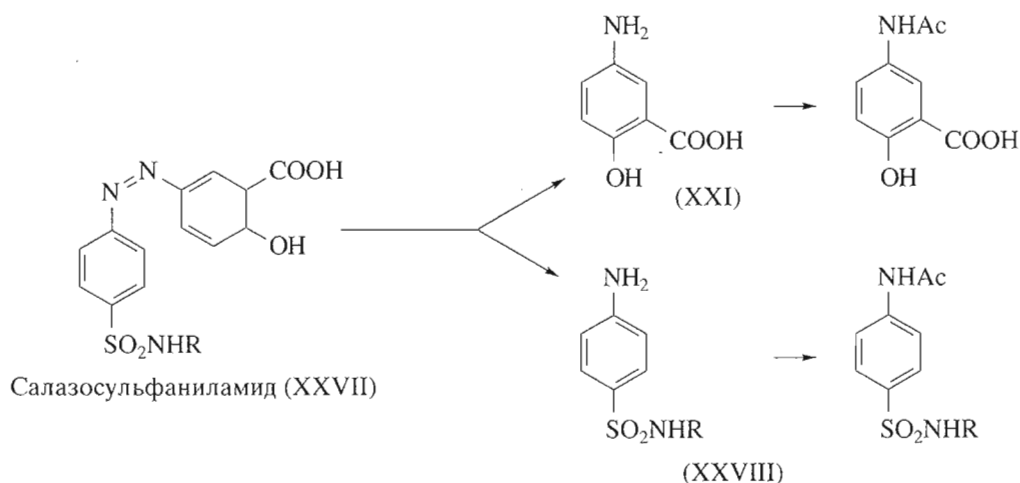
Графики зависимости W(L) построены на основании количественных данных табл. 3 и 4 с использованием программных пакетов Exel 7.0 и Mscad 7.0.

Отчетливая зависимость степени ацетилирования рассмотренных молекул, содержащих первичную аминогруппу, от их максимальной длины свидетельствует о первоочередной необходимости определенного геометрического соответствия фермент–субстрат. Только при выполнении этого условия в дальнейшем следует учитывать электронные и термодинамические эффекты.

Как уже указывалось, наиболее стабильные конформации СА характеризуются достаточно узким интервалом значений дипольных моментов μ (6.1–7.5 D). По-видимому, оптимальное геометрическое соответствие субстрата и активного центра ААТ способствует термодинамически вы-

годному диполь-дипольному или ион-дипольному взаимодействию фермент-субстрат.

На первый взгляд, обособленную группу препаратов СА образуют салазосульфаниламиды, представляющие собой азосоединения, где диазосоставляющей является остаток сульфаниламида [12, 14].



Логично допустить, что между 5-аминосалициловой кислотой (XXI) и СА (XXVIII), как первичными ариламинами с оптимальной длиной молекул *L*, может иметь место конкуренция в реакции ацетилирования. Данное предположение согласуется с тем фактом, что, например, *para*-аминосалициловая кислота интенсивно ацетилируется в организме (более чем на 50% [5]). При совместном введении с другими ксенобиотиками (например, изониазидом) она конкурирует за обладание ацетильной группой. Следствие этого процесса – выраженное снижение доли *N*-ацетилпроизводного изониазида [10].

Эти данные подтверждаются и нашими расчетами, которые свидетельствуют о том, что продольные размеры анионной формы *n*-аминосалициловой кислоты (XX) (6.49 Å) и изониазида (XXII) (6.47 Å) практически совпадают (табл. 4). Величины *L* 5-аминосалициловой кислоты (XXI), сульфадиметоксина (X) и сульфамида (VI) находятся в оптимальном интервале значений (табл. 3, 4; рис. 2).

Стехиометрия процесса распада салазосульфаниламидов свидетельствует о том, что из 1 моль распавшегося препарата образуется 2 моль ариламинов (1 моль 5-аминосалициловой кислоты и 1 моль СА), способных к взаимодействию с ААТ. Следовательно, нагрузка на систему ацетилирования возрастает в 2 раза. На фоне взаимной конкуренции это должно приводить к уменьшению степени ацетилирования СА.

Таким образом, при поступлении салазосульфаниламидов доля неацетилированных ариламинов в организме может быть значительно выше,

экспериментально доказано, что салазосульфаниламиды, подвергаясь метаболическому превращению, расщепляются до свободных СА (сульфапиридин, сульфадиметоксин, сульфамиридазин) и 5-аминосалициловой кислоты. В дальнейшем происходит ацетилирование образующихся метаболитов [17]:

чем при приеме обычных СА. Это, вероятно, усугубляет побочные эффекты, связанные с окислительно-восстановительными маршрутами биотрансформации по ароматической аминогруппе (образование метгемоглобина (до 30% [18]), отрицательное влияние на гематологические показатели в целом [18, 19]).

Ацетилирование ксенобиотиков как один из возможных факторов их побочного действия. Согласно известным экспериментальным данным, доля ацетилированных метаболитов составляет от 15 до 97% (табл. 3 и 4). В то же время на путь окислительно-восстановительной биотрансформации вступает, например, 3% сульфазомизола и лишь следы сульфизоксазола и сульфатиазола [4]. Напротив, анилин претерпевает биотрансформацию преимущественно по цитохромзависимым маршрутам (образуется в основном *n*-аминофенол (55%)) [4]. Следовательно, если *para*-положение в ариламинах занято, то, очевидно, основной путь их биотрансформации – образование *N*-ацетилконъюгатов.

Таким образом, на основании приведенных выше количественных данных можно утверждать, что индукция *in vivo* микросомальных ферментов (например, изоформ цитохрома Р-450), вызванная сульфаниламидами, *n*-аминобензойной и *o*- и *n*-аминосалициловыми кислотами и т.д., не компенсирует связанные с ацетилированием побочные эффекты.

Известно, что в процессах ацетилирования одновременно с ацетилтрансферазами принимает участие ацетил-СоА [9]. Наряду со ксенобиотиками ацетилированию подвергаются и эндогенные

соединения. Так, например, одним из путей инактивации серотонина и гистамина является образование *N*-ацетилпроизводных [11, 17, 21]. Это означает, что ксенобиотики, ацетилируясь, существенно влияют на полноту ацетилирования эндогенных физиологически активных соединений, что, в свою очередь, порождает целый каскад побочных фармакологических эффектов.

В монографии [5] указывается на значимость общего фонда ацетил-СоА в функционировании ацетилирующей системы организма. Нетрудно понять, что активно ацетилирующиеся чужеродные соединения снижают необходимый физиологический уровень ацетил-СоА, поскольку определенная его доля из общего фонда должна вынужденно вовлекаться в процессы образования *N*-ацетилконъюгатов ксенобиотиков.

Как известно, ацетил-СоА в организме используется в цикле Кребса, в биосинтезе ацетилхолина [5], холестерина, фосфолипидов, триглицеридов [21], в образовании *N*-ацетилглюкозамина, участвующего в формировании гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты, хондроитинсерной кислоты) [23] и др.

Учитывая вышеизложенное, вполне обосновано предположение, что влияние на уровень ацетил-СоА со стороны ксенобиотиков способствует проявлению одновременно целого спектра побочных эффектов.

В качестве примера можно привести один из возможных способов построения модели, описывающей спектр действия ариламинов.

Наиболее эффективно в процесс ферментативного ацетилирования вовлекаются сульфадимезин, норсульфазол, сульфаметоксазол, длина молекул которых находится в области средних значений установленного интервала $4.2 < L < 10.8 \text{ \AA}$ (рис. 2). Как известно, эти препараты обладают нефротоксическим действием вследствие образования малорастворимых кристаллических *N*-ацетилконъюгатов (кристаллурия).

Интенсивное ацетилирование препаратов с оптимальной длиной молекул *L* приводит к снижению общего уровня ацетил-СоА в организме, вследствие чего в меньшей степени ацетилируются холин, а также серотонин и гистамин. Это может привести к нежелательному накоплению медиаторов воспаления и увеличению вероятности развития, например, аллергических реакций.

Известно, что именно *N*-ацетилсеротонин претерпевает дальнейшую биотрансформацию с образованием гормона мелатонина [4, 11], который, как предполагают, участвует в формировании системы антиоксидантной защиты [23–25]. В частности, мелатонин предохраняет вызванный стрессом апоптоз клеток гиппокампа [25]. Из этого следует, что опосредованное снижение уровня синтеза мелатонина является еще одним фактором, способствующим нарушению нормального окислитель-

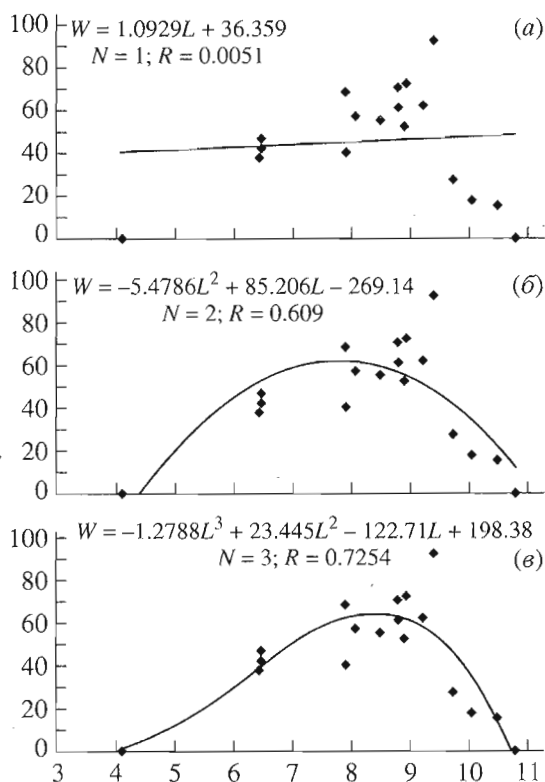


Рис. 2. Результаты аппроксимации зависимости $W(L)$ полиномами степени N 1 (а), 2 (б), 3 (в). R – коэффициент корреляции.

но-восстановительного баланса организма, вызванного сульфаниламидами.

Поскольку для образования цитрата из пирувата необходим ацетил-СоА [26], то не исключено дестабилизирующее влияние СА на цикл Кребса и далее – на митохондриальные процессы. Косвенным подтверждением сказанному может служить тот факт, что при приеме СА увеличивается потребление кислорода митохондриями [8].

Установлено, что СА увеличивают содержание холестерина в крови [8]. На первый взгляд, это объясняется нарушением процессов перекисного окисления липидов. Однако есть все основания утверждать, что СА не просто нарушают процессы перекисного окисления липидов мембран, но и могут угнетать регенерацию и образование новых клеточных мембран из-за снижения интенсивности синтеза фосфолипидов, триглицеридов и гликозаминогликанов с участием ацетил-СоА. В наибольшей степени этому действию, по-видимому, подвергаются клетки крови, что выражается в серьезных гематологических нарушениях при терапии сульфаниламидами [19].

Учитывая результаты проведенных расчетов, нельзя исключать возможность прямой конкуренции между молекулами СА и эндогенными веществами за участок связывания ААТ. В работе [11] указывается, что ААТ принимает участие в

ацетилировании серотонина. Кстати, как показывает расчет, величина длины молекулы *L* серотонина (7.04 Å) отвечает условиям реакции ацетилирования; то же относится и к гистамину.

Таким образом, в отношении ацетилирования возможна двойная конкуренция между ксенобиотиками и рассмотренными медиаторами: а) за обладание частью ацетил-СоА из общего фонда и б) за обладание участком связывания ААТ. Очевидно, что одновременная реализация двух конкурентных процессов усиливает риск нежелательных побочных эффектов, как это имеет место не только в случае СА, но и ариламинов в целом.

Следует особо подчеркнуть, что снижение уровня общего ацетил-СоА – это всего лишь одна из возможных причин аллергенного действия. Мы считаем, что в рассматриваемом случае имеет место совмещение многих факторов риска, среди которых особого внимания заслуживает, в первую очередь, рассмотрение окислительно-восстановительных маршрутов биотрансформации (в частности, через производные гидроксилamina), а также процессов связывания с белками крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Розенблит А.Б., Голендер В.Е. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. Рига: Зинатне, 1983. С. 30–32.
2. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. С. 28–39.
3. Травень В.Ф. Электронная структура и свойства органических молекул. М.: Химия, 1989. С. 88–94.
4. Парк В. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1973. С. 40, 104, 216–218, 222.
5. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М.: Медицина, 1981. С. 63–66, 111–126.
6. Хириц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ. М.: Медицина, 1975. С. 131–143, 153–159.
7. Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Сульфаниламидные препараты длительного действия при лечении инфекционных заболеваний. М.: Медицина, 1974. С. 136.
8. Вредные вещества в промышленности. Справочник / Ред. Лазарева Н.В., Левина Э.Н. Л.: Химия, 1976. Т. 2. С. 246–298, 357.
9. Andres H.A., Vogel R.C., Tarr G.E., Johnson L., Weber W.W. // Mol. Pharmacol. 1987. V. 31. P. 446–456.
10. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар Ола: Марийское кн. изд-во, 1976. С. 74.
11. Буркерт У., Эллингер Н. Молекулярная механика. М.: Мир, 1986. С. 24–67.
12. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. II. М.: Медицина, 1993. С. 319–345.
13. Винтер Гриффит Х. Новейшие лекарственные средства. М.: Крон-Пресс, 1996. Т. II. С. 339–351.
14. Китайгородский А.И., Зоркий П.М., Бельский В.К. Строение органического вещества. Данные структурных исследований. 1929–1970. М.: Наука, 1980. С. 409.
15. Карепов В.Г. Нейротропные лекарственные средства в неврологии. Киев: Здоровье, 1990. С. 98.
16. Макаров В.А., Кудрин А.Н., Черных В.П., Дрогозов С.М. Фармакотерапия сульфаниламидными и сульфамидными препаратами. Киев: Здоровье, 1991. С. 26, 38, 93.
17. Klotz U. // Clin. Pharmacokinetics. 1985. V. 10. P. 285–302.
18. Швец Ф. Фармакодинамика лекарств. Т. 2. Братислава: Изд-во Словацкой Академии Наук, 1963. С. 812.
19. Hershel J., Wald M.M., Dean Alan D. // Pharmacotherapy. 1995. V. 15. P. 176–181.
20. Адо А.Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. С. 203–206.
21. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. С. 519–532, 693.
22. Ершов Ю.А., Мушкхамбаров Н.Н. Кинетика и термодинамика биохимических и физиологических процессов. М.: Медицина, 1990. С. 92–94.
23. Пивоварова Е.Н. Окислительная модификация липопротеинов низкой плотности и пути ее фармакологической протекции: Дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск: Институт биохимии Сибирского отделения РАН, 1996. С. 39–108.
24. Blois M.S. // Photochemical and Photobiological Review. 1978. V. 3. P. 115–134.
25. Lezoualch F., Skutella T., Widmann M., Behl C. // NeuroReport. 1996. V. 7. С. 2071–2077.
26. Вилли К., Детье В. Биология. М.: Мир, 1974. С. 106–109.

Enzymic Acetylation of Xenobiotics: Efficiency and Side Effects

E. T. Oganessian[#], D. E. Tvorovskii, and S. Kh. Mutsueva

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, pr. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357533 Russia

Quantum-chemical calculations of a series of molecules with primary amino groups were carried out, and the results were compared with experimental data on the *in vivo* acetylation degree. A criterion of the interaction efficiency of primary amines with arylamine *N*-acetyltransferase was suggested. An analysis of the known data and the results of our calculations showed that the interaction peculiarities of xenobiotics containing primary amino groups with the acetylating system of an organism largely define the spectrum of side effects of these xenobiotics.

Key words: arylamines, sulfanilamides, quantum chemistry, conformation, arylamine *N*-acetyltransferase, acetyl coenzyme A

[#] To whom correspondence should be addressed.