

Г.О.Сирова<sup>2</sup>, Т.Ю.Небесна<sup>1</sup>, Т.В.Звягінцева<sup>2</sup>, І.С.Чекман<sup>1</sup>**Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекули карбамазепіну**<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

Сучасна фізико-хімічна фармакологія свідчить про те, що встановлення молекулярних механізмів дії лікарських засобів сприятиме цілеспрямованому синтезу оригінальних хімічних сполук [2, 11, 14, 17, 18], у тому числі й з протисудомною та анальгетичною активністю. Такий науковий підхід застосовують в усіх країнах світу, вивчаючи фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості нових лікарських речовин [3, 6, 7, 8].

Мета даної роботи – дослідити та проаналізувати структуру й квантово-фармакологічні властивості молекули карбамазепіну.

**Матеріали та методи.** Оптимізацію геометрії молекули карбамазепіну проводили за напівемпіричним методом РМЗ за допомогою алгоритму Рібера-Полака [3, 9, 10]. Досліджували показники: відстань між атомами (Å); значення кутів між зв'язками (°); розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальну енергію напруги молекули (ккал/моль); енергію зв'язування (ккал/моль); електронну енергію (ккал/моль); енергію між'ядерної взає-

модії (ккал/моль); теплоту утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізацію та енергію вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV); значення абсолютної жорсткості ( $\eta$ ) (eV).

Абсолютну жорсткість ( $\eta$ ) визначали за формулою [1]:

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

**Результати та обговорення.** За хімічною будовою карбамазепін є похідним іміностильбену, містить у положенні 6 карбамоїльну групу, що визначає наявність у препарата протисудомної активності [4]. Модель молекули карбамазепіну, розраховану на основі геометричної оптимізації, наведено на рис. 1 у двох проекціях.

На рис. 2 вказано типи атомів та їх нумерацію, прийняту в розрахунку, а в табл. 1 – відстані між атомами та торсійні кути між зв'язками в молекулі карбамазепіну. Розміри молекули за осями складають: X = 5,3 Å, Y = 3,4 Å, Z = 7,3 Å.

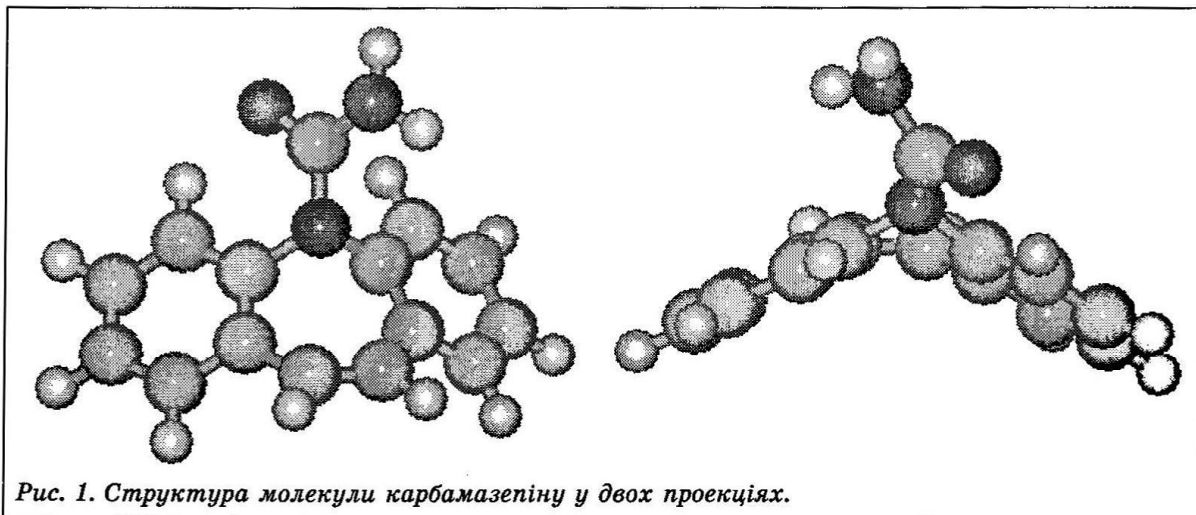


Рис. 1. Структура молекули карбамазепіну у двох проекціях.

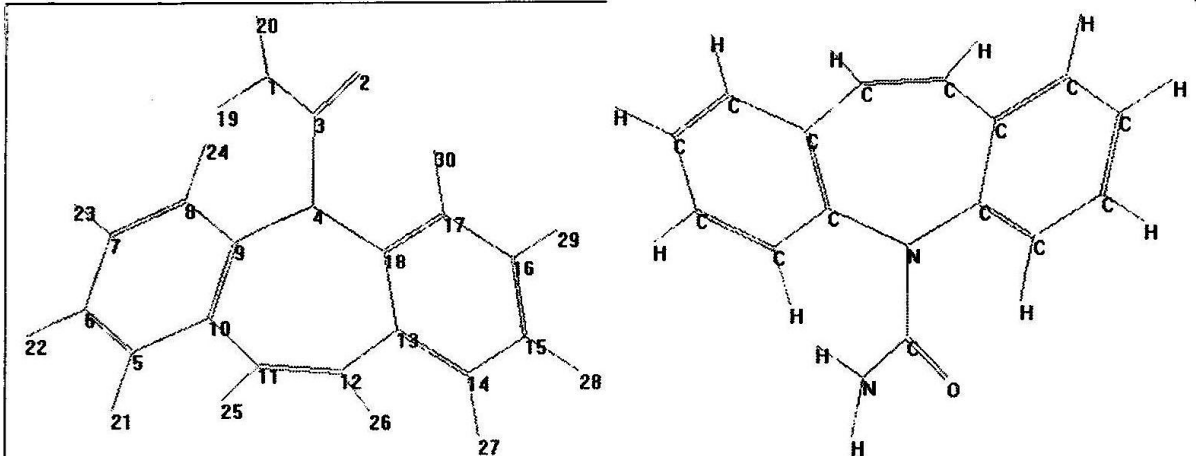


Рис. 2. Нумерація атомів, прийнята при розрахунку та типи атомів у молекулі карбамазепіну.

Таблиця 1

Відстані між атомами та значення кутів між зв'язками в молекулі карбамазепіну

АТОМИ	Відстань (Å)
C <sub>15</sub> C <sub>6</sub>	5,86
N <sub>1</sub> C <sub>15</sub>	5,22
N <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	4,37
N <sub>1</sub> N <sub>4</sub>	1,99
N <sub>1</sub> C <sub>12</sub>	4,04
C <sub>10</sub> C <sub>18</sub>	2,53
АТОМИ	Величина торсійного кута (°)
C <sub>3</sub> N <sub>4</sub> C <sub>9</sub> C <sub>18</sub>	139,64
O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> N <sub>4</sub> C <sub>9</sub>	113,62

Відстані між атомами та значення кутів між зв'язками у своїй сукупності можуть бути топологічними дескрипторами фармакологічної активності описуваної лікарської речовини [1].

Молекула карбамазепіну є майже неполярною, субстанція цього лікарського засобу нерозчинна у воді, єдиним полярним фрагментом є карбамоїльна група. За рахунок як полярних (атоми кисню та азоту), так і неполярних фрагментів, карбамазепін може взаємодіяти з різноманітними біолігандами організму, наприклад з полярними білками і неполярними ліпідами. Для детально-

го з'ясування реакційної активності карбамазепіну проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3). Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом кисню (-0,429 ат.од.), атоми азоту мають позитивний заряд (0,167; 0,143 ат.од.). Атом вуглецю, зв'язаний з електронегативним атомом кисню, також несе позитивний заряд (0,266 ат.од.), інші атоми вуглецю мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат.од. Атоми водню мають позитивний заряд.

Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполю в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного. Напрямок диполя в молекулі карбамазепіну вказано на рис. 3. За харак-

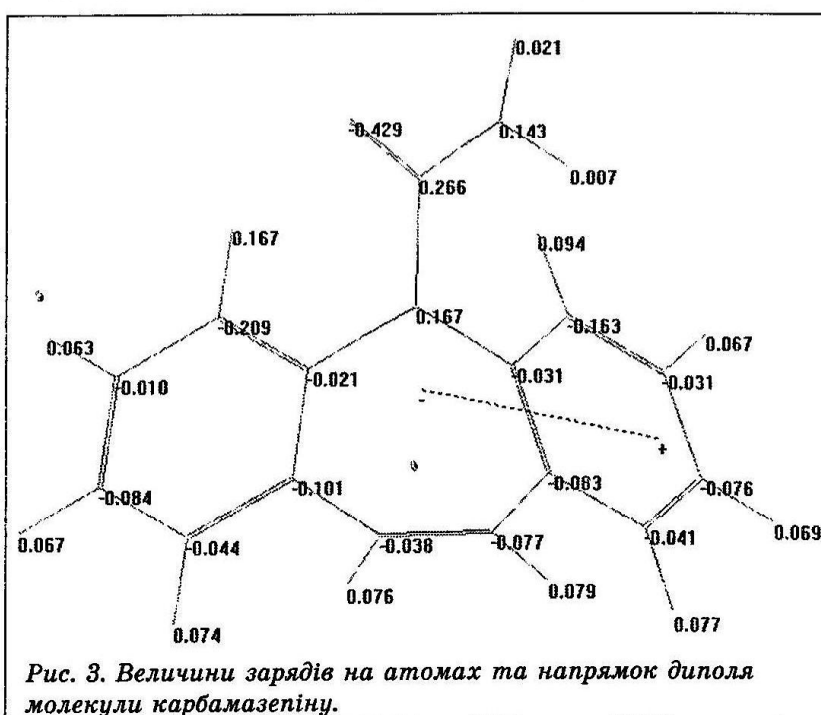


Рис. 3. Величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули карбамазепіну.

тером розподілу зарядів та напрямком диполя в молекулах можна визначити особливості взаємодії препарату з сироватковим альбуміном (САЛ). Нині є відомими два основних центри зв'язування лікарських засобів з САЛ. Центр I розташовується в субдомені ІА і зв'язує бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули [16]. Центр II розташований в субдомені ІІА, його лігандами є діазепам, ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, клофібрат та ароматичні ліпофільні сполуки з локалізацією заряду на радикалах та гідрофобним центром [16]. З рис. 3 видно, що негативний полюс диполя в молекулі карбамазепіну зміщено у бік карбамоїльної групи, а основна частина молекули є гідрофобною. Отже, найбільш імовірним є зв'язування карбамазепіну з II центром САЛ. Ця інформація є важливою в тих випадках, коли карбамазепін призначається в комбінації з іншими лікарськими засобами. Зв'язуючись з однаковими центрами в молекулі САЛ, препарати можуть витіснити один одного, і їх активна концентрація в плазмі крові та тканинах буде змінюватися.

Позитивно заряджені ядра усіх атомів, що утворюють каркас молекули, у просторі оточені електронною хмарою. Ця негативно заряджена електронна хмара, залежно від її наближення до ядра, має різну густину [5]. На рис. 4 показано розподілення електронної густини тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну. Саме валентні електрони беруть участь в утворенні комплексів або хімічних реакціях. З рис. 4 видно, що найбільша електронна густина є притаманною електроннега-

тивним атомам кисню та азоту, меншою мірою – атомам вуглецю, й відсутньою у атомів водню. Отже, вказані атомні угруповання будуть визначати реакційну активність молекули карбамазепіну при взаємодії з різноманітними лігандами.

Важливими параметрами, що характеризують реакційну здатність молекули, є значення і локалізація вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей. Згідно з підходом Н. Fukui, граничні орбіталі молекули, головним чином, визначають характер її хімічних перетворень [1, 5]. Чисельні значення енергії граничних орбіталей карбамазепіну наведено в табл. 2, а їх локалізацію показано на рис. 5. ВЗМО зумовлює взаємодію молекули з акцепторами електронів, а НВМО – з донорами електронів. У молекулі карбамазепіну ВЗМО є розподіленою майже між всіма атомами, у той час як НВМО на карбамоїльній групі не спостерігається.

Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно -9,108641 та -0,230069 eV (див. табл. 2). Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Позитивна енергія НВМО зумовлює

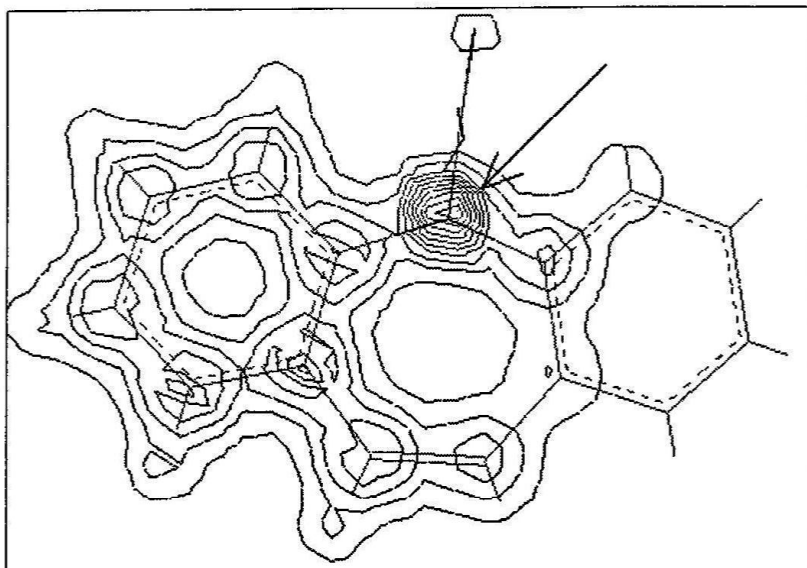


Рис. 4. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну.

Примітка: Стрілкою вказано атом азоту, на якому електронна густина є найбільшою.

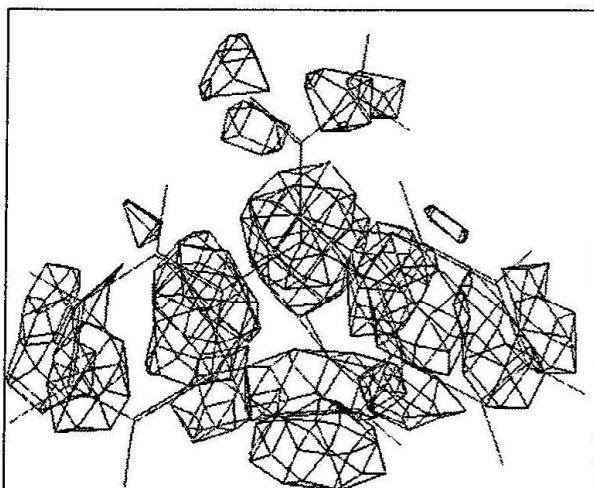


Рис. 5а. Локалізація вищої занятої молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах  $N_4, N_1, O_2, C_6, C_8, C_{10}, C_{13}, C_{15}, C_{17}$  – місця взаємодії з електрофілами.

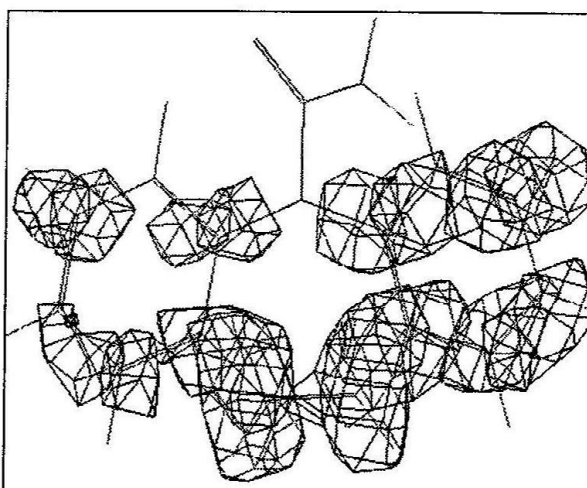


Рис. 5б. Локалізація нижчої вільної молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах  $C_5, C_7, C_9, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{18}$  – місця взаємодії з нуклеофілами.

Таблиця 2

### Енергетичні властивості молекули карбамазепіну

Показники	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-57496,00
Енергія зв'язування, ккал/моль	-1460,17
Електронна енергія, ккал/моль	-468890,34
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	411394,34
Теплота утворення, ккал/моль	2013,96
ВЗМО, еВ	-9,108641
НВМО, еВ	-0,230069
Абсолютна жорсткість ( $\eta$ ), еВ	4,439286

нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. Карбамазепін має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електро-

філів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули карбамазепіну (див. табл. 2). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що карбамазепін ( $\eta = 4,554321$  еВ) належить до м'яких реагентів.

Вельми інформативною характеристикою, при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів, є розподіл у молекулах електростатичного потенціалу [12, 15]. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну наведено на рис. 6.

Атом кисню, зображений на рис. 6, має негативний електростатичний потенціал і здатний до протонування. Отже саме цей атом бере участь у формуванні водневих зв'язків при взаємодії карбамазепіну з активними центрами рецепторів.

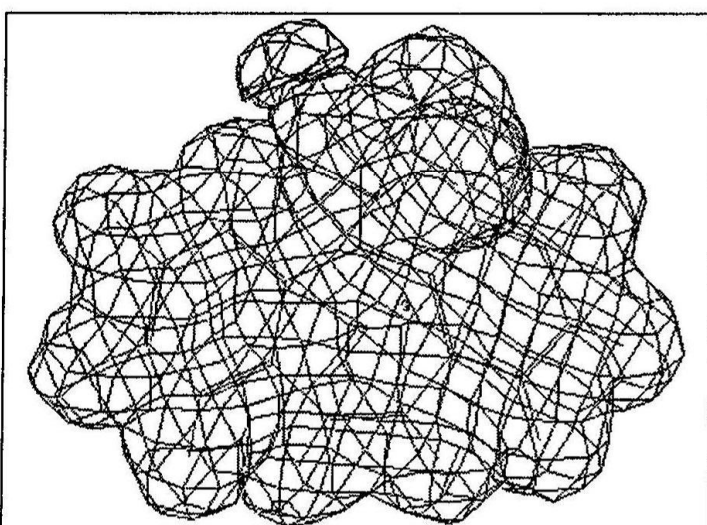


Рис. 6. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну.

Примітка: У лівій верхній частині рисунку зображено атом кисню з негативним електростатичним потенціалом, решта – атоми з позитивним електростатичним потенціалом.

## Висновки

1. Встановлено основні геометричні, енергетичні та електронні характеристики молекули карбамазепіну. Основними реакційними центрами молекули є атоми кисню та азоту карбамоїльної групи.
2. За розподілом зарядів у молекулі та напрямком диполя, найбільш імовірним є зв'язування карбамазепіну з II центром сироваткового альбуміну людини.

3. За хімічною структурою, карбамазепін є м'яким реагентом, тому найбільш активно може проявлятися його взаємодія з речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками.
4. Центром протонування та утворення водневих зв'язків у молекулі карбамазепіну є атом кисню карбамоїльної групи.

1. Апостолова Е.С., Михайлюк А.И., Цирельсон В.Г. Квантово-химическое описание реакций. – М.: Издательский центр МОРФ, 1999. – 45 с.
2. Грибов Л.А., Муштакова С.П. Квантовая химия: Учебник. – М.: Гардарики, 1999. – 390 с.
3. Загородний М.І., Небесна Т.Ю. // Лікарська справа. – 2007. – № 5–6. – С. 103–107.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2006. – 668 с.
5. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 560 с.
6. Небесна Т.Ю., Загородний М.І., Ягупова А.С. та ін. // Укр. наук.- мед. молодіжний журн. – 2007. – № 1–2. – С. 19–23.
7. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. // Допов. НАН України. – 2007. – № 7. – С. 197–202.
8. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. // Наук. вісник нац. мед. університету ім. О.О.Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 79–86.
9. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – С. 175–185.
10. Флениген М., Коморницки Э., Мак-Ивер Дж. // В кн.: Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / Под ред. Дж.Сигала. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – С. 5–64.
11. Dakin K.A., Weaver D.F. // *Epilepsia*. – 1995. – V. 36, № 5. – P. 494–507.
12. Firley D., Courcot B., Gillet J. et al. // *J. Phys. Chem.* – 2006. – V. 110, № 1. – P. 537–547.
13. Ghuman J., Zunszain P.A., Petitpas I. et al. // *J. Mol. Biol.* – 2005. – V. 353, № 1. – P. 38–52.
14. Immormino R.M., Kang Y., Chiosis G., Gewirth D.T. // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – P. 4959–4960.
15. Kovacic P., Wakelin L.P. // *Anticancer Drug Des.* – 2001. – V. 16, № 4–5. – P. 175–84.
16. Mandula H., Parepally J.M.R., Feng R., Smith Q.R. // *J. of pharmacology and experimental therapeutics.* – 2006. – V. 317, № 2. – P. 667–675.
17. Saliner A.G., Amat L., Carbo-Dorca R. et al. // *J. Chem. Comput. Sci.* – 2003. – V. 43. – P. 1166–1176.
18. Xiao X., Cushman M. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 9960–61.

**А.О.Сырова, Т.Ю.Небесная, Т.В.Звягинцева, И.С.Чекман**

### **Исследование квантово-фармакологических свойств молекулы карбамазепина**

Методами квантовой химии (полуэмпирический расчет, PM3) исследована электронная и пространственная структура молекулы карбамазепина. Рассчитаны геометрические параметры, заряды на атомах, локализация и энергии высшей занятой (ВЗМО) и нижней вакантной (НВМО) молекулярных орбиталей, распределение электростатического потенциала. Показано, что основными реакционными центрами молекулы являются атомы кислорода и азота карбамоильной группы, по химической структуре карбамазепин является мягким реагентом. По распределению зарядов и направлению диполя в молекуле наиболее вероятным является связывание карбамазепина с II центром человеческого сывороточного альбумина. Центром протонирования в молекуле карбамазепина является атом кислорода карбамоильной группы.

**A.O.Sirova, T.U.Nebesna, T.V.Zviagentseva, I.S.Chekman**

### **Study of carbamazepine quantum-pharmacological properties**

Electronic and spatial structure of carbamazepine was studied by the semi-empirical methods (PM3) of quantum chemistry. Geometric parameters, charges, localization and energies of high occupied (HOMO) and low unoccupied (LUMO) molecular orbitals, electrostatic potential were computed. It is shown in the article that main reactive centers in carbamazepine molecule are oxygen and nitrogen atoms of carbamoyl group, by the chemical structure carbamazepine is a soft reagent. By the charge distribution and dipole direction was shown that carbamazepine could bind with II center of human serum albumin. Center of protonation in carbamazepine molecule is oxygen atom of carbamoyl group.

Надійшла: 14.10.2008 р.

Контактна особа: Сырова Ганна Олегівна, канд. фарм. наук, доцент, асистент кафедри фармакології та медичної рецептури, Харківський державний медичний університет, 4, пр -т Леніна, м. Харків, Україна, 61022. Тел. (057) 707-73-59. E-mail: tana@khdmu.bestnet.kharkov.ua