Habent sua fata libellli

Книги мають свою долю

ЧЕКМАН І.С., СИРОВА Г.О., КАЗАКОВА О.О., ГОРЧАКОВА Н.О., БЕЛЕНІЧЕВ І.Ф., ЗАГОРОДНИЙ М.І., ЛЕВАШОВА О.Л., ЧАЛЕНКО Н.М, ПОГОТОВА Г.А., ДОВГАНЬ Р.С., НАГОРНА О.О.

КВАНТОВА ХІМІЯ: МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АСПЕКТ

Монографія

Київ – Харків

2017

УДК 544.18:615.011.5

К 32

Рецензенти

Георгіянц Вікторія Акопівна – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

Калібабчук Валентина Олександрівна – професор, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри медичної та загальної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Костирко Олена Олегівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медичної та загальної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

К 32 Квантова хімія: медико-фармацевтичний аспект (монографія)/ Чекман І.С., Сирова Г.О., Казакова О.О. та ін. − Х.: ТОВ «Планета-принт», 2017. – 139 с.

В монографії висвітленні проблеми для дослідження відомих та нових лікарських засобів і можливі шляхи їх вирішення за допомогою методів, які використовує квантова медична хімія. Узагальнено дані літератури про походження квантової медичної хімії, квантової фармакології та їх зв’язок з іншими науками та значення у медичній та фармацевтичній практиці. Вченими кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри фармакології, патологічної фізіології, клінічної фармакології, клінічної фармації та аптечної технології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету, а також Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України проведені дослідженні по вивченню квантово-хімічних і квантово-фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізму їх фармакологічної дії: адреноміметиків, альфа- і бета-адреноблокаторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, карбамазепіну, метаболітних, нестероїдних, стероїдних препаратів, похідних ксантину та інших медикаментів.

Scentia potentia est

Знання – сила

ВСТУП

Для успішного пошуку нових препаратів пріоритетним є встановлення механізму їх лікувальної дії (первинної фармакологічної реакції), тобто визначення особливостей впливу медикаментів на рецептори, функцію органів і систем організму, а також обмін речовин. Молекулярні механізми первинної фармакологічної реакції взаємодії лікарських засобів остаточно не встановлені, це предмет інтенсивних досліджень науковців різних спеціальностей. В історії розвитку експериментальної фармакології вчені виділити етапи феноменологічної (фізіологічної), біохімічної, молекулярної, фізико-хімічної та квантової фармакології. Прогрес у розвитку квантової хімії, фізики і механіки, молекулярної біології, комп'ютерних технологій заклав теоретично-методичні засади та сприяв розвитку досліджень нової науки – квантової фармакології.

Квантова хімія (від лат. *quantum* — «скільки») бере свій початок від створення теорії валентних зв'язків Вальтером Гайтлером і Фріцом Лондоном у 1927 році. Подальший розвиток даної науки пов'язують з іменами американців Дж. Слейтера и Лайнуса Карла Полінга. З розробкою квантово-механічних методів, таких як метод псевдо потенціалу, метод локальної електронної густини квантова хімія стала особливо інтенсивно розвиватися в 50-60-і роки XX століття. Цьому сприяла співпраця науковців у всьому світі: німецкий вчений Х. Бете і американець Джон Хазбрук Ван Флек, які займалися теорією кристалічного поля (своє застосування в хімії ця теорія отримала в 1950-ті роки завдяки дослідженням англійського вченого Л. Оргела і датських вчених К. Йоргенсена і К. Бальхаузена). У кінці 1920-х років з'явилась теорія молекулярних орбіталей (МО), розроблена Дж. Леннардом-Джонсом (Великобританія), Р. Маллікеном (США), Ф. Хундом (Німеччина).

Необхідно відмітити роботу радянських вчених Андрія Анатолійовича Бочвара і Олени Григорівни Гальперн, які у 1973 році теоретично описали

властивості фулеренів та їх електронну структуру. Пізніше ці структури були виявлені експериментально: спочатку за ультрафіолетовими спектрами міжзоряного газу, потім синтезовані у лабораторії. У 1996 році за відкриття фулеренів Гарі Крото, Роберт Керл і Річард Смолі утримали Нобелівську премію з хімії.

Нині методичні аспекти квантової хімії викликають інтерес насамперед дослідників-хіміків, а також лікарів та фармакологів у пізнанні та використанні найсучасніших технологій квантової хімії для досліджень властивостей ліків, особливостей взаємодії їх складових, важливих фармацевтичних явищ, зокрема, фармацевтичної сумісності. Досвід, нагромаджений за останні роки в галузі прикладної науки та медичної хімії дозволяє говорити про новий напрям науки – квантова медична хімія.

Аналізуючи дані літератури щодо сутності поняття «квантова медична хімія», можна зазначити, що це – **наука, яка поєднує теоретичні та методологічні принципи квантової хімії та квантової механіки, елементи молекулярної біології, квантової біохімії та медичної хімії і використовує методи комп'ютерного моделювання для розробки дизайну лікарських засобів, дослідження їх хімічної структури відомих та нових чи відомих медикаментів, а також їх механізму фармакологічних реакцій з метою більш ефективного впровадження у медичну практику.** У базі даних Інтернет (PubMed) станом на 01.05.2017 р. за ключовими словами реєструється quantum chemistry 56612, quantum medical chemistry – 1653, quantum pharmacology – 6330 публікацій.

Вченими кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри фармакології, патологічної фізіології, клінічної фармакології, клінічної фармації та аптечної технології Київського медичного університету Української асоціації народної медицини, кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету, а також Інституту хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України проведені дослідженні з вивчення квантово-хімічних і квантово-

фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізму їх дії: адреноміметиків, альфа- і бета-адреноблокаторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, карбамазепіну, метаболічних, нестероїдних, стероїдних препаратів, похідних ксантину та іншим.

Квантова медична хімія є перспективним напрямом досліджень в хімії, медицині та фармації. Відкриття в цій галузі дозволяють з більшою точністю та обєктивністю проникати в сутність пошукових процесів щодо ефективності розробки лікарського засобу. Більш широке застосування квантово-хімічних методів у наукових дослідженнях сприятиме розширенню можливостей для створення нових лікарських засобів, встановлення їх механізмів дії, підвищення ефективності цільової доставки ліків та усунення побічних реакцій медикаментів.

Libri amici,

libri magistri

Книжки – друзі,

книжки – вчителі

РОЗДІЛ 1.
КВАНТОВА ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Присудження в 1998 р. Нобелівської премії з хімії двом видатним фахівцям з квантової хімії – Уолтеру Кону (за розвиток теорії функціоналу густини) і Джону Поплу (за розробку обчислювальних методів квантової хімії), а ще раніше Лайнусу Полінгу (за дослідження природи хімічного зв'язку і її застосування для визначення структури сполук), Роберту Маллікену (за фундаментальні дослідження природи хімічних зв'язків і електронної будови молекул на основі методу молекулярних орбіталей), Роальду Хофману і Кенічі Фукуї (за розробку теорії перебігу хімічних реакцій) – свідчення визнання світовою наукою визначної ролі квантової хімії, як творця єдиної основи сучасних хімічних уявлень.

Сучасна квантова хімія – це велика наука, що має своїм предметом теоретичне дослідження будови, властивостей і перетворення речовин на атомно-молекулярному рівні за допомогою методів квантової механіки, статистичної фізики, обчислювальної математики і математичної фізики.

На теперішній час методи квантової хімії дозволяють описати різні фізико-хімічні властивості молекул, електронну і просторову будову молекулярних систем з точністю, порівнянною з даними експериментальних методів, або навіть переважаючою її. Крім того можливо отримати інформацію про такі характеристики молекулярних систем, які недоступні або важкодоступні для експериментального дослідження (електронні та просторові структури перехідних комплексів хімічних реакцій, електронну і геометричну будову різного роду асоціатів, молекулярних комплексів і кластерів з сильним і слабким міжмолекулярним зв'язком і т. д.). І нарешті, в внаслідок різкого зростання можливостей комп'ютерної техніки та значного удосконалення обчислювальних методів і алгоритмів сучасна квантова хімія має прогностичну силу, яка здатна прогнозувати можливість існування нових хімічних структур, їх будову і властивості, передбачати нові ефекти. Тому сучасна квантова хімія

стала ефективним інструментом дослідження будови, властивостей і реакційної здатності молекул в руках не тільки хіміків, а й біологів, медиків, фармакологів.

Методи квантової хімії використовують у біології, фармакології, фармації та медицині як для дослідження і пояснення властивостей вже існуючих природних і синтетичних сполук, так і для характеристики відомих та синтезованих лікарських засобів, а також у різноманітних методах раціонального дизайну ліків. Теоретичне моделювання молекул медикаментів дозволяє розглядати їх будову, властивості і механізми взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами в організмі. Структурні, електронні, енергетичні характеристики молекул: атомні заряди, енергії молекулярних орбіталей, дипольні моменти, електростатичні потенціали, потенціали іонізації, енергії спорідненості до протону і електрону, вільні енергії сольватації і т. д., отримані в результаті квантово-хімічних розрахунків, можуть бути використані в QSAR-моделюванні як молекулярні дескриптори. Аналіз квантово-хімічних дескрипторів дозволяє встановити основні реакційні центри молекули, що визначають фармакологічну активність лікарського препарату. Моделювання міжмолекулярних взаємодій, дослідження механізмів реакцій з урахуванням впливу середовища дозволяє прогнозувати клінічну ефективність лікарських препаратів.

1.1. МЕТОДИ КВАНТОВОЇ ХІМІЇ ДЛЯ РОЗРАХУНКІВ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Квантово-хімічне дослідження, крім коректного опису об’єкта моделювання, обов’язково включає в себе: вибір найбільш раціонального методу розрахунку і оптимального базисного набору; усвідомлене управління процедурою обчислення і грамотну інтерпретацію результатів розрахунків.

Для того щоб обчислити властивості системи з декількох частинок, необхідно вирішити стаціонарне рівняння Шредінгера. Якщо рішення шукається без залучення будь-яких експериментальних даних, то відповідні методи називаються **неемпіричними**, або ab initio (лат.: від початку). Якщо для

розрахунків залучаються експериментальні дані, то відповідні методи називають **напівемпіричні**. Неемпіричні методи включають різні наближення, що визначають відповідний теоретичний рівень, який характеризується розміром базису і ступенем урахування кореляційної енергії.

Детальному опису обчислювальних методів квантової хімії присвячено велику кількість підручників, монографій та оглядів, наприклад. Одним з основних наближень, що використовується в більшості квантово-хімічних розрахунків, є **наближення Борна-Оппенгеймера.** Воно базується на ідеї окремого розгляду хвильових функцій, що описують стани електронів і ядер. Більш важкі ядра рухаються набагато повільніше електронів і при описі багатьох електронних процесів можуть вважатися нерухомими. В результаті математична задача визначення електронних хвильових функцій сильно спрощується. Теорія хімічного зв'язку, наприклад, побудована саме в цьому наближенні.

Подальші наближення стосуються електронного руху. Негативно заряджені електрони відштовхуються в молекулі один від одного. Це впливає на їх рух, який, як кажуть, є корельованим. Саме це створює основні труднощі у визначенні хвильових функцій для багатоелектронних систем. Тому в більшості методів квантової хімії виходять з наближення, що рух електронів некорельований, і шукають хвильові функції електронів, вважаючи їх незалежними.

Оскільки, однак, усі частинки в молекулі взаємодіють, це враховують, вводячи для заданого електрона замість миттєвої взаємодії з іншими електронами і ядрами, взаємодію з полем, усередненим за положеннями всіх інших частинок. Завдяки цьому, проблема розрахунку хвильових функцій для складних систем спрощується, оскільки завдання зводиться до визначення одно електронних хвильових функцій кожної частинки в середньому полі інших (молекулярних орбіталей). Один з найбільш потужних методів квантової хімії – **метод Гартрі-Фока** – дозволяє розрахувати саме такі функції.

Хоча наближення незалежних частинок – досить серйозне спрощення, на щастя, у багатьох випадках воно допустимо і дозволяє, знайшовши хвильові функції, зрозуміти хімічну поведінку молекули. Повна енергія гартрі-фоковського рішення рівняння Шредінгера становить понад 99% точного нерелятівістського значення Е. Частина, що залишилася – енергія електронної кореляції – порівнянна, однак, з енергіями хімічних зв'язків і повинна бути обов'язково врахована для отримання коректних енергетичних характеристик молекули. Врахування кореляцій в русі електронів можливе, хоча і складне, при цьому знову доводиться залучати різні наближення. До кореляційним методів належать: метод конфігураційної взаємодії, теорія збурень, метод зв'язаних (або об'єднаних) кластерів.

Метод конфігураційної взаємодії (КВ) або, використовуючи широко поширену англійську абревіатуру, configuration interaction (CI) заснований на варіаційному принципі, аналогічно методу Гартрі-Фока. Залежно від характеру збуджених станів, що враховуються, розрізняють кілька варіантів методу CI. CISD – в цьому методі розглядаються як однократні (single), так і подвійні (double) збудження. QCISD – метод, який виходить з CISD методу додаванням додаткових квадратичних членів вищого порядку для досягнення розмірної узгодженості. CISDT – дуже витратний метод, що враховує крім одинарних і подвійних також і потрійні збудження (triple). Врахування потрійних збуджень вимагає значних комп'ютерних ресурсів, тому набув широкого поширення метод, в якому енергія від потрійних вкладів наближено оцінюється за допомогою теорії збурень 5-го порядку. Такий метод позначається CISD (T). Більш надійний розмірно-узгоджений метод QCISD (T), який враховує до 98-99 % кореляційної енергії. Повний КВ (full CI, FCI) являє собою найповніше врахування електронної кореляції в рамках використовуваного базисного набору. В даному методі розглядаються всі можливі стани: від однократно до n-кратно збуджених. Частина енергії кореляції, що залишилася неврахованою, обумовлена тільки недосконалістю використовуваного базисного набору. Однак FCI оперує з астрономічною кількістю детермінантів і практично застосовується тільки для

двохатомних молекул. Час розрахунку методом CISD пропорційний 6-му ступеню розміру базису (M^6), CISD(T) – M^8, QCISD(T) – M^{10}.

Теорія збурень набула найбільшого поширення в формі теорії Меллера-Плессета, що використовує Гартрі-фоковську хвильову функцію як вихідне наближення. В даний час найчастіше використовують теорію Меллера-Плессета або 2-го, або 4-го порядку. Метод MP2 в типових випадках забезпечує ~ 80-90 %-ве врахування кореляційної енергії, в найменш сприятливих випадках – ~ 60 %. В методі MP4 найбільш трудомістке врахування потрійних збуджень. Нехтуючи ним, отримують популярний метод MP4 (SDQ) – (теорія Меллера-Плессета 4-го порядку з урахуванням одинарних (single), подвійних (double) і четверних (quadruple) збуджень). Час розрахунку методом теорії збурень 2-го порядку пропорційний M^4. Але трансформація інтегралів з базису АО в базис МО вимагає витрат часу ~M^5.

Формули для розрахунку поправок 3-го і 4-го порядків більш складні. Час розрахунку поправок MP3 пропорційний M^6, при цьому враховується 90-95 % кореляційної енергії. Час розрахунку MP4 пропорційний $M^6 - M^7$, при цьому враховується 95-98 % кореляційної енергії. За витратами часу метод MP4 порівняний з CISDQ і реально може бути використаний для розрахунків.

Головна ідея **методу зв'язаних (або об'єднаних) кластерів** (coupled clusters, CC) полягає у включенні всіх поправок даного типу аж до нескінченних порядків теорії. Метод CCSD, що враховує одинарні та подвійні збудження, характеризується обчислювальними витратами ~M^6, CCSD(T), який враховує також і потрійні збудження, ~M^8.

З точки зору повноти врахування кореляційної енергії, при використанні базису середнього розміру найчастіше використовувані методи можна розташувати в наступному порядку: HF << MP2 < CISD < MP4(SDQ) ~ QCISD ~ CCSD < < MP4 < QCISD(T) ~ CCSD(T).

Методи теорії функціонала електронної густини (DFT) також дозволяють врахувати електронну кореляцію і на сьогоднішній день у квантово-хімічних розрахунках лікарських засобів використовуються найчастіше, в першу чергу через значно менші витрати комп'ютерного часу. Можливість застосування методу DFT в комп'ютерній хімії з'явилася з введенням орбіталей Коном і Шамом (Kohn and Sham). Ключовим положенням теорії Кона-Шама є розрахунок кінетичної енергії в припущенні не взаємодіючих електронів. Це є аналогією одно електронного наближення Гартрі-Фока. Насправді електрони взаємодіють між собою, і рівняння для функціоналу кінетичної енергії не включає всю кінетичну енергію. Однак, аналогічно методу Гартрі-Фока, воно враховує 99% енергії. Різниця між обчисленою і реальною енергією дуже мала. Метод DFT за витратами часу порівняний з методом Гартрі-Фока, але для багатьох систем дає результати на рівні або навіть перевищуючі за точністю ті, що отримані методами зв'язаних кластерів або квадратичного КВ в дуже широкому базисі.

Відмінності в методах DFT складаються у виборі форми функціоналу обмінно-кореляційної енергії. Існує досить великий вибір обмінно-кореляційних функціоналів, які використовуються для вирішення конкретних завдань. Універсального функціоналу не існує! Серед найбільш використовуваних – гібридні функціонали B3LYP, B3PW91, mPW1PW91 и PBE0. Трипараметричний функціонал B3LYP − найбільш цитований (індекс цитування – десятки тисяч) функціонал за всю історію застосування DFT. Використання гібридного функціоналу навіть з порівняно простим базисним набором 6-31G(d) дає результати не гірші результатів MP2 розрахунків зі складним базисом. А поліпшення базисного набору дозволяє ще помітно знизити похибку розрахунку. Для дослідження міжмолекулярних взаємодій кращі результати дають функціонали, що враховують дисперсійні взаємодії, наприклад wB97XD. Широке поширення отримали також функціонали, розроблені групою професора Д. Трулара в Університеті Міннесоти (M05, M06). Як приклад, методом DFT (функціонал M05-2X) на підставі порівняння

ентальпій реакцій були виявлені переважаючі механізми захвата вільних радикалів природними флаваноїдами дельфінідіном, пеларгонідіном і мальвіном.

Вибір базису в квантово-хімічних розрахунках є компромісом між обчислювальними можливостями і бажаною точністю. Базисний набір – набір функцій, який використовується для побудови МО. Зазвичай цими функціями є АО, центровані на атомах, хоча іноді функції центрують на зв'язках, на половинах р-орбіталі тощо. Найчастіше використовують валентно-розщеплені базисні набори, оскільки валентні електрони визначають хімічну активність. Назва валентно-розщеплених базисних наборів, створених групою Джона Попла, виглядає зазвичай як X-YZG. Тут X позначає кількість простих гаусових функцій, що входять до складу базисної функції атомної орбіталі. Y і Z показують, що валентні орбіталі складаються з двох базисних функцій кожна: перша з яких представляє собою лінійну комбінацію Y простих гаусових функцій, а друга – Z простих гаусових функцій. Тобто дві цифри після дефіса мають на увазі, що даний базис є валентно-розщепленим, double-zeta. Якщо після дефіса три або чотири цифри, то базис, відповідно, буде triple-, quadruple-zeta. Наприклад, абревіатура 6-31G означає, що орбіталі остова (невалентних електронів) складені з шести гаусових функцій, а валентні орбіталі розділені на компактну частину, що складається з трьох гаусових функцій, і дифузну частину, яка представлена однією гаусовою функцією.

В зв'язку з тим, що в валентно-розщеплених базисах заряд центрований на ядрі атома, вони погано передають властивості деяких сполук, наприклад, високополярних молекул. Наступним кроком у поліпшенні якості базисного набору є додавання поляризаційних і дифузних функцій. Поляризаційні функції допомагають краще описати міжатомні взаємодії та хімічний зв'язок. Введення поляризаційних наборів d-типу в валентні s- і p-функції позначається знаком * або буквою (d), при цьому можливе додавання декількох наборів d-функцій до валентної АО. Так само можна додавати поляризаційні набори p-типу до АО водневих атомів, вони позначаються або другим знаком *, або буквою (p).

Дифузні функції важливі для правильного опису поведінки електронів на великих відстанях від ядра, що робить їх необхідними в розрахунках аніонів і слабких зв'язків (наприклад, водневих зв'язків), для обчислень дипольного моменту, поляризованості, спорідненості до протону, електрону, де потрібний кращий опис незв'язуючих електронів. Включення дифузних функцій в базис позначається символом «+» для дифузних функцій s-типу, і другим знаком «+» для дифузних функцій p-типу.

При використанні розширених базисних наборів необхідно пам'ятати, що обсяг пам'яті обмежений, а витрати комп'ютерного часу зростають пропорційно числу базисних функцій в четвертому ступені. Повна оптимізація, як правило, виконується з використанням невеликих базисів, після чого в більш широких базисах проводяться розрахунки на фіксованій геометрії і встановлюються поправки, пов'язані з урахуванням електронної кореляції. Дуже часто точність отриманих результатів лише трохи нижче тієї, яку можна досягти при повній оптимізації в ширшому базисі.

Таблиця 1.1 може служити деяким орієнтиром, що дозволяє вибрати потрібний базовий набір на першому етапі неемпіричних квантово-хімічних обчислень. Дані рекомендації засновані на досвіді практичних розрахунків і в середньому відображають відповідність між властивостями, що розраховуються і мінімальними вимогами до базисного набору.

Також широко використовують кореляційно-узгоджені базисні набори Даннінга, які були розроблені для систематичного наближення до нескінченного або досконалого базисного набору (CBS, complete basis set) з використанням емпіричних методів екстраполяції. Залежно від розміру ці базиси позначаються cc-pVXZ, де X = 2 (D), 3 (T), 4 (Q), 5 або 6 і називаються «кореляційно-узгоджений поляризаційний валентно-розщеплений набір X-Зета якості» (correlation consistent polarized Valence Double / Triple / Quadruple / 5 / 6 Zeta). В кореляційно-узгоджені базисні набори можуть бути додані дифузні функції, що позначається префіксом aug- (augmented, англ. збільшений), наприклад aug-cc-pVTZ.

Таблиця 1.1. Мінімальні базисні набори для неемпіричних квантово-хімічних обчислень різних властивостей молекул

Властивості	Базис	Коментарі
Молекулярна геометрія	6–31G	Виняток − розрахунок двогранних кутів і геометрії пірамідальних структур, де необхідно використовувати поляризаційні функції
Силові константи	6–31G	Врахування поляризаційних функцій слабо впливає на результат в жорстких молекулах
Обертальні і інверсійні бар'єри	6–31G**	Виняток − молекули з віссю обертання, що пронизує два гетероатоми (наприклад, C-N): в цьому випадку потрібний базис DZ + P
Хімічна зв'язок. Енергії реакцій	6–31G**	Необхідне врахування електронної кореляції
Взаємодія іонів і диполів. Водневі зв'язки	6–31++G**	Для розрахунків молекулярних аніонів та їх взаємодій необхідно додатково включати дифузні функції
Внутрішньо- і міжмолекулярні взаємодії	6–311+G**	Необхідні як поляризаційні, так і дифузні функції, а також врахування енергії кореляції електронів

Спектр використання неемпіричних методів у квантово-хімічних розрахунках лікарських засобів надзвичайно широкий і зростає з кожним роком, що пов'язано з прогресом у галузі створення потужної обчислювальної техніки. Ab initio розрахунки є ефективними у дослідженні низькомолекулярних лігандів, молекул-мішеней організму та їхньої взаємодії. Прикладами робіт з низькомолекулярними сполуками є конформаційний аналіз антигіпертензивного засобу карведилолу та холінергічного медіатора

ацетилхоліну. Висока точність розрахунків дає змогу використовувати ab initio для аналізу ізомерів біологічно активних речовин, наприклад, зв'язування різних таутомерних форм заміщених піразолпіридинів з циклінзалежною кіназою другого типу (ферментом, що бере участь в процесі онкогенезу).

Неемпіричні розрахунки найефективніші у дослідженні різних аспектів взаємодії лікарських засобів з рецепторами та ферментами. Так, наприклад, за допомогою методів ab initio виявлено, що при взаємодії четвертинної амонієвої групи ацетилхоліну з нікотиновим рецептором вирішальне значення має утворення Ван-дер-Ваальсового зв'язку цього медіатора з індольною групою триптофана-149. Для синтетичних лігандів холінорецептора спостерігається стійка кореляція константи зв'язування із здатністю до π-катіонної взаємодії.

Методи Гартрі-Фока і функціоналу густини використовують для дослідження властивостей багатьох внов синтезованих препаратів. Вивчено хемоселектівность в реакції з вільними DPPH радикалами нових синтетичних похідних 2-(2-((1H-індол-5іл) метилен) -гідразініл)-тіазола. Зроблено висновок, що атом водню відщеплюється швидше від гідразінілового містка, ніж від гетероциклу індолу. Особливо популярними в останні роки стали «зелені» методи органічного синтезу. Розраховані значення енергій граничних орбіталей і атомних зарядів використовувалися в якості дескрипторів антифунгінальної активності синтезованих цим методом 17-ти похідних 1,2,4-тріазола.

Методи розрахунку ab initio і DFT у багатьох випадках є результативнішими, ніж напівемпіричні, і тому дедалі частіше використовуються в QSAR-моделюванні. Як приклад – розробки протидіабетичних препаратів, інгібіторів моноамінoксидази та тирозинкинази. Для визначення співвідношення структура − протисудомна активність був виконаний розрахунок структурних, електронних та енергетичних дескрипторів серії аналогів хінозалінона, що застосовуються в якості інгібіторів ГАМК-амінотрансферази. Розрахунок стеричних і електростатичних властивостей ізоніазиду – протитуберкульозного препарату з вираженою бактерицидною активністю – і його похідних, оцінка енергії їх взаємодії з амінокислотами

ензиму Mycobacterium tuberculosis були проведені для подальшого дизайну нових, більш ефективних протитуберкульозних препаратів.

Перспективною галуззю застосування розрахунків ab initio є фолдинг білків – побудова просторової моделі за амінокислотною послідовністю. Однак на сьогоднішній день програми для цього напрямку знаходяться на стадіях розробки та тестування. Серед перших досягнень можна назвати фолдинг найменшого білка капсиду герпесвірусу VP26 (12кДа).

Напівемпіричні методи, поряд з неемпіричними, застосовують для дослідження процесів, що відбуваються в біологічних системах, в яких беруть участь функціональні фрагменти, складені з багатьох тисяч атомів. Найширше напівемпіричні методи застосовують в QSAR–моделях для фармакології і токсикології. Це зумовлено специфікою даних досліджень – зазвичай фармакологічний і токсикологічний скринінги проводяться серед багатьох тисяч сполук, тому співвідношення швидкість/якість, притаманне напівемпіричним розрахункам, у даному випадку є оптимальним. Використання класичних квантово-хімічних дескрипторів у QSAR–моделях дало змогу прогнозувати такі важливі фармакологічні і токсикологічні властивості речовин, як фармакологічна активність, коефіцієнт проникнення через шкіру (розподіл ліпіди/вода) та індекси подразнення шкіри і очей для органічних кислот, основ, фенолів.

Точність напівемпіричних методів залежить від того, наскільки близька структура досліджуваних сполук до тих сполук, які були використані при параметризації конкретного методу. Родина найбільш використовуваних в розрахунках біологічних систем напівемпіричних методів: AM1(1985), PM3 (1989), PM6 (2007), PM7 (2012) ґрунтується на розрахунку молекулярних орбіталей сполук за допомогою параметризованих наборів, що описують різні міжатомні взаємодії. Історично цей напрямок розвивається шляхом збільшення числа параметрів, їх точності та розширення набору опорних (референсних) хімічних сполук, що використовуються для обчислення величин параметрів. Серед переваг напівемпіричних методів слід відзначити високу обчислювальну

ефективність і прийнятну достовірність результатів для «характерних» для методу сполук, а саме, схожих з опорними сполуками, використаними для параметризації. Однак слід розуміти, що при використанні напівемпіричних методів для моделювання «нехарактерних» сполук обчислення можуть давати сумнівні результати.

Методи PM3, PM6, PM7 добре описують геометрію молекул, водневий зв'язок, теплоти утворення. Завищують величину бар'єру переносу протона, енергію ван дер Ваальсової взаємодії. Непридатні для розрахунку потенціалів іонізації. В PM6 вдосконалено опис міжостовного відштовхування, і при розрахунку параметрів в атомний набір включені лужні, лужноземельні і перехідні елементи, що входять до складу біомолекул. Методом PM6 було показано, що антирадикальна активність флаваноїдів в полярних розчинниках, також як в газовій фазі і неполярних розчинниках, корелює з ентальпією дисоціації O-H зв'язку. Тобто механізм перенесення атома водню − переважний механізм захоплення вільних радикалів флавоноїдами . Однак і PM6 зберігає ряд недоліків попередніх методів, наприклад, ще більше, в порівнянні з PM3 методом, укорочення довжини HC …

CH взаємодій (до 1.5 Å). В рамках PM7 методу довжина HC … CH взаємодій вже відповідає експериментальним даним. PM7 був параметризований з використанням експериментальних і високорівневих вихідних даних ab initio, була зроблена модифікація для поліпшення опису нековалентних взаємодій, і на сьогоднішній день він є найбільш прийнятним з напівемпіричних методів для квантово-хімічних розрахунків молекул лікарських засобів.

В рамках цих підходів (окрім стандартних розрахунків геометричних параметрів, атомних зарядів, дипольних моментів, орбітальних енергій тощо в локальних мінімумах та перехідних станах і в адсорбційних комплексах) для розрахунків різних внесків в енергію міжмолекулярної взаємодії може бути використаний **метод Кітаури-Морокуми**. Даний метод дозволяє в рамках варіаційного методу самоузгодженого поля розділити повну енергію взаємодії

на компоненти (електростатичну, обмінну, поляризаційну та переносу заряду), що однозначно визначаються шляхом послідовного обчислення відповідних матричних елементів рівнянь Хартрі-Фока з урахуванням суперпозиційної помилки базисного набору (BSSE).

Всі розглянуті методи квантової хімії реалізовані в програмних пакетах GAUSSIAN GAMESS US and UK), Firefly, ORCA, NWChem, MOPAC, HyperChem і багатьох інших. Вибір програми обумовлений цілою низкою критеріїв. Так GAUSSIAN і GAMESS − найбільш поширені пакети для професійних квантово-хімічних розрахунків, а HyperChem дозволяє дослідникам-початківцям наглядно вивчати властивості біомолекул і їх систем. Для візуалізації квантово-хімічних розрахунків також існує безліч комп'ютерних програм, таких як ChemCraft, Chimera, GaussView.

1.2. РОЛЬ РОЗЧИННИКА В МЕХАНІЗМІ ХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Оскільки більшість біологічних процесів відбувається в рідкому середовищі, для коректного їх опису необхідне врахування ефектів сольватації. Точний квантово-хімічний аналіз впливу ефектів сольватації, при якому здійснюється прямий розрахунок об'єднаної системи розчинник – розчинені молекули, практично нездійсненний внаслідок очевидних математичних труднощів, тому з'явилося багато модельних методів опису сольватаційних ефектів. Методи квантової хімії, які в даний час використовуються для опису сольватаціонних ефектів, можна розділити на дві великі групи: дискретні і континуальні. Порівняння дискретних, континуальних і комбінованих моделей має ускладнення, тому що в їх основі найчастіше різні фізичні наближення. Вибір моделі зазвичай визначається розв'язуваними задачами. Аналізу основних моделей теорії сольватації присвячено огляд. Найбільш широко використовуються континуальні моделі – модель поляризованого континууму (PCM), та її вдосконалені версії COSMO і IEF-PCM. Також поширення набули моделі SMx, де x − номер моделі, розроблені групою професора Д. Трулара в Університеті Міннесоти. Аналітичні градієнти, що реалізовані в цих моделях та

включені в процедуру самоузгодження, дозволяють враховувати релаксацію електронної і просторової структури молекули в розчині, що має велике значення у багатьох випадках (наприклад, пошук геометрії перехідного стану в $S_N 2$ реакції між NH_3 и CH_3Cl (реакція Меншуткіна) або пошук найкращих конформацій біомолекул у рідкому середовищі). Врахування релаксації геометрії при сольватації, реалізоване в ціх моделях, важливе для молекул великих розмірів, а також для молекул з високою поляризовністю. Групою професора Д. Трулара була розроблена також нова універсальна модель SMD, яка дозволяє розраховувати вільні енергії сольватації з більш високою точністю (0,6-1,0 ккал/моль для нейтральних молекул і 4 ккал/моль для іонів). Для врахування специфічної сольватації, наприклад, у системах з переносом заряду, використовують дискретні (метод супермолекули), або гібридні моделі – одночасно з використанням континуальних моделей явно враховують молекули першої, а за необхідністю другої та наступних сольватних оболонок розчиненої молекули. Проведено дослідження з використанням сольватаційної моделі SM5.42 квантово-фармакологічних параметрів серцевого глікозиду – дигоксину. При вивченні взаємодії дигоксину з будь-якими молекулами або активними центрами у водному середовищі необхідно враховувати ефекти сольватації, оскільки енергія взаємодії дигоксину з молекулами води може перевищувати енергію взаємодій з іншими, розчиненими сполуками, тобто утворення відповідних комплексів, особливо одноцентрових, може бути енергетично невигідним. Виходячи зі структури дигоксину й розрахованих параметрів, можна вважати, що тільки багатоцентрові його комплекси з відповідними біоструктурами можуть бути ефективні у водному середовищі.

Для аналізу впливу ефектів сольватації на біоструктури організму методом SM5.42 (GAMESOL, версія 3.1) проведено дослідження будови, електронної структури та термодинамічних параметрів у водному середовищі амінокислот, а також азотистих основ та глюкози, що є структурними одиницями біомакромолекул. Оскільки амінокислоти, що утворюють поліпептидні ланцюги білків, є амфотерними електролітами, їхня поведінка у

водному розчині залежить від pH. При низьких значеннях pH (pH < 2,34 (Gly); 2,19 (Glu); 2,18 (Lys)) вони являють собою двохосновні кислоти NH_3^+ CHRCOOH. При підвищенні pH від карбоксильної групи відщеплюється протон, що спричинює утворення електрично нейтральних цвіттер-іонів NH_3^+ $CHRCOO^-$. Однак, бічні групи полярних амінокислот можуть нести сумарний негативний (Glu, Asp) або позитивний (Lys, Arg, His) заряд і при нейтральних значеннях pH. В результаті подальшого підвищення pH (pH > 8,95 (Lys) – 10,78 (Cys)) відбувається відщіплення другого протона з утворенням іонів типу $NH_2CHRCOO^-$. Тому для вивчення властивостей амінокислот у водному розчині проводилися розрахунки їх молекулярних, цвіттер-іонних і заряджених форм. Цвіттер-іони амінокислот нестійкі в газовій фазі. Але у водному розчині вони стабілізуються за рахунок сольватації, у тому числі і за рахунок взаємодії неполярних бічних ланцюгів з молекулами води. Енергія сольватації неполярних амінокислот (ΔG_s) порівнянна з ΔG_s полярних з незарядженими бічними групами (табл. 1.2). Енергія стабілізації цвіттер-іона за рахунок сольватації (для цвіттер-іона Gly $-\Delta\Delta G_s$ = - 151 кДж/моль) вище енергії його утворення з молекулярної форми (ΔG = -62 кДж/моль), тобто з точки зору термодинаміки існування цвіттер-іонів амінокислот у водному розчині енергетично вигідне. Для сольватованих цвіттер-іонів амінокислот дипольні моменти (μ), заряди на атомах O и H і деякі довжини зв’язків збільшуються у порівнянні з їх молекулярною формою (табл. 1.2, 1.3). Однак основний внесок у зміну μ при переході від молекули до цвіттер-іона дають неповністю скомпенсовані заряди на групах NH^+ і COO^-, тому вони виявляють велику активність в адсорбційних процесах. Сольватовані цвіттер-іони амінокислот з незарядженими бічними ланцюгами характеризуються більшою електронодонорною (підвищення $E_{взмо}$) і електроноакцепторною (зниження $E_{нвмо}$) здатністю порівняно з молекулярною формою (див. табл. 1.2, 1.3). Перехід амінокислот з негативно зарядженим бічним ланцюгом з молекулярної у цвіттер-іонну форму у водному розчині характеризується зниженням

електронодонорних властивостей і підвищенням електроноакцепторних. Для амінокислот з позитивно зарядженим бічним ланцюгом спостерігається підвищення електронодонорних і зниження електроноакцепторних властивостей.

Таблиця 1.2. Параметри молекул амінокислот у водному середовищі (метод SM5.42/6-31G(d))

Аміно-кислота	-G, а.о.	$-\Delta G_s$, кДж/моль	μ, Д	$-E_{ВЗМО}$, еВ	$E_{НВМО}$, еВ	$-q_O$, а.о.	$-q_{O(H)}$, а.о.	$-q_N$, а.о.	q_H, а.о.	$r_{N\ldots H}$, нм
Ala	321,880958	44	3,31	9,91	1,11	0,591	0,701	0,845	0,363	0,1004
Val	399,945348	39	3,11	9,81	1,14	0,592	0,701	0,848	0,364	0,1001
Leu	438,981887	40	3,39	9,90	1,15	0,592	0,704	0,847	0,364	0,1004
Ile	438,977942	35	2,13	9,78	0,92	0,589	0,700	0,838	0,364	0,1001
Pro	398,780332	46	3,12	9,46	1,15	0,595	0,698	0,737	0,361	0,1000
Met	797,457242	49	3,45	9,18	0,19	0,584	0,702	0,846	0,366	0,1004
Phe	551,428746	52	3,43	9,67	0,15	0,582	0,702	0,847	0,367	0,1004
Trp	682,201152	63	5,64	8,54	0,00	0,589	0,699	0,844	0,361	0,1002
Gly	282,844669	47	3,09	9,85	1,08	0,591	0,695	0,855	0,366	0,1003
Ser	396,735693	69	4,35	9,96	1,05	0,581	0,701	0,855	0,372	0,1004
Thr	435,775740	54	2,97	9,87	0,89	0,612	0,698	0,854	0,371	0,1002
Cys	719,388449	52	3,92	9,55	-0,05	0,574	0,701	0,848	0,373	0,1004
Tyr	626,291252	73	4,09	9,24	0,17	0,582	0,702	0,847	0,367	0,1004
Asn	489,679996	96	8,25	9,95	1,16	0,588	0,708	0,846	0,373	0,1004
Gln	528,714467	85	2,51	9,94	1,00	0,590	0,704	0,848	0,364	0,1004
Asp	509,502562	70	6,76	10,01	0,31	0,576	0,735	0,836	0,366	0,1004
Glu	548,540222	74	3,41	9,83	0,71	0,589	0,702	0,854	0,366	0,1001
Lys	494,006675	60	2,11	9,54	1,17	0,598	0,704	0,852	0,366	0,1004
His	545,551916	70	2,98	9,63	0,66	0,583	0,715	0,857	0,366	0,1001

Структура води в розчинах амінокислот (Gly, Ala, Ser, Val, Leu, Ile, His, Asn) практично не залежить від структури бічних ланцюгів при нейтральних значеннях pH. Перехід до іонних форм амінокислот приводить до значного підвищення енергії сольватації.

Таблиця 1.3. Параметри цвіттер-іонів амінокислот у водному середовищі (SM5.42/6-31G(d))

Цвіттер-іон	-G, а.о.	$-\Delta G_s$, кДж/моль	μ, Д	$-E_{ВЗМО}$, еВ	$E_{НВМО}$, еВ	$-q_O$, а.о.	$-q_{O(H)}$, а.о.	$-q_N$, а.о.	q_H, а.о.	$r_{N...H}$, нм
Ala	321,88552	153	13,94	8,55	-0,72	0,755	0,763	0,798	0,493	0,1018
Val	399,94906	141	13,73	8,55	-0,64	0,745	0,763	0,822	0,524	0,1012
Leu	438,98497	145	13,76	9,00	-0,45	0,740	0,766	0,823	0,494	0,1018
Ile	438,98099	139	13,70	9,00	-0,38	0,742	0,764	0,827	0,492	0,1018
Phe	551,42674	150	13,74	9,11	-0,44	0,737	0,764	0,823	0,494	0,1018
Trp	682,20505	161	15,71	8,86	-0,41	0,751	0,761	0,817	0,485	0,1017
Gly	282,84948	176	14,05	8,52	-0,86	0,757	0,765	0,790	0,498	0,1019
Ser	396,74211	162	13,23	9,42	-0,68	0,746	0,761	0,819	0,500	0,1019
Thr	435,78046	146	12,45	9,30	-0,33	0,746	0,755	0,836	0,495	0,1017
Glu	548,54436	179	15,54	9,13	-0,54	0,743	0,763	0,819	0,497	0,1018
Glu^-	548,07191	306	4,10	5,65	3,99	0,755	0,769	0,875	0,521	0,1033
Lys	494,00848	162	12,95	9,11	-0,47	0,747	0,766	0,818	0,490	0,1016
Lys^+	494,48751	320	8,70	12,62	-3,82	0,746	0,775	0,843	0,491	0,1012
Tyr	626,28974	171	15,06	9,05	-0,43	0,733	0,766	0,823	0,494	0,1018

Так, при переході від цвіттер-іона Ser до його заряджених форм енергія взаємодії бічного ланцюга з молекулою води, розрахована методом PM3/SM5.42 з урахуванням сольватації і повною оптимізацією геометрії, підвищується в 3,5-7 разів (табл. 1.4). Розрахунок зміни вільної енергії сольватації (див. табл. 1.4, ΔG_s) різних форм серину при утворенні водневозв'язанного комплексу з молекулою води показав, що більшим змінам ΔG_s відповідають більші значення енергії взаємодії молекул (див. табл. 1.4, $\Delta G_{адс}$).

Для з'ясування частки різних внесків у енергію водневого зв'язку використовували метод Кітаури-Морокуми. Неемпіричний розрахунок (базис 6-311G(d,p)) енергії водневого зв'язку між двома молекулами води з урахуванням

ефектів сольватації дає значення ΔE_{HF}= –23 кДж/моль, при експериментальному ΔH = –25,56 кДж/моль.

Таблиця 1.4. Параметри адсорбційних комплексів $R_{Ser}(O)\ldots HOH$ цвіттер-іона та йонів серину з молекулою води з урахуванням сольватації (метод PM3/SM5.42)

Іон	q	$-\Delta G_{адс}$, кДж/моль	$-\Delta G_s$, кДж/моль
$NH_3^+CHR_{Ser}COO^-$	0	7	218
$NH_2CHR_{Ser}COO^-$	-1	27	284
$NH_3^+CHR_{Ser}COOH$	+1	46	311

Іншими авторами з використанням різних моделей води, розраховано значення енергії водневих зв'язків від 19,7 до 34,36 кДж/моль. Відповідно до аналізу складових енергії водневих зв'язків комплексу $H_2O...HOH$, електростатична взаємодія (-31 кДж/моль) вносить основний стабілізуючий внесок, що приблизно в три рази перевищує сумарний внесок взаємодій у результаті переносу заряду (-7 кДж/моль) і поляризаційної (дисперсійної) (-2 кДж/моль), а дестабілізуючий внесок обмінної взаємодії складає близько 50 % від електростатичної.

Заряд амінокислот і білків, що мають амфотерну природу, залежить від pH середовища. Крім того наявність іонів типу Na^+, Cl^-, OH^-, H_3^+O значно впливає на поводження гетерогенних систем у рідких середовищах, тому було проведено детальне вивчення особливостей сольватації малих іонів (табл. 1.5) і заряджених молекул (табл. 1.6).

Квантово-хімічні розрахунки виконані з урахуванням релаксації геометрії у водному середовищі методом SM5.42 у неемпіричному базисі 6-31G(d), вільна енергія сольватації іона Na^+ одержана за допомогою сольватаційної моделі PCM (базис 6-31G(d, p)). Основний внесок в енергію сольватації розглянутих нами іонів (див. табл. 1.5) вносить поляризаційна компонента. Енергія кавітації не перевищує 15% від ΔG_s і залежить від типу і розміру іона.

Таблиця 1.5. Результати розрахунків компонентів вільної енергії сольватації (ΔG_s, у кДж/моль) для іонів

Компоненти ΔGs	H_3^+O	Na^+	OH^-	Cl^-
Поляризаційна	-425,5		-427,9	-315,5
Кавітації	36,4	-30,8	-20,2	-0,4
Релаксаційна	4,1		1,4	0
ΔGs	-384,9	-212,3	-446,7	-315,9
Сольватаційна модель/базис	SM5.42/ 6-31G(d)	PCM/ 6-31G(d, p)	SM5.42/ 6-31G(d)	SM5.42/ 6-31G(d)

Таблиця 1.6. Вільна енергія (G, в атомних одиницях енергії), енергія сольватації (ΔG_s), параметри електронної і просторової структур амінокислоти гліцину у водному середовищі (SM5.42/6-31G(d))

Форма гліцину	q	-G, а.о.	$-\Delta G_s$, кДж/моль	$-q_O$, а.о.	$-q_{O(H)}$, а.о.	$-q_N$, а.о.	q_H, а.о.	$r_{N\ldots H}$, нм
NH_2CH_2COO	0	282,84466	47	0,59	0,69	0,85	0,36	0,100
$NH_3^+CH_2COO^-$ (цвіттер-іон)	0	282,849482	176	0,757	0,765	0,790	0,498	0,1019
$NH_2CH_2COO^-$	-1	282,37125	301	0,78	0,79	0,80	0,33	0,100
NH_3^+	+	282,31319	344	0,52	0,67	0,81	0,50	0,101

Для амінокислот у водному розчині найбільш енергетично вигідною є цвіттер-іонна форма (див. табл. 1.6), незважаючи на те, що енергія сольватації більша для заряджених молекул. Треба зазначити, що основний внесок (~95%) в енергію сольватації цвіттер-іонної і заряджених форм гліцину, як і у випадку малих іонів, також вносить поляризаційна компонента.

Для нейтральних молекул поляризаційна енергія лише трохи (у 1,6 рази) перевищує енергію кавітації. Різниця в ефектах сольватації цвіттер-іонних і заряджених форм гліцину пов’язана не лише з частковою компенсацією зарядів у цвіттер-іоні, але і тим, що геометрія цвіттер-іона піддається значним змінам у водному розчині, у той час як релаксаційний внесок у ΔG_s для іонів гліцину в 5-6 разів менше і складає не більш 5%. Іони Gly, вочевидь, вбудовуються у сітку

водневих зв’язків у воді, викликаючи значне зменшення вільної енергії системи та утворюючи стабільну структуру з молекулами води в розчині.

Таким чином, найбільший внесок у вільну енергію сольватації малих іонів і амінокислот як у йонній, так і у цвіттер-іонній та молекулярній формі вносить електростатична поляризація. Порівняння енергетичних характеристик свідчить, що у водному розчині амінокислоти існують переважно у цвіттер-іонній формі. Перехід молекул амінокислот у цвіттер-іонну форму супроводжується зростанням ΔG_s за абсолютним значенням та зміною їх протонодонорних і протоноакцепторних властивостей.

Для азотистих основ, що входять до складу нуклеїнових кислот, характерна більш висока основність атомів N (табл. 1.7) у порівнянні з цвіттер-іонами амінокислот. Про це свідчить збільшення електронної густини на атомах азоту (q_N) і підвищення енергії верхньої зайнятої молекулярній орбіталі.

Підвищення електронодонорних властивостей і зменшення енергії сольватації може приводити до утворення воднево-зв’язаних комплексів з електрон акцепторами. Однак у випадку одно центрової взаємодії вони нестійкі, оскільки енергія таких комплексів (розрахунок зроблено для урацилу в електростатичному полі частинки кремнезему, див. табл. 1.7) порівнянна з енергією теплового руху атомів.

Розраховано електронну і просторову структури різних форм глюкози у водному розчині (табл. 1.8) з урахуванням ефектів сольватації (сольватаційна модель SM5.42R). Показано, що найбільш стабільною формою є α-D-піраноза. При розриві піранозного кільця може стабілізуватися лінійна гідратована форма, оскільки приєднання молекули води енергетично вигідне (ΔG = -20 кДж/моль). Або відбувається перехід в одну з циклічних форм (енергетичний бар’єр ΔG = 8 - 44 кДж/моль).

Ефекти сольватації білків, їх вплив на процеси перенесення протонів, важливі, наприклад, щоб зрозуміти поведінку транспортних білків, які використовуються для доставки ліків.

Таблиця 1.7. Енергії сольватації (ΔG_S) і адсорбції ($\Delta G_{адс}$), параметри електронної і просторової структури азотистих основ, що входять до складу нуклеїнових кислот, у водному середовищі (сольватаційна модель SM5.42, базис 6-31G(d))

Молекула	$-\Delta G_s$, кДж/моль	$-\Delta G_{адс}$, кДж/моль	μ, Д	$-E_{ВЗМО}$, еВ	$-E_{НВМО}$, еВ	$-q_O$, а.о.	$-q_{N(H)}$, а.о.	$-q_{N(H2)}$, а.о.	$-q_{N)C)}$, а.о.	$q_{H(N)}$, а.о.	$r_{N\ldots H}$, нм
Аденін	66		2,95	8,63	0,06	-	0,848	0,953	0,674	0,446	0,1000
Гуанін	102		8,92	8,69	0,10	0,601	0,904	0,957	0,756	0,449	0,1001
Цитозин	91		9,19	9,19	0,23	0,657	0,807	0,921	0,745	0,437	0,1000
Тімин	60		5,92	9,56	0,41	0,604	0,902	-	-	0,456	0,1001
Урацил	65		5,96	9,81	0,47	0,602	0,896	-	-	0,434	0,1001
Урацил*	71	5	6,81			0,643	0,926	-	-	0,552	0,1029

Примітка. * - урацил в електростатичному полі кластеру з 8 тетраедрів SiO_2 (базис 6-31G(d)/PM3) на відстані 0,18 нм від поверхні.

Таблиця 1.8. Параметри різних форм глюкози у водному розчині (G в атомних одиницях енергії, ΔG_S у кДж/моль, μ в Д, $E_{ВЗМО}$ та $E_{НВМО}$ в еВ, r у нм)

Форма глюкози	-G	$-\Delta G_S$	μ ,Д	$-E_{ВЗМО}$	$E_{НВМО}$	$-q_O$	q_H	r_{OH}	Базис
α-D-піраноза	683,3491	104	2,40	10,78	2,33	0,786	0,480	0,0953	6-31G(d)//PM3
α-D-піраноза	683,3651	92	2,94	10,79	2,38	0,800	0,480	0,0952	6-31G(d)
β-D-піраноза	683,3421	94	1,47	10,87	2,06	0,793	0,476	0,0959	6-31G(d)//PM3
α-D-фураноза	683,3271	104	5,56	10,65	1,93	0,816	0,498	0,0961	6-31G(d)//PM3
β-D-фураноза	683,3290	114	7,58	10,74	1,87	0,819	0,501	0,0963	6-31G(d)//PM3
оксо-форма	683,3320	74	2,18	10,78	0,26	0,811	0,513	0,0958	6-31G(d)//PM3
гідратна форма	759,3597	103	3,64	11,17	1,94	0,850	0,518	0,0961	6-31G(d)//PM3

Методами квантової хімії і низькотемпературної 1 Н-ЯМР-спектроскопії авторами був проведений аналіз гідратаційних оболонок молекул сироваткового альбуміну людини (САЧ), включаючи внутрішньо-молекулярну воду, окремо і з пов’язаними молекулами/іонами протиракового препарату доксорубіцину у водному середовищі в чистому вигляді і з додаванням HCl, для моделювання впливу кислого середовища шлункового соку на комплекси білок-ліки.

Встановлено, що доксорубіцин значно впливає на гідратаційні шари як сильно гідратованого САЧ (рис. 1.1), так і слабогідратірованної ДНК (рис. 1.2).

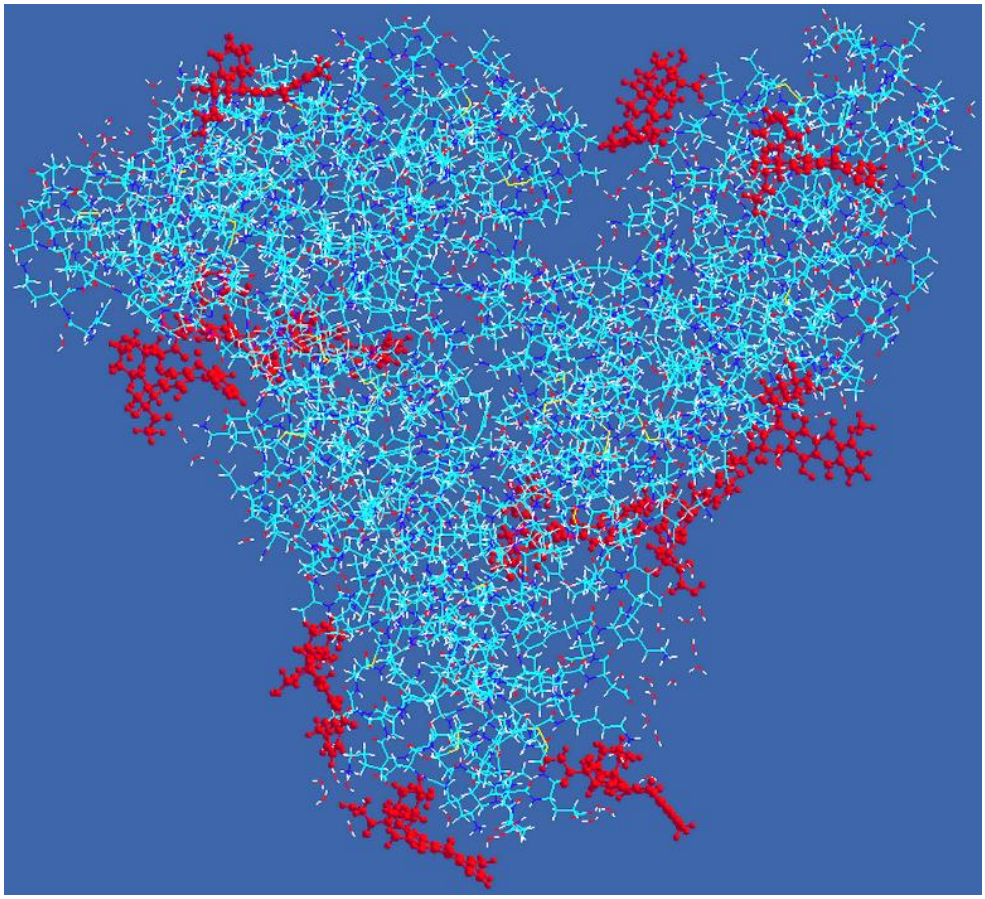


Рис. 1.1. Молекулярна структура гідратированої молекули виворотку білку зв’язуваного з 12-ма молекулами доксорубіцину (PM7 геометрія, MOPAC 2016).

Таким чином, урахування ефектів сольватації дає можливість дослідити зміни електронної і просторової структури біомолекул під впливом розчинника, а також процеси у гідратних оболонках, що відіграють важливу роль при

взаємодії лікарських засобів з рецепторами та іншими біомолекулами тканин організму.

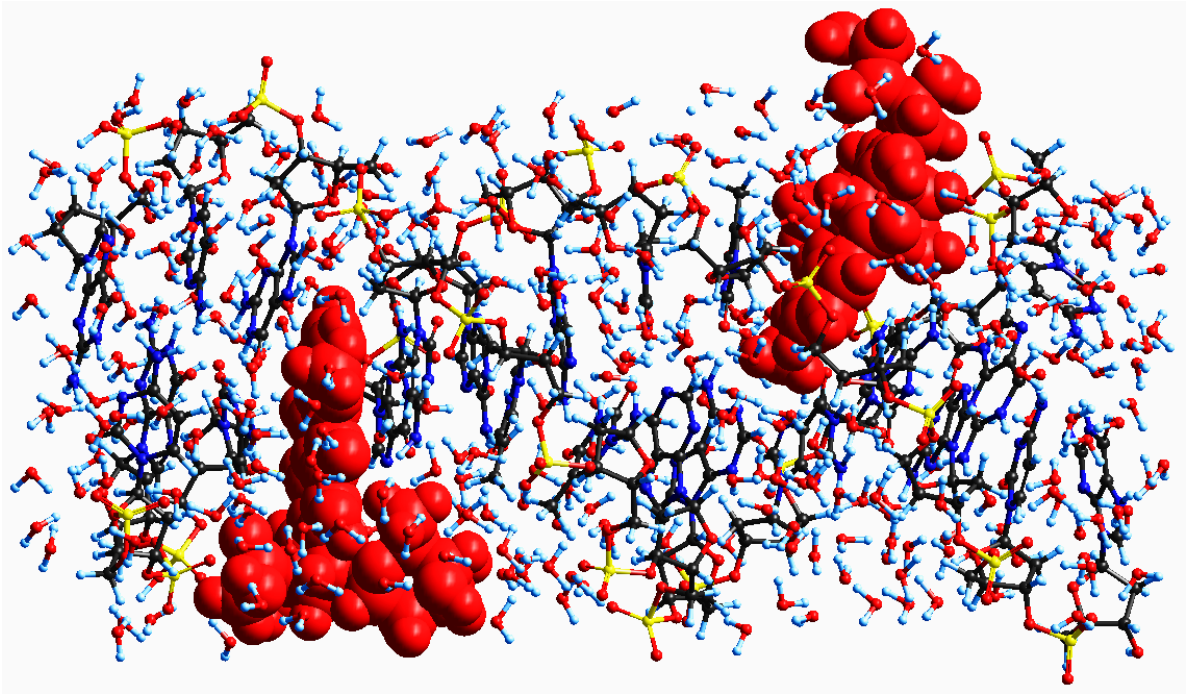


Рис. 1.2. Молекулярна структура гідратированого фрагменту ДНК, що взаємодія з двома молекулами доксирубіцину (PM7).

1.3. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Квантово-хімічні розрахунки дозволяють визначати сукупність найважливіших характеристик молекул і систем, яку не надає жоден експериментальний метод. На підставі результатів квантово-хімічних досліджень можна судити про реакційну здатність молекул в зарядово-контрольованих і орбітально-контрольованих процесах, коли швидкість реакції визначається відповідно зарядом на атомах, або електронною густиною в граничних орбіталях. Також є можливість з'ясовувати характер хімічних зв'язків, різних видів внутрішньо- і міжмолекулярної взаємодії, переносу заряду, обчислювати термодинамічні параметри реакцій, аналізувати поверхні потенційної енергії реакцій, в тому числі розраховувати перехідні стани, оцінювати бар'єри, досліджувати топологію поверхонь, будувати шляхи

реакцій. При цьому можливо враховувати вплив середовища на всі характеристики, що розраховуються.

Розглянемо більш докладно найбільш використовувані в квантово-хімічних розрахунках лікарських засобів характеристики молекул.

Геометрична структура молекули визначається рівноважним розташуванням атомних ядер і характеризується відстанями між атомами (довжинами зв'язків) та кутами між зв'язками (валентними і торсійними).

Довжина зв'язку – відстань між атомами молекули, пов'язаними хімічним зв'язком.

Валентний кут – кут, утворений напрямками хімічних зв'язків, що виходять із одного атома. Обчислення валентних кутів необхідно для визначення геометрії молекул. Валентні кути залежать як від індивідуальних особливостей приєднаних атомів, так і від гібридизації атомних орбіталей центрального атома. Валентний кут, як і інші геометричні параметри молекули, можна розрахувати методами квантової хімії. Експериментально їх визначають із значень моментів інерції молекул, отриманих шляхом аналізу їх обертальних спектрів. Валентний кут складних молекул визначають методами дифракційного структурного аналізу.

Торсійний кут – двогранний кут між двома зв'язками, розташованими в різних площинах. Використовують торсійні кути здебільшого для опису будови конформерів – молекул, які можуть набувати різних просторових форм (конформацій) в результаті обертання їх частин навколо простих зв'язків й інших внутрішньо молекулярних рухів, що відбуваються без розриву хімічних зв'язків. Структура кожного конформера відповідає різним локальним мінімумам потенційної енергії.

Заряди на атомах. Ефективний заряд атому приписують для врахування зміни електронної густини цього атома при утворенні хімічного зв'язку. При цьому варто пам'ятати, що електронні заряди, які виражають асиметрію електронної хмари, умовні, оскільки електронна хмара делокалізована і її не можна «розділити» між ядрами молекули.

Заряди на атомах відіграють важливу роль в багатьох хімічних реакціях та фізико-хімічних властивостях речовин, наприклад, при взаємодії розчиненої речовини з розчинником. Нуклеофільні реагенти (атакуючий центр заряджений негативно) приєднуються переважно до атомів, на яких локалізовані більші позитивні заряди, а електрофільні (атакуючий центр заряджений позитивно), навпаки, - до атомів, на яких локалізовані більші негативні заряди. Саме тому заряди є одними з найбільш часто використовуваних молекулярних дескрипторів. Часткові заряди на атомах є статичними індексами реакційної активності сполук. В деяких дослідженнях в якості дескрипторів фармакологічної активності враховують такі показники, як найбільші негативні або позитивні заряди на атомах в молекулі. Найчастіше при обчисленні заряду на атомі у квантовій хімії використовують аналіз електронних заселеностей, запропонований Р.С. Маллікеном. Ефективні заряди, визначені в рамках однієї моделі або в однотипних розрахунках, використовують для кореляції з різними фізико-хімічними характеристиками сполук, встановлення реакційних центрів в молекулах, оцінки ступеня іонності хімічного зв’язку тощо.

Слід зауважити, що величини зарядів на атомах, розрахованих у наближенні Маллікена, у неемпіричних розрахунках дуже сильно залежать від вибору базису, а в напівемпіричних – методу, але якісні результати (знак і відносна величина заряду) залишаються однаковими. При розширенні базису заряди зазвичай збільшуються за абсолютною величиною, оскільки при введені в нього сильно дифузних орбіталей атому приписується електронна густина, яка насправді від нього надто віддалена. Зокрема, не слід використовувати аналіз заселеності за Р.С. Маллікеном при включенні до базису дифузних орбіталей (наприклад, у базисах 6-31+G і 6-31++G).

Заряди на атомах, обчислені в різних базисах (неемпіричні розрахунки) і різними методами (напівемпіричні розрахунки), можуть розрізнятися в 1,5 - 2 рази, але якісні результати (знак і відносна величина заряду) при цьому залишаються однаковими. Не дивлячись на всі недоліки, розрахунок часткових зарядів на атомах є швидкою та зручною процедурою, що дає певне уявлення

про розподіл заряду в молекулі. Встановлені за допомогою квантово-хімічних методів заряди на атомах можуть бути основою розрахунку інших параметрів, наприклад, поляризованості або дипольних моментів молекул.

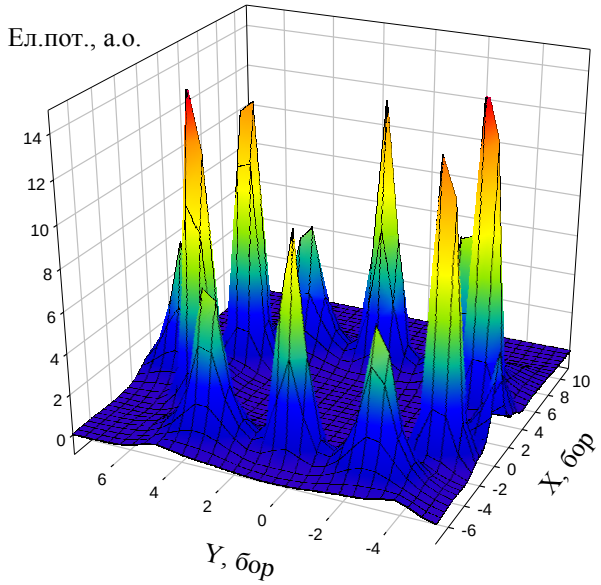
Електростатичний потенціал молекули у даній точці – скалярна енергетична характеристика електростатичного поля молекули, що дорівнює потенціальній енергії одиничного заряду, поміщеного у дану точку поля молекули. Використовується в якості індексу реакційної здатності для визначення положення реакційних центрів, тому що в багатьох типах взаємодій (іонні, електро- і нуклеофільні реакції, утворення водневих зв'язків і донорно-акцепторних комплексів) головну роль грають електричні кулонівські взаємодії. Особливе значення має встановлення електростатичного потенціалу при дослідженні речовин рецепторного типу дії, оскільки саме ця характеристика прямо пов'язана з електростатичною взаємодією лігандів (біологічно активних речовин, лікарських засобів, отрут) з активними центрами ферментів та рецепторів.

Розподіл електростатичного потенціалу дозволяє прогнозувати можливість електростатичної взаємодії між лігандом та рецептором. Так розрахунок електростатичного потенціалу поверхні частинок кремнезему (рис.1.3), що застосовується в медичній практиці в якості ентеросорбенту, за методом HF/6-31G показав, що модифікування поверхні триметилсилільними - $SiOSi(CH_3)_3$ групами спричинює зниження електростатичного потенціалу у десятки і навіть сотні разів, знижуючи тим самим адсорбційний потенціал до полярних сполук.

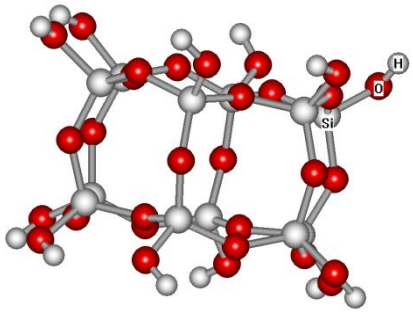
Молекулярна поляризовність. Поляризовність атомів, іонів, молекул – їх здатність до деформації електронної густини в електричному полі, що створюється партнером по реакції. Висока здатність до поляризації забезпечується значною віддаленістю електронної пари від атомного ядра - великим іонним радіусом.

При поляризації у молекулі виникає наведений (індукований) дипольний момент, величина якого залежить від напруженості поля E:

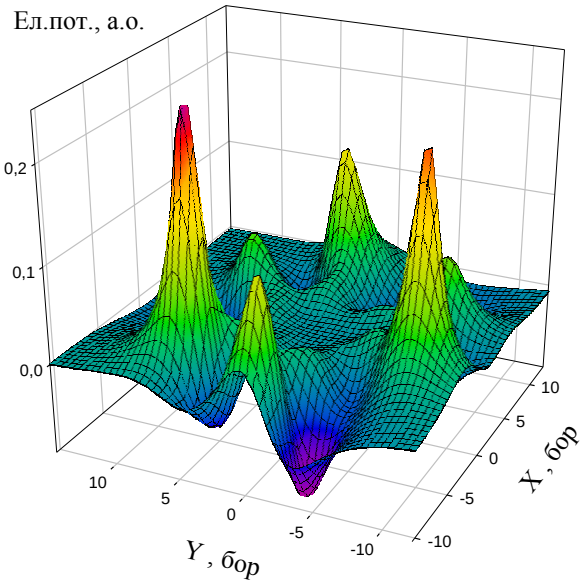
$$\mu = \alpha E + \beta E^2 + \ldots$$



(а)



(б)



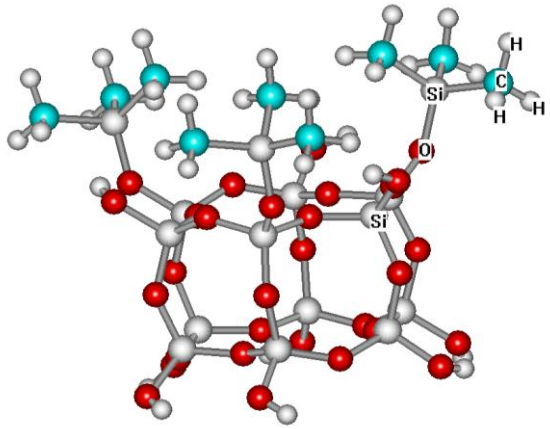


Рис. 1.3. Електростатичний потенціал кластерів кремнезему у площині, розташованій на відстані близько 0,1 нм від шести атомів кисню груп ≡SiOH (а) та атомів вуглецю груп $\equiv SiOSi(CH_3)_3$ (б).

Коефіцієнт α називають коефіцієнтом поляризованості або поляризованістю молекули (атома, іона), коефіцієнти β і наступні – гіперполяризовностями. Поляризованість має розмірність об’єму $Å^3$.

У полярних молекул, що мають постійний дипольний момент за відсутності поля, наведений дипольний момент векторно складається з постійним. Значення поляризованості корелює з коефіцієнтом гідрофобності, а отже, і з багатьма видами фармакологічної активності.

Дипольний момент – електрична векторна величина, що характеризує асиметрію розподілу позитивного і негативного зарядів в електрично-нейтральній системі. Два однакових за величиною заряди +q і -q утворюють електричний диполь із дипольним моментом $\mu = q \cdot l$, де l - відстань між зарядами. Дипольний момент спрямований від центра негативних зарядів до центра позитивних. Часто вводять поняття про дипольний момент окремих хімічних зв'язків, векторна сума яких дає дипольний момент молекули. При цьому дипольний момент зв'язку визначають двома позитивними зарядами ядер атомів, що утворюють зв'язок, і розподілом негативного (електронного) заряду. Дипольний момент хімічного зв'язку обумовлений зсувом електронної хмари убік одного з атомів. Зв'язок називають полярним, якщо відповідний дипольний момент істотно відрізняється від нуля. Можливі випадки, коли окремі зв'язки в молекулі полярні, а сумарний дипольний момент молекули дорівнює нулю; такі молекули називають неполярними (наприклад, молекули CO_2 і CCl_4). Якщо ж дипольний момент молекули відмінний від нуля, молекулу називають полярною. У науковій літературі дипольний момент молекул приводять у дебаях (Д або D), за ім'ям П. Дебая; 1Д = $3{,}33564 \cdot 10^{-30}$ Кл·м. Найважливіша область застосування даних про дипольні моменти молекул – структурні дослідження, встановлення конформації молекул, її залежності від температури. Величини дипольних моментів молекул дозволяють судити про розподіл електронної густини і залежність цього розподілу від характеру окремих замісників.

Серед енергетичних параметрів молекул, які можуть бути дескрипторами фармакологічної активності найчастіше використовують наступні.

Енергії граничних молекулярних орбіталей. В методі молекулярних орбіталей вважається, що в молекулі, як і в атомі, можна побудувати набір

дозволених дискретних енергетичних рівнів і відповідних хвильових функцій (молекулярних орбіталей), що описують поведінку електрона в молекулі.

Згідно з методом граничних орбіталей, запропонованим К. Фукуї, реакційні властивості молекул і радикалів визначаються саме граничними орбіталями реагентів, вищою занятою (ВЗМО) та нижчою вакантною (НВМО) молекулярними орбіталями. ВЗМО характеризує взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО – з електронодонорами. Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні.

Енергії ВЗМО та НВМО дуже широко використовуються в QSAR-дослідженнях. Показано, що ці параметри мають вирішальне значення для ходу багатьох хімічних реакцій і, звичайно, не можуть не впливати на взаємодію молекул лікарських засобів з макромолекулами організму. Так, Nakagawa H. et al. була виявлена ключова роль ВЗМО, локалізованої на В-кільці епігаллокатехін галлата, в його відновлювальної здатності по відношенню до Fe^{3+} і в його цитотоксичності до остеобластів. Методом DFT був проведений пошук стабільних конформацій, розрахунок енергій граничних орбіталей, термодинамічних параметрів, а також складені карти електростатичного потенціалу для оцінки антимікробної активності природної біоактивної сполуки 2- (гідроксиметил) антрахинона.

Абсолютна жорсткість та абсолютна м’якість – індекси реакційної здатності, введені Пірсоном у 1986 р. в рамках теорії молекулярних орбіталей.

Абсолютну жорсткість (η) молекули визначають за формулою :

$\eta = ½ (E_{нвмо} – E_{взмо})$,

де $E_{нвмо}$ – енергія нижчої вакантної, $E_{взмо}$ – енергія вищої зайнятої молекулярних орбіталей.

Абсолютна м’якість (S):

$S = 1/(2\eta)$,

де η - абсолютна жорсткість.

Введення абсолютних жорсткості η і м'якості S стерло чітку межу між твердими й м'якими сполуками: кожній системі притаманні обидві ці властивості. Тепер поняття переваги взаємодій «жорсткий-жорсткий» і «м'який-м'який» замінюються поняттям переваги взаємодій сполук електрофільної та нуклеофільної природи з близькими значеннями η і S.

Концепція Пірсона охоплює два різних типи реакцій: «контрольовані граничними орбіталями» і «контрольовані зарядом». Реакція вважається орбітальні контрольованою, якщо основними внесками в енергію міжмолекулярної взаємодії предреакційного комплексу є індукційний і дисперсійний. В цьому випадку ВЗМО нуклеофіла і НВМО електрофіла відокремлені від інших зайнятих і вакантних молекулярних орбіталей енергетичної щілиною не менше 1еВ. Реакція вважається зарядово контрольованою, якщо основним внеском в енергію міжмолекулярної взаємодії предреакціонного комплексу є електростатичний. При цьому величина енергетичної щілини, яка відділяє ВЗМО нуклеофіла і НВМО електрофіла від інших зайнятих і вакантних МО набагато менше 1 еВ.

Енергія іонізації (1-ий потенціал іонізації, або потенціал іонізації, ε) − енергія, необхідна для видалення на нескінченність електрона від вільного атома в його нижчому енергетичному (основному) стані з перетворенням його в позитивний іон:

$X + \varepsilon \rightarrow X^+ + e^-$.

Енергія іонізації завжди має ендоенергетичне значення (це зрозуміло, тому що, щоб відірвати електрон від атома, потрібно прикласти енергію, мимовільно це статися не може). Енергія іонізації елементів вимірюється в кілоджоулях на моль (кДж/моль) або в електрон-вольтах на атом (еВ/атом).

За теоремою Купменса потенціал іонізації дорівнює енергії ВЗМО, взятій з оберненим знаком.

Енергія спорідненості до електрону (ε) − енергія, яка виділяється або поглинається в процесі приєднання електрона до вільного атома в його основному стані з перетворенням його в негативний іон A^- (спорідненість

атома до електрона чисельно дорівнює, але протилежно за знаком енергії іонізації відповідного ізольованого однозарядного аніона):

$X + e^- \rightarrow X^- + \varepsilon$.

Спорідненість до електрону вимірюють в кілоджоулях на моль (кДж/моль) або в електрон-вольтах на атом (еВ/атом).

На відміну від іонізаційного потенціалу атома, що має завжди ендоенергетичне значення, спорідненість атома до електрона описується як екзоенергетичними, так і ендоенергетичними значеннями.

За теоремою Купменса енергія спорідненості до електрону дорівнює енергії НВМО.

Енергія спорідненості до протону − енергія приєднання протона.

Енергія зв'язування – різниця загальної енергії молекули та енергії ізольованих атомів,

Загальна енергія молекули – визначається з рівняння Шрьодінгера і складається з кінетичної енергії ядер та електронів, потенційної енергії електростатичного притягання електронів ядрами, взаємодії між електронами та відштовхування ядер.

Електронна енергія молекули – компонента загальної енергії молекули у наближенні Борна-Оппенгеймера, обчислена при фіксованій конфігурації ядер. Друга компонента загальної енергії у цьому наближенні - коливально-обертальна енергія ядер.

Теплота утворення (ΔH) − тепловий ефект реакції утворення хімічних сполук із вихідних речовин у стандартному стані. По теплоті утворення іноді судять про стійкість конформерів. Замість теплоти утворення, особливо у розчині, вірніше оперувати вільною енергією Гіббса $\Delta G=\Delta H-T\Delta S$ (H − ентальпія, T – температура, S – ентропія), яка враховує також ентропійні ефекти.

Енергія активації (енергетичний бар'єр) − енергія, яку необхідно надати системі, щоб відбулася реакція. Розраховується як різниця між нижчими

енергетичними рівнями перехідного стану та реагентів з урахуванням температурної поправки і енергії нульових коливань.

Енергія напруги (напруженості) молекули − надлишкова енергія порівняно з мінімальною енергією молекули у стійкому стані. Напруженість молекули - міра її нестійкості, яка створюється відхиленням різних структурних параметрів від ідеальних (стандартних) значень, властивих молекулі еталонної сполуки. Зазвичай розглядають довжини зв'язків, валентні кути, кути внутрішнього обертання й відстані між валентно незв'язаними атомами. Використовуючи значення енергії напруги (ΔG) з рівняння Гіббса $\Delta G = -RT \ln k$ можна обчислити константу рівноваги (k) між двома конформаціями (R- універсальна газова стала, Т – температура).

Локальний мінімум енергії – мінімум на енергетичній поверхні для молекулярної системи, що представляє конформацію з найнижчою потенційною енергією. Обчислення, спрямовані на оптимізацію геометричної конфігурації молекулярної системи, зазвичай закінчуються на конфігурації, яка відповідає локальному мінімуму енергії.

Глобальний мінімум енергії – особлива точка на поверхні потенційної енергії (ППЕ), що відповідає самому глибокому мінімуму. Характеризує найбільш стійку конфігурацію молекулярної системи. Решті локальних мінімумів ППЕ відповідають ізомери з меншою енергією. Особливі точки ППЕ, які не належать до глобального або локальних мінімумів, відповідають нестійким геометричним формам молекулярної системи (наприклад, перехідним станам).

Енергетичні характеристики (повна енергія, енергія зв'язування, енергії граничних орбіталей тощо.) були використані в якості дескрипторів протизапальної активності похідних тіофену. Похідна сполука з додатковим морфоліновим кільцем визнана багатообіцяючою для подальших модифікацій з метою посилення фармакологічної активності.

Вільна енергія сольватації – енергія взаємодії між молекулами або іонами розчиненої речовини та розчинника.

Відомо, що людський організм складається на 75–90 % із води. Хімічні речовини або лікарські засоби розчиняються у воді або жирах. Тому при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей враховується вплив природи різних розчинників, а саме: води, ліпідів, вуглеводів, а також бензолу, ефіру, етилового спирту тощо. Вільна енергія сольватації може слугувати важливим молекулярним дескриптором гідрофільності, коли роль розчинника грає вода, і гідрофобності для неполярних розчинників.

Для дослідження гідрофобних взаємодій використовують різні показники, наприклад, **площа поверхні гідрофобної частини молекули**.

Так, аналіз квантово-фармакологічних властивостей молекул β-адреноблокаторів атенололу, метопрололу, пропранололу та карведилолу показав, що більше значення площі поверхні гідрофобної частини молекули карведилолу з великим розгалуженим N-алкільним радикалом сприяє посиленню взаємодій з гідрофобними ділянками β-адренорецептора, підвищуючи блокаду (афінність) цього рецептора.

Нещодавно групою Cresset була розроблена програма, доступна зараз в версії «Torch_10.0», що дозволяє на підставі аналізу електростатичної, гидрофобної і інших взаємодій методом FieldView 2.0.2 досліджувати вплив хімічної структури лікарських засобів на їх фармакологічну активність.

За допомогою цього методу були виявлені основні реакційні центри молекул антигіпертинзивних засобів небівололу, індапаміду та периндоприлу (рис. 1.4), які можуть приймати участь у комплексоутворенні з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

Зроблено висновок, що наявність полярних функціональних груп надає гідрофільних властивостей молекулам з ліпофільним остовом, завдяки чому збалансований кліренс амфофільних β-адреноблокаторів обумовлює їх більшу безпеку у хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми порушеннями функції печінки і нирок, що дозволяє розширити їх використання. Для більш

детального аналізу механізмів дії досліджених антигіпертинзивних засобів були розраховані їх електронні та енергетичні характеристики.

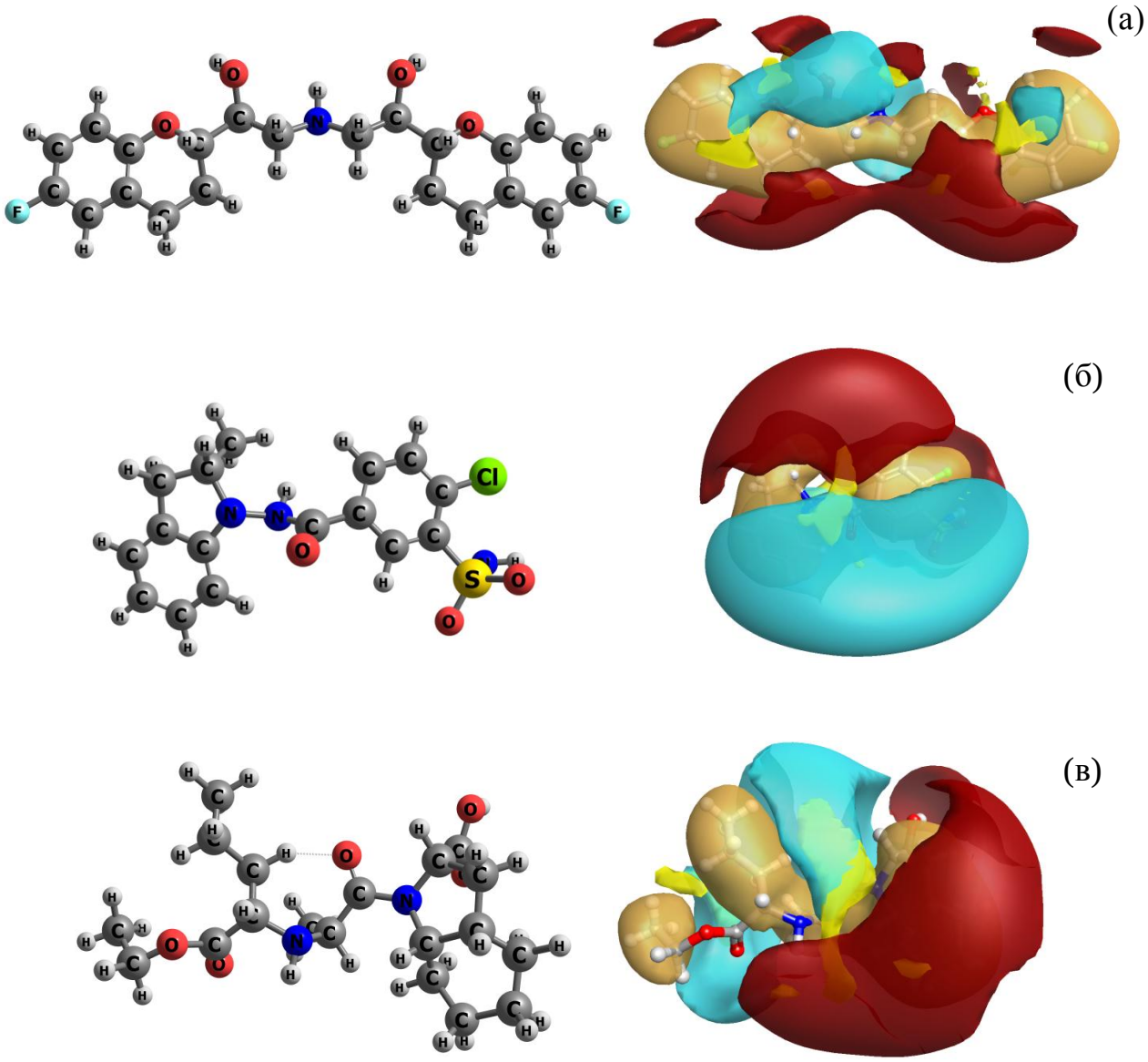


Рис. 1.4. Розподіл позитивного (червоний колір), негативного (блакитний колір) електростатичного, гідрофобного (коричневий колір) потенціалів та поверхня ван-дер-Ваальса (жовтий колір) молекул антигіпертинзивних засобів: небівололу (а), індапаміду (б), периндоприлу (в).

З’ясовано, що атом азоту іміногрупи відповідає за зв’язування небівололу з бета-рецептором. З розподілу зарядів також випливає, що вазодилатуючі

властивості l-енантіомеру небівололу будуть реалізовуватися за рахунок взаємодії атомів кисню з гуанідинового групою l-аргініну під впливом NO-синтетази (NOS) з утворенням NO і амінокислоти цитруліну. Конкурентний зв'язок периндоприлу з АПФ буде забезпечуватися за рахунок карбонільних атомів кисню та атома азоту, що несуть найбільший надлишок електронної густини. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп у молекулі індапаміду свідчать про можливість більш міцної взаємодії з тіазидочутливим Na^+ - Cl^- котранспортером, що забезпечує діуретичний ефект індапаміду. Також молекула відрізняється високою ліпофільністю, за рахунок чого ндапамід змінює проникність мембран для кальцію, і як наслідок, зменшується скоротлива здатність гладком'язових елементів судинної стінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апостолова Е.С., Михайлюк А.И., Цирельсон В.Г. Квантово-химическое описание реакций. – М.: Издательский центр МОРФ, 1999. – 61 с.
2. Жидомиров Г. М., Багатурьянц А.А., Абронин И.А. Прикладная квантовая химия. – М.: Химия, 1979. – 295 с.
3. Заградник Р., Полак Р. Основы квантовой химии. М.: Мир, 1979. –504 с.
4. И.С. Чекман, О.А. Казакова, Т.Ю. Небесная, Н.А. Горчакова, В.М. Гунько. Квантово-фармакологические свойства дигоксина // Доповіді НАН України – 2008. – №4. – С. 182–187.
5. К.Я. Бурштейн П.П. Шорыгин. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии. – 1989. – 302 стр.
6. Казакова О.О., Довгань Р.С., Загородний М.І., Чекман І.С. Небіволол – квантово-хімічні властивості // Доповіді НАН України (Хімія). – 2015. – №12. – С.76–82.
7. Казакова О.О., Довгань Р.С., Сирова Г.О., Загородний М І., Чекман І.С. Індапамід: квантово-хімічні властивості // Доповіді НАН України (Хімія). – 2016, № 7. – С. 95–99.

8. Казакова О.О., Небесна Т.Ю., Чекман І.С.,Загородний М.І. Глосарій з квантової фармакології – науково-педагогічні аспекти / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5 (30). – С. 9–20.
9. Кяйвяряйнен А.И. Динамическое поведение белков в водной среде и их функции. – Л.: Наука, 1980. – 272 с.
10. Лобанов В.В., Стрижак П.Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. – Київ: Наук. думка, 2007. – 284 с.
11. М.І. Загородний, О.О. Казакова, А.С. Свінціцький. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу / Український карділогічний журнал. – 2010. – №3. –81–84.
12. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул / Серия "Учебники и учебные пособия". Ростов-на-Дону : Феникс. – 1997. – 560 с.
13. Сигал Дж. (ред.). Полуэмпирические методы расчета электронной структуры. – М.: Мир, 1980. – Т. 1. - 321 с.
14. Симкин Б.Я., Шейхет И.И. Квантово-химическая и статистическая теория растворов. Вычислительные методы и их применение. – М.: Химия, 1989. – 256 с.
15. Фудзинага С. Метод молекулярных орбиталей. М.: Мир, 1983. –462 с.
16. Цирельсон В. Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. Учебное пособие. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 495 с.
17. Чуев Г.Н., Базилевский М.В. Молекулярные модели сольватации в полярных жидкостях // Успехи химии – 2003. – Т. 72, №9. – С. 827-851.
18. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," J. Chem. Phys., 98 (1993) 5648-52. DOI: 10.1063/1.464913.
19. A.V. Marenich, C.J. Cramer*, and D.G. Truhlar (2009). "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions".

The Journal of Physical Chemistry B. 113 (18): 6378–6396. doi:10.1021/jp810292n.

20. Abdulfatai U, Uzairu A, Uba S. Quantitative structure-activity relationship and molecular docking studies of a series of quinazolinonyl analogues as inhibitors of gamma amino butyric acid aminotransferase. Journal of Advanced Research. 2017;8(1):33-43. doi:10.1016/j.jare.2016.10.004.
21. Alex A. Granovsky, Firefly version 8, www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html
22. Almeida D.R.P., Gasparro D.M., Fülöp F. et al. Pharmacophore fragment-based prediction and gas-phase ab initio optimization of carvedilol conformations // J. Phys. Chem. – 2004. – Vol. 108, № 29. – P. 6239 – 6247.
23. Amić D., Stepanić V., Lučić B., Marković Z., Dimitrić Marković J.M. PM6 study of free radical scavenging mechanisms of flavonoids: why does O-H bond dissociation enthalpy effectively represent free radical scavenging activity? J. Mol. Model. 2013 Jun;19(6):2593-603. doi: 10.1007/s00894-013-1800-5.
24. Baker M.L., Jiang W., Wedemeyer W.J. Ab initio modeling of the herpes virus VP26 core // Comput. Biol. – 2006. – Vol. 2, № 10. – P. 1632–1636.
25. Balachandran V., Karpagam V., Revathi B., Kavimani M., Ilango G. Conformational stability, spectroscopic and computational studies, HOMO-LUMO, NBO, ESP analysis, thermodynamic parameters of natural bioactive compound with anticancer potential of 2-(hydroxymethyl)anthraquinone. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2015 Nov 5;150:631-40. doi: 10.1016/j.saa.2015.06.007.
26. Bersuker I. B. Pharmacophore identification and antidiabetic activity prediction in the class of guanidino- and aminoguanidinoacetic acid compounds // Cur. Pharm. Design. – 2003. – Vol. 9. – P. 1575–1606.
27. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to

isotropic and anisotropic dielectrics// J. Chem. Phys. 107 (8), 3032 (1997); doi: http://dx.doi.org/10.1063/1.474659.

28. Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter A. J. Chem. Info. Model, 2006,Vol. 46, No 2. – P. 665–676.
29. Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials / Eds. P. Politzer and D.G. Truhlar. –New York: Plenum Press, 1981. – 472 p.
30. Dimitrić Marković J.M., Pejin B., Milenković D., Amić D., Begović N., Mojović M., Marković Z.S. Antiradical activity of delphinidin, pelargonidin and malvin towards hydroxyl and nitric oxide radicals: The energy requirements calculations as a prediction of the possible antiradical mechanisms. Food Chem. 2017 Mar 1;218:440-446. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.09.106.
31. Duca J.S., Madison V.S. Insights from ab initio quantum chemical calculations into the preferred tautomeric forms and binding affinities to CDK2 of substituted pyrazolopyridines // Biopolymers. – 2005. – Vol. 80, № 2–3. – P. 312–318.
32. Dunning, Thomas H. "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen". – J. Chem. Phys. (1989). 90 (2): 1007–1023. doi:10.1063/1.456153.
33. E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang, G.S. Couch, D.M. Greenblatt, E.C. Meng, T.E. Ferrin, J. Comput. Chem. 25 (2004) 1605.
34. Firley D., Courcot B., Gillet J., Fraisse B., Zouhiri F., DismaeleD., d'Angelo J., Ghermani N. Experimental/theoretical electrostatic properties of a styrylquinoline-type HIV-1integrase inhibitor and its progenitors// J. Phys. Chem. – 2006. – Vol. 110, № 1. – P. 537–547.
35. G.A. Zhurko, D.A. Zhurko, Chemcraft (version 1.8, build 489), 2016, http://www.chemcraftprog.com
36. Grandi T., Sparatore F., Gnerre C. et al. Monoamine Oxidase Inhibitor Properties of Some Benzazoles: Structure-activity Relationships // Pharm. Sci. – 1999. – Vol. 1, № 4. – P. 3456–3461.

37. Grozav A1, Porumb ID2, Găină LI3, Filip L4, Hanganu D Cytotoxicity and Antioxidant Potential of Novel 2-(2-((1H-indol-5yl)methylene)-hydrazinyl)-thiazole Derivatives. Molecules 2017, 22(2), 260; doi:10.3390/molecules22020260.
38. Helal M.H., Salem M.A., Gouda M.A., Ahmed N.S., El-Sherif A.A. Design, synthesis, characterization, quantum-chemical calculations and anti-inflammatory activity of novel series of thiophene derivatives.Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2015;147:73-83. doi: 10.1016/j.saa.2015.03.070.
39. HyperChem(TM) Professional 8.0, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA, http://www.hyper.com
40. Ide M., Maeda Y., Kitano H. Effect of Hydrophobicity of Amino Acids on the Structure of Water // J. Phys. Chem. B. – 1997. – Vol. 101, № 35. – P. 7022-7026.
41. J.-D. Chai and M. Head-Gordon, “Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,” Phys. Chem. Chem. Phys., 10 (2008) 6615-20. DOI: 10.1039/B810189B.
42. K. Fukui. Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. // Science, 1982. – V. 218, N. 4574. – P. 747–754.
43. KarabunarlievS., MekenyanO.G., KarcherW., RussomC.L., Bradbury S.P. Quantum-chemical descriptors for estimating the acute toxicity of electrophiles to the fathed minnow (pimephales promelas): an analysis based on molecular mechanisms // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 302–310.
44. Klamt A., G. Schüürmann. (1993). "COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient".Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 5 (5): 799–805.doi:10.1039/P29930000799.
45. Koch W., Holthausen M. C. A Chemist’s Guide to Density Functional Theory. 2-ed. – Wiley, 2001. – 293 p.

46. Kovacic P., Wakelin L.P. DNA molecular electrostatic potential: novel perspectives for the mechanist of anticancer drugs involving electron transfer and oxidative stress // Anticancer Drug Des.- 2001. – Vol. 16, № 4-5. – P. 175–84.
47. Liwo A., Khalili M., Scheraga H.A. Ab initio simulations of protein-folding pathways by molecular dynamics with the united-residue model of polypeptide chains // PNAS – 2005. – Vol. 102, № 7. – P. 2362–2367.
48. M. Valiev, E.J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T.P. Straatsma, H.J.J. van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T.L. Windus, W.A. de Jong, "NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations" Comput. Phys. Commun. 181, 1477 (2010)
49. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.], GAMESS (US ["General Atomic and Molecular Electronic Structure System" M.W.Schmidt, K.K.Baldridge, J.A.Boatz, S.T.Elbert, M.S.Gordon, J.H.Jensen, S.Koseki, N.Matsunaga, K.A.Nguyen, S.J.Su, T.L.Windus, M.Dupuis, J.A.Montgomery J.Comput.Chem. 14, 1347-1363(1993) doi:10.1002/jcc.540141112.

50. Mennucci, B.; Cammi, R. Continuum solvation models in chemical physics: from theory to applications. Wiley, New York, 2007. Print ISBN: 9780470029381. Online ISBN: 9780470515235. DOI: 10.1002/9780470515235.
51. MOPAC2016, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, HTTP://OpenMOPAC.net (2016).
52. Na-Bo Sun 1 , Jian-Qun Fu 1 , Jian-Quan Weng 2 , Jian-Zhong Jin 1 , Cheng-Xia Tan 2 and Xing-Hai Liu. Microwave Assisted Synthesis, Antifungal Activity and DFT Theoretical Study of Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing the 1,2,3-Thiadiazole Moiety // Molecules 2013, 18, 12725-12739; doi:10.3390/molecules181012725.
53. Nakagawa H., Hasumi K., Takami M., Aida-Hyugaji S., Woo J.T., Nagai K., Ishikawa T., Wachi M. Identification of two biologically crucial hydroxyl groups of (-)-epigallocatechin gallate in osteoclast culture. Biochem Pharmacol. – 2007. – Vol. 73, №1. – 34–43.
54. Neese, Frank (2012). "The ORCA program system". Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. 2 (1): 73–78. doi:10.1002/wcms.81.
55. P Taboada, S Barbosa, E Castro, M Gutiérrez-Pichel, V Mosquera. Effect of solvation on the structure conformation of human serum albumin in aqueous–alcohol mixed solvents. // Chemical Physics 340 (1), 59-68
56. Punkvang, A.; Saparpakorn, P.; Hannongbua, S.; Wolschann, P.; Pungpo, P. Elucidating Drug-Enzyme Interactions and Their Structural Basis for Improving the Affinity and Potency of Isoniazid and Its Derivatives Based on Computer Modeling Approaches. Molecules 2010, 15, 2791-2813.
57. Puzyn T., Suzuki N., Haranczyk M., Rak J. Calculation of quantum-mechanical descriptors for QSPR at the DFT level: is it necessary? // Journal of Chemical Information and Modeling. 2008. V. 48. N 6. P. 1174 – 1180. doi: 10.1021/ci800021p.

58. R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 5.0.9, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
59. Saunders J.A., Gibson K.D., Scherada H.A. Ab initio folding of multiple-chain proteins // Pac. Symp. Biocomput. – 2002. – Vol. 45. – P. 601–612.
60. Schmidt, M.W.; Baldridge, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.J.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S.; Windus, T.L.; Dupuis, M.; Montgomery, J.A. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347-1363.
61. Shiri F, Pirhadi S, Ghasemi JB. Alignment independent 3D-QSAR, quantum calculations and molecular docking of Mer specific tyrosine kinase inhibitors as anticancer drugs. Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ. 2016;24(2):197-212. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.012.
62. SS Maity, S Samanta, PS Sardar, A Pal, S Dasgupta, S Ghosh. Fluorescence, anisotropy and docking studies of proteins through excited state intramolecular proton transfer probe molecules // Chemical Physics 354 (1), 162-173
63. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters // Journal of Molecular Modeling. 2013. V. 19. N 1. P. 1– 32. doi: 10.1007/s00894-012-1667-x.
64. VM Gun'ko, VV Turov, TV Krupska, MD Tsapko. Interactions of human serum albumin with doxorubicin in different media // Chemical Physics. – 2017. – V. 483. – P. 26–34.
65. Xiao X., Cushman M. An ab initio quantum mechanics calculation that correlates with ligand orientation and DNA cleavage site selectivity in comptothecin-DNA-topoisomerase I ternary cleavage complexes // J. Am. Chem. Sol. – 2005. – Vol.127. – P. 9960–9961.
66. Xidos, J. D., Li, J., Zhu, T., Hawkins, G. D., Thompson, J. D., Chuang, Y.-Y., Fast, P. L., Liotard, D. A., Rinaldi, D., Cramer, C. J., and Truhlar, D. G., GAMESOL–version 3.1, University of Minnesota, Minneapolis, 2002, based

on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS) as described in Ref. 32.

67. Y. Zhao, D. G. Truhlar. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals / Theoretical Chemistry Accounts, 2008, Vol. 120, № 1-3, P. 215-241.
68. Zhong W., Gallivan J.P., Zhang Y. et al. From ab initio quantum mechanics to molecular neurobiology: A cation-binding site in the nicotinic receptor (nicotinic acetylcholine receptor/cation- interaction/unnatural amino acids) // PNAS. – 1998. – Vol. 95, № 21. – P. 12088–12093.
69. Zhu T., Li J., Liotard D.A., D., Cramer C.J., Truhlar D.G. Analitical gradients of a Self-Consistent Reaction-Field Solvation Model Based on CM2 Atomic Charges // J. Chem. Phys. – 1999. – Vol. 110, № 18. – P. 5503-5513.
70. http://www.cfs.dl.ac.uk/gamess-uk/index.shtml", M.F. Guest, I. J. Bush, H.J.J. van Dam, P. Sherwood, J.M.H. Thomas, J.H. van Lenthe, R.W.A Havenith, J. Kendrick, "The GAMESS-UK electronic structure package: algorithms, developments and applications", Molecular Physics, Vol. 103, No. 6-8, 20 March-20 April 2005, 719-747.

Exemplis discimus

Ми вчимося на прикладах

РОЗДІЛ 2.
КІЛЬКІСНА ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ ПРОСТОРОВОЮ СТРУКТУРОЮ МОЛЕКУЛИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ (QSAR)

До останнього часу успіхи у медицині, фармакології та фармацевтичній хімії залежали від спроб та помилок, керованих інтуїцією з метою розробці нових лікарських засобів. Хоча властивості, які могли б вказати на певну молекулу, як можливу лікарську речовину, можуть бути досить швидко встановлені за допомогою до експериментальних тестів *in vitro* та *in vivo*, на практиці неможливо дослідити велику кількість молекул на їх наявність. Природа цих властивостей могла бути представлена структурними характеристиками молекули, а дослідження окремих частин (функціональних груп молекул) дало б можливість визначити загальний напрямок експериментальних досліджень. Проблема цього підходу в тому, що він не завжди веде до розуміння, чому саме та чи інша молекула проявляє властивості лікарського засобу. Хоча на сьогоднішній день вже створено багато медикаментів, традиційно процес пошуку був повільний та довгий, в багатьох випадках винаходи були зроблені більш інтуїтивно та випадково, а не завдяки науковим дослідженням. Одним із сучасних методологічних підходів до розробки оригінальних лікарських засобів та пояснення молекулярних механізмів дії вже існуючих препаратів є QSAR-моделювання.

Дослідження по встановленню кількісного зв’язку між хімічною структурою молекули лікарського засобу і її фізико-хімічними, біологічними, фармацевтичними, фармакологічними та токсикологічними властивостями проводяться вченими світу біологічних, медичних, хімічних, фізико-хімічних та інших спеціальностей з залученням технологів, математиків, квантових фізиків. Фармакологічну активність лікарського засобу можна виразити конкретною цифрою, визначаючи об’єктивні показники: зміни активності ферментів, підвищення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, посилення перистальтики кишечнику та ін. В цьому аспекті фізіологічна, біохімічна та

фізико-хімічна фармакологія добилась певних успіхів. Фармакологи та клініцисти використовують конкретні кількісні показники, що характеризують вплив більшості медикаментів на діяльність органів і систем організму. Кардіолог призначає антигіпертензивний лікарський засіб і відмічає до якого рівня даний медикамент знижує артеріальний тиск у хворого з артеріальною гіпертензією. Гастроентеролог, призначаючи препарат хворому з гострим гепатитом, констатує нормалізацію активності ферментів, зменшення розмірів печінки у цього пацієнта. Таких прикладів можна навести багато.

Для дослідників важче кількісно виразити вплив просторової структури молекули лікарського засобу на фармакологічну активність цього медикаменту. Над розв'язанням цієї проблеми фармакологи, провізори, хіміки, фізики, фізико-хіміки та математики працювали протягом багатьох років і змогли зробити суттєвий внесок у вирішення цієї проблеми, завдяки впровадженню у наукові дослідження методу розрахунку кількісної залежності «структура – активність» – Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). Як свідчить аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури QSAR широко застосовується науковцями світу при проведенні досліджень в хімічній, фізико-хімічній, фармацевтичній, фармакологічній, токсикологічній галузях.

QSAR використовує так звані молекулярні дескриптори – кількісні структурні параметри молекули лікарського засобу, які одержують на основі молекулярного моделювання та квантово-хімічних розрахунків. За однією з класифікацій молекулярні дескриптори поділяють на наступні групи.

1. *Елементарні дескриптори*: кількість хімічних елементів певного типу в молекулі, кількість ароматичних атомів, кількість зв'язків певного типу, кількість атомів певного періоду періодичної таблиці, кількість протонів, які входять до π-системи, відповідність молекули «правилу п'яти Ліпінськи», константа ліпофільності та ін.

2. *Електронні дескриптори (квантово-хімічні):* атомні поляризовності, валентність на атомах, поляризовність зв'язків між атомами, кількість акцепторів та донорів водневого зв'язку, жорсткість та м'якість молекул, атомні

заряди, електронегативність молекул, дипольні моменти, загально енергетичні параметри та ін.

3. *Геометричні дескриптори*: відстані між атомами, гравітаційні індекси та ін.

4. *Топологічні дескриптори*: індекси Вінера, Рандича, загребської групи, загальна молекулярна зв'язаність та ін.

5. *Молекулярні дескриптори*: типи атомної гібридизації, кількість зв'язків між атомами, що обертаються, молекулярна маса, Ван-дер-Ваальсів радіус та ін.

З метою розробки нових препаратів і передбачення їх фармакологічної активності в QSAR частіше використовують наступні дескриптори: топологічні (відіграють важливу роль при оцінці афінітету синтезованої сполуки до рецептора (біомішені), а також відносно легко і швидко обраховуються) та електронні (впливають на полярність речовини, тип зв'язків, які речовина може утворювати з біомолекулами організму людини).

Відомо, що для прояву фармакологічної активності нового лікарського засобу, важливе значення має розчинність у воді, жирах та органічних розчинниках. Гідрофільність (Hydrophilicity) – властивість речовини розчинятися у воді, що має значення для прояву фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей лікарського засобу. Ліпофільність (Lipophilicity) – властивість розчинятися в жирах, що обумовлює можливість синтезованого лікарського засобу проникати через клітинні мембрани. Гідрофобність (Hydrophobicity) – властивість хімічної речовини розчинятися в органічних розчинниках (наприклад, октанол, бензол і т.п.). Гідрофобна фрагментна константа (Hydrophobic Fragmental Constant) – константа замісника або фрагмента, що визначає його внесок до ліпофільності молекули. Використовуються ці показники як дескриптори молекулярної структури, що впливають на фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості препаратів.

Значну роль в застосуванні QSAR для дослідження механізмів дії лікарських засобів мають так звані топологічні дескриптори. При застосуванні методу QSAR структурна формула – чисто математичне поняття. З теорії графів можна порахувати, так звані інваріанти графів, які і розглядаються як

дескриптори. Доцільно застосовувати і складні фрагментні дескриптори, які оцінюють вклад різних фрагментів молекули хімічної речовини в загальну властивість лікарського засобу. Вони значно полегшують дослідникам зворотне структурне конструювання нових сполук з потенційно високою активністю для поглибленого вивчення.

Модель QSAR – це математичне рівняння, за допомогою якого можна описати будь-яку біологічну властивість, особливості впливу на різні органи і системи організму. Метод QSAR використовується наступним чином. Спочатку певну групу сполук з відомою структурою і відомими значеннями показників фармакологічної активності, отриманими з експерименту, ділять на дві частини: тренувальний і тестовий набір. У цих наборах числа, що характеризують активність, вже співвіднесені з конкретною структурою. Далі вибираються дескриптори – сучасні комп'ютерні програми, які здатні аналізувати багато сотень дескрипторів. На наступному етапі будують математичну залежність біологічної активності від обраних дескрипторів для сполук з тренувального набору і отримують так зване QSAR-рівняння.

Правильність отриманого QSAR-рівняння перевіряють на тестовому наборі структур: обчислюють дескриптори для кожної з тест-структур, підставляють їх в QSAR-рівняння, і отримують значення біологічної активності, порівнюючи їх з вже відомими властивостями, отриманими в експериментальних дослідженнях. Якщо спостерігається добрий збіг розрахункових і експериментальних значень, то дане QSAR-рівняння можна застосувати для передбачення властивостей нових, ще не синтезованих сполук. За допомогою методу QSAR, маючи в арсеналі зовсім невелику кількість сполук з відомою активністю, можна передбачити необхідну структуру та фармакологічну активність і тим самим різко обмежити експериментальні дослідження на тваринах.

Найбільш сучасним типом молекулярних дескрипторів дослідники вважають тривимірні дескриптори, які розраховують методом порівняльного аналізу молекулярних силових полів (Comparative Molecular Field Analysis,

coMFA). Цей метод базується на тому, що взаємодія біологічно активної речовини з біологічною мішенню визначається, в першу чергу, нековалентними міжмолекулярними ефектами, які залежать від просторових особливостей та форми молекул. Методом coMFA можливо встановити кореляції між тривимірними характеристиками молекул та її біологічною активністю. Особливістю моделі є те, що дескриптори молекули обчислюються у вигляді тривимірної карти, що описує задану властивість у просторі. Програма coMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) – додатково обчислює поля, що описують гідрофобність та властивість утворювати водневі зв'язки.

За допомогою QSAR можна з'ясувати залежність між просторовою структурою молекули речовин, їх фізико-хімічними властивостями та фармакологічною активністю конкретного лікарського засобу або групи препаратів. QSAR є одним із шляхів для пояснення механізмів дії фізіологічно активних речовин, підвищення фармакологічної ефективності та зниження вартості розробки оригінальних лікарських засобів, а також прискорення досліджень в цілому. QSAR вимагає максимально детальної інформації про тривимірну структуру як біологічно активних речовин, так і молекул-мішеней людського організму, з якими можлива їх взаємодія з рецепторами організму.

Як приклад, можна навести наступну схему досліджень «структура-активність».

На схемі 2.1 наведено стандартний алгоритм розробки QSAR-моделі. Спочатку обирають групу хімічно-подібних речовин з відомими значеннями показника фармакологічної активності (чим більше сполук закладено в розробку моделі, тим більше буде її достовірність). Всі сполуки поділяють на дві групи: навчальну вибірку та тестувальну. З навчальної вибірки буде побудована QSAR-модель, а валідацію проводять за допомогою тестувальної вибірки.

Важливо провести рандомізацію навчальної вибірки за показником фармакологічної активності (тобто перевірити, щоб до цієї вибірки ввійшли неактивні, малоактивні та високоактивні сполуки у правильному

співвідношенні). Для всіх сполук проводиться комп'ютерне моделювання та обраховуються молекулярні дескриптори. На основі навчальної вибірки за допомогою статистичних методів (наприклад, регресійного аналізу) будується QSAR-модель.

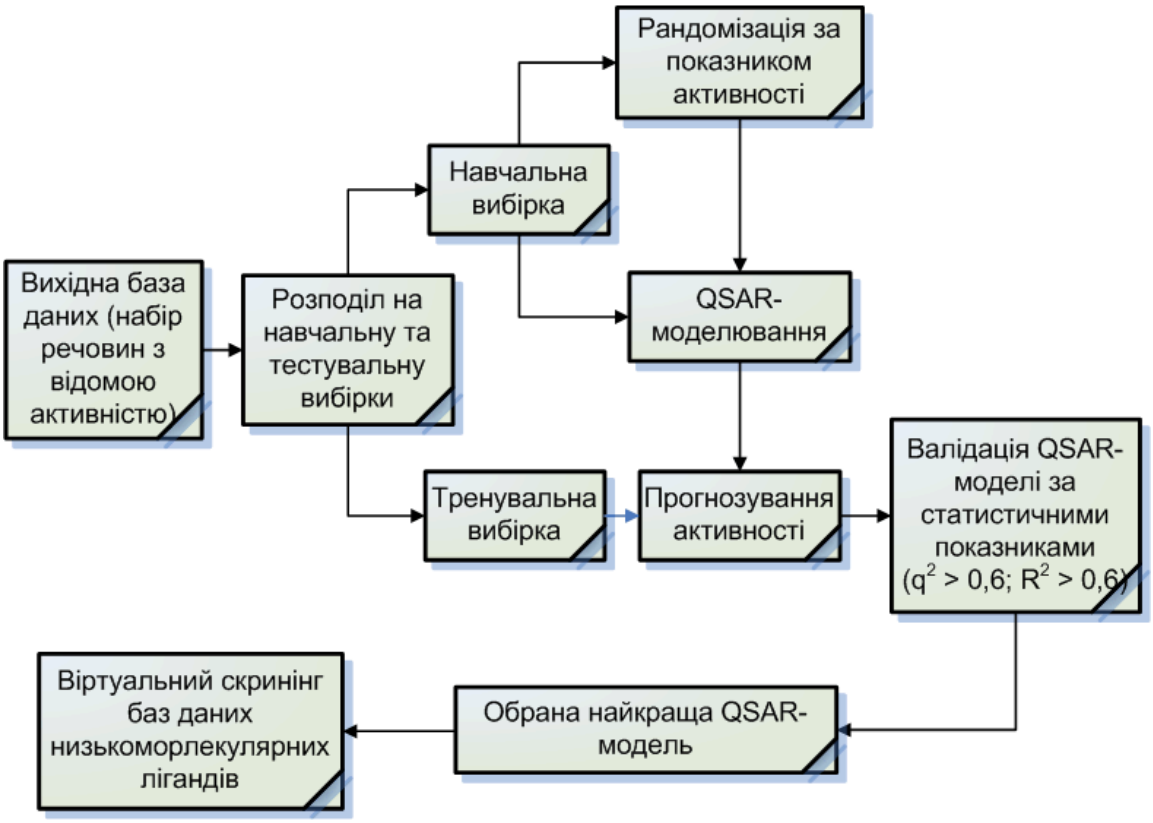


Схема 2.1. Алгоритм встановлення зв'язку «структура-активність».

З використанням цієї моделі робиться прогноз активності для сполук тестувальної вибірки. Прогнозоване значення показника активності порівнюється з відомим експериментальним. При невеликих розбіжностях цих значень QSAR-модель може бути використана для віртуального (комп'ютерного) скринінгу сполук з бажаним видом активності в базах даних низькомолекулярних лігандів.

Одним із прикладів практичного застосування QSAR-моделювання є робота з пошуку протисудомних препаратів із застосуванням комп'ютерних технологій. В даному досліджені використали молекулярні моделі 48 відомих протисудомних засобів, на їх основі побудували 760 QSAR-моделей, провели їх валідацію (статистичну оцінку якості) та відібрали 10 найкращих моделей. За

допомогою обраних QSAR-моделей провели віртуальний скринінг серед 250000 хімічних сполук та відібрали 4334 сполук-лідерів, серед них виявили 50 перехресних сполук-лідерів (які задовольняли умовам всіх QSAR-моделей), 9 сполук відібрали з урахуванням можливості та рівня складності хімічного синтезу та протестували на тваринах, 7 сполук мали виражену проти судомну активність.

Метод QSAR широко використовують біологи, хіміки, фізико-хіміки, фармакологи, провізори, вчені інших спеціальностей при дослідженні властивостей лікарських засобів. Доцільно навести такі приклади. Згідно даним Інтернет на 1.05.2017 року зі словом QSAR цитується 15089 статей. Перша публікація була надрукована у 1971 році. За цей період кількість статей зі словом QSAR pharmacology опубліковано 9577, QSAR pharmacology reviews – 992 статтей. В журналі „Chemical Reviews“ за останні 5 років тільки в заголовках статей абревіатура QSAR зустрінеться кілька разів кожного року. Зараз видається декілька спеціальних журналів, присвячених QSAR. Доцільно розпочати дослідження з вивчення клінічних аспектів QSAR.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобкова Л.С., Чекман І.С., Яворовський О.П., Небесна Т.Ю., Зінченко Т.О. Застосування методу QSAR в токсикології // Сучасні проблеми токсикології. – 2008. – № 2. – С. 78 – 86.

2. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Методи комп’ютерних розрахунків у квантовій фармакології // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48 – 57.

3. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636 – 649.

4. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Бабіч П. М. Залежність між альфа1А-адреноблокувальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних

апорфіну // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – Т. 5. – С. 192 – 196.

5. Basak S.C., Mills D., Mumtaz M.M. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) studu of dermal absorption using theoretical molecular descriptors // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2007. – Vol. 18, N 1, 2. – P. 45-55.

6. Basak S.C., Natarajan R., Mills D.et al. Quantitative structure-activity relationship modeling of juvenile hormone mimetic compounds for Culex Pipiens Larvae, with a discussion descriptor-thinning methods // J. Chem. Inf. Model. – 2006. – Vol. 46, № 1. – P. 65-77.

7. Cenas N., Nemeikaite-Cenien A., Sergediene E. et al. Quantitative structure-activity relationships in enzymatic single-electron reduction of nitroaromatic explosives: implications for their cytotoxicity // Bioch. Bioph. Acta. – 2001. – Vol. 1528, № 1. – P. 31-38.

8. Chen C., Yang J. MI-QSAR models for prediction of corneal permeability of organic compounds // Acta Pharmacologica Sinica. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 193-204.

9. Clare B.W., Supuran C.T. A physically interpretable quantum-theoretic QSAR for some carbonic anhydrase inhibitors with diverse aromatic rings, obtained by a new QSAR procedure // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 2197-2211.

10. Dakin K.A., Weaver D.F. Rational design of anticonvulsants: a quantum pharmacologica study of the ion channel-modulating FMRFamide tetrapeptide as an endogenous anticonvulsant // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36, N 5. – P. 494-507.

11. Gonzalez M.P., Diaz H.G., Cabrera M.A. A novel approach to predict toxicological property of compounds in the Tetrahymena pyroformis. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 735 – 744.

12. Lu G.H., Wang C., Li Y.M. QSARS for acute toxicity of halogenated benzenes to bacteria in natural waters // Biomed Environ Sci. – 2006. – Vol. 19, N 6. – P. 457-460.

13. Matter H., Schudoc M., Elshorst B. et al. QSAR-by-NMR: quantitative insights into structural determinants for binding affinity by analysis of 1H/15N chemical shift differences in MMP-3 ligands // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 1779-1783.

14. Nebesna T. Molecular structure and QSAR study on alpha1A, alpha1B, alpha1D-adrenoblocking activity of some aporphine derivatives // Abstract book of the VI international congress of medical sciences. – Bulgaria, 2007. – P. 72.

15. Occiato E.G., Ferrali A., Menchi G., Guarna A., Danza G., Comerci A., Mancina R., Serio M., Garotta G., Cavalli A., De vivo M., Recanatini M. Synthesis, biological activity, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship model for a series of benzo[c]quinolizin-3-ones, nonsteroidal inhibitors of human steroid 5α-reductase 1 // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 3546-3560

16. Olivero-Verbel J., Pacheco-Londono L. Structure-activity relationships for anti-HIV activity of flavonoids // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2002. – Vol. 42. – P. 1241-1246.

17. Papa E., Dearden J.C., Gramatica P. Linear QSAR regression models for the prediction of bioconcentration factors by physicochemical properties and structural theoretical molecular descriptors // Chemosphere. – 2007 – Vol. 67, № 2 – P. 351-358.

18. Popelier P.L., Smith P.J. QSAR models based on quantum topological molecular similarity // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 862-873.

19. Ren S. Modeling the toxicity of compounds to Tetrahymena pyriformis: the response surface methodology with nonlinear methods // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2003 – Vol. 43 – P. 1679 – 1687.

20. Santos R., Kuhnen C.A., Yunes R.A. Molecular structure and QSAR study on antispasmodic activity of some xanthoxyline derivatives // Arch. Pharm. – 2006. – Vol. 339, № 5. – P. 227-37.

21. Soffers A.E., Van Haandel M.J., Boersma M.G. Antioxidant activities of carbotenoids: quantitative relationships between theoretical calculations and experimental literature data // Free Radic. Res. – 1999. – Vol. 30, N 3. – P. 233-240.

22. Tetko I.V., Solov'ev V.P., Antonov A.V. et al. Benchmarking of linear and nonlinear approaches for quantitative structure-property relationship studies of metal complexation with ionophores // J. Chem. Inf. Model. – 2006. – Vol. 46. – P. 808-819.

23. Thakur M., Thakur A., Khadikar P. QSAR studies on psychotomimetic phenylalkylamines // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 825-831.

24. Tropsha A. Variable selection QSAR modeling, model validation, and virtual screening // An. Rep. Comp. Chem. – 2007. – Vol. 2. – P. 113-168.

25. Wan J., Zhang L., Yang G., Zhan. Quantitative structure-activity relationship for cyclic imide derivatives of protoporphyrinogen oxidase inhibitors: a study of quantum-chemical descriptors from density functional theory // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2004. – Vol. 44. – P. 2099-2105.

26. Xiaojun Y., Huanxiang L., Ruisheng Z. QSAR and classification study of 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonists based on least squares support vector machines // Mol. Pharmaceutics. – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 348 – 356.

27. Yamagami C., Akamatsu M., Motohashi N. et al. Quantitative structure-activity relationship studies for antioxidant hydroxybenzalacetones by quantum chemical- and 3-D-QSAR (CoMFA) analyses // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 2845-2850.

28. Yamagami C., Akamatsu M., Motohashi N., Hamada S., Tanahashi T. Quantitative structure-activity relationship studies for antioxidant hydroxybenzalacetones by quantum chemical- and 3-D-QSAR (CoMFA) analyses // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 2845-2850.

29. Yao X. J., Panaye A., Doucet J. Comparative study of QSAR/QSPR correlation using support vector machines, radial basis functions neural networks, and multiple linear regression // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2004 – Vol. 44 – P. 1257 – 1266.

30. Zhang L., Zhou P., Yang F. et al. Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives // Chemosphere. – 2007 – Vol. 67, № 2 – P. 396-401.

РОЗДІЛ 3.
КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ПРЕПАРАТ – БЛОКАТОР КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ: НІФЕДИПІН

В Україні згідно статистичних даних захворювання серцево-судинної системи (ССС) займають лідируючі позиції серед працездатного населення. Підвищений артеріальний тиск (ПАТ) є найпоширенішим хронічним захворюванням ССС. Пошук нових форм і методів профілактики та лікування ПАТ потребує більш детального вивчення механізмів розвитку цієї патології. Для лікування захворювань ССС в тому числі ПАТ Європейським товариством кардіологів рекомендовані препарати першої лінії (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)) які доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії артеріальної гіпертензії (АГ).

Для лікування артеріальної гіпертензії широко застосовують антагоністи кальцію, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність та викликають мінімальну кількість побічних ефектів. Одним з таких представників дигідропериди нів є ніфедипін.

У попередніх дослідженнях встановлено, що похідні дигідропіридину знижують артеріальний тиск гіпертензивних щурів. Ніфедипін при сумісному застосуванні з кверцетином викликає нормалізацію порушень метаболізму ессенціальних жирних кислот в тканинах серця гіпертензивних щурів.

Ніфедипін (3,5-dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate) – синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та відноситься до групи блокаторів кальцієвих каналів. Механізм дії препарату полягає у блокуванні так званих «повільних» кальцієвих каналів, уповільнюючи входження іонів кальцію в клітини та знижуючи його концентрацію в клітинах.

Електронна структура молекули ніфедипіну, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-

десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT з використанням гібридного функціоналу B3LYP у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS. Оптимізація просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3.

Структурна формула та нумерація атомів молекули ніфедипіну наведена на рис. 3.1.1, оптимізовані довжини всіх зв'язків на рис. 3.1.2.

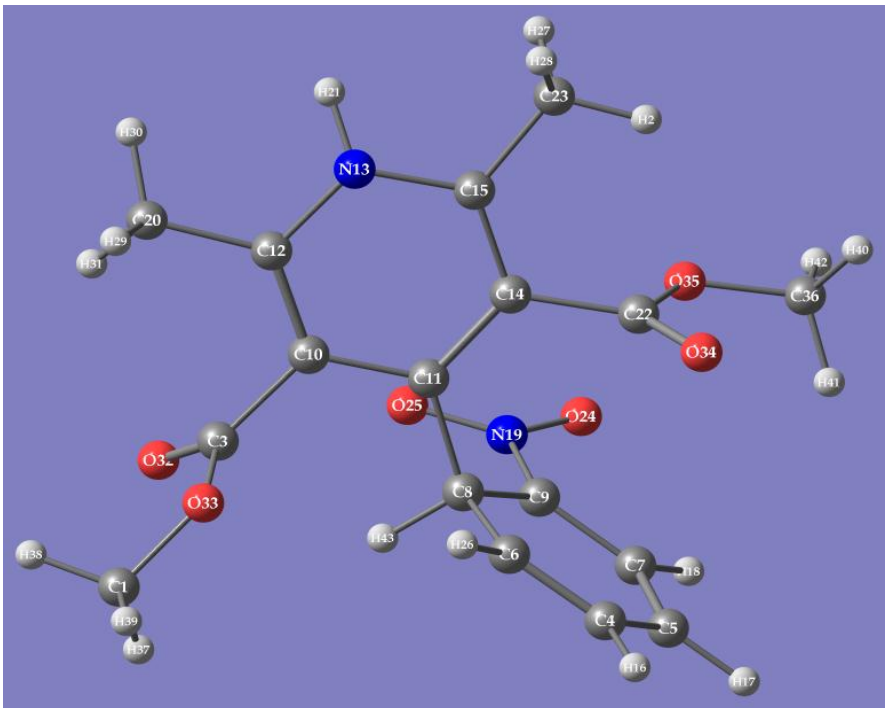


Рис 3.1.1. Нумерація атомів молекули ніфедипіну

Молекула ніфедипіну містить дигідропіридинове кільце, нітрофенільну, карбосильні та метилсилільні функціональні групи, тому може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини.

Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу, важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 3.1.1) та електростатичний потенціал (рис. 3.1.3).

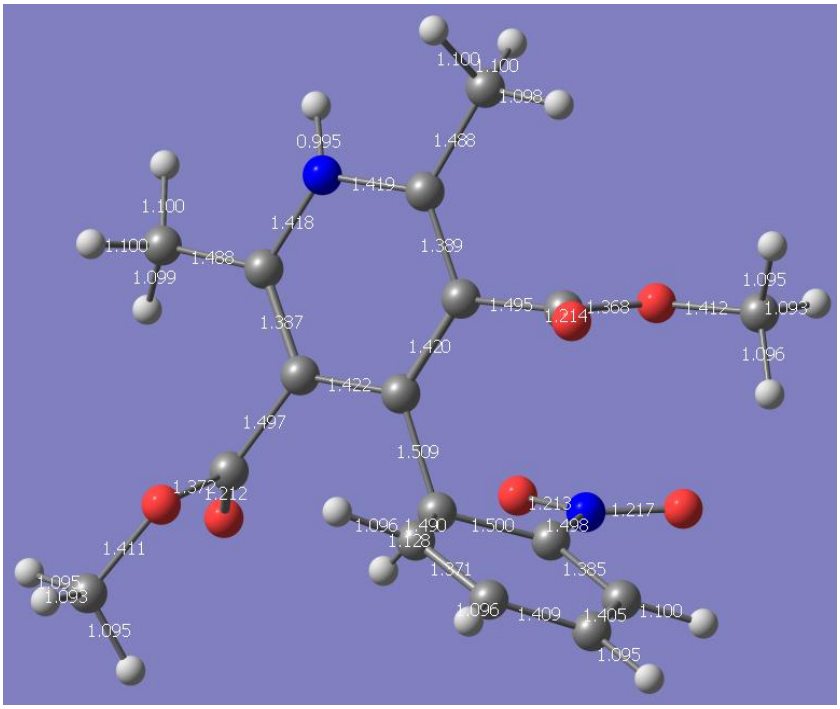


Рис. 3.1.2. Оптимізовані довжини зв’язків у молекулі ніфедипіну

Заряди на атомах оксигену в молекулі ніфедипіну типові – великі від’ємні (від -0,449986 до -0,518598 ат. од). Атом нітрогену дигідропіридинового кільця має значний надлишок електронної густини (-0,578799 ат. од.), тоді як атом нітрогену нітрофенільної групи несе позитивний заряд (0,368186 ат. од.). Заряди на атомах карбону залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, карбосильні атоми карбону, а також атоми С біля нітрогену дигідропіридинового кільця мають значний позитивний заряд (до 0,522790 та 0,338391 ат. од. відповідно), атоми карбону, що знаходяться в неполярному оточенні несуть надлишки електронної густини (до -0,404376 ат. од. у атомів С метальних груп в положенні 2,6 дигідропіридинового кільця).

Найбільш негативно заряджені атоми оксигену молекули ніфедипіну можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми нітрогену – утворювати водневі зв’язки з оксигеном, нітрогеном та іншими електронегативними атомами.

Таблиця 3.1.1. Заряди на атомах в молекулі ніфедипіну

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
C1	-0,093411	C23	-0,399629
H2	0,160623	O24	-0,518598
C3	0,502042	O25	-0,517116
C4	-0,069607	H26	0,097866
C5	-0,193931	H27	0,179544
C6	-0,143778	H28	0,178483
C7	-0,093434	H29	0,186843
C8	-0,210738	H30	0,164572
C9	0,146254	H31	0,170712
C10	0,012195	O32	-0,482880
C11	0,225783	O33	-0,452411
C12	0,331720	O34	-0,482672
N13	-0,578799	O35	-0,449986
C14	0,005715	C36	-0,088905
C15	0,338391	H37	0,138293
H16	0,098344	H38	0,137113
H17	0,077082	H39	0,140028
H18	0,108426	H40	0,129957
N19	0,368186	H41	0,137801
C20	-0,404376	H42	0,135888
H21	0,362493	H43	0,123130
C22	0,522790		

Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну представлений на рис. 3.1.3. Біля атомів оксигену карбоксильних груп локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

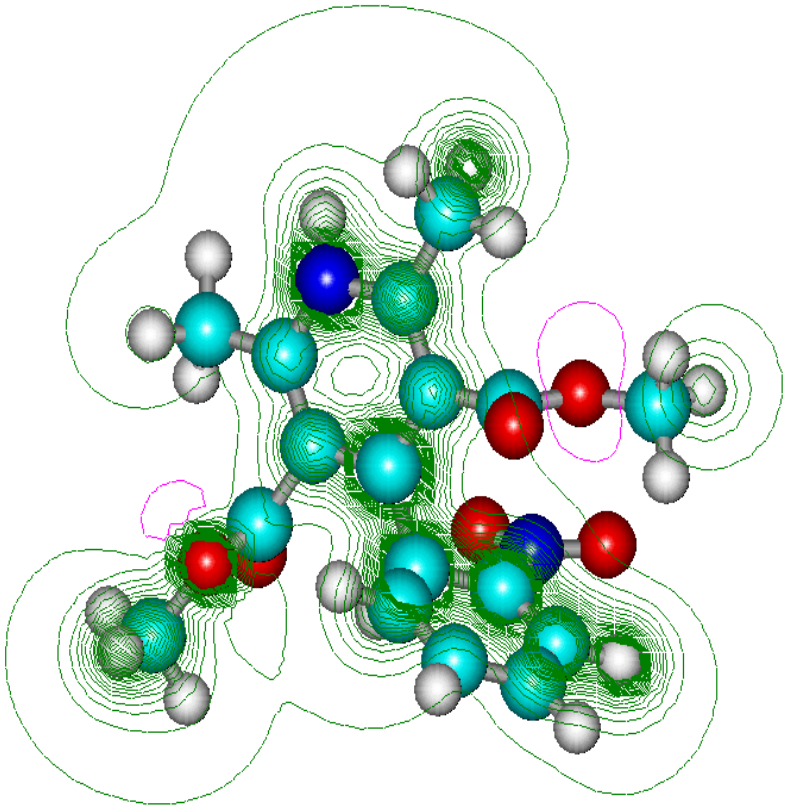


Рис. 3.1.3. Розподіл електростатичного потенціалу молекули ніфедипіну.

Дипольний момент молекули ніфедипіну (рис. 3.1.4) складає 17,6088 D, що свідчить про її високу полярність.

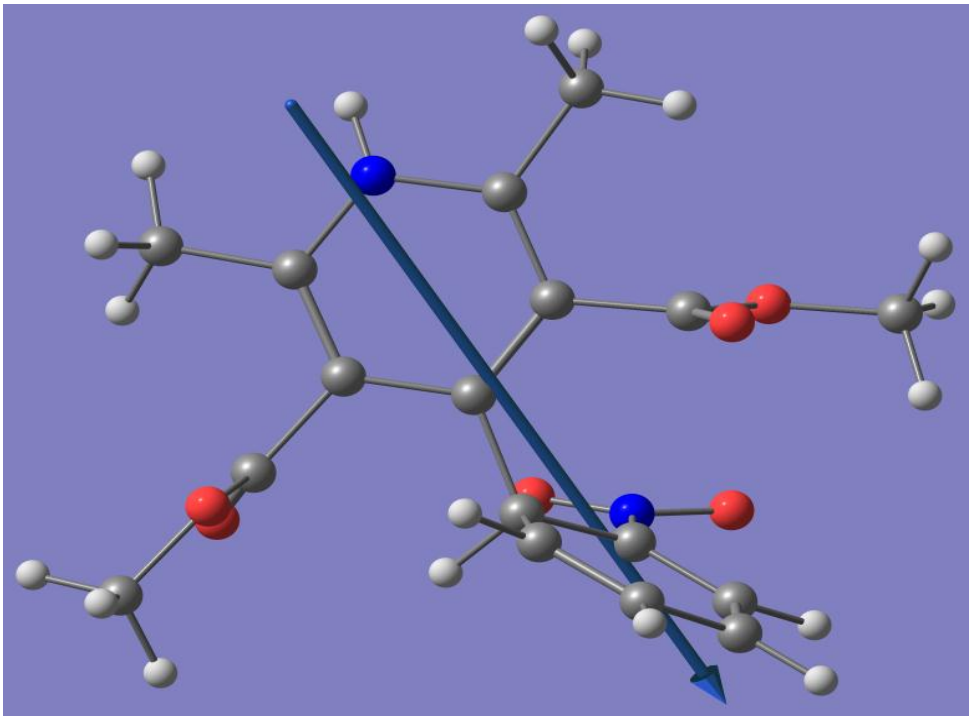


Рис. 3.1.4. Напрям дипольного моменту молекули ніфедипіну

Енергетичні властивості ніфедипіну наведені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2. Загальні енергетичні характеристики молекули ніфедипіну

Показники, розмірність	Ніфедипін
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1219,317114
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-38,29
Евзмо, еВ	-5,72
Енвмо, еВ	-2,89
Абсолютна жорсткість (ή), еВ	1,42
Дипольний момент по осі X, дебай	8,89
Дипольний момент по осі У, дебай	13,91
Дипольний момент по осі Z, дебай	-6,13
Дипольний момент сумарний, дебай	17,61

У молекулі ніфедипіну потенціал іонізації становить 5,72, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 2,89 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули ніфедипіну, яка складає 1,42 еВ. Тобто, ніфедипін можна віднести до м’яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м’якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Позитивне нуклеофільні, негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

ВИСНОВКИ

Проведені розрахунки дозволили встановити, що електронодонорними центрами в молекулі ніфедипіну є метильні групи, а електроноакцепторними – карбоксильні групи та нітрогрупа фенільного кільця. Місцями протонування в дослідженій молекулі є атоми оксигену карбоксильних груп і нітрогрупи та атом нітрогену дигідропіридинового кільця.

В результаті квантово-хімічних розрахунків молекули ніфедипіну виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у

комплексоутворенні з кальцієвим каналом. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп ніфедипіну свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів даного медикаменту. Продовження досліджень по вивченню квантово-хімічних та фармакологічних властивостей лікарських засобів сприятиме встановленню фізико-хімічних механізмів дії медикаментів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.

2. Березин А. Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии/А.Е. Березин // Укр. мед. час. – 2007. – Т. 60, № 4. – С. 18–24

3. Довгань Р.С. Вплив ніфедипіну при сумісному застосуванні з кверцетином на жирно кислотний спектр ліпідів кардіоміоцитів щурів з артеріальною гіпертензією / Р.С. Довгань // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – С. 94–97.

4. Довгань Р.С. Вплив форидону на рівень артеріального тиску у щурів з АГ // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – № 4. – С. 56 – 58.

5. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінціцький. – К.: Задруга, 2014. – 280 с.

6. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічнийй журна. – 2010. – додаток 1 – С. 6 – 12.

7. О.А. Казакова. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование, Поверхность, 2011, выпуск 3 (18), с. 13-21.

8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю. – 2010. – 384 с.

9. Сіренко Ю. М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю. М. Сіренко, К. В. Міхеєва // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 3(11). – С. 59–69.

10. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – №1.(27) – С. 52–56.

11. Тихонова С.А., Яблонская В.Б. Эффективность включения дигидропиридинового антагониста кальция в комбинированную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек // Новости медицины и фармации. Ноябрь – 2006.–№17.– С.13 – 14.

12. Чекман І.С. Квантова фармакологія. – Видавництво «Наукова думка». – 2012. – 178 с.

13. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. - Vol. 98, N 18. – P. 5648-5661.

14. GranovskyA.A., www http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html12

15. Kohn W., Sham L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // Phys.Rev. – 1965. – Vol. 140, N 4. – P. 1133-1145.

16. Schmidt, M.W., Baldridge, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S., Windus, T.L., Dupuis, M., Montgomery, J.A., J. Comput. Chem. 14 (1993) 1347.

3.2. ІНГІБІТОР АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ – ПЕРИНДОПРИЛ

Протягом останніх років для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця найбільш часто застосовують інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ). До ефективних ІАПФ відноситься препарат периндоприл. Клінічними дослідженнями встановлено, що зниження артеріального тиску відбувається через спроможність периндоприлу гальмувати перетворення неактивного ангіотензину I (АТ-I) в ангіотензин II (АТ-II) з судинозвужувальними властивостями як в плазмі крові, так і судинах, а також в інших тканинах. Пригнічують активність симпатичної нервової системи шляхом гальмування виділення медіатора норадреналіну з наднирників та закінчень симпатичних нервів. Стимулюють синтез вазодилятуючого брадикініну з пригніченням його інактивації. Брадикінін, в свою чергу, стимулює синтез оксиду азоту, який розширює судини. Пригнічують секрецію альдостерону внаслідок зниження рівня в крові АТ-II з розвитком натрійурезу. Збільшують синтез простагландинів-вазодилятаторів, що сприяє розвитку антигіпертензивного ефекту та зменшується гіпертрофія лівого шлуночка. Встановлено, що периндоприл при застосуванні у гіпертензивних щурів сприяє відновленню ультраструктурних показників, що характеризують міофібрили та мітохондрії, хоча повністю не запобігають розвитку їх змін.

Периндоприл ([[2S-[1[R*(R*)],2альфа,3а бета,7а бета]]-1-[2-[[1-(Етоксикарбонил)бутил]аміно]-1-оксопропил]-октагідро-1Н-індол -2-карбонова кислота) – ІАПФ.

Електронна структура молекули периндоприлу, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT з використанням гібридного функціоналу B3LYP у неемпіричному базисі 6-

31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS.

Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3.

Структурна формула та нумерація атомів молекули периндоприлу наведена на рис. 3.2.1, оптимізовані довжини всіх зв'язків на рис. 3.2.2.

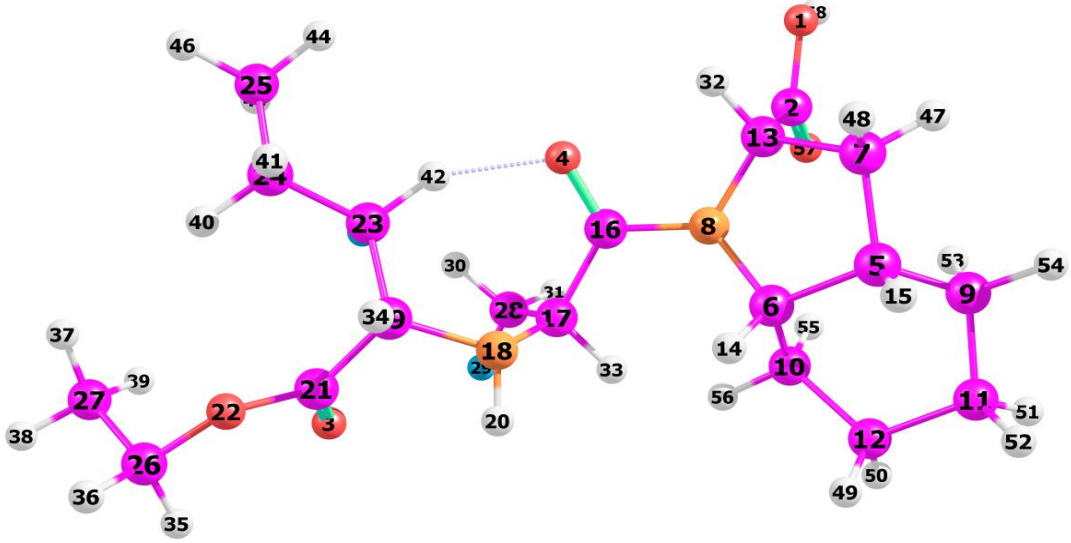


Рис 3.2.1. Нумерація атомів молекули периндоприлу

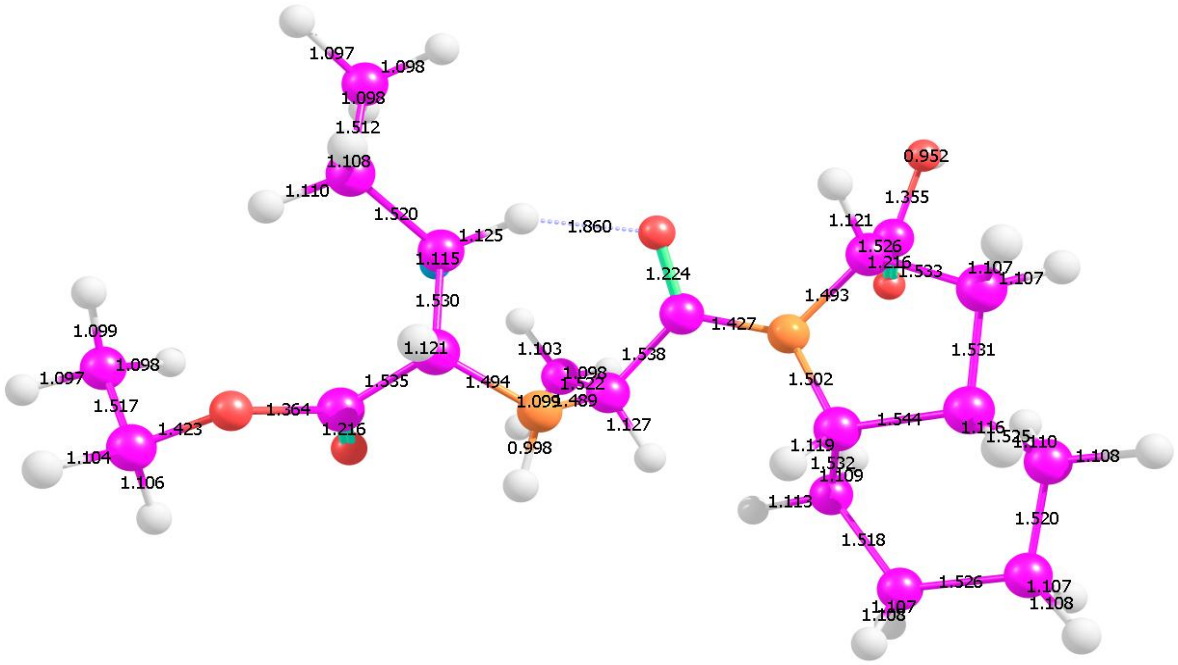


Рис. 3.2.2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі периндоприлу

Молекула периндоприлу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містіть гетероцикл індолу з карбоксильною групою, карбонільні і вуглеводневі групи, а також етоксі- і аміногрупи. Функціональні групи молекули різноманітні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини. Важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 3.2.1)

Таблиця 3.2.1. Заряди на атомах в молекулі периндоприлу

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
O1	-0,506540	H30	0,119539
C2	0,595798	H31	0,104396
O3	-0,515906	H32	0,163732
O4	-0,538930	H33	0,112923
C5	-0,089345	H34	0,132987
C6	0,070418	H35	0,125906
C 7	-0,229357	H36	0,125281
N8	-0,481077	H37	0,125188
C9	-0,189976	H38	0,120780
C10	-0,183628	H39	0,126362
C11	-0,189236	H40	0,096337
C12	-0,194850	H41	0,096843
C13	-0,001473	H42	0,159731
H14	0,128475	H43	0,104651
H15	0,125151	H44	0,104808
C16	0,611772	H45	0,103350
C17	-0,010398	H46	0,098086
N18	-0,558800	H47	0,131750
C19	0,029965	H48	0,132227
H20	0,288688	H49	0,099959
C21	0,594684	H50	0,099870
O22	-0,470263	H51	0,097169
C23	-0,222338	H52	0,099065
C24	-0,182911	H53	0,102796
C25	-0,321410	H54	0,099566
C26	0,038425	H55	0,111218
C27	-0,347050	H56	0,100940
C28	-0,318494	O57	-0,515012
H29	0,120371	H58	0,367783

та електростатичний потенціал (рис. 3.2.3), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу.

Заряди на атомах оксигену в молекулі периндоприлу типові – великі від'ємні (від -0,470263 на атомі О етоксі-групи до -0,538930 на атомі О карбонільної групи та -0,521794). Найбільший надлишок електронної густини (-0,558800 ат. од.) несе атом нітрогену N18. Заряди на атомах карбону залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом С карбонільної групи має найбільший позитивний заряд (до 0,611772 ат. од.), а атом карбону С27 етоксі-групи несе значний надлишок електронної густини (-0,347050 ат. од).

Розподіл електростатичного потенціалу молекули периндоприлу представлений на рис. 3.2.3. Біля атомів кисню локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу.

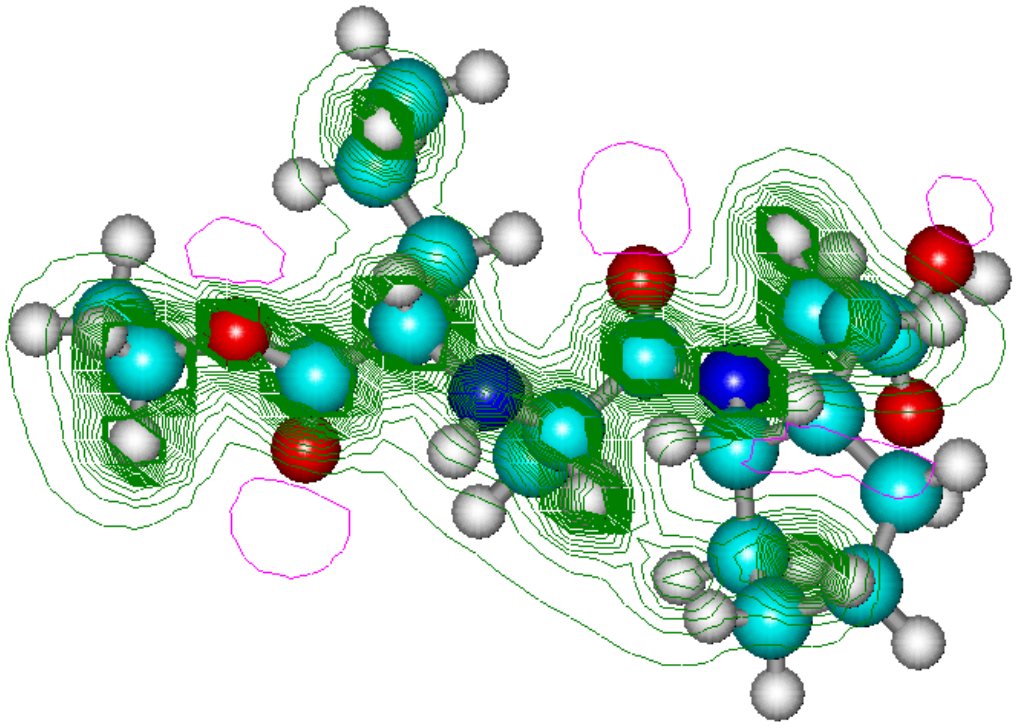


Рис. 3.2.3. Розподіл електростатичного потенціалу молекули периндоприлу.

Дипольний момент молекули периндоприлу (рис. 3.2.4) складає 4,24 D, що свідчить про її значну полярність.

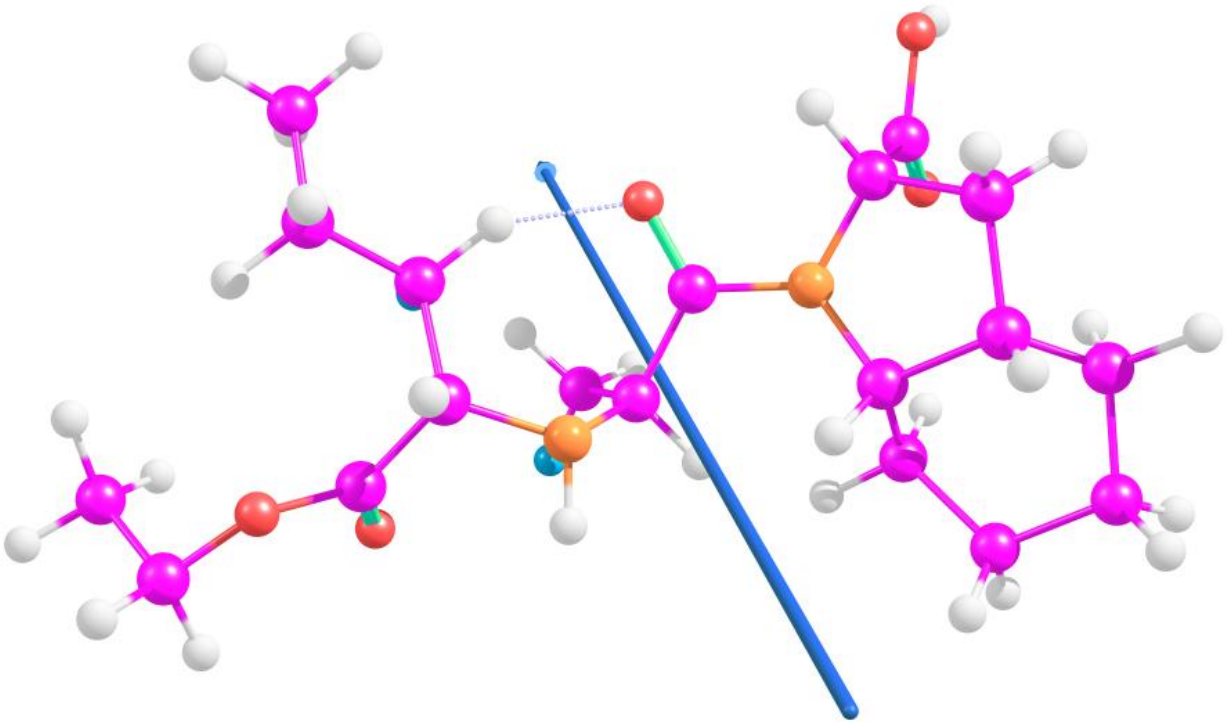


Рис. 3.2.4. Напрям дипольного моменту молекули периндоприлу

Енергетичні властивості периндоприлу наведені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2. Загальні енергетичні характеристики молекули периндоприлу

Показники, розмірність	Периндоприл
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1228,956226
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-18,90
Евзмо, еВ	-7,47
Енвмо, еВ	-0,16
Абсолютна жорсткість (ή), еВ	3,66
Дипольний момент по осі X, дебай	-1,14
Дипольний момент по осі У, дебай	-2,44
Дипольний момент по осі Z, дебай	-3,27
Дипольний момент сумарний, дебай	4,24

У молекулі периндоприлу потенціал іонізації становить 7,47, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 0,16 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули периндоприлу, яка складає 3,66 еВ. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

ВИСНОВКИ

Проведені розрахунки дозволили встановити, що молекула периндоприлу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містіть гетероцикл індолу з карбоксильною групою, карбонільні і вуглеводневі групи, а також етоксі- і аміногрупи.

В результаті квантово-хімічних розрахунків молекули периндоприлу встановлено заряди на атомах. Так, атом карбону карбонільної групи має найбільший позитивний заряд, а атом карбону С27 етоксі-групи несе значний надлишок електронної густини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Билоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапія. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», – 2010. – 872 с.

2. Довгань Р.С., Чекман І.С., Чухрай С.М., Ткаченко В.В. Вплив периндоприлу на ультраструктуру предсердних кардіоміоцитів серця щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією //Фармацевтичний журнал – 2013. – № 6. – С. 93 – 101.

3. Казакова О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование / О.А. Казакова. // Поверхность. – 2011. – № 3(18). – С. 13–21.

4. Коваленко В. М. Настанова з кардіології. К.: Моріон. – 2009. – 1368 с.

5. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – №1.(27) – С. 52–56.

6. Чекман І.С. Квантова фармакологія. – Вид-во «Наукова думка». – 2012. – 178 с.

7. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A.D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98, № 18. – P. 5648–5661.

8. Brugts J.J., Ferrari R., Simoons M.L. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7. – P. 345 – 360.

9. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12. – P. 1633 – 1642.

10. Kohn W. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects / W. Kohn, L.J. Sham // Phys.Rev. – 1965. – Vol. 140, № 4. – P. 1133–1145.

11. Schmidt, M.W., Baldridge, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S., Windus, T.L., Dupuis, M., Montgomery, J.A., J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347.

12. www.http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html

3.3. β-АДРЕНОБЛОКАТОР: НЕБІВОЛОЛ

В Україні згідно статистичних даних серед захворюваннь серцево-судинної системи лідируючі позиції займає АГ.

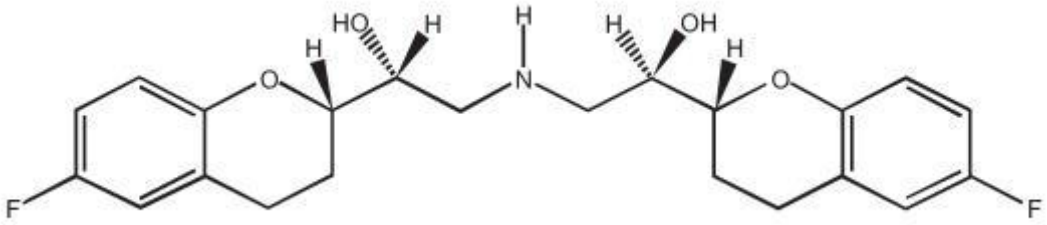
Для лікування АГ рекомендовані препарати першої лінії (діуретики, бета-блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту) які доцільно застосовувати як у моно- так і комбінованій терапії АГ. У лікуванні АГ широко застосовуються блокатори β-адренорецепторів, які проявляють антигіпертензивну, антиішемічну, антиаритмічну дію. Їх антигіпертонічний вплив також пов'язують з блокадою β-адренорецепторів в юкстагломерулярному апараті нирок, внаслідок чого зменшується продукція реніну та АТ-II.

У попередніх дослідженнях встановлено, що β-адреноблокатори в тому числі небіволол зменшує ступінь розслаблення міофібрил в кардіоміоцитах правого передсердя щурів з АГ та сприяють відновленню міофібрил в передсердних кардіоміоцитах. У щурів з АГ небіволол нормалізує процеси синтезу та секреції передсердного антиуретичного пептиду. Також небівілол ефективно впливає на енергетичну функцію кардіоміоцитів, про що свідчать якісні та кількісні показники мітохондрій, які після застосування небівілолу не відрізняються від контрольних показників.

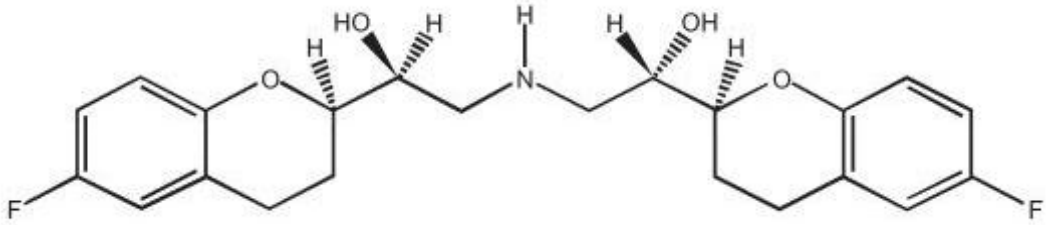
Небіволол (1-(6-fluorochroman-2-yl)-{[2-(6-fluorochroman-2-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}ethanol) − синтетичний антигіпертензивний препарат, що відноситься до групи β-адреноблокаторів. По хімічній структурі є рацематом, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небівололу) та RSSS-небівололу (L-небівололу). Механізм дії препарату полягає у селективній та конкурентній блокаді β1-адренорецепторів, яка більш характерна для D-енантіомеру, та модуляцією синтезу ендотеліального релаксуючого фактору (NO) і взаємодією із L-аргініном, що більш характерна для L-енантіомеру.

У експерименті на ізольованих серцево-легеневих препаратах була показана найвища селективність небівололу до β1-адренорецепторів у

порівнянні з іншими β-адреноблокаторами. Це амфофільний β1-адреноблокатор, що відрізняється дуже високим ступенем кардіоселективности (індекс блокування β1/β2 рецепторів складає 293, що 10-20 разів перевищує аналогічний індекс переважної більшості інших β-адреноблокаторів). Препарат відносять до β-адреноблокаторів III покоління рис. 3.3.1.



SRRR або D-небіволол (А)

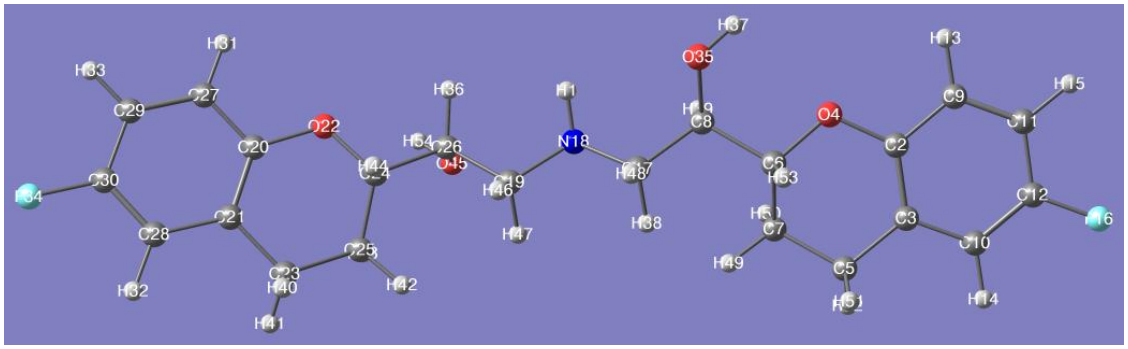


RSSS або L-небіволол (Б)

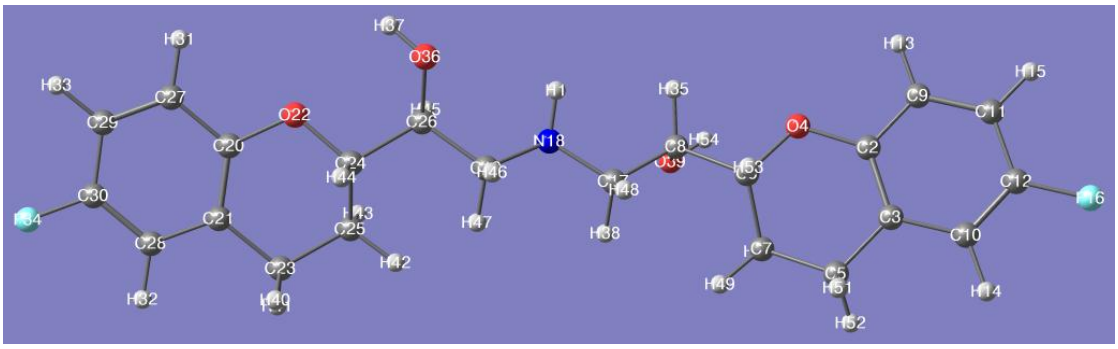
Рис. 3.3.1. Структурні формули D-небівололу (А) та L-небівололу (Б)

Електронна структура енантіомерів небівололу, їх енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT з використанням гібридного функціоналу B3LYP у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS. Оптимізацію просторової будови молекул, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3.

Структурна формула та нумерація атомів енантіомерів небівололу наведена на рис. 3.3.2, оптимізовані довжини всіх зв’язків на рис. 3.3.3.

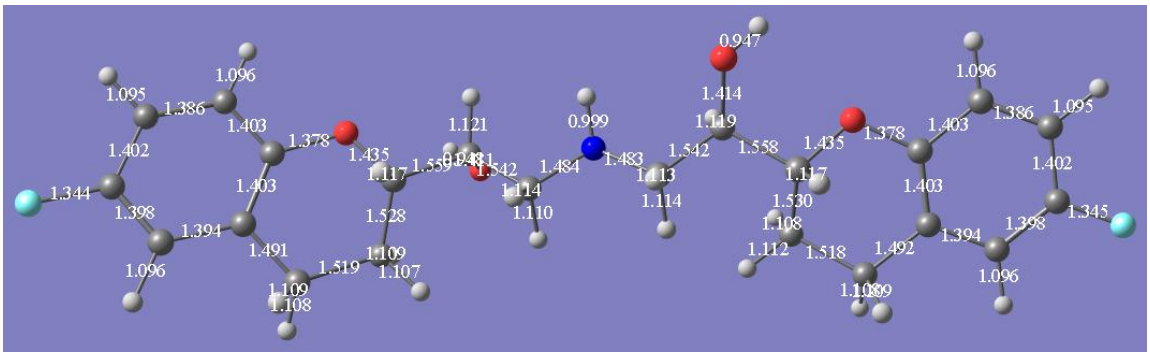


D-небіволол (А)

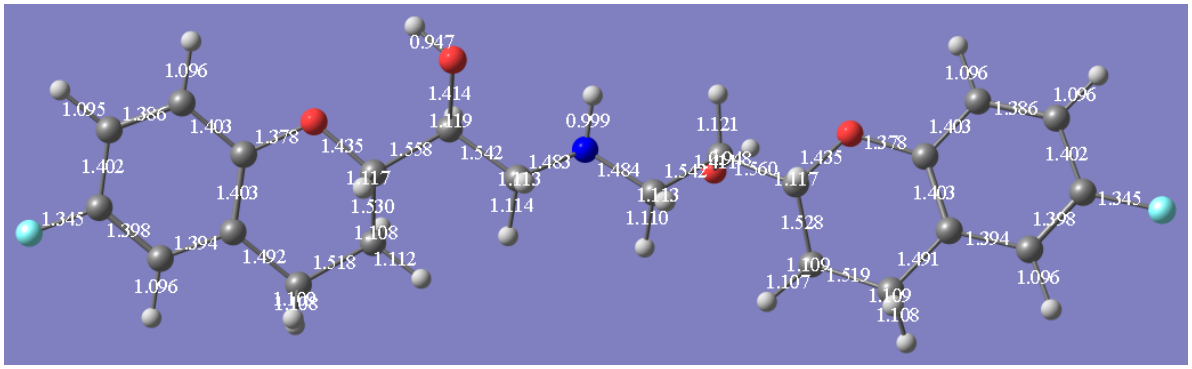


L-небіволол (Б)

Рис 3.3.2. Нумерація атомів енантіомерів небівололу



D-небіволол (А)



L-небіволол (Б)

Рис. 3.3.3. Оптимізовані довжини зв’язків у молекулах енантіомерів небівололу

Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містіть іміногрупу, яка необхідна для зв’язування з β-адренорецептором, гідроксильні групи, атоми фтору і гетероатоми кисню у складі хроманових кілець.

Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу , важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 3.3.1) та електростатичний потенціал (рис. 3.3.4).

Таблиця 3.3.1. Заряди на атомах у молекулах енантіомерів небівололу

D-небіволол		L-небіволол	
Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат. од.
H1	0,270277	H1	0.270296
C2	0,310436	C2	0,308142
C3	0,089192	C3	0,091443
O4	-0,581671	O4	-0,580623
C5	-0,252355	C5	-0,253545
C6	0,164939	C6	0,146304
C7	-0,222951	C7	-0,208084
C8	0,128622	C8	0,126224
C9	-0,155559	C9	-0,155361
C10	-0,214509	C10	-0,215383
C11	-0,169952	C11	-0,170079
C12	0,327169	C12	0,326894
H13	0,128649	H13	0,128310
H14	0,129574	H14	0,129277
H15	0,129711	H15	0,129441
F16	-0,310505	F16	-0,310735
C17	-0,024708	C17	-0,018100
N18	-0,579358	N18	-0,579167
C19	-0,018506	C19	-0,025019
C20	0,308113	C20	0,310617
C21	0,091247	C21	0,089365
O22	-0,580796	O22	-0,581725

C23	-0,253441	C23	-0,252241
C24	0,146536	C24	0,165095
C25	-0,208062	C25	-0,223153
C26	0,126334	C26	0,129231
C27	-0,155249	C27	-0,155700
C28	-0,215167	C28	-0,214769
C29	-0,170155	C29	-0,169857
C30	0,326895	C30	0,327143
H31	0,128285	H31	0,128656
H32	0,129226	H32	0,129670
H33	0,129412	H33	0,129708
F34	-0,310657	F34	-0,310545
O35	-0,586440	H35	0,106870
H36	0,106957	O36	-0,586647
H37	0,345939	H37	0,345797
H38	0,106670	H38	0,113372
H39	0,105764	O39	-0,574488
H40	0,130626	H40	0,132248
H41	0,123857	H41	0,124054
H42	0,117881	H42	0,121758
H43	0,117827	H43	0,121251
H44	0,116356	H44	0,115211
O45	-0,574461	H45	0,105473
H46	0,085774	H46	0,090302
H47	0,113533	H47	0,106581
H48	0,090229	H48	0,085748
H49	0,121723	H49	0,118035
H50	0,121201	H50	0,117882
H51	0,132246	H51	0,130715
H52	0,124412	H52	0,123719
H53	0,115049	H53	0,116598
H54	0,343842	H54	0,343791

Заряди на атомах оксигену в молекулах енантіомерів небівололу типові – великі від'ємні (від -0,574461 до -0,586647 ат. од). Атом нітрогену іміногрупи також має значний надлишок електронної густини (-0,579358 та -0,579167 ат. од. заряду для D- та L-небівололу відповідно). Саме атом нітрогену відповідає за зв'язування з β-адренорецептором. Досить значний негативний заряд несуть також атоми фтору (-0,310505, -0,310657 ат. од. у D- небівололі та -0,310545, -0,310735 ат. од. у L-небівололі). Заряди на атомах карбону залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми вуглецю біля атомів фтору та гетероатомів оксигену мають значний позитивний заряд (до 0,327169 та 0,327143 ат. од. у D- та L-небівололі відповідно), а атоми карбону, що знаходяться в неполярному оточенні (у складі хроманових кілець) несуть надлишки електронної густини (до -0,253441 та -0,253545 ат. од. у D- та L-небівололі відповідно).

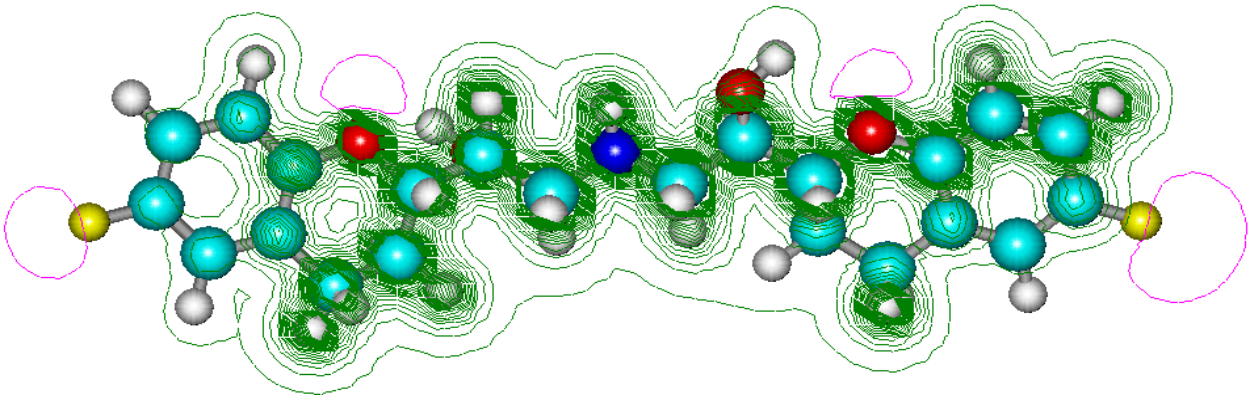
Таким чином, атом нітрогену іміногрупи відповідає за зв'язування з β-адренорецептором. Найбільш негативно заряджені атоми оксигену молекул енантіомерів небівололу можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми гідрогену – утворювати водневі зв'язки з оксигеном, нітрогеном та іншими електронегативними атомами.

Розподіл електростатичного потенціалу молекул енантіомерів небівололу представлений на рис. 3.3.5. Біля атомів фтору та гетероатомів оксигену хроманових кілець локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

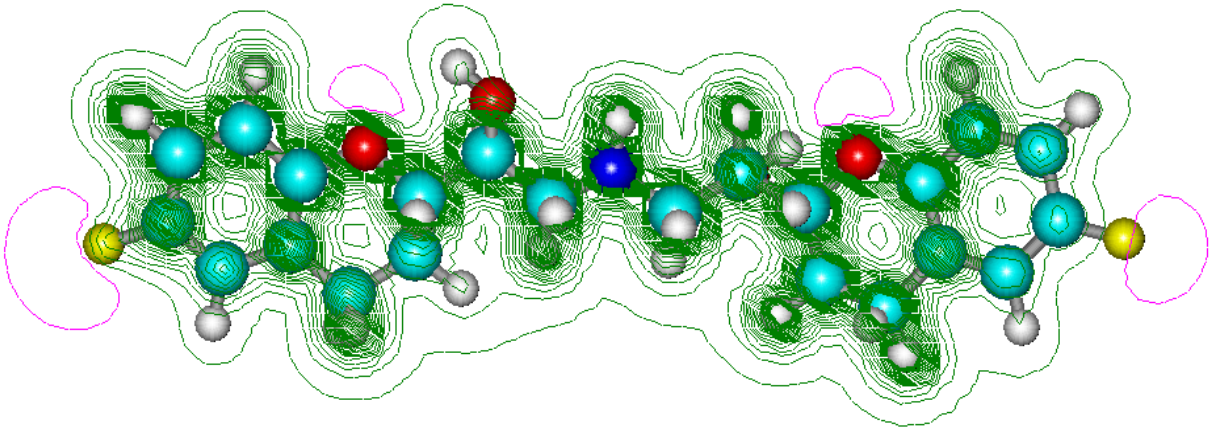
Дипольний момент молекул енантіомерів небівололу (рис. 3.3.5) складає 1,4202 D (D-небіволол) та 1,4713 D (L-небіволол), що свідчить про їх невисоку полярність.

Досить помітна енергія сольватації молекул енантіомерів небівололу говорить про те, що незважаючи на ліпофільність остова молекул, їх

функціональні групи надають молекулам гідрофільні властивості, і вони стають амфофільнимі.



D-небіволол (А)

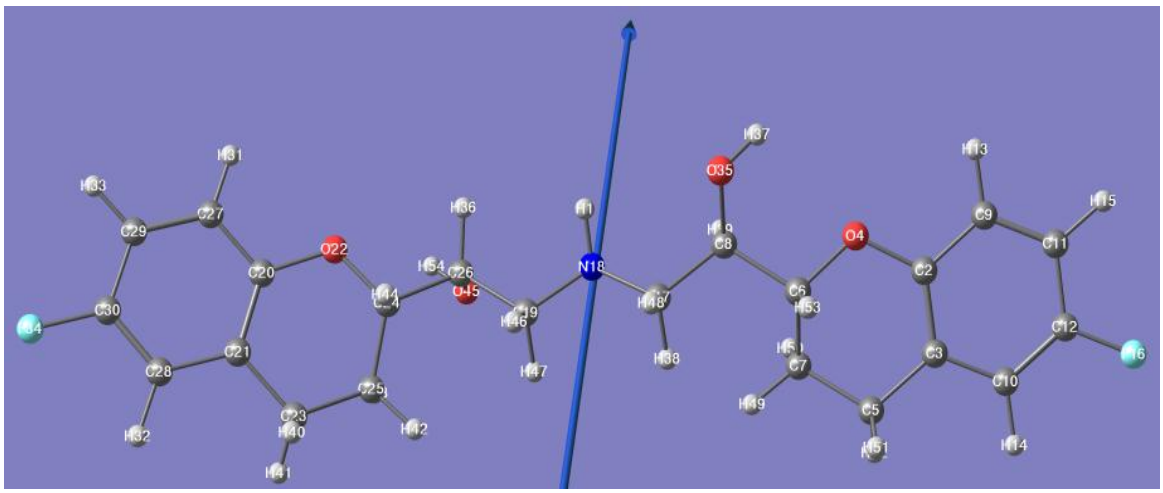


L-небіволол (Б)

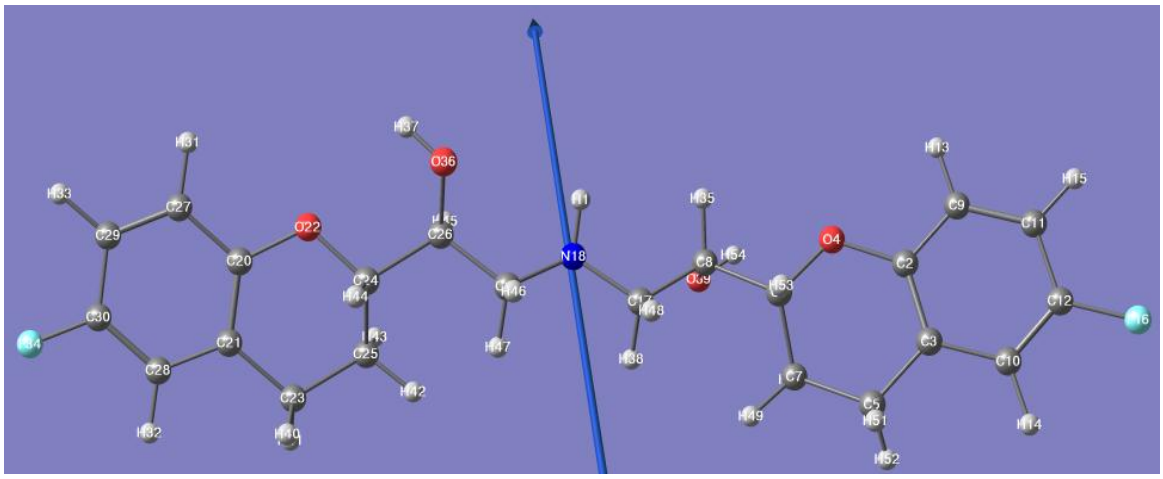
Рис. 3.3.4. Розподіл електростатичного потенціалу молекул енантіомерів небівололу.

Тоді як ліпофільні властивості допомагають краще проникати крізь клітинні мембрани і гематоенцефалічний бар'єр, гідрофільні властивості теж впливають на фармокінетіку препарату. Збалансований кліренс амфофільних β-адреноблокаторів обумовлює їх більшу безпеку у хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми порушеннями функції печінки і нирок.

За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули небівололу, яка складає 3,17 еВ. Тобто, небіволол можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками.



D-небіволол (А)



L-небіволол (Б)

Рис. 3.3.5. Напрям дипольного моменту молекул енантіомерів небівололу

Енергетичні властивості небівололу наведені в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2. Загальні енергетичні характеристики молекул енантіомерів небівололу

Показники, розмірність	D-небіволол	L-небіволол
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1408,728646	-1408,728551
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-22,45	-22,44
Евзмо, еВ	-6,59652	-6,60033
Енвмо, еВ	-0,25822	-0,25632
Абсолютна жорсткість (ή), еВ	3, 16915	3,17201
Дипольний момент по осі X, дебай	-0,1691	0,1848
Дипольний момент по осі У, дебай	1,0752	1,1122
Дипольний момент по осі Z, дебай	-0,9123	-0,9453
Дипольний момент сумарний, дебай	1,4202	1,4713

ВИСНОВКИ

В результаті квантово-хімічних розрахунків молекули небівололу виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Різноманітність функціональних груп свідчить про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів. Проведені розрахунки дозволили встановити, що саме атом азоту відповідає за зв'язування з β-адренорецептором. Досить значний негативний заряд несуть атоми фтору. Атоми карбону біля атомів фтору та гетероатомів оксигену мають значний позитивний заряд, а атоми карбону, що знаходяться в неполярному оточенні (у складі хроманових кілець) несуть надлишки електронної густини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.

2. Довгань Р.С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією Вісник проблем біології та медицини – 2014. – № 2. – С. 260 – 264.

3. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінціцький. – К.: Задруга, 2014. – 280 с.

4. Загородний М.І. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І.Загородний, Т.П. Куфтирева, Л.О.Стеченко та ін. // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2009. – Т. 26. – N 4. – С. 79 – 83

5. Казакова. О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде:

квантовохимическое исследование / О.А. Казакова. // Поверхность. – 2011. – № 3(18). – С. 13–21.

6. Сиренко Ю.Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2013. – №1.(27) – С. 52–56.

7. Чекман І.С. Квантова фармакологія. – Вид-во «Наукова думка». – 2012. – 178 с.

8. Bie P. Normotensive sodium loading in conscious dogs: regulation of renin secretion during beta – receptor blockade / P. Bie, S. Mølstrøm, S. Wamberg // Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – 296(2). – P. 428–435.

9. Becke A.D. Density – functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98, N 18. – P. 5648 – 5661.

10. A.A. Granovsky, www http://classic.chem.msu.su/gran/gamess

11. Gabriel M. Хан Cardiac Drug Therapy, 7 – th Edition, – 2007, N 7. – P. 133 – 137.

12. Jack DeRuiter, Principles of Drug Action 2, Fall 2000. – Vol. 14, N 2. – P. 223 – 228.

13. Kohn W., Sham L.J. Self – Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // Phys.Rev. – 1965. – Vol. 140, N 4. – P. 1133 – 1145.

14. Schmidt, M.W., Baldridge, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S., Windus, T.L., Dupuis, M., Montgomery, J.A., J. Comput. Chem. – 1993. – N 14. – P. 1347 – 1355.

3.4. ТІАЗИДОПОДІБНИЙ ДІУРЕТИН: ІНДОПАМІД

Для лікування АГ також застосовують тіазидоподібні діуретини останнього покоління до яких відноситься індапамід – перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів (індолінів, похідних сульфонаміду). Встановлено, що індапамід проявляє нормалізуючу дію на мембрани еритроцитів у щурів з АГ, підвищує резистентність та нормалізуючи їх проникність. Індапамід (3-(аминосульфонил)-4-хлор-N-(2,3-дигидро-2-метил-1Н-индол-1-ил)бензамід) − лікарський засіб, що володіє гіпотензивною (діуретик, вазодилататор) дією. За фармакологічними властивостями близький до тіазидних діуретиків (порушення реабсорбції Na^+ у кортикальному сегменті петлі Генле). Застосовується для лікування гіпертонії і набряків, викликаних серцевою недостатністю. Електронна структура молекули індапаміду, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації-десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціоналу густини DFT з використанням гібридного функціоналу B3LYP у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакету GAMESS. Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування усіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3. Структурна формула та нумерація атомів молекули індапаміду наведена на рис. 3.4.1,

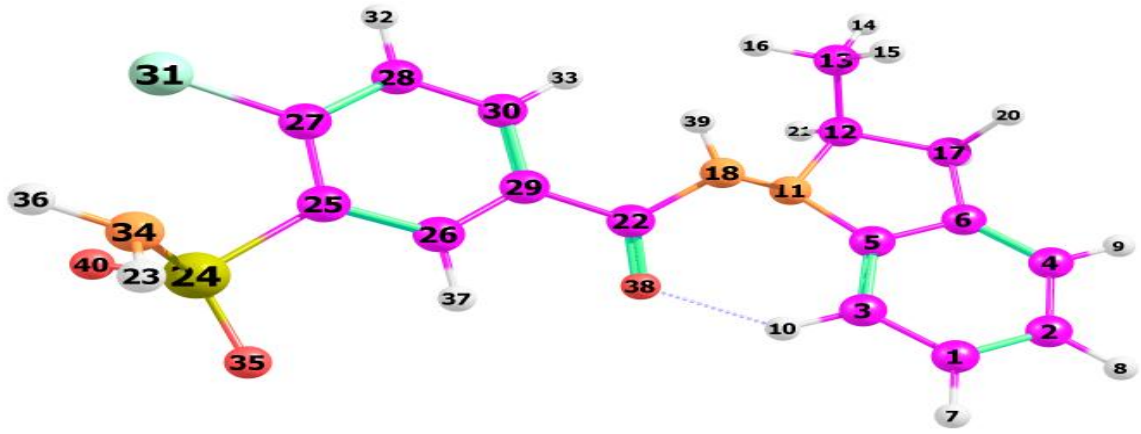


Рис 3.4.1. Нумерація атомів молекули індапаміду

оптимізовані довжини всіх зв'язків на рис. 3.4.2.

Молекула індапаміду є гетероциклічною сполукою − похідним хлорбензаміда, містить карбонільну і амідну групи, а також гетероцикл індолу з метильною групою і сульфаніламідну групу − SO_2NH_2.

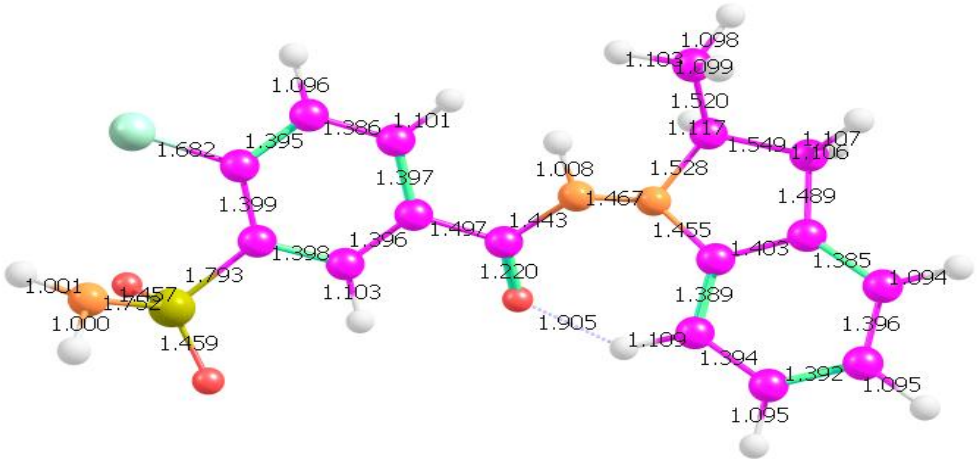


Рис. 3.4.2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі індапаміду

Функціональні групи молекули різноматні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини. Важливими характеристиками молекули у розчині є заряди на атомах (табл. 3.4.1) та електростатичний потенціал (рис. 3.4.3), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу. Заряди на атомах кисню сульфаніламідної і карбонільної груп в молекулі індапаміду типові – великі від'ємні (-0,539887, -0,547233 та -0,521794 ат. од. відповідно). Найбільший надлишок електронної густини (-0,760242 ат. од.) несе атом нітрогену сульфаніламідної групи, атоми нітрогену амідної групи та гетероциклу індолу також несуть негативні заряди (-0,428461 та -0,460279 ат. од. відповідно). Заряди на атомах карбону залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом карбону карбонільної групи має найбільший позитивний заряд (до 0,562376 ат. од.), а атом карбону метильної групи несе значний надлишок електронної густини (-0,352829 ат. од). Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду представлений на рис. 3.4.3. Біля атомів нітрогену сульфаніламідної групи та гетероциклу індолу локалізовані позитивні значення електростатичного потенціалу.

Таблиця 3.4.1. Заряди на атомах в молекулі індапаміду

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат.од.
C1	-0,131245	H21	0,141117
C2	-0,120387	C22	0,562376
C3	-0,131669	H23	0,328816
C4	-0,162889	S24	1,217819
C5	0,271920	C25	-0,154838
C6	0,069468	C26	-0,116766
H7	0,108493	C27	-0,089517
H8	0,104288	C28	-0,085467
H9	0,111961	C29	0,065163
H10	0,130909	C30	-0,108624
N11	-0,460279	Cl31	0,048118
C12	0,076196	H32	0,173936
C13	-0,352829	H33	0,143566
H14	0,137932	N34	-0,760242
H15	0,132517	O35	-0,539887
H16	0,109428	H36	0,329047
C17	-0,265559	H37	0,169142
N18	-0,428461	O38	-0,521794
H19	0,138289	H39	0,275853
H20	0,131329	O40	-0,547233

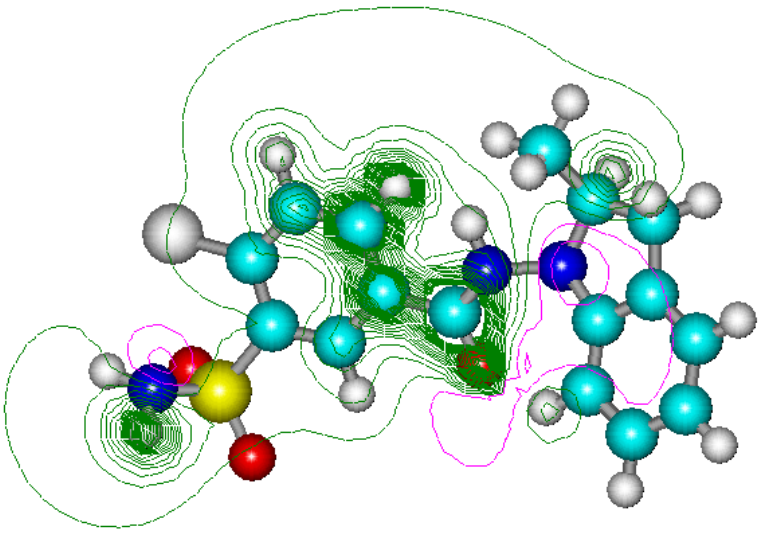


Рис. 3.4.3. Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду.

Дипольний момент молекули індапаміду (рис. 3.4.4) складає 10,2179 D, що свідчить про її високу полярність.

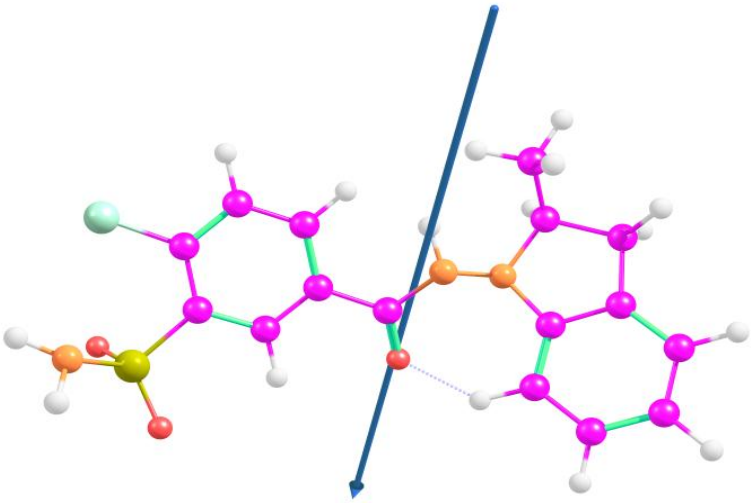


Рис. 3.4.4. Напрям дипольного моменту молекули індапаміду

Енергетичні властивості індапаміду наведені в таблиці 3.4.2.

У молекулі індапаміду потенціал іонізації становить 7,33, а спорідненість до електрону (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрону) – 1,92 еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули індапаміду, яка складає 2,70 еВ. Тобто, індапамід можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами – лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

Таблиця 3.4.2. Загальні енергетичні характеристики молекули індапаміду

Показники, розмірність	Індапамід
Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1867,556718
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-23,58
Евзмо, еВ	-7,33
Енвмо, еВ	-1,92
Абсолютна жорсткість (ή), еВ	2,70
Дипольний момент по осі X, дебай	8,89
Дипольний момент по осі У, дебай	13,91
Дипольний момент по осі Z, дебай	-6,13
Дипольний момент сумарний, дебай	17,61

ВИСНОВКИ

В результаті квантово-хімічних розрахунків молекули індапаміду виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть приймати участь у комплексоутворенні. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та з неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

Проведені розрахунки дозволили встановити, що найбільший надлишок електронної густини несе атом нітрогену сульфаніламідної групи, атоми нітрогену амідної групи та гетероциклу індолу несуть негативні заряди. Атом карбону карбонільної групи має найбільший позитивний заряд, а атом карбону метильної групи несе значний надлишок електронної густини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.

2. Довгань Р.С. Антоненко Л.І. Чекман І.С. Вплив індапаміду на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6.– С. 27 – 29.

3. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, Л.І. Кучеренко, І.А. Свінціцький. – К.: Задруга, 2014. – 280 с.

4. Казакова. О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование / О.А. Казакова. // Поверхность. – 2011. – № 3(18). – С. 13–21.

5. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічнийй журна. – 2010. – додаток 1 – С. 6 – 12.

6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. /В.И. Метелица. – М.: Бином, 2002. – 926 с.

7. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія.- Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.

8. Чекман І.С. Квантова фармакологія. – Видавництво «Наукова думка». – 2012. – 178 с.

9. Becke A.D. Density – functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98, N 18. – P. 5648 – 5661.

10. Granovsky A.A., wwhttp://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html

11. 7 Kohn W., Sham L.J. Self – Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // Phys.Rev. – 1965. – Vol. 140, N 4. – P. 1133 – 1145.

12. Schmidt, M.W., Baldridge, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S., Windus, T.L., Dupuis, M., Montgomery, J.A., J. Comput. Chem. – 1993. – N 14. – P. 1347 – 1355.

3.5. ГАПЕТОПРОТЕКТОР РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ: СИЛІМАРИН

Силімарин – стандартизований рослинний екстракт, отриманий з насіння розторопші плямистої (лат. *Silybum marianum*). Силімарин застосовується в якості гепатопротекторного препарату для профілактики і лікування захворювань печінки різної етіології. Основним компонентом цього екстракту є силібін (рис. 3.5.1), але силімарин також містить інші флаволігнани (силідіанін, силікристин, ізосилібін, дигідросилібін), флавоноїди (таксифолін і кверцетин) та інші поліфенольні сполуки. Силібін представлений в рослинах як суміш двох діастереомерів в еквімолярному співвідношенні.

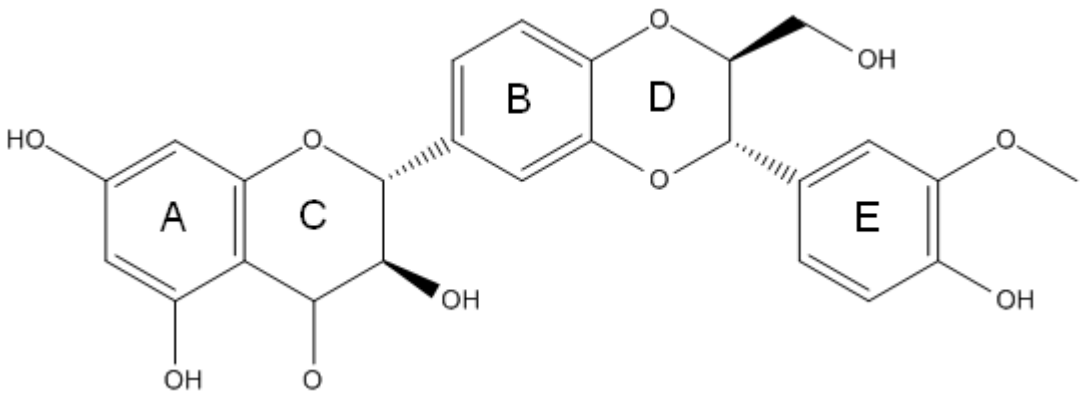


Рис. 3.5.1.А. Структура молекули силібіну

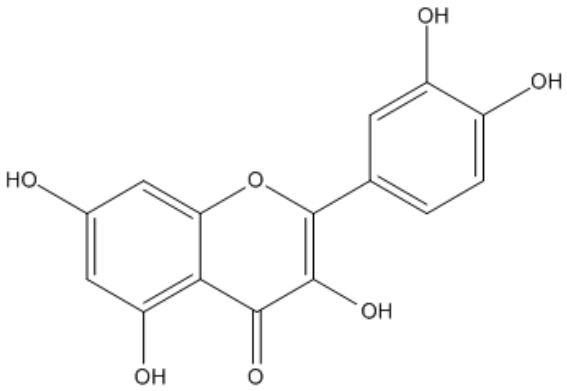


Рис. 3.5.1.Б. Структура молекули кверцетину

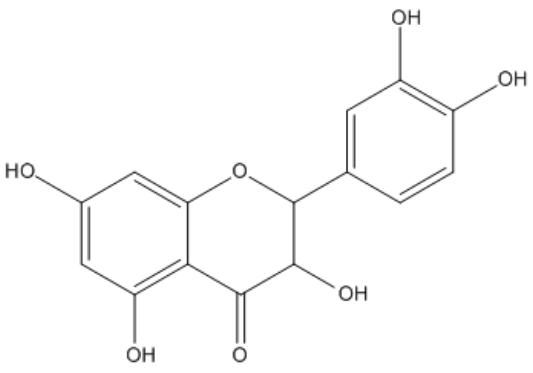


Рис. 3.5.1.С. Структура молекули таксифоліну

Флаволігнани з силімарину мають антирадикальні властивості, зменшують перекисне окиснення ліпідів мембран та ліпопротеїнів низької

щільності. Антиоксидантні властивості силімарину корелюють з іншими видами біологічної активності цієї сполуки, а саме властивістю впливати на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що контролюють ріст та диференціацію клітин, процеси апоптозу. Силімарин також проявляє протизапальну, протифіброзну дію, стимулює біосинтез білків та регенерацію печінки, підсилює лактацію та має імуно-модулюючу активність. Дослідження залежності антиоксидантної активності флавоноїдів від структури інтенсивно проводились протягом останніх років, однак механізми антирадикальної та антиоксидантної активності силімарину кінцево не з'ясовані. Для молекули силібіну проведено пошук найбільш стабільної конформації квантово-хімічним методом теорії функціоналу густини B3PW91/6-311+G(d, p) за допомогою програми FireFly (PC GAMESS) version 7.1.G. В методах теорії функціоналу густини при розрахунках властивостей досліджуваної системи багатоелектронна хвильова функція замінена електронною густиною. Це призводить до суттєвого спрощення розрахунків, оскільки багатоелектронна хвильова функція залежить від 3N змінних (3 просторових координати на кожен з N електронів), в той час як густина – функція лише трьох просторових координат. B3PW91 – метод теорії функціоналу густини, який включає три параметри та належить до гібридних методів. B3PW91 складається з двох частин: функціонал B3, розроблений K. Becke та функціонал PW91, розроблений J. P. Perdew та Y. Wang у 1991 році.

Розраховані квантово-хімічні показники для молекули силібіну: загальні розміри молекул (Å), відстані між атомами (Å); розміри кутів між зв'язками (°); розподіл електростатичного потенціалу та електронної густини в молекулі; заряди на атомах (од. заряду); енергії та локалізація вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ). На рис. 3.5.2 представлена тривимірна структура молекули силібіну, отримана в результаті квантово-хімічних розрахунків, з позначенням типів атомів. Згідно з результатами досліджень розміри молекули силібіну за осями складають: X – 6,46 Å; Y – 5,09 Å; Z – 12,74 Å. Відстані між атомами показані в таблиці 3.5.1.

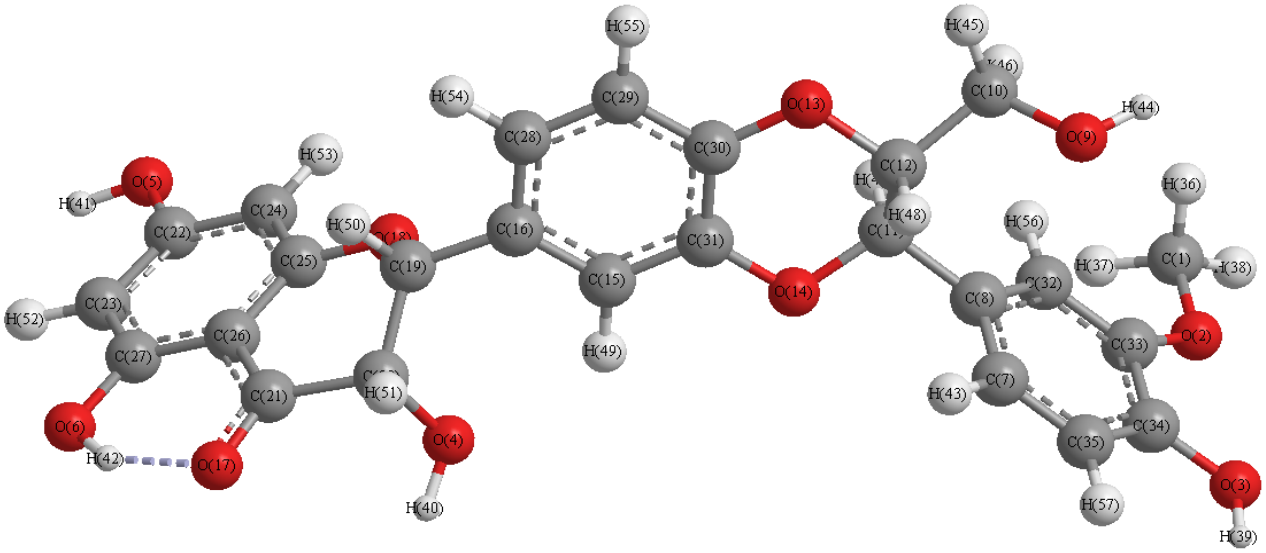


Рис. 3.5.2. Тривимірна структура молекули силібіну з позначенням типів атомів: атом гідрогену гідроксогрупи O(6)–H(42) утворює внутрішньомолекулярний водневий зв’язок з оксигеном O(17).

Таблиця 3.5.1. Відстані між атомами в молекулі силібіну

1.	R(19-22)	3,89
2.	R(12-28)	3,93
3.	R(23-12)	9,11
4.	R(20-22)	4,15
5.	R(11-34)	3,53
6.	R(20-34)	8,07
7.	R(22-34)	10,65
8.	R(27-32)	9,52
9.	R(22-33)	10,17
10.	R(23-34)	11,14

Примітка. R(1-2)* - відстань між атомами, номери яких вказані в дужках відповідно до рис. 3.5.2., Å.

Міжмолекулярні взаємодії силібіну в організмі людини можуть бути описані різними якісними показниками: зарядами на атомах, потенціалами іонізації (енергія ВЗМО), спорідненістю до електрона (енергія НВМО), індексами реакційної активності. Враховуючі той факт, що молекули-мішені флаволігнанів в організмі людини кінцево не встановлені, дослідження

реакційних центрів цих сполук є особливо цікавим та актуальним завданням.

У таблиці 3.5.2 наведені значення зарядів на атомах у молекулі силібіну.

Таблиця 3.5.2. Заряди, електростатичний потенціал та електронна густина на атомах в молекулі силібіну

Тип атома	Заряд, од. заряду	Електронна густина, од. заряду	Електростатичний потенціал, од. заряду
1 (C)	-0,24	119,57	-14,71
2 (O)	-0,48	295,08	-22,32
3 (O)	-0,55	295,10	-22,32
4 (O)	-0,55	295,13	-22,34
5 (O)	-0,55	295,10	-22,31
6 (O)	-0,57	295,08	-22,33
7 (C)	-0,07	119,67	-14,77
8 (C)	-0,06	119,65	-14,75
9 (O)	-0,55	295,09	-22,35
10 (C)	-0,04	119,57	-14,71
11 (C)	-0,03	119,59	-14,69
12 (C)	0,09	119,62	-14,69
13 (O)	-0,53	295,13	-22,32
14 (O)	-0,50	295,20	-22,32
15 (C)	-0,11	119,69	-14,77
16 (C)	-0,11	119,65	-14,75
17 (O)	-0,55	295,41	-22,36
18 (O)	-0,49	295,21	-22,32
19 (C)	0,01	119,60	-14,68
20 (C)	-0,01	119,60	-14,69
21 (C)	0,53	119,81	-14,67
22 (C)	0,36	119,71	-14,68
23 (C)	-0,26	119,62	-14,77
24 (C)	-0,24	119,62	-14,77
25 (C)	0,44	119,71	-14,68
26 (C)	-0,43	119,59	-14,75
27 (C)	0,45	119,71	-14,68
28 (C)	-0,13	119,69	-14,76
29 (C)	-0,17	119,67	-14,76
30 (C)	0,27	119,66	-14,70
31 (C)	0,28	119,65	-14,71
32 (C)	-0,21	119,66	-14,76
33 (C)	0,30	119,65	-14,70
34 (C)	0,26	119,66	-14,70
35 (C)	-0,19	119,66	-14,76

Найбільш негативні заряди в молекулі силібіну спостерігаються на атомах оксисену O6 (-0,57), O5 (-0,55), O17 (-0,55) та атомі карбону C26 (-0,43). Найбільші позитивні заряди мають атоми карбону C27 (0,45) та C21 (0,53). Найбільша електронна густина (густина імовірності знаходження електрона в даній точці простору) характерна для атомів O17 (295,41) та O18 (295,21). Найбільш негативний електростатичний потенціал мають атоми O9 (-22,35) та O17 (-22,36).

Встановлення ділянок молекули, що мають негативний електростатичний потенціал, є важливим етапом для прогнозування взаємодії молекули з електрофілами. Однак аналіз електростатичного потенціалу молекул дозволяє вирішувати і більш складні завдання.

Зокрема, всі сучасні комп'ютерні програми для моделювання процесів взаємодії ферментів з субстратами та рецепторів з лігандами розраховують розподіл молекулярного електростатичного потенціалу як інтегральну величину, що характеризує реакційну активність молекул. На рис. 3.5.3, 3.5.4 показана локалізація граничних орбіталей в молекулі силібіну.

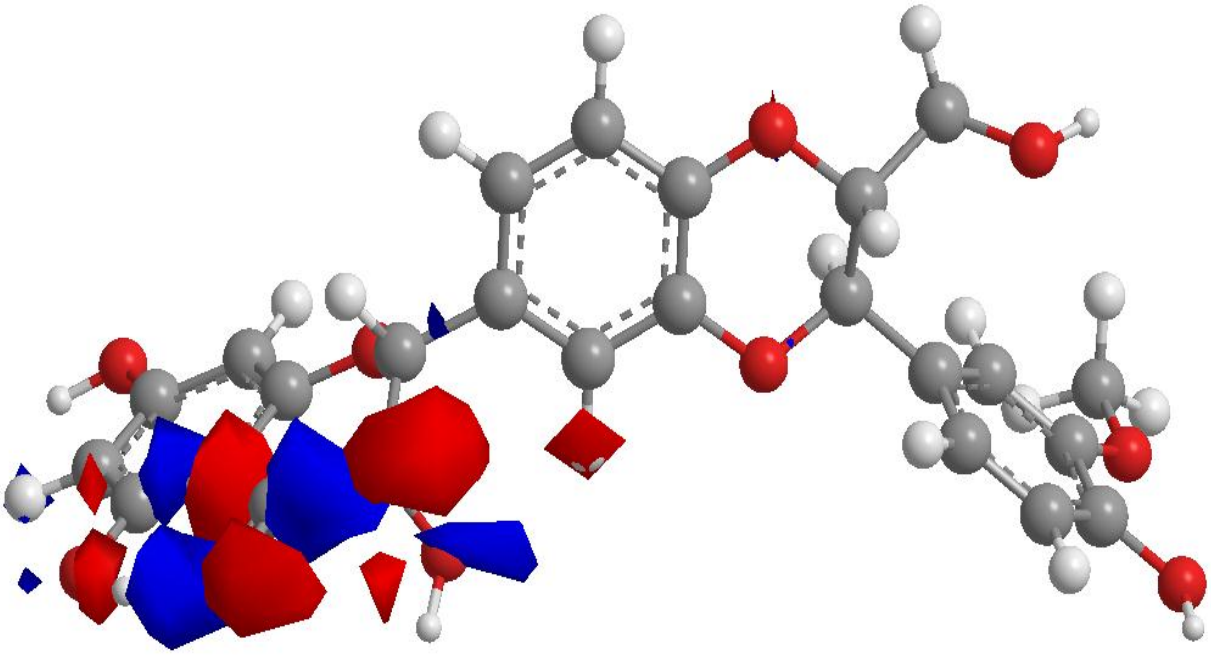


Рис. 3.5.3. Локалізація ВЗМО в молекулі силібіну

Значення енергій граничних орбіталей є найбільш важливим дескриптором антиоксидантної активності. З літератури відомо, що редокс-потенціал антиоксидантів фенольної природи збільшується зі збільшенням негативної енергії НВМО, антиоксидантна активність похідних вітаміну Е підвищується при зменшенні негативної енергії ВЗМО.

Антиоксидантна активність каротиноїдів залежить від різниці енергій ВЗМО та НВМО. При зменшенні значення E_{B-H} та потенціалу іонізації антиоксидантна активність каротиноїдів зростає.

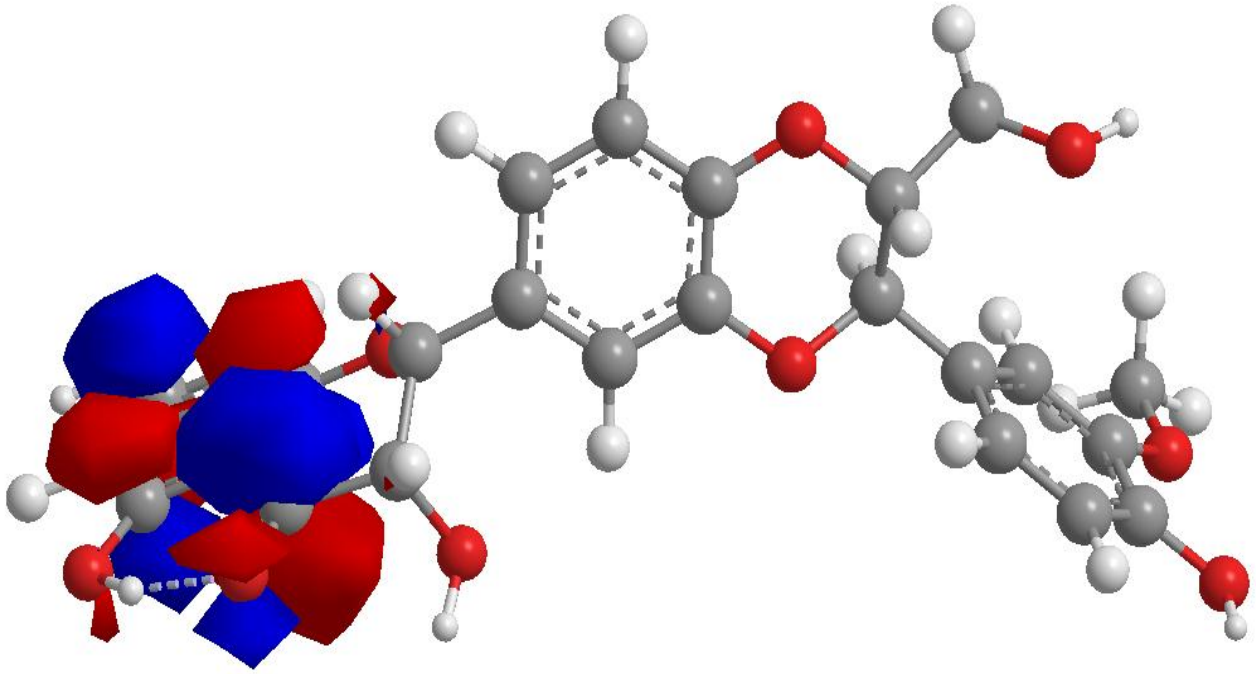


Рис. 3.5.4. Локалізація НВМО в молекулі силібіну

Сполуки фенольної структури можуть реалізовувати антиоксидантні властивості за двома механізмами: шляхом переносу атома гідрогену (1) або транспорту електрона (2):

$$ArOH + R^{\bullet} \rightarrow ArO^{\bullet} + RH \qquad (1);$$

$$ArOH + R^{\bullet} \rightarrow ArOH^{+\bullet} + R^{-} \rightarrow ArO^{\bullet} + RH \qquad (2)$$

Реакція (1) пов’язана з гомолітичною дисоціацією зв’язку О-Н і може відбуватися на кожній ОН-групі фенольної сполуки (молекули флаволігнану)

залежно від ентальпії дисоціації зв'язку. Чим нижче значення ентальпії дисоціації, тим більша імовірність участі даної ОН-групи в антиоксидантній дії сполуки. Реакція (2) проходить з утворенням проміжної сполуки-катіону, отже залежить від потенціалу іонізації молекули, який визначається енергією ВЗМО.

Для силібіну реакція (2) має більше значення, в реалізації антиоксидантного ефекту приймають участь гідроксильні групи 7-ОН та 20-ОН. В молекулі силібіну нараховується 141 молекулярна орбіталь. ВЗМО (№ 91) локалізується на карбоксильній групі та має енергію -10,48 еВ. НВМО (№ 92) займає атоми карбону у центрі молекули та має енергію -3,75 еВ.

Показово, що ВЗМО силібіну знаходиться саме на кільці С біля рухомого атому гідрогену гідроксогрупи О(6)–Н(42), а гідроген цієї гідроксогрупи утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з оксигеном О(17). Атом оксигену О(6) біля рухомого атому гідрогену має найбільший негативний заряд в усій молекулі силібіну.

Антиоксиданти флавоноїдної структури (кверцетин, таксифолін) мають спільну з силібіном частину (кільця А, С, див. рис. 3.5.2.) та найбільш імовірно проявляють антиоксидантні властивості завдяки рухомому водню в кільці А.

ВИСНОВКИ

Встановлені топологічні (відстані між атомами) та квантово-хімічні (розподіл зарядів, електростатичного потенціалу, електронної густини, граничних молекулярних орбіталей) параметри молекули флаволігнану силібіну, що дозволяє поглибити сучасні уявлення про відношення цієї сполуки до компонентів живих систем з метою розуміння механізмів її фармакологічної дії.

В молекулі силібіну ВЗМО локалізується на кільці С. Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що атом гідрогену гідроксогрупи О(6)–Н(42) має важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей силібіну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. – М: РХТУ, 1999. – 61с.

2. Соловьев М. Е., Соловьев М. М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 325 с.

3. Цаприлова С.В., Родионова Р. А. Расторопша пятнистая: химический состав, стандартизация, применение // Вестник фармации. – 2008. – № 3, Вып. 41. – С. 92–104.

4. Чекман И.С., Казакова О.А., Небесная Т.Ю. и др. Изучение квантово-фармакологических свойств дигоксина // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – Т. 4. – С. 182–187.

5. Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636–649.

6. Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю. Методи комп’ютерних розрахунків у квантовій фармакології // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–57.

7. Яковлєва І. Ю., Чекман І. С., Небесна Т. Ю. та ін. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 160–168.

8. Abenavoli L., Capasso R., Milic N. et al. Milk thistle in liver diseases: past, present, future // Phytother Res. – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 1423–1432.

9. Antioxidant properties of carotenoids: QSAR prediction of their redox potentials / Kleinová M., Hewitt M., Brezová V. [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 97–103.

10. Chaudière J., Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms // Food Chem Toxicol. – 1999. – Vol. 37, № 9-10. – P. 949–962.

11. Lien E. J., Ren S., Bui H. H. et al. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, № 3-4. – P. 285–294.

12. Sangeetha N., Aranganathan S., Panneerselvam J. et al. Oral supplementation of silibinin prevents colon carcinogenesis in a long term preclinical model // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 643, № 1. – P. 93–100.

13. Soffers A. E., Van Haandel M. J., Boersma M. G. et al. Antioxidant activities of carotenoids: quantitative relationships between theoretical calculations and experimental literature data // Free Radic Res. – 1999. –Vol. 30, № 3. – P. 233–240.

14. Sun Y-J., Pang J., Ye X-Q. et al. Quantitative Structure-activity Relationship Study on the Antioxidant Activity of Carotenoids // Chinese J. Struct. Chem. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 2163–2170.

15. Trouillas P., Marsal P., Svobodova A. et al. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2,3-dehydrosilybin flavolignans: a joint experimental and theoretical study // J. Phys. Chem. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1054–1063.

3.6. МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРЕПАРАТ АДЕМЕТІОНІН

Адеметіонін (син.: S-аденозил-L-метионін, англ.: S-adenosyl-L-methionine) – похідне сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніну і аденозинтрифосфату (АТФ), яке є донатором метильних груп у реакціях трансметилювання, транссульфурування і синтезу поліамінів. Адеметіонін вперше був відкритий в 1952 р. італійським ученим G. L. Cantoni. У 1974 р. синтезували стабільне похідне адеметіоніну, придатне для парентерального застосування. У перших клінічних дослідженнях була продемонстрована потенційна роль адеметіоніна в лікуванні пацієнтів з депресією. В подальшому були вивчені ефекти адеметіоніна при ураженнях печінки, зокрема при внутрішньопечінковому холестазі. В Європі адеметіонін застосовується як антидепресант вже більше 30 років. У США сполука набула популярності в якості засобу для покращення настрою починаючи з 1994 р., зареєстрована як безрецептурна дієтична добавка. На сьогодні спектр дії адеметіоніну продовжує доповнюватися новими ефектами, а молекулярні механізми розвитку цих ефектів інтенсивно досліджуються.

Для розрахунку зарядового розподілу молекули адеметіоніну використовували програмній пакет GAMESS. Сольватаційні ефекти враховували за допомогою удосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM (Integral Equation Formalism version of the Polarizable Continuum Model), яку побудовано на основі формалізму інтегральних рівнянь. Модель IEF PCM досить вдало враховує всі компоненти (електростатичну, дисперсійну, переносу заряда та ін.) енергії взаємодії розчиненої молекули з розчинником і дає дуже близькі до експериментальних значення енергій сольватації для великої кількості сполук. Розрахунки зарядів проводились в рамках цієї моделі методом DFT (функціонал B3LYP) у базисі 6-31G(d,p) з включенням поляризаційних функцій.

Адеметіонін синтезується в організмі і бере участь в ферментативному переамінуванні і пересульфуруванні, синтезі та активації гормонів,

нейромедіаторів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів. Адеметіонін сприяє утворенню глутатіону – основного клітинного антиоксиданта, який знешкоджує вплив екзо-і ендотоксинів. Активна роль адеметіоніна в метаболічних реакціях зумовлена наявністю позитивного заряду на атомі сірки.

У печінці адеметіонін є донором метильної групи, беручи участь в біосинтезі фосфоліпідів, які є основними структурними компонентами клітинної мембрани гепатоцитів. Кількість фосфоліпідів визначає «текучість» клітинної мембрани, яка є найважливішим чинником, що впливає на пов'язані з мембраною ферментативні процеси. Важливим механізмом дії адеметіоніна є його участь в підтримці рівня глутатіону – сірковмісного пептиду, що має відношення до захисту печінкової клітини від токсичного пошкодження вільними радикалами. Беручи участь в реакціях сульфатування, адеметіонін має важливе значення для детоксикації ряду метаболітів, таких як токсичні жовчні кислоти, переводячи їх в сульфати, які не мають шкідливої дії на клітину. Попередні два ефекти мають пряме відношення до захисту печінки від шкідливих ефектів етанолу, які реалізуються через ацетальдегід. В експериментальних моделях пошкодження печінки і в моноцитах периферичної крові хворих з алкогольним цирозом показано, що адеметіонін знижує продукцію прозапальних цитокінів та фактора некрозу пухлини (TNF-α). В головному мозку адеметіонін є основним донором метильных групп, приймає участь в реакціях синтезу нейромедіаторів – норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну, гістамину.

Таким чином, адеметіонін має широкий спектр фармакологічних ефектів: гепатопротекторний, холеретичний, холецистокінетичний, детоксикаційний, антиоксидантний, регенеруючий, антидепресантний, нейропротекторний, антіфібринолітичний. Адеметіонін застосовується у двох лікарських формах: ін'єкційній (1 флакон з ліофілізованою сіллю адеметіоніна і 1 ампула розчинника) і пероральній (таблетки в кишковорозчинній оболонці, нерозчинні в кислому середовищі шлунка).

Згідно класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) – адеметіонін належить до амінокислот та їх похідних групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм». Препарат показаний для застосування при хронічному гепатиті, внутрішньопечінковому холестазі, цирозі печінки, печінковій енцефалопатії, депресивних синдромах, абстинентному синдромі.

За даними 22 проведених клінічних досліджень із застосуванням адеметіоніна побічні реакції відзначали тільки у 7,2% загальної кількості пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про нудоту, болі в животі, діарею. Всі дослідження порівнювали з плацебо, ефект адеметіоніна становив 60% і вище, пероральний прийом посилював ефект парентерального введення (тривалість лікування становила від 2 тижнів до місяця і більше).

На рис. 3.6.1 показана структура адеметіоніну.

Результати прогнозування фармакологічної активності адеметіоніну представлені в табл. 3.6.1. Представлено 24 види можливої активності адеметіоніну з Pa > 0,3. За значенням показника Pa можна умовно розділити отримані види активності на 3 групи:

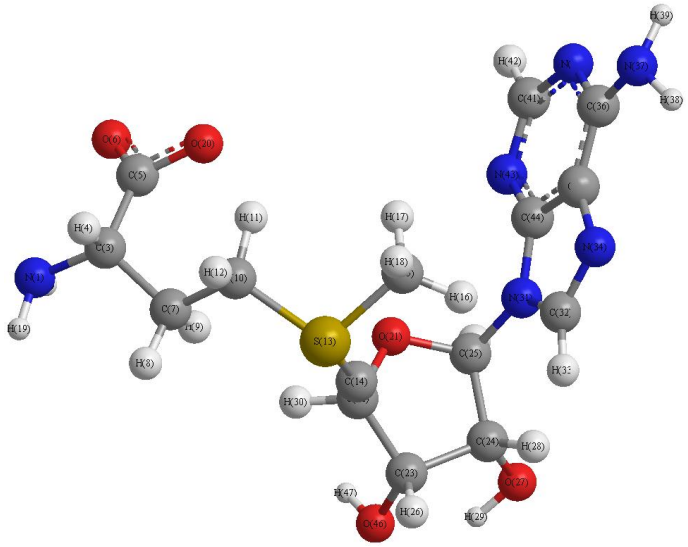


Рис. 3.6.1. Структура адеметіоніну з нумерацією атомів, прийнятою при квантово-хімічних розрахунках.

Адеметіонін є одним з основних донорів метильних груп у живих організмів. Всі фрагменти молекули і функціональні групи адеметіоніну

використовуються в синтезі біохімічних похідних, які беруть участь у метаболізмі сірки, біосинтезі амінокислот, біотину, фосфоліпідів та рослинних гормонів, пост-транскрипційних модифікаціях тРНК, метилуванні ДНК та ін. З літератури відомо, що активна роль адеметіоніна в метаболічних реакціях зумовлена наявністю позитивного заряду на атомі сірки, тому науковий інтерес представляє дослідження саме зарядового розподілу на атомах адеметіоніну (див. табл. 3.6.1).

Таблиця 3.6.1. Заряди на атомах адеметіоніну

№ атома	Тип атома	Заряд на атомі (од. заряду)
1	N	-0,64
2	H	0,26
3	C	-0,04
4	H	0,14
5	C	0,53
6	O	-0,58
7	C	-0,20
8	H	0,14
9	H	0,12
10	C	-0,41
11	H	0,22
12	H	0,18
13	S	0,56
14	C	-0,13
15	C	-0,49
16	H	0,19
17	H	0,20
18	H	0,19
19	H	0,27
20	O	-0,63

21	O	-0,48
22	C	0,09
23	C	0,12
24	C	0,12
25	C	0,29
26	H	0,17
27	O	-0,58
28	H	0,15
29	H	0,34
30	H	0,17
31	N	-0,54
32	C	0,27
33	H	0,21
34	N	-0,59
35	C	0,20
36	C	0,44
37	N	-0,63
38	H	0,31
39	H	0,31
40	N	-0,56
41	C	0,22
42	H	0,15
43	N	-0,56
44	C	0,53
45	H	0,18
46	O	-0,57
47	H	0,37

Найбільший негативний заряд спостерігається на атомах нітрогену (від -0,54 до -0,64 од. заряду) та оксигену (від -0,48 до -0,63 од. заряду). Позитивний заряд на атомі сульфуру складає 0,56 од. заряду. Найповніше роль позитивного заряду на атомі сульфуру адеметіоніну досліджена на прикладі роботи РНК-перемикача SAM-II, який регулює перетворення амінокислоти метіоніну на адеметіонін (якщо в клітині багато адеметіоніну, РНК-перемикач зупиняє роботу генів, які приймають участь в синтезі цієї речовини). Позитивно заряджений атом сульфуру має вирішальне значення для утворення комплексу адеметіоніну та РНК, стабілізованого іонною взаємодією (рис. 3.6.2).

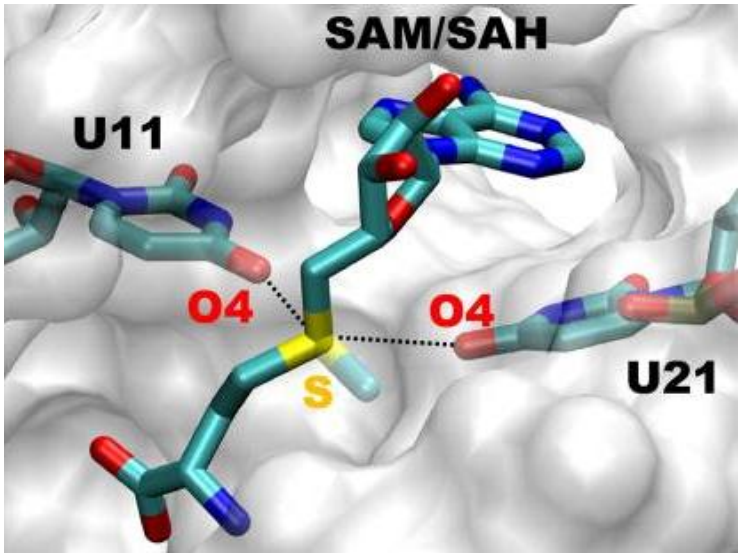


Рис. 3.6.2. Сайт зв’язування РНК-перемикача SAM-II з адеметіоніном, пунктиром показана відстань від позитивно зарядженого атома сульфуру до негативно заряджених атомів оксигену (O4) урацилів (U11 та U21).

ВИСНОВКИ

Адеметіонін – антиоксидант з широким спектром фармакологічної дії та низькою токсичністю. Перспективними напрямками досліджень адеметіоніну є вивчення протипухлинної, протимікробної, антиагрегантної та церебропротекторної активності даної сполуки.

В механізмі взаємодії адеметіоніну з ферментами має значення зарядовий розподіл на атомах. Найбільший негативний заряд спостерігається на атомах нітрогену (від -0,54 до -0,64 од. заряду) та оксигену (від -0,48 до -0,63 од. заряду); позитивний заряд на атомі сульфуру складає 0,56 од. заряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули / І. Ю. Яковлєва, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 160–168.

2. Дослідження просторової та електронної структури ейкозапентаєнової та докозагексаєнової (омега-3) кислот / Г. А. Поготова, Т. Ю. Небесна, Н. О. Горчакова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №1. – С. 44 – 51.

3. Компендиум 2011 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2011. – 2320 с.

4. Минушкин О. Н. Адеметионин в лечении хронических заболеваний печени с холестазом / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 1560–5175.

5. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата / С. Д. Подымова // РМЖ (Русский медицинский журнал). – 2010. – Т. 18. – С. 800–806.

6. Чекман І. С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636 – 649.

7. Чекман І.С. Методи комп’ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. - № 1. – С. 48 – 57.

8. Юрьев К. Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3. – С. 63–69.

9. Юрьев К. Л. Гептрал (адеметионин) – гепатопротектор и антидепрессант / К. Л. Юрьев // Український медичний часопис. – 2012. – № 1. – С.61–69.

10. Berlicki Ł. Inhibitors of glutamine synthetase and their potential application in medicine / Ł. Berlicki // Mini Rev Med Chem. – 2008. – Vol. 8, № 9. – P. 869–78.

11. Cances E. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics / E. Cances, B. Mennucci, J. Tomasi // J. Chem. Phys. – 1997. – Vol. 107. – P. 3032–3041.

12. Cances E. New applications of integral equation methods for solvation continuum model: ionic solutions and liquid crystals / E. Cances, B. Mennucci // J. Math. Chem. – 1998. – Vol. 23. – P. 309–326.

13. Cantoni G. L. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate / G. L. Cantoni // J Am Chem Soc. – 1952. – Vol. 74, № 11. – P. 2942–2943.

14. Carpenter D. J. St. John’s wort and S-adenosyl methionine as "natural" alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? / D. J. Carpenter // Altern. Med. Rev. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 17–39.

15. Cederbaum A. I. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-Lmethionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury / A. I. Cederbaum // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 11. – P. 1366–1376.

16. Choline kinase inhibitors as a novel approach for antiproliferative drug design / R. Hernández-Alcoceba, L. Saniger, J. Campos [et al.] // Oncogene. – 1997. – Vol. 15, № 19. – P. 2289–2301.

17. Doshi U. Atomic-level insights into metabolite recognition and specificity of the SAM-II riboswitch / U. Doshi, J. M. Kelley, D. Hamelberg // RNA. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 300–307.

18. EGCG suppresses prostate cancer cell growth modulating acetylation of androgen receptor by anti-histone acetyltransferase activity / Y. H. Lee, J. Kwak, H. K. Choi [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 69–74.

19. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347–1363.

20. Inhibition of adenosine deaminase attenuates inflammation in experimental colitis / L. Antonioli, M. Fornai, R. Colucci [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2007. – Vol. 322, № 2. – P. 435–442.

21. Inhibitors of dihydrodipicolinate reductase, a key enzyme of the diaminopimelate pathway of Mycobacterium tuberculosis / A. M. Paiva, D. E. Vanderwall, J. S. Blanchard [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – Vol. 1545, № 1-2. – P. 67–77.

22. Kharbanda K. K. Role of transmethylation reactions in alcoholic liver disease / K. K. Kharbanda // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 37. – P. 4947–4954.

23. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16, № 15. – P. 1703–1717.

24. Lieber C. S. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction / C. S. Lieber, L. Packer // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 1148S–1150S.

25. Lu S. C. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer / S. C. Lu, J. M. Mato // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. S73–7.

26. Markham G. D. Structure-function relationships in methionine adenosyltransferases / G. D. Markham, M. A. Pajares // Cell Mol. Life Sci. – 2009. – Vol. 66, № 4. – P. 636–648.

27. McClain C. J. S–adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease / C. J. McClain, D. B. Hill, Z. Song // Alchol. – 2002. – Vol. 27. – P. 185–192.

28. Opara R. Cyclic-AMP agonists inhibit antiphospholipid/beta2-glycoprotein I induced synthesis of human platelet thromboxane A2 in vitro / R.

Opara, D. L. Robbins, V. A. Ziboh // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30, № 1. – P. 55–59.

29. Oselin K. Inhibition of human thiopurine S-methyltransferase by various nonsteroidal anti-inflammatory drugs in vitro: a mechanism for possible drug interactions / K. Oselin, K. Anier // Drug Metab. Dispos. – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. 1452–1454.

30. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R. K. Goel, D. Singh, A. Lagunin [et al.] // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20, № 9. – P. 1509–1514.

31. S-adenosyl-L-methionine-dependent methyl transfer: observable precatalytic intermediates during DNA cytosine methylation / B. Youngblood, F. K. Shieh, F. Buller et al. // Biochemistry. – 2007. – Vol. 46, № 30. – P. 8766–8775.

32. The logic of the hepatic methionine metabolic cycle / M. V. Martinov, V. M. Vitvitsky, R. Banerjee [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1. – P. 89–96.

33. Winkler W. C. Regulation of bacterial gene expression by riboswitches / W. C. Winkler, R. R. Breaker // Annu Rev. Microbiol. – 2005. – Vol. 59. – № 487–517.

3.7. ПРЕПАРАТ ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ: ОМЕГА-3

В усьому світі перше місце серед причин смерті (біля 50%) займають серцево-судинні захворювання. Щороку від серцевих захворювань в України помирають майже 500 тисяч людей, що значно вище в порівнянні з середніми показниками в країнах Європи, Японії та США. При серцево-судинній патології порушуються функції інших життєво важливих органів, в тому числі печінки. Порушення функції печінки можуть зумовити лікарські засоби та ксенобіотики. Як показали клініко-експериментальні дослідження, проведені за останні 10 років, корекція порушень у про- та антиоксидантній системах при атеросклерозі, різних формах ішемічної хвороби серця та артеріальній гіпертензії, захворюваннях печінки значно покращує клінічний перебіг даних станів, покращує якість життя хворих. Основною групою препаратів, що протистоять оксидативному стресу, є антиоксидантні засоби, які інактивують вільні радикали і перешкоджають їх утворенню, беруть участь у відновленні природних антиоксидантів, або препарати, що володіють опосередкованою антиоксидантною активністю. Низька популярність антиоксидантних засобів і відсутність традицій їх широкого застосування в практичній медицині зумовлені низкою причин: недостатньою вивченістю цього питання, складністю адекватної оцінки стану параметрів перекисного окиснення в організмі, відсутністю ефективних медикаментозних засобів, що мають антиоксидантну активність і здатні швидко зменшити наслідки оксидативного стресу.

Останнім часом все більшу увагу приділяють препаратам омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що є незамінними для людини. Епідеміологічні дослідження показали, що вживання ПНЖК зменшує рівень загальної смертності, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту на 15%, а ризик раптової смерті – на 45%; частота розвитку хронічної серцевої недостатності в осіб похилого віку зворотно-пропорційна рівню споживання риби з високим вмістом ПНЖК. У літературі описана ефективність

застосування ПНЖК при хронічних запальних захворюваннях легенів, при ревматоїдному і псоріатичному артритах, системному червоному вовчаку, раку молочної залози, при псоріазі. Якщо провести аналіз раціону харчування жителів України, то вживання морських продуктів є недостатнім, тому потрібні відповідні концентрати або лікарські препарати. Фармакологічні дослідження ПНЖК інтенсивно проводяться в усьому світі, однак молекулярні механізми розвитку їх терапевтичних ефектів остаточно не встановлені.

Для молекул ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот проведено пошук найбільш стабільної конформації послідовно методами молекулярної механіки ММ+ та неемпіричним методом B3LYP/6-31G(d, p) за допомогою програми FireFly (PC GAMESS) version 7.1.G. Розраховані квантово-хімічні показники для молекул ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот: загальні розміри молекул (Å), відстані між атомами (Å); розміри кутів між зв'язками (°); розподіл електростатичного потенціалу в молекулах; заряди на атомах (ат. од.); енергії та локалізація вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ).

На рис. 3.7.1 представлена структура молекули ейкозапентаєнової кислоти з позначенням типів атомів та їх номерів, прийнятих при розрахунках.

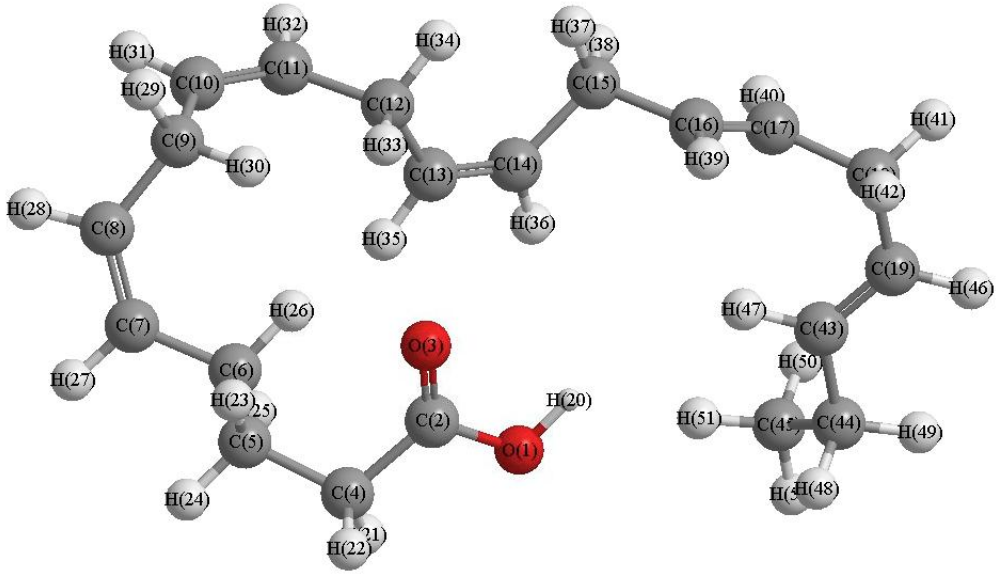


Рис. 3.7.1. Структура молекули ейкозапентаєнової кислоти з позначенням типів атомів та їх номерів, прийнятих при розрахунках.

Згідно з результатами досліджень розміри молекули ейкозапентаєнової кислоти за осями складають: X – 6,53 Å; Y – 4,76 Å; Z – 10,64 Å. Відстані між атомами показані в таблиці 3.7.1.

Таблиця 3.7.1. Відстані між атомами в молекулі ейкозапентаєнової кислоти

R(1-1)	1,523	R(2-5)	1,100	R(4-5)	1,090
R(1-2)	1,497	R(2-6)	1,355	R(4-7)	1,198
R(1-3)	1,509	R(2-8)	1,377	R(4-10)	1,158
R(1-4)	1,470	R(2-9)	1,345	R(5-15)	1,345
R(1-5)	1,113	R(2-11)	1,320	R(5-16)	1,346
R(1-6)	1,402	R(2-12)	1,719	R(5-17)	1,346
R(1-8)	1,438	R(2-13)	1,881	R(5-18)	1,346
R(1-9)	1,450	R(2-14)	2,149	R(5-19)	1,489
R(1-11)	1,392	R(2-15)	1,815	R(6-6)	1,428
R(1-12)	1,795	R(2-19)	1,865	R(6-19)	1,626
R(1-13)	1,949	R(3-3)	1,334	R(7-17)	1,480
R(1-14)	2,149	R(3-5)	1,113	R(7-18)	1,450
R(1-15)	1,815	R(3-6)	1,338	R(7-43)	1,268
R(1-16)	1,816	R(3-7)	1,208	R(8-8)	1,381
R(1-17)	1,805	R(3-9)	1,369	R(15-15)	2,024
R(1-18)	1,784	R(3-11)	1,392	R(15-44)	1,345
R(1-19)	1,880	R(3-12)	1,795	R(19-19)	2,332
R(1-43)	1,488	R(3-13)	1,949	R(37-43)	1,257
R(2-2)	1,337	R(3-14)	2,149	R(37-45)	1,255
R(2-3)	1,351	R(3-15)	1,815		
R(2-4)	1,313	R(4-4)	1,212		

Примітка. R(1-2)* - відстань між атомами, номери яких вказані в дужках відповідно до рис. 3.7.1 (Å).

На рис. 3.7.2 представлена структура молекули докозагексаєнової кислоти, з позначенням типів атомів та їх номерів, прийнятих при розрахунках.

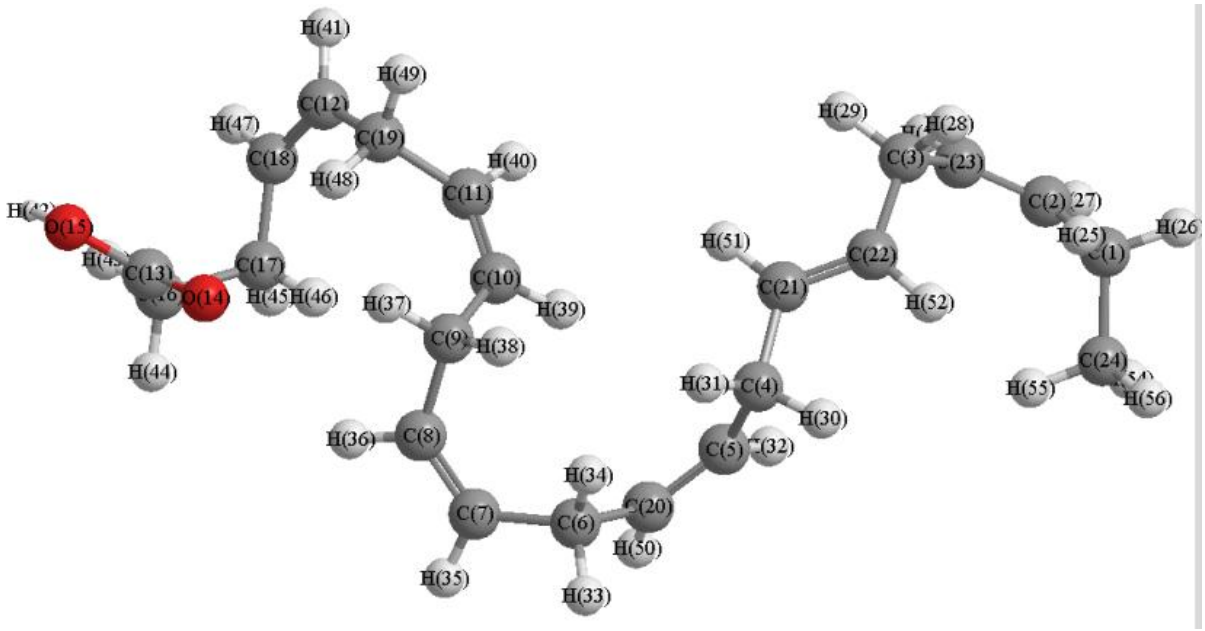


Рис. 3.7.2. Структура молекули докозагексаєнової кислоти, з позначенням типів атомів та їх номерів, прийнятих при розрахунках

Розміри молекули докозагексаєнової кислоти за осями складають: X –6,84 Å; Y – 3,55 Å; Z – 13,23 Å. Відстані між атомами показані в табл. 3.7.2.

Відстані між атомами та розміри кутів між зв’язками належать до топологічних дескрипторів фармакологічної активності. Можливість розрізнювати дуже близькі за будовою та складом сполуки робить топологічні індекси одними з найбільш розповсюджених молекулярних дескрипторів в QSAR-аналізі. Статистично достовірні кореляції топологічних дескрипторів з певними видами фармакологічної активності знаходять застосування при спрямованому пошуку лікарських засобів навіть у тих випадках, коли логічне пояснення причин таких кореляцій відсутнє. Для ейкозапентаєнової та докозагексаєнової полі ненасичених жирних кислот механізми розвитку фармакологічної активності кінцево не з’ясовані, тому детальний опис параметрів форми молекул є важливим при встановленні молекулярних мішеней даних сполук.

Міжмолекулярні взаємодії ПНЖК в організмі людини можуть бути описані різними якісними показниками: зарядами на атомах, потенціалами

іонізації (енергія ВЗМО), спорідненістю до електрона (енергія НВМО), індексами реакційної здатності. У табл. 3.7.3 наведені значення зарядів на атомах у молекулі ейкозапентаєнової кислоти, у табл. 3.7.4 – у молекулі докозагексаєнової кислоти.

Таблиця 3.7.2. Відстані між атомами в молекулі докозагексаєнової кислоти

R(1-1)	1,523	R(3-6)	1,338
R(1-2)	1,497	R(3-7)	1,208
R(1-3)	1,509	R(3-9)	1,369
R(1-4)	1,470	R(3-11)	1,392
R(1-5)	1,113	R(3-12)	1,795
R(1-6)	1,402	R(3-13)	1,949
R(1-8)	1,438	R(3-14)	2,149
R(1-9)	1,450	R(3-15)	1,815
R(1-11)	1,392	R(3-22)	1,447
R(1-12)	1,795	R(4-4)	1,212
R(1-13)	1,949	R(4-5)	1,090
R(1-14)	2,149	R(4-7)	1,198
R(1-15)	1,815	R(4-10)	1,158
R(1-16)	1,816	R(5-15)	1,345
R(1-17)	1,805	R(5-16)	1,346
R(1-18)	1,784	R(5-17)	1,346
R(1-19)	1,880	R(5-18)	1,346
R(1-22)	1,505	R(5-19)	1,489
R(2-2)	1,337	R(5-22)	1,086
R(2-3)	1,351	R(5-25)	1,437
R(2-4)	1,313	R(6-6)	1,428
R(2-5)	1,100	R(6-19)	1,626
R(2-6)	1,355	R(6-20)	0,600
R(2-8)	1,377	R(6-21)	0,942
R(2-9)	1,345	R(6-24)	0,972
R(2-11)	1,320	R(7-17)	1,480
R(2-12)	1,719	R(7-18)	1,450
R(2-13)	1,881	R(8-8)	1,381
R(2-14)	2,149	R(8-20)	0,600
R(2-15)	1,815	R(8-22)	1,438
R(2-19)	1,865	R(8-23)	1,020
R(2-22)	1,467	R(9-22)	1,438
R(3-3)	1,334	R(19-22)	1,860
R(3-5)	1,113	R(22-22)	1,500

Електрони та ядра атомів і молекул – це заряджені частинки, що створюють електричний потенціал в оточуючому просторі. Електростатичний потенціал є реальною фізичною величиною, яка може бути визначена експериментально методами дифракції або розрахована за допомогою

квантово-хімічних програм. Значення електростатичного потенціалу в кожній точці простору залежить від домінуючого впливу атомних ядер чи електронів в цій точці. Для нейтральних сферичних атомів, електростатичний потенціал є позитивним та поступово зменшується зі збільшенням відстані від ядра. При поєднанні атомів у молекули відбувається їх поляризація та утворення ділянок з негативним потенціалом. Зазвичай, негативний електростатичний потенціал мають атоми з неподіленими електронними парами (такі як F, N, O, Cl, Br) та ділянки з ненасиченими карбоновими зв'язками. Встановлення ділянок молекули, що мають негативний електростатичний потенціал, є важливим етапом для прогнозування взаємодії молекули з електрофілами. Однак аналіз електростатичного потенціалу молекул дозволяє вирішувати і більш складні завдання. Зокрема, всі сучасні комп'ютерні програми для моделювання процесів взаємодії ферментів з субстратами та рецепторів з лігандами розраховують розподіл молекулярного електростатичного потенціалу як інтегральну величину, що характеризує реакційну активність молекул.

Таблиця 3.7.3. Заряди, електростатичний потенціал та електронна густина на атомах в молекулі ейкозапентаєнової кислоти

Тип атома	Заряд, ат.од.	Електростатичний потенціал, ат.од.	Електронна густина, ат. од.
O(1)	-0,48	-22,27	290,05
C(2)	0,57	-14,61	117,70
O(3)	-0,47	-22,33	290,35
C(4)	-0,26	-14,72	117,59
C(5)	-0,17	-14,73	117,58
C(6)	-0,22	-14,74	117,57
C(7)	-0,06	-14,75	117,70
C(8)	-0,07	-14,75	117,71
C(9)	-0,26	-14,74	117,55
C(10)	-0,05	-14,75	117,70
C(11)	-0,06	-14,75	117,71
C(12)	-0,26	-14,74	117,55
C(13)	-0,07	-14,75	117,71
C(14)	-0,06	-14,75	117,71
C(15)	-0,25	-14,74	117,55
C(16)	-0,06	-14,75	117,72

C(17)	-0,06	-14,75	117,72
C(18)	-0,24	-14,74	117,55
C(19)	-0,09	-14,75	117,70
H(20)	0,32	-0,96	0,39
H(21)	0,13	-1,11	0,42
H(22)	0,14	-1,10	0,42
H(23)	0,13	-1,13	0,43
H(24)	0,09	-1,13	0,43
H(25)	0,10	-1,13	0,43
H(26)	0,11	-1,13	0,43
H(27)	0,08	-1,13	0,43
H(28)	0,08	-1,13	0,43
H(29)	0,11	-1,13	0,42
H(30)	0,11	-1,13	0,43
H(31)	0,08	-1,13	0,43
H(32)	0,08	-1,13	0,43
H(33)	0,11	-1,13	0,43
H(34)	0,10	-1,13	0,43
H(35)	0,09	-1,13	0,43
H(36)	0,08	-1,13	0,43
H(37)	0,10	-1,13	0,43
H(38)	0,11	-1,13	0,43
H(39)	0,08	-1,12	0,43
H(40)	0,08	-1,12	0,43
H(41)	0,10	-1,13	0,43
H(42)	0,11	-1,13	0,42
C(43)	-0,03	-14,75	117,71
C(44)	-0,21	-14,74	117,54
C(45)	-0,32	-14,75	117,57
H(46)	0,07	-1,13	0,43
H(47)	0,08	-1,13	0,43
H(48)	0,10	-1,13	0,43
H(49)	0,10	-1,14	0,43
H(50)	0,11	-1,14	0,42
H(51)	0,10	-1,13	0,42
H(52)	0,10	-1,13	0,42

Найбільш негативні заряди в молекулі ейкозапентаєнової кислоти спостерігаються на атомах O1 (-0,48 ат. од.), O3 (-0,47 ат. од.) та C45 (-0,32 ат. од.). Найбільша електронна густина (густина імовірності знаходження електрона в даній точці простору) характерна для атомів O1 (290,05 ат. од.) та

O3 (290,35 ат. од.). Найбільш негативний електростатичний потенціал мають атоми O1 (-22,27 ат. од.) та O3 (-22,33 ат. од.).

Таблиця 3.7.4. Заряди, електростатичний потенціал та електронна густина на атомах в молекулі докозагексаєнової кислоти

Тип атома	Заряд, ат.од.	Електростатичний потенціал, ат.од.	Електронна густина, ат. од.
C(1)	-0,21	-14,74	117,55
C(2)	-0,05	-14,75	117,71
C(3)	-0,26	-14,74	117,55
C(4)	-0,25	-14,74	117,55
C(5)	-0,07	-14,75	117,71
C(6)	-0,25	-14,74	117,55
C(7)	-0,08	-14,76	117,70
C(8)	-0,05	-14,76	117,72
C(9)	-0,27	-14,75	117,55
C(10)	-0,07	-14,76	117,72
C(11)	-0,06	-14,75	117,71
C(12)	-0,08	-14,74	117,72
C(13)	0,60	-14,60	117,68
O(14)	-0,45	-22,33	290,33
O(15)	-0,47	-22,26	290,03
C(16)	-0,27	-14,71	117,61
C(17)	-0,22	-14,73	117,56
C(18)	-0,07	-14,74	117,70
C(19)	-0,26	-14,74	117,55
C(20)	-0,05	-14,75	117,71
C(21)	-0,07	-14,75	117,72
C(22)	-0,05	-14,75	117,72
C(23)	-0,07	-14,75	117,70
C(24)	-0,31	-14,75	117,57
H(25)	0,10	-1,13	0,43
H(26)	0,10	-1,13	0,43
H(27)	0,08	-1,13	0,43
H(28)	0,11	-1,13	0,42
H(29)	0,10	-1,13	0,43
H(30)	0,11	-1,13	0,42
H(31)	0,10	-1,13	0,43
H(32)	0,08	-1,13	0,43
H(33)	0,11	-1,13	0,42
H(34)	0,10	-1,13	0,43
H(35)	0,08	-1,13	0,43

H(36)	0,09	-1,14	0,43
H(37)	0,13	-1,14	0,43
H(38)	0,10	-1,14	0,43
H(39)	0,09	-1,14	0,43
H(40)	0,08	-1,13	0,43
H(41)	0,08	-1,12	0,43
H(42)	0,32	-0,96	0,40
H(43)	0,09	-1,09	0,43
H(44)	0,14	-1,09	0,42
H(45)	0,11	-1,12	0,43
H(46)	0,15	-1,13	0,42
H(47)	0,07	-1,12	0,43
H(48)	0,14	-1,13	0,42
H(49)	0,11	-1,13	0,43
H(50)	0,08	-1,13	0,43
H(51)	0,09	-1,13	0,43
H(52)	0,08	-1,13	0,43
H(53)	0,08	-1,13	0,43
H(54)	0,10	-1,13	0,42
H(55)	0,11	-1,14	0,42
H(56)	0,10	-1,13	0,42

В молекулі докозагексаєнової кислоти найбільш негативні заряди встановлені на атомах O14 (-0,45 ат. од.), O15 (-0,47 ат. од.), C24 (-0,31 ат. од.). Найбільшу електронну густину та негативний електростатичний потенціал мають атоми O14 та O15 (див. табл. 3.7.3).

На рис. 3.7.3 – 3.7.6 показана локалізація граничних орбіталей в молекулах ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот.

ВЗМО характеризує взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО – з електронодонорами. Позитивна енергія НВМО визначає нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. Відповідно до теореми Купменса, енергії граничних орбіталей з протилежними знаками відповідають значенням потенціалу іонізації молекули I_A (енергія ВЗМО) або її спорідненості до електрону A_A (енергія НВМО).

Значення енергій граничних орбіталей є найбільш важливим дескриптором антиоксидантної активності.

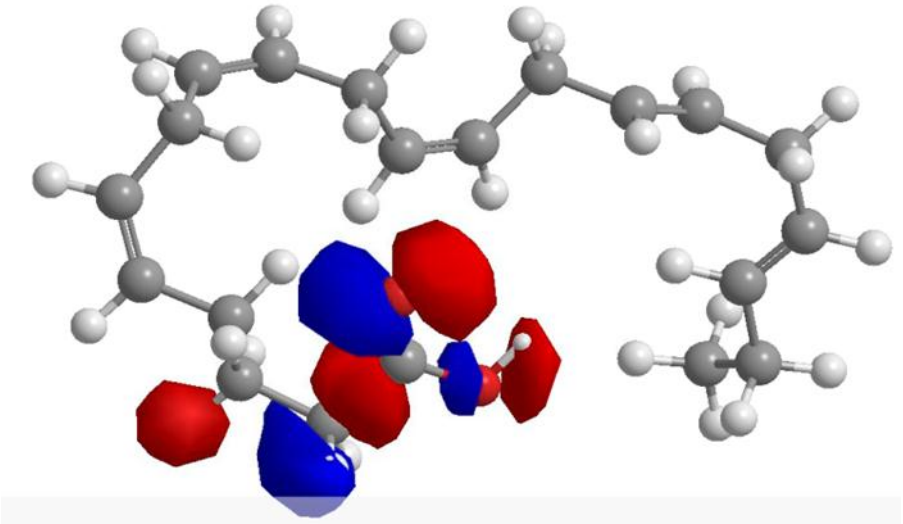


Рис. 3.7.3. Локалізація ВЗМО в молекулі ейкозапентаєнової кислоти

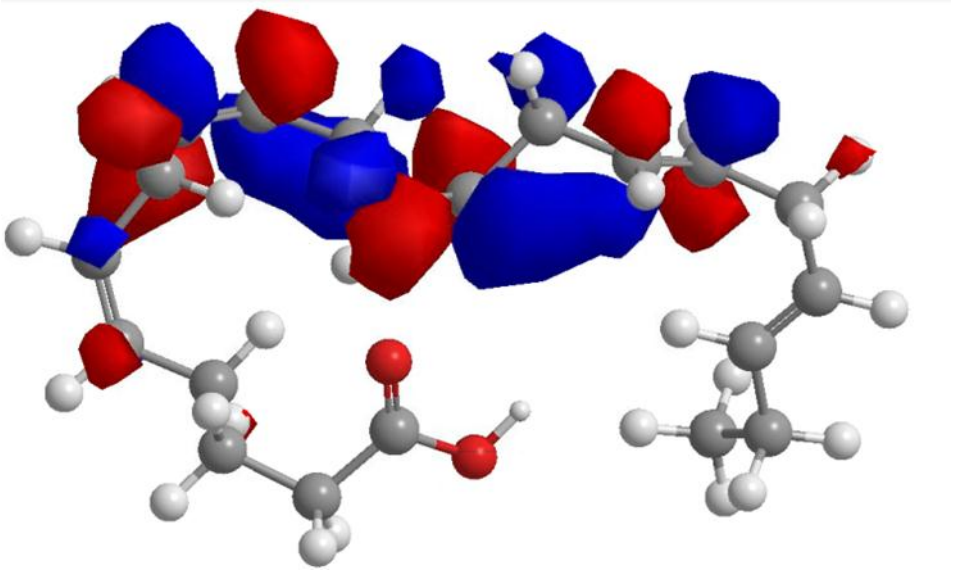


Рис. 3.7.4. Локалізація НВМО в молекулі ейкозапентаєнової кислоти

В молекулі ейкозапентаєнової кислоти нараховується 111 молекулярних орбіталей. ВЗМО (№ 61) локалізується на карбоксильній групі та має енергію -12,82 еВ. НВМО (№ 62) займає атоми карбону у центрі молекули та має енергію -0,34 еВ. В молекулі докозагексаєнової кислоти нараховується 116 молекулярних орбіталей. ВЗМО (№ 66) має енергію -12,71 еВ, НВМО (№ 67) – -0,24 еВ.

Локалізація граничних орбіталей подібна до ейкозапентаєнової кислоти. Цікаво, що в молекулах антиоксидантів групи каротиноїдів локалізація НВМО,

як і в молекулах ПНЖК, відбувається також на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв’язками.

Таким чином можна припустити, що кількість та взаємне розташування ненасичених зв’язків в молекулах ПНЖК та каротиноїдів визначають розподіл НВМО, що впливає на антиоксидантні властивості даних сполук та їх лікувальні властивості.

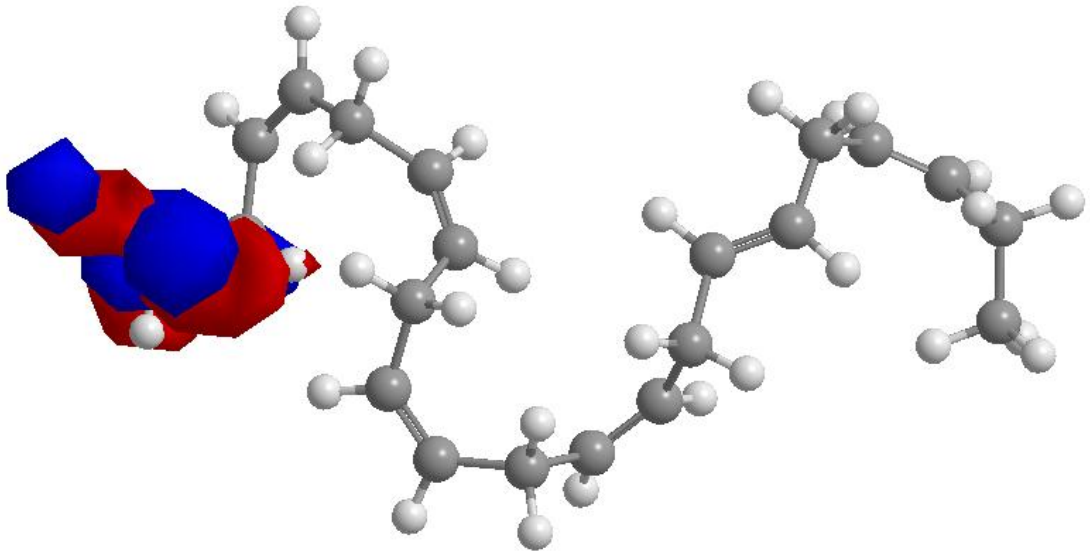


Рис. 3.7.5. Локалізація ВЗМО в молекулі докозагексаєнової кислоти

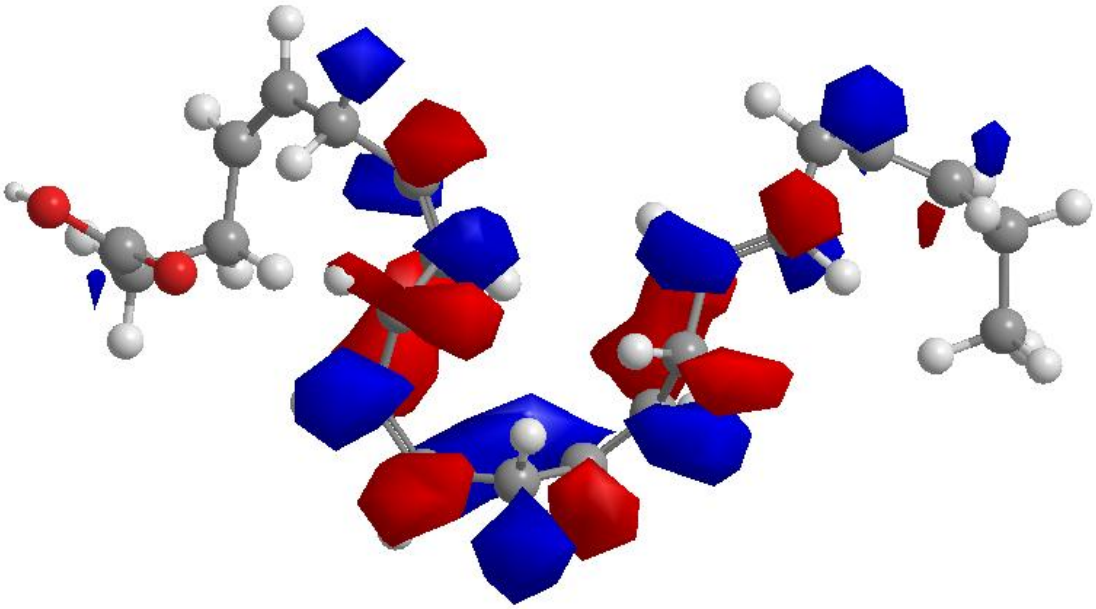


Рис. 3.7.6. Локалізація НВМО в молекулі докозагексаєнової кислоти

ВИСНОВКИ

Встановлені топологічні (відстані між атомами) та квантово-хімічні (розподіл зарядів, електростатичного потенціалу, електронної густини, граничних молекулярних орбіталей) параметри молекул ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, що дозволяє поглибити сучасні уявлення про відношення цих сполук до компонентів живих систем з метою розуміння механізмів їх фармакологічної дії.

В молекулах ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ПНЖК НВМО локалізується на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв'язками, ВЗМО – на карбоксильній групі. Всі граничні орбіталі мають негативну енергію. Локалізація НВМО ПНЖК є подібною до молекул каротиноїдів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. – М: РХТУ, 1999. – 61с.
2. Гаврисюк В. К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Украинский пульмонологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 5–10.
3. Крыжановский С. А., Вититнова М. Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система // Физиология человека. – 2009. – № 4. – С. 110–123.
4. Максимчук О.О., Шермолович А.Ю., Лозинський М.О., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Дослідження фізико-хімічних та квантово-хімічних властивостей дим етилового ефіру янтарної кислоти // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 2. – С. 56–61.
5. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 79–86

6. Пчелинцев М. В. Клинико-фармакологические эффекты эйкозапентаеновой и декозагексаеновой (омега-3) кислот при лечении ишемической болезни сердца и профилактике внезапной сердечной смерти с позиций доказательной медицины // Кардиология. – 2010. – Т. 3. – С. 74 – 78.

7. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 325 с.

8. Чекман И.С., Казакова О.А., Небесная Т.Ю., Горчакова Н.А., Гунько В.М. Изучение квантово-фармакологических свойств дигоксина // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – Т. 4. – С. 182–187.

9. Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636–649.

10. Чекман І. С., Казакова О.О., Небесна Т. Ю. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48–57.

11. Яковлєва І. Ю., Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Олійник С. А., Горчакова Н. О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 160–168.

12. Behn C., Araneda O. F., Llanos A. J., Celedón G., González G. Hypoxia-related lipid peroxidation: evidences, implications and approaches // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2007. – Vol. 158, № (2-3). – P. 143–150.

13. Chaudière J., Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms // Food Chem Toxicol. – 1999. – Vol. 37, № 9-10. – P. 949–962.

14. Kleinová M., Hewitt M., Brezová V., Madden J. C. et al. Antioxidant properties of carotenoids: QSAR prediction of their redox potentials // Gen. Physiol. Biophys. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 97–103.

15. Lien E. J., Ren S., Bui H. H., Wang R. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, № 3-4. – P. 285–294.

16. Lombardi F., Terranova P. Anti-arrhythmic properties of N-3 poly-unsaturated fatty acids (n-3 PUFA) // Curr. Med. Chem. – 2007. – Vol. 14, № 19. – P. 2070–2080.

17. Russo G. L. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention // Biochem. Pharmacol. – 2009. – Vol. 77, № 6. – P. 937–946.

18. Saravanan P., Davidson N. C., Schmidt E. B., Calder P. C. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9740. – P. 540–550.

19. Soffers A. E., Van Haandel M. J., Boersma M. G., Tyrakowska B. et al. Antioxidant activities of carotenoids: quantitative relationships between theoretical calculations and experimental literature data // Free Radic Res. – 1999. –Vol. 30, № 3. – P. 233–240.

20. Sun Y-J., Pang J., Ye X-Q., Lü Y., Li J. Quantitative Structure-activity Relationship Study on the Antioxidant Activity of Carotenoids // Chinese J. Struct. Chem. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 2163–2170.

21. Wall R., Ross R. P., Fitzgerald G. F., Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids // Nutr. Rev. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 280–289.

3.8. ПРОТИСУДОМНИЙ ПРЕПАРАТ: КАРБАМАЗЕПІН

Карбамазепін (5-карбамоіл-5Н-дібенз(b,f)ацепін) – це трициклічна сполука, що за структурою нагадує трициклічні антидепресанти групи дібензоазепіну (іміпрамін). Спочатку його рекомендували для лікування невралгії трійчастого нерва, а пізніше почали використовувати в терапії епілепсії. Вивчення тривимірної структури показало схожість просторової конформації карбамазепіну з фенітоїном. Фенітоїн – протисудомний засіб, який з'явився ще в 1938 році і протягом кількох десятиліть був відомий під назвою дифенілгідантоїн. Уреїдна група (-N-CO-NH_2), яка є в гетероциклічних кільцях інших протисудомних засобів, міститься і в молекулі карбамазепіну.

За клінічною ефективністю карбамазепін значно не відрізняється від фенітоїну, але порівняно з ним він менш токсичний і має незалежну від дози елімінацію, тому зручніший для застосування. В епілептології карбамазепін використовується з середини 60-х років XX століття. Це лікарський засіб першої черги вибору для контролю простих, складних і вторинно-генералізованих парціальних припадків. Незважаючи на успіхи у створенні нових антиепілептичних препаратів, карбамазепін залишається пріоритетним і визнаний золотим стандартом у лікуванні парціальних припадків. Додатковим показанням до його застосування є парціальна епілепсія сну. Загалом ефективність антиепілептичних засобів обумовлена чотирма основними видами активності: посилення інгібувальних механізмів (ГАМК-ергічної передачі), пригнічення збудливих механізмів (глутаматергічної передачі), пригнічення надмірних розрядів нейронів та гальмування кальцієвих каналів Т-типу і потенціалзалежних натрієвих каналів. Завдяки таким механізмам дії антиепілептичні засоби, крім протисудомної активності, здатні полегшувати біль при різних неврологічних розладах (невралгія трійчастого нерва, мігрень, нейрогенний біль), позитивно впливати на пацієнтів з тривожністю, депресією.
Відомо, що до механізмів болю залучені взаємопов'язані нейротрансмітерні та нейромодуляторні системи. Серед них мішенню для їх дії є ГАМК-ергічна

система, оскільки ГАМК через специфічні ГАМК-ергічні рецептори здатна модулювати ноцицептивну передачу. Мішенню для анальгетичного ефекту протиепілептичних засобів є також глутаматергічна система, тому, що іонотропні та метаботропні глутаматні рецептори залучені до передачі ноцицепції та виявлені у спинному мозку і мембранах аксонів демієлінізованих нервів, а також нервових закінчень у шкірі. Показано, що запалення, особливо хронічне, спричинює збільшення кількості демієлінізованих та мієлінізованих нервів з іонотропними глутаматними рецепторами. Іншою фармакологічною мішенню є іонні канали: шляхом блокади потенціалзалежних натрієвих (можливо, і калієвих) каналів, запобігаючи вивільненню збуджувальних амінокислот, особливо глутамату. Карбамазепін характеризується комплексним механізмом анальгетичної дії і поєднує всі три цільові ефекти: активацію ГАМК-ергічної передачі, пригнічення глутаматергічної передачі, модуляцію іонних каналів. Завдяки такому комплексу механізмів дії препарат є ефективним для лікування і мігрені, і нейрогенного болю, і невралгії трійчастого нерва. В літературі наведені дані, які вказують, що в клінічних дослідженнях підтверджено ефективність карбамазепіну при лікуванні абстиненції, пов’язаної із вживанням бензодіазепінів та алкоголю. У доклінічних дослідженнях виявлено позитивний вплив карбамазепіну на стан морфінзалежних тварин. Згідно з даними відкритих досліджень, карбамазепін певною мірою знижує вживання кокаїну. Ці факти свідчать про широкий спектр фармакологічної дії карбамазепіну.

За хімічною будовою карбамазепін є похідним іміностильбену, містить у положенні 6 карбамоїльну групу, що визначає наявність у препарата протисудомної активності. Фармакологічні властивості карбамазепіну широко використовуються в медичній практиці, а квантово-фармакологічні його властивості не було вивчено. Модель молекули карбамазепіну, розраховану на основі геометричної оптимізації, наведено на рис. 3.8.1 у двох проекціях.

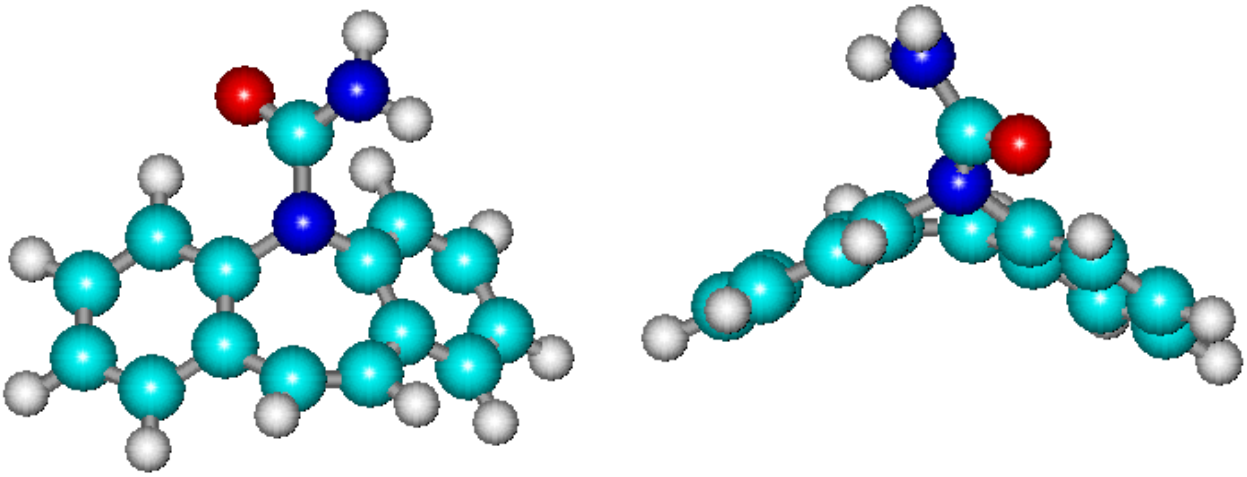


Рис. 3.8.1. Структура молекули карбамазепіну у двох проекціях.

На рис. 3.8.2 вказано типи атомів та їх нумерацію, прийняту в розрахунку, а в табл. 3.8.1 – 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.

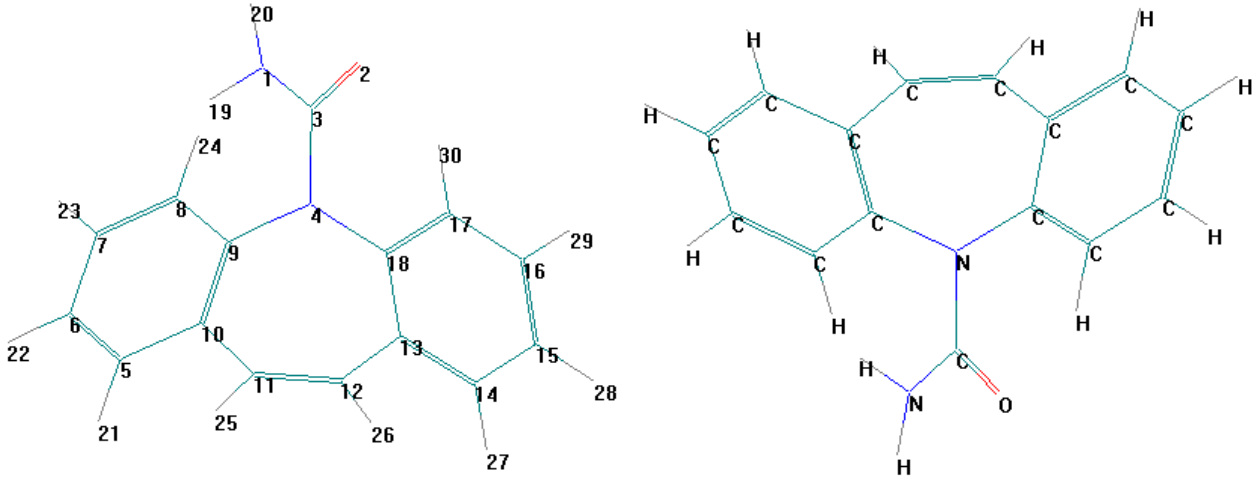


Рис. 3.8.2. Нумерація атомів, прийнята при розрахунку та типи атомів у молекулі карбамазепіну.

Відстані між атомами та значення кутів між зв’язками у своїй сукупності можуть бути топологічними дескрипторами фармакологічної активності лікарської речовини.

Таблиця 3.8.1. Відстані між атомами та значення кутів між зв’язками в молекулі карбамазепіну

Атоми	Відстань (Å)
$C_{15}C_6$	5,86
N_1C_{15}	5,22
N_1C_6	4,37
N_1N_4	1,99
N_1C_{12}	4,04
$C_{10}C_{18}$	2,53
Атоми	Величина торсійного кута ($^\circ$)
$C_3N_4C_9C_{18}$	139,64
$O_2C_3N_4C_9$	113,62

Молекула карбамазепіну є майже неполярною, субстанція цього лікарського засобу нерозчинна у воді, єдиним полярним фрагментом є карбамоїльна група. За рахунок як полярних (атоми оксигену та нітрогену), так і неполярних фрагментів, карбамазепін може взаємодіяти з різноманітними біолігандами організму, наприклад з полярними білками і неполярними ліпідами. Для детального з’ясування реакційної активності карбамазепіну проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3.8.3).

Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом оксигену (-0,429 ат.од.), атоми нітрогену мають позитивний заряд (0,167; 0,143 ат.од.). Атом карбону, зв’язаний з електронегативним атомом оксигену, також несе позитивний заряд (0,266 ат.од.), інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат.од. Атоми гідрогену мають позитивний заряд.

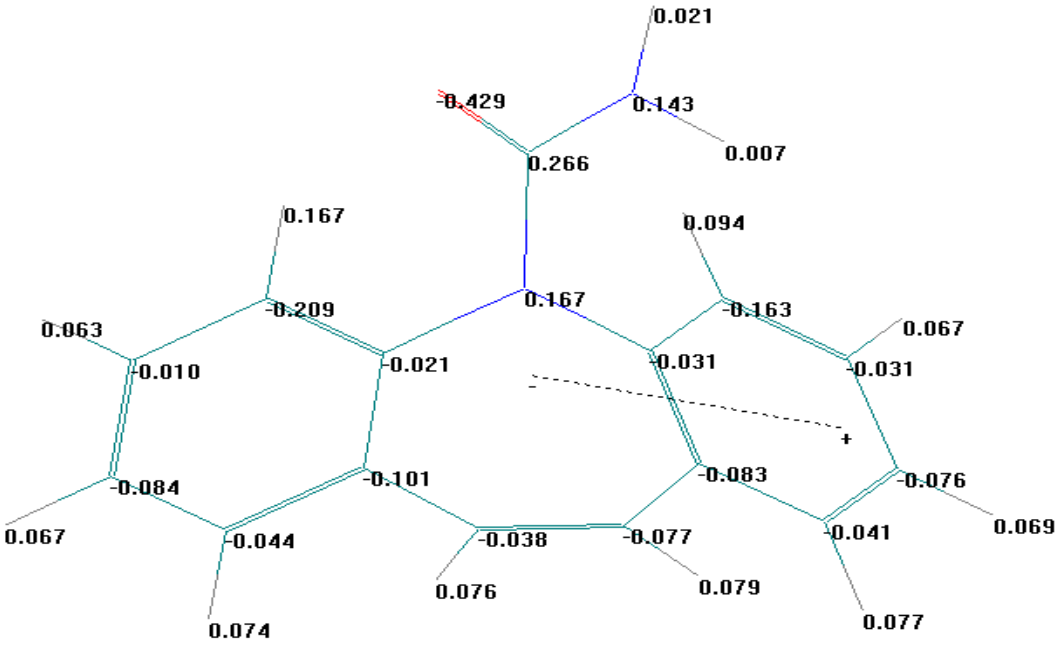


Рис. 3.8.3. Величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули карбамазепіну.

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. 3.8.4. За характером 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 IIA і зв'язує бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули. Центр II розташований в субдомені IIIA, його лігандами є діазепам, ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, клофібрат та ароматичні ліпофільні сполуки з локалізацією заряду на радикалах та гідрофобним центром. З рис. 3.8.3 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 витісняти 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. На рис. 3.8.4 показано розподілення електронної густини тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну. Саме валентні електрони беруть участь в утворенні комплексів або хімічних реакціях.

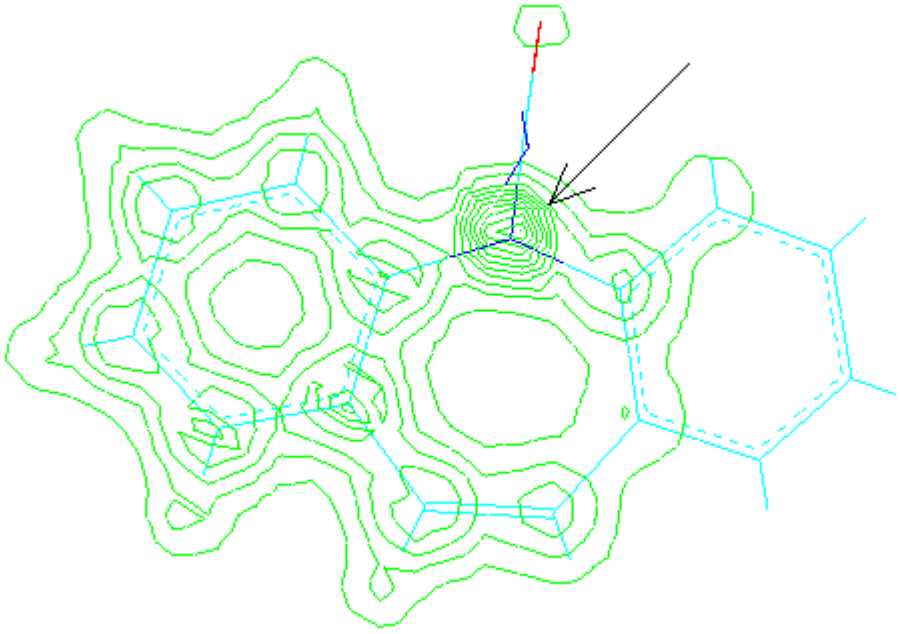


Рис. 3.8.4. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну.

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

З рис. 3.8.4 видно, що найбільша електронна густина є притаманною електронегативним атомам оксисену та нітрогену, меншою мірою – атомам карбону, й відсутньою у атомів гідрогену. 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 ВЗМО і НВМО молекулярних орбіталей. Згідно з підходом H.Fukui, граничні орбіталі молекули, головним чином, визначають характер її хімічних перетворень. Чисельні значення енергії граничних орбіталей карбамазепіну наведено в табл. 3.8.2, а їх локалізацію показано на рис. 3.8.5, 3.8.6.

Таблиця 3.8.2. 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 (ή), еВ	4,439286

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 еВ (див. табл. 3.8.2).

Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Карбамазепін має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули карбамазепіну (див. табл. 3.8.2). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що карбамазепін (ή=4,554321 еВ) належить до м'яких реагентів.

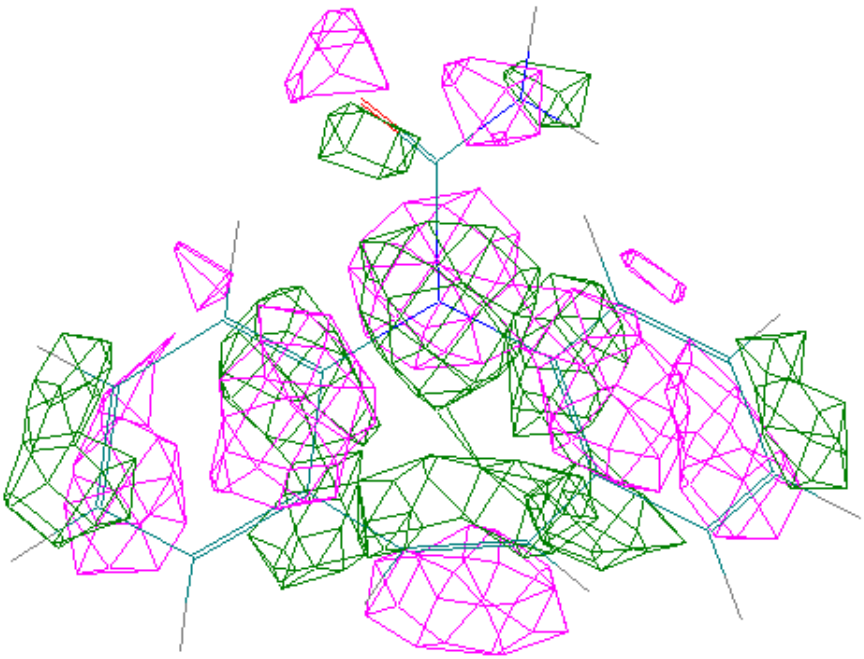


Рис. 3.8.5. Локалізація вищої занятої молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах N_4, N_1, O_2, C_6, C_8, C_{10}, C_{13}, C_{15}, C_{17} –місця взаємодії з електрофілами.

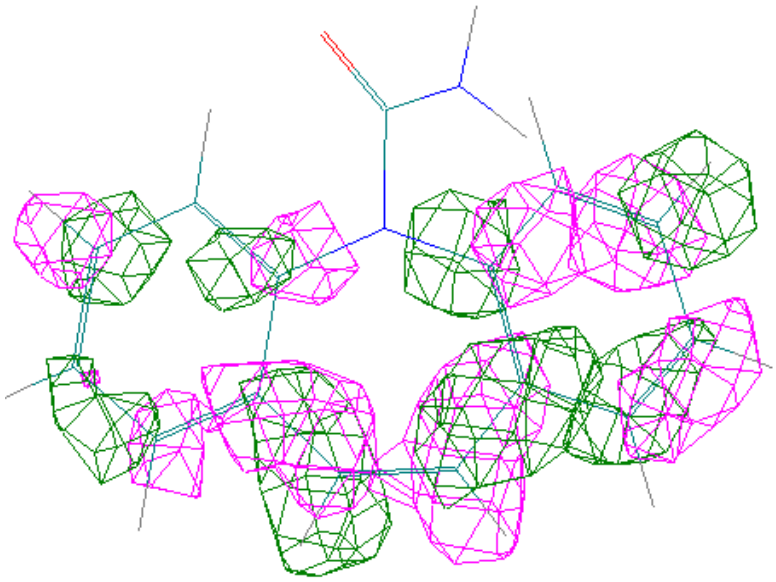


Рис. 3.8.6. Локалізація нижчої вільної молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах C_5, C_7, C_9, C_{11}, C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{18} – місця взаємодії з нуклеофілами.

Вельми інформативною характеристикою, при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів, є розподіл у молекулах електростатичного потенціалу. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну наведено на рис. 3.8.7.

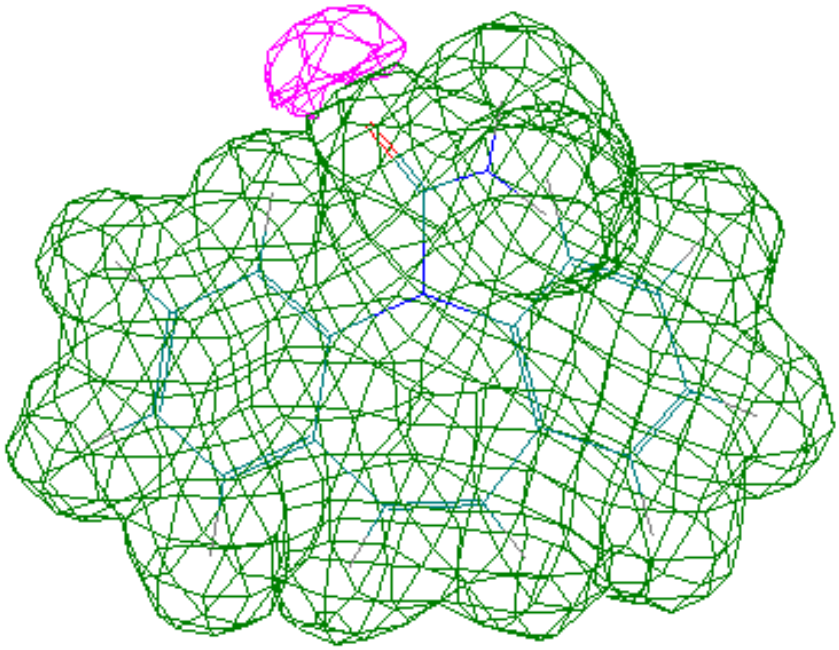


Рис. 3.8.7. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну.

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

Атом оксигену, зображений на рис. 3.8.7, 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.

ВИСНОВКИ

За допомогою QSAR встановлено основні просторові, енергетичні та електронні характеристики молекули карбамазепіну. Основними реакційними центрами молекули є атоми оксигену та нітрогену карбамоїльної групи. За розподілом зарядів у молекулі та напрямком диполя, найбільш імовірним є зв'язування карбамазепіну з II центром сироваткового альбуміну людини.

Центром протонування та утворення водневих зв'язків у молекулі карбамазепіну є атом оксигену карбамоїльної групи. 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.

Квантово –хімічними та квантово-фармакологічними дослідженнями, як фрагментом фармакокінетики карбамазепіну встановлено, що він є м'яким реагентом, який взаємодіє з речовинами лужного характеру або з альбуміном. Центрами протонування карбамазепіну є – атоми оксигену та нітрогену карбамоїльної групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / Е. И. Гусев, Ю. Б. Белоусов, А. Б. Гехт и др. М.: Изд–во «Речь», 2000. – 204 с.
2. Філоненко М. А. Застосування нових притиепілептичних засобів при неврологічних та психічних розладах / М. А. Філоненко, Л. П. Сироватська // Ліки. – 2004. – № 5–6. – С. 32–36.
3. Bottiger Y. No effect on plasma carbamazepine concentration with concomitant omeprazole treatment, din / Y. Bottiger, L. Bertilsson // Drug Invest. – 1995. – № 9. – P. 180–181.
4. Brain uptake of carbamazepine in the cat / F. Monaco, R. Mutani, S. Piredda et al. // Epilepsia. – 1982. – Vol. 23, № 1. – P. 19–22.
5. Brain, liver and blood distribution kinetics of carbamazepine and its metabolic interaction with clomipramine in rats: a quantitative microdialysis study / K. Van Belle, S. Sarre, G. Ebinger, Y. Michotte // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1995. – Vol. 272, № 3. – P.1217–1222.
6. Carbamazepine and its 10,11–epoxide in children and adults with epilepsy / S. Pynnönen, M. Sillanpää, H. Frey, E. Iisalo // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1977. – Vol. 11, № 2 – P.129–133.

7. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid / M. Ucar, M. Neuvonen, H. Luurila et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 59, № 12. – P. 879–882.
8. Carbamazepine: a 'blind' assessment of CYP–associated metabolism and interactions in human liver–derived in vitro systems / O. Pelkonen, P. Myllynen, P. Taavitsainen et al. // Xenobiotica. – 2001. – Vol. 31, № 6. – P. 321–343.
9. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary generalized tonic–clonic seizures / R. H. Mattson, J. A. Cramer, J. F. Collins et al. // N Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 313. – P. 145–151.
10. CYP3A4 AND CYP3A7–mediated carbamazepine 10,11–epoxidation are activated by differential endogenous steroids / H. Nakamura, N. Torimoto, I. Ishii, et al. // Drug metabolism and disposition. – 2003. – Vol. 31, № 4, P. 432–438.
11. Dichter M. A. Integrated use of old and new antiepileptic drug / M. A. Dichter // Curr Opin Neurol. – 1995. – № 8. – P. 95–102.
12. Effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of carbamazepine / M. Naidu, J. Shobha, V. Dixit et al. // Drug Invest. – 1994. – № 7. – P. 8–12.
13. Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics / M. Gibaldi. – 4th ed. –London: Lea and Febiger, 1991. – P. 66.
14. Goldberg M. A. Brain binding of anticonvulsants: Carbamazepine and valproic acid / M. A. Goldberg, T. Todoroff // Neurology. – 1980. – Vol. 30. – P. 826–831.
15. Miller R. F. Carbamazepine (CAR–buh–MAZ–uh–peen) / R. F. Miller / A service of the Epilepsy Therapy Project // www.epilepsy.com.
16. Pharmacokinetic model to describe self–induced decreases in steady–state concentrations of Carbamazepine / W. H. Pitlick, R. H. Levy, A. S. Tropin, J. R. Green // J. Pharm. Sci. – 1976. – Vol. 65, № 3. – P.462–463.
17. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man / R. H. Levy, W. H. Pitlick, A. S. Troupin et al. // Clin. Pharmacol. and Ther. – 1975. – Vol. 17, № 6. – P. 657–668.

18. Quantitative determination of carbamazepine in plasma by mass fragmentography / L. Palmer, L. Bertilsson, P. Collste, M. D. Rawlins // Clin. Pharmacol. Ther. – 1973. – Vol. 14. – P. 827–833.
19. Rane A. Prenatal and neonatal drug metabolism in man / A. Rane, G. Tomson // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1980. – Vol. 18, № 1. – P. 9–15.
20. Sillanpaa M. Carbamazepine in the treatment of epilepsy: Principles and particle / M. Sillanpaa – Williams & Wilkins, 1997.– P. 785–799.
21. Solezzi M. Antituberculosis Agents and Carbamazepine / M. Solezzi // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 874.
22. The pharmacokinetics of carbamazepine / L. M. Cotter, M.J. Eadie, C. M. Lander et al. // European Journal of Clinical Pharmacology. – 1977. – Vol. 12, № 6. – P. 451–456.
23. Time course of carbamazepine self–induction / P. J. McNamara1, W. A. Colburn, M. Gibaidi1 // J. Pharmacokin and Pharmacodyn. – 1979. – Vol. 7, № 1. – P. 63–68.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Квантова медична хімія та квантова фармакологія, як нові науки, за більш ніж 30-й річний період свого розвитку, без сумніву, мають значні досягнення та перспективи подальшого розвитку. До таких напрямків слід віднести проведення розрахунків квантової медичної хімії, квантово-фармакологічної принципи теоретичної хімії, квантової фізики і квантової механіки та методи комп'ютерного моделювання для дослідження молекулярної структури лікарських засобів, механізмів їх взаємодії з рецепторами, біомолекулами організму з метою встановлення первинної фармакологічної реакції медикаментів, а також цілеспрямованого синтезу оригінальних препаратів з метою більш раціонального застосування їх у клінічній практиці. Підвищення ефективності QSAR-моделювання з метою прискореного синтезу нових ефективних лікарських засобів, встановлення механізмів дії лікарських засобів – первинної фармакологічної реакції організму на того чи іншого препарату.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ-І – ангіотензин І

АТ-ІІ – ангіотензин ІІ

АТФ – анинозинтрифосфат

ВЗМО – вища зайнята молекулярна орбіталь

ГАМК – γ-аміномасляна кислота

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІАПФ – інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту

КВ – конфігураційна взаємодія

НВМО – нища вакантна молекулярна орбіталь

ПАТ – підвищений артеріальний тиск

ПНЕ –поверхня потенційна енергія

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

САЧ – сироватковий альбумін людини

ССС – серцево-судинна система

ATC – Anatomical Therapeutic Chemical classification system

Ala – Аланін

Arg – Аргінін

Asp – Аспарагінова кислота

Asn – Аспарагін

CBS – complete basis set

CC – coupled clusters

CI – configuration interaction

CoMSIA – Comparative Molecular Similarity Indeces Analysis

Cys– Цистеїн

Gln – Глутамін

Gly – Гліцин

Glu – Глутамінова кислота

His – Гистидин

IEF PCM – Integral Equation Formalism version of the Polarizable Continuum Model

Ile – Ізолейцин

Leu – Лейцин

Lys – Лізин

Met – Метіонін

Phe – Фенілаланін

Pro– Пролін

QSAR - quantitative structure-activity relationship Ser – Серин

Thr – Треонін

Trp – Триптофан

Tyr – Тирозин

Val – Валін

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. КВАНТОВА ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	7
1.1. МЕТОДИ КВАНТОВОЇ ХІМІЇ ДЛЯ РОЗРАХУНКІВ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОЛЕКУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	8
1.2. РОЛЬ РОЗЧИННИКА В МЕХАНІЗМІ ХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ТА ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	19
1.3. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	29
ЛІТЕРАТУРА	41
РОЗДІЛ 2. КІЛЬКІСНА ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ ПРОСТОРОВОЮ СТРУКТУРОЮ МОЛЕКУЛИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ (QSAR)	50
ЛІТЕРАТУРА	56
РОЗДІЛ 3. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	60
3.1. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ПРЕПАРАТ – БЛОКАТОР КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ: НІФЕДИПІН	60
ЛІТЕРАТУРА	66
3.2. ІНГІБІТОР АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ – ПЕРИНДОПРИЛ	68
ЛІТЕРАТУРА	73
3.3. β-АДРЕНОБЛОКАТОР: НЕБІВОЛОЛ	75
ЛІТЕРАТУРА	83
3.4. ТІАЗИДОПОДІБНИЙ ДІУРЕТИН: ІНДОПАМІД	85
ЛІТЕРАТУРА	89
3.5. ГАПЕТОПРОТЕКТОР РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ: СИЛІМАРИН	91
ЛІТЕРАТУРА	98
3.6. МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРЕПАРАТ АДЕМЕТІОНІН	100
ЛІТЕРАТУРА	106
3.7. ПРЕПАРАТ ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ: ОМЕГА-3	110
ЛІТЕРАТУРА	121
3.8. ПРОТИСУДОМНИЙ ПРЕПАРАТ: КАРБАМАЗЕПІН	124
ЛІТЕРАТУРА	133
ЗАКЛЮЧЕННЯ	135
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	136
ЗМІСТ	138
ДЛЯ НОТАТОК	139

ДЛЯ НОТАТОК