



УДК 615.011.4

© 2008

Член-корреспондент НАН України **И. С. Чекман, О. А. Казакова, Т. Ю. Небесная, Н. А. Горчакова, В. М. Гунько**

### Квантово-фармакологические свойства дигоксина

*Quantum pharmacology provides a physical insight into the sequences of processes that are the basis of drug action related to the pharmacokinetic and pharmacodynamic phases. The results of computation of such quantum-pharmacological parameters of cardiac glycoside digoxin as geometrical structure, atomic charges, high occupied and low unoccupied molecular orbital energies, electrostatic potential, total charge density, etc. are analyzed. The free energy of solvation of digoxin is of importance to understand its complexation properties in the aqueous media.*

Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, строфантин) — вещества растительного происхождения, по химической структуре — производные стеролов, которые применяют для лечения острой и хронической сердечной недостаточности [1, 2]. Ранее изучены биохимические и физико-химические механизмы действия данной группы препаратов [3, 4]. Представляет интерес исследование квантово-фармакологических свойств этих лекарственных средств [5, 6]. В настоящей работе приведены результаты изучения квантово-химических свойств дигоксина.

**Материалы и методы исследования.** Оптимизация геометрии молекулы дигоксина проведена полуэмпирическим методом PM3 в газовой фазе и в водном растворе с использованием сольватационной модели SM5.42 (программный пакет GAMESOL, версия 3.1) [7]. Энергетические и электронные параметры дигоксина были получены в неэмпирическом базисе 6-31G(d), сольватационная модель SM5.42R/HF/6-31G(d)//PM3 (GAMESOL [7]). Заряды на атомах дигоксина рассчитаны в рамках модели CM2 в методе SM5.42R/6-31G(d).

Свободная энергия сольватации молекул на основе их геометрии в газовой фазе (сольватационная модель SM5.42R) определяется суммой вкладов

$$\Delta G_s(R) = \Delta G_{EP} + G_{CDS},$$

где

$$\Delta G_{EP} = \Delta E_E + G_P,$$

$\Delta G_{EP}$  — электростатическая компонента  $\Delta G_s$ , рассчитанная методом самосогласованного поля, которая позволяет учесть влияние растворителя на электронную волновую функцию,  $\Delta E_E$  — энергия деформации молекулы. Вторая компонента свободной энергии сольватации  $G_{CDS}$  отражает специфические эффекты, связанные с первой сольватной оболочкой:

$$G_{CDS} = \sum_k A_k \sigma_k,$$

где  $A_k$  — доступная поверхность атома  $k$  (зависит от пространственной геометрии раствора и рассчитывается по аналитическому алгоритму, описанному в [8]);  $\sigma_k$  — атомарное поверхностное натяжение атома  $k$  как функция пространственной геометрии раствора и набора параметров растворителя.

Для описания растворов используют ряд параметров, полученных из экспериментальных данных [9]:  $n$  — показатель преломления при  $T = 293$  К;  $\alpha$  — кислотность водородной связи по Абрахаму;  $\beta$  — основность водородной связи по Абрахаму;  $\gamma = \gamma_m/\gamma^0$ , где  $\gamma_m$  — макроскопическое поверхностное натяжение на границе жидкость — воздух,  $\gamma^0 = 1$  кал/(моль·А<sup>2</sup>);  $\varepsilon$  — диэлектрическая постоянная;  $\phi$  — ароматичность (доля ароматических атомов С);  $\psi$  — электроотрицательность галогенсодержащих растворов (доля атомов F, Cl, Br).

Оптимизация геометрии в растворе (сольватационная модель SM5.42) дает равновесную геометрию растворенных молекул  $R_e(l)$ :

$$\Delta G_s = G(l, R_e(l)) - G(g, R_e(g)) = E(l, R_e(l)) + G_P(R_e(l)) + G_{CDS}(R_e(l)) - E(g, R_e(g)),$$

где индексы  $l$  и  $g$  отвечают жидкой и газовой фазе, а  $R_e$  — равновесная геометрия системы. Сольватационная модель SM5.42 детально описана в [7].

Энергии молекулярных орбиталей рассчитаны методом DFT [10] (теория функционала плотности), в базисе B3LYP/6-31G(d,p), где B3LYP — трехпараметрический функционал Беке с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра [11].

Электростатический потенциал рассчитан методом HF (Хартри-Фока) в базисе 6-31G(d,p) (программный пакет PC GAMESS, версия 7.0) [12] на ядрах ( $a$ ) атомов молекулы дигоксина:

$$Z(a)V(a) = 2V(nn) + V(ne),$$

где  $V(a)$  — потенциал, действующий на пробный положительный заряд, расположенный в точке ( $a$ ), обусловленный распределением заряда в молекуле (при этом игнорируется потенциал ядра ( $a$ )). Электронная часть этого потенциала обуславливает диамагнитное экранирование.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Структура дигоксина и нумерация атомов в его молекуле приведены на рис. 1. Дигоксин — карденолид, содержащий  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасыщенный пятичленный лактон, по сочленению колец А и В относящийся к типу цис-А/В (5 $\beta$ ). Такая конформация соответствует наивысшей биологической активности карденолидов. В качестве гликона дигоксин содержит три остатка D-дигитоксозы.

Возможные межмолекулярные взаимодействия дигоксина в организме человека могут быть описаны различными качественными показателями: зарядами на атомах, потенциалами ионизации (энергия высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО)), средством

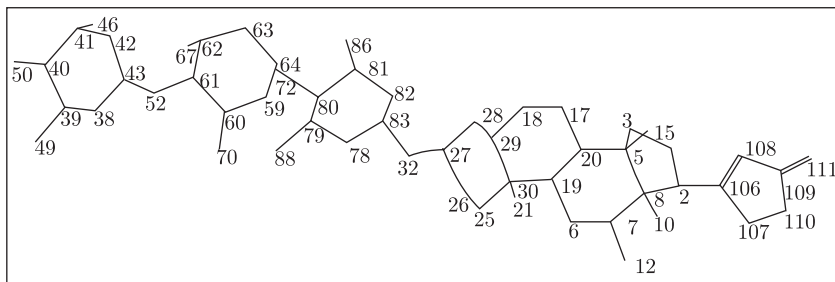


Рис. 1. Нумерация атомов в молекуле дигоксина (без атомов водорода)

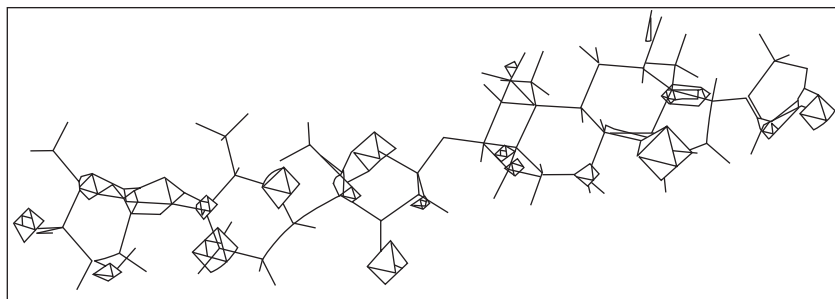


Рис. 2. Распределение электронной плотности внешних валентных электронов

к электрону (энергия низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО)), индексами реакционной способности, и рассмотрены с учетом симметрии.

В табл. 1 приведены заряды на тяжелых атомах в молекуле дигоксина. Наибольшая электронная плотность характерна для атомов кислорода 46, 50, 67 и 86, которые как наиболее сильные электронно-доноры в молекуле могут быть нуклеофильными реакционными центрами.

Проведенные расчеты позволили определить значения энергий НВМО ( $-1,521$  эВ) и ВЗМО ( $-8,904$  эВ). Более положительная энергия НВМО соответствует росту нуклеофильных свойств молекулы, более отрицательная — электрофильным свойствам. НВМО дигоксина имеет отрицательное значение (что обусловлено, конечно, общей электронной структурой молекулы). Следовательно, это лекарственное вещество можно отнести к электрофилам. Однако распределение молекул на электро- или нуклеофилы является относительным, более точную информацию о передаче электронов между взаимодействующими молекулами можно получить при сравнении энергий их граничных орбиталей.

На рис. 2 показано распределение электронной плотности только внешних валентных электронов молекулы дигоксина. Именно валентные электроны принимают участие в образовании комплексов или химической реакции.

Перечисленные выше показатели лишь опосредованно характеризуют особенности поверхности потенциальной энергии реагентов в ходе химической реакции. В то же время построение самой поверхности потенциальной энергии является сложной вычислительной задачей и для многоатомных молекул даже в грубом приближении применяется крайне редко. С 1970-х гг. для изучения специфических межмолекулярных взаимодействий широко применяется метод описания электростатического потенциала молекул, так как во многих типах взаимодействий (ионные, электро- и нуклеофильные реакции, образование водородных связей и донорно-акцепторных комплексов) главную роль играют электрические

Таблиця 1. Заряды и электростатический потенциал на тяжелых атомах дигоксина

Номер атома	Атом	Заряд, ат. ед. (модель CM2 с учетом сольватации)	Заряд (по Левдину), ат. ед.	Электростатический потенциал, а. е.
1	C	-0,150	-0,277	-14,704219
2	C	-0,076	-0,136	-14,689497
3	C	-0,166	-0,293	-14,713586
5	C	0,125	0,141	-14,648210
6	C	-0,154	-0,281	-14,723255
7	C	0,083	0,033	-14,652861
8	C	-0,020	-0,020	-14,691613
10	C	-0,256	-0,442	-14,713026
12	O	-0,480	-0,524	-22,297016
15	O	-0,477	-0,518	-22,298341
17	C	-0,135	-0,264	-14,727684
18	C	-0,134	-0,264	-14,726559
19	C	-0,062	-0,125	-14,715439
20	C	-0,057	-0,123	-14,716513
21	C	-0,246	-0,438	-14,734911
25	C	-0,140	-0,268	-14,733107
26	C	-0,144	-0,274	-14,728430
27	C	0,082	0,034	-14,664130
28	C	-0,161	-0,287	-14,722964
29	C	-0,060	-0,124	-14,721837
30	C	0,001	0,001	-14,713141
32	O	-0,303	-0,333	-22,310601
38	O	-0,305	-0,335	-22,309377
39	C	0,062	0,018	-14,666822
40	C	0,047	-0,001	-14,671475
41	C	0,065	0,015	-14,664991
42	C	-0,194	-0,315	-14,711419
43	C	0,193	0,161	-14,601458
46	O	-0,486	-0,527	-22,312625
49	C	-0,246	-0,437	-14,743465
50	O	-0,474	-0,518	-22,314797
52	O	-0,306	-0,338	-22,298706
59	O	-0,316	-0,348	-22,299073
60	C	0,076	0,031	-14,655169
61	C	0,045	0,001	-14,654185
62	C	0,063	0,015	-14,656744
63	C	-0,175	-0,300	-14,712985
64	C	0,188	0,157	-14,597112
67	O	-0,475	-0,518	-22,305538
70	C	-0,244	-0,436	-14,734481
72	O	-0,309	-0,340	-22,294034
78	O	-0,308	-0,339	-22,311765
79	C	0,079	0,032	-14,663985
80	C	0,062	0,016	-14,655398
81	C	0,059	0,012	-14,649263
82	C	-0,186	-0,308	-14,710169
83	C	0,205	0,174	-14,604033
86	O	-0,489	-0,530	-22,295583
88	C	-0,238	-0,430	-14,736586
106	C	0,085	0,088	-14,665287
107	C	-0,001	-0,099	-14,634589
108	C	-0,226	-0,281	-14,689048
109	C	0,371	0,310	-14,573415
110	O	-0,282	-0,311	-22,272297
111	O	-0,463	-0,392	-22,337528



Рис. 3. Распределение электростатического потенциала в молекуле дигоксина. Стрелками показаны атомы с наибольшим отрицательным значением электростатического потенциала

кулоновские взаимодействия. Любую молекулу можно представить как систему ядер с соответствующим электронным распределением в ограниченной области вокруг ядер. Такой системе положительных и отрицательных частиц в окружающем молекулу пространстве будет соответствовать электростатическое поле с вполне определенным потенциалом в каждой точке. Исходя из этого, молекулярный электростатический потенциал был определен как энергия электростатического взаимодействия ядер и электронного распределения молекулы с положительным точечным единичным “пробным” зарядом, помещенным в заданной точке окружающего молекулу пространства. На рис. 3 показано распределение электростатического потенциала в молекуле дигоксина (двухмерное изображение). Как видно на рис. 3, области с наиболее отрицательными значениями электростатического потенциала находятся вокруг атомов кислорода.

Величина молекулярного электростатического потенциала является интегральной характеристикой молекулы, поэтому ее нельзя связать с определенным атомом или функциональной группировкой. Однако, имея в виду локализацию минимумов вблизи определенного атома, обычно говорят об электростатическом потенциале данного атома. Наибольшие отрицательные значения электростатического потенциала на атомах дигоксина (см. табл. 1) наблюдаются на атомах кислорода 32, 38, 46, 50, 67, 78 и 111. Следовательно, именно эти атомы могут быть протонированы при взаимодействии с биолигандами в организме или образовать наиболее прочные водородные связи.

Свободная энергия гидратации дигоксина составляет  $-40,4$  ккал/моль. Значение этого параметра указывает на хорошую растворимость дигоксина в воде. При изучении взаимодействия данного лекарственного средства с любыми молекулами или активными центрами в водной среде необходимо учитывать эффекты сольватации, поскольку энергия взаимодействия дигоксина с молекулами воды может превышать энергию взаимодействий с другими, растворенными соединениями, т.е. образование соответствующих комплексов, особенно одноцентровых, может быть энергетически невыгодно. Исходя из структуры дигоксина и рассчитанных параметров, можно предположить, что только многоцентровые его комплексы с соответствующими биоструктурами могут быть эффективны в водной среде. При этом существенную роль могут играть гидрофобные фрагменты дигоксина, особенно при взаимодействии с соединениями, которые гидрофобны или имеют гидрофобные фрагменты. Структурная сложность и значительная полифункциональность дигоксина способствует высокой селективности (следовательно, и эффективности) его взаимодействия с соответствующими биоструктурами.

Таким образом, нами рассчитаны и проанализированы квантово-фармакологические характеристики дигоксина, которые могут иметь непосредственное влияние на активность данного лекарственного вещества в организме человека.

1. *Тринус Ф. П.* Фармакотерапевтический справочник. – Киев: Здоров'я, 1998. – 880 с.
2. *Чекман І. С.* Клінічна фітотерапія. – Київ: Вид-во А. С. К., 2003. – 552 с.
3. *Бударин Л. И., Сахарчук И. И., Чекман И. С.* Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов. – Киев: Наук. думка, 1984. – 247 с.
4. *Черкес А. И., Мельникова В. Ф.* Пособие по фармакотерапии. – Киев: Здоров'я, 1970. – 670 с.
5. *Максимчук О. О., Шермолович А. Ю., Небесна Т. Ю., Нестеренко О. М., Горчакова Н. О., Чекман І. С.* Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і його протонованої форми // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 36–40.
6. *Небесна Т. Ю., Чекман І. С.* Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу // Там само. – 2006. – № 4. – С. 79–86.
7. *Xidos J. D., Li J., Zhu T. et al.* GAMESOL – version 3.1, based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS). University of Minnesota, Minneapolis, 2002.
8. *Liotard D. A., Hawkins G. D., Lynch G. C. et al.* Improved Methods for Semiempirical Solvation Models // J. Comput. Chem. – 1995. – **16**, No 2. – P. 422–440.
9. *Giesen D. J., Hawkins G. D., Liotard D. A. et al.* A Universal Solvation Model for the Quantum Mechanical Calculation of Free Energies of Solvation in Non-Aqueous Solvents // Theor. Chem. Acc. – 1997. – **98**, No 1. – P. 85–109.
10. *Kohn W., Sham L. J.* Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // Phys. Rev. – 1965. – **140**, No 4. – P. 1133–1145.
11. *Becke A. D.* Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – **98**, No 18. – P. 5648–5661.
12. *Granovsky A. A.* <http://www.classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.

Національний медичний університет  
ім. А. А. Богомольця, Київ

Поступило в редакцію 07.07.2007