

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.01.086>

УДК 616.12 – 008.331.1:612.08:544.16

І.С. Чекман¹, **О.О. Казакова**², **Р.С. Довгань**³, **О.О. Нагорна**³, **І.Ф. Беленічев**⁴,
Н.О. Горчакова³, **Н.В. Бухтіярова**⁴, **Г.О. Сирова**⁵, **М.І. Загородний**³

¹ Київський медичний університет УАНМ

² Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

⁴ Запорізький державний медичний університет

⁵ Харківський національний медичний університет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Оригінальний метаболіотропний препарат — елгацин: квантово-хімічні властивості та особливості фармакологічної дії

Представлено членом-кореспондентом НАН України І.С. Чекманом

За допомогою теорії функціонала густини з використанням сольватаційної моделі IEF PCM досліджено електронні та енергетичні властивості молекули елгацину. Досить значний позитивний заряд на протонах гідроксильних груп визначає його виражену антиоксидантну активність. Негативне значення енергії нижчої вакантної молекулярної орбіталі зумовлює електрофільні властивості молекули. Різноманітність функціональних груп свідчить про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними структурами біомембран.

Ключові слова: квантово-хімічні параметри, функціональні групи, елгацин, антиоксидантна активність.

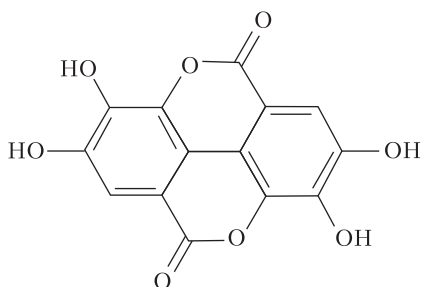
Серед поширених фізіологічно активних речовин — екзогенних біоантиоксидантів — викликають інтерес фенольні сполуки з вираженими антиоксидантними властивостями. З природних поліфенольних сполук увагу дослідників привернули дубильні речовини з групи елаготанінів, до яких належить лікарський засіб елгацин. Різноманітний спектр фізіологічної активності, безпечність елгацину та доступність вітчизняних рослинних джерел для промислового отримання стали обґрунтуванням пошуку, розробки та створення на їх основі нової групи антиоксидантних засобів [1].

Антисупероксидрадикальний ефект елгацину реалізується завдяки прямим антирадикальним властивостям і, більшою мірою, опосередковується антикантиоксидантним впливом. За результатами зіставлення механізмів антиоксидантної дії елгацину та відомих антиоксидантів кверцетину і силібору встановлено, що останні виявляють меншу активність. Виражену терапевтичну ефективність елгацину показало його застосування як противиразкового засобу у разі виразкових захворювань органів шлунково-кишкового тракту

© І.С. Чекман, О.О. Казакова, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова,
Н.В. Бухтіярова, Г.О. Сирова, М.І. Загородний, 2018

з метою превентивного антиоксидантного захисту та гострих токсичних гепатопатологій. Застосування елгацину вважається більш прийнятним для фармакокорекції хронічних уражень печінки та як кардіопротекторного антиоксидантного засобу. Результати проведених фармакологічних досліджень доводять доцільність створення нової групи вітчизняних антиоксидантів природного походження на основі елаготанінів, а також їх використання в медичній практиці [2]. Тому метою дослідження стало вивчення квантово-хімічних властивостей та їх впливу на фармакологічну активність елгацину.

Елгацин — (2,3,7,8-тетрагідрокси[1]бензопіран[5,4,3-cde][1]бензопіран-5,10-діон) — дилактон гексагідроксидифенової кислоти — є низькомолекулярною фенольною сполукою, яка належить до фенолкарбонових кислот.



Електронна структура молекули елгацину, її енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації—десольватації, енергія молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціонала густини DFT [3] з використанням гібридного функціонала B3LYP [4] у неемпіричному базисі 6-311G(d,p) з поляризаційними функціями та вдосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM [5]. Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування всіх атомів у просторі, коли молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3 [6].

Оптимізована геометрія молекули елгацину з вказаними номерами атомів наведена на рис. 1, а.

Елгацин містить чотири гідроксильні, дві карбонільні функціональні групи, а також поліцикл. Важливими характеристиками молекули в розчині є заряди на атомах (таблиця), оскільки міжмолекулярні взаємодії у цьому випадку мають переважно електростатичну природу [7].

Заряди на атомах кисню поліциклу, карбонільних і гідроксильних груп в молекулі елгацину типові — великі від'ємні (від $-0,519430$ до $-0,591070$ ат. од.). Заряди на атомах вуглецю поліциклу залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми С карбонільних груп мають найбільший позитивний заряд ($0,545971$ і $0,544914$ ат. од.), а атоми вуглецю, до яких приєднані протони, несуть незначний надлишок електронної густини ($-0,180221$ і $-0,194785$ ат. од.). Досить значний позитивний заряд густини несуть протони гідроксильних груп (від $0,362773$ до $0,381533$ ат. од.), який і зумовлює виражену антиоксидантну активність елгацину.

Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекули елгацину, розрахований методом FieldView 2.0.2 [8], наведений на рис. 1, б. Біля атомів кисню карбонільних груп та поліциклу локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу, тобто ці

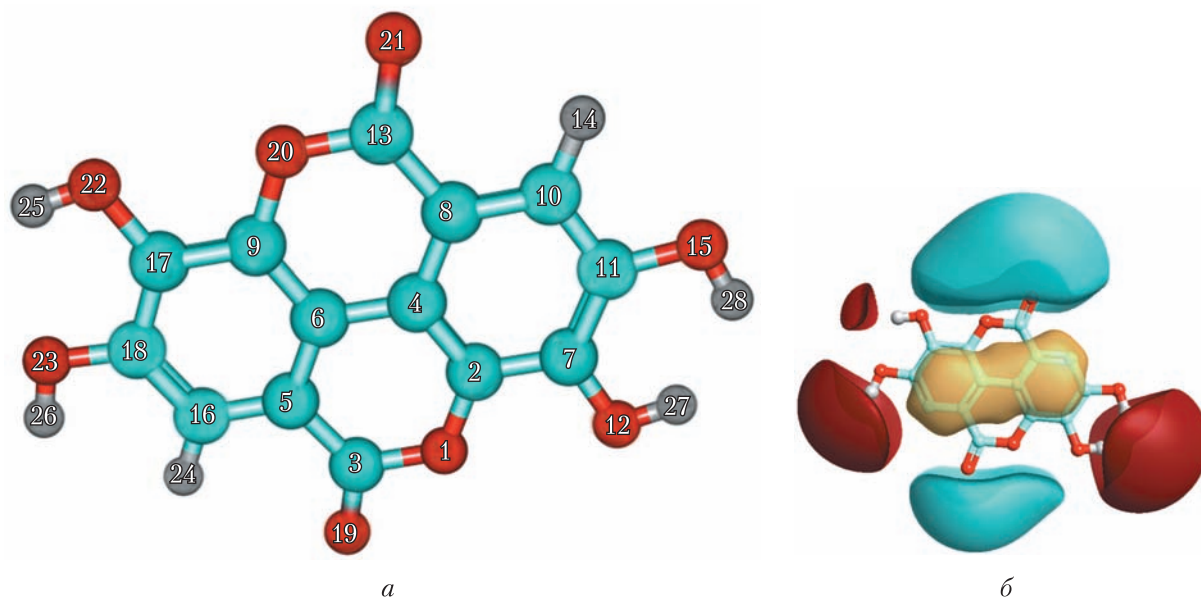


Рис. 1. Оптимізована геометрія (а) і розподіл позитивного (червоний колір) та негативного (блакитний колір) електростатичного, а також гідрофобного (коричневий колір) потенціалів (б) молекули елгацину

Заряди на атомах елгацину за Маллікеном

№	Атом	Заряд, e	№	Атом	Заряд, e
1	O	-0,524186	15	O	-0,573561
2	C	0,256371	16	C	-0,194785
3	C	0,545971	17	C	0,275589
4	C	0,087824	18	C	0,312483
5	C	-0,000653	19	O	-0,521574
6	C	0,089733	20	O	-0,524370
7	C	0,266473	21	O	-0,519430
8	C	0,005693	22	O	-0,563212
9	C	0,258630	23	O	-0,591070
10	C	-0,180221	24	H	0,161099
11	C	0,313719	25	H	0,372857
12	O	-0,565195	26	H	0,381533
13	C	0,544914	27	H	0,368964
14	H	0,153631	28	H	0,362773

атоми будуть взаємодіяти з катіонами та донорами Н-зв'язку. Сильне позитивне електростатичне поле створюють протони гідроксильних груп. Вони будуть взаємодіяти з аніонами та акцепторами Н-зв'язку. Гідрофобні поля локалізовані навколо піренового поліциклу молекули. Таким чином, внаслідок різноманітності функціональних груп молекули, вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини.

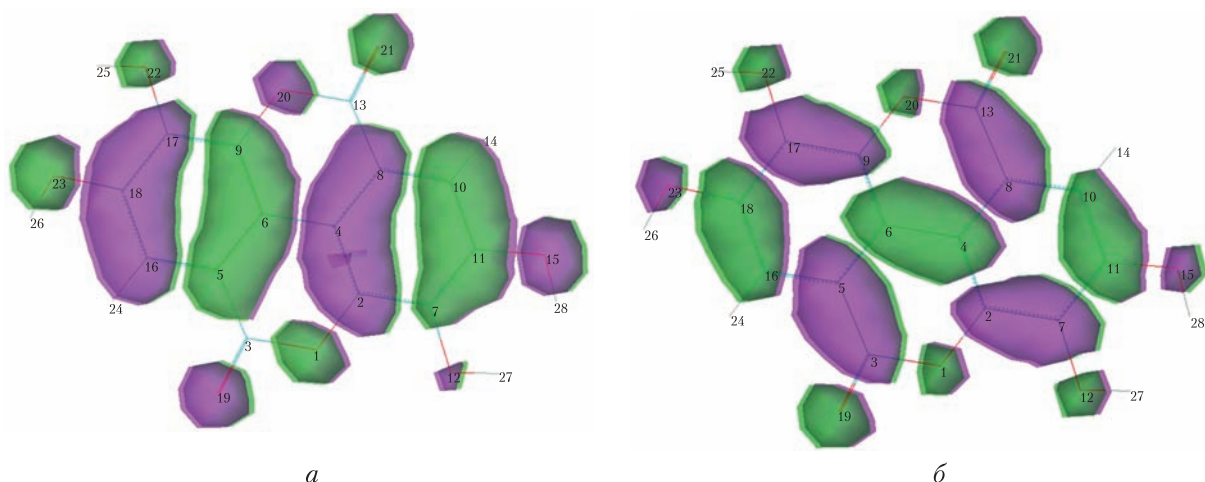


Рис. 2. Вища зайнята (а) та нижча вакантна (б) молекулярні орбіталі елгацину

Нами визначено загальні енергетичні характеристики молекули елгацину:

Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-1139,223564
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-42,23
$E_{\text{взмо}}$, еВ	-6,09
$E_{\text{нвмо}}$, еВ	-2,05
Абсолютна жорсткість (η), еВ	2,02
Дипольний момент, Д	3,65

Дипольний момент молекули елгацину становить 3,65 Д, що свідчить про її досить значну полярність. Потенціал іонізації в молекулі становить 6,09 еВ, а спорідненість до електрона (енергія, яка виділяється під час приєднання до нейтральної молекули електрона) — 2,05 еВ. За значеннями енергії вищої зайнятої (ВЗМО) та нижчої вакантної молекулярних орбіталей (НВМО) (рис. 2) розрахована абсолютна жорсткість молекули елгацину, яка становить 2,02 еВ. ВЗМО та НВМО делокалізовані по всій молекулі і є орбіталями π -типу. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули. Тобто елгацин можна віднести до електрофілів.

У результаті квантово-хімічних розрахунків молекули елгацину виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть брати участь у комплексоутворенні. Досить значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про здатність взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Сахарова Т.С., Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М. Експериментальне дослідження антирадикальної активності елагової кислоти у порівнянні з біофлавоноїдними препаратами. *Мед. хімія*. 2002. **4**, № 2. С. 56–58.
2. Яковлева Л.В., Івахненко О.К., Сахарова Т.С. Пошук нових перспективних об'єктів фармакологічного дослідження серед елаготаннінів вільхи. *Клін. фармація*. 2004. **8**, № 3. С. 41–44.
3. Kohn W., Sham L.J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.* 1965. **140**, № 4. P. 1133–1145.
4. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. **98**, № 18. P. 5648–5661.
5. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem Rev.* 2005. **105**, № 8. P. 2999–3093.
6. 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. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. **14**, № 11. P. 1347–1355.
7. Казакова О.А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование. *Поверхность*. 2011. Вып. 3. С. 13–21.
8. Cheeseright T., Mackey M., Rose S., Vinter A. Molecular field extrema as descriptors of biological activity: definition and validation. *J. Chem. Info. Model.* 2006, **46**, № 2. P. 665–676.

Надійшло до редакції 23.03.2017

REFERENCES

1. Saharova, T. S., Nikitchenko, Yu. V. & Dzyuba, V. M. (2002). Experimental study of the antiradical activity of ellagic acid in comparison with bioflavonoid preparations. *Medical Chemistry*, 4, No. 2, pp. 56-58 (in Ukrainian).
2. Yakovleva, L. V., Ivahnenko, O. K. & Saharova, T. S. (2004). The search for new promising objects of pharmacological research among ellagic tannins of the alder. *Clinical Pharmacy*, 8, No. 3, pp. 41-44 (in Ukrainian).
3. Kohn, W. & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.*, 140, No. 4, pp. 1133-1145.
4. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98, No. 18, pp. 5648-5661.
5. Tomasi, J., Mennucci, B. & Cammi, R. (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.*, 105, No. 8, pp. 2999-3093.
6. 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. (1993). General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.*, 14, No. 11, pp. 1347-1355.
7. Kazakova, O. A. (2011). Interaction of bioactive molecules with highly dispersed silica surface in aqueous medium: quantum chemical investigation. *Surface*, Iss. 3, pp. 13-21 (in Russian).
8. Cheeseright, T., Mackey, M., Rose, S. & Vinter, A. (2006). Molecular field extrema as descriptors of biological activity: definition and validation. *J. Chem. Inf. Model.*, 46, No. 2, pp. 665-676.

Received 23.03.2017

И.С. Чекман¹, О.А. Казакова², Р.С. Довгань³, А.А. Нагорна³, И.Ф. Беленичев⁴,
Н.А. Горчакова³, Н.В. Бухтиярова⁴, А.О. Сирова⁵, М.И. Загородний³

¹ Киевский медицинский университет УАНМ

² Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев

³ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

⁴ Запорожский государственный медицинский университет

⁵ Харьковский национальный медицинский университет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

ОРИГИНАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИТОТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ – ЭЛГАЦИН: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

С помощью теории функционала плотности с использованием сольватационной модели IEF PCM исследованы электронные и энергетические свойства молекулы элгацина. Весьма значительный положительный заряд на протонах гидроксильных групп определяет его выраженную антиоксидантную активность. Отрицательное значение энергии нижней вакантной молекулярной орбитали обуславливает электрофильные свойства молекулы. Разнообразие функциональных групп свидетельствует о возможности взаимодействовать с полярными и неполярными структурами биомембран.

Ключевые слова: квантово-химические параметры, функциональные группы, элгацин, антиоксидантная активность.

I.S. Chekman¹, O.O. Kazakova², R. S. Dovgan³, A.A. Nagorna³, I.F. Belenichev⁴,
N.A. Gorchakova³, N.V. Bukhtiyarova⁴, G.O. Syrovaya⁵, M.I. Zahorodnyi³

¹ Kiev Medical University of UAFM

² Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

³ O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev

⁴ Zaporizhzhya State Medical University

⁵ Kharkiv National Medical University

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

ORIGINAL METABOLITOTROPIC DRUG – ELGACIN: QUANTUM-CHEMICAL PROPERTIES AND FEATURES OF PHARMACOLOGICAL ACTION

The density functional theory and the IEF PCM solvation model are used to investigate the electronic and energy properties of an elgacin molecule. A quite significant positive charge on protons of hydroxyl groups determines its pronounced antioxidant activity. The negative value of the lowest unoccupied molecular orbital energy determines the electrophilic properties of the molecule. The variety of functional groups evidences about a possibility of its interaction with polar and nonpolar structures of biomembranes.

Keywords: quantum-chemical parameters, functional groups, elgacin, antioxidant activity.