



УДК 616.12-008.331.1:612.08:544.16

О. О. Казакова, Р. С. Довгань, М. І. Загородний,
член-кореспондент НАН України І. С. Чекман

Небіволол: квантово-хімічні властивості

Досліджено квантово-хімічні властивості молекули β -адреноблокатора небівололу. Різноаманітність функціональних груп молекули небівололу свідчить про можливість її взаємодіяти з полярними та з неполярними структурами біомембран. Атом азоту відповідає за утворення комплексу з β -рецептором.

Ключові слова: квантово-хімічні властивості, функціональні групи, небіволол, β -адреноблокатор.

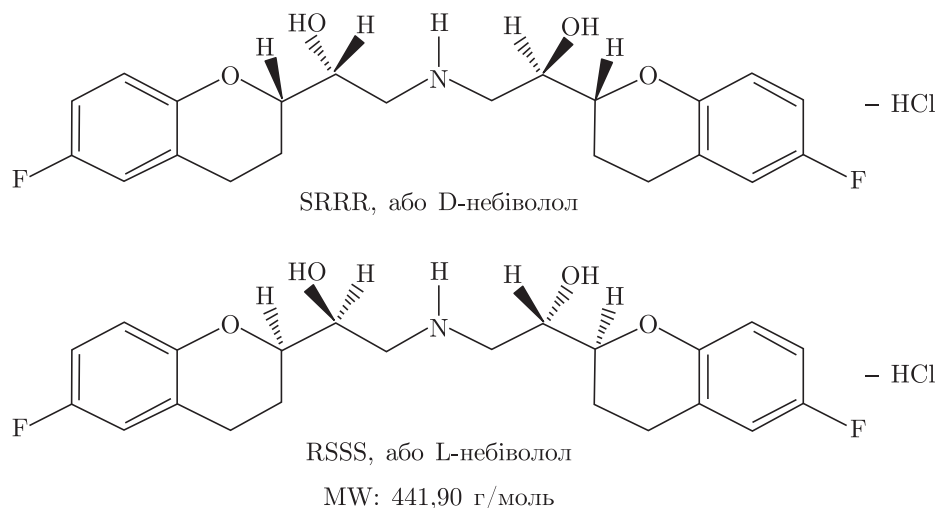
В Україні згідно зі статистичними даними серед захворювань серцево-судинної системи чільне місце займає артеріальна гіпертензія (АГ). Для лікування АГ застосовують препарати першої лінії (діуретики, β -блокатори, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів та блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту), які доцільно застосовувати як у моно-, так і комбінованій терапії АГ. У лікуванні АГ широко застосовуються блокатори β -адренорецепторів, які виявляють антигіпертензивну, антиішемічну, антиаритмічну дію. Їх антигіпертонічний вплив також пов'язують з блокадою β -адренорецепторів в юктагломерулярному апараті нирок, внаслідок чого зменшується продукція реніну та ангіотензину II [1, 2].

У попередніх дослідженнях встановлено, що β -адреноблокатори, в тому числі небіволол, зменшують ступінь розслаблення міофібрил у кардіоміоцитах правого передсердя щурів з АГ та сприяють відновленню міофібрил у передсердних кардіоміоцитах. У щурів з АГ небіволол нормалізує процеси синтезу та секреції передсердного антиуретичного пептиду [3–5]. На кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця проводяться дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей антигіпертензивних препаратів [6].

Досліджуючи механізми дії β -адреноблокаторів, ми ставили за мету даної роботи вивчення квантово-хімічних властивостей небівололу.

Матеріали і методи. Небіволол (1-(6-fluorochroman-2-yl)-[2-(6-fluorochroman-2-yl)-2-hydroxy-ethyl]aminoethanol) — синтетичний антигіпертензивний препарат, що належить до групи β -блокаторів. За хімічною структурою є рацематом, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небівололу) та RSSS-небівололу (L-небівололу):

© О. О. Казакова, Р. С. Довгань, М. І. Загородний, І. С. Чекман, 2015



Механізм дії препарату полягає в селективній та конкурентній блокаді β_1 -адренорецепторів, яка більш характерна для D-енантіомера, та модуляції синтезу ендотеліального релаксуючого фактору (оксиду азоту) і взаємодії із L-аргініном, що більш характерно для L-енантіомера.

В експерименті на ізольованих серцево-легеневих препаратах була показана найвища селективність небівололу до β_1 -рецепторів порівняно з іншими β -блокаторами. Це амфотільний β_1 -адреноблокатор, що відрізняється дуже високим ступенем кардіоселективності (індекс блокування β_1/β_2 рецепторів становить 293, що в 10–20 разів перевищує аналогічний індекс переважної більшості інших β -блокаторів). Препарат відносять до β -блокаторів III покоління.

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 функціонала густини DFT [7] з використанням гібридного функціонала B3LYP [8] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакета GAMESS [9, 10]. Оптимізацію просторової будови молекул, тобто розрахунки взаємного розташування всіх атомів у просторі, при якій молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3.

Результати досліджень та їх обговорення. Структурна формула та нумерація атомів енантіомерів небівололу наведена на рис. 1, оптимізовані довжини всіх зв'язків — на рис. 2 (див. вклейку).

Молекула небівололу поліфункціональна за своєю хімічною структурою, містить іміногрупу, яка необхідна для зв'язування з β -рецептором [12], гідроксильні групи, атоми фтору і гетероатоми кисню у складі хроманових кілець.

Оскільки міжмолекулярні взаємодії у водному розчині мають переважно електростатичну природу [11], важливими характеристиками молекули в розчині є заряди на атомах (табл. 1) та електростатичний потенціал (рис. 3, див. вклейку).

Заряди на атомах кисню в молекулах енантіомерів небівололу типові — великі від'ємні (від $-0,574461$ до $-0,586647$ ат. од). Атом азоту іміногрупи також має значний надлишок електронної густини ($-0,579358$ та $-0,579167$ ат. од. заряду для D- та L-небівололу відповідно). Саме атом азоту відповідає за зв'язування з β -рецептором. Досить значний негативний

Таблиця 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

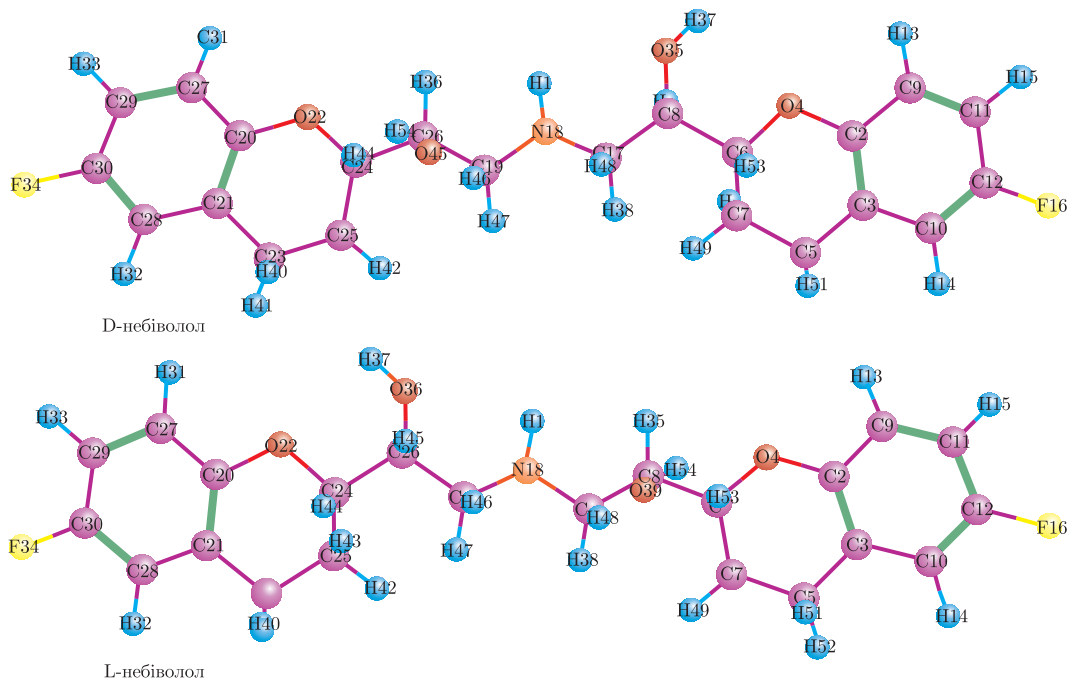


Рис. 1. Нумерація атомів енантіомерів небіволу

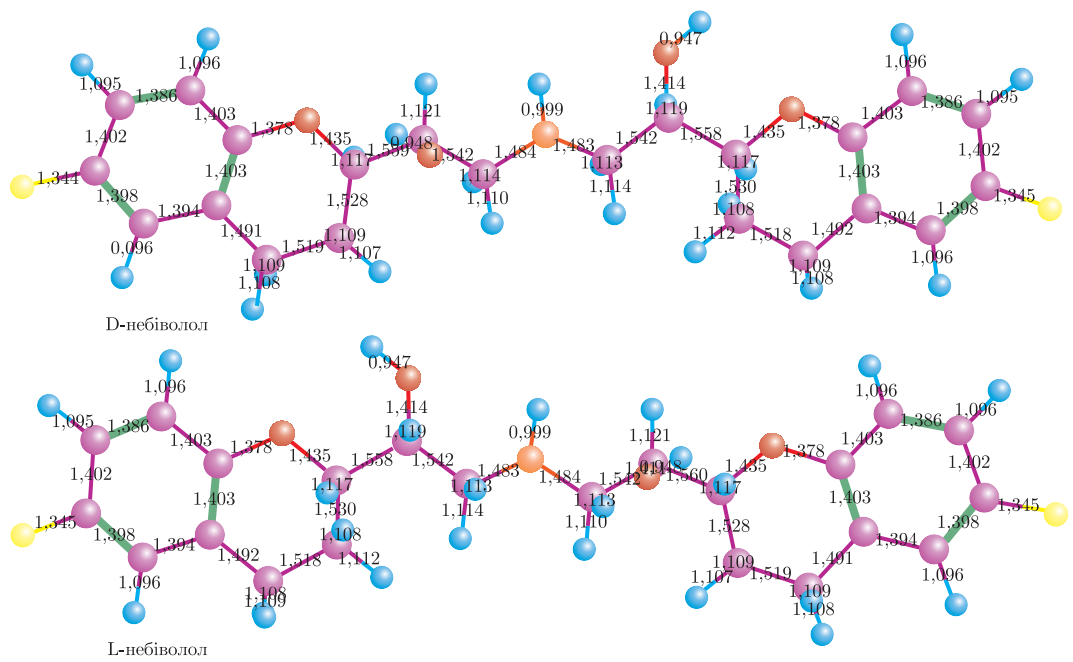


Рис. 2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулах енантіомерів небіволу

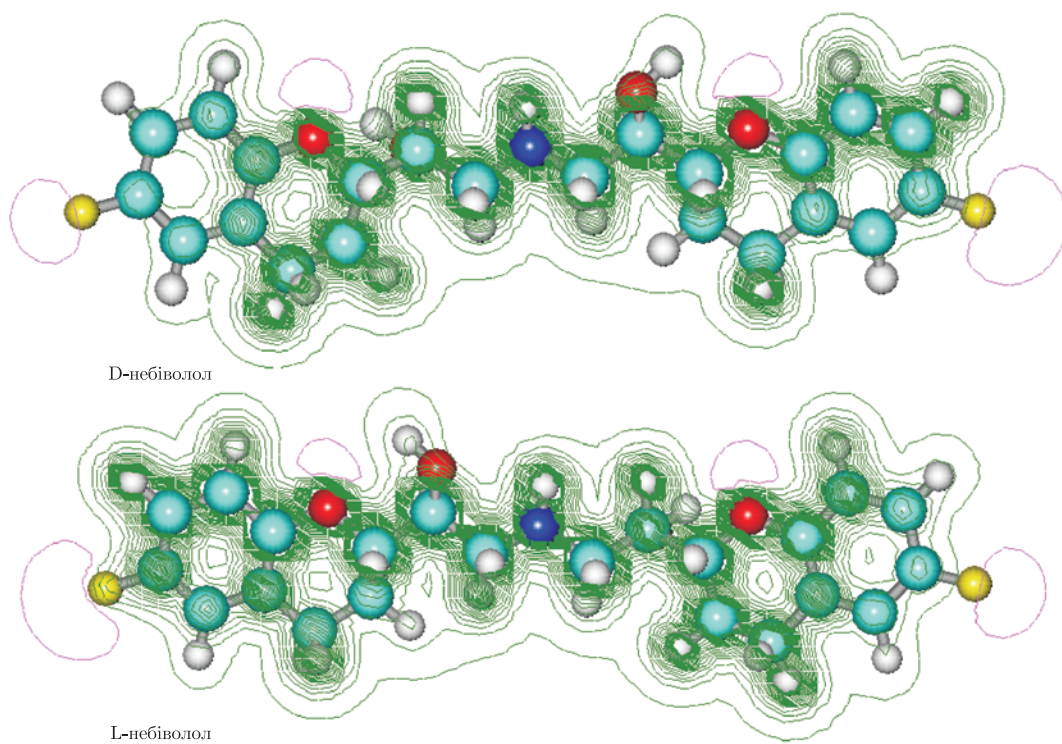


Рис. 3. Розподіл електростатичного потенціалу молекул енантімерів небіволу

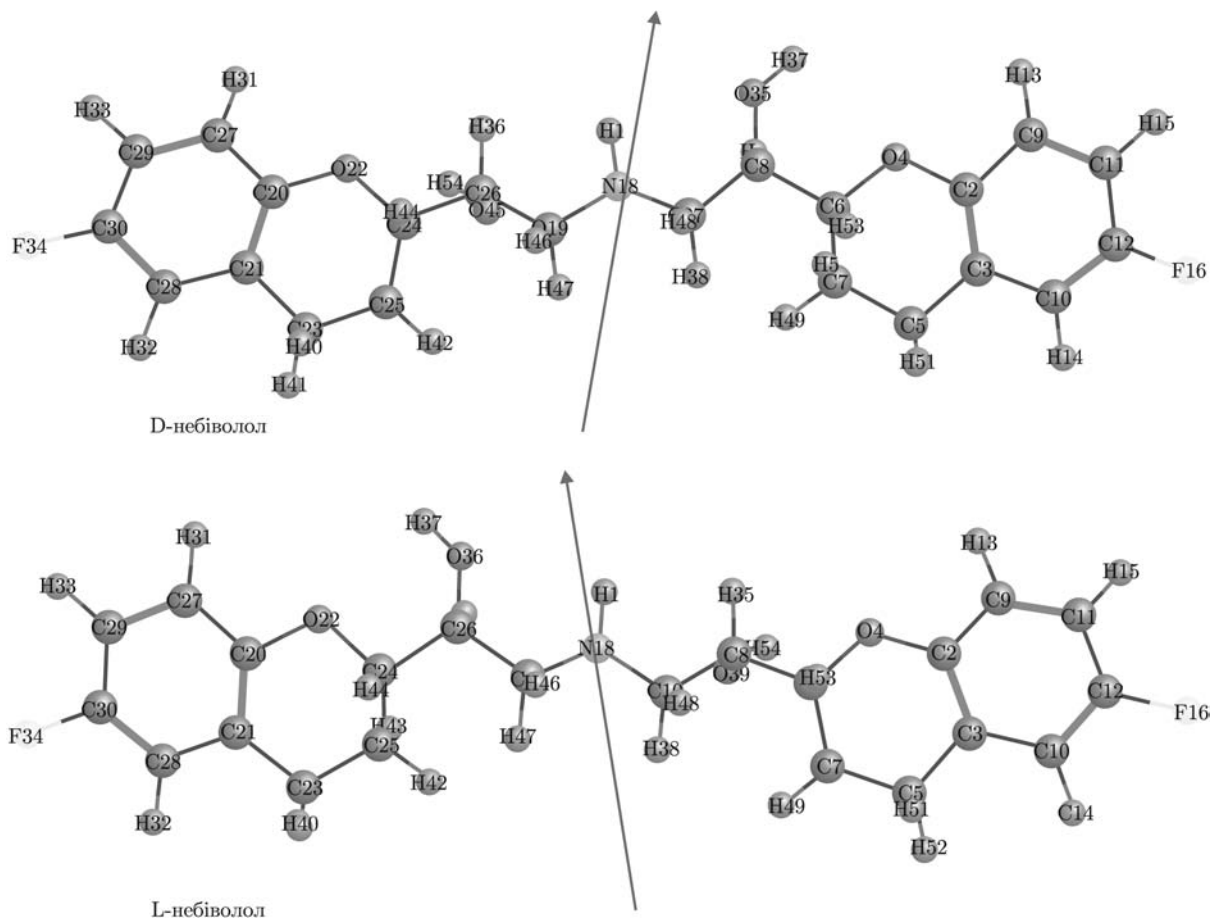


Рис. 4. Напрямок дипольного моменту молекул енантіомерів небівололу

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 вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атоми вуглецю біля атомів фтору та гетероатомів кисню мають значний позитивний заряд (до $0,327169$ та $0,327143$ ат. од. у D- та L-небівололі відповідно), а атоми вуглецю, 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 азоту іміногрупи відповідає за зв'язування з β -рецептором. Найбільш негативно заряджені атоми кисню молекул енантіомерів небівололу можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини, навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Наприклад, атоми водню утворюватимуть водневі зв'язки з киснем, азотом та іншими електронегативними атомами.

Аналіз розподілу електростатичного потенціалу молекул енантіомерів небівололу (див. рис. 3) показує, що біля атомів фтору та гетероатомів кисню хроманових кілець локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу.

Дипольний момент молекул енантіомерів небівололу (рис. 4) становить $1,4202$ Д (D-небіволол) та $1,4713$ Д (L-небіволол), що свідчить про їх невисоку полярність.

Енергетичні властивості небівололу наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Загальні енергетичні характеристики молекул енантіомерів небівололу

Показник, 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
$E_{\text{ВЗМО}}$, еВ	-6,59652	-6,60033
$E_{\text{НВМО}}$, еВ	-0,25822	-0,25632
Абсолютна жорсткість (η), еВ	3,16915	3,17201
Дипольний момент по осі X, Д	-0,1691	0,1848
Дипольний момент по осі Y, Д	1,0752	1,1122
Дипольний момент по осі Z, Д	-0,9123	-0,9453
Дипольний момент сумарний, Д	1,4202	1,4713

Досить помітна енергія сольватації молекул енантіомерів небівололу говорить про те, що, незважаючи на ліпофільність остова молекул, їх функціональні групи надають молекулам гідрофільних властивостей, і вони стають амфогіліфними. Тоді як ліпофільні властивості допомагають краще проникати крізь клітинні мембрани і гематоенцефалічний бар'єр, гідрофільні властивості також впливають на фармакінетику препарату. Збалансований кліренс амфогіліфних β -адреноблокаторів обумовлює їх більшу безпеку у хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми порушеннями функції печінки і нирок.

За значеннями енергій верхньої зайнятої та нижньої вільної молекулярних орбіталей розрахована абсолютна жорсткість молекули небівололу, яка становить 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.

Таким чином, у результаті квантово-хімічних розрахунків молекули небівололу виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть брати 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 дали можливість встановити, що саме атом азоту відповідає за зв'язування з β -рецептором. Досить значний негативний заряд несуть атоми фтору. Атоми вуглецю біля атомів фтору та гетероатомів кисню мають значний позитивний заряд, а атоми вуглецю, що знаходяться в неполярному оточенні (у складі хроманових кілець), несуть надлишки електронної густини.

Цитована 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 // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.
2. Сиренко Ю. Н. Современная стратегия антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. – С. 52–56.
3. Довгань Р. С. Вплив небівололу на ультраструктуру передсердя щурів з артеріальною гіпертензією // Вісн. проблем біології та медицини – 2014. – № 2. – С. 260–264.
4. Загородний М. І., Довгань Р. С., Нагорна О. О., Кучеренко Л. І., Свінціцький І. А. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів. – Київ: Задруга, 2014. – 280 с.
5. Загородний М. І., Куфтирева Т. П., Стеченко Л. О., Свінціцький А. С. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // Наук. вісн. НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2009. – 26, № 4. – С. 79–83.
6. Чекман І. С. Квантова фармакологія. – Київ: Наук. думка, 2012. – 178 с.

7. Kohn W., Sham L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // Phys. Rev. – 1965. – **140**, No 4. – P. 1133–1145.
8. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – **98**, No 18. – P. 5648–5661.
9. Granovsky A. A. Firefly version 8. [http:// classic. chem. msu. su/gran/firefly/index. html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html).
10. Schmidt M. W., Baldrige 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. – No 14. – P. 1347–1355.
11. Казакова. О. А. Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование // Поверхность. – 2011. – Вып. 3. – С. 13–21.
12. Khan M. G. Cardiac Drug Therapy. – 7th ed. – Totowa, NJ: Humana Press, 2007. – 420 p.

References

1. Amosova E. N. Sertse i Sudyny, 2010, No 3: 5–16 (in Russian).
2. Syrenko Y. N. Arterialna Hipertenzia, 2013, No 1: 52–56 (in Russian).
3. Dovan R. S. Visnyk Probleb Biologii ta Medycyny, 2014, No 2: 260–264 (in Ukrainian).
4. Zahorodnyi M. I., Dovan R. S., Nahorna O. O., Kucherenk L. I., Svintsitskii I. A. The experimental arterial hypertension: An influence of medications, Kyiv: Zadruha, 2014 (in Ukrainian).
5. Zahorodnyi M. I., Kuftureva T. P., Stechenko L. O., Svintsitskii A. S. Naukovyi Visnyk NMU im. O. O. Bohomoltsia, 2009, 26, No 4: 79–83 (in Ukrainian).
6. Chekman I. S. Quantum pharmacology, Kiev: Naukova Dumka, 2012 (in Ukrainian).
7. Kohn W., Sham L. J. Phys. Rev., 1965, **140**, No 4: 1133–1145.
8. Becke A. D. J. Chem. Phys., 1993, **98**, No 18: 5648–5661.
9. Granovsky A. A. Firefly version 8 <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
10. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Grdon 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, No 14: 1347–1355.
11. Kazakova O. A. Poverhnost, 2011, Iss. 3: 13–21 (in Russian).
12. Khan M. G. Cardiac Drug Therapy, 7th ed., Totowa, NJ: Humana Press, 2007.

Інститут хімії поверхні
ім. О. О. Чуйка НАН України, Київ
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ

Надійшло до редакції 02.07.2015

О. А. Казакова, Р. С. Довгань, М. И. Загородный,
член-корреспондент НАН Украины **И. С. Чекман**

Небиволол: квантово-химические свойства

Інститут хімії поверхні ім. А. А. Чуйко НАН України, Київ
Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Изучены квантово-химические свойства молекулы β -адреноблокатора небиволола. Разнообразии функциональных групп молекулы небиволола свидетельствует о возможности ее взаимодействовать с полярными и с неполярными структурами биомембран. Атом азота обуславливает образование комплекса с β -рецептором.

Ключевые слова: квантово-химические свойства, функциональные группы, небиволол, β -адреноблокатор.

O. A. Kazakova, R. S. Dovgan, M. I. Zagorodny,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine **I. S. Chekman**

Nebivolol: quantum-chemical properties

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev
O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev

Quantum-chemical properties of a molecule of β -adrenoblocator nebivolol are studied. The variety of functional groups of β -adrenoblocator nebivolol evidences about a possibility of its interaction with polar and nonpolar structures of biomembranes. An atom of nitrogen promotes the formation of a complex with β -adrenoreceptor.

Keywords: quantum-chemical properties, functional groups, nebivolol, β -adrenoblocator.