

УДК 547.92

Г. В. Барішніков, Л. І. Ткаченко, В. О. Мінаєва,  
Б. П. Мінаєв, О. П. Черкасова

**АНАЛІЗ МІЖМОЛЕКУЛЯРНИХ ВЗАЄМОДІЙ  
В КРИСТАЛІЧНИХ УПАКОВКАХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ  
ПРОГЕСТЕРОНУ, 17 $\alpha$ -ГІДРОКСИПРОГЕСТЕРОНУ, ТЕСТОСТЕРОНУ  
ЗА МЕТОДОМ БЕЙДЕРА**

*На основі розрахунків методом DFT/B3LYP в базисі атомних орбіталей 6-31G(d) проведено аналіз функції розподілу електронної густини в кристалічних упаковках прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону за методом Бейдера. Елементарна ячейка кожного із трьох досліджуваних гормонів складається із чотирьох молекул, причому молекули розташовуються в ячейках таким чином, що кожна з них взаємодіє з трьома оточуючими. Для аналізу функції розподілу електронної густини використано адитивну схему розбиття кристалічної упаковки гормонів на шість димерних пар. Аналіз міжмолекулярних зв'язків O...H за значенням густини електронної енергії та знаку Лапласіана в критичних точках всіх димерів дав можливість віднести дані контакти до взаємодій замкнених оболонок. Серед усіх знайдених міжмолекулярних зв'язків особливої уваги заслуговує міцний водневий зв'язок O...H в одній з димерних пар 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону, існування якого зазначалося раніше в літературі. Для даного зв'язку визначені топологічні параметри електронної густини в критичній точці та передбачена енергія міжатомної взаємодії на основі кореляційної залежності Еспінози. Запропонований у роботі підхід до аналізу міжмолекулярних взаємодій можна ефективно застосовувати до моделювання взаємодії «гормон-рецептор».*

**Ключові слова:** статеві гормони, теорія функціоналу густини, наближення B3LYP/6-31G(d), критична точка, електронна густина, міжмолекулярні зв'язки.

### Вступ

Гормони є регуляторами важливих життєвих процесів і необхідні для нормальної діяльності організму [1]. За хімічною природою виділяють кілька груп гормонів: гормони білкової природи; гормони пептидної природи; гормони – похідні амінокислот; гормони стероїдної природи (кортикостероїди, статеві гормони). Статеві гормони – біологічно активні речовини, що виробляються в статевих залозах, корі надниркових залоз і плаценті, стимулюють і регулюють статеве диференціювання в ранньому ембріональному періоді, розвиток первинних і вторинних статевих ознак, функціонування статевих органів, формування специфічних поведінкових реакцій, а

також впливають на обмін речовин, стан систем адаптації організму та ін. За біологічною дією вони діляться на андрогени (наприклад, тестостерон), естрогени і гестагени – гормони жовтого тіла. Тестостерон – головний чоловічий статевий стероїдний гормон; прогестерон – головний гормон, який зберігає вагітність і виробляється жовтим тілом та плацентою; 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон – важливий проміжний продукт біосинтезу статевих гормонів [2].

Будова та спектральні властивості більшості гормонів, і зокрема статевих гормонів прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону і тестостерону (рис. 1), добре досліджені експериментальними та теоретичними методами [3–6], однак важливим завданням сучасної біохімії гормонів є моделювання механізму взаємодії «гормон-рецептор». Дані дослідження доцільно проводити методами молекулярної динаміки та докінг-методом [7, 8], однак важливі результати можна отримати і за допомогою квантово-хімічного моделювання на рівні теорії функціоналу густини [9].

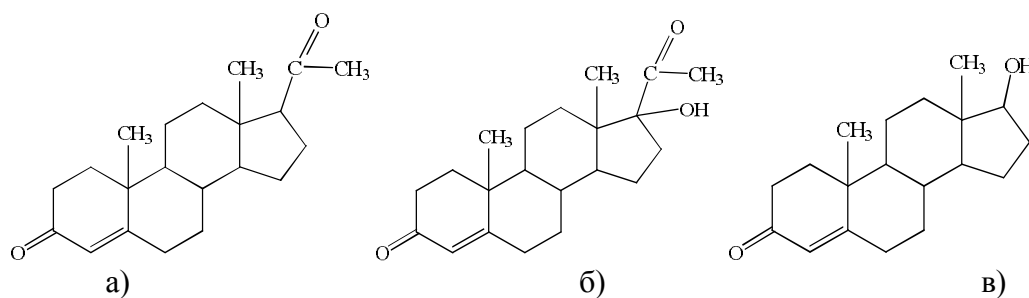


Рис. 1. Структурні формули гормонів:  
а) прогестерон; б) 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон; в) тестостерон

Загальновідомо, що в молекулах стероїдних гормонів активними акцепторними центрами, які схильні до взаємодії з рецептором, є атоми Оксигену у 3-му та 17-му положеннях (рис. 2). Зазначені атоми легко формують міжмолекулярні водневі зв'язки, які передують формуванню комплексу «гормон-рецептор». Схильність атомів  $^3\text{O}$  та  $^{17}\text{O}$  до утворення водневих зв'язків можна прослідкувати на основі аналізу функції розподілу електронної густини в молекулярних кристалах гормонів, елементарні ячейки яких, зазвичай, містять від двох до чотирьох молекул. Аналіз розподілу електронної густини в ячейках такого розміру з метою пошуку невалентних міжмолекулярних взаємодій може бути ефективно проведений в рамках теорії Бейдера «Атоми в молекулах» [10]. Подібні дослідження вже з успіхом застосовуються до аналізу невалентних взаємодій в кристалах органічних сполук [11], однак, дані щодо аналізу розподілу електронної густини у молекулярних кристалах гормонів і, зокрема, статевих гормонів, досі відсутні у наявній літературі.

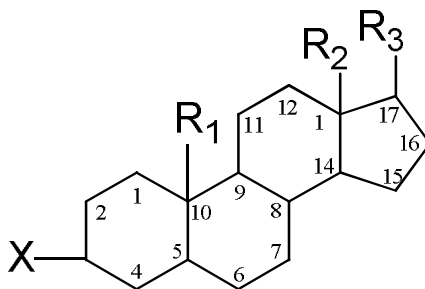


Рис. 2. Нумерація атомів у молекулах стероїдних гормонів

**Метою роботи** є аналіз міжмолекулярних взаємодій у молекулярних кристалах статевих гормонів прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону, тестостерону за методом Бейдера на основі орбіталей Кона-Шема.

### Метод розрахунку

Кожна елементарна ячейка трьох досліджуваних гормонів містить по чотири молекули [12–14], причому молекули розташовані таким чином, що кожна з них безпосередньо взаємодіє з трьома оточуючими (рис. 3), за виключенням прогестерону (рис. 3 а). Аналіз функції розподілу електронної густини для системи з чотирьох молекул є складним завданням навіть для сучасних комп'ютерів. Тому в даній роботі нами застосована адитивна схема розбиття кристалічної упаковки гормонів на шість димерних пар, причому в основу квантово-хімічних розрахунків покладені експериментальні геометричні параметри, визначені методом рентгеноструктурного аналізу, що іноді зустрічається в літературі [15]. Основною перевагою даної схеми є значне скорочення часу проведення розрахунків; до недоліків слід віднести нехтування впливом сусідніх молекул на розподіл електронної густини в конкретному димері.

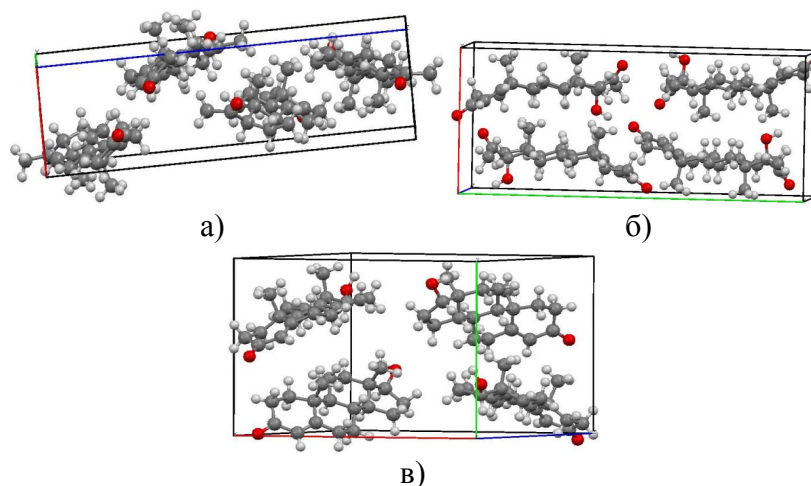


Рис. 3. Кристалічні упаковки гормонів: а) прогестерону; б) 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону; в) тестостерону

Для тетрамерних структур 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону побудовано всі можливі димерні структури, загальна кількість яких для кожного тетраметру становить шість. Оскільки молекули в кристалічній решітці прогестерону розташовуються квазілінійно (рис. 3а), то в даному випадку має місце існування трьох можливих димерів.

Розрахунок орбіталей Кона-Шема для неоптимізованих (експериментальних) геометричних параметрів димерів проведений на рівні методу DFT/B3LYP [9, 16] в базисі атомних орбіталей 6-31G(d). На основі даних розрахунків проведено аналіз функцій розподілу електронної густини за методом Бейдера [10]. Для розрахунку енергії міжмолекулярних зв'язків у димерах відповідних гормонів використано кореляційну залежність Еспінози [17, 18]:

$$E = 313.754 \cdot v(\mathbf{r})$$

де  $E$  – енергія міжмолекулярної взаємодії (ккал/моль),  $v(\mathbf{r})$  – густина потенціальної енергії (а.о.) у відповідній критичній точці (3, -1). Згідно теорії Бейдера, критичною точкою (КТ) називається точка в просторі, в якій перша похідна функції електронної густини  $\rho(\mathbf{r})$  дорівнює нулю.

Бейдер показав, що для рівноважних і енергетично стійких молекулярних систем

ранг матриці Гессе ( $\omega$ ) в критичних точках рівний трьом ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 \neq 0$ ). Критичну точку з  $\omega < 3$  називають виродженою. Така КТ є нестабільною в тому сенсі, що невелика локальна зміна  $\rho(\mathbf{r})$  приводить до її зникнення або розщеплення на ряд невироджених стабільних КТ з  $\omega = 3$ . За умови, що  $\omega = 3$  можуть реалізовуватися 4 значення сигнатури: -3, -1, -1, -3. Відповідно, Бейдером було виділено 4 типи КТ, які повністю і однозначно описують будь-яку молекулярну систему:

- 1) КТ (3, -3) відповідає положенню атомного ядра в просторі ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ );
- 2) КТ (3, +1) відповідає утворенню циклу ( $\lambda_1 < 0, \lambda_2, \lambda_3 > 0$ );
- 3) КТ (3, +3) відповідає утворенню поліедричної структури ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 > 0$ );
- 4) КТ (3, -1) є індикатором утворення зв'язуючої взаємодії ( $\lambda_1, \lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0$ ).

Саме критична точка (3, -1) грає ключову роль в описанні молекулярної структури, так як її наявність є необхідною і достатньою умовою існування хімічних зв'язків (незалежно від їх типу та міцності).

Однією з характеристик критичних точок є еліптичність ( $\epsilon$ ), яка виражається співвідношенням  $(\lambda_1/\lambda_2 - 1)$ , запропонованим Бейдером і співавторами [19] для кількісного описання відхилення розподілу електронної густини в КТ (3, -1) від циліндричної симетрії. Фактично, величина  $\epsilon$  є мірою  $\pi$ -складової зв'язку. Крім того, величина  $\epsilon$  характеризує схильність зв'язку в складі циклу до розриву. Циклічна структура, яка має зв'язок із високою еліптичністю, потенційно нестабільна.

Згідно методу Бейдера всі хімічні зв'язки можна класифікувати на основі знаків Лапласіана електронної густини  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$  в КТ зв'язку і густини електронної енергії [20], яка виражається формулою

$$h_e(\mathbf{r}) = g(\mathbf{r}) + v(\mathbf{r}),$$

де  $g(\mathbf{r})$  – густина кінетичної енергії в КТ (3, -1),  $v(\mathbf{r})$  – густина потенціальної енергії в КТ (3, -1). Величина  $v(\mathbf{r})$  завжди негативна, тоді як  $g(\mathbf{r})$  завжди позитивна.

Значення  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$  в КТ є мірою концентрації електронної густини в міжатомному просторі і може бути обчислене як сума компонентів кривизни  $\rho(\mathbf{r})$  в КТ:

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3.$$

Для неполярних і слабкополярних ковалентних зв'язків  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) < 0$  і  $|v(\mathbf{r})| > g(\mathbf{r})$ , а, отже,  $h_e(\mathbf{r}) < 0$ . Для взаємодій проміжного типу  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ , але  $|v(\mathbf{r})| > g(\mathbf{r})$ , отже  $h_e(\mathbf{r}) < 0$ . Для взаємодій замкнених оболонок (іонні зв'язки, водневі і ван-дер-ваальсові взаємодії)  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ , а  $|v(\mathbf{r})| < g(\mathbf{r})$ , тобто  $h_e(\mathbf{r}) > 0$ . Таким чином вся різноманітність типів хімічного зв'язування чітко і однозначно класифікується Бейдером на основі електронних параметрів критичної точки відповідного зв'язку.

## Результати та їх обговорення

Здатність молекул досліджуваних гормонів до утворення міжмолекулярних асоціатів обумовлена наявністю кетонної групи у третьому положенні, гідроксильної групи в 17 $\alpha$ -положенні в молекулах 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону, а також групи  $\text{COCH}_3$  в молекулах прогестерону та 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону (рис. 1).

Аналіз функції розподілу електронної густини в димерах прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону виявив ряд водневих зв'язків  $\text{O} \cdots \text{H}$  та невалентних зв'язків  $\text{H} \cdots \text{H}$ ,  $\text{C} \cdots \text{H}$ , які стабілізують просторову будову димерів.

У димерах прогестерону виявлено міжмолекулярні водневі зв'язки  $\text{O} \cdots \text{H}$ , утворені за рахунок атома Оксигену у третьому положенні. Всі зв'язки характеризуються позитивним значенням густини електронної енергії та знаку Лапласіана в критичних точках, що дозволяє нам віднести дані контакти до взаємодій

замкнених оболонок (табл. 1). Енергії даних зв'язків, розраховані на основі кореляційної залежності Еспінози, досягають невеликих значень і знаходяться в межах від -0.57 до -1.34 ккал/моль. Відповідні значення електронної густини в критичних точках даних зв'язків є дуже низькими і коливаються в межах  $0.0035\text{--}0.0068\text{ e}\cdot\text{a}_0^{-3}$ . Сумарна енергія зв'язків  $\text{O}\cdots\text{H}$  в кристалічній ячійці прогестерону складає -3.4 ккал/моль. В димерах прогестерону додатково існує ряд зв'язків  $\text{H}\cdots\text{H}$  та  $\text{C}\cdots\text{H}$ , сумарна енергія яких становить -6.27 ккал/моль, що дає суттєвий внесок у стабілізацію структури димерів. Загальна енергія всіх міжмолекулярних зв'язків у тетрамері прогестерону становить -9.67 ккал/моль.

Таблиця 1

Довжини невалентних зв'язків ( $d$ ), їх енергії ( $E$ ) та топологічні характеристики електронної густини в КТ (3, -1)

Зв'язок	$d, \text{\AA}$	$\rho(\mathbf{r}),$ $\text{e}\cdot\text{a}_0^{-3}$	$\nu(\mathbf{r}),$ $\text{a.o.}$	$h_e(\mathbf{r}),$ $\text{a.o.}$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r}),$ $\text{e}\cdot\text{a}_0^{-5}$	$\varepsilon$	$E,$ ккал/ моль
17 $\alpha$ -Гідроксипрогестерон							
$^{17\alpha}\text{O}\cdots\text{H} (^{10}\text{CH}_3)$	2.96	0.0035	-0.0018	0.0009	0.0140	0.10	-0.56
$^3\text{O}\cdots\text{H} (^{17\beta}\text{COCH}_3)$	3.35	0.0014	-0.0005	0.0004	0.0055	0.54	-0.16
$^{17\beta}\text{O}\cdots\text{H} (^2\text{CH}_2)$	2.91	0.0037	-0.0020	0.0009	0.0152	0.15	-0.63
$^{17\beta}\text{O}\cdots\text{H} (^{16}\text{CH}_2)$	3.12	0.0025	-0.0012	0.0006	0.0098	0.09	-0.36
$^{17\beta}\text{O}\cdots\text{H} (^{17\beta}\text{COCH})$	3.00	0.0029	-0.0016	0.0007	0.0123	0.07	-0.50
<b><math>^3\text{O}\cdots\text{H} (^{17\alpha}\text{OH})</math></b>	<b>2.33</b>	<b>0.0257</b>	<b>-0.0227</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0901</b>	<b>0.04</b>	<b>-7.12</b>
$^3\text{O}\cdots\text{H} (^{17\beta}\text{COCH}_3)$	2.52	0.0091	-0.0061	0.0008	0.0311	0.13	-1.92
$^{17\beta}\text{O}\cdots\text{H} (^{10}\text{CH}_3)$	3.65	0.0005	-0.0002	0.0002	0.0025	0.05	-0.06
$^3\text{O}\cdots\text{H} (^{10}\text{CH}_3)$	3.42	0.0014	-0.0007	0.0005	0.0067	0.80	-0.23
$^{17\alpha}\text{O}\cdots\text{H} (^6\text{CH}_2)$	2.82	0.0050	-0.0028	0.0009	0.0182	0.02	-0.88
Прогестерон							
$^3\text{O} - \text{H} (^7\text{CH}_2)$	2.98	0.0042	-0.0024	0.0009	0.0169	1.69	-0.74
$^3\text{O} - \text{H} (^{10}\text{CH}_3)$	2.80	0.0043	-0.0024	0.0009	0.0171	0.04	-0.75
$^3\text{O} - \text{H} (^6\text{CH}_2)$	2.63	0.0068	-0.0043	0.0009	0.0242	0.01	-1.34
$^3\text{O} - \text{H} (^8\text{CH})$	2.98	0.0035	-0.0018	0.0008	0.0135	0.29	-0.57
Тестостерон							
$^{17}\text{O} - \text{H} (^{16}\text{CH}_2)$	3.91	0.0004	-0.0002	0.0001	0.0018	0.43	-0.05
$^3\text{O} - \text{H} (^2\text{CH}_2)$	2.71	0.0061	-0.0037	0.0011	0.0234	0.31	-1.16
$^{17}\text{O} - \text{H} (^{15}\text{CH}_2)$	3.06	0.0028	-0.0014	0.0007	0.0115	0.05	-0.44
$^3\text{O} - \text{H} (^{10}\text{CH}_2)$	3.20	0.0023	-0.0012	0.0006	0.0093	2.13	-0.36

Примітка:  $\rho(\mathbf{r})$  – електронна густина в критичній точці зв'язку;  $\nu(\mathbf{r})$  – густина потенціальної енергії в критичній точці зв'язку;  $h_e(\mathbf{r})$  – густина електронної енергії в критичній точці зв'язку;  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  – Лапласіан електронної густини в критичній точці зв'язку;  $\varepsilon$  – еліптичність зв'язку.

Для тетрамеру 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону нами знайдено 10 невалентних міжмолекулярних зв'язків  $\text{O}\cdots\text{H}$ , серед яких виявлено існування міцного водневого зв'язку  $^3\text{O}\cdots\text{HO}^{17\alpha}$ , утвореного за рахунок атома Оксигену в третьому положенні однієї молекули та атома Гідрогену групи  $\text{O}\cdots\text{H}$  в 17 $\alpha$ -положенні іншої молекули. Енергія

виявленого водневого зв'язку становить -7.12 ккал/моль. Раніше, дослідним шляхом було виявлено існування такого водневого зв'язку в кристалічній упаковці 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону [21].

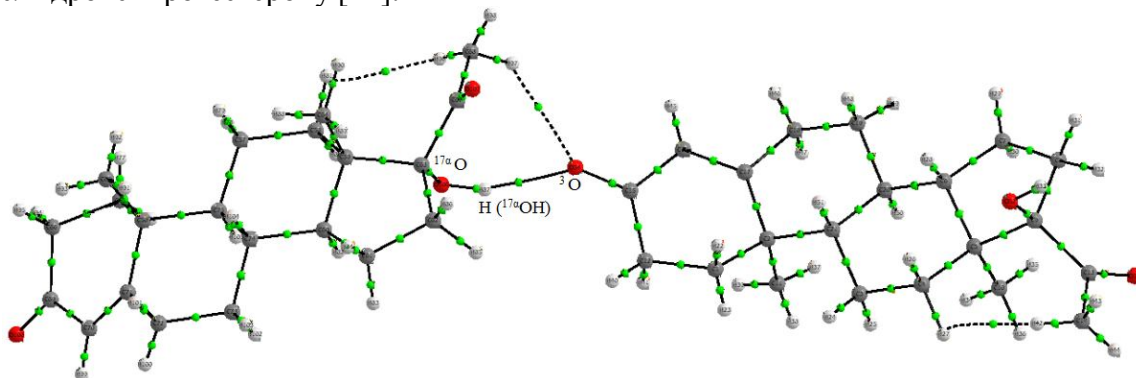


Рис. 4. Молекулярний граф одного із димерів 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону

Окрім міцного водневого зв'язку в кристалічній упаковці 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону існує ряд зв'язків O $\cdots$ H, енергія яких коливається в межах від -0.06 до -1.92 ккал/моль ( $\rho(\mathbf{r}) = 0.0005 \div 0.0091 \text{ e} \cdot \text{a}_0^{-3}$ ), та зв'язків H $\cdots$ H, C $\cdots$ H, які дають додатковий внесок у стабілізацію структури тетрамеру. На міжмолекулярні зв'язки O $\cdots$ H в молекулярному кристалі 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону припадає -12.42 ккал/моль. Сумарна енергія всіх невалентних міжмолекулярних зв'язків становить -19.78 ккал/моль, що значно перевищує енергію кристалічної упаковки прогестерону.

Для тетрамеру тестостерону (рис. 3 в) наявність міжмолекулярних зв'язків O $\cdots$ H спостерігається лише для трьох із шести димерних пар. У інших димерах наявні лише слабкі зв'язки H $\cdots$ H та C $\cdots$ H, які беруть участь у стабілізації структури. Загальна енергія кристалічної упаковки тестостерону становить -10.62 ккал/моль, із яких лише -2 ккал/моль припадає на зв'язки O $\cdots$ H (табл. 1).

Відношення  $|\lambda_1/\lambda_3|$  (табл. 2) для всіх зв'язків O $\cdots$ H у кристалічних упаковках досліджуваних гормонів є меншим за одиницю, що свідчить про значну концентрацію електронної густини в просторі атомних басейнів, що відповідає взаємодії замкнених оболонок.

Таблиця 2

Значення і співвідношення елементів кривизни функції  $\rho(\mathbf{r})$  в КТ (3, -1) зв'язків

Зв'язок	$\lambda_1$ , a. o.	$\lambda_2$ , a. o.	$\lambda_3$ , a. o.	$ \lambda_1/\lambda_3 $
17 $\alpha$ -Гідроксипрогестерон				
<sup>17</sup> $\alpha$ O $\cdots$ H ( <sup>10</sup> CH <sub>3</sub> )	-0.0031	-0.0028	0.0199	0.1544
<sup>3</sup> O $\cdots$ H ( <sup>17</sup> $\beta$ COCH <sub>3</sub> )	-0.0033	-0.0029	0.0215	0.1545
<sup>17</sup> $\beta$ O $\cdots$ H ( <sup>2</sup> CH <sub>2</sub> )	-0.0010	-0.0007	0.0072	0.1416
<sup>17</sup> $\beta$ O $\cdots$ H ( <sup>16</sup> CH <sub>2</sub> )	-0.0020	-0.0019	0.0137	0.1477
<sup>17</sup> $\beta$ O $\cdots$ H ( <sup>17</sup> $\beta$ COCH <sub>3</sub> )	-0.0021	-0.0020	0.0165	0.1305
<sup>3</sup> O $\cdots$ H ( <sup>17</sup> $\alpha$ OH)	-0.0360	-0.0347	0.1609	0.2242
<sup>3</sup> O $\cdots$ H ( <sup>17</sup> $\beta$ COCH <sub>3</sub> )	-0.0090	-0.0079	0.0479	0.1869
<sup>17</sup> $\beta$ O $\cdots$ H ( <sup>10</sup> CH <sub>3</sub> )	-0.0004	-0.0003	0.0033	0.1124
<sup>3</sup> O $\cdots$ H ( <sup>10</sup> CH <sub>3</sub> )	-0.0009	-0.0005	0.0081	0.1102
<sup>17</sup> $\alpha$ O $\cdots$ H ( <sup>6</sup> CH <sub>2</sub> )	-0.0046	-0.0045	0.0274	0.1687

Прогестерон				
$^3\text{O} - \text{H} (^7\text{CH}_2)$	-0.0032	-0.0012	0.0213	0.1505
$^3\text{O} - \text{H} (^{10}\text{CH}_3)$	-0.0035	-0.0034	0.0239	0.1471
$^3\text{O} - \text{H} (^6\text{CH}_2)$	-0.0063	-0.0062	0.0367	0.1704
$^3\text{O} - \text{H} (^8\text{CH})$	-0.0024	-0.0019	0.0178	0.1345
Тестостерон				
$^{17}\text{O} - \text{H} (^{16}\text{CH}_2)$	-0.0003	-0.0002	0.0022	0.1104
$^3\text{O} - \text{H} (^2\text{CH}_2)$	-0.0051	-0.0039	0.0324	0.1575
$^{17}\text{O} - \text{H} (^{15}\text{CH}_2)$	-0.0023	-0.0022	0.0160	0.1432
$^3\text{O} - \text{H} (^{10}\text{CH}_2)$	-0.0017	-0.0005	0.0115	0.1452

В кристалічних упаковках прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону і тестостерону також має місце утворення внутрішньомолекулярних зв'язків  $\text{H}\cdots\text{H}$ , які забезпечують конформаційну стійкість молекул. Співставляючи енергії кристалічних упаковок прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону можна зробити висновок, що найбільшою стабільністю володіє молекулярний кристал 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону. Даний факт можна пояснити наявністю групи  $\text{OH}$  у 17 $\alpha$ -положенні (рис. 1б). Атом Оксигену даної групи утворює додаткові міжмолекулярні водневі зв'язки, на відміну від прогестерону та тестостерону, в молекулах яких група  $\text{OH}$  в 17 $\alpha$ -положенні відсутня.

## Висновки

Аналіз функції розподілу електронної густини за методом Бейдера для кристалічних упаковок прогестерону, 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону та тестостерону показав, що в одному із шести димерів 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону існує міцний міжмолекулярний водневий зв'язок між атомом Гідрогену групи  $\text{OH}$  в 17 $\alpha$ -положенні однієї молекули та атомом Оксигену в третьому положенні іншої молекули. Енергія даного зв'язку, розрахована за формулою Еспінози, становить -7.12 ккал/моль.

Оцінюючи міцність кристалічної упаковки на основі величини міжмолекулярної стабілізації кожного тетрамеру гормонів, можна зробити висновок, що найміцнішим є тетрамер 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону, оскільки загальна енергія всіх міжмолекулярних зв'язків складає -19.78 ккал/моль. Даний факт можна пояснити наявністю одразу трьох акцепторних центрів в молекулі 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерону: кетонної групи в третьому положенні, гідроксильної групи в 17 $\alpha$ -положенні та групи  $\text{COCH}_3$  в 17 $\beta$ -положенні.

## Список використаної літератури

1. Боєчко Л. О. Основи біохімії вітамінів і гормонів: Навчальний посібник / Л. О. Боєчко. – Черкаси, видавництво ЧНУ, 2005 – 294 с.
2. Досон Р. Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. – М.: Мир, 1991. – 543 с.
3. Мінаєв Б. П. Дослідження геометрії і електронної структури тестостерону, 17 $\alpha$ -метилтестостерону та етистерону методом функціоналу густини / Б. П. Мінаєв, В. О. Мінаєва, Р. М. Приступа // Вісн. Черк. держ. технол. унів. – 2006. – № 2. – С. 134–140.
4. Минаева В. А. Исследование инфракрасного спектра тестостерона и этистерона квантово-химическим методом функционала плотности / В. А. Минаева, Б. Ф. Минаев, С. С. Капинус // Біополімери і клітина. – 2010. – Т. 26, № 1. – С. 62–70.
5. Минаева В. А. Применение квантово-химического DFT/B3LYP/6-31G метода к исследованию строения и колебательных спектров стероидных гормонов прогестерона и 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона / В. А. Минаева, Б. Ф. Минаев, Г. В. Барышников, О. П. Черкасова, В. А. Володин, А. А. Слипец, Е. В. Мышенко, С. С. Капинус // Вісн. Черк. Унів. Сер. Хім. Науки. – 2011. – В. 195, Ч. I. – С. 25–48.

6. Черкасова О. Температурная динамика низкочастотных спектров комбинационного рассеяния света прогестерона, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и кортизона / О. Черкасова, В. Володин, В. Минаева, Б. Минаев, Г. Барышников // Вестник НГУ. Сер. Физика. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 176–180.
7. Meng E. C. Automated docking with grid-based energy evaluation / E. C. Meng, B. K. Shoichet, I. D. Kuntz // J. Comput. Chem. – 1992. – Vol. 13, N 14. – P. 505–524.
8. Morris G. M. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function / G. M. Morris, D. S. Goodsell, R. S. Halliday, R. Huey1, W. E. Hart, R. K. Belew, A. J. Olson // J. Comput. Chem. – 1992. – Vol. 19, N 14. – P. 1639–1662.
9. Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // Phys. Rev. A. – 1988. – Vol. 38, N 6. – P. 3098–3100.
10. Bader R. F. W. Atoms in Molecules. A Quantum Theory. / R. F. W. Bader. – Oxford: Clarendon Press, 1990. – 458 p.
11. Підгорна А. Т. Квантово-хімічне визначення параметрів ван-дер-ваальсових взаємодій на прикладі димерів роданіну / А. Т. Підгорна, Г. В. Барышников, В. О. Минаєва, Б. П. Минаєв // Вісн. Черк. Унів. Сер. Хім. Науки. – 2011. – В. 195, Ч. I. – С. 59–63.
12. Roberts P. J. Crystal and molecular structure of 17 $\beta$ -hydroxyandrost-4-en-3-one (testosterone) / P. J. Roberts, R. C. Pettersen, G. M. Sheldrick, N. W. Isaacs, O. Kennard // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1973. – P. 1978–1984.
13. Foresti E. Progesterone / E. Foresti Serantoni, A. Krajewski, R. Mongiorgi, L. Riva di Sanseverino, R. Cameroni // Cryst. Struct. Commun. – 1975. – P. 189–192.
14. Declercq J. P. 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone / J. P. Declercq, G. Germain, M. van Meerssche // Cryst. Struct. Commun. – 1972. – P. 9–11.
15. Bertolotti F. Experimental and theoretical charge density of hydrated cupric acetate / F. Bertolotti, A. Forni, G. Gervasio, D. Marabello, D. Eliano // Polyhedron. – 2012. – Vol. 42. – P. 118–127.
16. Lee C., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Phys. Rev. B. – 1988. – Vol. 37, N 2. – P. 785–789.
17. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte // Chem. Phys. Lett. – 1998. – Vol. 285, N 3–4. – P. 170–173.
18. Espinosa E. About the evaluation of the local kinetic, potential and total energy densities in closed-shell interactions / E. Espinosa, I. Alkorta, I. Rozas // Chem. Phys. Lett. – 2001. – Vol. 336, N 5–6. – P. 457–461.
19. Bader R. F. W. Description of Conjugation and Hyperconjugation in Terms of Electron Distributions / R. F. W. Bader, T. S. Slee, D. Cremer, E. Kraka // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – Vol. 105, N 15. – P. 5061–5068.
20. Cremer D. A description of the chemical bond in terms of local properties of electron-density and energy / D. Cremer, E. Kraka // Croat. Chem. Acta. – 1984. – Vol. 57. – P. 1259–1281.
21. Duax W. L. Atlas of steroid structure / W. L. Duax, D. A. Norton. – N. Y: Plenum press, 1975 – Vol. 1. – 473 p.

Одержано редакцією

05.01.2013

Прийнято до публікації

18.01.2013

**Аннотация.** Барышников Г. В., Ткаченко Л. И., Минаева В. А., Минаев Б. Ф., Черкасова О. П. Анализ межмолекулярных взаимодействий в кристаллических упаковках половых гормонов прогестерона, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона, тестостерона по методу Бейдера. На основании расчетов по методу DFT/B3LYP в базисе атомных орбиталей 6-31G(d) проведен анализ функции распределения электронной плотности в кристаллических упаковках прогестерона, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и тестостерона по методу Бейдера. Элементарная ячейка каждого из трех исследованных гормонов состоит из четырех молекул, причем молекулы размещаются в ячейках таким образом, что каждая из них взаимодействует с тремя окружающими. Для анализа функции распределения электронной плотности использована аддитивная схема разбиения кристаллической упаковки гормонов на шесть димерных пар. Анализ межмолекулярных связей O...H по значению плотности электронной энергии и знака Лапласиана в критических точках всех димеров дал возможность нам отнести данные контакты к взаимодействиям замкнутых оболочек. Среди всех найденных межмолекулярных связей особого внимания заслуживает прочная водородная связь O...H в одной из димерных пар 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона, существование которой отмечалось ранее в литературе.



*Для данной связи определены топологические параметры электронной плотности в критической точке и предсказана энергия межмолекулярного взаимодействия на основании корреляционной зависимости Эспинозы. Предложенный в работе подход к анализу межмолекулярных взаимодействий можно эффективно применять к моделированию взаимодействия «гормон-рецептор».*

**Ключевые слова:** *гормоны, теория функционала плотности, приближение B3LYP/6-31G(d), критическая точка, электронная плотность, межмолекулярные связи.*

**Summary.** Baryshnikov G. V., Tkachenko L. I., Minaeva V. A., Minaev. B. F., Cherkasova O. P. **The Bader theory analysis of intermolecular interactions in the crystal packings of sexual hormones, progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, testosterone.** *The analysis of functions of electronic density distribution in crystal packings of progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone and testosterone has been carried out on the basis of calculations with the DFT/B3LYP method in the basis of atomic 6-31G(d) orbitals by the Bader's method. The elementary cell of each of the three investigated hormones consists of four molecules, and the molecules take places in the cells in such a way that each of them cooperates with the surrounded three. The additive scheme of crystal packing of hormones on six dimers couples is used for the analysis of function of electronic density distribution. The analysis of intermolecular O...H links by the value of electronic energy density and by the sign of Laplasian at the critical points of all dimers provides the chance to assign these contacts as an interaction of the close shells. Among all found intermolecular links, a strong hydrogen O...H bond in one of the pairs of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, whose existence was marked earlier in the literature, is very important and deserves our attention. For this link the topological parameters of electronic density in a critical point are defined and the energy of internuclear interaction on the basis of Espinosa's correlation dependence are determined. The proposed approach for analysis of intermolecular interactions can be effectively applied to the modeling of "hormone-receptor" interaction.*

**Keywords:** *hormones, the density functional theory, the B3LYP/6-31G(d) approach, a critical point, electronic density, intermolecular links.*