

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.07.064>

УДК 616.12 – 008.331.1:612.08:544.16

**О.О. Казакова<sup>1</sup>, Г.О. Сирова<sup>2</sup>,  
І.С. Чекман<sup>3</sup>, М.І. Загородний<sup>3</sup>, Н.М. Чаленко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>3</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

## **Квантово-хімічні властивості L-карнітину**

*Представлено членом-кореспондентом НАН України І.С. Чекманом*

*Проаналізовано розподіл зарядів, електростатичного, гідрофобного потенціалів і виявлено основні реакційні центри молекули L-карнітину. Значна величина дипольного моменту і різноманітність функціональних груп молекули свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними структурами біомембран.*

**Ключові слова:** квантово-хімічні властивості, функціональні групи, L-карнітин.

L-карнітин є похідним амінокислот, спорідненим з вітамінами групи В (L-карнітин також називають вітаміном В<sub>T</sub> або В<sub>11</sub>), синтезується в організмі переважно в печінці. Після перорального застосування L-карнітин добре абсорбується в травному тракті і досягає максимальної концентрації в крові протягом 3 год. У вигляді метаболітів переважно виділяється нирками. L-карнітин виявляє анаболічну, антигіпоксичну і антитиреоїдну дію, а також стимулює регенеративну активність тканин, сприяє покращенню апетиту і активує жировий обмін, прискорює регенерацію нервової тканини [1, 2]. Препарат призначають пацієнтам із захворюваннями серця для покращення стану, для уповільнення старіння головного мозку, поліпшення концентрації уваги і пам'яті. Його доцільно призначати недоношеним дітям, а також дітям у період активного росту для нормалізації недостатньої маси тіла і нормального розвитку скелетних м'язів. L-карнітин застосовують в комплексному лікуванні різних захворювань печінки, підшлункової залози, ендокринної системи. L-карнітин бере участь у перенесенні залишків жирних кислот через мембрани з цитоплазми в мітохондрії для бета-окиснення. У клінічній практиці препарат призначають спортсменам для підвищення витривалості під час фізичних вправ, а також збільшення м'язової маси [1, 3, 4].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця проводяться дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей різних препаратів [5]. Метою даного дослідження стало вивчення квантово-хімічних властивостей L-карнітину.

© О.О. Казакова, Г.О. Сирова, І.С. Чекман, М.І. Загородний, Н.М. Чаленко, 2017

**Матеріали і методи дослідження.** L-карнітин ((3R)-3-гідрокси-4-триметиламоніо-бутаноат) синтезується в організмі людини і тварин з гамма-бутиробетайну.

Електронна структура молекули L-карнітину, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації—десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту встановлені за допомогою теорії функціонала густини DFT [6] з використанням гібридного функціонала B3LYP [7] у неемпіричному базисі 6-31G(d,p) з поляризаційними функціями і вдосконаленої сольватаційної моделі IEF PCM [8]. Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування всіх атомів у просторі, коли молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом PM3 [9, 10].

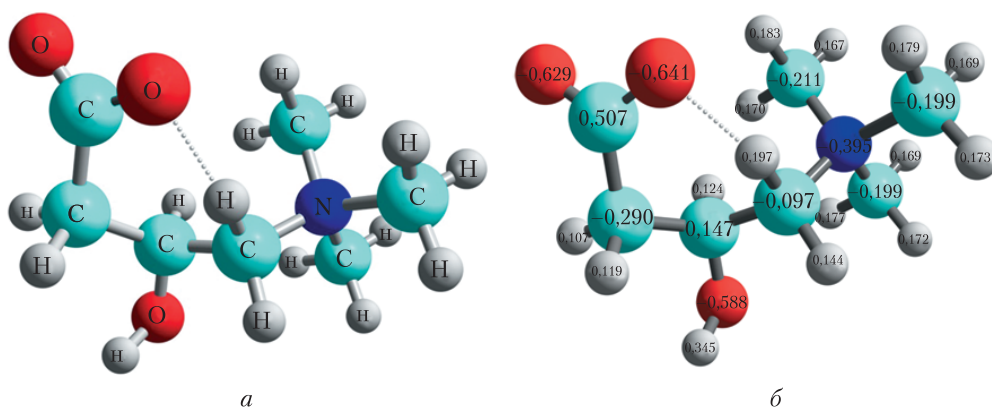
**Результати досліджень та їх обговорення.** Оптимізована геометрія молекули L-карнітину з вказаними типами атомів наведена на рис. 1, а.

L-карнітин містить гідроксильну і депротоновану карбоксильну функціональні групи, а також  $-N^+(CH_3)_3$  триметиламонієву групу, яка має позитивний заряд.

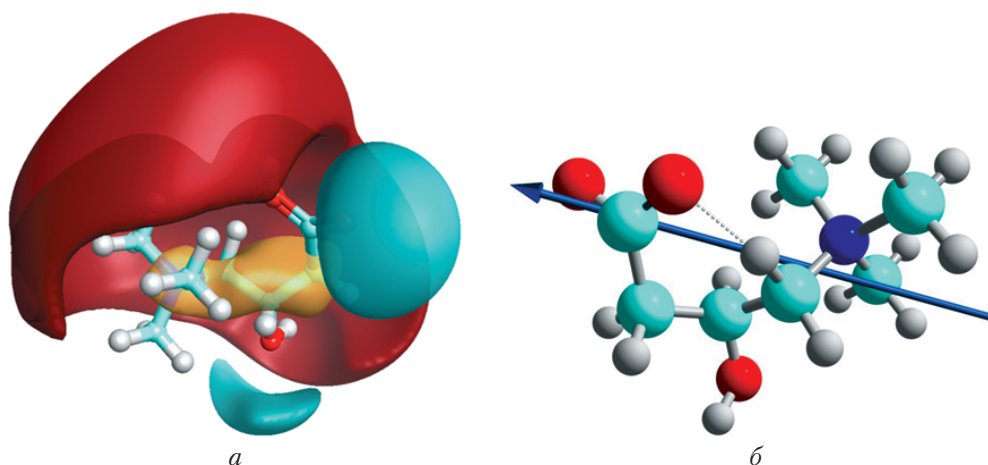
Важливими характеристиками молекули в розчині є заряди на атомах (див. рис. 1, б), оскільки міжмолекулярні взаємодії в цьому випадку мають переважно електростатичну природу [11].

Заряди на атомах кисню карбоксильної і гідроксильної груп у молекулі L-карнітину типові — великі від’ємні (−0,641, −0,629 і −0,588 ат. од. відповідно). Також значний надлишок електронної густини (−0,395 ат. од.) має атом азоту триметиламонієвої групи. Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом С карбоксильної групи має найбільший позитивний заряд (0,507 ат. од.), а атоми вуглецю метильної групи і деякі атоми вуглецевого ланцюга несуть надлишок електронної густини (до −0,290 ат. од.).

Розподіл електростатичного та гідрофобного потенціалів молекули L-карнітину, розрахований методом FieldView 2.0.2 [12], зображений на рис. 2, а. Біля атомів кисню гідроксильної і карбоксильної груп локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу, тобто ці атоми будуть взаємодіяти з катіонами та донорами Н-зв’язку. Сильне позитивне електростатичне поле створюють атом азоту триметиламонієвої групи та протон



**Рис. 1.** Оптимізована геометрія з вказаними типами атомів (а) та заряди на атомах (б) в молекулі L-карнітину



**Рис. 2.** Розподіл позитивного (червоний колір) та негативного (блакитний колір) електростатичного, а також гідрофобного (коричневий колір) потенціалів (а) та напрям дипольного моменту (б) в молекулі L-карнітину

гідроксильної групи. Вони будуть взаємодіяти з аніонами та акцепторами Н-зв'язку. Гідрофобні поля локалізовані навколо вуглецевого ланцюга молекули. Таким чином, внаслідок різноманітності функціональних груп молекули, вона може взаємодіяти як з полярними, так і неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини.

Дипольний момент молекули L-карнітину (див. рис. 2, б) становить 15,26 Д, що свідчить про її високу полярність.

На підставі результатів дослідження визначено загальні енергетичні характеристики молекули L-карнітину:

Вільна енергія у водному розчині, а.о.е.	-556,17026
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	-37,12
Евзмо, еВ	-8,20
Енвмо, еВ	1,47
Абсолютна жорсткість ( $\eta$ ), еВ	4,84
Дипольний момент, Д	15,26

У молекулі L-карнітину потенціал іонізації становить 8,20 еВ, а спорідненість до електрона (енергія, яка виділяється під час приєднання до нейтральної молекули електрона) — 1,47 еВ. За значеннями енергій вищої зайнятої (ВЗМО) та нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей розрахована абсолютна жорсткість молекули L-карнітину — 4,84 еВ. Позитивне значення енергії НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули. Тобто L-карнітин можна віднести до жорстких нуклеофілів.

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

## ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Біологічна і біоорганічна хімія: підручник. У 2 кн. Кн. 2. Біологічна хімія. Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська (ред.). Київ: ВСВ "Медицина", 2016. 544 с.
2. Owen L., Sunram-Lea S.I. Metabolic Agents that Enhance ATP can Improve Cognitive Functioning: A Review of the Evidence for Glucose, Oxygen, Pyruvate, Creatine, and L-Carnitine. *Nutrients*. 2011. **3**, № 8. P. 735–755. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3080735>
3. Lango R., Smolenski R.T., Narkiewicz M., Suchorzewska J., Lysiak-Szydłowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc. Res.* 2001. **51**, Iss. 1. P. 21–29. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00313-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00313-3)
4. Mingorance C., Rodríguez-Rodríguez R., Justo M.L., Álvarez de Sotomayor M., Herrera M.D. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. № 7. P. 169–176. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S14356>
5. Чекман І.С. Квантова фармакологія. Київ: Наук. думка, 2012. 178 с.
6. Kohn W., Sham L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* 1965. **140**, № 4. P. 1133–1145.
7. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. **98**, № 18. P. 5648–5661.
8. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* 2005. **105**, № 8. P. 2999–3093.
9. 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. **14**, № 11. P. 1347–1355.
10. Granovsky A.A. Firefly version 8. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
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. 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 03.01.2017

## REFERENCES

1. Gubsky, Y. I. & Nizhenkovskaya, I. V. (Eds). (2016). Biological and bioorganic chemistry: textbook. In 2 books. Book 2. Biological chemistry. Kiev: VSV "Medicine" (in Ukrainian).
2. Owen, L. & Sunram-Lea, S. I. (2011). Metabolic Agents that Enhance ATP can Improve Cognitive Functioning: A Review of the Evidence for Glucose, Oxygen, Pyruvate, Creatine, and L-Carnitine. *Nutrients*, 3, No. 8, pp. 735-755. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3080735>
3. Lango, R., Smolenski, R. T., Narkiewicz, M., Suchorzewska, J. & Lysiak-Szydłowska, W. (2001). Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc. Res.*, 51, Iss. 1, pp. 21-29. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00313-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00313-3)
4. Mingorance, C., Rodríguez-Rodríguez, R., Justo, M.L., Álvarez de Sotomayor, M. & Herrera, M.D. (2011). Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2011, No. 7, pp. 169-176. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S14356>
5. Chekman, I.S. (2012). Quantum pharmacology, Kyiv. Naukova Dumka (in Ukrainian).
6. Kohn, W. & Sham, L. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *J. Phys. Rev.*, 140, No. 4, pp. 1133-1145.
7. Becke, A.D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98, No. 18, pp. 5648-5661.
8. Tomasi, J., Mennucci, B. & Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.*, 105, No. 8, pp. 2999-3093.
9. 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. (1993). General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.*, 14, No. 11, pp. 1347-1355.
10. Granovsky, A.A. Firefly version 8. Retrieved from <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>

11. Kazakova, O.A. (2011). Interaction of bioactive molecules with highly dispersed silica surface in aqueous medium: quantum chemical investigation. *Poverhnost*, 2011, Iss. 3, pp. 13-21 (in Russian).
12. Cheeseright, T., Mackey, M., Rose, S. & Vinter, A. (2006) Molecular Field Extrema as Descriptors of Biological Activity: Definition and Validation. *J. Chem. Info. Model*, 46, No. 2, pp. 665-676.

Received 03.01.2017

О.А. Казакова<sup>1</sup>, А.О. Сирова<sup>2</sup>, І.С. Чекман<sup>3</sup>, М.І. Загородний<sup>3</sup>, Н.Н. Чаленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет

<sup>3</sup> Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

#### КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА L-КАРНИТИНА

Проанализировано распределение зарядов, электростатического, гидрофобного потенциалов и определены основные реакционные центры молекулы L-карнитина. Значительная величина дипольного момента и разнообразие функциональных групп молекулы свидетельствуют о возможности взаимодействовать с полярными и неполярными структурами биомембран.

**Ключевые слова:** квантово-химические свойства, функциональные группы, L-карнитин.

O.O. Kazakova<sup>1</sup>, G.O. Syrovaya<sup>2</sup>, I.S. Chekman<sup>3</sup>, M.I. Zahorodnyi<sup>3</sup>, N.M. Chalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kiev

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

#### QUANTUM-CHEMICAL PROPERTIES OF L-CARNITINE

The distributions of charges and the electrostatic and hydrophobic potentials are analyzed, and the basic reaction centers of a molecule of L-carnitine are revealed. A large dipole moment and the variety of functional groups of the molecule evidence about a possibility of its interaction with polar and nonpolar structures of biomembranes.

**Keywords:** quantum-chemical properties, functional groups, L-carnitine.