КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ЕЛЕКТРОННІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ ЛІЗИНОПРИЛУ

¹Чекман І.С., ²Куліш М.П., ¹Свінціцький А.С., ¹Загородний М.І., ²Сендюк В.А., ²Павленко О.Л., ²Дмитренко О.П., ²Буско Т.О., ³Вітюк Н. В.

> ¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна ²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна ³Інститут хімії поверхні імені Чуйка НАН України, Київ, Україна chekman_ivan@yahoo.co.uk

Рецензенти: проф. Ніженковська І.В., проф. Цехмістер Я.В.

Актуальність. На сьогодні невідомі електронні властивості молекули лізиноприлу, які б пояснювали молекулярні механізми його антигіпертензивної дії.

Ціль: вивчення спектрів оптичного поглинання у воді, квантово-хімічної будови, електронних властивостей молекули лізиноприлу.

Матеріали та методи. Спектри поглинання лізиноприлу (1 мг/мл та 0,0125 мг/мл) вивчали на спектрометрі *Perkin Elmer* Lambda 35. Квантово-хімічне моделювання проводили за допомогою програмного пакету *Gaussian* 09. Оптимізацію молекули проводили напівемпіричним методом AM1, методом Хартрі-Фока HF/6-31 (d, p), методом функціоналу густини DFT/ B3LYP//6-31(d, p).

Результати. Спектр лізиноприлу має максимум поглинання в околі 257 нм та три менш інтенсивні піки при довжинах хвиль 253, 264 та 268 нм. Найбільш інтенсивним електронним переходом (сила осцилятора f=0,008), є перехід з HOMO на LUMO+2. HOMO локалізується на бензольному кільці, LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки, крім локалізації π -типу на п'ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід з HOMO-2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу, на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

Висновки. У молекули лізиноприлу від'ємний електростатичний потенціал знаходиться на атомах кисню та азоту. За донорно-акцепторними характеристиками, лізиноприл є м'яким реагентом, що визначає його взаємодію з білковими молекулами.

Ключові слова: лізиноприл, електронні властивості, спектр поглинання, гіпертрофія міокарду, антигіпертензивна дія.

Актуальність. У моно- і у комбінованій терапії артеріальної гіпертензії (АГ) застосовують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [1, 2, 5].

ІАПФ мають високу антигіпертензивну активність, метаболічну нейтральність, кардіо- та ренопротекторну дію. Серед ІАПФ по фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям особливу роль відіграє лізиноприл. Застосування його попереджає розвиток коронарних негативних подій у хворих з АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, покращує прогноз у хворих з цими захворюваннями [7].

В експерименті лізиноприл при 3-місячному застосуванні понижує артеріальний тиск (АТ) у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) [4]. При цьому спостерігається нормалізація структури міокарда.

Адже в міокарді щурів при САГ є суттєві зміни: гіпертрофія, потовщення коронарних артерій, збільшення колагенових волокон. Головною ознакою ультраструктурних змін є стан скоротливого апарату кардіоміоцитів (КМЦ): перескорочені міофібрили чередуються з ділянками їх дилатації та лізису. Недостатність скоротливої функції усугубляється розладами в енергетичному апараті – мітохондріях, де має місце підвищена електронна щільність матриксу і крист, що свідчить про лізис матриксу, внутрішніх та зовнішніх мембран крист. Підвищується активність лактатдегідрогенази та цитоплазматичної α-гліцерофосфат дегідрогенази, що свідчить про розвиток помірної тканинної гіпоксії в міокарді. Ще однією характерною особливістю ультраструктури міокарда щурів із САГ є набряк, що поширюється на всі структурні компоненти: КМЦ, ендотеліальні клітини, мікросудини, інтерстиційний простір. Це призводить до порушення проникності у міокарді, що погіршує функцію серцевого м'яза. При САГ у щурів настають структурні зміни не тільки у міокарді, але й у судинах, які проявляються у потовщенні судинної стінки і звуженні просвіту судин, частіше дрібних артерій та артеріол [4, 13]. Аналогічні зміни спостерігаються і у хворих з підвищеним АТ: гіпертрофія лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, зміна часу ізоволюметричного розслаблення та часу уповільненого раннього діастолічного потоку.

Лізиноприл при 3-місячному застосуванні щурам із САГ викликає нормалізацію електронномікроскопічної структури міокарда лівого шлуночка тварин: розслаблення міофібрил, а також збільшення глибини поздовжніх канальців Т-системи, у порівнянні з контрольними тваринам. Має місце нормалізація в мітохондріях: більший відсоток їх зберігають ультраструктурну організацію, зустрічаються мітохондрії малих розмірів, що свідчить про їх новоутворення. Ядра КМЦ округлої форми, мають одне або декілька ядерець, що свідчить про активацію їх функціональних можливостей в плані синтезу РНК і білку, а також наявність у ядрі переважно активної форми хроматину – еухроматину. Лізиноприл викликає позитивні зміни в мікроциркуляторному руслі: в ендотелії кровоносних судин виявлено менше пошкоджень, що можна пояснити залишковими процесами перескорочення міофібрил та менш вираженими дистрофічними змінами в ендотелії, в тому числі і набряком, розслабленням міофібрил [4].

Позитивна дія лізиноприлу на ультраструктуру міокарда щурів із САГ пояснюється декількома факторами: 1) покращується капілярізація міокарду за рахунок зменшення маси міокарду та стимуляції ангіогенезу [11, 12]; 2) нормалізується ендотеліальна функція судин [12].

Для глибокого розуміння механізмів позитивної терапевтичної дії тієї чи іншої молекули сьогодні застосовують міждисциплінарні розробки: фізичні, квантово-хімічні, фармакологічні. Адже лікувальний ефект того або іншого препарату реалізується за рахунок його міжмолекулярної взаємодії з білками-мішенями, що здійснюють певні функції в організмі. Ця взаємодія може бути безпосередньою або ж індукованою за рахунок впливу зовнішніх чинників, наприклад, внаслідок прикладання електростатичного потенціалу, у присутності різних активних молекул та ін. Зазвичай взаємодія реалізується у складному, за хімічним складом, водному розчині організму [9]. Механізм вплив лікарського засобу реалізується через взаємодію електронів й протонів між молекулами медикаменту та клітиною, субклітинними структурами організму [8].

Впливи лікарського засобу на організм вимагають детального поетапного розгляду кожного окремого прояву взаємодії з урахуванням усіх зовнішніх і внутрішніх факторів. На першому етапі важливо визначити особливості молекулярної будови кожної сполуки, розподілу заряду, електронних та коливних властивостей у вакуумі, що визначають її фармакодинамічні та фармакокінетичні аспекти. Доцільність дослідження спектральних властивостей, зокрема електронних переходів при вивченні оптичного поглинання і фотолюмінісценції, інфрачервоного поглинання та комбінаційного розсіяння світла, диктується необхідністю електронно-конформаційної ідентифікації цих сполук та їх поведінки. Крім того, для встановлення механізмів взаємодії лікарських засобів та білків-мішеней є важливим проведення квантово-хімічних і фізичних розрахунків.

Але на сьогодні невідомі електронні властивості молекули лізиноприлу, які б пояснювали молекулярні механізми його антигіпертензивної дії.

Метою даної роботи є вивчення спектрів оптичного поглинання у воді, квантово-хімічної будови, електронних властивостей молекул антигіпертензивного препарату лізиноприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення спектрів оптичного поглинання субстанції лізиноприлу були приготовані розчини молекул препарату в дистильованій воді з концентрацією 1 мг/мл та 0,0125 мг/мл задля виключення ефектів, пов'язаних з агломерацією молекул у розчинах. Спектри оптичного поглинання розчинів були одержані з використанням спектрометра *Perkin Elmer Lambda* 35.

Квантово-хімічне моделювання проводили за допомогою програмного пакету Gaussian 09. На першому етапі проводили оптимізацію молекули напівемпіричним методом АМ1, методом Хартрі-Фока HF/6-31 (d, p), а також методом функціоналу густини DFT/B3LYP//6-31(d, p) [8]. Оскільки кожен метод має ряд переваг і недоліків по відношенню до розрахунків різних величин, то для отримання певної величини обирали результати розрахунків тим методом, який дає найбільш точні значення у порівнянні з експериментальними даними. Так, наприклад, розрахунки енергій молекулярних орбіталей НОМО (Вищої заповненої молекулярної орбіталі), LUMO (найнижчої вільної молекулярної орбіталі), що відповідають за потенціали іонізації та енергії спорідненості, отримано методом функціоналу густини, розрахунки енергій та форми молекулярних орбіталей для пояснення спектрів поглинання, а також характеристики електронних переходів розраховано напівемпіричним ZINDO/S методом. Повної збіжності між експериментальними та теоретичними даними не спостерігалося, що типово для даного підходу; але її достатньо для коректного аналізу природи електронних переходів [14].

Метод АМ1 – напівемпіричний квантово-хімічний метод розрахунку, в основі якого лежить метод молекулярних орбіталей. У цьому методі враховуються всі валентні електрони молекули, що містять елементи першого та другого періодів, але не перехідні метали. Дозволяє розрахувати електронні властивості, загальну енергію, теплоту утворення та оптимізовану геометрію молекул.

Метод Хартрі-Фока (HF) – метод наближених

квантовомеханічних розрахунків для багатоелектронних систем. Метод оснований на одноелектронному наближенні, яке полягає в заміні взаємодії між електронами ефективним самоузгодженим потенціальним полем, підібраним так, щоб похибка від цього наближення була мінімальною. Метод дозволяє звести складну багатоелектронну квантовомеханічну задачу до розв'язування одноелектронних задач. Головним недоліком методу є те, що він не враховує кореляційної енергії для електронів.

Метод функціоналу густини – метод квантовомеханічних розрахунків з перших принципів для багатоелектронних систем. Традиційні методи визначення електронної структури, зокрема, метод Хартрі-Фока і похідні від нього, описують систему за допомогою багатоелектронної хвильової функції. Основна мета теорії функціонала густини - при описі електронної підсистеми замінити багатоелектронну хвильову функцію електронною густиною. Як правило, метод теорії функціонала щільності використовується спільно з формалізмом Кона-Шема, в рамках якого задача опису декількох взаємодіючих електронів в статичному зовнішньому полі (атомних ядер) зводиться до більш простої задачі про незалежні електрони, які рухаються в деякому ефективному потенціалі. Цей ефективний потенціал включає в себе статичний потенціал атомних ядер, а також враховує кулонівські ефекти, зокрема, обмінну взаємодію та електронну кореляцію. В даний час метод теорії функціонала густини є головним методом квантової хімії, втім, незважаючи на прогрес в теорії, все ще є недосконалим.

Memod ZINDO/S – метод розрахунку збуджених станів молекул, параметризований для того, щоб відтворити з використанням методів однозбуджених конфігураційних взаємодій енергії електронних переходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рисунку 1 представлена структурна формула молекули лізиноприлу, яка містить розгалужений



Рис.1. Структурна формула молекули лізиноприлу

вуглецевий ланцюг, бензольне кільце, п'ятичленне кільце.

Оптимізовану просторову геометрію молекули лізиноприлу, що складається з атомів вуглецю та водню, трьох атомів азоту та п'яти атомів кисню, наведено на рисунку 2а. На рисунку 2б наведено розподіл зарядів та напрям дипольного моменту молекули.



Рис. 2. Оптимізована геометрія молекули лізиноприлу (атоми вуглецю позначено крупними сірого кольору, три атоми азоту – синім кольором, п'ять атомів кисню – червоним кольором) (а) та розподіл заряду на атомах (червоним кольором позначено негативно заряджені атоми, зеленим – позитивно) (б). Стрілкою вказано величину та напрям дипольного моменту.

Величина дипольного моменту, яка дорівнює 2,6 Дебаї (DFT), обумовлена розподілом зарядів, зокрема, внаслідок атомів азоту та двох груп подвійних атомів кисню, що мають великі негативні заряди більше -0,5 електронних одиниць (е.о.) у порівнянні з атомами вуглецю, що несуть надлишки електронної густини (рис. 3).

Найбільш негативно заряджені атоми кисню та азоту молекули лізиноприлу можуть реагувати з електронноакцепторними угрупуваннями інших молекул, а атоми з дефіцитом електронної густини (вуглецю, водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами.

На рисунку 4 зображено розподіл електронної густини в даній молекулі.

Більш щільне розташування ізоденситних ліній (лінії, вздовж яких значення електронної густини





Рис. 3. Розподіл зарядів на атомах в молекулі лізиноприлу (чорні квадрати – значення, отримані методом AM1, червоні кружечки – методом функціоналу густини, сині трикутники – методом Хартрі-Фока. Нумерація атомів представлена на рисунку 4).



Рис. 4. Розподіл електростатичного потенціалу (а) та переріз ізоденситних поверхонь (ізогустини) молекули лізиноприлу.

однакові) вказує на більші перепади значень електростатичного потенціалу. Розрідженість ліній свідчить, що ці перепади відбуваються плавно. Найбільші перепади значень спостерігаються в околі атомів кисню, що під'єднані до п'ятичленного кільця. Найбільша електронна густина оточує електронегативні атоми кисню і азоту, менша – атоми вуглецю (рис. 4).

Потенціал іонізації молекули, що відповідає за передачу електронів іншим сполукам, дорівнює енергії електронного стану НОМО і становить -5,4 еВ у випадку застосування методу функціоналу густини. Енергія спорідненості (LUMO), що відповідає за приєднання молекулою лізиноприлу зовнішніх електронів, дорівнює 0,34 еВ.

На рисунку 5 зображено форму вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО та найнижчої вільної орбіталі LUMO. Орбіталь НОМО зосереджена на бензольному кільці і є чистою π -орбіталлю, оскільки має вузол у площині кільця [10]. LUMO орбіталь утворюється за рахунок неподілених пар електронів атомів кисню, що під'єднані до п'ятичленного кільця і відноситься до *n*-типу [10].



Рис. 5. Форма вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО (а) та найнижчої вільної орбіталі LUMO (б) у молекулі лізиноприлу.

Розташування та форма зовнішніх молекулярних орбіталей визначає не лише донорно-акцепторні характеристики молекул, але і характеристики оптичних переходів у спектрах оптичного поглинання. Поглинання квантів світла молекулою є її індивідуальною характеристикою. При взаємодії молекули з оточуючим середовищем, з фрагментами біомолекул, при її енергетичних змінах спектр поглинання зазнає суттєвих змін. Тому є важливим вивчення спектру поглинання молекули лізиноприлу в основному стані у водному розчині (рис. 5). Видно, що спектр має максимум поглинання в околі 257 нм та три менш інтенсивні піки при довжинах хвиль 253, 264 та 268 нм.

Пояснити природу піків оптичного поглинання можна, скориставшись квантово-хімічними розрахунками електронних переходів в молекулі лізи-



Рис. 5. Спектр оптичного поглинання молекули лізиноприлу у воді.

ноприлу. Схему енергетичних рівнів та форми молекулярних орбіталей в околі енергетичної щілини НОМО–LUMO наведено на рисунку 6.

Як було сказано вище, перша заселена орбіталь лізиноприлу локалізована на бензольному кільці. Наступна нижча орбіталь НОМО-2 локалізована по всій молекулі, окрім бензольного кільця та п'ятичленного кільця, носить змішаний характер. НОМО-3 локалізується на п'ятичленному кільці. Перша LUMO локалізована на двох атомах кисню і відноситься до п-типу, орбіталь LUMO+1 частково локалізована на бензольному кільці, атомах кисню.

Розрахунки збудженого стану молекули лізиноприлу вказують, що перший збуджений стан молекули реалізується за рахунок переходу між НОМО-3 – LUMO, що локалізовані на п'ятичленних кільцях, даний перехід відноситься до $\pi \rightarrow \pi$ типу, зазвичай такі переходи найбільш інтенсивні, і могли б пояснювати найбільш інтенсивний пік у спектрі поглинання лізиноприлу при 257 нм, проте розрахунки сили осцилятора, що визначає інтенсивність поглинання (f=0,0015) вказують, що інтенсивність цього піка за величиною інша (табл. 1).

Найбільш інтенсивним переходом, як свідчить величина сили осцилятора f=0,008, є перехід з HOMO на LUMO+2. HOMO локалізується на бензольному кільці, LUMO+2 носить змішаний характер, оскільки, крім локалізації π -типу на п'ятичленному кільці, містить електронну густину на неподілених парах атомів кисню, це дозволяє віднести даний перехід до $\pi \rightarrow \pi$ типу. Ще один перехід відбувається з HOMO-2, локалізованої на більшій частині молекули лізиноприлу на рівень LUMO+1, що містить електронну густину на бензольному кільці та неподілених парах атомів кисню.

Отже, можна вважати, що виражена фармакологічна активність лізиноприлу зумовлена загальною енергією, енергією зв'язування, електронною енергією, енергією між'ядерної взаємодії, теплотою утворення, енергією сольватації та площею поверхні гідрофобної частини молекули [3, 6].

Активний центр ангіотензинперетворюючого ферменту в комплексі з лізиноприлом «занурений» на 10Å у жолобок ферменту. Карбоксиалкільна група лізиноприлу за рахунок атома кисню зв'язується із цинком в активному центрі. Другий кисень карбоксиалкільного фрагменту утворює водневий зв'язок з Glu384. S₁-фенілпропільна група за допомогою Ван-Дер-Ваальсового зв'язку взаємодіє з Val518, аміногрупа лізиноприлу утворює водневий зв'язок з Glu162 в S₁ ділянці АПФ [10].

Отримані характеристики є основою для пояснення електронних властивостей молекули лізиноприлу, які сприяють його взаємодії з білками-мішенями, і як наслідок, сприяють його антигіпертензивній дії.

ВИСНОВКИ

Основні енергетичні параметри молекули лізиноприлу такі: 1) від'ємний електростатичний потенціал знаходиться на атомах кисню та азоту; 2) за донорно-акцепторними характеристиками, лізиноприл є м'яким реагентом, що визначає його взаємодію з білковими молекулами оточуючого середовища.

Таблиця 1

	Стан молекули	Основна конфігурація	Тип переходу	E, eB	F	λ, нм
	$S_0 \rightarrow S1$	HOMO–3–LUMO	$\pi \rightarrow \pi$	3,88	0,0015	319
	$S_0 \rightarrow S2$	HOMO-2-LUMO+1	Зміш.	3,93	0,002	315
	$S_0 \rightarrow S3$	HOMO-LUMO+2	$\pi \rightarrow \pi$	4,58	0,008	270

Електронні переходи у молекулі лізиноприлу (метод ZINDO)

Примітки: позначення S₀ – відповідає за основний стан молекули, S₁ – перший збуджений стан за рахунок поглинання кванта світла (відбувається енергетичний перерозподіл електронів у молекулі), S₂, S₃ – відповідно, другий та третій збуджені стани.



Рис. 6. Схеми енергетичних рівнів та електронних переходів в молекулі лізиноприлу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть І. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов [Текст] / Е.Н. Амосова // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5-16.
- Дзяк Г.В. Динамика показателей жёсткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии [Текст] / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Э.Л. Колесник // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 57-59.
- Загородний М.І. Квантово-фармакологічні властивості молекул інгібіторів ангіотенинперетворюючого ферменту каптоприлу та лізиноприлу [Текст] / М.І. Загородний, О.О. Казакова // Доповіді Національної академії наук України. 2010. № 10. С. 190-194.
- Загородній М.І. Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів [Текст] / М.І. Загородній, Р.С. Довгань, О.О. Нагорна [та ін.] – К.: Задруга, 2014. – 280 с.
- Коваленко В.М. Настанова з кардіології [Текст] / В.М. Коваленко. – К.: Моріон, 2009. – 1368 с.
- Сендюк В.А. Електронні властивості комплексів молекул антигіпертензивних та метаболічних препаратів [Текст] / В.А. Сендюк, О.Л. Павленко //

Тези доповідей наукової конференції молодих вчених «Наука XXI сторіччя: сучасні проблеми фізики». – 2015. – С. 37-38.

- Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії [Текст] / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
- Чекман І.С. Квантова фармакологія [Текст] / І.С. Чекман // К.: Наукова думка - 2012. – С. 8-12.
- Чекман І.С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) [Текст] / І.С. Чекман, О.О. Казакова, Т.Ю. Небесна // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636-649.
- Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex [Text] / R. Natesh, S.L. Schwager, E.D. Sturrock [et al.] // Nature. – 2003. – Vol. 421, No. 6922. – P. 551-554.
- Félétou M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets [Text] / M. Félétou, R. Köhler, P.M. Vanhoutte // Curr Hypertens Rep. – 2010. – Vol. 12, No. 4. – P. 267-275.
- Long-term exercise training and angiotensinconverting enzyme inhibition differentially enhance myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat [Text] / A.M. Ziada, M.O. Hassan, K.I. Tahlilkar [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23, No. 6. – P. 1233-1240.
- Lopez N. Differential hypertrophic effects of cardiotrophin-1 on adult cardiomyocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats [Text] / N. Lopez, J. Diez, M.A. Fortuno // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2006. – Vol. 41, No. 5. – P. 902-913.
- Valuer B. Molecular Fluorescence: Principles and Application [Text] / B. Valuer. – Wiley-VCH VerlagGmbh, 2001. – 381 p.

Надійшла до редакції 03.12.15

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ ЛИЗИНОПРИЛА

¹Чекман И.С., ²Кулиш Н.П., ¹Свинцицкий А.С., ¹Загородный М.И., ²Сендюк В.А., ²Павленко О.Л., ²Дмитренко О.П., ²Буско Т.О., ³Витюк Н. В.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина ²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина ³Институт химии поверхности имени Чуйко НАН Украины, Киев, Украина

Актуальность. На сегодня не известны электронные свойства молекулы лизиноприла, которые бы объясняли молекулярные механизмы его антигипертензивного действия.

Цель: изучение спектров оптического поглощения в воде, квантово-химического строения, электронных свойств молекулы лизиноприла.

Материалы и методы. Спектры поглощения лизиноприла (1 мг/мл и 0,0125 мг/мл) изучали на спектрометре *Perkin Elmer* Lambda 35. Квантово-химическое моделирование проводили с помощью программного пакета Gaussian 09. Оптимизацию молекулы проводили полуэмпирическим методом AM1, методом Хартри-Фока HF/6 -31 (d, p), методом функционала плотности DFT/B3LYP//6-31 (d, p).

Результаты. Спектр лизиноприла имеет максимум поглощения около 257 нм и три менее интенсивных пика при длинах волн 253, 264 и 268 нм. Наиболее интенсивным электронным переходом (сила осциллятора f=0,008), является переход с HOMO на LUMO+2. HOMO локализуется на бензольном кольце, LUMO+ 2 носит смешанный характер, поскольку, кроме локализации π-типа на пятичленном кольце, содержит электронную плотность на неразделённых парах атомов кислорода, это позволяет отнести данный переход к π→π типу. Еще один переход происходит с HOMO-2, локализованной на большей части молекулы лизиноприла на уровень LUMO+1, содержащий электронную плотность на бензольном кольце и неразделённых парах атомов кислорода.

Выводы. В молекуле лизиноприла отрицательный электростатический потенциал находится на атомах кислорода и азота. По донорно-акцепторным характеристикам, лизиноприл является мягким реагентом, что определяет его взаимодействие с белковыми молекулами.

Ключевые слова: лизиноприл, электронные свойства, спектр поглощения, гипертрофия миокарда, антигипертензивное действие.

QUANTUM PHARMACEUTICAL AND ELECTRONIC PROPERTIES OF THE LISINOPRIL MOLECULE

¹Chekman I.S., ²Kulish M.P., ¹Svintsitsky A.S., ¹Zagorodny M.I., ²Sendiuk V.A., ²Pavlenko O.L., ²Dmytrenko O.P., ²Busko T.O., ³Vitiuk N. V.

¹O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine ²Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine ³Chuiko Institute of Surface Chemistry NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Actuality. At present no electronic molecule properties are known that would explain molecular mechanisms of its antihypertensive action.

Aim: to study spectra of the optical aquatic absorption, quantum-chemical structure and electronic features of lisinopril molecule. Materials and methods. Lisinopril absorption spectra (1mg/ml and 0.0125mg/ml) were studied on Perkin Elmer Lambda 35 spectrometer. Quantum-chemical modeling was performed by means of Gaussian 09 program package. Molecular optimization was carried out by a semi-empirical method AM1, Hartee-Fock method HF/6-31and using density functional method.

Results. Lisinopril spectrum has the maximum absorption of approximately 257 nm and three less intensive peaks in the following waves' length: 253, 264 and 268 nm. The most intensive electronic transition (Oscillator power f=0,008) is that from HOMO to LUMO+2. HOMO is located on the benzene ring, while LUMO+2 has somewhat mixed character as far as, apart from π -type localization on the five-membered ring it contains electronic density on mixed vapors of oxygen atoms that makes it possible to refer the transition to π - π type. One more transfer with HOMO-2 localized on the major part of lisinopril molecule takes place onto the LUMO+1 level which contains electronic density on the benzene ring and mixed vapors of oxygen atoms.

Conclusions. Lisinopril molecule keeps a negative electrostatic potential within the atoms of oxygen and nitrogen. In accordance with donor-acceptor properties, lisinopril is considered to be a soft reagent that determines its interaction with protein molecules.

Key words: lisinopril, electronic properties, absorption spectrum, myocardial hypertrophy, antihypertensive action.