

УДК 615.272.4

І. С. ЧЕКМАН, Г. А. ПОГОТОВА, Т. Ю. НЕБЕСНА, Н. О. ГОРЧАКОВА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИЛІМАРИНУ

У роботі досліджені квантово-хімічні параметри електронної та просторової структури молекули силібіну: топологічні характеристики, заряди на атомах, локалізація граничних молекулярних орбіталей, розподіл електростатичного потенціалу в молекулі, енергетичні параметри.

Ключові слова: силімарин; силібін; гепатопротектор; квантова фармакологія

ВСТУП

Силімарин – стандартизований рослинний екстракт, отриманий з насіння розторопші плямистої (лат. *Silybum marianum*). Силімарин застосовується в якості гепатопротекторного препарату для профілактики і лікування захворювань печінки різної етіології [3, 8]. Основним компонентом цього екстракту є силібін (рис. 1), але силімарин також містить інші флаволідгани (силідіанін, силікрістин, ізосилібін, дигідросилібін), флавоноїди (таксифолін і кверцетин) та інші поліфенольні сполуки. Силібін представлений в рослинах як суміш двох діастереомерів в еквімолярному співвідношенні [15].

Флаволідгани з силімарину мають антирадикальні властивості, зменшують перекисне окиснення ліпідів мембран та ліпопротеїнів низької щільності. Антиоксидантні властивості силімарину корелюють з іншими видами біологічної активності цієї сполуки, а саме здатністю впливати на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що контролюють ріст та диференціацію клітин, процеси апоптозу [12, 15]. Силімарин також проявляє протизапальну, протифіброзну дію, стимулює біосинтез білків та регенерацію печінки, підсилює лактацію та чинить імуномодуючу дію [8].

Дослідження залежності антиоксидантної активності флавоноїдів від структури інтенсивно проводились протягом останніх років, однак механізми антирадикальної та антиоксидантної активності силімарину кінцево не з'ясовані.

Метою даної роботи було дослідження електронних та просторових властивостей молекули силібіну як основного компоненту силімарину для встановлення механізмів антиоксидантної активності даної сполуки. Робота виконана в рамках продовження циклу досліджень квантово-фармакологічних вла-

стивостей лікарських засобів метаболітного типу дії [4-7].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для молекули силібіну проведено пошук найбільш стабільної конформації квантово-хімічним методом теорії функціоналу густини ВЗРW91/6-311+G(d, p) за допомогою програми FireFly (PC GAMESS) version 7.1.G [2, 6].

У методах теорії функціоналу густини при розрахунках властивостей досліджуваної системи багатоелектронна хвильова функція замінена електронною густиною. Це призводить до суттєвого спрощення розрахунків, оскільки багатоелектронна хвильова функція залежить від 3N змінних (3 просторових координати на кожен з N електронів), у той час як густина – функція лише трьох просторових координат [2].

ВЗРW91 – метод теорії функціоналу густини, який включає три параметри та належить до гібридних методів. ВЗРW91 складається з двох частин: функціонал ВЗ, розроблений К. Becke, та функціонал РW91, розроблений J. P. Perdew та Y. Wang у 1991 р.

Розраховані квантово-хімічні показники для молекули силібіну: загальні розміри молекул (Å), відстані між атомами (Å); розміри кутів між зв'язками (°); розподіл електростатичного потенціалу та електронної густини в молекулі; заряди на атомах (од. заряду); енергії та локалізація вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV) [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 2 представлена тривимірна структура молекули силібіну, отримана в результаті квантово-хімічних розрахунків, з позначенням типів атомів.

Згідно з результатами досліджень розміри молекули силібіну за осями складають: X – 6,46 Å; Y – 5,09 Å; Z – 12,74 Å. Відстані між атомами показані в табл. 1.

© Чекман І. С., Поготова Г. А., небесна Т. Ю., Горчакова Н. О., 2014

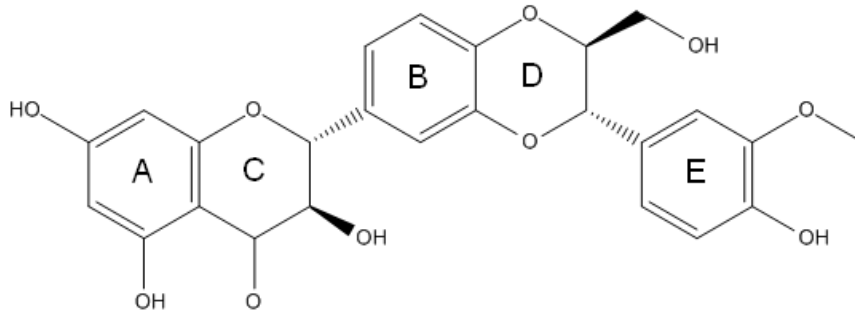


Рис. 1А. Структура молекули силібіну.

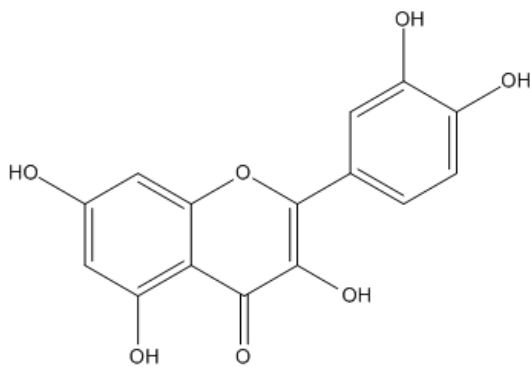


Рис. 1В. Структура молекули кверцетину.

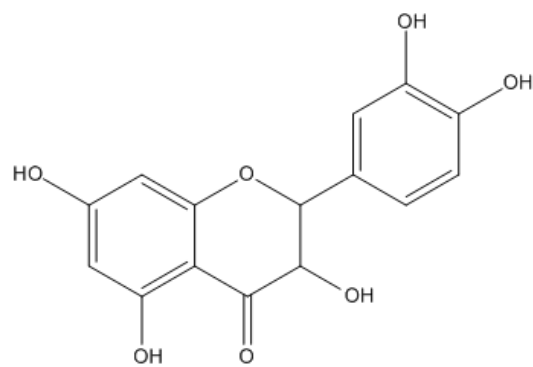


Рис. 1С. Структура молекули таксифоліну.

Міжмолекулярні взаємодії силібіну в організмі людини можуть бути описані різними якісними показниками: зарядами на атомах, потенціалами іонізації (енергія ВЗМО), спорідненістю до електрона (енергія НВМО), індексами реакційної активності. Враховуючи той факт, що молекули-мішені флавонолігнанів в організмі людини кінцево не встановлені, дослідження реакційних центрів цих сполук є особливо цікавим та актуальним завданням.

У табл. 2 наведені значення зарядів на атомах у молекулі силібіну.

Найбільш негативні заряди в молекулі силібіну спостерігаються на атомах кисню O6 (-0,57), O5 (-0,55), O17 (-0,55) та атомі вуглецю C26 (-0,43). Найбільші позитивні заряди мають атоми вуглецю C27 (0,45)

Таблиця 1

ВІДСТАНІ МІЖ АТОМАМИ В МОЛЕКУЛІ СИЛІБІНУ

1	R(19-22)	3,89
2	R(12-28)	3,93
3	R(23-12)	9,11
4	R(20-22)	4,15
5	R(11-34)	3,53
6	R(20-34)	8,07
7	R(22-34)	10,65
8	R(27-32)	9,52
9	R(22-33)	10,17
10	R(23-34)	11,14

Примітка. R(1-2)* – відстань між атомами, номери яких вказані в дужках відповідно до рис. 1, Å.

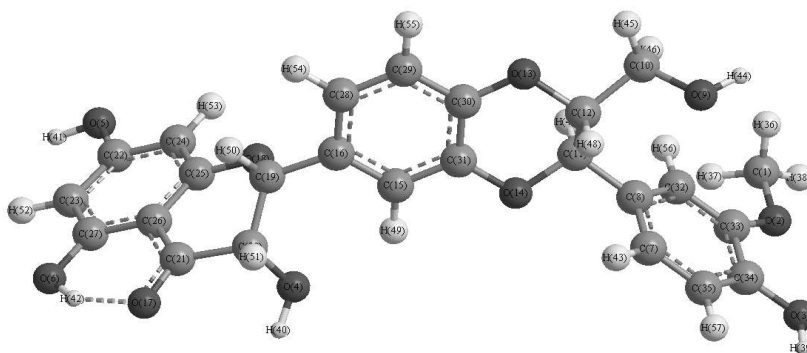


Рис. 2. Тривимірна структура молекули силібіну з позначенням типів атомів: атом водню гідроксогрупи O(6)–H(42) утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з киснем O(17).

Таблиця 2

**ЗАРЯДИ, ЕЛЕКТРОСТАТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ
ТА ЕЛЕКТРОННА ГУСТИНА НА АТОМАХ
В МОЛЕКУЛІ СИЛІБІНУ**

Тип атома	Заряд, од. заряду	Електронна густина, од. заряду	Електростатичний потенціал, од. заряду
1 (C)	-0,24	119,57	-14,71
2 (O)	-0,48	295,08	-22,32
3 (O)	-0,55	295,10	-22,32
4 (O)	-0,55	295,13	-22,34
5 (O)	-0,55	295,10	-22,31
6 (O)	-0,57	295,08	-22,33
7 (C)	-0,07	119,67	-14,77
8 (C)	-0,06	119,65	-14,75
9 (O)	-0,55	295,09	-22,35
10 (C)	-0,04	119,57	-14,71
11 (C)	-0,03	119,59	-14,69
12 (C)	0,09	119,62	-14,69
13 (O)	-0,53	295,13	-22,32
14 (O)	-0,50	295,20	-22,32
15 (C)	-0,11	119,69	-14,77
16 (C)	-0,11	119,65	-14,75
17 (O)	-0,55	295,41	-22,36
18 (O)	-0,49	295,21	-22,32
19 (C)	0,01	119,60	-14,68
20 (C)	-0,01	119,60	-14,69
21 (C)	0,53	119,81	-14,67
22 (C)	0,36	119,71	-14,68
23 (C)	-0,26	119,62	-14,77
24 (C)	-0,24	119,62	-14,77
25 (C)	0,44	119,71	-14,68
26 (C)	-0,43	119,59	-14,75
27 (C)	0,45	119,71	-14,68
28 (C)	-0,13	119,69	-14,76
29 (C)	-0,17	119,67	-14,76
30 (C)	0,27	119,66	-14,70
31 (C)	0,28	119,65	-14,71
32 (C)	-0,21	119,66	-14,76
33 (C)	0,30	119,65	-14,70
34 (C)	0,26	119,66	-14,70
35 (C)	-0,19	119,66	-14,76

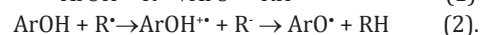
та C21 (0,53). Найбільша електронна густина (густині імовірності знаходження електрона в даній точці простору) характерна для атомів O17 (295,41) та O18 (295,21). Найбільш негативний електростатичний потенціал мають атоми O9 (-22,35) та O17 (-22,36).

Встановлення ділянок молекули, що мають негативний електростатичний потенціал, є важливим етапом для прогнозування взаємодії молекули з електрофілами. Однак аналіз електростатичного потенціалу молекул дозволяє вирішувати і більш складні завдання. Зокрема, всі сучасні комп'ютерні програми для моделювання процесів взаємодії ферментів з субстратами та рецепторів з лігандами розраховують розподіл молекулярного електростатичного потенціалу як інтегральну величину, що характеризує реакційну активність молекул [1].

На рис. 3-4 показана локалізація граничних орбіталей в молекулі силібіну.

Значення енергій граничних орбіталей є найбільш важливим дескриптором антиоксидантної активності [9, 10]. З літератури відомо, що редокс-потенціал антиоксидантів фенольної природи збільшується зі збільшенням негативної енергії НВМО, антиоксидантна активність похідних вітаміну Е підвищується при зменшенні негативної енергії ВЗМО [11, 13]. Антиоксидантна активність каротиноїдів залежить від різниці енергій ВЗМО та НВМО ($E_{В-Н}$). При зменшенні значення $E_{В-Н}$ та потенціалу іонізації антиоксидантна активність каротиноїдів зростає [10, 13, 14].

Сполуки фенольної структури можуть реалізувати антиоксидантні властивості за двома механізмами: шляхом переносу атома водню (1) або транспорту електрона (2):



Реакція (1) пов'язана з гомолітичною дисоціацією зв'язку O-H і може відбуватися на кожній OH-групі фенольної сполуки (молекули флаволігнану) залежно від ентальпії дисоціації зв'язку. Чим нижче значення ентальпії дисоціації, тим більша імовірність участі даної OH-групи в антиоксидантній дії сполуки. Реакція (2) перебігає з утворенням проміжної сполуки-катиону, отже залежить від потенціалу іонізації молекули, який визначається енергією ВЗМО [15].

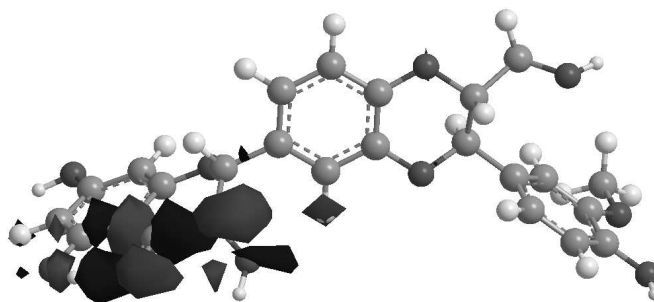


Рис. 3. Локалізація ВЗМО в молекулі силібіну.

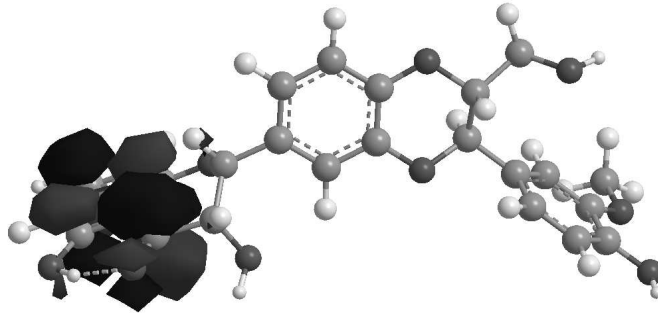


Рис. 4. Локалізація НВМО в молекулі силібіну.

Для силібіну реакція (2) має більше значення, в реалізації антиоксидантного ефекту беруть участь гідроксильні групи 7-OH та 20-OH [15].

В молекулі силібіну нараховується 141 молекулярна орбіталь. ВЗМО (№ 91) локалізується на карбонильній групі та має енергію -10,48 еВ. НВМО (№ 92) займає атоми вуглецю у центрі молекули та має енергію -3,75 еВ.

Показово, що ВЗМО силібіну знаходиться саме на кільці С біля рухомого атома водню гідроксогрупи O(6)-H(42), а водень цієї гідроксогрупи утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з киснем O(17). Атом кисню O(6) біля рухомого атома водню має найбільший негативний заряд в усій молекулі силібіну. Антиоксиданти флавоноїдної структури (кверцетин, таксифолін) мають спільну з силібіном частину (кільця А, С, рис. 1) та найбільш імовірно проявляють антиоксидантні властивості завдяки рухомому водню в кільці А.

ВИСНОВКИ

1. Встановлені топологічні (відстані між атомами) та квантово-хімічні (розподіл зарядів, електростатичного потенціалу, електронної густини, граничних молекулярних орбіталей) параметри молекули флаволігнану силібіну, що дозволяє поглибити сучасні уявлення про відношення цієї сполуки до компонентів живих систем з метою розуміння механізмів її фармакологічної дії.
2. У молекулі силібіну ВЗМО локалізується на кільці С.
3. Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що атом водню гідроксогрупи O(6)-H(42) має важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей силібіну.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. – М.: РХТУ, 1999. – 61 с.
2. Соловьев М. Е., Соловьев М. М. Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 325 с.
3. Цаприлова С. В. Расторопша пятнистая: химический состав, стандартизация, применение / С. В. Цаприлова, Р. А. Родионова // Вісник фармації. – 2008. – № 3 (41). – С. 92-104.
4. Чекман И. С. Изучение квантово-фармакологических свойств свойств дигоксина / [И. С. Чекман, О. А. Казакова, Т. Ю. Небесная и др.] // Доп. Національної академії наук України. – 2008. – Т. 4. – С. 182-187.
5. Чекман И. С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність»: [огляд літератури та власних досліджень] / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Журн. Академії медичних наук України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 636-649.
6. Чекман И. С. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2008. – № 1. – С. 48-57.
7. Яковлева І. Ю. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули / [І. Ю. Яковлева, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна та ін.] // Вісник проблем біол. і медицини. – 2008. – Вип. 1. – С. 160-168.
8. Abenavoli L. Milk thistle in liver diseases: past, present, future / [L. Abenavoli, R. Capasso, N. Milic et al.] // Phytother. Res. – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 1423-1432.
9. Chaudière J, Ferrari-Iliou R. Intracellular antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms // Food Chem. Toxicol. – 1999. – Vol. 37, № 9-10. – P. 949-962.
10. Kleinová M. Antioxidant properties of carotenoids: QSAR prediction of their redox potentials / [M. Kleinová, M. Hewitt, V. Brezová et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 97-103.
11. Lien E. J. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants / [E. J. Lien, S. Ren, H. H. Bui et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, № 3-4. – P. 285-294.
12. Sangeetha N. Oral supplementation of silibinin prevents colon carcinogenesis in a long term preclinical

- cal model / [N. Sangeetha, S. Aranganathan, J. Panneerselvam et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 643, № 1. – P. 93-100.
13. Soffers A. E., Van Haandel M. J., Boersma M. G. et al. Antioxidant activities of carotenoids: quantitative relationships between theoretical calculations and experimental literature data / [A. E. Soffers, M. J. Van Haandel, M. G. Boersma et al.] // Free Radic. Res. – 1999. – Vol. 30, № 3. – P. 233-240.
14. Sun Y-J. Quantitative Structure-activity Relationship Study on the Antioxidant Activity of Carotenoids / [Y.-J. Sun, J. Pang, X.-Q. Ye et al.] // Chinese J. Struct. Chem. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 2163-2170.
15. Trouillas P. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2,3-dehydrosilybin flavolignans: a joint experimental and theoretical study / [P. Trouillas, P. Marsal, A. Svobodova et al.] // J. Phys. Chem. – 2008. – Vol. 112, № 5. – P. 1054-1063.

УДК 615.272.4

И. С. Чекман, Г. А. Поготова, Т. Ю. Небесная, Н. А. Горчакова

КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ СИЛИМАРИНА

В работе исследованы квантово-химические параметры электронной и пространственной структуры молекулы силибина: топологические характеристики, заряды на атомах, локализация граничных молекулярных орбиталей, распределение электростатического потенциала в молекуле, энергетические параметры.

Ключевые слова: силимарин; силибин; гепатопротектор; квантовая фармакология

UDC 615.272.4

I. S. Chekman, G. A. Pogotova, T. Yu. Nebesna, N. A. Gorchakova

QUANTUM-PHARMACOLOGICAL STUDY OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF SILYMARIN

In the article quantum-chemical parameters of the electronic and spatial structure of silybin molecule have been analyzed: topological characteristics, the charges of atoms, localization of HOMO and LUMO, electrostatic potential distribution in molecules, energies parameters.

Key words: silymarin; silybin; hepatoprotector; quantum pharmacology

Адреса для листування:
04114, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14.
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця

Надійшла до редакції:
05.03.2014 р.