

## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНЬЮГАТА ЦИСПЛАТИН - ФУЛЛЕРЕНОЛ

А.Л.Пушкарчук<sup>1</sup>, Т. В. Безъязычная<sup>1</sup>, В.И. Поткин<sup>1</sup>,  
Е. А. Дикусар<sup>1</sup>, А.Г. ,Солдатов А.Г. <sup>1,2</sup>, С.Я. Килин <sup>3</sup>,  
А.П. Низовцев<sup>3</sup>, С.А. Кутень<sup>4</sup>, В.А.Пушкарчук<sup>5</sup>,  
Dominik Ludewig Michels<sup>6</sup>, Dmitry Lyakhov<sup>6</sup>,  
В.А. Кульчицкий<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Институт физико-органической химии НАНБ, Минск, Беларусь  
alexpr51@bk.ru, potkin@ifoch.bas-net.by

<sup>2</sup>ГО «Научно-практический центр НАНБ по материаловедению», Минск, Беларусь ansoldatov@yandex.by

<sup>3</sup>Институт физики им. Б.И.Степанова НАНБ Минск, Беларусь,  
Минск, Беларусь [kilin@dragon.bas-net.by](mailto:kilin@dragon.bas-net.by),  
[apniz@ifanbel.bas-net.by](mailto:apniz@ifanbel.bas-net.by)

<sup>4</sup>Институт ядерных проблем, Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь, kuten@inp.bsu.by

<sup>5</sup>Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь, [pushkarchuk@bsuir.by](mailto:pushkarchuk@bsuir.by)

<sup>6</sup>Computer, Electrical and Mathematical Science and Engineering Division, 4700 King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal 23955-6900, Saudi Arabia [dmitry.lyakhov@kaust.edu.sa](mailto:dmitry.lyakhov@kaust.edu.sa)

<sup>7</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,  
[vladi@fizio.bas-net.by](mailto:vladi@fizio.bas-net.by)

В работе приводятся результаты моделирования методом DFT атомной и электронной структуры водорастворимых производных конъюгатов цисплатина и наноуглеродных структур, таких, как фуллеренол (C<sub>60</sub>OH<sub>24</sub>) а также результаты изучения возможных механизмов биологической активности данных комплексов.

В эпоху повышения эффективности методов лечения и препаратов, используемых в современной нейроонкологии большое значение приобретает направленная доставка диагностических и лекарственных субстанций в опухоль. Целью работы является исследование оптимальных и рациональных подходов к созданию наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных препаратов (цисплатин).

Водорастворимые производные углеродных наноструктур представляют собой перспективный материал для использования в качестве средства доставки лекарственных препаратов [1]. Возможность эффективного использования конъюгатов цисплатина и наноуглеродных структур описана в работах [ 2-5].

В данной работе изложены результаты изучения методами компьютерной квантовой химии структурных и электронных характеристик конъюгатов на основе  $C_{60}OH_{24}$ , а также возможных механизмов формирования соответствующих конъюгатов. Рассматривались конъюгаты цитотоксического препарата цисплатина (*цис*- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ ), который обозначим, как *Cis* и фуллеренола. Исследуемый комплекс, состоящий из  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  показан на рисунке 1.

Поскольку исследование биологической активности и возможная доставка таких конъюгатов в экспериментах (*in vitro* и *in vivo*) имеет место в водном растворе, то при моделировании таких структур следует учитывать наличие растворителя - воды. В проведенных расчетах для учета растворителя использовался метод COSMO [6], который реализован в пакете квантово-химической программы

ORCA [7]. Расчеты проводились методом DFT (уровень теории DFT/B3LYP/SV/Lanl2DZ). Результаты расчета структурных параметров *Cis* и конъюгата без учета и с учетом растворителя приведены на рисунках 1-2.

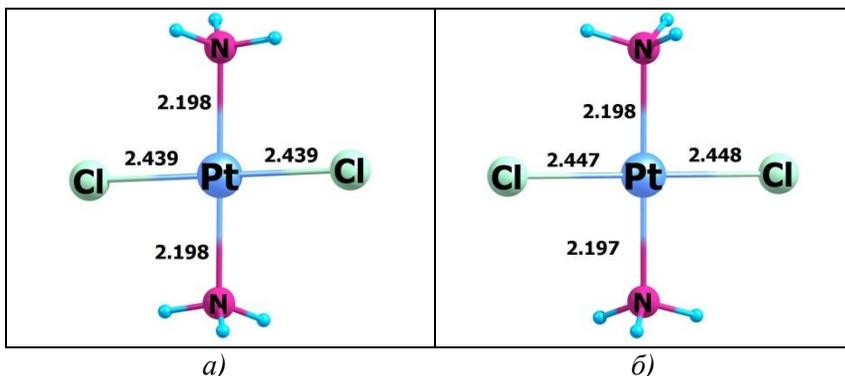


Рисунок 1 - Молекула Cis после расчета методом DFT *a)* в безводной среде, *б)* - с учетом растворителя (воды). Расстояния приведены в Å.

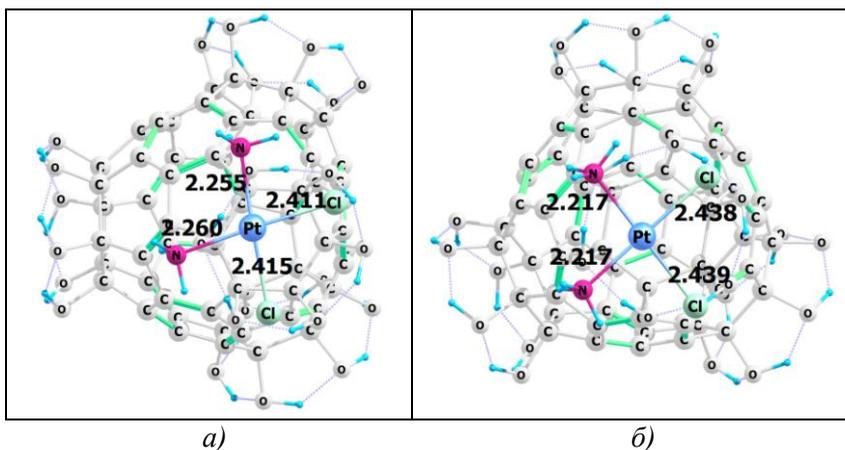


Рисунок 2 - Комплекс C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> + Cis после расчета методом DFT *a)* в безводной среде, *б)* - с учетом растворителя (воды). Расстояния приведены в Å.

Как видно из рисунка 1, взаимодействие C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> с Cis в вакууме приводит к увеличению длины связи Pt-N по сравнению с результатом для чистого Cis (примерно на

0,062 - 0,057 Å) и уменьшению длины связи Pt-Cl (примерно на 0,062 - 0,057 Å).

Эффект сольватации для комплекса  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  приводит к противоположной тенденции: уменьшению длины связи Pt-N (примерно на 0,038 - 0,043 Å) и увеличению длины связи Pt-Cl примерно на 0,027 - 0,024 Å по сравнению с комплексом в вакууме.

Из результатов расчета структурных параметров следует, что в водном растворе связи Pt-Cl ослабевают, а Pt-N усиливаются, что может привести к отрыву остатка цисплатина от конъюгата  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$ .

Таким образом, можно предположить, что эти эффекты могут привести к повышению противоопухолевых свойств цисплатина, входящего в состав конъюгата.

Для изучаемых соединений выполнены также расчеты электронной структуры. Проводилась оценка локализации верхней заполненной молекулярной орбиталью и нижней свободной молекулярной орбиталью (ВЗМО и НСМО соответственно). На рисунке 3 приведены результаты расчета электронной структуры комплекса  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  в рамках метода DFT, без учета и с учетом сольватации. По оси OY приведены значения энергий МО в эВ. Стрелками отмечены заселенные электронами МО, направления стрелок обозначают соответствующую ориентацию спина.

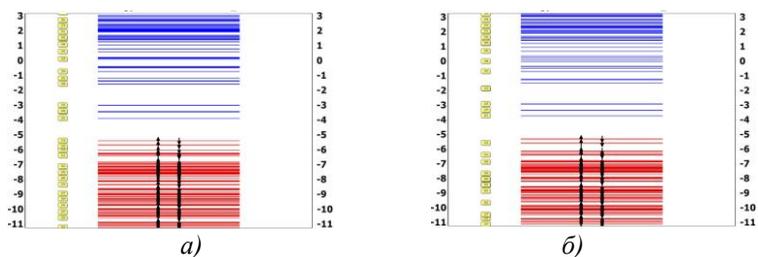


Рисунок 3 – Электронная структура комплекса  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  после расчета методом DFT *a*) – в безводной среде, *б*) – с учетом растворителя (воды)

Локализация ВЗМО и НСМО для соответствующих комплексов в безводной и водной среде показана на рисунках 4 и 5 соответственно.

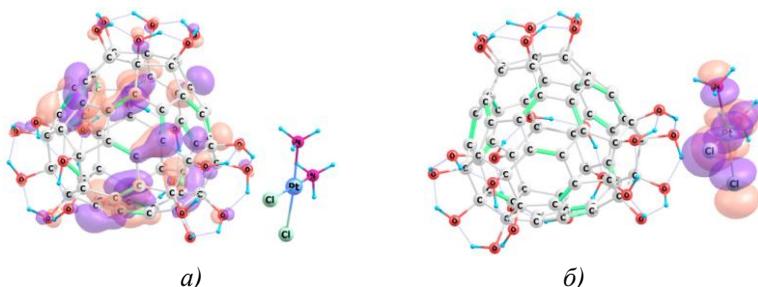


Рисунок 4 – Локализация а) – ВЗМО, б) – НСМО комплекса  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  после расчета методом DFT в безводной среде

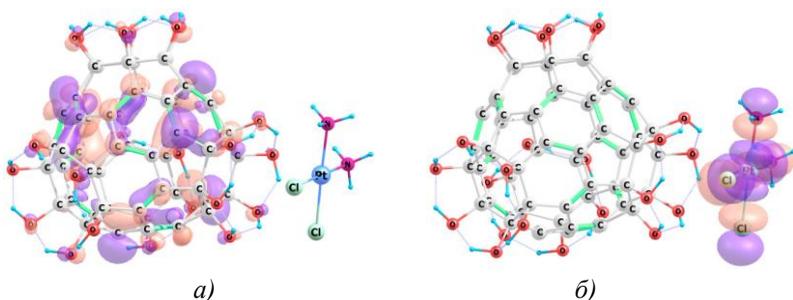


Рисунок 5 – Локализация а) – ВЗМО, б) – НСМО комплекса  $C_{60}(OH)_{24} + Cis$  после расчета методом DFT с учетом растворителя (воды)

Анализ локализации МО полученных после расчета электронной структуры показал, что в случае учета растворителя, возрастает вклад орбиталей атомов  $C_{60}(OH)_{24}$  в формирование ВЗМО, которая является граничной орбиталью, и обуславливает реакционную способность комплекса. Это может привести к повышению вероятности прямого участия атомов фуллеренола в реакциях обуславливающих биологическую активность данного конъюгата и показывает, что фуллеренол является не только носителем цис-

платина, но и способен непосредственно принимать участие в процессах воздействия на опухоль.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Конвергенция 2020»

#### Литература

1. Bianco A, Kostarelos K, Prato M. Opportunities and Challenges of Carbon-based Nanomaterials for Cancer Therapy. *Expert Opin. Drug Delivery* 2008. – Vol. 5. – p. 331–342
2. Injac R, Prijatelj M, Strukelj B. Fullerenol nanoparticles: toxicity and antioxidant activity. // *Methods Mol Biol.* – 2013, – V. 1028, – P. 75-100.
3. Elshater A.A, Haridy MAM, Salman MMA, Fullerene C60 nanoparticles ameliorated cyclophosphamide-induced acute hepatotoxicity in rats. // *Biomed Pharmacother.* – 2018, – V. 97, – P. 53-59.
4. М.А. Орлова, Т.П. Трофимова, А.П. Орлов, О.А. Шаталов, Ю.К. Наполов, А.А. Свистунов, В.П. Чехонин Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств / А. Орлова, Т.П. Трофимова, А.П. Орлов и др. // *Новые направления медицинской науки. Онкогематология.* – 2013. – Т. 2, – С. 83-89.
5. Orlova, M.A. Perspective of Fullerene Derivatives in PDT and Radiotherapy of Cancers / M.A. Orlova, T.P. Trofimova, A.P. Orlov et al. // *British Journal of Medicine & Medical Research.* – 2013. – Vol. 3. – № 4. – P. 1731-1756.
- 6 Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1993. – Vol. 2. – P. 799-805
7. Neese F. The ORCA program system // *Computational Molecular Science* 2012. Vol. 2, P. 73–78.