**УДК 544.18**

**Оспанова А.К.\*, Омарова Р.А.\*\*, Савденбекова Б.Е.\***

 Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

 Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендирова
 г. Алматы, Казахстан

\* balzhan.savdenbekova@gmail.com

**Квантовохимическое исследование структуры и прогноз участия функциональных групп хлоргексидина при получении антибактериальных нанопокрытий в мультислоях**

Проведено квантовохимическое исследование cтруктуры хлоргексидина, рассчитаны основные дескрипторы реакционной способности, а также соответствующие дескрипторы двух его бромзамещенных производных. Установлено, что атомы азота хлоргексидина могут быть потенциальными центрами электростатического взаимодействия в полислоях или участвовать в образовании водородных связей с полиэлектролитами в бислоях антибактериальных нанопокрытий.

**Ключевые слова:** хлоргексидин,квантовхимические исследования**,** структура, дескрипторы, активные центры,мультислои, антибактериальные нанопокрытия.

**Оспанова .Ә.Қ.\*, Омарова Р.А.\*\*, Савденбекова Б.Е.\***

 Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

С.Д. Асфендиров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті,
Алматы қ., Қазақстан

**Мультиқабаттарда антибактериалды наножабындарды алу кезінде хлоргексидиннің функционалды топтарының қатысуын болжау және құрылымын квантохимиялық зерттеу**

Хлоргексидиннің құрылысына квантты химиялық зерттеу жүргізілді, реакциялық қабілетінің негізгі дескрипторы мен оның бром орын басқан туындыларының сәйкесінше дескрипторлары есептелінді. Полиқабаттарда хлоргексидиннің молекуласындағы азот атомы электростатикалық әрекеттесуде потенциалды орталықтар болуы немесе антибактериалды наножабындардың биқабаттарында полиэлектролиттермен сутекті байланыс түзуге қатысуы мүмкін екендігі анықталды.

**Түйінді сөздер:** хлоргексидин,квантты химиялық зерттеу**,** құрылыс, дескрипторлар, активті орталықтар,мультиқабаттар, антибактериалды наножабын.

**Оspanova А.К.\*, Оmarova R.А.\*\*, Savdenbekova B.Е.\***

Al-Farabi Kazakh national university, Almaty, Kazakhstan

S.D. Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Kazakhstan

**Quantum-chemical study of the structure and prediction of the participation of the functional groups of chlorhexidine in the preparation of antimicrobial nanocoating in multilayers**

Conducted quantum-chemical study of the structure of chlorhexidine. calculate the main descriptors of reactivity, as well as the corresponding descriptors its two brominated derivatives. It was found that nitrogen atoms of chlorhexidine may be potential centers of electrostatic interactions in polylayers or participate in the formation of hydrogen bonds with the polyelectrolyte in the bilayers of antibacterial nanocoating.

**Keywords:** chlorhexidine, quantum-chemical research, structure, descriptors, active centers, multilayers, antimicrobial nanocoating.

**1 Введение**

Полиэлектролитные нанокомпозиты, мультислои, получаемые методом поочередного наслаивания противоположно заряженных полиэлектролитов на определенные дисперсные частицы или твердые носители, представляют собой новое перспективное направление быстро развивающейся области — полимерной нанотехнологии. Исследования в этой области позволяют получать композитные многофункциональные материалы с заданными свойствами [1-4]. Основной задачей многих исследований является разработка оптимальных условий получения антибактериальных полиэлектролитных мультислоев путем предварительного квантово-химического расчетного метода определения активных центров закрепления биоактивных соединений на поверхности носителя. На основании полученных данных можно провести мультислойную сборку полислоев путем формирования химических связей между функциональными группами полимеров в зависимости от рН среды и температуры. Такой подход к получению полислоев с активной противомикробной поверхностью сочетает в себе прогнозируемый теоретический путь реакции и его экспериментальное осуществление, что значительно облегчит выполнение поставленных задач во многих отраслях медицины и новых биотехнологиях. Полученные мультислои с антибактериальными свойствами могут быть использованы для медико-биологических и имплантируемых систем.

**2 Эксперимент**

В данной работе в качестве антибактериального агента был использован хлоргексидин. Хлоргексидин - лекарственный препарат, [антисептик](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%BA). Химическое название: 1,6-Ди-(пара-хлорфенилгуанидо)-гексан. Выпускается в виде би[глюконата](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D1%8E%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D1%82) (Chlorhexidini bigluconas). В химическом отношении является дихлорсодержащим производным [бигуанида](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%91%D0%B8%D0%B3%D1%83%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B4&action=edit&redlink=1). По структуре весьма близок к [бигумалю](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%91%D0%B8%D0%B3%D1%83%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8C&action=edit&redlink=1). Механизм действия хлоргексидина заключается во взаимодействии с фосфатными группами на поверхности клетки, вследствие чего возникает смещение осмотического равновесия, нарушение целостности и гибель клеток бактерий.

С целью выявления особенностей геометрического и электронного строения выбранного для исследований лекарственного препарата хлогексидина были рассчитаны его основные дескрипторы реакционной способности, а также соответствующие дескрипторы двух его бромзамещенных производных, которые могут быть потенциальными антибактериальными агентами при получении мультислоев для медико-биологических изделий. Для оптимизации геометрии и расчета дескрипторов использован квантово-химический метод РМ3 в полуэмпирическом приближении, входящий в программный пакет HyperChem версии 8 [5-7]. Для расчетов использовалось приближение Флэтчера-Ривса [8, 9]. Некоторые из межатомных расстояний в модельных молекулах
 (те, на которых в наибольшей степени сказалось замещение атома хлора, на атомы брома) представлены в таблице 1. Точность расчетов межатомных расстояний составляет 0,02 Å.

**Таблица 1** – Межатомные расстояния в исследованных модельных молекулах

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Межатомное расстояние, Å | Хлоргексидин | Монобромзамещенное соединение | Дибромзамещенное соединение |
| r (C-Cl1)\*) | 1,68 | 1.76 | - |
| r (C-Cl2) | 1,69 | - | - |
| r (C-Br1) | - | 1,91 | 1,87 |
| r (C-Br1) | - | - | 1,87 |
| r (Cар-N1) | 1,45 | 1,40 | 1,45 |
| r (C-N2) | 1,29 | 1,52 | 1,29 |
| r (C-N3) | 1,45 | 1,40 | 1,46 |
| r (Cap-N4) | 1,45 | 1,40 | 1.45 |
| r (C-N5) | 1,46 | 1,40 | 1,45 |
| r (C-N6) | 1,29 | 1,52 | 1,29 |

Из таблицы видно, что расстояния между ароматическими атомами углерода и связанными с ними атомами хлора в молекуле хлорбензидина практически одинаковы (1,68 и 1,69 Å, соответственно), что свидетельствует об одинаковой прочности данных связей. При замене одного из атомов хлора на атом брома связь между ароматическим атомом углерода с оставшимся атомом хлора слабеет, что приводит к увеличению соответствующего межатомного расстояния, а это позволяет предположить о возможности увеличения химической активности этого атома хлора. Расстояние между ароматическим атомом второго бензольного кольца и атомом брома, замещающим атом хлора, имеет значение 1,91 Å, что указывает на более слабую связанность с бензольным кольцом атома брома по сравнению с атомом хлора. Так как бром также является биоактивным компонентом, то можно предположить, что это соединение будет проявлять более сильные антибактериальные свойства. Замена двух атомов хлора на атомы брома приводит к стабилизации прочности связей атомов брома с разными бензольными кольцами, так как наблюдающиеся между этими атомами и атомами углерода бензольных колец межатомные расстояния становятся одинаковыми и равными 1,87 Å.

В молекулах, содержащих по два атома хлора или брома, наблюдается полное совпадение расстояний между атомами углерода и связанными с ними атомами азота. В модельной молекуле, в которой с разными бензольными кольцами связаны либо атом хлора, либо атом брома, рассматриваемые расстояния отличаются от аналогичных в молекулах с одинаковыми атомами галогенов: одни из них становятся короче, другие
– длиннее. Последние производные хлоргексидина, вероятно, будут обладать более сильными антибактериальными свойствами.

На внутренней остовной части исследованных молекул замена атомов хлора на атомы бромы не сказывается из-за их удаленности от места замены.

Таким образом, анализ межатомных расстояний показывает, что введение в молекулу хлоргексидина одного или двух атомов брома приводит к ослаблению связанности последних с бензольными кольцами в исследованных молекулах, что соответствует уменьшению ковалентности и увеличению ионогенности связей между ароматическим углеродом и атомами брома. Это должно способствовать увеличению растворимости бромзамещенных молекул в воде по сравнению с хлоргексидином, что вносит положительный вклад в их фармакологические свойства.

В качестве дескрипторов реакционной способности исследованных молекул были взяты следующие электронные характеристики: общая энергия молекулярной системы (Etot), стандартные энтальпии образования (∆fHo), энергии верхней занятой (EВЗМО) и нижней свободной (ЕНСМО) молекулярных орбиталей, зарядовые характеристики (q) на гетероатомах и дипольные моменты (μ) молекул в целом.

Значения указанных параметров представлены в таблице 2.

**Таблица 2** – Дескрипторы реакционной способности молекул хлогексидина и его бромзамещенных

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дескриптор | Хлоргексидин | Монобромзамещенное соединение | Дибромзамещенное соединение |
| Etot, ккал/моль | -122772,51 | -123617,73 | -124462,45 |
| ∆f Ho,ккал/моль | 98,84 | 112,59 | 126,82 |
| EВЗМО, эВ | -9,24 | -8,99 | -9,18 |
| ЕНСМО, эВ | -0,51 | -0,39 | -0,38 |
| q (C6) | -0,100 | -0,087 | -0,122 |
| q (Cl7) | 0,079 | 0,069 | q (Br7) 0,002 |
| q (C3) | -0,095 | -0,081 | -0,073 |
| q (N10) | -0,207 | -0,139 | -0,140 |
| q (N11) | 0,049 | 0,010 | 0,010 |
| q (C25) | -0,090 | -0,074 | -0,073 |
| q (N26) | -0,175 | -0,165 | -0,171 |
| q (N27) | 0,086 | 0,083 | 0,083 |
| q (C33) | -0,081 | -0,126 | 0,112 |
| q (Cl34) | 0,079 | q (Br34)0,008 | q (Br34) 0,008 |
| μ, D | 1,153 | 2,133 | 2,411 |

Анализ значений дескрипторов, представленных в таблице, показывает, что исследованные молекулярные системы характеризуются значительными по абсолютной величине отрицательными значениями общих энергий (Etot), что обусловлено значительным количеством электронов у таких атомов, входящих в состав молекул, как хлор и бром. При сравнении данных характеристик наблюдается следующая закономерность: по мере замещения атомов хлора на атомы брома значение рассматриваемого параметра по абсолютной величине возрастает.

Для исследованных модельных молекул характерна положительная по знаку энтальпия образования (∆fHo), которая дает вполне корректную информацию о термодинамической стабильности. Как показывает анализ значений данной характеристики, термодинамическая устойчивость данных систем при переходе от незамещенного хлоргексидина к его бромсодержащим производным по мере увеличения числа атомов брома, замещающих атомы хлора, уменьшается. Об этом свидетельствует возрастающие по абсолютной величине значения стандартной энтальпии образования исследованных моделей.

Замещение атомов хлора на атомы брома в молекуле хлоргексидина приводит также к заметному изменению зарядовых характеристик. Так, замена одного из атомов хлора на атом брома приводит к следующей зарядовой картине: отрицательный заряд на ароматическом атоме углерода, с которым связан оставшийся атом хлора, понижается по абсолютной величине. При замене этого атома хлора на атом брома рассматриваемый ароматический атом углерода, наоборот, становится более электроотрицательным, и потому может быть активным центром электростатического взаимодействия с полимерными матрицами в мультислоях.

Сопряжение в бензольном кольце и связанной с ним углерод-азотной остовной частью исследованных моделей невелирует отрицательный заряд, который должен бы наблюдаться на атомах галогенов. Это приводит к тому, что во всех модельных молекулах на атомах галогенов независимо от их природы наблюдается положительный по знаку, хотя и незначительный по абсолютной величине, электрический заряд. Значение этого заряда максимально по модулю для атомов хлора в случае их обоюдного присутствия в молекуле и минимально для атомов брома, одновременно заменяющих атомы хлора.

Заряды на атомах азота, связанных непосредственно с бензольными кольцами с присутствующими в них в качестве заместителей атомами галогенов, имеют отрицательное по величине значение. Причем по абсолютной величине значения этих зарядов достаточно значительны и расположены в интервале от │0,1395│ до │0,2066│ ед. заряда. Эти результаты однозначно указывают, что и атомы азота могут быть потенциальными центрами электростатического взаимодействия в полислоях или участвовать в образовании водородных связей с полиэлектролитами в бислоях полученных пленок.

Заряды на атомах углерода и азота по мере их удаления от галогензамещенных бензольных колец особого изменения от замены атомов хлора на атомы брома не испытывают и химически будут, вероятно, менее активными.

Для исследованных молекулярных систем рассчитаны дипольные моменты, которые имеют следующие значения в D: 1, 153 (хлоргексидин); 2,133 (его монобромзамещенное) и 2,411 (дибромзамещенное соединение). Сравнивая эти значения с дипольными моментами известных растворителей, например: μ (Н2О) = 1,83 D, μ (СН3ОН) = 1,69 D, которые относятся к полярным растворителям, можно отметить, что все исследованные системы имеют полярную природу и будут растворимы в полярных растворителях, в частности в воде. Данный факт, вытекающий из сравнительного анализа величин дипольного момента, является очень важным показателем для оценки фармакологической активности хлоргексидина и его бромзамещенных, так как позволяет прогнозировать их взаимодействия в биосистемах.

Важную роль в определении реакционной способности играют такие дескрипторы, как энергии граничных молекулярных орбиталей – высшей занятой и нижней свободной (ЕВЗМО и ЕНСМО), поэтому для исследованных моделей были рассчитаны эти характеристики. Из рассмотрения данных характеристик следует, что отрицательный знак энергии НСМО во всех исследованных системах, несмотря на то, что в них существуют нуклеофильные (электронодонорные) центры – атомы азота, в целом позволяет охарактеризовать эти системы как электрофильные реагенты, поэтому для них наиболее характерны процессы принятия «чужих» электронов на наинизшие вакантные (свободные) орбитали.

Исходя из разницы в энергиях ВЗМО и НСМО (ЕВЗМО - ЕНСМО), так называемой «энергетической щели», которая составляет в эВ: для хлоргексидина - 8,73; для монобромзамещенной формы - 8,60; для дибромзамещенной формы -8,80; можно сделать вывод о том, что для исследованных систем характерны орбитально-контролируемые процессы, т.е. те процессы, которые лимитируются особенностями электронного строения. Это подтверждает вывод, сделанный выше из анализа энергии НСМО.

Кроме того, знание значений энергий ВЗМО и НСМО позволяет определить «жесткость» или «мягкость» (η = (ЕВЗМО - ЕНСМО)/2) исследованных молекул. Как показывает расчет показатель η для всех исследованных молекул по величине более 1 эВ, что позволяет сделать вывод о том, что все изученные молекулярные системы являются «жесткими» реагентами.

**3 Заключение**

Квантово-химическое исследование хлоргексидина и его бром замещенных производных позволило установить особенности их геометрического и электронного строения, рассчитать основные дескрипторы реакционной способности и сделать некоторые прогнозы их фармакологических свойств, что позволит в дальнейшем дать научно-теоретическое обоснование антибактериальных покрытий на основе этих соединений.

Исследования проведена в рамках проекта “Получения полиэлектролитных мультислоев с антибактериальными свойствами для медико-биологических и имплантируемых систем”

**Список литературы**

1 Голосова А. Тонкие полимерные пленки на основе мультислойной сборки // Наноиндустрия. -2007. -№4. -С. 34-36.

2 Elbert D.L., Herbert C.B., Hubbell J.A. Thin Polymer Layers Formed by Polyelectrolyte Multilayer Techniques on Biological Surfaces // Langmuir. – 1998. –Vol.15. –P. 5355–5362.

3 Sukhishvili S.A., Responsive polymer films and capsules via layer-by-layer assembly // Current opinion in Colloid & Interface science -2005. –Vol.10. –P. 37-44.

4 Bai S., Wang Z., Zhang X. Hydrogen-Bonding-Directed Layer-by-Layer Films: Effect of Electrostatic Interaction on the Microporous Morphology Variation // Langmuir. -2004. –Vol. 20. –P.11828-11832.

5 Хёльтье Х.-Д., Зиппль В., Роньян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика / Перевод с англ. под ред. В.А. Палюлина и Е.В. Радченко. –
М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.- 322 с.

6 Степанов Н.Ф. Квантовая механика и квантовая химия. – М.: УРСС, 2001. – 503 с.

7 Грибов Л.А., Муштакова С.П. Квантовая химия. – М.: Гардарики, 1999. – 340 с.

8 Кларк Т. Компьютерная химия. М.: Мир, 1990. – 385 с.

9 Demaison J., Boggs J.E., Csaszar A.G. Equilibrium Molecular Structures From Spectroscopy to Quantum Chemistry.– PDF CRC Press. – 280 с.

**References**

1 Golosova А (2007) Nanoindustry [Nanoindustrya]. 4:34-36. (In Russian).

2 Pavlukhina S, Sukhishvili S (2011) Adv. Drug Delivery Rev 63:822-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.017>.

3 Sukhishvili SA (2005) Current opinion in Colloid & Interface science 10:37-44. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cocis.2005.05.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.cocis.2005.05.001%22%20%5Ct%20%22doilink).

4 Bai S, Wang Z, Zhang X (2004) Langmuir. 20:11828-11828. **DOI:**10.1021/la047968j.

5 Holtje H-D, Sippl W, Rognan D, Folkers G (2015) Molecular Modeling. Basic Principles and Applications [Molekulyarnoe modelirovanie. Teoriya i praktika] Binom. Laboratoriya znaniy, Moscow. Russia. (In Russian).

6 Stepanov NF (2001) Quantum mechanics and quantum chemistry [Kvantovaya mehanika i kvantovaya himiya]. URSS (In Russian).

7 Gribov LA, Mushtakova SP (1999) Quantum chemistry [Kvantovaya himiya]. Gardariki (In Russian).

8 Klark T. (1990) Computer chemistry [Kompyuternaya himiya]. Mir (In Russian)

9 Demaison J, Boggs JE, Csaszar AG (2010) Equilibrium Molecular Structures From Spectroscopy to Quantum Chemistry. CRC Press. ISBN: 978-1-439-81132-0.