



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2025-23-1-14-20>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 544.18:539.21:541.49:539.6

СТРУКТУРНЫЕ, ЭЛЕКТРОННЫЕ И ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОНЬЮГАТОВ КАРБОПЛАТИНА С ФУЛЛЕРЕНОЛОМ

А. Л. ПУШКАРЧУК¹, Т. В. БЕЗЪЯЗЫЧНАЯ¹, В. И. ПОТКИН¹, Е. А. ДИКУСАР¹,
А. Г. СОЛДАТОВ^{1,2}, С. Я. КИЛИН³, А. П. НИЗОВЦЕВ³, С. А. КУТЕНЬ⁴, Д. В. ЕРМАК⁴,
Т. С. ПИВОВАРЧИК⁵, Д. Б. МИГАС⁵, В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ⁶

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению
(г. Минск, Республика Беларусь)

³Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси
(г. Минск, Республика Беларусь)

⁴Институт ядерных проблем Белорусского государственного университета
(г. Минск, Республика Беларусь)

⁵Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

⁶Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси (г. Минск, Республика Беларусь)

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2025
Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2025

Аннотация. В статье представлен расчет методом HF-3с структурных и электронных характеристик конъюгата, состоящего из лекарственного препарата карбоплатина ($C_6H_{12}N_2O_4Pt$) и наночастицы фуллеренола ($C_{60}(OH)_{24}$). Оптимизация геометрической структуры конъюгата в водной среде проводилась с использованием того же метода и с применением модели поляризуемого континуума. Для выяснения природы межмолекулярной связи и оценки силы взаимодействия между молекулой карбоплатина и фуллеренолом был выполнен топологический анализ механизмов нековалентного взаимодействия на основе метода квантовой теории атомов в молекулах. Проанализированы индивидуальные парные атомные нековалентные взаимодействия в конъюгате и проведена оценка их энергий с помощью корреляции между энергией взаимодействия и характеристиками электронной плотности в критических точках связей. Показано, что конъюгат формируется за счет слабых сил взаимодействия между карбоплатином и фуллеренолом, обеспечивая освобождение лекарственного препарата при доставке его к соответствующему участку ДНК без значительных энергозатрат. Исследованные конъюгаты могут быть использованы для адресной доставки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: квантовая химия, метод HF-3с, квантовая теория атомов в молекулах, программный пакет ORCA, фуллеренол, карбоплатин, конъюгат, лекарственные препараты, адресная доставка, токсикология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Структурные, электронные и топологические свойства конъюгатов карбоплатина с фуллеренолом / А. Л. Пушкарчук [и др.] // Доклады БГУИР. 2025. Т. 23, № 1. С. 14–20. <http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2025-23-1-14-20>.

STRUCTURAL, ELECTRONIC AND TOPOLOGICAL PROPERTIES OF CARBOPLATIN CONJUGATE WITH FULLERENOL

ALEXANDER L. PUSHKARCHUK¹, TATSIANA V. BEZYAZYCHNAYA¹,
VLADIMIR I. POTKIN¹, EVGENIJ A. DIKUSAR¹, ANDREI G. SOLDATOV^{1,2},
SERGEI YA. KILIN³, ALEXANDER P. NIZOVTSSEV³, SIAMION A. KUTSEN⁴,
DMITRI V. YERMAK⁴, TATSIANA S. PIVOVARCHIK⁵,
DMITRI B. MIGAS⁵, VLADIMIR A. KULCHITSKY⁶

¹*Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus
(Minsk, Republic of Belarus)*

²*Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Materials Science
(Minsk, Republic of Belarus)*

³*B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

⁴*Institute for Nuclear Problems of Belarusian State University (Minsk, Republic of Belarus)*

⁵*Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)*

⁶*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

Abstract. The article presents the calculation of the structural and electronic characteristics of a conjugate consisting of the drug carboplatin ($C_6H_{12}N_2O_4Pt$) and a fullerene ($C_{60}(OH)_{24}$) nanocarrier by the HF-3c method. Optimization of the geometric structure of the conjugate in an aqueous medium was carried out using the same level of theory and the polarizable continuum model. To clarify the nature of the intermolecular bond and assess the strength of the interaction between the carboplatin molecule and fullerene, a topological analysis of the mechanisms of non-covalent interaction was performed based on the quantum theory of atoms in molecules. Individual paired atomic non-covalent interactions in the conjugate were analyzed and their energies were estimated using the correlation between the interaction energy and the characteristics of the electron density at the critical points of the bonds. It is shown that the conjugate is formed due to weak interaction forces between carboplatin and fullerene, ensuring the release of the drug when delivering it to the corresponding DNA region without significant energy costs. The studied conjugates can be used for targeted drug delivery.

Keywords: quantum chemistry, HF-3c method, quantum theory of atoms in molecules, ORCA software package, fullerene, carboplatin, conjugate, drugs, targeted delivery, toxicology.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Potkin V. I., Dikumar E. A., Soldatov A. G., Kilin S. Ya., et al. (2025) Structural, Electronic and Topological Properties of Carboplatin Conjugate with Fullerene. *Doklady BGUIR*. 23 (1), 14–20. <http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2025-23-1-14-20> (in Russian).

Введение

Важнейшим направлением современной фармакологии является адресная доставка лекарственных препаратов к соответствующим участкам ДНК клеток-мишеней. Она реализуется при помощи носителей, имеющих различную природу и химическое строение. В проведенных исследованиях в качестве носителя был выбран фуллерен, который обладает высокой растворимостью в воде, имеет нейтральный pH и достаточно просто синтезируется с несколькими гидроксильными группами. Это открывает возможности для доставки с его помощью лекарственных препаратов непосредственно в клетки-мишени (в рассматриваемом случае – в клетки онкологических новообразований).

Карбоплатин – известный химиотерапевтический препарат, используется для лечения онкологических заболеваний у человека. Механизм его действия заключается в образовании сшивок между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток [1]. Для снижения токсичности карбоплатина и повышения его эффективности путем уменьшения его концентрации разработана система доставки «препарат – наноноситель». В статье представлено исследование различных свойств конъюгатов карбоплатина с фуллереном.

Методы моделирования

Квантово-химическое моделирование конъюгата проводилось методом HF-3c [2] с использованием программного пакета ORCA 5.03 [3]. Расчеты выполнялись для конъюгатов в безвод-

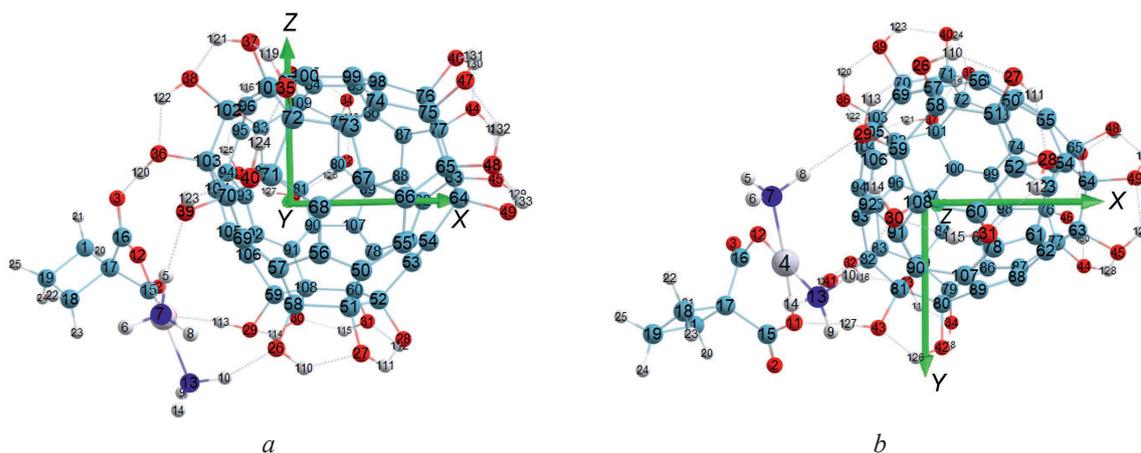
ной и водной средах, что имитировало условия, существующие в живых клетках. Водная среда моделировалась в приближении модели поляризуемого континуума (PCM) [4]. Для понимания природы нековалентных взаимодействий в конъюгате применялись как квантовая теория атомов в молекуле (QTAИМ) [5], так и метод функции локализации электрона (ELF) [6] с использованием программы Multiwfn [7]. Для конъюгатов проводилась полная оптимизация геометрии и рассчитывалась электронная структура с последующим анализом нековалентного взаимодействия.

Подход QTAИМ позволяет рассчитать такие параметры системы, как электронная плотность ρ_b , лапласиан плотности $\nabla^2\rho_b$, плотность кинетической и потенциальной энергии G_b и V_b соответственно. QTAИМ анализирует распределение электронной плотности конъюгата для определения критических точек системы, являющихся производными первого порядка электронной плотности. Существуют четыре критические точки, которые используются в анализе. В проводимом исследовании рассматривалась только критическая точка связи (ВСП), расположенная там, где электронная плотность имеет минимальное значение вдоль пути связи. Топология электронной плотности и свойства критических точек обеспечивают универсальное описание связи [8]. Лапласиан состоит из вкладов (λ_i – кривизна) по трем главным осям максимального изменения. Связующие взаимодействия можно определить по отрицательному знаку λ_2 . И, наоборот, если атомы находятся в несвязанном контакте, то в межатомной области $\lambda_2 > 0$. Данные параметры и соответствующие молекулярные графы конъюгата с критическими точками связи и путями связи представлены в табл. 1.

Таблица 1. Параметры QTAИМ для некоторых критических точек связи и молекулярные графы конъюгата $C_{60}(OH)_{24} + Carb$ в вакууме и водном растворе (а.е.)
Table 1. QTAИМ parameters for some critical bond points and molecular graphs of the $C_{60}(OH)_{24} + Carb$ conjugate in vacuum and aqueous solution (a.u.)

| Конъюгат | Номер ВСП | Атомы | λ_2 | ρ_b | $\nabla^2\rho_b$ | $ V_b /2G_b$ |
|-----------------------------------|-----------|-------|-------------|----------|------------------|--------------|
| $C_{60}(OH)_{24} + Carb$ | 151 | O–H | <0 | 0,0576 | 0,1491 | 0,6040 |
| | 201 | H–O | >0 | 0,0589 | 0,1083 | 0,7084 |
| | 240 | O–H | <0 | 0,0523 | 0,1341 | 0,6125 |
| $C_{60}(OH)_{24} + Carb$ в H_2O | 235 | O–H | >0 | 0,0262 | 0,0811 | 0,5338 |
| | 331 | O–H | >0 | 0,0383 | 0,0973 | 0,5967 |
| | 360 | O–H | <0 | 0,0502 | 0,2034 | 0,6104 |

В QTAИМ отношение $|V_b|/2G_b$ отражает величину ковалентности взаимодействия. Если $|V_b|/2G_b < 1$, то взаимодействие является нековалентным. В рассматриваемом случае все взаимодействия нековалентные. Конъюгаты фуллеренол с карбоплатиной в вакууме и в водной среде имеют одинаковое количество критических точек (рис. 1, *c–f*, сиреневый цвет) в пространстве между фуллеренолом и карбоплатином. В некоторых из них (рис. 1, *c–f*, точки 201 – у конъюгата в вакууме и 235, 331 – в воде) значение $\lambda_2 > 0$, т. е. взаимодействие нековалентное. Диапазон существования водородной связи в ВСП находится в пределах 0,002–0,035 а.е. для ρ_b и 0,024–0,139 а.е. – для $\nabla^2\rho_b$ [9]. Значения электронной плотности и лапласиана в критической точке связи 235, находящейся в области взаимодействия фуллеренола и карбоплатина, составляют 0,0262 и 0,0811 а.е. соответственно.



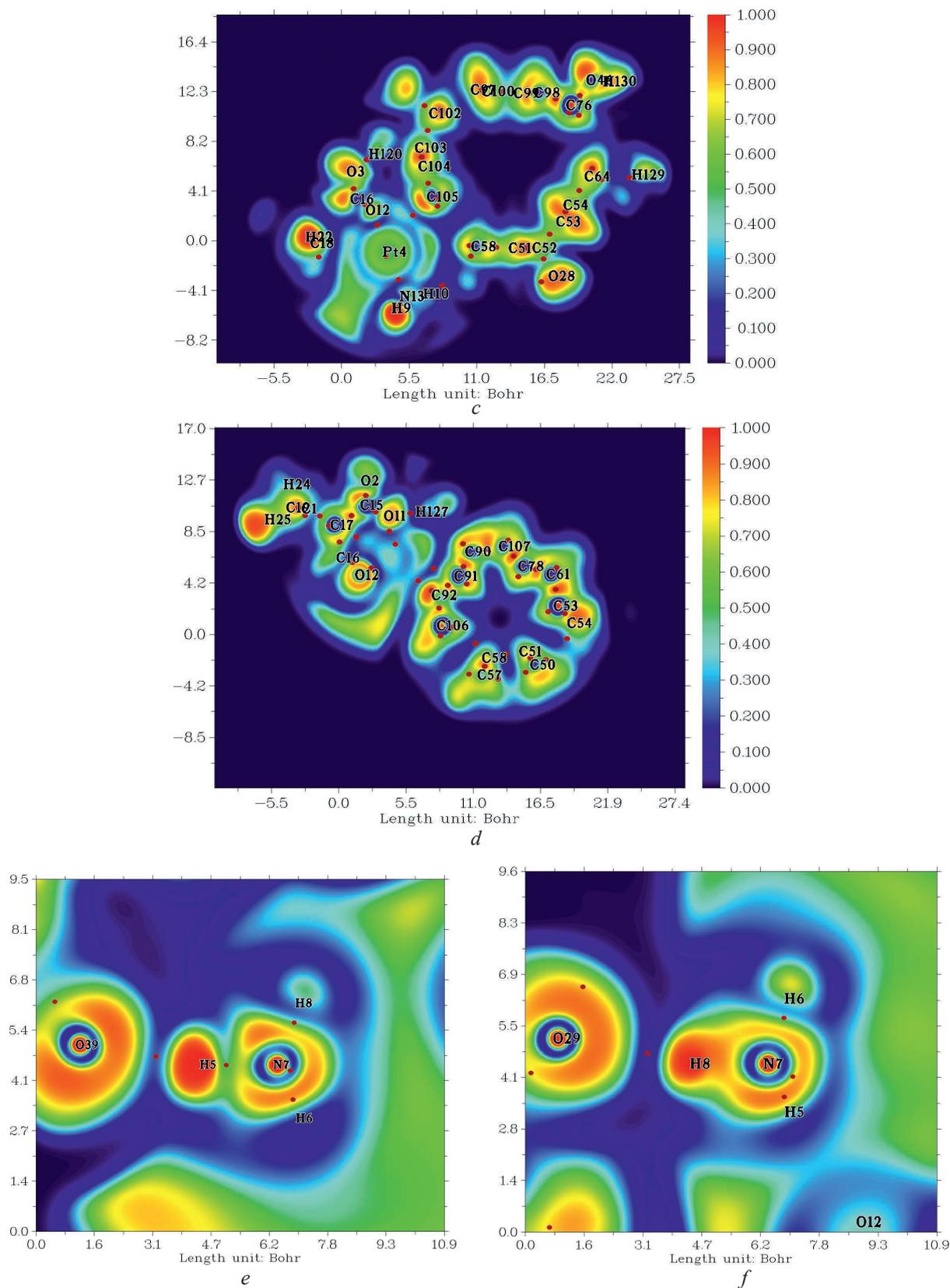


Рис. 1. Структура конъюгата в вакууме (a) и водном растворе (b) после полной оптимизации геометрии; карты функции локализации электронов (ELF) конъюгата в вакууме (c), водном растворе (d);

ELF для критических точек связи 151 (e) и 235 (f) соответственно

Fig. 1. The structure of the conjugate in vacuum (a) and aqueous solution (b) after full geometry optimization; maps of the electron localization function (ELF) of the conjugate in vacuum (c), aqueous solvent (d); ELF for critical bond points 151 (e) and 235 (f), respectively

На рис. 1, *c, d* изображены карты функции локализации электронов. Красным цветом на рис. 1, *e, f* обозначены неподеленные пары электронов (атомы N₇, O₂₉, O₃₉) и ковалентные связи. Светло-синий цвет в области взаимодействия между фуллеренолом и карбоплатином в вакууме и водном растворе показывает, что имеется очень слабое взаимодействие, подтверждаемое наличием ВСП, которые обозначены коричневым цветом. В качестве примера была рассмотрена ВСП между атомом водорода молекулы карбоплатина и атомом кислорода для двух конъюгатов (рис. 1, *e, f*). Согласно рис. 1 *c, d*, между атомами углерода 105, 106, 91 и карбоплатином также имеются критические точки связи.

Карты электростатического потенциала (рис. 2), известные также как карты электростатической потенциальной энергии или поверхности молекулярного электрического потенциала, иллюстрируют распределение заряда молекул в трехмерном виде. Анализ данного распределения может быть использован для определения взаимодействия молекул друг с другом. Высокий электростатический потенциал указывает на относительное отсутствие электронов (рис. 2, синий цвет), а низкий – на обилие электронов (красный цвет).

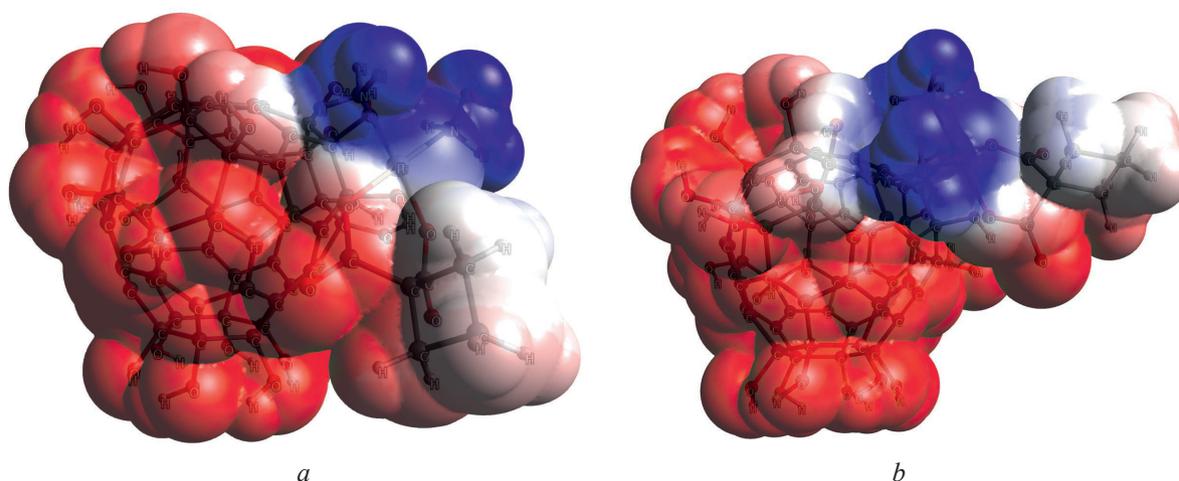


Рис. 2. Карты электростатического потенциала: *a* – C₆₀(OH)₂₄ + Carb; *b* – C₆₀(OH)₂₄ + Carb в H₂O
Fig. 2. Electrostatic potential maps: *a* – C₆₀(OH)₂₄ + Carb; *b* – C₆₀(OH)₂₄ + Carb in H₂O

Для конъюгата карбоплатин с фуллеренолом в вакууме и водном растворе карты электростатического потенциала показывают наличие избытка электронов на фуллереноле (рис. 2, красный цвет). Недостаток электронов (синий цвет) на атомах азота карбоплатина объясняет несвязывающее взаимодействие ($\lambda_2 > 0$) критических точек связи между фуллеренолом и карбоплатином в этой области пространства.

Заключение

1. Анализ результатов расчетов показал, что C₆₀(OH)₂₄ взаимодействуют с молекулой карбоплатина в водной и безводной средах посредством водородных связей, причем для конъюгата C₆₀(OH)₂₄ + Carb в H₂O обнаружено несвязывающее взаимодействие.

2. Молекула и наноситель в исследуемых конъюгатах связаны между собой слабыми межмолекулярными взаимодействиями, что позволяет без значительных энергозатрат освобождать лекарственные препараты при доставке их к соответствующему участку ДНК.

3. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Конвергенция–2025».

Список литературы / References

1. De Sousa G. F., Wlodarczyk S. R., Monteiro G. (2014) Carboplatin: Molecular Mechanisms of Action Associated with Chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50 (4), 693–701.
2. Sure R., Grimme S. (2013) Corrected Small Basis Set Hartree-Fock Method for Large Systems. *Journal of Computational Chemistry*. (34).

3. Nees F. (2022) Software Update: The ORCA Program System – Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science*. 12 (5).
4. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. (2005) Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*. 105 (8), 2999–3094.
5. Bader R. F. W. (1994) *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. New York, USA, Oxford University Press Publ.
6. Savin A., Nesper R., Wengert S., Fässler T. E. (1997) ELF: The Electron Localization Function. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 36 (17), 1808–1832.
7. Tian Lu. J. (2024) A New Introduction Paper of Multiwfn Has Been Published Recently! *Journal of Chemical Physics*. Available: <http://sobereva.com/multiwfn/> (Accessed 19 October 2024).
8. Bader R. F. W. (1998) A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions. *Journal of Physical Chemistry A*. 102 (37), 7314–7323.
9. Koch U., La Popelier P. (1995) Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *Journal of Physical Chemistry*. 99 (24), 9747–9754.

Вклад авторов

Поткин В. И., Килин С. Я., Пушкарчук А. Л., Солдатов А. Г. разработали концепцию проекта исследования.

Поткин В. И., Пушкарчук А. Л., Килин С. Я., Низовцев А. П., Кульчицкий В. А., Мигас Д. Б. разработали методологию исследования.

Пушкарчук А. Л., Безъязычная Т. В., Дикусар Е. А., Пивоварчик Т. С., Кутень С. А., Ермак Д. В. провели и обработали результаты компьютерного квантово-химического моделирования.

Пушкарчук А. Л., Пивоварчик Т. С. провели компьютерное моделирование методами QTAIM и ELF и визуализировали полученные результаты.

Authors' contribution

Potkin V. I., Kilin S. Ya., Pushkarchuk A. L., Soldatov A. G. developed the concept of the research project.

Potkin V. I., Pushkarchuk A. L., Kilin S. Ya., Nizovtsev A. P., Kulchitsky V. A., Migas D. B. developed a research methodology.

Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Dikusar E. A., Pivovarchik T. S., Kutsen S. A., Yermak D. V. carried out and processed the results of computer quantum-chemical modeling.

Pushkarchuk A. L., Pivovarchik T. S. carried out computer simulation by QTAIM and ELF methods and visualized the obtained results.

Сведения об авторах

Пушкарчук А. Л., канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ионного обмена и сорбции, Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси (ИФОХ НАН Беларуси)

Безъязычная Т. В., канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ионного обмена и сорбции, ИФОХ НАН Беларуси

Поткин В. И., акад. НАН Беларуси, д-р хим. наук, проф., зав. лабораторией химии гетероциклических соединений, ИФОХ НАН Беларуси

Дикусар Е. А., канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаборатории химии гетероциклических соединений, ИФОХ НАН Беларуси

Солдатов А. Г., зав. лабораторией физики сверхпроводящих материалов, Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению

Information about the authors

Pushkarchuk A. L., Cand. of Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Ion Exchange and Sorption, Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (IPOC NAS of Belarus)

Bezyazychnaya T. V., Cand. of Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Ion Exchange and Sorption, IPOC NAS of Belarus

Potkin V. I., Academician of NAS of Belarus, Dr. of Sci. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, IPOC NAS of Belarus

Dikusar E. A., Cand. of Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, IPOC NAS of Belarus

Soldatov A. G., Head of the Laboratory of Superconducting Material Physics, Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Materials Science

Килин С. Я., акад. НАН Беларуси, д-р физ.-мат. наук, проф., зав. Центром квантовой оптики и квантовой информатики, Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси (ИФИ НАН Беларуси)

Низовцев А. П., д-р физ.-мат. наук, вед. науч. сотр. Центра квантовой оптики и квантовой информатики, ИФИ НАН Беларуси

Кутень С. А., канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией теоретической физики и моделирования ядерных процессов, Институт ядерных проблем Белорусского государственного университета (ИЯП БГУ)

Ермак Д. В., вед. инж.-програм. лаборатории фундаментальных взаимодействий, ИЯП БГУ

Пивоварчик Т. С., асп. Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники (БГУИР)

Мигас Д. Б., д-р физ.-мат. наук, доц., зав. каф. микро- и нанoeлектроники, БГУИР

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
Тел.: +375 29 154-63-06
E-mail: tantanhlopina@gmail.com
Пивоварчик Татьяна Сергеевна

Kilin S. Ya., Academician of NAS of Belarus, Dr. of Sci. (Phys. and Math.), Professor, Head of the Center of Quantum Optics and Quantum Informatics, B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (IP NAS of Belarus)

Nizovtsev A. P., Dr. of Sci. (Phys. and Math.), Leading Researcher at the Center of Quantum Optics and Quantum Informatics, IP NAS of Belarus

Kutsen S. A., Cand. of Sci., Head of the Laboratory of Theoretical Physics and Simulation, Institute for Nuclear Processes of Belarusian State University (INP BSU)

Yermak D. V., Leading Software Engineer of the Laboratory of Fundamental Interactions, INP BSU

Pivovarchik T. S., Postgraduate at the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (BSUIR)

Migas D. B., Dr. of Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Head of the Micro- and Nanoelectronic Department, BSUIR

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus
Minsk, P. Brovki St., 6
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
Tel.: +375 29 154-63-06
E-mail: tantanhlopina@gmail.com
Pivovarchik Tatsiana Sergeevna