

---

---

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

---

---

2. Logistika : ucheb. / pod red. B. A. Anikina. – 3-e izd., pererab. i dop. – M. : INFRA-M, 2005. – 368 s. – (Vysshee obrazovanie).
3. Lukinskij V. S. Modeli i metody teorii logistiki / V. S. Lukinskij. – 2-e izd. – SPb. : Piter, 2008. – 448 s.
4. Mastjaeva I. N. Matematicheskie metody i modeli v logistike / I. N. Mastjaeva. – M., 2004. – 59 s.
5. Nerush Ju. M. Logistika : ucheb. / Ju. M. Nerush. – 4-e izd., pererab. i dop. – M. : Prospekt, 2006. – 520 s.
6. Sklad: logisika, upravlenie, analiz / pod red. V. V. Volgina. – 10-e izd., pererab. i dop. – M. : Dashkov i Ko, 2009. – 736 s.
7. Transportnaja logistika: uchebnik dlja transportnyh vuzov / pod obw. red. L. B. Mirotina. – M. : Jekzamen, 2003. – 512 s.

УДК 544.163.2:544.169:544.183.2:004.942

### МОДЕЛИРОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДОКСОРУБИЦИНА С РАЗЛИЧНЫМИ СОРБЦИОННЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ

*Золотарева Наталья Валерьевна, кандидат технических наук, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: zoloto.chem@mail.ru.*

*Бубнова Валентина Владимировна, студентка, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: sestri-87@mail.ru.*

*Бубнова Нина Владимировна, студентка, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: sestri-87@mail.ru.*

*Кудряшова Анастасия Евгеньевна, магистрант, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: asuaalykova@mail.ru.*

*Старикова Алла Андреевна, аспирант, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: asuaalykova@mail.ru.*

*Алыклов Нариман Мирзаевич, доктор химических наук, профессор, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, Астрахань, Татищева, 20а, e-mail: asuaalykova@mail.ru.*

Смоделированы и изучены механизмы образования специфических взаимодействий доксорубицина с модельными поверхностями некоторых нанотрубок, моделью активного угля и кластером алюмосиликата. Представлены структурные изменения, электронные и энергетические характеристики исходных веществ и образующихся систем. Проведено сопоставление результатов квантово-химического моделирования с экспериментальными данными (изменение энтальпии,  $\Delta H$ ; энергия активации,  $E_{акт}$ ) адсорбции доксорубицина на углеродных нанотрубках, активном угле и алюмосиликате в статическом и динамическом режимах. Установлены особенности участия функциональных групп доксорубицина в образовании связей. Сделаны выводы о выборе углеродных нанотрубок в качестве сорбента. Из многочисленных вариантов образования специфических взаимодействий установлено, что процесс сорбции способен протекать эффективнее, если размеры полости однослойной углеродной нанотрубки превышают размеры внедряемой молекулы. Использование активных углей в качестве сорбента является эффективным за счет наличия на поверхности окисленных функциональных групп и многочастичных разломов. Структура и состав алюмосиликата способствуют удержанию на своей поверхности функциональных групп доксорубицина за счет образования донорно-акцепторных и преимущественно водородных типов связей.

*Ключевые слова:* моделирование, специфические взаимодействия, доксорубицин, одностойные углеродные нанотрубки, активный уголь, алюмосиликат, энергия адсорбции, энергия активации.

### MODELLING OF A SPECIFIC INTERACTION OF DOXORUBICIN WITH DIFFERENT SORPTION SURFACES

*Zolotareva Nataliya Valerevna, candidate of technical sciences, Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: zoloto.chem@mail.ru.*

*Bubnova Valentina Vladimirovna, a student of the course V, Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: sestri-87@mail.ru.*

*Bubnova Nina Vladimirovna, student, Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: sestri-87@mail.ru.*

*Kudryashova Anastasia Evgenevna, graduate, Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: acyaalykova@mail.ru.*

*Starikova Alla Andreyevna, graduate student analytical and physical chemistry, Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: acyaalykova@mail.ru.*

*Alykov Nariman Mirzaevich, doctor of chemical sciences, prof., Astrakhan State University, 414056, Russia, Astrakhan, Tatishcheva 20 a, e-mail: acyaalykova@mail.ru.*

*We have modeled and studied the mechanisms of formation of specific interactions of doxorubicin with model surfaces of some nanotubes, the model of active carbon and aluminosilicate cluster. Represented by the structural changes, electronic and energy characteristics of the starting materials and are of formed of systems. Comparison of results of quantum-chemical modeling with experimental data (enthalpy change,  $\Delta H$ , activation energy,  $E_{akt}$ ) adsorption of doxorubicin on carbon nanotubes, active carbon and aluminosilicate in the static and dynamic modes. The peculiarities of the participation of functional groups of doxorubicin in the formation of bonds. Conclusions are drawn about the choice of carbon nanotubes as a sorbent. Of the many variants of formation of specific interactions, it was found that the sorption process can proceed more efficiently if the size of single-walled carbon nanotube cavity is larger than the molecule being introduced. The use of activated carbons as a sorbent is effective due to the presence on the surface of oxidized functional groups, and many fractures. The structure and composition of the aluminosilicate support the retention on the surface functional groups of doxorubicin, due to the formation of donor-acceptor and hydrogen mainly types of bonds.*

*Key words:* modeling, quantum-chemical calculations, the cluster, silica, aluminum oxide, aluminum silicates, tetracycline, adsorption, adsorption energy.

В настоящей работе проведен обзор результатов квантово-химического и экспериментального исследования сорбции кардиотоксичного препарата – доксорубицина (адриамицин) на углеродных нанотрубках (УНТ), активном угле и алюмосиликате. Нами ставится вопрос о применении УНТ в качестве сорбционного материала. Доксорубицин относится к группе антибиотиков антрациклинового ряда, используемых в химиотерапии [5].

В структуре доксорубицина можно выделить функциональные группы, способные принимать участие в образовании многочастичных межмолекулярных связей, среди которых кетогруппы, гидроксогруппы, связующие атомы кислорода ( $-O^{15}$ -,  $-O^{30}$ -,  $-O^{31}$ -) и аминогруппа (рис. 1).

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

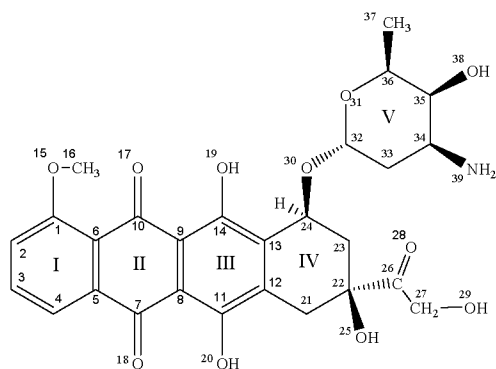


Рис. 1. Структура доксорубина

Теоретические расчеты позволили сформировать представления о механизме образования специфических взаимодействий между отдельными функциональными группами доксорубина и модельными структурами сорбирующей поверхности. О наиболее выгодном положении сорбента и сорбата судили по результатам энергии адсорбции ( $\Delta E_{адс}$ , кДж/моль) и энергии активации ( $E_{акт}$ , кДж/моль):

$$\Delta E_{адс} = E_{полн}(система) - [E_{натн}(сорбент) + E_{натн}(сорбат)], \quad (1)$$

$$\Delta E_{акт} = E_0 + RT \quad (2)$$

где  $E_{полн}$  – полная энергия образования соединения;  $E_0$  – разность энергий исходных реагентов и образующегося адсорбционного комплекса.

Квантово-химические расчеты выполнены в программе GAMESS [6]. Использование в первом приближении метода молекулярной механики MM2 позволило провести конформационный анализ исходных молекул. Дальнейшая геометрическая оптимизация проведена полуэмпирическим PM3-методом в рамках приближения Хартри-Фока. Данный выбор связан с выявлением термодинамических параметров, которые согласуются с экспериментальными значениями и имеют свое отображение в одном из полуэмпирических методов. В спорных случаях, при установлении наиболее устойчивой геометрии образующихся систем расчеты проводились с использованием расширенного базиса  $6-31^{++}G(d, p)$ .

Экспериментальные результаты (энтальпийный фактор ( $\Delta H$ ), энергия активации ( $E_{акт}$ )), полученные в статическом и динамическом режимах, позволили скорректировать критерии выбора возможных модельных адсорбционных комплексов. Расчет энтальпийного фактора ( $\Delta H$ ) и энергии активации ( $E_{акт}$ ) сорбционного процесса осуществлялся следующим образом:

$$\Delta H = \frac{RT_1T_2 \ln(K_2/K_1)}{T_2 - T_1} \quad (3)$$

$$E_{акт} = -R \cdot \text{tg} \varphi, \quad (4)$$

где  $K_1$ ,  $K_2$  – константы сорбции при соответствующих температурах;  $\text{tg} \varphi$  – угловой коэффициент прямой в графической зависимости « $\ln K - T^{-1}$ ».

В настоящее время УНТ и его модификации используют в качестве материала, из которого можно конструировать различные макромолекулярные структуры, размеры которых могут достигать сотен нанометров; в качестве «носителя», транспортирующего те или иные соединения; в качестве сорбционного материала [3, 4, 7].

Поскольку углеродные наноструктурные материалы представляют нитевидные образования поликристаллического графита преимущественно цилиндрической формы с внутренним каналом в виде многослойной нанотрубки, то для расчетов были выбраны две мо-

дельные структуры с разным набором атомов по окружности углеродного скелета – 10 и 5 колец (рис. 2). Концевыми атомами нанокластеров являются протоны.

Выбор размерности ограничен вычислительными возможностями при изучении процессов взаимодействия. Для систематизации введена условная нумерация взаимодействий – В-1, В-2, В-3 и т.д.

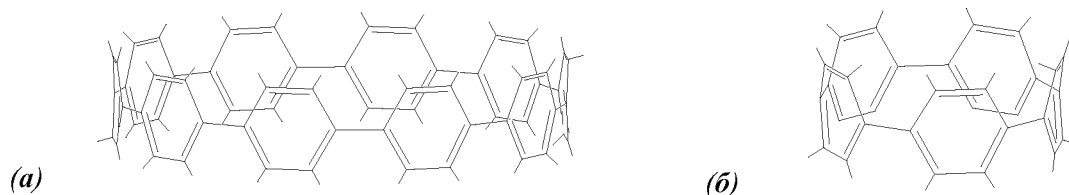


Рис. 2. Структура УНТ: (а) – 10 колец; (б) – 5 колец

Адсорбционная система В-1 образована за счет частичного участия атомов кислорода  $=O^{17}$  и  $=O^{18}$  в формировании связи с протонами первого и третьего колец гексагональной сетки 10-УНТ. Отметим, подобные взаимодействия неспецифичны для протонов, включенных в структуру УНТ. Так, величина частичного заряда на атоме  $=O^{17}$  до/после взаимодействия составляет  $-0,263e/-0,269e$ , а на атоме  $=O^{18}$   $-0,277e/-0,280e$ . Равновесное расстояние между взаимодействующими атомами в среднем составляет  $3,5 \text{ \AA}$ , при этом, незначительно короче, связь образуется при атоме  $=O^{17}$ . Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет  $-5,9 \text{ кДж/моль}$ , что занижено по сравнению с экспериментальным результатом энтальпийного фактора ( $\Delta H$ )  $-3,500 \text{ кДж/моль}$ . По кинетике адсорбции теоретически рассчитанная величина энергии активации  $-3,424 \text{ кДж/моль}$  сопоставима с экспериментальным значением  $E_{\text{акт}} = -3,837 \text{ кДж/моль}$ .

Система В-2 образована за счет взаимодействия атомов кислорода  $-O^{19}$ - и  $-O^{20}$ - с протонами первого и второго колец гексагональной сетки модели нанотрубки. Аналогично системе В-1 равновесное расстояние между взаимодействующими атомами составляет  $3,5 \text{ \AA}$ . Теоретически рассчитанные значения энергии адсорбции и энергии активации соответственно составляют  $-6,3 \text{ кДж/моль}$  и  $-3,824 \text{ кДж/моль}$ .

В связи с тем что внутренний диаметр 10-УНТ превышает размер молекулы доксорубина, вполне ожидаемо расположить доксорубин в полости УНТ. Образующаяся система В-3 стабилизируется при длине связи  $3,1 \text{ \AA}$  между ближайшими атомами  $=O^{28}$  (с одной стороны),  $-O^{38}$ - (с противоположной стороны) молекулы доксорубина и протонами УНТ. Теоретически рассчитанные значения энергии адсорбции и энергии активации соответственно составляют  $-14,0 \text{ кДж/моль}$  и  $-11,524 \text{ кДж/моль}$ , что существенно ниже экспериментально полученных величин и требует дополнительного исследования выбранной модели.

Проведенные исследования позволили выявить следующие ключевые моменты. Во-первых, процесс сорбции способен протекать эффективнее, если размеры полости нанотрубки превышают размеры сорбируемой молекулы, как в случае модели 10-УНТ. Во-вторых, из многочисленных вариантов образования специфических взаимодействий наиболее эффективными являются случаи, при которых исследуемая молекула внедряется в полость углеродной нанотрубки, индуцируя поле сопряженной системы. С целью дальнейшего изучения природы и механизмов образования межмолекулярных связей на поверхности УНТ открытым остается вопрос о корректировке выбранной модели однослойной углеродной нанотрубки.

Наибольший интерес в области модификации поверхностей активных углей вызывают процессы, связанные с окислением. Спектр функциональных групп кислорода на поверхности углей имеет сложный состав, а природа функциональных групп зависит от условий активации. Окисление повышает гидрофильность поверхности углеродных адсорбентов и

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

приводит к существенному снижению объема макропор, что приводит к локализации большей части функциональных групп на поверхности микропор.

На поверхности окисленных углей установлено существование карбоксильных, фенольных, хинонных, альдегидных, кетонных и других функциональных групп. Для проведения квантово-химического моделирования взаимодействий принята модель, состоящая из десяти сопряженных шестичленных колец и содержащая различные функциональные группы (рис. 3).

Наличие в структуре близко расположенных атомов кислорода приводит к тому, что один пласт сопряженных систем незначительно возвышается над поверхностью другого пласта (рис. 3-II), а в структуре «разломов» возможно образование внутримолекулярных водородных связей, что усиливает сорбционную активность углей.

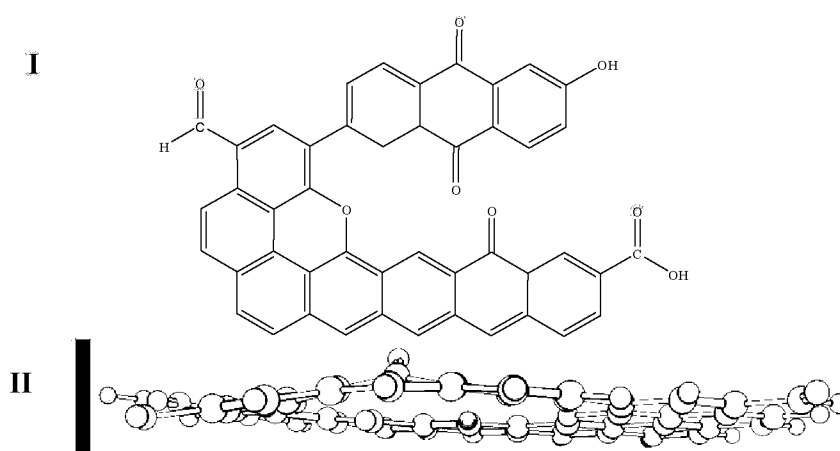


Рис. 3. Фрагмент модели активного угля:  
I – модель активного угля, II – профиль модели угля

Рассмотрим лишь некоторые варианты образования межмолекулярных водородных связей в системе «доксорубин – активный уголь».

Система B-4 образована за счет взаимодействия атомов  $=O^{17}$ ,  $=O^{18}$  с протонами карбоксильной группы поверхности угля (рис. 4).

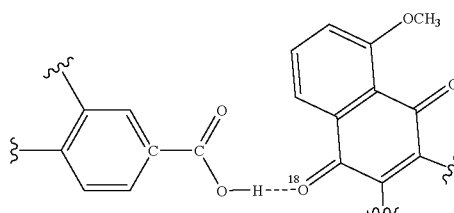


Рис. 4. Схема взаимодействия в системе «доксорубин – активный уголь» при участии протонов карбоксильной группы поверхности угля

Стабилизация системы обусловлена общим понижением энергии и частичным переносом заряда. Так, на протоне заряд активного угля до взаимодействия составлял 0,222e, а после – 0,256e, на атоме  $=O^{18}$  доксорубина после взаимодействия составил -0,370e. Расстояние между взаимодействующими атомами составляет 1,9Å. Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет -7,30 кДж/моль, энергия активации -4,67 кДж/моль.

Система B-5 образована за счет участия атома  $-O^{25}$  доксорубина в образовании связи с протонами гидроксигруппы поверхности угля (рис. 5). О специфичности данного взаи-

модействия свидетельствует соотношение величин частичных зарядов на атоме кислорода до и после процесса  $-0,296e / -0,325e$ . Длина образовавшейся связи составляет  $1,8\text{\AA}$ . Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет  $-39,40$  кДж/моль, энергия активации  $-36,77$  кДж/моль.

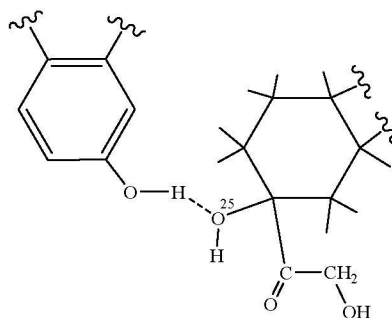


Рис. 5. Схема взаимодействия в системе «доксорубицин – активный уголь» при участии протонов гидроксигруппы поверхности угля

Система *B-6* образована за счет участия протона  $-\text{OH}$  радикала IV кольца молекулы доксорубицина в образовании связи с карбонильным атомом кислорода поверхности угля (рис. 6).

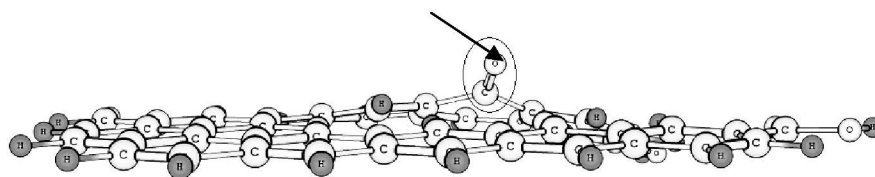


Рис. 6. Реакционный центр взаимодействия в системе «доксорубицин – активный уголь»

В процессе взаимодействия происходит перенос заряда, это в первую очередь сказывается на величине частичного заряда в протоне, что составляет  $0,270e$  (до взаимодействия  $0,230e$ ). Длина образующейся водородной связи не превышает  $2\text{\AA}$ , что характерно для подобных систем. Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет  $-16,70$  кДж/моль, энергия активации  $-14,07$  кДж/моль.

Так, кетогруппы и связующие атомы  $-\text{O}^{30}$ ,  $-\text{O}^{31}$  вносят минимальные вклады в образование межмолекулярных связей. Интенсивно участвуют во взаимодействии как протоны, так и атомы кислорода карбоксильной группы доксорубицина.

Максимум энергии взаимодействия приходится на гидроксигруппы в структуре доксорубицина, поскольку данные функциональные группы способны к образованию многочисленных водородных связей. Расчет возможных вариантов позволил установить, что тепловой эффект сорбции доксорубицина на активном угле составляет  $-18,0$  кДж/моль.

Модельный кластер поверхности алюмосиликата содержит следующие активные центры: силанольную ( $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ ) и силосановую ( $=\text{Si}=\text{O}$ ) группы, адсорбированные молекулы воды, мостиковую  $\text{OH}$ -группу (рис. 7) [2].

---

---

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

---

---

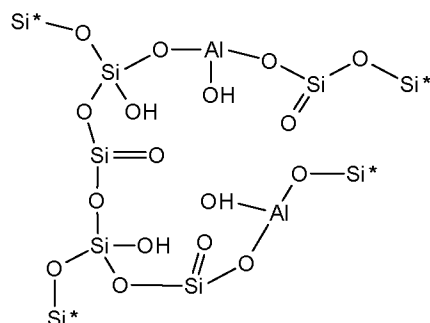


Рис. 7. Кластер алюмосиликата

Именно эти функциональные группы могут быть рассмотрены в качестве центров, участвующих в образовании водородных связей. Наличие неполностью координированного атома Al в структуре алюмосиликата позволяет предположить возможность протекания специфического взаимодействия по донорно-акцепторному механизму. Рассмотрим лишь некоторые виды проявления специфических взаимодействий.

Система *B-7* образована за счет донорно-акцепторной связи между атомом Al и неподеленной электронной парой атома кислорода кетогруппы =O<sup>18</sup>. Равновесное расстояние между взаимодействующими атомами составляет 1,9Å. Отсутствие искажения в геометрии доксорубицина, незначительное перераспределение электронной плотности сказывается на величине переноса заряда (0,16e) и энергии взаимодействия. Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет -5,01 кДж/моль, энергия активации -2,38 кДж/моль.

Система *B-8* стабилизирована за счет образования водородной связи между атомом -O<sup>25</sup> доксорубицина и протоном гидроксильной группы алюмосиликата. Аналогичные процессы протекают при участии атомов -O<sup>19</sup>-, -O<sup>20</sup>- и -O<sup>38</sup>- доксорубицина, в этом случае равновесное расстояние между взаимодействующими атомами составляет 1,8Å. Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет -20,60 кДж/моль, энергия активации -17,97 кДж/моль.

Система *B-9* образована за счет участия протона гидроксильной группы IV цикла молекулы доксорубицина во взаимодействии с атомом кислорода силанольной группы поверхности алюмосиликата. Теоретически рассчитанная величина энергии адсорбции составляет -25,10 кДж/моль, энергия активации -22,47 кДж/моль.

Наличие алюминия в структуре алюмосиликата позволяет сделать вывод о допустимости процесса, протекающего по донорно-акцепторному механизму, в этом случае энергия взаимодействия составит -5,01 кДж/моль. Максимальные вклады в образование межмолекулярных связей вносят атомы кислорода от гидроксильных групп доксорубицина.

Расчет возможных вариантов специфических взаимодействий позволяет установить, что энергия сорбции составляет -17 кДж/моль, тогда как экспериментальное значение энергии взаимодействия составляет -14 кДж/моль, а энергия активации -7 кДж/моль [1].

Таким образом, подводя итог изучению тепловых эффектов в процессе взаимодействия доксорубицина с различными поверхностями, можно сделать следующие выводы:

1) при выборе УНТ в качестве сорбента необходимо руководствоваться маркировкой продукта. Как показали расчеты, для проведения сорбции доксорубицина внутренний диаметр нанотрубок должен превышать размеры внедряемой молекулы;

2) использование активных углей в качестве сорбента является эффективным за счет наличия на поверхности окисленных функциональных групп и многочастичных разломов;

3) структура и состав алюмосиликата способствуют удержанию на своей поверхности функциональных групп доксорубина за счет образования донорно-акцепторных и преимущественно водородных типов связей.

#### Список литературы

1. Алыкова А. Е. Новый сорбент для концентрирования антрациклиновых антибиотиков / А. Е. Алыкова // Экологические системы и приборы. – 2008. – № 4. – С. 37–42.
2. Алыкова Т. В. Рентгенофазовое исследование опок Астраханской области / Т. В. Алыкова, Н. В. Казанцева, О. А. Сорокина, Н. М. Алыков // Известия вузов. Химия и хим. технология. – 2004. – Т. 47, № 10. – С. 147–148.
3. Галанов А. И. Исследование механизма адсорбции противоопухолевых лекарств на железокарбидных наночастицах / А. И. Галанов, Т. А. Юрмазова, В. А. Митькина, Г. Г. Савельев, Н. А. Яворовский // Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 317, № 3. – С. 29–33.
4. Дьячков П. Н. Углеродные нанотрубки: строение, свойства, применения / П. Н. Дьячков. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 293 с.
5. Орел Н. Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления / Н. Ф. Орел // Современная онкология. – 2004. – Т. 6, № 3.
6. Режим доступа: <http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/GAMESS.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.
7. Томилин Ф. Н. Связь химических свойств углеродных нанотрубок с их атомной и электронной структурами / Ф. Н. Томилин, П. В. Аврамов, А. А. Кубузов, С. Г. Пашков // Физика твердого тела. – 2004. – Т. 46, вып. 6. – С. 1143–1146.

#### References

1. Alykova A. E. Novyj sorbent dlja koncentrirvanija antraciklinovyh antibiotikov / A. E. Alykova // Jekologicheskie sistemy i pribory. – 2008. – № 4. – S. 37–42.
2. Alykova T. V. Rentgenofazovoe issledovanie opok Astrahanskoj oblasti / T. V. Alykova, N. V. Kazanceva, O. A. Sorokina, N. M. Alykov // Izvestija vuzov. Himija i him. tehnologija. – 2004. – T. 47, № 10. – S. 147–148.
3. Galanov A. I. Issledovanie mehanizma adsorbicii protivopuholevyh lekarstv na zhelezokarbidnyh nanochasticah / A. I. Galanov, T. A. Jurmazova, V. A. Mit'kina, G. G. Savel'ev, N. A. Javorovskij // Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. – 2010. – T. 317, № 3. – S. 29–33.
4. D'jachkov P. N. Uglernodnye nanotrubki: stroenie, svojstva, primenenija / P. N. D'jachkov. – M. : BINOM. Laboratorija znanij, 2006. – 293 s.
5. OreI N. F. Kardiotoksichnost' antraciklinov: vozmozhnosti preodolenija / N. F. OreI // Sovremennaja onkologija. – 2004. – T. 6, № 3.
6. Rezhim dostupa: <http://www.msg.ameslab.gov/GAMESS/GAMESS.html>, svobodnyj. – Zaglavie s jekrana. – Jaz. rus.
7. Tomilin F. N. Svjaz' himicheskijh svojstv uglernodnyh nanotrubok s ih atomnoj i jelek-tronnoj strukturami / F. N. Tomilin, P. V. Avramov, A. A. Kubuzov, S. G. Pashkov // Fizika tverdogo tela. – 2004. – T. 46, vyp. 6. – S. 1143–1146.