

ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА ГЛЮКОЗЫ И ДИ-ГЛЮКОЗЫ С ОКСИДОМ ЖЕЛЕЗА Fe_2O_3

Аббасова Г.Д., Гаджиева Л. С.

Бакинский государственный университет

ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: lala-h@mail.ru

Поступила в редакцию: 17.06.2021

Аннотация. Современная наномедицина достигла впечатляющих успехов в поиске и создании новых классов лекарственных препаратов, используемых в терапии раковых заболеваний. Известно, что противоопухолевые препараты обладают низким терапевтическим индексом и эффективность их использования ограничена высокой общей токсичностью, метаболической неустойчивостью в организме и плохим проникновением в раковую клетку. Для решения таких проблем используются носители противоопухолевых препаратов, которые бы защищали лекарственное средство от воздействий ферментов и предотвращали их биодеструкцию в биологических жидкостях, например, в крови. Многочисленные исследования последних лет направлены на поиск и создание эффективных заменителей крови, к числу которых относится декстран $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ – полимер глюкозы, вырабатываемый разными видами бактерий семейства стрептококковых (*Streptococcaceae*). Декстран не вызывает токсических реакций и исключает возможность передачи вируса сывороточного гепатита. В данной работе методами молекулярного моделирования и квантовой химии изучено пространственное и электронное строение глюкозы-мономерной единицы декстрана, исследовано влияние водного окружения на ее электронно-конформационные свойства. Полуэмпирическими методами молекулярной механики и квантовой химии с помощью вычислительных компьютерных программ исследовано пространственное и электронное строение мономерной единицы декстрана–глюкозы, изучены комплексы глюкозы и ди–глюкозы с оксидом железа Fe_2O_3 . Рассчитаны геометрические параметры, характеризующие энергетически устойчивые состояния исследуемых соединений и их координационных комплексов.

Ключевые слова: декстран, глюкоза, ди-глюкоза, оксид железа.

Наиболее перспективные направления в исследованиях структуры и свойств биологических систем на молекулярном и клеточном уровне связаны с нано биотехнологией, целью которой является управление транспортом лекарственных и диагностических средств. Загруженная наночастица концентрирует в себе несколько десятков тысяч и более молекул лекарственного вещества, что дает возможность эффективного транспорта химических соединений непосредственно к месту доставки без поражения здоровых клеток различных органов и тканей, то есть с наименьшей токсичностью. Сегодня наномедицина имеет большие возможности в реализации этого процесса, поскольку с помощью применяемых суперпарамагнитных частиц можно реализовать многочисленные функции лекарственных и диагностических средств. Для этих целей используют комплексную систему, содержащую пептидные молекулы, которые различают свернутые белки плазмы крови в окрестностях опухолевых клеток и направленно движутся к опухолям, где присоединяются к стенкам сосудов и опорной структуре опухоли. Бурный прогресс в клинической и диагностической медицине достигнут, прежде всего, благодаря использованию суперпарамагнитных частиц как контрастных агентов в магнитно-резонансных исследованиях и системах лечения, основанных на использовании наночастиц. Наночастицы оксида железа и липосомы, покрытые такими пептидами, аккумулируются в сосудах опухолей, где они вызывают дополнительное локальное свертывание белков крови, вызывая таким образом образование новых участков связывания для большего числа пептидных молекул. Усиление действия наночастиц на основе сворачивания белков существенно усиливает выявление опухоли и позволяет предположить, что частицы могут выполнять функции переносчика лекарственных препаратов.

В качестве покрытия наночастиц часто используется декстран $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ – полимер глюкозы, вырабатываемый разными видами бактерий семейства стрептококковых *Streptococcaceae* (рис.1). Декстран относится к числу эффективных заменителей крови, не вызывает токсических реакций и исключает возможность передачи вируса сывороточного гепатита.

Ранее нами детально была исследована пространственная и электронная структура молекулы CREKA (Cys, Arg, Glu, Lys, Ala), изучена конформационная подвижность боковых цепей, а полученные результаты нашли свое отражение и в нынешней работе. В данной работе методами молекулярного моделирования и полуэмпирическими методами квантовой химии, исследована пространственная и электронная структура мономерной единицы декстрана–глюкозы и ди-глюкозы, изучены их координационные комплексы с оксидом железа Fe_2O_3 . На рисунке 2 приведена расчетная модель глюкозы, нумерация атомов и используемые значения валентных связей. Электронная структура глюкозы и ди-глюкозы была рассчитана на основе координат равновесных конфигураций ядер, полученных в результате оптимизации геометрии молекулы в потенциалах полуэмпирического метода молекулярной механики MM+. В методах молекулярной механики атомы рассматриваются как ньютоновские частицы, находящиеся в силовом поле и взаимодействие между которыми

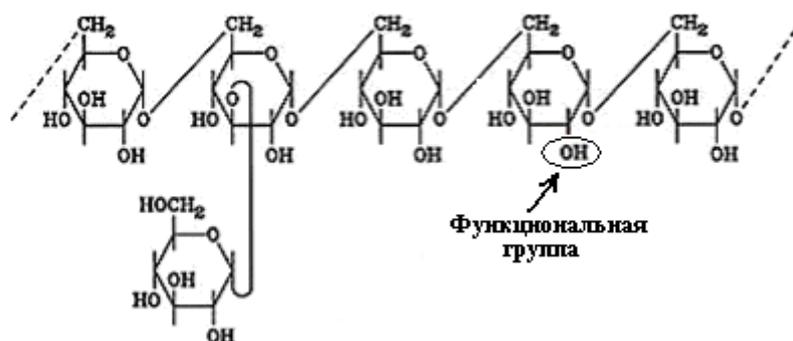


Рисунок 1. Полимер глюкозы

описывается потенциальной энергией. Потенциальная энергия зависит от длин связей, углов между связями двугранных углов вращения вокруг одинарных связей и от взаимодействия несвязанных молекулярных фрагментов с помощью электростатических сил, а также Ван-дер-ваальсовых сил или сил взаимодействий, обуславливающих водородные связи. В зависимости от приближений, используемых при расчете силового поля и от гармонических функций, описывающих это поле, встречаются различные модификации расчетных программ (MM+, AMBER, BIO и т.д.).

В данном исследовании расчеты были проведены с помощью метода MM⁺. Полученные результаты были использованы для расчетов параметров электронной структуры и величин дипольных моментов полуэмпирическим методом квантовой химии PM3. Программа позволяет проводить неэмпирические и полуэмпирические расчеты электронных, спектральных и магнитных характеристик молекул и межмолекулярных комплексов, а также вычислять энергию переходных состояний комплексов, характеристики гидратной или сольватной оболочки, производить простейшие расчеты характеристик кристаллов, расчеты электронных и колебательных спектров соединений. Полуэмпирические методы квантовой химии в зависимости от степени применения нулевого дифференциального перекрытия и аппроксимации основных, кулоновских и обменных интегралов, входящих в матричные элементы оператора Фока, имеют разные модификации. Это хорошо известные методы MO CCP INDO/1,2,S, CNDO/1,2, MINDO/1,2,3, MNDO, AM1, PM3, MP2, Хюккеля и ряд других. Каждый из методов позволяет в результате расчета получить набор тех или иных электронных или спектральных характеристик, значения которых хорошо совпадают с экспериментом. В работе расчеты проводились с помощью метода PM3, параметризованного для атомов переходных металлов.

В таблице 1 приведены результаты расчета полной энергии глюкозы и ди-глюкозы до и после оптимизации геометрии молекул методом MM⁺. Полная энергия глюкозы уменьшилась на 16,13 ккал/моль, а ди-глюкозы на 486,21 ккал/моль. Эти величины характеризуют также энергию связывания в исследуемых соединениях. Существенными являются изменения в величинах электронной энергии: для глюкозы наблюдается уменьшение электронной энергии на 828,46 ккал/моль, в то время как для ди-глюкозы относительная энергия увеличилась на 36747,21 ккал/моль. Соответственно, противоположная картина прослеживается и при сравнении энергии отталкивания ядер: если в глюкозе энергия отталкивания ядер увеличивается на 844,68 ккал/моль, то в ди-глюкозе эта величина составляет 37233,42 ккал/моль.

Одной из важных характеристик молекул, которая определяет их поведение в различных силовых полях, является дипольный момент, обладающий свойством аддитивности. Оптимизированная структура ди-глюкозы характеризуется величиной дипольного момента 4,71 Д, которая на 1,39 Д больше суммы дипольных моментов изолированных молекул глюкозы.

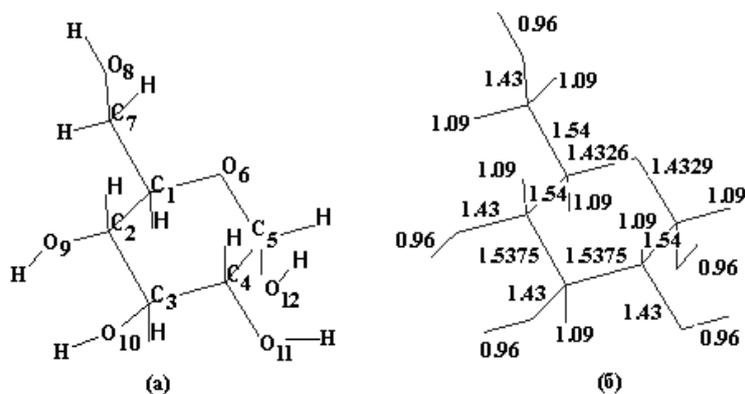


Рисунок 2. Расчетная модель (а) и длины валентных связей (Å) в молекуле глюкозы (б)

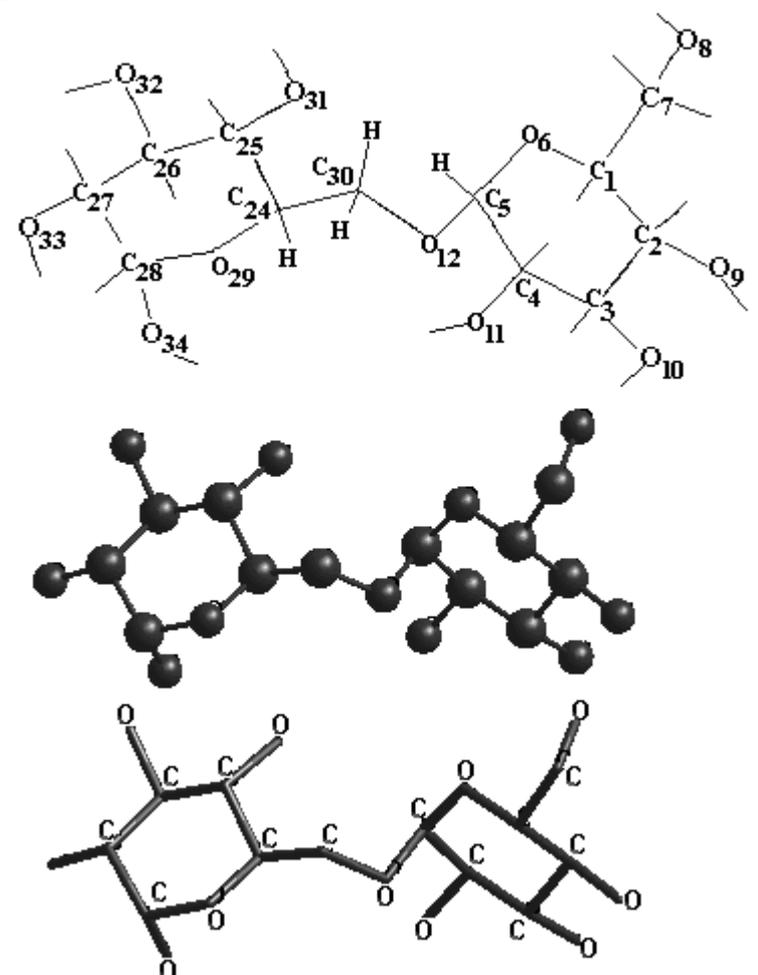
Таблица 1. Результаты расчета по данным метода РМЗ до (верхняя строка) и после (нижняя строка) оптимизации

Молекула	Энергетические параметры, ккал/моль				Дипольный момент, Дебай
	Полная энергия	Электронная энергия	Энергия отталкивания ядер	Энергия связывания	
Глюкоза	-61301,29	-325723,21	264421,91	-2258,03	2,30
	-61317,42	-324894,75	263577,33	-2274,16	1,66
Ди-глюкоза	-114656,53	-882892,67	768236,14	-3845,47	5,54
	-115142,74	-846145,46	731002,72	-4331,68	4,71

В таблице 2 приведены геометрические параметры, характеризующие оптимизированную пространственную структуру молекулы ди-глюкозы.

Несмотря на наличие различных заместителей у атомов C_5 и C_{30} , длины связей C_5-O_{12} и $C_{30}-O_{12}$ принимают практически одинаковые значения, равные 1,4177 и 1,4129 Å, соответственно. Торсионный угол, определяющий ориентацию молекул глюкозы друг относительно друга принимает значение, равное $83,71^\circ$, т.е. близкое к прямому. Приведены результаты расчетов парциальных зарядов на атомах глюкозы и ди-глюкозы до и после оптимизации геометрии с использованием критерия минимума общей энергии. Как следует из приведенных данных, при образовании ди-глюкозы выявлено незначительное изменение отрицательного заряда на атомах кислорода O_6 , O_9 и O_{12} . Полученные на данном этапе расчета результаты были положены в основу расчета комплексов глюкозы и ди-глюкозы с оксидом железа Fe_2O_3 . Однако этому этапу исследований предшествовало детальное изучение пространственной и электронной структуры Fe_2O_3 . Расчеты пространственной структуры проводились методом MM^+ , для расчетов электронной структуры был использован метод РМЗ, параметризованный для атомов переходных металлов.

Таблица 2. Параметры, характеризующие низкоэнергетическое состояние ди-глюкозы

	Валентный угол	Значение (град)
	$O_6-C_5-O_{12}$	106,09
	$C_5-O_{12}-C_{30}$	115,62
	$O_{12}-C_{30}-C_{24}$	112,64
	$C_{30}-C_{24}-O_{29}$	104,74
	$C_{30}-C_{24}-C_{25}$	111,42
	$O_6-C_5-C_4$	113,75
	$C_5-C_4-O_{11}$	112,24
	$C_4-C_5-O_{12}$	109,27
	Торсионный угол	Значение (град)
	$O_6-C_5-O_{12}-C_{30}$	89,23
	$C_5-O_{12}-C_{30}-C_{24}$	83,71
	$O_{12}-C_{30}-C_{24}-O_{29}$	103,74
	$C_{30}-C_{24}-O_{29}-C_{28}$	174,81
	$O_{12}-C_{30}-C_{24}-C_{25}$	135,44
	$O_{11}-C_4-C_5-O_{12}$	57,39
	$C_4-C_5-O_{12}-C_{30}$	147,75
	$O_{29}-C_{28}-C_{27}-C_{26}$	50,01
	Связь	Длина (Å)
	C_5-O_{12}	1,42
$O_{12}-C_{30}$	1,41	
$C_{30}-C_{24}$	1,56	
$C_{24}-O_{29}$	1,43	
$C_{24}-C_{25}$	1,55	
$O_{29}-C_{28}$	1,41	

Пространственные модели оптимизированных структур ди-глюкозы

Таблица 3. Результаты расчета электронных параметров оксида железа по данным метода РМЗ до (верхняя строка) и после (нижняя строка) оптимизации

Молекула	Энергетические параметры, ккал/моль				Дипольный момент, Дебай
	Полная энергия	Электронная энергия	Энергия отталкивания ядер	Энергия связывания	
Fe ₂ O ₃	-44186,76	-96126,14	51939,38	-168,80	1,56
	-44266,46	-97618,13	53351,67	-248,50	0,93

В таблице 3 приведены значения вкладов различных видов электронной энергии в полную энергию Fe₂O₃ до и после оптимизации электронной структуры. Как следует из результатов расчета, величина полной энергии уменьшается на 79,7 ккал/моль как результат уменьшения электронной энергии. Однако оптимизированная структура Fe₂O₃ обладает меньшей величиной дипольного момента, равной 0,93 Д.

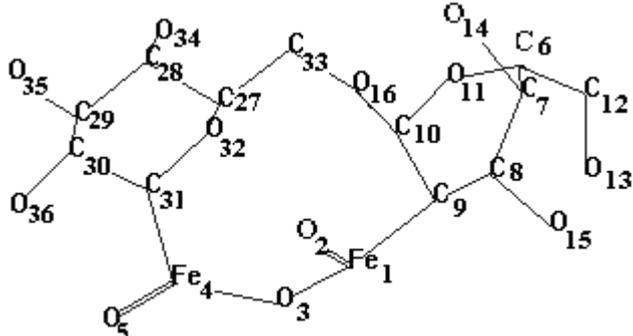
Полученные на данном этапе результаты расчета использованы для моделирования структуры комплекса глюкозы и ди-глюкозы с Fe₂O₃. Такие исследования необходимы для построения модели комплекса, участвующего в транспорте пептидной молекулы к пораженным опухолевым участкам тканей. Результаты расчетов обобщены в таблицах 4, 5, где приведены пространственные структуры комплексов. Как следует из результатов расчета, образование комплекса глюкозы с Fe₂O₃ приводит к уменьшению полной энергии комплекса на 334,83 ккал/моль, в то время в комплексе ди-глюкозы с Fe₂O₃ эта величина составляет 169,71 ккал/моль. В комплексе с ди-глюкозой уменьшается величина дипольного момента на 1,49 Д, что свидетельствует о том, что характер межмолекулярного взаимодействия комплекса Fe₂O₃ с ди-глюкозой со окружающей средой и способность к полимеризации в значительной степени различается от комплекса Fe₂O₃ с глюкозой.

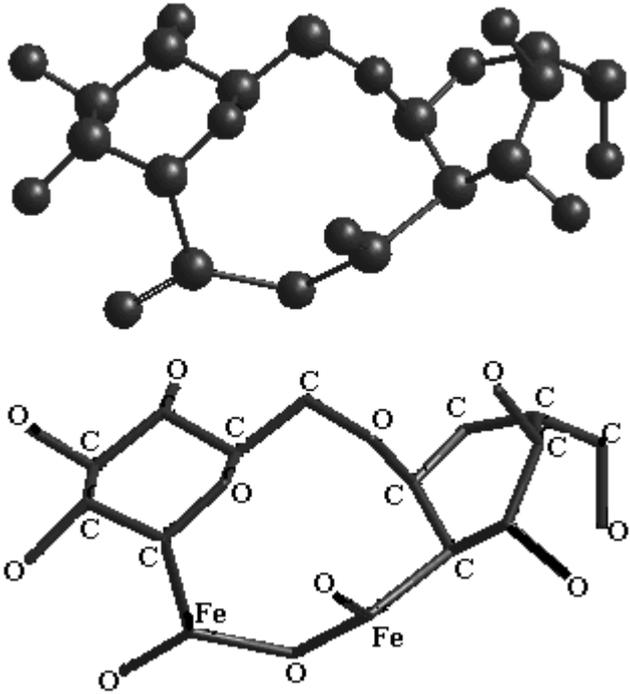
Проведем сравнительный анализ результатов расчета. При образовании комплекса Fe₂O₃ с ди-глюкозой наблюдается изменение геометрических параметров, характеризующих пространственную и электронную структуру оксида железа.

Таблица 4. Результаты расчета электронных параметров комплексов глюкозы и ди-глюкозы с оксидом железа по данным метода РМЗ до (верхняя строка) и после (нижняя строка) оптимизации

Молекула	Энергетические параметры, ккал/моль				Дипольный момент, Дебай
	Полная энергия	Электронная энергия	Энергия отталкивания ядер	Энергия связывания	
Глюкоза+ Fe ₂ O ₃	-105153,49	-606952,90	501799,42	-2695,22	6,56
	-105488,32	-634087,64	528599,32	-3030,05	5,23
Ди-глюкоза+ Fe ₂ O ₃	-145302,60	-1114092,81	968790,21	-4421,56	3,41
	-145472,31	-1092282,25	946809,94	-4591,28	1,92

Таблица 5. Параметры, характеризующие структуру комплекса ди-глюкозы

	Валентный угол	Значение, град
		O ₃ -Fe ₄ =O ₅
	C ₃₀ -C ₃₁ -Fe ₄	112,33
	C ₃₁ -Fe ₄ -O ₃	118,29
	Fe ₁ -O ₃ -Fe ₄	119,36
	O ₃ -Fe ₁ -C ₉	117,32
	C ₃₁ -Fe ₄ =O ₅	119,71
	O ₃ -Fe ₁ =O ₂	117,99
	Fe ₁ -C ₉ -C ₈	109,94
	Fe ₁ -C ₉ -C ₁₀	107,10
	C ₉ -C ₁₀ -O ₁₆	109,88
	C ₉ -C ₈ -C ₇	112,51
	C ₉ -C ₈ -O ₁₅	109,32
	C ₉ -Fe ₁ -O ₂	118,16
	O ₁₆ -C ₃₃ -C ₂₇	110,61
	C ₉ -C ₁₀ -O ₁₁	114,56
	C ₈ -C ₇ -O ₁₄	108,60
	C ₈ -C ₇ -C ₆	115,17

	Торсионный угол	Значение, град
	C ₃₀ -C ₃₁ -Fe ₄ =O ₅	-12 ,28
	C ₃₀ -C ₃₁ -Fe ₄ -O ₃	148 ,04
	O ₃₂ -C ₃₁ -Fe ₄ =O ₅	-136 ,03
	O ₃₂ -C ₃₁ -Fe ₄ -O ₃	24 ,30
	C ₃₁ -Fe ₄ -O ₃ -Fe ₁	23 ,70
	O ₅ =Fe ₄ -O ₃ -Fe ₁	-175 ,84
	Fe ₄ -O ₃ -Fe ₁ =O ₂	27 ,42
	Fe ₄ -O ₃ -Fe ₁ -C ₉	-123 ,74
	O ₂ =Fe ₁ -C ₉ -C ₈	28 ,09
	O ₂ =Fe ₁ -C ₉ -C ₁₀	-93 ,16
	C ₂₇ -C ₃₂ -C ₃₁ -Fe ₄	63 ,68
	Fe ₁ -C ₉ -C ₈ -C ₇	-145 ,89
	Fe ₁ -C ₉ -C ₈ -O ₁₆	61 ,86
	Связь	Длина, Å
	Fe ₁ -C ₉	2 ,00
	Fe ₁ =O ₂	1 ,73
	Fe ₁ -O ₃	1 ,85
	Fe ₄ -O ₃	1 ,85
	Fe ₄ =O ₅	1 ,73
Fe ₄ -C ₃₁	2 ,00	

Пространственные модели комплекса ди-глюкозы с Fe₂O₃

Список литературы / References:

- Petri-Fink A., Chastellain M., Juillerat-Jeanneret L., Ferrari A., Hofmann H. Development of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for interaction with human cancer cells. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, pp. 639-646.
- Koch A.M., Reynolds F., Merkle H.P., Weissleder R., Josephson L. Transport of surface-modified nanoparticles through cell monolayers. *Chem Biol Chem.*, 2005, vol. 6, pp. 337-345.
- Gould P. Nanoparticles probe biosystems. *Materials today*, 2004, vol. 7, iss. 2, pp. 36-43.
- Ruoslahti E. Anti-tumor Effect of nanoparticles that target blood clotting in tumor vasculature. *Cancer Biology & Therapy*, 2007, vol. 6, iss. 2, pp. 133-134.
- Simberg D., Duza T., Park J.H., Essler M., Pilch J., Zhang L., Derfus A.M., Yang M., Hoffman R.M., Bhatia S., Sailor M.J., Ruoslahti E. Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors. *PNAS*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 932-936.
- Gamarra L.F., Brito G.E.S., Pontuschka W.M., Amaro E., Parma A.H.C., Goya G.F. Biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles used for contrast agents: a structural and magnetic study. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, vol. 289, pp. 439-441.
- Hildebrandt N., Hermsdorf D., Signorell R., Schmitz S.A. Diederichsen U. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles functionalized with peptides by electrostatic interactions. *ARKIVOC*, 2007, pp. 79-90.
- Saboktakin M.R., Maharramov A., Ramazanov M.A. Synthesis and characterization of polyaniline/poly (p-hydroxyaniline)/Fe₃O₄ magnetic nanocomposite. *N.Y.Science Journal*, 2008, vol. 2, no. 21, pp. 14-17.
- Gupta A.K., Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, iss. 18, pp. 3995-4021.
- Jain T.K., Morales M.A., Sahoo S.K., Leslie-Pelecky D.L., Labhasetwar V. Iron Oxide Nanoparticles for Sustained Delivery of Anticancer Agents. *Mol. Pharm.*, 2005, vol. 2, no.3, pp. 194-205.
- Годжаев Н.М., Аббасова Г.Д., Алиева И.Н. Исследование пространственного строения нового противоопухолевого лекарственного препарата-молекулы CREKA. *Journal of Qafqaz University*, 2008, № 21, с. 30-37. [Godjaev N.M., Abbasova G.D., Alieva I.N. Investigation of the spatial structure of a new antitumor drug-molecule CREKA. *Journal of Qafqaz University*, 2008, no. 21, pp. 30-37. (In Russ.)]
- Аббасова Г.Д., Алиева И.Н., Годжаев Н.М. Конформационная динамика боковых цепей молекулы CREKA. *Бакы Университетинин Хябярляри (ф.-р.е.серийасы)*, 2007, № 4, с. 166-174. [Abbasova G.D., Alieva I.N., Godzhaev N.M. Conformational dynamics of the side chains of the CREKA molecule. *Baki Universitetinin Khabyarlyari (f.s.s. series)*, 2007, no. 4, pp. 166-174. (In Russ.)]
- Кобзев Г.И. *Применение неэмпирических и полумэмпирических методов в квантово-химических расчетах*, Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004, 150 с. [Kobzev G.I. *Application of non-empirical and semi-empirical methods in quantum-chemical calculations*, Orenburg: GOU OSU, 2004, 150 p. (In Russ.)]

14. Романова Т.А., Краснов П.О., Качин С.В., Аврамов П.В. *Теория и практика компьютерного моделирования нанообъектов*, Красноярск: ИПЦ КГТУ, 2002, 223 с. [Romanova T.A., Krasnov P.O., Kachin S.V., Avramov P.V. *Theory and practice of computer modeling of nanoobjects*, Krasnoyarsk: IPC KSTU, 2002, 223 p. (In Russ.)]

STUDY OF THE COMPLEX OF GLUCOSE AND DI-GLUCOSE WITH IRON OXIDE Fe₂O₃

Abbasova G.D., Hajiyeva L.S.

Baku State University,

Z. Khalilov st., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan; e-mail: lala-h@mail.ru

Abstract. Modern nanomedicine has achieved impressive success in the search and creation of new classes of drugs used in the treatment of cancer. It is known that anticancer drugs have a low therapeutic index, and their effectiveness is limited by their high general toxic level, metabolic instability in the body, and poor penetration into the cancer cell. To solve such problems, carriers of anticancer drugs are used, which would protect the drug from the effects of enzymes and prevent their biodegradation in biological fluids, for example, in blood. Numerous studies in recent years are aimed at finding and creating effective blood substitutes, including dextran (C₆H₁₀O₅)_n – glucose polymer produced by different species of bacteria of the streptococcal family. Dextran does not cause toxic reactions and excludes the possibility of transmission of the serum hepatitis virus. In this work, the methods of molecular modeling and quantum chemistry are used to study the spatial and electronic structure of the glucose-monomeric unit of dextran, and the effect of the aquatic environment on its electronic-conformational properties. The spatial and electronic structure of the monomeric unit of dextran-glucose was researched by semiempirical methods of molecular mechanics and quantum chemistry using computer programs, complexes of glucose and di-glucose with iron oxide Fe₂O₃ were studied. Geometric parameters characterizing the energetically stable states of the studied compounds and their coordination complexes are calculated.

Key words: dextran, glucose, di-glucose, iron oxide.