

УДК 541.64

ТОПОЛОГИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ АМИНОПОЛИСАХАРИДОВ

© 2011 Б. Аскарлов*, Б.Л. Оксенгендлер, Н.Н. Тураева, С.Ш. Рашидова

*Институт химии и физики полимеров АН РУз, Ташкент, Узбекистан**Статья поступила 24 марта 2010 г.*

Работа посвящена микроскопическому анализу реакционной способности хитина. Описан алгоритм моделирования реакции деацетилирования в мономерном звене хитина. Координата реакции и потенциальный рельеф определены с учетом электронно-колебательного взаимодействия и низкосимметричных возмущений в рамках теории Яна—Теллера. На основе алгоритма впервые осуществлено топологическое моделирование процесса деацетилирования и предложен механизм биологической активности хитозана.

Ключевые слова: вибронное взаимодействие, эффект Яна—Теллера, потенциальный рельеф химической реакции, топология, динамическая система, электронная структура.

Разработка новых технологий получения ценных компонентов из природных высокомолекулярных соединений представляет важную задачу современной физики и химии полимеров. После получения хитина из отходов переработки коконов тутового шелкопряда были синтезированы хитозан и ряд его производных. Оказалось, что хитозан и его производные имеют ценные лечебные свойства [1]. В настоящее время для целенаправленного продвижения в направлении получения новых физиологически активных препаратов на основе хитозана и его производных необходим простой теоретический способ изучения реакционной способности и биологической активности этих аминополисахаридов.

ОБЪЕКТ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Мономерное звено хитина представляет собой вторичный амин — N-ацетилглюкозамин, азот которого связан С-2 углеродом пиранозного кольца и ацетильной группой (рис. 1). В процессе деацетилирования этот вторичный амин становится первичным — глюкозамином. Для изучения элементарного акта процесса деацетилирования предлагается следующий алгоритм.

Алгоритм исследования и модель. Модель реакционноспособной конфигурации (РСК) представим в виде линейной трехатомной молекулы, состоящей из центрального атома азота и двух лигандных — пиранозного кольца и ацетильной группы (см. рис. 1). Учет внутренних колебательных степеней свободы пиранозного кольца и ацетильной группы в этой модели отсутствует. Одноэлектронный спектр РСК имеет четыре энергетических уровня, которым соответствуют следующие одноэлектронные орбитали: $|1g\rangle$, $|2u\rangle$, $|3g\rangle$, $|4u\rangle$. В основном состоянии четыре электрона связи находятся на первых двух орбиталях. Следовательно, верхняя занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) имеет нечетную симметрию — u , нижняя свободная молекулярная орбиталь (НСМО) — четную — g (рис. 2). Следовательно, основное состояние РСК имеет симметрию $uu = g$, а возбужденное состояние — симметрию $u_g = u$. Согласно теории Яна—

* E-mail: dr.asqarov@mail.ru

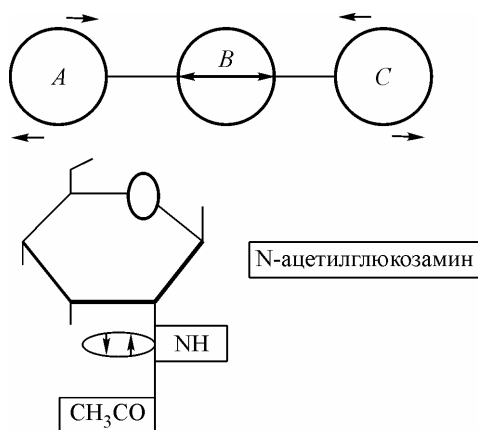


Рис. 1. Структура трехатомной модели РСК и ее колебательные моды. *A* — ацетильная группа; *B* — атом азота; *C* — пиранозное кольцо. Структурная формула пиранозного кольца, неподеленная пара электронов атома азота вторичного амина и ацетильная группа

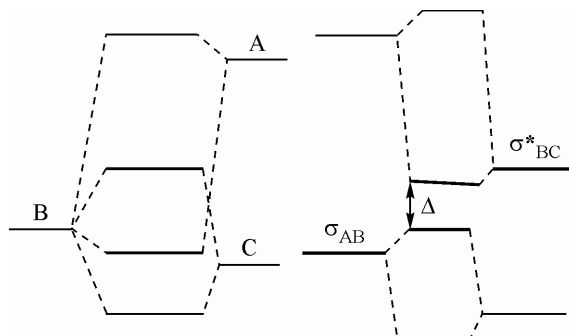


Рис. 2. Электронная структура РСК вторичного амина. Слева — невзаимодействующие химические связи *AB* и *BC*; справа — после взаимодействия связей *AB* и *BC*, т.е. электронная структура РСК. Энергетическая щель между ВЗМО и НСМО — Δ

Теллера [2], эти состояния перемешиваются и приводят к неустойчивости симметричной структуры многоатомной молекулы. Поэтому Q_u — колебания атома азота в РСК — приводят к разрыву химической связи азота либо с пиранозным кольцом, либо с ацетильной группой из-за псевдоэффекта Яна—Теллера (см. рис. 1). Координата реакции в этом случае зависит от величины $\Delta Z = Z_p - Z_a$, где Z_p — эффективный заряд углерода С-2 пиранозного кольца и Z_a — ацетильной группы.

Таким образом, в рамках данного теоретического подхода показано, что необходим контроль энергетических параметров процесса деацетилирования через величины Q_u и ΔZ . Для определения условий снижения энергетического барьера вдоль координаты реакции деацетилирования для РСК используем вибронную модель изучения квазихимических реакций в неметаллах [4]. Зависимость электронной энергии от Q_u и ΔZ для основного состояния в рамках вибронной модели можно записать в следующем виде:

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_u + \varepsilon_g}{2} + \frac{1}{2}kQ_u^2 - \frac{1}{2}\sqrt{(\Delta + w_g)^2 + 4|aQ_u + w_u|^2}. \tag{1}$$

Здесь ε_g — энергия основного, а ε_u — энергия возбужденного состояния РСК; a — вибронная константа; k — силовая константа; w_g — четная и w_u — нечетная компоненты возмущения, зависящие от ΔZ . Ограничиваясь приближением граничных орбиталей Фукуи [3], энергетическую щель Δ трактуем как энергию возбуждения. Она характеризует различие в электронных энергиях первичного и вторичного амина, поэтому ее значение будет пропорционально разности их потенциалов ионизации.

Для потенциального рельефа вдоль координаты реакции в окрестности точки $Q_u = 0$ при выполнении условия

$$\frac{4|aQ_u + w_u|^2}{(\Delta - w_g)^2} < 1$$

из соотношения (1) находим следующее его приближенное выражение:

$$\tilde{\varepsilon} = \varepsilon_g - \frac{w_g}{2} + \frac{1}{2} \left[k - \frac{2a^2 + \frac{w_u^2}{Q_u^2}}{\varepsilon_g - \varepsilon_u + w_g} \right] Q_u^2. \tag{2}$$

Рассмотрим случай отсутствия симметричного и низкосимметричного возмущений ($w_g = w_u = 0$):

$$E = \varepsilon_g + \frac{1}{2} \left[k - \frac{2a^2}{\Delta} \right] Q_u^2. \quad (3)$$

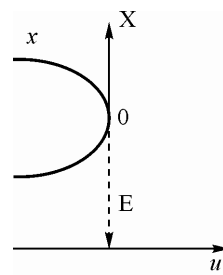
Второй член в выражении (3) характеризует снижение барьера за счет псевдоэффекта Яна—Теллера [3]. Как видно из этого выражения, кривизна потенциального рельефа реакции снижается за счет уменьшения величины силовой константы химической связи. Эффект вибронной лабильности тем сильнее, чем больше значение вибронной константы и чем меньше разность в потенциалах ионизации первичного и вторичного аминов. Замещение ацетильной группы идет быстрее под действием таких факторов, которые повышают потенциал ионизации вторичного амина. Из выражения (2) следует, что низкосимметричная часть возмущения электронной подсистемы РСК усиливает процесс вибронной лабильности и может, таким образом, ускорить процесс деацетилирования.

Топологическое моделирование. Более детальную информацию о потенциальной поверхности РСК, описываемой уравнением (1), получим на основе теории Тома—Арнольда [6]. Согласно теореме Тома, состояние однопараметрической динамической системы описывается потенциалом $V = \frac{1}{3} X^3 + u_1 X$. Здесь u_1 — управляющий параметр. Устойчивое состояние системы описывается критическим многообразием $\frac{\partial V}{\partial X} = X^2 + u_1 = 0$. Если $u_1 < 0$, то система находится в устойчивом состоянии (рис. 3). При $u_1 > 0$ система не имеет устойчивого состояния.

Переход из устойчивого в неустойчивое состояние происходит в точке $u_1 = 0$ в виде "скачка" значения параметра X , характеризующего состояние системы. В данном случае имеет место элементарная катастрофа типа A_2 по Арнольду, и "скачок" называют элементарной катастрофой типа "конец" [6]. Если реакцию деацетилирования рассматривать в виде процесса распада РСК вдоль Q_u , то все возможные изменения потенциального барьера реакции от параметров физической модели можно моделировать путем изучения зависимости координаты Q_u устойчивой конфигурации РСК от управляющего параметра u_1 . Используя методику топологического моделирования [5], получаем потенциал Тома для координаты устойчивой конфигурации РСК: $V = Q_u^3 + u_1 Q_u$. Зависимость управляющего параметра реакции от физических параметров модели имеет следующий вид: $u_1 = -\frac{\Delta^2}{2a^2} \left[1 + \frac{\Delta^2 w_u}{24w_g^3} \left(\frac{k\Delta}{2a^2} - 1 \right) \right]$. При $u_1 = 0$ происходит превращение

вторичного амина в первичный. При $\frac{k\Delta}{2a^2} > 1$ (случай вибронной лабильности) по мере роста симметричной части возмущения управляющий параметр стремится к значению $-\frac{\Delta^2}{2a^2}$, поэтому, чем меньше Δ и чем больше a , тем больше вероятность $\alpha \approx e^{-\Delta E/kT}$ распада РСК. Здесь ΔE — энергия активации реакции. Наоборот, с ростом низкосимметричной части возмущения РСК стабилизируется. Таким образом, при $\frac{k\Delta}{2a^2} < 1$ (случай неустойчивости Яна—Теллера [3])

Рис. 3. Топология элементарной катастрофы A_2 : x — критическое многообразие, X — параметр состояния, u_1 — управляющий параметр, E — "скачок" в виде элементарной катастрофы типа "конец"



с увеличением w_u происходит скачкообразный переход вторичного амина в первичный при выполнении условия

$$w_u = \frac{48w_g^3 a^2}{\Delta^2(2a^2 - k\Delta)}. \quad (4)$$

МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИТОЗАНА

Из хитина получены препараты хитозана с различной степенью ацетилирования и изучены их фармакологические свойства [1]. Экспериментальные исследования на животных показывают, что эти препараты отличаются по степени влияния на иммунные реакции организма. Чем больше степень деацетилирования препарата, тем он сильнее активизирует иммунный ответ организма на антиген. Например, количество ядросодержащих клеток селезенки у иммунизированных эритроцитами барана мышей увеличивается симбатно с ростом степени деацетилирования хитозановых препаратов [1]. На основе вибронной лабилизации реакции деацетилирования можно предположить, что имеет место усиление биологической активности хитозановых препаратов под действием низкосимметричных возмущений пиранозного кольца на его аминную группу. Из формулы (4) следует, что низкосимметричное возмущение усиливается для аминных центров с малой энергией возбуждения. Поэтому аминная группа хитозана при взаимодействии с липидной или белковой структурой биологического объекта перестраивает электронную структуру таким образом, что приводит к сужению энергетической щели между ВЗМО и НСМО РСК аминного центра хитозана.

Электронно-колебательная теория построения потенциальной поверхности химических реакций в сочетании с методом топологического моделирования дает важную информацию о биологической активности некоторых биополимеров. Планирование экспериментальных исследований на основе управляющих параметров топологического моделирования биомедицинских процессов повышает их эффективность и надежность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Хитин и хитозан *Bombix Mori*. Синтез, свойства и применение. – Узбекистан, Ташкент: Фан, 2009.
2. Ян Г.А., Теллер Э. Устойчивость многоатомных молекул с вырожденными электронными состояниями. 1. Орбитальное вырождение // Симметрия в твердом теле / Пер. с англ. под ред. В.Л. Бонч-Бруевича. – М.: Наука, 1970. – С. 207 – 226.
3. Берсукер И.Б., Левин А.А. В сб. Современные проблемы квантовой химии. – М.: Химия, 1986.
4. Аскарлов Б., Оксенгендлер Б.Л., Юнусов М.С. // Новый подход к микроскопической теории квазихимических реакций в полупроводниках / Тез. докл. междунар. конф. по радиационной физике полупроводников и родственных материалов. – Тбилиси: Госуниверситет, 1979. – С. 48.
5. Askarov B., Oksengendler B.L., Yunusov M.S. The topological analysis of configurations of dumb-Bell defects in solids / In: Intern. Conf. Defects in insulating crystals. – Riga: Zinatne, 1981. – P. 179 – 180.
6. Арнольд В.И. Теория катастроф. – М.: МГУ, 1983.