

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ИЗУЧЕНИЕ ДИМЕРИЗАЦИИ КАНАМИЦИНА И ЕГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С СУЛЬФАТОМ АЦЕТАТОМ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ПОМОЩЬЮ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЁТОВ

И. П. Босько

Белорусский государственный университет, г. Минск;

vanua_384@mail.ru;

науч. рук. – Т. А. Савицкая, канд. хим. наук, доц.,

В. Э. Матулис, канд. хим. наук, доц.

В данной работе проведено исследование возможности модификации антибиотика канамицина А путём его иммобилизации полимером носителем в целях изменения и корректировки таких свойств данного лекарственного соединения, как токсичность, эффективность, длительность действия - с помощью методов теоретической химии. В данной работе применялись методы молекулярной динамики, полуэмпирические и неэмпирические методы квантовой химии в различных программных пакетах (Gaussian 09W, ORCA 4.0, GFN-хТВ). В ходе работы были найдены наиболее устойчивые конформации димера канамицина А, а также комплекса мономера канамицина с фрагментом полимерной цепи сульфата ацетата целлюлозы. Были рассчитаны энергии димеризации и комплексообразования, при дальнейшем сравнении которых был сделан вывод о том, что процесс комплексообразования более вероятен, чем образование димера. Что является важным выводом, так как данный антибиотик склонен к образованию ассоциатов, которые, согласно нашим расчётам, могут быть преобразованы в мономерную форму при иммобилизации полимером.

Ключевые слова: квантовая химия, молекулярная динамика, антибиотик, канамицин, иммобилизация лекарственных средств.

ПОИСК НАИБОЛЕЕ УСТОЙЧИВЫХ СТРУКТУР И РАСЧЁТ ЭНЕРГИЙ

Предполагается, что в водных растворах канамицин склонен образовывать ассоциаты, а именно димеры (и, возможно, n -меры) [1]. Молекулы антибиотика удерживаются в этих комплексах межмолекулярными водородными связями, которые образуются между функциональными группами мономеров канамицина (такими как амино- или гидроксигруппы).

В качестве стартовой геометрии при проведении расчетов была взята структура канамицина А, установленная с помощью метода дифракции рентгеновского излучения [2]. Оптимизация геометрии этой структуры была выполнена в рамках методов теории функционала плотности (ис-

пользовался гибридный функционал wB97XD, который хорошо себя зарекомендовал при расчётах энергий водородных связей и дисперсионного взаимодействия, что для нас представляет особую важность) и PBEh-3с, который по точности расчетов может конкурировать с широко используемым B3LYP/6-31G*, но требует гораздо меньших затрат компьютерного времени, а также обладает поправкой на дисперсионные и дальние нековалентные взаимодействия [3–6].

Далее с использованием методов молекулярной динамики были найдены десять наиболее устойчивых конформаций димера канамицина А. Для конформационного поиска использовался полуэмпирический метод GFN-хТВ.

Следующим шагом было выполнение оптимизации геометрии полученных десяти структур методом PBEh-3с. Далее расчёт был выполнен на ещё более высоком уровне теории – wB97XD/6-31G* с целью уточнения структуры и более качественного описания её особенностей (рис. 1).

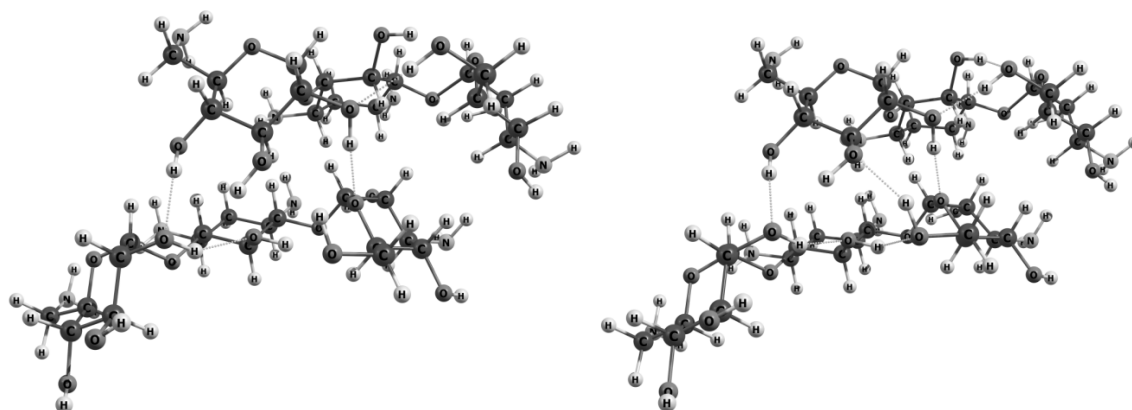


Рис. 1. Сравнение структур димера, полученных в рамках метода PBEh-3с (слева) и wB97XD/6-31G* (справа).

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Энергия димеризации на уровне PBEh-3с

E_m	E_d	ΔE_{dim}
-1750,277 Eh	-3500,619 Eh	-0,065 Eh
		-169,883 kJ/mol
		-40,603 kcal/mol

Таким образом можно заключить, что для канамицина А более предпочтительна форма существования в виде димера (стоит отметить, что расчёт был проведён для газовой фазы, что является первым приближением в данном исследовании).

На следующем этапе была рассчитана структура фрагмента полимерной цепи сульфата ацетата целлюлозы. Для расчёта мы взяли два последовательных ангидро-D-глюкопиранозных звена (целлобиозное звено)

из стехиометрических соображений, так как проведённые исследования показали, что связывание по функциональным группам может происходить следующим образом: мономер канамицина на целлобиозное звено полимера. Для расчёта использовались те же методы, что и при расчёте димера антибиотика.

Затем с использованием методов молекулярной динамики были отобраны десять наиболее устойчивых структур комплекса сульфоацетата целлюлозы с молекулой канамицина А. Затем была выполнена оптимизация найденных десяти структур методом PBEh-3c и найдена структура комплекса с наименьшей энергией. Оптимизация геометрии последней структуры была выполнена с использованием более высокого уровня теории wB97XD/6-31G*. Полученные структуры представлены на рис. 2.

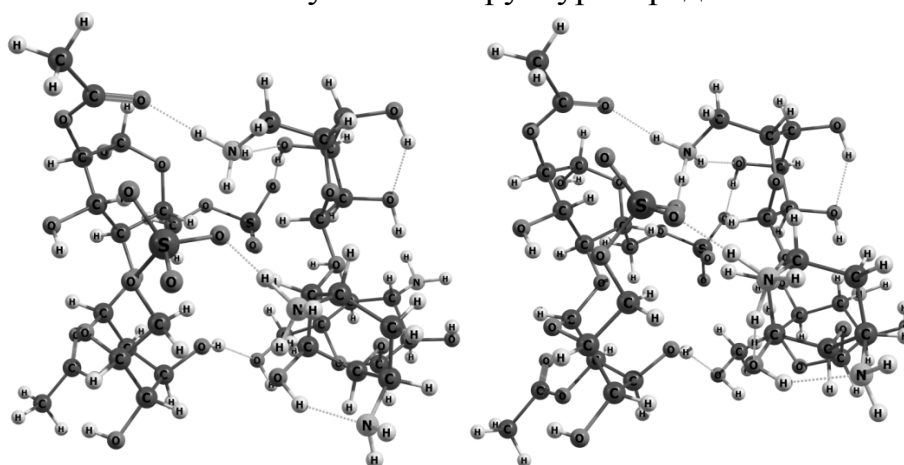


Рис. 2. Структуры комплекса сульфата ацетата целлюлозы с канамицином А, рассчитанные методами PBEh-3c (слева) и wB97XD (справа)

Сравнение рассчитанных энергий димеризации и комплексообразования в рамках метода PBEh-3c приведены в таблице 2. Судя полученным данным в рамках данного метода и для газовой фазы энергия комплексообразования выше энергии димеризации (по абсолютному значению) на 63,3 кДж/моль.

Таблица 2

Сравнение энергий димеризации и комплексообразования

Энергия димеризации (кДж/моль)	
PBEh-3c	-169.9
Энергия комплексообразования (кДж/моль)	
PBEh-3c	-233.2

Библиографические ссылки

1. Dieterich D. N., Gerstel U., Schroder B., Hartke J-M. Aggregation of Kanamycin A: dimer formation with physiological cations // J. Mol. Mod. 2011. Vol. 17. P. 3195–3207.

2. *Suwinska K., Coleman A. W.* Structure of the kanamycin–calix[4]arene di-O-phosphonate salt // *Cryst. Eng. Comm.* 2008. Vol. 10. P. 1302–1304.
3. *Rappoport D., Crawford N. R. M., Furche F., Burke K.* Approximate Density Functionals: Which functional should I choose? Wiley, 2009. DOI: 10.1002/0470862106.ia615.
4. *Yan J., Tishchenko O., Truhlar D. G.* How Well Can Density Functional Methods Describe Hydrogen Bonds to π Acceptors? // *J. Phys. Chem.* 2005. Vol. 109, № 41. P. 19046–19051.
5. *Ireta J., Neugebauer J. Ireta, Scheffler J. M.* On the Accuracy of DFT for Describing Hydrogen Bonds: Dependence on the Bond Directionality // *J. Phys. Chem.* 2004. Vol. 108. P. 5692–5698.
6. *Thanthiriwatte K. S., Hohenstein E. G., Burns L. A., Sherrill C. D.* Assessment of the Performance of DFT and DFT-D Methods for Describing Distance Dependence of Hydrogen-Bonded Interactions // *J. Chem. Theory Comput.* 2011. Vol. 7. P. 88–96.

СТАНДАРТНЫЕ ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛА. КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ

М. Г. Денисик

Белорусский государственный университет, г. Минск

denmichael1996@gmail.com;

науч. рук. – В. Э. Матулис, канд. хим. наук, доц.

В ходе работы были выполнены теоретические расчеты энтальпий образования в газовой фазе ароматических азотсодержащих гетероциклов с помощью комбинированных методов G3B3 и G4 методами изодесмических реакций и реакций атомизации. Была подтверждена правильность этих подходов для расчета энтальпий образования.

Показано, что рассчитанные энтальпии образования хорошо согласуются с имеющимися литературными данными. Выдвинуто предположение, что величина экспериментальной энтальпии образования 2-метилтетразола, полученная в работе [1], является неверной. Кроме того, предложены исправления для экспериментальных энтальпий образования 1-Н-5-аминотетразола и 1-Н-5-метилтетразола. Рекомендуется использовать значения энтальпии образования в газовой фазе для 1-Н-5-метил- и 1-Н-5-аминотетразолов равные 287,6 и 335,4 кДж/моль, соответственно.

Ключевые слова: замещенный азотсодержащий гетероцикл; энтальпия образования; G4; G3B3; тетразол.

ВВЕДЕНИЕ

Производные тетраазолов перспективны для практического использования в различных областях жизнедеятельности человека – в специальной технике, промышленности, сельском хозяйстве, биохимии, фарма-