

ВРЕМЯ ЖИЗНИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В СТОЛКНОВИТЕЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ O_2-CO_2

Один из перспективно развивающихся в наше время метод устранения злокачественных опухолей – фотодинамическая терапия. Изучается механизм, который объясняет увеличение времени жизни синглетного кислорода в живых организмах при ведении фотодинамической терапии с помощью компьютерного моделирования.

Методами самосогласованного поля (SCF/ROHF) и функционала плотности (DFT/B3LYP) проведен конформационный анализ для определения геометрических характеристик комплексов кислорода с углекислым газом и выявления среди них наиболее устойчивой структуры, обладающей минимумом энергии. Мультиконfigurационным методом CASSCF (14, 11) рассчитаны электронные термы комплекса $^{1,3}[O_2-CO_2]$. Методом спинорбитального взаимодействия (SOV) рассчитаны моменты запрещенных переходов $a^1 - X^3_g$, $b^1_g - a^1_g$, коэффициенты Эйнштейна (вероятности переходов), а также время жизни синглетного кислорода (a^1_g , b^1_g) при комплексообразовании молекулы кислорода с молекулой углекислого газа.

Определена наиболее устойчивая структура комплекса $[O_2-CO_2]$ – II, обладающая точечной группой симметрии C_{2v} . Выявлено, что основное и возбужденные состояния кислорода в комплексе $^{1,3}[O_2-CO_2]$ ($O_2(X^3_g)$ + $CO_2(A^1_g)$, $O_2(a^1_g; a^{11}_g)$ + $CO_2(A^1_g)$, $O_2(b^1_g)$ + $CO_2(A^1_g)$) являются малоустойчивыми, так как обладают низкими энергиями диссоциации. Показана возможность проявления запрещенных индуцированных переходов $a^1 - X^3_g$, $b^1_g - a^1_g$ в молекуле O_2 под действием молекулы столкновения углекислого газа, которые практически не проявляются в отдельной молекуле O_2 .

Рассчитанные значения времени жизни синглетного кислорода в столкновительных комплексах $^{1,3}[O_2-CO_2]$, характеризуют возможность образования комплексов кислорода с углекислым газом, и другими низкомолекулярными соединениями, обладающими мембранным транспортом, в тканях живого организма при облучении низкоинтенсивным лазером, за счет чего, увеличивается время жизни синглетного кислорода $O_2(a^1_g, b^1_g)$.

Ключевые слова: синглетный кислород, возбужденные состояния, столкновительные комплексы, углекислый газ.

Синглетный кислород – общий термин, применяемый для двух метастабильных состояний ($a^1\Delta_g$, $b^1\Sigma_g^+$) молекулярного кислорода (O_2) с более высокой энергией, чем в триплетном состоянии ($X^3\Sigma_g^-$), являющимся основным. Первоначально синглетный кислород в состоянии $O_2(b^1\Sigma_g^+)$ представлял особый интерес к изучению только в физике верхних слоев атмосферы, за счет проявляемого ночного свечения, образуемого при переходе $b^1\Sigma_g^+ - X^3\Sigma_g^-$, именуемого позже люминесценцией кислорода [1]. В многочисленных экспериментальных исследованиях обнаружилось, что синглетный кислород имеет очень высокую окислительную активность при взаимодействии с органическими веществами, участвует в биологических процессах живых организмов [2], [3]. Отмечена наибольшая значимость использования синглетного кислорода в медицине в качестве агента, применяемого при лечении многих заболеваний, в том числе и онкологических [4].

Современная онкология, насчитывает большое количество методов, в том числе и комби-

нированных по устранению злокачественных опухолей в живом организме человека, и одним из них перспективно развивающимся в наше время является фотодинамическая терапия. Интерес к ней обусловлен тем, что разрушение опухоли происходит при облучении ее лазерным излучением (низкой интенсивности), исключая опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа [5]. Механизм проведения процедуры подробно описан в работах [6], [7]. Известно, что при ведении фотодинамической терапии, в живой организм вводятся молекулы фотосенсибилизатора преимущественно органической природы, заданной концентрации, которые избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и митохондриях [7]. Затем на эту часть опухолевой ткани, воздействуют лазерным излучением, в результате чего происходит возбуждение фотосенсибилизатора, который передает энергию собственного возбуждения на молекулы кислорода O_2 . В результате происходит конверсия спина на молекулярной орбитали π_g молекулы

O_2 (изменение спинового состояния) с последующим переходом кислорода в возбужденные синглетные состояния ($a^1\Delta_g$, $b^1\Sigma_g^+$).

Учитывая то, что синглетный кислород в растворенном виде (в воде) имеет малое время жизни $\tau(a^1\Delta_g) = 10^{-11}$ с, $\tau(b^1\Sigma_g^+) = 10^{-5}$ с [8], то остается необъяснимым, почему в живом организме, его время жизни увеличивается, так как он успевает уничтожить большое количество раковых клеток.

Механизм увеличения времени жизни может заключаться в том, что получив энергию от сенсibilизатора, синглетный кислород может образовывать комплексы слабой прочности с молекулами газов, свободно проходящими через билипидный слой мембран клеток в тканях. В основном это низкомолекулярные соединения: неполярные (азот, бензол) и полярные (углекислый газ, вода, мочеви́на) молекулы.

Немногочисленные экспериментальные и теоретические исследования оксокомплексов с газами и 3d-переходными металлами в различных спиновых состояниях указывают на значительное увеличение жизни таких комплексов (на несколько порядков). Объясняется это тем, что в оксокомплексах под воздействием излучения (ИК – инфракрасного, УФ – ультрафиолетового) происходит генерация долгоживущего синглетного кислорода стабилизированного молекулой столкновения посредством сложных индуцированных запрещенных переходов $a^1\Delta_g - X^3\Sigma_g^-$, $b^1\Sigma_g^+ - a^1\Delta_g$, $b^1\Sigma_g^+ - X^3\Sigma_g^-$ и квадрупольных переходов из высоковозбужденных состояний (системы Герцберга, системы Шумана-Рунге) [1], [9]-[14].

Нельзя однозначно утверждать, что оксокомплекс сенсibilизатора с молекулой кислорода обладает высокой прочностью. В современном теоретическом исследовании взаимодействия крупной органической молекулы 5-метилрезорцина с молекулами кислорода в возбужденных состояниях говорится о том, что прочность межмолекулярных связей полученных комплексов очень мала и характеризуется значениями энергий связывания 1,06 – 2,03 кДж/моль [10].

Так как, провести теоретические расчеты всех соединений обладающих мембранным транспортом в живых системах с молекулой кислорода, требует значительных затрат време-

ни при расчете высококонфигурационными методами, то для объяснения механизма в качестве модельной системы нами был выбран комплекс кислорода с углекислым газом [O_2 - CO_2].

Методами математического моделирования при использовании современных высокоуровневых методов на качественной модели комплекса [O_2 - CO_2] можно рассчитать геометрические конфигурации, прочность межмолекулярных связей и оценить полученные данные с подобными теоретическими и экспериментальными работами.

Цель работы: выявить наиболее устойчивые конформации комплексов [O_2 - CO_2], определить их геометрические характеристики; оценить значения энергий связей основного и возбужденных состояний молекулы кислорода с молекулой столкновения CO_2 , объяснить механизм увеличения времени жизни синглетного кислорода при комплексообразовании с молекулой столкновения CO_2 .

Методы расчёта

Методами самосогласованного поля SCF/ROHF и функционала плотности DFT/B3LYP были рассчитаны равновесные структуры столкновительных комплексов кислорода с углекислым газом в различных конформациях. Для определения основного и возбужденных состояний (синглетные и триплетные состояния молекулы кислорода) в комплексах $^{1,3}[O_2-CO_2]$ произведен расчет мультиконфигурационным методом, включающим в себя полное пространство активных молекулярных орбиталей CASSCF (14, 11) – распределение 14 электронов на 11 молекулярных орбиталях. Структура орбиталей, включенных в активное пространство при расчете комплексов приведена в таблице 1. Все расчеты произведены при использовании базисного набора функций 6-311G++(2p, 2d), содержащего диффузные и поляризонные функции для более полного описания Ван-дер-Вальсовых взаимодействий комплексов молекул газов различного состава [11]. Методом спин-орбитального взаимодействия (SOC) на основе функций CASSCF рассчитаны моменты запрещенных излучательных переходов $a^1\Delta_g - X^3\Sigma_g^-$, $b^1\Sigma_g^+ - a^1\Delta_g$. На основе значений моментов переходов были рассчитаны коэффициенты Эйнштейна A (вероятности перехода), время

жизни синглетного кислорода $\tau(a^1\Delta_g, b^1\Sigma_g^+)$. Расчеты проведены с помощью программного обеспечения для математического моделирования Firefly 8.1 [15].

Обсуждение результатов

Методами SCF/ROHF и DFT/B3LYP был произведен расчет устойчивости комплексов молекулы кислорода с молекулой углекислого газа для различных конформаций. Значения

энергий, и геометрические структура комплексов $^3[\text{O}_2\text{-CO}_2]$ приведены в таблице 2. В ходе оптимизации, все конформации I-VI сохранили свое геометрическое положение в одной плоскости XY. Расстояния между молекулами O_2 и CO_2 , рассчитанные методами DFT и ROHF, отличаются незначительно (0,1–0,3 Å). Среди всех конформаций $^3[\text{O}_2\text{-CO}_2]$, следует отметить, что II – **обладает минимумом энергии, поэтому именно эта структура взята за основу, при**

Таблица 1 – Структура молекулярных орбиталей молекулы кислорода O_2 и углекислого газа CO_2 в комплексе $^1,3[\text{O}_2\text{-CO}_2]$, метод расчета CASSCF(14, 11)

Молекулярная орбиталь (O_2)	Структура	Молекулярная орбиталь (CO_2)	Структура
2_u (O_2)		$1\pi_z$ (CO_2)	
3_g (O_2)		$1\pi_x$ (CO_2)	
$2\pi_u^z$ (O_2)		$2\pi_u^x$ (CO_2)	
$2\pi_u^y$ (O_2)		$2\pi_u^z$ (CO_2)	
$2\pi_g^y$ (O_2)			
$2\pi_g^z$ (O_2)			
3_u (O_2)			

Примечание: в ходе образования комплекса $^1,3[\text{O}_2\text{-CO}_2]$, произошло искажение молекулярных орбиталей углекислого газа.

моделировании комплекса столкновения синглетных состояний кислорода $O_2(a^1\Delta_g, b^1\Sigma_g^+)$ с углекислым газом.

На рисунке 1 приведены энергетические термы образования комплекса $^1,3[O_2-CO_2]$. Для основного триплетного и возбужденных синглетных состояний кислорода, термы – слабосвязанные, имеют минимумы энергий при равновесном расстоянии между O_2 и CO_2 $R = 3,67 \text{ \AA}$. Устойчивость таких состояний: $O_2(X^3\Sigma_g^-) + CO_2(A^1\Sigma_g^+)$, $O_2(a^1\Delta_g; a^1\Delta'_g) + CO_2(A^1\Sigma_g^+)$, $O_2(b^1\Sigma_g^+) + CO_2(A^1\Sigma_g^+)$ составляет 0,43, 0,48 и 0,49 кДж/моль соответственно. Значения энергий устойчивости качественно согласуются с расчетами столкновительных комплексов

$^1,3[O_2-H_2]$ [12], $^1,3[O_2-C_2H_4]$ [13]. Энергии расщепления термов комплекса между состояниями $O_2(X^3\Sigma_g^-)-O_2(a^1\Delta_g)$ и $O_2(X^3\Sigma_g^-)-O_2(b^1\Sigma_g^+)$ равны 0,98 и 1,59 эВ соответственно. К примеру, экспериментально определенные значения энергий расщепления в отдельной молекуле O_2 между соответствующими состояниями – 0,98 и 1,63 эВ [14].

При образовании комплекса $^1,3[O_2-CO_2]$ в молекуле кислорода инициируются запрещенные электродипольные переходы $a^1\Delta_g - X^3\Sigma_g^-$, $b^1\Sigma_g^+ - a^1\Delta_g$. По значениям моментов переходов (таблица 3), были рассчитаны: коэффициенты Эйнштейна, время жизни синглетного кислорода. Выяснилось, что значения $\tau(a^1\Delta_g)$, $\tau(b^1\Sigma_g^+)$

Таблица 2 – Значения энергий и геометрические структура комплексов $^3[O_2-CO_2]$ в различных конформациях I-VI. Метод расчета SCF/ROHF и DFT/B3LYP. В круглых скобках приведены значения длин связей по методу DFT/B3LYP

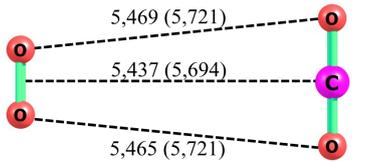
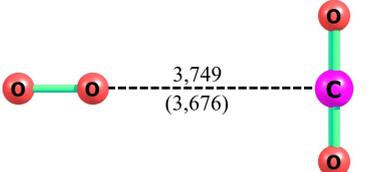
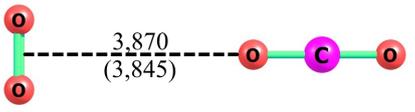
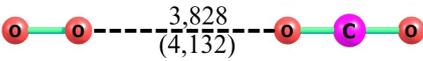
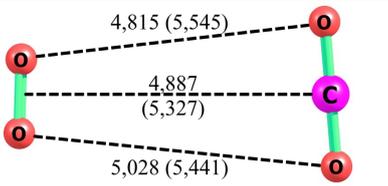
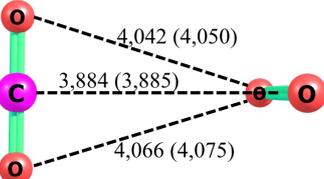
Комплекс	Геометрическая структура	Энергия комплекса, а.е.м.	
		Методы расчета	
		SCF/ROHF	DFT/B3LYP
Конформация I		-337,348579	-339,024583
Конформация II		-337,348741	-339,024606
Конформация III		-337,348701	-339,024634
Конформация IV		-337,348637	-339,024601
Конформация V		-337,348562	-339,024588
Конформация VI		-337,348625	-339,024536

Таблица 3 – Значения моментов переходов $M(ea_0)$, коэффициентов Эйнштейна $A(c^{-1})$, времени жизни $\tau(c)$ состояний кислорода в комплексе $^{1,3}[O_2-CO_2]$.
Метод расчета CASSCF(14, 11).

Параметр	Численное значение
$M(a^1\Delta_g \rightarrow X^3\Sigma_g^-)$	$1 \cdot 10^{-5}$
$M(b^1\Sigma_g^+ \rightarrow a^1\Delta_g)$	$7,1 \cdot 10^{-4}$
$A(a^1\Delta_g \rightarrow X^3\Sigma_g^-)$	$1 \cdot 10^{-4}$
$A(b^1\Sigma_g^+ \rightarrow a^1\Delta_g)$	2,15
$\tau(a^1\Delta_g)$	9980
$\tau(b^1\Sigma_g^+)$	0,47

гораздо выше в комплексе $^{1,3}[O_2-CO_2]$ нежели в отдельной молекуле синглетного кислорода растворенного в воде [8] на несколько порядков.

Заключение

Электронные термы взаимодействия кислорода в основном триплетном ($X^3\Sigma_g^-$) и синглетном ($a^1\Delta_g$, $b^1\Sigma_g^+$) состояниях с молекулой столкновения CO_2 являются слабосвязанными. Время жизни синглетного кислорода в столкновительных комплексах $^{1,3}[O_2-CO_2]$ на несколько порядков выше, чем в отдельных молекулах O_2 в синглетном возбужденном состоянии. Все это характеризует возможность образования комплексов кислорода с углекислым газом, и другими низкомолекулярными соединениями, обладающими мембранным транспортом, в тканях живого организма при их облучении низкоинтенсивным лазером, за счет чего, уве-

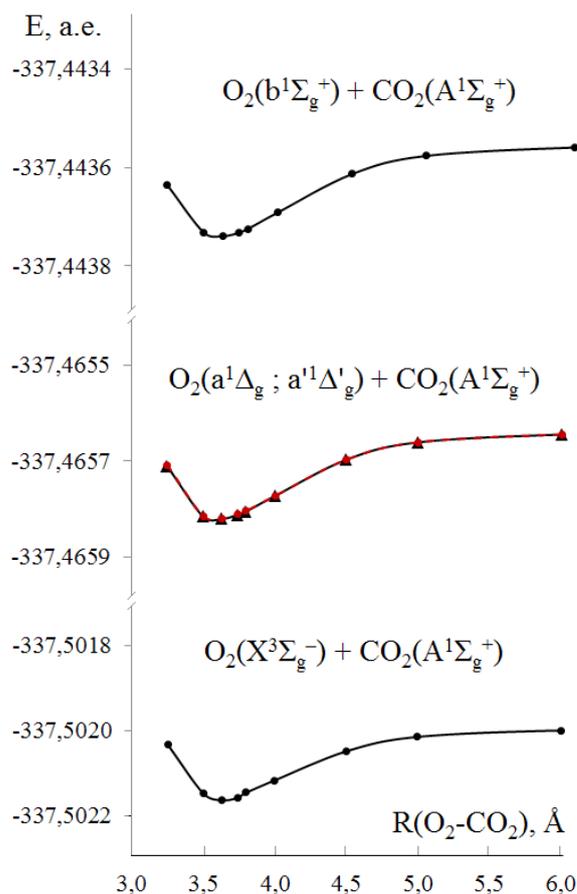


Рисунок 1 – Энергетические термы образования комплекса $^{1,3}[O_2-CO_2]$, в конформации 2, метод расчета CASSCF(14, 11)

личивается время жизни синглетного кислорода $O_2(a^1\Delta_g, b^1\Sigma_g^+)$.

16.02.2016

Список литературы:

1. Кобзев Г.И. Зависимость люминесценции молекулярного кислорода от сорта и числа атомов, входящих в состав комплекса, и числа молекул окружения кислорода // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2005. – №1. – С. 150 – 156.
2. Briviba K., Klorz I.-O., Sics H. Toxic and signaling effects of photochemically or chemically generated singlet oxygen in biological systems // Biol. Chem., 1997, № 378, P. 1259–1265.
3. Landry M.P. Characterization of photoactivated singlet oxygen damage in single-molecule optical trap experiments // Biophys. J., 2009, № 97, V. 8, P. 2128–2136.
4. Trabanco A.A. A seco-porphyrazine: Superb sensitizer for singlet oxygen generation and endoperoxide synthesis // Synlett., 2000, № 7, P. 1010–1012.
5. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология, Т. 8, № 4. – 2007, С. 204–210.
6. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem Photobiol., 1992, V. 55, P.145–157.
7. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers // Int. J. Biochem., 1993, V. 25, P.1369–1375.
8. Шинкаренко Н. В., Алесковский В. Б. Синглетный кислород, методы получения и обнаружения // Успехи химии, 1981, Том L, Вып. 3, С. 406–428.
9. Minaev B.F., Kobzev G.I. Response calculations of electronic and vibrational transitions in molecular oxygen induced by interaction with noble gases // Spectrochim. Acta Part A, 2003, V. 59, P. 3387–3410.
10. Кобзев Г.И., Казаева А.Н., Футтеркнехт З. Влияние 5-метилрезорцина на спиновую конверсию в молекулярном кислороде // Журнал структурной химии 2014, Т. 55, №1, С. 14–19.
11. Урваев Д.Г., Кобзев Г.И. Интермедиаты газофазной реакции $Sc + O_2$: Квантовохимическое исследование // Вестник ОГУ №10 (159) – 2013 – С. 359–361.

12. Minaev B.F., Lunell S., Kobzev G.I. Collision-Induced Intensity of the $b^1\Sigma_g^+ - a^1\Delta_g$ Transition in Molecular Oxygen: Model Calculations for the Collision Complex $O_2 + H_2$ // Intern. J. of Quant. Chem., 1994, V. 50, P. 279–292.
13. Minaev B. F., Kukueva V. V. Configuration Interaction Study of the $O_2-C_2H_4$ Exciplex : Collision-induced Probabilities of Spin-forbidden Radiative and Non-radiative Transitions // J. Chem. Soc. Faraday Trans., 1994, № 11, V. 90, P. 1479–1486.
14. Schweitzer C., Schmidt R. Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen. // J. Chem. Rev., 2003, V. 103, P. 1685–1757.
15. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S.J., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General Atomic and Molecular Electronic Structure System / J. Comput. Chem., 1993, V. 14, № 11, P. 1347–1363.

Сведения об авторах:

Щепин Антон Сергеевич, студент Оренбургского государственного университета,
460018, Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3431, e-mail: thisiscaster@gmail.com

Пешков Сергей Алексеевич, ведущий инженер кафедры химии Оренбургского государственного
университета, 460018, Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3431, e-mail: darwin156@mail.ru

Пешкова Татьяна Владимировна, ведущий инженер кафедры химии Оренбургского государственного
университета, 460018, Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3431, e-mail: radislavy@mail.ru