

## КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І СИСТЕМ

6. Огурцов А.Н. Кинетическое моделирование разложения оксида азота (I) в технологиях очистки хвостовых газов и стимулированной диссоциации биополимеров ДНК / А.Н. Огурцов, О.М. Близнюк // Интегрированные технологии и энергосбережение. – 2012. – №4. – С. 48–53.

7. Огурцов А.Н. Моделирование нестационарной кинетики каталитического восстановления оксида азота (I) аммиаком / А.Н. Огурцов, О.Н. Близнюк, А.С. Савенков, А.А. Хлопицкий // Вопросы химии и химической технологии. – 2012. – №5. – С. 147–150.

УДК 544.542.2; 577.34; 661.566

### КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ, ЩО СТИМУЛЬОВАНІ РЕАКЦІЙНО-АКТИВНИМИ НІТРОГЕНВМІСНИМИ СПОЛУКАМИ

Огурцов О.М., Близнюк О.М., Клещев М.Ф.

### КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, СТИМУЛИРОВАННЫХ РЕАКЦИОННО-АКТИВНЫМИ АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Огурцов А.Н., Близнюк О.Н., Клещев Н.Ф.

### KINETIC MODELING OF CHEMICAL PROCESSES STIMULATED BY REACTIVE NITROGEN SPECIES

Ogurtsov A., Bliznjuk O., Kleshchev N.

Національний технічний університет "ХПІ",  
Харків, Україна  
[onbliznjuk@ukr.net](mailto:onbliznjuk@ukr.net)

*За допомогою нестационарного кінетичного методу досліджено кінетику дисоціації біополімерів ДНК, стимульовану реакційно-активними нітрогенвмісними сполуками, що утворюються внаслідок розкладу молекул  $N_2O$  в зразках. Одержані значення фактору підсилення дисоціації низькоенергійними електронами, що добре узгоджуються з експериментально отриманими даними.*

**Ключові слова:** нестационарний кінетичний метод, дисоціація біополімерів, ДНК, низькоенергійні електрони, реакційно-активні нітрогенвмісні сполуки

*С помощью нестационарного кинетического метода исследована кинетика диссоциации биополимеров ДНК, стимулированную реакционно-активными азотсодержащими соединениями, образующимся вследствие разложения молекул  $N_2O$  в образцах. Получены значения фактора усиления диссоциации низкоэнергетичными электронами, которые хорошо согласуются с экспериментально полученными данными.*

**Ключевые слова:** нестационарный кинетический метод, диссоциация биополимеров, ДНК, низкоэнергетичные электроны, реакционно-активные азотсодержащие соединения

*Kinetics of DNA biopolymer dissociation, stimulated by reactive nitrogen species produced by N<sub>2</sub>O decomposition in samples, were studied using nonsteady kinetic method. The values of low energy electrons dissociation enhancement factors were obtained which are in good agreement with experimental data.*

**Keywords:** *nonsteady kinetic method, biopolymer dissociation, DNA, low energy electrons, reactive nitrogen species*

### **Постановка та актуальність задачі**

Проблема селективного керування концентрацією та шляхами перетворення нітроген (I) оксиду (закису азоту) являється як актуальною хіміко-технологічною та екологічною проблемою [1,2], так і однією з потенціальних технологій керованої модифікації властивостей біоматеріалів [3,4], оскільки N<sub>2</sub>O є, з одного боку, одним із найбільш активних парникових газів, парникова активність якого в 310 разів вище за парникову активність CO [5], а з іншого боку, нітроген (I) оксид має сильно виражені канцерогенні властивості [6], оскільки є прекурсором цілого спектру радикалів, що стимулюють дисоціацію біополімерів ДНК [7]. Позаяк нітроген (I) оксид є найбільш поширеним інгаляційним анестетиком, то дослідження можливих шляхів патологічного метаболізму N<sub>2</sub>O є актуальною медичною проблемою.

Крім того, у зв'язку з підвищенням вимог по екологічній безпеці до ракетного палива активно проводиться пошук найбільш активних систем в реакції розкладання нітроген (I) оксиду, які могли б стати основою при розробці каталізатора розкладання N<sub>2</sub>O, як високоенергетичного та екологічно чистого однокомпонентного ракетного палива [8]. Разом з тим, у зв'язку із встановленням деструктивного впливу закису азоту на озоновий шар атмосфери проблема викидів N<sub>2</sub>O в атмосферу у виробництвах HNO<sub>3</sub> (~ 400 тис. т/рік) набула особливу актуальність, оскільки потенціал глобального потепління – GWP(N<sub>2</sub>O) = 310, тобто по парниковому ефекту 1 т N<sub>2</sub>O дорівнює 310 т CO<sub>2</sub>. Виробництво неконцентрованої нітратної кислоти має технологічну схему без рециклу, внаслідок цього, вузол очистки "хвостових" газів у виробництві неконцентрованої HNO<sub>3</sub> має забезпечувати екологічну безпеку виробництва у відповідності до сучасних вимог.

Кінетика процесу селективної каталітичної очистки "хвостових" газів від нітроген оксидів амоніаком достатньо добре інтерпольована в рамках запропонованої в попередній роботі нестационарної кінетичної моделі (nonsteady kinetic model, NSK-модель) [11, 12]. Порівняння експериментальних та розрахункових даних показало добру збіжність, що продемонструвало придатність запропонованої моделі для опису кінетики даного процесу, що може бути основою для розробки на основі NSK-моделі аналітичного методу порівняння результатів експериментів з різними каталізаторами [8,12,13].

Другим застосуванням NSK-моделі є аналіз дозових кривих процесів, що стимульовані модифікацією біоматеріалів електронними збудженнями [11], стосовно систем, реакційна активність яких суттєво залежить від присутності нітроген (I) оксиду. Як було показано в роботі [14], в атмосфері нітроген (I) оксиду електронно-стимульовані процеси дисоціації біополімерів ДНК перебігають в 1,5–1,9 раз ефективніше, порівняно з атмосферою O<sub>2</sub> або N<sub>2</sub> [15]. Притому ефективність саме електронно-стимульованих процесів, в яких утворюються реакційно-активні

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ  
ТА БІОХІМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І СИСТЕМ

нітрогенвмістні сполуки, RNS (reactive nitrogen species), зростає в 7,2 рази в присутності  $N_2O$ .

Дослідження біологічної активності RNS суттєво образом інтенсифікувалась після відкриття в 1989-1994 рр. трьох основних ізоформ ферменту NO-синтаза: нейрональної (nNOS або NOS-1), що індукується (iNOS или NOS-2) та ендотеліальної (eNOS або NOS-3). На рис. 1 представлена загальна схема утворення із субстрату L-аргініну (Arg) ферментами NOS L-цитруліну (Cit) та RNS, що регулюється коферментом тетрагідробіоптерін ( $BH_4$ ), та трансформації RNS з участю ферменту супероксиддисмутаза (SOD) [6].

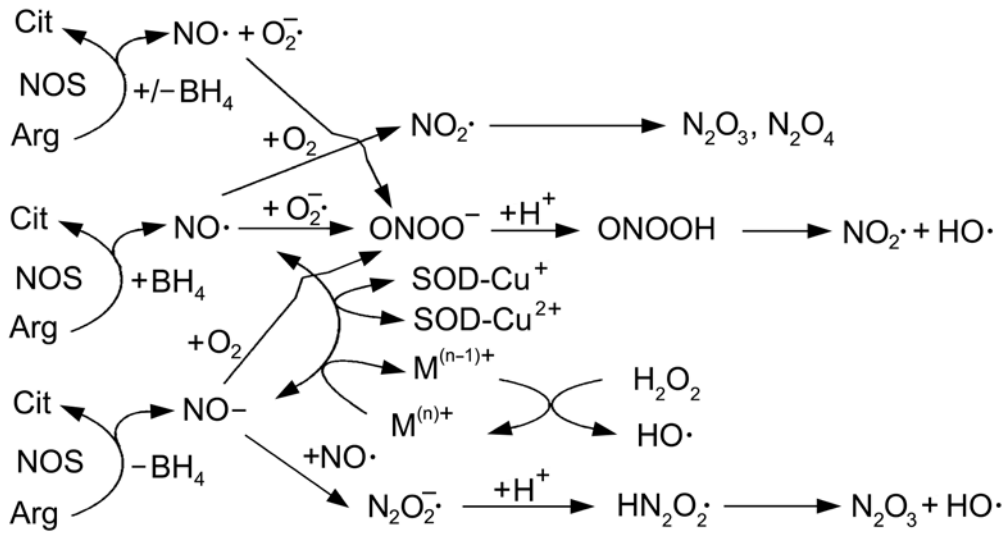


Рис. 1. Схема  $BH_4$ -залежного синтезу RNS ферментами NOS

Більшість RNS, що представлені на рис. 1, або безпосередньо, або при взаємодії з другими радикалами викликають руйнування біополімерів ДНК. Так  $N_2O_3$  є сильним дезамінуючим агентом азотистих основ ДНК, що перетворюють гуанін в ксантін та оксанозін, аденін в гіпоксантін, цитозін в урацил, 5-метилцитозін в тимін.  $N_2O_3$  може взаємодіяти з вторинними амінами, утворюючи канцерогенні N-нітрозаміни, які руйнують біополімери ДНК алкілюванням. Пероксинітрит-аніон ( $ONOO^-$ ), що утворюються при взаємодії супероксид-іону ( $O_2^{\cdot-}$ ) та нітроген оксиду ( $NO\cdot$ ), руйнують ДНК внаслідок формування 8-нітрогуаніну.  $NO^-$ , який синтезується NOS за відсутності  $BH_4$ , стимулює утворення перекису водню ( $H_2O_2$ ) та гідроксильних радикалів ( $HO\cdot$ ), які забезпечують антимікробну та протипухлинну активність клітин імунної системи, включаючи нейрофіли та макрофаги.

Крім прямої дисоціації біополімерів ДНК RNS являються генотоксичними, перед усім за рахунок мутацій G:C та A:T внаслідок дезамінування ДНК [16]. Утворення RNS стимулює епігенетичні порушення, насамперед внаслідок нітрування амінокислоти тирозин з утворенням 3-нітротирозину (NTYR). NTYR-білки являються маркерами багатьох патогенних станів, включаючи діабет, гастрит та рак легенів. Посттрансляційна модифікація дезактивує антионкобелки p53 за рахунок формування дісульфідних зв'язків та, одночасно, активує протоонкогени gas-p21 внаслідок S-нітрозилювання (утворення тіонітритів) та утворення NTYR. Крім того, RNS інгібують репараційні ферменти ДНК; активують деякі ген-супресорні ферменти,

такі, як ДНК-метилтрансфераза, які подавляють експресію генів; стимулюють ангиогенез та супресію імунітету, інгібуючи проліферацію лімфоцитів [6].

Альтернативною ензиматичному формуванню RNS є утворення RNS безпосередньо в біопрепараті, що стимулюється електронними збудженнями. Так, дисоціативне приєднання DEA (dissociative electron attachment) до  $N_2O$  низькоенергетичних електронів LEE (low energy electrons) з енергіями 0–30 еВ приводить до утворення  $O^-$  в реакції  $e^- + N_2O \rightarrow N_2 + O^-(^3P)$  з енергією дисоціації  $\sim 1$  еВ, що більш ніж в шість разів менше, за аналогічну енергію для генерації іонів кисню при DEA киснем [14].

В свою чергу іони кисню ініціюють утворення RNS в реакціях  $O^- + N_2O \rightarrow NO_2^- + N$  та  $O^- + N_2O \rightarrow NO^- + NO$ . Далі  $NO^-$  в іон-молекулярній реакції  $NO^- + N_2O \rightarrow NO_2^- + N_2$  конвертується в  $NO_2^-$ . Аналогічно, при взаємодії  $O^-$  та  $NO^-$  з  $N_2O$  утворюються  $N_2O_2^-$  та  $N_3O_2^-$ . Крім RNS результатом DEA до  $N_2O$  може бути утворення реакційно-активних кисень-вмістних сполук, ROS (reactive oxygen species), наприклад,  $O_2^-$  в реакції  $O^- + N_2O \rightarrow N_2 + O_2^-$  або молекулярного кисню  $N_2O + O(^1D) \rightarrow N_2 + O_2$ , який руйнує ДНК, стимулюючи утворення пероксірадикалів ДНК- $O_2^- \cdot$  [17].

На рисунку 2(а) представлені результати експериментів по радіаційно-стимульованій дисоціації біополімерів ДНК в атмосфері  $N_2O$  при опроміненні X-променями (трикутники) або комбінованої дії X-променів та LEE (квадрати) [14].

Спочатку плазмиди ДНК знаходились в суперспіралізованій SC-конформації (supercoiled Cf). Одноланцюговий розрив ДНК-нитки SSB (single strand break) в такій плазмиді переводив плазмиду в кільцеву конформацію – С-конформацію (circular Cf). Одночасний розрив двох ниток ДНК DSB (double strand break) переводив плазмиду в лінійну L-конформацію (LC).

На рисунку 2(а) представлена кінетика синхронного зменшення відсоткового вмісту ДНК в SC-конформації та зростання відсоткового вмісту ДНК в С-конформації внаслідок SSB-дисоціації подвійної спіралі ДНК для випадків опромінення зразка X-променями (1,5 кеВ) (трикутники) або одночасного опромінення як X-променями (1,5 кеВ), так і низькоенергетичними електронами LEE (0–30 еВ) (квадрати) в атмосфері  $N_2O$ . На рисунку 2(б) представлені експериментальні результати дослідження кінетики росту ДНК в L-формі внаслідок DSB-дисоціації ДНК при опроміненні в атмосфері  $N_2O$  зразку X-променями (1,5 кеВ) (коло) або при одночасному опроміненні як X-променями (1,5 кеВ), так і низькоенергетичними електронами LEE (0–30 еВ) (чорні круги) [14]. Густина потоку X-фотонів,  $J$ , що падають на зразок, відображені на рисунку 2 на осях абсцис.

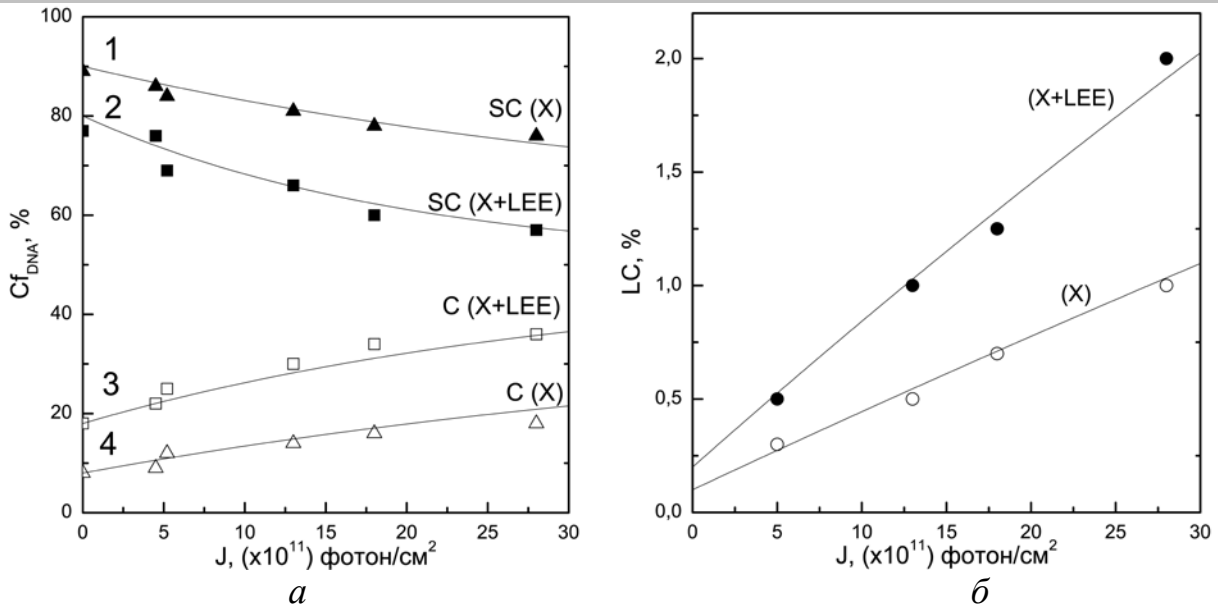


Рис. 2. Кінетика електронно-стимульованої дисоціації ДНК в атмосфері  $N_2O$ :  
а – SC та C-форми ДНК; б – лінійна форма ДНК

Поглинання X-променів та LEE зразком в атмосфері  $N_2O$  приводить до формування RNS та ROS, які відповідають мобільним локалізованим збудженням MTE (mobile trapped excitations), кінетика яких в моделі NSK досліджена в попередніх роботах як для випадку модельних кристалів [18], так і для випадку біополімерів ДНК [11].

В NSK-моделі кінетика накопичення продуктів дисоціації можна описати рівнянням

$$C = C_{\text{макс}} \left( 1 - \exp \left[ - \left( k_{\text{лок}} C_{\text{DNA}}^0 + k_{\text{дел}} + k_{\text{дис}} \right) \cdot t \right] \right), \quad (9)$$

де  $k_{\text{лок}}$  – константа швидкості локалізації збудження на ДНК;  $k_{\text{дел}}$  – константа швидкості де локалізації збудження з ДНК;  $k_{\text{дис}}$  – константа швидкості дисоціації ДНК;  $C_{\text{DNA}}^0$  – вихідна концентрація ДНК [11]. Суцільні криві на рисунку 2 представляють результат моделювання процесу електронно-стимульованої дисоціації біополімерів ДНК в NSK-моделі. Порівнюючи результати моделювання з експериментальними даними можна визначити фактор підсилення  $EF$  (enhancement factor) процесів дисоціації ДНК за рахунок низькоенергетичних електронів

$$EF = \frac{K_{X+LEE}}{K_X}, \quad (10)$$

де  $K = k_{\text{лок}} C_{\text{DNA}}^0 + k_{\text{дел}} + k_{\text{дис}}$ . Для SC-конформації ДНК:  $EF_{SC} = 1,88 \pm 0,05$  (криві 1 та 2 на рисунку 2(a)). Для C-конформації ДНК:  $EF_C = 1,59 \pm 0,07$  (криві 3 та 4 на рисунку 2(a)). Для L-конформації ДНК:  $EF_L = 1,51 \pm 0,08$  (рисунок 2(б)). Ці значення в межах похибки співпадають з експериментально одержаними значеннями для SC, C та L конформацій ( $1,9 \pm 0,2$ ,  $1,6 \pm 0,3$  і  $1,5 \pm 0,4$ , відповідно) [14].

### Висновки

Розробка нових вискоелективних технологій радіаційної модифікації матеріалів електронними збудженнями належить до актуальних напрямків сучасного

пошуку в галузі високих технологій, та водночас використання опромінення пучками фотонів та низькоенергетичних часток для керованої модифікації властивостей молекулярних матеріалів дозволяє як безпосередньо стимулювати руйнування міжатомних зв'язків за рахунок локалізації електронного збудження на цьому зв'язку, так і генерувати реакційно-активні радикали поблизу зв'язків, що атакуються, наприклад, атмосферних газів, які і виконують функцію молекулярного скальпеля, що стимулює дисоціацію необхідного зв'язку. Для контролю процесів дисоціації необхідний сайт-специфічний дистанційний безперервний аналітичний метод контролю стану зразків під опроміненням, як складову частину якого пропонується використовувати запропонований раніше нестационарний кінетичний метод, застосування якого в даній роботі дозволило достатньо точно описати як кінетику розкладання нітроген (I) оксиду в технології очистки "хвостових" газів у виробництві нітратної кислоти, так і кінетику дисоціації біополімерів ДНК, що стимульована реакційно-активними нітроген-вмістними сполуками, що утворюються в результаті електронно-стимульованого розкладання молекул нітроген (I) оксиду в зразках біопрепаратів.

### Литература

1. Близнюк О.М. Дослідження кінетичних закономірностей низькотемпературного окиснення аміаку до  $N_2O$  на Mn-Ni-Bi-Li-O каталізаторі / О.М. Близнюк, А.С. Савенков, О.М. Огурцов // ITE. – 2011. – №1. – С. 18–22.
2. *Nitrous Oxide and Climate Change* / Ed. by K. Smith. – London : Earthscan Ltd., 2010. – 232 p.
3. *Polymeric Biomaterials* / Ed. by S. Dumitriu. – Basel : Marcel Dekker, Inc., 2002. – 1168 p.
4. *Modern Biopolymer Science. Bridging the Divide between Fundamental Treatise and Industrial Application* / Ed. by S. Kasapis, I.N. Norton, J.B. Ubbink. – London : Elsevier Inc., 2009. – 627 p.
5. *Global Anthropogenic Non- $CO_2$  Greenhouse Gas Emissions: 1990–2030* / Office of Atmospheric Programs. – Washington : Climate Change Division, 2011. – 182 p.
6. Oshima H. Genetic and Epigenetic Damage Induced by Reactive Nitrogen Species: Implications in Carcinogenesis / H. Oshima // *Toxicology Letters*. – 2003. – V. 140–141. – P. 99–104.
7. Hussain S.P. Radical Causes of Cancer / S.P. Hussain, L.J. Hoseth, C.C. Harris // *Nature Reviews Cancer*. – 2003. – V. 3. – P. 276–286.
8. Гайдей Т.П. Каталитическая активность металлических и нанесённых оксидных катализаторов в реакции разложения закиси азота / [Т.П. Гайдей, А.И. Кокорин, Н. Пиллет, и др.] // *Журнал Физической Химии*. – 2007. – Т. 81, № 6. – С. 1028–1033.
9. Pérez-Ramírez J. Formation and Control of  $N_2O$  in Nitric Acid Production. Where do We Stand Today? / J. Pérez-Ramírez, F. Kapteijn, K. Schöffel, J.A. Moulijn // *Applied Catalysis B: Environmental*. – 2003. – V. 44. – P. 117–151.
10. Близнюк О.Н. Каталитические процессы в технологии оксидов азота и азотной кислоты: дис. на соискание уч. степени доктора тех. наук / О.Н. Близнюк. – Х., 2009. – 375 с.
11. Огурцов А.Н. Моделирование нестационарной кинетики радиационной модификации материалов электронными возбуждениями: Эволюция

характеристической люминесценции модельных кристаллов и диссоциация биополимеров ДНК / А.Н. Огурцов, О.Н. Близнюк, Н.Ю. Масалитина // ИТЕ. – 2012. – № 1. – С. 43–51.

12. *Огурцов А.Н.* Кинетическое моделирование разложения оксида азота (I) в технологиях очистки хвостовых газов и стимулированной диссоциации биополимеров ДНК / Огурцов А.Н., Близнюк О.М. // Интегрированные технологии и энергосбережение. – 2012. – №4. – С. 48–53

13. *Xu W.* Single-Molecule Kinetic Theory of Heterogeneous and Enzyme Catalysis / W. Xu, J.S. Kong, P. Chen // The Journal of Physical Chemistry C. – 2009. – V. 113, № 6. – P. 2393–2404.

14. *Alizadeh E.* Induction of Strands Breaks in DNA Films by Low Energy Electrons and Soft X-ray Under Nitrous Oxide Atmosphere / E. Alizadeh, L. Sanche // Radiation Physics and Chemistry. – 2012. – V. 81. – P. 33–39.

15. *Alizadeh E.* Soft X-ray and Low Energy Electron-Induced Damage to DNA under N<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> Atmospheres / E. Alizadeh, P. Cloutier, D. Hunting, L. Sanche // The Journal of Physical Chemistry B. – 2011. – V. 115. – P. 4523–4531.

16. *Огурцов А.Н.* Основы молекулярной биологии : в 2-х ч. – Ч. 2. Молекулярные генетические механизмы / А.Н. Огурцов. – Харьков : НТУ "ХПИ", 2011. – 240 с.

17. *Bertout J.A.* The Impact of O<sub>2</sub> Availability on Human Cancer / J.A. Bertout, S.A. Patel, M.C. Simon // Nature Reviews Cancer. – 2008. – V. 8, № 12 – P. 967–975.

18. *Огурцов А.Н.* Модификация кристаллов электронными возбуждениями: монография / А.Н. Огурцов. – Харьков : НТУ "ХПИ", 2009. – 368 с.