

Теоретическое изучение энергетических характеристик "искусственного рецептора" на меламина в предполимеризационной фазе

Е.Н. Музыка

Харьковский национальный университет радиозлектроники, пр. Ленина 14, 61166 Харьков, Украина

(Получено 04.07.2014; в отредактированной форме – 06.10.2014; опубликовано online 25.03.2015)

С позиции термодинамики растворов исследовано (посредством квантовохимического метода теории функционала плотности на уровне теории RxB97XD/6-31G (d)) влияние среды, типа функционального мономера и соотношения молекул шаблона (меламина) к молекулам мономера на физико-химические свойства предполимеризационного комплекса "искусственного рецептора" на меламина. Получены геометрии и энергетические характеристики передполимеризационных комплексов "функциональный мономер - шаблон" для соотношений 1:1, 2:1, 3:1. В качестве функциональных мономеров рассматривались: акриламид-2-метил-1-пропансульфоновая кислота (АМПК), этиленгликоль метакрилат фосфат, итаконовая кислота и акриловая кислота. Показано, что для всех сред наблюдается та же закономерность, а именно – наиболее энергетически выгодными мономерами при образовании передполимеризационных комплексов с меламином является АМПК, за которой следуют итаконовая и акриловая кислоты. Кроме того, такая же последовательность сохраняется и при увеличении соотношения между молекулами этих мономеров и меламина.

Ключевые слова: Термодинамика, Молекулярно импринтированные полимеры, Искусственный рецептор, Предполимеризационный комплекс, Теория функционала плотности, меламина.

PACS numbers: 03.65.Ta, 02.70. – c

1. ВВЕДЕНИЕ

Одной из фундаментальных проблем современной химии является направленное конструирование систем молекулярного распознавания с заданной структурой и свойствами [1]. Молекулярное распознавание основано на наличии в одной молекулы (рецептора, или «хозяина») участка избирательного связывания с другой молекулой (лигандом, или «гостем»). Для этого рецептор и лиганд должны проявлять комплементарность, то есть структурно и энергетически соответствовать друг другу. Одним из путей создания искусственных макромолекулярных рецепторов является получение молекулярных отпечатков различных соединений на полимерной матрице в результате сополимеризации функционального и сшивающего мономеров в присутствии молекул-шаблонов (импринт-молекул). Данная технология получила название молекулярного импринтинга [2]. Отметим, что образование предполимеризационного комплекса шаблон-мономер и вторичное взаимодействие шаблона с МИПом обеспечивают нековалентные или ковалентные связи.

Чрезвычайная привлекательность молекулярно импринтированных полимеров (МИП) для практического использования обусловлена их высокой стабильностью, простотой получения, сопоставимой с природными рецепторами аффинностью и селективностью. МИПы нашли широкое применение в сенсорном анализе, непосредственно примыкающем к псевдоиммуноанализу [3, 4].

Несмотря на несомненные успехи в молекулярном импринтинге, связанные с расширением с появлением новых областей применения МИПов, использованием новых шаблонов, мономеров и форматов полимеризации, значительно меньше усилий было направлено на понимание физических механизмов формирования МИП-лиганд распознавания [5]. В

частности, отсутствие общей теории эффектов среды на различные физико-химические процессы тормозит решение одной из фундаментальных проблем химии, так и молекулярного импринтинга: установление взаимосвязи между структурой соединений (предполимеризационными комплексами) и их реакционной способностью. Кроме того, важным вопросом в при создании МИПов является поиск оптимального соотношения мономер : шаблон, учитывая, что константы ассоциации функциональных мономеров с шаблонами различны для разных случаев и могут быть недостаточными для формирования стабильных комплексов [6].

Среди различных методов исследования межмолекулярных взаимодействий термодинамика растворов занимает особое место [7]. На наш взгляд, главное достоинство этого метода заключается в том, что он дает возможность определить энергию сольватации, т.е. энергетический переход частиц вещества из газовой фазы (вне среды) в раствор. Несмотря на то, что этот переход представляет собой брутто-эффект различных межмолекулярных взаимодействий, осуществляемых в растворе, именно его величина дает нам энергетический уровень вещества в данном растворителе, который определяет основное содержание сольватационного эффекта. Поэтому без решения проблем термодинамики сольватации растворов невозможно решение проблемы влияния среды на различные физико-химические процессы, происходящие при молекулярном импринтинге. Развитые на современном этапе методы статистической термодинамики и компьютерного моделирования, из которых наиболее приемлемыми для жидкой фазы являются методы молекулярной динамики (МД) и квантовой механики дают возможность значительно продвинуться в решении этой проблемы [5, 6, 8-11].

Целью данной работы является исследование (посредством квантовохимического метода теории

функционала плотности) влияния растворителя, типа функционального мономера и соотношения молекул шаблона (меламина) к молекулам мономера на особенности молекулярного распознавания в предполимеризационном комплексе "искусственного рецептора" на меламина с т.з. термодинамики растворов. Отметим, что практический интерес к изучению импринтинга меламина, обусловлен актуальностью разработки методик его определения, учитывая пресловутый "меламиновый скандал" в Китае [12]. Выбор квантовохимического метода для проведения вычислительного эксперимента обусловлен тем, что по сравнению с молекулярно-механическими методами и МД-методами, где все определяется точностью калибровки силовых полей и искусством определения времени проведения самой динамики, *ab initio* квантовохимические методы являются самыми точными, хотя могут рассчитывать системы (с учетом корреляционных эффектов) с относительно малым количеством атомов (до 500). Это на несколько порядков меньше, чем возможно МД. Отметим, что в квантовохимических методах для многоэлектронных систем (например, МИП-системы), точное решение уравнения Шредингера практически невозможно, поэтому для расчета энергий основного и возбужденных состояний целесообразно применять методы теории функционала плотности (DFT-методы), в которых вместо волновых функций при расчете используют электронные плотности [13]. Последнее дает возможность рассчитывать системы с большим числом электронов, чем при использовании традиционных квантовохимических методов Хартри-Фока. Среди квантовохимических методов DFT-методы пригодны для расчета систем с несколько большим количеством атомов (до 1000).

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчеты осуществлялись неэмпирическим методом функционала плотности (функционал Rwb97XD [14]) с использованием квантово-химической программы GAUSSIAN 09 версии A01 [15]. Визуализация результатов осуществлялась в программе GaussView 5.0 [16]. Выбор функционала Rwb97XD обусловлен возможностью описания системы с водородными связями, а также π - π стековыми взаимодействиями, которые могут принимать участие в формировании предполимеризационных комплексов шаблон-мономер. В качестве базисного набора для оценки геометрии использовали базис 6-31G (d), который учитывает d-орбитали на атомах второго периода. Все расчеты проводились в режиме полной оптимизации геометрического положения каждого атома исследуемой системы. Для всех структур, полученных в результате завершения работы процедуры оптимизации геометрии, рассчитывались матрицы вторых производных (Гессисаны). Для анализа результатов расчета мы принимали во внимание только те структуры, которые имеют Гессисан со всеми положительными значениями. Суперпозиционную ошибку базисного набора (BSSE) учитывали методом противовесов [17]. Воздействие водной среды и ацетонитрила учитывали с помощью модели поляризованного континуума CPCM [18].

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Энергетические параметры реакций комплексообразования

Проведение вычислительного эксперимента методом функционала плотности позволило теоретически исследовать качественное и количественное влияние молекулярного состава предполимеризационного комплекса на силу взаимодействия молекул меламина и функционального мономера. При этом исследовалось и влияние среды (вакуума, воды и ацетонитрила) на реакционную способность данных соединений. Кроме того, в вычислительном эксперименте рассматривались различные варианты соотношений мономер-шаблон, а именно: 1:1; 1:2; 1:3. В качестве шаблона использовался меламин, а в качестве функциональных мономеров – акриламид-2-метил-1-пропансульфоновая кислота (АМПК), этиленгликоль метакрилат фосфат, итаконовая кислота и акриловая кислота, как четыре наиболее энергетически выгодных мономера (из тринадцати, рассмотренных нами ранее в [19], но в соотношении с меламином 1:1).

В данной работе были получены геометрии комплексов молекулы меламина с каждым из четырех функциональных мономеров отдельно.

Отметим, что энергия взаимодействия мономер-шаблон для соотношения (1:1) рассчитывалась по формуле:

$$E_{\text{interaction (1:1)}} = E_{\text{Counterpoise corrected energy}} - (E_{\text{total of monomer}} + E_{\text{total of template}})$$

где $E_{\text{Counterpoise corrected energy}}$ – полная энергия с учетом суперпозиционной ошибки базисного набора (СПОБН);

$E_{\text{total of monomer}}$ – полная энергия мономера;

$E_{\text{total of template}}$ – полная энергия шаблона (меламина)

Учет вклада каждой последующей молекулы функционального мономера в энергию взаимодействия комплекса (1:2) рассчитывался как:

$$E_{\text{interaction (1:2)}} = E_{\text{Counterpoise corrected energy (1:2)}} - E_{\text{Counterpoise corrected energy (1:1)}} - E_{\text{total of monomer}}$$

где $E_{\text{Counterpoise corrected energy (1:2)}}$ – полная энергия комплекса (1:2) с учетом СПОБН.

Аналогично вычислялся вклад третьей молекулы функционального мономера в энергию взаимодействия комплекса (1:3):

$$E_{\text{interaction (1:3)}} = E_{\text{Counterpoise corrected energy (1:3)}} - E_{\text{Counterpoise corrected energy (1:2)}} - E_{\text{total of monomer}}$$

Расчетные значения энергий взаимодействий комплексов мономер-шаблон для различных случаев, представлены в таблицах 1-3.

Данные таблиц 1-3 указывают на то, что рассчитанные величины энергий комплексообразования в вакууме изменяются в интервале от – 11,91 ккал/моль в случае акриловой кислоты при соотношении (1:3) до – 39,18 ккал/моль для АМПК при соотношении (1:1) Следует отметить, что среди всех рассмотренных функциональных мономеров самое большое средство

Таблица 1 – Расчетные значения энергий взаимодействий наиболее выгодных комплексов мономер-шаблон в среде вакуум

Название комплекса	Энергия взаимодействия
	ккал/моль
Меламин : АМПК (1:1)	- 39,17
Меламин : АМПК (1:2)	- 28,79
Меламин : АМПК (1:3)	- 25,61
Меламин : Итаконовая кислота (1:1)	- 18,07
Меламин : Итаконовая кислота (1:2)	- 17,44
Меламин : Итаконовая кислота (1:3)	- 16,99
Меламин : Акриловая кислота (1:1)	- 16,95
Меламин : Акриловая кислота (1:2)	- 16,74
Melamine : Акриловая кислота (1:3)	- 16,56

Таблица 2 – Расчетные значения энергий взаимодействий наиболее выгодных комплексов мономер-шаблон в среде вода

Название комплекса	Энергия взаимодействия
	ккал/моль
Меламин : АМПК (1:1)	- 36,18
Меламин : АМПК (1:2)	- 25,70
Меламин : АМПК (1:3)	- 19,90
Меламин : Итаконовая кислота (1:1)	- 13,48
Меламин : Итаконовая кислота (1:2)	- 12,95
Меламин : Итаконовая кислота (1:3)	- 12,74
Меламин : Акриловая кислота (1:1)	- 12,27
Меламин : Акриловая кислота (1:2)	- 12,07
Melamine : Акриловая кислота (1:3)	- 11,91

Таблица 3 – Расчетные значения энергий взаимодействий наиболее выгодных комплексов мономер-шаблон в среде ацетонитрил

Название комплекса	Энергия взаимодействия
	ккал/моль
Меламин : АМПК (1:1)	- 36,22
Меламин : АМПК (1:2)	- 25,76
Меламин : АМПК (1:3)	- 20,02
Меламин : Итаконовая кислота (1:1)	- 13,56
Меламин : Итаконовая кислота (1:2)	- 13,02
Меламин : Итаконовая кислота (1:3)	- 12,80
Меламин : Акриловая кислота (1:1)	- 12,35
Меламин : Акриловая кислота (1:2)	- 12,15
Melamine : Акриловая кислота (1:3)	- 12,00

к меланиновому шаблону имеет АМПК. Кроме того, данные таблиц 2 и 3 свидетельствуют о незначительном влиянии полярности среды (вода, ацетонитрил) на энергетические параметры комплексообразования. Это свидетельствует о том, что основную роль играют процессы сольватации индивидуальных компонентов в реакционной среде, а не комплексов с их участием.

Анализ величин энергий взаимодействий (табл. 1-3) показывает, что для всех сред наблюдается та же закономерность, а именно – наиболее энергетически выгодными мономерами при образовании передполимеризационных комплексов с меламином является молекула АМПК, за которой следуют итаконовая и акриловая кислоты.

Кроме того, такая же последовательность сохраняется и при увеличении соотношения между молекулами этих мономеров и меламина:

$$E_{interaction (1:1)} < E_{interaction (1:2)} < E_{interaction (1:3)}$$

Это позволяет нам сделать заключение, что можно передавать общие тенденции комплексообразования, связанные с концентрацией, или природой индивидуальных компонентов, даже исследуя структуры состава 1:1.

3.2 Оценка геометрии комплексов мономер-шаблон

На рисунках 1-3 показаны геометрии энергетически наиболее выгодных комплексов меламин-АМПК при соотношении (1:3) в различных средах.

Анализ рассчитанных геометрий предполимеризационных комплексов, показывает, что в комплексах с участием АМПК и итаконовой кислоты происходит безбарьерный перенос протона, но в различных средах и при различных соотношениях "мономер:шаблон" несколько по-разному:

– присоединение 2-х протонов водорода к молекуле меламина наблюдается в комплексах меламин-АМПК при соотношениях (1:3) и (1:2) в ацетонитриле и воде;

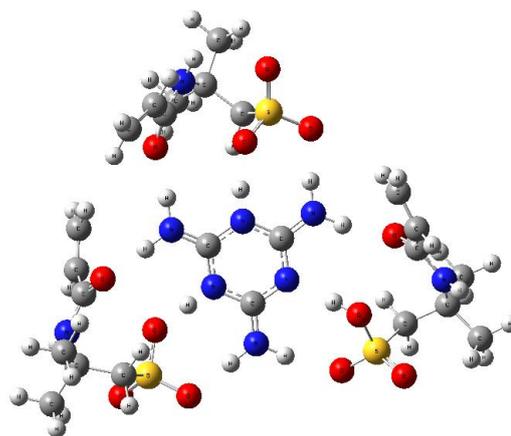


Рис. 1 – Геометрия комплекса меламин-АМПК в вакууме

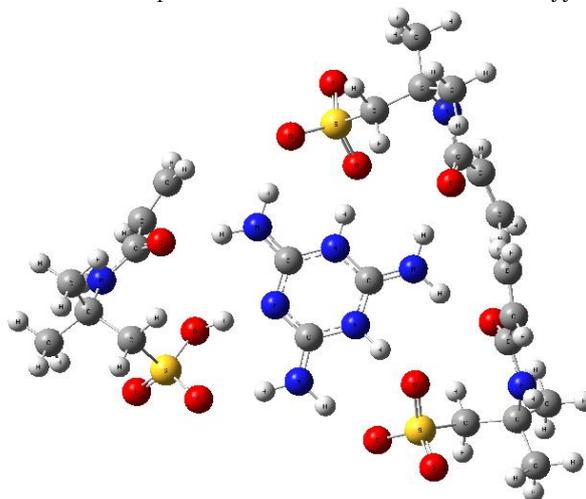


Рис. 2 – Геометрия комплекса меламин-АМПК в воде

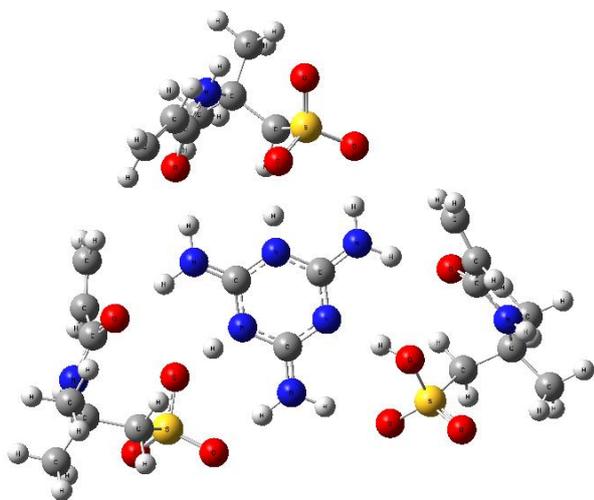


Рис. 3 – Геометрия комплекса меламина-АМПК в ацетонитриле

– присоединение 1-го протона водорода – во всех средах в комплексах меламина-АМПК при соотношениях (1:3);

– перенос (без присоединения) происходит только в вакууме в комплексах меламина-АМПК с соотношениями (1:3) и (1:2), и в комплексах меламина-итаконовая кислота при соотношении (1:1).

Заметим, что процесс переноса протона не наблюдается в комплексах меламина с итаконовой кислотой при соотношениях (1:2; 1:3) ни в одной из рассмотренных сред.

Такие результаты однозначно свидетельствуют, что величины энергии сольватации межмолекулярных комплексов определяются природой и особенностями сольватации индивидуальных компонентов, входящих в состав данных комплексов. Кроме того, во всех описанных выше случаях переноса протона результаты не являются тривиальными, поскольку наперед нельзя точно, исходя только из химических

свойств соединений, предвидеть образование структур, например, с двойным внутренним переходом и то же время отсутствие структур с тройным переносом протона.

4. ВЫВОДЫ

Таким образом, из проведенного теоретического исследования особенностей комплексообразования меламина-функциональный мономер для составов 1:1, 1:2, 1:3, можно сделать следующие выводы:

1. Среди всех рассмотренных функциональных мономеров самое большое сродство к меланиновому шаблону имеет АМПК.

2. Влияние полярности среды (вода, ацетонитрил, вакуум) на энергетические параметры комплексообразования незначительны, что свидетельствует о том, что основную роль играют процессы сольватации индивидуальных компонентов в реакционной среде, а не комплексов с их участием.

3. Передавать общие тенденции комплексообразования, связанные с концентрацией, или природой индивидуальных компонентов, можно исследуя структуры состава 1:1, поскольку при увеличении соотношения между молекулами мономеров и меламина последовательность $E_{\text{interaction}(1:1)} < E_{\text{interaction}(1:2)} < E_{\text{interaction}(1:3)}$ сохраняется.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность Ильченко Н. Н. (Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев) за плодотворную дискуссию и ценные замечания при проведении вычислительно-го эксперимента и проф. Дж. Лещинскому (Государственный университет. Джексон, штат Миссисипи, США) за предоставление возможности проведения расчетов с помощью программы Gaussian 09 и визуализации результатов программой GaussView 5.0.

Theoretical Study of Energy Characteristics of "Artificial Receptor" on Melamine in Pre-Polymerization Phase

К.М. Музыка

Kharkiv National University of Radioelectronics, 14, Lenin Ave, 61166 Kharkiv, Ukraine

In terms of the thermodynamics of solutions (using the density functional theory (DFT) method at Rwb97XD/6-31G(d) level of the theory) the influence of the environment, as well as type of functional monomers and a ratio of "template molecule (melamine) to monomer molecules" on the recognition properties of pre-polymerization complexes of "artificial receptor" against melamine has been explored. The geometries and energy characteristics of the "functional monomer-template" pre-polymerization complexes with the ratios 1:1, 2:1, 3:1 were obtained. There are acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid (AMPSA), ethylene glycol methacrylate phosphate, itaconic acid and acrylic acids were considered as functional monomers. It is shown that for all environments and there is a pattern, namely, the most energetically favorable monomer in the formation of pre-polymerization complexes with melamine is AMPSA. It is followed by itaconic and acrylic acid. In addition, the same sequence is stored at increase of the ratio between the molecules of monomers and melamine.

Keywords: Thermodynamic, Molecular imprinted polymers, Artificial receptors, Pre-polymerization complex, Density functional theory, Melamine.

Теоретичне дослідження енергетичних характеристик "штучного рецептора" на меламін у предполімерізаційній фазі

К.М. Музыка

Харківський національний університет радіоелектроніки, пр. Леніна, 14, 61166 Харків, Україна

З позиції термодинаміки розчинів досліджено (за допомогою квантовохімічного методу теорії функціонала густини на рівні теорії RxB97XD/6-31G (d)) вплив середовища, типу функціонального мономера і співвідношення молекул шаблону (меламіну) до молекул мономера на фізико-хімічні властивості предполімерізаційного комплексу "штучного рецептора" на меламін. Отримано геометрії та енергетичні характеристики предполімерізаційних комплексів "функціональний мономер - шаблон" для співвідношень 1:1, 2:1, 3:1. В якості функціональних мономерів розглядалися: акриламід-2-метил-1-пропансульфонова кислота (АМПК), етиленгліколь метакрилат фосфат, ітаконова кислота і акрилова кислота. Показано, що для всіх середовищ спостерігається та ж закономірність, а саме – найбільш енергетично вигідним мономером при утворенні предполімерізаційних комплексів з меламіном є АМПК, за якою слідує ітаконова і акрилова кислоти. Крім того, така ж послідовність зберігається і при збільшенні співвідношення між молекулами цих мономерів і меламіну.

Ключові слова: Термодинаміка, Молекулярно імпринтовані полімери, Штучний рецептор, Предполімерізаційний комплекс, Теорія функціонала густини, Меламін.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J.D. Enderle, S.M. Blanchard, J.D. Bronzino, *Introduction to biomedical engineering* (Elsevier Academic Press: UK: 2009).
2. К. Музыка, S. Piletsky, M. Rozhitskii, *MIP-based Voltammetric Sensors. In Molecularly Imprinted Polymers: A Handbook for Academia and Industry* (Eds. by C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro), (iSmithers: UK: 2013).
3. M.C. Moreno-Bondi, M.E. Benito-Peña, J.L. Urraca, G. Orellana, *Top Curr. Chem.* **325**, 111 (2012).
4. К. Музыка, *Biosens. Bioelectron.* **54**, 393 (2014).
5. M.J. Whitcombe, N. Kirsch, I.A. Nicholls, *J. Molec. Recogn.* **27**, 297 (2014).
6. I.A. Nicholls, H.S. Andersson, K. Golker, et al., *Anal. Bioanal. Chem.* **400**, 1771 (2011).
7. I.A. Nicholls, *Chem. Lett.* **24**, 1035 (1995).
8. D. Marx, J. Hutter. *Ab Initio molecular dynamics: basic theory and advanced methods* (Cambridge University Press: 2009).
9. D. Luo, Z. Zhao, L. Zhang, Q. Wang, J. Wang, *Mol. Simulat.* **40**, 431 (2014).
10. В.И. Минкин, Б.Я. Симкин, Р.М. Миняев, *Теория строения молекул* (Феникс: Ростов на Дону: 1997) (V.I. Minkin, B.Ya. Simkin, R.M. Minyayev, *Teoriya stroeniya molekul* (Feniks: Rostov na Donu: 1997)).
11. J. Warren, Hehre, *Ab initio molecular orbital theory*. (Wiley: 1986).
12. K. Sharma, M. Paradakar, *Food Security* **2**, 97 (2010).
13. D. Sholl, J.A. Steckel, *Density functional theory: a practical introduction*. (Wiley: 2009).
14. J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10**, 6615 (2008).
15. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al. *Gaussian 09, Revision A.01*, Gaussian, Inc. (Wallingford CT: 2009).
16. GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
17. S.F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **19**, 553 (1970).
18. M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comp. Chem.* **24**, 669 (2003).
19. К.М. Музыка, *Sensor Electron. Microsyst. Technol.* **11**, 33 (2014).