

УДК 53.085.5, 681.586

Г.Ф.Х. Бани-Халед, Е.Н. Музыка

*Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков*

## МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕХАНИКИ В ОБОСНОВАНИИ ВЫБОРА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО МОНОМЕРА СПЕЦИФИЧЕСКОГО К ВАНКОМИЦИНУ

*Методом молекулярной механики исследованы молекулярные структуры и энергии взаимодействия комплексов "функциональный мономер – шаблон" в вакууме. В качестве функциональных мономеров рассматривались двадцать пять мономеров с различными свойствами. Ванкомицин использовался как шаблон. Показано, что в вакууме наиболее энергетически выгодным является комплексы ванкомицина с функциональными мономерами: этиленгликоль метакрилат фосфатом, N, N-метилден-бис-акриламидом, метакриламидом. Полученные результаты обосновывают выбор лучшего кандидата-мономера для создания молекулярного импринтированного полимера на ванкомицин.*

**Ключевые слова:** молекулярная механика, компьютерное моделирование, молекулярный импринтинг, ванкомицин, мономер, комплексообразование.

### Введение

Большим научно-практическим интересом в области сенсорной электронной техники является создание «синтетических рецепторов», основанных на молекулярно импринтированных полимерах (МИПах) [1; 2]. МИПы – это молекулярные отпечатки различных соединений (шаблонов) на полимерной матрице, полученные в результате сополимеризации молекул функционального мономера в присутствии молекул-шаблонов [3]. Молекулярное взаимодействие функционального мономера с шаблоном, как в процессе полимеризации, так и в процессе молекулярного распознавания (после вымывания шаблона) являются ключевыми факторами МИП-распознавания [4]. Реакцию взаимодействия «МИП-рецептор-шаблон» можно рассматривать как частный случай связывания лигандов с макромолекулярными рецепторами, которое описывается теми же термодинамическими параметрами, что и любой процесс комплексообразования. Понимание физических механизмов формирования молекулярных отпечатков в полимерной матрице, а также выбор функционального мономера, который бы создавал прочные комплексы с целевым анализом (шаблоном), является важной стадией в создании высокоаффинных «синтетических МИП-рецепторов».

**Анализ литературных данных и постановка проблемы.** Сегодня вычислительный эксперимент, направленный на исследование МИП-систем, опирается на несколько групп расчетных методов: молекулярная механика [5]; молекулярная динамика [6]; эмпирические и полуэмпирические квантово-механические методы (КММ) [7]. Заметим, что среди перечисленных методов КММ являются наиболее

точные, но могут рассчитывать системы с относительно малым количеством атомов (~ 500). Это на несколько порядков меньше, чем возможно методами молекулярной механики и динамики [6].

**Цель и задачи исследования.** Целью данной работы является использование аппарата молекулярной механики при компьютерном моделировании, направленного на выбор наилучшего функционального мономера при создании МИПа на ванкомицин. Выбор последнего в качестве шаблона обусловлен актуальностью его определения в фармакокинетических исследованиях [8].

Для достижения цели работы необходимо решить ряд задач:

- разработать библиотеку функциональных мономеров для скрининга с ванкомицином;
- рассчитать энергии взаимодействий мономеров с ванкомицином;
- дать рекомендации по выбору наиболее энергетически выгодной пары «функциональный мономер-ванкомицин».

### Материалы и методы исследования энергетических параметров комплексов мономер:шаблон

Энергетические параметры реакций комплексообразования дают возможность оценить возможность протекания химических реакций, и, следовательно, отобрать наиболее энергетически выгодную пару «функциональный мономер-шаблон».

Компьютерное моделирование с использованием метода молекулярной механики проводилось на ПК с операционной системой Linux в пакете SYBYL 7.3 (TriposInc). Протокол расчета включал

разработку базы данных функциональных мономеров и молекулярной модели шаблона; скрининг с использованием алгоритма LEAPFROGTM; проведение компьютерного моделирования с использованием методов молекулярной механики.

Структурные формулы мономеров, используемых в данной работе, показаны на рис. 1.

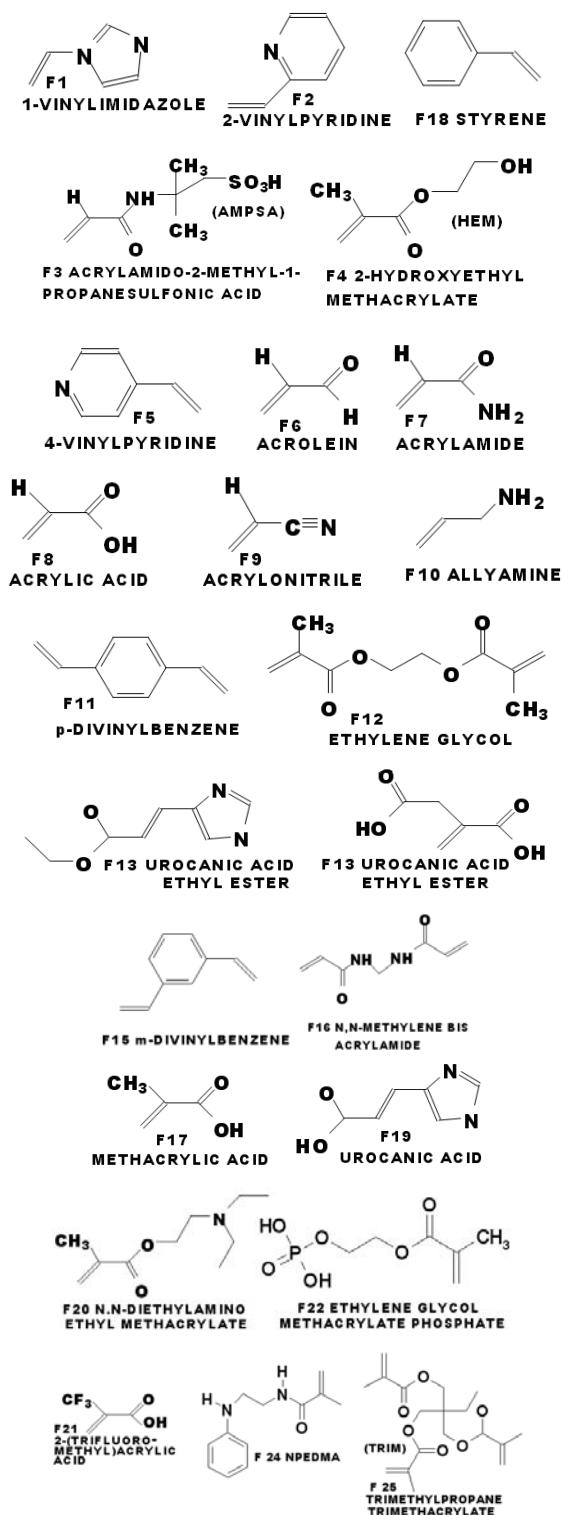


Рис. 1. Структурные формулы мономеров

Мономеры, показанные на рис. 1, имеют различные химические свойства (кислотные, основные или нейтральные). Кроме того, почти все из них легко полимеризуются, и имеют весьма низкую стоимость.

При создании базы данных энергии всех мономеров были оптимизированы. Минимальное значение полной энергии каждого мономера составляло около 0.001 ккал / моль.

На следующем этапе моделирования с использованием метода LEAPFROGTM проводился скрининг библиотеки функциональных мономеров с шаблоном ванкомицином. При этом было сделано 60000 итераций. Исходя из данных энергий связывания молекул шаблона (ванкомицина) с молекулами мономеров, был сделан вывод, что наиболее энергетически выгодные комплексы образуются в ходе взаимодействия ванкомицина с этиленгликоль метакрилат фосфатом, N, N- метилен-бис-акриламидом, метакриламидом (табл. 1).

Таблица 1

Энергии взаимодействия ванкомицина с наиболее энергетически выгодными для комплексообразования мономерами

Мономер	Энергия взаимодействия, ккал/моль
Этиленгликольметакрилат фосфат	-38.16
N,N-метилен-бис-акриламид	-38.15
Метакриламид	-34.04
Фенилэтилендиаминметакриламид	-30.92

## Выводы

Таким образом, на основе компьютерного моделирования комплексообразования «мономер-шаблон» для состава 1:1, был отобран ряд функциональных мономеров (этиленгликоль метакрилат фосфат, N, N- метилен-бис-акриламид, метакриламид, фенил этилендиаминметакриламид), которые являются наиболее энергетически выгодными в реакции комплексообразования с ванкомицином. Поэтому, использование этих мономеров (из библиотеки из 25 мономеров) рекомендуется при создании МИПов, специфических к ванкомицину.

Правомерность полученных данных подтверждается успешным использованием на практике данного подхода для других шаблонов [7–9].

## Список литературы

1. Zhang L. The applications of molecularly imprinted polymer in immunoassay, biosensor and enzyme mimic cata-

lyst-a critical review / L. Zhang, X. Zhang, Z. Xu // *Applied Mechanics and Materials*. – 2012. – P. 84-87.

2. Scognamiglio V. *Synthetic biology and biomimetic chemistry as converging technologies fostering a new generation of smart biosensors* / V. Scognamiglio, A. Antonacci, M. D. Lambreva, S. C. Litescu, G. Rea // *Biosens. Bioelectron.* – 2015. – No. 74. – P. 1076-1086.

3. Whitcombe M. J. *Molecular imprinting science and technology: A survey of the literature for the years 2004-2011* / M. J. Whitcombe, N. Kirsch, I. A. Nicholls // *J. Mol. Recogn.* – 2014. – No. 27(6). – P. 297-01.

4. Nicholls I.A. *Computational strategies for the design and study of molecularly imprinted materials* / I.A. Nicholls, B.C.G. Karlsson, G.D. Olsson, A.M. Rosengren // *Industrial and Engineering Chemistry Research*. – 2013. – No. 52 (39). – P. 13900-13909.

5. Буркерт У. *Молекулярная механика Пер.с англ.* / У. Буркерт, Н. Эллинджер. – Москва: Мир, 1986. – 364 с.

6. Haile J.M. *Molecular dynamics simulation: elementary methods* / J.M. Haile. – New York: Wiley, 1997. – 489 p.

7. Музика К.М. *Обчислювальний експеримент в обґрунтуванні вибору функціонального мономера для «штучного рецептора» на меламін* / К.М. Музика // *Сенсорна електроніка та мікросистемні технології*. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 33-41.

8. Lodise T.P. *Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity (toxic to the kidneys) among hospitalized patients* / T.P. Lodise, N. Patel, B.M. Lomaestro, K.A. Rodvold, G.L. Drusano // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol.49 (4). – P. 507-514.

Поступила в редколлегию 26.12.2016

**Рецензент:** д-р техн. наук, проф. А.И. Бых, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

### МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЇ МЕХАНІКИ В ОБҐРУНТУВАННІ ВИБОРУ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО МОНОМЕРУ СПЕЦИФІЧНОГО ДО ВАНКОМІЦИНУ

Г.Ф.Х. Бані-Халед, К.М. Музика

Методом молекулярної механіки досліджено молекулярні структури та енергії взаємодії комплексів "функціональний мономер – шаблон" у вакуумі. В якості функціональних мономерів розглядалися двадцять п'ять мономерів з різними властивостями. Ванкоміцин використовувався як шаблон. Показано, що у вакуумі найбільш енергетично вигідними є комплекси ванкоміцину з функціональними мономерами: етиленглікольметакрилат фосфатом, N,N- метилен-біс-акриламідом, метакриламідом. Отримані результати обґрунтовують вибір кращого кандидата-мономера для створення молекулярного імпринтованого полімеру на ванкоміцин.

**Ключові слова:** молекулярна механіка, комп'ютерне моделювання, молекулярний імпринтинг, ванкоміцин, мономер, комплексоутворення.

### METHOD OF MOLECULAR MECHANICS IN THE RATIONALE CHOICE OF FUNCTIONAL MONOMERS SPECIFIC TO VANCOMYCIN

Ghazi F.H. Bani-Khaled, K.M. Muzyka

The method of molecular mechanics studied molecular structure and interaction energy systems "functional monomer-template" in a vacuum. As functional monomers reviewed twentyfive monomers with different properties. Vancomycin was used as a template. It is shown that in a vacuum is the most energetically favorable vancomycin complexes with functional monomers, ethylene glycol methacrylate phosphate, N, N- methylene-bis-acrylamide, methacrylamide. These results justify the selection of the best candidate monomer to create a molecular imprinted polymer vancomycin.

**Keywords:** molecular mechanics, computer simulation, molecular imprinting, vancomycin, complexation.