

УДК 615.454.22

МОДЕЛИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ СИСТЕМ «КРЕМНИЙ – РАСТВОРИТЕЛЬ – ВИНПОЦЕТИН» И «ДИОКСИД КРЕМНИЯ – РАСТВОРИТЕЛЬ – ВИНПОЦЕТИН»

Ю.А. Полковникова^{1*}, А.С. Леншин¹, А.А. Глушко², О.М. Хишова³

Резюме. Моделированием молекулярной динамики изучен процесс адсорбции и десорбции винпоцетина с поверхности кристаллического кремния и оксида кремния в различные среды. Установлена десорбция винпоцетина в воду как с поверхности кремния, так и с поверхности оксида кремния. Характер десорбции винпоцетина с кремния и оксида кремния при pH 6,8 и pH 7 различается незначительно (в пределах погрешности результатов моделирования). Десорбция винпоцетина в кислой среде (pH 2) с кремния и оксида кремния происходит более эффективно и с большей скоростью по сравнению со средами с pH 6,8 и pH 7.

Ключевые слова: молекулярная динамика, винпоцетин, адсорбция, кремний, оксид кремния.

MODELING AND ANALYSIS OF MOLECULAR DYNAMICS OF SILICON-SOLVENT-VINPOCETIN SYSTEMS AND SILICON-SOLVENT-VINPOCETIN DIOXIDE

Yu.A. Polkovnikova^{1*}, A.S. Lenshin¹, A.A. Glushko², O.M. Khishova³

Abstract. The process of desorption of vinpocetine on the surface of crystalline silicon and silicon oxide in various media has been studied by molecular dynamics modeling. The desorption of vinpocetine in water has been established both from the surface of silicon and from the surface of silicon oxide. The character of the desorption of vinpocetine from silicon and silicon oxide at pH 6.8 and pH 7 differs insignificantly (within the error of the simulation results). The desorption of vinpocetine in acidic medium (pH 2) from silicon and silicon oxide occurs more efficiently and at a higher rate, compared to pH 6.8 and pH 7.

Keywords: molecular dynamics, vinpocetine, adsorption, silicon, silicon oxide.

1 – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», 394018, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 3

2 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

3 – УО «Витебский государственный медицинский университет», 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27

1 – Voronezh State University, 3, Studencheskaya str., Voronezh, 394018, Russia

2 – Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11, Kalinina prosp., Pyatigorsk, 357500, Russia

3 – Vitebsk State Medical University, 27, Frunze avenue, Vitebsk, 210023, Republic of Belarus

* адресат для переписки:
E-mail: juli-polk@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Выбор компонентов лекарственной формы требует учета физико-химических факторов, влияющих на высвобождение действующих веществ, таких как температура, химический состав и pH среды [1]. Правильная интерпретация экспериментальных данных, полученных при изучении высвобождения действующего вещества из таких систем доставки, как наночастицы, невозможна без понимания физико-химических процессов, происходящих на молекулярном уровне [2, 3].

Полезным инструментом для данной цели является вычислительная химия, позволяющая моделировать динамику исследуемых систем на атомарном уровне, теоретически оценивать термодинамические и кинетические характеристики исследуемых процессов [4]. Исходными данными

для моделирования процессов высвобождения является химическая структура действующего вещества и веществ, входящих в состав наночастиц. На основе данных о химической структуре могут быть построены пространственные молекулярные модели компонентов лекарственной формы и с использованием метода молекулярной механики проведено моделирование молекулярной динамики эволюции исследуемых систем во времени [5]. Таким образом, моделирование методом молекулярной механики является основой для более точного – квантово-химического моделирования.

Цель исследования – изучение процесса адсорбции и десорбции винпоцетина на поверхности кристаллического кремния и оксида кремния в среде воды, раствора HCl 0,01 М и фосфатной буферной смеси с pH 6,8.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования процесса адсорбции и десорбции винпоцетина на поверхности кремния и оксида кремния в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. В качестве компонентов исследуемых систем использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона, а также модели фрагментов кристаллической решетки кремния и оксида кремния. Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8,01 (лицензия HC80SA-4-1BBF6).

Для построенных моделей молекул произведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики mm+ [6]. После этого оптимизация геометрии производилась с использованием метода ab initio (UHF 3-21G*). Далее осуществлялся расчет зарядов атомов методом ab initio (DFT UB3LYP 6-31G*) [7].

После сборки моделей производилась нормализация заряда в соответствии с формулой:

$$C_i = C_i' - \bar{C}, \quad (1)$$

где C_i – нормализованный заряд атома i ; C_i' – исходный заряд атома i ; \bar{C} – средний исходный заряд.

Полученные фрагменты были далее использованы для сборки моделируемых систем в программе «Биоэврика» [5]. В зависимости от растворителя использованы различные степени протонирования молекул. При моделировании высвобождения винпоцетина в кислую водную среду (pH=2) использовался катион винпоцетина. Структура поверхности кремния варьировалась в зависимости от величины pH. Гидроксильные группы на поверхности оксида кремния частично ионизировались для вычислений при pH 6,8 и pH 7 [8, 9].

Сборка и моделирование молекулярной динамики исследуемых систем осуществлялась в программе «Биоэврика». Системы помещались в прямоугольные граничные условия, и производилась оптимизация их геометрии методом молекулярной механики (Amber94) [10]. После этого устанавливались прямоугольные периодические граничные условия и дополнительно производилась оптимизация геометрии.

Моделирование молекулярной динамики осуществлялось методом молекулярной механики в силовом поле Amber94 с шагом 1 фс. Ван-дер-Ваальсово и электростатическое взаимодействия рассчитывались для межатомных расстояний менее 2 нм. В процессе моделирования использовались прямоугольные периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры применялся термостат Берендсена [11] отдельно для растворителя с ионами и

системы «кристалл – винпоцетин». Время релаксации термостата составляло 10 фс. Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 1. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 1.

График работы термостата в процессе моделирования молекулярной динамики

Время, фс	Температура, К
0	0
300000	310

На первом этапе производилось моделирование всей системы в течение 10 нс с целью термодинамического уравнивания. Далее производилось моделирование адсорбции винпоцетина в течение 100 нс.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пространственные модели молекулы винпоцетина в виде основания и катиона, а также фрагментов кристаллической решетки кремния и оксида кремния представлены на рисунках 1–3.

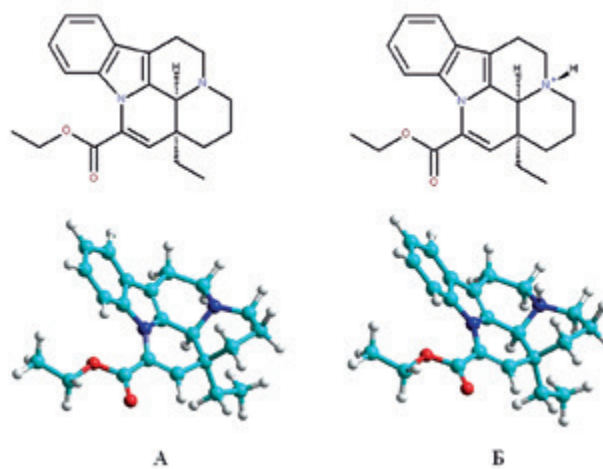


Рисунок 1. Химическая структура и пространственное строение винпоцетина (А – основание, Б – катион)

На рисунках 4 и 5 показаны пространственные структуры винпоцетина в виде основания и катиона (рисунок 4), а также фрагментов кристаллической решетки кремния и оксида кремния (рисунок 5).

В таблице 2 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени термодинамического уравнивания, а также структуры, сформированные конформацией молекулы винпоцетина на поверхности кремния.

Винпоцетин связывается с адсорбентом этильными группами с группами –N и –OH на поверхности.

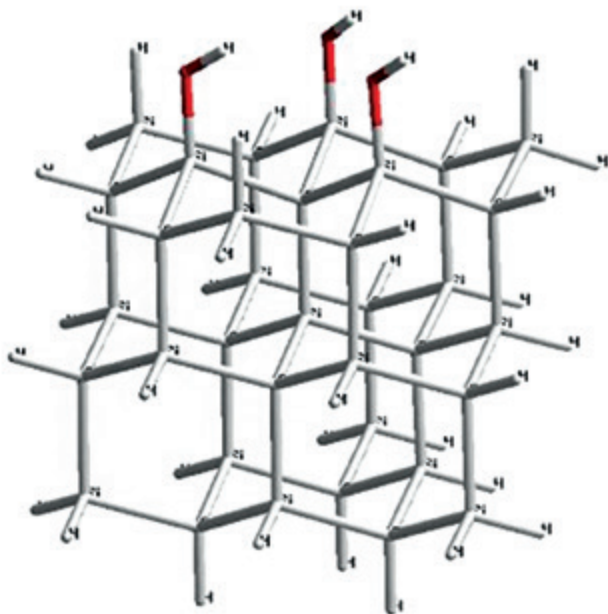
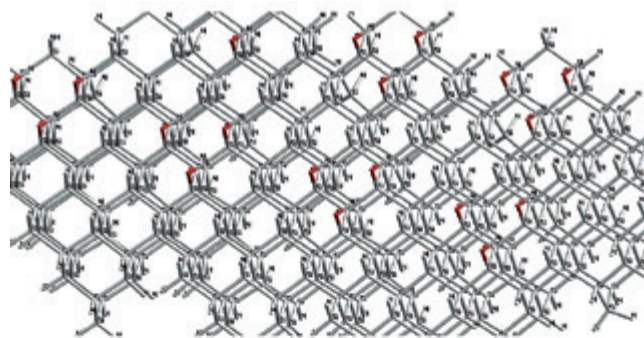
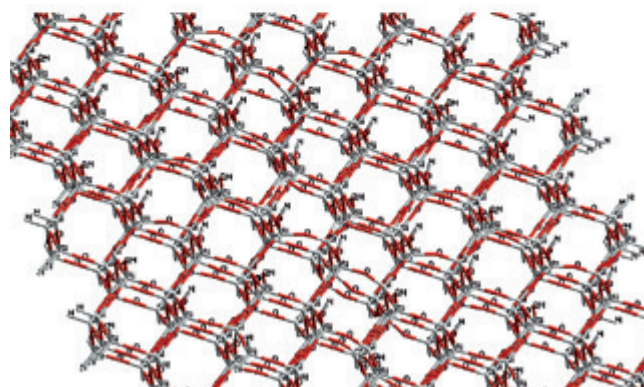


Рисунок 2. Пространственное строение фрагментов кристаллической решетки кремния с группами SiH и SiOH на поверхности

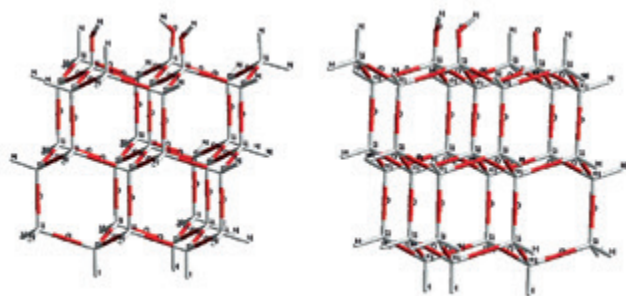


А



Б

Рисунок 5. Пространственное строение кристаллической решетки кремния с заместителями –H и –OH на поверхности (А) и оксида кремния (Б)



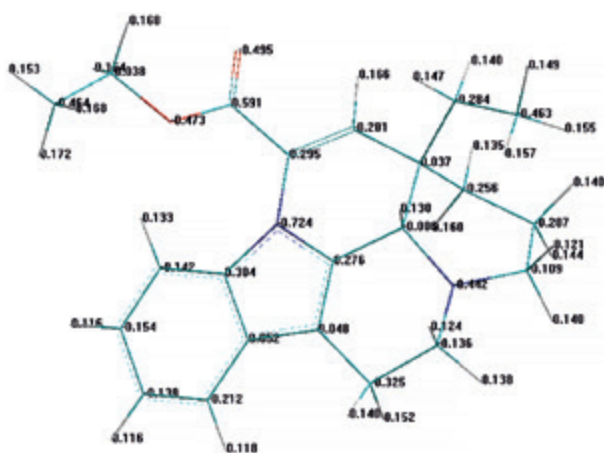
А

Б

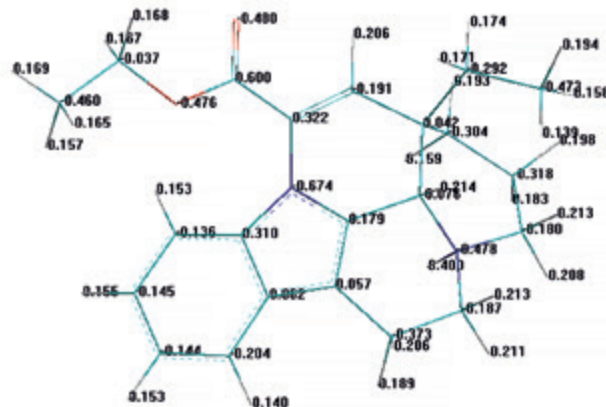
Рисунок 3. Пространственное строение фрагментов кристаллической решетки оксида кремния (SiO₂) при pH=2 (А) и при pH=6-7 (Б)

Также в данном взаимодействии участвует кислород сложноэфирной связи винпоцетина, образующий водородные связи с –ОН-группами адсорбента.

В процессе связывания с оксидом кремния участвует сложноэфирная группа винпоцетина, образуя водородные связи с –ОН-группами поверхности адсорбента. Для адсорбции при pH 6,8 и pH 7 важную роль в



А




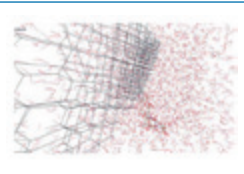
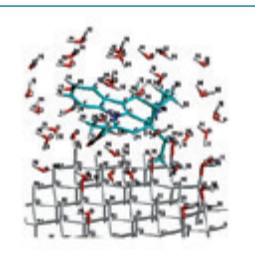
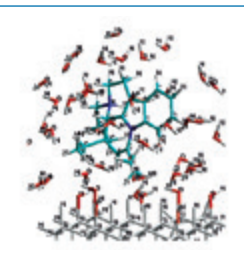
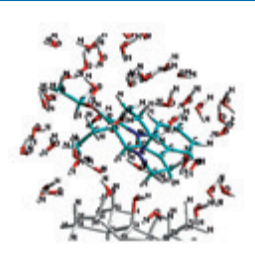
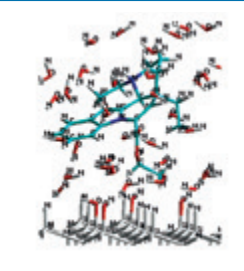
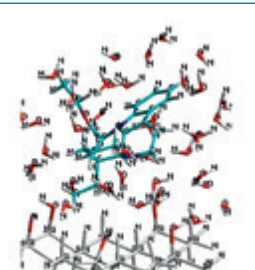
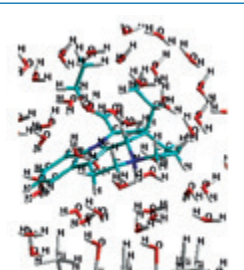
Б

Рисунок 4. Пространственная структура и заряды атомов молекулы винпоцетина (оптимизация геометрии UHF 3-21G*, расчет зарядов атомов UB3LYP 6-31G*): А – основание, Б – катион

связывании винпоцетин-катиона играет электростатическое взаимодействие, так как на поверхности оксида кремния образуются ионизированные гидроксильные группы с отрицательным зарядом [9].

Таблица 2.

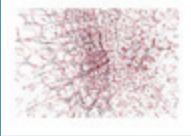

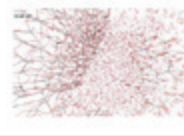
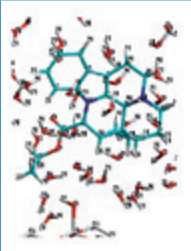
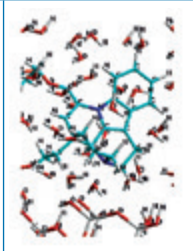
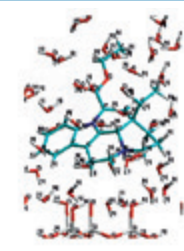
Состояние молекулы винпоцетина у поверхности кремния в различные моменты времени

Время, нс	Кремний – винпоцетин	Кремний – винпоцетин-катион
Термодинамическое уравнивание		
10		
Конформация адсорбата		
1		
2		
3		

По результатам анализа вандерваальсова взаимодействия между винпоцетином и поверхностью адсорбента были определены средние длительности связывания молекулы винпоцетина с поверхностью кремния (рисунок 6) и оксида кремния (рисунок 7). Для этого было определено среднее время, в течение которого модуль энергии вандерваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и адсорбентом превышал 2 кДж/моль. Временные ряды энергии вандерваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1,6 нс).

Таблица 3.

Состояние молекулы винпоцетина у поверхности оксида кремния (SiO₂) в различные моменты времени

Время, нс	Оксид кремния – винпоцетин-катион	Оксид кремния – ионизированный – винпоцетин	Оксид кремния – ионизированный – винпоцетин-катион
Термодинамическое уравнивание			
10			
Конформация адсорбата			
1			

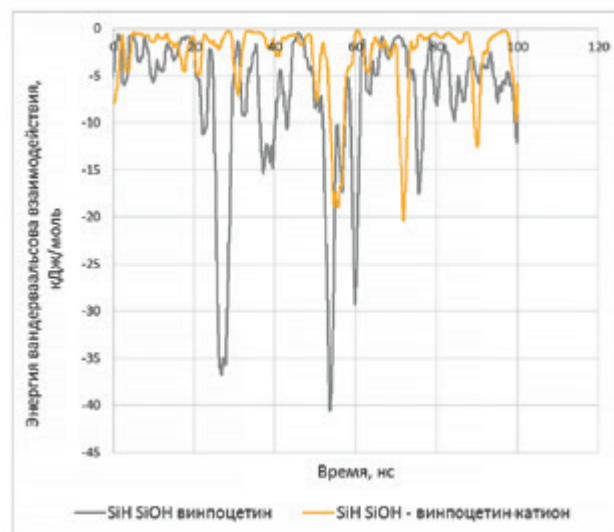


Рисунок 6. Динамика изменения энергии вандерваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и кремнием

С целью оценки энергии активации десорбции винпоцетина проводилось моделирование молекулярной динамики перехода молекулы винпоцетина с поверхности адсорбента в воду под действием постоянной силы 3 кДж/(моль · нм), направленной перпендикулярно поверхности адсорбента. Для моделирования молекулярной динамики использовалась методика, аналогичная предыдущей. На рисунке 8 представлены графики изменения энергии вандерваальсова взаимодействия винпоцетина с адсорбентом.

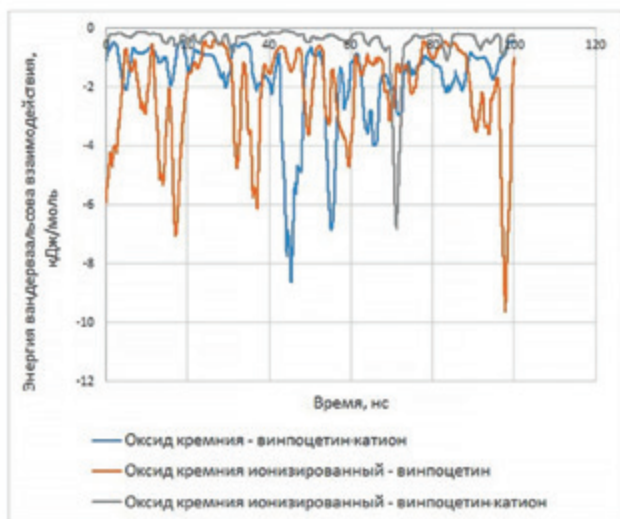


Рисунок 7. Динамика энергии вандерваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и оксидом кремния

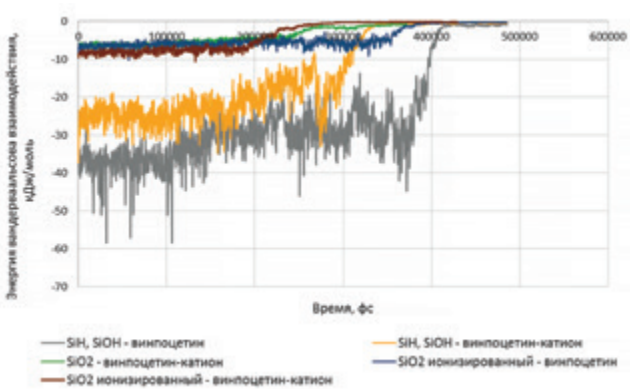


Рисунок 8. Энергетический профиль десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния в воду

Полученные данные использовались для оценки длительности десорбции винпоцетина методом молекулярной механики. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Результаты оценки кинетических характеристик адсорбции винпоцетина на кремнии и оксиде кремния методом молекулярной динамики

Система	Средняя длительность связывания винпоцетина с поверхностью, нс
SiH, SiOH – винпоцетин	5,75
SiH, SiOH – винпоцетин-катион	2,05
SiO ₂ неионизированный – винпоцетин-катион	1,58
SiO ₂ ионизированный – винпоцетин	3,18
SiO ₂ ионизированный – винпоцетин-катион	2,57

В соответствии с полученными результатами (таблица 4) десорбция винпоцетина в виде катиона происходит быстрее по сравнению с десорбцией основания. Длительность десорбции молекулы винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния различается в зависимости от ионизации функциональных групп.

Полученные результаты далее были использованы для оценки длительности десорбции винпоцетина с поверхности кремния и оксида кремния при различных значениях pH растворителя (воды).

Учитывая показатель константы диссоциации винпоцетина $pK_a=7,1$ [12] и используя уравнение Гендерсона – Хассельбаха [13], можно рассчитать относительное содержание винпоцетин-основания и винпоцетин-катиона в растворе:

$$\alpha = \frac{10^{pH-pK_a}}{1+10^{pH-pK_a}}, \tag{2}$$

$$\beta = 1 - \alpha, \tag{3}$$

где α и β – относительное содержание винпоцетин-основания и винпоцетин-катиона в растворе соответственно.

С учетом доли ионизированных и неионизированных молекул винпоцетина при различных pH (рисунок 9) и характеристик адсорбции, полученных методом молекулярной динамики для обеих форм винпоцетина на различных адсорбентах, были рассчитаны средняя длительность связывания и энергия активации для данных адсорбентов при различных pH. Для этого были рассчитаны взвешенные средние длительности связывания и энергии активации десорбции. В качестве весов были использованы относительные содержания винпоцетина и винпоцетин-катиона при различных pH (таблица 5).

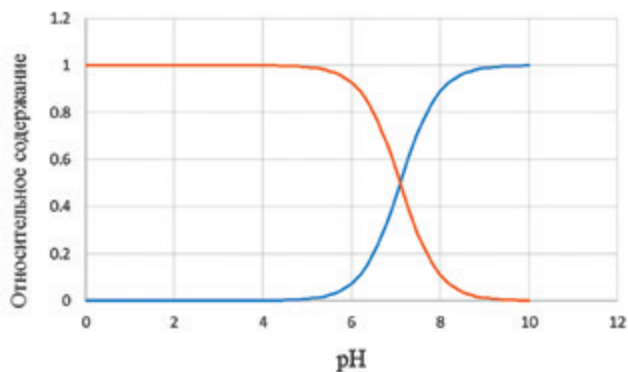


Рисунок 9. Относительное содержание винпоцетин-основания и винпоцетин-катиона в растворе в соответствии с уравнением Гендерсона – Хассельбаха

Таблица 5.

Расчет кинетических характеристик адсорбции винпоцетина для различных значений pH

pH	Доля основания	Доля катиона	Длительность связывания винпоцетина с адсорбентом, нс	
			Кремний	SiO ₂
2	0,00	1,00	2,05	1,58
6,8	0,33	0,67	3,28	2,78
7	0,44	0,56	3,69	2,84

Анализ зависимости длительности десорбции винпоцетина при различных pH позволяет сделать вывод о более прочном связывании препарата с адсорбентом при pH 6,8 и pH 7 по сравнению с pH 2. Длительность связывания винпоцетина с кремнием существенно не отличается от длительности связывания с оксидом кремния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты моделирования молекулярной динамики свидетельствуют о возможности стабильной адсорбции винпоцетина на поверхности кремния и оксида кремния.

Винпоцетин способен десорбироваться в воду как с поверхности кремния, так и с поверхности оксида кремния.

Десорбция винпоцетина в кислой среде (pH 2) с кремния и оксида кремния происходит более эффективно и с большей скоростью по сравнению со средой с pH 6,8 и pH 7.

Характер десорбции винпоцетина с кремния и оксида кремния при pH 6,8 и pH 7 различается незначительно (в пределах погрешности результатов моделирования).

ЛИТЕРАТУРА

- Ю.А. Полковникова, А.С. Леньшин, П.В. Середин. Наночастицы с нейротропными лекарственными средствами на основе пористого кремния // Неорган. материалы. 2017. № 53(5). С. 479–485.
- Н.Б. Демина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы // Фармация. 2012. № 4. С. 47–50.
- Н.Б. Демина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей // Фармация. 2012. № 7. С. 53–55.
- Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко, И.Ю. Михайловская, Ё.С. Кариева. Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из микрокапсул с гидрофобной оболочкой // Фармация и фармакология. 2017. № 5(4). С. 344–367.
- Т.А. Гендугов, Л.И. Щербакова, А.А. Глушко и др. Изучение взаимодействия производных 4-оксопиримидина с активным центром циклооксигеназы-2 методом молекулярной динамики // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796> (дата обращения 06.09.2017).
- J. Brian Teppen. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1992. V. 32. P. 757–759.
- B.W. Clare., C.T. Supuran. Semi-empirical atomic charges and dipole moments in hypervalent sulfonamide molecules: descriptors in qsar studies // J. Mol. Struct. (Theochem). 1998. V. 428. P. 109–121.
- S. K. Ramakrishnan, E. Estephan, M. Martin et al. Molecular Mechanism of Selective Binding of Peptides to Silicon Surface // J. Chem. Inf. Model. 2014. V. 54. P. 2117–2126.
- F.S. Emami, V. Puddu, R.J. Berry, V. Varshney, S.V. Patwardhan, C.C. Perry. Force Field and a Surface Model Database for Silica to Simulate Interfacial Properties in Atomic Resolution Chem // Mater. 2014. V. 26. P. 2647–2658.
- В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев. Строение молекул. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. 560 с.
- H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. Van Gunsteren, A. Dinola, and J. R. Haak. Molecular dynamics with coupling to an external bath // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. P. 3684–3690.
- S. Golob, M. Perry, M. Lusi, M.R. Chierotti, I. Grabnar, L.D. Lassiani, D. Voinovich, M.J. Zaworotko. Improving Biopharmaceutical Properties of Vinpocetine Through Cocrystallization // J. Pharm. Sci. 2016. V. 105. №. 12. P. 3626–3633.
- A.G. Hills. pH and the henderson-hasselbalch equation // Am. J. Med. 1973. V. 55. P. 131–133.