

УДК 539.19

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА И ВИТАМИНА К₃

Е.П. Казачинская, И.И. Баскин, П.А. Мамонов, В.Н. Матвеевко

(кафедра коллоидной химии; e-mail: kascad@yandex.ru)

Методом молекулярной динамики изучено взаимодействие молекулы β-циклодекстрина (β-ЦД) с различным числом молекул воды. Установлено, что при увеличении числа молекул воды вплоть до 205 включительно увеличиваются энергия взаимодействия между молекулой ЦД и молекулами воды, а также число водородных связей между ними. Установлено, что сольватную оболочку одной молекулы β-ЦД составляют 205 молекул воды. Изучено взаимодействие двух молекул β-ЦД, находящихся в различных начальных взаимных ориентациях между собой и с молекулой витамина К₃.

Синтез супрамолекулярных структур, основанный на принципах молекулярного узнавания и молекулярной самосборки, осуществляется с помощью образования аддуктов за счет кооперации слабых связей (ван-дер-ваальсовых, водородных и гидрофобных). Один из наиболее важных принципов молекулярного узнавания состоит в образовании комплексов включения типа “гость–хозяин”. В этом случае “хозяином” являются циклические структуры с внутренней полостью (краун-эфиры, циклодекстрины, калликсарены и т.д.), а “гостем” — молекула, которая входит в эту полость и удерживается там за счет межмолекулярных сил. Среди макроциклических комплексообразователей в настоящее время большой интерес представляют циклодекстрины (ЦД) [1–3].

Комплексообразование с ЦД позволяет проводить целенаправленную модификацию свойств молекулы “гостя”. Так, применение маслорастворимых витаминов осложняется тем, что они не растворяются в воде и имеют крайне низкие показатели устойчивости к воздействию на них окружающей среды. Комплексообразование витаминов с ЦД позволяет устранить эти проблемы, поэтому фундаментальные исследования в данной области имеют большое теоретическое и прикладное значение [4].

В настоящей работе методом молекулярной динамики проведено теоретическое изучение взаимодействий молекулы α-ЦД с разным количеством молекул воды, а также промоделированы процесс димеризации молекул α-ЦД и реакция комплексообразования α-ЦД с витамином К₃.

Экспериментальная часть

Объекты исследования и методы исследования

В качестве метода исследования был выбран метод молекулярной динамики (для расчетов исполь-

зовали программный пакет “GROMACS 3.1.2” [5]). Этот метод заключается в расчете молекулярно-динамических (ньютонических) траекторий движения атомов макромолекулы в силовом поле эмпирического атом-атомного потенциала (т.е. моделируется детальная микроскопическая картина внутренней тепловой подвижности макромолекулы в субнаносекундных интервалах времени). Основу метода составляет численное решение классических уравнений Ньютона для системы взаимодействующих частиц (1):

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = \vec{F}_i(\vec{r}), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (1)$$

где \vec{r}_i — радиус-вектор i -го атома, m_i — масса i -го атома, \vec{F}_i — суммарная сила, действующая на i -й атом со стороны остальных частиц.

На первом этапе в качестве объекта исследования рассматривали одну молекулу α-ЦД в окружении молекул воды. Количество последних менялось от 50 до 4000 с шагом в 50 молекул (от 50 до 1000) и с шагом 500 молекул в интервале от 1000 до 4000.

На втором этапе рассматривали две молекулы α-ЦД, но уже в окружении от 1085 до 1099 молекул воды. Шаг моделирования составлял 50 пс.

На последнем этапе компьютерного эксперимента в систему с двумя молекулами α-ЦД была включена молекула витамина К₃.

Исходная геометрия для молекул α-ЦД и витамина К₃ (менадина) была взята из Кембриджской базы данных [6]. Согласно Кембриджской кристаллографической базе данных “длина” и “ширина” молекулы витамина К₃ составляют 0,642 и 0,527 нм. Размер внутреннего диаметра молекулы α-ЦД составляет со стороны “хвоста” (узкого торца) 0,6 нм, а со стороны широкого торца (“головы”) —

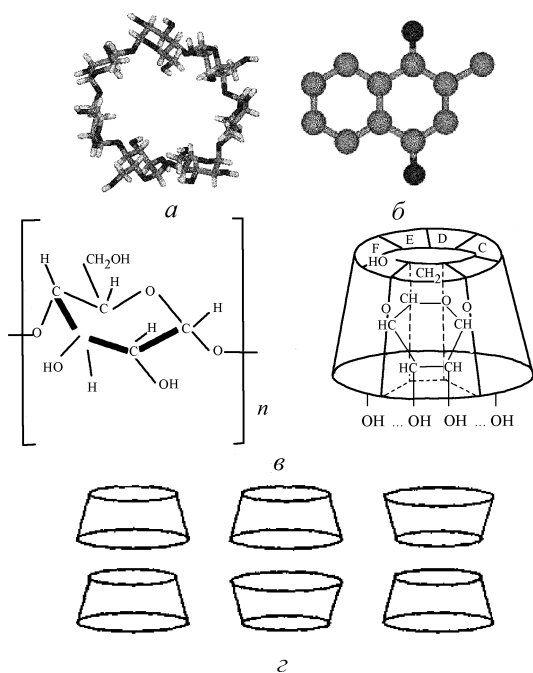


Рис. 1. Структурные формулы: *a* – β-циклодекстрина; *b* – витамина К₃; *c* – строение β-циклодекстрина (сегменты конического полого цилиндра А,В.....F,G – звенья α-D- глюкопиранозы); *d* – три возможных случая ориентации двух молекул циклодекстрина “голова-хвост”, “голова-голова”, “хвост-хвост” соответственно

0,65 нм. Пространственные структуры α-ЦД и витамина К₃ изображены на рис. 1 *a, б*.

Исследованы возможности образования димеров α-ЦД различного строения в окружении 1099, 1085 молекул воды. Перед проведением моделирования молекулы α-ЦД первоначально помещали на определенных расстояниях относительно друг друга. Проанализировано три варианта взаимной ориентации молекул ЦД: “голова–хвост”, “хвост–хвост”, “голова–голова”. Молекулы α-ЦД располагались друг относительно друга на расстояниях 1,5; 1,52 и 1,57 нм соответственно. После моделирования было определено конечное расстояние между центрами масс молекул.

Молекула витамина К₃ была помещена между двумя молекулами α-ЦД при различных взаимных ориентациях молекул α-ЦД: “голова–хвост”, “хвост–хвост” и “голова–голова”. При этом расстояние между центрами масс молекулы витамина К₃ и молекул β-ЦД составило 0,77–0,79 нм.

Обсуждение результатов

Исследование процесса сольватирования молекулы α-ЦД

Согласно полученным данным, наибольшее изменение энергии взаимодействия в системе происходит при добавлении первых 50–100 молекул воды, после

чего постепенно устанавливается насыщение (рис. 2). Можно предположить, что на начальном этапе, т.е. когда в системе мало молекул воды, энергия возрастает в основном за счет образования водородных связей между молекулой α-ЦД и молекулами воды. Дальнейший более медленный рост энергии происходит преимущественно за счет дальнедействующих диполь-дипольных взаимодействий. При этом можно заметить (рис. 2, *a*), что выход на плато по величине энергии взаимодействия ЦД–вода достигается при наличии около 205 молекул воды в системе. Каждому из графиков, представленных на рис. 2, соответствует разное количество молекул воды в системе, когда перестает меняться либо число образующихся водородных связей, либо значение энергии взаимодействия молекулы ЦД с молекулами воды. Обработка графической зависимости числа водородных связей от числа молекул воды показала, что число водородных связей прекращает изменяться при наличии в системе 165 молекул воды. В случае растворения молекулы α-ЦД в воде образуются как водородные связи между молекулами воды и вторичными гидроксильными группами β-ЦД, так и водородные связи между молекулами воды, входящими во вторую, третью и т.д. гидратные оболочки вокруг

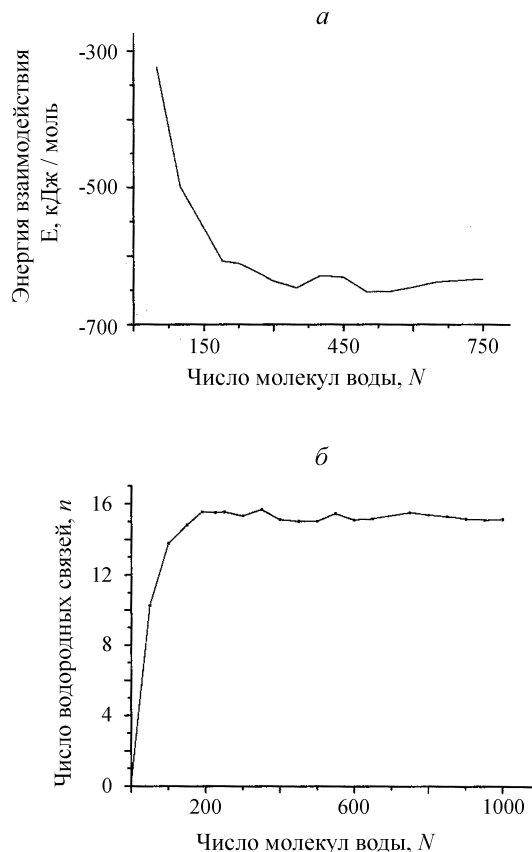


Рис. 2. Зависимость: *a* – энергии взаимодействия; *b* – числа водородных связей от числа молекул воды в системе, содержащей одну молекулу β-ЦД в окружении молекул воды

Т а б л и ц а 1

Начальные параметры и конечные результаты исследования систем, содержащих 50, 100, 190 и 226 молекул воды и одну молекулу β -циклодекстрина

Число молекул воды	50	100	150	190	226
Размер ячейки, нм ³	1,5×1,5×1,5	1,67×1,67×1,67	1,91×1,91×1,91	2,07×2,07×2,07	2,17×2,17×2,17
Время моделирования, пс	50	50	50	50	50
Шаг моделирования, пс	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Число водородных связей между молекулой ЦД и молекулами воды	10,3±0,2*	13,8±0,3	14,8±0,3	15,5±0,3	15,5±0,3
Средняя энергия взаимодействия, кДж/моль	-324±10	-500±10	-559±12	-607±11	-611±12

* Доверительный интервал с вероятностью 95%.

молекулы β -ЦД. Вторичные гидроксильные группы располагаются с более широкого торца ЦД (рис. 1, в). В результате обработки данных, полученных в результате моделирования, нами рассчитано также число водородных связей $\hat{\alpha}$ -ЦД–вода для систем с разным содержанием молекул воды (табл. 1).

Таким образом, анализируя экспериментальные данные, можно предположить, что для полной сольватации одной молекулы $\hat{\alpha}$ -ЦД необходимо как минимум 205 молекул воды. В то же время, как было упомянуто выше, число водородных связей β -ЦД–вода перестает меняться при добавлении в систему 165 молекул воды. Можно предположить, что дополнительные 40 молекул воды создают дополнительную энергию сольватации за счет дальнедействующих диполь-дипольных взаимодействий, а также за счет того, что помимо образования водородных связей между гидроксильными группами молекулы ЦД с молекулами воды, молекулы воды образуют водородные связи друг с другом [7].

Изучение механизма димеризации молекул $\hat{\alpha}$ -ЦД в зависимости от начальной ориентации

Известно три способа расположения молекул $\hat{\alpha}$ -ЦД: “голова–голова”, “голова–хвост”, “хвост–хвост” (рис. 1, з). Эти способы различаются относительными расположениями двух торцов молекул $\hat{\alpha}$ -ЦД относительно друг друга. Для каждого из них было проведено молекулярно-динамическое моделирование в окружении различного числа молекул воды (их число составило 1085 и 1099) в течение 5 нс с шагом 1 фс. На графиках, приведенных на рис. 3, а, пока-

заны фрагменты профилей энергий взаимодействия в трех системах. Отчетливо видно, что наиболее сильные взаимодействия проявляются для двух систем: “хвост–хвост” и “голова–хвост”. Кривые изменения энергии взаимодействия между двумя молекулами β -ЦД похожи для систем “хвост–хвост” и “голова–хвост”, тогда как аналогичная кривая для системы “голова–голова” резко от них отличается и имеет более плавный вид. В последнем случае не происходит изменений во взаимной ориентации молекул β -ЦД в процессе моделирования. В случае начальной ориентации “хвост–хвост” по прошествии 0,7 нс моделирования взаимная ориентация молекул β -ЦД меняется, при этом происходит последовательное “переворачивание” обеих молекул. В результате начальное расположение “хвост–хвост” переходит в расположение “голова–голова” [8–10].

В случае начальной ориентации “голова–хвост” скачок энергии взаимодействия двух молекул β -ЦД происходит в диапазоне 1,00–1,25 нс. Это можно объяснить тем, что, как и в предыдущем случае, первоначальная ориентация молекул β -ЦД не сохраняется. На основании изучения полученных в результате моделирования траекторий можно сделать вывод, что молекулы ЦД по очереди “переворачиваются” относительно друг друга.

Нами проанализировано изменение в расстояниях между центрами масс молекул $\hat{\alpha}$ -ЦД при димеризации в течение времени моделирования (рис. 3, б). В этом случае наиболее резкие изменения в расстояниях между центрами масс молекул β -ЦД наблюдаются для начального расположения “голова–хвост”

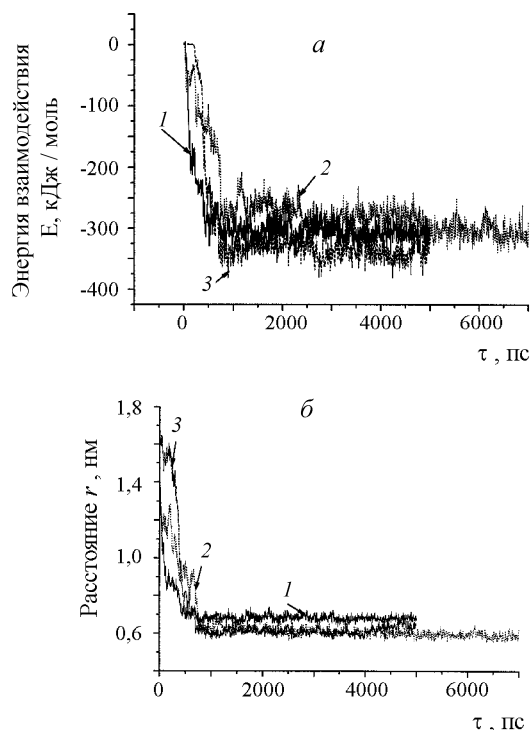


Рис. 3. Зависимость от времени моделирования: *a* – энергии взаимодействия между двумя молекулами β-циклодекстрина; *b* – расстояния между β-циклодекстринами при трех возможных способах ориентации: 1 – “хвост-хвост”, 2 – “голова-хвост”, 3 – “голова-голова”

и “голова–голова” (табл. 2). При анализе образования водородных связей было рассчитано среднее число водородных связей между двумя молекулами ЦД и воды.

В табл. 2 приведены начальные параметры моделирования: размер кубической ячейки, число молекул воды, время моделирования. Показаны также параметры, полученные в результате моделирования: число водородных связей, образующихся при моделировании системы, конечные расстояния между молекулами â-ЦД, а также средняя энергия взаимодействия между двумя молекулами â-ЦД. Видно, что максимальное число водородных связей между молекулами â-ЦД и водой реализовано в случае начального расположения “голова–хвост”. На основании проведенных исследований можно предположить, что возможно образование димеров вида “голова–хвост” и “голова–голова”.

Исследование процессов комплексообразования в системе, состоящей из двух молекул â-ЦД и молекулы витамина К₃

Для рассмотрения процесса взаимодействия двух молекул â-ЦД с молекулой витамина К₃, как и в предыдущем случае, проводилось молекулярно-динамическое моделирование с варьированием начального расположения молекул â-ЦД относительно друг друга, при этом между молекулами â-ЦД помещали

Т а б л и ц а 2

Начальные параметры и конечные результаты исследования систем, содержащих две молекулы β-циклодекстрина при трех способах их расположения друг относительно друга в окружении 1099, 1085 и 1099 молекул воды

Начальная ориентация молекул β-ЦД	“Хвост–Хвост”	“Голова–Голова”	“Голова–Хвост”
Размер ячейки, нм ³	3,3×3,3×3,3	3,25×3,25×3,25	3,3×3,3×3,3
Число молекул воды в системе	1099	1085	1099
Время моделирования системы, нс	5	5	7
Конечное расстояние между β-ЦД, нм	(670,4±1,2)×10 ⁻³	(640,0±12)×10 ⁻³	(618,3±4)×10 ⁻³
Среднее число водородных связей между молекулами β-ЦД	22,0±0,3	21,8±0,3	22,3±0,2
Среднее расстояние между двумя β-ЦД, нм	(683,0±1,2)×10 ⁻³	(690,1±12)×10 ⁻³	(649,4±4)×10 ⁻³
Средняя энергия взаимодействия между двумя молекулами β-ЦД, кДж/моль	-306±1	-335±2	-270±1

* Доверительный интервал с вероятностью 95%.

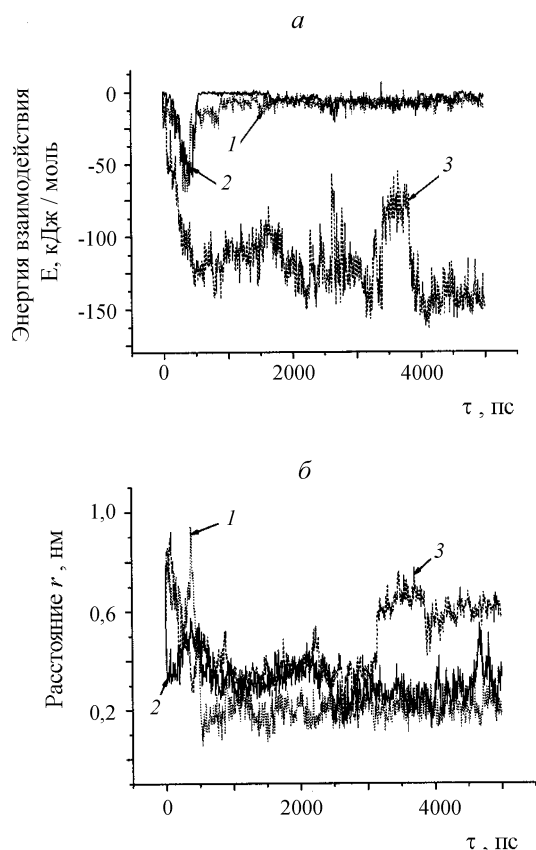


Рис. 4. Зависимость от времени моделирования: *а* – энергии взаимодействия между двумя молекулами β -циклодекстринов и витамином K_3 ; *б* – расстояния между двумя молекулами β -циклодекстринов и витамином K_3 при трех возможных способах ориентации: 1 – “хвост–хвост”, 2 – “голова–хвост”, 3 – “голова–голова”

молекулу витамина K_3 . Все основные начальные параметры и результаты моделирования представлены в табл. 3. Как видно, наиболее сильное взаимодействие между двумя молекулами α -ЦД и молекулой витамина K_3 происходит в той из систем, где изначально две молекулы ЦД были расположены в ориентации “голова–голова”. Из табл. 3 также видно, что в случае начального положения по типу “хвост–хвост” происходит наиболее тесное сближение двух молекул α -ЦД (рис. 4). Вследствие этого образуется ассоциат, в котором тесно сближены искаженные в результате моделирования циклические молекулы с частичным встраиванием витамина K_3 в полость молекулы α -ЦД, что показано на рис. 5, *а*. В случае начального расположения по типу “голова–хвост” (рис. 5, *б*) происходит менее сильное сближение молекул α -ЦД между собой. Молекула витамина K_3 расположена на расстоянии 0,3 нм от одной из молекул α -ЦД. В этом случае одна из

циклических молекул сильно деформируется, что не наблюдается в случае начального расположения молекул α -ЦД по типу “хвост–хвост”.

Рассмотрим последний, наиболее интересный случай, когда молекулы α -ЦД ориентированы по типу “голова–голова”. В этой ситуации молекулы α -ЦД в меньшей степени сближаются между собой, поскольку они с двух сторон как бы “ловят” молекулу витамина K_3 (рис. 5, *в*).

Проанализируем причины образования комплекса такого строения в данном случае. Как известно, молекула витамина K_3 и внутренняя полость молекулы α -ЦД гидрофобны. Поэтому возможно образование комплекса включения, в котором молекула жирорастворимого витамина встраивается во внутреннюю полость молекулы α -ЦД. Почему же наиболее сильные взаимодействия происходят именно в системе с начальной ориентацией “голова–голова”? Можно предположить, что здесь играет роль стерический фактор, и это объясняется соотношением размеров молекул β -ЦД и витамина K_3 . В результате этого возможно проникновение витамина K_3 только со стороны широкого торца – “голова”, что и наблюдалось в процессе компьютерного эксперимента [9].

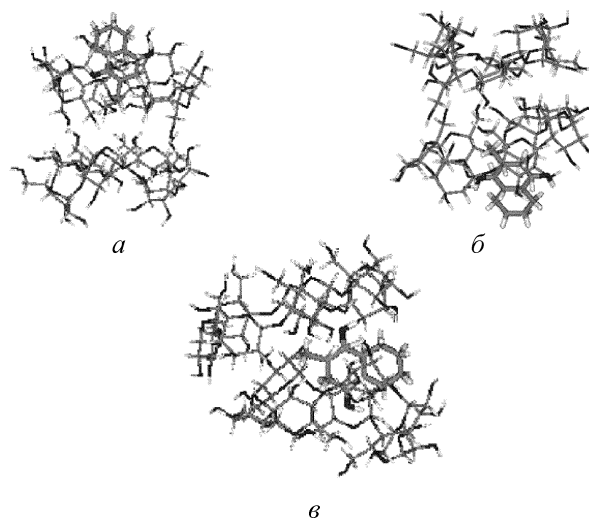


Рис. 5. *а* – Ассоциат, полученный в результате моделирования в течение 5 нс двух молекул β -ЦД (начальная ориентация “хвост–хвост”) и молекулы витамина K_3 ; *б* – ассоциат, полученный в результате моделирования в течение 5 нс двух молекул β -ЦД (начальная ориентация “голова–хвост”) и молекулы витамина K_3 ; *в* – комплекс, полученный в результате моделирования в течение 5 нс двух молекул β -ЦД (начальная ориентация “голова–голова”) и молекулы витамина K_3 (для наглядности молекулы воды не изображены)

Т а б л и ц а 1

Начальные параметры и конечные результаты исследования систем, содержащих две молекулы β -циклодекстрина и одну молекулу K_3 между ними, при трех способах расположения молекул β -циклодекстрина относительно друг друга в окружении 1080, 1082, и 1083 молекул воды

Расположение двух молекул β -ЦД относительно друг друга	“Хвост-Хвост”	“Голова-Хвост”	“Голова-Голова”
Число молекул воды	1080	1082	1083
Размер ячейки, нм ²	3,4×3,4×3,4	3,4×3,4×3,4	3,4×3,4×3,4
Время моделирования, нс	5	5	5
Шаг моделирования, пс	5	5	5
Конечное расстояние между центрами масс молекул β -ЦД, нм	$(191,6\pm 1)\times 10^{-3}$	$(311,9\pm 5)\times 10^{-3}$	$(475,3\pm 8)\times 10^{-3}$
Среднее расстояние между центрами масс молекул, нм	$(244,4\pm 1)\times 10^{-3}$	$(338,0\pm 5)\times 10^{-3}$	$(589,7\pm 4)\times 10^{-3}$
Средняя энергия взаимодействия между двумя молекулами β -ЦД и K_3 , кДж/моль	$-138,0\pm 2$	$-128,0\pm 1$	-98 ± 2
Среднее число водородных связей между двумя молекулами β -ЦД и молекулами воды в присутствии витамина K_3	$24,6\pm 0,3$	$23,8\pm 0,3$	$22,5\pm 0,3$

* Доверительный интервал с вероятностью 95%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Szejtli J.* // Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. Budapest, 1982.
2. *Szejtli J., Szente L., Kulosar G., Kernoczy L.Z.* // Cosmet. Toiletries. 1986. **101**. N 10. P. 74.
3. *Hedges A.R.* // Chem. Rev. 1998. **98**. P. 2035.
4. *Lei Liu, Quing-Xiang Guo.* // J. Incl. Phenom. Macrocic. Chem. 2002. **42**. P. 1.
5. <ftp://ftp.gromacs.org/pub/manual/3.2/manual-3.2.pdf>.
6. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>
7. *Katrin Braesicke.* Effiziente Computersimulationen zur Structur und Dynamik von beta-Cyclodextrinen und Wasser im Kristallverbund. Berlin, 1999.
8. *Bonnet P., Jaime C., Morin-Allory L.* // J. Org. Chem. 2002. **67**. P. 8602.
9. *Bonnet P., Jaime C., Morin-Allory L.* // J. Org. Chem. 2001. **66**. P. 689.
10. *Avakyan V.G., Nazarov V.B., Alfimov M.V., Bagatur'yants A.A., Voronezheva N.I.* Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2001. **50**. № 2. P. 206.

Поступила в редакцию 09.12.04

MOLECULAR SIMULATION OF β -CYCLODEXTRIN COMPLEXATION WITH VITAMIN K_3

E.P. Kazachinskaya, I.I. Baskin, P.A. Mamonov, V.N. Matveenko

(Division of Colloid Chemistry)

Interaction between a β -cyclodextrin molecule and various number of water molecules was studied using molecular dynamics. It was found that both the interaction energy between the β -cyclodextrin molecule and water and the number of hydrogen bonds between them increase with the increase of water molecule up to 205 inclusively. So, β -cyclodextrin's solvation sphere consists of at least 205 water molecules. Complexation of two β -cyclodextrin molecules taken in different mutual orientation (“head to tail”, “tail to tail”, “head to head”) with the molecule vitamin K_3 , placed between them was also studied.