

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ПОЛИМЕРНЫЕ ГЕЛИ

УДК 544.77.051

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ КЛАСТЕРОВ МЕРКАПТИДА СЕРЕБРА

М.Д. Малышев¹, П.В. Комаров^{1,2}, С.Д. Хижняк¹, П.М. Пахомов¹

¹Тверской государственной университет, г. Тверь

²Институт элементоорганических соединений РАН, г. Москва

В рамках методов молекулярной механики и квантовой химии выполнено моделирование кластеров меркаптида серебра. Кластеры были приготовлены из 2-22 молекул меркаптида серебра. Было установлено, что кластеры стабилизируются в результате формирования тиол-серебряных олигомерных цепочек, а также посредством перекрестного связывания за счет аминных и карбоксильных групп молекул меркаптида серебра. Оставшиеся незадействованными функциональные группы на поверхности кластеров могут принимать участие в стабилизации структуры волокон гель-сетки, формирующихся при желировании цистеин серебряного раствора.

Ключевые слова: гидрогель, гель-сетка, L-цистеин, низкомолекулярные загустители, супрамолекулярные системы, компьютерное моделирование.

Отличительная особенность супрамолекулярных гидрогелей (СГ) – гель-сетка, состоящая из волокон супрамолекулярной природы [1–4]. Т.е. формирование внутренней структуры в таких системах происходит за счет обратимых связей между молекулами или молекулярными агрегатами. По этой причине СГ являются метастабильными системами. Это позволяет им восстанавливать структуру гель-сетки (определяющую пластичность и упругость) в результате отклика на внешние воздействия, такие как механические нагрузки, изменение рН и др. Изучение СГ является интересной фундаментальной задачей, поскольку выявление факторов, управляющих поведением таких систем, имеет прямое отношение к построению теоретических принципов управляемой самосборки наносистем. Можно сказать, что «инструкции» по построению объектов с различной надмолекулярной организацией «закодированы» в структуре исходных молекул. Согласно современным концепциям [5; 6] возможны два пути реализации

самосборки: а) использование макромолекул с ионогенными группами, б) использование сурфактантов.

К супрамолекулярным гидрогелям относятся системы, приготавливаемые на основе водных растворов L-цистеина, нитрата серебра и соли-инициатора [7–10], так называемых цистеин-серебряных растворов (ЦСР). Уникальность СГ на основе ЦСР состоит в способности к гелеобразованию при очень низкой концентрации реагентов порядка ~0.01%. Биосовместимость таких систем делает их удобной основой для разработки новых ранозаживляющих препаратов, способных связывать влагу на поверхности эпителия в труднодоступных местах.

Выполненные экспериментальные и теоретические исследования СГ на основе ЦСР [7–17] в целом позволили нам выявить механизм формирования гелеобразного состояния. Установлено, что на первом этапе, при сливании растворов L-цистеина и нитрата серебра, образуются молекулы меркаптида серебра (МС). Далее, на стадии созревания, которая в зависимости от условий длится от 28 мин до 48 часов, в ЦСР формируются положительно заряженные агрегаты из МС [16], играющие роль супрамономеров. Добавление низкомолекулярных солей приводит к координированию части функциональных групп агрегатов МС, что эффективно снижает их растворимость. В результате этого они способны сближаться и формировать волокна гель-сетки посредством перекрестного связывания за счет формирования водородных связей между $-C(O)O^-$ и $-NH_3^+$ группами МС в составе соседних агрегатов. Функционирование такого механизма гелеобразования было проверено с помощью крупнозернистой модели [18; 19] построенной на основе метода ДДЧ [20; 21]. Было показано, что в узком диапазоне концентраций соли в системе замедляется диффузия и возникают метастабильные агрегаты из кластеров МС, что соответствует экспериментально наблюдаемой картине.

Хотя разработанная нами крупнозернистая модель подтверждает работоспособность сформулированного механизма гелеобразования, она обладает рядом недостатков. Поскольку в методе ДДЧ для описания межчастичного взаимодействия используются центральные, парные потенциалы и не учитывается наличие заряда у кластеров МС, в ячейке моделирования могут формироваться только сферические кластеры и разветвленные структуры на их основе, что не полностью отвечает экспериментально наблюдаемой картине [7–10].

На данном этапе исследований ЦСР мы ставим своей целью выявить особенности структуры агрегатов из МС, чтобы разобраться с вопросом: как их строение может оказывать влияние на морфологию волокон гель-сетки. Исследование было выполнено с использованием

комбинации метода молекулярной механики – атомистического Монте-Карло (МК) и квантовой химии – метода функционала электронной плотности (МФП). Построение кластеров из меркаптида серебра производилось пошаговым наращиванием числа молекул n в агрегате с последующей минимизацией энергии полученной системы. Некоторые кластеры были использованы как стартовые конфигурации для последующего моделирования в рамках МФП.

Для вычисления внутри- и межмолекулярных сил использовалось валентно-силовое поле (ВСП) AMBER [22], нацеленное на моделирование белков и аминокислот в водном растворе. Согласно литературным данным [23], некоторые тиолы с низкой молекулярной массой (например, цистеин, цистеамин, меркаптоэтанол, глутатион и т.п.) при смешивании с нитратом серебра могут образовывать тиол-серебряные полимеры в результате формирования связей между входящими в молекулы МС атомами серы и серебра по схеме (рис. 1). Однако ВСП AMBER не учитывает возможность образования таких связей. Для устранения этого недостатка, как и в [13–15], у атомов серы были дополнительно введены две неподеленные электронные пары (EP), которые могут взаимодействовать только с атомами серебра, см. рис. 2. Все отсутствующие в задействованном валентно-силовом поле энергетические параметры, а также парциальные заряды атомов были взяты из работы [13, 24], где они были определены для подобной системы.

Для построения кластеров в качестве стартовой системы с $n = 2$ была использована наиболее энергетически выгодная конфигурация димера МС, полученная нами ранее [25]. Добавление новой молекулы производилось посредством задания случайного положения ее центра масс и ориентации. После этого мы корректировали расстояния между центрами масс кластера и добавляемой молекулы таким образом, чтобы не было перекрытий атомов, и расстояние между ближайшими атомами попадало в диапазон 2–3 Å и выполняли минимизацию полной энергии системы $E(n)$ в программном пакете Lammps методом Монте-Карло [26]. На каждом шаге данной процедуры производилось 1000 попыток наращивания размера системы. Для каждого n мы отобрали наиболее энергетически выходные конфигурации с наибольшей удельной энергией связи $\Delta U(n) = |(E(n) - nE_0)|/n$ (здесь E_0 — энергия наиболее выгодной конформации изолированной молекулы МС).

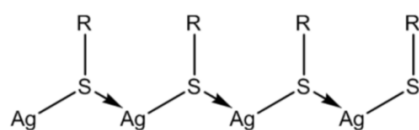


Рис. 1. Тиол-серебряный полимер, здесь R в случае L-цистеина $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$

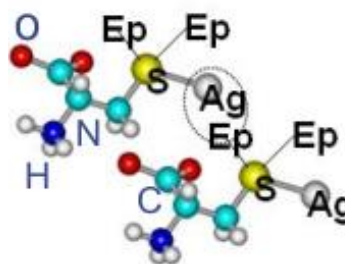


Рис. 2. Модель молекулы МС с дополнительными неподеленными валентными парами (Ep) у атома серы. Введение Ep позволяет учесть возможность формирования связей сера-серебро, показанных на рис. 1.

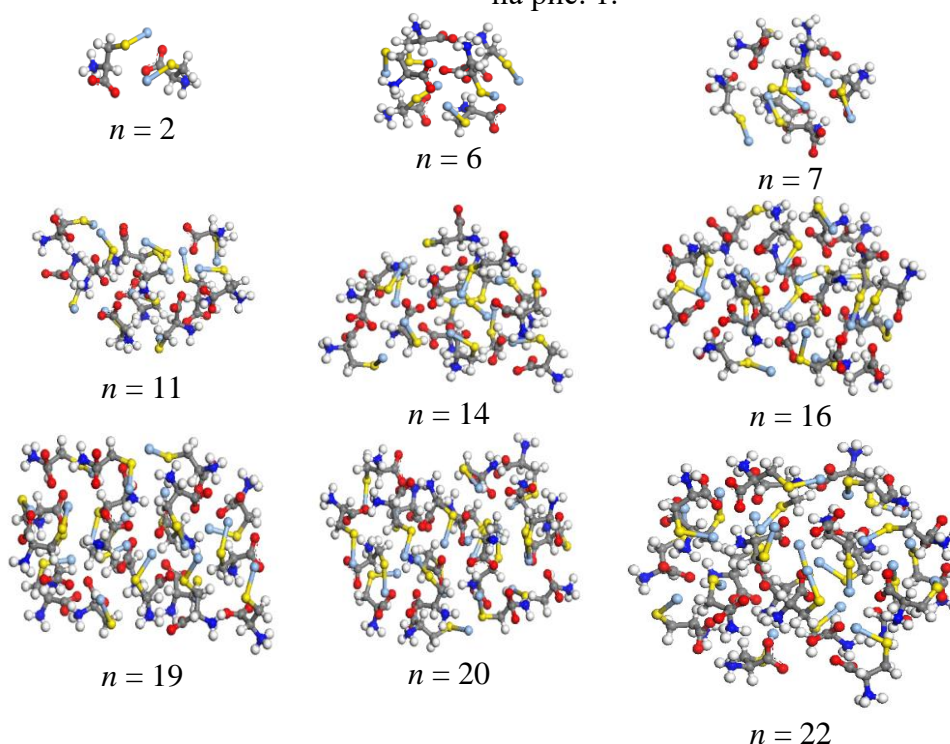


Рис. 3. Примеры кластеров из n молекул МС. Обозначение атомов соответствует рис. 2. Неподеленные электронные пары не отображаются

С помощью описанной процедуры были построены системы с $n = 2-22$. На рис. 4 показана $\Delta U(n)$ как функция числа молекул МС. Как видно, с ростом n энергия связи стремится к насыщению.

Использование функции

$$F(n) = A + \frac{B}{\sqrt{2\pi n w}} \exp\left(-\frac{1}{2w^2} \ln\left(\frac{n}{D}\right)^2\right), \quad (1)$$

с коэффициентами $A = 17.51338$, $B = -287.5466$, $D = 45.05272$, $w = 2.67357$, подогнанными по $\Delta U(n)$ методом наименьших квадратов в Origin 8.0, позволяет рассчитать, что при $n \rightarrow \infty$, $U(\infty) \rightarrow 17.53$ ккал/моль. При этом по формуле (1) получаем $F(21) - F(20) \sim 0.1$ ккал/моль, что сопоставимо с энергией теплового движения 0.6 ккал/моль при температуре 298 К. Таким образом, выбранные значения $n > 22$ отвечают системам, в которых энергия связи изменяется незначительно.

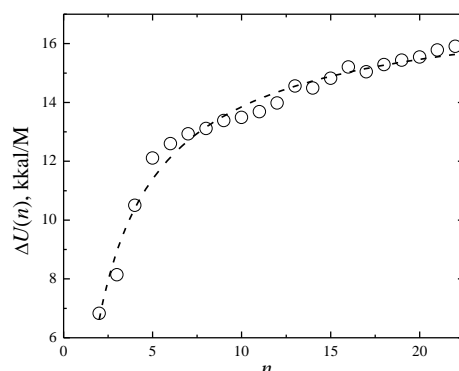


Рис. 4. Энергия связи как функция размера кластера. Сплошная линия отвечает аппроксимации с использованием функции (1)

На основе построенных кластеров была выполнена оценка плотности функциональных групп на их поверхности. Это было сделано с использованием поверхностей Коннолли (рис. 5а, б), сгенерированных с помощью алгоритма «катящейся сферы» радиуса 1 Å. Поверхности Каннолли создаются посредством исключения из объема ячейки моделирования точек, в которые может попасть растворитель. Это позволяет оценить площадь поверхности S , объем кластера V и его средний радиус R (рис. 5г). Построенные поверхности стягивались по направлению нормалей, направленных внутрь кластеров с шагом 1 Å, таким образом, чтобы проявить атомы, находящиеся на поверхности. После этого производился подсчет числа функциональных групп (N) NH_3^+ , $\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, SAg , выступающих из-под построенных поверхностей (рис. 5в), и оценивалась плотность суммарного числа функциональных групп на единицу площади поверхности N_{total}/S .

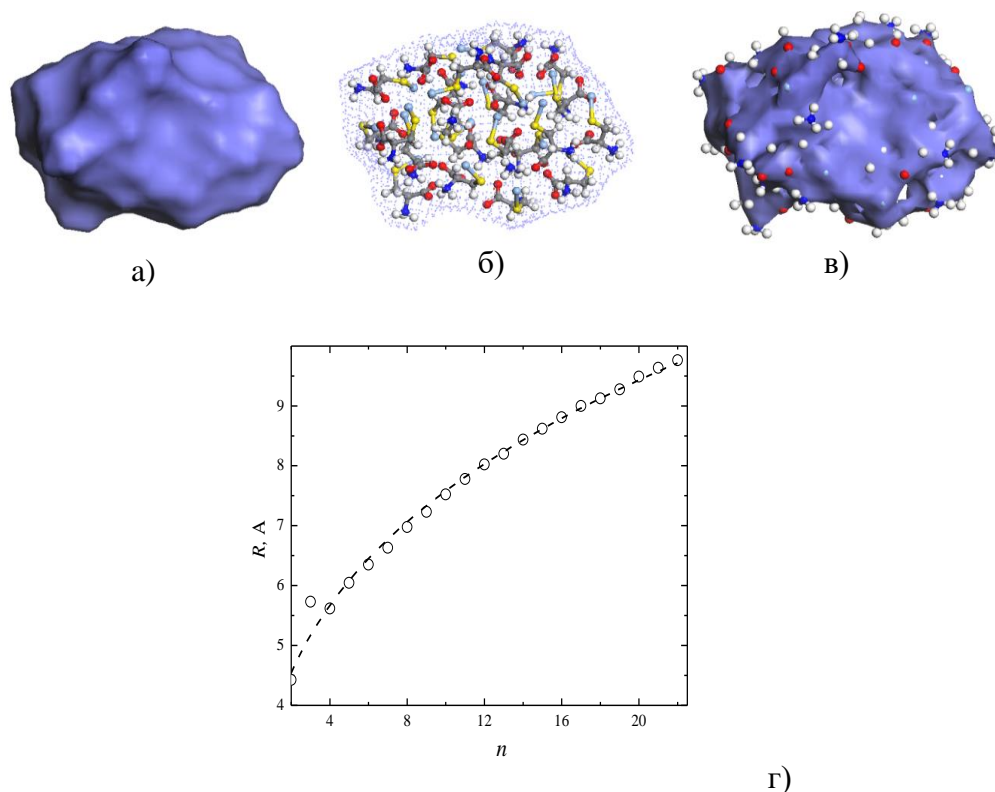
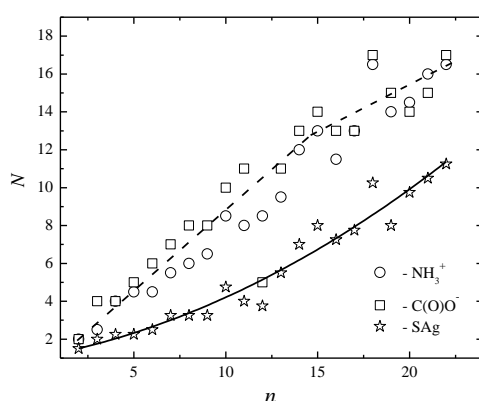
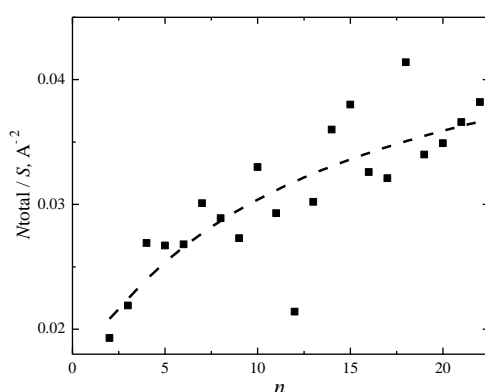


Рис. 5. а) Пример поверхности Коннолли для кластера с $n = 22$; б) Точки, образующие поверхность Коннолли, и модель кластера МС; в) Стянутая поверхность по направлению нормалей, направленных внутрь кластеров с шагом 1Å ; г) Радиус кластера как функция числа молекул МС

Из рис. 5а видно, что на поверхности присутствуют функциональные группы всех типов. Анализ распределения функциональных групп не выявил наличия неоднородностей. В случае малых кластеров практически все полярные группы могут контактировать с растворителем, т.к. $N_{\text{NH}_3^+} \approx N_{\text{C(O)O}^-} \approx n$ для $n < 14$. Поскольку $N_{\text{S}_{\text{Ag}}}$ на 40% меньше соответствующих значений $N_{\text{NH}_3^+}$ и $N_{\text{C(O)O}^-}$, это показывает, что группы S_{Ag} преимущественно локализируются во внутренних областях кластеров и именно они вносят наибольший вклад в энергию связи агрегатов. Таким образом, полученные результаты подтверждают наши предположения, сделанные ранее [13–15], что кластеры меркаптида серебра стабилизируются за счет формирования Ag-S связей между молекулами (рис. 1). Следует отметить, что аминные и карбоксильные группы также могут принимать участие в стабилизации кластеров за счет образования перекрестных связей, поскольку в случае $n > 14$ скорость роста $N_{\text{NH}_3^+}$ и $N_{\text{C(O)O}^-}$ замедляется, что означает присутствие полярных групп внутри больших кластеров.



а)



б)

Рис. 6. а) Количество свободных функциональных групп NH_3^+ , $\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, SAg на поверхности кластера МС, б) плотность общего числа функциональных групп как функции n . Пунктирными и сплошными линиями показана аппроксимация результатов

Результаты на рис. 6 б свидетельствуют, что плотность N_{total}/S с ростом n стремится к насыщению. Учитывая оценки для $N_{\text{NH}_3^+}$, $N_{\text{C}(\text{O})\text{O}^-}$ и N_{SAg} (рис. 6а), мы можем заключить, что на поверхности кластеров МС присутствует достаточно большое число свободных функциональных групп, способных обеспечить их дальнейшую самосборку в более крупные надмолекулярные агрегаты, в частности волокна гель-сетки, за счет формирования связей $\text{NH}_3^+-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $\text{SAg}-\text{SAg}$.

В рассмотренной модели возможность формирования связей сера-серебро была реализована за счет введения неподеленных валентных пар для преодоления недостатка ВСП AMBER, в котором параметризация соответствующих межзатомных сил не допускает такой

возможности. Этот прием носит искусственный характер, хотя соответствующий потенциал взаимодействия Ер-Ag был подобран с учетом возможности разрушения волокон гель-сетки при реализации атомистического моделирования.

Для проверки роли взаимодействия Ag-S в стабилизации внутренней структуры полученных кластеров мы выполнили геометрическую оптимизацию систем с $n = 4, 6$ и 8 в МФП с использованием обобщенного градиентного приближения (GGA), функционала BLYP [27; 28] и базиса DNP (double numerical plus polarization) [29; 30]. Расчеты производились с учетом наличия растворителя с диэлектрической проницаемостью 78.54.

Анализ полученных структур показывает, что в целом взаимное расположение молекул остается прежним, хотя в ходе оптимизации общий объем кластеров увеличивается. Пары атомов сера-серебро соседних молекул МС, сформировавшиеся в ходе МК-оптимизации, не разрушаются. При этом соответствующие межатомные расстояния приобретали значения, отвечающие длине связи сера-серебро в молекулах МС. В полученных кластерах можно выделить цепочки из молекул МС, связанных посредством связей сера-серебро. Это свидетельствует о тенденции к образованию тиол-серебряных олигомеров, схематически показанных на рис. 1, которые и стабилизируют внутреннюю структуру кластеров МС. Примеры оптимизированных структур представлены на рис. 7.

В данной работе мы использовали компьютерное моделирование для изучения внутренней структуры кластеров меркаптида серебра. Полученные результаты подтверждают наши выводы, что внутренняя структура кластеров стабилизируется за счет образования тиол-серебряных олигомеров. При этом функциональные группы SAg преимущественно сосредоточены внутри кластеров, а аминные и карбоксильные группы – на их поверхности. Таким образом, мы можем рассматривать построенные структуры как супрамолекулы, способные при благоприятных условиях образовывать надмолекулярные структуры следующего уровня за счет самосборки. Стабилизацию таких структур способно обеспечить перекрестное связывание компланарных функциональных групп: $\text{NH}_3^+ - \text{C}(\text{O})\text{O}^-$ и SAg-SAg на поверхности кластеров. Полученные результаты будут учтены при построении новой мезоскопической модели для изучения формирования крупномасштабной структуры гидрогелей на основе цистеин-серебряного раствора.

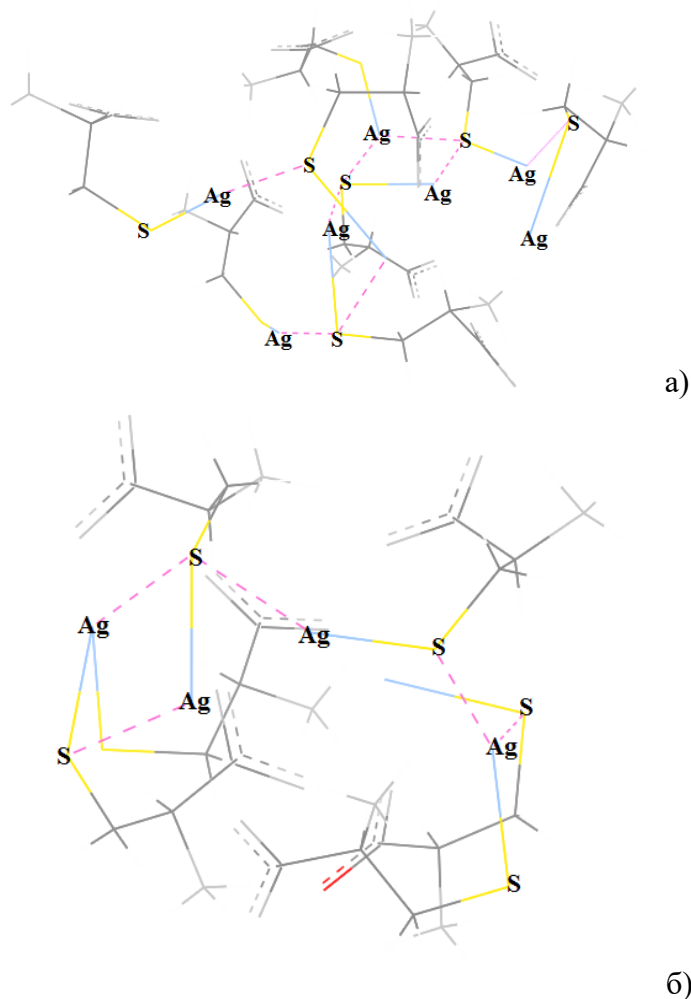


Рис. 7. Структура кластеров МС, полученная в ходе геометрической оптимизации методом МФП: а) из 6 и б) 8 молекул МС. Пунктиром показаны межмолекулярные связи сера–серебро

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации в рамках выполнения государственных работ в сфере научной деятельности (проект №4.5508.2017/БЧ) на оборудовании Центра коллективного пользования Тверского государственного университета. Авторы также выражают благодарность МСЦ РАН за предоставление вычислительных ресурсов кластера МВС-100k.

Список литературы

1. Brunsveld L., Folmer B.J.B., Meijer E.W., Sijbesma R.P. // *Chem. Rev.* 2001. V. 101. P. 4071–4097.
2. Estroff L.A., Hamilton A.D. // *Chem. Rev.* 2004. V. 104. P. 1201–1218.
3. de Loos M., Feringa B.L., van Esch J.H. // *Eur. J. Org. Chem.* 2005. P. 3615.
4. Liu K., Kang Yu., Wang Zh., Zhang X. // *Adv. Mater.* 2013. V. 25. P. 5530–5548.
5. Kotz J., Kosmella S., Beitz T. // *Prog. Polym. Sci.* 2001. V. 26, №8. P. 1199–1231.
6. Shinoda K.A. // *Langmuir.* 1991. V. 7, №12. P. 2877–2880.
7. Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Лавриенко М.В., Nierling W., Lechner M.D. // *Коллоидный журнал.* 2004. Т. 66, № 1. С. 73.
8. Пахомов П.М., Овчинников М.М., Хижняк С.Д., Рощина О.А., Комаров П.В. // *Высокомолекулярные соединения. Сер. А.* 2011. Т.53, № 9. С.1574.
9. Баранова О.А., Кузьмин Н.И., Самсонова Т.И., Ребечкая И.С., Петрова О.П., Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Комаров П.В., Овчинников М.М. // *Химические волокна.* 2011. № 1. С. 74.
10. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Комаров П.В. *Супрамолекулярные гели: монография.* Тверь: Твер. гос. ун-т. 2011. 272 с.
11. Комаров П.В., Санников И.П., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Пахомов П.М. // *Российские нанотехнологии.* 2008. Т. 3. № 11–12. С. 130–135.
12. Комаров П.В., Алексеев В.Г., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Пахомов П.М. *Российские нанотехнологии.* 2010. Т. 5. № 1–2. С. 5.
13. Комаров П.В., Михайлов И.В., Алексеев В.Г., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. *Коллоидный журнал.* 2011. Т. 73. № 4. С. 470–482.
14. Комаров П.В., Михайлов И.В., Алексеев В.Г., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Журнал структурной химии.* 2012. Т. 53. № 5. С. 1006–1023.
15. Комаров П.В. *Использование многомасштабного моделирования для изучения свойств нанодисперсных полимерных систем: монография.* Тверь: Твер. гос. ун-т., 2014. 256 С.
16. Алексеев В.Г., Семенов А.Н., Пахомов П.М. // *Журнал неорганической химии.* 2012. Т. 57. № 7. С. 1115.
17. Овчинников М.М., Перезовова Т.В., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Физико-химия полимеров / Сб. науч. тр. Вып. 20.* Тверь, 2014. С. 104.
18. Бабуркин П.О., Комаров П.В., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Коллоидный журнал.* 2015. Т. 77. № 5. С. 572.
19. Бабуркин П.О., Комаров П.В., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // *Вестник ТвГУ. Серия «Химия».* 2016. № 1. С. 74–86.
20. Koelman J.M.V.A., Hoogerbrugge P.J. // *Europhysics Letters.* 1993. V. 21, № 3. P. 363.
21. Espanol P., Warren P. // *Europhysics Letters* 1995. V. 30. № 4. P. 191.
22. Cornell W.D., Cieplak P., Bayly C.I. et al // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117, №19. P. 5179–5197.
23. Andersson L.O. // *J. Polym. Sci. Part A–1.* 1972. V. 10. P. 1963–1973.
24. Комаров П.В., Алексеев В.Г., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Пахомов П.М. // *Российские нанотехнологии.* 2010. Т. 5. № 1–2. С. 5.

25. Малышев М.Д., Комаров П.В., Хижняк С.Д., Пахомов П.М. // Вестник ТвГУ. Серия «Химия». 2016. № 3 С. 75–82.
26. LAMMPS Molecular Dynamics Simulator // <http://lammps.sandia.gov/>
27. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1988. V. 88, № 4. P. 2547.
28. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. B. 1988. V. 37. № 2. P. 785.
29. Delley B. // J. Chem. Phys. 1990. V. 92, № 1. P. 508.
30. Delley B. // J. Chem. Phys. 2000. V. 113, № 18. P. 7756.

SIMULATION OF INTERNAL STRUCTURE OF CLUSTERS OF SILVER MERCAPTIDE

M.D. Malyshev¹, P.V. Komarov^{1,2}, S.D. Khizniak¹, P.M. Pakhomov¹

¹Tver State University, Tver

²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow

Clusters of silver mercaptide were simulated in the frame of methods of molecular mechanics and quantum chemistry. The clusters were prepared using a stepwise formation and energy minimization of systems consisting of 2-22 molecules of silver mercaptide. It has been found that the clusters are stabilized by cross-linking of amino and carboxyl groups, and due to formation intermolecular bonds between sulphur and silver atoms. Free functional groups on the surface of the clusters can participate in the stabilization of filaments of the gel-network in cysteine silver solution.

Keywords: *hydrogel, the gel-network, L-cysteine, low molecular weight gelators, supramolecular systems, computer simulations.*

Об авторах:

МАЛЫШЕВ Максим Дмитриевич – студент химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: bggf@mail.ru.

КОМАРОВ Павел Вячеславович – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории физической химии полимеров ИНЭОС РАН, доцент кафедры общей физики ТвГУ, e-mail: pv_komarov@mail.ru.

ХИЖНЯК Светлана Дмитриевна – кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии ТвГУ, e-mail: sveta_khyzniak@mail.ru.

ПАХОМОВ Павел Михайлович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой физической химии ТвГУ, e-mail: pavel.pakhomov@mail.ru