Київський національний університет імені Тараса Шевченка

**Фізичний факультет**

***Кафедра молекулярної фізики***

На правах рукопису

**Просторова структура кластерів гідроксилапатиту у газовій фазі**

**Напрям підготовки:** 6.040203 - фізика

**Спеціалізація:** медична фізика

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**МАГІСТРА**

студента 2 курсу

**САМЦЕВИЧА**

**АРТЕМА ІГОРОВИЧА**

**Науковий керівник**

асистент кафедри молекулярної фізики, к.ф.-м.н.

**НІКОЛАЄНКО Т. Ю.**

Робота заслухана на засіданні кафедри молекулярної фізики  
та рекомендована до захисту в ДЕК, протокол № 16 від 05.06.13р.

Завідувач кафедри молекулярної фізики,

академік НАНУ, професор, д.ф.-м.н. Булавін Л.А.

Київ 2015

**Вступ**

Гідроксиапатит є одним з кращих матеріалів для виробництва або модифікації ортопедичних імплантатів; а генерації синтетичних матеріалів для регенерації кістки. Біологічна активність гідроксиапатиту обумовлена структурною подібністю з неорганічною частиною кісткової тканини. Гідроксиапатит поглинається навколишньою кістковою тканиною й заміщується природною кісткою, що приводить до доброго зв’язку між імплантатом і тканиною. Фундаментальним, не вирішеним до теперішнього часу, питанням залишається механізм біосумісності живої тканини і матеріалу, що імплантується. Одним з ключових моментів у вирішенні цього питання може бути дослідження особливостей мінералу кістки і імплантату як у вихідному стані, так і в процесі інтеграції.

Збільшений, в останні роки, інтерес до кальцій-фосфатних матеріалів і, зокрема, до апатитів кальцію, обумовлений їх унікальними властивостями і широким спектром можливих і вже реалізованих застосувань. Особливе місце серед матеріалів даного класу займає гідроксиапатит Ca10(PO4)6(OH)2, який дуже схожий за своїми властивостями до мінеральної складової кісткових тканин тварин і людей. Важливо розуміти й механізм поєднання синтетичного апатиту з кістковою тканиною людини.

(!!! ИСПРАВИТЬСЯ !!!)

Нами почато дослідження розрахування просторової структури кластерів гідроксиапатиту, що були виявлені групою вчених під керівництвом професора Суходуба []. Дане дослідження слугувало відправною точкою до нашого. Проведене експериментальне дослідження показало, що гідроксиапатит можна грубо поділити на деяку сукупність кластерів. Це було виявлено, під час дослідження зразка масс-спекрометричними методами.

**ОСНОВНА ЧАСТИНА**

**РОЗДІЛ I**

**ВЛАСТИВОСТІ АПТАТИТІВ ТА ЗАНАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГІДРОКСИАПАТИТ**

Одним з найбільших ринків пов’язаних з медициною, що розвивається на сьогоднішній день – це ринок біоматеріалів, їх покращення та розробка. Про це яскраво свідчать цифри ресурсів, що виділяються на цю галузь.

Важливою галуззю медицини на сьогодні є галузь регенерації частково, або повністю втрачених органів. З точки зору сучасної медицини, регенерація – необхідна властивість для всього живого []. Відомо два механізми регенерації живої тканини: фізіологічна та «відбудовуючи» (відновлювальна). Фізіологічна регенерація – натуральний процес розпаду та відновлення молекул, клітин та живих тканин, в тому числі і кісток. Відновлювальна регенерація, в широкому сенсі, це відновлення частин тіла втрачених внаслідок травм, лікування пошкоджень тканин та органів.

Варто виділити серед усіх біоматеріалів керамічні. Керамічні матеріали – це тверді матеріали, що складаються з неорганічних, неметалевих речовин. Це визначення включає в себе традиційне представлення про керамічні речовини типу порцеляни, гончарних виробів тощо. Але сюди також входить неметалеві магнітні матеріали, біокераміка і структурні оксидні і неоксідні матеріали. Керамічні матеріали можуть існувати як в кристалічній фазі, так в некристалічній (аморфній) фазі.

Багато керамічних сполук було протестовано на організмі людини, проте лише деякі з них мають клінічне застосування. Прикладами такої біокераміки є глинозем, фіоніт, ортофосфат кальцію, апатити, алюмінати кальцію та ін. (ссілочку сюда). Варто зазначити, що біокераміка використовується для відновлення та «будування» (*надстройки*) хворої або пошкодженої частини опоно-рухового апарату. А якщо більш точно, для поступового нарощування, бо для них властива т.з. біоактивна фіксація [, ]. Відповідно, вибір відповідного матеріалу залежить від поставлених цілей та сфери застосування.

Наше дослідження - про один з представників апатитів, а саме гідроксиапатит -  (рис. 1). Взагалі кажучи, апатити описуються наступною формулою:

,

де *Х* – зазвичай F (флуорапатип, FAp), або OH (гідроксиапатит, OHAp) або ж Cl (хлорапатит, ClAp) []. Апатитні матеріали дуже гнучкі до заміщення або створення вакансій в ньому. Прикладом цього може слугувати те, що замість *Х* можна підставити ½CO3 чи ½O. Замість PO4 можливо підставити HPO4, AsO4, VO4, SiO4 чи CO3 []. Відповідно, за зміною структури слідує наступна зміна фізичних та хімічних властивостей молекули.

|  |
| --- |
| D:\Hydroxyapatite.png |
| Рис. 1. Просторова структура гідроксиапатиту |

Найбільше застосування на сьогодення апатитів в ортопедії, нейрохірургії, стоматології. Також масово використовується апатити, як верхній шар для, здебільшого, металевих протезів. Така методика використовується, бо метали піддаються дії корозії, та, примітивно, можливе неприйняття його організмом людини. Іншою задачею для медиків є сам процес відновлення, адже він потребує, окрім аптиту, використання білків, азотомістних сахаридів, ще відкладаються солі кальцію [].

Зростаючий інтерес до кальцій-фосфатних матеріалів є очевидним процесом, завдяки їх, як було написано вище, широковживаності в медичних цілях та багатими можливостями. Наприклад, починаючи з 2009 року було видано більше 50000 статей [].

Мінерал, з якого складаються кістки та зуби - це нечиста форма OHAp. Він же, синтетичний гідроксиапатит, – найбільш пригідний для їх нарощування, бо має гарній зв'язок між імплантатом та тканиною.

Особливості отримання самих матеріалів напряму відображається на їх фізичних, фізико-хімічних, механічних властивостях. Тобто, використовуючи різні методики ми будемо отримувати гідроксиапатит різної біосумісністі хімічної чистоти, макро- та мікроструктуру.

Відповідно, існує величезна кількість робіт (більше 200 000) пов’язаних з вивченням структури гідроксиапатиту в залежності від способу виготовлення []. Варто відзначити, що найбільша кількість посилань (більше 1000) на основоположну статтю групи проф. Кая «Кристалічна структура гдроксиапатиту» []. В ній детально вивчається структура гідроксиапатиту методами ренген та нейтронного аналізу. (тут ещё дописать чуть нужно)

Основопологаючим матеріалом для нашого дослідження був плазменно-десорбційний масс-спекроскопічний дослід синтетичного гідроксиапатиту, що описана в роботі групи проф. Суходуба []. Важливим результатом отриманим в цій роботі були ярко виражені набори (серії) кластерних іонів (Таблиця 1). Кожна серія зводиться до наступної формули:

* *A* **- m/z 175** [Ca2PO4]+, [CaPO3·(CaO)]+
* *B* **- m/z 542** [Ca8P2O10]+, [2(Ca3PO4)·2(CaO)]+
* *C* **- m/z 851** [Са11P5O16]+, [3(Са3РО4)·2(СаРО2)]+

Авторами також зазначено, що серія А була попередньо описана в літературі в статті групи проф. Фріча []. За думкою авторів, ці іони як раз слугують найбільш стійкими елементарними структурними елементами гідроксиапатиту, що виникають при взаємодії первинного іона з поверхнею зразку гідроксиапатиту.

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 2. ПДМС масс-спектри позитивних іонів гідроксиапату, середні маси (зліва) та великі маси (справа). []. |

|  |
| --- |
| Таблиця 1.  Характеристичні додатні іони масс-спектрів ПДМС гидроксиапатиту []. |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Масове число (m/z)** | Предположительная стехиометрия и структура | Примітка | | **40** | Ca+ |  | | **56** | [CaO]+ |  | | **57** | [CaOH]+ |  | | **96** | [Ca2O] +, [Ca·(CaO)] + |  | | **103** | [CaPO2] + |  | | **112** | [Ca2O2] +, [2(CaO)] + |  | | **113** | [Ca2O2H] +, [CaOH (CaO)]+ |  | | **122** |  |  | | **152** | [Ca2·(CaO)]+ |  | | **159** | [Ca2PO3]+, [CaPO2·(CaO)] + |  | | **168** | [3(CaO)]+ |  | | **169** | [CaOH·2(CaO)]+ |  | | **175** | [Ca2PO4]+, [CaPO3·(CaO)]+ | ПОЧАТОК СЕРІЇ, *A* | | **208** | [Ca3·(CaO)]+ |  | | **215** | [Ca3PO4]+ (?) |  | | **231** | [A·(CaO)]+ |  | | **287** | [A·(CaO)2]+ |  | | **343** | [A·(CaO)3]+ |  | | **399** | [A·(CaO)4]+ |  | | **455** | [A·(CaO)5]+ |  | | **511** | [A·(CaO)6]+ |  | | **542** | [Ca8P2O10]+, [2(Ca3PO4)·2(CaO)]+ | ПОЧАТОК СЕРІЇ, *B* | | **598** | [B·(CaO)]+ |  | | **822** | [В·(СаО)5]+ |  | | **851** | [Са11P5O16]+, [3(Са3РО4)·2(СаРО2)]+ | ПОЧАТОК СЕРІЇ, С | | **878** | [В·(СаО)6]+ |  | | **907** | [С·(СаО)]+ |  | | **934** | [В·(СаО)7]+ |  | | **963** | [С·(СаО)2]+ |  | | **1019** | [С·(СаО)3]+ |  | | **1075** | [С·(СаО)4]+ |  | | **1131** | [С·(СаО)5]+ |  | | **1187** | [С·(СаО)6]+ |  | | **1243** | [С·(СаО)7]+ |  | |

Треба зазначити, що дані кластери, не електронейтральні, а є додатніми іонами. Виявлені кластери мають доволі різну структуру (починаючи від звичайних Са+та СаО+ і до Са11Р5О16+, позитивні іони) дозволяють нам стверджувати, що ці кластери є найменшою елементарною одиницею поєднання апатиту з кістковою тканиною. Або, більш загально, «по яких кусочках» гідроксиапатит приєднується до кістки. Однак, ми досі не знаємо відповіді на питання «як саме?».

**Постановка задачі:**

Відповідно, була поставлена задача визначити можливі конформації даних кластерів виходячи тільки з її брутто-формули.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Об’єкти дослідження: іони гідроксиапатиту**

Модельні молекулярні системи було вибрано відповідно до поставленої задачі: інтерпретації результату масс-спектрометричного експерименту, описаного в роботі [], а саме – встановлення структури іонів гідроксиапатиту (Ca2PO3+, Ca2PO4+, Ca3PO4+, Ca3PO5+).

**2.2. Методи вивчення структури іонів гідроксиапатиту.**

Основним методом дослідження було обрано комп’ютерне моделювання з використанням методів молекулярної динаміки, власноруч написаного програмного пакету та квантово-хімічних розрахунків.

Дослідження проводилося в декілька етапів. Початковим наближенням для розв’язку поставленої задачі став молукулярнодинамічне (не знаю правильно ли єто) дослідження програмним пакетом MOLGEN []. Програмний пакет MOLGEN призначений для знаходження структури речовини маючи на вході лише хімічну брутто-формулу. Відповідно, цей метод був обраний за його найбільшу простоту використання та найменшу затратність по часу. Для генерації структури іонів був використаний програмний пакет MOLGEN, що знаходиться в онлайн версії [].

Подальше вивчення більш точної структури іонів гідроксиапатиту полягало в використанні методів прикладної квантової механіки («квантової хімії»). Перевагою методів квантової хімії є те, що в них, на відміну від молекулярнодимачних методів, що реалізовані в пакеті MOLGEN, не використовуються емпіричні параметри. Тому наступним кроком була саме оптимізація геометрії, отриманих за допомогою MOLGENу структур, квантово-хімічними методами. Також, поміж цього були вирахувані атомні заряди (как то более точно нужно описать) в попередньо отриманих структурах.

Подальшим кроком, був аналіз хімічних зв’язків в попередньо оптимізованих структурах іонів гідроксиапатиту.

**Молукулярнодинамічне дослідження програмним пакетом MOLGEN.** За допомогою онлайн програми MOLGEN було отримано набори структур, що характеризується відповідною брутто-формулою іону гідроксиапатиту. Дана програма призначена для генерування всі структур (здебільшого ізомерів) молекули при задаванні хімічної брутто-формули цієї молекули, з додатковими обмеженнями/уточненнями. Наприклад, обмеженнями може слугувати кількість подвійних, потрійних або ж ароматичних зв’язків. Уточнення ж можуть стосуватись валентності, заряду, гібридизації окремих атомів в структурі. Окрім того, можна описати молекулу як цілу, а саме задати сумарний заряд, число неспарених електронів, тощо. Відповідно, даний пакет дуже гнучкий до задавання необхідних параметрів. Нами ж було на вхід біли задані замість іонів електронейтральні молекули, в яких фігурує один зайвий атом водню. Відповідно, ніяких зайвих параметрів дана реалізація не вимагала.

На виході ж ми мали набір усіх можливих структур, що відповідає заданій хімічній брутто-формулі.

Важливо відмітити, що результатом роботи даної онлайн-версії програми є як максимум 1000 комплексів (для вільнопоширюванної версії), що записані в log-файл (див. Додаток 1).

**Оптимізація геометрії комплексів**. Дана операція проводилася у програмному пакеті Gaussian 03 [] на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p) (поєднання теорії функціоналу густини з функціоналом B3LYP та набору базисних функцій 6-31G(d,p)) і полягала у знаходженні таких координат ядер атомів комплексів, за яких перші похідні від енергії по координатам комплексу перетворюються на нуль. На цьому ж рівні теорії розраховували коливальні спектри комплексів з метою, по-перше, перевірки їхньої стійкості за відсутністю в спектрах уявних частот, і, по-друге, для розрахунку внеску коливальних ступенів вільності до термодинамічних потенціалів комплексів (останні розраховували для газової фази). По завершенні цього етапу ми мали розподіли електронної густини та відповідні оптимізовані геометричні структурі кожного з комплексів.

**DFT**

Традиційні методи визначення електронної структури, зокрема, метод Хартрі-Фока і інші, що походять від нього, описують систему за допомогою багатоелектронної хвильової функції. Основна ідея теорії функціонала густини - при описі електронної підсистеми замінити багатоелектронну хвильову функцію електронної густиною.

Як правило, метод теорії функціонала густини (Density functional theory, DFT) використовується спільно з формалізмом Кона-Шема [14], в рамках якого задача про опис декількох взаємодіючих електронів в статичному зовнішньому полі (атомних ядер) зводиться до більш простої задачі про незалежні електрони, які рухаються в деякому ефективному потенціалі. Цей ефективний потенціал включає в себе статичний потенціал атомних ядер, а також враховує кулонівські ефекти, зокрема, обмінну взаємодію та електронну кореляцію.

*Обґрунтування методу*

Згідно наближенню Борна – Оппенгеймера, що застосовується в більшості розрахунків електронної структури, ядра, що входять до складу даної системи, вважаються нерухомими. Електростатичний потенціал V, що створюється цими «нерухомими» ядрами, є зовнішнім по відношенню до електронів. Стаціонарний стан електронів описується хвильовою функцією, яка є розв’язком рівняння Шредінгера:



де *H* - гамільтоніан електронної підсистеми, *N* - кількість електронів, *U* описує електрон-електронну взаємодію. Оператори *T* і *U* однакові для всіх систем, в той час як вигляд *V* залежить від конкретної системи. Як видно, основна відмінність одночасткової задачі від задачі багатьох тіл полягає в наявності доданка, що описує електрон-електронну взаємодію, *U*. Існує велика кількість методів вирішення багаточастинкового рівняння Шредінгера, що базуються на розкладанні хвильової функції з використанням визначника Слетера. Найпростіший з них - метод Хартрі-Фока, на основі якого розвинений ряд сучасних методів. Загальною проблемою для них є значна обчислювальна трудомісткість, через яку область застосування методу Хартрі-Фока і похідних від нього обмежена не надто великими системами.

Метод функціонала густини в значній мірі вирішує проблему розрахунку систем, що включають велику кількість частинок, шляхом зведення задачі про систему багатьох тіл з потенціалом електрон-електронної взаємодії U до одночасткової задачі, в якій доданок U відсутній.

Густина частинок, n(), за допомогою якої і будується формалізм теорії функціонала густини, задається виразом:



Хоенберг і Кон в 1964 показали [15], що цей вираз можна перетворити: по заданій густині частинок в основному стані,  можна знайти відповідну хвильову функцію основного стану . Іншими словами, – однозначно визначений функціонал від *n0*, тобто



а, отже, всі інші спостережувані фізичні величини O також є функціоналами *n0*:



Зокрема, для енергії основного стану можна записати



де внесок зовнішнього потенціалу може бути переписаний через густину частинок:



Функціонали *T*[*n*] і *U*[*n*] однакові для всіх систем, а *V*[*n*], очевидно, залежить від виду розглянутої системи. Для заданої системи вигляд *V* відомий, і можна мінімізувати функціонал



відносно розподілу густини часток , якщо, звичайно, існує вираз для *T*[*n*] і *U*[*n*]. В результаті мінімізації виходить густина частинок в основному стані, а разом з нею і всі спостережувані в основному стані величини.

Варіаційна задача пошуку мінімуму функціонала енергії може бути вирішена за допомогою методу множників Лагранжа, як це і було зроблено Коном і Шемом. Таким чином, функціонал енергії в наведеному вище виразі може бути записаний як ефективний функціонал густини частинок в одночасткової системі:



де  означає кінетичну енергію вільної частинки, а  - ефективний зовнішній потенціал для електронної підсистеми. Ясно, що  якщо взятий у вигляді



Розв’язок так званих рівнянь Кона-Шема для допоміжної системи, з якої виключено електрон-електронну взаємодію,



дає орбіталі , за якими відновлюється електронна густина  вихідної багаточастинкової системи:



Ефективний одночастковий потенціал записується як

де другий доданок - доданок Хартрі - описує електрон-електронне кулонівське відштовхування, а останній доданок називається обмінно-кореляційним потенціалом. Тут включає всі багаточастинкові взаємодії.

Оскільки доданок Хартрі і член залежать від густини , що залежить від , яка, в свою чергу, залежить від , розв’язок самоузгоджених рівнянь Кона-Шема може бути виконаний за допомогою ітеративної процедури послідовних наближень. Як правило, відштовхуючись від початкового наближення для , розраховується відповідний доданок , для якого потім вирішуються рівняння Кона-Шема, з яких виходять . Звідси можна отримати наступне наближення для густини і т. д.

*Наближення*

Основна проблема, пов'язана з методом DFT полягає в тому, що точні аналітичні вирази для функціоналів обмінної і кореляційної енергії відомі лише для окремого випадку газу вільних електронів. Проте, існують наближення, що дозволяють розрахувати ряд фізичних величин з достатньою точністю. Найбільш поширене наближення локальної густини (local-density approximations), в якому прийнято, що функціонал, який розраховується для деякої точки простору, залежить тільки від густини в цій точці [1]:

Метод узагальненого градієнтного наближення (generalized gradient approximations) також є локальним, але, на відміну від методу локальної густини, враховує градієнт густини в точці, що розглядається:

Потрібно ще відмітити, що в результатах даної програми фігурують лише зв’язані молекулярні структури.

Можна зазначити, що кожен кластер можна розкласти по такому «базису»:  
 Са – валентність 2,

РО – валентність 3,

О – валентність 2,

е – валентність 1.

*Примітка*: використання електрону, обов’язкове та зумовлене тим, що в нас усі кластери являють з себе іони.

Отож, знаючи те, з чого ми будемо «будувати» наші кластери, ми приступили до написання програми, що буде обраховувати можливі варіанти конформацій кластерів, що складають частину гідроксиапатиту.

Вхідним параметрами даної програми є кількість атомів кальцію, фосфору та кисню. На виході ж маємо набір зв’язків, що треба «провести» через дані пронумеровані атоми.

Подальша робота була пов’язана з приведенням попередньо знайденої «грубої» геометрії систем.

В подальшому були проведенні розрахунки квантово-хімічними програмами для отримання більш точних значень енергії та розрахунку зарядів атомів для кожного іона.

Маючи вже більш точну структуру комплексів було приняте рішення визначити наявність хімічних звязків в кожному з них. Відомий метод QTAIM (квантова теорія атомів в молекулах) була відкинута, оскільки потребувала вагомих часових витрат на ще одні квантовохімічні розрахунки. Тому наявність хімічних звязків ідентифікували лише використовуючи емпіричні методи дослідження (возможно стоит не так назвать). Саме були розраховані усі міжатомні відстані в даній молекулі між всіма атомами. Даний список відстаней був впорядкований за зростанням. Важливо відмітити, що також ми використовували наступні дані щодо ефективних атомних радіусів (тут опять могу ошибаться).

|  |
| --- |
| Ефективні атомні радіуси, Å |
| radius["H"] = 0.31 |
| radius["O"] = 0.66 |
| radius["P"] = 1.07 |
| radius["Ca"] = 1.76 |

Приведені атомні радіуси слугували нам як еталонні значення. Тобто, вважаючи, що міжатомна відстань між двома атомами не сильно відрізняється від суми ефективні атомних радіусів відповідних атомів. Маеться на увазі те, що для цього відношення ми прийняли за критичне значення відхилення в 10%. Якщо відношення відстані між атомами до суми ефективних радіусів лежить в проміжку від 90% до 110%б, то вважається що там є хімічний звязок.

Звичайно ж кількість хімічних звязків в молекулі, формально “паличок” між атомами, ми знаємо. Це число визначаеться як сума валентностей відподних атомів, що присутні в даній сполуці та поділена на 2.

Nbond = Sum(atom.valence) / 2; (тут будет формула)

Це означає, що ми беремо тільки перші N міжатомних відстаней в молекулі, що задовільняють попредньописані умові.

В подальшому, потрібно вияснити звязність даного графу. Для цього був використаний метод пошуку в глибину на графах (буде приведена реалізація в Додатку + посилання). Відповідно для данного набору комплексів відбираємо тільки звязні графи.

Подальшим кроком в нашому дослідженні було збір кількості звязків відповідного сорту. Причому, враховувалась також кратність звязків. Відповідно, будувалась статистика хімічних звязків різних типів для кожного комплексу.

1. **Розрахунок більш реальної геометрії системи.**

Найбільш простою моделлю, яку можна було б застосувати для цієї задачі була модель молекули у якій на місті хімічних зв’язків стоять «пружинки». Відповідно до даної моделі потрібно знати два параметри осцилятора, а саме *kij* – силова константа та *rij* – положення рівноваги.

З’ясування положення рівноваги *rij* приведене в статті проф. Кая у Інституті Джорджії у 1964 році[2]. Дані приведені у табл. 1.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Зв'язок | Довжина зв’язку, Å | | P-O | 1.547 | | Ca-O | 2.454 | | Ca-P | *2.10\** | |
| Табл. 1. Значення положень рівноваги зв’язку[2]. |

Важливо зазначити, що точні значення довжин зв’язків нам не потрібні, оскільки малі (до 10%) неточності допускаються, оскільки вони будуть зняті у подальшому квантово-хімічними методами. Відповідно було покладено, що зв'язок Ca-P матиме довжину 2.10Å**.**

Проте питання встановлення силової константи *kij* не знімається. Тому на початку усі значення для зв’язків було покладені одиницями.

Однак дана модель була доповнена ще потенціалом відштовхування типу . Покращена модель дає нам можливість огинання таких молекул, у яких сусідня пара зв’язків не буде під малим кутом (менше 30°). Тобто це дає нам більш їжачко-подібну молекулу.

Проте і дана модель не дає реальних значень відстаней між атомами з’єднаними пружинкою.

1. **Використання полів UFF та GAFF**

Більш перспективним, для отримання найбільш реальної геометрії, здається використання загальнодоступних полів UFF (Universal Force Field) [3] та GAFF (General AMBER Force Field) [4]. Ці силові поля дозволяють отримати параметри так званий файл топології молекули, за допомогою якого можна знаходити найбільш стійку геометрії системи методами молекулярної динаміки. Однак немає параметрів атому кальцію в параметрах цих силових полів. Це не дозволяє отримати параметри зв’язку з кальцієм. Тобто, це не є простою задачею.

Проте, можливий варіант знаходження більш адекватної геометрії молекули за допомогою заміни атому кальцію на атом такої ж валентності. Ця процедура виконується в програмі *Antechamber*. На виході будемо мати координати атомів молекули, та силові параметри зв’язку. Потім слід замінити заміщений атом знов на кальцій. Також слід додати силові параметри атому кальцію, створені за допомогою UFF [3], в параметри *Antechamber* та «навчити» *Antechamber* розпізнавати поєднання атомів у молекулі. Це і була наше завдання на цей семестр: для встановлення параметрів зв’язків апатитів.

Дізнавшись, що в файлі *gaff.dat* знаходяться параметри для різних атомів та різних типів деяких атомів, типу трьохвалентного та чотирьохвалентного атомів карбону(за *Antechamber-*ом ці атоми є різними).

*CA 40 0.5 Calcium*

Тут 40 – атомна маса, 0.5 – електронегативність атому, там сама назва в повному вигляді.

Наступними доданими параметрами були константи зв’язування для пари атомів:

*CA-CA 30 2.0 SOURCE3 3 0.0272 0.0289*

*CA-oh 30 2.40 SOURCE3 3 0.0272 0.0289*

*CA-os 30 2.45 SOURCE3 3 0.0272 0.0289*

*CA-p5 30 2.55 SOURCE3 3 0.0272 0.0289*

З цих усіх параметрів для нас важливі другий стовпчик - константа зв’язування, та третій – рівноважна довжина зв’язку.

В даному файлі також містяться параметри для різних типів кутів можливих при з’єднанні з відомими *Antechamber*-у атомами. Однак, ці параметри нас мало цікавлять, бо на наступному кроці ми будемо використовувати методи квантової хімії, що такі недоліки легко «згладжує». На «виході» маємо файл топології (**.mdp**) для атому, що ми намагаємося оптимізувати. Детально процес отримання файлу топології для молекулі описано за наступним посиланням [5].

Перед використанням методів квантової хімії потрібно зробити оптимізацію геометрії за допомогою методів молекулярної динаміки. Нами було обрано вільнопоширюваний програмний пакет *GROMACS* [6]. Як було зазначено, нам для використання в пакеті *GROMACS* [6] потрібна сам молекула (файл з розширенням *.gro*) та файл так званої топології (*.mdp*) в якому описані параметри запуску моделювання, кроку по часу, параметрів силової взаємодії, температури тощо. Запустивши програму вона нам оптимізувала попередньо отриману геометрію системи. Отримані на цьому кроці результати будуть приведені нижче.

І нарешті, остаточна оптимізація геометрії системи за допомогою методів квантової хімії. Був взятий пакет *Gaussian* [7]. В ньому використовувався метод ***MP2 b3lyp/6-31G\*\****. Результати квантовохімічних розрахунків буде приведено нижче.

**ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ**

1. На даному етапі були оптимізовані декілька комплексів, що мають хімічні формули Са2РО3 та Са3РО4.

Перш за все, треба освітлити геометрію молекул, що була отримана з програмного пакету *GROMACS* [6]:

Са2РО3:

|  |
| --- |
| А)C:\AnteGroResult\Ca2PO3\1.jpg |
| Б)C:\AnteGroResult\Ca2PO3\2.jpg |
| В)C:\AnteGroResult\Ca2PO3\3.jpg |
| Рис.1. Результати симуляції методом молекулярної динаміки для Са2РО3 |

Са3РО4:

|  |
| --- |
| А)C:\AnteGroResult\Ca3PO4\1.jpg |
| Б)C:\AnteGroResult\Ca3PO4\2.jpg |
| В)C:\AnteGroResult\Ca3PO4\4.jpg |
| Рис.2. Результати симуляції методом молекулярної динаміки для Са3РО4 |

На приведених вище рисунках в випадку Са3РО4, у випадку В) можна помітити, що кількість зв’язків біля атомів О7, Са8, О9 не відповідає дійсності. Однак, це не є проблемою, адже ці зв’язки рисує програма візуалізатор.

1. Тепер, отримавши оптимізовану методом молекулярної динаміки геометрію комплексу ми вдосконалили наші результати за допомогою квантовохімічного обрахунку. Результати оптимізації приведені нижче:

|  |
| --- |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca2PO3\traj_new.z47845\1.jpg |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca2PO3\traj_v4_new.z47847\1.jpg |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca2PO3\traj0_newc.z47849\1.jpg |
| Рис.3. Результати оптимізації геометрії комплексу Са2РО3 програмним пакетом *Gaussian*. |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca3PO4\1.jpg |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca3PO4\3.jpg |
| C:\AnteGroResult\OutGaussian\Ca3PO4\4.jpg |
| Рис.4. Результати оптимізації геометрії комплексу Са3РО4 програмним пакетом *Gaussian*. |

**ПІДСУМКИ**

Було поєднано попередньо написаний примітивний оптимізатор геометрії системи та вільнопоширюваний пакет *Antechamber*. Також, за допомогою доповнення набору міжатомних потенціалів типу GAFF(стандартного для *Antechamber*) параметрами для атомів кальцію дало нам можливість використати *Antechamber* для генерації файлу топології.

Далі, методом молекулярної динаміки, за допомогою програмного пакету *GROMACS* ми оптимізували геометрію комплексів Са2РО3 та Са3РО4. Однак, це не є завершальною фазою на даному етапі, тому була оптимізована геометрія системи методами квантової хімії за допомогою програмного пакету *Gaussian*.

Слід відмітити, що з геометрії системи, що була отримана в результаті роботи пакету *GROMACS* є більш «гарною», адже візуалізатор «домалював» хімічні зв’язки, так, що, вцілому, виглядає досить пристойно – відокремлених кусків, що не поєднані з іншим якимсь атомом комплексу, немає.

Проте, дивлячись на результати роботи квантовохімічних розрахунків для Са3РО4 можна помітити, що у випадку з рисунками 4.а та 4.б відстань між атомати кисню (7 або 8) та кальцію складає ≈2.5Å, що дає нам підстави сказати, що ці комплекси, скоріш за все, можуть існувати саме у такому вигляді. Випадок рисунку 4.в – окремий. Адже в ньому відстань між атомам кальцію та кисню (пари 3-6 та 5 -1) складає ≈2.3Å, що дає нам передумови, що дана геометрія комплексу теж є стійкою.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Калинкевич А. Н., Данильченко С. Н., Суходуб Л. Ф. ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ИОНОВ В МАСС-СПЕКТРАХ. // БІОФІЗИЧНИЙ ВІСНИК.– 2011.-Т.27.-№2.-С.103-110.

2. Kay M. I., Young R. A., Posner A., S. CRYSTAL STRUCTURE OF HYDROXYAPATITE //Nature. – 1964. – Т. 204. – С. 1050-1052.

3. J. B. Park, Biomaterials Science and Engineering (Plenum Press, New York, 1987

4. Hench L. L., Polak J. M. Third-generation biomedical materials //Science. – 2002. – Т. 295. – №. 5557. – С. 1014-1017.

5. Elliott J. C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. – Elsevier, 2013.

6. Jameson J. L. (ed.). Principles of molecular medicine. – Humana Press, 1998.

7. Kasavina B. S., Torbenko V. P. Zhizn’kostnoi tkani (Life of Bone Tissue). – 1979.

8. [https://scholar.google.com/scholar?q=Hydroxyapatite&hl=ru&as\_sdt=0%](https://scholar.google.com/scholar?q=Hydroxyapatite&hl=ru&as_sdt=0%25) 2C5&as\_ylo=2009&as\_yhi=

9. <https://scholar.google.com/scholar?q=Hydroxyapatite+structure&hl=ru> &as\_sdt=0,5

10. Fritsch H. W. et al. Application of 252 Cf plasma desorption mass spectrometry in dental research //International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes. – 1993. – Т. 126. – С. 191-196.

11. Gugisch R. et al. MOLGEN 5.0, a molecular structure generator //Advances in Mathematical Chemistry and Applications. – 2012. – Т. 1. – С. 113-138.

12. <https://molgen.de/?src=documents/molgenonline>

13. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., et al. Gaussian 03, Revision C.02 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

14. Kohn W. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects / Kohn W., Sham L.J. // Phys. Rev. – 1965. – 140, A1133-A1138.

15. Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous electron gas //Physical review. – 1964. – Т. 136. – №. 3B. – С. B864.

10. Rappé A. K. et al. UFF, A FULL PERIODIC TABLE FORCE FIELD FOR MOLECULAR MECHANICS AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS //Journal of the American Chemical Society. – 1992. – Т. 114. – №. 25. – С. 10024-10035.

11. http://ambermd.org/antechamber/gaff.html

12. <http://timn2008.livejournal.com/1943.html>

13. http://www.gromacs.org/

14. <http://www.gaussian.com/>

Додаток 1

|  |
| --- |
|  |
| Generated by Molgen 5.0  12 13 0 0 0 0  -0.5000 0.8660 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  0.5000 0.8660 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  0.0000 0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  -1.0000 0.0000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  1.3660 1.3660 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  -1.8660 -0.5000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  2.2321 1.8660 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  1.9817 2.1540 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  2.3563 1.5052 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  -2.7321 -1.0000 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  -2.4817 -1.2880 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  -2.8563 -0.6392 0.0000 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  1 2 2 0 0 0 0  1 3 1 0 0 0 0  1 4 1 0 0 0 0  2 3 1 0 0 0 0  2 5 1 0 0 0 0  3 4 2 0 0 0 0  4 6 1 0 0 0 0  5 7 1 0 0 0 0  5 8 1 0 0 0 0  5 9 1 0 0 0 0  6 10 1 0 0 0 0  6 11 1 0 0 0 0  6 12 1 0 0 0 0  M END |

Спочатку – стандартна “шапка”.  
Далі дві цифри, що відповідають кількості атомів в структурі та кількість звязків.

Далі ж йдуть x, y та z координати та імя хімічного елементу.  
Після цього опису атомів йде опис графу звязків в даній молекулі у наступному вигляді:

**номер атому** **номер атому** **кратність звязку**