

УДК 004.942

Я. В. Долгая, А. Ф. Смалюк, И. О. Соколов

Белорусский национальный технический университет

**КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ПРЕДПОЛИМЕРИЗАЦИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ
И КОНКУРЕНТНЫХ АССОЦИАЦИЙ В РАСТВОРАХ,
ОБРАЗУЮЩИХСЯ В ПРОЦЕССЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ИМПРИНТИНГА
ТРИ-О-АЦЕТИЛАДЕНОЗИНА**

Ингибиторы протеинкиназы, конкурентно замещающие аденозинтрифосфорную кислоту, используются для снижения активности протеинкиназы при лечении заболеваний, связанных с нарушением ее функций. Данный эффект достигается благодаря присоединению ингибиторов к аденинсвязывающему карману киназы. В лаборатории Фессалийского медицинского университета проведены эксперименты по получению полимеров, содержащих поры, имитирующие аденинсвязывающий карман протеинкиназы при помощи технологии молекулярного импринтинга, которые могут быть использованы для высокоспецифичного связывания ингибиторов, замещающих аденозинтрифосфорную кислоту.

В настоящей статье представлены результаты моделирования методом квантовой механики (молекулярной механики) предполимеризационных комплексов, димеров функциональных мономеров и ассоциаций функциональных и сшивающих мономеров, образование которых возможно в процессе получения полимеров с молекулярными отпечатками три-о-ацетиладенозина. В качестве функциональных мономеров рассмотрены метакриловая кислота, метавинилбензойная кислота, в качестве растворителей – бензол и ацетонитрил в соответствии с экспериментом, проведенным в лаборатории Фессалийского медицинского университета. На основании полученных результатов сделаны выводы о наличии в процессе молекулярного импринтинга конкурентных процессов, препятствующих увеличению количества присоединенных к темплату функциональных мономеров и проявляющихся в большей степени при использовании в качестве функционального мономера метакриловой кислоты.

Показано, что в случае ассоциации три-о-ацетиладенозина с тремя мономерами метавинилбензойной кислоты форма связывающей полости может не соответствовать конфигурации, оптимальной для связывания ингибиторов протеинкиназы.

Ключевые слова: молекулярный импринтинг, КМ/ММ, квантово-механическое (молекулярно-механическое) моделирование, водородные связи, энергия связи.

Ya. V. Douhaya, A. F. Smaliuk, I. O. Sokorov

Belarusian National Technical University

**COMPUTER SIMULATION OF PREPOLYMERIZATION COMPLEXES
AND COMPETITIVE ASSOCIATIONS IN SOLUTIONS FORMED
IN THE MOLECULAR IMPRINTING PROCESS OF TRI-O-ACETYLADENOSINE**

Protein kinase inhibitors competitively replacing adenosine triphosphoric acid are used to reduce protein kinase activity in the treatment of diseases associated with impaired function. This effect is achieved by attaching inhibitors to the adenine-binding pocket of the kinase. In the laboratory of Thessaly Medical University, experiments were carried out to obtain polymers containing pores that mimic the adenine-binding pocket of a protein kinase using molecular imprinting technology, which can be used for the highly specific binding of adenosine triphosphoric acid inhibitors.

This article presents the results of modeling by the method of quantum mechanics / molecular mechanics of prepolymerization complexes, dimers of functional monomers and associations of functional and crosslinking monomers, the formation of which is possible in the process of obtaining polymers with molecular imprints of tri-O-acetyladenosine. Methacrylic acid, meta-vinyl benzoic acid were considered as functional monomers, benzene and acetonitrile were used as solvents in accordance with experiments conducted in the laboratory of the Thessaly Medical University. Based on the results obtained, conclusions are drawn about the presence in the process of molecular imprinting of competitive processes that impede the formation of prepolymerization complexes with a high degree of connectivity and are manifested to a greater extent when using methacrylic acid as a functional monomer.

It was shown that in the case of the association of tri-O-acetyladenosine with three metavinyl benzoic acid monomers, the shape of the binding cavity may not correspond to the configuration optimal for binding of protein kinase inhibitors.

Key words: molecular imprinting, QM/MM, Quantum mechanics/molecular mechanics, SCF, bonding energy, hydrogen energy.

Введение. Протеинкиназы – это группа активных ферментов, катализирующих перенос фосфатного остатка с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на белки-субстраты, таким образом регулируя метаболические пути и пути сигнальной редукции и передачи сигналов в клетке. Нарушения в работе ферментов могут приводить к различным патологиям, воспалениям, диабету и некоторым видам рака. Для лечения таких заболеваний разрабатываются лекарства, ингибирующие специфичные протеинкиназы. Перспективным способом определения источников веществ, которые могут использоваться в качестве ингибиторов, а также их извлечения из различных экстрактов, является применение молекулярно-импринтированных полимеров (МИП). Технология их производства – молекулярный импринтинг – представляет интерес как сравнительно простой и недорогой способ создания искусственных рецепторов, способных к распознаванию и связыванию разнообразных молекул-мишеней с высокой аффинностью и специфичностью.

Разработка способа синтеза полимеров для заданных молекул-мишеней включает выбор следующих параметров: функционального мономера, молекулы которого связываются с темплатом, образуя предполимеризационный комплекс (ППК), и затем полимеризуются; молярное соотношение функционального мономера и молекулы-темплата, в котором они добавляются в раствор для образования ППК; растворитель, в котором происходит образование ППК; молярное соотношение сшивающего мономера к функциональному (сшивающий коэффициент).

В лаборатории Фесалийского университета проводятся экспериментальные исследования методов получения АТФ-конкурентных ингибиторов из различных источников [1]. Предлагается использовать полимеры, содержащие полости, имитирующие АТФ-связывающий участок протеинкиназы. Захват молекулы ингибитора в полость происходит благодаря образованию водородных связей с адениноподобным участком ингибитора. Для создания таких полимеров используется технология молекулярного импринтинга, и в качестве темплата применяется три-о-ацетиладенозин. В качестве функциональных мономеров рассматривались метакриловая кислота, метавинилбензойная кислота и акриламид, в качестве сшивающего мономера использовался этиленгликольметакрилат.

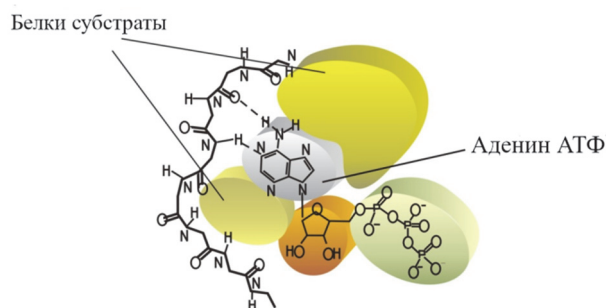


Рис. 1. АТФ-связывающий участок протеинкиназы

На рис. 1 приведена схема связывания АТФ с белками при помощи аденина.

Для того чтобы молекулярно-импринтированный полимер (МИП) имитировал связывающий центр протеинкиназы, необходимо, чтобы функциональные мономеры образовывали связи с аденином три-о-ацетиладенозина.

В то время как экспериментальные исследования позволяют определить такие параметры, как коэффициент диссоциации, усредненная аффинность и количество центров связывания, компьютерное моделирование может помочь в определении характеристик полимеров на атомарном уровне, которые могут иметь ключевую роль для оценки эффективности МИП. Так, в случае с использованием в качестве темплата три-о-ацетиладенозина, определение формы связывающей полости необходимо для понимания того, насколько МИП будет эффективен для связывания других ингибиторов протеинкиназы.

Применение компьютерных технологий для проектирования и исследования МИП получило распространение в последние годы. Применяются такие подходы, как вычислительный скрининг с использованием виртуальной библиотеки молекулярных моделей, моделирование методами молекулярной динамики и квантово-механическими методами.

Квантово-механические методы применяются для выбора функциональных мономеров и порогенных растворителей среди набора традиционных химических веществ путем расчета энергий связи по формуле (1).

$$\Delta E = E_{\text{ппк}} - \sum(E_{\text{фм}}). \quad (1)$$

В [2, 3, 4, 5, 6] показана корреляция между показателями эффективности МИП и энергией связи аналита с различными мономерами. Применение для расчета энергии связи квантово-механических методов с конечным базисным

набором приводит к завышению значения энергии связи из-за перекрывания базисных функций компонентов при расчете полной энергии комплекса (ошибка суперпозиции базисного набора). Ее исправление методом коррекции противовеса широко применяется при расчетах водородных связей [7]. Таким образом, энергия связи может быть более точно рассчитана с использованием формулы (2):

$$E_{\text{св}} = E_{\text{ППК}} - \sum(E_{\text{ФМ}}) - \text{ОСБН}, \quad (2)$$

где $E_{\text{ППК}}$ – энергия связи ППК; $E_{\text{ФМ}}$ – энергия связи функционального мономера; ОСБН – ошибка суперпозиции базисного набора.

Методы молекулярной динамики применялись для исследования формы полимеров в [8, 9].

В [10] показана корреляция между коэффициентом распределения и разностью энергии Гиббса связывания аналита с полимером по формуле (3):

$$\ln k' = \frac{-\Delta G}{RT} + \ln \phi. \quad (3)$$

Один из принятых показателей эффективности молекулярного импринтинга – импринтинг фактор, в свою очередь связан с энергией Гиббса по формуле (4):

$$\ln IF = \frac{(\Delta G_{\text{NIP}} - \Delta G_{\text{MIP}})}{RT} + \ln \phi_{\text{MIP}} - \ln \phi_{\text{NIP}}. \quad (4)$$

Так как при связывании аналита с порой изменение энтропии не зависит от функционального мономера, с которым образуется связь с аналитом, при сравнении эффективности функциональных мономеров энтропией можно пренебречь.

Пусть ΔG_1 – энергия G связи темплата с МИП₁, ΔG_2 – энергия связи темплата с МИП₂.

$$\Delta G_1 = \Delta H_1 - T\Delta S_1; \quad (5)$$

$$\Delta G_2 = \Delta H_2 - T\Delta S_2, \quad (6)$$

где ΔH_1 , ΔH_2 – энтальпия связи темплата с ППК, эквивалентная усредненной энергии связи $E_{\text{св}}$, рассчитанной для ППК, которые образуются в растворе.

Так как ΔS – энтропия адсорбции темплата и температура T одинаковы для всех МИП,

$$\Delta \Delta G = \Delta G_2 - \Delta G_1 = \Delta \Delta H = \Delta H_2 - \Delta H_1, \quad (7)$$

где ΔH эквивалентна энергии связи в формуле (2). Таким образом, с помощью расчета энергий связей ППК можно в первом приближении оценивать сравнительную эффективность различных МИП.

В предыдущих исследованиях [11] было проведено моделирование ППК со следующими функциональными мономерами: метавинилбензол (МВБ), акриламид, метакриловая кислота (МАК) в растворе бензола с целью

определения наиболее эффективного функционального мономера для импринтирования три-о-ацетиладенозина и исследования применимости комбинированного метода квантовой механики (молекулярной механики) (КМ/ММ) для моделирования данных ППК. Вычисление энергий связи ППК с различными функциональными мономерами и числом присоединенных к темплату мономеров от 1 до 6 в растворе бензола показало, что наиболее эффективным мономером является МВБ, затем МАК. Также было показано, что два функциональных мономера могут присоединиться к аденину с энергией связи с темплатом, вдвое большей энергии связи при присоединении функциональных мономеров к другим участкам три-о-ацетиладенозина. Следовательно, при образовании ППК с одним и двумя мономерами наиболее вероятно их присоединение именно к адениновому участку три-о-ацетиладенозина.

В настоящем исследовании проведено моделирование ППК с различным числом функциональных мономеров в растворах. Также выполнено моделирование димеров функциональных мономеров и ассоциаций функциональных мономеров с этиленгликольдиметакрилатом для исследования возможности образования в предполимеризационной смеси молекулярных комплексов, препятствующих присоединению функциональных мономеров к предполимеризационным комплексам. В качестве функциональных мономеров рассмотрены МВБ и МАК. Комплексы с МВБ моделировались в растворе бензола, комплексы с МАК – в растворе ацетонитрила.

Методика моделирования. Для вычисления полных энергий молекулярных комплексов и изолированных молекул использовался метод КМ/ММ, в котором вся система разделяется на два региона: квантовый и классический, и энергия каждого региона вычисляется соответственно квантово-механическим и молекулярно-механическим способом.

Области с водородными связями включаются в квантовый регион и моделируются методом самосогласованного поля (ССП) в поляризационном базисе 6-31G**, а остальная часть системы, включая растворитель, моделируется методом молекулярной механики в силовом поле amber. Такой подход позволяет с достаточной точностью определить параметры водородных связей и в то же время избежать расчета всей системы квантово-механически [12]. Для расчетов использовался программный пакет NWChem [13].

Расчет энергии димера метавинилбензойной кислоты ограниченным и неограниченным методами Хартри – Фока показал, что наименьшая энергия получается при использовании

ограниченного метода Хартри – Фока (ОХФ), этим методом выполнены и остальные расчеты с учетом ошибки суперпозиции базисного набора.

Полная энергия определялась следующим образом.

1. Формировался куб методом репликации молекул растворителя на расстояния, соответствующие нормальной плотности при 20°C применением случайного поворота к молекулам. Для бензола размер куба составлял (4,3 нм)³, для ацетонитрила – (4,4 нм)³.

2. Затем содержимое ячейки оптимизировалось методом молекулярной механики с силовым полем *amber* с применением ограничений по методу *shake* в периодических граничных условиях. Для расчета энергии на каждом шаге был взят метод сопряженных градиентов, для минимизации энергии – градиентного спуска. Для моделирования бензола использовались параметры силового поля, включенные в пакет *NWChem*, для ацетонитрила – параметры силового поля из [14].

3. Далее в центр куба с оптимизированным раствором помещалась моделируемая структура (димер либо ассоциат димера с этиленгликольметакрилатом либо изолированная молекула), затем удалялись молекулы растворителя на расстоянии меньше 2 ангстрем от молекулярной структуры.

4. Затем проводилась оптимизация всей структуры методом КМ/ММ в периодических граничных условиях. Атомы, участвующие в образовании водородных связей, описывались как квантовый регион. Остальные атомы комплекса и молекулы растворителя моделировались методом молекулярной механики.

5. После оптимизации раствор удалялся и проводился расчет энергии и ошибки суперпозиции базисных наборов методом ОХФ.

Были рассчитаны энергии ППК с функциональными мономерами МВБ и МАК, энергии димеров МВБ и МАК, энергии ассоциатов МВБ с ЭГДМА и МАК с ЭГДМА. В качестве исходных конфигураций для оптимизации геометрии три-о-ацетиладенозина, МАК, МВБ и ЭГДМА использованы структуры из [15, 16, 17, 18].

Затем произведен расчет разницы энергий между комплексами с различным количеством мономеров с димерами и со всеми связанными мономерами по формуле (8):

$$\Delta E = E_{\text{ППК}(n)} - (E_{\text{ППК}(n-2)} + E_{\text{димер}}), \quad (8)$$

где $E_{\text{димер}}$ – полная энергия димера; $E_{\text{ППК}(n)}$ – полная энергия предполимеризационного комплекса с n -функциональными мономерами.

Произведен расчет разницы энергий между ППК и ассоциациями функционального мономера (ФМ) с ЭГДМА по формуле (9):

$$\Delta E = E_{\text{ППК}(n)} + E_{\text{ЭГДМА}} - (E_{\text{ППК}(n-1)} + E_{\text{ФМ+ЭГДМА}}) - \text{ОСБН}. \quad (9)$$

Произведен расчет энергий ППК с тремя функциональными мономерами различных конфигураций. В первом случае три мономера связаны с аденином три-о-ацетиладенозина, во втором с аденином связаны два мономера.

Результаты моделирования. На рис. 2 изображен график зависимости энергии связи ППК от количества присоединенных мономеров для ППК с МАК в ацетонитриле и для ППК с МВБ в бензоле.

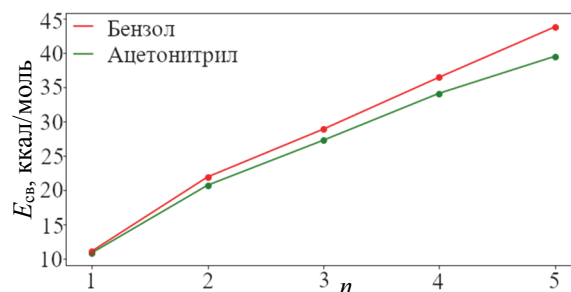


Рис. 2. График зависимости энергии связи ППК от количества присоединенных мономеров (n)

На рис. 3 приведена оптимизированная структура ППК с пятью мономерами МАК.

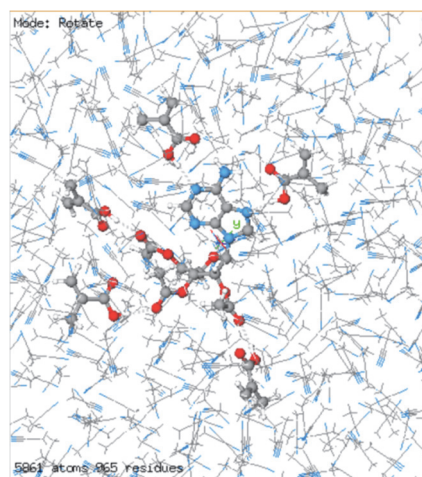


Рис. 3. Оптимизированная структура ППК с пятью мономерами МАК в растворе ацетонитрила

На рис. 4 приведен график зависимости энергии между комплексами с различным количеством мономеров с димерами и со всеми связанными мономерами по формуле (8):

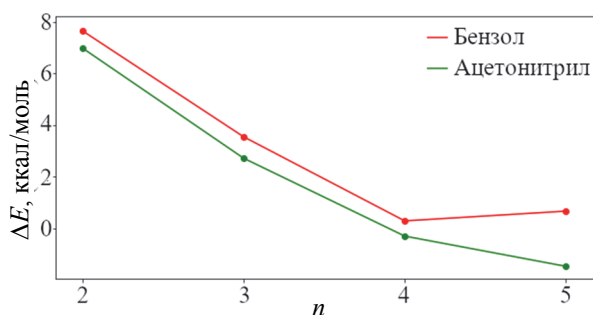


Рис. 4. График зависимости разности энергий ППК с n мономерами и суммы энергий ППК с $n - 2$ мономерами и димерами

Оптимизированные димеры МВБ и МАК приведены на рис. 5.

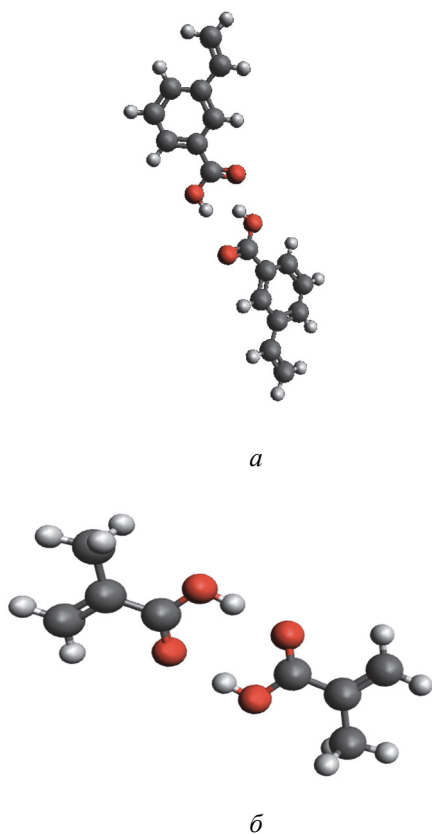


Рис. 5. Оптимизированные димеры МВБ (а) и МАК (б)

С присоединением пятого мономера разность энергий становится несущественной и начинает уменьшаться, что свидетельствует о снижении концентрации комплексов с наибольшим числом присоединенных мономеров. Полученные данные указывают на наличие конкурентного процесса образования димеров в растворе бензола, что может быть причиной ухудшения характеристик МИП, наблюдаемых в эксперименте [1], с увеличением концентрации функциональных мономеров

с 4 : 1 до 6 : 1 по отношению к темплату. Следует отметить, что разность свободных энергий конфигураций ППК(n) и ППК($n - 2$) + $E_{\text{димер}}$ будет меньше, чем энергии связей, из-за уменьшения энтропии вследствие присоединения димера. При этом разницы энтропий для случаев с различными n предполагаются несущественными.

Конкурентный процесс образования димеров для метакриловой кислоты в ацетонитриле должен проявляться в большей степени, чем для метавинилбензойной кислоты в бензоле, и, следовательно, число комплексов с большой энергией связи будет меньше в случае с метакриловой кислотой.

На графике (рис. 6) приведены рассчитанные значения по формуле (9) ΔE для ППК с метакриловой кислотой в растворе ацетонитрила в сравнении с ΔE для ППК с метавинилбензойной кислотой в растворе бензола.

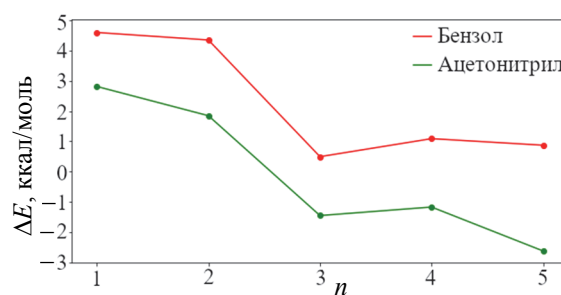


Рис. 6. График разности энергий связи между ППК и мономером и мономером с ЭГДМА, ккал/моль

Оптимизированные структуры ассоциатов с ЭГДМА приведены на рис. 7, 8.

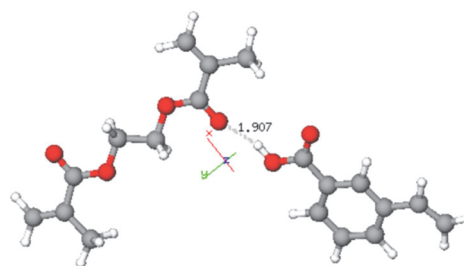


Рис. 7. Оптимизированная структура ассоциата МВБ + ЭГДМА

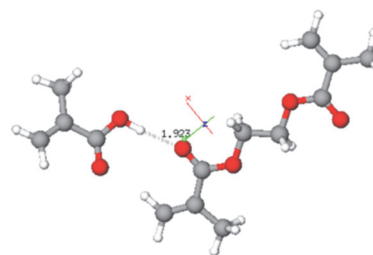


Рис. 8. Оптимизированная структура ассоциата МАК + ЭГДМА

Таблица 1
Энергии связей ЭГДМА
с функциональными мономерами

Структура	$E_{св}$, ккал/моль
МВБ + ЭГДМА	-6,482
МАК + ЭГДМА	-8,0195

Энергии связей приведены в табл. 1.

Таким образом, в случае с МАК образование ассоциатов с ЭГДМА может играть большую роль в конкурентном процессе, чем в случае с МВБ, и приводить к образованию меньшего количества ППК с несколькими мономерами. Данный вывод согласуется с экспериментальными данными [1], в которых ППК с МАК с молярным соотношением мономер : темплат 6 : 1 оказался наименее эффективным.

В случае с использованием МВБ в качестве функционального мономера и растворителя бензола, с учетом рассчитанных разниц энергий между ППК и ППК с димерами, добавление мономеров в количестве, достаточном для образования ППК с четырьмя мономерами, не приведет к заметному увеличению средней энергии связи и, следовательно, Ка, так как энергетическое преимущество образования ППК с четырьмя мономерами перед образованием ППК с двумя мономерами и димером незначительно, а значит, снижение числа мономеров в ППК с трех до двух не менее вероятно, чем увеличение до четырех. Так как образование ППК с числом функциональных мономеров больше двух принципиально возможно при соответствующем молярном соотношении мономеров к темплату, необходимо понимать, какие связи образуются в комплексах с тремя мономерами. В настоящей работе проведены расчеты энергии связи ППК с тремя мономерами, в котором все связи образованы с аденином (рис. 9), и сравнение полученного значения со значениями для ППК, где одна из связей образована с атомом кислорода (рис. 10).

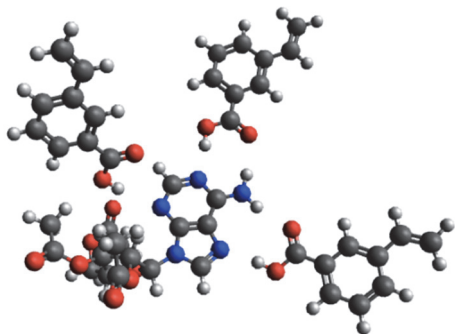


Рис. 9. Оптимизированная структура ППК с тремя МВБ, присоединенными к аденину

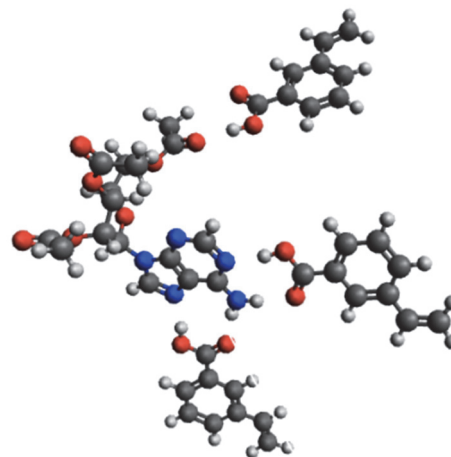


Рис. 10. Оптимизированная структура ППК с тремя МВБ, два из которых присоединены к аденину

Значения энергий приведены в табл. 2. В результате оказалось, что образование третьей связи с аденином даже менее вероятно, чем образование связи с кислородом. Отсюда следует, что увеличение количества функциональных мономеров в предполимеризационной смеси может привести к образованию неспецифичных для связывания АТФ-ингибиторов связей. Количество функциональных мономеров в ППК при нековалентном импринтинге, как правило, меньше, чем молярное отношение мономеров к темплату в растворе, в силу слабости водородных связей [18]. Следовательно, образование данных неспецифичных связей вероятно при молярном отношении функциональных мономеров к темплату большем, чем 3 к 1.

Таблица 2

Сравнений энергий ППК
с тремя мономерами МВБ

Конфигурация	$E(h)$
ППК1	-2899,012365609574
ППК2	-2899,01637874222

Примечание. ППК1 – конфигурация, изображенная на рис. 9, ППК2 – конфигурация, изображенная на рис. 10.

Заключение. Основываясь на результатах моделирования, можно сказать, что на связанность ППК с три-о-ацетиладенозином влияют следующие факторы: энергия связи ППК, энергия связи димера, энергия связи функционального и сшивающего мономеров.

На основании рассчитанных энергий связей различных ассоциаций компонентов предполимеризационных смесей можно предположить, что МИП, полученные с использованием метавинилбензойной кислоты в качестве функционального мономера, и бензола как растворителя, должны обладать лучшими характеристиками

связывания по сравнению с МИП с функциональным мономером – метакриловой кислотой и растворителем – ацетонитрилом. Этот вывод коррелирует с экспериментальными данными и указывает на применимость данной методики моделирования.

Расчет разниц энергий связи между ППК с МВБ и димерами МВБ показал, что с присоединением четвертого мономера разница энергий становится несущественной и начинает уменьшаться, что свидетельствует о снижении концентрации комплексов с наибольшим числом присоединенных мономеров. Полученные данные подтверждают наличие конкурентного процесса образования димеров в растворе, что может быть причиной ухудшения характеристик МИП, наблюдаемых в эксперименте с увеличением концентрации

функциональных мономеров до 6 : 1 по отношению к темплату.

Для ППК с МАК образование ППК с числом функциональных мономеров больше двух маловероятно вследствие того, что образование ассоциатов с ЭГДМА более энергетически выгодно для МАК, чем присоединение к ППК с двумя мономерами и образование ППК с тремя мономерами.

Расчет энергии ППК с тремя МВБ показал, что конфигурация такого ППК может отличаться от желательной, в которой все три мономера связаны с аденином. Следовательно, увеличение молярного отношения МВБ к темплату более трех может приводить к ухудшению эффективности МИП для связывания различных ингибиторов протеинкиназы, несмотря на улучшение эффективности по отношению к три-о-ацетиладенозину.

Список литературы

1. Lakka A., Mylonis I., Bonanou S., Simos G., Tsakalof A. (2011) Isolation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) inhibitors from frankincense using a molecularly imprinted polymer. *Invest New Drugs* 29:1081–1089.
2. Keith Farrington, Edmond Magner, Fiona Regan. Predicting the performance of molecularly imprinted polymers: Selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid phase extraction // *Analytica Chimica Acta* 566 (2006) 60–68 farrington 2006.
3. Noorhidayah Ishak, Mohd Noor Ahmad1, Azalina Mohamed Nasir, A.K.M Shafiqul Islam. COMPUTATIONAL MODELLING AND SYNTHESIS OF MOLECULAR IMPRINTED POLYMER FOR RECOGNITION OF NITRATE ION // *Malaysian Journal of Analytical Sciences*. Vol. 19, no. 4 (2015): 866–873.
4. Hemavathi Krishnan, K. M. Shafiqul Islam, Zainab Hamzah, and Mohd Noor Ahmad. Rational computational design for the development of andrographolide molecularly imprinted polymer // *AIP Conference Proceedings* 1891, 020083 (2017).
5. Yolanda Dineiro, M. Isabel Menendez, M. Carmen Blanco-Lopez, M. Jesus Lobo-Castanon, Arturo J. Miranda-Ordieres, and Paulino Tunon-Blanco. Computational Approach to the Rational Design of Molecularly Imprinted Polymers for Voltammetric Sensing of Homovanillic Acid // *Anal. Chem.* 2005, 77, 6741–6746.
6. Nada F. Atta, Maher M. Hamed, Ali M. Abdel-Mageed. Computational investigation and synthesis of a sol–gel imprinted material for sensing application of some biologically active molecules // *Analytica Chimica Acta* 667 (2010) 63–70.
7. Sokalski W. A., Hariharan P. C., Joyce J. Kaufman. A self-consistent field interaction energy decomposition study of 12 hydrogen-bonded dimers // *J. Phys. Chem.* 1983, 87, 15, 2803–2810.
8. Carmelo Herdes and Lev Sarkisov. Computer Simulation of Volatile Organic Compound Adsorption in Atomistic Models of Molecularly Imprinted Polymers // *Langmuir* 2009, 25(9), 5352–5359.
9. Bjorn C. G. Karlsson, John O'Mahony, Jesper G. Karlsson, Helen Bengtsson, Leif A. Eriksson, and Ian A. Nicholls. Structure and Dynamics of Monomer-Template Complexation: An Explanation for Molecularly Imprinted Polymer Recognition Site Heterogeneity // *J. AM. CHEM. SOC.* 9. Vol. 131, no. 37, 2009.
10. Yongqin Lv, Zhixing Lin, Tianwei Tan, Wei Feng, Peiyong Qin, Cong Li. Application of molecular dynamics modeling for the prediction of selective adsorption properties of dimethoate imprinting polymer // *Sensors and Actuators B: Chemical*, Vol. 133, issue 1, 28 July 2008. 15–23.
11. Douhaya Y. V., Barkaline, V. V. & Tsakalof A. (2016). Computer-simulation-based selection of optimal monomer for imprinting of tri-O-acetyl adenosine in a polymer matrix: Calculations for benzene solution // *Journal of Molecular Modeling*, 22(7).
12. Баркалин В. В., Долгая Я. В., Козлова О. А. Моделирование предполимеризационного комплекса полимеров с молекулярными отпечатками три-о-ацетиладенозина // *Информатика*. 2013. № 1 (37). С. 26–35.
13. Valiev M., Bylaska E. J., Govind N., Kowalski K., Straatsma T. P., van Dam H. J. J., Wang D., Nieplocha J., Apra E., Windus T. L., de Jong W. A. NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations // *Computer Physics Communications*. 2010. Vol. 181, issue 9. P. 1477–1489.
14. Grabuleda X, Jaime C, Kollman PA // *J. Comp. Chem.* 2000, 21, 901. Molecular dynamics simulation studies of liquid acetonitrile: New six-site model.

15. MFCD01108212 ChemSpider. URL: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.87120.html> (дата обращения: 12.05.2020).
16. Methacrylic acid. National library of Medicine. URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methacrylic_acid (дата обращения: 12.05.2020).
17. Vinylbenzoic acid. National library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/compound/3015504> (дата обращения: 12.05.2020).
18. Ethylene glycol dimethacrylate. National library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7355> (дата обращения: 12.05.2020).
19. Wulff G., Knorr K., Bioseparation, 2001, 10, 257.

References

1. Lakka A., Mylonis I., Bonanou S., Simos G., Tsakalof A. (2011) Isolation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) inhibitors from frankincense using a molecularly imprinted polymer. *Invest New Drugs* 29:1081–1089.
2. Keith Farrington, Edmond Magner, Fiona Regan. Predicting the performance of molecularly imprinted polymers: Selective extraction of caffeine by molecularly imprinted solid phase extraction. *Analytica Chimica Acta* 566 (2006) 60–68 farrington 2006.
3. Noorhidayah Ishak, Mohd Noor Ahmad1, Azalina Mohamed Nasir, A.K.M Shafiqul Islam. COMPUTATIONAL MODELLING AND SYNTHESIS OF MOLECULAR IMPRINTED POLYMER FOR RECOGNITION OF NITRATE ION. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, vol. 19, no. 4 (2015): 866–873.
4. Hemavathi Krishnan, K. M. Shafiqul Islam, Zainab Hamzah, and Mohd Noor Ahmad. Rational computational design for the development of andrographolide molecularly imprinted polymer. *AIP Conference Proceedings*, 1891, 020083 (2017).
5. Yolanda Dineiro, M. Isabel Menendez, M. Carmen Blanco-Lopez, M. Jesus Lobo-Castanon, Arturo J. Miranda-Ordieres, and Paulino Tunon-Blanco. Computational Approach to the Rational Design of Molecularly Imprinted Polymers for Voltammetric Sensing of Homovanillic Acid. *Anal. Chem.*, 2005, 77, 6741–6746.
6. Nada F. Atta, Maher M. Hamed, Ali M. Abdel-Mageed. Computational investigation and synthesis of a sol-gel imprinted material for sensing application of some biologically active molecules. *Analytica Chimica Acta*, 667 (2010) 63–70.
7. Sokalski W. A., Hariharan P. C., Joyce J. Kaufman. A self-consistent field interaction energy decomposition study of 12 hydrogen-bonded dimmers. *J. Phys. Chem.*, 1983, 87, 15, 2803–2810.
8. Carmelo Herdes and Lev Sarkisov. Computer Simulation of Volatile Organic Compound Adsorption in Atomistic Models of Molecularly Imprinted Polymers. *Langmuir*, 2009, 25(9), 5352–5359.
9. Bjorn C. G. Karlsson, John O'Mahony, Jesper G. Karlsson, Helen Bengtsson, Leif A. Eriksson, and Ian A. Nicholls. Structure and Dynamics of Monomer-Template Complexation: An Explanation for Molecularly Imprinted Polymer Recognition Site Heterogeneity. *J. AM. CHEM. SOC.*, 9, vol. 131, no. 37, 2009.
10. Yongqin Lv, Zhixing Lin, Tianwei Tan, Wei Feng, Peiyong Qin, Cong Li. Application of molecular dynamics modeling for the prediction of selective adsorption properties of dimethoate imprinting polymer. *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 133, issue 1, 28 July 2008. 15–23.
11. Douhaya Y. V., Barkaline V. V. & Tsakalof A. (2016). Computer-simulation-based selection of optimal monomer for imprinting of tri-O-acetyl adenosine in a polymer matrix: Calculations for benzene solution. *Journal of Molecular Modeling*, 22(7).
12. Barkaline V. V., Douhaya Y. V., Kozlova V. A. Modeling of the prepolymerization complex of polymers with molecular imprints of tri-o-acetyl adenosine. *Informatika [Informatics]*, 2013, no. 1 (37), pp. 26–35 (In Russian).
13. Valiev M., Bylaska E. J., Govind N., Kowalski K., Straatsma T. P., van Dam H. J. J., Wang D., Nieplocha J., Apra E., Windus T. L., de Jong W. A. NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations. *Computer Physics Communications*, 2010, vol. 181, issue 9, p. 1477–1489.
14. Grabuleda X, Jaime C, Kollman PA. *J. Comp. Chem.* 2000, 21, 901 Molecular dynamics simulation studies of liquid acetonitrile: New six-site model.
15. MFCD01108212 ChemSpider. Available at: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.87120.html> (accessed 12.05.2020).
16. Methacrylic acid. National library of Medicine. Available at: URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methacrylic_acid (accessed 12.05.2020).
17. Vinylbenzoic acid. National library of Medicine. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/compound/3015504> (accessed 12.05.2020).
18. Ethylene glycol dimethacrylate. National library of Medicine. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7355> (accessed 12.05.2020).
19. Wulff G., Knorr K. Bioseparation, 2001, 10, 257.

Информация об авторах

Долгая Яна Викторовна – научный сотрудник лаборатории «Динамика систем и механика материалов». Белорусский национальный технический университет (220013, г. Минск, Проспект Независимости, 67, Республика Беларусь). E-mail: iana.douhaya@gmail.com

Смалюк Антон Федорович – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Динамика систем и механика материалов». Белорусский национальный технический университет (220013, г. Минск, Проспект Независимости, 67, Республика Беларусь). E-mail: asmaliuk@gmail.com

Сокоров Игорь Олегович – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры «Технология машиностроения». Белорусский национальный технический университет. (220013, г. Минск, ул. Хмельницкого, 9, Республика Беларусь). E-mail: sokorov.i@bntu.by

Information about the authors

Douhaya Yana Viktorovna – Researcher of Laboratory “Dynamics of systems and mechanics of materials”. Belarussian National Technical University (67, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iana.douhaya@gmail.com

Smaliuk Anton Fedorovich – PhD, Leading Researcher of Laboratory “Dynamics of systems and mechanics of materials” Belarussian National Technical University (67, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: asmaliuk@gmail.com

Sokorov Igor Olegovich – PhD (Engineering), Associate Professor, Assistant Professor, the Department “Mechanical engineering of technology”. Belarussian National Technical University. (9, Khmel'nitsky str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sokorov.i@bntu.by

Поступила 06.04.2020