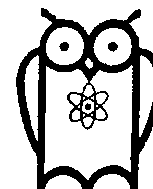




MISKOLCI EGYETEM
Anyag- és Vegyészmérnöki Kar
TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT



Radioaktív stroncium dekorporáció vizsgálata alkáliföldfém ionok komplexképződésének számítógépes analízisén keresztül

Investigation of radioactive strontium decorporation through
computational analysis of alkaline earth metal complexation

Készítette: HORVÁTH Tamás,

I. éves vegyészmérnök MSc hallgató

Konzulensek: Prof. Dr. SZŐRI Milán, egyetemi tanár

Dr. RÓZSA Zsófia Borbála, egyetemi adjunktus

.....
szerző aláírása

.....
konzulensek aláírása

Miskolc
2023.

Tartalomjegyzék

Absztrakt.....	2
Bevezetés.....	3
A radionuklidok élettani hatása	3
Radioaktív stroncium megkötése kelátképzőkkel.....	4
Modellezés számításhoz kémiai módszerekkel	6
Célkitűzés	7
Módszerek	8
Kvantumkémiai számítások (DFT)	8
A sűrűségfüggvény alapú számítások alapjai	8
A megfelelő bázisfüggvény meghatározása	8
Oldószermodell	9
Molekuladinamikai szimulációk (MD)	10
A molekuladinamikai szimulációk alapjai	10
A rendszer előkészítése	10
Az MD szimulációk paraméterei	11
DFT számítások eredményei.....	13
Módszerválidálás EDTA kelátképző vizsgálatával	13
Etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA)	13
A komplexstabilitási állandó meghatározása	14
A XI-es komplex ab initio vizsgálata.....	15
Termokémiai elemzés	15
MD szimulációk eredményei.....	16
Módszerválidálás a Sr^{2+} és Ca^{2+} ionok vízkordinációjának elemzésével.....	16
EDTA molekuladinamikai szimulációs vizsgálata.....	17
XI molekuladinamikai szimulációs vizsgálata.....	19
Összehasonlítás az ab initio eredményekkel.....	20
Következtetések	22
Köszönetnyilvánítás.....	23
Irodalomjegyzék	24

Absztrakt

Az ipari tevékenységek során különböző fémionok jutnak az ökoszisztémába, amelyeknek jelentős szennyező hatásuk van a környezetre, és különösen mérgezőek az emberre nézve. Az atomerőművek működése, a múltbéli atomfegyver-kísérletek és katasztrófák következtében jelentős mennyiségű radioaktív stroncium (^{90}Sr). A radioaktív stroncium az egyik legveszélyesebb izotóp élettani hatásait tekintve, mivel képes helyettesíteni a kalciumot a csontvázban. A nukleáris biztonság és az atomenergia fenntartható fejlődése szempontjából kulcsfontosságú egy olyan kelátképző szer kifejlesztése, amely alkalmas ennek az ionnak a megkötésére. TDK dolgozatomban a (7,16-bisz-malonát)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciklooktadekán-bisz-malonsav (XI) vegyület kelátképző hatását vizsgáltam az alkáliföldfém kationokra, nevezetesen a kalciumra (Ca^{2+}) és a stronciumra (Sr^{2+}). A komplex ionokhoz való szerkezeti és kötési jellemzőit a B3LYP/def2-TZVP hibrid sűrűségfunkcionál (DFT) alapú elméleti számításokkal vizsgáltam nagy pontossággal, vizes SMD polarizálható kontinuum modellben. A modell és az elméleti szint validálását kalcium és stroncium, etilén-diamin-tetraecetsavval (EDTA) alkotott komplexeivel végeztem el. Molekuladinamikai (MD) szimulációkkal a komplex további tanulmányozását is elkezdtem. A DFT és az MD eredmények összehasonlítását azzal a céllal végeztem el, hogy megbizonyosodjak az MD által kapott kation-komplex szerkezetek pontosságáról. Számításaim alapján megállapítottam, hogy a kiválasztott erőterek, a DFT eredményeivel összevetve jó egyezést mutatnak, felhasználhatók a molekuladinamikai szimulációkkal történő szabadenergiaprofil meghatározásában, ezáltal teljes képet kapva az ionok és a kelátképzők közötti kölcsönhatásokról.

Bevezetés

A radionuklidok élettani hatása

Az eddigi atomerőmű balesetek, mint a fukushimai, vagy csernobili katasztrófák, illetve a nukleáris fegyverek használata különböző radionuklidokat juttattak a légkörbe és az óceánokba [1]. Jelenleg is folyik fegyveres tevékenység atomerőmű blokkok környezetében, nukleáris fegyvereket birtokló országok részvételével. További kockázati forrásként jelennek meg, egyelőre még csak Argentínában, Kínában és Oroszországban, a kisméretű, modulárisan telepíthető, atommaghasadáson alapuló kiserőművek (SMR), így küszöbölve ki a nagy lakossági ellenállást, a lassú és költséges telepítést igénylő nagyteljesítményű atomerőművekkel szemben [2]. Hasonló létesítmények USA-ban, Japánban és az Egyesült Királyságban is engedélyezési fázisban vannak, előre vetítve, hogy a SMR technológia a közeljövőben világszerte felhasználásra kerül. Ezen tevékenységek növelik a kockázatát radioaktív izotópok (radionuklidok) (pl. Cs vagy Sr) környezeti koncentrációjának megnövekedésére.

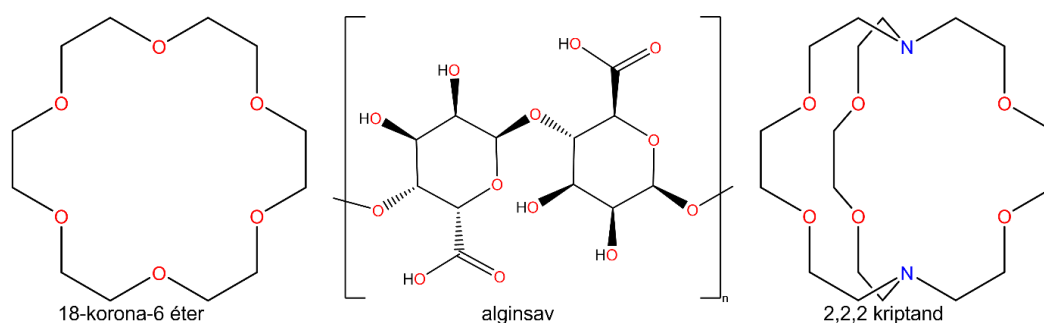
Ezek közül kiemelt kockázatot jelent a stroncium-90 (^{90}Sr), annak köszönhetően, hogy beépülhet a csontszövetbe, helyettesítve a kalciumot [3]. Mindez a két alkáliföldfém hasonló tulajdonságainak, valamint közel megegyező ionrádiuszuknak (118 pm a Sr^{2+} esetén, valamint 94 pm a Ca^{2+} esetén [4]) köszönhető. Következésképpen a stroncium számottevő része a csontokban halmozódik fel, kezdetben a csontok külső felületéhez kötődve, amint azt Sonawane és munkatársai tanulmányukban megállapították [5]. A stroncium-90 felezési ideje 28,79 év, 0,546 MeV bomlási energiájú β^- sugárzása során ittrium-90-re bomlik. Ezt a ^{90}Y folytonos β^- sugárzása követi, 64,1 óra felezési idővel, 2,28 MeV bomlási energiával, 0,9336 MeV átlagos béta-energiájával, ami stabil cirkónium-90 nuklidot (^{90}Zr) eredményez [6]. A radioaktív stroncium felszívódása után a Sr^{2+} ionok szétterjednek a szervezetben, és szabadon mozognak a sejtfalon át, így az emberi sejtek az egész szervezetben folyamatos radioaktív sugárzásnak vannak kitéve. Ezért a stroncium gyors eltávolítása a szervezetből létfontosságú, ami a vizeleten, a székleten és izzadáson keresztül történhet [7].

A nukleáris biztonságot és az atomenergia fejlődését garantáló egyik nagyon fontos feladat tehát az olyan vegyületek felkutatása, amelyek képesek szelektíven és

még a szövetekbe történő beépülés előtt eltávolítani ezeket az ionokat radioaktív sugárterhelés esetén. A fent említett radionuklidok eltávolítására kelátképző vegyületek használhatók, amelyek ezeket a veszélyes radioaktív ionokat komplex formában tartják, és nem engedik, hogy beépüljenek a csontokba és a képződő komplexek aztán a vizelettel gyorsan távozhatnak a szervezetből [8].

Radioaktív stroncium megkötése kelátképzőkkel

A hivatalos kémiai elnevezésekért is felelős International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Aranykönyve szerint a kelátképződés kötések (vagy más vonzó kölcsönhatások) kialakulása egy központi atom/ion és két vagy több különálló kötőhellyel rendelkező ligandum között, és az így képződő molekuláris komplexet kelátnak nevezzük [9]. A ^{90}Sr esetében ilyen kelátképző lehet az alginát (deprotonált alginsav) [10], különböző koronaéterek, vagy kriptand vegyületek [7] (1. ábra).



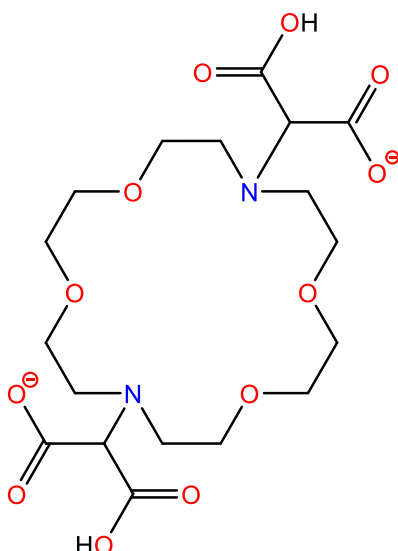
1. ábra. Különböző kelátképző molekulák szerkezete

Az alginát egy tengeri moszatokból származó természetes polimer. Vizsgálták biomedicinális célokra, többek között sebgyógyításra, bioaktív hatóanyagok, például kisméretű kémiai gyógyszerek és fehérjék szállítására, valamint sejttájtöltésre [11]. Korábbi tanulmányok alapján [12], [13] az alginát képes megkötni a stronciumot, oly módon, hogy a deprotonált alginsavláncok tojástartószerűen veszik körbe a stronciumionokat. Az alginsav deprotonált állapotának kialakításához viszont semleges vagy enyhén lúgos pH-ra van szükség. A pH-ra kevésbé érzékeny keményítő, amely szerkezetileg hasonló az alginsavhoz, de karboxil-csoportok hiányában már kevésbé köti a Sr-ot, ahogy azt Ogawa és munkatársai nagy keményítőtartalmú fallal rendelkező *Chlorella* (egy édesvízi hínárfajta) *in vivo* kísérletei is megmutatták. A *Chlorella* csak a stroncium emberi szervezetben való felszívódása előtt képes azt hatékonyan megkötni [6].

A koronaétereket is vizsgálták komplexképző tulajdonságaik és a fémionokra való szelektív szorpciók képességük szempontjából [14]. A koronaéterek olyan monociklikus ligandumok, amelyek három vagy több kötőhelyet tartalmaznak, és képesek egy központi helyzetben lévő atomot (ebben az esetben egy kationt) megkötni. E csoport legismertebb tagjai a makrociklikus poliéterek, mint például a "18-korona-6 éter", amely erős koordinációs képességet mutatott a Sr^{2+} ionra [15], azonban emberi szervezetből való kiválasztásukról szóló tanulmányok még nem jelentek meg.

A kriptandok olyan ciklikus vagy policiklikus egységek, amelyek három vagy több kötőhelyet tartalmaznak, kovalens kötésekkel kapcsolódnak egymáshoz, és egy molekuláris üreget alakítanak ki oly módon, hogy az egy másik molekuláris egységet (egy kationt, egy aniont vagy egy molekulát) legyen képes fogadni. A képződött adduktumot kriptátnak nevezzük [16]. A kriptandok és a koronaéterek nagyon hasonlóak, mivel többnyire hasonló szerkezetű, ciklikus komplexet alkotó vegyületek, azonban a koronaéterek csak étercsoportokat (szén- és oxigénatomokat) tartalmaznak, míg a kriptandok nitrogénatomokat is. A kriptandok szelektívebbek a fémionok felé, ezért ezeket választottam további vizsgálatokra.

Az általam vizsgált kelátképző molekula, a 2. ábra látható XI kriptand-származék (IUPAC neve (7,16-bisz-malonát)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciklooktadekán-bizalonsav), amely egereken végzett *in vivo* kísérletek során igazolta, hogy a stronciumhoz erősebb kötődést mutat, mint a káliumhoz. Ezen kísérletek alapján a stronciumot szelektíven el lehet távolítani a XI-vel, megakadályozva annak felhalmozódását a csontokban [8].



2. ábra. A XI-es kelátképző 2D szerkezete.

Modellezés számítós kémiai módszerekkel

A számítógépes kémia segítségével kémiai kísérleteket előzetesen ellenőrizhetünk, veszélyes, bonyolult körülményeket igénylő, vagy drága anyagokkal dolgozhatunk. A szimulációkból kapott eredményekből elméleti magyarázatot adhatunk az általunk megfigyelni kívánt jelenségekre, tehát a szimulációk hidat képeznek az elmélet és a kísérlet között. Megfelelő számítógépes kapacitás birtokában komplex molekuláris rendszerek tulajdonságait határozhatjuk meg nagy pontossággal [17]. A klasszikus számítós kémiában a központi szerepet a potenciális energia számítása játssza, ennek származtatása szempontjából két fő irányt különböztetünk meg, a kvantumkémiai módszereket (QC), valamint a molekulamechanikai módszereket (MM), amelyek a molekuladinamikai (MD) és Monte Carlo (MC) szimulációkat foglalják magukba. A standard QC számítások során az adott energiájú molekuláris rendszer állapotát az időfüggetlen Schrödinger-egyenlettel írhatjuk le, amelynek megoldását az adiabatikus és Born-Oppenheimer közelítésekkel végezzük el. Az MM szimulációk ezzel ellentétben a Newtoni mozgásegyenletek segítségével számítják ki az atomi mozgásokat, a kémiai rendszerek egyszerűsített rugómodellekkel kerülnek leírásra, a kölcsönhatásokat az erőterek paraméterezésével valósítjuk meg. Molekuladinamikai szimuláció során, kvantumkémiai számításokkal ellentétben jóval nagyobb méretű rendszerekkel dolgozhatunk, a szimulált környezet atomjai közötti kölcsönhatások mellett, az intermolekuláris kölcsönhatások és a szerkezet időbeni változása is vizsgálható, a rendszer a meghatározott időtartamon keresztül dinamikusan fejlődik [18].

Célkitűzés

Ebben a dolgozatban a XI kriptand kelátképző és az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) hatásait vizsgáltam két különböző megközelítéssel, először a komplexek szerkezetét és a kötési energetikát elemeztem sűrűségfukcionál alapú számításokkal (DFT). A kvantumkémai számítások egyik kihívása a komplex megfelelő koordinációjának meghatározása, különös tekintettel a koordinálódó vízmolekulák számára és elhelyezkedésére. A molekuladinamikai szimulációk (MD) hatékony eszközt adhatnak ilyen szerkezeti információk megszerzésére, beleértve a komplexek szolvatációs szerkezetét is. Ebben a tanulmányban az volt a célom, hogy konzisztens DFT és erőter párosítással a komplexek szerkezeti és energetikai leírását minél pontosabban elvégezzem. A dolgozat során röviden bemutatom a sűrűségfukcionál alapú elméleteket, kiemelve előnyeiket és hátrányaikat, ezek tudatában kiválasztom és validálom a megfelelő módszert és báziskészletet. A DFT eredményeket MD szimulációkkal egészítem ki, annak érdekében, hogy minél több információt szerezzek a kiválasztott kelátképző tulajdonságairól.

Módszerek

Kvantumkémiai számítások (DFT)

A sűrűségfukcionál alapú számítások alapjai

A sűrűségfukcionál-elmélet (DFT) egy rendkívül hatékony és széles körben alkalmazott kvantumkémiai módszer az anyagok különböző tulajdonságainak számítógépes vizsgálatára. A Hohenberg–Kohn-tétel lehetővé teszi, hogy a hullámfüggvényen alapuló számításokat olyan módszerrel váltsuk fel, melynek alapja az elektronsűrűség. A módszer a sűrűségfukcionál-elmélet, amely csekély számításigénye és meglepően jó eredményei miatt vált elterjedt és közkedvelt módszerre. Ma az elvégzett kvantumkémiai számítások mintegy 90%-a ezt a módszert alkalmazza [19]. Az elmúlt évtizedekben többszáz különböző funkcionál kifejlesztését jelentették, eltérő alapkonceptiókkal, alkalmazási területekkel, és teljesítménnyel. Ennek megfelelően, léteznek általánosan alkalmazható, jól paraméterezett funkcionál típusok, amelyek számítási igénye relatíve alacsony, miközben a kémiai pontosság határait is képesek megközelíteni [20]. Az ilyen hibrid sűrűségfukcionál alapú típusok egyik elterjedt változata a B3LYP módszer, amelyet Becke és társai alkottak meg [21]. A munkám során én is ezt a módszert alkalmaztam, amelynek hátrányát, a diszperziós kölcsönhatások nem megfelelő reprezentálását a Grimme és társai által kidolgozott empirikus diszperzió-korrekciónal (GD2) küszöböltem ki [22].

A megfelelő bázisfüggvény meghatározása

A báziskészlet az elektronikus hullámfüggvény reprezentálására használt függvények (úgynevezett bázisfüggvények) halmaza. A bázisfüggvények megfelelő kiválasztása elengedhetetlen a számítások pontosságához. A DFT-ben azonban a bázissal kapcsolatos hibák jellemzően sokkal kisebbek, mint a korrelált hullám-funkció-elméleten alapuló módszerek esetében. A leggyakoribb báziskészletek a Pople [23] (pl. 6-31G), Dunning [24] (cc-pVXZ), Jensen [25] (pc(seg)-X) és Ahlrichs [26] (def2-XVP) családokba tartoznak. Az általam vizsgált stroncium rendszára 38, a Pople és társai által kidolgozott 6-31G típusú báziskészlet azonban csak a periódusos rendszer 1-től 36-ig terjedő elemeire van paraméterezve, hasonlóan a Dunning és a Jensen által javasolt báziskészletekhez. Így a választás az Ahlrichs et al. által fejlesztett def2-TZVP bázis készletre esett. Nehéz elemek ($Z > 36$) esetén a def2-XVP típusú báziskészletek

a megfelelő Stuttgart-Köln effektív magpotenciálokat használják fel a törzselektronok helyettesítésére. Ez a stratégia nemcsak a számítási időt gyorsítja fel, hanem a pontosságot is növeli azáltal, hogy implicit módon veszi figyelembe a relativisztikus hatásokat, amelyek elsősorban a törzselektronokat befolyásolják [20].

Oldószermodell

Számításaimban az SMD kontinuum szolvatációs modellt [27] alkalmaztam, amely bármilyen molekulára alkalmazható, függetlenül attól, hogy töltéssel rendelkező vagy semleges. A modell az oldott anyagra számított kvantummechanikai töltéssűrűségekre támaszkodik, lehetővé téve, hogy az kölcsönhatásba lépjen a szomszédos molekulákat reprezentáló elektromos kontinuummal. Következésképpen nincs szükség az oldószer molekuláris tulajdonságainak leírására, csupán a vizsgált rendszerrel való kölcsönhatásait kell figyelembe venni. Az oldószer nem jelenik meg explicit módon a modellben, csak dielektrumként, amely az oldószer-oldószer határfelületen atomi "felületi feszültséggel" rendelkezik. Ezért az oldószer dielektrikus állandójának (ϵ) ismerete elegendő a modell felépítéséhez, amely az oldószer kémiai polaritását mutatja. Az SMD szolvatációs modell átlagos eltérése semleges molekulák esetében a kísérleti szolvatációs energiáktól 2,5 és 4 kJ/mol [27]. Kutatásomban a megadott vegyületek keláthatását vizsgáltam vizes oldatokban, amelynek jellemző relatív dielektrikus állandója $\epsilon_r = 78,4$, annak érdekében, hogy biológiai rendszereket reprezentáljak. Az SMD esetében a szolvatációs burkot az alapértelmezett van der Waals-technika helyett az oldószerrel hozzáférhető felület (SAS) technikával építettem fel a megfelelő vizes komplex szerkezet elérése érdekében.

Az ab initio számításokat Gaussian16 programcsomag segítségével végeztem [28]. A geometria optimalizálását és a frekvencia számításokat, valamint a termodinamikai leírását B3LYP sűrűségfüggvény (DFT) módszerrel hajtottam végre [29] a def2-TZVP bázis mellett [30]. Ezenkívül a hosszútávú kölcsönhatások leírásának javítására a Grimme-féle empirikus diszperzió-korrekciót (GD2) alkalmaztam [22]. A víz oldószerhatását a Truhlar és munkatársai által kifejlesztett SMD polarizálható kontinuum modell segítségével vontam be az eljárásba [27].

Molekuladinamikai szimulációk (MD)

A molekuladinamikai szimulációk alapjai

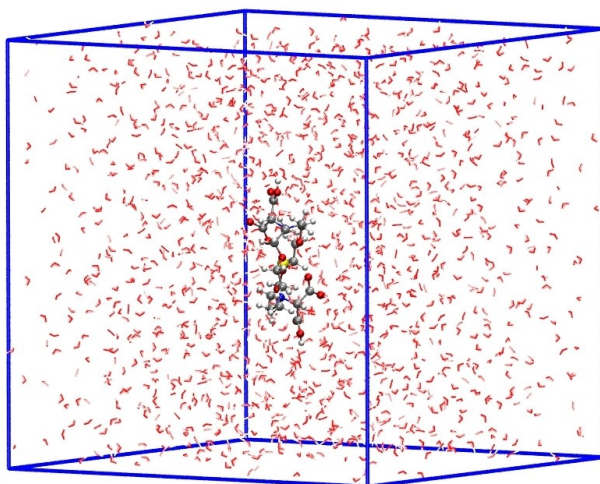
A molekuladinamika alapötlete az, hogy a molekuláris geometria az energia és a különböző molekuláris tulajdonságok, mechanikai jellegű modellekből kiszámíthatóak, amelyek alapvető fizikai erők hatásának vannak kitéve [17]. A molekulát mechanikai rendszerként ábrázolják, amelyben a jellemzően az atomok helyén elhelyezkedő tömeggel bíró kölcsönhatási pontok közötti 1-2 kölcsönhatás potenciális energiahozzájárulását harmonikus formulával vesszük figyelembe, hasonlóképpen járunk el a kötésszögekkel is. A torziósszögekhez tartozó 1-4 kölcsönhatás esetén a potenciál már bonyolultabb koszinuszos tagokat tartalmaz a konformációs-változások leírására [17].

Az erőter (force field) egy olyan matematikai kifejezés, amely egy rendszer energiafüggését jellemzi az azt alkotó részecskék koordinátáinak függvényében. Ez a kifejezés az atomok közötti potenciális energia analitikus ábrázolását tartalmazza, valamint a hozzá tartozó paraméterek csoportját. A potenciális energia az atomi pozíciók függvénye, az energia értékét a kötő (hajlító, nyújtó és torziós kölcsönhatások) és nem kötő energiatagok (van der Waals és elektrosztatikus kölcsönhatások) összegéből származtatjuk. Ezeket a paramétereket általában ab initio vagy szemi-empirikus kvantummechanikai számításokból vezetik le. Erőterek származtatása történhet kísérleti adatokból, mint például neutron-, röntgen-, elektrondiffrakciós, NMR-, infravörös-, Raman- és neutronspektroszkópiás mérésekből. Az erőter a valós potenciált a szimulált területen belül alkalmazható egyszerűsített modellel helyettesíti. Ideális esetben a modellnek egyszerűnek kell lennie a gyors elemzéshez, ugyanakkor megfelelő részletességgel kell rendelkeznie a vizsgált rendszer tulajdonságainak pontos reprodukálásához [31].

A rendszer előkészítése

A XI-es kelátképző erőterének paramétereit a CHARMM General Force Field (CGenFF) program 2.5.1. verziójának segítségével, az optimalizált DFT geometriából generáltam [32]. A vizsgált kalcium- és stroncium-ion erőterek paramétereit az 1. táblázatban találhatók, elnevezésükhöz a CA, illetve SR rövidítést használom. Emellett kloridionokat (CL) is alkalmaztam, amelyre a vízkoordinációs szimulációk során volt szükség, mint ellenion. A molekuladinamikai szimulációkat a GROMACS 2023.2 [33]

programmal végeztem el a molekulák megjelenítéséhez a VMD-t használtam, a számított trajektóriák elemzéséhez szükséges szkripteket pedig a VMD beépített Tcl-Tk konzolján írtam és futtattam [34]. A kiindulási konfigurációkat GROMACS segítségével hoztam létre úgy, hogy a kiválasztott komplexképző (XI) egy molekuláját 1500 vízmolekulával szolvatáltam és kiegészítettem egy fémionnal, véletlenszerűen beillesztve egy kocka alakú szimulációs dobozba (3. ábra, a doboz kezdeti mérete 4 nm x 4 nm x 4 nm). Az vízmolekulákat az erőterhez ajánlott TIP3P modellel szimuláltam [35]. Az egyes rendszerek végső ionkoncentrációja 0,0369 mol/dm³ volt.



3. ábra. A létrehozott szimulációs doboz VMD 1.9.3 szoftverrel megjelenítve

1. táblázat. Ca²⁺, Sr²⁺ és Cl⁻ ionhoz használt erőter paraméterek, ahol σ és ϵ a Lennard-Jones paraméterek, a q pedig a formális töltés.

Rövidítés	típus	σ (nm)	ϵ (kJ/mol)	q (e)	Ref
SR	Sr	0,372805000	0,2778176	2	[36]
CA	Ca	0,345027256	0,1330512	2	
CL	Cl	0,441700000	0,4983000	-1	[37]

Az MD szimulációk paraméterei

A különböző rendszerek szimulációs protokollját azonosra állítottam be. Összességében hat féle MD szimulációt hajtottam végre, vizsgáltam kalcium-víz, kalcium-EDTA, kalcium-XI rendszereket, valamint ugyanezeket a rendszereket stroncium ionnal. A szimulációt egy 3 lépéses protokoll szerint hajtottam végre, első lépésben minimálás, második lépésben egy több lépcsős egyensúlyozás, majd a harmadik lépésben a produkciós futás történt. A protokoll minden egyes dinamikai lépése során a mozgásegyenleteket 2 fs-ként integráltam. Az energiaminimalizálás során a lépések

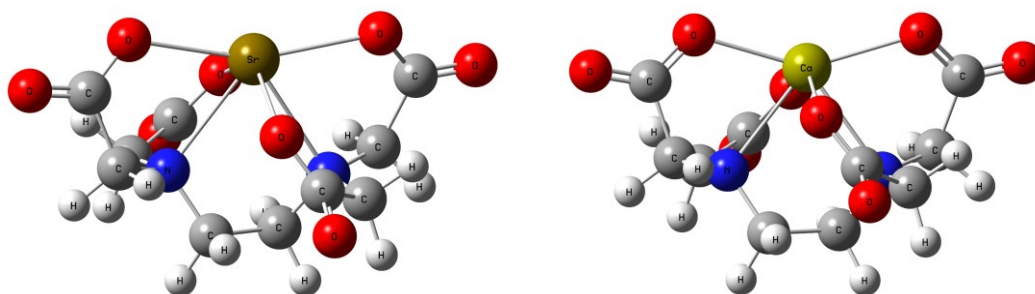
maximális számát 500-ra állítottam be, amíg a maximális erő 500 kJ/mol alá nem csökkent. Ezt követte egy 500 ps hosszú kanonikus (NVT) szimuláció, Berendsen termosztát használatával [38], ahol a hőmérsékletkapcsolási állandó (τ_T) 1 ps volt. A következő ekvibrációs fázis 1 ns hosszú volt és a megfelelő sűrűség eléréséhez izoterm-izobár (NpT) körülmények között végeztem el, Berendsen hőmérséklet- és nyomásszabályozással. [38]. A hőmérsékletet 293,15 K-re, míg a nyomást $p=1$ bar-ra állítottam be. A hozzátartozó csatolási állandókat $\tau_T=1$ ps-nak és (a nyomáskapcsolási konstanst) $\tau_p=5$ ps-nak választottam. A nemkovalens és az elektrosztatikus kölcsönhatások egzakt számolásának határát 1,2 nm-re állítottam be [39]. Ennél a határértéknél közelebbi atomi pozíciók esetén egzaktul (Coulomb és Lennard-Jones tagokkal) kerültek számításra, míg az ettől távolabbiakat, simított Ewald-féle részecskeháló (SPME) összegzési módszerrel vettem figyelembe [40]. A számítások felgyorsítása érdekében nehézatomban hidrogén távolságokat a P-LINCS algoritmus segítségével rögzítettem [41]. Hasonlóképpen, a vízmolekulák O-H kötőhosszait a TIP3P modellnek megfelelő távolságban mereven tartottam a SETTLE alkalmazásával [42]. A 200 ns hosszúságú produkciós futásokat az NpT sokaságokon végeztem, a korábban alkalmazott Berendsen-féle termosztátot és barosztátot lecserélve a Nosé-Hoover hőmérséklet- [43], [44] és a Parrinello-Rahman nyomásszabályozó módszerekre [45]. Az ekvibráció során a Berendsen termosztát és barosztát rendkívül hatékony a rendszer hőmérsékletének és nyomásának célértékre való optimálásához, azonban a produkciós futások esetén a pontosabb, kisebb hőmérséklet- illetve nyomásingadozást megengedő módszerek használata szükséges. A hőmérséklet- és nyomásértékek, valamint a kapcsolási konstansok megegyeztek a korábbi NpT szimulációk során alkalmazott értékekkel.

DFT számítások eredményei

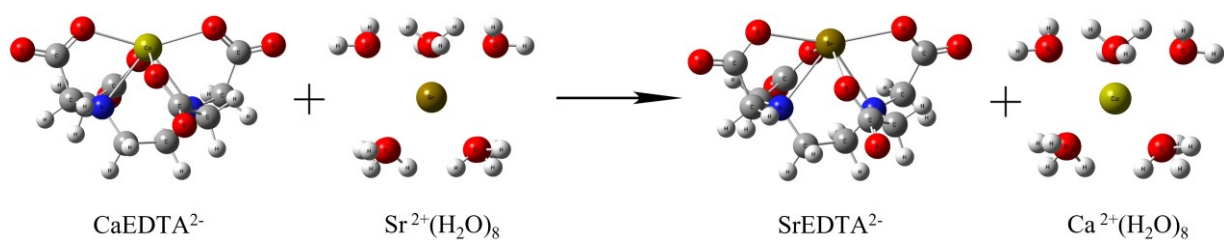
Módszervalidálás EDTA kelátképző vizsgálatával

Etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA)

Az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) egy vízben oldódó, színtelen poliaminokarbonsav, amelyet széles körben használnak kelátképzőként di- és trivalens fémionok esetében. Többnyire 1,2-diaminoetánból (etiléndiamin), formaldehidből, vízből és nátrium-cianidból szintetizálják. Ennek eredménye a tetranátrium só, amely savanyítással a megfelelő formává alakítható [46]. A kísérleti adatok hiánya a vizsgálandó XI-es kelát rendszerekre nagyban megnehezíti a számításos eredmények validálását a választott B3LYP/def2-TZVP elméleti szinten. Figyelembe vehetjük azonban az EDTA komplexképzését, amelyre pontos kísérleti adatok állnak rendelkezésre. A kalcium és a stroncium EDTA-val történő komplexképződését vizsgáltam (4. ábra) a fent említett elméleti szinten. Az EDTA komplexek a hidratált kation $[M(H_2O)_n]^{2+}$ és a deprotonált $EDTA^{4-}$ reakciójával alakulnak ki. Az EDTA teljesen deprotonált formája a legstabilabb a számomra releváns pH-n (az ember vérének pH értéke 7,35 és 7,45 között mozog). Ez a stabilitás a MarvinSketch 24.1.0-es programjával [47] is validálásra került. A számítás alapján, az EDTA 99,8%-a teljesen deprotonált 7,40-es pH-n. A kalcium és a stroncium EDTA-hoz való kötődési affinitásának kiszámításához a Glendening et al. [48] és Thompson et al. [49] által javasolt módszert használtam, amelyet az 5. ábra mutat. A kationcsere-reakció energetikáját vizsgálom, hogy az izodezmikus reakcióban melyik ion kötődik hatékonyabban a ligandumhoz. A módszer fő előnye, hogy a nem megfelelő báziskészlet-reprezentáció csökkentéséhez vezet [49].



4. ábra Kation-EDTA komplexek GaussView 6.1.1-es verziójával megjelenített szerkezetei



5.ábra Ioncserélődési reakció CaEDTA^{2-} és $\text{Sr}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_8$ között

A komplexstabilitási állandó meghatározása

A különböző fémionok és az EDTA közötti komplexképződés széles körben vizsgált terület, leginkább nehézfémionok ivóvízből való megszűrése céljából. A komplex stabilitási állandó (K) a komplex képződési reakció egyensúlyi állandója, amely az alábbi módon definiálható:

$$K = \frac{[\text{MEDTA}^{2-}]}{[[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}] * [\text{EDTA}^{4-}]}$$

A komplex stabilitási állandó ismeretében a reakció Gibbs szabadentalpia változásának értéke meghatározható (adott T hőmérsékleten és az egyetemes gázállandó ismeretében): $\Delta G = 2.303 \times R \times T \times \log K$

Az EDTA rendszerek stabilitási állandójának kísérleti adatait irodalmi forrásból gyűjtöttem ki, melyeket az alábbi 2. táblázatban foglaltam össze.

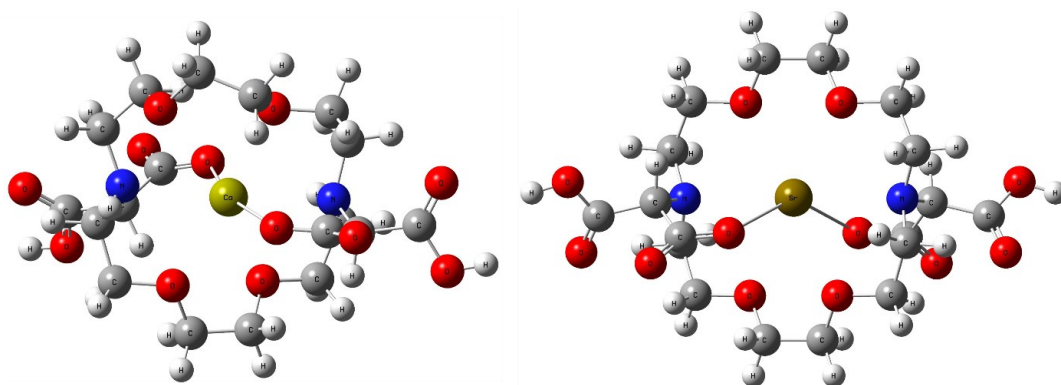
2. táblázat Vizsgált ionok EDTA kelátképzővel alkotott komplexeinek stabilitási állandói (logK)		
Ion	LogK (-)	referencia
Ca^{2+}	10,65	[50]
Sr^{2+}	8,72	

Az ioncserélődési reakció (5.ábra) szabadentalpia változása 24,6 kJ/mol-nak bizonyult, ami a 11 kJ/mol-os kísérleti értéktől jelentősen eltér. Az energiaszámítások pontosítása érdekében csatolt klaszter módszert alkalmaztam a teljes báziskészlet-határérték (CBS) extrapolált elektronenergia becslésére. A protokoll alapját az ORCA kvantumkémiai programcsomagban található "Extrapolate-EP3-DLPNO" [51] összetett módszer és extrapolációs séma szolgáltatta. A korrelációs energia korrekciójának megszerzéséhez kanonikus CCSD(T) számítást végeztem a def2-SVP báziskészlettel, az ezt követő DLPNO-CCSD(T1) számításokat a def2-SVP, def2-TZVP és def2-QZVPP báziskészletekkel végeztem. Minden DLPNO-CCSD(T1) számításhoz TightPNO beállításokat ($T_{\text{cutPairs}} = 10^{-5}$, $T_{\text{cutPNO}} = 10^{-7}$, and $T_{\text{cutMKN}} = 10^{-4}$) alkalmaztam. A CBS Hartree-Fock és korrelációs energiák meghatározásához

kétpontos extrapolációs sémákat [52], [53], [54] használtam. A számításokat az ORCA [55] programcsomaggal végeztem. A reakció korrigált szabadentalpiaváltozása 15,4 kJ/mol lett, amely jó egyezést mutat a kísérleti értékkel és a kémiai pontosság határán belül mozog.

A XI-es kelátképző DFT vizsgálata

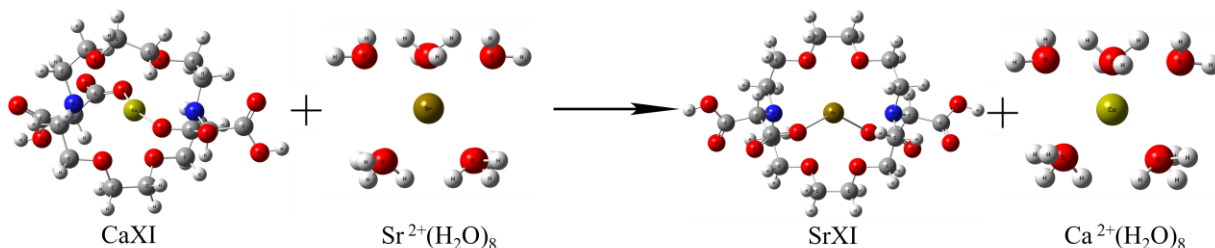
A XI, amely a MSZ 209386 számú magyar szabadalom szerint alkalmas kelátképző lehet a stroncium emberi szervezetből történő kiválasztásában. A XI gyűrűs szerkezetű, 8 lehetséges kötőponttal rendelkezik a fémionok koordinációjához. Szimulációimban a Sr^{2+} és Ca^{2+} ionok XI által történő kelátképzésére koncentráltam (6. ábra).



6. ábra. CaXI (bal) és SrXI (jobb) B3LYP-def2TZVP szinten optimált szerkezetei GaussView 6.1.1 szoftverrel megjelenítve

Termokémiai elemzés

Az EDTA komplexek ion kicserélődési reakcióihoz hasonló módon a XI-es kelátképzővel optimált Ca^{2+} és Sr^{2+} ionok kölcsönhatási energiáit is meghatároztam. Az alábbi egyenlet alapján (7. ábra), a CaXI és $\text{Sr}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_8$ komplexe között lejátszódó ion kicserélődési reakció korrigált szabadentalpiaváltozása $\Delta G = -8,7$ kJ/mol. Ez alapján elmondható, hogy a stroncium erősebb kölcsönhatás kialakítására képes a XI-vel a kalciumnál, a keletkező kelát stabilabb, ami azt eredményezi, hogy a kelátképző stronciumra szelektív.



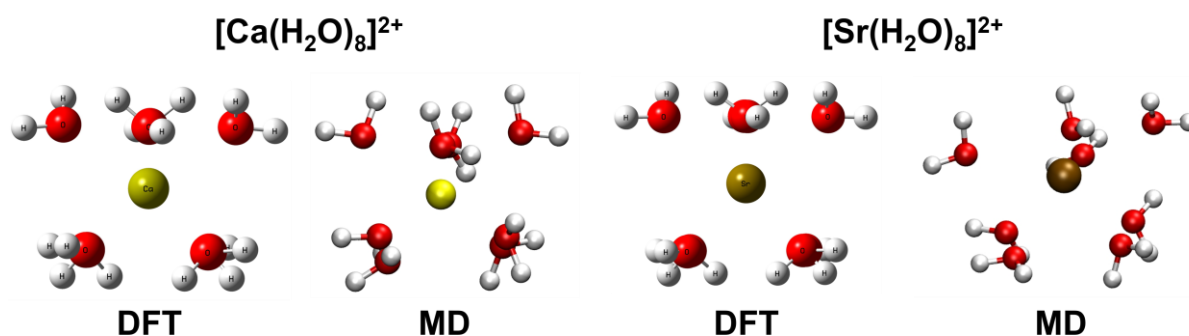
7. ábra Ioncserélődési reakció 3D vázlata

MD szimulációk eredményei

Módszervalidálás a Sr^{2+} és Ca^{2+} ionok vízkoordinációjának elemzésével

A fémionok vizes közegben történő viselkedésének megismeréséhez fontos megvizsgálni az oldószer és az ion között fellépő kölcsönhatásokat, hiszen a kationszolvatáció nagymértékben befolyásolja a makrociklusos ligandumok szelektivitását, a kelátképződés során a koordinált vízmolekulákat szubsztituálja a ligandum. Éppen ezért rendkívül fontos a megfelelő, stabil fémion-aquakomplex szerkezetek megtalálása. Az irodalomban nagy pontosságú kísérleti adatok állnak rendelkezésre az általam is vizsgált stronciumra és kalciumra [56]. A koordinációs szám (CN) és a kötéstávolságok a vizes oldatban lévő hidratált kalciumionok esetében viszonylag szórtaak, a CN 6 és 8 közötti értékéről számoltak be korábbi tanulmányok [57], [58]. Persson és munkatársai azonban tanulmányukban nagy szögű röntgenszórással (LAXS) és kiterjesztett röntgenabszorpciós finomszerkezeti spektroszkópiával (EXAFS) végzett vizsgálatnak köszönhetően arra a következtetésre jutottak, hogy a Ca^{2+} és a Sr^{2+} nyolc koordinált, az átlagos Ca-O kötéstávolság 2,48 Å, míg az átlagos Sr-O kötéstávolság 2,62 Å és mindkettőnek négyzetes antiprizma szerkezete van [56].

Molekuladinamikai szimulációk eredmények a kísérleti adatokkal jól egyeznek, nyolc koordinált víz, négyzetes antiprizma szerkezetek (8. ábra) és kis eltérések az átlagos Ca-O és Sr-O kötéstávolságokban, amelyek az MD dinamikus szerkezetének köszönhetőek (3. táblázat, 4. táblázat).



8. ábra. Ca^{2+} és Sr^{2+} ionok vízkoordinációja DFT és MD szimulációk (ábrán jelölve) alapján.

3. táblázat. Ca²⁺ aqua komplexek vizsgálata és összehasonlítása

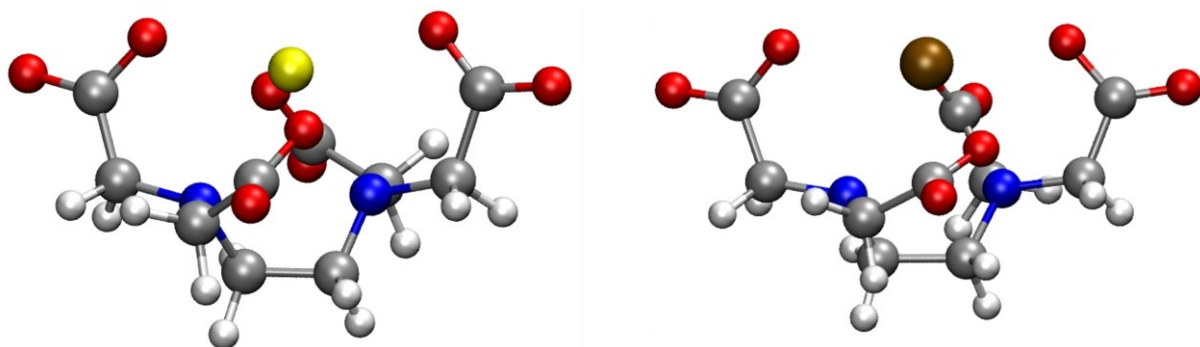
	REF [56]	DFT	TIP3P
CN	8	8	8
r ₁ (Å)	$\bar{r} = 2,48$	2,45	2,49±0,05
r ₂ (Å)		2,45	2,54±0,06
r ₃ (Å)		2,45	2,58±0,15
r ₄ (Å)		2,46	2,65±0,30
r ₅ (Å)		2,48	2,77±0,51
r ₆ (Å)		2,48	2,96±0,71
r ₇ (Å)		2,48	3,16±0,84
r ₈ (Å)		2,48	3,37±0,92

4. táblázat Sr²⁺ aqua komplexek vizsgálata és összehasonlítása

	REF [56]	DFT	TIP3P
CN	8	8	8
r ₁ (Å)	$\bar{r} = 2,62$	2,62	2,68±0,04
r ₂ (Å)		2,62	2,73±0,06
r ₃ (Å)		2,62	2,77±0,15
r ₄ (Å)		2,62	2,80±0,28
r ₅ (Å)		2,62	2,83±0,46
r ₆ (Å)		2,62	2,87±0,64
r ₇ (Å)		2,62	3,16±0,84
r ₈ (Å)		2,62	3,37±0,92

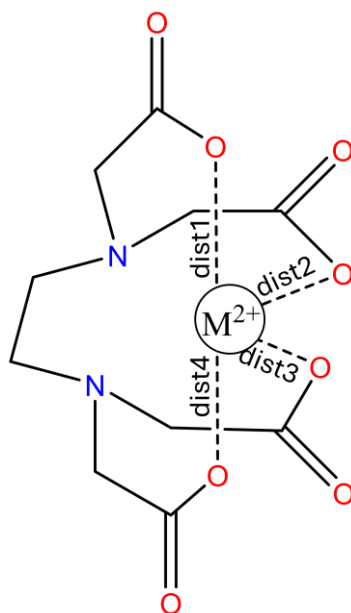
EDTA molekuladinamikai szimulációs vizsgálata

A módszerleírás során ismertetett CGenFF program segítségével a DFT számítások által optimált EDTA molekulaszervezete alapján generáltam a GROMACS programcsomaghoz szükséges erőter és koordináta fájlokat. Ezeket minden esetben egy 4 nm oldalhosszúságú szimulációs dobozba helyeztem 1500 db vízmolekulával és két Ca²⁺ vagy Sr²⁺ ionnal. A produkciós futás után a kapott trajektória (9.ábra) analízisét és DFT eredményekkel való összevetését is elvégeztem.



9.ábra CaEDTA (bal) és SrEDTA (jobb) MD szimulációk során optimált szerkezete VMD 1.9.3 szoftverrel megjelenítve

A négy karboxil csoporton lévő negatív töltéssel rendelkező oxigén és az ion közötti kötéstávolságot megmértem (10.ábra), átlagot és szórást számítottam. A DFT eredményekkel összevetve az eltérés mind a négy esetben 0,15 Å (5.táblázat), a kalcium bekötött az EDTA koordinációs szférájába.



10.ábra Az ion-EDTA szerkezetek analizéséhez szükséges paraméterek bemutatása

5.táblázat CaEDTA²⁻ kelát DFT és MD optimált szerkezetének paraméterei

	DFT(Å)	MD (Å)	ELTÉRÉS (%)
dist1	2,32	2,47±0,07	6,47
dist2	2,32	2,47±0,08	6,47
dist3	2,32	2,47±0,08	6,47
dist4	2,32	2,47±0,07	6,47

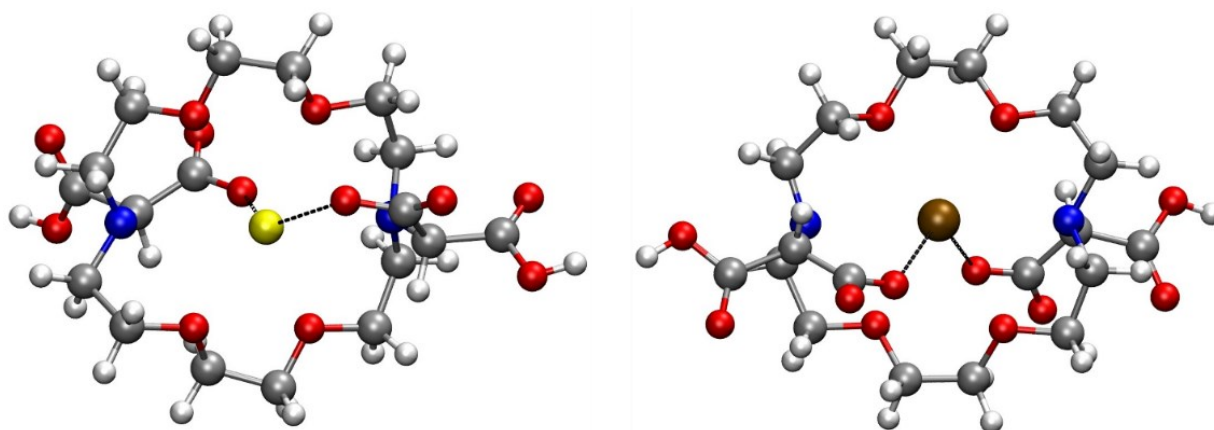
Hasonlóan a kalciumhoz, a stroncium esetében is kicsi eltérés tapasztalható (6.táblázat) a DFT eredményektől (0,2 Å). Összességében elmondható, hogy az ionokat képes megkötni az EDTA, a kvantumkémiai számolások struktúrájával jó egyezést mutat az elvégzett szimuláció, amiből arra következtethetünk, hogy mind az EDTA, mind az ionok erőtere jól parametrizált,

6.táblázat SrEDTA²⁻ kelát DFT és MD optimált szerkezetének paraméterei

	DFT(Å)	MD (Å)	ELTÉRÉS (%)
dist1	2,49	2,68±0,09	7,63
dist2	2,47	2,68±0,09	8,50
dist3	2,47	2,68±0,09	8,50
dist4	2,49	2,68±0,09	7,63

XI molekuladinamikai szimulációs vizsgálata

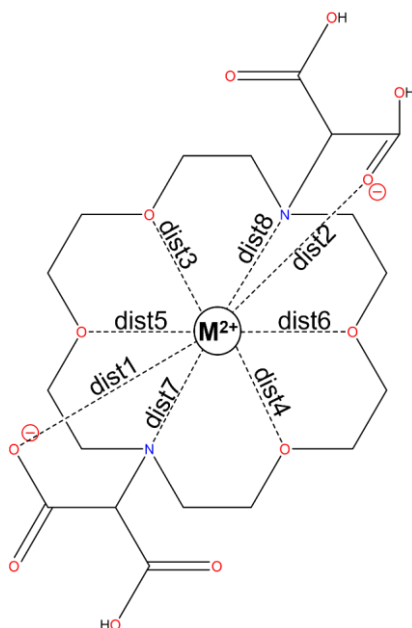
Az EDTA komplexképzőhöz hasonlóan a XI-es kelátképzőt tartalmazó rendszerek molekuladinamikai szimulációját követően a szerkezetek (11. ábra) analízisét és DFT-vel való összevetését végeztem el. Erre az ionok erőtereinek tesztelése miatt van szükség, hiszen a nem megfelelően paraméterezett ion vagy a kelátképző, akkor azok nem képesek stabil kölcsönhatásokat kialakítani egymással



11. ábra. CaXI (bal) és SrXI (jobb) MD szimulációk során optimált szerkezete VMD 1.9.3 szoftverrel megjelenítve.

Összehasonlítás az *ab initio* eredményekkel

Elsőként a kelát jellemzéséhez szükséges geometriai paramétereket definiáltam a DFT számolások eredményei alapján (12. ábra). Nyolc kötéstávolságot határoztam meg a XI kapcsolási pontjai és az ion (M^{2+} általános jelöléssel az ábrán) tömegközéppontja között, annak érdekében, hogy meggyőződjek arról, hogy sikeres volt-e a megkötés, az megfelelően történt-e, és hogy mennyire stabil az adott erőter paraméterek használata esetén.



12. ábra. Az ion-XI szerkezetek analizéséhez szükséges paraméterek bemutatása

A 7. táblázatban a Sr^{2+} ion XI-vel képzett komplexének DFT és MD szimulációk alapján optimált szerkezeti tulajdonságai vannak feltüntetve.

7. táblázat SrXI kelát DFT és MD optimált szerkezetének paraméterei

	DFT(Å)	MD (Å)	ELTÉRÉS (%)
dist1	2,83	2,88±0,13	1,74
dist2	2,83	2,89±0,13	2,08
dist3	2,42	2,72±0,10	11,03
dist4	2,91	2,90±0,11	0,34
dist5	2,71	2,86±0,13	5,24
dist6	2,71	2,86±0,13	5,24
dist7	2,91	2,90±0,11	0,34
dist8	2,42	2,72±0,10	11,03

Jól látható, hogy a nagy pontosságú DFT adatokhoz jól közelít a molekuladinamikai szimuláció során kapott szerkezet, a távolságokban kisebb szórás figyelhető meg, ez a módszer dinamikus jellegéből fakad. Összességében elmondható, hogy mind a XI-es, mind a stroncium erőtere megfelelő, az ion bekötött a kelát tömegközéppontjába.

8. táblázat. CaXI kelát DFT és MD optimált szerkezetének paraméterei

	DFT (Å)	MD (Å)	ELTÉRÉS (%)
dist1	2,56	2,69±0,15	4,83
dist2	2,6	2,66±0,13	2,25
dist3	2,28	2,5±0,08	8,80
dist4	2,6	2,71±0,11	4,06
dist5	2,54	2,63±0,13	3,42
dist6	2,71	2,7±0,15	0,37
dist7	2,61	2,67±0,11	2,25
dist8	2,3	2,52±0,09	8,73

Hasonlóan a stronciumhoz, a kalcium-XI vizsgálatára is sor került (8. táblázat). A DFT adatokkal ebben az esetben is jó egyezés tapasztalható, a szórás értékek 0,1 Å körüliek, ami azt jelenti, hogy a kalcium és a kelát közötti kölcsönhatás stabil. A megfelelő erőterek kiválasztása és az MD szimulációk paramétereinek meghatározása után a következő lépés a kutatásomban a kelátképzés szabadenergiájának molekuladinamikai módszerekkel történő vizsgálata lesz.

Következtetések

Az atomenergia fejlődésének szempontjából elengedhetetlen a sugárvédelem és közegészségügy támogatása, a biztonságos működés és az esetleges balesetek esetén felépítendő stratégia. Az általam vizsgált XI kelátképző vegyület fejlesztésének legfőbb célja a radioaktív stroncium emberi szervezetből való megkötése és eltávolítása. Ehhez azonban még további kísérletek szükségesek, amelyekhez a számítógépes kémiai vizsgálatok nagy mértékben járulhatnak hozzá. TDK dolgozatomban modern sűrűségfunkcionál alapú kvantumkémiai számításokkal sikerült meghatároznom a vizsgált ionok aquakomplexeinek szerkezetét, a kelát rendszerek geometriáját, felállítottam a kalcium- és stroncium-XI közötti stabilitási sorrendet. A Ca^{2+} és Sr^{2+} ionok pontos molekuladinamikai szimulációs reprezentálásához kiválasztottam és validáltam a megfelelő erőter paramétereit, az ion-XI rendszer MD és DFT alapú geometriáinak összehasonlításával. Jövőbeli terveim között szerepel a XI komplex és a meghatározott erőterek hosszabb idejű MD szimulációja, a szabadenergia meghatározásával, valamint új kelátképző vegyületek a már felállított módszer alapján történő, mind DFT, mind molekuladinamikai tesztelése, a stabilitási állandók meghatározása.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni a témavezetőmnek és mentoromnak, Prof. Dr. Szőri Milánnak azt rengeteg segítséget és útmutatást, amit az évek során, valamint a dolgozat elkészítéséhez tőle kaptam. Köszönettel tartozom Dr. Rózsa Zsófia Borbálának, aki a molekuladinamikai szimulációk elvégzésében segített és tutorált, a dolgozat megírásában támogatott. Nélkülük ezen TDK dolgozat nem készülhetett volna el.

„A KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS MINISZTERIUM ÚNKP-23-2 KÓDSZÁMÚ ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK A NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI ÉS INNOVÁCIÓS ALAPBÓL FINANSZÍROZOTT SZAKMAI TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT”.



Irodalomjegyzék

- [1] T. Imanaka, "Comparison of Radioactivity Release and Contamination from the Fukushima and Chernobyl Nuclear Power Plant Accidents," in *Low-Dose Radiation Effects on Animals and Ecosystems*, Singapore: Springer Singapore, 2020, pp. 249–259. doi: 10.1007/978-981-13-8218-5_20.
- [2] *Advances in Small Modular Reactor Technology Developments. A Supplement to: IAEA Advanced Reactors Information System (ARIS). 2020 Edition.* 2020. Accessed: Nov. 15, 2023. [Online]. Available: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:51111609
- [3] A. Burger and I. Lichtscheidl, "Strontium in the environment: Review about reactions of plants towards stable and radioactive strontium isotopes," *Science of The Total Environment*, vol. 653, pp. 1458–1512, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2018.10.312.
- [4] Y. C. Fredholm, N. Karpukhina, R. V. Law, and R. G. Hill, "Strontium containing bioactive glasses: Glass structure and physical properties," *J Non Cryst Solids*, vol. 356, no. 44–49, pp. 2546–2551, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2010.06.078.
- [5] V. S. Jagtap, V. R. Sonawane, D. N. Pahuja, M. G. R. Rajan, B. Rajashekharrao, and A. M. Samuel, "An effective and better strategy for reducing body burden of radiostrontium," *Journal of Radiological Protection*, vol. 23, no. 3, pp. 317–326, Sep. 2003, doi: 10.1088/0952-4746/23/3/307.
- [6] K. Ogawa, T. Fukuda, J. Han, Y. Kitamura, K. Shiba, and A. Odani, "Evaluation of Chlorella as a Decorporation Agent to Enhance the Elimination of Radioactive Strontium from Body," *PLoS One*, vol. 11, no. 2, Feb. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0148080.
- [7] T. G. Levitskaia *et al.*, "Biomaterials for the decorporation of ^{85}Sr in the rat," in *Health Physics*, Sep. 2010, pp. 394–400. doi: 10.1097/HP.0b013e3181c4717d.
- [8] G. I. Csizmadia, Z. Mucsi, A. N. Koczás, and Z. Horváth, "COMPLEX-FORMING COMPOUNDS," WO 2013/098572 A1, Jul. 04, 2013
- [9] McNaught A. D. and Wilkinson A., "Chelation IUPAC," in *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 2nd Edition., Research Triangle Park,

- NC: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 2014. doi: 10.1351/goldbook.C01012.
- [10] A. Sutton, "Reduction of Strontium Absorption in Man by the Addition of Alginate to the Diet," *Nature*, vol. 216, no. 5119, pp. 1005–1007, Dec. 1967, doi: 10.1038/2161005a0.
- [11] K. Y. Lee and D. J. Mooney, "Alginate: Properties and biomedical applications," *Progress in Polymer Science (Oxford)*, vol. 37, no. 1. Elsevier Ltd, pp. 106–126, 2012. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
- [12] R. Hesp and B. Ramsbottom, "Effect of sodium alginate in inhibiting uptake of radiostrontium by the human body," *Nature*, vol. 208, no. 5017, pp. 1341–1342, 1965, doi: 10.1038/2081341A0.
- [13] Y. Idota *et al.*, "Alginate Enhances Excretion and Reduces Absorption of Strontium and Cesium in Rats," 2013.
- [14] F. Ullah *et al.*, "Heterocyclic Crown Ethers with Potential Biological and Pharmacological Properties: From Synthesis to Applications," *Applied Sciences* 2022, Vol. 12, Page 1102, vol. 12, no. 3, p. 1102, Jan. 2022, doi: 10.3390/APP12031102.
- [15] W. Mu *et al.*, "Preparation of crown ether pillared zirconium phosphonate for Strontium Removal," *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, vol. 163, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.jpcs.2022.110604.
- [16] "IUPAC definition of cryptand," in *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Research Triangle Park, NC: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 2014. doi: 10.1351/goldbook.C01426.
- [17] P. M. Allen, *Introduction to Molecular Dynamics Simulation*, vol. Vol. 23. NIC, 2004.
- [18] M. S. Badar, S. Shamsi, J. Ahmed, and Md. A. Alam, "Molecular Dynamics Simulations: Concept, Methods, and Applications," 2022, pp. 131–151. doi: 10.1007/978-3-030-94651-7_7.
- [19] T. Höltzl and T. Veszprémi, *Kémiai szimulációk az atomoktól a vegyipari reaktorokig*. Akadémiai Kiadó, 2019. doi: 10.1556/9789634541714.
- [20] M. Bursch, J. Mewes, A. Hansen, and S. Grimme, "Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry**," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 61, no. 42, Oct. 2022, doi: 10.1002/anie.202205735.

- [21] A. D. Becke, "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories," *J Chem Phys*, vol. 98, no. 2, pp. 1372–1377, 1993, doi: 10.1063/1.464304.
- [22] S. Grimme, "Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction," *J Comput Chem*, vol. 27, no. 15, pp. 1787–1799, Nov. 2006, doi: 10.1002/jcc.20495.
- [23] R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, "Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules," *J Chem Phys*, vol. 54, no. 2, pp. 724–728, Jan. 1971, doi: 10.1063/1.1674902.
- [24] T. H. Dunning, "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen," *J Chem Phys*, vol. 90, no. 2, pp. 1007–1023, Jan. 1989, doi: 10.1063/1.456153.
- [25] F. Jensen, "Polarization consistent basis sets. II. Estimating the Kohn–Sham basis set limit," *J Chem Phys*, vol. 116, no. 17, pp. 7372–7379, May 2002, doi: 10.1063/1.1465405.
- [26] F. Weigend and R. Ahlrichs, "Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 18, p. 3297, 2005, doi: 10.1039/b508541a.
- [27] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, May 2009, doi: 10.1021/jp810292n.
- [28] M. J. Frisch *et al.*, "Gaussian 16, Revision C.01." Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.
- [29] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frisch, "Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields," *Journal of Physical Chemistry®*, vol. 98, no. 45, pp. 11623–11627, 1994, doi: 10.1021/J100096A001/ASSET/J100096A001.FP.PNG_V03.
- [30] F. Weigend and R. Ahlrichs, "Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment

- of accuracy,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 18, p. 3297, 2005, doi: 10.1039/b508541a.
- [31] M. A. González, “Force fields and molecular dynamics simulations,” *École thématique de la Société Française de la Neutronique*, vol. 12, pp. 169–200, Jun. 2011, doi: 10.1051/sfn/201112009.
- [32] K. Vanommeslaeghe *et al.*, “CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields,” *J Comput Chem*, vol. 31, no. 4, pp. 671–690, Mar. 2010, doi: 10.1002/jcc.21367.
- [33] M. J. Abraham *et al.*, “Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers,” *SoftwareX*, vol. 1–2, pp. 19–25, 2015, doi: 10.1016/j.softx.2015.06.001.
- [34] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD: Visual molecular dynamics,” *J Mol Graph*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, Feb. 1996, doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [35] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein, “Comparison of simple potential functions for simulating liquid water,” *J Chem Phys*, vol. 79, no. 2, pp. 926–935, Jul. 1983, doi: 10.1063/1.445869.
- [36] C. S. Babu and C. Lim, “Empirical Force Fields for Biologically Active Divalent Metal Cations in Water,” *J Phys Chem A*, vol. 110, no. 2, pp. 691–699, Jan. 2006, doi: 10.1021/jp054177x.
- [37] N. Naleem, N. Bentenitis, and P. E. Smith, “A Kirkwood-Buff derived force field for alkaline earth halide salts,” *J Chem Phys*, vol. 148, no. 22, p. 222828, Jun. 2018, doi: 10.1063/1.5019454.
- [38] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, and J. R. Haak, “Molecular dynamics with coupling to an external bath,” *J Chem Phys*, vol. 81, no. 8, pp. 3684–3690, Oct. 1984, doi: 10.1063/1.448118.
- [39] P. J. Steinbach and B. R. Brooks, “New Spherical-Cutoff Methods for Long-Range Forces in Macromolecular Simulation STEINBACH AND BROOKS,” 1994.
- [40] U. Essmann, L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee, and L. G. Pedersen, “A smooth particle mesh Ewald method,” *J Chem Phys*, vol. 103, no. 19, pp. 8577–8593, Nov. 1995, doi: 10.1063/1.470117.

- [41] B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, and E. Lindahl, "GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation," *J Chem Theory Comput*, vol. 4, no. 3, pp. 435–447, Mar. 2008, doi: 10.1021/ct700301q.
- [42] S. Miyamoto and P. A. Kollman, "Settle: An analytical version of the SHAKE and RATTLE algorithm for rigid water models," *J Comput Chem*, vol. 13, no. 8, pp. 952–962, Oct. 1992, doi: 10.1002/jcc.540130805.
- [43] S. Nosé, "A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble," *Mol Phys*, vol. 52, no. 2, pp. 255–268, Jun. 1984, doi: 10.1080/00268978400101201.
- [44] W. G. Hoover, "Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions," *Phys Rev A (Coll Park)*, vol. 31, no. 3, pp. 1695–1697, Mar. 1985, doi: 10.1103/PhysRevA.31.1695.
- [45] M. Parrinello and A. Rahman, "Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method," *J Appl Phys*, vol. 52, no. 12, pp. 7182–7190, Dec. 1981, doi: 10.1063/1.328693.
- [46] Z. Mohammadi, S. Shalavi, and H. Jafarzadeh, "Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics," *Eur J Dent*, vol. 07, no. S 01, pp. S135–S142, Sep. 2013, doi: 10.4103/1305-7456.119091.
- [47] "ChemAxon MarvinSketch, version 24.1.0." ChemAxon, Budapest, Hungary, 2024.
- [48] E. D. Glendening and D. Feller, "Dication–Water Interactions: M Clusters for Alkaline Earth Metals M = Mg, Ca, Sr, Ba, and Ra," *J Phys Chem*, vol. 100, no. 12, pp. 4790–4797, Jan. 1996, doi: 10.1021/jp952546r.
- [49] M. Gajewski and M. Klobukowski, "DFT studies of complexes between ethylenediamine tetraacetate and alkali and alkaline earth cations," *Can J Chem*, vol. 87, no. 10, pp. 1492–1498, Oct. 2009, doi: 10.1139/V09-093.
- [50] D. C. Harris and C. A. Lucy, *Quantitative Chemical Analysis, 9th Edition*, 9th ed. New York: W.H. Freeman and Company, 2016.
- [51] D. G. Liakos and F. Neese, "Improved Correlation Energy Extrapolation Schemes Based on Local Pair Natural Orbital Methods," *J Phys Chem A*, vol. 116, no. 19, pp. 4801–4816, May 2012, doi: 10.1021/jp302096v.
- [52] F. Neese and E. F. Valeev, "Revisiting the atomic natural orbital approach for basis sets: Robust systematic basis sets for explicitly correlated and

- conventional correlated ab initio methods?," *J Chem Theory Comput*, vol. 7, no. 1, pp. 33–43, Jan. 2011, doi: 10.1021/CT100396Y/SUPPL_FILE/CT100396Y_SI_001.ZIP.
- [53] S. Zhong, E. C. Barnes, and G. A. Petersson, "Uniformly convergent n -tuple-augmented polarized (nZaP) basis sets for complete basis set extrapolations. I. Self-consistent field energies," *Journal of Chemical Physics*, vol. 129, no. 18, Nov. 2008, doi: 10.1063/1.3009651/71311.
- [54] T. Helgaker, W. Klopper, H. Koch, and J. Noga, "Basis-set convergence of correlated calculations on water," *J Chem Phys*, vol. 106, no. 23, pp. 9639–9646, Jun. 1997, doi: 10.1063/1.473863.
- [55] F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, and C. Riplinger, "The ORCA quantum chemistry program package," *Journal of Chemical Physics*, vol. 152, no. 22, Jun. 2020, doi: 10.1063/5.0004608/1061982.
- [56] I. Persson, "Structures of Hydrated Metal Ions in Solid State and Aqueous Solution," *Liquids*, vol. 2, no. 3, pp. 210–242, Sep. 2022, doi: 10.3390/liquids2030014.
- [57] F. Jalilehvand, D. Spångberg, P. Lindqvist-Reis, K. Hermansson, I. Persson, and M. Sandström, "Hydration of the Calcium Ion. An EXAFS, Large-Angle X-ray Scattering, and Molecular Dynamics Simulation Study," *J Am Chem Soc*, vol. 123, no. 3, pp. 431–441, Jan. 2001, doi: 10.1021/ja001533a.
- [58] Hitoshi. Ohtaki and Tamas. Radnai, "Structure and dynamics of hydrated ions," *Chem Rev*, vol. 93, no. 3, pp. 1157–1204, May 1993, doi: 10.1021/cr00019a014.