

## **ФИЗИКА ПОВЕРХНОСТНЫХ ЯВЛЕНИИ И НАНОСИСТЕМ**

---

---

УДК 541.64

### **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДЛИНЫ ИНИЦИИРУЮЩЕГО ГИДРОФОБНОГО БЛОКА НА МОРФОЛОГИЮ БЕЛКОВОПОДОБНОЙ ГЛОБУЛЫ: ДИССИПАТИВНАЯ ДИНАМИКА ЧАСТИЦ**

**П.О. Бабуркин<sup>1</sup>, П.В. Комаров<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Тверской государственный университет

<sup>2</sup>ИНЭОС, РАН, Москва

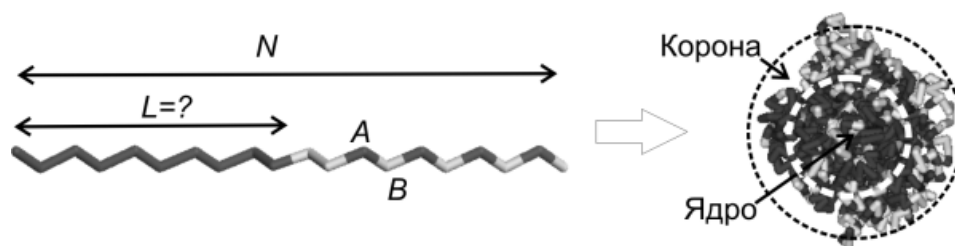
Представлены первые результаты моделирования синтеза и формирования морфологии белковоподобной глобулы в зависимости от длины иницирующего гидрофобного блока. Все расчеты были выполнены в рамках метода диссипативной динамики частиц.

**Ключевые слова:** белковоподобные сополимеры, многомасштабное моделирование, биомиметические молекулярные системы, сополимеризация

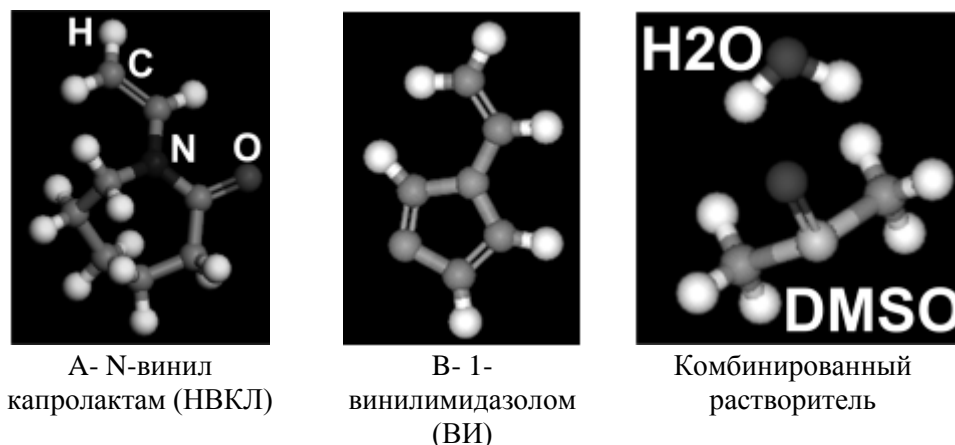
Одной из актуальных задач физической химии высокомолекулярных соединений является разработка новых принципов рационального конструирования энзимо-инспирированных (белково-подобных) сополимеров, которые способны формировать неагрегирующие глобулы в растворе и служить основой для каталитически активных групп [1-6]. В качестве объектов, которые планируется синтезировать, рассматриваются, например, синтетические аналоги  $\alpha$ -химотрипсина и гемоглобина. Данные макромолекулы представляют собой последовательность из мономеров двух типов: гидрофобных (*A*) и гидрофильных (*B*), подчиняющихся статистике Леви-Флайт типа. При выполнении условия плохого растворителя для мономеров типа *A* и хорошего для мономеров типа *B*, полимерные цепи должны формировать устойчивые глобулярные структуры, характерные для белковых макромолекул. При этом, мономеры первого типа должны образовывать плотное ядро, а второго типа корону, препятствующую взаимной агрегации глобул. При проведении реакции синтеза белковоподобных сополимеров, важным фактором является правильный выбор пропорции исходных мономеров. Предполагается, что наличие длинного гидрофобного блока позволит создать зародыши ядра белково-подобной глобулы, однако, остается открытым вопрос, при какой длине гидрофобного блока можно получить стабильные к агрегации глобулы?

Данная работа посвящена решению задачи, связанной с поиском начальной минимальной длины гидрофобного блока  $L$  сополимера  $AB$  типа, при которой в результате реакции сополимеризации может формироваться гидрофильная корона, когда блоки  $A$  типа находятся в условиях плохого растворителя, а блоки  $B$ - типа в условиях хорошего растворителя, см. рис. 1.

Для реализации компьютерной модели получения белково-подобной глобулы были использованы программы Constructor и DPD\_Chem, из состава Программного Комплекса (ПК) [7]. Они позволяют производить построение наносистем на основе данных о химической структуре мономеров их соотношении и вероятности химической реакции.



Р и с . 1 . Схематическое изображение строения полимерной цепи из последовательности гидрофобных  $A$  и гидрофильных  $B$  звеньев и стабилизированной глобулы



Р и с . 2 . Основные компоненты модели

На вход программы Constructor подаются молекулярные структуры, построенные с помощью графического редактора из ПК. Общее число компонент, из которых создавалась реакционная смесь равно 3. В качестве мономеров использовались N-винил капролактam (НВКЛ, мономер типа  $A$ ) и 1-винилимидазолom (ВИ, мономер типа  $B$ ), см. рис. 2. В качестве растворителя использовался 10% раствор

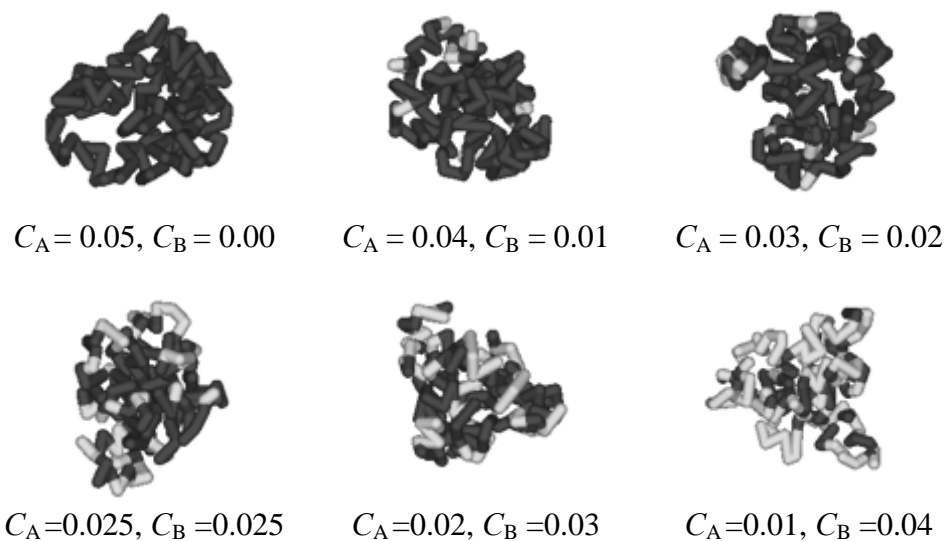
диметилсульфоксида (ДМСО) в воде, эта подсистема в дальнейшем обозначается буквой *S*. Растворитель, при моделировании, использовался для создания условий селективного растворителя для мономеров, с целью непосредственного контроля морфологии формирующихся молекулярных структур.

Атомы водорода на противоположных концах винилового фрагмента  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  мономеров НВКЛ и ВИ были помечены как реакционные атомы. Эти атомы способны формировать ковалентные связи в ходе химической реакции. На выходе программа формирует подготовленное состояние модели реакционной смеси мономеров. В процессе построения системы, исходные полимеризующиеся мономеры и молекулы растворителя аппроксимируются мезоскопическими композитными частицами, с использованием схемы "прямого проецирования", в основе которой лежит метод нейронных сетей (метод "нейронного газа") [8].

Основными параметрами являются: размер ячейки моделирования,  $\chi$  параметры, управляющие взаимодействием мономеров и растворителя, вероятности реакции и концентрации мономеров. Длина ребра ячейки моделирования была зафиксирована значением  $150\text{\AA}$ . В этом случае можно получать модели макромолекул с массами эквивалентными реальным при соответствующих концентрациях. В качестве оптимальной суммарной концентрации  $C_A+C_B$  реагирующих мономеров было выбрано значение 10%. Отношение их концентраций  $C_A:C_B$  варьировалось в диапазоне от 1:0 до 0:1. Были выбраны следующие значения  $\chi$  параметров:  $\chi_{AA}=\chi_{BB}=\chi_{SS}=\chi_{AB}=\chi_{BS}=0$  и  $\chi_{AS}>0.5$ , таким образом, звенья, формирующейся цепи А типа, находятся в условиях плохого растворителя.

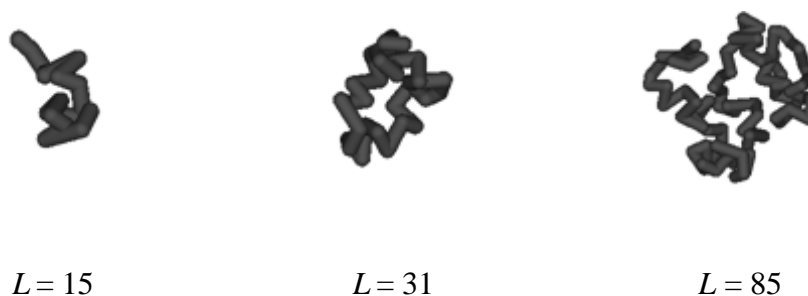
Построенное начальное состояние подавалось на вход программы DPD\_Chem, предназначенной для моделирования химических реакций на крупнозернистом уровне (CG-уровне). В данной программе реализован метод диссипативной динамики частиц. Теоретические основы данного метода изложены в следующих публикациях [9-14]. Показано, что метод ДДЧ удовлетворяет скейлинговой теории полимеров (например, зависимости среднего радиуса инерции клубка от числа звеньев в нем), а также согласуется с динамикой Пауза [15-16]. Используемая программа, была дополнена возможностью моделирования радикальной сополимеризации, поскольку именно по этому механизму происходит реакция между мономерами НВКЛ и ВИ. Все расчеты были выполнены на кластере Чебышев суперкомпьютерного комплекса МГУ. В качестве первого шага были построены глобулы с  $L=0$  при различном начальном соотношении мономеров. Моделирование продолжалось пока в реакционной смеси не оставалось 50% не прореагировавших мономеров. Полученные структуры, показаны на рис. 3. Как видно из

рисунка, при  $C_A:C_B \sim 1:1$ , глобулы имеют хорошо развитую гидрофильную корону.



Р и с . 3 . Глобулярные структуры с  $L=0$  полученных при различном начальном отношении концентраций мономеров  $C_i$

Найденное оптимальное отношение было использовано для моделирования синтеза глобул с  $L>0$ . Построение глобул происходило в два этапа. Сначала были заданы следующие вероятности реакции:  $w_{AA}=0.25$  и  $w_{AB}=w_{BB}=0$ . В этом случае реакция полимеризации разрешена для мономеров  $A$ -типа. Путем задания длительности выполнения программы DPD\_Chem регулировалась длина образующейся цепи. Время реакции сополимеризации варьировалось от 0 до 500,000ДДЧ шагов. Были получены зародыши глобул с  $L$  от 15 до 203 мономера. Мгновенные снимки полученных зародышей глобул показаны на рис. 4.





$L = 111$

$L = 164$

$L = 203$

Р и с . 4 . Зародыши глобулярных структур с различным  $L$



$L = 15, N=967$

$L = 31, N= 948$

$L = 85, N=967$



$L = 111, N=917$

$L = 164, N=927$

$L = 203, N=936$

Р и с . 5 . Примеры глобулярных структур с различным  $L$  и общей длины цепи  $N$ .

На следующем этапе происходила реакция сополимеризации с  $w_{AA}=w_{AB}=w_{BB}$ . Длительность реакции контролировалась расходом мономеров. Процесс сополимеризации останавливался когда  $C_A+C_B$  становилась меньше 50% от исходной концентрации.

Мгновенные снимки полученных глобул показаны на рис. 5. Анализ строения поверхности глобул позволяет сделать заключение, что увеличение длины начального гидрофобного блока приводит к формированию сильно ассиметричных структур с выходом на поверхность больших фрагментов, обогащенных гидрофобными мономерами. Последнее означает, что глобулы с большими значениями  $L$  будут обладать повышенной агрегативной способностью.

Результаты проделанной работы свидетельствуют о том, что глобулы с однородной гидрофильной короной формируются для  $L < 100$ . Найденное значение  $L$  позволяет предположить то, что оптимальный молекулярный вес затравочного блока составляет 2087-13919D.

*Работа выполнена при финансовой поддержке проект РФФ № 14-13-00544. с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В. Ломоносова [17].*

### **Список литературы**

1. Khokhlov A. R., Khalatur P. G. Protein-like copolymers: Computer simulation. // *Physica A* 1998, 249, 253.
2. Khokhlov A. R., Khalatur P. G. Conformation-dependent sequence design (engineering) of AB copolymers. // *Phys. Rev. Lett.* 1999, 82, 3456.
3. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. Biomimetic sequence design in functional copolymers. // *Curr. Opin. Solid State & Mater. Sci.* 2004, 8, 3.
4. Khokhlov A.R., Berezkin A.V., Khalatur P.G. Computer modeling of radical copolymerization under unusual conditions (Highlight Article). // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2004, 42, 5339.
5. Jhon Y. K., Semler J. J., Genzer J., Beevers M., Gus'kova O. A., Khalatur P. G., Khokhlov A. R. Effect of comonomer sequence distribution on the adsorption of random copolymers onto impenetrable flat surfaces. // *Macromolecules* 2009, 42, 2843.
6. Murnen H.K., Khokhlov A.R., Khalatur P.G., Segalman R.A., Zuckermann R.N. Impact of hydrophobic sequence patterning on the coil-to-globule transition of protein-like polymers. // *Macromolecules* 2012, 45, 5229..
7. Программный комплекс, рег. номер ФАП PR13045; <http://fap.sbras.ru/node/4009>
8. Т.М Martinetz, Topology Representing Networks / Т.М. Martinetz, К.Ж. Schulten // *Neural Networks.* – 1994. – V. 7. – P.507-522.
9. Hoogerbrugge P.J., Koelman J.M.V.A. Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics // *Europhys. Lett.* 1992. V. 19. P. 155-160.
10. Koelman J.M.V.A., Hoogerbrugge P.J. Dynamic simulations of hard-sphere suspensions under steady shear // *Europhys. Lett.* 1993. V. 21. P. 363-368.
11. Espanol P., Warren P. Statistical-mechanics of dissipative particle dynamics // *Europhys. Lett.* 1995. V. 30. P. 191-196.
12. Forrest B.M., Suter U.W. Accelerated equilibration of polymer melts by time-corase-graining // *J. Chem. Phys.* 1995. V. 102. P. 7256-7266.

13. Schlijper A.G., Hoogerbrugge P.J., Manke C.W. Computer-simulation of dilute polymer-solutions with the dissipative particle dynamics method // *J. Rheol.* 1995. V. 39. P. 567-579.
14. Groot R. D., Warren P. B. Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation // *J. Chem. Phys.* 1997. V. 107. P. 4423-4435.
15. Spenley N.A. Scaling laws for polymers in dissipative particle dynamics // *Europhys. Lett.* 2000. V. 49. P. 534-540.
16. Lahmar F., Rousseau B. Influence of the adjustable parameters of the DPD on the global and local dynamics of a polymer melt // *Polymer.* 2007. V. 48. P. 3584-3592.
17. Воеводин В.В., Жуматий С.А., Соболев С.И., Антонов А.С., Брызгалов П.А., Никитенко Д.А., Стефанов К.С., Воеводин Вад.В. Практика суперкомпьютера "Ломоносов" // *Открытые системы.* - Москва: Издательский дом "Открытые системы", 2012. С. 7.

**INFLUENCE OF THE INITIATES HYDROPHOBIC BLOCK  
LENGTH ON THE MORPHOLOGY OF PROTEIN-LIKE GLOBULE:  
DISSIPATIVE PARTICLE DYNAMICS**

*P.O. Baburkin<sup>1</sup>, P.V. Komarov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Tver State University, Tver, Russia

<sup>2</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS,  
Moscow, Russia

The first results of the simulation and synthesis of protein-globule formation morphology depending on the length of the initiation of the hydrophobic block. All calculations were performed using the method of dissipative particle dynamics.

**Keywords:** *protein-like copolymers, multiscale modeling, biomimetic molecular systems, copolymerization*

**Об авторах:**

КОМАРОВ Павел Вячеславович – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры общей физики Тверского государственного университета;

БАБУРКИН Павел Павлович – научный сотрудник Тверского государственного университета;