

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА АДСОРБЦИИ ОДНОРОДНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ НА ПОВЕРХНОСТИ ЗОЛОТОЙ НАНОЧАСТИЦЫ

Конъюгаты золотых наночастиц с макромолекулами и молекулами-метками используются для создания биосенсоров и функциональных наносистем в наноэлектронике. Конформационная динамика и характер расположения макромолекулы на поверхности золотой наночастицы оказывает влияние на кинетику переноса энергии между молекулами-метками, кинетику двустадийных фотореакций с участием электронно-возбужденных молекул и молекул кислорода. В такой системе кластерного типа формируется сложный кинетический режим переноса энергии в результате локального плазмон-иницированного изменения скорости индуктивно-резонансного перехода для донор-акцепторных пар, образующих с наноглобулой различные геометрические конфигурации. С использованием статистической теории макромолекул представлено описание зависимости распределения плотности звеньев макромолекулы на поверхности сферической наночастицы. Методом молекулярной динамики (МД) исследовались особенности конформационных перестроек и равновесная структура однородных полипептидов, адсорбированных на поверхности сферической золотой наночастицы радиусом 4 нм. Были рассмотрены однородные полипептиды, состоящие из 100 и 500 протеиногенных аминокислотных остатков. В результате проведенного молекулярно-динамического моделирования были получены равновесные конформационные структуры незаряженных однородных полипептидов, адсорбированных на поверхности сферической золотой наночастицы. Рассчитаны радиальные распределения средней концентрации атомов полипептидов на поверхности золотой наночастицы по 5-ти произведенным модельным расчетам, оценивалось среднее квадратичное отклонение. Произведены формулы, полученными методами статистической теории для распределения плотности звеньев макроцепи на поверхности сферической наночастицы. Численные значения параметров аппроксимации кривых среднего радиального распределения атомов полипептидов на поверхности сферической золотой наночастицы представлены в таблице. Результаты могут быть использованы для корректного описания особенностей кинетики молекулярных реакций в приповерхностных областях золотой наночастицы, покрытой макромолекулярной цепью.

Ключевые слова: молекулярная динамика, макромолекулы, полипептиды, золотая наночастица, адсорбция.

Введение

В настоящее время золотые наночастицы и их конъюгаты с различными молекулами-метками широко изучаются и находят применение в науке и технике, в том числе для биомедицинских целей. Также вызывает интерес изучение золотых наночастиц, которые образуют конъюгаты с молекулами пептидов для создания биосенсоров и функциональных наносистем в наноэлектронике [1]–[4]. В работе [4] предложена модель датчика протеинкиназы, в котором пептид располагается на поверхности золотой наночастицы с молекулой красителя, при этом конформационные изменения пептида могут быть обнаружены по интенсивности эффекта гигантского комбинационного рассеяния света.

В работах [5]–[8] показано, что в наноструктурах, в которых макромолекула адсорбирована на поверхности наночастицы или размещена в нанопоре, наблюдается специфическая кинетика двустадийных фотореакций с уча-

стием электронно-возбужденных молекул, расположенных в приповерхностных областях. Характер протекания таких двустадийных фотореакций чувствителен к изменению конформационной структуры макромолекулы. Такие наноструктуры могут быть использованы при создании активного элемента люминесцентно-оптического измерителя концентрации молекулярного кислорода, сенсора синглетного кислорода для применения в биомедицине, в качестве сенсibilizаторов генерации синглетного кислорода в фотодинамической терапии [5]–[8].

В работе [9] предложена математическая модель кинетики безызлучательной передачи энергии электронного возбуждения (Forster Resonance Energy Transfer) между молекулами, соединенными со сферической металлической наночастицей макромолекулярными линкерами. Показано, что в такой системе кластерного типа формируется сложный кинетический режим переноса энергии в результате локального плазмон-иницированного измене-

ния скорости индуктивно-резонансного перехода для донор-акцепторных пар, образующих с наноглобулой различные геометрические конфигурации. Наблюдаемая при этом картина изменения населенности возбужденных состояний реагентов напоминает результат построения оптического изображения некоторого объекта посредством собирающей (или рассеивающей) линзы. Характеристики макромолекулярного опущечного слоя зависят от температуры T среды, радиуса R наночастицы, положения минимума адсорбционной ямы для звеньев макроцепи и размера a звена-мономера. Эффективная глубина α адсорбционной потенциальной ямы определяется химической структурой полимерной цепи. Изменяя эти параметры – осуществляя, например, точечный лазерный нагрев наноконструкта и, вследствие этого, увеличивая эффективную толщину макромолекулярного слоя, можно регулировать донор-акцепторное распределение молекул в слое и, тем самым, управлять процессом передачи энергии в коллоидном монодисперсном растворе металлических наночастиц [10]. Наблюдаемое в экспериментах [10] увеличение эффективности межмолекулярного переноса энергии в системах, содержащих проводящие наночастицы, авторам удалось объяснить лишь по принятию предположения о различном удалении молекул донора и акцептора от центра сферической наночастицы. Обнаруженная же в результате проведенного моделирования высокая чувствительность скорости межмолекулярного переноса энергии к конфигурационным параметрам трехчастичного кластера «донор-акцептор-плазменная наночастица» может служить методом идентификации относительного размещения молекул в окрестности частицы – рефлектора электромагнитного поля.

Поэтому большое значение имеет изучение конформационной динамики и равновесной структуры макромолекул на поверхности металлических, в частности – золотых наночастиц. В данной работе методом молекулярной динамики исследовались особенности конформационных перестроек и равновесная структура однородных полипептидов, адсорбированных на поверхности сферической золотой наночастицы.

Распределение звеньев идеальной макромолекулы на поверхности сферической наночастицы

Пространственное распределение звеньев идеальной макромолекулы в поле с потенциалом $V(\mathbf{r})$ поверхности адсорбента описывается уравнением [11]:

$$(a^2/6)\nabla^2\psi(\mathbf{r}) = [(V(\mathbf{r}) - \lambda)/kT]\psi(\mathbf{r}), \quad (1)$$

где a – размер мономера, λ – свободная энергия, приходящаяся на одну частицу, ∇^2 – оператор Лапласа, \mathbf{r} – радиус-вектор точки над поверхностью $r > R$. Распределение концентрации звеньев макромолекулы $n(\mathbf{r})$ определяется квадратичной формой функции $\psi(\mathbf{r})$:

$$n(\mathbf{r}) = \text{const } \psi^2(\mathbf{r}). \quad (2)$$

Для нахождения радиального распределения плотности звеньев макромолекулы, адсорбированной поверхностью сферической наночастицы, удобно записать уравнение (1) в сферической системе координат, с началом в центре частицы [12]:

$$\frac{a^2}{6} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} r^2 \frac{\partial}{\partial r} \psi(r) = \frac{(V(r) - \lambda)}{k_B T} \psi(r), \quad (3)$$

где $\lambda = -\frac{a^2}{6} q^2 k_B T$.

В [12] было предложено использовать потенциал $V(r)$ в виде δ -функциональной ямы, моделирующей притяжение звеньев макромолекулы к поверхности наночастицы:

$$V(r) = \begin{cases} -\alpha\delta(r - r_0), & r > R \\ \infty, & r = R \end{cases}. \quad (4)$$

Решение уравнения (3) с потенциалом (4) имеет вид:

$$\begin{cases} \psi_I = A \frac{e^{-qr}(e^{2qr} - e^{2qR})}{2qr}, & R < r < r_0 \\ \psi_{II} = A \frac{e^{-qr}(e^{2qr_0} - e^{2qR})}{2qr}, & r_0 < r < \infty \end{cases}, \quad (5)$$

где q – решение трансцендентного уравнения, содержащего параметры потенциала поверхности наночастицы и температуру:

$$q = \frac{3\alpha}{a^2 k_B T} (1 - e^{2q(R-r_0)}). \quad (6)$$

Молекулярно-динамическое моделирование однородных полипептидов на поверхности золотой наночастицы

Моделирование методом молекулярной динамики производилось с использованием программного комплекса NAMD [13]. Около сферической золотой наночастицы радиусом 4 нм размещался однородный полипептид, состоящий из 100 или 500 протеиногенных аминокислот. В качестве силового поля использовано силовое поле CHARMM 22 [14], [15]. Постоянные потенциала Леннарда-Джонса для атомов золота были заданы, как в силовом поле UFF [16]. Моделирование производилось при постоянной температуре 300 К с шагом по времени 1 фс в течение 1–2 нс. Атомы наночастицы фиксировались. Для каждой рассматриваемой молекулярной системы было произведено по 5 вычислительных экспериментов.

После получения равновесной конформационной структуры на поверхности наночастицы рассчитывалось радиальное распределение концентрации атомов полипептида:

$$n(r) = \frac{N(r, r + dr)}{2\pi r^2 \cdot dr}, \quad (7)$$

где $N(r, r + dr)$ – количество атомов на расстоянии r от центра наночастицы в слое dr . Кроме этого рассчитывалось радиальное распределение средней концентрации атомов полипептида по 5-ти произведенным модельным расчетам $\bar{n}(r)$, оценивалось среднее квадратичное отклонение $(n(r) - \bar{n}(r))^2$. После этого проводилась аппроксимация полученной радиальной концентрации формулами (2, 5, 6).

Результаты МД-моделирования

После проведения молекулярно-динамического моделирования однородных полипептидов было обнаружено, что макромолекулы, которые состояли из заряженных аминокислот (ARG, ASP, HIS, GLU, LYS) не адсорбировались на золотой наночастице или адсорбировались частично, за исключением одного случая для 100 звенового полипептида, состоящего из звеньев ARG (рисунок 1, А), в котором полипептид обвивал наночастицу. Это связано взаимным отталкиванием звеньев друг от друга и, соответственно, большой персистентной длиной и жесткостью макроцепи.

Для полипептидов, которые адсорбировались на поверхности золотой наночастицы, были получены радиальные распределения средней концентрации атомов и произведена оценка среднеекватичного отклонения, согласно формулам (2, 5, 6) были построены аппроксимирующие кривые (рисунок 2). Полученные при построении аппроксимирующих кривых коэффициенты указаны в таблице 1.

Для полипептидов, которые адсорбировались на поверхности золотой наночастицы, были получены радиальные распределения средней концентрации атомов и произведена оценка среднеекватичного отклонения, согласно формулам (2, 5, 6) были построены аппроксимирующие кривые (рисунок 2). Полученные при построении аппроксимирующих кривых коэффициенты указаны в таблице 1.

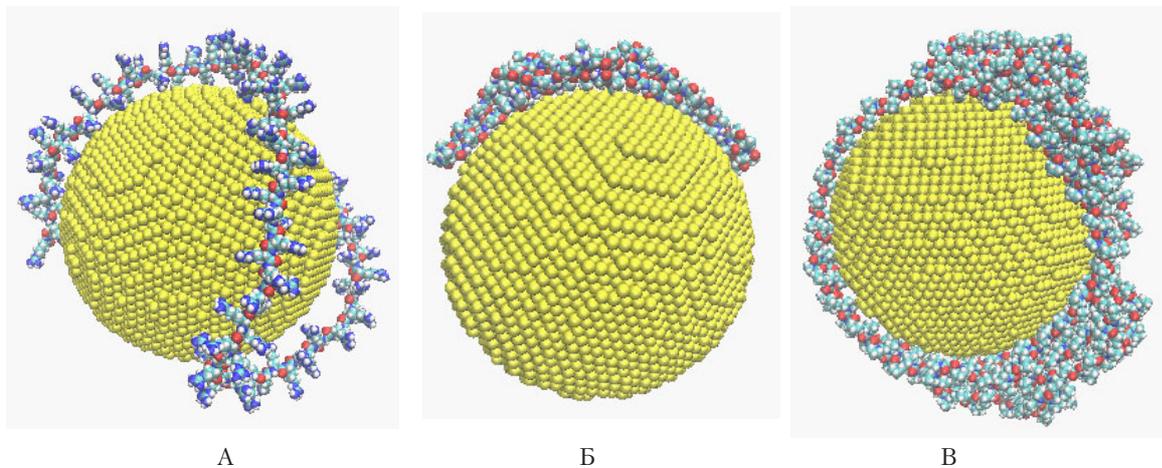


Рисунок 1. Макромолекула из 100 звеньев аргинина (А) и аланина (Б), из 500 звеньев пролина (В) на поверхности золотой наночастицы радиусом 4 нм через 2 нс после начала моделирования.

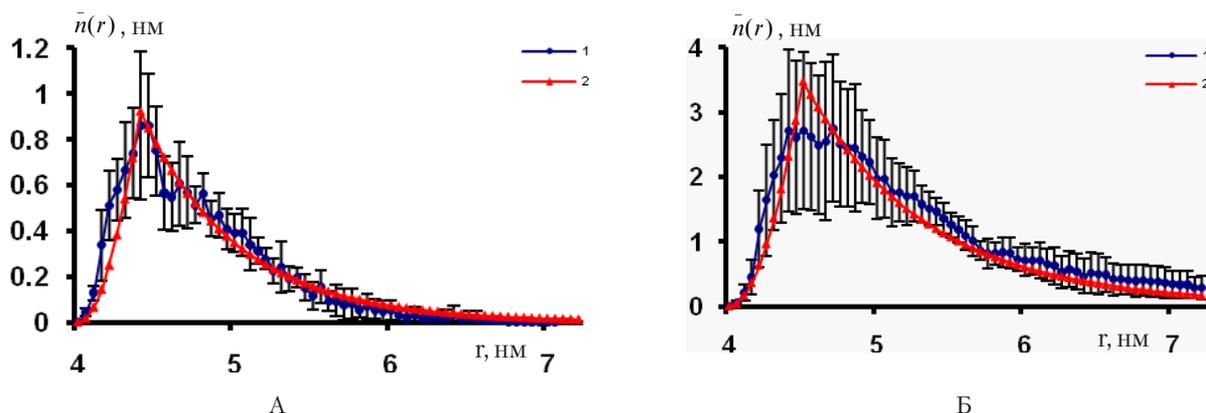


Рисунок 2. Радиальная зависимость средней концентрации атомов полипептида, состоящего из 100 звеньев аланина (А, 1) и из 500 звеньев пролина (Б, 1). Выделенные интервалы на кривых - оценка среднеквадратичного отклонения, аппроксимирующие кривые (А, 2), (Б, 2).

Таблица 1. Параметры аппроксимации кривой среднего радиального распределения атомов полипептидов на поверхности сферической золотой наночастицы формулами (2, 5, 6).

полипептид	r_0 , нм	q , нм ⁻¹	α , эВ·нм
ALA (100; 500)	4.4; 4.45	0.6; 0.52	0.0034; 0.003
ASN (100; 500)	4.65; 4.65	0.46; 0.53	0.0022; 0.0023
CYS (100; 500)	4.45; 4.75	0.36; 0.31	0.0028; 0.0018
GLN (100; 500)	4.65; 4.85	0.53; 0.16	0.0023; 0.00145
GLY (100; 500)	4.6; 4.55	0.73; 0.4	0.0027; 0.0024
ILE (100; 500)	4.5; 4.9	0.47; 0.18	0.0027; 0.0014
LEU (100; 500)	4.6; 4.7	0.27; 0.52	0.0021; 0.0025
MET (100; 500)	4.65; 4.9	0.75; 0.26	0.0026; 0.0015
PHE (100; 500)	4.65; 5.55	0.3; 0.25	0.002; 0.001
PRO (100; 500)	4.35; 4.5	0.62; 0.39	0.0038; 0.0026
SER (100; 500)	4.4; 4.4	0.44; 0.23	0.0032; 0.0029
THR (100; 500)	4.4; 5.4	0.23; 0.35	0.0029; 0.0012
TRP (100; 500)	4.7; 5.2	0.23; 0.18	0.0011; 0.0011
TYR (100; 500)	4.45; 2.25	0.36; 0.5	0.0028; 0.0048
VAL (100; 500)	4.4; 5.4	0.36; 0.41	0.0031; 0.0013

Выводы

В результате проведенного молекулярно-динамического моделирования были получены равновесные конформационные структуры незаряженных однородных полипептидов, адсорбированных на поверхности сферической золотой наночастицы. Радиальные зависимости концентрации атомов полипептидов аппроксимированы формулами (2, 5, 6), полученными

для идеальной макромолекулы методами статистической теории макромолекул. Отклонения этих кривых обусловлены ограничением модели свободно-сочлененной цепи, а, именно, отсутствием учета объемных взаимодействий. Использование моделирования методом молекулярной динамики дает более полную и точную информацию о характере размещения полипептидов на поверхности сферической золотой наночастицы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и правительства Оренбургской области (проект № 14-02-97000), а также Министерства образования и науки РФ (Госзадание № 233).

Список литературы:

1. Yang Y, Burkhard P. Encapsulation of gold nanoparticles into self-assembling protein nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology* 2012, 10:42.
2. Hamed M., Wigenius J., Tai F.I., Bjork P., Aili D. Polypeptide-guided assembly of conducting polymer nanocomposites. *Nanoscale*, 2010, 2, 2058–2061.
3. Fan J., S. Chen S., Gao Y. Coating gold nanoparticles with peptide molecules via a peptide elongation approach. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2003, 28, 199-207.
4. Chen Y., Cruz-Chu E.R., Woodard J., Gartia M.R., Schulten K., Liu L. Electrically induced conformational change of peptides on metallic nano-surfaces. *ACS Nano*, 6:8847-8856, 2012.
5. Кучеренко М.Г., Русинов А.П., Чмерева Т.М., Игнатьев А.А., Кислов Д.А., Кручинин Н.Ю. Кинетика фотореакций в регулярной пористой наноструктуре с цилиндрическими ячейками, заполненными активаторсодержащими макромолекулами. *Оптика и спектроскопия*, т. 107, 3, 510-516, 2009.
6. Kucherenko M. G., Izmodenova S. V., Kruchinin N. Yu., Chmerева T. M. Change in the Kinetics of Delayed Annihilation Fluorescence During Rearrangement of Polymer-Chain Structure in a Nanocavity of a Solid Adsorbent. *High Energy Chemistry*, Vol. 43, № 7, 592-598, 2009.
7. Кучеренко М.Г., Чмерева Т.М., Кручинин Н.Ю., Измоденова С.В. Подрезова Н.С. Кинетика диффузионно-контролируемых фотореакций в приповерхностном слое фуллерен-тубуленовой наночастицы с адсорбированной полимерной цепью. *Вестник Оренбургского государственного университета*, №9, 100-109, 2013.
8. Кучеренко М.Г., Измоденова С.В., Кручинин Н.Ю. Кинетика бимолекулярных диффузионно-контролируемых фотореакций в приповерхностном слое наночастиц с адсорбированными макроцепями. *Матер. Международ. конфер. «Фотоника молекулярных наноструктур»*. Оренбург, ОГУ, 29-31, 2009.
9. Кучеренко М.Г., Измоденова С.В., Чмерева Т.М. Эффект «кинетической линзы» в безызлучательном переносе электронной энергии вблизи металлической наночастицы с макромолекулярным линкером // *Вестник ОГУ*. 2013. №1. С. 112-120.
10. Кучеренко М. Г., Степанов В. Н., Кручинин Н. Ю. Межмолекулярный безызлучательный перенос энергии в кластерах с плазмонными наночастицами / Степанов В. Н., Кручинин Н. Ю. // *Оптика и спектроскопия*. 2015. – Т. 118. - № 1. – С. 107–114.
11. Гросберг А. Ю., Хохлов А.Р. *Статистическая физика макромолекул*. М.: Наука, Гл. ред. физ.-мат. лит. 1989, 344 с.
12. Кучеренко М. Г., Чмерева Т. М. Размещение звеньев полимерной цепи в поле гладкой твердой поверхности и в нанополостях пористого сорбента. *Вестник ОГУ*, №9, 177-184, 2008.
13. Phillips J.C., Braun R., Wang W., Gumbart J., Tajkhorshid E., Villa E., Chipot C., Skeel R.D., Kale L, Schulten K. Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of Computational Chemistry*, 26, 2005, 1781-1802.
14. Best R.B., Zhu X., Shim J., Lopes P.E.M., Mittal J., Feig M., MacKerell Jr. A.D. Optimization of the additive CHARMM all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone phi, psi and side-chain chi1 and chi2 dihedral angles. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8: 3257-3273, 2012.
15. MacKerell Jr. A. D., Bashford D., Bellott M., Dunbrack Jr. R.L., Evanseck J.D., Field M.J., Fischer S., Gao J., Guo H., Ha S., Joseph-McCarthy D., Kuchnir L., Kuczera K., Lau F.T.K., Mattos C., Michnick S., Ngo T., Nguyen D.T., Prodhom B., Reiher III W.E., Roux B., Schlenkrich M., Smith J.C., Stote R., Straub J., Watanabe M., Wiorkiewicz-Kuczera J., Yin D., ad Karplus M. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *Journal of Physical Chemistry B* 102: 3586-3616, 1998.
16. Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard W.A., Skiff W.M. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. SOC.*, Vol. 114, No. 25, 1992.

Сведения об авторах

Кручинин Никита Юрьевич, доцент кафедры радиофизики и электроники Оренбургского государственного университета, кандидат физико-математических наук

460018, Оренбург, пр-т Победы, 13, тел.: (3532) 372457, e-mail: kruchinin_56@mail.ru

Кучеренко Михаил Геннадьевич, директор Центра лазерной и информационной биофизики Оренбургского государственного университета, заведующий кафедрой радиофизики и электроники Оренбургского государственного университета, доктор физико-математических наук, профессор

460018, Оренбург, пр-т Победы, 13, тел.: (3532) 372457, e-mail: rphys@mail.osu.ru