



УДК 541.64:539.2

ПОВЕРХНОСТНЫЕ СТРУКТУРЫ ОЛИГОГЛИЦИНОВ: МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

© 2010 г. О. А. Гуськова^{*, ***, #}, П. Г. Халатур^{*, **, ***}, А. Р. Хохлов^{*, **, ****},
А. А. Чинарев^{*****}, С. В. Цыганкова^{*****}, Н. В. Бовин^{*****}

^{*} Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28;

^{**} Ulm University, A. Einstein Allee, 47, D-89081, Ulm, Germany;

^{***} Тверской государственный университет;

^{****} Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;

^{*****} Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Поступила в редакцию 13.10.2009 г. Принята к печати 22.04.2010 г.

Представлены результаты атомистического молекулярно-динамического (МД) моделирования адсорбции молекул диантенного олигоглицина $[H-Gly_4-NH(CH_2)_5]_2$ на поверхности графита и слюды. Проанализирована структура полученных адсорбционных слоев. Мотивы вторичной структуры пептидных блоков исследованы методами STRIDE (structural identification) и DSSP (dictionary of secondary structure of proteins). Результаты анализа подтверждают возможность формирования структуры полиглицин-II (PGII) в монослоях диантенных олигоглицинов (ДАОГ) на поверхности графита, ранее предполагавшейся на основе данных атомно-силовой микроскопии.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, метод молекулярной динамики, пептиды, полиглицин-II.

ВВЕДЕНИЕ

Многие органические дифильные соединения образуют на поверхности адсорбента тонкие высокоупорядоченные пленки или монослои за счет нековалентного взаимодействия с поверхностью. Изучение формирования тонких пленок необходимо для понимания многих процессов вблизи поверхности раздела фаз, связанных, например, с адгезией или молекулярным узнаванием. Наконец, известно, что адсорбция изменяет свойства поверхностей — поверхностную структуру и заряд, поверхностную энергию, гидрофильность-гидрофобность.

Известно множество вариантов упаковки молекул в высокоупорядоченных монослоях. Наиболее популярные объекты для исследования эффектов на поверхности — длинноцепочечные алканы [1–3], которые при адсорбции образуют монокристаллические слои с параллельной или перпендикулярной ориентацией углеводородных молекул относительно поверхности субстрата. Двумерные кристаллы при этом могут расти вдоль направлений, задаваемых кристаллографической структурой субстрата, образуя эпитаксиальные слои.

Наиболее интригующим феноменом в этой области является так называемый “рост по команде”, когда без дополнительных условий формируются полиморфные кристаллические структуры. К факторам, благоприятствующим их образованию относятся, во-первых, активное соучастие регулярных поверхностей, обладающих определенным типом (“паттерном”) микроструктуры, а во-вторых, высокая эпитаксия адсорбируемых молекул по отношению к субстрату, т. е. соответствие между структурой адсорбируемого вещества и кристаллической решеткой субстрата в определенном кристаллографическом направлении [4]. В этой связи можно отметить получение упорядоченных слоев из сопряженных полимеров, например, политиофенов [5, 6], пептидов и полипептидов [7].

“Умные” материалы, на основе полипептидов, способны обратимо менять конформацию в ответ на внешние воздействия [7–9]. Благодаря таким свойствам можно гибко управлять процессами самосборки пептидов и пептидных гибридов в различные супрамолекулярные ансамбли. Например, на основе глицина были синтезированы ди-, три- и тетраантенные пептиды (рис. 1, 2), которые способны к самосборке в сложные агрегаты как в растворе, так и на поверхности субстратов. В частности, показано, что ассоциирующие гликозилированные пептиды действуют как противовирусные агенты,

Сокращения: МД — молекулярная динамика; ДАОГ — диантенный олигоглицин; STRIDE — structural identification; DSSP — dictionary of secondary structure of proteins; PGII — полиглицин-II; PCFF — polymer consistent force-field.

[#] Автор для связи (тел.: (499) 783-32-73; эл. почта: guskova_olga@mail.ru)

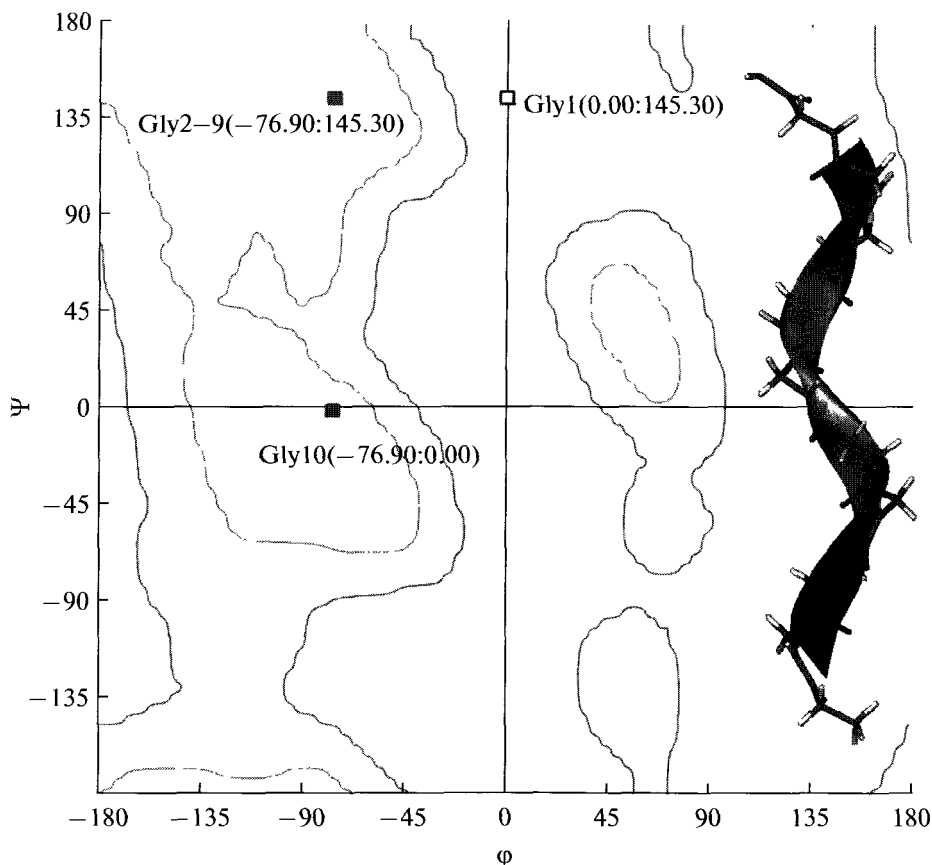


Рис. 3. Карта Рамачандрана для олигоглицина $(\text{Gly})_{10}$. Концевые аминокислотные остатки Gly1 и Gly10 (“краевые эффекты”) имеют углы ϕ и ψ , отличные от углов, характеризующих структуру PGII ($\text{Gly}2-9$). Показана также олигоглициновая спираль в конформации PGII.

Следует также отметить, что на поверхности пептидных монослоев потенциально могут быть иммобилизованы (физически или химически) различные нанообъекты (нанокристаллы с оптическими, магнитными или полупроводниковыми свойствами, вирусы, бактерии, природные или синтетические макромолекулы) или сравнительно небольшие функциональные молекулы (биомолекулы, фото- и хемосенсоры и т.д.). Это открывает широкие возможности для конструирования различных наноразмерных устройств и наноматериалов, причем, в ряде случаев их сборка может быть осуществлена с нанометровой точностью [13].

Проведя анализ высот пептидных слоев, сформированных на поверхности слюды и графита, мы предположили, что они могут быть образованы пептидными молекулами в конформации PGII, однако прямых доказательств этого получено не было [13]. В данной работе описываются результаты молекулярно-динамического моделирования олигоглицинов на поверхности графита и слюды с целью исследовать локальные структурные свойства молекул в адсорбционных слоях.

МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ И МЕТОД РАСЧЕТА

В качестве объекта исследований был выбран диантенный олигоглицин (ДАОГ), $[\text{H-Gly}_4\text{-NH}(\text{CH}_2)_5]_2$, структурная формула которого приведена на рис. 1. Отметим, что в ДАОГ пептидные антенны связаны между собой с помощью гидрофобного линкера, и поэтому молекулы обладают амфифильными свойствами (см. рис. 2).

Из экспериментальных исследований кинетики образования агрегатов на основе линейных олигоглицинов [13] следует, что сборка ДАОГ на поверхности адсорбента происходит существенно быстрее, чем в растворе: к моменту начала образования наночастиц в растворе сборка на поверхности уже завершена. Исходя из этих данных при моделировании адсорбционных слоев мы предполагали, что они уже являются сплошными, а не находятся на стадии формирования.

Исследованные системы содержали 32 молекулы ДАОГ (растворитель (вода) моделировался как диэлектрический фон, $\epsilon_r = 80$) и явно описанные поверхности. Расчеты проводили с использованием валентно-силового поля PCFF [14, 15] (для расчетов

использовалась программа LAMMPS [16]) аналогично тому, как это было сделано для “биомиметиков” в работе [17].

Общая потенциальная энергия системы вычислялась по формуле:

$$V = V_b + V_\theta + V_\varphi + V_{vdW} + V_e + V_{Surf} \quad (1)$$

Здесь V_b и V_θ – вклады деформации валентных связей и углов, V_φ – слагаемое для учета потенциала торсионных углов, V_{vdW} – вклад взаимодействия ковалентно несвязанных атомов, V_e – электростатический вклад. Общие математические выражения для каждого из этих вкладов описаны в работе [15]. Дальнейшая часть электростатических взаимодействий учитывалась при помощи метода обобщенного реактивного поля с радиусом сферы обрезки $r_{RF} = 20 \text{ \AA}$.

Поверхности графита и слюды моделировали с учетом их реального строения. Графит рассматривался как неподвижный тетраслой (межплоскостное расстояние 3.35 \AA) общей площадью 1780 \AA^2 , в котором атомы углерода были зафиксированы в их равновесных позициях на расстоянии 1.42 \AA друг от друга, что соответствует кристаллографической структуре; для этого применялся гармонический потенциал с силовой константой $4kT$. Атомы в графите не имели заряда, поэтому все взаимодействия между адсорбированными молекулами и поверхностью графита рассматривались как Ван-дер-Ваальсовы. Соответствующий вклад в потенциальную энергию системы V_{Surf} описывали парным потенциалом Леннарда-Джонса с учетом трансляционной симметрии субстрата.

Слюду (мусковит (0 0 1) $\text{KAl}_2(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$) также моделировали как неподвижный слой высотой 20 \AA . Площадь поверхности, доступной для адсорбата, составляла 1800 \AA^2 . Параметры элементарной ячейки (рис. 4) приведены в таблице.

В ячейке поверхности адсорбента размещали в основании параллелепипеда перпендикулярно оси Z . Молекулы ДАОГ располагали как это было описано в работе [13].

Исследуемые системы моделировали методом МД (NVT-ансамбль, термостат Нозе-Гувера, $T = 300\text{K}$, $\tau_T = 30 \text{ фс}$). Уравнения движения интегрировали с использованием алгоритма с двумя шагами

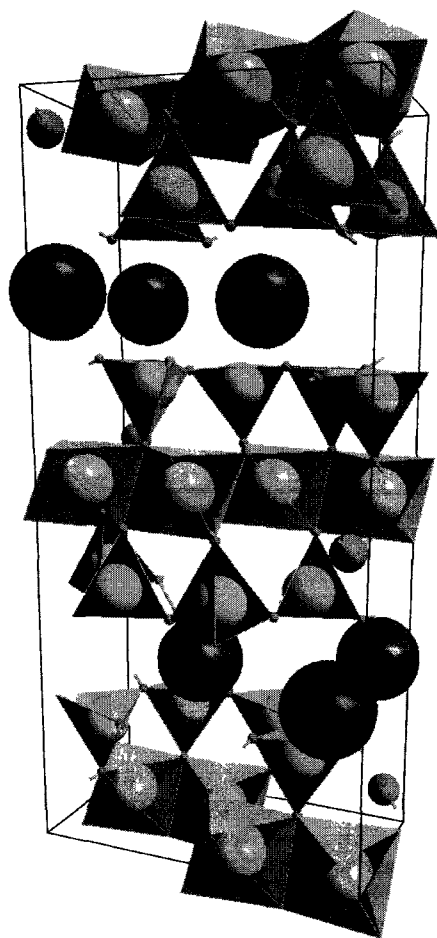


Рис. 4. Элементарная ячейка мусковита (0 0 1) $\text{KAl}_2(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$; визуализация DIAMOND [19]. Основным элементом слюды является трехслойная структура из двух слоев кремне- и алюмоокислородных тетраэдров, соединенных через слой, составленный из октаэдров алюминия. Структура является непрерывной за счет ионов калия.

интегрирования (г-RESPA [18]). В этой методике все силы делятся на две группы – “быстрые” (деформация ковалентных связей, валентных и торсионных углов, Ван-дер-Ваальсовы силы – малый радиус обрезки $r_s = 5 \text{ \AA}$, шаг интегрирования $\tau_s = 2 \text{ фс}$) и “медленные” (дальние электростатические и силы Леннарда-Джонса – больший радиус

Экспериментальные и МД-смоделированные параметры кристаллографической ячейки мусковита (0 0 1) $\text{KAl}_2(\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2$

	$a, \text{ \AA}$	$b, \text{ \AA}$	$c, \text{ \AA}$	α	β	γ
Эксперимент [20]	5.202 ± 0.002	9.024 ± 0.003	20.078 ± 0.008	90.00	95.756 ± 0.006	90.00
МД [21]	5.183	8.968	19.954	90.034	95.643	89.924

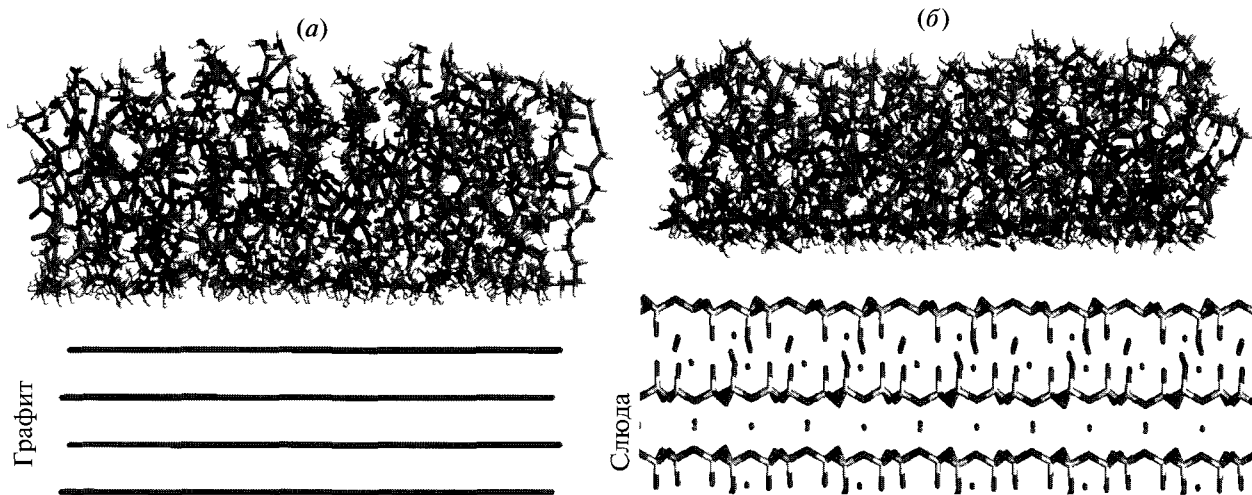


Рис. 5. Мгновенные снимки адсорбционных слоев. (а) – при адсорбции на графите, (б) – при адсорбции на слюде.

обрезки $r_i = 20 \text{ \AA}$, шаг интегрирования $\tau_s = 0.2 \text{ фс}$. Анализ систем проводили по траекториям МД длительностью 3–4.5 нс.

Вторичную структуру пептидных блоков исследовали с помощью программ STRIDE [22] и DSSP [23]. Были проанализированы карты Рамачандрана, карты распределения углов ориентации векторов связей, образующих водородную связь, элементы вторичной структуры и мгновенные снимки систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расположение молекул по отношению к поверхности можно оценить исходя из анализа мгновенных снимков систем. На рис. 5 представлены снимки адсорбционных слоев олигоглицинов на графите (а) и слюде (б). Моделирование показало, что олигопептидные цепи в слоях ориентированы нормально по отношению к поверхности адсорбента (аналогичный вывод был сделан в экспериментальных исследованиях ДАОГ [13]). Следует также отметить, что гидрофобная поверхность графита становится гидрофильной, а поверхность слюды – наоборот, гидрофобной, то есть происходит модифицирование свойств поверхностей. Адсорбционные слои в обоих случаях стабильны на временах моделирования; разница между ними заключается в ориентации молекул ДАОГ относительно адсорбента: в случае графита на свободной поверхности слоя локализуются аминогруппы, а в случае слюды – гидрофобные фрагменты олигоглицинов. Кроме того, эти слои имеют разную высоту (рис. 5).

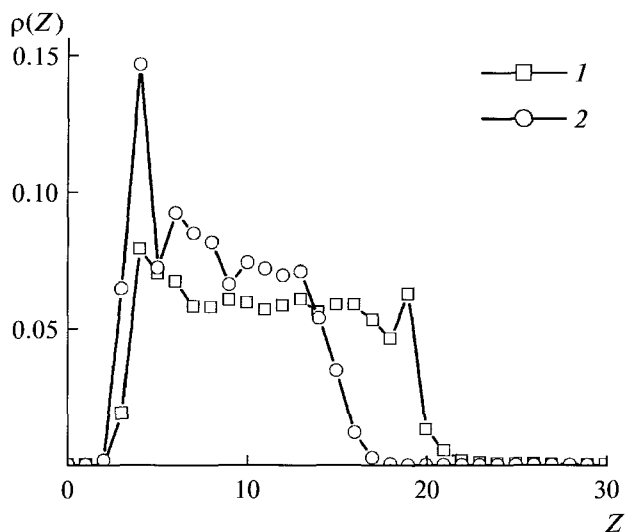


Рис. 6. Профиль плотности адсорбированных молекул; 1 – графит, 2 – слюда. Z соответствует расстоянию до плоскости адсорбции.

На рис. 6 показаны функции распределения плотности $\rho(Z)$, характеризующей среднее число атомов ДАОГ, находящихся на расстоянии Z от поверхности адсорбента. Из этих данных следует, что при адсорбции на слюде молекулы ДАОГ образуют более плотные слои (толщина слоя 15 \AA) из-за преимущественно электростатического взаимодействия аминогрупп с отрицательно заряженной поверхностью (функция распределения имеет четкий пик при $Z \approx 5 \text{ \AA}$). При этом пептидные сегменты молекул ДАОГ изгибаются (рис. 7б), делая невозможным образование структуры РГII в адсорбционном слое на слюде. Однако следует отметить, что в реальности самосборка ДАОГ на поверхности слюды может происходить постадийно и

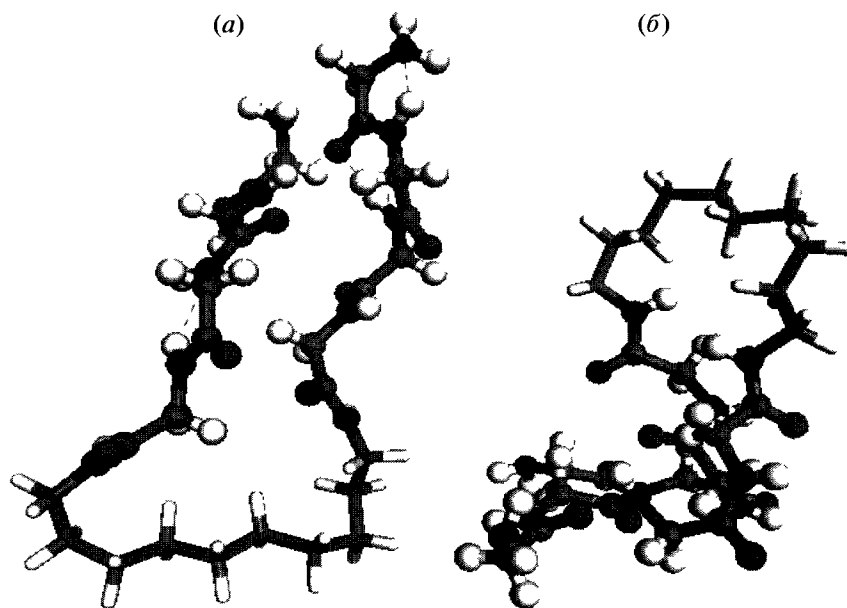


Рис. 7. Типичные конформации ОАОГ в адсорбционном слое на графите (а) и слюде (б).

приводить к образованию бислойных структур (см. рис. 2). Мы не учитывали этого при моделировании, и полученный результат не позволяет однозначно исключить возможности формирования структуры РГII в бислойных структурах.

При адсорбции на графите все сегменты ОАОГ оказываются вытянутыми и не имеют изломов (рис. 7а). Функция распределения не имеет четко выраженных максимумов (рис. 6); толщина слоя в этом случае больше – 20 Å, что хорошо согласуется с экспериментальными данными [13].

Для анализа вторичной структуры пептидных сегментов мы использовали модули STRIDE и DSSP. Определение возможных элементов вторичной структуры в этом случае основано на алгоритме, который одновременно определяет водородные связи (DSSP, STRIDE) и распределение торсионных углов (STRIDE). Для того чтобы охарактеризовать степень конформационной подвижности пептидных сегментов, была рассчитана двумерная функция распределения плотности $\rho(\varphi, \psi)$, равная вероятности обнаружить пары торсионных углов φ и ψ для различных остатков пептида. Подобная функция плотности вероятности позволяет оценить эффективную свободную энергию системы.

Распределение торсионных углов φ и ψ для пептидных сегментов в ОАОГ при адсорбции на графите изображено на карте Рамачандрана на рис. 8. Отклонение пар φ и ψ от значений, обнаруженных для канонических структур, в этом случае может стать хорошей диагностикой перегруппировок, обусловленных адсорбцией и межмолекулярными взаимодействиями.

На основе карт Рамачандрана можно сделать вывод, что конформация пептидных фрагментов локализована в основном в области нерегулярных мотивов вторичной структуры – β -изгибов (γ и γ' на рис. 8; наборы углов φ/ψ (–60; 60) и (60; –60)) [25]. Анализ показал, что глицин, занимающий очень малый объем из-за отсутствия заместителя у C^α -атома углерода, позволяет сближаться различным полипептидным цепочкам или частям одной цепи на малые расстояния, при которых возможно образование внутримолекулярных водородных связей. Глицин в этом случае является вершиной β -тяжей (β , рис. 8) (их доля очень мала и составляет 0.08). Это наблюдение согласуется с теоретическими исследованиями трипептидов [26].

Помимо указанных, особого внимания заслуживает область на карте, в которую попадает пара $\varphi = -76.9$; $\psi = 145.3$ – конформация РГII (рис. 3, 8). Это означает, что пептидные цепи ОАОГ при адсорбции на графите организуются в двумерные кристаллы со структурой РГII.

Остальная часть пептидных цепей характеризуется клубковыми конформациями (в которых наборы торсионных углов φ/ψ отличаются от известных канонических структур). Как показывают мгновенные снимки систем, клубковые конформации могут реализоваться за счет “краевых” эффектов – концевых аминокислотных остатков или остатков, соединенных с углеводородным мостиком.

Таким образом, проведенное молекулярное моделирование подтверждает возможность формирования структуры РГII в монослоях ОАОГ в процессе самосборки на поверхности графита. Множествен-

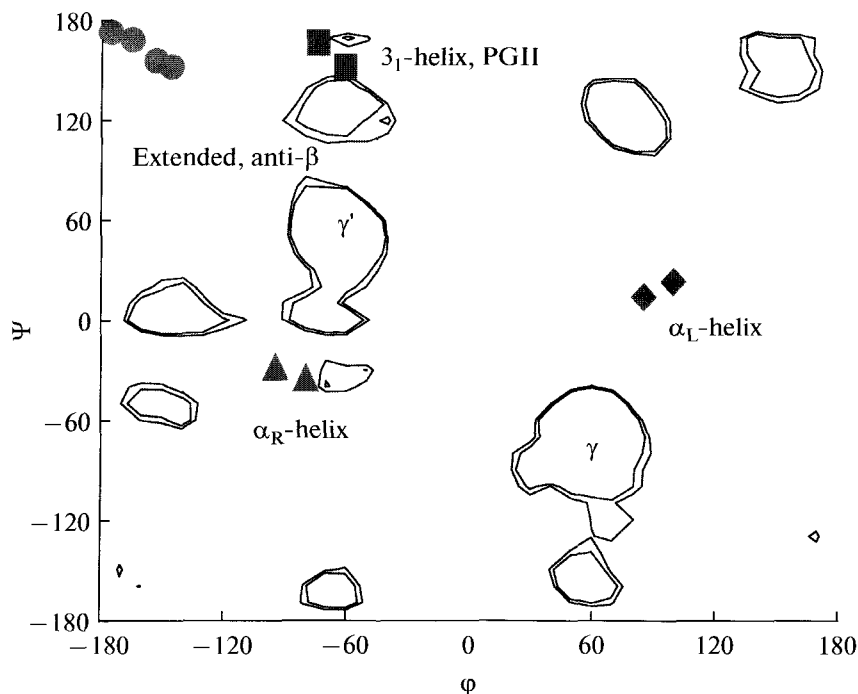


Рис. 8. Карта Рамачандрана для торсионных углов ϕ и ψ в остатках глицина в ДАОГ (при адсорбции на графите), исследованных в данной работе (контурные линии), и глициновых остатков в трипептидах [24] в β -листах (кружки), α_R - и α_L -спиралях (треугольники и ромбы, соответственно), а также в конформации PGI (квадраты), γ и γ' – области нерегулярных мотивов вторичной структуры (β -изгибов).

ные водородные связи, возникающие между олигоглициновыми цепями в пептидном монослое, определяют его высокую стабильность, что, в свою очередь, открывает возможность конструирования различных наноустройств и материалов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и SFB 569 (“Hierarchic Structure Formation and Function of Organic-Inorganic Nanosystems”, Ulm, Germany, project A11), гранта Президиума РАН #15 (“Происхождение биосферы и эволюция геобиологических систем”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leunissen M.E., Graswinckel W.S., van Enkevort W.J.P., Vlieg E. // *Crystal Growth & Design*. 2004. V. 4. P. 361–367.
2. Espeau Ph., Reynolds Ph.A., Dowling T., Cooksonb D., Whitea J.W. // *J. Chem. Soc., Faraday Trans*. 1997. V. 93. P. 3201–3208.
3. Wu Z., Ehrlich S.N., Matthies B., Herwig K.W., Pengcheng D., Volkmann U.G., Hansen F.Y., Taub H. // *Chem. Phys. Lett*. 2001. V. 348. P. 168–174.
4. Криксин Ю.А., Халатур П.Г., Хохлов А.П. // *Матем. моделирование*. 2005. Т. 17. С. 103–112.
5. Azumi E., Götz G., Bäuerle P. // *Synth. Met*. 1999. V. 101. P. 544–545.
6. Gus'kova O.A., Mena-Osteritz E., Schillinger E., Khalatur P.G., Bäuerle P., Khokhlov A.R. // *J. Phys. Chem. C*. 2007. V. 111. P. 7165–7174.
7. Sneer R., Weygand M.J., Kjaer K., Tirell D.A., Rapaport H. // *ChemPhysChem*. 2004. V. 5. P. 747–750.
8. Chen P. // *Colloids and Surfaces A: Physiochem. Eng. Aspects*. 2005. V. 261. P. 3–24.
9. Tu R.S., Tirell M. // *Advanced Drug Delivery Rev*. 2004. V. 56. P. 1537–1563.
10. Tuzikov A., Chinarev A., Gambaryan A., Oleinikov V., Klinov D., Matsko N., Kadykov V., Ermishov M., Demin I., Demin V., Rye P., Bovin N. // *ChemBioChem*. 2003. V. 4. P. 147–154.
11. Crick F., Rich A. // *Nature*. 1955. V. 176. P. 780–781.
12. Dwivedi A.M., Krimm S. // *Biopolymers*. 1982. V. 21. P. 2377–2397.
13. Бовин Н.В., Тузиков А.Б., Чинарев А.А. // *Российские нанотехнологии*. 2008. Т. 5–6. С. 98–111.
14. Hwang M.J., Stockfisch T.P., Hagler A.T. // *J. Am. Chem. Soc*. 1994. V. 116. P. 2515–2525.
15. Sun H. // *J. Comput. Chem*. 1994. V. 15. P. 752–768.
16. Plimpton S.J. // *J. Comp. Phys*. 1995. V. 117. P. 1–19.
17. Гуськова О.А., Шиллингер Э., Халатур П.Г., Бёйерле П., Хохлов А.П. // *Высокомолекулярное соединение. Сер. А*. 2009. Т. 51. С. 636–652.

18. *Martyna G.J., Tuckerman M.E., Tobias D.J., Klein M.L.* // *Mol. Phys.* 1996. V. 87. P. 1117–1157.
19. <http://www.crystalimpact.com/diamond>
20. *Kuwahara Y.* // *Phys. Chem. Miner.* 1999. V. 26. P. 198–205.
21. *Wang J., Kalinichev A.G., Kirkpatrick R.J., Gygan R.T.* // *J. Phys. Chem. B.* 2005. V. 109. P. 15893–15905.
22. *Frishman D., Argos P.* // *Proteins: Structure, Functions and Genetics.* 1995. V. 23. P. 566–579.
23. *Kabsch W., Sander C.* // *Biopolymers.* 1983. V. 22. P. 2577–2637.
24. *Chekmenov E.Y., Xu R.Z., Mashuta M.S., Wittebort R.J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. P. 11894–11899.
25. *Karplus P.A.* // *Protein Sci.* 1996. V. 5. P. 1406–1420.
26. *Mehdizadeh A., Chass G.A., Farkas Ö., Perczel A., Torday L.L., Varro A., Papp J.G.* // *J. Mol. Struct. (Theochem).* 2002. V. 588. P. 187–200.

Oligoglycine Surface Structures: Molecular Dynamics Simulation

**O. A. Gus'kova^{a, b, #}, P. G. Khalatur^{a, b, c}, A. R. Khokhlov^{a, b, d},
A. A. Chinarev^e, S. V. Tsygankova^e, N. V. Bovin^e**

[#] Phone: (499) 783-32-73; e-mail: guskova_olga@mail.ru

^a*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS 119991 Moscow,
Vavilova Str., 28*

^b*Ulm University Ulm, Germany*

^c*Tver' State University*

^d*M.V. Lomonosov Moscow State University*

^e*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS*

The full-atomic molecular dynamics (MD) simulation of adsorption mode for diantennary oligoglycines [H-Gly₄-NH(CH₂)₅]₂ onto graphite and mica surface is described. The resulting structure of adsorption layers is analyzed. The peptide second structure motives have been studied by both STRIDE (structural identification) and DSSP (dictionary of secondary structure of proteins) methods. The obtained results confirm the possibility of polyglycine II (PGII) structure formation in diantennary oligoglycine (DAOG) monolayers deposited onto graphite surface, which was earlier estimated based on atomic-force microscopy measurements.

Key words: computer simulation, molecular dynamics simulation, peptides, polyglycine II