

## МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗАННЫХ С АТОМАРНЫМИ КЛАСТЕРАМИ ПОЛИАМФОЛИТНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ НА ПОВЕРХНОСТЯХ МЕТАЛЛОПОДОБНЫХ НАНООБЪЕКТОВ

© 2020 г. Н.Ю. Кручинин, М.Г. Кучеренко

Центр лазерной и информационной биофизики Оренбургского государственного университета,  
460018, Оренбург, просп. Победы, 13

E-mail: kruchinin\_56@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2019 г.

После доработки 21.01.2020 г.

Принята к публикации 22.01.2020 г.

С использованием молекулярно-динамического моделирования были исследованы электрически индуцированные конформационные изменения полиамфолитных полипептидов, связанных с модельными металлическими атомарными кластерами, на поверхностях металлоподобных наночастицы и подложки с равномерным распределением электрического заряда, а также на поверхности поляризованной наночастицы. Рассчитаны средние расстояния между связанными с полипептидом атомарными кластерами и адсорбентом при изменении плотности заряда на его поверхности. Электрически индуцированные изменения конформаций полиамфолита приводили к значительному смещению атомарных кластеров, связанных с макроцепью, относительно адсорбирующей поверхности нанобъекта, что может быть использовано в сенсорах на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса и гигантского комбинационного рассеяния, а также в нанозондах с регулируемыми или переключаемыми под воздействием электрического поля параметрами.

*Ключевые слова:* молекулярная динамика, полиамфолитные полипептиды, атомарные кластеры, наночастицы, адсорбция, электрически индуцированные конформационные изменения.

DOI: 10.31857/S0006302920020027

В современных биомедицинских исследованиях, а также при разработке различных химических сенсоров, таких как сенсоры на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса или гигантского комбинационного рассеяния, широко используются пробиологические наноструктуры, в которых конформации адсорбированных на поверхностях нанобъектов полипептидных цепей, связанных с золотыми наночастицами, могут изменяться под различными внешними воздействиями [1–9]. В качестве нанобъектов могут выступать как плоские металлические или полупроводниковые поверхности, так и цилиндрические или сферические объекты нанометрового радиуса, такие как наностержни, наночастицы и квантовые точки, которые могут располагаться на подложке, образуя наноструктурированную поверхность. С целью усиления сигнала и повышения чувствительности сенсоров на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса и гигантского комбинационного

рассеяния полимерные молекулы, адсорбированные на золотой подложке, часто связывают с наночастицами золота [1–9]. Также подобные гибридные нанобъекты могут быть использованы в качестве нанозондов с перестраиваемыми характеристиками в биохимических и биофизических исследованиях. Поэтому перспективным для создания новых чувствительных элементов приборов является разработка методов управления изменениями конформаций полимерных цепей под воздействием статического электрического поля [10, 11], а также электромагнитного излучения.

На конформационную структуру адсорбированных макромолекулярных цепей существенное влияние оказывает форма адсорбента [12–15]. При этом в гибридных наносистемах, чувствительных к воздействию электрического поля, удобным является использование полиамфолитных макроцепей [15]. Если наносистему, в которой полиамфолитная макроцепь адсорбирована на твердой поверхности, поместить во внешнее электрическое поле, то конформационная струк-

Сокращение: МД – молекулярная динамика.

тура макромолекулы изменится в зависимости от направления и величины вектора напряженности поля. В том случае, если с полимерной цепью будет связана какая-либо молекула (например, молекула красителя) или атомарный кластер небольшого размера, то при перестройке конформационной структуры макроцепи расположение таких атомарных групп также будет изменяться.

Если металлический нанобъект находится во внешнем электрическом поле, то на его поверхности индуцируются электрические заряды и происходит его поляризация, а электрическое поле вокруг нанобъекта сильно искажается. На поверхности сферической наночастицы заряды распределяются с поверхностной плотностью, пропорциональной косинусу угла направлением вектора электрического поля и нормали к поверхности наночастицы. В случае размещения полиамфолитной макромолекулы на поверхности поляризованной металлической наночастицы подобное распределение индуцированных зарядов будет оказывать существенное влияние на ее конформационную структуру. Если воздействовать на гибридную наносистему такого типа электромагнитным излучением, то при низкой частоте изменения электрического поля конформационная структура адсорбированной макроцепи будет успевать перестраиваться вслед за вариациями электрического поля.

Такие электрически индуцированные изменения конформационной структуры связанных с кластерами золота полиамфолитных макроцепей приведут к появлению новых условий в сенсорах на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса и гигантского комбинационного рассеяния, а также других сенсорах, действие которых основано на использовании ферстеровского переноса энергии между связанными макроцепью нанобъектами. Это может быть полезным при создании сенсоров и нанозондов нового поколения с улучшенными характеристиками, перестраиваемыми под воздействием электрического поля.

Поэтому целью данной работы является исследование характера расположения и конформационной мобильности связанных с атомарными кластерами полиамфолитных полипептидов на поверхности однородно заряженных и поляризованных нанобъектов.

### МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

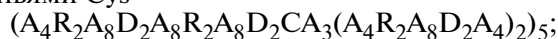
Было произведено молекулярно-динамическое (МД) моделирование полиамфолитных полипептидов с разными законами распределения положительных и отрицательных аминокислотных остатков размером от 100 до 400 звеньев на

поверхностях металлоподобных подложки и наночастицы.

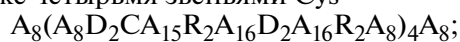
Полиамфолитные полипептиды состояли из аминокислотных остатков Ala (A) с равномерно распределенными положительно заряженными звеньями Arg (R) и отрицательными Asp (D), а также от одного до пяти звеньев Cys (C), каждое из которых могло быть ковалентно связано с модельным металлическим кластером из 32 или 80 атомов. Аминокислотный остаток Cys вместе со связанным с ним атомарным кластером располагался около заряженного звена, обычно у остатка Asp. МД-моделирование было произведено как для связанных с атомарными кластерами полипептидов, так и без них.

На поверхности металлоподобной наночастицы проводили МД-моделирование со следующими полипептидами:

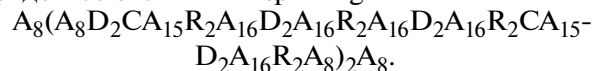
1) полипептид A315R40D40C5, состоящий из 400 аминокислотных остатков с 315 звеньями Ala с равномерно распределенными 20 парами звеньев Asp и 20 парами звеньев Arg, а также пятью звеньями Cys –



2) полипептид A268R16D16C4\_1, состоящий из 304 аминокислотных остатков с 268 звеньями Ala с равномерно распределенными восемью парами звеньев Asp и восемью парами звеньев Arg, а также четырьмя звеньями Cys –



3) полипептид A268R16D16C4\_2, состоящий из 304 аминокислотных остатков с 268 звеньями Ala с равномерно распределенными восемью парами звеньев Asp и восемью парами звеньев Arg, а также четырьмя звеньями Cys, расположенными рядом со звеньями Asp и Arg –



Были рассмотрены следующие полипептиды из 100 аминокислотных остатков, адсорбированные на металлоподобной подложке:

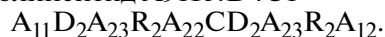
1) полипептид A89R5D5C1 –



2) полипептид A79R10D10C1 –



3) полипептид A91R4D4C1 –



Модель металлоподобной наночастицы была получена путем вырезания шара радиусом 1.5 нм из модельного кристалла золота (гранцентрированная кубическая решетка). Модель металлоподобной подложки также была построена из модельного кристалла золота со сторонами 14 нм и толщиной в две элементарные ячейки, при этом полипептид располагался на ней вблизи кристаллографической поверхности Au(001). Модели ме-

таллических кластеров из 32 и 80 атомов были построены согласно работе [16], в которой они были получены методом Монте-Карло из атомов золота. Атомы наночастицы и подложки в процессе моделирования оставались зафиксированными.

МД-моделирование проводили с использованием программного комплекса NAMD 2.12-2.13 [17]. Для полипептидов было использовано силовое поле CHARMM22 [18]. Взаимодействия полипептидов с металлоподобными подложкой и наночастицей описывали потенциалом Леннарда-Джонса, разработанным в работе для атомов золота [19]: глубина потенциальной ямы для атома золота задавалась равной  $-5.29$  ккал/моль, а минимум потенциала находился на расстоянии  $2.951$  Å. Взаимодействие связанных аминокислотного остатка Cys полипептида и модельного металлического кластера описывалось потенциалами, разработанными в работе [20] для связанного атома серы аминокислотного остатка Cys с атомом золота металлической подложки: для гармонического потенциала валентной связи Au-S равновесное расстояние было равно  $2.531$  Å, константу жесткости связи задавали равной  $198$  ккал/(моль·Å<sup>2</sup>); для связи S-C данные параметры были равны  $1.836$  Å и  $205$  ккал/(моль·Å<sup>2</sup>) соответственно. Валентный угол Au-S-C имел равновесное значение  $109^\circ$ , а коэффициент жесткости в гармоническом потенциале валентного угла был равен  $46.347$  ккал/моль [20]. Потенциал двугранного угла Au-S-C-C имел следующие параметры: сдвиг фазы  $180^\circ$ , константа жесткости  $0.31$  ккал/моль, кратность торсионного барьера равна двум; для угла S-C-C-C данные параметры были равны соответственно  $-19^\circ$ ,  $0.22$  ккал/моль и  $2$  [20]. Потенциал Ван-дер-Ваальса обрезали на расстоянии  $1.2$  нм с помощью функции сглаживания между  $1.0$  и  $1.2$  нм. Электростатические взаимодействия рассчитывали непосредственно на расстоянии  $1.2$  нм, для больших дистанций использовали метод «частица-сетка» Эвальда [21] с шагом сетки  $0.11$  нм. Вся молекулярная система была помещена в куб с ребрами до  $24$  нм, заполненный молекулами воды TIP3P [22].

В начальный момент времени макромолекула полипептида располагалась в виде неравновесного клубка рядом с незаряженной поверхностью металлоподобной наночастицы или подложки. Были рассмотрены три разных стартовых клубка для каждого полипептида. По результатам МД-моделирования были получены по три равновесные конформационные структуры для каждого рассмотренного полипептида, которые впоследствии были использованы в качестве стартовых конфигураций для МД-моделирования на заряженной поверхности. МД-моделирование проводили при постоянной температуре (термостат Бе-

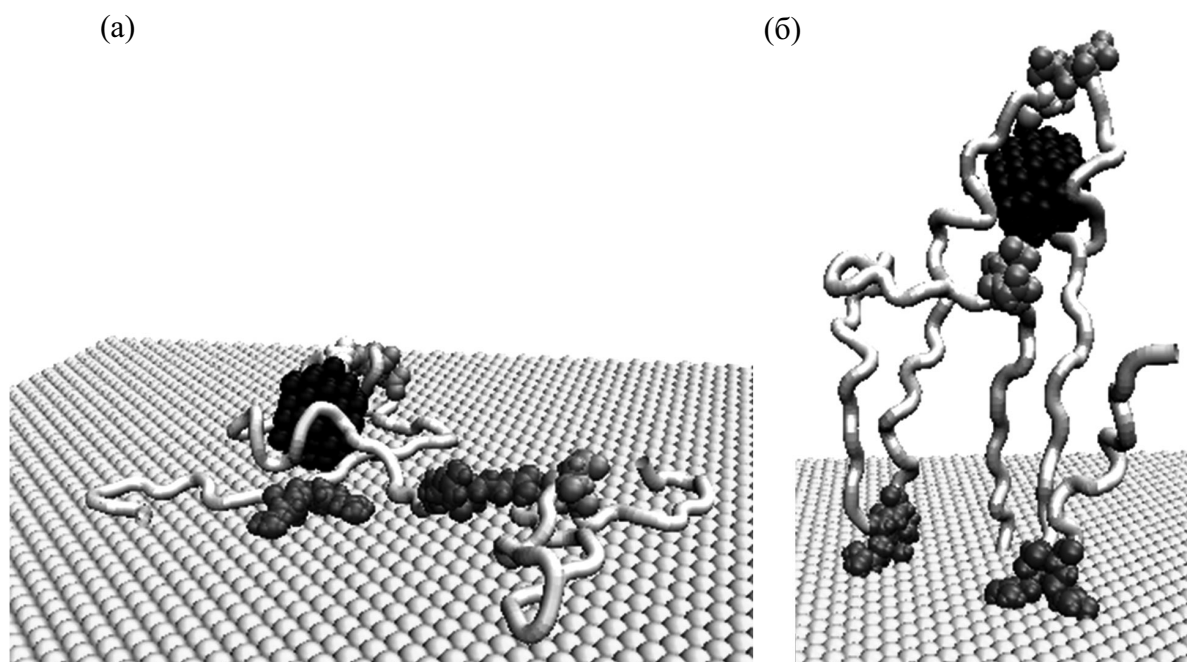
рендсена)  $300$  К, а также при  $900$  К с последующим снижением до  $300$  К. Это позволяло достигать более глубоких минимумов конформационной энергии макроцепи, в том числе на более коротком участке траектории. Длина временной траектории достигала  $15$  нс. Для контроля получения равновесных конформаций осуществляли наблюдение за изменением среднеквадратичного расстояния между атомами полипептида в различных конформациях.

Поверхности металлоподобных подложки и наночастицы заряжали путем присваивания парциальных зарядов их атомам, расположенным на поверхности [23]. Были получены следующие значения поверхностной плотности заряда подложки (нижний индекс означает парциальный заряд одного атома на поверхности):  $\sigma_{\pm 0.05}^p = \pm 1.24e/\text{нм}^2$ ,  $\sigma_{\pm 0.1}^p = \pm 2.48e/\text{нм}^2$ ,  $\sigma_{\pm 0.15}^p = \pm 3.72e/\text{нм}^2$ . Были рассмотрены два варианта распределения заряда на поверхности наночастицы: случай с равномерным сферически симметричным распределением зарядов на поверхности наночастицы и случай однородной поляризации наночастицы. Получены следующие значения поверхностной плотности заряда однородно заряженной наночастицы:  $\sigma_{\pm 0.1}^n = \pm 2e/\text{нм}^2$ ,  $\sigma_{\pm 0.2}^n = \pm 4e/\text{нм}^2$ ,  $\sigma_{\pm 0.3}^n = \pm 6e/\text{нм}^2$ . Локальное электрическое поле поляризованной наночастицы задавали через изменение зарядов атомов на ее поверхности по закону косинуса. Были получены следующие значения индуцированного дипольного момента наночастицы:  $p_{0.25} = 2.73$  кД,  $p_{0.50} = 5.46$  кД,  $p_{1.00} = 10.92$  кД и  $p_{1.50} = 16.38$  кД. При этих значениях дипольного момента атомы на положительном заряженном полюсе наночастицы имели парциальные заряды  $+0.25e$ ,  $+0.5e$ ,  $+1e$  и  $+1.5e$  соответственно.

По результатам МД-моделирования на конечном стационарном участке траектории по всем полученным конформациям при различных вариантах распределения заряда на поверхности наночастицы рассчитывали радиальные распределения средней плотности атомов полипептида с дифференциацией по типам звеньев, зависимости средних угловых распределений атомов полипептида на поверхности поляризованной наночастицы, а на поверхности подложки рассчитывались «высотные» распределения средней плотности атомов полипептида. Также были рассчитаны расстояния между центрами атомарных кластеров, связанных с полипептидом, и центром наночастицы или поверхностью подложки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**МД-моделирование связанных с модельным металлическим атомарным кластером полиамфолит-**



**Рис. 1.** Полипептид A91R4D4C1 с модельным металлическим кластером из 80 атомов на нейтральной (а) и отрицательно заряженной с поверхностной плотностью заряда  $\sigma_{-0,15}^p$  (б) поверхности металлоподобной подложки после МД-моделирования (светло-серая трубка – звенья Ala, черным цветом изображен атомарный кластер, темно-серым – звенья Arg, а светло-серым – Asp).

**ных полипептидов на поверхности плоской металлоподобной подложки.** При МД-моделировании полипептидов длиной 100 звеньев как с атомарным кластером, так и без него на нейтральной металлоподобной подложке происходила адсорбция аминокислотных остатков полипептида вне зависимости от их типа (рис. 1а). При этом атомарный кластер находился в цепи полипептида на небольшом расстоянии от подложки. Наличие небольшого атомарного кластера оказывало слабое влияние на конформационную структуру адсорбированной макроцепи. В этом случае формировались характерные «высотные» распределения плотности атомов полипептида, которые хорошо аппроксимируются экспоненциальной кривой [24]. Параметры аппроксимирующих экспоненциальных кривых распределений средних «высотных» плотностей атомов полипептида в случаях, когда полипептид был связан с небольшим атомарным кластером, так и без него, отличались незначительно. При МД-моделировании на нейтральной подложке центр кластера вне зависимости от его размера находился в среднем на расстоянии около 1 нм от ее поверхности.

При увеличении абсолютной величины поверхностной плотности заряда наблюдалась значительная перестройка конформационной структуры адсорбированного полипептида как при МД-моделировании вместе с кластером (рис. 1б), так и без него: все большее количество остатков, имеющих

знак заряда, одинаковый с подложкой, отдалялись от нее, а остатки с противоположным знаком располагались на поверхности. При достижении значений поверхностной плотности  $\sigma_{-0,15}^p$  для полипептидов A89R5D5C1 и A91R4D4C1, а для полипептида A79R10D10C1 при  $\sigma_{-0,1}^p$  все звенья, имеющие знак заряда, одинаковый с подложкой, отдалялись на максимально возможное расстояние от подложки, а все звенья с противоположным знаком заряда располагались на подложке (рис. 1б). Отличие для полипептида A79R10D10C1 связано с большей плотностью заряженных звеньев в макроцепи. При этом расстояние, на которое удалялись одноименно заряженные звенья, зависело от первичной структуры макроцепи и определялось расстоянием между разноименно заряженными звеньями полипептида. Так как кластер был связан с остатком Cys, который находился рядом с отрицательно заряженным аминокислотным остатком Asp, то при изменении заряда подложки он смещался вслед за смещением остатка Asp, поэтому на отрицательно заряженной поверхности кластер отдалялся от нее (рис. 1б).

Максимальное смещение атомарного кластера для полипептидов A89R5D5C1 и A91R4D4C1 наблюдалось при поверхностной плотности заряда подложки  $\sigma_{-0,15}^p$ : расстояние от центра кластера до подложки в среднем было 3 нм и 5.2 нм соответ-

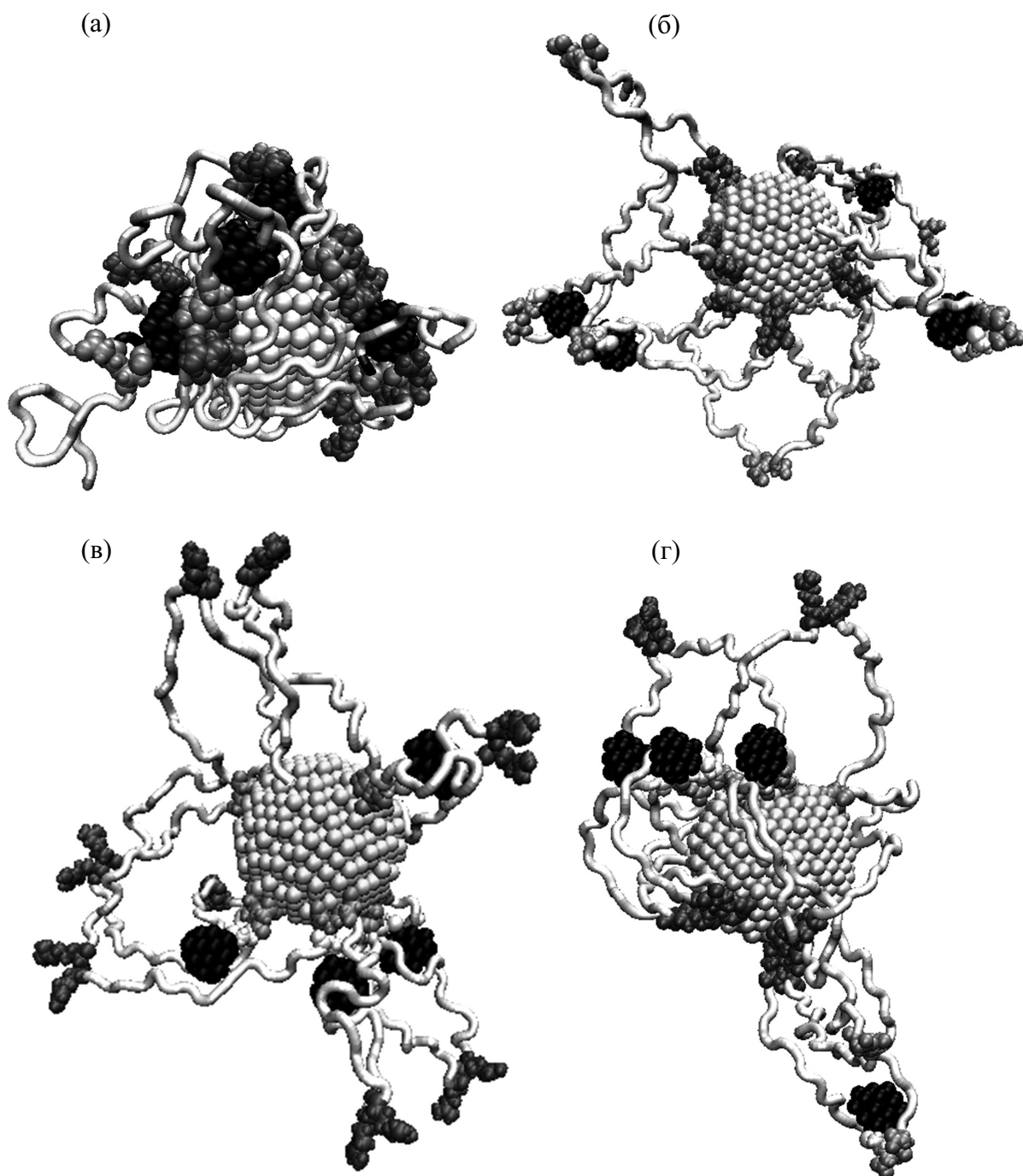
ственно (рис. 16). Для полипептида A79R10D10C1 максимальное смещение кластера происходило при  $\sigma_{-0,1}^p$ , при этом расстояние от центра кластера до подложки составляло в среднем 2.5 нм. На положительно заряженной подложке наблюдалось меньшее смещение кластера: для полипептидов A89R5D5C1 и A91R4D4C1 при  $\sigma_{+0,15}^p$  среднее расстояние от центра кластера до подложки было 1.5 нм и 1.8 нм соответственно, а для полипептида A79R10D10C1 при  $\sigma_{+0,1}^p$  оно в среднем было 1.6 нм. Такое смещение кластера от поверхности связано с вытягиванием цепи в направлении нормали от подложки и, соответственно, смещением остатка Cys вместе с кластером в вертикальном направлении. Также такое поведение связано с тем, что положительный заряд Arg звена и отрицательный Asp звена сосредоточены на конце R-группы аминокислотного остатка, поэтому такие аминокислотные остатки касаются заряженной подложки концом R-группы, при этом вытягиваясь перпендикулярно поверхности.

**МД-моделирование связанных с модельными металлическими атомарными кластерами полиамфолитных полипептидов на поверхности металлоподобной наночастицы с равномерным сферически симметричным распределением зарядов.** В случае МД-моделирования полипептидов, связанных с несколькими кластерами, состоящими из 32 атомов, на поверхности незаряженной сферической металлоподобной наночастицы наблюдалась адсорбция большинства аминокислотных остатков вне зависимости от их типа, при этом рассмотренные полипептиды полностью обволакивали наночастицу (рис. 2а). Характер радиальных распределений средней плотности атомов полипептида (рис. 3а) на незаряженной наночастице был схож с полученными в работе [15] результатами. Атомарные кластеры для всех рассмотренных полипептидов в среднем находились на расстоянии 2 нм от центра незаряженной наночастицы.

В случае МД-моделирования полипептидов A315R40D40C5 и A268R16D16C4\_1 (рис. 2б и 2в) на поверхности наночастицы с равномерным сферически симметричным распределением зарядов происходила перестройка конформационной структуры полипептида, связанного с атомарными кластерами, схожая со случаем МД-моделирования на плоской заряженной поверхности. В полипептидах A315R40D40C5 и A268R16D16C4\_1 кластеры были связаны с аминокислотными остатками Cys, которые располагались около отрицательно заряженных звеньев Asp. Поэтому на отрицательно заряженной наночастице кластеры отдалялись от поверхности наночастицы вместе со звеньями Asp по мере увеличения поверхностной плотности заряда на наночастице, максимально отдаляясь при  $\sigma_{-0,3}^n$

(рис. 2б). На рис. 2б видно, что кластеры, связанные с полипептидом A268R16D16C4\_1, находятся на значительном расстоянии от наночастицы. На рис. 3б изображено радиальное распределение средней плотности атомов полипептида A268R16D16C4\_1, полученное по результатам МД-моделирования с поверхностной плотностью заряда  $\sigma_{-0,3}^n$ . Из данного распределения видно, что все остатки Arg находятся у поверхности отрицательно заряженной наночастицы, остатки Asp максимально отдалены, а остатки Ala находятся между ними. Среднее расстояние атомарных кластеров от центра отрицательно заряженной наночастицы по мере изменения поверхностной плотности заряда для полипептида A268R16D16C4\_1 составило при  $\sigma_{-0,1}^n$  – 2 нм, при  $\sigma_{-0,2}^n$  – 3.2 нм, а при  $\sigma_{-0,3}^n$  – 4.5 нм. Для полипептида A315R40D40C5 данные расстояния равнялись при  $\sigma_{-0,1}^n$  – 2 нм, при  $\sigma_{-0,2}^n$  – 2.6 нм, а при  $\sigma_{-0,3}^n$  – 3.5 нм. Различие удаленностей атомарных кластеров от наночастицы для полипептидов A315R40D40C5 и A268R16D16C4\_1 связано с разным расстоянием между звеньями Asp и Arg в макроцепи.

При МД-моделировании полипептидов A315R40D40C5 и A268R16D16C4 на наночастице с равномерным сферически симметричным распределением положительных зарядов наблюдалась зеркально симметричная картина по отношению к случаю отрицательно заряженной наночастицы: звенья Asp находились у поверхности наночастицы, а звенья Arg были отдалены от нее (рис. 2в), что также видно из радиального распределения средней плотности атомов полипептида (рис. 3в). Кластеры, связанные с полипептидом, также отделились от поверхности наночастицы по сравнению со случаем незаряженной наночастицы (рис. 2в). Это связано с вытягиванием петель макроцепи вдоль нормали от поверхности наночастицы. Среднее расстояние атомарных кластеров от центра положительно заряженной наночастицы по мере изменения поверхностной плотности заряда для полипептида A268R16D16C4\_1 составило при  $\sigma_{+0,1}^n$  – 2 нм, при  $\sigma_{+0,2}^n$  – 2.2 нм, а при  $\sigma_{+0,3}^n$  – 3 нм. Для полипептида A315R40D40C5 данные расстояния были равны при  $\sigma_{+0,1}^n$  – 2 нм, при  $\sigma_{+0,2}^n$  – 2.5 нм, а при  $\sigma_{+0,3}^n$  – 3 нм. Схожие значения расстояния модельных металлических кластеров от центра положительно заряженной наночастицы для полипептидов A315R40D40C5 и A268R16D16C4\_1 связаны с одинаковым расположением кластеров у остатка Asp и не зависят от расстояния между звеньями Asp и Arg в макроцепи, а обусловлены лишь разной степенью вытягивания петель макроцепи в

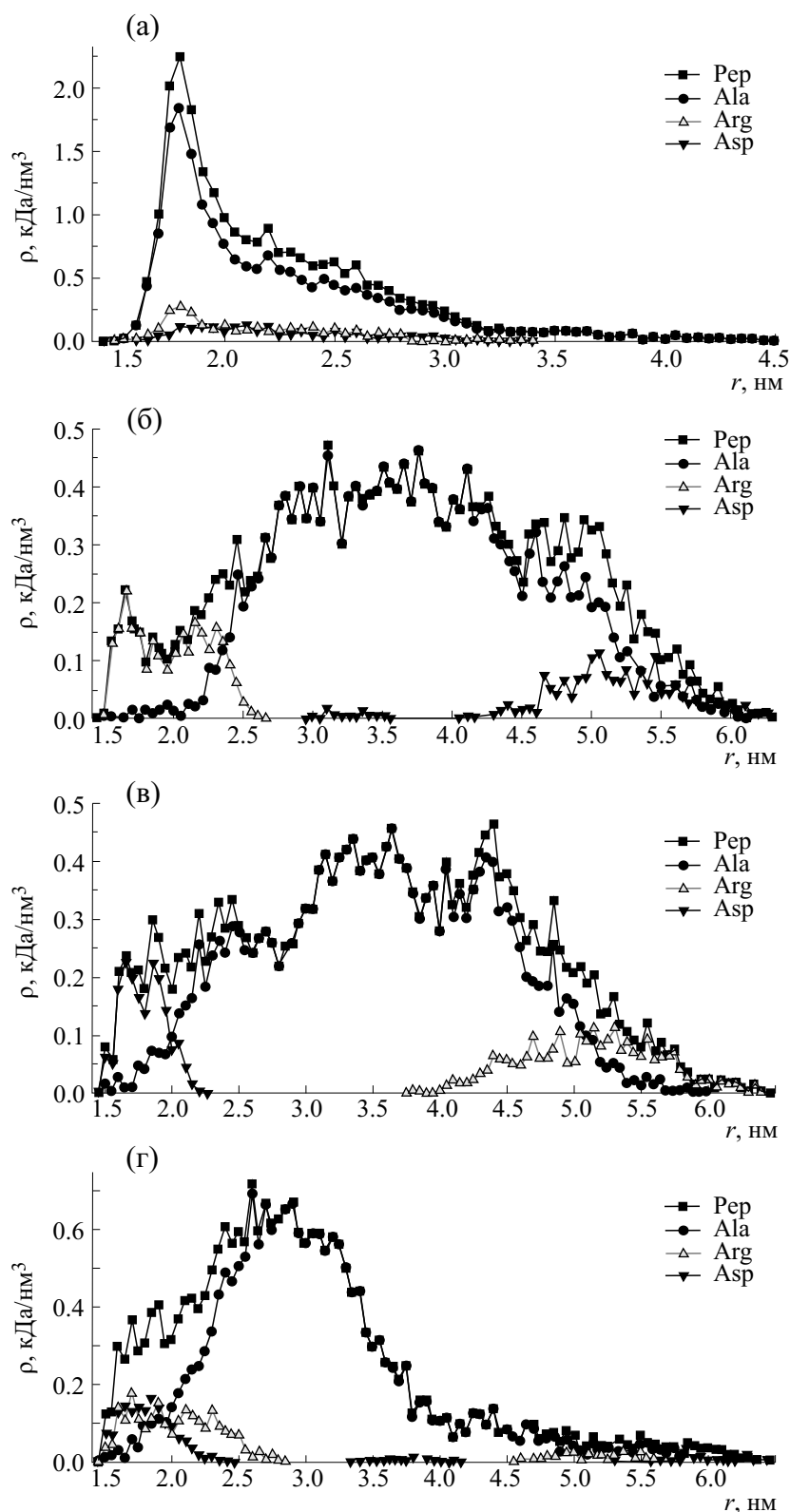


**Рис. 2.** Полипептид A268R16D16C4\_1 с четырьмя модельными металлическими кластерами из 32 атомов на незаряженной (а), отрицательно (б) и положительно (в) заряженной с поверхностной плотностью заряда  $\sigma_{-0.3}^n$  и  $\sigma_{+0.3}^n$  соответственно, а также поляризованной (г) в вертикальном направлении (вверху положительный полюс, внизу – отрицательный) с дипольным моментом  $p_{1.50}$  металлообразной наночастице после МД-моделирования (светло-серая трубка – звенья Ala, черным цветом изображены атомарные кластеры, темно-серым – звенья Arg, а светло-серым – Asp).

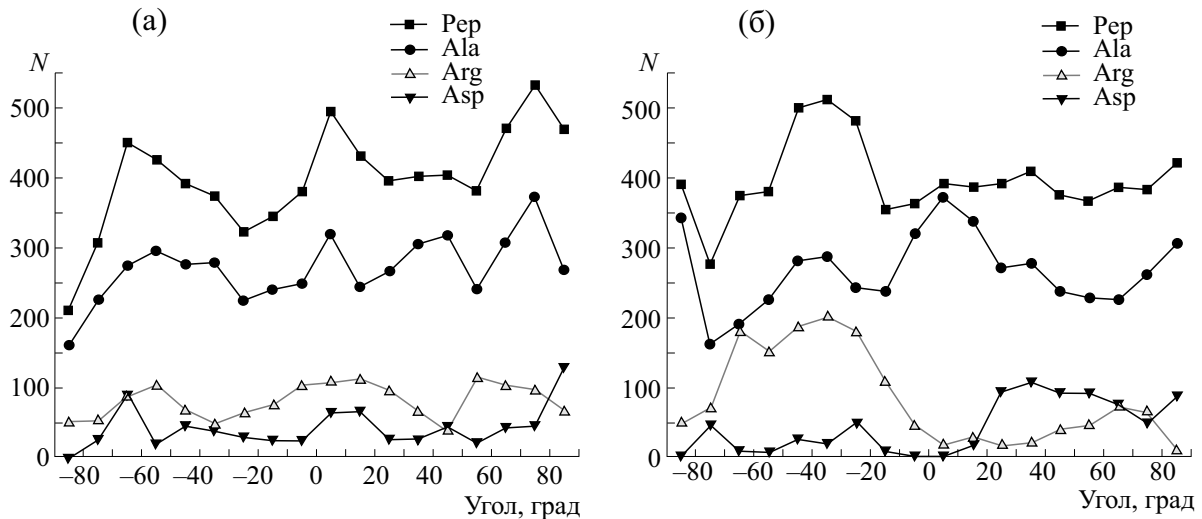
зависимости от величины заряженности поверхности наночастицы.

**МД-моделирование связанных с модельными металлическими атомарными кластерами полиамфолитных полипептидов на поверхности поляризо-**

**ванной металлоподобной наночастицы.** Для полипептидов A315R40D40C5, A268R16D16C4\_1 и A268R16D16C4\_2 было произведено МД-моделирование на поверхности поляризованной наночастицы. На рис. 2г видно, что на поверхности по-



**Рис. 3.** Радиальные зависимости средней плотности атомов полипептида A268R16D16C4\_1 на незаряженной (а), отрицательно (б) и положительно (в) заряженной с поверхностной плотностью заряда  $\sigma_{-0.3}^n$  и  $\sigma_{+0.3}^n$  соответственно, а также поляризованной (г) с дипольным моментом  $p_{1.50}$  металлоподобной наночастице с дифференциацией по типам звеньев. На рисунке: Pep – зависимость средней плотности по всем атомам полипептида; Ala, Arg и Asp – усредненные плотности по типам аминокислотных остатков.



**Рис. 4.** Зависимости средних угловых распределений атомов полипептида A315R40D40C5 на незаряженной (а) и поляризованной (б) с дипольным моментом  $p_{1.50}$  металлоподобной наночастице с дифференциацией по типам звеньев. На рисунке: Pep – усредненное угловое распределение по всем атомам полипептида; Ala, Arg и Asp – усредненные угловые распределения по типам аминокислотных остатков.

ляризованной наночастицы (вверху положительный полюс, внизу – отрицательный) произошла перестройка конформационной структуры полипептида A268R16D16C4\_1, которая значительно отличается как от случая незаряженной наночастицы (рис. 2а), так и от случая с равномерным сферически симметричным распределением зарядов на поверхности наночастицы (рис. 2б и 2в). Видно, что часть положительно заряженных звеньев Arg сместилась к отрицательному полюсу наночастицы, а часть отрицательно заряженных звеньев Asp – к положительному полюсу. Также наблюдается вытягивание «опушки» макроцепи в районе полюсов из-за отталкивания одноименно заряженных полюсов наночастицы аминокислотных остатков (рис. 2г) и их смещением вдоль направления дипольного момента наночастицы.

Радиальное распределение средней плотности атомов полипептида на поверхности поляризованной наночастицы также значительно отличается от рассмотренных выше случаев. Из рис. 3г видно, что максимумы радиального распределения средней плотности заряженных аминокислотных остатков Arg и Asp полипептида A268R16D16C4\_1 находятся у поверхности наночастицы, а профиль радиального распределения средней плотности звеньев Ala смещен от поверхности.

На рис. 4 изображены зависимости средних угловых распределений атомов полипептида A315R40D40C5 на незаряженной (рис. 4а) и поляризованной (рис. 4б) наночастице: по оси абсцисс отложены средние значения углов сферического сегмента, ограниченному окружностями

разных широт, начиная от отрицательно заряженного полюса ( $-90^\circ$ ) до положительного полюса ( $90^\circ$ ) наночастицы. Зависимости угловых распределений атомов адсорбированного полипептида были нормированы на амплитудные значения концентрации атомов в экваториальной области с учетом различий площади поверхности сферических сегментов, ограниченных окружностями различного радиуса. Видно, что на поляризованной наночастице произошло перераспределение аминокислотных остатков Arg в отрицательно заряженное полушарие, а звенья Asp сместились в положительно заряженную область наночастицы.

Среднее расстояние атомарных кластеров от центра поляризованной наночастицы по мере увеличения дипольного момента наночастицы для полипептида A315R40D40C5 составило при  $p_{0.25}$  – 2.1 нм, при  $p_{0.50}$  – 2.4 нм, при  $p_{1.00}$  – 2.9 нм, а при  $p_{1.50}$  – 3.2 нм. Для полипептида A268R16D16C4\_1 данные расстояния были равны при  $p_{0.25}$  – 2 нм, при  $p_{0.50}$  – 2.4 нм, при  $p_{1.00}$  – 3.1 нм, а при  $p_{1.50}$  – 3.3 нм, а для полипептида A268R16D16C4\_2 при  $p_{0.25}$  – 2 нм, при  $p_{0.50}$  – 2.3 нм, при  $p_{1.00}$  – 2.9 нм, а при  $p_{1.50}$  – 3.2 нм.

Таким образом, при МД-моделировании на поляризованной наночастице среднее расстояние связанных с макроцепью модельных металлических кластеров почти не меняется при различном расстоянии между положительными и отрицательно заряженными звеньями в макроцепи (полипептиды A315R40D40C5 и A268R16D16C4\_1), а также в том



случае, если кластеры находятся рядом у звеньев разного знака (как Asp, так и Arg) полимерной цепи (полипептид A268R16D16C4\_2).

## ВЫВОДЫ

Под воздействием электрического поля распределенных электрических зарядов на поверхности нанобъектов конформационная структура полиамфолитных полипептидов, связанных с небольшими атомарными кластерами, существенно изменяется. Связанные с макроцепью небольшие атомарные кластеры смещаются относительно адсорбирующей поверхности вслед за электрически индуцированными конформационными изменениями полиамфолитной макромолекулы. Расстояние, на которое кластеры смещаются от заряженной поверхности, зависит от закона распределения заряженных аминокислотных остатков в макроцепи. Это расстояние достигает максимального значения в случае однородного распределения зарядов на подложке или наночастицы, когда все звенья макроцепи, заряженные одноименно по отношению к заряженной поверхности, максимально отдалены от нее, а атомарные кластеры при этом связаны с макроцепью рядом с этими звеньями. В случае поляризованной наночастицы наблюдается характерное вытягивание «опушки» полиамфолитной макроцепи в районе заряженных полюсов, а вместе с ней и смещение атомарных кластеров.

Таким образом, воздействием электрического поля можно управлять расстоянием между атомарными кластерами, связанными с полиамфолитной цепью, и адсорбирующей поверхностью металлоподобного нанобъекта. Такой эффект может быть использован при создании сенсоров нового поколения на основе эффектов поверхностного плазмонного резонанса и гигантского комбинационного рассеяния, а также в нанозондах с регулируемыми или переключаемыми под воздействием электрического поля параметрами, что может найти применение в биофизических и биохимических исследованиях.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Оренбургской области в рамках научного проекта № 19-43-560003.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Lee, K. Chung, J. Lee, et al., *Adv. Funct. Mater.* **25**, 6716 (2015).
2. A. R. Ferhan and D. Kim, *Nano Today* **11**, 415 (2016).
3. H. Chen, Y. Wang, X. Li, et al., *RSC Adv.* **8**, 22177 (2018).
4. H. Chen, T. You, G. Xu, et al., *Sci. China Mater.* **61** (9), 1201 (2018).
5. A. Zengin, U. Tamer, and T. Caykara, *J. Colloid Interface Sci.* **448**, 215 (2015).
6. D. Li, Y. Ma, H. Duan, et al., *Biosens. Bioelectron.* **99**, 389 (2018).
7. X. Zhu, J. Li, H. He, et al., *Biosens. Bioelectron.* **74**, 113 (2015).
8. E. Chang, J. S. Miller, J. Sun, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **334** (4), 1317 (2005).
9. S. Hamd-Ghadareh, A. Salimi, F. Fathi, S. Bahrami, *Biosens. Bioelectron.* **96**, 308 (2017).
10. Y. Chen, E. R. Cruz-Chu, J. C. Woodard, et al., *ACS Nano* **6** (10), 8847 (2012).
11. E. Cantini, X. Wang, P. Koelsch, et al., *Acc. Chem. Res.* **49** (6), 1223 (2016).
12. M. G. Kucherenko, A. P. Rusinov, T. M. Chmereva, et al., *Optics and Spectroscopy* **107**, 480 (2009).
13. M. G. Kucherenko, S. V. Izmodenova, N. Yu. Kruchinin, and T. M. Chmereva, *High Energy Chemistry* **43** (7), 592 (2009).
14. M. G. Kucherenko, V. N. Stepanov, and N. Yu. Kruchinin, *Optics and Spectroscopy* **118** (1), 103 (2015).
15. N. Yu. Kruchinin and M. G. Kucherenko, *Colloid J.* **81** (2), 110 (2019).
16. J. P. K. Doye and D. J. Wales, *New J. Chem.* **22**, 733 (1998).
17. J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, et al., *J. Comput. Chem.* **26** (16), 1781 (2005).
18. A. D. MacKerell, Jr., D. Bashford, M. Bellott, et al., *J. Phys. Chem. B* **102** (18), 3586 (1998).
19. H. Heinz, R. A. Vaia, B. L. Farmer, and R. R. Naik, *J. Phys. Chem. C* **112** (44), 17281 (2008).
20. A. R. Bizzarri, G. Costantini, and S. Cannistraro, *Biophys. Chem.* **106** (2), 111 (2003).
21. T. Darden, D. York, and L. Pedersen, *J. Chem. Phys.* **98**, 10089 (1993).
22. W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, et al., *J. Chem. Phys.* **79**, 926 (1983).
23. M. Shankla and A. Aksimentiev, *Nat. Commun.* **5**, 5171 (2014).
24. А. Ю. Гросберг и А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул* (Наука, М., 1989).

## **Molecular Dynamics Simulation Polyampholyte Polypeptides Associated with Atomic Clusters on the Surfaces of Metal-Like Nanoobjects**

**N.Yu. Kruchinin and M.G. Kucherenko**

*Center of Laser and Informational Biophysics, Orenburg State University, prosp. Pobedi 13, Orenburg, 460018 Russia*

Using molecular dynamics simulation, we studied the electrically induced conformational changes of polyampholytic polypeptides associated with model metal atomic clusters on the surface of metal-like nanoparticle and substrate with a uniform distribution of electric charge, as well as on the surface of a polarized nanoparticle. The average distances between atomic clusters bound to a polypeptide and adsorbent with a change in the charge density on its surface are calculated. Electrically induced changes in the conformations of the polyampholyte led to a significant shift of the atomic clusters associated with the macrochain relative to the adsorbing surface of the nanoobject, which can be used in sensors based on the effects of surface plasmon resonance and giant Raman scattering, as well as in nanoprobe with adjustable or switchable parameters under the influence of an electric field.

*Keywords: molecular dynamics, polyampholytic polypeptides, atomic clusters, nanoparticles, adsorption, electrically induced conformational changes*