

УДК 541.64

ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОМОНОМЕРОВ В ВИРТУАЛЬНО СИНТЕЗИРОВАННЫХ БЛОКПКЛ-ПКЛ-ПВИ- СОПОЛИМЕРАХ

П.О. Бабуркин¹, А.В. Лебедев², П.В. Комаров^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»
170002, Россия, Тверь, Садовый пер., 35

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы
при Президенте Российской Федерации», Тверской филиал
170100, Россия, Тверь, ул. Вагжанова, 7

ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН»
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 28
Gippi_oc@mail.ru

DOI: 10.26456/pcascnn/2017.9.057

Аннотация: в данной публикации представлены результаты анализа статистических свойств распределения мономерных звеньев в сополимерных цепях, синтезированных *in silico* на основе винилкапролактама и винилимидозола. Такие полимерные цепи демонстрируют одно из основных свойств белковых молекул, а именно, они способны в условиях «плохого» растворителя (для блоков из винилкапролактама) принимать плотную глобулярную структуру с гидрофобным ядром окруженного гидрофильной «коронай». Не смотря на внешнее сходство морфологии глобул с белковоподобными сополимерами, распределение сомономеров, присоединенных к первому гидрофобному блоку, имеет случайный характер.

Ключевые слова: крупнозернистое компьютерное моделирование, амфифильные сополимеры, белковоподобные полимеры, фермент.

Данная работа является продолжением наших исследований по определению условий получения сополимеров на основе *N*-винилкапролактама (ВКЛ) и *N*-винилимидазола (ВИ), которые способны при повышенных температурах (выше 50 °С) образовывать глобулярные наноструктуры с компактным гидрофобным ядром, экранированным гидрофильной короной, начатых в работе [1]. Такие объекты могут служить модельными прототипами для синтетических энзимов, способных в перспективе конкурировать с катализаторами белковой природы, что является актуальной задачей.

В настоящее время, в качестве одного из возможных способов получения син. энзимов используется так называемый конформационно-зависимый дизайн, впервые предложенный в теоретических работах А.Р. Хохлова и П.Г. Халатура [2, 3]. С помощью этой методологии удалось смоделировать, а потом синтезировать белковоподобные сополимеры с использованием метода радикальной сополимеризации [4]. Термин белковоподобные сополимеры используется в том смысле, что для синтеза сополимеров, способных в условиях плохого растворителя для части сомономеров формировать водорастворимые компактные глобулы, могут использоваться различные синтетические сомомеры, в составе которых

находятся каталитически активные группы. Однако, практическая реализация конформационно-зависимого дизайна является весьма трудоемкой задачей, требующей проведения достаточно тонкого химического синтеза, а выход целевых макромолекул является низким. В наших исследованиях производится поиск альтернативного метода для синтеза белковоподобных сополимеров удобного для практической реализации.

Разработанная нами компьютерная модель [1, 6], на основе метода диссипативной динамики частиц [5], базируется на воспроизведении *in silico* основных особенностей лабораторного синтеза [7]. Лабораторный синтез предполагается осуществить в ходе нескольких этапов:

- 1) синтез поливинилкапролактam-блоков (ПВКЛ);
- 2) с последующим присоединением к ним сополимерного блока из ПВКЛ и поливинилимидозола (ПВИ).

Предполагается, что целевые блок ПВКЛ-ПВКЛ-ПВИ сополимеры должны обладать способностью принимать плотную глобулярную структуру с гидрофобным ядром (*H*) из ПВКЛ блоков и гидрофильной короной (*P*) из ПВИ блоков в условиях «плохого» растворителя для сомономеров ВКЛ. По идее, такое поведение должно обуславливаться наличием длинного (до 50% от общей длины цепи) гидрофобного ПВКЛ блока. Длина первого ПВКЛ блока должна быть достаточной для формирования плотного гидрофобного ядра, способного агрегировать на своей поверхности гидрофобные сегменты в привитой сополимерной цепи. Тогда гидрофобные блоки в цепи, привитой к первому блоку, должны играть роль «якорей», стабилизирующих гидрофильную корону (см. рис. 1).

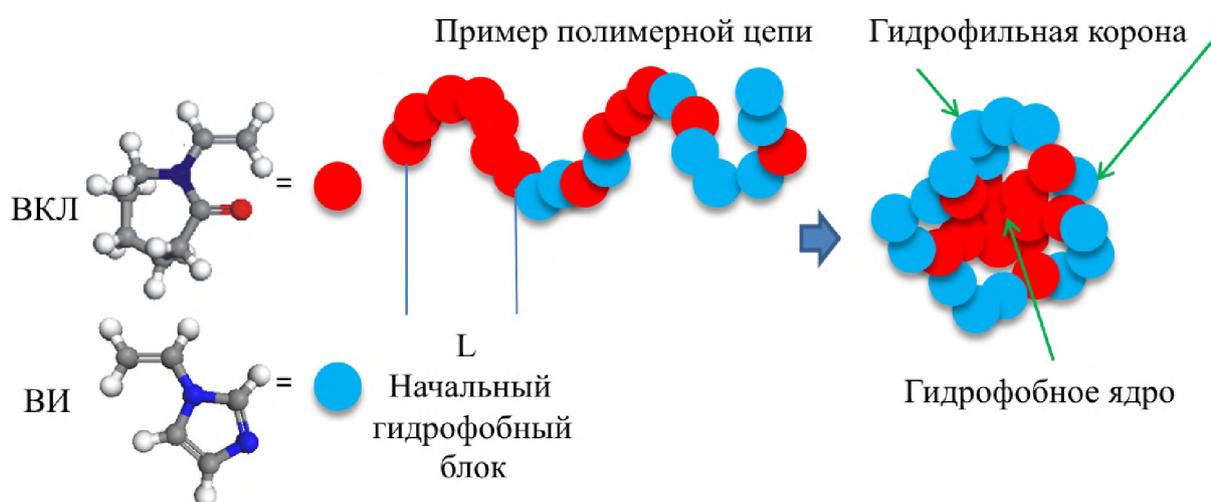


Рис. 1. Атомистическое и крупнозернистое представление сомономеров ВИ и ВКЛ, и схема строения целевого сополимера на их основе, и глобулы в условиях плохого растворителя для сомономеров ВКЛ.

В нашей предыдущей работе [1] были представлены результаты оптимальных параметров для значений L (длина первого ПВКЛ блока, см. рис. 1) и f_p (доля гидрофильных мономеров реакционной смеси) для цепей с длинами $N=400, 200$ и 100 сомономеров, при которых, в условиях компьютерного эксперимента, образовывались компактные глобулярные наноструктуры сферической морфологии с развитой гидрофильной короной и плотным гидрофобным ядром. Для $N=400$ оптимальные параметры: $L=50-15$ и $f_p=0,6-0,7$, для $N=200$: $L=25-75$ и $f_p=0,6-0,7$, для $N=100$: $L=1-25$ и $f_p=0,6-0,7$ соответственно.

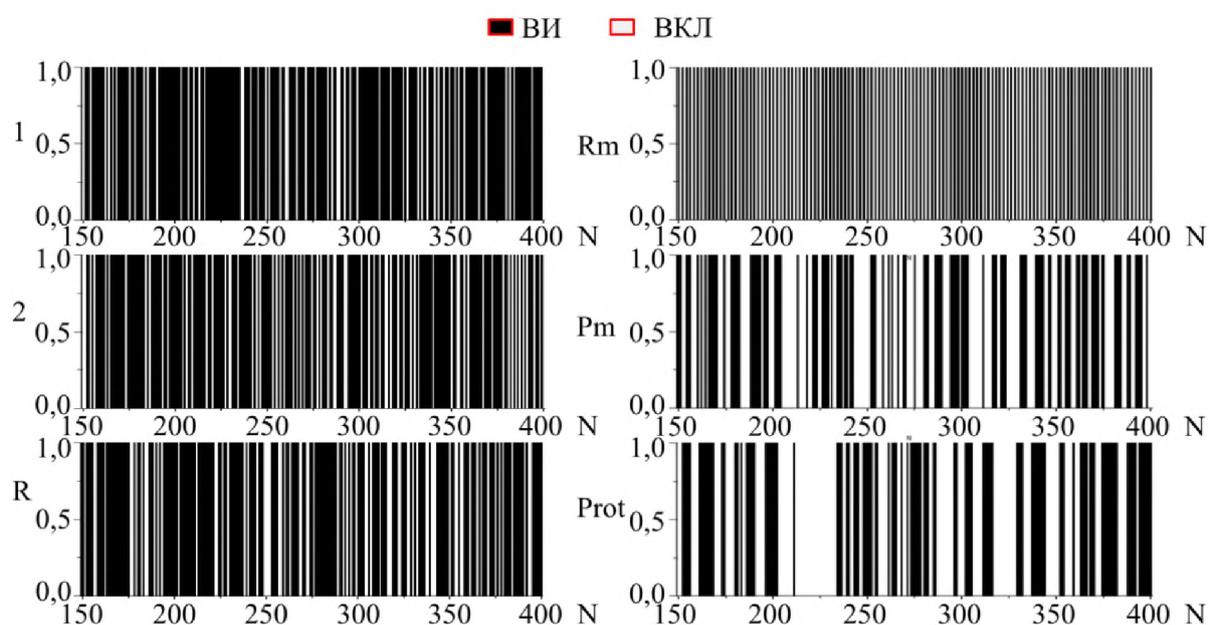


Рис. 2. 1) и 2) – визуализация распределения сомономеров ВИ и ВКЛ вдоль сополимерной цепи привитой к первому блоку блок ПВКЛ-ПВКЛ-ПВИ сополимера с $L=150$ и $f_p=0,7$ и $N=400$ для двух статистически независимых вариантов [2, 3], полученных при одинаковых условиях компьютерного эксперимента. Для сравнения на рисунке представлены распределения сомономеров в случайном R , регулярном R_m , пуассоновском P_n и белковоподобном $Prot$ сополимерах с $f_p=0,7$.

Целью данной работы являлось определение корреляционной зависимости в распределении сомономеров ВКЛ и ВИ в блок ПВКЛ-ПВКЛ-ПВИ-сополимерных цепях в случае $L=150$ и $f_p=0,7$ и $N=400$, что соответствует наиболее компактной глобуле (названной условно «идеальной») со структурой «ядро-оболочка», обладающих хорошо развитой гидрофильной короной [0]. Это важно, поскольку распределение сомономеров вдоль цепи влияет на свойства полимера, в частности, на его способность образовывать компактные наноструктуры с плотным гидрофобным ядром, экранированным гидрофильной короной и его агрегативную устойчивость.

Для выполнения статистического анализа распределения сомономеров, формирующих «идеальные» глобулы, были дополнительно синтезированы 20 статистически независимых сополимерных цепей с $N=400$, $L=150$ и $f_p=0,7$ [0]. На рис. 2, схематически представлена визуализация распределения ВКЛ и ВИ сомономеров на сегменте цепи, привитой к первому ПВКЛ блоку для двух статистически независимых вариантов цепей. Именно данный сегмент образует гидрофильную корону в глобулах в условиях плохого растворителя для ПВКЛ блоков. На рис. 3 хорошо видно, что поверхность глобул преимущественно образована гидрофильными мономерами ВИ. Это подтверждается графиками плотности мономеров в короне. Гидрофобные сегменты из ВКЛ так же входят в состав короны, но занимают меньшую площадь.

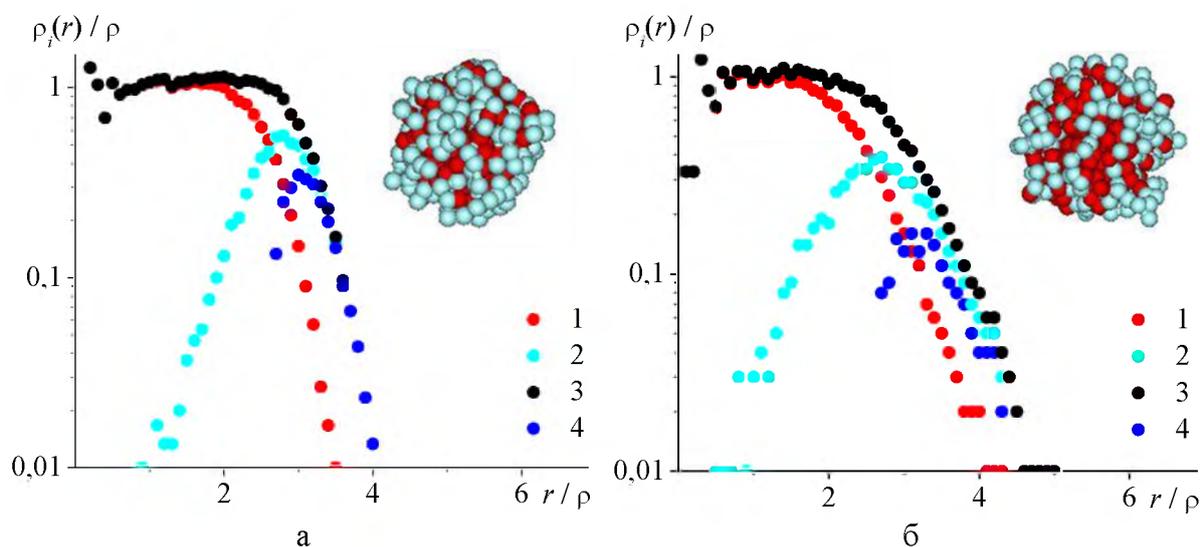


Рис. 3. Визуализация наноструктур (а – «идеальная» наноструктура из работы [1], б – пример одной из 20 дополнительно сгенерированных наноструктур ($N=400$, $L=150$ и $f_p=0,7$) в рамках данной работы. Также на рисунке представлены графики радиального распределения плотности гидрофобных (1), гидрофильных (2), сомономеров, их суммарной плотности (3) и разницы плотностей (4) относительно центра масс глобул.

Корреляция в распределении сомономеров ВИ и ВКЛ в составе сополимера определялась следующим образом. Для этого, привитой ПВКЛ-ПВИ-блок представлялся в виде Бернулевской последовательности из нулей и единиц. Далее, выбиралось скользящее «окно» длины λ , которое пошагово перемещалось вдоль сополимерной цепи. На каждом шаге k подсчитывалось количество 0 и 1, и сохранялось в массиве $y_k(\lambda)$. Полученная таким образом протабулированная функция $y_k(\lambda)$ является случайной, зависящей от k (положения окна вдоль

анализируемой последовательности). Дисперсия этой величины определяется выражением $D_\lambda^2 = \langle y^2(\lambda) \rangle - \langle y(\lambda) \rangle^2$, где $\langle \dots \rangle$ есть среднее значение по всем окнам размера λ и генерируемых последовательностей. Если последовательность не имеет корреляций (нормальное случайное распределение) или существуют только локальные корреляции, то значение D_λ масштабируется как $\lambda^{1/2}$ (с окном достаточно большой длины λ), если длина последовательности достаточно велика [8, 9]. Для случайных сополимеров характерно то, что если их «разрезать» на две части, то распределение мономеров в этих частях и в изначальной цепи будет одинаковым. Если показатель степени $\alpha > 1/2$, это указывает на существование дальних корреляций в распределении сомономеров.

На рис. 4 а видно, что синтезированные сополимерные цепи с длинным первым гидрофобным блоком характеризуются корреляционной зависимостью отличной от аналогичных характеристик, определенных для сгенерированных случайных, случайных блок-сополимеров и белковоподобных сополимеров с $N=400$ и $f_H=0,56$ (цепи генерировались программой SEQ_PRO, предоставленной проф. П.Г. Халатуром) [8].

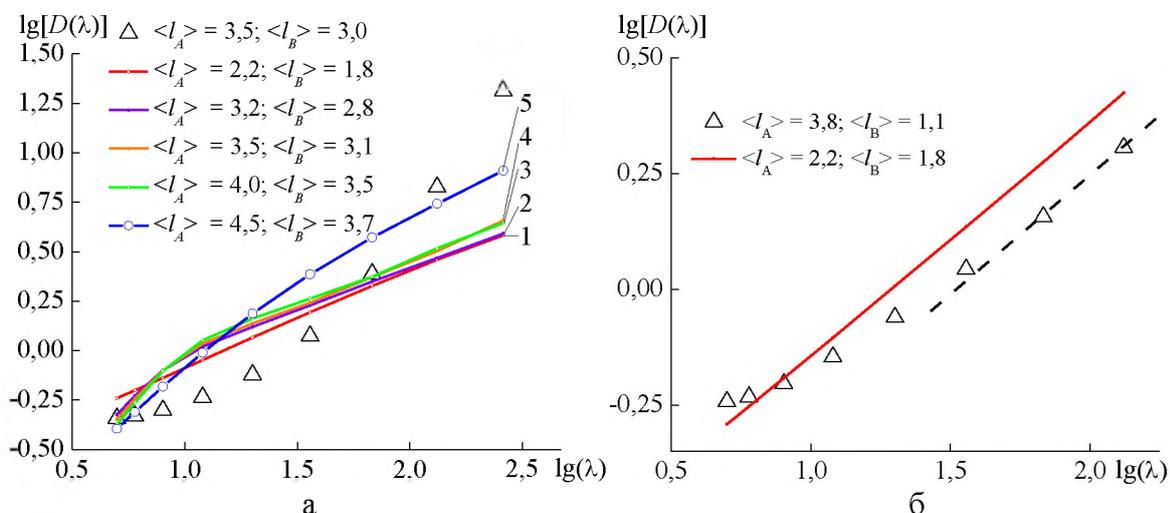


Рис. 4. D_λ как функция длины скользящего окна λ , полученная посредством усреднения результатов для 20 цепей с $N=400$: а) $f_H=0,54$: Δ – цепь с учетом начального гидрофобного блока, 1) – случайный сополимер; 2, 3, 4) случайные блок-сополимеры, 5) белковоподобный сополимер; б) $f_H=0,26$: Δ – сополимерный блок, привитый к начальному ПВКЛ блоку (длина привитого блока $N=250$) (пунктирная кривая – аппроксимация дальних корреляций); сплошная красная кривая – случайный сополимер. На графиках показаны $\langle l_A \rangle$ и $\langle l_B \rangle$ – среднее число ВКЛ и ВИ сомономеров в гидрофобных и гидрофильных блоках цепи, а f_H доля гидрофобных блоков в составе анализируемых цепей.

Вместе с этим, статистический анализ распределения сомономеров в блоках, привитых к первому ПВКЛ блоку рис. 4 б, показал, что характер распределения сомономеров при больших значениях λ (дальние корреляции) может быть аппроксимирован функцией $\sim \lambda^{1/2}$, что характерно для случайных сополимеров. В случае малых значений λ (ближние корреляции), видно, что синтезированные нами цепи имеют $D_\lambda < 1$, т.е. привитые блоки характеризуются сходной структурой. Тот факт, что ближние корреляции не похожи на корреляции в случайных цепях с аналогичным f_H объясняется тем, что в нашем случае сомомеры присоединяются с вероятностью пропорциональной их реакционной способности, взятой из эксперимента.

Исходя из проделанного анализа, мы можем заключить следующее. Визуально и по характеру распределения плотностей H и P блоков (см. рис. 3) синтезированный нами сополимер может формировать наноструктуры, имеющие внешнее сходство с морфологией белковоподобных сополимеров. При этом, дальние корреляции для распределения сомономеров в привитом блоке имеют случайный характер. Внешнее сходство с белковоподобными полимерами определяется наличием первого ПВКЛ-блока. Он, в условиях плохого растворителя, формирует плотную глобулу, способную агрегировать на своей поверхности гидрофобные блоки из привитого блока. Также, наличие первого гидрофобного блока меняет вид корреляционной зависимости для распределения сомономеров в цепи.

Случайный характер дальних корреляций в распределении сомономеров означает, что в гидрофильной короне с большой вероятностью будут находиться и гидрофобные сегменты, которые должны приводить к снижению агрегативной устойчивости блокПВКЛ-ПВКЛ-ПВИ глобул. Таким образом, полученные нами наноструктуры, имеющие покрывающую гидрофобное ядро гидрофильную корону (в условиях «плохого» растворителя), все-таки будут агрегировать, так как смогут сцепляться друг с другом с помощью гидрофобных сегментов. Возможным решением проблемы по дополнительной стабилизации блок ПВКЛ-ПВКЛ-ПВИ глобул может стать использование сурфактантов, которые могут обеспечивать расширение короны за счет их агрегации на гидрофобные сегменты короны.

Авторы выражают благодарность П.Г. Халатуру за предоставленную программу SEQ_PRO (предназначенную для генерирования АВ-сополимеров с различным распределением сомономеров и статистическому анализу сополимерных цепей, полученных с помощью других методов). Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

Библиографический список:

1. **Бабуркин, П.О.** Мезоскопическое моделирование синтеза ферментоподобных катализаторов / П.О. Бабуркин, П.В. Комаров, А.И. Барабанова и др. // Доклады Академии Наук. – 2016. – Т. 470. – № 2. – С. 185-188.
2. **Khokhlov, A.R.** Protein-like copolymers: computer simulation / A.R. Khokhlov, P.G. Khalatur // Physica A. – 1998. – V. 249. – I. 1-4. – P. 253-261.
3. **Khokhlov, A.R.** Conformation-Dependent sequence design of *AB* copolymers / A.R. Khokhlov, P.G. Khalatur // Physical Review Letters. – 1999. – V. 82. – I. 17. – P. 3456-3459.
4. **Лозинский, В.И.** Синтез и оценка каталитической способности сополимеров, содержащих функциональные группировки, свойственные активному центру сериновых гидролаз/ В.И. Лозинский, О.Е. Заборина, Т.П. Климова и др. // Высокомолекулярные соединения. – 2016. – Т. 53. – № 1. – С. 31-42.
5. **Hoogerbrugge, P.J.** Simulating microscopic hydrodynamic phenomena with dissipative particle dynamics / P.J. Hoogerbrugge, J.M.V.A. Koelman // Europhysics Letters. – 1992. – V. 19. – № 3. – P. 155-160.
6. **Комаров, П.В.** Принципы конструирования наноструктурированных полимерных катализаторов: мезоскопическое моделирование/ П.В. Комаров, П.Г. Халатур, А.Р. Хохлов // Доклады Академии Наук. – 2015. – Т. 464. – № 3. – С. 305-309.
7. **Барабанова, А.И.** Каталитические свойства диблок-сополимеров *n*-винилкапролактама и *n*-винилимидазола / А.И. Барабанова, И.В. Благодатских, О.В. Вышиванная и др. // Доклады Академии Наук. – 2015. – Т. 465. – № 2. – С. 178-181.
8. **Genzer, J.** Conformation-dependent design of synthetic functional copolymers / P.G. Khalatur, A.R. Khokhlov. In: Polymer Science: A Comprehensive Reference; ed. by K. Matyjaszewski, M. Möller. – 2012. – V. 6. – P. 689-723.
9. **Khalatur, P.G.** Self-organization of amphiphilic polymers / P.G. Khalatur, A.R. Khokhlov // Polymery. – 2014. – V. 59. – № 1. – P. 74-79.