

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

УДК 539.192:541.64

## ПЕРЕХОД КЛУБОК–ГЛОБУЛА В РЕАЛИСТИЧНОЙ МОДЕЛИ N-ИЗОПРОПИЛАКРИЛАМИДА: КОМПЬЮТЕРНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Д. Н. Голубовский, В. А. Иванов, А. Р. Хохлов

(кафедра физики полимеров и кристаллов)

E-mail: dng@polly.phys.msu.ru

**Исследуются свойства некоторых конкретных гомополимеров и сополимеров с помощью компьютерного эксперимента с использованием моделей, учитывающих реальную химическую структуру макромолекул. Методом молекулярной динамики исследуется температура перехода клубок–глобула для одиночной макромолекулы N-изопропилакриламида (NIPA); для сополимеров N-изопропилакриламида и метакриловой кислоты (МКА) исследуется зависимость температуры перехода клубок–глобула от степени блочности.**

Поли-N-изопропилакриламид является типичным примером синтетического полимера с амфифильными\*) свойствами. Среди синтетических полимеров именно амфифильные вещества наиболее близки к биологическим макромолекулам. Они могут служить полезными аналогами белков, и их изучение важно для понимания некоторых фундаментальных свойств и сложных функций биополимеров, например сворачивания белка и ферментативной деятельности [1–3].

В настоящей работе мы учитываем реальное химическое строение вещества и определяем макроскопические характеристики фазового перехода в системе (температуру перехода клубок–глобула). Построение молекулы начинается с задания структуры мономерного звена, при этом различают звенья концевые и серединные. Окружающий растворитель (вода), в которой находится молекула, учитывается явно. Полученные для перехода клубок–глобула результаты сравниваются с данными реального эксперимента.

Методом молекулярной динамики с помощью пакета GROMACS (v. 3.3.1) проводилось компьютерное моделирование перехода клубок–глобула в одиночной молекуле некоторых конкретных полимеров [4]. Использовалось силовое поле в параметризации OPLS-AA (Optimized potential for liquid simulation — all atom model) [5]. Начальные скорости генерировались с помощью распределения Максвелла при заданной абсолютной температуре  $T$ .

Объектами исследования являлись гомополимер N-изопропилкакриламида (NIPA) и его сополимеры

\*) Амфифильный — обладающий одновременно как гидрофильными, так и гидрофобными свойствами.

с метакриловой кислотой (МКА). Химическое строение мономерных звеньев этих молекул показано на рис. 1.

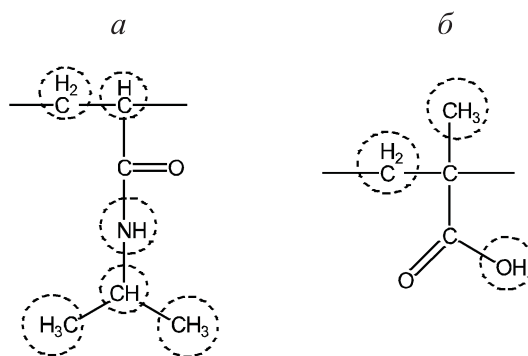


Рис. 1. Мономерное звено N-изопропилакриламида (а) и метакриловой кислоты (б)

Заряды рассчитывались в базе HF/6-311++G(2d,2p). Из мономеров строились цепи длиной 66 звеньев. Выбор такой длины, существенно меньшей длины реальных молекул NIPA, состоящих из нескольких тысяч мономерных звеньев, обусловлен высокой ресурсоемкостью моделирования. Все конформации молекул были подвергнуты полной геометрической оптимизации с использованием полуэмпирического метода PM3 [6]. В качестве растворителя использовалась вода в ее простейшей модели SPC (молекула воды представлена в виде жесткого мономера с тремя центрами взаимодействия и потенциальным полем, оптимизированным для воды) [7]. Значения длин связей, валентных и плоскостных углов, параметры кулоновского

и вандерваальсовского взаимодействий выбирались на основе силового поля OPLS-AA и базы данных пакета GROMACS. Для уменьшения времени расчета использовался групповой подход, когда близлежащие атомы объединяются в зарядовую группу. На рис. 1 показано, каким образом производилось объединение. Для расчета внутренних сил использовался динамический список Верле [8], который учитывает взаимодействие между любыми парами частиц, не связанными валентной связью.

Приготовленные структуры помещались в элементарную ячейку, которая заполнялась молекулами воды. В среднем на одну молекулу полимера (~1100 атомов) приходилось 4500 молекул воды. В расчете использовались периодические граничные условия [8].

Проводилось уравнивание системы в несколько этапов. На первом этапе, для того чтобы избежать пересечения валентных связей атомов воды и олигомера, моделируемая молекула фиксировалась и происходило размещение воды в течение 100 пс при шаге по времени 0.001 пс. На втором этапе минимизировалась энергия всей системы при помощи L-BFGS алгоритма (limited-memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) [9] и проводился расчет молекулярной динамики при  $T = 280$  К в течение 1 нс. Шаг по времени составлял 0.002 пс. Для контроля длин связей и углов использовался LINCS алгоритм [10].

Расчеты велись в каноническом ансамбле с использованием термостата Берендсена [11] с характерным временем 0.01 пс. Использовались два значения радиусов обрезания кулоновского и вандерваальсовского взаимодействий. Взаимодействие всех атомов в радиусе, меньшем 1.2 нм, рассчитывалось на каждом шаге, а для частиц, находящихся на расстоянии от 1.2 нм до 1.8 нм, это делалось один раз за десять шагов. С этой же частотой обновлялся и динамический список Верле.

Длина молекулярной траектории составляет 6 нс, этого вполне достаточно для достижения равновесия системы. Среднее время счета одной траектории

на машине класса Pentium 4 составляет 120 ч. Система исследовалась в диапазоне температур от 280 до 350 К. Для достижения необходимой температуры был использован алгоритм «отжига» [12]. Уже уравновешенную при наиболее низкой температуре 280 К конформацию «нагревали» до следующей заданной температуры в течение 100 пс, т.е. производили постепенное увеличение температуры модельной системы по линейному закону.

Для оценки размеров молекулы проводился расчет радиуса инерции. На рис. 2 представлена зависимость среднего квадрата радиуса инерции  $\langle R_g^2 \rangle$  от температуры (усреднение проводилось по восьми траекториям для каждой из температур). При повышении температуры происходит резкое уменьшение размеров полимерной цепи, что соответствует переходу из клубкового в глобулярное состояние. Такая температурная зависимость радиуса инерции макромолекул характерна для полимеров с нижней критической точкой растворения, например поли-(N-винилкапролактама) или поли(N-изопропилакриламида) в водных растворах [13–14]. Экстремум производной радиуса инерции достигается при температуре перехода клубок-глобула, в нашем случае равной 305 К.

Моделирование было проведено и для регулярно мультиметного сополимера NIPA и МАА. Первичная последовательность сополимера задавалась в виде  $A(A_n B_m)_k A$  ( $n = 15, 14, 12, 10, 8$ ;  $m = 1, 2, 4, 6, 8$ ;  $k = 4$ ), где  $A$  обозначает мономер NIPA, а  $B$  — мономер МАА. Для молекул сополимера была повторена вышеизложенная схема моделирования. В результате была построена зависимость температуры перехода от процентного содержания метакриловой кислоты (рис. 3). Температура перехода клубок-глобула понижается с ростом содержания МАА (в недиссоциированной форме), что согласуется с экспериментальными данными [15].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящей работе впервые в компьютерном эксперименте наблюдался коллапс при повышении температуры

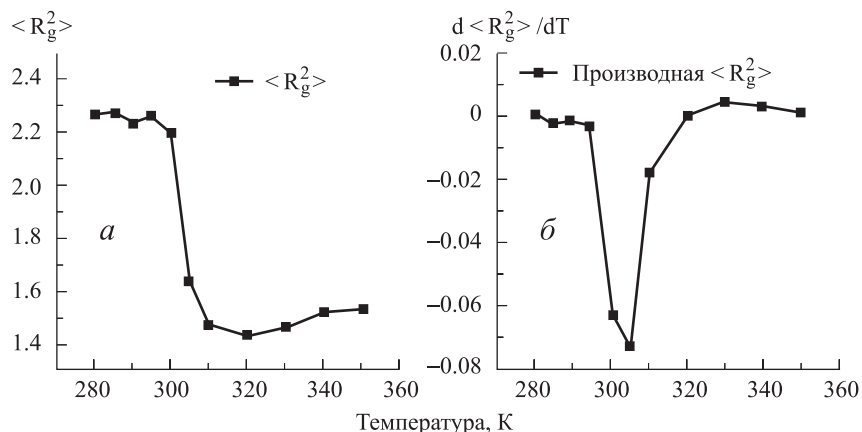


Рис. 2. Зависимость среднего квадрата радиуса инерции (а) и его производной (б) от температуры

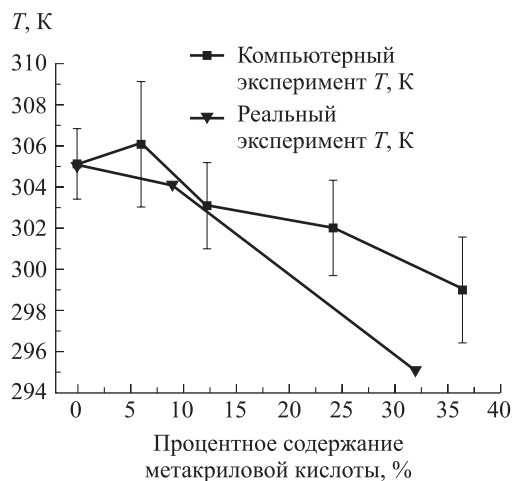


Рис. 3. Зависимость температуры перехода от процентного содержания метакриловой кислоты. Сравнение результатов компьютерного моделирования и реального эксперимента

для реалистичной модели термочувствительного полимера N-изопропилакриламида и его сополимеров с МАА. Особенно важным является полученное количественное согласие для температуры коллапса цепи с имеющимися экспериментальными данными.

#### Литература

1. Xiaohui Wang, Xingping Qiu, Chi Wu // *Macromolecules*. 1998. **31**. P. 2972.

2. Khokhlov A.R., Khalatur P.G. // *Physica A*. 1998. **249**. P. 253.
3. Jun Gao, Chi Wu // *Macromolecules*. 1997. **30**. P. 6873.
4. Van der Spoel D., Lindahl E., Hess B. // *J. Comp. Chem.* 2005. **26**. P. 1701.
5. Damm W., Frontera A., Tirado-Rives J. // *J. Comp. Chem.* 1997. **18**. P. 1955.
6. Stewart J.J.P. // *J. Comput. Chem.* 1989. **10**. P. 209.
7. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Van Gunsteren W.F., Hermans J. // *Intermolecular Forces* / Ed. by B. Pullman. Dordrecht, 1981.
8. Allen M.P., Tildesley D.J. // *Computer Simulation of Liquids*. Oxford, 1987.
9. Nocedal J. // *Mathematics of Computation*. 1980. **35**. P. 773.
10. Hess B., Bekker H., Berendsen H.J.C., Fraaije J.G.E.M. // *J. Comput. Chem.* 1997. **18**. P. 1463.
11. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Van Gunsteren W.F. // *J. Chem. Phys.* 1984. **81**. P. 3684.
12. Kirkpatrick S., Gelatt C.D., Vecchi M.P. // *Science*. 1983. **220** (4598). P. 671.
13. Ricka J., Meewes M., Nyffenegger R., Binkert T. // *Phys. Rev. Lett.* 1990. **65**. P. 657.
14. Makhaeva E.E., Tenhu H., Khokhlov A.R. // *Macromolecules*. 1998. **31**. P. 6112.
15. Makino K., Agata H., Ohshima H. // *J. Colloid Interface Sci.* 2000. **230**, N 1. P. 128.

Поступила в редакцию  
29.06.2007