

# Суперкомпьютерное конструирование биоорганических нанопроводов



## 8 Суперкомпьютерное конструирование биоорганических нанопроводов

Молекулы, состоящие из полупроводящего тиофенового блока, соединенного с пептидной последовательностью, способны формировать амилоидные фибриллы. Такие «молекулярные химеры» являются новым перспективным классом соединений, обладающих полупроводниковыми свойствами и в то же время способных к самоорганизации в фибриллярные наноструктуры (нанопровода). Выполненное атомистическое моделирование позволяет понять структуру, свойства и принципы самоорганизации этих нанофибрилл.

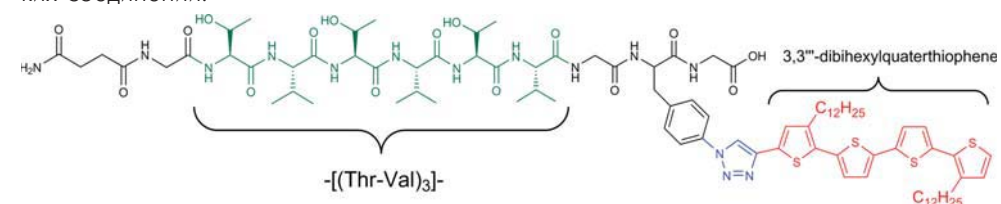
### АВТОРЫ:

А.Л. Шайтан — физический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова  
 Университет г. Ульм, Германия, *e-mail: shaytan@polly.phys.msu.ru*  
 П.Г. Халатур — проф., Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова  
 РАН, Тверской государственный университет, Университет г. Ульм, Германия,  
*e-mail: khalatur@polly.phys.msu.ru*  
 А.Р. Хохлов — академик, физический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,  
 Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Университет  
 г. Ульм, Германия, *e-mail: khokhlov@polly.phys.msu.ru*

### Введение

Уникальная способность природных биополимеров к самоорганизации и направленной агрегации в определенные пространственные структуры и комплексы может быть использована для нужд нанотехнологии при создании искусственных гибридных соединений, содержащих, как специальным образом сконструированные последовательности биополимеров так и фрагменты синтетических полимеров, обладающих необходимыми свойствами и функциями. В качестве биологического компонента в таких системах наиболее часто выступают различные пептидные последовательности, особый интерес представляют пептиды, способные к самоорганизации в длинные фибриллярные агрегаты, аналогичные амилоидным фибриллам, формирующиеся в тканях человека и животных при ряде широко распространенных заболеваний (таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, сахарный диабет и т.д.).

Яркий пример применения такого гибридного подхода для дизайна новых соединений в области органической нано-электроники представляет диблок олигомеры тиофена и аминокислотной последовательности [Thr-Val]<sub>3</sub> (рис. 1). Пептидная последовательность состоит из чередующихся аминокислотных остатков треонина и валина и известна своей способностью к формированию вторичной структуры бета-листов, а также, образованию фибриллярных агрегатов. Политиофен является полупроводящим полимером, который широко используется в органической микроэлектронике, в частности для создания органических полупроводниковых светодиодов, а также различного рода сенсоров. Создание гибридных биосинтетических структур может вывести процесс создания наноэлектронных устройств на принципиально новый уровень благодаря самоорганизационным свойствам таких соединений.



**Рис. 1.** Структурная формула гибридной молекулы, содержащей пептидный фрагмент [(Thr-Val)<sub>3</sub>] (отмечен зеленым), склонный к агрегации в бета-листовые структуры, и олиготиофеновый фрагмент (отмечен красным), относящийся к классу проводящих полимеров

В ряде экспериментальных работ [1] было показано, что такого рода гибридные соединения действительно формируют наноразмерные фибриллы толщиной от 4 до 50 нм и длиной до нескольких микрометров, однако внутренняя структура таких агрегатов, упаковка молекулярных блоков, принципы самоорганизации остаются неясными.

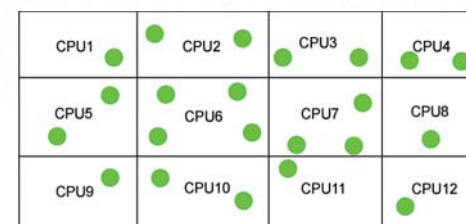
В исследовании сформулированных вопросов важную роль играют методы атомистического компьютерного моделирования [2–3], в частности методы молекулярной механики и молекулярной динамики, которые успешно применяются нами для исследования таких систем.

В приближении этих методов молекулы рассматриваются как набор материальных точек (атомов), взаимодействующих по законам классической механики. Конкретные параметры и потенциалы взаимодействия между атомами задаются эмпирически и называются силовым полем. Поскольку моделирование агрегатов подразумевает изучение систем, состоящих из большого количества частиц (до сотен тысяч), моделирование эволюции таких молекулярных систем на экспериментально значимых временах возможно лишь благодаря использованию суперкомпьютерных технологий и методов параллельной молекулярной динамики.

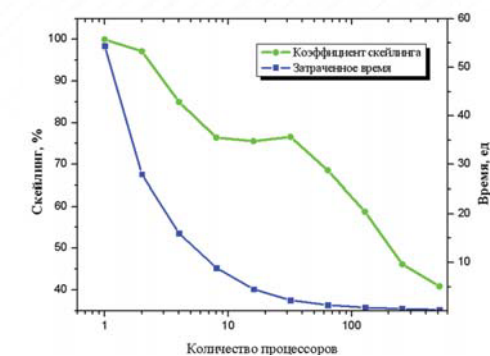
### Технологии

В своих исследованиях мы используем программный пакет LAMMPS [4], реализующий алгоритм параллельной молекулярной динамики на основе метода разбиения системы на домены (domain decomposition). Моделируемая атомистическая система, помещенная в ячейку определенного размера, разбивается на набор граничащих пространственных областей (доменов) (см. рис. 2), каждая из которых приписывается к определенному процессору. Интегрирование уравнений движения для частиц, находящихся в определенном домене, производится соответствующим процессором, расчет же сил между частицами требует взаимодействия между процессорами и соответствующего обмена данными. Необходимость постоянной коммуникации между процессорами накладывает высокие требования на латентность интерконнекта внутри суперкомпьютерной системы. В качестве примера масштабируемости параллельных расчетов приведем график зависимости времени расчета и коэффициента скейлинга, полученные нами при расчете тестовой системы, состоящей из 256 тысяч частиц одноатомного газа (частицы Леннард-Джонса) в пакете LAMMPS на суперкомпьютере СКИФ МГУ “Чебышев” (см. рис. 3). Безусловно, эффективность распараллеливания также очень сильно зависит от сущности самой моделируемой системы, набора и сложности используемых атом-атомных взаимодействий. В случае моделирования негомогенных систем (в частности, фибрил-

лярных, которые будут рассмотрены ниже) возникают дополнительные трудности, связанные с неравномерным распределением частиц по доменам.



**Рис. 2.** Иллюстрация пространственного разбиения молекулярной системы на домены для реализации метода параллельной молекулярной динамики. Каждому процессору сопоставляется своя область подпространства и находящиеся в данный момент там частицы

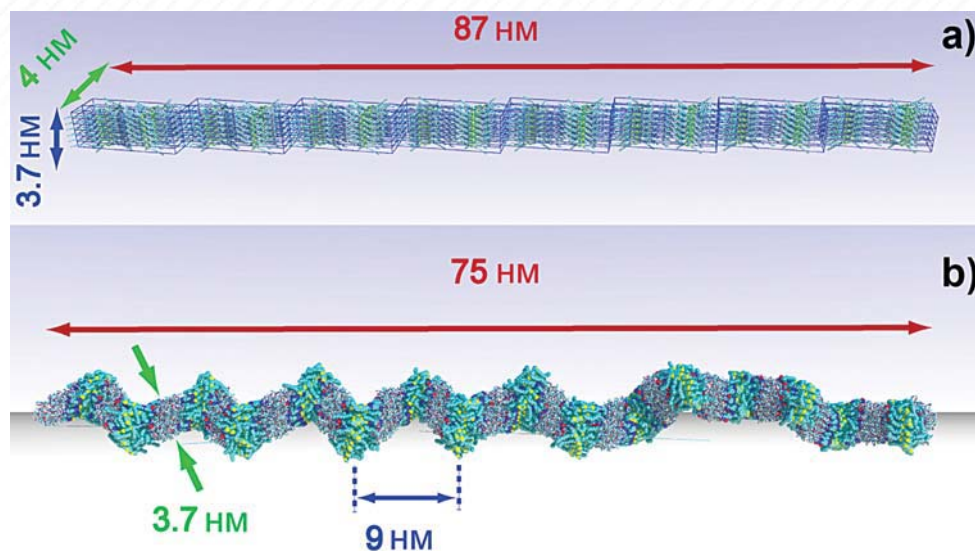


**Рис. 3.** График зависимости времени расчета и коэффициента скейлинга от количества процессоров, используемых при расчете, для системы из 256 тысяч атомов одноатомного газа

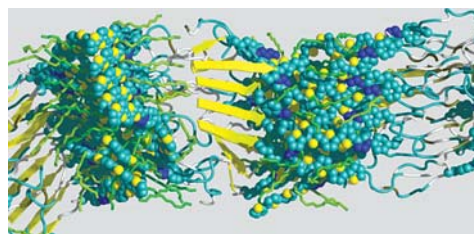
### Примеры исследований

Не вдаваясь глубоко в научные подробности, в качестве примера использования метода параллельной молекулярной динамики в наших исследованиях приведем пример полноатомного моделирования фибриллярного агрегата, состоящего из 384 гибридных тиюфен-пептидных молекул (структура молекулы изображена на рис. 1), сконструированного на основе предсказанной нами кристаллической упаковки таких молекул. Описание системы проводилось в приближении силового поля PCFF. На рис. 4 представлена мгновенная конфигурация моделируемой фибриллы до и после этапа релаксации, структура агрегата, получившая название «альтернирующего супер-полимера», состоит из последовательно чередующихся пептидных и тиюфеновых сегментов. Пептидные сегменты (см. рис. 5) фибриллы содержат аминокислотные блоки молекул, самоорганизующиеся в бета-листовые структуры, подобные тем, которые встречаются в белках; внутри тиюфеновых сегментов взаимодействия ответственные за  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг ароматических сопряженных систем приводят к образованию стопок из тиюфеновых блоков (см. рис. 6).

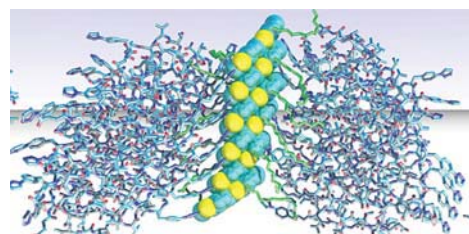
Данная молекулярная система, состоящая из около 100 тысяч атомов, моделировалась в параллельном режиме с использованием 128 процессоров в течение 30 млн шагов, что эквивалентно физическому времени эволюции системы в 30 нс.



**Рис. 4.** Мгновенные конформации моделируемого фибриллярного агрегата с указанием размеров: а) начальная структура агрегата, собранная на основе предсказанной кристаллической упаковки. б) структура агрегата после релаксации в ходе молекулярной динамики, наблюдается усадка волокна



**Рис. 5.** Структура одного из пептидных сегментов фибриллы. Стрелочками отмечены области сформировавшихся бета-листов



**Рис. 6.** Пример формирующихся стопок из тиофеновых блоков благодаря  $\pi$ - $\pi$ -стэкингу в тиофеновых сочленениях фибриллы

Скорость расчетов в среднем составляла 1 нс/день. В результате моделирования была доказана стабильность такой системы, оценены характеристики молекулярной самоорганизации (доля элементов вторичной структуры, размер кла-

стеров, состоящих из тиофеновых блоков, и т.д.). Размеры моделируемого агрегата, его изгибная жесткость, персистентная длина согласуются с экспериментальными наблюдениями, полученными методами атомно-силовой и электронной микроскопии. Результаты моделирования явились основой для построения новой модели самоорганизации таких систем — «альтернирующего супер-полимера».

### Выводы

Развитие параллельных суперкомпьютерных технологий, новых параллельных алгоритмов молекулярного моделирования и экспериментальных методик визуализации и анализа (атомно-силовая, конфокальная, электронная микроскопия и т.д.) приводит к тому, что становится возможным полноатомное молекулярное моделирование объектов, непосредственно наблюдаемых в эксперименте, сравнение не только косвенных, но и их геометрических, механических и других характеристик. Параллельные методы молекулярной динамики начинают позволять описывать большие самоорганизующиеся молекулярные объекты на основании первых принципов атом-атомных взаимодействий. Пример такого подхода был нами продемонстрирован на основе фибриллярного агрегата, состоящего из гибридных тиофен пептидных молекул.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 09-03-12033-офи\_м «Компьютерное конструирование биоинспирированных функциональных наноструктур на основе шелкообразующих полипептидов и электропроводящих блоков тиофена») и Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 569, project A11). Вычисления проводились на суперкомпьютерном комплексе СКИФ МГУ «Чебышев».