

# Взаимодействие на «hard matter – soft matter» интерфейсе: молекулярная динамика

А.А. Цуканов\*, С.Г. Псахье



**Институт физики прочности и материаловедения**

Сибирского отделения российской академии наук (ИФПМ СО РАН)

«Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности», <http://agora.guru.ru/sct>

Москва, МГУ, 28 мая 2018, 17:15 Мск.



**«Мягкая» материя – Soft matter**

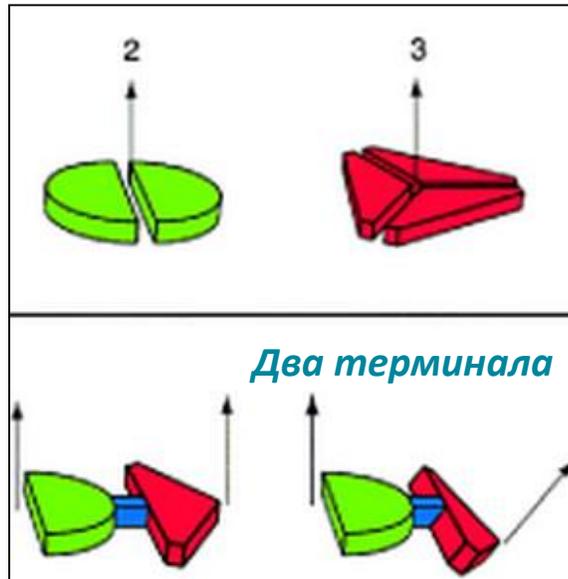
«Твердая» материя – Hard matter

«Hard matter – soft matter» интерфейс

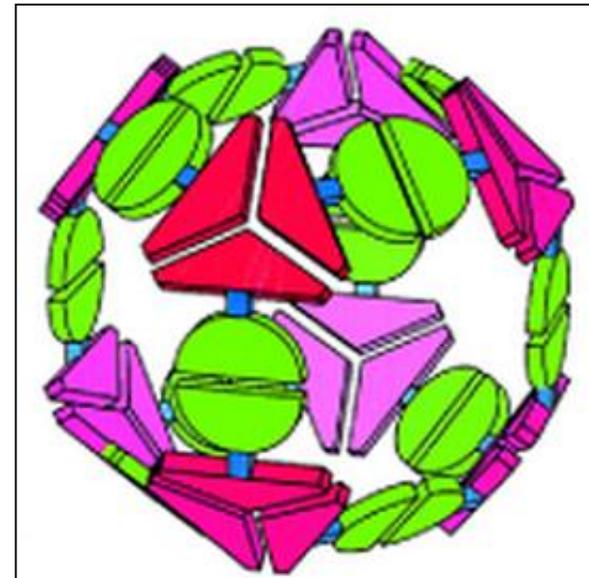
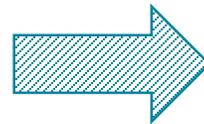
Явления в зоне интерфейса: МД

# «Мягкая» материя (soft matter)

Одно из основных свойств мягкой материи → способность формирования или самосборки крупных функциональных объектов из набора простых строительных блоков



«Мягкие» строительные единицы



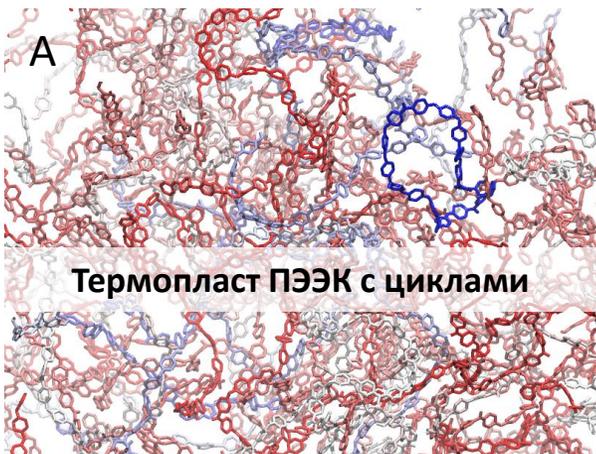
Самоорганизованная олигомерная структура

*Steven W. Cranford and Markus J. Buehler* «**Biomateriomics**»

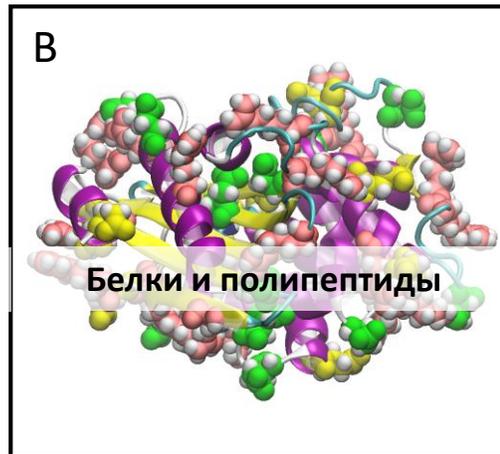
# «Мягкая» материя (soft matter)

## Примеры некоторых типичных «soft matter» систем:

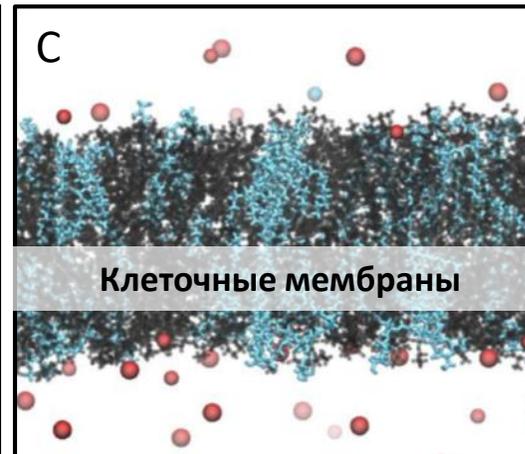
- А. Полимеры:** пример – моделирование сшивания термопласта ПЭЭК (cross-linking) с использованием молекулярной динамики с динамически изменяемыми ковалентными связями.
- В. Белки и полипептиды:** глобулярные белки, транспортные белки (каналы, обменники, порины), ферменты, медиаторы, рецепторы – примеры функциональных «мягких» био-нанообъектов.
- С. Клеточные и бактериальные мембраны:** мицеллы, везикулы, липополисахаридные мембраны, липидный бислой, включая интегрированные (мембранные) белки.
- Д. ДНК, РНК, нуклеотиды, вирусы:** пример – модель формирования «цитозин-ОСНТ» наноконплекса.



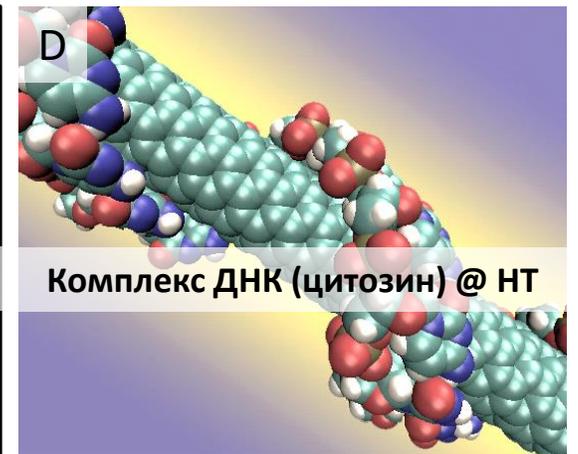
Tsukanov, Psakhie, 2014



Tsukanov, Psakhie, 2016



Tsukanov, Psakhie, 2015



Tsukanov, Rotkin, 2007

«Мягкая» материя – Soft matter

**«Твердая» материя – Hard matter**

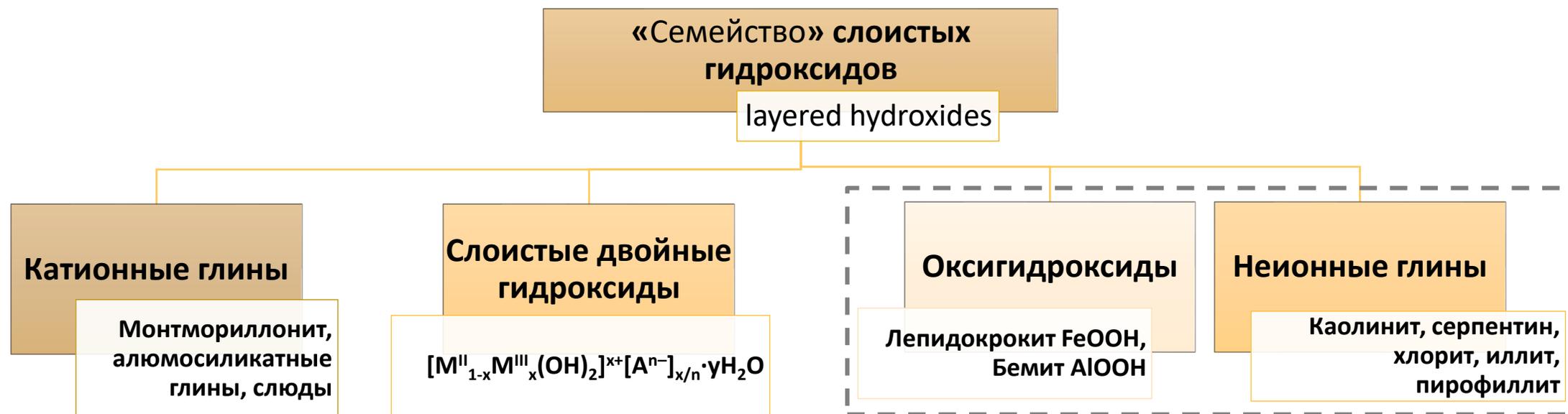
«Hard matter – soft matter» интерфейс

Явления в зоне интерфейса: МД

# «Твердая» материя (hard condensed matter)



# «Твердая» материя (hard matter): керамика



- Слоистые гидроксиды металлов обладают такими важными для **биомедицинских приложений** свойствами как **биосовместимость**, **нулевая** (либо низкая) **цитотоксичность** и **образование иерархических наноконплексов с биоактивными соединениями**.

# «Твердая» материя (hard matter): керамика

## Свойства слоистых и низкоразмерных глинистых минералов:

### Общие черты

- Биосовместимость
- Низкая или нулевая токсичность
- Химическая инертность
- Гидрофильность
- Строение типа «хозяин-гость»
- Экзотермическая гидратация
- Большая удельная площадь поверхности

### Свойства катионных глин

- Высокая катионообменная емкость
- Высокая сорбционная способность воды
- Высокая плотность отрицательного заряда нанолистов

### Свойства слоистых двойных гидроксидов

- Высокая анион-обменная емкость
- Растворимость и контролируемое высвобождение лекарств
- Щелочные свойства матрицы
- Высокая плотность положительного заряда нанолистов

### Свойства оксигидроксида алюминия

- Амфотерность (основные + кислотные свойства)
- Высокая чувствительность поверхностного заряда к уровню pH среды
- Высокая  $H^+/OH^-$  буферная емкость

## Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности

## «Твердая» материя: структура СДГ (анионных глин)

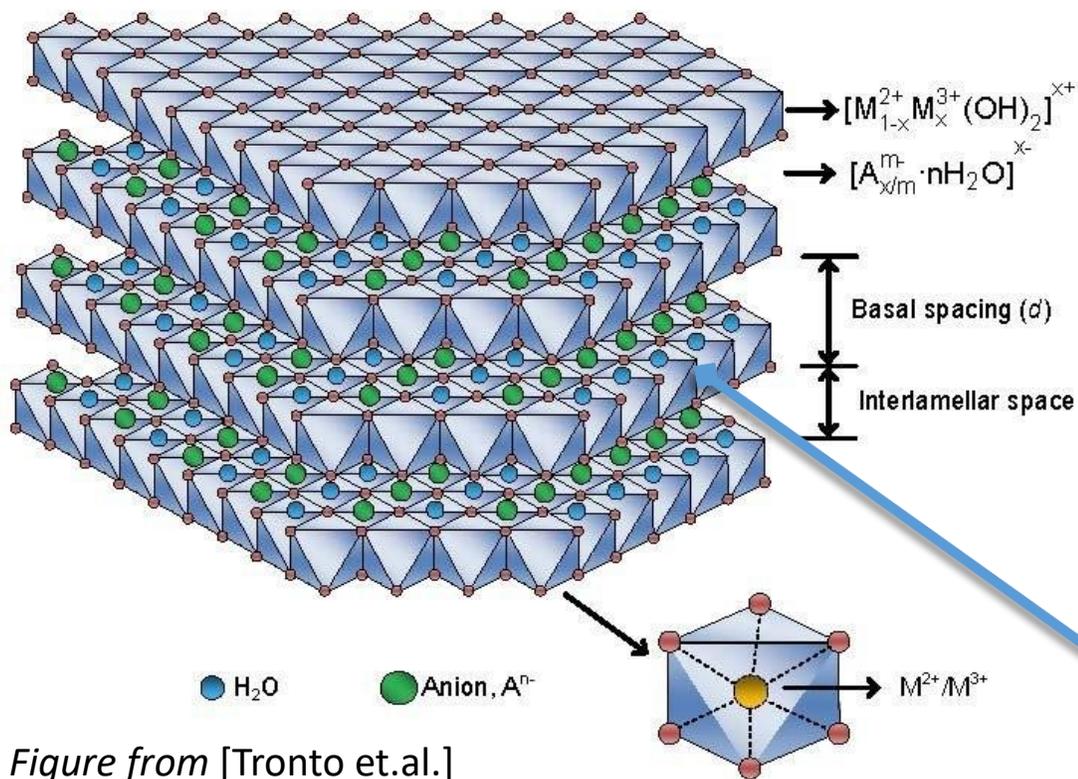
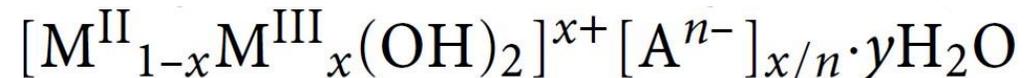


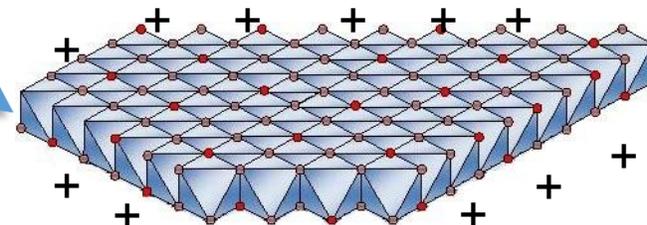
Figure from [Tronto et.al.]

Single nanosheet can be obtained by exfoliation or delamination reaction →

- The LDHs crystal structure is a stack of parallel positively charged single nanosheets of metal hydroxide with interlayer regions occupied by anions A<sup>n-</sup> and water molecules:



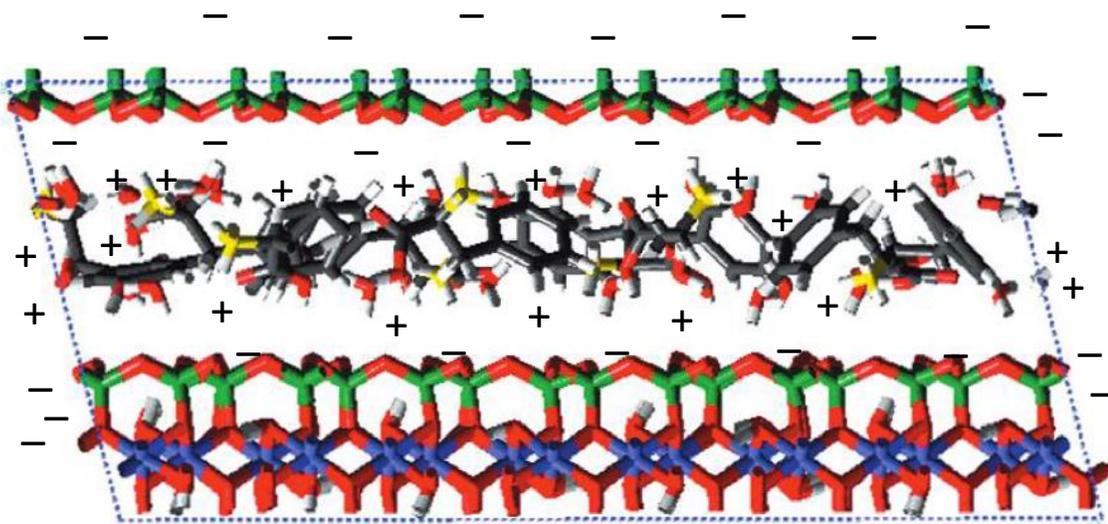
- Each single nanosheet has strong positive charge that is equal to total number of M<sup>III</sup> trivalent metal atoms.



## Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности

## «Твердая» материя: структура катионных глин

>> Cationic clays have same structural organization as LDH but nanosheets have negative electric charge, and interlayer ions are cations:



A model of *montmorillonite* containing PHE residues in cationic state (Newman et.al., 2002).

Negative net charge of nanosheets may be provided by two ways:

- by **isomorphic substitution** of metal atom with lower valence -> **provides permanent negative charge of the layers**;
- by **deprotonation of OH-groups** – breakage of oxygen bridge on defect sites or edges of cleavage (Jin-Ho Choy & M.Park, 2004) -> **develops temporary pH-dependent charge**.

# Применение анионных глин: обзор

## Водоочистка, обеззараживание

- **Как сорбент или фильтр** (*P.Koilraj, K.Srinivasan, 2011; Forano, 2004; Goh et al., 2008; Ulibarri and Hermosín, 2001; Mandal et al., 2012*), адгезия бактерий

## Материалы, материаловедение

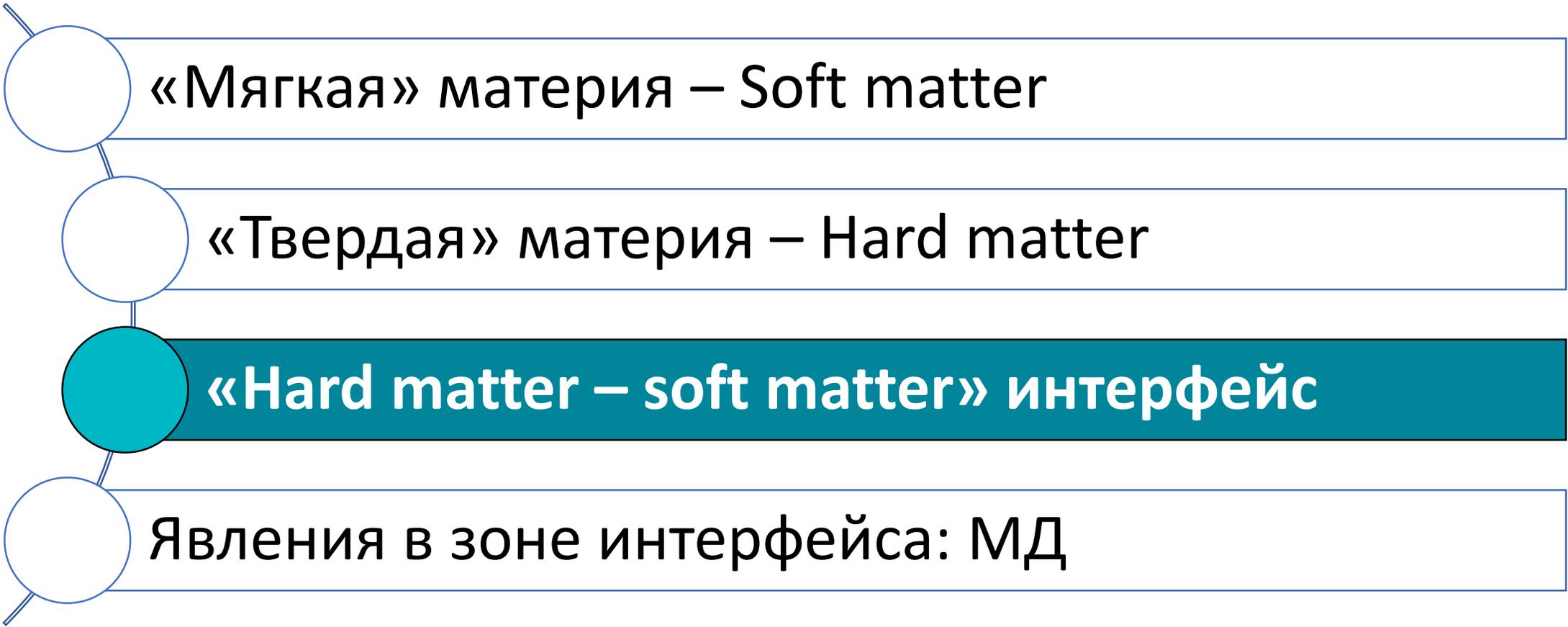
- **В качестве добавок к органическим полимерам** (*Kalusikova et al., 2004; Leroux and Besse, 2004; Wang and Zhang, 2004*), в том числе в качестве антипиренов (*Chen and Qu, 2003; Pereira et al., 2009*)

## Катализ

- **В качестве гетерогенных катализаторов с основными свойствами** (*Jinesh et al., 2010; Rives et al., 2003*)
- **В качестве носителей или прекурсоров катализаторов** (*Albertazzi et al., 2004; Centi and Perathoner, 2008; Costantino et al., 2013; Figueras, 2004; Rives et al., 2010*)
- **Фотокатализ** (*Changming Li et al., 2014*)

## Биомедицина и фармакология

- **Для внутриклеточной доставки лекарственных соединений и генов** (*Costantino and Nocchetti (2001), Xu and Lu (2006), Choy et al. (2007), Ladewig et al. (2009), Jakubiková and Kovanda (2010), Chakraborty et al. (2010), Cunha et al. (2010), Wang and O'Hare (2012), Costantino et al. (2013)*)
- **Для разделения белков и медицинской визуализации** (*D.Li et al., 2013; M.Shao et al., 2012*).



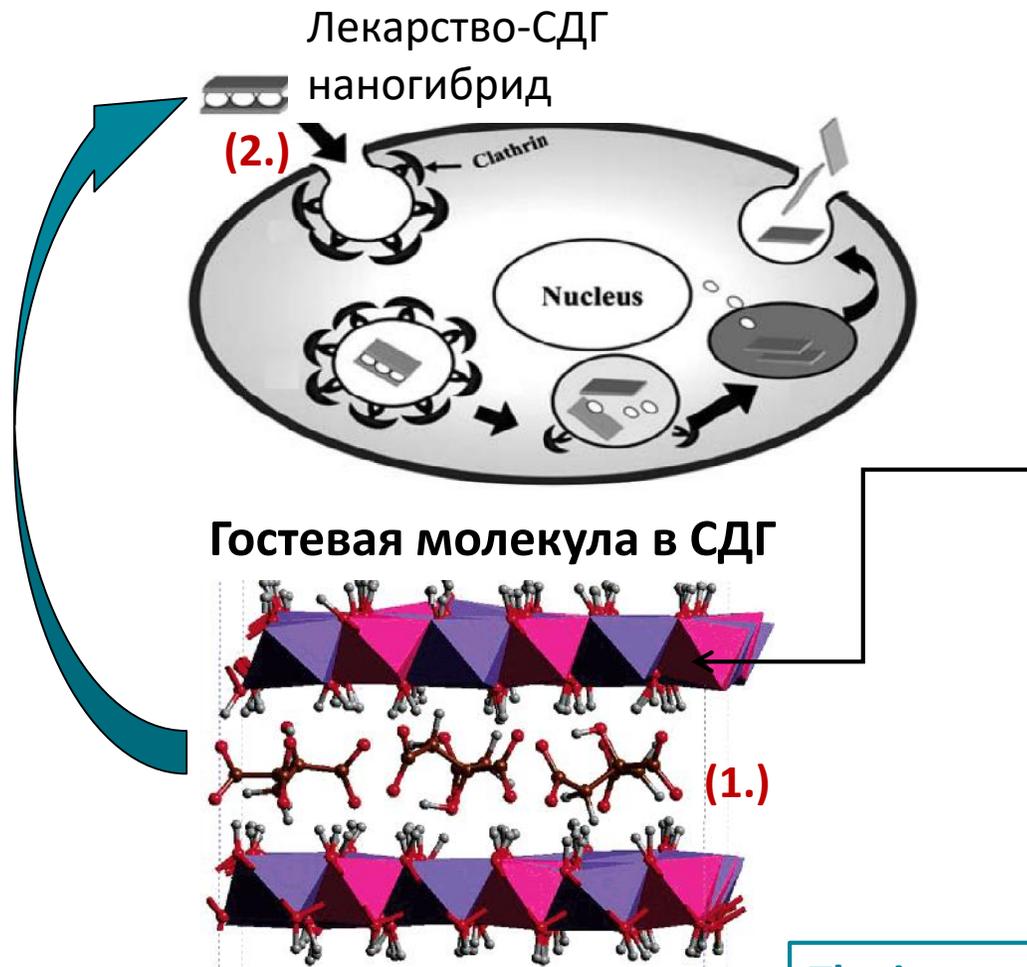
«Мягкая» материя – Soft matter

«Твердая» материя – Hard matter

**«Hard matter – soft matter» интерфейс**

Явления в зоне интерфейса: МД

# Интерфейс между «мягкой» и «твёрдой» материей



>> Поскольку СДГ имеют структуру типа «хозяин-гость», их можно использовать в биомедицине (наномедицине) в качестве основы для создания органо-неорганических наногибридов для систем доставки лекарств и генов. При этом:

1. Взаимодействия на *Интерфейсе* между лекарственным средством и нанолистом определяют формирование и стабильность биоактивного наноконплекса.
2. И взаимодействия на *Интерфейсе* между неорганической поверхностью наноконплекса и клеточной мембраной определяют механизм и интенсивность клеточного поглощения наногибрида.

The interactions of the subsystems within the hard matter – soft matter interface can determine the behavior of the whole system.

# Интерфейс между «мягкой» и «твёрдой» материей

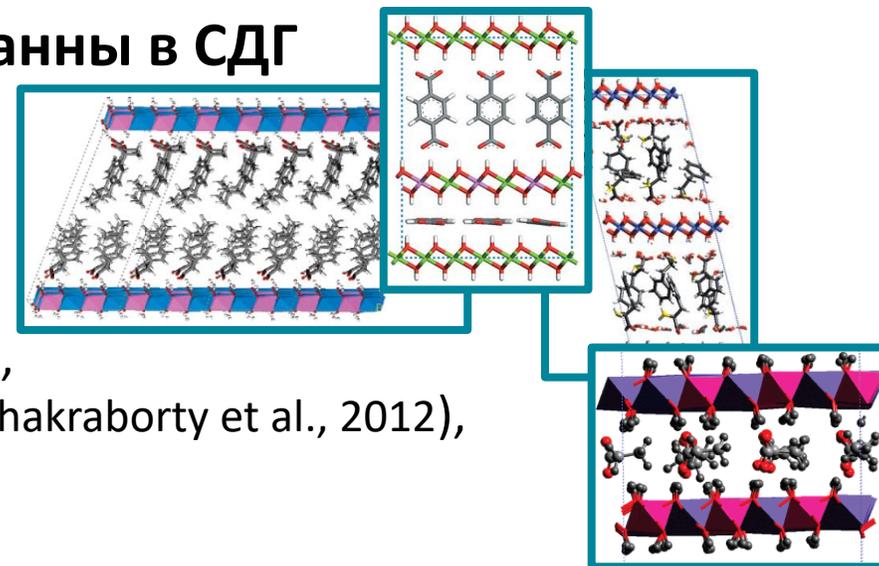
## ОБЗОР: Препараты, которые были интеркалированы в СДГ (экспериментальные работы)

- **Противораковые агенты:**

- camptothecin (**CPT**) (Tyner et al., 2004),
- 10-hydroxycamptothecin (**HCPT**) (Pang et al., 2013),
- 5-fluorouracil (**5-FU**) (Wang et al., 2005; Choi et al., 2010),
- methotrexate (**MTX**) (Choy and Son, 2004; Kim et al., 2007; Chakraborty et al., 2012),
- floxuridine (Li et al., 2009),
- doxifluridine (**DFUR**) (Pan et al., 2010),
- podophyllotoxin (**PPT**) (Qin et al., 2010)

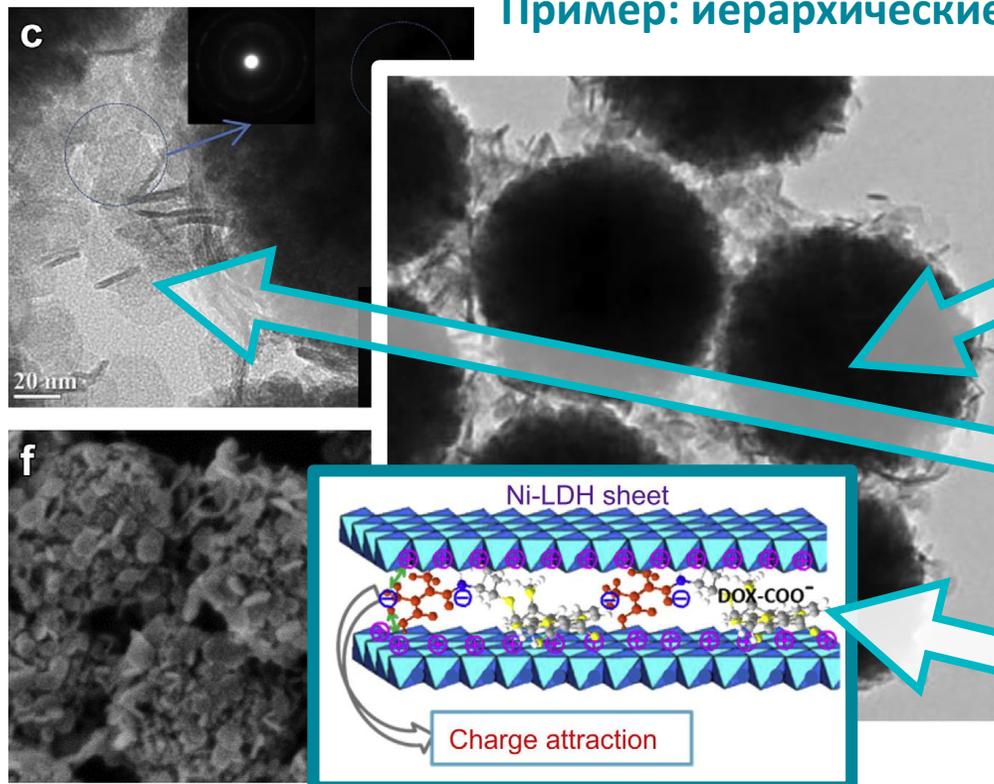
- **Антибиотики:** phenoxymethylpenicillin (PMP), gramicidin D, amphotericin B, ampicillin, nalidixic, chloramphenicol, cefazolin, amoxicillin, norfloxacin (NOR), benzoate (BZ), succinate (SU), benzylpenicillin (BP), and ticarcillin (TCC), chloramphenicol hemisuccinate, etc.

- **Прочее:** Vitamins, Anticardiovascular agents, Diabetes, Antifibrinolytic agents, Antihypertensives, Liposomes, Antimycotic agents, Anticoagulants, Osteoporosis, Antioxidants, Immunosuppressant corticosteroids, Nucleosides.



# Интерфейс: Иерархические многофункциональные наночастицы на основе СДГ

Пример: иерархические частицы типа «ядро-оболочка»

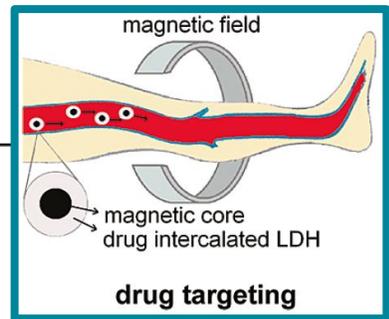


Иерархия включает 3 функциональных уровня

**CORE** – metallic or partially metallic with ferromagnetic property (allows to target necessary area using external magnetic field)

**SHELL** – made of layered double hydroxide of Ni/Al-LDH nanosheets (hosting drug molecules)

Modified anticancer drug doxorubicin (DOX-COO<sup>-</sup>) as a guest anion between LDH nanolayers



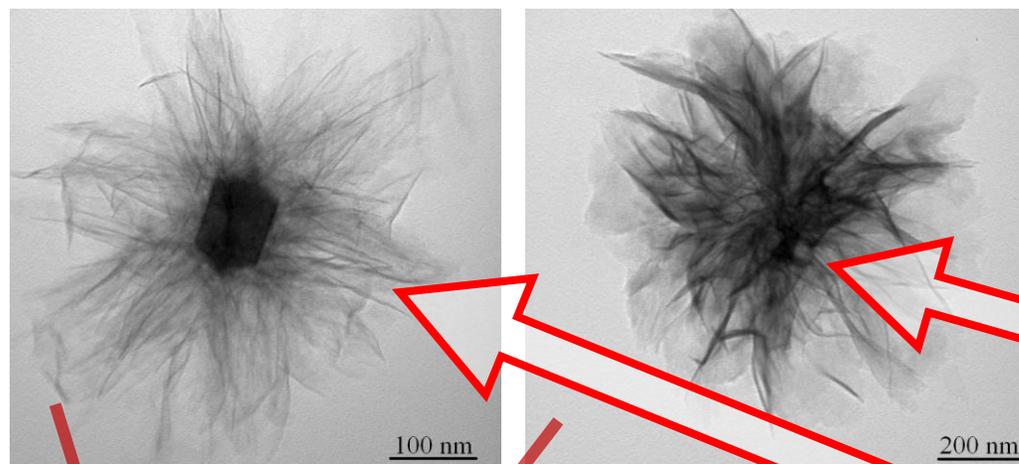
[Ay A.N., et al. (2009). *Inorganic chemistry*, 48(18), 8871-8877.]

>> Помимо наноконплексов с лекарствами на основе СДГ типа «сэндвич» (или стопка) синтезированы НЧ со структурой типа «ядро-оболочка» [Dian Li et al., 2013]

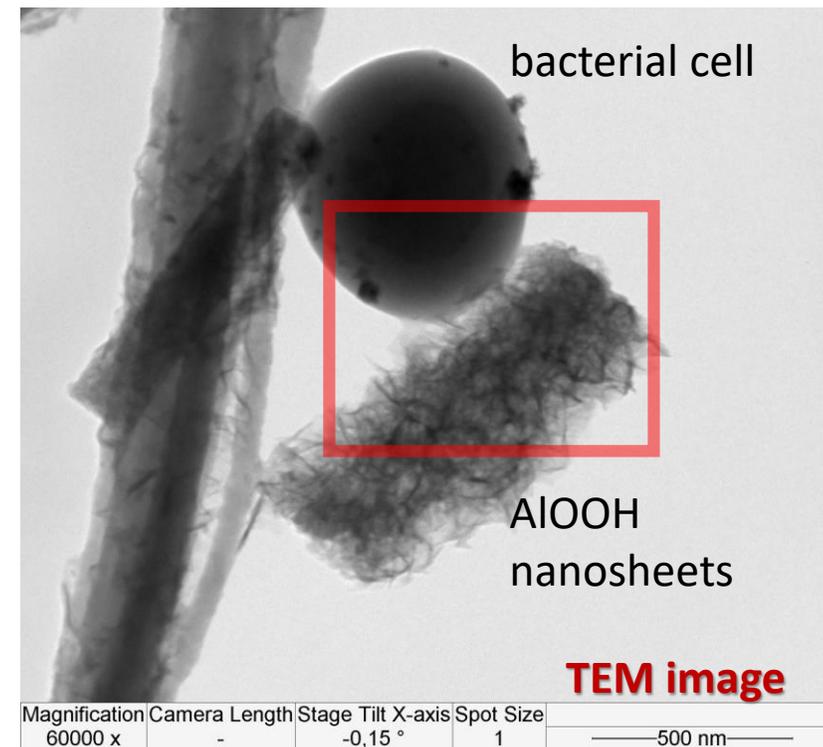
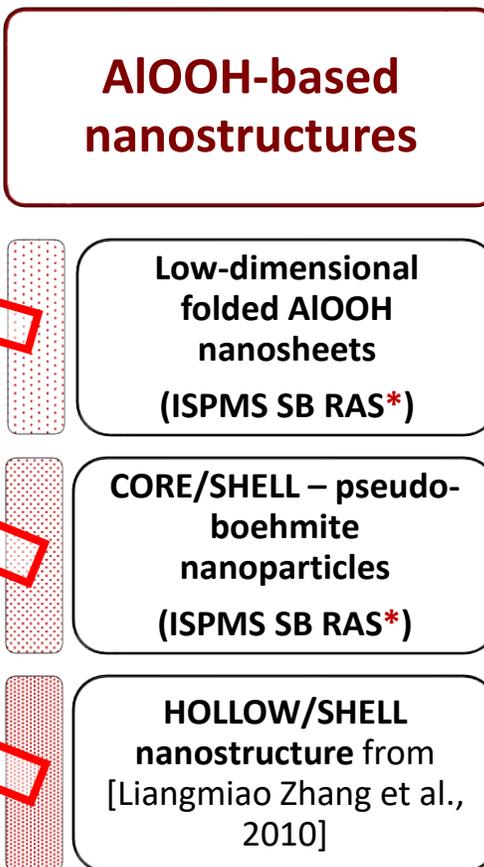
Эффекты взаимодействия на *Интерфейсе* (селективность ионов, конкурентная адсорбция) между модифицированными DOX и СДГ наноструктурой обеспечивают образование стабильного органически-неорганического гибрида.

# Интерфейс: Иерархические и низкоразмерные наноматериалы на основе $\gamma$ -AlOOH

>> HIERARCHICAL ALUMINUM OXYHYDROXIDE-BASED NANOSTRUCTURES



Обладают большой удельной поверхностью. Проявляют амфотерные свойства.



Благодаря большой энергии взаимодействия AlOOH на *Интерфейсе* с бактериальной мембраной наноматериал способен связывать бактерию!

\*) [Lozhkomoiev A. S., Glazkova E. A., Bakina O. V., Lerner M. I., Gotman I., Gutmanas E. Y., Psakhie S. G. Synthesis of core-shell AlOOH hollow nanospheres by reacting Al nanoparticles with water // Nanotechnology. V. 27(20). P. 205603-205609 (2016).]

# *In silico* эксп. 1: Явления на *Интерфейсе* (Cell membrane & *low-dimensional AlOOH*)

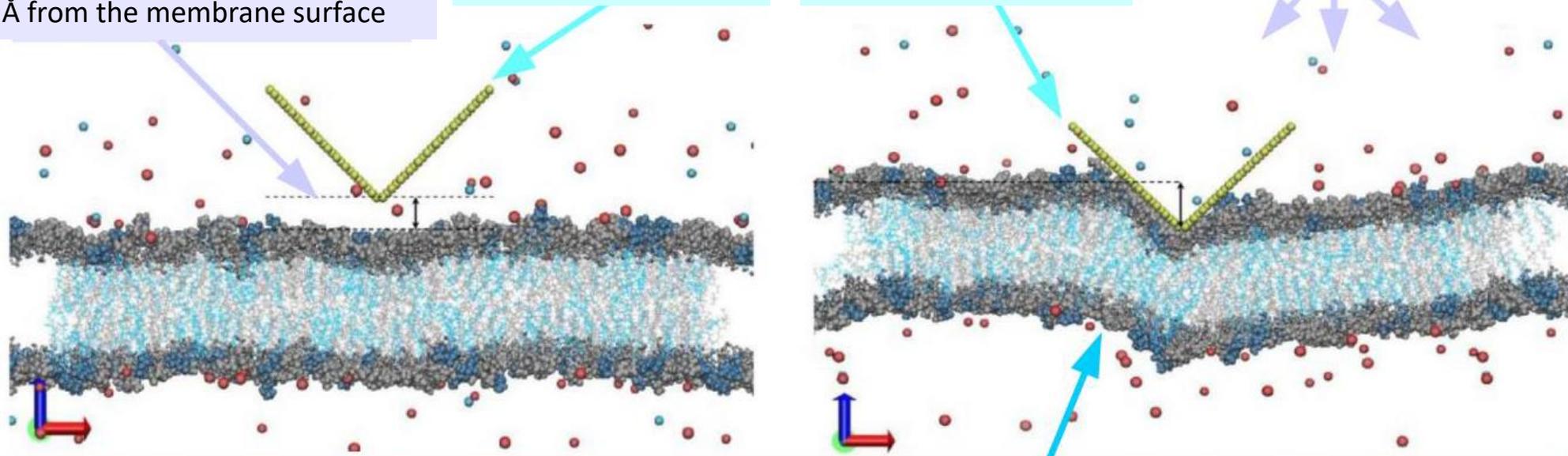
>> Такое поведение наблюдается и в численном эксперименте с использованием полноатомной МД модели [[Tsukanov, Psakhie, 2014](#)]:

A fragment of the synthetic nanosheet, which was mimicking a bended single nanosheet of AlOOH, was initially placed at distance of 10 Å from the membrane surface

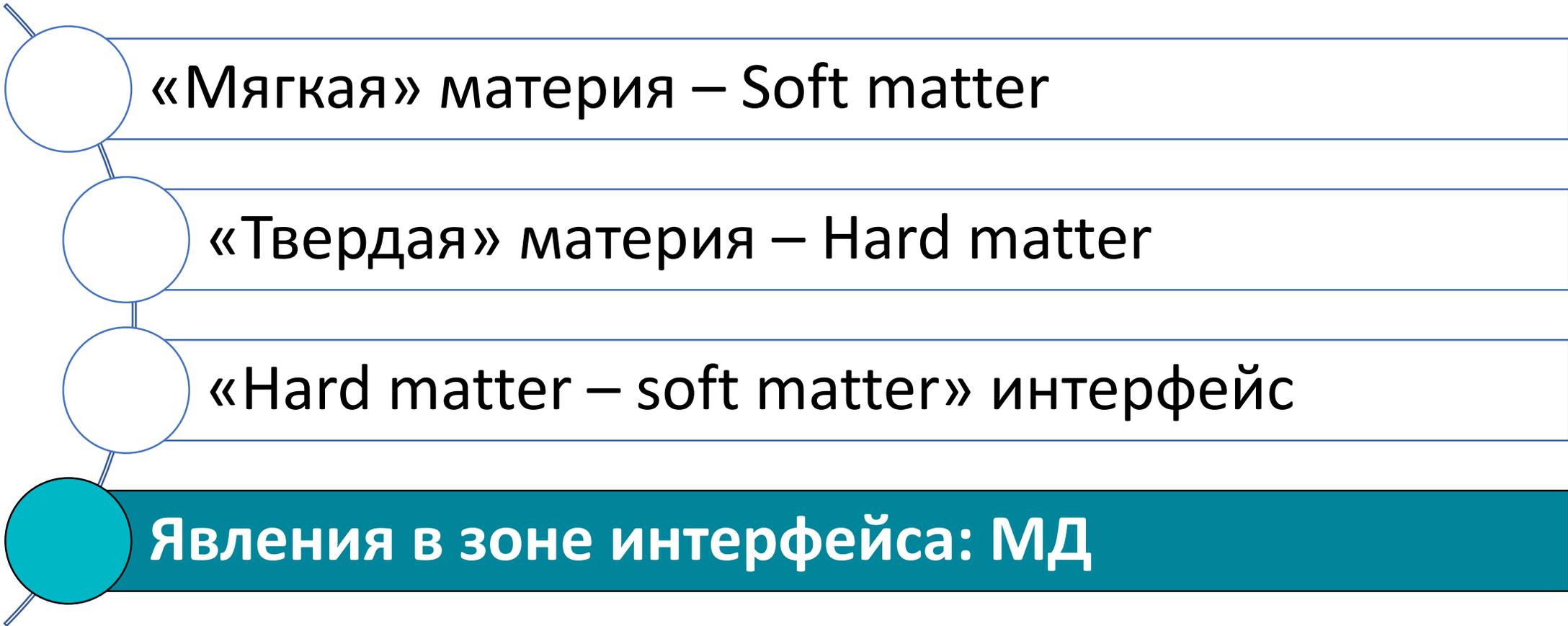
The coordinates of the nanosheet were frozen during whole simulation time

An average surface charge density of the oxyhydroxide model was about 0.1 C/m<sup>2</sup>

The entire system was put in an aqueous (TIP3P) environment with Na, Cl and K ions



Наблюдается адгезия мембраны с деформацией бислоя, но нет разрыва и нарушения сплошности бактериальной оболочки, что согласуется с ТЕМ наблюдениями.



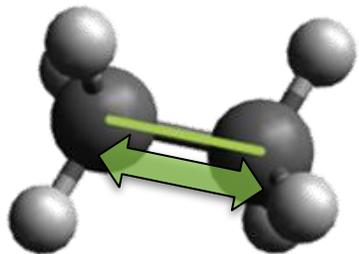
«Мягкая» материя – Soft matter

«Твердая» материя – Hard matter

«Hard matter – soft matter» интерфейс

**Явления в зоне интерфейса: МД**

# Молекулярно-динамическое моделирование

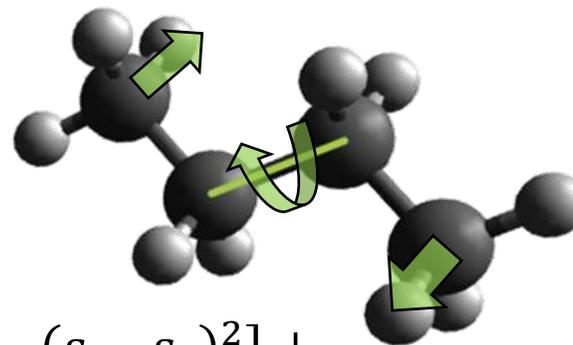


**Bond stretching**  
**Растяжение**  
**ковалентной связи**

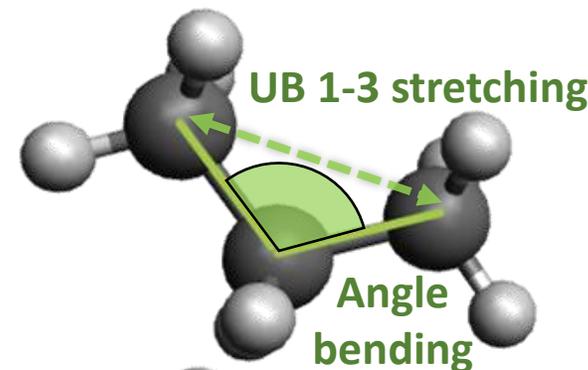
>> Ключевую роль в МД моделях играет "силовое поле" - вид функционала потенциальной энергии, значения входящих в него параметров, "правила смешивания" для гетерогенных пар, форма сглаживания, расстояние обрезки парных потенциалов...

Potentials (force fields) for soft matter modeling

- CHARMM, AMBER,
- GROMACS, DREIDING, CVFF etc.



**Dihedral (torsion) angle**  
**Торсионное вращение**  
**вокруг связи**



**UB 1-3 stretching**  
**Angle bending**  
**Отклонение от**  
**равновесного**  
**угла**

$$U = \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} [k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + k_{UB} (s - s_0)^2] +$$

$$+ \sum_{dihedrals} k_\phi (1 + \cos(n\phi - \delta))^2 + \sum_{impropers} k_\gamma (\gamma - \gamma_0)^2 +$$

$$+ \sum_{\substack{i,j \\ i \neq j}}^{n*n} 4\epsilon_{ij} \left( \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} \right) + \sum_{\substack{i,j \\ i \neq j}} \frac{Cq_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

Lennard-Jones term

Coulombic term

- typical form of potential energy functional of the **soft matter** force fields (FF)

← **Unbonded terms**



**Improper rotation (or inversions)**  
**Инверсии**

# Молекулярно-динамическое моделирование

>> Металлы и металлические сплавы хорошо описываются методом погруженного атома (МПА) – embedded atom method (EAM).

Функционал потенциальной энергии в МПА складывается из двух составляющих:

Embedding energy of atom  $i$   
Энергия погружения атома

Pairwise interaction energy  
Энергия парных взаимодействий

$$E_{\text{total}} = \sum_i \left[ F_{\alpha_i} \left( \sum_{j \neq i} \rho_{\alpha_j}(r_{ij}) \right) + \frac{1}{2} \sum_{j \neq i} V_{\alpha_i \alpha_j}(r_{ij}) \right]$$

Subscript  $\alpha_i$  represents the type of atom with index  $i$ ,  $\rho_{\alpha_j}$  is the electron density function for atom type  $\alpha_j$

Электронная плотность создаваемая атомами  $j$  в точке расположения атома  $i$

Interatomic distance

Potentials for “hard” matter modeling

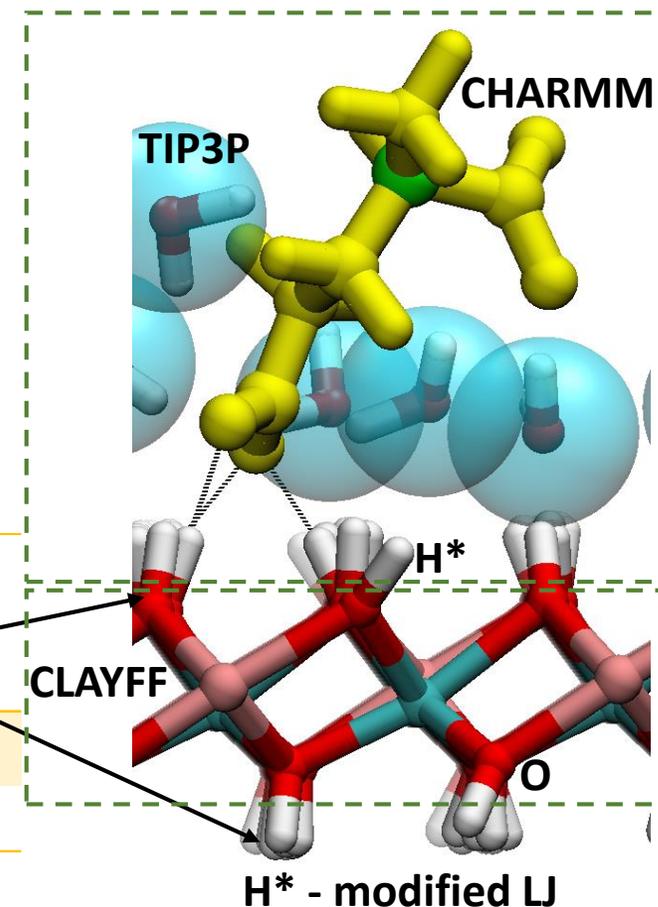
- EAM – metals, metal alloys, nanoclusters
- **CLAYFF – ceramics, LDH, AlOOH...**
- AIREBO, Tersoff, etc.

# МД : проблема комбинирования силовых полей

The absence of a force field (FF), which can in the same time describe bio(nano)objects and inorganic nanosheets, led us to combine at least 2 force fields in one simulation. CHARMM is very suitable FF for modeling almost all biomolecular systems. CLAYFF is the best choice for clay minerals.

Становится необходимым в рамках одного формализма одновременно оперировать с подсистемами, описываемыми разными силовыми полями. Это может требовать как дополнительной калибровки, так и разработки нового «обобщенного» силового поля.

O-H	Bond length, Å	Bond stretch coeff., kcal/mol Å <sup>2</sup>	L.-J. parameters, O		Partial atom charges, e	
			$\sigma$ , Å	$\epsilon$ , kcal/mol	O	H
CHARMM	0.96	545.0000	3.5400	0.1521	-0.61	+0.440
CLAYFF	1.00	554.1349	3.5532	0.1554	-0.95	+0.425



# МД: анализ свободной энергии, «потенциал средней силы»

Комбинированный (двунаправленный) процесс оценки свободной энергии адсорбции на основе **potential of mean force (PMF) анализа** [\*]:

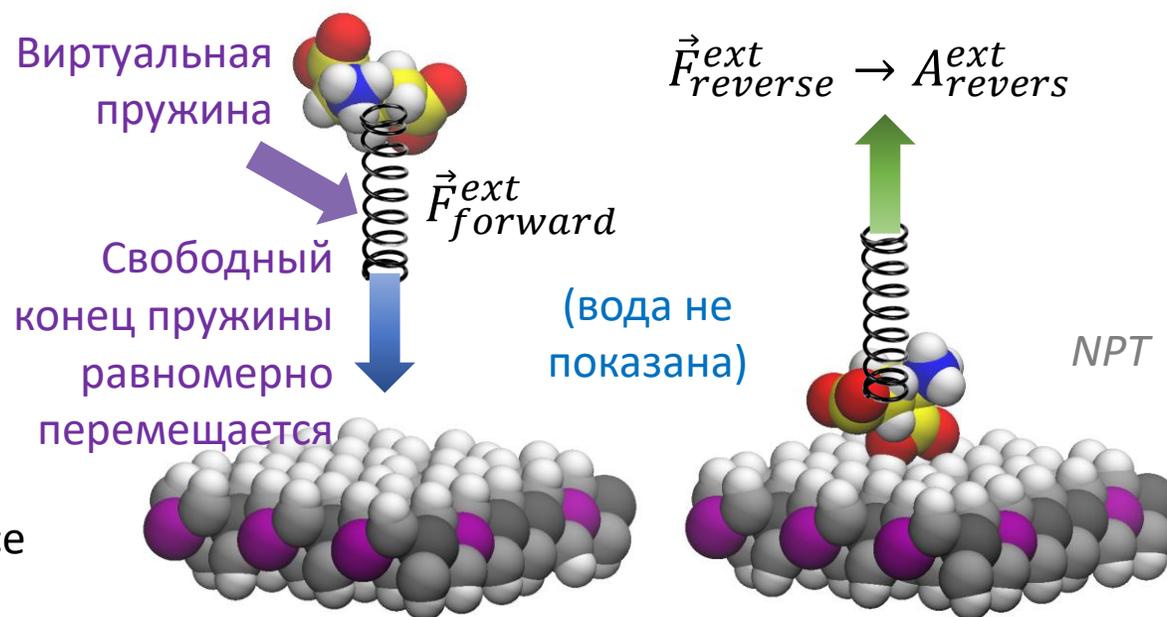
*To estimate the free energy of adsorption (of some molecule), consider the following combination of two processes:*

**Forward process**—**forced adsorption**, in which an external force is performing the work for a molecule translocation from the bulk water solution to the surface of the sorbent

**Reverse process**—**forced desorption**. An external force acts to remove the adsorbed molecule from the sorbent surface into the solvent.

[\*] – Izrailev et al., 1998.

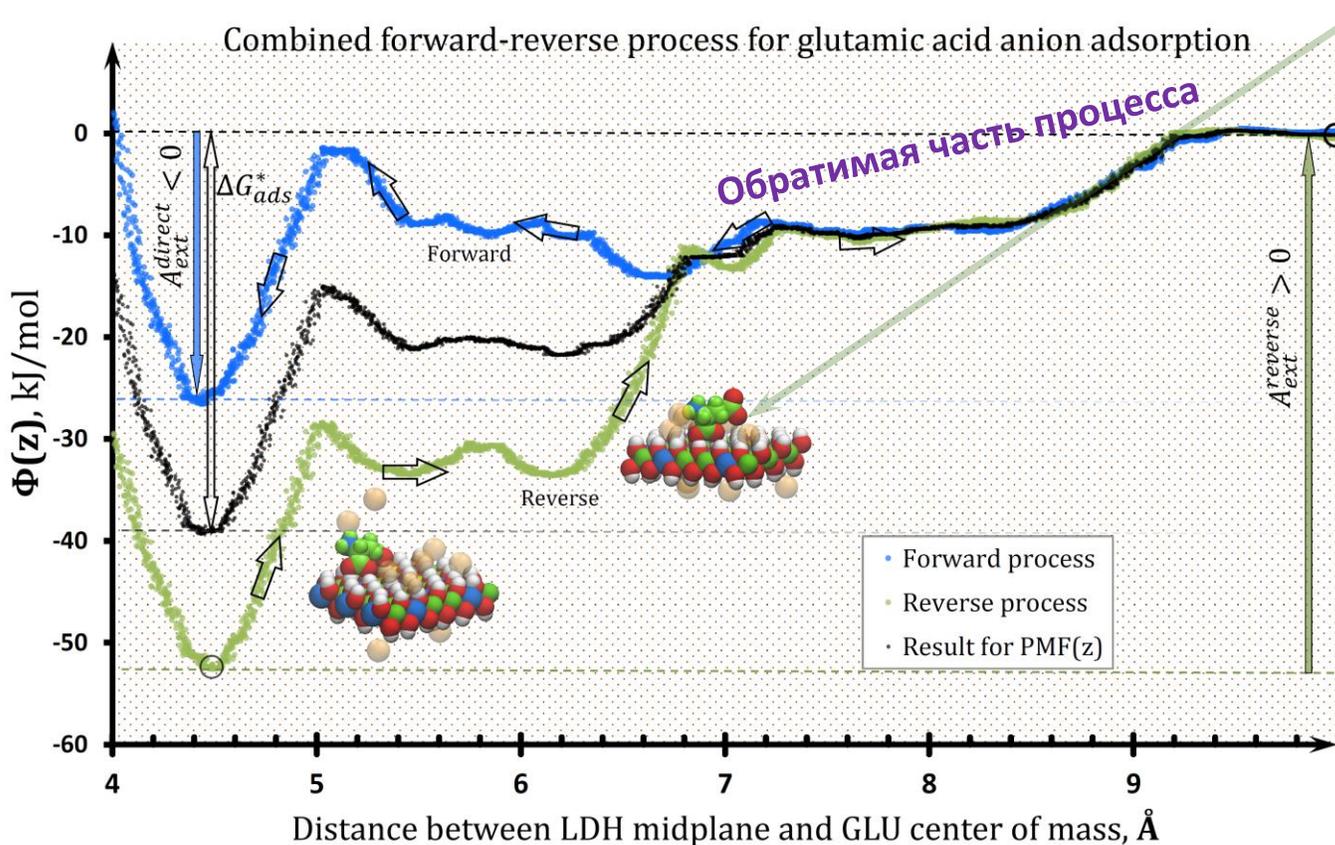
>> Для количественной оценки взаимодействия между различными частями одной системы или изменения энергии между двумя состояниями системы, оценивается изменение свободной энергии.



В ходе обоих процессов вычисляется работа, выполняемая внешней силой.

# МД: анализ свободной энергии, «потенциал средней силы»

GLU – «мягкая» молекула с двумя карбоксильными группами (красный) и суммарным зарядом -1 э.



Работа внешней силы в случае NPT ансамбля затрачивается на изменение свободной энергии Гиббса и производство энтропии:

$$\Delta G_{ads} + T\delta S_{gen}^{fwd} = A_{ext}^{fwd}$$

$$-\Delta G_{ads} + T\delta S_{gen}^{rev} = A_{ext}^{rev}$$

$$\Delta G_{ads} = \frac{A_{ext}^{forward} - A_{ext}^{reverse}}{2} - \frac{T}{2} [\delta S_{gen}^{forward} - \delta S_{gen}^{reverse}]$$

Performing both processes (blue, green) it can be found that the obtained curves is not equal, because of entropy generation during irreversible part of process. Assume, that entropy generation in forward process and in reverse one are roughly equal:

$$\delta S_{gen}^{forward} \cong \delta S_{gen}^{reverse} \Rightarrow \Delta G_{ads} \cong \frac{A_{ext}^{forward} - A_{ext}^{reverse}}{2}$$

$$G_{ads} = -40 \text{ kJ/mol} \quad \Delta G = \pm 13 \text{ kJ/mol} \quad d_{loc.min} = 4.5 \text{ \AA}$$

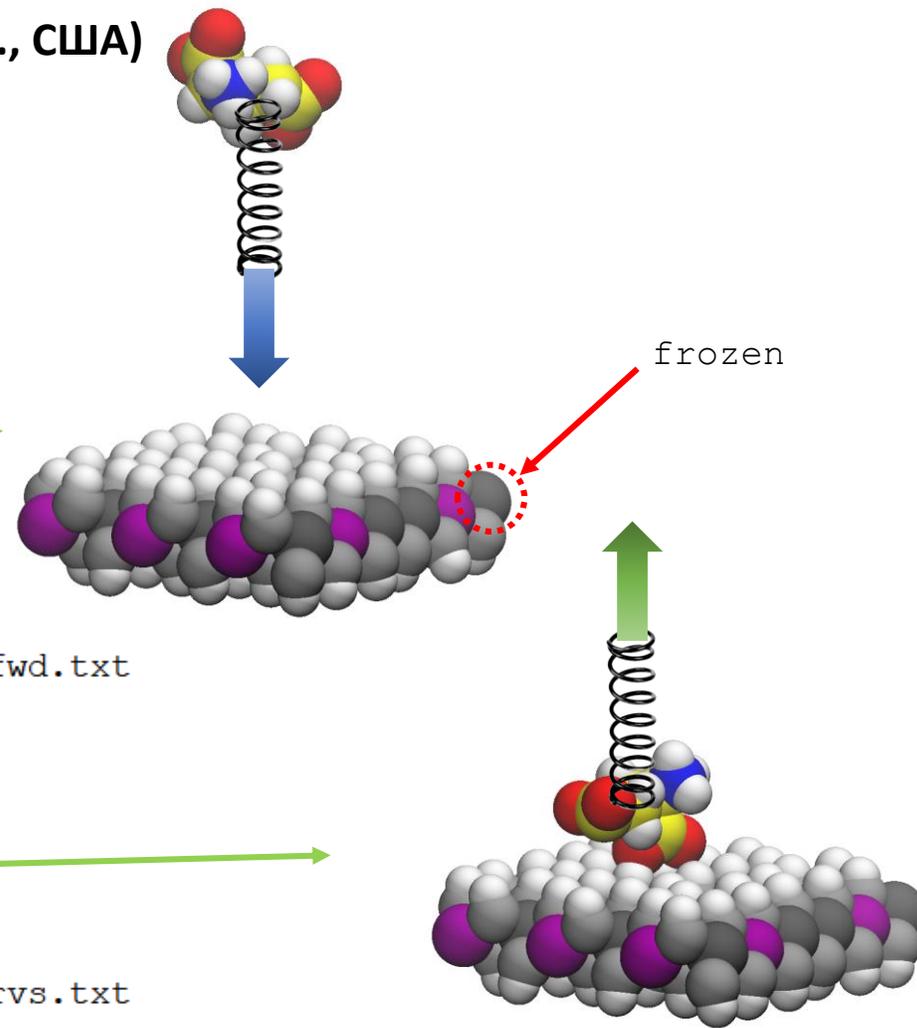
«сильная» адсорбция

<приближение>

# МД: анализ свободной энергии, «потенциал средней силы»

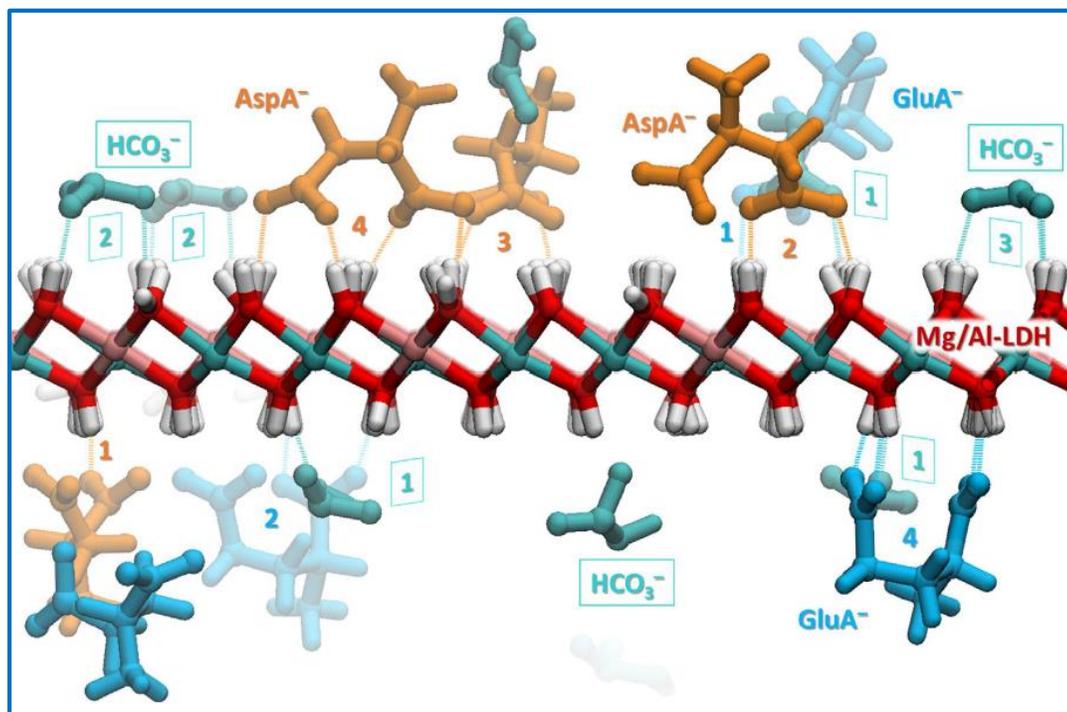
Пример использования LAMMPS (<http://lammps.sandia.gov>, Sandia Lab., США)

```
processors 2 2 4
<...>
group molec type 1:4
group frozen type 5:7
group mobile subtract all frozen
<...>
velocity mobile create 310.0 1010101 mom yes rot yes dist gaussian
compute 1 molec com
#SMD прямой:
fix 1 frozen setforce 0.0 0.0 0.0
fix 2 mobile npt temp 310.0 310.0 100 z 1.0 1.0 1000
fix 3 molec smd cvel 100.0 -0.000001 tether NULL NULL 0.0 0.0
fix 4 all print 500000 "$(step) $(c_1[3]) $(f_3[7]*4.184)" append fwd.txt
<...>
run 5000000 # fix\shake -> timestep 2.0
unfix 4
unfix 3
#SMD обратный:
fix 3 molec smd cvel 100.0 0.000001 tether NULL NULL 0.0 0.0
fix 4 all print 500000 "$(step) $(c_1[3]) $(f_3[7]*4.184)" append rvs.txt
<...>
restart 1000000 restart.*.rst
run 5000000
```

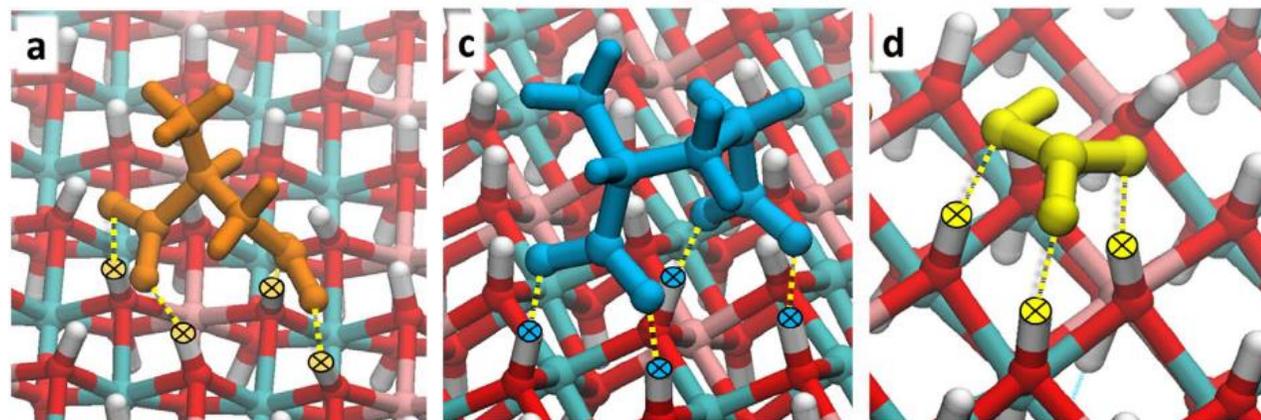


# *In silico* эксп.3: Structure of bonds and selective adsorption of organic anions @ Mg/Al-LDH nanosheet

На *in silico* модели изучены механизмы формирования гибридных мульти-молекулярных комплексов на поверхности наноллистов СДГ, а также рассмотрен механизм конкурентной адсорбции четырех наиболее распространенных анионов в био-среде Asp, Glu, HCO<sub>3</sub> и хлор.

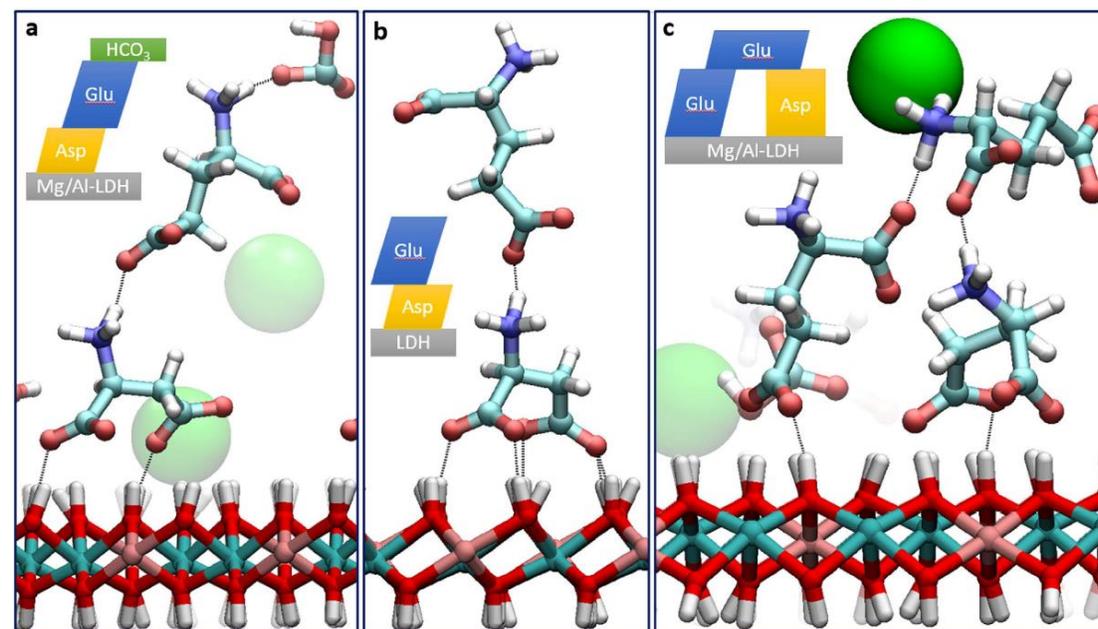
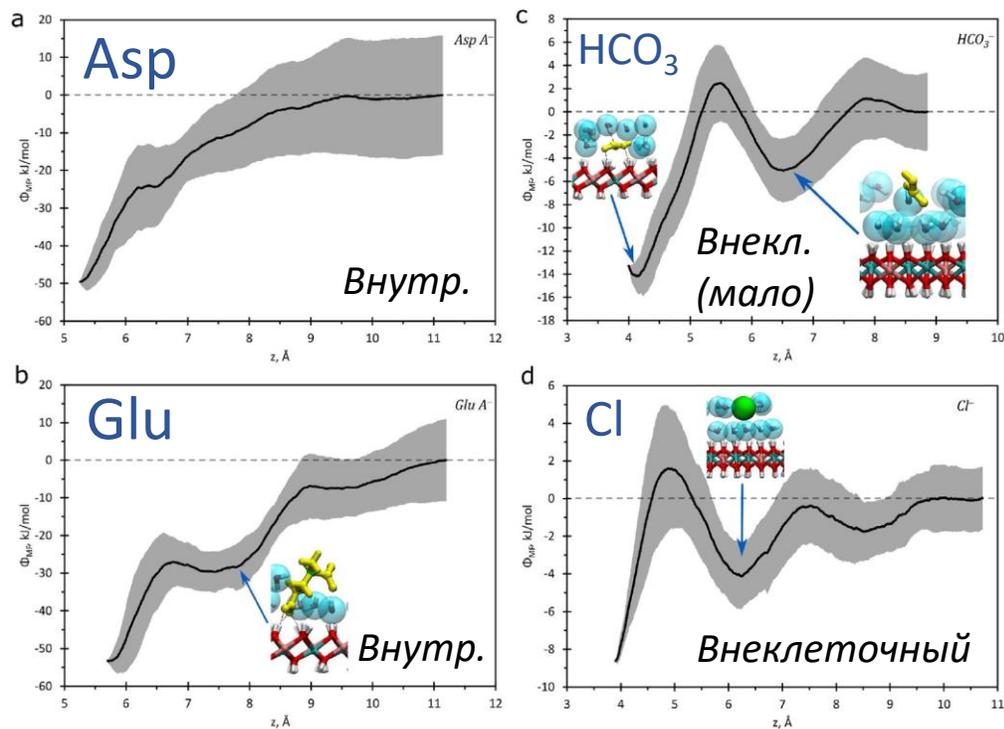


- The multiple hydrogen bonds formation was observed.
- Oxygen atoms in HCO<sub>3</sub>-anion and in carboxylic groups of Asp or Glu anions are proton acceptors, while the surface hydroxyl-groups of LDH are proton donors.



**Unbiased MD and cv-SMD simulations** [Tsukanov, A.A. and Psakhie, S.G. Energy and structure of bonds in the interaction of organic anions with layered double hydroxide nanosheets: A molecular dynamics study. *Sci. Rep.* 6, 19986; doi: 10.1038/srep19986 (2016).]

# *In silico* эксп.3: Structure of bonds and selective adsorption of organic anions @ Mg/Al-LDH nanosheet



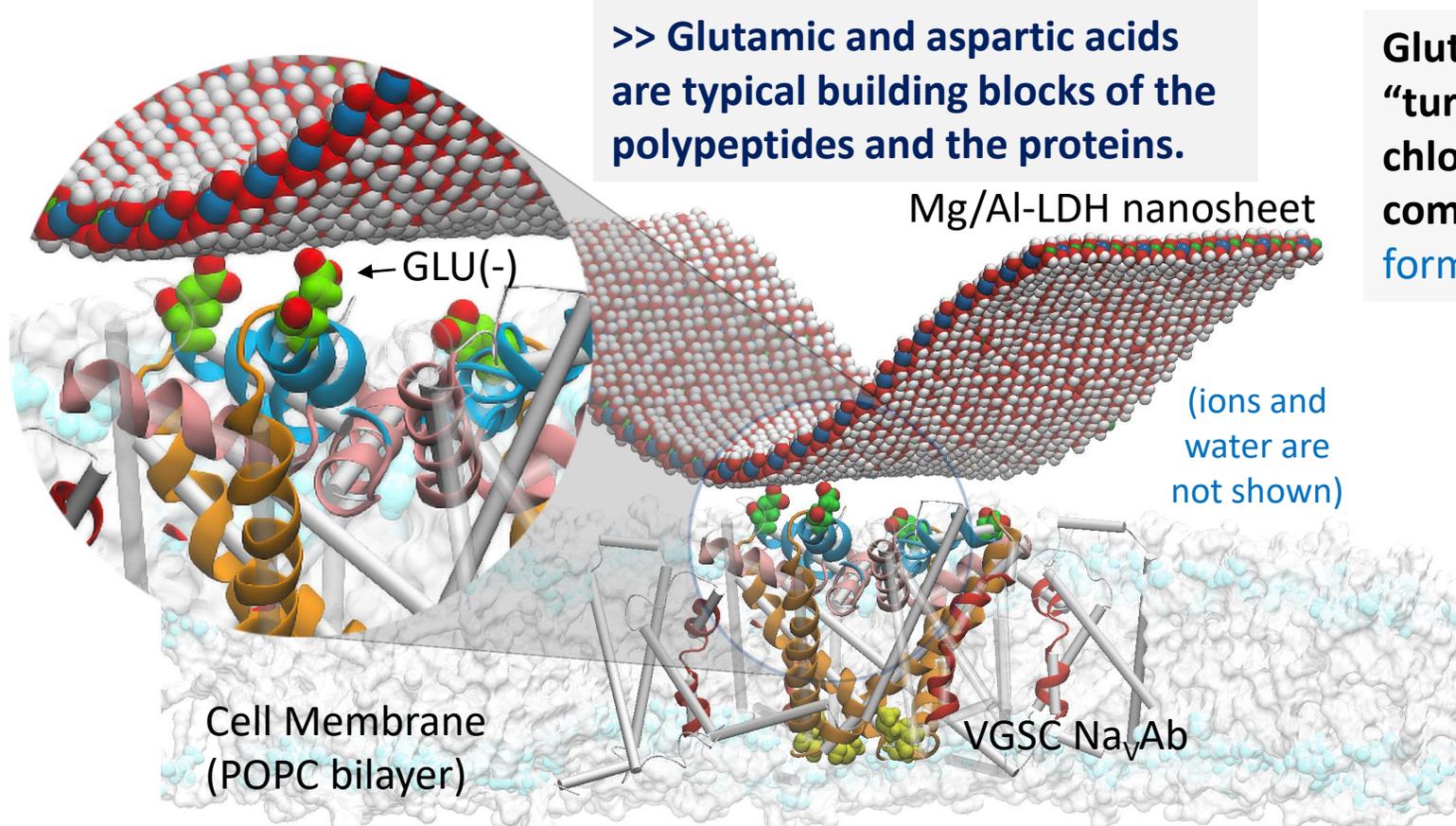
The depths of free energy wells for the anionic amino acids residues are quite large about 50 kJ/mol.

**Selective adsorption sequence:**  
 $Asp^- \approx Glu^- > HCO_3^- > Cl^-$

LDH интеркалированный Cl и функционализированный антителами, фолатом или связывающимся с рецепторами пептидами – может проникать в раковую клетку и за счет конкурентной адсорбции обменивать Cl на другие анионы, высвобождая его в цитоплазму!

[Tsukanov, A.A. and Psakhie, S.G. *Sci. Rep.* 6, 19986, (2016).]

# *In silico* эксп.4: Interaction of Mg/Al-LDH nanosheet with bacterial voltage gated sodium channel



Bacterial voltage-gated sodium channel embedded into the POPC lipid membrane was modeled in the presence of LDH nanosheet.

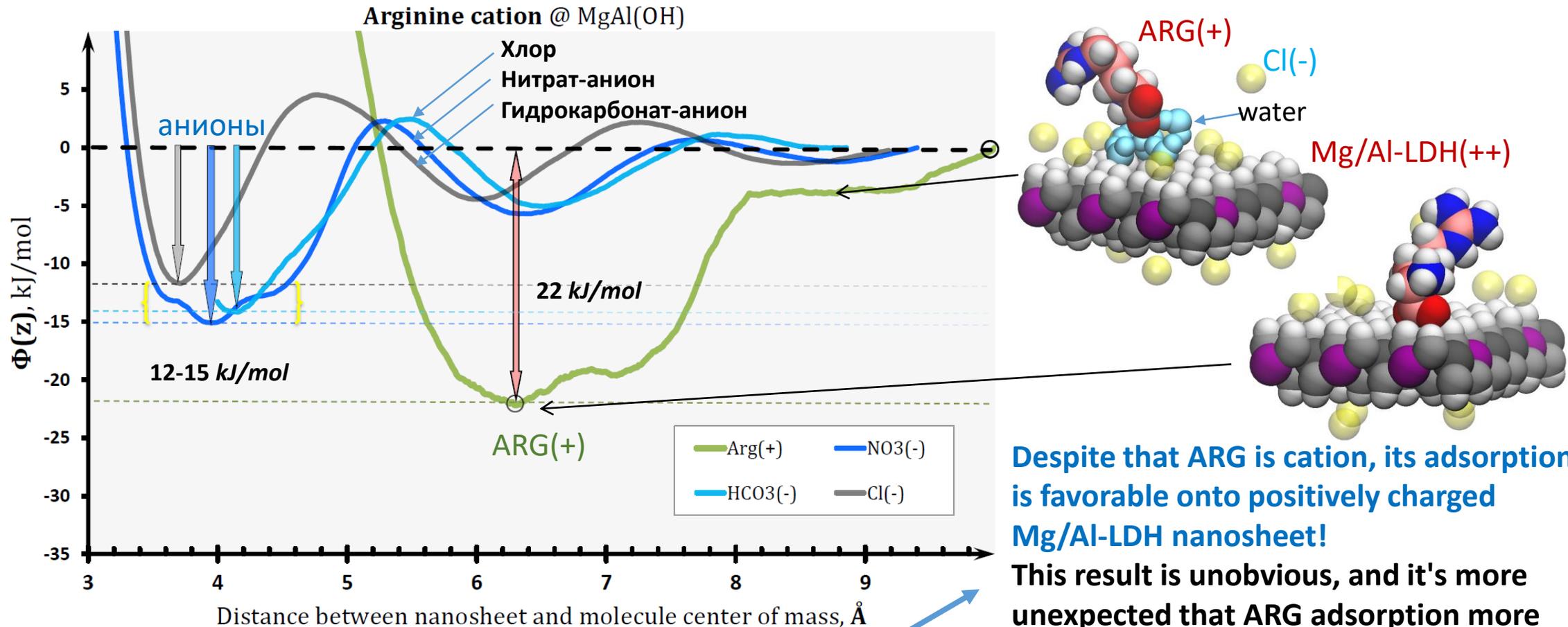
Unbiased Molecular Dynamic Simulation,  $t = 0.1 \mu\text{s}$

[Tsukanov AA, Psakhie SG. ... Vol. 1760. No. 1. AIP Publishing, 2016.]

Glutamic acid residues E189 of the external “turret” loops of the ion channel exchange chloride ions on the LDH surface during competitive adsorption,  $t = 0.1 \mu\text{s}$  (Chloride ions form an anionic shell around LDH, not shown).

- >> Результаты *in silico* эксперимента дают информацию о том, что
1. Внешние петли  $\text{NavAb}$  связываются с Mg/Al-LDH.
  2. Через короткую  $\alpha$ -спираль это воздействие передается на селективный фильтр и деформирует его.
  3. Прогноз ингибирования канала через нарушение избирательной функции.

# In silico эксп.5: «Мягкий» катион против малых анионов на поверхности положительно заряженного нанолиста



Using COPFEE procedure the estimation of free energy of adsorption of -22 kJ/mol was obtained.

$$G_{ads} = -22 \text{ кДж/моль} \quad \Delta_G = \pm 5 \text{ kJ/mol} \quad d_{loc.min} = 6.3 \text{ \AA}$$

Despite that ARG is cation, its adsorption is favorable onto positively charged Mg/Al-LDH nanosheet!

This result is unobvious, and it's more unexpected that ARG adsorption more favorable even than "rigid" anions of chloride, nitrate and bicarbonate ions:  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ,  $NO_3^-$

# Заключение

Явления на границе твердого и мягкого вещества, вообще говоря, неочевидны.

При этом они могут играть ключевую роль в биологических и медицинских приложениях.

## «Мягкая» материя – биомолекулы

- Гибкость и мягкость
- Неравномерное распределение заряда
- Подвижные функциональные центры

## «Твердая» материя – нанокерамика

- Регулярность структуры поверхности
- Высокая плотность поверхностных групп, способных к образованию связей
- Большая удельная площадь поверхности

- Взаимодействие подсистем на интерфейсе твердой и мягкой материи может определять поведение всей системы.
- Интерфейс между живыми и неживыми *объектами* является отдельным сложным объектом для междисциплинарных исследований, включая физику, химию, биологию и, конечно, численное моделирование, для чего, безусловно, необходимы высокопроизводительные системы, параллельные технологии и их развитие.

## Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности

**Acknowledgments.** Благодарю коллектив Научно-исследовательского вычислительного центра (НИВЦ) МГУ за организацию и поддержку работы на суперкомпьютерах серии «Ломоносов».

Спасибо за приглашение на семинар!

# Благодарю всех за внимание!



# Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности

**ДОПОЛНЕНИЕ**

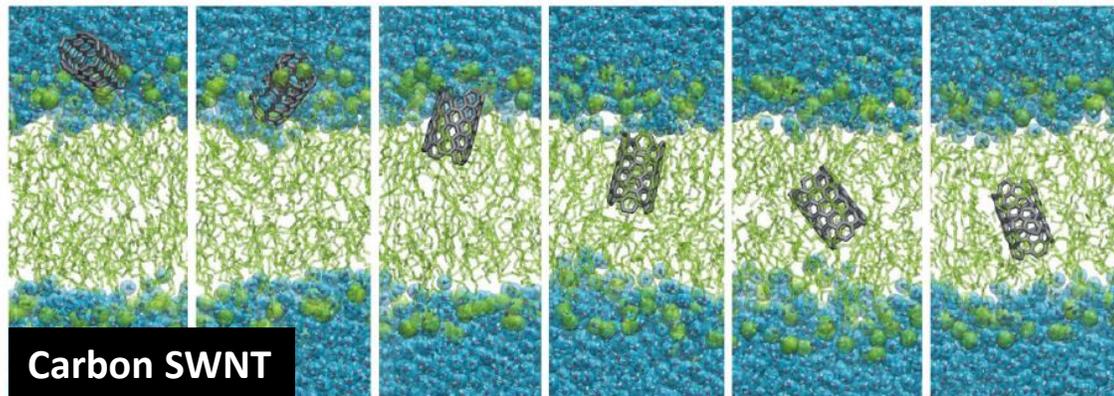
# *In silico* эксп.6: BNNT vs CNT & POPC membrane

Серия SMD расчетов по транслокации коротких углеродной (УНТ) и бор-нитридной (БННТ) нанотрубок через клеточную мембрану.

**Цель:** сравнить воздействие модельных БННТ и УНТ на клеточную мембрану (POPC-липидный бислой).

*Отсутствует однозначность в значениях парциальных атомных зарядов в модели БННТ.*

[http://abiodem.com/download/files/abiodem\\_2016\\_no1\\_p1\\_tsukanov.pdf](http://abiodem.com/download/files/abiodem_2016_no1_p1_tsukanov.pdf)



ABioDeM [Tsukanov, Psakhie, 2016]:

