

ИМПБ РАН 50 лет. Группа компьютерного моделирования наноструктур и биосистем

Быстров В.С.

Институт математических проблем биологии РАН – филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН

vsbys@mail.ru; bystrov@impb.ru

The IMPB RAS is 50 years old. Group of computer modeling of nanostructures and biosystems

Bystrov V.S.

Institute of Mathematical Problems of Biology of RAS – the Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics of RAS

Поиски новых подходов к решению задач определения структур и физических свойств сложных атомно-молекулярных и биомолекулярных систем (с характерными им свойствами нелинейности, упорядочения, самоорганизации) на стыке физики конденсированных состояний, молекулярной и квантовой физики, биофизики и молекулярной биологии, потребовали проведения комплекса исследований таких сложных систем от макроуровня до наноуровня их организации. Это было бы невозможно без применения моделирования и современных компьютерных методов исследования. И это привело к созданию группы компьютерного моделирования наноструктур и биосистем, нацеленной на решение этих задач.

В разные периоды времени группа занималась моделированием и исследованиями систем и объектов разного типа: ионными каналами биологических мембран и самими биомембранами, структурами на основе аминокислот и оснований ДНК (такими как кристаллы глицина и тимина, и др.) и т.п. На этом этапе стало понятно, что все эти системы являются электрически полярными, дипольными, способными к упорядочению и фазовой перестройке, имеющими электромеханическую связь с деформацией и, тем самым, проявляющие и пьезоэлектрические свойства. А в таких системах действуют законы подобные физике сегнетоэлектриков. Тогда было сформировано и стало развиваться новое научное направление – биосегнетоэлектричество [1–5].

В последние годы мы сосредоточены на моделировании и исследованиях таких биомолекулярных систем на наноуровне методами квантовой механики. Применяемые нами здесь подходы основаны как на квантово-химических полу-эмпирических методах (AM1, PM3, RM1 и других из программного пакета HyperChem; PM6, PM7, PM6-D3H4 из программы MOPAC), так и на методах теории функционала плотности (ТФП) в разных приближениях (локальной плотности LDA – в программе AIMPRO; обобщенного градиента GGA - в программных пакетах VASP и Quantum ESPRESSO) и с различными функционалами, в т.ч. гибридными функционалами ТФП разного типа (PBE, HSE, B3LYP), позволяющими проводить все более высокоточные расчеты. Фактически эти наши работы являются обоснованием развитого ранее подхода к молекулярным биологическим объектам как структурам, имеющим биосегнетоэлектрические свойства. Эти объекты являются и самоорганизующимися, поэтому здесь необходимо применение и методов молекулярной динамики (МД), причем именно квантовой МД, с квантовыми расчетами (методами типа PM3) на каждом шаге.

Основные задачи и результаты последних лет

1. Исследование структур и физических свойств гидроксипатита

Исследования структур и физических свойств гидроксипатита (ГАП) проводились как для стехиометрически чистого минерала, так и для ГАП с различными дефектами (вакансиями кислорода, групп OH; внедрениями и замещениями атомов). В результате компьютерного моделирования и высокоточных расчетов квантово-химическими методами и методами ТФП с гибридными функционалами на различных моделях (рис. 1), установлено [6–11]:

1) Электронная зонная структура объемного идеального стехиометрического ГАП изменяется с применением все более точных функционалов, и ширина ее запрещенной зоны растет и достигает величины $E_g = E_c - E_v \sim 7.5$ eV. В расчетах использовались функционалы (рис. 2): (a) PBE (GGA), (b) HSE06, (c) B3LYP и (d) PBE0, (e) G0W0.

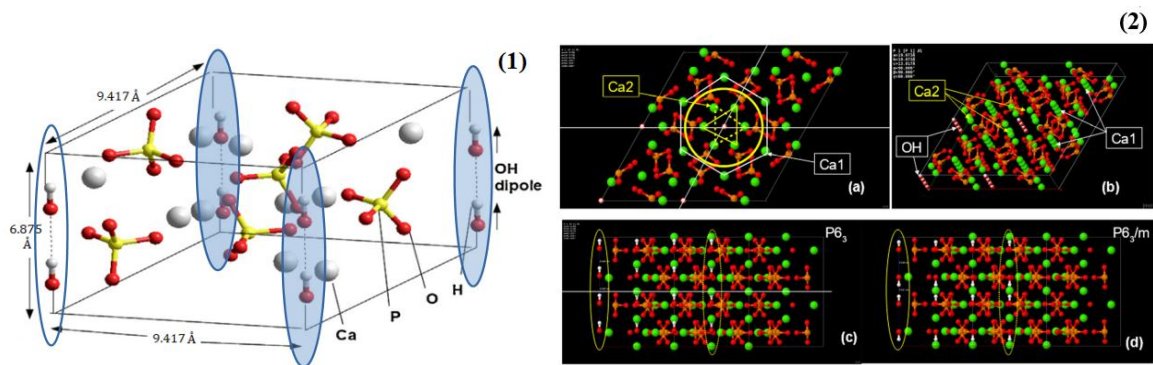


Рис. 1. Модели ГАП: 1) элементарной гексагональной $P6_3/m$ ячейки; 2) супер-ячеек из $2 \times 2 \times 2$ эл. ячеек ГАП.

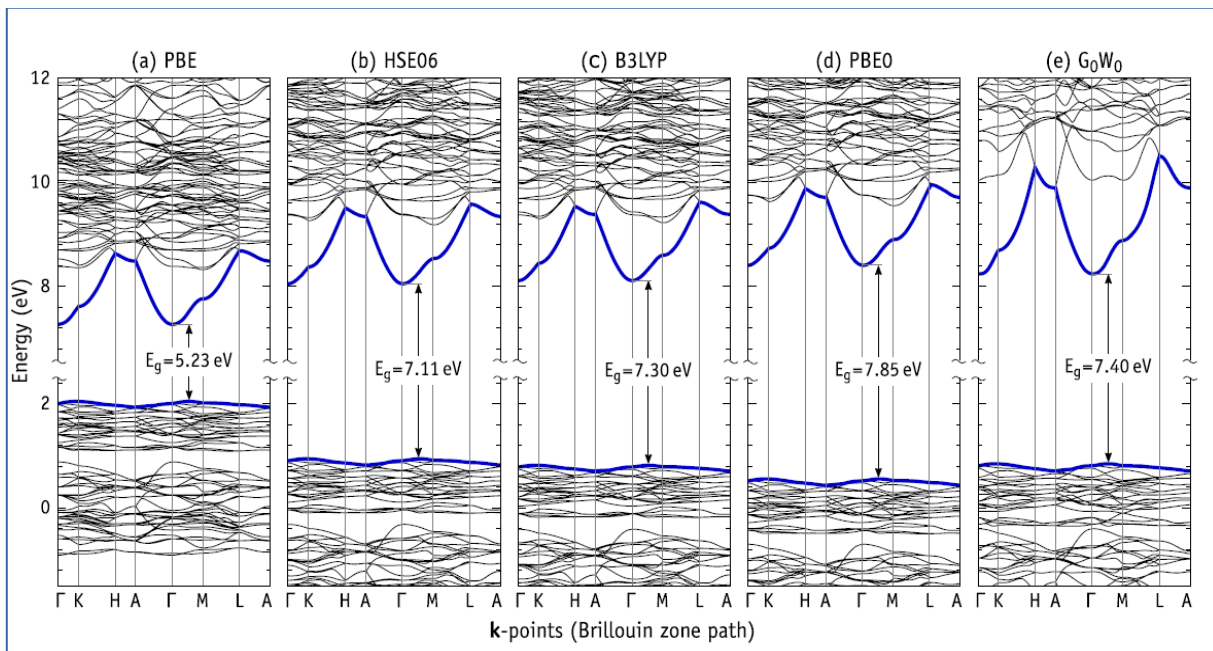


Рис. 2. Изменение структура энергетических зон идеального ГАП и E_g , при все более точных ТФП расчетах.

2) Однако, все экспериментально измеряемые значения известны на уровне $E_g \sim 3.4 - 4.6$ eV. Выполненные нами детальные расчеты и проведенная классификация дефектов (различных вакансий кислорода и OH), показали, что эти дефекты создают уровни энергии E_i (рис. 3) в запрещенной зоне, которые приводят к изменению $E_g^* = E_c - E_i$. Это объясняет отличие оптических свойств реальных образцов ГАП от идеальных моделей, т.к. все они имеют значительное количество дефектов, и определяет фотокаталитические [7] и фотолюминесцентные [12] свойства.

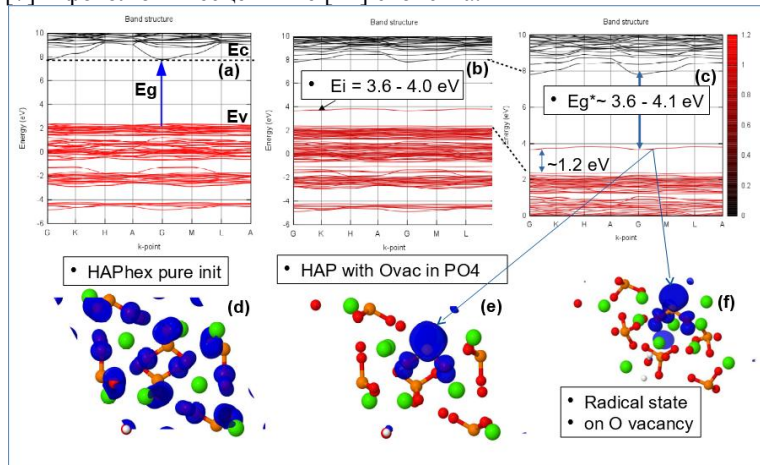


Рис. 3. Влияние дефекта вакансии кислорода группы PO_4 на появление уровня энергии E_i внутри запрещенной зоны $E_g = E_c - E_v$ исходного идеального ГАП и создающего, тем самым, в итоге – эффективную $E_g^* = E_c - E_i$.

3) Замещения атомов кальция на другие атомы (Mg/Ca, Sr/Ca, Fe/Ca и т.п.) [13, 14] также изменяет структуру зон ГАП: при этом, одни атомы создают уровни внутри E_g , а другие только изменяют ширину E_g . Так, например, атомы Sr, увеличивают ширину E_g на величину $\Delta E_g \sim 0.85$ eV. Это приводит к изменению работы выхода и поверхностного потенциала, что усиливает адгезию остео-клеток к ГАП и рост костной ткани на импланте [14]. Очень сложный набор структурных дефектов создает Fe [13]. Важно учитывать две позиции кальция Ca1 и Ca2.

4) Важным свойством реальных образцов ГАП оказалась также возникновение упорядочения (по ориентации групп OH и диполей внутри OH-каналов ГАП) и соответствующей поляризации, а также пьезоэлектрических коэффициентов [15–17]. Проведенные нами расчеты показали хорошее совпадение с данными других ТФП расчетов [18] экспериментальными данными [19, 20]. Влияние замещений атомов Mg/Ca и Sr/Ca также влияет на величины поляризации и пьезоэффекта, и зависят от положения атома Ca (Ca1, Ca2) [14].

2. Изучение полимерных сегнетоэлектрических пленок

Сегнетоэлектрические полимеры на основе поливинилиден фторида (ПВДФ) и его сополимера с трифторэтиленом П(ВДФ-ТрФЭ) оказались удобным объектом для молекулярного моделирования: они имели достаточно ясную структуру цепочек полимера, состоящих из периодически повторяющихся единиц $C_2H_2F_2$, имеющих свой дипольный момент, и легко синтезируемых методом Ленгмюра – Блоджетт (ЛБ) (рис. 4) [21–24].

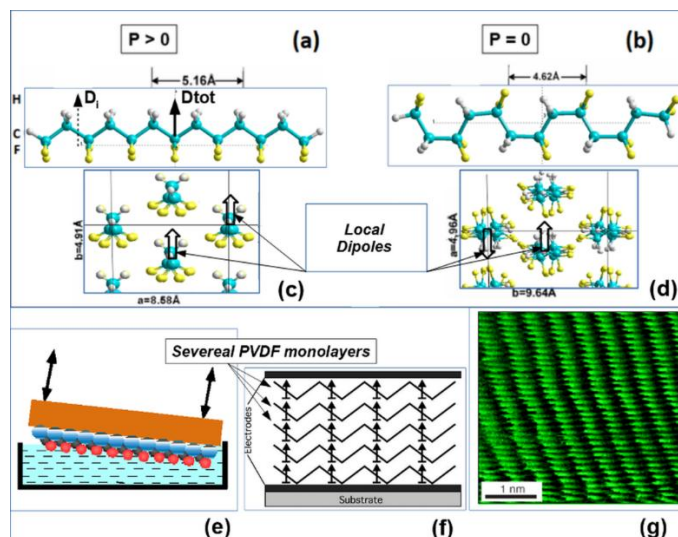


Рис. 4. Сегнетоэлектрический полимер поливинилиденфторид (ПВДФ) [21–23]: (а) и (с) ПВДФ в полярной транс-конформации и полной поляризации $P > 0$; (б) и (д) ПВДФ в неполярной гаус-конформации с суммарной поляризацией $P = 0$; (е) формирование пленки Ленгмюра-Блоджетта (ЛБ) ПВДФ на поверхности воды; (ф) перенос нескольких монослоев (ML) пленки ЛБ ПВДФ на подложку с электродами; (г) изображение 1 ML пленки ЛБ сополимера поливинилиденфторид-трифторэтилена П(ВДФ-ТрФЭ), полученное методом сканирующей туннельной микроскопии.

Для расчета коэрцитивных полей и времен переключения в тонких сегнетоэлектрических пленках полимеров в электрическом поле были применены два подхода [21, 22]: 1) расчеты по петлям гистерезиса, 2) численные расчеты методами молекулярной динамики (МД) [24]. На рисунке 5 приведена схема проведения МД в электрическом поле E для цепочек ПВДФ для случая разного количества цепочек. Именно подход МД позволяет определять здесь непосредственно время переключения τ в зависимости от величины приложенного внешнего электрического поля и, тем самым, прямо определить зависимость $\tau(E)$ и проверять соответствие $\tau^{-2}(E)$ линейному закону по E вблизи коэрцитивного поля E_c по теории Ландау – Гинзбурга – Девоншира (ЛГД) [21, 22]. Расчеты для разного числа цепочек и толщины пленки показали, что зависимость $\tau^{-2}(E)$ от коэрцитивного поля [21] хорошо согласуется с экспериментально установленной зависимостью в пределах до 10–16 нм [22–24]. В итоге показано, что кинетика переключения поляризации сегнетоэлектрических кристаллов может быть описана в рамках ЛГД теории как однородное (бездоменное) переключение и переход от доменного переключения к однородному происходит постепенно в таких пленках при уменьшении их толщин.

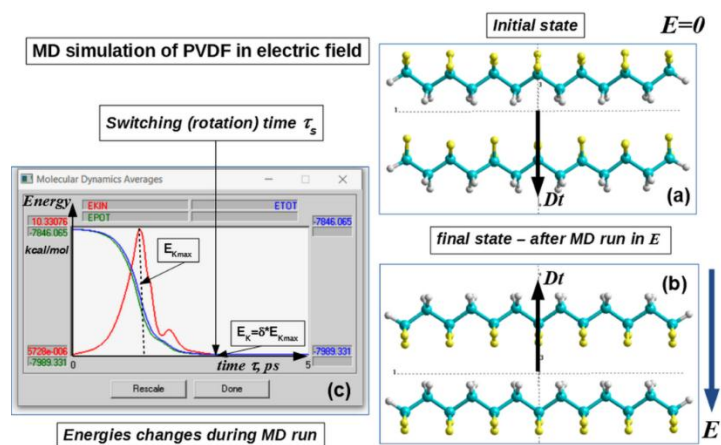


Рис. 5. Схема процесса МД-прогона для 2-х цепной модели ПВДФ-6 с расчетами РМЗ (в ограниченном приближении Хартри – Фока – RHF) на каждом шаге МД-прогона: (а) начальное состояние; (б) конечное состояние после прогона МД с повернутой (переключенной) на противоположную ориентацию дипольного момента D в электрическом поле E . На вставке (с) показаны изменения энергий в прогоне МД со временем (в пс) и определение времени переключения (или вращения) τ_s для этой системы ПВДФ [22, 24].

Рассмотрено также влияние слоев графена на времена переключения и показано, что их внедрением можно регулировать времена переключения [25], что важно для многих практических применений.

3. Исследования пептидных нанотрубок на основе аминокислот

Самоорганизация сложных биомолекулярных структур является одним из важнейших явлений в природе. Примером самоорганизующихся макромолекулярных систем являются пептидные нанотрубки (ПНТ) на основе аминокислоты фенилаланина (F) и ее дипептида – дифенилаланина (FF) [26–32]. Благодаря широкому спектру свойств эти структуры являются перспективными для применений в нанотехнологиях, наноэлектронике и биомедицине. Компьютерное молекулярное моделирование процессов самоорганизации молекулярных систем на разных уровнях и разными методами проводилось с учетом хиральности исходных молекул, что играет здесь ключевую роль в физических закономерностях на самых различных уровнях организации этих структур [26–29].

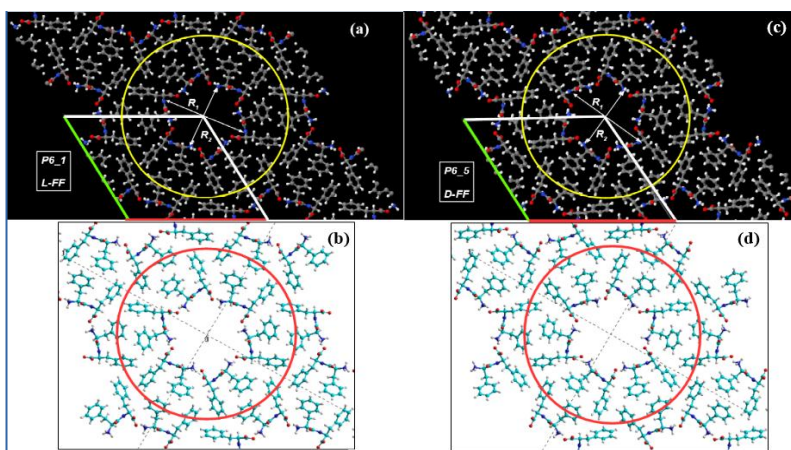


Рис. 6. Модели дифенилаланиновых пептидных нанотрубок FF ПНТ (L-FF, D-FF), построенные расчетами ТФП (VASP и Quantum ESPRESSO) в сочетании с квантовыми полу-эмпирическими методами (HyperChem).

Были исследованы как модельные молекулярные структуры, так и молекулярные структуры, построенные на основе экспериментальных данных извлеченных из кристаллографических баз данных, полученных рентгеновскими методами (рис. 6) [26–28]. Сравнение оптимизированных модельных структур и структур, полученных в эксперименте при их естественной самосборке, показало их важные различия в зависимости от их хиральности: правой (D) и левой (L). В обоих случаях было установлено влияние хиральности на результаты самосборки FF ПНТ: они имели разные геометрические и упругие свойства. Также ПНТ, полученные в экспериментальных условиях состояли из спиральных витков. Эти последние нанотрубки отличались по исходным хиральностям аминокислот и дипептидов (L-FF и D-FF), и образовывали спиральные структуры другого знака хиральности в соответствии с правилом чередования

хиральности с ростом иерархии макромолекул. На основе L-FF возникали D-спиральные структуры, а на основе L-FF образовались D-спиральные структуры. Для моделирования самосборки ПНТ были применены также методы МД и получены хорошие статистически значимые результаты по такой МД самосборке, соответствующие экспериментальным данным (рис. 7) [30]. Установлена была сильная поляризация ПНТ, обусловленная дипольными моментами дипептидов [26–28, 31]; исследовано влияние молекул воды во внутренней полости ПНТ, их роли в свойствах ПНТ [26–29] и определено их оптимальное количество. Были выполнены также работы по вычислению индекса хиральности на основе дипольных моментов дипептидов [31]. Последние исследования таких ПНТ направлены на моделирование и расчеты их фотоэлектронных свойств, важных для многих практических применений [32].

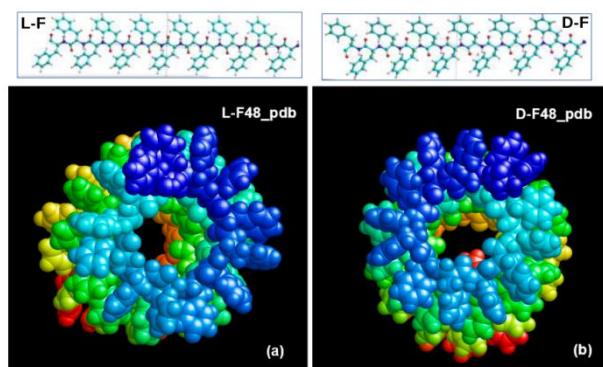


Рис. 7. Полученные результаты МД самосборки фенилаланиновых спиралевидных наноструктур: (а) для левой хиральности из 48 молекул L-F; (б) для правой хиральности 48 молекул D-F [30].

Эти работы выполняются нами международном сотрудничестве с рядом стран (Германия, Португалия, Латвия, США, Китай) и при поддержке различных отечественных (РФФИ, РНФ) и международных (ИНТАС, ЕС 6-Frame, FCT Portugal, National Natural Science Foundation of China (NSFC)) фондов, а также в рамках государственных заданий ИМПБ РАН – филиала ИПМ им. М.В. Келдыша РАН.

В настоящее время работа поддерживается грантами РФФИ № 19-01-00519 и № 20-51-53-14, а также частично грантом РНФ № 21-12-00521.

Список литературы

1. Bystrov V.S., Lakhno V.D., Molchanov A.M. Ferroelectric Active Models of Ion Channels in Biomembranes. *J. Theor. Biol.* 1994. V. 168. P. 383–393. doi: [10.1006/jtbi.1994.1118](https://doi.org/10.1006/jtbi.1994.1118)
2. *Bioferroelectricity and related phenomena. Proceedings of the Pushchino Workshops*. Ed. V. Bystrov. Part 1. Pushchino: OSTI PSC RAS, 1995. 76 p.
3. Leuchtag H.R., Bystrov V.S. Theoretical Models of Conformational Transitions and Ion Conduction in Voltage-Dependent Ion Channels: Bioferroelectricity and Superionic Conduction. *Ferroelectrics*. 1999. V. 220. P. 157–204. doi: [10.1080/00150199908216214](https://doi.org/10.1080/00150199908216214)
4. Bystrov V.S., Paramonova E., BdiKin I. et al. Bioferroelectricity: diphenylalanine peptide nanotubes computational modeling and ferroelectric properties at the nanoscale. *Ferroelectrics*. 2012. V. 440. No. 1. P. 3–24. doi: [10.1080/00150193.2012.741923](https://doi.org/10.1080/00150193.2012.741923)
5. Bystrov V.S. *Computer simulation nanostructures: bioferroelectric peptide nanotubes*. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Press, 2016. ISBN 978-3-659-92397-5.
6. Bystrov V.S., Coutinho J., Bystrova A.V., et al. Computational study of the hydroxyapatite structures, properties and defects. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2015. V. 48. P. 195302. doi: [10.1088/0022-3727/48/19/195302](https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/19/195302)
7. Bystrov V.S., Piccirillo C., Tobaldi D.M., et al. Oxygen vacancies, the optical band gap (E_g) and photocatalysis of hydroxyapatite: comparing modelling with measured data. *Appl. Cat. B: Environmental* 2016. V. 196. P. 100–107. doi: [10.1016/j.apcatb.2016.05.014](https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2016.05.014)
8. Avakyan L.A., Paramonova E.V., Coutinho J., Öberg S., Bystrov V.S., Bugaev L.A. Optoelectronics and defect levels in hydroxyapatite by first-principles. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. P. 154706. doi: [10.1063/1.5025329](https://doi.org/10.1063/1.5025329)
9. Bystrov V.S., Avakyan L.A., Paramonova E.V., Coutinho J. Sub-Band Gap Absorption Mechanisms Involving Oxygen Vacancies in Hydroxyapatite. *J. Chem. Phys. C*. 2019. V. 123. No. 8. P. 4856–4865. doi: [10.1021/acs.jpcc.8b11350](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b11350)
10. Bystrov V.S. Computational Studies of the Hydroxyapatite Nanostructures, Peculiarities and Properties. *Math. Biol. Bioinform.* 2017. V. 12. No. 1. P. 14–15. doi: [10.17537/2019.14.94](https://doi.org/10.17537/2019.14.94)
11. Bystrov V., Paramonova E., Avakyan L., Coutinho J., Bulina N. Simulation and Computer Study of Structures and Physical Properties of Hydroxyapatite with Various Defects. *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 2752. doi: [10.3390/nano11102752](https://doi.org/10.3390/nano11102752)

12. Figueroa-Rosales E.X., Martínez-Juárez J., García-Díaz E. et al. Photoluminescent Properties of Hydroxyapatite and Hydroxyapatite/Multi-Walled Carbon Nanotube Composites. *Crystals*. 2021. V. 11. P. 832. doi: [10.3390/cryst11070832](https://doi.org/10.3390/cryst11070832)
13. Avakyan L., Paramonova E., Bystrov V. et al. Iron in Hydroxyapatite: Interstitial or Substitution Sites? *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 2978. doi: [10.3390/nano11112978](https://doi.org/10.3390/nano11112978)
14. Bystrov V.S., Paramonova E.V., Bystrova A.V., Avakyan L.A., Bulina N.V. Structural and physical properties of Sr/Ca and Mg/Ca substituted hydroxyapatite: modeling and experiments. *Ferroelectrics*. 2022. V. 590. P. 41–48. doi: [10.1080/00150193.2022.2037937](https://doi.org/10.1080/00150193.2022.2037937)
15. Bystrov V.S. Piezoelectricity in the ordered monoclinic hydroxyapatite. *Ferroelectrics*. 2015. V. 475. P. 148–153. doi: [10.1080/00150193.2015.995581](https://doi.org/10.1080/00150193.2015.995581)
16. Bystrov V.S. Piezoelectricity and pyroelectricity in the hydroxyapatite. *Ferroelectrics*. 2019. V. 541. P. 25–29. doi: [10.1080/00150193.2019.1574638](https://doi.org/10.1080/00150193.2019.1574638)
17. Bystrov V.S., Coutinho J., Avakyan L.A., Bystrova A.V., Paramonova E.V. Piezoelectric, ferroelectric, and optoelectronic phenomena in hydroxyapatite with various defect levels. *Ferroelectrics*. 2020. V. 559. No. 1. P. 45–55. doi: [10.1080/00150193.2020.1722005](https://doi.org/10.1080/00150193.2020.1722005)
18. Hu S., Jia F., Marinescu C., et al. Ferroelectric polarization of hydroxyapatite from density functional theory. *RSC Adv*. 2017. V. 7. P. 21375. doi: [10.1039/c7ra01900a](https://doi.org/10.1039/c7ra01900a)
19. Lang S.B., Tofail S.A., Kholkin A.L., et al. Ferroelectric polarization in nanocrystalline hydroxyapatite thin films on silicon. *Sci. Rep.* 2013. V. 3. P. 2215. doi: [10.1038/srep02215](https://doi.org/10.1038/srep02215)
20. Lang S.B., Tofail S.A.M., Gandhi A.A. et al. Pyroelectric, piezoelectric, and photoeffects in hydroxyapatite thin films on silicon. *Appl. Phys. Lett.* 2011. V. 98. No. 12. P. 123703. doi: [10.1063/1.3571294](https://doi.org/10.1063/1.3571294)
21. Быстров В.С., Фридкин В.М. Двухмерные сегнетоэлектрики и однородное переключение. К 75-летию теории сегнетоэлектричества Ландау-Гинзбурга. *Успехи Физических Наук*. 2020. V. 190. No. 11. P. 449–473. doi: [10.3367/UFNr.2020.09.038841](https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.09.038841)
22. Paramonova E.V., Bystrov V.S., Meng X., et al. Polarization Switching in 2D Nanoscale Ferroelectrics: Computer Simulation and Experimental Data Analysis. *Nanomaterials*. 2020. V. 10. No. 9. P. 1841. doi: [10.3390/nano10091841](https://doi.org/10.3390/nano10091841)
23. Paramonova E.V., Bystrov V.S., Meng X., et al. Polarization switching in nanoscale ferroelectrics. *Ferroelectrics*. 2021. V. 575. P. 103–116. doi: [10.1080/00150193.2021.1888232](https://doi.org/10.1080/00150193.2021.1888232)
24. Bystrov V.S. Molecular modeling and molecular dynamic simulation of the polarization switching phenomena in the ferroelectric polymers PVDF at the nanoscale. *Physica B: Condensed Matter*. 2014. V. 432. P. 21–25. doi: [10.1016/j.physb.2013.09.016](https://doi.org/10.1016/j.physb.2013.09.016)
25. Bystrov V.S., Paramonova E.V., Meng X., et al. Polarization switching in nanoscale ferroelectric composites containing PVDF polymer film and graphene layers. *Ferroelectrics*. 2022. V. 590. P. 27–40. doi: [10.1080/00150193.2022.2037936](https://doi.org/10.1080/00150193.2022.2037936)
26. Bystrov V.S., Coutinho J., Zelenovskiy P., et al. Structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes containing water molecules: modeling and data analysis. *Nanomaterials*. 2020. V. 10. No. 10. P. 1999. doi: [10.3390/nano10101999](https://doi.org/10.3390/nano10101999)
27. Bystrov V.S., Coutinho J., Zelenovskiy P.S., et al. Molecular modeling and computational study of the chiral-dependent structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes, containing water molecules. *J. Mol. Mod.* 2020. V. 26. No. 11. P. 326. doi: [10.1007/s00894-020-04564-5](https://doi.org/10.1007/s00894-020-04564-5)
28. Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S. et al. Molecular modeling and computational study of the chiral-dependent structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes. *J. Mol. Mod.* 2019. V. 25. P. 199. doi: [10.1007/s00894-019-4080-x](https://doi.org/10.1007/s00894-019-4080-x)
29. Bystrov V.S., Filippov S.V. Molecular modelling and computational studies of peptide diphenylalanine nanotubes, containing waters: structural and interactions analysis. *J. Mol. Mod.* 2022. V. 28. P. 81. doi: [10.1007/s00894-022-05074-2](https://doi.org/10.1007/s00894-022-05074-2)
30. Bystrov V., Likhachev I., Sidorova A., et al. Molecular dynamics simulation of the phenylalanine peptidenanotubes self-assembly. *Nanomaterials*. 2022. V. 12. No. 5. P. 861. doi: [10.3390/nano12050861](https://doi.org/10.3390/nano12050861)
31. Bystrov V., Sidorova A., et al. Modeling of Self-Assembled Peptide Nanotubes and Determination of Their Chirality Sign Based on Dipole Moment Calculations. *Nanomaterials*. 2021. V. 11. P. 2415. doi: [10.3390/nano11092415](https://doi.org/10.3390/nano11092415)
32. Bystrov V.S. Photo-Ferroelectricity in di-phenylalanine peptide nanotube. *Computational Condensed Matter*. 2018. V. 14. P. 94–100. doi: [10.1016/j.cocom.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.cocom.2017.11.007)