

Атомистическое Моделирование Функциональных Материалов
Москва, 9-10 декабря 2014

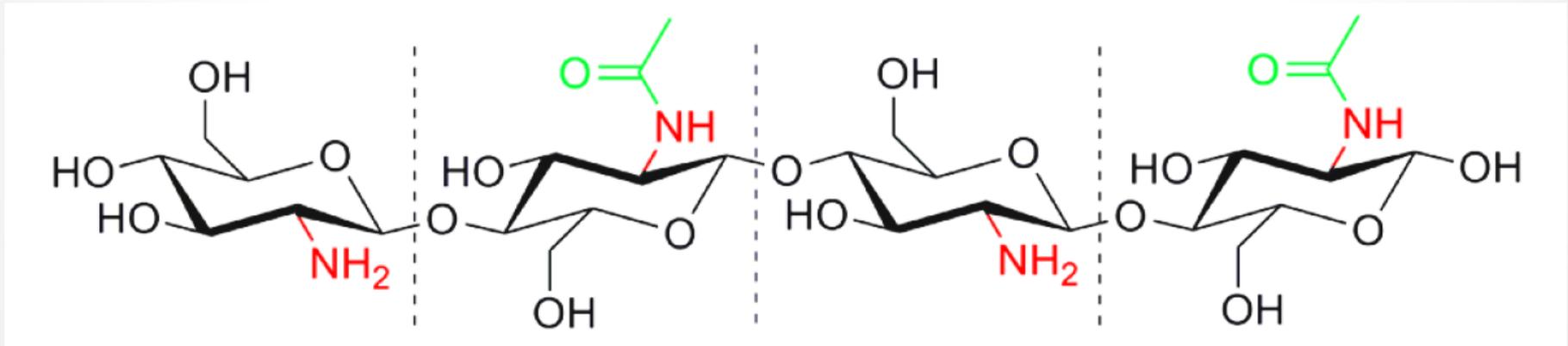
Растворение нанокристаллического
хитозана в водной среде.
Молекулярно-динамическое
исследование

В.С. Наумов, С.К. Игнатов

*Нижегородский государственный университет
им. Н.И.Лобачевского*

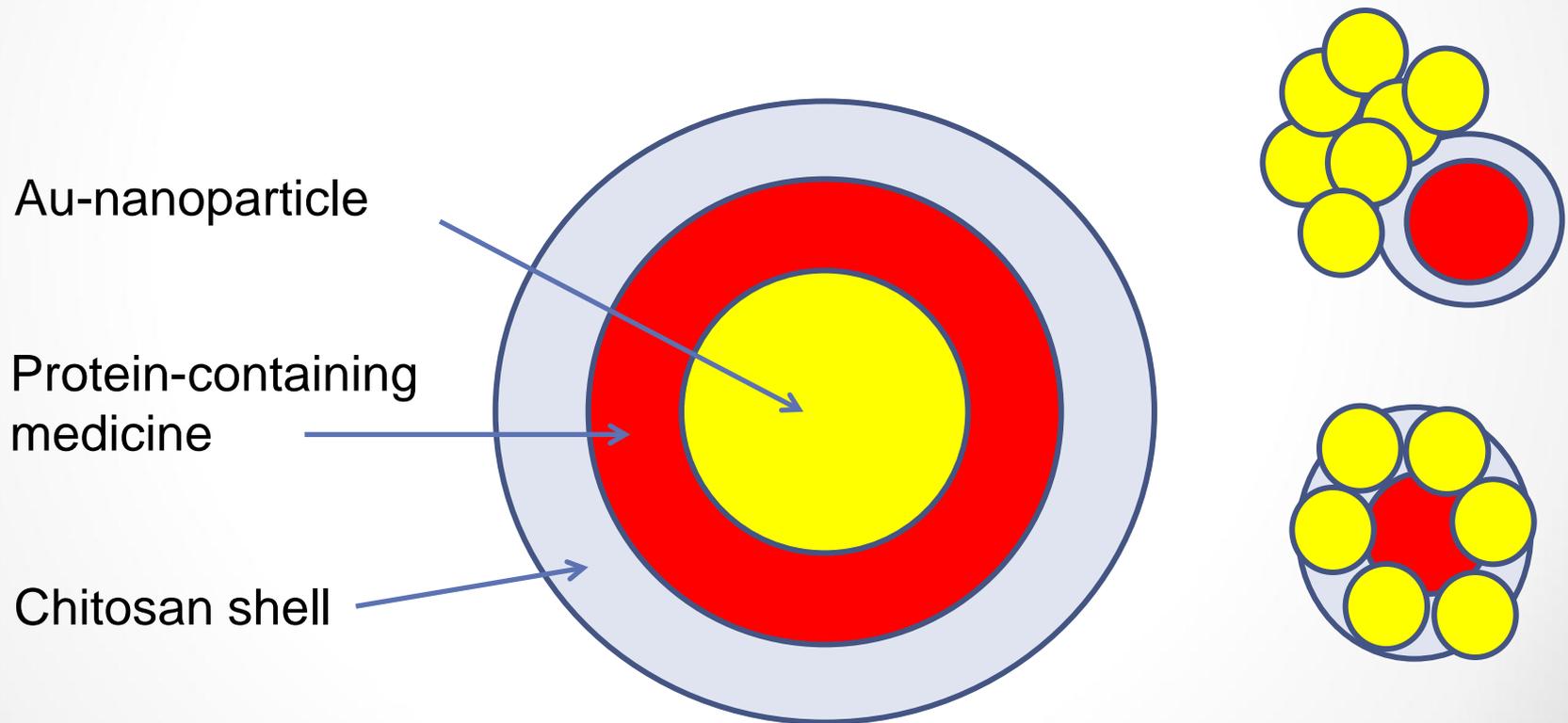
Хитозан

- Аминозамещенные аналоги целлюлозы с различной степенью N-ацетилирования
- ММ 6-500 кДа (наиболее часто 30-100 кДа)
- Аминогруппы частично (стохастически) ацетилированы



- Хитин - поли[β -(1→4)-2-ацетамидо-2-дезоксид-D-глюкопираноза].
- Растворяется в кислых водных средах (протонирование аминогрупп)

Хитозаны – потенциальные инкапсулирующие агенты для создания средств доставки лекарственных средств в организм



Фундаментальная проблема – механизм и кинетика растворения хитозана в составе нанокристаллических частиц и их адгезия к органическим и неорганическим субстратам

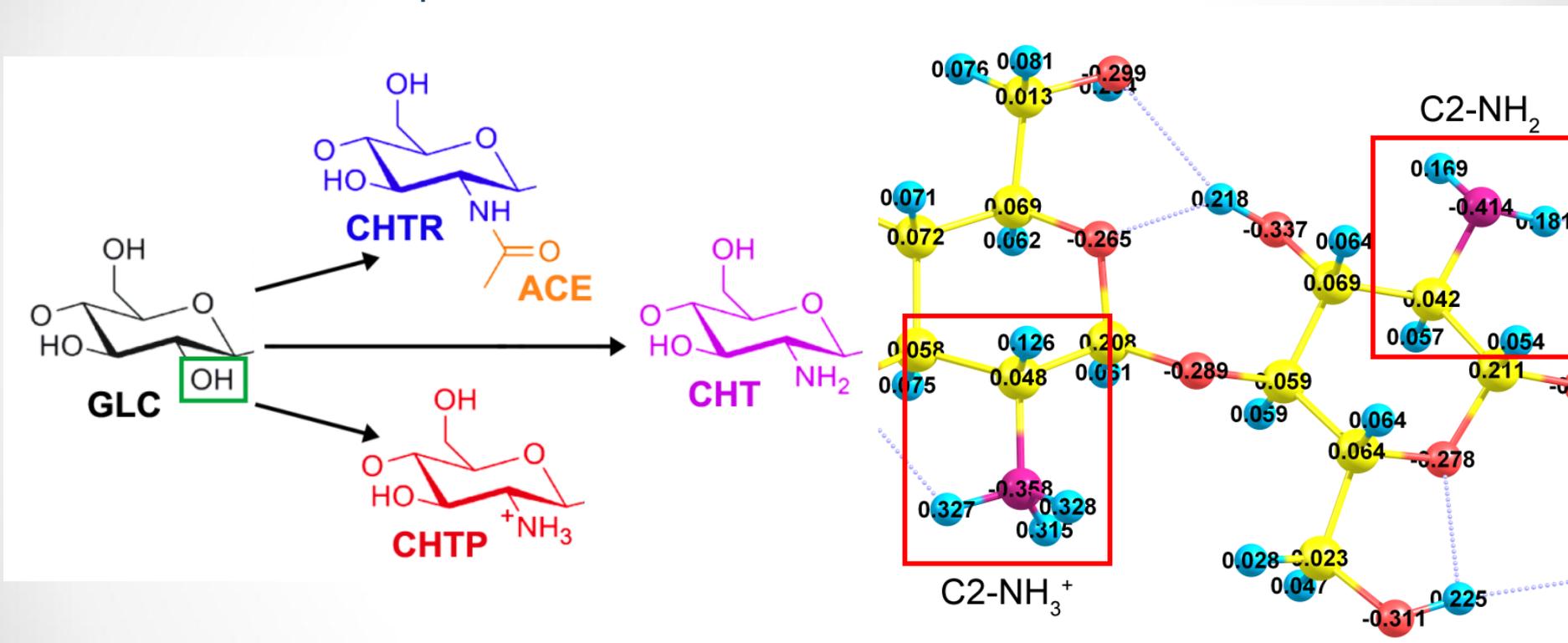
- **Метод**

Молекулярно-динамическое моделирование процесса растворения нанокристаллов хитозана с заданной степенью протонирования и определением кинетических параметров на основе анализа статистических данных

Для хитозана нет стандартного силового поля

Разработка силового поля

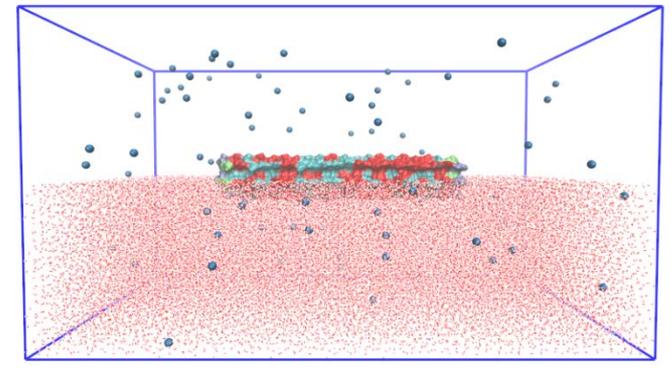
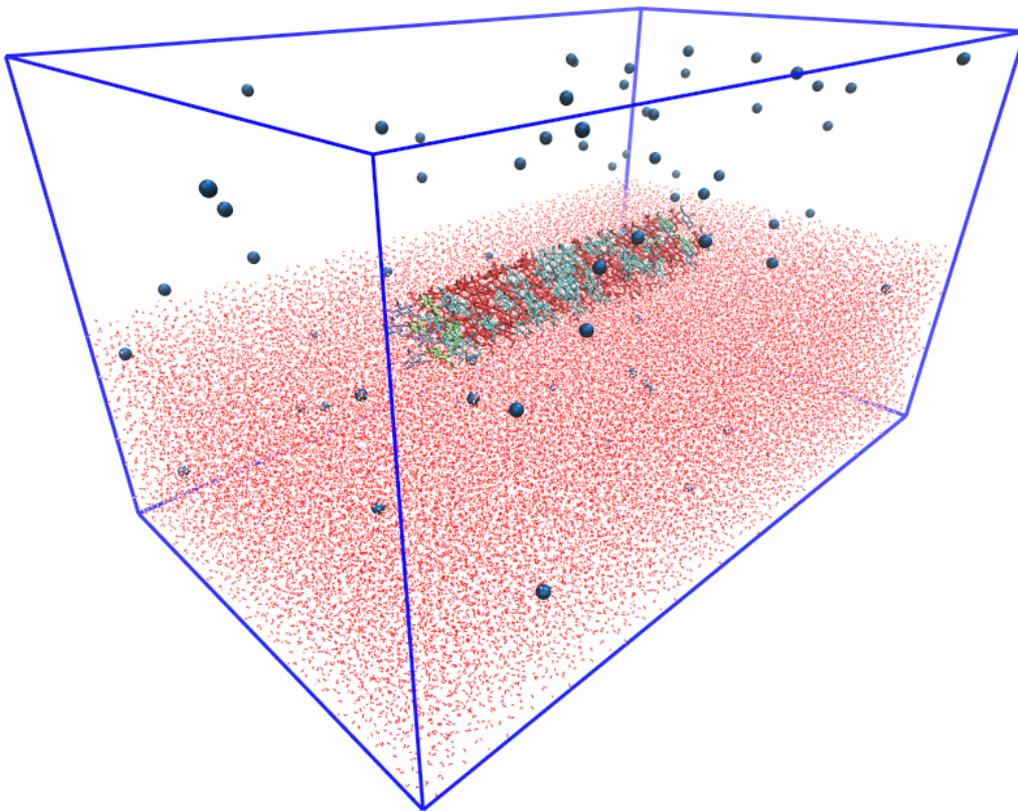
- **Gromos53A6Carbo** – хорошо описывает углеводы, но не содержит «остатков» для полиаминогликанов



- Геометрия – B3PW91/6-31++G(d,p)
- Расчет зарядов по Малликену – HF/STO-3G

Молекулярно-динамическое моделирование

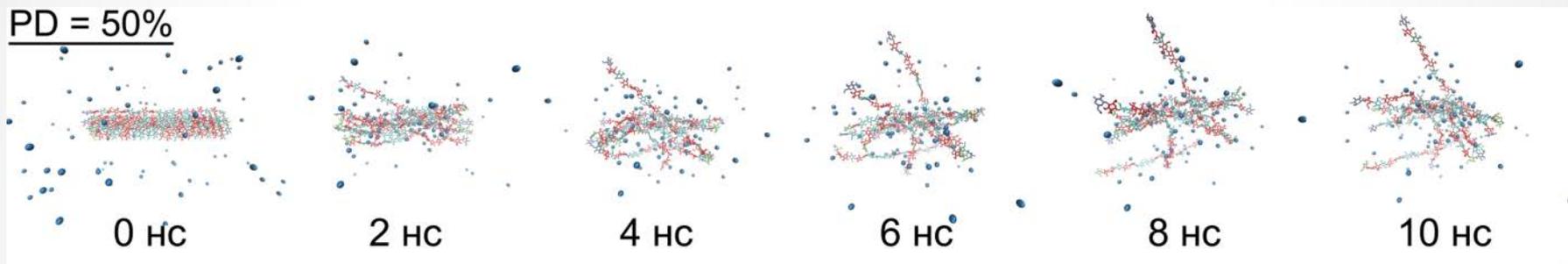
- Кристалл – 8 цепей по 20-60 колец (ММ 3,2-9,6 кД)
- Часть аминокрупп протонированы
- Ящик (20.8-41.7)x12.4x11.7 нм
- T=300K, NVT-ансамбль термостат Берендсена
- SPC-вода + Cl⁻ противоионы
- ~0,3-1,0 млн. атомов



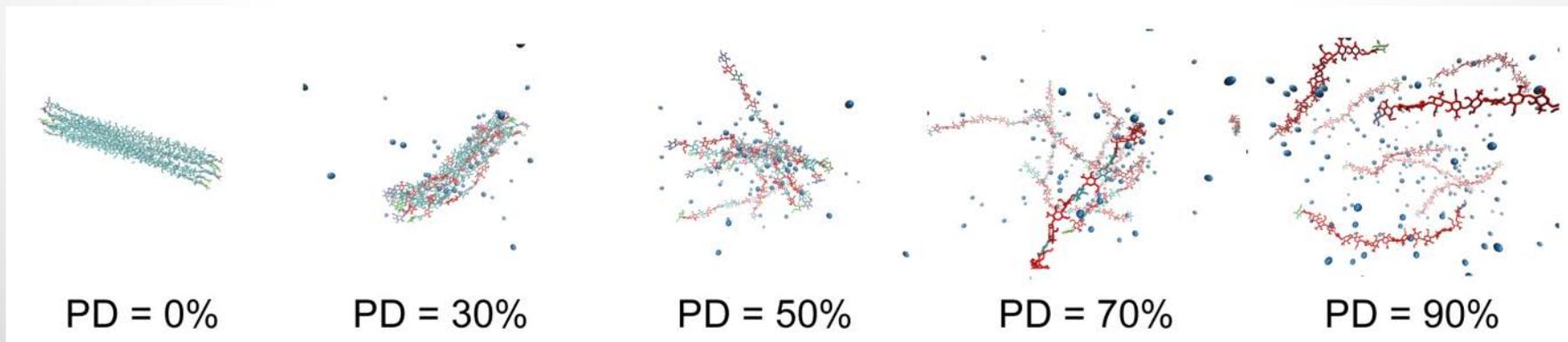
Программа GROMACS 4.6,
CUDA 2300 cores (GTX780),
~15-26 часов/нс

Результаты моделирования

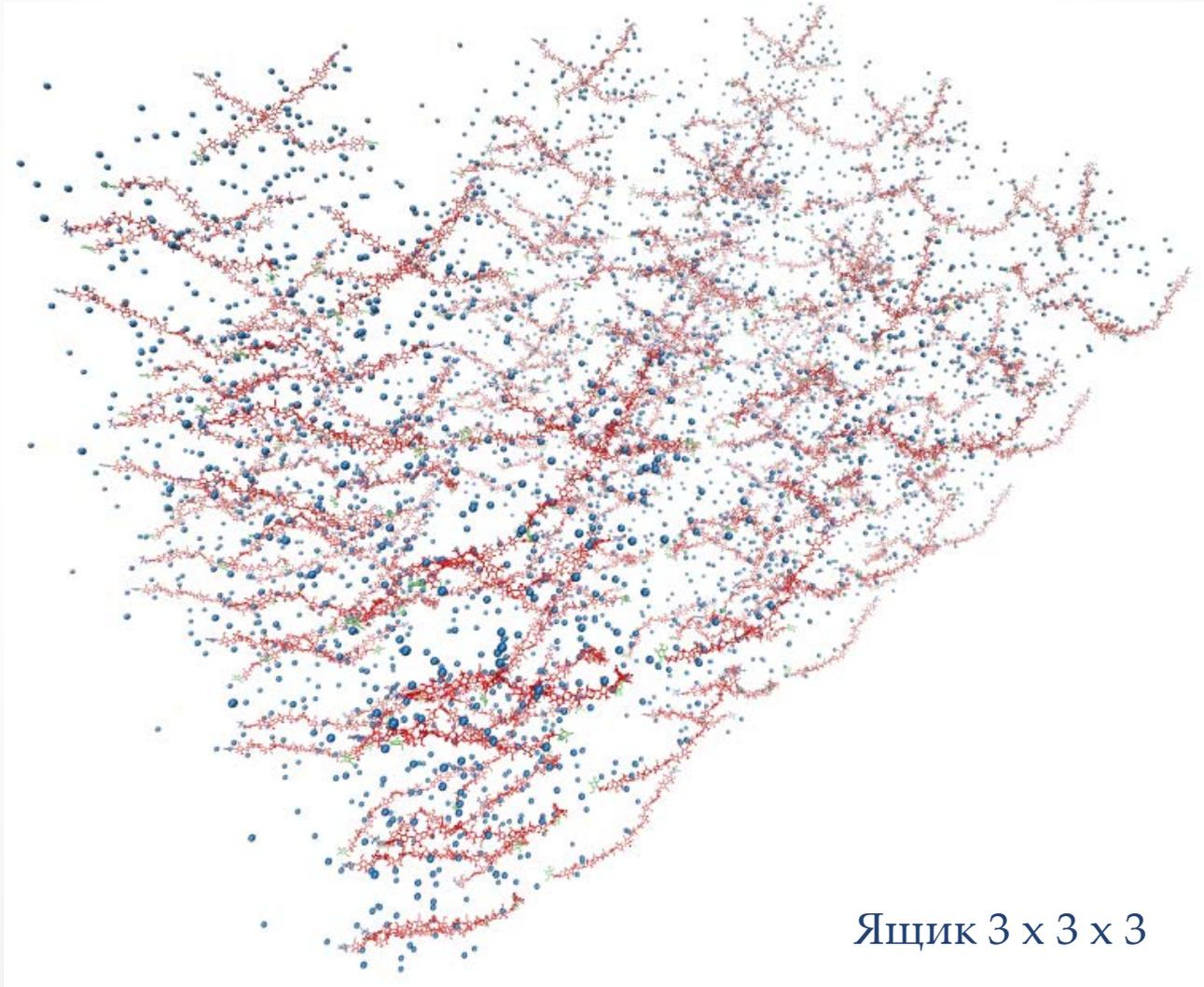
- Процесс растворения нанокристалла при степени протонирования 50%



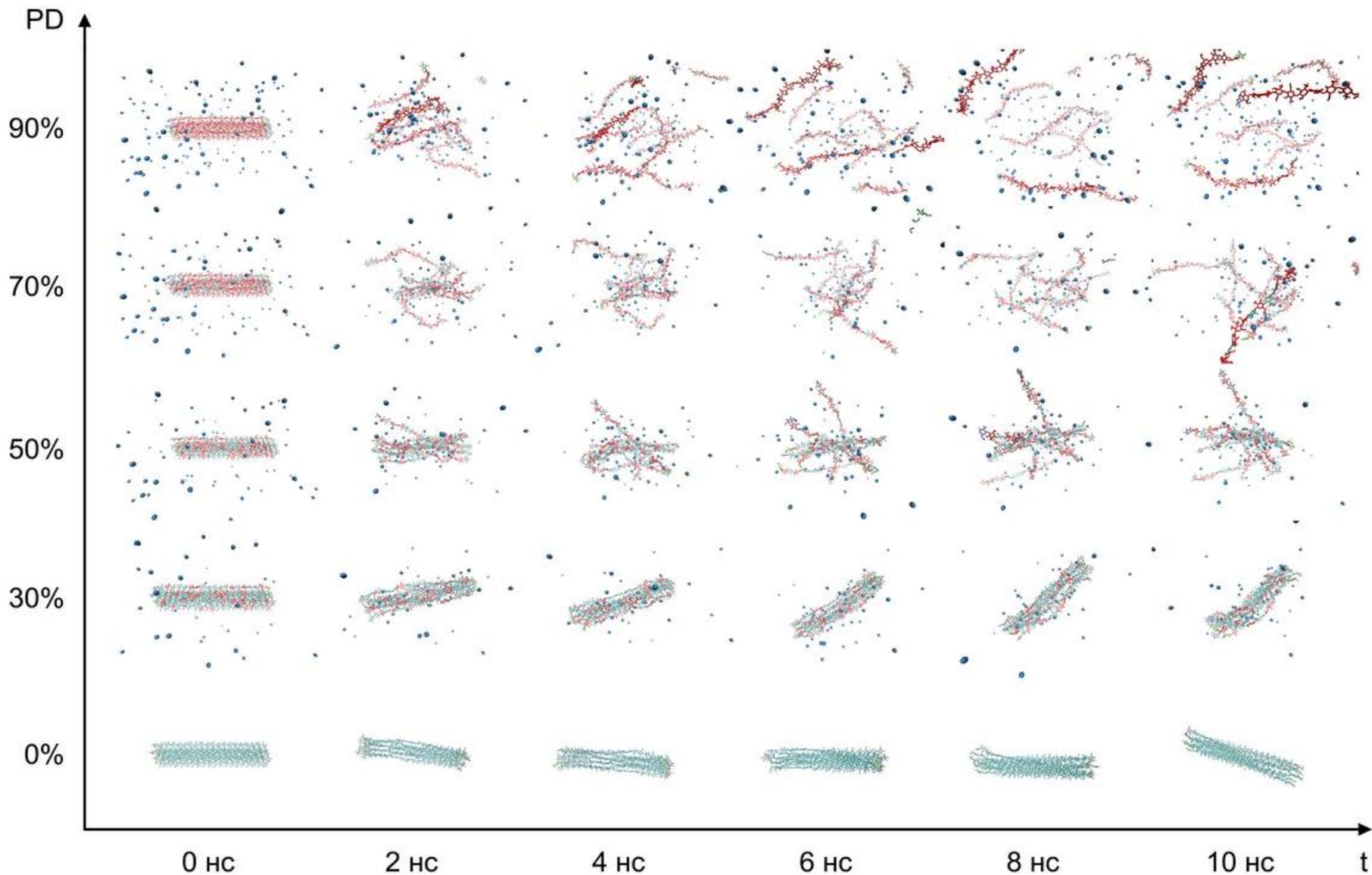
- Конечное состояние системы ($t = 10$ нс) для разных степеней протонирования



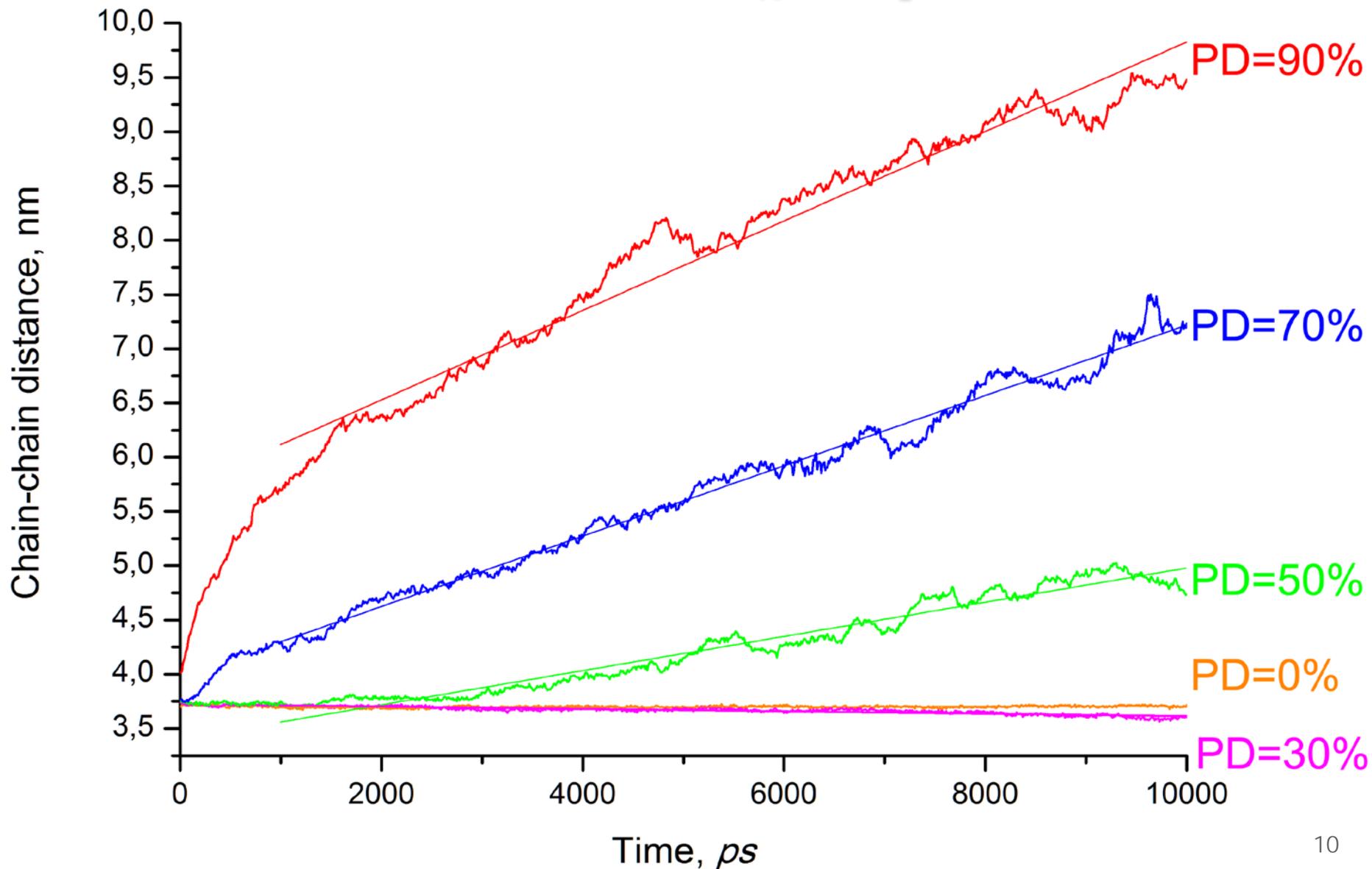
- Гомогенизация системы (PD=90%) через 7 нс



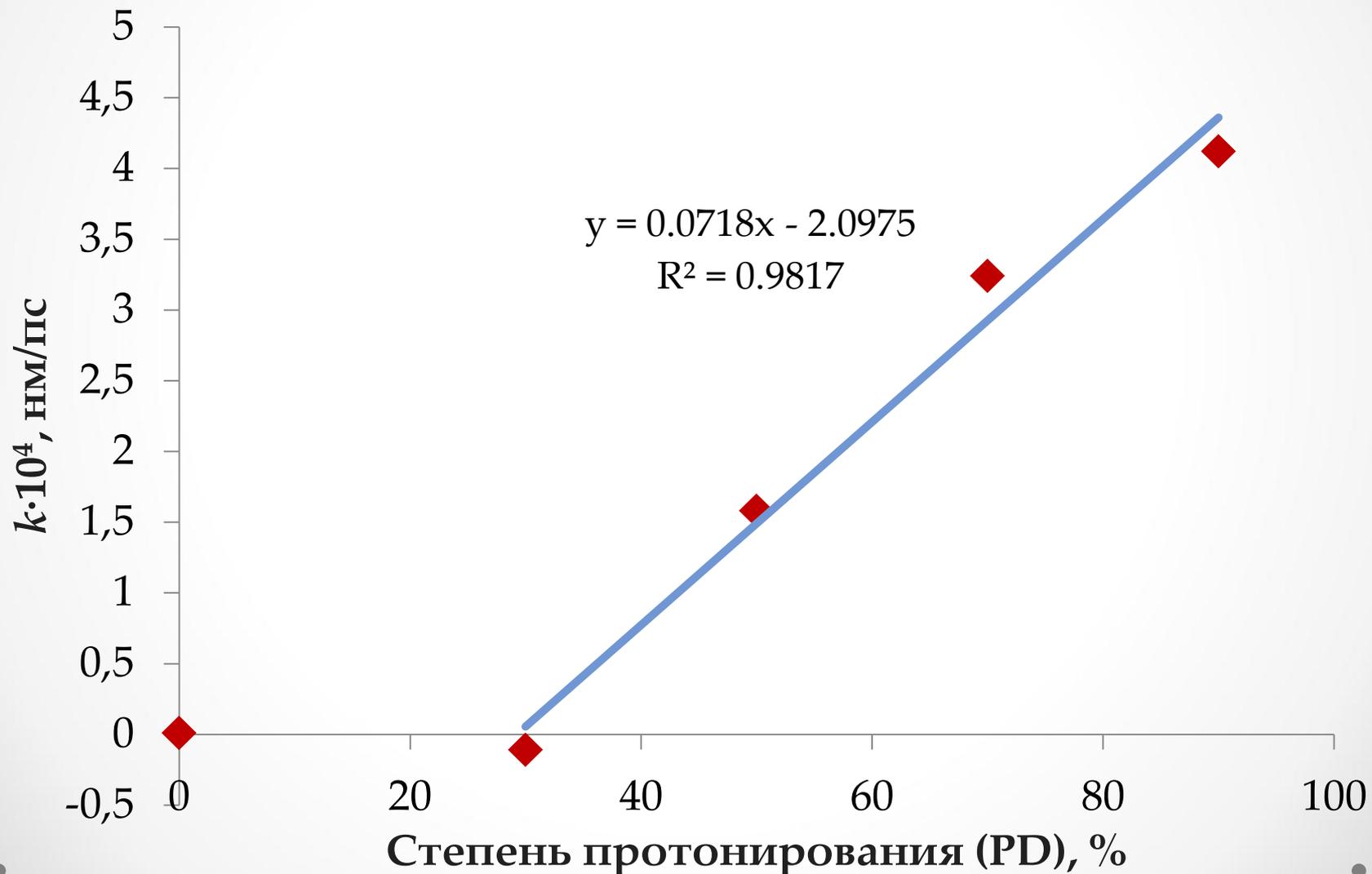
Эволюция системы при различных степенях протонирования



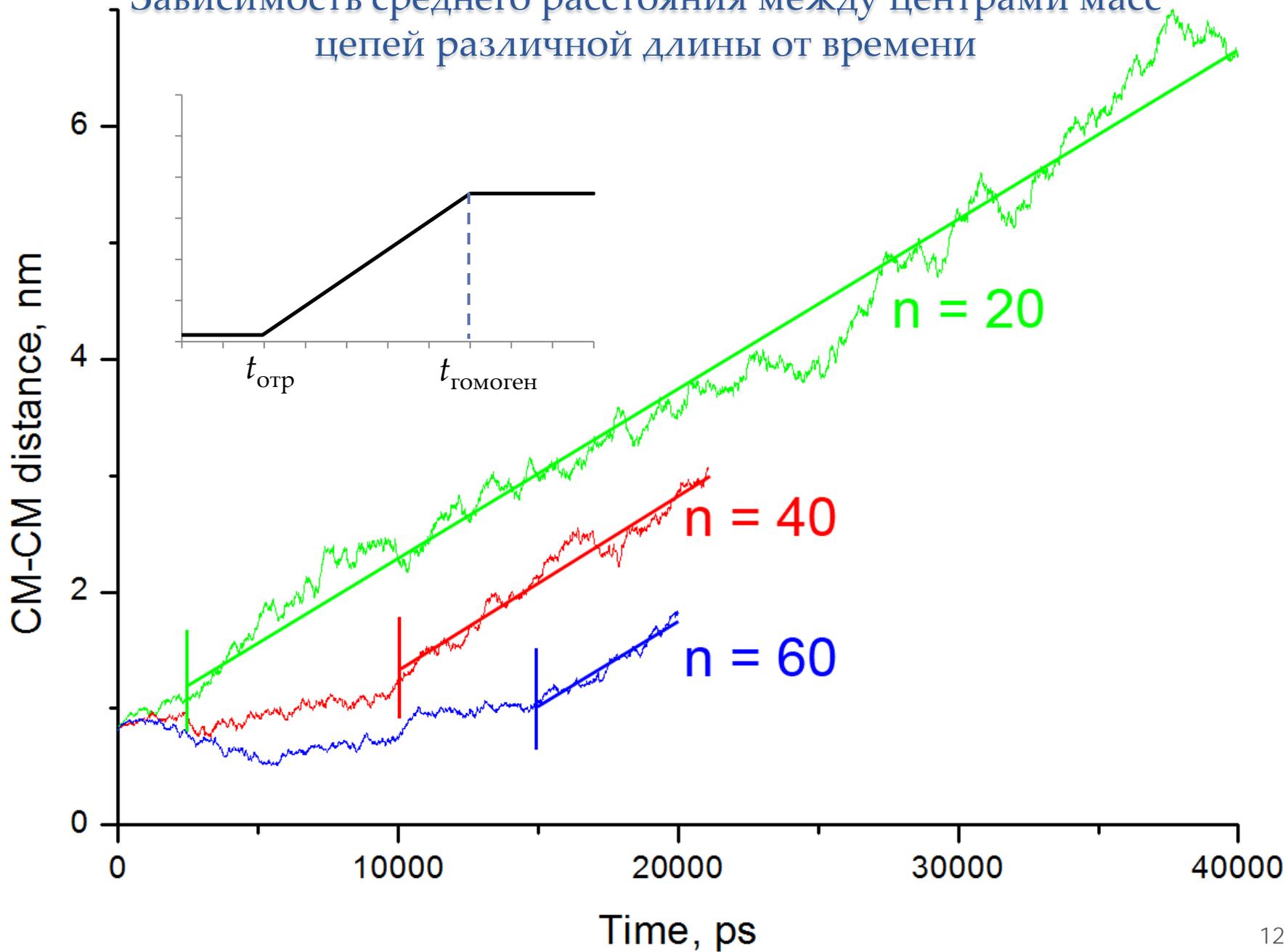
Зависимость среднего расстояния между цепями хитозана R_{cc} от времени t



Зависимость коэффициента k угла наклона прямой $R_{cc} = k \cdot t + b$ от степени протонирования

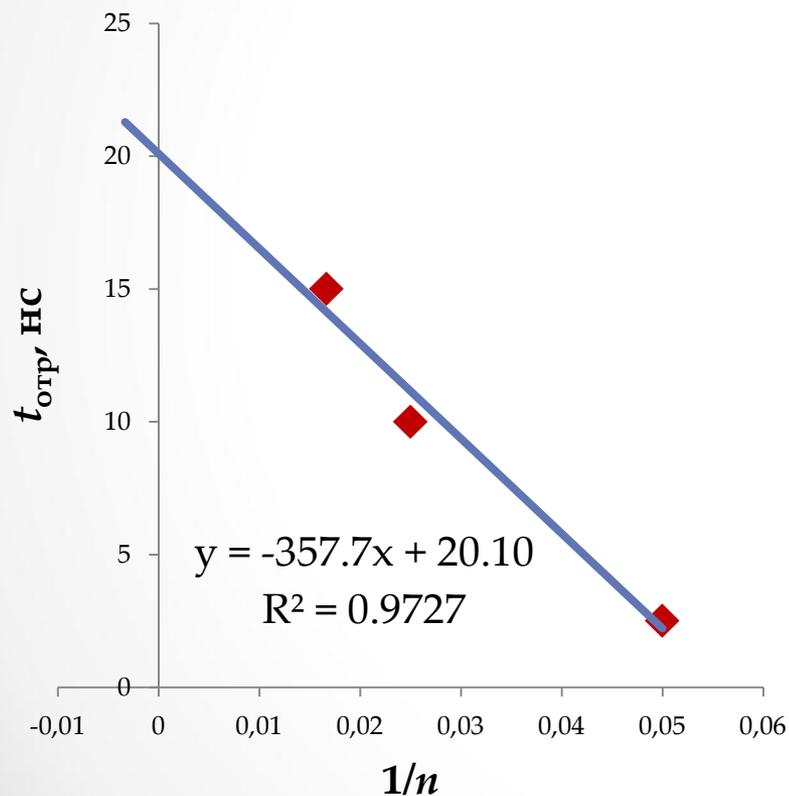


Зависимость среднего расстояния между центрами масс цепей различной длины от времени

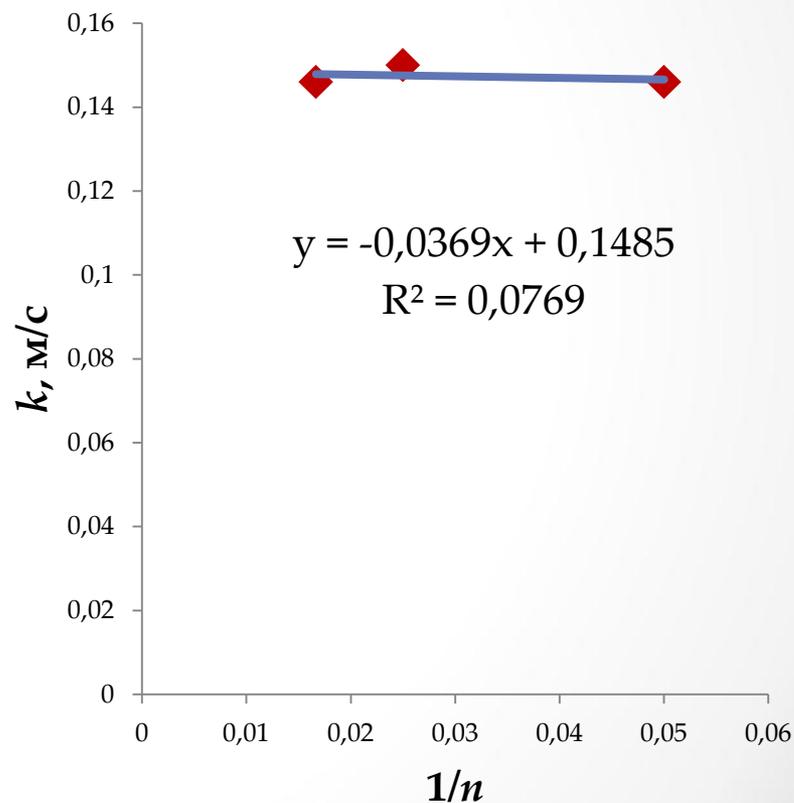


Экстраполяция времени отрыва и наклона линейного участка растворения к бесконечной цепи

$$t_{\text{отр}} = A \cdot (1/n) + B$$



$$k = A \cdot (1/n) + B$$



Индукционный период и параметры уравнения линейного участка для цепей разной длины

n, колец	$t_{\text{отр}}$, нс	k, м/с	b, нм
20	2.5	0.146	0.83
40	10.0	0.150	-0.17
60	15.0	0.146	-1.16

Результаты и выводы

- Силовое поле Gromos53A6Carbo дополнено остатками для моделирования полиаминогликанов.
- Методом молекулярной динамики изучена кинетика растворения нанокристалла хитозана.
- Скорость растворения в зависимости от степени протонирования изменяется следующим образом:

PD, % (pH)	0 (>7)	30 (6.8)	50 (6.4)	70 (6.0)	90 (5.3)
<i>k</i> , м/с	0.001	-0.011	0.158	0.324	0.412

- После PD = 30% наблюдается линейная зависимость скорости растворения от степени протонирования.
- Полученные данные позволяют целенаправленный подбор условий для использования хитозанов различной молекулярной массы и степени ацетилирования для инкапсулирования лекарственных препаратов белковой природы.