

# 分子动力学模拟碳纳米管与蛋白质中 功能基团的相互作用

杨鹏军, 金邦坤, 朱平平, 杨海洋

(中国科学技术大学高分子科学与工程系, 安徽合肥 230026)

**摘要:** 采用分子动力学方法模拟了水溶液中单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWNTs)与由蛋白质中功能基团功能化的自组装单层膜(self-assembled monolayers, SAMs)的相互作用. 研究结果显示由于水分子的溶剂化效应, 单壁碳纳米管(SWNTs)与带电荷的SAMs相互作用能量为零. SWNTs与不带电荷的SAMs可以相互吸附, 而影响二者吸附的因素中范德华作用占主导地位. 同时通过质心距离分析也证明了功能化基团的种类及电离状态对SAMs与SWNTs的相互作用存在影响, 并验证了蛋白质原子和SWNTs的有效相互作用距离.

**关键词:** 单壁碳纳米管; 自组装单层膜; 功能基团; 吸附; 分子动力学模拟

中图分类号: O647.32 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.0253-2778.2010.04.004

## Molecular dynamic simulation of interactions between SWNTs and functional groups of proteins

YANG Pengjun, JIN Bangkun, ZHU Pingping, YANG Haiyang

(Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

**Abstract:** The interactions between SWNTs (single-walled carbon nanotubes) and functionalized SAMs (self-assembled monolayers) in aqueous solution were simulated through the molecular dynamic method. The SAMs were functionalized by the functional groups of proteins. The simulation results showed that the interaction energy between SWNTs and the charged SAMs are zero because of the solvent effect of water molecules. The SWNTs have affinity with the uncharged SAMs, while the van der Waals interaction gives the dominant effect to the interaction energy. The analysis of the distance of the mass center also proved that the types and ionization states of the functional groups had a strong influence on the interactions between SWNTs and SAMs. The effective interaction distance between atoms of proteins and SWNTs was also validated.

**Key words:** single-walled carbon nanotubes; self-assembled monolayers; functional groups; adsorption; molecular dynamic simulation

## 0 引言

碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)在物质表面/界面的非共价键吸附作用对碳纳米管开发和应用意义重大,特别是碳纳米管与蛋白质等生物分子表面的作用<sup>[1-3]</sup>.如利用CNTs与蛋白质或DNA的组合可以制成纳米级的生物传感器<sup>[4]</sup>、药物分散器<sup>[5]</sup>等,两者之间稳定持久的吸附作用是CNTs/生物分子体系应用的基础.但进一步研究发现,CNTs与蛋白质在水溶液中作用时表现出高度的选择性<sup>[1,6-7]</sup>,不同结构的蛋白质与CNTs的吸附/解吸附作用差异很大.虽然目前对CNTs/蛋白质体系的详细作用机理仍不甚明了,但可以推断这种选择性吸附作用应由蛋白质中氨基酸序列结构、二级空间结构等多种因素决定.最近研究表明氨基酸的功能基团对蛋白质和CNTs的吸附效果有着很大影响.如Xie等<sup>[8]</sup>研究了芳香性氨基酸与碳纳米管的亲和作用,并根据亲和力的大小对几种芳香性氨基酸进行了排序,发现色氨酸(Trp)对单壁碳纳米管(SWNTs)的亲和性最强,苯丙氨酸(Phe)对SWNTs的亲和力最弱;Su等<sup>[9]</sup>从理论上指出Trp对SWNTs的强烈吸附作用源自Trp的最高占据分子轨道与SWNTs的最低非占据分子轨道的相互作用.系统研究不同蛋白质侧链中功能基团与CNTs的作用有助于理解CNTs/蛋白质的作用规律.

为了比较蛋白质与CNTs作用时,不同的蛋白质侧链上功能基团的贡献,本文利用分子动力学方法模拟了由蛋白质中五种常见功能基团功能化的自组装单层膜(SAMs)与SWNTs的作用情况,以期发现这些功能基团对CNTs与蛋白质吸附作用的影响,并加强对CNTs/蛋白质相互作用规律的理解.

## 1 模型和模拟方法

本文使用分子动力学模拟软件GROMACS 3.3<sup>[10]</sup>,模拟了NTP系综下zigzag型和armchair型SWNTs与功能化的SAMs在水溶液中的相互作用.模拟中采用的单壁碳纳米管SWNTs(10,0)和SWNTs(5,5)均由碳纳米管在线生成软件tubegen产生<sup>[11]</sup>,其中C—C键长1.42 Å,管径分别为7.8 Å和6.8 Å,管长为1.56 nm和1.85 nm,碳原子设为电中性.带有功能基团的短链分子模型由分子生成软件PRODRG<sup>[12]</sup>产生.短链分子的结构为CH<sub>3</sub>—

(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>—R,R为蛋白质侧链结构中常见的五种主要功能基团,包括—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,—CH<sub>3</sub>,—NH<sub>2</sub>,—OH,—COOH(图1).通过自编软件将短链分子排列成规则阵列,即自组装单层膜.模型SAMs是由5(X轴方向)×8(Z轴方向)分子阵列构成,膜平面与Y轴方向垂直,X轴方向分子间距为0.45 nm,Z轴方向分子间距为0.3 nm(图2).两种SWNTs分别置于功能化的SAMs上表面,SWNTs的下边缘到SAMs上表面最顶层原子所处平面的距离均设为0.37 nm.模拟中对羧基和氨基分别作了去质子化和质子化处理,各体系分别简记为CH<sub>3</sub>—SWNT,OH—SWNT,C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—SWNT,COOH—SWNT,COO<sup>-</sup>—SWNT,NH<sub>2</sub>—SWNT以及NH<sub>3</sub><sup>+</sup>—SWNT.

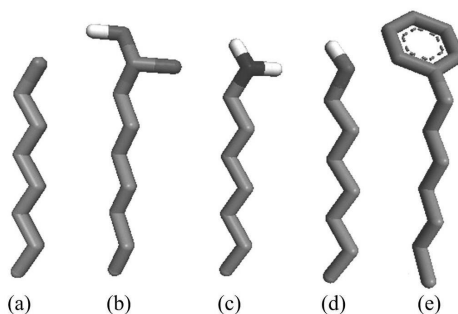


图1 端基分别为CH<sub>3</sub>(a),COOH(b),NH<sub>2</sub>(c),OH(d),C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(e)的SAMs短链分子结构

Fig. 1 Molecular structures of SAMs terminated with CH<sub>3</sub>(a),COOH(b),NH<sub>2</sub>(c),OH(d),C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(e)

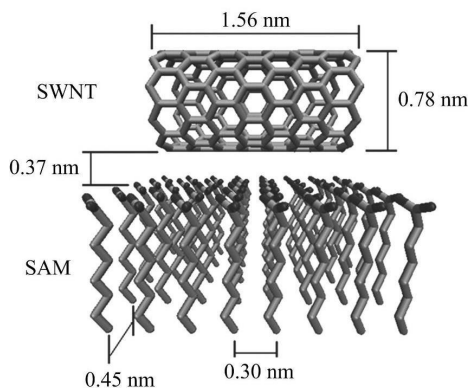


图2 以COO<sup>-</sup>-SWNTs(10,0)模型为例表示SAMs构造和SWNTs的位置关系

Fig. 2 Illustration of SAMs-SWNTs structure with COO<sup>-</sup>-SWNTs(10,0) system model as the example

将各体系质心分别置于3.9 nm×4.1 nm×4.2 nm的长方体盒子中心,在X,Y,Z三个方向上均使用周期性边界条件<sup>[10]</sup>,溶质到盒子壁的距离为1 nm.模拟过程中为保持体系的电中性,对净电荷数

不为零的体系加入相应的反离子( $\text{Cl}^-$  或者  $\text{Na}^+$ )。模拟中溶剂分子为水分子,采用SPC水模型,溶剂化效应参照文献[13]处理。体系采用GROMACS联合原子力场<sup>[10]</sup>,将体系分别以最速下降法进行了3000步的能量优化和30000步的位置限制模拟,然后在300 K, 1 bar条件下进行了2000 ps的分子动力学模拟。运动方程积分步长取2 fs,范德华相互作用截断半径取1 nm。为了简化模拟体系、减少运算量和便于后续轨迹分析,在整个模拟过程中对组成SAMs的全部小分子的原子位置用position restraints方法<sup>[10]</sup>加以约束,而SWNTs则可自由运动。

## 2 结果与讨论

图3、图4分别是两种SWNTs与SAMs的相互作用能量随模拟时间变化曲线。为了方便比较各体系相互作用能量大小,对各体系取1800 ps至

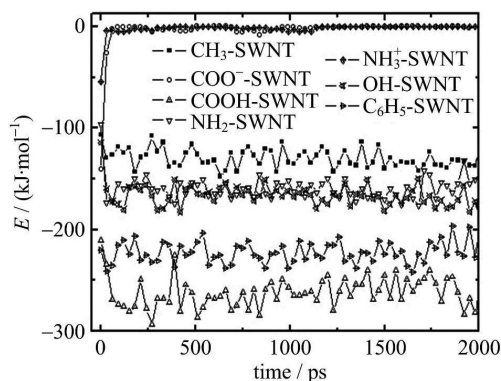


图3 SAMs与SWNTs(10,0)的相互作用能量

Fig. 3 The interaction energy between SAMs and SWNTs(10,0)

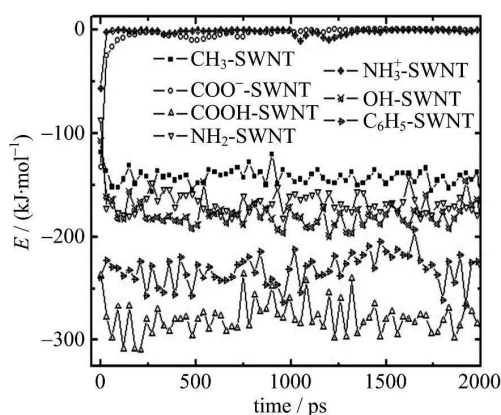


图4 SAMs与SWNTs(5,5)的相互作用能量

Fig. 4 The interaction energy between SAMs and SWNTs(5,5)

2000 ps时间段内相互作用能的平均值作为其平衡时的相互作用能(表1)。憎水性基团体系 $\text{CH}_3$ -SWNT,  $\text{C}_6\text{H}_5$ -SWNT的平均相互作用能量分别为 $-131 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 和 $-219 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,相互作用能量为负值说明二者之间是相互吸附关系。从运动轨迹也可以发现SWNTs均被SAMs紧紧吸附在其表面,并做小幅度水平移动。苯基、甲基等憎水性基团与SWNTs的吸附主要是基于疏水作用和范德华作用,这已经被实验证实<sup>[14-15]</sup>,所以模拟中SWNTs被吸附于 $\text{CH}_3$ -SAM,  $\text{C}_6\text{H}_5$ -SAM表面是合理的。从数值上看, $\text{C}_6\text{H}_5$ -SAM的作用能比 $\text{CH}_3$ -SAM大约小 $90 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。通常苯环与SWNTs可以发生 $\pi$ - $\pi$ 相互作用,增强两者的吸附作用。在本模拟中 $\text{C}_6\text{H}_5$ -SAM的苯环平面与SWNTs表面相互垂直,而SAMs内小分子位置运动受限,分子的取向和空间位置不能改变,SWNTs的碳环与苯环不能发生强烈的 $\pi$ - $\pi$ 相互作用。但由于 $\text{C}_6\text{H}_5$ -SAM次层碳原子密度较大, $\text{C}_6\text{H}_5$ -SWNT体系的相互作用能仍比 $\text{CH}_3$ -SAM小得多。这说明在蛋白质和碳纳米管相互作用过程中蛋白质功能基团的取向和空间位置的重要性。

表1 1800~2000 ps内各个体系平均相互作用能量和质心距离均值

Tab. 1 The average value of interaction energy and distance of the mass center from 1800 ps to 2000 ps in all systems

	Z. SWNT-E ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )	A. SWNT-E ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )	Z. SWNT-DIST / nm	A. SWNT-DIST / nm
$\text{COO}^-$ -SWNT	-0.52	-0.16	1.75	1.38
$\text{NH}_3^+$ -SWNT	-0.03	-0.8	1.49	1.76
$\text{CH}_3$ -SWNT	-131.35	-144.17	0.69	0.64
OH-SWNT	-172.52	-172.09	0.62	0.6
$\text{NH}_2$ -SWNT	-154.33	-170.38	0.65	0.59
$\text{C}_6\text{H}_5$ -SWNT	-218.74	-231.66	0.63	0.58
COOH-SWNT	-262.64	-277.01	0.66	0.64

【注】 Z. SWNT-E, A. SWNT-E, Z. SWNT-DIST, A. SWNT-DIST 分别表示SWNTs(10,0)和SWNTs(5,5)体系的相互作用能量和Y轴方向质心距离。

$\text{NH}_2$ -SAM, OH-SAM, COOH-SAM三个体系的平均相互作用能量分别为 $-154$ ,  $-172$ 和 $-262 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (表1,图3,图4)。这几种基团与CNTs相互作用的文献报道相对较少。模拟结果显示这三种SAMs也对SWNTs有吸附作用。分子间的非共价键相互作用主要包括范德华作用、氢键作用和静电引力作用等,由于本模拟中设定SWNTs中的碳

原子为电中性, SAMs 与 SWNTs 间静电作用能量为零, 也不存在氢键, 所以本文中 SWNTs 与  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-COOH$  等基团的吸附作用应是由 SWNTs 与 SAMs 的范德华作用所导致的<sup>[16-17]</sup>, 可用 Lennard-Jones 作用能表示. 范德华作用大小与原子大小有关, 同样条件下原子间的范德华相互作用大小顺序是:  $O-C > N-C > C-C$ , 这与模拟结果中对应体系的相互作用能量大小顺序一致. 羧基具有两个氧原子, COOH-SAM 与 SWNTs 的相互作用能量要比 OH-SAM 大得多. 文献[18]中, 三肽 ( $H-Lys-Glu-Lys-NH_2$ ) 侧链的功能基团与石墨基底表面有一定的吸附作用也与本文模拟结果一致.

从图 3、图 4 中可以很清晰地看到  $COO^-$ -SWNT,  $NH_3^+$ -SWNT 体系中的相互作用能量从模拟初始的 100 ps 时间内迅速上升, 很快从负值达到零值. 相互作用能量在模拟初期为负值, 表明 SWNTs 与 SAMs 之间为吸附作用, 能量值增大表明吸附力减小. 模拟初期的吸附作用是由构成 SAMs 的短链小分子与 SWNTs 的范德华作用所引起的(图 2). 当模拟体系平衡后, 通过计算分析得到  $COO^-$ -SWNT,  $NH_3^+$ -SWNT 中功能基团与溶剂水分子形成的氢键数平均为 190 个和 40 个, 而 COOH-SWNT,  $NH_2$ -SWNT 体系分别为 8 个和 5 个. 这说明  $COO^-$ -SAM 和  $NH_3^+$ -SAM 易与水分子形成氢键, 溶剂水分子对 SAMs 强烈的溶剂化效应对 SWNTs 起到了排斥作用, 并使得 SWNTs 渐渐远离 SAMs 表面. 同时  $COO^-$  上电荷的存在以及羧基的去质子化减小了氧原子周围的空间位阻, 均使得水分子更易与  $COO^-$  形成氢键, 增强水的溶剂化效应. 从运动轨迹上也可以观察到两种 SWNTs 在模拟过程中渐渐远离 SAMs 表面, 吸附状态发生破坏.

模拟过程中 SWNTs 会在 SAMs 表面平移滑动, 而且各种功能基团的体积、质量大小也不尽相同, 直接计算 SAMs 与 SWNTs 之间的质心距离不能准确反映二者之间因吸附作用而导致的距离变化量. 本文计算了 SAMs 上表层原子与 SWNTs 的质心距离在 Y 轴方向分量的变化用以反映 SAMs 与 SWNTs 在模拟过程中位置的变化. 图 5 中的插图显示了  $COO^-$ -SWNT(5,5) 和  $NH_3^+$ -SWNT(5,5) 体系中质心距离的变化. 从图中可以看出体系质心距离逐渐增大, 参照图 3, 可以发现相互作用能量曲线和 Y 轴方向质心距离变化趋势是一致的. 图 6 为  $COO^-$ -SWNT(5,5) 和  $NH_3^+$ -SWNT(5,5) 体系在

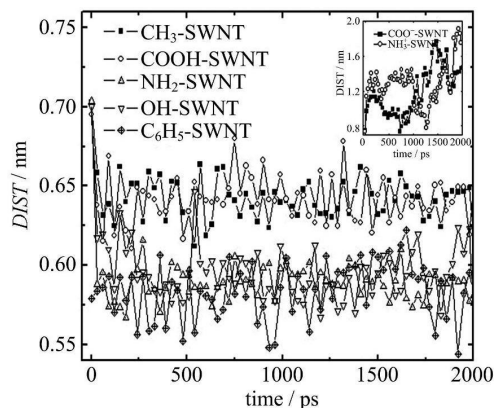


图 5 各 SAMs-SWNTs(5,5) 体系质心距离在 Y 轴的分量

Fig. 5 The distance of the mass center along Y axis in all SAMs-SWNTs(5,5) systems

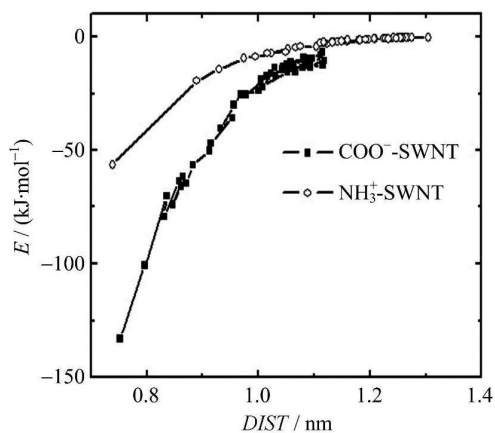


图 6  $COO^-$ -SWNT(5,5) 和  $NH_3^+$ -SWNT(5,5) 体系中相互作用能量和距离变化关系图

Fig. 6 The plot of interaction energy vs distance of the mass center in the  $COO^-$ -SWNT(5,5) and  $NH_3^+$ -SWNT(5,5) systems

模拟过程中前 100 ps 的相互作用能量和 Y 轴方向质心距离变化图. 当 Y 轴方向质心距离大于 1.1 nm 时, SAMs 与 SWNTs 之间的相互作用能量变化趋缓, 并且二者之间的相互作用力微弱. 其他 SAMs 与 SWNTs 的质心距离比较接近, 并且在整个模拟过程中处于恒定值(图 5). 表 1 列出了所有 SAMs-SWNTs 体系在 1 800~2 000 ps 模拟时间内的质心距离平均值, 可以看出  $CH_3$ -SWNT, OH-SWNT,  $C_6H_5$ -SWNT,  $NH_2$ -SWNT, COOH-SWNT 体系在 5.8~6.9 Å 范围内. 考虑到两种 SWNTs 的管径的大小, 可以得出 SWNTs 靠近 SAMs 表面的碳原子与 SAMs 表层原子之间的距离在 2.3~3 Å 之间. 在蛋白质和 SWNTs 的分子动力学模拟中<sup>[19]</sup>, Shen 等发现在距离 SWNTs 壁 2.5 Å 左右的范围外才有

蛋白质原子的出现,而且3~6 Å是蛋白质原子与SWNTs的有效相互作用距离(effective interaction distance),这与本文上述模拟得到的结果一致。

在相同SAMs体系中SWNTs(10,0)的模拟结果与SWNTs(5,5)结果相似。但是由于SWNTs(10,0)与SWNTs(5,5)在电学性能上存在的差异,使得具有金属性的SWNTs(5,5)与SAMs的吸附作用稍强于SWNTs(10,0)。应该指出的是,蛋白质与CNTs之间相互作用过程非常复杂,影响因素很多,例如溶液酸碱度、温度、压强、蛋白质中氨基酸的序列结构及其高级结构等。本文中只讨论了五种蛋白质侧链上主要功能基团与SWNTs相互作用的情况。在实际吸附过程中,蛋白质侧链必然会受到主链、其他侧链以及其相对空间位置、取向等因素的影响。

### 3 结论

本文利用分子动力学方法模拟研究了由蛋白质侧链中五种常见功能基团功能化的SAMs与SWNTs在水溶液中相互作用的情况。结果表明,以甲基、苯基等憎水性基团功能化的SAMs和非电离的氨基、羧基、羟基功能化的SAMs对SWNTs均有明显的吸附效果,而以质子化氨基功能化的SAMs和去质子化羧基功能化的SAMs对SWNTs均没有吸附作用。同时也验证了原子与碳纳米管的有效相互作用距离。本文定性地解释了蛋白质侧链中功能基团对蛋白质与单壁碳纳米管的选择性吸附过程的影响,为进一步研究蛋白质和碳纳米管在生物工程学中的应用提供参考信息。

#### 参考文献(References)

- [1] Nepal D, Geckeler K E. Proteins and carbon nanotubes: Close encounter in water[J]. *Small*, 2007, 3(7): 1259-1265.
- [2] Chen R J, Zhang Y G, Wang D W, et al. Noncovalent sidewall functionalization of single-walled carbon nanotubes for protein immobilization[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3838-3839.
- [3] O'Connell M J, Bachilo S M, Huffman C B, et al. Band gap fluorescence from individual single-walled carbon nanotubes[J]. *Science*, 2002, 297: 593-596.
- [4] Besteman K, Lee J O, Wiertz F G M, et al. Enzyme-coated carbon nanotubes as single-molecule biosensors[J]. *Nano Letters*, 2003, 3(6): 727-730.
- [5] Harutyunyan A R, Pradhan B K, Sumanasekera G U, et al. Carbon nanotubes for medical applications[J]. *Eur Cells Mater*, 2002, 3(2): 84-87.
- [6] Li X, Xu S Y, Pan C S, et al. Enrichment of peptides from plasma for peptidome analysis using multiwalled carbon nanotubes[J]. *J Sep Sci*, 2007, 30: 930-943.
- [7] Guo J, Zhang X, Li Q, et al. Biodistribution of functionalized multiwall carbon nanotubes in mice[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2007, 34(5): 579-583.
- [8] Xie H, Becraft E J, Baughman R H, et al. Ranking the affinity of aromatic residues for carbon nanotubes by using designed surfactant peptides[J]. *J Pept Sci*, 2008, 14: 139-151.
- [9] Su Z D, Mui K, Daub E, et al. Single-walled carbon nanotube binding peptides: probing tryptophan's importance by unnatural amino acid substitution[J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 14411-14417.
- [10] van der Spoel D, Lindahl E, Hess B, et al. Gromacs User Manual: version 3.3 [EB/OL]. 2005 [2009-03-05]. <http://www.gromacs.org/Documentation/Manual>.
- [11] Frey J T, Doren D J. TubeGen: Version 3.3 [EB/OL]. Newark DE: University of Delaware, 2005 [2009-03-01]. <http://turin.nss.udel.edu/research/tubegenonline.html>.
- [12] Schuettelkopf A W, van Aalten D M F. PRODRG-a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes [J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2004, 60: 1355-1363.
- [13] Eisenberg D, McLachlan A D. Solvation energy in protein folding and binding[J]. *Nature*, 1986, 319: 199-203.
- [14] Balavoine F, Schultz P, Richard C, et al. Helical crystallization of proteins on carbon nanotubes: A first step towards the development of new biosensors[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1912-1915.
- [15] Britz D A, Khlobystov A N. Noncovalent interactions of molecules with single walled carbon nanotubes[J]. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 637-659.
- [16] Gao Huajian, Kong Yong. Simulation of DNA-nanotube interactions[J]. *Annu Rev Mater Res*, 2004, 34: 123-150.
- [17] Noon W H, Kong Y F, Ma J P. Molecular dynamics analysis of a buckyball-antibody complex[J]. *PNAS*, 2002, 99: 6466-6470.
- [18] Monti S, Alderighi M, Duce C. Adsorption of ionic peptides on inorganic supports[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113: 2433-2442.
- [19] Shen Jiawei, Wu Tao, Wang Qi, et al. Molecular simulation of protein adsorption and desorption on hydroxyapatite surfaces[J]. *Biomaterials*, 2008, 29: 513-532.