

Na⁺ 在环八肽纳米管中的传输

李敬, 程杰

(华侨大学 化工学院, 福建 厦门 361021)

摘要: 为了探究环肽纳米管介导离子和小分子物质的跨膜转运机制,以环八肽纳米管中 Na⁺ 为模型,采用拉伸分子动力学方法,研究了 Na⁺ 在自组装环八肽纳米管 {cyclo[-(D-Ala-L-Ala)₄]-}₁₀ 中的传输. Na⁺ 沿纳米管轴向拉力作用方向运动,在每个环平面波动较长时间,占据环中心位置,然后迅速通过环间,跃迁到下一环平面. 研究表明:Na⁺ 以跳跃方式在环肽纳米管中传输的平均速度为 0.837 m·s⁻¹,其中在环平面的传输速度几乎为 0,而在环间的瞬时传输速度可达 350.8 m·s⁻¹,平均传输速度为 111.8 m·s⁻¹. Na⁺ 在环肽纳米管内的环平面内受到阻力作用,在环间受到拉力作用.

关键词: 环肽纳米管; 跨膜离子通道; 拉伸动力学; 分子模拟; 传输

中图分类号: TQ 460.1

文献标志码: A

环肽纳米管是环肽分子采用近似平面的构象,通过主链骨架肽氨基中的 C=O 和 N-H 形成分子间的氢键网络,以 β 片层反平行方式堆积成中空管状结构^[1]. 环肽纳米管结构简单、性质稳定,通过控制环肽中氨基酸的数目和种类,可以得到管径和外壁性质恰当的纳米管,并在细胞膜中形成孔道结构,介导离子和小分子物质的跨膜转运. 由于环肽纳米管的特殊结构和性质,使其在离子和小分子跨膜转运、药物分子的设计、生物传感器的研究等方面具有广泛应用前景^[2-8]. 美国 Skipps 实验室的 Ghadiri 教授等^[9]第一个人工设计了环肽纳米管,并在 1993 年第一次合成的环八 cyclo[-(D-Ala-Glu-D-Ala-Glu)₂-] 纳米管. 随后,研究小组又将一种环八肽,植入到脂质双分子膜 DMPC 中,证实环肽纳米管可作为跨膜离子通道转运 Na⁺ 和葡萄糖,传输 Na⁺ 的速度是类似物辅酶-A 的 3 倍^[10]. 然而,由于环肽纳米管特别易于聚集的特性,在当前实验仪器条件下,无法在实验上对其传输机制进行揭示^[11]. 分子动力学可在原子尺度上直接研究单个分子的行为性质. 本文采用拉伸动力学,研究受限在环八肽纳米管 {cyclo[-(D-Ala-L-Ala)₄]-}₁₀ 中 Na⁺ 的传输,对其传输机制进行研究.

1 模型和方法

1.1 离子传输模型

参考文献[12-13]中实验和计算数据,在 VMD 图形软件上建立离子传输模型. 由于环肽 cyclo[-(D-Ala-L-Ala)₄]- 易于采用平环状构象,以反平行的方式结合,因此以二聚体作为结构单元,搭建成 10 个环组成的纳米管. 二聚体和纳米管模型,以分子力学进行几何优化. 优化后的环肽纳米管的直径和环间距分别为 478,750 pm,此结果与实验的计算结果一致^[12,14].

将一个 Na⁺ 置于纳米管第 2 个环中心处,48 个水分子随机分布在纳米管内和端口处,传输模型如图 1 所示. 为了使水分子分布合理,采用分子力学和 500 ps 平衡动力学交替进行的方法,对离子传输模型进行优化. 在优化过程中以 0.419 YJ·(mol·m²)⁻¹ 的外力固定 α -C 原子和 Na⁺ 离子.

1.2 拉伸动力学

沿纳米管轴向,对 Na⁺ 施加力,使其通过环肽纳米管. 加力方式有两种:1) 通过对 Na⁺ 施加不断变化的力,使 Na⁺ 以恒定的速度通过环肽纳米管;2) 对 Na⁺ 施加大小恒定的力,使 Na⁺ 通过环肽纳米管.

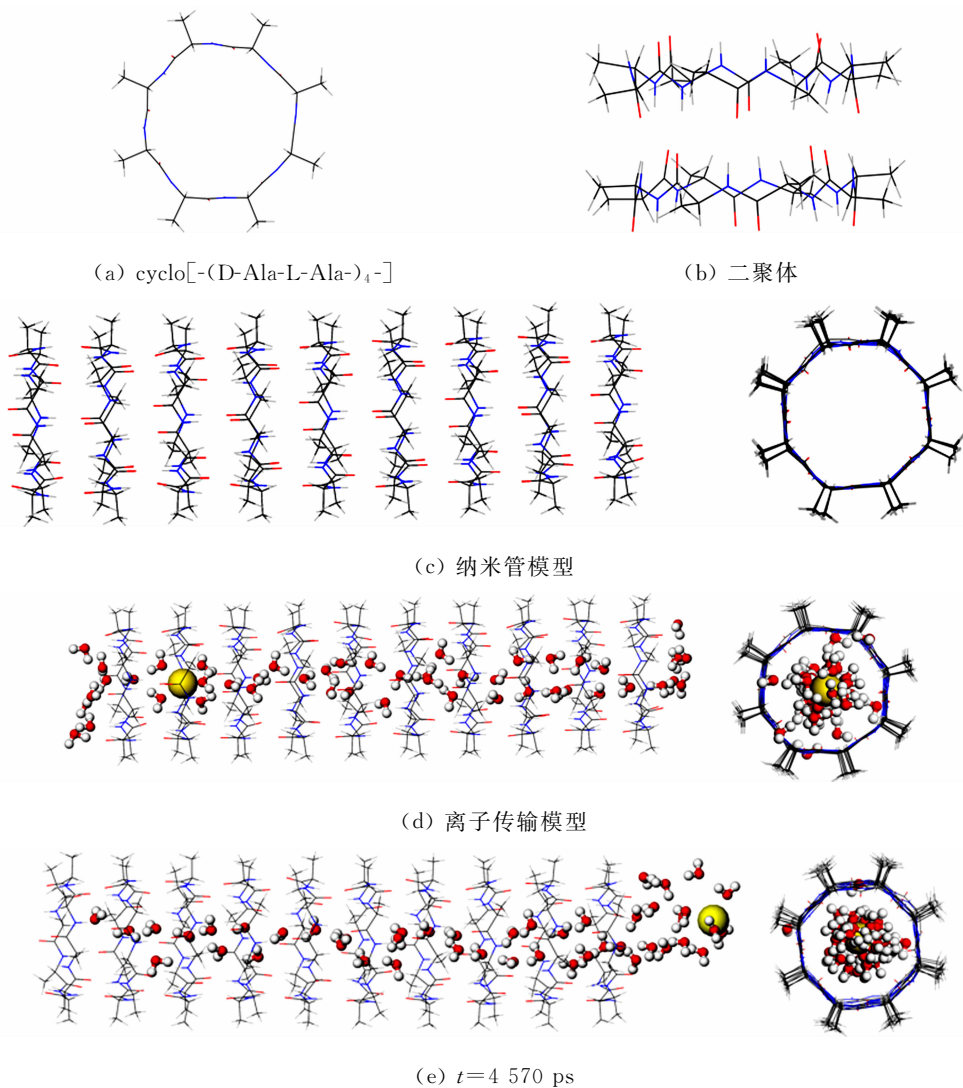


图 1 Na⁺ 在环肽纳米管中的传输模型

Fig. 1 Models of Na⁺ transport in cyclic peptide nanotube

动力学模拟采用郎之万计算方法,参数条件设定为:定温 300 K;定压 1 100 kPa;范德华和静电相互作用力的截止距离为 1 200 pm;总的模拟时间为 5 ns;时间间隔为 1 fs,每 500 fs 输出一个分子结构用于分析.为了加速计算过程,采用 $0.419\text{ YJ} \cdot (\text{mol} \cdot \text{m}^2)^{-1}$ 的外力将环肽纳米管中的 $\alpha\text{-C}$ 原子固定.所有计算和分析,采用 Charmm27 力场^[15-16],使用 NAMD 2.8^[17] 和 VMD 1.9^[18] 软件.在至强 12 核 CPU 的超性能计算服务器,及 AMD Athlon(TM) II P340 双核处理器,2.2 GHz,2 G 内存的 PC 笔记本上完成.

2 结果与讨论

2.1 Na⁺ 在环肽纳米管中的传输

在 Na^+ 上施加沿环肽纳米管轴向恒定的力,拉动离子和水运动,由于受到纳米管内阻力的限制,拉力必须大于一定值才能保证 Na^+ 通过纳米管.本研究中选择拉力 $F = 117.2\text{ TJ} \cdot (\text{mol} \cdot \text{m})^{-1}$.

从动力学轨迹可以看到:经过 4 570 ps 后, Na^+ 和部分水分子沿着拉力的方向通过了环肽纳米管. Na^+ 在环八肽纳米管中的运动呈跳跃式,即在环平面停留较长时间后,很快通过两相邻环空间,到下一环平面又波动较长时间.整个传输过程中 Na^+ 由水分子包围,如图 1(e) 所示.

2.2 Na⁺ 在环肽纳米管中的传输速度

Na^+ 沿环肽纳米管轴向的运动距离(d)随时间(t)变化的关系,如图 2 所示.图 2 中:每一个波动的

平台是 Na^+ 在环平面上的停留过程;每一次跳跃是从一个环平面到另一个环平面的过程.从图 2 可以看出: Na^+ 除了在第 2 个环平面(起始位置)停留时间较长和在第 6 个环处没有停留外,在环上停留时间大约为 300 ps,而在每个环间只停留了 20~30 ps;从第 2 个环平面中心到第 10 个环平面中心总的移动距离是 3 824 pm,用时 4 570 ps,平均速度为 $0.837 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$,此计算结果与 Hwang 等^[4]的结果一致.

对 Na^+ 在纳米管轴向的运动距离与时间关系曲线进行差分处理,可以得到 Na^+ 在不同位置的运动速度.由于 Na^+ 在环平面上几乎没有位移,因此其瞬时和平均速度都是 0. Na^+ 在环间传输速度迅速增大,并且在两环中心的瞬时速度最大,运动速度如图 3 所示.从图 3 中可知: Na^+ 在环间平均传输速度为 $1.118 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$,瞬时速度最大可达 $3.508 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. 由于在第 6 个环上没有停留,因此其平均速度不为 0.

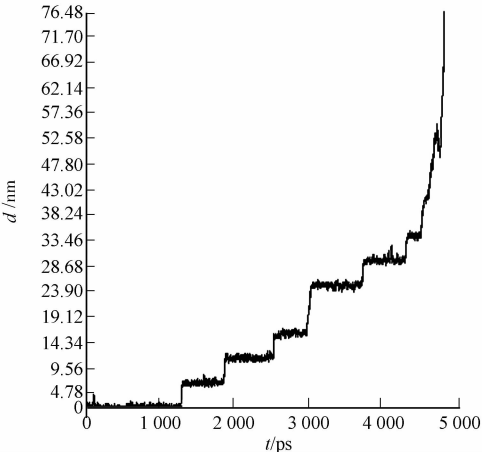


图 2 Na^+ 的传输距离随时间的变化关系曲线

Fig. 2 Curve of distance of Na^+ transposition vs time

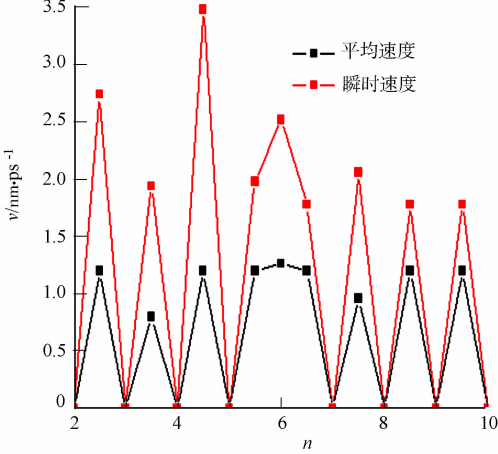
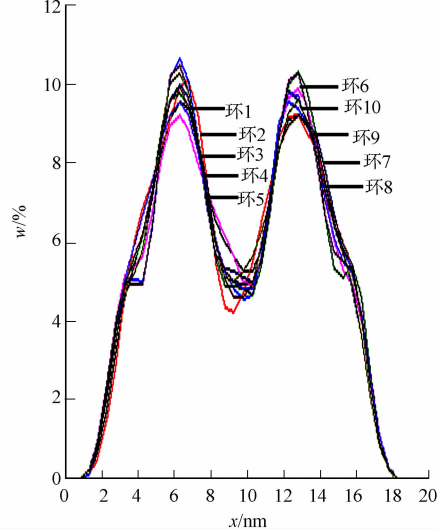


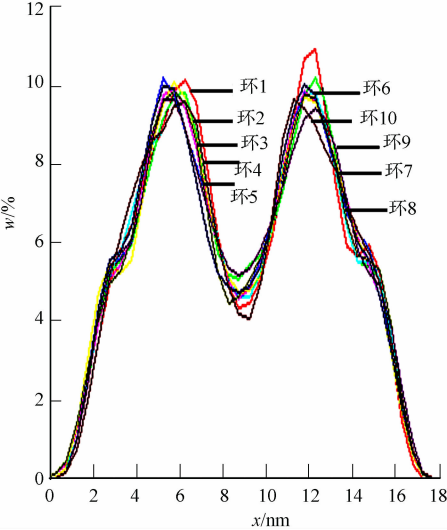
图 3 Na^+ 在不同位置的运动速度

Fig. 3 Curves of velocity of Na^+ vs the rings

为了进一步了解影响 Na^+ 在环肽纳米管中传输运动的因素,从环的半径和相邻环之间的距离分析了纳米管结构对传输速度的影响.纳米管的半径可以从原子在径向上的质量分数分布曲线得到,因为纳米管在管壁上原子的密度最大,所以曲线两峰间的距离为环的半径^[12-13,19]. Na^+ 在第 6 环和在最后一个环时,原子在 x -轴上的质量分数分布,如图 4 所示.从图 4 可以看到:在这两个时刻,即 Na^+ 在纳米管中心和端口位置上,每个环的半径都是 750 pm,也就是说纳米管的直径对 Na^+ 的传输没有影响.



(a) 第 6 个环



(b) 第 10 个环

图 4 纳米管上原子在 x -轴上的质量分数分布曲线

Fig. 4 Curves of atom concentration of every ring along x -axis

对相邻环的环间距进行统计,环平均间距的统计结果为:第 1~2 环为 478.3 pm;第 2~3 环为 478.5 pm;第 3~4 环为 478.5 pm;第 4~5 环为 476.2 pm;第 5~6 环为 478.8 pm;第 6~7 环为 476.0 pm;

第7~8环为478.4 pm;第8~9环为477.5 pm;第9~10环为476.4 pm. 所有环间距均在476~488 pm之间,这与其他实验和计算结果相一致^[20-22]. 在第5~6,6~7环之间的距离,并没有明显比其他环间距离短,这说明环间距离对 Na^+ 的传输速度也没有直接的影响. 从以上的分析可以看出: Na^+ 没有在第6个环上停留,并不是受纳米管结构的影响.

2.3 Na^+ 在环肽纳米管中的受力

离子在纳米管内的移动速度与两个因素有关系:一个是移动距离,这由纳米管的空间结构所决定,前面已证明其不是 Na^+ 离子传输的主要影响因素;另一个就是离子受到的合力大小,包括拉力和阻力.

在拉力恒定的情况下, Na^+ 在纳米管内以跳跃式迁移,说明其在不同位置受到的阻力不同. 为了考察 Na^+ 沿环肽纳米管轴向受到的阻力大小,使 Na^+ 以恒定的速度 $1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 通过环肽纳米管,如果 Na^+ 在环肽纳米管内不同位置所受阻力不同,则需不断变化施加在 Na^+ 上的力以维持其恒定速度. Na^+ 上施加力随时间变化关系,如图5所示.

从图5可以看出:当 Na^+ 从环平面内传输到环间时,拉力从600 pN下降-400 pN;即 Na^+ 传输过程中,在环平面内受到的阻力,需较大的拉力来维持 $1 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 的运动速度,而在环间表现为受到拉力的作用,需施加反方向的作用力. 此结果与 Na^+ 在恒力作用下的传输速度相一致,这是由于环肽纳米管特殊的 β -片层结构影响.

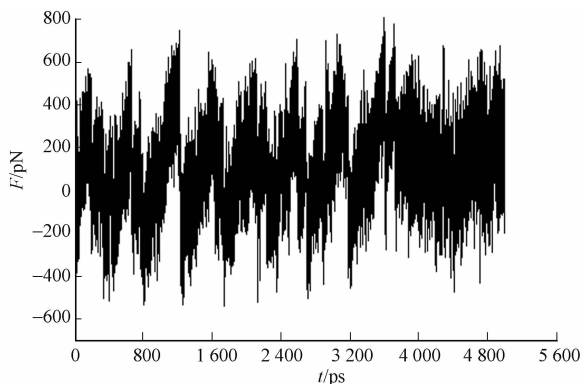


图5 Na^+ 沿轴向拉力随时间变化关系

Fig. 5 Force exerted on Na^+ along z-axis vs time

3 结论

通过拉伸动力学,研究了 Na^+ 在环肽纳米管中的传输. 结果表明: Na^+ 在环八肽纳米管中的传输运动呈跳跃式, Na^+ 在环平面内波动较长时间后,迅速通过环间,跃迁到下一环平面; Na^+ 在环间平均传输速度为 $1.118 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$,瞬时速度为 $3.508 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$; Na^+ 传输过程中在环平面受到阻力作用,在环间受拉力作用. 研究结果可为环肽纳米管在跨膜离子通道、药物传输和生物传感器方面的应用提供理论依据.

参考文献:

- [1] GHADIRI M R, KOBAYASHI K, GRANJA J R. The structural and thermodynamic basis for the formation of self-assembled peptide nanotubes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1995, 34(1): 93-95.
- [2] GRANJA J R, GHADIRI M R. Channel-mediated transport of glucose across lipid bilayers[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, 116(23): 10785-10786.
- [3] de GROOT B L, Grubmüller H. Water permeation across biological membranes: Mechanism and dynamics of aquaporin-1 and GlpF[J]. *Science*, 2001, 294(5550): 2353-2357.
- [4] HWANG H, SCHATZ G C, RATNER M A. Steered molecular dynamics studies of the potential of mean force of a Na^+ or K^+ ion in a cyclic peptide nanotube[J]. *Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(51): 26448-26460.
- [5] CHENG Jie, ZHU Jing-chuan, LIU Bo. Molecular modeling investigation of adsorption of self-assembled peptide nanotube of cyclo-[(1R,3S)- γ -Acc- α -Phe]₃ in CHCl_3 [J]. *Chemical Physics*, 2007, 333(2/3): 105-111.
- [6] GHADIRI M R, GRANJA J R, BUEHLER L K. Artificial transmembrane ion channels from self-assembling peptide nanotubes[J]. 1994, 369(6478): 301-304.
- [7] 刘健. 环肽纳米管作为跨膜水通道[D]. 苏州: 苏州大学, 2011: 301-304.
- [8] VIJAYARAJ R, DAMME S V, BULTINCK P, et al. Theoretical studies on the transport mechanism of 5-fluorouracil through cyclic peptide based nanotubes[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15(4): 1260-1270.
- [9] GHADIRI M R, GRANJA J R, MILLIGAN R A, et al. Self-assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture[J]. *Nature*, 1993, 366(6453): 324-325.
- [10] AMORÍN M, GARCÍA-FANDIÑO R, GRANJA R. Transmembrane ion transport by self-assembling α , γ -peptide nanotubes[J]. *Chem Sci*, 2012, 3(11): 3280-3285.

- [11] KIM H S, HARTGERINK J D, GHADIRI M R. Oriented self-assembly of cyclic peptide nanotubes in lipid membranes[J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(35): 4417-4424.
- [12] CHENG Jie, ZHU Jing-chuan, LIU Bo. Investigation of structures and properties of cyclic peptide nanotubes by experiment and molecular dynamics[J]. J Comput Aided Mol Des, 2008, 22(11): 773-781.
- [13] CHENG Jie, ZHU Jing-chuan, LIU Bo. Structure of a self-assembled single nanotube of cyclo[(-D-Ala-L-Ala)₄-] [J]. Molecular Simulation, 2009, 35(8): 625-630.
- [14] BURIK J M, GHADIRI J R. Self-assembly of peptide based nanotubes[J]. Materials Science and Engineering C, 1997, 4(4): 207-212.
- [15] BROOKS B R, BRUCCOLERI R E, OLAFSON B D. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations[J]. Comput Chem, 1983, 4(2): 187-217.
- [16] SAPAY N, TIELEMAN P D. Combination of the CHARMM27 force field with united-atom lipid force fields[J]. Journal of Computational Chemistry, 2011, 32(7): 1400-1410.
- [17] KALE L, SKEEL R, BHANDARKAR M, et al. NAMD2: Greater scalability for parallel molecular dynamics[J]. J Comput Phys, 1999, 151(1): 283-312.
- [18] HUMPHREY W, DALKE A, SCHULTEN K J. VMD-visual molecular dynamics[J]. J Molec Graphics, 1996, 14(1): 33-38.
- [19] CHENG Jie, SHAN Song-bo, WENG Lian-jin. Molecular dynamics investigation of nanotube diameter and wall thickness of cyclic hexa⁻, octa⁻, deca⁻ and dodeca-peptide[J]. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience, 2013, 10(6): 1335-1337.
- [20] TAKAHASHI R, WANG H, LEWIS J P. Electronic structures and conductivity in peptide nanotubes[J]. J Phys Chem B, 2007, 111(30): 9093-9098.
- [21] QU Wen-wen, TAN Hong-wei, CHEN Guang-ju. The self-assembled of cyclic *D*, *L*-α-peptide systems: Insights into the structure and energetics[J]. International Journal of Quantum Chemistry, 2010, 110(9): 1648-1659.
- [22] ROSENTHAL-AIZMAN K, SVENSSON G, UNDÉN A. Self-Assembling peptide nanotubes from enantiomeric pairs of cyclic peptides with alternating *D* and *L* amino acid residues[J]. American Chemical Society, 2004, 126(11): 3372-3373.

Na⁺ Transport in Cyclic Octa-Peptide Nanotube

LI Jing, CHENG Jie

(College of Chemical Engineering, Huaqiao University, Xiamen 361021, China)

Abstract: In order to explore the mechanisms of cyclic peptide nanotube-mediated transmembrane transport of ions and small molecules, Na⁺ constrained in cyclic octa-peptide nanotube was selected as the model to investigate Na⁺ transport in the self-organized {cyclo[-(D-Ala-L-Ala-)₄-]}₁₀ peptide nanotube using steered molecular dynamics (SMD). Na⁺ moves along the pulling force direction which is parallel to the channel axis, and vibrates up and down at the center of every ring plane for a long time, then quickly jumps through the inter-ring to the next ring plane. The results show that in the jumping way Na⁺ transport through cyclic octa-peptide nanotube, the average transport rate is 0.837 m • s⁻¹; the speed is almost zero at ring plane; while the instantaneous speed is up to 350.8 m • s⁻¹ and the average rate is 111.8 m • s⁻¹ between the middle planes. The force exerted on Na⁺ appears to be the resistance force at the ring plane and the pulling force between neighboring rings.

Keywords: cyclic peptide nanotubes; transmembrane ion channels; steered molecular dynamics; molecular modeling; transport

(责任编辑: 陈志贤 英文审校: 刘源岗)