

文章编号:2095-6134(2018)04-0487-05

DNA 与 B-PDEAEA 自组装过程的分子动力学模拟^{*}

黄须启, 李晓毅[†]

(中国科学院大学材料科学与光电技术学院, 北京 100049)

(2017 年 4 月 10 日收稿; 2017 年 5 月 19 日收修改稿)

Huang X Q, Li X Y. Molecular dynamics simulation of self-assembly process of DNA and B – PDEAEA[J]. Journal of University of Chinese Academy of Sciences, 2018, 35(4):487-491.

摘 要 通过分子动力学模拟,研究 DNA/B-PDEAEA 纳米颗粒的自组装过程。模拟结果表明,在自组装过程中静电相互作用是主要驱动力;在相同氮磷比的条件下,随着 DNA 碱基对数目的增加,更易于形成稳定的纳米颗粒。在相同碱基对数目的条件下,随着氮磷比的增加,更趋向于形成稳定的纳米颗粒。

关键词 DNA; 自组装; 分子动力学模拟

中图分类号: O642 **文献标志码:** A **doi:**10. 7523/j. issn. 2095-6134. 2018. 04. 010

Molecular dynamics simulation of self-assembly process of DNA and B-PDEAEA

HUANG Xuqi, LI Xiaoyi

(College of Materials Science and Opto-electronics Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract The self-assemble processes of DNA/B-PDEAEA nanoparticles are investigated by means of molecular dynamics simulations. The simulation results show that the electrostatic interaction force is the main driving force for the self-assembly process. At the same N/P ratio, stable nanoparticles form easier when the number of DNA base pairs is larger. With the same number of base pairs, stable nanoparticles form easier at larger N/P ratio.

Keywords DNA; self-assembly; molecular dynamics simulation

自组装^[1-8]是在纳米尺度或微观尺度上构建有序结构的一个自发过程,在自组装过程中,小分子主要借助非共价键相互作用形成纳米颗粒。随着科技的发展,纳米生物技术^[9-12]备受关注,其中纳米载药系统是国际生物技术领域的前沿课题,在治疗一些疾病如癌症、寄生虫感染等方面,有着广泛的应用和产业化的前景。研究载体材料与核

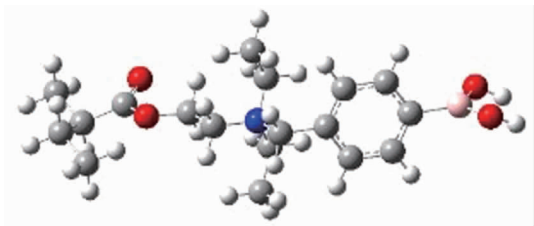
酸药物的复合过程、络合强度、纳米复合物的稳定性及对核酸药物的保护作用有着重要的意义。针对常规季胺化聚合物包裹 DNA 进入细胞后难以解离导致转染效率低的问题,给予肿瘤细胞内高浓度的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),Liu 等^[13]设计了 4-溴甲基苯硼酸季胺化的阳离子聚合物(B-PDEAEA)载体。这种载体不仅

^{*} 国家自然科学基金(21274164)和 973 项目(2014CB931900)资助
[†] 通信作者, E-mail:lixxy@ucas.ac.cn

可以稳定地结合 DNA,而且在高活性氧化自由基环境下失去正电荷有利于释放出游离的 DNA。这种载体在细胞水平相比于 PEI 的转染效率提高 1~2 个数量级,具有较高的抗血清能力,且毒性较小。因此,设计所得药物的抗癌效率远高于传统的抗癌药物。为了研究自组装过程,研究人员用许多先进实验方法来分析结构变化,如 X 射线衍射(XRD)^[14]、核磁共振波谱(NMR)^[15]、扫描隧道显微镜 (STM)^[16]、激光散射^[17]等。尽管 DNA 与 B-PDEAEA 的纳米粒子体系在实验上已经取得了一些成果,但在分子水平上对其形成机理的研究还很少。计算机模拟为研究复杂体系的自组装行为提供了另一种途径,通过模拟可以研究 DNA 与 B-PDEAEA 的自组装过程。

1 计算方法

4-溴甲基苯硼酸季胺化的阳离子聚合物的单体结构如图 1 所示,4-溴甲基苯硼酸季胺化的阳离子聚合物的单体模型通过 Gaussian09^[18]构建并进行结构优化。通过 Gaussian09 计算其 RESP 电荷,硼酸的力场参数来源于 Taft 等^[19]和 Rohit 等^[20]的工作;DNA 通过 VMD 软件^[21]建模得到。



注:C(gray), N(blue), B(pink), O(red), H(white)。

图 1 B-PDEAEA 单体结构

Fig.1 Monomer structure of B-PDEAEA

所有的模拟都使用 NAMD2.9 软件^[22]计算。本文采用 NVT 系统,温度为 300 K,压力为 1 atm。采用 CHARMM36 力场,应用隐式水溶剂,排除策略为 Scale 1-4,使用 SHAKE 算法控制含氢原子的共价键为刚性。范德华力截断值设置为 16 Å,积分步长为 2.0 fs,模拟时间为 10 ns。采用隐式水溶剂,可以减少体系的原子数,忽略溶剂的摩擦效应,加快构象的变化。为了研究 DNA 的碱基对数

目和体系的 N/P 对自组装的影响,选取 6 个体系进行研究,如表 1 所示。

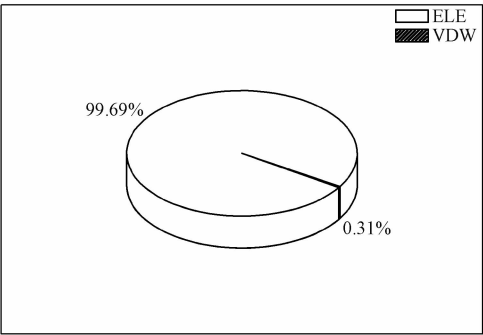
表 1 模拟系统
Table 1 Simulation system

System	Base pair number	N/P	N*
P1	22	30.00	60
P2	22	34.10	60
P3	22	40.91	60
P4	44	30.00	60
P5	44	34.10	60
P6	44	40.91	60

注:N 是分子的聚合度。

2 结果与讨论

通过 10 ns 的模拟计算,6 个体系中 P3、P5、P6 自组装形成稳定聚集体,而 P1、P2、P4 没有形成稳定的聚集体。从分子结构分析,4-溴甲基苯硼酸季胺化的阳离子聚合物中季胺基团携带正电荷,而 DNA 携带有少量的阴离子。因此,静电相互作用在自组装过程中占有举足轻重的作用。图 2 给出体系中各部分的非键相互作用。



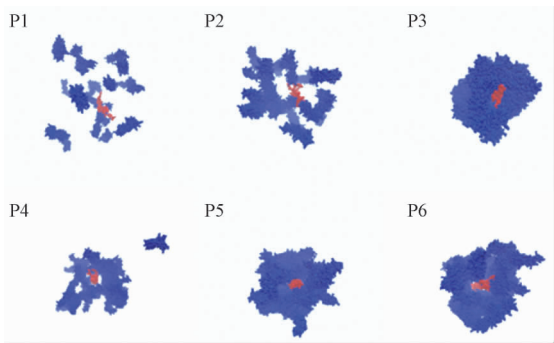
注:VDW(范德华相互作用),ELE(静电相互作用)。

图 2 VDW 和 ELE 所占比例

Fig.2 Proportions of VDW and ELE

由图 2 中可知静电相互作用 (electrostatic interaction,ELE) 所占比重超过 99%,静电相互作用是该自组装过程的主要驱动力,而范德华相互作用 (Van der Waals,VDW) 的贡献非常小,只占 0.31%。在相同的碱基对的情况下,由于季胺基团携带正电荷,随着 N/P 的增加,静电的相互作用力显著增强,体系越容易趋向于形成稳定的聚集体。当 N/P 相同时,随着碱基对数目的增加,DNA 携带的负电荷数目少量增加,静电相互作用增强。

实验结果^[13]表明,在一定范围内,当碱基对数目较少时,不易于形成稳定的聚集体,随着 N/P 和碱基对数目的增加,体系趋向于形成稳定的聚集体。模拟体系的最初构型中,DNA 分子在体系的中心,B-PDEAEA 分子随机地分散在体系中,随着模拟时间的延长,不同的体系呈现不同的状态,如图 3 所示。

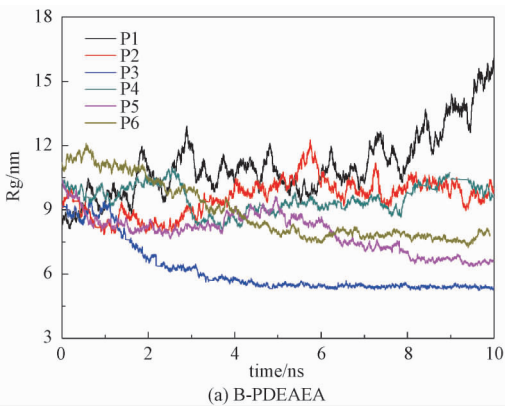


注: B-PDEAE 为蓝色, DNA 为红色。

图 3 体系在 10 ns 时的截图

Fig. 3 Snapshots of system at 10 ns

P1、P2、P4 没有形成稳定的聚集体,仍然处于



较为松散的状态,其中 P1 的形态最为松散;P3、P5、P6 都能够自组装形成聚集体。通过对比 6 个体系,当碱基对数目不变时,随着 N/P 的增加,体系越容易趋向于形成稳定的聚集体;当碱基对数目不变时,随着 N/P 的增加,体系也更趋向于形成稳定的聚集体。表明 B-PDEAEA 分子随着 DNA 的碱基对数目和 N/P 的增加,在水溶液中更容易发生聚集。随后,聚集体构型逐步调整达到平衡,形成稳定的圆形纳米球。

为了分析自组装体系的聚集状态,本文分析均方回转半径与模拟时间的变化曲线。如图 4 (a) 所示,P1、P2、P4 体系中 B-PDEAEA 分子的 Rg 值呈现波动上升状态,其中 P1 波动幅度最大;P3、P5、P6 体系中 B-PDEAEA 分子回转半径的变化先逐渐降低后处于上下震动状态,没有大幅度的变化,说明 P3、P5、P6 体系逐渐趋向于稳定。如图 4(b) 所示,DNA 回转半径基本没有变化,Rg 值一直稳定在某个值左右,表明不论模拟时间怎么变化,DNA 的结构基本不会受到影响。

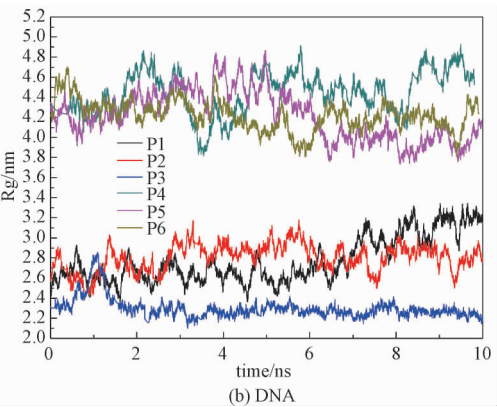


图 4 均方回转半径随时间的变化

Fig. 4 Temporal evolution of Rg

为了更好地研究自组装聚集体中 B-PDEAEA 的分布状态,分析 B-PDEAEA 分子围绕 DNA 的质心位置的径向分布函数,从图 5 可以发现与上述相似的结果。P1、P2、P4 的曲线有多个峰值,B-PDEAEA 分子分布较为分散,其中 P1 的径向分布函数有多个峰值,而且最大峰值对应的距离值最大,因此体系的分散程度最大;P3、P5、P6 只有一个峰值,峰值对应的距离值较小,B-PDEAEA 分子

环绕在 DNA 附近,聚集度较高。在相同的碱基对数目情况下,随着 N/P 的增加,体系更趋向于形成稳定的聚集体;在相同的 N/P 的情况下,随着碱基对数目的增加,P4、P5 体系中的聚集程度相对 P1、P2 有一定的提升。

为进一步说明不同体系中 B-PDEAEA 的分布情况,分析最后 1 ns 时间内 6 个体系质心距离随时间的变化。如图 6 所示,P1、P4 体系的质心

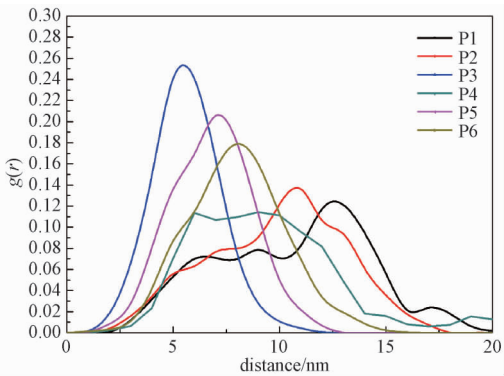


图 5 B-PDEAEA 分子围绕 DNA 的质心位置的
径向分布函数

Fig. 5 Radial distribution function of B-PDEAEA from the
center of mass of DNA

距离波动幅度较大,其他体系没有出现大幅波动的情况;P3 的质心距离值最小,最为稳定。

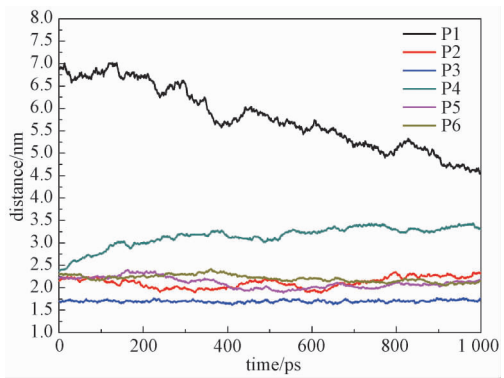


图 6 B-PDEAEA 和 DNA 质心距离随时间的变化

Fig. 6 Temporal evolution of centroid distances for
B-PDEAEA and DNA

3 结论

本文采用分子动力学的方法,研究 B-PDEAEA 与 DNA 的自组装过程。通过 10 ns 的模拟计算可知,P1、P2、P4 没有形成稳定的聚集体,仍然处于较为松散的状态;P3、P5、P6 都能够自组装形成聚集体,该结果与已报道过的实验结果^[13]完全相符。通过两组对照实验表明,在相同 DNA 碱基对数目的情况下,随着 N/P 增加,体系更趋向于形成聚集体。在一定范围内,相同的 N/P 的情况下,随着 DNA 碱基对数目增加,体系更趋向于形成自组装纳米粒子。因此,N/P 和 DNA 碱基

对数目是影响体系自组装的重要因素。

本文的计算结果是在中国科学院计算机网络信息中心超级计算中心的“元”超级计算机上得到的。

参考文献

[1] Whitesides G M, Grzybowski B. Self-assembly at all scales [J]. Science, 2002, 295: 2 418-2 421.

[2] Whitesides G M, Mathias J P, Seto C T. Molecular self-assembly and nanotechnology: a chemical strategy for the synthesis of nanostructures [J]. Science, 1991, 254: 1 312-1 319.

[3] Mackenzie R, Booth J, Alexander C, et al. Multiscale modeling of drug-polymer nanoparticle assembly identifies parameters influencing drug encapsulation efficiency [J]. Journal of Chemical Theory and Computation, 2015, 11(6): 2 705-2 713.

[4] Kraft J F, Vestergaard M, Schiott B, et al. Modeling the self-assembly and stability of DHPC micelles using atomic resolution and coarse grained MD simulations [J]. Journal of Chemical Theory and Computation, 2012, 8(5): 1 556-1 569.

[5] Nguyen T D, Zhang Z, Glotzer S C. Molecular simulation study of self-assembly of tethered V-shaped nanoparticles [J]. The Journal of Chemical Physics, 2008, 129(24): 1-10.

[6] Li S D, Chen Y C, Hackett M J, et al. Tumor-targeted delivery of siRNA by self-assembled nanoparticles [J]. Molecular Therapy, 2008, 16(1): 163-169.

[7] Sharma S, Juffer A H. An atomistic model for assembly of transmembrane domain of T cell receptor complex [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(6): 2 188-2 197.

[8] Whitelam S, Bon S A. Self-assembly of amphiphilic peanut-shaped nanoparticles [J]. The Journal of Chemical Physics, 2010, 132(7): 074 901.

[9] Wang A Z, Langer R, Farokhzad O C. Nanoparticle delivery of cancer drugs [J]. Annual Review of Medicine, 2012, 63: 185-198.

[10] Puri S, Kallinteri P, Higgins S, et al. Drug incorporation and release of water soluble drugs from novel functionalized poly (glycerol adipate) nanoparticles [J]. Journal of Controlled Release, 2008, 125(1): 59-67.

- [11] Jelonek K, Kasperczyk J, Li S, et al. Controlled poly (l-lactide-co-trimethylene carbonate) delivery system of cyclosporine A and rapamycin: the effect of copolymer chain microstructure on drug release rate [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 414(1/2): 203-209.
- [12] Shi Y C, Li X Y. Biomedical applications and adverse health effects of nanomaterials[J]. Nanoscience and Nanotechnology, 2012, 12 (11): 8 231-8 240.
- [13] Liu X, Xiang J, Zhu D, et al. Fusogenic reactive oxygen species triggered charge-reversal vector for effective gene delivery [J]. Advanced Materials, 2016, 28 (9): 1 743-1 752.
- [14] Brown S P, Schnell I, Brand J D, et al. An investigation of π - π packing in a columnar hexabenzocoronene by fast magic-angle spinning and double-quantum ^1H solid-state NMR spectroscopy [J]. Journal of American Chemical Society, 1999, 121: 6 712-6 718.
- [15] Memahon C A, Hawrylak B, Gerrard M D, et al. Calorimetric and NMR investigations of the micellar properties of sodium dodecyl sulfate in aqueous mixtures of isomeric butanediols [J]. Langmuir, 1999, 15(2): 429-436.
- [16] Markey L, Stievenard D, Devos A, et al. STM observations of self-assembled 1D and 2D nanoclusters of aromatic cryptand molecules deposited on highly oriented pyrolytic graphite [J]. Supramolecular Science 1997, 4: 3-4.
- [17] Huang Y X, Tan R C, Li Y L, et al. Effect of salts on the formation of C_8 -lecithin micelles in aqueous solution [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2001, 236(1): 28-34.
- [18] Frich M J, Trucks G W, Schlegel H B, et al. Gaussian09 [CP]. Gaussian Inc, Wallingford CT, 2009.
- [19] Tafi A, Agamennone M, Tortorella P, et al. AMBER force field implementation of the boronate function to simulate the inhibition of beta-lactamases by alkyl and aryl boronic acids [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 40 (11): 1 134-1 142.
- [20] Rohit T K M, Pavlovicz R, Li C L, et al. Carborane clusters in computational drug design: a comparative docking evaluation using AutoDock, FlexX, Glide, and Surflex [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2009, 49: 1 581-1 589.
- [21] Humphrey W, Dalke A, Schulten K. VMD-visual molecular dynamic [J]. J Molec Graphics, 1996, 14: 33-38.
- [22] Phillips J C, Braun R, Wang W, et al. Scalable molecular dynamic with NAMD [J]. J Comput Chem, 2005, 26 (16): 1 781-1 802.