

溶菌酶蛋白与聚合物防污膜相互作用的分子动力学模拟*

张恒^{1,2} 胡立梅¹ 蔺存国² 王利² 苑世领^{1**}

(^a山东大学化学与化工学院 济南 250100)

(^b海洋腐蚀与防护国防科技重点实验室 中国船舶重工集团公司第七二五研究所 青岛 266101)

摘要 采用分子动力学方法研究了溶菌酶蛋白分子(Lysozyme)在2种典型聚合物防污材料(有机硅弹性体聚二甲硅氧烷 PDMS 和两性离子类聚磺酸盐甜菜碱甲基丙烯酸甲酯 SBMA)表面的吸附行为,进一步从微观角度阐释了防污材料的防污机理.通过比较蛋白质与聚合物膜间的作用力和结合能,防污膜表面水化层的动力学性质,以及蛋白质与基底结合位点附近的结构分析表明 SBMA 有着更优异的防污能力:(1)蛋白质的吸附须要克服两者表面水化层引起的物理障碍和能量势垒,SBMA 通过表面氢键、静电作用和笼效应束缚了一层紧密结合的水化层,表面结合水难于脱附,水化层分子的去溶剂化需要克服的能量高.(2)蛋白质与 PDMS 的结合能量上更具优势,相比 SBMA 与蛋白质间的结合更加稳定,不利于蛋白质的脱附.

关键词 生物污损, 防污材料, 溶菌酶蛋白, 分子动力学

海洋生物在船舶表面的附着会增加船体的表面粗糙度,增大航行阻力,加速船体的腐蚀,因此在海洋船舶防护领域生物污损备受关注.一般而言,生物污损的初级阶段是蛋白质通过化学键合、氢键作用、静电作用等吸附在基底材料表面,紧接着便是细胞、微生物的附着^[1].因此要想阻止生物污损,首先应该从污损形成的初级阶段就加以考虑,即通过改性基底材料表面等最初的干预措施来阻止蛋白质的附着.

现在以聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)有机硅弹性体涂层为代表的防污材料在海洋船舶防护中具有广泛的应用,但是此种防污材料对硅藻等海洋生物的吸附却影响甚微,因此对有机硅涂层进行接枝改性逐渐引起人们的兴趣.在生物医学领域,聚乙二醇(PEG)和磺基甜菜碱两性离子类是常用的阻抗蛋白质吸附材料^[2,3],而把生物医学领域的阻抗蛋白质吸附材料应用到海洋船舶防护领域也一直是科研工作者努力尝试的研究方向.Chen等^[4]在PDMS表面先接枝PEG改性,再以PEG作为连接基接上功能性的赖氨酸,修饰成了同时具有防蛋白吸附和纤维溶性的材料.但由于PEG易分解,在含有氧气和过渡金属的环境下,极易氧化而失去活性,这种缺

点不利于其在海洋环境中长期有效使用^[5-7].最近Jiang等^[8-10]通过自由基聚合反应在Au表面上接枝硫代甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(poly-sulfobetaine methacrylate, SBMA)和聚羧酸甜菜碱甲基丙烯酸甲酯(carboxybetaine methacrylate, CBMA)形成的防污涂层在高盐浓度下也能够大幅降低纤维蛋白原的吸附.青岛海洋腐蚀与防护国防科技重点实验室也通过在PDMS上接枝SBMA研究了不同覆盖度下这种双离子特性防污材料对硅藻等污损生物的吸附.研究发现通过SBMA接枝改性PDMS能够对部分蛋白质有很好的抑制作用,大幅提高了PDMS有机硅涂层的防污性能.并且由于SBMA和CBMA合成相对简单,原材料易得,因而具有广泛的应用前景.

目前,对于材料的防污机理仍然没有统一的认识,其中普遍认同的观点指出,材料的防污能力与其表面紧密结合的水化层密切相关^[11-16].但是如何在微观层次甚至分子水平上理解这种水化层所起到的作用,大量的实验现象还很难做到这一点,而微观机理研究对指导新型防污材料的筛选和设计必不可少.分子动力学模拟方法能够提供蛋白质与材料表面作用的分子层面上的信息,作为宏观吸附实验的一种有益补充,对于理解防污

* 2013-05-08 收稿,2013-07-08 修稿;海洋腐蚀与防护国防科技重点实验室开放基金(基金号 KF120404)和国家自然科学基金(基金号 21173128)资助项目.

** 通讯联系人,E-mail:shilingyuan@sdu.edu.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2014.13164

材料表面的水化层结构,及其与蛋白质之间的相互作用,特别是材料表面微观结构与其宏观防污能力之间的关系有不可替代的作用,目前越来越受到科研工作者的重视.我们在之前的工作中^[17]也通过分子模拟的方法对比了 PDMS 和接枝 SBMA 改性后的 2 种聚合物膜表面水化层的结构和动力学性质,模拟发现与仅能够通过氢键结合水分子的 PDMS 表面相比,SBMA 既可以通过氢键结合也可以通过静电作用和笼效应束缚水分子,因而表面结合了一层相对稳定、牢固的水化层.该水化层提供了蛋白质吸附过程中需要克服的物理屏障和能量势垒,对于阻止蛋白质的吸附起到重要作用.本文延续之前的研究,继续通过分子动力学模拟的方法比较两种聚合物膜 PDMS 和 SBMA 表面的动力学吸附行为.与之前研究相比,本文在 2 种聚合物膜表面加入了探针分子-溶菌酶蛋白(lysozyme),在显性溶剂环境中(水溶液与抗衡离子)通过分析蛋白质与 2 种聚合物膜结合位点附近的结构信息,蛋白质与膜的作用能以及膜表面水分子的氢键和动力学性质等来探讨 2 种

聚合物膜防污性能差异的微观原因.

1 模型与方法

1.1 模型

模拟中依据前文工作^[17]分别构建了 PDMS 和 SBMA 聚合物防污膜,蛋白质选择溶菌酶蛋白.溶菌酶蛋白分子包含蛋白质中典型的 α 螺旋和 β 折叠,而且只含有 129 个氨基酸,许多实验和理论方法都对其分子结构、空间折叠等进行过讨论,对其详细结构的认识有利于我们讨论防污膜与蛋白质之间的相互作用.模拟中溶菌酶分子被随机放置在距离两种防污膜表面 0.5 nm,1.0 nm(如图 1(a)),1.5 nm 的距离,这样相对 2 个聚合物膜,共计 6 个研究体系.为充分探讨水环境中聚合物膜与蛋白质的相互作用,我们在 2 种防污膜上方分别添加了预平衡后的水层.由于蛋白质分子带有 8 个正电荷,因此体系中又加入了 1 个 Na^+ 离子和 9 个 Cl^- 离子作为抗衡离子平衡电荷.同时为了防止构象重叠,删去蛋白质及聚合物膜周围 0.2 nm 之内的水分子^[18, 19].

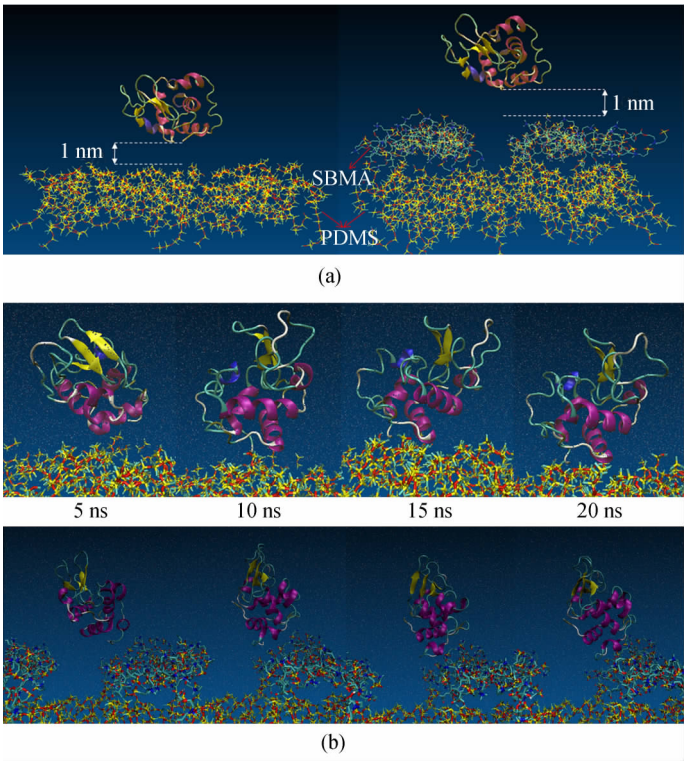


Fig. 1 (a) Initial configurations of protein (lysozyme) fixed above the non-fouling membranes with a minimal surface separation distance 1.0 nm and (b) snapshots of lysozyme's adsorption process on two polymer membranes
Protein was represented with Newcartoon style and the α helix was colored red, β folding colored yellow. Water molecules and counter ions were neglected for clarity.

Table 1 Simulation results of Lysozyme on different polymer membranes and bulk solution^a

Systems	R_g (nm)	Average hydropathy index	Contact area (nm ²)	H-bonds ^b	VDW contacts ^c
PDMS-Lyso	1.35	-1.6	0.016	1.89	1213.6
SBMA-Lyso	1.38	-2.1	0.008	1.32	823.7
Bulk solution	1.36	—	—	—	—

^a All data were averaged over the last 5 ns simulations; ^b A hydrogen bond is defined if the distance between hydrogen and acceptor $A < 0.35$ nm and the angle $A \cdots D-H < 30^\circ$; ^c A VDW contact is defined if the distance between two atoms < 0.65 nm.

1.2 方法

模拟中我们选取 GROMACS 45a3 联合原子力场^[20],采用 GROMACS 4.0.5 软件包进行分子动力学计算^[21, 22]. 模拟采用周期性边界条件,同时为消除 z 方向上镜像对周期性结构的影响,体系的格子大小选为 $5\text{ nm} \times 10\text{ nm} \times 20\text{ nm}$. 模拟中溶剂水的模型为单点电荷 (SPC) 模型^[23],采用 particle-mesh Ewald (PME) 方法^[24]处理长程静电相互作用,非键相互作用的截断半径选择 1.2 nm . 初始构型建立以后,分别对 6 个体系首先利用最速下降法进行能量优化以消除可能的构象重叠,随后进行分子动力学计算. 模拟中选择 NVT 系综,采用 Berendsen 热浴法^[25]控制温度, LINCS 方法^[26]约束键长. 分子动力学模拟阶段,固定蛋白质质心在 298 K 温度下进行 15 ns 的分子动力学模拟;然后取消对质心的固定,再进行 20 ns 的动力学模拟,让蛋白质在自由状态下与聚合物膜作用到达平衡,其中模拟步长选为 2 fs ,间隔 0.2 ps 记录一次轨迹信息.

2 结果与讨论

2.1 蛋白质在聚合物膜表面的吸附行为

模拟中我们以蛋白质距离防污膜 1.0 nm 的 2 个体系为例进行重点分析,其最终模拟构型和动力学过程如图 1(b) 所示,模拟结果见表 1. 模拟发现随着模拟时间的增加,溶菌酶均能吸附到两种聚合物膜表面,但是仅仅通过吸附构型很难区分蛋白质吸附结构的变化. 最后 20 ns 的溶菌酶表面与聚合物膜表面的距离变化表明蛋白质的吸附是一种不可逆的过程,在更长的时间范围内并不能产生脱附(图 1). 尽管溶菌酶在松弛质心后聚合物膜附近有一定的水化层^[18],图 2 也表明蛋白质与聚合物膜之间 1.0 nm 的距离并不能阻止蛋白质的吸附,而且这种吸附在初始阶段对蛋白质构象影响最大.

图 3 为 2 种膜表面稳定吸附构型时的局部放大图,对其中的与聚合物膜紧密结合的蛋白质残

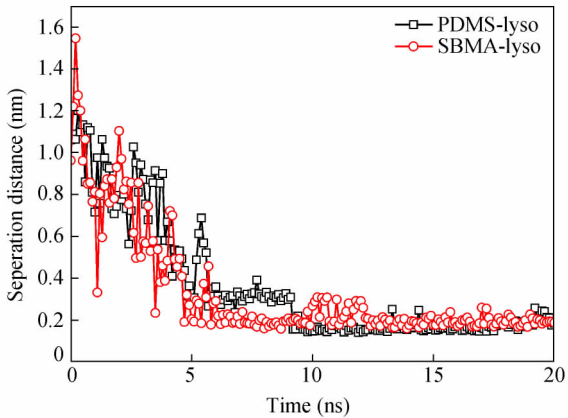


Fig. 2 Surface separation distances between polymer membrane and lysozyme

基进行分析:通常用氨基酸的亲水指数 (hydropathy index) 来描述氨基酸支链的亲水性或疏水性程度大小^[27, 28]. 其中亲水指数越大,疏水性就越强,亲水性就越弱. 通过表 2 可以看出,蛋白质与 PDMS 基底结合部位的疏水残基所占比例较高,而与 SBMA 结合部位的残基多为带电荷的或有极性的残基. 同时比较表 1 中 2 种表面附近蛋白质残基的平均亲水指数,发现 PDMS 表面残基的平均亲水指数较大,我们推测这是由于 PDMS 相对 SBMA 为疏水结构. 一般而言,蛋白质内部多为疏水残基而表面多为亲水残基,因此蛋白质倾向于将内部的疏水残基翻转从而与 PDMS 更好地通过疏水相互作用结合. 而 SBMA 表面残基的平均亲水指数较小,是由于 SBMA 是亲水表面,因而蛋白质更倾向于通过表面的亲水残基更好地与 SBMA 作用.

Table 2 Residue types within 0.5 nm of non-fouling membrane surface

	PDMS	SBMA
Total residues	15	11
Hydrophobic	4 (27%)	2 (18%)
Charged	6 (40%)	5 (45%)
Polar	4 (27%)	3 (27%)
Glycine (special)	2 (13%)	1 (9.1%)

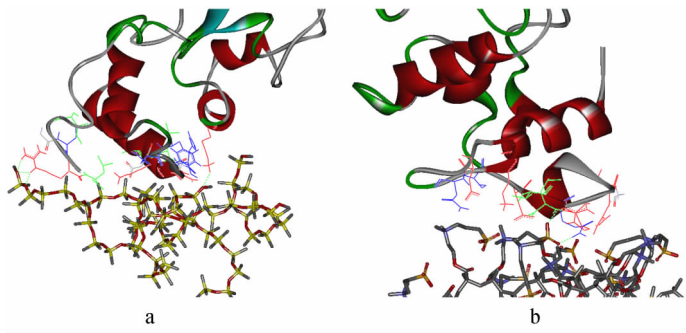


Fig. 3 Residues near Lysozymes' binding sites with two polymer membranes: (a) lysozyme adsorbed on PDMS and (b) lysozyme adsorbed on SBMA

Color schemes: Lysozyme was represented with Newcartoon model excerpt for residues near membrane which were represented with Lines. Hydrogen bonds were represented with green dashed lines. Water and counter ions were not shown for clarity.

分子间的接触面积可以表示 2 种物质之间相互作用的强弱,因此我们近似计算了蛋白质与两种膜接触位点的接触面积,其数据见表 1,其计算公式如下:

$$S_{\text{contact}} = (S_{\text{mem}} + S_{\text{pro}} - S_{\text{mem+pro}})/2 \quad (1)$$

其中 S_{mem} 为单独聚合物膜的 connolly 表面积, S_{pro} 为单独蛋白质的 connolly 表面积, $S_{\text{mem+pro}}$ 为整个吸附构型的 connolly 表面积. 同时在接触位点附近蛋白质与聚合物膜之间形成的氢键、以及范德华非键相互作用也能体现二者之间的吸附强弱(表 1). 计算中我们依据如下的定义规范氢键和范德华接触:氢原子与受体间距离小于 0.35 nm, 并且受体-供体-氢原子间的夹角小于 30 度,以此定义氢键;若两个原子间距离小于 0.65 nm 则认为其间存在范德华接触^[29]. 通过表 1 数据显示, PDMS 与溶菌酶分子之间通过较大的接触面积、较多的氢键和较强的范德华作用形成了较为紧密和稳定的结合,因而相对 SBMA 膜,溶菌酶蛋白更难在外力的作用下脱附.

2.2 蛋白质与聚合物膜间的相互作用

2.2.1 聚合物膜表面与蛋白质之间的作用力

为更深入的研究蛋白质与防污膜之间的相互作用,我们对 2 个系列 6 个模拟体系(即蛋白质距 2 种聚合物膜表面分别为 0.5, 1.0, 1.5 nm 距离)分别计算了聚合物膜与蛋白质分子间的作用力,如图 4. 蛋白质与防污膜之间的非键作用力主要包括范德华和库仑 2 种非键相互作用,其计算如公式(2)和(3)所示:

$$F_{\text{vdw}}(r_{ij}) = \left(12 \frac{C_{ij}^{12}}{r_{ij}^{13}} - 6 \frac{C_{ij}^6}{r_{ij}^7}\right) \frac{r_{ij}}{r_{ij}} \quad (2)$$

$$F_{\text{icol}}(r_{ij}) = f \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} \frac{r_{ij}}{r_{ij}} \quad (3)$$

其中公式(2)通过对粒子对间的 LJ 势关于 r 求偏导得到, $F_{\text{vdw}}(r_{ij})$, $F_{\text{icol}}(r_{ij})$ 分别为 j 对 i 的范德华作用力和库伦作用力, q_i , q_j 分别为 i , j 的电荷, r_{ij} 为两者间的距离, C_{ij}^{12} , C_{ij}^6 分别由 $\sqrt{C_u^6 C_v^6}$ 和 $\sqrt{C_u^{12} C_v^{12}}$ 耦合得到,式(3)中的 $f = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \approx 138.94.2$ 种力的计算截断半径与之前的动力学计算中保持一致. 从图 4 中可以看出 PDMS 表面与蛋白质之间在不同距离处均存在吸引力,并且随距离的减小逐渐增大,而 SBMA 表面对蛋白质的作用力要小于 PDMS 与蛋白质之间的作用力,并且在 0.5 nm 附近存在较弱的排斥力. 因此蛋白质与 SBMA 间的作用相对较弱,并且即使蛋白质最终吸附在 SBMA 表面,也容易在膜的排斥力和外界扰动下脱离膜表面.

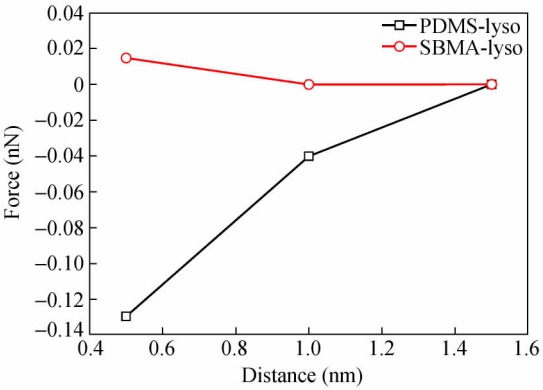


Fig. 4 Force-distance curves between Lysozyme and two non-fouling membranes in the presence of water

2.2.2 聚合物膜表面与蛋白质之间的作用能

图 5 中可以看出溶菌酶与两种聚合物膜之间的结合能均具有能量优势,这与 2.1 节的最终模拟结果即蛋白吸附在 2 种聚合物膜表面是相符的.对比溶菌酶与 PDMS 和 SBMA 的结合能,发现 PDMS 与溶菌酶之间有着更大的结合能,因而其结合相对更容易,吸附后构型也更加稳定;而 SBMA 与溶菌酶的结合能较小,因而结合后在外界的扰动下相对较容易脱离.2 个体系的相同点是溶菌酶与 PDMS 和 SBMA 的作用能中,范德华作用均贡献了较大部分.

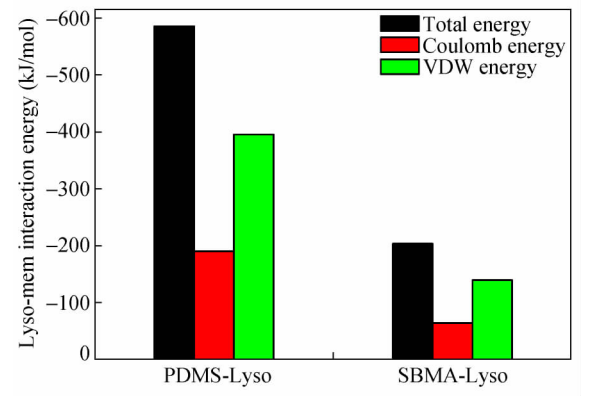


Fig. 5 The overall interaction energies and the decomposed Coulomb and VDW terms between Lysozyme and polymer membranes

All data were averaged using the last 5 ns simulation.

2.3 膜表面水的动力学性质

目前关于聚合物防污材料的防污机理,普遍的观点^[11-16]均认为其与聚合物表面紧密结合的水化层有关,蛋白质要吸附在聚合物膜表面首先就要克服该水化层形成的物理壁垒和能量障碍.我们将距离界面膜原子在 0.5 nm 范围内的水分子定义为水化层水分子,通过水化层中水分子的动力学行为可以了解在蛋白质吸附到聚合物表面过程中水化层分子所起作用.

2.3.1 水化层分子的扩散性质

我们计算了模拟过程中(溶菌酶固定质心且距膜表面 1.0 nm)最后 5 ns 聚合物膜表面水化层分子的均方位移-时间曲线,如图 6.从中可以看出均方位移与时间呈线性关系,说明模拟已经达到平衡.通过公式(4)可求得水化层分子的扩散系数:

$$D = \frac{1}{6N} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \langle [\overrightarrow{r_i(t)} - \overrightarrow{r_i(0)}]^2 \rangle \quad (4)$$

其中 N 为水化层中的水分子数, $\overrightarrow{r_i(t)}$ 和 $\overrightarrow{r_i(0)}$ 分

别为第 i 个粒子在时刻 t 和 0 时的坐标,而 $\frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N \langle [\overrightarrow{r_i(t)} - \overrightarrow{r_i(0)}]^2 \rangle$ 即为图 6 中直线的斜率.计算的水化层中水分子平行和垂直于膜表面方向的扩散系数如表 3 所示.通过与体相水的比较,发现水分子在两种膜表面的扩散均呈一定程度的降低,这是由于膜与水之间存在较强的相互作用,并且 SBMA 由于和水化层分子间存在更多的氢键和静电相互作用,因而扩散更慢.对比水平和垂直膜方向上的扩散,发现垂直膜方向上的扩散均小于水平方向上的扩散,说明聚合物膜将该水化层分子紧密束缚在表面.为了更好地表示聚合物膜对垂直方向扩散的限制作用,我们计算了水化层分子在聚合物膜表面的弛豫时间.

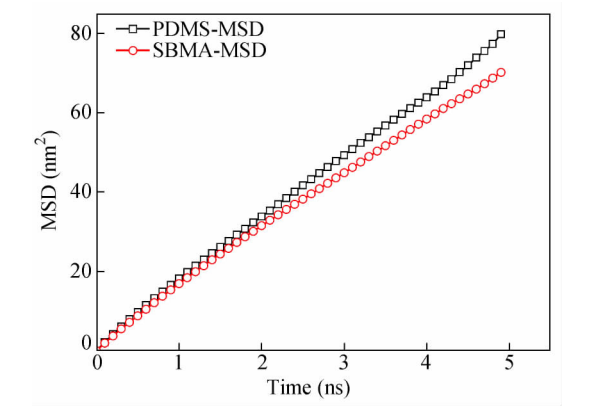


Fig. 6 Plots of mean square displacement versus time for the diffusion of hydration layer water above two polymer membranes

All data were deserved using the last 5 ns simulation. Fitted lines for determining the diffusion coefficients were also shown.

Table 3 Diffusion coefficients D and residence times τ_r of water near PDMS and SBMA surfaces

System	Diffusion coefficients $\times 10^{-5} (\text{cm}^2 \text{s}^{-1})$			Residence time $\tau_r (\text{ps})$
	D	$D_{ }$	$D_{\perp}^a$	
PDMS	2.56 ± 0.17	3.70 ± 0.06	0.27 ± 0.37	23.8
SBMA	2.30 ± 0.22	3.17 ± 0.008	0.57 ± 0.68	34.8
Bulk water	3.66 ± 0.04	3.69 ± 0.04	3.58 ± 0.19	4.4

^a As $D_{\perp}$ has a larger relative measurement error, we didn't do the horizontal comparison.

2.3.2 水化层分子在膜表面的弛豫时间

寿命自相关函数 $C_r(t)$ 体现在通过考察一系列连续的时间步长增长仍然残留在膜表面的初始标记水分子所占比例,以此通过寿命自相关函数可计算水化层分子在膜表面的弛豫时间,其计算

公式为^[30-33]:

$$C_r(t) = \frac{1}{N_w} \sum_{j=1}^{N_w} \frac{\langle P_{Rj}(0)P_{Rj}(t) \rangle}{\langle P_{Rj}(0) \rangle^2} \quad (5)$$

其中 P_{Rj} 是一个二值算符,如果第 j 个水分子在 t 时刻时仍停留在膜表面 0.5 nm 范围内则 $P_{Rj}(t) = 1$, 否则 $P_{Rj}(t) = 0$. N_w 是初始时刻所有在膜表面 0.5 nm 范围内的水分子数, $\langle \rangle$ 代表整个的系综平均. 其寿命自相关函数随时间的变化如图 7 所示, 对其进行曲线拟合后即可得到膜表面水分子的弛豫时间, 见表 3 数据. 从中可以看出与体相自由水相比, 由于存在界面膜的束缚作用, 水化膜中的水分子其弛豫时间明显增大, 其中 SBMA 表面水分子与聚合物表面有着更强的作用力, 因而弛豫时间更长.

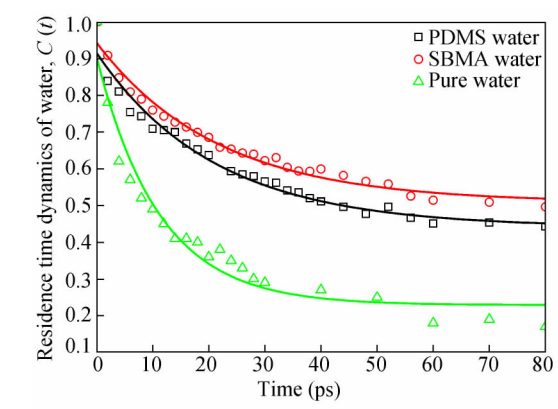


Fig. 7 Survival time correlation functions of water near non-fouling membranes

通过以上对膜表面水分子的扩散系数和弛豫时间的分析,发现 SBMA 膜表面的水化层被紧密地束缚在表面,这是由于首先 SBMA 相对于 PDMS 表面有着更丰富的氢键受体,通过我们的计算发现单位面积上 SBMA 与水分子形成的氢键数约为 2.3×10^{-6} 个/ nm^2 ,而 PDMS 单位面积上与水分子形成的氢键数约为 4.4×10^{-7} 个/ nm^2 ;其次,更为重要的是 SBMA 表面分布的正负电荷中心通过静电作用对水化层分子具有更强的束缚作用. 结合我们之前的研究^[17] 能够得出 SBMA 与水化层分子的氢键作用、正负电荷中心与水化层分子之间的静电诱导作用,以及聚合物对扩散到其链内部的水分子空间上的笼效应共同降低了表面水分子的可运动性,形成了一层结合稳定的水化层,能够很好地阻碍蛋白质的吸附.

2.4 防污/吸附机理

从以上的分析中可以看出,蛋白质在聚合物

膜表面的吸附是一个膜与蛋白质作用,和膜与水化层分子作用之间相互竞争的结果^[34]. 首先蛋白质和聚合物膜在溶剂环境中会在表面极化出一层紧密结合的水化层(图 8(a)),蛋白质要在膜表面吸附首先就要使膜表面和蛋白质表面去溶剂化(图 8(b)). 该过程需要克服一定的能量势垒,然后才能在膜与蛋白质间作用力的驱动下,蛋白质逐渐接近膜表面(如图 2,SSD 逐渐减小),并且在该过程中蛋白质会在聚合物膜表面原子的诱导下通过骨架的转动来完成一系列的构象转变,如通过调整表面残基的亲疏水性、电荷分布等进而与膜之间通过形成氢键、静电作用、亲/疏水作用,以及尽可能大的接触面积来实现稳定吸附(图 8(c), 8(d)).

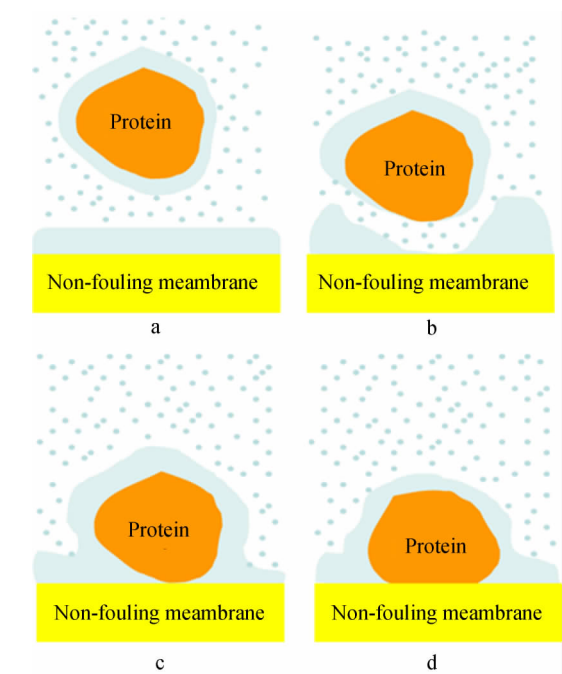


Fig. 8 Illustration of protein adsorption on non-fouling membrane

Hydration layers were colored in light blue continuous phase, while other free waters were represented with light blue dots. (a) The starting configuration, membrane and protein were coated with a tightly bound hydration layer; (b) The first obligatory step for protein adsorption: desorption of hydration layers of both protein and non-fouling membrane; (c) Adjustment of configuration for better combination, including residue types, charge distribution etc; (d) The final stable configuration.

3 结论

通过一系列的分子动力学模拟,研究了溶菌

酶蛋白分子在两种典型聚合物防污材料 PDMS 和 SBMA 表面的吸附行为. 经过 20 ns 的动力学过程,蛋白质在两种防污膜表面均完成了吸附,并且在更长的时间范围内也未完成脱附. 通过对蛋白质与防污膜结合位点附近的残基、接触面积、氢键数、范德华接触数的分析发现:PDMS 与蛋白质之间通过较大的接触面积、较多的氢键和范德华接触形成了更加稳定的结合,相比 SBMA 与蛋白质间的结合蛋白质更难于脱附. 为了更深入地研究防污材料的防污机理,我们从防污膜与蛋白质和防污膜与水化层的作用两个方面分析,并结合我们之前的研究工作发现:(1) PDMS 表面与蛋白质之间在不同距离处均存在吸引力,并且随距离的减小逐渐增大,而 SBMA 表面对蛋白质的作用力要小于 PDMS 与蛋白质之间的作用力,并且在

0.5 nm 附近存在较弱的排斥力. 因此 PDMS 与蛋白质之间易形成稳定吸附,且难于在外力作用下脱附,而 SBMA 与蛋白质间的作用相对较弱,并且即使蛋白质最终吸附在 SBMA 表面,也容易在膜的排斥力和外界扰动下脱离膜表面.(2) SBMA 和水化层分子间通过氢键、静电作用和分子链的笼效应在表面束缚了一层结合稳定的水化层,该水化层能够提供蛋白质吸附过程中须要克服的物理障碍和能量壁垒. 在以上分析的基础上我们进一步总结了蛋白质的吸附/防污机理:蛋白质吸附首先须要完成蛋白质和防污膜的表面去溶剂化,然后蛋白质通过一系列的构象调整,改变表面亲疏水性、电荷分布等,和基底之间通过形成氢键、范德华作用和静电作用等,以尽可能大的接触面积形成稳定吸附.

REFERENCES

- 1 Abarzua S, Jakubowsky S. *Mar Ecol Prog Ser*, 1995, 123: 230 ~ 239
- 2 Laredo J, Xue L, Husak V A. *J Vascular Surgery*, 2004, 39: 1059 ~ 1065
- 3 Teare D O H, Schofield W C E, Garrod R P, Badyal J P S. *J Phys Chem B* 2005, 109: 20923 ~ 20928
- 4 Chen H, Wang L, Zhang Y X. *Macromol Biosci*, 2008, 8: 863 ~ 870
- 5 Ostuni E, Chapman R G, Holmlin R K, Takayama S, Whitesides G M. *Langmuir*, 2001, 17: 5605 ~ 5620
- 6 Shen M C, Martinson L, Wagner M S, Castner D G, Ratner B D, Horbett T A. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2002, 13: 367 ~ 390
- 7 Luk Y Y, Kato M, Mrksich M. *Langmuir*, 2000, 16: 9604 ~ 9608
- 8 Zhang Z, Chao T, Chen S F, Jiang S Y. *Langmuir*, 2006, 22: 10072 ~ 10077
- 9 Chang Y, Chen S F, Zhang Z, Jiang S Y. *Langmuir*, 2006, 22: 2222 ~ 2226
- 10 Zhang Z, Chen S F, Chang Y, Jiang S Y. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 10799 ~ 10804
- 11 Zheng J, Li L Y, Chen S F, Jiang S Y. *Langmuir*, 2004, 20: 8931 ~ 8938
- 12 Zheng J, Li L Y, Tsao H K, Sheng Y J, Chen S F, Jiang S Y. *Biophys J*, 2005, 89: 158 ~ 166
- 13 Besseling N A M. *Langmuir*, 1997, 13: 2113 ~ 2122
- 14 Hower J C, He Y, Bernards M T, Jiang S Y. *J Chem Phys*, 2006, 125: 21704 (1) ~ 21704 (7)
- 15 Vanderah D J, La H L, Naff J, Silin V, Rubinson K A. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 13639 ~ 13641
- 16 Morra M. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2000, 11: 547 ~ 569
- 17 Zhang Heng(张恒), Wang Hua(王华), Lin Cunguo(蔺存国), Wang Li(王利), Yuan Shiling(苑世领). *Acta Chimica Sinica(化学学报)*, 2013, 71: 649 ~ 656
- 18 Ana C H, Kerstin N, Kurt D B, Lennart N. *Biophysical Journal*, 2005, 89: 842 ~ 857
- 19 Yu X, Wang Q M, Lin Y N, Zhao J, Zhao C, Zheng J. *Langmuir*, 2012, 28: 6595 ~ 6605
- 20 Schuler L D, Daura X, van Gunsteren W F. *J Comput Chem*, 2001, 22: 1205 ~ 1218
- 21 Van der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark A E, Berendsen H J J. *J Comput Chem*, 2005, 26: 1701 ~ 1718
- 22 Hess B, Kutzner C, Van der Spoel D, Lindahl E. *J Chem Theory Comput*, 2008, 4: 435 ~ 447
- 23 Berendsen H J C, Postma J P M, Van Gunsteren W F, Hermans J. *Intermolecular Forces. The Netherlands: Reidel*, 1981. 331 ~ 342
- 24 Essman U, Perela L, Berkowitz M L, Darden T, Lee H, Pedersen L G. *J Chem Phys*, 1995, 103: 8577 ~ 8592
- 25 Berendsen H J C, Postma J P M, van Gunsteren W F, DiNola A, Haak J R. *J Chem Phys*, 1984, 81: 3684 ~ 3690
- 26 Hess B, Bekker H, Berendsen H J C, Fraaije J G E M. *J Comput Chem*, 1997, 18: 1463 ~ 1472
- 27 Kyte J, Doolittle R F. *J Mol Biol*, 1982, 157: 105 ~ 132
- 28 Alastair N C, Raymond J L, Alan H C. *J Phys Chem B*, 2004, 108: 20408 ~ 20418
- 29 Zhao J, Wang Q M, Liang G Z, Zheng J. *Langmuir*, 2011, 27: 14876 ~ 14887
- 30 Shao Q, He Y, Andrew D W, Jiang S Y. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 16625 ~ 16631
- 31 He Y, Hower J C, Chen S F, Bernards M T, Chang Y, Jiang S Y. *Langmuir*, 2008, 24: 10358 ~ 10364

32 He Y, Chang Y, Hower J C, Zheng J, Chen S F, Jiang S Y. *Phys Chem Chem Phys*, 2008, 10: 5539 ~ 5544

33 Hower J C, He Y, Bernards M T, Jiang S Y. *J Chem Phys*, 2006, 125: 214704 ~ 214711

34 Norde W, Haynes C A. *Proteins at Interfaces II. Fundamentals and Applications*. Washington, DC: American Chemical Society, 1995. 26 ~ 40

Molecular Dynamics Simulation of Interaction between Lysozyme and Non-fouling Polymer Membranes

Heng Zhang^{1,2}, Li-mei Hu¹, Cun-guo Lin², Li Wang², Shi-ling Yuan^{1*}

(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

(^b State Key Laboratory for Marine Corrosion and Protection, Luoyang Ship Material Research Institute (LSMRI), Qingdao 266101)

Abstract A series of molecular dynamics simulations were conducted to investigate the interaction between protein (lysozyme) and two typical non-fouling membranes (PDMS and SBMA). Lysozymes were initially put on the surfaces of two non-fouling membranes with a minimal separation distance 0.5 nm, 1.0 nm and 1.5 nm. Centroids of proteins were fixed during the first 15 ns simulation to determine the forces that membranes extended on proteins. Then the fix was cancelled in the following 20 ns simulations. At the end of simulations, both the proteins were adsorbed on membranes. By analyzing the types of residues near adsorption sites, contact areas, hydrogen bonds, VDW contacts between protein and membranes, we concluded that PDMS has a better combination with lysozyme than SBMA. This closely adsorption makes the protein not easy to leave from membranes. To fully understand the molecular mechanism of non-fouling materials, the simulation results were analyzed from two aspects: interaction between protein and membrane, interaction between surface hydration layer and membrane. Combined with our previous work which concentrated on properties of surface hydration layers it is concluded: (1) PDMS has a larger attractive force on protein than SBMA at the whole distance range. Both the interactions between protein and membranes were energetically favorable, but Lysozyme interacted much more strongly with PDMS than SBMA. (2) SBMA has plenty of hydrogen bonds, electrostatic interactions, and cage effects with surface waters that lead to a stable surface hydration layer. The hydration layers were believed to form a physical and energetic barrier to prevent protein adsorption on the surface. At last we proposed a possible mechanism of protein adsorption or anti-fouling: the first obligatory step of protein adsorption was the dehydration of both protein and the membrane. After that, protein induced a series of conformation changes to change its surface hydrophobic/hydrophilic properties, charge distributions *etc.* Then it came to the final stable adsorption state by forming hydrogen bonds, VDW contacts and electrostatic interactions between protein and substrates.

Keywords Bio-fouling, Non-fouling material, Lysozyme, Molecular dynamics

* Corresponding author; Shi-ling Yuan, E-mail: shilingyuan@sdu.edu.cn