

# 氨基酸及多肽在方解石表面吸附的分子动力学模拟研究

周晓晓<sup>1</sup>,赵振楠<sup>2a</sup>,王淑玲<sup>2b</sup>,谢 恬<sup>1,2b</sup>,沈嘉炜<sup>2a</sup>

(1. 广东药科大学中药学院,广州 511400; 2. 杭州师范大学,a. 医学院;b. 医学实验中心,杭州 310036)

**摘 要:**生物分子在无机晶体表面的选择性吸附是生物矿化研究的关键问题之一。选取五聚天冬氨酸、天冬氨酸和赖氨酸作为研究对象,分别对这些多肽和氨基酸在方解石(104)晶面上的吸附进行分子动力学模拟,研究其在无机晶面上的吸附特点和动力学特征。结果表明:天冬氨酸与晶面的直接作用相对较弱,倾向于吸附在方解石(104)晶面附近的第三或者第四溶剂化层,并且和溶剂化层中有序的水分子形成氢键与晶面相互作用;天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)表面上的吸附特点表明,氨基酸中氨基  $\text{NH}_3^+$  和羧基  $\text{COO}^-$  本身的电性是影响氨基酸在材料表面的吸附的重要因素;方解石晶体表面的电荷分布与密度显著地影响多肽或蛋白质中具有电荷的残基的吸附取向、结构与强度,表明在研究生物矿化过程中,需要注意到晶体生长过程中生物分子和晶核及表面之间的晶格匹配。

**关键词:**分子动力学模拟;方解石;五聚天冬氨酸;天冬氨酸;赖氨酸

**中图分类号:** O647.31+4

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3851 (2017) 04-0580-07

## 0 引 言

从纳米级别的蛋白世界、磁性细菌到介观尺度的牡蛎壳、珊瑚、象牙、骨骼和牙釉质,生物体发展了一套系统的化学体系,将硬物质和软物质结合起来,设计合成各种功能性的有机无机复合材料的系统,这个合成过程称为生物矿化<sup>[1]</sup>。生物体对生物矿化过程的调控是一个复杂的多层次过程,其中生物大分子的构象和排列及其与无机矿物相的相互作用是生物矿化过程的两个主要方面,因此生物分子在晶体表面的选择性吸附是生物矿化研究的关键问题之一<sup>[2]</sup>。

尽管许多实验表征方法,如原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)、扫描电镜(scanning electronic microscopy, SEM)、透射电镜(transmission electron microscope, TEM)、X射线衍射(X-ray diffraction, XRD)等加深了人们对生物矿化机理的认识<sup>[3-5]</sup>,但是在原子及分子水平上,人

们对生物分子与无机晶体颗粒及其表面相互作用(如吸附驱动力、结合位点、生物分子构型变化、溶剂作用等)和无机晶体颗粒在生物分子调控下的组装动力学过程的理解仍然十分有限<sup>[6]</sup>。计算机模拟是联系理论和实验之间的桥梁,其中,分子动力学(molecular dynamics, MD)模拟在研究生物分子/无机材料复合体系的相互作用和组装中,已展现出巨大的作用。该方法不仅可以获得界面上生物分子的取向、构型、相互作用位点,吸附自由能等结构及热力学信息,也能够了解分子自组装的动力学行为。Hoeftling 等<sup>[7]</sup>通过 MD 研究 20 个氨基酸在 Au(111)表面的吸附作用,发现其相互作用自由能与氨基酸形成  $\beta$ -折叠的现象密切相关,即指出肽结合金的吸附原理和金表面附近氨基酸易形成  $\beta$ -折叠的现象。Nawrocki 等<sup>[8]</sup>用基于 MD 的伞式采样方法来研究水溶液中 ZnS(110)表面附近的 20 个氨基酸的平均力场势能,证明了 ZnS 表面和氨基酸之间相互作用与吸附构象的相关性。

收稿日期: 2016-10-26 网络出版日期: 2017-04-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(21403049);浙江省自然科学基金项目(LY14B030008);国家级大学生创新创业训练项目

作者简介: 周晓晓(1992-),女,浙江宁波人,硕士研究生,主要从事药物制剂开发方面的研究。

通信作者: 沈嘉炜, E-mail: shen.jiawei@hotmail.com

碳酸钙( $\text{CaCO}_3$ )是自然界广泛分布的天然矿物质,也是一种常见于生物体的无机材料,并在生物体中发挥着重要的作用,是一种研究生物矿物和仿生材料的生长机制的理想模型系统<sup>[9]</sup>。本文以 $\text{CaCO}_3$ 方解石(calcite)晶型作为生物矿化研究的模型,通过分子动力学模拟,分别研究赖氨酸、天冬氨酸和五聚天冬氨酸在方解石(104)晶面的吸附过程,并探究其吸附特点及动力学机制。

## 1 模拟方法和模拟细节

### 1.1 方解石表面和模型

方解石是碳酸钙最稳定的多晶形态。本文中利用 MD 模拟,研究赖氨酸、天冬氨酸和五聚天冬氨酸等生物分子在方解石(104)表面的吸附行为、影响因素及作用机理。模拟系统采用 3D 周期性边界条件,方解石(104)表面与水层相接触,水层厚度约为 7.7 nm(大约相当于 6000 个水分子)。在系统的模拟盒子中,晶面都与  $xy$  平面平行并垂直于  $z$  轴。系统中方解石(104)晶面是由 864 个  $\text{CaCO}_3$  单元组成,厚度约为 2.5 nm,面积约为  $4.9 \text{ nm} \times 4.0 \text{ nm}$ 。在(104)晶面中, $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在每一层中交替紧密排列,使得晶面整体呈现非极性,在水溶液中呈热力学稳定状态。方解石(104)晶面形态如图 1 所示。



图 1 方解石(104)晶面(圆点代表  $\text{Ca}^{2+}$ ,粗短线代表  $\text{CO}_3^{2-}$ )

### 1.2 模拟细节

本文中所有的 MD 模拟都在分子动力学软件 GROMAS 4.5.4 程序包<sup>[10]</sup>中完成。使用 LINCS 算法<sup>[11]</sup>限制  $\text{CO}_3^{2-}$  的键长,使用 SETTLE 算法<sup>[12]</sup>限制水分子。使用 Particle Mesh Ewald method (PME)<sup>[13]</sup>处理静电作用,采用 0.16 nm 的网格间距,空间截断距离为 1.0 nm。计算范德华相互作用的 Lennard-Jones 势的截断距离设为 1.0 nm。积分步长为 2 fs,每 10 步更新 neighbor list。在 NPT 系综中,聚天冬氨酸在方解石晶面进行 200 ns 的模拟。通过 Nose-Hoover 控温方法(时间耦联常数为 0.4 ps)使温度恒定在 300 K。通过 Parrinello-

Rahman 控压方法使压力维持在 1 bar,并且只允许压力在模拟盒子的  $z$  轴方向(垂直于表面)出现波动,时间耦联常数为 0.2 ps。在所有模拟中,(104)晶面采用弹簧系数为  $1000 \text{ kJ} \cdot \text{mol}/\text{nm}^2$  的位置约束,使  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在所有维度中的位置受到限制。

### 1.3 力场参数的校正与设定

对于方解石和方解石-水相互作用的力场参数,主要参考 Raiteri 等开发的模型<sup>[14]</sup>。在本实验中采用 SPC/E 水模型代替在 Raiteri 等研究当中所使用的 TIP4P\_Ew 模型,并且对这些参数进行验证。方解石-水(钙离子-水,碳酸根-水)的非键相互作用力和 Raiteri 等所开发的力场相同。在 Raiteri 的碳酸钙力场中,碳酸钙晶体内部非键相互作用和碳酸盐-水之间的相互作用使用 Buckingham 势能函数表示,同时钙-水之间非键相互作用使用 Lennard-Jones (12, 6) 势能函数表示。在本研究中,将力场中的 Buckingham 势函数拟合为 Lennard-Jones (12, 6) 势能函数并做相应的修改。Buckingham 势能函数拟合后,使计算生物分子与碳酸钙之间的交互作用时更加方便。为了确保这些参数的拟合与修改能够重现 Raiteri 等所得到的数据,对所得的参数进行了验证并进行校正;分别计算  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  的溶剂化自由能、 $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  离子对的解离自由能、水分子在方解石(104)晶面的结构和密度分布等。

#### 1.3.1 SPC/E 水模型及 LJ 势参数拟合

首先将  $\text{CO}_3^{2-}$  和水相互作用的 Buckingham 势能拟合为 Lennard-Jones (12, 6) 势,通过热力学积分(thermodynamic integration)法<sup>[15]</sup>计算所得到的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在 SPC/E 和 TIP4P\_Ew 水模型中的水化自由能及实验值见表 1。新参数相比较 Raiteri 等的实验数据,很好地再现了钙和碳酸根的溶剂化自由能。钙离子水化能在实验当中测得的数据有相当宽的变化范围,有 3 个研究测得数据在  $-1500 \text{ kJ}/\text{mol}$  左右,有一个测得的数据略高于  $-1450 \text{ kJ}/\text{mol}$ <sup>[14]</sup>。本文所得到的预测结果和实验当中测得的  $-1500 \text{ kJ}/\text{mol}$  左右的值一致,而原始力场和  $-1450 \text{ kJ}/\text{mol}$  的实验数据更加吻合。

表 1  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在 SPC/E 和 TIP4P\_Ew 水

| 离子                 | 模型中的水化自由能及实验值 $\text{kJ}/\text{mol}$ |  |
|--------------------|--------------------------------------|--|
|                    | 本研究<br>(SPC/E)                       | 参考文献 Raiteri <sup>[14]</sup><br>(TIP4P_Ew) |
| $\text{Ca}^{2+}$   | $-1505 \pm 1$                        | $-1447 \pm 2$                              |
| $\text{CO}_3^{2-}$ | $-1240 \pm 1$                        | $-1301 \pm 2$                              |
|                    |                                      | 实验值  |
|                    |                                      | $-1493^{[16]}$                             |
|                    |                                      | $-1315^{[17]}$                             |

通过伞形取样(umbrella sampling)法<sup>[18]</sup>计算得到  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  离子,对在 TIP4P\_EW 水模型中的在解离自由能为  $(39.6 \pm 1.0) \text{ kJ/mol}$ ,如图 2 所示,本研究在 SPC/E 水模型中的自由能为  $(40.2 \pm 0.5) \text{ kJ/mol}$ 。 $\text{CO}_3^{2-}$  和水的 Buckingham 势能函数用 Lennard-Jones(12, 6)势能函数拟合。研究发现,使用 SPC/E 模型水和作者拟合后的参数,可以非常好地重复出  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  离子在 TIP4P\_EW 水模型中的解离自由能和平均力势。通过对 LJ 势的拟合,也能非常完美地重现出方解石(104)表面的水分子的密度分布以及(104)表面最外层  $\text{CO}_3^{2-}$  中氧原子的排列和密度分布,Ow 和 Oc 在方解石(104)晶面的归一化密度曲线如图 3 所示。

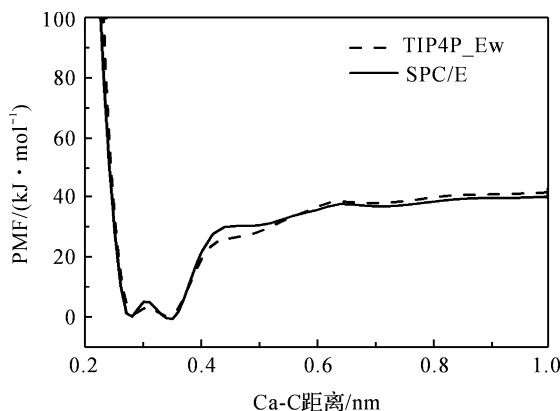


图2  $\text{Ca}^{2+} - \text{CO}_3^{2-}$  在 TIP4P\_EW 和 SPC/E 水中的解离自由能

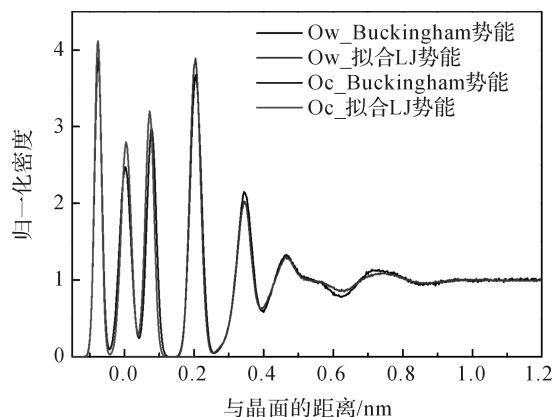


图3 Ow 和 Oc 在方解石(104)晶面的归一化密度

注:Ow 代表水中氧原子;Oc 代表碳酸根中的氧原子。

### 1.3.2 其它相互作用的力场参数

在模拟中,  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  的相互作用使用 Kirkwood-Buff 力场。KBFF 从电解质的结构数据中获得,并且在很大的浓度范围内可得到非常准确的溶液热力学(例如活性系数和渗透系数)。电解质和矿物表面相互作用的 Lennard-Jones 参数通过应用几何混合规则获得。非键的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Cl}^-$  参数是参考 Dang

等<sup>[19]</sup>的实验方法获得。利用几何混合规则得到的  $\text{Na}^+$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  离子对间非键相互作用参数低估了离子对之间的斥力,产生高达  $55 \text{ kJ/mol}$  的解离自由能,即  $\text{Na}^+$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在相当大的浓度范围内有极强的聚集性。通过拟合钠碱石和碳镁钠石的晶体结构来重新参数化  $\text{Na}^+$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  的相互作用的参数<sup>[20]</sup>不能直接用于本研究所采用的系统,因为本文电解质模型依赖于由 Weerasinghe 等<sup>[21]</sup>开发的适用于 NaCl 溶液的 KBFF 力场。因此,根据  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液的热力学性质,重新优化  $\text{Na}^+$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  的(在 SPC/E 水溶液中)相互作用参数;通过减小势能函数中的吸引项( $C_6$ )或增大排斥项( $C_{12}$ )来优化  $\text{Na}^+$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  之间非键相互作用参数,发现  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液无论是密度还是渗透系数等,都对斥力部分更敏感,通过一个扫描因子增加  $C_{12}$  的排斥力参数。模拟中发现,当扫描因子采用 3.8,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液在一定的浓度范围内的密度和渗透系数时,可以最佳地符合实验值。图 4 为增加 Lennard-Jones (12, 6) 势  $C_{12}$  斥力参数<sup>[22]</sup>获得的不同浓度的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液的密度及相应的实验值。

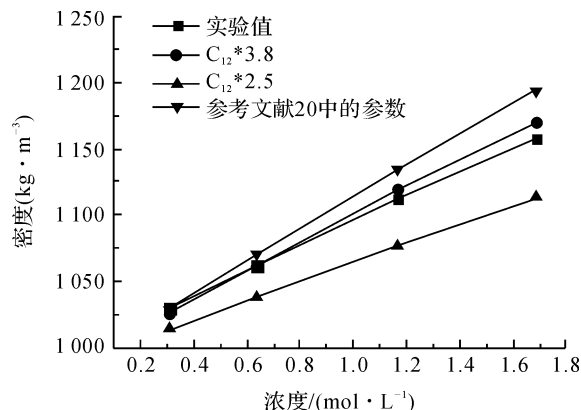


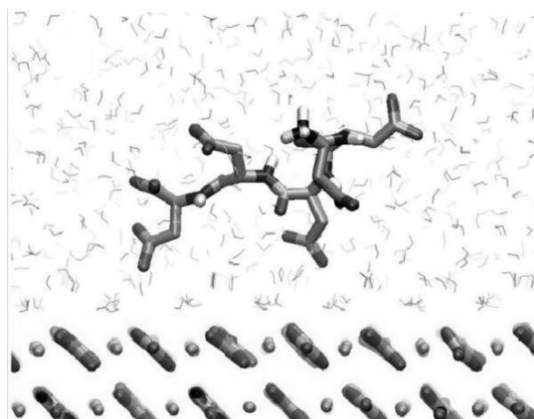
图4 增加 Lennard-Jones (12, 6) 势  $C_{12}$  斥力参数获得的不同浓度  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液的密度。

## 2 结果与讨论

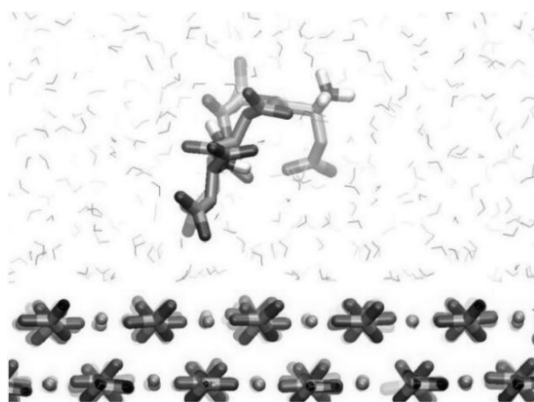
### 2.1 五聚天冬氨酸在方解石晶面上的吸附

五聚天冬氨酸在方解石(104)晶面的典型吸附状态如图 5(a)~(b)所示,在晶体表面,形成了结构高度有序的水分子层。通过计算垂直于晶面的水分子密度分布,对晶体表面水分子分布进行分析,发现在距离晶面  $0.190$ 、 $0.323$ 、 $0.443 \text{ nm}$  和  $0.685 \text{ nm}$  处形成四个水分子分布峰值,如图 5(c)所示。第一层水分子更倾向于形成  $\text{OH}$  键相互平行且水平排列在晶面上的结构,并和晶面中的  $\text{CO}_3^{2-}$  离子形成氢键。第二层水分子层与晶面的  $\text{CO}_3^{2-}$  离子形成定向氢键(朝向晶面)。

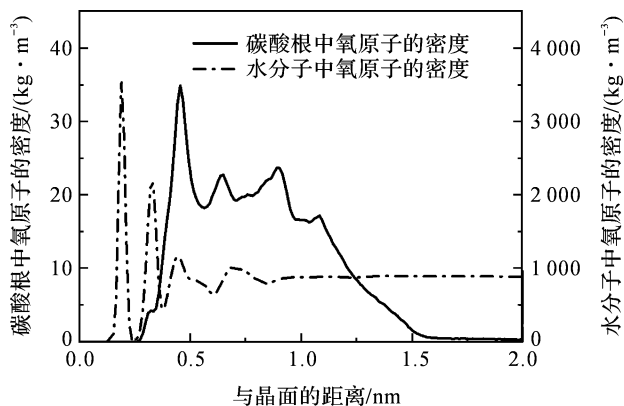




(a) 五聚天冬氨酸在方解石(104)晶面吸附状态正面



(b) 五聚天冬氨酸在方解石晶面吸附状态侧面



(c) 羧基中氧原子和水中氧原子与晶面距离变化与其密度关系

图5 五聚天冬氨酸在方解石晶面上的吸附状态与特点

富含羧基的多肽或者蛋白质对  $\text{CaCO}_3$  的成核与生长形貌有重要的影响<sup>[9]</sup>,因此作者计算了聚天冬氨酸中的氧原子的分布密度,分析  $-\text{COO}^-$  在晶体表面的分布。结果表明在距离晶体表面 0.456、0.649 nm 和 0.903 nm 处有明显的密度分布峰值,如图 5(c)所示。聚天冬氨酸富含羧基,在溶剂中带

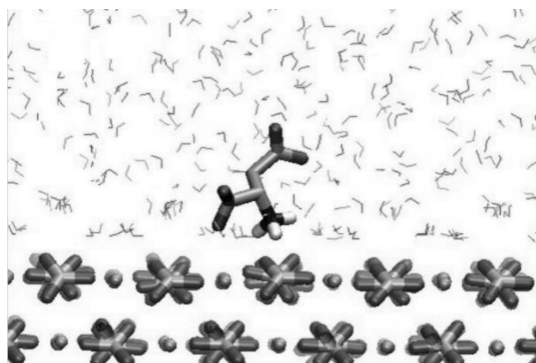
负电荷,而方解石(104)晶面的结构为  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{CO}_3^{2-}$  在同一层(图 1)中交替紧密排列,晶面整体呈现非极性,而羧基的分布峰值,即距离晶面 0.456 nm 和 0.649 nm,与水的第三和第四层分布密度峰值(距离晶面 0.445 nm 和 0.685 nm)位置相近。由水分子和羧基分布曲线得知,天冬氨酸与该晶面的直接作用较弱,而更倾向于在晶面附近第三或者第四溶剂化层和有序水分子形成氢键来完成和晶面的相互作用。

## 2.2 天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)晶面的吸附

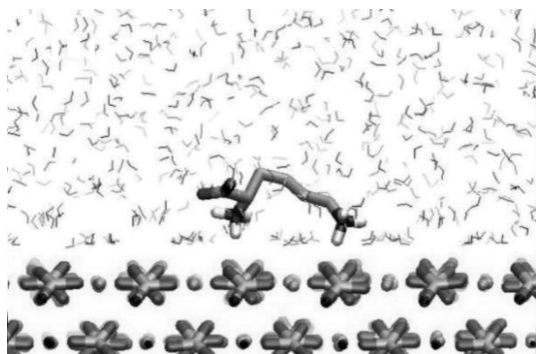
自由能是检验判断一个热力学过程是否自发进行的有效方法<sup>[23-25]</sup>。在分子动力学模拟中,通常利用计算平均力势能或者热力学积分法来计算生物体系的自由能。在本研究中计算天冬氨酸及赖氨酸等小分子在方解石(104)晶面吸附的自由能时,采用的是计算平均力势能。天冬氨酸和赖氨酸的在方解石(104)晶面的典型吸附状态及在晶面的吸附自由能如图 6(a)–(b)所示。天冬氨酸和赖氨酸在晶面的吸附自由能如图 6(c)所示,天冬氨酸在距离晶面 0.40 nm 处有一个吸附自由能的最小值,即天冬氨酸在该位点时在方解石(104)晶面的吸附最为稳定;赖氨酸在距离 0.36、0.46 nm 有两个吸附自由能的局域最小值,即在该两位点时在晶面的吸附最为稳定。

为探究天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)晶面上的吸附自由能与相应结构的关系,作者对其稳定的吸附构象进行进一步的分析。结果表明,天冬氨酸稳定吸附于方解石表面时,有两个结合位点,主要是带负电的羧基与带正电的钙离子以及 N 端带正电的氨基和带负电的碳酸根之间的静电相互作用,此外氨基与羧基除了静电相互作用外,氨基中的氮和碳酸根中的氧原子还通过水分子形成氢键进行桥连,即天冬氨酸中的羧基和氨基是影响其在方解石(104)晶面吸附的重要因素。赖氨酸稳定吸附于方解石(104)晶面时,也有两个结合位点,主要通过带正电荷的两个氨基分别与方解石(104)晶面带负电的碳酸根之间的静电相互吸引以及水桥氢键和方解石(104)晶面相互作用,即赖氨酸中的两个氨基是影响其在方解石(104)晶面吸附的重要因素。由图 6(c)可知赖氨

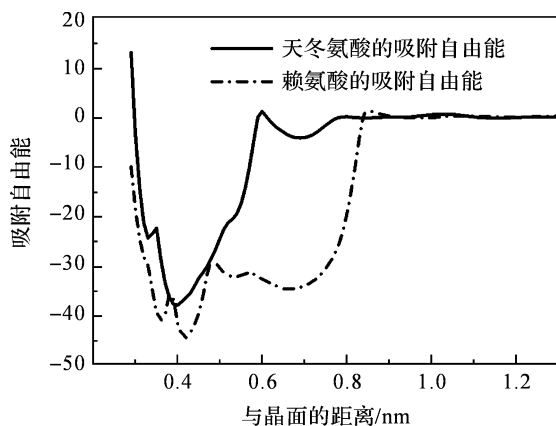
酸在方解石(104)晶面的吸附自由能普遍小于天冬氨酸在方解石(104)晶面上的吸附自由能,天冬氨酸的作用基团主要是羧基和氨基,而赖氨酸的作用基团是两个氨基,说明相较于羧基,氨基与晶面的相互作用更强。



(a) 天冬氨酸在方解石(104)晶面的典型吸附状态



(b) 赖氨酸在方解石(104)晶面的典型吸附状态



(c) 天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)表面法线方向上的自由能曲线

图6 天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)晶面的典型吸附状态及自由能

### 3 结论

本文选取五聚天冬氨酸、天冬氨酸和赖氨酸作为研究对象,分别对其在方解石(104)晶面上的吸附进行分子动力学模拟,探究这些生物分子在无机晶面上的吸附特点和动力学特征。通过 MD 模拟获得五聚天冬氨酸在方解石(104)晶面的吸附轨迹,实验结果表明水分子会在晶体的表面形成结构高度有序的分子层。分析在方解石表面上水分子和羧基的分布密度,表明天冬氨酸与晶面的直接作用较弱,而更倾向于在晶面附近第三或者第四溶剂化层和有序水分子形成氢键来完成和晶面的相互作用。通过 MD 模拟获得天冬氨酸和赖氨酸在方解石(104)晶面上的吸附轨迹,并利用伞形取样进一步分析其在晶面上的吸附自由能,结果表明氨基酸中氨基  $\text{NH}_3^+$  和羧基  $\text{COO}^-$  本身的电性是影响氨基酸在材料表面的吸附的重要因素,即氨基酸的表面带电荷与吸附基体表面的相反电荷发生静电吸引作用是氨基酸在晶面吸附过程中重要推动力;方解石晶体表面的电荷分布与密度显著地影响多肽或蛋白质中具有电荷的残基的吸附取向、结构与强度,多肽或者蛋白质在方解石晶体表面的吸附受到与晶体间静电相互作用的调控。这提示在生物矿化过程中,必须注意到晶体生长过程中生物分子和晶核及表面之间的晶格匹配。

有大量研究表明,许多因素可以显著地影响生物分子在生物材料表面的吸附行为,包括分子的结构、无机矿物表面电荷分布、表面的拓扑结构、溶液中的离子强度和 pH 值等。通过加深理解这些影响因素的作用机理,从而通过改变这些影响因素来调控蛋白质吸附的行为和动力学过程,这在生物矿化、生物材料、生物传感器、蛋白质的分离以及生物电池等领域具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] MANN S. Molecular tectonics in biomineralization and biomimetic materials chemistry[J]. Nature, 1993, 365 (6446): 499-505.
- [2] 王本,唐睿康.生物矿化:无机化学和生物医学间的桥梁[J].化学进展,2013,23(4):633-640.

- [3] RUIZAGUDO E, PUTNIS C V. Direct observations of mineral - fluid reactions using atomic force microscopy: the specific example of calcite [J]. *Mineralogical Magazine*, 2015, 76(1): 227-253.
- [4] SAUNDERS M, KONG C, SHAW J A, et al. Matrix-mediated biomineralization in marine mollusks: a combined transmission electron microscopy and focused ion beam approach[J]. *Microscopy and Microanalysis*, 2011, 17(2): 220-5.
- [5] SIMMONS LM, MONTGOMERY J, BEAUMONT J, et al. Mapping the spatial and temporal progression of human dental enamel biomineralization using synchrotron X-ray diffraction [J]. *Archives of Oral Biology*, 2013, 58(11): 1726-1734.
- [6] 王婷. 生物大分子对碳酸钙结晶的调控及其机理探究 [D]. 上海: 复旦大学, 2011: 53-68.
- [7] HOEFLING M, LORI F, COMI S, et al. Interaction of amino acids with the Au(111) surface: adsorption free energies from molecular dynamics simulations [J]. *Langmuir*, 2010, 26(11): 8347-8351.
- [8] NAWROCKI G, CIEPLAK M. Interactions of aqueous amino acids and proteins with the (110) surface of ZnS in molecular dynamics simulations [J]. *Journal of Chemical Physics*, 2014, 140(9): 1964-1964.
- [9] 杨士林, 宋微. PASP 调控球形碳酸钙沉积过程研究[J]. *人工晶体学报*, 2013, 42(7): 1475-1480.
- [10] VAN DSD, LINDAHL E, HESS B, et al. GROMACS: fast, flexible, and free[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2005, 26(16): 1701-18.
- [11] 刘忠亮, 李晓霞, 石静, 等. 分子动力学模拟 LINCS 约束算法的 GPU 并行化[J]. *计算机与应用化学*, 2012, 29(8): 907-912.
- [12] MIYAMOTO S, KOLLMAN P A. Settle: an analytical version of the SHAKE and RATTLE algorithm for rigid water models[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 1992, 13(8): 952-962.
- [13] 石静, 李晓霞, 刘忠亮, 等. Particle-Mesh-Ewald(PME) 算法在 GPU 上的实现[J]. *计算机与应用化学*, 2012, 29(5): 517-522.
- [14] RAITERI P, GALE J D, QUIGLEY D, et al. Derivation of an accurate force-field for simulating the growth of calcium carbonate from aqueous solution: a new model for the calcite-water interface[J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2010, 114(13): 5997-6010.
- [15] JORGE M, GARRIDO N M, QUEIMADA A J, et al. Effect of the integration method on the accuracy and computational efficiency of free energy calculations using thermodynamic integration[J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2010, 6(4): 1018-1027.
- [16] SCHMID R, MIAH A M, SAPUNOV V N. A new table of the thermodynamic quantities of ionic hydration: values and some applications (enthalpy-entropy compensation and Born radii) [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2000, 2(2): 97-102.
- [17] MACUS Y. Thermodynamics of solvation of ions. Part 5 Gibbs free energy of hydration at 298.15[J]. *Journal of the Chemical Society Faraday Transactions*, 1991, 87: 2995-2999.
- [18] KUMAR S. The weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. the method [J]. *Journal of Computational Chemistry*, 1992, 13(8): 1011-1021.
- [19] DANG L X, SMITH D E. Comment on "Mean force potential for the calcium-chloride ion pair in water"[J]. *Journal of Chemical Physics*, 1995, 102(8): 3483-3484.
- [20] DEMICHELIS R, RAITERI P, GALE J D, QUIGLEY D, et al. Stable prenucleation mineral clusters are liquid-like ionic polymers [J]. *Nature Communications*, 2011, 2(6): 1145-1154.
- [21] WEERASINGHE S, SMITH P E. A Kirkwood-Buff derived force field for sodium chloride in water[J]. *Journal of Chemical Physics*, 2003, 119(21): 11342-11349.
- [22] GONCALVES F A, KESTIN J. The viscosity of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  aqueous solutions in the range 20-60°C [J]. *International Journal of Thermophysics*, 1981, 2(4): 315-322.
- [23] EA GISLASON, NC CRAIG. Criteria for spontaneous processes derived from the global point of view[J]. *Journal of Chemical Education*, 2013, 90(9): 584-590.
- [24] 任聚杰, 郭子成, 杨建一, 等. 自发过程及其判据的讨论 [J]. *河北科技大学学报*, 2010, 31(1): 18-21.
- [25] 李大珍. 有关热力学自发过程及热力学判据的一些看法[J]. *大学化学*, 1993, 8(2): 43-45.

## Molecular Dynamics Simulations of Polypeptide/Amino Acids Adsorption on Calcite Surface

ZHOU Xiaoxiao<sup>1</sup>, ZHAO Zhennan<sup>2a</sup>, WANG Shuling<sup>2b</sup>, TIAN Xie<sup>1,2b</sup>, SHEN Jiawei<sup>2a</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 511400, China; 2a. School of Medicine; 2b. Medical Experimental Center, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China.)

**Abstract:** The selective adsorption of biomolecules onto inorganic crystal surface is one of the key issues in the studies of biomineralization. In this study, the adsorption behaviors of polyaspartic acid, aspartic acid and lysine on calcite (104) surface were investigated by molecular dynamics simulations. Moreover, the adsorption features and dynamics characteristics of these molecules on calcite (104) surface were analyzed. The data from the simulations show that the direct interaction between polyaspartic acid and calcite (104) surface is relatively weak and polyaspartic acid is preferentially located in the third/fourth solvation layer, interacting with the surface by forming hydrogen bonds with the ordered water molecules. The adsorption results of aspartic acid and lysine on the calcite (104) surface indicate that the electrical property of  $\text{NH}_3^+$  and  $\text{COO}^-$  is the key factor influencing amino acid adsorption on the material surface. The charge distribution and density of calcite (104) surface significantly affect the adsorption orientation, structure and strength of the charged residues in the polypeptide or protein. In the process of studying the mineralization, it is necessary to pay attention to the lattice matching among biological molecules, nuclei and surfaces.

**Key words:** molecular dynamics simulation; calcite; polyaspartate; aspartic acid; lysine

(责任编辑: 廖乾生)