

УДК 577.32

**НАВЕДЕННАЯ КАТИОННЫМ ПОРФИРИНОМ АГРЕГАЦИЯ ГИБРИДОВ  
УГЛЕРОДНАЯ НАНОТРУБКА-ОЛИГОНУКЛЕОТИД: ВЛИЯНИЕ  
ТЕМПЕРАТУРЫ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ГИБРИДА****Е.С. Заруднев, В.А. Карачевцев***Физико-технический институт низких температур им. Б.И. Веркина, НАН Украины, пр.Ленина, 47,  
Харьков, 61103*

e-mail: zarudnev@ilt.kharkov.ua

Поступила в редакцию 2 февраля 2012 года

Принята 5 марта 2012 года

Контролируемая агрегация углеродных нанотрубок, покрытых одностаниковой ДНК, дает возможность получения изолированных нанотрубок высокой плотности в водной суспензии и способствует их интеграции в многофункциональные структуры и устройства. Методом молекулярной динамики выполнено моделирование (в течение 30 нс при 300 К) системы, состоящей из двух нанотрубок (хиральность (10,0)) с накрученными олигонуклеотидами (rC)<sub>30</sub> и соединенных 4 молекулами катионного порфирина ТМРур4. Продемонстрирована стабильность гибрида в водной среде. Повышение температуры системы до 373 К и дальнейшее моделирование в течение 10 нс не привело к распаду агрегата из двух нанотрубок. При этом отмечается появление новых контактов, усиливающих связывание трубок, как за счет смещения полимеров с основной трубки на соседнюю трубку, так и благодаря проявлению связывания двух олигомеров через стекинг димеры/тримеры цитозинов разных полимеров и водородно-связанных димеров цитозинов, принадлежащих двум полимерам. Отметим, что порфирины, расположенные на нанотрубке между двумя витками, укрепляют полимер и сдерживают его соскальзывание с нанотрубки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** олигонуклеотид, углеродная нанотрубка, порфирин,  $\pi$ -стекинг взаимодействие, молекулярная динамика.

**НАВЕДЕНА КАТІОНІМ ПОРФІРИНОМ АГРЕГАЦІЯ ГІБРИДІВ ВУГЛЕЦЕВА  
НАНОТРУБКА-ОЛІГОНУКЛЕОТИД: ВПЛИВ ТЕМПЕРАТУРИ НА СТАБІЛЬНІСТЬ  
ГІБРИДА****Є.С. Заруднєв, В.О. Карачевцев***Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Веркіна, НАН України, пр. Леніна, 47, Харків, 61103*

Контрольована агрегація вуглецевих нанотрубок, покритих одноланцюговою ДНК, дає можливість одержання ізольованих нанотрубок високої щільності у водній суспензії й сприяє їхній інтеграції в багатофункціональні структури й пристрої. Методом молекулярної динаміки виконане моделювання (протягом 30 нс при 300 К) системи, що складається із двох нанотрубок (хіральність (10,0)) з накрученими олігонуклеотидами (rC)<sub>30</sub> і з'єднаних 4 молекулами катіонного порфірина ТМРур4. Продемонстрована стабільність гібрида у водній середовищі. Підвищення температури системи до 373 К і подальше моделювання протягом 10 нс не призвело до розпаду агрегату із двох нанотрубок. При цьому відзначається поява нових контактів, що підсилюють зв'язування трубок, як за рахунок зсуву полімерів з основної трубки на сусідню трубку, так і завдяки прояву зв'язування двох олігомерів через стекинг димери/тримери цитозинів різних полімерів і воднево-зв'язаних димерів цитозинів, що належать двом полімерам. Відзначимо, що порфірини, розташовані на трубці між двома витками, зміцнюють полімер і стримують його зміщення з нанотрубки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** олігонуклеотид, вуглецева нанотрубка, порфірин,  $\pi$ -стекинг взаємодія, молекулярна динаміка.

**INDUCED WITH CATIONIC PORPHYRIN, AGGREGATION OF CARBON NANOTUBE-  
OLIGONUCLEOTIDE: TEMPERATURE EFFECT ON HYBRID STABILITY****E.S. Zarudnev, V.A. Karachevtsev***B.Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine, 47  
Lenin Ave., Kharkov 61103, Ukraine*

Being controlled, aggregation of carbon nanotubes covered with single stranded DNA permits to prepare isolated nanotubes of high density in water suspension and promotes their integration into multifunctional

structures and devices. System consisting of two (10,0) nanotubes wrapped with (rC)<sub>30</sub> and connected with 4 molecules of cationic porphyrin TMPyP4 was simulated by molecular dynamics during 30 ns (at 300 K). All this time the aggregate studied was stable in water medium. The increase of the system temperature to 373 K and the following simulation during 10 ns do not result in decomposition of the aggregate of two nanotubes. It was revealed that new contacts appear, intensifying the binding of tubes both due to the polymer displacement from the tube to the neighbor one as well as due to two oligomer binding through dimer/trimer stacking of cytosines and hydrogen-bound dimer of cytosines belonging to two (rC)<sub>30</sub>. It should be noted that porphyrins placed on the tube surface between two pitches strengthen the oligomer on the tube and restrain its slide from the nanotube.

**KEY WORDS:** oligonucleotide, carbon nanotube, porphyrin,  $\pi$ -stacking interaction, molecular dynamic.

Благодаря своей уникальной квазиодномерной структуре одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ) имеют большие потенциальные возможности для электроники, фотофизики, композитных материалов и биосенсорики. Интеграция углеродных нанотрубок в многокомпонентные структуры или устройства может быть значительно облегчена, если применить метод «самосборки» (self-assembly) [1]. В этой связи ДНК, которая плотно навивается вокруг нанотрубки в воде [2], может быть использована как уникальный полимерный интерфейс, обладающий способностью молекулярного распознавания и уже широко используемый при разработке различных сложных наноструктур [3]. Контролируемая агрегация отдельных нанотрубок, покрытых ДНК в водной суспензии, дает возможность получения изолированных нанотрубок высокой плотности и может являться первым шагом в направлении интеграции этого уникального наноматериала в нанотехнологии.

Контролируемая агрегация двух нанотрубок с адсорбированной на каждой одностенной ДНК может быть реализована в водной суспензии, используя механизм гибридизации с комплементарным полимером, который связывается одновременно с двумя одностенными ДНК, адсорбированными на эти нанотрубки [4,5]. Белки или ферменты, которые эффективно связываются с ДНК в воде, также могут приводить к агрегации нанотрубок, покрытых ДНК [6]. Маленькие молекулы, которые активно используются в биохимии ДНК и обладают несколькими химическими группами, через которые возможен контакт с этим полимером, также могут вызывать такую агрегацию нанотрубок [7]. Среди таких молекул водорастворимые катионные порфирины, которые эффективно связываются с ДНК через  $\pi$ -систему или через положительно заряженные группы, являются идеальным химическим соединением для этих целей [8]. Отметим, что порфирины взаимодействуют также и с поверхностью нанотрубки, а наличие положительных зарядов в структуре порфирина значительно увеличивает это взаимодействие [9]. Кроме того, была показана эффективность переноса электронного возбуждения от порфирина на ОУНТ непосредственно или через электронные состояния ДНК, которая в этом случае служит в качестве электронного интерфейса [10].

Недавно нами было показано, что молекулы катионного порфирина TMPyP4 (meso-tetrakis(4-N-methyl-pyridyl)porphine) (рис. 1а) наводят агрегацию углеродных нанотрубок, покрытых гомополинуклеотидом (poly(rC)), в водных суспензиях [11]. Было продемонстрировано, что эти агрегаты нанотрубок довольно необычны, они флотируют в воде на протяжении нескольких дней. Анализ возможных структур агрегатов нанотрубок, проведенный с помощью молекулярной динамики (МД), показал, что молекулы TMPyP4 соединяют гибриды полимер-нанотрубка как через положительно заряженные группы, расположенные на периферии порфирина, так и за счет стекинга  $\pi$ -системы одной нанотрубки с  $\pi$ -системой азотистого основания полимера, адсорбированного на другую нанотрубку. Кроме того, эти молекулы укрепляют полимер на трубке, поскольку порфирин, адсорбированный на поверхности

нанотрубки между соседними витками полимера, “сшивает” эти витки между собой, обеспечивая плавучесть агрегатов [11].

В настоящей работе мы продолжаем исследование необычной агрегации нанотрубок, наведенную катионным порфирином, с помощью метода молекулярной динамики. Основной целью данного исследования является изучение влияния температуры на стабильность этих агрегатов нанотрубок.

### МЕТОД МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Формирование гибридов ОУНТ:(rC)<sub>30</sub> моделировалось методом молекулярной динамики. Для этого использовалась программа NAMD [12] с набором параметров силового поля Charmm27 [13]. Система из двух нанотрубок с накрученными олигомерами и 4 молекулами порфирина TMPyP4 между ними помещалась в водяной бокс с размерами 50×75×135 Å (15000 молекул воды). В качестве ОУНТ была выбрана нанотрубка с хиральностью (10,0) (зигзаг) диаметром 0,78 нм и длиной 9,7 нм. Длина полимера составляла 30 нуклеотидов. Для нейтрализации заряда сахаро-фосфатного остова в систему добавлялись 60 ионов Na<sup>+</sup> и 16 ионов Cl<sup>-</sup> для нейтрализации заряда порфиринов. На протяжении моделирования температура и давление в системе оставались постоянными и составляли 300 К (первые 30 нс моделирования) или 373 К (последние 10 нс моделирования) и 1 бар, соответственно. Моделирование происходило с шагом 1 фс. Энергия взаимодействия рассчитывалась с помощью NAMD Energy Plugin (версия 1.3), который встроен в пакет программ VMD [14].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было рассмотрено несколько возможных структур агрегатов нанотрубок, состоящих из двух нанотрубок с накрученным олигонуклеотидом (rC)<sub>30</sub>, соединенных несколькими молекулами TMPyP4. Существует два варианта взаимодействия порфирина с двумя ОУНТ:(rC)<sub>30</sub>: (1) взаимодействие с олигонуклеотидами, адсорбированными каждый на свою нанотрубку, и (2) взаимодействие с олигонуклеотидом, адсорбированным на нанотрубку, и участком поверхности другой нанотрубки, свободным от олигомера. Причем взаимодействие TMPyP4 с олигонуклеотидом может происходить: (а) за счет кулоновских сил притяжения катионной группы пиримидинового фрагмента порфирина с отрицательно заряженным фосфатом (rC)<sub>30</sub> или (б) через π-π-стекинг взаимодействие порфиринового ядра с азотистым основанием (цитозином). Эти два типа взаимодействия дают два варианта расположения порфирина относительно осей нанотрубок, при которых плоскость ядра порфирина перпендикулярна плоскости, содержащей оси нанотрубок, или эти две плоскости совмещены.

Удержать одной молекулой порфирина две жесткие конструкции, какими являются углеродные нанотрубки, оказалось невозможным. Поэтому мы пошли по пути увеличения количества этих молекул, и это привело нас к необходимости рассмотрения структуры из двух параллельных нанотрубок [11]. Отметим, что углеродные нанотрубки в обычных условия образуют жгуты, в которых нанотрубки располагаются параллельно. Нами были последовательно рассмотрены три разные модели (рис. 1б). Первая модель представляет собой соединение двух нанотрубок через заряженные группы двух порфиринов с фосфатными группами двух (rC)<sub>30</sub>. Во второй модели нанотрубки связываются через π-π-стекинг взаимодействие порфиринового ядра с двумя олигонуклеотидами.

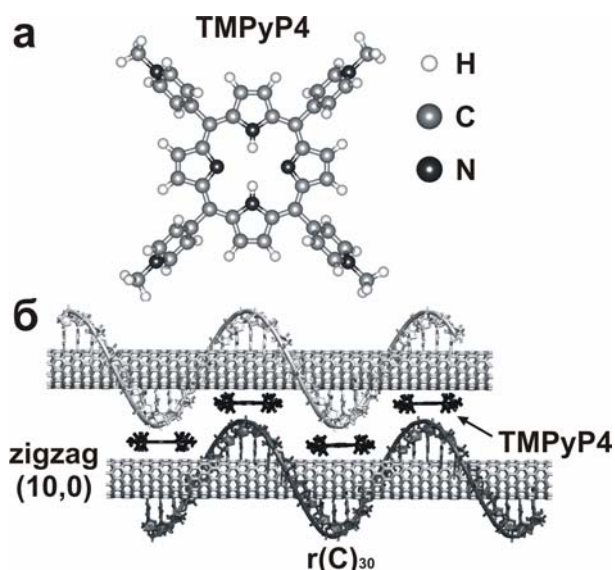


Рис. 1. Структура TMPyP4 (а), начальное расположение гибридов ОУНТ:(rC)<sub>30</sub> (б).

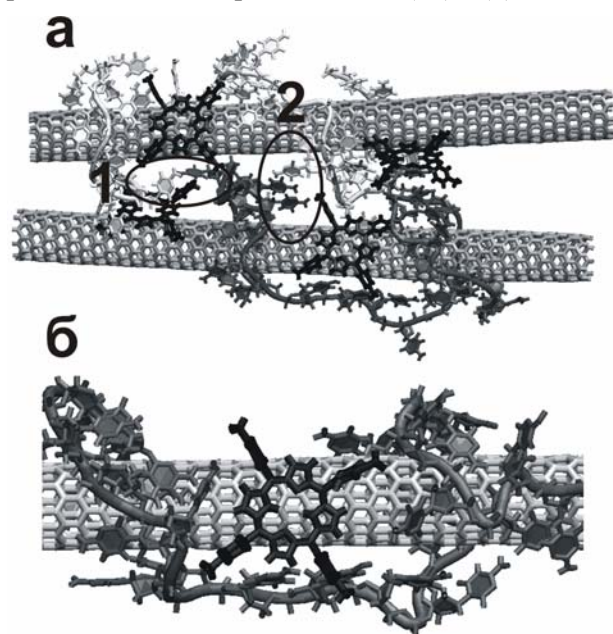


Рис. 2. Структура гибрида двух ОУНТ:(rC)<sub>30</sub> после 40 нс моделирования (а), цифрами 1 и 2 отмечены водородно-связанный димер и стекинг-тример цитозинов, соответственно. Расположение TMPyP4 между двумя витками олигомера (б), который «сшивает» витки олигомера через заряженные группы.

отрицательных зарядов на фосфатных группах, направленных от поверхности нанотрубки, то между двумя трубками с полимерами на поверхности существует значительное отталкивание. Это отталкивание частично компенсируется 4 положительными зарядами, расположенными по периферии порфиринового кольца. Кроме того, ван дер Ваальсово взаимодействие и гидрофобное взаимодействие порфирин-нанотрубка способствуют удержанию двух нанотрубок на близком расстоянии друг от друга.

В третьей модели нанотрубки соединены посредством  $\pi$ - $\pi$ -стекинг взаимодействия порфиринового ядра с поверхностью одной нанотрубки и олигонуклеотидом, адсорбированном на другую нанотрубку. Отметим, что при моделировании варьировалось количество порфиринов, участвующих в соединении нанотрубок [11]. Было показано, что двум молекулам порфирина не удается удержать две нанотрубки друг возле друга. Кроме того, удержать трубки вблизи друг друга и 4 молекулам порфирина только за счет кулоновского взаимодействия также оказалось невозможным.

Таким образом, наиболее стабильный комплекс, состоящий из двух нанотрубок, образуется в том случае, когда 4 молекулы TMPyP4 связывают нанотрубки как за счет  $\pi$ - $\pi$ -стекинг взаимодействия порфиринового остова с поверхностью одной нанотрубки либо с азотистым основанием (rC)<sub>30</sub>, адсорбированным на другой нанотрубке, так и благодаря электростатическому взаимодействию между его заряженными группами и фосфатным остовом олигонуклеотида (рис. 1б). Важным моментом в стабилизации такой структуры является участие сразу нескольких молекул порфирина, что обеспечивает кооперативность процесса связывания двух нанотрубок.

Структуры, состоящие из двух нанотрубок с накрученным олигонуклеотидом (rC)<sub>30</sub> и соединенные 4 молекулами TMPyP4, моделировались методом молекулярной динамики в течение 30 нс при 300 К. Поскольку каждый олигомер, адсорбированный на нанотрубку, имеет цепочку

К 30 нс моделирования (при 300 К) был получен стабильный агрегат в водном окружении. Наблюдается небольшое отклонение от симметричного расположения полимера на трубке в стартовой позиции. Порфирины заняли наиболее энергетически выгодное расположение на трубке. Отметим наиболее важные связи в агрегате из двух трубок, повышающие его стабильность в воде: порфирин стабилизирует полимер на трубке, на которой он находится, сшивая два соседних витка полимера через заряженные группы с фосфатом; порфирин взаимодействует с полимером, расположенном на соседней трубке через  $\pi$ - $\pi$ -стекинг с цитозином и через заряженные группы с фосфатом полимера.

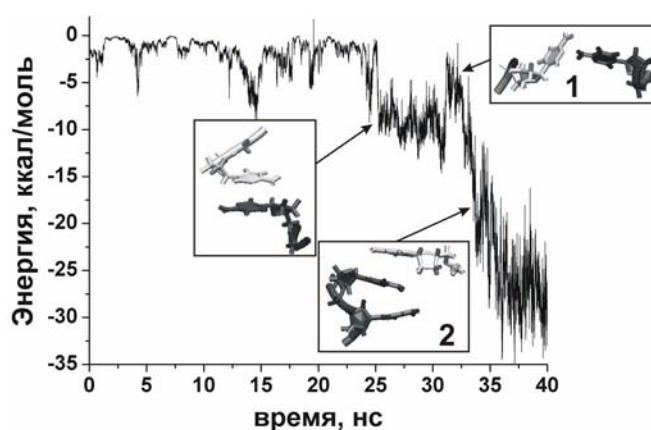


Рис. 3. Зависимость энергии взаимодействия между двумя  $(rC)_{30}$  от времени моделирования. Вставки показывают структуры взаимодействующих фрагментов олигомеров, стрелками отмечены изменения в энергетической зависимости, связанные с появлением этих структур. Цифрами 1 и 2 отмечены водородно-связанный димер и стекинг тример цитозинов, показанные также на рис. 2а.

ее близкого расположения. В результате были получены новые контактные группы, укрепляющие агрегаты: а) это  $\pi$ - $\pi$ -стекинг нанотрубка-цитозин олигомера с одной трубки, который вытягивается на вторую трубку, б) кроме того, проявляются связи между двумя соседними олигомерами за счет смещения олигомера в некоторых частях в сторону соседней трубки; при этом происходит образование стекинг-димеров двух цитозинов разных олигомеров (8-10 ккал/моль). Отмечается появление водородно-связанного димера цитозинов, расположенных на соседних олигомерах (3-4 ккал/моль). Возрастание взаимодействия между олигомерами проявилось к 23 нс, когда образовался стекинг-димер двух цитозинов разных олигомеров (рис. 3). Сразу после повышения температуры этот димер распался (31-я нс моделирования), что привело к скачку на энергетической зависимости. Но сразу после этого образовался водородно-связанный димер с меньшей энергией связи (рис. 3). Образование стекинг-тримера на 34 нс также усилило энергию взаимодействия между двумя олигомерами. К концу моделирования прослеживается смещение олигомеров с основной трубки на соседнюю. Тем не менее, порфирины между двумя витками по-прежнему сдерживают соскальзывание олигомера с нанотрубки.

Повышение температуры системы до 373 К и дальнейшее моделирование в течение 10 нс (от 30 до 40 нс общего времени моделирования) показало, что агрегат не распался при повышенной температуре. Олигомеры остались на трубке, хотя их расположение несколько видоизменилось. Повышение температуры системы, привело к тому, что олигомеры на трубке стали располагаться более компактно, расстояние между витками уменьшилось, появились новые конформации олигомера (U-образные структуры), связанные, с одной стороны, с возрастанием взаимодействия с основной трубкой за счет большей гибкости олигомера, а, с другой стороны, благодаря смещению олигомеров с основной трубки на соседнюю трубку за счет

## ВЫВОДЫ

Моделирование методом молекулярной динамики в течение 30 нс при 300 К и от 30 до 40 нс при 373 К нанотрубчатого агрегата, состоящего из двух нанотрубок с накрученным олигонуклеотидом (гС)<sub>30</sub> и соединенных 4 молекулами ТМРурР4, показало его стабильность в водной среде. Гибрид удерживается молекулами порфирина, которые, с одной стороны, стабилизируются на поверхности одной нанотрубки через  $\pi$ - $\pi$ -стекинг взаимодействие и, с другой стороны, связываются с олигомером, адсорбированном на другую нанотрубку через  $\pi$ - $\pi$  стекинг с цитозином или через заряженные группы с фосфатом олигомера. Кроме того, порфирин стабилизирует полимер на трубке, на которой он находится, сшивая два соседних витка олигомера, используя электростатическое взаимодействие между положительно заряженными группами ТМРурР4 и отрицательными фосфатными группам олигомера.

Повышение температуры системы до 373 К способствовало ускорению процесса нахождения оптимального расположения компонентов гибрида. Отметим, что нагрев не привел к распаду агрегата из двух нанотрубок. Отмечается появление новых контактов, усиливающих связывание трубок: а) смещение олигомеров с основной трубки на соседнюю трубку за счет ее близкого расположения, б) возрастание связывания между двумя олигомерами благодаря образованию стекинг димеров/тримеров цитозинов разных олигомеров и водородно-связанного димера цитозинов, расположенных на соседних олигомерах. Несмотря на то, что наблюдается частичное смещение олигомеров с основной трубки на соседнюю, тем не менее, порфирины между двумя витками по-прежнему сдерживают соскальзывание олигомера с нанотрубки.

Работа была выполнена с использованием вычислительных ресурсов грид-кластера ФТИНТ им. Б.И. Веркина НАН Украины - Физико-технический институт низких температур им. Б.И. Веркина Национальной академии наук Украины, Харьков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DNA-Directed Self-Assembling of Carbon Nanotubes / S. Li, P. He, J. Dong, [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. - V. 127(1). - P. 14-15.
2. DNA-Assisted Dispersion and Separation of Carbon Nanotubes / M. Zheng, A. Jagota, E. Semke, [et al.] // *Nature Mater.* – 2003. - V. 2. - P. 338-342.
3. Assembly of Single-Walled Carbon Nanotubes on DNA-Origami Templates through Streptavidin–Biotin Interaction / A.-P. Eskelinen, A. Kuzyk, T.K. Kaltiainenaho, [et al.] // *Small* – 2011. - V. 7. - P. 746–750.
4. RNA-Wrapped Carbon Nanotubes Aggregation Induced by Polymer Hybridization / V.A. Karachevtsev, G.O. Gladchenko, M.V. Karachevtsev, [et al.] // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2008. - V. 497. - P. 339-351.
5. Nanohybrid Structures Formed by Carbon Nanotubes with Long Polynucleotide / V.A. Karachevtsev, M.V. Karachevtsev, V.S. Leontiev, [et al.] // *Fullerenes, Nanotubes, Carbon Nanostruct.* – 2010. - V. 18. - P. 531–537.
6. Barone P.W. Reversible Control of Carbon Nanotube Aggregation for a Glucose Affinity Sensor / P.W. Barone, M.S. Strano // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. - V. 45. - P. 8138–8141.
7. Chen R. J. Controlled Precipitation of Solubilized Carbon Nanotubes by Delamination of DNA / R.J. Chen, Y. Zhang // *J. Phys. Chem. B* – 2006. - V. 110. - P. 54-57.
8. Porphyrin Assemblies on DNA as Studied by a Resonance Light-Scattering Technique / R.F. Pasternack, C. Bustamante, P.J. Collings, [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. - V. 115. - P. 5393-5399.
9. Raman Spectroscopy and Theoretical Characterization of Nanohybrids of Porphyrins with Carbon Nanotubes / V.A. Karachevtsev, E.S. Zarudnev, S.G. Stepanian, [et al.] // *J. Phys. Chem. C* – 2010. - V. 114. - P. 16215–16222.
10. Bionano Donor Acceptor Hybrids of Porphyrin, ssDNA, and Semiconductive Single-Wall Carbon Nanotubes for Electron Transfer via Porphyrin Excitation / F. D'Souza, S.K. Das, M.E. Zandler, [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. - V. 133. - P. 19922–19930.

- 
11. Unusual Aggregation of Poly(rC)-wrapped Carbon Nanotubes in Aqueous Suspension Induced by Cationic Porphyrin / E.S. Zarudnev, A.M. Plokhotnichenko, V.S. Leontiev, [et al.] // J. Mater. Chem. – 2012. - V. 22. - P. 10795-10804.
  12. Scalable Molecular Dynamics with NAMD / C. Phillips, R. Braun, W. Wang, [et al.] // J. Comput. Chem. – 2005. - V. 26. - P. 1781-1802.
  13. Foloppe N. All-atom Empirical Force Field for Nucleic Acids: Parameter Optimization Based on Small Molecule and Condensed Phase Macromolecular Target Data / N. Foloppe, A.D. MacKerell Jr. // J. Comput. Chem. – 2000. - V. 21. - P. 86-104.
  14. Humphrey W. VMD: Visual Molecular Dynamics / W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten // J. Molec. Graphics – 1996. - V. 14. - P. 33-38.