

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН НАНОКОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК

ШАЙТАН К.В., ТУРЛЕЙ Е.В., КИРПИЧНИКОВ М.П.

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
119992, Москва / РОССИЯ

РЕЗЮМЕ

Углеродные нанотрубки могут, в принципе, использоваться как неиммуногенные контейнеры для биологически активных веществ (БАВ). Селективная адсорбция и транспортировка БАВ взаимосвязаны и составляют одну из основных проблем дизайна средств селективной доставки БАВ. Одним из подходов к проблеме молекулярного дизайна является моделирование молекулярной динамики (МД) систем, содержащих углеродную нанотрубку, воду, липидный бислой и молекулу БАВ. В статье описываются абсорбционные свойства на примере взаимодействия нанотрубки с пентадекапептидом и холестерином. Абсорбция этих молекул чувствительна к деталям поверхностной структуры нанотрубки и функциональным группам, контактирующим с нанотрубкой. Показано, что имеет место самосборка наноконструкции (наношприца) при взаимодействии пептида с нанотрубкой. Изучение функционирования наношприца проведено методами управляемой МД (SMD). Изучалась модель нанопушки для проталкивания пептида через липидную мембрану за счет разложения нестабильной молекулы (нано-взрыва). Изучено изменение конформации пептида при ударном воздействии в водной среде и биомембране. Обсуждается вопрос о селективной доставке БАВ при модификации нанотрубки путем добавления функциональных групп или лигандов для селективного связывания с мембранными рецепторами. Приведенные в статье материалы свидетельствуют о большом потенциале полноатомного динамического молекулярного моделирования для проектирования функциональных наноконструкций.

Ключевые слова: Молекулярная динамика, Нанотрубки, Биомембраны, Пептиды, Адресная доставка лекарств

MOLECULAR DESIGN OF NANOCONTAINERS BASED ON CARBON NANOTUBES

ABSTRACT

Carbon nanotubes can in principle be used as non immunogenic containers for biologically active compounds (BAC). Selective adsorption and transport of BAC being interconnected represent one of the main problems in design of ways for selective delivery of BAC. One of the approaches towards the problem of molecular design is molecular dynamics simulations for systems containing carbon nanotube, water, lipid bilayer and BAC molecule. The paper covers adsorption properties by studying the example of interaction between nanotube, pentadecapeptide and cholesterol. Adsorption of such molecules is sensitive towards the details of nanotube surface and functional groups in contact with the nanotube. It is showed that self-assembly of a nano-object (a nano-syringe) takes place in the course of interaction between peptide and nanotube. Study of nano-syringe functioning is conveyed using steered molecular dynamics (SMD). The model of a nano-canon for injection of a peptide through the lipid membrane due to fission of an unstable molecule (nano-explosion) was studied. The change in peptide conformation due to this nano-explosion was studied both in biomembrane and water media. We discuss the question of selective delivery proposing the modification of carbon nanotube with functional groups or ligands for selective binding with membrane receptors. The materials of the paper suggest that all-atom molecular dynamics simulations have wide potential for functional nano-structure design.

Key words: Molecular Dynamics Simulations, Nanotubes, Biomembranes, Peptides, Targeted Drug Delivery

Взаимодействия нанотрубок с биологическими молекулами интересно с точки зрения фундаментальной науки и важно для конструирования наноустройств, в частности, для адресной и селективной доставке лекарств в клетки. Недавние успешные разработки в области нанобиотехнологии включают активируемый светом наноклапан [1], направленную доставку амфотерицина В к клеткам с использованием функционализированных углеродных нанотрубок [2]. В [3], например, представлены результаты моделирования проникновения одноцепочечного РНК-олигонуклеотида в углеродную нанотрубку, находящуюся в водной среде. Авторы [4] изучали прохождение РНК под действием силы через отверстия в коротких нанотрубках, образующих монослой. Адсорбция амилозы на нанотрубку в воде и ее проникновение в нанотрубку было изучено в [5]. Возможно, одной из наиболее впечатляющих молекулярных симуляций является довольно упрощающее крупномодульное моделирование прототипа наношприца, являющегося нанотрубкой, способной к проникновению в мембрану [6].

Молекулярная динамика (МД) и молекулярное моделирование играют важную роль в формулировании гипотез, основополагающих принципов и направлении дальнейшего развития новых материалов. К примеру, потенциал промышленного развития в ближайшие годы будет связан в значительной степени со следующими четырьмя направлениями [7]: моделированием сложных систем, дизайном новых функциональных материалов *in silico*, компью-

терно-ориентированными методами нанотехнологии и моделированием биологических и биомиметических материалов. Методы МД широко применяются при изучении фундаментальных проблем естествознания, а также в прикладных задачах молекулярной биоинженерии, биотехнологии, нанотехнологии, материаловедения и др. [8, 9]. Дизайн лекарств тем более является открытым полем приложения для МД симуляций.

Решение большого числа классических уравнений движения атомных частиц проводится, как правило, с использованием разностной схемы Верле, в которой силовое поле задается системой парных атом-атомных потенциалов, специально калибруемых для определенного типа молекулярных объектов (биополимеры, минералы, сплавы и пр.). Для поддержания в изучаемой системе постоянной температуры и давления (или объема) используются специальные алгоритмы.

В данной работе МД-подход, использующий полноатомное силовое поле и специальные протоколы, применялся для моделирования и дизайна наноконтейнеров для абсорбции БАВ и доставки их через липидную мембрану. Углеродная нанотруба проявляет свойства абсорбента по отношению к таким типам молекул, как, в частности, полипептиды и холестерин. Ранее нами была предложена конструкция наношприца (Рис. 1) на основе закрытой с одного конца нанотрубки и молекулярного количества взрывчатого вещества (ВВ), способного выталкивать активное вещество из нанотрубки [10]. Инициация

ция ВВ требует внешнего сигнала, например, вспышки света. Для моделирования функционирования наносприца был разработан модифицированный вариант управляемой молекулярной динамики (SMD) [11, 12]. Для поддержания постоянной температуры применялся столкновительный термостат [13, 14], который не приводит к нелинейным аттракторным режимам, нарушающим статистически равновесное распределение энергии по степеням свободы [15, 16].

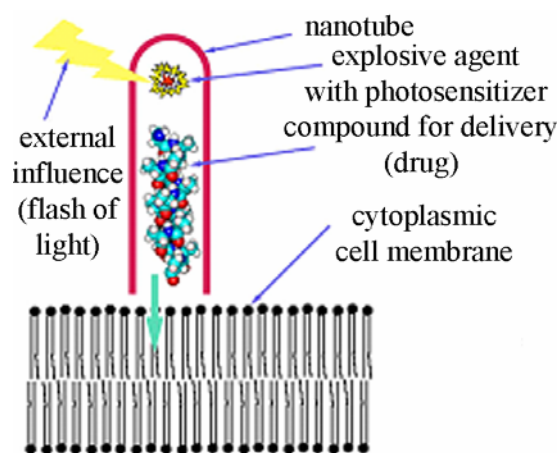


Рис. 1. Схематическое представление наносприца в действии.

I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчеты МД выполнялись в программе RUMA [13, 14], которая была специально модифицирована для включения управляющих воздействий [17]. Система классических уравнений движения атомов решалась с учетом силового поля Amber 1999 [18]. На систему накладывались периодические граничные условия. Для поддержания постоянной температуры 300 К использовалась виртуальная столкновительная среда [13]. Средняя частота столкновений

виртуальных частиц была 10 пс^{-1} , а масса виртуальных частиц 1 а.е.м. Системы, не содержащие воду, а также системы, рассчитываемые при температуре выше 300 К, симулировались в NVT-ансамбле (при постоянном объеме). В водных системах (за исключением расчетов с температурой выше 300 К) накладывалось условие постоянного давления, достигаемое использованием баростата Берендсена [19]. Средняя частота баростатирования была 1 пс^{-1} . В системах, не содержащих биомембран, баростатирование было изотропным и среднее значение давления было 1 атм. Флуктуации объема, давления и температуры использовались для контроля над достижением локального равновесия в системе. Радиус обрезания ван-дер-ваальсовых взаимодействий составлял 16 \AA , кулоновских – 20 \AA . Процедура сглаживания ван-дер-ваальсовых взаимодействий осуществлялась путем умножения потенциалов Леннарда-Джонса на сглаживающую (переключающую) функцию $W(r)$:

$$W(r) = \begin{cases} 1, & r \leq R_{\text{on}} \\ \frac{(R_{\text{off}}^2 - r^2)^2 (R_{\text{off}}^2 - 3R_{\text{on}}^2 + 2r^2)}{(R_{\text{off}}^2 - R_{\text{on}}^2)^3}, & R_{\text{on}} < r < R_{\text{off}} \\ 0, & r \geq R_{\text{off}} \end{cases}$$

$$R_{\text{on}} < r < R_{\text{off}}$$

где r – расстояние между взаимодействующими атомами, параметр R_{on} выбирался равным 15 \AA , $R_{\text{off}} - 16 \text{ \AA}$. Кулоновский потенциал умножался на экранирующую функцию:

$$W(r) = \begin{cases} (1 - r/R_{\text{off}})^2, & r \leq R_{\text{off}} \\ 0, & r > R_{\text{off}} \end{cases}$$

Константа диэлектрической проницаемости полагалась равной единице. Шаг численного интегрирования – 1 фс.

1. Нанотрубка

580-атомная углеродная (10,10)-нанотрубка длиной 34.4 Å и диаметром 13.7 Å была сконструирована из 14 углеродных колец, состоящих из 10 углеродных шестиугольников каждое и соединенных друг с другом в стопку. В случае с наношприцем с одной его стороны была добавлена заглушка-колпак, состоящая из 50 углеродных атомов. В другой ситуации, в расчетах с холестерином, 140 атомов были равномерно удалены из нанотрубки. Углеродные атомы были незаряженными, а параметры межатомных взаимодействий соответствовали ароматическим СА-атомам силового поля Amber 1999.

2. Внутренне содержимое нанотрубки

За исключением окружающих молекул воды, рассматривается два внутренних компонента: пентадекааланин (эффективный диаметр 8.5 Å и длина альфа-спирали 25 Å) и холестерин (эффективный диаметр около 7 Å, длина варьирует от 10 до 27 Å). Углеродные атомы последнего были СТ-типа (sp^3 -гибридизованы), за исключением двух sp^2 -углеродов. Одному из этих двух атомов, который имел при себе атом водорода (НА-типа), был соотнесен СМ-тип, другой же рассматривался как СВ-углерод. Все остальные атомы соответствовали типам атомов силового поля Amber 1999, разработанного специально для аминокислот и нуклеотидов. Парциальные заряды были рассчитаны

неограниченным методом Хартри-Фока в базисе 6-311G с одной поляризационной функцией d-типа и одной f-типа. Заряды, рассчитанные по Малликену, усреднялись затем по симметричным атомам. В этих квантово-химических расчетах использовался пакет GAMESS [20]. Поскольку пентадекааланин был составлен одинаковых остатков аланина, то один атом водорода отсутствует на аминогруппе первого остатка цепи и одна гидроксильная группа отсутствует на противоположном конце цепи.

3. Ван-дер-ваальсовы сферы

Помимо вышеупомянутых молекул, в расчетах систем с наношприцем использовался набор из восьми ван-дер-ваальсовых сфер массой 99 а.е.м. каждая, взаимодействующих только посредством сил Ван-дер-Ваальса. Их минимальный (стартовый) радиус составлял 2 Å. Энергетическая константа ϵ их взаимодействия с атомами составляла (в случае симметричного взаимодействия) 0.15 ккал/моль. Увеличиваясь с постоянной скоростью, сферы имитировали нановзрыв внутри нанотрубки. Скорость увеличения радиусов сфер составляла 0.25 или 0.5 Å/пс. Время развития «взрыва» составляло 26 или 13 пс соответственно. По завершении нановзрыва радиусы сфер сразу же приводились к начальным значениям.

4. Липидный бислой

Мембрана состояла из бислоя 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилохолина (ПОФХ), содержащего 64 молекулы липида. Начальная структура соответствовала перпендикулярному положению осей наибольшей протя-

женности молекул относительно плоскости мембраны. Начальная поверхностная плотность липидов составляла 66 \AA^2 , что близко к экспериментальным значениям ($62 - 68 \text{ \AA}^2$, [21–24]).

Параметры потенциалов для двойной связи в олеиновом остатке и парциальные заряды в ПОФХ брались в соответствии с [25–28]. Использовалась модель воды [29], причем валентные связи и валентные углы в молекулах воды не фиксировались, а определялись соответствующими потенциалами. В стартовой конфигурации молекулы воды помещались на расстоянии не менее $2,3 \text{ \AA}$ от крайних атомов мембраны. Степень сольватации определялась соотношением 44 молекулы воды на молекулу липида (полной гидратацией ПОФХ считается не менее 27 молекул воды на липид [30]). Число молекул воды было уменьшено при введении в систему нанотрубки, чтобы общий объем системы оставался постоянным.

Бислой ПОФХ релаксировался в течение 1 нс при NPzAT-условиях (постоянное давление в направлении нормали к бислою, постоянная поперечная площадь ячейки и температура). Среднее значение латеральной компоненты давления составляло -330 атм . Среднее значение нормальной компоненты было -118 атм . Это обусловлено эффектами поверхностного натяжения. Поверхностное натяжение чувствительно к параметрам силового поля, которые в настоящее время известны недостаточно точно. Для компенсации эффектов поверхностного натяжения при баростатировании необходимо использовать отрицательное давление, что неодно-

кратно обсуждалось ранее [21–34]. Согласно оценкам [32], поверхностное натяжение порядка 56 дин/см в бислое дипальмитоилфосфатидилхолина должно вызвать отрицательное латеральное давление порядка -100 атм [35] в соответствии с формулой

$$\gamma = \int_{z_1}^{z_2} [P_N(Z) - P_T(Z)] dz,$$

где γ – поверхностное натяжение, ось Z – нормаль к плоскости мембраны, P_N – давление в направлении нормали к мембране, P_T – давление, тангенциальное по отношению к поверхности мембраны, а z_1 и z_2 – границы мембраны (вместе с первым гидратным слоем) по оси Z . Имеющееся различие между использованным в работе значением давления и теоретической оценкой могут быть связаны с погрешностями параметров силового поля. На рабочем участке траектории осуществлялось баростатирование при среднем давлении $P_x = P_y = -260 \text{ атм}$ в плоскости XY (параллельной плоскости мембраны) и $P_z = 1 \text{ атм}$ в направлении нормали. Лишь при таких значениях давления мембрана поддерживалась в надлежащем фазовом состоянии.

После процедуры релаксации такие основные характеристики мембраны, как поверхностная плотность липидов, радиальные функции распределения атомов в плоскости бислоя, толщина бислоя, распределение атомных групп вдоль нормали к мембране, параметры порядка для липидных цепей согласуются, в целом, с данными других вычислительных экспериментов и с экспериментальными значениями [21–24, 31, 36–43].

5. Расчеты абсорбции молекул нанотрубкой

Холестерин, ориентированный своим гидроксильным концом к нанотрубке без заглушек, помещался на расстоянии 4 Å над отверстием последней. В одном случае система была гидратирована 5620 молекулами воды TIP3P, в том числе и полость нанотрубки. В другом случае вода удалялась из полости, и количество молекул воды было на 84 меньше. Начальный размер расчетной ячейки был 56.1×56.1×56.1 Å (общее число атомов было либо 17374, либо 17122).

Нанотрубка с заглушкой-колпаком и пептид помещались в вакууме на расстоянии 30 Å друг от друга. Их сближение наблюдалось при трех температурах: 300, 1000 and 2000 К. Такие высокие температуры как 1000 и 2000 К использовались для ускорения надбарьерных переходов, учитывая, что метод МД позволяет производить расчеты без разрыва валентных связей. Также изучалась конформация пептида в адсорбированном состоянии в зависимости от его ориентации по отношению к нанотрубке.

6. Моделирование «нанопушки»

Система включала нанотрубку с полипептидом и ван-дер-ваальсовыми сферами внутри. Содержимое нанотрубки выбрасывалось при 300 К наружу в три среды: вакуум, воду и липидную мембрану. Число молекул воды в двух последних случаях было 2594. Нанотрубка примыкала к липидному бислою под прямым углом. Во время «нановыстрела» прослеживалась конформация пептида.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Абсорбция холестерина

Расчеты абсорбции холестерина выявили, что этот процесс самопроизволен и происходит следующим образом. Как только молекула холестерина достигает отверстия нанотрубки, она необратимо входит в нее (Рис. 2). Первая стадия, т.е. начальное сближение с отверстием, происходит за 510 пс при 300 К и за 280 пс при 1000 К, в случае когда трубка изначально гидратирована изнутри. Благодаря ускорению движения при 1000 К молекула холестерина успевает сменить ориентацию своего гидроксильного конца по отношению к нанотрубке на противоположную. Полностью абсорбция занимает 770 пс при 300 К и 440 пс при 1000 К. Это дает оценку активационной энергии порядка 3.5–3.7 ккал/моль.

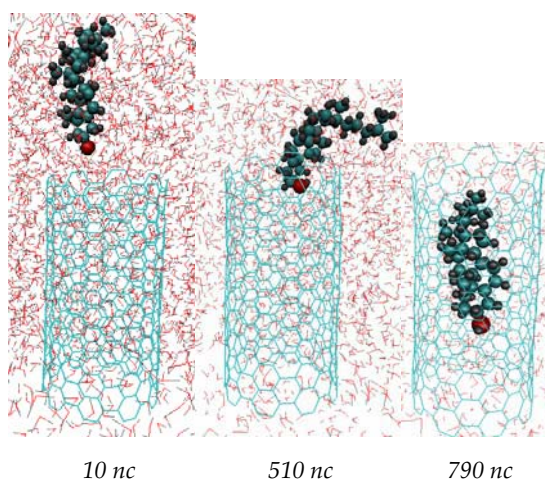


Рис. 2. Последовательные стадии абсорбции холестерина при 300 К. Нанотрубка предварительно гидратирована.

Можно проследить за вхождением холестерина в полость нанотрубки путем вычисления его потенциальной энер-

гии (Рис. 3), которая начинает уменьшаться при входе в устье и достигает плато, когда молекула находится внутри нанотрубки. Изменение амплитуды флуктуаций энергии электростатических взаимодействий в молекуле холестерина указывает на завершение абсорбции: молекула холестерина принимает более-менее стабильную конформацию, и флуктуации практически исчезают, проявляя себя в пиках на графике только во время редких конформационных движений. Наибольшую роль в этом процессе играют ван-дер-ваальсовские взаимодействия. Хотя холестерин и теряет благоприятные ван-дер-ваальсовы взаимодействия с водой (холестерин окружает в нанотрубке меньшее количество молекул воды), более выгодным оказывается притяжение стенки нанотрубки, которое и обеспечивает потенциальную яму в ~ 30 ккал/моль.

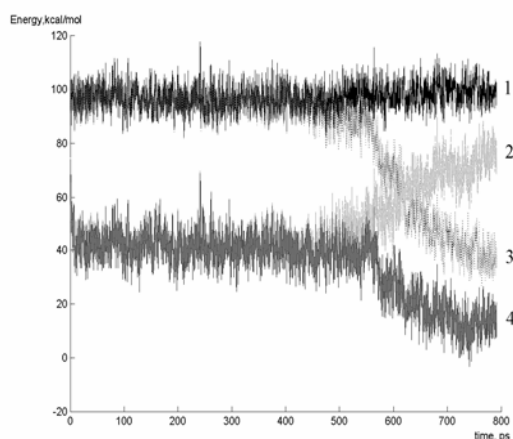


Рис. 3. Потенциальная энергия системы. Энергия представлена следующими термами: 1 – взаимодействие между атомами холестерина, 2 – терм 1 плюс взаимодействие холестерина с водой, 3 – терм 1 плюс взаимодействие холестерина с нанотрубкой, 4 – полная потенциальная энергия взаимодействия атомов холестерина с атомами системы.

Если нанотрубка предварительно гидратирована, процесс проникновения занимает больше времени при 300 К. Это объясняется изначальным отсутствием воды внутри нанотрубки (молекулы воды легко проникают в нанотрубку через свободное отверстие, как это было ранее показано в других МД-расчетах [44–47] и еще ранее в экспериментах [48–50]). В случае предварительно гидратированной нанотрубки при 300 К, вхождение происходит за время порядка 500 пс (Рис. 3). Для сравнения, при 1000 К необходимо лишь 80 пс, чтобы предварительно ориентированный холестерин начал входить в нанотрубку, и приблизительно 250 пс, чтобы завершить весь процесс.

2. Взаимодействие полипептида с нанотрубкой

В численных экспериментах было обнаружено явление самосборки полиаланина и углеродной нанотрубки с образованием структуры в виде спирали полиаланина внутри нанотрубки. Показано, что при 300 К за время порядка 200 пс происходит адсорбция (Рис. 4) полипептида в α -спиральной конформации на поверхности нанотрубки (исходное положение пептида на расстоянии 30 Å от нанотрубки).

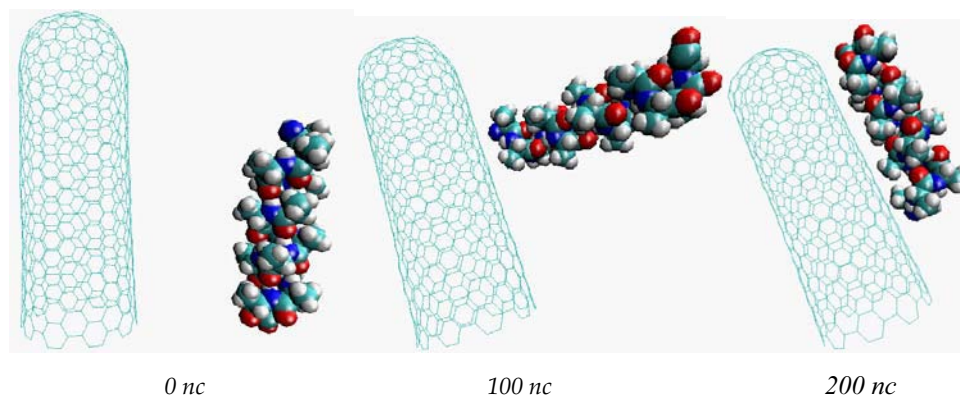


Рис. 4. Последовательные стадии прилипания полиаланина к внешней поверхности нанотрубки.

Дальнейшая эволюция комплекса была прослежена с использованием метода ускорения надбарьерных переходов путем повышения температуры. Наблюдался процесс спонтанного проникновения полиаланина в нанотрубку. Несмотря на то, что выигрыш в энергии в этом случае значительно больше, чем при адсорбции пептида на внеш-

ней поверхности нанотрубки, переход пептида из состояния «снаружи нанотрубки» в состояние «внутри нанотрубки» требует преодоления определенного энергетического барьера, поскольку энергия адсорбции полипептида уменьшается при смещении молекулы пептида к краю нанотрубки.

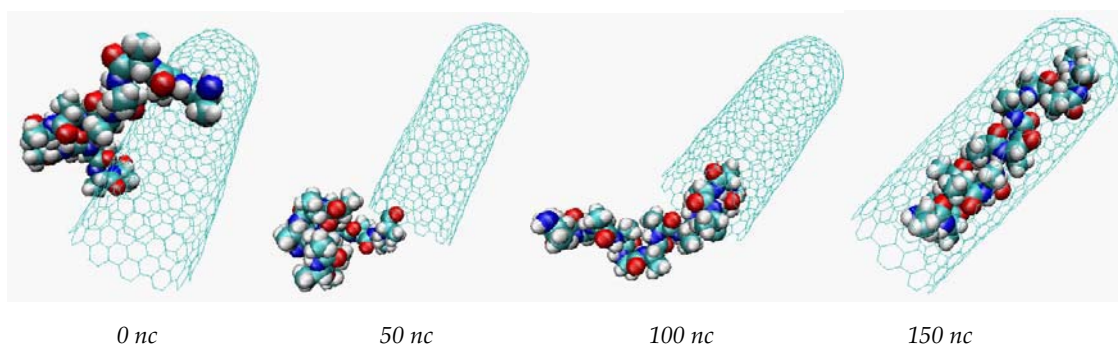


Рис. 5. Последовательные стадии самосборки комплекса пептида и нанотрубки при 1000 К.

На Рис. 5. Последовательные стадии самосборки комплекса пептида и нанотрубки при 1000 К. показана детальная картина акта самосборки структуры полипептид-нанотрубка. Находясь на внешней стенке нанотрубки, молекула пептида достаточно продолжительное время остается около ее центральной части. Изредка один из концов пептида ока-

зывается около отверстия. Постепенно, вследствие флуктуаций молекула пептида начинает перемещаться вдоль нанотрубки. Затем конец пептида приближается к отверстию, после чего вся макромолекула быстро проникает в нанотрубку. Эта стадия при 1000 К

длится 130 пс. При 2000 К самосборка идет по такому же механизму, однако при повышении температуры процесс становится более обратимым, и за счет этого время от начала до завершения акта встраивания увеличивается до 300 пс.

Продолжительность формирования активной для самосборки конфигурации при 1000 К составило 4,64 нс, при 2000 К – 0,655 нс. Это дает оценку величины энергии активации порядка 7,8 ккал/моль. Ожидаемое время самосборки при 300 К составляет 43 мкс. Отметим, что рассматриваемый процесс моделировался в вакууме. Для процесса, протекающего в растворителях, энергия активации самосборки должна быть, по-видимому, ниже вследствие влияния энергии сольватации полипептида и нанотрубки.

3. Наношприц в действии

Рассмотренный выше комплекс полипептида и нанотрубки с закрытым концом может быть в принципе использован для доставки пептида (или иной молекулы) через биологическую мембрану в клетку или отдельный компартмент. Актуальной является проблема адресной доставки БАВ, имеющих терапевтический потенциал. Эти конструкции могут быть также использованы и для изучения механизмов молекулярного распознавания.

Отметим, что создание таких функциональных систем может породить в ближайшее время новое направление – нанофармакологию. Молекулярная динамика в данном случае выступает как инструмент проектирования функциональной молекулярной конструкции, позволяя определить необходимые параметры устройства. В качестве примера нами был смоделирован наношприц, осуществляющий акт выталкивания пептида из нанотрубки в бислойную мембрану и в воду.

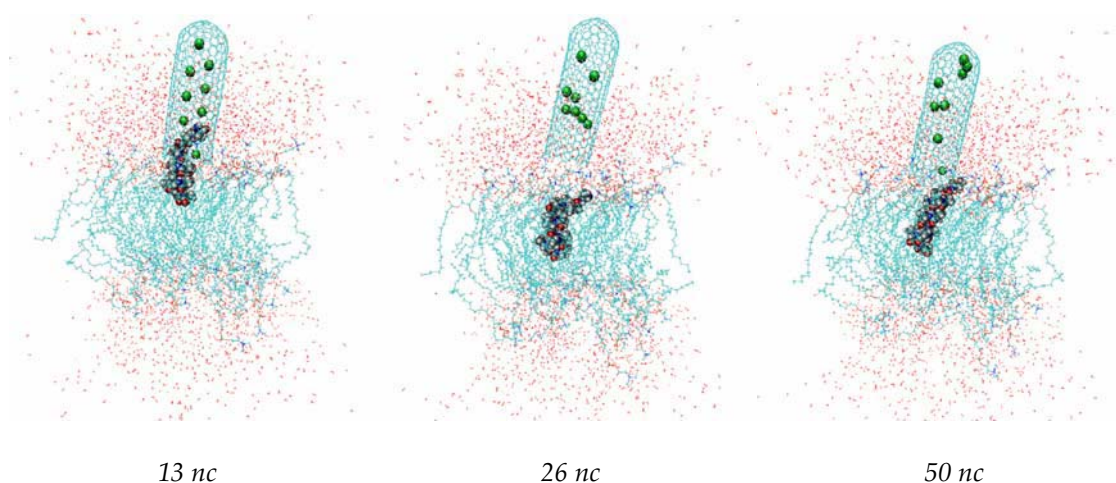


Рис. 6. Последовательные стадии выталкивания пептида в мембрану.

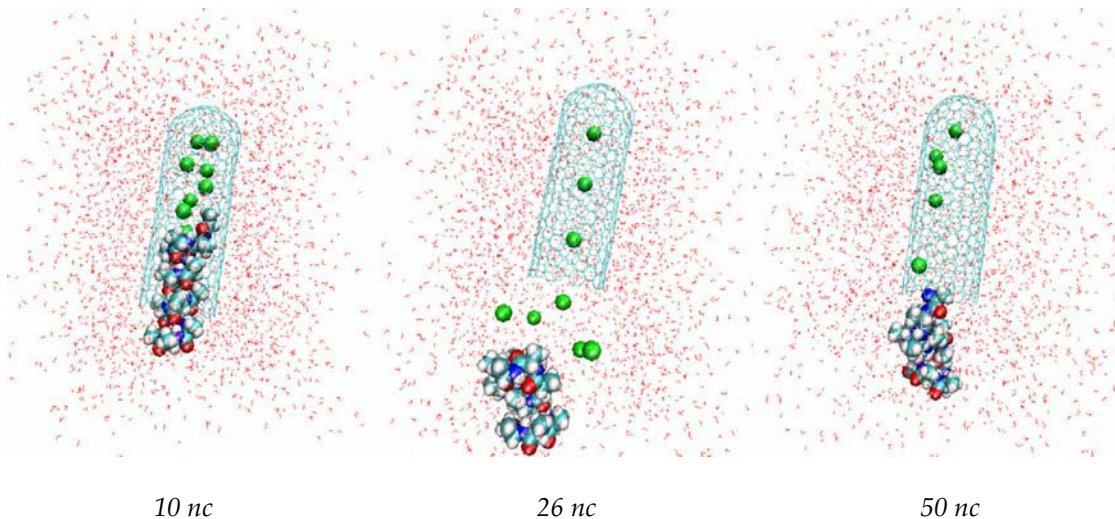


Рис. 7. Последовательные стадии выталкивания пептида в воду.

Моделью действующего агента, выталкивающего полиаланин из нанотрубки, служили восемь расширяющихся ван-дер-ваальсовых сфер. Радиус сфер увеличивался до значений порядка радиуса нанотрубки, при этом скорость увеличения радиуса составляла 0,25 и 0,5 Å/пс (время расширения 26 и 13 пс соответственно). При таких условиях создавался практически «нановзрыв», и система срабатывала как «нанопушка». На Рис. 6 и Рис. 7 приведен сценарий выброса пептида при таких экстремальных параметрах «выстрела» с максимумом давления в нанотрубке порядка 105 бар. В момент «выстрела» нанотрубка несколько деформируется, но эти деформации не выходят за пределы ее прочности. По окончании процесса выталкивания пептида нанотрубка полностью восстанавливает первоначальную

конформацию за время порядка 3 пс.

В ходе рассматриваемого процесса молекула полиаланина испытывает конформационные изменения. Начальная спиральная конформация наиболее сильно деформируется при выбросе полипептида в вакуум и менее всего – в мембрану. По-видимому, среда играет в этом процессе демпфирующую и структурирующую роль. На Рис. 8 видно также, что при уменьшении скорости «нановзрыва» конформационные изменения полипептида обычно уменьшаются. Небольшое уширение распределения по конформациям при выбросе полиаланина в воду может быть связано с дополнительным напряжением, возникающим при входе гидрофобной молекулы в водную среду.

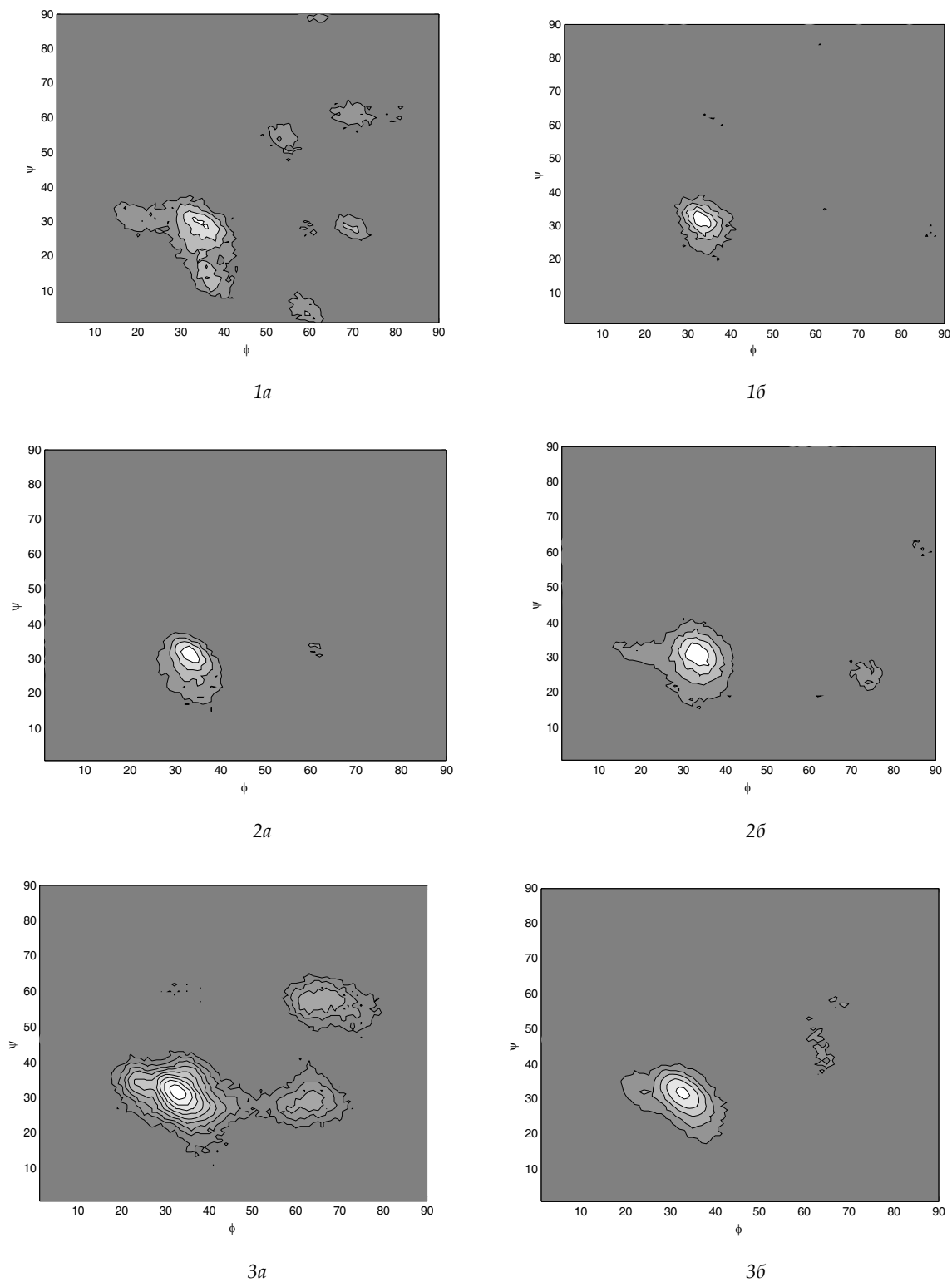


Рис. 8. Сечения Пуанкаре для полиаланина по углам ϕ и ψ основной цепи при выталкивании в мембрану (1), воду (2) и вакуум (3) с расширением выталкивающих сфер за времена 13 (а) и 26 пс (б).

Данный полноатомный МД-расчет подтвердил предположение о возможности использовать углеродные нанотрубки как наноконтейнеры для биомолекул. В самом деле, вне зависимости от того, нанотрубка предварительно гидратирована или нет, она легко может абсорбировать относительно небольшие молекулы. Другой особенностью подобных наноконтейнеров является возможность их логического развития в устройства типа наносприца. Молекулярное моделирование выявляет базовую возможность их должного функционирования. Имея в распоряжении молекулы, которые могут быть активированы светом [1, 51], можно переходить и к экспериментальной стадии разработки.

В будущем, модифицируя нанотрубку (путем добавления функциональных групп) можно достичь как селективной абсорбции, так и селективной посадки нанотрубки на клеточных мембранах. Результаты данного МД-исследования являются мощным инструментом в проектировании будущих реальных устройств.

Авторы признательны Роснауке, Российскому фонду фундаментальных исследований (коды проектов №№ 06-04-08136 и 07-04-01169) и Американскому фонду CRDF (№2803) за частичную финансовую поддержку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koçer A., Walko M., Meijberg W., Feringa B.L. A light-actuated nanovalve derived from a channel protein. *Science*, 309, 2005, 755–758.
2. Wu W., Wieckowski S., Pastorin G., Benincasa M., Klumpp C., Briand J.P., Gennaro R., Prato M., Bianco A. Targeted delivery of amphotericin B to cells by using functionalized carbon nanotubes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 44, 2005, 6358–6362.
3. Gao H., Kong Y., Cui D., Ozkan C.S. Spontaneous insertion of DNA oligonucleotides into carbon nanotubes. *Nano Lett.*, 3, 2003, 471–473.
4. Yeh I.-C., Hummer G. Nucleic acid transport through carbon nanotube membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 2004, 12177–12182.
5. Xie Y.H., Soh A.K. Investigation of non-covalent association of single-walled carbon nanotube with amylose by molecular dynamics simulation. *Mat. Lett.*, 59, 2005, 971–975.
6. Lopez C.F., Nielsen S.O., Moore P.B., Klein M.L. Understanding nature's design for a nanosyringe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 2004, 4431–4434.
7. Gao H. Modelling strategies for nano- and biomaterials. In: *European white book on fundamental research in materials science*, Van der Woorde M. H., et al., Eds. Max Planck Gesellschaft, 2001, 144–148.
8. Frenkel D., Smit B. *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. Academic Press, San Diego, ed. 2nd, 2002.
9. Rieth M. *Nanoengineering in science and technology. An introduction to the world of nano-design. The Foundations of Natural Science and Technology*. World Scientific Pub. Co. Pte. Ltd., River Edge, NJ, 2003.
10. Shaitan K.V., Tourleigh Ye.V., Golik D.N. Molecular dynamics of carbon nanotube-polypeptide complexes at the biomembrane-water interface. *NATO Science Series II: Mathematics, Physics and Chemistry*. Springer, 2006, in press.
11. Isralewitz B., Gao M., Schulten K. Steered molecular dynamics and mechanical functions of proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 11, 2001, 224–230.
12. Park S., Schulten K. Calculating potentials of mean force from steered molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.*, 120, 2004, 5946–5961.
13. Lemak A.S., Balabaev N.K. A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics. *Mol. Simul.*, 15, 1995, 223–231.
14. Lemak A.S., Balabaev N.K. Molecular dynamics simulation of a polymer chain in solution by

- collisional dynamics method. *J. Comput. Chem.*, 17, 1996, 1685–1695.
15. Голо В.Л., Шайтан К.В. Динамический аттрактор в термостате Берендсена и медленная динамика биомакромолекул. *Биофизика*, 47, 2002, 611–617.
 16. Golo V.L., Salnikov V.N., Shaitan K.V. Harmonic oscillators in the Nosé-Hoover environment. *Phys. Rev. E*, 70, 2004, 046130.
 17. Турлей Е.В., Шайтан К.В., Балабаев Н.К. Динамическая гетерогенность фосфолипидного бислоя и диффузия молекул на границе раздела фаз. *Биофизика*, 50, 2005, 1042–1047.
 18. Wang J., Cieplak P., Kollman P.A. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules? *J. Comput. Chem.*, 21, 2000, 1049–1074.
 19. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.*, 81, 1984, 3684–3690.
 20. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. The general atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.*, 14, 1993, 1347–1363.
 21. Hyslop P.A., Morel B., Sauerheber R.D. Organization and interaction of cholesterol and phosphatidylcholine in model bilayer membrane. *Biochemistry* 1990, 1025–1038.
 22. Pabst G., Rappolt M., Amenitsch H., Laggner P. Structural information from multilamellar liposomes at full hydration: full q-rangefitting with high quality X-ray data. *Phys. Rev. E*, 62, 2000, 4000–4009.
 23. Smaby J.M., Mornsen M.M., Brockman H.L., Brown R.E. Phosphatidylcholine acyl unsaturation modulates the decrease in interfacial elasticity induced by cholesterol. *Biophys. J.*, 73, 1997, 1492–1505.
 24. Evans R.W., Williams M.A., Tinoco J. Surface areas of 1-palmitoyl phosphatidylcholines and their interactions with cholesterol. *Biochem. J.*, 245, 1987, 455–462.
 25. Stouch T.R., Ward K.B., Altieri A., Hagler A.T. Simulations of lipid crystals: characterization of potential energy functions and parameters for lecithin molecules. *J. Comput. Chem.*, 12, 1991, 1033–1046.
 26. Feller S.E., Yin D., Pastor R.W., Mackerell A.D., Jr. Molecular dynamics simulation of unsaturated lipid bilayers at low hydration: parametrization and comparison with diffraction studies. *Biophys. J.*, 73, 1997, 2269–2279.
 27. Schlenkrich M., Brickmann J., Mackerell A.D., Jr., Karplus M. An empirical potential energy function for phospholipids: criteria for parameter optimization and applications. In: *Biological membranes: a molecular perspective from computation and experiment*, Merz K. M., Jr., Roux B., Eds. Birkhauser, Boston, 1996, 31–81.
 28. Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K. Molecular dynamics investigation of bond ordering of unsaturated lipids in monolayers. *J. Biol. Phys.*, 25, 1999, 245–262.
 29. Jorgensen W.L., Chandrasekhar J., Madura J.D. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.*, 79, 1983, 926–935.
 30. Murzyn K., Róg T., Jezierski G., Takaoka Y., Pasenkiewicz-Gierula M. Effects of phospholipids unsaturation on the membrane/water interface: a molecular simulation study. *Biophys. J.*, 81, 2001, 170–183.
 31. Heller H., Schaefer M., Schulten K. Molecular dynamics simulation of a bilayer of 200 lipids in the gel and in the liquid crystal phases. *J. Phys. Chem.*, 97, 1993, 8343–8360.
 32. Chiu S.W., Clark M., Balaji V., Subramaniam S., Scott H.L., Jakobsson E. Incorporation of surface tension into molecular dynamics simulation of interface: a fluid phase lipid bilayer membrane. *Biophys. J.*, 69, 1995, 1230–1245.
 33. Feller S.E., Pastor R.W. Constant surface tension simulations of lipid bilayers: the sensitivity of surface areas and compressibilities. *J. Chem. Phys.*, 111, 1999, 1287.
 34. Dolan E.A., Venable R.M., Pastor R.W., Brooks B.R. Simulations of membranes and other interfacial systems using P21 and Pc periodic boundary conditions. *Biophys. J.*, 82, 2002, 2317–2325.
 35. White S.H. Small phospholipid vesicles: internal pressure, surface tension, and surface free energy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1980, 4048–4050.

36. Rand R., Parsegian V. Hydration forces between phospholipids bilayers. *Biochim. Biophys. Acta*, 998, 1989, 351–376.
37. Pabst G. X-ray kinematography of temperature-jump relaxation probes the elastic properties of fluid bilayers. *Langmuir*, 16, 2000, 8994–9001.
38. Salamon Z., Lindblom G., Rilfors L., Linde K., Tollin G. Interaction of phosphatidylserine synthase from *E. coli* with lipid bilayers: coupled plasmon-waveguide resonance spectroscopy studies. *Biophys. J.*, 78, 2000, 1400–1412.
39. Seelig J., Seelig A. Lipid conformation in model membranes and biological membranes. *Q. Rev. Bioph.*, 13, 1980, 19–61.
40. Huster D., Müller P., Arnold K., Herrmann A. Dynamics of membrane penetration of the fluorescent 7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl (NBD) group attached to an acyl chain of phosphatidylcholine. *Biophys. J.*, 80, 2001.
41. Lafleur M., Cullis P.R., Bloom M. Modulation of the orientational order profile of the lipid acyl chain in the L β phase. *Eur. Biophys. J.*, 19, 1990, 55–62.
42. Schneider M.J., Feller S.E. Molecular dynamics simulations of a phospholipid-detergent mixture. *J. Phys. Chem. B*, 105, 2001, 1331–1337.
43. Böckmann R.A., Hac A., Heimburg T., Grubmüller H. Effect of sodium chloride on a lipid bilayer. *Biophys. J.*, 85, 2003, 1647–1655.
44. Hummer G., Rasaiah J.C., Noworyta J.P. Water conduction through the hydrophobic channel of a carbon nanotube. *Nature*, 414, 2001–188.
45. Dellago C., Naor M.M., Hummer G. Proton transport through water-filled carbon nanotubes. *Phys. Rev. Lett.*, 90, 2003, 105902.
46. Zhu F., Schulten K. Water and proton conduction through carbon nanotubes as models for biological channels. *Biophys. J.*, 82, 2003, 236–244.
47. Kalra A., Garde Sh., Hummer G. Osmotic water transport through carbon nanotube membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 2003, 10175–10180.
48. Zahab A., Spina L., Poncharal P., Marlière C. Water-vapor effect on the electrical conductivity of a single-walled carbon nanotube mat. *Phys. Rev. B*, 62, 2000, 10000–10003.
49. Gogotsi Yu., Libera J.A., Güvenç-Yazicioglu A., Megaridis C.M. In situ multiphase fluid experiments in hydrothermal carbon nanotubes. *Appl. Phys. Lett.*, 79, 2001, 1021–1023.
50. Ye H., Naguib N., Gogotsi Yu. TEM study of water in carbon nanotubes. *JEOL news*, 39, 2004, 38–43.
51. Hugel T., Holland N.B., Cattani A., Moroder L., Seitz M., Gaub H. Single-molecule optomechanical cycle. *Science*, 296, 2002, 1103–1106.