

抗病毒活性石墨烯基复合材料的原理与设计思路

刘 健*, 王 朝, 黄政鸿, 甘礼惠

厦门大学能源学院 福建厦门

【摘要】本文综述了石墨烯复合材料广谱抗病毒作用机制的研究,包括机械作用、电荷作用、非极性作用、特定基团作用等原理。石墨烯的理化特性与抑制病毒之间的关联原理,很有可能成为开发各类病毒的广谱克星的钥匙。因此,可以依据这些原理,合理选择载体,使氧化石墨烯按照合理方式负载,通过控制材料合成工艺,提升机械作用、电荷作用、非极性作用、特定基团作用等潜在功能,通过考察其带电性质等物化指标,推测其对抗病毒活性的影响,为设计广谱抗病毒石墨烯复合材料提供理论依据。

【关键词】抗病毒; 石墨烯; 复合材料; 设计

【基金项目】厦门大学新型冠状病毒防治应急科研攻关项目(20720200043)

Principles and design ideas of antiviral activity graphene-based composites

Jian Liu*, Chao Wang, Zhenghong Huang, Lihui Gan

College of Energy, Xiamen University, Xiamen, China

【Abstract】The research reviews the deepening of the broad-spectrum antiviral mechanism of graphene composites for providing the theoretical basis for the development of safe and effective broad-spectrum antiviral materials, including the principles of mechanical action, charging action, non-polar action, and specific group action. The correlation between the physicochemical properties of graphene and the inhibition of viruses is likely to become the key to the development of broad-spectrum busters of various viruses. Therefore, according to these principles, the carrier can be reasonably selected so that graphene oxide can be loaded in a reasonable manner. By controlling the material synthesis process, the potential functions such as mechanical action, charging action, non-polar action and specific group action can be improved. The physical and chemical indicators such as properties and its antiviral activity are speculated to provide a theoretical basis for designing broad-spectrum antiviral graphene composites.

【Keywords】Antiviral; Graphene; Composite Material; Design

1 研究背景

各类可以感染人体的病毒,如冠状病毒、禽流感病毒、人免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、乳头瘤病毒和甲型H1N1流感病毒等严重威胁着人类健康^[1]。由于病毒的变异日益猖獗,使得开发特异性抗病毒技术十分困难^[2]。因此,研制高效的广谱抗病毒材料具有十分重要的意义。病毒作为超微颗粒,直径大小介于50~150 nm,拥有宏观物体和微米尺度细菌所没有的特性,如宏观量子隧道效应、表面效应和小尺寸效应等^[3]。此外,它们具有极大的比表面积和高表面能,有很强的吸附能力,为抗病毒

材料提供了反应作用点和接触吸附位点,因此存在抗病毒材料与病毒之间相互产生物化作用的可能性^[4]。本文根据以石墨烯为抗病毒材料的抗病毒研究原理进展,提出抗病毒材料的设计思路。

石墨烯复合材料作为被广泛研究的材料,拥有尺寸小、易修饰等特点,可应用于生物、化学、物理等多领域,具有很大的研究前景^[5]。研究表明,基于石墨烯的复合材料具有一定抗病毒活性,而开发一类具有抗病毒性能的复合材料具有重要意义^[6]。石墨烯复合材料的纳米级尺寸,是在生物学领域中发挥作用的基本条件;碳、氧等组成元素使纳

*通讯作者:刘健

米材料具有低毒性的特点, 使石墨烯复合材料在生物学中的应用更加安全; 同时, 石墨烯具备独特的机械性质、易修饰的化学特点, 在材料学领域中具有独特地位^[7]。现有研究显示石墨烯及氧化石墨烯(GO)均具有有效的抑制细菌、真菌、病毒的作用, 其中 GO 抗病毒效果最好, 其次为氧化还原石墨烯(rGO)、石墨及氧化石墨^[8]。石墨烯与其他金属纳米粒子复合物, 如 GO-Ag 等的抗病毒作用也非常显著^[9]。

2 抗病毒机理研究现状

石墨烯复合材料广谱抗病毒的作用机制的深入, 为研制安全有效的广谱抗病毒材料提供了理论基础和实验依据。一般认为包括以下原理:

2.1 机械作用

目前关于对石墨烯抗菌机理的认识还有待提升, 研究者曾提出所谓的机械杀菌机理, 即一层原子厚度的石墨烯可以充当切割生物体的“刀片”, 破坏其结构完整性导致死亡^[10]。Liu 等报道了不同尺寸 GO 的抗菌活性, 结果表明尺寸对其抗菌活性存在一定的影响, 大尺寸 GO 相比小尺寸的具有更高的抗菌活性^[11]。石墨烯材料对病毒存在机械吸附作用, 可以固定蛋白质外壳, 从而阻止病毒与宿主细胞的吸附^[12]。有文献报道了 GO 具有广谱的抗病毒作用, 并提出可能的作用机理, 通过静电作用, 带负电荷的 GO 在病毒进入细胞前有更多与病毒结合的机会, 由于其单层片状结构所致的锋利边缘破坏病毒结构^[13]。在 GO 的抗菌机理研究中, Perreault、Zou 等研究者认为可利用这种像刀片一样的单层片状结构插入微生物内部破坏其结构^[14-15]。在单层 GO 及 rGO 厚度在 1 nm 以内, 证明 GO 为单层结构, 而多层 GO 也为片状结构, 但是厚度大于 10 nm, 多层结构 GO 抗病毒效果显著弱于单层的 GO 及 rGO, 表明了单层结构是其抗病毒作用重要因素。层数的增加会加大石墨烯材料的厚度, 导致“纳米刀片”效果减弱, 也会降低其分散性, 导致团聚, 减少和微生物之间的接触^[16]。已有研究证明 3 层的石墨烯片穿过脂质双分子层的能量障碍大于单层结构的, 表明层数少的纳米片可能会拥有更强的破坏脂膜蛋白衣壳的能力, 活性更强^[16]。

2.2 电荷作用

纳米银作为优秀的抗菌材料已有广泛研究, 并且已有临床应用^[17]。由于银纳米粒子也具有抗病毒

的作用, 有研究将银纳米粒子与 GO 复合来增强抗菌效果, 但是却发现复合后的 GO-银纳米粒子复合物并没有抗病毒作用。报道认为这是由于电荷导致的, GO 为负电, GO-银纳米粒子复合物最终却带正电^[13]。Liang 等在纳米粘土的抗病毒研究时也发现阳离子聚合物会抑制纳米粘土的抗病毒效果^[18]。Ye 等为验证电荷在其中的作用, 用阳离子聚合物聚二烯丙基二甲基氯化铵(PDDA)及非离子聚合物聚乙烯吡咯烷酮(PVP)与 GO 复合, GO-PDDA 为正电荷, 失去抗病毒作用, 而 GO-PVP 仍为负电, 仍具有抗病毒作用。抗病毒材料的负电荷在其抗病毒作用中也有重要作用^[19]。因此 GO-Ag NPs 不表现抗病毒作用与失去负电荷有关, 这点上 GO 抗菌和抗病毒存在差异。

2.3 非极性作用

石墨烯的亲脂性被认为是影响冠状病毒脂蛋白囊膜损伤程度的一个因素。一种机理认为石墨烯在与囊膜病毒脂膜接触后, 可以吸取脂肪分子, 该研究使用计算机分子学模拟观察到当石墨烯插入到磷脂膜后, 磷脂双分子层与石墨烯相互作用, 导致大量磷脂分子脱离细胞膜并吸附到石墨烯的表面^[21]。其过程如图 1 所示。

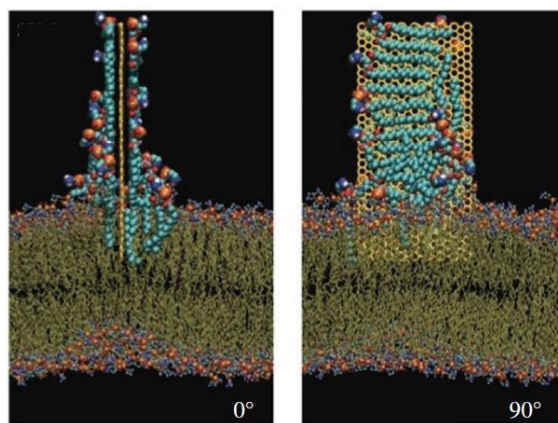


图 1 石墨烯抽提生物脂质模拟图^[21]

2.4 特定基团作用

病毒进入宿主细胞是病毒感染的关键步骤, 抑制病毒与受体结合, 可以防止病毒感染。某些基团可以结合病毒表面蛋白, 从而抑制病毒与蛋白受体相互作用, 阻止病毒进入细胞。比如, 通过还原性基团与病毒体表面蛋白质的-SH 相结合, 形成复合物, 从而使蛋白失活, 使病毒失去感染性^[22]。有研究表明, 羟基化、氨基化和硫化修饰的石墨烯复合

材料量子点可以作为病毒吸附抑制剂, 其中表面硫化的石墨烯量子点可以模拟细胞表面的酰肝素受体, 会竞争性的吸附病毒, 大大降低病毒吸附细胞的机会, 从而达到很好的抑制作用^[23]。

3 设计思路

3.1 设计思路

(1) 合理选择载体

棉织物是现代生活中最常用的纺织品之一, 由于其手感柔软、透气性好、价格低廉、可再生性等优势, 在人类的日常生活中得到了广泛使用, 比如可以作为口罩的内衬。但由于其吸湿性的特点, 棉织物也为微生物的存活提供了理想的环境, 开发具有抗病毒潜力的棉纤维很有意义。使用一种绿色环保、快速简单的方法制备 GO-棉纤维复合材料, 使 GO 按照合理方式负载在某常见材料上(如棉织物、化纤等), 通过考察其带电性质等物化指标, 推测其对抗病毒活性的影响, 探讨复合抗病毒材料合成工艺与物化性能的关联性, 阐释影响材料性能的因素及其作用机制, 为实现抗菌纺织品的多功能化提供理论依据, 促进 GO 基抗菌材料在抗病毒领域的发展。

(2) 控制合成材料形貌, 提升机械作用

文献已证明了经过修饰的 GO 及还原氧化石墨烯(rGO)对 DNA 病毒及 RNA 病毒均具有抗病毒作用, 并且这种作用具有时间及剂量依赖性, GO 在浓度低至 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时仍旧具有较好的抑制病毒作用^[13]。抗病毒机理方面, GO 的抗病毒作用与其含氧基团无关, 而其独特的空间结构、表面形貌及负电荷有着至关重要的作用。因此, 通过引入离子注入技术, 辐照法控制合成材料的形貌, 可以提升抗病毒活性。

(3) 控制合成材料带电性质, 提升电荷作用

为体现电荷在其中的作用, 可以筛选各类非离子聚合物与 GO 复合, 用化学手段对 GO 进行修饰, 改变其表面官能团, 增强材料的负电性, 可以强化其抗病毒作用。通过研究微波法在棉纤维负载石墨烯的工艺, 可以控制合成材料带电性质, 提升电荷作用。

(4) 控制合成材料极性, 提升非极性作用

可以依据石墨烯抗菌材料的反应体系及相应对照体系的性质进行实验, 调整石墨烯基抗菌材料的

各类官能团分布密度、含氧量等各项性质对极性都存在着不同程度的影响, 测定结构变化。

3.2 实现手段

(1) 物化手段改性

石墨烯作为新兴的优良纳米材料, 被认为具备合成抗菌材料的潜力, 但前期研究发现, 石墨烯本身的性能有限, 有必要进一步改性, 以增强其性能。为了改变 GO 性质, 本研究组采用离子注入技术对 GO 的表面性质和结构进行了改性, 通过微波辐射接枝的方法将 GO 交联到棉织物上, 用不同剂量的铁离子进行离子注入改性, 借助 SEM, EDS, AFM, FTIR, Raman 等分析手段对 GO 及 GO 棉织物的表面形貌进行了表征, 发现棉织物表面粗糙度增加, 并产生了更多的凸起和凹陷, 形成了旋涡状的结构^[24]。经离子注入改性的 GO 棉织物很大的改变了棉织物的物化性能, 并且其提升程度会随着离子注入剂量的增加而增加。

(2) 负载纳米银等辅助物质

本研究组利用氧化在竹纤维表面产生还原性的醛基, 在微乳液体系下发生可控银镜反应将纳米银颗粒引入到竹纤维表面, 改变了竹纤维的理化性质, 不但具有高的抗菌性, 同时具有良好的耐水洗性能和循环稳定性。通过材料合成方法创新与优化, 获得了具有耐水洗性能复合材料^[25, 26]。

(3) 活性表征

可以采用辐照、化学改性、静电吸附等策略对 GO 表面进行功能化修饰, 合成复合材料 GO 复合材料, 将其直接作用于病毒, 或者与细胞共孵育后再接种病毒。测定病毒滴度, 通过空斑实验和荧光定量实验分析, 可以表征其与细胞共孵育的时候对病毒增殖具有的抑制作用。

(4) 无病毒表征

高危新冠病毒相关实验需要在 p4 级实验室进行, 以防泄露造成严重后果。很多研究组虽不具备对高危新冠病毒直接操作的条件, 但可依据文献报道的具备抗病毒活性材料的特点, 制备的材料达到相关参数, 也能在一定程度上实现抗病毒材料的合成技术研究。石墨烯基抗菌材料的合成工艺对极性影响机理和调控机制已有一定程度的阐明, 因此可以从该角度进行深入研究。例如, 利用石墨烯可修饰、水溶性好、大比表面的特点, 采用离子注入的

方法调整石墨烯表面形貌, 采用微波辅助的方法负载石墨烯, 合成符合文献描述标准的抗病毒石墨烯织物复合材料。对合成的材料进行表征, 包括材料各项基本物化性质表征; 总电荷增加量的研究, 反应方式对负载电荷反应规律影响的研究等。基于石墨烯量子点小尺寸的性质, 以及吸附抑制剂在抗病毒过程中的高效性, 合成表面不同基团修饰的石墨烯量子点评估其抗病毒效果。

4 总结

综上所述, 石墨烯复合材料在抗病毒领域有很大潜力, 关于抗病毒原理的研究结果为寻找新的抗病毒材料提供了有益的启示。石墨烯抗病毒材料的低毒性及非选择性抑制多种病毒的特点, 对冠状病毒、流感病毒、人类免疫缺陷病毒和禽流感病毒等感染的防护具有重要的意义。石墨烯的理化特性与抑制病毒之间的关联原理, 很有可能成为开发各类病毒的广谱克星的钥匙。相信在不久的将来, 具有广谱抗病毒活性的石墨烯复合材料将得到广泛应用。

参考文献

- [1] PILLAIYAR T, MANICKAN M, NAMASIVAYAM V, et al. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy[J]. *J Med Chem.* 2016; 59: 6595-6628.
- [2] KARYPIDOUA K, RIBONEBV SR, QUEVEDOB MA. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1,2,3-triazoles as potential anti-coronavirus agents[J], *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28 (2018) 3472-3476
- [3] CHEN L, YE S, et al. An aqueous platinum nanotube based fluorescent immuno-assay for porcine reproductive and respiratory syndrome virus detection[J]. *Talanta.* 2015(144): 324-328.
- [4] YE S, LI Z, CHEN F, et al. Porcine epidemic diarrhea virus ORF3 gene prolongs S-phase, facilitates formation of vesicles and promotes the proliferation of attenuated PEDV[J]. *Virus Genes.* 2015a. 51 (3): 385-392.
- [5] HUANG, X., YIN, Z., WU, S., et al. Graphene-based materials: synthesis, characterization, properties, and applications[J]. *Small* 2011, 7, 1876-1902.
- [6] JANG, H., KIM, Y.K., KWON, H.M., et al. A graphene-based platform for the assay of duplex-DNA unwinding by helicase[J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2010. 49, 5703-5707.
- [7] GURUNATHAN S, HAN JW, ABDAL DA, et al. Oxidative stress-mediated antibacterial activity of graphene oxide and reduced graphene oxide in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Int J Nanomedicine.* 2012. 7: 5901-5914
- [8] LOH, K.P., BAO, Q., EDA, G., et al. Graphene oxide as a chemically tunable platform for optical applications. *Nat. Chem.* 2010, 2, 1015-1024.
- [9] LU C.H., YANG H.H., ZHU C.L., et al. A graphene platform for sensing biomolecules. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2009, 48, 4785-4787.
- [10] LUO J., COTE L.J., TUNG V.C., et al. Graphene oxide nanocolloids. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 17667-17669.
- [11] LIU S, HU M, et al. Lateral Dimension-Dependent Antibacterial Activity of Graphene Oxide Sheets[J]. *Langmuir.* 2012. 28 (33): 12364-12372
- [12] HAGEMEIJER MC, MONASTYSKA I, et al. Membrane rearrangements mediated by coronavirus nonstructural proteins 3 and 4 [J]. *Virology.* 2014. 458: 125-135
- [13] LIU S, ZENG TH, et al. Antibacterial activity of graphite, graphite oxide, graphene oxide, and reduced graphene oxide: membrane and oxidative stress[J]. *ACS nano.* 2011. 5 (9): 6971-6980
- [14] PERREAULT F, De FARIA AF, et al. Antimicrobial Properties of Graphene Oxide Nanosheets: Why Size Matters[J]. *ACS nano.* 2015b. 9 (7): 7226-7236
- [15] ZOU X, ZHANG L, et al. Mechanisms of the Antimicrobial Activities of Graphene Materials[J]. *Journal of the American Chemical Society.* 2016. 138 (7): 2064-2077

- [16] MU, Q., SU, G., LI, L., et al. Size-dependent cell uptake of protein coated graphene oxide nanosheets[J]. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2012, 4, 2259-2266.
- [17] 桂芳, 张卓然, 郑丛龙, 等. 消杀型纳米催化剂抗病毒作用的研究[J]. 中国病毒学, 2005, 20 (1):70-74
- [18] LIANG J, WEI J, et al. Surfactant-Modified Nanoclay Exhibits an Antiviral Activity with High Potency and Broad Spectrum [J]. Journal of Virology. 2014. 88 (8): 4218-4228
- [19] YE S, SHAO K, Li Z, et al., Antiviral Activity of Graphene Oxide: How Sharp Edged Structure and Charge Matter[J]. ACS Applied Materials & Interfaces 2015, 7 (38), 21571-9.
- [20] TU Y, LV M, et al. Destructive extraction of phospholipids from Escherichia coli membranes by graphene nanosheets[J]. Nature Nanotechnology. 2013. 8 (8): 594-601
- [21] MAZUMDER S, GHOSAL P K, PUJOL C A, et al. Isolation, chemical investigation and antiviral activity of polysaccharides from Gracilaria corticata (Gracilariaceae, Rhodophyta) [J] . Internat J Biolog Macro -molec, 2002 , (9): 87 -95.
- [22] MATSUHIRO B, CONTE A F, DAMONTE E B, et al. Structural analysis and antiviral activity of a sulfated gal actan from the red seaweed Schizymenia binderi (Gigartinales, Rhodophyta) [J]. Carbohydr Res, 15: 2392 -2402 .
- [23] 向冬喜, 郑丛龙. 纳米抗菌材料抗病毒作用的研究进展 [J]. 中国微生物学杂志. 2009, 21(8): 760-761.
- [24] HU J, LIU J, et al., Surface-Modified Graphene Oxide-Based Cotton Fabric by Ion Implantation for Enhancing Antibacterial Activity[J], ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2019, DOI: 10.1021/acssuschemeng.8b06361
- [25] QIN G, LIU J, et al., Enhanced stability of antimicrobial bamboo fiber by launching ultra fine silver particles in SDS microemulsion system[J], Textile Research Journal, 2017, 87(20), 2505–2512
- [26] 龙敏南, 秦光辉, 刘健, 甘礼惠, 一种负载纳米银抗菌纤维的制备方法, ZL2015109379569[P], 授权公告日: 2017年7月4日

收稿日期: 2020年4月13日

出刊日期: 2020年5月21日

引用本文: 刘健, 王朝, 黄政鸿, 甘礼惠. 抗病毒活性石墨烯基复合材料的原理与设计思路[J]. 国际材料科学通报, 2020, 2(1): 1-5.

DOI: 10.12208/j.ijms.20200001

检索信息: 中国知网、万方数据、Google Scholar

版权声明: ©2020 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS