

# 分子模拟研究 AChE 与酮类曼尼希碱衍生物 抑制剂相互作用的结合机理

王亚莉,赵腾腾,朱小蕾

(南京工业大学化工学院,材料化学工程国家重点实验室,江苏 南京 210009)

[摘要] 主要通过分子对接(autodock)、分子动力学(MD)模拟和结合自由能(MM/PBSA)计算等方法研究了 3 种酮类曼尼希碱衍生物抑制剂(下文它们被标记为 M1、M2 和 M3)与 AChE 的结合模式和相互作用机理。分析表明,结合自由能的计算结果与实验测得的  $IC_{50}$  值结果相对应,而范德华相互作用是这 3 种抑制剂与 AChE 结合的主要驱动力。其中,M2 和 M3 与 AChE 的结合模式相似,但与 M1 相比有些不同,这点在抑制剂与周围残基之间的能量分析上也有所体现。残基 W84 和 E82 则是区分抑制剂 M1、M2 和 M3 生物活性高低的关键性残基。

[关键词] 酮类曼尼希碱衍生物抑制剂,乙酰胆碱酯酶,分子动力学模拟,结合自由能

[中图分类号] O643.1 [文献标志码] A [文章编号] 1001-4616(2018)03-0059-06

## Insights into the Binding of Ketone Mannich Base Derivatives Inhibitors to AChE by Molecular Dynamics Simulation

Wang Yali, Zhao Tengpeng, Zhu Xiaolei

(State Key Laboratory of Materials-Oriented Chemical Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering,  
Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** We investigate the binding mode and the interaction mechanism of three ketone Mannich base derivative inhibitors (they are marked as M1, M2, and M3 hereunder) with AChE in terms of molecular docking (autodock), molecular dynamics simulation (MD) and binding free energy calculation (MM/PBSA) methods. The results of binding free energy correspond to the experimental bioactivity data ( $IC_{50}$  values) of three inhibitors. The Van der Waals interaction is the main driving force in binding affinity of the three inhibitors with AChE. Although the binding modes of M2 and M3 are similar, they are different from that of M1/AChE, which are reflected in the energy analysis between the three inhibitors and the surrounding residues. Residues W84 and E82 are the key residues that can distinguish the bioactivity of M1, M2 and M3, respectively.

**Key words:** ketone Mannich base derivatives inhibitors, AChE, molecular dynamics simulation, binding free energy

1906 年,第一次被描述为“大脑皮质异常疾病”的阿尔兹海默症是一种以进行性认知、行为功能障碍和记忆力损害为特征的多因素神经系统退行性疾病<sup>[1]</sup>。截止 2015 年,全球共有约 4 700 万人有记忆力丧失的现象,而随着人类寿命的延长,2050 年这一数值可能升至 1.315 亿人<sup>[2]</sup>。根据“胆碱能缺失”假说,AD 患者体内乙酰胆碱水平和活性的降低可能是导致其认知能力逐渐下降的主要原因<sup>[3]</sup>。因此,治疗 AD 的主要策略之一是通过抑制乙酰胆碱酯酶的生物活性来提高患者脑内乙酰胆碱的含量。乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 是一种丝氨酸水解酶,主要位于脊椎动物胆碱能的突触间隙,主要生理功能是通过快速水解神经递质乙酰胆碱为胆碱和乙酸来调节神经信号的正常传递,而自身却可以在几微秒内恢复原状和活性。乙酰胆碱酯酶三维结构<sup>[4]</sup>的研究表明,该酶是由 537 个氨基酸组成的  $\alpha/\beta$  蛋白,14 个  $\alpha$ -螺旋围绕 12 股  $\beta$ -折叠,与其它水解酶结构非常相似。因此,能增强 AD 患者脑内胆碱能功能的乙酰胆

收稿日期:2018-04-04.

基金项目:国家自然科学基金项目(20706029、20876073、91434109)。

通讯联系人:朱小蕾,博士,教授,研究方向:分子模拟的研究工作。E-mail: xlzhu@njtech.edu.cn

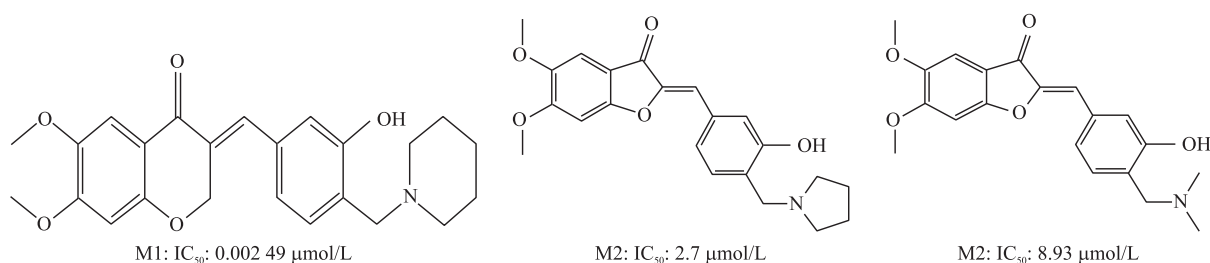
碱酯酶抑制剂是使用最广泛的一类治疗 AD 的首选药物。

目前临床上用于治疗 AD 药物的研究和开发除了已被投入使用、获得 FDA 认证的他克林、多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯明等 AChE 抑制剂外,还包括一些天然产物及其衍生物,但是这些药物只是通过降低胆碱酯酶活性,提高乙酰胆碱水平达到单靶点治疗 AD 的目的,从而暂时延缓认知功能下降的速度,不能遏制痴呆的进展<sup>[5]</sup>。因此,这些药物无法使 AD 患者彻底治愈。由于 AD 病因尚不完全明确,而且单靶点药物对于 AD 的治疗效果并不理想,因此 Li 等人设计并合成了一系列新兴的多靶点抑制剂-橙酮曼尼希碱衍生物和高异黄酮曼尼希碱衍生物<sup>[6-7]</sup>,但这种新兴多靶点抑制剂对于 AChE 的抑制机理仍不清楚,相关的理论研究报道较少。在本文中,为了从原子水平上研究这类抑制剂与 AChE 的结合机理,我们采用分子对接、分子动力学(MD)模拟及结合自由能计算等方法对上述抑制剂与 AChE 的结合机理和生物活性进行了研究,并将计算结果与实验结果进行了对比。本文研究工作为设计新型 AChE 抑制剂提供了理论指导。

## 1 计算方法

### 1.1 初始结构构建

AChE 的晶体结构是从 PDB 数据库(PDB 代码:1eea,分辨率为 4.5 Å)<sup>[8]</sup>中提取的,删除 PDB 文件中的结晶水分子、氢原子和配体分子。在本文中,我们首先构建了 3 种药物小分子的结构(见图 1),然后使用 Gaussian09<sup>[9]</sup>软件中的 B3LYP/6-31G\* 方法对其结构进行优化。



M1 为高异黄酮曼尼希碱衍生物, M2、M3 为橙酮曼尼希碱衍生物

图 1 3 种抑制剂的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of the three inhibitors

### 1.2 分子对接

我们通过 Autodock4.0<sup>[10]</sup>程序包采用拉马克遗传算法将这 3 种药物分子分别与 AChE 进行分子对接,得到每种抑制剂与 AChE 复合物的合理的初始结构。在对接过程中,将极性氢原子添加到 AChE 中,药物分子的键设置为可自由旋转。格点盒子大小设为 70 Å×70 Å×70 Å,间隔为 0.375 Å。用遗传算法共进行 200 次独立对接计算以便输出较多构象,然后从对接所得到的构象中选取最大簇(均方根偏离标准为 2.0 Å)且能量最低的构象为最佳复合物,用于随后进行的 MD 模拟过程。

### 1.3 分子动力学模拟

我们采用 AMBER12.0 分别对这 3 个体系进行分子动力学模拟。用 AMBER12.0 程序包的 Leap 模块来添加 AChE 中缺失的氢原子。限制静电势( RESP)方法是用来确定 B3LYP/6-31G(d)水平上部分原子的电荷。蛋白质和配体分别采用 AMBERFF03<sup>[11]</sup>力场和 AMBER GAFF<sup>[12]</sup>场来描述它们的相互作用。每个体系分别浸入到 1 个被截断的八面体溶剂盒子中,每种复合物距离盒子边缘至少大于 10 Å,溶剂类型为 TIP3P 水分子。之后需加入少数反离子(Na<sup>+</sup>)使系统达到电中性。在进行 MD 模拟之前,每个体系先采用 AMBER12.0 中的 Sander 程序分别进行 2 000 步的最速下降法和 2 000 步的共轭梯度法达到能量最小化,以释放动力学模拟之前体系分子内部的结构张力。随后将每个体系逐步进行 200 ps 的限制性加热(从 0 K 升温到 300 K),使体系到达平衡。最后,在 NPT 系综(恒温恒压)下对每个体系进行 80 ns 的分子动力学模拟。在模拟过程中,采用 SHAKE 算法来约束含氢原子的所有共价键, PME( Particle-mesh Ewald)用来处理长程静电相互作用。

### 1.4 结合自由能计算

我们采用 AMBER12 中的 MM-PBSA<sup>[13]</sup>方法,通过计算这 3 个复合物体系中的结合自由能,深入了解

这 3 种抑制剂与 AChE 的结合机理,对于每个体系,都选取 MD 过程中稳定后的最后 5 ns 轨迹中的 200 个构象来进行分析. 结合自由能的计算公式如下:

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{protein}} + \Delta G_{\text{ligand}}), \quad (1)$$

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{sol}} - T\Delta S, \quad (2)$$

$$\Delta E_{\text{gas}} = \Delta E_{\text{ele}} + \Delta E_{\text{vdw}}, \quad (3)$$

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{polar}} + \Delta G_{\text{nonpolar}}, \quad (4)$$

$$\Delta G_{\text{nonpolar}} = \gamma(\text{SASA}) + \beta, \quad (5)$$

式中,  $\Delta G_{\text{complex}}$ ,  $\Delta G_{\text{protein}}$ ,  $\Delta G_{\text{ligand}}$  分别代表复合物、蛋白质及配体的自由能. 气相分子力学能  $\Delta E_{\text{gas}}$  包括静电能( $\Delta E_{\text{ele}}$ )和范德华能( $\Delta E_{\text{vdw}}$ ). 溶剂化自由能  $\Delta G_{\text{sol}}$  可分解为极性部分( $\Delta G_{\text{polar}}$ )和非极性部分( $\Delta G_{\text{nonpolar}}$ ). 其中,溶剂化自由能的非极性部分可以通过溶剂可及表面积(SASA)以及溶剂参数  $\gamma$  和  $\beta$  来估算出. 在 PB 中,  $\gamma$  和  $\beta$  分别为 0.005 42 kcal/(mol·Å) 和 0.92 kcal/mol.  $T$  和  $S$  分别为温度和熵,由于熵的计算对于大体系而言异常耗时,并且对于相似的蛋白质来说,小分子的结合引起的熵变很接近. 因此,在本文的工作中忽略了熵的计算<sup>[14]</sup>.

## 2 结果与讨论

经过 80 ns 模拟后, AChE 与这 3 种酮类曼尼希碱衍生物多靶点抑制剂的具体结合模式如图 2 所示. 3 种复合物可分为两种结合模式: M1 位于由 Gln69、Trp84、Ser122、Phe288、Phe290、Phe331、Phe334 组成的活性对接口袋中; 而 M2 和 M3 位于由 Met83、Val129、Asn429、Glu445、Leu450、Leu456、Tyr458 组成的活性对接口袋中. 其中,抑制剂 M2、M3 与 AChE 的结合模式相似,且都与残基 Glu445 形成了氢键,然而 M1 的结合模式不同于 M2 和 M3, M1 与残基 Gln69、Ser122 形成了氢键. 而通过比较分子对接后(未进行 MD 模拟)以及 MD 模拟后这 3 种复合物的结合模式,我们发现,复合物的初始构象(最佳对接构象)经过 80 ns 的 MD 模拟后,抑制剂与 AChE 的结合模式变化不大.

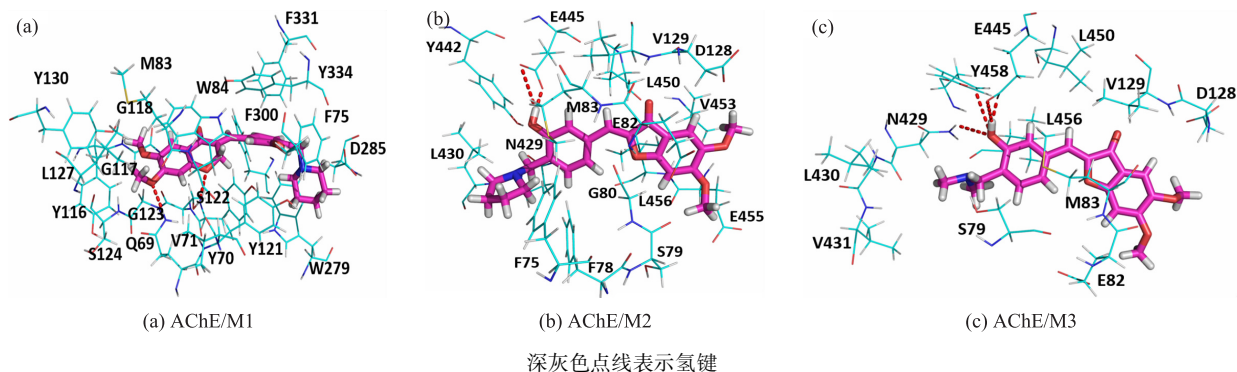


图 2 3 种 AChE/抑制剂形成的复合物的详细结合模式

Fig. 2 The detailed binding modes of three AChE/inhibitor complexes

### 2.1 体系的稳定性

为了考察体系的稳定性,我们分析了模拟过程中结合态 AChE 上骨架 C $\alpha$  原子的均方根偏差(RMSD). 所有体系 RMSD 值均在最后 30 ns 趋于稳定,最终其值在 2.0 Å 附近上下波动,表明这 3 个复合物最终已达到了稳定状态,可以取最后 5 ns 的模拟结果进行后续的能量和构象分析.

### 2.2 AChE 与抑制剂的结合机理及抑制剂的生物活性

为了探究 AChE 与这 3 种抑制剂的结合机理,我们将从结合自由能的角度来解释这 3 种抑制剂与 AChE 结合能力的强弱. 本文采用 MM-PBSA 方法来计算这 3 种体系的结合自由能( $\Delta G_{\text{bind}}$ ),并以此来分析这 3 种 AChE 抑制剂小分子的生物活性,结果如表 1 所示. 不同成分能量项对结合自由能的贡献也显示在表中,能量值越负越有利于 AChE 与抑制剂的结合. 通过表 1 分析可以看出,计算得到的 AChE/M1 ~ AChE/M3 的结合自由能分别是 -33.86 kcal/mol、-24.06 kcal/mol 和 -20.90 kcal/mol. 计算结果揭示了这 3 种抑制剂的生物活性顺序为 M1>M2>M3,也表明模拟计算的结果与实验上测得的 IC<sub>50</sub> 值的顺序相对应.

表 1 通过 MM-PBSA 方法计算得到的 3 种体系的结合自由能(kcal/mol)

Table 1 The binding free energies(kcal/mol) of the three systems based on MM-PBSA method

复合物/能量项	$\Delta E_{ele}$	$\Delta E_{vdw}$	$\Delta E_{gas}$	$\Delta G_{pol}$	$\Delta G_{nonpolar}$	$\Delta G_{sol}$	$\Delta G_{bind}$	IC <sub>50</sub> /( $\mu$ mol/L)
AChE/M1	-16.27	-56.89	-73.17	46.82	-7.52	39.30	-33.83	0.002 49
AChE/M2	-15.77	-36.02	-51.79	33.97	-6.24	27.73	-24.06	2.7
AChE/M3	-20.16	-30.96	-51.12	35.59	-5.37	30.22	-20.90	8.93

对比表 1 中不同能量项对总结合能的贡献大小,可以看出范德华作用能( $\Delta E_{vdw}$ )、气相静电能( $\Delta E_{ele}$ )以及非极性溶剂化能( $\Delta G_{nonpolar}$ )均是有利于抑制剂结合的. 显然范德华作用能是其中最主要的贡献,是导致这 3 种抑制剂小分子不同生物活性最主要的原因. 如表 1 所示,M1、M2 和 M3 与 AChE 结合的范德华作用能分别是:-56.89 kcal/mol、-36.02 kcal/mol 和-30.96 kcal/mol,与这 3 种抑制剂在实验中所测得的生物活性顺序(IC<sub>50</sub>值分别为 0.002 49  $\mu$ mol/L、2.7  $\mu$ mol/L 和 8.93  $\mu$ mol/L)相对应,证实了这 3 种抑制剂的生物活性为:M1>M2>M3. 而非极性溶剂化自由能( $\Delta G_{nonpolar}$ )与静电能( $\Delta E_{ele}$ )都不能完全抵消极性溶剂化自由能所带来的不利影响.

为了进一步了解单个残基对于总结合自由能的贡献,本文用 MM-PBSA 方法进行了基于残基的结合自由能分解. 3 种 AChE/抑制剂复合物的相互作用光谱如图 3 所示. 我们将复合物中  $\Delta G_{bind}$  值低于-0.7 kcal/mol 的残基视为对于 AChE 和抑制剂的结合有较大贡献的关键残基. 如图 3 所示,AChE 与这 3 种抑制剂相互作用的关键残基分别为 AChE/M1 (Q69、Y70、F75、W84、G118、S122、G123、Y121、L127、W279、Y334)、AChE/M2 (G80、E82、M83、V129、L430、L450、L456)、AChE/M3 (M83、V129、N429、L450、L456). 其中残基 E82、M83、W84、W279、Y334、L456 是对这 3 种抑制剂与 AChE 结合自由能有较大贡献的 6 个关键残基, $\Delta G_{bind}$  均低于-1.6kcal/mol. 其中,W84、W279、Y334 是小分子抑制剂 M1 与 AChE 有利结合贡献较大的 3 个残基,尤其是残基 W84 对于抑制剂 M1 与 AChE 有利结合的贡献值为-3.95 kcal/mol,是区分抑制剂 M1 和 M2(M3)的生物活性大小的关键残基. 对于 AChE/M2 来说,关键残基 E82、M83、L456,对于抑制剂 M2 与 AChE 的结合有较大贡献. 残基 M83、L456 对于抑制剂 M3 的生物活性贡献较大,分别为-2.72 kcal/mol 和-2.33 kcal/mol. 对于 AChE/M2 和 AChE/M3 体系来说,M2 与残基 E82(-1.64 kcal/mol)之间的结合自由能贡献使得 M2 的生物活性强于 M3,因此残基 E82 在区分 M2、M3 与 AChE 结合的生物活性上起着最主要的作用. 抑制剂 M1、M2、M3 与这些主要的关键残基(AChE/M1: W84、W279、Y334; AChE/M2: E82、M83、L456; AChE/M3: M83、L456)结合自由能之和分别为:-7.54 kcal/mol、-6.49 kcal/mol、-5.05 kcal/mol,与 3 个抑制剂的生物活性大小顺序(M1>M2>M3)相对应. 同时,在 AChE/M1 体系中抑制

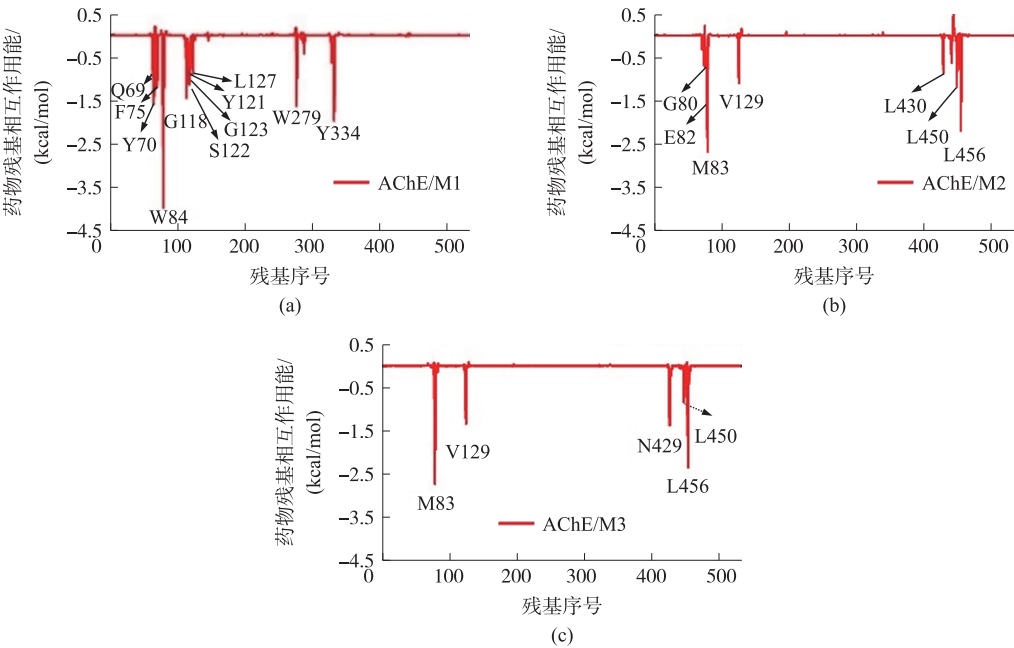


图 3 AChE/抑制剂复合物中抑制剂-残基之间的相互作用谱图

Fig. 3 The total energy of inhibitor-residue pair in the protein-inhibitor complexes



剂 M1 与关键残基 Y70、W84、Y121、W279、Y334 之间也形成较强的范德华相互作用,这些关键残基的范德华相互作用之和( $-13.64$  kcal/mol)远大于在 AChE/M2 体系中抑制剂 M2 与残基 E82、M83、L456 等 3 个主要残基间形成的范德华相互作用之和( $-6.67$  kcal/mol). 此外,在 AChE/M3 复合物体系中,与抑制剂 M3 之间形成强范德华相互作用的仅有 M83 和 L456 两个关键残基,总和为 $-5.42$  kcal/mol,因此 AChE/M2 体系中残基 E82 的存在,使得抑制剂 M2 与 AChE 间的范德华相互作用强于 M3. 这 3 种复合物体系中抑制剂 M1、M2 和 M3 分别与 AChE 关键残基间形成的范德华能的强弱与这 3 种抑制剂在实验上的生物活性大小顺序( $M1>M2>M3$ )相对应. 这与总结合能残基分解的分析一致.

通过表 1 可以看到由氢键作用产生的静电能影响着抑制剂的生物活性. 为了进一步了解这 3 种复合物体系中详细的结合机理,本文采用 LIGPLOT 程序<sup>[15]</sup>分析了这 3 种体系中抑制剂与其周围残基的氢键及疏水作用. 如图 4 所示, M1 与周围残基形成了两个占有率高达 96.46% 和 61.42% 的稳定氢键,分别形成于 M1 醚基氧(O20)和氧苯环上(O10)与残基 Q69 上的氮原子(NE2)和 S122 上的氧原子(OG)之间. AChE/M2 体系中,抑制剂 M2 的羟基氧原子(O17)与残基 E445 的两个氧原子(OE1, OE2)形成了两个较为稳定的氢键,占有率分别为 72.88% 和 49.80%. 另外, M3 与周围残基(N429、E445、Y458)之间共形成 4 个氢键,且它与残基 E445 的氧原子(OE1)形成了一个占有率高达 99.98% 的稳定氢键. 这些稳定的氢键也是 M3 与 AChE 间静电作用较强的主要原因. 基于以上分析,氢键的稳定存在在一定程度上是有利于 AChE 与其抑制剂结合的,也是导致这 3 种抑制剂生物活性有所不同的重要原因.

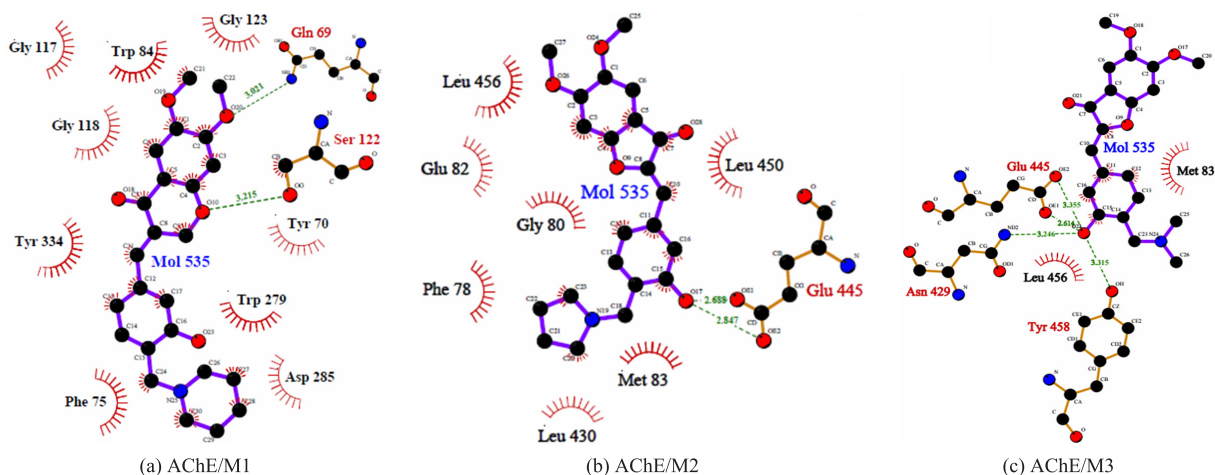


图 4 结合位点的氢键和疏水作用的二维图. 虚线代表氢键,穗状残基代表疏水作用

Fig. 4 2D representation of hydrogen bond and hydrophobic interactions. Dashed lines represent hydrogen bonds, and spiked residues form hydrophobic interactions

### 3 结论

本文采用分子对接、分子动力学模拟和结合自由能计算从原子水平上研究了 3 种酮类曼尼希碱衍生物抑制剂与 AChE 的相互作用,并揭示了 3 种抑制剂对 AChE 的抑制机理及抑制剂之间的生物活性差别. 结合能的计算结果与抑制剂的实验生物活性数据( $IC_{50}$ )吻合较好,证实了抑制剂的生物活性顺序为  $M1>M2>M3$ . 范德华相互作用是这 3 种抑制剂与 AChE 有利结合的主要驱动力. 对接结果表明,由于抑制剂分子结构的差别,造成了 M2 和 M3 的结合模式相似但不同于 M1. 模拟结果表明,复合物中稳定的氢键可以使抑制剂与 AChE 之间产生较强的静电作用,有利于两者的结合. 结合位点上的关键残基 E82 和 W84 是区分 3 种抑制剂生物活性大小的关键残基,对抑制剂与 AChE 的结合发挥着重要作用. 本文工作对于以后设计新型多靶点的 AChE 抑制剂有一定的理论指导意义.

### [参考文献]

- [1] BLENNOW K, LEON M J D, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2006, 368: 387-403.

- [2] PRINCE M, COMAS-HERRERA A, KNAPP M, et al. World Alzheimer Report 2016: improving healthcare for people with dementia. Coverage, quality and costs now and in the future[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2016.
- [3] KASA P, RAKONCZAY Z, GULYA K. The cholinergic system in Alzheimer's disease[J]. Trends in neurosciences, 1997, 52: 511-535.
- [4] DVIR H, SILMAN I, ROSENBERRY T L, et al. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function[J]. Chemico-biological interactions, 2010, 187: 10-22.
- [5] NELSON L, TABET N. Slowing the progression of Alzheimer's disease; what works? [J]. Ageing research reviews, 2015, 23: 193-209.
- [6] LI Y, QIANG X M, LUO L, et al. Multitarget drug design strategy against Alzheimer's disease; Homoisoflavonoid Mannich base derivatives serve as acetylcholinesterase and monoamine oxidase B dual inhibitors with multifunctional properties [J]. Bioorganic and medicinal chemistry, 2017, 25: 714-726.
- [7] LI Y, QIANG X M, LUO L, et al. Aurone Mannich base derivatives as promising multifunctional agents with acetylcholinesterase inhibition, anti- $\beta$ -amyloid aggregation and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer's disease [J]. European journal of medicinal chemistry, 2016, 126: 762-775.
- [8] LEMES L F N, DE ANDRADE RAMOS G, DE OLIVEIRA A S, et al. Cardanol-derived AChE inhibitors: towards the development of dual binding derivatives for Alzheimer's disease[J]. European journal of medicinal chemistry, 2016, 108: 687-700.
- [9] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 09[Z]. Wallingford: Gaussian Inc., 2009.
- [10] MORRIS G M, HUEY R, LINDSTROM W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility[J]. Journal of computational chemistry, 2009, 30: 2785-2791.
- [11] JIANG N, MA J. Conformational simulations of aqueous solvated alpha-conotoxin GI and its single disulfide analogues using a polarizable force field model[J]. Journal of physical chemistry A, 2008, 112(40): 9854-9867.
- [12] WANG J M, WOLF R M, CALDWELL J W, et al. Development and testing of a general amber force field[J]. Journal of computational chemistry, 2004, 25: 1157-1174.
- [13] GENHEDEN S, RYDE U. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities[J]. Expert opinion on drug discovery, 2015, 10: 449-461.
- [14] RAFI S B, CUI G L, SONG K, et al. Insight through molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area calculations into the binding affinity of triclosan and three analogues for FabI, the E. coli enoyl reductase[J]. Journal of medicinal chemistry, 2006, 49(15): 4574-4580.
- [15] WALLACE A C, LASKOWSKI R A, THORNTON J M. Ligplot: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions[J]. Protein engineering, 1995, 8(2): 127-134.

[责任编辑:顾晓天]

(上接第58页)

- [20] KASUGA T, HIRAMATSU M, HOSON A, et al. Titania nanotubes prepared by chemical processing[J]. Advanced materials, 2010, 11(15): 1307-1311.
- [21] ZHANG S, PENG L M, CHEN Q, et al. Formation mechanism of  $H_2Ti_3O_7$  nanotubes[J]. Physical review letters, 2003, 91(25): 12475-12493.
- [22] BAVYKIN D V, PARMON V N, LAPKIN A A, et al. The effect of hydrothermal conditions on the mesoporous structure of  $TiO_2$  nanotubes[J]. Journal of materials chemistry, 2004, 14(22): 3370-3377.
- [23] SUN X, LI Y. Synthesis and characterization of ion-exchangeable titanate nanotubes[J]. Chemistry, 2003, 9(10): 2229-2238.
- [24] 武伦鹏, 赵莲花, 张海明, 等. 光电流法研究  $TiO_2$  薄膜表面吸附氧对光催化活性的影响[J]. 物理化学学报, 2007, 23(5): 765-768.

[责任编辑:顾晓天]