

水溶液中管状带电纳米颗粒跨膜运输的 分子动力学模拟*

郝 亮 苏加叶** 郭洪霞**

(中国科学院化学研究所 高分子物理与化学国家重点实验室 北京 100190)

摘 要 采用分子动力学模拟方法研究了水溶液中管状带电纳米颗粒的跨膜运输过程. 主要考察了纳米颗粒的尺寸、所带的电性以及外驱动电场的大小对输运动力学行为的影响. 研究表明, 随着外电场的增大, 所有管状纳米颗粒的跨膜流量都迅速增大, 其中有些颗粒呈现出非单调的变化, 这与之前发现的球形纳米颗粒单调增加的趋势截然不同; 而跨膜时间会随电场强度的增大而单调减小, 并符合幂指数衰减的规律, 这与郎之万动力学的理论预测一致. 在同一电场强度下, 管状颗粒的跨膜流量要比球形颗粒小几倍到一个数量级, 而跨膜时间则大几倍. 与球形颗粒相比, 管状颗粒需要牺牲一定的旋转自由度才能进入通道, 因此它们通常具有低的跨膜流量和长的跨膜时间. 研究结果加深了人们对于不同形状纳米颗粒跨膜运输的理解, 对高效纳米载体的设计具有一定的参考意义.

关键词 纳米颗粒, 水, 运输, 膜, 分子动力学

纳米颗粒是宏观物质与微观原子、分子之间的桥梁, 它的尺寸通常为 1 ~ 100 nm, 并具有不同于本体材料的独特性质. 由于纳米颗粒在材料改性和生物医疗等方面具有重要的应用前景, 人们对其的研究和关注度日益增多^[1], 已有许多文献报道了不同形状、结构、功能的纳米颗粒的制备和应用^[2-4]. 近年来, 人与纳米颗粒接触的机会迅速增加, 这便引发了人们关于安全性的思考. 事实上, 任何事物都有其两面性, 纳米颗粒也是如此. 纳米颗粒与生物体有着复杂的相互作用^[5]: 一方面它能够渗透到膜细胞中, 并沿神经细胞突触、血管和淋巴血管传播; 另一方面, 纳米颗粒也能够有选择性地积累在不同的细胞或一定的细胞结构中. 纳米颗粒的这些特性奠定了其在药物运输、基因载体、细胞成像及生物传感等方面的应用潜能^[6-8], 但也有一些文献报道了纳米颗粒的毒性^[9-11]. 因此, 了解纳米颗粒的跨膜运输过程, 对于深入理解纳米颗粒在生物医疗方面的应用, 以及纳米颗粒的毒性机理都具有重要的意义.

然而, 由于实验技术的局限性, 纳米颗粒跨膜运输的动力学过程很难从实验结果直接得到, 人

们对运输微观机制的认识有待提高. 幸运的是, 随着计算机技术的迅速发展, 计算机模拟已经成为了研究各种复杂体系热力学和微观动力学行为的重要手段, 比如, 高分子体系的自组装^[12,13]、相变^[14,15]以及跨膜运输^[16-18]等等. 这些模拟研究能够很好的辅助, 甚至引导实验研究. 最近, 计算机模拟已成功用于研究纳米颗粒的跨膜运输过程, 如富勒烯及其衍生物^[19,20]、以及碳纳米管^[21]等等. 值得一提的是, Yang 和 Ding 等人通过计算机模拟首次系统研究了纳米颗粒的形状、尺寸及表面性质对其跨膜运输的影响^[22,23]. 他们的工作揭示了纳米颗粒与膜的复杂相互作用, 给出影响纳米颗粒跨膜的主要因素, 并与一些实验工作不谋而合^[24-26]. 尽管这些计算机模拟工作极大提高了人们对纳米颗粒跨膜过程的认识, 但据我们文献调研所知, 大多数工作都是以生物膜为模型^[19-23], 很少有文献报道纳米颗粒穿越纳米通道的过程. 事实上, 由于纳米通道的结构和尺寸能够很好地被调控, 因此结构有序的纳米通道备受实验研究的青睐, 并已经成为纳米颗粒检测与分离的重要手段^[27,28]. 而且, 尺寸相当的纳米通道也

* 2013-04-22 收稿, 2013-05-30 修稿; 国家自然科学基金(基金号 21204093, 21174154, 20874110)资助项目.

** 通讯联系人, E-mail: jysu@iccas.ac.cn; hxguo@iccas.ac.cn

可以看作是细胞膜上蛋白质通道的简化模型. 因此, 从理论上研究纳米颗粒穿越纳米通道的动力学行为不仅能够提高我们对纳米颗粒在生物体内运输基本规律的认识, 而且具有一定的现实意义.

在我们最近的工作中^[29], 通过考察球形纳米颗粒表面电荷的性质及分布对其跨膜运输性质的影响, 我们发现: 带正电的纳米颗粒与水溶液的相互作用比带负电纳米颗粒的弱, 因此正电纳米颗粒更容易进入纳米通道, 具有更高的跨膜流量; 此外, 正电纳米颗粒的跨膜流量比负电颗粒更依赖于表面电荷分布的均匀性. 由于纳米颗粒的尺寸和形状通常对其跨膜运输有着重要的影响^[22, 23], 在本文的工作中, 我们进一步考虑了 3 种尺寸的管状纳米颗粒. 与球形纳米颗粒相比, 管状纳米颗粒在形状上可以认为是各向异性的, 因此它需要牺牲一定的转动自由度才能进入通道. 模拟的结果也证明了这一点, 管状纳米颗粒的跨膜流量通常要比球形的低很多.

1 模型与方法

图 1(a) 给出了纳米颗粒跨膜运输的示意图. 在周期性水盒子 ($3.1 \text{ nm} \times 3.1 \text{ nm} \times 7.3 \text{ nm}$) 中间固定有两层石墨片和一个碳纳米管通道 (长度 2.56 nm , 直径 1.62 nm), 五个管状的带电纳米颗粒溶解在水溶液中, 在外电场的驱动下进入纳米通道并从膜的一侧输运到另一侧. 电场固定为沿管轴方向 ($+z$), 整个体系包含有 1481 个水分子, 共约 6000 个原子. 我们再次强调选择这种非生物膜, 是因为它具有简单、可控的优点, 便于我们研究纳米颗粒跨膜运输的基本规律. 我们之前研究的球形纳米颗粒由 60 个原子组成, 并带有 $6e$ 的电荷^[29], 为了与之具有一定的可比性, 这里的管状纳米颗粒也尽量满足这两个要求. 本文所考虑的带正电管状纳米颗粒的结构如图 1(b) 所示, 从左到右分别为手性 (6,6)、(5,5)、和 (4,4) 的纳米管, 它们的直径分别为 0.81 nm 、 0.67 nm 、和 0.54 nm , 长度为 0.52 nm 、 0.65 nm 、和 0.91 nm , 分别标记为 type 1+, type 2+ 及 type 3+ (相应的带负电纳米颗粒则为 type 1-, type 2- 和 type 3-). 由于保持纳米颗粒的总原子数和结构不一定能同时实现, type 3+ 有 64 个原子, 因此我们让中间四个原子不带电 (蓝色). 因此, 这 3 种纳米颗粒均有 60 个原子带电, 其中每个原子带 $0.1e$ 的电荷, 并与之前研究的球形颗粒一样, 在同一电场

驱动下它们具有相同的外驱动力.

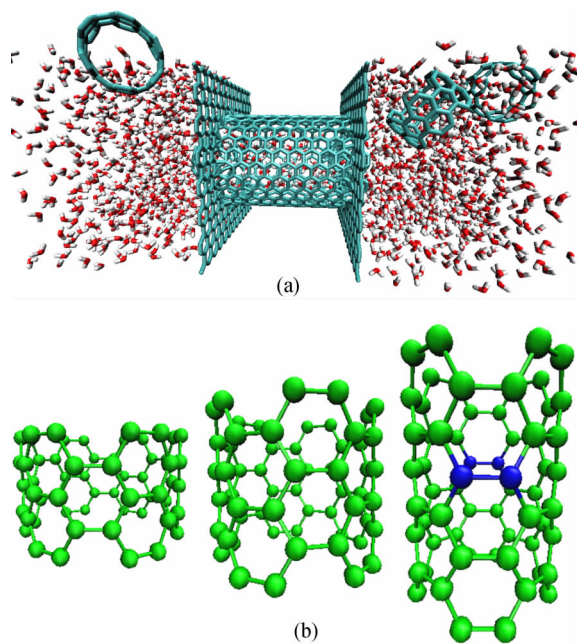


Fig. 1 (a) Snapshot of the simulation system with nanoparticles (NPs) driven through a fluidic channel by an external electric field; (b) Three tube-like NPs with different sizes marked by type 1+, type 2+, type 3+, respectively, from left to right. Green atoms have positive charge and blue atoms are charge neutral. The negative NPs (type 1-, type 2-, type 3-) are counterparts of positive ones with same size (Colors are only shown in the online version.)

与之前的工作一样^[29], 本文的模拟计算也采用了全原子分子动力学, 在 NVT 系综和 Nose-Hoover 热浴作用下进行, 所用的软件是 Gromacs 3.3.1^[30]. 这里的水模型为 TIP3P^[31]. 纳米通道、石墨片和纳米颗粒均由碳原子构成, 其中纳米通道和石墨片均为电中性, 碳与水的相互作用参数选自文献^[32]. 计算盒子 3 个方向均采用周期边界条件, 在模拟过程中固定石墨片和纳米通道的空间位置, 采用的时间步长为 2 fs , 每 0.5 ps 保存一次运动轨迹. 在每一电场强度下, 每种纳米颗粒体系的模拟时间为 210 ns , 其中后 200 ns 的轨迹用于统计分析.

2 结果与讨论

为了了解管状纳米颗粒跨膜的难易程度, 这里首先分析了纳米颗粒的跨膜流量随电场的变化情况, 如图 2 所示. 这里的流量定义为每纳秒内纳米颗粒成功穿过纳米通道的次数. 从图中可以看出, 随着电场强度的增大, 各种管状纳米颗粒的跨

膜流量会迅速增大几倍到一个数量级不等,但它们的变化规律却不一样. 对于 type 1+, 在 $E > 0.2$ V/nm 后流量基本达到稳定的数值, 涨落约为 0.05 ns^{-1} ; 而对于 type 2+ 和 type 3+ 流量则有减小趋势, 从极大值到 $E = 0.5$ V/nm 的数值变化约为 0.13 ns^{-1} 和 0.18 ns^{-1} . 对于带负电的管状纳米颗粒, type 1- 和 type 2- 的流量整体上随电场的增大而增大; 而 type 3- 的流量则会达到相对稳定的数值. 在以前的工作中, 我们发现球形纳米颗粒的流量随电场的增加单调地增加^[29], 而这里管状纳米颗粒的流量更多的则是呈现出非单调的变化, 并且数值上要小很多(具体的比较后面还会讨论). 这主要是由于管状纳米颗粒在进入通道时需要牺牲一定的转动自由度, 因此比较难以进入通道. 此外, 还有一点就是纳米颗粒与水的相互作用不一样. 整体上, 随着管状纳米颗粒尺寸的增加, 带正电纳米颗粒的流量更容易发生非单调的变化, 这主要是由于它们与水的相互作用比较弱, 它们更容易吸附到通道周围的膜上.

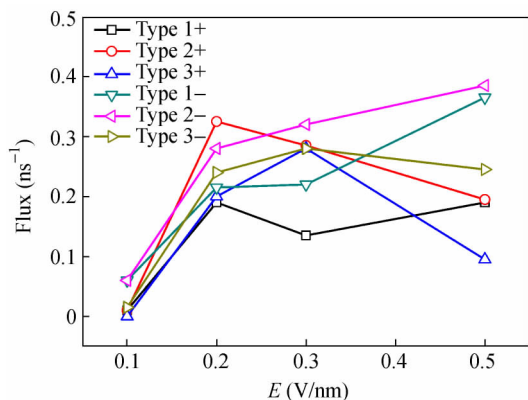


Fig. 2 The NP flux as a function of the electric field E

跨膜流量反映的是跨膜的难易程度, 它并不能和跨膜时间一一对应, 这是因为跨膜时间衡量的是纳米颗粒在通道内运动的快慢. 比如说, 对于 type 1+, 在 $E = 0.5$ V/nm 时, 它的跨膜流量为 0.19 ns^{-1} , 即平均约 5 ns 的时间里发生了一次的跨膜, 但它的平均跨膜时间却是 0.97 ns 而不是 5 ns. 由此可见, 纳米颗粒成功穿过纳米通道的过程中, 大部分的时间都花在找通道入口. 图 3 给出了各种纳米颗粒的跨膜时间随电场的变化. 所有纳米颗粒的跨膜时间都随着电场的增大而单调地减小, 这比跨膜流量更容易理解. 事实上, 我们还可以从朗之万动力学的角度进一步理解跨膜时间与电场的关系. 纳米颗粒在通道中的运动应当可以

由朗之万方程来描述, 那么当达到相对稳定时, 它的外驱动力应与摩擦力近似相等, 即 $Eq \sim m\zeta v$, 这里的 q, m, ζ, v 分别为纳米颗粒的电荷、质量、摩擦系数和速度. 速度可以近似认为 $v \sim L/\tau$, 其中 L 为纳米通道长度, 由此可以得出 $\tau \sim E^{-1}$. 从图 3 的拟合线条可以看出, 对于 type 1+、type 2+、type 1- 和 type 2- 纳米颗粒, 幂指数拟合的效果还不错, 指数分别为 -0.80 、 -1.32 、 -1.06 和 -1.26 . 考虑到纳米通道的长度较短、及纳米颗粒与通道的疏水相互作用等因素, 拟合指数与理论预期有所偏差也是合理的. 对于 type 3+ 和 type 3- 纳米颗粒, 由于其长度较长, 并与通道的有效内径相当, 因此偏差较大, 没有进行拟合. 事实上, 对于 $E = 0.1$ V/nm 时, 在 200 ns 的时间里 type 3+ 并没有发生成功的跨膜事件, 因此也就不存在跨膜时间了.

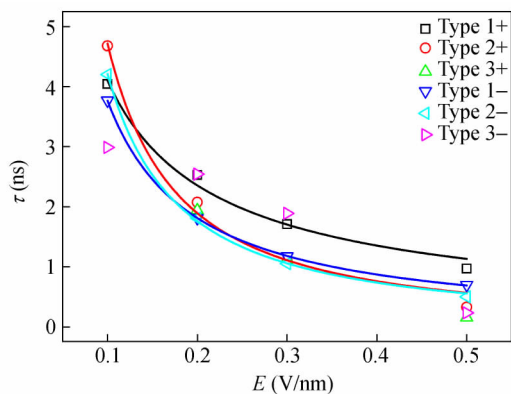


Fig. 3 The translocation time of NP as a function of the electric field E with power law fittings

为了进一步与之前研究的球形纳米颗粒的结果进行对比, 图 4 给出了在 $E = 0.5$ V/nm 时, 各种纳米颗粒的跨膜流量, 每根柱子上方标出了相应纳米颗粒的种类, 这里的球形纳米颗粒同样是均匀带电的. 图 4 的流量是按降序排列, 从中可以看出, 球形纳米颗粒的流量要比管状颗粒大几倍到一个数量级, 比如差别最大的, type S+ 的流量是 type 3+ 的 23 倍. 由于球形纳米颗粒的结构规则且具有高度的对称性, 因此比较容易进入通道; 而管状颗粒则需要牺牲一定的旋转自由度才能进入通道. 事实上, 这里的球颗粒的直径约为 0.66 nm, 与 types 2+ 的尺寸几乎一样, 但彼此的流量却差好几倍. 此外, type 1+ 的流量与 type 2+ 非常接近, 比 type 3+ 要明显大一些, 对于带负电的纳米颗粒情况也类似. 这些结果说明, 即使在相同

的外驱动力下,纳米颗粒的形状对跨膜运输有着重要的影响,形状越对称越规则的纳米颗粒越容易跨膜,这与之前的生物膜结果类似^[22,23].

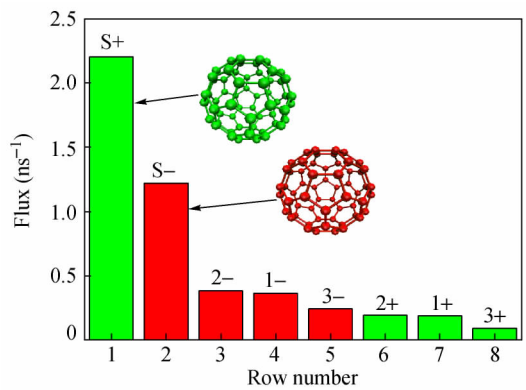


Fig. 4 The NP flux for different types under $E = 0.5 \text{ V/nm}$

图5给出了在电场 $E = 0.5 \text{ V/nm}$ 下,各种纳米颗粒跨膜时间的降序排列.类似的,不同形状纳米颗粒的跨膜时间存在几倍的差距,其中 type 1+ 的时间是 type S+ 的6倍多.有一个出乎意料的结果是,随着纳米颗粒变的细长,从 type 1+ 到 type 3+ (或从 type 1- 到 type 3-) 跨膜时间反而减小.这说明,虽然细长的纳米颗粒不容易进入通道,但一旦它们进入通道,它们将以更快的速度通过.这主要是由于细长的纳米颗粒在通道内是横着通过,它们具有更好的取向,与管壁的碰撞和摩擦较小.比如对于 type 1+, 它的直径是 0.81 nm , 而纳米通道的有效直径是 $1.62 - 2\sigma_{cc} = 0.94 \text{ nm}$, 其中 $\sigma_{cc} = 0.34 \text{ nm}$ 是碳碳的范德华半径,因此它将直接与通道接触,而其它的纳米颗粒都可以有一半水层.因此, type 1+ 具有最大的跨膜时间.事实上, type 3+ 的跨膜时间已经比较接近球形纳米颗粒.

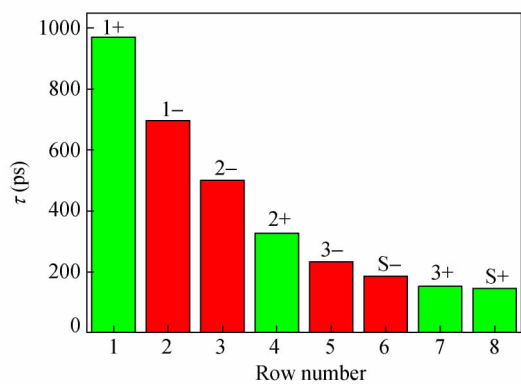


Fig. 5 The translocation time of NP with different types under $E = 0.5 \text{ V/nm}$

为了进一步考察不同纳米颗粒与水的相互作用,我们将一个纳米颗粒溶解在一个周期性水盒子里(含有 1728 个水分子),并模拟了 12 ns, 后 10 ns 的轨迹用于统计相互作用.图 6(a) 给出了纳米颗粒与水的静电相互作用,显然,与球形纳米颗粒类似,带负电的管状颗粒与水的静电能是正电颗粒的 2 倍左右,这是由于水在负电颗粒表面的排列更加密集.无论是带正电还是负电,球颗粒的静电能要比管颗粒稍大一些,而 3 种管形颗粒的数值却比较接近.此外,图 6(b) 还给出了纳米颗粒与水的疏水相互作用,即范德华作用.与静电能相反,球形颗粒的疏水能要比管状颗粒小,并且这里不同尺寸管状颗粒疏水能的变化具有一定的规律.无论是带正电还是负电,随着颗粒变得细长,它的疏水能均减小.总的来说,纳米颗粒与水的相互作用主要取决于纳米颗粒的带电性质,其次则是颗粒的形状和电荷分布^[29].对于之前的球形纳米颗粒^[29],我们从纳米颗粒与水相互作用的角度解释了其跨膜运输的动力学.由于球形纳米颗粒结构规则,它们的输运动力学性能与相互作用较好的对应,但这里的管状纳米颗粒却不尽如此.这主要是由于当前通道的尺寸与纳米颗粒的尺寸相当,纳米颗粒形状的影响比较突出.

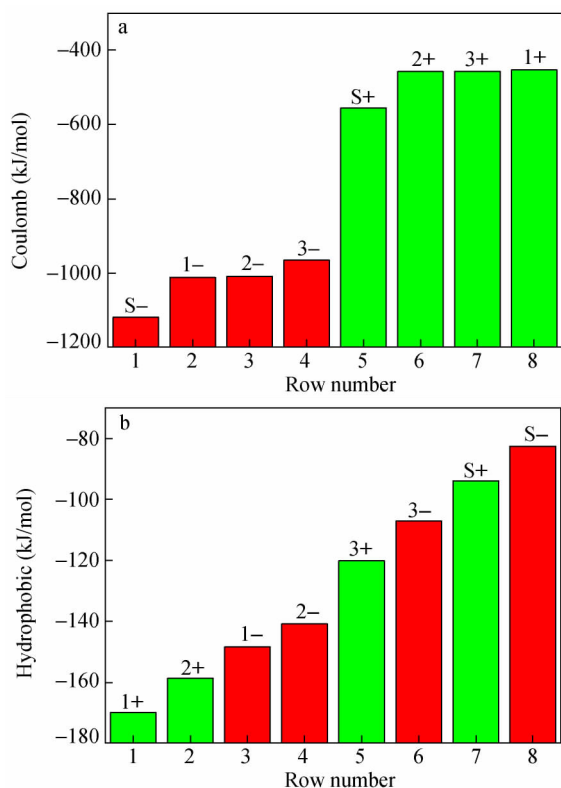


Fig. 6 The NP-water (a) coulomb and (b) hydrophobic interaction

3 结论

本文采用分子动力学方法研究了水溶液中管状带电纳米颗粒的跨膜运输过程. 这里主要考察了纳米颗粒的尺寸、所带的电性以及外驱动电场的大小对运输过程的影响. 研究发现,随着电场强度的增大,各种纳米颗粒的跨膜流量会迅速增大,并且有些颗粒会呈现出非单调的变化,这与之前的球形颗粒不同(单调增加);它们的跨膜时间则单调地减小,并符合幂指数规律,这与朗之万动力学的理论预期符合. 在同一个电场下,管状颗粒的

跨膜流量要比球形颗粒的小几倍到一个数量级,而跨膜时间则大几倍. 这主要是因为,管状纳米颗粒在形状上是各向异性的,它需要牺牲一定的旋转自由度才能进入通道. 因此,它们通常具有低的跨膜流量和长的跨膜时间. 最后,通过比较各种纳米颗粒与水的相互作用,发现与球形颗粒类似,带负电管状颗粒与水的静电作用是正电颗粒的两倍左右,并且它们的疏水作用依赖于管状颗粒的尺寸. 本文的研究加深了人们对于不同形状纳米颗粒跨膜运输的理解,对高效纳米载体的设计具有一定的参考意义.

REFERENCES

- 1 Auffan M, Rose J, Bottero J Y, Lowry G V, Jolivet J P, Wiesner M R. *Nat Nanotechnol*, 2009, 4: 634 ~ 641
- 2 Zhang Chengliang (张成亮), Wei Wei (韦玮), Liang Fuxin (梁福鑫), Yang Zhenzhong (杨振忠). *Scientia Sinica Chimica (中国科学: 化学)*, 2012, (11): 1616 ~ 1626
- 3 Liang F X, Shen K, Qu X Z, Zhang C L, Wang Q, Li J L, Liu J G, Yang Z Z. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 2379 ~ 2382
- 4 Song T J, Liang H J. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 10803 ~ 10806
- 5 Nel A E, Madler L, Velegol D, Xia T, Hoek E M V, Somasundaran P, Klaessig F, Castranova V, Thompson M. *Nat Mater*, 2009, 8: 543 ~ 557
- 6 Davis M E, Zuckerman J E, Choi C H J, Seligson D, Tolcher A, Alabi C A, Yen, Y, Heidel J D, Ribas A. *Nature*, 2010, 464: 1067 ~ 1070
- 7 Xia Y. *Nat Mater*, 2008, 7: 758 ~ 760
- 8 Service R F. *Science*, 2010, 330: 314 ~ 315
- 9 Huh D, Matthews B D, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin H Y, Ingber D E. *Science*, 2010, 328: 1662 ~ 1668
- 10 Xia T, Kovochich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, Sioutas C, Yeh J Y, Wiesner M R, Nel A E. *Nano Lett*, 2006, 6: 1794 ~ 1807
- 11 Poland C A, Duffin R, Kinloch I. *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 423 ~ 428
- 12 Yang Rongqiao (杨荣巧), Ding Datong (丁大同), Li Baohui (李宝会). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2011, (11): 1355 ~ 1360
- 13 Liu Yuan (刘源), Liang Haojun (梁好均). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2013, (4): 570 ~ 575
- 14 Guo J Y, Liang H J, Wang Z G. *J Chem Phys*, 2011, 134: 244904 (1 ~ 9)
- 15 Chi P, Li B H, Shi A C. *Phys Rev E*, 2011, 84: 021804 (1 ~ 4)
- 16 Guo Jiayi (郭佳意), Li Xuejin (李学进), Liang Haojun (梁好均). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2012, (2): 160 ~ 167
- 17 Guo J Y, Li X J, Liu Y, Liang H J. *J Chem Phys*, 2011, 134: 134906 (1 ~ 8)
- 18 Yang Z Y, Li S B, Zhang L X, ur Rehman A, Liang H J. *J Chem Phys*, 2010, 133: 154903 (1 ~ 10)
- 19 Wong-Ekkabut J, Baoukina S, Triampo W, Tang I M, Tieleman D P, Monticelli L. *Nat Nanotechnol*, 2008, 3: 363 ~ 368
- 20 Kraszewski S, Tarek M, Ramseyer C. *ACS Nano*, 2011, 5: 8571 ~ 8578
- 21 Pogodin S, Baulin V A. *ACS Nano*, 2010, 4: 5293 ~ 5300
- 22 Yang K, Ma Y Q. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 579 ~ 583
- 23 Ding H M, Tian W D, Ma Y Q. *ACS Nano*, 2012, 6: 1230 ~ 1238
- 24 Champion J A, Mitragotri S. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4930 ~ 4934
- 25 Zhang S L, Li J, Lykotraftitis G, Bao G, Suresh S. *Adv Mater*, 2009, 21: 419 ~ 424
- 26 Jin H, Heller D A, Sharma R, Strano M S. *ACS Nano*, 2009, 3: 149 ~ 158
- 27 Lan W J, Holden D A, Zhang B, White H S. *Anal Chem*, 2011, 83: 3840 ~ 3847
- 28 Tsutsui M, Hongo S, He Y, Taniguchi M, Gemma N, Kawai T. *ACS Nano*, 2012, 6: 3499 ~ 3505
- 29 Su J Y, de la Cruz M O, Guo H X. *Phys Rev E*, 2012, 85: 011504 (1 ~ 5)
- 30 Lindahl E, Hess B, van der Spoel D. *J Mol Model*, 2001, 7: 306 ~ 317
- 31 Jorgensen W L, Chandrasekhar J, Madura J D, Impey R W, Klein M L. *J Chem Phys*, 1983, 79: 926 ~ 936
- 32 Hummer G, Rasaiah J C, Noworyta J P. *Nature*, 2001, 414: 188 ~ 190

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF THE TRANSPORT OF CHARGED TUBE-LIKE NANOPARTICLES THROUGH A FLUIDIC CHANNEL

Liang Hao, Jia-ye Su, Hong-xia Guo

(*State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190*)

Abstract Molecular dynamics simulation is used to study the transport of charged tube-like nanoparticles (NPs) through a fluidic channel. Herein, the effect of NP size, charge nature and external electric field (E) on the transport dynamics is considered. With the increase of E , the NP flux increases remarkably, where some of them exhibit nonmonotonous variations that are different from the flux behaviors of spherical NPs. The translocation time yields to a power law decrease with E , which is in agreement with the prediction of Langevin dynamics. Under a given E , the flux of tube-like NPs is several times and even an order smaller than that of spherical NPs, and inversely the translocation time is several times larger. Compared to spherical NPs, the tube-like NPs should always sacrifice some rotational freedom to enter the channel, thus they have smaller flux and longer translocation time. These results enrich the understanding of the NP shape effect, which has implications in the design of high efficient nanocarriers.

Keywords Nanoparticle, Water, Transport, Channel, Molecular dynamics