PEG 修饰纳米颗粒穿过肺表面活性剂的分子动力学模拟

李木均 白轩 胡国庆* (中国科学院力学研究所 非线性力学国家重点实验室.

北京 100190. Email: guoqing.hu@imech.ac.cn)

摘要:金纳米颗粒(AuNP)用作纳米药物载体一直广受关注。而如何设计AuNP使其更容易穿过肺表面活性剂(PS)的磷脂单层膜、同时又最大程度地减少甚至杜绝对磷脂膜的破坏成为一个亟待解决的问题。 有实验发现,聚乙二醇(PEG)修饰纳米颗粒穿越磷脂双层膜取得了很好的效果^[1]。但关于 PEG 为什么有助于纳米颗粒穿膜的相关机理性研究相对缺乏。因此,本文采用 Martini 粗粒化模型、全面模拟了 PEG 修饰的 AuNP 穿过 PS 的过程。我们的结果为 PEG 修饰 AuNP 提供了指导、同时也一定程度上揭示了其穿 过 PS 的机理。

关键词: PEG 修饰 纳米颗粒 分子动力学模拟 肺表面活性剂

一、引言

近年来,许多学者通过改变纳米颗粒大小、形状、表面带电性以及用磷脂修饰纳米颗粒表面来研究纳米颗粒穿越磷脂膜,这些研究结果提高了我们对纳米颗粒与 PS 相互作用的认识^[2]。但是它们仍有很大的改进空间。因为 PEG 拥有极好的生物兼容性,所以用 PEG 修饰 AuNP 减少了细胞毒性。本文通过改变 PEG 密度、链长、带电性系统研究了 PEG 修饰 AuNP 的穿膜过程。结果发现,AuNP 穿膜效果的好坏与 PEG 密度、链长、带电性有密切关联。同时发现 PS 中的蛋白质对 AuNP 的穿膜效果有促进作用。

二、方法

我们采用 Martini 粗粒化力场^[3],初始模型如下



体系的大小是 31.8 nm×31.8 nm×100 nm,每个磷脂单层膜由 1120 个 DPPC 分子、480 个 POPG 分子、112 个 CHOL 分子、10 个 spb 蛋白质和 10 个 spc 蛋白质组成^[4]。 AuNP 核由 1289 个 C5 类型原子组成,核表面用 97、290 或者 482 个 N0 类型 S 原 子硫化处理。每条 PEG 由 3 到 8 个不等的单体组成^[5]。PEG 链末尾分别用 Qa 或者 Qd 类型原子表示羧基化或者氨基化。所有的模拟采用 NVT 控温,范德瓦尔斯(vdW) 截断半径是 1.2 nm, LJ 势从 0.9 nm-1.2 nm 光滑变换到 0。库仑作用势截断半径是 1.2 nm, 且从 0 nm-1.2 nm 光滑变换到 0。相对静电常数是 15, DPPC, POPG, CHOL 和蛋白质分开控温,采用 Berendsen 热浴,控温常数是 1 ps。时间步长是 10 fs, 模拟时间 200 ns。非键邻近列表 13 步更新一次。

三、结果与讨论

 首先比较颗粒表面带正负电的情况,结果如图 3 所示。在图 3 中, (a) (c) (e) 表面带 正电, (b) (d) (f) 表面带负电。(a) (b) 、(c) (d) 、(e) (f) 纳颗粒表面 PEG 密度分别为 20%、60%、100%。图 (3) 结果均是 200 ns 时的情况,且 PEG 链长为 3 个单体长。



 接着,讨论不同 PEG 密度下随时间变化情况,结果如图 4 所示。在图 4 中,(a)是 PEG 密度为 20%、(b) 是 PEG 密度为 100%。PEG 链长为 3 个单体长

由图3、图4可以得出结论有:(1)负电荷更有利穿膜;(2)PEG密度越高越不利于AuNP穿膜;

参考文献

- 1 Q. Hu, B. Jiao, X. Shi, R. P. Valle, Y. Y. Zuo and G. Hu, Effects of graphene oxide nanosheets on the ultrastructure and biophysical properties of the pulmonary surfactant film, Nanoscale, 2015, 7, 18025– 18029
- 2 J. Lin, H. Zhang, Z. Chen, Y. Zheng, Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship, ACS Nano 4 (2010) 5421–5429
- 3 S. J. Marrink, H. J. Risselada, S. Yefimov, D. P. Tieleman and A. H. De Vries, The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations, J. Phys. Chem. B, 2007, 111, 7812–7824
- 4 X. Lin, T. Bai, Y. Y. Zuo and N. Gu, Promote potential applications of nanoparticles as respiratory drug carrier: insights from molecular dynamics simulations, Nanoscale, 2014, 6, 2759–2767
- 5 Y. Xu, L. Deng, H. Ren, X. Zhang, F. Huang and T. Yue, Transport of nanoparticles across pulmonary surfactant monolayer: a molecular dynamics study, Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, 19, 17568–17576