

# 纳米颗粒与肺表面活性剂相互作用研究<sup>1</sup>

胡国庆<sup>1</sup> 焦豹<sup>2</sup>

(中国科学院力学研究所 LNM, 邮编 100190)

**摘要** 肺表面活性剂作为呼吸系统的第一道防线,它与吸入纳米颗粒之间的纳米/生物作用决定了颗粒的运动、颗粒的潜在医疗应用或者毒性作用。到目前为止,纳米颗粒与肺表面活性剂单层膜之间的相互作用机制仍然缺乏明确认识。采用分子动力学模拟,我们研究了纳米颗粒的亲水性和表面电荷将如何影响颗粒穿越行为及其与肺表面活性剂单层膜之间的相互作用。研究发现,亲水纳米颗粒通常会很快穿过单层膜,而疏水颗粒会被单层膜捕获并在压缩时被包裹在磷脂分子突起中。计算结果支持了与纳米颗粒性质密切相关的脂蛋白冕新模型,这种脂蛋白冕的形成对纳米颗粒毒性及呼吸给药方式的研究有重要意义。

**关键词:** 纳米颗粒, 肺表面活性剂, 分子动力学模拟, 脂蛋白冕

## 一、简介

由于其易用性及较小副作用,近年来基于纳米颗粒的呼吸给药方式获得了广泛关注。另一方面,越来越多的事实显示吸入的纳米颗粒可能引起副作用<sup>[1][2]</sup>。微小的纳米颗粒多数会一直到达呼吸道末端区域,从而与铺展在肺泡上的一层肺表面活性剂发生作用。肺表面活性剂是由肺泡上皮细胞分泌的一种类似于洗涤剂物质,由 90%的磷脂分子和大约 10%的蛋白质分子组成。肺表面活性剂具有双重作用:降低肺泡的表面张力和提供肺部的防护。复杂作用机制与纳米颗粒的物理化学特性、肺表面活性剂的分子组成、膜相变行为和单层膜生物力学特性密切相关。在此,我们采用分子动力学模拟,研究肺表面活性剂与不同物化特性的纳米颗粒之间的作用机理。所发展的粗粒化模型能够有效模拟接近真实状态的肺表面活性剂,为深入研究肺部的纳米/生物作用机制提供了有益探索<sup>[3]</sup>。

## 二、方法和结果

### 2.1 模拟方法

整个系统采用粗粒化分子动力学模型进行模拟,如图 1 所示。相对于全原子模型,粗粒化模型可采用更大的空间尺度和时间尺度。每一层肺表面活性剂单层膜包含 1120DPPC 分子、480 个 POPG 分子,其中掺混有 7 个 SP-B<sub>1-25</sub> 蛋白质分子和 7 个 SP-C 蛋白质分子。采用 MARTINI 粗粒化分子立场来描述这些粗粒分子及其与纳米颗粒的相互作用。每个纳米颗粒由 1721 粗粒化珠子组成,直径大约为 5 纳米,不同的珠子特性可用于改变颗粒的亲疏水特性和表面电荷特性。中间水层含有 158418 个水分子和 862 个钠离子。模拟采用开源分子模拟程序 GROMACS4.5.4 版本进行<sup>[4]</sup>。

---

<sup>1</sup>注: 973 课题(2011CB707604)、自然科学基金(11272321)资助

<sup>2</sup>报告人简介: 1969.10-, 流体力学, 研究员: guoqing.hu@imech.ac.cn

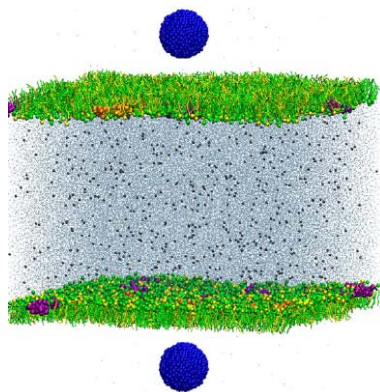


图1 粗粒化分子模拟的体系示意图

## 2.2 模拟结果

我们首先模拟了静态单层膜中纳米颗粒的运动状态，发现纳米颗粒的最终平衡位置主要取决于颗粒的亲疏水特性，如图2所示。亲水颗粒会穿过单层膜并进入水相，而疏水颗粒则会停留在单层膜中间，同时特定的蛋白质分子会吸附到颗粒表面，或者形成脂蛋白冕。

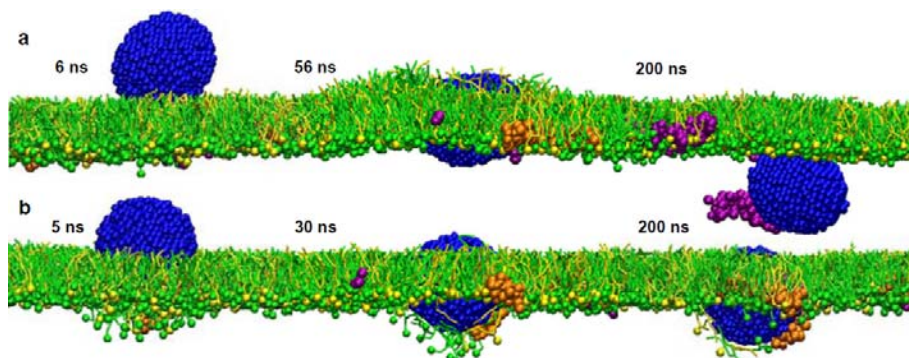


图2 不同亲疏水颗粒在单层膜中的平衡位置(a)亲水颗粒，(b)疏水颗粒

## 三、结论

研究发现颗粒的亲疏水特性、表面电荷等在纳米颗粒/肺表面活性剂的相互作用中起着重要作用，决定了颗粒表面脂蛋白冕的形成，开展吸入纳米颗粒毒性或者吸入式给药方式的研究首先需要考察脂蛋白冕。

## 参 考 文 献

- 1 Patton J S, Byron P R. Nature Review, 2007; 6: 67
- 2 Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Science, 2006; 311: 622
- 3 Hu G et al. ACS Nano, 2013; DOI: 10.1021/nm4054683
- 4 Lindahl E, Hess B, van der Spoel D. J Mol Model, 2001; 7: 306