

医学纳米颗粒对类细胞膜作用的仿真研究进展*

顾 宁** 林绪波

(东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096)

摘要 细胞膜是包围细胞质、维持细胞内部组分动态平衡的一个半透膜, 参与细胞黏附、离子传导、信号传导等分子生物学过程。类细胞膜提供了有效的模型研究这些生物学过程, 故而分子层面上研究医学纳米颗粒对类细胞膜的作用有助于评估纳米颗粒的生物安全性以及促进纳米颗粒的生物医学应用。本文初步探讨了医学纳米颗粒对类细胞膜作用的仿真研究进展, 并在此基础上结合膜生物物理学研究热点对后续的研究进行了展望。

关键词 医学纳米颗粒, 类细胞膜, 吸附, 跨膜, 仿真

学科分类号 Q2, Q6, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00279

纳米技术在材料科学、传感、生物成像、医药和生物学等领域具有重要的应用, 如量子点用于生物标记、碳纳米管和树状物(dendrimer)用于药物和基因递送等^[1-3], 因而得到社会的普遍关注。纳米-生物界面(nano-bio interface)问题的研究对于促进纳米颗粒安全的生物医学应用具有重要意义^[4]。其中, 纳米颗粒-细胞膜、纳米颗粒-蛋白质等生物分子相互作用一直是研究的重点。然而, 获得分子层面上相互作用的动力学信息一直是研究的重要挑战。近年来, 计算机模拟技术已被广泛应用于生物分子、纳米颗粒与生物分子作用的动力学研究, 与实验紧密结合共同探究纳米-生物界面问题^[5-9]。本文主要探讨医学纳米颗粒对类细胞膜作用的仿真研究进展。

1 医学纳米颗粒及其模型构建

由于纳米颗粒具有尺寸小、比表面积大、表面能高等特点, 使其具有独特光学、电学等性质, 在生物医学领域具有广泛的应用。我们称可应用于或进入人体内(如应用于为医学影像增强用的造影剂、纳米输药系统或药用纳米载体等生物医学应用)的纳米颗粒为医学纳米颗粒。如碳纳米管、金纳米颗粒等可用于生物传感, 磁性材料可用于MRI影像, 量子点用于荧光成像等, 脂质体、

dendrimer、聚合物、空心纳米结构等用于药物、基因载体, 磁性材料的磁热效应、金纳米颗粒及碳族纳米材料的光热效应直接用于杀死肿瘤组织^[10]。而纳米颗粒的不同化学组分、不同表面性质、不同结构等均可能影响纳米颗粒与细胞的相互作用, 从而影响其潜在的生物医学应用。因此, 构建纳米颗粒模型、利用分子模拟方法从分子层面上研究纳米颗粒与细胞膜等细胞组成部分的相互作用, 对促进纳米颗粒的生物医学应用具有重要的意义。

构建纳米颗粒模型的过程可分为四步: a. 根据所要研究的生物医学问题选择相应的力场(force field, FF); b. 基于纳米颗粒的结构特征选择初步的参数构建兼容于该力场的纳米颗粒模型; c. 基于现有成熟的实验结果, 进行相关的模拟, 与实验对照修正纳米颗粒的模型参数; d. 利用修正后纳米颗粒模型, 模拟我们所感兴趣的生物医学过程, 与实验共同阐释或预测相关的作用机理。

* 国家重大科学研究计划项目(2011CB933503), 教育部博士研究生学术新人奖。

** 通讯联系人。

Tel: 025-83794960, E-mail: guning@seu.edu.cn

收稿日期: 2013-06-19, 接受日期: 2013-07-04

2 类细胞膜模型

细胞膜的基本功能就是构成细胞的一个天然屏障. 不同细胞的细胞膜组分不同, 且不同组分的分布也是动态的, 从而可实现介导和调控构象变化、信号转导、输运和识别等过程. 正是因为细胞膜所起的重要作用以及细胞膜的复杂性, 许多不同的简化模型细胞膜系统(图 1)被发展, 以研究细胞膜不同组分的功能以及这些组分的组织和动力学过程^[11-13]. 这些简化的细胞膜模型大致可分为两类:

a. 单层磷脂膜, 包括气液界面的磷脂单分子层(lipid monolayer)、胶束(micelle)等; b. 双层磷脂膜, 包括悬浮的磷脂双分子层(lipid bilayer)、有衬底磷脂双分子层(supported lipid bilayer)、系住的有衬底磷脂双分子层(tethered supported lipid bilayer)、圆盘磷脂双分子层(bicelle)、脂质体(liposome)等. 不同类细胞膜模型在研究不同的纳米-生物界面问题过程中所起的作用不同.

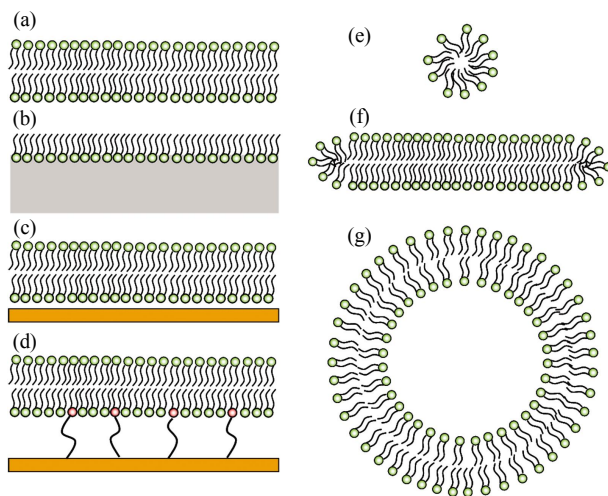


Fig. 1 Simplified model membrane systems

图 1 简化模型细胞膜系统

(a)无衬底磷脂双分子层. (b)气液界面的磷脂单分子层. (c)有衬底磷脂双分子层. (d)系住的有衬底磷脂双分子层. (e)胶束. (f)圆盘磷脂双分子层. (g)囊泡或脂质体.

3 医学纳米颗粒与类细胞膜作用的仿真研究

3.1 常用动力学仿真方法简介

医学纳米颗粒与细胞膜的作用研究对促进纳米颗粒的生物学具有重要意义. 仿真研究医学纳米

颗粒与类细胞膜的作用, 可有效辅助实验解释纳米-生物界面的机理问题. 与实验和理论研究不同的是, 仿真研究由于时间、空间尺度的限制使其只能从分子层面上研究复杂系统的某些相关方面. 与此同时, 仿真与实验和理论有紧密结合, 仿真模型的参数来自理论或者实验数据^[14-15]. 按照时间、空间尺度从小到大的顺序, 常用的动力学仿真方法依次为量子力学方法、全原子模拟方法、粗粒度或介观模拟方法、连续体模拟方法(图 2). 其中, 全原子模拟方法、粗粒度模拟方法被广泛应用于研究纳米颗粒与类细胞膜作用的分子层面上的动力学信息^[16-20]. 纳米颗粒与类细胞膜作用的研究包括两个方面: a. 纳米颗粒吸附于类细胞膜过程; b. 纳米颗粒跨越类细胞膜过程.

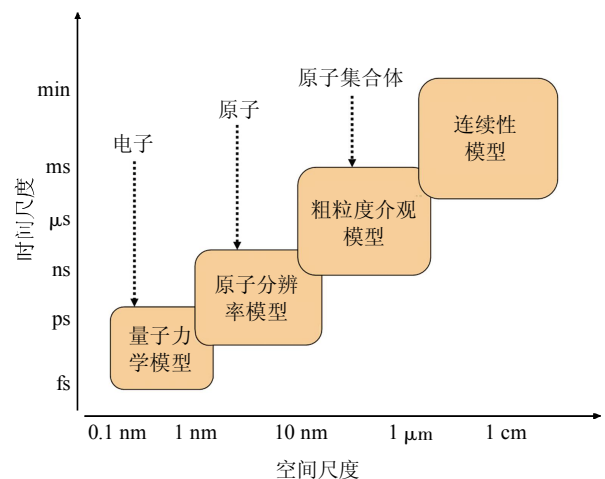


Fig. 2 Common dynamic simulation methods on different time and length scales

图 2 不同时间、空间尺度上常用动力学仿真方法简介

3.2 医学纳米颗粒吸附类细胞膜动力学过程

细胞膜是医学纳米颗粒与细胞作用的第一道屏障, 纳米颗粒吸附于细胞膜的动力学过程研究对研究纳米颗粒跨膜机理或纳米颗粒介导信号转导等生物学过程具有重要的作用^[4, 21]. 如吸附于 DOPC (dioleoylphosphatidylcholine) 磷脂双分子层上的方形脂质纳米颗粒可通过与磷脂分子层的组分交换以实现其自身的解吸附^[22], 表面修饰谷胱甘肽 (glutathione) 的发光金纳米颗粒可抑制血清蛋白的吸附及实现纳米吸附细胞膜的 pH 调控^[23], 纳米颗粒的尺寸、表面性质等影响血清蛋白等的吸附, 并进一步影响纳米颗粒吸附细胞膜乃至跨膜过程^[24].

Larson 等^[25]发现, 通过在纳米颗粒与表面修饰的亲水分子间引入一疏水层, 可有效地抑制蛋白的吸附, 从而阻止后续的跨膜过程. 为进一步从分子层面上获得不同性质的纳米颗粒吸附细胞膜的动力学信息, 不同的仿真研究方法被用于研究纳米颗粒与类细胞膜的作用. 仿真研究表明, 亲水性纳米颗粒倾向于吸附类细胞膜, 疏水性纳米颗粒不易于吸附在类细胞膜的表面而倾向于进入类细胞膜的疏水区^[26-28], 而当疏水性纳米颗粒的直径大于或远大于 8 nm 时, 纳米颗粒亦不易于进入类细胞膜的疏水区^[29]. Yang 等^[30]利用耗散粒子动力学(dissipative particle dynamics, DPD)模拟方法, 研究了不同形状的亲水纳米颗粒与类细胞膜的作用, 结果表明, 不同形状的纳米颗粒与类细胞膜间具有不同的接触面积, 因而吸附于类细胞膜上的动力学存在明显差异, 形状因素是影响纳米颗粒吸附类细胞膜动力学的一个重要因素. Lin 等^[31]利用有衬底磷脂双分子层模型研究了表面电荷性质及局部升温对亲水性纳米颗粒吸附类细胞膜动力学的影响, 结果表明, 亲水性纳米颗粒吸附类细胞膜的行为受纳米颗粒的表面电荷性质调控: 表面电荷密度越大, 纳米颗粒越易吸附于类细胞膜表面; 负电荷纳米颗粒相对正电荷纳米颗粒更易吸附于类细胞膜表面. 此外, Lin 等发现, 纳米颗粒的局部升温(如磁性材料的磁热效应、金纳米材料及部分碳簇纳米材料的光热效应等)可扰动类细胞膜临近纳米颗粒部分的磷脂分子的热运动、扩散能力等, 进而扰动纳米颗粒吸附类细胞膜的动力学行为.

3.3 医学纳米颗粒跨类细胞膜动力学过程

医学纳米颗粒跨细胞膜的途径大概可分为两类: 内吞途径和自由扩散^[32](图 3). 实验上从分子层面研究纳米颗粒跨细胞膜的动态过程仍具有很大的挑战性, 而仿真模拟的方式可有效地辅助研究这些动态过程. 通过仿真模拟研究医学纳米颗粒与类细胞膜间的作用, 发现纳米颗粒的尺寸、形状、表面性质等对其跨类细胞膜动力学具有决定性作用.

3.3.1 尺寸.

纳米颗粒的跨膜过程及跨膜机理对纳米颗粒的药物输运载体等生物医学应用具有重要的启示意义. 大量的实验表明, 纳米颗粒主要通过内吞途径进入细胞. 然而, 最近的实验和模拟结果均表明小尺寸纳米材料可通过被动扩散形式跨膜^[6, 27-28], 纳米颗粒经由内吞途径跨膜还是通过自由扩散跨膜与纳米颗粒的尺寸紧密相关. 模拟研究进一步表

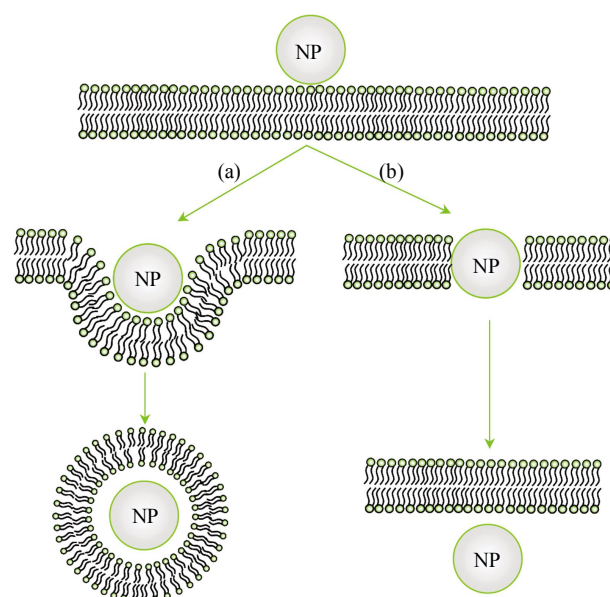


Fig. 3 The pathways of nanoparticles across the membrane

图 3 纳米颗粒跨膜途径

(a) 内吞途径. (b) 自由扩散途径.

明, 直径 ≤ 8 nm 的纳米颗粒自发嵌入磷脂双分子层热力学分析均是稳定的^[29]. 可见, 尺寸是影响纳米颗粒与磷脂膜作用的一个重要因素.

Lin、Li 等^[33-34]运用粗粒度分子动力学模拟方法研究了纳米颗粒的尺寸对其经由自由扩散跨膜过程的影响. 通过对纳米颗粒与 DPPC 磷脂双分子层作用动力学轨迹的分析及自由能等热力学参数计算, 他们发现, 直径小于 DPPC 膜厚(约 4 nm)的疏水纳米颗粒尺寸越大越容易扩散内嵌入膜, 并稳定在膜内中心处, 而直径大于 DPPC 膜厚的疏水纳米颗粒尺寸越大越不容易内嵌入膜内. 纳米颗粒首先吸附于磷脂双分子层表面, 对磷脂膜结构产生扰动并形成瞬时孔洞, 随着纳米颗粒的逐步深入, 孔洞亦随之自我修复. 嵌入磷脂双分子层中的纳米颗粒对磷脂膜的结构和性质亦存在一定扰动, 尺寸越大纳米颗粒的扩散能力越小、其嵌入区域的磷脂分子越疏松.

纳米颗粒的尺寸在其经由内吞途径跨膜过程中的作用得到了实验的广泛关注^[35-36], 然而该过程分子水平上的动力学作用信息仍相对匮乏. 由于实验研究中内吞过程的复杂性(内吞过程有蛋白质参与)

及对计算资源的要求等, 模拟研究尺寸在纳米颗粒内吞过膜过程中的作用仍具有较大的挑战。

3.3.2 形状. 理解不同形状的纳米颗粒如何与磷脂膜作用对药物及基因输运具有重要意义。然而, 分子层面上的这种相互作用信息较少。Yang、Li、Vácha 等^[30, 37-38]运用耗散粒子动力学(DPD)模拟方法研究了不同形状(球形、椭球形、棒状、盘状、图钉形等)的纳米颗粒与磷脂膜的作用, 包括无膜受体以及膜受体参与情形。无膜受体参与时, 纳米颗粒的形状各向异性及其初始取向对其与磷脂膜作用至关重要。纳米颗粒跨磷脂膜能力由纳米颗粒与磷脂膜的接触面积以及接触部分磷脂膜的局部弯曲程度决定, 接触面积则受纳米颗粒的形状、初始取向及其在溶液中旋转运动等因素直接影响。当膜受体参与相互作用时, 纳米颗粒的旋转可调控受配体作用与膜局部弯曲之间的竞争。此时不同形状纳米颗粒跨膜的过程大致可分为两个阶段: a. 磷脂膜的内陷; b. 磷脂膜对纳米颗粒的包裹。由于受配体结合能较强, 纳米颗粒通过旋转使其与磷脂膜接触面积最大以实现第一阶段; 第二阶段的包裹动力学主要由弯曲程度最大的局部控制。不同形状的纳米颗粒在不同阶段表现出不同的取向偏好, 在内吞过程中可能调整取向并破坏内吞过程的对称性。具体纳米材料(碳纳米管^[39]、石墨烯^[40]等)的模拟结果与上述模拟结果基本一致, 形状在纳米颗粒跨类细胞膜过程中亦具有重要意义。

3.3.3 表面性质. 表面性质如亲疏水性、表面电荷、表面修饰等可决定纳米颗粒在体内、体外及环境中的行为^[41-42], 纳米颗粒的表面性质在纳米颗粒与类细胞膜的作用中亦扮演着重要的角色^[9]。Li 等^[29]仿真研究不同亲水性的纳米颗粒在跨电中性 DPPC(dipalmitoylphosphatidylcholine)磷脂双分子层过程的差异, 发现一定尺寸的疏水性纳米颗粒可能通过自由扩散的方式跨膜, 而亲水性纳米颗粒由于其跨膜过程中存在一个很大能垒, 以致其只能借助外界能量实现内吞跨类细胞膜。而 Ding 等^[43]利用两性分子非共价吸附于亲水性纳米颗粒表面, 借助仿真模拟证明该方式可实现亲水性纳米颗粒的扩散跨膜。Li 等^[44]研究了不同表面电荷性质的亲水性纳米颗粒与电中性 DPPC 磷脂双分子层的相互作用, 研究表明, 吸附在膜上的表面带正电的纳米颗粒可抑制自身进一步被磷脂膜包裹, 而表面带负电的纳米颗粒则会促进膜对其的包裹。随着表面电荷密度的增强, 膜包裹颗粒的程度也逐渐增强, 从而实现

非特异性内吞跨膜过程。Ding 等^[45]考察不同配体修饰纳米颗粒的情形, 发现受配体作用的强弱、配体密度、配体长度、配体硬度均能有力地影响受体介导的内吞过程。较长的配体促进纳米颗粒吸附于磷脂膜但却阻止其内吞跨膜, 而高配体密度、硬度可促进纳米颗粒的内吞过程。Li 等^[46]运用动力学模拟研究进一步揭示了疏水、亲水配体的排列方式直接影响纳米颗粒跨膜速率的这一现象所蕴藏的物理机理。他们发现, 当纳米颗粒表面的疏水、亲水配体交替排列形成图案(pattern)时, 纳米颗粒的旋转自由度受到约束, 纳米颗粒跨膜所需克服的能垒也最低。这些研究结果对设计不同表面图案的纳米颗粒以控制其跨膜能力具有重要的指导意义。

4 仿真研究对实际应用技术发展的可能启发

医学纳米颗粒的应用离不开对其与细胞作用的研究, 对纳米颗粒与细胞膜作用的研究则是其中一个重要部分。纳米颗粒与细胞作用过程中, 可能造成 DNA、蛋白质、细胞膜、细胞骨架等的分子结构发生变化, 从而扰动细胞周期、细胞膜通透性、信号转导、细胞形态、细胞黏附和迁移等生命过程^[41, 47-50], 因而获得分子层面上的作用信息对于推动医学纳米颗粒的应用具有重要意义。然而, 由于细胞膜组成成分复杂以及分子层面上的实验研究手段仍是一个挑战, 使得实验获得纳米颗粒与细胞膜分子层面上的作用信息困难重重。仿真研究, 尤其是分子动力学模拟研究, 可以有效地辅助实验获得分子层面上纳米颗粒与细胞的作用信息^[51]。

简单地说, 仿真研究可促进: a. 验证实验的结果及其假设, 促进机理解释和实验技术的发展; b. 辅助实验评估纳米颗粒潜在的生物安全性隐患; c. 辅助及指导实验设计纳米颗粒以实现纳米颗粒的生物医学应用与生物安全性的平衡; d. 辅助实验进行药物研发^[50-52]等等。

5 小结与展望

本文初步探讨了医学纳米颗粒对类细胞膜作用的仿真研究进展。目前的仿真研究主要集中在纳米颗粒对类细胞膜的结构和性质扰动, 以及纳米颗粒的跨膜动力学; 类细胞膜模型主要采用磷脂分子层, 以及简化的受配体作用模型^[37-39]。通过仿真研究可以获得分子层面上的动力学作用信息, 以促进相关机理的解释以及纳米颗粒的优化设计。

然而, 细胞膜的组成远远复杂于单纯的磷脂分

子层结构, 通道蛋白^[53-54]、糖蛋白^[55]、G 蛋白偶联受体(GPCR)^[56]、信号传导分子(如 Ras 蛋白^[57-58])、脂筏结构^[59]、糖脂^[60]、胆固醇^[61]等生物分子在细胞膜中扮演着重要的角色. 因此, 仿真研究纳米颗粒与复杂化的类细胞膜作用将是发展趋势之一(图 4). 此外, 纳米颗粒仿真模型(如金纳米颗粒的粗粒度模型^[62])的构建在研究其与细胞膜作用的过程中仍是一个重要挑战.

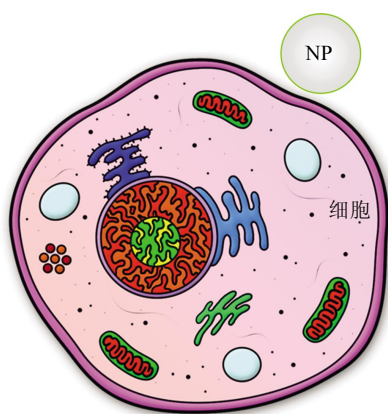


Fig. 4 Schematic diagram of nanoparticle-cell interactions
图 4 纳米颗粒与细胞作用示意图

参 考 文 献

- [1] Alivisatos A P, Gu W W, Larabell C. Quantum dots as cellular probes. *Annu Rev Biomed Eng*, 2005, **7**: 55-76
- [2] Peer D, Karp J M, Hong S, *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(12): 751-760
- [3] Yang W R, Thordarson P, Gooding J J, *et al.* Carbon nanotubes for biological and biomedical applications. *Nanotechnology*, 2007, **18**(41): 412001
- [4] Nel A E, Mädler L, Velegol D, *et al.* Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*, 2009, **8**(6): 543-557
- [5] Zhao G P, Perilla J R, Yufenyuy E L, *et al.* Mature HIV-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics. *Nature*, 2013, **497**(7451): 643-646
- [6] Verma A, Uzun O, Hu Y H, *et al.* Surface-structure-regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles. *Nat Mater*, 2008, **7**(5): 588-595
- [7] Li Y F, Li X J, Li Z H, *et al.* Surface-structure-regulated penetration of nanoparticles across a cell membrane. *Nanoscale*, 2012, **4**(12): 3768-3775
- [8] Qiao R, Roberts A P, Mount A S, *et al.* Translocation of C₆₀ and its derivatives across a lipid bilayer. *Nano Lett*, 2007, **7**(3): 614-619
- [9] Chen R, Ratnikova T A, Stone M B, *et al.* Differential uptake of carbon nanoparticles by plant and mammalian cells. *Small*, 2010, **6**(5): 612-617
- [10] Webster T J (Editor). *Safety of Nanoparticles: From Manufacturing to Medical Applications*. Berlin: Springer, 2009: 89-109
- [11] Chan Yee-Hung M, Boxer S G. Model membrane systems and their applications. *Curr Opin Chem Biol*, 2007, **11**(6): 581-587
- [12] van Meer G, Voelker D R, Feigenson G W. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, **9**(2): 112-124
- [13] Butterfield S M, Lashuel H A. Amyloidogenic protein - membrane interactions: mechanistic insight from model systems. *Angew Chem Int Ed*, 2010, **49**(33): 5628-5654
- [14] Grotendorst J, Attig N, Blügel S, *et al.* *Multiscale Simulation Methods in Molecular Sciences*. Germany: Jülich Supercomputing Centre, 2009: 1-37
- [15] Cohen Y, Rallo R, Liu R, *et al.* In silico analysis of nanomaterials hazard and risk. *Acc Chem Res*, 2013, **46**(3): 802-812
- [16] Monticelli L, Salonen E, Ke P C, *et al.* Effects of carbon nanoparticles on lipid membranes: A molecular simulation perspective. *Soft Matter*, 2009, **5**(22): 4433-4445
- [17] Gurtovenko A A, Anwar J, Vattulainen I. Defect-mediated trafficking across cell membranes: insights from in silico modeling. *Chem Rev*, 2010, **110**(10): 6077-6103
- [18] 顾宁, 李洋. 纳米颗粒对细胞膜的作用. *生物物理学报*, 2010, **26**(8): 623-637
- [19] Gu N, Li Y. *Acta Biophys Sinica*, 2010, **26**(8): 623-637
- [20] Makarucha A J, Todorova N, Yarovsky I. Nanomaterials in biological environment: a review of computer modelling studies. *Eur Biophys J Biophys Lett*, 2011, **40**(2): 103-115
- [21] Ke P C, Lamm M H. A biophysical perspective of understanding nanoparticles at large. *Phys Chem Chem Phys*, 2011, **13**(16): 7273-7283
- [22] Albanese A, Tang P S, Chan W C W. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annu Rev Biomed Eng*, 2012, **14**: 1-16
- [23] Vandoolaeghe P, Rennie A R, Campbell R A, *et al.* Adsorption of cubic liquid crystalline nanoparticles on model membranes. *Soft Matter*, 2008, **4**(11): 2267-2277
- [24] Yu M X, Zhou C, Liu J B, *et al.* Luminescent gold nanoparticles with pH-dependent membrane adsorption. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(29): 11014-11017
- [25] Walkey C D, Olsen J B, Guo H B, *et al.* Nanoparticle size and surface chemistry determine serum protein adsorption and macrophage uptake. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(4): 2139-2147
- [26] Larson T A, Joshi P P, Sokolov K. Preventing protein adsorption and macrophage uptake of gold nanoparticles *via* a hydrophobic shield. *ACS Nano*, 2012, **6**(10): 9182-9190
- [27] Li Y, Chen X, Gu N. Computational investigation of interaction between nanoparticles and membranes: hydrophobic/hydrophilic effect. *J Phys Chem B*, 2008, **112**(51): 16647-16653
- [28] Qiao R, Roberts A P, Mount A S, *et al.* Translocation of C₆₀ and its derivatives across a lipid bilayer. *Nano Lett*, 2007, **7**(3): 614-619

- [28] Wong-Ekkabut J, Baoukina S, Triampo W, *et al.* Computer simulation study of fullerene translocation through lipid membranes. *Nat Nanotechnol*, 2008, **3**(6): 363–368
- [29] Ginzburg V V, Balijepalli S. Modeling the thermodynamics of the interaction of nanoparticles with cell membranes. *Nano Lett*, 2007, **7**(12): 3716–3722
- [30] Yang K, Ma Y Q. Computer simulation of the translocation of nanoparticles with different shapes across a lipid bilayer. *Nat Nanotechnol*, 2010, **5**(8): 579–583
- [31] Lin X B, Wang C L, Wang M, *et al.* Computer simulation of the effects of nanoparticles' adsorption on the properties of supported lipid bilayer. *J Phys Chem C*, 2012, **116**(33): 17960–17968
- [32] Canton I, Battaglia G. Endocytosis at the nanoscale. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(7): 2718–2739
- [33] Lin X B, Li Y, Gu N. Nanoparticle's size effect on its translocation across a lipid bilayer: a molecular dynamics simulation. *J Comput Theor Nanos*, 2010, **7**(1): 269–276
- [34] Li Y, Gu N. Computer simulation of the inclusion of hydrophobic nanoparticles into a lipid bilayer. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, **10**(11): 7616–7619
- [35] Jiang W, Kim B Y S, Rutka J T, *et al.* Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent. *Nat Nanotechnol*, 2008, **3**(3): 145–150
- [36] Ma X W, Wu Y Y, Jin S B, *et al.* Gold nanoparticles induce autophagosome accumulation through size-dependent nanoparticle uptake and lysosome impairment. *ACS Nano*, 2011, **5**(11): 8629–8639
- [37] Li Y, Yue T T, Yang K, *et al.* Molecular modeling of the relationship between nanoparticle shape anisotropy and endocytosis kinetics. *Biomaterials*, 2012, **33**(19): 4965–4973
- [38] Vácha R, Martínez-Veracoechea F J, Frenkel D. Receptor-mediated endocytosis of nanoparticles of various shapes. *Nano Lett*, 2011, **11**(12): 5391–5395
- [39] Shi X H, von dem Bussche A, Hurt R H, *et al.* Cell entry of one-dimensional nanomaterials occurs by tip recognition and rotation. *Nat Nanotechnol*, 2011, **6**(11): 714–719
- [40] Titov A V, Král P, Pearson R. Sandwiched graphene-membrane superstructures. *ACS Nano*, 2010, **4**(1): 229–234
- [41] Kim S T, Saha K, Kim C, *et al.* The role of surface functionality in determining nanoparticle cytotoxicity. *Acc Chem Res*, 2013, **46**(3): 681–691
- [42] Verma A, Stellacci F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions. *Small*, 2010, **6**(1): 12–21
- [43] Ding H M, Tian W D, Ma Y Q. Designing nanoparticle translocation through membranes by computer simulations. *ACS Nano*, 2012, **6**(2): 1230–1238
- [44] Li Y, Gu N. Thermodynamics of charged nanoparticle adsorption on charge-neutral membranes: a simulation study. *J Phys Chem B*, 2010, **114**(8): 2749–2754
- [45] Ding H M, Ma Y Q. Role of physicochemical properties of coating ligands in receptor-mediated endocytosis of nanoparticles. *Biomaterials*, 2012, **33**(23): 5798–5802
- [46] Li Y F, Li X J, Li Z H, *et al.* Surface-structure-regulated penetration of nanoparticles across a cell membrane. *Nanoscale*, 2012, **4**(12): 3768–3775
- [47] Mahmoudi M, Azadmanesh K, Shokrgozar M A, *et al.* Effect of nanoparticles on the cell life cycle. *Chem Rev*, 2011, **111**(5): 3407–3432
- [48] Krug H F, Wick P. Nanotoxicology: an interdisciplinary challenge. *Angew Chem Int Edit*, 2011, **50**(6): 1260–1278
- [49] Wu Y L, Putcha N, Ng K W, *et al.* Biophysical responses upon the interaction of nanomaterials with cellular interfaces. *Acc Chem Res*, 2013, **46**(3): 782–791
- [50] Pelaz B, Charron G, Pfeiffer C, *et al.* Interfacing engineered nanoparticles with biological systems: anticipating adverse nano-bio interactions. *Small*, 2013, **9**(9): 1573–1584
- [51] Borhani D W, Shaw D E. The future of molecular dynamics simulations in drug discovery. *J Comput Aided Mol Des*, 2012, **26**(1): 15–26
- [52] Durrant J D, McCammon J A. Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC Biol*, 2011, **9**: 71
- [53] Maffeo C, Bhattacharya S, Yoo J, *et al.* Modeling and simulation of ion channels. *Chem Rev*, 2012, **112**(12): 6250–6284
- [54] Gu R X, Liu L A, Wei D Q, *et al.* Free energy calculations on the two drug binding sites in the M2 proton channel. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(28): 10817–10825
- [55] Aller S G, Yu J, Ward A, *et al.* Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*, 2009, **323**(5960): 1718–1722
- [56] Strasser A, Wittmann H J. *Modelling of GPCRs: A Practical Handbook*. Springer, 2013, 1–10
- [57] Janosi L, Li Z L, Hancock J F, *et al.* Organization, dynamics, and segregation of Ras nanoclusters in membrane domains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(21): 8097–8102
- [58] Li Z L, Janosi L, Gorfe A A. Formation and domain partitioning of H-ras peptide nanoclusters: effects of peptide concentration and lipid composition. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(41): 17278–17285
- [59] Risselada H J, Marrink S J. The molecular face of lipid rafts in model membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105** (45): 17367–17372
- [60] López C A, Sovova Z, van Eerden F J, *et al.* Martini force field parameters for glycolipids. *J Chem Theory Comput*, 2013, **9**(3): 1694–1708
- [61] Wennberg C L, van der Spoel D, Hub J S. Large influence of cholesterol on solute partitioning into lipid membranes. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(11): 5351–5361
- [62] Lin J Q, Zhang H W, Chen Z, *et al.* Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship. *ACS Nano*, 2010, **4**(9): 5421–5429

The Interactions of Medical Nanoparticles With Model Cell Membrane: a Review of Simulation Studies*

GU Ning**, LIN Xu-Bo

(State Key Laboratory of Bioelectronics, Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China)

Abstract Cell membrane is a thin semi-permeable membrane that surrounds the cytoplasm and protects the homeostasis of internal components of a cell, which is also involved in a variety of molecular biological processes such as cell adhesion, ion conductivity and cell signaling. Model cell membrane may provide an efficient alternative for studying these processes. Hence, studying the interactions between medical nanoparticles and model cell membrane may play an important role in evaluating the biosafety of nanoparticles and promoting the biomedical applications of nanoparticles. In this paper, we reviewed the recent progresses of simulation studies of the interactions between medical nanoparticles and model cell membrane. And on this basis, we proposed the future research directions considering the focuses of modern membrane biophysics.

Key words medical nanoparticles, model cell membrane, adsorption, translocation, simulations

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00279

* This work was supported by grants from The National Important Basic Research Program of China (2011CB933503) and The Outstanding Ph.D. Student Program of China's Ministry of Education.

**Corresponding author.

Tel: 86-25-83794960, E-mail: guning@seu.edu.cn

Received: June 19, 2013 Accepted: July 4, 2013