

分子模拟在纳米载药材料中的应用研究进展

龚铭城,周良良,马欣悦,陈振华*

(江西科技师范大学药学院 江西省药物分子设计与评价重点实验室,南昌 330013)

摘要:纳米载药系统因其可改善药代动力学特性、降低毒性、控制溶出,还具有靶向性,已成为近年来生物医学领域的研究热点。分子模拟是一种新颖的节省资源的预测方法,可用于模拟研究在不同条件下纳米粒子的形成、行为和结构变化的相关信息,其计算结果有助于预测实验所需材料。本综述介绍了不同尺度的模拟方法,包括全原子分子动力学(AAMD)、蒙特卡洛(MC)、粗粒分子动力学(CGMD)和耗散粒子动力学(DPD)方法,并对其理论基础及最新模拟进展进行了阐述。

关键词:分子模拟; 纳米材料; 药物载体; 相互作用

引言

纳米技术是一个跨学科领域,常用于制药^[1]、食品加工^[2]、材料^[3]、电子^[4]等领域,其多种用途引起了人们的广泛关注,并取得重大进展。近年来纳米技术已成为主导的药物设计方法,2019 年全球纳米药物市场总值达到了 1652 亿元,预计 2026 年可增长到 3708 亿元,年复合增长率为 13.0%。在许多传统剂型难以达到理想药效的情况下,使用聚合物和化学官能团修饰纳米颗粒可以改善其药代动力学特性、控制溶出、降低毒性^[5],还具有靶向性,是目前药物剂型研究的热点和重点。由于药物载体通常具有多组分和复杂的微观结构,及实验条件的限制,通常难以观察纳米颗粒的微观形态及分布,不利于进一步的研究。分子模拟(molecular simulation or modelling and simulation)方法可以有效克服这一缺点,利用计算机模拟分子微观行为,为纳米载药系统的研究提供了新的见解,为进一步研究提供了更可靠的方向,且节约了实验成本。

1 分子模拟在纳米载药领域的应用方法

目前已开发了不同尺度的模拟方法,包括量子力学/分子力学(QM/MM)、全原子分子动力学(AAMD),蒙特卡洛(MC),粗粒分子动力学(CGMD)和耗散粒子动力学(DPD)方法,分为三个尺度,如表 1 所示。

1976 年 Warshel 和 Levitt 提出了把量子力学与分子力学相结合的方法^[6](QM/MM 法),该方法有量子化学(QM)方法计算精度高的优势,又结合了分子力学(MM)的快速计算,多用于大分子参与的化学反应的计算。AAMD 通常用于研究微观尺度的聚合物单链行为,而 CGMD、DPD 和 MC 则适用于较大的嵌段共聚物和共混体系。其中 DPD 多用于研究不同的刺激响应性聚合物,通过改变力场、键合参数或溶剂环境可以轻松模拟不同宏观状态下的聚合物,包括 pH、温度、溶剂和光响应性聚合物的模拟。因此,本文综述了三大尺度中全原子分子模拟、介观尺度分子模拟的具体应用。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2022.08.003

收稿:2021-05-24;修回:2021-08-05;

基金项目:江西省自然科学基金项目(20202BABL206151),大学生创新创业项目(20211504108);

作者简介:龚铭城(1998-),女,硕士研究生,研究方向为药物新剂型及质量分析;

* 通讯联系人:陈振华(1982-),男,博士,研究方向为药物新剂型及质量分析。E-mail: zhenhuachen@jxstnu.edu.cn.

表 1 不同类型计算机模拟的尺度及其主要应用

Table 1 Scales of different types of computer simulations and their main applications

模拟尺度	模拟方法	时间尺度	空间尺度	应用
量子力学方法	量子力学/分子力学 (QM/MM)	ps	0.1~1nm	大分子参与的化学反应的计算,酶催化、 蛋白质等参与的化学反应
全原子分子模拟	分子动力学(MD) 蒙特卡洛法(MC)	ns	1~10nm	微观尺度的聚合物单链行为
介观尺度分子模拟	耗散粒子动力学(DPD) 粗粒度分子动力学(CGMD) 介观动力学(MesoDyn)	ns~μs	10~100nm 100nm~1μm	较大嵌段共聚物和共混体系等

2 全原子分子模拟应用

2.1 分子动力学法

分子动力学(Molecular Dynamics,MD),以牛顿运动方程式(1)为基础:

$$F_i = m_i a_i$$

(1)

式中, F_i 为作用在粒子上的力, m_i 和 a_i 分别为粒子的质量和作用在粒子上的加速度。赋予分子初始运动状态后进行统计计算后,得到下一步的坐标,循环 N 次(N =原子数)后输出最后的坐标和速度,用坐标的二级导数得到式(2):

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i}$$

(2)

通过积分求解每个粒子和整个体系的牛顿运动方程,得到热力学性质。求解牛顿运动方程积分方法大致分为两类:预测方法和预测校正方法。前者可通过已知坐标预测下一步坐标,如 Verlet 算法;后者则先预测最新坐标,再通过校正得到初始坐标,如 Gear 算法。还可进一步研究体系的其他宏观性质,如径向分布函数、扩散系数、均方位移等,如图 1 所示。

常用经典力场有 CHARMM^[7]、AMBER^[8]、GROMOS^[9] 和 COMPASS^[10],其适用范围及特性如表 2 所示。

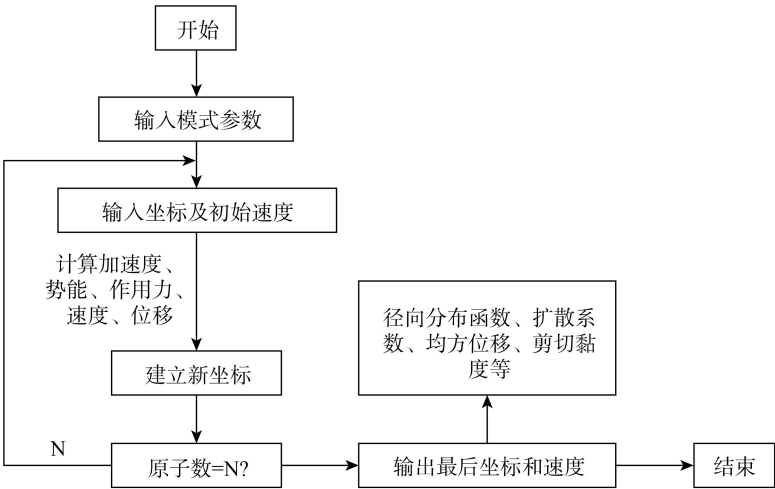


图 1 分子动力学运算流程

Figure 1 Molecular dynamics calculation process

表 2 力场简介

Table 2 Introduction to force field

力场名称	应用范围	特性
CHARMM	生物分子	可用于能量最小化、分子动力学、蒙特卡洛模拟等
AMBER	生物分子、 有机物	常用于对生物大分子的计算,对小分子体系的计算结果常常不能令人满意。 势能函数简单,因此计算量小。
GROMOS	生物分子	用于蛋白质的较好的通用力场,特别是用于软核电势引起的自由能波动。
COMPASS	通用	是第一个出自量子力学从头计算的力场,能够准确预报孤立态和凝聚态分子的分子结构、构象、 振动、热力学性质的分子力场。也是第一个把以往分别处理的有机分子体系的力场与无机分子体系的 力场统一的分子力场,能够模拟有机和无机小分子,高分子,一些金属离子、金属氧化物与金属。

近年来,刺激响应性纳米药物载体成为研究热点^[11]。Tang 等^[12]为探索乙酰化直链淀粉-客体 V 型螺旋配合物(AAGHCs)的热响应特性及其作为热响应性药物载体的潜在用途,构建了不同类型的 AAGHCs,通过 MD 模拟和相应的实验研究了它们的热响应特性。为找到一个拟合指数来量化热响应差异,计算了每种络合物的结合能(L-J 势和库伦势),因分子为中性,静电相互作用较弱,结合能以 L-J 势为主。氢键是维持螺旋结构的关键元素,由于模拟过程中各原子的剧烈波动,氢键数逐渐减少,在最终到达温度点时为 0。根据回旋半径(R_g)和均方根偏差(RMSD)的变化趋势,分析得出螺旋结构变形程度及初始构象与平衡构象的平均原子位移。结果表明螺旋络合物展开效应与温度呈正相关,且络合物的展开是一个吸热过程。MD 模拟已成为研究直链淀粉及 V 型螺旋结构的有效方法之一。López 等^[13]研究直链淀粉短片段在脂质存在下的折叠和络合过程。Schahl 等^[14]用 MD 方法对与棕榈酸相结合的小直链淀粉进行结构分析。Cheng 等^[15]研究直链淀粉-脂肪酸复合物和作为参考的单一直链淀粉分子在水中的构象变化。Cui 等^[16]对淀粉,尿素和水的混合物之间的关系进行了深入研究。

β -环糊精同样作为多糖类聚合物,多用于 pH 响应。Akhondi 等^[17]构建了其在非质子化及质子化下的结构变形并列出行变形细节,用 MD 方法模拟了 β -环糊精与阿霉素(DOX)的复合物,评估了药物与载体间的氢键数目、非键相互作用及药物与载体间的摆锤质心距。结果表明,质子化状态下,药物包裹在中性载体中的体系具有几乎恒定的氢键数;非质子化条件下,药物与载体间没有氢键,距离可忽略不计,且随着时间的推移,距离逐渐减小。这一结果证实了质子化载体在非质子化条件下的不稳定性,从而使药物从质子化载体中释放出来。

碳纳米管(CNTs)也是近年来被用于 MD 模拟药物递送系统的重要载体之一。Tohidifar 等^[18]采用 MD 方法模拟了紫杉醇(PTX)在单壁碳纳米管(SWCNTs)及经—OH、—COOH 和 PW3 肽修饰的 SWCNTs 上的吸附。Lee 模拟了 CNTs 的细胞膜穿透和聚集^[19]。Arsawang 等^[20]模拟研究了抗癌药物吉西他滨在 SWCNTs 中包封所需的结构特性,发现药物分子更喜欢通过在 CNTs 和药物的胞嘧啶环间形成 π -堆积相互作用而驻留在 SWCNTs 中。

2.2 蒙特卡洛法

蒙特卡洛(Monte Carlo,MC)模拟是研究分子体系时出现的第一个计算机模拟方法,通过随机抽样的方式,计算获取构象能量或概率因子与产生随机数比较,来决定拒绝或接受结果,如图 2 所示。

超支化聚合物可用于显示器荧光剂^[21]、荧光探针^[22]、纳米复合涂层^[23]等。在生物医药领域应用可提高药物溶解度、稳定和保护对周围环境敏感的药物,延长血液循环时间,实现药物的靶向递送,但由于其具有高灵活性、无法结晶,它们的三维结构通常不能在实验中确定。因此,只有使用计算化学方法才能研究它们在原子学水平上的构象和相互作用。Zloh 等^[24]使用迭代随机原子位移来生成树状大分子构象,以寻找最小势能构型。然而,由于 MC 模拟过程中缺乏动态信息,MC 在树枝状分子研究中没有得到广泛应用。Yu 等^[25]利用 MC 研究 PAMAM 树突分子的大小和电荷对其与双链 DNA 相互作用的影响,

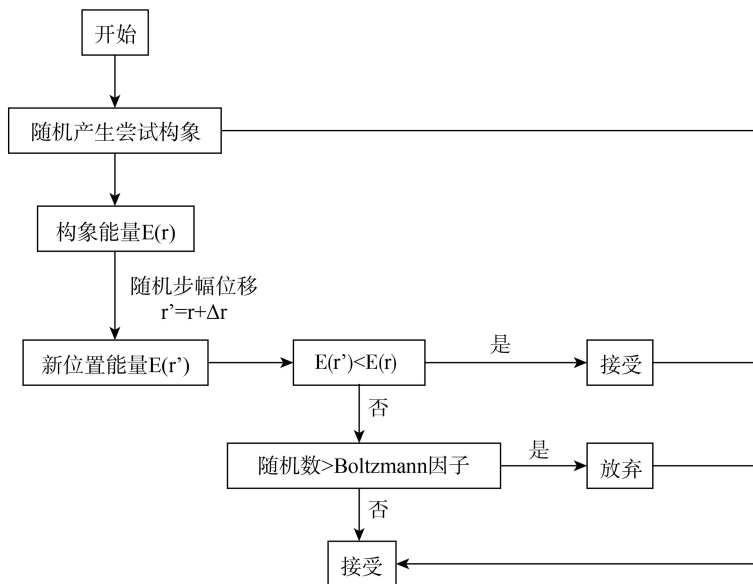


图 2 蒙特卡洛法计算流程

Figure 2 Monte Carlo calculation process

为减少计算时间,已将 DNA 链粗粒化。近期,MC 方法也用在研究液晶功能化的树枝状大分子的结构性质,并将其与非功能化的树枝状大分子进行比较^[26,27]。通过在不同温度环境下构建不同代、不同核心功能的分子,并采用了粗粒化方法构建这两种类型的树枝状大分子模型。

现已研究出的模型和预测的分子性质以及相关的实验暂未得到充分的利用,大多数研究树突大分子的研究小组不能利用现有的研究结果。建立已建模的树状大分子坐标的在线数据库以及相关实验数据,已逐渐成为需要。

3 介观尺度分子模拟应用

3.1 耗散粒子动力学法

分子动力学是在原子或者分子尺度下的精确计算,但也导致了其局限性。耗散粒子动力学(Dissipative particle dynamics,DPD)模拟以其独特的时空尺度和令人满意的计算效率而得到了广泛的应用,至多可模拟 10^6 原子体系及 ns-μs 时间尺度内的动力演化。近年来越来越多的具有不同结构的复杂纳米载体成功得到了表征,并对影响纳米载体的因素进行了参数化。DPD 模拟不仅强调纳米载体的自组装结构,而且其应用领域也已成为一个从合成、制备到与生物膜相互作用的完整体系。

DPD 是 Hoogerbrugge 和 Koelman 于 1992 年提出的一种介观模拟方法^[28],可以描述聚合物纳米粒子形成中的介观水平性质。通过对分子的粗力度划分,定义不同珠子(Bead)来简化体系,降低服务缔计算性能要求,介观概念的提出,搭建起了快速分子动力学和慢速宏观热力学间的桥梁。对于一个珠子,其受到的总作用力 f_i 由三个部分组成^[29]:

$$f_i = \sum_{j \neq i} (F_{ij}^C + F_{ij}^D + F_{ij}^R) \quad (3)$$

式中 F_{ij}^C 、 F_{ij}^D 、 F_{ij}^R 分别为保守力、耗散力和随机力,且成对出现。为获取珠子间排斥参数 a_{ij} ,其与 Flory-Huggins 参数 χ 存在线性关系为:

$$a_{ij} = a_{ii} + 3.27\chi_{ij}(\rho = 3) \quad (4)$$

其中 Flory-Huggins 参数 χ 可由表征液态物体分子间作用强度与内聚能得到的溶解度参数 δ 来获取:

$$\chi_{ij} = \frac{V_{\text{mol}}}{RT} (\delta_i - \delta_j)^2 \quad (5)$$

式中 V_{mol} 为珠子 i, j 的平均摩尔体积, R 和 T 分别为气体常数和热力学温度。

Wang 等^[30]研究了不同条件下聚乳酸-乙醇酸/羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(PLGA/HP55)纳米颗粒的结构-性质关系。在口服药物输送系统中,聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)是疏水性聚合物,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP55)是 pH 敏感的肠溶性聚合物。聚乙烯醇(PVA)作为稳定剂保护纳米颗粒,是亲水性聚合物。通过 DPD 方法,模拟聚合物分子在水中自组装形成核壳结构的过程,稳定剂 PVA 分子吸附在 PLGA/HP55 基质的外表面上。对聚合物分子质子化处理后,质子化珠子与 PLGA 分子排斥力参数显著增大,与水珠子排斥力参数大幅减小,导致 HP55 分子从纳米颗粒内部移出(如图 3 所示),为药物释放创造条件。

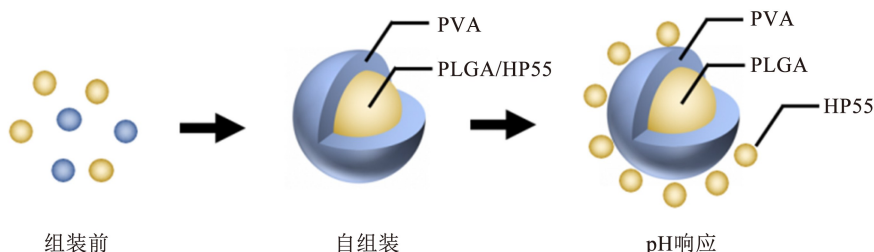


图 3 DPD 模拟中聚合物自组装及 pH 响应形态示意图

Figure 3 Schematic diagram of polymer self-assembly and pH response in DPD simulation

Hao 等^[31]研究了 pH 值对三嵌段共聚物 DHA-PBLG-PCB 的影响。模拟结果表明,在正常的生理 pH 条件下,DOX 可以被包裹在核壳胶束中,而在酸性 pH 条件下,由于 PCB 质子化产生静电排斥作用,不再包裹在疏水核表面,甚至有远离的趋势。通过密度分布曲线,验证了药物分子分散在胶束外部,说明药物分子被成功释放。DHA-PBLG15-PCB10 体系结构稳定,具有良好 PH 响应性,可降低对正常组织的毒性,作为靶向药物递送载体具有很大潜力。Lin 等^[32]模拟生理环境及肿瘤的低 pH 环境对阿霉素的影响。Sun 等^[33]模拟预测了高亲和力分子喜树碱(CPT)和低亲和力分子斑蝥素(NCTD)与二肽载体的组装能力。

还应注意的,研究药物扩散仍具有相当大的挑战性,因为多数研究对象药物是疏水性的,对于胶束极度依赖,即使离开胶束,也会在 DPD 力场的作用下聚集在一起。为克服这一困难,需对剪切力进行建模,以模拟药物在组织液剪切流下的运动。这一新的研究方向可能有助于让我们更直观地了解药物释放的全过程。

3.2 粗粒化分子动力学法

粗粒化分子动力学(coarse-grained molecular dynamics, CGMD)已用于研究和深入了解聚合物、脂质和两亲性大分子的构象、结构和自组装行为。2007 年出现的 MARTINI 力场^[34]已经发展成为适合 CGMD 模拟的系统参数化力场,以四个重原子看作一个珠子,采用“四合一”的方法划分,且力场只考虑四种主型相互作用点:polar(P)、nonpolar(N)、apolar(C)和 charge(Q),细化后分为 18 个副型(表 3)。由于 MARTINI 力场忽略了粗粒化模型中的自由度而造成了一些限制,但其依然是包括聚合物在内的多种化合物的强大力场。应用 MARTINI 力场模拟的聚合物的例子包括 Quan 等的附有聚乙二醇(PEG)的金纳米颗粒(AuNPs)^[35],Liu 等的聚丙烯酰胺(PAM)^[36],Lee 等的聚酰胺-胺型树枝状高分子(PAMAM)^[37],Raman 等的聚 ϵ -己内酯(PCL)^[38],等。这为开发生物相容性聚合物模型提供了进一步的动力,有助于扩展力场以模拟更多的分子。

Hossain 等^[39]使用 CGMD 模拟技术研究了磷脂(PL)包裹的金纳米颗粒(AuNPs)(PLs-AuNPs)与肺泡(LS)模型单分子层的相互作用。Ls-AuNPs 起初被放在单分子层表面,经模拟计算后,单分子层中的胆固醇分子聚集在 AuNPs 周围,造成局部浓度的显著差异。通过对轨迹均方位移(Mean Square Displacement, MSD)的分析可以了解到, AuNPs 的存在降低了单分子层内脂质的横向扩散系数,限制了

表 3 MARTINI 力场类型
Table 3 Types of MARTINI force field

类别	类型名称	应用范围	类别	类型名称	应用范围
Apolar(非极性)	C1	极低非极性	Polar(极性)	P1	极低极性
	C2	低非极性		P2	低极性
	C3	中非极性		P3	中极性
	C4	高非极性		P4	高极性
	C5	超高非极性		P5	超高极性
Nonpolar(弱极性)	N0		Charge(带电)	Q0	
	Na	受体		Qa	受体
	Nd	供体		Qd	供体
	Nda	受体-供体		Qda	受体-供体

其流动性。CGMD 方法常用于对聚合物与表面活性剂的模拟^[40]。Souza 等^[41] 也利用 CGMD 方法模拟了金纳米颗粒在油水界面的界面行为以及相转移行为。该研究获得的结果将有助于理解纳米药物载体在 LS 单层中的吸附和扩散,从而提高纳米药物载体在肺区域的疗效。

然而,CGMD 也有不足之处,MARTINI 力场仅对特定种类的分子进行参数化,且过于粗糙,无法观察某些行为,如氢键的方向性^[42]。为减少 CGMD 的不准确性和实现实验数据的再现性,还应在力场优化方面进行改进。

3.3 介观动力学方法

介观动力学(mesoscopic dynamics,MesoDyn)方法基于时间相关的密度泛函理论。非均匀液体的自由能 F 是局部密度函数 ρ 的函数,从自由能可以推导出所有热力学函数。所使用的模型由划分好的珠子组成,其相互作用由分子内相互作用(高斯链)的谐振子势和所有其他相互作用的平均场势来描述。每个珠具有代表原子的共价键合基团的某种组分类型,例如由聚合物链的一个或几个结构单元给出的原子团。系统的动力学由一组功能性 Langevin 方程(式 6 和 7)描述。它们代表了组件密度中的扩散方程,其中考虑了系统中的噪声。

$$\frac{\partial \rho_A(r)}{\partial t} = MV \nabla \cdot \rho_A \rho_B \nabla [\mu_A - \mu_B] + \eta$$

(6)

$$\frac{\partial \rho_B(r)}{\partial t} = MV \nabla \cdot \rho_A \rho_B \nabla [\mu_A - \mu_B] + \eta$$

(7)

其中, MV 是磁珠的迁移率, $MV \nabla \cdot \rho_A \rho_B$ 是动力学系数, η 是空白高斯噪声, μ 是扩散系数。这些方程的积分将根据 Boltzmann 分布生成一组密度场。因此,MesoDyn 描述了一个非均质系统的自由能,该自由能将导致相分离,是该组分的局部密度随时间变化的函数。

Slimane 等^[43]通过 MesoDyn 模拟计算的序参量,评价了槲皮素在聚乳酸-乙醇酸水溶液中不同比例混合时的相互作用。该研究定义高斯链后,进行 NPT(constant-pressure,constant-temperature)计算以达到密度平衡,再进行 NVT(canonicalensemble)计算以计算内聚能密度而得出溶解度参数,将溶解度参数带入 Flory-Huggins 函数中获取珠子间相互作用力。MesoDyn 计算结果表明,该体系能够产生均匀分布在连续介质(水)中的球状纳米颗粒,且实验通过透射电子显微镜和动态光散射实验验证了纳米颗粒的形状、大小和有序组织,结果与模拟结果相吻合。同样地,Ghitman 等^[44]通过 Mesodyn 模拟研究了基于聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和紫花苜蓿油(NSO)组合的纳米颗粒作为亲脂性载体的包覆和释放活性化合物的能力。通过 Flory-Huggins 相互作用参数 χ 的计算,发现药物的溶解、分布和载药量依赖于系统的兼容性,而药物的分配系数是药物释放动力学的关键影响因素。不足之处是,该模拟对于亲水性药物来说,其实验和理论计算之间存在一些差异。

MesoDyn 还常用于模拟聚合物的自组装行为,如 Zhao 等^[45]的聚氧乙烯油醚 Brij97 的自组装,Mu 等^[46]的弱聚电解质聚(环氧乙烷)-嵌段聚(甲基丙烯酸甲酯)二嵌段共聚物自组装,Guo 等^[47]的 ABA 三嵌段共聚物(如碳富勒烯)自组装形成的具有多孔囊泡的纳米球,Yang 等^[48]的两亲性 AB 嵌段共聚物自组装形成纳米管模板的过程。

4 结论与展望

本文系统地综述了计算机模拟在纳米载药材料中的应用。在结构表征方面,可模拟纳米载体自组装结构细节。面对更复杂的结构或组成,计算机模拟对我们研究药物负载和释放提供了极大帮助。在计算机模拟的帮助下,人们对许多实验现象进行了解释,加深了对药物递送领域的理解。同时,该技术还可用于研究材料科学中的一些关键问题,如相变、能量转换、表面性质等。考虑到纳米载体需要生物医学材料的辅助才能在临床上应用,纳米载体的性能与生物医学材料之间的关系是今后研究的重点。因此,我们相信计算机模拟将成为药物载体研究中不可缺少的辅助工具。

参考文献:

- [1] Aldewachi H, Chalati T, Woodroffe M N, Bricklebank N, Sharrack B, Gardiner P. *Nanoscale*, 2018, 10(1):18~33.
- [2] Das S, Singh V K, Dwivedy A K, Chaudhari A K, Deepika, Dubey N K. *Carbohydr Polym*, 2021,255:117339.
- [3] Duan C, Su Z, Cao Y, Hu L, Fu D, Ma J, Zhang Y. *Clean Prod*, 2021, 283:124635.
- [4] Chen H, Song Y, Cheng X, Zhang H. *Nano Energy*, 2019, 56:252~268.
- [5] Dobrovolskaia M A. *J Control Release*, 2015, 220:571~583.
- [6] Warshel A, Levitt M. *J Mol Biol*, 1976, 103(2):227~249.
- [7] Brooks B R,Brucoleri R E,Olafson B D,States D J,Swaminathan,Karplus M. *J Comput Chem*,1983,4(2):187~217.
- [8] Weiner S J, Kollman P A, Nguyen D T, Case, D A. *J Comput Chem*, 1986, 7(2):230~252.
- [9] Hermans J, Berendsen H J C, Van Gunsteren W F, Postma J P M. *Biopolymers*, 1984, 23(8):1513~1518.
- [10] SUN H. *J Phys Chem B*, 1998, 102(38):7338~7364.
- [11] 张雨欣,王基伟. *高分子通报*,2021, 4:1~6.
- [12] Tang P, Liu Y, Gao Y, Wang Y, Zhang H, Liu Y, Wu D. *J Mater Chem B*, 2021, 9(15):3389~3400.
- [13] López C A, Vries A H, Marrink S J. *Carbohydr Res*, 2012, 364:1~7.
- [14] Schahl A, Réat V, Jolibois F. *Carbohydr Polym*,2020,235:115846.
- [15] Cheng L, Feng T, Zhang B, Zhu X, Hamaker B, Zhang H, Campanella O. *Carbohydr Polym*,2018,196:56~65.
- [16] Cui F, Zi H, Liu H, Zhang S, Yuan B. *Int J Biol Macromol*,2020,148:121~128.
- [17] Akhondi M, Jamalizadeh E, Mohebbi A. *J Mol Struct*,2021,1230:129855.
- [18] Tohidifar L, Strodel B. *J Mol Liq*,2021, 323:114638.
- [19] Lee H. *J Phys Chem B*,2013,117(5):1337~1344.
- [20] Arsawang U, Saengsawang O, Rungrotmongkol T, Sornmee P, Wittayanarakul, K, Remsungnen T, Hannongbua S. *J Mol Graph*, 2011,29(5):591~596.
- [21] Guo J, Li X, Nie H, Luo W, Gan S, Hu S, Hu R, Qin A, Zhao Z, Su S, Tang B. *Adv Funct Mater*,2017,27(13):1606458.
- [22] Ghosh S, Banthia A K. *Supramol Chem*,2004,16(7):487~494.
- [23] Gholipour-Mahmoudalilou M, Roghani-Mamaqani H, Azimi R, Abdollahi A. *Appl Surf Sci*,2018,428:1061~1069.
- [24] Zloh M, Barata T S. *Expert Opin Drug Discov*,2020,15(9):1015~1024.
- [25] Yu S, Larson R G. *Soft Matter*,2014,10(29):5325~5336.
- [26] Aouini S, Ziti S, Labrim H, Bahmad L. *J Supercond Nov Magn*,2017,30(6):1557~1563.
- [27] Workineh Z G. *Comput Mater Sci*,2019,168:40~47.
- [28] Hoogerbrugge P J, Koelman J M V A. *Europhys Lett*,1992,19(3):155~160.
- [29] Groot R D, Warren P B. *J Chem Phys*,1997,107(11):4423~4435.
- [30] Wang Y, Chen B Z, Liu Y J, Wu Z M. *Colloid Surf B-Biointerfaces*,2017,151:280~286.
- [31] Hao L, Lin L, Zhou J. *Langmuir*,2019,35(5):1944~1953.
- [32] Lin W, Xue Z, Wen L, Li Y, Liang Z, Xu J, Yang C, Gu Y, Zhang J, Zu X, Luo H, Yi G, Zhang L. *Colloid Surf B-Biointerfaces*,2019,

182;110313.

[33] Sun M,Zhang X,Gao Z,Liu T,Luo C,Zhao Y,Liu Y,He Z,Wang J,Sun J. Nanoscale,2019,11(9);3864~3876.

[34] Marrink S J,Risselada H J,Yefimov S,Tieleman D,Peter D V,Alex H. J Phys Chem B,2007,111(27);7812~7824.

[35] Quan X,Zhao D,Li L,Zhou J. Langmuir,2017,33(50);14480~14489.

[36] Liu D,Liu F,Zhou W,Chen F,Wei J. J Mol Liq,2018,268;131~139.

[37] Lee H,LARSON R G. J Phys Chem B,2008,112(26);7778~7784.

[38] Raman A S,Vishnyakov A,Chiew Y C. Mol Simul,2017,43(2);92~101.

[39] Hossain S I,Gandhi N S,Hughes Z E,Saha S C. J Phys Chem B,2021,125(5);1392~1401.

[40] 吴刚,纪贤晶,张田田,孙霜青,李春玲,胡松青. 高分子通报,2016, 8;51~60.

[41] Souza F R,Fornasier F,Carvalho A S,Silva B M,Lima M C,Pimentel A S. J Mol Liq,2020,314;113661.

[42] Jong D H,Singh G,Bennett W F D,Arnarez C,Wassenaar T A,Schäfer,L V,Periole X,Tieleman D P,Marrink S J. J Chem Theory Comput,2013,9(1);687~697.

[43] Slimane M,Gaye I,Ghoul M,Chebil L. Ind Eng Chem Res,2020,59(10);4809~4816.

[44] Ghitman J,Stan R,Vlasceanu G,Vasile E,Iovu H. J Drug Deliv Sci Technol,2019,53;101203.

[45] Zhao X,Wang Z,Yuan S,Lu J,Wang Z. RSC Adv,2017,7(33);20293~20299.

[46] Mu D,Li J Q,Feng S Y. Soft Matter, 2015, 11(22);4366~4374.

[47] Guo X, Yuan S, Yang S, Lv K, Yuan S. Colloid Surf A-Physicochem Eng Asp, 2011, 384(1-3);212~218.

[48] Yang S H, Cheng Y K, Yuan S L. J Mol Model, 2010, 16(12);1819~1824.

Research Progress in the Application of Molecular Simulation in Nanoscale Drug Carriers

GONG Ming-cheng, ZHOU Liang-liang, MA Xin-yue, CHEN Zhen-hua^{*}
(School of Pharmacy, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Drug Design and Evaluation,
Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China)

Abstract: Nano drug-carrying system has become a research hotspot in the field of biomedicine in recent years because of its characteristics of improving pharmacokinetic properties, reducing toxicity, controlling dissolution, and targeting. Molecular simulation is a novel resource-saving prediction method that can be used to simulate the formation, behavior, and structure changes of nanoparticles under different conditions. The calculation results can help predict the materials required for experiments. This review introduces simulation methods at different scales, including all-atomic molecular dynamics (AAMD), Monte Carlo (MC), coarse-grained molecular dynamics (CGMD) and dissipative particle dynamics (DPD) methods, and the theoretical basis and the latest simulation progress are described.

Key words: Molecular simulation; Nanomaterials; Drug carrier; Interaction