



大分子网络体系中的反常扩散动力学机制

张轩钰, 戴晓彬, 陈文龙, 魏文杰, 高丽娟, 燕立唐*

清华大学化学工程系, 北京 100084

*通讯作者, E-mail: ltyan@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2022-12-27; 接受日期: 2023-01-30; 网络版发表日期: 2023-03-21

国家自然科学基金(编号: 22025302, 21873053)资助项目

摘要 生物大分子网络是多种生物软质体系共同的结构基础之一. 深入理解纳米尺度的粒子在大分子网络中的扩散动力学对于阐明众多生命现象背后的物理机制以及设计和制造具有优异性能的生物医用功能材料有重要意义. 纳米粒子在大分子网络中的运动可能会受到其周围网络链的显著影响. 从物理角度看, 各种生物或合成聚合物链之间的主要区别在于其本征物理性质, 这些性质可以显著改变纳米粒子所经历自由能势垒的高低与分布, 进而决定纳米粒子的扩散动力学行为. 本文从网络链的柔顺性、网络拓扑特征以及网络的动态共价连接三个方面的本征物理性质出发, 综述了本课题组近年来针对该问题基于高分子凝聚态物理理论的研究进展, 特别是对这些现象背后的熵机制进行了理论解释. 最后对大分子网络中粒子扩散的未来发展方向进行了展望.

关键词 大分子网络, 扩散, 动力学异质性, 网络拓扑, 熵效应

1 引言

高分子凝胶是分子链经交联而成的三维网络或互穿网络与溶剂组成的体系, 与生物组织非常类似, 例如它们具有相似的微观结构和物理性能. 其交联点可以是化学的, 由共价键组成; 也可以是物理交联, 如结晶等. 大分子网络通常由多层次结构组成, 即从小到大分为链、环、网格和整个网络, 具有不同的本征物理性质. 大分子网络的拓扑结构使得此类体系里的相互作用能通常比较小, 因此结构的转变往往由链的构象熵主导. 一方面, 由生物大分子组成的生物大分子网络是多种生物软质体系最普遍的结构基础之一, 如黏液、细胞外基质(ECM)、生物膜和核孔等, 它们围绕着细胞、组织、器官等生物功能实体. 因此, 纳米粒

子在大分子网络的受限环境中的扩散输运动力学是其众多重要生命过程的物理基础, 例如基底膜或结缔组织调节分子进出血流或细胞; 人体内湿的上皮细胞外的黏蛋白聚合物形成水凝胶, 保护基础细胞免受传染性因子的侵害; 核孔中充满的核孔蛋白聚合物可以调节蛋白质进出; 哺乳动物眼中的玻璃体液使特定的抗生素渗透等^[1]. 另一方面, 高分子网络是应用最为广泛的聚合物材料之一, 其应用范围涵盖化妆品、黏合剂、橡胶、医疗器械、软致动器、水凝胶和电子材料等. 其中许多物理过程都可以凝练为纳米尺度的粒子或物质在网络受限环境中的扩散输运动力学问题. 例如, 填充弹性体的力学、黏弹性和功能强烈依赖于嵌入聚合物网络基质中的纳米粒子的扩散动力学, 因为这些纳米粒子的分散性不仅影响其聚集过程, 还影响

引用格式: Zhang X, Dai X, Chen W, Wei W, Gao L, Yan LT. Dynamical mechanism of anomalous diffusion in macromolecular networks. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 628–637, doi: [10.1360/SSC-2022-0250](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0250)

周围网络的形态和动力学性质. 在生物医学领域, 由于独特的网状拓扑结构和良好的生物相容性, 高分子凝胶在药物递送与缓释方面的应用也受到广泛关注^[1,2]. 因此, 深入研究纳米粒子在大分子网络中的扩散动力学行为对于阐明许多生命现象背后的物理机制以及设计和制造具有优异性能的新型功能材料有重要意义.

纳米粒子在大分子网络中的运动会受到其周围网络的显著影响. 从物理角度看, 各种合成或生物聚合物链之间的主要区别在于它们的本征物理性质, 如网络链的柔顺性、网格拓扑结构以及网络交联点的动态连接性等. 这些物理性质可以显著改变纳米粒子所经历自由能势垒的高低与分布, 进而决定了纳米粒子的扩散动力学行为. 然而, 目前人们对粒子在大分子网络中扩散的理论研究主要着眼于网络中较为简单的环结构^[3-6], 且大部分是以柔性高分子网链为中心展开(图1). 近年来, 本课题组通过结合模拟计算和统计力学理论分析, 针对该体系的现有高分子凝聚态物理理论框架拓展到半刚性网络、拥有复杂网格拓扑特征的网络结构和动态凝胶网络, 特别是对这些现象背后的熵效应进行了物理阐释. 本文即系统总结这些进展, 并对该领域未来发展方向进行了展望.

2 网链柔顺性效应

纳米粒子在大分子网络环境中的运动会受到其周围网络链的阻碍, 同时其存在也会对网链产生扰动, 甚至会引发网链较大程度的变形. 从物理角度看, 各种聚合物链之间的主要区别在于其本征物理性质, 如链的柔顺性. 其中半刚性聚合物网络在生物学中尤为重要, 因为它们是形成组织和活细胞的主要结构成分. 而量化网络中的聚合物链的柔顺性的方法之一是持续长度(l_p), 也即存在布朗力的情况下链的伸直长度. 例如, 柔性聚合物的 l_p 约为 10^{-2} μm , 而较硬的DNA链和细胞骨架的持续长度分别为 l_p 约为 10^{-1} μm 和 l_p 为 $10^0 \sim 10^1$ μm ^[7-10]. 然而目前鲜有关于网链柔顺性对粒子扩散影响的理论研究. 因此, 我们对纳米粒子在不同柔顺性的大分子网络中的扩散输运动力学进行了模拟研究, 并推导了针对该问题的一套理论模型^[11].

首先, 采用耗散粒子动力学(DPD)方法^[12,13]模拟研究了纳米粒子在大分子网络中的扩散过程. 在此模型中, 大分子网络由3456条链和1963个交联点组成, 每

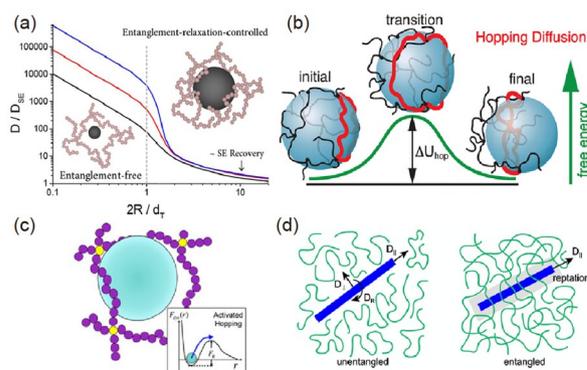


图1 (a) 斯托克斯-爱因斯坦方程偏差率关于纳米粒子直径与管径之比的关系^[3]. (b) 大的纳米粒子通过网络单元中一个网环(loop)的跳跃扩散^[4]. (c) 纳米粒子在交联聚合物网络中的激活跳跃的示意图^[5]. (d) 纳米棒在非缠结和缠结聚合物熔体中的扩散^[6] (网络版彩图)

Figure 1 (a) Stokes-Einstein violation ratio versus the ratio of the nanoparticle-to-tube diameter ^[3]. (b) Illustration of a large probe particle hop from one network cage to a neighboring cage with only one network loop slipping around the particle ^[4]. (c) A schematic depiction of a nanoparticle in a cross-linked polymer network ^[5]. (d) Schematic illustration of the diffusion of nanorods in unentangled and entangled polymer melts ^[6] (color online).

个交联点连接四条链. 每条链由 N_s 个DPD珠子组成, 珠子之间设置了简谐势 $U_{\text{bond}}=K_b[(r-b)/r_c]^2$, 其中, $K_b=64k_B T/r_c^2$, $b=0.5r_c$ (r_c 是长度单位, k_B 是玻尔兹曼常数, T 是温度). 为了体现链的刚性, 聚合物链被施加了角势: $U_{\text{angle}}=K_a(1+\cos\theta)$, 其中 θ 是两个连接的键之间的夹角, K_a 用来控制链刚性程度. 此工作采用 $k_B T=1$, 则键长 $l_b \approx 0.59r_c$, 链段轮廓长度 $L_c=(N_s-1)l_b$, 持续长度 $l_p \approx K_a l_b$. 纳米粒子是将DPD珠子按面心立方的堆积方式堆积成球体, 其整体被设置为刚体. 在此研究中, 纳米粒子直径被固定为 $d=6.4r_c$, 而连续改变了 L_c 和 l_p 以评估链刚性和长度对于粒子扩散行为的影响. 采用受限比 ζ 来描述粒子在网络中的受限程度, 其定义为粒子直径 d 与网络尺寸 a_x 之比. ζ 在1.01~3.26的范围中变化, 如图2a所示.

模拟结果揭示了纳米粒子在半刚性链构成的大分子网络中更易经历受限运动, 表现为大规模的跳跃行为. 与网络单元内的停留时间相比, 这些跳跃的时间尺度非常短, 表明纳米粒子在相邻网络单元之间以很快的速度随机跳跃. 图2e左图中粒子的轨迹和范霍夫函数 G_s 的多峰分布均证实了这一点. 为了更详细地描述 l_p 和动态异质性之间的相关性, 接下来计算了均方位移(MSD) $\langle \Delta r^2(t) \rangle$ 和三维非高斯参数 $\alpha(t) \equiv$

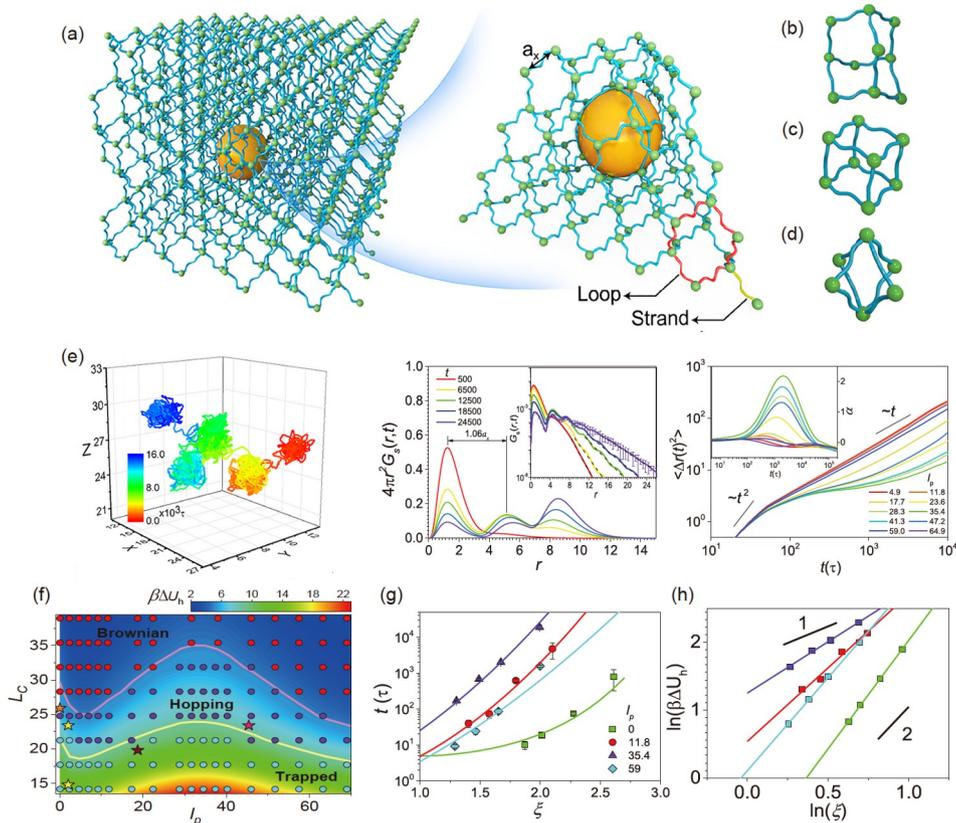


图 2 (a) 粒子在四官能度网络中的结构示意图. 其中红色和黄色分别指代环和链段. 不同官能度的网络单元示意图: (b) $f=4$, (c) $f=6$, (d) $f=8$. (e) 在 $l_p=23.6r_c$ 且 $L_c=28.3r_c$ 时, 粒子在大分子网络中跳跃的典型动力学轨迹(左)和对应的粒子位移概率分布函数 $4\pi r^2 G_s(r,t)$ 及对数坐标系下的 $G_s(r,t)$ (中), 在 $L_c=28.3r_c$ 时, 均方位移 $\langle \Delta r^2(t) \rangle$ 和非高斯参数 α 关于 l_p 的变化(右). (f) 粒子扩散动力学关于 L_c 和 l_p 的相图. 等高线图: 纳米粒子跳跃的能量势垒 ΔU_h , 由网络变形能的理论模型(式(7))给出. 粉色和黄色线: 由式(7)给出. 实验结果: 聚丙烯酰胺^[7](橙星), 透明质酸^[14](黄星), fd病毒^[15](深红星)以及肌动蛋白和微管^[16](粉红星). (g) 不同 l_p 下, 停留时间 t_c 关于受限比 ζ 的变化关系. (h) 双对数坐标系下自由能垒 ΔU_h 与受限比 ζ 的关系(f, g和h中的实线为理论预测结果)^[11] (网络版彩图)

Figure 2 (a) Schematic of a nanoparticle in a tetra-functional network, with strands and loops highlighted in red and yellow, respectively. Schematic diagrams of elementary network cages with the cross-link connectivity: (b) $f=4$, (c) $f=6$, and (d) $f=8$. (e) At $l_p=23.6r_c$ with $L_c=28.3r_c$, representative trajectory of nanoparticle diffusion dynamics in the polymer network (left) and the corresponding displacement probability distribution, $4\pi r^2 G_s(r,t)$ and $G_s(r,t)$ (inset) (middle). $\langle \Delta r^2(t) \rangle$ and α (inset) for different l_p at $L_c=28.3r_c$ (right). (f) Diagram of nanoparticle dynamics interrelating to L_c and l_p . The contour map: energy barrier for the nanoparticle hopping ΔU_h , derived from the network deformation energy (Eq. (7)), in the L_c - l_p plane. The pink and yellow lines: theoretically upper and lower bounds of the hopping region, predicted by Eq. (7). Representative experimental results: polyacrylamide (Ref. [7], orange star), Hyaluronan (Ref. [14], yellow star), fd-virus (Ref. [15], wine star), and Actin and Microtubules (Ref. [16], pink star). (g) t_c as a function of ζ for various l_p . (h) ΔU_h as a function of ζ in the log-log scale. The solid lines in the panels are theoretical predictions [11] (color online).

$3/5 \langle \Delta r^4(t) \rangle / \langle \Delta r^2(t) \rangle^2 - 1$, 其中 $\mathbf{r}(t)$ 为粒子在时间 t 时刻的位置矢量. 图2e右图所示为在 $L_c=28.3r_c$ 时 $\langle \Delta r^2(t) \rangle$ 和 α 关于 l_p 的变化, 可以看出粒子的扩散行为随着持续长度的增加呈现非单调变化, 即在 l_p 适中, 链具有半刚性时均方位移表现出明显的受限区且非高斯参数较大; 而在较小的 l_p , 网链为柔性链时以及在较大的 l_p 即刚性链时, 粒子扩散的均方位移都表现出由与时间成2次方

标度的弹射区转变为成1次方标度的正常扩散区, 且其对应的非高斯参数接近于零. 这些结果均表明半刚性链组成的大分子网络可以有效增强粒子的跳跃行为. 为了评估这种动力学异质性出现的详细范围, 图2f给出了这3种动力学模式依赖于凝胶网孔的轮廓长度以及网链持续长度的相图. 图中 l_p 范围在 $0 \sim 70r_c$ 之间变化, 涵盖了柔性链、半刚性链和伸直的棒状链. 该相图区分出了三种特征动力学模式: 在最顶部的区域,

纳米粒子经历布朗动力学; 在最底部的区域, 粒子大概率被困在网格之中; 而在两者之间的较大范围内, 纳米粒子主要是通过相邻网络单元之间的跳跃实现扩散输运. 有趣的是, 图中跳跃区域的面积对链持续长度表现出非单调依赖性, 其中半刚性链对应的面积最大. 这表明半刚性网络会导致更强的动力学异质性, 且更易于引发强熵效应. 此外, 将交联官能度从当前的4更改为6和8, 对不同类型的网络进行了相同的计算, 发现了相似的动力学行为(图2e), 证明了该规律的普适性.

接下来, 进一步推导了纳米粒子在不同柔顺性的高分子凝胶网络中扩散输运的理论模型. 一般来说, 随着时间间隔的增加, 粒子发生跳跃的概率也会增加. 在达到特征驻留时间 t_c 时, 粒子从一个网格单元跳跃到另外一个网格单元. 这种跳跃过程是被网络链的大幅度涨落和松弛所促进的. 为了描述链刚性对这种促进作用的影响, 我们基于连续时间随机行走(CTRW)模型给出了不同 l_p 条件下 t_c 关于受限比 ζ 的变化关系(图2g). 可以看出, 半刚性链($l_p=35.4r_c$)会导致比全柔性($l_p=0r_c$)和全刚性链($l_p=59r_c$)更长的停留时间. 根据CTRW方程, t_c 与粒子跳跃的活化能 ΔU_h 之间的关系为

$$\frac{1}{t_c/\tau} \cong e^{-\beta\Delta U_h} \quad (1)$$

其中, $\beta=1/k_B T$, ΔU_h 为从网络单元逃逸出的纳米粒子的自由能势垒高低, 主要与由纳米粒子所引起的网络变形能有关. 由此得到了 ΔU_h 并且给出了在不同 l_p 时关于 ζ 的变化关系(图2f), 发现半刚性网链对应的标度指数接近于1, 与已知的柔性网链对应的标度指数 $2^{[4]}$ 完全不同. 我们通过发展基于蠕虫状链的Railway-track model^[17]的理论分析模型, 深入揭示了这一标度差异背后所隐含的物理机制.

对于一次跳跃事件, 网络的总能量主要由两部分组成: 熵弹性能 U_{bond} 和弯曲能 U_{angle} . 其中由弹性项贡献的跳跃势垒为

$$\begin{aligned} U_{hb} &\cong [U_{\text{bond}}(\mathbf{r} + \Delta\mathbf{r}) - U_{\text{bond}}(\mathbf{r})]N_l \\ &\cong k_B T (d^2/L_s^2) \end{aligned} \quad (2)$$

其中 L_s 表示粒子在一次跳跃事件中的跳跃距离.

而熵弹性项和弯曲能项在傅里叶空间的形式可以表示为

$$U_{\text{coup}} = U_{\text{bond}} = L_s/4 \sum_{q=1}^{\infty} (K_b a^2) \varphi_q^2 \quad (3)$$

$$U_{\text{angle}} = L_s/4 \sum_{q=1}^{\infty} (12K_a d^2) \varphi_q^2 \quad (4)$$

其中, $\varphi_q(s) = \sum_q \varphi_q \cos(qs)$.

根据麦克斯韦-玻尔兹曼分布, 它们遵循能量均分定理, 即

$$\frac{U_{ha}}{U_{hb}} = \frac{U_{\text{angle}}}{U_{\text{bond}}} \cong \frac{1}{\sqrt{\pi}} \kappa^2 \exp(-\kappa^2) \quad (5)$$

因此弯曲能项的贡献可以表示为

$$U_{ha} \cong \frac{1}{\sqrt{\pi}} k_B T \frac{d}{L_s} \left[\left(\frac{12K_a}{K_b} \right)^2 \exp \left(- \left(\frac{12K_a}{a^2 K_b} \right)^2 \right) \right] \quad (6)$$

从而得到网络的总形变能:

$$\beta\Delta U = A\zeta^2 + B\zeta \left(\frac{12K_a}{K_b} \right)^2 \exp \left[- \left(\frac{12K_a}{K_b} \right)^2 \right] \quad (7)$$

其中因子 A 和 B 可以通过高斯-牛顿算法进行计算, 在这里 $A=1.51\pm 0.21$ 以及 $B=8.13\pm 2.26$. 基于此分析模型可以系统计算出图2f中一系列不同 l_p 和 l_c 条件下粒子经历的自由能势垒 ΔU_h , 如图中背景所示, 同时图中也给出了受限、跳跃和布朗运动的边界线, 理论预测与模拟结果完全吻合. 根据理论分析, 这种非单调特征可归因于构象熵与链刚度调控的弯曲能之间的竞争. 这些结果阐释了合成及生物大分子网络不同化学组成所决定的网链柔顺性影响其中物质输运动力学的物理机制, 为有效调控该输运过程提供了新途径.

3 网络拓扑效应

拓扑和物理化学的结合是近年来凝聚态物理领域中的重要方向^[18,19]. 众多复杂体系都具有特定拓扑的大分子网络结构, 如水凝胶、弹性体、生物组织等. 纳米粒子在这类体系中的输运动力学是许多新型功能材料、生物医用材料以及高性能高分子基复合材料的共性基础科学问题之一. 大分子网络通常具有多层次结构, 即简单的链、环、格, 直至复杂的完整网络. 然而现有理论却多集中于简单的环结构对粒子输运的影响(图1). 实际上, 网环结构只提供了纳米粒子局部的自由能势垒, 并非粒子所经历的完整的自由能景观(free energy landscape). 特别是对有较大尺寸的粒子而言, 其自由能景观来自于所处网络的整体结构, 因而

网络的拓扑特征变得尤为重要^[20-22]. 因此, 发展耦合网络复杂拓扑特征的理论是该研究领域一个亟需解决的关键问题. 为此, 我们推导了硬粒子在大分子交联网中的统计力学理论, 以阐明网络拓扑特征对纳米粒子输运动力学的影响及其物理机制^[23].

该工作首先通过将粒子效应耦合到经典大分子网络弹性理论而推导了针对该体系的统计热力学理论, 以确定纳米粒子在网络中所经历的自由能景观. 在考虑聚合物链的熵效应以及粒子的排除体积效应的基础上, 给出了球形纳米粒子在大分子网络中的配分函数和自由能关于粒子大小和位置的解析表达式. 具体细节详见参考文献^[23].

$$Z(\mathbf{r}_{np}) = \prod_k \int d\mathbf{r}_k \prod_{(i,j)} \int D\mathbf{r}_{ij} \delta(\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{r}_i) \delta(\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{r}_j) \times \exp \left[-\beta \sum_{(i,j)} H(\mathbf{r}_{ij}, \mathbf{r}_{np}) \right] \quad (8)$$

其中 \mathbf{r}_k 是交联点 k 的位置向量, $\mathbf{r}_{ij}(s)$ 是链的路径向量的, 其起点为 $\mathbf{r}_{ij}(0)=\mathbf{r}_i$, 终点为 $\mathbf{r}_{ij}(1)=\mathbf{r}_j$, \mathbf{r}_{np} 是粒子的位置向量, δ 为delta函数. 耦合半径为 R 的硬球的排除体积效应后, 交联点对 (i, j) 之间的网链的哈密顿量可由下式给出:

$$H(\mathbf{r}_{ij}, \mathbf{r}_{np}) = \frac{3k_B T}{2Nb^2} \int_0^1 ds \left\| \frac{\partial \mathbf{r}_{ij}}{\partial s} \right\| \Phi(|\mathbf{r}_{ij} - \mathbf{r}_{np}| - R) \quad (9)$$

其中 $s \in [0, 1]$ 为轮廓变量, N 为一条链上键的数量, b 为Kuhn长度, $\Phi(x)$ 为单位阶跃函数.

为了定量表征大分子网络中网络拓扑特征的影响, 该工作系统考察了具有四种柏拉图多面体(正四面体、正方体、正十二面体、正二十面体)和一种阿基米德多面体(截角二十面体)的拓扑特征的大分子网络. 其中每种网络的链构成边, 网络平均尺寸 a_x 定义为多面体的链和顶点之间的均方末端距, 如图3b所示. 鉴于这些多面体具有规则的几何形状并且同胚于球, 相应的网络单元的拓扑结构可简单地由亏格 g 所确定. 此外, 由于所有柏拉图或阿基米德多面体都有一个与面相切的内切球体, 一个与边相切的中间球体, 以及一个穿过顶点的外切球体(图3b), 这些球体的标准化半径 r_{in}/a_x 、 r_{mid}/a_x 和 r_{out}/a_x 可以基于 g 和度 n 给出.

$$\frac{r_{in}}{a_x} = \frac{1}{2} \cot\left(\frac{\pi}{n}\right) \tan\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

$$\frac{r_{mid}}{a_x} = \frac{1}{2} \cot\left(\frac{\pi}{n}\right) \sec\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

$$\frac{r_{out}}{a_x} = \frac{1}{2} \cot\left(\frac{\pi}{n}\right) \sqrt{\sec^2\left(\frac{\theta}{2}\right) + \tan^2\left(\frac{\pi}{n}\right)} \quad (10)$$

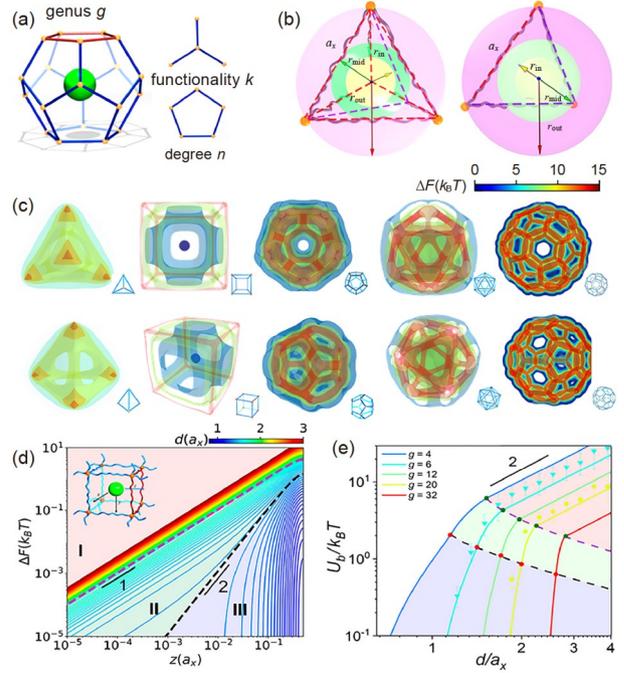


图3 (a) 粒子在网格中的理论研究模型, 其中的拓扑参数: g , 亏格; n , 度; k , 官能度. (b) $g=4$ 时网格的标度参数示意图. 其中黄色、绿色和红色的箭头分别表示不同视角下的内径 r_{in} 、中径 r_{mid} 和外径 r_{out} . (c) 粒子在如右下角标记的不同网络拓扑结构中所经历的自由能变化等值面 ΔF , 这里约化的粒子直径 $d/a_x=1.4$. 右上角的颜色条代表了 ΔF 的值. (d) 双对数坐标系中, 不同 d 时 $\Delta F(z)$ 关于位置 z 的依赖性. (e) 不同拓扑结构的网格中粒子在相邻网格单元间经历的自由能垒 U_b 关于 d/a_x 的变化. 图中蓝色和黄色的点分别表示 $g=6$ 和 20 时的蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)计算结果^[23](网络版彩图)

Figure 3 (a) Schematic representation of a particle in a network cell with topological parameters: genus g , degree n , and functionality k . (b) Schematic diagram of the scaling parameters of a network cell at $g=4$, where arrows shown in yellow, green and red denote respectively inner radius r_{in} , midradius r_{mid} , and circumradius r_{out} of the cell from different views. (c) Isosurfaces of the free energy change ΔF of a particle in network cells with different topologies marked at the right bottom, where the scaled diameter $d/a_x=1.4$. The color bar on the top right corner encodes the value of ΔF . (d) Dependence of $\Delta F(z)$ on the position z for various d in the log-log scale, obtained from the theoretical model of a network-particle system with $g=6$. The upper left inset shows the axes of the system, where z axis is along the mean energy path (MEP). The dashed lines represent the theoretical boundaries separating different regimes. (e) Free energy barrier of the particle between neighboring cells U_b against d for various cell topologies. MC results are also plotted for topologies of $g=6$ (blue), and 20 (yellow) [23] (color online).

这里 θ 指代任意两个面之间的二面角. 图3d展示了在这些网格中粒子所经历的自由能关于粒子位置的等值面分布. 可见这些网格基元的拓扑特征极大地改变了纳米粒子所经历的自由能景观. 这表明纳米粒子在拥有相同网环但不同网格拓扑特征的大分子网中的扩散会经历不同的自由能势垒, 进而产生完全不同的动力学行为^[4,5].

在这些不同拓扑结构的网格基元中, 都是中心点的自由能最低, 且每个面的中心都对应一个局部自由能极小值. 我们从理论上证明了网格中心与面中心的直线是纳米粒子在相邻的网格之间运动的最小能量路径(mean energy path, MEP)^[23]. 为了详细分析纳米粒子沿着MEP方向穿行的自由能变和势垒, 图3d以 $g=6$ 的网格为例, 展示了各种尺寸的纳米粒子沿MEP运动所经历的自由能变化. 有趣的是, 随着粒子直径的增加, 自由能变化呈现出不同的标度域. 具体说来, $\Delta F(z)$ 的路径依赖性可以根据粒径划分出四种标度域: 对于大的纳米粒子($r > r_{out}$), $\Delta F(z)$ 表现出对于 z 的幂律依赖, $\Delta F \sim z^\eta$, 此时 $\eta=1$; 当减小粒子直径时($r_{mid} < r < r_{out}$), η 逐渐从1变为2; 随着 d 的进一步减少($r_{in} < r < r_{mid}$), 曲线变得不再连续, $\Delta F(z)$ 最初保持为零, 但随后剧烈跃升至较大的值. 这种突跃与实验所报道的聚合物凝胶网络中扩散的阻碍效应非常相似^[24]; 当 d 足够小时($r < r_{in}$), 网格单元的影响变得非常轻微, 以至 $\Delta F(z)$ 在最后一个标度域的整个路径中始终为零. 从物理的角度看, r_{out} 可以视作顶点即网格交联点发生形变时的粒子临界尺寸, r_{mid} 可以视作边即网链发生形变时的粒子临界尺寸. 接下来进一步计算了纳米粒子从一个网格基元迁移到其相邻基元所经历的自由能势垒 U_b (图3e). 该图展示了不同网格拓扑结构的网络中 U_b 关于 d/a_s 的依赖性, 拟合 U_b 在 $d=2r_{out}$ 和 $2r_{mid}$ 时在该图中的两个边界, 与图3d中的标度域非常相似. 当 $d > 2r_{out}$ 时, 跳跃势垒与 d 的标度指数为2, 这与基于网环的研究结果相一致^[4], 表明此时网格在顶点变形后呈现出较大程度的各向同性.

该工作清晰地表明了拓扑是介导高分子网络中粒子输运行为的重要特征物理参量, 并给出了与之相关的统计力学理论基础. 通过解析纳米粒子在不同拓扑结构网格中的微观动力学机制, 发现随着纳米粒子的增大, 纳米粒子扩散系数的变化经历了三个新的动力学标度域, 其范围强烈依赖于网格的拓扑特征. 这些

发现有助于深入理解和调控具有不同网格拓扑特征的网络中粒子输运的动力学机制, 并可为相应实验的设计和优化提供理论依据.

4 动态连接点“开关门”效应

细胞外基质(ECM)是生物体中广泛存在的生物大分子网络, 其网链呈现明显的刚性特征. 此类大分子网络一般具有高渗透性, 也即较大尺寸的生物分子(营养物质、生长因子、药物和代谢物)仍可在其中快速扩散输运, 然而这种高效输运的物理机制尚不明确. 水凝胶是由高含水的化学或物理交联的亲水聚合物构成的三维分子网络, 它们作为细胞外基质的类似物广泛用于生物医学研究领域, 在推进人们对ECM功能的认识方面发挥了重要作用. 尽管近年来粒子在水凝胶中的扩散行为在实验和理论上已有许多报道^[25-28], 然而这些扩散理论大多是基于网络中较为柔性的高分子链所产生的熵弹性, 并不适用于ECM体系. 一般认为ECM的刚性纤维网络结构及其动态连接形式是造成这一差异的重要原因. 因而探究这种刚性、动态网络中的扩散输运行为对于揭示ECM高渗透性的机理至关重要. 然而, 常规的水凝胶网络往往并不兼具足够的刚性和动态连接性.

DNA超分子水凝胶是由DNA构筑基元通过碱基互补识别作用自组装形成的三维网络, 其中双链DNA网络的刚性和动态交联方式使其在结构上与ECM具有一定相似性, 因而可作为理想的刚性动态网络模型体系来理解ECM中分子的扩散行为与网络微观结构的关系. 因此, 为了阐释刚性动态网络中分子的快速输运行为, 我们通过DNA碱基互补配对作用构建了一种刚性和动态交联的DNA超分子水凝胶, 其交联点间距小于双链DNA的持久长度(50 nm)^[29]. 该DNA超分子网络由Y型DNA和连接体DNA的自组装来制备, 其中Y型DNA是具有三个单链DNA(ssDNA)黏性末端的三臂结构, 而连接体DNA是包含互补ssDNA黏性末端的线性双链体. 同时将传统化学交联合成的聚丙烯酰胺(PAAm)水凝胶作为柔性和永久交联的对照体系. 进而通过扩散有序核磁共振波谱(DOSY)探究了探针分子在这两种水凝胶网络中的扩散行为. 结果表明, 蛋白在PAAm水凝胶中的扩散符合经典的理论模型, 而在DNA超分子水凝胶网络中的扩散行为则呈现出不同

的规律, 且无法用经典的扩散理论解释.

为了进一步分析这两类水凝胶中分子扩散运输机制的差异, 我们构建粗粒化(CG)模型进行了模拟研究. 简言之, Y型DNA分子模型含三个双链DNA (dsDNA) 臂及三个有吸引力的ssDNA黏性末端; 连接体DNA分子模型含一个dsDNA臂及两个ssDNA黏性末端. 每个ssDNA粒子都有一个带有中心珠子的附加结构来模拟DNA的碱基互补配对作用. 此外, 在两边引入空间位阻基团以避免非特异性结合. dsDNA片段中的珠子半径 R_A (R_B)设置为1.0 nm (代表大约5~6个dsDNA碱基对), 与实际dsDNA链的半径相当. ssDNA的珠子半径 R_S 设置为0.5 nm. 每个附加结构和空间位阻中珠子的半径为0.3 nm. 在该模型中沿着dsDNA链施加了角势: $U_{\text{angle}}=K_a[1+\cos(\theta)]$, 其中 θ 是两个连接的键之间的夹角, K_a 用来控制链刚性程度. 其中交联点除外, 这便产生了刚性骨架和柔性接头, 进而形成3D超分子网络. 互补碱基对之间的特征吸引力能 $\epsilon_{XY}=12.5k_B T/\text{mol}$, 这

是根据紫外线热曲线计算得出的. 根据实验中DNA构建块的长度, Y型DNA包含7个dsDNA珠(84个碱基)和12个ssDNA珠(36个碱基), 而连接体DNA包含6个dsDNA珠(66个碱基)和8个ssDNA珠(24个碱基). 我们采用归一化的扩散系数 D/D_0 来定量描述探针蛋白分子的扩散, 其中 D 为蛋白在水凝胶中的扩散系数, D_0 表示其在纯溶剂中的扩散系数. 图4b显示了 D/D_0 对于蛋白直径 $2R_h$ 的依赖性. 其中PAAm水凝胶的模拟数据可被流体动力学理论模型很好的拟合, 同时与实验结果也较为一致, 表明PAAm水凝胶中蛋白粒子的扩散动力学遵循该经典理论模型. 与此截然不同, 在DNA超分子水凝胶网络中 D/D_0 随 $2R_h$ 的增加并非单调下降, 而是出现了一个转折点, 预示蛋白粒子在DNA水凝胶中的扩散可能隐含两种存在竞争关系的因素, 且这些因素与DNA网络中网链的动态连接性密切相关.

为了深入揭示DNA超分子网络中蛋白粒子扩散

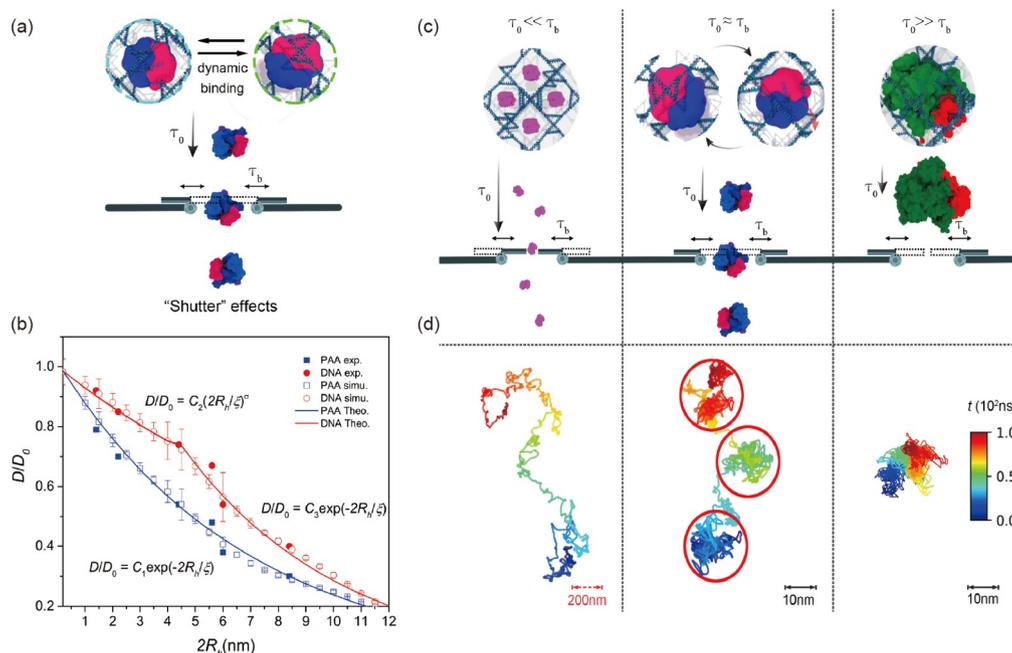


图 4 (a) “开关门”效应的示意图. (b) 在DNA和PAAm网络中蛋白质的扩散系数对于直径 $2R_h$ 的依赖性, 实心点为DOSY实验结果, 空心点是模拟结果, 实线给出了理论预测结果. 其中 $C_1=1.00$, $C_2=1.01$, $C_3=1.58$. (c) 不同条件下蛋白质通过“开关门”的示意图. (d) DNA网络中笼内(红色圆圈)和笼间运动的代表性轨迹. 其中蛋白质的 R_h 分别为1.5 nm (左), 3.0 nm (中), 和 4.5 nm (右)^[29] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Illustration of “shutter effect”. (b) Diffusion coefficient of the protein as a function of $2R_h$ in the DNA and PAAm networks, where solid scatters represent the results obtained from the DOSY experiment, hollow scatters are the simulation results, and solid lines give the theoretical predictions. Constants $C_1=1.00$, $C_2=1.01$, and $C_3=1.58$. Error bars represent the standard deviation. (c) Schematic of the crossover of proteins through “shutter gates”. (d) Representative trajectories of intracage (red circle) and intercage motions in the DNA networks. R_h values of the proteins are 1.5 nm (left), 3.0 nm (middle), and 4.5 nm (right). Time is color-coded at the right corner, and the length scales of each plot locate at the bottom-right corner [29] (color online).

的动力学机制, 我们通过提出“开关门”模型建立了相关的扩散动力学理论. 如图4a, c所示, 蛋白粒子在网络中的扩散可以分成两个独立的过程: 在笼内扩散和相邻笼子之间扩散. DNA超分子网络中动态连接点的连接与断开相当于提供了使粒子在笼间扩散的开关门. 当门关闭时, 蛋白粒子被限制在球形的笼子中, 其扩散系数为 $D=D_0 \exp(-2R_h/\zeta)$; 当门打开时, 大小合适的蛋白粒子可以在相邻的笼子之间自由扩散, 其扩散系数为 $D=D_0(2R_h/\zeta)^{-3}$. 这里定义 τ_0 为蛋白粒子从一个笼子扩散到相邻笼子的特征时间, τ_b 为两个黏性末端在成功分离之前处于键合状态的平均时间(DNA杂化动力学或键合寿命)^[30]. “开关门”开合的频率(τ_b)由动态网络解离平衡速率所决定, 而分子的本征扩散速率(τ_0)与蛋白的分子大小相关, 当二者的时间尺度相匹配时, 蛋白以“开关门”效应实现在网络中的加速扩散. 通过理论分析进一步给出了蛋白粒子在动态网络中扩散系数的理论表达, 即

$$\begin{aligned} D/D_0 = & (2R_h/\zeta)^{-3}[1 - \exp(-\tau_b/\tau_0)] \\ & + \exp(-2R_h/\zeta)\exp(-\tau_b/\tau_0) \end{aligned} \quad (11)$$

从式中可以看出, 蛋白粒子的微观动力学显著依赖于 τ_b 和 τ_0 这两个因素之间的大小关系: (1) 当蛋白粒子尺寸远小于网格尺寸时($\tau_0 \ll \tau_b$), 该方程变为 $D \approx D_0(2R_h/\zeta)^{-3}$, 此时蛋白粒子能够在整个时间内自由扩散, 而不受网络笼的限制(图4a左侧), 因而蛋白粒子的扩散遵循布朗动力学, 正如随机轨迹所示(图4b左侧). 从根本上说, 此时蛋白粒子的扩散动力学完全由聚合物链的局部动力学所控制. (2) 当蛋白粒子大小与网格大小相当时, 亦即 $\tau_0 \approx \tau_b$, 该方程变为 $D \approx D_0[\exp(-2R_h/\zeta)(1 - e^{-1}) + (2R_h/\zeta)^{-3}e^{-1}]$, 此时蛋白粒子遵循跳跃扩散动力学. 当 $\tau_0 < t < \tau_b$, 开关门关闭, 蛋白粒子被限制在网络笼中, 如图4b中间图所示; 当 $t > \tau_b$ 时, 开关门打开, 蛋白粒子得以在相邻的笼子之间自由扩散. (3) 当蛋白粒子大小足够大时, $\tau_0 \gg \tau_b$, 方程转变为 $D \approx D_0 \exp(-2R_h/\zeta)$, 在这种情况下, 蛋白粒子的扩散在笼内受到显著约束(图4b右

侧), 表现出典型的受限动力学行为.

该理论模型揭示了纳米粒子在DNA水凝胶中扩散运输的新的标度律, 表明扩散系数对粒子尺寸的依赖性会随粒子尺寸的增加从幂律关系转变到指数关系. 与永久交联网络相比, DNA网络的动态特性会引发开关门效应, 这种效应由可逆交联点的开闭状态之间的平衡所控制, 从而阐明了分子尺寸和动态键交换决定扩散模式(包括布朗动力学、跳跃和受限动力学等)的物理机制. 此外, 理论分析解释了大尺寸的生物分子在动态刚性网络中通过水凝胶孔的机制, 极大地促进了人们对ECM中增强扩散行为物理本质的认识.

5 总结与展望

本文介绍了近年来纳米粒子在大分子网络中输运动力学的模拟计算和理论研究进展, 着重关注了与网链典型本征物理性质相关的三种效应, 即网链柔顺性效应、网格拓扑效应和动态连接点“开关门”效应. 这些研究结果显著丰富和完善了大分子网络中物质运输的物理理论框架, 并为理解相关生命现象、发展新型生物医用功能材料和高性能复合材料提供了理论基础与依据.

虽然在理解大分子网络的本征物理性质如何影响纳米粒子的输运动力学方面已经取得了相当大的进展, 但这一领域的相关理论研究仍然十分欠缺, 需进一步发展和完善. 例如, 纳米粒子的形状和网络中的缺陷结构也会对其扩散运输过程产生严重的影响^[31-34]. 阐明这些因素背后的物理机制对于理解纳米粒子在真实网络中的输运过程至关重要, 并可能进一步涌现出关于网络环境中纳米粒子输运的新物理. 本文所提出的理论模型和方法也可以作为进一步探索各种合成或生物网络中动力学物理机制的理论基础. 总之, 发展更为深入、准确且普适的高分子凝聚态物理理论是有关大分子网络输运动力学未来研究的重要方向.

参考文献

- Lieleg O, Ribbeck K. *Trends Cell Biol*, 2011, 21: 543-551
- Wälde S, Kehlenbach RH. *Trends Cell Biol*, 2010, 20: 461-469
- Yamamoto U, Schweizer KS. *Macromolecules*, 2014, 48: 152-163

- 4 Cai LH, Panyukov S, Rubinstein M. *Macromolecules*, 2015, 48: 847–862
- 5 Dell ZE, Schweizer KS. *Macromolecules*, 2013, 47: 405–414
- 6 Wang J, O'Connor TC, Grest GS, Zheng Y, Rubinstein M, Ge T. *Macromolecules*, 2021, 54: 7051–7059
- 7 Poling-Skutvik R, Krishnamoorti R, Conrad JC. *ACS Macro Lett*, 2015, 4: 1169–1173
- 8 Dogic Z, Zhang J, Lau AWC, Aranda-Espinoza H, Dalhaimer P, Discher DE, Janmey PA, Kamien RD, Lubensky TC, Yodh AG. *Phys Rev Lett*, 2004, 92: 125503
- 9 Yan LT, Xie XM. *Prog Polym Sci*, 2013, 38: 369–405
- 10 Dai X, Zhang X, Gao L and Yan L T. *Acta Polym Sin*, 2021, 52: 1076–1099
- 11 Xu Z, Dai X, Bu X, Yang Y, Zhang X, Man X, Zhang X, Doi M, Yan LT. *ACS Nano*, 2021, 15: 4608–4616
- 12 Yong X, Kuksenok O, Matyjaszewski K, Balazs AC. *Nano Lett*, 2013, 13: 6269–6274
- 13 Raos G, Casalegno M. *J Chem Phys*, 2011, 134: 054902
- 14 Burla F, Sentjabrskaja T, Pletikapic G, van Beugen J, Koenderink GH. *Soft Matter*, 2020, 16: 1366–1376
- 15 Kang K, Gapinski J, Lettinga MP, Buitenhuis J, Meier G, Ratajczyk M, Dhont JKG, Patkowski A. *J Chem Phys*, 2005, 122: 044905
- 16 Wulstein DM, Regan KE, Garamella J, McGorty RJ, Robertson-Anderson RM. *Sci Adv*, 2019, 5: 5912
- 17 Everaers R, Bundschuh R, Kremer K. *Europhys Lett*, 1995, 29: 263–268
- 18 Brochard F, de Gennes PG. *Macromolecules*, 1977, 10: 1157–1161
- 19 Deam RT, Edwards SF. *Philos Trans Royal Soc A*, 1976, 280: 317–353
- 20 Zhong M, Wang R, Kawamoto K, Olsen BD, Johnson JA. *Science*, 2016, 353: 1264–1268
- 21 Barabasi AL, Albert R. *Science*, 1999, 286: 509–512
- 22 Senyuk B, Liu Q, He S, Kamien RD, Kusner RB, Lubensky TC, Smalyukh II. *Nature*, 2013, 493: 200–205
- 23 Dai X, Zhang X, Gao L, Xu Z, Yan LT. *Nat Commun*, 2022, 13: 4094
- 24 Amsden B. *Macromolecules*, 1999, 32: 874–879
- 25 Masaro L, Zhu XX. *Prog Polym Sci*, 1999, 24: 731–775
- 26 Klepko V, Mel'nichenko Y, Shilov V. *Polym Gels Networks*, 1996, 4: 351–361
- 27 Brochard Wyart F, de Gennes PG. *Eur Phys J E*, 2000, 1: 93–97
- 28 Amsden B. *Macromolecules*, 1998, 31: 8382–8395
- 29 Dai X, Zhu Z, Li Y, Yang B, Xu JF, Dong Y, Zhou X, Yan LT, Liu D. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 19017–19025
- 30 Yuan T, Shao Y, Zhou X, Liu Q, Zhu Z, Zhou B, Dong Y, Stephanopoulos N, Gui S, Yan H, Liu D. *Adv Mater*, 2021, 33: 2102428
- 31 Yu M, Xu L, Tian F, Su Q, Zheng N, Yang Y, Wang J, Wang A, Zhu C, Guo S, Zhang XX, Gan Y, Shi X, Gao H. *Nat Commun*, 2018, 9: 2607
- 32 Karatrantos A, Composto RJ, Winey KI, Clarke N. *Macromolecules*, 2019, 52: 2513–2520
- 33 Choi J, Cargnello M, Murray CB, Clarke N, Winey KI, Composto RJ. *ACS Macro Lett*, 2015, 4: 952–956
- 34 Wang R, Alexander-Katz A, Johnson JA, Olsen BD. *Phys Rev Lett*, 2016, 116: 188302

Dynamical mechanism of anomalous diffusion in macromolecular networks

Xuanyu Zhang, Xiaobin Dai, Wenlong Chen, Wenjie Wei, Lijuan Gao, Li-Tang Yan*

Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China

**Corresponding author (email: lyan@mail.tsinghua.edu.cn)*

Abstract: Biomolecular networks composed of hydrated biomolecules are one of the most common structural bases of various biological systems. A thorough understanding of the diffusion behavior of nanoparticles in macromolecular networks is thereby of great significance to elucidate the physical origin behind many biological phenomena and to design and manufacture new materials with improved properties. The movement of guest particles in macromolecular networks may be hindered by the surrounding network chains. From a physical point of view, the main difference between the various biological or synthetic polymer chains is their intrinsic physical properties, which can significantly alter the free energy experienced by the nanoparticles and thus determine the diffusion dynamics of the nanoparticles. Based on the intrinsic physical properties of network chain flexibility, network cell topology and dynamic bonding in the networks, this paper summarizes the research progress of our group based on polymer condensed matter physics theory in recent years, and explains the entropy effect behind these phenomena. Finally, the future perspective of particle diffusion in macromolecular networks is discussed.

Keywords: macromolecular network, diffusion, dynamical heterogeneity, network topology, entropic effect

doi: [10.1360/SSC-2022-0250](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0250)