

生物金属-有机骨架材料中药物吸附及扩散的分子模拟研究

刘蓓* 廉源会 李智 陈光进

(中国石油大学(北京)重质油国家重点实验室 北京 102249)

摘要 选用了三种 bio-MOFs (bio-MOF-1, bio-MOF-11, bio-MOF-100)材料,采用蒙特卡罗和分子动力学模拟研究了布洛芬分子在 bio-MOF 材料中的吸附和扩散性质。结果发现, bio-MOF 材料结构对药物分子布洛芬的吸附及扩散有很大影响。其中,孔径控制着客体分子布洛芬的进入及扩散;孔隙率大小与布洛芬的吸附量及自扩散系数大小成正比。静电作用力对布洛芬分子的吸附有较小的促进作用。另外还研究了布洛芬分子在 MOF 材料中的最佳吸附位及最优构型,发现布洛芬分子优先吸附在金属角落处,以及不同材料其吸附的布洛芬分子最优构型是不一样的。

关键词 生物金属-有机骨架材料;布洛芬;分子模拟;吸附;扩散

Molecular Simulation of Drug Adsorption and Diffusion in Bio-MOFs

Liu, Bei* Lian, Yuanhui Li, Zhi Chen, Guangjin

(State Key Laboratory of Heavy Oil Processing, China University of Petroleum, Beijing 102249)

Abstract As the novel drug carriers, bio-metal-organic frameworks (bio-MOFs) have attracted much attention recently. As a branch of MOFs, bio-MOFs have features of low density, large specific area, and tunable structures. Bio-MOFs can be biological compatible, thus they have great potential in drug delivery and other biomedical applications. Compared with experiment, it is generally believed that molecular simulation is an efficient way for investigating the fundamental mechanisms of drug delivery in MOFs. In this work, molecular simulation studies were carried out in three bio-MOFs (bio-MOF-1, bio-MOF-11, bio-MOF-100) and one MOF (UMCM-1) to investigate the adsorption and diffusion behaviors of ibuprofen in them. To develop a reliable force field for describing the interactions between bio-MOFs and drug molecules, Gaussian 03 software was used to study the influence of basic sets and algorithms on the calculation of atomic charges of bio-MOFs atoms. Then a combined Monte Carlo and molecular dynamics (MD) simulations were carried out. Canonical Monte Carlo (NVT-MC) and Grand-canonical Monte Carlo (GCMC) simulations were employed to calculate the adsorption of ibuprofen in bio-MOFs studied. Equilibrium molecular dynamics (MD) simulations were carried out in the canonical (NVT) ensemble to investigate the diffusion behaviors of ibuprofen. The effects of the structures of bio-MOFs, the force field, and the electric charges on the adsorption and diffusion behaviors of ibuprofen in the MOFs adopted were studied systematically. In addition, the space configurations of ibuprofen in the selected bio-MOFs were analyzed. Our results show the influence of the structures of bio-MOFs on the adsorption and diffusion properties of ibuprofen molecules is big. The entry and diffusion of guest molecules are influenced greatly by pore diameters of bio-MOFs and the loading and self-diffusion coefficients of ibuprofen are proportional to the porosity of materials. Electrostatic potential enhances the adsorption towards ibuprofen molecules. In addition, we found ibuprofen molecules were preferably adsorbed around the metal ions clusters of MOFs and different optimal configurations of ibuprofen in different materials were found. The information obtained in this work is expected to apply to other theoretical and experimental studies about bio-MOFs related systems in the future.

Keywords bio-metal-organic frameworks; ibuprofen; molecular simulation; adsorption; diffusion

1 引言

金属-有机骨架材料(Metal-Organic Frameworks, MOFs)是近几十年来发展起来的一种新型多孔材料,它是以过渡金属或镧系金属离子与有机配体配位形成的多孔配位聚合物。与传统多孔材料相比,MOFs 材料具有密度低、比表面积大、易合成和可设计等优点。生物金属-有机骨架材料(bio-Metal-Organic Frameworks, bio-

MOFs)系 MOFs 材料的一个分支,是由生物相容性的金属离子与生物分子通过配位作用自组装形成的具有规则孔道或者孔穴结构的晶态多孔材料。如采用腺嘌呤和短的缩氨酸等生物分子作为配体, Zn、Fe 离子等作为与之配位的金属离子^[1,2]。其不仅具有 MOF 材料高吸附能力、高孔隙率、高比表面积(BET)和热稳定性较好等优点,还具有生物相容性和低毒等特性,因而可以应用到药物控释领域中。Bio-MOFs 及其在药物控释领域的应

* E-mail: liub@cup.edu.cn

Received April 1, 2014; published June 19, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21006126), New Century Excellent Talents Program from Ministry of Education of China (No. NCET-12-0968) and Beijing Youth Talent Plan (No. YETP0674).

项目受国家自然科学基金(No. 21006126),教育部新世纪优秀人才支持计划(No. NCET-12-0968)和北京高等学校青年英才计划(No. YETP0674)资助。

用, 涉及复杂的主客体作用. 而该主客体作用决定了 bio-MOFs 的储药量及其控释模式, 对于药物的治疗效果, 具有重要的影响.

随着计算机技术和理论化学计算方法的发展, 分子模拟技术作为一种与实验测定、理论分析并重的新型科学研究方法, 在研究流体在多孔材料中吸附及扩散行为方面扮演着越来越重要的角色^[3-5]. 分子模拟方法主要包含蒙特卡罗(Monte Carlo, MC)模拟和分子动力学(Molecular Dynamics, MD)模拟方法. 通过计算机在原子水平上建立分子模型来模拟分子的结构及行为, 进而模拟分子体系中的各种物理和化学性质. 分子模拟方法不仅可以提供定性的描述, 模拟出分子体系的一些结构与性能的定量结果, 而且可以在分子尺度上给出受限流体的微观结构信息, 如吸附位、扩散轨迹等, 这有助于研究利用实验手段所不能企及的机理问题.

目前, 关于药物分子在 bio-MOFs 中的控释研究甚少. An 等^[1]采用腺嘌呤与 Zn 盐反应, 合成了被称为 bio-MOF-1 的生物 MOF, 并研究了其对一种阳离子药物的吸附存储, 发现生物缓冲液中的阳离子可用于影响药物的控释. Lee 等^[2]利用短的缩氨酸作为配体, 合成了一系列的金属-缩氨酸 MOFs, 发现其在药物控释方面具有潜在的应用价值. 除 bio-MOFs, Ferey 及其实验组^[6]通过实验研究了 MIL-53(Cr)和 MIL-53(Fe)吸附药物分子布洛芬的能力以及在吸附过程中的呼吸效应, 得到 MIL-53 这一类材料吸附布洛芬药物分子都可以达到 20% (*W/W*), 并且发现不同金属氧化物对药物释放过程是有一定影响的. Ma 等^[7]通过实验研究了不同类型的药物分子跟分子动力学行为之间的关系, 发现不仅是分子与材料的结合能影响药物分子动力学释放, 孔径和不同类型的药物分子也能影响分子动力学释放. 分子模拟方面, Babarao 等^[8]采用蒙特卡罗模拟和分子动力学模拟研究了布洛芬药物分子跟 MOF 材料之间的吸附行为, 揭示了材料结构对吸附量的影响; 并且还首次研究了布洛芬药物分子在 MOF 材料中的分子动力学行为, 揭示了材料与布洛芬药物分子之间的结合能对分子动力学行为的影响. 通过模拟发现 MIL-101 和 UMCM-1 在常温下吸附布洛芬药物分子分别为 1.11 g/g(与 Ferey 实验组测得的 1.37 g/g 接近)和 1.36 g/g, 要远远优于介孔氧化硅材料 MCM-41(0.23 g/g)对布洛芬药物分子的吸附. 为了促进 bio-MOFs 在药物控释领域的应用, 利用分子模拟对 bio-MOFs 体系中的主客体作用进行系统的研究, 揭示 bio-MOFs 的结构与性能的关系, 显得格外重要.

2 结果与讨论

2.1 无限稀释条件下药物分子的吸附热

无限稀释条件下的吸附热, 能够有效地反映吸附质分子和吸附剂之间的相互作用力大小. 利用正则系综下蒙特卡罗(NVT-MC)模拟, 计算得到药物分子布洛芬在

MOF 材料中的无限稀释吸附热, 如表 1 所示.

表 1 温度为 298 K 时, 布洛芬在 bio-MOFs 材料中的无限稀释吸附热 Q_{st} (kJ/mol)

Table 1 Isosteric heat of adsorption at infinite dilution of Ibuprofen in bio-MOFs at 298 K as obtained from simulations

材料	UMCM-1	bio-MOF-1	bio-MOF-11	bio-MOF-100
吸附热	89.971	134.157	114.877	91.497

如表 1 可知, 药物分子布洛芬在不同的 MOF 材料中的吸附热大小是不相同的. 吸附热大小: bio-MOF-1 > bio-MOF-11 > bio-MOF-100 > UMCM-1, 间接说明了 MOF 材料对药物分子布洛芬的吸附作用力大小排序为: bio-MOF-1 > bio-MOF-11 > bio-MOF-100 > UMCM-1, 为探索影响药物分子吸附因素提供了一定的理论依据.

2.2 影响布洛芬药物分子吸附的主要因素

表 2 给出了温度为 298 K 下药物分子布洛芬在 bio-MOFs 中的吸附情况. 表 2 表明压力对布洛芬分子的吸附影响很小, 因此忽略压力对吸附的影响. 从表 2 我们可以看出 bio-MOF-100 材料是迄今吸附布洛芬分子量最大的一种材料, 对以后的药物吸附有一定的研究参考作用. 此外本文发现布洛芬分子的吸附跟材料的结构有关, 主要来源于三个因素, 分别是: 孔径、孔隙率和比表面积. 首先是孔径的影响起决定性作用, 如 bio-MOF-11 孔径就非常小, 只有 5.8 Å, 跟布洛芬(5×10 Å)的最小半径不相上下, 而 UMCM-1 最小孔径为 14.7 Å, 因此就决定了布洛芬分子进入 UMCM-1 材料的难度没有 bio-MOF-11 大. 由表 1 可发现布洛芬分子在 bio-MOF-11 的吸附热(114.877 kJ/mol)要明显大于 UMCM-1 (89.971 kJ/mol), 这说明 bio-MOF-11 对布洛芬药物分子的作用力要强于 UMCM-1, 但是由于孔径的限制, 使得布洛芬药物分子很难进入到材料里面, 导致布洛芬药物分子的吸附量很小. 考察比表面积对吸附造成的影响, 由表 5 可以得到各材料比表面积大小依次为: UMCM-1 > bio-MOF-100 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11. 由表 2 可以看出, 布洛芬分子吸附量的大小依次为: bio-MOF-100 > UMCM-1 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11, 对比上述两组数据发现比表面积也是影响药物吸附的一个因素, 但不作为影响药物吸附量大小的重要参考因素. 由表 5 可得到材料孔隙率大小依次为: bio-MOF-100 > UMCM-1 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11, 对比药物吸附量大小排序, 可以看出吸附量的大小跟孔隙率大小成正比, 孔隙率大的材料其吸附量一般也大, 说明孔隙率大小是材料吸附药物分子量大小的一个重要影响因素. 研究这些因素对以后改进结构材料和设计材料有一定的意义.

2.3 力场对吸附的影响

在对复杂材料进行模拟研究时, 分子力场(Force field)是关键和核心. 选择合适的力场, 对于预测结果的

表2 温度为 298 K 时, 在 0.1 MPa 和 1 MPa 下 MOFs 对布洛芬的吸附量及分子数

Table 2 The loading and number of molecules of ibuprofen in MOFs at 298 K, 0.1 MPa and 1 MPa as obtained from simulations

压力/MPa		bio-MOF-1	bio-MOF-11	bio-MOF-100	UMCM-1
0.1	吸附量(g·g ⁻¹)	0.208	0.055	2.03	1.336
	吸附的分子数(个/晶胞)	10.18	1.12	597.3	39.78
1	吸附量(g·g ⁻¹)	0.196	0.045	2.00	1.327
	吸附的分子数(个/晶胞)	9.67	0.89	588.4	39.6

精确性起着决定性作用. Bio-MOF-11 由于其孔径原因, 只是微吸附, 吸附偏差较大; 而 bio-MOF-100 原子较多 (5308 个/晶胞), 计算耗时相当严重, 故在本节中我们只选取了 UMCM-1 及 bio-MOF-1 材料进行模拟计算. 为了考察力场对布洛芬药物分子吸附的影响, 本文选取了三种力场, 分别为: UFF、Dreiding 和 OPLS-AA, 进行吸附模拟, 结果如表 3 所示.

表3 温度为 298 K, 压力为 0.1 MPa 时, 利用三种力场获得的布洛芬分子在 bio-MOF-1 及 UMCM-1 中的吸附量及吸附的分子数

Table 3 The loading and number of molecules of ibuprofen in bio-MOF-1 and UMCM-1 based on three force fields at 298 K and 0.1 MPa as obtained from simulations

		UFF	Dreiding	OPLS-AA
bio-MOF-1	吸附量(g·g ⁻¹)	0.208	0.188	0.187
	吸附的分子数(个/晶胞)	10.18	9.33	9.03
UMCM-1	吸附量(g·g ⁻¹)	1.336	1.234	1.245
	吸附的分子数(个/晶胞)	39.78	36.7	37.05

表 3 为利用三种不同力场计算得到的布洛芬分子在 bio-MOF-1 及 UMCM-1 的吸附量对比. 从表中可知, 不同的力场下药物分子布洛芬的吸附量是不一样的. 利用 UFF 力场获得的布洛芬分子的吸附量与利用 Dreiding 和 OPLS-AA 力场中的吸附量有一定的差别, Dreiding 和 OPLS-AA 两个力场获得的吸附量差距很小. 由力场参数可知, 在 UFF 和 OPLS-AA 力场中的金属原子力场参数一样, 不一样的是非金属原子的力场参数, 且骨架原子电荷是一样的, 但两种力场下的吸附量差别仅约为 7.5%, 说明非金属原子对布洛芬分子吸附有一定影响, 但不是主要影响因素, 间接说明金属原子在吸附过程中起主要影响.

2.4 电荷对吸附的影响

电荷的量子化效应作用可以分为两种: 一种是吸附质与吸附质之间的作用; 另外一种为吸附质与吸附剂之间的作用. 在这一节, 我们考察电荷对布洛芬分子吸附的影响. 为此分为三种情况进行讨论, 相应的标为 Case 1, Case 2 和 Case 3, 其中 Case 1 为不关闭电荷进行的模拟计算, Case 2 为关闭骨架材料电荷进行的模拟计算, Case 3 为关闭所有电荷进行的模拟计算. 结果如表 4 所示.

表4 温度为 298 K, 压力为 0.1 MPa 时, 三种情况下布洛芬分子在 UMCM-1, bio-MOF-1, bio-MOF-11 和 bio-MOF-100 中的吸附量及吸附的分子数

Table 4 The loading and number of molecules of ibuprofen in UMCM-1, bio-MOF-1, bio-MOF-11 and bio-MOF-100 at 298 K and 0.1 MPa as obtained from simulations in three different cases

		Case 1	Case 2	Case 3
bio-MOF-1	吸附量(g·g ⁻¹)	0.208	0.2053	0.2058
	吸附的分子数(个/晶胞)	10.18	10.02	10.05
bio-MOF-11	吸附量(g·g ⁻¹)	0.055	0.067	0.0599
	吸附的分子数(个/晶胞)	1.12	1.32	1.17
UMCM-1	吸附量(g·g ⁻¹)	1.336	1.219	1.222
	吸附的分子数(个/晶胞)	39.78	36.3	36.4
bio-MOF-100	吸附量(g·g ⁻¹)	2.03	2.0	2.02
	吸附的分子数(个/晶胞)	597.3	588.6	592

表 4 为三种不同情况下布洛芬分子在 UMCM-1, bio-MOF-1, bio-MOF-11 和 bio-MOF-100 中的吸附量对比. 由表中可知, 三种情况下, bio-MOF-1, bio-MOF-11, UMCM-1 和 bio-MOF-100 吸附量最大差别分别约为 1.3%, 8.9%, 9.6%, 1.5%. 其中 bio-MOF-11 由于其孔径原因, 吸附量偏差较大, 故忽略其影响. 从表 4 可以看出在所研究的温压条件下, bio-MOFs 吸附布洛芬分子过程中, 范德华力较静电力而言起主导作用, 静电作用力对布洛芬分子的吸附有较小的促进作用.

2.5 药物分子的最佳吸附位

本文采用 Materials Studio 软件中 Dmol³ 模块对药物分子的最佳吸附位进行研究. 通过密度泛函理论方法, 我们研究了布洛芬药物分子在金属-有机骨架材料中两个吸附位(Zn₄O 和 BTB)的最佳吸附位(见附录 1).

图 1 为布洛芬分子在材料不同位置的优化收敛图. 从图中可以得出每个构型优化后的单点能, 当布洛芬药物分子在靠近 Zn₄O 位置时, 能量变化、最大位置和作用力在 32 步的时候收敛, 再由能量收敛图可以得到布洛芬药物分子在 Zn₄O 位置的单点能为 -13142.917465 Hartree; 当布洛芬药物分子在靠近 BTB 位置时, 能量变化、最大位置和作用力在 45 步的时候收敛, 再由能量收敛图可以得到布洛芬药物分子在 BTB 位置的单点能为 -13142.91367 Hartree; 根据结合能计算公式可以得出布洛芬在 Zn₄O 和 BTB 两个位置的结合能为 -0.0308434

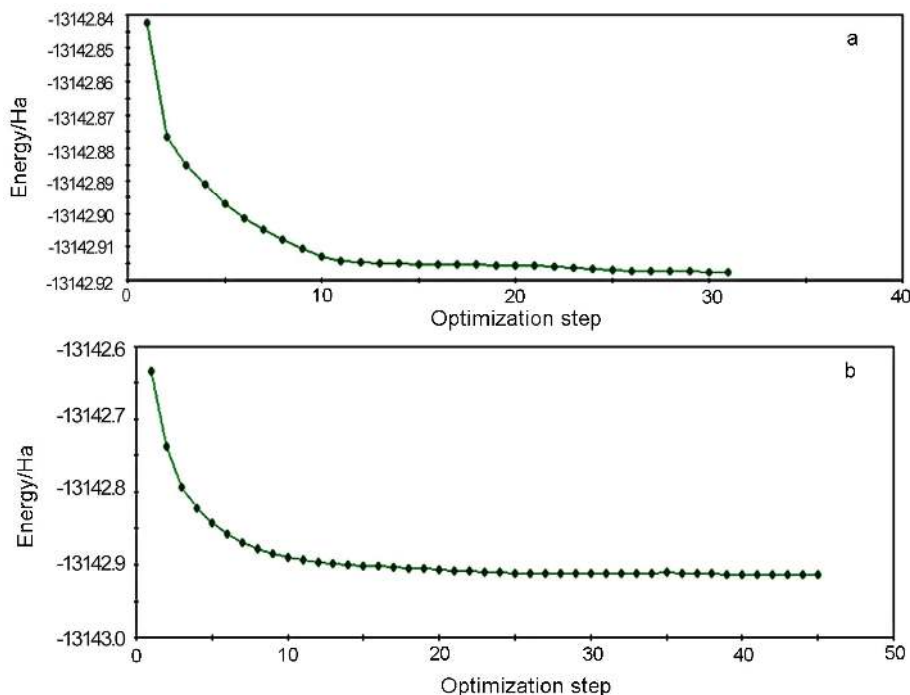


图1 布洛芬药物分子在(a) Zn_4O 及(b) BTB 位置的 Dmol³ 几何优化步骤
Figure 1 Dmol³ optimization convergence of Ibuprofen adsorbing at (a) Zn_4O and (b) BTB in UMCM-1

Hartree 和 -0.0270484 Hartree, 转换成常用的能量单位为 -80.98 kJ/mol 和 -71.02 kJ/mol. 从结合能的大小, 可以得出布洛芬药物分子更容易吸附在 Zn_4O 处, 因此认定布洛芬药物分子在 Zn_4O 的吸附位要优于 BTB 有机连接体的吸附位. 由此可知, 在物理吸附存储和释放的研究中, 可以通过增强药物分子与 bio-MOF 材料之间的作用力来增加其吸附量, 如在苯环上引入供电子基团(氨基或者烷基等)或者极性官能团增加药物分子与材料之间的相互作用力; 以及通过降低药物分子与 bio-MOF 材料之间的作用力来增加释放效率, 如增长连接体, 降低苯环周围的电子密度或者引入吸电子基团(如卤素一族)减少药物分子与材料之间的相互作用力.

2.6 材料结构对扩散的影响

图2所示为温度处于 298 K 时, 布洛芬药物分子在 bio-MOF-11、bio-MOF-1 和 UMCM-1 材料中随时间变化的均方位移曲线. Bio-MOF-100 由于原子较多(5308 个/晶胞), 其动力学模拟耗时相当严重, 故本文忽略对 bio-MOF-100 的自扩散系数的求解.

根据 Einstein 扩散方程, 由图拟合得到 UMCM-1 的自扩散系数为 $7.53778 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$, bio-MOF-1 的自扩散系数为 $1.28877 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$, bio-MOF-11 的自扩散系数为 $1.584 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$, 可以得出布洛芬在三种材料中的自扩散系数大小依次为: UMCM-1 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11. 由拟合得到的自扩散系数可知布洛芬分子在 bio-MOF-11 中的自扩散系数最小, 且随时间的变化均方位移的大小没有很大的波动, 可以知道布洛芬分子在 bio-MOF-11 材料中运动受限, 跟在 GCMC 吸附模拟时

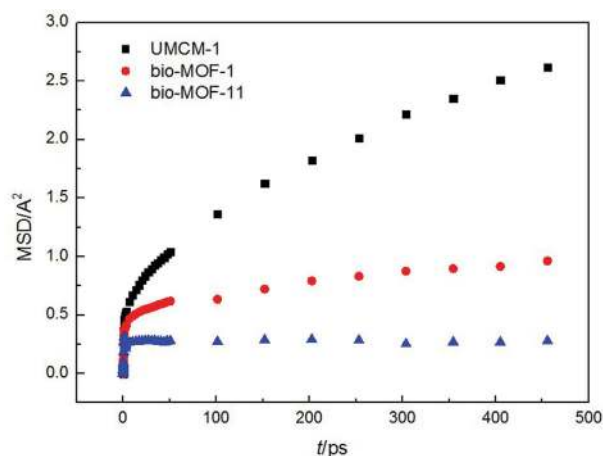


图2 布洛芬药物分子在 UMCM-1, bio-MOF-1 及 bio-MOF-11 三种材料中均方位移随时间的变化曲线

Figure 2 Mean-squared displacements of IBU in UMCM-1, bio-MOF-1 and bio-MOF-11 as a function of time

得到的结论类似, 由于二者孔径大小相差不是很大(bio-MOF-11 孔径为 5.8 \AA , 布洛芬药物分子大小为 $5 \times 10 \text{ \AA}$), 布洛芬分子在 bio-MOF-11 中的吸附只是微吸附, 进一步说明了孔径是影响吸附和动力学的一个关键因素. 布洛芬在 UMCM-1 中的扩散速度最快, 这是因为相比较于 bio-MOF-1 和 bio-MOF-11, UMCM-1 的最小孔径为 14.7 \AA . 由表 5 可知, 孔隙率和比表面积大小排序为: UMCM-1 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11, 可以看出, 孔隙率和比表面积越大, 其扩散系数也越大. 也说明在药物分子控释过程中材料结构对动力学结果有一定的影响. 图中 UMCM-1 材料的动力学曲线跟 Babarao 等的动力学

曲线相比, 本文中的自扩散系数要小于 Babarao 等的模拟值^[8], 究其原因本文中的 UCMC-1 材料骨架为刚性结构, 而在 Babarao 等的模拟中材料骨架为柔性结构, 自扩散系数的增大可能是由于柔性结构为分子的跳跃提供更多可能的路径. 由此也说明在分子动力学模拟中材料骨架的刚性或柔性对布洛芬大分子的动力学模拟有很大影响.

对于骨架型控释制剂而言, 药物释放速度主要取决于骨架材料的类型和药物在该材料中的扩散速度. 通过在分子尺度上研究药物分子在材料孔道中的扩散, 有助于我们进一步了解药物分子在介孔材料中的释放行为. Babarao 等^[8]通过比较布洛芬分子在 MIL-101 和 UCMC-1 中的自扩散系数, 指出布洛芬分子在 UCMC-1 中的释放较快, 在 MIL-101 中的释放较慢. 事实上, 实验亦发现布洛芬分子在 MIL-101 中出现了延迟释放的现象. 通过图 2, 我们预期布洛芬分子在三种材料中的释放速度大小依次为: UCMC-1 > bio-MOF-1 > bio-MOF-11.

2.7 药物分子在 MOFs 材料中的最优构型

经过退火工序的处理, 布洛芬药物分子在真空中、UMCM-1、bio-MOF-1、bio-MOF-100 中的最优结构, 如图 3 所示.

图 3 为布洛芬分子在不同材料中的最优空间构型图. 从图中可以看出, 药物分子布洛芬在金属-有机骨架材料中的最优构型跟在真空中的最优构型有所区别, 说明在动力学过程中材料对药物分子布洛芬结构的影响是不可忽略的. 由于 bio-MOF-11 跟布洛芬药物分子的孔径相差不是很大, 布洛芬药物分子在 bio-MOF-11 中也只是微吸附, 且进行退火工艺误差比较大, 因此不考虑布洛芬药物分子在 bio-MOF-11 的最优构型. 分析其他三种材料布洛芬分子的最优构型, 不难发现 UCMC-1 中布洛芬药物分子的最优构型跟真空中的最优构型最为接近, 这也跟 Babarao 等^[8]报道的结果一致. 而在其他两种材料中, 布洛芬药物分子的最优构型跟真空中的最优构型有所差别, 尤其是羧酸基部分差别最大, 分析原因可能是因为羧酸基部分跟材料之间的作用力相对其他部分更为明显. 这也可以从电荷的角度进行分析, 由电荷密度分布图可以看出, 电负性在羧酸基部分最大, 达到了 $-5.988 \times 10^{-2} \text{ \AA}^{-3}$, 因此材料对羧酸基部分的影响更大.

3 结论

本文利用 GCMC 和 EMD 模拟研究了布洛芬分子在 bio-MOF 材料中的吸附和扩散性质. 结果表明 MOF 材料结构对客体分子布洛芬的吸附和扩散有很大影响. 其中, 孔径起决定性作用, 孔径小对客体分子布洛芬的进入及扩散有很大的限制作用; 孔隙率对材料的吸附及扩散有重要影响, 孔隙率越大, 布洛芬的吸附量及自扩散

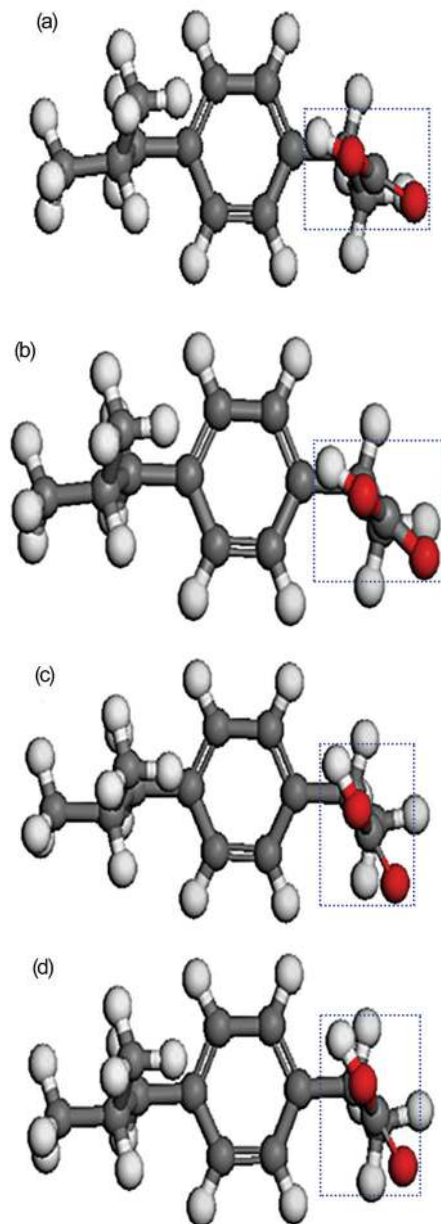


图 3 退火工艺时, 布洛芬药物分子在(a)真空, (b) UCMC-1, (c) bio-MOF-1 及(d) bio-MOF-100 中的最优构型

Figure 3 Optimized conformations of IBU in (a) vacuum, (b) UCMC-1, (c) bio-MOF-1 and (d) bio-MOF-100 at annealing simulation

系数越大. Bio-MOF-100 材料是迄今发现吸附药物分子布洛芬最大的一种材料. 静电作用力对布洛芬分子的吸附有一定促进作用. 材料骨架的柔性或刚性对动力学模拟有很大影响. 此外, 通过研究布洛芬分子在 MOF 材料中的最佳吸附位及最优构型, 发现布洛芬分子优先吸附在金属角落处, 以及布洛芬分子在不同材料里面的最优构型有所差别, 尤其是羧酸基部分, 这归因于羧酸基的电负性较大, 导致羧酸基部分跟材料之间的作用力很强造成的. 药物分子在多孔材料中的分子行为对于材料用于药物控释起着关键作用, 在分子水平上清楚地理解这一作用将有利于开发具有更好药物控释功能的新型

药物控释系统.

4 模型和计算方法

4.1 MOFs 材料的结构

本文采用三种生物金属-有机骨架材料 bio-MOF-1、bio-MOF-11 及 bio-MOF-100. 为了验证材料骨架原子电荷计算方法的正确性以及分析布洛芬分子在材料中的最佳吸附位, 亦选择了 UMCM-1 材料进行研究. 采用的 MOFs 材料的骨架原子坐标信息来自文献报道^[9-12]. 具体的 MOFs 材料结构信息如表 5 所示.

4.2 力场模型

在计算机分子模拟中, 力场的选择和力场参数的确定对计算结果有着至关重要的作用. 在本文中, 布洛芬分子模型取自文献^[8]. 药物分子跟 MOF 材料之间的作用力不仅存在范德华力, 而且还存在静电力的相互作用. 所有 MOFs 中的骨架原子的 LJ 势能参数分别都取自 UFF^[13]、DREADING^[14]及 OPLS-AA^[15]力场. UMCM-1 骨架原子的电荷值取自文献^[8]; bio-MOF-1、bio-MOF-11 和 bio-MOF-100 材料骨架电荷通过密度泛函理论(DFT)计算得到, 具体细节见附录 2. 在模拟中, 所有的 LJ 交互作用参数采用 Lorentz Berthelot 混合规则获得. 对于计算吸附质-吸附质和吸附质-MOFs 骨架原子之间的范德华作用能, 采用 12-6 形式的 LJ 势能模型描述. 吸附质-吸附质和吸附质-MOFs 骨架原子之间静电作用能, 采用 Coulomb 电势能进行计算. 采用的 MOFs 材料骨架电荷及 LJ 势能参数见附录 3 及附录 4.

4.3 Monte Carlo 模拟细节

本文采用巨正则系综蒙特卡罗(GCMC)模拟方法系统地研究了药物分子在生物金属-有机骨架材料中的吸附行为, 以及利用正则系综下的 MC 模拟计算药物分子在无限稀释下的吸附热, 模拟采用的温度为 298 K. 模拟时采用的盒子大小分别为: 2 个 UMCM-1 晶胞($1 \times 1 \times 2$), 3 个 bio-MOF-1 晶胞($1 \times 1 \times 3$), 8 个 bio-MOF-11 晶胞($2 \times 2 \times 2$)和 1 个 bio-MOF-100 晶胞($1 \times 1 \times 1$). 在模拟盒子的三维方向上采用周期性边界条件和最小影像原理. 模拟计算采用 LJ 势能的截断半径 r_c 为 15.0 Å (当 $r \geq r_c$ 时, $U_L = 0$). 对于静电势能中的长程作用力采用 Ewald 加和法^[16]计算. 模拟时所有的 MOF 材料结构为刚性结构, 即忽略了材料骨架的伸缩及弯曲振动. 在采用

GCMC 方法进行药物分子吸附模拟时, 模拟的总步数为 2.2×10^5 , 前 1×10^4 步数用于结构松弛, 然后再用 1×10^4 步数使体系达到平衡, 最后 2×10^5 步用于热力学统计计算. 每次运行都是借助 10 个组块来估算统计热力学的不确定性, 并且从组块的平均来计算标准偏差, 一般每次模拟的标准偏差都在 5% 左右.

4.4 MD 模拟细节

本文采用平衡动力学(EMD)方法进行动力学模拟计算, 从而得到布洛芬分子在 UMCM-1, bio-MOF-1, bio-MOF-11 及 bio-MOF-100 四种 MOFs 材料中的自扩散系数. 模拟在正则(NVT)系综下进行, 进料粒子数的多少则由相同压力、温度和晶胞数目的条件下 GCMC 模拟结果获得. 在计算过程中使用 Nose-Hoover 恒温热浴来维持模拟所需的恒温条件. 模拟过程中把四种 MOF 材料骨架都看成是刚性结构, 采用 velocity-verlet 算法对牛顿运动方程进行积分, 模拟采用的时间步长设为 1 fs. 模拟达到平衡之前, 体系都要经过松弛和平衡过程, 在本工作中模拟先进行 1×10^5 步的松弛过程, 然后再经过 2×10^5 步使体系达到平衡, 对于三种材料 (bio-MOF-1, bio-MOF-11 和 UMCM-1), 统计采用的总步数为 3.3×10^6 . Bio-MOF-100 由于原子较多(5308 个/晶胞), 其动力学模拟耗时相当严重, 故本文忽略对布洛芬分子在 bio-MOF-100 中的自扩散系数的求解. 在三维 (X, Y, Z) 方向上施加周期性边界条件和最小影像的原理. 模拟设为每隔 1000 步输出粒子的均方位移(MSD), 然后通过爱因斯坦方程计算得到相应的自扩散系数.

4.5 最佳吸附位模拟细节

本文采用密度泛函理论(DFT), 通过 Materials Studio 软件包里的 Dmol³ 模块, 研究布洛芬分子在 MOF 材料中的最佳吸附位. 由于计算机资源有限, 模拟过程中截取能够代表 MOF 材料所有原子信息的片段结构, 在截断处用 H 原子进行封端, 尽量不改变原子的周围环境. 为了加速收敛, 减少计算资源的消耗, 将截取的片段结构材料中所有的原子固定. 实验采用自定义方法, 对原子核采用全电子法进行处理, 选择中等基组 DND (Double Numerical plus D-functions), 提高计算精度及加快计算速度; 优化收敛标准、自洽场收敛和积分精度都设为中等, 即能量误差为 2×10^{-5} Hartree, 最大偏移位置为 0.0005 nm, 求解出布洛芬分子在 MOF 材料中的最优构型.

表 5 MOF 材料结构性质

Table 5 Structural properties of MOFs studied in this work

材料	孔形状 ^a	晶胞尺寸 ^a /Å	晶胞角度 ^a /°	材料密度 ^b /(g·cm ⁻³)	孔隙率 ^b	比表面积 ^a /(m ² ·g ⁻¹)
bio-MOF-1	tetragonal	$a=b=38.237, c=11.1753$	$\alpha=\beta=\gamma=90$	1.023	0.594	1700
bio-MOF-11	tetragonal	$a=b=15.43, c=22.775$	$\alpha=\beta=\gamma=90$	1.234	0.393	1040
bio-MOF-100	cubic	$a=b=c=69.12$	$\alpha=\beta=\gamma=90$	0.302	0.892	4300
UMCM-1	hexagonal	$a=b=41.5262, c=17.4916$	$\alpha=\beta=90, \gamma=120$	0.39	0.889	4764

^a Obtained from the XRD crystal data^[9-12]; ^b Calculated in this work.

4.6 退火模拟细节

本文采用 Materials Studio 中的 Forcite 模块模拟动力学过程中的退火工艺,进而求得布洛芬分子在材料中的最优构型.其原理是随着温度的降低,布洛芬分子倾向于停留在材料的能量最低处,也只有在能量最低处,材料的结构性能才是最稳定,布洛芬分子的构型才是最优结构.模拟初始温度设为 50 K,中点温度设为 350 K,在退火工艺中采用 UFF 通用力场进行计算,初始构型设为经过 20 退火循环步骤达到平衡,每个退火循环步骤都要经过从高温到低温的降温过程,并且每个循环都包含 50 个加热过程,每个加热过程都有 100 个动力学步骤,在进行动力学过程采用正则系综进行计算,时间间隔设定为 1 fs.

4.7 参数计算方法

孔体积的计算可以借助 Myers, Monson^[17] 和 Babarao, Jiang^[18,19] 提出的公式来计算:

$$V_{\text{pore}} = \frac{1}{m} \int_0^{V_{\text{pore}}} \exp\left(-\frac{U(r)}{k_B T}\right) dr \quad (1)$$

式(1)中, $U(r)$ 是单个 He 原子与 MOFs 材料骨架之间的作用势能, m 是 MOFs 材料的质量.

模拟选用单个 He 原子作为探针分子,温度设定为 298.15 K,采用 Widom 粒子插入法^[16],通过 Monte Carlo 抽样方法计算得到 MOF 材料的孔体积. He-He 原子之间的 LJ 势能参数取自 Talu 和 Myers 的文献报道^[20], $\sigma(\text{\AA}) = 2.64$ 和 $\epsilon/k_B(\text{K}) = 10.9$. He 原子与 MOF 材料骨架原子之间的相互作用的势能参数通过 LB 混合规则计算得到.孔隙率则由孔体积和 MOF 材料晶胞的总体积之比得到:

$$\phi = V_{\text{pore}} / V_{\text{total}} \quad (2)$$

式(2)中, V_{total} 为晶胞的总体积.

采用正则系综蒙特卡罗(NVT-MC)模拟,计算药物分子在 MOFs 中的吸附热(见式 3).通过吸附热可以了解药物分子跟 MOF 材料之间的相互作用力的强弱:

$$Q_{st}^0 = RT - \Delta U = RT - (\langle U_{hg} \rangle - \langle U_h \rangle - \langle U_g \rangle) \quad (3)$$

公式(3)中 R 是气体常数,为 8.31451 J/mol/K, T 是温度, $\langle U_{hg} \rangle$ 是吸附质和吸附剂之间的作用势能系综平均值, $\langle U_g \rangle$ 是理想气体相中的孤立分子的平均势能, $\langle U_h \rangle$ 是吸

附剂材料骨架中原子之间的平均作用势能(对于刚性的材料骨架结构为零).

自扩散系数描述了单个示踪粒子的运动情况.在各向同性的三维材料中,示踪粒子的自扩散系数与均方位移遵守爱因斯坦关系式:

$$D_s^x = \frac{1}{2} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} \langle [x(t) - x(0)]^2 \rangle \quad (4)$$

公式(4)中 $x(t)$ 是示踪粒子在 t 时刻的位置矢量 x 轴分量,尖括号表示系综平均值.

示踪粒子的平均自扩散系数可表示为:

$$D = \frac{D_x + D_y + D_z}{3} \quad (5)$$

公式(5)中 D_x , D_y , D_z 分别表示粒子在 x , y 和 z 方向上的自扩散系数.

References

- [1] An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8376.
- [2] Lee, H. Y.; Kampf, J. W.; Park, K. S.; Marsh, E. N. G. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 296.
- [3] An, X. H.; Liu, D. H.; Zhong, C. L. *Acta Phys. Chim. Sin.* **2011**, *27*, 553. (安晓辉, 刘大欢, 仲崇立, 物理化学学报, **2011**, *27*, 553.)
- [4] Zhang, X. F.; An, X. H.; Liu, D. H.; Yang, Q. Y.; Yang, Z. H.; Zhong, C. L.; Lu, X. H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 84. (张秀芳, 安晓辉, 刘大欢, 阳庆元, 杨祝红, 仲崇立, 陆小华, 化学学报, **2011**, *69*, 84.)
- [5] Liu, B.; Tang, L. X.; Lian, Y. H.; Li, Z.; Sun, C. Y.; Chen, G. J. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 920. (刘蓓, 唐李兴, 廉源会, 李智, 孙长宇, 陈光进, 化学学报, **2013**, *71*, 920.)
- [6] Regi, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Ferey, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6774.
- [7] Ma, Z. B.; Moulton, B. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1623.
- [8] Babarao, R.; Jiang, J. W. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 18287.
- [9] An, J.; Farha, O. K.; Hupp, J. T.; Pohl, E.; Yeh, J. I.; Rosi, N. L. *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 604.
- [10] Chen, Y. F.; Jiang, J. W. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 982.
- [11] An, J.; Geib, S. J.; Rosi, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 38.
- [12] Mu, B.; Schoenecker, P. M.; Walton, K. S. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 6464.
- [13] Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024.
- [14] Mayo, S. L.; Olafson, B. D.; Goddard III, W. A. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8897.
- [15] Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11225.
- [16] Frenkel, D.; Smit, B. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*, 2nd ed., Academic Press, San Diego, **2002**.
- [17] Myers, A. L.; Monson, P. A. *Langmuir* **2002**, *18*, 10261.
- [18] Babarao, R.; Jiang, J. W. *Langmuir* **2008**, *24*, 5474.
- [19] Babarao, R.; Jiang, J. W. *Energy Environ. Sci.* **2008**, *1*, 139.
- [20] Talu, O.; Myers, A. L. *AIChE J.* **2001**, *47*, 1160.

(Cheng, F.)