

生物大分子介质中的反常扩散动力学理论^{*}

魏文杰[†] 陈文龙[†] 戴晓彬 燕立唐^{*}

(清华大学化学工程系 北京 100084)

摘要 生命体系中的扩散行为涉及营养摄取和药物递送等重要的生命过程。深入了解粒子在生物大分子介质中的扩散行为将有助于理解相关生命现象以及发展新型医用材料。生物大分子介质中的扩散行为往往是反常的,不能简单地基于传统扩散常数方程进行描述。这通常归因于生物介质中的拥挤环境与复杂相互作用使扩散产生了持续相关性,进而导致中心极限定理不再适用。从反常扩散的扩散系数、均方位移以及位移概率分布函数三个方面分析了反常扩散的机理与物理特征,综述了近年来针对大分子介质中反常扩散的研究进展。随后概述了反常扩散的物理模型与现有理论框架。最后对生物大分子介质中反常扩散动力学理论的未来发展方向进行了展望。

关键词 扩散; 反常扩散; 纳米粒子; 生物大分子介质; 动力学异质性

Theory of Anomalous Diffusion Dynamics in Biomacromolecular Media^{*}

Wei, Wenjie[†] Chen, Wenlong[†] Dai, Xiaobin Yan, Li-Tang^{*}

(Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084)

Abstract Diffusion behavior in life system involves important life processes such as nutrient uptake and drug delivery. A deeper understanding about diffusive behavior of particles in complex biomacromolecular media will facilitate the understanding of relevant life phenomena as well as the development of novel medical materials. The diffusion behavior in biomacromolecular media is often anomalous and cannot be described simply based on the conventional diffusion constant equation. This is usually attributed to the continuous correlation of diffusion caused by crowded environment and complex interactions in biological medium, which leads to the central limit theorem no longer applicable. The mechanism and physical characteristics of anomalous diffusion were analyzed from three aspects: diffusion coefficient, mean square displacement, and displacement probability distribution function. The recent progress of anomalous diffusion in biomacromolecular media was summarized. The physical model and existing theoretical framework of anomalous diffusion are then outlined. Finally, the future direction of anomalous diffusion dynamics in biomacromolecular media is discussed.

Keywords diffusion; anomalous diffusion; nanoparticle; biomacromolecular media; dynamics heterogeneity

1 引言

从 Brown 在显微镜下观测到花粉等在液相中悬浮的小粒子可以做永不停息的无规运动开始,人们对微观粒子的扩散行为进行了广泛的实验研究以及理论分析^[1]。此后, Einstein 和 Smoluchowski 开创性地将随机位移确定为微观粒子运动的本质,并利用中心极限定理的思想,导出了粒子扩散的均方位移和位移概率密度分布函数,确定了简单溶剂中微观粒子正常扩散行为的理论^[2-3]。这种范式构成了胶体悬浮液、乳液、聚合物溶液等许多条件下粒子扩散的基础。对扩散行为的研究,也促进了应用数学、统计物理学、材料科学等学科的发

展^[4-5]。随着研究的进展,人们发现微观粒子的扩散在软物质以及生物物理学之中也扮演着重要的角色^[6-7]。生物大分子组成的复杂体系在生物体系中广泛存在,例如粘液、细胞外基质、生物膜和核孔等。因此纳米粒子在其中的扩散也涉及到众多重要的生命物理过程(图 1),例如营养物质经过结缔组织进出血液或细胞;蛋白质与核糖核酸(RNA)通过核孔进出细胞核;细菌病毒穿过人体黏膜等。在过去的数十年里,随着生物医药领域的进展,在活细胞、生物以及人工膜体系中的实验表明,粒子受到周围复杂环境各向异性的影响,往往会出现反常的扩散行为^[8-17]。这些反常扩散行为与正常扩散不同,不具有正常扩散随时间线性增长的均方位移或者高斯

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: ltyan@mails.tsinghua.edu.cn

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

Received April 27, 2023; published June 1, 2023.

Project supported by the State Key Development Program of Basic Research of China (No. 2022YFA1200061), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22025302, 21873053) and the State Key Laboratory of Chemical Engineering (No. SKL-ChE-23T01).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家重点基础研究发展规划(No. 2022YFA1200061)、国家自然科学基金(Nos. 22025302, 21873053)和化学工程联合国家重点实验室(No. SKL-ChE-23T01)资助。

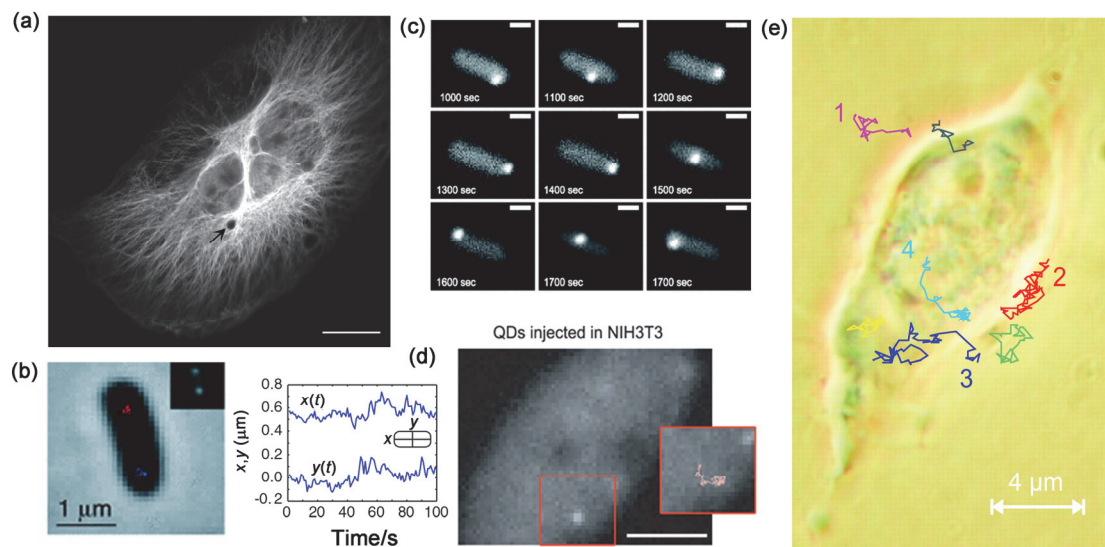


图 1 生物大分子介质中常见的扩散现象. (a)被多核巨细胞内吞的聚苯乙烯微球^[9]. (b)霍乱弧菌中 RNA-蛋白质颗粒的扩散轨迹^[14]. (c)大肠杆菌中 RNA 分子的扩散过程^[12]. (d)小量子点聚集在染色质中的扩散轨迹^[17]. (e)腺病毒相关病毒感染 HeLa 细胞的扩散轨迹^[10]

Figure 1 Common diffusion phenomena in biomacromolecular media. (a) Polystyrene microspheres endocytosed by multinucleated giant cells^[9]. (b) Diffusion trajectory of RNA-protein particles in *Vibrio cholerae*^[14]. (c) Diffusion process of RNA molecules in *E. coli*^[12]. (d) Diffusion trajectory of small quantum dot aggregates in chromatin^[17]. (e) Diffusion trajectory of adenovirus-associated virus-infected HeLa cells^[10]

的概率密度分布,为进一步发展生物医药领域,特别是开发药物递送与缓释技术带来了困难.因此,加深对粒子在生物大分子介质中反常扩散动力学的理解成为了发展现代纳米科学以及生命科学的重点.

早期对扩散动力学的研究大多集中在实验方面,通过光学显微镜对体系中粒子运动过程的直接观察来分析其扩散与输运行为.但其可观测的尺度有限,精度也相对较低,给复杂体系下扩散行为的研究带来了困难.随着单粒子追踪、荧光相关光谱等实验观测技术的进步,对纳米粒子在复杂生物介质中扩散的研究也有了很大的进步.例如,Weber 等^[18]观测了信使核糖核酸(mRNA)在新月细菌里面的扩散情况,研究了 mRNA 在细胞质溶液里面的亚扩散现象;Wong 等^[19]在 F-actin 亚溶液中观测了胶体颗粒的扩散,发现 F-actin 形成的网格尺寸对扩散有很大影响;Gielen 等^[20]观测髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)在神经元细胞膜上的运动情况,对蛋白质在膜上的亚扩散行为进行了研究分析.尽管复杂生物体系中反常扩散的现象正被越来越多的实验研究揭示出来,仅通过实验手段全面深入地把握反常扩散的本质规律仍是十分困难的.对更小尺寸以及更短时间尺度下的粒子行为的观测精度还有待提高,复杂环境中的扩散现象一般还难以直接通过实验完整地展现出来.而通过数值模拟的方式可以合理的构造模型,在计算机上完整地再现粒子在复杂环境中扩散的行为.因此,通过计算模拟对纳米粒子在复杂生物介质中的扩散进行研究的范式受到了广泛关注.

近年来,通过计算模拟的方法在理解生物体系下的反常扩散理论方面取得了许多重要进展,例如通过模拟

分析细胞质中拥挤环境下纳米粒子亚扩散行为,说明了体系中排除体积、流体力学相互作用和熵效应等因素对扩散的影响^[21-29];以及模拟细胞膜上中蛋白质、脂质的扩散行为,说明了细胞骨架、脂筏等限制因素对扩散的影响^[30-32].这些模拟结果在为实验中部分现象的解释提供必要支持的同时,也进一步推动了复杂生物体系中反常扩散理论的发展.反常扩散理论的发展不仅是凝聚态物理、生物物理理论体系的建设中的重要部分,也在设计药物递送、研究细菌行为等部分生物医药领域的实验设计中得到了应用.

围绕生物大分子介质中的反常扩散动力学问题,包括我们在内的许多课题组开展了相关研究工作.本综述将系统性地介绍生物大分子介质中反常扩散动力学的研究进展,重点阐释基本概念以及正常扩散与反常扩散相关的物理理论,总结目前反常扩散的理论框架,并以具体的研究进展为例进行分析.最后,简明扼要地展望了该领域的未来发展趋势以及目前面临的关键问题,以期帮助人们更好地理解生物大分子体系中一些复杂反常扩散现象背后的原理,并为推进生物大分子介质中反常扩散理论的完善提供些许启迪.

2 正常扩散

在研究异质性介质中的扩散之前,不妨先讨论一下粒子在均匀介质之中的扩散,即正常扩散.1828 年,英国植物学家 Brown 通过显微镜观察发现花粉颗粒能够在液体中做无规则的运动(即布朗运动),并确认了这种运动并非由于生命活动^[1].1855 年,Fick 基于线性响应理论(即 Fick 第一定律),导出了描述非稳态扩散的 Fick 第

二定律^[33], 给出了微观粒子扩散的唯象解释. 随后直到 1905 年, Einstein 从分子碰撞假设出发, 提出了布朗运动是由溶剂分子的不规则热运动所引起的^[2], 才最终解释了布朗运动的微观机理, 重新激起了人们对于布朗运动及扩散理论的研究热情.

Einstein 将布朗粒子的位移归因于溶液中大量液体分子对其碰撞的涨落, 并将粒子的运动视为一个随机行走的过程. 假设粒子在不同时间间隔之间的运动相互独立, 运动的时间间隔为 τ_0 , 运动步长为随机变量 Δx (一阶矩为 0, 且二阶矩存在), Einstein 导出了扩散方程 Eq. (1):

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t) = D \frac{\partial^2}{\partial x^2} P(x, t) \quad (1)$$

其中 D 为扩散系数, $P(x, t)$ 代表在 t 时刻发现粒子在位置 x 的概率, 该方程与 Fick 第二定律相一致. 若粒子在 $t=0$ 时刻位于原点, 即 $P(x, 0) = \delta(x)$, 则 Eq. (1) 可解得 Eq. (2):

$$P(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) \quad (2)$$

即粒子正常扩散的位移分布是一个标准的高斯函数. 可以根据 Eq. (3) 求出粒子的均方位移:

$$\langle x^2(t) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P(x, t) dx = 2Dt \quad (3)$$

上式表明正常扩散中粒子的均方位移与时间成线性关系, 并正比于粒子的扩散系数. 由溶液中悬浮粒子扩散的动力学平衡, Einstein 同时还导出了著名的 Einstein-Smoluchowski 关系 (Eq. 4) (Smoluchowski 于 1906 年独立导出^[31]):

$$D = \frac{k_B T}{m\eta} = \frac{RT}{N_A m\eta} \quad (4)$$

其中 k_B 为玻尔兹曼常量, T 为体系温度, m 是粒子的质量, η 为粘滞系数, R 是气体常数, N_A 是阿伏伽德罗常数. Eq. (4) 将平衡态体系中粒子的扩散系数和粘滞系数联系到了一起, 反映了平衡态体系中的涨落与耗散之间的关系. 该方程同时还给出了精确测量阿伏伽德罗常数的方法, 1908 年, Perrin 等^[34]通过实验验证了均方位移与扩散时间的线性关系并测量了 N_A , 证实了原子的存在, 由此获得了 1926 年的诺贝尔物理学奖.

随机微分方程是求解布朗运动的另一种重要方法. Langevin 假设布朗粒子的运动仍然遵守经典力学, 在牛顿运动方程中引入了一个随机项, 在 1908 年给出了著名的 Langevin 方程 Eq. (5)^[35]:

$$m \frac{dv}{dt} = -\eta v + f + \xi(t) \quad (5)$$

其中 v 是粒子的运动速度, f 是外力, $\xi(t)$ 是溶液分子碰撞热涨落所产生的随机力, 满足涨落耗散定律 Eq. (6):

$$\langle \xi(t) \rangle = 0, \langle \xi(t) \xi(t') \rangle = q \delta(t - t') \quad (6)$$

其中 q 是描述随机力强度的参数, $\delta(t - t')$ 为 delta 函数.

Langevin 方程给出了布朗运动的清晰物理图景, 同时更容易向复杂的扩散体系推广, 时至今日仍然是研究扩散动力学的一个重要方法. 在没有外力场, 即 $f=0$ 的情况下, 由 Eq. (5) 同样可以推导出粒子的均方位移 Eq. (3) 以及 Einstein 关系 Eq. (4), 这里不再一一赘述.

3 反常扩散的动力学特征

Einstein 等的经典扩散理论描述的均是粒子在均匀介质中的运动, 然而自然界尤其是生物体内存在着许多复杂、不均匀的介质环境, 粒子在其中的运动往往不符合 Einstein 等的经典扩散理论, 表现出与正常扩散不同的动力学特征. 下面我们将首先讨论反常扩散中与正常扩散中不同的一些可观测量.

3.1 扩散系数 D

扩散系数是表征粒子在介质中运动速度最直接的参数, 根据 Einstein 等的经典扩散理论, 溶液中悬浮粒子扩散的动力学平衡, 同时结合球形粒子在溶剂中受到阻力的满足 Stokes 方程, 可以推导出 Stokes-Einstein (S-E) 方程 Eq. (7):

$$D = \frac{k_B T}{6\pi r \eta_0} \quad (7)$$

其中 r 为粒子半径, η_0 为液体黏度. 一般粒子的扩散系数满足以上 Stokes-Einstein 方程. 但 Stokes-Einstein 方程存在基本假设, 要求粒子为球形并且是刚性体, 同时粒子与体系中的溶剂分子不存在耦合关系. 而在生物大分子等复杂介质环境中, 研究的粒子往往不是标准的球形, 不是刚性体, 也可能与周围的溶剂粒子存在较强的耦合作用. 因此在许多生物介质环境中, 粒子的扩散系数往往不满足 Stokes-Einstein 方程, 呈现出更复杂的性质.

在生物体内广泛存在聚合物体系, 各类细胞、生物大分子颗粒等纳米粒子在其中的扩散是生命过程中重要的一环, 例如蛋白质、脱氧核糖核酸(DNA)在细胞质与细胞核内的运动. 但聚合物体系性质与水溶液存在一定差异, 纳米粒子在其中的扩散动力学与在水溶液中不同. 当纳米粒子的直径大于聚合物回转半径时, 聚合物对粒子的作用是基本均匀的, 纳米粒子的扩散系数遵守 Stokes-Einstein 方程; 而当粒子直径接近或者小于聚合物回转半径时, 其受到聚合物的作用与受到连续介质的作用不同, 不符合 Stokes-Einstein 方程. Mackay 等^[36]在实验中研究了量子点在聚苯乙烯中的扩散, 发现体系的黏度低于理论预期黏度, 同时量子点的扩散系数远大于 Stokes-Einstein 方程预测的值, 如图 2a, 2b 所示. Schweizer 和 Popova 等分别通过广义朗之万方法、分子动力学与模式耦合理论的方法对纳米粒子在聚合物熔体中的扩散进行了模拟研究, 发现较小的纳米粒子在

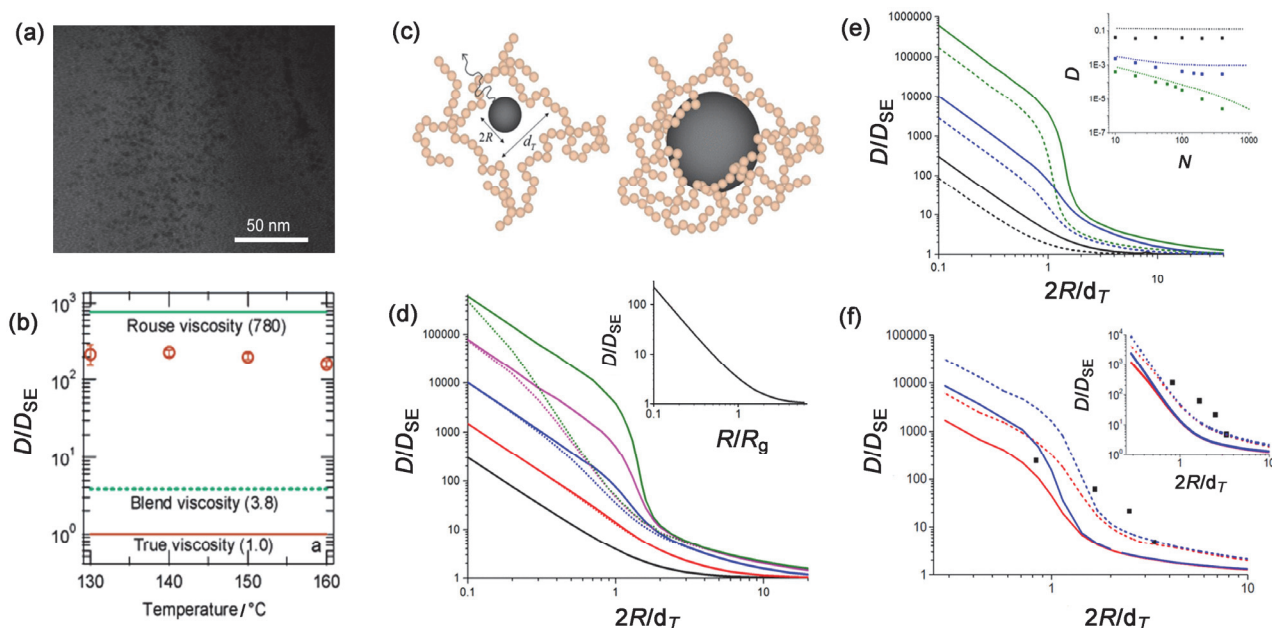


图 2 (a)分散在聚苯乙烯中的油酸覆盖量子点的透射电镜显微镜(TEM)图。(b)由聚苯乙烯中量子点的实验测量扩散系数与由 S-E 关系计算出的理论扩散系数的比值随温度变化的函数。假设体系黏度为不同的黏度值计算得到的 S-E 扩散系数: 纯聚合物黏度(True viscosity)、无缠结的纯聚合物黏度(Rouse viscosity), 共混物黏度(Blend viscosity)^[36]。(c)在聚合物熔体中单个纳米粒子的示意图, 表明关联长度尺度和两个极端状态。左图是一个“小”($2R < d_T$)粒子, 粒子不受缠结约束; 右图是一个“大”($2R > d_T$)粒子, 粒子被缠结网络捕获, 与周围聚合物的排斥强耦合。(d~f) S-E 违反比作为纳米粒子直径与缠结网格孔径比的函数。不同颜色线条代表不同的缠结度(从下到上): $N/N_e=1$ (黑色), 2(红色), 4(蓝色), 8(粉红色)和 16(绿色)。(d)实曲线对应于未修正的 SCGLE 方法, 虚线对应于以前的纯约束-释放模型。(e)虚线对应考虑记忆函数对应的数值预因子的 SCGLE 计算结果, 实线对应不考虑数值预因子的结果。(f)黑色方块代表实验结果, 线条代表 SCGLE 理论结果。实线使用数值预因子为 3.6, 虚线不考虑数值预因子^[37]

Figure 2 (a) Transmission electron microscope (TEM) micrographs of oleic acid-covered quantum dots dispersed in polystyrene. (b) The experimentally measured diffusion coefficient from a quantum dot in polystyrene as a function of the ratio of theoretical diffusion coefficient calculated from S-E relation: True viscosity, Rouse viscosity, Blend viscosity^[36]. (c) Schematic representation of individual nanoparticles in polymer melts, indicating critical length scales and two extreme states. The left is a "small" ($2R < d_T$) particle not constrained by entanglement; the right is a "large" ($2R > d_T$) particle trapped by an entangled network, strongly coupled to the exclusion of the surrounding polymer. (d~f) S-E violation ratio as a function of the ratio of nanoparticle diameter versus entangled mesh size. Different color lines represent different levels of entanglement (from bottom to top): $N/N_e=1$ (black), 2 (red), 4 (blue), 8 (pink), and 16 (green). (d) The solid curves correspond to the uncorrected SCGLE method, and the dashed lines correspond to constraint-release model. (e) The dashed lines correspond to the SCGLE results considering the numerical prefactor memory function, and the solid lines correspond to the results without numerical prefactor. (f) Black squares represent experimental results and lines represent SCGLE results. The solid lines uses a numerical prefactor of 3.6, and the dashed lines ignore prefactor^[37]

聚合物熔体中的扩散系数同样大于 Stokes-Einstein 方程预测值, 如图 2c, 2d 所示^[37-38]。

在以上研究中发现, 在缠结聚合物体系中, (a)当粒子尺寸远大于聚合物尺寸时, 聚合物对粒子的作用与普通粒子接近, 粒子扩散符合 Stokes-Einstein 方程; (b)粒子的尺寸略大于聚合物缠结尺寸时, 运动表现为“约束释放”的动力学行为, 受到聚合物缠结弛豫的限制; (c)粒子尺寸接近聚合物缠结尺寸时, 粒子扩散行为与聚合物缠结弛豫存在一定的耦合, 表现为中间的过渡行为; (d)当粒子尺寸小于聚合物缠结尺寸时, 输运不受聚合物缠结弛豫的限制, 表现为一种快速的扩散状态, 其中粒子的运动与聚合物链的 Rouse 弛豫动力学平行作用。而当聚合物不存在缠结时, 只存在(a), (d)两种情形。Schweizer 等通过构建了忽略跳跃行为的自治广义朗之万方程(self-consistent generalized Langevin equation, SCGLE), 并通过引入了自治的纳米粒子自运动过程与

力弛豫过程平行考虑, 在方程中添加了数值预因子。与以往的简单约束释放模型以及不考虑数值预因子的 SCGLE 方法和具体实验结果相比, 更好地捕获了上述机制, 并在一定程度上再现了扩散系数对 Stokes-Einstein 方程的违反程度, 见图 2e~2f^[37]。Popova 等^[38]则认为对 Stokes-Einstein 方程的违反源于短时间动力学带来的二次摩擦项, 并使用修正后的模式耦合理论成功预测了粒子尺寸小于聚合物缠结尺寸下的扩散系数。

3.2 均方位移 MSD

均方位移是识别不同扩散模式的重要依据之一, 根据 Einstein 等的经典扩散理论^[2], 正常扩散中粒子的均方位移应当随时间线性增长, 然而在反常扩散中, 均方位移往往会偏离这个关系, 即 Eq. (8):

$$\langle \Delta r^2(t) \rangle = 2dDt^\alpha \quad (8)$$

其中 d 是扩散体系的维数, α 为扩散指数。当 $0 < \alpha < 1$ 时

称为亚扩散; 当 $\alpha > 1$ 则称为超扩散. 亚扩散和超扩散广泛存在于自然界之中, 许多重要的生命活动往往都伴随着这两种反常扩散现象, 因此我们课题组从模拟和理论出发, 对大分子网络以及细胞膜等重要的生命介质中的亚扩散和超扩散现象及其背后的动力学和热力学机制进行了研究.

3.2.1 $0 < \alpha < 1$ 的亚扩散动力学

纳米粒子运动的受限是产生亚扩散的主要原因, 而在生物介质中, 大分子网络是约束纳米粒子的重要因素. 对于粒子与网链间不存在相互作用的惰性体系, 粒子的大小、网络的尺寸、刚度以及拓扑结构是影响其扩散行为的主要因素. 目前已有不少研究从实验和理论上验证了粒子大小与扩散行为的关系, 表明随着粒子直径增大, 其扩散逐渐由布朗向亚扩散转变, 直至最终完全受限, 同时在粒子直径与网格尺寸相当的情况下, 粒子会出现跳跃主导的扩散行为^[19,39-42]. 然而目前对于网络性质对粒子扩散的影响却鲜有研究, 因此我们课题组结合分子动力学模拟和热力学理论方法, 从自由能图景的角度剖析了粒子在不同性质的大分子网络中的扩散行为.

如图 3 所示, 我们通过耗散粒子动力学模拟的方法模拟了粒子在不同刚度(图 3(a))的大分子网络中的扩散特性^[43]. 随着粒子直径与网格尺寸比例的变化, 粒子表现出三种典型的动力学行为: 正常的布朗扩散(图 3(d))、以跳跃为主导的亚扩散(图 3(e))及完全受限的亚扩散(图 3(f)). 同时改变链刚度我们发现, 随着网链刚度的增加, 粒子的扩散行为表现出非单调特性(图 3(g)), 在半刚性

网络下粒子表现出更强的受限以及跳跃行为. 真实大分子网络并不总是由正方体网格构成的规整网络, 网络的拓扑结构对粒子的扩散也有着重要的影响. 因此更进一步地, 我们研究了网络的拓扑结构对粒子扩散行为的影响(图 3(b), 3(c))^[44]. 图 3(h) 和 3(i) 分别给出了不同尺寸的粒子在不同亏格 g 中扩散的轨迹及均方位移.

为了细致表征纳米粒子不同扩散行为背后对应的物理机制, 我们计算了粒子从不同刚度的网络中逃离的自由能位垒. 粒子跳跃过程中的自由能位垒由焓弹性能和弯曲能两部分组成. 即 Eq. (9):

$$\beta\Delta U = A\xi^2 + B\xi\left(\frac{12K_a}{K_b}\right)^2 \exp\left[-\left(\frac{12K_a}{K_b}\right)^2\right] \quad (9)$$

其中 $\beta = 1/k_B T$, A , B 为常数, 可通过高斯-牛顿算法给出, K_a 和 K_b 分别代表分子链间化学键的拉伸和弯曲势能的大小, ξ 为受限比, 即粒子直径 d 与网络尺寸 a_x 之比. 如图 4(a), 可以发现柔性链和刚性链的跳跃自由能位垒与受限比成二次方关系, 与 Cai 等^[40]的研究相一致, 然而半刚性链却表现出与前二者不同的性质, 即自由能位垒正比于受限比. 同时根据 CTRW 理论, 粒子在两次跳跃之间的时间间隔 t_c (即等待时间)反比于自由能的负指数关系, 即 Eq. (10):

$$\frac{1}{t_c/\tau} \cong e^{-\beta\Delta U_h} \quad (10)$$

我们得到了不同受限比下粒子跳跃扩散过程中的等待时间随链刚度的变化(图 4(b)), 结果也表现出对链刚度的非单调性, 并与模拟结果相一致. 上述研究表明,

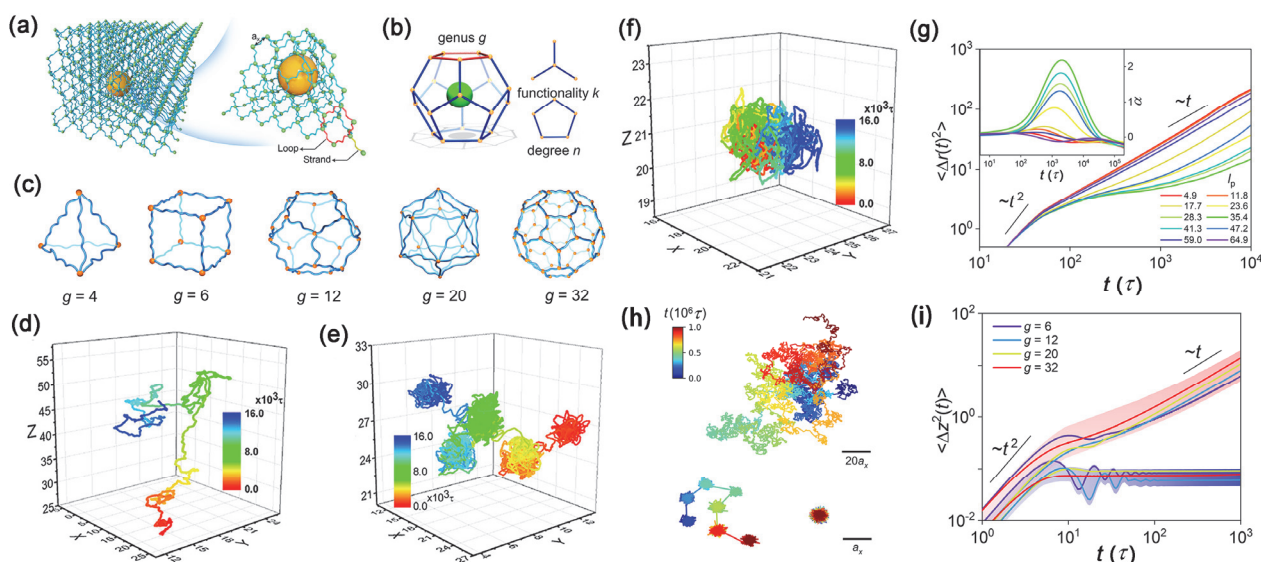


图 3 (a) 粒子在四官能度大分子网络中的示意图. (b) 大分子网络的网格模型, 参数有: g , 亏格; n , 度; k , 官能度. (c) 具有不同拓扑结构的网格模型. (d~f) 粒子在大分子网络中三种扩散模式的轨迹: 布朗(d)、跳跃(e)与受限(f). (g) 粒子在不同刚度的大分子网络中扩散的均方位移与非高斯参数. (h) $g=6$ 时粒子在网络中的典型扩散轨迹, d/a_x 分别为 1.00, 1.65 和 1.90. (i) 不同网格中粒子的均方位移^[43-44]

Figure 3 (a) Schematic representation of particles in a four-functional macromolecular network. (b) The grid model of macromolecular network, the parameters are: g , genus; n , degree; k , functionality. (c) Mesh models with different topologies. (d~f) Trajectories of particles in three diffusion modes in a macromolecular network: Brownian (d), hopping (e) and trapped (f). (g) Mean square displacement (MSD) of particle diffusion in a macromolecules network of different stiffness and their non-Gaussian parameters. (h) Typical diffusion trajectory of particles in networks at $g=6$, d/a_x of 1.00, 1.65 and 1.90, respectively. (i) MSD of particles in different grids^[43-44]

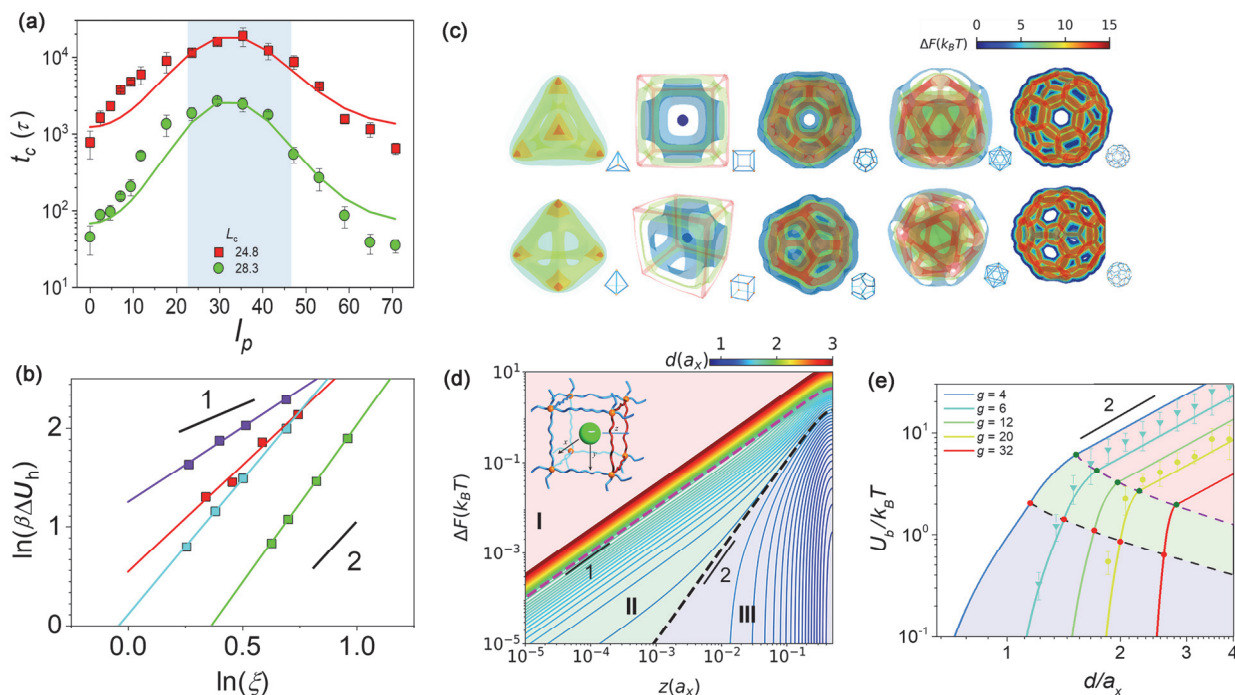


图 4 (a)两种网格尺寸下跳跃等待时间随链刚度的变化, 其中实线为理论预测结果. (b)不同链刚度下跳跃过程的自由能垒随约束参数的变化. (c)粒子在不同网格拓扑结构中所经历的自由能变化等值面 ΔF . (d)不同粒子直径下自由能变 $\Delta F(z)$ 随位置 z 的变化. (e)不同拓扑结构的网格中粒子在相邻网格单元间经历的自由能垒 U_b 随受限参数 d/a_x 的变化^[44,46]

Figure 4 (a) The change of the waiting time with the chain stiffness for two grid sizes, where the solid line is the theoretical prediction result. (b) The change of the free energy barrier of hopping process at different chain stiffness. (c) Free energy (ΔF) isosurface experienced by particles in different grid topologies. (d) Changes of the free energy variation $\Delta F(z)$ with position z for different particle diameters. (e) The change of the free energy barrier U_b experienced by particles between adjacent grid cells in a grid of different topologies with the constrained parameter d/a_x ^[44,46]

由于熵弹性能和弯曲能随链刚度增加的不同变化趋势, 总的跳跃自由能垒也表现出非单调特性, 即粒子扩散的非单调性是由于两种能量竞争的结果.

我们也计算了粒子在不同网格拓扑结构中的自由能等值面(图 4(c)), 并给出了不同大小的粒子沿最小自由能路径穿越网格的自由能变化(图 4(d)), 以及不同拓扑的网格中跳跃自由能垒随粒子尺寸的变化(图 4(e)). 可以发现粒子在不同的网格中具有截然不同的自由能景观, 导致了跳跃能垒的不同, 从而产生不同的动力学行为.

3.2.2 $\alpha > 1$ 的超扩散动力学

与亚扩散相反的, 超扩散动力学具有 $\alpha > 1$ 的均方位移. 由于其超高的输送和搜寻效率, 超扩散尤其是 Lévy 扩散一直以来都是人们关注的重点^[45-47]. 超扩散的产生原因众多, 其中最常见的是由生物活性所导致的动力学, 例如分子马达输送货物过程中的 Lévy 动力学^[48]. 我们课题组在研究生物介质中粒子的扩散行为时发现, 对于非活性的粒子也同样存在超扩散动力学, 包括: 氧化石墨烯在细胞膜内的运动(图 5(a))^[49], Janus 粒子在大肠杆菌包围的介质中的运动(图 5(b))^[50]以及带电纳米粒子在细胞膜表面的运动(图 5(c))^[51]. 以第一个超扩散体系为例, 其典型的均方位移和轨迹如图 5(d)~5(e)所示, 通过小波分析方法^[50], 我们提取出了轨迹中

存在的明显的持续段和振荡段, 其中振荡段的均方位移满足正常扩散, 而持续段则表现为指数趋近 2 的超扩散. 进一步地, 我们发现超扩散条件下的持续长度分布满足指数为 -2 的幂律分布(图 5(f)), 即典型的 Lévy 动力学特征, 同时相邻持续段间的夹角分布在 0 度附近, 说明其运动具有一定的定向性.

为了弄清上述惰性粒子产生超扩散行为背后的物理机制, 我们对上述体系进行了详细的分析. 在氧化石墨烯-细胞膜体系中, 氧化石墨烯与细胞膜脂质尾部的相互作用能够诱导细胞膜上形成半孔, 并具有四种不同的存在状态(图 6(a)~6(b)), 通过对比不同相互作用下的半孔大小与扩散指数, 我们发现半孔状态与扩散指数之间存在良好的对应关系, 这表明氧化石墨烯扩散模式的转变是由于细胞膜上半孔的形成, 如图 6(c), 半孔的存在导致了氧化石墨烯的扩散环境产生了对称性破缺, 从而造成了运动的定向, 产生超扩散行为. Janus 粒子上涂有细菌刺激性涂层, 类似地, 当这种涂层分布不均匀时, 细菌会倾向于聚集在粒子的某一侧(图 6(d)), 从而破坏了粒子周围环境的对称性, 产生定向位移. 细胞膜上带电粒子的超扩散行为同样是由于对称性破缺的结果, 如图 6(e)~6(f), 静电相互作用增大了粒子周围细胞膜的变形和涨落, 从而在粒子周围产生了不对称的力场, 促进了粒子的定向扩散.

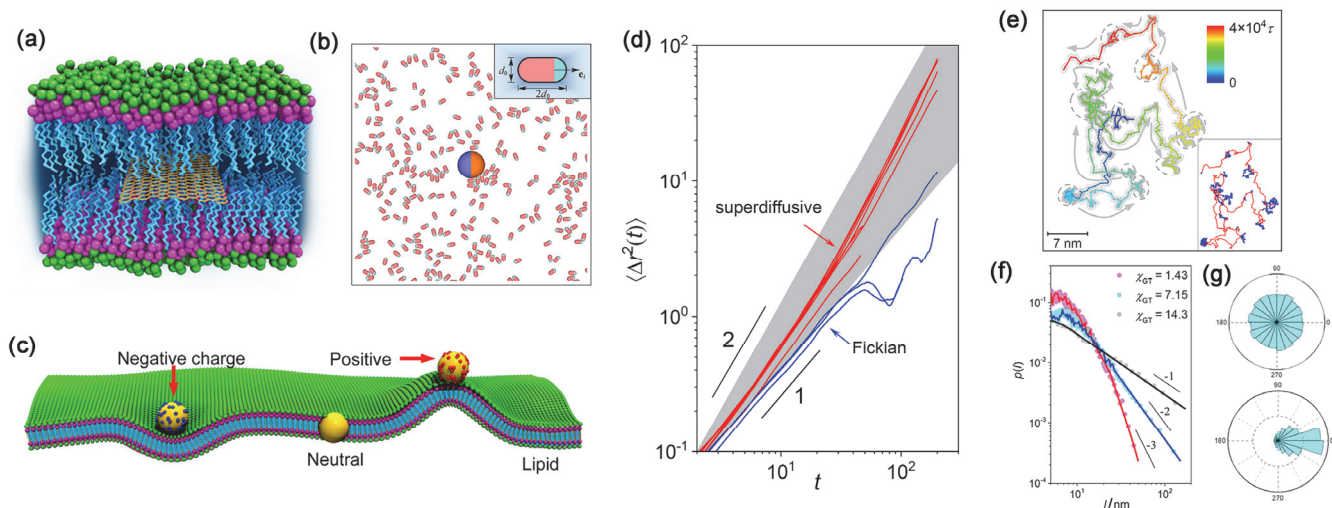


图5 (a)在细胞膜内的氧化石墨烯示意图。(b)在大肠杆菌包围环境中扩散的Janus粒子。(c)带不同电荷的粒子在细胞膜表面扩散示意图。(d)超扩散轨迹中持续段(红)和振荡段(蓝)的分段均方位移。(e)氧化石墨烯在细胞膜内的超扩散轨迹示意图。(f)不同相互作用能下的跳跃长度分布。(g)轨迹的相邻持续段之间的角度的统计分布,上:正常扩散,下:超扩散^[49-51]

Figure 5 (a) A Schematic representation of the graphene oxide (GO) within the cell membrane. (b) Janus particles that diffuse in the environment surrounded by *E. coli*. (c) Schematic representation of particles with different charges spreading on the cell membrane surface. (d) The segment MSD of the persistence part (red) and oscillation part (blue) in the super diffusion trajectory. (e) Schematic representation of the super diffusion trajectory of GO within the cell membrane. (f) Hopping length distribution under different interaction energies. (g) Statistical distribution of angles between adjacent persistent segments of the trajectory, top: normal diffusion, bottom: super diffusion^[49-51]

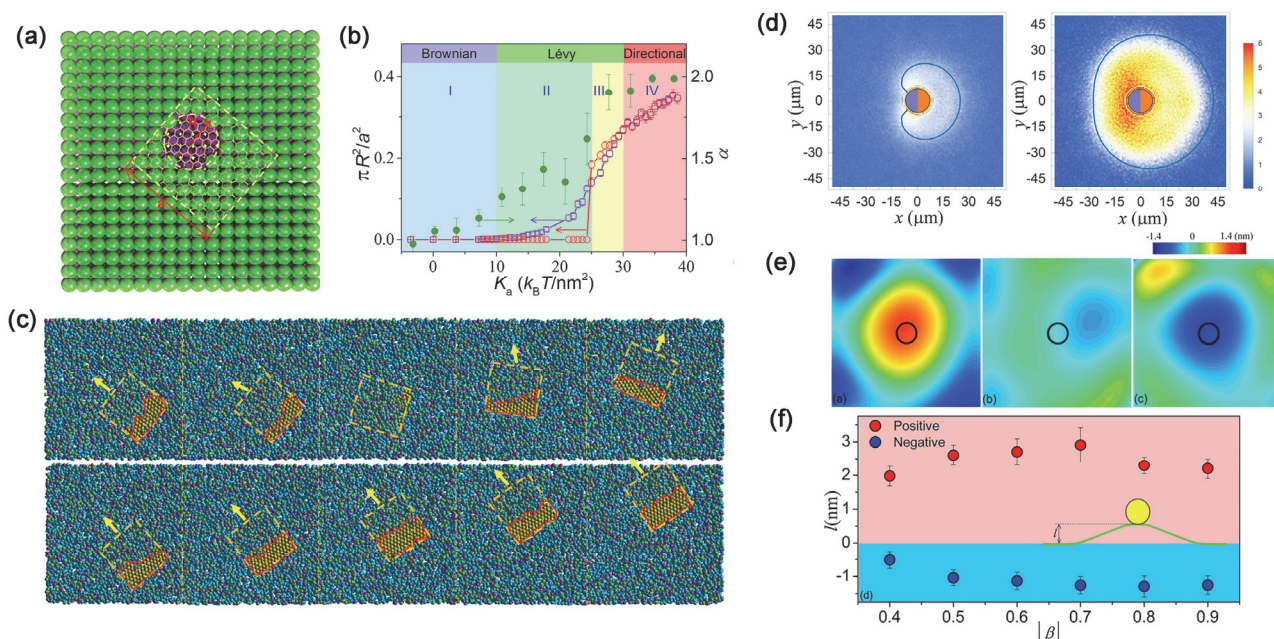


图6 (a)氧化石墨烯诱导形成的半孔示意图。(b)孔隙和氧化石墨烯面积比和扩散指数随相互作用能 K_a 的变化,红色和蓝色曲线分别描绘了最可能的孔隙面积和平均孔隙面积,背景的四色分别对应四种孔隙状态。(c)氧化石墨烯不同时刻的运动示意图, $K_a=25.29\text{ }k_B T/\text{nm}^2$, $t=22160\tau$, 22240τ , 22480τ , 22800τ 和 23040τ (上)及 $K_a=34.74\text{ }k_B T/\text{nm}^2$, $t=22320\tau$, 22360τ , 22400τ , 22440τ 和 22480τ (下)。(d)Janus粒子周围的细菌密度分布, $R=6.97\text{ }\mu\text{m}$, $c_0=0.05\text{ mmol/L}$ (左)以及 $c_0=1.0\text{ mmol/L}$ (右)。(e)含有表面电荷 $\beta=0.8$ (左)、 0 (中)和 -0.8 (右)的纳米粒子的脂质双层膜的波动。(f)均匀带电粒子与细胞膜接触点到膜平面的距离 l 随电荷量 $|\beta|$ 的变化^[49-51]

Figure 6 (a) Schematic diagram of pores induced by GO. (b) The pore and GO area ratio and diffusion index vary with the interaction energy K_a , the red and blue curves depict the most likely pore area and the mean pore area, respectively, and the four colors of the background correspond to the four pore states. (c) Schematic representation of the GO motion at different times, $K_a=25.29\text{ }k_B T/\text{nm}^2$, $t=22160\tau$, 22240τ , 22480τ , 22800τ , 23040τ (top) and $K_a=34.74\text{ }k_B T/\text{nm}^2$, $t=22320\tau$, 22360τ , 22400τ , 22440τ , 22480τ (bottom). (d) Distributions of bacterial density around the particle with $R=6.97\text{ }\mu\text{m}$ and $c_0=0.05\text{ mmol/L}$ (left), $c_0=1.0\text{ mmol/L}$ (right). (e) Fluctuations of lipid bilayer membranes containing nanoparticles with surface charge $\beta=0.8$ (left), 0 (middle), and -0.8 (right). (f) The changes of the distance l between the contact points of uniformly charged particles to the cell membrane and the membrane plane with charge $|\beta|$ ^[49-51]

3.3 位移概率密度分布函数 DPDF

位移概率密度分布函数表示某时间下粒子位移不同距离的概率密度, 比较位移概率密度分布函数的类型以及不同时间下的位移概率分布函数的变化可以详细分析粒子运动的具体形式. 根据 Einstein 等的随机行走理论, 正常扩散的位移概率密度分布是呈现高斯型的, 如 Eq. (2)所示. 但在复杂介质中, 粒子扩散的位移概率密度分布经常不遵循高斯型的分布, 尤其在上一小节中提到的亚扩散、超扩散等非布朗的扩散形式中位移概率密度分布与高斯型分布偏差很大. 除此之外, 最近的研究中也报道了在部分环境中存在特殊的粒子扩散形式, 其均方位移是与时间成正比的布朗型, 但其位移概率密

度分布不是高斯型函数分布^[53-63]. 常见的此类布朗非高斯扩散的位移概率密度分布函数呈现如下的指数肥尾分布形式 Eq. (11):

$$G(x, t) = \frac{1}{\lambda(t)} e^{-\frac{|x|}{\lambda(t)}} \quad (11)$$

一般而言, 由于中心极限定理的限制, 无时间相关性随机扩散的位移概率密度分布函数会在长时间极限下收敛到高斯分布. 因此布朗但非高斯的动力学行为的出现, 说明体系中布朗行为的出现要早于高斯行为, 并且布朗行为的出现时间要超过环境波动的平均时间, 但不超过环境波动的全部特征时间, 如图 7(b)所示. 在生

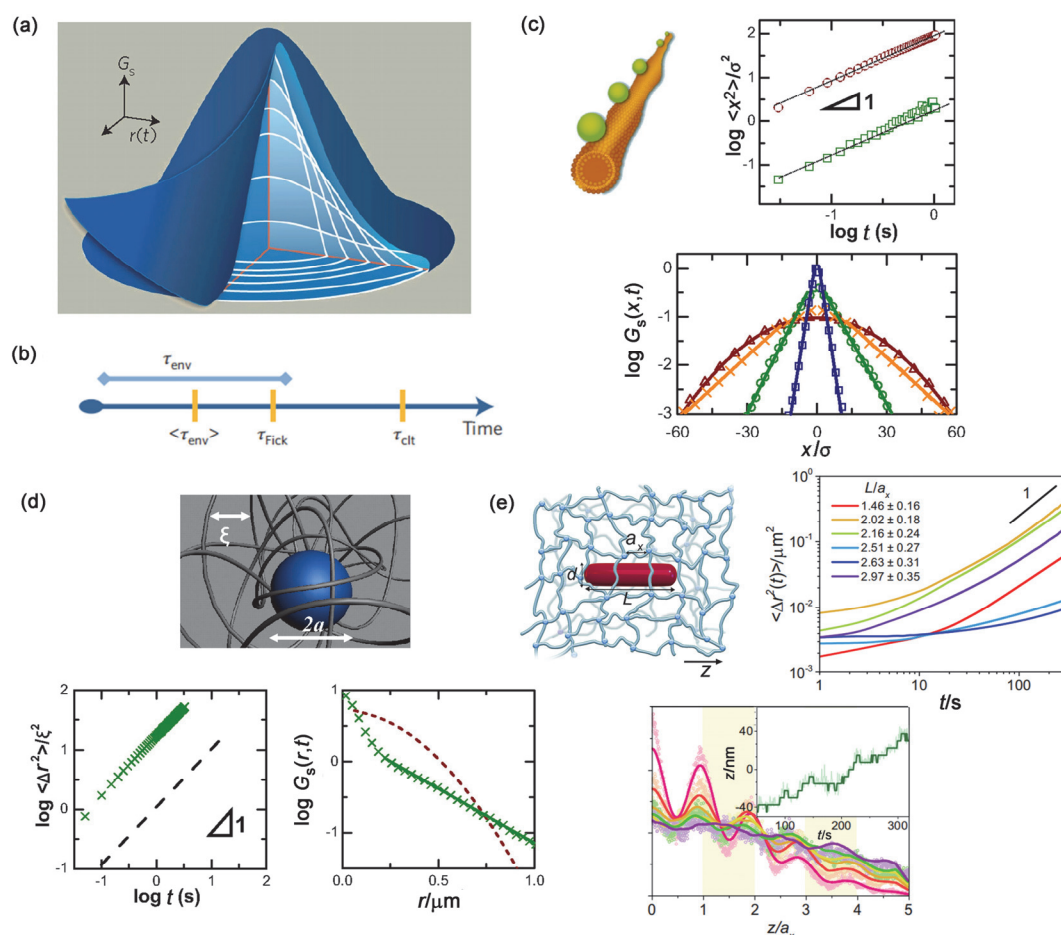


图 7 (a) 在缓慢松弛环境中, 扩散距离 r 的物体在一定时间 t 内的位移分布可以用非高斯概率分布函数 $G_s(r, t)$ 来描述, 该函数可以分解为一组基本扩散高斯过程(白曲线)^[64]. (b) 推测的在中心极限定理要求的高斯行为出现时间 τ_{G} , 菲克扩散出现的时间 τ_{Fick} , 环境的平均弛豫时间 $\langle \tau_{\text{env}} \rangle$ 及其波动范围之间的关系. (c) 胶体球沿着半径接近的线性磷脂双层管扩散示意图, 以及相应布朗的均方位移与非高斯的位移概率密度分布函数^[53]. (d) 胶体球在缠结纤维型肌动蛋白网格中扩散的示意图, 以及相应布朗的均方位移与反常位移概率密度分布函数. (e) 粗棒在聚合物网络中扩散的示意图, 不同棒长粒子的均方位移, 其中棒长与网格尺寸比为整数倍的粒子长时间呈现布朗行为, 以及对应棒长下非高斯的概率密度分布函数^[65]

Figure 7 (a) In slow relaxation environment, displacement distribution of an object with a diffusion distance r at a certain time t can be described by the non-Gaussian probability distribution function $G_s(r, t)$, which can be decomposed into a set of basic diffusion Gaussian processes (white curves)^[64]. (b) The relationship between appearance time of Gaussian behavior τ_{G} , Fick diffusion τ_{Fick} , average relaxation time of environment $\langle \tau_{\text{env}} \rangle$ and its fluctuation range. (c) Schematic representation of colloidal beads spreading along linear phospholipid bilayers with close radius, and the corresponding Brownian MSD and non-Gaussian DPDF^[53]. (d) Schematic representation of the diffusion of colloidal beads in an entangled fiber-type actin grid, and the corresponding Brownian MSD versus abnormal DPDF. (e) Schematic representation of coarse rod diffusion in polymer network, MSD of different rod length particles. When the rod length to grid size is an integer multiple, the particle presents Brownian behavior, and the non-Gaussian DPDF under the corresponding rod length^[65]

物环境中存在的复杂介质提供了很广的环境波动特征时间范围,进而也可能会导致这种特殊的布朗非高斯动力学行为.例如 Granick 等的实验中发现,胶体球沿着半径与胶体球半径相同的线性磷脂双层管扩散时,胶体球表现为布朗的均方位移,但其位移概率密度分布函数表现为指数形式的肥尾分布,如图 7(c)所示^[53];他们还发现,当缠结纤维型肌动蛋白网格尺寸大于胶体球半径五倍时,胶体球在缠结纤维型肌动蛋白网格中的扩散表现出类似的指数型肥尾分布的布朗非高斯动力学行为,如图 7(d)所示^[53];而我们课题组也在最近的模拟工作中发现,棒状粒子在聚合物网络中扩散时,如果粒子的棒长是网格尺寸的整数倍,棒状粒子会表现出加速动力学行为,而这种加速扩散遵循滑移动力学,处于跳跃动力学与布朗动力学的中间态,表现为布朗非高斯的行为,如图 7(e)所示^[65].

从物理图景来看,布朗但非高斯的动力学行为的产生是由于不同粒子在不同空间下的扩散系数不同.这些不均匀的扩散系数会导致位移概率密度分布函数呈现反常的形式,但其叠加后的平均结果会形成布朗形式的均方位移.因此,也可以通过计算扩散速率的分布函数来描述不同扩散速率在整体扩散中所占的比例,将位移概率密度分布函数改写为下面的 Eq. (12)形式^[64]:

$$G_s(x,t) = \int P(D) \cdot g(x|D) \cdot dD \quad (12)$$

其中, $P(D)$ 是扩散系数的有效分布,它反映了物理上微观波动的时间相关性,而 Eq. (13):

$$g(x|D) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \quad (13)$$

是相应扩散速率下的高斯位移概率密度分布函数.这种方法称为超统计模型(superstatistics, SUPER)^[64,66-67],通过改变扩散系数的分布函数的方式,可以一定程度上解释布朗的均方位移与非高斯的位移概率密度函数的现象.这种方法的扩散系数分布函数的选取并不唯一,主要有以下几种:(1)指数型的 Laplace 扩散系数分布^[64];(2)基于 Langevin 方程给出扩散系数的分布^[68];(3) γ 函数形式的扩散系数分布^[69].图 8 展示了 Granick 等的工作,他们根据脂质体在纤维肌动蛋白向列相溶液中扩散的位移分布 $G_s(x,t)$ 计算得到了扩散系数的分布 $P(D)$.扩散系数分布的两个峰分别代表了动态捕获的慢速扩散状态与接近平均值的环境噪声驱动的快速扩散.这表明脂质体在纤维肌动蛋白向列相溶液中的非高斯反常扩散是由纤维肌动蛋白对脂质体的动态捕获引起的^[64].

此外,还有扩散的扩散系数模型(diffusing diffusivity, DD)与广义的灰度布朗运动模型(generalised grey Brownian motion, GGBM)可以解释和推演这类布朗非高斯的现象,但他们本质上都是对扩散系数的变化进行了数学处理.DD 模型认为扩散系数在空间中会连续变

化^[70],并引入了路径积分^[71]与从属关系^[72]的概念.GGBM 模型则认为空间的不均匀性和环境的影响可以通过独立随机参数的变化来表示,对 SUPER 模型进行了补充与完善^[73-75].

4 反常扩散的理论模型

经典的扩散模型将粒子的位移归因于溶剂分子碰撞的涨落,认为粒子运动是随机行走.而反常扩散是在任意长时间尺度上违反了中心极限定理,对其进行建模需要考虑持续相关性.目前已经有一些模型与理论方法来描述反常扩散,下面将分别介绍三种广泛使用的模型.

4.1 分数布朗运动(fractional Brownian motion, FBM)

分数布朗运动最早由 Mandelbrot 和 van Ness 于 1968 年提出^[76],用以解决河流水位时间序列中存在的长记忆性问题.FBM 沿用了传统布朗运动的形式,即 Eq. (14):

$$\frac{dx(t)}{dt} = \xi_{fGn}(t) \quad (14)$$

为了描述其长程关联的特性,这里采用了分数高斯噪声 $\xi_{fGn}(t)$ 替代了传统布朗运动中的高斯噪声,满足 Eq. (15)^[76]:

$$\langle \xi_{fGn}(t_1) \xi_{fGn}(t_2) \rangle = \alpha(\alpha-1) K_\alpha |t_1 - t_2|^{\alpha-2} \quad (15)$$

其中 $t_1 \neq t_2$, K_α 为广义扩散系数.由于因子 $(\alpha-1)$ 的存在,当 $0 < \alpha < 1$ 时, $\xi_{fGn}(t)$ 是负相关的,对应亚扩散;当 $\alpha > 1$ 时, $\xi_{fGn}(t)$ 是正相关的,对应超扩散.当 $\alpha = 1$ 时,FBM 恢复为正常扩散.

将式 Eq. (15) 代入 Eq. (14) 可解得 FBM 的概率密度函数为 Eq. (16):

$$P(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi K_\alpha t^\alpha}} \exp\left(-\frac{x^2}{4K_\alpha t^\alpha}\right) \quad (16)$$

由式 Eq. (16) 可以求出其位置自相关函数 Eq. (17):

$$\langle x(t_1)x(t_2) \rangle = K_\alpha (t_1^\alpha + t_2^\alpha - |t_1 - t_2|^\alpha) \quad (17)$$

Eq. (17) 描述了 FBM 在不同时刻下的位置关联,令 $t_1 = t_2 = t$,立即可以得到 FBM 的均方位移 Eq. (18):

$$\langle x^2(t) \rangle = 2K_\alpha t^\alpha \quad (18)$$

即由分数高斯噪声的相关性,我们得到了反常扩散中的均方位移随时间的幂律关系.

4.2 连续时间随机行走(continuous time random walk, CTRW)

连续时间随机行走是 Montroll 和 Weiss 于 1965 提出的反常扩散模型^[77],它最初被用于解决非晶半导体

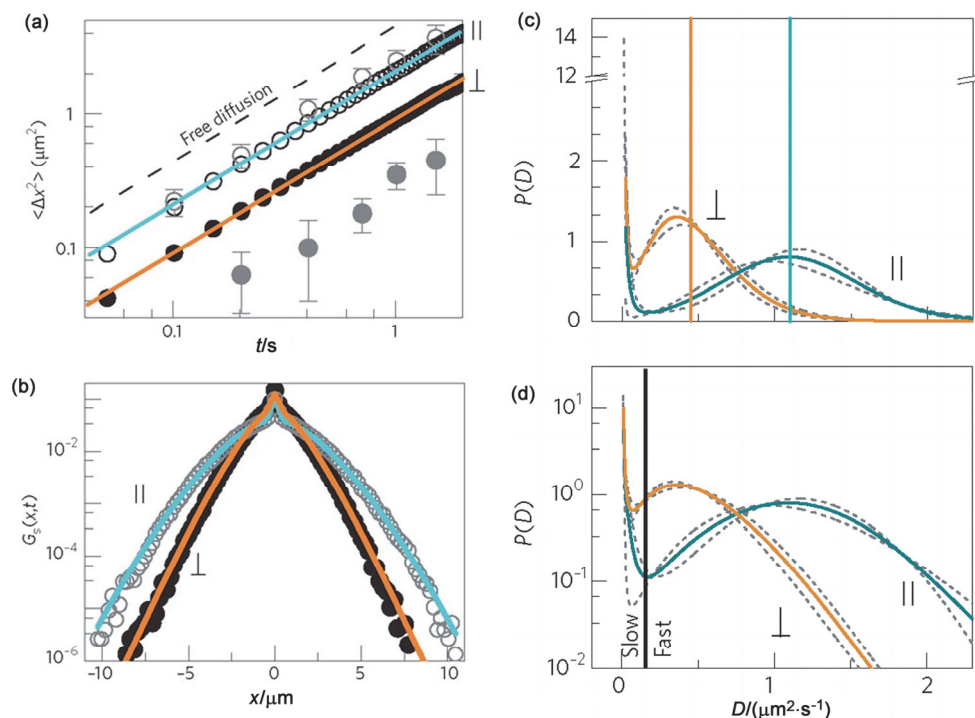


图 8 (a)脂质体在纤维肌动蛋白丝向列相溶液中扩散的对数均方位移. 方向平行于肌动蛋白丝的结果(开圆和青色线), 方向垂直于肌动蛋白丝的结果(填充圆和橙色线), 没有肌动蛋白的水中脂质体的结果(虚线), 以及从(b)中所示的位移概率分布的尾部推断出的假设的结果(灰色符号). (b)相应体系下的位移概率分布, 符号与(a)中相同. (c)体系中脂质体扩散的扩散系数的概率分布 $P(D)$, 通过脂质体位移的非高斯概率分布计算的, 对于垂直于肌动蛋白丝(黄色)和平行的运动的运动的结果. 其中垂直线表示平均扩散系数. (d)为(c)结果绘制于对数坐标的情况. 其中垂直线区分了“慢”尖峰和“快”宽峰, 这表明了间歇性作用于脂质体的独立扩散过程^[64]

Figure 8 (a) Log mean square displacement of liposome diffusion in a nematic solution of F-actin filaments. Direction parallel to the actin filament results (open circles and cyan lines), direction perpendicular to the actin filament results (filled circles and orange lines), results of liposomes in water without actin (dashed lines), and the hypothesis inferred from the tail of the displacement probability distribution shown in (b) (gray symbol). (b) Displacement probability distribution under the corresponding system, with the same symbol as in (a). (c) Probability distribution $P(D)$ of the diffusion coefficient of liposome diffusion in the system, calculated from a non-Gaussian probability distribution of liposome displacement, for motions perpendicular to actin filaments (yellow) and parallel (cyan). The vertical line represents the average diffusion coefficient. (d) For (c) results plotted in logarithmic coordinates. Where the vertical lines distinguish the "slow" sharp and "fast" broad peaks, which indicates an independent diffusion process acting intermittently on the liposomes^[64]

中载流子运动的定量描述. 在传统的随机行走理论中, 粒子运动的等待时间 τ 固定, 跳跃步长 Δx 满足一个概率分布, 而 CTRW 理论是传统随机行走理论的一个直接推广, 它认为粒子的等待时间也满足概率分布, 即 Eq. (19):

$$\Delta x, \tau \sim \chi(\Delta x, \tau) \quad (19)$$

则可以写出粒子运动的位移概率密度分布函数为 Eq. (20):

$$P(x, t) = \int \int_0^\infty \delta(x - x') \chi(x', t') dt' dx' + \int \int_0^t P(x - x', t - t') \chi(x', t') dt' dx' \quad (20)$$

其中第一项代表发生第一次跳跃前, 粒子在 t 时间产生了位移 x 的概率. 对 Eq. (20) 做 Fourier-Laplace 变换, 并进行简单的移项, 可得 Eq. (21):

$$\tilde{P}(k, s) = \frac{1 - \tilde{\psi}(s)}{s[1 - \tilde{\chi}(k, s)]} \quad (21)$$

其中(Eq. (22)):

$$\psi(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \chi(x, t) dx \quad (22)$$

为等待时间的分布. 在大部分情况下, 可以认为等待时间分布 $\psi(t)$ 与跳跃长度分布 $\lambda(x)$ 相互独立, 则 Eq. (21) 可以简化为 Eq. (23):

$$\tilde{P}(k, s) = \frac{1 - \tilde{\psi}(s)}{s(1 - \tilde{\psi}(s)\hat{\lambda}(k))} \quad (23)$$

即著名的 Montroll-Weiss 方程^[77]. 从理论上, 对于任意形式的扩散, 只要选取合适的等待时间和跳跃长度分布, 我们即可借助 Montroll-Weiss 方程求出粒子的位移概率密度分布函数.

4.3 Fokker-Planck 方程

Fokker-Planck 方程是描述随机过程概率密度函数的一个重要偏微分方程. 下面主要介绍一下 Fokker-

Planck 方程的推导^[78]及其描述反常扩散的分数阶形式.

对于一个概率密度函数 $P(x, t)$, 由贝叶斯公式可得 Eq. (24):

$$P(x, t + \tau) = \int p(x, t + \tau | x', t) P(x', t) dx' \quad (24)$$

其中 $p(x, t + \tau | x', t)$ 为转换函数, 令 M_n 为变量 $x - x'$ 的 n 阶矩, 即 Eq. (25):

$$M_n(x', t, \tau) = \int (x - x')^n P(x, t + \tau | x', t) dx \quad (25)$$

则转化函数可写为 Eq. (26):

$$p(x, t + \tau | x', t) = [1 + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} (-\frac{\partial}{\partial x})^n M_n] \delta(x - x') \quad (26)$$

令

$$D^{(n)} = \frac{1}{n!} \cdot \frac{\partial M_n}{\partial \tau} \Big|_{\tau=0} \quad (27)$$

对 M_n 展开并带回 Eq. (25), 可得 Eq. (28):

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \sum_{n=1}^{\infty} (-\frac{\partial}{\partial x})^n D^{(n)}(x, t) P(x, t) \quad (28)$$

可以证明对于满足广义 Langevin 方程 Eq. (29):

$$\dot{\xi} = h(\xi, t) + g(\xi, t) \Gamma(t) \quad (29)$$

的物理过程, Eq. (28) 中所有 $n > 3$ 的系数都为 0, 于是:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} &= [-\frac{\partial}{\partial x} D^{(1)}(x, t) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} D^{(2)}(x, t)] P(x, t) \\ &= L_{FP} P(x, t) \end{aligned} \quad (30)$$

Eq. (30) 即为一维下的 Fokker-Planck 方程, 理论上可以用于求解由广义 Langevin 方程 Eq. (29) 描述的任意扩散过程.

为了描述反常扩散, 我们可以在 Fokker-Planck 方程中引入分数阶微积分, 即 Eq. (31):

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = {}_0 D_t^{1-\alpha} L_{FP} P(x, t) \quad (31)$$

其中 ${}_0 D_t^{1-\alpha}$ 代表黎曼-刘维尔积分算符. Eq. (31) 即为分数阶 Fokker-Planck 方程, 常用于描述反常扩散过程, 并具有如下性质^[79]: (1) 在无外力场的条件下, 具有扩散指数为 α 的均方位移. (2) 满足广义 Stokes-Einstein 关系. (3) 在时间无关的线性力场中的稳定解为玻尔兹曼分布. (4) 当 $\alpha \rightarrow 1$ 时, Eq. (31) 恢复为正常的 Fokker-Planck 方程.

5 总结与展望

本研究从扩散理论的角度出发, 介绍了近年来纳米粒子在复杂生物大分子介质中输运动力学的实验模拟与理论研究进展, 重点关注了其中纳米粒子的反常扩散行为. 我们着重分析了纳米粒子对正常扩散中的三个关键因素的违反, 即扩散系数 D , 均方位移 MSD 和位移概率分布函数 DPDF, 并从这三个角度系统地介绍了蛋白

质、DNA 和胶体颗粒等纳米粒子在高聚物溶液、凝胶和细胞质等复杂生物介质中的各类反常扩散及其典型特征. 随后, 我们总结了近年来发展的反常扩散动力学模型, 从物理上给出复杂环境对粒子扩散影响的直观解释. 这些理论框架对理解相关生命现象, 发展新型生物医用材料提供了理论基础与依据.

尽管反常扩散的理论框架已经初步构建, 但对于理解生命过程中一些更复杂的机制仍存在困难, 需要进一步的发展与完善. 例如, 生命体系中广泛存在的粒子活性对扩散行为的影响, 复杂环境中的流场流体力学作用对扩散行为的影响. 阐明这些因素背后的物理机制对于理解真实生命体系中的粒子扩散过程至关重要, 并且可能进一步涌现关于生命过程的新物理. 因此, 该问题在生物物理、高分子凝聚态物理以及微纳尺度流体力学等领域是目前研究的热点. 总之, 发展更为精确、深入而简洁的反常扩散理论是有关生物大分子介质中粒子输运动力学未来研究的重要方向.

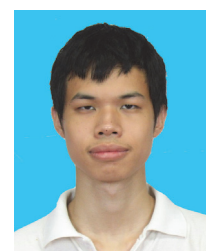
作者简介



魏文杰, 清华大学化学工程系在读博士研究生. 2022 年本科毕业于清华大学. 目前主要从事大分子体系中活性粒子的扩散动力学计算机模拟研究.



陈文龙, 清华大学化学工程系在读博士研究生. 2022 年本科毕业于清华大学. 主要从事大分子网络中扩散动力学的计算机模拟研究.



戴晓彬, 清华大学化学工程系在读博士研究生. 2014 年本科毕业于清华大学. 主要从事大分子的计算机理论计算与模拟研究, 包括聚合物纳米复合体系, 大分子网络体系等.



燕立唐, 清华大学化工系系特聘教授。主要研究方向为, 结合现代软凝聚态物理与传统高分子物理, 发展新的计算模型和解析理论, 应用于大分子组装、凝胶体系以及生命大分子体系的基础理论研究。曾获德国洪堡学者基金, 国家基金委优秀青年基金和国家杰出青年科学基金项目资助。

References

- [1] Brown, R. *Philos. Mag.* **1828**, 4, 161.
- [2] Einstein, A. *Ann. Phys.* **1905**, 17, 549.
- [3] Smoluchowski, M. von. *Ann. Phys.* **1906**, 21, 756.
- [4] Sacanna, S.; Pine, D. J. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, 16, 96.
- [5] Lee, K. J.; Yoon, J.; Lahann, J. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, 16, 195.
- [6] Li, X.; Vlahovska, P. M.; Karniadakis, G. E. *Soft Matter* **2013**, 9, 28.
- [7] Frey, E.; Kroy, K. *Ann. Phys.* **2005**, 517, 20.
- [8] Smith, P. R.; Morrison, I. E. G.; Wilson, K. M.; Fernandez, N.; Cherry, R. J. *Biophys. J.* **1999**, 76, 3331.
- [9] Caspi, A.; Granek, R.; Elbaum, M. *Phys. Rev. Lett.* **2000**, 87, 5655.
- [10] Seisenberger, G.; Ried, M. U.; Endress, T.; Buning, H.; Hallek, M.; Brauchle, C. *Science* **2001**, 294, 1929.
- [11] Weiss, M.; Elsner, E.; Kartberg, F.; Nilsson, T. *Biophys. J.* **2004**, 87, 3518.
- [12] Golding, I.; Cox, E. *Phys. Rev. Lett.* **2006**, 96, 098102.
- [13] Saxton, M. J. *Biophys. J.* **2007**, 92, 1178.
- [14] Weber, S. C.; Spakowitz, A. J.; Theriot, J. A. *Phys. Rev. Lett.* **2010**, 104, 238102.
- [15] Malchus, N.; Weiss, M. J. *Fluoresc.* **2010**, 20, 19.
- [16] Hofling, F.; Bamberg, K. U.; Franosch, T. *Soft Matter* **2011**, 7, 1358.
- [17] Bancaud, A.; Huet, S.; Daigle, N.; Mozziconacci, J.; Beaudouin, J.; Ellenberg, J. *EMBO J.* **2009**, 28, 3785.
- [18] Weber, S. C.; Spakowitz, A. J.; Theriot, J. A. *Phys. Rev. Lett.* **2010**, 104, 238102.
- [19] Wong, I. Y.; Gardel, M. L.; Reichman, D. R.; Weeks, E. R.; Valentine, M. T.; Bausch, A. R.; Weitz, D. A. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 178101.
- [20] Gielen, E.; Vercammen, J.; Sykora, J.; Humpolickova, J.; Vandeven, M.; Benda, A.; Hellings, N.; Hof, M.; Engelborghs, Y.; Steels, P.; Ameloot, M. *C. R. Biol.* **2005**, 328, 1057.
- [21] Dai, X. B.; Zhang, X. Y.; Gao, L. J.; Yan, L. T. *Acta Polym. Sin.* **2021**, 52, 1076 (in Chinese). (戴晓彬, 张轩钰, 高丽娟, 燕立唐, 高分子学报, **2021**, 52, 1076.)
- [22] Weiss, M.; Elsner, M.; Kartberg, F.; Nilsson, T. *Biophys. J.* **2004**, 87, 3518.
- [23] Ando, T.; Skolnick, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 18457.
- [24] Baumgartner, A.; Muthukumar, M. J. *Chem. Phys.* **1987**, 87, 3082.
- [25] Slater, G. W.; Wu, S. Y. *Phys. Rev. Lett.* **1995**, 75, 164.
- [26] Nixon, G. I.; Slater, G. W. *Phys. Rev. E* **1999**, 60, 3170.
- [27] Tabatabaei, F.; Lenz, O.; Holm, C. *Colloid Polym. Sci.* **2011**, 289, 523.
- [28] Shi, H. B.; Yu, Y. X.; Gao, G. H. *Acta Chim. Sinica* **2005**, 63, 358 (in Chinese). (史红兵, 于养信, 高光华, 化学学报, **2005**, 63, 358.)
- [29] Huang, Y. R.; Zheng, X.; Hu, G. Q. *Physics of Gases*, **2018**, 3, 1 (in Chinese). (黄艺荣, 郑旭, 胡国庆, 气体物理, **2018**, 3, 1.)
- [30] Skaug, M. J.; Faller, R.; Longo, M. L. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 215101.
- [31] Nicolau, D. V. Jr.; Hancock, J. F.; Burrage, K. *Biophys. J.* **2007**, 92, 1975.
- [32] Niehaus, A. M. S.; Vlachos, D. G.; Edwards, J. S.; Plechac, P.; Tribe, R. *Biophys. J.* **2008**, 94, 1551.
- [33] Fick, A. *Ann. Phys.* **1855**, 170, 59.
- [34] Perrin, J. *Acad. Sci. Paris C. R.* **1908**, 146, 967.
- [35] Langevin, P. *Acad. Sci. Paris C. R.* **1908**, 146, 530.
- [36] Anish, T.; Michael, E. M. *Nano Lett.* **2007**, 7, 1276.
- [37] Yamamoto, U.; Schweizer, K. S. *Macromolecules* **2014**, 48, 152.
- [38] Popova, H.; Egorov, S. A.; Milchev, A. J. *Chem. Phys.* **2020**, 152, 234902.
- [39] Kalathi, J. T.; Yamamoto, U.; Schweizer, K. S.; Grest, G. S.; Kumar, S. K. *Phys. Rev. Lett.* **2014**, 112, 108301.
- [40] Cai, L. H.; Panyukov, S.; Rubinstein, M. *Macromolecules* **2015**, 48, 847.
- [41] Dell, Z. E.; Schweizer, K. S. *Macromolecules* **2013**, 47, 405.
- [42] Guo, H.; Bourret, G.; Lennox, R. B.; Sutton, M.; Harden, J. L.; Leheny, R. L. *Phys. Rev. Lett.* **2012**, 109, 055901.
- [43] Xu, Z.; Dai, X.; Bu, X.; Yang, Y.; Zhang, X.; Man, X.; Zhang, X.; Doi, M.; Yan, L. T. *ACS Nano* **2021**, 15, 4608.
- [44] Dai, X.; Zhang, X.; Gao, L.; Xu, Z.; Yan, L. T. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 4094.
- [45] Viswanathan, G. M.; Buldyrev, S. V.; Havlin, S.; da, luz, M. G. E.; Raposo, E. P.; Stanley, H. E. *Nature* **1999**, 401, 911.
- [46] Wang, B.; Kuo, J.; Granick, S. *Phys. Rev. Lett.* **2013**, 111, 208102.
- [47] Barthelmy, P.; Bertolotti, J.; Wiersma, D. S. *Nature* **2008**, 453, 495.
- [48] Chen, K.; Wang, B.; Granick, S. *Nat. Mater.* **2015**, 14, 589.
- [49] Chen, P.; Yue, H.; Zhai, X.; Huang, Z.; Ma, G. H.; Wei, W.; Yan, L. T. *Sci. Adv.* **2019**, 5, 3192.
- [50] Huang, Z.; Chen, P.; Zhu, G.; Yang, Y.; Xu, Z.; Yan, L. T. *ACS Nano* **2018**, 12, 6725.
- [51] Chen, P.; Huang, Z.; Liang, J.; Cui, T.; Zhang, X.; Miao, B.; Yan, L. T. *ACS Nano* **2016**, 10, 11541.
- [52] Chen, K.; Wang, B.; Guan, J.; Granick, S. *ACS Nano* **2013**, 7, 8634.
- [53] Wang, B.; Anthony, S. M.; Bae, S. C.; Granick, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, 106, 15160.
- [54] Leptos, K. C.; Guasto, J. S.; Gollub, J. P.; Pesci, A. I.; Goldstein, R. E. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 103, 198103.
- [55] Menzel, A. M.; Goldenfeld, N. *Phys. Rev. E* **2011**, 84, 011122.
- [56] Kurtuldu, H.; Guasto, J. S.; Johnson, K. A.; Gollub, J. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 108, 10391.
- [57] Eaves, J. D.; Reichman, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 106, 15171.
- [58] Stariolo, D. A.; Fabricius, G. J. *Chem. Phys.* **2006**, 125, 064505.
- [59] Saltzman, E. J.; Schweizer, K. S. *Phys. Rev. E* **2008**, 77, 051504.
- [60] Weeks, E. R.; Crocker, J. C.; Levitt, A. C.; Schofield, A.; Weitz, D. A. *Science* **2000**, 287, 627.
- [61] Kegel, W. K.; van Blaaderen, A. *Science* **2000**, 287, 290.
- [62] Chaudhuri, P.; Berthier, L.; Kob, W. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 99, 060604.
- [63] Gao, Y.; Kilfoil, M. L. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 99, 078301.
- [64] Wang, B.; Kuo, J.; Bae, S. C.; Granick, S. *Nat. Mater.* **2012**, 11, 481.
- [65] Zhang, X.; Dai, X.; Habib, M. A.; Xu, Z. Y.; Gao, L. J.; Chen, W. L.; Wei, W. J.; Tang, Z. Q.; Qi, X. Y.; Gong, X. J.; Jiang, L. X.; Yan, L. T. *arXiv preprint arXiv:2212.13341*, **2022**.
- [66] Beck, C.; Cohen, E. G. *Physica A* **2003**, 322, 267.
- [67] Beck, C. *Prog. Theo. Phys. Supp.* **2006**, 162, 29.
- [68] Van der Straeten, E.; Beck, C. *Phys. Rev. E* **2009**, 80, 036108.
- [69] Hapca, S.; Crawford, J. W.; Young, I. M. *J. R. Soc. Interface* **2009**, 6, 111.
- [70] Chubynsky, M. V.; Slater, G. W. *Phys. Rev. Lett.* **2014**, 113, 098302.
- [71] Jain, R.; Sebastian, K. L. *J. Phys. Chem. B* **2016**, 120, 3988.
- [72] Chechkin, A. V.; Seno, F.; Metzler, R.; Sokolov, I. M. *Phys. Rev. X* **2017**, 7, 021002.
- [73] Mura, A.; Taqqu, M. S.; Mainardi, F. *Physica A* **2008**, 387, 5033.
- [74] Mura, A.; Mainardi, F. *Integral Transform Spec. Funct.* **2009**, 20, 185.
- [75] Pagnini, G.; Kober, E. *Fract. Calc. Appl. Anal.* **2012**, 5, 117.
- [76] Benoit, B. M.; John W. V. N. *SIAM Rev. Soc. Ind. Appl. Math.* **1968**, 10, 422.
- [77] Montroll, E. W.; Weiss, G. H. *J. Math. Phys.* **1965**, 6, 167.
- [78] Riskin, H. In *Part of the Springer Series in Synergetics Book Series*, Vol. 18, Ed.: Haken, H., Springer, Berlin, **1996**, Chapter 3.
- [79] Ralf, M.; Eli, B.; Joseph, K. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 82, 3563.

(Lu, Y.)