

Computational nanofluidics for the study of biomolecular flows

Doctoral Thesis

Author(s):

Zimmerli, Urs R.

Publication date:

2006

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005282307>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH No. 16798

Computational Nanofluidics for the Study of Biomolecular Flows

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZÜRICH

for the degree of
DOCTOR OF SCIENCES

presented by
Urs Rudolf Zimmerli

Dipl. Chem. Ing., ETH Zürich
born on June 4th, 1977
citizen of Basel BS and Oftringen AG, Switzerland

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. P. Koumoutsakos, examiner
Prof. Dr. M. Parrinello, co-examiner
2006

Abstract

Nanotechnology and biology are two areas of scientific research where recent progress has disclosed a variety of new perspectives. The advances in both fields prepared the grounds for interdisciplinary studies and recent findings promise novel applications that could lead to a technological revolution in medicine. In particular the advent of carbon nanotubes (CNTs) gave rise to speculations on future applications. CNTs are tubular carbon molecules which can be imagined to function as nanometer size pipes and pores. In this respect, they could mimic transmembrane pores and channels and they could be used to manipulate the transport across the membranes of cells and cellular organelles. Specifically, CNT based nanopores are envisioned to transport biomolecules across cellular membranes for biomedical purposes. In this thesis we assess the viability of transmembrane RNA transport through CNT nanopores.

Life on earth has evolved in an environment that is characterized by the presence of water. Consequently, biological systems such as cells and their cytoplasm consist, to a large percentage, of water. The interaction of transmembrane pores with water will be highly influential to their transport properties. To assess the viability of transmembrane pores based on CNTs, it is therefore mandatory to understand their interaction with aqueous solutions.

Throughout the first part of this thesis we study the water carbon interaction in detail. In an initial study we assess the interaction between water and benzene and between water and naphthalene using a quantum mechanical approach. We compare and evaluate different correction schemes for density functionals and we recommend a correction scheme to be used in future studies.

Due to the limitations of quantum mechanical methods to small systems we then focus on molecular dynamics simulations. After an introduction to molecular dynamics we present a methodological advancement to steered molecular dynamics. In molecular dynamics simulations the interactions between particles are modeled using empirical interaction potentials. This reduces the computational cost significantly and allows to simulate systems with several ten-thousand atoms. Due to the empirical nature of the interaction potentials, the model assumptions and simplifications need to be validated carefully to ensure their legitimacy.

It is a common simplification in molecular dynamics to neglect the polarizability of matter. Graphite and CNTs are however susceptible to polarization effects due to their metallic character. Furthermore, water molecules carry a strong dipole moment. We therefore developed a polarizable force field for the water graphite interaction and we quantified the contribution of polarizability. It is found that polarizability must only be included if the structure of water or isolated molecules close to the graphitic surface are considered.

Transmembrane channels that control the transport of water across the membrane are usually narrow and accommodate only a single file of water molecules. Narrow CNTs can be imagined to replace these pores for water transport in a biological environment. We report that this application benefits from the curvature induced static dipole moment of CNTs. The dipole moment brings forth a structural arrangement of the water molecules inside narrow CNTs, which in turn inhibits the transport of protons across the pore. Contrary, the effect of the static dipole moment is negligible in large CNTs which allows for bulk water structures inside.

We conclude the thesis with a large scale molecular dynamics study on specific realizations of CNTs as transmembrane pores. We study CNTs inside different membranes and we find that the structure of lipid bilayers strongly influences the electrostatic potential map. Depending on the hydrophilicity of the pore rims, lipid molecules may mask the pore with zones of high electrostatic potential. The characteristics of electrophoretically driven RNA transport in those pores is assessed in a series of simulations. We find that the transport velocity depends exponentially on the transmembrane electrostatic potential difference. Furthermore, the transport velocity is strongly influenced by the structure of the RNA which may cause trapping. In conclusion, our simulations predict the possible use of CNTs as transmembrane pores for RNA transport.

Riassunto

La nanotecnologia e la biologia sono due campi di ricerca scientifica in cui ultimamente il progresso ha creato numerose opportunità. Gli avanzamenti in entrambi i settori hanno preparato le basi per studi interdisciplinari, e scoperte recenti promettono nuove applicazioni che potrebbero rivoluzionare la medicina. In particolare l'avvento dei nanotubi di carbonio (NTC) promette numerose applicazioni future. Gli NTC sono molecole cilindriche tubiformi di carbonio dalle proprietà interessanti. Grazie alla loro struttura tubiforme, gli NTC sono particolarmente adatti per essere usati come condotti o pori su scala nanometrica. Come tali permetterebbero il trasporto di singole biomolecole attraverso delle membrane cellulari a scopo biomedicinale e biotecnico. Questa tesi presenta alcune investigazioni relative alle possibilità di effettuare un trasporto di RNA attraverso un nanoporo dovuto all'inserimento di un NTC in una membrana.

La vita terrestre si è sviluppata in un ambiente caratterizzato dalla presenza dell'acqua. Di conseguenza, sistemi biologici come cellule e il loro citoplasma contengono una grande percentuale di acqua. L'interazione di pori attraverso le membrane e il loro ambiente acquoso ha una influenza cruciale sulle loro proprietà di trasporto e la loro funzionalità. Risulta quindi fondamentale analizzare in dettaglio l'interazione tra gli NTC ed il loro ambiente, prima di sviluppare congegni basati sugli NTC.

Nella prima parte di questa tesi rivalutiamo in dettaglio l'interazione tra acqua e carbonio. In uno studio iniziale consideriamo le interazioni tra acqua e benzene e tra acqua e naftalene. Paragoniamo i potenziali di interazione ottenuti dalla teoria dei funzionali di densità da un lato, e dei calcoli basati su metodi di meccanica quantistica più precisi ma molto più costosi dall'altro. Durante questi paragoni valutiamo sistematicamente degli schemi di correzione per i funzionali di densità, tra i quali emergono degli schemi appropriati per studi futuri.

Il costo computazionale dei calcoli di meccanica quantistica limita la grandezza dei sistemi che possono essere considerati. Per studi di realizzazioni specifiche di pori basati su NTC è dunque necessario ricorrere ad un metodo diverso: la dinamica molecolare in cui le interazioni sono basate su potenziali empirici e semplificati. Questa semplificazione delle interazioni tra atomi riduce il costo computazionale

e permette il calcolo di sistemi tre ordini di grandezza maggiore. Dato che i potenziali nella dinamica molecolare sono empirici, è necessaria un'attenta convalida e una legittimazione delle semplificazioni che si sono fatte.

Una semplificazione che viene spesso incontrata nella dinamica molecolare consiste nell'ignorare effetti di polarizzazione. Dovuto al fatto che la grafite e gli NTC possiedono delle caratteristiche metalliche, gli effetti di polarizzazione potrebbero essere importanti, soprattutto in ambienti acquosi. Abbiamo sviluppato un campo di forza polarizzabile per la grafite, il quale ci ha permesso di valutare il contributo della polarizzabilità sull'interazione tra grafite e acqua. Abbiamo scoperto che dobbiamo considerare la polarizzabilità in un modo esplicito solamente se ci interessano degli effetti vicino alla superficie o se ci interessa la struttura dell'acqua vicino a della grafite.

I canali attraverso delle membrane che controllano il trasporto d'acqua sono di solito angusti e offrono spazio per una sola fila di molecole d'acqua. L'utilizzo di NTC stretti potrebbe permettere di restituire tali canali per il trasporto d'acqua in un ambito biologico. Con una analisi dettagliata di dinamica molecolare, abbiamo dimostrato che il momento di dipolo statico degli NTC conviene a una tale applicazione. Questo momento di dipolo, orientato in direzione radiale e dovuto alla superficie curvata degli NTC, cambia la struttura dell'acqua all'interno degli NTC e risulta in una riduzione di conduzione dei protoni. Al contrario, in NTC di raggio ampio (5 nm), l'acqua contenuta nel NTC esibisce proprietà d'acqua liquida e l'effetto del dipolo statico può essere ignorato.

Basato su questi studi di convalida, presentiamo finalmente uno studio di dinamica molecolare su vasta scala. Facciamo delle simulazioni di una realizzazione specifica di un nanoporo basato sugli NTC attraverso delle membrane. Studiamo i potenziali elettrostatici intorno a questi tubi e troviamo che la struttura della membrana ha un'influenza notevole sul potenziale elettrostatico nelle vicinanze. A seconda dell'idrofobicità dei bordi del nanotubo, i lipidi della membrana possono mascherare il poro con zone di alto potenziale elettrostatico. Successivamente, in una serie di simulazioni, abbiamo studiato il trasporto elettroforetico di RNA in NTC attraverso delle membrane. In questo studio troviamo che la velocità di trasporto dipende esponenzialmente dalla differenza di potenziale tra i due lati della membrana. Per di più, la velocità di trasporto dipende fortemente dalla struttura del RNA, la quale può provocare un'ostruzione del poro. In conclusione, le nostre simulazioni suggeriscono la fattibilità dell'uso di NTC come pori attraverso membrane biologiche.