

Effects of Peptide Concentrations on Membrane Penetration from the Interaction of R9 Peptides with Asymmetric Lipid Bilayer

Qi Wu, Kun Wu, Qingtian Meng*

School of Physics and Electronics, Shandong Normal University, Jinan Shandong
Email: *qtmeng@sdsu.edu.cn

Received: Dec. 28th, 2017; accepted: Jan. 11th, 2018; published: Jan. 18th, 2018

Abstract

Understanding how cell-penetrating peptides interact with membrane is significant in biomedicine. In this article, we study the interactions between R9 peptides with asymmetric membranes by using coarse-grained molecular dynamics simulations. We find that it is very difficult for one peptide to cross over the lipid bilayer spontaneously. Only when the concentration of antibacterial peptide reaches a threshold can the asymmetric membrane form a hydrophilic circular pore, and the antibacterial peptide pass through the porous membrane along the pore channel, due to the synergistic effect of antimicrobial peptides and the enhancement of the electrostatic interaction between the antimicrobial peptides and the phospholipid membrane. With the increase of peptide concentration, the number of penetrating peptides also increases. Our research can better help to understand the mechanism of antimicrobial peptides penetrating the cell membrane and provide some help for the delivery of drugs.

Keywords

R9 Peptide, Asymmetric Membrane, Coarse-Grained, Molecular Dynamics Simulation

基于R9抗菌肽与非对称磷脂膜的相互作用分析抗菌肽浓度对磷脂膜穿透的影响

吴琦, 吴坤, 孟庆田*

山东师范大学物理与电子科学学院, 山东 济南
Email: *qtmeng@sdsu.edu.cn

*通讯作者。

文章引用: 吴琦, 吴坤, 孟庆田. 基于 R9 抗菌肽与非对称磷脂膜的相互作用分析抗菌肽浓度对磷脂膜穿透的影响[J]. 应用物理, 2018, 8(1): 16-25. DOI: 10.12677/app.2018.81003

收稿日期：2017年12月28日；录用日期：2018年1月11日；发布日期：2018年1月18日

摘要

了解穿膜肽与细胞膜的相互作用在生物医学中具有重要意义。本文我们用粗粒化分子动力学模拟的方法研究了R9抗菌肽与非对称细胞膜之间的相互作用，发现单个抗菌肽自发穿透磷脂膜十分困难，只有当抗菌肽的浓度达到一个阈值，非对称膜形成一个亲水性的环形孔，随后抗菌肽沿此孔道穿过磷脂膜。这是由于抗菌肽协同效应及其与磷脂膜之间静电相互作用增强所致。随着抗菌肽浓度的增加，抗菌肽穿过的个数也随之增加。该研究能够帮助理解抗菌肽穿透细胞膜的机制，并对药物设计和药物传递有一定的意义。

关键词

R9抗菌肽，非对称磷脂膜，粗粒化分子动力学模拟

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于穿膜肽(CPPs)自身或者通过与配体相结合的方式能够穿透细胞膜并传递活性分子，最近得到了理论和实验研究者越来越多的关注[1] [2] [3]。短链氨基酸通常具有很高的阳离子性和亲水性，与其他肽(如转录反式激活因子肽(TAT)或多溶素)相结合，可以更有效地穿透细胞膜[4]。由于富含精氨酸的肽能够促进生物活性分子进入细胞，该特性使它们有望成为实现药物传递的代表，因此研究聚精氨酸肽的运输机制是非常必要的。这些年来，科研工作者在实验和理论上做了很多有关抗菌肽转运的工作。例如有研究报道，通过微胞饮吸收可以内化富精氨酸肽[5]。一些实验结果也表明，增加对大脑磷脂层的渗透可以诱导反胶束的形成[6]。尽管科学家研究了多种穿膜肽，但富精氨酸肽穿膜的潜在机制仍不很清楚，进入细胞的确切途径仍未完全地研究透彻。

除了穿膜肽的特性，细胞膜的特性在穿膜过程中也起着非常重要的作用。之前的一些研究认为生物膜是对称的[7]，然而大部分的真核细胞膜是非对称的。比如，人类红细胞磷脂双分子层的外层是由卵磷脂、鞘磷脂、糖脂组成，而内层则由磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸组成[8] [9]。这样的非对称磷脂膜可以影响生物行为，比如巨噬细胞的识别[10]。因此我们认为深入研究穿膜肽对非对称磷脂双分子层的穿透是十分必要的。相较于其他穿膜肽而言，聚精氨酸肽具有更高的穿透效率，因此一直是研究的焦点。Li 等人[11]的研究表明多聚精氨酸肽能够通过协作的方式携带纳米颗粒渗透到非对称膜。最近在研究纳米颗粒和生物膜的相互作用时，粗粒化分子动力学模拟已成为一个强大且不可缺少的工具[12] [13] [14]。本研究中我们将使用这种方法研究 R9 抗菌肽的浓度和膜的不对称程度对转运机制的影响，从分子水平上阐释多肽与非对称膜相互作用的机制，为药物传递提供了一些理论指导。

2. 模型和方法

相较于全原子分子动力学模拟而言，粗粒化分子动力学具有更大的空间和时间尺度，因此我们使用粗粒化分子动力学方法探究穿膜肽与生物细胞膜的相互作用机理[15] [16]。本文中，我们将使用 Martini

粗粒化力场研究聚精氨酸的转运过程[17]。该力场定义了四种粒子类型，即极性(P)、非极性(N)、近极性(C)、带电(Q)。根据氢键能力，在每一种主要类型中又存在着相应的子类型，并可用一或两个字母表示，即给体(d)、受体(a)、给受体(da)、非给受体(o)。用数字来表示极性的程度(从1到5分别代表着低极性到高级性)。需要特别说明的是，由于粗粒化力场中平滑能量势垒的存在，系统所经历的有效时间比模拟采样时间要长4倍[4]。因此本工作我们用有效时间进行模拟。

接下来我们将构建模拟所需要的模型。首先，从网址 <http://crdd.osdd.net/raghava/cpps/> 下载原子结构的 R9 抗菌肽[18]。然后，将 Martini 力场拓展到蛋白质的脚本 martinize.py，并把全原子结构的抗菌肽转化为粗粒化的抗菌肽[19]。然后，将这个粗粒化的结构在水溶液中模拟 100 ns。每一个精氨酸被映射成三种珠子，分别是：主链珠子(P5)和侧链珠子(Qo 和 Qd)，见图 1。由于侧链中 Qd 类型的珠子含有一个正电荷，因此整个 R9 抗菌肽就有 9 个正电荷。聚精氨酸抗菌肽的成键相互作用参数包括：键长、键角和二面角的势能函数；非键相互作用参数包括范德华相互作用势能函数和静电相互作用势能函数。Takechi 等人[20]发现当 69 个精氨酸与阴离子磷脂大单层囊泡相互作用时，这种短链聚精氨酸保持其圈型结构不变。由于 R9 抗菌肽是个只有 9 个精氨酸的肽，所以我们没必要考虑模拟过程中其螺旋结构的改变。

为了模拟抗菌肽和接近人体真实存在的磷脂膜相互作用的机制，我们采用非对称的人红细胞膜模型[8]。这种膜包含三种类型的磷脂分子，分别是：二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸(DPPS)。图 2 展示了基于 Martini 粗粒化力场，将全原子的磷脂分子映射成粗粒化的模型[21]。对于 DPPC、DPPE、DPPS 这三种膜的磷脂胆碱基依次粗粒转化成了 Qo、Qd 和 P5 类型的珠子。磷脂分子的磷酸基、甘油基、碳尾分别用 Qa, Na 和 C1 这三种类型的珠子表示。在 Martini 粗粒化力场下，脂质成键相互作用和非键相互作用的表达式和参数见表 1。我们仿照人红细胞膜构建了磷脂膜，在磷脂双分子层的外层有 DPPC 和 DPPE 两种磷脂分子，它们的比例是 9:1；在磷脂双分子层的内层，有 DPPC、DPPE 和 DPPS 三种磷脂分子，它们的比例是 3:5:2。

首先用 insane.py [22]脚本构建一个尺寸为 $12.5 \times 12.5 \times 18 \text{ nm}^3$ 的立方体盒子，其中包含 510 个粗粒化磷脂分子和将近 11,000 个水珠子。为了防止在低温环境下 Martini 水溶液的虚假凝结，又加入 1000 个“防冻剂”(WF)水珠子。磷脂分子的数目和之前研究的磷脂数目 512 很相近[23]。为保持系统的中性，加入相应数目的钠离子，详细情况见表 2。随后对体系进行 200 ns 的 NPT 平衡，时间步长设置为 20 fs。通过 V-rescale 热浴方法将温度控制在 323 K，弛豫时间 0.1 ps；用 Parrinello-Rahman 方法将压强控制在 1 bar，时间常数设置为 12 ps。范德瓦尔斯(VDW)相互作用的截断半径是 1.2 nm。对于静电相互作用，采用的是 Particle Mesh Ewald (PME)方法[24]，介电常数设置为 15。之后将 R9 抗菌肽和上面模拟好的磷脂膜组合在一起，重新构建一个立方体盒子(图 2)。如图所示，R9 抗菌肽和磷脂膜的质量中心在 Z 轴方向上的距离是 4 nm。在该方向上，模拟盒子被固定在 18 nm。随后我们采用最陡下降法对体系进行能量最小化。然后进行一个 200 ns 的平衡模拟。在平衡模拟中，为了更好的平衡水和离子，我们用一个 $1000 \text{ KJ mol}^{-1}\text{nm}^{-2}$ 的

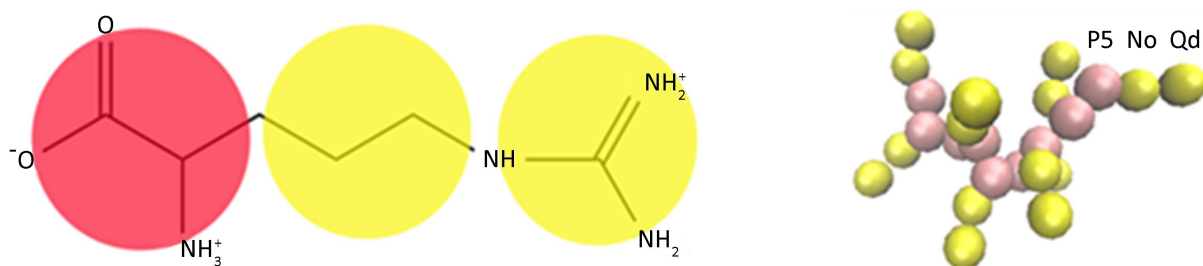


Figure 1. Mapping of R9 peptide in the framework of the Martini force field
图 1. R9 抗菌肽在 Martini 力场下的映射模型

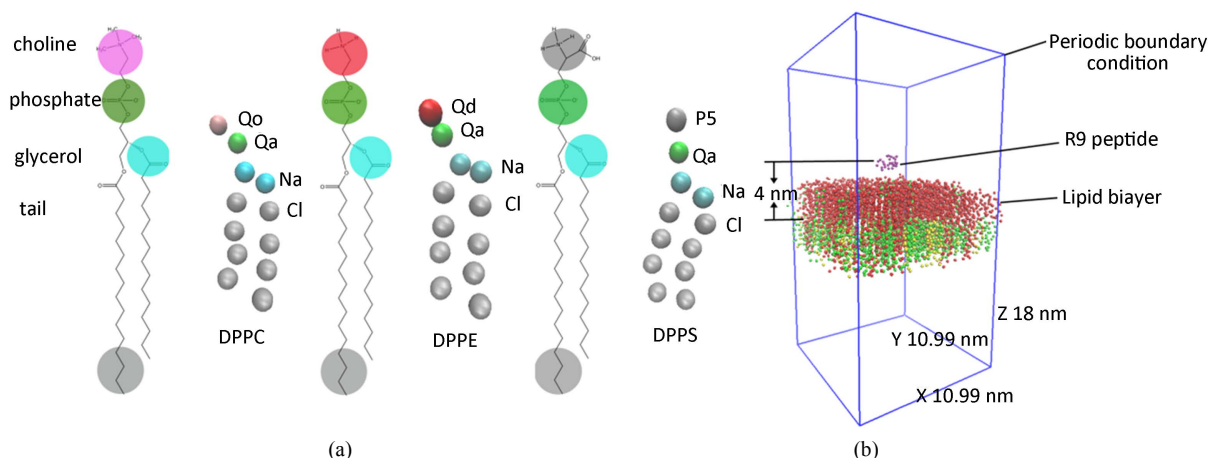


Figure 2. (a) Mapping of lipid molecules in the framework of the Martini force field. (b) Detailed information of the simulation box (red, green and yellow represent DPPC DPPE DPPS, respectively.)

图 2. (a) 磷脂分子在 Martini 力场下的映射模型, (b) 模拟盒子的详细信息(红色、绿色、黄色分别代表 DPPC、DPPE、DPPS)

Table 1. Detailed description of the lipid model in the Martini CG force field

表 1. Martini 粗粒化力场下磷脂模型的详细参数

相互作用形式	类型	表达式	参数
成键相互作用	L-J 势	$U_{LJ}(r) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right]$	$\sigma_{ij} = 0.47 \text{ nm}$
	库仑能	$U_{el}(r) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_r r}$	$\epsilon_r = 15$
非键相互作用	键能	$V_b = \frac{1}{2} K_b (d_{ij} - d_b)^2$	$K_{\text{bond}} = 1250 \text{ KJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$
	键角能	$V_a = \frac{1}{2} K_a [\cos(\theta_{ijk}) - \cos(\theta_a)]^2$	$K_{\text{bond}} = 0.47 \text{ nm}$ $K_{\text{angle}} = 25 \text{ KJ mol}^{-1} \text{ rad}^{-2}$
	二面角能	$V_d = K_d [1 + \cos(n\phi_{ijk} - \phi_d)]$	$\theta_0 = 180^\circ$

Table 2. Simulation system

表 2. 模拟体系

体系	磷脂膜带电量	抗菌肽带电量	加入反离子	相互作用机制(穿透数量)
N1	51-	9+	42Na ⁺	吸附
N3	51-	27+	24Na ⁺	吸附
N5	51-	45+	6Na ⁺	穿透(1)
N7	51-	63+	12Cl ⁻	穿透(2)

力限制住抗菌肽和磷脂膜的运动。最后, 移除对抗菌肽和磷脂膜的限制, 在 NPT 条件下进行一个长达 1000 ns 的模拟。模拟采用的时间步长也是 20 fs, 邻区列表每 10 ps 更新一次。我们用 Berendsen 热浴和压力耦合方法将温度和压强分别控制在 323 K 和 1 bar [25]。范德瓦尔斯相互作用的截断距离是 1.2 nm, Lennard-Jones (L-J) 势在两体距离 0.9 nm 和 1.2 nm 之间平滑地变换到 0。用 PME 方法控制静电相互作用, 库仑势在两体距离 0 nm 和 1.2 nm 之间变换到 0。所有的模拟都是用 GROMACS 4.6.7 软件包来进行的[26], 结果用视觉分子动力学(VMD)软件包来展示[27]。为了保证结果的可靠性, 所有的模拟都至少模拟 3 遍。

3. 结果和讨论

我们用不同浓度 R9 抗菌肽和无张力非对称膜来研究抗菌肽和细胞膜相互作用机制。用抗菌肽与磷脂分子的数量比来指示肽浓度，分别是：1:510；3:510；5:510；7:510。研究发现，一个和三个 R9 抗菌肽只是吸附在细胞膜表面，并未穿透到细胞膜内(见图 3)，这是抗菌肽在低浓度下无法越过细胞膜中高能垒的缘故。Li 等人[11]研究了单个 R9 抗菌肽与磷脂膜相互作用的平均力势(PME)，阐述了出现类似现象的原因。

为了更全面地理解 R9 抗菌肽和磷脂膜之间相互作用机制，我们计算了磷脂基团与 R9 抗菌肽之间的径向分布函数(RDFs)，如图 4 所示，红色线代表磷脂的磷酸基团与抗菌肽的函数关系，绿色线代表磷脂的甘油基团与抗菌肽的函数关系，黑色线代表磷脂的胆碱基团与抗菌肽的函数关系。RDFs 说明，R9 抗菌肽并未停留在磷脂分子表面，而是紧紧地与磷脂头基吸附在一起。以上结果是带正电荷的 R9 抗菌肽与带负电荷的磷酸基团相互吸引，同时排斥带正电荷的胆碱基团所导致的。He 等人[28]的研究也发现了穿膜肽吸附在磷脂双分子层外层的现象。

为了研究高浓度下 R9 抗菌肽与磷脂膜的相互作用，我们将肽的个数分别增加到 5 个和 7 个。模拟结果显示，随着抗菌肽浓度增加，穿过磷脂膜的肽也相应增加(见表 2)。图 5 中，我们展示了 5 个抗菌肽与磷脂膜相互作用的过程。如图所示，127 ns 时，其中一个 R9 抗菌肽与磷脂膜表面的磷脂头基相互作用，并诱导膜向下弯曲；144 ns 时，磷脂膜上形成了一个环形孔(如图 6(a))，紧接着抗菌肽沿着此通道进入膜内；147 ns 后，抗菌肽完全穿过磷脂膜，并在 151 ns 左右移动到膜底部，随后环形孔消失。借助抗菌肽穿透磷脂膜的过程，我们可以给出抗菌肽的穿膜机制示意图(图 6(b))。从磷脂膜顶部和侧面观察，水分子并未沿此孔道穿过细胞膜，可以推断环形孔具有亲水性。7 个 R9 抗菌肽与磷脂膜的相互作用过程如图 7 所示。由于抗菌肽的浓度增加，22 ns 时，其中一个抗菌肽快速诱导磷脂膜向下弯曲，随后抗菌肽按上面的描述模式进入细胞膜；38 ns 时，第一个抗菌肽已完全穿过磷脂膜；41 ns 时，第二个抗菌肽开始与磷脂膜头基相互作用。这段时间内，环形孔一直存在；54 ns 后，第二个抗菌肽也穿过磷脂膜，随后环形孔消失。模拟结果与之前的实验结果类似，富精氨酸肽穿膜后未对细胞膜产生永久性损伤[29]。在 z 轴方向上，抗菌肽和磷脂膜的质心距离随时间的变化进一步表明有多少抗菌肽穿过磷脂双分子层(如图 8)。

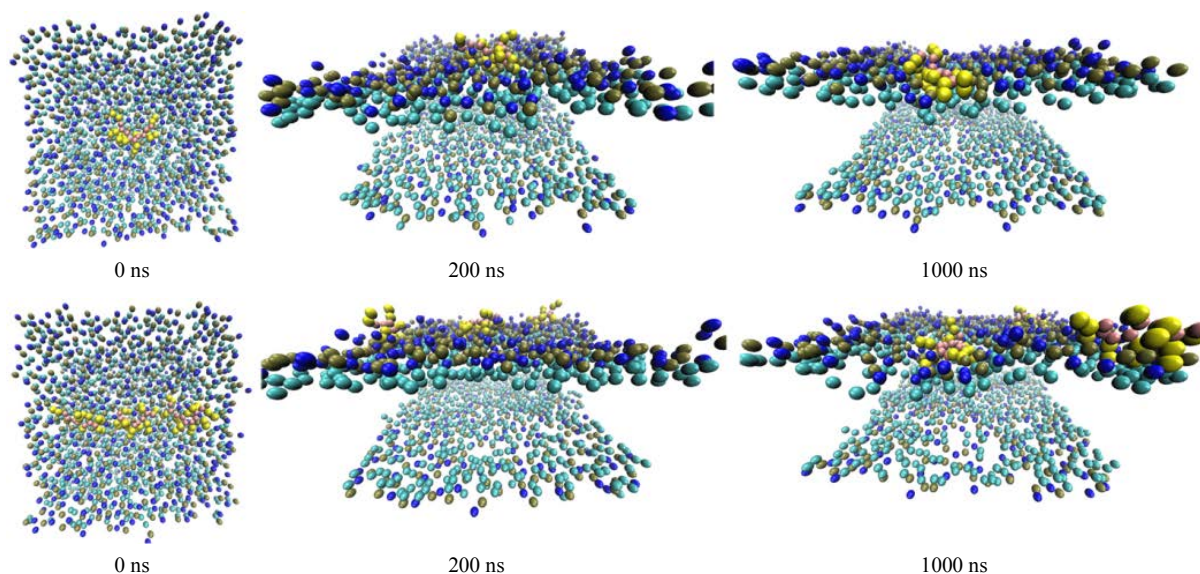


Figure 3. The snapshots of interactions between one and three R9 peptides and the asymmetric membrane

图 3. 1 个和 3 个 R9 抗菌肽与非对称磷脂膜之间的相互作用过程图

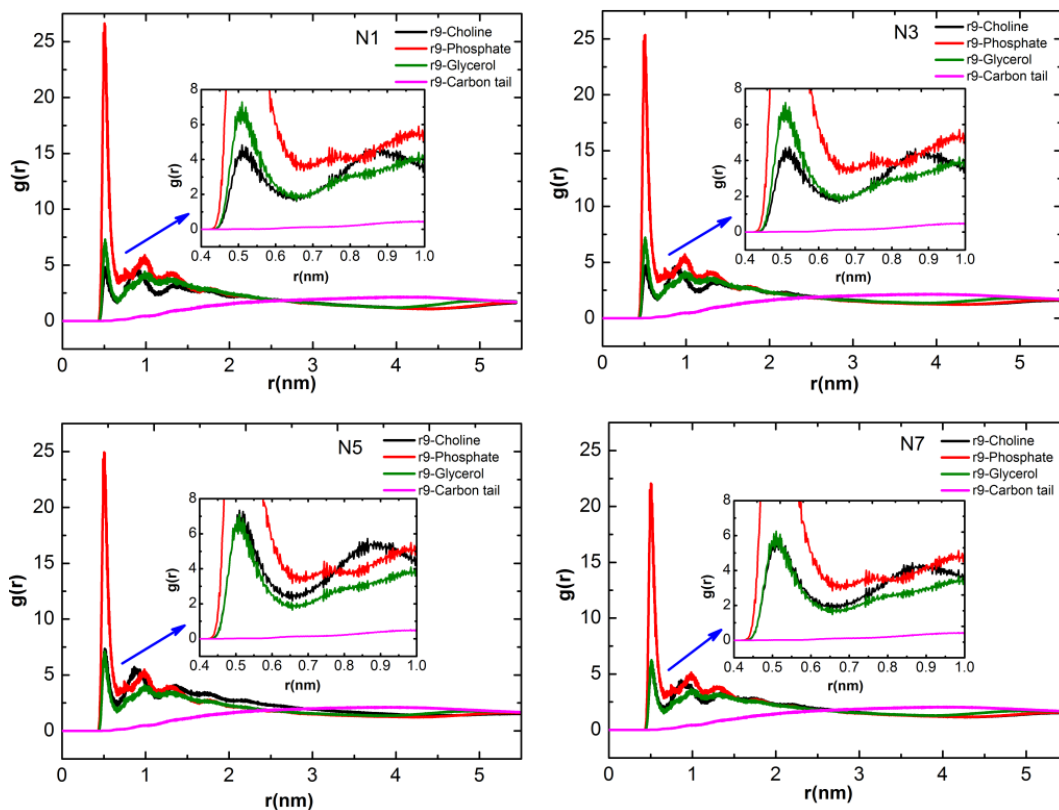


Figure 4. RDFs of lipid groups of each system with respect to the R9 peptides
图 4. 每个模拟体系中的磷脂基团与 R9 抗菌肽之间的径向分布函数

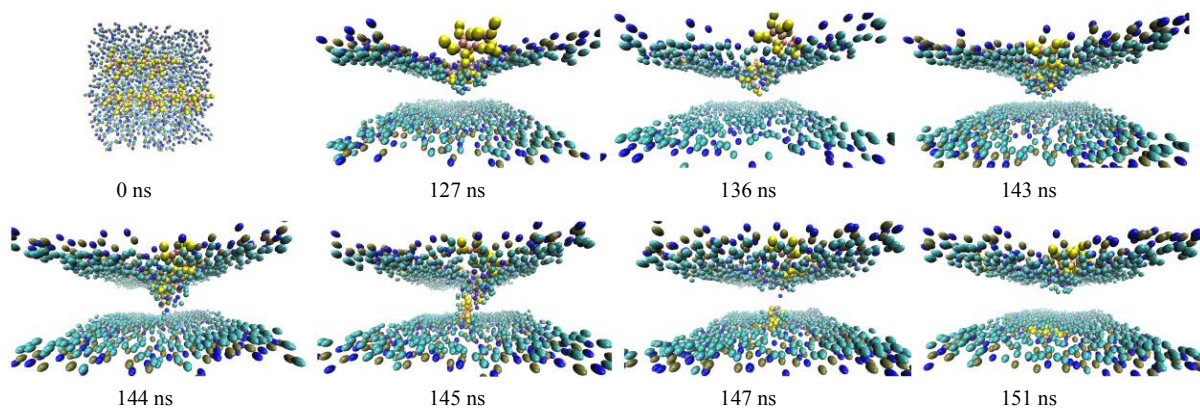


Figure 5. Time sequence of snapshots of interactions between five R9 peptides and the asymmetric membrane
图 5. 5 个抗菌肽与非对称磷脂膜之间的相互作用过程图

高浓度下, R9 抗菌肽可以穿透磷脂膜有两方面原因。第一个原因归结于体系中增强的静电相互作用。由于 R9 抗菌肽浓度升高, 体系中存在更多的正电荷, 从而增加了磷脂双分子层下层中 DPPS 膜与抗菌肽之间的静电吸引力。Tian 等人[8]的研究也表明, 对于负电性的生物膜与阳离子纳米颗粒的相互作用体系, 静电吸引起着重要作用。另一个原因是抗菌肽的协同效应。Lee 等人[30]也研究了 PAMAM 树形分子通过协同效应所诱导的磷脂膜弯曲, 并给出了在弯曲区域穿透磷脂膜的现象。多个 R9 抗菌肽穿过磷脂膜也遵循协同效应。总而言之, 高浓度下的协同效应和增强的静电相互作用能帮助 R9 抗菌肽越过高能垒, 从而使其容易地跨过磷脂双分子层而进入细胞内部。

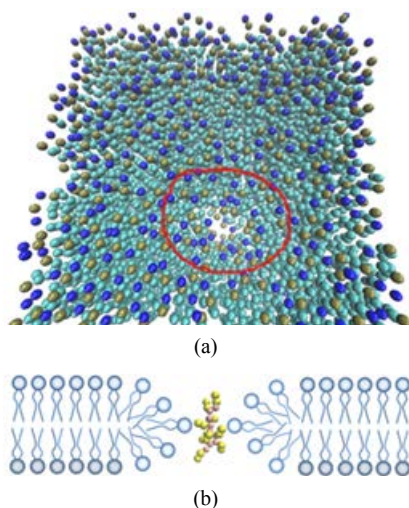


Figure 6. (a) Top view of the membrane at 144 ns, (b) Schematic of the peptide penetration mechanism

图 6. (a) 144 ns 时非对称磷脂膜的俯视图, (b) 抗菌肽的穿膜机制示意图

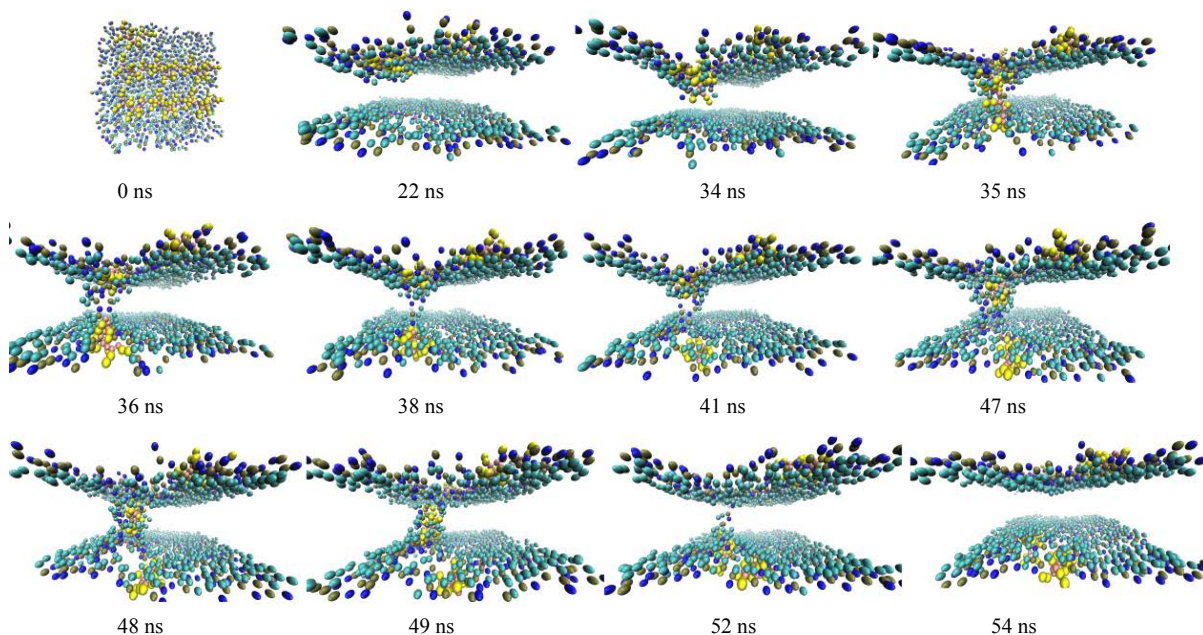


Figure 7. Time sequence of snapshots of interactions between seven R9 peptides and the asymmetric membrane

图 7. 7 个 R9 抗菌肽与非对称磷脂膜的相互作用过程图

4. 结论

本文我们使用粗粒化分子动力学模拟方法探究了 R9 抗菌肽与非对称磷脂膜之间相互作用的机制。研究表明, 由于高能垒存在, 单个抗菌肽无法自发地越过能垒并穿过磷脂膜。然而, 在多个抗菌肽与磷脂膜相互作用体系中, 由于增强的静电相互作用和多个 R9 抗菌肽的协同效应, 其中一个或两个抗菌肽能够越过能垒, 并在非对称膜中形成环形的亲水性孔。随后, 抗菌肽沿此孔道穿过磷脂膜。随着体系中抗菌肽浓度的增加, 肽穿过磷脂膜的数量也相应增加, 穿膜时间也提前了。该结论对于在分子水平上理

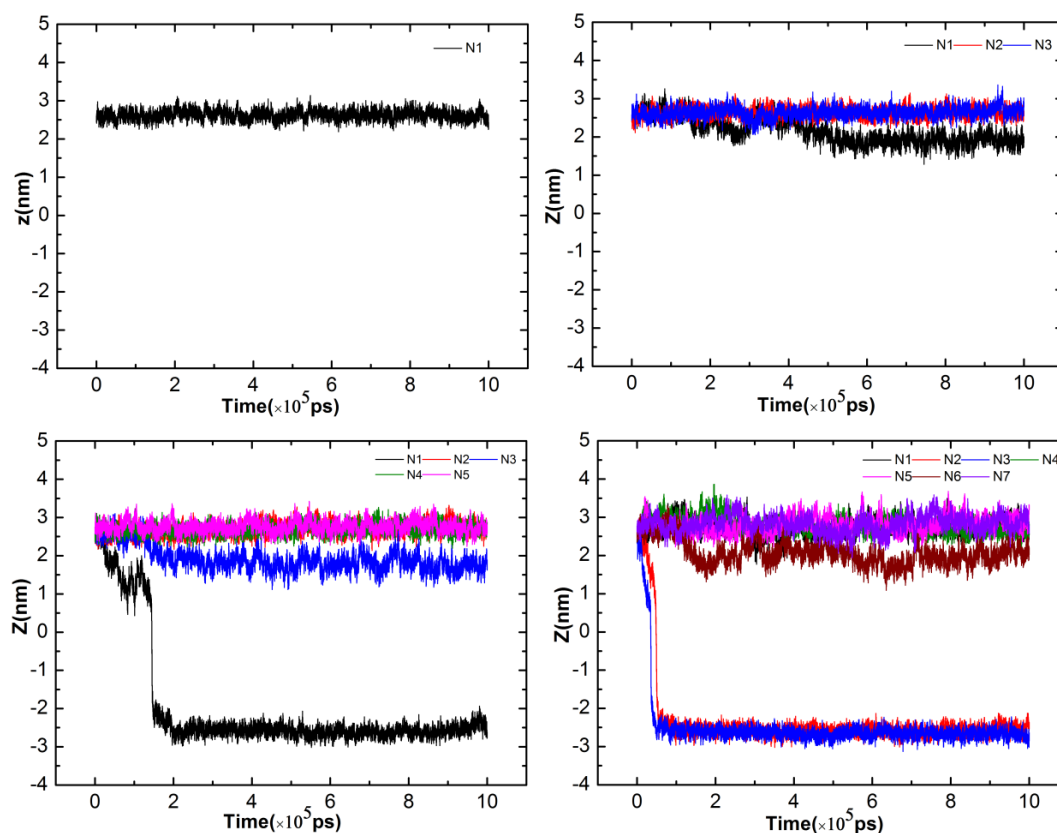


Figure 8. Time sequence of the center of mass distance in the z direction (z-distance) between peptides and the membrane

图 8. z 轴方向上抗菌肽和磷脂膜的质心距离随时间的变化

解抗菌肽与磷脂膜相互作用的机制有一定的借鉴意义，对于生物学中的药物设计和药物传递也有一定的参考价值。

基金项目

感谢国家自然科学基金(No. 11674198)，山东省泰山学者项目和山东省自然科学基金(No. ZR2014AM002)的资助。

参考文献 (References)

- [1] Copolovici, D.M., Langel, K., Eriste, E., *et al.* (2014) Cell-Penetrating Peptides: Design, Synthesis, and Applications. *ACS Nano*, **8**, 1972-1994. <https://doi.org/10.1021/nm4057269>
- [2] Bechara, C. and Sagan, S. (2013) Cell-Penetrating Peptides: 20 Years Later, Where Do We Stand? *FEBS Letters*, **587**, 1693-1702. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.04.031>
- [3] Bolhassani, A. (2011) Potential Efficacy of Cell-Penetrating Peptides for Nucleic Acid and Drug Delivery in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1816**, 232-246. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.07.006>
- [4] Futaki, S. (2005) Membrane-Permeable Arginine-Rich Peptides and the Translocation Mechanisms. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **57**, 547-558. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.10.009>
- [5] Futaki, S., Nakase, I., Tadokoro, A., *et al.* (2007) Arginine-Rich Peptides and Their Internalization Mechanisms. *Biochemical Society Transactions*, **35**, 784-787. <https://doi.org/10.1042/BST0350784>
- [6] Berlose, J.P., Convert, O., Derossi, D., *et al.* (1996) Conformational and Associative Behaviours of the Third Helix of Antennapedia Homeodomain in Membrane-Mimetic Environments. *The FEBS Journal*, **242**, 372-386.

<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0372r.xl>

- [7] Ding, H.M. and Ma, Y.Q. (2012) Role of Physicochemical Properties of Coating Ligands in Receptor-Mediated Endocytosis of Nanoparticles. *Biomaterials*, **33**, 5798-5802. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.055>
- [8] Tian, W.D. and Ma, Y.Q. (2012) Insights into the Endosomal Escape Mechanism via Investigation of Dendrimer-Membrane Interactions. *Soft Matter*, **8**, 6378-6384. <https://doi.org/10.1039/c2sm25538c>
- [9] Verkleij, A.J., Zwaal, R.F.A., Roelofsen, B., *et al.* (1973) The Asymmetric Distribution of Phospholipids in the Human Red Cell Membrane. A Combined Study Using Phospholipases and Freeze-Etch Electron Microscopy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **323**, 178-193. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(73\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0005-2736(73)90143-0)
- [10] Sahu, S.K., Gummadi, S.N., Manoj, N., *et al.* (2007) Phospholipid Scramblases: An Overview. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **462**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.04.002>
- [11] Li, Z.L., Ding, H.M. and Ma, Y.Q. (2012) Translocation of Polyarginines and Conjugated Nanoparticles across Asymmetric Membranes. *Soft Matter*, **9**, 1281-1286. <https://doi.org/10.1039/C2SM26519B>
- [12] Ding, H.M. and Ma, Y.Q. (2015) Theoretical and Computational Investigations of Nanoparticle-Biomembrane Interactions in Cellular Delivery. *Small*, **11**, 1055-1071. <https://doi.org/10.1002/sml.201401943>
- [13] Ding, H.M., Tian, W.D. and Ma, Y.Q. (2012) Designing Nanoparticle Translocation through Membranes by Computer Simulations. *ACS Nano*, **6**, 1230-1238. <https://doi.org/10.1021/nn2038862>
- [14] Yang, K. and Ma, Y.Q. (2010) Computer Simulation of the Translocation of Nanoparticles with Different Shapes across a Lipid Bilayer. *Nature Nanotechnology*, **5**, 579-583. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.141>
- [15] Shi, X., Kong, Y. and Gao, H. (2008) Coarse Grained Molecular Dynamics and Theoretical Studies of Carbon Nanotubes Entering Cell Membrane. *Acta Mechanica Sinica*, **24**, 161-169. <https://doi.org/10.1007/s10409-007-0131-0>
- [16] Wang, J., Wei, Y., Shi, X., *et al.* (2013) Cellular Entry of Graphenenanosheets: The Role of Thickness, Oxidation and Surface Adsorption. *RSC Advances*, **3**, 15776-15782. <https://doi.org/10.1039/c3ra40392k>
- [17] Marrink, S.J., Risselada, H.J., Yefimov, S., *et al.* (2007) The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, **111**, 7812-7824. <https://doi.org/10.1021/jp071097f>
- [18] Agrawal, P., Bhalla, S., Usmani, S.S., *et al.* (2016) CPPsite 2.0: A Repository of Experimentally Validated Cell-Penetrating Peptides. *Nucleic Acids Research*, **44**, D1098-D1103. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1266>
- [19] Monticelli, L., Kandasamy, S.K., Periole, X., *et al.* (2008) The MARTINI Coarse-Grained Force Field: Extension to Proteins. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **4**, 819-834. <https://doi.org/10.1021/ct700324x>
- [20] Takechi, Y., Yoshii, H., Tanaka, M., *et al.* (2011) Physicochemical Mechanism for the Enhanced Ability of Lipid Membrane Penetration of Polyarginine. *Langmuir*, **27**, 7099-7107. <https://doi.org/10.1021/la200917y>
- [21] Marrink, S.J., De Vries, A.H. and Mark, A.E. (2004) Coarse Grained Model for Semiquantitative Lipid Simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, **108**, 750-760. <https://doi.org/10.1021/jp036508g>
- [22] Wassenaar, T.A., Ingólfsson, H.I., Böckmann, R.A., *et al.* (2015) Computational Lipidomics with Insane: A Versatile Tool for Generating Custom Membranes for Molecular Simulations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **11**, 2144-2155. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5b00209>
- [23] Lee, H. and Larson, R.G. (2006) Molecular Dynamics Simulations of PAMAM Dendrimer-Induced Pore Formation in DPPC Bilayers with a Coarse-Grained Model. *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**, 18204-18211. <https://doi.org/10.1021/jp0630830>
- [24] Essmann, U., Perera, L., Berkowitz, M.L., *et al.* (1995) A Smooth Particle Mesh Ewald Method. *The Journal of Chemical Physics*, **103**, 8577-8593. <https://doi.org/10.1063/1.470117>
- [25] Li, Y., Chen, X. and Gu, N. (2008) Computational Investigation of Interaction between Nanoparticles and Membranes: Hydrophobic/Hydrophilic Effect. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112**, 16647-16653. <https://doi.org/10.1021/jp8051906>
- [26] Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., *et al.* (2005) GROMACS: Fast, Flexible, and Free. *Journal of Computational Chemistry*, **26**, 1701-1718. <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>
- [27] Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. (1996) VMD: Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, **14**, 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- [28] He, X., Lin, M., Sha, B., *et al.* (2015) Coarse-Grained Molecular Dynamics Studies of the Translocation Mechanism of Polyarginines across Asymmetric Membrane under Tension. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 12808. <https://doi.org/10.1038/srep12808>
- [29] Su, Y., Waring, A.J., Ruchala, P., *et al.* (2010) Membrane-Bound Dynamic Structure of an Arginine-Rich Cell-Penetrating Peptide, the Protein Transduction Domain of HIV TAT, from Solid-State NMR. *Biochemistry*, **49**,

6009-6020. <https://doi.org/10.1021/bi100642n>

- [30] Lee, H. and Larson, R.G. (2008) Coarse-Grained Molecular Dynamics Studies of the Concentration and Size Dependence of Fifth- and Seventh-Generation PAMAM Dendrimers on Pore Formation in DMPC Bilayer. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112**, 7778-7784. <https://doi.org/10.1021/jp802606y>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-7567, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: app@hanspub.org