

PAMAM 树枝形分子与 KALP 肽相互作用的 计算机模拟研究^{*}

陈素玲¹ 潘明强² 田文得^{1**}

(¹ 软凝聚态物理及交叉研究中心 & 物理与光电·能源学部

² 苏州大学机电学院 & 苏州纳米科技协同创新中心 苏州大学 苏州 215006)

摘 要 采用粗粒化的分子动力学模拟研究了跨膜多肽, lysine-flanked peptide (KALP), 对第四代聚酰胺-胺 (PAMAM) 树枝形分子形态结构的影响. 考虑了中性和酸性两种不同 pH 环境下两个分子间的相互作用行为. 计算了 PAMAM 分子的回转半径、非球形因子、相对于树枝形分子质心的径向密度分布函数, 和两分子间的平均力势. 模拟发现在两种 pH 环境下 KALP 多肽对树枝形分子的大小、形状及密度分布影响不大, 证实了 PAMAM 树枝形分子内部有一定空间容纳 KALP 多肽分子. 自由能的计算结果表明酸性 pH 环境中 PAMAM 分子排斥 KALP 肽, 无法形成复合结构; 在中性 pH 环境中, 两种分子也不容易形成稳定的复合结构.

关键词 树枝形分子, 多肽, 分子动力学, 平均力势

树枝形分子 (dendrimer) 是 20 世纪 80 年代出现的一类具有树形拓扑结构的新型高分子^[1,2]. 树枝形分子具有可控的纳米尺寸、大量的表面官能团、相对疏水的内部空腔、卓越的单分散性、良好的溶解性及表面易修饰性等特点^[3]. 近年来, 随着树枝形分子合成与表面修饰技术的发展, 树枝形分子在医药学领域显示出广泛的应用前景, 特别是作为生物活性分子运输的载体引起科学家们浓厚的兴趣^[4]. 例如, 通过对 poly-(amidoamine) (PAMAM) 树枝形分子表面修饰聚乙二醇 (PEG) 可以增加其水溶性, 降低毒性及封存更多的客体分子, 增加其生物适用性并提高其载药量^[5].

药物运输过程是一个复杂的热力学和动力学过程. 载体在进行体内药物运输过程中, 要经过很多屏障, 如在血液系统运输中会受到血红蛋白的干扰、必须穿过细胞膜或逃离内吞体才能实现细胞内释放等^[6]. 为了设计功能优化的树枝形分子, 提高树枝形分子在药物运输中的靶定效率, 研究树枝形分子和体内多肽、蛋白质、生物膜及膜蛋白等这些重要成分之间的相互作用非常重要. 例如, Holl 等^[7]用实验手段研究了 PAMAM 树枝状

分子与支撑膜的相互作用, 发现第七代此种分子可以诱导膜产生孔洞, 第五代的分子只扩大已有的孔洞, 不能产生新的孔洞. 此外, 他们在观察支撑膜中的抗菌肽的核磁共振实验中, 发现树枝形分子嵌入膜的程度在很大程度上受生物膜的组分和不对称程度的影响^[8]. 再如, 实验研究发现人血清白蛋白 (HAS) 可导致树枝形分子所载药物释放速度加快^[9]、树枝形分子通过静电或非静电作用都可以导致蛋白积聚等^[10].

作为实验手段的重要补充, 计算机模拟对研究分子间相互作用具有比较好的优势^[11-15]. 一方面, 多尺度的计算机模拟可以节约实验成本、揭示实验现象背后的分子机制、辅助实验设计和开发具有良好生物功能的新型树枝形大分子; 另一方面, 全原子尺度的模拟可以获得更细节的三维结构信息, 利于我们从更微观的层次理解分子间的相互作用. 如我们组最近研究 PAMAM 与带负电不对称膜作用, 揭示了基因转染过程中树枝形分子作为载体导致基因-载体复合体逃离内吞体的物理机制^[16,17], 并提出了一种利用 pH 响应且基于复合体电荷反转的基因靶向运输的可能途径^[18]. 此外, Schneider 等^[19]用全原子分子动力学

^{*} 2013-12-10 收稿, 2014-01-12 修稿; 国家自然科学基金 (基金号 21104056, 91027040, 61106110) 和国家重点基础研究发展计划 (973 计划, 项目号 2012CB821500) 资助项目.

^{**} 通讯联系人, E-mail: tianwende@suda.edu.cn

doi:10.11777/j.issn1000-3304.2014.13448

模拟研究了表面修饰了 guanidinium 后的低代数 PAMAM 分子 (G0) 与 chymotrypsinogen A (aCgn) 在水溶液下的作用,发现不同盐离子对它们之间吸附能力的影响是不一样的,盐离子会影响它们之间形成的氢键网络结构,进而导致树枝形分子对 aCgn 蛋白间的聚集行为产生了较大的影响. 尽管目前已有大量的研究工作发表,并且得到许多有价值的结果,但仍然存在许多尚待解决的问题^[6]. 例如,人体的细胞膜中不仅仅有磷脂,还有大量的跨膜蛋白. 蛋白的存在不仅影响了树枝形分子与磷脂膜的作用,而且这些跨膜蛋白也会影响树枝形分子自身形态结构,进而影响树枝形分子跨膜输运.

跨膜蛋白 (transmembrane protein) 一般部分或全部镶嵌在细胞膜中或内外两侧,以非极性氨基酸与脂双分子层的非极性疏水区相互作用而结合在质膜上. 跨膜蛋白的跨膜片段可以是一至多个疏水的 α 螺旋^[20]. 很多跨膜蛋白的跨膜片段基本相似,所以目前用氨基酸序列构建具有相似序列的多肽来模拟跨膜蛋白,研究其与膜相互作用具有一定意义. 已经确立的比较好的跨膜肽模型是包含有多聚亮氨酸、丙氨酸及赖氨酸序列的肽,又叫 KALP 多肽,比如 KALP₁₅ 序列是 Ac-GKK (LA)4LKKA-NH2^[21]. 在这个工作中,我们用粗粒化计算机模拟探索 PAMAM 与 KALP₁₅ peptide 间相互作用行为,研究 KALP 多肽对第四代 PAMAM 树枝形分子结构的影响,并计算其间有效自由能. 我们考虑了两种外部 pH 环境,即中性环境和酸性环境. 这两种不同的 pH 条件是为了模拟细胞膜外周围环境和内吞体膜内环境. 我们发现 KALP 多肽在两种 pH 环境下对树枝形分子的大小、形状及密度分布影响不大. 树枝形分子内部有一定空间容纳 KALP 多肽分子. 自由能的计算结果表明在酸性和中性环境中两种分子都不容易形成稳定的复合结构.

1 模型和方法

我们用粗粒化的分子动力学模拟研究第四代 PAMAM 树枝形分子与 KALP 多肽在不同 pH 环

境中的相互作用. 不同 pH 下 PAMAM 树枝形分子所带的电荷不同,在中性条件下 ($\text{pH} \approx 7$), PAMAM 分子的最外层胺被质子化,这样一个第四代树枝形分子带有 64 个正电荷;在酸性条件下 ($\text{pH} \approx 4$),PAMAM 最外层胺及内部叔胺全部质子化,带 126 个正电荷^[21,22]. KALP 多肽在两种 pH 下都只有 4 个正电荷. 在 Marrink 等开发的粗粒化力场 (MARTINI 力场) 框架下^[24~26],我们对 PAMAM 树枝形分子和 KALP 进行了粗粒化的操作 (如图 1). MARTINI 力场一般把 4 个重原子 (不包含氢原子) 处理成 1 个有效的珠子. 力场主要包含 4 种珠子:极性的珠子 (P)、整体是非极性的局部是极性的珠子 (N)、非极性的珠子 (C)、带电的珠子 (Q). 这 4 个主要类型的珠子中,每个珠子都包含多个子类型,用来更加精确地描述粒子间相互作用,子类型主要反应在下标上,如粒子极性的从低到高可以用 P1, P2, P3, P4, P5 描述. MARTINI 力场已经被广泛应用到生物体系分子的模拟中,如磷脂分子、蛋白质、水、离子. 在我们研究体系中,PAMAM 被粗粒化成 3 种珠子,分别是 N0, P3 和 Qd. 图 1 (b) 给出了第二代 PAMAM 分子粗粒化后的拓扑结构,第四代分子的结构可以基于此结构类推出. KALP 多肽主要由赖氨酸 (Lys),丙氨酸 (ALA),亮氨酸 (LEU) 3 种氨基酸组成. 此 3 种氨基酸的粗粒化方法见图 1 (c). 通过与全原子模拟和实验数据的对比,之前发表的文章已经证明我们采用的力场和粗粒化方法的可用性^[27~30]. 我们采用的是 2.1 版本的 MARTINI 力场^[24],相互作用参数可以从 Marrink 组网站上下载,网站地址是 <http://md.chem.rug.nl/marrink/coarsegrain.html>. 基于 Martini 力场,用标准 12/6 的 Lennard-Jones (LJ) 势代表范德华作用,用库仑势代表静电相互作用,相对介电常数 ϵ_{rel} 取 15. 为了节约计算时间,我们进行了截断处理. LJ 势截断到 1.2 nm,并从 0.9 nm 处开始进行平滑处理;库仑势也截断到 1.2 nm,且从 0.0 nm 处进行平滑处理,详细处理方法可以参考 Marrink 发表的文章^[24~26]或者我们之前的工作^[27,28]. 模拟系统参数如表 1.

Table 1 List of our simulations

pH	Charge of G4 PAMAM	Charge of KALP	No. of waters	No. of counterions
Neutral pH (ca. 7)	+ 64	+ 4	26513	68
Acidic pH (ca. 4)	+ 126	+ 4	26436	130

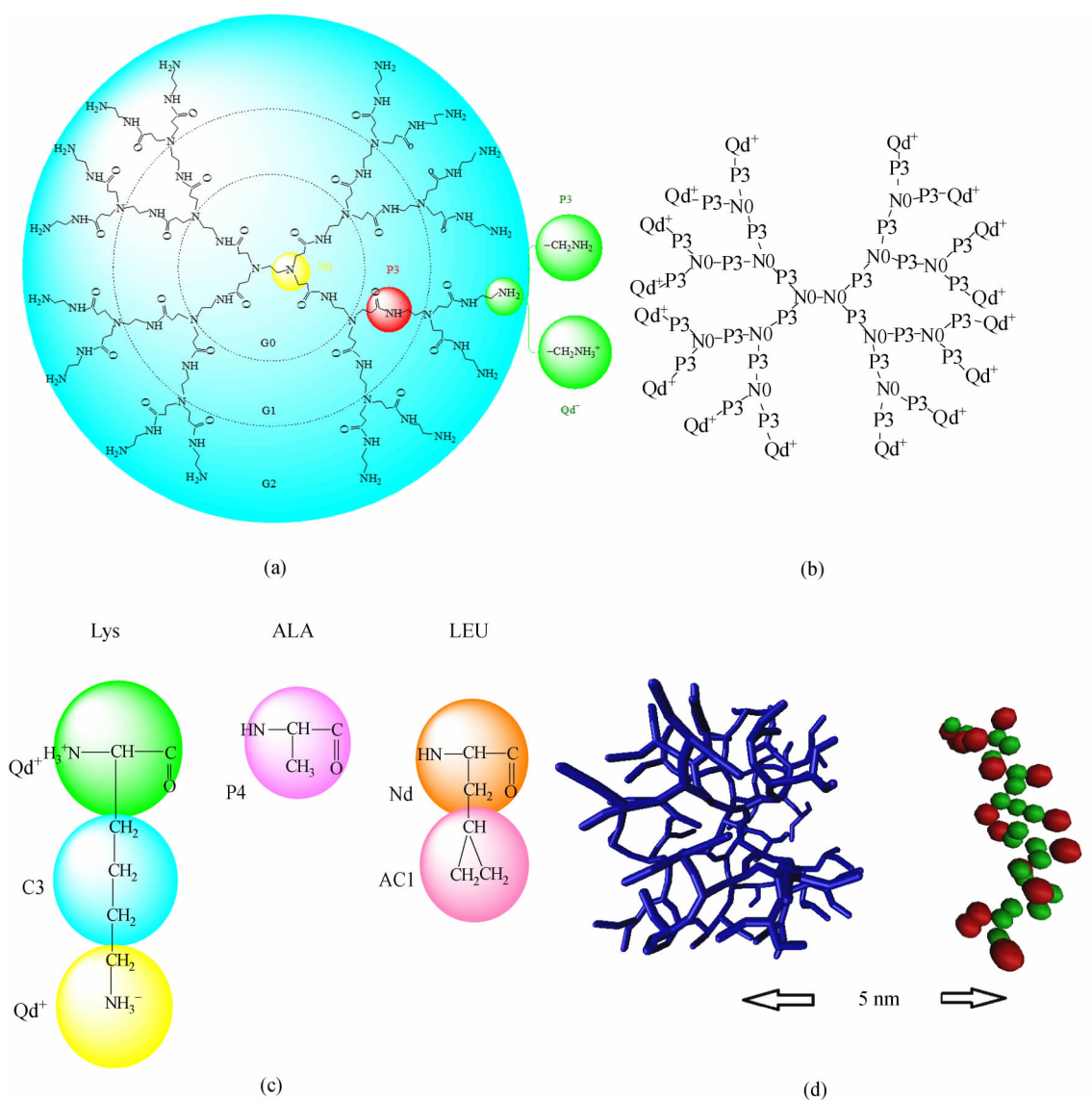


Fig. 1 (a) Mapping into the coarse-grained (CG) beads of the second-generation (G2) PAMAM dendrimer; (b) Topology of the G2 dendrimer after coarse graining at the neutral pH; (The N0 beads at the branches were changed to Qd at the acidic pH); (c) Mapping of amino acids on the KALP peptide into CG beads and (d) The initial snapshot of the G4 PAMAM dendrimer and the KALP peptide

为了研究分子间相互作用,我们计算分子间的平均力势 (potential of mean force), 采用的是伞状抽样^[31]和加权柱状图分析法 (WHAM)^[32]. 为获得抽样窗口下的初始构型, 我们首先通过 1.0 μs 的分子动力学模拟, 分别获得 PAMAM 树枝型分子和 KALP 肽在水溶液下的平衡态构型, 然后把平衡好的两种分子放在一个 10 nm $\times$ 10 nm $\times$ 10 nm 的模拟盒子里, 两分子的初始质心距离固定为 5.0 nm (图 1(d)), 把水分子和反离子 (Cl^-) 加入盒子内, 在 NPT 系综下进行了 0.5 μs 的预平衡模拟. 最后, 采用拉伸分子动力学 (steered

molecular dynamics) 的方法使两分子的质心慢慢接近^[33], 进而从模拟轨迹中提取出 5.0, 4.8, 4.6, ..., 1.2, 1.0 nm 附近处的构型作为伞状抽样的初始结构. 伞状抽样时, 每个窗口下模拟的有效时间是 3.2 μs , 分子质心间用一个常数为 1500 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{nm}^{-2}$ 的谐振势约束. 模拟时每隔 0.8 ns 保存相关坐标信息, 最后 1.2 μs 用来进行数据分析. 所有窗口的模拟都在 NVT 系综下进行, 用 Berendsen 控温法^[34]把系统温度控制在 310 K. 模拟使用的是 GROMACS 4.5.1 程序安装包^[35], 用 VMD 软件包进行可视化处理^[36].

2 结果和讨论

2.1 回转半径

实验已经证实带电纳米粒子可以潜入到细胞膜,但诱导膜形成空洞的能力依赖于纳米粒子的尺寸^[29]. 因此,首先研究了在 PAMAM 树枝形分子与 KALP 多肽相互作用过程中,可能的大小变化. 平衡后,对每个窗口下 PAMAM 的回转半径(R_g)进行了计算. 计算依据如下公式:

$$R_g = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{r}_i - \vec{r}_{cm})^2} \quad (1)$$

其中 N 为树枝形分子的单体 (bead) 数目, $\vec{r}_i$ 为第 i 个单体的位置, $\vec{r}_{cm}$ 为树枝形分子的质心. 我们发现在中性 pH 下, PAMAM 树枝形分子的回转半径在每个窗口下都小于低 pH 下得到的回转半径 (图 2); 这和无 KALP 肽复合下的结果是一致的. 这是因为酸性环境下, PAMAM 不仅表面氨基被质子化, 而且内部分叉处氨基也被质子化了. KALP 肽的结合并没有很大程度上改变树枝形分子本身静电排斥导致回转半径增加. 随着质心距离的减小, 树枝形分子在中性环境中的大小变化不大, 说明 KALP 肽对其影响并不明显; 而在酸性环境下, 树枝形分子大小约有 0.1 nm 的增加 (质心距离为 4.9 nm 时, 大小约为 2.25 nm, 质心距离为 1.0 nm 时, 大小约为 2.35 nm), 增加比例大概是 5%. 上述结果说明, KALP 肽并没有导致 PAMAM 树枝形分子有过大的尺寸变化, 可见树枝形分子内部具有足够的空间容纳 KALP 多肽的存在, 这一结论在下面的径向分布结果中也能证实.

2.2 形状

在药物输运中, 先前的实验和模拟工作表明纳米尺度粒子的形状影响到跨膜输运动力学, 比如说不同形状的纳米粒子具有不同的膜渗透性, 细胞内化的速率也不相同^[37]. 树枝形分子是一柔性的纳米粒子, 在水溶液中具有类球形结构. 因此, 研究类 KALP 跨膜肽对 PAMAM 形状的影响具有一定的意义. 其非球型特征可以用非球形因子, a , 表征. 首先依据如下公式计算了形状张量:

$$R_{\alpha\beta} = \frac{1}{N} \left[\sum_{i=1}^N (r_{i,\alpha} - r_{cm,\alpha}) (r_{i,\beta} - r_{cm,\beta}) \right] \quad (2)$$

其中 α 和 β (代表 x, y 或 z) 为 3 个笛卡尔坐标系分量, $r_{i,\alpha}, r_{cm,\alpha}, r_{i,\beta}$ 及 $r_{cm,\beta}$ 分别为第 i 个单体及分子质心坐标的分量. 非球形因子, $a = 1 -$

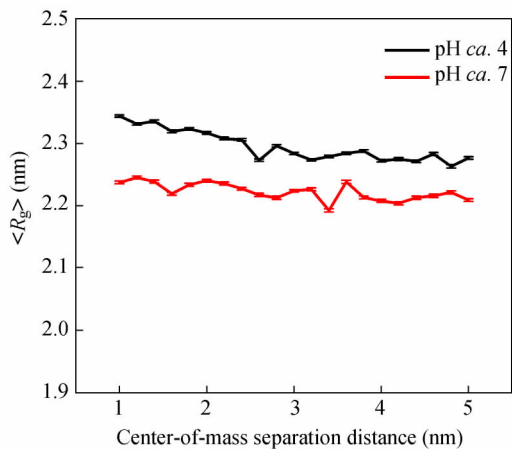


Fig. 2 Mean radius of gyration, R_g , of the G4 PAMAM dendrimer under the neutral and acidic pH conditions as a function of center-of-mass distance between the dendrimer and the KALP peptide (Error bars are also shown.)

$3 \langle I_2/I_1^2 \rangle$, 其中 $I_1 = I_x + I_y + I_z, I_2 = I_x I_y + I_y I_z + I_z I_x, I_x, I_y, I_z$ 是形状张量的 3 个本征值, 对应于椭球体的 3 个轴; $\langle \rangle$ 代表是系综平均. a 值在 0.0 到 1.0 之间, 0 代表是球形, 0.25 代表是扁圆球, 1.0 代表类棒型. 如图 3 所示, 我们发现, 在中性和酸性环境下, a 值基本都在 0.01 以下, 而且 KALP 在不同质心距离下对 PAMAM 分子的 a 值影响并不大, 最大变化也就 0.005. 这说明 KALP 对 PAMAM 树枝形分子的形态基本无影响.

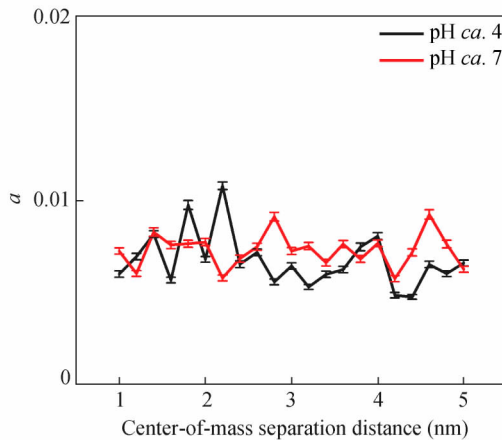


Fig. 3 Average relative shape anisotropy, a , of the G4 PAMAM dendrimer under the neutral and acidic pH conditions as a function of center-of-mass distance between the dendrimer and the KALP peptide (Error bars are also shown.)

此外, 我们进一步计算了树枝形分子随两分子质心距离变化下的平均纵横比, 定义如下: $a_{xy} = I_x/I_y, a_{xz} = I_x/I_z (I_x > I_y > I_z)$. 如图 4 所示, a_{xy}

基本在 1.25 附近变动, a_{xz} 在 1.3 附近变动. a_{xz} , a_{yz} 的微小变化, 进一步证实了 KALP 对 PAMAM

树枝形分子的形态基本没有影响.

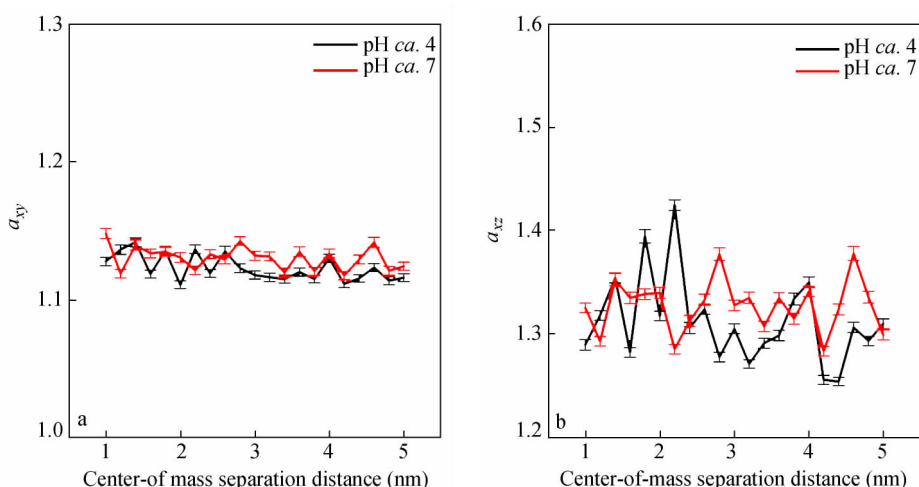


Fig. 4 Average aspect ratios a_{xy} and a_{xz} of the G4 PAMAM dendrimer under the neutral and acidic pH conditions as a function of center-of-mass distance between the dendrimer and the KALP peptide (Error bars are also shown.)

2.3 径向分布

为了了解树枝形分子与 KALP 多肽两分子的构象行为, 我们计算了树枝形分子与 KALP 多肽在相互作用过程中以树枝形分子质心为中心的径向密度分布函数(RDF), 如图 5 所示. 首先可以证实的是 PAMAM 分子在两种 pH 环境下都是内密外疏结构, 即 RDF 随径向距离的增大, 密度降低. 另外我们发现在限制质心距离为 3.0 nm 和 4.0 nm 时, 两种 pH 下, KALP 的分布基本一致, 而且分布比较宽, 说明这种情况下 KALP 有足够的空间自由旋转. 在限制质心距离为 2.0 nm 时, 虽然 KALP 多肽分子分布略有不同, 但 KALP 的分布宽度也很宽. 1.0 nm 时, KALP 基本被 PAMAM 分子全部包围, 空间旋转受到一定的限制, 分布变窄; 且酸性环境下的分布较中性情况下有点偏离 PAMAM 分子质心, 这主要是分子间静电排斥和空间位阻导致的. 尽管不同 pH 和质心距离下, KALP 的分布不同, 但对树枝形分子的分布影响并不明显, 说明树枝形分子内部具有很好的空间容纳 KALP 分子, 在 1.0 nm 处的插图也能证明这一结论. 树枝形分子内部空间大小是其载药能力的重要参数. 空间越大越能容纳更多的药物分子, 载药量就大, 反之载药量小. 树枝形分子弄容纳 15 个氨基酸组成的多肽, 说明 G4 PAMAM 分子内部空间对于容纳药物小分子是有利的.

2.4 平均力势 (PMF)

PMF 与质心距离的关系可以反映两分子间

的有效相互作用. 我们采用伞状抽样和 WHAM 分析方法获得了 PAMAM 分子和 KALP 分子间 PMF 与他们质心距离的关系(图 6). 如图所示, 树枝形分子的质子化程度对两分子相互作用有着很大的影响. 在低 pH 情况下, 随着两分子间距离的减小, PMF 值一直增加; 说明树枝形分子不喜欢 KALP 靠近它, 尽管其内部有空间容纳 KALP 分子. 而在中性条件下, 情况完全不同. 在中性 pH 情况下, PMF 值随两分子间距离减小, 先增后减, 势垒大概在 3 $K_B T$. 相对于 5.0 nm 处, 1.0 nm 处的 PMF 值大约是 2.0 $K_B T$, 和最高势垒的差约为 1.0 $K_B T$. 这说明在中性条件下, KALP 分子尽管能进入树枝形分子内部, 但不是很稳定, 在热力学扰动下很容易被排出去. 这也是为什么在无约束力下, 我们得到平衡态下分子间距离总是大于 4 nm 的原因(数据未给出). 也就是说, 两分子在中性和酸性环境中很难形成稳定的复合结构.

3 结论

计算机模拟研究分子间相互作用和分子行为已经被证明是强且有力的手段. 我们应用粗粒化分子动力学模拟了 G4 PAMAM 树枝形大分子与 KALP 多肽在不同 pH 溶液中的相互作用. 发现 KALP 多肽在两种 pH 环境下对树枝形分子的大小、形状及密度分布影响不大, 树枝形分子内部有一定空间容纳 KALP 多肽分子. 自由能的计算结果表明在酸性和中性环境中 2 种分子都不容易

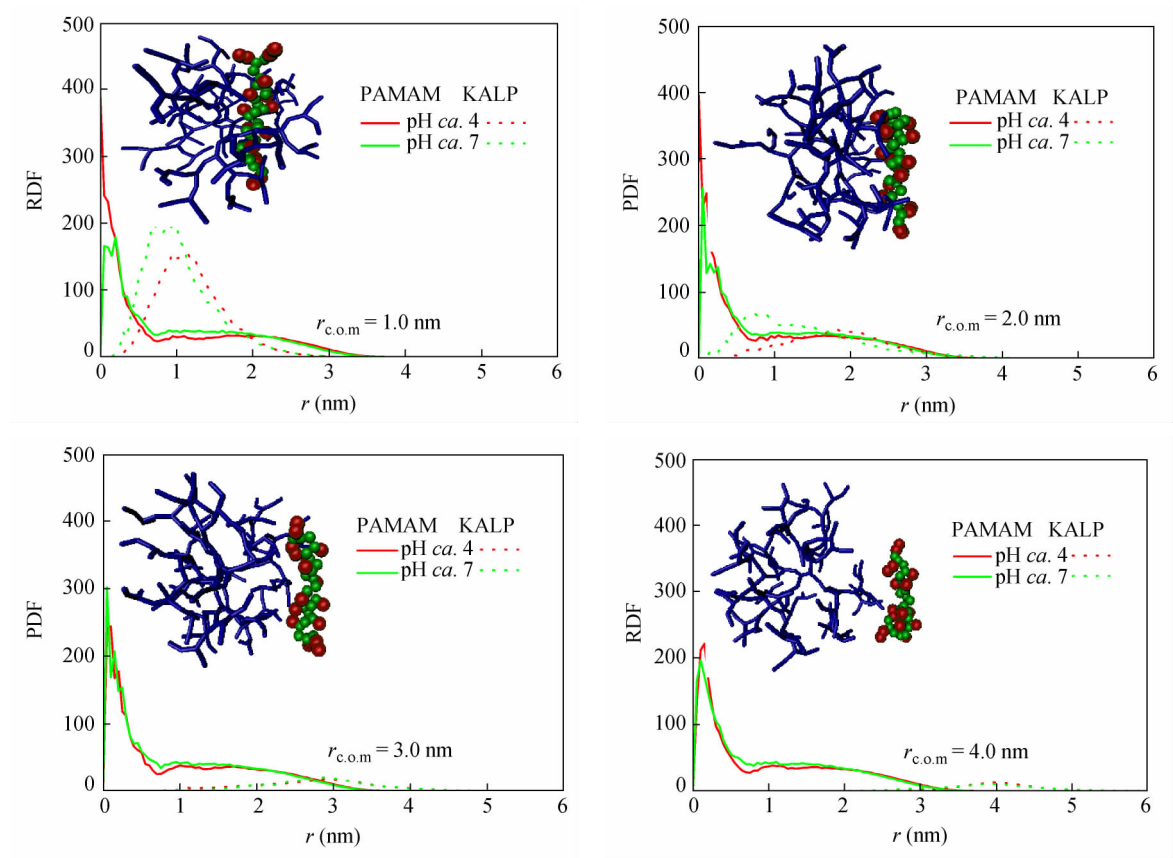


Fig. 5 The radial distribution functions (RDFs) of the G4 PAMAM dendrimer and the KALP peptide as a function of the radial distance, r , from the center of mass of the dendrimer under the neutral and acidic pH conditions. The insets are the corresponding snapshots at pH ca. 7. The center-of-mass distances between two molecules are 1.0, 2.0, 3.0, and 4.0 nm, respectively.

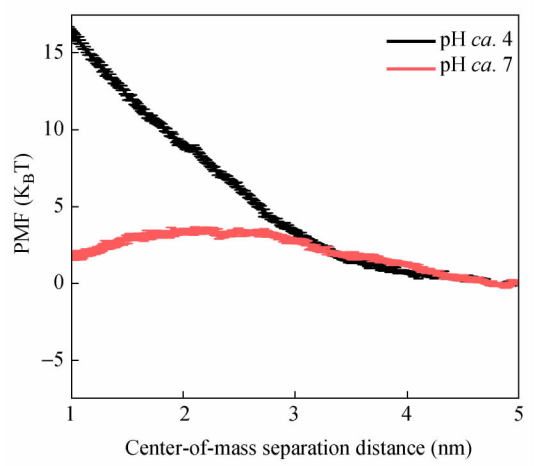


Fig. 6 Potentials of mean forces (PMFs) between the G4 dendrimer and the peptide as a function of the center-of-mass distance in solutions with different acidities (Error bars are also shown.)

形成稳定的复合结构。

新型药物运输系统的开发是当前医药领域研

究的热点课题,而弄清细胞膜中的跨膜蛋白对药物-载体复合体进入细胞内有着怎样的影响是一个基础问题.我们研究的树枝形分子与模型跨膜蛋白 KALP 多肽的相互作用是在溶液中进行的,而细胞膜内部为疏水区域,在此区域中基本没有水对它们产生影响,要想真正了解跨膜蛋白对复合体的影响,还要进一步考虑细胞膜的存在,此问题我们在未来的工作中将考虑到.需要进一步说明的是,MARTINI 力场对多肽序列的描述是基于二级结构的,也就是说 KALP 分子与树枝形分子作用时,KALP 分子的二级结构不会发生改变,这限制了我们研究树枝形分子对 KALP 分子的影响.在计算能力允许的前提下,此问题可以借用全原子模拟处理.此外,目前实验上对于树枝形分子与药物小分子的研究,以及蛋白和细胞膜相互作用的研究居多,而关于树枝形分子与膜蛋白之间相互作用的研究还有待加强.

REFERENCES

- 1 Wang X Y, Zhang Y C, Li T F, Tian W D, Zhang Q, Cheng Y Y. *Langmuir*, 2013, 29: 5262 ~ 5270
- 2 Cheng Y Y, Zhao L B, Li Y W, Xu T W. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 2673 ~ 2703
- 3 Newkome G R, Moorefield C N, Vogtle F. *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*. New York: Wiley-VCH, 2001. 1 ~ 393
- 4 Gregory L A, Ricart R A, Patel S A, Lim P K, Rameshwar P. *Curr Cancer Ther Rev*, 2011, 7: 176 ~ 183
- 5 Patri, A. K, Majoros I J, Baker Jr J R. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6: 466 ~ 471
- 6 Tian W D, Ma Y Q. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 705 ~ 727
- 7 Choi Y S, Mecke A, Orr B G, Banaszak Holl M M, Baker Jr J R. *Nano Lett*, 2004, 4: 391 ~ 397
- 8 Choi Y, Thomas T, Kotlyar A, Islam M T, Baker Jr J R. *Chem Biol*, 2005, 12: 35 ~ 43
- 9 Kratochwil N A, Huber W, Muller F, Kansy M, Gerber P R. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64: 1355 ~ 1374
- 10 Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. *Protein Eng*, 1999, 12: 439 ~ 446
- 11 Lu Y Y, Shi T F, An L J, Jin L P, Wang Z G. *Soft Matter*, 2010, 6: 2619 ~ 2622
- 12 Xu Jihua(徐纪华), Jiang Run(蒋润), Yin Yuhua(尹玉华), Wang Zheng(王铮), Li Baohui(李宝会). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2013, (10): 1277 ~ 1284
- 13 Guo Jiayi(郭佳意), Li Xuejin(李学进), Liang Haojun(梁好均). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2012, (2): 160 ~ 167
- 14 Cui Jie(崔杰), Zhang Xiaoxu(张晓旭), Han Yuanyuan(韩媛媛), Jiang Wei(姜伟). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2011, (4): 421 ~ 426
- 15 Lu Y Y, An L J, Wang Z G. *Macromolecules*, 2013, 46: 5731 ~ 5740
- 16 Ding H M, Tian W D, Ma Y Q. *ACS Nano*, 2012, 6: 1230 ~ 1238
- 17 Tian W D, Ma Y Q. *Soft Matter*, 2012, 8: 2627 ~ 2632
- 18 Tu C K, Chen K, Tian W D, Ma Y Q. *Macromol Rapid Commun*, 2013, 34: 1237 ~ 1242
- 19 Mason P E, Neilson G W, Dempsey C E, Barnes A C, Cruickshank J M. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 4557 ~ 4561
- 20 Zhai Zhonghe(翟中和), Wang Xizhong(王喜忠), Ding Mingxiao(丁明孝). *Cell Biology(细胞生物学)* 4th ed(第四版). Beijing(北京): Senior Education Press(高等教育出版社), 2011. 78 ~ 80
- 21 Kandasamy S K, Larson R G. *Biophys J*, 2006, 90: 2326 ~ 2343
- 22 Ja Lan(贾兰), Xu Jianping(徐建平), Ji Jian(计剑), Shen Jiacong(沈家骢). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2008, (11): 1108 ~ 1112
- 23 Wang Yan(王焱), Wang Xiansheng(王先胜), Chen Haisheng(陈海生). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2006, (5): 727 ~ 731
- 24 Marrink S J, de Vries A H, Mark A E. *J Phys Chem B*, 2004, 108: 750 ~ 760
- 25 Marrink S J, Risselada H J, Yefimov S, Tieleman D P, de Vries A H. *J Phys Chem B*, 2007, 111: 7812 ~ 7824
- 26 Monticelli L, Kandasamy S K, Periole X, Larson R G, Tieleman D P, Marrink S J. *J Chem Theory Comput*, 2008, 4: 819 ~ 834
- 27 Tian W D, Ma Y Q. *Soft Matter*, 2012, 8: 6378 ~ 6384
- 28 Tian W D, Ma Y Q. *Soft Matter*, 2011, 7: 500 ~ 505
- 29 Tian W D, Ma Y Q. *Macromolecules*, 2010, 43: 1575 ~ 1582
- 30 Tian W D, Ma Y Q. *Soft Matter*, 2010, 6: 1308 ~ 1316
- 31 Torrie G M, Valleau J P. *J Comput Phys*, 1977, 23: 187 ~ 199
- 32 Kumar S, Bouzida D, Swendsen R H, Kollman P A, Rosenberg J M. *J Comput Chem*, 1992, 13: 1011 ~ 1021
- 33 Li Zhangwei(李占伟), Jia Xiaoxi(贾晓溪), Zhang Jing(张静), Sun Zhaoyan(孙昭艳), Lv Zhongyuan(吕中元). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2011, (9): 973 ~ 984
- 35 Berendsen H J C, Postma J P M, Van Gunsteren W F, Dinola A, Haak J R. *J Chem Phys*, 1984, 81: 3684 ~ 3690
- 35 Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, Groenhof G, Mark A E, Berendsen H J C. *J Comput Chem*, 2005, 26: 1701 ~ 1718
- 36 Humphrey W, Dalke A, Schulten K. *J Mol Graphics*, 1996, 14: 33 ~ 38
- 37 Tian W D, Ma Y Q. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 13161 ~ 13170

Computational Study of the Interaction between PAMAM Dendrimer and KALP Peptide

Su-ling Chen¹, Ming-qiang Pan², Wen-de Tian^{1*}

(¹ Center for Soft Condensed Matter Physics and Interdisciplinary Research & College of Physics, Optoelectronics and Energy, ² College of Mechatronics Engineering & Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano Science and Technology, Soochow University, Suzhou 215006)

Abstract Coarse-grained molecular dynamics simulations within the framework of MARTINI force field were employed to study the G4 poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer interacting with the lysine-flanked (KALP) peptide. The influence of KALP peptide on the structure of the dendrimer under the neutral and acidic pH conditions was considered. The radius of gyration, shape factor and radial distribution function of the dendrimer were analysed. Meanwhile, the free energy between molecules was calculated. It was found that the peptide provided a slight effect on the size and density profile of the dendrimer under the two pH conditions, which implied that there existed enough space in the interior of the dendrimer for the KALP peptide penetration. The dendrimer keeps its sphere-like shape as the peptide approaches from the center-of-mass distance of 5.0 nm to 1.0 nm. The results of potential of mean force between two molecules imply that the dendrimer repels the peptide at low pH possibly due to the steric interaction and electrostatic repulsion. At neutral pH, a stable complex of two molecules is also hard to form under the influence of thermal fluctuation. The finding suggests PAMAM dendrimer is unfavourable to adsorb the KALP-like trans-membrane proteins.

Keywords Dendrimer, Peptide, Molecular dynamics, Potential of mean force

* Corresponding author: Wen-de Tian, E-mail: tianwende@suda.edu.cn