高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

抗菌肽Magainin和Indolicidin对革兰氏阴性菌和阳性菌膜的作用机制

安彦楠，邵学广，蔡文生
（南开大学化学学院，分析科学研究中心，天津市生物传感与分子识别重点实验室，天津 300071）

摘要 采用分子动力学模拟对比研究了抗菌肽Magainin和Indolicidin分别与革兰氏阴性菌和阳性菌膜的相互作用机制．统计分析了两种肽的结构变化、吸附过程、对膜结构的扰动及其与膜的相互作用．结果表明，Magainin在水相中螺旋结构较不稳定，但在膜环境中可重新形成稳定的螺旋结构，且在革兰氏阴性菌膜上表现出更强的结合能力和更显著的膜扰动效应，说明其对革兰氏阴性菌膜具有更高的选择性．相比之下，Indolicidin始终保持柔性的无规卷曲结构，通过快速吸附与膜表面稳定结合，其作用机制以静电吸引和疏水作用协同为主，但对革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜的扰动均较小．对比研究结果为理解Magainin对革兰氏阴性菌的选择性和Indolicidin的广谱性提供了理论依据．

关键词 Magainin；Indolicidin；革兰氏阴性菌膜；革兰氏阳性菌膜
中图分类号 O641　　**文献标志码** A　　doi：10.7503/cjcu20250356

Mechanism of Action of Antimicrobial Peptides Magainin and Indolicidin on Gram-negative and Gram-positive Bacterial Membranes

AN Yannan，SHAO Xueguang，CAI Wensheng*
（*Tianjin Key Laboratory of Biosensing and Molecular Recognition*，*Research Center for Analytical Sciences*，*College of Chemistry*，*Nankai University*，*Tianjin* 300071，*China*）

Abstract Molecular dynamics simulations were employed to comparatively investigate the interaction mechanisms of the antimicrobial peptides Magainin and Indolicidin with the cell membranes of Gram-negative and Gram-positive bacteria，respectively. Structural changes，adsorption process，membrane perturbations，and peptide-membrane interactions of both peptides were systematically analyzed. The results demonstrate that Magainin，which exhibits an unstable helical structure in an aqueous environment，forms a stable helix upon binding to membranes. Moreover，it shows stronger binding ability and more significant disruption on the membrane of Gram-negative bacteria，indicating its higher selectivity for this type of bacteria. In contrast，Indolicidin maintains a flexible random coil structure，enabling rapid adsorption and stable binding to the membrane surface primarily through synergistic electrostatic attraction and hydrophobic interactions. However，it causes relatively minor perturbation to both types of bacterial membranes. This comparative study provides a theoretical basis for understanding the selectivity of Magainin for Gram-negative bacteria and the broad-spectrum activity of Indolicidin.

Keywords Magainin；Indolicidin；Gram-negative bacterial membrane；Gram-positive bacterial membrane

抗菌肽是生物体先天免疫系统的重要组成部分，因具有广谱抗菌活性且不易引发耐药性[1]而被视

收稿日期：2025-11-24. 网络首发日期：2026-01-24.
联系人简介：蔡文生，女，博士，教授，主要从事分子动力学模拟方面的研究．E-mail: wscai@nankai.edu.cn
基金项目：国家自然科学基金(批准号：22373051)资助．
Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.22373051).

为新一代抗生素的潜在候选者[2]. 其中，Magainin和Indolicidin是两类被广泛研究的抗菌肽. Magainin分离自非洲爪蟾皮肤，具有两亲性螺旋结构[3]，对革兰氏阴性菌具有显著抗菌活性[4]. Indolicidin源自牛中性粒细胞，是一种富含色氨酸的短肽，其主要为无规卷曲结构，具备穿膜与胞内作用的潜力，且在多种细菌中表现出较强的广谱活性[5].

研究表明，Magainin和Indolicidin的抗菌机制十分复杂[6,7]，其与细菌细胞膜相互作用的具体机制仍不明确[8]. 例如，Magainin已被证实可诱导膜电荷重新分布及破坏膜结构[9]，但其在不同膜类型(如革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜)中的选择性和结构诱导细节尚不完全清楚. 同样，Indolicidin虽然显示了快速吸附入膜及胞内靶向作用的能力[5]，但其膜结合吸附行为、结构变化及对脂质膜扰动的定量，特别是与Magainin的对比研究仍较少. 因此，从原子尺度揭示两者在不同膜组成体系中的结合行为、结构变化和膜扰动效应，特别是两者之间的对比研究将有助于理解两者抗菌机制的差异.

分子动力学(Molecular dynamics，MD)模拟是在原子水平上揭示分子之间相互作用机制的一种常用而有效的方法[10~13]，已被广泛应用于抗菌肽与细胞膜相互作用[14]以及基于人工智能驱动的抗菌肽筛选研究中[15,16]. 本文采用全原子MD模拟方法，对比研究了Magainin和Indolicidin在革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜体系中的行为. 统计分析了Magainin和Indolicidin在水溶液及膜环境中的结构变化、肽与膜吸附过程、膜脂质有序性参数(Second carbon-deuterium order parameter，S_{CD})以及肽与膜相互作用能. 通过这些统计分析，从分子动力学层面揭示了Magainin和Indolicidin的作用模式差异，并进一步明确了其对膜选择性和抗菌活性的关系[17,18].

1 理论和方法

1.1 模型建立

从蛋白质结构数据库(Protein data bank，https://www.rcsb.org/)中获得Magainin(PDB ID：4MGP)和Indolicidin(PDB ID：1G89)两种抗菌肽的初始结构. 这些结构均非在膜体系中获得[19,20]. 抗菌肽Magainin和Indolicidin的序列分别为GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS和ILPWKWPWWPWRR. 膜体系通过CHARMM-GUI的Membrane Builder模块建立[21]，细菌细胞膜模型采用1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(POPC)和1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰甘油(POPG)混合体系，其中，革兰氏阴性菌膜模型采用POPC/POPG摩尔比为3∶1的脂质组成；革兰氏阳性菌膜模型采用POPC/POPG摩尔比为5∶1的脂质组成[22,23]. 所有体系均在TIP3P水模型中进行溶剂化处理，并添加K^+和Cl^-离子以中和体系电荷，使体系整体处于电中性状态. 如表1所示，共建立6个模拟体系，体系1和2分别是Magainin和Indolicidin在纯水溶液中的平衡模拟，主要探究Magainin和Indolicidin在纯水溶液中的结构变化. 体系3和4是Magainin分别与革兰氏阴性菌膜和革兰氏阳性菌膜结合，体系5和6是Indolicidin分别与革兰氏阴性菌膜和革兰氏阳性菌膜结合，这4个体系主要对比探究Magainin和Indolicidin对不同膜的吸附过程.

Table 1 Details of molecular assemblies investigated in this study

System	AMP	Molecular assembly	Box size/nm^3	Simulation time/μs
1	Magainin	Water	5.5×5.5×5.5	1
2	Indolicidin	Water	5.5×5.5×5.5	1
3	Magainin	POPC/POPG(3∶1)-water	5.5×5.5×12	2
4	Magainin	POPC/POPG(5∶1)-water	5.5×5.5×12	2
5	Indolicidin	POPC/POPG(3∶1)-water	5.5×5.5×12	2
6	Indolicidin	POPC/POPG(5∶1)-water	5.5×5.5×12	2

首先分别将Magainin[图1(A)]和Indolicidin[图1(B)]单独置于纯水盒子中进行1 μs平衡模拟，然后提取出在水中平衡模拟50 ns时的结构，将其分别放置于预先构建的脂质膜表面上方约2 nm处[图1(C)和(D)]，用于后续的膜结合模拟研究. Magainin和Indolicidin在膜体系中选择的初始结构均是水中平衡模拟50 ns时的结构，此时，Magainin解开了螺旋，这样可以更好地说明Magainin在膜环境中

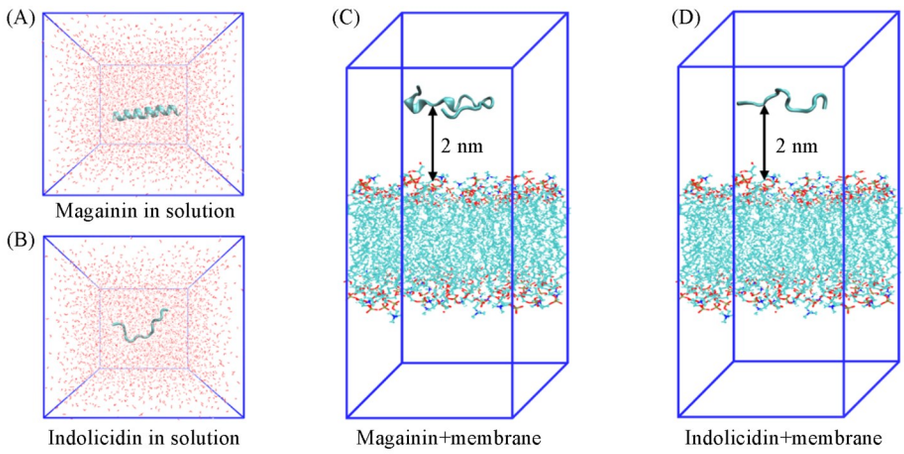


Fig. 1 Models of Magainin(A) and Indolicidin(B) in pure water, Magainin(C) and Indolicidin(D) with membranes

又形成了螺旋结构，可以避免初始结构的影响.

1.2 分子动力学模拟

所有MD模拟均采用NAMD3. 0. 2软件[24]，使用CHARMM36力场[25]，并使用TIP3P中的参数描述水分子[26]. 首先能量最小化以消除不合理的原子接触，能量最小化过程使用了400步的共轭梯度算法，随后在等温等压系统(NPT)中进行模拟，通过恒温恒压的Langevin动力学方法将温度保持在353 K，采用Langevin活塞方法将压力控制在1. 01325×10^5 Pa[27]. Ulmschneider等[28~30]的系列工作表明抗菌肽与膜结合过程中稳态/亚稳态的分布在高温下并没有明显的变化，高温MD模拟所得结果与生理温度下的模拟结果具有一致性，并且可以更快观察到抗菌肽在细菌膜中的动态行为[14,16]. 采用LINCS算法将所有涉及氢原子的共价键限制在其平衡长度[31]，范德华和短程静电相互作用的截断半径为1. 2 nm，长程静电相互作用采用粒子网格埃瓦尔德(Particle Mesh Ewald，PME)方法计算[32]. 时间步长设置为4 fs，每5000步输出一次能量数据与轨迹文件. 使用VMD1. 9. 3软件进行MD轨迹的可视化和分析[33].

2 结果与讨论

2.1 Magainin和Indolicidin在水溶液中二级结构变化的比较

为了探究Magainin和Indolicidin在水溶液中的固有二级结构，明确两者在游离状态下的二级结构偏好与稳定性[34]，统计了Magainin和Indolicidin在水溶液中二级结构随时间的变化，并计算了其回转半径以评估肽链的紧凑程度.

从图2(A)和(B)可见，Magainin在模拟起始时呈现完整的α-螺旋结构(H)，但在约数百纳秒内，其螺旋结构迅速解旋，转变为以无规卷曲(C)为主，并伴随少量转角(T)结构的动态混合状态. 从图2(C)和(D)可见，Indolicidin在整个1 μs的模拟过程中始终未形成任何稳定的α-螺旋或β-折叠结构，其结构在无规卷曲和转角之间持续、快速地切换，表现出高度的柔性.

从图3(A)和(B)可知，两条肽的回转半径均稳定在1 nm附近，表明它们在水溶液中均采取了一种相对舒展的结构，而非紧密折叠的状态.

上述结果表明，Magainin和Indolicidin在水溶液中的固有结构特性存在根本性差异. Magainin在水溶液中的螺旋不稳定，说明其发挥功能所必需的两亲性螺旋结构并非其固有稳定属性，而是需要在与细菌膜这类疏水-亲水界面相互作用后才会稳定下来，是一种典型的膜诱导型抗菌肽[35]. Indolicidin则表现出固有无序肽的特征，具有无规卷曲主导的柔性结构、极强的结构可塑性和适应性[36]. 因此，Magainin和Indolicidin在水溶液中表现出的不同的结构特征，为肽和膜结合过程中的不同行为提供了重要的分子层面依据.

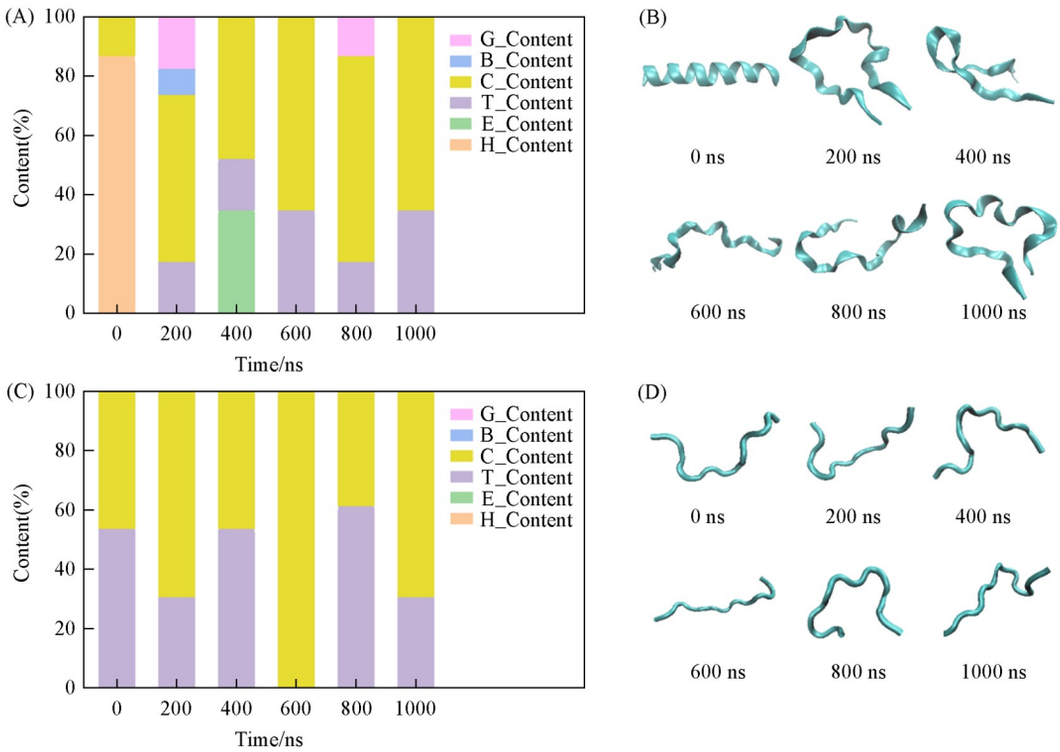


Fig. 2 Contents of secondary structures at different moments(A, C) and secondary structures at key moments(B, D) of Magainin(A, B) and Indolicidin(C, D) in pure water

G: 3_{10} helix, B: isolated β-bridge, C: coil, T: turn, E: extended strand, H: alpha helix.

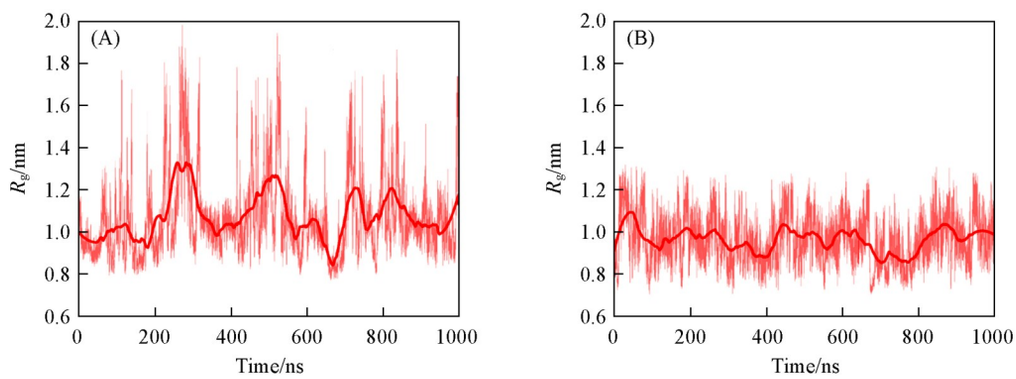


Fig. 3 Radius of gyration(R_g) of Magainin(A) and Indolicidin(B) in pure water

2.2 Magainin 和 Indolicidin 对膜的吸附过程

为了定量比较 Magainin 和 Indolicidin 对革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜的吸附过程，揭示两者作用速度、结合强度及膜环境对其结构影响的差异，以膜中心为参考，膜中心位置设为 0 nm，单层膜厚度约为 2 nm，计算肽质心到膜中心法线方向的距离．距离越小代表抗菌肽越接近膜中心，吸附越深入[4,14,16]．同时统计了 Magainin 和 Indolicidin 在吸附过程中二级结构的变化，以评估 Magainin 和 Indolicidin 与膜结合过程中的结构稳定性．

如图 4 所示，Magainin 和 Indolicidin 均能在模拟过程中逐渐靠近膜表面并保持稳定结合，但其吸附速度与结合深度存在显著差异．Magainin 在革兰氏阴性菌膜(POPC/POPG=3∶1)体系中约 400 ns 时开始接触膜表面[图 4(A)]，而在革兰氏阳性菌膜(POPC/POPG=5∶1)体系中则约 700 ns 时才开始吸附[图 4(B)]，稳定位置略高，表明其对革兰氏阴性菌膜的吸附速度快于革兰氏阳性菌膜，并且最后 100 ns 的平均嵌入深度在革兰氏阴性菌膜中更深．相比之下，Indolicidin 的吸附速度更快，平均嵌入深

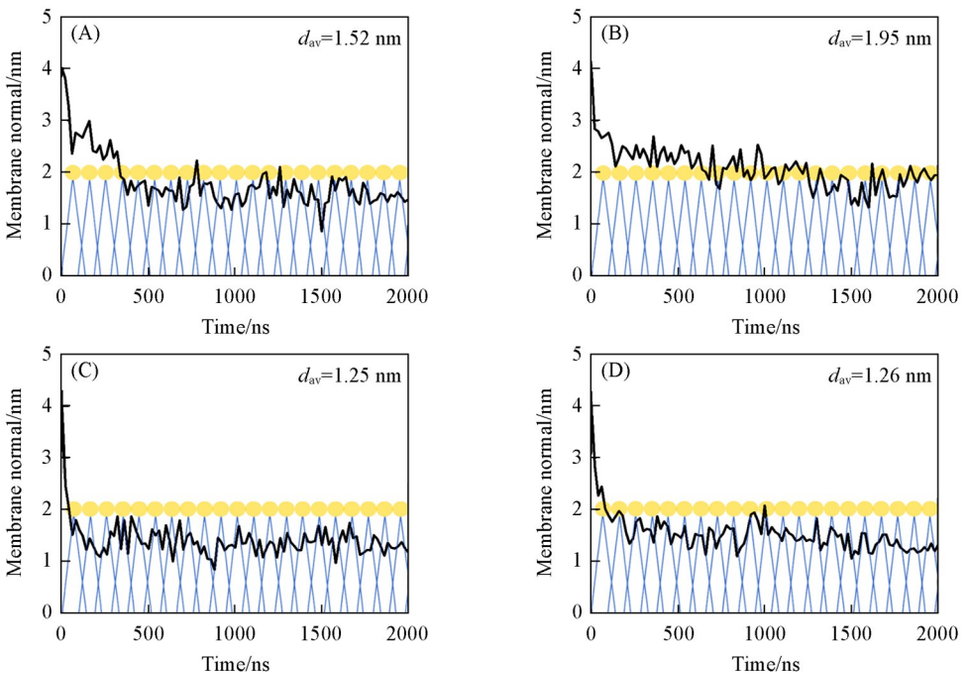


Fig. 4 Distances of Magainin(A, B) and Indolicidin(C, D) from center of Gram-negative(A, C) and Gram-positive(B, D) bacterial membranes

Membrane center is defined as 0 nm, blue lines indicate hydrophobic fatty acid tail region of membrane, yellow spheres represent lipid head groups (indicating membrane surface), and peptides were initially located 2 nm away from membrane surface to allow folding and spontaneous adsorption. d_{av} is average distance of peptide relative to membrane center in direction perpendicular to membrane surface over last 100 ns, smaller values indicate deeper membrane embedding.

度更深，在革兰氏阴性菌膜中仅约80 ns即完成吸附，在革兰氏阳性菌膜中约100 ns完成吸附，并且在革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜中最后100 ns的平均嵌入深度几乎没有差别[图4(C)和(D)].

二级结构分析进一步揭示了膜环境对抗菌肽结构的影响. 从图5可知，Magainin在革兰氏阴性菌膜[图5(A)和(B)]以及革兰氏阳性菌膜[图5(C)和(D)]体系中均能维持明显的螺旋结构，但在革兰氏阴性菌膜中螺旋含量更高，表明带负电的PG脂质分子能诱导其螺旋结构形成并增强膜结合稳定性.

从图6可知，Indolicidin在革兰氏阴性菌膜[图6(A)和(B)]以及革兰氏阳性菌膜[图6(C)和(D)]体系中始终以无规卷曲和转角结构为主，说明其结构柔性较大，对膜环境适应性更强.

结果表明，Magainin和Indolicidin均能自发吸附到细菌膜表面，但吸附行为和结构变化存在差异. Indolicidin由于富含色氨酸和带正电的氨基酸，能快速与膜表面利用静电和疏水相互作用结合，体现出较快的吸附速度；而Magainin的吸附伴随螺旋重建过程，因此需要一定的时间调整结构以适应膜表面，从而实现稳定结合. 结合已报道的抗菌活性数据分析[37]，Magainin对革兰氏阴性菌(如大肠杆菌)的最低抑菌浓度(MIC，12.5 μg/mL)明显低于对革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌)的(MIC=25 μg/mL)[38,39]，与Magainin的模拟结果一致. 相比于革兰氏阳性菌膜，Magainin对革兰氏阴性菌膜吸附更快、结合更深、螺旋结构更稳定. 同时，Indolicidin对两类细菌的MIC值分别为8和16 μg/mL[40]，相比于Magainin，Indolicidin表现出更强的广谱活性，这与其在两种膜体系中均能快速吸附、但不形成稳定螺旋结构、保持高柔性的无规卷曲结构特征相符合. 此外，Magainin属于典型的膜诱导型两亲性α-螺旋抗菌肽，主要通过破坏细菌细胞膜的完整性起作用. 与Magainin相比，Indolicidin保持无规卷曲的柔性结构，链短且疏水基团比例较高，更容易适应膜内的疏水环境. 不像具有刚性二级结构的肽在穿越脂质双层时，需要较大的能量来破坏其自身的结构排列，Indolicidin柔性的无规卷曲结构没有这种内部约束，能更快调整自身来适应复杂的膜疏水核心，更容易穿膜，并不主要通过膜破坏，而主要通过胞内靶向机制发挥活性[5,41]. 因此，Magainin的膜诱导螺旋结构使其具有一定的膜选择性；Indolicidin的柔性无规卷曲结构和快速吸附使其表现出广谱活性.

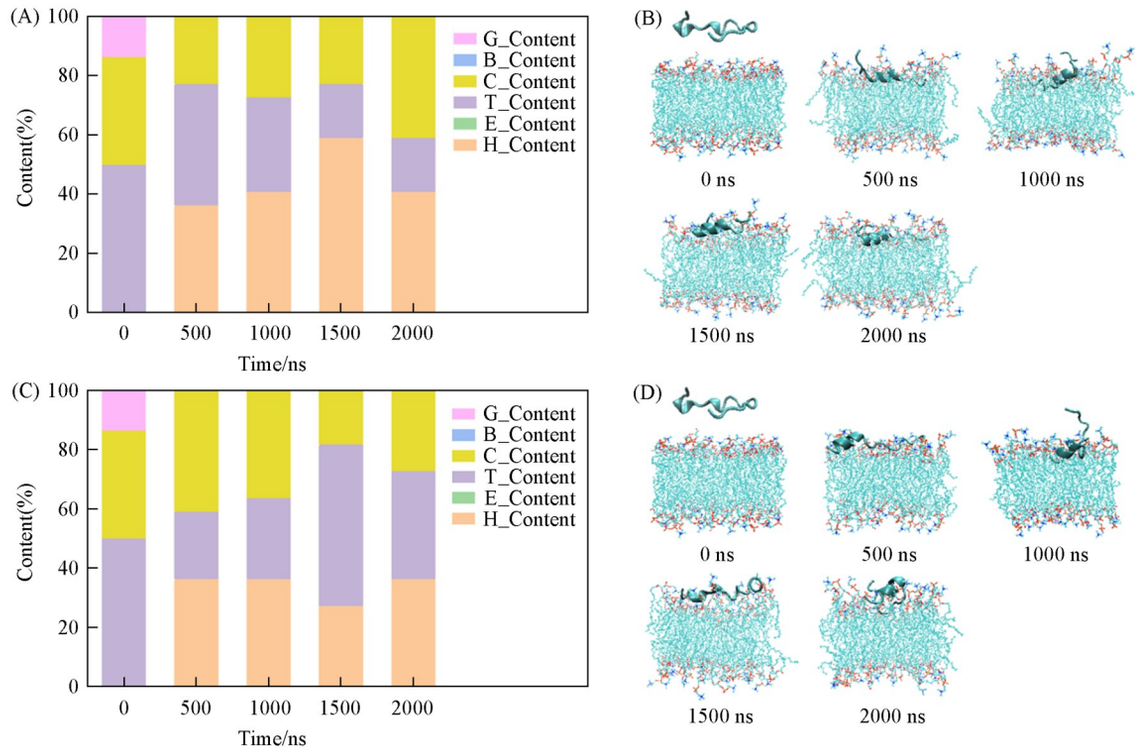


Fig. 5 Contents of secondary structures at different moments(A, C) and secondary structures at key moments(B, D) of Magainin on Gram-negative(A, B) and Gram-positive(C, D) bacterial membranes

Initial structure of Magainin in membrane-peptide complex was structure at 50 ns of equilibrium simulation in pure water.

G: 3_{10} helix, B: isolated β-bridge, C: coil, T: turn, E: extended strand, H: alpha helix.

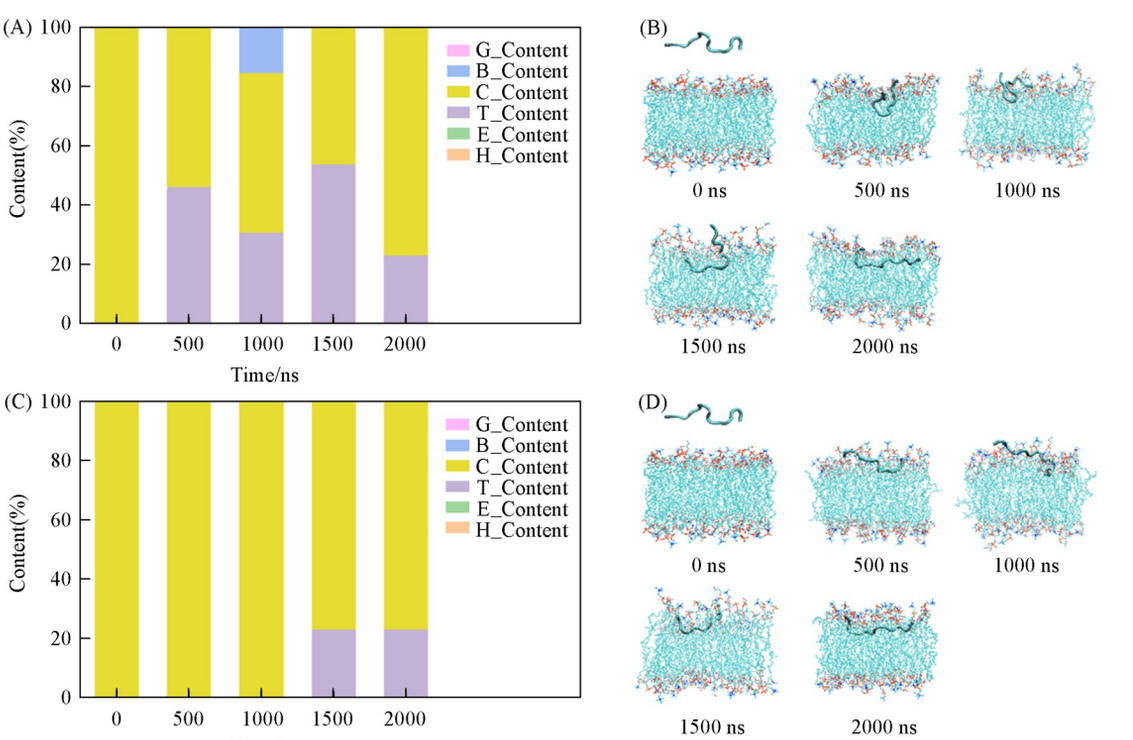


Fig. 6 Contents of secondary structures at different moments(A, C) and secondary structures at key moments(B, D) of Indolicidin on Gram-negative(A, B) and Gram-positive(C, D) bacterial membranes

Initial structure of Indolicidin in membrane-peptide complex was structure at 50 ns of equilibrium simulation in pure water.

G: 3_{10} helix, B: isolated β-bridge, C: coil, T: turn, E: extended strand, H: alpha helix.

2.3 Magainin和Indolicidin对膜结构扰动程度的比较

为了定量评估Magainin和Indolicidin与膜结合后对膜脂质双层结构有序性的影响，从分子层面揭示Magainin和Indolicidin对膜结构扰动能力的差异，统计了Magainin和Indolicidin在革兰氏阴性菌膜与革兰氏阳性菌膜体系中，最后100 ns对应的膜脂质POPC和POPG分子烷基链的有序性参数(S_{CD})值分布及平均值．S_{CD}值反映脂肪链C—H键相对于膜法线的取向有序程度，其值越大，表示脂肪链排列越有序；反之，S_{CD}值减小代表膜流动性增强、被扰动程度增大[42].

从图7可以看出，所有体系的S_{CD}值随碳原子编号变化趋势一致，但不同体系间的S_{CD}平均值存在差异．Magainin结合后膜后的S_{CD}平均值显著小于Indolicidin，表明其对脂肪链取向的扰动更强，膜流动性增加，尤其是在革兰氏阴性菌膜中表现最为明显．Magainin在革兰氏阴性菌膜[图7(A)]中引起的有序性变化幅度大于在阳性菌膜[图7(B)]中的，说明其对阴性菌膜的破坏作用更强．如图7(C)和(D)所示，Indolicidin在两种膜中的S_{CD}平均值接近，表明其对革兰氏阴性菌膜和阳性菌膜结构扰动程度几乎没有差别．相较于Indolicidin，Magainin的抗菌活性低但对细胞膜结构产生的扰动大，这是因为两者的抗菌机制不同，Magainin的作用机制以与膜相互作用、破坏膜完整性为主，这种机制往往需要一定的肽浓度在膜上聚集以产生足够破坏力，导致其MIC值相对较高[43]．Indolicidin有多重作用机制，除了快速吸附到膜表面引起适度扰动外，还能穿越细胞膜，进入胞内，与细胞内靶点(如DNA，RNA，蛋白质合成系统)相互作用，这种多重作用机制使其在更低浓度下实现抗菌，有较低的MIC值，抗菌活性较高[41]．综上所述，Magainin和Indolicidin在膜扰动机制上存在显著差异．Magainin与膜结合后能显著影响脂肪链取向并降低膜有序性，从而破坏细胞膜完整性；而Indolicidin与膜的相互作用较弱，扰动幅度较小，具有较弱的膜破坏能力．

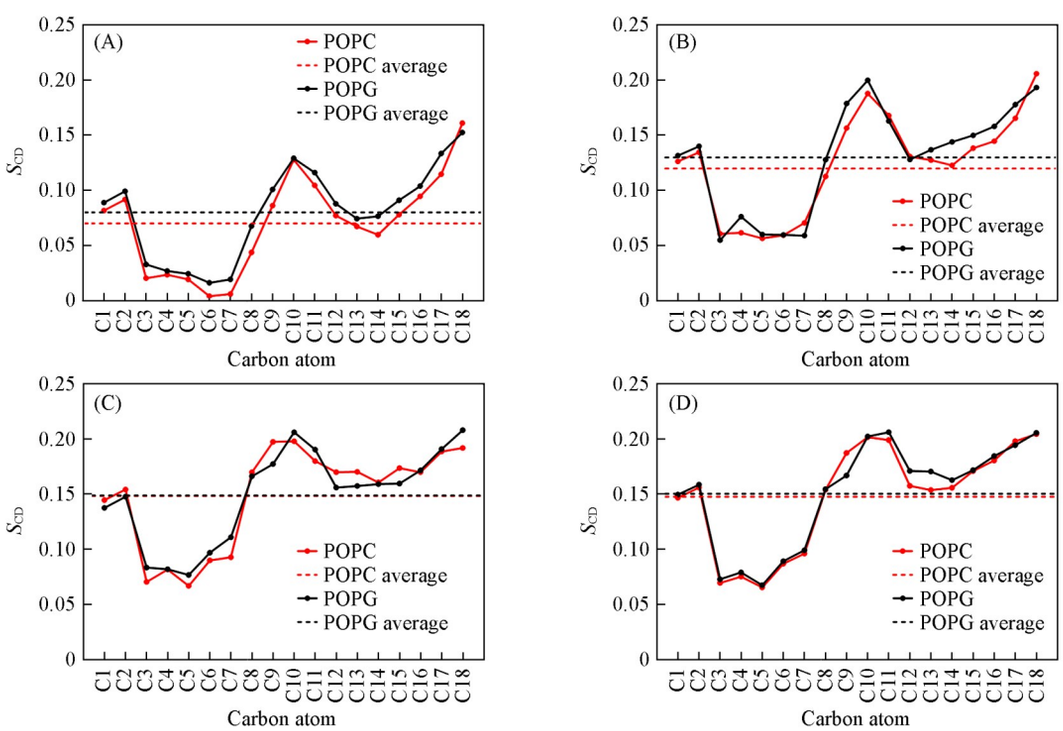


Fig. 7 Order parameter S_{CD} of alkyl chain of membrane lipid POPC and POPG molecules of Magainin(A, B) and Indolicidin(C, D) with Gram-negative(A, C) and Gram-positive(B, D) bacteria

2.4 Magainin和Indolicidin与膜相互作用能分析

为了比较Magainin和Indolicidin与不同类型细菌膜的结合强度及相互作用性质，从能量的角度揭示其与膜结合的驱动力来源，对Magainin和Indolicidin在革兰氏阴性菌膜和革兰氏阳性菌膜体系中的相互作用能进行了分解与比较分析．相互作用能主要包括静电能和范德华能，反映了带电作用与疏水

作用对抗菌肽与膜结合的贡献[4,37].

将肽与膜相互作用的总静电能和范德华能除以肽链残基数得到的平均值分别定义为平均每残基静电能和范德华能，并进行了统计分析. 如图8所示，Magainin和Indolicidin在与膜结合过程中均以静电能为主导，说明带正电的抗菌肽与膜中带负电的PG头基之间的静电吸引是主要驱动力. 进一步比较发现，Indolicidin平均每个残基的静电能[图8(C)和(D)]明显比Magainin[图8(A)和(B)]强，与Indolicidin更快的膜吸附速度一致. 同时，Indolicidin平均每个残基的范德华能比Magainin更强，反映其与膜具有更强的疏水相互作用(源自多个Trp残基)，从而对膜具有更深的嵌入深度和较高的亲和力. 因此，Magainin和Indolicidin在与膜相互作用能上有一定的差异. Magainin与膜的结合以静电吸引为主，伴随一定的疏水作用. 而Indolicidin的结合模式为强静电驱动的快速吸附并伴随更强的疏水作用，嵌入膜内部更深.

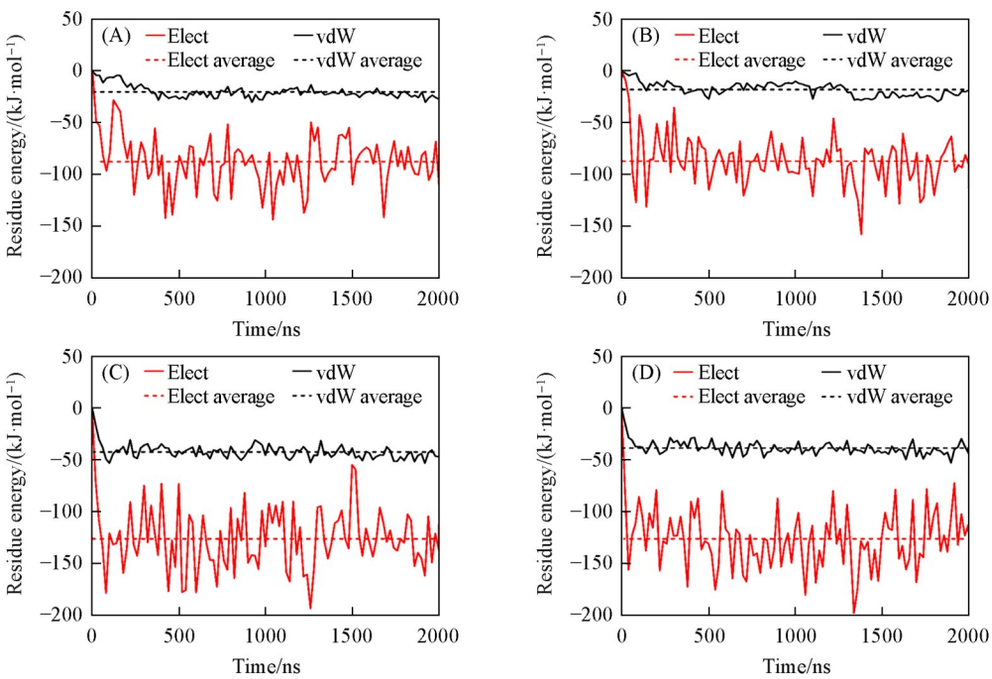


Fig. 8 Interaction energy of Magainin(A, B) and Indolicidin(C, D) with Gram-negative(A, C) and Gram-positive(B, D) bacterial membranes

3 结　论

通过抗菌肽Magainin和Indolicidin在水溶液和不同类型细菌细胞膜体系中的分子动力学模拟对比研究，统计分析了结构变化、膜吸附行为、膜脂质有序性参数及肽与膜的相互作用能，发现两种肽在结构稳定性、膜结合动力学及膜扰动效应上存在显著差异. Magainin在水相中螺旋结构易被解开，但在膜环境中可重新形成稳定的螺旋结构，在革兰氏阴性菌膜上具有更高的螺旋含量，并且对膜结构的扰动更显著. 这些特征表明Magainin以与膜相互作用为主，破坏细胞膜完整性的能力更强；Indolicidin则在整个过程中保持无规卷曲与转角的柔性结构，与膜吸附更快，嵌入深度更深，但是对膜结构的扰动较弱，在革兰氏阴性和阳性菌膜中的差异不明显，Indolicidin对膜破坏的能力相对较弱，说明并非以膜破坏机制为主. 本研究不仅具体比较了Magainin对革兰氏阴性菌更高的选择性及Indolicidin的广谱性，也进一步为Magainin和Indolicidin与膜相互作用的不同抗菌机制提供了合理解释.

参　考　文　献

[1] Szymczak P., Zarzecki W., Wang J. J., Duan Y. Q., Wang J., Coelho L. P., Fuente-Nunez C., Szczurek E., *Acc. Chem. Res.*, **2025**, *58*(12), 1831—1846

[2] He M. Y., Jiang Y. Q., Yang Y., Gong K. P., Jiang X. P., Tian Y., *J. Phys. Chem. B*, **2025**, *129*(7), 1956—1965
[3] Ahmad N. A., Ho J., *J. Chem. Inf. Model.*, **2025**, *65*(1), 417—426
[4] Vega S. M., Booth V., Rowley C. N., *J. Phys. Chem. B*, **2022**, *126*(29), 5473—5480
[5] Fitz A. R., Klimov D. K., Lockhart C., *J. Chem. Inf. Model.*, **2025**, *65*(17), 9251—9260
[6] Zasloff M., *Nature*, **2002**, *415*(6870), 389—395
[7] Subbalakshmi C., Sitaram N., *FEMS Microbiol. Lett.*, **1998**, *160*(1), 91—96
[8] Jackel E., Lazzeri G., Covino R., *J. Phys. Chem. B*, **2025**, *129*(5), 1586—1596
[9] Benjamin A. B., Moule M. G., Didwania M. K., Hardy J., Saenkham-Huntsinger P., Sule P., Nielsen J. E., Lin J. S., Contag C. H., Barron A. E., Cirillo J. D., *Microbiol. Spectr.*, **2022**, *10*(3), e0053422
[10] Wang H. P., Liu X. Y., Cai W. S., Shao X. G., *Biomacromolecules*, **2025**, *26*(11), 7838—7851
[11] Miao M. Y., Guo Y. C., Shao X. G., Cai W. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2021**, *42*(10), 3116—3124(妙孟姚, 郭一畅, 邵学广, 蔡文生. 高等学校化学学报, **2021**, *42*(10), 3116—3124)
[12] Cui S. L., Zhang W. J., Shao X. G., Cai W. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, *43*(3), 20210838(崔韶丽, 张维佳, 邵学广, 蔡文生. 高等学校化学学报, **2022**, *43*(3), 20210838)
[13] Su L. L., Shao X. G., Cai W. S., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, *44*(4), 20220745(粟李醴, 邵学广, 蔡文生. 高等学校化学学报, **2023**, *44*(4), 20220745)
[14] Tian C. S., Liu X. Y., Hao Y. L., Fu H. H., Shao X. G., Cai W. S., *J. Phys. Chem. B*, **2025**, *129*(5), 1453—1461
[15] Hao Y. L., Liu X. Y., Fu H. H., Shao X. G., Cai W. S., *Bioinformatics*, **2024**, *40*(8), btae497
[16] Tian C. S., Hao Y. L., Fu H. H., Shao X. G., Cai W. S., *J. Chem. Inf. Model.*, **2025**, *65*(18), 9566—9575
[17] Rivel T., Biriukov D., Kabelka I., Vácha R., *J. Chem. Inf. Model.*, **2025**, *65*(2), 908—920
[18] Andreev K., Martynowycz M. W., Ivankin A., Huang M. L., Kuzmenko I., Meron M., Lin B., Kirshenbaum K., Gidalevitz D., *Langmuir*, **2016**, *32*(48), 12905—12913
[19] Hayouka Z., Mortenson D. E., Kreitler D. F., Weisblum B., Forest K. T., Gellman S. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*(42), 15738—15741
[20] Rozek A., Friedrich C. L., Hancock R. E., *Biochemistry*, **2000**, *39*(51), 15765—15774
[21] Jo S., Kim T., Iyer V. G., Im W., *J. Comput. Chem.*, **2008**, *29*(11), 1859—1865
[22] Sharma P., Vaiwala R., Gopinath A. K., Chockalingam R., Ayappa K. G., *Langmuir*, **2024**, *40*(15), 7791—7811
[23] Yao H., Hong M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*(6), 2611—2624
[24] Phillips J. C., Hardy D. J., Maia J. D. C., Stone J. E., Ribeiro J. V., Bernardi R. C., Buch R., Fiorin G., Hénin J., Jiang W., McGreevy R., Melo M. C. R., Radak B. K., Skeel R. D., Singharoy A., Wang Y., Roux B., Aksimentiev A., Luthey-Schulten Z., Kalé L. V., Schulten K., Chipot C., Tajkhorshid E., *J. Chem. Phys.*, **2020**, *153*(4), 044130
[25] Huang J., Rauscher S., Nawrocki G., Ran T., Feig M., de Groot B. L., Grubmüller H., MacKerell A. D., *Nat. Methods*, **2017**, *14*(1), 71—73
[26] Jorgensen W. L., Chandrasekhar J., Madura J. D., Impey R. W., Klein M. L., *J. Chem. Phys.*, **1983**, *79*(2), 926—935
[27] Feller S. E., Zhang Y., Pastor R. W., Brooks B. R., *J. Chem. Phys.*, **1995**, *103*(11), 4613—4621
[28] Ulmschneider J. P., Smith J. C., White S. H., Ulmschneider M. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*(39), 15487—15495
[29] Ulmschneider M. B., Ulmschneider J. P., Schiller N., Wallace B. A., Von Heijne G., White S. H., *Nat. Commun.*, **2014**, *5*, 4863
[30] Chen C. H., Starr C. G., Troendle E., Wiedman G., Wimley W. C., Ulmschneider J. P., Ulmschneider M. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*(12), 4839—4848
[31] Hess B., Bekker H., Berendsen H. J. C., Fraaije J. G. E. M., *J. Comput. Chem.*, **1997**, *18*(12), 1463—1472
[32] Essmann U., Perera L., Berkowitz M. L., Darden T., Lee H., Pedersen L. G., *J. Chem. Phys.*, **1995**, *103*(19), 8577—8593
[33] Humphrey W., Dalke A., Schulten K., *J. Mol. Graph.*, **1996**, *14*(1), 33—38
[34] Kumar A., Mishra B., Konar A. D., Mylonakis E., Basu A., *J. Phys. Chem. B*, **2024**, *128*(25), 6049—6058
[35] Volovik M. V., Batishchev O. V., *Biomolecules*, **2024**, *14*(9), 1118
[36] Fojan P., Gurevich L., *Methods Mol. Biol.*, **2017**, *1548*, 201—215
[37] Liu L., Shi Z. H., Tong M. Q., Fang Y. Q., Yang D. Y., Yu J. F., Cao Z. X., *J. Chem. Inf. Model.*, **2025**, *65*(5), 2623—2635
[38] Jaradat D. M. M., Saleh K. K. Y., Za′arir B. H. M., Arafat T., Alzoubi K. H., Al-Taweel S. A., Mallah E., Haddad M. A., Haimur B. A. K., *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2019**, *25*(3), 1095—1102
[39] Gupta S., Abhishek, Shrivastava S., Singh R. J., Gogoi P., Kumar B., *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2021**, *27*(2), 1111—1119
[40] Vergis J., Malik S. S., Pathak R., Kumar M., Ramanjaneya S., Kurkure N. V., Barbuddhe S. B., Rawool D. B., *Front. Microbiol.*, **2019**, *10*, 2723
[41] Nguyen L. T., Haney E. F., Vogel H. J., *Trends Biotechnol.*, **2011**, *29*(9), 464—472
[42] Talandashti R., Mehrnejad F., Rostamipour K., Doustdar F., Lavasanifar A., *J. Phys. Chem. B*, **2021**, *125*(26), 7163—7176
[43] Ma W. D., Sun S. Q., Li W. W., Zhang Z. H., Lin Z., Xia Y., Yuan B., Yang K., *Langmuir*, **2020**, *36*(26), 7190—7199

(Ed.: Y, K, M)