

介观模拟研究温度对 DPPC 磷脂双层膜结构的影响

尹倩倩¹, 史新元^{2*}, 丁海欧¹, 戴幸星², 乔延江^{2*}

(1. 首都医科大学中医药学院, 北京, 100069;
2. 北京中医药大学中药信息工程研究中心, 北京, 100102)

摘要: 生物膜作为生物体的一种基本组成单元, 在各种生命活动中占据重要地位。生物膜的结构和功能的稳定性是其发挥一切生理功能的前提。本文以 DPPC 磷脂双分子层为生物膜模型, 采用基于 Martini 力场的粗粒化模拟方法, 考察了温度对 DPPC 磷脂双层膜结构、形态和功能的影响。结果表明, 315 K 为 DPPC 磷脂双层膜的相转变温度; 温度升高, DPPC 分子间隙增加, 尾链发生折叠弯曲, 引起脂均面积增大, 厚度减小, 流动性增加; DPPC 双层膜中甘油酯基团组成的栅栏区为膜中分子排列最有序的区域, 也是阻碍小分子透膜的主要屏障区。研究结果不仅有助于更好地阐释生物膜的结构形态和功能之间的关系, 也有助于理解药物与膜的相互作用, 指导临床用药。

关键词: DPPC; 相转变温度; 流动性; 介观模拟; Martini 力场

中图分类号: O641

文献标识码: A

文章编号: 1001-4160(2015)05-591-595

DOI: 10.11719/com.app.chem20150516

1 引言

生物膜结构是生物体重要的组成单元之一, 生物体内许多生命活动都与膜结构有关, 如物质转运、能量转换、信号识别与传递等^[1]。生物膜结构的稳定性及流动性是其发挥正常生理功能的前提。在生理状态下, 处于液晶态, 既保留了晶态分子的有序排列, 又具有液态分子的流动性^[2-4]。外界温度的变化会影响膜的流动性, 因此研究温度对生物膜结构的影响, 对于进一步理解生物膜的结构和功能, 探索与细胞膜相关的生命活动的内在机制, 及更好地发挥药物的治疗作用有着非常重要的意义。

随着现代分析技术的快速发展, 许多新技术逐渐被用于生物膜领域的研究, 主要有电磁波谱法^[5-7]、显微镜技术^[8]、以及差示扫描量热技术^[9]、电子自旋共振法^[10]、电化学法^[11]等。虽然借助传统的实验技术, 人们对生物膜的基本组成形态和功能已经有了比较清晰的认识, 但是目前的研究结果基本是基于数据分析推测而来, 没有直观的数据作为支撑。计算机模拟技术的快速发展及其在生物学医学领域的广泛应用, 为生物膜的研究提供了一种直观高效的方法。部分科研机构已将其应用于生物膜研究, 并取得了一定的成果^[12-13]。其中介观动力学是研究此类问题最常用的模拟方法, 它具有较高的计算效率, 可进行相对于原子或分子层面更大的空间与时间尺度的模拟。粗粒化粒子之间的相互作用称之为粗粒化力场, 粗粒化粒子是在粗粒化力场的控制下运动^[14]。Martini 力场是 Marrink 团队开发的主要适用于脂质、聚合物、糖类及糖脂类化合物的粗粒化力场^[15-16]。

磷脂双分子层是构成生物体膜结构的基本骨架, 膜的流动性与脂质分子在膜中的运动及排布形式密切相关^[17]。二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)是大多数哺乳动物细胞膜的主要成分, 由于其相变温度接近生理温度, 近年来作为模拟生物膜的模型而被广泛应用。本文以 DPPC 磷脂双分子层为载体, 采用基于 Martini 力场的介观模拟方法探讨温度对生物膜结构、形态和功能的影响, 为深入认识生物膜中的有序结构及研究药物与生物膜的相互作用奠定基础。

2 实验部分

2.1 模型的搭建

本文所有模拟工作均基于 Materials Studio5.5 (MS 5.5)^[18]材料模拟平台(美国 Accelrys Inc.)展开。DPPC 分子结构从 Pubmed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)中检索下载, 采用基于全原子力场的分子动力学模块 Discover 进行 Smart Minimizer 能量最小化预处理, 力场选用包含磷原子的 cvff 力场^[19]。依据 Martini 力场的粗粒化规则, 采用 Mesocite 介观模块对能量最小化后的分子进行粗粒化, 结果见图 1。DPPC 分子中的胆碱基团粗粒化为带一个正电荷的 NC 珠子(深蓝色表示, 赋予 Q₀ 力场), 磷酸基团粗粒化为带一个负电荷的 PO 珠子(紫色表示, 赋予 Q_a 力场), 2 个甘油酯基团粗粒化为 2 个 GL 珠子(橙色表示, 赋予 N_a 力场), 2 条烷烃尾链各粗粒化为 4 个 C 珠子(分别命名为 C1~C4, 玫粉色表示, 赋予 C₁ 力场)。粗粒化后的分子采用 Mesocite 模块进行

收稿日期: 2014-09-08; 修回日期: 2015-03-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073058); 教育部优秀人才支撑计划(NCET-12-0803)。曾得到北京化工大学云计算平台的支持与帮助

作者简介: 尹倩倩(1989—), 女, 河南人, 硕士研究生, E-mail: zmmh08830@126.com

联系人: 乔延江, 男, 山东人, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: yjqiao@263.net

能量最小化处理,然后采用 MS 自带的介观建模工具搭建磷脂双分子层(见图 1),建模盒子大小为 $200 \times 50 \times 100 \text{ \AA}^3$,脂层厚度为 44 \AA ,初始密度为 1.0 g/cm^3 ,填充 DPPC 磷脂分子 328 个(每层 164 个),粗粒化的水珠子 5050 个($\sim 61 \text{ real waters/lipid}$)。搭建好的 DPPC 双层膜分为 3 个部分:(1) 亲水区,包括 NC 和 PO 珠子;(2) 栅栏区,主要为 GL 珠子组成;(3) 疏水区,由烷基尾链 C 珠子组成。

2.2 温度对 DPPC 磷脂双层膜结构的影响

温度对磷脂分子间相互作用有一定的影响,在不同温度下,生物膜中磷脂分子将呈现出不同的构象。据文献报道, DPPC 磷脂双分子层的相转变温度约为 315 K ^[20],为了考察温度对 DPPC 磷脂双层膜结构的影响,本文设置 255 K 、 285 K 、 315 K 、 345 K 、 365 K 共 5 个温度进行模拟。首先对 2.1 中搭建的 DPPC 磷脂双分子层进行 4 次(根据实际体系需要酌情选择优化次数)不同精度的能量最小化,参数设置参考 2.1。在运行长程动力学之前,需要对能量最小化后的模型进行 400 ps 的动力学以平衡结构,时间步长为 20 fs ,NPT 系综(N 为粒子数,P 为体系压力,T 为模拟温度),体系压力为 1 bar ,采用 Berendsen 压力耦合函数,时间间隔为 1.0 ps ,温度控制采用 velocity scale 耦合函数,时间间隔为 1.0 ps 。对于静电相互作用,采用 Ewald 方法处理,范德华相互作用采用 Bead based 方法,截断距离均为 14 \AA 。平衡后的结构运行 12000 ps 的长程动力学模拟,参数设置参考平衡动力学设置,时间步长为 30 fs ,最后 5400 ps 用作结果分析。

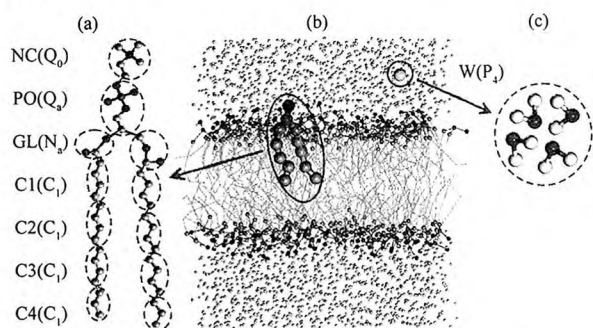


Fig.1 The structure and coarse-grained mapping of DPPC (a), DPPC bilayer in water (b), and the coarse-grained mapping of water (c).
图 1 DPPC 分子结构及其粗粒化(a), DPPC 膜-水模型(b)和水分子的粗粒化(c)

3 结果与讨论

3.1 脂均面积(Area Per Lipid, APL)

APL 为单个磷脂在脂质双层膜平面所占的面积,由式 $APL = \langle 2ab/N \rangle$ 计算而得,其中 a、b 分别为 DPPC 双层膜平面的长和宽,N 为体系中 DPPC 分子的总数, $\langle \rangle$ 表示时间平均。APL 值一方面可以说明体系中 DPPC 磷脂分子横向(即水平方向)排列的疏密程度,另一方面

其随时间的变化可以用来判断体系是否达到平衡。由图可知,不同温度下, DPPC 双层膜体系在 5000 ps 以后均已达到平衡状态(图 2(a)),且体系 APL 值随温度升高而增加(见图 2(b)),由 64.0851 \AA^2 (255 K) 增加到 68.8381 \AA^2 (365 K),与核磁共振法研究结果 64 \AA^2 (323 K) 相近^[21]。体系温度为 285 K 时, APL 值在 4000 ps 发生了急速下降,推测与体系预相变有关。在 285 K 以下,体系 APL 值随温度上升变化较缓慢,到 315 K 时显著增加,说明由于温度的升高,热能的增加破坏了磷脂头基间的相互作用,使得磷脂头基间自由空间增大,磷脂尾链运动更加自由,导致体系发生了相转变,由晶态转变为液晶态。

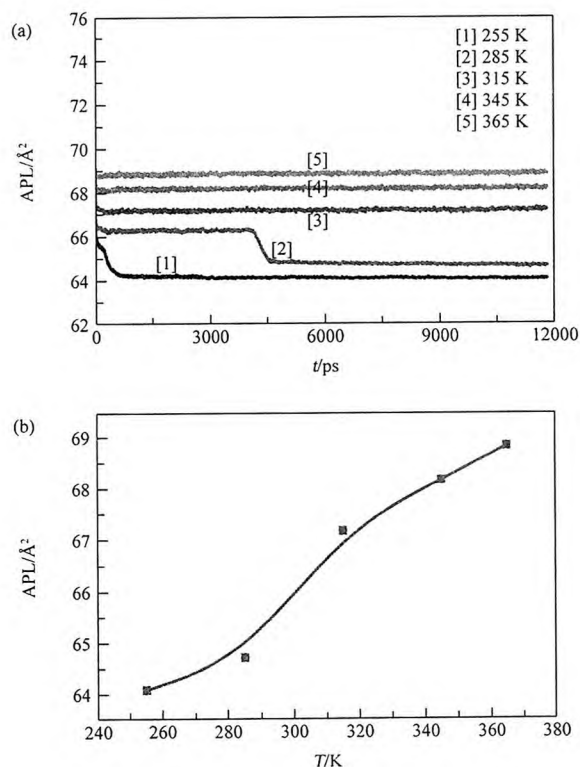


Fig.2 APL varied with simulation time in different temperature.
图 2 不同模拟温度下脂均面积随模拟时间的变化。

3.2 DPPC 磷脂双层膜厚度

磷脂双层膜厚度表征体系中 DPPC 磷脂分子纵向堆叠情况,可由平衡时体系 NC 珠子的相对浓度分布曲线(见图 3(a)) 两峰间的水平距离(即上下两层磷脂头基胆碱基团之间的距离, $dH-H$) 计算而得。从图 3(a)可以看出,脂水界面过渡明显,并且当 GL 珠子(即甘油基团)相对浓度达到最大值时,水的浓度降低为零,说明脂质双分子层中心区没有水分子的存在,为完全疏水环境。由此可知,甘油酯基团组成的栅栏区是影响分子透过的最大阻碍,这在一定程度上解释了皮肤的屏障功能。图 3(B)为不同温度下双层膜厚度的变化。由图可知, DPPC 双分子层厚度均小于 2 个 DPPC 分子的长度,说明双层

膜中 DPPC 分子尾链的纵向排列有一定的交叉折叠。随温度升高, DPPC 双分子层厚度逐渐减小, 说明 DPPC 的烷基尾链发生了弯曲折叠或交叉排列。当温度低于 285 K 时, 变化幅度较大, 285 K 以后, 变化幅度减缓, 推测与 DPPC 膜体系发生预相变有关^[22]。当温度为 315 K 时, 曲线出现拐点, 说明体系发生了相转变。

3.3 径向分布函数(Radial Distribution Function, RDF)

径向分布函数是指以给定的参考粒子 α 为中心, 其他粒子 β 在空间的球对称径向分布状态, 是研究非晶态结构的有效方法, 既用来描述粒子的有序性, 也可用来描述粒子的相关性^[23]。根据 Hansen 等^[24]的定义, 径向分布函数 $g_{\alpha\beta}(r)$ 的计算公式如下:

$$x_{\alpha}x_{\beta}\rho g_{\alpha\beta}(r) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{i=1}^{N_{\alpha}} \sum_{j=1}^{N_{\beta}} \delta(r - r_i + r_j) \right\rangle \quad (1)$$

其中, x_i 为体系内 i 粒子的摩尔分数, N_i 为体系内 i 粒子的个数, N 为体系总粒子数, ρ 为体系粒子数密度, r 为粒子 i 与参考粒子的距离。

对于 DPPC 膜体系, 头基 PO 珠子的径向分布函数可说明 DPPC 头基间的距离, 见图 4 可以看出, 随着温度的升高, 径向分布函数整体向右偏移, 说明温度升高, 使得 DPPC 头基间距增大, 自由体积增加, DPPC 横向排列更加疏松, 与 APL 结果一致。

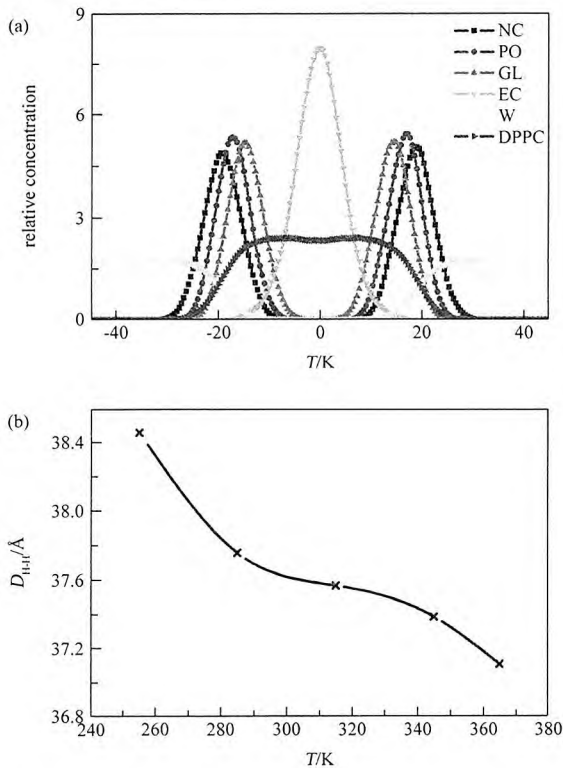


Fig.3 The concentration profile of different beads in 315 K (a), and DPPC bilayer thickness of different simulation temperature (b).
图 3 315 K 下体系各珠子的相对浓度分布(a)及不同温度下 DPPC 膜厚度的变化(b)

3.4 DPPC 分子结构分析

温度改变对膜中 DPPC 分子的存在构象会有一些影响, 其中变化最显著的就是 DPPC 头基 GL-PO-GL 键角 α (见图 5(a))和烷基尾链长度 L (见图 5(b))。键角 α 的变化主要影响 DPPC 分子的横向排布情况, 即与 APL 的变化密切相关。尾链长度 L 的变化则主要反映 DPPC 膜纵向排布情况, 即与膜厚度变化相关。由图中可以看出, 随着温度的升高, 键角 α 的分布曲线先右移后逐渐左移, 说明键角 α 随温度的升高先增大后减小。而图 2(b)中脂均面积 APL 是一直增大的, 结合图 4 中 PO 珠子的径向分布函数分析可知, DPPC 分子间隙增加是导致 DPPC 膜脂均面积增大的主要原因。由图 5(b)可以看出, 随着温度的升高, DPPC 分子尾链长度分布曲线逐渐左移, 即尾链长度趋于减小。结合脂均面积和膜厚度数据分析, 低于 315 K 时, 体系处于排列紧凑有序的晶态, 由于头基间自由空间较小, 使得磷脂分子尾链没有足够的空间发生折叠弯曲, 处于较伸展的“僵直”状态, 故膜厚度较大, 脂均面积较小; 当温度升高, 热能增加, 头基间相互作用减弱, 磷脂分子尾链间自由运动的空间增大, 尾链更加趋于弯曲折叠的“柔软”状态, 使得膜厚度减小, 脂均面积增加, 更有利于膜内外物质的跨膜转运, 能量的传递, 从而维持细胞的基本形态和功能, 这在一定程度上解释了生物体的自我调节能力。

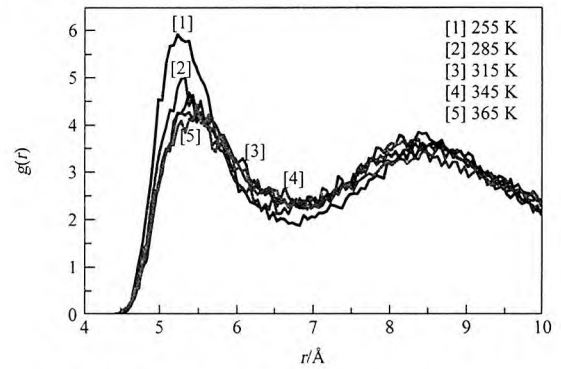


Fig.4 Radial distribution function of PO bead under different simulation temperature.

图 4 不同温度下, PO 珠子的径向分布函数

3.5 均方位移 (Mean Square Displacement, MSD)与扩散系数 (Diffusion Coefficient, D)

对于平衡体系, 由于粒子间的相互碰撞作用会将粒子推离原始位置, 其质心运动轨迹类似于数学上的随机漫步。 t 时刻某粒子偏离原始位置的位移的平方即为该粒子的均方位移 MSD, 计算公式如下:

$$MSD(t) = \sum_{i=1}^{N_a} \left\langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \right\rangle \quad (2)$$

其中, r_i 为粒子 i 质心的位置向量, t 为时间, $\langle \rangle$ 表示系综平均。由于随机漫步粒子移动距离的平方的平均数与时间成正比, 故由 MSD 曲线的斜率可求出粒子的扩散系数 D , 计算公式如下:

$$D = \frac{1}{6} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{dMSD(t)}{dt} \quad (3)$$

本文通过计算不同模拟温度下 DPPC 分子尾链末端碳珠子(EC)的扩散系数, 表征温度对 DPPC 膜流动性的影响, 结果见图 6。从图中可以看出, 在模拟的温度范围内, EC 珠子的扩散系数随温度升高总体呈上升趋势, 在 315 K 时达最大值。结合 APL 数据及 Na-Qa-Na 键角的变化分析可知, 温度升高使得 DPPC 尾链疏水区的自由空间增大, DPPC 磷脂尾链运动阻力减小, 增加了 DPPC 膜的流动性。而在 315 K 时 DPPC 膜发生相转变, 使得末端碳珠子的扩散系数出现较显著的变化。

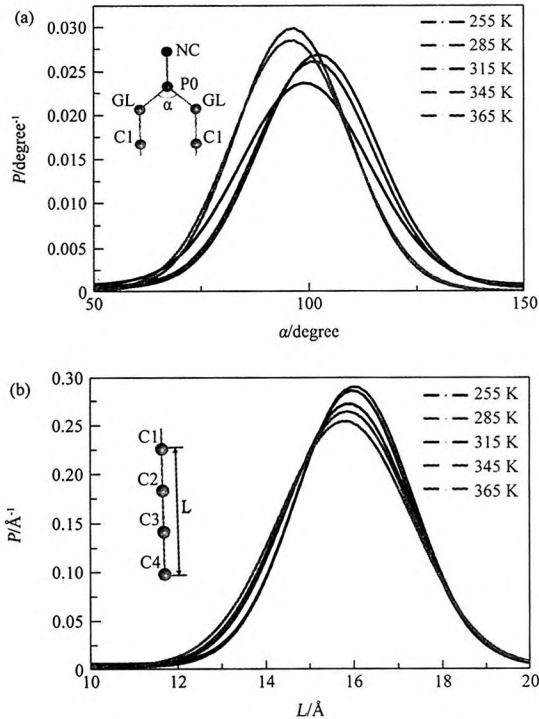


Fig.5 The Na-Qa-Na bond angle α (a) and DPPC alkyl chain length L (b) of different temperature.
图 5 不同模拟温度下 GL-PO-GL 键角 α (a) 和 DPPC 尾链长度 L 的变化

3.6 旋转自相关函数 (Rotational time correlation functions, RTCF)

旋转自相关函数是描述分子或基团的旋转扩散运动的指标, 既是一个随时间变化的动态量, 也是对系综平均的静态描述, 不仅可用来表征体系的平衡, 也可用来评价体系的有序性, 其计算公式如下:

$$M(t) = \frac{3}{2} \left\langle \left(\hat{u}(t_0) \cdot \hat{u}(t_0+t) \right)^2 \right\rangle - \frac{1}{2} \quad (4)$$

其中, $u(t)$ 为 t 时刻描述分子或基团空间取向的向量。 $M(t)$ 为 1 时, 表明向量 $u(t_0)$ 与 $u(t_0+t)$ 平行, 分子取向完全相关, $M(t)$ 值越小, 分子取向相关性也越小。

图 7(a) 为 315 K 下不同基团空间取向向量的 RTCF 随模拟时间的变化图。由图可知, 在模拟的时间范围内, 各体系均已达到平衡状态, 其中 GL-C1 向量的旋转自相

关性最强, 表明在 DPPC 双层膜体系中 GL-C1 向量排列

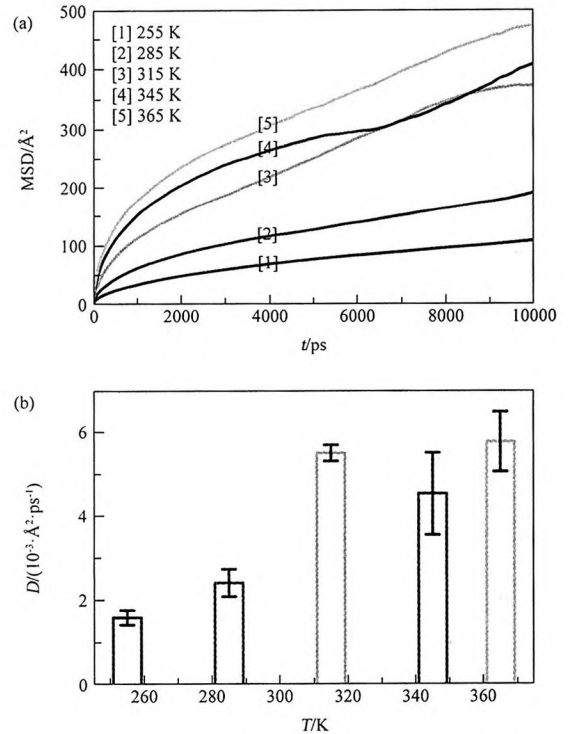


Fig.6 Lateral diffusion of EC bead under different simulation temperature: MSD (a) and diffusion coefficients (b).
图 6 不同模拟温度下 EC 珠子的横向扩散: 均方位移(a) 和扩散系数(b)

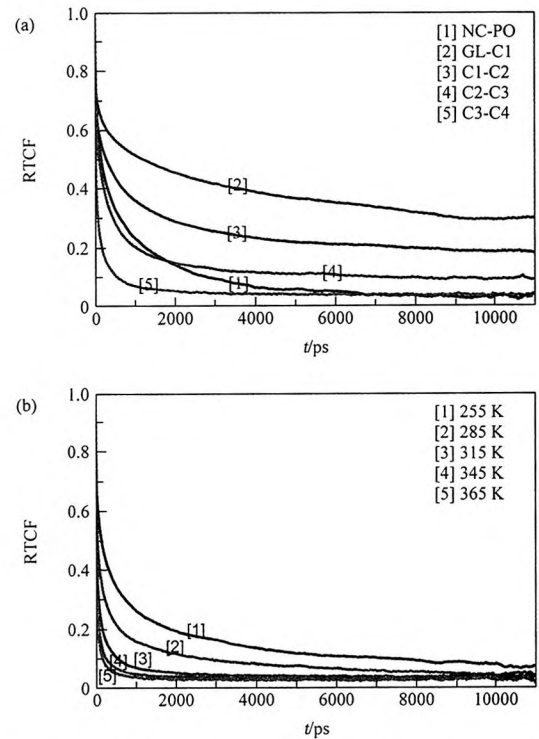


Fig.7 Rotational time correlation functions for different vectors in 315 K (a), and vectors C3-C4 in different simulation temperature (b).
图 7 旋转自相关函数: 315 K 体系各向量 RTCF(a), 不同模拟温度下 C3-C4 向量 RTCF (b)

最有序, 进一步解释了甘油酯基团对水分子透过的阻碍作用, 与文献描述一致^[22]。而 C3-C4 向量空间取向相关性最低, 证明 DPPC 分子尾链末端旋转运动最自由, 分子排列有序性在 DPPC 分子尾部区域最小。图 7(b) 为 C3-C4 向量在不同模拟温度下的 RTCF 曲线, 从图中可以看出温度越高, C3-C4 向量的旋转自相关性越小, 并且达到平衡所需的时间也越短, 说明温度越高, DPPC 尾链排列越无序, 膜疏水区流动性也越大。

4 结论

本文以 DPPC 磷脂双层膜为载体, 通过粗粒化的计算机模拟研究, 获得不同温度对 DPPC 磷脂双层膜形态功能的影响, 通过研究得到如下结论: (1) 315 K 为 DPPC 膜的相转变温度, 低于 315 K, DPPC 膜处于晶态, 高于 315 K 时处于液晶态; (2) 温度升高, 破坏 DPPC 头基间相互作用, 导致分子间隙增加, 膜流动性、脂均面积增大, 膜厚度减小; (3) 甘油酯基团组成的栅栏区为 DPPC 膜中阻碍小分子透膜的主要屏障。本文在前人研究成果的基础上, 从更深层次阐释了生物膜的形态和功能之间的关系, 明确了温度影响生物膜结构和功能的调节机理, 一方面可为某些疾病的治疗以及临床用药提供指导, 另一方面可为人工膜的研制提供参考。

References:

- Lin J, Novak B, Moldovan D. Molecular dynamics simulation study of the effect of DMSO on structural and permeation properties of DMPC lipid bilayers. *J Phys Chem B*, 2012(116): 1299-1308.
- Måler L. Solution NMR studies of cell-penetrating peptides in model membrane systems. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65(8): 1002-1011.
- Gardikis K, Hatziantoniou S, Viras K, et al. A DSC and Raman spectroscopy study on the effect of PAMAM dendrimer on DPPC model lipid membranes. *Int J Pharmaceut*, 2006, 318(1):118-123.
- Cl G, Tm M, J H, et al. An electron spin resonance study of skin penetration enhancers. *Int J Pharm*, 1989, 49:39-45.
- Notman R, Anwar J. Breaching the skin barrier - Insights from molecular simulation of model membranes. *Adv Drug Deliver Rev*,

- 2013, 65(2):237-250.
- Gurtovenko A A, Anwar J, Vattulainen I. Defect-mediated trafficking across cell membranes: insights from in silico modeling. *Chem Rev*, 2010, 110(10):6077-6103.
- Marrink S J, Risselada H J, Yefimov S, et al. The MARTINI force field: coarse grained model for biomolecular simulations. *J Phys Chem B*, 2007, 111(27):7812-7824.
- Marrink S J, Tieleman D P. Perspective on the Martini model. *Chem Soc Rev*, 2013.
- Accelrys I. Materials Studio[DB/CD]. 5.5 ed. San Diego: Accelrys Software Inc., 2010.
- Dauber-Osguthorpe P, Roberts V A, Osguthorpe D J, et al. Structure and energetics of ligand binding to proteins: E. coli dihydrofolate reductase-trimethoprim, a drug-receptor system. *Proteins: Struct, Function Genetics*, 1988, 4:31-47.
- Drolle E, Kučerka N, Hoopes M I, et al. Effect of melatonin and cholesterol on the structure of DOPC and DPPC membranes. *BBA-Biomembranes*, 2013.
- Nagle J F. Area/lipid of bilayers from NMR. *Biophys J*, 1993, 64(5):1476-1481.
- Tieleman D P, Marrink S J, Berendsen H J C. A computer perspective of membranes: molecular dynamics studies of lipid bilayer systems. *BBA-Biomembranes*, 1997, 1331(3):235-270.
- Hansen J P, McDonald I R. *Theory of Simple Liquids*. 2nd ed. London: Academic Press, 1990.

中文参考文献

- 李兰英, 武长城, 姚康德. 生物液晶[J]. 化学通报, 2005, (10): 745-750.
- 程民治. 生物膜的液晶理论[J]. 现代物理知识, 1997, (2):7-9.
- 蔡浩然. 液晶态生物膜[J]. 科学通报, 1978, (4):209-216.
- 郭瑞光, 陈琳, 尉志武. 二棕榈酰磷脂酰胆碱/豆固醇脂质体液晶有序相的结构性质: 同步辐射 X 光衍射研究[J]. 物理化学学报, 2012, 28(8):2008-2014.
- 邓林, 梁德海. 动、静态光散射在线跟踪 DPPC/PA 脂质体的聚集和融合过程[J]. 物理化学学报, 2010, (4):862-868.
- 王夫雨, 孙润广, 陈莹莹, 等. 乌苏酸/DPPC 混合单层膜相互作用的研究[J]. 化学学报, 2012, 70(5):667-673.
- 陈桂芳, 陈阳阳, 杨娜娜, 等. 姜黄素与模拟生物膜相互作用的电化学研究[J]. 中国科学:生命科学, 2012, (5):413-418.
- 王子璐. 粗粒化分子动力学-力场开发与应用[D]. 天津大学, 2009.
- 惠歌. 人参皂苷分子与生物膜作用的研究[D]. 吉林大学, 2010.
- 林雪, 于美杰, 王成国, 等. 原子径向分布函数在材料结构研究中的应用[J]. 材料导报 A: 综述篇, 2012, 26(2):116-119.

The influence of temperature on DPPC membrane: Mesoscopic simulation study

Yin Qianqian¹, Shi Xinyuan^{2*}, Ding Haiou¹, Dai Xingxing² and Qiao Yanjiang^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;)

(2. Key Laboratory of TCM-information Engineer of State Administration of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Biomembranes, as an essential component unit of organism, play an important role in various vital activities. The stability of the structure and function of biomembranes is the precondition of their physiological functions. In this work, the DPPC bilayer was adopted as a model of biomembrane, and a mesoscopic simulation method based on Martini force field was used to study the influence of temperature on DPPC bilayer's structure, morphology and function. The simulation results show that the phase transition temperature of DPPC bilayer is 315K. What is more, the intermolecular gap of DPPC turns to increase and the DPPC alkyl chains tend to folding and bending when temperature raising, which lead to the increase of area per lipid of DPPC and the decrease of the bilayer thickness. The results also reveal that, the most ordered region of DPPC bilayer, which is composed of the glyceride group, is the main barrier for small molecules permeating bilayers. These findings not only help to explain the relationship between the structures and functions of biomembranes explicitly, but can also help us to understand the self-regulation mechanism of biomembranes responding to the change of the surroundings.

Keywords: DPPC; phase transition temperature; fluidity; mesoscopic simulation; Martini force field

(Received: 2014-09-08; Revised: 2015-03-18)

介观模拟研究温度对DPPC磷脂双层膜结构的影响

作者: [尹倩倩](#), [史新元](#), [丁海欧](#), [戴幸星](#), [乔延江](#), [Yin Qianqian](#), [Shi Xinyuan](#), [Ding Haiou](#), [Dai Xingxing](#), [Qiao Yanjiang](#)

作者单位: [尹倩倩, 丁海欧, Yin Qianqian, Ding Haiou\(首都医科大学中医药学院, 北京, 100069\)](#), [史新元, 戴幸星, 乔延江, Shi Xinyuan, Dai Xingxing, Qiao Yanjiang\(北京中医药大学中药信息工程研究中心, 北京, 100102\)](#)

刊名: [计算机与应用化学](#) 

英文刊名: [Computers and Applied Chemistry](#)

年, 卷(期): 2015, 32(5)

引用本文格式: [尹倩倩. 史新元. 丁海欧. 戴幸星. 乔延江. Yin Qianqian. Shi Xinyuan. Ding Haiou. Dai Xingxing. Qiao Yanjiang](#)
[介观模拟研究温度对DPPC磷脂双层膜结构的影响](#)[期刊论文]-[计算机与应用化学](#) 2015(5)