



**REVISTA  
POLITÉCNICA**

Revista Politécnica

ISSN: 1390-0129

editor.rp@epn.edu.ec

Escuela Politécnica Nacional

Ecuador

Morales, H.; Bayas, M.  
Simulaciones de dinámica molecular del péptido antimicrobiano Bactenecin en las cercanías de una membrana lipídica  
Revista Politécnica, vol. 32, julio-diciembre, 2013, pp. 45-51  
Escuela Politécnica Nacional

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=688773657003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Simulaciones de dinámica molecular del péptido antimicrobiano Bactenecin en las cercanías de una membrana lipídica

Morales H. Bayas M.

*Programa de Maestría en Física. Departamento de Física.*

*Grupo de Biofísica y Modelización Molecular. Departamento de Física.*

[marco.bayas@epn.edu.ec](mailto:marco.bayas@epn.edu.ec)

## Resumen

El comportamiento del péptido catiónico Bactenecin en las cercanías de una membrana lipídica de DPPC fue estudiado con ayuda de simulaciones de dinámica molecular. Como punto de partida, se construyó una estructura de Bactenecin teniendo en cuenta su secuencia de amino ácidos. Esta estructura fue posteriormente minimizada energéticamente considerando la presencia del enlace disulfuro entre los residuos Cys3 y Cys11. La estructura resultante fue equilibrada en una caja de agua por 4 ns a 310 K. La estructura a 2ns fue utilizada para construir el sistema Bactenecin-Membrana, el mismo que fue simulado por 2 ns. La comparación entre las simulaciones muestra que la presencia de la membrana hace que el péptido sea más estable. Además se observa una tendencia del péptido a acercarse a la membrana.

**Palabras claves:** Péptidos Antimicrobianos Catiónicos, Bactenecin, Simulaciones de Dinámica Molecular, Interacción péptido-membrana.

## Abstract

Molecular dynamics simulations were used to study the behaviour of the cationic peptide Bactenecin in water with and without the presence of a DPPC lipid membrane. As a starting point we built a structure of Bactenecin based on its amino acid sequence. This structure was then energy minimized considering the presence of the disulfide bond between residues Cys3 and Cys11. The resultant structure was equilibrated in a water box for 4 ns at 310 K. The structure at 2ns was used to built the system Bactenecin-Membrane and then simulated for 2 ns at 310 K. Comparison of the simulations showed that the presence of the membrane makes the peptide more stable. Moreover, it was observed a tendency of the peptide to approach the membrane.

**Keywords:** Bactenecin, Cationic antimicrobial peptide, Molecular dynamics simulations, Peptide-membrane interactions.

## 1 Introducción

Los péptidos antimicrobianos catiónicos (CAPs) se encuentran en prácticamente todos los organismos multicelulares y forman parte integral de su sistema inmunológico [42, 22, 24, 3]. Estos son péptidos con tamaños entre 9 y 100 aminoácidos y carga neta positiva. En la mayoría de los casos los residuos catiónicos se encuentran separados espacialmente de los residuos hidrofóbicos provocando que la molécula tenga un carácter anfílico [33, 8, 25]. A pesar de que presentan una amplia diversidad en su secuencia primaria, se los puede clasificar dentro un número relativamente pequeño de grupos en función de una serie de características específicas como su longitud, estructura secundaria, estructura terciaria y la presencia o ausencia de enlaces disulfuro [25, 41, 8]. Los CAPs han captado la atención científica

por su posible aplicación como métodos alternativos para el tratamiento de enfermedades causadas por patógenos resistentes a tratamientos médicos tradicionales [31, 8, 6].

Estudios experimentales sugieren que la selectividad que poseen los CAPs está asociada con la diferencia en la composición y distribución de cargas que existe entre las membranas eucariotas y procariotas [9, 22]. En particular, se ha sugerido que la alta densidad de carga negativa presente en las membranas citoplasmáticas bacterianas es la causa de la mayor selectividad de los CAPs hacia este tipo de células [22]. Además, se ha planteado que los CAPs se unen a las membranas mediante interacción electrostática, para luego producir la lisis membranal y consecuentemente su muerte [35, 40, 34, 25, 3]. Si embargo, los detalles de estos mecanismos de interacción son aún desconocidos [7, 37].

Uno de los CAPs que ha suscitado el interés científico en los últimos años es el Bactenecin [20, 19, 17]. El Bactenecin, que proviene del neutrófilo bovino, es un péptido tipo  $\beta$ -hairpin de doce amino ácidos que se presenta normalmente en forma monomérica. Este muestra una alta actividad antimicrobiana ante varios tipos de bacterias. Particularmente, tiene gran eficacia para detener el crecimiento de bacterias tipo Gram negativas, especialmente la *Escherichia coli* [30]. También actúa con menor eficiencia contra bacterias tipo Gram positivas como la *Staphylococcus aureus* [39, 32, 38], y que tiene una alta neurotoxicidad única en CAPs, contra varias células humanas [29].

Las simulaciones de dinámica molecular se han convertido en una herramienta clave para el estudio de las interacciones péptido-membrana [18, 21, 7, 11, 15, 4]. El desarrollo de estos métodos, así como la capacidad computacional actual, brindan la posibilidad de estudiar en detalle las interacciones entre los péptidos antimicrobianos con una gran variedad de membranas [15, 37, 23, 28, 2, 12, 4, 11, 13]. En este artículo, se estudia la interacción del Bactenecin con una membrana lipídica de DPPC (1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) utilizando simulaciones de dinámica molecular. Las membranas de DPPC se utilizan comúnmente como modelo de membrana para este tipo de estudios [12, 20, 19, 23].

## 2 Métodos

Todas las simulaciones de dinámica molecular fueron realizadas con el programa NAMD [27] y los campos de fuerzas CHARMM27 [36] y CHARMM27rn [14]. Se utilizó un cluster tipo Beowulf de 10 procesadores, ensamblado en nuestro laboratorio con distribución ROCKS [1].

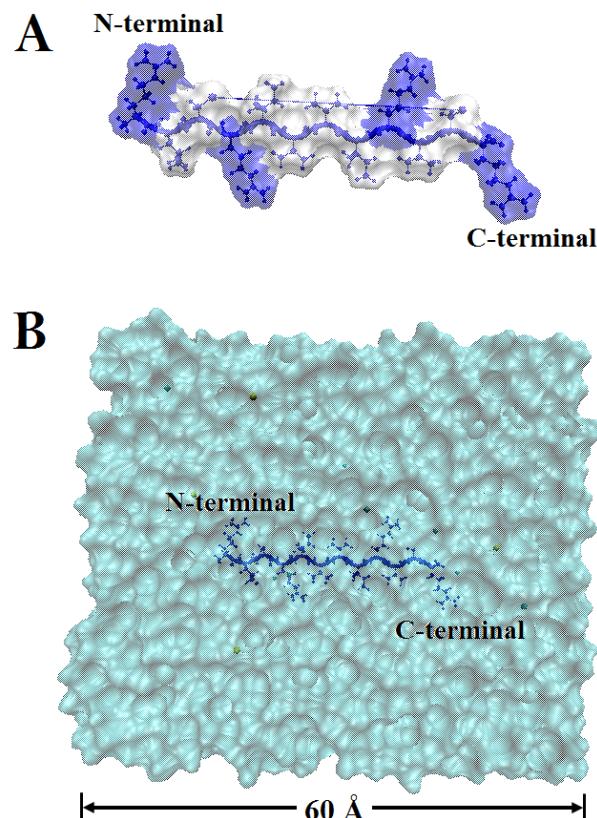
La simulaciones se realizaron con condiciones de frontera periódicas. Además, se empleó una distancia de interrupción (switchdist) de 8 Å, una distancia de corte (cutoff) de 12 Å y distancia de búsqueda (pairlistdist) de 13.5 Å. El tratamiento de las interacciones electrostáticas de largo alcance se realizó con el método de la malla de partículas de Ewald (PME) [5].

### Estructura tridimensional del Bactenecin

La estructura tridimensional del Bactenecin se generó computacionalmente. Primero, se construyó una estructura inicial del péptido a partir de su secuencia lineal RLCRIVVIRVCR con el programa VEGAZZ [26] (figura 1-A). Luego se colocó al péptido en una caja de agua de aproximadamente 60 Å con 8 iones de  $Cl^-$  y 4 de  $Na^+$  para neutralizar el sistema (figura 1-B), utilizando el programa VMD [10]. El sistema molecular resultante estaba compuesto de 19751 átomos.

La estructura de trabajo se generó mediante simulaciones de dinámica molecular, con el programa NAMD [27]. Primero, el sistema fue sometido a una minimización energética de 20 000 pasos; posteriormente, se lo ca-

lentó de 0K a 300K en 20 000 pasos y, finalmente, se lo equilibró durante 2 ns utilizando un ensamble NPT (a 300K y 1 atm).



**Figura 1:** A: Representación NewCartoon de la estructura de la cadena lineal del péptido. B: Sistema molecular Bactenecin-agua. Los gráficos se realizaron con el programa VMD [10].

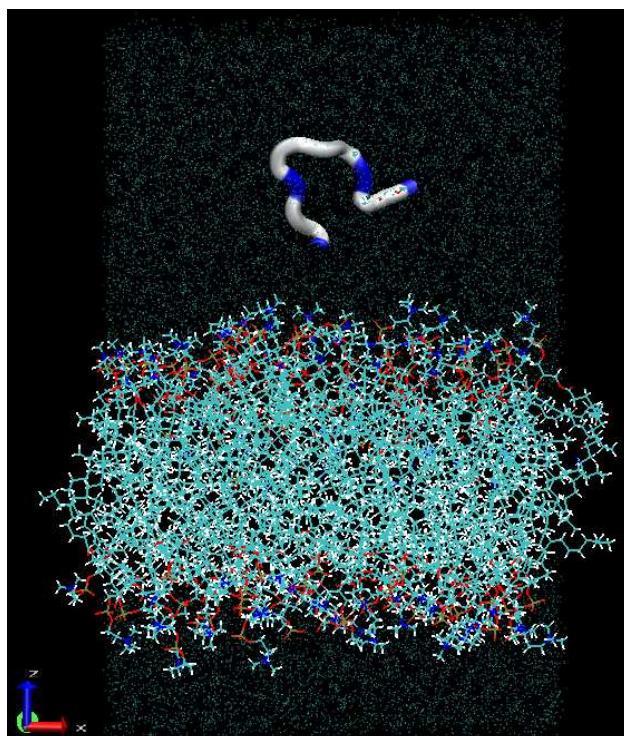
### Membrana lipídica

Como punto de partida, se utilizó la membrana pre-equilibrada de 72 lípidos de DPPC construida en el *Laboratory of Molecular and Thermodynamic Modeling* de la Universidad de Maryland [14]. A esta se le extrajeron las moléculas de agua presentes y se añadió una capa de agua de 40 Å sobre la capa superior y otra de 10 Å sobre la inferior, utilizando el programa VMD [10]. El sistema formado por 26 907 átomos fue sometido a una minimización energética (20 000 pasos), un calentamiento de 0K a 300K (20 000 pasos) y una equilibración de 2 ns en un ensamble NPT (a 300K y 1 atm), utilizando la plataforma NAMD [27] y con los parámetros descritos anteriormente.

### Sistema Bactenecin-Membrana

El sistema inicial Bactenecin-membrana (figura 2) se construyó a partir de las estructuras obtenidas separadamente para el Bactenecin y para la membrana, en las simulaciones descritas anteriormente. El Bactenecin se colocó de modo que la mínima distancia entre los átomos del péptido y los de la bicapa fuera de 3 Å. La orientación

inicial del péptido con respecto a la membrana se estableció de modo que el eje principal de inercia del péptido coincidiera con los ejes perpendicular al plano de la membrana (eje coordenado  $z$ ), y el segundo y tercer ejes principales coincidan con los ejes coordinados  $x$  e  $y$ , respectivamente. Finalmente, se extrajeron las moléculas de agua solapadas y se añadieron 4 iones de  $Cl^-$  para neutralizar el sistema. El número total de átomos en el sistema fue de 26 760. La preparación de los sistemas moleculares se lo hizo con el programa VMD [10].

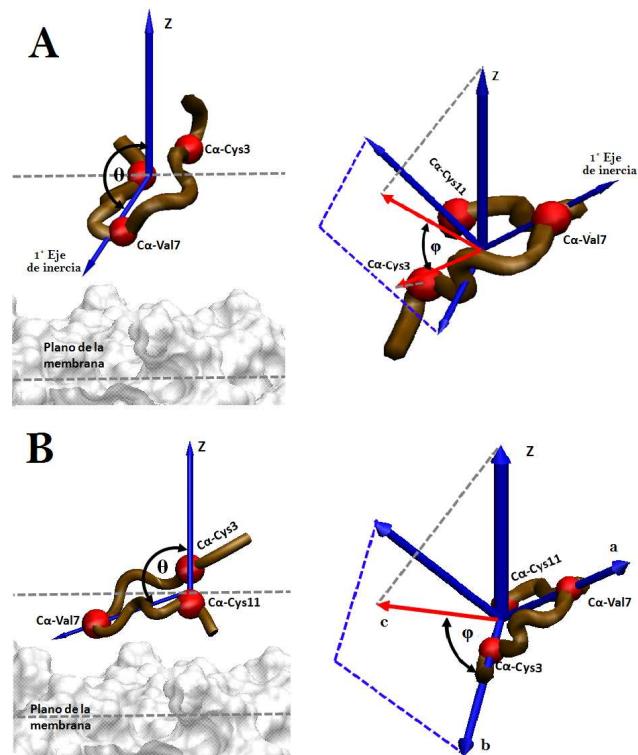


**Figura 2.** Sistemas moleculares utilizados en estudios de la interacción del Bactenecin con una bicapa lipídica de DPPC, mediante simulaciones de dinámica molecular.

El sistema Batenechin-membrana fue sometido a una minimización de energía (10000 pasos), un calentamiento de 300K a 310K (10000 pasos) y una equilibración durante 1 ns con restricciones. Se restringieron las posiciones de los carbonos alfa de los residuos Cys3, Val7 y Cys11, para que el sistema llegue al equilibrio sin cambiar la orientación inicial del péptido. Después, se equilibró el sistema durante 2ns, mediante un ensamblaje  $NPT$  a 310K y 1atm y bajo los mismos parámetros mencionados anteriormente. Con fines de comparación, también se realizaron simulaciones adicionales para los sistemas Bactenecin-agua y membrana-agua a 310 K por 2 ns.

La orientación del péptido respecto a la membrana durante la simulación se la realizó con dos métodos diferentes. Cada uno de estos utilizan dos ángulos, uno de inclinación ( $\theta$ ) y el otro de rotación ( $\phi$ ), definidos con respecto a sistemas de ejes específicos. El primer método considera los ejes principales de inercia, y es una adaptación del método planteado por Lee *et al* [16] para describir la orientación de estructuras tipo  $\beta$ -hairpin. En este método (figura 3-A), el ángulo de inclinación es el que

forma el primer eje principal de inercia con la normal a la membrana. El ángulo de rotación es el formado por las proyecciones del eje  $z$  y del vector posición del átomo  $C_\alpha$ -Cys3 sobre el plano perpendicular al primer eje de inercia. En el segundo método (figura 3-B), propuesto en el presente trabajo, el ángulo de inclinación se define por el formado por el vector  $\vec{a}$ , que pasa por el carbono alfa del residuo Val7, perpendicularmente a la línea que une los carbonos alfa de los residuos Cys3-Cys11, con el eje perpendicular al plano de la membrana. El ángulo de rotación corresponde al formado por el vector  $\vec{b}$ , que une los carbonos alfa de los residuos Cys3-Cys11, y el vector  $\vec{c}$ , que es la proyección del eje  $z$  en el plano perpendicular a  $\vec{a}$  que pasa por  $\vec{b}$ ). El signo del ángulo de rotación es positivo si  $(\vec{b} \times \vec{c})$  está en la dirección del vector  $\vec{a}$ , y negativo en el caso contrario.



**Figura 3.** Sistemas ángulos, inclinación  $\theta$  y rotación  $\phi$ , utilizados para definir la orientación de la estructura del Bactenecin. **A:** Sistema basado en los ejes principales de inercia. **B:** Sistema propuesto en este trabajo.

### 3 Resultados

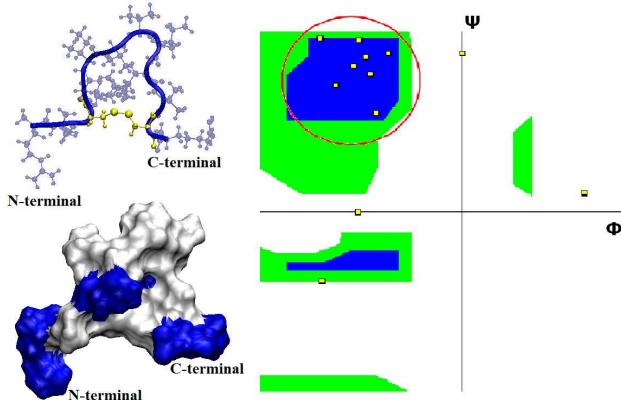
#### Estructura inicial del Bactenecin

La estructura del Bactenecín obtenida luego de 2 ns de simulación tiene características de lazo ( $\beta$ -hairpin). Según se observa en el correspondiente mapa de Ramacandran (figura 4), ocho de los residuos tienen ángulos diedros ( $\psi$  y  $\phi$ ) con valores correspondientes a las estructuras  $\beta$  (región delimitada por la circunferencia). La estructura es estabilizada por la presencia del enlace disulfuro entre

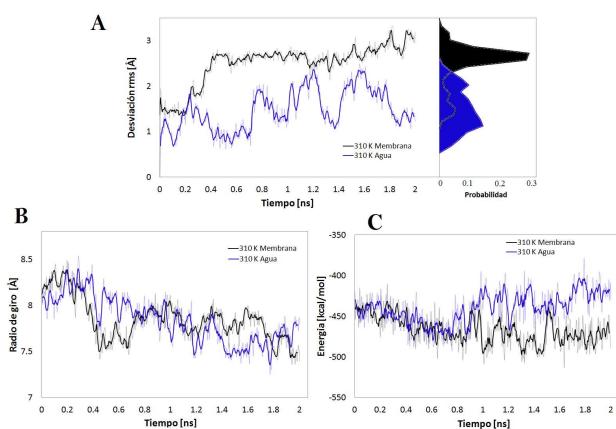
los residuos Cys3 y Cys11.

## Efecto de la membrana en la estructura del Bactenecin

La presencia de la membrana afecta significativamente la estructura del Bactenecín. La desviación *rms* del péptido es mayor y más estable en presencia de membrana (figura 5-A), a pesar de que el radio de giro del Bactenecin es bastante similar en ambos ambientes (figura 5-B). La dispersión de las desviaciones *rms* del péptido en agua son mayores. A su vez, se observa que durante casi la mitad de la simulación, la energía interna del péptido es similar en los dos ambientes: acuoso y en presencia de la membrana; sin embargo, la energía interna se hace menor en el segundo caso (figura 5-C).



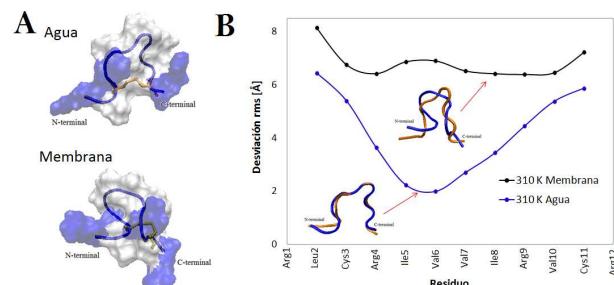
**Figura 4.** Estructura tridimensional tipo lazo ( $\beta$ -hairpin), regiones hidrofóbica (blanca) y cargada (azul). El mapa de Ramachandran de la estructura obtenida para el Bactenecin. Los gráficos se realizaron con el programa VMD [10].



**Figura 5.** Evolución de los parámetros estructurales del Bactenecin durante la equilibración en agua y en presencia de la membrana. **A:** desviación rms con respecto a la estructura inicial. **B:** radio de giro. **C:** Energía

La figura 6-A muestra las estructuras obtenidas para el Bactenecin luego de 2 ns de equilibración en agua y en presencia de la membrana. El cálculo de la desviación *rms* por residuos de estas estructuras resultantes respecto a la estructura inicial (figura 6-B) muestra que la es-

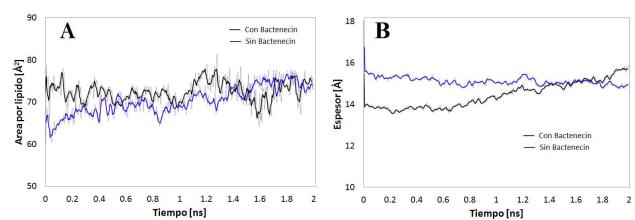
tructura del péptido en ausencia de la membrana es bastante dinámica en los extremos, mientras que en su zona central (entre los residuos Arg4 y Ile8) no tiene mucha movilidad. Por otro lado, en presencia de la membrana, se observa que prácticamente toda la estructura del péptido tiene una movilidad semejante.



**Figura 6.** **A:** Estructura del Bactenecin luego de 2 ns de simulación en agua y en presencia de la membrana. **B:** Desviaciones rms de los residuos de estas estructuras con respecto a la estructura inicial. Para el cálculo de las desviaciones rms por residuo, se asignó a cada residuo el valor promedio de la desviación rms de la región de tres residuos vecinos.

## Influencia del Bactenecin en la estructura de la membrana

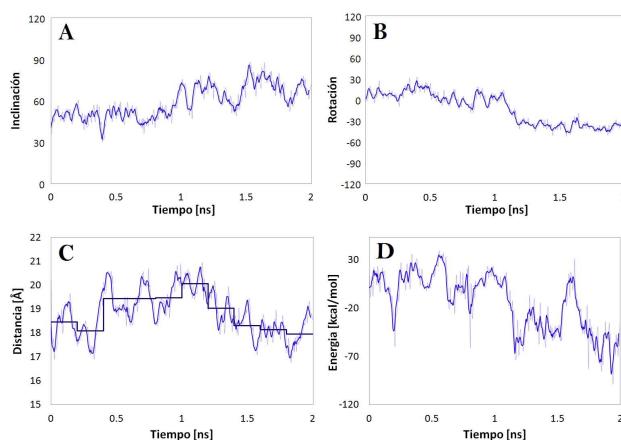
Los parámetros estructurales de la membrana no se vieron afectados por la presencia del Bactenecin durante los 2 ns de simulación. La figura 7 muestra que tanto el área por lípido como el espesor de la bicapa no se ven afectados por la presencia del péptido.



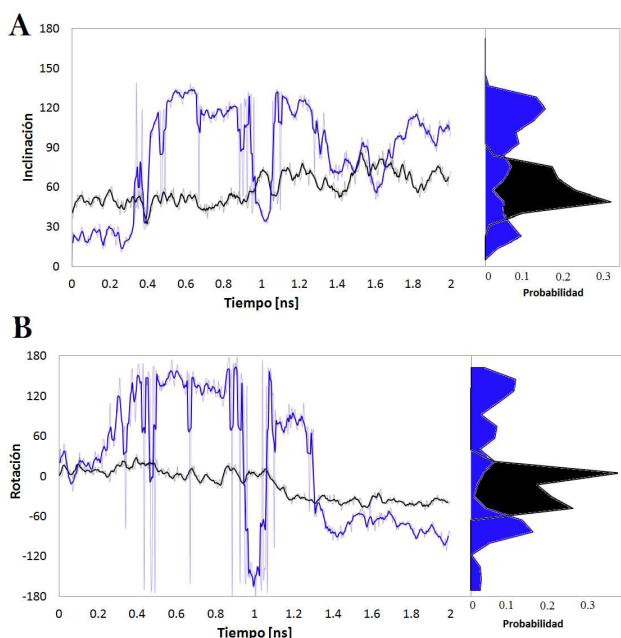
**Figura 7.** Evolución de los parámetros estructurales de la membrana. **A:** área por lípido en la bicapa. **B:** espesor de la bicapa.

## Comportamiento del Bactenecin en presencia de la membrana

El efecto más notable de la membrana en el comportamiento del Bactenecín es en su orientación. El ángulo de inclinación cambió desde  $37^\circ$  hasta  $66^\circ$  (figura 8-A) y el ángulo de rotación desde  $7^\circ$  hasta  $-39^\circ$  (figura 8-B). Por otro lado, la distancia entre el péptido y la membrana varió muy poco, sin embargo puede apreciarse un ligero acercamiento entre el péptido y la membrana al final de la simulación (figura 8-C). El estado final del Bactenecin tiene menor energía que al comienzo (figura 8-D).



**Figura 8.** Evolución de los parámetros representativos del Bactenecin en presencia de la membrana. **A:** Ángulo de inclinación. **B:** Ángulo de rotación **C:** Distancia perpendicular entre el centro de masa del Bactenecin y el centro de masa de los átomos de fósforo de la capa de la membrana más cercana al péptido. **D:** Energía de interacción (electrostática y de Van der Waals) entre el péptido y la membrana.



**Figura 9.** Evolución de la orientación del Bactenecin durante la equilibración, según el métodos propuestos por Lee et al [16] (líneas azules) y el propuesto en el presente trabajo (líneas negras). **A:** inclinación. **B:**rotación

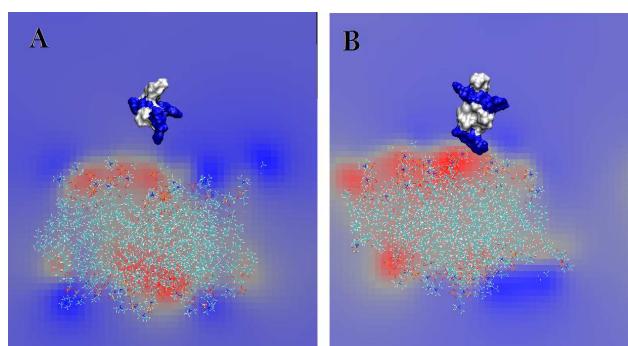
El uso de las definiciones planteadas por Lee [16] para los ángulos de inclinación y rotación del péptido para evaluar la orientación de este durante la simulación nos arrojan curvas poco suaves, mientras que al utilizar la variación propuesta en este artículo, se encuentran curvas más suaves y fáciles de interpretar (figura 9). Correspondientemente, la dispersión de los valores de los ángulos, obtenidos con nuestras definiciones, son menores.

## 4 Conclusiones y Discusión

Simulaciones de dinámica molecular revelaron detalles estructurales del comportamiento del péptido antimicrobiano Bactenecin en las cercanías a una membrana lipídica en la escala de los nanosegundos. En primer lugar, se encontró que el Bactenecin es relativamente más estable en la presencia de la membrana. En segundo lugar, la interacción con la membrana hace que el Bactenecin se oriente de una forma específica y se aproxime a esta. La orientación alcanzada por el Bactenecin luego de 2 ns de simulación hace suponer que este es un efecto de la interacción electrostática.

La mayor estabilidad del Bactenecin en presencia de la membrana se revela en las características estructurales y en su contenido energético. Las conformaciones en presencia de la membrana presentan desviaciones *rms* que fluctúan menos en presencia de la membrana. Por otro lado, las conformaciones del péptido son menos energéticas en la presencia de la membrana.

La orientación del péptido con respecto a la membrana se describe adecuadamente utilizando dos ejes definidos en base a elementos estructurales característicos. Uno de los ejes está definido por la línea que une los carbonos alfa de los residuos Cys3 y Cys11. El segundo eje es perpendicular al anterior y pasa por el carbono alfa del residuo Val7. Este último eje tiene una dirección cercana al eje principal de inercia de la estructura. La orientación del péptido descrita con ayuda de estos ejes varía de una forma suave si la comparamos con la descripción obtenida utilizando los ejes principales de inercia.



**Figura 10.** Potencial electrostático producido por la membrana bilipídica calculado con el programa VMD [10]. Corte paralelo al plano *xy* que pasa por el centro de masa de la bicapa. Las figuras corresponden a los potenciales al inicio textbfA y final C de la equilibración.

La tendencia del péptido a orientarse y acercarse a la membrana observada en la parte final de la simulación de 2 ns puede entenderse al considerar el potencial eléctrico asociado a la membrana. La figura 10 muestra que las argininas, cargadas positivamente, que se encuentran en los extremos del péptido se han acercado a las regiones de potencial negativo (color rojo) presentes en la membrana, al final de la simulación. Esto es consistente con la hipótesis de que la interacción electrostática es la causa del primer acercamiento del Bactenecin hacia

la membrana. Más tiempo de simulación se hace necesario para observar los eventos que tendrían lugar cuando el Bactenecin entra en contacto directo con la membrana.

## Referencias

- [1] Rocks, open-source toolkit for real and virtual clusters, <http://www.rocksclusters.org/wordpress>, agosto 2011.
- [2] C. Appelt, F. Eisenmenger, R. Kuhne, P. Schmieder, and J. Soderhall. Interaction of the antimicrobial peptide cyclo(rrwwrf) with membranes by molecular dynamics simulations. *Biophysical Journal*, 89:2296–2306, 2005.
- [3] K. Brogden. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology*, 3:238–250, 2005.
- [4] C. Shepherd, H. Vogel, and P. Tielemans. Interactions of the designed antimicrobial peptide mb21 and truncated dermaseptin s3 with lipid bilayers: molecular dynamics simulations. *Biochem J*, 730:233–243, 2003.
- [5] P. Ewald. Die berechnung optischer und elektrostatischer gitterpotentiale. *Ann. Phys.*, 369:253–287, 1921.
- [6] A. Giuliani, G. Pirri, and S. Nicoletto. Antimicrobial peptide: an overview of a promising class of therapeutics. *Central European Journal of Biology*, 14:1–33, 2007.
- [7] Y. Gofman, S. Linserand, A. Rzeszutek, D. Shental-Bechor, S. Funari, N. Ben-Tal, and R. Willumeit. Interaction of an antimicrobial peptide with membranes: Experiments and simulations with nkcs. *J. Phys. Chem. B*, 114:4230–4237, 2010.
- [8] R. Hancock. Cationic peptides: a new source of antibiotics. *Trends in Biotechnology*, 16:82–88, 2008.
- [9] R. Hancock and D. Chapple. Peptide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43:1317–1323, 1999.
- [10] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten. Vmd - visual molecular dynamics. *J. Molec. Graphics*, 14:33–48, 1996.
- [11] H. Jang, B. Ma, H. Woolf, and R. Nussinov. Interaction of protegrin-1 with lipid bilayers: membrane thinning effect. *Biophysical Journal*, 91:2848–2859, 2006.
- [12] S. Kandasamy and R. Larson. Molecular dynamics study of the lung surfactant peptide sp b1 25 with dppc monolayers: Insights into interactions and peptide position and orientation. *Biophysical Journal*, 88:1577–1592, 2005.
- [13] H. Khandelia and Y. Kaznessis. Structure of the antimicrobial beta-hairpin peptide protegrin-1 in a dlpc lipid bilayer investigated by molecular dynamics simulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768:509–520, 2007.
- [14] J. Klauda. Laboratory of molecular and thermodynamic modeling, university of maryland, <http://terpconnect.umd.edu/~jbklauda/research/download.html>, Agosto 2011.
- [15] A. Langham and Y. Kaznessis. Molecular simulations of antimicrobial peptides. *Methods Mol Biol*, 618:267–285, 2010.
- [16] J. Lee, S. Ham, and W. Im. Beta-hairpin restraint potentials for calculations of potentials of mean force as a function of beta-hairpin tilt, rotation, and distance. *J Comput Chem*, 30:1334–1343, 2009.
- [17] W. Lee, ST Yang, HJ Kim, SK Lee, HH Jung, SY Shin, and JI Kim. Different modes of antibiotic action of homodimeric and monomeric bactenecin, a cathelicidin-derived antibacterial peptide. *BMB reports*, 42:586–592, 2009.
- [18] E. Lindahl and M. Sansom. Membrane proteins: molecular dynamics simulations. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 18:425–431, 2008.
- [19] A. Lopez, A. Vázquez, M. Burboa, L. Gutiérrez, J. Ruiz, and M. Valdez. Interaction of the cationic peptide bactenecin with phospholip monolayers at the air-water interface: I interaction with 1,2-dipalmitoyl-sn-glycerol-3-phosphatidylcholine. *J. Phys. Chem. B*, 113:9802–9810, 2009.
- [20] A.B. López-Oyama, P. Taboada, M.G. Burboa, E. Rodríguez, V. Mosquera, and M.A. Valdez. Interaction of the cationic peptide bactenecin with mixed phospholipid monolayers at the air-water interface. *J Colloid Interface Sci*, 1:279–288, 2011.
- [21] C. Lumb, Ju He, Yi Xue, P. Stansfeld, R. Stahelin, T. Kutateladze, and Mark S.P. Sansom. Biophysical and computational studies of membrane penetration by the grp1 pleckstrin homology domain. *Structure*, 19:1338–1346, 2011.
- [22] K. Matsuzaki. Why and how are peptide-lipid interactions utilized for selfdefense? magainins and tachyplesins as archetypes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1462:1–10, 1999.
- [23] F. Mehrnejad and M. Zarei. Molecular dynamics simulation study of the interaction of piscidin 1 with dppc bilayers: Structure-activity relationship. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 27:551–559, 2010.
- [24] S. Palma. Peptides as toxin/defensins. *Amino Acids*, 40:1–4, 2011.

- [25] Y. Park and K. Hahm. Antimicrobial peptides (amps): peptide structure and mode of action. *J Biochem Mol Biol.*, 38:507–516, 2005.
- [26] A. Pedretti, L. Villa, and G. Vistoli. Vega - an open platform to develop chemo-bio- informatics applications, using plug-in architecture and script programming. *J. Comp. Aid. Mol. Des.*, 18:167–173, 2004.
- [27] J. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshi, E. Villa, C. Chipot, R. Skeel, L. Kale, and K. Schulten. Scalable molecular dynamics with namd. *Journal of Computational Chemistry*, 26:1781–1802, 2005.
- [28] J. Pimthon, R. Willumeit, A. Lendlein, and D. Hofmann. Membrane association and selectivity of the antimicrobial peptide nk-2: a molecular dynamics simulation study. *J Pept Sci.*, 15:654–667, 2009.
- [29] S.W. Radermacher, V.M. Schoop, and H.J. Schluesener. Bactenecin, a leukocytic antimicrobial peptide, is cytotoxic to neuronal and glial cells. *Journal of Neuroscience Research*, 36:657–662, 1993.
- [30] P. Raj, T. Karunakaran, and D. Sukumaran. Synthesis, microbicidal activity, and solution structure of the dodecapeptide from bovine neutrophils. *Biopolymers*, 53:281–292, 2000.
- [31] M. Rizza, P. Dellavalle, R. Narancio, A. Cabrera, and F. Ferreira. Biomolecules as host defense weapons against microbial pathogens. *Recent Patents on DNA and Gene Sequences*, 15:82–96, 2008.
- [32] D. Romeo, B. Skerlavaj, M. Bolognesi, , and R. Gennero. Structure and bactericidal activity of an antibiotic dodecapeptide purified from bovine neutrophils. *The Journal of Biological Chemistry*, 263:9573–9575, 1988.
- [33] Y. Shai. Mechanism of the binding, insertion and destabilization phospholipid bilayer membranes by  $\alpha$ -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim. Biophys. Acta*, 1462:55–70, 1999.
- [34] Y. Shai. Mode of action of membrane active antimicrobial peptides. *Biopolymers*, 66:236–248, 2002.
- [35] N. Sitaram and R. Nagaraj. Interaction of antimicrobial peptides with biological and model membranes: structural and charge requirements for activity. *Biochim Biophys Acta*, 1462:25–94, 1999.
- [36] K. Vanommeslaeghe, E. Hatcher, C. Acharya, S. Kundu, S. Zhong, J. Shim, E. Darian, O. Guvench, P. Lopesand I. Vorobyov, and A. D. MacKrell Jr. Charmm general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the charmm all-atom additive biological force fields. *Journal of Computational Chemistry*, 31:671–690, 2010.
- [37] V. Vivcharuk and Y. Kaznessis. Free energy profile of the interaction between a monomer or a dimer of protegrin-1 in a specific binding orientation and a model lipid bilayer. *J. Phys. Chem. B*, 114:2790–2797, 2010.
- [38] M. Wu. *Characterization of Bactenecin: A small antimicrobial cationic peptide*. University of British Columbia. PhD thesis.
- [39] M. Wu and R. Hancock. Interaction of the cyclic antimicrobial cationic peptide bactenecin with the outer and cytoplasmic membrane. *The Journal of Biological Chemistry*, 274:29–35, 1999.
- [40] M. Wu, E. Maier, R. Benz, and R.E.W. Hancock. Mechanism of interaction of different classes of cationic antimicrobial peptides with planar bilayers and with the cytoplasmic membrane of escherichia coli. *Biochemistry*, 38:7235–7242, 1999.
- [41] M. Yeaman and N. Yount. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev*, 55:27–55, 2003.
- [42] M. Zasloff. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415:389–395, 2002.