

## 基于温度副本交换分子动力学模拟方法研究 温度致 H1 小肽结构变化特征\*

曹赞霞 王吉华\*\*

(山东省高校生物物理重点实验室(德州学院), 德州 235023)

**摘要** 采用 GROMOS 43A1 力场, 用温度副本交换分子动力学模拟方法研究水溶液中 H1 小肽在 4 个不同温度下的结构特征. 选择 H1 小肽的初始构象分别为  $\alpha$  螺旋和  $\beta$  折叠片, 完成了两组独立的 36 个温度副本交换的分子动力学模拟, 一组从  $\alpha$  螺旋出发的模拟用来对该小肽的结构特征进行研究, 另一组从  $\beta$  折叠片出发的模拟用于验证构象采样的收敛性, 每个副本的模拟时间为 300 ns, 共计模拟时间长达 21.6  $\mu$ s. 在此基础上, 研究了 H1 小肽在温度 300K、330K、350K 和 370K 下的结构特征, 分析了其主链二面角分布、天然氢键数、 $\beta$  转角形成概率以及不同温度下偏好采样构象的变化特征等. 模拟结果表明, 在 4 个不同温度下, 均能够采样到同  $\beta$  折叠片结构的 C $\alpha$  原子均方根偏差最小为 0.05 nm 的构象类, 该构象类在 4 个不同温度 300K、330K、350K 和 370K 下分别包含了全部构象的 39%、23%、13% 和 11%. GROMOS 43A1 力场在刻画小肽的结构方面具有一定的精度, 但是在描述氢键方面仍需要加强, H1 小肽在不同温度下结构特征的比较能够为分子力场的优化提供重要的帮助.

**关键词** H1 小肽, 副本交换, 分子力场, 分子动力学模拟

**学科分类号** Q615, Q7

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00616

自从 1977 年有关牛胰岛素抑制剂的分子动力学模拟<sup>[1]</sup>报道以来, 分子动力学模拟方法<sup>[2-7]</sup>已经成为生物大分子研究的一种重要工具, 它能够在原子水平刻画生物大分子构象的时空分布以及动力学和热力学性质, 可为实验研究提供重要指导和补充.

当前, 困扰蛋白质的分子动力学模拟有两个主要瓶颈, 其一是经验分子力场的准确性<sup>[8-10]</sup>; 其二是在高维构象空间采样的不充分性<sup>[11]</sup>. 目前, 围绕这两个问题已经开展了大量研究工作.

已有研究表明, 叙利亚仓鼠的普列昂蛋白残基片段 109~122(H1 小肽)对蛋白质从  $\alpha$  螺旋结构向  $\beta$  折叠片结构转变起着很重要的作用. 在四氟乙烯或者近似膜的环境中, H1 小肽呈  $\alpha$  螺旋构象. 但是, 很多实验结果指出, H1 小肽在水溶液中会形成  $\beta$  折叠片构象<sup>[12-14]</sup>. 因此, 研究人员以 H1 小肽作为研究对象, 用传统分子动力学模拟方法研究该小肽从  $\alpha$  螺旋向  $\beta$  折叠转变的机制<sup>[14-15]</sup>, 但是, 这些研究都是基于同一温度.

本文基于温度副本交换分子动力学模拟方法 (T-REMD)<sup>[16-17]</sup>, 采用 GROMOS 43A1 力场<sup>[18]</sup>和充

分含水模型, 对 H1 小肽完成了两组独立的 36 个副本交换的分子动力学模拟, 每个副本的模拟时间为 300 ns, 分子动力学模拟时间共计 21.6  $\mu$ s. 在此基础上, 研究了水溶液中 H1 小肽在 4 个不同温度 300K、330K、350K 和 370K 下的结构特征, 分析了 H1 小肽主链二面角分布、天然氢键个数、C $\alpha$  原子同  $\beta$  折叠片结构的均方根偏差(RMSD)、 $\beta$  转角的形成概率以及不同温度下偏好采样的构象变化特征. 这对揭示不同温度下 H1 小肽的结构特征、了解其折叠机制以及改进分子力场的精确度有重要的启迪和帮助.

### 1 材料与方法

模拟体系选择 H1 小肽, 该小肽为叙利亚仓鼠

\* 国家自然科学基金(30970561)和山东省自然科学基金(2009ZRA14027, 2009ZRA14028)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 0534-8985933, E-mail: jhwyh@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-10-30, 接受日期: 2009-12-16

的普列昂蛋白残基片段 109~122, 序列为 MKHMAGAAAAGAVV<sup>[12-13, 19-20]</sup>,  $\beta$  转角为 A5-G6-A7-A8. H1 小肽在水溶液中形成  $\beta$  折叠片. 为了同实验条件保持一致<sup>[12]</sup>, 将该小肽的 N 端酰胺化, 把 C 端乙酰化.

利用 GROMACS 软件包<sup>[21]</sup>, 采用 GROMOS 43A1 力场, 对 H1 小肽在 NPT 系统下进行分子动力学模拟. 选用 SPC 水模型<sup>[22]</sup>, H1 小肽被显式溶剂化在一个周期性大小合适的截断八面体中, 溶质分子同盒子边缘之间的最小距离设定为 0.8 nm. 带电基团选用其在 pH 值为 7 以下的质子化状态. 对模拟体系加入一个氯离子使得整个体系的净电荷为 0.

采用双阈值法<sup>[23]</sup>和反应场近似来处理原子之间的非键相互作用, 即对距离小于 0.8 nm 的短程相互作用, 每步进行计算, 距离介于 0.8 nm 和 1.4 nm 之间的中程相互作用, 每 10 步更新一次, 对距离超过 1.4 nm 的静电相互作用, 利用反应场近似来处理, 其中水的介电常数设为 54<sup>[24]</sup>. 通过与一个外界热浴弱耦合<sup>[25]</sup>来保持体系为常温和常压, 弛豫时间为 0.1 ps. 模拟步长为 2 fs. 用 SHAKE 算法<sup>[26]</sup>固定所有的共价键长, 相对偏差设为  $10^{-4}$ . 每 0.2 ps 记录一次坐标和能量.

为了对 H1 小肽的构象空间进行充分采样, 我们选择了温度副本交换的分子动力学模拟方法 (T-REMD), 温度范围为 273~370K, 采用 36 个副本, 温度分布为: 273, 275, 278, 280, 283, 285, 288, 290, 293, 295, 298, 300, 303, 306, 309, 312, 314, 317, 320, 322, 325, 328, 330, 334, 337, 340, 343, 345, 348, 350, 354, 357, 360, 363, 367 和 370K. 每个副本从理想的  $\alpha$  螺旋结构出发并在各自的温度平衡 100 ps, 接着进行 300 ns 的副本交换分子动力学模拟, 副本之间每 0.1 ps 基于 Metropolis 准则尝试交换一次, 每 0.2 ps 记录构象的坐标和能量, 选取温度为 300、330、350 和 370 K 轨迹的最后 100 ns 的数据来进行分析研究. 同样, 我们从  $\beta$  折叠片结构出发完成相同的温度副本交换分子动力学模拟, 用于验证构象采样的收敛性. 模拟时间共计 21.6  $\mu$ s.

## 2 结果与讨论

### 2.1 温度副本交换分子动力学模拟

有效的温度副本交换分子动力学模拟方法要求不同温度下的副本能有充分的交换(交换概率大于 0.1). H1 小肽在模拟中相邻副本之间的交换概率在

25%到 40%之间, 表明副本个数是充足的.

### 2.2 H1 小肽的主链二面角分布

这部分分析了  $\beta$  折叠片中残基(包括除了甘氨酸之外的残基 1~5 和 8~13)的主链二面角分布, 把不同残基的数据放在一起进行分析. 基于分子动力学模拟, 计算出平均力势, 得到了每个残基的 Ramachandran 二面角分布图(图 1). 图 1 表明不同温度下 H1 小肽的二面角分布有一定相似性. 属于  $\beta$  折叠片中的残基大部分分布在  $\beta$  极小区域, 其他区域也会有少量的分布. 在 Ramachandran 二面角分布图中, 不同区域定义如下<sup>[27]</sup>.  $\alpha$  螺旋区域:  $-180^\circ < \varphi < 0^\circ$  和  $-120^\circ < \psi < 30^\circ$ ; 过渡区域:  $-180^\circ < \varphi < 0^\circ$  和  $30^\circ < \psi < 90^\circ$ ;  $\beta$  折叠区域:  $-180^\circ < \varphi < 0^\circ$  和  $90^\circ < \psi < 180^\circ$  或者  $-180^\circ < \psi < -120^\circ$ . 在 4 个不同温度 (300, 330, 350, 370 K) 下, 对  $\beta$  折叠片结构里的残基进行采样, 二面角落在  $\beta$  折叠区域的概率分别为 75%、71%、68%和 66%, 二面角落在  $\alpha$  螺旋区域的概率分别为 13%、16%、18%和 19%. 随着温度的增高, 残基落在  $\alpha$  螺旋区域的概率逐渐增加. 同时, 我们使用 STRIDE<sup>[28-29]</sup>软件分别计算了 4 个不同温度下形成螺旋结构(包括  $\alpha$  螺旋和  $3_{10}$  螺旋)的概率, 结果表明, 螺旋结构的构象所占的概率仅为 1%~2%, 与温度无关. 这个结果与实验以及一些理论计算结果是相符合的, H1 小肽在水溶液中很难形成螺旋结构.

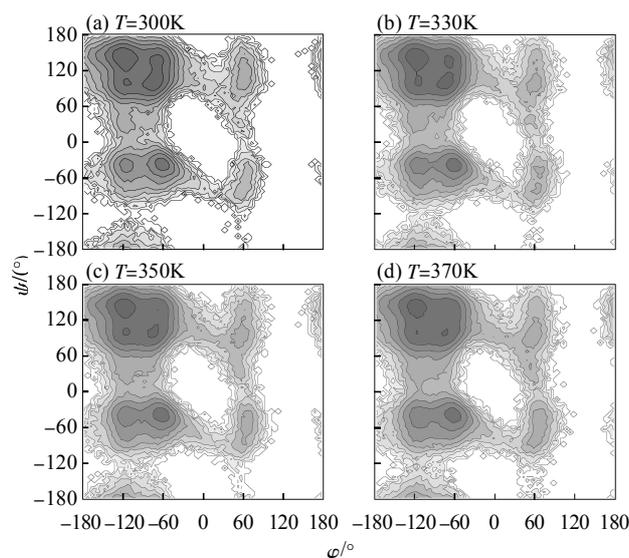
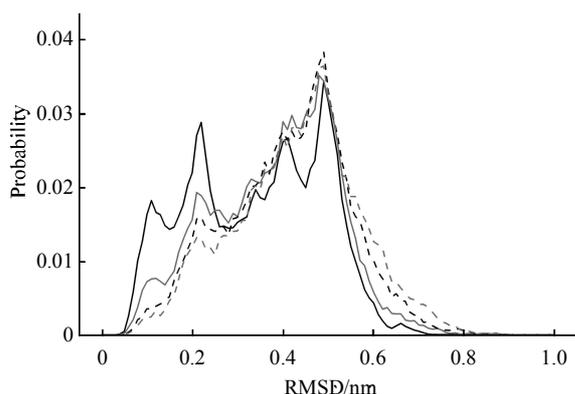


Fig. 1 Potential of mean forces obtained from  $(\varphi, \psi)$  distributions of residues contained in the native secondary structure excluding glycine

Graph (a~d) correspond to the simulation at four different temperatures respectively. The dark gray regions correspond to the lowest energy areas. Neighboring contour lines are separated by 2 kJ/mol.

### 2.3 H1 小肽相对于 $\beta$ 折叠结构的均方根偏差

实验结果指出, H1 小肽在水溶液中存在稳定的  $\beta$  折叠结构. 本文中所采用的  $\beta$  折叠结构是由 Daidone 博士提供的模型结构<sup>[30]</sup>, 此模型结构与 X 射线晶体衍射所得到的低分辨率结构<sup>[13]</sup>以及核磁共振所得到的化学位移<sup>[12]</sup>相符合. 基于对 H1 小肽的分子动力学模拟, 我们计算了 H1 小肽在模拟中所采到的构象相对于模型  $\beta$  折叠结构的  $C_{\alpha}$  原子位置均方根偏差(RMSD)(图 2). 结果表明, 在 4 个不同的温度下, 均能够采到相对于  $\beta$  折叠结构偏差很小的构象, RMSD 约为 0.05 nm, 但是随着温度的升高, 采到 H1 小肽  $\beta$  折叠结构的比率明显减少. 这一方面说明, 利用 GROMOS 43A1 力场对该小肽进行分子动力学模拟, 能够得到同实验结果比较相符合的结构, 采样结果是比较可靠的; 另一方面也表明, 随着模拟温度的升高, H1 小肽的稳定性降低.



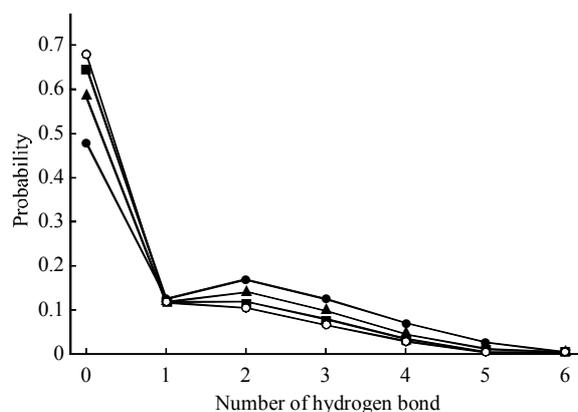
**Fig. 2 Distributions of the positional root mean square deviations (RMSD) from  $\beta$ -sheet structures for the H1 peptide simulated at different temperatures**

Only the  $C_{\alpha}$  atoms have been considered. —: 300K; ---: 330K; .....: 350K; -·-·-: 370K.

### 2.4 H1 小肽二级结构中氢键的稳定性

计算了 H1 小肽在  $\beta$  折叠结构中存在的二级结构氢键数目, 并计算了不同温度下这些氢键数在模拟过程中的变化(图 3). 氢键形成必须满足下列条件: 供体 - 氢 - 受体的角度大于  $135^{\circ}$ , 氢原子与受

体原子之间的距离小于  $2.5\text{\AA}$ . 图 3 表明, 在 4 种不同温度下, 形成氢键的个数都比较少, 而且随着温度的升高, 形成氢键的个数会下降.



**Fig. 3 Distributions of the number of native hydrogen bonds instantaneously maintained for H1 peptide simulated at different temperatures**

Only the hydrogen bonds in secondary structures have been considered. Criteria for hydrogen bonds are that the donor-hydrogen-acceptor angle  $>135^{\circ}$  and the distance between the hydrogen and the acceptor atom  $<2.5\text{\AA}$ . ●—●: 300K; ▲—▲: 330K; ■—■: 350K; ◇—◇: 370K.

用  $HB_{i\sim j}$  来表示第  $i$  个残基的酰胺氢和第  $j$  个残基的羰基氧之间形成的氢键. 在 300K 时, 所采到的构象形成  $HB_{1\sim 13}$ 、 $HB_{3\sim 10}$ 、 $HB_{5\sim 8}$ 、 $HB_{8\sim 5}$ 、 $HB_{10\sim 3}$  和  $HB_{13\sim 1}$  的概率分别为 0.11、0.11、0.37、0.24、0.33 和 0.12. 在 330K 时, 采到的构象形成  $HB_{1\sim 13}$ 、 $HB_{3\sim 10}$ 、 $HB_{5\sim 8}$ 、 $HB_{8\sim 5}$ 、 $HB_{10\sim 3}$  和  $HB_{13\sim 1}$  的概率分别为 0.05、0.10、0.27、0.19、0.25 和 0.07. 在 350K 时, 采到的构象形成  $HB_{1\sim 13}$ 、 $HB_{3\sim 10}$ 、 $HB_{5\sim 8}$ 、 $HB_{8\sim 5}$ 、 $HB_{10\sim 3}$  和  $HB_{13\sim 1}$  的概率分别为 0.03、0.09、0.22、0.16、0.19 和 0.05. 在 370K 时, 采到的构象形成  $HB_{1\sim 13}$ 、 $HB_{3\sim 10}$ 、 $HB_{5\sim 8}$ 、 $HB_{8\sim 5}$ 、 $HB_{10\sim 3}$  和  $HB_{13\sim 1}$  的概率分别为 0.03、0.08、0.19、0.15、0.17 和 0.04 (表 1). 结果表明: H1 小肽形成氢键  $HB_{1\sim 13}$ 、 $HB_{3\sim 10}$  和  $HB_{13\sim 1}$  的概率比较小, 两端的氢键不容易形成.

**Table 1 The respective probabilities of conformation with  $HB_{1\sim 13}$ ,  $HB_{3\sim 10}$ ,  $HB_{5\sim 8}$ ,  $HB_{8\sim 5}$ ,  $HB_{10\sim 3}$ ,  $HB_{13\sim 1}$  at different temperatures**

	$HB_{1\sim 13}$	$HB_{3\sim 10}$	$HB_{5\sim 8}$	$HB_{8\sim 5}$	$HB_{10\sim 3}$	$HB_{13\sim 1}$
300K	0.11	0.11	0.37	0.24	0.33	0.12
330K	0.05	0.10	0.27	0.19	0.25	0.07
350K	0.03	0.09	0.22	0.16	0.19	0.05
370K	0.03	0.08	0.19	0.15	0.17	0.04

H1 小肽所包含的原子数比较少, 当某个构象同  $\beta$  折叠片结构之间的 RMSD 值接近 0.25 nm 时, 这个构象可能保持  $\beta$  折叠片结构, 也可能形成去折叠构象. 这个时候, 天然氢键形成的数目同样被用来判断一个构象是否同天然构象接近. 对 H1 小肽而言, 当折叠构象的 RMSD 小于 0.25 nm, 同时 6 个天然氢键中的 3 个形成时, 我们就认为 H1 小肽的这个构象形成了  $\beta$  折叠片结构. 计算结果指出, 在这 4 个不同的温度下,  $\beta$  折叠片结构形成的概率分别为 19%、10%、7% 和 6%. 因此, 在 4 个不同的温度下, 我们均能得到 H1 小肽的  $\beta$  折叠构象, 但是  $\beta$  折叠构象所占的概率都很小, 而且随着温度的升高, 形成  $\beta$  折叠构象的概率会逐渐减小.

## 2.5 H1 小肽 $\beta$ 转角形成

氢键和  $\beta$  转角是  $\beta$  折叠片形成过程中两个主要的影响因素. 基于模拟结果, 我们计算了 H1 小肽模拟构象中形成  $\beta$  转角的构象个数. 用  $\text{Turn}_{i\sim j}$  来描述残基  $i$  和  $j$  之间形成的  $\beta$  转角, 其他类同. 在软件 STRIDE 中, 基于主链二面角以及氢键能量来判断  $\beta$  转角是否形成. 在 300K 下, 采到的构象形成 II' 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 28%, IV 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 39%, I 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 1%, IV

类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 6%, VIII 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 2%, I 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 6%, IV 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 7%, VIII 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 2%. 由此可见, 形成  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率高于另外两种. 在 330K 下, 采样到的构象形成 II' 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 21%, IV 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 38%, I 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 2%, IV 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 9%, VIII 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 2%, I 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 5%, IV 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 8%, VIII 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 2%. 形成  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率高于另外两种. 在 350K 下, 采到的构象形成 II' 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 19%, IV 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 36%, I 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 2%, IV 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 11%, VIII 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 3%, I 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 4%, IV 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 9%, VIII 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 2%. 形成  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率高于另外两种. 在 370K 下, 采到的构象形成 II' 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 17%, IV 类型  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率为 38%, I 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 2%, IV 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 11%, VIII 类型  $\text{Turn}_{9\sim 6}$  的概率为 4%, I 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 3%, IV 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 8%, VIII 类型  $\text{Turn}_{10\sim 7}$  的概率为 2% (表 2). 形成  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率高于另外两种.

Table 2 The respective probabilities of conformation with different type  $\beta$ -turn at different temperatures

	II' $\text{Turn}_{8\sim 5}$	IV $\text{Turn}_{8\sim 5}$	I $\text{Turn}_{9\sim 6}$	IV $\text{Turn}_{9\sim 6}$	VIII $\text{Turn}_{9\sim 6}$	I $\text{Turn}_{10\sim 7}$	IV $\text{Turn}_{10\sim 7}$	VIII $\text{Turn}_{10\sim 7}$
300K	0.28	0.39	0.01	0.06	0.02	0.06	0.07	0.02
330K	0.21	0.38	0.02	0.09	0.02	0.05	0.08	0.02
350K	0.19	0.36	0.02	0.11	0.03	0.04	0.09	0.02
370K	0.17	0.38	0.02	0.11	0.04	0.03	0.08	0.02

以上分析表明, 在 4 种不同温度下, 形成  $\text{Turn}_{8\sim 5}$  的概率介于 55% 和 67% 之间, 说明在 GROMOS 43A1 力场中,  $\beta$  转角形成得很好, 但天然氢键形成的个数比较少, 最终导致在采样中  $\beta$  折叠片结构所占的概率比较少.

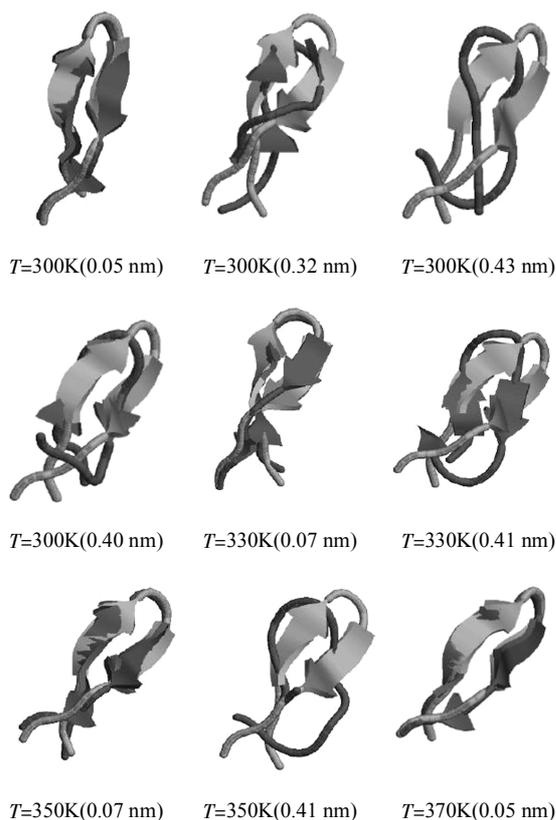
## 2.6 H1 小肽构象聚类

在 4 种不同温度下, 采到  $\beta$  折叠构象的概率都比较小. 为了得到不同温度下采样构象的倾向类型, 我们对采到的构象进行聚类分析. 在此, 我们是基于构象相互之间的  $\text{C}_\alpha$  原子的均方根偏差 ( $\text{RMSD}_{\text{C}_\alpha}$ ) 进行聚类分析的. 对于 H1 小肽, 以 4 个不同温度副本最后 100 ns 采到的构象为研究对象,

每隔 10 ps 记录一次, 每个副本采到 10 000 个构象, 基于构象相互之间的  $\text{RMSD}_{\text{C}_\alpha}$  进行聚类. 聚类的准则是, 如果一个构象同某个类里面的任一构象之间的  $\text{RMSD}_{\text{C}_\alpha}$  小于 0.1 nm, 这个构象就属于该类.

利用上述聚类方法, 把采到的构象划分成不同大小的类 (图 4), 在 300K 下, 共产生 776 类, 其中, 有 4 类包含的构象个数多于 300 个. 第一类至少包含一个同  $\beta$  折叠模型构象  $\text{RMSD}_{\text{C}_\alpha}$  小于 0.1 nm 的构象, 该类包含构象个数占总构象个数的 39%. 第二类构象同  $\beta$  折叠模型构象的最小  $\text{RMSD}_{\text{C}_\alpha}$  为 0.32 nm, 该构象形成了 2 个天然氢键

(HB<sub>5~8</sub> 和 HB<sub>8~5</sub>)和 II'型的 Turn<sub>8~5</sub>, 这类构象个数占总构象个数的 6%. 第三类构象同  $\beta$  折叠模型构象的最小 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  为 0.43 nm, 这个构象没有形成任何天然氢键以及转角, 这类构象个数占总构象个数的 5%. 第四类构象同  $\beta$  折叠模型构象的最小 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  为 0.40 nm, 这个构象没有形成任何天然氢键以及转角, 这类构象个数占总构象个数的 6%.



**Fig. 4 The conformations with the minimum RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  from  $\beta$  sheet structure in different conformation clusters**

The corresponding temperature and minimum RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  are labeled below the images. The  $\beta$ -sheet structure is shown in grey, the conformations with the minimum RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  in different conformation clusters are shown in black. Only large clusters with more than 300 conformations have been shown.

在 330K 下, 共产生 2 327 类, 其中有两类包含的构象个数多于 300 个, 第一类至少包含一个同  $\beta$  折叠模型构象的 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  小于 0.1 nm 的构象, 这类包含构象个数占总构象个数的 23%. 第二类中的构象同  $\beta$  折叠模型构象的最小 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  为 0.41 nm, 这个构象没有形成任何天然氢键以及转角, 这类包含构象个数占总构象个数的 4%.

在 350K 下, 共产生 3 895 类, 其中有 2 类包含的构象个数多于 300 个, 第一类中至少包含一个同  $\beta$  折叠模型构象的 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  小于 0.1 nm 的构象, 这个类所包含构象个数占总构象个数的 13%. 第二类中的构象同  $\beta$  折叠模型构象的最小 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  为 0.41 nm, 这个构象没有形成任何天然氢键以及转角, 这类构象个数占总构象个数的 3%.

在 370K 下, 共产生 4 761 个类, 只有一类包含的构象个数多于 300 个, 这类构象中至少包含一个同  $\beta$  折叠模型构象的 RMSD<sub>C $\alpha$</sub>  小于 0.1 nm 的构象, 占总构象个数的 11%.

由此可见, 随着模拟温度的升高, 所采到的构象越来越分散, 聚类分析中产生的类数增多, 同时采到  $\beta$  折叠片结构的构象个数减少.

### 3 结 论

H1 小肽在水溶液中能形成稳定的  $\beta$  折叠片结构, 但在近似膜的环境中, 是以  $\alpha$  螺旋形式存在, 通常把它用于研究从  $\alpha$  螺旋到  $\beta$  折叠片结构的转变机制, 判断分子力场在描述蛋白质二级结构中是否存在缺陷. 本文在 GROMOS 43A1 力场下, 结合温度副本交换分子动力学模拟方法, 进行了 21.6  $\mu$ s 充分含水的分子动力学模拟, 比较了 H1 小肽在 300K、330K、350K 和 370K 4 个不同温度下的结构特征. 结果表明, 在 4 个不同温度下, 均能够采到 H1 小肽的  $\beta$  折叠构象, 但是这些构象在整个采样中所占的比率较小. 随着模拟温度的升高, 采到的构象越来越分散, 采到  $\beta$  折叠片结构的构象逐渐变少, 主要表现在 RMSD 增大, 形成天然氢键的数目减少, 但是  $\beta$  转角的形成概率变化不大. 通过对 H1 小肽  $\beta$  折叠结构中主链二面角、氢键以及  $\beta$  转角形成情况的分析, 发现, 大部分残基的主链二面角落在  $\beta$  折叠区域, 大部分构象的  $\beta$  转角都能形成, 但是采到的构象形成的天然氢键个数均比较少. 这表明 GROMOS 43A1 力场在刻画 H1 小肽的结构方面具有一定的精度, 但是在描述其氢键方面显得不足, 需要进一步优化.

**致谢** 感谢 Berendsen 教授提供的 GROMACS 软件. 感谢 Daidone 博士提供的模型结构. 感谢加拿大 McGill 大学李泉博士的有益讨论.

## 参 考 文 献

- [1] McCammon J A, Gelin B R, Karplus M. Dynamics of folded proteins. *Nature*, 1977, **267**(5612): 585-590
- [2] Daggett V, Kollman P A, Kuntz I D. Molecular dynamics simulations of small peptides: dependence on dielectric model and pH. *Biopolymers*, 1991, **31**(3): 285-304
- [3] Beck D A, Daggett V. Methods for molecular dynamics simulations of protein folding/unfolding in solution. *Methods*, 2004, **34**(1): 112-120
- [4] Karplus M, Petsko G A. Molecular dynamics simulations in biology. *Nature*, 1990, **347**(6294): 631-639
- [5] van Gunsteren W F, Dolenc J. Biomolecular simulation: historical picture and future perspectives. *Biochem Soc Trans*, 2008, **36**(1): 11-15
- [6] Wang J, Zhao L, Dou X, *et al.* Study of multiple unfolding trajectories and unfolded states of the protein GB1 under the physical property space. *J Biomol Struct Dynam*, 2008, **25**(6): 609-619
- [7] He H, Hu J, Liu B, *et al.* Activity, solubility comparison and molecular dynamics simulation analysis of wild type and F185K mutant type HIV-1 integrase catalytic domain. *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(9): 1146-1153
- [8] Cao Z, Lin Z, Wang J, *et al.* Refining the description of peptide backbone conformations improves protein simulations using the GROMOS 53A6 force field. *J Comput Chem*, 2009, **30**(4): 645-660
- [9] Cao Z, Liu H. Using free energy perturbation to predict effects of changing force field parameters on computed conformational equilibria of peptides. *J Chem Phys*, 2008, **129**(1): 015101
- [10] Liu H, Elstner M, Kaxiras E, *et al.* Quantum mechanics simulation of protein dynamics on long timescale. *Proteins*, 2001, **44**(4):484-489
- [11] Tai K. Conformational sampling for the impatient. *Biophys Chem*, 2004, **107**(3): 213-220
- [12] Nguyen J, Baldwin M A, Cohen F E, *et al.* Prion protein peptides induce alpha-helix to beta-sheet conformational transitions. *Biochemistry*, 1995, **34**(13): 4186-4192
- [13] Inouye H, Kirschner D A. Polypeptide chain folding in the hydrophobic core of hamster scrapie prion: analysis by X-ray diffraction. *J Struct Biol*, 1998, **122**(1-2): 247-255
- [14] Daidone I, Simona F, Roccatano D, *et al.* Beta-hairpin conformation of fibrillogenic peptides: structure and alpha-beta transition mechanism revealed by molecular dynamics simulations. *Proteins*, 2004, **57**(1): 198-204
- [15] Daidone I, Amadei A, Di Nola A. Thermodynamic and kinetic characterization of a beta-hairpin peptide in solution: an extended phase space sampling by molecular dynamics simulations in explicit water. *Proteins*, 2005, **59**(3): 510-518
- [16] Sugita Y, Okamoto Y. Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding. *Chemical Physics Letter*, 1999, **314**(1-2): 141-151
- [17] Zhang J, Qin M, Wang W. Folding mechanism of beta-hairpins studied by replica exchange molecular simulations. *Proteins*, 2006, **62**(3): 672-685
- [18] van Gunsteren W F, Billeter S R, Eising A A, *et al.* Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide. Groningen: vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich and BIOMOS b.v., 1996
- [19] Heller J, Kolbert A C, Larsen R, *et al.* Solid-state NMR studies of the prion protein HI fragment. *Protein Sci*, 1996, **5**(8): 1655-1661
- [20] Jayawickrama D, Zink S, Vander Velde D, *et al.* Conformational analysis of the beta-amyloid peptide fragment, beta(12-28). *J Biomol Struct Dynam*, 1995, **13**(2): 229-244
- [21] van der Spoel D, van Drunen R, Berendsen H J C. GROningen MAchine for chemical simulation. Nijenborgh 4 NL-9717 AG Groningen: Department of Biophysical Chemistry, BIOSON Research Institute, 1994
- [22] Berendsen H J C, Postma J P M, van Gunsteren W F, *et al.* Intermolecular Forces. Dordrecht: D. Reidel Publishing Company, 1981: 331-342
- [23] Tironi I G, Sperb R, Smith P E, *et al.* A generalized reaction field method for molecular dynamics simulations. *J Chem Phys*, 1995, **102**(13): 5451-5459
- [24] Smith P E, van Gunsteren W F. Consistent dielectric properties of the simple point charge and extended simple point charge water models at 277 and 300 K. *J Chem Phys*, 1994, **100**(4): 3169-3174
- [25] Berendsen H J C, Postma J P M, van Gunsteren W F, *et al.* Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J Chem Phys*, 1984, **81**(8): 3684-3690
- [26] Ryckaert J P, Ciccotti G, Berendsen H J C. Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes. *J Comput Phys*, 1977, **23**(3):327-341
- [27] Hu H, Elstner M, Hermans J. Comparison of a QM/MM force field and molecular mechanics force fields in simulations of alanine and glycine "dipeptides" (Ace-Ala-Nme and Ace-Gly-Nme) in water in relation to the problem of modeling the unfolded peptide backbone in solution. *Proteins*, 2003, **50**(3): 451-463
- [28] Heinig M, Frishman D. STRIDE: a web server for secondary structure assignment from known atomic coordinates of proteins. *Nucleic Acids Research*, 2004, **32**(Web Server issue): W500-502
- [29] Frishman D, Argos P. Knowledge-based protein secondary structure assignment. *Proteins*, 1995, **23**(4): 566-579
- [30] Daidone I, Ulmschneider M B, Di Nola A, *et al.* Dehydration-driven solvent exposure of hydrophobic surfaces as a driving force in peptide folding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(39): 15230-15235

## A Comparative Study of Different Temperatures on Computed Structural Character of H1 Peptide *via* Temperature Replica Exchange Molecular Dynamics Simulations\*

CAO Zan-Xia, WANG Ji-Hua\*\*

(Key Laboratory of Biophysics in Universities of Shandong (Dezhou University), Dezhou 253023, China)

**Abstract** The dynamics character of H1 peptide in aqueous solution at different temperatures has been investigated through temperature replica exchange molecular dynamics (T-REMD) simulations with GROMOS 43A1 force field. The two independent T-REMD simulations were completed from initial conformations  $\alpha$ -helix and  $\beta$ -sheet structures, respectively. Each replica was run for 300 ns. 36 replicas have been simulated and the total MD simulation time of all replicas was 21.6  $\mu$ s, the convergence of conformation sampling was verified by simulations starting from  $\beta$ -sheet structure. The structural character of H1 peptide at each temperature (300K, 330K, 350K and 370K) was assessed from the parameters such as the distributions of backbone dihedral angles, the number of native hydrogen bond, formation of  $\beta$ -turn and the favorite conformation at different temperatures. The simulations sampled conformation cluster close to  $\beta$ -sheet structure as demonstrate by the 0.05 nm  $C_{\alpha}$  RMSD, and this cluster contains 39%, 23%, 13% and 11% conformations in total at 300K, 330K, 350K and 370K respectively. The results indicate that: GROMOS 43A1 force field has precision of the description of the conformational equilibriums, however, efforts have been made to refine the treatments of hydrogen bond, and the comparative study of H1 peptide at different temperatures can afford information for refine molecular force field.

**Key words** H1 peptide, replica-exchange, force field, molecular dynamics simulation

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2009.00616

---

\*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30970561) and Shandong Natural Science Foundation (2009ZRA14027, 2009ZRA14028).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-534-8985933, E-mail: jhwyh@yahoo.com.cn

Received: October 30, 2009 Accepted: December 16, 2009