

# BFGS 法在位能函数计算多肽构象中的应用

施 蕴 渝

(中国科学技术大学生物系)

董 名 垂

(清华大学工业自动化系)

## 一、引 言

多肽化合物包括多肽激素,多肽抗生素,毒素,神经肽以及膜上的离子通透的调节剂是一类重要的化合物,在生物体内担负重要的生理功能,而这些生理功能大都与其三维空间构象有密切的关系。大量实验结果表明,多肽链一级结构序列中包含着三维构象的信息。因此,如何从已知的多肽链的一级结构序列出发,从理论上计算其三维构象就成为理论分子生物学的一个重要课题。用半经验位能函数计算多肽构象就是其中的一个重要方法。这个方法的基本思想是:生物大分子的构象是由分子间和分子内相互作用位能决定的,位能最低状态是最稳定的构象。

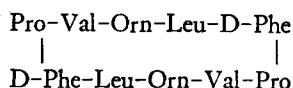
自 60 年代中期 Liquori, Ramachandran, Flory, Sheraga<sup>[1]</sup> 等人将此法用于多肽构象分析以来,人们已经用它成功地计算了一系列重要的环形多肽和小的开链多肽的空间构象。迄今为止,人们在这个问题上对能量进行修正求能量最小值的方法常用的有两种:一种是最陡下降法,另一种是共轭梯度法,但是在求解函数的等高线有较大的畸变的问题时,它们有收敛慢,计算量大的缺点。

拟牛顿法中的 BFGS 法 (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno Method<sup>[2,3]</sup>) 是当前公认的解无约束非线性最优化问题的最有效的方法,无需直接计算函数的二阶偏导数矩阵而具有超线性收敛速率的特性。我们以短杆菌肽 S 为模型化合物,采用这一方法对能量进行修正。编制运行了有关的计算机程序,计算其构象,并用数字

结果与国外引进的用最陡下降法进行能量修正的程序对比。初步结果表明, BFGS 法用于多肽构象计算具有收敛快、迭代次数少,确定参数简便,结果准确等优点。

## 二、方 法

以环形十肽,短杆菌肽 S



为模型化合物,计算非键原子间相互作用的分子总位能。

分子构象以二面角  $\phi_i, \omega_i, \psi_i, x_{ii}, x_{2i}$  表示,其中下标  $i$  表示第  $i$  个氨基酸残基。其命名原则按照 IUPAC 和 IUB<sup>[4]</sup> 关于生化命名原则的规定。为方便起见下文统以  $X_i$  表示这些二面角。

分子中链长,键角等几何参数参见文献<sup>[5]</sup>。

分子总势能

$$E = \Sigma V + \Sigma HB + \Sigma TORS$$

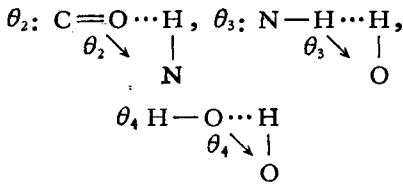
位能函数的形式和参数见文献<sup>[6][7]</sup>。其中

$$V = A \exp(-\mu R) - B/R^6$$

是分子中非键原子对的范德华相互作用位能。 $R$  是原子和原子之间的距离。 $A, B, \mu$  为常数与原子对的性质有关。

$$\begin{aligned} HB = & 0.3164 \times \left[ \left( \frac{4.71}{\cos \theta_4} \right)^6 - \left( \frac{4.71}{\cos \theta_4} \right)^3 + 7.167 \right. \\ & \times \left( \frac{4.71}{\cos \theta_4} \right)^{1.5} (\cos \theta_1 - 3 \cos \theta_2 \\ & \left. \times \cos \theta_3 / \cos \theta_4) \right] \end{aligned}$$

是分子内的氢键能。其中  $\theta_1$ :  $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}$



$$\text{TORS}_\omega = 20 \sin^2 \omega, \text{TORS}_{x_1} = 1.35$$

$$\times (1 + \cos 3x_1)$$

$$\text{TORS}_{x_2} = 1.35 \times (1 + \cos 3x_2)$$

是分子内二面角扭转能(绕化学键旋转的旋转势能)。

为了达到关环的目的还计算了第十一个肽单位的  $\alpha$  碳原子和第一个肽单位的  $\alpha$  碳原子间的距离  $d_1$ , 及第十一个肽单位的 N 原子与第一个肽单位的 N 原子的距离  $d_2$ 。

现采用最优化方法同时降低范德华相互作用能, 氢键能、扭转能及  $d_1, d_2$ 。即

$$\begin{array}{ll} \underset{x}{\text{MINIMIZE}} & \Sigma V(X) \\ \underset{x}{\text{MINIMIZE}} & \Sigma \text{HB}(X) \\ \underset{x}{\text{MINIMIZE}} & \Sigma \text{TORS}(X) \\ \underset{x}{\text{MINIMIZE}} & (d_1^2(X) + d_2^2(X)) \\ X = (X_1, X_2, \cdots, X_n) & n = 55 \end{array}$$

如同文献[6], 将各目的函数相加得一总目的函数, 从而使多目的函数问题化为单目的函数问题求解。这样, 用 BFGS 法求解的问题即为

$$\text{MINIMIZE} \quad (\text{ETT}(X) = \Sigma V + \Sigma \text{HB} + \Sigma \text{TORS} + (d_1^2 + d_2^2))$$

在实际运算过程中, 我们发现, 上式中各项对构象影响不一, 其中范德华相互作用位能及氢键能对构象影响较大, 而距离和能量的幅值又相差较大的数量级, 因此须采用权重因子, 适当调整才能得到较好的结果。所以实际求解的问题为:

$$\begin{array}{l} \underset{x}{\text{MINIMIZE}} \quad (\text{ETT}(X) = W_1 \Sigma V \\ + W_2 \Sigma \text{HB} + W_3 \Sigma \text{TORS} \\ + W_4 (d_1^2 + d_2^2)) \end{array} \quad (1)$$

用 BFGS 法求解(1)的迭代过程可表示为

$$X_{K+1} = X_K + \beta_K D_K$$

式中  $D_K$  和  $\beta_K$  分别为  $X_K$  点处的方向及沿此方向合适的步长值

$$\begin{aligned} H_{K+1} = H_K + & \left( I + \frac{Q_K^T H_K Q_K}{Y_K^T Q_K} \right) \cdot \frac{Y_K Y_K^T}{Y_K^T \cdot Q_K} \\ & - \frac{Y_K Q_K^T H_K}{Y_K^T Q_K} - \frac{H_K Q_K Y_K^T}{Y_K^T \cdot Q_K} \end{aligned}$$

$$\text{式中 } Y_K = X_{K+1} - X_K$$

$$Q_K = G_{K+1} - G_K$$

$I$  是维数同  $H$  的单位矩阵

$G_K$  和  $H_K$  分别为第  $K$  次迭代产生的点处的梯度及近似二阶偏导数矩阵的逆,  $H_0$  通常取单位矩阵。

$$D_K = -H_K \cdot G_K$$

显然在  $X_0$  处的搜索方向  $D_0 = -G_0$  是最陡下降方向。

因为在运算中须进行多次坐标变换, 在变量维数大的情况下(55 维), 用分析法求此目的函数的一阶导数比较困难, 为节省机时我们采用前向差分法求导。同时在 BFGS 法中采用按 Powell 准则编制的一维线搜索<sup>[8,9]</sup>, 在每次迭代中得一近似而适用的步长  $\beta$ , 从而进一步减少迭代次数和计算梯度的次数, 降低总的计算机时。

整个算法步骤如下:

步骤 0  $K = 0$

$$H_0 = I, \text{起始点 } X_0$$

步骤 1 计算

$$\text{ETT}_0 = \text{ETT}(X_0)$$

$$G_0 = (\text{ETT}(X_0 + DP) - \text{ETT}_0) /$$

$$DP \quad DP = 0.5$$

步骤 2 取最陡下降方向

$$D_K = -G_K$$

步骤 3 检验收敛性

如果  $\|G_K\| \leq \delta_1$  则停机, 获得结果,  $\delta_1 = 10^{-10}$  否则到下一步

步骤 4 进行一维线搜索计算沿  $D_K$  方向

的步长值  $\beta_K$

步骤 5 计算新的点

$$X_K = X_K + \beta_K D_K$$

$$ETT_{K+1} = ETT(X_{K+1})$$

$$G_{K+1} = (ETT(X_{K+1} + DP) - ETT_{K+1})/DP$$

步骤 6 检验收敛性

$$DF = ETT_{K+1} - ETT_K$$

如果  $DF \leq \delta_2$ ,  $\delta_2 = 1.5 \times 10^{-2}$  Kcal/mol  
但不是最陡下降方向则到步骤 2。

如果  $DF \leq \delta_2$   $D_K$  已是最陡下降方向时  
则停机,得到结果。否则,计算

$$Y_K = X_{K+1} - X_K$$

$$Q_K = G_{K+1} - G_K$$

$$H_{K+1} = H_K + \left(1 - \frac{Q_K^T H_K Q_K}{Y_K^T Q_K}\right) \cdot \frac{Y_K Y_K^T}{Y_K^T Q_K}$$

$$- \frac{Y_K Q_K^T H_K}{Y_K^T Q_K} - \frac{H_K Q_K Y_K^T}{Y_K^T Q_K}$$

$$D_{K+1} = -H_{K+1} \cdot G_{K+1}$$

$K = K + 1$  到步骤 3。

### 三、结 果

起始点  $X_0$ , 见表 1

从同一起点出发, 用 BFGS 法及最陡下降法 (SD) 对主链构象进行修正的结果见表 2。  
其中 NI 是迭代次数。

在对主链构象修正的基础上进一步修正侧

表 1 起始构象

|       | $\phi$ | $\omega$ | $\psi$ | $\alpha_2$ | $\alpha_1$ |
|-------|--------|----------|--------|------------|------------|
| Orn   | -132.0 | 179.9    | 121.9  | 180.0      | -180.0     |
| Val   | -99.2  | 179.6    | 137.0  | 180.0      | -180.0     |
| Pro   | -80.0  | -179.8   | -59.9  | -          | -          |
| D-Phe | 59.5   | -179.3   | -135.5 | 90.0       | 180.0      |
| Leu   | -143.5 | 179.8    | 72.3   | -60.0      | -180.0     |
| Orn   | -149.8 | -179.8   | 141.3  | 180.0      | -180.0     |
| Val   | -82.6  | 178.5    | 157.4  | 180.0      | -180.0     |
| Pro   | -47.7  | 179.5    | -31.7  | -          | -          |
| D-Phe | 58.0   | 179.8    | -116.1 | 90.0       | 180.0      |
| Leu   | -123.2 | -179.8   | 72.2   | -60.0      | -180.0     |

表 2 \* BFGS 法及最陡下降法 (SD) 对主链构象进行修正的结果比较

| 最优化方法 | 起点    | $W_1$ | $W_2$ | $W_3$ | $W_4$  | NI | $E$ Kcal/mol | $\Sigma HB$<br>Kcal/mol | $d_1$<br>Å | $d_2$<br>Å |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|----|--------------|-------------------------|------------|------------|
| BFGS  | $X_0$ | 100   | 100   | 1     | $10^4$ |    | 8.80         | -2.74                   | 4.555      | 3.724      |
|       |       | 100   | 100   | 1     | $10^4$ | 17 | -11.40       | -18.68                  | 0.660      | 0.813      |
|       |       | 100   | 100   | 1     | $10^5$ | 13 | -9.51        | -19.06                  | 0.040      | 0.081      |
| SD    |       | 100   | 100   | 1     | $10^4$ | 98 | -12.42       | -19.34                  | 0.394      | 0.643      |
|       |       | 100   | 100   | 1     | $10^5$ | 45 | -10.61       | -18.52                  | 0.054      | 0.194      |

\* 程序以 FORTRAN IV 编制, 用双精度在中国科学院物理所 IBM 370 计算机上运行

链构象, 得到最终分子构象如表 3 和图 1 所示。  
分子总位能为 -9.61 Kcal/mol, 分子构象具有反平行  $\beta$  折叠的特点, 二对 Pro 和 D-Phe 形成二个  $\beta II$  转折, 分子内 Val-NH 和 D-Phe-C=O 以及 Leu-NH 和 Orn-C=O 之间形成四对分子内氢键, 环闭合, 上述特征与短杆菌肽 S 的晶体结构<sup>[10]</sup>吻合。

上述结果表明 BFGS 法可用于多肽构象计算中的能量修正。与最陡下降法相比, 结果大体相同但其迭代次数却要少得多 (见表 2), 总计算量约为最陡梯度法的三分之一。

### 四、讨 论

1. BFGS 法在多肽构象计算中所得结果的

表 3 修正后的构象

|       | $\phi$ | $\omega$ | $\psi$ | $x_2$  | $x_1$  |
|-------|--------|----------|--------|--------|--------|
| Orn   | -148.8 | -174.4   | 123.1  | 179.6  | -179.6 |
| Val   | -105.6 | -170.7   | 126.5  | 60.9   | -178.3 |
| Pro   | -79.7  | -179.8   | -40.3  | —      | —      |
| D-Phe | 65.7   | 169.5    | -106.3 | 90.9   | 178.8  |
| Leu   | -154.9 | 169.5    | 104.8  | -177.8 | -178.7 |
| Orn   | -159.1 | -174.8   | 141.6  | 179.2  | -179.6 |
| Val   | -105.5 | -170.0   | 146.3  | 59.9   | -177.7 |
| Pro   | -57.1  | 177.4    | -40.1  | —      | —      |
| D-Phe | 64.4   | 163.4    | -111.1 | 91.6   | 179.4  |
| Leu   | -146.5 | -177.5   | 80.2   | -178.2 | -179.4 |

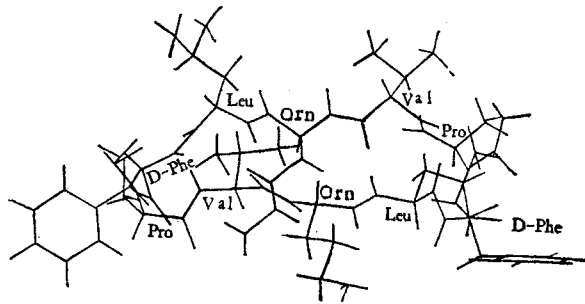


图 1 短杆菌肽 S 的构象

精度,在很大程度上取决于梯度计算的准确性,所以若采用双向中心差分法或分析法求目标函数的一阶导数,可望获得更好的结果。

2. 用半经验位能函数计算多肽构象对能量修正的过程,是一个多维空间求最小值的问题。目前在数学上只能求得局部极小值,所以起始点的选取就十分重要,这主要依赖于核磁共振,红外光谱等实验所提供的结构信息和立体化学方面的知识。

3. 在上述计算中没有考虑溶剂分子和离子对分子构象的影响,所以得到的只可能是一个近似的结果。

### 参 考 文 献

[1] Ramachandran, g. n.: *Advance in protein che-*

*mistry*, 23, 284, 1968.

[2] Dennis, j. e.: *Siam Review* 19, 46, 1977.

[3] Stoer, j. i.: *the workshop on linear and non-linear programming*, Brussels, 1980.

[4] IUPAG-IUB: *Biochemistry*, 9, 3471, 1970.

[5] Momany, f. a. et al.: *The Journal of physical Chemistry*, 79, 2361, 1975.

[6] De Santis, P. et al.: *Biopolymer*. 10. 699, 1971.

[7] Liquori, a. et al.: *Int. J. Biol. Macromol*, 2, 112, 1980.

[8] Wolfe, J. a et al.: *Numerical methods for unconstrained optimization* (Van Nostrand reinhold Company), 1978.

[9] Grandinetti, L.: *Algoritmi di ricerca del passo per metodi di ottimizzazione non lineare*, Dipartimento di sistemi universita della calabria 1979.

[10] Hull, S. e. et al.: *Nature*, 275, 206, 1978.

〔本文于1982年12月10日收到〕