

简化的系统搜索法及其在构象分析中的应用

来鲁华* 许惠娟 王鹏良 徐筱杰 苗振伟 季爱雪

(北京大学化学系, 北京 100871)

关键词: 多肽构象分析 系统搜索法 环肽环化产率

多肽的构象研究除了可以用X-射线晶体学及二维核磁共振等实验方法外, 理论计算的方法有系统搜索法^[1]、蒙特卡洛方法^[2]、距离几何方法^[3]、分子动力学方法^[4]及能量极小化等^[5]。系统搜索法具有构象空间搜索彻底的特点, 相对来说找到系统整体极小值的可能性较大, 但由于其计算量较大, 对于多肽及蛋白质很难实现^[6]。我们对系统搜索法进行了简化, 不是同时旋转所有的二面角, 而是成对地进行, 以迭代的方法达到收敛, 最后得到可能的构象。

1 计算方法

用系统搜索法研究多肽分子的构象需要考察所有可能的构象, 即同时转动所有可以转动的二面角, 计算量很大。为了节省计算时间, 使多肽的构象计算成为可能, 我们采取了简化方式, 每次只转动与同一个氨基酸残基有关的两个主链二面角, 二面角的增量为10度, 共转360度, 并计算每个构象的能量, 具体计算步骤如下:

(1) 利用标准键长、键角参数建立一个完全伸展的构象。在对主链重原子加以约束下进行能量优化得到起始构象。

(2) 从N端开始每两个相邻的二面角为一组, 转动二面角, 二面角增量为10度, 每转动一次二面角计算一次能量, 共得到 36×36 个能量值。

(3) 根据 36×36 个能量值画出能量等高线图, 从图中选取能量极小点, 能量极小点的筛选符合以下标准: 局部能量极小值与图中总体极小值的能量差小于 $21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; 能量极小值所对应的主链二面角应在 Ramachandran 图的允许区内; 极小值为非起始构象。

(4) 将二面角转到选定的极小点位置上, 产生出分子的新坐标, 然后继续转下一对二面角, 直到所有二面角都搜索一遍为止。

(5) 将(4)所得构象作为起始点, 重复(2)到(4)的步骤, 直到所得各构象点收敛为止。

(6) 以同样的方法旋转侧链。

(7) 最后将所得到的各个构象进行能量优化。

2 结果与讨论

利用以上方法对两个线性五肽的构象进行了研究,其序列分别为 I) Gly-Ala-Ala-D-Val-Leu; II) Leu-Gly-Ala-Ala-D-Val,这两个五肽可以形成同一个环五肽,苗振伟等对一系列线性五肽的环化产率进行了研究,发现这两个五肽环化产率分别为较高及中等。

所有计算均在Micro-VAX II及IRIS 4D/70GT工作站上利用CHARMM程序包进行。经简化的系统搜索计算后,肽(I)得到了6个构象,肽(II)也得到6个构象,从N-末端到C-末端主链二面搜索一遍所需时间在Micro-VAX II上约为1.5小时,在IRIS 4D/70GT上约为20分钟。由于线性五肽成环时,在第一个残基的N原子与第五个残基的C原子之间将形成化学键,所以线性肽中N₁原子与C₅原子的间距应能反应出该肽成环的难易程度。在肽(I)的6个可能构象中能量最低的一个(构象1)与其它构象的能量相差较大(>146kJ·mol⁻¹),因而可以认为肽(I)主要以构象1的形式存在,构象1形成了一种类似于β-转角的结构,其中N₁原子与C₅原子的间距为2.83Å,有利于环化反应的进行。图1中示出了肽(I)的能量最低构象。在肽(II)的6个可能构象中,能量较低的构象有两个(见图2)。由于这两个构象的能量只相差4.1kJ·mol⁻¹,肽(II)可以以两种构象形式同时存在,在这两种构象中N₁原子与C₅原子的间距均在3Å左右,应该说对于环化反应还是相当有利的,但由于两种构象间的互变包含了构象的反转过程,从而影响到环化反应的进行,使得肽(II)的环化产率较低。以上的计算表明这两种多肽均能形成转角状结构,N₁与C₅的间距与线性肽的环化产率负相关。

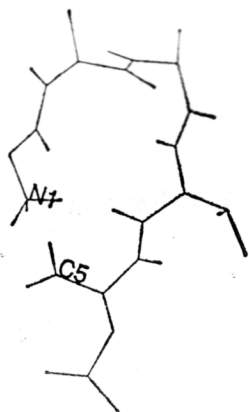


图1 肽(I)的能量最低构象
Fig. 1 The lowest energy conformation of peptide(I)

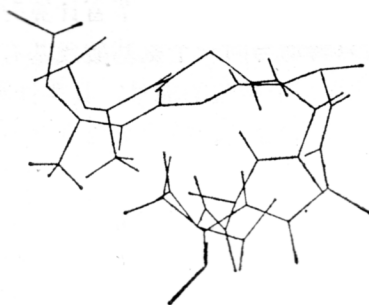


图2 肽(I)的两个能量较低构象叠合图
Fig. 2 The superimposed two lowest energy conformations of peptide(I)

参 考 文 献

- 1 Lipton M, Still M C. *J. Comput. Chem.*, 1988, 9: 343
- 2 Chang G, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111: 4379
- 3 Havel T F, et al. *Bull. Math. Biol.*, 1983, 45: 665
- 4 KarPlus M, et al. *Ann. Rev. Biochem.*, 1983, 53: 263
- 5 Gibson K D. *J. Comput. Chem.*, 1987, 8: 826
- 6 Saunders M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112: 1419

A SIMPLIFIED SYSTEMATIC SEARCH METHOD AND ITS APPLICATION IN PEPTIDE CONFORMATIONAL ANALYSIS

Lai Luhua* Xu Huijuan Wang Pengliang Xu Xiaojie

Miao Zhenwei Ji Aixue

(*Department of Chemistry, Peking University, Beijing 1000871*)

ABSTRACT

A simplified systematic search method for peptide conformational analysis was established, which changes subsequent main chain dihedral angles two by two by an increment of 10 degrees and selects low energy conformations according to energy contour maps. The characteristics of the method is the computational speed. It was applied to the conformational analysis of two linear pentapeptides which can cyclize to give a same product. The lowest energy conformations of both peptides show a turn-like structure. The distance between N_1 atom and C_5 atom correlates well with the cyclization reaction yield.

Keywords: Peptide conformational analysis, Systematic search, Peptide cyclization yield