

边界元法与广义 Langevin 动力学相结合的模拟方法

卢本卓^{①②} 陈慰祖^① 王存新^{①*}

(①北京工业大学生物医学工程中心, 北京 100022; ②中国科学技术大学天文与应用物理系, 合肥 230026. *联系人.

Email: cxwang@bjpu.edu.cn)

摘要 提出了将水化力加到广义 Langevin 方程中的新的模拟方法(GLDBEM). 水化力通过边界元方法 (BEM)求出, 包括溶质分子与表面诱导电荷的 Coulomb 相互作用和溶剂对分子表面的压力, 摩擦记忆函数采用指数模型. 以环苞霉素 A(CPA)为研究对象, 并将 GLDBEM 模拟结果与分子动力学(MD)模拟和通常的随机动力学(SD)模拟结果作了比较. 结果表明 GLDBEM 模拟方法对研究分子的结构和动力学性质均比 SD 模拟有明显改善.

关键词 溶剂平均力势 边界元法 摩擦记忆函数 广义 Langevin 动力学

近年来, 由于飞秒激光光谱技术及计算机模拟方法的应用, 证明溶剂的存在直接影响有效势能面及在此势能面上的运动^[1]. 生物大分子及其周围溶剂是一个比均相的溶剂环境更复杂的体系, 因此, 正确地描述大分子体系中溶剂对大分子的结构和动力学性质的影响, 是目前人们极为关心的十分有意义的研究课题.

分子动力学(MD)模拟正越来越多地用于分子体系的结构和动力学性质的研究^[2,3], 但由于实际计算能力和模拟时间长度的限制强烈要求减少计算自由度. 随机动力学(SD)模拟方法正是在这一思想指导下提出来的. 由于通常的 SD 方法并未考虑溶剂平均力势和溶剂摩擦力的含时性, 这就限制了它的发展和应用. Wan 等人考虑了摩擦的记忆性, 给出了相应的广义 Langevin 动力学的完整算法和相应的程序(GLD)^[4]. 溶剂平均力势反映了溶剂对溶质的平均效应, 对溶质的构象和动力学性质有重要影响. 但 GLD 和通常的 SD 模拟一般忽略了溶剂化力中的与表面诱导电荷的 Coulomb 相互作用和溶剂施加在表面的压力两部分^[4~7]. Zauhar 与 Gilson 等人利用 Poisson-Boltzmann 方程把溶剂效应加到分子力学和分子动力学的模拟中^[6~9]. Wang 等人首先成功地把由边界元方法(BEM)决定的水化力结合到通常的 SD 模拟中去^[10]. 到目前为止, 还未见把水化力和摩擦记忆效应两者都结合到 SD 模拟中的有效方法. 本文是上述工作的继续, 目的是发展一种将水化力加到广义 Langevin 方程中的模拟方法(GLDBEM), 把通过 BEM 算出来的平均力势融合到广义 Langevin 动力学(GLD)中去, 并研究水化力和摩擦记忆性是怎样影响系统的构象和动力学行为的. 选择了环苞霉素 A(CPA)作为模拟体系来验证 GLDBEM 方法的合理性和可靠性.

1 理论与方法

对一个 N 原子体系, GLD 满足如下广义 Langevin 方程:

$$m_i \ddot{x}_i(t) = F_i(\{x_i(t)\}) - m_i \int_0^t g_i(t-t) \dot{x}_i(r) dt + R_i(t), \quad (1)$$

其中 x_i 是所有原子的第 i 个坐标分量, m_i 为相应原子的质量, $F_i(\{x_i(t)\})$ 表示系统力, $g_i(t-t)$ 为摩擦记忆函数, $R_i(t)$ 为非 Markov 型随机力. 本文将摩擦记忆函数取为指数函数形式作为近似^[4]: $g_i(t) = g_{i0} \exp(-t/t_0)$, t_0 为摩擦核的弛豫时间, g_{i0} 为初值. 文献[4]给出了广义

Langevin 动力学的蛙跳算法^[11]的数值积分公式.

另外, 方程(1)中系统力 $F_i(\{x_i(t)\})$ 可以通过平均力势 V_{mean} 求偏导得出, 而 V_{mean} 又可分为两部分, 一部分是溶质分子内部的势 V_{int} , 另一部分来自溶剂的平均力势 V_{sol} . 相应于 V_{sol} 的力即溶剂化力包括两部分: 一个是与分子表面诱导电荷的 Coulomb 相互作用, 一个是溶剂对分子表面的压力^[6,7]. 本文采用静电相互作用的连续介质模型, 用 BEM 来求水化力^[10]. 这里仅给出本文用到的主要方程.

分子内部电势 f^i 和外部电势 f^e 分别满足 Poisson 方程和线性 Poisson-Boltzmann 方程:

$$\nabla^2 f_p^i = -\frac{1}{D_i} \sum_k q_k d(\mathbf{r}_p - \mathbf{r}_k), \quad (2)$$

$$\nabla^2 f_p^e = k^2 f^e(\mathbf{r}_p), \quad (3)$$

其中 D_i 为分子内部的介电常数, $\mathbf{r}_p$ 为分子内或分子外任一点的位置, q_k 为位于 $\mathbf{r}_k$ 处的电点荷, k 是 Debye 屏蔽长度(Debye screening length)的倒数. 利用 Green 第二定理可给出(2)和(3)式的形式解:

$$f_p^i = \oint_S \left[G_{pk} \frac{\partial f_k^i}{\partial n} - f_k^i \frac{\partial G_{pk}}{\partial n} \right] dA_k + \frac{1}{D_i} \sum_k q_k G_{pk}, \quad (4)$$

$$f_p^e = \oint_S \left[-u_{pk} \frac{\partial f_k^e}{\partial n} + f_k^e \frac{\partial u_{pk}}{\partial n} \right] dA_k, \quad (5)$$

其中 k 为分子表面 S 上的任一点, p 为分子内外任一点, n 为表面的单位外法向矢量. G_{pq} 和 u_{pq} 分别为(2)和(3)式的基本解, 即 $G_{pq} = 1/(4\pi\epsilon_0 r_{pq})$, $u_{pq} = \exp(-k r_{pq})/(4\pi\epsilon_0 r_{pq})$, 其中 r_{pq} 为 p 和 q 两点间的距离. 考虑到分子表面双层势的不连续性, (4)和(5)式左边还要乘一个 $1/2$ 因子^[12]. 通过表面划分面元把(4)和(5)式化为一组代数方程, 再加上边界条件可以求出分子表面上的电势, 进而可求出静电水化力及边界压力^[6,7,13].

根据以上理论, 我们编制了 GLDBEM 模拟程序. 其基本思想是, 在 GROMOS 程序包^[14]的基础上, 连接 BEM 程序(MACBEM)^[15]和 GLD 程序^[4], 把水化力和摩擦记忆效应加入到 SD 模拟中去. BEM 中三角形面元的划分步骤类似于 Juffer 等人^[16]发展的方法. 分子表面定义为沿分子表面滚动的探针球中心所扫过的曲面. 探针球半径取 0.16 nm. CPA 表面划分的三角形面元总数为 320.

所有模拟均采用 GROMOS 力场^[14]. CPA 的晶体结构坐标^[17]作为模拟的初始结构. 按联合原子模型, 系统包含 11 个残基共 90 个原子. 运动方程积分时间步长取 2 fs. 采用温度耦合和压强耦合使系统保持在 300 K 和 1.01325×10^5 Pa 下^[18]. 所有共价键用 SHAKE 算法^[19]进行刚性约束. 所有原子的摩擦核弛豫时间取 $t_0 = 0.1$ ps, 初值 g_{i0} 取 910 ps^{-2} , 并以分子可接近表面作为权重因子^[4].

为了比较, 还进行了 MD 和 SD 的模拟. 每一种模拟在能量优化后, 先作 100 ps SD 平衡, 然后再作 500 ps 的模拟记录轨迹, 每 25 个时间步长记录一次轨迹, 后 400 ps 的轨迹用于结果分析.

2 结果与讨论

2.1 位置均方根涨落

RMS 涨落是反映分子内部运动特征及柔性的一个重要参数. 表 1 列出了在 3 种模拟方法中 CPA 中的原子的位置涨落. 不显含水的两种随机动力学模拟给出的所有原子的平均涨落都比充分动力学(MD)模拟的结果(0.084 nm)要小. 这一结果与最近的模拟研究^[20]相符. 这表明在真实的水中 CPA 分子具有更大的柔性, SD 模拟不能充分反映溶剂的影响. 而 GLDBEM 模拟所得到的平均 RMS 为 0.078 nm, 该值与 MD 模拟结果较接近, 比 SD 模拟的数值有了显著的改进. 这一重要的改进也影响到了分子在溶剂中的结构和其他动力学性质.

表 1 CPA 内不同原子类型的平均 RMS 位置涨落 (单位: nm)

原子类型	MD	SD	GLDBEM
所有原子	0.084	0.065	0.078
C _α 原子	0.052	0.040	0.049
MeLeu C _β	0.067	0.061	0.076
MeLeu C _γ	0.099	0.081	0.102
MeLeu C _δ	0.141	0.122	0.138

2.2 氢键分析

表 2 列出了在 3 种模拟中 CPA 分子内 9 对给体-受体间的氢键占有率. 氢键占有率为模拟记录轨迹(构象系列)中氢键的出现率. 形成氢键的纯几何判据是: 氢原子与受体间距离小于 0.25 nm, 给体-受体间夹角大于 90°.

表 2 不同模拟方法得到的 CPA 分子内氢键占有率(%)

给 体		受 体		MD	SD	GLDBEM
1MeBmt	O-H	10Meleu	O	0	6	5
2Abu	N-H	5Val	O	18	43	38
	N-H	11MeVal	O	35	41	34
5Val	N-H	2Abu	O	78	88	65
	N-H	3Sar	O	7	5	9
	N-H	5Val	O	14	9	10
7Ala	N-H	5Val	O	1	20	28
	N-H	11MeVal	O	14	55	41
8Ala	N-H	6MeLeu	O	30	83	71

从表 2 可看出, 多数情况下, MD 模拟得到的分子内氢键占有率比随机动力学模拟要低. 这是因为水分子也可以作为氢键的给体或受体与溶质分子形成氢键, 从而使得分子内的氢键占有率减少了. 另外, 较大的平均位置涨落也不利于稳定的氢键形成. 以 MD 模拟为标准, 在 9 对氢键中有 5 对氢键, GLDBEM 模拟相比于 SD 模拟使氢键占有率有效地减少了, 另有两对氢键(5Val-3Sar 和 5Val-5Val)的占有率也接近 MD 模拟的结果. 这表明 GLDBEM 模拟能够有效地体现出溶剂效应对大分子氢键结构的影响.

2.3 动力学性质

随机力、摩擦力及水化力对分子动力学性质的影响也可通过时间自关联函数反映出来. 位

置的涨落自关联函数可定义为

$$c(t) = \frac{\langle \Delta r(t) \Delta r(t+t) \rangle_t}{\langle \Delta r^2 \rangle} = \frac{\langle \Delta r(0) \Delta r(t) \rangle}{\langle \Delta r^2 \rangle}, \quad (6)$$

其中 $\langle \cdots \rangle_t$ 表示对模拟时间的平均, $\Delta r(t) = r(t) - \langle r \rangle$, $\langle \Delta r^2 \rangle = \langle (r - \langle r \rangle)^2 \rangle$.

选取 CPA 骨架上的原子 10-MeLeu-C $_{\alpha}$ (图 1(a)) 和侧链上的原子 10-MeLeu-C $_{\delta 1}$ (图 1(b)) 为例分析它们在不同模拟中的关联函数. 从图 1(a) 看出, 在开始的短时间内, 关联函数都有很快的衰减, 但从整个过程看来, SD 模拟比 MD 模拟衰减得更快. 这意味着水化效应使关联函数的弛豫减慢了. 在分子骨架上的 C $_{\alpha}$ 原子与水分子的接触较少, 故仅包含随机力和摩擦力的 SD 模拟很难表现出水化效应, 所以 SD 模拟的关联函数衰减最快. 但考虑了溶剂的平均力势和摩擦记忆的 GLDBEM 能部分地反映出水化效应, 从而减缓关联函数弛豫. 图 1 (b) 显示, 在关联函数的前 10 ps 内, GLDBEM 模拟与 MD 模拟的结果吻合得很好. 这说明对于比较充分地暴露在水中的侧链原子来说, GLDBEM 能较好地再现水化力.

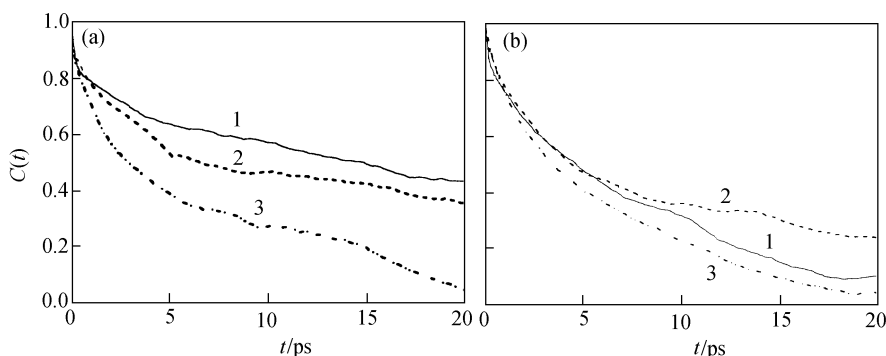


图 1 CPA 中两个不同原子的位置涨落自关联函数

(a) 10-MeLeu-C $_{\alpha}$; (b) 10-MeLeu-C $_{\delta 1}$, 1 为 MD 模拟结果, 2 为 GLDBEM 模拟结果, 3 为 SD 模拟结果

从以上分析可以看出, BEM 与 GLD 相结合的方法 (GLDBEM) 对生物分子是一种行之有效的模拟技术, 既减少了体系的自由度, 又能比较充分地反映溶剂效应的影响.

致谢 感谢 W. F. van Gunsteren 教授提供 GROMOS 程序包, 感谢施蕴渝教授和万顺舟博士给予的有益帮助和讨论. 本工作为国家自然科学基金(批准号: 19774501, 29992590-2)和北京市自然科学基金(批准号: 5992002)资助项目.

参 考 文 献

- 1 Rossky P J, Simon J D. Dynamics of chemical processes in polar solvents. *Nature*, 1994, 370: 263 ~ 269
- 2 Karplus M, Petsko G A. Molecular dynamics simulations in biology. *Nature*, 1990, 347: 631~639
- 3 van Gunsteren W F, Weiner P K, Wilkinson A J. Computer simulation of biomolecular system: theoretical and experimental application, Vol 2. The Netherlands: Leiden ESCOM, 1993
- 4 Wan S Z, Wang C X, Shi Y Y. Generalized Langevin dynamics simulation: numerical integration and application of generalized Langevin equation with an exponential model for the friction kernel. *Mol Phys*, 1998, 93: 901~912
- 5 Shi Y Y, Wang L, van Gunsteren W F. On the approximation of solvent effects on conformation and dynamics of cyclosporin A by stochastic dynamics simulation techniques. *Mol Simul*, 1988, 1: 369 ~ 383
- 6 Zauhar R J. The incorporation of hydration forces determined by continuum electrostatics into molecular mechanics

- simulations. *J Comput Chem*, 1991, 12: 575~583
- 7 Gilson M K, Davis M E, Luty B A, et al. Computation of electrostatic forces on solvated molecules using the Poisson-Boltzmann equation. *J Phys Chem*, 1993, 97: 3591~3600
 - 8 Sharp K. Incorporating solvent and ion screening into molecular dynamics using the finite-difference Poisson-Boltzmann method. *J Comput Chem*, 1991, 12: 454~468
 - 9 Gilson M K, McCammon J A, Madura J D. Molecular dynamics simulation with continuum electrostatic model of the solvent. *J Comput Chem*, 1995, 16: 1081~1095
 - 10 Wang C X, Wan S Z, Xiang Z X, et al. Incorporating hydration force determined by boundary element method into stochastic dynamics. *J Phys Chem*, 1997, 102: 230~235
 - 11 van Gunsteren W F, Berendsen H J C. A leap-frog algorithm for stochastic dynamics. *Mol Simulation*, 1988, 1: 173~185
 - 12 Yoon B J, Lenhoff A M. A boundary element method for molecular electrostatics with electrolyte effects. *J Comput Chem*, 1990, 11: 1080~1086
 - 13 Zauhar R J, Morgan R S. A new method for computing the macromolecular electric potential. *J Mol Biol*, 1985, 186: 815~820
 - 14 van Gunsteren W F, Berendsen H J C. *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*. Groningen: Biomos, 1987
 - 15 Xiang Z X, Huang F H, Shi Y Y. Calculation of solvation energy with a combination of the boundary element method and PDL model. *J Phys Chem*, 1994, 98: 12782~12788
 - 16 Juffer A H, Botta E F F, van Keulen B A M, et al. The electric potential of a macromolecule in a solvent: a fundamental approach. *J Comput Phys*, 1991, 97: 144~171
 - 17 Loosli H R, Kessler H, Oschkinat H, et al. Peptide conformations, Part 31, The conformation of cyclosporin A in the crystal and in solution. *Helv Chim Acta*, 1985, 68: 682~704
 - 18 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: 3684~3690
 - 19 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: 327~341
 - 20 Fraternali F, van Gunsteren W F. An efficient mean solvation force model for use in molecular dynamics simulations of proteins in aqueous solution. *J Mol Biol*, 1996, 256: 939~948

(2000-01-28 收稿, 2000-04-30 收修改稿)