

# 分子动力学模拟研究不同类型材料表面对凝血因子XII九肽片段自然状态的影响

李波<sup>1</sup>, 朱皓森<sup>1</sup>, 王颖<sup>1</sup>, 赵波<sup>1</sup>, 李利<sup>1,2</sup>, 沈健<sup>1,2</sup>

(1. 南京师范大学, 江苏省生物功能材料重点实验室, 南京 210097;

2. 南京大学, 江苏省界面化学工程技术研究中心, 南京 210093)

**摘要** 用分子动力学软件 NAMD 在 CHARMM 力场下对凝血因子 XII 九肽片段及其与两性离子材料表面、亲水性和疏水性材料表面相互作用的水溶液模型进行 5 ns 分子动力学计算. 均方根偏移、构象能、二面角能等结果显示, 两性离子材料表面和亲水性材料表面能够较好地维持凝血因子 XII 九肽片段的自然状态.

**关键词** 蛋白质-表面相互作用; 分子动力学模拟; 凝血因子 XII 九肽片段; 两性离子; 构象

中图分类号 O641

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2009)S0-0023-06

如何提高抗凝血性一直是生物材料研究的主要任务和中心内容<sup>[1,2]</sup>. “维持自然状态说”<sup>[3]</sup>从理论上预测: 具有较好抗凝血性的材料, 应该不会改变与之接触的蛋白质分子的自然状态——即天然优势构象及构象转变规律. 以这一假说为指导合成出的一系列表面构建亲水结构及两性离子结构生物材料已经被实验证实具有优良的抗凝血性, 但是“维持自然状态说”尚未从材料表面与蛋白质分子相互作用的分子层次上给出有力的验证. 分子动力学模拟是从理论上研究复杂分子体系最直接的方法之一, 适合用作模拟蛋白质分子与表面的相互作用<sup>[4]</sup>. Sanchez 等<sup>[5]</sup>报道, 当凝血因子 XII (Coagulation Factor XII, 简称 FXII) 与材料表面接触时, 发生了构象的变化. Citarella 等<sup>[6]</sup>证明位于凝血因子 FXII 的 II 型纤维连接蛋白区的氨基酸序列为<sup>39</sup>VLTVTGEPG<sup>47</sup>的九肽片段参与了与材料表面的相互作用. 本文选取凝血因子 XII 九肽片段在水环境条件下及其与两性离子表面、亲水性和疏水性表面的相互作用过程进行计算机模拟, 从分子水平上提供九肽片段与材料表面相互作用的细节, 以验证“维持自然状态说”的合理性.

## 1 模型构建

研究表明, 生物体的组织仅与植入体内的材料的最表层原子发生相互作用, 因此, 本文构建厚度约为 1.2 nm 的材料表面分子层, 并以带不同末端官能团的分子链, 作为材料表面的基本单元. 如图 1 所示是 3 种不同材料表面的单元链的分子式. 均使用网络免费资源 The Dundee PRODRG2 Server<sup>[7]</sup>建立.

对每种单元链均以 1.2 nm × 1.2 nm × 1.2 nm 为单元胞构建出 4 × 4 的表面 (此选择是根据凝血因子 XII 九肽片段的大小决定的), 图 2 是 3 种材料表面的三维空间填充 (VDW) 模型.

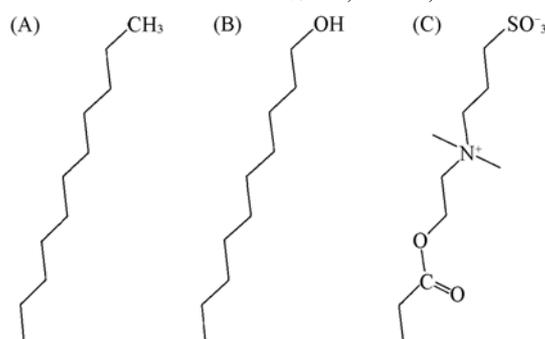


Fig. 1 Functional unit chains used to construct different surfaces

(A) Hydrophobic; (B) hydrophilic; (C) zwitterionic.

收稿日期: 2009-07-28.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 20874047), 江苏省自然科学基金 (批准号: BK2008434) 的资助.

联系人简介: 沈 健, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医用材料研究. E-mail: jshen@njnu.edu.cn;

李 利, 男, 教授, 主要从事材料抗凝血机理研究. E-mail: lili3@njnu.edu.cn

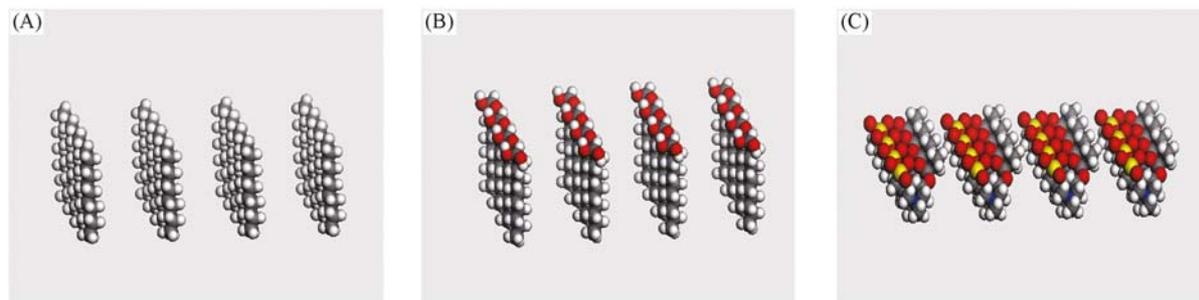


Fig. 2  $4 \times 4$  surface models constructed by functional unit chains

(A) Hydrophobic surface; (B) hydrophilic surface; (C) zwitterionic surface.

凝血因子XII九肽片段是通过 Biodesigner 构建, 如图 3(A) 所示是凝血因子XII九肽片段的 CPK 模型. 构建凝血因子XII九肽片段与材料表面相互作用的体系, 将九肽片段置于材料表面之上, 如图 3(B) 是无水条件下凝血因子XII九肽片段与疏水材料表面相互作用的模型. 采用周期性边界条件, 溶剂采用 TIP3 水溶液模型, 同时加入  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$ , 如图 3(C) 所示是水环境条件下凝血因子XII九肽片段与疏水性材料表面相互作用的模型.

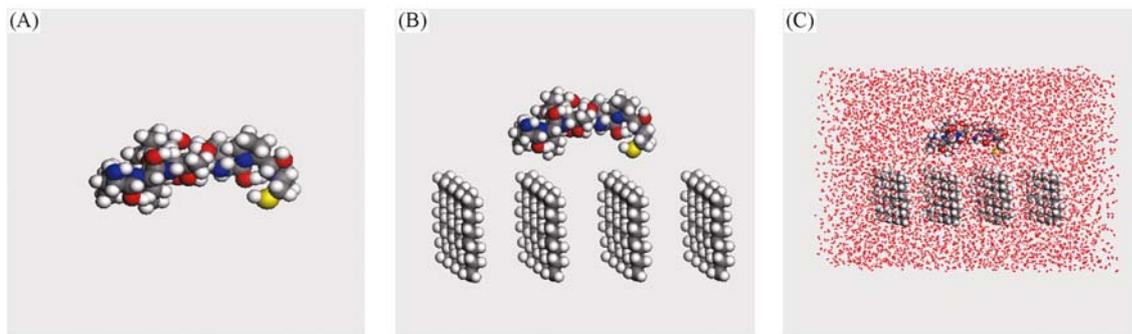


Fig. 3 Model of nine peptides of FXII(A), nine peptides of FXII - hydrophobic surface(B) and solution model nine peptides of FXII- hydrophobic surface(C)

## 2 计算方法

用分子动力学模拟软件 NAMD<sup>[8]</sup>, 在 NPT 系综的 CHARMM 力场下进行分子动力学模拟, 步长为 1 fs, 原子的初速度根据 310 K 下的 Maxwell 分布生成; 用 PME 方法处理静电作用; 模拟时间为 5 ns.

## 3 数据分析

### 3.1 均方根偏移

通过计算机模拟过程中九肽片段分子内选定原子相对其初始结构的均方根偏移 (RMSD) 衡量九肽片段分子初始构象的保持程度. RMSD 的定义是<sup>[9]</sup>:

$$\text{RMSD}(t_1, t_2) = \left[ \frac{\sum_{i=1}^N m_i \| r_i(t_1) - r_i(t_2) \|^2}{\sum_{i=1}^N m_i} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

式中,  $m_i$  是原子  $i$  的质量,  $r_i(t)$  是原子  $i$  在时间  $t$  的位置. 本实验一时间为 0 时的 RMSD 值为参考值, 由图 4 表示在记录时间内不同体系中九肽片段的 RMSD 值随时间变化情况.

图 4 为在 5 ns 时间内不同体系中九肽片段的 RMSD 值随时间的变化情况. 同时, 对所有体系的 RMSD 取平均值, 其数据结果显示: 受到不同材料表面影响的九肽片段与在水溶液中不受任何材料表面影响的单独九肽片段的接近程度顺序: 亲水性材料表面 > 两性离子材料表面 > 疏水性材料表面. RMSD 的平均值为图 4(A), (B), (D) 较接近, 所以两性离子材料表面和亲水性材料表面有利于维持

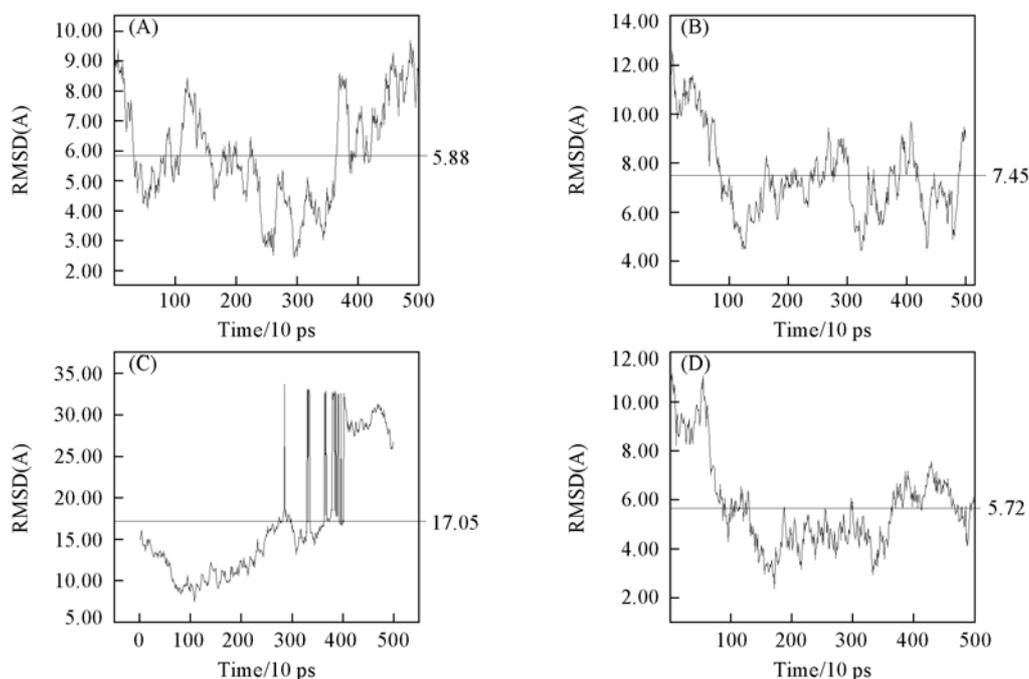


Fig. 4 RMSD of the nine peptides system(A), the nine peptides zwitterionic surface system(B), the nine peptides-hydrophobic surface system(C) and the nine peptidesI – hydrophilic surface system(D)

九肽片段的构象,而疏水材料表面不利于维持九肽片段的构象.

### 3.2 构象能

在分子图形化软件 VMD<sup>[10]</sup> 中,可以根据 NAMD 计算结果的轨迹文件计算出其相应的构象能. 构象能是指键能、键角能、二面角能和扭转角能的能量之和. 图 5 为在记录时间内不同体系中九肽片段的构象能随时间变化情况.

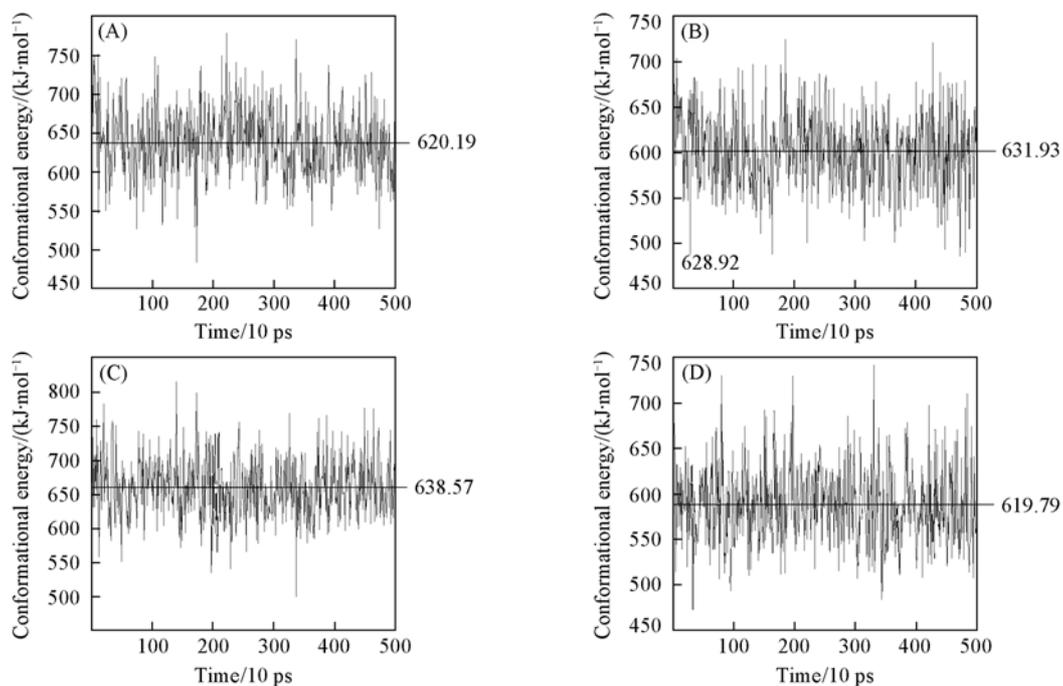


Fig. 5 Conformational energies of the nine peptides system(A), the nine peptides zwitterionic surface system(B), the nine peptides hydrophobic surface system(C) and the nine peptides hydrophilic surface system(D)

比较不同材料表面和单独水溶液中九肽片段构象能平均值,受到不同材料表面影响的九肽片段与

在水溶液中不受任何材料表面影响的单独九肽片段的接近程度顺序：亲水性材料表面 > 两性离子材料表面 > 疏水性材料表面。无材料与两性离子材料表面和亲水性材料表面的平均构象能比较接近，而疏水材料表面的平均构象能相差较大。

### 3.3 二面角能

比较不同材料表面和单独水溶液中九肽片段二面角能平均值(见图6)，受到不同材料表面影响的九肽片段与在水溶液中不受任何材料表面影响的单独九肽片段的接近程度顺序：亲水性材料表面 > 两性离子材料表面 > 疏水性材料表面。无材料与两性离子材料表面和亲水性材料表面的平均构象能比较接近，而疏水材料表面的平均二面角能相差较大。

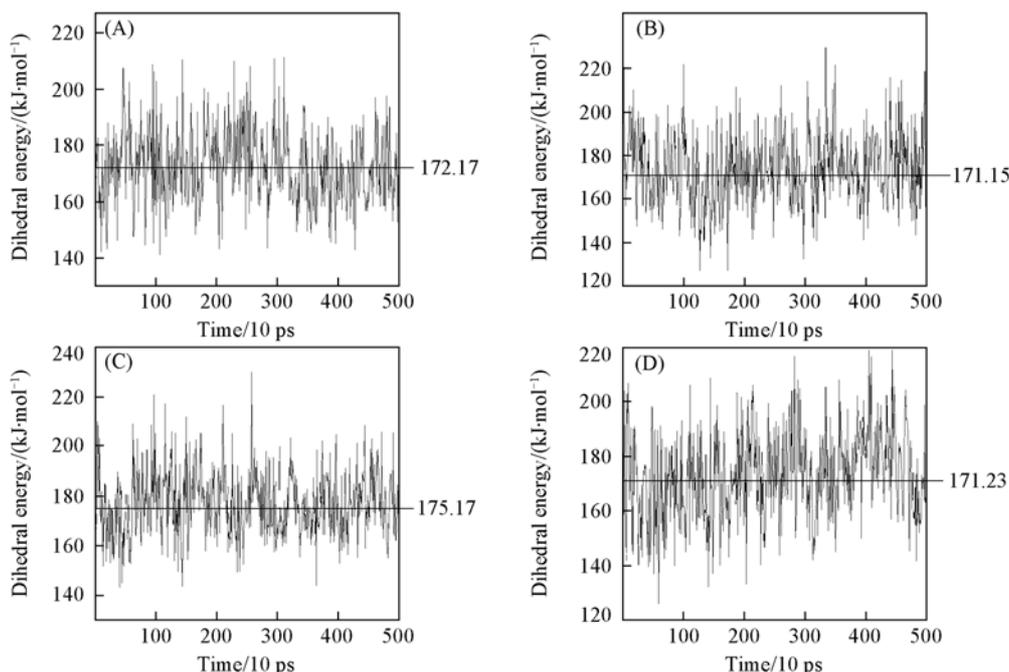


Fig. 6 Dihedral energies of the nine peptides system (A), the nine peptides zwitterionic surface system (B), the nine peptides hydrophobic surface system (C) and the nine peptides hydrophilic surface system (D)

### 3.4 键角能

比较不同材料表面和单独水溶液中九肽片段键角能平均值(见图7)，受到不同材料表面影响的九肽片段与在水溶液中不受任何材料表面影响的单独九肽片段的接近程度顺序：亲水性材料表面 > 两性离子材料表面 > 疏水性材料表面。无材料与两性离子材料表面和亲水性材料表面的平均构象能比较接近，而疏水材料表面的平均键角能相差较大。

### 3.5 键能

比较不同材料表面和单独水溶液中九肽片段键能平均值(见图8)，受到不同材料表面影响的九肽片段与在水溶液中不受任何材料表面影响的单独九肽片段的接近程度顺序：亲水性材料表面 > 两性离子材料表面 > 疏水性材料表面。无材料与两性离子材料表面和亲水性材料表面的平均构象能比较接近，而疏水材料表面的平均键能相差较大。

以上二面角能、键角能和键能平均值的数据均得出与构象能同样的结果。即无材料条件下与两性离子材料表面和亲水性材料表面存在条件下平均值较接近，而疏水条件下与之相比相差较大。

## 4 结 论

分子动力学模拟的结果显示两性离子材料表面和亲水性材料表面对于维持凝血因子XII九肽片段的自然状态是有利的，这与我们所知道的两性离子材料表面和亲水性材料表面表现出较好的抗凝血性能，而疏水性表面表现出较差的抗凝血性能这一实验事实相一致，是对“维持自然状态说”合理性的一个有力验证。

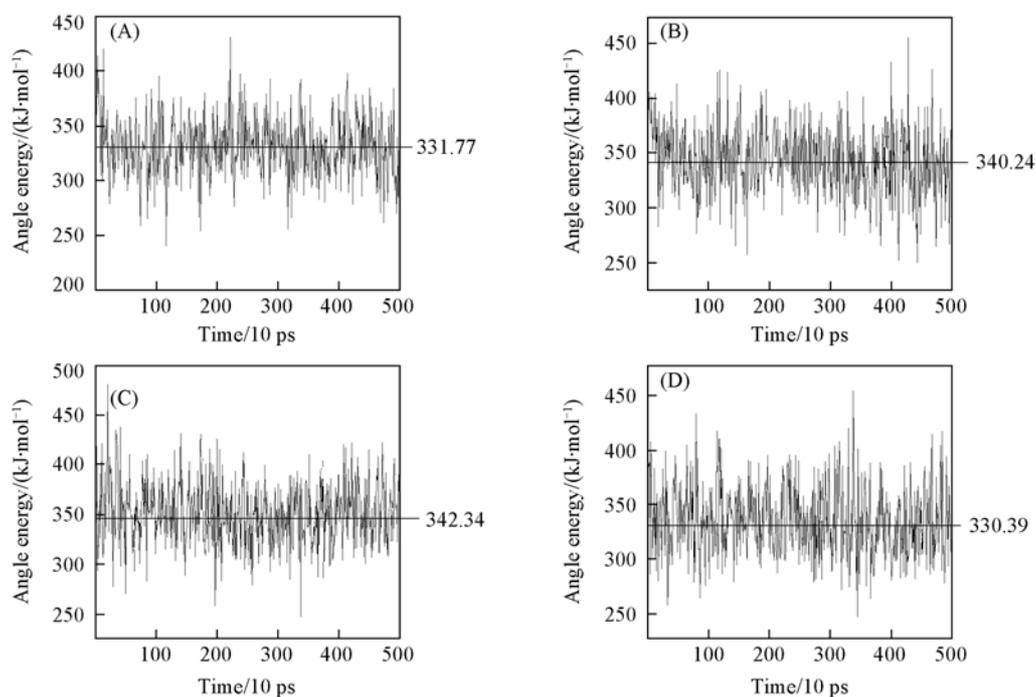


Fig. 7 Angle energies of the nine peptides system (A), the nine peptides-zwitterionic surface system (B), the nine peptides - hydrophobic surface system (C) and the nine peptides - hydrophilic surface system (D)

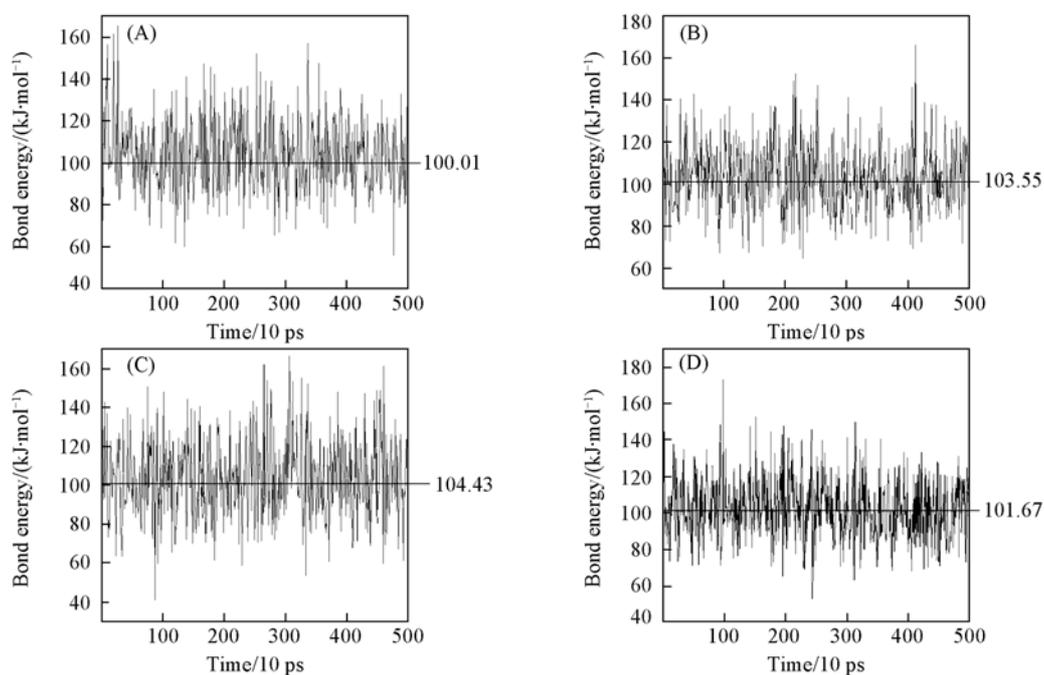


Fig. 8 Bond energy of the nine peptides system (A), the nine peptides zwitterionic surface system (B), the nine peptides hydrophobic surface system (C) and the nine peptides hydrophilic surface system (D)

### 参 考 文 献

- [ 1 ] ZHANG An-Xiong(张安兄), LÜ De-Long(吕德龙), ZHONG Wei(钟伟), *et al.*. Shanghai Journal of Biomedical Engineering(上海生物医学工程)[J], 2004, 25(3): 53—58
- [ 2 ] Montanaro L., Arciola C. R., Cenni E., *et al.*. Biomaterials[J], 2001, 22: 59—266

- [ 3 ] Zhu H. M. , Li B. , Li L. , *et al.* . Science in China Series B: Chemistry[J] , 2008 , **51**(1) : 78—85
- [ 4 ] YAN Han(严茜) , ZHU Hao-Miao(朱皓淼) , SHENG Jian(沈健) . Science in China(中国科学)[J] , 2007 , **37**(3) : 274—278
- [ 5 ] Sanchez J. , Lundquist P. B. , Elgue G. . Thrombosis Research[J] , 2002 , **105**(5) : 407—412
- [ 6 ] Citarella F. , Misiti S. , Felici A. , *et al.* . Steroids[J] , 1996 , **61**(4) : 270—276
- [ 7 ] Schuettelkopf A. W. , van Aalten D. M. F. . Acta Crystallographica[J] , 2004 , **D60** : 1355—1363
- [ 8 ] Phillips J. C. , Braun R. , Wang W. . Journal of Computational Chemistry[J] , 2005 , **26** : 1781—1802
- [ 9 ] van der Spoel D. , Lindahl E. , Hess B. , *et al.* . Gromacs User Manual, Version 3.2[M] , Groningen, The Netherlands: University of Groningen, 2004
- [10] Humphrey W. , Dalke A. , Schulten K. . Molec. Graphics[J] , 1996 , **14** : 33—38

## Molecular Dynamics Simulation of the Effect of Different Materials Surface on Natural Behavior of Nine Peptides of Coagulation Factor XII

LI Bo<sup>1</sup> , ZHU Hao-Miao<sup>1</sup> , WANG Ying<sup>1</sup> , ZHAO Bo<sup>1</sup> , LI Li<sup>1,2\*</sup> , SHEN Jian<sup>1,2\*</sup>

(1. Nanjing Normal University, Jiangsu Key Laboratory of Biofunctional Materials, Nanjing 210097, China;

2. Nanjing University, Jiangsu Technological Research Center for Interfacial Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing 210093, China)

**Abstract** Using NAMD with CHARMM force field, molecular dynamics simulations over 5 ns were applied to four different systems—single nine peptides of coagulation Factor XII (FXII), nine peptides of FXII with hydrophobic, hydrophilic or zwitterionic material. According to the analysis of the RMSD, conformational energy and dihedral energy etc, the zwitterionic material and hydrophilic material are suitable for keeping the natural behavior of nine peptides of FXII.

**Keywords** Protein-surface interaction; Molecular dynamics simulation; Nine peptides of FXII; Zwitterionic; Conformation