

脱氧核糖核酸柔性的分子动力学模拟: Amber bsc1 和 bsc0 力场的对比研究

熊开欣 席昆 鲍磊 张忠良 谭志杰

Molecular dynamics simulations on DNA flexibility: a comparative study of Amber bsc1 and bsc0 force fields

Xiong Kai-Xin Xi Kun Bao Lei Zhang Zhong-Liang Tan Zhi-Jie

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 67, 108701 (2018) DOI: 10.7498/aps.67.20180326

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20180326>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2018/V67/I10>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

非均匀外力对粗粒化 DNA 穿孔行为影响的模拟研究

Simulation of translocating pore of DNA in non-uniform force by coarse-grained model

物理学报.2016, 65(14): 148701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.148701>

生物大分子多尺度理论和计算方法

Multiscale theory and computational method for biomolecule simulations

物理学报.2015, 64(9): 098701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.098701>

用荧光显微示踪方法研究 RecA 在 DNA 同源识别过程中的工作机理

A study on the mechanism of RecA in homologous recognition by using single molecule fluorescence tracking

物理学报.2012, 61(21): 218701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.61.218701>

脱氧核糖核酸柔性的分子动力学模拟: Amber bsc1和bsc0力场的对比研究*

熊开欣 席昆 鲍磊 张忠良[†] 谭志杰[‡]

(武汉大学物理科学与技术学院, 武汉 430072)

(2018年2月12日收到; 2018年3月9日收到修改稿)

脱氧核糖核酸(DNA)的结构柔性对DNA生物功能的实现具有重要作用, 全原子分子动力学模拟是一种研究DNA结构柔性的重要方法. DNA的分子动力学力场在Amber bsc0基础上有了进一步的发展, 即Amber bsc1. 本文采用基于最新bsc1力场和先前bsc0力场的分子动力学模拟对DNA的宏观柔性和微观柔性进行对比研究, 发现力场的改进对DNA宏观柔性参量的预测有一定改善, 即所预测的拉伸模量和扭转-伸缩耦合比与实验值更为接近, 而弯曲持久长度和扭转持久长度两种力场结果皆与实验值一致. 微观分析发现, 除了滑移量稍变大, bsc1力场得到的微观结构参量如扭转角和倾斜角与实验值更为接近, 且新力场下DNA宏观柔性的改善与DNA的微观结构参量及其涨落紧密相关.

关键词: 脱氧核糖核酸, 柔性, 分子动力学模拟, 力场

PACS: 87.14.gk, 87.15.H-, 87.15.ap

DOI: 10.7498/aps.67.20180326

1 引言

脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)作为重要的遗传物质, 在生命过程中扮演着核心角色. DNA的结构柔性与其生物功能的实现密切相关, DNA一般是以较为致密的折叠形态存在^[1-5], 如DNA在病毒中的包装、核小体的折叠和染色质的形成等^[6-9]. 因此对DNA结构及柔性的研究对其功能的了解非常重要^[10-14]. 现有研究表明^[2,15,16], 在体内或体外溶液中, DNA会发生弯曲、伸缩和扭转, 其对应柔性可由弯曲持久长度 l_p 、拉伸模量 S 以及扭转持久长度 C 等弹性参量描述^[17-23]. 此外, 人们还发现DNA的伸缩和扭转之间存在一定的耦合, DNA在低拉伸力下扭转-伸缩耦合为负, 即DNA在其伸长时会旋紧^[24-27].

研究生物分子柔性的实验技术包括原子力显微镜技术(AFM)^[28,29]、荧光共振能量转移

(FRET)^[30]、小角度X射线散射实验(SAXS)^[31,32]、磁镊技术(MT)和光镊技术(OT)等^[3,33-39]. 近年来, 随着计算机技术的快速发展, 全原子分子动力学(all-atom molecular dynamics, MD)模拟已经成为研究生物分子结构、柔性和动力学等性质的重要手段^[1,40-54]. 尽管实验结合弹性模型可以测量DNA的弹性性质并给出相关弹性参量, 却无法给出DNA微观结构变化的信息, 而MD模拟可以在原子层面对DNA等生物分子的结构、柔性和动力学进行研究. 在过去的十几年中, 对于核酸分子MD模拟所得到结构、弹性参量等性质能够较好地符合实验结果, 并且在碱基对层面揭示了DNA结构及柔性的序列依赖性^[40,55-57]. 在MD模拟中, 精确合适的力场对模拟结果的可靠性非常关键, 对于生物大分子体系, 常用的模拟力场有Amber力场和Charmm力场等^[52,58,59], 其中Amber力场常应用于研究核酸系统. 最近, 针对DNA的MD模

* 国家自然科学基金(批准号: 11575128, 11774272, 11647312)资助的课题.

[†] 通信作者. E-mail: zhongliang_z@whu.edu.cn

[‡] 通信作者. E-mail: zjtan@whu.edu.cn

拟, Orozco等^[60]在上一代Amber力场bsc0的基础上提出了新的力场bsc1, 对bsc1力场的检验表明该力场得到的DNA扭转角与实验值更为接近^[54]. 然而, 到目前为止, 关于新力场bsc1对DNA柔性的全面检验依然缺乏, 尤其是关于DNA的宏观柔性参量及其对应的微观机理.

本文分别使用Amber bsc0和bsc1力场对DNA进行MD模拟, 全面计算了在两个力场下DNA的宏观柔性, 包括弯曲持久长度 l_p 、拉伸模量 S 、扭转持久长度 C 和扭转-伸缩耦合比 D 等, 并在碱基对层面分析了两种力场下的微观结构参量. 进一步, 对两种力场模拟得到的宏观弹性参量和微观结构参量与相关实验值进行全面对比, 并在宏观和微观层面得到了新力场bsc1对描述DNA结构柔性不同参量的改善程度. 结果表明: 相比于bsc0力场, bsc1力场MD模拟所得到的宏观参量有一定改善, 与相关实验更接近; 在微观参量上, bsc1力场模拟得到的参量值基本上也与实验值有更好的符合. 分析了bsc1力场下宏观柔性参量的改善与微观结构参量及其涨落的关系.

2 模型和方法

2.1 全原子分子动力学模拟

首先通过Amber软件自带的Nucleic Acid Builder程序包^[61]产生了一根序列为5'-GCTCG-ACAGC TCGACGTCTA CCATGACTGA-3'的30个碱基对(30-bp)长度的DNA, 此序列中间26个碱基对(26-bp)的G-C碱基配对比例约为54%, 与前人模拟选取序列G-C比例相当^[13,27,45]. 接下来, 先将DNA的初始结构置于 $(120 \times 120 \times 120) \text{ \AA}^3$ 的立方体模拟盒子中心, 并加入TIP3P水分子. 由于DNA带负电荷, 故加入了1 M NaCl来保证DNA分子上的负电荷被充分地屏蔽以消除静电效应对DNA柔性的影响, 并添加了58个 Na^+ 作为补偿离子来中和DNA自身的负电荷^[5,52,53,62-66].

利用Gromacs 4.6进行Amber bsc0和bsc1两种力场下的MD模拟^[60,67,68]. 具体模拟过程如下: 首先使用最陡下降法对系统进行约5000步的能量最小化处理; 接着用热浴法将系统缓慢加热到298.15 K; 然后在固定粒子数-压强-温度(NPT)系综下对整个系统利用Parrinello-Rahman压强耦

合法^[69,70]进行了约20 ns的预平衡模拟; 最后在NPT(时间步长为2 fs, $P = 1 \text{ atm}$, $T = 298.15 \text{ K}$)系综下用蛙跳(leap-frog)算法^[71]进行了600 ns的MD模拟. DNA的结构参数都是通过Curves+程序包提取得到的^[72], 为避免末端碱基的影响^[13], 在以下分析中, 该DNA两端各去掉了两个碱基对, 即只考虑DNA中间的26-bp片段, 如图1(a)所示. 本文针对DNA所要分析的相关微观结构参量如图1(b)所示. 图1(c)和图1(d)展示了DNA中间26-bp片段分别在bsc0和bsc1力场下的末端距离 R_{ee} 和累积扭转角度 Φ 随MD模拟时间的变化, 可见所有轨迹在约100 ns后基本上达到了平衡, 因而在以下的分析中只统计100 ns以后的模拟轨迹.

2.2 DNA的宏观柔性参量

因为在单个碱基对步(base pair step)层面上很难统计DNA的弯曲角度^[13], 因此可以跨越多个碱基对取一个弯曲角度 θ , 并得到其角度分布概率, 进而通过以下公式拟合得到弯曲持久长度 l_p ^[73]:

$$-\ln \left(\frac{p(\theta, l)}{\sin \theta} \right) = \frac{l_p}{2l} \theta^2 - \ln \left(\frac{l_p}{l} \right), \quad (1)$$

这里, θ 为跨越10-bp得到的弯曲角度, 因为10-bp约为DNA的一个螺旋周期; l 表示10-bp的平均轮廓长度; $p(\theta, l)$ 则表示 θ 角分布概率.

由于DNA的扭转-伸缩耦合特性, DNA的拉伸模量 S 和扭转持久长度 C 可以由下式计算^[16,27,72,74]:

$$\begin{aligned} \mathbf{K} &= k_B T L_0 \mathbf{V}^{-1} \\ &= k_B T L_0 \begin{pmatrix} \langle \Delta L^2 \rangle & \langle \Delta L \cdot \Delta \Phi \rangle \\ \langle \Delta L \cdot \Delta \Phi \rangle & \langle \Delta \Phi^2 \rangle \end{pmatrix}^{-1}, \end{aligned} \quad (2)$$

这里 $\mathbf{K}$ 代表一个弹性矩阵, 其对角元 K_{11} 和 K_{22} 分别对应着DNA的拉伸模量 S 和扭转模量(扭转持久长度 $C = \text{扭转模量}/k_B T$)^[27]; $\mathbf{V}$ 表示DNA中间26-bp片段的轮廓长度 L 和累积扭转角度 Φ 组成的协方差矩阵; k_B 为玻尔兹曼常数; T 为模拟温度; L_0 为平均轮廓长度; ΔL 和 $\Delta \Phi$ 分别表示轮廓长度 L 和累积扭转角 Φ 的变化; $\langle \Delta L^2 \rangle$ 和 $\langle \Delta \Phi^2 \rangle$ 分别表示轮廓长度 L 和累积扭转角 Φ 的方差. 在实验中, 通常测量 $\Delta L/\Delta \Phi$ 来确定扭转-伸缩耦合比 $D(= \Delta L/\Delta \Phi)$, 为了与实验对应, 本文中也使用 $\Delta L/\Delta \Phi$ 来描述DNA的扭转-伸缩耦合特性^[3,24,35].

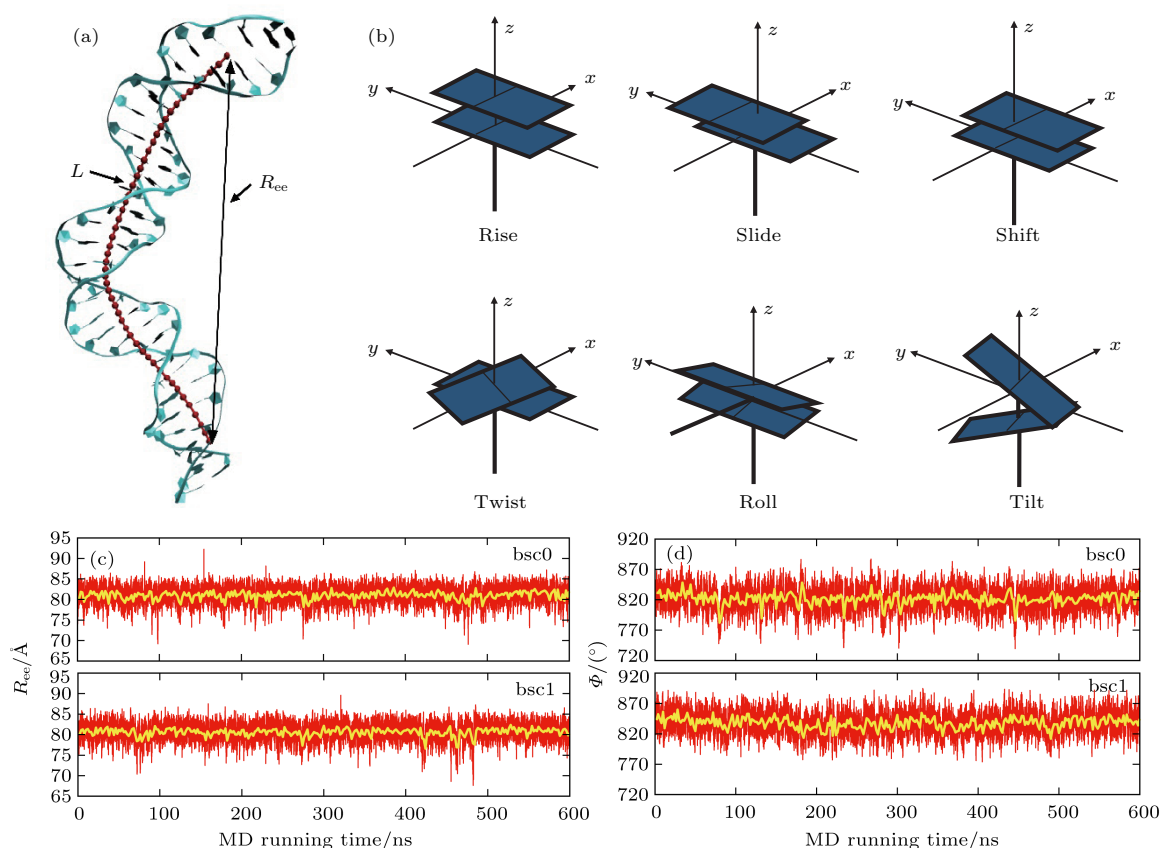


图1 (a) DNA 的结构示意图, 其中连着的红色小球表示该 30-bp DNA 中间 26-bp 片段的中心轴, 该 DNA 片段轮廓长度为 L , 其端-端距离为 R_{ee} ; (b) DNA 中相邻碱基对间微观结构参量的示意图, 其中包括 3 个平移类参量和 3 个旋转类参量^[75]; (c), (d) 端-端距离 R_{ee} (c) 和累积扭转角 Φ (d) 在 Amber bsc0 和 bsc1 力场模拟中随模拟时间的变化, 其中黄色线表示每 2 ns 轨迹的相关参量的平均值

Fig. 1. (a) The diagram for the structure of the 30-bp DNA used in the work, the connected red balls represent the central axis of the central 26-bp segment of the DNA, L and R_{ee} denote the contour length and end-to-end distance for the central 26-bp segment of the 30-bp DNA; (b) six microscopic parameters characterizing the relative orientation between two adjacent base pairs (base pair step) in the DNA, including 3 translational and 3 rotational parameters; (c), (d) the end-to-end distance R_{ee} (c) and the cumulative H-twist Φ (d) versus MD running time (600 ns) for the central 26-bp segment of DNA from the Amber bsc0 and bsc1 force fields MD simulations, respectively, the yellow lines represent the average end-to-end distance and the cumulative H-twist Φ over every 2 ns MD simulations of the DNA.

2.3 DNA 的微观结构参量

DNA 双螺旋结构在碱基对层面的结构可由六个螺旋结构参数表征, 其中包括三个平移参量和三个转动参量^[75]. 如图 1(b) 所示, 三个平移参量包括相邻碱基对堆积高度 rise、相邻碱基对沿 y 轴滑移 slide 和沿 x 轴的滑移 shift; 三个转动参量包括相邻碱基对平面的夹角分别在 yz 平面的投影角 tilt、在 xz 平面的投影角 roll 和在 xy 平面的投影角 twist. 此外, 由于 DNA 的螺旋轴并不完全垂直于碱基对平面, 考虑到碱基对平面相对 DNA 中心轴的倾斜角 (inclination), 一般将 rise 和 twist 在 DNA 中心轴上进行投影并标记为 H-rise 和 H-twist, 这是三个重要的碱基对螺旋轴参量^[27]. 以上所涉及的

微观结构参量的定义与 1988 年剑桥会议上制定的 DNA 结构参数公约是一致的^[75].

3 结果与讨论

本文通过全原子 MD 模拟, 利用两种力场 Amber bsc1 和 bsc0 对 DNA 的柔性进行对比研究. 首先, 研究了 DNA 的宏观柔性, 即计算了两种力场得到的 DNA 宏观弹性参量, 包括弯曲持久长度 l_p , 拉伸模量 S , 扭转持久长度 C 和扭转-伸缩耦合比 D , 并与实验值进行了全面对比; 其次考察了两种力场下 DNA 的微观结构, 并与相关实验进行对比; 最后分析了 bsc1 力场下宏观参量的改善与微观参量的关系.

3.1 两种力场下DNA的宏观结构柔性

由于DNA为具有螺旋结构的线性分子, 描述其宏观结构需用几个方面的柔性参量: 描述弯曲柔性的弯曲持久长度 l_p , 描述伸缩柔性的拉伸模量 S , 描述DNA螺旋扭转柔性的扭转持久长度 C 和描述扭转-伸缩耦合强度的扭转-伸缩耦合比 D .

3.1.1 DNA的弯曲柔性

DNA的弯曲柔性可由统计得到的弯曲角度 θ 分布直接反映, 由于很难在单个碱基对层面描述短链DNA的弯曲, 因此本文统计DNA中间26-bp片段中连续十个碱基对形成的弯曲角度 θ , 得到了该弯曲角度 θ 的分布概率 $p(\theta)$. 如图2(a)所示, 两个力场(bsc1和bsc0)得到的角度分布概率 $p(\theta)$ 比较

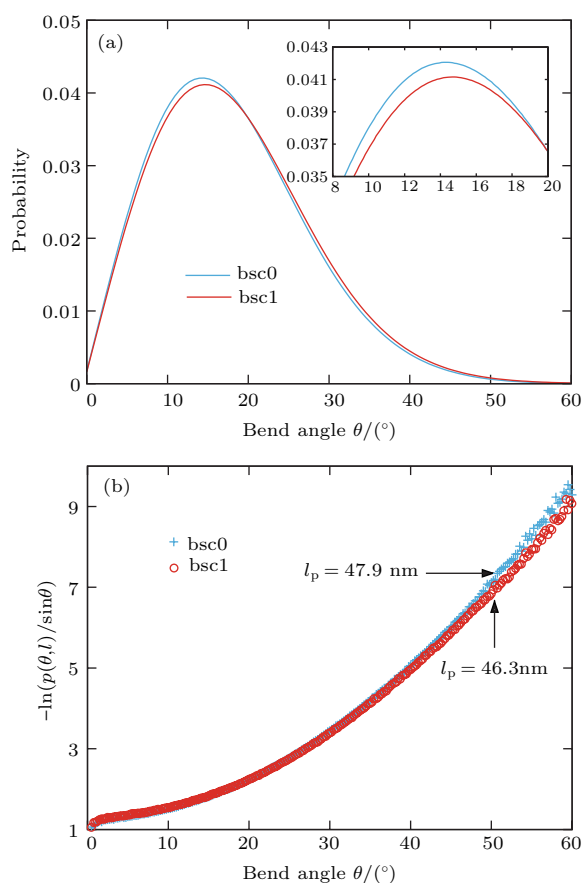


图2 (a) DNA中间26-bp片段弯曲角度 θ 的归一化分布; (b) $-\ln(p(\theta, l)/\sin\theta)$ 和弯曲角度 θ 的关系, 可以通过(1)式对数据点拟合计算DNA片段的弯曲持久长度 l_p .
Fig. 2. (a) The normalized probability distribution of bending angle for the central 26-bp segment of DNA; (b) the relationship between $-\ln(p(\theta, l)/\sin\theta)$ and bending angle θ for the central 26-bp segment of the DNA, the bending persistence length l_p can be estimated by fitting the data to Eq. (1).

接近. 基于弯曲角 θ 的分布概率 $p(\theta)$ 可通过(1)式拟合得到DNA在两种力场下的弯曲持久长度 l_p , 如图2(b)所示. 在bsc0力场下 l_p 约为 (47.9 ± 0.1) nm, 在bsc1力场下的 l_p 约为 (46.3 ± 0.2) nm, 表明bsc1和bsc0两个力场所描述的DNA的弯曲柔性很接近, 并且与实验上测得的DNA持久长度约45.0—50.0 nm基本一致^[1,33,36,37,76,77].

3.1.2 DNA的伸缩柔性

DNA的宏观伸缩柔性可由统计得到的轮廓长度分布来描述. 图3(a)给出了bsc1和bsc0两个力场下的DNA中间26-bp片段的轮廓长度概率分布, 我们根据轮廓长度的概率分布计算了在bsc0和bsc1力场下DNA中间26-bp片段的平均轮廓长度分别约为83.20 Å和82.88 Å, 其对应的方差分别约为1.74 Å和1.83 Å. 进一步通过(2)式, 计算出bsc0力场下DNA的拉伸模量 S 约为 (1964 ± 41) pN, 而bsc1力场下的拉伸模量 S 约为 (1860 ± 41) pN. 上述结果表明力场改进(bsc0→bsc1)降低了对DNA的拉伸模量, 实验上测得的DNA拉伸模量 S 约为 $(1100—1600)$ pN^[38,78]两种力场模拟结果与实验测量值基本一致, 而bsc1力场下拉伸模量 S 与实验值更为接近.

3.1.3 DNA的扭转柔性

由于DNA为螺旋结构, 因而其除具有线性分子的柔性(弯曲和伸缩)外, 还具有扭转柔性. DNA的宏观扭转柔性可由统计得到的扭转角分布描述, 图3(b)为DNA中间26-bp片段的累积扭转角 Φ 的概率归一化分布. 由图可见DNA在bsc1力场下的扭转角整体比bsc0的稍大, 这是合理的, 因为bsc1力场相对bsc0力场主要的提升就是可以得到更大的与实验值更加接近的碱基对步(base pair step)扭转角^[60]. 基于以上数据和(2)式, 进而得到了bsc0力场下DNA的扭转持久长度 C 约为 (98 ± 2) nm, bsc1下 C 约为 (105 ± 2) nm, 两种力场得到的 C 皆与实验值 (100 ± 10) nm一致^[12,35,37,79].

3.1.4 DNA的扭转-伸缩耦合

DNA伸缩和扭转之间存在耦合, 实验表明DNA在伸长过程中其螺旋结构会相对旋紧, 即其扭转角会增大, 此效应对其生物功能有重要的作用, 比如会影响DNA与蛋白质相互作用时DNA构象的调整^[4,9,24,27]. 通过MD模拟的数据, 我们统计

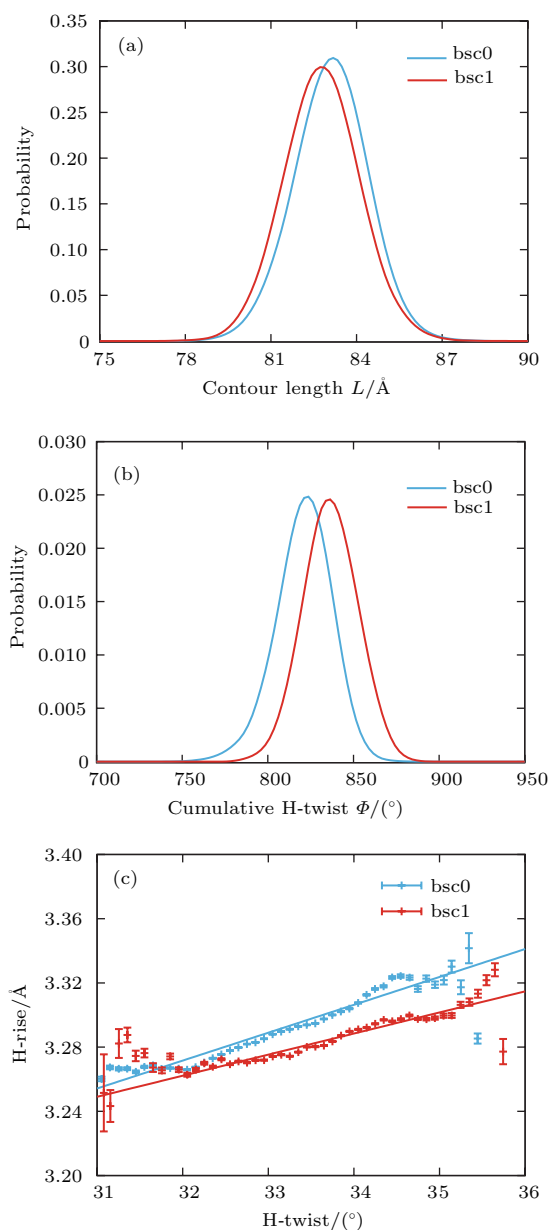


图3 (a), (b) DNA 中间 26-bp 片段的轮廓长度 L (a) 和累积扭转角 Φ (b) 的归一化分布; (c) DNA 的 H-rise 和 H-twist 的耦合关系, 其中数据点是对 H-twist 在跨越 0.1° 范围内的所有数据求平均得到, 误差棒对应的是标准差

Fig. 3. (a), (b) The normalized probability distribution of contour length L (a) and the cumulative H-twist Φ (b) for the central 26-bp segment of DNA; (c) the coupling relationship between H-rise and H-twist of DNA; the data are obtained by averaging all the data of the H-twist within the range of 0.1° , and the error bars correspond to the standard deviation.

了 100 ns 以后每个构象的平均 H-rise (轮廓长度/碱基对步数) 和 H-twist (累积扭转角度/碱基对步数), 它们间的耦合关系如图 3(c) 所示, 通过拟合分别得到 bsc0 力场下 DNA 的扭转-伸缩耦合比 D 约为 (0.62 ± 0.02) nm/turn, bsc1 力场下 DNA 的扭转-伸

缩耦合比 D 约为 (0.47 ± 0.02) nm/turn. 综上所述, 在不同力场下, 扭转-伸缩耦合比 D 基本一致, 即 DNA 在拉伸下会旋紧, 而新力场 (bsc1) 的扭转-伸缩耦合比 D 比 bsc0 力场下得到的略小, 也与实验测量值 (0.50 ± 0.10) nm/turn 更为接近 [3,24,35].

3.2 两种力场下的 DNA 微观结构及其涨落

DNA 的柔性与其微观结构及结构涨落紧密相关, 我们将在碱基对层面分析 bsc1 和 bsc0 两种力场下 DNA 的微观结构及柔性, 并与实验结构进行比较. 如 2.3 节所述, DNA 的双螺旋结构在碱基对层面可由三个平移参量 (rise, slide 和 shift) 和三个转动参量 (twist, roll 和 tilt) 表征, 如图 1(b) 所示. 此外, 考虑倾斜角 (inclination)、H-rise 和 H-twist 这三个比较重要的碱基对-螺旋轴参量 [27]. 表 1 列出了以上述 DNA 所有微观结构参数的平均值及其标准差, 标准差的大小表示相关参量涨落的强弱. 表 1 显示, 两种力场下 DNA 的微观螺旋结构参量略有差异, 相对于 bsc0 力场, bsc1 力场下的微观结构参量更接近于实验测量值, 其中 bsc1 力场在微观结构参量 H-twist, twist 和 inclination 上的改善较为显著, 与实验值较为明显地接近, 而其他微观结构参量的改善程度较为有限. 我们也注意到 bsc1 力场下 slide 略微远离实验值. 这里需要指出的是, 虽然在不同力场下 DNA 微观结构参量有差异, 但它们的方差的差别较小. DNA 宏观柔性与其微观结构参量的涨落有关, 这可能是在两种力场下 DNA 宏观柔性参量差别不太大的原因.

如 3.1 节所述, 尽管 Amber bsc1 和 bsc0 两种力场下 DNA 宏观柔性参量差别不大, 但本文的计算显示, bsc1 和 bsc0 力场下的 DNA 宏观柔性参量依然存在如下相对关系: 弯曲持久长度 $l_p(\text{bsc1}) \leq l_p(\text{bsc0})$ 、伸缩模量 $S(\text{bsc1}) \leq S(\text{bsc0})$ 、扭转持久长度 $C(\text{bsc1}) \geq C(\text{bsc0})$ 以及扭转-伸缩耦合比 $D(\text{bsc1}) \leq D(\text{bsc0})$, 这里 $\leq$ 和 $\geq$ 分别意味着略小于和略大于. 上述 bsc1 和 bsc0 力场下 DNA 宏观参量的相对关系与其微观结构参量及涨落具有相关性. 首先是 DNA 弯曲持久长度 $l_p(\text{bsc1}) \leq l_p(\text{bsc0})$, 前人研究已显示, DNA 更倾向于朝大沟弯曲, 其弯曲柔性与其大沟宽度的涨落紧密相关 [82,83], 大沟宽度涨落越大, DNA 弯曲柔性越强. 本文模拟结果显示, bsc1 力场下 DNA

的大沟宽涨落比 bsc0 力场下大(见表 2), 意味着 bsc1 力场下 DNA 有略强的弯曲柔性, 即 $l_p(\text{bsc1})$ 会略小. 其次是拉伸模量 $S(\text{bsc1}) \leq S(\text{bsc0})$, 这是由于 bsc1 力场下 DNA H-rise 的涨落比 bsc0 力场下要略大(见表 1), 因而更容易实现伸缩, 从而导致 bsc1 下 DNA 的拉伸模量 S 稍小. 进而扭转持久长度 $C(\text{bsc1}) \geq C(\text{bsc0})$, 是由于新力场 bsc1 下 DNA 具有更大的扭转角(H-twist)和稍小的扭转角涨落(标准差), 因而 bsc1 力场下 DNA 更难实现扭转并具有更大的扭转持久长度 C . 最后是扭转-伸缩耦合比 $D(\text{bsc1}) \leq D(\text{bsc0})$, 此相

对关系可由 Bustamante 等^[24] 提出的简化模型理解, DNA 可模型化为一体积不变, 外面紧紧绕着长度为 B 磷酸基主链的柱体, 其柱体长度为 L , 半径为 R , 磷酸基主链绕圆柱体, 角度为 Φ (即累积扭转角), 则有 $B^2 = L^2 + R^2\Phi^2$. 由于磷酸基主链 B 不可伸缩, 所以扭转-伸缩耦合比 $D = \Delta L / \Delta \Phi = 2LR^2\Phi / (\Phi^2 R^2 - 2L^2)$. 由于 bsc1 力场相对 bsc0 得到了明显较大的 Φ (或 H-twist)、略小的 L (或 H-rise) 和略小的 DNA 半径 R (在 bsc1 力场下 R 约为 9.94 Å, 在 bsc0 力场下 R 约为 10.02 Å), 导致 $D(\text{bsc1})$ 略小.

表 1 MD 模拟得到的 DNA 中间 26-bp 片段的平均螺旋结构参量^aTable 1. Average helical structure parameters of the central 26-bp segment of DNA obtained by MD simulations^a.

	H-rise/Å	H-twist/(°)	Rise/Å	Twist/(°)	Slide/Å	Roll/(°)	Shift/Å	Tilt/(°)	Inclination/(°)
Bsc0	3.328 ^b (0.053)	32.86 (0.67)	3.339 ^b (0.033)	32.43 (0.73)	-0.23 (0.16)	3.76 (1.08)	0.04 (0.09)	0.15 (0.59)	8.21 (2.02)
Bsc1	3.315 ^b (0.054)	33.48 (0.64)	3.334 ^b (0.034)	33.20 (0.67)	-0.58 (0.14)	2.43 (1.08)	0.00 (0.10)	0.03 (0.61)	4.23 (1.82)
X-ray ^c	3.29	34.60	3.30	34.20	0.07	1.98	0.00	0.30	4.00
NMR ^d	3.18	36.00	3.20	35.70	-0.21	3.03	0.00	0.01	5.00

^a 括号内的数值表示相应结构参数的标准差; ^b 数值差异较小, 我们保留到小数点后三位; ^c X-ray 的数据是 PDB 1BNA 结构分别去掉首尾 2 个碱基对的平均值^[80]; ^d NMR 的数据是 PDB 1NAJ 结构分别去掉首尾 2 个碱基对的平均值^[81].

^aThe standard deviations are shown in brackets; ^b we keep three decimal places for the values due to the small difference; ^cthe X-ray data are average values from the PDB 1BNA structure with excluding 2-bp at each end^[80]; ^dthe NMR data are average values from the PDB 1NAJ structure with excluding 2-bp at each end^[81]

表 2 DNA 在 Amber bsc0 和 bsc1 两种力场下的宏观参量与实验测量值^aTable 2. The macroscopic parameters of DNA under the force fields of Amber bsc0 and bsc1 and experimental values^a.

	l_p/nm	S/pN	C/nm	$D/\text{nm}\cdot\text{turn}^{-1}$	Major groove width/Å
bsc0	47.9 ± 0.1	1964 ± 41	98 ± 2	0.62 ± 0.02	12.24 ± 1.84
bsc1	46.3 ± 0.2	1860 ± 41	105 ± 2	0.47 ± 0.02	12.08 ± 1.96
实验值	45.0—50.0	1100—1600	100 ± 10	0.50 ± 0.10	10.60

^a 实验值取自文献^[1, 3, 12, 24, 33, 36—38, 76—80].

^aThe experimental value is referenced in the literatures^[1, 3, 12,24, 33, 36-38, 76-80]

4 结 论

本文采用 Amber bsc1 和 bsc0 两种力场对 DNA 进行了长时间的全原子分子动力学模拟, 并从宏观和微观两个层面对 DNA 的结构柔性进行了深入的对比研究. 本文的主要结论如下.

1) 对于 DNA 的宏观弯曲和扭转柔性, bsc0 和

bsc1 力场给出的弯曲持久长度 l_p 和扭转持久长度 C 几乎相同, 皆与实验值符合, 说明这两个力场对 DNA 弯曲和扭转柔性的描述是比较一致和准确的; 而 bsc1 力场下拉伸模量 S 和扭转-伸缩耦合比 D 相对于 bsc0 力场下的值与实验值更为接近, 因而新力场 bsc1 对预测 DNA 的宏观柔性有一定的改善.

2) 总体而言, bsc1 力场下的 DNA 微观结构参量相对于 bsc0 力场更为接近于实验值, 除了滑

移 (slide), 其中最显著的是 bsc1 力场对于微观结构参量 H-twist, twist 和 inclination 有较为明显的提升. 而 bsc1 和 bsc0 力场下 DNA 宏观柔性参量的相对关系与其微观结构参量及其涨落紧密相关.

随着单分子等实验技术的发展, DNA 的柔性已经得到了较为全面的关注, 但实验较难观察到 DNA 微观结构的变化, 因而 MD 模拟可以作为一种有效的手段在微观层面研究 DNA 柔性及其微观机理, 而对 MD 模拟而言, 选择合适可靠的力场非常关键. 本文针对 DNA 的柔性这一典型问题, 利用最近新发展的 Amber bsc1 力场和已经广泛使用较长时间的 bsc0 力场进行了对比研究, 发现 bsc1 力场下相对于 bsc0 力场在 DNA 的主要宏观柔性参量以及主要微观结构上有小幅的提升, 尤其是微观结构参量如 H-twist, twist 和 inclination 有较为明显改善. 本文研究将有助于人们对 DNA 柔性以及对新力场对描述 DNA 柔性改善程度的全面深入理解.

参考文献

- [1] Peters J P, Maher L J 2010 *Q. Rev. Biophys.* **43** 23
- [2] Bao L, Zhang X, Jin L, Tan Z J 2015 *Chin. Phys. B* **24** 018703
- [3] Lionnet T, Joubaud S, Lavery R, Bensimon D, Croquette V 2006 *Phys. Rev. Lett.* **96** 178102
- [4] Forth S, Sheinin M Y, Inman J, Wang M D 2013 *Ann. Rev. Biophys.* **42** 583
- [5] Zhang Z L, Wu Y Y, Xi K, Sang J P, Tan Z J 2017 *Biophys. J.* **113** 517
- [6] Richmond T J, Davey C A 2003 *Nature* **423** 145
- [7] Noll M 1977 *J. Mol. Biol.* **116** 49
- [8] Felsenfeld G, Boyes J, Chung J H, Clark D J, Studitsky V M 1996 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** 9384
- [9] Li W, Wang P Y, Yan J, Li M 2012 *Phys. Rev. Lett.* **109** 218102
- [10] Xiao S Y, Zhu H, Wang L, Liang H J 2014 *Soft Matter* **10** 1045
- [11] Xiao S Y, Liang H J 2012 *J. Chem. Phys.* **136** 205102
- [12] Bryant Z, Stone M D, Gore J, Smith S B, Cozzarelli N R, Bustamante C 2003 *Nature* **424** 338
- [13] Wu Y Y, Bao L, Zhang X, Tan Z J 2015 *J. Chem. Phys.* **142** 125103
- [14] Wang F H, Wu Y Y, Tan Z J 2013 *Biopolymers* **99** 370
- [15] Kratky O, Porod G 2010 *Rel. Trav. Chim. Pays-Bas.* **68** 1106
- [16] Noy A, Golestanian R 2012 *Phys. Rev. Lett.* **109** 228101
- [17] Zhang X H, Chen H, Fu H X, Doyle P S, Yan J 2012 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109** 8103
- [18] Fu W B, Wang X L, Zhang X H, Ran S Y, Yan J, Li M 2006 *J. Am. Chem. Soc.* **128** 15040
- [19] Zhang X, Bao L, Wu Y Y, Zhu X L, Tan Z J 2017 *J. Chem. Phys.* **147** 054901
- [20] Travers A A 2004 *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **362** 1423
- [21] Tan Z J, Chen S J 2008 *Biophys. J.* **94** 3137
- [22] Zhou H J, Zhang Y, Ouyang Z C 1998 *Phys. Rev. Lett.* **82** 4560
- [23] Zhou H, Zhang Y, Ouyang Z C 2000 *Phys. Rev. E* **62** 1045
- [24] Gore J, Bryant Z, Nöllmann M, Le M U, Cozzarelli N R, Bustamante C 2006 *Nature* **442** 836
- [25] Moroz J D, Nelson P C 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** 14418
- [26] Marko J F 1998 *Phys. Rev. E* **57** 2134
- [27] Bao L, Zhang X, Shi Y Z, Wu Y Y, Tan Z J 2017 *Biophys. J.* **112** 1094
- [28] Mazur A K, Maaloum M 2014 *Phys. Rev. Lett.* **112** 068104
- [29] Abels J A, Moreno-Herrero F, van der Heiden T, Dekker C, Dekker N H 2005 *Biophys. J.* **88** 2737
- [30] Yuan C, Chen H, Lou X W, Archer L A 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 018102
- [31] Mathew-Fenn R S, Das R, Harbury P A B 2008 *Science* **322** 446
- [32] Mastroianni A J, Sivak D A, Geissler P L, Alivisatos A P 2009 *Biophys. J.* **97** 1408
- [33] Smith S B, Cui Y, Bustamante C 1996 *Science* **271** 795
- [34] Wang X L, Zhang X H, Cao M, Zheng H Z, Xiao B, Wang Y, Li M 2009 *J. Phys. Chem. B* **113** 2328
- [35] Lipfert J, Skinner G M, Keegstra J M, Hensgens T, Jager T, Dulin D, Kober M, Yu Z, Donkers S P, Chou F C, Das R, Dekker N H 2014 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** 15408
- [36] Herrero-Galán E, Fuentes-Perez M E, Carrasco C, Valpuesta J M, Carrascosa J L, Moreno-Herrero F, Arias-Gonzalez J R 2013 *J. Am. Chem. Soc.* **135** 122
- [37] Lipfert J, Kerssemakers J W, Jager T, Dekker N H 2010 *Nat. Methods* **7** 977
- [38] Baumann C G, Smith S B, Bloomfield V A, Bustamante C 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** 6185
- [39] Zhang X H, Qu Y Y, Chen H, Rouzina I, Zhang S L, Doyle P S, Yan J 2014 *J. Am. Chem. Soc.* **136** 16073
- [40] Orozco M, Noy A, Pérez A 2008 *Curr. Opin. Struct. Biol.* **18** 185
- [41] Wang Y, Gong S, Wang Z, Zhang W 2016 *J. Chem. Phys.* **144** 115101
- [42] Qi W P, Lei X L, Fang H P 2010 *ChemPhysChem* **11** 2146
- [43] Qi W P, Song B, Lei X L, Wang C L, Fang H P 2011 *Biochemistry* **50** 9628
- [44] Yin Y D, Yang L J, Zheng G Q, Gu C, Yi C Q, He C, Gao Y Q, Zhao X S 2014 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** 8043
- [45] Gu C, Zhang J, Yang Y I, Chen X, Ge H, Sun Y, Su X, Yang L, Xie S, Gao Y Q 2015 *J. Phys. Chem. B* **119** 13980

- [46] Lankaš F, Šponer J, Langowski J, Iii T E C 2003 *Bio-phys. J.* **85** 2872
- [47] Perez A, Lankas F, Luque F J, Orozco M 2008 *Nucleic Acids Res.* **36** 2379
- [48] Zuo G, Li W, Zhang J, Wang J, Wang W 2010 *J. Phys. Chem. B* **114** 5835
- [49] Zhang Y J, Zhang J, Wang W 2011 *J. Am. Chem. Soc.* **133** 6882
- [50] Bian Y, Tan C, Wang J, Sheng Y, Zhang J, Wang W 2014 *PLoS Comput. Biol.* **10** 25
- [51] Wang J, Zhao Y, Wang J, Xiao Y 2015 *Phys. Rev. E* **92** 062705
- [52] Wang J, Xiao Y 2016 *Phys. Rev. E* **94** 040401
- [53] Wu Y Y, Zhang Z L, Zhang J S, Zhu X L, Tan Z J 2015 *Nucleic Acids Res.* **43** 6156
- [54] Galindomurillo R, Robertson J, Zgarbová M, Šponer J, Otyepka M, Jurečka P, Iii T E C 2016 *J. Chem. Theory Comput.* **12** 4114
- [55] Cheatham T E, Young M A 2000 *Biopolymers* **56** 232
- [56] Fujii S, Kono H, Takenaka S, Go N, Sarai A 2007 *Nucleic Acids. Res.* **35** 6063
- [57] Zhang Y, Zhou H J, Ouyang Z C 2001 *Biophys. J.* **81** 1133
- [58] Wang J, Wolf R M, Caldwell J W, Kollman P A, Case D A 2004 *J. Comput. Chem.* **25** 1157
- [59] Cornell W D, Cieplak P, Bayly C I, Gould I R, Merz K M, Ferguson D M, Spellmeyer D C, Fox T, Caldwell J W, Kollman P A 2015 *J. Am. Chem. Soc.* **117** 5179
- [60] Ivani I, Dans P D, Noy A, Perez A, Faustino I, Hospital A, Walther J, Andrio P, Goni R, Balaceanu A, Portella G, Battistini F, Gelpi J L, Gonzalez C, Vendruscolo M, Laughton C A, Harris S A, Case D A, Orozco M 2016 *Nat. Methods* **13** 55
- [61] Case D A, Cheatham T E, Darden T, Gohlke H, Luo R, Merz K M, Onufriev A, Simmerling C, Wang B, Woods R J 2010 *J. Comput. Chem.* **26** 1668
- [62] Joung I S 2008 *J. Phys. Chem. B* **112** 9020
- [63] Tan Z J, Chen S J 2006 *Biophys. J.* **90** 1175
- [64] Tan Z J, Chen S J 2007 *Biophys. J.* **92** 3615
- [65] Shi Y Z, Wang F H, Wu Y Y, Tan Z J 2014 *J. Chem. Phys.* **141** 2654
- [66] Shi Y Z, Jin L, Wang F H, Zhu X L, Tan Z J 2015 *Biophys. J.* **109** 2654
- [67] Hess B, Kutzner C, van der Spoel D, Lindahl E 2008 *J. Chem. Theory Comput.* **4** 435
- [68] Pérez A, Marchán I, Svozil D, Šponer J, Rd C T, Laughton C A, Orozco M 2007 *Biophys. J.* **92** 3817
- [69] Parrinello M, Rahman A 1981 *J. Appl. Phys.* **52** 7182
- [70] Martonák R, Laio A, Parrinello M 2003 *Phys. Rev. Lett.* **90** 075503
- [71] Gunsteren W F V, Berendsen H J C 1988 *Mol. Simulat.* **1** 173
- [72] Lavery R, Moakher M, Maddocks J H, Petkeviciute D, Zakrzewska K 2009 *Nucleic Acids. Res.* **37** 5917
- [73] Mazur A K 2006 *Biophys. J.* **91** 4507
- [74] Faustino I, Pérez A, Orozco M 2010 *Biophys. J.* **99** 1876
- [75] Lavery R, Sklenar H 1989 *J. Biomol. Struct. Dyn.* **6** 655
- [76] Forth S, Deufel C, Sheinin M Y, Daniels B, Sethna J P, Wang M D 2008 *Phys. Rev. Lett.* **100** 148301
- [77] Manning G S 2006 *Biophys. J.* **91** 3607
- [78] Wenner J R, Williams M C, Rouzina I, Bloomfield V A 2002 *Biophys. J.* **82** 3160
- [79] Moroz J D, Nelson P 1997 *Macromolecules* **31** 6333
- [80] Drew H R, Wing R M, Takano T, Broka C, Tanaka S, Itakura K, Dickerson R E 1981 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78** 2179
- [81] Wu Z R, Delaglio F, Tjandra N, Zhurkin V B, Bax A 2003 *J. Biomol. NMR* **26** 297
- [82] Noy A, Perez A, Lankas F, Javier Luque F, Orozco M 2004 *J. Mol. Biol.* **343** 627
- [83] Ma N, van der Vaart A 2016 *J. Am. Chem. Soc.* **138** 9951

Molecular dynamics simulations on DNA flexibility: a comparative study of Amber bsc1 and bsc0 force fields*

Xiong Kai-Xin Xi Kun Bao Lei Zhang Zhong-Liang[†] Tan Zhi-Jie[‡]

(School of Physics and Technology, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

(Received 12 February 2018; revised manuscript received 9 March 2018)

Abstract

The structural flexibility of DNA plays a key role in many biological processes of DNA, such as protein-DNA interactions, DNA packaging in viruses and nucleosome positioning on genomic DNA. Some experimental techniques have been employed to investigate the structural flexibility of DNA with the combination of elastic models, but these experiments could only provide the macroscopic properties of DNA, and thus, it is still difficult to understand the corresponding microscopic mechanisms. Recently, all-atom molecular dynamics (MD) simulation has emerged as a useful tool to investigate not only the macroscopic properties of DNA, but also the microscopic description of the flexibility of DNA at an atomic level. The most important issue in all-atom MD simulations of DNA is to choose an appropriate force field for simulating DNA. Very recently, a new force field for DNA has been developed based on the last generation force field of Amber bsc0, which was named Amber bsc1. In this work, all-atom MD simulations are employed to study the flexibility of a 30-bp DNA with the force fields of Amber bsc1 and Amber bsc0 in a comparative way. Our aim of the research is to examine the improvement of the new development of force field (Amber bsc1) in the macroscopic and microscopic properties of DNA, in comparison with the corresponding experimental measurements. All the MD simulations are performed with Gromacs 4.6 and lasted with a simulation time of 600 ns. The MD trajectories are analyzed with Curves+ for the last 500 ns, since the system reaches equilibrium approximately after ~ 100 ns. Our results show that the new force field (Amber bsc1) can lead to the improvements in the macroscopic parameters of DNA flexibility, i.e., stretch modulus S and twist-stretch coupling D become closer to experimental measurements, while bending persistence lengths l_p and torsional persistence lengths C from the two force fields (bsc1 and bsc0) are both in good agreement with experimental data. Our microscopic analyses show that the microscopic structure parameters of DNA from the MD simulation with the Amber bsc1 force field are closer to the experimental values than those with the Amber bsc0 force field, except for slide, and the obvious improvements are observed in some microscopic parameters such as twist and inclination. Our further analyses show that the improvements in macroscopic flexibility from the Amber bsc1 force field are tightly related to the microscopic parameters and their fluctuations. This study would be helpful in understanding the performances of Amber bsc1 and bsc0 force fields in the description of DNA flexibility at both macroscopic and microscopic level.

Keywords: DNA, flexibility, all-atom molecular dynamics, force field

PACS: 87.14.gk, 87.15.H-, 87.15.ap

DOI: 10.7498/aps.67.20180326

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11575128, 11774272, 11647312).

[†] Corresponding author. E-mail: zhongliang_z@whu.edu.cn

[‡] Corresponding author. E-mail: zjt@whu.edu.cn