

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА САМООРГАНИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ МОДЕЛЬНЫХ БИОМИМЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ

© 2015 г. К.В. Шайтан, И.В. Федик

*Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/12*

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.03.15 г.

Методами молекулярной динамики исследуется проблема сворачивания макромолекул в пространственные структуры. Рассмотрена свободно сочлененная полимерная цепь с жесткими ковалентными связями, между звеньями которой действуют силы Ван-дер-Ваальса. Определены условия формирования различных пространственных структур, имеющих сходство со структурами типа α -спиралей, β -слоев и двойных спиралей, которые имеют место в биомолекулярных системах.

Ключевые слова: сворачивание макромолекул, биомиметические полимеры, методы молекулярной динамики.

Для функционирования биомолекул необходимо формирование определенных пространственных структур. Даже небольшие изменения в пространственной структуре биомолекул ведут к потере или резкому изменению их активности [1–5].

Компьютерное моделирование сворачивания (фолдинга) полноатомных моделей биополимеров – очень ресурсоемкая задача, и сам механизм процессов фолдинга остается не до конца ясным. Между тем известно, что сворачивание начинается с образования неких структурных элементов типа вторичной структуры, из которых далее собирается третичная структура биополимера [1,6,7]. Таким образом, фолдинг – это последовательный процесс, на каждом этапе которого уменьшается эффективный объем доступной области конфигурационного пространства, вследствие чего поиск нативной конформации существенно упрощается [8]. Также известно, что последовательность мономеров определяет трехмерную структуру полимера [9]. Это означает, что информация о пространственном строении свернутой биомолекулы хранится в основной последовательности мономерных звеньев и определяется свойствами мономеров. Несомненно, однако, что при формировании пространственной структуры и поиске системой глобального минимума энергии полимерной цепи действуют и существенные

динамические и кинетические ограничения, связанные с практической нерастяжимостью валентных связей и затруднениями при деформации валентных углов. Этот вопрос практически не исследован с точки зрения теоретической механики ввиду значительного усложнения структуры уравнений Лагранжа при переходе к угловым переменным (вращениям вокруг связей). Как мы увидим ниже, динамические ограничения при фолдинге даже простейшей полимерной цепи ведут к формированию определенного набора форм, напоминающих элементы вторичной структуры биополимеров, которые оказываются детерминированными соотношениями геометрических параметров валентных и невалентных взаимодействий элементов цепи.

В данной работе методом молекулярной динамики исследуется сворачивание относительно простой модели полимера в виде обычной свободно-сочлененной цепи с включенными потенциалами Леннарда–Джонса между звеньями [10–12]. Формируемые динамические структуры такого полимера в ряде случаев очень схожи с типичными элементами структуры биологических полимеров. Вычислительный эксперимент показывает также, что для рассмотренных модельных структур тип конечной структуры и путь ее образования зависят от начальной конфигурации и параметров взаимодействия между звеньями полимерной цепи. Данная модель, конечно, не претендует на описание реального фолдинга биополимеров, но обращает внима-

Сокращение: LD – потенциал Леннарда–Джонса.

ние на роль динамических ограничений и соотношений геометрических параметров элементов цепи для возможного набора и типов конформаций при сворачивании полимерных цепей с относительно жесткими связями.

В основе метода молекулярной динамики лежит численное решение классических уравнений Ньютона для системы взаимодействующих частиц в фазовом пространстве их координат и импульсов [13–18]. Потенциальная энергия системы $U(\vec{r})$ рассчитывается как сумма вкладов всех разных типов взаимодействий. В данной работе в модель включены только два типа взаимодействий. Первый из них – потенциал валентных связей в гармоническом приближении:

$$U = \sum_i \sum_j U_b(r_{ij}), \quad U_b(r_{ij}) = \frac{1}{2}k(r_{ij} - b_0)^2, \quad (1)$$

где пары $i-j$ образуют валентные связи, b_0 – обозначение для равновесной валентной длины, $r_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}$ – текущая длина связи, k – соответствующая силовая константа. В данной работе валентными связями будут называться жесткие связи между соседними звеньями в полимерной цепочке, при этом не подразумевается химическая природа истинных валентных связей.

Взаимодействия атомов (звеньев цепи), разделенных двумя и более валентными связями, описываются с помощью потенциала Леннарда-Джонса (LD) вида:

$$U = \sum_i \sum_j U_{LD}(r_{ij}), \quad (2)$$

$$U_{LD}(r_{ij}) = \varepsilon \left[\left(\frac{r_{\min}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{\min}}{r_{ij}} \right)^6 + 1 \right].$$

Параметры потенциала ε и r_{\min} зависят от типов звеньев i и j , участвующих во взаимодействии; r_{ij} – расстояние между этими звеньями. Параметр r_{\min} определяет положение минимума, а параметр ε – глубину потенциальной ямы, т.е. разницу значений U_{LD} при $r_{ij} \rightarrow \infty$ и в минимуме.

В рассматриваемой модели мы искусственно увеличим энергии LD-взаимодействий с тем, чтобы подчеркнуть их роль в формировании энергетической поверхности и их влияние на фолдинг. Такой прием позволяет резко понизить вероятность перескока системы между неразличимыми или близкими по энергии состояниями. В результате конечные конфигурации

становятся структурно более однородными, что существенно облегчает их классификацию.

В данной работе взаимодействие со средой моделируется термостатом Берендсена [19], который эффективно гасит всплески кинетической энергии при переходе к конформации с существенно более низкой потенциальной энергией. Стохастическое действие среды (и вязкость) имитируется с помощью метода столкновительной динамики [19–21].

Расчет траектории молекулярной динамики проводился с шагом 1 фс при температуре 300 К. Масса виртуальных частиц столкновительной среды $m_c = 18$ Да, частота соударений $f = 60$ пс⁻¹. Коэффициент жесткости валентной связи $k = 166$ ккал/моль·Å², равновесная длина валентной связи $b = 2,038$ Å, масса мономерного звена $m = 32$ Да.

В качестве стартовых рассматривались вытянутые начальные конфигурации, в которых для каждого звена ближайшее взаимодействующее с ним (по LD-типу) звено в трехмерном пространстве является ближайшим взаимодействующим с ним звеном.

В работе использовали два способа назначения LD-потенциалов звеньям цепи: в первом из них LD-взаимодействие установлено между всеми звеньями, кроме соседних в цепи (взаимодействие которых определяется только потенциалом валентной связи (1)); при втором способе дополнительно отключено LD-взаимодействие между звеном i и звеном $i + 2$ (пары 1–3), т.е. в этом случае невалентные взаимодействия не влияют на потенциальную энергию также и валентного угла.

ВЛИЯНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА ТИП КОНЕЧНОЙ СТРУКТУРЫ

Проведенные вычислительные эксперименты показывают, что рассматриваемая модельная полимерная цепочка из 100 звеньев при значении $\varepsilon = 10$ ккал/моль может образовывать целый ряд упорядоченных структур. Тип конечной структуры зависит от значения параметра r_{\min} LD-потенциала, а точнее от отношения этого параметра к равновесной длине b валентной связи. Среди набора возможных структур имеются всевозможные слои, правые и левые спирали, двойные спирали, шпильки, а также структуры, состоящие из свернутых петель. Многие из них похожи на элементы вторичной структуры белков и нуклеиновых кислот.

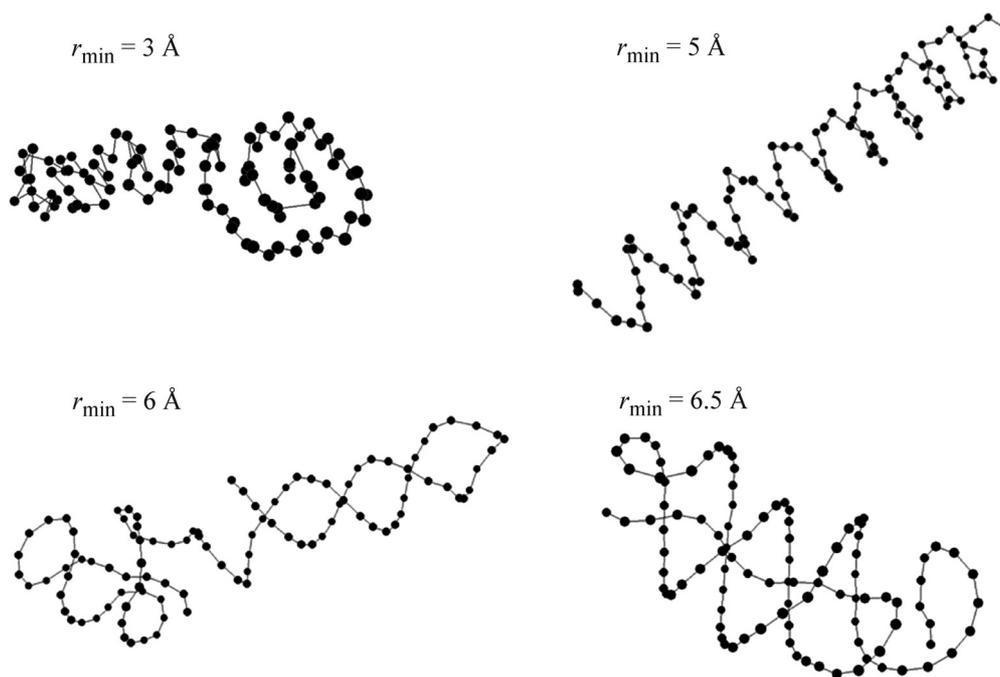


Рис. 1. Типы конечных структур, образующихся при разных значениях параметра r_{\min} из вытянутой цепочки с выключенными (1–3)-LD-взаимодействиями.

Конечный результат сворачивания при отключенных (1–3)-LD-взаимодействиях несколько отличается от случая, когда они включены. Главное отличие заключается в том, что близкие по пространственной организации структуры для этих двух случаев образуются при разных значениях параметра r_{\min} . В случае включенных (1–3)-LD-взаимодействий при значениях $r_{\min} < b$ образуются очень компактные структуры, которые не поддаются простой классификации. На интервале $b \leq r_{\min} < 2b$ образуются спиральные (точнее, винтовые) структуры, напоминающие α -спирали белков. Поскольку модель не предусматривает энергетического преимущества какой-либо структуры и структуры, являющейся ее отражением относительно плоскости (в модели присутствуют только потенциалы от парных расстояний), левые и правые спирали образуются с равной вероятностью. Кроме того, могут образовываться структуры, в которых сочетаются и левые, и правые спирали. При значениях $r_{\min} > 2b$ простые спирали становятся менее компактными и менее устойчивыми и могут легко перестроиться в более сложную структуру, такую как двойная спираль в составе шпильки, сходную со шпильками, которые формируются у РНК и ДНК.

Для случая включенных (1–3)-LD-взаимодействий длинные шпильки также довольно не-

устойчивы, и они перестраиваются в структуру, в которой цепочка обмотана вокруг практически прямого конечного участка. Здесь же могут образовываться различные структуры другого уровня сложности – у них структурной единицей является не сама цепочка, а образованные ей петли. Подобные структуры также очень часто формируются цепями РНК. В исследуемой модели они образуются в результате перестройки простой спирали.

При отключенных (1–3)-LD-взаимодействиях (рис. 1) все конечные структуры очень схожи с теми, что получаются в первом варианте задания LD-потенциалов, с той лишь разницей, что они образуются при примерно в два раза больших значениях r_{\min} . В этом случае спиральные структуры не такие гладкие, как в предыдущем случае, а тройки звеньев образуют острые углы. При значении $r_{\min} \approx \frac{3}{2}b$ система образует структуры, представляющие собой слои, лежащие в параллельных плоскостях, и слои, свернутые в виде спирали Архимеда. РНК-подобные структуры, образующиеся при отключенных (1–3)-LD-взаимодействиях, принципиально не отличаются от тех, что образуются в предыдущем случае, однако на этот раз длинные спирализованные шпильки оказываются более устойчивыми.

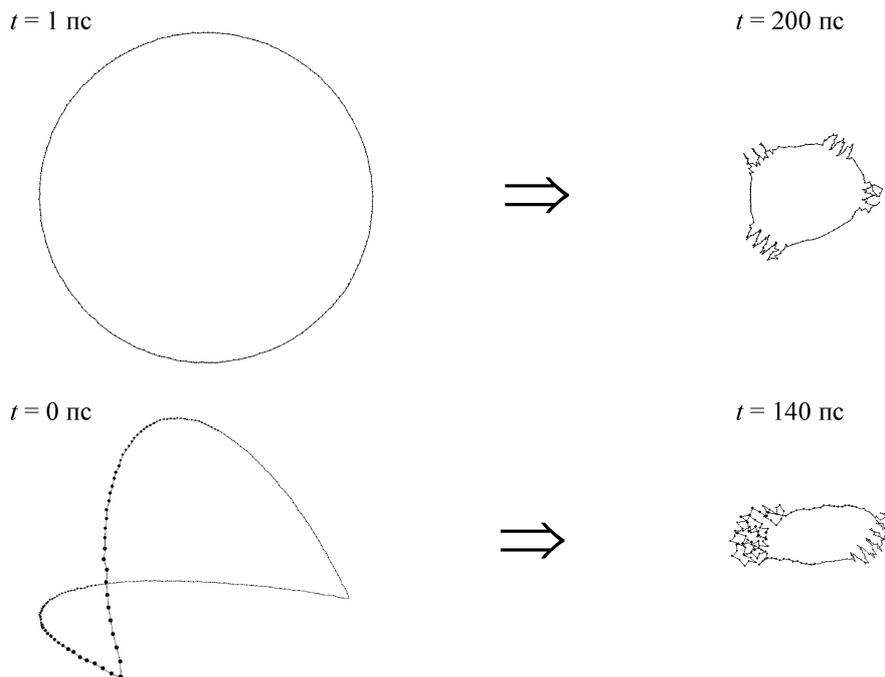


Рис. 2. Сворачивание замкнутых цепочек без конфигурационных дефектов и с дефектом в виде изгиба под углом в 60° .

ИНИЦИИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ. РОЛЬ ДЕФЕКТОВ СТРУКТУРЫ

Сворачивание линейного полимера начинается с концевых участков, далее в образование упорядоченной структуры вовлекается все большее число звеньев, до тех пор пока две концевых структуры не встречаются примерно в середине цепи. Инициирование структурной самоорганизации происходит на концах линейного полимера, поскольку на концевых участках сумма векторов сил, действующих на звенья цепи, максимальна.

По той же причине в замкнутых цепочках инициирование структурообразования происходит в местах конфигурационных дефектов в виде резкого изгиба. Это подтверждается численным экспериментом. Моделирование проводилось при отключенных (1–3)-LD-взаимодействиях. Были рассмотрены две модели: замкнутая в виде плоского кольца цепь из 200 звеньев, а также замкнутая цепь, плоскость кольца которой согнута под углом 60° , образуя, таким образом, два конфигурационных дефекта, $r_{\min} = 4 \text{ \AA}$, $\epsilon = 10 \text{ ккал/моль}$. При отсутствии в начальной конфигурации замкнутой цепи выраженных дефектов, упорядоченные структуры образуются в произвольных местах цепи, инициирование структурообразования происходит

за счет случайных столкновений с частицами среды. Изгиб цепи под острым углом в данной модели инициирует образование спиральных структур непосредственно на месте внесенного дефекта (рис. 2).

У линейной цепочки с резким изгибом также происходит инициирование структурообразования на месте конфигурационного дефекта, но если модуль суммарного вектора силы на этом участке окажется существенно меньше, чем на концах цепи, то зародышевая структура может развернуться. При этом необходимо учитывать, что в отличие от сил, действующих на концевые звенья цепи, силы, действующие на звенья в месте конфигурационного дефекта, зависят от начальной конфигурации цепи, а именно, от угла изгиба. В то же время на соотношение модулей векторов сил в разных участках цепи влияют параметры LD-взаимодействия. Следует отметить, что строение энергетической поверхности в областях, соответствующих разным участкам цепи, разное, что может привести к тому, что при определенных значениях параметров взаимодействия структурообразование может начаться с тех звеньев, на которые действует не максимальная по модулю сила.

Была проведена серия расчетов молекулярной динамики для линейных цепочек из 100 звеньев с изгибами под углами α от 60° до 165° с шагом 15° при отключенных (1–3)-LD-

взаимодействиях, $r_{\min} = 4 \text{ \AA}$, $\epsilon = 10$ ккал/моль. Вычислительный эксперимент показал, что изгиб цепи инициирует образование спиральной структуры в середине цепи, но сворачивание начинается также и на концах цепи, в результате чего оказывается, что цепь одновременно испытывает натяжение со стороны свободных концов и со стороны середины цепи. Поскольку на концах цепи образование компактной структуры начинается раньше, то суммарная сила, направленная на натяжение неспирализованных участков цепи со стороны концов, оказывается достаточной, чтобы остановить процесс сворачивания в середине, а в определенных случаях достаточной, чтобы развернуть уже образовавшуюся спираль.

Инициирование образования структуры в середине цепи эффективнее всего происходило при значении $\alpha = 60^\circ$, при дальнейшем увеличении α , вплоть до 180° , особая роль середины цепи в формировании конечной структуры постепенно уменьшалась.

Дополнительное моделирование цепочки с изгибом $\alpha = 135^\circ$ при значении параметра $r_{\min} = 6 \text{ \AA}$ показало, что на концах цепи образуются шпильки, хотя модуль суммарного вектора силы максимален именно в месте конфигурационного дефекта. Цепь не может формировать шпильки в середине цепи по тому же механизму, что и на концах, поэтому пути, по которым образуются структуры в разных участках цепи, и, соответственно, энергетические характеристики этих путей разные.

Среди биологических полимеров замкнутые цепочки встречаются гораздо реже, чем линейные, тем не менее, очень часто концевые участки полимеров образуют комплексы с защитными белками и рибонуклеопротеидами. К тому же у длинной цепи натяжение, происходящее на концах, может оказаться не столь сильным в масштабах всей макромолекулы, и инициирование структурообразования может произойти в произвольных участках цепи.

Проблема инициирования структурообразования затрагивает вопрос влияния начальной конфигурации на путь сворачивания и на последовательность сворачивания в различных участках цепи.

ФОРМИРОВАНИЕ ДВОЙНЫХ СПИРАЛЕЙ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДВУХ ЦЕПЕЙ

Использование вытянутой цепочки в качестве начальной конфигурации приводит к тому, что полимер в процессе сворачивания форми-

рует структуры за счет локальных взаимодействий, которые впоследствии могут перестроить пространственную укладку из-за взаимодействий более дальних звеньев в цепи. При этом остается неясным, каким образом будет происходить сворачивание в случае, если изначально были сближены два отдаленных (в последовательности) вытянутых участка цепи. Предполагается, что рассматриваемые участки отдалены настолько, что, несмотря на их принадлежность к одной цепи, их динамические свойства до сближения практически не связаны. Это позволяет рассматривать взаимодействие двух отдельных цепей. Как отмечалось выше, при определенных значениях параметров простая полимерная цепочка может формировать двойные спирали в составе шпилек, формально схожие с таковыми у нуклеиновых кислот. Как будет показано, при взаимодействии двух цепей можно ожидать образования двухспиральных структур, подобных двойным спиралям ДНК.

Рассмотрим первый вариант начальной конфигурации – один из концов первой цепи сближен с одним из концов второй цепи. Минимальное расстояние между цепями равно r_{\min} (рис. 3). Чтобы избежать недопустимо сильного сближения звеньев, в модель введены LD-взаимодействия между звеньями в пределах одной цепи с параметрами $r_{\min} = 4 \text{ \AA}$, $\epsilon = 0,5$ ккал/моль. Для этих взаимодействий устанавливается сравнительное небольшое значение параметра ϵ , это позволяет ослабить притяжение звеньев при $r_{ij} > r_{\min}$, в то время как сила отталкивания при $r_{ij} < r_{\min}$ остается очень большой. Между звеньями разных цепей включено LD-взаимодействие с параметрами $r_{\min} = 4 \text{ \AA}$, $\epsilon = 10$ ккал/моль. При рассматриваемом варианте начальной конфигурации двойная спираль образуется путем как бы «вкручивания» одной цепи в другую. Одна цепь движется вдоль другой, в результате чего в системе накапливается внутреннее напряжение, которое может впоследствии исказить структуру двойной спирали. В случае коротких цепей (около 20 звеньев) релаксация происходит без искажения структуры. При такой начальной конфигурации цепи в процессе сворачивания меняют взаимную ориентацию, т.е. изначально сближенные концы цепи оказываются на противоположных концевых участках двойной спирали.

Во втором рассмотренном варианте в начальном состоянии система состоит из параллельных цепей. Расстояние между цепями равно r_{\min} (рис. 4). Двухспиральные структуры при указанных параметрах взаимодействия образуются за короткие времена (десятки пикосекунд) независимо от длины цепей. Так как модель

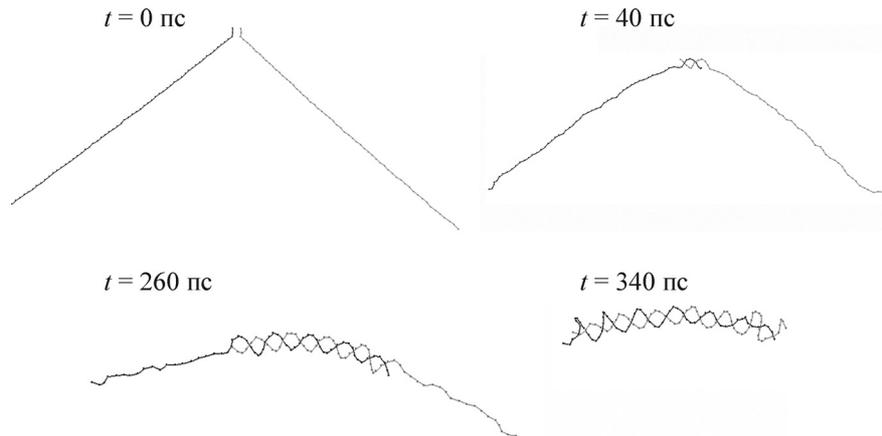


Рис. 3. Сворачивание в двойную спираль при взаимодействии двух цепочек по 60 звеньев, сближенных концами.

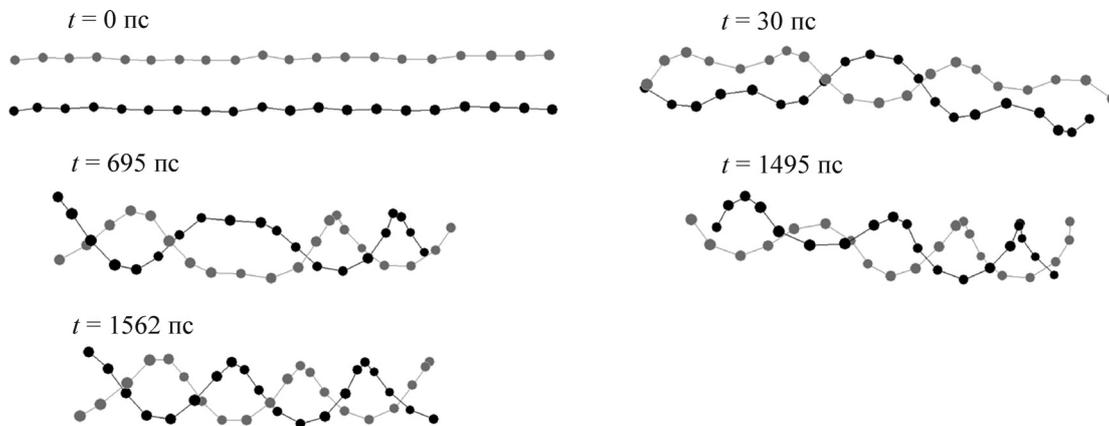


Рис. 4. Сворачивание в двойную спираль при взаимодействии двух параллельных цепочек по 20 звеньев.

не предусматривает энергетического преимущества какой-либо из двух структур, являющихся отражением друг друга относительно плоскости, полимерные цепи могут формировать структуры, в которой чередуются левые и правые двойные спирали, разделенные короткими неспирализованными участками. Вероятность образования таких гибридных структур тем больше, чем больше длина цепей. Поскольку гибридная структура содержит энергетически невыгодные неспирализованные участки, система стремится за счет взаимодействия со столкновительной средой преобразовать гибридную структуру в однородную, содержащую либо левую, либо правую двойную спираль. Стохастическое воздействие столкновительной среды в данной системе является тем фактором, который позволяет выбрать одно из энергетически равнозначных состояний. Однако перестройка структуры происходит за сравнительно длительные времена (тем быстрее, чем короче цепи). Так, для цепей из 20 звеньев при указанных

параметрах перестройка структуры происходит примерно за 1,5 нс.

В системе из двух взаимодействующих цепей при разных вариантах начальной конфигурации сворачивание в двойную спираль проходит тем эффективнее, чем короче цепи. Это вполне согласуется с экспериментальными данными о сворачивании нуклеиновых кислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные вычислительные эксперименты с модельными полимерными цепочками с учетом предложенной методики дизайна энергетической поверхности показали, что формирование конечной конформации во многом определяется геометрическими параметрами взаимодействия между звеньями, а именно отношением длины связи в мономерном звене к характерному радиусу невалентных взаимодействий. Невалентные взаимодействия между звеньями наряду с ограничениями, накладываемыми

валентными связями между мономерами, формируют грубый рельеф многомерной энергетической поверхности системы, определяя положения и относительные глубины локальных минимумов, а также высоты барьеров между ними. Каждый локальный минимум на этой поверхности, в свою очередь, соответствует определенному устойчивому состоянию системы. Начальная конфигурация в определенной мере определяет путь, по которому система будет осуществлять поиск одного из устойчивых состояний.

Следствием последовательного процесса сворачивания модельного полимера является наличие конечного числа типов элементарных структурных блоков. Набор этих устойчивых структурных элементов неизменен для каждого набора параметров.

Формальное геометрическое сходство конечных упорядоченных структур рассмотренных модельных цепочек и многих элементов вторичной структуры белков и нуклеиновых кислот при определенных значениях геометрических параметров взаимодействия дают основание высказать гипотезу относительно существенного влияния достаточного общих геометрических факторов, входящих в межатомные потенциалы на грубый рельеф многомерной энергетической поверхности биомакромолекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 14-50-00029.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Fersht, *Enzyme structure and mechanism*, 2nd ed. (W.H. Freeman & Co., N.Y., 1985).
2. Д. С. Чернавский и Н. М. Чернавская, *Белок—машина. Биологические макромолекулярные конструкции* (Изд-во МГУ, М., 1999).
3. H. Frauenfelder, G. A. Petsko, and D. Tsernoglou, *Nature* **280**, 558 (1979).
4. К. В. Шайтан, *Биофизика* **39**, 949 (1994).
5. А. Б. Рубин, С. К. Чаморовский, А. А. Кононенко и К. В. Шайтан, *Молекуляр. биология* **24**, 417 (1990).
6. O. B. Ptitsyn and A. V. Finkelstein, *Biopolymers* **22**, 15 (1983).
7. A. G. Murzin and A. V. Finkelstein, *J. Mol. Biol.* **204**, 749 (1988).
8. Y. Levy, J. Jortner, and O. M. Becker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** (5), 2188 (2001).
9. J. Rumbley, L. Hoang, L. Mayne, and S. W. Englander, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** (1), 105 (2001).
10. P. G. Khalatur, V. V. Novikov, and A. R. Khokhlov, *Phys. Rev. E.* **67**, 051901 (2003).
11. V. A. Ivanov, A. V. Cherovich, A. A. Lazutin, et al., *Macromol. Symp.* **146**, 259 (1999).
12. A. V. Cherovich, V. A. Ivanov, B. G. Zavin, and A. R. Khokhlov, *Macromol. Theory Simul.* **11**, 751 (2002).
13. M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids* (Claderon Press, Oxford, 1990).
14. К. В. Шайтан, Н. К. Балабаев, А. С. Лемак и др., *Биофизика* **42** (1), 47 (1997).
15. M. Levitt and R. Sharon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 7557 (1988).
16. F. Parak, H. Hartmann, M. Schmidt, et al., *Eur. Biophys. J.* **21**, 313 (1992).
17. P. J. Steinbach and B. R. Brooks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 9135 (1993).
18. К. В. Шайтан, М. Д. Ермолаева, Н. К. Балабаев и др., *Биофизика* **42** (3), 558 (1997).
19. A. S. Lemak and N. K. Balabaev, *Mol. Simulation* **13**, 177 (1994).
20. C. H. Andersen, *Chem. Phys. J.* **72**, 2384 (1980).
21. В. Л. Голо и К. В. Шайтан, *Биофизика* **47** (4), 611 (2002).

Molecular Dynamics Simulations of Self-organization of the Structure of Model Biomimetic Polymers

K.V. Shaitan and I.V. Fedik

Department of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/12, Moscow, 119991 Russia

By using the molecular dynamics method the problem of macromolecules' folding into spatial structures is examined. The freely jointed polymer chain with strong covalent bonds where van-der-Waals forces act between the units of the chain is considered. Conditions for the formation of different spatial structures resembling the structures called α -helices, β -sheets and double helices found in biomolecular systems are determined.

Key words: folding of macromolecules, biomimetic polymers, molecular simulation methods