

УДК 536.421.577.3

В. Г. АДОНЦ

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕСТРОЕК КОНФОРМАЦИЙ МАКРОМОЛЕКУЛ С ПОМОЩЬЮ МАШИННОГО ЭКСПЕРИМЕНТА. I

Проведен анализ основных методов моделирования структур полимерных цепей и перестроек их с помощью электронно-вычислительных машин (ЭВМ). Обсуждаются результаты исследований конформационных переходов в цепях различной жесткости, полученные методом Монте-Карло.

Биологические макромолекулы—белки и нуклеиновые кислоты—принадлежат к классу структурированных макромолекул. Под структурой подразумевается наличие в молекуле некоторого порядка, т. е. существование корреляции между конформациями мономеров, далеко отстоящих друг от друга в цепи. Структурированными же макромолекулами называются макромолекулы, сохраняющие свою структуру в растворе в довольно широком интервале внешних условий.

В зависимости от характера сил, действующих между элементами цепи, макромолекулярные структуры делятся на одномерные, двумерные и трехмерные. Типичные представители таких структур реализуются в полипептидных цепях, ими являются соответственно α -спираль Полинга-Кори (имеется одно выделенное направление—вдоль по цепи), плоская складчатая β -структура, стабилизированная водородными связями между параллельными участками цепи, и трехмерная глобула.

Экспериментально установлено, что конформационные перестройки, связанные с разрушением структуры, носят кооперативный характер: при сравнительно небольшом изменении внешних условий в системе происходит сильное изменение всех ее физических характеристик [3—4, 7]. Следовательно, и теория конформационных переходов в макромолекулах должна строиться как теория кооперативных переходов.

Это свойство, кооперативность, означает, что между элементами системы существует сильное взаимодействие, что затрудняет теоретическое изучение таких систем. Даже такие простые кооперативные системы, как синтетические полипептидные цепи, не всегда удается описать традиционными методами теоретической физики, использующими аналитические способы описания систем. Поэтому за последние годы при решении задач, связанных с конформационными перестройками макромолекул, все большее и большее применение находят методы машинного или математического эксперимента. Это—моделирование структуры и имитация процессов, протекающих в таких структурах, с помощью быстродействующих электронно-вычислительных машин (ЭВМ). При-

чем, следует отметить, что, хотя эти методы обычно относятся к теоретическим методам, они имеют много общих черт с экспериментальными методами.

В исследованиях, проводимых методом математического эксперимента, дается не аналитическое описание свойств математической модели, а воспроизведение отдельных состояний этой модели с помощью ЭВМ, и характеристики, вычисленные ЭВМ, являются, по существу, аналогами показаний прибора. Поскольку возможности ЭВМ таковы, что с ее помощью можно воспроизводить состояния лишь относительно небольших моделей, состоящих из ограниченного числа (не более нескольких тысяч, а иногда сотен, или даже десятков) элементов, то возникает вопрос: как из данных о характеристиках малой системы получить информацию о свойствах большой (макроскопической) системы?

На самом деле, вопрос о том, насколько точно малая система «представляет» свойства большой системы, априорно решить нельзя. Поэтому при расчетах стараются достичь как можно больших размеров модельной системы (например, длины полимерной цепи), а если этого сделать нельзя из-за ограниченности вычислительных возможностей ЭВМ, то тщательно анализируют изменение характеристик малой системы при изменении ее размеров.

Один из самых распространенных методов моделирования поведения физической системы на ЭВМ—это метод случайных испытаний или метод Монте-Карло, который представляет собой имитацию случайного процесса на вероятностной модели [5]. Основная идея этого метода состоит в том, что для вычисления средних значений различных физических величин, описывающих систему, проводится усреднение по конечной выборке случайных событий (в физике полимеров—конформаций цепи).

При моделировании поведения полимерной цепи на электронно-вычислительной машине обычно в пространстве задается определенный тип решетки, как правило, кубическая, в узлах которой размещаются звенья цепи, причем учитываются невозможность нахождения двух звеньев в одном узле решетки (самонепересекающиеся цепи) и взаимодействие звеньев, оказавшихся в соседних узлах.

Построение ансамбля конформаций цепи можно осуществить различными методами. Наиболее простым является метод независимых испытаний, в котором все конформации строятся независимым образом [8]. Поскольку число всевозможных конформаций цепи очень велико и практически уже при числе звеньев в цепи $N > 20$ построение всех конформаций цепи делается невыполнимым, то обычно строится некоторое количество случайных конформаций, по которым и проводится усреднение. После построения каждой конформации вычисляется ее энергия E , а также другие характеристики (обозначим их A_i). Тогда среднее значение величины A можно определить с помощью следующего соотношения

$$\langle A \rangle = \frac{\sum_{i=1}^m e^{-\frac{E_i}{kT}} A_i}{\sum_{i=1}^m e^{-\frac{E_i}{kT}}}, \quad (1)$$

где E_i — энергия i -ой конформации, k — постоянная Больцмана, T — температура, m — число построенных конфигураций.

Если выпадение нужных конформаций происходит слишком редко, то нецелесообразно тратить время ЭВМ на построение «неудачных» конформаций, в таком случае можно воспользоваться методом Метрополиса-Теллера [6], которым новую конформацию можно получить из прежней, случайным образом пристраивая к одному концу цепи по звену, а с другого — отбрасывая.

Модификацией метода независимых испытаний является также метод «расщепления», впервые примененный в работах по рассеянию нейтронов [1]. Этот метод состоит в том, что после построения части цепи производится проверка энергетической выгоды построенной цепи и в случае положительного ответа делается n копий таких кусков, после чего все они случайным образом достраиваются до конца. Именно таким способом было проведено исследование конформационных переходов в полимерных цепях различной жесткости [2], на котором мы остановимся подробнее.

В этой работе рассмотрены свойства и характер образования трехмерных структур, в которые сворачивается полимерная цепь, если между ее элементами существуют силы притяжения. На самом деле, возможны два различных пути, по которым может идти образование таких структур. Первая возможность — это постепенное непрерывное сжатие клубкообразной цепи внутренними силами притяжения, другой путь — образование компактного состояния посредством перехода «все или ничего», который означает, что в аналогичной системе бесконечной длины конформационный переход происходит путем фазового перехода.

На кубической решетке методом Монте-Карло моделировались полимерные цепочки (от 27 до 64 звеньев) с различной фиксированной жесткостью и различными силами притяжения между ближайшими звеньями. Число генерируемых ЭВМ цепей достигало 10^4 — 10^5 . Жесткость цепи имитировалась на ЭВМ с помощью различной вероятности излома цепи в данном направлении. Звенья цепи взаимодействовали друг с другом лишь находясь на расстоянии, равном постоянной решетки. Таким образом, число соседей или контактов вокруг одного звена равнялось четырем (для концевых — пяти). Для каждой из исследуемых жесткостей проводилось 3—4 расчета, после чего результаты усреднялись.

Вычисление различных физических характеристик цепи (среднее число контактов в цепи $\langle m \rangle$, среднее расстояние между концами це-

ли $\langle h \rangle$, теплоемкость системы C_p и функции распределения цепи по числу контактов $\Omega(m)$ производилось до тех пор, пока усредняемая величина не переставала зависеть от времени счета с точностью до нескольких процентов. Таким образом, полученные результаты не зависели от используемого набора случайных чисел, определяющих положение пристраиваемого звена.

На рис. 1, взятом из цитируемой работы [2], приведены зависимости среднего числа контактов $\langle m \rangle$ в цепи из 64 звеньев от энергии одного

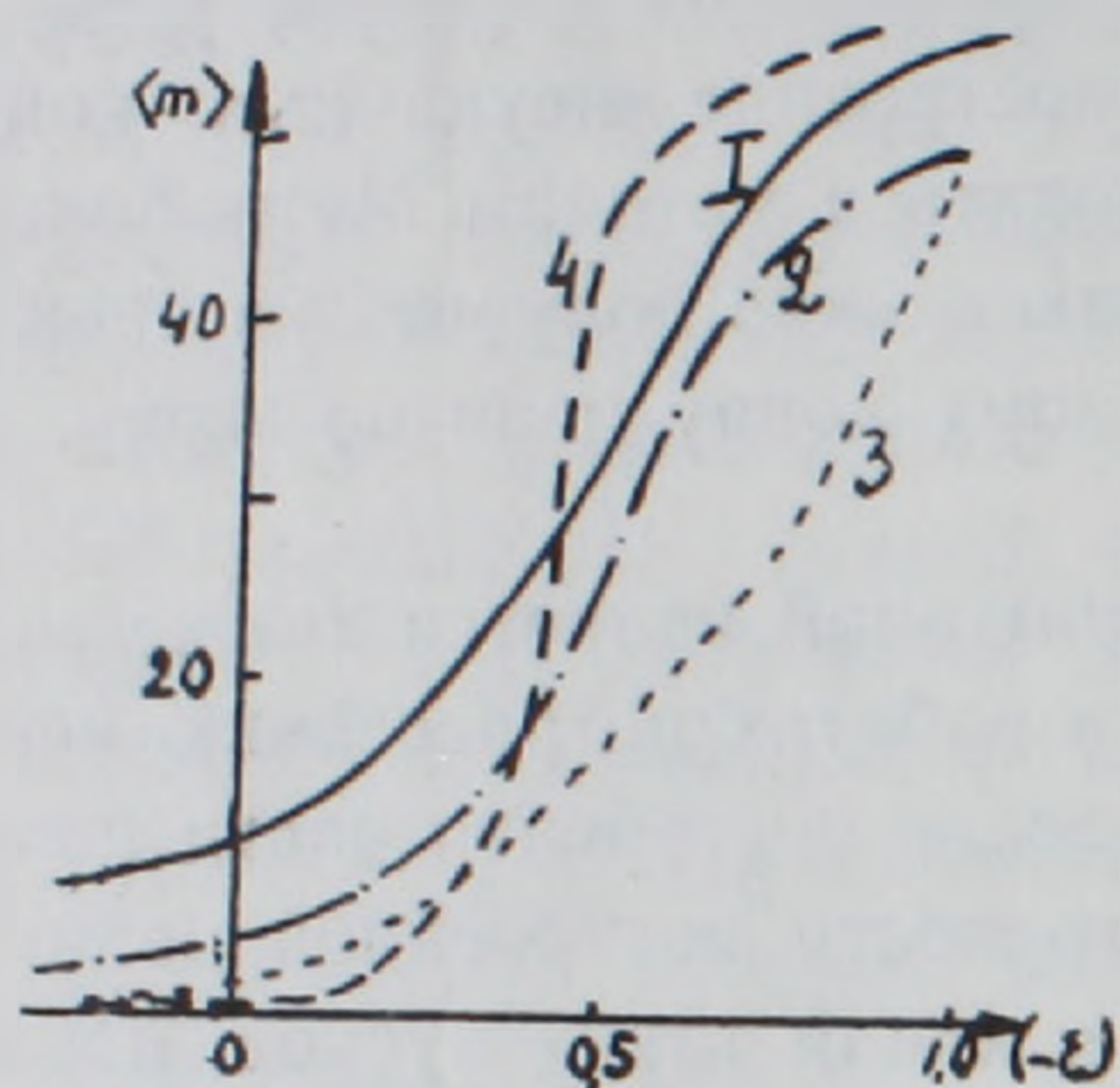


Рис. 1. Зависимости среднего числа контактов в цепи из 64 звеньев от энергии одного контакта для цепей различной жесткости. 1 — $W = \frac{1}{5}$; 2 — $W = \frac{1}{8}$; 3 — $W = \frac{1}{12}$; 4 — $W = \frac{1}{32}$.

го контакта ($-E$) для цепей различной жесткости (уменьшение вероятности излома в данном направлении W означает, что цепь становится более жесткой). Видно, что увеличение жесткости цепи (при достаточной энергии притяжения звеньев в цепи) резко облегчает образование сжатых структур с большим числом контактов.



Рис. 2. Одна из образовавшихся кристаллических конфигураций (число контактов равно 58) жесткой цепи из 64 звеньев ($W = \frac{1}{32}$). Пунктиром указаны горизонтальные контакты.

Таким образом, жесткость цепи оказывает сильное влияние на перестройки в цепи, возникающие при изменении энергии притяжения звеньев в ней. Гибкие цепи, образуя довольно свернутые конфигурации с большим числом изломов, с увеличением энергии притяжения сжимаются в некий бесструктурный ком—глобулу. В цепях с небольшой жесткостью существует некоторое количество жестких участков, которые и затрудняют сворачивание цепи в глобулу. Заданная же с самого начала

большая жесткость вносит в конформацию цепи упорядоченность и тем самым способствует образованию кристаллических конфигураций.

Анализ функций распределения по числу контактов показал, что перестройка в кристаллическую конформацию носит фазовый характер. При этом сначала в цепи образуются отдельные палки разной длины, а затем цепь кристаллизуется, образуя трехмерные структуры (в случае, изображенном на рисунке 2, цепь сложилась в почти бездефектный кристалл).

Полученные результаты могут иметь самое непосредственное отношение к свойствам глобулярных белков. Структурированные участки (α -спираль, β -структура) в глобулярных белках делают цепь таких белков довольно жесткой, а гидрофобные взаимодействия приводят не только к складыванию белковой молекулы в кристаллическую глобулярную структуру, но и обуславливают фазовый характер перехода (по принципу «все или ничего»). Поскольку цепи белков гетерогенны по составу в отличие от рассмотренных выше гомогенных модельных цепей, то, по-видимому, гетерогенность обеспечивает отбор одной или нескольких биологически необходимых конформаций из небольшого числа возможных кристаллических конфигураций.

Институт экспериментальной биологии

АН АрмССР

Поступило 10.XII 1975 г.

Վ. Հ. ԱՊՈՆՑ

ՄԱԿՐՈՄՈԼԵԿՈՒԼՆԵՐԻ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻՈՆ ԶԵՎԱՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԵՔԵՆԱՅԱԿԱՆ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԻ ՕԳՆՈՒԹՅԱՄԲ. I

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Էլեկտրոնային հաշվիչ մեքենայի օգնությամբ հետազոտվել են պոլիմերային շղթաների կառուցվածքների և նրանց ձևափոխությունների մոդելավորման հիմնական մեթոդները: Հոդվածում մանրամասնորեն քննվում են տարբեր ամրության շղթաներում կոնֆորմացիոն անցումների հետազոտությունների արդյունքները, որոնք ստացվել են Մոնտե-Կարլոյի մեթոդով:

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдштейн Г. Основы защиты реакторов, М., 1961.
2. Ельяшевич А. М., Скворцов А. М. Мол. биол., 5, 204, 1971.
3. Конформационные изменения биополимеров в растворах, Тбилиси, 1975.
4. Doty P., Holtzer A. M., Bradbury J. H., Blout E. R. J. Am. Chem. Soc., 76, 4493, 1954.
5. Markov chains and Monte-Carlo calculations in polymer science, Marcell Dekker N. Y., 1970.
6. Metropolis N., Rosenbluth M., Rosenbluth A., Teller A., Teller E. J. Chem. Phys., 21, 1087, 1953.
7. Poly- α -aminoacids, N. Y., 1967.
8. Wall F., Mazur J., Ann. N. Y., Acad. Sci., 89, 608, 1961.