

Литература

1. Onuchic, J.N., Luthey-Schulten, Z., and Wolynes, P.G. (1997) Theory of protein folding: The energy landscape perspective. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 48, 545-600.
2. Kale L., Skee R., Bhandarkar M., Brunner R., Gursoy A., Krawetz N., Phillips J., Shinozaki A., Varadarajan K., and Schulten K.. *NAMD2: Greater scalability for parallel molecular dynamics.* *J. Comp. Phys.*, 151, 283-312, (1999).
3. Костиков А.П. Применение метода молекулярного динамического моделирования в биофизике. Сборник "Пошуки і знахідки", Выпуск 3, Славянск, СГПУ, 2004, стр. 7-9.
4. Костиков А.П., Медведева И.В. Исследование разворачивания белков при механических возмущениях. Сборник "Пошуки і знахідки", Выпуск 9, том 4, Славянск, СГПУ, 2009, стр. 112-117.

Кулик А.В., Костиков А.П.

¹Студент 5 курса группы 5М–2 физико-математического факультета СГПУ,
²Доцент кафедры физики СГПУ

Исследование когерентной динамики белков

Компьютерное моделирование молекулярной динамики биополимеров в настоящее время широко используются для изучения их свойств, структуры, динамики и термодинамики. В частности, был предложен и развит метод изучения когерентных свойств атомных осцилляторов белка, в котором молекула подвергается кратковременным возмущениям, а затем наблюдается отклик системы. Метод называют температурным эхо.

Суть явления заключается в следующем. Движение атомов в глобулярных белках можно описать как набор слабо взаимодействующих гармонических осцилляторов. При этом линейные суперпозиции сходных атомных осцилляторов образуют так называемые нормальные моды. Поскольку в нормальных модах участвуют индивидуальные атомные колебания разных частей молекулы, то можно говорить о делокализации нормальных мод по всему белку. Экспериментально существует возможность синхронизации, через соответствующее возмущение, этих нормальных мод, переводя систему в так называемое фазовое когерентное состояние, в котором нормальные моды колеблются в фазе. Степень когерентности системы может быть определена вторым сигналом, который, интерферируя с когерентными нормальными модами, может привести к резонансам, которые называют эхо и могут регистрироваться экспериментально.

Целью данной работы было исследование особенностей динамики исследуемых молекул белков в условиях возбуждения в них когерентных

колебаний. Появление и затухание когерентности в белках проявляются в эффекте температурного эхо. В частности, была поставлена задача выяснить, существует ли зависимость параметров температурного эхо от вторичной структуры молекул.

В качестве метода исследования использован метод молекулярно-динамического моделирования (МДМ). Мы использовали программу моделирования NAMD /2/. Процедура подготовки молекулы к компьютерному моделированию (симуляции) динамики проводилась по нашей стандартной методике /3/. Некоторые приемы моделирования были разработаны ранее /4/. Основная часть методики регистрации температурного эхо и обработки результатов выполнены в настоящей работе.

В качестве объектов исследований мы выбрали три белка, близких по размерам, но сильно различающимся по набору пространственных структур. В одном из белков (1ubq.pdb) присутствовали α -спираль и β -структуры. Во втором белке (1bdd.pdb) вторичная структура содержала практически только α -спирали. Третий белок (1csp.pdb) практически не содержал спиральных структур. Ниже подробно описаны наши данные для одного из исследуемых белков – 1bdd, для остальных белков приводятся только окончательные результаты.

После приведения молекулы в равновесное состояние при нормальных условиях (температура – 300К, давление – 1 атм), была выполнена специальная симуляция для нахождения параметров автокорреляционной функции. Из полученных данных мы получили экспоненциальное представление автокорреляционной функции:

$$C_{TT}(t) = \exp(-t/\tau_0)$$

Показатель экспоненты, вычисленный нами для исследуемого белка:

$$\tau_0 = 2,648 \text{ фс} (2,648 \cdot 10^{-15} \text{ с})$$

В последующих экспериментах нашей задачей была генерация температурного эхо и выяснение скорости затухания когерентных колебаний. Иначе говоря, перед нами стояла задача выяснить, как долго сохраняется возможность наблюдения температурного эхо после процедуры его генерации.

На рис.1 представлен график, из которого можно понять процедуру генерации температурного эхо. В диапазоне от 0 фс до 500 фс выполнялась симуляция динамики молекулы при постоянной температуре T_0 (в данном случае – 370 К). На 500-й фемтосекунде скорости атомов принудительно сбрасывались к значению, соответствующему температуре $T_1 = 0 \text{ К}$, (синхронизирующий сигнал), затем в системе самопроизвольно устанавливалась новая температура на уровне $T_0/2$, при этом все осцилляторы молекулы становятся когерентными. На 700-й фемтосекунде выполнялся 2-й сброс температуры (тестирующий сигнал). После этого ведется наблюдение за системой без каких-либо воздействий и через определенное время можно наблюдать кратковременный сброс температуры (температурное эхо). В представленном эксперименте сигнал эхо находится при 900 фс

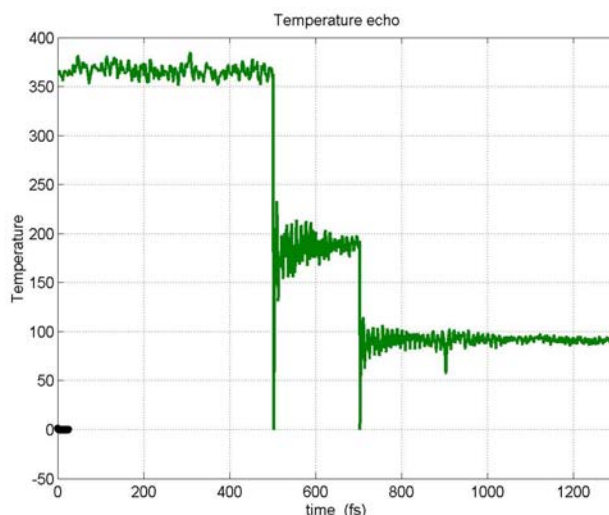


Рис.1. Типичный эксперимент по наблюдению температурного эхо. При 500 фс и 700 фс температура принудительно сбрасывалась до нуля, при 900 фс виден сигнал температурного эхо.

Второе переназначение скоростей после времени задержки τ является «зондирующим сигналом», который тестирует степень когерентности системы в момент, когда он применяется. Глубина эхо и момент времени, когда оно происходит, являются количественными характеристиками когерентности внутренней динамики белков.

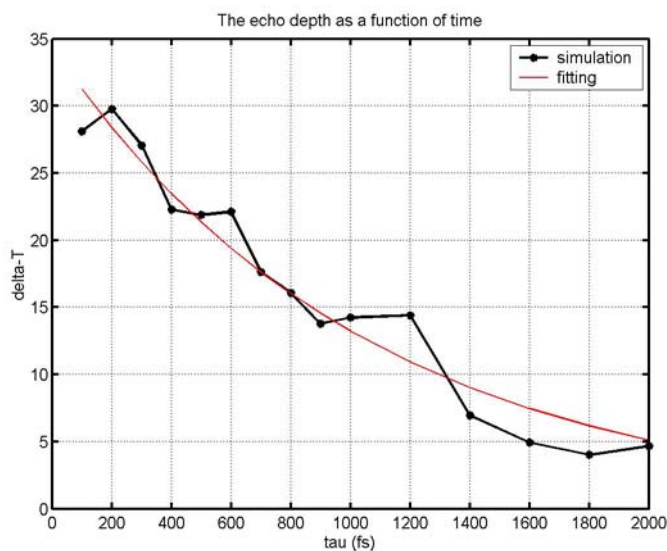


Рис.2. Глубина эхо как функция времени для белка 1bdd.

Мы провели серию симуляций температурного эхо для разных промежутков времени (τ) между синхронизирующим и тестирующим импульсами сброса температуры – от 100 фс до 2000 фс. Результаты исследования зависимости глубины сигнала температурного эхо от времени между синхронизирующим и тестирующим сигналами показаны на рис.2.

Данные, представленные на рис.2 можно представить в виде экспоненциальной зависимости (сплошная линия на рисунке) вида:

$$\Delta T = \beta(1) * \exp(-t / \beta(2))$$

где ΔT – глубина температурного эхо, $\beta(1)$ – амплитуда экспоненциальной зависимости, $\beta(2)$ – параметр, имеющий смысл времени дефазировки. Из наших данных были получены параметры $\beta(1)$ и $\beta(2)$:

$$\beta(1) = 34,4 \quad \beta(2) = 1048 \text{ фс.}$$

Таким образом, время дефазировки для исследуемого белка оказалось достаточно большим, около 1 пикосекунды. Это означает, что дефазировка нормальных мод для атомов белка относительно медленный процесс, несмотря на наличие ангармоничных вкладов в потенциал взаимодействия атомов. Другими словами, если обеспечить когерентность всех осцилляторов молекулы белка, то эта когерентность сохраняется в течение 1 пс. Если учесть, что многие колебания в белке имеют период порядка 1 фс, то понятно, что за время порядка 1 пс (1000 фс) произойдет порядка 1000 колебаний таких осцилляторов, т.е. когерентность сохраняется в течение очень большого времени.

Аналогичные эксперименты мы выполнили для двух других белков: 1ubq и 1csp.

В таблице 1. представлены характеристики всех трех исследованных нами белков, а также полученные из наших данных параметры температурного эхо.

Таблица 1. Характеристики белков. τ_0 – параметр автокорреляционной функции, τ_d – время дефазировки.

Белок (код)	α -спираль, %	β -структура, %	τ_0 (фс)	τ_d (фс)
1bdd	60	-	2,65	1048
1ubq	23	34	2,43	782
1csp	4	55	2,67	1094

Сравнивая результаты экспериментов по наблюдению температурного эхо для трех исследуемых белков можно заметить, что параметры эффекта температурного эхо не коррелируют с особенностями пространственной структуры молекул. Из наших предварительных экспериментов можно предположить, что эффект температурного эхо может заметно зависеть от плотности упаковки молекулы белка, в частности от температуры образца.

Подводя итоги нашей работы можно заключить следующее.

Температурное эхо может быть полезным для выяснения ангармонических свойств белковых систем. Наши результаты показывают, что затухание глубины эхо как функция времени может дать полезную информацию о временной шкале колебательной декогерентности.

Литература

1. *Xu, D., Schulten K., Becker O.M., Karplus M.* Temperature quench echoes in proteins. *J.Chem.Phys.* 103(8), 3112-3123 (1995).
2. *Kale L., Skee R., Bhandarkar M., Brunner R., Gursoy A., Krawetz N., Phillips J., Shinozaki A., Varadarajan K., and Schulten K.* NAMD2: Greater scalability for parallel molecular dynamics. *J. Comp. Phys.*, **151**, 283-312, (1999).
3. *Костиков А.П.* Применение метода молекулярного динамического моделирования в биофизике. Сб. "Пошуки і знахідки", Вып. 3, Славянск, СГПУ, 2004, стр. 7-9.
4. *Костиков А.П., Скакуненко А.Г.* Исследование неравновесных свойств молекул белков. Сб. "Пошуки і знахідки", Вып. 9, том 4, Славянск, СГПУ, 2009, стр.122-125.

Мазурина Ю.А., Костиков А.П.

¹Студентка 5 курса группы 5М–2 физико-математического факультета СГПУ,
²Доцент кафедры физики СГПУ

Исследование α -спиральных структур полипептидов и белков с использованием метода Управляемой Молекулярной Динамики

Проблема самоорганизации (самопроизвольного сворачивания) белков состоит из целого ряда сложных вопросов, ответы на которые пытаются найти очень большое количество исследовательских групп, в которые входят физики, биологи, математики.

Вторичная структура белков представлена набором β -структур и спиральных участков. Один из самых распространенных спиральных элементов вторичной структуры белков – α -спираль. Структура α -спирали образуется, если линейная цепочка аминокислот сворачивается в спираль, в которой каждая аминокислота образует водородные связи с соответствующей четвертой аминокислотой вдоль этой же цепочки. Несмотря на большой прогресс в понимании процессов образования и распада спиральных структур, существует целый ряд вопросов, ответы на которые либо отсутствуют, либо недостаточно изучены [1-2].

Степень устойчивости α -спиралей по отношению к различным внешним воздействиям, механизмы образования и распада спиральных структур – это те вопросы, к которым имеет прямое отношение данная работа. В частности, задачей данной работы было исследование устойчивости к механическому воздействию α -спиральных структур в белках и модельных полипептидах. В