

УДК 577.3

ВЛИЯНИЕ ВЯЗКОСТИ СРЕДЫ НА МОЛЕКУЛЯРНУЮ ДИНАМИКУ ФОРМИРОВАНИЯ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛИПЕПТИДОВ (AlaGly)₂₅ И (AlaGly)₇₅

© 2020 г. А.А. Эрендженова, Г.А. Армеев, К.В. Шайтан

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/12

E-mail: shaytan49@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 29.06.2020 г.

Методами ланжевеновской динамики при различных значениях вязкости виртуальной среды изучен фолдинг модельных полипептидных последовательностей, состоящих из 50 и 150 аминокислотных остатков с чередованием аланина и глицина. Стартовые конформации соответствовали полностью развернутой структуре цепи. Изменение диссипативных свойств среды моделировалось за счет вариации параметров ланжевеновского термостата. Показано, что имеется достаточно высокая и пороговая чувствительность результата сворачивания цепи к вязкости среды. Сворачивание рассмотренных полипептидных последовательностей при вязкости среды уже порядка вязкости сжиженных газов происходит преимущественно в альфа-спиральные конформации. При уменьшении эффективной вязкости среды ниже критической происходит формирование неупорядоченных структур. Обращает внимание, что в условиях виртуальной среды энергетические эффекты не являются однозначным критерием для определения конформации в результате сворачивания полипептидной цепи. Наблюдаемые эффекты вязкости, приводящие к корреляции конформационных движений за счет действия диссипативных сил и отбору возможных путей конформационной релаксации цепи, непосредственным образом влияют на результат сворачивания в соответствии с предсказаниями аналитической теории.

Ключевые слова: молекулярная динамика, полипептиды, фолдинг, вязкость, вторичная структура, поверхность потенциальной энергии.

DOI: 10.31857/S0006302920050026

Моделирование конформационной динамики биополимеров является в настоящее время одним из наиболее часто используемых инструментов для изучения свойств различных макромолекулярных объектов. Увеличение вычислительных мощностей и переход к суперкомпьютерным вычислениям позволил в последние годы существенно расширить возможности применения молекулярной динамики для проведения численных экспериментов с макромолекулярными системами. Одной из актуальных проблем является компьютерный фолдинг белковых структур. Проблема формирования уникальной пространственной структуры белков хорошо известна и привлекает внимание уже более полувека [1–6]. С точки зрения фундаментальной физической теории проблема заключается в нахождении глобального минимума потенциальной (свободной) энергии макромолекулы и обеспечения попадания репрезентативной точки в этот глобальный

минимум. Характерное время фолдинга зависит от строения макромолекулы и условий проведения эксперимента и может меняться в достаточно широком диапазоне от наносекунд до микросекунд и более [4, 5, 7]. В широко известной работе [1] было обращено внимание на существование фундаментальной проблемы, известной как «парадокс Левинталя». При достаточно большом числе звеньев цепи ультрамногомерная поверхность потенциальной энергии макромолекулы имеет очень сложную структуру с экспоненциально большим числом локальных минимумов и других особенностей рельефа поверхности [8]. Это делает проблематичным попадание репрезентативной точки в глобальный минимум энергии за любое разумное время без неких специальных условий, накладываемых на поверхность потенциальной энергии. Для преодоления этого парадокса была выдвинута гипотеза о некотором специальном устройстве рельефа поверхности

потенциальной энергии макромолекул (принцип «минимальной фрустрации энергетической воронки»), для которых имеет место фолдинг в уникальные пространственные структуры [2]. Заметим, что никаких четких физических обоснований для подобного устройства энергетических ландшафтов, например, полипептидов в настоящее время не существует за исключением представлений, основанных на топологии конфигурационного пространства линейных полимерных макромолекул [9, 10]. Однако даже наличие определенных ограничений на строение рельефа многомерной поверхности потенциальной энергии не снимает вопроса о достижении репрезентативной точкой единственного глобального минимума энергии за разумное экспериментальное время [4–7]. Изучение проблемы релаксационного спуска репрезентативной точки в энергетической воронке методами многомерной геометрии показывает, что результат сворачивания полимерной цепи критически зависит от вязкости и в условиях жидкой среды характеризуется экстремальными принципами – максимумом скорости уменьшения потенциальной энергии при одновременном минимуме скорости диссипации энергии [11]. Последнее приводит к равномерному распределению средних скоростей диссипации энергии по конформационным степеням свободы макромолекулы (в пределе очень большого числа звеньев), что демонстрируется как аналитическими [11, 12], так и численными [13] методами. Эти закономерности для движения репрезентативной точки на многомерном энергетическом ландшафте важны для процесса фолдинга. Силы вязкого трения приводят к корреляции конформационных движений [11–13], что существенно сокращает объем динамически доступного конфигурационного пространства в процессе фолдинга и определенным образом направляет общий тренд конформационной релаксации в направлении определенных пространственных структур. Было показано, что уменьшение вязкости среды ниже некоторого критического уровня дезорганизует процесс фолдинга полипептидов [14] и приводит к сворачиванию в случайные пространственные структуры. Ниже мы рассматриваем процесс фолдинга полипептидной цепи из полностью развернутой конформации на примере двух полипептидов различной длины – (AlaGly)₂₅ и (AlaGly)₇₅ (как и в работе [14]) – в широком диапазоне вязкости среды. Используется тот же протокол ланжевеновской (стохастической) динамики, программный пакет GROMACS [15] и полноатомное силовое поле AMBER99 [16]. Температура $T = 300$ К. Диэлектрическая проницаемость среды $\epsilon = 1$.

Шаг интегрирования равен 1 фс, а длины траекторий – 2 нс. В рассматриваемых условиях такие длины траекторий оказались достаточными для изучения эффектов вязкости виртуальной среды на фолдинг рассматриваемых полипептидов.

Эффективная (виртуальная) вязкость среды (или коэффициент трения) определяется параметром ланжевеновского термостата:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = -m_i \xi \frac{d\vec{r}_i}{dt} + \vec{F}_i + \vec{f}_i, \quad (1)$$

где ξ – эффективная вязкость, пс^{-1} ; m_i – масса i -й частицы, F_i – сумма сил, которая действует на i -ю частицу, f_i – случайная сила [17].

Эффективная вязкость среды варьировалась от 0.01 до 2. Для численного сравнения этот диапазон вязкостей варьировался от значений, которые характерны для плотных газов, до значений, характерных для маловязких жидкостей типа сжиженных газов (эти значения примерно на два порядка меньше вязкости воды). Значимые эффекты оказываются видны уже при этих вязкостях.

Результат расчета усреднял по выборке из двадцати траекторий, рассчитанных при одинаковых значениях параметров протокола моделирования. Для длинной цепи (AlaGly)₇₅ и больших значениях вязкости (когда процесс сворачивания был более медленным) проводили также дополнительные расчеты серий из двадцати траекторий длиной 4 нс. При относительно большой эффективной вязкости среды наблюдается фолдинг полипептидных цепей преимущественно в альфа-спиральную конформацию.

На рис. 1 показана зависимость числа аминокислотных остатков в альфа-спиральной конформации при различных значениях параметра вязкости. Видно, что при увеличении вязкости от очень низких значений до величины порядка 0.2 имеет место резкое увеличение доли участков цепи в альфа-спиральной конформации. Для относительно низкомолекулярного пептида эта доля возрастает при увеличении вязкости. Для более высокомолекулярного полипептида эта доля выходит на насыщение уже при значении эффективной вязкости порядка 0.5 и составляет практически те же 75%, что и для более низкомолекулярного пептида.

На рис. 2 представлены типичные конформации после сворачивания полипептидов (AlaGly)₂₅ и (AlaGly)₇₅ при различной вязкости среды. Видно, что при большой вязкости среды сворачивание рассматриваемых полипептидов происходит преимущественно в альфа-спиральные конформации.

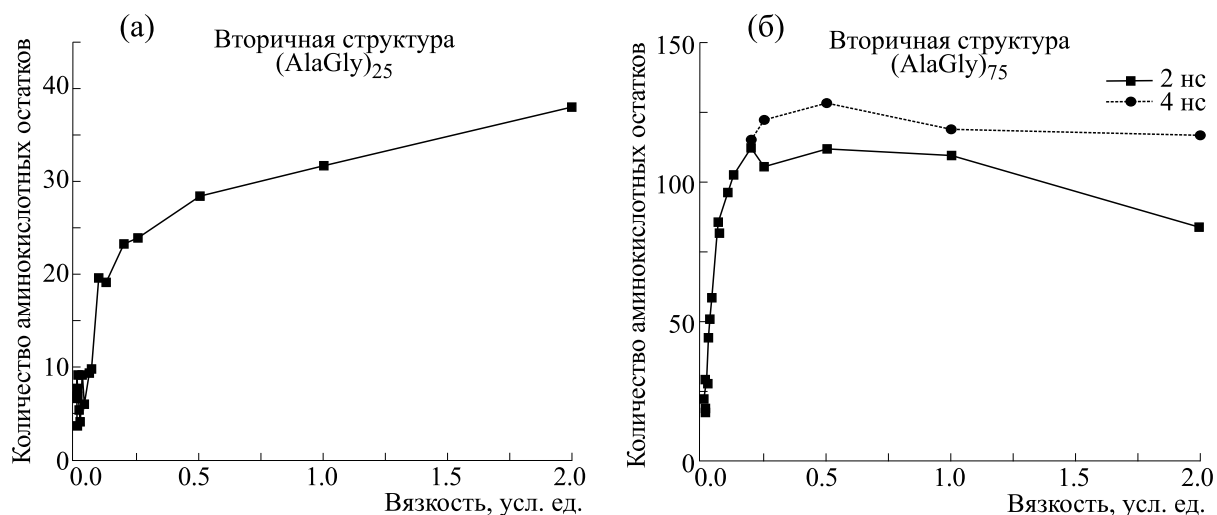


Рис. 1. Зависимость числа аминокислотных остатков в альфа-спиральной конформации при различных значениях параметра вязкости. Принадлежность аминокислотного остатка к альфа-спирали определялась с использованием программы DSSP [18]. Некоторое уменьшение доли аминокислотных остатков в альфа-спиральной конформации для более длинной полипептидной цепи связано с замедлением процесса сворачивания. Увеличение длины траектории до 4 нс нивелирует этот эффект.

На рис. 3 видно, что увеличение вязкости среды делает начальный участок сворачивания более плавным. Обращает на себя внимание тот факт, что конечный участок траектории приводит к близким средним значениям потенциальной энергии системы, хотя эти близкие значения потенциальной энергии соответствуют сильно разным конформациям. Формирование регулярной альфа-спирали оказывается возможным только в

достаточно вязкой среде и энергетические соображения в условиях рассматриваемой модели виртуальной вязкой среды оказываются далеко не главными. Быстрая компактизация цепи, которая происходит при малых вязкостях (это можно наблюдать на рис. 4 при сравнении изменений радиусов гирации цепи), не ведет к формированию регулярной пространственной структуры типа альфа-спирали, даже если энергетически эта

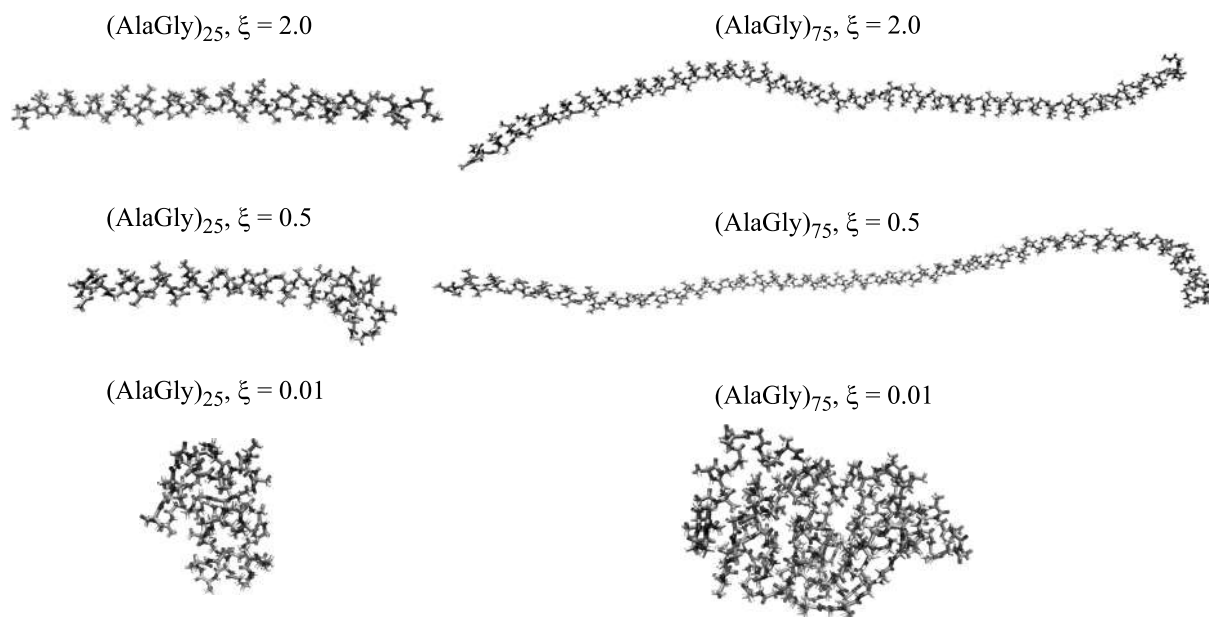


Рис. 2. Типичные конформации полипептидов (AlaGly)₂₅ (слева) и (AlaGly)₇₅ (справа) в результате сворачивания при различной вязкости.

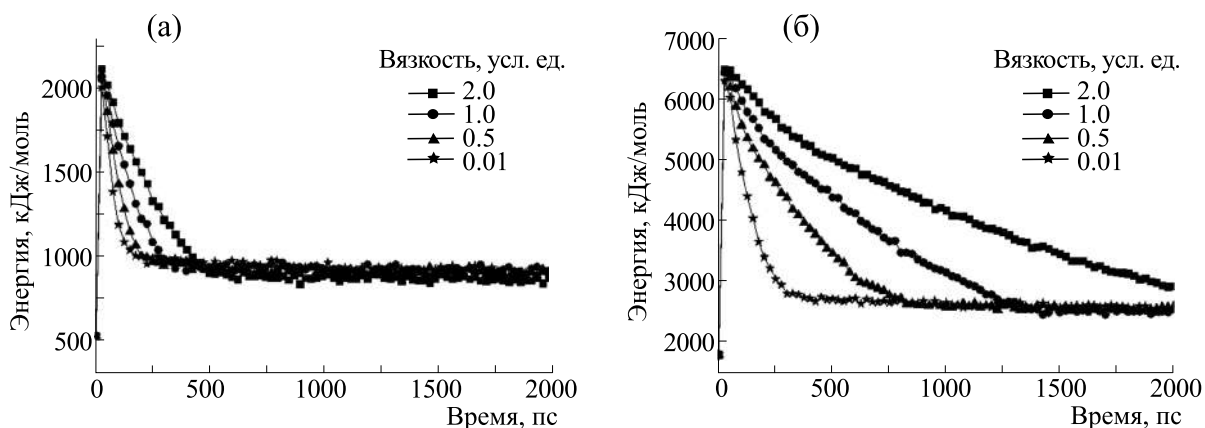


Рис. 3. Зависимость средней потенциальной энергии от времени в процессе сворачивания полипептидов $(AlaGly)_{25}$ (а) и $(AlaGly)_{75}$ (б) при различной вязкости. Усреднение потенциальной энергии проводили по 25 шагам интегрирования.

структура оказывается несколько более выгодной. Заметим, что из приведенных расчетов нельзя сделать выводы о точном различии в энергии конформаций. Это может являться предметом отдельных исследований с учетом всех особенностей в энергии взаимодействия атомов полипептидов с молекулами реальной среды. Но интересно то, что при высокой вязкости репрезентативную точку затягивает в область, отвечающую альфа-спирали, что говорит об определенной динамической корреляции между углами основной цепи [14] и непротивлении такому сворачиванию со стороны топографии энергетической поверхности полипептидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вязкость среды имеет важное значение для организации процесса фолдинга полипептидных структур. Рассмотренные поли-

пептидные цепочки, состоящие из аланина и глицина в вязкой среде, сворачиваются во вторичную структуру, преимущественно в альфа-спиральные конформации. Полипептид, состоящий из 150 остатков, формирует две альфа-спирали, соединенные петлей при относительной вязкости, равной 2, а при вязкости, равной 0.5, одну более длинную альфа-спираль. При увеличении вязкости среды до значений, которые сравнимы с вязкостью жидкостей, доля аминокислотных остатков в конформации альфа спирали увеличивается и превышает 70%. При низкой вязкости результат сворачивания можно рассматривать как стохастическую глобулу. Скорость сворачивания уменьшается при увеличении вязкости.

В условиях виртуальной вязкой среды потенциальная энергия альфа-спиральных конформаций мало отличается от энергии стохастической глобулы. Однако с увеличением вязкости среды происходит увеличение количества аминокис-

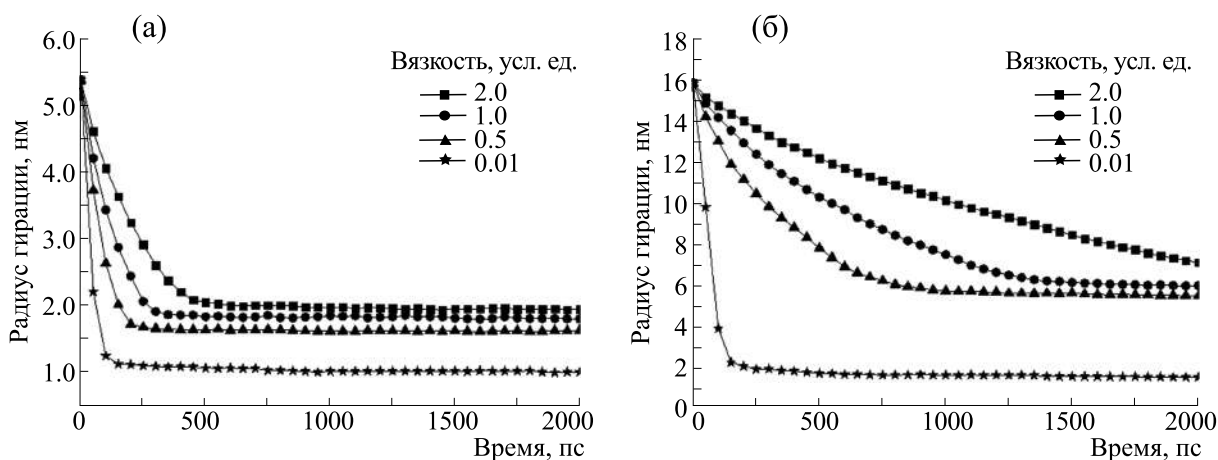


Рис. 4. Изменение радиусов гирации полипептидных цепей $(AlaGly)_{25}$ (а) и $(AlaGly)_{75}$ (б) при сворачивании при различной вязкости.

лотных остатков, образующих альфа-спирали, несмотря на то что видимого энергетического выигрыша при этом не происходит. Это связано с увеличением корреляции поворотов по торсионным углам полипептидной цепи [14] и, как следствие, направлении траекторий сворачивания в сторону спиральных конфигураций.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-02-40010).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Levinthal, *J. Chem. Phys.* **65**, 44 (1968).
2. J. N. Onuchic and P. G. Wolynes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **14**, 70 (2004).
3. E. I. Shakhnovich and A. M. Gutin, *Nature (Lond.)* **346**, 773 (1990).
4. А. В. Финкельштейн, *Физика белковых молекул* (М.-Ижевск, 2014).
5. K. A. Dill and J. L. MacCallum, *Science* **338**, 1042 (2012).
6. A. Yu. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Giant Molecules: Here, There, and Everywhere*, 2nd ed. (World Scientific, Singapore, 2011).
7. E. R. Henry, R. B. Best, and W. A. Eaton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 17880 (2013).
8. К. В. Шайтан, *Биофизика*, **63** (4), 629, (2018)
9. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (5), 850 (2018).
10. К. В. Шайтан, *Биофизика* **63** (1), 5 (2018).
11. К. В. Шайтан, *Биофизика* **62** (1), 5 (2017).
12. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **62**, 249 (2017)
13. К. В. Шайтан, Ф. Ю. Попеленский и Г. А. Армеев, *Биофизика* **62**, 443 (2017)
14. K. V. Shaitan, in *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules*, Ed. by W. Ebeling, L. Schimansky-Gefer, and Y. M. Romanovsky (World Scientific, Singapore, 2003), pp. 283–308.
15. S. Pronk, S. Páll, R. Schulz, P. Larsson, et al., *Bioinformatics* **29**, 845 (2013).
16. E. J. Sorin and V. S. Pande, *Biophys. J.* **88**, 2472 (2005)
17. К. Хир, *Статистическая механика, кинетическая теория и стохастические процессы* (М., 1976).
18. W. G. Touw, C. Baakman, J. Black, et al., *Nucl. Acids Res.* **43**, D364 (2015).

Effect of Medium Viscosity on Molecular Dynamics of the Formation of Secondary Structure of the (AlaGly)₂₅ and (AlaGly)₇₅ Polypeptides

A.A. Erendjenova, G.A. Armeev, and K.V. Shaitan

Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

Folding of model polypeptide sequences consisting of 50 and 150 amino acid residues with the alanine and glycine repeat was explored using Langevin dynamics techniques at different values of the viscosity of a virtual medium. Starting conformations corresponded to a totally extended chain structure. The change in the dissipative properties of the medium was simulated under varying parameters of the Langevin thermostat. It is shown that there is a sufficiently high and threshold sensitivity of the result of chain folding to the viscosity of the medium. The folding of the considered polypeptide sequences when the viscosity of the medium is already on the order of viscosity of liquefied gases occurs mainly in alpha-helical conformations. With a decrease in the effective viscosity of the medium below the critical value, disordered structures are formed. It is noteworthy that in a virtual environment, energy effects are not an unambiguous criterion for determining conformation as a result of folding of the polypeptide chain. The observed effects of viscosity, leading to the correlation of conformational motions due to the action of dissipative forces and the selection of possible conformational relaxation paths of the chain, directly affect the folding result in accordance with the predictions of the analytic theory.

Keywords: molecular dynamics, polypeptides, folding, viscosity, secondary structure, potential energy surface