БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Модель формирования α -спирали белка на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса

К. А. Зуев,¹ Н. Т. Левашова,^{1, *a*} Е. В. Малышко,² А. Э. Сидорова,^{2, б} В. А. Твердислов²

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, ¹ кафедра математики; ² кафедра биофизики. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

Поступила в редакцию 01.03.2021, после доработки 28.04.2021, принята к публикации 29.04.2021.

Рассматривается процесс образования белковой структуры, состоящей из нерегулярной части и регулярной спирализованной вторичной структуры (правозакрученной α -спирали) как последовательного перестроения линейной цепочки аминокислотных остатков, образующей первичную структуру на рибосомах, в процессе последующей укладки полипептидной цепи в правозакрученную α -спираль. Мономеры белковой структуры — аминокислотные остатки — в модели представлены в виде шаров, положения центров которых определяются координатами атомов α -углеродов. Уравнения движения остатков основаны на двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса и на данных о пространственном расположении атомов углерода в α -спирали.

Ключевые слова: белки, фолдинг, хиральность, спирали, потенциал Леннарда-Джонса. УДК: 577.3. PACS: 87.15.-v.

введение

В течение многих десятилетий одной из важнейших нерешенных проблем молекулярной биологии остается вопрос о физических механизмах прецизионного формирования уникальных трехмерных структур белковых молекул, составляющих основной химический инструментарий живых систем. Белки представлены линейными полимерами, синтезируемыми в рибосомах и состоящими из L-аминокислотных остатков. D-аминокислотные остатки геномом не кодируются при матричном синтезе белка, а включаются в особых случаях в пептидную цепь специальными ферментами. Отобранная с затратой энергии из смеси L/D-аминокислот и синтезированная рибосомой «левая» полипептидная цепь получает запас свободной энергии за счет своей гомохиральности. Иными словами, эволюционно отобранная и закрепленная во всех земных организмах гомохиральность первичных структур белков, состоящих из L-аминокислот, с точки зрения термодинамики является резервуаром свободной энергии, которая может быть использована макромолекулами в ходе формирования последующих структур более высокого ранга [1, 2]. В однородной одномерной L-полипептидной цепи равномерно распределенный ресурс энергии может диссипировать за счет сворачивания цепи вправо равновероятно в любом месте. Однако зафиксированная водородными связями конформация *α*-спирали возможна лишь на определенных участках с соответствующими аминокислотами. Этот конформационный переход возможен только с учетом смены знака хиральности от первичных к вторичным структурам.

Переход одномерной структуры к функционально специфичной трехмерной конфигурации связан

с «парадоксом Левинталя»: время, за которое полипептид приходит в состояние спирали, на много порядков меньше времени перебора полипептидом всех потенциально возможных состояний [3]. Этот процесс объясняется наличием энергетической воронки на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом и формирует уникальные структуры, как правило, за миллисекунды, проходя через цепочку локальных минимумов энергии [4–6]. Таким образом, решение парадокса возможно на уровне формирования и упаковки вторичных структур белков за счет существенного уменьшения числа подлежащих перебору состояний [10].

Полипептидная цепь образует регулярные и нерегулярные вторичные структуры, и основными регулярными вторичными структурами являются α-спирали и *β*-листы. В основном, *α*-спирали являются правыми энантиоморфами. Хиральная компонента свободной энергии может служить фактором, контролирующим правый и левый мотивы сворачивания полипептидной цепи во вторичные структуры. А водородные связи, кулоновские и ван-дер-ваальсовы взаимодействия закрепляют их в качестве стабильных структур [1, 2]. Характерные трехмерные белковые структуры определяются конформационными свойствами основной цепи и возникающими в результате специфической упаковкой взаимодействиями боковых цепей. При этом часто множественные случайные мутации не изменяют первичные свойства природных белков, в то время как одиночные мутации способны разрушать их структуры и биологические функции [11].

В настоящей работе рассматривается процесс образования белковой структуры, состоящей из нерегулярной части и регулярной спирализованной вторичной структуры (правозакрученной α -спирали) как последовательного перестроения линейной цепочки аминокислотных остатков, образующей первичную

^a E-mail: natasha@wanaku.net

⁶ E-mail: sky314bone@mail.ru

структуру на рибосомах, в процессе последующей укладки полипептидной цепи в правозакрученную α-спираль. Мономеры белковой структуры — аминокислотные остатки — в модели представлены в виде шаров, положения центров которых определяются координатами атомов α-углеродов.

1. МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФОЛДИНГА БЕЛКОВ НА ОСНОВЕ ПОТЕНЦИАЛА ЛЕННАРДА-ДЖОНСА

На данный момент разработано множество моделей фолдинга белков, описывающих его динамику в различных пространственных масштабах (см., например, обзор [12]). Представленная в настоящей работе модель относится к так называемым крупнозернистым (coarse-grained) моделям. Подобные модели отслеживают динамику целого аминокислотного остатка, который в большинстве случаев представляется в виде шара, центром которого является атом C^{α} . Крупнозернистые модели более эффективны в вычислительном отношении, чем мелкомасштабные, в которых каждый атом рассматривается отдельно, и позволяют моделировать фолдинг более крупных белковых структур.

Часть крупнозернистых моделей включает непосредственно симуляцию динамики движения частиц с использованием метода Монте-Карло [7]. Этот метод подразумевает отслеживание траектории каждой из частиц с учетом столкновений. Другая группа моделей основана на решении задачи минимизации энергии ансамбля частиц [8]. К крупнозернистым моделям относятся также так называемые «сэндвичмодели» [9], в которых предполагается наличие по крайней мере двух белков, расположенных достаточно близко друг от друга, чтобы можно было рассматривать взаимодействие каждого отдельного атома одного белка в коллективном поле атомов другого белка.

Для описания динамики аминокислотных остатков используются различные виды потенциалов, основными составляющими которых являются дипольдипольное взаимодействие, кулоновский потенциал и хиральный потенциал, представляющий собой периодическую функцию торсионных (двугранных) углов [10, 13–15]. Диполь-дипольное взаимодействие наиболее часто моделируется при помощи различных модификаций потенциала Леннарда-Джонса: $U(r) = 4\varepsilon \left(\left(\frac{a}{r} \right)^n - \left(\frac{a}{r} \right)^m \right)$, где ε — энергия образования пептидной связи [13], a — примерное расстояние, на котором должны находится частицы в полипептидной цепи, n > m, чаще всего используются комбинации (n, m) = (12, 6) или (12, 10) [16, 17].

Развиваемый нами подход, основанный на использовании потенциала Леннарда-Джонса, позволяет существенно дополнить конкретным физическим содержанием энергетический и геометрический анализ конформационных превращений в пептидной цепи при фолдинге, успешно развиваемый, в частности, в упомянутых выше работах К.В. Шайтана, базирующихся на детализации идеи энергетической воронки [5, 6]. В новую модель авторами впервые закладывается принцип хиральной диссимметрии и, что не менее принципиально, описание стартовой позиции структурообразования из одномерной структуры типа «бус», а не из трехмерной конфигурации атомов типа «облако», формирующих, к примеру, кристалл.

2. ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Модель формирования белковой структуры, представленная в настоящей работе, относится к крупнозернистым и разработана на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса [18] с учетом пространственного расположения атомов α -углеродов c^{α} в α -спиралях белков [19] и в работе А.Э. Сидоровой и др., 2019 г. в этом журнале. В рамках рассматриваемой модели предложен алгоритм формирования вторичной белковой структуры, состоящей из двух участков: нерегулярной и регулярной спиральной (правозакрученная α -спираль). Каждый из участков состоит из 20 частиц — аминокислотных остатков, которые представляются в виде шаров диаметром 5 Å [20-22]. Предполагается, что движение каждого последующего аминокислотного остатка происходит в поле диполь-дипольного взаимодействия между этой частицей и эффективной частицей, масса которой равна суммарной массе предыдущих частиц в последовательной цепи, скорость — скорости центра масс предыдущих частиц, а координата находится в центре соседней предыдущей частицы цепи. Каждая новая частица включается в процесс формирования после того, как система из всех ранее вышедших из рибосомы частиц достигнет минимума суммарной энергии. Уравнение движения в центральном поле двух частиц записывается как

$$\dot{r} = \pm \sqrt{\frac{2}{\mu}(E - U_{\text{eff}}(r))}, \ r(0) = 2R_C,$$
 (1)

где $\mathbf{r} = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$, $\mathbf{r}_{1,2}$ — радиусы-векторы центров двух рядом стоящих аминокислотных остатков в системе отсчета, связанной с центром масс этих частиц, r модуль вектора \mathbf{r} , $R_C = 2.5$ Å — радиус аминокислотного остатка, E — энергия относительного движения, а эффективная потенциальная энергия определяется как

$$U_{\rm eff}(r) = U(r) + \frac{L^2}{2\mu r^2}.$$

В последнем выражении $\mathbf{L} = \mu[\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}]$ — момент импульса относительного движения двух частиц, L — абсолютная величина вектора \mathbf{L} , U(r) — потенциал Леннарда-Джонса:

$$U(r) = 4\varepsilon \left(\left(\frac{a}{r}\right)^{12} - \left(\frac{a}{r}\right)^6 \right), \qquad (2)$$

 $\varepsilon = 10^{-20}$ Дж — энергия образования пептидной связи [13], $a \simeq 2R_C$ — примерное расстояние, на котором должны находится частицы в полипептидной цепи, $\mu = m_1 m_2/(m_1 + m_2)$ — эффективная масса «квазичастицы», то есть системы двух частиц с массами m_1 и m_2 .

Расчет проводится только для попарного взаимодействия двух соседних частиц, при этом взаимодействием между несоседними частицами пренебрегается, поскольку потенциал Леннарда–Джонса быстро убывает с расстоянием между частицами.

Для численного решения задачи приведем уравнение (1) к безразмерным переменным. За масштаб длины принимаем $l^* = 1$ Å. Исходя из данных о скорости удлинения полипептидной цепи, составляющей в среднем 20 аминокислот за 1 с [23], за масштаб скорости принимаем $v^* = 200$ Å $/c = 2 \cdot 10^{-8}$ м/с. За масштаб массы принимаем среднюю массу аминокислоты: $m^* = 110$ Да $\simeq 18.266 \cdot 10^{-26}$ кг [24]. Исходя из принятых масштабов массы и скорости, рассчитаем масштаб энергии как характерную кинетическую энергию: $E^* = m^* v^{*2}/2 \simeq 36.532 \cdot 10^{-42}$ Дж, а также масштаб времени $t^* = l^*/v^* = 0.005$ с.

Допуская непрерывность белковой цепи, считаем, что скорость относительного движения соседних аминокислотных остатков, которая определяется формулой (1), по порядку величины совпадает со скоростью удлинения цепи: $\dot{r} \simeq 10^{-8}$ м/с. Откуда подкоренное выражение в правой части уравнения (1) должно быть порядка 10^{-16} м²/с². Это возможно при разности $E - U_{\rm eff}$ порядка 10^{-42} Дж, что соответствует движению частиц вблизи минимума потенциальной ямы (рис. 1).

Будем считать, что $E = U_{\rm eff}(r_0 + \theta)$, где r_0 — значение аргумента функции $U_{\rm eff}(r)$, при котором она достигает минимума, $r = r_0 + dr$, а θ — максимально допустимое отклонение величины r от r_0 . Учитывая малость величин θ и dr и используя разложение Тейлора, получим:

$$E - U_{\rm eff}(r) = U_{\rm eff}(r_0 + \theta) - U_{\rm eff}(r_0 + dr) \simeq$$
$$\simeq \frac{1}{2} \frac{\partial^2 U_{\rm eff}}{\partial r^2} (r_0)(\theta^2 - dr^2).$$

Подставим полученное выражение в уравнение (1):





Рис. 1. График потенциала двухчастичного взаимодействия (2) при $\varepsilon=10^{-20},\;a=1.78R_C$



Рис. 2. Взаимное расположение векторов L, r и r для каждой пары частиц. Частицы отмечены цифрами 1 и 2

Интегрируя это уравнение с условием $r(0) = 2R_C$, получим выражение для модуля радиуса-вектора квазичастицы в плоскости, перпендикулярной моменту импульса **L** (рис. 2):

$$r(t) = \theta \sin\left(\sqrt{\frac{1}{\mu} \frac{\partial^2 U_{\text{eff}}}{\partial r^2} (r_0)(\theta^2 - (r - r_0)^2)t}\right) + r(0).$$
(3)

Азимутальная координата квазичастицы в плоскости, перпендикулярной моменту импульса L, рассчитывается как [18]

$$\varphi(t) = \frac{L}{\mu} \int \frac{dt}{r^2(t)}.$$
 (4)

Полученные уравнения в дальнейшем используются в алгоритме расчета. На α -спиральном участке глубина потенциальной ямы определяется суммарной энергией образования пептидной связи и энергией, затраченной на образование вторичной структуры. Формирование трехмерной структуры проводится с учетом известных значений углов, образованных векторами между каждыми тремя последовательными атомами углерода [19].

В модели каждый из участков *α*-спирали содержит 20 аминокислотных остатков. Согласно работам Полинга—Кори [10, 20–22] структура *α*-спиралей обладает четкими характеристиками:

- на каждый виток (шаг) спирали приходится 3.6 аминокислотных остатка (3 α-углерода), а шаг спирали 0.54 нм (5.4 Å) — на виток;
- угол подъема спирали 26°;
- период повторяемости α-спиральной структуры
 2.7 нм (27 Å) через 5 витков спирали (18 аминокислотных остатков).

Также α -спираль стабилизирована водородными связями между NH-группой и CO-группой четвертого по счету аминокислотного остатка. Будем

считать, что взаимодействие каждой частицы спирального участка происходит по закону дипольдипольного взаимодействия с эффективной частицей. Масса и скорость эффективной частицы совпадают с массой и скоростью ранее сформированного участка цепи, движущегося как единое целое. Радиусвектор центра эффективной частицы смещен относительно линии, соединяющей центры двух соседних аминокислотных остатков, и определяется согласно данным из работы А.Э. Сидоровой и др. 2019 г.

Расчет координат центров эффективной частицы производится рекуррентно. Обозначим через \mathbf{r}_1^{α} и \mathbf{r}_2^{α} радиус-векторы первого и второго аминокислотных остатков на скрученном участке. Координаты центров всех следующих эффективных частиц рассчитываются по формулам из вышеуказанной работы:

$$\mathbf{r}_{2n+1}^{\alpha} = A_1 \mathbf{d}_{2n-1} + \mathbf{r}_{2n}^{\alpha}$$
, где $\mathbf{d}_{2n-1} = \mathbf{r}_{2n}^{\alpha} - \mathbf{r}_{2n-1}^{\alpha}$,
 $\mathbf{r}_{2n+2}^{\alpha} = A_2 \mathbf{d}_{2n} + \mathbf{r}_{2n+1}^{\alpha}$, где $\mathbf{d}_{2n} = \mathbf{r}_{2n+1}^{\alpha} - \mathbf{r}_{2n}^{\alpha}$,
 $n = 1, 2, \dots$,

где A_1 и A_2 — матрицы поворота:

$$A_{1} = \begin{pmatrix} -\cos\gamma & -\sin\gamma & 0\\ \sin\gamma & -\cos\gamma & 0\\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$A_{2} = \begin{pmatrix} \cos\delta & -\sin\delta & 0\\ 0 & 0 & -1\\ \sin\delta & \cos\delta & 0 \end{pmatrix},$$
(5)

 $\gamma\simeq 87^{\circ}$ — угол, образованный векторами между каждыми тремя последовательными атомами углерода [26], $\delta\simeq 55^{\circ}$ — угол между плоскостями, в которых лежат две последовательные пары аминокислотных остатков в α -спирали (рис. 3).

Моментом присоединения каждого последующего аминокислотного остатка к ранее сформированной части цепи будем считать тот момент, когда система из всех рассматриваемых частиц достигает минимума суммарной энергии:



Рис. 3. Взаимное расположение центров трех последовательных аминокислотных остатков в α-спирали

Здесь N — количество вышедших из рибосомы частиц, v_i — модуль скорости *i*-й частицы, а функция U(r) определяется выражением (2).

3. АЛГОРИТМ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В ходе численного моделирования все расчеты производим в безразмерных величинах

3.1. Расчет на нерегулярном участке цепи

- 1. Задаем натуральное число N_C количество частиц (аминокислотных остатков) на нерегулярном участке цепи.
- Задаем начальные координаты r₁(t₀) центра первой вылетающей частицы и ее начальную скорость.
- 3. Задаем начальные координаты всех остальных частиц нерегулярного участка вылетающей частицы как $\mathbf{r}_i(t_0) = (0, 0, -R_C), \quad i = \overline{2, N_C}$. Считаем, что начальная скорость каждой выходящей из рибосомы частицы в момент ее выхода t_n по модулю равна безразмерной единице скорости и направлена вдоль оси OZ: $\dot{r}_i(t_n) = \{0, 0, 1\}$.
- 4. Задаем массы частиц $m_i, i = 1, 2.$
- 5. Рассчитываем координаты и скорость центра масс первой квазичастицы, состоящей из частиц с номерами i = 1, 2, по формулам

$$\mathbf{r}_{m}^{(1)}(t_{0}) = \frac{m_{1}\mathbf{r}_{1}^{\text{eff}}(t_{0}) + m_{2}\mathbf{r}_{2}(t_{0})}{m_{1} + m_{2}},$$
$$\mathbf{v}_{m}^{(1)}(t_{0}) = \frac{m_{1}\mathbf{v}_{1}^{\text{eff}}(t_{0}) + m_{2}\dot{\mathbf{r}}_{2}(t_{0})}{m_{1} + m_{2}},$$

где $\mathbf{r}_1^{\text{eff}}(t_0) = \mathbf{r}_1(t_0), \ \mathbf{v}_1^{\text{eff}}(t_0) = \dot{\mathbf{r}}_1(t_0).$

- 6. Рассчитываем эффективную массу первой квазичастицы: $\mu^{(1)} = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$.
- 7. Вычисляем момент количества движения первой квазичастицы:

$$\mathbf{L}^{(1)}(t_0) = \mu^{(1)} \left[\mathbf{r}^{(1)}(t_0), \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0) \right],$$

где
$$\mathbf{r}^{(1)}(t_0) = \mathbf{r}_1^{\text{eff}}(t_0) - \mathbf{r}_2(t_0), \quad \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0) = \mathbf{v}_1^{\text{eff}}(t_0) - \dot{\mathbf{r}}_2(t_0).$$

- 8. Если $\mathbf{L}^{(1)}(t_0) = \mathbf{0}$, переходим к п. 13.
- 9. Определяем базисные векторы ортонормированной системы координат, в которой вычисляются величины $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ и $\varphi(t_1)$, как

$$\left\{\frac{\mathbf{r}^{(1)}(t_0)}{|\mathbf{r}^{(1)}(t_0)|}, \frac{\left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0)\right]}{\left|\left[\mathbf{L}^{(1)}(t_0), \dot{\mathbf{r}}^{(1)}(t_0)\right]\right|}, \frac{\mathbf{L}^{(1)}(t_0)}{|\mathbf{L}^{(1)}(t_0)|}\right\}.$$

10. Рассчитываем величины $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ в следующий момент времени по формуле (3) и $\varphi(t_1)$ согласно равенству

$$\varphi(t_1) = \frac{L}{2\mu^{(1)}}(t_1 - t_0) \left(\frac{1}{(r^{(1)}(t_1))^2} + \frac{1}{(r^{(1)}(t_0))^2}\right),$$

следующему из (4) при малых величинах $dt = t_1 - t_0$.

11. Рассчитываем координаты вектора $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ в системе координат, лежащей в плоскости, перпендикулярной вектору $\mathbf{L}^{(1)}(t_0)$ (рис. 2) как

$$\mathbf{r}^{(1)}(t_1) = \left\{ r^{(1)}(t_1) \cos(\varphi(t_1)), r^{(1)}(t_1) \sin(\varphi(t_1)), \mathbf{0} \right\}^T$$

12. Рассчитываем координаты вектора $\mathbf{r}^{(1)}(t_1)$ в лабораторной системе координат по формуле

$$\mathbf{r}^{(1),\text{lab}}(t_1) = C_0 \mathbf{r}^{(1)}(t_1),$$

где Со — матрица перехода, состоящая из столбцов базисных векторов, определенных в п. 9.

13. Рассчитываем координаты новой вылетевшей частицы в лабораторной системе координат по формуле

$$\mathbf{r}_2(t_1) = \mathbf{r}_m^{(1)}(t_1) - \frac{m_1}{m_1 + m_2} \mathbf{r}_1^{(1)}(t_1),$$

где $\mathbf{r}_m^{(1)}(t_1) = \mathbf{v}_m^{(1)}(t_0)t + \mathbf{r}_m^{(1)}(t_0).$

- 14. Проверяем выполнение условия достижения минимума энергии системы, которое является условием выхода следующей частицы. Если условие не выполнено, повторяем пункты 5-13 алгоритма.
- 15. Пусть в момент времени t_n выполнено условие вылета *i*-й частицы ($i = \overline{3, N_C}$). Задаем координаты, массу и скорость эффективной частицы как

$$\mathbf{r}_{i-1}^{\text{eff}}(t_n) = r_{i-1}(t_n), \ m_{i-1}^{\text{eff}} = \sum_{k=1}^{i-1} m_k,$$
$$\mathbf{v}_{i-1}^{\text{eff}}(t_n) = \frac{1}{m_{i-1}^{\text{eff}}} \sum_{k=1}^{i-1} \dot{\mathbf{r}}_k(t_n) m_k.$$

16. Повторяем алгоритм, начиная с п. 5, для пары частиц с радиусами-векторами $\mathbf{r}_{i-1}^{\text{eff}}, \mathbf{r}_i, i = \overline{3, N_C},$ массами соответственно $m_{i-1}^{\text{eff}}, m_i$ и движущимися со скоростями соответственно $\mathbf{r}_{i-1}^{\text{eff}}, \dot{\mathbf{r}}_i,$

3.2. Расчет на участке α -спирали

Далее будем обозначать частицы *α*-спирального участка верхним индексом «а».

Пусть от момента начала счета прошло n итераций по времени и выполнено условие выхода (N_C + 1)-й частицы.

17. Рассчитываем момент количества движения последней эффективной частицы нерегулярного участка и первой частицы α-спирального участка:

$$\begin{split} \mathbf{L}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) &= \mu^{(N_{C}+1)} \left[\mathbf{r}^{(N_{C}+1)}(t_{n}), \dot{\mathbf{r}}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) \right], \\ \mathbf{r}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) &= \mathbf{r}^{\text{eff}}_{N_{C}}(t_{n}) - \mathbf{r}^{\alpha}_{1}(t_{n}), \ \dot{\mathbf{r}}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) &= \\ &= \mathbf{v}^{\text{eff}}_{N_{C}}(t_{n}) - \dot{\mathbf{r}}^{\alpha}_{1}(t_{n}). \end{split}$$

18. Исходя из того, что угол подъема спирали равен 26° (см. рис. 4), координаты центра первой эффективной частицы α-спирального участка в этом базисе определяем как

$$\mathbf{r}_{1}^{\text{eff},\alpha}(t_{n}) = \begin{pmatrix} \cos(77^{\circ}) & 0 & \sin(77^{\circ}) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(77^{\circ}) & 0 & \cos(77^{\circ}) \end{pmatrix} \mathbf{r}^{(N_{C}+1)}(t_{n}).$$



Рис. 4. Расположение первой эффективной частицы α-спирального участка. Центры частиц 1^{α} , N_C и eff лежат в вершинах равнобедренного треугольника с углом при основании 77°

19. Если $\mathbf{L}^{(N_C+1)}(t_n) \neq \mathbf{0}$, рассчитываем векторы ортонормированного базиса в плоскости, перпендикулярной $\mathbf{L}^{(N_C+1)}(t_n)$. Составляем матрицу перехода:

$$C_{n} = \left(\frac{\mathbf{r}^{(N_{C}+1)}(t_{n})}{|\mathbf{r}^{(N_{C}+1)}(t_{n})|} \quad \frac{\left[\mathbf{L}^{(N_{C}+1)}(t_{n}), \dot{\mathbf{r}}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) \right]}{\left| \left[\mathbf{L}^{(N_{C}+1)}(t_{n}), \dot{\mathbf{r}}^{(N_{C}+1)}(t_{n}) \right] \right|} \\ \frac{\mathbf{L}^{(N_{C}+1)}(t_{n})}{|\mathbf{L}^{(N_{C}+1)}(t_{n})|} \right).$$

Если $\mathbf{L}^{(N_C+1)}(t_n) = \mathbf{0}$, проделываем п. 18 алгоритма, а затем переходим к п. 13 для пары частиц с радиусами-векторами $\mathbf{r}_{1}^{\text{eff},\alpha}$ и \mathbf{r}_{1}^{α} .

20. Определяем декартовы координаты первой эффективной частицы α-спирального участка как

$$\mathbf{r}_1^{\mathrm{eff},\alpha,\mathrm{lab}}(t_n) = C_n \mathbf{r}_1^{\mathrm{eff},\alpha}.$$

Определяем массу и скорость первой эффективной частицы α -спирального участка равными соответ-ственно $m_{N_C}^{\text{eff}}$, $\mathbf{v}_{N_C}^{\text{eff}}(t_n)$ (см. п. 15 алгоритма). 21. Повторяем пп. 5–14 алгоритма для пары частиц с радиусами-векторами $\mathbf{r}_1^{\text{eff},\alpha}$ и \mathbf{r}_1^{α} .

- 22. Рассчитываем координаты эффективных частиц α спирального участка рекуррентно по формулам:

$$\begin{split} \mathbf{r}_{2}^{\text{eff},\alpha} &= A_{1}\mathbf{d}_{0} + \mathbf{r}_{1}^{\text{eff},\alpha}, \text{ где } \mathbf{d}_{0} = \mathbf{r}_{1}^{\text{eff},\alpha} - \mathbf{r}_{N_{C}}, \\ \mathbf{r}_{2i+1}^{\text{eff},\alpha} &= A_{1}\mathbf{d}_{2i-1} + \mathbf{r}_{2i}^{\text{eff},\alpha}, \text{ где } \mathbf{d}_{2i-1} = \mathbf{r}_{2i}^{\text{eff},\alpha} - \mathbf{r}_{2i-1}^{\text{eff},\alpha}, \\ \mathbf{r}_{2i+2}^{\text{eff},\alpha} &= A_{2}\mathbf{d}_{2i} + \mathbf{r}_{2i+1}^{\text{eff},\alpha}, \text{ где } \mathbf{d}_{2i} = \mathbf{r}_{2i+1}^{\text{eff},\alpha} - \mathbf{r}_{2i}^{\text{eff},\alpha}, \\ &\quad i = 1, 3, \dots, N_{C}^{\alpha} - 2, \end{split}$$

 A_1 и A_2 — матрицы вида (5), а N_C^{lpha} — количество частиц на *α*-спирального участке.

23. Повторяем пп. 5-16 алгоритма для пары частиц с радиусами-векторами $r_{i-1}^{\mathrm{eff},\alpha}$ и $r_i^{\alpha},$ $i = N_C + 1, \dots, N_C^{lpha}$, массами $m_{i-1}^{ ext{eff}} = \sum_{k=1}^{i-1} m_k$, m_i и скоростями

$$v_{i-1}^{\mathrm{eff},\alpha} = \frac{\sum_{k=1}^{i-1} m_k \dot{\mathbf{r}}_k}{\sum_{k=1}^{i-1} m_k}, \quad \dot{\mathbf{r}}_i^{\alpha}$$

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе реализации алгоритма проведено моделирование процесса образования полипептидной цепи из 40 аминокислотных остатков (см. рис. 5). Цепь состоит из двух участков: нерегулярного и регулярного α -спирального. Каждый участок содержит 20 аминокислотных остатков. Выход нерегулярной части происходит за 0.97 с, а α -спирального участка — за 0.78 с, то есть спиральный участок выходит немного быстрее. Объяснение этого факта дано в Заключении.



Рис. 5. Детализация укладки полипептидной цепи: а в области соединения нерегулярного и регулярного участков, б — регулярный участок. Стрелки указывают направление закручивания α-спирали. Зеленым цветом показаны нерегулярные участки, красным — α-спиральные

Особенностями алгоритма являются:

- последовательное присоединение каждого аминокислотного остатка к общей цепи;
- вывод уравнений движения исходя из предположения о расположении уровня энергии относительного движения сформированного остова цепи и еще не присоединившегося аминокислотного остатка вблизи минимума потенциальной ямы;
- использование полученных ранее авторами данных об основных углах вторичной закрутки α-структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве основных результатов работы можно назвать следующие.

 Представленная модель формирования белковой цепи, состоящей из нерегулярного участка и регулярного α-спирального участка, основанная на двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса и на данных о пространственном расположении атомов углерода в α-спирали, может достаточно адекватно отражать процесс формирования регулярных α-спиральных участков в полипептидной цепи белков в процессе фолдинга. Относительно более быстрое образование (продвижение) свернутого в спираль участка полипептидной цепи следует не только отнести к геометрической его укороченности, но и, в принципе, связать с быстрым кооперативным формированием блока водородных связей в α-спиральном фрагменте.

Следует также отметить существенную деталь, касающуюся начальной стадии фолдинга белков — образования α -спиральных участков. В настоящее время существуют экспериментально обоснованные представления о том, что сворачивание полипептидной цепи, по крайней мере частично, происходит в «рибосомном туннеле» — «устье» общего канала длиной в 10 нм, в котором синтезируется вся первичная структура [27]. Предложенная авторами модель не связана с местом локализации описываемого процесса, будь то рибосомный туннель или близрасположенный внешний участок цитоплазмы.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фундаментальные и прикладные исследования космоса» и частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-74-00082).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Твердислов В.А. // Биофизика. 2013. 58, № 1. С. 159.
- 2. Твердислов В.А., Малышко Е.В. // УФН. 2019. **189**. С. 375.
- Levinthal C. In Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems: Proc. meeting held at Allerton House, Monticello, Illinois (Eds. J. T. P. DeBrunner, E. Munck). University of Illinois, 1969. P. 22.
- 4. Waigh T. // Applied Biophysics: A Molecular Approach for Physical Scientists. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- 5. Шайтан К. В. // Биофизика. 2018. **63**, № 4. С. 629.
- 6. Шайтан К.В. // Биофизика. 2018. 63, № 5. С. 850.
- Whitelam S., Geissler P. L. // J. Chem. Phys. 2007. 127. P. 154101.
- Clementi C., Vendruscolo M., Maritan A., Domany E. // Proteins: Structure, Function, and Genetics. 1999. 37. P. 544.
- Ruvinsky A. M., Vakser I. A. // Bioinformatics. 2009. 25, N 9 P. 1132.
- Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3-е изд., испр. и доп. М. КДУ, 2005.
- Alexander P.A., He Y., Chen Y. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. 106. P. 21149.
- Kmiecik S., Gront D., Kolinski M. et al. // Chem. Rev. 2016. 116. P. 7898.
- 13. *Овчинников Ю.А.* // Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.
- Волькенштейн М.В. Биофизика: Учеб. руководство, 2-е изд. М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1988.
- 15. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. 2-е изд.: Пер. с нем. М.: Мир, 2004.
- Villar G., Wilber A. W., Williamson A. J. et al. // Phys Rev Lett. 2009. 102 (11). P. 118106.
- Sukowska J. I., Cieplak M. // Biophysical Journal. 2008.
 95. P. 3174.
- Кузьменков Л. С. Теоретическая физика. Классическая механика (курс лекций). М.: Наука, 2015.
- Sidorova A. E., Malyshko E. V., Kotov A. R. et al. // Biophysics. 2019. 64, N 2. P. 155.

45

- 20. Corey R. B., Pauling L. // Review of Scientific Instruments. 1953. 24, N 8. P. 621.
- Pauling L., Corey R.B., Branson H.R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1951. 37. P. 205.
- Pauling L., Corey R. B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1951. 37. P. 235.
- 23. Young R., Bremer H. // Biochem. J. 1976. 160. P. 185.
- 24. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера: 3 т. Т. 1; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
- 25. Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М. // Биофизика. 2016. 61. № 4. С. 629.
- Berman H. M., Westbrook J., Feng Z. et al. // Nucleic Acids Research. 2000. 28. N 1. P. 235.
- 27. Богданов А.А., Сумбатян Н.В., Шишкина А.В. и др. // Успехи биологической химии. 2010. **50**. С. 5.

A Model of a Protein $\alpha\text{-Helix}$ Formation Based on the Two-Particle Model of Motion in the Lennard–Jones Potential

K. A. Zuev¹, N. T. Levashova^{1,a}, E. V. Malyshko², A. E. Sidorova^{2,b}, V. A. Tverdislov²

¹Department of Mathematics; ²Department of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia. E-mail: ^anatasha@wanaku.net, ^bsky314bone@mail.ru.

The process of formation of a protein structure consisting of an irregular part and a regular spiralized secondary structure (a right-handed α -helix) is considered as a sequential rearrangement of a linear chain of amino-acid residues that form a primary structure on ribosomes during the subsequent folding of the polypeptide chain into a right-handed α -helix. Monomers of the protein structure (aminoacid residues) are represented in the form of spheres; the positions of their centers are determined by the coordinates of the ? carbon atoms. The equations of motion for the residues are based on the two-particle model of motion in the Lennard–Jones potential and the data on the spatial arrangement of carbon atoms in the α -helix

Keywords: proteins, folding, chirality, helices, Lennard–Jones potential. PACS: 87.15.-v. *Received 01 March 2021.*

English version: Moscow University Physics Bulletin. 2021. 76, No. 4. Pp. 226-232.

Сведения об авторах

- 1. Зуев Кирилл Алексеевич магистр, 1 курс; тел.: (495) 939-10-33, e-mail: re-qwer@mail.ru.
- 2. Левашова Наталия Тимуровна канд. физ.-мат. наук, доцент, доцент; тел.: (495) 939-10-33, e-mail: natasha@wanaku.ru.
- 3. Малышко Екатерина Владимировна канд. физ.-мат. наук, мл. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: katyamalyshko@mail.ru.

4. Сидорова Алла Эдуардовна — канд. техн. наук, доцент, тел.: (495) 939-11-95, e-mail: sky314bone@mail.ru.

5. Твердислов Всеволод Александрович — профессор, зав. кафедрой; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: tverdislov@mail.ru.