

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Ergebnisse zur Dissertation

Tieftemperaturverhalten minimalistischer Polymermodelle

der Fakultät für Physik und Geowissenschaften der Universität Leipzig
eingereicht von

Dipl. Phys. Stefan Schnabel

angefertigt am
Institut für Theoretische Physik der Universität Leipzig

Juni 2009

1 Einleitung

Polymere begegnen uns in vielen Bereichen des täglichen Lebens, finden zahlreiche Anwendungsgebiete in Technik und Wissenschaft und erfüllen als Biopolymere mannigfaltige Funktionen in lebenden Organismen. Die experimentellen und theoretischen Untersuchungen dieser Systeme sind Legion. Das Tieftemperaturverhalten, insbesondere der Faltungsprozess von Biomolekülen oder die Kristallisation großer Homopolymere, ist jedoch im Experiment nur schwer zu beobachten. Nicht zuletzt deswegen sind in den letzten Dekaden Computermodelle auch in diesem Bereich zu einem etablierten Bestandteil des wissenschaftlichen Instrumentariums geworden. Heute existiert leistungsfähige Soft- und Hardware, mit der die Dynamik mehrerer tausend Atome unter Berücksichtigung mikroskopischer Details simuliert werden kann. Die erreichten Zeitskalen sind mit einigen Nanosekunden allerdings zu klein, um das komplette thermodynamische Verhalten der betrachteten Systeme abzubilden. Um mit weniger Aufwand ähnlich komplexe Prozesse mit hoher Genauigkeit studieren zu können, bieten sich minimalistische Modelle als Alternative an. In der vorliegenden Arbeit wird das durch effektive hydrophobe Wechselwirkung induzierte Faltungsverhalten von AB-Heteropolymeren untersucht und im zweiten Teil die Kristallisation von Homopolymeren im Rahmen eines populären Bead-Spring-Modells erforscht.

2 Faltungsverhalten eines minimalistischen Proteinmodells

Proteine sind Makromoleküle, deren einzelne Bestandteile auf komplexe Art über kovalente Bindungen, Wasserstoffbrücken, Van-der-Waals- und Coulomb-Kräfte miteinander sowie mit der Umgebung wechselwirken. Die Folge ist ein Zustandsraum mit einer zerklüfteten Energielandschaft, in der natürliche Proteine mit großer Zuverlässigkeit den Weg zu einem dominanten Minimum finden, das dem aktiven oder natürlichen Zustand mit einer charakteristischen dreidimensionalen Struktur entspricht.

Das hier verwendete AB-Modell [1] wird im Wesentlichen von einer effektiven hydrophoben Wechselwirkung getrieben; polare Aminosäuren, die stärker mit dem Lösungsmittel wechselwirken, befinden sich in gefalteten Zuständen an der Oberfläche der Struktur, während sich neutrale Bereiche des Makromoleküls im Zentrum, dem hydrophoben Kern, befinden und keinem Kontakt mit der Umgebung ausgesetzt sind. Im AB-Modell existiert kein Lösungsmittel und das Protein wird als Heteropolymer mit zwei Typen von Monomeren aufgefasst, die hydrophobe (A) und polare (B) Bereiche symbolisieren. Die Monomere wechselwirken paarweise durch Lennard-Jones-Potentiale, die Interaktion mit der Umgebung wird dabei implizit durch eine verstärkte Anziehung zwischen hydrophoben Monomeren einbezogen. Hinzu kommt ein Biegeenergieterm, der die Steifigkeit des Moleküls modelliert. Die Bindungen \mathbf{b}_i sind starre Stäbe der Länge $|\mathbf{b}_i| = 1$.

$$E_{AB} = E_{bb} + E_{LJ}, \quad (1)$$

$$E_{bb} = \frac{\epsilon}{4} \sum_{k=1}^{N-2} (1 - \cos \Theta_k) = \frac{\epsilon}{4} \sum_{k=1}^{N-2} (1 - \mathbf{b}_k \mathbf{b}_{k+1}), \quad (2)$$

$$E_{LJ} = 4\epsilon \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left(\frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_I(\sigma_i, \sigma_j)}{r_{ij}^6} \right), \quad (3)$$

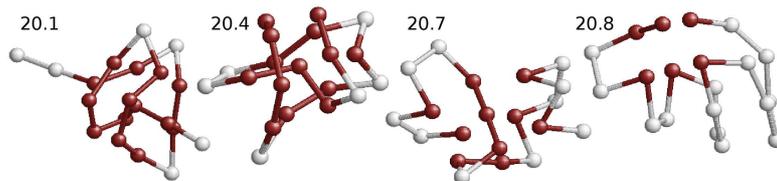


Abbildung 1: Grundzustandskonformationen von AB-Polymeren der Länge 20.

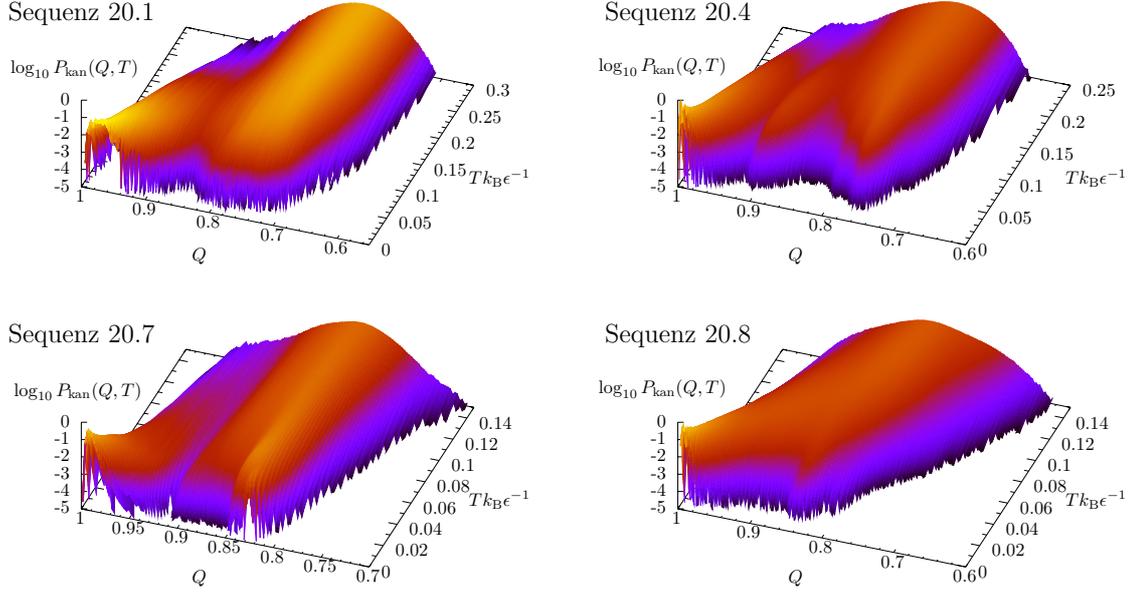


Abbildung 2: Verteilung des Overlaps mit dem globalen Energieminimum für verschiedene Temperaturen. Der Term $Tk_B\epsilon^{-1}$ ist dimensionslos und die Darstellung unabhängig vom Wert des Parameters ϵ .

Bezeichnung	Sequenz	E_{\min}/ϵ
20.1	BA ₆ BA ₄ BA ₂ BA ₂ B ₂	-33.8422
20.4	A ₄ BA ₂ BABA ₂ B ₂ A ₃ BA ₂	-34.524
20.7	AB ₂ AB ₂ A ₃ BA ₂ BAB ₂ ABAB	-18.8585
20.8	AB ₆ AB ₄ AB ₂ AB ₂ A ₂	-11.3985

Tabelle 1: Vier der untersuchten Sequenzen der Länge $N = 20$

$$C_I(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1 & : \sigma_i, \sigma_j = A \\ +0.5 & : \sigma_i, \sigma_j = B \\ -0.5 & : \sigma_i \neq \sigma_j \end{cases}, \quad (4)$$

dabei ist r_{ij} der Abstand zwischen i tem und j tem Monomer und σ_i des i ten Monomers Typ.

Es wurden acht verschiedene Sequenzen der Länge 20 detailliert untersucht, von denen vier in Tab. 1 exemplarisch mit ihren Minimumsenergien angeführt sind. Die gefundenen Grundzustände stimmen mit bereits bekannten Strukturen aus anderen Untersuchungen überein und zeigen die erwarteten Eigenschaften. Die hydrophoben A-Monomere bilden einen Kern, auf dessen Oberfläche sich die polaren B-Monomere verteilen (Abb. 1).

Ist der Grundzustand bekannt, so kann beurteilt werden, wie sehr die Konformationen des Polymers bei einer bestimmten Temperatur diesem ähnlich sind und welche diesbezüglichen Veränderungen bei Abkühlung bzw. Erwärmung auftreten. Hierzu wird ein Overlappparameter Q [2] verwendet, der angibt, wie ähnlich sich zwei Systemkonformationen \mathbf{X} und \mathbf{X}' in Bezug auf ihre Bindungs- und Torsionswinkel (Θ_i und Φ_i) sind:

$$Q(\mathbf{X}, \mathbf{X}') = \frac{k_t + k_b - d(\mathbf{X}, \mathbf{X}')}{k_t + k_b}, \quad (5)$$

$$d(\mathbf{X}, \mathbf{X}') = \frac{1}{\pi} \left[\sum_{i=1}^{k_t} d_t(\Phi_i, \Phi'_i) + \sum_{i=1}^{k_b} d_b(\Theta_i, \Theta'_i) \right]. \quad (6)$$

Hier sind $d_t(\Phi_i, \Phi'_i) = \min(|\Phi_i - \Phi'_i|, 2\pi - |\Phi_i - \Phi'_i|)$ und $d_b(\Theta_i, \Theta'_i) = |\Theta_i - \Theta'_i|$ die Beträge der Differenzen

der Winkel. Sind die Konformationen \mathbf{X} und \mathbf{X}' identisch, so ist $Q(\mathbf{X}, \mathbf{X}') = 1$, während andernfalls der Wert mit wachsender Abweichung immer kleiner ausfällt. In multikanonischen Simulationen [3, 4] wurde der Overlap der aktuellen Systemkonformationen mit der bekannten Grundzustandskonfiguration bestimmt [9, 10] und die sich ergebenden Histogramme zu verschiedenen Temperaturen umgewichtet. Die Temperaturentwicklung der kanonischen Verteilungen über Q sind in Abb. 2 dargestellt. Bei hohen Temperaturen sind alle Polymere in einem denaturierten Zustand, der wenig Gemeinsamkeit mit dem Grundzustand aufweist ($Q < 0.85$). Kühlt man die Systeme jedoch ab, so zeigen sie verschiedene Verhaltensweisen. Das Polymer mit der Sequenz 20.8 erreicht den Grundzustand in einem kontinuierlichen Prozess ohne Diskontinuitäten. Im Fall der Sequenz 20.1 sind bei $T \approx 0.08$ Grundzustand und denaturierter Zustand besetzt und durch eine Barriere in der freien Energie getrennt, was an einen Phasenübergang erster Ordnung erinnert. Für das Polymer 20.4 existiert auf dem Faltungspfad ein Zwischenzustand, der dem Grundzustand zwar ähnelt ($Q \approx 0.9$), von diesem aber klar getrennt ist. Für 20.7 bestehen auch bei sehr tiefen Temperaturen zwei gleichberechtigte Zustände, d.h. das System ist metastabil.

Minimalistischen AB-Heteropolymere offenbaren ein vielfältiges Tieftemperaturverhalten und zeigen Charakteristika, die auch von echten Proteinen bekannt sind. Dies zeigt, dass wesentliche Faktoren, die bei der Faltung von Proteinen eine Rolle spielen, im stark simplifizierten AB-Modell enthalten sind und dass dessen Zustandsraum von ausreichender Komplexität ist, um auch für relativ kurze Polymere komplexes Faltungsverhalten zu erzeugen. Das Modell scheint daher geeignet zu sein, die Bildung und Stabilität tertiärer Strukturen unter Vernachlässigung mikroskopischer Details qualitativ zu untersuchen.

3 Kristallisation eines flexiblen, elastischen Homopolymers

Im zweiten Teil der Arbeit wird ein einfaches Homopolymermodell betrachtet und der Übergang zu kristallartigen Strukturen bei tiefen Temperaturen untersucht. In dem Modell wechselwirken alle Monomere paarweise durch ein abgeschnittenes und vertikal verschobenes Lennard-Jones-Potential, $V_{LJ}^{\text{mod}}(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|) = V_{LJ}(\min(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|, r_c)) - V_{LJ}(r_c)$, wobei \mathbf{r}_i die Position des i ten Monomers bezeichnet und r_c die Entfernung, bei der das Potential abgeschnitten wird, d.h. es gilt $V_{LJ}^{\text{mod}}(x)|_{x>r_c} = 0$. Es wird $V_{LJ}(r_c)$ subtrahiert, um zu vermeiden, dass das Potential bei r_c unstetig wird. Das originale Lennard-Jones-Potential ist

$$V_{LJ}(x) = 4\epsilon\epsilon[(\sigma/x)^{12} - (\sigma/x)^6]. \quad (7)$$

Bindungen werden durch das „finite extensible nonlinear elasticity“ Potential (FENE) [5] modelliert,

$$V_{\text{FENE}}(x) = -\frac{\epsilon K}{2} R^2 \ln\{1 - [(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i+1}| - r_0)/R]^2\}. \quad (8)$$

Das FENE-Potential hat ein Minimum bei r_0 und ist um diesen Wert symmetrisch. Es divergiert an den Schranken $r_0 \pm R$.

Die Parameter ϵ, σ, K, R und r_0 entstammen [6] und sind so gewählt, dass die Minimumsdistanzen von FENE- und Lennard-Jones-Potential bei r_0 zusammenfallen. Das thermodynamische Verhalten wird

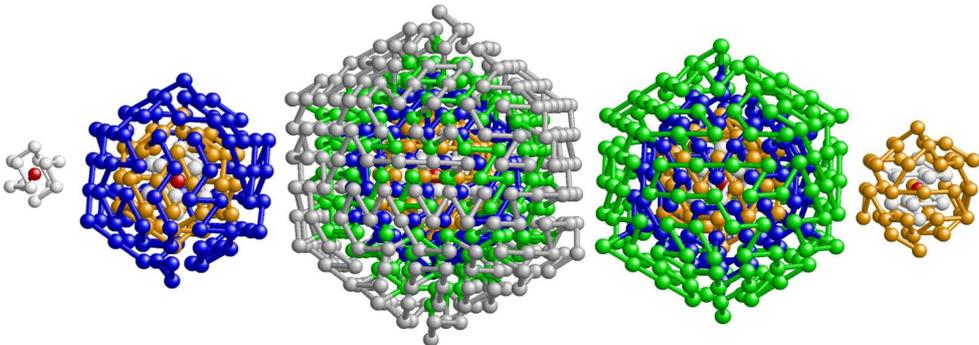


Abbildung 3: Grundzustände für Polymere mit „magischer“ Länge ($N = 13, 55, 147, 309, 561$).

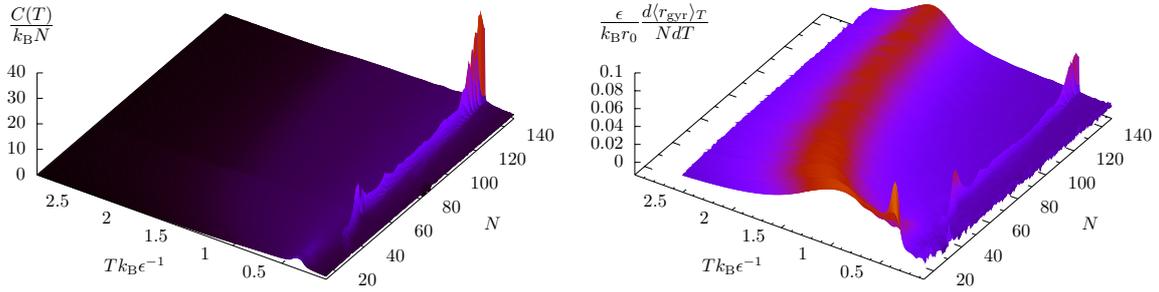


Abbildung 4: Wärmekapazität (li.) und Temperaturableitung des kanonischen Mittelwertes des Gyrationradius (re.) als Funktion der Systemgröße N und der Temperatur T geben Einblicke in die Beschaffenheit des Phasenraumes der Polymere.

deswegen bei tiefen Temperaturen im Wesentlichen von den Lennard-Jones-Wechselwirkungen bestimmt, während die Bindungen wie eine Störung dieser Potentiale wirken. Das System zeigt daher ähnliche Eigenschaften wie atomare Lennard-Jones-Cluster, insbesondere spielen ikosaedrische Strukturen (Abb. 3) bei tiefen Temperaturen für alle untersuchten Systemgrößen ($13 \leq N \leq 309$) eine sehr wichtige Rolle [7]. In Analogie zum Schmelzübergang zwischen festen und flüssigen Phasen gibt es bei den Polymeren einen Übergang vom ikosaedrischen, geordneten Zustand zu einem Ensemble strukturarmer, dichter Konformationen bei $T \approx 0.35$. Diese energetische und strukturelle Veränderung manifestiert sich in Abb. 4 durch Peaks in der normierten spezifischen Wärme ($\frac{C(T)}{N}$) und der Temperaturableitung des kanonischen Erwartungswertes des normierten Gyrationradius ($\frac{d\langle r_{gyr} \rangle}{NdT}$). Der Gyrationradius ist die Wurzel des mittleren quadratischen Abstandes der Monomere zum Schwerpunkt des Polymers und somit ein Maß für die Dichte und Exzentrizität einer Konformation. Ein Maximum seiner Temperaturableitung bedeutet also eine verstärkte Ausdehnung des Polymers mit steigender Temperatur, so wie ein Maximum der Wärmekapazität eine erhöhte Zunahme der Energie anzeigt. Kanonische Energieverteilungen bei der Übergangstemperatur zeigen zwei getrennte Maxima und unterstreichen die Ähnlichkeit des Übergangs mit einem Phasenübergang erster Ordnung. Bei höheren Temperaturen existiert ein zweiter Übergang, der zu einem entropisch dominierten Regime mit ausgedehnten Konformationen überleitet und daher einen erheblichen Anstieg des Gyrationradius und ein Maximum in dessen Ableitung verursacht.

Es fällt ins Auge, dass die Wärmekapazität am Tieftemperaturübergang auf irreguläre Weise von der Systemgröße N abhängt. Der Grund dafür ist die spezifische Energie $\frac{E}{N}$, die für Polymere mit ähnlichen Längen im Tieftemperaturbereich stark unterschiedliche Werte annehmen kann. Insbesondere werden für $N = 13, 55, 147, \dots$ komplette Ikosaeder erzeugt, die sehr stabil sind und ein tiefes globales Energieminimum erzeugen. Die Maxima der Wärmekapazität sind für diese Systeme entsprechend groß.

Innerhalb des Tieftemperaturbereiches existieren zwei verschiedene Arten ikosaedrischer Konformationen, die sich in der Anordnung der äußeren Monomere unterscheiden. Diese bilden lokal fcc- oder hcp-Packungen und werden als Mackay- oder anti-Mackay-Hüllen bezeichnet. Es hat sich herausgestellt, dass die

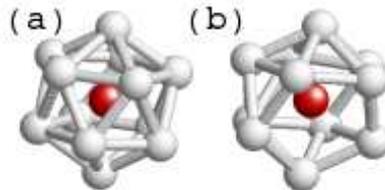


Abbildung 5: Vollständige (a) und unvollständige (b) ikosaedrische Zelle. Stäbe symbolisieren Kontakte der äußeren Monomere, keine Polymerbindungen.

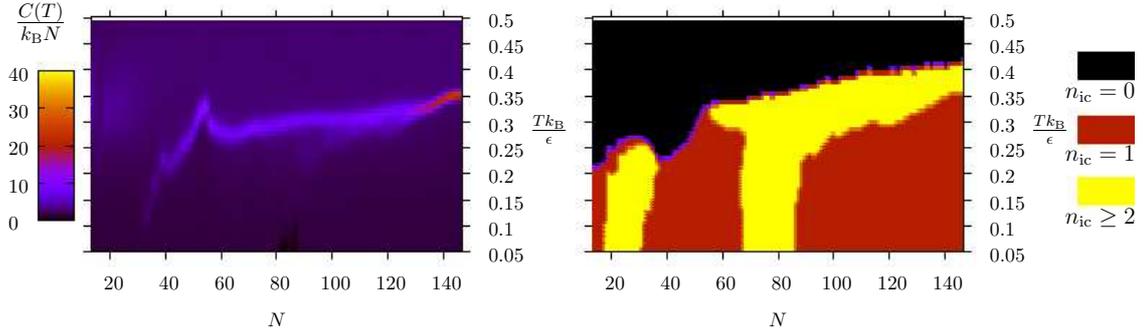


Abbildung 6: Normierte Wärmekapazität (li.) und Auftreten ikosaedrischer Zellen.

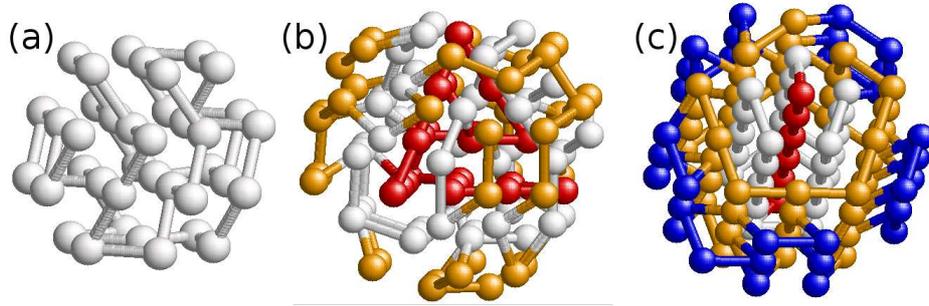


Abbildung 7: Nichtikosaedrische Zustände: (a) $N = 38$ Teil eines fcc-Kristalles, (b) $N = 98$ Struktur mit tetraedrischer Symmetrie und zentralem fcc-Tetraeder, (c) $N = 102$ dekaedrische Struktur mit zugrundeliegender fünfzähliger Symmetrie.

Anzahl vollständiger [Abb. 5 (a)] und unvollständiger [Abb. 5 (b)] ikosaedrischer Zellen n_{ic} ein geeigneter Parameter ist, um festzustellen, welchem Typ eine gegebenen Konformation zuzuordnen ist [11]. Während sich im Zentrum einer ikosaedrischen Konformation immer eine ikosaedrische Zelle befindet, bilden sich weitere vollständige oder unvollständige ikosaedrische Zellen nur in Verbindung mit anti-Mackay-Hüllen. Anhand der Kontakte [weiße Stäbe in (Abb. 5)], die von den Nachbarmonomeren eines Monomers gebildet werden, können ikosaedrische Zellen leicht identifiziert werden. Ein Monomer ist Zentrum einer solchen Zelle, wenn genau 12 Nachbarmonomere existieren, die untereinander 30 Kontakte bilden. Bei 11 Nachbarn mit 25 Kontakten handelt es sich um eine unvollständige Zelle. In Abb. 6 ist die spezifische Wärme für tiefe Temperaturen zusammen mit dem wahrscheinlichsten Wert von n_{ic} dargestellt. Bei tiefen Temperaturen, wo keine oder kaum Struktur in der Wärmekapazität vorhanden ist, können auf diese Weise Übergänge zwischen Mackay- ($n_{ic} = 1$) und anti-Mackay-Konformationen ($n_{ic} \geq 2$) zuverlässig identifiziert werden [11].

Einige spezielle Systemgrößen ($N = 38, 75, 76, 77, 98, 102, 103, 104$) erlauben die Bildung von nicht-ikosaedrischen Grundzuständen (Abb. 7), die keine ikosaedrischen Zellen beinhalten ($n_{ic} = 0$). Diese Systeme durchlaufen bei tiefen Temperaturen einen fest-fest-Übergang zu ikosaedrischen Zuständen.

4 Methoden

Verglichen mit atomaren Lennard-Jones-Clustern wirken die Bindungspotentiale der FENE-Homopolymer als zusätzliche Energiebarrieren und verlangsamen so die Monte-Carlo-Simulationen. Dieser Effekt konnte jedoch durch die Verwendung neuartiger Monte-Carlo-Schritte, die bei festen Monomerpositionen die Bindungen verändern, ausgeglichen werden. Zusätzlich ist für Polymer und Cluster ein weiteres Update

eingeführt worden, das auch bei tiefen Temperaturen größere Veränderungen der Koordinaten erlaubt, wodurch die Autokorrelationszeit nochmals deutlich vermindert werden konnte.

Globale Energieminima von Lennard-Jones-Clustern mit nicht-ikosaedrischer Geometrie sind zwar seit längerem bekannt, ihr Auffinden in der komplexen Energielandschaft wird dennoch als Herausforderung für Optimierungsalgorithmen betrachtet [8]. Mit einem erweiterten multikanonischen Ensemble, in dem multiple Gewichtsfunktionen ein Gleichgewicht zwischen ikosaedrischen und nicht-ikosaedrischen Konformationen herstellen, ist es gelungen, die dekaedrischen, tetraedrischen oder flächenzentriert-kubischen Grundzustände für Polymere und Cluster mit $N < 309$ zu finden und die resultierenden fest-fest-Übergänge zu untersuchen. Zur iterativen Approximation multipler Gewichtsfunktionen wurden neue Verfahren entwickelt und erfolgreich eingesetzt. Vergleiche ergaben, dass diese den etablierten Methoden nicht nachstehen, sondern ihnen vermutlich sogar überlegen sind.

Literatur

- [1] F. H. Stillinger, T. Head-Gordon und C. L. Hirshfeld, *Phys. Rev. E* **48**, 1469 (1993).
- [2] M. Bachmann und W. Janke, *J. Chem. Phys.* **120**, 6779 (2004).
- [3] B. A. Berg und T. Neuhaus, *Phys. Lett. B* **267**, 249 (1991); *Phys. Rev. Lett.* **68**, 9 (1992).
- [4] W. Janke, *Physica A* **254**, 164 (1998).
- [5] R. B. Bird, C. F. Curtiss, R. C. Armstrong und O. Hassager, *Dynamics of Polymeric Liquids*, 2. Ed., 2 Bd. (Wiley, New York, 1987).
- [6] D. F. Parsons und D. R. M. Williams, *Phys. Rev. E* **74**, 041804 (2006); *J. Chem. Phys.* **124**, 221103 (2006).
- [7] P. A. Frantsuzov und V. A. Mandelshtam, *Phys. Rev. E* **72**, 037102 (2005); V. A. Mandelshtam und P. A. Frantsuzov, *J. Chem. Phys.* **124**, 204511 (2006).
- [8] V. A. Sharapov, D. Meluzzi und V. A. Mandelshtam, *Phys. Rev. Lett.* **98**, 105701 (2007); V. A. Sharapov und V. A. Mandelshtam, *J. Phys. Chem. A* **111**, 10284 (2007).

Eigene Publikationen

- [9] S. Schnabel, M. Bachmann und W. Janke, Two-State Folding, Folding through Intermediates, and Metastability in a Minimalistic Hydrophobic-Polar Model for Proteins, *Phys. Rev. Lett.* **98**, 048103 (2007).
- [10] S. Schnabel, M. Bachmann und W. Janke, Identification of Characteristic Protein Folding Channels in a Coarse-Grained Hydrophobic-Polar Peptide Model, *J. Chem. Phys.* **126**, 105102 (2007).
- [11] S. Schnabel, T. Vogel, M. Bachmann und W. Janke, Surface Effects in the Crystallization Process of Elastic Flexible Polymers, *Chem. Phys. Lett.* *in Druck* (2009).
- [12] S. Mitternacht, S. Schnabel, M. Bachmann, W. Janke und A. Irbäck, Differences in Solution Behavior among Four Semiconductor-Binding Peptides, *J. Phys. Chem. B* **111**, 4355 (2007).
- [13] S. Schnabel, M. Bachmann und W. Janke, Different Kinds of Protein Folding Identified with a Coarse-Grained Heteropolymer Model, NIC series **40**, 369-371, Jülich 2008.
- [14] S. Schnabel, M. Bachmann und W. Janke, Elastic Lennard-Jones Polymers Meet Clusters – Differences and Similarities, *J. Chem. Phys.*, *eingereicht am 07. April 2009*.