



مدل درشت‌دانه پروتئین‌ها با استفاده از مختصات تجمعی باقی‌مانده‌ها

رضا سهیلی فرد

استادیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار
سبزوار، صندوق پستی 397، r.soheilifard@hsu.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 16 مهر 1395
پذیرش: 03 دی 1395
ارائه در سایت: 10 بهمن 1395

کلید واژگان:

درشت‌دانه‌سازی
مختصات تجمعی
مرکز جرم
دینامیک پروتئین
مرکز مقاومت هیدرودینامیکی

چکیده

بسیاری از پدیده‌های سلولی و بیومولکولی در مقیاس‌های طولی و زمانی بزرگ رخ می‌دهند که این امر شبیه‌سازی کامپیوتری آن‌ها را در مقیاس اتمی غیرممکن می‌سازد. از این‌رو، درشت‌دانه‌سازی به‌منابۀ پلی برای کوتاه کردن فاصله در مقیاس طولی و زمانی بین یک پروسه بیولوژیکی و مدل اتمی آن مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، در بسیاری از حالت‌ها مشاهده می‌گردد که دینامیک یک سیستم بر حسب مختصات تجمعی بهتر بیان می‌گردد. لذا در این مطالعه یک روش درشت‌دانه‌سازی برای دینامیک پروتئین‌ها با استفاده از مختصات تجمعی باقی‌مانده‌ها به جای مختصات اتمی معرفی می‌گردد. در این روش یک نگاهت معکوس پذیر مستقل از زمان برای ارتباط مختصات اولیه و مختصات مرکز جرم تعریف شده و سپس، فضای پیکربندی سیستم تبدیل یافته به درجات آزادی اصلی و وابسته تقسیم می‌گردد. با فرض اینکه درجات آزادی اصلی کندتر از درجات آزادی وابسته باشند، جایجایی این درجات آزادی نسبت به متغیر زمان بسط تیلور داده شده و نهایتاً این روش منجر به ایجاد ماتریس سختی، اصطکاک و جرم برای سیستم درشت‌دانه بر حسب مختصات تجمعی باقی‌مانده‌ها می‌شود. دو مختصات مرکز جرم و مرکز مقاومت هیدرودینامیکی باقی‌مانده‌ها به عنوان مختصات تجمعی در نظر گرفته شد. با اعمال این روش در مطالعه رفتار دینامیکی چند پروتئین نشان داده شد که این روش کارایی فوق‌العاده در پیش‌بینی مود و نرخ رهايش پروتئین‌ها دارد. همچنین نشان داده شد مختصات مرکز مقاومت هیدرودینامیکی گزینه مطلوب‌تری برای انتخاب برای مختصات تجمعی می‌باشد.

Coarse-graining of proteins using collective coordinates of the residues

Reza Soheilifard

Department of Mechanical Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran
P.O.B. 397, Sabzevar, Iran, r.soheilifard@hsu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 07 October 2016
Accepted 23 December 2016
Available Online 29 January 2017

Keywords:

coarse-graining
collective coordinates
center of mass
protein dynamics
hydrodynamic center of reaction

ABSTRACT

Many phenomena in molecular biophysics happen over time and length scales that are inaccessible by fully atomistic computer simulations. Therefore, coarse-graining has become a common strategy for bridging the gap in time and length scale between the atomistic simulation and biological processes. Furthermore, in many cases the system dynamics is better represented in terms of collective coordinates. This study is concerned with a rigorous coarse-graining method for dynamics of linear systems using collective coordinates of the residues rather than coordinates of individual atoms. In this method an invertible linear time-independent map is considered to relate the original displacements to the collective coordinates. Then, the conformational space of the transformed system is divided into master and slave degrees of freedom. Under the assumption that the masters are slower than the slaves and by expanding the masters' displacements in Taylor series with respect to time variable, the method results in effective stiffness, friction and mass for the coarse-grained system in terms of collective coordinates of the residues. Center of mass and hydrodynamic center of reaction coordinates of the residues are considered as collective coordinates. Application of the method to find the relaxation dynamics of various proteins shows that using center of mass coordinates significantly improves the results.

1- مقدمه

دینامیک مولکولی می‌باشد. در این حالات روش درشت‌دانه‌سازی¹ استراتژی معمول برای کاهش هزینه محاسباتی و مرتفع ساختن این امر می‌باشد. در همه روش‌های درشت‌دانه‌سازی، درجات آزادی کل سیستم به درجات آزادی اولیه² r_m و ثانویه³ r_s تقسیم، حذف شده و سیستم تنها بر حسب r_m بیان می‌گردد. در نتیجه این عمل، انرژی پتانسیل اولیه سیستم $V(r_m, r_s)$ با انرژی پتانسیل درشت‌دانه شده $V_{CG}(r_m)$ جایگزین می‌گردد.

دینامیک مولکولی یک ابزار قوی برای محاسبه ویژگی‌های ساختاری و رفتارهای دینامیکی سیستم‌های مولکولی است. با این وجود، به علت محدودیت‌های منابع محاسباتی موجود، این روش برای تحلیل بسیاری از پدیده‌های بیولوژیکی، علی‌الخصوص عملکرد مکانیکی بیوپلیمرهایی مثل دی ان آ و پروتئین، مناسب نمی‌باشد. در واقع، مقیاس زمانی این دسته از پدیده‌ها چندین مرتبه مقداری بزرگتر از مقیاس قابل دسترسی توسط

¹ Coarse-graining

² Master degrees of freedom

³ Slave degrees of freedom

Please cite this article using:

R. Soheilifard, Coarse-graining of proteins using collective coordinates of the residues, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 2, pp. 41-46, 2017 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

زمانی کوچک ارتعاش اتمی می‌باشند.

بنابراین در مقیاس‌های زمانی طولانی، معادلات براونی و نیوتنی یکی بوده و به صورت رابطه (1) در می‌آیند:

$$\Gamma \dot{u}(t) + Ku(t) = f(t) \quad (1)$$

در این رابطه Γ و K به ترتیب ماتریس‌های اصطکاک و سختی بوده، $f(t)$ بردار ستونی حاصل از نیروهای خارجی و $u(t)$ بردار ستونی حاصل از جابجایی‌ها می‌باشند که نوسانات حرارتی آنها حذف شده است. شایان ذکر است در مسائل دینامیک براونی، شرایط اولیه غیر ضروری است چرا که سیستم دارای حافظه نمی‌باشد.

فرض می‌گردد که u از درجات آزادی نسبتاً کند u_1 و نسبتاً تند u_2 به عنوان درجات آزادی اولیه و ثانویه تشکیل شده باشد. همچنین فرض می‌گردد که نیروهای خارجی فقط به درجات آزادی اصلی اعمال می‌گردد، یعنی (الف) ماتریس اصطکاک به صورت بلوکی - قطری بوده و (ب) $f_2(t) = 0$ می‌باشد.

و معادلات حرکتی حاکم به صورت رابطه (2) به دست می‌آیند.

$$\Gamma_{11} \dot{u}_1(t) + K_{11}u_1(t) + K_{12}u_2(t) = f_1(t) \quad (2-الف)$$

$$\Gamma_{22} \dot{u}_2(t) + K_{22}u_2(t) + K_{21}u_1(t) = 0 \quad (2-ب)$$

با ضرب معادله (2-ب) در Γ_{22}^{-1} رابطه (3) حاصل می‌گردد.

$$\dot{u}_2(t) + \Gamma_{22}^{-1}K_{22}u_2(t) + \Gamma_{22}^{-1}K_{21}u_1(t) = 0 \quad (3)$$

با قطری سازی $R^T \Lambda R = \Gamma_{22}^{-1}K_{22}$ و ضرب رابطه (3) در R رابطه (4) بدست می‌آید:

$$R \dot{u}_2(t) + \Lambda R u_2(t) + R \Gamma_{22}^{-1}K_{21}u_1(t) = 0 \quad (4)$$

حال، با قرار دادن $v = R u_2$ و $P(t) = -R \Gamma_{22}^{-1}K_{21}u_1(t)$ ، رابطه (4) به رابطه (5) خلاصه می‌شود:

$$\dot{v}(t) + \Lambda v(t) = P(t) \quad (5)$$

که بر حسب مؤلفه‌ها به فرم رابطه (6) نوشته می‌شود:

$$\dot{v}_i(t) + \lambda_i v_i(t) = p_i(t) \quad (6)$$

دقت شود که، در حالت کلی، λ_i ها غیر صفر می‌باشند، چرا که زیر ساختار مقید شده است. رابطه (6) به صورت (7) حل می‌گردد:

$$v_i(t) = \int_0^t \exp(-\lambda_i(t-s)) p_i(s) ds \quad (7)$$

اگر بسط $p_i(s)$ به عنوان سری تیلور نوشته شده:

$$p_i(s) = p_i(t) + \dot{p}_i(t)(s-t) + \frac{1}{2} \ddot{p}_i(t)(s-t)^2 + \dots \quad (8)$$

و در رابطه (7) جایگذاری گردد، رابطه (9) به دست می‌آید:

$$v_i(t) = p_i(t) \int_0^t \exp(-\lambda_i(t-s)) ds + \dot{p}_i(t) \int_0^t \exp(-\lambda_i(t-s)) (s-t) ds + \frac{1}{2} \ddot{p}_i(t) \int_0^t \exp(-\lambda_i(t-s)) (s-t)^2 ds + \dots \quad (9)$$

با ساده‌سازی انتگرال‌ها با دقت در این نکته که $\exp(-\lambda_i t)$ برای زمان‌هایی قابل مقایسه با زمان رهاش درجات آزادی اصلی به سمت صفر میل می‌کند، رابطه (10) و معادل برداری آن (11) حاصل می‌گردد:

$$v_i(t) = \lambda_i^{-1} P_i(t) - \lambda_i^{-2} \dot{p}_i(t) + \lambda_i^{-3} \ddot{p}_i(t) + \dots \quad (10)$$

$$v(t) = \Lambda^{-1} P(t) - \Lambda^{-2} \dot{P}(t) + \Lambda^{-3} \ddot{P}(t) + \dots \quad (11)$$

این رابطه معادل با عبارت (12) می‌باشد:

$$u_2(t) = -K_{22}^{-1} K_{21} u_1(t) + K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21} \dot{u}_1(t) - K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21} \ddot{u}_1(t) + \dots \quad (12)$$

مطالعات بسیاری در زمینه درشت‌دانه‌سازی صورت گرفته است [2,1]. از جمله، مقاله نویسنده و همکاران [3] که در آن یک روش درشت‌دانه‌سازی برای سیستم‌های خطی در زمینه دینامیک نیوتنی¹ یا لنجوبنی² معرفی شده است. سیستم‌های مذکور معمولاً در تحلیل پروتئین‌ها [4-7]، آنالیز مود نرمال³ [8-13] و مدل‌های شبکه ارتجاعی⁴ [14-22] مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور خاص، آنالیز مود نرمال در پیش‌بینی تغییرات ساختاری⁵ پروتئین‌ها [23-25]، اصلاح داده‌های مربوط به آزمایشات بلورنگاری پرتو X⁶ و طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته⁷ [26,27] به کار می‌رود. همچنین برای توصیف تغییرات ساختاری پروتئین‌ها معمولاً از روش مدل شبکه ارتجاعی استفاده می‌شود که در آن پروتئین‌ها به صورت مجموعه‌ای از ذرات متصل به یکدیگر بوسیله فنرهای خطی مدل می‌گردد [14-16,28,29].

مفهوم درشت‌دانه‌سازی همچنین در تحلیل سیستم‌های دینامیکی با استفاده از روش اجزا محدود، به صورت متراکم سازی⁸ نمود پیدا می‌کند. مطالعات گسترده‌ای در زمینه متراکم سازی استاتیکی و دینامیکی صورت گرفته است که در آنها جهت کاهش هزینه محاسبات، درجات آزادی سیستم کاهش می‌یابد [30-33]. تفاوت عمده آنها با سیستم بیومولکول‌ها این است که در آنها بر خلاف محیط بیولوژیکی رژیم دینامیکی لزوماً فوق میرا نمی‌باشد.

پاره‌ای از مطالعات نشان داده است که رفتار دینامیکی سیستم‌ها در مدل درشت‌دانه، با استفاده از نیروها و جابجایی‌های (در حالت کلی مختصات) تجمعی بهتر بیان می‌گردد [34,35]. بدین منظور در این مقاله، روش درشت‌دانه‌سازی ارائه شده توسط نویسنده و همکاران جهت استفاده از مختصات مرکز جرم و مرکز مقاومت هیدرودینامیکی باقی‌مانده‌ها تعمیم داده می‌شود. به طور خاص، با شروع از یک مدل اتمی کامل خطی از پروتئین، که با استفاده از آنالیز مود نرمال استاندارد تهیه شده است، درشت‌دانه‌سازی پروتئین برحسب مختصات مرکز جرم صورت می‌گیرد. سپس این مدل جهت تقریب ویژگی‌های ارتعاشی پروتئین از جمله طیف رهاش⁹ آن استفاده می‌گردد.

ادامه این مقاله با ساختار زیر ارائه شده است: در بخش 2، خلاصه‌ای از روش درشت‌دانه‌سازی برحسب مختصات اتمی بیان می‌گردد. در بخش 3، این روش به حالت مختصات تجمعی و به طور خاص مرکز جرم باقی‌مانده‌ها¹⁰، تعمیم می‌یابد. در بخش 4، از این روش برای تحلیل طیف رهاش یک مجموعه از پروتئین‌ها استفاده شده و نهایتاً در بخش 5 جمع بندی و نتیجه‌گیری ارائه می‌گردد.

2- درشت‌دانه‌سازی بر حسب مختصات اتمی

یک سیستم براونی خطی¹¹ با N درجه آزادی تحت اثر نیروهای به کندی متغیر را در نظر بگیرید. این سیستم برای مدل‌سازی پروتئین‌ها تحت شرایطی مشابه با آزمایش میکروسکوپ نیروی اتمی¹² مفید می‌باشد. کلمه "کندی" متضمن این نکته است که نیروها تابع همواری¹³ از زمان در مقیاس

¹ Newtonian

² Langevin

³ Normal Mode Analysis

⁴ Elastic Network Models

⁵ Conformational changes

⁶ X-ray crystallography

⁷ Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy

⁸ Condensatin

⁹ Relaxation spectrum

¹⁰ Residues

¹¹ Brownian Linear System

¹² AFM

¹³ Smooth function

البته باید دقت کرد که ماتریس اصطکاک ایجاد شده در حالت کلی قطری نیست. بنابراین می‌توان از پروسه عنوان شده در بخش قبل برای درشت‌دانه‌سازی سیستم از طریق حذف مختصات تجمعی Q_2 بر حسب مختصات تجمعی Q_1 استفاده کرد. نکته قابل ذکر اینکه انتخاب Q_2 اثری روی معادلات درشت‌دانه‌سازی شده حرکت ندارد و در نتیجه هر Q_2 دلخواهی که L را معکوس پذیر سازد می‌توان به کار برد. در ادامه این مقاله، فرض می‌گردد Q_2 همان u_2 در نظر گرفته شود. بدین ترتیب L به فرم (16) در می‌آید:

$$L = \begin{bmatrix} L_1 \\ 0 & I \end{bmatrix} \quad (16)$$

که در آن $Q_1 = L_1 u$ و I ماتریس همانی با بعد $n - 1$ می‌باشد. دو انتخاب مرکز جرم و مرکز مقاومت هیدرودینامیکی⁵ باقی‌مانده‌ها برای مختصات تجمعی در نظر گرفته شده و روش اعمال درشت‌دانه‌سازی بر آن اساس شرح داده می‌شود.

در حالت مختصات مرکز جرم فرض می‌گردد مختصات مرکز جرم باقی‌مانده‌ها به عنوان درجات آزادی تجمعی Q_1 در نظر شده است. لذا مؤلفه α (α می‌تواند x ، y یا z باشد) از مختصات مرکز جرم برای باقی‌مانده m بدست می‌آید:

$$q_{m,\alpha} = \frac{\sum_{j=1}^{N_m} u_{j,\alpha} m_j}{\sum_{j=1}^{N_m} m_j} \quad (17)$$

برای بدست آوردن مختصات مرکز هیدرودینامیکی [36] هر باقی‌مانده، با توجه به وجود حالت فوق میرا⁶ فرض می‌گردد که Γ قطری بوده و آرایه‌های آن γ_i ، یعنی اصطکاک هر اتم مجزا، از فرمول استوکس⁷ بدست می‌آید.

$$\gamma_i = 6\pi\eta a_i \quad (18)$$

در این رابطه a_i شعاع هیدرودینامیکی مؤثر اتم i و η ویسکوزیته آب می‌باشد. این شعاع برابر با یک چهارم شعاع واندروالس اتم در نظر گرفته شده است تا مانع هم‌پوشانی و تداخل ذرات گردد. بر این اساس مختصات مرکز مقاومت هیدرودینامیکی هر باقی‌مانده از رابطه (19) بدست خواهد آمد:

$$r_{\gamma,\alpha} = \frac{\sum_{j=1}^{N_m} u_{j,\alpha} \gamma_j}{\sum_{j=1}^{N_m} \gamma_j} = \frac{\sum_{j=1}^{N_m} u_{j,\alpha} a_j}{\sum_{j=1}^{N_m} a_j} \quad (19)$$

روابط (17) و (19) به صورت برداری به فرم (20) نوشته می‌شوند:

$$Q_{1,\alpha} = L_{1,\alpha} u_\alpha \quad (20)$$

در عبارت فوق زیرنویس α نشان می‌دهد که فقط تبدیل مؤلفه α در نظر گرفته شده است. با در نظر گرفتن هر سه مؤلفه، این معادله به راحتی به عبارت $Q_1 = L_1 u$ تبدیل می‌شود.

بدین ترتیب پس از محاسبه L_1 ، L از معادله (16) تعیین شده و درشت‌دانه‌سازی از معادله (15) آغاز می‌گردد.

4- به کارگیری روش در دینامیک ره‌ایش پروتئین‌ها

در این بخش الگوریتم معرفی شده با استفاده از هر دو مختصات تجمعی برای یک مجموعه از پروتئین‌ها اعمال شده و نتایج آن با نتایج حاصل از به کارگیری مدل با استفاده از مختصات اتمی و همچنین روش آنالیز مود نرمال مقایسه می‌گردد.

برای محاسبه ماتریس سختی K اولیه پروتئین، روش استاندارد آنالیز

نهایتاً با جایگذاری در معادله‌ی 2-الف، تقریب‌های مرتبه صفر¹، اول² و دوم³ از مدل درشت‌دانه بدست می‌آیند.

مرتبه صفر:

$$[I_{11}] \dot{u}_1(t) + [K_{11} - K_{12} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) = f_1(t) \quad (13-الف)$$

مرتبه اول:

$$[I_{11} + K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21}] \dot{u}_1(t) + [K_{11} - K_{12} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) = f_1(t) \quad (13-ب)$$

مرتبه دوم:

$$[-K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21}] \ddot{u}_1(t) + [I_{11} + K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21}] \dot{u}_1(t) + [K_{11} - K_{12} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) = f_1(t) \quad (13-ج)$$

این عبارت‌ها ویژگی‌های سیستم بوده و مستقل از مرتبه تقریب می‌باشند. به طور خاص هر سه تقریب، سختی مؤثر یکسان دارند؛ مرتبه‌های اول و بالاتر همگی اصطکاک مؤثر یکسان داشته و این روند به همین ترتیب ادامه می‌یابد.

اگر اندرکنش هیدرو دینامیکی⁴ نیز موجود باشد، ماتریس Γ متراکم خواهد بود. در این حالت بلوک‌های غیر قطری، به طور قابل ملاحظه‌ای تقریب‌ها را پیچیده می‌کنند، چرا که مشتقات مرتبه بالاتر به معادلات اضافه می‌گردد. به طور خاص، اگر $\Gamma_{12} \neq 0$ ، تقریب‌های مرتبه صفر و مرتبه اول به صورت رابطه (14) نوشته می‌شوند:

$$-\Gamma_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{21} \ddot{u}_1(t) + [I_{11} - \Gamma_{12} K_{22}^{-1} K_{21} - K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{21}] \dot{u}_1(t) + [K_{11} - K_{12} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) = f_1(t) \quad (14-الف)$$

9

$$\Gamma_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} \Gamma_{21} \ddot{u}_1(t) + [-\Gamma_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{21} + \Gamma_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21} + K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} \Gamma_{21}] \dot{u}_1(t) + [I_{11} - \Gamma_{12} K_{22}^{-1} K_{21} - K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{21} + K_{12} K_{22}^{-1} \Gamma_{22} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) + [K_{11} - K_{12} K_{22}^{-1} K_{21}] u_1(t) = f_1(t) \quad (14-ب)$$

3- درشت‌دانه‌سازی بر حسب مختصات تجمعی

انتخاب درجه آزادی اولیه در روش ارائه شده در بخش 2 تنها به مختصات اتم‌های سیستم محدود نمی‌گردد، بلکه هر مختصات تجمعی می‌تواند به عنوان درجه آزادی اولیه انتخاب گردد. به عنوان نمونه، می‌توان سیستم را به گروه‌هایی از اتم‌ها تقسیم کرده و مختصات مرکز جرم هر گروه را به عنوان مختصات تجمعی آن گروه در نظر گرفت.

فرض شود که $Q_1 = \{q_1, q_2, \dots, q_n\}$ مجموعه‌ای از مختصات تجمعی هستند که باید به عنوان درجات آزادی اولیه در نظر گرفته شود. برای این کار، ابتدا مختصات دلخواه دیگری مانند $Q_2 = \{q_{n+1}, q_{n+2}, \dots, q_N\}$ به نحوی تعریف می‌گردد که $Q = \{Q_1, Q_2\}$ از طریق تبدیل خطی مستقل از زمان $Q = Lu$ با مختصات اولیه u مرتبط باشد. در واقع تنها هدف از معرفی Q_2 ، حصول اطمینان از معکوس پذیر شدن ماتریس L می‌باشد. با استفاده از $u = L^{-1} Q$ در رابطه (1)، معادله حرکت بر حسب متغیرهای تجمعی Q به صورت رابطه (15) بدست می‌آید:

$$\Gamma L^{-1} \dot{Q}(t) + K L^{-1} Q(t) = f(t) \quad (15)$$

ساختار این رابطه مشابه با رابطه (2) است، با این تفاوت که حاوی یک ماتریس اصطکاک جدید ΓL^{-1} و یک ماتریس سختی جدید $K L^{-1}$ می‌باشد.

¹ Zeroth order

² First order

³ Second order

⁴ Hydrodynamic Interaction

⁵ Hydrodynamic center of reaction

⁶ Overdamped

⁷ Stokes' formula

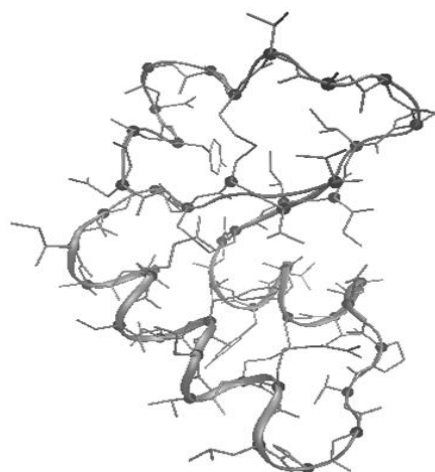


Fig. 1- a Positions of α -carbons (solid circles) are considered as the master degrees of freedom in Crambin (pdb code 1CRN)

شکل 1- a مختصات اتمهای کربن آلفا (دایره توپر) در پروتئین کرمبین (کد: 1CRN) به عنوان درجات آزادی اولیه در نظر گرفته شده است.

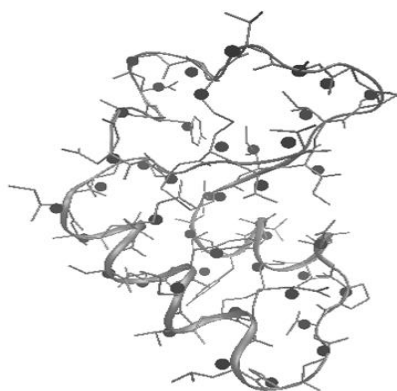


Fig. 1- b Center of masses of all individual residues (solid circles) are considered as the master degrees of freedom in Crambin (pdb code 1CRN)

شکل 1- b مختصات مرکز جرم باقی مانده‌ها (دایره توپر) در پروتئین کرمبین (کد: 1CRN) به عنوان درجات آزادی اولیه در نظر گرفته شده است.

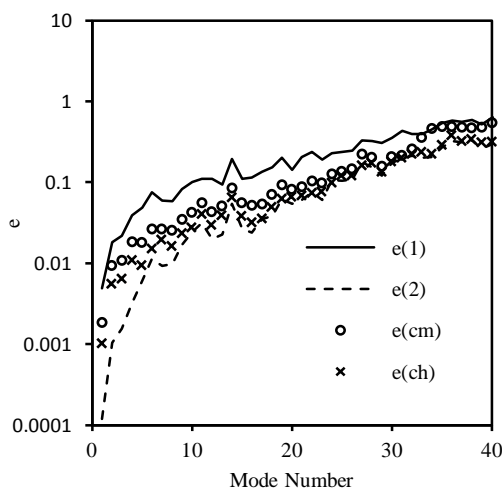


Fig. 2 Errors in the 40 slowest relaxation rates computed with different models.

شکل 2 خطای محاسبه شده در چهل مود رهایش اول در مدل‌های مختلف

مود نرمال [8-11] با استفاده از نرم‌افزار دینامیک مولکولی تینکر¹ [37] با میدان نیروی چارم² 27² [38] استفاده شده است. بدین ترتیب که ابتدا انرژی پتانسیل پروتئین کمینه می‌گردد. سپس در مختصات مربوط به انرژی کمینه، ماتریس سختی یا هشن³ از طریق مشتق مرتبه دوم انرژی نسبت به بردار مکان به دست می‌آید. برای محاسبه دینامیک سیستم، حالت فوق میرا در نظر گرفته شده و از اندرکنش هیدرو دینامیکی صرف‌نظر شده است. فرض شده است که Γ قطری بوده و آرایه‌های آن γ_i ، یعنی اصطکاک هر اتم مجزا، از فرمول استوکس⁴ بدست می‌آید.

در این مطالعه، توجه بر محاسبه ویژگی‌های طیفی پروتئین بوده و لذا در $f = 0$ در نظر گرفته می‌شود؛ بدین معنی که موده‌های رهایش⁵ سیستم، که حل معادله‌ی به فرم $u(t) = v \exp(\lambda t)$ هستند، مطلوب می‌باشند. در این معادله، λ و v به ترتیب مقادیر ویژه و بردارهای ویژه سیستم هستند. لذا، $-\lambda$ به عنوان نرخ رهایش⁶ و $-1/\lambda$ زمان رهایش برای یک مود رهایش خاص تعبیر می‌گردد.

به عنوان اولین مثال، پروتئین کرمبین (با کد 1CRN) با 46 باقی‌مانده و 642 اتم در نظر گرفته می‌شود (شکل 1). سه مدل متفاوت از پروسه درشت‌دانه‌سازی در نظر گرفته شده که در اولی، مختصات اتم‌های کربن آلفا به عنوان درجات آزادی اصلی در نظر گرفته شده است که این روش در مطالعات مربوط به درشت‌دانه‌سازی مرسوم می‌باشد [16, 39, 40]. در مدل دوم و سوم، به ترتیب مجموعه مختصات‌های مراکز جرم و مراکز مقاومت هیدرو دینامیکی باقی مانده‌ها به عنوان درجات آزادی اولیه در نظر گرفته شده است. در هر سه مدل، سیستم درشت‌دانه‌سازی شده، 138 مود رهایش دارد که از آنها 6 مود مربوط به حرکت صلب با نرخ رهایش صفر می‌باشد. برای مقایسه طیف رهایش مدل اتمی کامل با مدل درشت‌دانه، از معیار زیر برای محاسبه خطای تقریب استفاده شده است:

$$e^{(i)} = \left| \frac{\lambda^{(i)} - \lambda}{\lambda} \right| \quad (21)$$

که در آن i مرتبه تقریب می‌باشد. خطاهای زیادی در تقریب مرتبه صفر در هر دو مدل رخ می‌دهد، زیرا در این مرتبه از تقریب اصطکاک درجات آزادی وابسته در مدل درشت‌دانه‌سازی شده به حساب نمی‌آید [3]. از این رو، نتایج این مرتبه از تقریب در این مقاله ارائه نمی‌گردد.

در شکل 2 خطاهای متناظر با تقریب‌های مرتبه اول و دوم برحسب مختصات اتمی با $e^{(1)}$ و $e^{(2)}$ و خطاهای متناظر با تقریب‌های مرتبه اول برحسب مختصات مرکز جرم و مرکز مقاومت هیدرو دینامیکی با $e^{(cm)}$ و $e^{(ch)}$ مشخص شده‌اند. همان‌گونه که در شکل دیده می‌شود، افزایش دقت تقریب از مرتبه اول به مرتبه دوم دقت را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. با این وجود، باید توجه داشت که این امر هم‌زمان موجب افزایش هزینه محاسبات و ایجاد ماتریس جرم منفی غیر فیزیکی می‌گردد. لیکن با در نظر گرفتن تنها مرتبه اول تقریب در مختصات تجمعی، با وجود سادگی مدل و فیزیکی بودن آن، خطاها به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. همچنین ملاحظه می‌گردد که دقت تقریب مرتبه اول در مدل درشت‌دانه با در نظر گرفتن مختصات مرکز مقاومت هیدرو دینامیکی باقی‌مانده‌ها خطای کمتری نسبت به مدل با مختصات مرکز جرم باقیمانده‌ها دارد.

¹ TINKER

² CHARMM27

³ Hessian

⁴ Stokes' formula

⁵ Relaxation mode

⁶ Relaxation rate

جدول 1 تعداد مود رهایش که با استفاده از تقریب‌های مرتبه اول و دوم در مختصات اولیه و تقریب مرتبه اول در مختصات مرکز جرم با دقت پیش بینی شده اند.

Table 1 Number of relaxation modes accurately captured by different approximations using atom coordinates and center of mass coordinates.

تعداد مودهای پیش‌بینی شده با ضریب انطباق بیش از 0.9

کد	تعداد	تقریب مرتبه اول		تقریب مرتبه دوم	تقریب مرتبه اول
		مختصات مرکز	مختصات مرکز جرم		
1L2Y	20	5	5	7	7
2ERL	40	10	7	8	5
1P9G	40	6	6	4	3
1CRN	46	21	20	20	13
1IRO	53	21	21	25	15
5PTI	58	17	16	12	8
1C9O	66	19	19	16	5
1UBQ	76	20	20	20	14

وجود نتایج نزدیک دو مختصات تجمعی در نظر گرفته شده، مختصات مرکز مقاومت هیدرودینامیکی ا گزینه مطلوبتری برای درشت‌دانه‌سازی می‌باشد.

5- نتیجه‌گیری

در این مقاله، یک روش درشت‌دانه‌سازی سیستم خطی بر حسب مختصات تجمعی ارائه گردید. این روش مبتنی بر به‌کارگیری یک تبدیل خطی برای نوشتن معادلات بر حسب مختصات تجمعی می‌باشد. از دو مختصات مرکز جرم و مرکز مقاومت هیدرو دینامیکی باقی‌مانده‌های پروتئین بدین منظور استفاده شده، با تقسیم درجات آزادی به اولیه و ثانویه درشت‌دانه‌سازی سیستم صورت گرفته و ماتریس‌های سختی و اصطکاک مؤثر محاسبه گردید.

روش مذکور برای پیش‌بینی نرخ رهایش و مودهای رهایش مجموعه‌ای از پروتئین‌ها مورد استفاده قرار گرفته و نشان داده شد مدل جدید در عین سادگی به خوبی می‌تواند این مودها را تخمین بزند.

همچنین مشاهده گردید که در اغلب موارد، تقریب مرتبه اول روش جدید به خوبی تقریب مرتبه دوم در مختصات اتمی، که بسیار زمان‌بر است، می‌باشد. روش ارائه شده در این مطالعه، که کارایی مطلوب آن در یک مدل درشت‌دانه‌سازی خاص مشاهده گردید، می‌تواند مبنایی برای استفاده از مختصات تجمعی در سایر روش‌های درشت‌دانه‌سازی مانند مدل‌های شبکه ارتجاعی باشد.

این روش قابلیت تعمیم به سیستم‌هایی غیر از حالت فوق میرا که در این مقاله انجام شد را دارد. در این موارد که مهمترین کاربرد آنها سرعت بخشیدن به آنالیز فرکانس در روش اجزا محدود می‌باشد، اثر جرم هر ذره نیز در روابط باید در نظر گرفته شود. پیش‌بینی می‌گردد که در نظر گرفتن مختصات تجمعی در آن حالت نیز به افزایش دقت پیش‌بینی فرکانس‌های یک سیستم دینامیکی بیانجامد.

6- منابع

- [1] G. A. Voth, *Coarse-Graining of Condensed Phase and Biomolecular Systems*, Boca Raton, CRC Press, 2009.
- [2] V. Tozzini, Coarse-grained models for proteins, *Current Opinion in Structural Biology*, Vol. 15, No. 2, pp. 144-150, 2005.
- [3] R. Soheilifard, D. E. Makarov, G. J. Rodin, Rigorous coarse-graining for the dynamics of linear systems with applications to relaxation dynamics in proteins, *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 135, No 5, p. 054107, 2011.
- [4] B. R. Brooks, D. Janezic, M. Karplus, Harmonic analysis of large systems. I. Methodology, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 16, No. 12, pp. 1522-1542, 1995.

برای ارزیابی بیشتر دقت مدل ارائه شده، نحوه پیش‌بینی مودهای رهایش پروتئین مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ارزیابی کیفیت تقریب $v^{(i)}$ در مود v از مدل اولیه، لازم است که ابعاد v کاهش یابد به نحوی که هر دو بردار بعد یکسانی داشته باشند. بدین منظور بردار مود کاهش یافته \bar{v} از طریق (الف) حذف مؤلفه‌های متناظر با درجات آزادی وابسته و (ب) یک کردن این بردار کاهش یافته ایجاد می‌گردد. کیفیت تقریب برحسب ضریب تطابق χ اندازه‌گیری می‌شود.

$$\chi^{(i)} = |\bar{v} \cdot v^{(i)}| \quad (22)$$

ضریب تطابق $\chi = 1$ بیانگر تطابق ایده‌آل می‌باشد. دقت گردد که برای تقریب‌های مرتبه دوم و بالاتر، بایستی مؤلفه‌های مربوط به رشد نمایی در $v^{(i)}$ نیز کاهش یافته و بردار یک گردد. در شکل 3، ضرایب تطابق برای 40 مود رهایش غیر صفر اولیه از پروتئین کرمبین در هر سه مدل رسم شده است.

مطابق شکل، تقریب مرتبه اول در مختصات اتمی تنها 13 مود اول را به خوبی پیش‌بینی می‌کند، حال آنکه با استفاده از تقریب مرتبه دوم، تعداد 20 مود به دقت تخمین زده می‌شود. نکته قابل توجه اینکه با در نظر گرفتن مختصات مرکز جرم، تقریب مرتبه اول به تنهایی 20 مود اول را به دقت پیش‌بینی می‌کند. در مختصات مرکز مقاومت هیدرودینامیکی، این مقدار به 21 مود افزایش می‌یابد که این نشان دهنده کارایی نسبتاً مطلوب‌تر مدل اخیر می‌باشد.

مشاهده صورت گرفته برای مورد خاص کرمبین برای سایر پروتئین‌ها نیز معتبر است. در جدول 1 این نتایج برای 8 پروتئین مختلف به طور خلاصه ارائه شده است. در این جدول تعداد مود تخمین زده شده با ضریب تطابق بیش از 0.9 برای مرتبه‌های مختلف تقریب در هر سه مدل آمده است. ملاحظه می‌گردد که تعداد مودهای پیش‌بینی شده با تغییر تقریب از مرتبه اول به مرتبه دوم افزایش می‌یابد. همچنین مختصات تجمعی پاسخ مدل را به خوبی بهبود می‌بخشد و حتی در اغلب موارد، تقریب مرتبه اول در مختصات تجمعی، بهتر از تقریب مرتبه دوم در مختصات اتمی می‌باشد. این امر با توجه سادگی مدل مرتبه اول، استفاده از این مدل را در تخمین مودهای اولیه پروتئین بسیار توجیه‌پذیر و مؤثر می‌نماید. همچنین ملاحظه می‌گردد که با

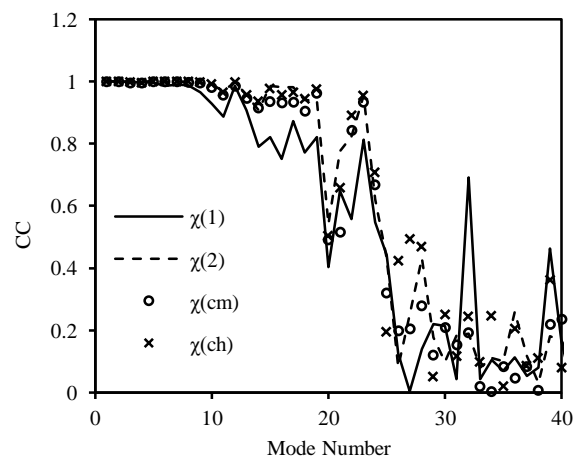


Fig. 3 Correlation coefficients (CC) for the eigenmodes corresponding to the first 40 non-zero relaxation rates of crambin using different approximations

شکل 3 ضریب تطابق محاسبه شده در چهل مود رهایش غیر صفر اول در مدل‌های مختلف برای کرمبین

- Network Model, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 320, No. 5, pp. 1011-1024, Jul, 2002.
- [25] J. G. Su, X. M. Han, X. Zhang, Y. X. Hou, J. Z. Zhu, Y. D. Wu, Analysis of Conformational Motions and Related Key Residue Interactions Responsible for a Specific Function of Proteins with Elastic Network Model, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, No. just-accepted, pp. 1-41, 2015.
- [26] A. Kidera, N. Go, Normal mode refinement: crystallographic refinement of protein dynamic structure. I. Theory and test by simulated diffraction data, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 225, No. 2, pp. 457-75, May 20, 1992.
- [27] A. Kidera, K. Inaka, M. Matsushima, N. Go, Normal mode refinement: crystallographic refinement of protein dynamic structure. II. Application to human lysozyme, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 225, No. 2, pp. 477-86, May 20, 1992.
- [28] W. Zheng, M. Tekpinar, Analysis of Protein Conformational Transitions Using Elastic Network Model, *Protein Dynamics: Methods and Protocols*, pp. 159-172, New York, Springer, 2014.
- [29] A. Das, M. Gur, I. Bahar, B. Roux, A simple coarse-grained model to map the transition pathway between two stable conformations using the anisotropic elastic network model, *Biophysical Journal*, Vol. 104, No. 2, pp. 35a-36a, 2013.
- [30] R. J. Guyan, Reduction of stiffness and mass matrices, *AIAA Journal*, Vol. 3, No. 2, pp. 380, 1965.
- [31] J. Jeong, S. Baek, M. Cho, Dynamic condensation in a damped system through rational selection of primary degrees of freedom, *Journal of Sound and Vibration*, Vol. 331, No. 7, pp. 1655-1668, 2012.
- [32] D. Choi, H. Kim, M. Cho, Iterative method for dynamic condensation combined with substructuring scheme, *Journal of Sound and Vibration*, Vol. 317, No. 1, pp. 199-218, 2008.
- [33] R. Soheilifard, A hierarchical non-iterative extension of the Guyan condensation method for damped structures, *Journal of Sound and Vibration*, Vol. 344, pp. 1-13, 2015.
- [34] P. L. Freddolino, A. Y. Shih, A. Arkhipov, Y. Ying, Z. Chen, K. Schulten, Application of Residue-Based and Shape-Based Coarse-Graining to Biomolecular Simulations, *Coarse-Graining of Condensed Phase and Biomolecular Systems*, pp. 299-315, 2009.
- [35] O. Kurkuoglu, R. L. Jernigan, P. Doruker, Mixed levels of coarse-graining of large proteins using elastic network model succeeds in extracting the slowest motions, *Polymer*, Vol. 45, No. 2, pp. 649-657, 2004.
- [36] B. Carrasco, J. G. de la Torre, Hydrodynamic properties of rigid particles: comparison of different modeling and computational procedures, *Biophysical Journal*, Vol. 76, No. 6, pp. 3044-3057, 1999.
- [37] J. W. Ponder, Tinker- Software Tools for Molecular Design, Washington University School of Medicine, 2003.
- [38] A. D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchmir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiorkiewicz-Kuczera, D. Yin, M. Karplus, All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins, *Journal of Physical Chemistry B*, Vol. 102, No. 18, pp. 3586-3616, 1998.
- [39] R. D. Hills, L. Y. Lu, G. A. Voth, Multiscale Coarse-Graining of the Protein Energy Landscape, *Plos Computational Biology*, Vol. 6, No. 6, p.e1000827, 2010.
- [40] W. Zheng, A unification of the elastic network model and the Gaussian network model for optimal description of protein conformational motions and fluctuations, *Biophysical Journal*, Vol. 94, No. 10, pp. 3853-3857, May 15, 2008.
- [5] S. Hayward, A. Kitao, N. Go, Harmonicity and anharmonicity in protein dynamics: a normal mode analysis and principal component analysis, *Proteins*, Vol. 23, No. 2, pp. 177-86, Oct, 1995.
- [6] K. Hinsen, A. J. Petrescu, S. Dellerue, M. C. Bellissent-Funel, G. R. Kneller, Harmonicity in slow protein dynamics, *Chemical Physics*, Vol. 261, No. 1-2, pp. 25-37, 2000.
- [7] J. P. Ma, Usefulness and limitations of normal mode analysis in modeling dynamics of biomolecular complexes, *Structure*, Vol. 13, No. 3, pp. 373-380, 2005.
- [8] B. Brooks, M. Karplus, Harmonic dynamics of proteins: normal modes and fluctuations in bovine pancreatic trypsin inhibitor, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 80, No. 21, pp. 6571-5, 1983.
- [9] M. Levitt, C. Sander, P. S. Stern, Protein normal-mode dynamics: trypsin inhibitor, crambin, ribonuclease and lysozyme, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 181, No. 3, pp. 423-47, 1985.
- [10] D. A. Case, Normal mode analysis of protein dynamics, *Current Opinion in Structural Biology*, Vol. 4, No. 2, pp. 285-290, 1994.
- [11] K. Suhre, Y. H. Sanejouand, ElNemo: a normal mode web server for protein movement analysis and the generation of templates for molecular replacement, *Nucleic Acids Research*, Vol. 32, pp. W610-W614, 2004.
- [12] G. Yoon, J. Kwak, J. I. Kim, S. Na, K. Eom, Mechanical Characterization of Amyloid Fibrils Using Coarse-Grained Normal Mode Analysis, *Advanced Functional Materials*, Vol. 21, No. 18, pp. 3454-3463, 2011.
- [13] M. E. Dorner, R. D. McMunn, T. G. Bartholow, B. E. Calhoun, M. R. Conlon, J. M. Dulli, S. C. Fehling, C. R. Fisher, S. W. Hodgson, S. W. Keenan, Comparison of intrinsic dynamics of cytochrome p450 proteins using normal mode analysis, *Protein Science*, Vol. 24, No. 9, pp. 1495-1507, 2015.
- [14] M. M. Tirion, Large amplitude elastic motions in proteins from a single-parameter, atomic analysis, *Physical Review Letters*, Vol. 77, No. 9, pp. 1905-1908, 1996.
- [15] T. Haliloglu, I. Bahar, B. Erman, Gaussian dynamics of folded proteins, *Physical Review Letters*, Vol. 79, No. 16, pp. 3090-3093, 1997.
- [16] A. R. Atilgan, S. R. Durell, R. L. Jernigan, M. C. Demirel, O. Keskin, I. Bahar, Anisotropy of fluctuation dynamics of proteins with an elastic network model, *Biophysical Journal*, Vol. 80, No. 1, pp. 505-515, 2001.
- [17] R. Soheilifard, D. E. Makarov, G. J. Rodin, Critical evaluation of simple network models of protein dynamics and their comparison with crystallographic B-factors, *Phys Biol*, Vol. 5, No. 2, p. 026008, 2008.
- [18] A. V. Sinititskiy, G. A. Voth, Coarse-Graining of Proteins based on Elastic Network Models, *Chemical Physics*, Vol. 422, No. 30, 2013.
- [19] C. Globisch, V. Krishnamani, M. Deserno, C. Peter, Optimization of an elastic network augmented coarse grained model to study CCMV capsid deformation, *PLoS one*, Vol. 8, No. 4, pp. e60582, 2013.
- [20] M.-W. Hu, Applications of Elastic Network Model and Finite Element Analysis to Dynamics of Macromolecules, 2013.
- [21] M. H. Kim, B. H. Lee, M. K. Kim, Robust elastic network model: Precise prediction of atomic fluctuations in protein crystal structures, *Biophysical Journal*, Vol. 108, No. 2, pp. 471, 2015.
- [22] C. Ahmadi Toussi, R. Soheilifard, Evaluating elastic network models in prediction of conformational changes of proteins, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 16, No. 1, pp. 81-88, 2016. (in Persian)
- [23] F. Tama, Y. H. Sanejouand, Conformational change of proteins arising from normal mode calculations, *Protein Engineering*, Vol. 14, No. 1, pp. 1-6, Jan, 2001.
- [24] M. Delarue, Y. H. Sanejouand, Simplified normal mode analysis of conformational transitions in DNA-dependent polymerases: the Elastic