

ARAŞTIRMA MAKALESİ /RESEARCH ARTICLE

**MULTİKANONİK SİMÜLASYON YÖNTEMİ İLE PEPTİDLERİN ENERJİ YÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Handan ARKIN¹

ÖZ

Biyolojik makromoleküllerin bilgisayar simülasyonlarında, fiziksel niceliklerin değerlendirilmesi ve yapısal özelliklerinin anlaşılması, sistemin sahip olduğu konfigürasyon uzayının ne kadar kapsamlı tarandığına bağlıdır. Son yıllarda bir hayli ilerleme kaydedilmesine rağmen karmaşık sistemlerin enerji yüzeylerinin topografisinin bulunması ve düşük enerji konformasyonlarının tümünün ortaya çıkarılması güncel araştırma konularındandır. Multikanonik simülasyon yöntemi ile tek bir simülasyondan tüm sıcaklık bölgelerindeki sistemin davranışlarını değerlendirmek mümkün olduğundan, seçilen peptidin istenen termodinamik nicelikleri hesaplanmış ve sistemin enerji yüzeyinin topografisi ortaya çıkarılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Multikanonik simülasyon, Peptidler, Enerji yüzeyi.

**INVESTIGATION OF ENERGY SURFACE OF PEPTIDES BY MULTICANONICAL
SIMULATION METHOD**

ABSTRACT

The evaluation of physical quantities and the structural properties of biological macromolecules by computer simulations depend on how efficiently the configuration spaces of the systems are studied. In spite of the advancements, investigation of the topography of energy surfaces and the whole spectrum of low energy microstates of complex systems are considered between the research topics of increasing interest. Since the behaviour of the system at all temperatures can be determined from one single simulation with multicanonical simulation method, the desired thermodynamical quantities were evaluated and the topographies of the energy surface are given.

Keywords: Multicanonical simulation, Peptides, Energy landscape.

¹ Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Fizik Mühendisliği Bölümü, 06800 Beytepe /Ankara
E-posta: handan@hacettepe.edu.tr, **Fax:** + 90 312 2992037

1. GİRİŞ

Polipeptidler ve proteinler gibi makromoleküller, biyolojik aktiviteye sahip olan özel üç boyutlu yapılarına ancak katlanarak (folding) ulaşırlar. Peki proteinler yanlış katlanırlarsa ne olur? Alzheimer gibi, cystic fibros gibi ve daha birçok kanser çeşidi proteinlerin bu yanlış katlanmalarından olmaktadır. Bu sebeple, teorik veya deneysel olarak proteinin katlanma mekanizmasının belirlenmesi yani enerji yüzeyinin incelenmesi ve üç boyutlu doğal yapısının tayini yapısal biyolojinin en önemli amaçlarından biridir (Vasquez vd., 1994; Scheraga, 1994).

Proteinlerinin atomik etkileşmeleri, temel olarak empirik potansiyel enerji fonksiyonu ile modellenmektedir. Binlerce atom içeren bu sistemlerde sadece bir enerji hesabı bile bu durumda birçok terimin hesaplanmasını dolayısıyla güçlü bilgisayar hesaplarını gerektirmektedir. Güçlü teknikler geliştirilmeden yapılan simülasyonlar hem çok fazla zaman alırken aynı zamanda limitli sayıda konfigürasyon örneklemeyle istenen fiziksel nicelikler hakkında bilgi vermektense uzaktır. Bunun yanı sıra, protein ve peptidlerin düşük enerji durumları birbirinden yüksek enerji bariyerleri ile ayrılmış olduğundan, birçok enerji minimumundan gelen bilgileri değerlendirmek veya serbestlik derecesi çok yüksek sistemlerin kararlı konformasyonlarını belirlemek zordur (Hansmann ve Okamoto, 1999a,1999b). Protein katlanma problemi, engebeli bir enerji yüzeyinde denge-dışı dinamik çalışmasını içermektedir. Bu yüzden efektif konformasyonel tarama algoritmaları geliştirmek son derece önemlidir.

Protein ve peptidlerin üç boyutlu yapılarını belirlemek üzere yapılan simülasyon çalışmalarında global enerji minimumunun ve sistemin enerji yüzeyinin topografisinin çok büyük önemi vardır. Global enerji minimumu proteinin doğal yapısına karşılık gelmektedir.

Özellikle düşük sıcaklıklarda, bilinen geleneksel Monte Carlo (MC) ve Moleküler Dinamik simülasyonları yerel minimumlardan birine takılıp kaldığından ve konformasyon uzayının sadece küçük bir kısmını örneklediğinden (sonsuz sayıda simülasyon adımı yapılmasına rağmen) fiziksel niceliklerin hesaplanması ve sistemin global minimumunun bulunması çok zordur.

Bahsedilen tüm bu zorluklara karşın, çok sayıda güçlü simülasyon algoritmaları önerilmekte (Hansmann ve Okamoto, 1999a,1999b; Mitsutake vd., 1998; 1999; 2001) ve protein katlanma probleminin çözüm getirilmeye çalışılmaktadır. Önerilen algoritmaların ortak özelliği, Boltzmann olasılığının dışına çıkılarak potansiyel enerji uzayında rasgele yürüyüş (random walk) sağlamalarıdır. Bu rasgele yürüyüş enerji bariyerlerinden kurtularak, konformasyon uzayında çok daha geniş alanları tarama olanağı vermektedir.

Son zamanlarda önerilen en güçlü simülasyon tekniği Multikanonik Monte Carlo yöntemidir (Berg ve Neuhaus, 1992; Berg ve Çelik, 1992, Berg, 1998). Global güncelleme yöntemlerinden olan multikanonik simülasyon yöntemi fizikte, kimyada ve biyolojide çok geniş uygulama alanlarına sahiptir. Çok geniş bir sıcaklık aralığında sistemi değerlendirmeye olanak tanıdığından spin camları, birinci derece faz geçişleri, heliks-coil faz geçişi ve protein katlanma problemlerinde kullanılan efektif bir simülasyon yöntemidir.

Bundan sonraki bölümde Multikanonik yöntem, arkasından da simülasyon çalışmaları anlatılacak ardından da sonuç bölümü yer alacaktır.

2. MULTIKANONİK YÖNTEM

Bu yöntem, her sistem için önceden bilinmeyen bir parametrisasyon ile enerji uzayında sabit bir olasılık dağılımının oluşturulmasını gerektirir. Fiziksel çok sayıda alanında uygulamaya açık olan multikanonik yöntem bazı ferromagnetizma ve spin camı modellerinde test edilmiştir (Berg ve Çelik, 1992).

Bu yöntemin en büyük avantajı, belli bir sıcaklık aralığında örnekleme yaptığından, tek bir simülasyon ile istenilen sıcaklıktaki termodinamik niceliklerin hesaplanmasına olanak vermesidir (Berg vd., 1994).

En yoğun olarak kullanılan klasik tekniklerden Monte Carlo tekniğinde (kanonik küme) sistemin olası konfigürasyonlarının örnekleme Boltzmann olasılık fonksiyonuna göre yapılır. Boltzmann olasılık fonksiyonu,

$$P^B(x) = \exp(-E_x / k_B T) / Z \quad (1)$$

şeklinde verilir. $P^B(x)$, x konformasyonunun olasılığı, E_x bu konformasyonun enerjisi, Z üleşim fonksiyonudur.

Multikanonik kümede ise E enerjili bir x konformasyonunun olasılığı,

$$P^{MU}(x) = \frac{1}{L} \exp(-S(E)/k_B) \quad (2)$$

ifadesi ile verilmektedir. Burada L sistemin farklı enerji düzeylerinin sayısıdır.

Herhangi bir E enerjisi için bu olasılık ,

$$P^{MU}(E) = n(E) \omega^{mu} = n(E) \frac{1}{L} \quad (3)$$

şeklinde verilir. Bu ifade, tüm enerjilerin eşit olasılıklı olduğunu göstermektedir.

Ancak ω^{mu} (durum yoğunluğu) önceden bilinmemektedir ve rekursif bir bağıntı ile hesaplanması gerekir.

Öncelikle ΔE aralıklarıyla enerji L-2 segmente bölünür. Her bir segment i ile tanımlandığında

$$E_i - E_{i-1} = \Delta E_i > 0 \quad \mathbf{i = 2, \dots, L-1} \quad (4)$$

E_{min} ne olacağı bilinmediği için

$$E_L = +\infty \text{ ve } E_0 = -\infty \quad (5)$$

şeklinde iki segment daha tanımlanır. Sabit bir T sıcaklığında kanonik termodinamik bağıntı

$$S = (E - F) / T = E / T + k_B \ln Z \quad (6)$$

ile benzetme yapıldığında S(E) segmenti için ,

$$S_i(E) / k_B = -b_i E + a_i \quad b_i = \frac{1}{k_B T_i} \quad E_{i-1} \leq E \leq E_i \quad (7)$$

yazılabilir. a_i ise

$$a_i = \ln Z(T_i) + \text{sabit} \quad (8)$$

Bunların sonucunda multikanonik ağırlık faktörü,

$$\omega_i(x) = \exp(-b_i E_x + a_i), \quad E_{i-1} \leq E_x \leq E_i \quad (9)$$

formunu alır. Tüm enerjinin eşit olasılığa sahip olması için bilinmeyen bu iki parametrenin simülasyon sırasında rekursif bağıntı ile hesaplanması gerekir.

Rekursif hesaplamalar uygun bir T sıcaklığında kanonik kümede Monte Carlo simülasyonu ile başlar. İlk basamak simülasyon esnasında

$$b_i = \beta = \frac{1}{k_B T_i} \quad \text{ve } a_i = 0 \quad \mathbf{i = 1, \dots, L} \quad (10)$$

olarak alınır. $m=1,2,3,\dots$ basamaklarında örneklenen her bir E enerjisi için histogram H_i^m aşağıdaki bağıntıya göre

$$H_i^m = H_i^{m-1} + 1 \quad E_{i-1} \leq E \leq E_i \quad (11)$$

için oluşturulur.

Bu simülasyonlarda histogramlar

$$H_i^m \approx \int_{E_{i-1}}^{E_i} dEn(E) \omega_i^{m-1}(E) \cong n_i \omega_i^{m-1} \quad (12)$$

ile ilişkilendirilir ve tanımdan

$$n_i = \int_{E_{i-1}}^{E_i} dEn(E) \quad \text{ve} \quad n_i = \int_{E_{i-1}}^{E_i} dEn(E) \quad (13)$$

olur. Bu iki bağıntıdan anlaşılacağı üzere histogram H_i^m başlangıç değerleri tüm m için sıfırdır. (m-1)inci simülasyondan sonra ω_i^{m-1} bilindiğinden m. simülasyona tanımlanan olasılık ile geçilebilir. (m-1)'den m'e geçiş

$$\omega_i^m \approx \frac{\omega_i^{m-1}}{H_i^m} \quad (14)$$

ile orantılı olacağından

$$b_{0,i-1}^m = b_{0,i-1}^{m-1} + [\ln H_i^m - \ln H_{i-1}^m] / \Delta E_i, \quad \mathbf{i = 1, \dots, L} \quad (15)$$

eşitliğiyle olur. Diğer parametremiz a_i ise

$$a_{i-1} = a_i + (b_{i-1} - b_i) E_{i-1} \quad (16)$$

eşitliğiyle hesaplanır.

Bu şekilde histogram tekniği ile rekursif olarak multikanonik ağırlık fonksiyonu ω^{mu} 'lar hesaplanır. Bu bağıntılar literatürde en çok kullanılan rekursif bağıntıdır (Berg ve Çelik, 1992; Hansmann ve Okamoto, 1994, 1997).

3. SİMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Seçilen pentapeptid Met-enkephalin, Tyr-1-Gly-2-Gly-3-Phe-4-Met-5 olarak verilen amino asit dizilişinden oluşmaktadır. Simülasyonlarımızda neutral NH2-Grubu N-terminus olarak, neutral -COOH grubu ise C-terminus olarak peptidin iki ucuna bağlanmıştır. Enerji hesabı için kullanılan potansiyel enerji fonksiyonu E(toplam), elektrostatik enerji terimi, 12-6 Lennard-Jones terimi, hidrojen bağı terimi ve tüm atom çiftleri arasında tanımlanan torsiyon açıları için yazılan torsiyon terimlerinden oluşmaktadır:

$$E_{ECEPP/2} = E_C + E_{LJ} + E_{HB} + E_{tor}$$

$$E_C = \sum_{\langle i,j \rangle} \frac{332 q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

$$E_{LJ} = \sum_{\langle i,j \rangle} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

$$E_{HB} = \sum_{\langle i,j \rangle} \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \quad (17)$$

$$E_{tor.} = \sum_n U_n (1 \pm \cos(n_n \chi_n))$$

Bu ifadelerdeki r_{ij} , i ve j atomları arasındaki uzaklık, χ_n ise n kimyasal bağının torsiyon açısıdır. A_{ij} , B_{ij} , C_{ij} , D_{ij} , U_n ve n_n parametreleri ECEPP/2' den alınmıştır (ECEPP: Empirical Conformational Energies of Polypeptides and Proteins (Momany vd., 1975; Sippl vd., 1984; Freiberg vd., 1993)). Peptid bağdaki dihedral açı ω sabit değer 180 alınabilir veya değişken olarak serbestlik derecesine dahil edilebilir. ω ' lar sabit alınırsa sistemin serbestlik derecesini ϕ , ψ ve κ açıları oluşturmaktadır. Bağ uzunlukları ve bağ açıları sabit alınmaktadır. Ayrıca dielektrik katsayısı $\epsilon = 2$ alınmıştır (Freiberg vd., 1993a; 1993b; 1993c).

Peptidin primer amino asit dizilimi verildikten sonra, örneğin Met-enkephalin (Tyr-1-Gly-2-Gly-3-Phe-4-Met-5) için dihedral açı sayısı belirlenerek tüm açılar ilk adımda 180 alınarak simülasyona başlanmaktadır. Met-enkephalinin dihedral açı sayısı ω ' lar dahil 24 olmaktadır. ω ' lar sabit alındığında serbestlik derecesi 19'e düşmektedir. Simülasyon aşağıda verilen girdi dosyası ile başlamaktadır.

```
5NH2 CONH2      Energy: 389.034

 1 TYR  PHI  180.000 CHI1  180.000 CHI2
180.000 CHI6  180.000
   PSI  180.000
 2 GLY  OMEGA 180.000 PHI  180.000 PSI
180.000
 3 GLY  OMEGA 180.000 PHI  180.000 PSI
180.000
 4 PHE  OMEGA 180.000 PHI  180.000 CHI1
180.000 CHI2  180.000
   PSI  180.000
 5 MET  OMEGA 180.000 OMEGA 180.000 PHI
180.000 CHI1  180.000
   CHI2 180.000 CHI3 180.000 CHI4 180.000
PSI  180.000
```

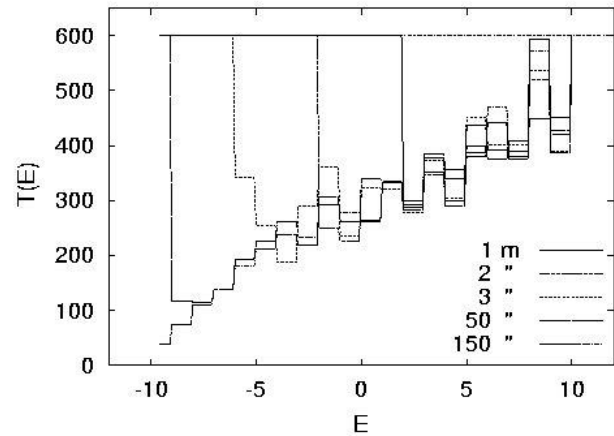
3.1 Muca parametrelerinin bulunması

Simülasyonu gerçekleştirmek istenen peptid için ilk olarak 50 K ve 600 K değerlerinde kanonik simülasyonlar yapılmıştır. Bu sıcaklıklarda elde edilen histogramlar yardımı ile enerji aralığı belirlenmiştir. Yine bu aralığın kaç enerji binine bölüneceğine yüksek sıcaklıkta yapılan kanonik simülasyonun histogramı yardımcı olmaktadır. Herbir Muca adımında konformasyondaki bir dihedral açı [-180: 180] aralığında rasgele olarak değiştirilmektedir.

Simülasyonlara tamamen rasgele başlangıç konformasyonları ile başlanmaktadır ve multikanonik yöntemin büyük avantajı olarak bir tek simülasyon ile sistemin istenen tüm sıcaklık değerlerinde bütün termodinamik büyüklükleri ve ayrıca en kararlı 3-boyutlu konformasyonu belirlenebilmektedir. Sistemin tüm dihedral açıları dolaşarak işlemin tamamlanması bir "Monte Carlo sweep" dir.

Şekil 1 ' de multikanonik parametrelerin oluşumu görülmektedir. Her 5000 "Monte Carlo sweep" de bir

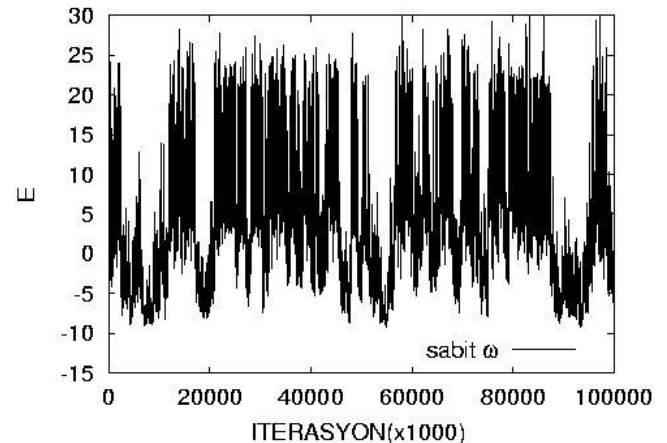
b_i ve a_i parametreleri rekürsif bağıntılarla güncellenmektedir. Bu işlem 150 kez tekrarlanmıştır ($m = 1, 150$). Görüldüğü gibi, şekil bize rekürsion bağıntıların nasıl çalıştığını vermektedir. Simülasyon bir başlangıç sıcaklığında (600 K) düzensiz fazda (disordered state) başlamaktadır. Güncellemeler sonunda basamak basamak enerji binleri doldurulmakta, yani daha düşük enerjili binlere ulaşılmaktadır. m arttıkça basamaklar aşağıya ulaşmakta, düşük sıcaklıklar eşolasılıkla taranmaya başlamaktadır. 150 x 5000 iterasyon sonunda parametreler elde edilmiştir. Şekil 2 de ise tipik bir zaman serisi görülmektedir. (Elde edilen 1000000 veriden sadece 100000 gösterilmiştir.)



Şekil 1 Muca parametrelerinin Oluşturulması.

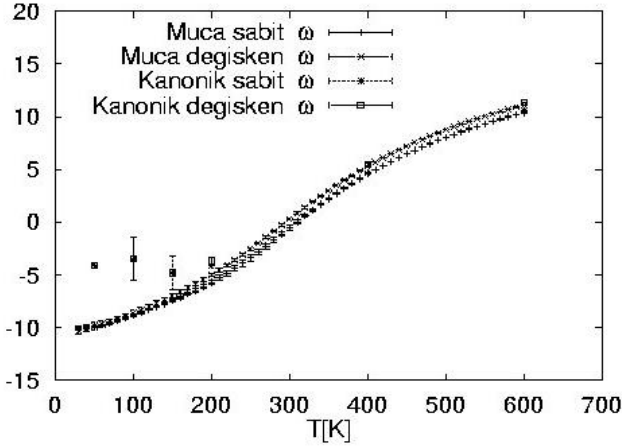
Enerji uzayında rasgele tek boyutlu hareket (random walk) sağlanmış, güncellemeler sırasında enerjinin maksimum ve minimum değerleri arasında kalan tüm enerji değerleri taranmıştır. Multikanonik ağırlık faktörleri kullanılarak kanonik termodinamik büyüklükler aşağıdaki bağıntıda verilen yeniden ağırlıklandırma tekniği ile hesaplanmıştır. Bu bağıntı ile sabit sıcaklıkta istenen bir sistemin termodinamik nicelikleri hesaplanabilir.

$$\langle A \rangle_T = \frac{\sum_i A(x_i) \omega^{-1}(E(x_i)) \exp(-\beta E(x_i))}{\sum_i \omega^{-1}(E(x_i)) \exp(-\beta E(x_i))} \quad (18)$$



Şekil 2 Met-Enkephalin peptidi için Multikanonik Simülasyondan elde edilen enerji-zaman değişimi.

Şekil 3' de enerji sıcaklığın fonksiyonu olarak gösterilmiştir. Bu termodinamik büyüklükler ağırlıklandırma tekniği ile tüm sıcaklıklarda hesaplanmıştır. Şekilde aynı zamanda kanonik simülasyonlarda bulunan beklenen değerler de gösterilmiştir. Açıkça görüldüğü gibi kanonik simülasyon gerçek enerji minimumuna ulaşmayıp yerel bir minimum değerinde takılmıştır. Bu durumla, incelediğimiz tüm peptid simülasyonlarında karşılaşılmıştır (Yaşar vd, 2002; Arkin ve Çelik, 2002). Ayrıca, kanonik simülasyonla çalışmak istenirse, her sıcaklıkta ayrı ayrı simülasyonların yapılması gereklidir.

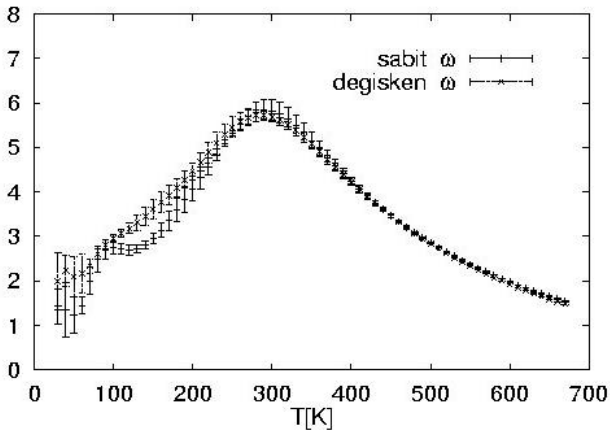


Şekil 3 Met-Enkephalin için enerjinin sıcaklığın fonksiyonu olarak değişimi.

Şekil 4 ise yine ağırlıklandırma tekniği ile

$$C_v = \frac{1}{T^2} [\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2] \quad (19)$$

yukarıda verilen bağıntı 19'a hesaplanmıştır.



Şekil 4 Met-Enkephalin için özısının sıcaklığın fonksiyonu olarak değişimi.

3.2 Enerji yüzeyinin ortaya çıkarılması

Proteinlerin düşük sıcaklıklarda enerji uzaylarının yapısını bilmek, hem konformasyonların detaylarını çalışmak (Arkin ve Çelik, 2003a; 2003b), hem de algo-

ritmanın geliştirilmesi açısından çok önemlidir (Arkin ve Çelik, 2003c; Arkin, 2004). Enerji uzayını çalışmak için bir düzen parametresi (order parameter) tanımlanmıştır. Çakışıklık (overlap) parametresi olarak adlandırılan bu parametre, bize protein ve peptid gibi sistemlerin en belirgin yapısal özelliği olan düşük sıcaklıklardaki sistemin dejenereliğini ve pekçok enerji vadisinin varlığını açıkça ortaya koymakta yararlı bir gösterge niteliği taşır. Konfigurasyon uzayındaki dağılımları düzen parametresi ve enerjiye karşı gösteren üç boyutlu histogramlar elde edilebilir (Arkin ve Çelik, 2003b). Böylelikle sistemin enerji yüzeyinin tüm özelliklerini görmek, tipik yapısını ortaya çıkarmak mümkün olmuştur. Bu bilgi protein ve peptid gibi çelişkili sınır şartları içeren sistemlerin simülasyonunda tüm enerji uzayını tarayacak, tüm vadileri örnekleyecek ve aynı zamanda hız kazandıracak algoritmaların dizaynı açısından çok önemli katkılar sağlamaktadır.

Referans alınan bir konformasyonun diğer konformasyonlara yakınlık derecesini ifade eden düzen parametresi niceliği şu şekilde tanımlanmaktadır (Hansmann ve Onuchic, 2001; Hansmann vd., 1998).

$$OP = 1 - \frac{1}{90n_F} \sum_{i=1}^{n_F} / \alpha_i^{(t)} - \alpha_i^{(RS)} / \quad (20)$$

Bu ifadede nF dihedral açılardan sayısı; α_i^{RS} referans olarak alınan konformasyona ait dihedral açılar, α_i^t ise alınan konformasyona ait açılardır.

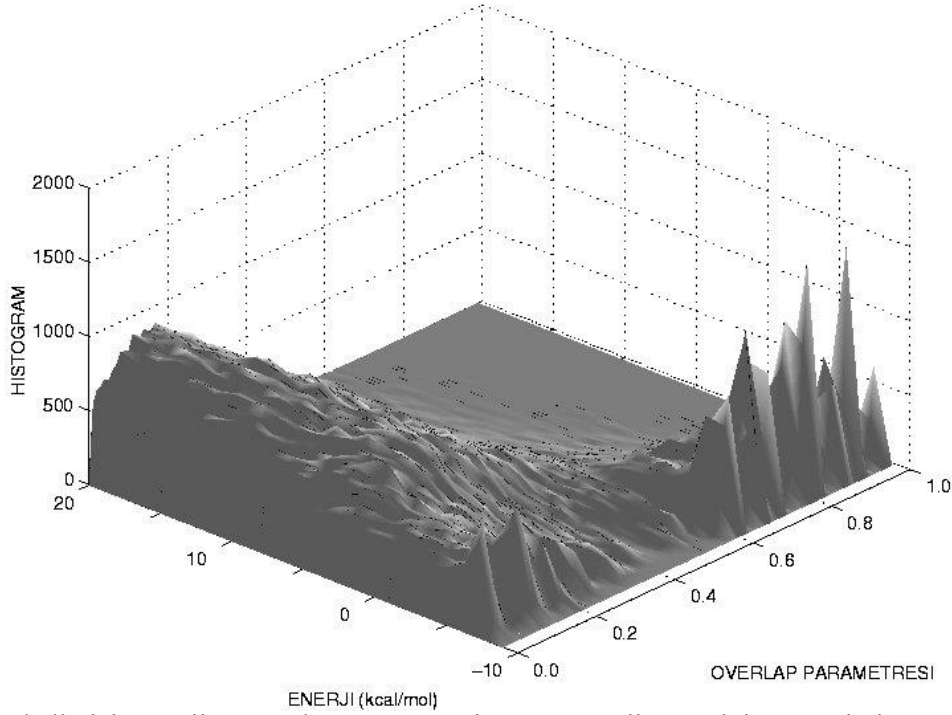
$\alpha_i^t - \alpha_i^{RS}$ niceliği daima [-180:180] arasında olduğundan, düzen parametresi daima

$$-1 \leq OP < 1 \quad (21)$$

aralığında olur.

Şekil 5' de overlap-enerji histogramı üç boyutlu olarak verilmiştir. Overlap parametresi Met-Enkephalin simülasyonunda Met-Enkephalin için bulunan -10.75 kcal/mol enerji değerine sahip global enerji minimumu ile hesaplanmıştır. Yüksek sıcaklıklarda gausiyen olarak görülen enerji yüzeyi düşük sıcaklıklara gidildikçe kanallara ayrılmakta ve spin camı yapısı (glassy yapı) ortaya çıkmaktadır. Protein ve peptid gibi sistemlerin en belirgin yapısal özelliği olan düşük sıcaklıklardaki sistemin dejenereliği ve pekçok enerji vadisinin varlığı bu resimde açıkça görülmektedir.

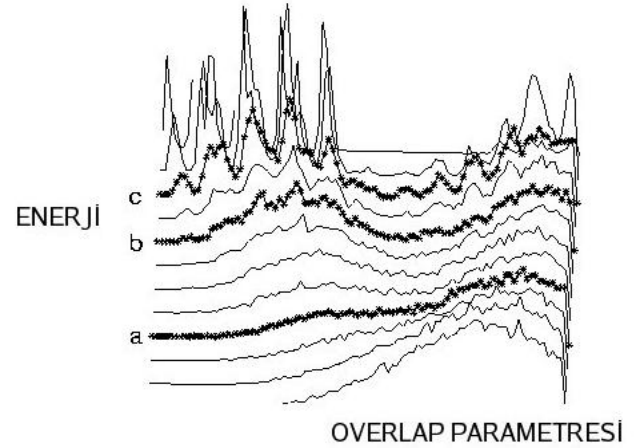
Random-coil yapısından GEM'e (global enerji minimumu) karşılık gelen katlanmış (folded) yapıya giderken üç farklı kritik sıcaklık vardır. Bu üç kritik sıcaklığı Şekil 6'da verilen enerji yüzeyinin topografik haritasından okumak mümkündür. Şekil 6'da (a) ile gösterilen ilk kritik sıcaklık random-coil yapısından globular yapıya geçişi veren T_0 sıcaklığıdır. İkincisi



Şekil 5 a) Met-Enkephalin için enerji ve overlap parametresine göre enerji yüzeyinin gösterimi.

(b) ile gösterilen katlanma (folding) T_f sıcaklığıdır. (c) ile gösterilen T_g 'de camsı (glassy) yapı başlamaktadır. Bu üç sıcaklıktan ilki eğri a' dan $-1 \text{ kcal/mol} \leq E \leq 0 \text{ kcal/mol}$ aralığına karşı gelen $315 \text{ K} \leq T_0 \leq 330 \text{ K}$ olarak belirlenmiştir. İkincisi (eğri b) $215 \text{ K} \leq T_f \leq 230 \text{ K}$ ve camsı geçiş sıcaklığı da (eğri c) $155 \text{ K} \leq T_g \leq 185 \text{ K}$ olarak bulunmuştur. Bu değerler başka metodlarla bulunan $T_0 = 295 \pm 20 \text{ K}$ ve $T_f = 230 \pm 30 \text{ K}$ olarak bulunan değerlerle uyumludur (Hansmann ve Onuchic, 2001). Özellikle $155 \text{ K} \leq T_g \leq 185 \text{ K}$ olarak belirlenen (Arkin ve Çelil,

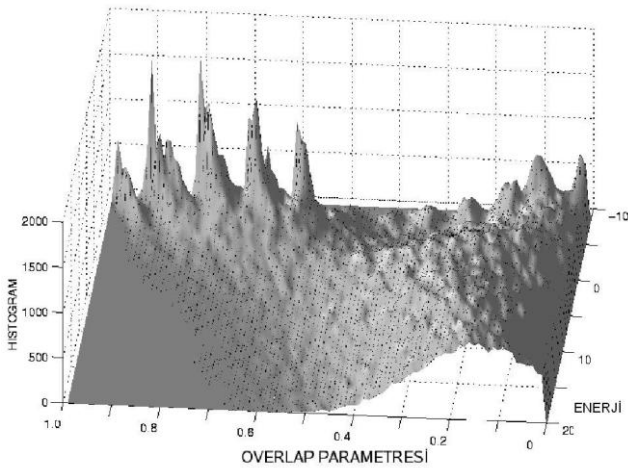
2003b) camsı geçiş sıcaklığı, fraktal boyut hesapları ile belirlenen (Hansmann vd., 1998) $T_g = 180 \pm 30 \text{ K}$ değeri ile de uyumludur.



Şekil 6 Şekil 5b'deki histogramın 1 kcal/mol enerji aralıklarıyla gruplandırılmış hali

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Enerji yüzeyinin ayrıntılı irdelemesi ile enerji yüzeyinin özelliğine göre Monte Carlo simülasyonlarını etkinleştirmek için çalışmalar yapılabilir. Özet olarak, protein ve peptidlerin faz uzayındaki enerji yüzeylerini efektif bir şekilde dolaşacak prosedürlerin multikanonik yaklaşım kapsamında geliştirilmesi ve hızlandırılması için bu yüzeyin yapısının irdelenmesi önemli katkılar sağlamıştır. Özellikle büyük zincirli proteinlerin katlanma (folding) süreçleri ile sahip olabileceği kararlı yapının belirlenmesinde en önemli



Şekil 5 b) Met-Enkephalin için farklı açıdan enerji yüzeyinin gösterimi.

bilgilerden biri, tüm enerji ve sıcaklık aralığını kapsayacak şekilde enerji yüzeyinin ayrıntılı olarak elde edilmesidir. Çünkü gerçekten potansiyel enerji yüzeyi sistemin tüm davranışlarını belirlemektedir. Enerji yüzeyinin oluşumu ve şekilleniminin bilinmesi, incelenen fiziksel sistemin yapısı ve dinamiği hakkında aydınlatıcı bilgiler verir. Gözönüne alınan sistemin mümkün olan konfigürasyonlarının enerjilerinin düzen parametresi ve enerji değerlerine karşı dağılımlarını gösteren 3 boyutlu histogramlar ilk kez bu çalışmalarda elde edilmiştir (Arkın ve Çelik, 2003b,2003c). Enerji yüzeyi üzerinden değerlendirilen, sistemde yapısal değişikliklere karşılık gelen kritik sıcaklıkların diğer yöntemlerle bulunan değerlere uyduğu görülmüştür. Enerji yüzeyinin topolojisinin ortaya çıkarılması konfigürasyon uzayındaki enerji yüzeylerini daha efektif bir şekilde dolaşacak prosedürlerin dizaynı için önemli ipuçları vermiştir.

5. KAYNAKÇA

- Arkın, H. (2004). A Combination of Replica Exchange Monte Carlo and Energy Landscape Paving Algorithms to Increase The Effectiveness of Conformational Sampling. *Int. J. of Modern Physics C* 15(7), 933-937.
- Arkın, H. ve Çelik, T. (2002). Comparison of the Energy Landscape Paving and Multicanonical Methods in Simulation of the Heptapeptide Deltorphan. *Eur. Phys. J. B* 30, 577.
- Arkın, H. ve Çelik, T. (2003a). Structure of the Energy Landscape of Short Peptides. *Int. J. Mod. Phys. C* 14, No: 5.
- Arkın, H. ve Çelik, T. (2003b). Determination of Conformational Transitions of Peptides from Energy Landscape. *Int. J. Mod. Phys. C* 14, No: 11.
- Arkın, H. ve Çelik, T. (2003c). A Fast and Effective Conformational Search Method for Peptides. *Int. J. Mod. Phys. C* 14, No: 7.
- Berg, B. A. (1998). Algorithmic Aspects of Multicanonical Simulations. *Nucl. Phys. B* (Proc. Suppl.) 63A-C, 982.
- Berg, B. A. ve Çelik, T. (1992). A New Approach to Spin Glass Simulations. *Phys. Rev. Lett.* 69, 2292.
- Berg, B. A., Hansmann, U. H. E. ve Çelik, T. (1994). Groundstate Properties of the 3d Ising Spin Glass. *Phys. Rev.* B50, 16444.
- Berg, B. A. ve Neuhaus, T. (1992). Multicanonical Ensemble: A New Approach to Simulate First-Order Phase Transitions. *Phys. Rev. Lett.* 68, 9.
- Freyberg, B. von ve Braun, W. (1993). Minimization of Empirical Energy Functions in Proteins Including Hydrophobic Surface Area Effects. *J. Comp. Chem.* 14, 510.
- Freyberg, B. von, Richmond, T. J. ve Braun, W. (1993). Surface Area Included in Energy Refinement of Proteins- A Comparative Study on Atomic Parameters. *J. Mol. Biol.* 233, 275.
- Freyberg, B. von, Schumann, T. ve Braun, W. (1993) FANTOM User's Manual and Instructions: ETH Zürich, Zürich.
- Hansmann, U. H., Eisenmenger, F. ve Okamoto, Y. (1998). Stochastic Dynamics Simulations in a New Generalized Ensemble. *Chem. Phys. Lett.* 297, 374.
- Hansmann, U. H. ve Okamoto, Y. (1994). Comparative Study of Multicanonical and Simulated Annealing Algorithms in the Protein Folding Problem. *Physica A* 212, 415.
- Hansmann, U. H. ve Okamoto, Y. (1997). Numerical Comparisons of Three Recently Proposed Algorithms in the Protein Folding Problem. *J. of Comput. Chem.*, 18, 920.
- Hansmann, U. H. ve Okamoto, Y. (1999a). New Monte Carlo Algorithms for Protein Folding. *Current Opinion in Structural Biology* 9, 177.
- Hansmann, U. H. ve Okamoto, Y. (1999b). Finite-Size Scaling of Helix-Coil Transitions in the Poly-Alanine Studied by Multicanonical Simulations. *J. Chem. Phys.* 110, 1267.
- Hansmann, U. H. ve Onuchic, J. N. (2001). Thermodynamics and Kinetics of Folding of a Small Peptide. *J. Chem. Phys.* 115, 1601.
- Mitsutake, A., Hansmann, U. H. E. ve Okamoto, Y. (1998). Temperature Dependence of Distributions of Conformations of a Small Peptide. *J. of Molecular Graphics and Modelling* 16, 226.
- Mitsutake, A., Masayuki, I., Okamoto, Y. ve Hirata, F. (1999). Classification of Low-Energy Conformations of Met-Enkephalin in the Gas Phase and in a Model Solvent Based on the Extended Scaled Particle Theory. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 72, 1717.
- Mitsutake, A., Sugita, Y. ve Okamoto, Y. (2001). Generalized-ensemble Algorithms for Molecular Simulations of Biopolymers. *Biopolymers* (Peptide Science) 60, 96.
- Momany, F. A., McGuire, R. F., Burgess, A. W. ve Scheraga, H. A. (1975). Empirical Conformational Energies of Polypeptides and Proteins (ECEEP). *J. Phys. Chem.* 79, 2361.

Scheraga H. A., (1994), Treatment of hydration in conformational energy calculations on polypeptides and proteins, Structure and reactivity in aqueous solution. *ACS symposium series* 568, 360-370.

Sippl, M. J., Nemethy, G. ve Scheraga, H. A. (1984) Intermolecular Potentials from Crystal Data - Determination of Empirical Potentials for Hydrogen Bonds from Packing Configurations. *J. Phys. Chem.* 88, 6231.

Vasquez, M., Nemethy, G. ve Scheraga, H.A. (1994), Conformational energy Calculations on Polypeptides and Proteins. *Chem. Rev.* 94, 2183.

Yaşar, F., Arkin, H., Çelik, T., Berg, B. A. ve Meirovitch, H. (2002). Efficiency of the Multicanonical Method as Applied to Peptides of Increasing Size: The Heptapeptide Deltorphin. *J. Comp. Chem.* 23 (12), 1127.



Handan ARKIN, 4 Kasım 1974'de Berlin'de doğdu. 1997'de Hacettepe Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümünden lisans derecesini aldı. Yine aynı bölümde 2000 yılında yüksek lisansını ve 2003'de doktora çalışmalarını tamamladı. 2004 yılında TÜBİTAK Ulusal Genç

Araştırmacı Kariyer Geliştirme Programı, 2005 yılında ise Loreal-Türkiye Genç Bilim Kadını ödülü ve 2006'da TÜBA-GEBİP ödülünü almıştır. SCI kapsamındaki dergilerde basılmış veya baskıda olan 19 makalesi ve 13 tane uluslararası tebliğ bulunmaktadır.