

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HİDROFOBİK-POLAR MODEL PROTEİNLERİN KONFORMASYON  
UZAYLARININ İNCELENMESİ**

**Buket TAŞDİZEN**

**FİZİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ANKARA**

**2013**

**Her hakkı saklıdır**



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### HİDROFOBİK-POLAR MODEL PROTEİNLERİN KONFORMASYON UZAYLARININ İNCELENMESİ

Buket TAŞDİZEN

Ankara Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Fizik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Handan OLĞAR

Proteinlerin potansiyel enerji yüzeyleri çok sayıda bölgesel minimum, bariyerler ve topolojik şekillerden oluşur. Proteinin doğal yapısı en düşük enerjiye sahip olduğu için, özellikle yerel minimuma yakın olan enerjiler çok önemlidir potansiyel enerji yüzeyi sistemin davranışını tanımlar. Proteinlerin 3 boyutlu konformasyon uzayı yapısının iri taneli örgü dışı bir protein modeli olan AB model ile multikanonik algoritma kullanılarak araştırılması dizilimlerin serbest enerji yüzeyleri ve katlanma karakteristikleri hakkında bilgi verir. Bu çalışmada farklı heteropolimerlerin önce dönme yarıçapı ile konformasyon uzayları çalışılmış, daha sonra dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılarak tanımlanan küresel olmama durumu parametresi ve anizotropi gibi yeni parametreler incelenmiştir. Tanımlanan bu yeni parametrelerle, dönme yarıçapıyla elde edilen verilere destekleyici bilgiler bulunmuştur. Gerçek proteinlerden ve yapay peptitlerden bilinen katlanma karakteristikleri gözlenmiştir.

**Ocak 2013, 71 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** AB protein modeli, multikanonik algoritma, 3 boyutlu konformasyon uzayı, dönme tensörü, anizotropi, küresel olmama durumu parametresi

## **ABSTRACT**

Master Thesis

### **INVESTIGATION OF THE CONFORMATIONAL SPACE OF HYDROPHOBIC-POLAR MODEL PROTEINS**

Buket TAŞDİZEN

Ankara University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Physical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Handan OLGAR

The configuration space of proteins presents a complex energy profile consisting of numerous local minima, barriers and further topological features. The topography of the energy landscape, especially near the global minimum is of particular importance; this is because the potential energy surface defines the behavior of the system. Within the frame of an effective, coarse-grained hydrophobic-polar protein model, we employ multicanonical algorithm to investigate free-energy landscapes and folding channels. The obtained pictures serve as a useful tool for visualization of the funnel-like structure of considered systems in the configuration space. In this research, we studied the conformational space of different heteropolymers with radius of gyration, then using gyration tensor eigenvalues we defined anisotropy and asphericity. With these new parameters, we obtained supporting information data on the radius of gyration. The knowledge of the free-energy landscape in dependence of anisotropy and asphericity order parameters revealed complex folding characteristics known from real bioproteins and synthetic peptides.

**January 2013, 71 pages**

**Key Words:** AB protein models, multicanonical algorithm, 3-d configuration space, gyration tensor, anisotropy, asphericity

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının her aŐamasında desteğini ve sabrını esirgemeyen, her daim bilgi ve önerileri ile çalışmaya yön veren, tezdeki problemlere her an çözüm üretebilen, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalıŐmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Handan OLĖAR'a (Ankara Üniversitesi Fizik Mühendisliği Anabilim Dalı), her zaman yanımda olup, desteklerini esirgemeyen aileme, Begüm TEKİNER'e ve ağlar ÖZYURT'a teŐekkürü bir borç bilirim.

Buket TAŞDİZEN

Ankara, Ocak 2013

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER .....	5
2.1 Giriş .....	5
2.2 Model.....	5
2.2.1 AB Model.....	7
2.3 Güncelleme Şeması .....	10
2.3.1 Küresel güncelleme .....	10
2.3.2 Yarı - bölgesel güncelleme (semi – local update).....	12
2.3.3 Öteleme.....	13
2.3.4 Dönme.....	13
2.4 Simülasyonlar İle Hesaplanabilecek Yapısal Parametreler.....	13
2.4.1 Öz ısı.....	14
2.4.2 İki uç arası uzaklık .....	15
2.4.3 Dönme yarıçapı.....	15
2.4.3.1 Dönme tensörü ve dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılarak tanımlanan parametreler.....	16
2.4.3.2 Dönme tensörü özdeğerleri cinsinden dönme yarıçapı.....	17
2.4.3.3 Küresel olmama durumu parametresi .....	17

2.4.3.4	Anizotropi (Eş yönsüzlük).....	18
2.5	Kaynak Özetleri .....	19
3.	<b>MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	21
3.1	Materyal.....	21
3.2	Yöntem .....	21
3.2.1	Monte Carlo yöntemi.....	21
3.2.2	Rastgele sayı üreticileri .....	22
3.2.3	Multikanonik yöntem .....	24
3.2.4	Multikanonik rekürsion .....	28
3.2.5	Yeniden ağırlıklandırma (reweighting) .....	31
3.2.6	Jackknife hata analizi.....	32
4.	<b>BULGULAR VE TARTIŞMA</b> .....	34
4.1	Giriş.....	34
4.2	Simülasyon Verileri.....	34
4.3	Multikanonik Histogramların Düzleştirilmesi .....	35
4.4	Hesaplanan Parametreler .....	38
4.5	Konformasyon Uzayları.....	54
5.	<b>SONUÇ</b> .....	65
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	67
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HP	Hidrofobik-polar
AB	AB model
MUCA	Multikanonik algoritma metodu
LJ	Lennard- Jones potansiyeli
E	Enerji
T	Sıcaklık
$C_v$	Öz ısı
$R_{ee}$	İki uç nokta arası uzaklık
$R_{gyr}$	Dönme yarıçapı
S	Dönme tensörü
$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$	Dönme tensörü özdeğerleri
b	Küresel olmama durumu parametresi
$\kappa^2$	Anizotropi parametresi
20-mer	20 monomerli zincir



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Proteinin katlanarak 3 boyutlu yapısına ulaşması.....	1
Şekil 2.1 Polimerden iri taneli modele geçiş.....	5
Şekil 2.2 HP modelde hidrofobik (H) ve polar (P) monomerlerin gösterimi .....	7
Şekil 2.3 Zincirin şematik gösterimi .....	8
Şekil 2.4 Küresel güncellemenin nasıl gerçekleştiğini gösteren şekil .....	10
Şekil 2.5 Yarı bölgesel güncellemenin gösterimi. ....	12
Şekil 2.6 Öz ısı grafiğinde faz geçişleri .....	14
Şekil 2.7 $R_{gyr}$ için şematik gösterim .....	16
Şekil 3.1 Simülasyonda molekül konumlarını değiştirerek yeni konfigürasyonların elde edilmesi .....	23
Şekil 3.2 Kanonik ve multikanonik simülasyonun olasılık dağılımı arasındaki fark .....	25
Şekil 3.3 Jackknife hata analizinin şematik gösterimi .....	32
Şekil 4.1 20.1 dizilimi için kanonik simülasyon sonucu histogram gösterimi .....	36
Şekil 4.2 20.1 dizilimi için multikanonik simülasyonun ilk taramasında elde edilen histogram .....	37
Şekil 4.3 Multikanonik histogramların düzleştirilmesi.....	38
Şekil 4.4 20.1, 20.2, 20.3 ve 20.4 dizilimlerinin öz ısı grafiği.....	40
Şekil 4.5 20.5 ve 20.6 dizilimlerinin öz ısı grafikleri.....	41
Şekil 4.6 20-mer homopolimer dizilim için sıcaklığa bağlı öz ısı grafikleri .....	43
Şekil 4.7 20.1 diziliminin simülasyon başlangıcındaki hali.....	44
Şekil 4.8 20.1 diziliminin simülasyon sonundaki hali .....	44
Şekil 4.9 20-mer heteropolimer ve homopolimer dizilimler için iki uç arası uzaklık ....	45
Şekil 4.10 20-mer heteropolimer ve homopolimer dizilimler için dönme yarıçapı grafiği .....	46
Şekil 4.11 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü $\lambda_1$ özdeğerleri ortalamaları.....	49
Şekil 4.12 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü $\lambda_2$ özdeğerleri ortalamaları.....	49
Şekil 4.13 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü $\lambda_3$ özdeğerleri ortalamaları.....	50

Şekil 4.14 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak küresel olmama durumu parametresi ortalamaları.....	51
Şekil 4.15 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak anizotropileri.....	52
Şekil 4.16 20.1 diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.92$ ) b. minimum enerjili konformasyonu ( $\kappa^2 \approx 0.08$ ).....	53
Şekil 4.17 20.3 diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.91$ ) b. minimum enerjili konformasyonu (doğal yapısı, $\kappa^2 \approx 0.09$ ) c. İkinci minimum enerjiye sahip konformasyonu (dejenere durum, $\kappa^2 \approx 0.10$ ) .....	54
Şekil 4.18 20.6 diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.87$ ) b. bitiş (minimum enerjili konformasyonu) ve doğal katlanmış yapısı ( $\kappa^2 \approx 0.15$ ).....	54
Şekil 4.19 20-mer hidrofobik dizilimin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.06$ ) b. minimum enerjili konformasyonu ( $\kappa^2 \approx 0.93$ ).....	54
Şekil 4.20 20.1 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi.....	56
Şekil 4.21 20.1 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi.....	56
Şekil 4.22 20.1 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları.....	57
Şekil 4.23 20.1 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları.....	58
Şekil 4.24 20.3 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi.....	59
Şekil 4.25 20.3 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyonların görüntülenmesi.....	59
Şekil 4.26 20.3 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları.....	60
Şekil 4.27 20.3 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları.....	61
Şekil 4.28 20.6 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi.....	62
Şekil 4.29 20.6 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi.....	62

Şekil 4.30 20.6 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları.....	63
Şekil 4.31 20.6 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları.....	64
Şekil 5.1 Tez çalışmasında ve Schnabel vd. 2007 çalışmasında elde edilen 3 boyutlu konformasyon uzayları.....	66

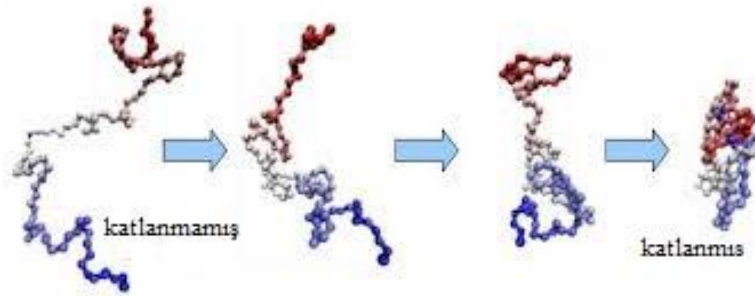
## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Çalışmada kullanılan heteropolimer dizilimlerin gösterimi (Hidrofobik monomerlerin sayısı no.A ile ifade edilmiştir) .....	35
Çizelge 4.2 20-mer dizilimlerin minimum enerjili parametreleri .....	39
Çizelge 4.3 Kullanılan 20-mer dizilimlerin çalışmada ve referans alınan makaledeki yapısal geçiş sıcaklıkları. ....	42

## 1. GİRİŞ

Proteinler aminoasitlerin yan yana sıralanmasından meydana gelmektedir. Proteinler doğal olarak katlanır ve bu katlanma sonucunda 3 boyutlu özgün yapılarına sahip olurlar. Proteinin fonksiyonunu belirleyen bu 3 boyutlu yapılarıdır ve tek boyutlu yapılarından 3 boyutlu yapılarına geçiş yaparak metabolizmada farklı işlevler yapmaya hazır hale gelirler (Şekil 1.1).

Proteinler hakkında bilgi edinmek için sadece dizilimlerini bilmek yeterli değildir. Proteinler katlanıp, asıl işlevlerini yerine getirebilecek hale gelirler. Bu durumda katlanma mekanizmasını ayrıntılı olarak anlamak hem tıp alanı açısından hem de biyolojik moleküllerin kullanılmak istendiği nanoteknolojik uygulamalar için önemlidir. Tıp alanı ile ilgili bir örnek vermek gerekirse çağımızın çok önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer ile ilgili bir görüş, proteinlerin katlanıp normalde oluşturması gerektiği yapıyı oluşturamaz hale gelmesi ve yanlış katlanmasının bir sonucu olabileceği yönündedir. Eğer katlanma mekanizması tam olarak anlaşılırsa, bu ve bunun gibi birçok durumun neden aksadığı da daha kolay bir biçimde anlaşılacak ve bunun sonucunda müdahale şansı doğacaktır. İşte bu nedenle proteinlerin katlanma mekanizmasını incelemek için yapılan birçok teorik araştırma vardır.



Şekil 1.1 Proteinin katlanarak 3 boyutlu yapısına ulaşması

Proteinlerin 3 boyutlu konformasyon uzaylarının iri taneli örgü dışı bir model kullanılarak araştırılması katlanma karakteristikleri hakkında bilgi vermektedir. Elde edilen bilgi, değerlendirilen sistem yapısının görselleştirilmesinde faydalı bir araç

görevi görmekte ve farklı katlanma karakteristiklerinin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle birçok teoriksel ve deneysel çalışmalar, proteinlerin bu 3 boyutlu konformasyon uzayı yapısının belirlenmesine odaklanmıştır.

Bir proteinin doğal yapısını aminoasit diziliminden tahmin etmek, biyofizikte oldukça zordur. Bu zorluğun nedenlerinden biri sistemin potansiyel enerji yüzeylerinin, yüksek enerji bariyerleri ile ayrılmış çoklu bölgesel minimumlarla karakterize edilmesidir. Farklı algoritmalarla veya modellerle bu zorluğun üstesinden gelinebilir.

Protein katlanması problemlerinin çalışılmasında iri taneli protein modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. İri taneli modeller mikroskobik serbestlik derecesini azaltmak ve göreceli uzaklık skalasını artırmak gibi kolaylıklar sağlamaktadır. Bu nedenle literatürde oldukça sık kullanılmıştır. Birçok sayıda iri taneli model dizayn edilmiştir. Örnek olarak, bünyesinde hidrofobik ve polar (hidrofilik) rezidüel olmak üzere 2 tip aminoasidi barındıran HP ve AB model gösterilebilir. Bu modeller tersiyer heteropolimer katlanmasını örneğin; hidrofobik-çekirdek (hydrophobic-core) oluşumunu anlaşılır kılmaktadır. HP modeldeki tek etkileşme komşu olmayan hidrofobik monomerler arasındadır. Bu tez çalışmasında kullanılan AB modeli basit ama oldukça etkili bir modeldir. Örgü dışı bir model olan AB modelde, A hidrofobik monomerleri, B hidrofilik ya da polar monomerleri temsil etmektedir.

Proteinlerin potansiyel enerji yüzeyleri; çok sayıda bölgesel minimum, bariyerler ve topolojik şekillerden oluşmaktadır. Proteinin doğal yapısı en düşük enerjiye sahip olduğu için, özellikle yerel minimuma yakın olan enerjiler çok önemlidir, çünkü potansiyel enerji yüzeyi sistemin davranışını tanımlamaktadır. Buradan elde edilen önemli bilgiler ise sistem karakterinin daha iyi anlaşılmasını, katlanma mekanizmasının daha iyi gözlenmesini ve oluşan yapının anlaşılmasını sağlamaktadır. Fakat, tüm bu bölgesel minimumlar arasından asıl minimumu doğru olarak bulup çıkarma işi oldukça zordur. Çünkü, proteinlerin kanonik kümede yapılan simülasyonları esnasında çoklu minimum problemi (multiple-minima problem) yaşanmaktadır. Diğer bir deyişle simülasyonlar, düşük sıcaklıkta yerel minimum enerjilerine takılma eğilimi göstermektedir. Bu problemin üstesinden gelmek için de genelleştirilmiş küme

algoritmaları kullanılmaktadır (Okamoto 2004). Proteinlerin katlanma mekanizmalarını inceleyen kullanılan geliştirilmiş küme algoritmalarında, Boltzmann olasılığının dışına çıkılarak, potansiyel enerji uzayında rastgele bir yürüyüş gerçekleştirilmekte ve yüksek enerji bariyerlerinden ekarte edilmektedir. Böylece simülasyon hiçbir enerji bariyerine takılmadan daha geniş bir konformasyon uzayı sergilemektedir (Möddel 2008). Geliştirilmiş küme algoritmalarının en çok bilinen 3 tanesi, paralel tempering (Mitsutake vd. 2003), simulated tempering (Marinari ve Parisi 1992) ve bu çalışmada kullanılan multikanonik algoritma (MUCA) metodudur (Berg ve Neuhaus 1992a,b). Paralel tempering metodunda, ağırlık faktörü belirlenmesi zorluğu büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Bu metotta orjinal sisteme ait kopyalar (replicas) oluşturulmakta ve farklı sıcaklıklarda Monte Carlo metotları ile simülasyonlar gerçekleştirilmektedir. Her basamakta kopya çiftleri bir geçiş olasılığına bağlı olarak değiş-tokuş (exchange) yapmaktadır. Bu metot küçük boyutlu proteinlerde protein katlanmasının termodinamiğini çalışmak için kullanılan popüler bir yöntem olmasına rağmen, sistemin serbestlik derecesinin sayısı arttıkça, ihtiyaç duyulan kopyaların sayısı da artmakta ve proteinler gibi kompleks sistemler için bu durum çok sayıda bilgisayar gücü gerektirmektedir. Simulated tempering metodunda, potansiyel enerji uzayında rastgele bir yürüyüş gerçekleştirilmekte ve yerel minimum enerjilere takılma durumundan kaçınılmaktadır. Bu metot çok sayıdaki iterasyonlar için kullanılmasına rağmen, her sıcaklık için yeterli iterasyon miktarını söyleyememekte ve bu metot ile simülasyon başlangıcındaki sıcaklık değeri belirlenememektedir. Simülasyonlara çok yüksek sıcaklıkta başlanırsa, çok bilgisayar zamanı harcanmakta ve eğer simülasyonlara çok düşük sıcaklıktan başlanırsa, kaliteli bir sonuç elde edilememektedir. Bu tez çalışmasında, bahsedilen diğer metotların yetersiz noktaları da göz önünde tutularak, MUCA metodu kullanılmıştır. MUCA metodu, geliştirilmiş küme algoritmalarından en iyi bilinen ve en çok kullanılan metottur. Fiziğin geniş bir alanında uygulamaya açık olan bu metot, bazı ferromanyetizma ve spin camı modellerinde test edilmiştir. Bu modeller çok sayıda enerji düzeyinden oluştuğundan MUCA yöntemi ile incelemeye hayli yatkındır. Bu metotun en büyük avantajı, belli bir sıcaklık aralığında örnekleme yaptığından, tek bir simülasyon ile istenilen sıcaklıktaki termodinamik niceliklerin hesaplanabilmesidir. Ayrıca MUCA metodu ile hızlı ve kesin sonuçlar elde edilmektedir. Bu metot ile ilgili detaylar ilerleyen kısımlarda verilecektir.

Tez kapsamında MUCA metodu ve iri taneli AB protein modeli kullanılarak çeşitli zincirlerin konformasyon uzayları dönme tensörü ve özdeğerleri cinsinden tanımlanan parametrelerce incelenmiş, konformasyon uzayının görüntülenmesi ile farklı katlanma karakteristiklerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Proteinlerin etkili bir şekilde simülasyonlarının yapılabilmesi, simülasyon metodlarının performansına ve söz konusu molekülün bu enerji yüzeyinin elde edilebilmesine bağlıdır.

Bu tez çalışmasının amacı, gerçek proteinlerden bilinen katlanma karakteristiklerini iri taneli model ile gözlemleyebilmektir. Bu zamana kadar literatürde bu konu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Konformasyon uzaylarını gözlemleyebilmek için bir düzen parametresine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada daha önce çalışılmamış yeni düzen parametreleri ile bu karakteristiklerin gözlemlenmesi hedeflenmiştir. Bu nedenle yeni parametre arayışlarına girilmiş ve protein katlanma mekanizmasını ve konformasyon uzaylarını daha ayrıntılı incelemek için dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılmıştır. Dönme tensörü ve özdeğerlerinden tanımlanan farklı polimer şekil belirteçleri sayesinde çok daha net sonuçlar elde edilmiştir.

Moleküllerin yapısal özelliklerinin, dönme tensörünün özdeğerleri cinsinden tanımlanan şekil belirteçleri ile tanımlanması makromoleküler kimyada önemli bir yere sahiptir. Dönme tensörü özdeğerleri ve özdeğerlerinden elde edilerek tanımlanan yapısal parametreler çalışılırsa, proteinlerin konformasyon uzaylarının görüntülenmesinde iyi bir sonuç elde edilebilir. Konformasyon uzayının görüntülenmesi ile gerçek proteinlerden ve yapay peptitlerden bilinen iki fazlı katlanma (two-state folding), dejenere (metastable), ara durumlardan katlanma (intermediate) gibi fazların oluşup oluşmadığına bakılabilir.



## 2. KURAMSAL TEMELLER

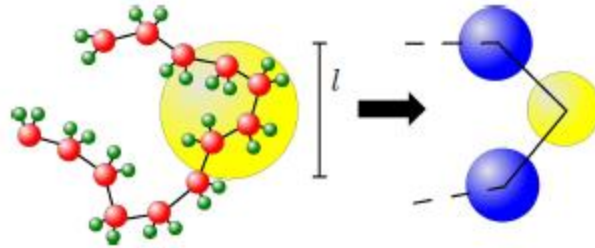
### 2.1 Giriş

Bir protein zincirinin katlanma mekanizmasının araştırılması, konformasyon uzaylarının net olarak görüntülenmesi ve bunun farklı alanlarda uygulamaya dökülebilmesi, son yıllarda büyük bir ilgi konusu olmuştur. Çünkü konformasyon uzaylarının çeşitli düzen parametreleri aracılığıyla görüntülenmesi ile proteinlerin katlanma karakteristikleri anlaşılabilir.

### 2.2 Model

Bu kısımda tez çalışmasında kullanılan model ve ayrıntıları verilecektir. Fakat bundan önce iri taneli modeli genel olarak açıklamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

İri taneli modelin, mikroskobik serbestlik derecesini azaltarak, görelî uzaklık skalasını arttırdığı için polimer biliminde çok başarılı olduğu kanıtlanmış ve basitliği sayesinde literatürde oldukça sık kullanılmıştır (Şekil 2.1). Bu model protein katlanması genel problemine daha geniş bir bakış açısı sağlarken, yeni geliştirilen algoritmalar için de mükemmel bir test alanı olmuştur.



Şekil 2.1 Polimerden iri taneli modele geçiş

Örgü model çalışmalarının önemli yanı, görelî uzun dizilimlerin en düşük enerjili konformasyonlarını tanımlamak ve katlanma termodinamiğini karakterize etmektir.

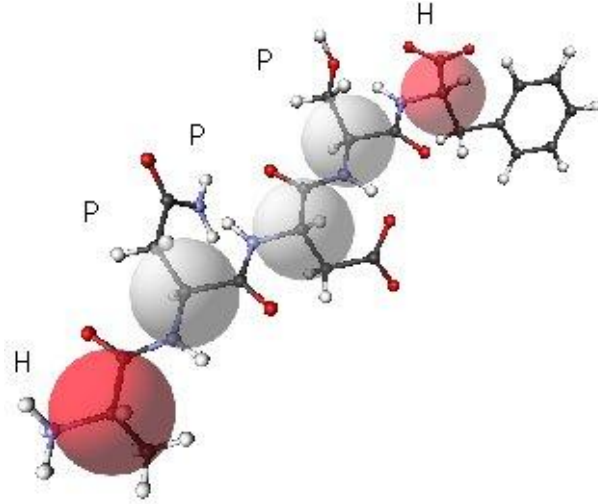
Proteinler için seçicilik daha önemli olmasına rağmen (yük, polarizasyon gibi detaylar ve aminoasit yan zincirlerinin farklılığı katlanmadaki güçlü bir etkiye sahiptir), katlanmayı etkileyen düzenlenimsel geçişlerin anlaşılmasında asıl önemli olan makroskobik yaklaşımlardır. Neden proteinler küçük belirli yapıları tercih ederler? Burada kastedilen, proteinin neden aynı üç boyutlu yapıya katlanmayı tercih ettiği sorusudur. İşte bu sorular hala geniş ve ayrıntılı bir biçimde cevaplanamamıştır. Bu tip sorulara cevap bulabilmek, daha ötesinde serbest enerji yüzeylerini net olarak görüntülemek ve bunu farklı alanlarda uygulamaya dökülebilmek için araştırmacılar çalışmalarında birçok farklı model geliştirip denemişlerdir.

Bunlardan özellikle AB örgü modeli uzun zamandır bu tarz çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır. Model iki boyutta sıralanmadan (Irbäck ve Sandelin 1998, Irbäck ve Troein 2002), üç boyutta kübik örgüye (Tang 2000, Cejtin vd. 2002, Schiemann vd. 2005a,b), hidrofobik-çekirdek inşa yöntemlerinden (Yue ve Dill 1993, Beutler ve Dill 1996) genetik algoritmalara (Unger ve Moult 1993, Krasnogor vd. 1999, Cui vd. 2002, Lesh vd. 2003, Jiang vd. 2003), farklı tipteki hareket grupları olan Monte Carlo simülasyonlarından (Seno vd. 1996, Ramakrishnan vd. 1997, Irbäck vd. 1998, Lee ve Wang 2001), genelleştirilmiş küme yaklaşımlarına (Chikenji vd. 1999) kadar geniş bir alanda çok farklı tabandaki algoritmalarda kullanılmıştır. Bu algoritmaların bazılarında (Frauenkron vd. 1998, Najmanovich vd. 1998, Bachmann ve Janke 2003, Bachmann ve Janke 2004) heteropolimerlerin termodinamiksel nicelikleri de çalışılmıştır. Modelin tercih nedeni etkili oluşunun yanında nispeten daha kolay olmasıdır. Aslında AB örgü modeli HP modelle aynıdır. Fakat HP modelin standart şeklinde (Dill 1985, Lau ve Dill 1989) sadece hidrofobik monomerler arasındaki kısa mesafe çekici etki hesaba katılırken, diğer çeşitlerinde daha zayıf bir etkileşme olan hidrofobik-polar monomerler arası etkileşmeler de hesaba katılmıştır (Tang 2000). AB modelde, A proteindeki hidrofobik, B polar bölgeleri sembolize eder. Modeldeki düzenlenimler Van der Waals etkileşimi ve bağlanma enerjisi ile kurulmuş polimer zinciri tarafından modellenmiştir. Bu model farklı gelişmiş dizilimlerin, onların katlanma karakteristikleriyle birlikte analiz edilmesine olanak sağlar. Dizilime bağlı olarak, katlanma işlemi oldukça kolay (single exponential), serbest enerji bariyerlerinin yüksekliğine bağlı olarak (iki katlı fazlanma) zor ya da farklı enerji bariyerleri bulunduran sabit olmayan bir sistem için

(kristal veya camsı “glassy” fazında) oldukça zor olabilir. Fonksiyonel proteinlerden bilinen bu karakteristikler AB modelinde de gözlenebilir.

### 2.2.1 AB Model

Bu tez çalışmasında kullanılan model iri taneli AB protein modelidir. AB model HP modelinin geliştirilmiş halidir. HP örgü modelinde hidrofobik (H) ve polar (P) olmak üzere iki tür monomer düşünülmektedir (Şekil 2.2). Örgüdeki zincirler birbirine yaklaşmamaktadır ve etkileşmeler yalnızca birbirine komşu olmayan monomerler arasındadır. HP modeli tüm detayları vermemesine rağmen, sağladığı basitlik ile dikkat çekmektedir.



Şekil 2.2 HP modelde hidrofobik (H) ve polar (P) monomerlerin gösterimi

AB modelde hidrofobik monomerler A, polar monomerler ise B ile gösterilir. Kontak etkileşmesi, kısa erimli hacim (excluded volume) itmesi ve uzun erimli etkileşimleri içeren Lennard-Jones tipi bir potansiyel ( $E_{LJ}$ ), AA ve BB monomer çiftleri için çekici ve AB monomer çiftleri için itici etkileşme terimlerinden oluşur. Bu terimlere ek olarak, meydana gelen bağ çiftlerinin bağlanma enerjisini hesaba katan etkileşme eklenir.

Modelde kullanılan zincirlerin dizilimleri Fibonacci serisinden tekrarlamalı olarak şu şekilde elde edilir.

$S_0=A$  ve  $S_1=B$  olmak üzere,  $S_i = S_{i-2} * S_{i-1}$

Bir örnek olarak, 13 monomerli bir dizi  $S_{13}=ABBABBABABBAB$  şeklinde yazılır. Bu şekilde oluşturulmuş bu dizilimlerdeki zincirlerin en ideal konformasyonu, taban durum enerjisi AB model ile hesaplanır.

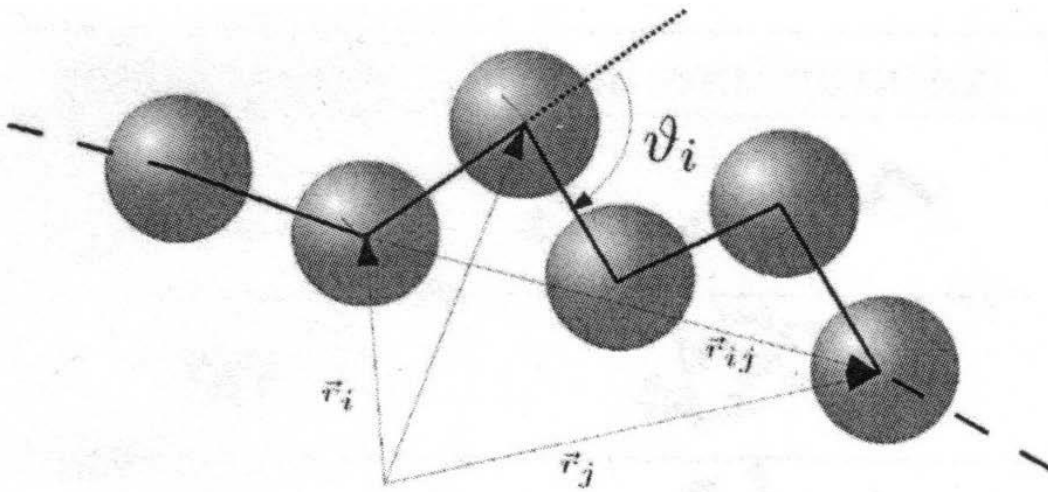
Örgü dışında, AB model iki çeşittir ve bu modellerde kullanılan enerji fonksiyonları şu şekilde yazılır.

### Model I

İlk model Stillinger vd. 1993 ile Stilinger ve Gordon 1995 tarafından önerilen orjinal AB modelidir. Enerji fonksiyonu;

$$E_1 = \frac{1}{4} \sum_{i=2}^{N-2} (1 - \cos \vartheta_{i,i+1}) + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left( \frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_1(\sigma_i, \sigma_j)}{r_{ij}^6} \right) \quad (2.1)$$

olarak verilmiştir. İlk terim bağ enerjisi, ikinci terim ise Lennard-Jones türü potansiyeldir. Buradaki  $r_{ij}$  i ve j monomeri arasındaki uzaklıktır ve i ile j birbiriyle komşu olmayan iki monomeri ifade eder (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Zincirin şematik gösterimi

Lennard-Jones potansiyeli bu uzaklığa bağlıdır. Bunun yanında Lennard-Jones potansiyeli, zinciri oluşturan monomerlerin özelliklerine de (hidrofobik ya da polar olmasına) bağlıdır. Bu bağımlılık  $C_1$  terimi ile temsil edilmektedir. Aynı türden monomer çiftleri için çekici, farklı tür monomer çiftleri için ise itici etkileşme gösterir. Buna göre  $C_1$  terimi:

$$C_1(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1, & \sigma_i, \sigma_j = A \\ +1/2, & \sigma_i, \sigma_j = B \\ -1/2, & \sigma_i \neq \sigma_j \end{cases} \quad (2.2)$$

değerlerini alır. Literatürde bu terim, Lennard- Jones potansiyelinin derinliği olarak da adlandırılır. Böylece birbiriyle bağlı olmayan iki hidrofobik (A) monomer arasındaki Lennard-Jones potansiyeli şiddetli bir şekilde çekici nitelikte olacaktır. Aynı zincirde birbiriyle bağlı olmayan iki polar (B) monomer arasındaki potansiyel hidrofobik monomer arasında olan potansiyeldekenden daha az bir şiddette, fakat yine çekici nitelikte olacaktır. Zincirdeki hidrofobik ve polar özellikteki iki monomer arasındaki Lennard- Jones potansiyeli ise itici nitelikte olacaktır.

## Model II

2. model (Irback vd. 1997), 1. modeldeki gibi bağ enerjisi ve uzaklıkla değişen enerji terimlerine ek olarak modifikasyonlar içermektedir.

$$E_2 = -\kappa_1 \sum_{k=1}^{N-2} b_k \cdot b_{k+1} - \kappa_2 \sum_{k=1}^{N-3} b_k \cdot b_{k+2} + 4 \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{j=i+2}^N \left( \frac{1}{r_{ij}^{12}} - \frac{1}{r_{ij}^6} \right) \quad (2.3)$$

Burada  $b_k$  birim uzunluklu  $k$  ve  $k+1$  monomerleri arasındaki bağ vektörüdür. Farklı  $(\kappa_1, \kappa_2)$  parametre setleri için test edilmiş ve  $(-1, 0.5)$  değerlerinin uygun olduğu bulunmuştur. Denklem (2.3)'deki ikinci terim bükülmeden (torsiyon) kaynaklanan enerji terimidir. Üçüncü terim ise Lennard-Jones potansiyelidir ve bu terimdeki monomerin türüne bağlı  $C_2$  katsayısı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

$C_2$ , etkileşen monomerlerin özelliklerine göre nasıl bir etki oluşacağını belirleyen kısımdır ve:

$$C_2(\sigma_i, \sigma_j) = \begin{cases} +1, & \sigma_i, \sigma_j = A \\ +1/2, & \sigma_i, \sigma_j = B \text{ ya da } \sigma_i \neq \sigma_j \end{cases} \quad (2.4)$$

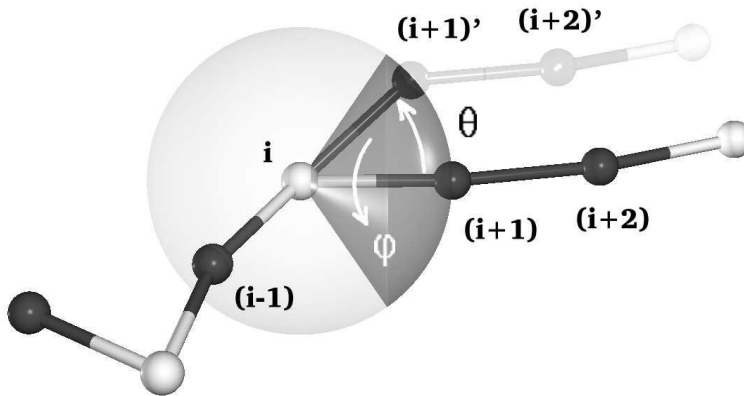
değerlerini alır.

Bu tez çalışmasında bağ enerjisi ve Lennard-Jones potansiyelini bünyesinde barındıran Model I kullanılarak simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında, simülasyonda kullanılan güncellemeler detaylı olarak anlatılmıştır.

## 2.3 Güncelleme Şeması

### 2.3.1 Küresel güncelleme

Modelde küresel olarak güncelleme için (Şekil 2.4) belli bir prosedür kullanılır (Bachmann vd. 2005).



Şekil 2.4 Küresel güncellemenin nasıl gerçekleştiğini gösteren şekil

Monomerler arasındaki bağ uzunlukları ( $|b_k| = 1, k = 1, \dots, N - 1$ ) sabitlendiği için,  $(i + 1)$ . monomer,  $i$ . monomerin etrafında birim yarıçaplı bir küre çizer. Bu nedenle  $(i + 1)$ . monomerin bu küre üzerindeki yeni pozisyonunu hesaplamak için küresel

koordinatlar kullanılır. Şekilde gösterilen koyu renkli bölge  $\theta$  ve  $\varphi$  açısının değerlerinin maksimum bir koni çizmesine izin verilecek şekilde değişebileceğini gösterir.

Atomlar yerlerinde sabit değildir, fakat simülasyonun vereceği rastgele değer aralarındaki bağları koparacak kadar çok olamaz. Koni kısıtlaması da buradan gelir. Bu nedenle  $(i + 1)$ . monomerin konumunu  $(i + 1)'$ . monomer konumuna değiştirmek için  $\theta$  ve  $\phi$  açıları  $(\cos \theta_{\max}) \leq (\cos \theta) \leq 1$  ve  $0 \leq \varphi \leq 2\pi$  aralığında seçilir.  $(i + 1)$ . monomerin konumu değiştirildikten sonra, devamındaki monomerler güncellenirler. Sadece  $i$ . ve  $(i + 1)$ . monomerlerin arasındaki bağ vektörü döndürülür, diğerleri kendi yönlerinde sabittir.

Devamında güncellenen  $\vec{b}_{i,yeni}$  yeni bağ vektörü uzunluğunun,  $\vec{b}_i$  eski bağ vektörü ve güncelleme açıları  $\theta$  ve  $\phi$  ile nasıl hesaplandığı gösterilmiştir. Öncelikle gereken  $\vec{b}_i$  yönündeki  $\vec{e}_i$  birim vektörü ve bu vektöre dik olan  $\vec{e}_\varphi$  ve  $\vec{e}_\theta$  birim vektörleridir (Kallias 2005). Birim vektörler;

$$\vec{e}_i = \frac{\vec{b}_i}{\sqrt{b_i^2}}, \quad (2.5)$$

$$\vec{e}_\varphi = \frac{1}{\sqrt{b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2}} \begin{pmatrix} -b_{i,y} \\ b_{i,x} \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (2.6)$$

$$\vec{e}_\theta = \frac{\vec{e}_i \times \vec{e}_\varphi}{|\vec{e}_i \times \vec{e}_\varphi|} = \frac{1}{\sqrt{b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2}} \begin{pmatrix} -b_{i,x} \cdot b_{i,z} \\ -b_{i,y} \cdot b_{i,z} \\ b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2 \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

şeklinde yazılır ve devamında bu tanımlarla birlikte  $\vec{b}_{i,yeni}$  vektörü hesaplanabilir ve aşağıdaki denklemlerle ifade edilebilir:

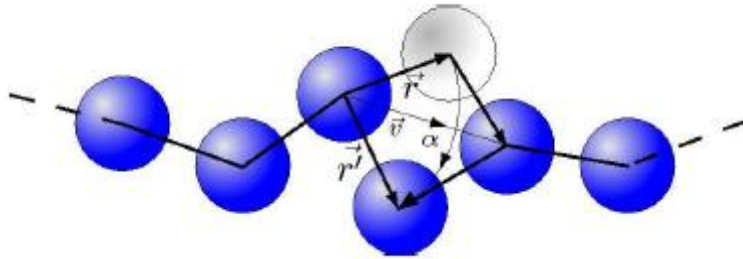
$$\vec{b}_{i,yeni} = \cos \theta \vec{e}_i + \cos \varphi \sin \theta \vec{e}_\varphi + \sin \varphi \sin \theta \vec{e}_\theta, \quad (2.8)$$

$$= \frac{\cos \theta}{|\vec{b}_i|} \begin{pmatrix} b_{i,x} \\ b_{i,y} \\ b_{i,z} \end{pmatrix} + \frac{\cos \varphi \sin \theta}{\sqrt{b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2}} \begin{pmatrix} -b_{i,y} \\ b_{i,x} \\ 0 \end{pmatrix} + \frac{\sin \theta \sin \varphi}{\sqrt{b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2}} \begin{pmatrix} -b_{i,x} \cdot b_{i,z} \\ -b_{i,y} \cdot b_{i,z} \\ b_{i,y}^2 + b_{i,x}^2 \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Monomerlerin  $i + 1$ 'den  $N - 1$ 'e kadar aldıkları yeni pozisyonları,  $\vec{b}_{i,yeni}$  vektörü ile bağlantılı olarak  $i$ . monomere kadar basit bir şekilde hesaplanabilir ve devamında eski bağ vektörleri  $\vec{b}_{i+1}$  'den  $\vec{b}_{N-2}$  eklenerek devam edilebilir.

Simülasyon yapılırken dikkat edilmesi gereken ve bu çalışmada da kullanılan bir başka önemli durum ise çekirdek itmesi (hard-core repulsion) olarak bilinen parametredir (Cerde ve Sintes 2005). Bu parametre atomların birbirlerine ancak sınırlı bir mesafe kadar yaklaşabileceğini, bundan daha fazla yaklaşamayacağını anlatır.

### 2.3.2 Yarı - bölgesel güncelleme (semi – local update)



Şekil 2.5 Yarı bölgesel güncellenmenin gösterimi.

Yarı bölgesel güncelleme iki boyutlu bir örgü üzerinde köşe döndürme güncellemesini sağlar (Möddel 2008). Ama sürekli uzay nedeniyle, dönme açısı ( $180^\circ$ ) artık başka bir açı ile sınırlanmaz. Buradaki bir monomer rastgele bir  $\alpha$  açısı tarafından tanımlanan iki komşu monomer eksenini etrafında döndürülür.  $k$ . monomerin dönmeleri  $1 < k < N$  aralığında seçilir. Komşu monomerlerin bağlanma vektörü:

$$\vec{U} = \frac{\vec{r}_{k+1} - \vec{r}_{k-1}}{|\vec{r}_{k+1} - \vec{r}_{k-1}|} \quad (2.10)$$



denklemleri ile verilir. Şekil 2.5'deki  $\alpha$  açısı  $\alpha \in [0, 2\pi)$  aralığındadır. Bu işlem  $\vec{r}' = \vec{r}_k - \vec{r}_{k-1}$  bağlanma vektörüne,  $R(\vec{u}, \alpha)$  dönme matrisinin uygulanmasıyla yapılır.  $k$ . monomerin son konumu ile yazılan (2.11) denklemi;

$$\begin{aligned}\vec{r}' &= R(\vec{u}, \alpha)\vec{r} + \vec{r}_{k+1} \\ &= \vec{r}' + \vec{r}_{k-1}\end{aligned}\tag{2.11}$$

örnek olarak verilebilir.

Bu güncelleme sadece ergodiklik (diklik) şartını sağlayamaz. Çünkü kenardaki monomerler değişmeden kalır. Fakat  $g(\mu \rightarrow \nu) = g(\nu \rightarrow \mu)$  eşitliği değişmez.

### 2.3.3 Öteleme

Öncelikle keyfi bir yönde  $\ell$  uzunluğunda  $\ell \in [0, 1)$  aralığında seçilen bir öteleme uygulanır. Fakat daha sonra görülmüştür ki bu tür sistemlerde sadece z yönünde öteleme yapmak yeterli olur.

### 2.3.4 Dönme

Monomerlerin etrafındaki dönmeler torsiyon açıları ile ifade edilir. Molekülün torsiyon enerjisi, bağların torsiyon enerjilerinin toplamı olarak alınabilir. Her bir bağın torsiyon enerjisi ise, ilgili torsiyon açısının fonksiyonudur.

## 2.4 Simülasyonlar İle Hesaplanabilecek Yapısal Parametreler

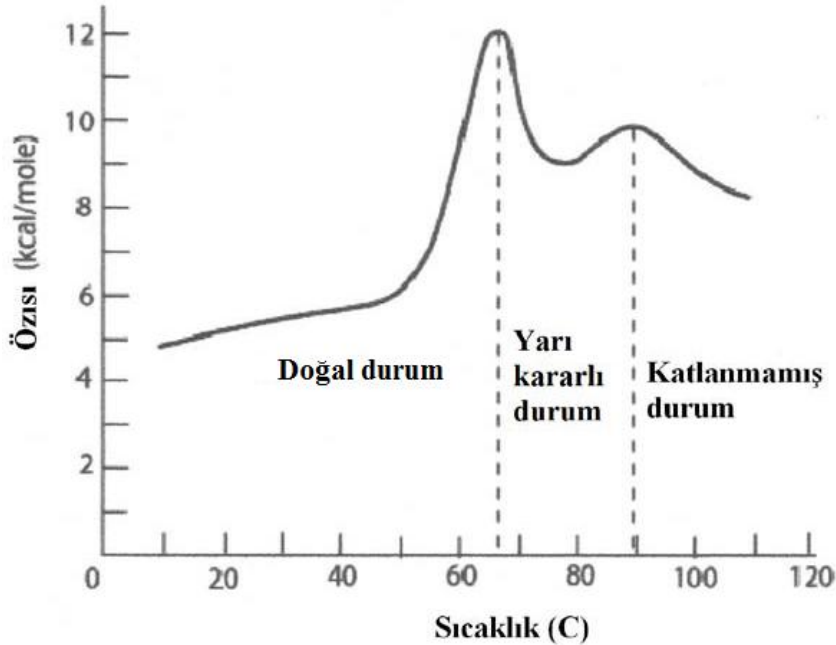
AB modeli kullanılarak, simülasyonlar sonucunda yapılan analizlerle çeşitli parametre hesapları yapılabilir. Bu kısımda bu parametrelerin formüle edilmiş tanımları gösterilmiştir.

### 2.4.1 Öz ısı

Simülasyonların sonucunda farklı sıcaklıkta enerji değerleri elde edilir ve bu değerlerden termodinamik bir nicelik olan öz ısı hesaplanabilir. Bütün sistemin toplam enerjisi Denklem 2.1’de verilmiştir. Öz ısı, enerjideki dalgalanma olarak tanımlanır ve:

$$C_v = \frac{\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2}{T^2} \quad (2.12)$$

denklemini ile ifade edilir. Öz ısı grafiklerine neden bakıldığı ve nasıl yorumlanması gerektiği ile ilgili kısa bir açıklama yapmak gerekir. Faz geçişleri yaşanırken enerjideki dalgalanmalar artar. Dolayısıyla öz ısı grafiklerine bakılarak bir faz geçişinin olup olmadığına karar vermek mümkündür. Şekil 2.6’da görüldüğü gibi öz ısı grafiklerinde faz geçişleri civarında pikler gözlenmektedir (Huang 2005). Yüksek sıcaklıklarda oluşan pik, katlanmamış durumdan dejenere duruma geçişi gösterir. İkinci pik ise, daha düşük sıcaklıklarda dejenere durumdan doğal, katlanmış yapıya yani doğada bulunduğu minimum enerjili duruma geçişi işaret eder.



Şekil 2.6 Öz ısı grafiğinde faz geçişleri

### 2.4.2 İki uç arası uzaklık

Simülasyonda hesaplanan konfigürasyonlarla iki uç nokta arası uzaklık (end to end distance) hesaplanabilir. Bu parametre zincirin etkileşim sonunda ne kadar sıkı bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Eğer zincir katlanıp ilk halinden daha sıkı bir yapıya dönüştüyse iki uç nokta arası uzaklık da azalacaktır. İki uç arasındaki uzaklık:

$$R_{ee} = |R_N - R_1| \quad (2.13)$$

denklemleri ile hesaplanabilir.

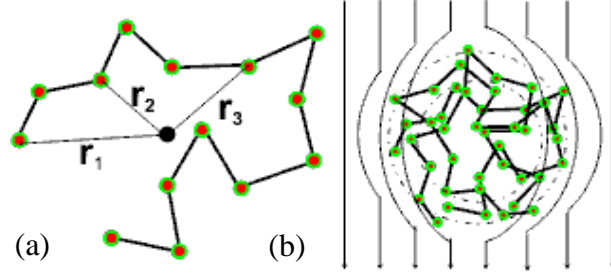
### 2.4.3 Dönme yarıçapı

Simülasyondan elde edilen verilerle dönme yarıçapı (radius of gyration) hesaplanabilir (Cerde ve Sintet 2005, Möddel vd. 2009). Bu parametre, proteinde bulunan her bir monomerin, kütle merkezine olan uzaklığını ifade eder (Şekil 2.7).

$R_{CM}$  monomerlerin kütle merkezi konum vektörü,  $R_i$  ise her bir monomere ait olan yarıçapıdır ve  $\vec{R}_{CM} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \vec{R}_i$  eşitliği kullanılarak:

$$R_{gyr}^2 \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{R}_i - \vec{R}_{CM})^2 = \frac{1}{2N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (\vec{R}_i - \vec{R}_j)^2 \quad (2.14)$$

şeklinde yazılır. N, monomer sayısını belirtmektedir.



Şekil 2.7  $R_{gyr}$  için şematik gösterim (Alaboz 2010)

- a.  $R_{gyr}$ 'nin hesaplamasında kullanılan  $r$ ' ler, b.  $R_{gyr}$ 'nin küçük olduğu durumdaki kompakt yapı

Dönme yarıçapı zincir açık bir yapıda, yani katlanmamış doğrusal bir yapıda iken maksimum değerini alır.  $R_{gyr}$ 'nin küçük çıkması bize molekülün ne kadar sıkı bir yapı içerisinde olduğunu gösterir.

#### 2.4.3.1 Dönme tensörü ve dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılarak tanımlanan parametreler

Dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılarak tanımlanan parametrelerden önce dönme tensöründen bahsedilmesi gerekir. Dönme tensörü molekül içindeki kütle dağılımı ile ilgilidir. Moleküllerde kütle dağılımı her bir atomun pozisyonu ile temsil edilir. Dönme tensörü:

$$S = \frac{1}{N} \begin{pmatrix} \sum_i (x_i - x_{CM})^2 & \sum_i (x_i - x_{CM})(y_i - y_{CM}) & \sum_i (x_i - x_{CM})(z_i - z_{CM}) \\ \sum_i (x_i - x_{CM})(y_i - y_{CM}) & \sum_i (y_i - y_{CM})^2 & \sum_i (y_i - y_{CM})(z_i - z_{CM}) \\ \sum_i (x_i - x_{CM})(z_i - z_{CM}) & \sum_i (y_i - y_{CM})(z_i - z_{CM}) & \sum_i (z_i - z_{CM})^2 \end{pmatrix} \quad (2.15)$$

şeklinde yazılır. Burada  $x_{CM}^i = \sum_{n=1}^N x_n^i / N$  kütle merkezi konum vektörü  $\vec{R}_{CM}$ 'nin koordinatlarıdır. Toplam  $N$  atom üzerinden gerçekleştirilir ve  $x_i, y_i, z_i$  koordinatları molekülün geometrik merkezi ile ilgilidir.  $S$  diagonalize edilerek  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  özdeğerleri cinsinden yazılır (Denklem 2.16) ve özdeğerler  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  şeklinde büyükten küçüğe sıralanır.

$$S = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) \quad (2.16)$$

Bir protein zincirindeki belirli bir konformasyonun 3 boyutlu şekil özellikleri dönme tensörü özdeğerleri ile ifade edilebilir. Dönme tensörünün  $\lambda_i$  özdeğerlerinin dağılımı, proteinin içindeki monomerlerin dağılımını verir. Böylece de molekülün simetrisi tanımlanır. Simetrik (küresel) bir konfüğürasyon için bütün özdeğerlerin eşit olması gerekirken, tamamen gergin, çubuk gibi olan konfüğürasyonlarda ise bir tanesi hariç bütün özdeğerler sıfıra eşittir.

Dönme tensörü özdeğerleri cinsinden ifade edilerek, dönme yarıçapı özdeğerler cinsinden yeniden tanımlanabilir ve küresel olmama durumu parametresi (asphericity), anizotropi (anisotropy) gibi yeni yapısal parametre hesaplamaları yapılabilir (Blavatska ve Janke 2010, Hadizadeh vd. 2011, Vymetal vd. 2011, Blavatska vd. 2012).

Dönme tensörünün özdeğerleri cinsinden ifade edilecek parametrelerden ilki dönme yarıçapıdır.

#### **2.4.3.2 Dönme tensörü özdeğerleri cinsinden dönme yarıçapı**

Daha önce de bahsedildiği gibi dönme yarıçapı bize molekülün kompaktlığı ile ilgili bilgi verir. Dönme tensörünün birinci değışmezi dönme yarıçapının karesini verir.

$$\text{TrS} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = R_{\text{gyr}}^2 \quad (2.17)$$

#### **2.4.3.3 Küresel olmama durumu parametresi**

Bir protein konfüğürasyonunun küresel olmama durumu parametresi (asphericity) dönme tensörü özdeğerleri cinsinden yazabilir. Küresel olmama durumu parametresi  $b$ , küresel simetriden sapmayı ölçer ve aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$b = \lambda_1 - \frac{1}{2}(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (2.18)$$

Bu arada  $\lambda_1$  özdeğerinin en büyük değere sahip olduğu unutulmamalıdır.

#### 2.4.3.4 Anizotropi (Eş yönsüzlük)

Anizotropi (anisotropy), farklı eksenlerde farklı özelliklerin gözlenmesi, yani eş yönsüz olma durumudur. Moleküllerin yapısal özelliklerinin, dönme tensörünün özdeğerleri ile tanımlanması makromoleküler kimyada önemli bir yere sahiptir. Çünkü dönme tensörünün özdeğerleri, bir molekülün genel şeklinin küresel mi, yayık mı, yoksa kutuplara yassılaştırmış mı olduğunun değerlendirmesine yardımcı olur ve molekülün simetrisini ortaya koyar.

Anizotropi parametresi  $\kappa^2$ , dönme tensörü özdeğerleri cinsinden (2.19) denklemi ile tanımlanır:

$$\kappa^2 = \frac{3}{2} \frac{\text{Tr}\hat{S}^2}{(\text{Tr}S)^2} = 1 - 3 \frac{\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1}{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)^2} \quad (2.19)$$

Burada  $\hat{S}$ , E birim tensör olmak üzere  $\hat{S} = S - 1/3(\text{Tr}S)E$  ile ifade edilir. Anizotropi parametresi hem simetriyi, hem de bir objenin boyutluluğunu (dimensionality) verir. 0 ile 1 arasında değerler alan  $\kappa^2$ , doğrusal bir düzenlenim için 1 değerine ulaşırken, son derece simetrik konformasyonlar durumunda ise 0 değerine düşer. Düzlemsel simetrik bir cisim için bu parametre 1/4 değerine yaklaşır (Solc 1971, Theodorou 1985, Vymetal ve Vondrasek 2011, Blavatska ve Janke 2012).

Dönme tensörü özdeğerleri cinsinden tanımlanan parametreler ile daha ayrıntılı bir ölçekte işlemler yapılacağından, ulaşılabilecek bilgiler daha hassas ve net olacaktır. Bu nedenle bu parametreler yardımıyla konformasyon uzayları görüntülenecek ve proteinlerin katlanma karakteristikleri anlaşılmasına çalışılacaktır.

## 2.5 Kaynak Özetleri

Konu üzerine yapılan birçok farklı çalışma olmasına karşın (Aktürk vd. 2006, Arkın 2008) burada bahsedilecek olanlar sadece yapılan tez çalışmasına kaynak niteliği taşıyanlar olacaktır. Dahası şunu da belirtmek gerekir ki bu araştırmalar ayrıntılı bir şekilde tümüyle değil, sadece tez çalışmasına asıl katkı sağladığı noktalar alınarak kısaca anlatılmıştır.

İlk çalışmada (Bachmann vd. 2005) 20-mer hidrofobik-polar heteropolimer ve 20-merli homopolimer AB dizilimleri kullanılmış ve örgü dışı AB model I ve model II ile termodinamik özellikleri incelenmiştir. MUCA ile düzgün bir enerji dağılımı elde edildikten sonra, enerji uzayında rastgele bir yürüyüş gerçekleştirilmiş ve istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Küresel güncelleme mekanizması kullanılarak monomerlerin yeni konfigürasyonları belirlenmiştir. Çalışmada 20-merlerin öz ısı, dönme yarıçapı gibi parametrelerle yapısal özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve dizilimlerin konformasyon geçişleri kıyaslanmıştır.

Bir sonraki kaynak çalışmada (Schnabel vd. 2007) bu tez çalışmasında da yer alan 20.1, 20.3 ve 20.4 heteropolimer dizilimler kullanılmıştır. Kullanılan model örgü dışı AB model I ve metot MUCA metotudur. Enerji yüzeyleri ve katlanma karakteristikleri araştırılmış, ancak bu tez çalışmasından farklı bir düzen parametresi kullanılarak gerçek proteinlerden bilinen fazların oluştuğu görülmüştür. Burada gözlemlenen yapısal geçişlerle, bu çalışmada kullanılan farklı parametrelerle elde edilen sonuçların uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Yararlanılan diğer bir çalışmada (Blavatska ve Janke 2010) makromoleküllerin, şekil ve tipik polimer konfigürasyon büyüklüğü gibi topolojik özelliklerinin çeşitli açılardan ilgi çekici olduğu söylenmiş ve polimerlerin evrensel boyut ve şekil karakteristikleri çalışılmıştır. Belirli bir konfigürasyona sahip bir polimer zincirinin boyut ve şekil özellikleri dönme tensörü ile karakterize edilmiştir. Dönme tensörü parametresinin özdeğerlerinden yararlanılarak dönme yarıçapı yeniden yazılmış ve polimer zincir

konfigürasyonlarının bazı yeni parametre hesaplamalarına gidilmiştir. Bunlardan biri bu tez çalışmasında da hesaplanan küresel olmama durumu parametresidir.

Yararlanılan bir diğer çalışmada (Vymetal ve Vondrasek 2011) proteinlerin simülasyonlarının etkili bir şekilde gerçekleşebilmesi ve katlanma karmaşıklığının giderilmesinin, konformasyon uzaylarının örneklemede kullanılacak koordinatların seçilmesine bağlı olduğu anlatılmış ve seçilen bu genel koordinatların proteinlerin konformasyon uzaylarının görüntülenmesinde çok yararlı olacağı belirtilmiştir. Dönme yarıçapı tensörü özdeğerleri, moleküllerin geometrik yapısının tanımlanmasında yardımcı olmuş ve simetrisini göstermiştir. Bu sayede daha hassas gözlemler yapılmış ve molekülün geometrik yapısı ve katlanma karakteristiği hakkında daha net sonuçlar elde edilmiştir.

Yararlanılan bir sonraki çalışmada (Hadizadeh vd. 2011), bu tezde kullanılan algoritmadan farklı bir algoritma ve model kullanılarak konfigürasyon uzayları dönme yarıçapı ile gözlenmiştir. Konfigürasyon uzaylarının, dönme yarıçapı ve iki uç nokta arası uzaklık gibi parametrelerle analizlerinin daha iyi sonuç verebileceği belirtilmiştir. Dönme yarıçapı tensörünün bileşenleri ile konfigürasyonların anizotropisi incelenmiş ve katlanma karakteristiklerinin gözlenebilmesi açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Buraya kadar bahsedilen tüm çalışmaların farklı kısımlarından bu tezde yararlanılmıştır. İlk çalışmada tanımlanan farklı dizilimlerden ve hesaplanan yapısal parametre ortalamalarından yararlanılırken, ikinci çalışmanın başka bir düzen parametresi kullanılarak hesaplanan 3 boyutlu konformasyon uzay geçişlerine bakılmıştır.

Sonraki üç çalışmada da dönme tensörü özdeğerlerinden faydalanılarak tanımlanan yeni parametreler bu tez çalışmasına uyarlanmış ve bu parametrelerle konformasyon uzayları araştırılmıştır.

Bu çalışmalar, tez çalışmasında elde edilen sonuçların yorumlanması ve literatür ile karşılaştırılması açısından oldukça önemlidir. Bundan sonraki bölümde, kullanılan materyal ve yöntem ayrıntılı olarak anlatılmıştır.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1 Materyal**

Yapılan çalışmada basit ama oldukça efektif bir model olan örgü dışı hidrofobik-polar protein modeli kullanılmıştır. Çalışmada, teorik olarak bu özellikleri taşıyan monomerlerden oluşmuş zincirlerin konformasyon uzayları görüntülenmiş, gerçek proteinlerden ve yapay peptitlerden bilinen katlanma karakteristiklerinin görülmesi amaçlanmıştır. Kullanılan model ayrıntılı bir şekilde 2. bölümde anlatılmıştır.

#### **3.2 Yöntem**

Bu çalışmada multikanonik Monte Carlo metotları kullanılarak simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Monte Carlo metotları, hızlı ve etkili bir şekilde rastgele sayı üretilmesine bağlıdır. Bunun yanında yeterli kalitede olmayan bir rastgele sayı üretici, Monte Carlo simülasyonlarında sistematik hatalara yol açar. Bu nedenle çalışmada rastgele sayı üreticilerinden de bahsedilmiştir.

##### **3.2.1 Monte Carlo yöntemi**

Monte Carlo simülasyonu nükleer fizikten, biyokimyada, biyofizikte, ekonomide ve hatta trafik akışının kontrolü gibi birçok değişik alanda kullanılır. Metot rastgele sayılar kullanarak düzenlenim uzayının modellenmesi için uygulanan sayısal bir tekniktir.

Monte Carlo terimi ilk olarak 1940'lı yıllarda Los Alamos laboratuvarında nükleer silah projesi üzerinde çalışan fizikçiler tarafından ortaya atılmıştır. Adını bu şans oyunlarından alan şehir de kumarhaneleri ile ünlüdür ve burada rastgele sayılar büyük rol oynamaktadır.

Genelleştirilmiş küme Monte Carlo yöntemlerinin asıl avantajı enerji ve sıcaklık uzayına sınırlandırılmamış olmalarıdır. Bu yöntemle elde edilen her konfigürasyonun fiziksel olması gerekmez. Yöntemin sunduğu bu esneklikler sayesinde Monte Carlo

simülasyonları çok farklı alanlarda kullanılmaktadır. Bu yöntemde öncelikle tüm dinamik değişkenler ( $\xi_i$ ) için birer değer atanır ve bu değerlere göre yerel enerji değerleri hesaplanır. Dinamik değişkenler değiştirilerek yeni konfigürasyonlar oluşturulur. Yöntemin bu kısmında yeni düzenlenimlerin nasıl oluşturulacağı uğraşılacak konu ile ilgilidir. Yeni düzenlenimin kabul edilebilirliği test edildikten sonra kabul edilmezse, kabul edilebilen bir düzenlenim bulununcaya kadar aynı işlemler devam ettirilir. Kabul edilebilir bir düzenlenim bulunduğu anda ise, bu düzenlenim, ilk düzenlenim olarak alınıp eskisi ile değiştirilir. Monte Carlo yönteminin temel amacı rastgele yeni düzenlenimler üretmek ve bunların kabul edilebilirliğini test etmektir. Bu durumda devreye bu iş için kullanılan rastgele sayı üreticileri girer.

### 3.2.2 Rastgele sayı üreticileri

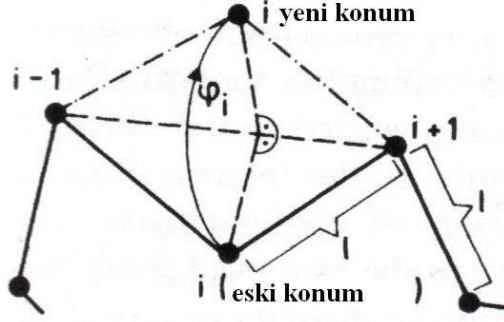
Rastgele sayı üreticileri  $[0,1]$  arasında rastgele sayı üretmek amacıyla tasarlanmış algoritmalar (Knuth 1969). Yeterli kalitede olmayan bir rastgele sayı üretici Monte Carlo simülasyonlarında sistematik hatalara yol açar. Burada önemli iki nokta vardır. Biri rastgele sayıyı oluşturan algoritma, diğeri bu rastgele sayı jeneratörlerinin kalitesini belirlemek için kullanılan test yöntemidir. İdealde rastgele sayı üreticinin vereceği rastgele sayı dağılımı için (Landau ve Binder 2005),

- Her yerde aynı özelliği göstermesi (aynı rastgelelikte olması, kanonik olmaması),
- Birbiriyle ilişkisi olmaması,
- Mümkün olduğu kadar büyük bir periyoda sahip olması yani çok uzun bir zaman kendini tekrar etmemesi istenir.

Fakat pratikte bunları gerçekleştirmek o kadar da kolay değildir. Hatta şu rahatlıkla söylenilebilir ki; hem rastgele sayı jeneratörlerinde hem de onların kalitesini test edecek yöntemlerde hala bazı problemler vardır. Önemli olan uğraşılacak çalışmaya ve algoritmaya uygun ve kaliteli bir rastgele sayı üretici kullanmaktır (Coddington 1994).

Kısaca rastgele sayı üreticilerinden bahsettikten sonra, Monte Carlo simülasyonunun nasıl yeni rastgele düzenlenimler ürettiğine dönülebilir. Dinamik değişkenler

moleküllerin konumlarıdır ve öncelikle bu konumlar rastgele olarak atanır. Bu değerlere göre yerel bir minimum enerji değeri hesaplanır. Daha sonra bu konumlar açılarının rastgele değiştirilmesiyle elde edilir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Simülasyonda molekül konumlarını değiştirerek yeni konfigürasyonların elde edilmesi

Aslında açının rastgele değiştirilmesinde gerçekliğe uygunluk açısından bazı kısıtlamalar vardır. Bu kısıtlamalar kuramsal temeller bölümünde daha ayrıntılı anlatılmıştır. Yeni konumlar için enerji değerleri hesaplanır ve olasılık fonksiyonu yazılır.

$\beta=1/k_B T$ ,  $k_B$  Boltzmann sabiti,  $E'$  yeni enerji değeri ve  $E$  ilk enerji değeri olmak üzere;

$$W(\{\xi_i\} \rightarrow \{\xi'_i\}) = \begin{cases} \exp[-\beta(E' - E)], & E' \geq E \\ 1, & E' < E \end{cases} \quad (3.1)$$

olur.

Yeni hesaplanan düzenlenimin enerjisi öncekinden küçük ise düzenlenim kabul edilir. Eğer yeni enerji eski enerjiden büyükse bu durumun olasılığı, olasılık fonksiyonu yazılarak;

$$P = \exp(-\beta\Delta E) \quad (3.2)$$

test edilir. Program bu şekilde bir durumla karşılaştığı her seferde bu düzenlenimin olasılık fonksiyonu ( $P$ ) ile, rastgele sayı üreticiden çağırdığı rastgele sayıyı ( $\tau$ ) karşılaştırır.

Eğer;

$P > \tau$  ise değişim kabul edilir,

$P < \tau$  ise reddedilir.

Bu kısım Metropolis testi olarak adlandırılır (Metropolis vd. 1953). Aslında Monte Carlo simülasyonları minimum enerjili durumlara yaklaşma eğilimi sergilese de, yüksek sıcaklıklarda ( $\beta$  küçük değerler aldığı zamanlarda) yüksek enerjili durumlara gitme olasılığı vardır. Yüksek sıcaklıklarda Monte Carlo simülasyonları düzenlenim uzayının modellenmesinde rahatça kullanılan bir yöntem olarak karşımıza çıkar.

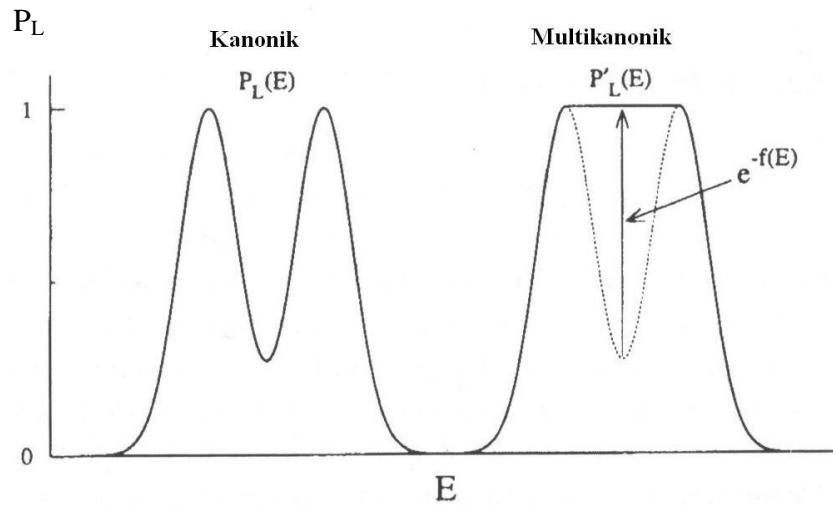
### 3.2.3 Multikanonik yöntem

Multikanonik yöntemden bahsetmeden önce kanonik yöntemin anlaşılması gerekir. Kanonik yöntem ile tek bir sıcaklık değerinde sistemle ilgili elde edilen bilgiler ağırlıklandırma ve kısıtlı bir ekstrapolasyon (ölçme aralığı dışında kalan bir değer, grafik uzatma veya tahmin etme yoluyla bulunması işlemi) ile incelenebilir. Bu yöntem ile sistemin tümüyle ilgili detaylı bir bilgi edinmek oldukça zordur. Dolayısıyla bu sorunla karşı karşıya kalındığında ya sistemi tanımak için ayrı noktalarda yapılabildiği kadar çok simülasyonla bu problemten kurtulunmaya çalışılmalı ya da yeni bir çözümün düşünülmesi gerekir. Fakat burada şunu da belirtmek gerekir ki; protein yapıları gibi karmaşık sistemleri simülasyon sayısını artırarak bu yöntemle araştırmak çok fazla zaman gerektirir ve çok doğru sonuçlar vermeyebilir. Multikanonik yöntem, örgü ayar kuramındaki faz geçişindeki tartışmalar sonucunda daha ileri bir simülasyon ve algoritma ihtiyacından doğmuş ve sonrasında bu kuramdaki ve Potts modeldeki kullanımından sonra da güvenilerek hızla yaygınlaşmıştır (Berg ve Neuhaus 1991, Berg ve Neuhaus 1992a,b, Grosmann vd. 1992, Berg 2002).

Multikanonik yöntemin en büyük avantajı, tek bir simülasyon ile sistemin özelliklerini anlaşılmasını sağlayacak fiziksel nicelik ve parametreleri değerlendirme imkânı sunmasıdır. Böylece, kanonik simülasyondaki zaman kaybı yaşanmaz ve sistemi tam anlamıyla anlatıp anlatmadığı bilinmeyen veriler yerine, hızlı elde edilmiş ve daha kesin sonuçlara ulaşmada kullanılabilir veriler elde edilmiş olur. Kanonik simülasyonun protein katlanması, spin camları gibi karmaşık ve taban durumları çok sayıda çakışık vadiler içeren sistemlerde kullanılması durumunda, simülasyonun bu vadilerden birinde takılma olasılığı çok büyüktür. Bu durumda sistemin asıl minimumları bulunamaz ve dolayısıyla sistemle ilgili doğru veriler alınmaz.

Kanonik küme Monte Carlo simülasyonlarında ağırlık fonksiyonları tam olarak bilinirken, multikanonik algoritmada ağırlık fonksiyonları önceden bilinmemektedir. İşte bu ağırlık fonksiyonlarının doğru bir şekilde elde edilmesi multikanonik algoritmanın en önemli kısımlarından biridir. Bu işlem çeşitli rekürsif (tekrarlı) bağıntılarla yapılır.

Asıl amaç normalde kanonik simülasyon ile atlanabilecek minimum enerji düzeylerinin de gözlenip hesaba katılmasıdır. Şekil 3.2’de kanonik simülasyon ile multikanonik simülasyonun arasındaki olasılık dağılımının farkı daha rahat görülebilir.



Şekil 3.2 Kanonik ve multikanonik simülasyonun olasılık dağılımı arasındaki fark

Multikanonik algoritma daha önceden de bahsedildiği gibi karmaşık sistemler için tek yöntem değildir. Örneğin, paralel tempering ya da simulated tempering gibi alternatif algoritmalarda vardır.

Buraya kadar neden bu tip sistemlerde multikanonik algoritmanın kanonik algoritmaya tercih edildiği, multikanonik algoritmanın avantajları ve genel olarak nasıl işlediğiyle ilgili kısa bilgi verilmiştir. Buradan sonra algoritmanın matematiksel kısmı ele alınacaktır.

Kanonik kümede bir  $\nu$  konfigürasyonu için ağırlık faktörü;

$$W_B(E^{(\nu)}) = e^{-\beta E^{(\nu)}} \quad (3.3)$$

olarak verilir. Burada  $\nu$  konfigürasyonunun enerjisi  $E^{(\nu)}$ 'dir ve  $\beta = 1/k_B T$ 'dir.  $k_B = 1$  olacak şekilde birimler seçilmiştir. Kanonik kümede daha önceden de bahsedildiği gibi ağırlık faktörleri bilinmektedir. Simülasyon tek sıcaklık değerinde yapıldığından verilen denklemden de ağırlık faktörlerinin bilindiği rahatça görülebilir.

Yine kanonik kümede bu ağırlık faktörüyle bir  $E$  enerji değerinde bulunma olasılığı;

$$P(E) = n(E)W_B(E) \quad (3.4)$$

şeklinde. Burada  $P(E)$ ,  $E$  enerjisinde bulunma olasılığı,  $n(E)$  ise durum yoğunluğudur. Durum yoğunluğu  $n(E)$ ,  $E$  enerjisindeki konfigürasyonların sayısıdır. Monte Carlo simülasyonlarıyla kanonik yöntemin kullanılmasının karmaşık sistemlerde sorun yarattığı belirtilmişti. İşte denklem (3.2)'de bulunan olasılık denklemi, (3.1)'de bahsedilen metropolis testine girecek olursa tek bir  $\beta$  değeri olacağından sayı üretici ne derecede kaliteli olursa olsun belli noktalara saplanıp kalacaktır. Oysa multikanonik simülasyonda  $\omega$  ağırlık fonksiyonu:

$$\omega_{\text{mu}}(\xi) = e^{(-\beta^* E_\xi + \alpha^*)} \quad (3.5)$$

şeklinde verilir. Burada her bir sıcaklık değeri için  $\beta^*$  ve  $\alpha^*$  değerleri değişkendir. Dolayısıyla multikanonik yöntemde ağırlık parametresi bilinen bir değer değildir. Algoritma, her sıcaklık değeri için  $\beta$  ve  $\alpha$  değerlerini hesaplar, dolayısıyla her sıcaklık değeri için farklı bir  $\omega$  ağırlık fonksiyonu değeri bulunur. İşte multikanonik yöntemin 2 önemli basamağından ilki olan ağırlık fonksiyonlarının doğru bir şekilde hesaplanması işleminin neden bu denli önemli olduğu burada açıklık kazanır.

Ağırlık fonksiyonları rekürsif bağıntılar yardımıyla hesaplanır ve yöntemin 2. önemli basamağına geçilir. Bu basamak ise hesaplanan ağırlık faktörlerini kullanarak Monte Carlo simülasyonu ve kanonik fiziksel niceliklerin beklenen değerlerinin, tekrar ağırlıklandırma ve Jacknife hata analizi (Janke 1992) kullanılarak bulunmasıdır. Yukarıdaki denklemler biraz daha açılırsa;

Metropolis Monte Carlo yönteminde herhangi bir k konfigürasyonu:

$$P^B(k) = \exp \left[ \frac{-E^k}{k_B/T} \right] / Z \quad (3.6)$$

olasılığı ile verilir. Burada Z kanonik kümede üleşim fonksiyonudur. Herhangi bir E enerjisinin olasılığı ise:

$$P_T^B(E) = n(E) \exp \left[ \frac{-E^k}{k_B/T} \right] / Z \quad (3.7)$$

şeklindedir. Multikanonik kümede ise E enerjisine sahip bir k konfigürasyonunun olasılığı:

$$P^{\mu}(k) = (1/\ln(E^k)) = \exp \left[ \frac{-S(E^k)}{k_B T} \right] / L \quad (3.8)$$

şeklindedir. Burada L sistemin farklı enerji düzeylerinin sayısıdır. Herhangi bir E enerjisi için ise:

$$P^{\mu}(E) = n(E)(1/\ln(E)) = 1/L \quad (3.9)$$

$$P^{\mu}(E) = n(E)\omega^{\mu} = 1/L \quad (3.10)$$

şeklindedir. Aslında bu bağıntı enerji düzeylerinin eşit olasılıkta temsil edildiğini gösterir. Ağırlıklandırma fonksiyonu ise rekürsif bağıntılarla hesaplanır.

### 3.2.4 Multikanonik rekürsiyon

Kanonik küme Monte Carlo simülasyonlarında ağırlık fonksiyonları tam olarak bilinirken, multikanonik algoritmada ağırlık fonksiyonları önceden bilinmemektedir. Multikanonik algoritmada bu ağırlık fonksiyonlarının doğru bir şekilde elde edilmesi için çeşitli rekürsif bağıntılar kullanılır.

Asıl amaç normalde kanonik simülasyon ile atlanabilecek minimum enerji düzeylerinin de gözlenip hesaba katılmasıdır.

$\beta^*$  ve  $\alpha^*$  parametreleri simülasyonun başlangıcında:

$$\beta^* = b_j = 1/k_B T, \quad \alpha^* = a_j = 0, \quad j = 1, \dots, L \quad (3.11)$$

ilk değerlerini alırlar (Berg 1995). Ayrıca düzgün bir enerji yoğunluğu elde etmek için uygun olan ağırlık faktörü şu şekilde yazılabilir:

$$\omega(E) = n^{-1}(E) = e^{-\beta(E)E + \alpha(E)} \quad (3.12)$$

Burada  $\beta(E)$  ve  $\alpha(E)$  denklem (3.11)'de belirtildiği gibi sıcaklığa bağlı multikanonik parametrelerdir. Burada şunu belirtmek gerekir ki, multikanonik simülasyonlar bağımsız bir faktörün tümüne karşı etkisizdir. Örnek olarak  $C\omega(E)$  yerine  $\omega(E)$  yazılması verilebilir. Burada C bir sabittir ve eğer hesaplama için önemliyse uygun bir normalizasyonla elde edilebilir. Bu nedenle ileride bu tarz sabitler yazılmayacaktır.

Durum yoğunluğu şu şekilde yazılabilir:

$$n(E) = e^{S(E)} \quad (3.13)$$

Burada  $S(E)$  mikro kanonik entropidir ve sıcaklığın tersiyle ( $k_B=1$  olduğu için  $\beta=1/T$ ) olan bağıntısı:



$$\beta = \frac{\partial S}{\partial E} \quad (3.14)$$

şeklindedir. Bu denklem farklı enerji değerleri içeren modeller için:

$$\beta(E) = \frac{S(E+\varepsilon) - S(E)}{\varepsilon} \quad (3.15)$$

şeklinde tekrar yazılabilir.  $\varepsilon$  mümkün olan en küçük enerji artışıdır, öyle ki burada  $n(E+\varepsilon)$  ve  $n(E)$  değerlerinin ikisi de sıfırdan farklıdır. Fakat  $\beta(E)$  için yazılabilecek tek denklem bu değildir. Bunun yerine aşağıdaki denklemler de kullanılabilir:

$$\beta(E) = \frac{S(E) - S(E-\varepsilon)}{\varepsilon} \quad (3.16)$$

$$\beta(E) = \frac{S(E+\varepsilon) - S(E-\varepsilon)}{2\varepsilon} \quad (3.17)$$

Bundan sonraki kısımda bu 3 geçerli denklemden, denklem (3.15) kullanılacaktır.

Programda  $\beta(E)$  bir kere verildikten sonra,  $\alpha(E)$  rekürsiyon ile hesaplanabilir.

Denklem (3.12) ve (3.13)'den yararlanılarak:

$$S(E) - S(E - \varepsilon) = \beta(E)E - \beta(E - \varepsilon)(E - \varepsilon) - \alpha(E) + \alpha(E - \varepsilon) \quad (3.18)$$

yazılabilir.  $\varepsilon\beta(E-\varepsilon)$  terimini yok etmek için denklem (3.15) kullanılır ve  $\alpha(E)$  için rekürsiyon bağıntısı:

$$\alpha(E - \varepsilon) = \alpha(E) + [\beta(E - \varepsilon) - \beta(E)]E, \quad \alpha(E_{\max}) = 0 \quad (3.19)$$

olarak bulunur. Burada  $\alpha(E_{\max})=0$  olması rekürsiyona başlamak için gereklidir.

Buradan sonraki kısımda;

- $S(E)$ ,  $\beta(E)$ ,  $\alpha(E)$  ile ilgili niceliklerin rekürsiyon hesaplamaları için
- $\bar{S}(E)$ ,  $\bar{\beta}(E)$ ,  $\bar{\alpha}(E)$

kullanılır.

$H^n(E)$ , ağırlık değeri  $\overline{\omega}^n(E)$  olan kısa bir multikanonik simülasyondan elde edilmiş, normalizasyonu yapılmamış bir histogram ise ve histogramın enerji değerleri güvenilir ise  $n$ 'den  $n+1$ 'e geçerken hesaplama şu şekilde gerçekleştirilir:

$$\overline{\omega}^{n+1}(E) = \frac{\overline{\omega}^n(E)}{H^n(E)} \quad (3.20)$$

Bu denklemde açıkça görülmektedir ki;

- $H^n(E)=0$  iken hesaplama yapılamayacak,
- $H^n(E)=1$  ve  $H^n(E)=2$  olduğunda ise sonuçlar istatistiksel olarak güvenilir olmayacaktır.

Dolayısıyla bu iki önemli nokta hesaplamada dikkate alınacaktır. Rekürsiyonun başlangıç noktası olarak:

$$\overline{\omega}^0(E) \equiv 1 \quad (3.21)$$

seçilsin. Bu seçim istenildiğinde normalizasyonun yeniden elde edilmesine olanak sağlayan uygun bir seçimdir. Fakat belirli sıcaklıkta kanonik simülasyon gibi bazı pratik uygulamalarda başka seçimler daha uygun olabilir.

Denklem (3.12) ve (3.20)'yi kullanarak  $\beta$  için rekürsiyon bağıntısı;

$$\overline{\beta}^{n+1}(E) = \overline{\beta}^n(E) + \varepsilon^{-1} \ln[H^n(E + \varepsilon)/H^n(E)] \quad (3.22)$$

yazılır. Denklem (3.22)'ye ek olarak,  $H^n$ ' in bazı durumlarında oluşan güvenilmesi güç histogram girdileriyle nasıl başa çıkılacağına dair özel durumlar vardır. Bunlar;

$$\overline{\beta}^{n+1}(E) = \begin{cases} \overline{\beta}^n(E) & E \geq E_{\text{ara}}^n \text{ için,} \\ \overline{\beta}^{n+1}(E_{\text{kesilim}}^n) & E < E_{\text{kesilim}}^n \text{ için.} \end{cases} \quad (3.23)$$

şeklindedir.

Denklemdaki

- $E_{\text{ara}}^n$  terimi  $n$ . enerji dağılımının ortasıdır ve,

- $E_{\text{kesilim}}^n < E_{\text{ara}}^n$  enerji kesilim (cut-off) değeridir. Öyle ki n. simülasyonda sıcaklık sabitlenir.

Denklem (3.21)'de alındığı zaman başlangıç koşulları  $\bar{\beta}^0(E) \equiv 0$ ,  $\bar{\alpha}^0(E) \equiv 0$  şekline dönüşecektir. Dolayısıyla bahsedilen, güvenilmesi güç histogram girdilerinin üstesinden

$$\bar{S}^{n+1}(E) = \bar{S}^n(E) + \ln H^n(E) \quad H^n(E) \geq 1 \text{ iken,} \quad (3.24)$$

ve de,

$$\bar{S}^{n+1}(E) = \bar{S}^n(E) \quad H^n(E) = 0 \text{ iken,} \quad (3.25)$$

rekürsif ifadeleri sayesinde gelinir.

$\bar{\alpha}^{n+1}(E)$  ise denklem (3.19)'da verilen rekürsif bağıntıyla hesaplanır.

Rekürsif bağıntıları geliştirme çabaları sürmektedir. Araştırılan sistemlerin karmaşıklığına ve ihtiyaçlarına göre de bu bağıntılar güncellenebilir. Burada literatürde sıkça kullanılan rekürsif bağıntılar verilmiştir.

### 3.2.5 Yeniden ağırlıklandırma (reweighting)

Sıcaklığın (T) fonksiyonu olarak, farklı değerlerde fiziksel niceliklerin kanonik beklenen değerini hesaplamak adına, oluşturulan her konfigürasyon için öncelikle büyük miktarda bilgisayar zamanı harcanmıştır. Örnek olarak sıcaklığın her konformasyona olan katkı ortalamasının, ağırlıklandırılması yapılacak nicelik üzerinden hesaplanması verilebilir.

Dikkat edilmesi gereken nokta, bütün sistemi düzenli bir şekilde taramaya yetecek kadar konfigürasyon üretebilmektir. Buradaki konfigürasyonlar:

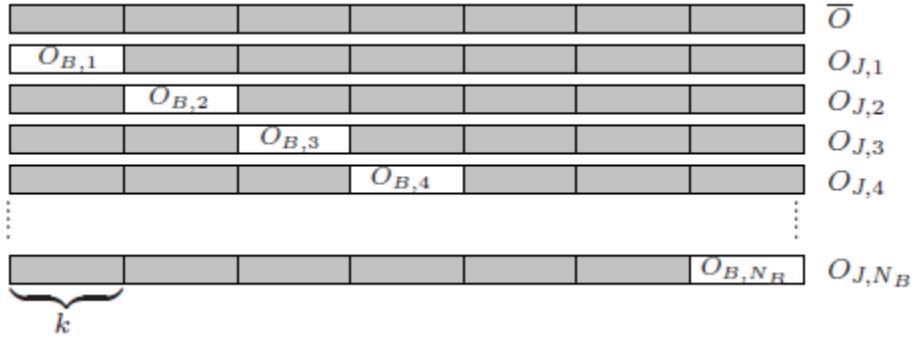
$$p(E) = \Omega(E) \exp(-E/T) \quad (3.26)$$

olasılığına sahiptirler. Bu kısım oldukça önemlidir çünkü bu konfigürasyonlar ortalama değerinin hesaplanmasında kullanılır. T ile yapılan ağırlıklandırma ile multikanonik enerji histogramın düzleştirilmesi formülasyonu daha önce anlatılmıştır.

### 3.2.6 Jackknife hata analizi

Monte Carlo metodu, olasılığa dayalı bir metot olduğu için, her ölçümde istatistiksel bir hata bulunur. Bu nedenle Monte Carlo simülasyonları ile elde edilen her sonuç istatistiksel bir hata tahmini ile desteklenmelidir. Bu tez çalışmasında hata tahmini için kullanılan metot Jackknife hata analizidir (Şekil 3.3). Gruplandırma (binning) ve Jackknife analizlerinin ikisi de Monte Carlo simülasyonlarının hata tahminlerinin yapılmasında kullanılır (Janke 2002). Her iki metot da bloklardaki  $N$  zaman serileri ile ilişkili olan  $O_i$  ölçümlerine bölünür. Gruplandırma analizi,  $k$  uzunluğundaki eşit uzaklıktaki blokların  $N_B = N/k$  şeklinde yazılmış ifadesini dikkate alarak değerlendirme yapar.

$$O_{B,n} \equiv \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k O_{n-1(k+1)} , \quad n = 1, \dots, N_B \quad (3.27)$$



Şekil 3.3 Jackknife hata analizinin şematik gösterimi

Şekil 3.3’de en üstteki tamamen gri blok ilgili bütün ölçümleri gösterir. Blok ortalaması  $\bar{O}$  ile ifade edilir. Gri bloklar blok ortalaması  $O_{J,n}$  olan Jackknife bloklarını, beyaz bloklar blok ortalaması  $O_{B,n}$ ,  $n = 1, \dots, N_B$  gruplandırma bloklarını gösterir. Her blok uzunluğu  $k$ ’ye eşittir.

Tüm verileri içeren ama gruplandırma blokları içerisinde yer alan  $O_{J,n}$  Jackknife blokları:

$$O_{J,n} \equiv \frac{N\bar{O} - kO_{B,n}}{N-k}, \quad n = 1, \dots, N_B \quad (3.28)$$

denklemleri ile ifade edilir.  $\bar{O}$  bütün  $N$  ölçümlerinin genel ortalama değerini belirtir.

Bu büyük ve tüm verileri içeren blokların avantajı, her bloktaki istatistiğinin daha iyi olması ve ayrı blokların dalgalanmalarının gruplandırma yaklaşımına nazaran daha az olmasıdır. Dalgalanmalar, yani oluşan farklılıklar ancak öz ısı gibi lineer olmayan nicelikler için ortaya çıkar. Bu nicelikler  $1/N$  gibi büyük veri setleri için oranın bozulmasına sebep olur. Önemli Jackknife binleri düzeltildikten sonra (zaman serilerinin her değeri  $N-1$  defa kullanılır),  $\bar{O}$  Jackknife hatası:

$$\epsilon^2_{\bar{O}} \equiv \sigma^2_{\bar{O}} = \frac{N_B-1}{N_B} \sum_{n=1}^{N_B} (O_{J,n} - \bar{O})^2 \quad (3.29)$$

denklemleri ile verilir. 3.28 denkleminde verilen  $k$ 'yı oldukça büyük seçmekte yarar vardır. Fakat çok küçük seçilmesi de hatanın tahminini zorlaştırır.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1 Giriş

Bu bölümde simülasyonlar sonrası elde edilen bilgiler anlatılacak, ardından gelen sonuç kısmında ise elde edilen bilgilerin yorumu ve tartışması yapılacaktır.

### 4.2 Simülasyon Verileri

Çalışmanın ilk kısmında, çeşitli oranlarda hidrofobik ve polar monomerlere sahip 20 monomerli zincirler (20-mer) kullanılmıştır. Farklı termodinamik davranışları gözleyebilmek ve sonuçları heteropolimer dizilimlerin sonuçları ile kıyaslayabilmek için 20-mer A tipi hidrofobik monomerlerden oluşan homopolimer model ile de çalışılmıştır. Her bir zincir için, 2. bölümde ayrıntılı olarak anlatılan AB model I kullanılarak, multikanonik simülasyonlar gerçekleştirilmiş ve devamında ağırlıklandırma yapılarak enerji, öz ısı, dönme yarıçapı, iki uç arası uzaklık, anizotropi ve küresel olmama durumu parametresi ortalamaları hesaplanmıştır. Son olarak da, her dizilimin dönme yarıçapı ve anizotropiye bağlı olarak 3 boyutlu yapıdaki konformasyon uzayları görüntülenmiştir. Daha detaylı görselleştirme yapılabilmesi için küresel olmama durumu parametresi ve dönme tensörü özdeğerlerine bağlı olarak 3 boyutlu yapıdaki konformasyon uzayları da irdelenmiştir.

Çizelge 4.1'de çalışmada kullanılan heteropolimer zincirlerin dizilimleri verilmiştir (Bachmann vd. 2005).

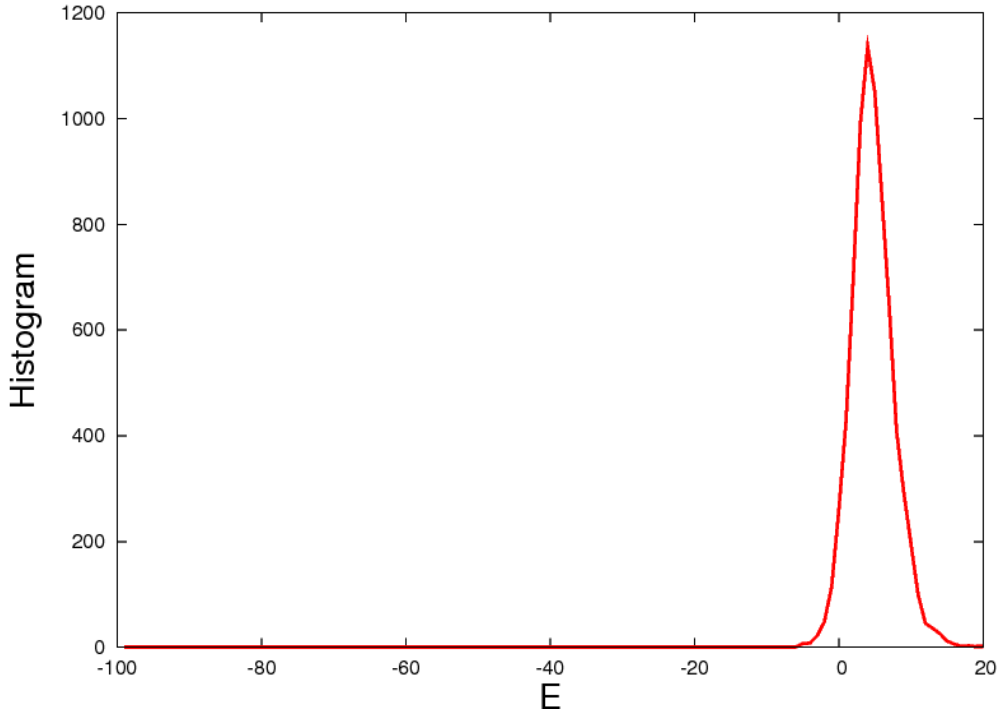
Çizelge 4.1 Çalışmada kullanılan heteropolimer dizilimlerin gösterimi (Hidrofobik monomerlerin sayısı no.A ile ifade edilmiştir.)

No.	Dizilim	no.A
20.1	BA <sub>6</sub> BA <sub>4</sub> BA <sub>2</sub> BA <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	14
20.2	BA <sub>2</sub> BA <sub>4</sub> BABA <sub>2</sub> BA <sub>5</sub> B	14
20.3	A <sub>4</sub> B <sub>2</sub> A <sub>4</sub> BA <sub>2</sub> BA <sub>3</sub> B <sub>2</sub> A	14
20.4	A <sub>4</sub> BA <sub>2</sub> BABA <sub>2</sub> B <sub>2</sub> A <sub>3</sub> BA <sub>2</sub>	14
20.5	BA <sub>2</sub> B <sub>2</sub> A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> ABABA <sub>2</sub> BAB	10
20.6	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> AB <sub>2</sub> ABAB <sub>2</sub> ABABABA	10

Bir önceki bölümde ayrıntılı olarak anlatılan tekniklerle gerçekleştirilen simülasyonlarda çizelge 4.1’de verilen dizilimler ve devamında homopolimer dizilim sırasıyla çalışılmıştır.

### 4.3 Multikanonik Histogramların Düzleştirilmesi

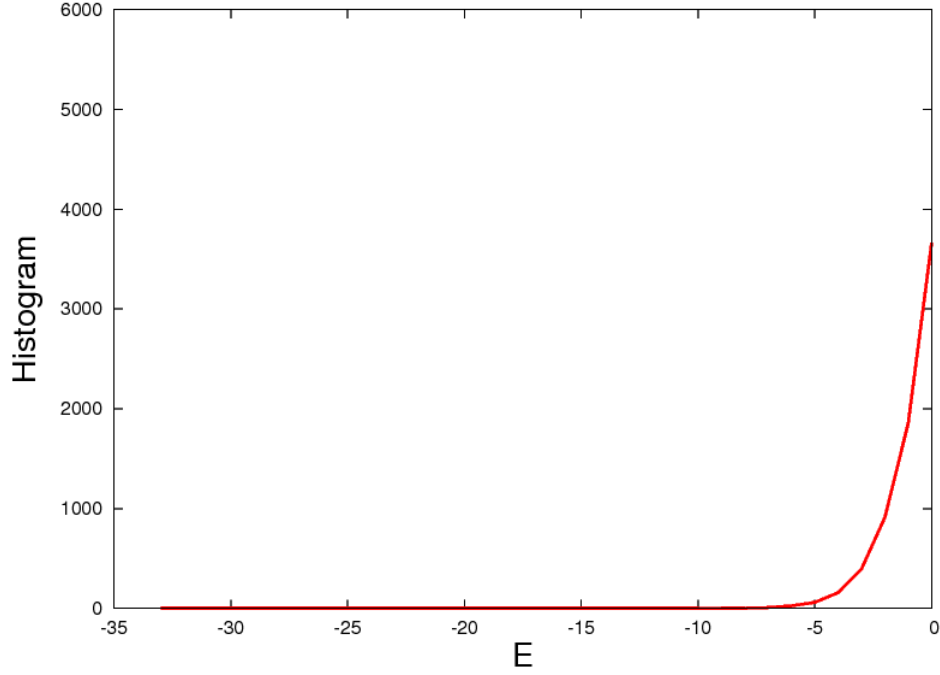
Öncelikli olarak multikanonik parametrelerin elde edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla sıcaklık  $T=5$  alınarak kanonik kümede simülasyonlar yapılmış ve enerji aralığının maksimum noktası belirlenmiştir. Minimum nokta ise tam olarak belirlenemeyeceğinden, bu değeri doğru olarak tahmin edebilmek ve veri kaybı yaşamamak adına minimum enerji aralığı oldukça açılmıştır. Örnek olarak 20.1 diziliminin kanonik kümede gerçekleştirilen simülasyonu sonucu elde edilen histogramları (Şekil 4.1) aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.1 20.1 dizilimi için kanonik simülasyon sonucu histogram gösterimi

Histogramda maksimum enerji noktası +4 olarak bulunmuş, minimum noktası ise veri kaybı olmaması için oldukça açılmış ve -35 alınmıştır. Enerji aralığının minimum ve maksimum noktası belirlendikten sonra, multikanonik parametrelerin belirlenmesi için, histogram-enerji grafiği düz bir hale getirilmeye çalışılmıştır. Enerji histogramlarının eş olasılıklı hale getirilmesi, yani histogram düzeltmesi yapılabilmesi için de sistem, her  $10^5$  taramada güncellenerek, toplamda  $5 \times 10^6$  Monte Carlo taraması yapılmıştır. Multikanonik simülasyonun yapılan ilk taramasında (Şekil 4.2) maksimum enerji noktası belirlendikten sonra, kanonik simülasyonla elde edilen tepe noktası değerinin maksimum enerji noktasından itibaren ( $E=4$ ) kesildiği görülmüştür.

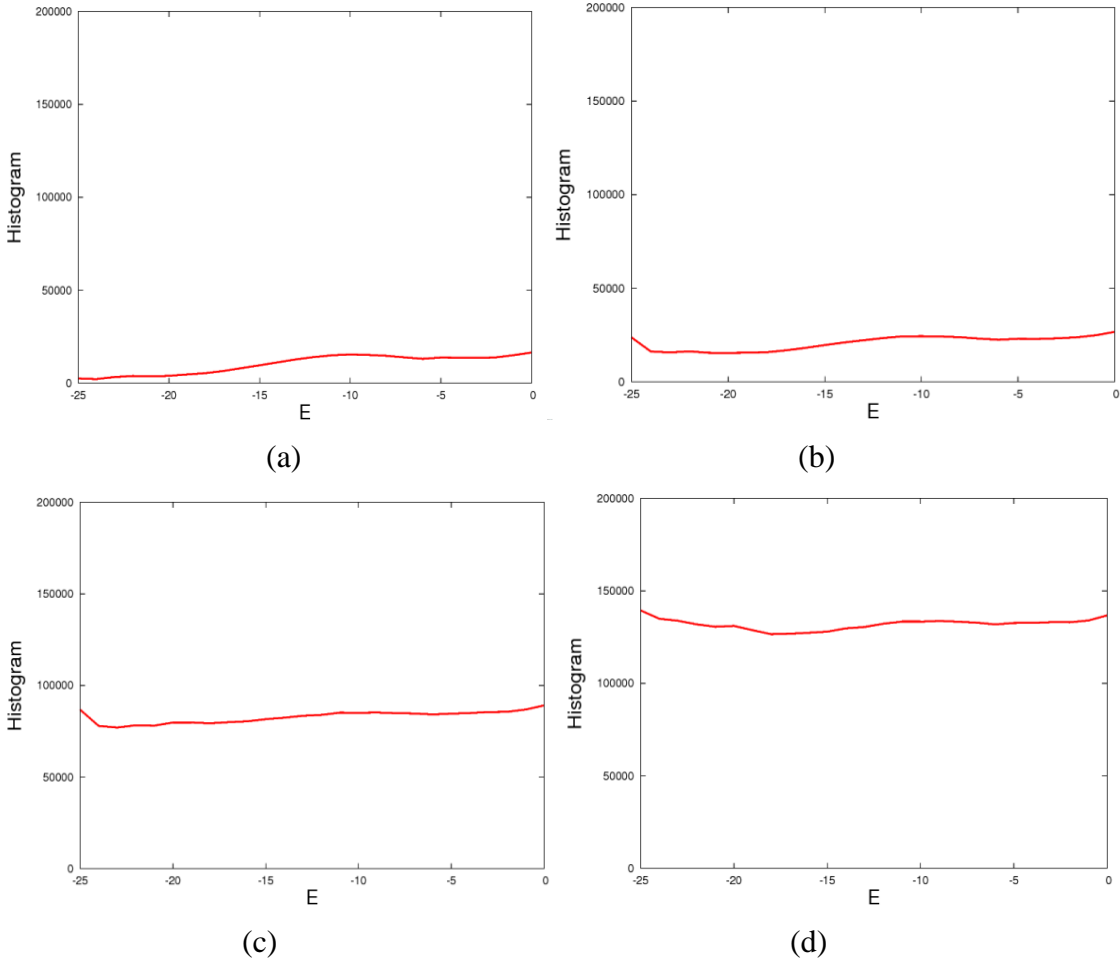




Şekil 4.2 20.1 dizilimi için multikanonik simülasyonun ilk taramasında elde edilen histogram

Taramanın devamındaki aşamalarda elde edilen ve adım adım yapılan histogram düzeltmesi örnek olarak şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Multikanonik simülasyonlar ile düz bir histogram elde edildikten sonra, tamamen rastgele bir konfigürasyondan başlanarak, istenilen sıcaklık aralığında tek bir simülasyonla tüm dizilimlerin  $5 \times 10^7$  tarama ile simülasyonları yapılmıştır. Devamında da ağırlıklandırma tekniği kullanılarak termodinamik parametreler hesaplanmıştır.



Şekil 4.3 Multikanonik histogramların düzleştirilmesi

#### 4.4 Hesaplanan Parametreler

Simülasyonla ilgili temel bilgiler verildikten sonra, simülasyon sonrası yapılan analizler ile zincirlerin termodinamiksel özelliklerini veren ortalama parametre hesapları anlatılmıştır. Yapılan bütün parametre hesaplamalarında amaç, sistemin karakteristiğini incelemek ve faz geçişleri hakkında bilgi edinebilmektir.

Simülasyonlar sonucu dizilimlerin minimum enerjileri ve minimum enerjili konfigürasyonuna ait öz ısı, dönme yarıçapı, iki uç arası uzaklık, anizotropi, küresel olmama durumu parametresi ve dönme tensörü özdeğerleri çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 20-mer dizilimlerin minimum enerjili parametreleri

No:	$E_{min}$	$R_{gyr}$	$\kappa^2$	$R_{ee}$	b	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$
20.1	-30.74	1.37	0.08	1.32	0.54	0.99	0.53	0.37
20.2	-31.60	1.38	0.04	2.20	0.35	0.87	0.60	0.43
20.3	-30.43	1.39	0.09-0.10	1.21	0.59	1.04	0.60	0.30
20.4	-31.77	1.34	0.03	1.87	0.26	0.77	0.63	0.37
20.5	-17.31	1.51	0.15	3.16	0.84	1.28	0.65	0.36
20.6	-19.70	1.45	0.15	1.13	0.67	1.15	0.75	0.20
$A_{20}$	-54.11	1.23	0.06	1.11	0.39	0.70	0.43	0.36

20-merli heteropolimer dizilimlerin minimum enerjileri daha önce literatürde hesaplanmıştır (Bachmann vd. 2005). Bu nedenle elde edilebilecek minimum enerji aralığı daha simülasyonun başından bilinmektedir. Bu açıdan literatürdeki enerji aralığı ile elde edilen minimum enerjiler kıyaslanmış ve yakın değerlere ulaşıldığı görülmüştür.

Heteropolimer dizilimler ile yapılan hesaplamaların sonuçlarını karşılaştırmak için aynı şekilde homopolimer dizilim ile de çalışılmıştır. Hidrofobik monomer sayısının artmasının termodinamiksel parametrelere nasıl etki ettiği gözlenmiştir. Çizelge 4.2'den de görülebileceği üzere en düşük minimum enerji  $A_{20}$  dizilimine aittir. Zincirin sahip olduğu hidrofobik monomer sayısı arttıkça minimum enerjisinin azaldığı görülmüştür. Minimum enerji aralığının literatür ile uyum içerisinde olduğu görüldükten sonra, yapısal parametre hesaplamalarına geçilmiştir. Fiziksel parametrelerin T'ye bağlı olarak davranışlarının ağırlıklandırma tekniği kullanılarak hesaplanmasına öz ısı ile başlanmıştır.

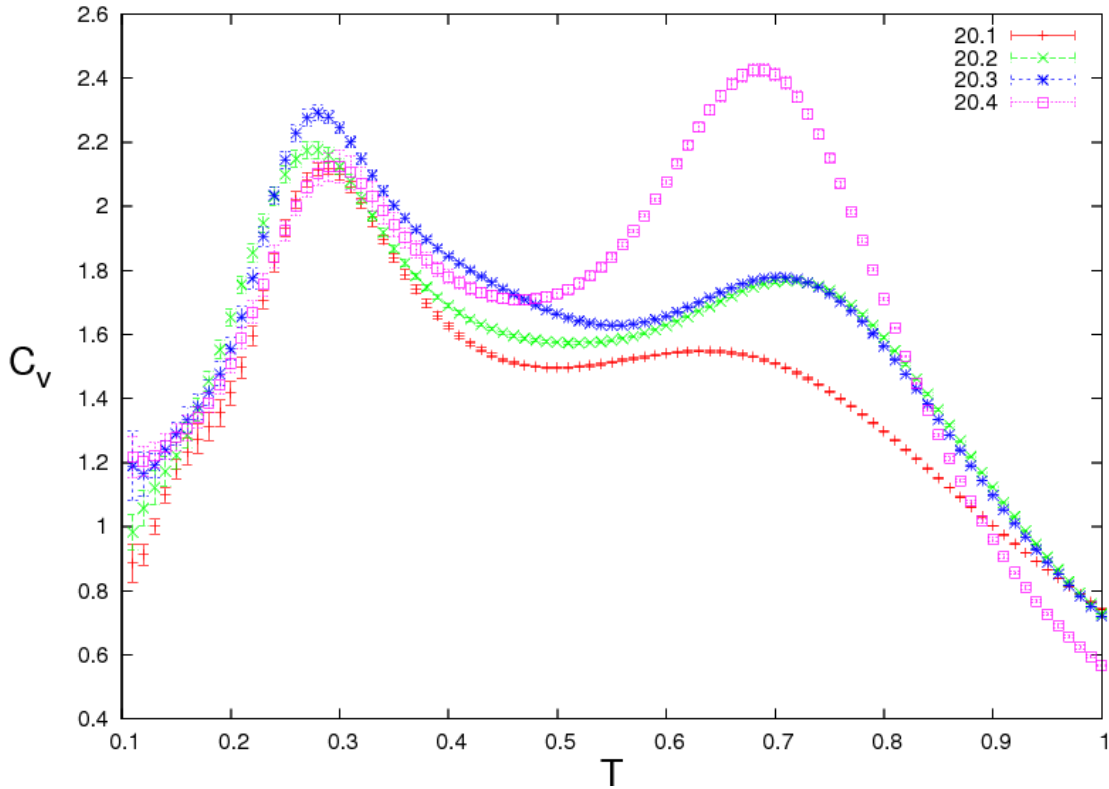
Öz ısı, enerjideki dalgalanmalarla yani faz geçişleri ile ilgili bilgi verir. Faz geçişleri yaşanırken enerjideki dalgalanmalar artar. Dolayısıyla öz ısı grafiklerine bakılarak bir faz geçişinin olup olmadığına karar vermek mümkündür.

Bu arada öz ısının:

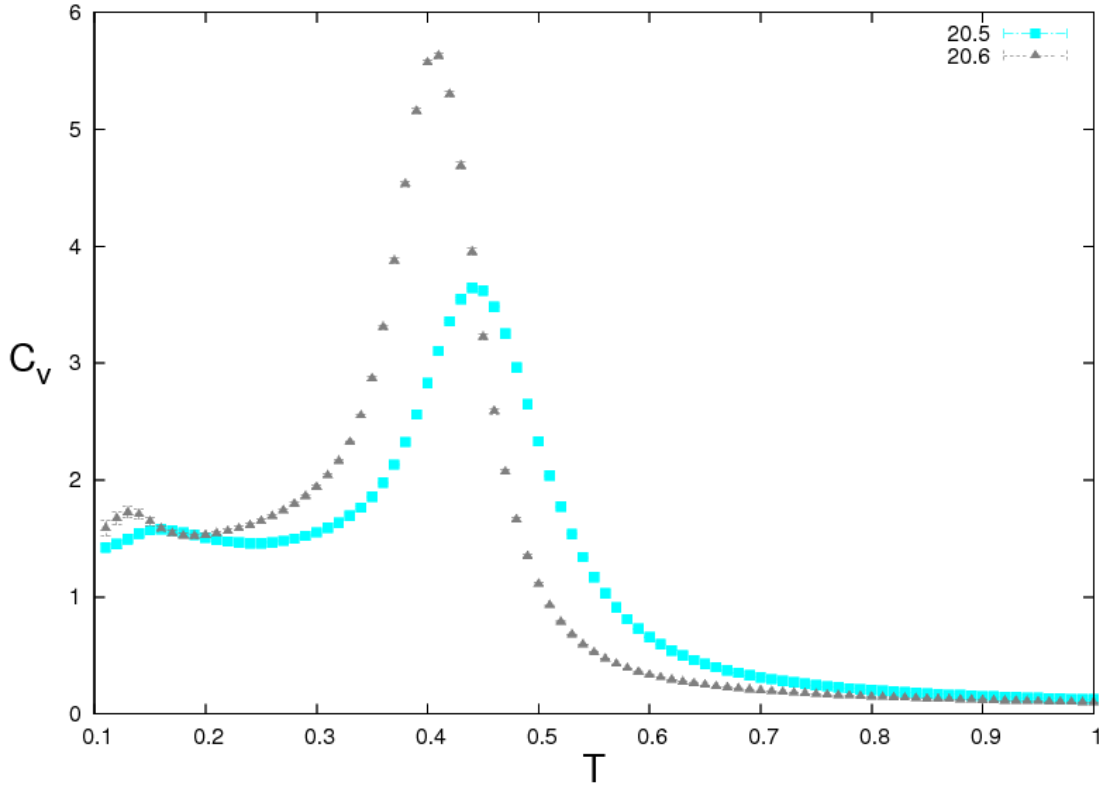
$$C_v = \frac{\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2}{T^2} \quad (4.1)$$

denklemini ile hesaplandığını hatırlatmak gerekir.

Bütün dizilimler için öz ısı grafikleri çizdirilmiş ve şekil 4.4, şekil 4.5 ve şekil 4.6'da verilmiştir. Öz ısı grafiklerinde faz geçişleri civarında pikler gözlenir. Bu pikler aynı zamanda yapısal geçiş sıcaklıklarını verir.



Şekil 4.4 20.1, 20.2, 20.3 ve 20.4 dizilimlerinin öz ısı grafiği



Şekil 4.5 20.5 ve 20.6 dizilimlerinin öz ısı grafikleri

Verilen grafiklere bakılırsa, sıcaklığın düşük olduğu bölgelerin kararlı durumların gözlendiği bölgeler olduğu görülebilir. Sıcaklık azaldıkça entropi (düzensizlik) azalır, sistem dengeye gelmeye çalışır ve daha az titreşerek belki de tamamen kendi üzerine katlanmış bir yapıya dönüşür. Bu gayet doğal ve beklenen bir olgudur. Sıcaklık yüksekken ise zincirin monomerleri fazlaca titreşir ve rastgele hareketlere daha meyilli halledirler.

Şekil 4.4'deki ilk 4 dizilim 14 hidrofobik (A) monomere sahipken, şekil 4.5'deki 20.5 ve 20.6 dizilimleri 10 hidrofobik (B) monomere sahiptir. Farklı karakteristik gösterdiklerinden dolayı öz ısı parametreleri ayrı grafiklerde verilmiştir.

AB model I ile yapılan simülasyonlar sonucu öz ısı grafiklerinde (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5) iki belirgin pik elde edilmiştir. Düşük sıcaklık piki  $T_c^{(1)}$  ve yüksek sıcaklık piki  $T_c^{(2)}$  olmak üzere bu piklerin sıcaklık ekseninde aldıkları değerler çizelge 4.3'de verilmiştir.

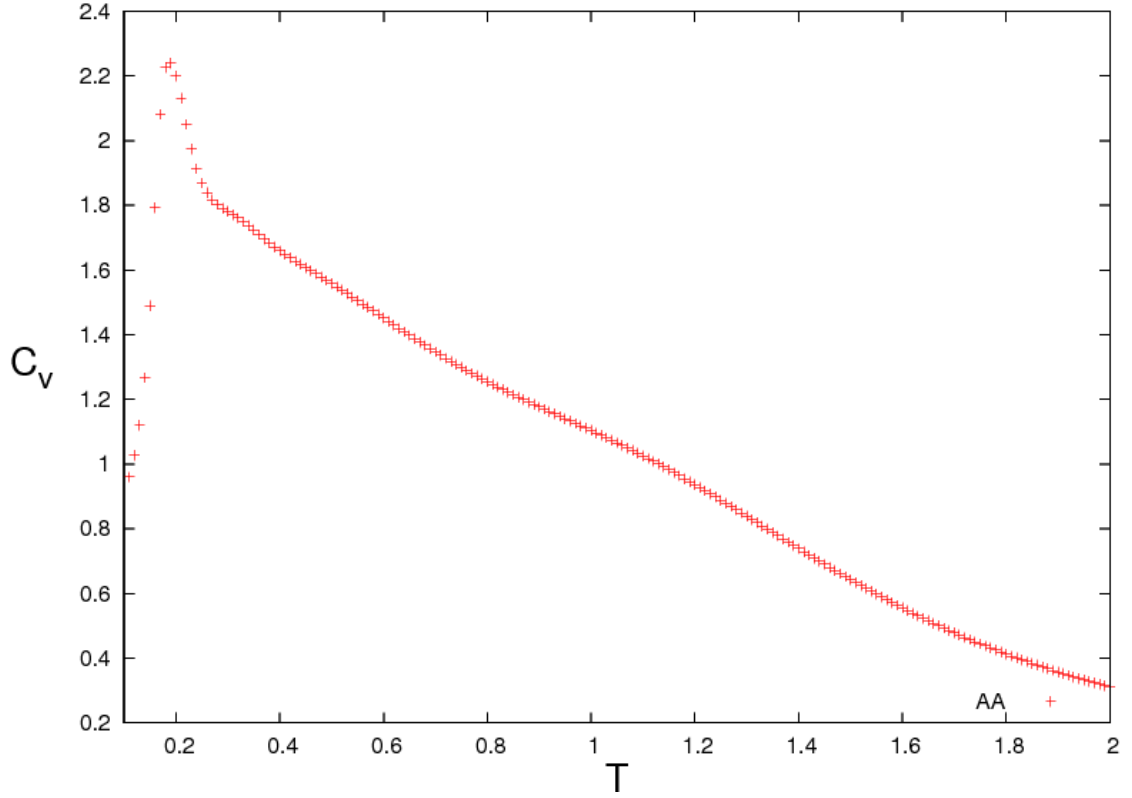
Bulunan yapısal geçiş sıcaklıkları Bachmann vd. 2005 çalışmasındaki yapısal geçiş sıcaklıkları ile karşılaştırılmış ve sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.3 Kullanılan 20-mer dizilimlerin çalışmada ve referans alınan makaledeki yapısal geçiş sıcaklıkları.

No:	Tez çalışması		Bachmann vd. 2005	
	$T_c^{(1)}$	$T_c^{(2)}$	$T_c^{(1)}$	$T_c^{(2)}$
20.1	0.28	0.62	0.27	0.61
20.2	0.27	0.70	0.26	0.69
20.3	0.27	0.69	0.25	0.69
20.4	0.28	0.68	0.26	0.66
20.5	0.15	0.43	0.15	0.41
20.6	0.13	0.40	0.15	0.35

İlk 4 dizilim için yapısal geçiş sıcaklıklarının birbirine çok yakın değerler aldıkları çizelge 4.3'den görülebilir. Bunun nedeni hepsinin aynı sayıda hidrofobik monomere sahip olmasıdır. 20.5 ve 20.6 diziliminde ise hidrofobik monomerlerin sayısı diğerlerine göre az olduğu için  $T_c^{(2)}$  yapısal geçiş sıcaklığında,  $T_c^{(1)}$  sıcaklığından daha keskin bir faz geçişi görülür. Bu durum şekil 4.5'den anlaşılacağı üzere özellikle 20.6 dizilimi için çok belirgindir.

Heteropolimerlerden sonra homopolimerin faz geçişi civarındaki pike bakılmıştır (Şekil 4.6). Homopolimer zincir için de sıcaklığa bağlı olarak verilen öz ısı grafiğinde sistem yüksek sıcaklıklarda düzensiz bir yapıya sahipken, sıcaklık düşmeye başladıktan sonra doğal yapısına kavuşmuştur.



Şekil 4.6 20-mer homopolimer dizilim için sıcaklığa bağlı öz ısı grafikleri

Homopolimerlerin düzensiz yapıdan doğal yapısına geçerken yüksek sıcaklıklarda oluşturdukları faz geçişine  $\theta$ -geçiş ( $\theta$ -transition) denir (Gennes 1979, Doi 1995). Genel olarak  $\theta$ -geçiş ile ilgili şunlar söylenebilir. Dizilimin sahip olduğu monomer sayısı arttıkça, sonlu boyut etkisi (finite size effects) nedeniyle sıkı bir yapı oluşturmak için etkileşme daha çok olur. Bu nedenle  $\theta$ -geçiş sıcaklığının ( $T_\theta$ ) arttığı görülür (Möddel 2008). Sistem,  $T_\theta$  sıcaklığında daha düzensiz bir yapıya sahipken, kristallenme sıcaklığında (freezing transition) daha düzenli bir yapı oluşturur. Kristallenme sıcaklığı ( $T_F$ ) düzenli bir yapının olduğu sıcaklıktır. Bu çalışmada 20-mer A tipi dizilim için kristallenme sıcaklık değeri  $T_F \approx 0.2$  civarındadır.

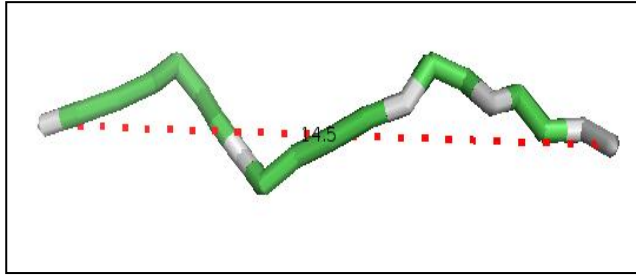
Bir diğer hesaplanan parametre olan iki uç nokta arası uzaklık parametresi, simülasyon sonucunda zincirin başlangıcı ve bitişi arasındaki uzaklığın ölçülmesiyle elde edilir. Bu parametre zincirin ne kadar katlı bir yapıda, başka bir deyişle ne kadar sıkı bir yapıda olduğunu gösterir.

İki uç arası uzaklığın:

$$R_{ee} = |R_N - R_1| \quad (4.2)$$

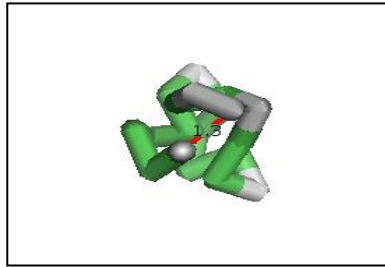
denklemini ile hesaplanır.

Örnek olarak şekil 4.7 ve 4.8’de 20.1 diziliminin simülasyonu başlangıcında ve sonucunda iki uç arası uzaklığı gösterilmiştir.



Şekil 4.7 20.1 diziliminin simülasyonu başlangıcındaki hali

Simülasyonu başlangıcında (Şekil 4.7) protein daha doğrusal bir yapıdayken ( $R_{ee}=14.5$ ), simülasyonu sonucunda katlanıp kompakt bir yapı alması sonucu ( $R_{ee}=1.3$ ), iki uç arası uzaklığın ne kadar azaldığı görülebilir (Şekil 4.8).

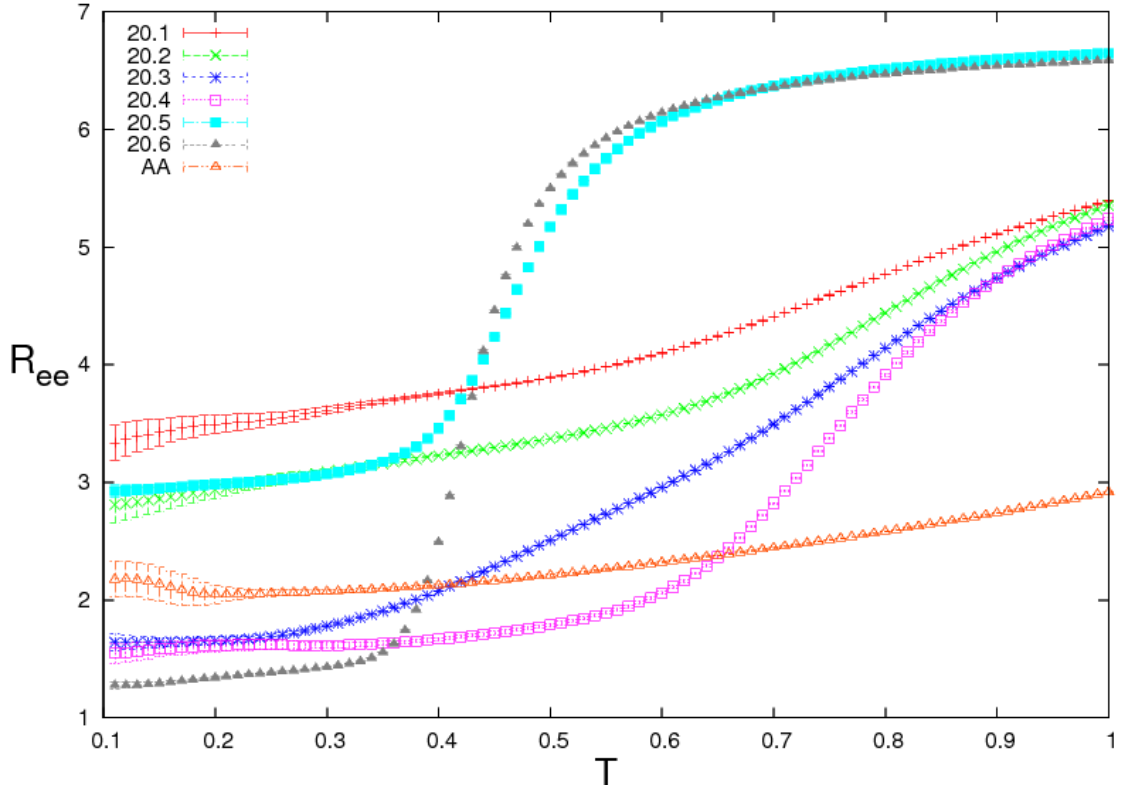


Şekil 4.8 20.1 diziliminin simülasyonu sonundaki hali

Minimum enerjiye karşılık gelen iki uç arası değerleri daha önce çizelge 4.2’de verilmişti. Buradan iki uç nokta arası uzaklıklarına bakıldığında, sonuçların birbirine yakın değerlerde olmasından dolayı dizilimlerin kompaktlığı hakkında yorum



yapabilmek için çok belirleyici olmadığı anlaşılmıştır. Sonuçta bu parametre zincirin son düzenlenimiyle ilgilidir ve her dizilim için zincirin sıkı bir yapı oluşturacak şekilde kendi üzerine katlandığını gösteren niteliktedir. Sıcaklığa bağlı olarak zincirlerin iki uç arası uzaklıkların değişimi şekil 4.9’da gösterilmiştir.



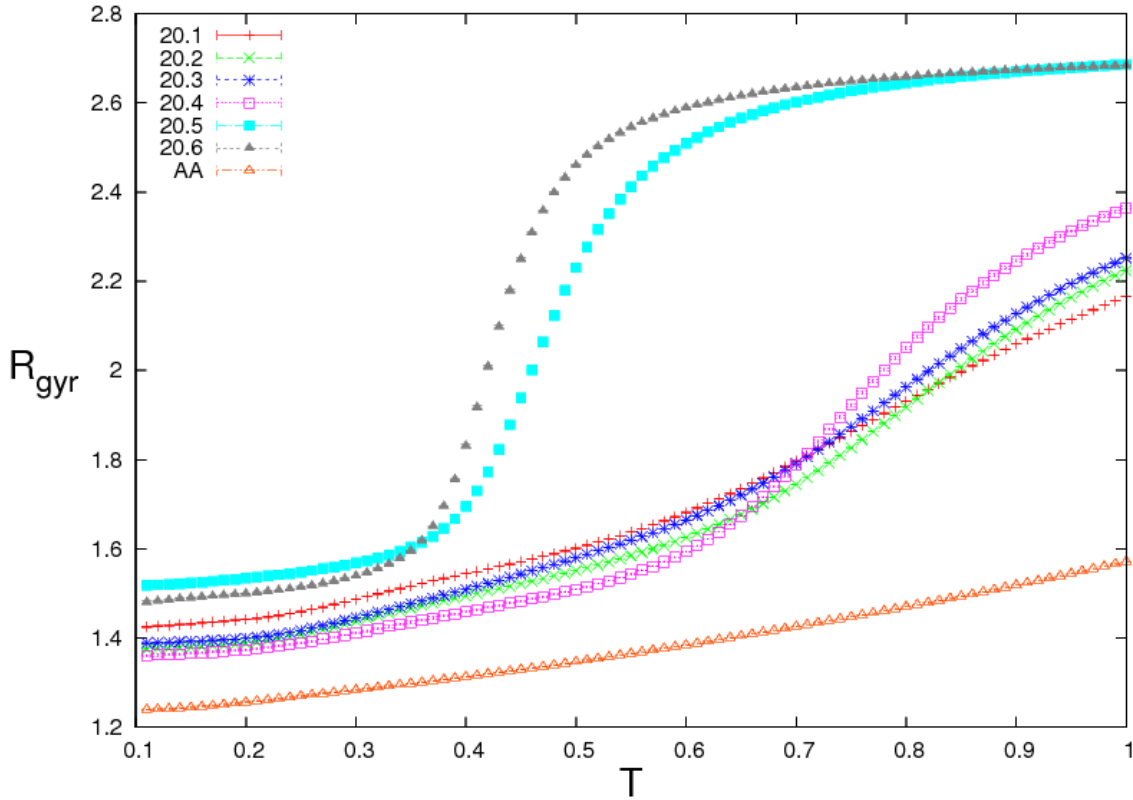
Şekil 4.9 20-mer heteropolimer ve homopolimer dizilimler için iki uç arası uzaklık

Şekil 4.9’a bakıldığında, faz geçişlerinin meydana geldiği noktalarda farklanmaların olduğu görülür. Hidrofobik modeldeki iki uç nokta arasındaki uzaklık değeri, çizelge 4.2’den takip edilebileceği üzere en küçüktür.

Bir sonraki hesaplanan parametre dönme yarıçapıdır. Dönme yarıçapı zincirde bulunan monomerlerin her birinin kütle merkezine olan uzaklığını ifade eder. Zincir lineer bir şekil alırsa, dönme yarıçapı maksimum değere sahip olur ve

$$R_{gyr}^2 = \sum_{i=1}^N (R_i - R_{CM})^2 / N \quad (4.3)$$

denklemleri ile hesaplanır. Burada,  $R_{CM}$  monomerlerin kütle merkezi yarıçaplarını,  $R_i$  her bir monomere ait olan yarıçapı,  $N$  ise monomer sayısını (çalışmamızda  $N=20$  alınmıştır) belirtmektedir. Şekil 4.10'da dizilimlerin sıcaklığa bağlı dönme yarıçapı grafiği verilmiştir.



Şekil 4.10 20-mer heteropolimer ve homopolimer dizilimler için dönme yarıçapı grafiği

Şekil 4.10'dan ve çizelge 4.2'den görüldüğü gibi 20.5 ve 20.6'nın diğerlerinden daha büyük dönme yarıçapı değerlerine sahip olduğu görülür. Çünkü diğerlerine göre daha az kompakt yapıdadır. İlk 4 dizilimin dönme yarıçapları birbirine yakın ve daha küçük değerlerdedir. Çünkü katlanan zincirin dönme yarıçapı düşmektedir. 20-mer hidrofobik dizilimin ortalama dönme yarıçapı ise heteropolimerlerden daha kompakt bir yapı oluşturduğu için daha küçüktür. Çünkü hidrofobik monomerler arasındaki potansiyel şiddetli bir çekiciliğe sahiptir ve bu nedenle olabildiğince kompakt bir yapı oluşturur. Bunun nedeni daha önceden kuramsal temeller kısmında verilen Lennard-Jones

enerjisindeki  $C_1$  teriminden gelir. Hatırlatılacak olursa,  $C_1$  terimi aynı tür monomer çiftleri için çekici ve farklı tür monomer çiftleri için ise itici etkileşim gösterir.

A tipi homopolimerlerden oluşan model, çok sayıdaki hidrofobik etkileşmeler ile hidrofobik-çekirdek (hidrofobic-core) yapısını oluşturur, yani katlanarak küresel konformasyonlarına ulaşır. Dizilimlerindeki hidrofobik etkileşme sayısının az olması nedeniyle heteropolimerler, homopolimerlerden daha az kompakt bir yapıdadır. Çünkü polar monomerler çekirdekten dışarı doğru itilir ve hidrofobik çekirdek yapısı çevresinde küresel bir şekilde dizilir.

Buraya kadar yapılan işlemlerle sistemin en düşük enerjili parametre hesaplamaları yapılmış ve karakteristiği hakkında bilgi sahibi olmak istenmiştir. Tüm moleküler simülasyonlarda amaç, en düşük enerjili konformasyonu, yani sistemin en kararlı yapısını bulmaktır. Konformasyonların enerjileri doğru olarak hesaplanırsa, proteinlerin 3 boyutlu konformasyon uzayları daha doğru bir şekilde görüntülenebilir. Bir de bu parametreler yardımı ile 3 boyutlu konformasyon uzaylarına bakılarak, protein katlanma karakteristikleri gözlenmiş, gerçek proteinlerden bilinen iki fazlı katlanma, dejenere durum ve ara durumlardan katlanma gibi farklı katlanma mekanizmalarının tezdeki modelde oluşup oluşmadığına bakılmıştır.

Bunun için düzen parametresi olarak öncelikle iki uç nokta arası uzaklık ile sistem incelenmiş ve 3 boyutlu enerji yüzeyleri görüntülenmiştir. Fakat elde edilen sonuçlar yapısal geçişler hakkında çok belirleyici bir sonuç vermediğinden tez çalışmasında bu sonuçlara yer verilmemiştir. Bunun nedeni parametrenin kompaktlık hakkında tam bilgi vermemesidir. Bu parametreden sonra dönme yarıçapı ile çalışmaya devam edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ilerideki kısımlarda verilmiştir.

Dizilimlerin dönme yarıçapı parametresi ile konformasyon uzayları incelendikten sonra sistemi daha ayrıntılı değerlendirebilmek için yeni bir parametre arayışına girilmiştir. Dönme tensörü diagonalize edilerek öz değerleri hesaplanmış ve bu özdeğerler kullanılarak tanımlanan anizotropi ve küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları daha büyük bir ölçekte incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar

katlanma karakteristiklerini daha hassas ve net bir şekilde görselleştirmede yardımcı olmuştur.

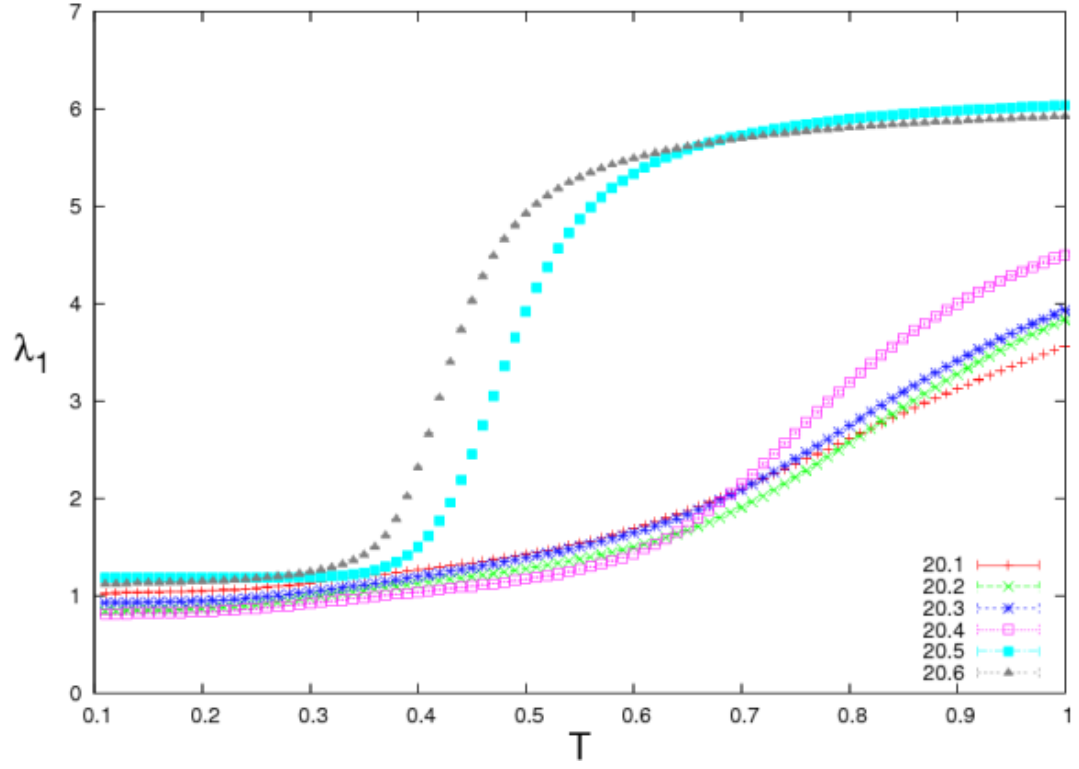
Kuramsal temeller kısmında daha ayrıntılı olarak anlatılan bu dönme tensörü özdeğerleri cinsinden tanımlanan parametrelerin nasıl hesaplandığı aşağıda yine hatırlatılmış, parametrelerin ortalama değerlerinin sıcaklığa bağlı grafikleri çizdirilmiş ve ardından dönme yarıçapı, küresel olmama durumu parametresi, anizotropi ve dönme tensörü özdeğerleri kullanılarak hesaplanan ve görselleştirilen tüm 3 boyutlu grafikler sunulmuştur.

Dönme tensörünün özdeğerleri cinsinden ifade edilecek parametrelerden ilki dönme yarıçapıdır. Dönme tensörünün ilk değişmezi dönme yarıçapının karesini verir (Arkın ve Janke 2012).

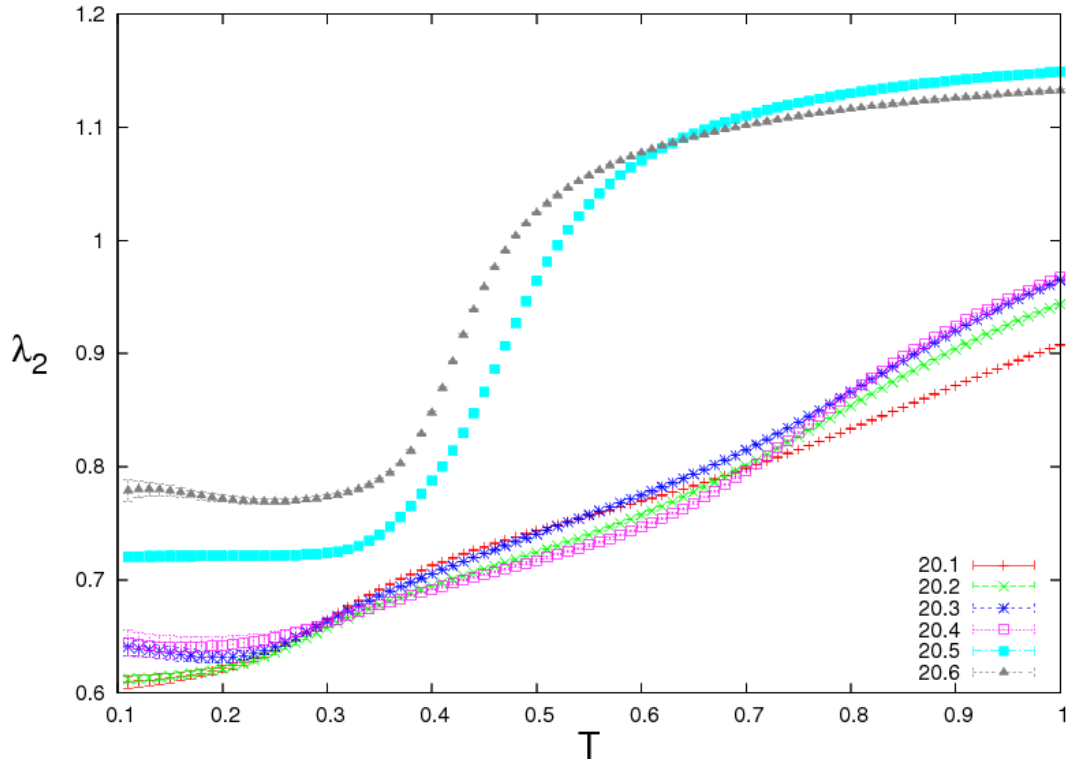
$$R_{\text{gyr}}^2 = \sum_{i=1}^N (R_i - R_{\text{CM}})^2 / N = \text{TrS} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (4.4)$$

Bir protein zincirindeki belirli bir konformasyonun 3 boyutlu şekil özellikleri dönme tensörü özdeğerleri ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) cinsinden ifade edilebilir. Dönme tensörünün  $\lambda_i$  özdeğerlerinin dağılımı, proteinin içindeki monomerlerin dağılımını verir. Böylece molekülün asimetrisi tanımlanır. Simetrik (küresel) bir konfüğürasyon için bütün özdeğerlerin eşit olması gerekirken, tamamen gergin, çubuk gibi olan konfüğürasyonlarda ise bir tanesi hariç diğer özdeğerler sifıra eşittir.

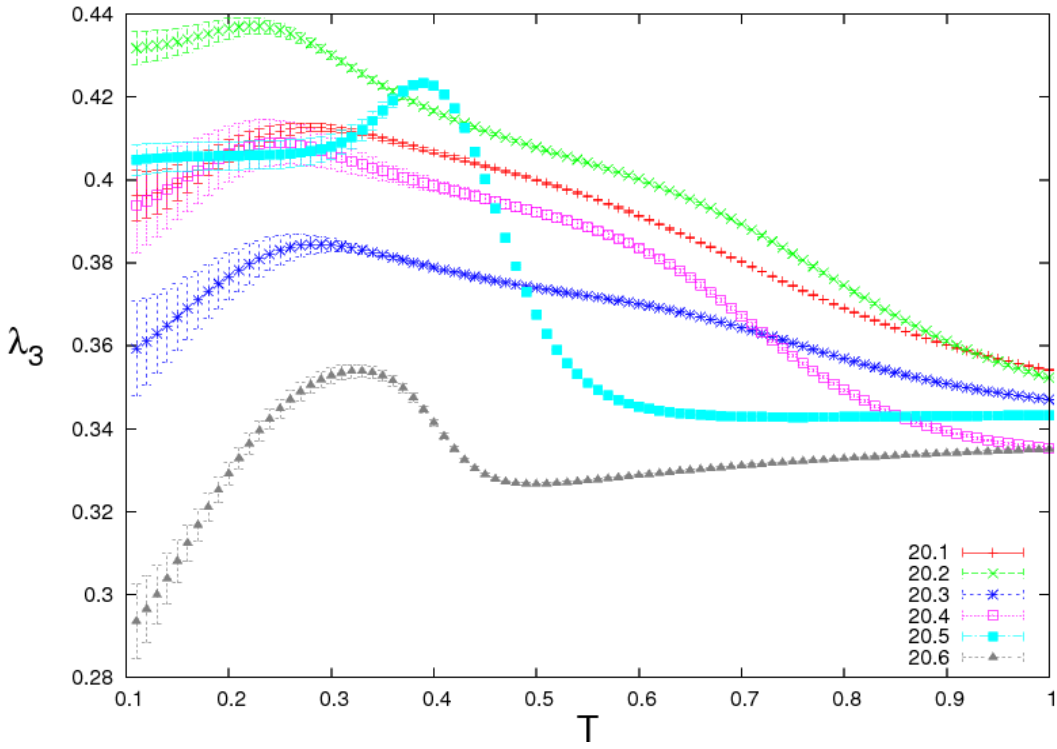
Şekil 4.11'de  $\lambda_1$ , şekil 4.12'de  $\lambda_2$  ve şekil 4.13'de  $\lambda_3$  dönme tensörü özdeğerlerinin sıcaklığa bağlı olarak ortalamaları verilmiştir. Grafiklerden anlaşılacağı üzere, her dizilimin düzensiz yapıdan düzenli yapıya geçiş sıcaklığında faz geçişleri olmuştur. Çizelge 4.2'ye bakılacak olursa her dizilim için özdeğerlerin  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  şeklinde büyükten küçüğe sıralandığı görülebilir.



Şekil 4.11 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü  $\lambda_1$  özdeğerleri ortalamaları



Şekil 4.12 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü  $\lambda_2$  özdeğerleri ortalamaları

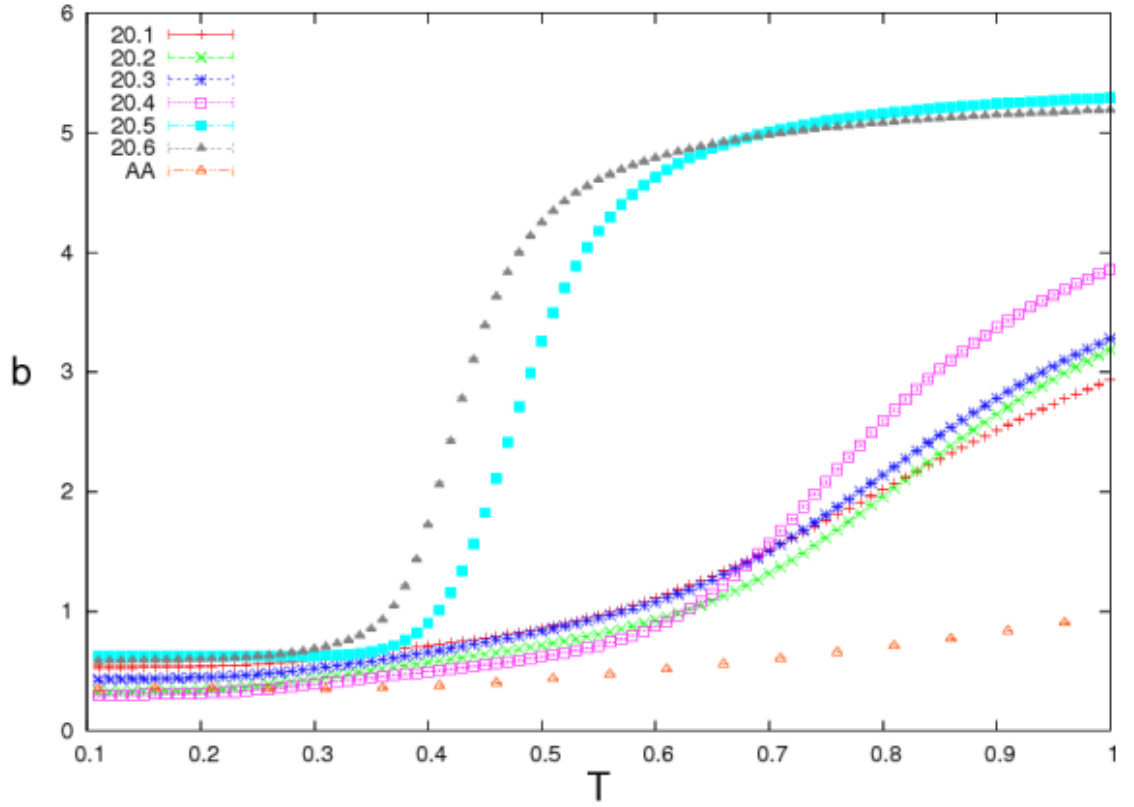


Şekil 4.13 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak dönme tensörü  $\lambda_3$  özdeğerleri ortalamaları

Daha sonra bir protein konfigürasyonunun küresel olmama durumu parametresi dönme tensörü özdeğerleri cinsinden yazılmıştır. Küresel olmama durumu parametresi  $b$ , küresel simetriden sapmayı ölçer ve

$$b = \lambda_1 - \frac{1}{2}(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (4.5)$$

denklemi ile ifade edilmiştir. Şekil 4.14'de bütün dizilimlerin sıcaklığa bağlı küresel olmama durumu parametresi ortalamaları tek bir grafiğe toplanmıştır. Grafiklerden anlaşılacağı üzere, her dizilimin düzensiz yapıdan düzenli yapıya geçiş sıcaklığında faz geçişleri görülmüştür. 20.5 ve 20.6 dizilimlerinin  $b$  değerleri diğerlerinden daha büyük değerler alır. Çünkü daha az küresel forma ulaşırlar.



Şekil 4.14 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak küresel olmama durumu parametresi ortalamaları

Son olarak tanımlanan anizotropi parametresi, farklı eksenlerde farklı özelliklerin gözlenmesi, yani eş yönsüz olma durumudur. Bu parametre yine küresel olmama durumu parametresi gibi dönme tensörünün özdeğerlerinden tanımlanan bir parametre olup, molekülün genel şeklinin küresel mi, yayık mı, yoksa kutuplara yassılaştırmış mı olduğunun değerlendirilmesinde fayda sağlar ve molekülün simetrisini ortaya koyar.

Burada anizotropi parametresinin:

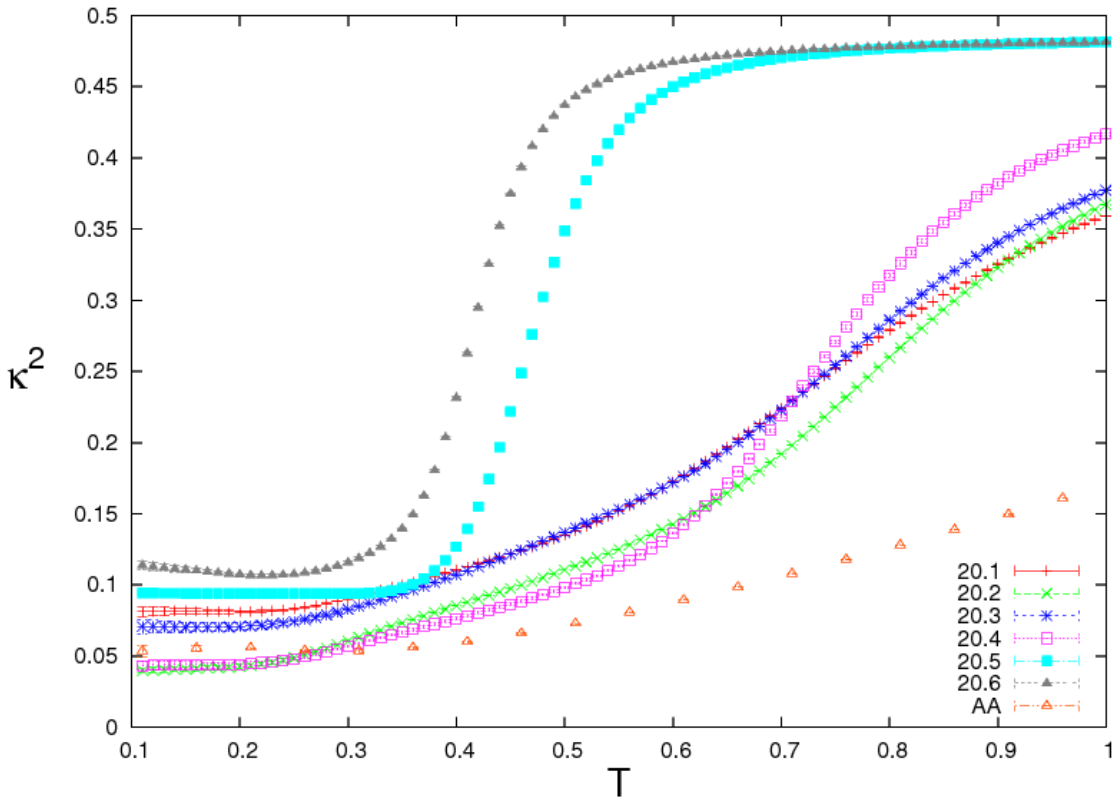
$$\kappa^2 = \frac{3}{2} \frac{\text{Tr}\hat{S}^2}{(\text{Tr}S)^2} = 1 - 3 \frac{\lambda_1\lambda_2 + \lambda_2\lambda_3 + \lambda_3\lambda_1}{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)^2} \quad (4.6)$$

denklemleriyle hesaplandığını hatırlatmak gerekir.

Daha önceden de anlatıldığı ve çizelge 4.2'den de takip edilebileceği üzere; dizilimler için hesaplanan dönme yarıçapı değerlerinin hepsi aşağı yukarı tek bir değere takılı

kalmıştır. Bu parametre kompaktlık hakkında kıyaslama yapabilmek ve yapısal geçişlerini ayrıntılı gözleyebilmek için net bir bilgi verememiştir. Fakat dönme tensörü özdeğerleri ile değerlendirme yapmak daha hassas bir bilgi verebileceğinden, ilgilenen formun anizotropi parametresine yani farklı fiziksel doğrultularına göre özelliğinin değişip değişmediğine bakılmıştır.

Şekil 4.15’de 20-mer monomerli dizilimlerin sıcaklığa bağlı olarak anizotropisi gösterilmiştir. Çizelge 4.2’den de görülebileceği gibi bu değerler sıfıra oldukça yakındır ve neredeyse hepsi kompakt bir yapı sergilemiştir. Grafikte ilk 4 dizilimin anizotropisi 20.5 ve 20.6’ya göre daha çok 0’a yaklaşık değerler alır. Homopolimer dizilim ise en çok 0’a yaklaşan dizilimdir. Bunun anlamı daha çok simetrik bir yapıya sahip olmasıdır.



Şekil 4.15 20-merli heteropolimerlerin sıcaklığa bağlı olarak anizotropileri

Şekil 4.16 ve şekil 4.17’de birbirinden farklı katlanma karakteristiği gösteren 20.1, 20.3 ve 20.6 dizilimlerin simülasyon başlangıcında sahip oldukları neredeyse doğrusal yapıları ve simülasyon sonucunda ulaştıkları minimum enerjili konformasyonları,

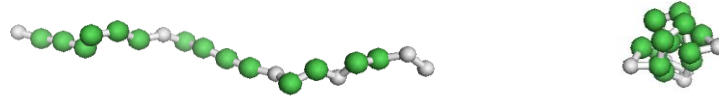


anizotropi parametre değerleri ile birlikte verilmiştir. Her dizilimin simülasyonun başında ve sonunda sahip oldukları anizotropinin 3 boyutlu yapıları incelenmiştir fakat ilerinden katlanma karakteriştiği farklı olan 3 dizilim seçilmiştir. İlerleyen kısımda bu durumdan daha ayrıntılı bahsedilecektir.

20.1 dizilimi (şekil 4.16) ile sistemin simülasyon başlangıcında ve sonucundaki anizotropi parametreleri incelendiğinde, başlangıçtaki  $\kappa^2 = 0.92$  değerinin simülasyon sonunda  $\kappa^2 = 0.08$  değerine indiği görölmüştür. 20.3 dizilimi için, (şekil 4.17) başlangıçta  $\kappa^2 \approx 0.91$  iken, simülasyon sonunda iki dejenere yapının oluştuğu ve bu iki yapının anizotropilerinin  $\kappa^2 = 0.09-0.10$  değerlerine ulaştığı görölmüştür. 20.6 dizilimi için parametrenin başlangıçta  $\kappa^2 \approx 0.87$  değerindeyken, simülasyon sonunda ise  $\kappa^2 \approx 0.15$  değerine düştüğü görölmüştür (şekil 4.18).

Sistemlerin anizotropi değerleri başlangıçta 1 değerine yaklaşırken, yani molekül neredeyse bir doğru şeklinde sıralanırken, simülasyon sonunda 0 yaklaştığı görölmüş ve ne kadar kompakt bir yapıya ulaştığı anlaşılmıştır.

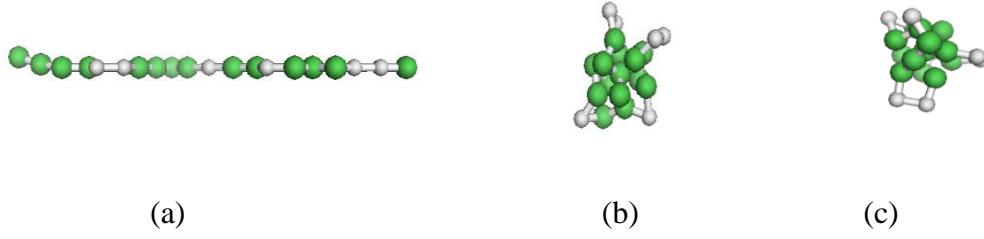
Hidrofobik dizilim için yine aynı şekilde (şekil 4.19) anizotropi parametresi başlangıçta  $\kappa^2 \approx 0.93$  iken simülasyon sonucunda  $\kappa^2 = 0.06$  değerini almış ve heteropolimerlerden daha kompakt bir yapıya sahip olmuştur.



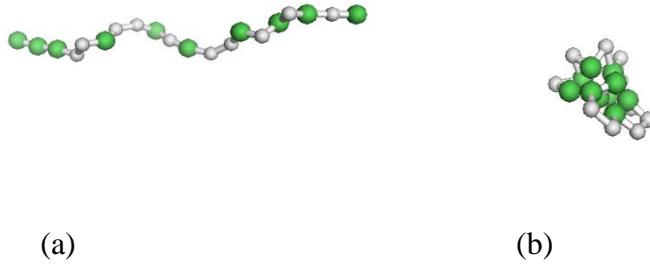
(a)

(b)

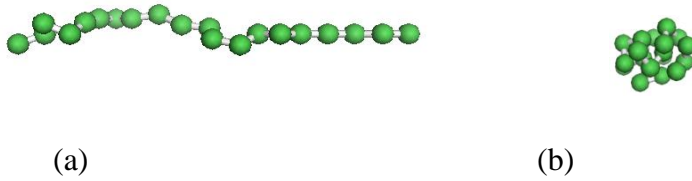
şekil 4.16 20.1 diziliminin: a. başlangı ( $\kappa^2 \approx 0.92$ ) b. minimum enerjili konformasyonu ( $\kappa^2 \approx 0.08$ )



Şekil 4.17 20.3 diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.91$ ) b. minimum enerjili konformasyonu (doğal yapısı,  $\kappa^2 \approx 0.09$ ) c. İkinci minimum enerjiye sahip konformasyonu (dejenere durum,  $\kappa^2 \approx 0.10$ )



Şekil 4.18 20.6 diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.87$ ) b. bitiş (minimum enerjili konformasyonu) ve doğal katlanmış yapısı ( $\kappa^2 \approx 0.15$ )



Şekil 4.19 20-mer hidrofobik diziliminin: a. başlangıç ( $\kappa^2 \approx 0.06$ ) b. minimum enerjili konformasyonu ( $\kappa^2 \approx 0.93$ )

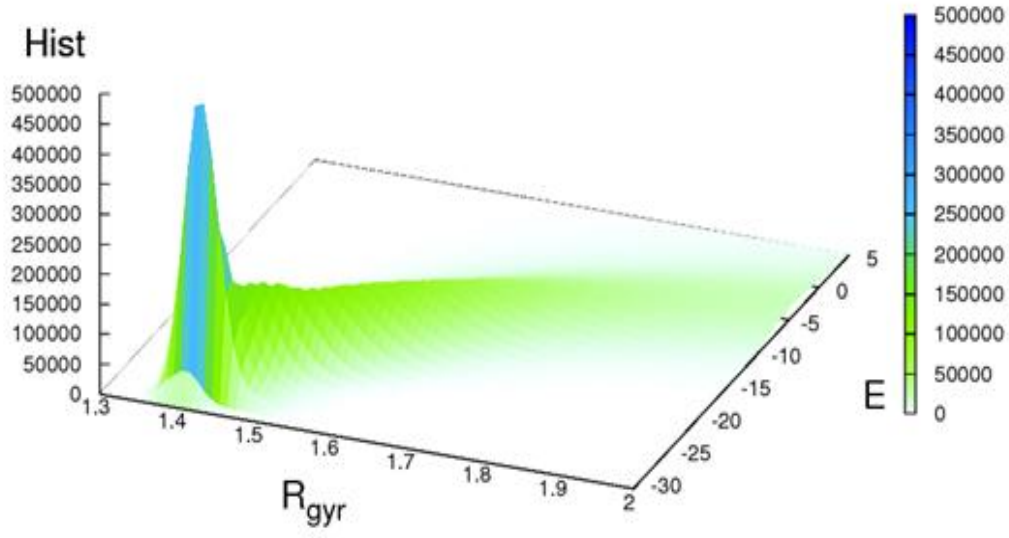
#### 4.5 Konformasyon Uzayları

Bu kısımda sırasıyla düzen parametresi olarak kullanılan dönme yarıçapı ve anizotropiye bağlı olarak çizilen 3 boyutlu konformasyon uzayları verilmiş, sıcaklık ve düzen parametreleri aracılığıyla toplanan histogramlar ile elde edilen bu grafiklerde görüntülenen katlanma yapıları yorumlanmıştır.

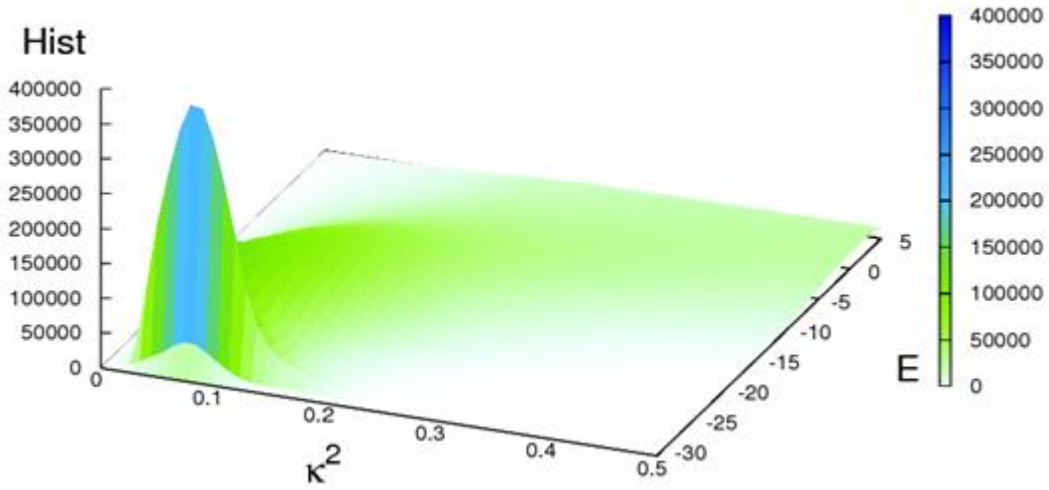
Çalışmada çizelge 4.1’de yer alan bütün heteropolimer dizilimlerin 3 boyutlu konformasyon uzayları görüntülenmiştir. Fakat sadece 20.1, 20.3 ve 20.6 dizilimlerinin 3 boyutlu görsellerine yer verilmiştir. Bunun nedeni iki katlı fazlanma, dejenere durum ve ara durumlardan katlanma karakteristiklerinin, bu 3 dizilimde net bir şekilde gözlenmesidir. Bu nedenle diğer dizilimlerin görsellerinin sunulmasına gerek duyulmamıştır.

Şekil 4.20’de 20.1 diziliminin dönme yarıçapına bağlı olarak 3 boyutlu konformasyon uzayları verilmiştir. Dizilimin iki katlı fazlanma yaptığı gözlenmiştir. Bu demektir ki; yüksek sıcaklıklarda rastgele olan zincir, sıcaklık düştükçe küresel yani “globule” adı verilen daha sıkı bir yapıya ulaşmıştır. Ancak bu yapı halen entropi bağımlıdır yani düzensiz bir durumdadır ve daha küçük sıcaklıklarda var olan kristallenme sıcaklığının altında en düşük enerjili duruma ulaşacaktır ( $R_{gyr} \approx 1.37$ ).

Aynı sonuçlar anizotropi parametresi ile yapılan simülasyonlar sonucunda da görülmüştür (Şekil 4.21). Sistem yüksek sıcaklıklarda  $\kappa^2 \approx 0.43$  evrensel değerine ulaşırken (Blavastka 2010), geçiş sıcaklığı civarında düzensiz yapıya sahip olduğu ve  $\kappa^2 \approx 0.18$  değerini aldığı görülmüştür. Sıcaklık düştükçe, sistem düzenli kompakt bir yapı oluşturmuş ve sonunda  $\kappa^2 \approx 0.08$  değerinde küresel, doğal formuna kavuşmuştur.

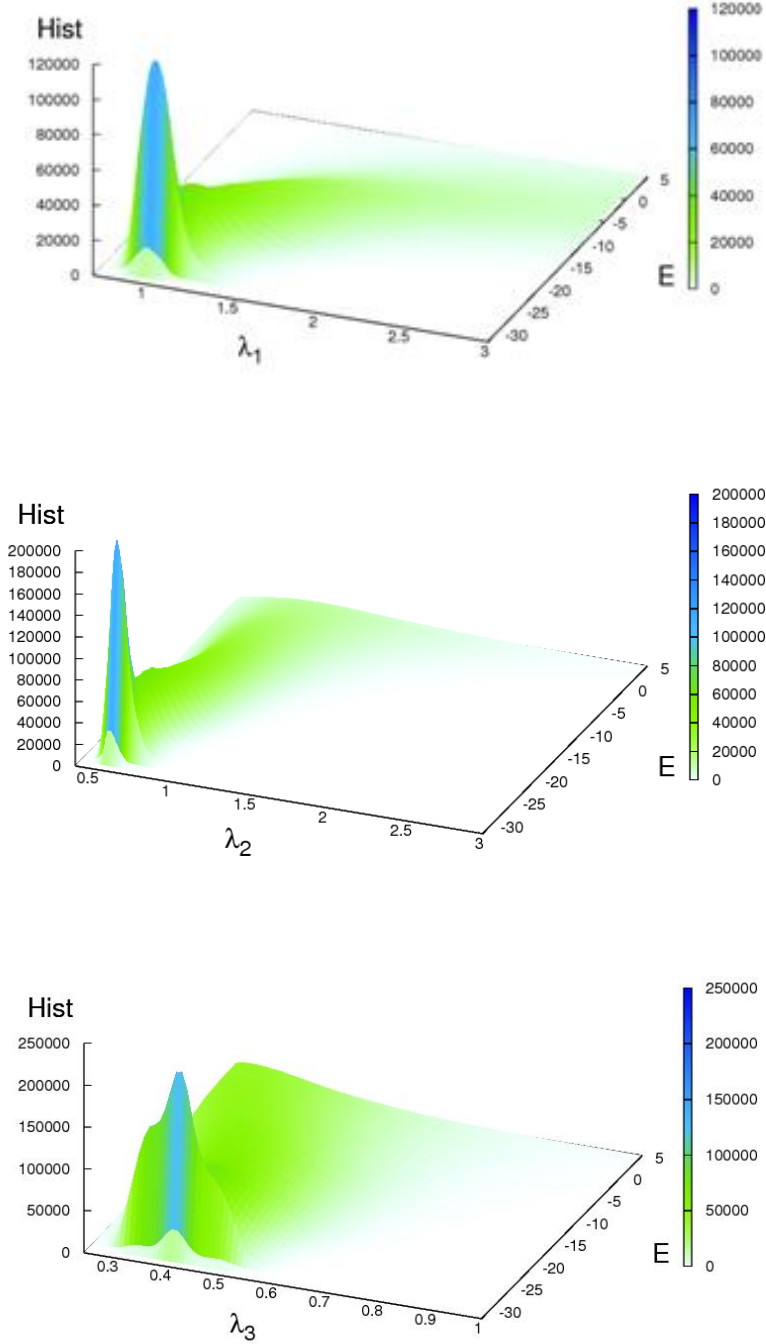


Şekil 4.20 20.1 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi



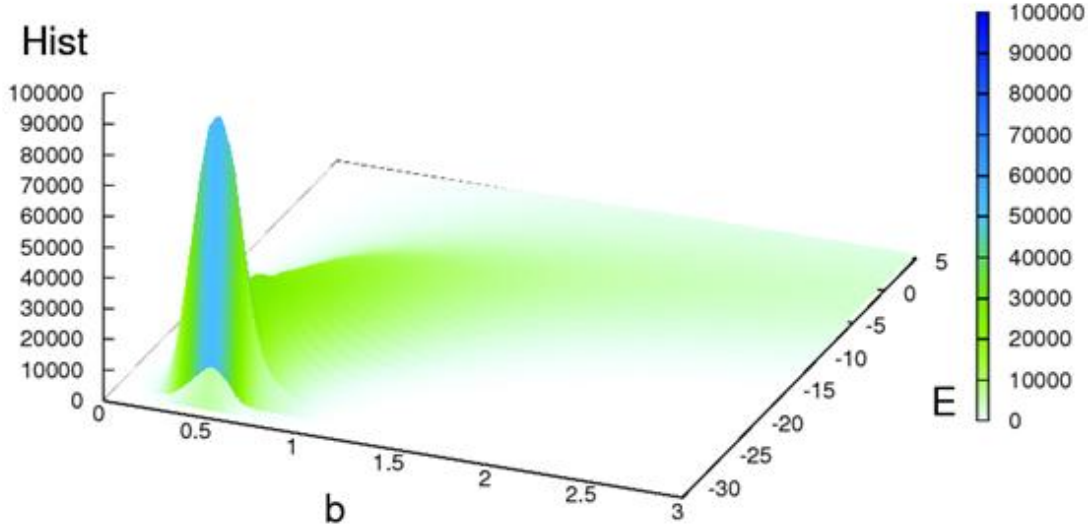
Şekil 4.21 20.1 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi

Şekil 4.22’de 20.1 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları verilmiştir. Bu resimler elde edilen yapısal geçiş karakteristiklerini destekler niteliktedir.



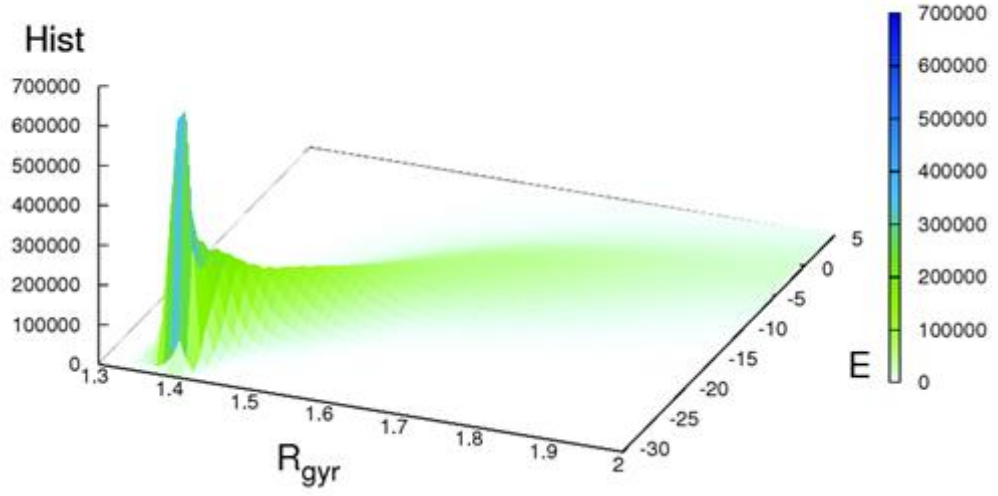
Şekil 4.22 20.1 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları

Şekil 4.23’de küresel olmama durumu parametresi ile görüntülenen konformasyon uzayları verilmiştir.

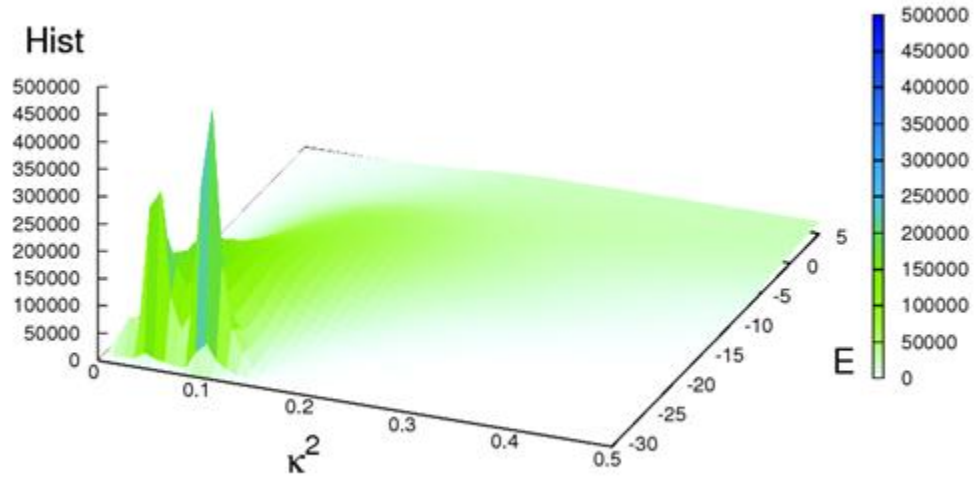


Şekil 4.23 20.1 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları

Daha sonra 20.3 dizilimi ile yapılan simülasyonlar sonucu elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Dönme yarıçapı kullanılarak çizdirilen 3 boyutlu resimlere bakıldığında, 20.3 dizilimi 20.1 dizilimi ile aynı yapıyı sergiliyor (Şekil 4.24), yani iki katlı fazlanma yapıyor gibi gözükse de, katlanma yapılarına daha geniş bir ölçekte yani anizotropi parametresi ile bakıldığında (Şekil 4.25) dejenere durum gösterdiği görülmüştür. Dönme yarıçapı ile net olarak görülemeyen katlanma yapıları, anizotropi ile incelendiğinde elde edilen veriler daha belirleyici olmuştur. Yüksek sıcaklıklarda sistem evrensel  $\kappa^2 \approx 0.43$  değerinde ulaşırken, geçiş sıcaklığının üzerinde  $\kappa^2 \approx 0.19$  konformasyonları baskındır. Sıcaklık düşmeye başladığında ve aynı enerji değerine sahip fakat yapı olarak farklı  $\kappa^2 \approx 0.10$  ve  $\kappa^2 \approx 0.09$  değerinde iki dejenere yapı gözlenmiştir.

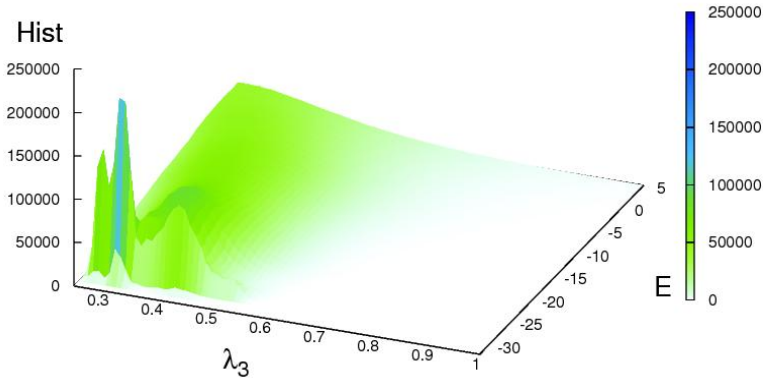
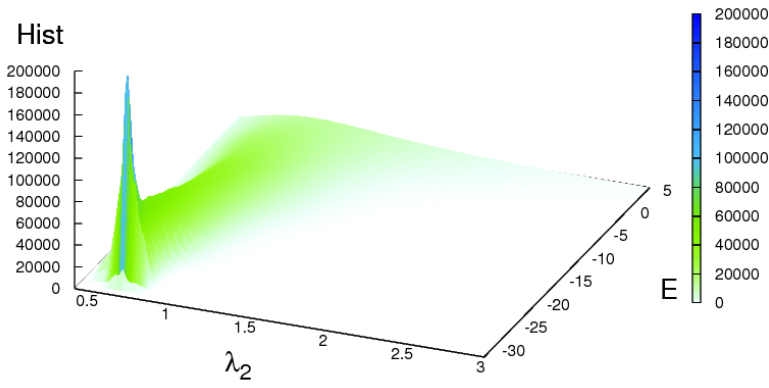
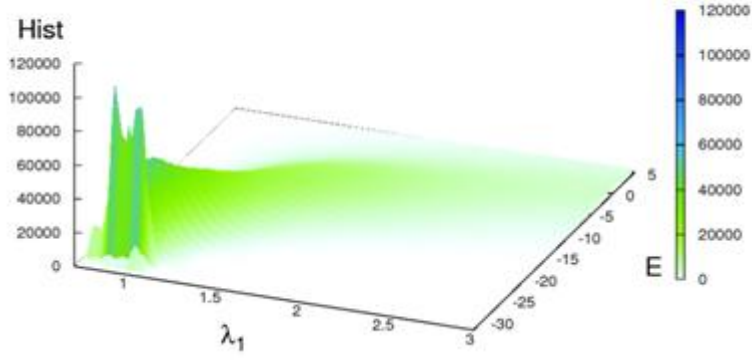


Şekil 4.24 20.3 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi



Şekil 4.25 20.3 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyonların görüntülenmesi

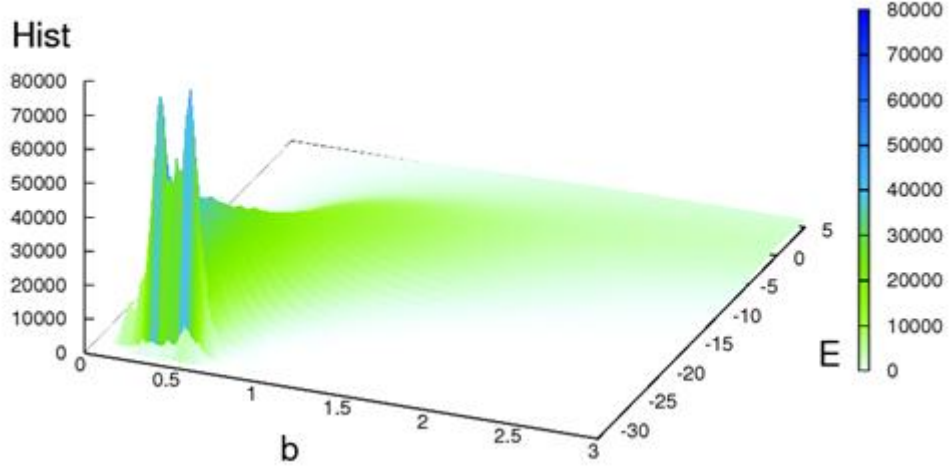
Şekil 4.26'de 20.3 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları verilmiştir. Bu resimler de elde edilen yapısal geçiş karakteristiklerini destekler niteliktedir.



Şekil 4.26 20.3 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları

Şekil 4.27’de küresel olmama durumu parametresi ile görüntülenen konformasyon uzayları verilmiştir.

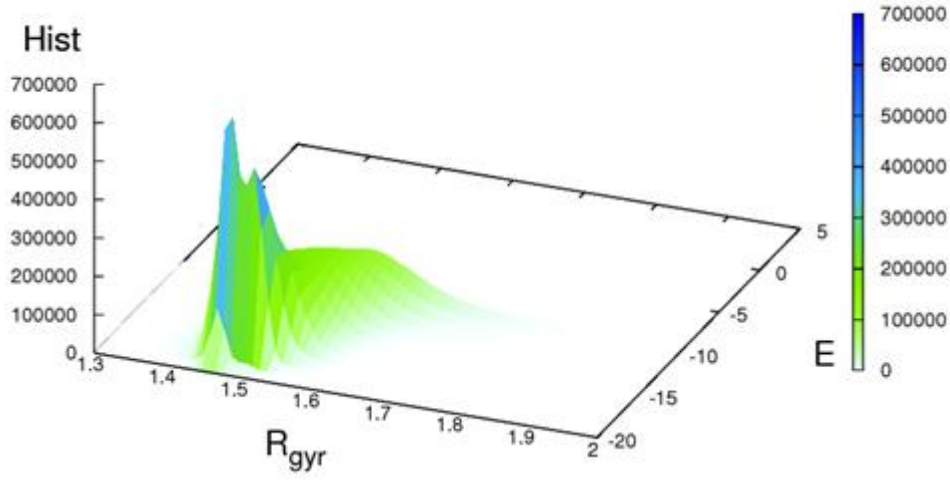




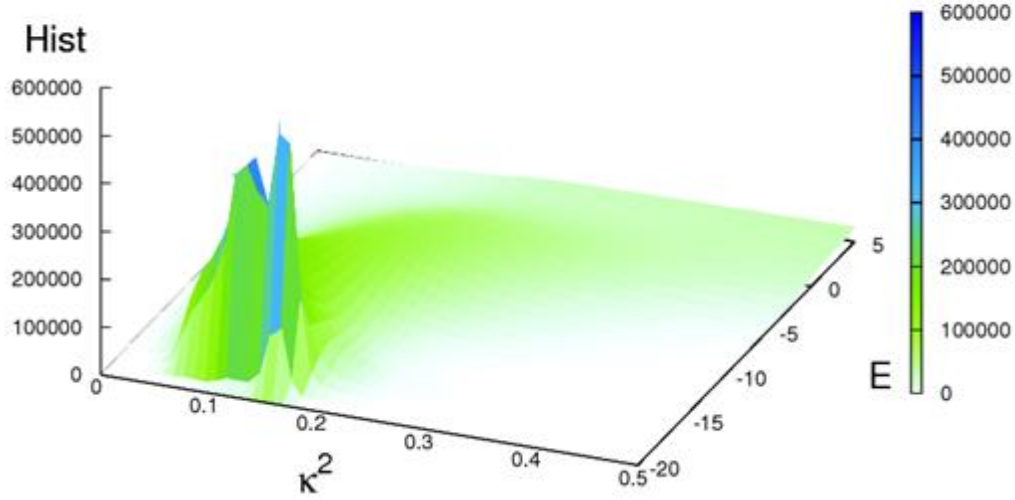
Şekil 4.27 20.3 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları

Daha sonra 20.6 dizilimi için 3 boyutlu konformasyon uzayları görüntülenmiştir. 20.6 dizilimi ara durumlardan geçerek katlanmıştır (Şekil 4.28). Yüksek sıcaklıklardan gelen ana kanal iki kola ayrılmış ve dönme yarıçapı  $R_{gyr} \approx 1.91$  ve  $R_{gyr} \approx 1.48$  olarak değer alan iki yapı görülmüştür. Fakat sıcaklık düşmeye başladıkça bu iki yapı birleşip kaybolarak tek bir yapı oluşturmuş, sistem düzenli yapısına kavuşmuştur ( $R_{gyr} \approx 1.45$ ).

Anizotropi parametresi ile geçişlere bakıldığında yüksek sıcaklıklarda sistem evrensel  $\kappa^2 \approx 0.43$  değerine ulaşmıştır. Yüksek sıcaklıklarda ana kanal dallanmaya başlamış ve iki yapı oluştuğu görülmüştür (Şekil 4.29). Fakat sıcaklık düşmeye başladıkça bu iki yapıdan biri kaybolmuş ve sistem tek bir doğal yapıya ulaşmıştır ( $\kappa^2 \approx 0.15$ ).

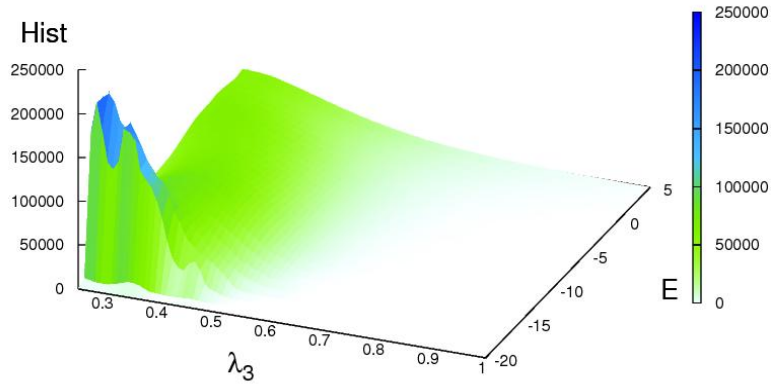
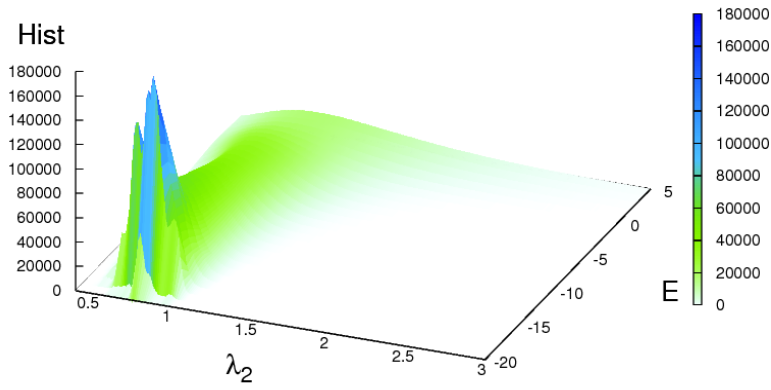
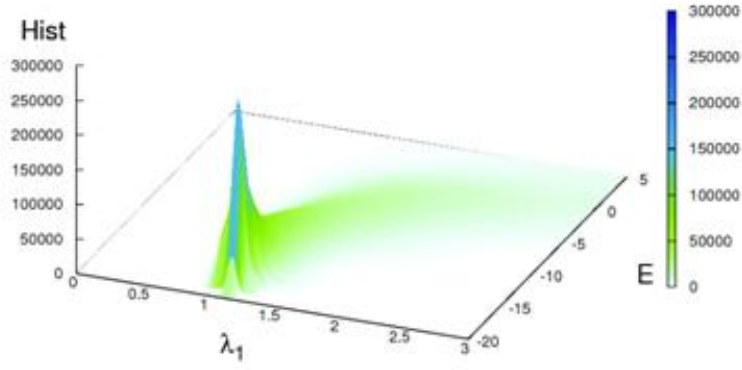


Şekil 4.28 20.6 dizilimi için dönme yarıçapına bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi



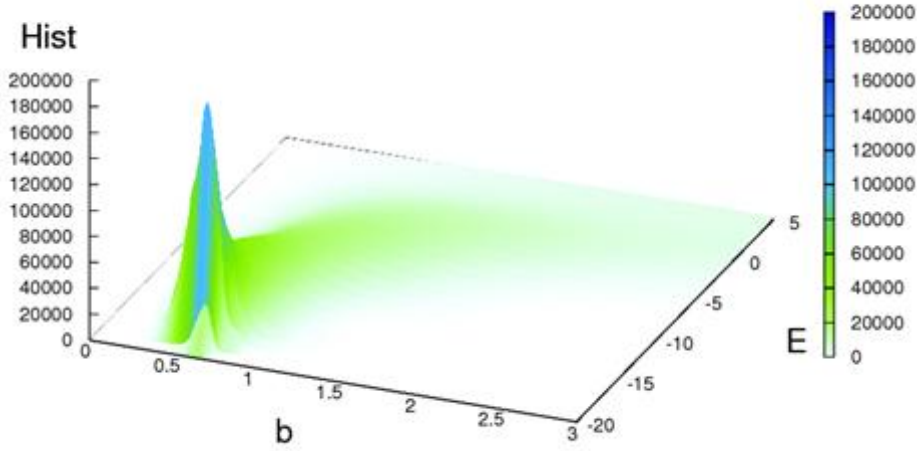
Şekil 4.29 20.6 dizilimi için anizotropi parametresine bağlı olarak konformasyon uzaylarının görüntülenmesi

Şekil 4.30'da 20.6 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları verilmiştir. Bu resimler yapısal geçiş karakteristiklerini destekler niteliktedir.



Şekil 4.30 20.6 diziliminin dönme tensörü özdeğerlerinin 3 boyutlu konformasyon uzayları

Şekil 4.31’de küresel olmama durumu parametresi ile görüntülenen konformasyon uzayları verilmiştir.



Şekil 4.31 20.6 diziliminin küresel olmama durumu parametresi ile konformasyon uzayları

Tez çalışmasında Bachmann vd. 2005 kaynağında verilen bütün heteropolimerlerin yapısal karakteristikleri tek tek çalışılmış, doğada bulunan gerçek proteinlerden bilinen iki katlı fazlanma (two-state folding), dejenere durum (metastable), ara durumlardan katlanma (intermediate) karakteristiklerinin gerçekleştiği görülmüştür. 3 boyutlu konformasyon resimleri ve öz ısı grafikleri birbirlerini destekler nitelikte sonuçlar vermiştir. Dönme tensörü öz değerlerinden tanımlanan yapısal parametreler sayesinde katlanma karakteristikleri daha büyük ölçekte incelenmiş ve çok daha net sonuçlar elde edilmiştir. Tüm bu veriler ile kaynak özetlerinde verilen Schnabel 2007 çalışmasında bulunan yapısal katlanma karakteristiklerinin uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

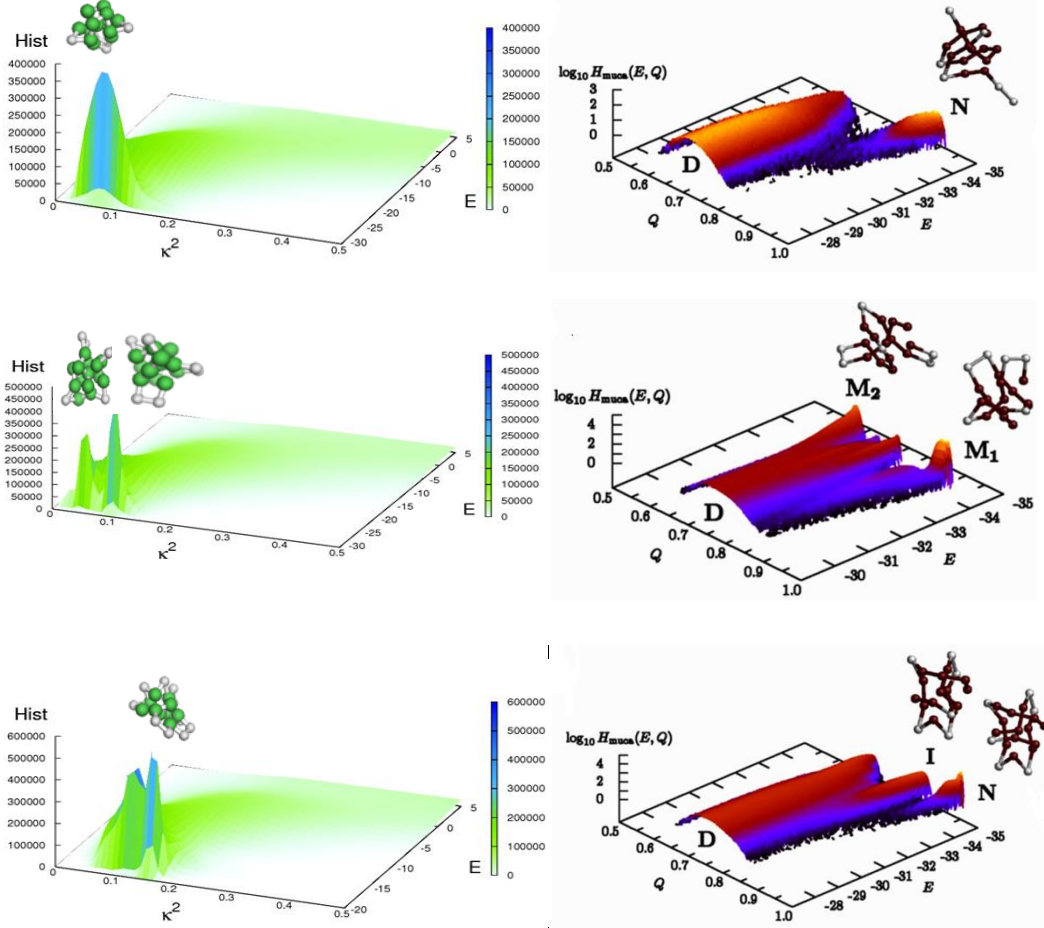
Dönme yarıçapı ile tam görülemeyen yapısal geçişlerin, dönme tensörü özdeğerleri cinsinden tanımlanan parametrelerle çalışılması sonucu, daha ayrıntılı ve daha net olarak 3 boyutlu konformasyon uzayları görüntülenmiş, net yapısal geçişler gözlenmiştir.

## 5. SONUÇ

Proteinlerin 3 boyutlu konformasyon uzayı yapısının iri taneli AB protein modeli ve multikanonik Monte Carlo algoritması (MUCA) kullanılarak araştırılması katlanma karakteristikleri hakkında bilgi verir. Elde edilen bilgi, değerlendirilen sistem yapısının görselleştirilmesinde faydalı bir araç görevi görür ve farklı katlanma karakteristiklerinin görüntülenmesini sağlar. Bu nedenle birçok teorik ve deneysel çalışma, proteinlerin bu 3 boyutlu konformasyon uzayı yapısının belirlenmesine odaklanmıştır.

Çalışmada konformasyon uzaylarını gözleyebilmek için önce dönme yarıçapı ile çalışılmış, daha sonra ayrıntılı inceleme yapabilmek için yeni parametre arayışlarına girilmiş ve dönme tensörü özdeğerlerinden yararlanılmıştır. Dönme tensörü özdeğerlerinden tanımlanan yeni yapısal parametreler sayesinde katlanma karakteristikleri daha büyük ölçekte incelenmiş ve çok daha kesin sonuçlar elde edilmiştir.

Tüm bu veriler literatürde yer alan çalışmalarda (Arkin 2008, Schnabel vd. 2007, Aktürk 2006, Bachmann vd. 2005) elde edilen sonuçlar ile uyumluluk göstermiştir. Şekil 5.1’de tez çalışmasında ve Schnabel vd. 2007 çalışmasında bulunan yapısal katlanma karakteristikleri verilmiştir ve sonuçların uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Referans alınan makalede farklı bir düzen parametresi ile heteropolimerlerin yapısal karakteristikleri gözlenirken, tez çalışmasında daha evrensel bir parametre ile bu yapısal karakteristikler heteropolimerler için gözlenmiştir.



Şekil 5.1 Tez çalışmasında ve Schnabel vd. 2007 çalışmasında elde edilen 3 boyutlu konformasyon uzayları

Sonuç olarak dönme yarıçapı ile tam görülemeyen yapısal geçişlerin, dönme tensörü özdeğerleri cinsinden tanımlanan parametrelerle çalışılması sonucu, daha ayrıntılı ve daha net olarak 3 boyutlu konformasyon uzayları görüntülenmiş ve net yapısal geçişler gözlenmiştir. Gerçek proteinlerden ve yapay peptitlerden bilinen iki fazlı katlanma (two-state folding), dejenere durum (metastable), ara durumlardan katlanma (intermediate) gibi fazların oluştuğu görülmüştür.

Bunun yanında simülasyonda bu geçişler bulunurken elde edilen verilerden hesaplanan yapısal parametrelerin de yine aynı şekilde bahsedilen çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

- Aktürk, E., Arkin, H. and Çelik, T. 2006. The structure of the free energy surface of coarse grained off-lattice protein models.
- Alaboz, H. 2010. Hidrofobik-polar model proteinlerin farklı yüzeylere adsorbsiyonunun incelenmesi, yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi.
- Arkin, H. and Janke, W. 2012. Ground-State Properties of a Polymer Chain in an Attractive Sphere, *J. Phys. Chem. B*, 116, 10379–10386.
- Arkin, H. 2008. Determination of the structure of the energy landscape for coarse-grained off-lattice models of folding heteropolymers, *Physical Review E* 78, 041914.
- Bachmann, M., Arkin, H. And Janke, W. 2005. Multicanonical study of coarse-grained off-lattice models for folding heteropolymers, *Phy. Rev. E* 71, 031906.
- Berg, B. A. 2002. Multicanonical simulations step by step, *Comp. Phys. Com.* 153, 397-406.
- Beutler, T. C. and Dill, K. A. 1996. A fast conformational search strategy for finding low energy structures of model proteins. *Protein Science* 5, 2037-2043.
- Berg, B. A. 1995. Multicanonical recursions. *Journal of Statistical Physics* 82, 323-342.
- Berg, B. A. 1992a. The Multicanonical ensemble: A new approach to computer simulations. *International Journal of Modern Physics C* 3, 1083.
- Berg, B. A. and Neuhaus, T. 1992b. Multicanonical ensemble: A new approach to simulate first-order phase transitions. *Physical Review Letters* 68, 9.
- Binder, K. 2005. Monte-Carlo Methods, Institut für Physik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany.
- Blavatska V. and Janke W. 2012. Polymer adsorption on a fractal substrate: Numerical study, *Journal of Chemical Physics* 136,104907.
- Blavatska V. and Janke W. 2010. Shape anisotropy of polymers in disordered environment. *J. Of Chem. Physics* 133,184903.
- Cerda, J.J. and Sintes, T. 2005. Stiff polymer adsorption. Onset to pattern recognition. *Biophysical Chemistry* 115, 277-283.
- Cejtin, H., Edler, J., Gottlieb, A., Helling, R., Li, H., Philbin, J., Tang, C. and Wingreen, N. 2002. Fast tree search for enumeration of a lattice model of protein folding. *The Journal of Chemical Physics* 116, 352-360.

- Cui, Y., Wong, W. H., Bornberg-Bauer, E. and Chan, H. S. 2002. Recombinatoric Exploration of Novel Folded Structures: A Heteropolymer-Based Model of Protein Evolutionary Landscapes. *Proc. Natl Acad. Sci.* 99, 809-814.
- Coddington, P. D. 1994. Analysis of random number generators using Monte Carlo simulation. *International Journal of Modern Physics C* 54, 547-560.
- Chikenji, G., Kikuchi, M. and Iba, Y. 1999. Multi-Self-Overlap Ensemble for Protein Folding: Ground State Search and Thermodynamics. *Physical Review Letters* 83, 1886–1889.
- Dill, K. A. 1985. Theory for the folding and stability of globular proteins. *Biochemistry* 24, 1501-1509.
- Frauenkron, H., Bastolla, U., Gerstner, E., Grassberger, P. and Nadler, W. 1998. New Monte Carlo Algorithm for Protein Folding. *Physical Review Letters* 80, 3149–3152.
- Doi, M. 1995. *Introduction to polymer physics*, Oxford University Press, New York.
- Grosmann, B., Laursen, M. L., Trappenberg, T. and Wiese, U. J. 1992. A multicanonical algorithm for SU(3) pure gauge theory, *Phys. Lett. B* 293, 175.
- Genès de P. 1979. *Scaling Concepts in Polymer Physics* (Cornell University Press, Ithaca and London).
- Hadizadeh S., Linhananta A. and Plotkin S. 2011. Improved Measures for the Shape of a Disordered Polymer To Test a Mean-Field Theory of Collapse, *Macromolecules*, 44, 6182-6197.
- Huang, K. 2005. *Lectures on statistical physics and protein folding*. p 144 (World Scientific).
- Irback, A. and Troein, C. 2002. Enumerating Designing Sequences in the HP Model. *Journal of Biological Physics* 28, 1-15.
- Irback, A. and Sandelin, E. 1998. Local interactions and protein folding: A model study on the square and triangular lattices. *The Journal of Chemical Physics* 108, 2245-2251.
- Irback, A., Peterson, C., Potthast, F. and Sommelius, O. 1997. Local interactions and protein folding: A three-dimensional off-lattice approach. *The Journal of Chemical Physics* 107, 273-282.
- Jiang, T., Cui, Q., Shi, G. and Ma, S. 2003. Protein folding simulations of the hydrophobic–hydrophilic model by combining tabu search with genetic algorithms. *The Journal of Chemical Physics* 119, 4592-4597.
- Janke, W. 2002. *Statistical Analysis of Simulations: Data Correlations and Error Estimation*, invited lecture notes, in: *Proceedings of the Euro Winter School*



Quantum Simulations of Complex Many-Body Systems: From Theory to Algorithms, edited by J. Grotendorst, D. Marx, and A. Muramatsu, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, NIC Series, 10, 423-445.

- Kallias, A. 2005. Thermodynamics and Folding Kinetics of Coarse-Grained Protein Models, diploma thesis, University of Leipzig.
- Krasnogor, N., Hart, W. E., Smith, J. and Pelta D. A. 1999. Proceedings of genetic and Evolutionary Computation Conference 1596.
- Knuth, D. 1969. The art of computer programming, vol 2 (Addison-Wesley, Reading).
- Landau, D. P. and Binder, K. 2005. A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics (Cambridge second edition).
- Lau, K. F. and Dill, K. A. 1989. A lattice statistical mechanics model of the conformational and sequence spaces of proteins. *Macromolecules* 22, 3986-3997.
- Lesh, N., Mitzenmacher, M. and Whitesides, S. 2003. International Conference on Research in Computational Molecular Biology 188.
- Lee, L. W. and Wang, J. S. 2001. Flat histogram simulation of lattice polymer systems. *Physical Review E* 64, 056112-056119.
- Möddel, M., Bachmann, M. and Janke, W. 2009. Conformational mechanics of polymer adsorption transitions at attractive substrates. *The Journal of Physical Chemistry B* 113, 3314-3323.
- Möddel, M. 2008. Thermodynamics of Molecular Adsorption Process on Mesoscopic Scales, diploma thesis, University of Leipzig.
- Mitsutakea A., Sugita Y. and Okamoto Y. 2003. Replica-exchange multicanonical and multicanonical replica-exchange Monte Carlo simulations of peptides. I. Formulation and benchmark test, *J. Chem. Phys.*, 118, 14.
- Marinari, E. and Parisi, G. 1992. Simulated Tempering: a New Monte Carlo Scheme, *Europhys. Lett.*, 19 (6), 451-458.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Teller, A. H. and Tellewr, E. 1953. Equation of state calculations by fast computing machines. *The Journal of Chemical Physics* 21, 1087.
- Najmanovich, R. J., deLyra, J. L. and Henriques, V. B. 1998. The collapse transition in the HP model. *Physica A* 249, 374-379.

- Okamoto Y. 2004. Generalized-ensemble algorithms: enhanced sampling techniques for Monte Carlo and molecular dynamics simulations, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 22, 425-439.
- Ramakrishnan, R., Ramachandran, B. and Pekny, J. F. 1997. A dynamic Monte Carlo algorithm for exploration of dense conformational spaces in heteropolymers. *The Journal of Chemical Physics* 106, 2418-2425.
- Schnabel, S., Bachmann M., and Janke W. 2007. Two-State folding, Folding through Intermediates, and Metastability in a Minimalistic Hydrophobic-Polar Model for Proteins, *PRL* 98,048103.
- Schiemann, R., Bachmann, M. and Janke, W. 2005a. Exact sequence analysis for three-dimensional hydrophobic-polar lattice proteins. *The Journal of Chemical Physics* 122, 114705, 1-10.
- Schiemann, R., Bachmann, M. and Janke, W. 2005b. Exact Enumeration of Three-Dimensional Lattice Proteins. *Comp. Phys. Commun.* 166, 8-16.
- Seno, F., Vendruscolo, M., Maritan, A. and Banavar, J. R. 1996. Optimal Protein Design Procedure. *Physical Review Letters* 77, 1901-1904.
- Stillinger, F. H. and Head-Gordon, T. 1995. Collective aspects of protein folding illustrated by a toy model. *Phys. Rev. E* 52, 2872-2877.
- Stillinger F.H., Head-Gordon T. and Hirshfeld C.L. 1993. Toy Model for Protein Folding, *Phys. Rev. E* 48, 1469.
- Solc, K., Stockmayer, W. H. J. 1971. *Chem. Phys.*, 54, 2756.
- Tang, C. 2000. Simple models of the protein folding problem, *Physica A* 288, 31-48.
- Theodorou, D. N., Suter, U. W. 1985. *Macromolecules*, 18, 1206.
- Unger, R. and Moult, J. 1993. Genetic Algorithms for Protein Folding Simulations. *Journal of Molecular Biology* 231, 75-81.
- Vymetal J. and Vondrasek J. 2011. Gyration- and Inertia- Tensor- Based Collective Coordinates for Metadynamics. Application on the Conformational Behavior of Polyalanine Peptides and Trp- Cage Folding, *J. Phys. Chem. A* , 115,11455-11465.
- Yue, K. and Dill, K. A. 1993. Sequence-structure relationships in proteins and copolymers. *Physical Review E* 48, 2267-2278.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Buket TAŞDİZEN

Doğum Yeri : Edirne

Doğum Tarihi : 24.11.1986

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu :

Lise : İlhami Ertem Süper Lisesi, Edirne  
Sokullu Mehmet Paşa Süper Lisesi, Ankara (2004)

Lisans : Kırıkkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Fizik, Kırıkkale  
(2005-2009)

Yüksek lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Mühendisliği,  
Ankara (Şubat 2009-Ocak 2013)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Bursiyer Öğrenci/ TÜBİTAK-1001/ Hapis Ortamlarında Proteinlerin Katlanma  
Mekanizmasının İncelenmesi, Proje No: 109T730, 2010-2012.

Yayınları (SCI ve diğer):

Bilsel M., **Taşdizen B.**, Arkin H, Janke W.: Effects of Confinement on the  
Thermodynamics of a Model Protein, From Computational Biophysics to System  
Biology 2011, 20-22 July 2011, NIC-Proceedings, Julich, Germany.

Poster sunum:

**B. Taşdizen**, H. Arkin-Olğar, Investigation Of The Conformational Space Of  
Hydrophobic-Polar Model Proteins, Türk Fizik Derneği 29. Uluslararası Fizik Kongresi,  
Bodrum, 2012.