

CONTRIBUCIÓ DE LA TEORIA DELS MODELS A L'ESTUDI DE BIOPOLÍMERS

Comunicació presentada el dia 14 de desembre de 1978

per

LLUÍS PUIGJANER

Societat Catalana de Biologia

Departament de Química Macromolecular. Escola Tècnica Superior d'Enginyers
Industrials de Barcelona. Diagonal, 647. Barcelona-28

RESUM

L'anàlisi dels diagrames de difracció de polímers pot ser extremadament complexa. L'aplicació de determinades hipòtesis de treball permet la creació de models adequats a la realitat física que es contempla. El model estereoquímic així creat representa una aproximació vàlida d'acord amb les dades experimentals que permet l'estudi dels paràmetres que condueixen a la resolució final de l'estructura. L'aplicació d'aquest mètode i la utilització de sofisticats programes de càlcul permet la resolució de complexes estructures i el refinament d'altres. A títol d'exemple s'indiquen els resultats assolits en la determinació de l'estructura del poly(s²U) i del poly(X).

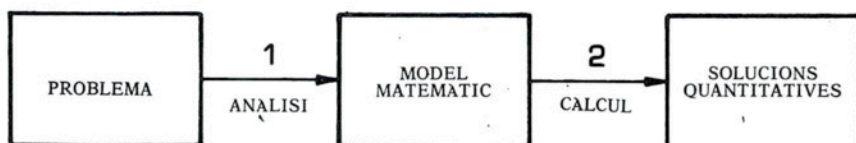
1. INTRODUCCIÓ

És un fet històric el desfasament de certes branques de la ciència respecte d'altres quan la computadora esdevé una poderosa eina de treball, i com a resultat la teoria de simulació deixa de ser mera teoria per a convertir-se en una formidable tècnica de disseny. El desenvolupament pràctic de la simulació necessita els matemàtics i també els enginyers elèctrics. Això va suposar una progressiva interdisciplinarietat acceptada més ràpidament per les diverses branques de l'engi-

nyeria (excepte la d'especialitat química), i per les ciències físiques (SARGENT, 1976). La introducció de simuladors dintre de la Biologia és, en canvi, un fet recent, a causa en certa manera, de les característiques d'aquesta ciència on la interpretació física adequada dels resultats obtinguts és de la màxima importància (SMITH i col·laboradors, 1978).

Dins del marc de la Biologia Molecular, es pot dir que l'eufòria del progrés assolit mitjançant tècniques de difracció aplicades a l'estudi de macromolècules, quedava minvada pels problemes plantejats per l'anàlisi de diagrames de difracció d'interpretació complexa. L'aplicació de determinades hipòtesis de treball provinents de la teoria de models, s'introduí progressivament a l'estudi estructural dels biopolímers.

a)



b)

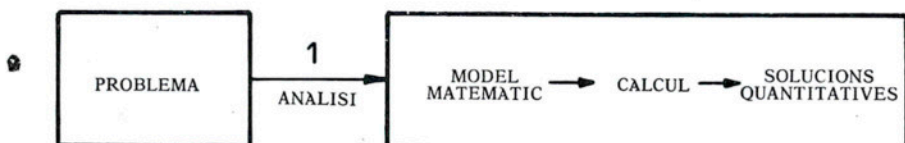


FIG. 1.— Procés de solució quantitativa. a) sense computadora; b) amb l'ús de la computadora.

El replantejament provocat per l'aparició de la computadora queda il·lustrat d'una forma simplificada a la figura 1. Fins l'any 1960, la teoria de models permetia la formulació del model matemàtic després d'un anàlisi minucios del problema per obtenir, en el millor dels casos, les solucions quantitatives després d'una laboriosa etapa de càlcul. Però quan les tècniques digitals de càlcul s'incorporaren d'una forma definitiva al tractament de la informació experimental, la reconstrucció i refinament del model va assolir una agilitat imprevisible anys enrera (FRANKS, 1967).

Persisteix encara, això sí, una etapa laboriosa d'anàlisi, la que defineix les característiques essencials del model inicial. Aquesta etapa i la interpretació dels resultats de la simulació, serà la tasca de l'investigador. En aquest treball s'analitzen els fonaments de la teoria de models i s'estudia l'estratègia a seguir en l'estudi de biopolímers. Finalment, es presenten resultats recents assolits mitjançant simuladors en la determinació d'estructures complexes. L'anàlisi global dels paràmetres que caracteritzen el poly(s²U), poly(X) Forma I i poly(X) Forma II, permet la seva classificació dins la família A de l'ADN (PUIGJANER, 1979).

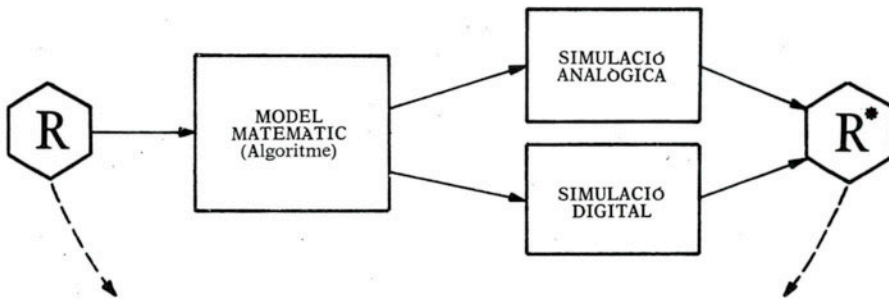


FIG. 2.— Procés d'obtenció d'una rèplica de la realitat física per simulació.

2. DEFINICIONS

La teoria de models comporta la creació d'un model matemàtic que podríem definir com:

«El model matemàtic descriu les propietats del sistema físic de forma adequada, de tal manera que el seu comportament pot ésser estudiat satisfactòriament mitjançant la solució correcta del model matemàtic.»

Segons aquesta definició, la realitat física queda representada per un model matemàtic (l'algorítme), que serà resolt mitjançant tècniques de càlcul automatitzades —simuladors digitals o analògics— per obtenir una rèplica de la realitat física. L'avantatge del model resideix en la seva agilitat per a estudiar les reaccions del sistema a perturbacions dels paràmetres que afecten al seu estat d'equilibri. Un altre avantatge addicional, en el nostre cas d'extraordinària importància, és la d'assolir la realitat física d'entorn desconegut a través d'un model que progressivament descobreix la seva identitat, seguint un camí de fiabilitat comprovable (fig. 2).

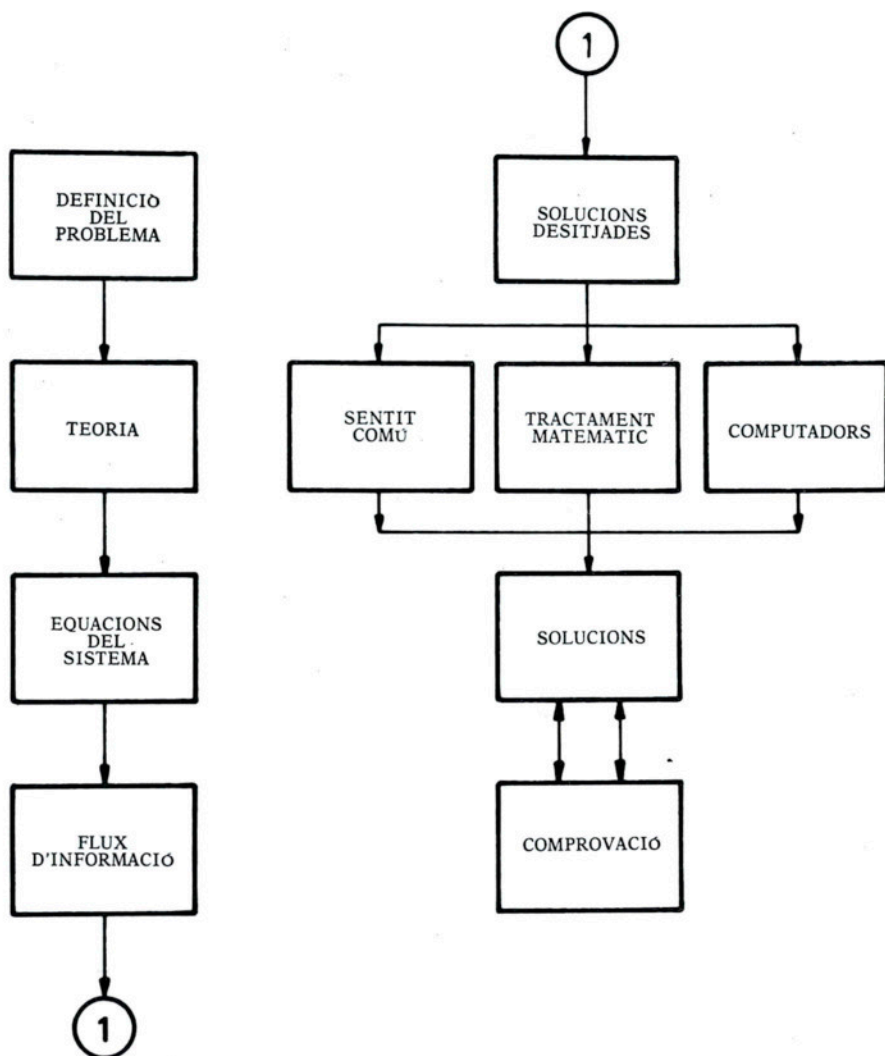


FIG. 3. — Etapes de solució de l'algoritme com a símil matemàtic de la realitat física.

3. SIMULADORS

La resolució de l'algoritme és un fet possible fins graus de complexitat elevada gràcies a la utilització de simuladors. El procés de càlcul que implica aquesta resolució queda reflexat en la fig. 3. Evident-

ment que la solució correcta suposa, en tot cas, l'aplicació del sentit comú, juntament amb sofisticades tècniques digitals (computadores). Però, en definitiva, el simulador ha de tenir l'habilitat d'adaptar-se a la realitat estudiada i involucrar els paràmetres decisius que afecten a la solució vàlida.

Una etapa essencial de la simulació consistirà, per tant, en l'anàlisi dels paràmetres que afecten bàsicament el sistema i la seva reducció al mínim possible. Per altra banda, aquests paràmetres diferiran segons el subjecte material d'estudi.

4. SIMULADOR DE BIOPOLÍMERS

Els biopolímers en general tenen característiques estructurals comunes. Resulta molt freqüent el caràcter helicoïdal de les molècules i, encara que els simuladors LALS, CORELS, accepten altres tipus d'estructura macromolecular, la seva filosofia respon al caràcter repetitiu que implica l'estructura helicoïdal (SMITH *et al.*, 1978). El caràcter repetitiu de la molècula està lligat essencialment als valors que prenen els angles Φ , ψ , θ , ξ , σ , ω , χ , i la seva interrelació geomètrica (fig. 4). Els valors específics d'aquests angles determinen la conformació molecular tridimensional d'una substància determinada a partir d'aquest fragment de la cadena que es considera repetitiu (ARNOTT i WONACOTT, 1966).

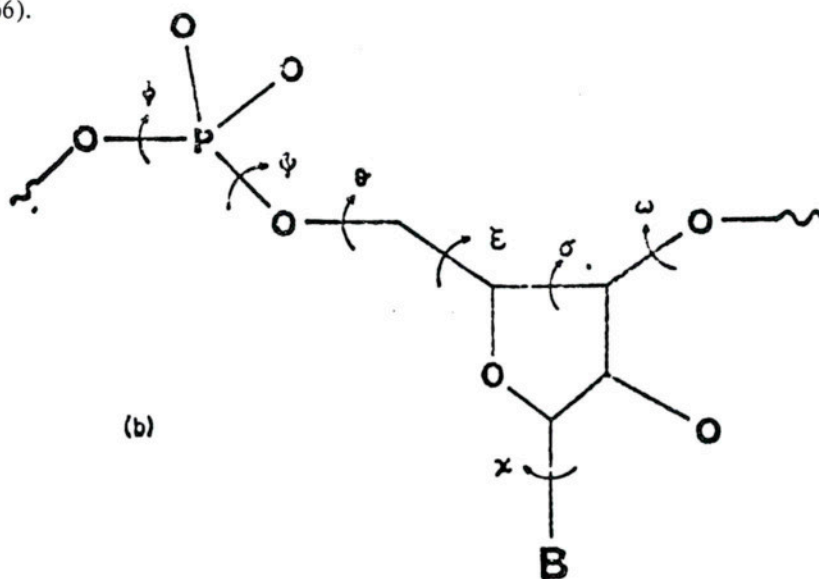


FIG. 4.— Identificació dels paràmetres que determinen el model.

El procés de simulació requereix que els valors inicials aproximats del model segueixin uns criteris imposats per la realitat física. Condicions de contacte a nivell atòmic inter i intramolecular, condicions d'enllaços rígids i d'hidrogen, lligadures de tipus geomètric, etc., determinen aquest model inicial. A partir d'aquest, es tractarà sempre d'optimitzar una funció semblant a la representada a la figura 5, a la recerca de la diferència mínima entre els valors experimentals i obtinguts del model assajat (ARNOTT *et al.*, 1969).

$$\Phi = \sum^M w_m ({}_oF_m - F_m)^2 = \sum^M w_m \Delta F_m^2$$

$$F_m = (A_m^2 + B_m^2)^{\frac{1}{2}} \cdot (1/K) \cdot \exp(-B\rho^2/4)$$

$$A_m = \sum_1^P f_p (h_m k_m l_m) \cos 2\pi (h_m x_p + k_m y_p + l_m z_p)$$

$$B_m = \sum_1^P f_p (h_m k_m l_m) \sin 2\pi (h_m x_p + k_m y_p + l_m z_p)$$

FIG. 5.—Funció optimitzant (ARNOTT *et al.*, 1969).

5. ESTRATÈGIA

D'acord amb el que precedeix, el simulador adopta una estratègia que es pot resumir en les etapes següents:

- a) El model inicial ha de complir les condicions estereoquímiques del sistema (valors inicials dels angles conformacionals Φ , ψ , θ , ξ , σ , ω , χ , condicionats per les lligadures del sistema).

- b) Elasticació dels paràmetres fonamentals del sistema (t, h, per al cas helicoidal).
- c) Trobar la situació de màxima estabilitat del sistema (contactes inter i intramoleculares).
- d) Obtenció del model estereoquímic final.
- e) Procés de les dades experimentals (en cas de dades de difracció: la posició i intensitat de les reflexions).
 - e₁) Determinació de la cel·la unitària, grup espacial. Indexació. Empaquetament.
 - e₂) Refinament de l'estructura: optimització dels desplaçaments i orientacions relatives intermoleculares, i obtenció dels valors finals residuals (R essent el valor convencional $\Sigma|\Delta F|/\Sigma F_{obs}$, i $R'' = \Sigma\omega\Delta F^2/\Sigma\omega F_{obs}^2$ el valor residual ponderat).

6. APLICACIONS PRÀCTIQUES

6.1. Estudi de l'estructura del Poly(s²U)

Les característiques del diagrama de difracció del poly(s²U) denoten una complexitat estructural notable (Placa I). El poly(s²U) és un homòleg 2-tiosubstituit de l'àcid poliüridílic que revela una estructura semblant a la forma A del ADN, és a dir. dues cadenes de polinucleòtids disposades en forma antiparallela que dona com a resultat una hèlix doble de 2.88 Å de pas de rosca i 11 parells de bases per volta.

El problema essencial a resoldre en el model inicial és precisament l'aparellament de les bases. El fet de que les dues siguin de tipus piriimidínic fa que de les solucions possibles representades a la figura 6 solament la c), d) i e) puguin ser considerades. El model proposat anys enrera (MAZUMDER *et al.*, 1974) fixava un eix diàdic intermolecular alternant les configuracions d) i e) d'una forma estadística. Com a resultat, la cel·la unitària resultava enorme i l'estabilitat del sistema era sumament feble. Gràcies a la utilització de simuladors complexos (LALS), s'ha pogut realitzar un estudi minuciós i exhaustiu de l'alternativa c) amb resultats molt satisfactoris (PUIGJANER, 1979). El tipus d'aparellament és clarament pseudo *Watson-Crick* de comprovada estabilitat i la presència d'un eix diàdic intramolecular entre parells de bases.

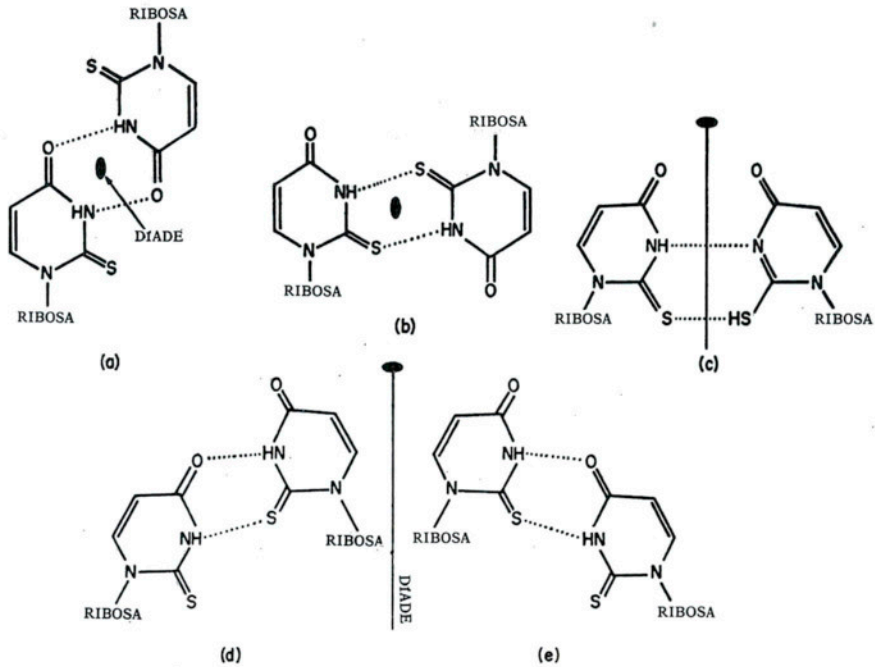
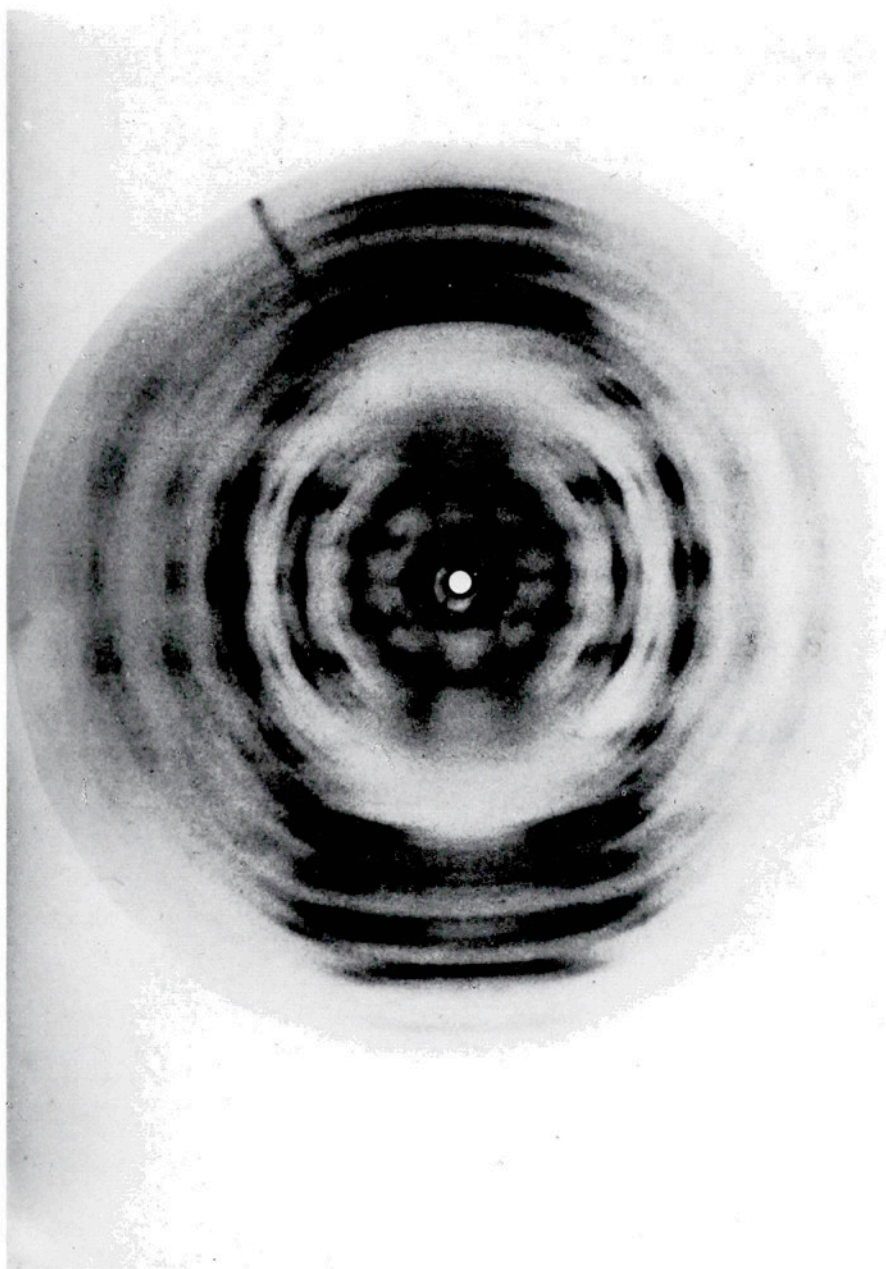
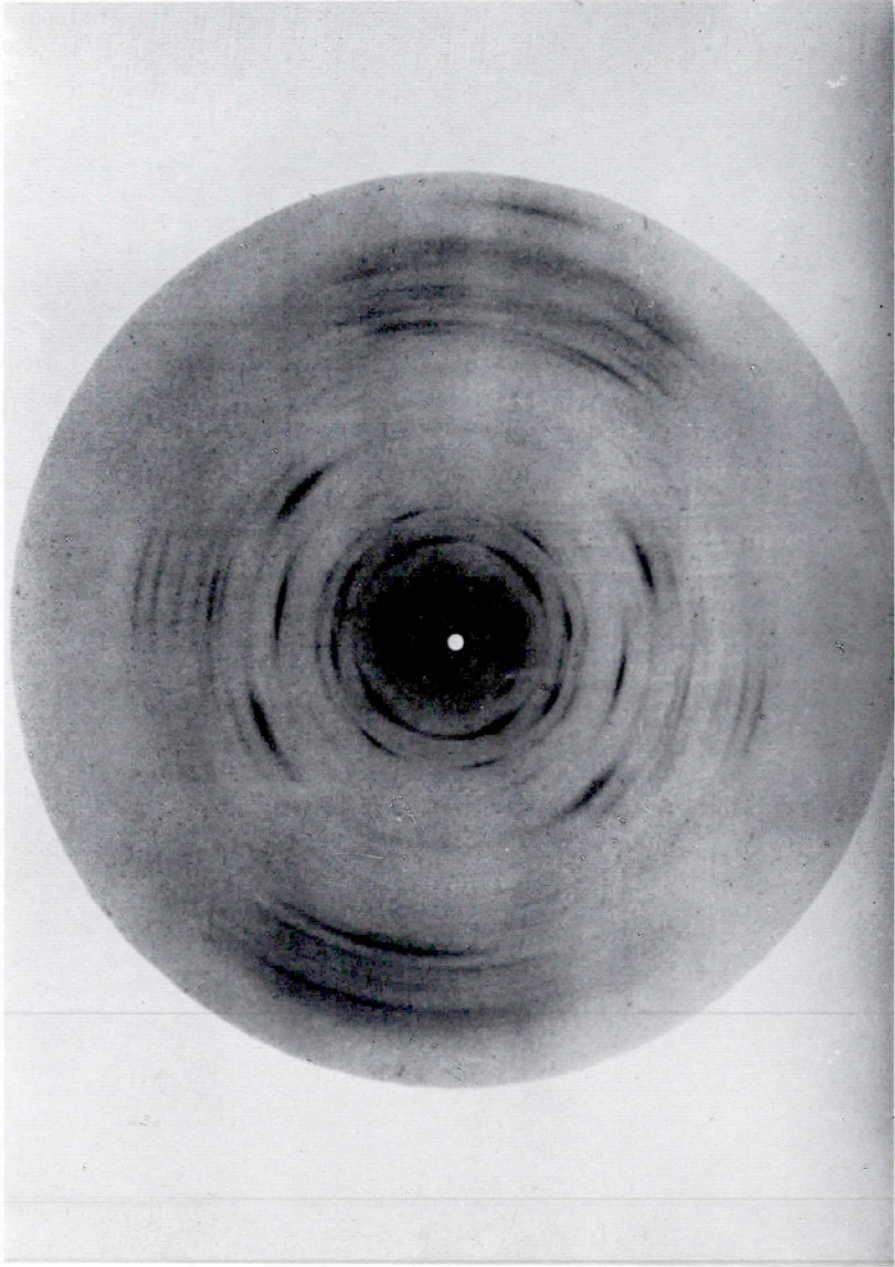


FIG. 6. — Possibles aparellaments entre bases en el poly(s^2U). En a i b) l'eix diàdic coincideix amb l'eix de l'hèlix i és perpendicular al pla de les bases. c) Aparellament pseudo Watson-Crick. d) Eix diàdic intermolecular. (MAZUNDAR *et al.*, 1974.)

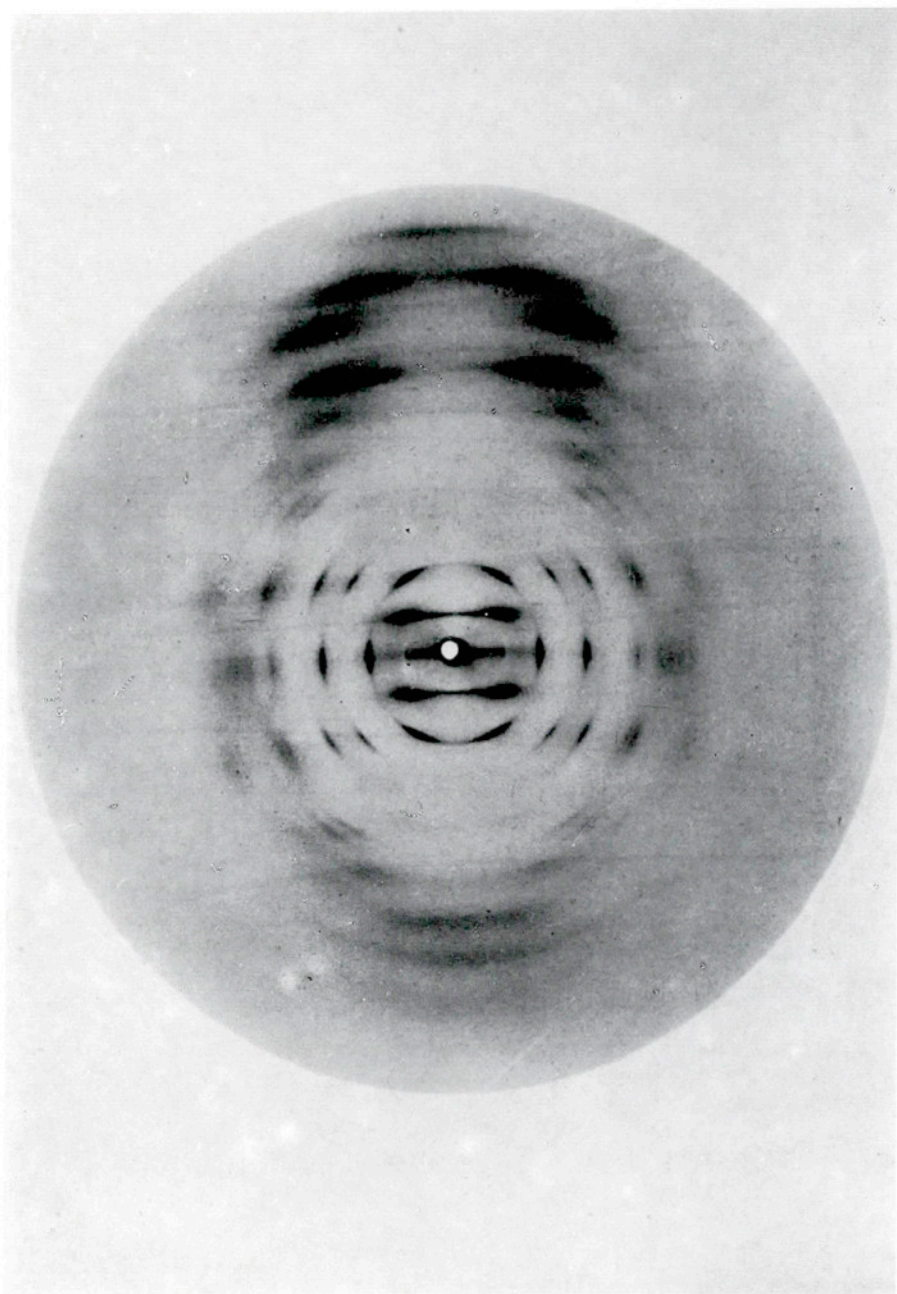
Seguint l'estratègia indicada anteriorment, la cel·la unitària es reduï considerablement amb un contingut de 2 molècules, donant com valors finals: $a=2.15$, $b=3.73$ i $c=2.85$. Es tracta d'una cel·la monocílica corresponent a un grup espacial $P2_1$ on la segona molècula es troba girada 1.6° respecte a la primera, i un desplaçament promig de 0.606 unitats fraccionàries. Aquests resultats expliquen el desordre estadístic observat a la segona capa del diagrama de difracció superposat a les reflexions de Bragg. Els valors finals dels angles conformationals i els valors de γ (inclinació del parell de bases respecte a l'eix de l'hèlix), t (angle de rotació relatiu entre residus consecutius) mostren clarament que el poly(s^2U) pertany a la família A de l'ADN (Taula 1).



PLACA I.— Diagrama de difracció de poly(s²U) a 75 % d'humitat. L'eix de la fibra forma un angle de 75° respecte al feix de raigs-X incident a fi de poder observar les reflexions meridionals.



PLACA II. — Diagrama de difracció d'una fibra d'àcid polixantílic preparat a pH 5.7 i mantingut a 75 % d'humitat relativa. Els altres detalls resten com a la Placa I.



PLACA III. — Diagrama de difracció d'àcid polixantílic a pH 8,0. Altres detalls, com a la Placa I

TAULA 1.—Angles conformationals i orientació de les bases en el model final de Poly(s²U) comparades amb A-DNA i els valors mitjans (amb desviacions estàndard) per polinucleòtids del tipus A

		Poly(s ² U)	A-DNA	Mitjana per polinucleòtids del tipus A †
Angles confor- macionals (°)	ω (C4'-C3'-O3'-P)	-167	178	-160 (14)
	Φ (C3'-O3'-P-O5)	-55	-47	-68 (15)
	ψ (O3'-P-O5-C5')	-58	-85	-60 (19)
	θ (P-O5-C5'-C4')	-165	-152	179 (16)
	ξ (O5-C5'-C4'-C3')	33	45	49 (15)
	χ (C2'-C4-N1-C2[Pu])	89	86	81 (7)
Angles d'orien- tació de les bases (°)	γ^*	20	20	

† ARNOTT *et al.* (1975).

* γ és l'angle entre la normal al pla de les bases i l'eix de l'hèlix.

El refinament de l'estructura es va realitzar inicialment amb 37 reflexions observades, essent el valor dels residuals $R=0.31$ i $R''=0.35$, valors que mostren un refinament de l'estructura superior al mateix ADN en Forma A (FULLER *et al.*, 1965). L'estudi exhaustiu posterior de les reflexions va donar finalment 55 reflexions observades amb un valor final per als residuals de $R=0.28$ i $R''=0.33$ que garantitzen la validesa del model final assolit. L'extraordinària concordança entre els valors dels factors d'estructura observats experimentalment i els calculats d'acord amb el model proposat queda reflexada a la Taula 2. Les coordenades atòmiques del model final es troben en la Taula 3, representades per l'element repetitiu bàsic de l'estructura format pel grup fosfat, l'anell de ribosa i la base d'Uracil (s²U).

El model assolit pel poly(s²U) presenta una estructura extraordinàriament compacta. La cella unitària resulta tan reduïda que la disposició de les molècules és únicament possible gràcies a una rotació ($\mu=1^{\circ}6$) i trasllat ($\Delta Z=0.606$) relatiu que fixen la seva posició a l'espai. Aquesta distribució espacial apretada ofereix contactes intermoleculars del tipus O6' ... O6' i O6' ... O1' que expliquen la notable estabilitat del poly(s²U) i el seu comportament davant d'agents de tipus degradant.

TAULA 2.— Factors d'estructura observats (F_{obs}) i calculats (F_{calc}) del Poli(s^2U)

h	k	l	F_{obs}	F_{calc}	
0	2	0	295	131	
2	0	0	1061	1253	
2	2	0	UR	71	
2	4	0	1672	1553	
0	6	0	589	265	
4	0	0	1209	1527	
4	2	0	2133	2253	
4	3	0	†	†	
4	4	0	1470	1214	
4	6	0	1560	1970	
6	4	0	1129	952	
0	1	1	224	323	
0	2	1	321	319	
1	2	1	399	775	
0	3	1	434	487	
2	0	1	308	207	
2	2	1	276	95	
3	0	1	UR	113	
4	2	1	UR	164	
4	3	1	UR	287	
4	4	1	UR	143	
0	1	2	116	192	
0	2	2	940	891	
1	2	2	251	367	
1	3	2	270	292	
2	2	2	683	909	
1	4	2	571	689	
2	3	2	496	643	
2	4	2	1259	668	
2	5	2	683	442	
4	0	2			
4	2	2	}*	2023	1417
2	7	2	886	528	
5	1	2	1190	1380	
4	6	2	1081	1146	
4	8	2	1274	1189	
2	0	3	347	324	
2	2	3	333	216	
1	4	3	UR	79	
2	4	3	593	789	
3	4	3	371	189	
0	5	4	613	378	
3	2	4	774	544	
3	3	4	1100	554	

TAULA 2.— Factors d'estructura observats (F_{obs}) i calculats (F_{calc}) del Poli(s^2U) (Continuació)

h	k	l	F_{obs}	F_{calc}
4	4	4	UR	166
4	2	4	UR	76
5	1	4	UR	253
4	6	4	UR	251
1	3	5	362	231
2	2	5	459	541
2	4	5	764	997
3	3	5	1082	1214
1	2	6	694	430
2	0	6	996	362
1	4	6	1124	966
3	0	6	842	840
4	3	6	788	945
1	2	7	953	415
2	1	7	949	1008
1	4	7	1208	1175
3	0	7	553	679
1	2	8	UR	67
2	0	8		
		}*	2325	1349
2	2	8		
3	0	8	826	763
1	0	9	1166	998
1	2	9	964	1939
1	3	9	1139	431
1	0	10	480	108

Les reflexions no-observades (UR) no van ésser incloses en el refinament de l'estructura i tampoc en el càlcul dels residuals.

Existeix una superposició automàtica de reflexions per cada índex (total) degut a la relació particular dels valors de la cella unitària (a , b). Aquestes reflexions no són enumerades individualment.

* Grups de reflexions que no permeten una bona resolució.

† La rotació de 1.6° de la segona molècula relativament a la primera dona la dèbil intensitat observada per aquesta reflexió quan la contribució de l'arc superposat que arriba fins a la 4.^a capa és corregida.

TAULA 3.—Coordenades atòmiques cartesianes i polars d'un polinucleòtid de Poly(s²U)

	Atom	x (nm)	y (nm)	z (nm)	r (nm)	Φ (°)
Fosfat	P	0.3328	0.7848	-0.3743	0.8524	67.02
	O1	0.2110	0.7065	-0.4051	0.7374	73.38
	O2	0.3830	0.8720	-0.4827	0.9525	66.29
	O3	0.7310	0.5665	-0.5018	0.9248	37.77
	O5	0.4493	0.6861	-0.3264	0.8201	56.78
Ribosa	C1'	0.6984	0.4252	-0.1675	0.8177	31.33
	C2'	0.7426	0.4091	-0.3125	0.8478	28.85
	C3'	0.6707	0.5259	-0.3797	0.8523	38.10
	C4'	0.6797	0.6348	-0.2727	0.9301	43.04
	C5'	0.5729	0.7422	-0.2785	0.9376	52.33
	O4'	0.6636	0.5619	-0.1472	0.8717	40.14
	O2'	0.8830	0.4282	-0.3152	0.9813	25.87
	H15'	0.6051	0.8218	-0.3456	1.0260	53.63
	H25'	0.5578	0.7839	-0.1789	0.9621	54.56
	H4'	0.7783	0.6813	-0.2763	1.0343	41.20
	H3'	0.5661	0.5009	-0.3974	0.7560	41.51
	H2'	0.7040	0.3151	-0.3521	0.7713	24.11
	H1'	0.7810	0.3990	-0.1012	0.8770	27.06
Base	N1	0.5786	0.3441	-0.1320	0.6732	30.74
	C2	0.6007	0.2163	-0.0864	0.6385	19.81
	S2	0.7537	0.1507	-0.0698	0.7686	11.31
	N3	0.4872	0.1443	-0.0546	0.5082	16.50
	C4	0.3568	0.1884	-0.0644	0.4035	27.84
	O4	0.2631	0.1147	-0.0329	0.2870	23.56
	C5	0.3438	0.3237	-0.1132	0.4722	43.27
	H5	0.2529	0.3640	-0.1236	0.4433	55.21
	C6	0.4525	0.3959	-0.1449	0.6013	41.18
	H6	0.4412	0.4894	-0.1785	0.6589	47.96

6.2. Estudi de l'estructura del Poly(X)

La xantina és una base que presenta una curiosa inhabilitat envers la replicació i la transcripció que contrasta amb la reconeguda facilitat amb què forma complexos amb un nombre divers d'altres purines i pirimidines (MICHELSON i MONNY, 1966).

Els diagrames de difracció de polixantina mostren característiques ben diverses segons el pH de les solucions utilitzades en l'obtenció del polímer. Quan la solució és lleugerament àcida (pH=5.7), el diagrama manifesta un caràcter semblant a la Família A de l'ARN (Placa II),

mentre que a $\text{pH}=8$ el diagrama canvia notablement i mostra les característiques de la Família A de l'ADN (Placa III). Tots dos diagrames impliquen estructures d'hèlix doble i cadenes laterals antiparal·leles. D'altra banda, aquesta transició d'A-RNA i A-DNA és d'un gran interès actual i potencial, ja que l'àcid polixantílic és un potent inductor de l'interferon (DE CLERQ i MERIGAN, 1969). El fet que un sistema purina-purina segueixi els valors estàndards dels sistemes complementaris purina-pirimidina, dóna nou i ferm suport a la proposta de CRICK (1968) i ORGEL (1968) segons la qual els àcids nucleics primitius haurien contingut solament les purines adenina i hipoxantina.

L'examen immediat dels diagrames posa de manifest una característica diferencial de la Forma II: el desordre estadístic de les intensitats (ARNOTT, 1973). La distribució d'intensitats de Bragg és superposada per difracció contínua. Això és particularment veritat a la regió central fins la primera capa i la dèbil distribució d'intensitats a la tercera. La interpretació més simple d'aquest diagrama es troba considerant una ocupació per igual de dos hèlixs dobles antiparal·leles que es troben girades i desplaçades relativament l'una a l'altra d'una forma substancial, com era el cas del poly(s²U). Així tenim de determinar aquests dos nous paràmetres (Δz , $\Delta \mu$) que determinen la posició de la segona hèlix respecte a la primera en la mateixa cella unitària. El model estereoquímic assolit per la Forma II mostra una cella unitària hexagonal amb una sola molècula, però on les molècules situades a cada racó de la cella unitària estan relativament girades $\Delta \mu = 14.10^\circ$ i tenen un desplaçament relatiu de $\Delta z = 0.5107$. Els paràmetres finals de la cella són $a = b = 2.11$ i $c = 3.01$ nm. El refinament del model no va tenir dificultat especial, cosa que demostra que l'anàlisi inicial del diagrama era totalment correcta. Es tracta d'una estructura d'hèlix doble amb 11 residus per volta (pas de rosca) amb els valors finals dels angles conformacionals representats a la Taula 4 que, com es pot comprovar, estan dintre dels valors estàndard per a la Família A de l'ADN. L'acord entre els valors experimentals i observats pels factors d'estructura és excel·lent (Taula 5) i la fiabilitat del model queda confirmada pels valors dels residuals $R = 27.64$ i $R'' = 30.90$ respectivament. Les coordenades atòmiques finals de l'estructura són resumides a la Taula 6.

La determinació de l'estructura de la Forma I del poly(X) va presentar més dificultats, a causa d'una cella unitària molt reduïda del tipus hexagonal, sense desordre estadístic i per tant, d'un empaquetament extraordinàriament ajustat. En aquest cas, l'hèlix doble presenta 10 residus per volta i uns valors finals dels angles conformacionals dintre dels valors estàndard observats per altres membres de la família A de l'ARN (Taula 4). Una dificultat addicional en el refinament del

TAULA 4.—Angles conformacionals i característiques estructurals en els models finals de les Forma I i Forma II de poli(X) comparades amb el A-ARN i A-ADN (ARNOTT I HUDKINS, 1972 a, b)

		Forma I	Forma II	A-ARN	A-ADN	Valors estàndard †
Angles conformacionals (°)	ω (C4'-C3'-O1-P)	-137	-157	-151	178	-160 (14)
	ϕ (C3'-O1-P-O4)	-95	-69	-74	-47	-68 (15)
	ψ (O1-P-O4-C5')	-40	-59	-62	-85	-60 (19)
	θ (P-O4-C5'-C4')	156	179	180	-152	179 (16)
	ξ (O4-C5'-C4'-C3')	39	44	48	45	49 (15)
	χ (C2'-C1'-N9-C4[Pu])	78	85	85	86	81 (7)
Enllaços d'hidrogen	N1 ... N1	0.288	0.280			
	O2 ... O2	0.272	0.270			
	O6 ... O6	0.271	0.270			
Angle d'orientació de les bases* (°)	γ	19	17	17	20	

Els anells de sucre tenen una geometria estàndard C3'-endo (ARNOTT I HUDKINS [1972a]).

† Aquests representen valors mitjans dels angles conformacionals per estructures de polinucleòtids del tipus A (ARNOTT *et al.*, 1975). Les desviacions estàndard queden reflexades entre parèntesi.

* Queda definit com l'angle entre la normal al pla de la base i l'eix de l'hèlix.

model resideix en les característiques pròpies del diagrama, el qual presenta poca cristallinitat i un grau de desorientació notable, fet que dificulta la mesura correcta de les intensitats. L'estudi particular d'aquest diagrama i l'aplicació de la teoria de models han permès l'obtenció d'uns valors finals dels residuals $R=27.80$, $R''=29.95$. Les característiques conformacionals i els valors dels factors d'estructura observats i calculats es troben a la Taula 5. Les coordenades atòmiques del model final queden reflexades a la Taula 6. Aquí també apareixen enllaços d'hidrogen intermoleculars del tipus O6' ... O6' i O6' ... O1' que donen lloc a una forma d'empaquetament molt compacte.

7. DISCUSSIÓ

Hem vist com la teoria de models ha esdevingut una eina pràctica de treball per a la determinació estructural de macromolècules a partir de diagrames de difracció complexes i de difícil interpretació.

Les lligadures i restriccions amb elasticitat ponderada imposades pel procés de simulació donen garantia i fiabilitat al model assolit, el qual, per altra banda, manifesta uns valors residuals inferiors (nivell d'error inferior) a estudis provinents d'altres tècniques.

TAULA 5.— Factors d'estructura observats (F_{obs}) i calculats (F_{calc}) de l'àcid polixantílic en Forma I i Forma II.

h	k	l	F_{obs}	F_{calc}	h	k	l	F_{obs}	F_{calc}	h	k	l	F_{obs}	F_{calc}
1	0	0	95	531	2	0	1	292	306	1	1	5	101	197
1	1	0	279	351	2	1	1	271	246	2	0	5	239	272
2	0	0	206	102	3	0	1	327	179	2	2	5	349	421
2	1	0	668	425	1	0	2	562	371	2	0	6	288	31
2	2	0	486	345	1	1	2	163	48	1	0	7	228	138
3	1	0	518	450	2	1	2	138	121	1	1	7	534	517
4	0	0	441	352	2	2	2	316	203	2	0	7	472	565
3	2	0	593	614	3	1	2	315	224	1	0	8	361	148
4	1	0	694	531	1	0	3	249	227	2	0	8	668	467
1	0	1	195	73	1	1	3	188	237	2	1	8	334	964
1	1	1	385	441	2	1	3	887	488	1	0	9	411	652
					3	0	3	392	305	1	0	10	484	279
1	1	0	340	471	1	1	2	36	42	3	0	4	250	210
2	1	0	417	554	2	0	2	208	127	2	2	4	199	170
3	0	0	58	94	2	1	2	278	238	2	1	5	218	346
2	2	0	258	297	3	0	2	86	47	3	0	5	252	163
3	1	0	347	445	2	2	2	355	207	2	2	5	182	30
4	0	0	202	101	3	1	2	365	285	2	0	6	320	133
3	2	0	103	281	3	2	2	230	239	2	1	6	495	368
4	1	0	138	393	4	1	2	261	317	2	0	7	564	316
5	0	0*			1	0	4	50	14	2	1	7*		
4	2	0	188	236	1	1	4	106	51	3	0	7	653	342
1	0	2	255	312	2	1	4	240	242	2	1	8*		
										3	0	8	863	783

* Grups de reflexions que no permeten una bona resolució. Per cada reflexió (h k e) es dona una superposició sistemàtica de reflexions, tenint en compte la simetria hexagonal de la cèl·lula unitària, que no tenen per què ésser necessàriament d'intensitat igual. Aquestes no es troben indicades separatament en la llista.

Els exemples exposats donen una idea de la varietat de problemes de naturalesa diversa que tenen aquí nova possibilitat de resposta. En un dels casos (poly[s²U]) el replantejament d'una estructura prèviament estudiada, permet el refinament d'un model més correcte que explica d'una forma coherent les dades experimentals gràcies a una formulació matemàtica més complexa, però soluble dins l'estratègia del simulador. L'altre cas estudiat (poly[X] Forma II) mostra que la utilització de la simulació és capaç d'assumir les dificultats d'una estructura complexa que havia representat un *impasse* de més de 4 anys d'estudi infructuós. Finalment, l'estudi de la Forma I del poly(X) mostra com

TAULA 6.—Coordenades atòmiques cartesianes (X, Y, Z) i polars cilíndriques (r, Φ) d'un material d'àcid polixantílic en Forma I i Forma II.

	Atom	Forma I					Forma II				
		X (nm)	Y (nm)	Z (nm)	r (nm)	Φ (°)	X (nm)	Y (nm)	Z (nm)	r (nm)	Φ (°)
Fosfat	P	0.1011	0.8480	-0.4098	0.8540	83.20	0.1037	0.9020	-0.3645	0.9079	83.45
	O1	0.1019	0.9214	-0.2676	0.9270	83.69	0.0676	0.9666	-0.2226	0.9690	86.00
	O2	0.0096	0.7318	-0.4052	0.7318	89.25	0.0033	0.7988	-0.3989	0.7988	89.76
	O3	0.0743	0.9469	-0.5165	0.9498	85.52	0.1225	1.0094	-0.4646	1.0168	83.08
	O4	0.2525	0.7972	-0.4200	0.8363	72.42	0.2442	0.8324	-0.3328	0.8674	73.65
Ribosa	C1'	0.5151	0.6112	-0.2006	0.7992	49.87	0.5116	0.6208	-0.1520	0.8045	50.51
	C2'	0.5877	0.5890	-0.3328	0.8320	45.06	0.5842	0.6177	-0.2861	0.8502	46.60
	C3'	0.5100	0.6814	-0.4264	0.8511	53.19	0.5059	0.7219	-0.3658	0.8815	54.98
	C4'	0.4794	0.8005	-0.3356	0.9331	59.08	0.4748	0.8270	-0.2592	0.9536	60.14
	C5'	0.3583	0.8832	-0.3737	0.9531	67.92	0.3532	0.9136	-0.2854	0.9795	68.86
	O5'	0.4561	0.7401	-0.2051	0.8693	58.36	0.4519	0.7488	-0.1385	0.8746	58.89
	O6'	0.7205	0.6353	-0.3152	0.9605	41.41	0.7167	0.6618	-0.2622	0.9756	42.72
Xantina	N1	0.4139	0.1364	-0.0457	0.4358	18.25	0.4092	0.1360	-0.0338	0.4312	18.38
	C2	0.5351	0.2012	-0.0595	0.5716	20.60	0.5298	0.2033	-0.0345	0.5674	20.99
	O2	0.6391	0.1327	-0.0290	0.6527	11.73	0.6327	0.1348	-0.0004	0.6469	12.03
	N3	0.5466	0.3269	-0.1015	0.6369	30.88	0.5417	0.3316	-0.0680	0.6351	31.47
	C4	0.4260	0.3832	-0.1290	0.5730	41.97	0.4223	0.3874	-0.1010	0.5730	42.53
	C5	0.3005	0.3267	-0.1183	0.4439	47.39	0.2980	0.3286	-0.1032	0.4436	47.80
	C6	0.2884	0.1926	-0.0735	0.3568	33.73	0.2851	0.1919	-0.0675	0.3437	33.94
	O6	0.1823	0.1227	-0.0569	0.2197	33.95	0.1794	0.1195	-0.0633	0.2156	33.67
	N7	0.2021	0.4179	-0.1562	0.4642	64.19	0.2010	0.4205	-0.1429	0.4661	64.46
	C8	0.2699	0.5255	-0.1882	0.5907	62.82	0.2689	0.5308	-0.1632	0.5950	63.13
N9	0.4071	0.5120	-0.1742	0.6541	51.51	0.4041	0.5183	-0.1397	0.6573	52.06	

elements ja observats i paràmetres ja coneguts, però de difícil interpretació, poden ésser integrats dins d'una formulació més ampla i poderosa que permet la solució simultània d'incompatibilitats de caràcter múltiple. És, potser, aquest caràcter d'agilitat i la capacitat de manipulació de gran nombre de paràmetres els que donen a aquesta nova eina un potencial futur previsible que permetrà un estudi més aprofundit i correcte de l'estructura dels biopolímers.

BIBLIOGRAFIA

1. ARNOTT, S. i WONACOTT, A. J. — «Polymer J.», 7: 157-166 (1966).
2. ARNOTT, S., DOVER, S. D. i WONACOTT, A. J. — «Acta Cryst.», B25, 2192-2206 (1969).
3. ARNOTT, S. — «Tram. Amer. Crystallogr. Assoc.», 9: 31-56 (1973).
4. ARNOTT, S. i HUKINS, D. W. L. — «Biochemical J.», 130: 453-465 (1972 a).
5. ARNOTT, S. i HUKINS, D. W. L. — «Biochem. Biophys. Res. Comm.», 48: 1392-1399 (1972 b).
6. ARNOTT, S., CHANDRASEKARAN, R. i SALSING, E. — *Structure and Conformation of Nucleic Acids and Protein*. «Nucleic Acid Interactions», 577-596. (Eds. Sundaralingam and Rao, University Park Press, Baltimore, USA.)
7. CRICK, F. H. C. — «J. Mol. Biol.», 38: 367-379 (1968).
8. DE CLERQ, E. i MERIGAN, T. C. — «Nature», 222: 1148-1152 (1969).
9. FRANKS, R. — *Modeling and Simulation in Chemical Engineering*, New York, Wiley (1972).
10. FULLER, W., WILKINS, M. H. F., WILSON, H. R., HAMILTON, L. D., J. ARNOTT, S. — «J. Mol. Biol.», 12: 60-80 (1965).
11. MAZUNDAR, S. R., SAENGER, W. i LSHEIK, K. H. — «J. Mol. Biol.», 85: 213-229 (1974).
12. MICHELSON, A. M. i MONNY, C. — «Biochem. Biophys. Acta», 129: 460-474 (1966).
13. ORGEL, L. E. — «J. Mol. Biol.», 38: 381-393 (1968).
14. PUIGJANER, L. C. — Acceptat per publicació (1979).
15. SMITH, P. J. C. i ARNOTT, S. — «Acta Cryst.», A34: 3-11 (1978).
16. SARGENT, R. — «Chemistry and Industry», 10: 396.