

ИТЕРАЦИОННЫЙ МЕТОД ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ КРУПНОЗЕРНИСТОЙ МОДЕЛИ БЕЛКА ПО РАВНОВЕСНОЙ ПОЛНОАТОМНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКЕ

Кириллов И.В., Жмуров А.А., Жмурова Н.В.¹

Московский физико-технический институт, Россия, 141701, г. Долгопрудный,
Институтский пер. 9, ilya.kirillov.vic@gmail.com

¹Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина, Россия, 390000, г. Рязань,
ул. Свободы, д. 46, zhмурова.n.v@gmail.com

Моделирование биологических молекул методами полноатомной молекулярной динамики (МД) давно стало неотъемлемой частью большинства биохимических исследований. Тем не менее, применение методов МД связано с целым рядом ограничений. Во-первых, белковые молекулы состоят из тысяч аминокислот, десятков или даже сотен тысяч атомов. Во-вторых, атомы двигаются достаточно быстро, что сильно сокращает шаг численного интегрирования по времени. Одним из способов обойти данные ограничения является применение крупнозернистого моделирования, в котором один взаимодействующий центр описывает набор атомов, например — одну аминокислоту. Применение крупнозернистых моделей ускоряет обход фазового пространства, позволяет использовать более длинный шаг по времени, сокращает количество степеней свободы.

Основным недостатком крупнозернистого подхода является то, что взаимодействия между аминокислотами невозможно параметризовать исходя из физических принципов, как это сделано для полноатомных моделей. Поэтому при использовании крупнозернистых моделей отдельной задачей является их параметризация. В данной работе была разработана методология параметризации крупнозернистой модели белка с использованием полноатомного моделирования. Методология основывается на двух предположениях (1) распределения расстояний между парами аминокислот может быть описано нормальным распределением и (2) поведение крупнозернистой модели определяется поведением белка вблизи нативного состояния. Первое предположение позволяет, по среднеквадратичному отклонению частиц в траектории полноатомного моделирования сделать оценку параметра силы нативного взаимодействия. Ввиду сложной геометрии белка, приведенная выше оценка параметра лишь примерна и может быть уточнена при помощи итерационного процесса.

Уточненные итерационно параметры крупнозернистой модели позволяют воспроизвести распределения межатомных расстояний, полученные в полноатомной молекулярной динамике. Предложенный подход был апробирован на ряде белков, для которых было показано, что поведение крупнозернистой модели при равновесном моделировании соответствует поведению системы в полноатомной модели. Данный подход также может быть применен к модульным белкам, состоящим из большого числа идентичных структурных единиц, например для капсид вирусов. Для этого не требуется проведение полноатомного моделирования для всей системы, а лишь для отдельных структурных элементов — параметры крупнозернистой модели затем задаются для всей системы согласно ее симметрии.