

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ГРУБОЗЕРНИСТОМ МОДЕЛИРОВАНИИ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ

Боздаганян М.Е., Орехов Ф.С.

Совместный университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, г. Шэньчжэнь, Китай

Компьютерное моделирование белков и других биомолекул стало одним из ключевых инструментов современной биофизики, позволяя получать детальное представление о межмолекулярных взаимодействиях и динамике в биологических системах. Потребность в моделировании процессов на больших временных и пространственных масштабах стимулировала развитие грубозернистых (CG, coarse-grained) подходов, в которых группы атомов заменяются эффективными частицами («бусинами», beads). Такие модели существенно снижают вычислительные затраты по сравнению с полноатомными расчётами, а также обеспечивают ускоренный обход конфигурационного пространства за счет упрощения межатомных потенциалов, что делает возможным систематическое исследование таких сложных явлений, происходящих в широком диапазоне времен, как динамика мембран и мембранных белков, белок-белковые и белок-лигандные взаимодействия, конформационные перестройки в белковых комплексах.

В докладе рассматриваются недавние методологические разработки, а также результаты применения грубозернистого моделирования к ряду актуальных задач структурной биологии и биофизики. В частности, обсуждается применение грубозернистого моделирования на ранних этапах разработки лекарств: для выявления ортостерических, аллостерических и PPI-сайтов связывания, оценки проницаемости малых молекул через биологические барьеры и их аффинности к мишеням. В области моделирования белковых комплексов обсуждаются примеры успешного применения грубозернистых подходов для анализа их механических свойств под нагрузкой на примере многомасштабного моделирования асимметричного отрыва комплекса NDC80 от микротрубочек под действием направленной силы, а также эффективного обхода конфигурационного пространства для таких крупных белковых комплексов, включающих неупорядоченные участки, как ионные каналы и даже целые вирусные частицы. Наконец, в области мембранной биофизики нами продемонстрированы возможности грубозернистого моделирования для изучения взаимодействия с мембранами амфифильных сополимеров малеиновой кислоты (SMA и аналогов), используемых для извлечения мембранных белков и липидов из билипидного слоя с образованием стабильных дискоидных частиц (SMALP). Отдельно рассмотрены примеры применения грубозернистого моделирования для решения задач общественного здравоохранения: исследований взаимодействия распространённых катионных антисептиков с бактериальными мембранами и динамики белка оболочки (E) SARS-CoV-2 и эффектов его посттрансляционных модификаций на способность белка индуцировать и «считывать» кривизну мембраны, что потенциально связано со сборкой олигомеров и последующим формированием вирусных частиц.