

Моделирование влияния окружения на функциональную активность биологических молекулярных систем.

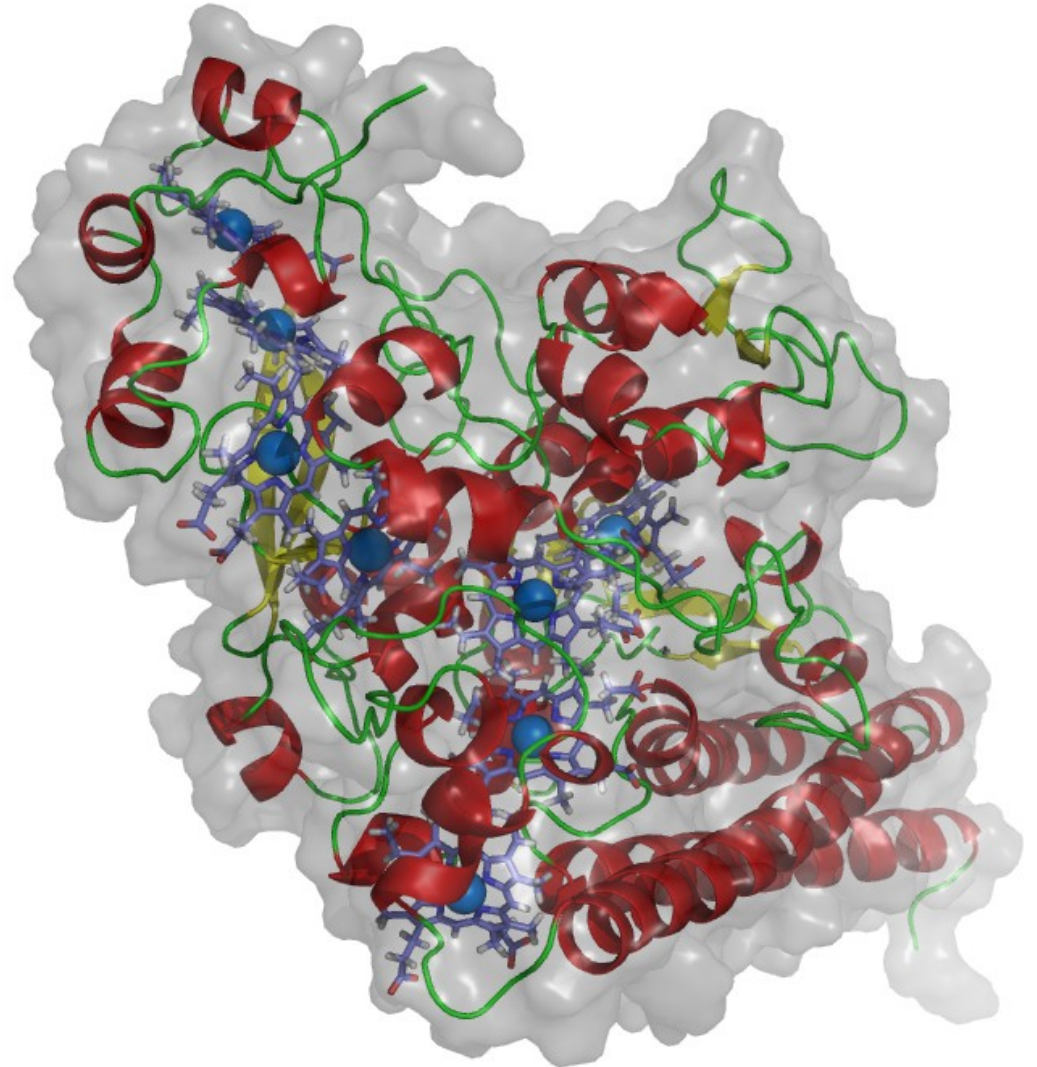
Зленко Д.В., Мамонов П.А., Нестеренко А.М., Красильников П.М.

МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет,
кафедра биофизики, исследовательская группа ERG.

"Активный центр"

В любой молекулярной системе, обладающей определенной функцией, можно выделить "активный центр" и окружение:

1. Активный центр фермента.
2. Молекула белка.
3. Комплекс макромолекул.
4. Липидная мембрана.
5. Клетка, орган, организм...



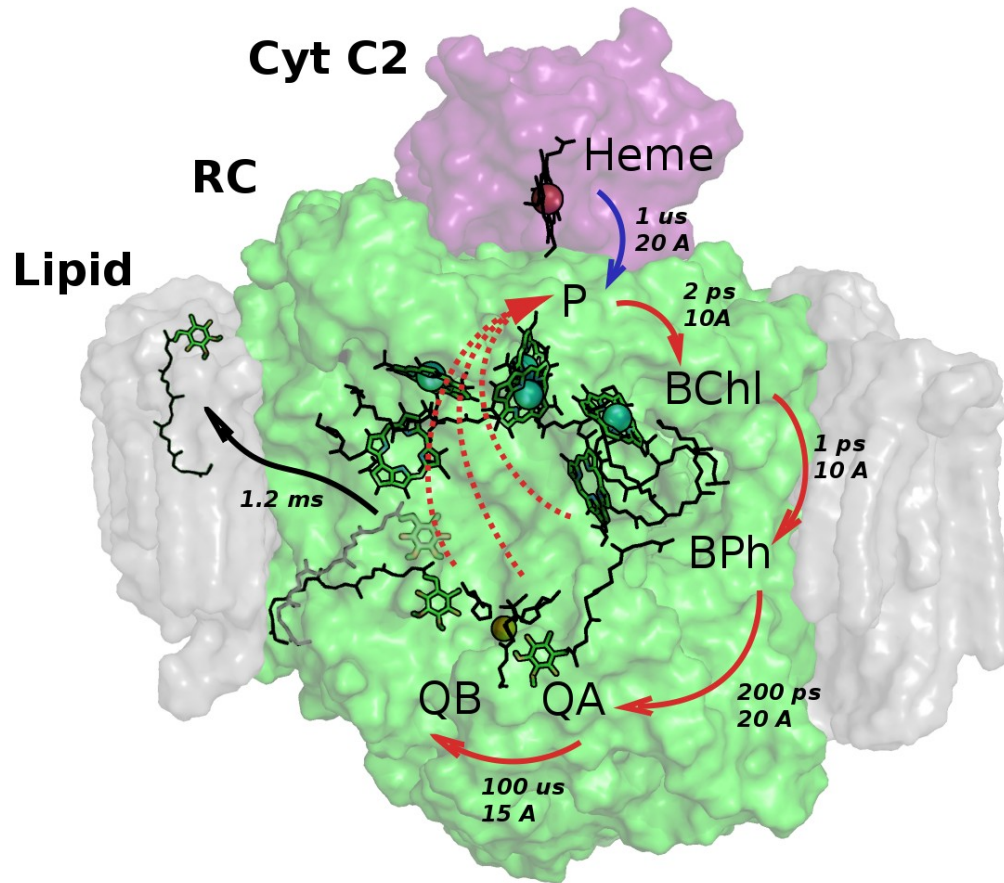
Функциональная роль окружения

Окружение биологических молекулярных систем играет существенную роль в их функционировании:

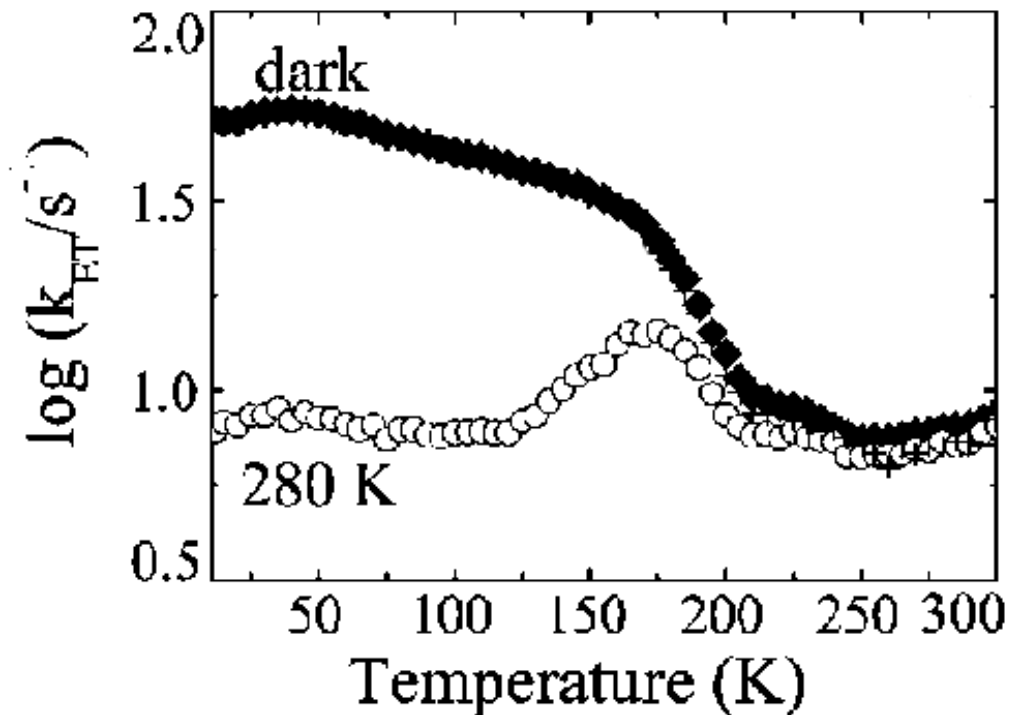
1. Регуляция активности ферментов.
2. Денатурация и преципитация белков.
3. Стабилизация белков в присутствии шаперонов.
4. Стабилизация и перезарядка липидных мембран.

Чем очевиднее положение "активного центра" в молекулярной биосистеме, тем в большей степени на нем сконцентрировано внимание исследователей.

Фотосинтетический реакционный центр *Rhodobacter sphaeroides*.

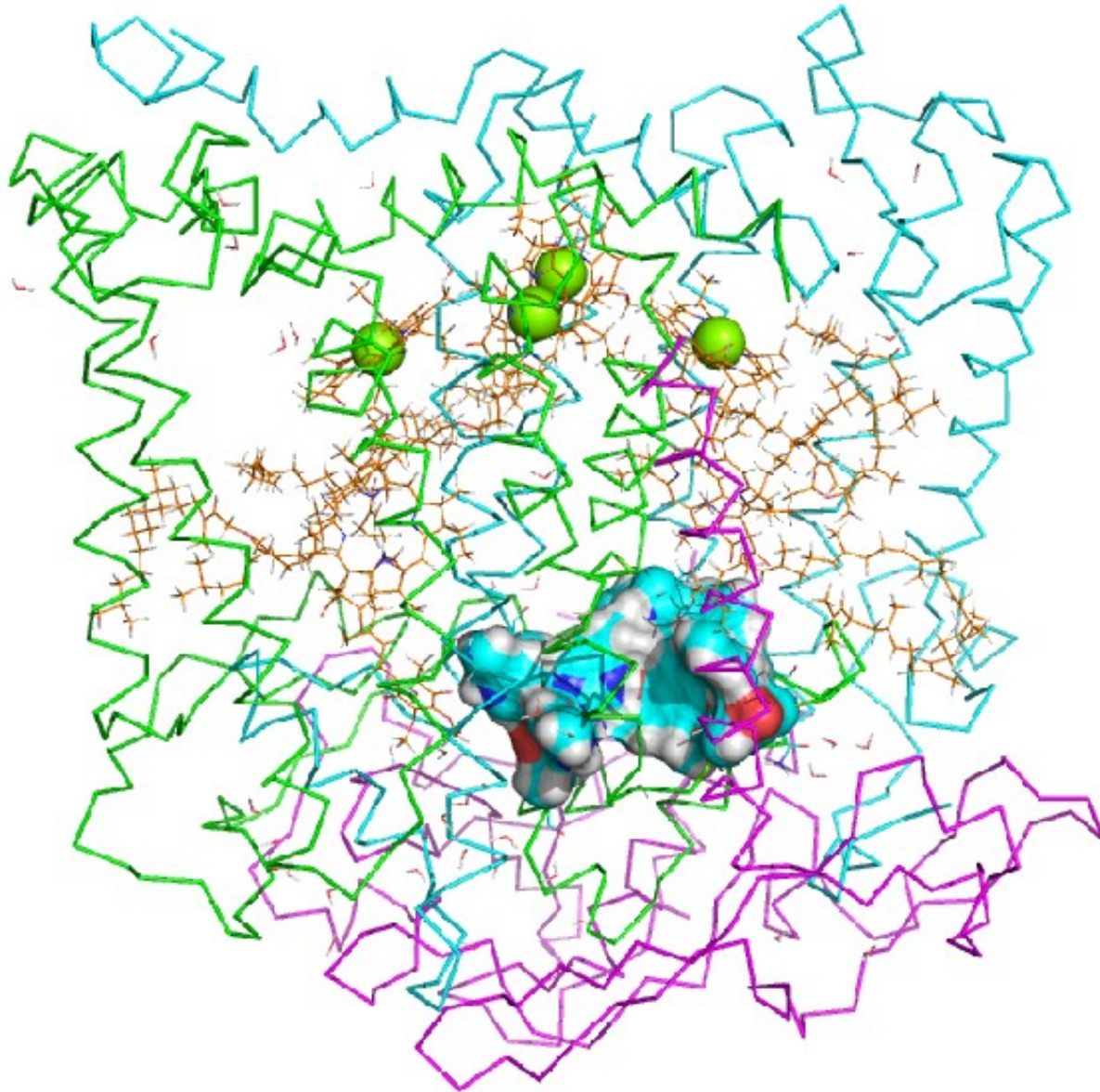


Температурные зависимости скорости реакции рекомбинации свидетельствуют о конформационной регуляции этого процесса.



В РЦ происходит разделение зарядов, что позволяет запасти энергию кванта солнечного света.

QMMM модель РЦ *Rh. sphaeroides*.



Модель включает:

1. QM часть:

143 атома и

432 валентных электрона.

DFT (Gaussian Plane Wave)

Псевдопотенциалы: GTH

Базис: DZVP-MOLOPT-SR-GTH /
DZVP-MOLOPT-GTH

1419 базисных функций.

2. MM часть:

14064 атома.

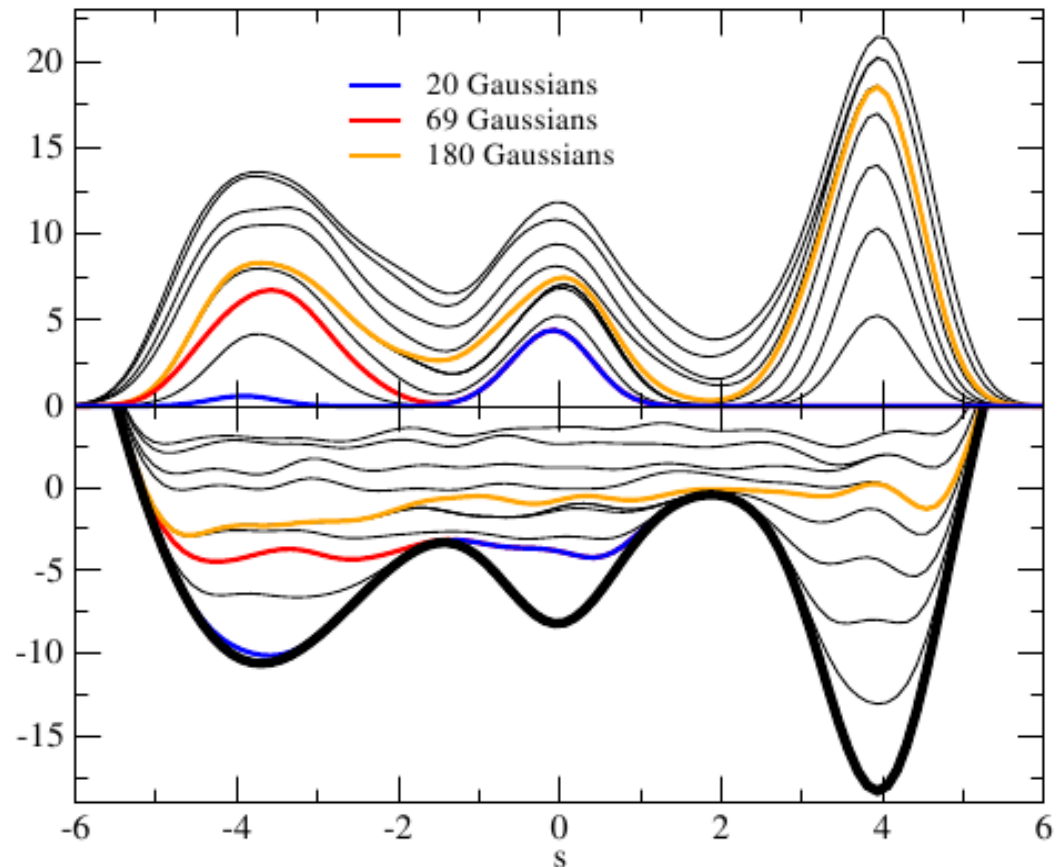
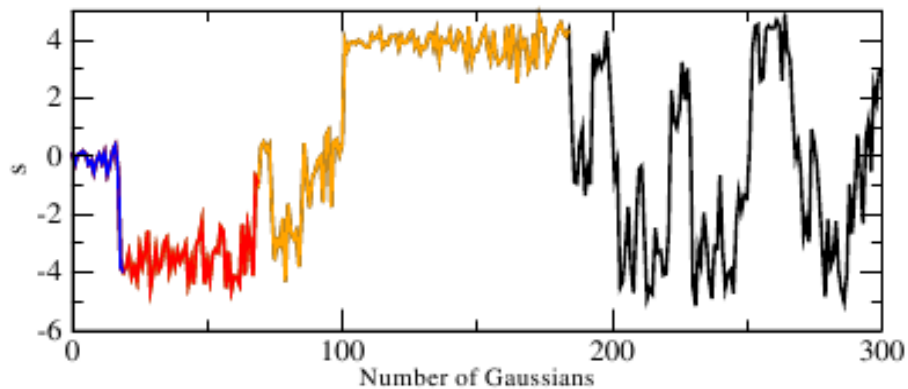
Силовое поле OPLS.

Ресурсоемкость задачи 4500
проц. час/пс на 96 Xeon X5570.

Длина траекторий 20-30 пс, что
дает ~100 000 проц. час.

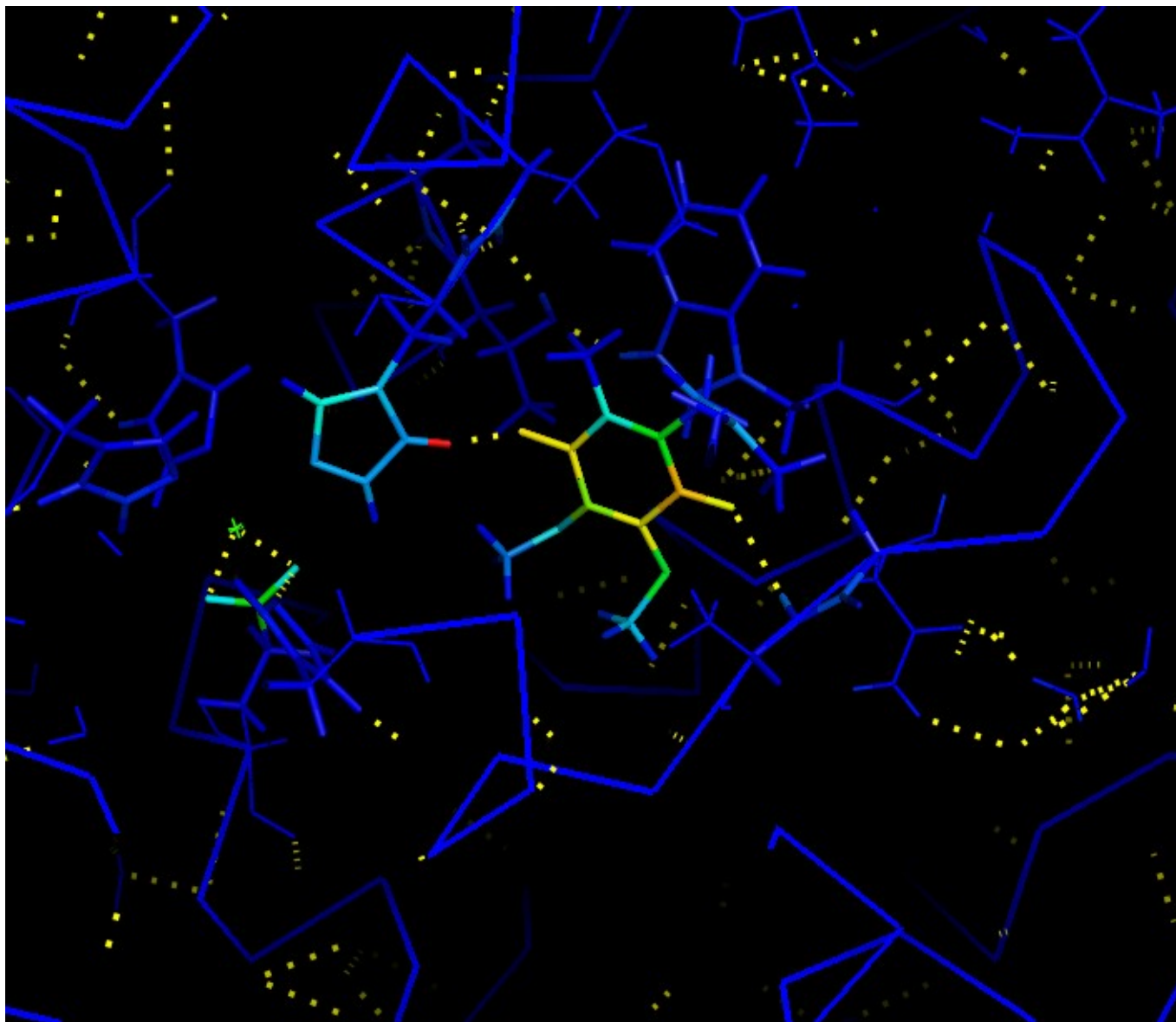
Метадинамика

1. Система путешествует по поверхности потенциальной энергии в соответствии с требованиями модели.
2. Регулярно к потенциалу добавляется Гауссова функция, центрированная по текущему положению системы.
3. Таким образом система постоянно выталкивается во все новые и новые области фазового пространства.



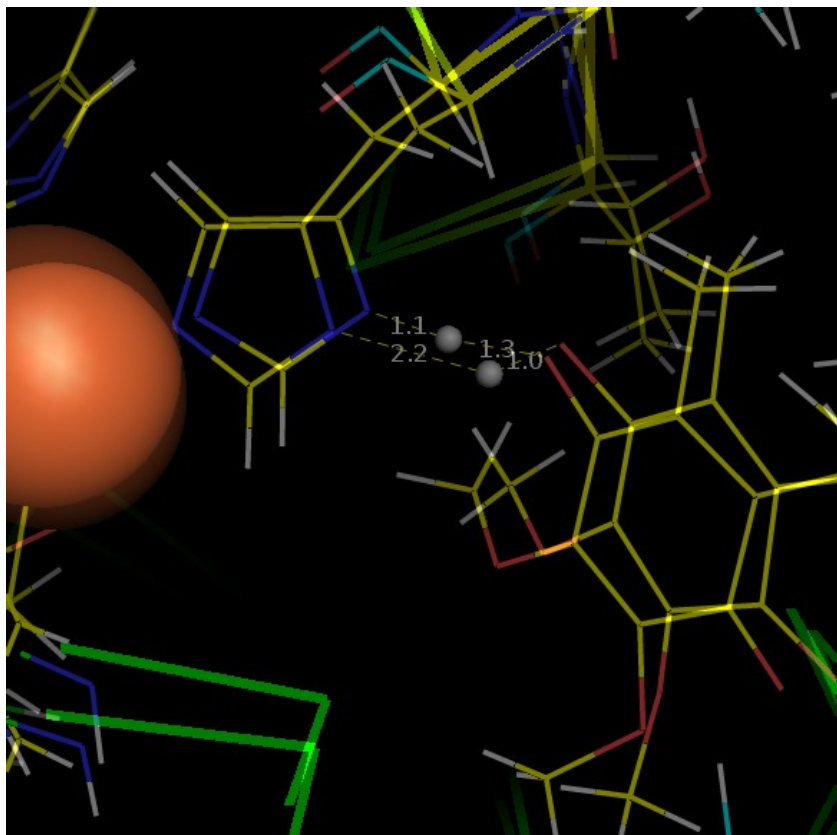
Laio A., Gervasio F.L.
Metadynamics: a method to simulate rare events and reconstruct the free energy in biophysics, chemistry and material science.
Rep. Prog. Phys. 2008. 71:126601.

Идентификация регуляторного конформационного движения

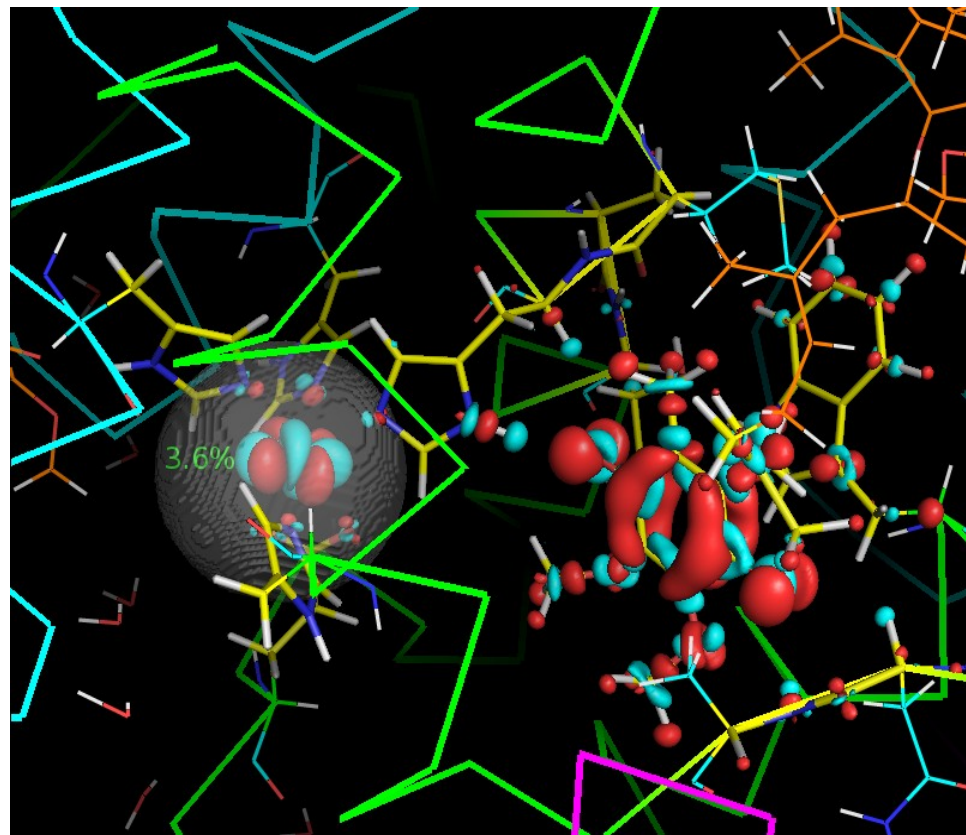


Цветом показано
насколько сильно
вливают на движения
соответствующих
атомов метадина-
мические
потенциалы

Конформационная регуляция скорости переноса электрона в РЦ *Rb. sphaeroides*.

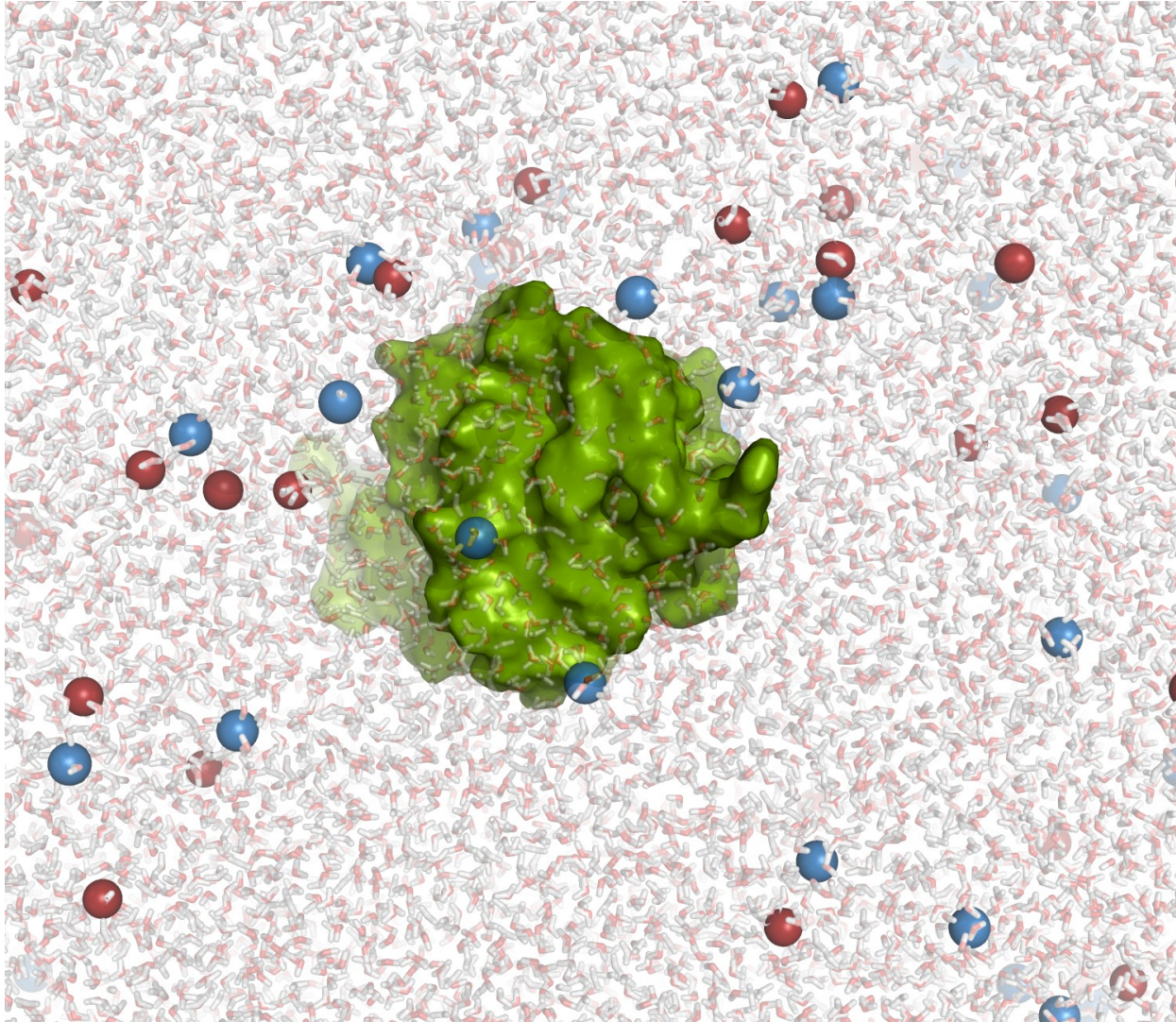


Образование водородной связи между хиноном и гистидином.



Распределение дополнительного электрона в РЦ.

Белковая глобула в водном растворе



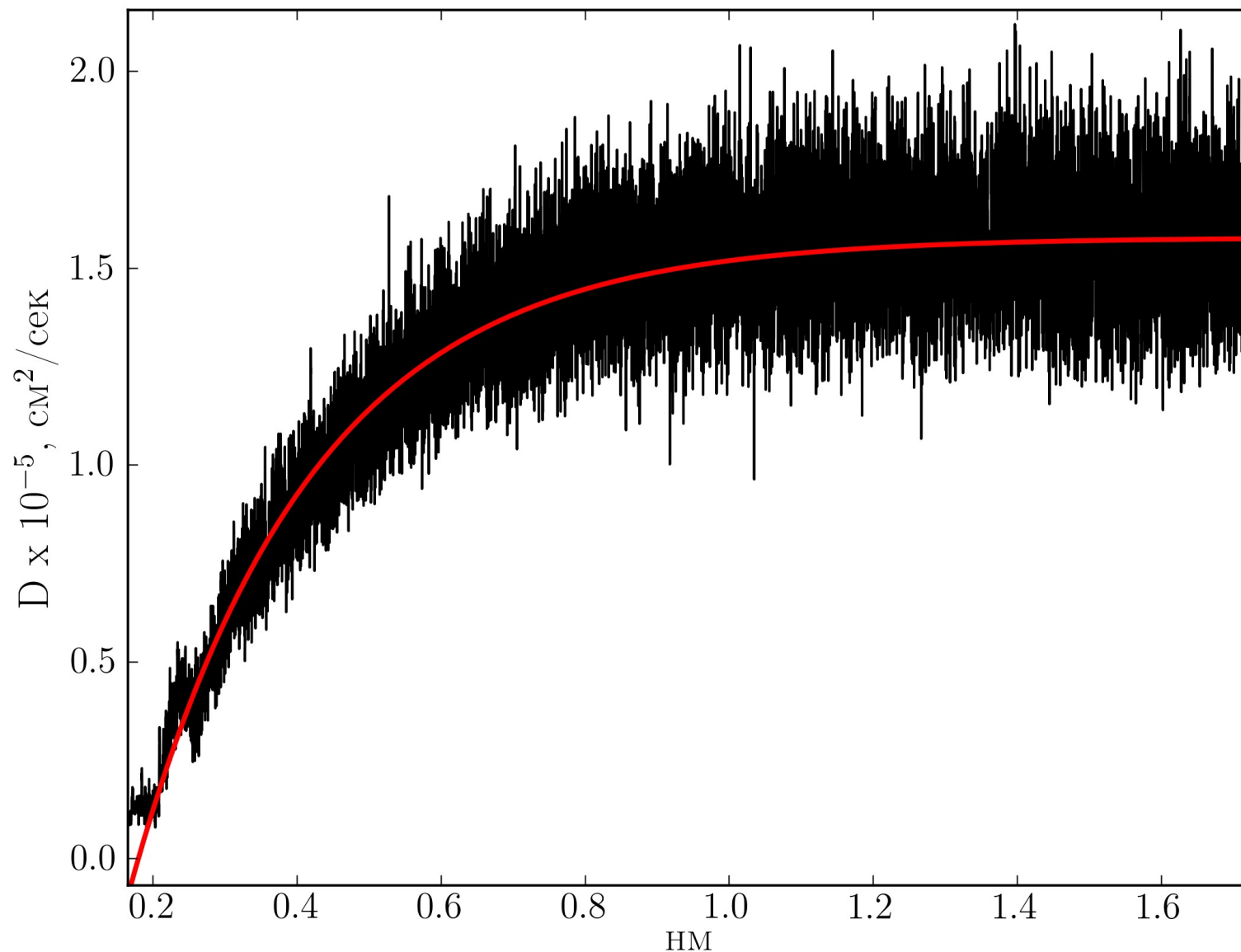
ММ модели собраны в боксе 12x12x12 нм и содержат:

1. Молекулу белка (1960-9215 атомов).
2. Растворитель (~55000 молекул, ~220000 атомов.)
3. Ионы (~300 атомов).

Ресурсоемкость задачи 3000 проц. час./нс на 1200 Xeon X5570.

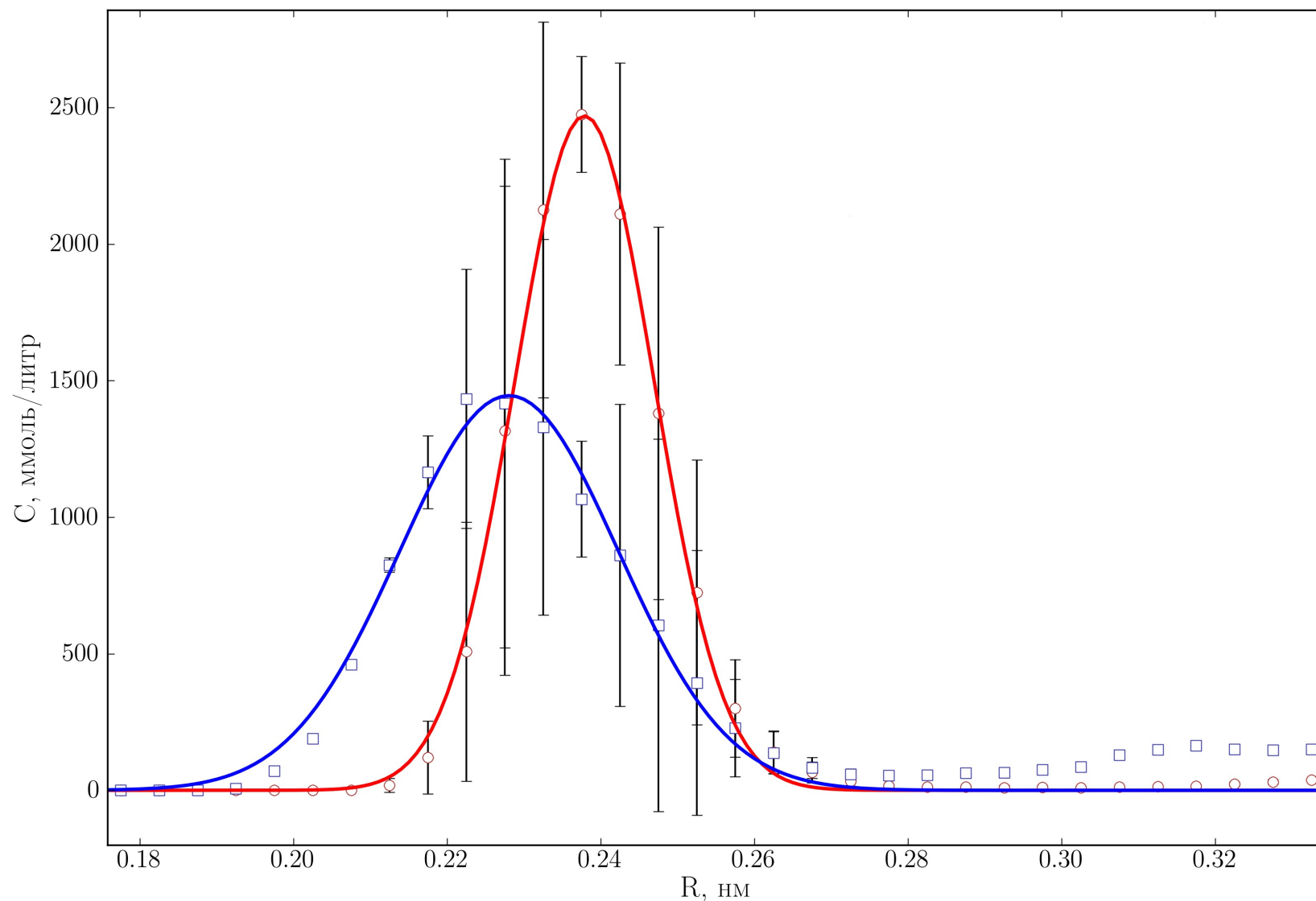
Длина траекторий 100 нс, что дает около 300 000 проц. часов на расчет одного белка.

Интерфейс белок - соляной раствор



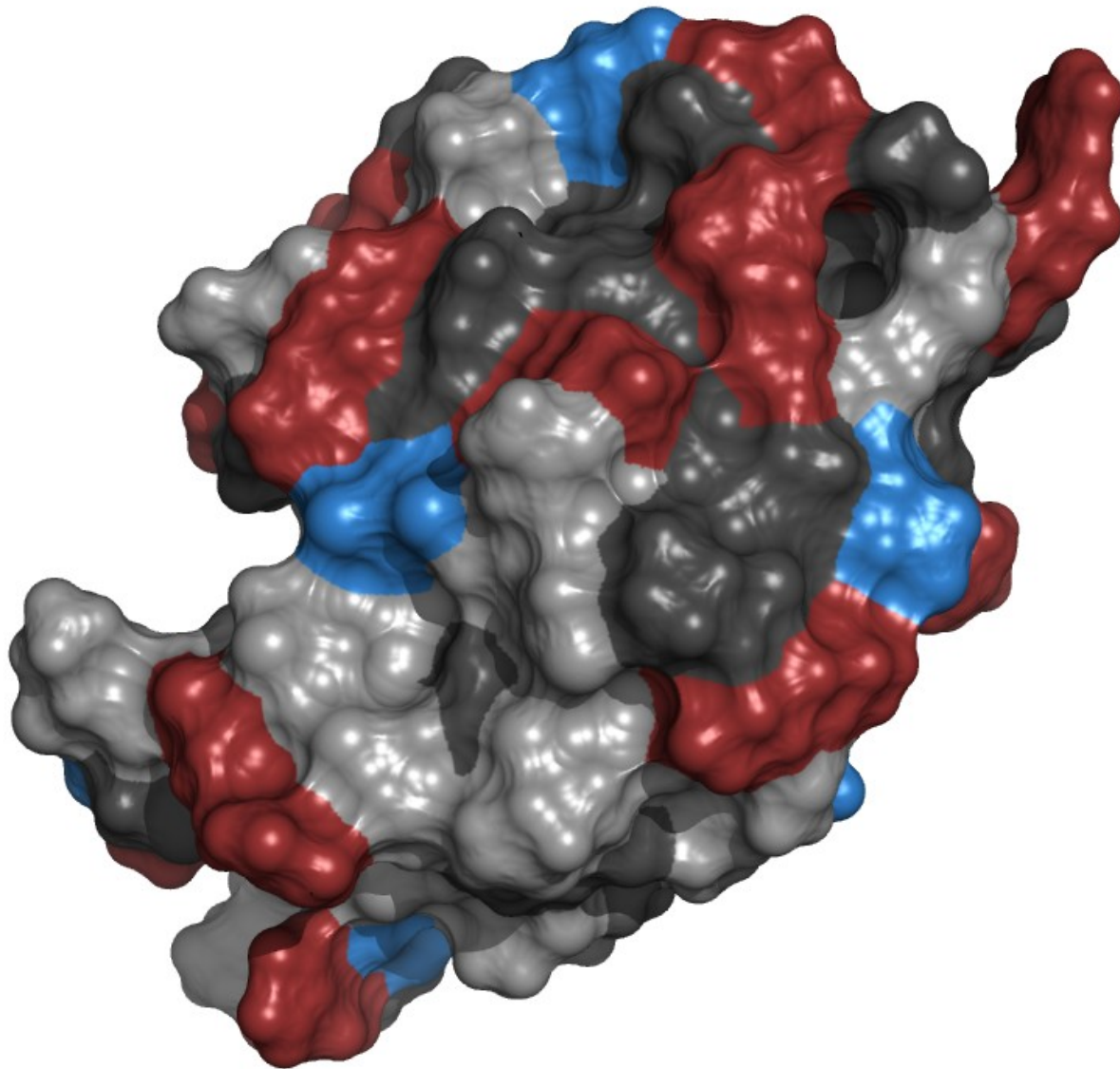
Над поверхностью белковой глобулы формируется слой малоподвижной воды, толщиной 6-8Å.

Адсорбция ионов на поверхности белка



В среднем на поверхность молекулы лизоцима куриного яйца адсорбировано 2.37 ионов Cl^- и 2.68 ионов Na^+ , при суммарном заряде глобулы +8.

Поверхностные аминокислоты молекулы лизоцима



Цветом показана природа аминокислот:

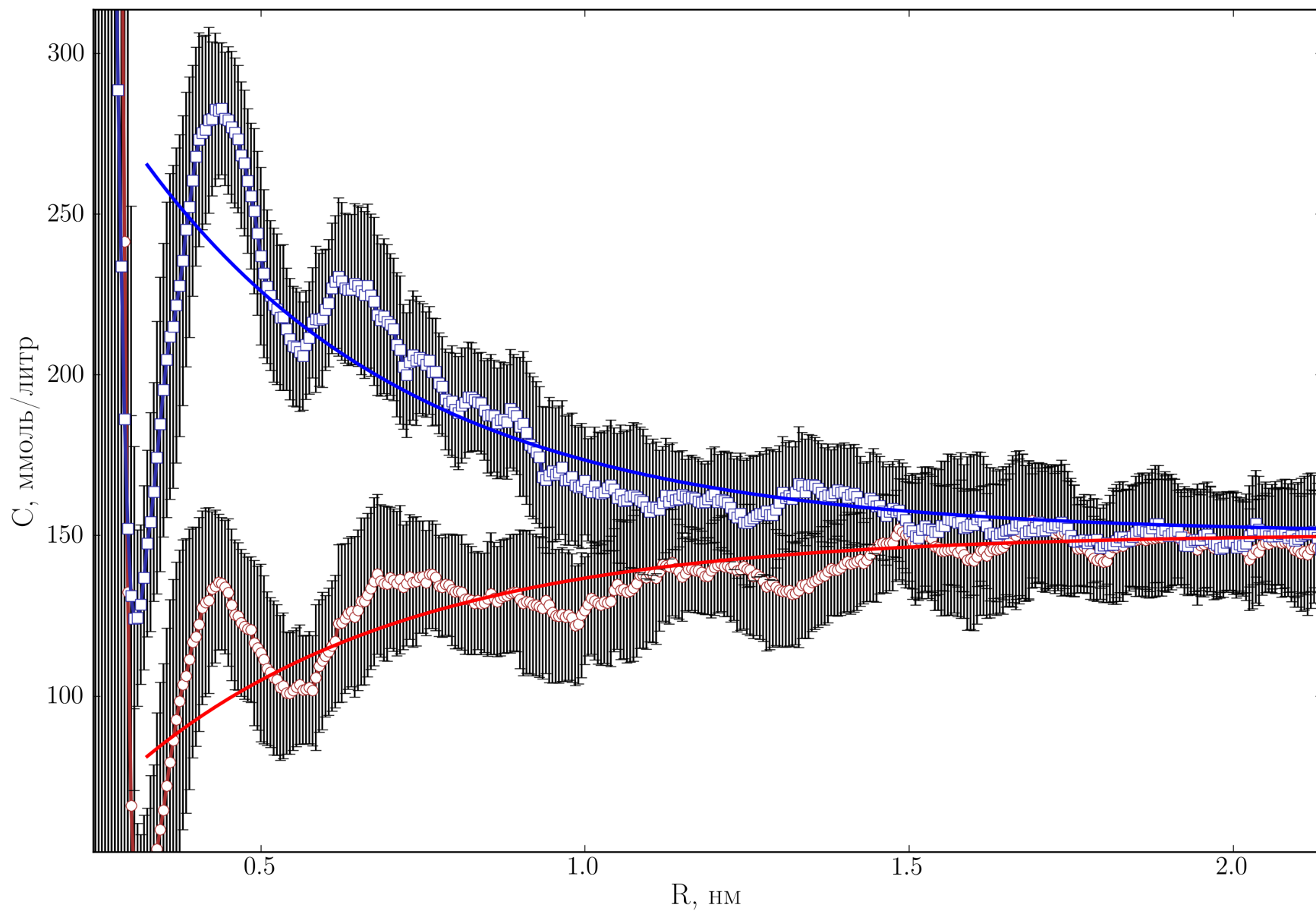
Синим - отрицательно заряженные

Красным - положительно заряженные

Светло-серым - полярные незаряженные

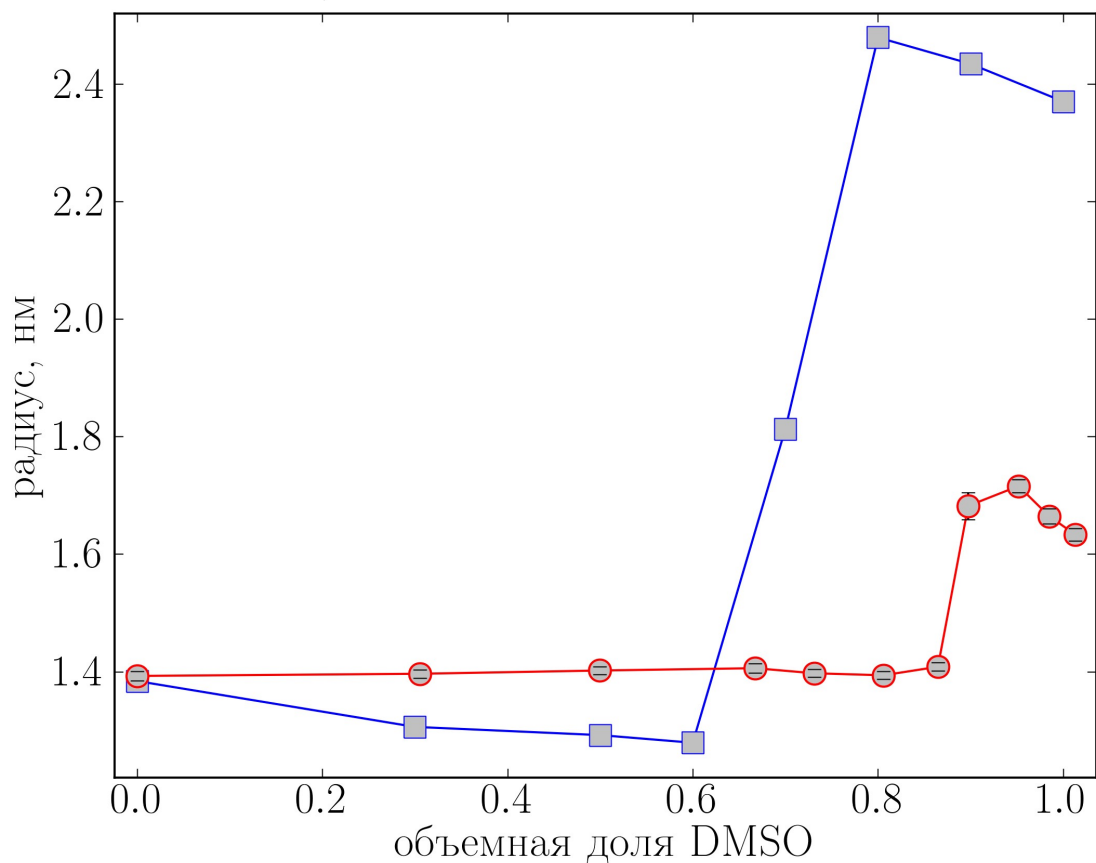
Темно-серым - неполярные незаряженные

ДЭС над поверхностью белка

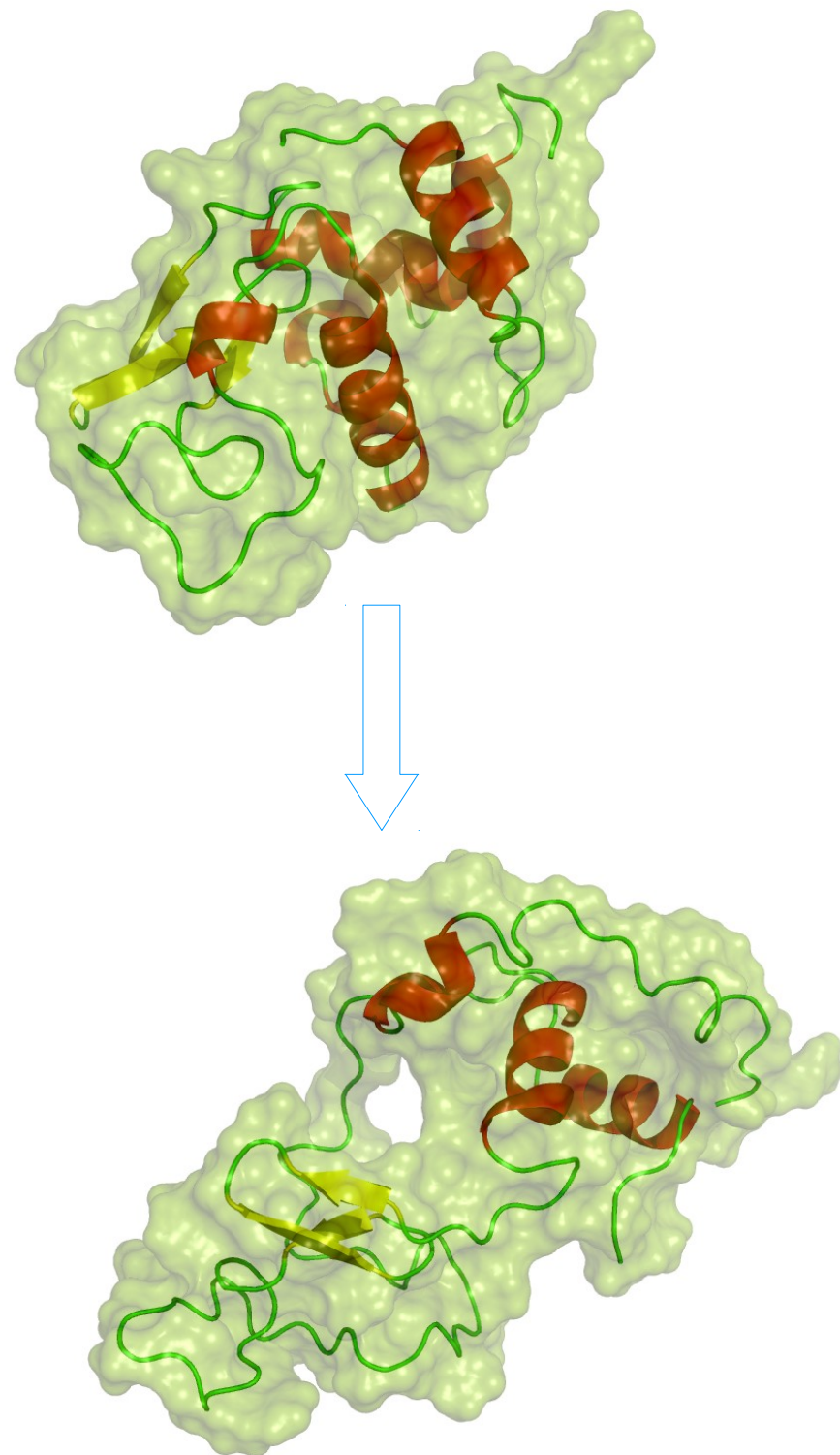


Двойной электрический слой над поверхностью лизоцима куриного яйца.

Химическая денатурация

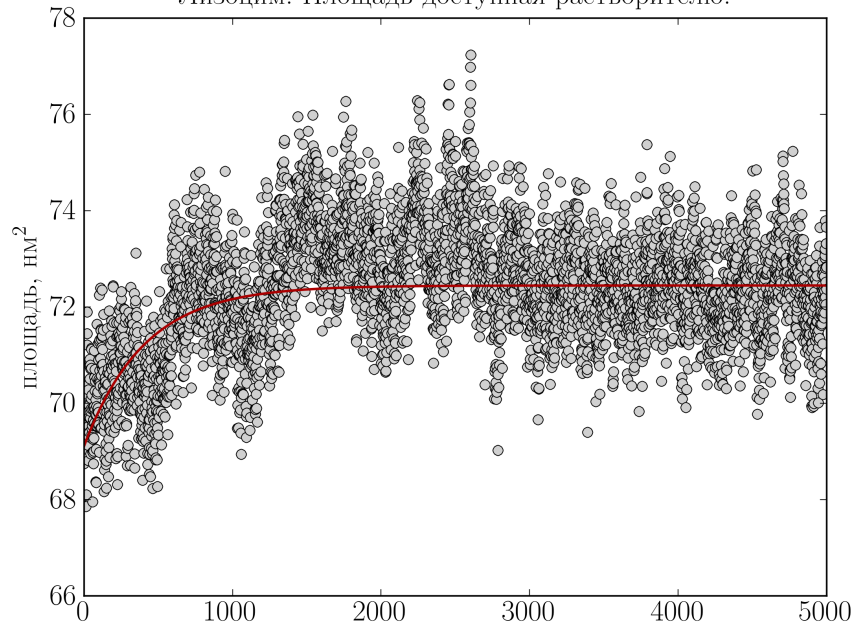


В присутствии ДМСО молекула лизоцима денатурирует, что сопровождается масштабными структурными изменениями.

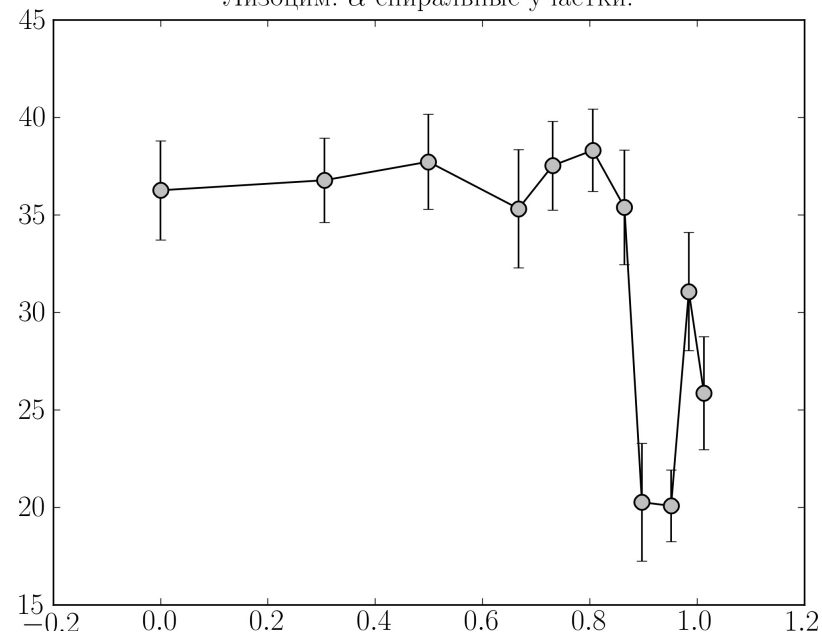


Химическая денатурация

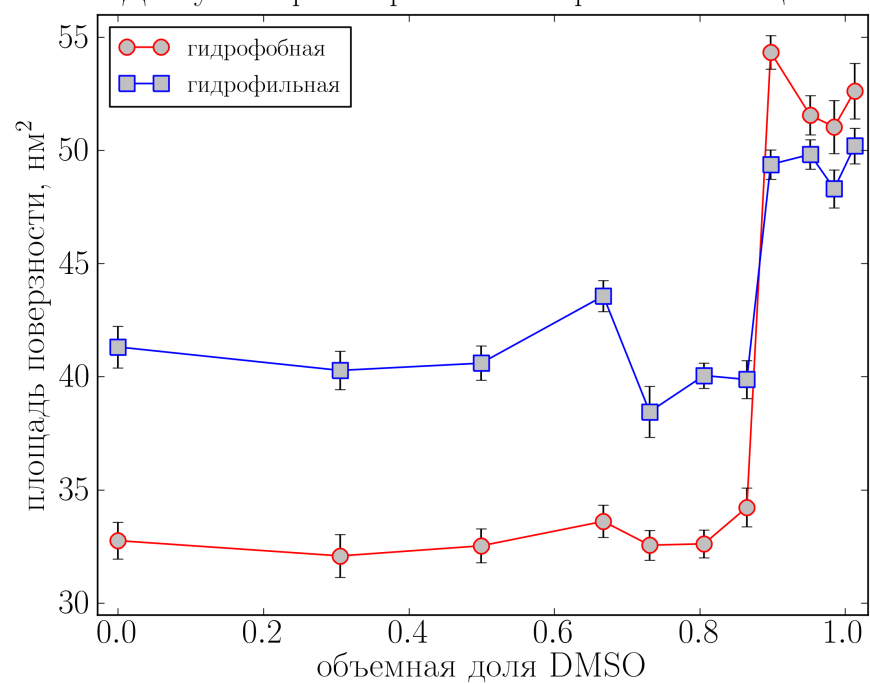
Лизоцим. Площадь доступная растворителю.



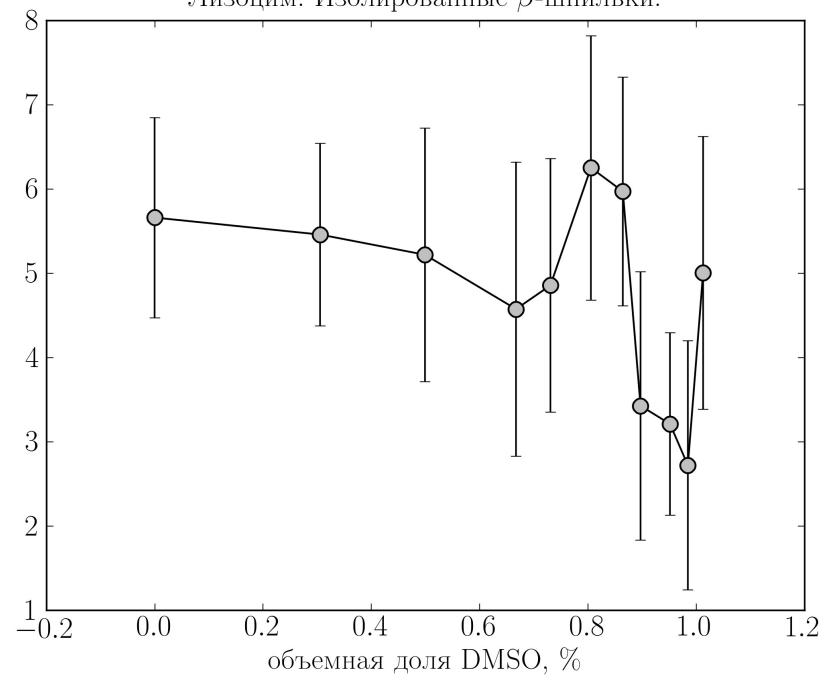
Лизоцим. α -спиральные участки.



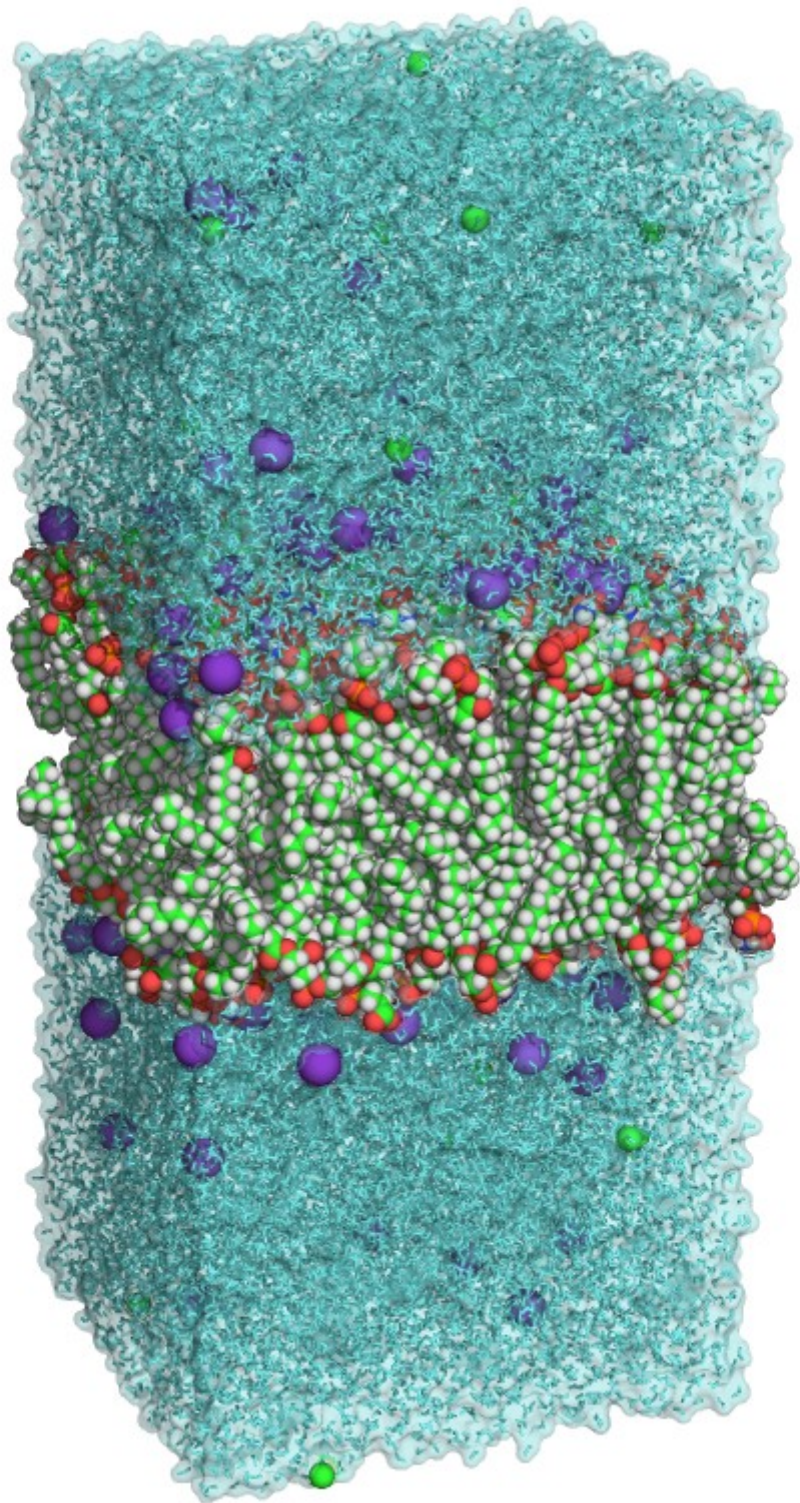
Доступная растворителю поверхность лизоцима



Лизоцим. Изолированные β -шпильки.



Фрагмент липидного бислоя в воде



Модель мембраны в боксе 8x8x17 нм

~ 120 000 атомов, в том числе:

~ 180 молекул липида DPPS/DPPC,

~ 20 000 молекул воды и

~ 100 ионов.

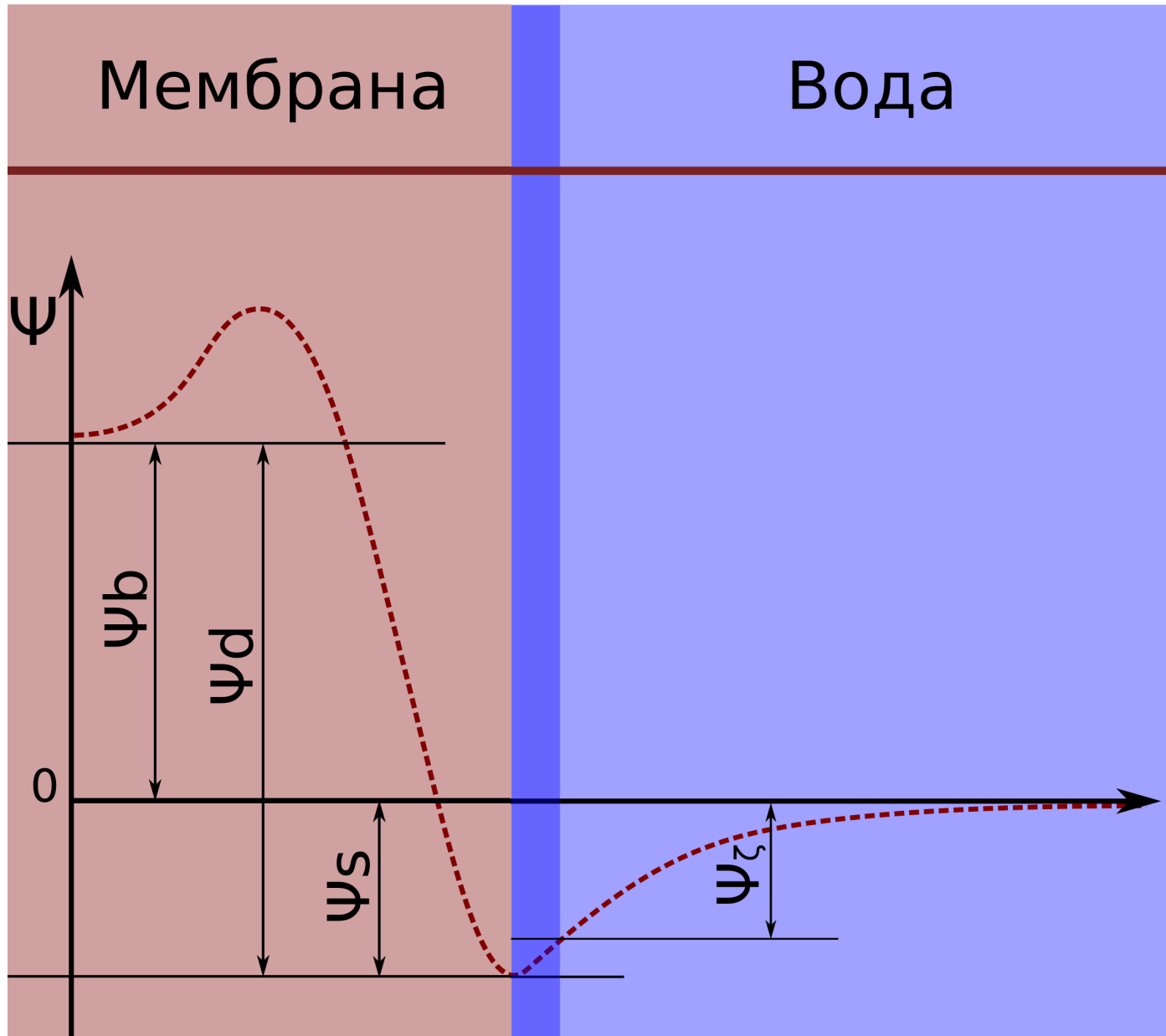
Ресурсоемкость задачи

~ 1000 проц. час/нс, на 600 Xeon X5570.

Длина траектории 100 нс, что дает

~ 100 000 проц. часов.

Мембранные потенциалы



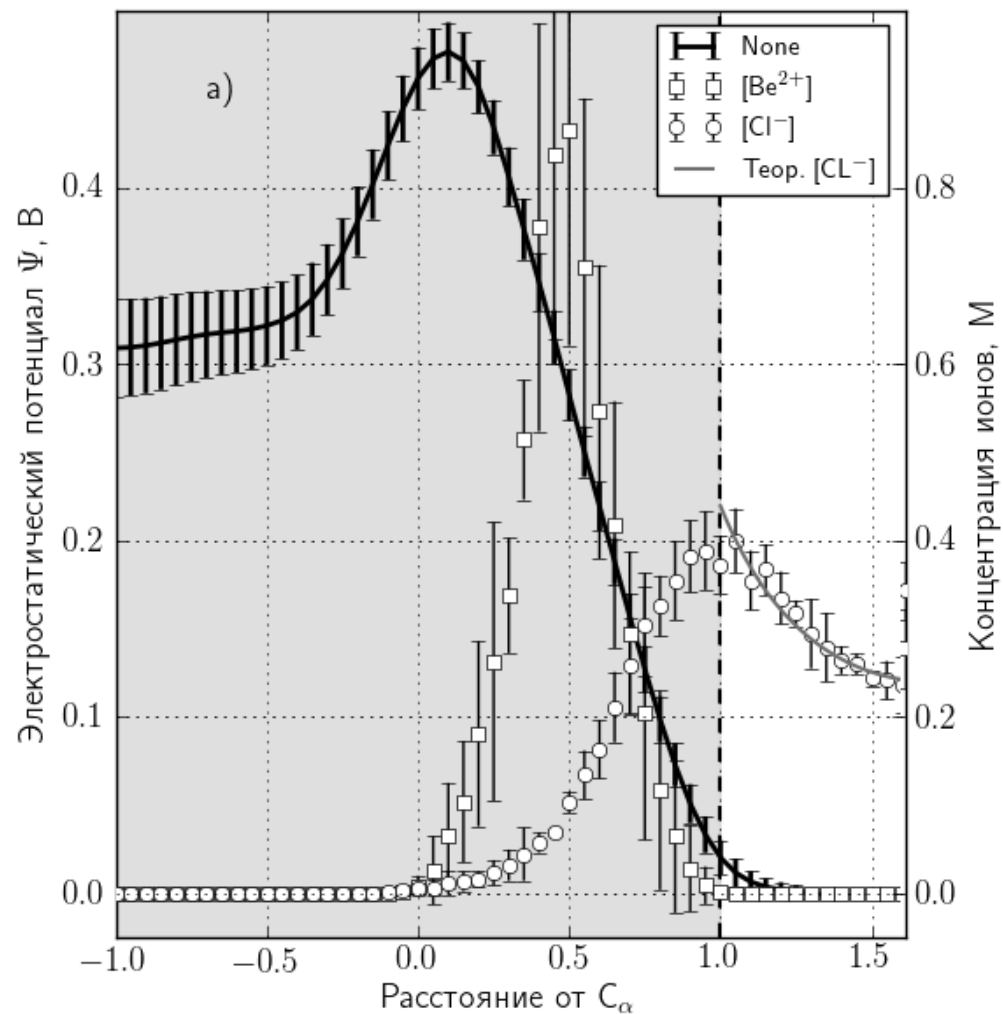
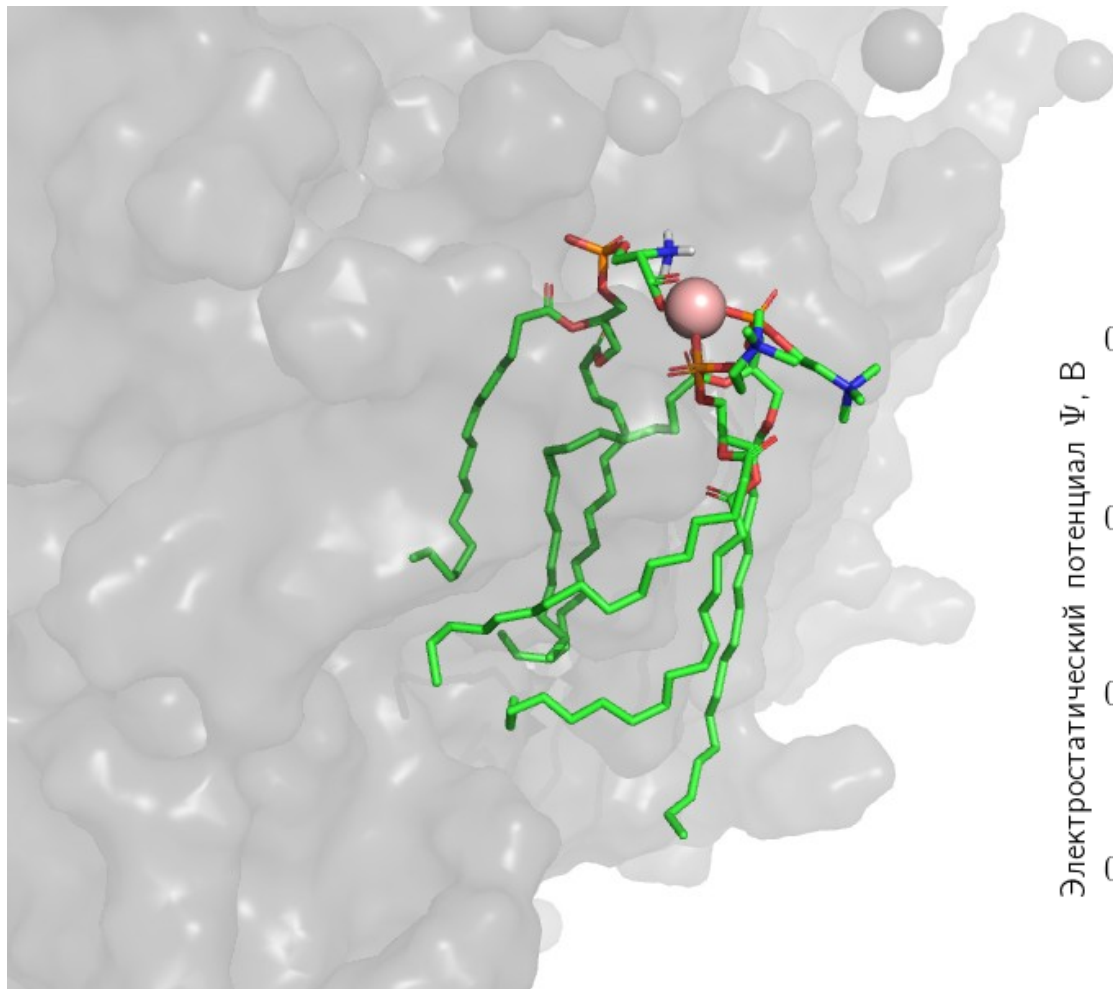
Ψ_b - граничный

Ψ_d - дипольный

Ψ_s - поверхностный

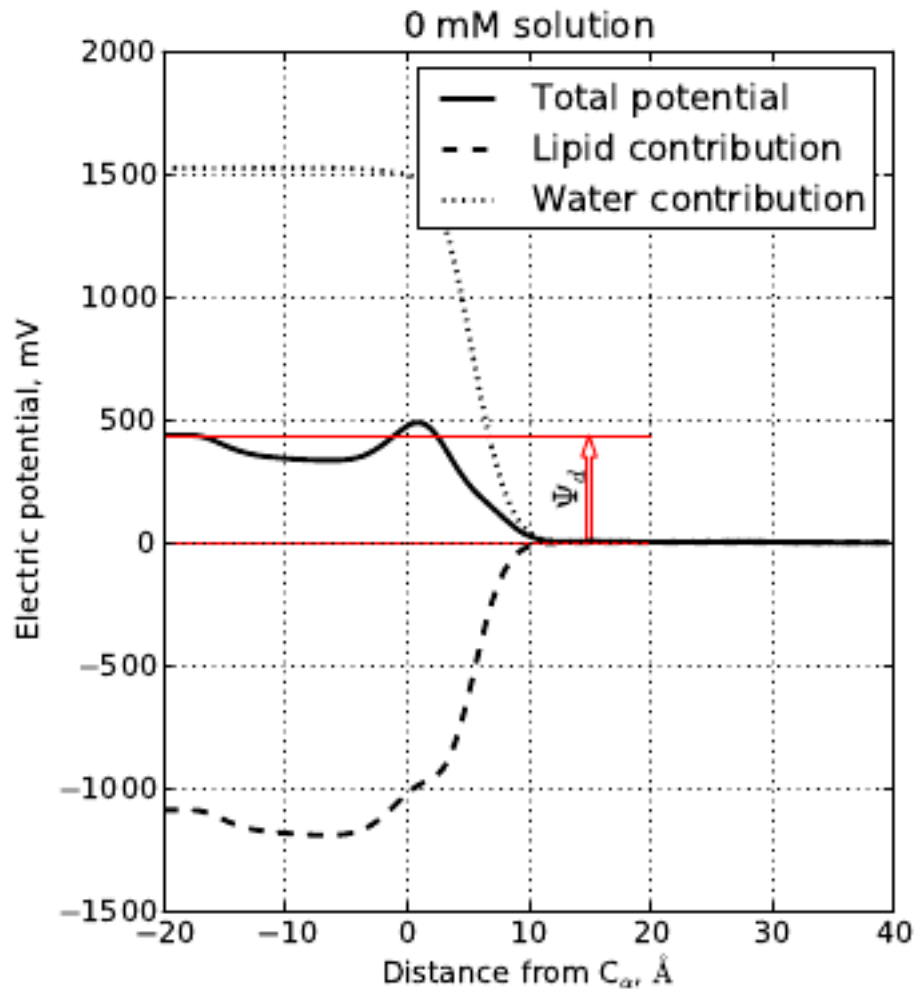
Ψ_z - дзета

Адсорбция ионов на поверхности бислоя

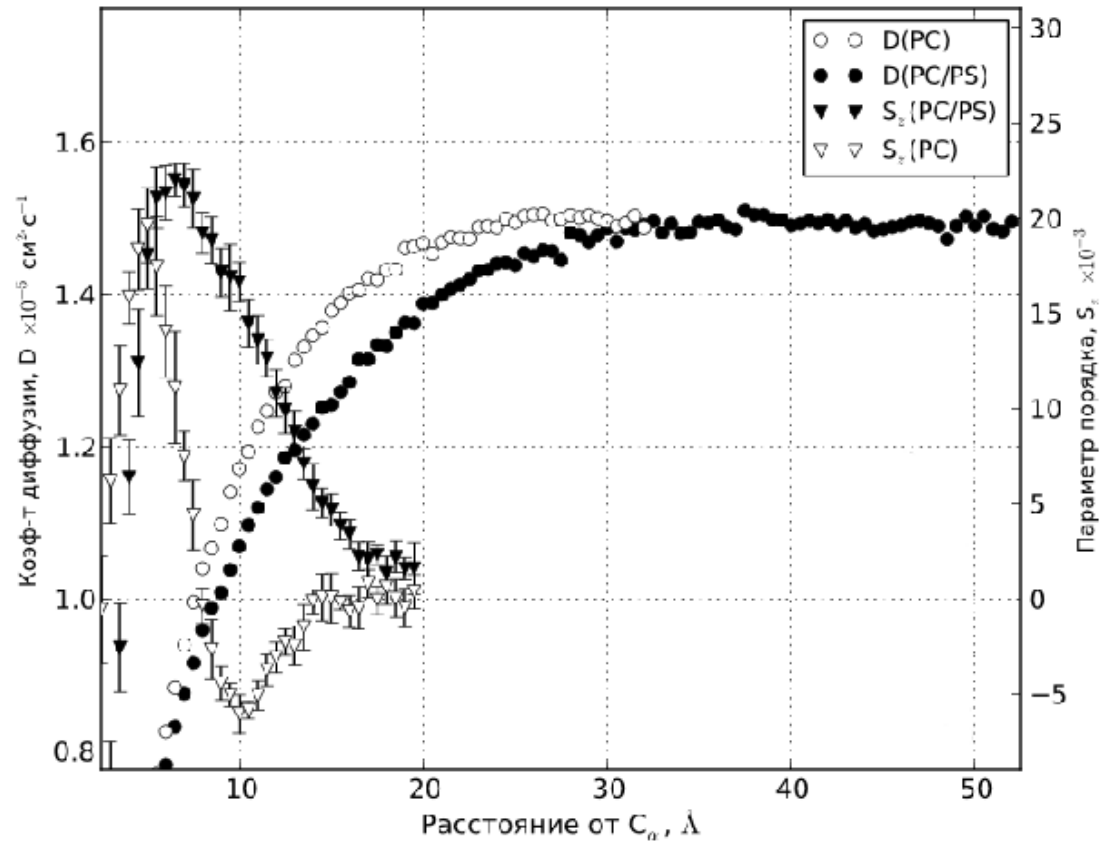


Специфическая адсорбция ионов бериллия на поверхности бислоя.

Структура граничного потенциала



Граничный потенциал формально на половину определяется водой



У поверхности липидного бислоя образуется слой малоподвижной воды, с высоким параметром упорядоченности.

Спасибо за внимание!!!