

УДК 577.616

М.А. Воробьева (5 курс, каф. ЭФ), А.И. Мелькер, д.ф.-м.н., проф. (каф. ФМиКТМ)

ИЗУЧЕНИЕ САМООРГАНИЗАЦИИ CRO-БЕЛКА БАКТЕРИОФАГА λ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Предсказание нативной конформации биополимеров, а также понимание путей достижения этой конформации и ее изменения в процессе функционирования является важнейшей проблемой молекулярной биологии. Такую конформацию можно определить экспериментально с помощью рентгеноструктурного анализа, однако эксперимент позволяет судить о динамике процесса лишь косвенно, поэтому структурную организацию изучают методами компьютерного моделирования. Компьютерное моделирование позволяет изучать атомные механизмы образования структуры и физические процессы в биополимерах практически из первых принципов, не вкладывая априори те или иные гипотезы в модель процесса. Наиболее точное описание дает метод молекулярной динамики, который сводится к численному решению классических уравнений движения для системы взаимодействующих частиц:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = \vec{F}_i(\vec{r}) + \vec{F}_i^{ext}, (i = 1, 2, \dots, n),$$

где \vec{r}_i – радиус-вектор i -го атома, m_i – его масса, \vec{F}_i^{ext} – внешняя сила, \vec{F}_i – суммарная сила, действующая на i -ый атом со стороны остальных частиц, которую обычно вычисляют через двухчастичные или многочастичные потенциалы. Параметры этих потенциалов зависят от вида атомов, химической группы, в которую входит данный атом, и от взаимного расположения атомов в молекуле.

В данной работе исследовалась самоорганизация регуляторного белка Cro бактериофага λ методом молекулярной динамики. Для описания взаимодействий между атомами мы использовали парные потенциалы в форме Морзе. Численное решение молекулярно-динамической задачи, а также визуализация рассчитанных структур проводились с помощью разработанной на кафедре «Физика металлов и компьютерные технологии в материаловедении» программы Molecula [1]. Мы изучили сворачивание белка Cro, состоящего из 71 аминокислоты; расчёты были сделаны без учета растворителя для комнатной температуры. На рис. 1 – 3 показана эволюция скелета молекулы белка во время сворачивания. Сначала по всей длине молекулы образуются зигзаги и петли, и исходная прямолинейная спираль разламывается на несколько фрагментов, которые сохраняют свою спиральность на протяжении всего периода самоорганизации. После этого молекула складывается, образуя глобулу, которая состоит из спиральных доменов и очень похожа на структуру белка, наблюдаемую в природе [2]. Следуя [3], сворачивание можно разделить на несколько стадий. На первой стадии образуются поперечные волны изгиба (рис. 1), при этом часть спиралей разрушается. На второй эти волны сжимаются и коллапсируют (рис. 2). На третьей стадии сохранившиеся спирали совершают рептильное движение в областях свободного объема (рис. 3). В результате аморфная структура становится более плотной вследствие уменьшения свободного объема, а молекула белка приобретает нативную конформацию. Механизм такого поведения можно связать с явлением параметрического резонанса поперечных колебаний [4]. Отметим, что самоорганизация белка Cro проходит

аналогично самоорганизации миоглобина и молекул, составленных из одного типа аминокислот [5].

Таким образом, в работе методом молекулярной динамики исследовано сворачивание белка Cro в равновесных условиях при комнатной температуре. Обнаружено, что сворачивание состоит из следующих стадий:

- образование поперечных волн,
- сжатие и коллапс поперечных волн,
- рептильное движение спиралей в областях свободного объема или поиск нативной конформации.

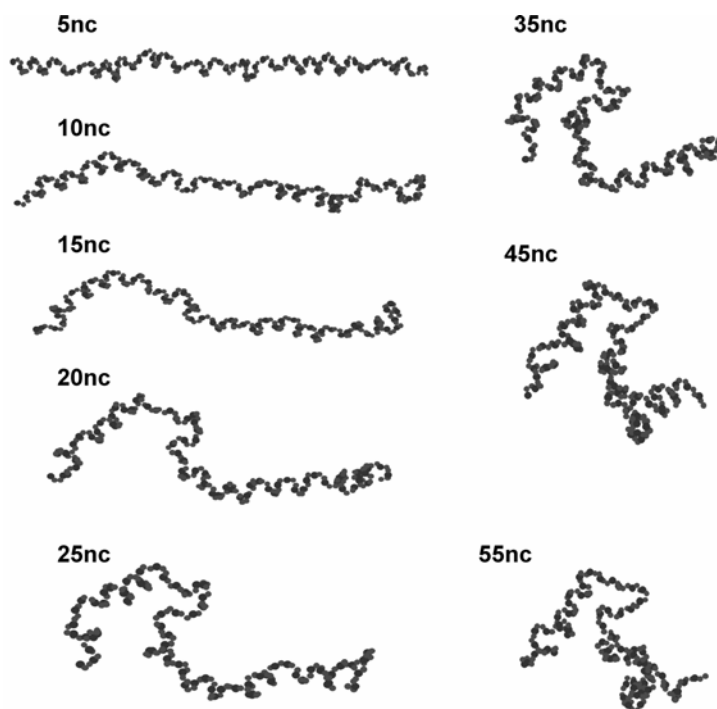


Рис. 1. Образование поперечных волн в скелете молекулы белка Cro

Рис. 2. Сжатие и коллапс поперечных волн в скелете молекулы белка Cro

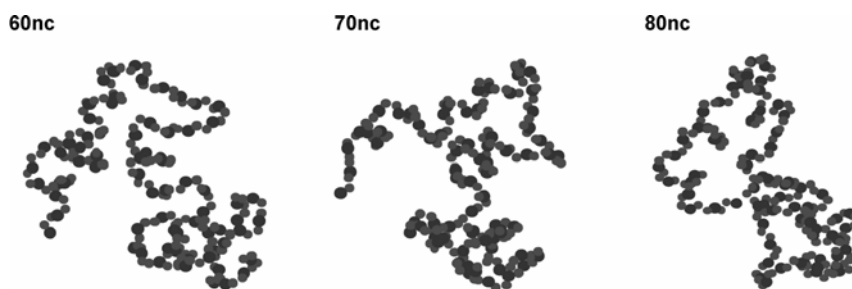


Рис. 3. Рептильное движение спиралей скелета белка Cro в областях свободного объема или поиск нативной конформации

ЛИТЕРАТУРА:

1. D.V. Soloviev and A.I. Melker, "Formation, structure and deformation of polyethylene globule in confined geometry," *Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* 1998, **6**(4), 361-368 (1998).
2. A. Mondragon, C. Wolberger, S.C. Harrison, "Structure of phage 434 Cro protein at 2.35 Å resolution," *J. Mol. Biol.* 205 pp. 179 (1989).
3. A.I. Melker and T.V. Vorobyeva, "Polymer crystallization as the self-organization of chain macromolecules," *Z. Naturforsch.* 49a (11), 1045-1052 (1994).

4. A.I. Melker and T.V. Vorobyeva, "Parametric resonance of the transverse waves in polymer macromolecules: a reason for folding." *Nanobiology* 4, 71-82 (1996).
5. Z.M. Frenkel and A.I. Melker, "Molecular dynamics of protein folding", in *Sixth International Workshop on Nondestructive Testing and Computer Simulations in Science and Engineering*, Proceedings of SPIE Vol. 5127, (2003).