

ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОНФОРМАЦИОННОГО ПОИСКА
ПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ.

Наша предыдущая работа была посвящена разработке подходов к конформационному поиску *in silico* для полипептидной цепи. В настоящее время существует множество различных методов моделирования пространственной структуры полипептидов, основными из которых являются методы молекулярной динамики и методы, использующие оптимизацию структуры по энергии с расчетами в рамках моделей молекулярной механики. Среди последних выделяются методы, использующие концепцию генетических алгоритмов. Нами была создана программа (Maxfolder/Orthochem) для моделирования структуры коротких (10-20 аминокислотных остатков) полипептидов. Использование генетических алгоритмов при оптимизации структуры позволяет избежать останковки процесса оптимизации при достижении локальных минимумов энергии и получить набор близких структур с энергиями, лежащими вблизи глобального минимума. Для вычисления энергии и локальной оптимизации использовался пакет GROMACS [1]. Кроме того, реализованные в нашей программе методы позволяют неявно вводить влияние растворителя, учитывая энергию гидратации, используя пакет SMMP [2], при расчете значения энергии структуры на этапе отбора.

В ходе отладки метода на модельных молекулах перед нами встали вопросы о влиянии параметров алгоритма на ход конформационного поиска. Другими словами, вопрос состоял в том, как при одних и тех же вычислительных затратах получить наилучшие по энергии конформации. Мы произвели исследование влияния следующих параметров алгоритма: силы случайной вариации, частоты обмена параметрами, избирательности отбора и величины рабочей выборки. Наибольшее влияние оказывало изменение силы случайной вариации, была установлена бессмысленность задания неограниченно большого размера выборки. Зависимость от вероятности обмена параметрами для малых пептидов не прослеживается, присутствует ожидаемая зависимость от избирательности отбора.

Также встает вопрос об анализе результатов, полученных с помощью данного метода. В данном случае для анализа формирования структур, обладающих минимальной энергией и оценки времени достижения минимума целесообразным является анализ с использованием методов систематизации подобных применяемым в молекулярной генетике. В частности, возможно задание матрицы расстояний (к примеру, расстояние между конформациями можно задать как эвклидову меру в пространстве двугранных углов пептидной цепи) и построение дерева конформаций. Такой подход может оказаться полезным при оценке динамики процесса и выявлении метастабильных конформаций полипептидов, потенциально способных к участию во взаимодействиях. Такие взаимодействия могут играть решающую роль в олигомеризации и фолдинге полипептидов.

Работа поддержана федеральной целевой научно-технической программой «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы», контракт 2007-3-1.3-26-04-085

ЛИТЕРАТУРА:

1. <http://www.gromacs.org>.
2. http://www.phy.mtu.edu/biophys/smmp_form.htm.