

УДК 618.341

Г.Н.Рычков (5 курс, каф. БФ), М.Г.Петухов, к.ф-м.н., с.н.с. (ПИЯФ РАН)

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ БАЛАНС ГИДРАТАЦИИ БЕЛКОВ В ПРИБЛИЖЕНИИ МОДЕЛИ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ, ДОСТУПНОЙ РАСТВОРИТЕЛЮ

В водной среде белки находятся в природной свёрнутой конформации, поэтому взаимодействие белков с водой является центральной проблемой теории белка. Свободная энергия свёртки аминокислотной цепи молекулы белка в нативную конформацию  $\Delta G_{u-f}$  имеет вклады от многих видов физических взаимодействий, включающих в себя взаимодействия между атомами внутри белковой молекулы и взаимодействия белка с водой. Считается, что взаимодействие белка с водой вносит основной вклад в  $\Delta G_{u-f}$  и является ведущей силой, управляющей свёрткой белка [1, 2].

Целью работы являлось:

- Усовершенствовать модель гидратации, использующей площадь поверхности растворимой молекулы, доступную растворителю (ППДР), путём добавления атомов водорода, присутствие которых в макромолекуле ранее не учитывалось.
- Из описанных в литературе наборов атомарных параметров гидратации (АПГ) выбрать тот набор, использование которого для расчёта свободной энергии гидратации  $\Delta G_S$  даёт результаты, наиболее близкие к полученным экспериментально.
- Реализация метода приближённого расчёта ППДР, предложенного [3], который позволяет вычислять первые и вторые аналитические производные от ППДР. Оптимизация параметров метода с помощью процедуры, использующей высокоэффективный туннельный алгоритм.

Расчеты показали, что различные наборы АПГ предсказывают как стабилизацию третичной структуры белка растворителем (oons, we92, sh3, jrf), то есть понижение свободной энергии гидратации при переходе белка из развёрнутого состояния в свёрнутое, так и её дестабилизацию (sch4, sch1, em86, sch2). Величины изменения свободной энергии гидратации,  $\Delta G_S$ , варьируются по величине и знаку. На основе проведенного анализа набор АПГ we92 был выбран для моделирования гидратации с помощью расчетов ППДР.

Реализован и модифицирован метод приближённого расчёта ППДР, в частности, к классам атомов, описанных [4], добавлены атомы водорода. Была проведена полная оптимизация набора параметров метода, с использованием высокоэффективного туннельного алгоритма. При этом удалось улучшить примерно в два раза значения средних атомарных отклонений от точной ППДР для белков в свёрнутой конформации, но значения максимальных отклонений остались на уровне оригинальной работы. Время приближительного расчета примерно в 2 раза превышает время точного расчета. Кроме того, для белков в развёрнутой конформации метод даёт высокие средние и максимальные отклонения.

Расчёты проводились при помощи программы для молекулярного моделирования ICM и с использованием алгоритмов, реализованных на языке FORTRAN.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Chothia C. Hydrophobic bonding and accessible surface area in proteins. Nature 1974; 248:338-9.

2. Honig B, Yang AS. Free energy balance in protein folding. *Adv Protein Chem* 1995; 46:27-58.
3. Juffer AH, Eisenhaber F, Hubbard SJ, Walther D, Argos P. Comparison of atomic solvation parametric sets: applicability and limitations in protein folding and binding. *Protein Sci* 1995; 4:2499-509.
4. Weiser J, Shenkin PS, Still WC. Approximate atomic surfaces from linear combination of pairwise overlaps (LCPO). *J. Comp. Chem.* 1999; 20:217-230