



Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова  
Биологический факультет  
Кафедра биоинженерии  
Группа интегративной биологии



Выпускная квалификационная работа бакалавра

# Исследование функционально-значимых конформационных изменений в белковых молекулах методами термодинамического интегрирования и метадинамики

Князева Анастасия Сергеевна,  
студент 426 группы

Научные руководители:

к. ф.-м. н. Шайтан Алексей Константинович.

к. ф.-м. н. Армеев Григорий Алексеевич

Москва  
2019

# Метод молекулярной динамики

## Основа метода молекулярной динамики

- Атом представляется материальной точкой
- Молекула – система взаимодействующих материальных точек



Нобелевская премия по химии за 2013 год была присуждена ученым Мартину Карплюсу, Майклу Левитту и Ари Уоршелу за развитие моделей сложных химических систем

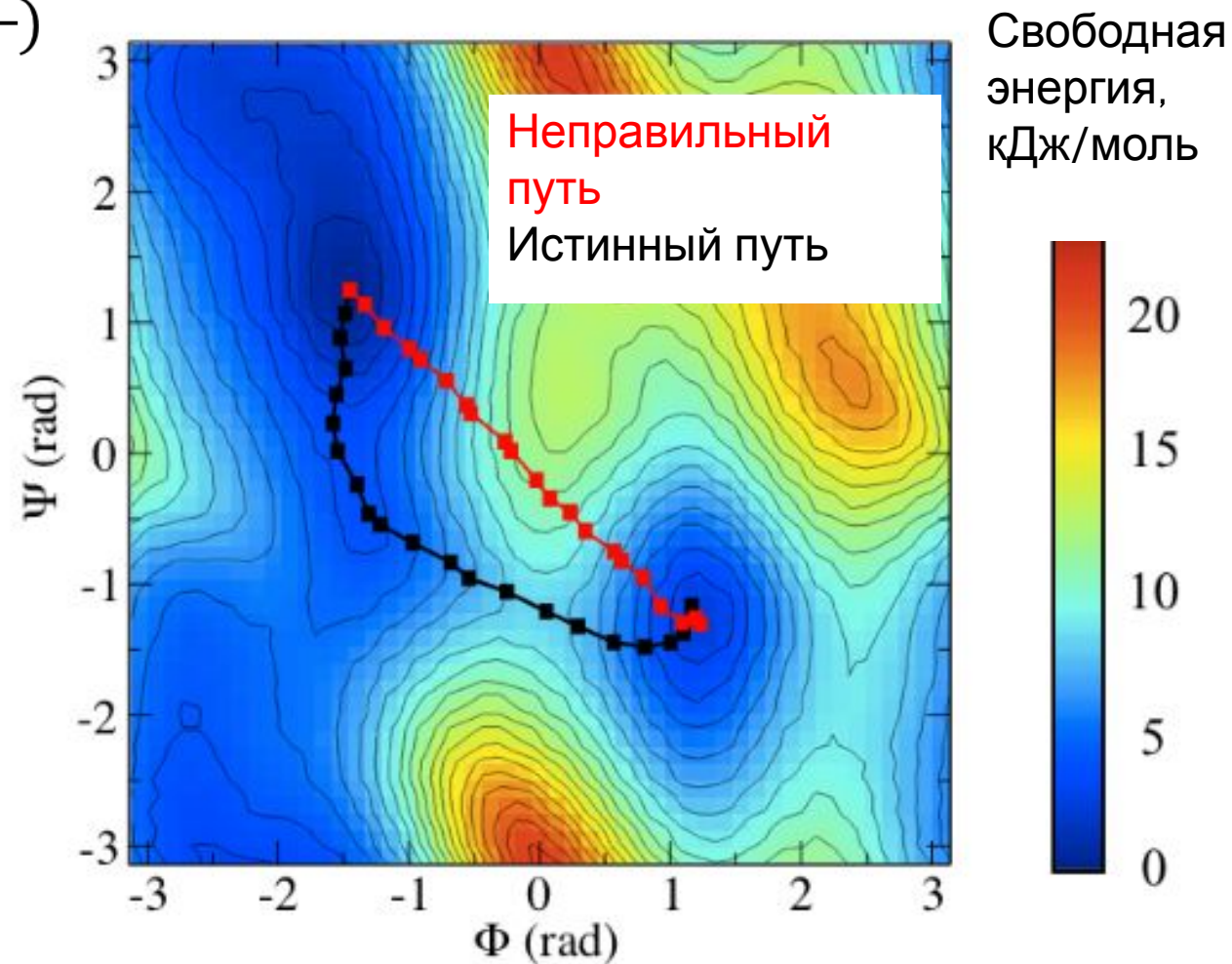
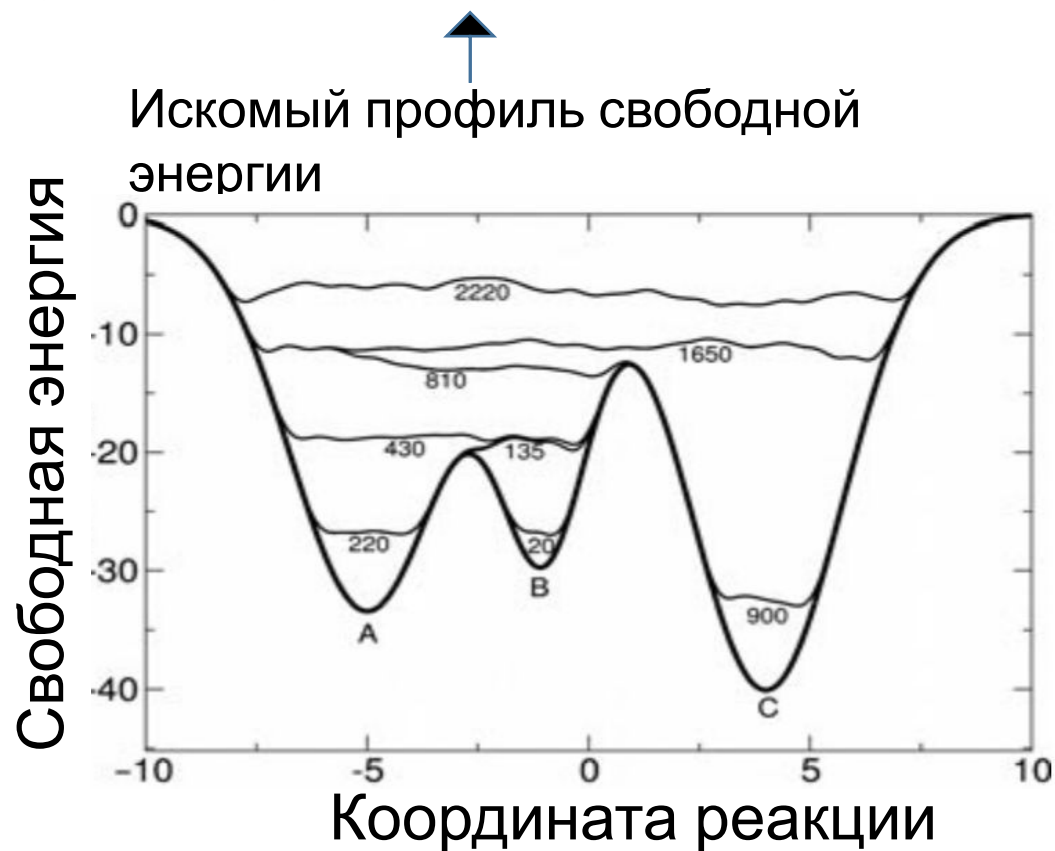
$$U(r) = U_{\text{вал.связей}} + U_{\text{вал.углов}} + U_{\text{торс.углов}} + U_{\text{плоских групп}} + U_{\text{Ван-дер-Ваальс}} + U_{\text{Кулон}}$$

$$F_i = - \frac{\partial U(r_1, \dots, r_n)}{\partial r_i}$$
$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F_i$$

# Метадинамика

$$V(\vec{s}, t) = \sum_{k\tau < t} W \exp\left(-\sum_{i=1}^d \frac{(s_i - s_i(q(k\tau)))^2}{2\sigma_i^2}\right)$$

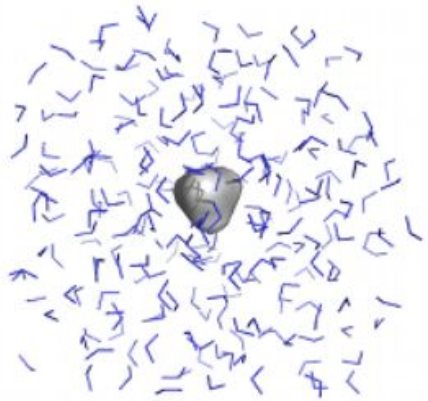
$$V(\vec{s}, t \rightarrow \infty) = -F(\vec{s}) + Const$$



Laio A., 2002

# Термодинамическое интегрирование

Параметр связи  $\lambda$  – переход от состояния А в состояние В

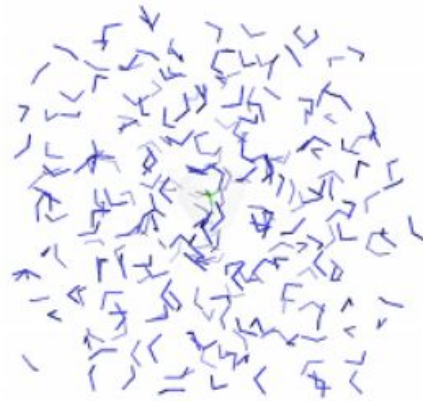


$\lambda=0$

Состояние А



$\lambda=0,5$



$\lambda=1$

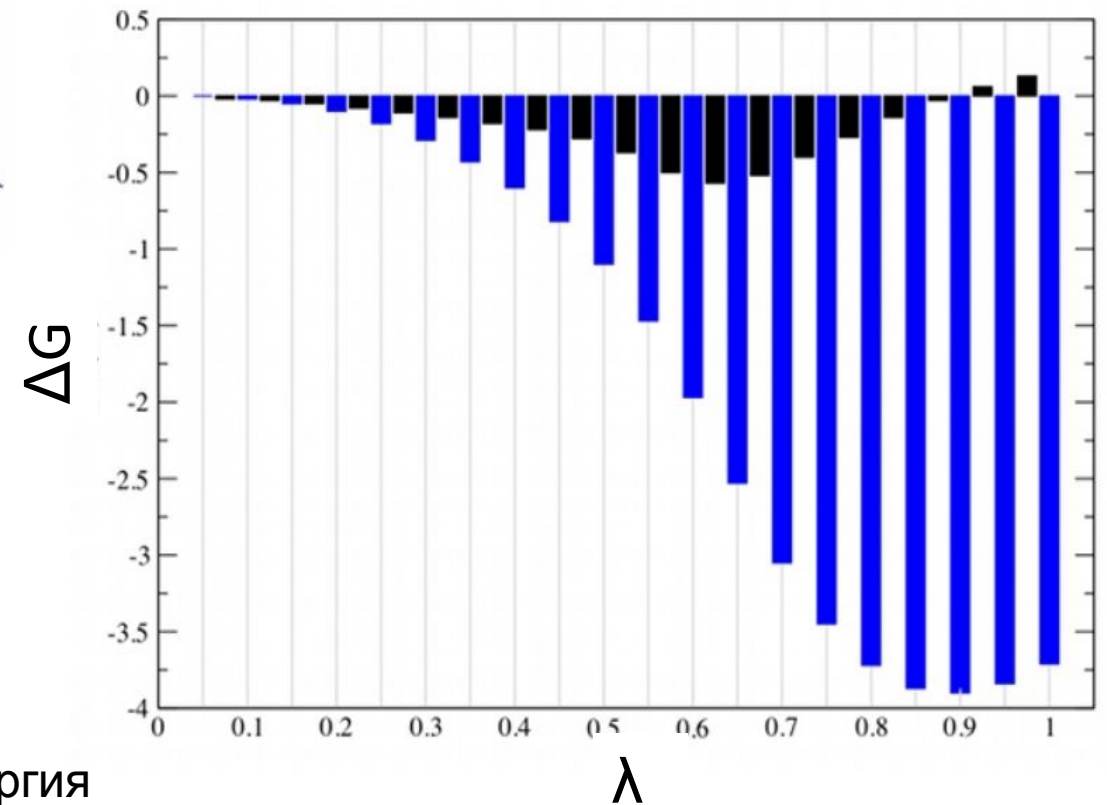
Состояние В

$$\Delta A_{a \rightarrow b} = \int_{\lambda_a}^{\lambda_b} \left\langle \frac{\partial H_0(x, p_x; \lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

– Искомая свободная энергия



- Изменение свободной энергии (дифференциальная кривая)
- Изменение свободной энергии (интегрированная кривая)



*Christ C. D. et al., 2010*

# Цели и задачи

Цель работы – изучение функционально значимых конформационных перестроек с использованием методов классической молекулярной динамики, метадинамики и термодинамического интегрирования

Задачи:

1. Исследование профиля свободной энергии конформационных переходов бактериородопсина в ходе фотоцикла;
2. Исследование изменений энергии депротонирования звеньев цепи переноса протона в течение фотоцикла бактериородопсина;
3. Изучение влияния окружения ДНК на динамику димера гистонов H2A–H2B и пластичность элементов гистонового фолда;
4. Исследование влияния замен в H2A в соответствии с вариантной формой H2A.Z на внутреннюю динамику димера.



# Фотоцикл бактериородопсина и цепь переноса протона

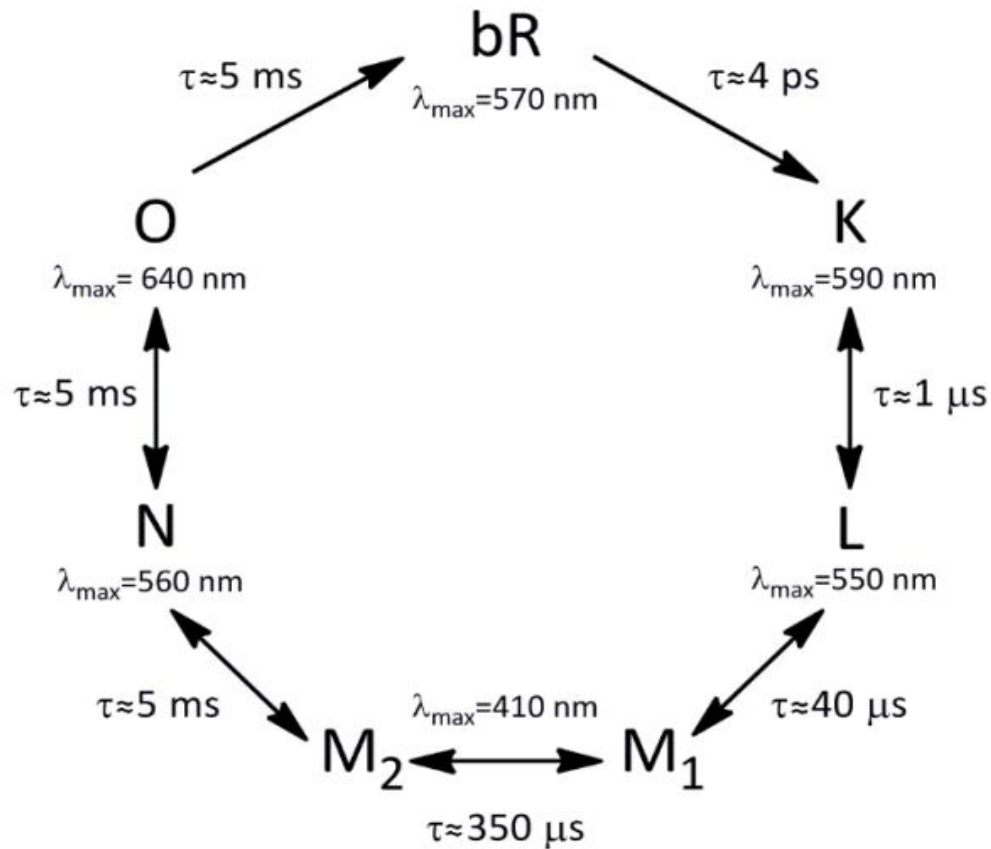
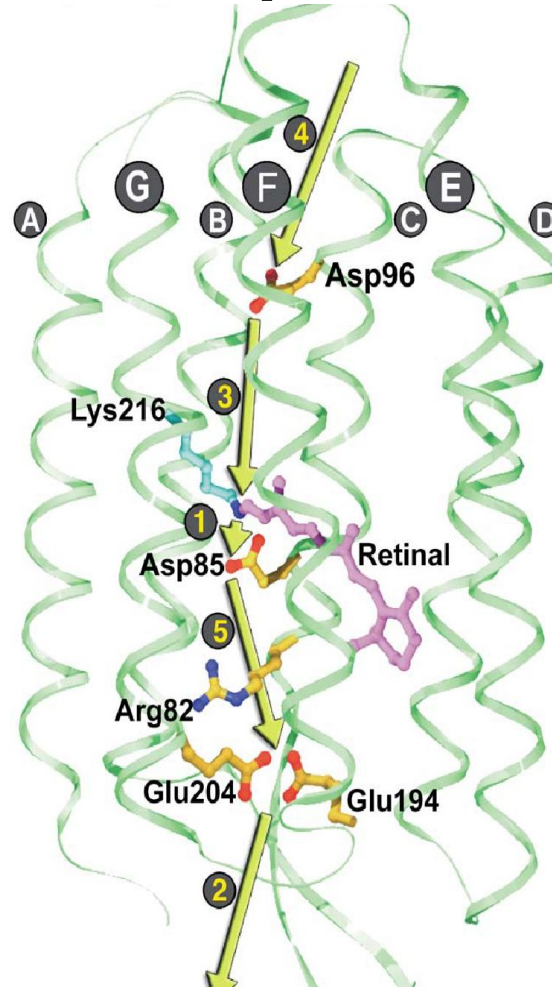


Схема фотоцикла  
бактериородопсина

*Eriko Nango et al., 2016*



Цепь переноса протона

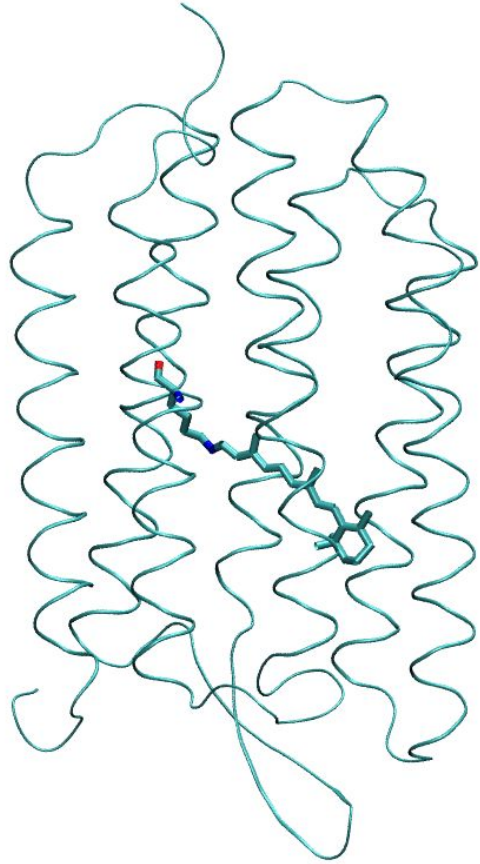
*Richard Neutze et al, 2002*

## Протокол моделирования мономера

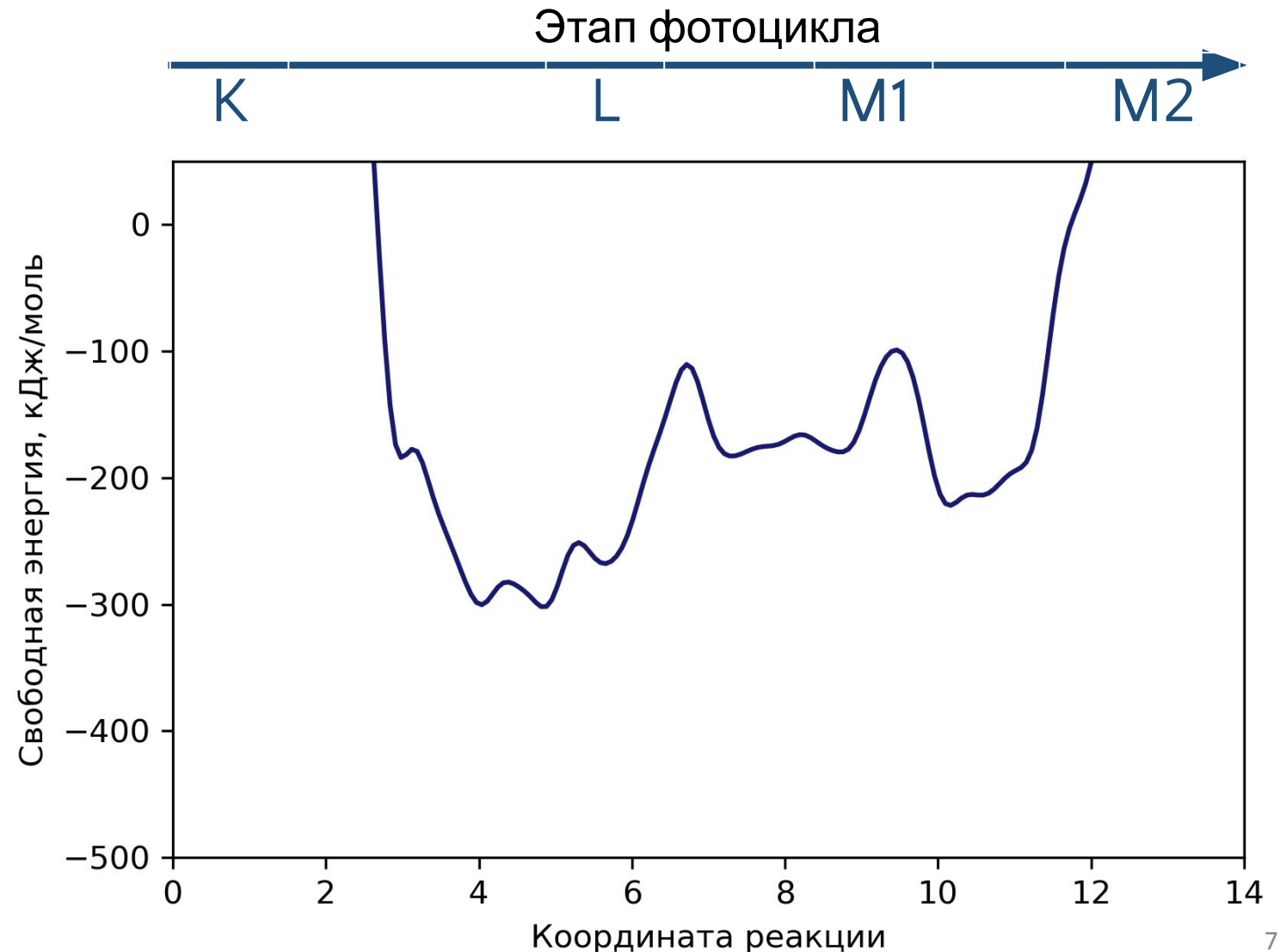
### бактериородопсина

- ✓ 14 структур белка, полученных на XFEL (*Eriko Nango et al., Science, 2016*), соответствующих разным этапам фотоцикла
- ✓ Моделирование в вакууме и водном окружении (0,15 M NaCl, модель воды TIP3P)

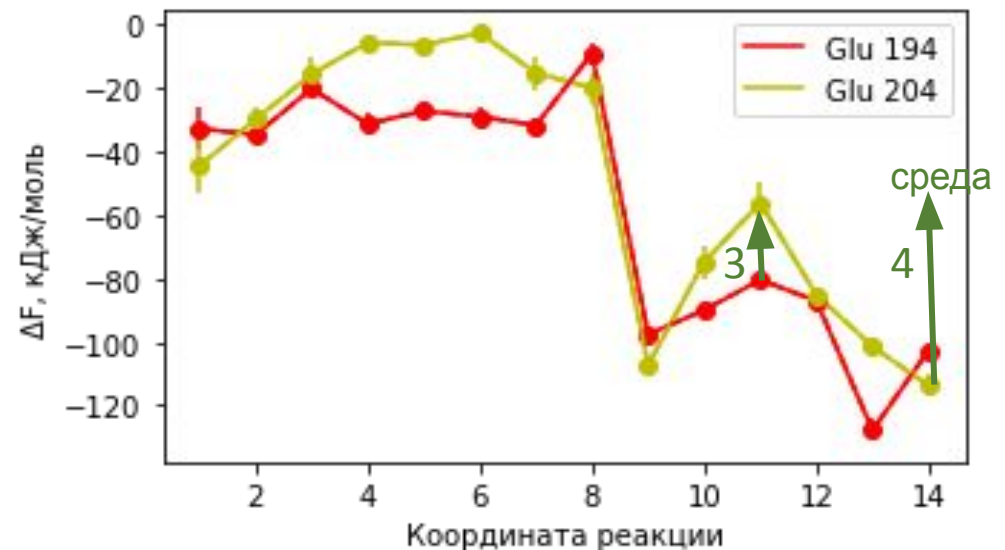
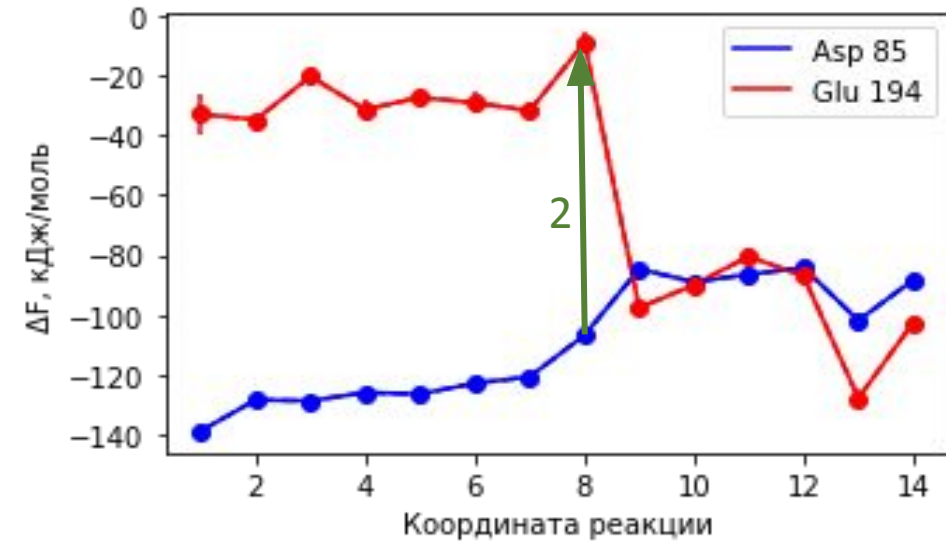
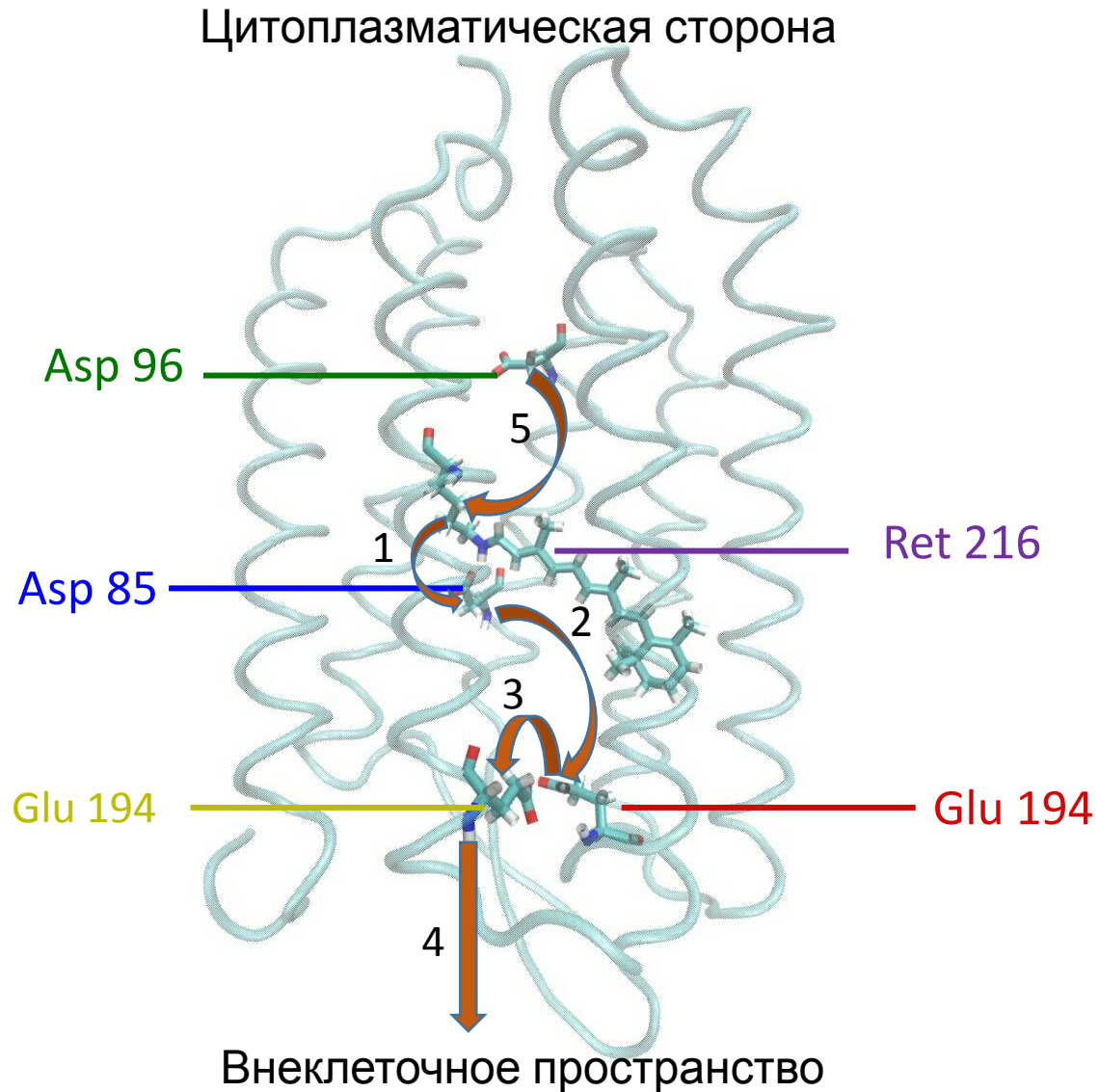
# Профиль свободной энергии конформационных переходов бактериородопсина в ходе фотоцикла



**1**  
Структурные изменения мономера в ходе фотоцикла

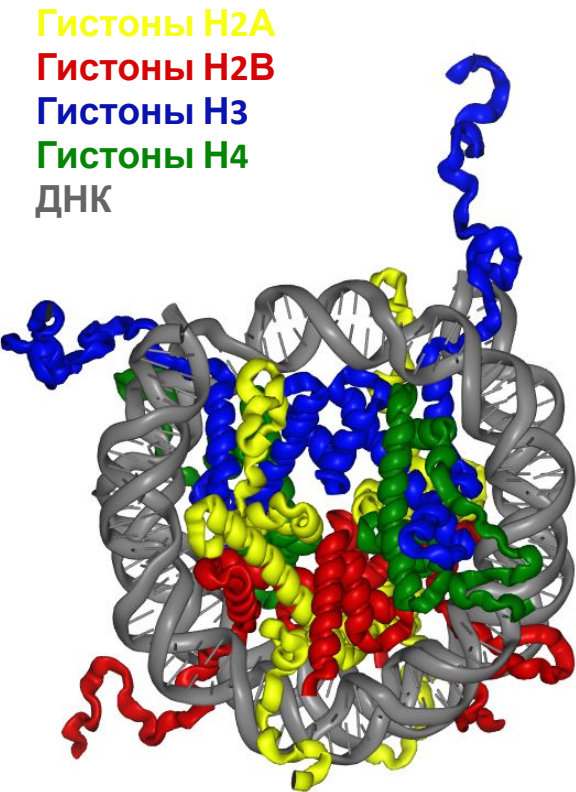


# Энергия депротонирования ключевых аминокислот цепи переноса протона





# Динамика димера гистонов H2A–H2B



Структура  
нуклеосомы  
(PDB ID 1KX5)  
Luger K. et al. 1997

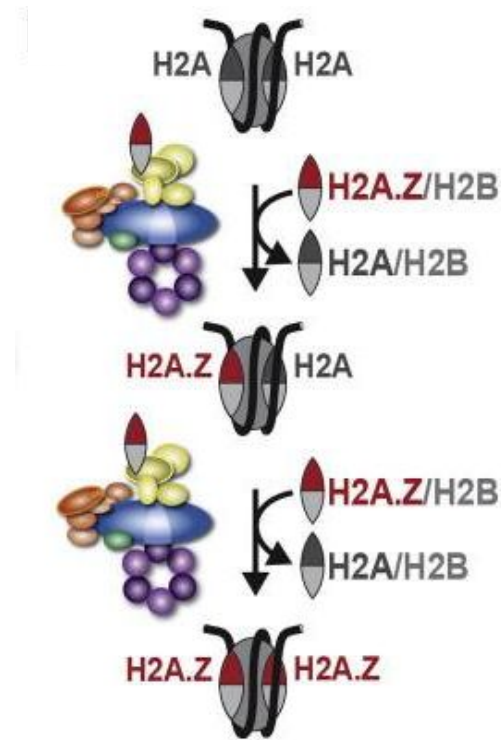


Схема работы  
ремоделера SWR1  
Nguyen VQ., et al. 2013.

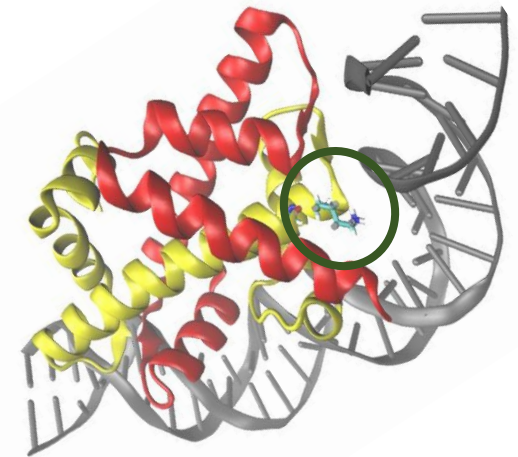
## Протокол моделирования димера гистонов H2A–H2B

PDB ID 1KX5

- ✓ Димер гистонов H2A–H2B
- ✓ Максимально укороченные хвосты (остатки 16–102 для H2A и 34–122 для H2B)
- ✓ Водное окружение (модель воды TIP3P) и ионы Na и Cl (концентрация 0,15 M)



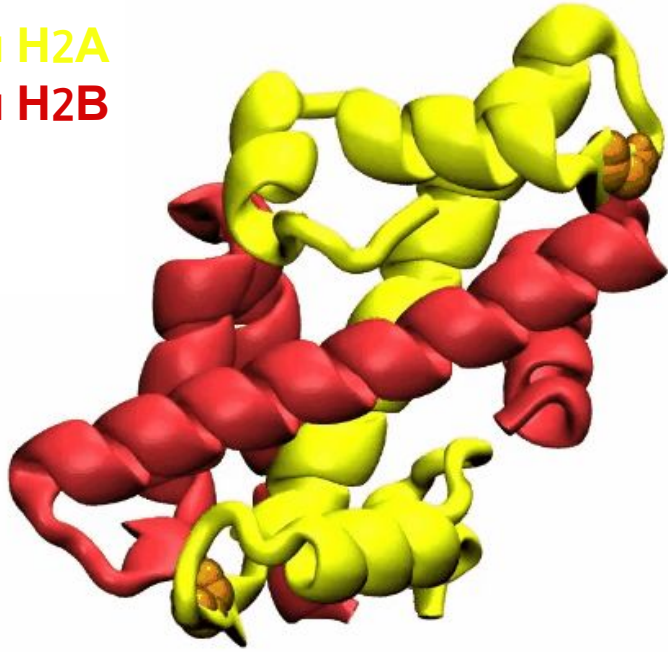
с ДНК (30 пар оснований)



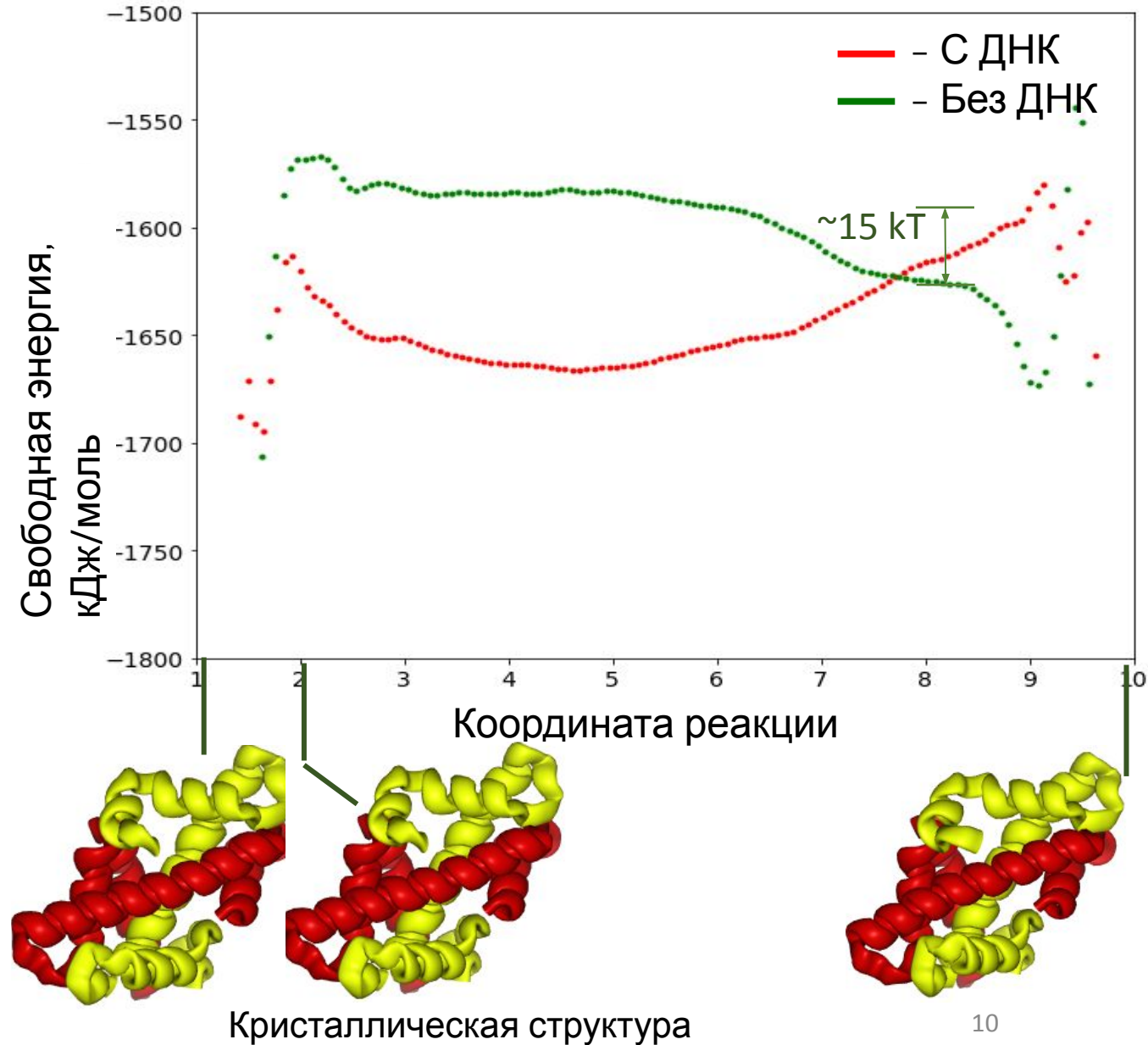
- a) Канонический H2A
- b) G47K
- c) G47K+P49A

# Влияние ДНК на динамику димера H2A–H2B

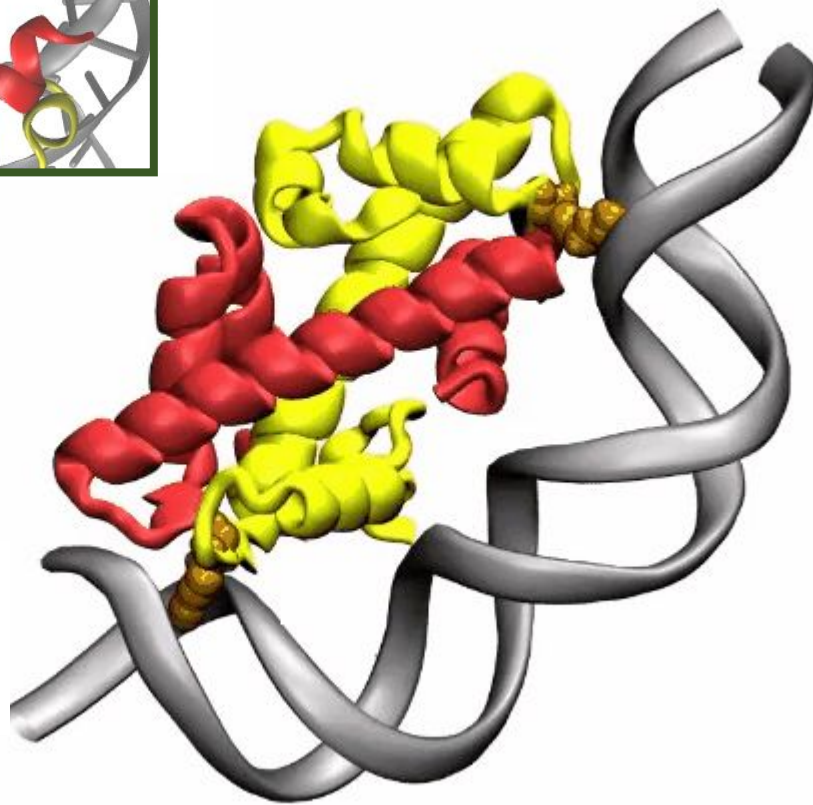
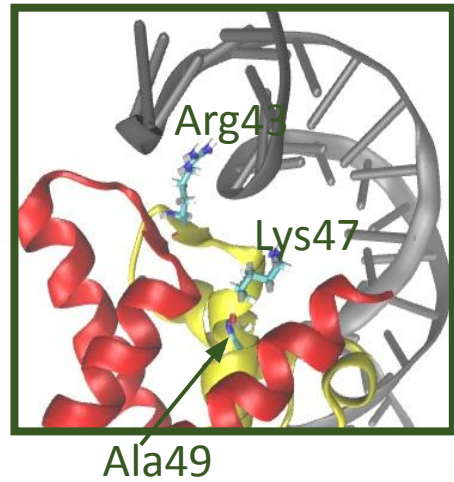
Гистон H2A  
Гистон H2B



H2B, окрашенный по среднеквадратичным отклонениям C- $\alpha$  атомов



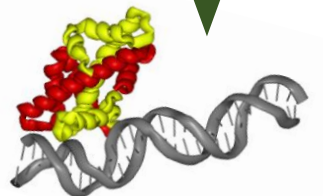
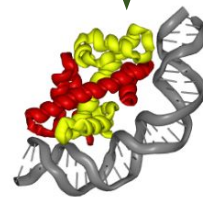
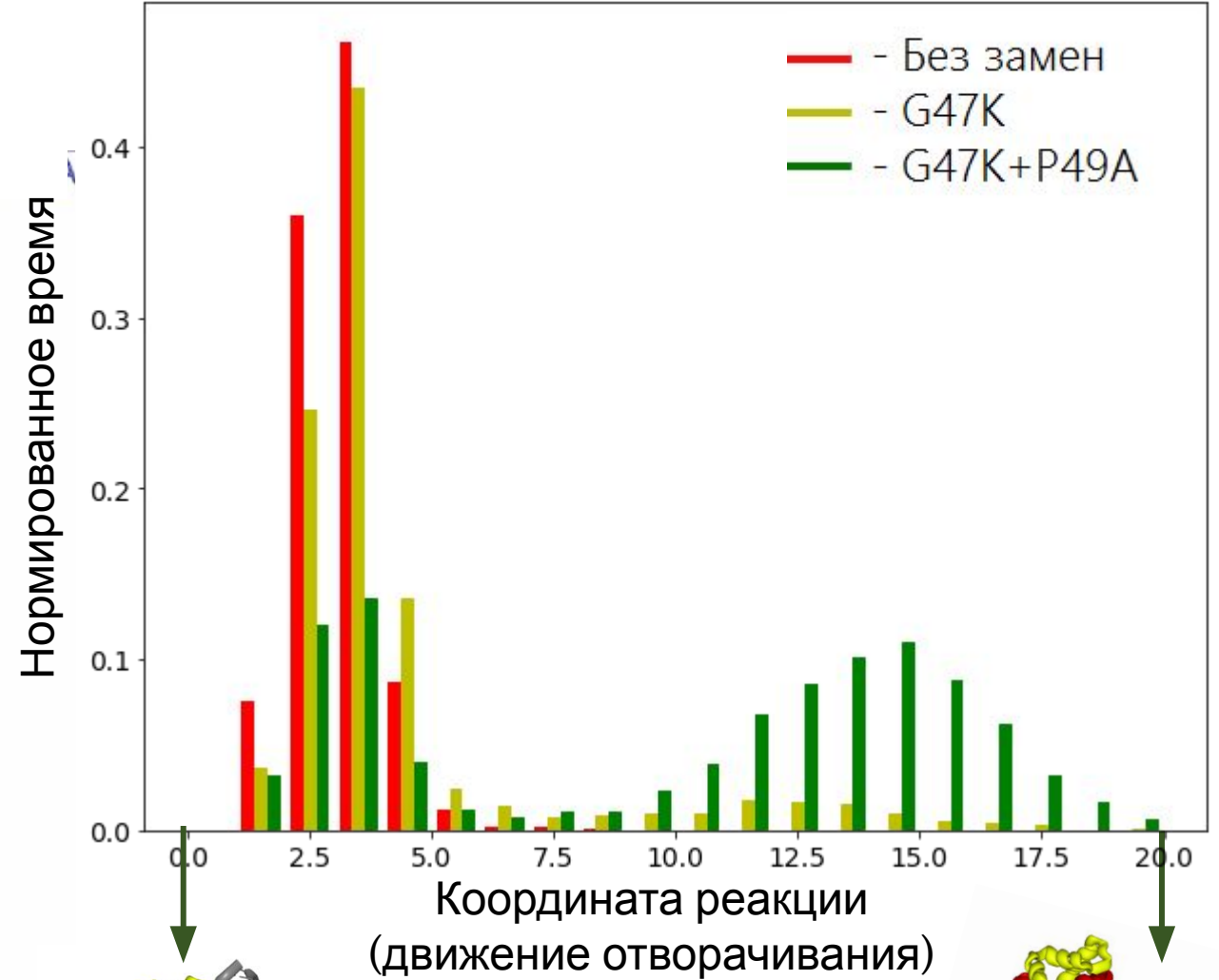
# Влияние замен Н2А/Н2А.З на динамику димера



Гистон Н2А  
Гистон Н2В  
ДНК

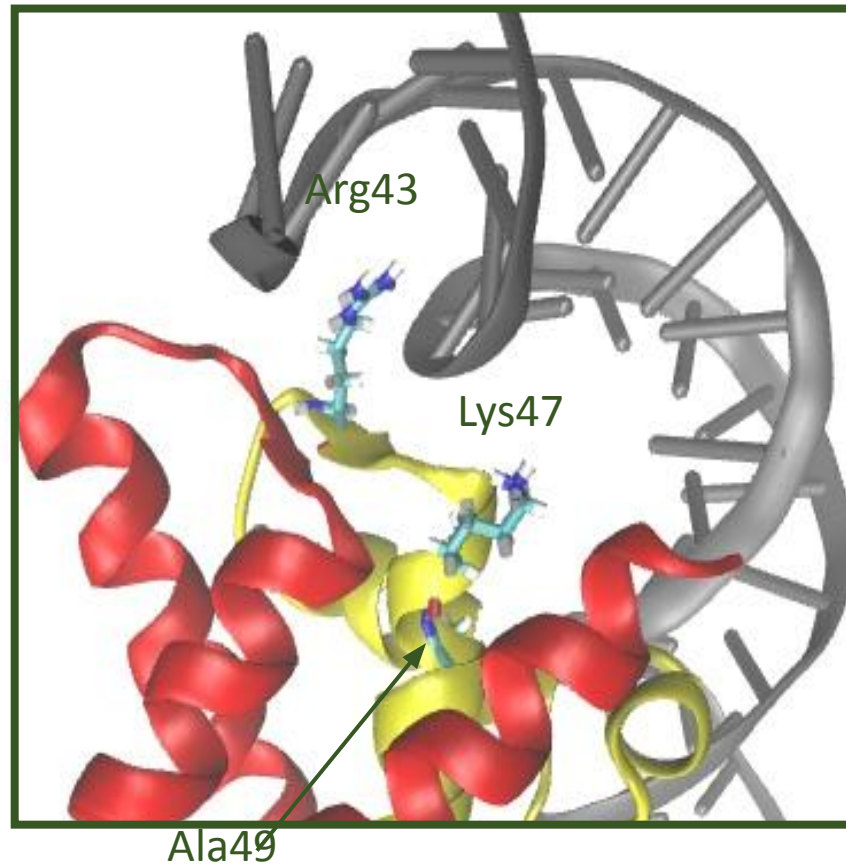
Time: 8.0 ns

Траектория молекулярной динамики димера с  
заменами в гистоне Н2А G47K и P49A





# Выводы



1. При свободной динамике мономера бактериородопсина в вакууме переходы, соответствующие второй половине К-стадии фотоцикла;
2. Профили свободной энергии вдоль координаты реакции фотоцикла показывают высокие энергетические барьеры при переходах к стадиям L и M1;
3. Сравнение энергий депротонирования взаимодействующих с ретиналом аминокислот бактериородопсина является термодинамическим обоснованием сущности