

Компьютерное моделирование сдвиговой деформации белковой суперспирали

Фалькович Станислав Григорьевич,

Неелов Игорь Михайлович,

Даринский Анатолий Анатольевич

Институт Высокомолекулярных Соединений РАН,

Санкт-Петербург, Россия

Emanuele Paci

Institute of Molecular Biophysics, University of Leeds,

Leeds, United Kingdom

2009

Объект исследования – белок миозин.



Мотивация:

- образование подобных суперспиралей при контакте митохондрий
- нанотехнологические приложения

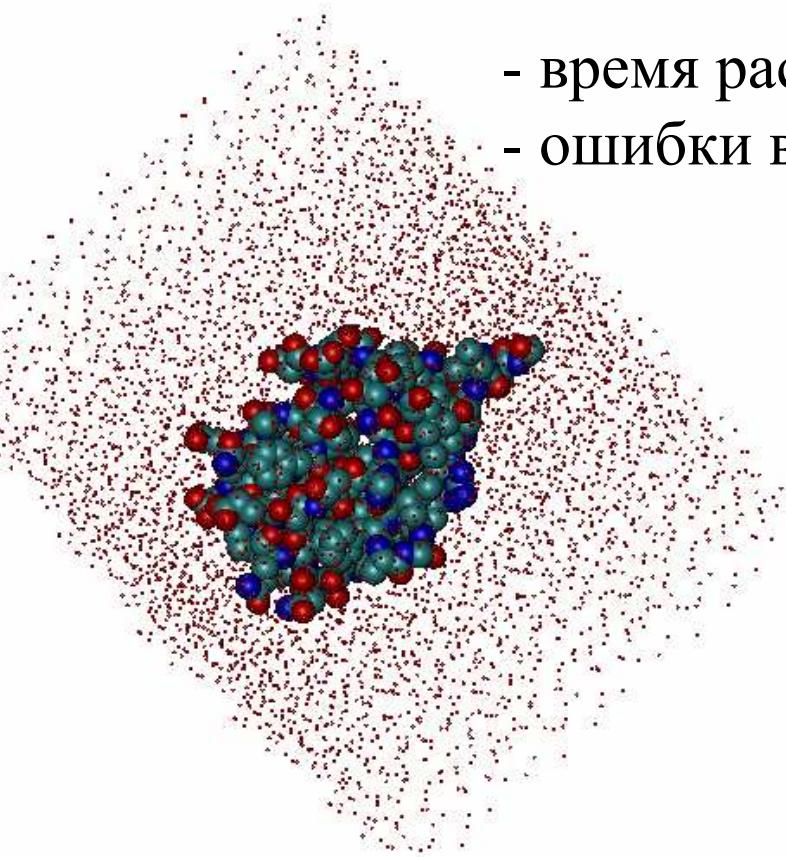
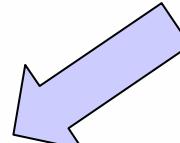
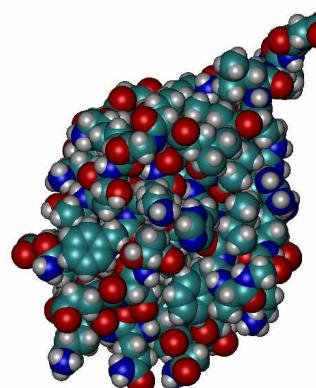
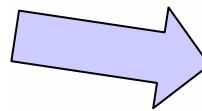
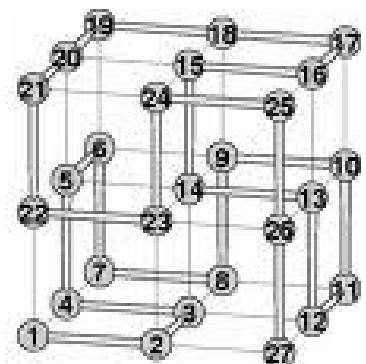
На каждый виток α -спирали приходится одна гидрофобная аминокислота. Таким образом, на каждой спирали имеется гидрофобная поверхность. Слипание этих поверхностей обеспечивает стабильность суперспиралы.

Длина – 126 аминокислотных остатков в каждой цепи (35 витков α -спирали); цепи идентичны.

Метод молекулярной динамики. Растворение с постоянной скоростью 0.1 нм/пс. Характерное время диффузии аминокислотных остатков \sim пс, характерное расстояние \sim 0.5 нм. Эффективная вязкость в 100 раз меньше, чем у воды.

Модели

- а. Го и другие.
- б. От решётки к полноатомному описанию и ...



- время расчёта
- ошибки в параметрах

Неявное описание растворителя

1. Вязкость
2. Гидрофобные взаимодействия
3. Электростатические взаимодействия

Effective Energy Function EEF1

Lazaridis and Karplus PROTEINS: Structure, Function, and Genetics 35:133 (1999)

$$W(R) = E(R) + \Delta G^{slv}(R)$$

$$\Delta G^{slv}(R) = \int f(r) dr = \sum_i \Delta G_i^{slv}$$

$$\Delta G_i^{slv} = \Delta G_i^{ref} - \sum_{i \neq j} f_i(r_{ij}) V_j \quad V_i = \frac{4}{3} \pi R^3 i - \sum_j \frac{1}{2} V_{ij}^{(2)}$$

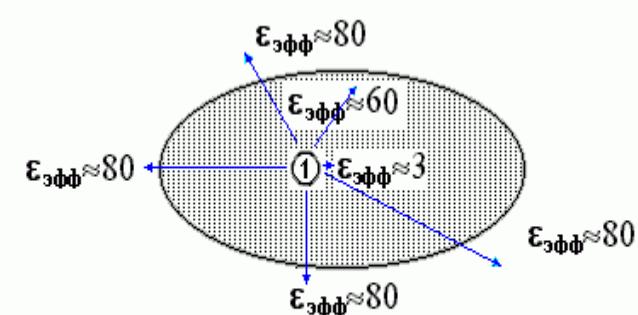
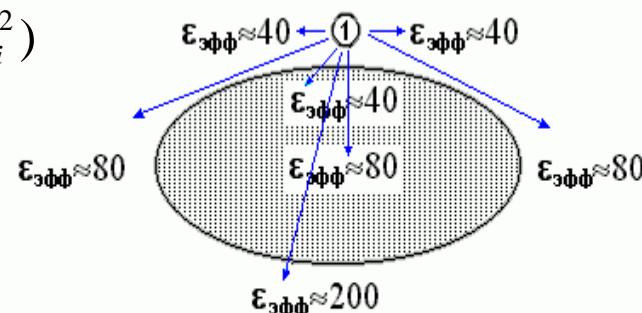
$$f_i(r_{ij}) 4\pi r^2 = \alpha_i \exp(-x_i^2)$$

$$x_i = \frac{r_{ij} - R_i}{\lambda_i}$$

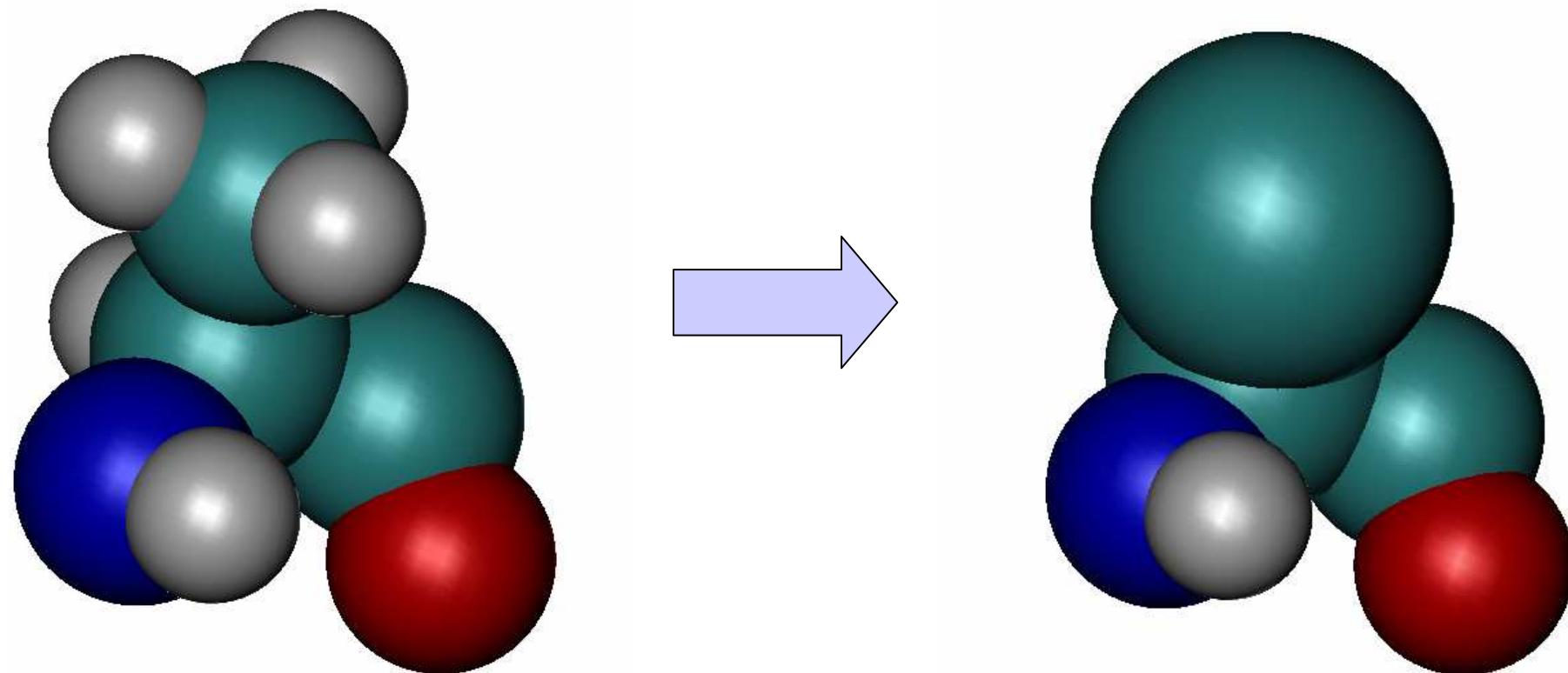
$$\alpha_i = \Delta G_i^{\text{free}} / \sqrt{\pi} \lambda_i$$

$$\epsilon = r$$

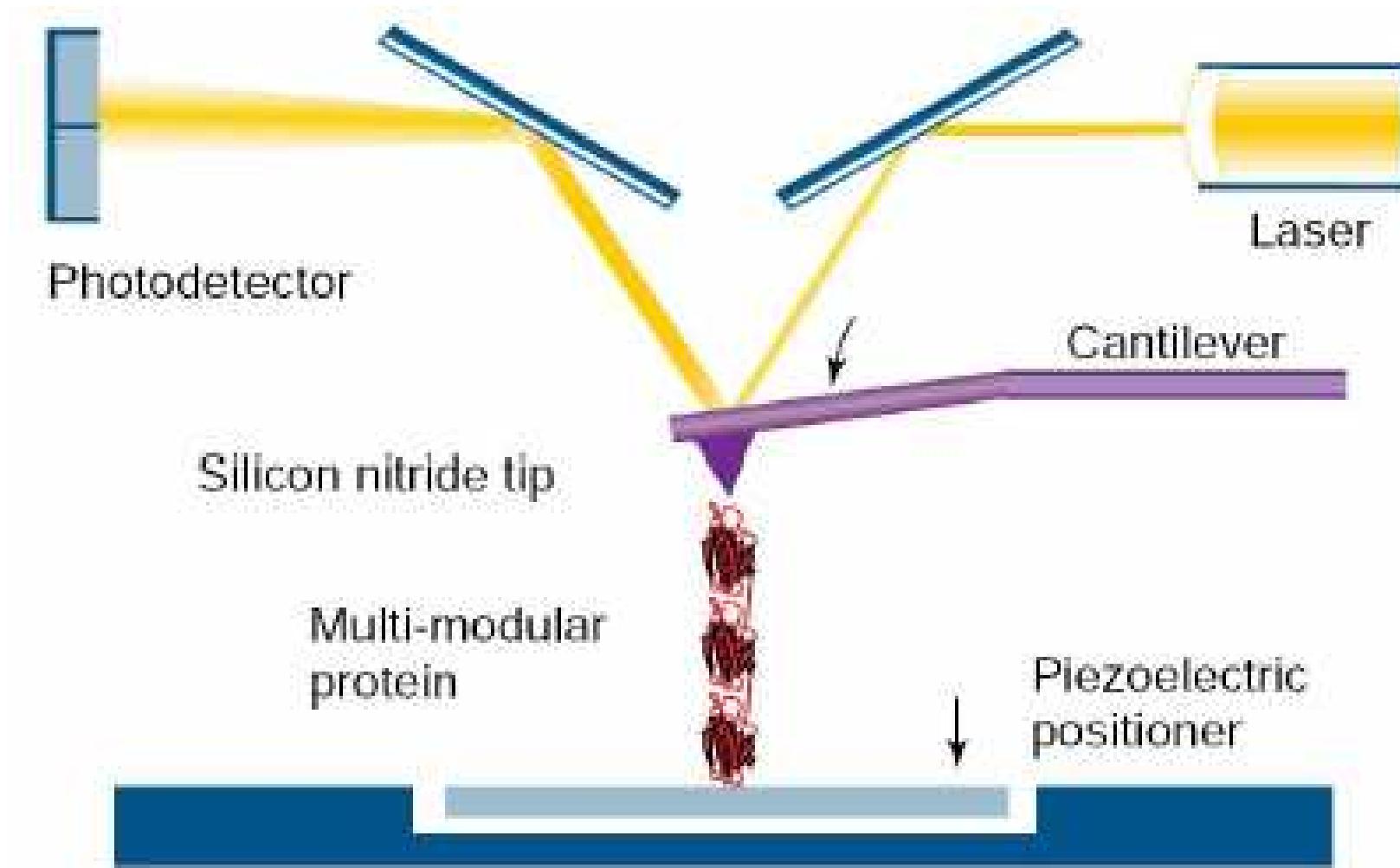
нейтрализация
заряженных групп



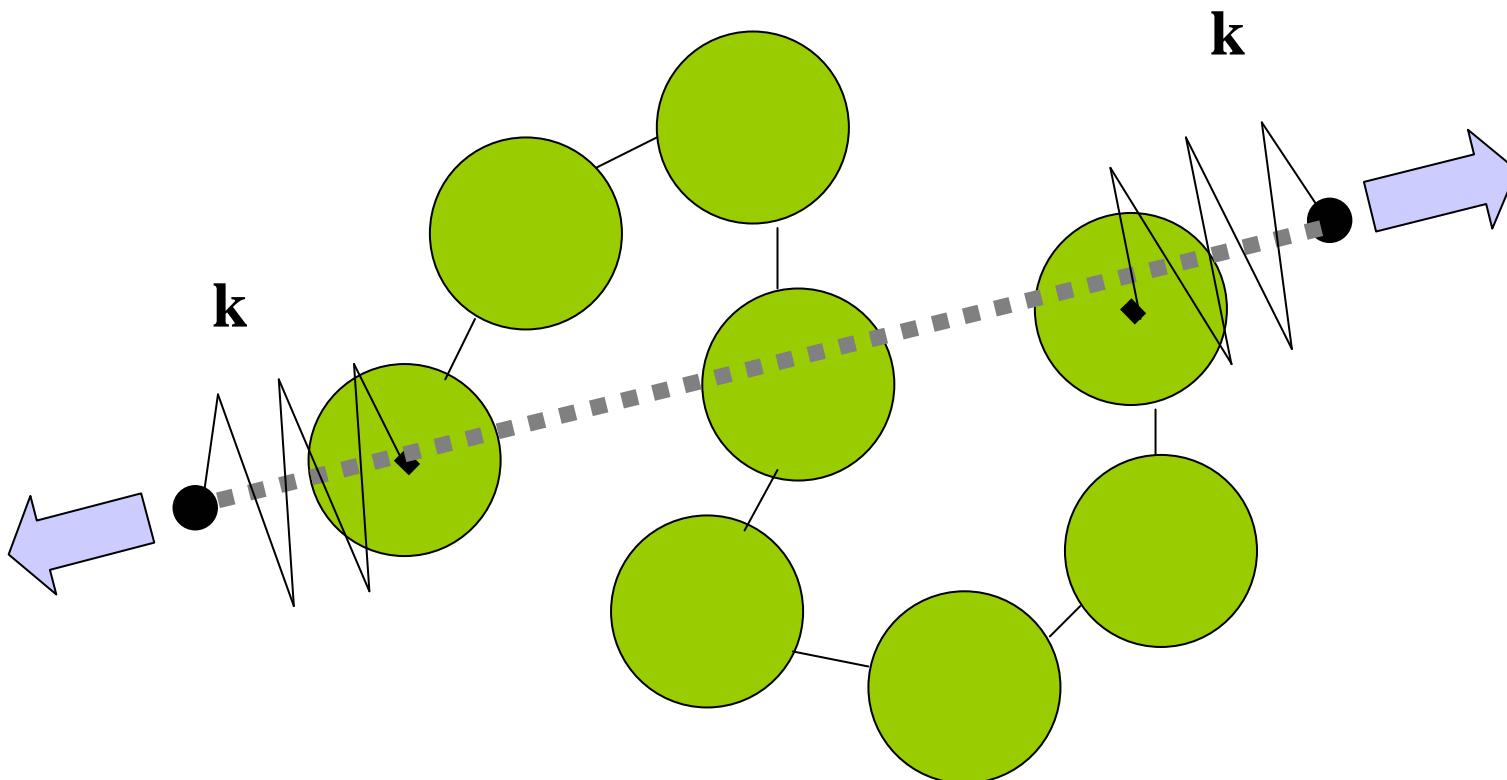
Обобщённые атомы



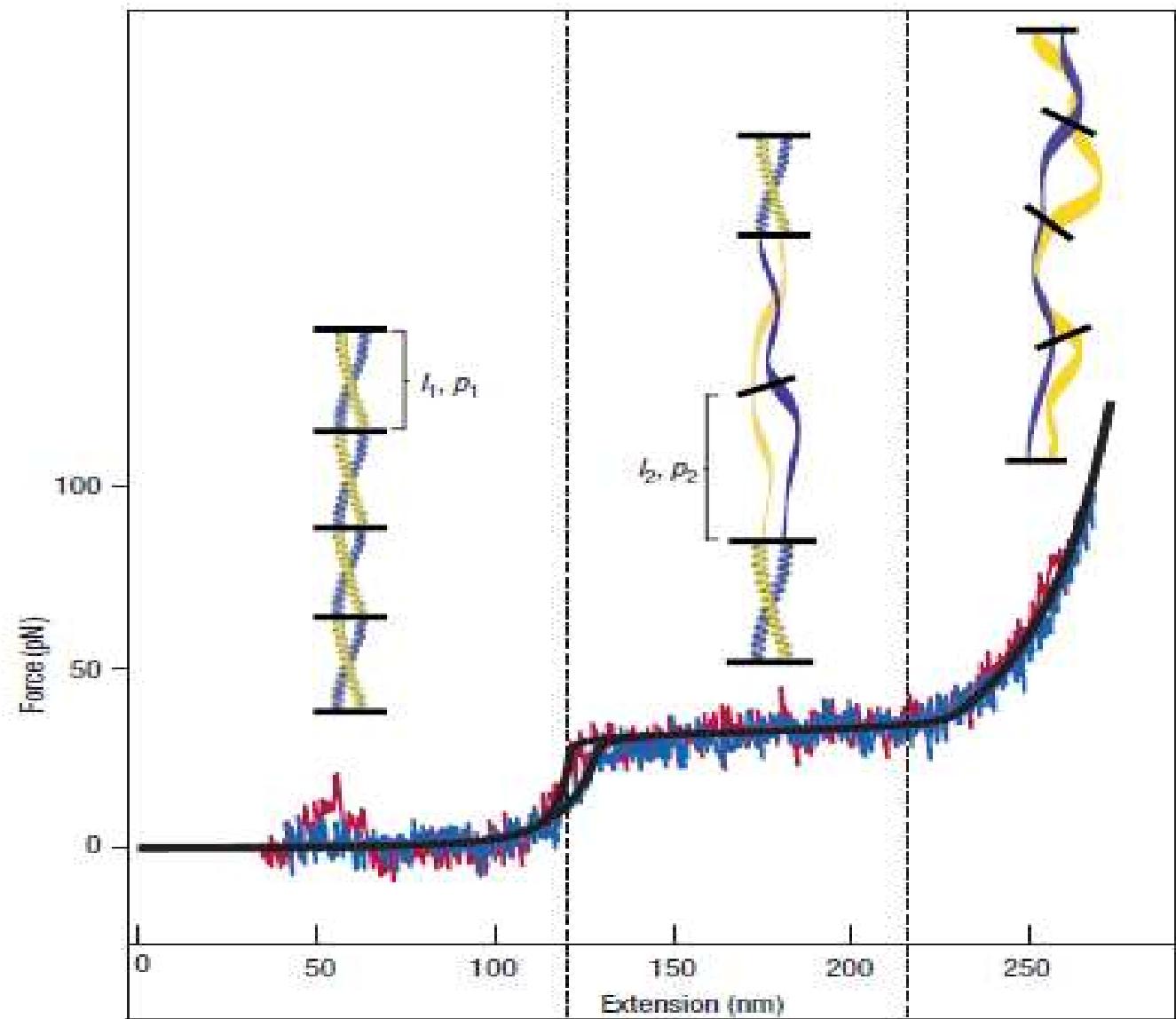
Эксперимент по Атомно-Силовой Микроскопии



Моделирование механического растяжения

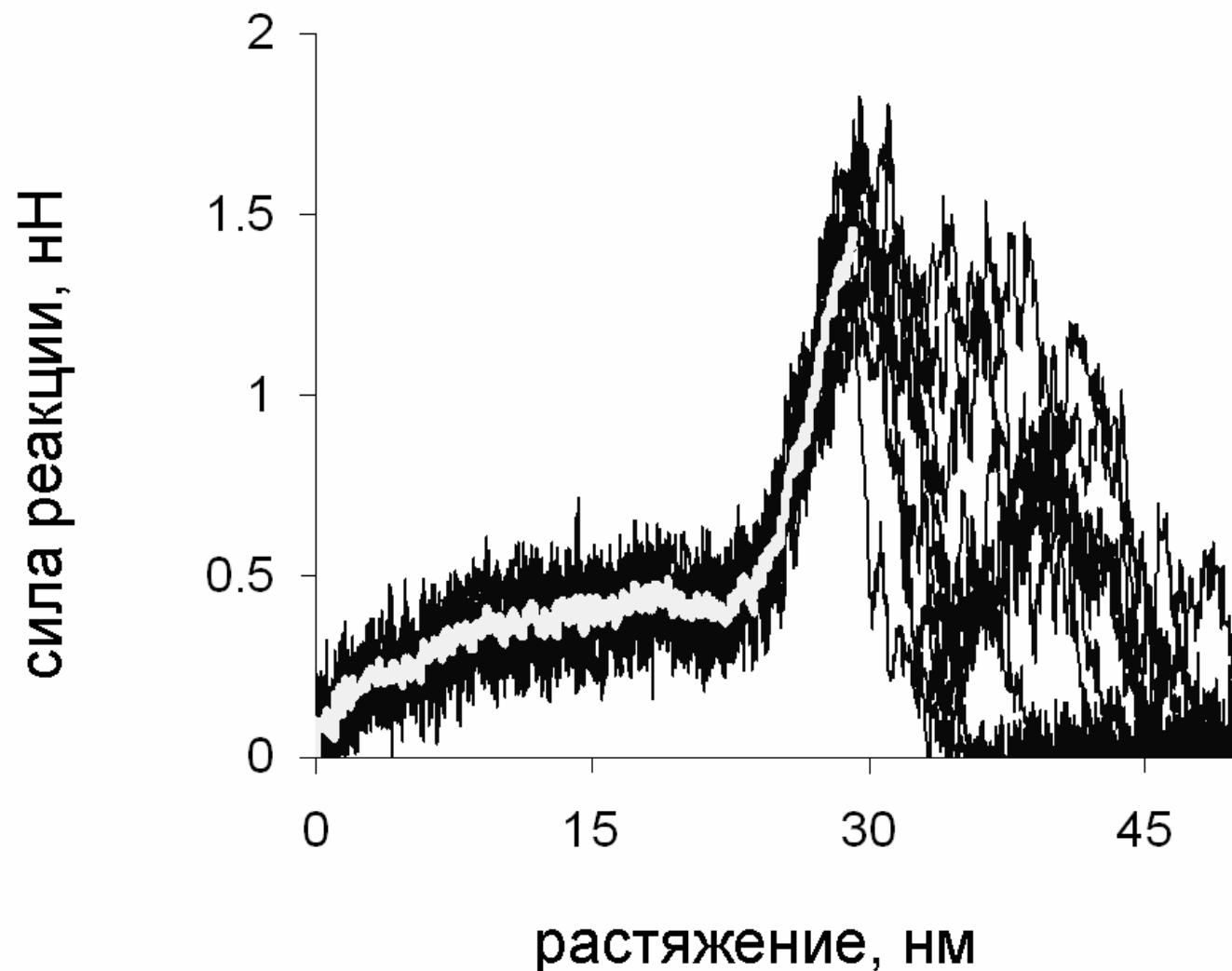


Продольное растяжение: эксперимент

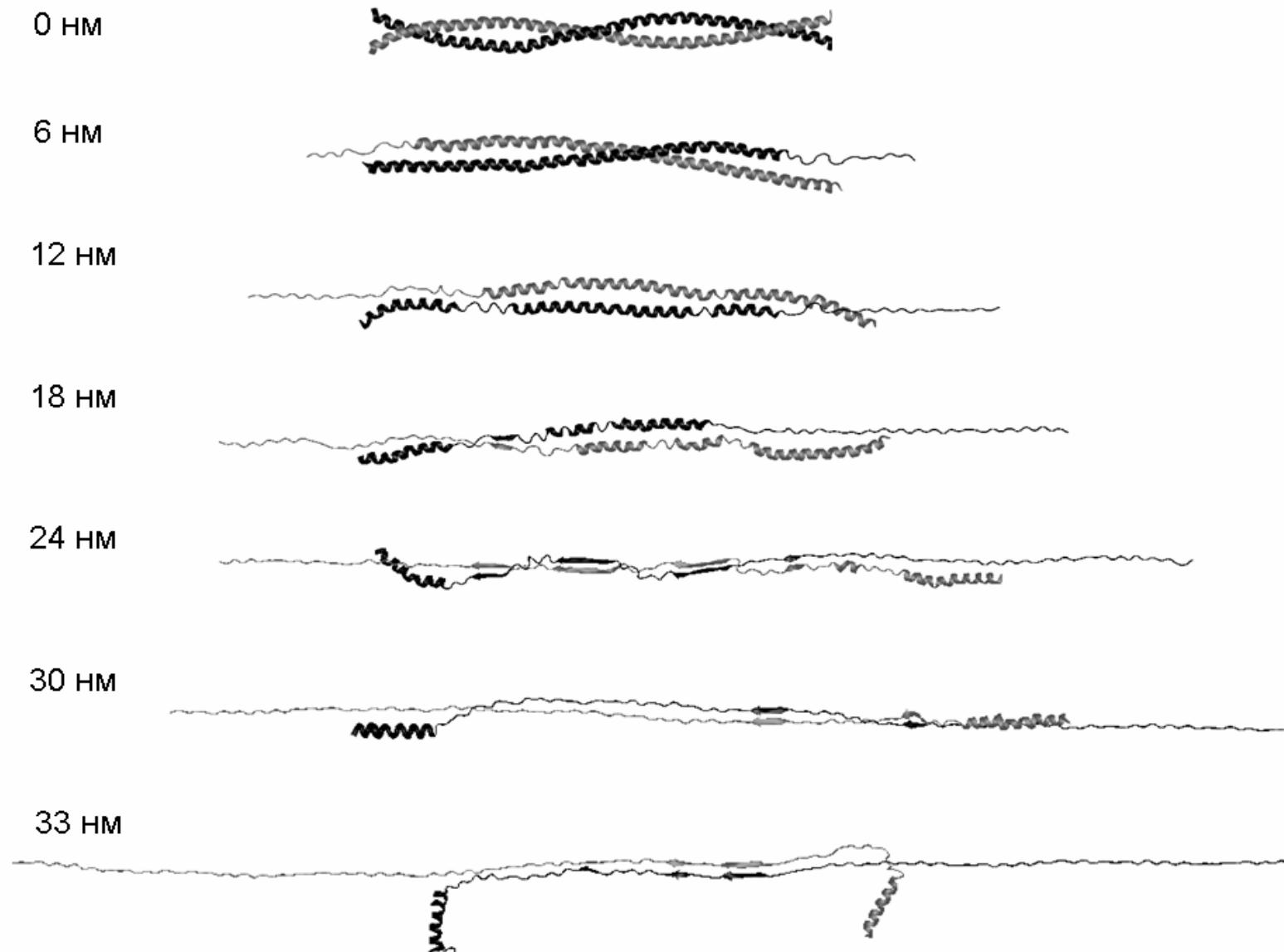


Schwaiger I., Sattler C., Hostetter D.R., Rief M. Nature 1:232 (2002)

Зависимость силы реакции от растяжения

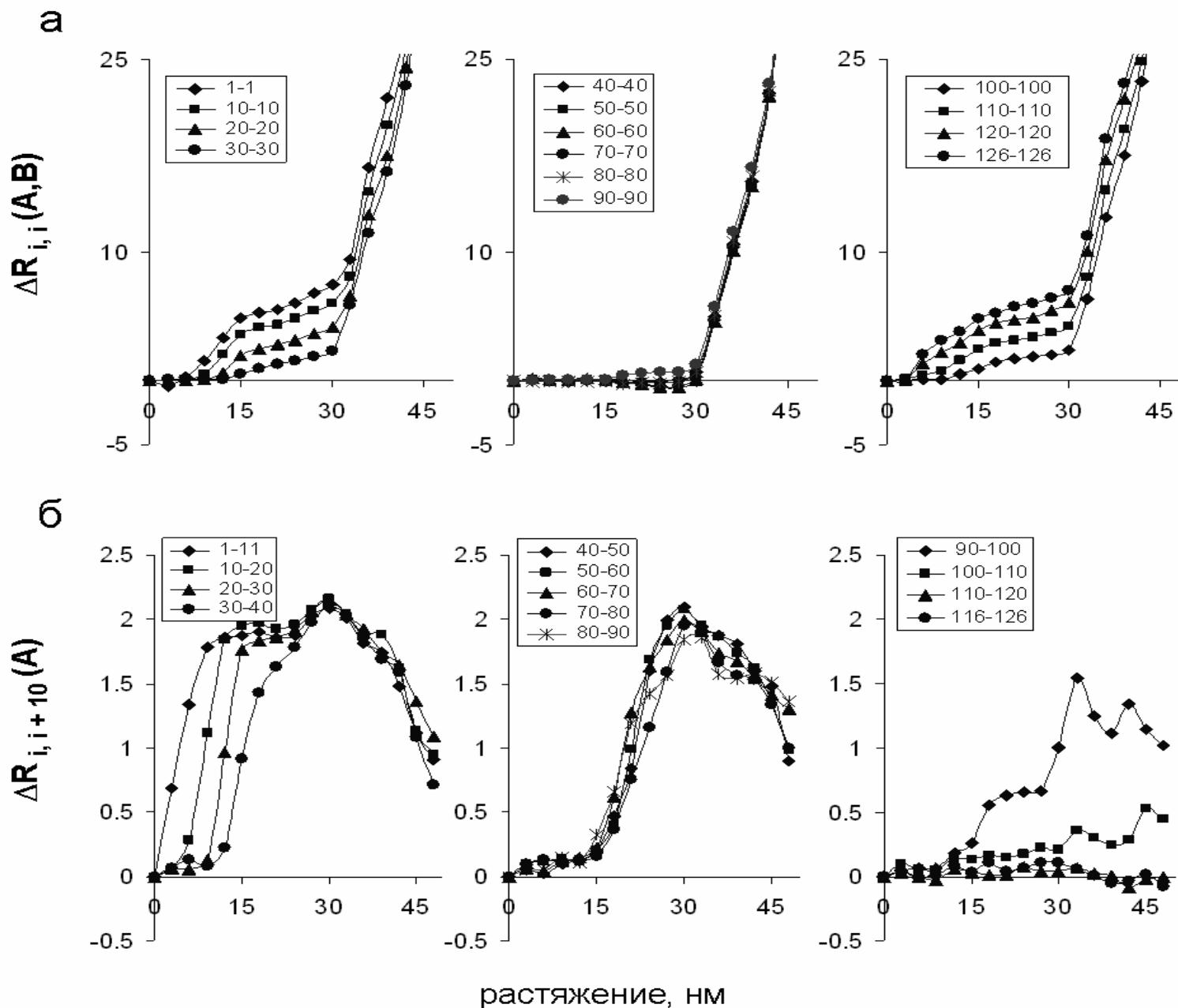


Мгновенные конформации молекулы

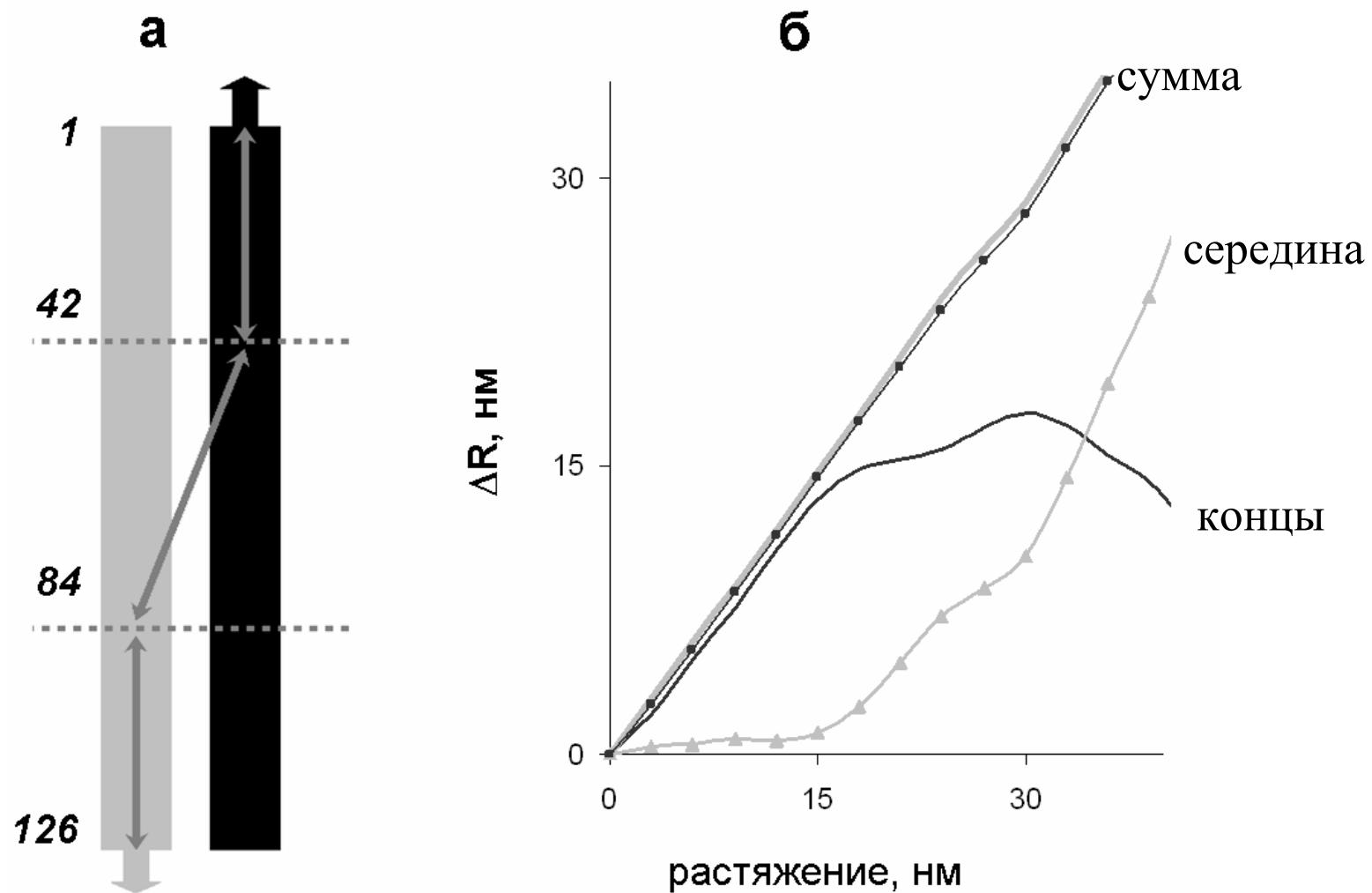


изменение механизма деформации

Изменение характерных расстояний I

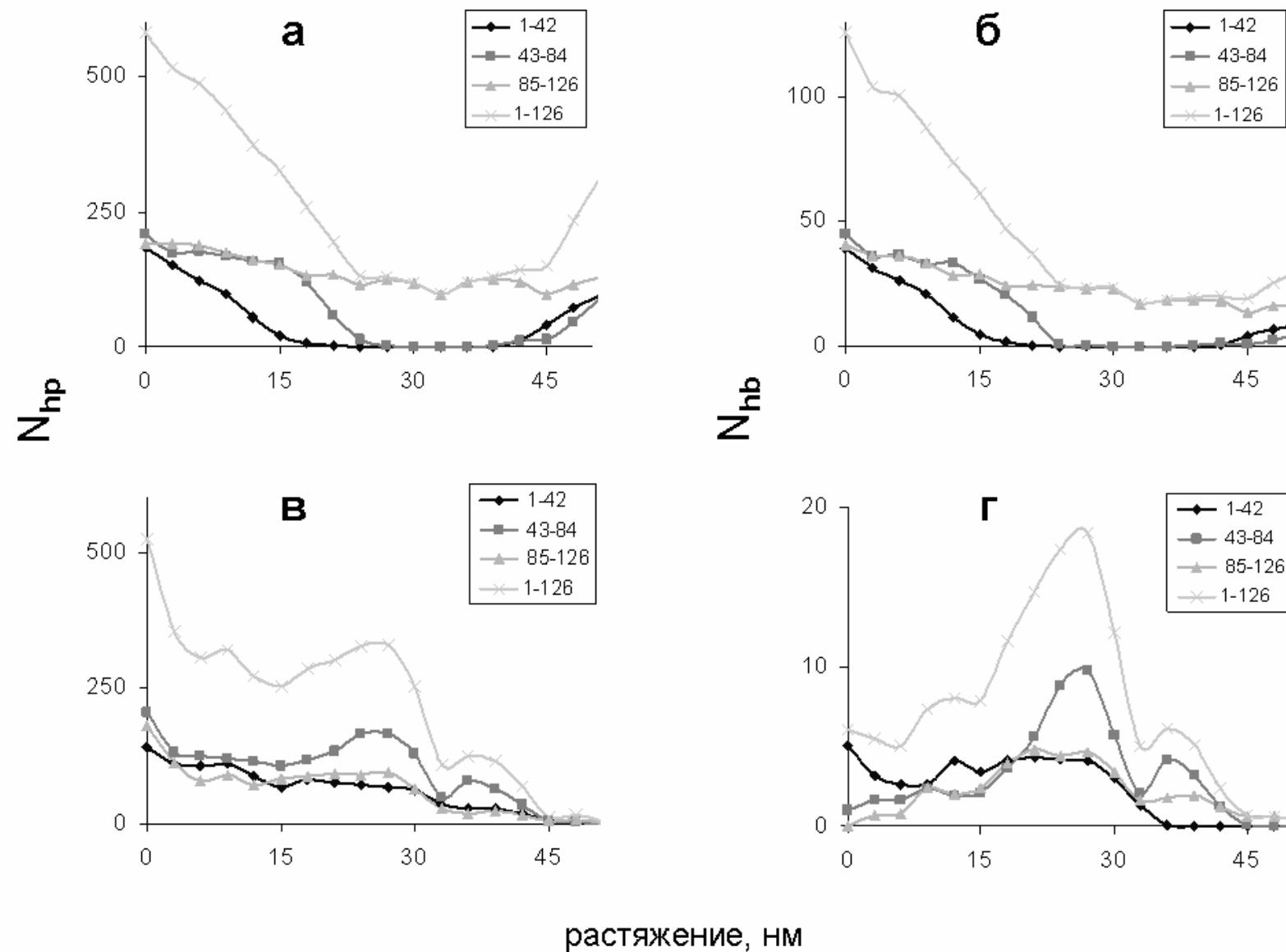


Изменение характерных расстояний II



минимальная длина цепи, у которой может происходить изменение механизма деформации ~ 70 аминокислотных остатков

Взаимодействие внутри цепей и между цепями



Выходы:

- Сдвиговая деформация белковой суперспиралы происходит в несколько этапов.
- При некотором значении растяжения (в нашем случае – 15 нм) происходит изменение механизма деформации: разворачивание концевых участков спирали сменяется разворачиванием в центральной части спирали.
- Проскальзывание цепей относительно друг друга начинается после того, как молекула оказывается предельно растянута.
- В процессе разворачивания происходит самоупрочнение системы за счёт образования гидрофобных контактов и водородных связей между цепями. Эти взаимодействия не позволяют начаться проскальзыванию.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке грантов:
INTAS (№ 05-1000004-7747)

и

РФФИ (№ 08-03-00565)

Спасибо за внимание.