

# Суперкомпьютерное моделирование взаимодействия кофеина с ДНК





## 20 Суперкомпьютерное моделирование взаимодействия кофеина с ДНК

Впервые методом Монте-Карло с использованием параллельных вычислений проведено моделирование водных растворов кофеина, содержащих сверхспиральный фрагмент В-ДНК. В каждой изученной системе находилось более 500 000 атомов. Расчеты проводились на наборах по 216 процессоров суперкомпьютера МВС100К в МСЦ РАН. Установлены места связывания молекул кофеина с ДНК и наиболее вероятные структуры образующихся комплексов. Выполнена оценка степени ассоциированности молекул кофеина в водных растворах различных концентраций и выявлены основные типы конфигураций молекулярных агрегатов.

### АВТОР:

А.В. Теплухин — ст. научн. сотрудник, канд. физ.-мат. наук, Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино, *e-mail: tep@impb.psn.ru*

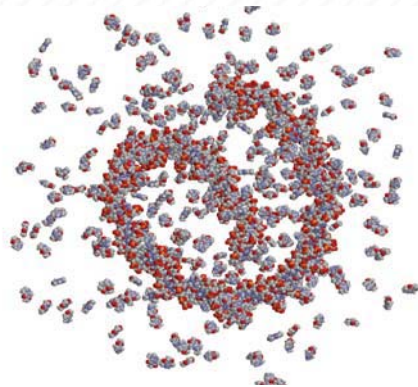
### Описание проблемы

В современном мире кофеин и родственные ему соединения входят в состав различных пищевых продуктов, а также используются в качестве лекарственного средства. Кофеин — один из наиболее изученных фармакологических препаратов. Тем не менее некоторые молекулярные механизмы его действия на организм человека до сих пор не ясны. Например, весьма актуальной в последние годы становится проблема побочных эффектов при употреблении кофеинсодержащих продуктов в ходе медикаментозного лечения. Имеющиеся в научной литературе экспериментальные данные ясно указывают на то, что в таких случаях кофеин заметно влияет на функционирование генетического аппарата клеток, образуя устойчивые комплексы как с молекулами биологически активных веществ, так и с самой ДНК. Главная цель этих исследований — установить на молекулярном уровне различные механизмы активности кофеина, когда он может либо сам выступать в роли лекарства, либо действовать в качестве «перехватчика лекарств», либо становиться мутагеном [1].

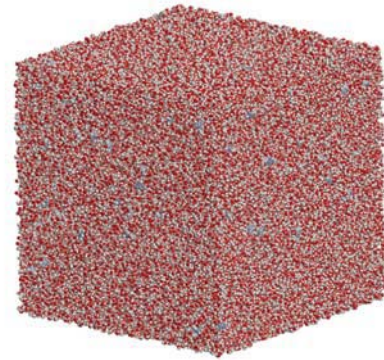
Экспериментальное изучение молекулярных механизмов этих явлений сопряжено с большими трудностями. Основным источником экспериментальных данных в этой области служат работы, выполненные на основе методов ЯМР или ИК/УФ-спектроскопии, а собственно информация о строении молекулярных комплексов получается в процессе интерпретации концентрационных или/и температурных зависимостей спектральных кривых. В этой ситуации компьютерное моделирование становится незаменимым инструментом, не только стимулируя интуицию исследователя, но и предоставляя ему широкий набор вариантов для анализа.

### Методика моделирования, требования к вычислительным ресурсам

Характеристики систем, состоящих из нескольких сотен молекул воды, легко рассчитываются на обычных персональных компьютерах. Однако при моделировании водного окружения биополимеров приходится рассматривать молекулярные системы очень большого объема. Количество молекул воды в таких моделях исчисляется сотнями тысяч (рис. 1). Использование последовательных алгоритмов для решения этих задач становится крайне неэффективным не только из-за роста объемов вычислений при выполнении расчетов, но и в связи с необходимостью размещения очень больших массивов данных в оперативной памяти компьютера.



**Рис. 1а.**  
Расположение фрагмента ДНК и 350 молекул кофеина в элементарной ячейке (одна из мгновенных конфигураций, молекулы воды не показаны)



**Рис. 1б.**  
Общий вид моделируемой системы (показаны все атомы)

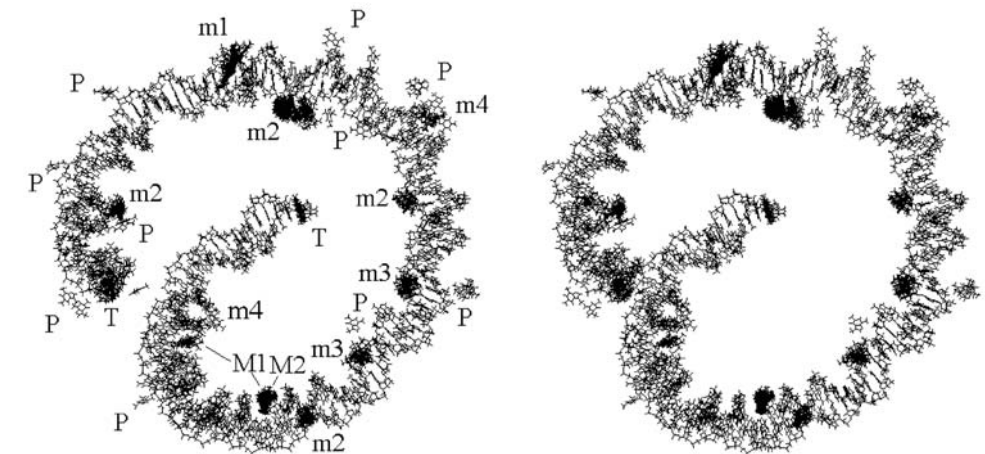
Благодаря распределенным параллельным вычислениям изучение молекулярных систем размерами в сотни нанометров становится вполне выполнимым на современных суперкомпьютерах. Это позволяет, в частности, вывести технологии компьютерной разработки лекарств на новый уровень. Например, вероятность и силу связывания молекулы лекарства с активным центром можно оценивать непосредственно, как долю пар сайт-лиганд, образующихся в моделируемой ячейке, содержащей не только большое количество молекул растворителя, но и значительное число молекул лекарства и мест связывания (в соответствии с их реальными физиологическими концентрациями). При этом не только становится излишней процедура расчета приращений свободной энергии (обязательная при использовании стандартных подходов и требующая больших вычислительных ресурсов), но и появляется возможность корректного учета очень важной компоненты свободной энергии раствора, отвечающей взаимодействиям между молекулами самого лекарства, а также иным (в том числе многочастичным) корреляциям.

В данной работе применен новый подход к моделированию очень больших (сотни миллионов атомов) молекулярных агрегатов в рамках метода Монте-Карло. Он основан на оригинальном алгоритме параллельных вычислений [2], позволяющем выполнять классическую процедуру Метрополиса [3] одновременно для нескольких молекул или атомных групп. Для этого моделируемая элементарная ячейка кубической формы представляется в виде совокупности кубов меньшего объема, образующих регулярную пространственную решетку. Каждый из процессоров за-

нят расчетами движения молекул «своего» куба, периодически обмениваясь необходимыми данными с «соседними» (в пространстве моделируемой ячейки) процессорами о перемещениях молекул как внутри кубов, так и между ними.

### Основные результаты моделирования

Перспективы. Методом Монте-Карло с использованием параллельных вычислений проведено моделирование водных растворов кофеина (для трех концентраций при комнатной температуре), содержащих сверхспиральный фрагмент В-ДНК [4]. В каждой изученной системе находилось более 500 000 атомов (см. рис. 1). Расчеты проводились на наборах по 216 процессоров суперкомпьютера МВС100К в МСЦ РАН ([www.jssc.ru](http://www.jssc.ru)). Установлены места связывания молекул кофеина с ДНК (рис. 2) и наиболее вероятные структуры образующихся комплексов (рис. 3). Выполнена оценка степени ассоциированности молекул кофеина в водных растворах различных концентраций и выявлены основные типы конфигураций молекулярных агрегатов.

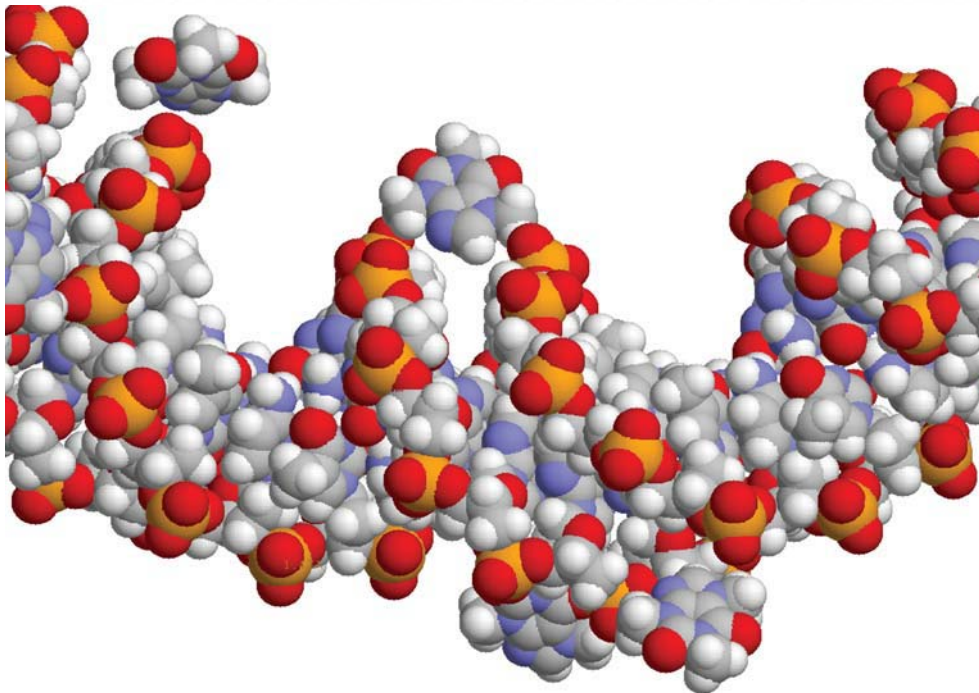


**Рис. 2.**  
Конфигурационные ансамбли молекулярных комплексов кофеин-ДНК в водном растворе (стереопара, молекулы окружающего раствора не показаны)

В ближайшей перспективе предстоит изучить влияние молекул кофеина на взаимодействие ДНК с лигандами-интеркаляторами (акридиновые красители, актиномицин и др. соединения, осуществляющие встраивание между плоскостями соседних пар нуклеотидов ДНК), а также с веществами, молекулы которых располагаются



в желобах двойной спирали ДНК (аналоги бис-бензимидазола, нетропсина и т.п.). Для достижения приемлемой точности при оценках констант ассоциации потребуются использовать образцы молекулярных систем, содержащие свыше 1 миллиона атомов. В каждом расчете будет задействоваться до 1000 процессорных ядер.



**Рис. 3.**  
Встраивание кофеина в гликозидный желоб ДНК (молекулы воды не показаны)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Larsen R.W., Jasuja R., Hetzler R. et al.* // *Biophys. J.* 1996. 70. P. 443.
2. *Теплухин А.В.* Многопроцессорное моделирование гидратации мезоскопических фрагментов ДНК // *Матем. моделир.* 2004. 16, № 11. С. 15–24.
3. *Metropolis N.A., Rosenbluth A.W., Rosenbluth M.N. et al.* // *J. Chem. Phys.* 1953. 21. P. 1087.
4. *Калугин М.Д., Теплухин А.В.* Изучение взаимодействия кофеина с ДНК в водном растворе методом Монте-Карло с использованием параллельных вычислений // *Ж. структ. химии.* 2009. 50, № 5. В печати.