

Суперкомпьютеры и квантовая биохимия



22 Суперкомпьютеры и квантовая биохимия

Развитие высокопроизводительных вычислений открывает новые горизонты для решения задач биохимии. В статье обсуждается история развития квантовой биохимии, а также принципиально новый проект по моделированию широкого спектра функционирования биологической машины, включающего связанные физико-химические события: электронное возбуждение хромофорной молекулы в фотосенсорном домене белкового комплекса и описание химической реакции в каталитическом домене.

АВТОРЫ:

М.Г. Хренова — аспирант, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
e-mail: wasabiko13@gmail.com

Б.Л. Григоренко — докт. физ.-мат. наук, ст. научн. сотрудник, Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, *e-mail: bell_grig@yahoo.com*

А.В. Немухин — докт. хим. наук, проф., Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
e-mail: anemukhin@yahoo.com

Прежде всего поясним, что подразумевается под квантовой биохимией. Устоявшейся научной дисциплиной признается квантовая химия, к становлению которой на протяжении второй половины XX века привело применение квантовой механики для решения задач теории строения и реакционной способности молекул. Исходя из электронно-ядерной модели молекул были разработаны эффективные приемы прогнозирования их свойств, в существенной степени по результатам численного решения квантово-механических уравнений. С самых первых шагов разработки и пользователи квантово-химических пакетов программ составляли и составляют весьма заметную часть компьютерного сообщества. С небольшим отставанием от создания квантовой химии возникло направление, называемое квантовой биохимией, в котором, естественно, речь шла о применении квантово-химических методов к биологически значимым молекулам. На ранней стадии квантовая биохимия ограничивалась преимущественно качественным анализом составных частей белков и нуклеиновых кислот с позиции квантовой механики. С развитием компьютерной техники и высокопроизводительных вычислений ситуация стала меняться радикально и в квантовой химии, и в квантовой биохимии. В настоящее время возможны расчеты с численным решением квантовых уравнений для молекулярных систем с количеством атомов порядка тысяч, покрывая биологически важные молекулы, и использование термина квантовая биохимия вполне оправданно. В периодической научной литературе встречаются названия обобщающих и обзорных статей вроде «На пути к компьютерной фотобиологии» или «Компьютерное моделирование ферментативного катализа», полностью посвященных применению высокопроизводительных вычислений для решения проблем биофизики и биохимии.

Авторы настоящей статьи являются участниками проекта по моделированию регулируемых светом биохимических реакций, который выполняется при активном использовании суперкомпьютеров, входящих в федерацию супер-ЭВМ «Скиф-Полигон». Принципиальная новизна проекта состоит в том, что моделируется широкий спектр функционирования биологической машины, включающий связанные физико-химические события: электронное возбуждение хромофорной молекулы в фотосенсорном домене белкового комплекса и описание химической реакции в каталитическом домене. С точки зрения решения квантовой химии это две несколько разные задачи. В первом случае необходимо рассчитывать характеристики возбужденного электронного состояния, во втором случае необходимо строить энергетический профиль вдоль координаты реакции, соединяющий реагенты, переходное состояние и продукты на потенциальной поверхности основного состояния. Кроме того, требуется описать, каким образом информация о переходе фотосенсорного домена в возбужденное состояние передается в каталитический домен,

для чего необходимо использовать еще одно средство молекулярного моделирования — молекулярную динамику, способное анализировать изменения конформаций белкового комплекса.

На рис.1 изображен один из таких белковых комплексов — бактериальный белок BlrP1, недавно (2009 г.) охарактеризованный по результатам рентгеноструктурного анализа нашими соавторами из Института медицинских исследований имени Макса Планка в Гейдельберге (ФРГ).

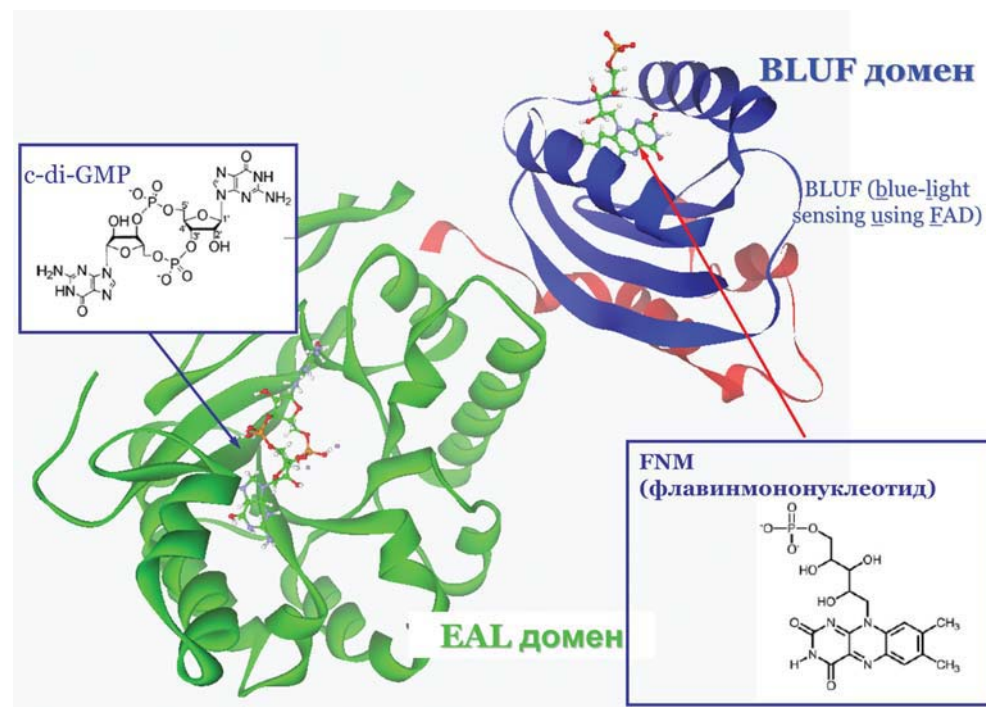


Рис. 1. Фотосенсорный (BLUF) и каталитический (EAL) домены белка BlrP1. На врезках показаны химические формулы молекул хромофорной группы и субстрата

При облучении синим светом хромофорная молекула (флавиномононуклеотид) фотосенсорного домена, называемого в подобных белках BLUF (выделен синим цветом на рис.1), переходит в возбужденное состояние, что приводит к конформа-

ционным изменениям в белковом комплексе. Максимум полосы поглощения оптического спектра в неактивном состоянии составляет 454 нм; в активном (возбужденном) состоянии эта полоса сдвигается до 465 нм. Подобные сдвиги в спектрах поглощения можно рассчитать достаточно сложными подходами квантовой химии, в частности, на основе теории функционала электронной плотности на стадии определения равновесных геометрических параметров и многоконfigurационного метода самосогласованного поля на стадии расчета энергий возбуждения. И тот, и другой метод позволяет эффективное распараллеливание вычислений, что полностью оправдывает использование суперкомпьютеров.

Каталитический EAL домен (выделен зеленым цветом на рис.1) является ферментом фосфодиэстеразой, гидролизующей вторичный мессенджер — циклический димер гуанозинмонофосфата, химическая формула которого показана на врезке. Изучению механизмов каталитического действия фосфодиэстераз, широко представленных в живых системах, в частности и в организме человека, уделяется большое внимание. Нарушение функционирования жизненных циклов фосфодиэстераз, участвующих в регуляции сигнальных путей, связано с такими болезнями человека, как астма, депрессия, ретикулярная дегенерация, эректильная дисфункция. Понимание деталей каталитического механизма фосфодиэстераз необходимо для прогнозирования влияния точечных мутаций в белковой матрице фермента и для рационального дизайна эффективных терапевтических агентов. Для расчетов энергетических профилей реакционного пути используются достаточно традиционные подходы квантовой химии, прежде всего методы теории функционала электронной плотности и теории возмущений, алгоритмы которых хорошо поддаются распараллеливанию.

По результатам экспериментальных исследований белок BlrP1 представляет собой димерную структуру (рис. 2), содержащую две субъединицы, изображенные на рис.1 и, соответственно, по два домена BLUF и EAL. Средствами молекулярного моделирования можно определить, какие конкретные области данного белкового комплекса ответственны за передачу сигнала от фоторецепторного к каталитическому домену. Эти области пептидных цепей, связанных водородными связями, обозначены на рис.2, и по результатам анализа молекулярно-динамических траекторий наиболее вероятной для передачи сигнала представляется область 2. Алгоритмы метода молекулярной динамики также хорошо распараллеливаются.

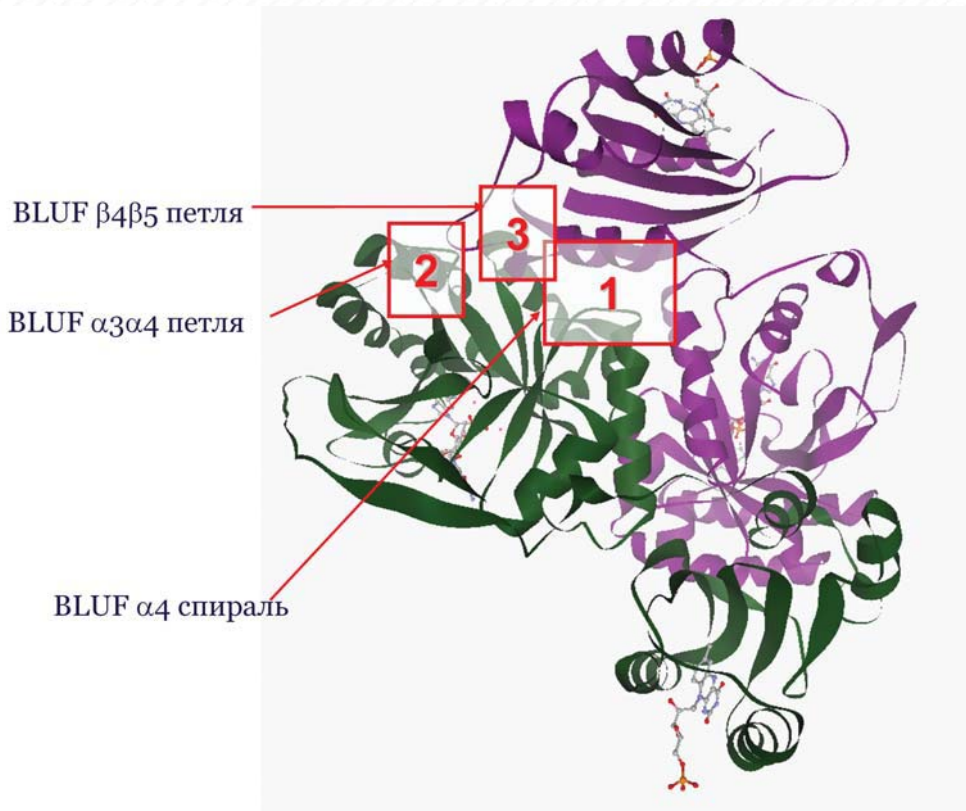


Рис. 2.
Области взаимодействия BLUF и EAL доменов, исследованные методами молекулярной динамики

Установление количественных корреляций структура — свойство было одним из важнейших достижений теоретической химии. Использование суперкомпьютеров позволяет добиваться практически полезных результатов молекулярного моделирования для решения задач установления корреляций структура — функция для существенно более сложных задач биофизики и биохимии.