

Изучение α C-региона фибрина с помощью методов молекулярной динамики и потенциала «объединённой памяти» на графическом процессоре

Н.Э. Котляров

Московский физико-технический институт (государственный университет)

Фибриноген — это белок, отвечающий за образование сгустков крови и тромбов у позвоночных. Фибрин образуется в результате протеолиза фибриногена тромбином. Молекулы фибрина способны взаимодействовать друг с другом посредством рецептор-лигандного взаимодействия, образуя нитевидные олигомеры. Достаточно длинные олигомеры фибрина, называемые протофибрилами – важнейшими промежуточными структурами кровяного сгустка, – способны к латеральной агрегации. В результате латеральной агрегации протофибрил образуются нити. Одним из участков молекулы фибрина, участвующих в такой латеральной агрегации, является α C-регион, и тем самым представляет интерес для изучения [1].

Для изучения α C-региона с помощью компьютерного моделирования использовался один из пакетов молекулярной динамики под названием AWSEM-MD [2]. В пакете используется набор различных потенциалов (физических, химических, структурных, скелетных, т.д.) для крупнозернистого моделирования, что позволяет при вычислениях учитывать меньшее количество взаимодействий, увеличивая скорость вычислений. К сильной стороне пакета также стоит отнести введение потенциала «объединённой памяти», который существенно повышает качество и скорость симуляций. Смысл потенциала в том, чтобы использовать информацию из баз данных разрешенных трёхмерных структур других белков. Выявляются локальные, гомологичные моделируемым, последовательности аминокислот, и в качестве потенциала используется информация об их трёхмерной структуре взаиморасположения. Сила потенциала задаётся пропорционально частоте встречи конкретной трёхмерной структуры локальной последовательности в базе данных структур белков.

Пакет показал хорошие результаты при фолдинге контрольных белков, а также при моделировании белок-белкового взаимодействия димеров. Далее было проведено моделирование фолдинга α C-домена и образование его димера. Для оценки получаемых результатов и сравнения с экспериментальными данными потребовалось увеличить количество взаимодействующих элементов и добавить другие части, участвующие в латеральной агрегации. При этом проявились слабые стороны пакета. Помимо «недружелюбности» интерфейса и сложного процесса многошаговой конфигурации

запуска, критическим моментом стало существенное увеличение времени выполнения симуляций при увеличении размеров систем. Такая проблема вызвана в первую очередь тем, что код пакета реализован для последовательного выполнения.

Существенно повысить скорость выполнения можно при параллельной реализации кода (конечно, при наличии самой возможности параллельного осуществления вычислений), в частности, для исполнения его на графическом процессоре, имеющемся на практически любом компьютере [3]. В нашей научной группе реализованы подобные пакеты, например: пакет SOP-GPU для молекулярного моделирования с параллельной реализацией вычислений [4].

Было решено использовать существующие наработки группы и добавить в них потенциал «объединённой памяти», использующий информацию о конформациях гомологичных участков других молекул из баз данных белков. Предстоит задача параллельной реализации данного потенциала. Также в планах подготовка удобной основы для возможности добавления других потенциалов (в том числе имеющихся в других программных пакетах группы) и работа над улучшением «дружелюбности» интерфейса, повышение скорости не только выполнения, но и удобства в подготовке и настройке симуляций.

Реализация параллельного вычисления потенциала даст возможность продолжить дальнейшее изучение α C-региона при большем количестве взаимодействующих элементов, участвующих в латеральной агрегации протофибрил, продолжить изучение образования полимеров из нескольких α C-регионов, а также позволит исследовать больший масштаб модели, на котором планируется сопоставить результаты будущего вычислительного эксперимента с имеющимися реальными экспериментальными данными.

Литература

1. *Weisel J. W.* Fibrinogen and fibrin // *Advances in protein chemistry*. – 2005. – Т. 70. – С. 247-299.
2. *Davtyan A. et al.* AWSEM-MD: protein structure prediction using coarse-grained physical potentials and bioinformatically based local structure biasing // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – Т. 116. – №. 29. – С. 8494-8503.
3. *Zhmurov A.* Modeling protein-protein interactions using biomolecular simulations on graphic processing units : дис. – University of Massachusetts Lowell, 2014.
4. *Zhmurov A. et al.* SOP-GPU Documentation. – 2015.