

**Оптимизация основанного на метадинاميке протокола моделирования  
реакций для изучения и дизайна ферментов**

**Научный руководитель – Злобин Александр Сергеевич**

***Елизарова Евгения Тимуровна***

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: zheneliz147@gmail.com*

Большое количество биологических процессов контролируется посредством ферментативных реакций. Детальное описание атомистических механизмов подобных реакций является необходимым аспектом в понимании функционирования ферментов. Данное знание открывает путь для рационального улучшения или изменения их функции путем внесения аминокислотных замен.

Существующие экспериментальные методы не дают полной картины последовательности перестройки связей, приводящий к превращению субстрата в продукт. Однако, в последнее время развиваются вычислительные методы, позволяющие с достаточной точностью моделировать реакции и рассчитывать их энергетические параметры. Они основываются на применении квантово-химических расчетов для вычисления энергий отдельных состояний или моделирования всего процесса реакции в динамике. Для достижения второго на практике используют гибридное квантово-механическое / молекулярно-механическое (КМ/ММ) описание. Для повышения вероятности моделирования переходных состояний и оценки кинетических параметров дополнительно применяются методы эффективного сканирования конформационного пространства, такие как метадинамика.

Для корректного использования метадинамики, оптимального с точки зрения отношения точности оценки кинетических параметров к затрачиваемому вычислительному времени, необходим точный подбор ряда параметров. В данной работе на примере модельной  $S_{\text{N}}2$  реакции были сформулированы систематические критерии для выбора оптимальных значений данных параметров. Данные критерии также были протестированы на реакции, катализируемой хорионат мутазой.

Особенностью КМ/ММ подхода является описание только части изучаемой системы в терминах квантовой механики. Использование различных по составу подсистем для точного описания может привести к различным оценкам кинетических параметров. В рамках данного исследования на модельном ферменте был также проведен систематический анализ влияния данного параметра на качество и длительность вычислений.

Полученные в результате данного исследования критерии выбора параметров метадинамики позволяют получать адекватную точность в оценке кинетических параметров ферментативных реакций, при этом сохраняя возможность для быстрого моделирования множества различных систем. Данный аспект является ключевым параметром в задаче дизайна ферментов, часто предполагающей скрининг больших библиотек мутантных вариантов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-34-51043

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова [1]

1. Supercomputer Lomonosov-2: Large Scale, Deep Monitoring and Fine Analytics for the User Community // Supercomputing Frontiers and Innovations. 2019. Vol. 6, № 2.