

# ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЦИКЛОСПОРИНОВ МЕТОДАМИ ЯМР И РАСЧЕТАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ. ПОДХОД К АНАЛИЗУ ДАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

**П. П. Кобчикова**

*Объединенный институт ядерных исследований  
e-mail: pollytoon@ya.ru*

Моделирование молекулярной динамики (МД) часто становится ключевым инструментом для изучения биофизических систем благодаря увеличивающейся вычислительной мощности и доступности программного обеспечения. Метод МД позволяет детально исследовать подвижность молекул, как их основных цепей, так и боковых. В результате моделирования возникает большой объем данных. Поток данных, сгенерированных при запуске МД-симуляции длительностью даже в микросекунды, крайне труден для восприятия человека. Отсюда возникает потребность адаптировать уже известные методы или же придумать новые инструменты для лучшего понимания результатов моделирования. В данной работе для этих целей были предприняты попытки применить методы машинного обучения. Текущей задачей являлся углубленный анализ большого объема данных, полученных в результате моделирования, для получения ценной информации и выявления общих тенденций [1, 2].

В качестве объектов были выбраны несколько циклоспоринов – аналогов циклоспорина А (В, С, D, E, G, H, L). Циклоспорины – это семейство циклических пептидов, состоящих из 11 аминокислотных остатков. Наиболее вариативным среди них является второй аминокислотный остаток.

В настоящей работе предварительно была проведена расшифровка ЯМР спектров высокого разрешения, а затем проведено МД моделирование интересующих нас молекул. По двумерным ЯМР спектрам NOESY были определены некоторые расстояния между атомами. По константам спин-спинового взаимодействия с помощью уравнения Карплуса были найдены значения некоторых двугранных углов. Все эти структурные данные были в дальнейшем использованы при моделировании молекулярной динамики с помощью пакета Gromacs.

Данные, полученные с помощью МД, затем были проанализированы с использованием подходов, хорошо известных в машинном обучении. В качестве переменных мы выбрали двугранные углы, а не координаты атомов, чтобы избежать эффектов трансляции и вращения. К тому же из 33 углов, существующих в каждом циклоспорине, мы выбрали только 22, а именно: двугранные углы  $\varphi$  и  $\psi$ , так как они являются одними из параметров, описывающих конформацию молекулы. Углы  $\omega$  мы исключили, так как при заданной температуре моделирования цис-транс переходы не были возможны.

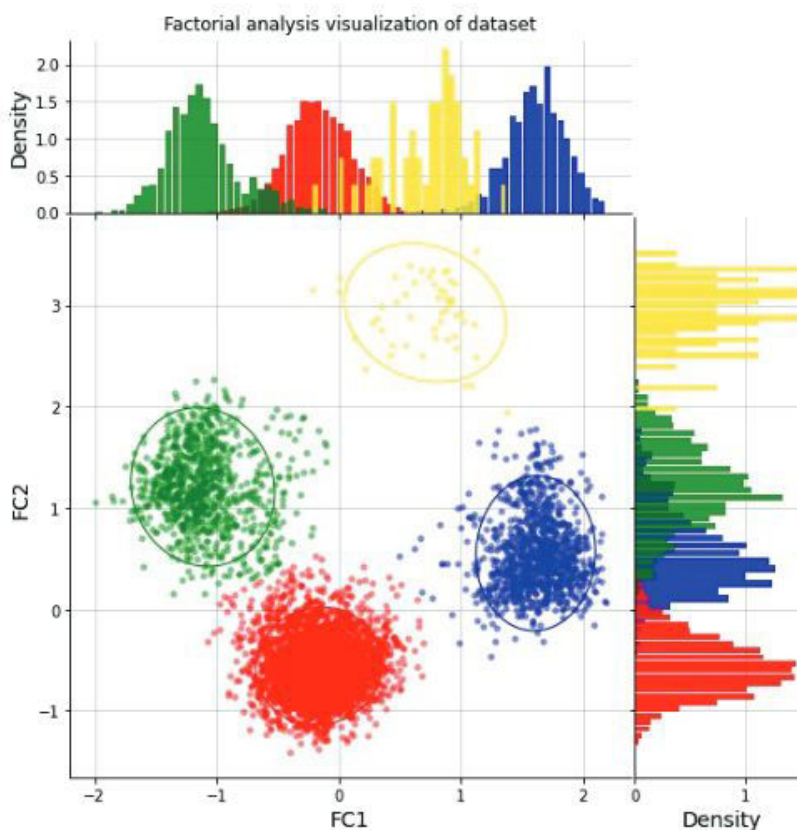
Метод dPCA, описанный в статье [3], был применен к данным. Суть этого метода заключается в следующем преобразовании:

$$q_1 = \sin\alpha$$

$$q_2 = \cos\alpha$$

Такое преобразование позволяет учесть граничные условия, а именно то, что углы  $-180^\circ$  и  $+18^\circ$  должны относиться к одному и тому же кластеру.

Таким образом, с помощью метода главных компонент (dPCA) была уменьшена размерность конфигурационного пространства двугранных углов.



**Рис. 1.** Разбиение пространства валентных углов циклоспорина D на кластеры

Далее к данным был применен метод К-средних, то есть данные были разбиты на кластеры. На рисунке 1 можно видеть результат такой

кластеризации на примере циклоспорина D. Извлекая структуры из каждого кластера, мы могли с легкостью видеть разницу между различными конформациями. Кроме того, если вспомнить, что метод главных компонент автоматически предоставляет информацию о компонентах, которые дают наибольший вклад в объясненную дисперсию, можно сразу же предположить, какой участок молекулы является наиболее подвижным.

Кроме описанного подхода, в литературе так же встречаются другие, не менее интересные, подходы к анализу данных, полученных с помощью МД. Особенно хочется отметить статьи [4, 5].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Häse F., Galván I., Guzik A., Lindh R., Vacher Me. How machine learning can assist the interpretation of abinitio molecular dynamics simulations and conceptual understanding of chemistry // Chemical Science. 2019. doi: 10.1039/C8SC04516J.
2. Wang Y., Ribeiro J.M.L., Tiwary P. Machine learning approaches for analyzing and enhancing molecular dynamics simulations // Current Opinion in Structural Biology, 2020. vol. 61. pp. 139-145.
3. Altis A., Nguyen P.H., Hegger R., Stock G. Dihedral angle principal component analysis of molecular dynamics simulations. J Chem Phys. 2007 Jun 28;126(24):244111.
4. Kožić M., Bertoša B. Trajectory maps: molecular dynamics visualization and analysis. NAR Genom Bioinform. 2024 Jan 15;6(1):lqad114.
5. Bougueroua S., Aboulfath Y., Barth D., Gageot M-P. Algorithmic graph theory for post-processing molecular dynamics trajectories. ChemRxiv. 2022; doi:10.26434/chemrxiv-2022-vjmdx This content is a preprint and has not been peer-reviewed.