

# Моделирование биополимеров методом броуновской динамики

Д.С. Виноградов<sup>1#</sup>

1. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, 119191, Москва, Россия

# Автор для переписки: [ds.vinogradov@physics.msu.ru](mailto:ds.vinogradov@physics.msu.ru)

Получено: 25.06.2023

Принято к публикации: 29.06.2023

Опубликовано: 30.12.2023

EDN: YFEJTT

## Аннотация

В данном обзоре даётся теоретическое описание метода броуновской динамики как одного из важных подходов, применяемых при моделировании поведения биополимеров. Приводятся также разработанные вариации метода броуновской динамики, а также разбираются некоторые недавние примеры использования этого подхода для описания различных биополимеров, таких как тубулиновые микротрубочки, актиновые микрофиламенты, а также нуклеиновые кислоты.

## Список сокращений:

БД – броуновская динамика

БЧ – броуновская частица

МД – молекулярная динамика

МТ – микротрубочка

МФ – микрофиламенты

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АДФ – аденозиндифосфорная кислота

дАДФ - дезоксиаденозиндифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

БСД – быстрая стоковая динамика

## Введение

Биологические системы также как и остальная материя подчиняются законам физики. Одними из важных элементов биологических систем являются биополимеры, примерами которых являются нуклеиновые кислоты, микротрубочки, микрофиламенты и т.д. Моделирование этих систем позволяет нам исследовать,

например, их динамику, механические свойства, взаимодействие с окружающей средой, что имеет большое значение для различных научных и прикладных областей, включая биомедицину, фармацевтику и биотехнологии. Модель позволяет фиксировать условия окружающей среды, в которой находится система, что дает необходимые упрощения для достижения лучшего понимания изучаемых объектов. Зачастую, моделирование дает преимущество в детализации описания, то есть лучшее пространственно-временное разрешение 'наблюдения' биополимеров, чем это доступно с помощью современных экспериментальных методик.

Рассмотрим существующие подходы к моделированию биологических систем, и, в частности, биополимеров, чтобы понять их преимущества и ограничения. Это позволит нам определить, какой из перечисленных методов наилучшим образом подходит для моделирования биополимеров, характерные динамические процессы в которых обычно происходят на временах от миллисекунд до десятков секунд.

Биологические системы можно моделировать достаточно подробно, на уровне атомных ядер и электронов с помощью молекулярной квантовой механики [1], которую ещё называют квантовой химией [2]. Здесь пишется гамильтониан системы и с его помощью решается уравнение Шрёдингера. На сегодняшний момент этот метод моделирования наиболее точный, т.к. учитывает структуру молекул на уровне электронов и ядер атомов. За последние несколько десятилетий вычислительная техника совершила значительный прорыв в описании относительно больших (порядка 100 атомов) химических систем, а разработка методов молекулярной квантовой механики позволила создавать реалистичные модели и делать достаточно точные прогнозы, которые могут быть проверены экспериментально [3, 4, 5]. Это открывает большие перспективы для применения этого подхода в моделировании. Биологические системы можно моделировать на уровне атомов, задавая потенциалы взаимодействия между

ними. Это позволяет делать метод молекулярной динамики (МД). Расчет МД описывает движение набора атомов (химической системы) в течение определенного периода времени в соответствии с законами классической физики [6]. Время разбито на серию дискретных временных шагов. Временной шаг состоит из двух основных фаз. Говоря упрощенно, сначала вычисляется сила, действующая на каждую частицу в зависимости от положения других частиц в системе. Далее расчёт использует результирующую силу, действующую на каждую частицу, для обновления положения и скорости этой частицы. МД требует меньших вычислительных мощностей, чем молекулярная квантовая механика, но все же максимальное время моделирования, которое сегодня доступно для отдельных молекул белков — это порядка одной миллисекунды. Это возможно на специализированных суперкомпьютерах Anton 1 и Anton 2 [7, 8]. Существуют методы упрощения расчётов МД. Среди них это замена молекул растворителя на так называемый неявный растворитель [6] и крупнозернистая МД [6, 9]. В случае с неявным растворителем молекулы растворителя заменяются на эффективный потенциал, который имитирует присутствие растворителя. При этом подходе существенно уменьшается количество моделируемых частиц, т.к. метод не учитывает все молекулы растворителя. В крупнозернистой МД несколько атомов молекулы объединяются в одну частицу и рассматривается только взаимодействие этих частиц. Ускорение получается за счёт заметного уменьшения количества взаимодействующих частиц.

Моделирование осуществляется и на уровне крупных молекул и молекулярных комплексов, например, субъединиц белков, что достижимо с помощью метода броуновской динамики (БД). Броуновское движение - беспорядочное движение микроскопических частиц, видимых в световой микроскоп, вызываемое тепловым движением молекул жидкости или газа, в которых находятся эти частицы [10]. Броуновскому движению также подвержены крупные молекулы, которые не видимы в световой микроскоп. Их тепловое движение значительно медленнее, чем у молекул растворителя, которые также оказывают влияние своими частыми ударами по этим крупным молекулам. Моделирование с помощью метода БД требует еще меньше вычислительных мощностей, чем МД. Время моделирования, которое, как правило, доступно методу БД — это порядка 1-10 с [11], но может сильно зависеть от параметров моделирования и сложности системы. В расчётах, основанных на модели БД, никогда не учитывается наличие молекул растворителя. Растворитель в этих

расчётах выступает в роли сплошной среды. Учёт его влияния сводится к учёту случайных ударов молекул растворителя по броуновской частице (БЧ). Это значительно снижает требование к вычислительным мощностям.

Существуют также кинетические модели [12], в которых учитываются только конкретные события (присоединение, отсоединение, конформационное изменение молекулы или некоторая реакция, например, фосфорилирование, гидролиз и т.п. и т.д.) и их вероятности. Самым весомым преимуществом кинетических моделей является минимальные требования к вычислительной мощности для расчёта длинных траекторий (минуты) жизни биополимеров и других сложных систем. Им доступно время моделирования до нескольких часов, но оно также зависит от сложности системы.

Существует метод моделирования с помощью клеточных автоматов. Клеточный автомат представляет собой пространство, включающее в себя множество прилегающих друг к другу клеток (ячеек), каждая из которых находится в одном из конечного числа состояний. Пространство может иметь любое конечное число измерений. Для каждой ячейки задаётся набор ячеек, называемый её окрестностью. В начальный момент времени ( $t = 0$ ) каждой ячейке присваивается некоторое состояние. На следующем временном шаге каждая ячейка приобретает новое состояние в соответствии с некоторым фиксированным правилом, которое было задано изначально. Это правило учитывает окрестность каждой ячейки и также применяется ко всем ячейкам одновременно [13, 14]. Клеточным автоматам также, как и кинетическим моделям доступно время моделирования до нескольких часов.

Какой из перечисленных методов наиболее пригоден для моделирования биополимеров, динамика которых обычно происходит на временах от миллисекунд до десятков секунд? Для метода МД доступно время моделирования, как правило, порядка 1 микросекунды, в исключительных случаях – до 1 миллисекунды для описания динамики одной молекулы белка, из-за чего этим методом описать динамику биополимера, содержащего тысячи мономеров, не представляется возможным. Сразу же очевидно, что и молекулярная квантовая механика также не подходит для описания динамики биополимеров. Кинетические модели и клеточные автоматы, хотя и способны описывать достаточно большие масштабы времени и пространства, не дают возможности детального описания механических явлений, которые играют важную роль при моделировании биополимеров. Поэтому именно метод БД наиболее пригоден

для довольно широкого круга задач, связанных с описанием динамики и механики биополимеров. В этом обзоре кратко приводятся теоретические сведения, лежащие в основе метода БД, и рассматривается ряд примеров применения этого метода для описания различных биополимеров.

Актуальность применения метода БД для моделирования биополимеров обусловлена тем, что этот метод хорошо подходит для описания именно тех типов процессов и явлений, которые наиболее часто представляются центральными именно для понимания свойств и функций биополимеров. Среди таких процессов можно выделить как минимум два класса: (1) механические процессы, например, развитие биополимерами сил или их динамика под внешними механическими нагрузками, что особенно актуально при моделировании филаментов цитоскелета; (2) процессы полимеризации-деполимеризации биополимеров и их регуляция в клетках. Метод БД, с одной стороны, позволяет напрямую оперировать силами и скоростями частиц, давая необходимую механистическую детализацию, в отличие, например, от методов Монте Карло, но при этом не требует столь подробного и вычислительно затратного описания объектов, как методы МД и квантовой механики.

## Результаты и Обсуждение

### Теоретическое описание броуновского движения.

#### Теория Эйнштейна

Теоретическое описание броуновского движения началось с работы Эйнштейна [15]. В ней для описания броуновского движения была применена молекулярно-кинетическая теория. На основании этой теории и закона вязкого трения Стокса была выведена формула коэффициента диффузии для сферической БЧ:

$$D = \frac{\kappa_B T}{6\pi\eta r} (1)$$

где  $\kappa_B$  - постоянная Больцмана,  $T$  - температура,  $\eta$  - вязкость жидкости, в которой находится частица,  $r$  - радиус частицы. Также была выведена формула среднеквадратичного смещения БЧ в зависимости от времени:

$$\overline{\Delta x^2} = 2Dt$$

где  $D$  - коэффициент диффузии,  $t$  - время движения БЧ. При выводе этой формулы предполагалось, что каждая БЧ подвергается случайным ударам молекул раствора, в котором БЧ находится.

Также допускалось, что она совершает движение, независимое от движения всех других БЧ. Движения одной и той же БЧ через разные промежутки времени рассматривались как независимые друг от друга случайные процессы, пока выбранные промежутки времени являются не слишком малыми. Был введён интервал времени  $\tau$ , который должен быть значительно меньше времени наблюдения за БЧ, но, тем не менее, достаточно большим, чтобы движения, совершаемые частицей за два последовательных интервала времени  $\tau$  можно было рассматривать как независимые события. Иначе говоря,  $\tau$  — это время, через которое пропадает корреляция после удара молекулы раствора по БЧ [15]. Для мономера белка тубулина массой 55 кДа и радиусом 2 нм это время равно  $3 \cdot 10^{-12}$  с [16].

### Теория броуновского движения на основе статистической физики

Существует также описание броуновского движения с помощью функции плотности вероятности

$$W(\{\vec{r}_i\}, \{\vec{p}_i\}, t)$$

где  $\{\vec{r}_i\}$  - это координаты частиц,  $\{\vec{p}_i\}$  - импульсы частиц,  $t$  - время. Произведение

$$W(\{\vec{r}_i\}, \{\vec{p}_i\}, t) \left\{ d\vec{r}_i \right\} \left\{ d\vec{p}_i \right\} dt$$

позволяет вычислить вероятность нахождения частиц в фазовом объёме

$$\left( \{\vec{r}_i\}, \{\vec{r}_i\} + \{d\vec{r}_i\} \right) \times \left( \{\vec{p}_i\}, \{\vec{p}_i\} + \{d\vec{p}_i\} \right)$$

и в интервале времени  $(t, t+dt)$ . Эту теорию развивали Смолуховский [17], Фоккер [19] и Планк [19].

В данном обзоре мы не рассматриваем подробно статистический подход к описанию броуновского движения, т.к. при описании динамики биополимеров часто интерес представляют конкретные траектории движения биополимеров, и требуется анализ конкретных значений координат частиц в различные моменты времени.

### Движение одиночной броуновской частицы

Ланжевэн развил свою теорию броуновского движения в работе [16].

Для описания этого движения он применил 2-й закон Ньютона (2):

$$m \frac{d^2 q}{dt^2} = -\gamma \frac{dq}{dt} + F(q, t) + F^B(t) (2)$$

где  $q$  - обобщённая координата БЧ,  $\gamma$  - коэффициент вязкости БЧ,  $F$  - сила, действующая на БЧ,  $F^B$  - случайная броуновская сила, которая

возникает от ударов молекул раствора,  $-\gamma \frac{dq}{dt}$  - сила вязкого трения, действующая на БЧ.

Предполагается, что случайная сила обладает следующими свойствами:

$$1) \langle F^B(t) \rangle = 0;$$

2) Для временных интервалов, больших длительности столкновения, случайная сила не обладает корреляцией:

$$\langle F^B(t_1)F^B(t_2) \rangle = C\delta(t_1 - t_2)$$

где  $\delta(t_1 - t_2)$  - дельта-функция Дирака,  $C$  - некоторая константа.

Для упрощения численного решения уравнения (2) можно пренебречь второй производной по обобщённой координате. Это возможно сделать, если взять достаточно большой шаг по времени при численном решении. За этот шаг возмущение силы  $F$  в уравнении (2), действующей со стороны поля, значительно медленнее меняющегося, чем сила  $F^B$ , приводит к достижению частицей постоянной скорости, когда сила вязкого трения равна внешней силе, действующей на БЧ. Математически можно вычислить характерное время (время релаксации) за которое частица теряет свою скорость. Для решения уравнения (2) сначала находится общее решение однородного уравнения,

$$m \frac{d^2 q}{dt^2} + \gamma \frac{dq}{dt} = 0$$

затем находится частное решение уравнения (2). Сумма общего решения однородного уравнения и частного решения уравнения (2) является общим решением уравнения (2). Решение однородного уравнения будет

$$\frac{dq}{dt} = \nu_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right)$$

где  $\tau = \frac{m}{\gamma}$  - время релаксации.

Обычно при моделировании берётся шаг, который значительно больше, чем время релаксации и характерное время изменения внешней силы также много больше  $\tau$ . В результате при моделировании можно пренебречь второй производной в уравнении (2), что приводит к следующему уравнению:

$$\gamma \frac{dq}{dt} = F(q, t) + F^B(t) \quad (3)$$

Получившееся уравнение, которое называется ещё безынерционным уравнением Ланжевена, можно решать методом Эйлера [18]:

$$dq = \frac{dt}{\gamma} (F(q, t) + F^B(t)) = dq_1 + dq_2 \quad (4)$$

В уравнении (4)  $dq_1$  - смещение частицы под действием внешней «систематической» силы,  $dq_2$  - случайное смещение БЧ из-за ударов молекул среды. Случайное смещение подчиняется стандартному нормальному распределению  $N(0,1)$  с амплитудой  $\sqrt{\frac{2\kappa_B T \Delta t}{\gamma}}$ .

Численное решение уравнения (4) методом Эйлера имеет в результате вид:

$$q^i = q^{i-1} - \frac{\Delta t}{\gamma} \frac{\partial U}{\partial q^i} + \sqrt{\frac{2\kappa_B T \Delta t}{\gamma}} N(0,1) \quad (5)$$

### Описание броуновского движения множества частиц

Когда мы имеем множество БЧ, то поступательное и вращательное движения одной частицы влияет на поступательные и вращательные движения всех остальных частиц. Это происходит, потому что движение частицы вызывает дополнительные потоки в жидкости, которые и влияют на все остальные частицы. Поэтому описывать движение каждой из  $N$  БЧ уравнением Ланжевена строго говоря не верно, т.к. оно не учитывает возмущения жидкости вокруг конкретной частицы от движения других БЧ.

Движение  $N$  БЧ описывается  $N$ -частичным уравнением Ланжевена [19, 20]:

$$m \frac{dv}{dt} = F^H + F^D + F^B \quad (6)$$

где  $m$  - это тензор масс размерности  $6N \times 6N$ ,  $v$  - это вектор обобщённой скорости, размерности  $6N$ ,  $F^H$  - обобщенная гидродинамическая сила,  $F^D$  - обобщенная сила взаимодействия между БЧ (включает электростатику, Ван дер Вальсово взаимодействие, внешние поля и т.д.),  $F^B$  - обобщенная случайная броуновская сила, которая возникает от ударов молекул раствора. Все обобщённые силы - это векторы размерности  $6N$ . Размерность всех векторов равна  $6N$ , т.к. в общем случае моделируемые частицы является абсолютно твёрдыми телами с 6-ю степенями свободы. Тензор масс при этом должен иметь размерность  $6N$  и будет выглядеть следующим образом

$$\begin{pmatrix} M & O \\ O & I \end{pmatrix}$$

где  $M$  - это диагональная матрица, на диагоналях которой стоят массы частиц,  $I$  - это матрица, на диагонали которой расположены тензоры инерции частиц,  $O$  - это матрица, содержащая только нулевые значения.



Для низких чисел Рейнольдса и без потока жидкости гидродинамические силы определяются выражением:

$$F^H = -R\nu = -\kappa_B T D^{-1} \nu (7)$$

Где  $D$  – тензор диффузии,  $R$  – тензор сопротивления, оба размерности  $6N \times 6N$ .

Аналогично предполагается, что обобщённая случайная сила обладает следующими свойствами:

$$1) \langle F^B(t) \rangle = 0 ;$$

2) Для временных интервалов, больших длительности столкновения, случайная сила не обладает корреляцией:

$$\langle F^B(t_1) F^B(t_2) \rangle = C \delta(t_1 - t_2)$$

где  $\delta(t_1 - t_2)$  – дельта-функция Дирака,  $C$  – некоторая константа.

Решение уравнения (6), данное в работе [19], для временных интервалов больших, чем время релаксации  $\tau = \frac{m}{\gamma}$

(здесь  $\mu$  – это характерная масса частицы):

$$q(t + \Delta t) = q(t) + \Delta t \nabla D(t) + \frac{D(t) F^D(t)}{\kappa_B T} \Delta t + Q(\Delta t) (8)$$

Здесь  $q$  – вектор обобщённых координат частиц, размерности  $6N$ ,  $Q(\Delta t)$  – случайное смещение из-за броуновского движения. Случайное смещение вычисляется согласно распределению Гаусса со следующими средним и ковариацией:

$$\langle Q(\Delta t) \rangle = 0; \langle Q(\Delta t) Q(\Delta t) \rangle = 2D\Delta t (9)$$

В формуле (5) для смещения одиночной БЧ 3 слагаемых, а в формуле (8) для смещения при множестве БЧ возникает 4-е слагаемое  $\Delta t \nabla D(t)$  – так называемый «броуновский дрейф».

Если  $z$  – это стандартный нормальный вектор, то

$$Q = \sqrt{2\Delta t} B z (10)$$

где  $B$  – это тензор, который удовлетворяет уравнению  $D = BB^T$ , т.е.  $B$  это корень из тензора диффузии  $D$ . Другие условия на  $B$  не накладываются, что даёт некоторую свободу в его выборе. Таким образом любое численное решение уравнения (6) требует существование квадратного корня или симметричного разложения тензора диффузии  $D$ . Простейший метод разложения тензора диффузии это разложение Холецкого [21] со сложностью  $O(N^3)$ . Альтернативный метод предложен Фиксманом [22], который использует полиномиальную аппроксимацию Чебышева. В работе [23] был разработан метод, использующий

методы подпространств Крылова, которые близки к методу Чебышева, но не требуют оценки собственных значений и имеют сложность  $O(N^2)$ . Ещё большего прогресса в уменьшении сложности алгоритма, до  $O(N)$ , добились в работе [24], но только для моделирования, где учитываются только далекодействующие гидродинамические взаимодействия.

### Гидродинамика броуновских частиц

Для тензора диффузии из формулы (7) или (8) пользуются различными приближениями.

Изначально начинали описывать разбавленные системы сферических частиц, потенциал взаимодействия которых зависит от расстояния между их центрами. В этом случае не учитывается их вращение и тензор диффузии приобретает размерность  $3N \times 3N$ . Первым приближением был тензор Озеена:

$$D_{ij} = \frac{\kappa_B T}{8\pi\eta r_{ij}} \left( I + \frac{(r_{ij}^{\rightarrow}, r_{ij}^{\rightarrow})}{r_{ij}^2} \right) (11)$$

Этот тензор упоминался в работе [25] ещё в 1949-м году. При выводе этого тензора пользовались формулами Озеена [26].

В качестве тензора диффузии  $D$  для пары частиц  $i$  и  $j$  часто используется тензор Ротне-Прагера-Ямакавы [27, 28] (12).

$$D_{ij} = \begin{cases} \frac{\kappa_B T}{8\pi\eta r_{ij}^3} \left( (I r_{ij}^2 + (r_{ij}^{\rightarrow}, r_{ij}^{\rightarrow})) + \frac{2a^2}{r_{ij}^2} \left( \frac{r_{ij}^2}{3} I - (r_{ij}^{\rightarrow}, r_{ij}^{\rightarrow}) \right) \right), & \text{if } r_{ij} > 2a \\ \frac{\kappa_B T}{6\pi\eta a} \left( \left( 1 - \frac{9r_{ij}}{32a} \right) I + \frac{3(r_{ij}^{\rightarrow}, r_{ij}^{\rightarrow})}{32ar_{ij}} \right), & \text{if } r_{ij} \leq 2a \end{cases}$$

где  $a$  – радиус частиц (все частицы сферические и одинакового радиуса),  $I$  – единичная матрица размера  $3 \times 3$ . Тензор Ротне-Прагера-Ямакавы хорош тем, что он положительно определён даже для частиц, которые взаимно проникли друг в друга [19, 29, 30] и  $\nabla D = 0$ .

Частицы при столкновении в реальном мире деформируют друг друга из-за чего возникает сила отталкивания. В модели же взаимодействие частиц описывается потенциалом, который учитывает притяжение и отталкивание, а включение в модель их деформаций потребует усложнения модели. Поэтому для описания отталкивания частиц иногда прибегают к допущению их взаимопроникновения, при котором они начинают отталкиваться. Тензор Ротне-Прагера-Ямакавы хорошо работает для разбавленных систем, где достаточно учитывать дальние гидродинамические взаимодействия. Однако, для концентрированных систем необходим учёт ближних гидродинамических взаимодействий [31, 32, 33]. Здесь тензор сопротивления  $R$  является суммой далекодействующих гидродинамических взаимодействий и близкодействующих

лубрикационных взаимодействий:

$$R = \frac{(D^\infty)^{-1}}{\kappa_B T} + R_{lub}(13).$$

Наиболее подробное и в то же время довольно эффективное с вычислительной точки зрения описание гидродинамических взаимодействий в рамках подхода БД предлагается в работах [24, 34, 35]. Авторы назвали данный метод «быстрой стоксовой динамикой» (БСД) [35]. БСД учитывает все гидродинамические взаимодействия между БД. БСД собрана в отдельный пакет PSE, который легко встраивается в HOOMD blue. HOOMD-blue — это набор инструментов для моделирования частиц общего назначения, реализующий МД и метод Монте-Карло для твердых частиц, оптимизированный для быстрого выполнения как на графических, так и на центральных процессорах [36].

### Адаптивная броуновская динамика

Существует ряд методов [37] для ускорения расчётов броуновского движения. Они заключаются в том, чтобы создать некие алгоритмы оценки ошибки расчётов на каждом шаге и на основании этой ошибки принять больший или меньший шаг расчётов.

Обычно для расчётов подбирается самый малый шаг по времени, чтобы численное решение отвечало необходимой точности. Однако, система в некоторых расчётах на каком-то временном интервале приобретает такую конфигурацию, при которой возможно увеличить шаг без потери точности. Примером, где такая конфигурация, очевидно, должна наблюдаться является расчёт константы ассоциации неких двух белков. В этом расчёте белки могут удалиться друг от друга достаточно далеко, где потенциал их взаимодействия будет слабо зависеть от координат, и на их смещение будет больше влиять случайная сила. В этом случае шаг расчёта можно брать больше.

Один из адаптивных методов для БД описан в этой работе [41]. В ней предлагается дополнить метод Эйлера-Маруямы [38] для решения задачи Коши методом Хойна – Эйлера [39]. Последний метод позволяет сформулировать критерии для подбора оптимального шага в расчётах. Уже в тестовых случаях для жидкостей с взаимодействием Леннарда-Джонса адаптивный метод ускоряет расчёты. Авторы ожидают, что представленный метод поможет ускорить моделирование сложных систем.

### Валидация моделей с использованием экспериментальных данных

Вначале построенная модель подвергается параметризации (калибровки) на известных

экспериментальных данных. Здесь подбираются её параметры. Затем модель с подобранными и фиксированными параметрами используется для описания известных экспериментальных данных. Если модель хорошо описывает экспериментальные данные, то далее она может быть применена для предсказания новых явлений, процессов и свойств присущих моделируемой системе. Предсказания модели далее проверяются с помощью эксперимента, что позволяет оценить достоверность и точность модели. Если предсказания модели согласуются с результатами новых экспериментов, это подтверждает адекватность модели и поддерживает её применимость для описания и предсказания поведения системы.

### Примеры применения метода броуновской динамики

Далее разберем некоторые конкретные примеры применения метода БД для моделирования биополимеров.

#### Описание динамики актина

Микрофиламенты (актиновые микрофиламенты, МФ) — биополимеры, состоящие из молекул глобулярного белка актина и присутствующие в цитоплазме всех эукариотических клеток. Актиновые филаменты представляют собой нити с диаметром 7 нм. Каждый филамент является спиралью, которая состоит из двух нитей, построенных из одинаковых и одинаково ориентированных глобулярных белков. Таким образом МФ обладают полярностью с плюс и минус концами [40].

Актиновые филаменты растут путём присоединения мономеров актина к обоим концам филамента, при этом скорость полимеризации на плюс конце выше, чем на минус конце. Каждый свободный мономер актина несёт прочно связанный аденозинтрифосфат (АТФ), который вскоре после присоединения к МФ гидролизует до аденозиндифосфата (АДФ). Гидролиз АТФ актина уменьшает силу связывания мономеров и нарушает стабильность полимера актина. Гидролиз нуклеотида способствует деполимеризации, помогая клетке в разборке филаментов [42].

В работах [43, 44] БД была применена для описания роли актина в опосредованном клатрином эндоцитоза в дрожжевых клетках. Во время клатрин-опосредованного эндоцитоза плоский участок мембраны клетки деформируется по направлению к цитоплазме с образованием везикулы. Полимеризация МФ и движение моторных белков не способны развить достаточной силы для образования везикулы. В этой статье была использована модель БД,

которая продемонстрировала, что сшивание множества неполимеризующихся МФ с помощью кросс-линкеров способно значительно увеличить силы, действующие на мембрану со стороны МФ.

В статьях [45, 46, 47] использовали моделирование БД для изучения актин-белковых взаимодействий и разработки многомасштабных моделей активации сердечных миофиламентов и сокращения саркомеров. Известно, что дезоксиаденозиндифосфат (дАДФ) увеличивает силу сокращения сердца. Пауэрс и др. [45] обнаружили, что продукт гидролиза дАДФ, реструктурирует миозин. Путем моделирования связывания миозина с димером актина, они предсказали более высокие скорости ассоциации для миозина, связанного с дАДФ, чем для миозина, связанного с АДФ.

Абоелькассем и др. [47], использовали БД для исследования того, как скорость связывания тропомиозиновых и актиновых нитей зависит от их относительной ориентации. Результаты атомистического моделирования были использованы для построения модели БД активации тропомиозина во время сокращения саркомера.

В работе [48] моделировали взаимодействие кросс-линкеров и МФ. Действие кросс-линкеров заключалось в том, что они приводили к сближению МФ и формированию из них плотно сшитых пучков, обладающих высокой устойчивостью к деформации. В модели МФ были представлены одномерными стержнями, форма, положение и ориентация которых меняются со временем под действием сети динамических кросс-линкеров. Кросс-линкеры моделировались как гармонические осцилляторы, которые соединяли два МФ, и они случайно появлялись и исчезали с заданными скоростями. Модель не учитывала кросс-линкеры как индивидуально диффундирующие объекты. В этой статье пренебрегали гидродинамическими взаимодействиями между отдельными МФ. Движение МФ описывалось безынерционным уравнением Ланжевена (3). В работе изучали, как броуновское движение влияет на скорость процесса образования пучков МФ, и оценивали, как длина и концентрация МФ, а также концентрация кросс-линкеров влияют на процесс образования пучков МФ. Для этого задавался набор некоторого количества МФ со случайными координатами и ориентациями, а затем, на каждом временном шаге моделирования с определённой вероятностью возникали кросс-линкеры, которые связывали ближайшие точки МФ и сближали эти точки друг с другом. В результате этого процесса МФ собирались в параллельные пучки. В одном случае моделирования МФ не были подвержены броуновскому движению, а в другом

- МФ совершали ко всему прочему броуновское движение. Оказалось, что при добавлении в модель броуновского движения МФ в 4 раза уменьшалось характерное время образования пучков МФ, с 16 до 4 секунд. Данная работа показала важную роль броуновского движения молекул и что живые организмы активно им пользуются.

### *Описание динамики микротрубочек*

Микротрубочка (МТ) представляет собой полый цилиндр, построенный из 13 параллельных стержней, называемых протофиламентами, каждый из которых состоит из гетеродимеров тубулина. Субъединица тубулина (гетеродимер) образована двумя близкородственными глобулярными белками, называемыми  $\alpha$ -тубулином и  $\beta$ -тубулином, тесно связанными друг с другом нековалентными связями [49].

Вдоль протофиламента МТ  $\beta$ -тубулин образует связь с  $\alpha$ -тубулином в соседнем гетеродимере с помощью так называемых лонгитудальных связей. Протофиламенты расположены в МТ параллельно друг другу и соприкасаются, образуя латеральные контакты. Основные латеральные контакты - между мономерами одного типа тубулина ( $\alpha$ - $\alpha$  и  $\beta$ - $\beta$ ). Все субъединицы в каждом протофиламента в МТ направлены в одном направлении, а сами протофиламенты расположены параллельно. Следовательно, сама МТ имеет отчетливую структурную полярность:  $\alpha$ -тубулины открыты на одном конце (минус-конец) и  $\beta$ -тубулины на другом конце (плюс-конец).

МТ обладают динамической нестабильностью, что означает, что её фаза медленной полимеризации спонтанно переходит в фазу быстрой деполимеризации, обратный процесс также имеет место, причём эти переключения происходят при постоянных внешних условиях (температура, концентрация тубулина, pH среды и т.д.). Переход от фазы полимеризации к фазе деполимеризации называется катастрофой, а переход от фазы деполимеризации к фазе полимеризации называется спасением. Из экспериментально полученных *in vitro* зависимостей частоты катастроф от времени стало ясно, что вероятность перехода МТ от роста к разборке увеличивается со временем [50]. То есть более "молодые" МТ менее вероятно испытывают катастрофу, чем более "старые". Явление увеличения частоты катастроф со временем получило название "старение МТ". Молекулярные механизмы такого поведения МТ до конца не изучены.

С помощью метода БД в работе [51] была описана полимеризация, деполимеризация, механизм катастроф и старение МТ. В частности,



модель предсказывала линейную зависимость скорости роста МТ от концентрации тубулина, независимость скорости разборки МТ от концентрации тубулина и распределение времён жизни МТ до её катастрофы (старение).

В работе [11] также была описана полимеризация, деполимеризация, а также эксперименты с разбавлением тубулина, была вычислена частота колебаний протофиламента при его разных длинах, были описаны силы, развиваемые МТ, формы и длины протофиламентов на конце МТ, и неоднородность формы конца МТ. Модель показала роль барьеров, ям и формы эффективного потенциала взаимодействия между двумя тубулинами для описания различных свойств МТ. МТ моделировалась на уровне мономера тубулина. Мономеры, из которых состоит МТ, заданы в виде сфер с 4-мя точками взаимодействия, посредством которых эти сферы могут соединяться друг с другом. Для упрощения расчётов каждый протофиламент МТ мог колебаться в плоскости, вдоль которой проходят ось МТ и ось самого протофиламента. В этом случае положение мономера тубулина с номером  $i$  полностью определяется 3-мя координатами

$\{x_i, y_i, \tau_i\}$ , где  $\{x_i, y_i\}$  координаты центра

мономера и  $\tau_i$  угол его ориентации. Свободные ГТФ-димеры тубулина присоединяются к концу протофиламента МТ лонгитудально из раствора. Важно, что модель не описывает движение и гидролиз ГТФ димеров в растворе и расчёты его движения начинаются после того, как ГТФ-тубулин присоединился к концу МТ. Для простоты полагается, что присоединение нового димера происходит с равной вероятностью к каждому концевому димеру независимо от его нуклеотидного содержания. Латеральное взаимодействие между парой примыкающих мономеров описывается потенциалом, который содержит потенциальную яму и отталкивающий барьер:

$$U^{lat}(r^{lat}) = A_{lat} \left( \frac{r^{lat}}{r_0^{lat}} \right)^2 \exp \left( -\frac{r^{lat}}{r_0^{lat}} \right) - b_{lat} \exp \left( -\left( \frac{r^{lat}}{r_0^{lat}} \right)^2 \right)$$

где  $r^{lat}$  – расстояние между двумя точками латерального взаимодействия,  $A_{lat}$  – примерно двойная высота барьера,  $b_{lat}$  – глубина ямы,  $r_0^{lat}$  – ширина потенциала. В модели заложено 2 вида лонгитудальных взаимодействий для междимерного и внутридимерного взаимодействия. Лонгитудальное взаимодействие между соседними димерами описывается аналогично латеральному. Лонгитудальная связь внутри димеров неразрывна и описывается с помощью гармонического потенциала:

$$U^{intra}(r) = \frac{1}{2} \kappa r^2$$

где  $r$  – расстояние между двумя точками между мономерами внутри димера. Модель также учитывает энергию изгиба протофиламента. В модели изгиб происходит в точках лонгитудального взаимодействия. Энергия изгиба зависит от угла  $\chi$  между примыкающими мономерами в плоскости протофиламента:

$$U^{bending}(r) = \frac{B}{2} (\chi - \chi_0)^2$$

Положение мономеров тубулина в различные моменты времени описывалось безынерционным уравнением Ланжевена (3).

Работа [52] позволила показать, что свободно диффундирующий димер тубулина реже соединяется с отстающим протофиламентом МТ, чем с концом лидирующего протофиламента. Это связано с тем, что конец отстающего протофиламента окружён с двух сторон другими протофиламентами, а конец лидирующего протофиламента ничем не окружён. Структура МТ моделировалась как цилиндр, состоящий из 13 протофиламентов и шага спирали МТ из 1,5 димеров на виток. Отдельные субъединицы тубулина были смоделированы как суперэллипсоиды, полученные вращением вокруг оси ОУ в декартовых координатах кривой Ламе

$$\left| \frac{x}{a} \right|^n + \left| \frac{y}{b} \right|^n = 1$$

с параметрами  $a = 2$  нм,  $b = 4$  нм и  $n = 5$ . В результате димеры тубулина выглядели, как прямоугольные параллелепипеды, но со сглаженными углами. На торцах суперэллипсоида были помещены 3 точки лонгитудального взаимодействия с другими димерами. Минус конец тубулина, находящегося в растворе притягивался к плюс концам протофиламентов МТ. Каждая из трёх его точек взаимодействия притягивалась к соответствующей точке тубулина, находящегося на конце протофиламента МТ. Также на боковой стороне суперэллипсоида были помещены 4 точки латерального взаимодействия с другими димерами. Когда тубулин из раствора соединялся с концом протофиламента МТ, то он мог также образовать латеральные связи с димерами из соседних протофиламентов. Взаимодействия между всеми точками на суперэллипсоиде задавались с помощью гармонического потенциала

$$U(r) = \frac{1}{2} \kappa r^2 + U_0$$

где  $r$  – это расстояние между точками взаимодействия. Этот потенциал обнулялся при достижении некоторого заданного расстояния и



был различен для лонгитудальных и латеральных взаимодействий. При симуляциях присутствовала МТ и один свободный димер тубулина, движение которого описывалось безынерционным уравнением Ланжевена (3). При моделировании одной движущейся частицы можно было не учитывать гидродинамические взаимодействия, что и было сделано авторами. Положение димера тубулина описывалось 6-ю координатами, как положение абсолютно твёрдого тела.

Авторы продолжили применение БД в работе [53]. Был использован тот же подход к моделированию, что и в прошлой работе [52], но для моделирования взаимодействия тубулина только с помощью латеральных связей. В этой модели также были возможны присоединения/отсоединения только с помощью латеральных связей. Потенциалы взаимодействия между тубулинами были предварительно вычислены с помощью МД. С помощью БД была вычислена свободная энергия Гиббса для связывания посредством латерального взаимодействия при различных нуклеотидных состояниях тубулина. Также был оценён энтропийный штраф этого связывания. Как утверждают авторы такие же вычисления с помощью МД были бы более энергозатратные. Было получено, что нуклеотидное состояние слабо влияет на латеральное взаимодействие тубулинов, что согласуется со структурами тубулина, полученными в работе [54]. С помощью БД также были вычислены константы присоединения/отсоединения тубулинов, что показало, что латеральные связи слабы. Из этого следовало, что для формирования устойчивой МТ необходимы сильные лонгитудальные связи между тубулинами. Последний вывод согласовывался с результатами предыдущей работы [52].

В работе [55] было показано, что БД может быть применима для предсказания форм полимера при его заморозке. В этой работе моделировался одиночный протофиламент МТ с целью объяснить наблюдаемый градиент кривизны протофиламентов МТ [56]. В изначальной конфигурации протофиламент был прямым. Один из димеров протофиламента имел фиксированные координаты, что отражало то, что он встроен в тело МТ. После начала расчёта протофиламент изгибался в своё изогнутое равновесное состояние и одновременно уменьшалась температура с заданной скоростью. При определённых параметрах скорости заморозки и жёсткости протофиламента наблюдался градиент кривизны у замороженных протофиламентов. В общем случае БД позволяет предсказывать неравновесные формы полимеров при их достаточно быстрой заморозке.

Полноценная трёхмерная модель БД

микротрубочки была описана в работе [57]. В ней также, как и в прошлых работах удалось описать рост и разборку МТ, а также силу, развиваемую МТ при деполимеризации и спасения. Для расчётов БД использовались графические ускорители.

В исследовании [58] представлена общая модель БД моторного белка, ходящего по гибкому биополимеру, такому как МТ или МФ. С помощью БД описывается как движение биополимера, так и моторного белка по нему. В работе определяли влияние размера груза и силы торможения на эффективность моторного белка. Было обнаружено, что эффективность моторного белка снижается с увеличением размера груза. Для относительно небольшого пузырька эффективность составляет около 35 %, однако это оказалось меньше, чем это наблюдается в природе. Также были проведены симуляции случая, когда один конец биополимера был закреплён на некой стенке, по этому полимеру шагал моторный белок, которой также был закреплён. С помощью этих симуляций вычисляли силу, которую необходимо приложить к моторному белку, чтобы остановить его.

#### Описание динамики ДНК

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — макромолекула, обеспечивающая хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Основная роль ДНК в клетках — долговременное хранение информации о структуре РНК и белков.

ДНК представляет собой биополимер, мономером которого является нуклеотид. Каждый нуклеотид состоит из остатка фосфорной кислоты, присоединённого по 5'-положению к дезоксирибозе, к которой также через гликозидную связь (C—N) по 1'-положению присоединено одно из четырёх азотистых оснований (аденин, гуанин, тимин или цитозин) [42].

БД использовалась для исследования корреляции между связыванием белков самих с собой и их способностью правильно формировать двойную спираль ДНК при соединении двух сегментов ДНК [59]. В этом исследовании специальное силовое поле использовалось для воспроизведения формы ДНК при взаимодействии с белками. Из моделирования был сделан вывод, что без процесса связывания мономерных белков самих с собой было бы невозможно формирование правильной формы ДНК спирали.

Связывание ДНК с фактором фон Виллебранда, белком гемостаза, было недавно изучено с использованием БД, МД на уровне атомов и крупнозернистой МД для характеристики ключевых сайтов связывания. Важность электростатики для взаимодействия между ДНК

и фактором фон Виллебранда была показана с помощью БД путём увеличения ионной силы и наблюдением последующего ослабления связывания ДНК [60].

Динамика денатурации двухцепочечной ДНК была также исследована с использованием БД [61]. Авторы использовали крупнозернистую однонуклеотидную модель для двухцепочечной ДНК, которая учитывает структуру спирали. В работе сравнивали динамику денатурации свободной ДНК длиной 300 пар оснований с динамикой денатурации ДНК той же длины, но фиксированной с одного конца, имитируя ДНК, привязанную к субстрату. Было обнаружено, что свободная ДНК плавится быстрее, потому что прирост энтропии, связанный с денатурацией, больше. Кроме того, ДНК моделировалась в нанопорах разной ширины, чтобы изучить влияние ограниченного пространства на динамику её плавления.

БД была использована для описания растяжения и фрагментации ДНК в микрофлюидике [62]. Растяжение и последующая фрагментация ДНК могут быть вызваны при резком увеличении скорости течения раствора ДНК через микроканал при его резком и значительном сужении. Авторы ожидают, что их исследование может пролить новый свет на разработку будущих микрофлюидных чипов для фрагментации ДНК и интегрированных устройств для анализа ДНК.

В работе [63] утверждается, что броуновское движение в периодическом и ассиметричном потенциале, под действием внешних неравновесных флуктуаций, приводит к направленному движению БЧ. На основании этого, был предложен механизм броуновского храповика для направленного транспорта частиц нанометровых размеров вдоль ДНК. Его работоспособность была проверена на крупнозернистой броуновской модели одиночной длинной молекулы ДНК.

В статье [64] моделируется поведение ДНК и РНК в ситуациях, когда к ним приложено крутильное напряжение. Если представить себе, что один конец длинной цепи на подложке закреплён, а другой постоянно вращается, то такая ДНК или РНК будет перекручиваться и от это формировать петлю. Эксперименты [65, 66, 67, 68, 69] показали, что кинетика формирования таких петель на 2 порядка отличается для ДНК и РНК. Существование суперскрученных ДНК имеет физиологическую значимость, т.к. нечто похожее наблюдается в хроматине. Авторы решили промоделировать эти полимеры с помощью БД с целью объяснить эту разницу. На основе этой модели авторам удалось объяснить разницу в кинетики образования петель ДНК и РНК, и они

пришли к выводу что основная причина больших различий - в разной персистентной длине этих биополимеров, но могут быть и дополнительные причины, которые пока остаются непонятными, т.к. разница объяснена не полностью. При этом сам подход моделирования позволяет изучить процесс образования петель с большим разрешением, чем доступно в экспериментах, что очень ценно для понимания работы хроматина.

### Заключение

В этом обзоре были описаны теоретические основы метода БД с различными приближениями, а также было дано множество примеров использования моделирования БД для изучения динамики биополимеров. Из представленной информации видно, что БД успешно применяется для описания динамики различных биополимеров и их различных свойств. БД также является ценным инструментом для предоставления детальной интерпретации экспериментов на уровне движения молекул. Недавние методологические разработки, например, метод БСД и БД с адаптивным шагом, наряду с достижениями в области высокопроизводительных вычислений и экспериментальных методов, расширяют возможности применения метода БД.

Забегая вперед, мы можем увидеть множество возможностей для будущего применения метода БД. Во-первых, из-за его относительно высокой вычислительной эффективности по сравнению с другими методами моделирования, такими как МД и молекулярная квантовая механика, БД использовалась и будет использоваться для моделирования крупных молекулярных объектов, таких как биополимеры, а также других крупных биомакромолекулярных комплексов или даже целых вирусов, и можно ожидать, что её приложения будут распространяться на клеточные компартменты и целые клетки.

Метод БД уже принес много полезного, и ожидается, что в будущем он ещё даст множество новых описаний и предсказаний поведения живой материи, особенно с помощью новых, развивающихся алгоритмов, таких как БСД и адаптивная БД. БД как метод и инструмент для исследований продолжает процветать и развиваться, предоставляя ценные средства для решения широкого круга проблем в биологии, биоинженерии и биомедицине.

### Список литературы

1. Atkins PW, Friedman RS. Molecular Quantum Mechanics. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press; 2010.
2. Ганс Густав Адольф Гельман. Квантовая химия. БИНОМ. Лаборатория знаний; 2017.

3. Quesne MG, Borowski T, de Visser SP. Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Modeling of Enzymatic Processes: Caveats and Breakthroughs. *Chemistry – A European Journal* 2015;22:2562–81. <https://doi.org/10.1002/chem.201503802>.
4. Vidossich P, Magistrato A. QM/MM Molecular Dynamics Studies of Metal Binding Proteins. *Biomolecules* 2014;4:616–45. <https://doi.org/10.3390/biom4030616>.
5. van der Kamp MW, Mulholland AJ. Combined Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Methods in Computational Enzymology. *Biochemistry* 2013;52:2708–28. <https://doi.org/10.1021/bi400215w>.
6. Adcock SA, McCammon JA. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. *Chem Rev* 2006;106:1589–1615. <https://doi.org/10.1021/cr040426m>.
7. Shaw DE, Deneroff MM, Dror RO, Kuskin JS, Larson RH, Salmon JK, et al. Anton, a special-purpose machine for molecular dynamics simulation. *Commun ACM* 2008;51:91–7. <https://doi.org/10.1145/1364782.1364802>.
8. Shaw DE, Grossman JP, Bank JA, Batson B, Butts JA, Chao JC, et al. Anton 2: Raising the Bar for Performance and Programmability in a Special-Purpose Molecular Dynamics Supercomputer. *SC '14: Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*, 2014, p. 41–53. <https://doi.org/10.1109/SC.2014.9>.
9. Tozzini V. Coarse-grained models for proteins. *Current Opinion in Structural Biology* 2005;15:144–50. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.02.005>.
10. Brown R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine* 1828;4:161–73. <https://doi.org/10.1080/14786442808674769>.
11. Gudimchuk NB, Ulyanov EV, O'Toole E, Page CL, Vinogradov DS, Morgan G, et al. Mechanisms of microtubule dynamics and force generation examined with computational modeling and electron cryotomography. *Nat Commun* 2020;11:3765. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17553-2>.
12. Захаров ПН, Аржанник ВК, Ульянов ЕВ, Гудимчук НБ, Атауллаханов ФИ. Микротрубочка — динамически нестабильный биополимер со спонтанными переключениями между фазовыми состояниями. *Успехи физических наук* 2016;186:853–68.
13. Wolfram S. Statistical mechanics of cellular automata. *Rev Mod Phys* 1983;55:601–44. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.55.601>.
14. Dufort PA, Lumsden CJ. Cellular automaton model of the actin cytoskeleton. *Cell Motil Cytoskeleton* 1993;25:87–104. <https://doi.org/10.1002/cm.970250110>.
15. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen Der Physik* 1905;322:549–60. <https://doi.org/10.1002/andp.19053220806>.
16. Lemons DS, Gythiel A. Paul Langevin's 1908 paper "On the Theory of Brownian Motion" ["Sur la théorie du mouvement brownien," *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 146, 530–533 (1908)]. *American Journal of Physics* 1997;65:1079–81. <https://doi.org/10.1119/1.18725>.
17. Smoluchowski MV. Über Brownsche Molekularbewegung unter Einwirkung äußerer Kräfte und deren Zusammenhang mit der verallgemeinerten Diffusionsgleichung. *Annalen Der Physik* 1916;353:1103–12. <https://doi.org/10.1002/andp.19163532408>.
18. Интегральное исчисление, Том 1, Эйлер Л., vol. 1. Гос.изд-во технико-технической литературы; 1956.
19. Ermak DL, McCammon JA. Brownian dynamics with hydrodynamic interactions. *The Journal of Chemical Physics* 1978;69:1352–60. <https://doi.org/10.1063/1.436761>.
20. Skolnick J. Perspective: On the importance of hydrodynamic interactions in the subcellular dynamics of macromolecules. *The Journal of Chemical Physics* 2016;145:100901. <https://doi.org/10.1063/1.4962258>.
21. Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT. *Numerical Recipes in C book set: Numerical recipes in C. The art of scientific computing*. 2nd ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1992.
22. Fixman M. Implicit algorithm for Brownian dynamics of polymers. *Macromolecules* 1986;19:1195–204. <https://doi.org/10.1021/ma00158a042>.
23. Ando T, Chow E, Saad Y, Skolnick J. Krylov subspace methods for computing hydrodynamic interactions in Brownian dynamics simulations. *The Journal of Chemical Physics* 2012;137:064106. <https://doi.org/10.1063/1.4742347>.
24. Fiore AM, Balboa Usabiaga F, Donev A, Swan JW. Rapid sampling of stochastic displacements in Brownian dynamics simulations. *The Journal of Chemical Physics* 2017;146:124116. <https://doi.org/10.1063/1.4978242>.
25. Kirkwood JG. The statistical mechanical theory of irreversible processes in solutions of flexible macromolecules. *Visco-elastic behavior. Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas* 1949;68:649–60. <https://doi.org/10.1002/recl.19490680708>.
26. Oseen CW. The theory of liquid crystals. *Trans Faraday Soc* 1933;29:883–99. <https://doi.org/10.1039/TF9332900883>.
27. Rotne J, Prager S. Variational Treatment of Hydrodynamic Interaction in Polymers. *The Journal of Chemical Physics* 2003;50:4831–7. <https://doi.org/10.1063/1.1670977>.
28. Yamakawa H. Transport Properties of Polymer Chains in Dilute Solution: Hydrodynamic Interaction. *The Journal of Chemical Physics* 2003;53:436–43. <https://doi.org/10.1063/1.1673799>.



29. Schlick T. Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide: An Interdisciplinary Guide. 2nd ed. 2010 edition. New York: Springer; 2010.
30. Szymczak P, Cieplak M. Hydrodynamic effects in proteins. *J Phys: Condens Matter* 2010;23:033102. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/23/3/033102>.
31. Brady JF, Bossis G. Stokesian Dynamics. *Annual Review of Fluid Mechanics* 1988;20:111–57. <https://doi.org/10.1146/annurev.fl.20.010188.000551>.
32. Brady JF, Phillips RJ, Lester JC, Bossis G. Dynamic simulation of hydrodynamically interacting suspensions. *Journal of Fluid Mechanics* 1988;195:257–80. <https://doi.org/10.1017/S0022112088002411>.
33. Durlofsky L, Brady JF, Bossis G. Dynamic simulation of hydrodynamically interacting particles. *Journal of Fluid Mechanics* 1987;180:21–49. <https://doi.org/10.1017/S002211208700171X>.
34. Fiore AM, Swan JW. Rapid sampling of stochastic displacements in Brownian dynamics simulations with stresslet constraints. *J Chem Phys* 2018;148:044114. <https://doi.org/10.1063/1.5005887>.
35. Fiore AM, Swan JW. Fast Stokesian dynamics. *Journal of Fluid Mechanics* 2019;878:544–97. <https://doi.org/10.1017/jfm.2019.640>.
36. HOOMD-blue - Home n.d. <https://glotzerlab.engin.umich.edu/hoomd-blue/> (accessed June 15, 2023).
37. Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing. 3rd edition. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press; 2007.
38. Kloeden PE, Platen E. Numerical Solution of Stochastic Differential Equations. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12616-5>.
39. Stuart A, Humphries AR. Dynamical Systems and Numerical Analysis. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1996.
40. Lappalainen P, Kotila T, Jégou A, Romet-Lemonne G. Biochemical and mechanical regulation of actin dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:836–52. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00508-4>.
41. Sammüller F, Schmidt M. Adaptive Brownian Dynamics. *The Journal of Chemical Physics* 2021;155:134107. <https://doi.org/10.1063/5.0062396>.
42. Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M. Molecular Biology of the Cell. 7th edition. New York, NY London: Norton & Company; 2022.
43. Ma R, Berro J. Structural organization and energy storage in crosslinked actin assemblies. *PLOS Computational Biology* 2018;14:e1006150. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006150>.
44. Ma R, Berro J. Crosslinking actin networks produces compressive force. *Cytoskeleton* 2019;76:346–54. <https://doi.org/10.1002/cm.21552>.
45. Powers JD, Yuan C-C, McCabe KJ, Murray JD, Childers MC, Flint GV, et al. Cardiac myosin activation with 2-deoxy-ATP via increased electrostatic interactions with actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:11502–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905028116>.
46. McCabe KJ, Aboelkassem Y, Teitgen AE, Huber GA, McCammon JA, Regnier M, et al. Predicting the effects of dATP on cardiac contraction using multiscale modeling of the sarcomere. *Arch Biochem Biophys* 2020;695:108582. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108582>.
47. Aboelkassem Y, McCabe KJ, Huber GA, Regnier M, McCammon JA, McCulloch AD. A Stochastic Multiscale Model of Cardiac Thin Filament Activation Using Brownian-Langevin Dynamics. *Biophys J* 2019;117:2255–72. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.08.003>.
48. Maxian O, Donev A, Mogilner A. Interplay between Brownian motion and cross-linking controls bundling dynamics in actin networks. *Biophysical Journal* 2022;121:1230–45. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.02.030>.
49. Gudimchuk NB, McIntosh JR. Regulation of microtubule dynamics, mechanics and function through the growing tip. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021;22:777–95.
50. Gardner MK, Zanic M, Gell C, Bormuth V, Howard J. Depolymerizing kinesins Kip3 and MCAK shape cellular microtubule architecture by differential control of catastrophe. *Cell* 2011;147:1092–103. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.037>.
51. Zakharov P, Gudimchuk N, Voevodin V, Tikhonravov A, Ataulakhanov FI, Grishchuk EL. Molecular and Mechanical Causes of Microtubule Catastrophe and Aging. *Biophys J* 2015;109:2574–91. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.10.048>.
52. Castle BT, Odde DJ. Brownian Dynamics of Subunit Addition-Loss Kinetics and Thermodynamics in Linear Polymer Self-Assembly. *Biophysical Journal* 2013;105:2528–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.10.009>.
53. Hemmat M, Castle BT, Sachs JN, Odde DJ. Multiscale Computational Modeling of Tubulin-Tubulin Lateral Interaction. *Biophys J* 2019;117:1234–49. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.08.011>.
54. Zhang R, Alushin GM, Brown A, Nogales E. Mechanistic Origin of Microtubule Dynamic Instability and Its Modulation by EB Proteins. *Cell* 2015;162:849–59. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.012>.
55. Ulyanov EV, Vinogradov DS, McIntosh JR, Gudimchuk NB. Brownian dynamics simulation of protofilament relaxation during rapid freezing. *PLOS ONE* 2021;16:e0247022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247022>.
56. McIntosh JR, O'Toole E, Morgan G, Austin J, Ulyanov E, Ataulakhanov F, et al. Microtubules grow by the addition of bent guanosine triphosphate tubulin to the tips of curved protofilaments. *J Cell Biol* 2018;217:2691–708. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802138>.
57. Kliuchnikov E, Klyshko E, Kelly MS, Zhmurov A, Dima RI, Marx KA, et al. Microtubule assembly and disassembly dynamics model: Exploring dynamic instability and identifying features of Microtubules'



Growth, Catastrophe, Shortening, and Rescue. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2022;20:953–74. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.01.028>.

58. Luettmer-Strathmann J, Adeli Koudehi M, Paudyal N. Five-Site Model for Brownian Dynamics Simulations of a Molecular Walker in Three Dimensions. *J Phys Chem B* 2021;125:4726–33. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c02114>.
59. Joyeux M. Impact of Self-Association on the Architectural Properties of Bacterial Nucleoid Proteins. *Biophys J* 2021;120:370–8. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.12.006>.
60. Sandoval-Pérez A, Berger RML, Garaizar A, Farr SE, Brehm MA, König G, et al. DNA binds to a specific site of the adhesive blood-protein von Willebrand factor guided by electrostatic interactions. *Nucleic Acids Res* 2020;48:7333–44. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa466>.
61. Qanobi AA, Marenduzzo D, Ali I. Simulations of DNA denaturation dynamics under constrained conditions. *J Phys: Condens Matter* 2022;34:295101. <https://doi.org/10.1088/1361-648X/ac6d39>.
62. Wu S, Li C, Zheng Q, Xu L. Modelling DNA extension and fragmentation in contractive microfluidic devices: a Brownian dynamics and computational fluid dynamics approach. *Soft Matter* 2018;14:8780–91. <https://doi.org/10.1039/C8SM00863A>.
63. Oh I, Song J, Hyun HR, Lee SH, Kim JS. Brownian ratchet for directional nanoparticle transport by repetitive stretch-relaxation of DNA. *Phys Rev E* 2022;106:054117. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.106.054117>.
64. Ott K, Martini L, Lipfert J, Gerland U. Dynamics of the Buckling Transition in Double-Stranded DNA and RNA. *Biophysical Journal* 2020;118:1690–701. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.01.049>.
65. Forth S, Deufel C, Sheinin MY, Daniels B, Sethna JP, Wang MD. Abrupt Buckling Transition Observed during the Plectoneme Formation of Individual DNA Molecules. *Phys Rev Lett* 2008;100:148301. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.148301>.
66. Daniels BC, Forth S, Sheinin MY, Wang MD, Sethna JP. Discontinuities at the DNA supercoiling transition. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2009;80:040901. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.040901>.
67. Brutzer H, Luzzietti N, Klaue D, Seidel R. Energetics at the DNA Supercoiling Transition. *Biophys J* 2010;98:1267–76. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.12.4292>.
68. Lipfert J, Skinner GM, Keegstra JM, Hensgens T, Jager T, Dulin D, et al. Double-stranded RNA under force and torque: similarities to and striking differences from double-stranded DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:15408–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407197111>.
69. Walker PU, Vanderlinden W, Lipfert J. Dynamics and energy landscape of DNA plectoneme nucleation. *Phys Rev E* 2018;98:042412. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.98.042412>.