КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2026 Т. 18 № 5 С. 1329–1346
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1329-1346

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 519.8

Анализ сходимости молекулярно-динамических траекторий неструктурированных участков белков на примере С-концевых фрагментов белков α-тубулина и FtsZ

И. А. Вольхин[1,2,a], В. А. Федоров[1], Ф. С. Орехов[1], Н. Б. Гудимчук[1,3], И. Б. Коваленко[1]

[1]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Россия, 119234, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1
[2]Школа анализа данных, Яндекс,
Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, корп. 2
[3]Научно-образовательный математический центр «Северо-Западный центр математических исследований имени Софьи Ковалевской», Псковский государственный университет,
Россия, 180000, г. Псков, площадь Ленина, д. 2

E-mail: [a] ilyavolkhin2@gmail.com

Получено 26.08.2026, после доработки — 26.09.2026.
Принято к публикации 28.09.2026.

Неструктурированные белки (IDPs) и неструктурированные участки белков (IDRs) представляют собой крайне важные, но сложные для изучения традиционными способами области протеома. Метод полноатомной молекулярной динамики, широко применяемый для семплирования конфигурационных пространств белков, требует существенных вычислительных ресурсов, особенно в случае неструктурированных участков белков из-за большого числа доступных им конформаций. В данной работе мы предлагаем метод оценки времени сходимости молекулярно-динамических траекторий, основанный на вычислении интеграла перекрывания между ансамблями в пространстве главных компонент. В качестве модельных систем используются С-концевые неструктурированные участки белков цитоскелета α-тубулина и FtsZ. В то время как 3 мкс моделирования оказывается достаточно для сходимости короткого фрагмента α-тубулина, протяженный участок FtsZ демонстрирует явные признаки недостатка семплирования, что указывает на необходимость существенно больших времен моделирования или методов улучшенной выборки для получения статистически надежного конформационного ансамбля протяженных неструктурированных фрагментов белков такого типа. Предложенный нами метод можно использовать для выявления сходимости ансамблей неструктурированных участков белков, полученных методом полноатомной молекулярной динамики.

Ключевые слова: неструктурированные участки белков, молекулярная динамика, тубулин, FtsZ

Исследование неструктурированных фрагментов белка FtsZ выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-44-01015 (https://rscf.ru/project/25-44-01015/). Исследование неструктурированных фрагментов белка тубулина проводилось в рамках реализации проекта «Научно-образовательный математический центр “Северо-Западный центр математических исследований имени Софьи Ковалевской”» (соглашение № 075-02-2026-1323, 20.02.2026).

© 2026 Илья Александрович Вольхин, Владимир Андреевич Федоров, Филипп Сергеевич Орехов, Никита Борисович Гудимчук, Илья Борисович Коваленко
Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2026 VOL. 18 NO. 5 P. 1329–1346
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1329-1346

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 519.8

Convergence analysis of molecular dynamics trajectories of intrinsically disordered protein regions using the C-terminal fragments of the proteins α-tubulin and FtsZ as an example

I. A. Volkhin[1,2,a], V. A. Fedorov[1], P. S. Orekhov[1], N. B. Gudimchuk[1,3], I. B. Kovalenko[1]

[1]Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory st., Moscow, 119234, Russia
[2]Yandex School of Data Analysis,
11/2 Timur Frunze st., Moscow, Russia
[3]Scientific and Educational Mathematical Center "Sofia Kovalevskaya Northwestern Center for Mathematical Research", Pskov State University,
2 Lenin square, Pskov, 180000, Russia

E-mail: [a] ilyavolkhin2@gmail.com

Received 26.08.2026, after completion — 26.09.2026.
Accepted for publication 28.09.2026.

Intrinsically disordered proteins (IDPs) and intrinsically disordered regions (IDRs) of proteins represent extremely important yet challenging-to-study regions of the proteome. All-atom molecular dynamics, widely used for sampling the configurational space of proteins, requires substantial computational resources, especially for disordered protein regions due to the large number of accessible conformations. In this work, we propose a method for estimating the convergence time of molecular dynamics trajectories, based on calculating the overlap integral between ensembles in principal component space. Simulations of 3 μs are sufficient for convergence of a short fragment of α-tubulin but insufficient for an extended region of FtsZ, indicating the need for substantially longer simulation times or enhanced sampling methods to obtain a statistically reliable conformational ensemble for extended disordered protein fragments of this type. The method we propose can be used to determine the convergence of ensembles of intrinsically disordered protein regions obtained by all-atom molecular dynamics.

Keywords: intrinsically disordered regions (IDR), molecular dynamics, tubulin, FtsZ

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 5, pp. 1329–1346 (Russian).

Investigation of FtsZ was supported by the Russian Science Foundation, project 25-44-01015 (https://rscf.ru/project/25-44-01015/). Investigation of tubulin was done at Scientific and Educational Mathematical Center "Sofia Kovalevskaya Northwestern Center for Mathematical Research" (agreement No. 075-02-2026-1323, 20.02.2026).

© 2026 Ilya A. Volkhin, Vladimir A. Fedorov, Philipp S. Orekhov, Nikita B. Gudimchuk, Ilya B. Kovalenko
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Введение

Широко принятой в молекулярной биологии и молекулярной биофизике концепцией является парадигма «последовательность – структура – функция», согласно которой функция белка определяется его пространственной структурой, которая в свою очередь полностью определяется его аминокислотной последовательностью. Восходящая еще к термодинамической гипотезе Анфинсена [Anfinsen, 1973], согласно которой структура белка целиком «зашита» в его аминокислотной последовательности, эта идея в своем первоначальном виде в последние десятилетия подвергается все большему сомнению. Еще в начале 2000-х годов было обнаружено, что значительная часть эукариотического протеома представлена белками и участками белков, не имеющими пространственной структуры и потому недоступными изучению стандартными методами структурной биологии, такими как рентгеноструктурный анализ и криоэлектронная микроскопия [Uversky et al., 2000; Dunker et al., 2001]. Такие белки и участки белков получили название неструктурированных белков (intrinsically disordered proteins, IDPs) и неструктурированных участков белков (intrinsically disordered regions, IDRs) соответственно. На настоящий момент известно, что более половины человеческих белков имеют протяженные неструктурированные участки как минимум на одной из стадий своего функционирования [Tesei et al., 2024]. Протяженными неструктурированными участками обладают в том числе такие критически важные белки, как гистоны, играющие главную роль в компактификации ДНК и регуляции ее экспрессии [Vogler et al., 2010; Buttress et al., 2022]. Считается, что неструктурированные участки белков и неструктурированные белки вносят решающий вклад в явление разделения фаз «жидкость – жидкость» (liquid – liquid phase separation, LLPS), что критически важно для формирования внутриклеточных немембранных структур, в том числе ядрышек и ядерных спеклов [Bhat et al., 2021].

Известно, что неструктурированные участки белков важны в том числе для функционирования тубулинового скелета клетки [Chen et al., 2021]. Тубулины — семейство белков, распространенных среди представителей всех групп живых организмов от бактерий до человека [Wollweber et al., 2025]. Тубулины выполняют в клетках важнейшие функции, связанные с поддержанием формы клеток, внутриклеточным транспортом белков и везикул, клеточным делением и движением клеток. С ролью тубулинов в клеточном делении связана их роль как мишеней для лекарственных препаратов, в том числе при лечении рака [Gigant et al., 2005]. Кроме своей исключительной биологической важности тубулины интересны как объект биофизического исследования благодаря своей способности образовывать надмолекулярные структуры, демонстрирующие сложное динамическое поведение — микротрубочки [Wagstaff et al., 2023]. Микротрубочки обладают свойством динамической нестабильности, то есть каждая микротрубочка в клетке или *in vitro* либо самопроизвольно растет, либо укорачивается, причем механизм данного явления до конца не известен. Типичная эукариотическая микротрубочка состоит из димеров белков α- и β-тубулина, которые содержат С-концевые неструктурированные участки длиной до 20 аминокислотных остатков. Было показано, что удаление этих участков приводит к неконтролируемому образованию латеральных взаимодействий между молекулами тубулинов и нарушению роста микротрубочек [Schmidt-Cernohorska et al., 2019]. Кроме того, известна роль неструктурированных фрагментов тубулина во взаимодействии с белками-партнерами микротрубочек (microtubule-associated proteins, MAPs) [Bromley, Reinemann, 2026].

Бактериальные и архейные тубулиноподобные белки FtsZ — члены тубулинового суперсемейства. В отличие от эукариотических тубулинов FtsZ не образуют микротрубочек. Их функция состоит в формировании перетяжки, известной как Z-кольцо, способствующей делению прокариотической клетки [Margolin, 2005]. Интересной особенностью белков FtsZ является наличие у них протяженных (до 60–70 аминокислотных остатков) С-концевых неструктурированных

участков. Хотя функция этих участков в полной мере не известна, показана их способность формировать комплексы с белками-партнерами FtsZ, такими как ZipA и FtsA [Mosyak et al., 2000; Szwedziak et al., 2012].

В то время как накопление данных о неструктурированных участках белков свидетельствует об их исключительной важности для жизнедеятельности клетки, классические методы структурной биологии и вычислительной биофизики остаются слабо применимыми к их исследованию. Одним из наиболее распространенных методов исследования конфигурационных пространств белков является метод полноатомной молекулярной динамики (МД), основанный на решении уравнений движения для каждого атома системы в приближении классического силового поля. Известно, что большинство существующих силовых полей, параметризованных для структурированных белков, систематически искажают ансамбли неструктурированных участков белков и требуют модификации. В частности, модификацией широко используемого поля CHARMM36 является поле CHARMM36m, специально разработанное для более точного семплирования ансамблей неструктурированных участков белков [Huang et al., 2017]. В последние годы появились работы, посвященные сравнению различных силовых полей в задаче предсказания свойств ансамблей неструктурированных участков белков [Rindfleisch et al., 2025; Borthakur et al., 2025]. Выявлено, что хотя большинство силовых полей правильно описывает интегральные характеристики ансамблей, такие как радиус инерции (R_g) и межконцевое расстояние, более тонкое сравнение выявляет существенную зависимость результатов моделирования от выбора конкретного силового поля, в особенности для крупных белковых фрагментов. Небольшое число работ посвящено зависимости сходимости молекулярно-динамических траекторий неструктурированных белков от времени. В частности, в работе [Gaalswyk et al., 2023] рассматривался вопрос о необходимой продолжительности траектории для неструктурированных фрагментов: N-концевого домена интегразы ВИЧ и линкерного участка нуклеопротеина SARS-CoV-2. Авторы оценивали сходимость на основании нескольких метрик согласованности результатов: попарного расстояния между аминокислотными остатками, ковариационного перекрывания между двумя половинами траектории и среднего радиуса инерции. Однако на настоящий момент отсутствуют как общепринятый критерий сходимости молекулярно-динамических траекторий для неструктурированных белков, так и систематическое исследование зависимости необходимого времени моделирования от длины аминокислотной последовательности и физико-химических свойств белка. В связи с этим остаются открытыми как вопрос о том, какого времени моделирования достаточно в случае конкретного неструктурированного белка или фрагмента белка, так и вопрос о критериях статистической достоверности полученного молекулярно-динамического ансамбля.

В данной работе мы предлагаем простой метод оценки сходимости траекторий молекулярно-динамических расчетов, основанный на расчете интеграла перекрывания между ансамблями (S-метрики) в пространстве главных компонент, введенного в работе [Borthakur et al., 2025]. В качестве модельных систем нами были выбраны С-концевые неструктурированные участки белков α-тубулина человека и FtsZ *K. pneumoniae*. Длина белковых фрагментов существенно отличается и составляет 13 и 67 аминокислотных остатков соответственно. Оба фрагмента моделировались с использованием силового поля CHARMM36m (c36m). Дополнительно были проведены расчеты для α-тубулинового фрагмента с использованием поля AMBER99SB-disp (a99SB) [Robustelli et al., 2018], а также для мутантной формы неструктурированного полипептида, содержащей незаряженные остатки глутамина на месте отрицательно заряженных остатков глутаминовой кислоты. По результатам анализа сходимость траекторий α-тубулина выявлена для траекторий длительностью от одной микросекунды. Результат сохранялся как для дикого типа, так и для незаряженной формы, а также слабо зависел от выбора силового поля. В свою очередь, для фрагмента FtsZ молекулярно-динамические расчеты не продемонстрировали признаков сходи-

мости вплоть до максимального времени моделирования в 3 мкс. В качестве контроля, помимо анализа ансамблей в пространстве главных компонент, был проведен анализ в пространстве, полученном методом ELViM [Viegas et al., 2024]. Данные результаты можно использовать для определения времени, необходимого для моделирования неструктурированных участков белков методом полноатомной молекулярной динамики.

Методы

Системы и МД-траектории

Рассмотрены четыре системы: С-концевой участок α-тубулина человека в силовом поле CHARMM36m [Huang et al., 2017], тот же фрагмент в поле AMBER99SB-disp [Robustelli et al., 2018], незаряженный вариант фрагмента α-тубулина в поле CHARMM36m, в котором остатки глутаминовой кислоты заменены на глутамин, и С-концевой участок FtsZ из *K. pneumoniae* в поле CHARMM36m. Начальная конформация фрагмента FtsZ была построена в два этапа: крупнозернистая модель формировалась инструментом polyply [Grünewald et al., 2022] в рамках силового поля MARTINI с заданной персистентной длиной цепи, после чего конвертировалась в полноатомную с помощью программы MODELLER [Webb, Sali, 2016]. Такой подход позволил изначально задать компактный полимерный клубок с персистентной длиной, близкой к равновесному значению. Молекулярно-динамические расчеты проводились с использованием программы GROMACS [Abraham et al., 2015]. Расчеты проводились с шагом 2 фс с использованием термостата методом перемасштабирования скоростей (velocity-rescaling) и баростата Парринелло – Рамана при температуре 300 K и концентрации KCl 0,1 моль/л. Для каждой системы проведены два независимых МД-расчета продолжительностью более 3 мкс с шагом записи координат 1 нс. Первые 100 нс каждой траектории считались временем уравновешивания и в анализ не включались. Реплики каждой системы по 3 мкс каждая объединялись в единую сконкатенированную траекторию (6000 кадров, 1 кадр = 1 нс), что позволило построить общее для обеих реплик конформационное пространство и сравнивать разные части выборки в одних и тех же координатах. Визуализация моделей белков проводилась в программе PyMOL [PyMOL. . . , 2025].

Радиус инерции и межконцевое расстояние

Для каждой траектории с использованием библиотеки MDAnalysis [Michaud-Agrawal et al., 2011] рассчитывались две стандартные характеристики компактности полимерной цепи: радиус инерции (R_g) и межконцевое расстояние (R_{ee}). Радиус инерции для кадра с координатами Cα-атомов $\mathbf{r}_i$, $i = 1, \ldots, N$:

$$R_g = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{\mathrm{gc}})^2}, \quad \mathbf{r}_{\mathrm{gc}} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\mathbf{r}_i, \tag{1}$$

где $\mathbf{r}_{\mathrm{gc}}$ — геометрический центр белка в данном кадре, посчитанный по Cα-атомам. Межконцевое расстояние — расстояние между Cα-атомами первого и последнего остатков исследуемого фрагмента:

$$R_{ee} = |\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_1|\,. \tag{2}$$

Для каждой траектории приводится среднее по кадрам значение $\langle R_g \rangle$ и $\langle R_{ee} \rangle$; сопоставление этих величин между репликами одной системы дает независимую проверку сходимости — при сошедшемся ансамбле средние значения по двум репликам должны совпадать. Помимо сравнения средних значений, также было проведено сравнение непосредственно распределений радиуса инерции и межконцевого расстояния с использованием расстояния Вассерштейна, показывающего расстояние между двумя распределениями случайной величины, измеряемое в тех же

единицах измерения, что и сама величина. Расчет расстояния Вассерштейна производился с использованием библиотеки SciPy [Virtanen et al., 2020].

Также для наблюдаемых величин радиуса инерции и межконцевого расстояния с использованием функции correlate из библиотеки NumPy [Harris et al., 2020] рассчитывалась функция автокорреляции, которая затем аппроксимировалась экспонентой. Показатель экспоненты $\frac{1}{\tau}$ далее интерпретировался как обратное характерное время автокорреляции соответствующей величины.

Метод главных компонент

Для снижения размерности к сконкатенированной траектории каждой системы применялся метод главных компонент (PCA) по координатам Cα-атомов (библиотека ProDy [Bakan et al., 2011]). Для этого все траектории предварительно выравнивались на первый кадр. Перед проекцией из вектора координат каждого кадра вычиталась средняя структура, рассчитанная по всей сконкатенированной траектории; последующий анализ проводился в пространстве первых двух главных компонент (PC1, PC2).

Метод ELViM

В качестве альтернативного метода снижения размерности конфигурационного пространства использовался метод многомерной визуализации ландшафтов энергии (ELViM) [Viegas et al., 2024]. Его преимуществом относительно метода главных компонент является независимость результата от исходного выравнивания, так как метод оперирует только расстояниями между аминокислотными остатками на каждом кадре траектории. С другой стороны, размерность итогового пространства жестко задана и равняется 2. Также, в отличие от метода главных компонент, координаты ELViM-проекции не имеют непосредственного физического смысла.

S-метрика сходимости

Сходимость ансамбля оценивалась путем сравнения плотностей вероятности в пространстве PC1/PC2 для двух частей траектории. Плотности $p_1(\mathbf{x})$ и $p_2(\mathbf{x})$ оценивались методом ядерной оценки плотности (KDE) по соответствующим наборам кадров, после чего вычислялся нормированный интеграл их перекрывания — S-метрика [Borthakur et al., 2025]:

$$S = \frac{\int p_1(\mathbf{x})\, p_2(\mathbf{x})\, d\mathbf{x}}{\sqrt{\int p_1^2(\mathbf{x})\, d\mathbf{x} \cdot \int p_2^2(\mathbf{x})\, d\mathbf{x}}}. \tag{3}$$

При полном совпадении сравниваемых ансамблей $S = 1$, при отсутствии перекрывания $S = 0$. Интегрирование проводилось численно на регулярной сетке 80×80 по прямоугольной области, границы которой фиксировались по всей сконкатенированной траектории данной системы. Для каждой длины фрагмента L из ряда L = 3, 5, 10, 30, 50, 70, 100, 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 нс сравнивались участки длины L сконкатенированной траектории; рост $S(L)$ с увеличением L до значений, близких к 1, интерпретировался как признак сходимости ансамбля. Код, выполняющий анализ сходимости, можно найти по ссылке: https://github.com/MarselBrukman/Tubulin-and-FtsZ-tails.

Оценка статистической неопределенности S-метрики

Для сравнения фрагментов траектории длиной $L \leqslant 500$ каждая из двух реплик (3000 кадров) делилась на 5 непересекающихся фрагментов по 600 кадров. Для $i = 1, \ldots, 5$ сравнивались первые L кадров i-го фрагмента первой реплики и первые L кадров i-го фрагмента второй реплики, что дает 5 независимых значений S-метрики; по ним вычислялись среднее и стандартная ошибка среднего SEM = $\frac{\mathrm{SD}}{\sqrt{5}}$. Для $L > 500$ вычислялось одно число — сравнение первых

и последних L кадров всей сконкатенированной траектории, без оценки разброса. Впрочем для больших L оценку можно считать статистически более достоверной по причине большого числа точек в пределах одного фрагмента. Следует, однако, иметь в виду, что отдельные кадры внутри траектории являются скоррелированными и не представляют собой полноценную выборку.

Проверка чувствительности к выравниванию и числу главных компонент

Поскольку PCA чувствителен к выравниванию кадров траектории на референсную структуру, для фрагмента белка FtsZ дополнительно была проведена контрольная проверка: траектория была заново выровнена на структуру с иной конформацией цепи, после чего PCA и S-метрика были пересчитаны тем же способом. Также проверялась зависимость результата анализа сходимости от числа главных компонент, используемых в анализе. Для этого конформационное пространство всех белков также проецировалось на пространство, состоящее из трех главных компонент, и интеграл перекрывания считался в трехмерном пространстве.

Результаты и обсуждение

Сходимость молекулярно-динамических траекторий рассчитывалась для четырех систем: С-концевого неструктурированного фрагмента α-тубулина в поле CHARMM36m (tubA_c36m), того же участка в поле AMBER99SB-disp (tubA_a99SB), мутантного незаряженного С-концевого неструктурированного фрагмента α-тубулина в поле CHARMM36m (tubA_незаряженный_c36m) и С-концевого фрагмента белка FtsZ. Последовательность фрагмента α-тубулина имеет длину 13 аминокислотных остатков и суммарный заряд -7: SVEGEGEEEGEEY, последовательность фрагмента FtsZ имеет длину 67 аминокислотных остатка и суммарный заряд 0: MDKRPEITLVT NKQVQQPVMDRYQQHGMSPLTQEQKPAAKVVNDNTPQTAKEPDYLDIPAFLRKQAD. Последовательности и модели С-концевых фрагментов белков α-тубулина и FtsZ приведены на рис. 1.

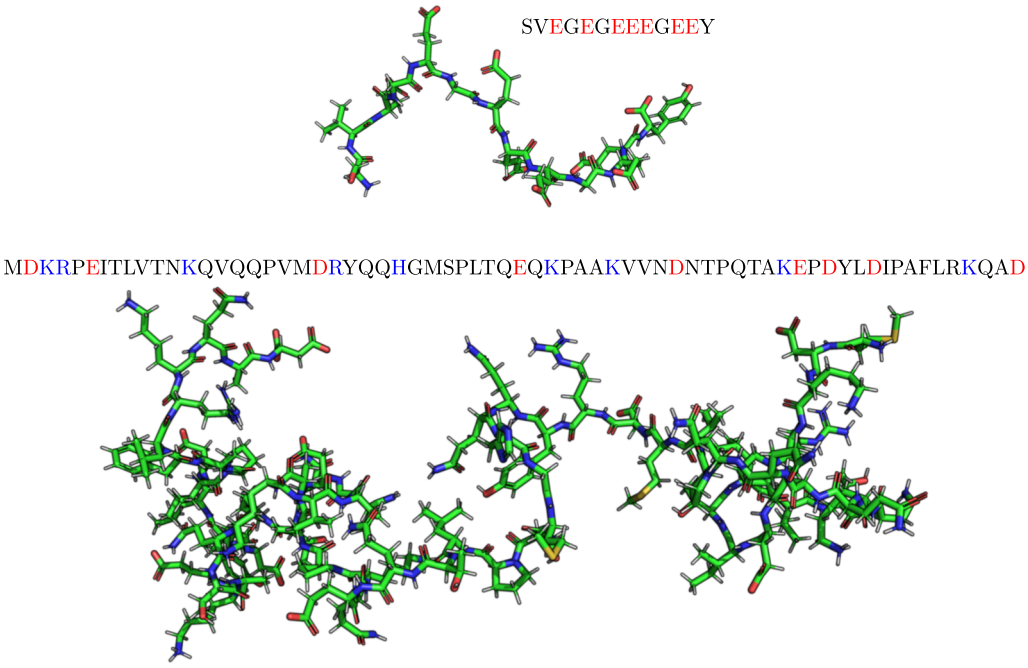


Рис. 1. Последовательности и модели С-концевых фрагментов белков α-тубулина и FtsZ, используемые в симуляциях. В последовательностях заряженные аминокислотные остатки выделены цветами: красным — отрицательно заряженные, синим — положительно заряженные

Средние по траектории значения радиуса инерции R_g и межконцевого расстояния R_{ee} для всех систем приведены в таблице 1. Для всех трех вариантов С-концевого участка α-тубулина значения $\langle R_g \rangle$ и $\langle R_{ee} \rangle$ практически совпадают между двумя репликами одной системы (различие не превышает долей Å), что в первом приближении говорит о достаточности 3 мкс траектории для сходимости ансамбля. Для С-концевого участка FtsZ, напротив, две реплики дают заметно различающиеся значения межконцевого расстояния (34,1 Å и 26,0 Å), при более близких значениях радиуса инерции (13,8 Å и 14,0 Å), что является явным признаком недостаточного семплирования для данной системы.

Таблица 1. Средние по траектории значения радиуса инерции $\langle R_g \rangle$ и межконцевого расстояния $\langle R_{ee} \rangle$, расстояние Вассерштейна-1 W_1 между распределениями этих величин для двух реплик и характерные времена автокорреляции τ. Значения для двух реплик указаны через запятую

	tubA_c36m	tubA_a99SB	tubA_незаряженный_c36m	FtsZ_c36m
$\langle R_g \rangle$, Å	9,6, 9,6	9,3, 9,2	8,7, 8,8	13,8, 14,0
$\langle R_{ee} \rangle$, Å	21,6, 21,6	20,1, 19,8	20,0, 20,2	34,1, 26,0
$W_1(R_g)$, Å	0,11	0,13	0,10	0,39
$W_1(R_{ee})$, Å	0,35	0,38	0,26	8,44
$\tau(R_g)$, нс	11, 9	11, 12	7, 5	74, 115
$\tau(R_{ee})$, нс	9, 8	8, 8	5, 4	23, 150

Поскольку совпадение средних значений еще не говорит о совпадении распределений, между распределениями радиусов инерции и межконцевых расстояний по двум репликам было рассчитано расстояние Вассерштейна (W_1), измеряемое в тех же единицах измерения, что и случайная величина, т. е. в данном случае в Å. Интуитивной интерпретацией данной метрики является среднее число Å, на которое надо сдвинуть точки одного распределения, чтобы получить другое. Видно, что для всех распределений, кроме распределения межконцевых расстояний в случае фрагмента белка FtsZ, расстояния Вассерштейна составляют доли Å, что подтверждает выводы, сделанные по средним значениям. Выводы о хорошей сходимости ансамблей, полученных для фрагментов α-тубулина, и плохой сходимости для фрагментов FtsZ также подтверждает визуальный анализ соответствующих распределений радиуса инерции и межконцевого расстояния. KDE-плотности вероятности соответствующих величин для фрагмента α-тубулина в поле CHARMM36m и фрагмента FtsZ приведены на рис. 2.

Для каждой траектории молекулярной динамики также рассчитывались функции автокорреляции по величинам радиуса инерции и межконцевого расстояния. Графики корреляционных функций для фрагментов α-тубулина и FtsZ в поле CHARMM36m приведены на рис. 3. Полученные функции аппроксимировались экспонентой, показатель экспоненты $\frac{1}{\tau}$ далее интерпретировался как обратное время автокорреляции. Времена автокорреляции τ для всех систем приведены в таблице 1. Для короткого участка α-тубулина времена автокорреляции составили несколько нс, в то время как для фрагмента FtsZ функции не затухают до нуля на всем анализируемом участке в 750 нс и оставались очень шумными. Таким образом, продолжительность траекторий молекулярной динамики в 3 мкс более чем на два порядка больше корреляционного времени для фрагментов α-тубулина, но не настолько существенно больше времени корреляции для фрагмента FtsZ. Это также косвенным образом подтверждает наш вывод о более существенном семплировании ансамбля тубулинового хвоста.

Далее для каждой системы по сконкатенированным траекториям общей продолжительностью 6 мкс проводился анализ главных компонент. Доля дисперсии, объясняемая первыми двумя главными компонентами, составила 58,0 % для tubA_c36m, 49,9 % для tubA_a99SB,

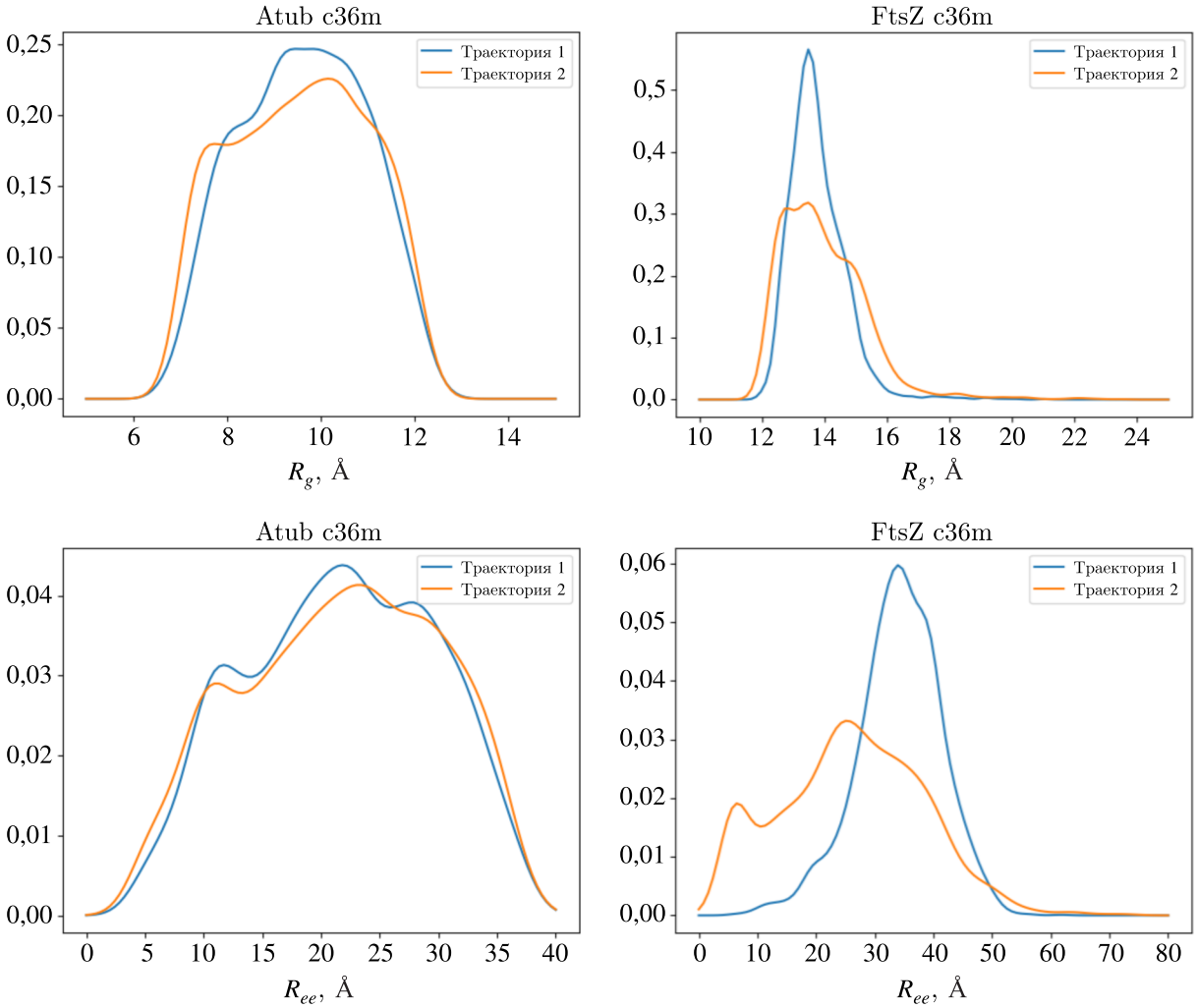


Рис. 2. KDE-плотности вероятности радиуса инерции и межконцевого расстояния для фрагментов белков α-тубулина и FtsZ по двум репликам моделирования методом молекулярной динамики продолжительностью 3 мкс каждая

55,8 % для `tubA_незаряженный_c36m` и 54,4 % для `FtsZ_c36m`, то есть пространство PC1/PC2 во всех случаях охватывает существенную часть конформационной изменчивости и пригодно для последующего анализа сходимости. На рис. 4 показаны проекции сконкатенированных траекторий всех четырех систем на пространство первых двух главных компонент с раскраской по времени. Для выяснения характера сходимости молекулярно-динамических расчетов для всех четырех систем была рассчитана зависимость интеграла перекрывания ансамблей (S-метрики) от длины участков траектории, между которыми она была рассчитана. На рис. 5 приведены кривые $S(L)$ для всех четырех систем с оценками SEM (стандартная ошибка среднего) (для $L \leqslant 500$). Для всех трех вариантов хвоста α-тубулина (`tubA_c36m`, `tubA_a99SB`, `tubA_незаряженный_c36m`) S-метрика возрастает с увеличением L и выходит на значения, близкие к 1, что означает практическую сходимость ансамбля в пределах первых 500 нс независимо от силового поля и от заряда белка. Для С-концевого участка FtsZ рост $S(L)$ выражен существенно слабее, при максимальной рассмотренной длине фрагмента (L = 3000 нс, то есть сравнение целых траекторий друг с другом) S-метрика остается заметно ниже, чем у вариантов tubA при сопоставимых L, и не превышает 0,1 для любых L. Таким образом, молекулярно-динамических траекторий продолжительностью 3 мкс предположительно достаточно для семпли-

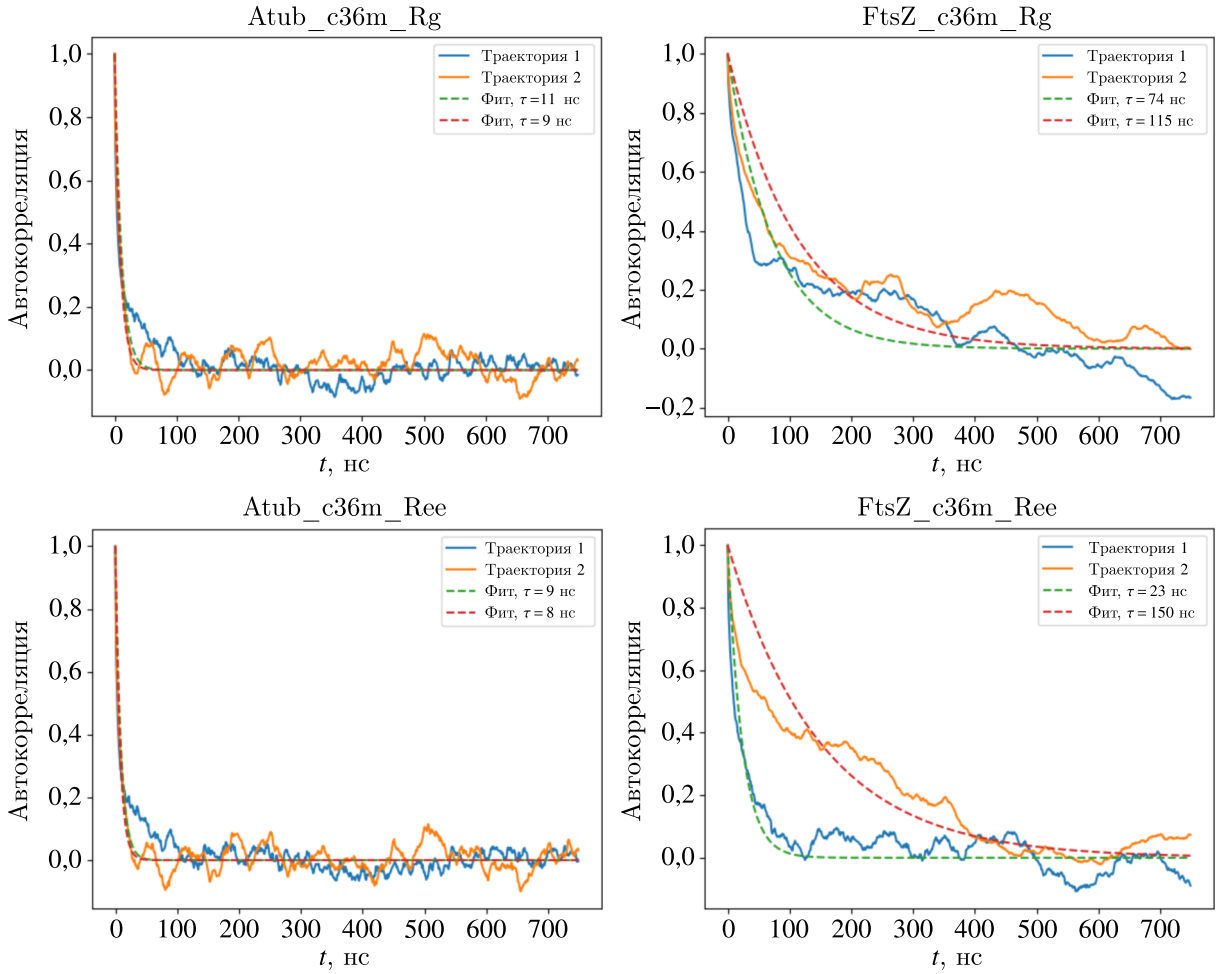


Рис. 3. Функции автокорреляции для радиуса инерции и межконцевого расстояния фрагментов белков α-тубулина и FtsZ по двум репликам моделирования методом молекулярной динамики. Функции автокорреляции аппроксимировались экспонентами для расчета времени автокорреляции τ

рования конформаций короткого фрагмента α-тубулина, но недостаточно для более длинного С-концевого фрагмента FtsZ.

Чтобы изучить зависимость результатов исследования на сходимость от референсной конформации, используемой для структурного выравнивания, был дополнительно проведен анализ фрагмента FtsZ, выровненного на другую конформацию, сильно отличавшуюся от исходной. При выравнивании траектории `FtsZ_c36m` на структуру с иной конформацией цепи доля дисперсии, объясняемая PC1/PC2, изменилась с 54,4 % до 45,4 %, то есть сама проекция на главные компоненты заметно зависит от выбора референсной структуры. Тем не менее пересчитанная кривая $S(L)$ отличается от исходной незначительно (рис. 6). Это подтверждает вывод о несходимости ансамбля FtsZ и то, что он не является артефактом конкретного выбора выравнивания, а отражает свойство самого ансамбля.

Далее, чтобы исключить зависимость результатов анализа сходимости от числа главных компонент, используемых для анализа, S-метрика была рассчитана для каждой системы в трехмерном пространстве, сформированном тремя главными компонентами. Доля дисперсии, объясняемая первыми тремя главными компонентами, составила 69,4 % для `tubA_c36m`, 62,9 % для `tubA_a99SB`, 68,1 % для `tubA_незаряженный_c36m` и 65,4 % для `FtsZ_c36m`. Зависимость S-метрики от длины участков траектории, между которыми она была рассчитана,

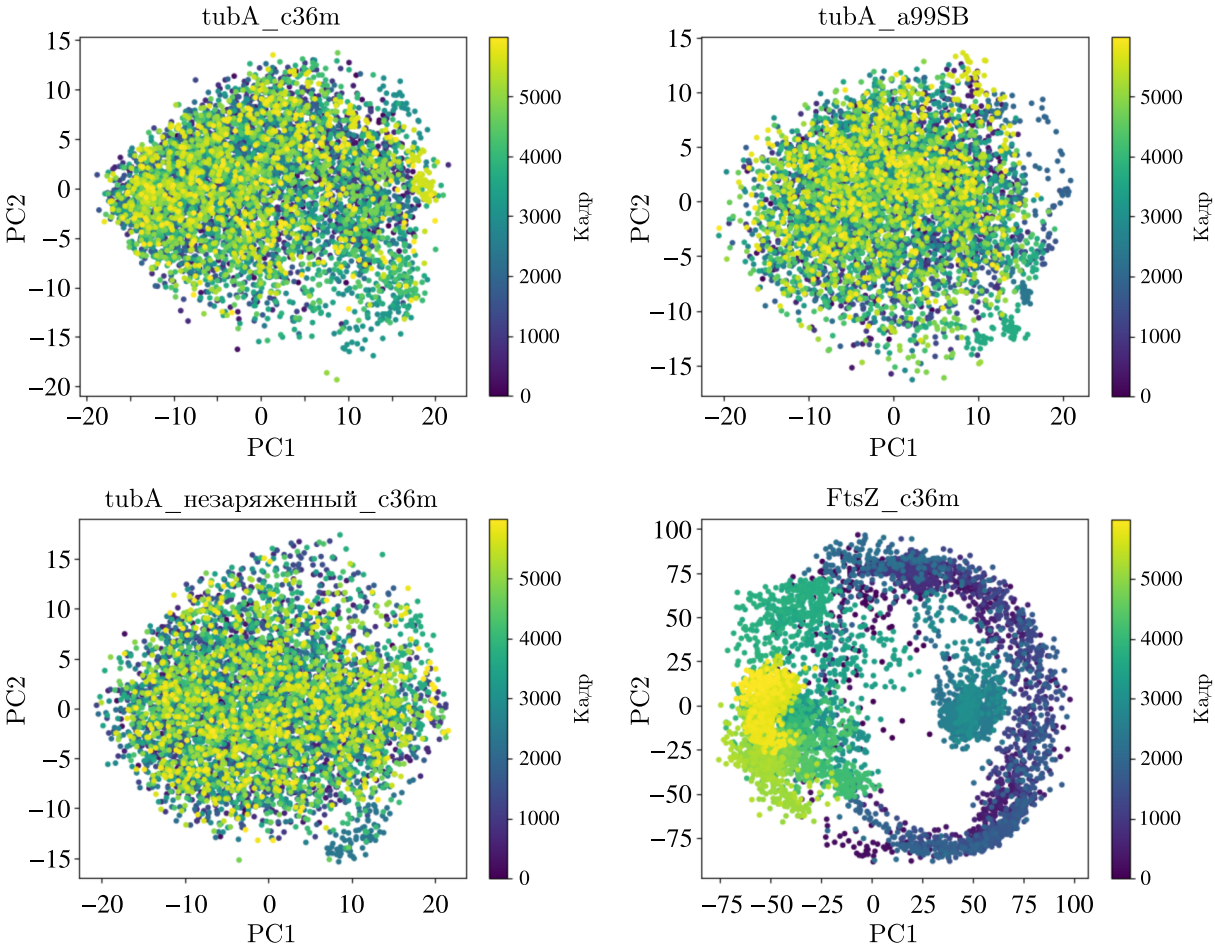


Рис. 4. Проекция сконкатенированных траекторий на пространство главных компонент PC1/PC2 для четырех систем, окраска по номеру кадра. Для вариантов фрагмента α-тубулина облака точек обеих реплик перекрываются без выраженного временного тренда; для фрагмента FtsZ ранние и поздние кадры занимают разные области пространства, что указывает на недостаточное семплирование конфигурационного пространства

для пространства трех главных компонент изображена на рис. 7. Анализ сходимости в трех измерениях показывает те же выводы, что и в двух. Более того, значения S-метрики для фрагмента FtsZ стали еще меньше. Таким образом, мы подтверждаем, что полученные нами результаты анализа сходимости устойчивы как к выбору референсной структуры для выравнивания, так и к размерности пространства главных компонент, в котором проводится анализ.

В качестве дополнительного свидетельства сходимости/несходимости ансамблей для снижения размерности конфигурационного пространства вместо метода главных компонент был использован метод многомерной визуализации ландшафтов энергии (ELViM). В отличие от метода главных компонент он опирается только на попарные расстояния между Cα-атомами, что исключает необходимость в структурном выравнивании и, как следствие, зависимость результата от референсной структуры. На рис. 8 показаны проекции ансамблей четырех моделируемых систем на плоскость методом ELViM с окраской по номеру кадра. Видно, что результаты, полученные методом ELViM, согласуются с результатами, полученными методом анализа главных компонент. Ансамбли фрагмента α-тубулина равномерно заполняют конфигурационное пространство без выраженного временного тренда, в то время как разные фрагменты траектории FtsZ занимают непересекающиеся участки на плоскости, что ярко свидетельствует о недостаточном

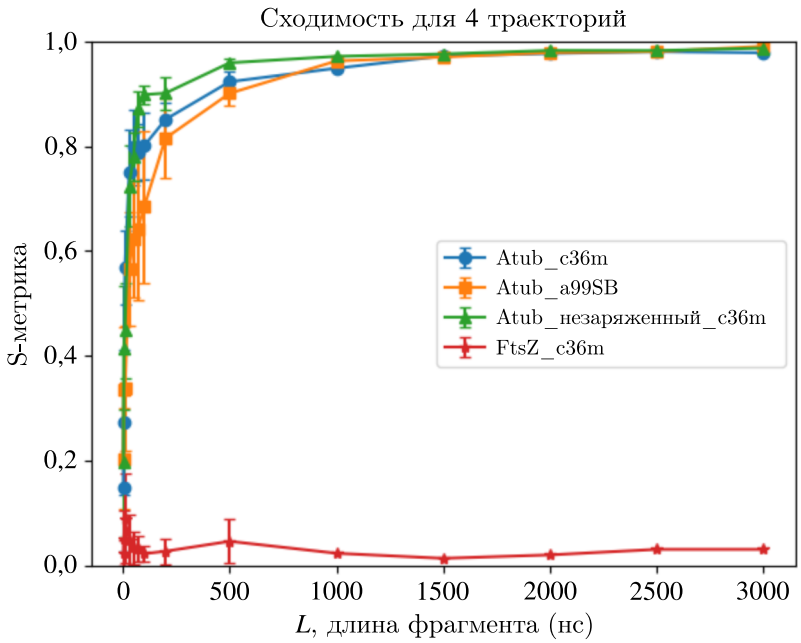


Рис. 5. Зависимость S-метрики от длины фрагмента траектории L (нс) для четырех систем: короткий фрагмент α-тубулина в трех вариантах (CHARMM36m, AMBER99SB-disp, незаряженный CHARMM36m) и фрагмент FtsZ (CHARMM36m). S-метрика рассчитывалась в пространстве PC1/PC2 главных компонент. Точки — среднее по 5 сравнениям, погрешности — SEM (для $L \leqslant 500$ нс); для $L > 500$ нс приведена единственная точка без оценки разброса

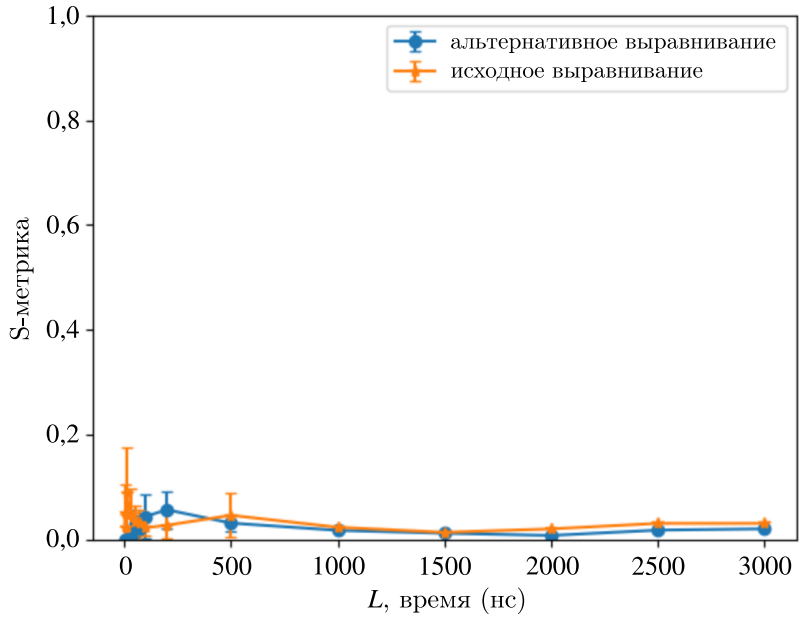


Рис. 6. Зависимость S-метрики от длины фрагмента траектории L (нс) для фрагмента FtsZ (`FtsZ_c36m`) при выравнивании траектории на альтернативную референсную структуру с иной конформацией цепи, в сравнении с исходным выравниванием

семплировании. Зависимости S-метрики от длины фрагмента L приведены на рис. 9 и согласуются с результатами, полученными методом PCA, с еще более ярким недосемплированием конформаций фрагмента FtsZ.

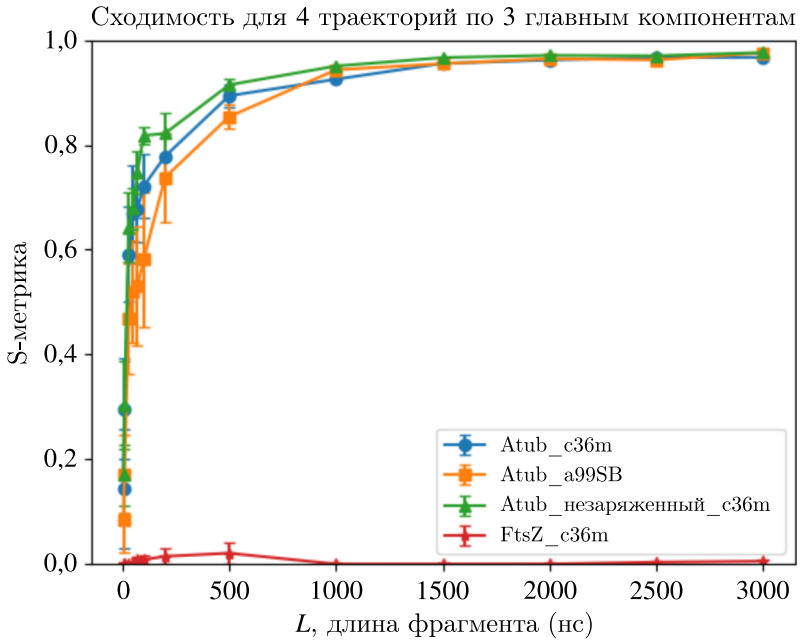


Рис. 7. Зависимость S-метрики от длины фрагмента траектории L (нс) для четырех систем: короткий фрагмент α-тубулина в трех вариантах (CHARMM36m, AMBER99SB-disp, незаряженный CHARMM36m) и фрагмент FtsZ (CHARMM36m). S-метрика рассчитывалась в пространстве PC1/PC2/PC3 главных компонент. Точки — среднее по 5 сравнениям, погрешности — SEM (для $L \leqslant 500$ нс); для $L > 500$ нс приведена единственная точка без оценки разброса

Таким образом, независимо от метода снижения размерности, референсной структуры и размерности пространства главных компонент, для фрагмента α-тубулина S-метрика выходит на уровень 0,9 при длине сравниваемых фрагментов 1 мкс. В работе [Borthakur et al., 2025], в которой S-метрика применялась для сравнения результатов полноатомной молекулярной динамики, полученных с использованием разных силовых полей, максимальные значения S-метрики, полученные после перевзвешивания траекторий на основании экспериментальных данных, составили те же 0,8–0,9. Это, а также тот факт, что после 1 мкс значения интеграла перекрывания для α-тубулина выходят на плато, позволяют нам считать значения S-метрики больше 0,9 показателем сходимости соответствующих ансамблей. Впрочем, стоит обратить внимание на то, что, хотя низкие значения S-метрики, полученные для фрагмента FtsZ, можно однозначно интерпретировать как доказательство недостаточного семплирования ансамбля, сделать однозначный вывод о полной сходимости более короткого фрагмента более сложно. Чтобы избежать ложноположительного вывода о достаточности нескольких мкс для моделирования хвоста α-тубулина, нами был проведен анализ распределений радиуса инерции и межконцевого расстояния для всех 3 мкс траектории, а также рассчитаны времена автокорреляции для всех моделируемых систем. Ничто из полученных данных не противоречит общему выводу о хорошем семплировании ансамбля α-тубулина.

Следует обратить внимание, что под сходимостью молекулярно-динамической траектории в данной работе мы понимаем именно согласованность результатов ансамблей, полученных по двум независимым симуляциям. В свою очередь такая самосогласованность сама по себе не говорит о физической достоверности результатов молекулярной динамики. Делать выводы о корректности ансамбля нужно по экспериментальным данным, которые для моделируемых систем на данный момент отсутствуют. Еще одним ограничением данной работы является наличие всего двух молекулярно-динамических траекторий для каждой системы, стартующих из одной и той

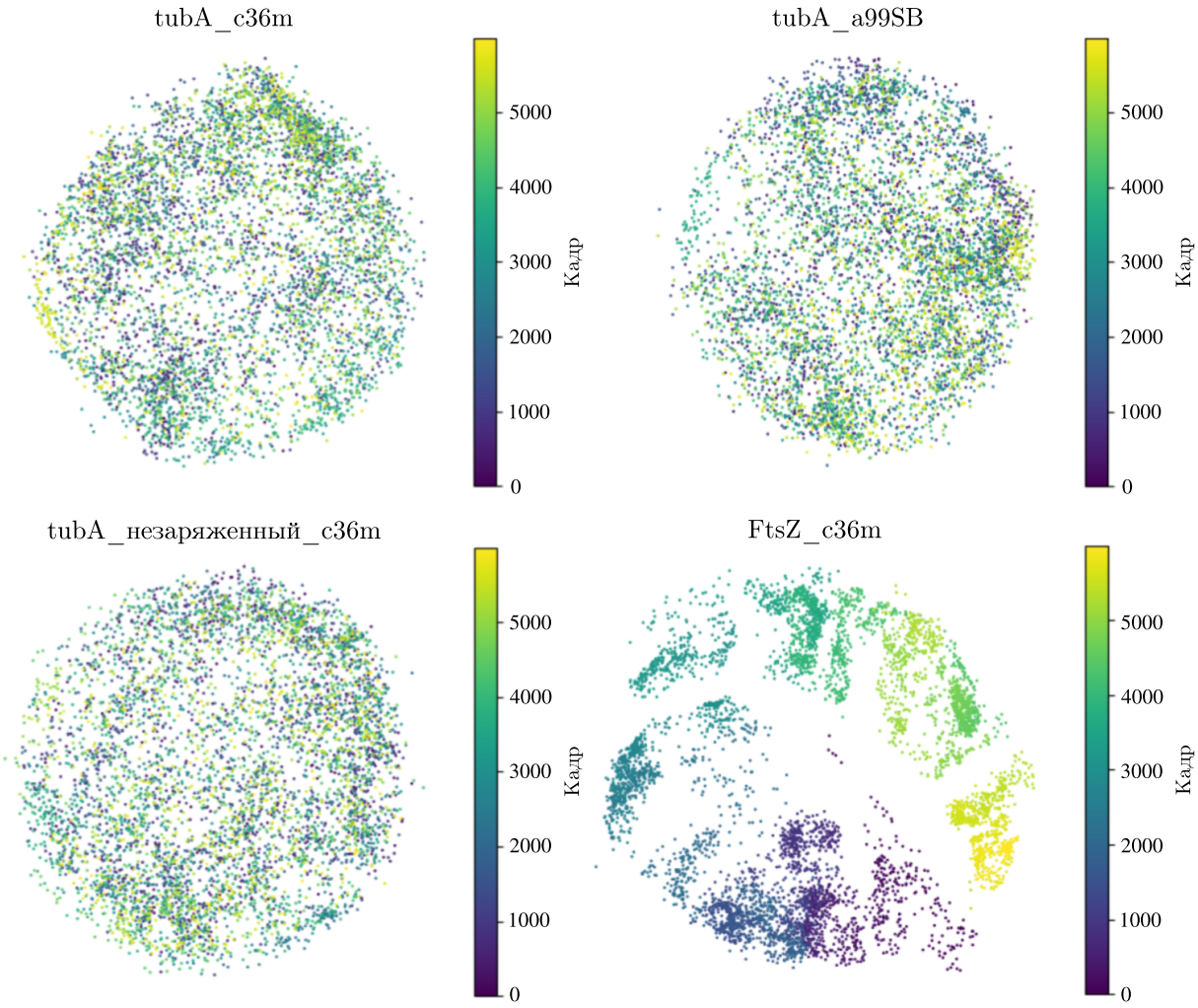


Рис. 8. Проекция сконкатенированных траекторий на двумерное пространство методом ELViM для четырех систем, окраска по номеру кадра. Для вариантов фрагмента α-тубулина облака точек обеих реплик перекрываются без выраженного временного тренда; для фрагмента FtsZ ранние и поздние кадры занимают разные области пространства, что указывает на недостаточное семплирование конфигурационного пространства, аналогично результату, полученному методом анализа главных компонент

же начальной конформации. Таким образом, мы не можем исключить наличие недосемплированных областей конфигурационного пространства, не попавших в наши симуляции.

Таким образом, мы не выявили признаков недостаточного семплирования короткого фрагмента α-тубулина в пределах времени моделирования трех микросекунд независимо от силового поля (CHARMM36m, AMBER99SB-disp) и от заряда боковых цепей (дикий тип / незаряженный вариант), что подтверждается как S-метрикой, так и совпадением средних значений и распределений радиуса инерции и межконцевого расстояния между независимыми траекториями. Существенно более протяженный хвост FtsZ при той же суммарной длительности моделирования не достигает сравнимого уровня сходимости ни по S-метрике, ни по совпадению межконцевого расстояния между траекториями, и данные результаты сохраняются независимо от выбора метода снижения размерности конфигурационного пространства: метода главных компонент или ELViM-проекции. Эти результаты указывают на необходимость существенно больших времен моделирования в случае фрагмента FtsZ или методов улучшенной выборки (enhanced sampling) для получения статистически надежного конформационного ансамбля протяженных IDR такого

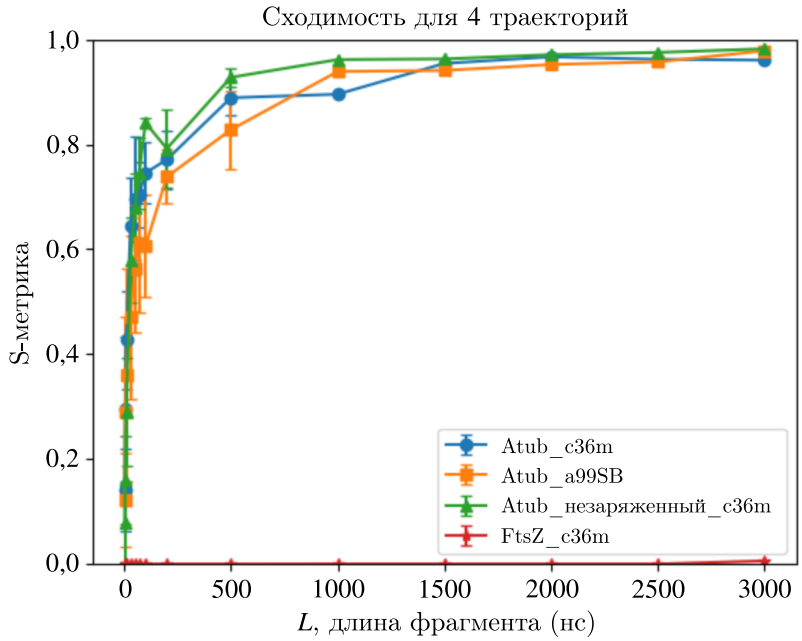


Рис. 9. Зависимость S-метрики от длины фрагмента траектории L (нс) для четырех систем: короткий фрагмент α-тубулина в трех вариантах (CHARMM36m, AMBER99SB-disp, незаряженный CHARMM36m) и фрагмент FtsZ (CHARMM36m). S-метрика рассчитывалась в двумерном пространстве, полученном методом ELViM. Точки — среднее по 5 сравнениям, погрешности — SEM (для $L \leqslant 500$ нс); для $L > 500$ нс приведена единственная точка без оценки разброса

типа. Отметим, что применение крупнозернистых (coarse-grained) силовых полей, разработанных специально для моделирования неструктурированных участков белков, в настоящее время активно развивается. Использование этого подхода ускоряет семплирование конфигурационного пространства как по чисто вычислительным причинам (меньшее число атомов в системе), так и по причине сглаживания поверхности свободной энергии [Kmiecik et al., 2016]. Тем не менее при использовании крупнозернистого силового поля мы жертвуем атомистической детализацией системы. В свою очередь, такие методы улучшенной выборки, как обмен репликами (replica-exchange molecular dynamics) и метадинамика, специально направлены на преодоление потенциальных барьеров в системе и выход из метастабильных ловушек и могут быть использованы для улучшения семплирования ансамблей соответствующих систем. Отметим также, что на настоящий момент предложены методы перевзвешивания (reweighting) конформационных ансамблей неструктурированных белков на основании экспериментальных данных, таких как малоугловое рентгеновское рассеяние (МУРР), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и др. [Rangan et al., 2018; Borthakur et al., 2025].

Заключение

В данной работе мы используем интеграл перекрывания KDE-плотностей конформационных ансамблей неструктурированных белков в пространстве сниженной размерности, введенный в работе [Borthakur et al., 2025] для сравнения результатов полноатомной молекулярной динамики, полученных с использованием различных молекулярно-силовых полей. Мы применяем его в качестве критерия временной сходимости молекулярно-динамических траекторий неструктурированных белков и неструктурированных участков белков. Такой подход позволил нам количественно сопоставить сходимость МД-ансамблей неструктурированных С-концевых участков белков разной длины: 13 и 67 аминокислотных остатков. Оказалось, что в случае короткого

фрагмента α-тубулина для получения статистически надежного конформационного ансамбля достаточно 3 мкс моделирования методом полноатомной молекулярной динамики, в то время как ансамбль протяженного фрагмента FtsZ не достигает даже близкого уровня сходимости. Данный результат подчеркивает проблему недосемплированности молекулярно-динамических траекторий в случае полноатомных моделей неструктурированных белков / фрагментов белков. Представленный нами подход к анализу сходимости молекулярно-динамических траекторий может быть использован для оценки необходимого времени моделирования других неструктурированных белков и белковых фрагментов, что является критически важным для получения статистически достоверного результата в ходе молекулярно-динамического моделирования.

Проблема недосемплирования конформационного пространства остро стоит в молекулярном моделировании в связи с ресурсозатратностью методов полноатомной молекулярной динамики. Особенно острой эта проблема стала из-за обнаружения значимости неструктурированных белков и неструктурированных фрагментов белков, которые обладают огромным числом доступных конформаций, что зачастую делает их фактически недоступными для изучения методами классического молекулярного моделирования. Использование методов оценки времени моделирования, необходимого для получения статистически достоверного ансамбля, позволит, в свою очередь, оценить ресурсы, необходимые для моделирования неструктурированнго фрагмента заданной длины и, как следствие, выбрать правильную стратегию семплирования конфигурационного пространства.

В свою очередь, корректное семплирование конформаций белков методом молекулярной динамики играет существенную роль как в молекулярной биологии и биофизике, так и в практических вопросах, связанных с созданием новых препаратов: лекарств и антибиотиков. Неструктурированные участки тубулинов, в частности, могут представлять интерес с точки зрения противораковой терапии. Неструктурированный фрагмент FtsZ, необходимый для взаимодействия с белками-партнерами, может быть потенциальной мишенью для антибиотиков. В общем случае получение статистически достоверных ансамблей конформаций неструктурированных участков белков необходимо для понимания их роли в белок-белковом взаимодействии, разделении фаз, взаимодейтсвии белков с нуклеиновыми кислотами и низкомолекулярными соединениями.

Список литературы (References)

Abraham M. J., Murtola T., Schulz R., Páll S., Smith J. C., Hess B., Lindahl E. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers // SoftwareX. — 2015. — Vol. 1–2. — P. 19–25.

Anfinsen C. B. Principles that govern the folding of protein chains // Science. — 1973. — Vol. 181, No. 4096. — P. 223–230.

Bakan A., Meireles L. M., Bahar I. ProDy: Protein dynamics inferred from theory and experiments // Bioinformatics. — 2011. — Vol. 27., No. 11. — P. 1575–1577.

Bhat P., Honson D., Guttman M. Nuclear compartmentalization as a mechanism of quantitative control of gene expression // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2021. — Vol. 22, No. 10. — P. 653–670.

Borthakur K., Sisk T. R., Panei F. P., Bonomi M., Robustelli P. Determining accurate conformational ensembles of intrinsically disordered proteins at atomic resolution // Nature Communications. — 2025. — Vol. 16. — P. 9036.

Bromley A. C., Reinemann D. N. Computational perspectives on tubulin E-hook structure and mechanisms // Biophysical Reports. — 2026. — Vol. 6, No. 1. — P. 100249.

Buttress T., He S., Wang L., Zhou S., Saalbach G., Vickers M., Li G., Li P., Feng X. Histone H2B.8 compacts flowering plant sperm through chromatin phase separation // Nature. — 2022. — Vol. 611, No. 7936. — P. 614–622.

Chen J., Kholina E., Szyk A., Fedorov V. A., Kovalenko I., Gudimchuk N., Roll-Mecak A. α-tubulin tail modifications regulate microtubule stability through selective effector recruitment, not changes in intrinsic polymer dynamics // Developmental Cell. — 2021. — Vol. 56, No. 14. — P. 2016–2028.

Dunker A. K., Lawson J. D., Brown C. J., Williams R. M., Romero P., Oh J. S., Oldfield C. J., Campen A. M., Ratliff C. M., Hipps K. W., Ausio J., Nissen M. S., Reeves R., Kang C., Kissinger C. R., Bailey R. W., Griswold M. D., Chiu W., Garner E. C., Obradovic Z. Intrinsically disordered protein // Journal of Molecular Graphics and Modelling. — 2001. — Vol. 19, No. 1. — P. 26–59.

Gaalswyk K., Haider A., Ghosh K. Critical assessment of self-consistency checks in the all-atom molecular dynamics simulation of intrinsically disordered proteins // Journal of Chemical Theory and Computation. — 2023. — Vol. 19, No. 10. — P. 2973–2984.

Gigant B., Wang C., Ravelli R. B. G., Roussi F., Steinmetz M. O., Curmi P. A., Sobel A., Knossow M. Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine // Nature. — 2005. — Vol. 435, No. 7041. — P. 519–522.

Grünewald F., Alessandri R., Kroon P. C., Monticelli L., Souza P. C. T., Marrink S. J. Polyply; a python suite for facilitating simulations of macromolecules and nanomaterials // Nature Communications. — 2022. — Vol. 13. — P. 68.

Harris C. R., Millman K. J., van der Walt S. J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N. J., Kern R., Picus M., Hoyer S., van Kerkwijk M. H., Brett M., Haldane A., Fernández del Río J., Wiebe M., Peterson P., Gérard-Marchant P., Sheppard K., Reddy T., Weckesser W., Abbasi H., Gohlke C., Oliphant T. E. Array programming with NumPy // Nature. — 2020. — Vol. 585. — P. 357–362.

Huang J., Rauscher S., Nawrocki G., Ran T., Feig M., de Groot B. L., Grubmüller H., MacKerell A. D. CHARMM36m: an improved force field for folded and intrinsically disordered proteins // Nature Methods. — 2017. — Vol. 14., No. 1 — P. 71–73.

Kmiecik S., Gront D., Kolinski M., Wieteska L., Dawid A. E., Kolinski A. Coarse-grained protein models and their applications // Chemical Reviews. — 2016. — Vol. 116, No. 14. — P. 7898–7936.

Margolin W. FtsZ and the division of prokaryotic cells and organelles // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2005. — Vol. 6, No. 11. — P. 862–871.

Michaud-Agrawal N., Denning E. J., Woolf T. B., Beckstein O. MDAnalysis: A toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations // Journal of Computational Chemistry. — 2011. — Vol. 32, No. 10. — P. 2319–2327.

Mosyak L., Zhang Y., Glasfeld E., Haney S., Stahl M., Seehra J., Somers W. S. The bacterial cell-division protein ZipA and its interaction with an FtsZ fragment revealed by X-ray crystallography // The EMBO Journal. — 2000. — Vol. 19, No. 13. — P. 3179–3191.

Rangan R., Bonomi M., Heller G. T., Cesari A., Bussi G., Vendruscolo M. Determination of structural ensembles of proteins: restraining vs reweighting // Journal of Chemical Theory and Computation. — 2018. — Vol. 14, No. 12. — P. 6632–6641.

Rindfleisch T., Nencini R., Ollila O. H. S., Walther D., Miettinen M. S., Thalhammer A. Molecular dynamics of the intrinsically disordered protein COR15A — A force field validation on structure and dynamics // Journal of Chemical Theory and Computation. — 2025. — Vol. 21, No. 18. — P. 9147–9163.

Robustelli P., Piana S., Shaw D. E. Developing a molecular dynamics force field for both folded and disordered protein states // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2018. — Vol. 115, No. 21. — P. E4758–E4766.

Schmidt-Cernohorska M., Zhernov I., Steib E., Le Guennec M., Achek R., Borgers S., Demurtas D., Mouawad L., Lansky Z., Hamel V., Guichard P. Flagellar microtubule doublet assembly in vitro reveals a regulatory role of tubulin C-terminal tails // Science. — 2019. — Vol. 363, No. 6424. — P. 285–288.

Szwedziak P., Wang Q., Freund S. M. V., Löwe J. FtsA forms actin-like protofilaments // The EMBO Journal. — 2012. — Vol. 31, No. 10. — P. 2249–2260.

Tesei G., Trolle A. I., Jonsson N., Betz J., Knudsen F. E., Pesce F., Johansson K. E., Lindorff-Larsen K. Conformational ensembles of the human intrinsically disordered proteome // Nature. — 2024. — Vol. 626, No. 8000. — P. 897–904.

The PyMOL molecular graphics system, Version 3.1.6.1. — [Electronic resource]. — Schrödinger, LLC, 2025. — https://www.pymol.org/ (accessed: 26.08.2026).

Uversky V. N., Gillespie J. R., Fink A. L. Why are “natively unfolded” proteins unstructured under physiologic conditions? // Proteins: Structure, Function, and Genetics. — 2000. — Vol. 41, No. 3. — P. 415–427.

Viegas R. G., Martins I. B. S., Sanches M. N., Oliveira Junior A. B., de Camargo J. B., Paulovich F. V., Leite V. B. P. ELViM: Exploring biomolecular energy landscapes through multidimensional visualization // Journal of Chemical Information and Modeling. — 2024. — Vol. 64, No. 8. — P. 3443–3450.

Virtanen P., Gommers R., Oliphant T. E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J., van der Walt S. J., Brett M., Wilson J., Millman K. J., Mayorov N., Nelson A. R. J., Jones E., Kern R., Larson E., Carey C. J., Polat İ., Feng Y., Moore E. W., VanderPlas J., Laxalde D., Perktold J., Cimrman R., Henriksen I., Quintero E. A., Harris C. R., Archibald A. M., Ribeiro A. H., Pedregosa F., van Mulbregt P. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python // Nature Methods. — 2020. — Vol. 17, No. 3. — P. 261–272.

Vogler C., Huber C., Waldmann T., Ettig R., Braun L., Izzo A., Daujat S., Chassignet I., Lopez-Contreras A. J., Fernandez-Capetillo O., Dundr M., Rippe K., Längst G., Schneider R. Histone H2A C-terminus regulates chromatin dynamics, remodeling, and histone H1 binding // PLoS Genetics. — 2010. — Vol. 6, No. 12. — P. e1001234.

Wagstaff J. M., Planelles-Herrero V. J., Sharov G., Alnami A., Kozielski F., Derivery E., Löwe J. Diverse cytomotive actins and tubulins share a polymerization switch mechanism conferring robust dynamics // Science Advances. — 2023. — Vol. 9, No. 13. — P. eadf3021.

Webb B., Sali A. Comparative protein structure modeling using MODELLER // Current Protocols in Bioinformatics. — 2016. — Vol. 54. — P. 5.6.1–5.6.37.

Wollweber F., Xu J., Ponce-Toledo R. I., Marxer F., Rodrigues-Oliveira T., Pössnecker A., Luo Z.-H., Malit J. J. L., Kokhanovska A., Wieczorek M., Schleper C., Pilhofer M. Microtubules in Asgard archaea // Cell. — 2025. — Vol. 188, No. 9. — P. 2451–2464.