

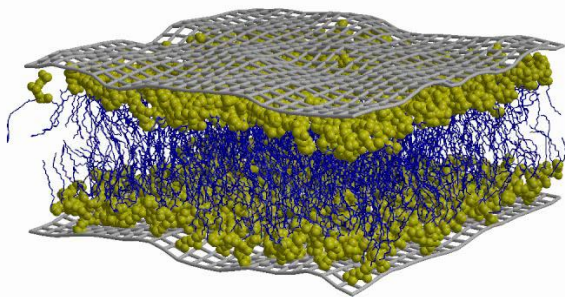


Сучасні комп'ютерні методи дослідження нанорозмірних та біологічних систем

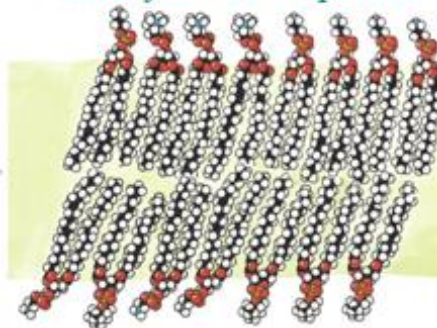


Лекція № 7

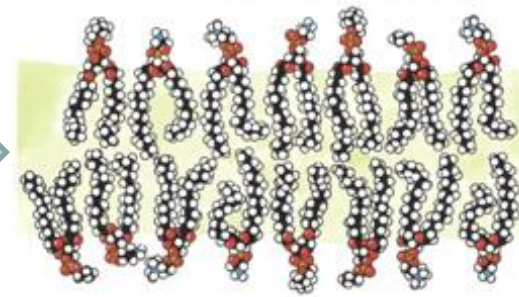
Методи параметризації силового поля ліпідів та ліпідної мембрани. Валідація МД моделі ліпідної мембрани



ниже фазового переходу



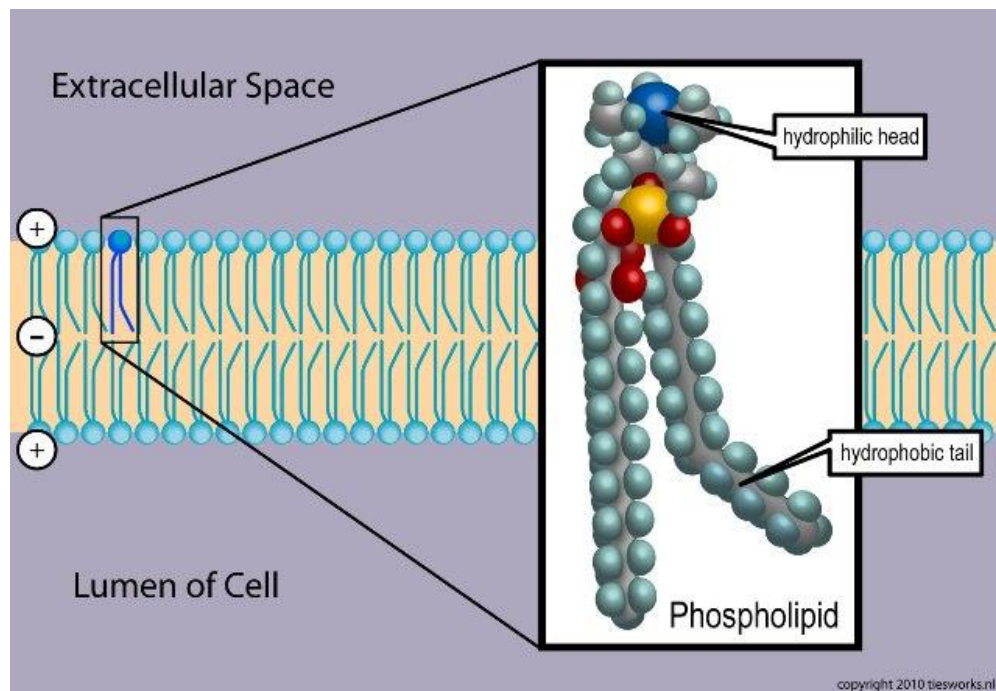
вище фазового переходу



План Лекції № 7

- Параметризація силового поля мембрани**
- Порівняння з експериментом та валідація МД моделі**
- Приклади МД моделювання ліпідної мембрани**
- Фазові стани та фазові переходи у ліпідній мембрані**
- Сучасна динамічна модель будови мембрани**

Параметризация силового поля отдельного липида



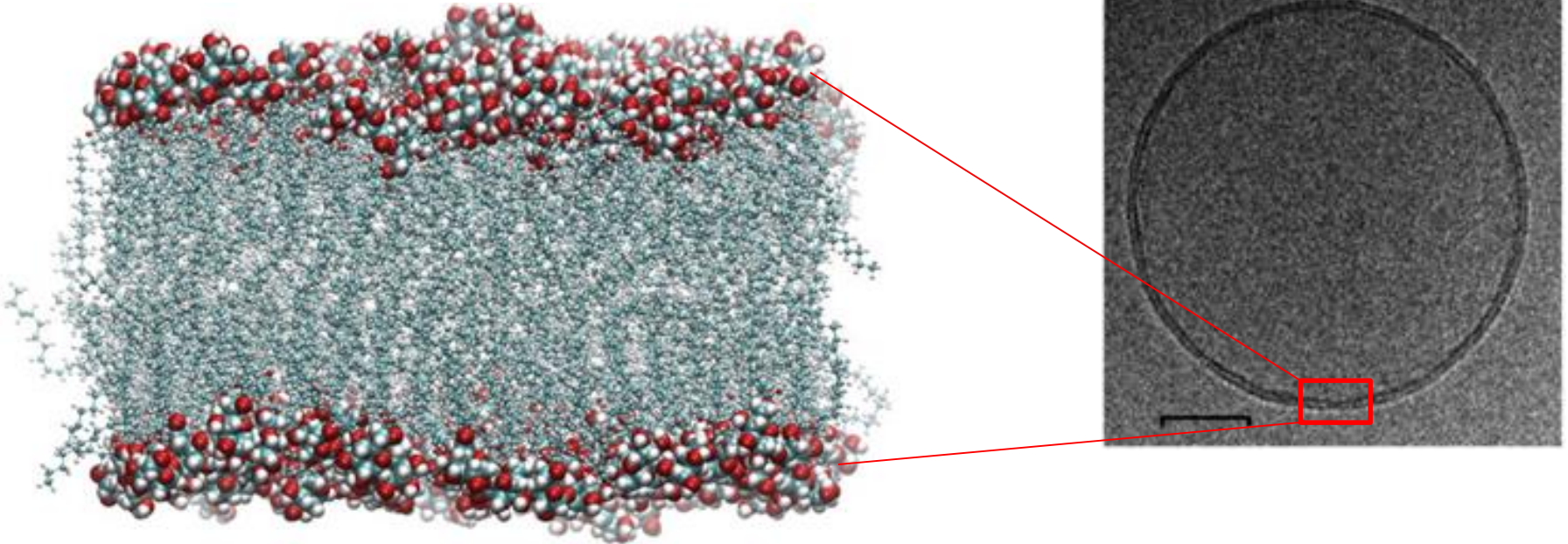
Силовое поле липида также можно получить из высокоточных расчётов *ab initio* или DFT. Полученные значения силовых констант итерационно оптимизируют по уравнениям силового поля.

Методы параметризации силового поля липида

- | | |
|--|---|
| 1) связи , K_b , b_0 | ИК-спектроскопия, <i>ab initio</i> , DFT |
| 2) углы K_θ , θ_0 | ИК-спектроскопия, <i>ab initio</i> , DFT |
| 3) торсионные углы K_ϕ , δ | ИК-спектроскопия, ЯМР, <i>ab initio</i> , DFT |
| 4) Частичные заряды q_i | термодинамика, <i>ab initio</i> , DFT |
| 5) Параметры WdV A_{ij} , C_{ij} | термодинамика, <i>ab initio</i> , DFT |

Толщина мембраны

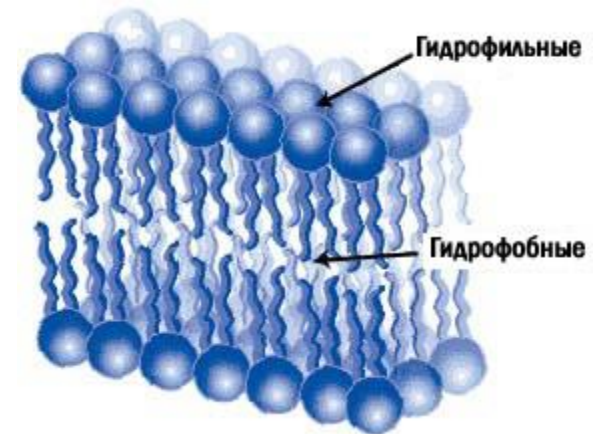
4



МД модель липидной мембраны должна воспроизводить экспериментальную толщину мембраны

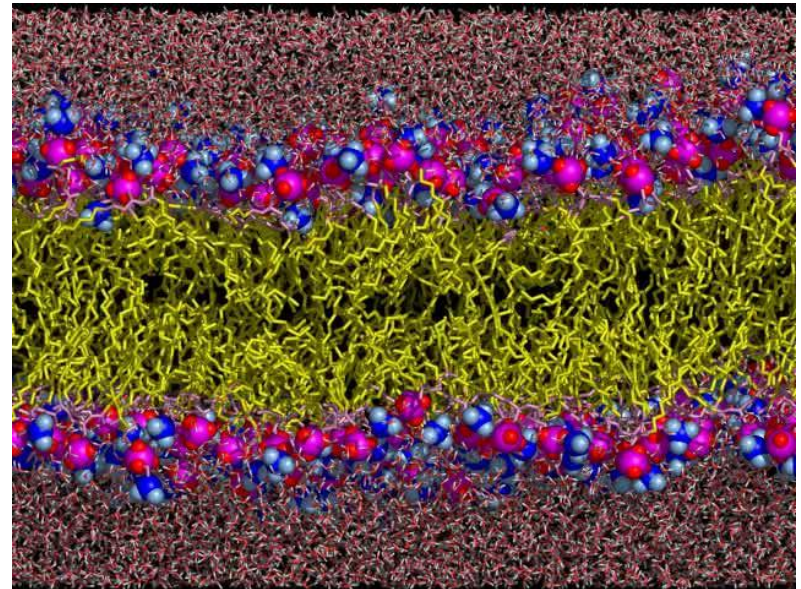
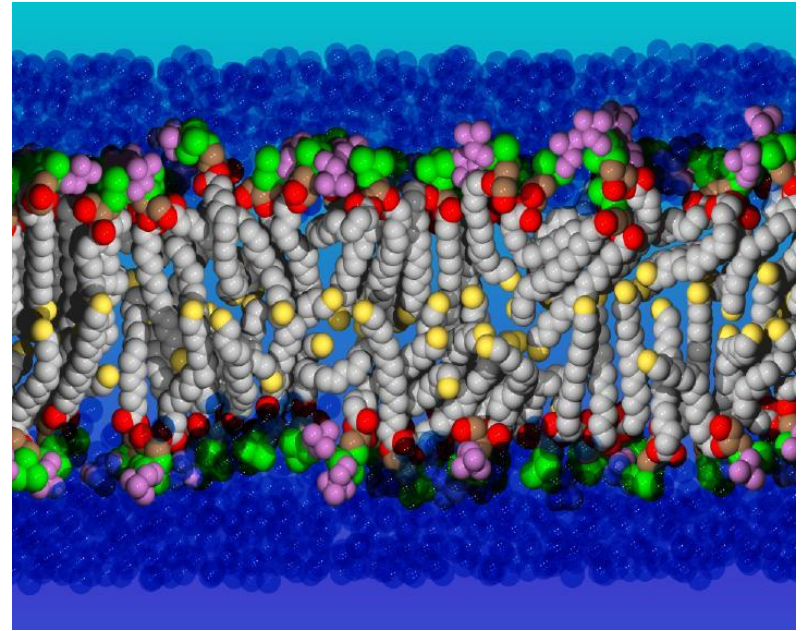
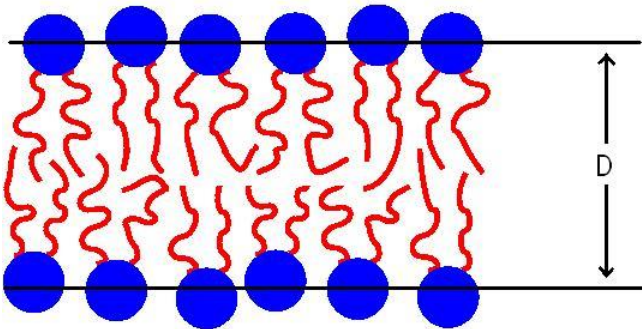
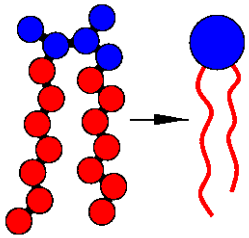
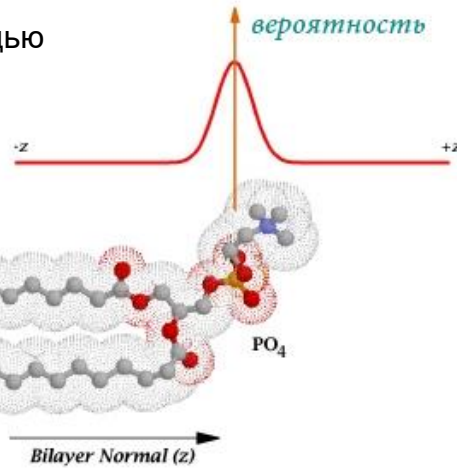
Толщина мембраны

- **Толщина мембран** составляет около **7 нм.**
- **Гидрофильные головы** фосфолипидных молекул обращены наружу — в сторону водного содержимого клетки и в сторону наружной водной среды.
- **Гидрофобные хвосты** обращены внутрь — они образуют гидрофобную внутреннюю часть бислоя.

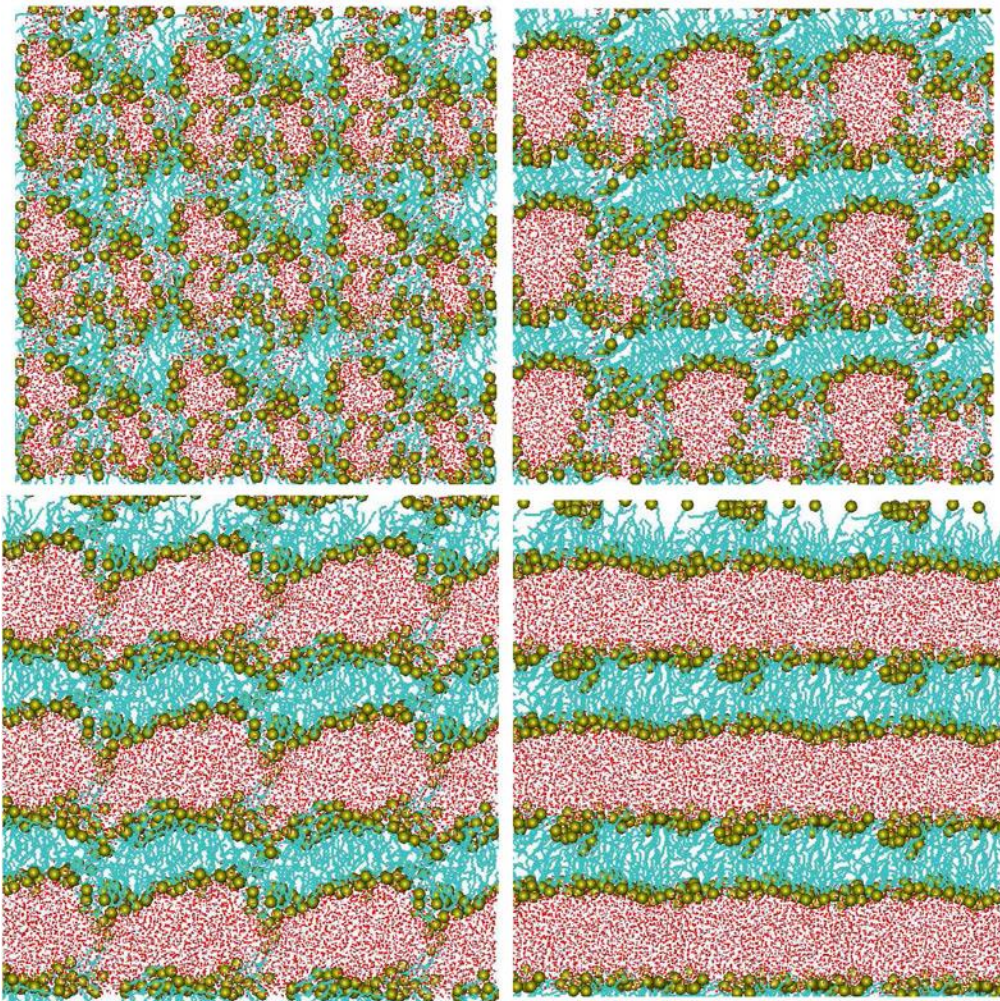


Толщина мембраны

Среднее положение тяжелых атомов можно определить экспериментально с помощью методов нейтронной дифракции и кристаллографии



Самоорганизация липидных систем в растворе



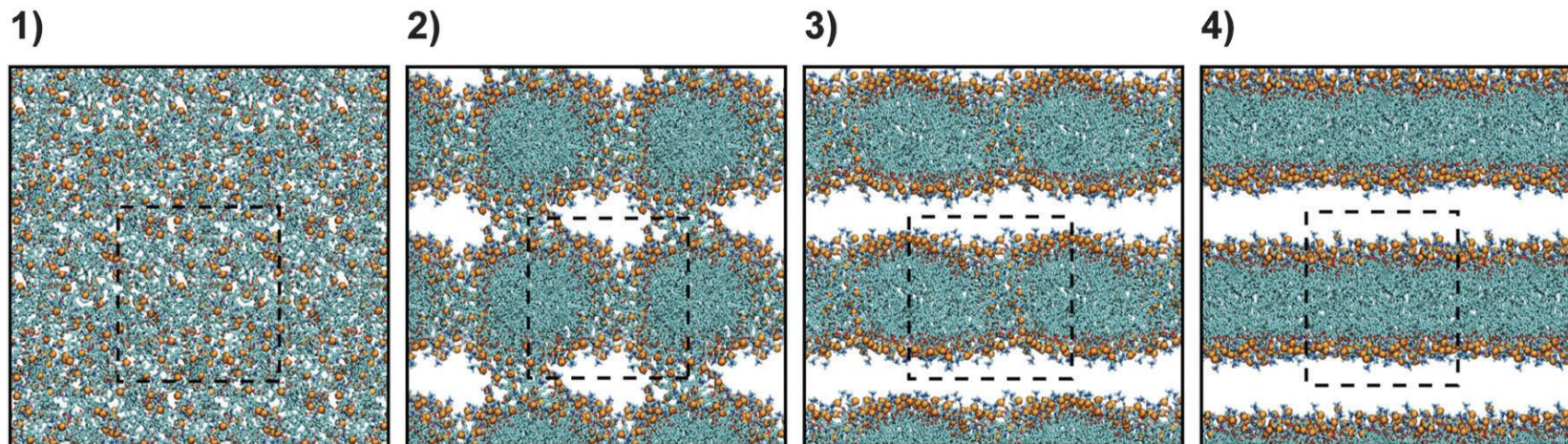
**“Хорошее” силовое поле
липидной мембраны
должно воспроизводить
самоорганизацию
липидных систем и
переход из
липидных мицелл в
мембраны**



Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*,
2016, 18, 10573

Simulation of lipid bilayer self-assembly using all-atom lipid force fields†

Åge A. Skjevik,^{ab} Benjamin D. Madej,^{ac} Callum J. Dickson,^d Charles Lin,^{ac}
Knut Teigen,^b Ross C. Walker*^{ac} and Ian R. Gould*^e

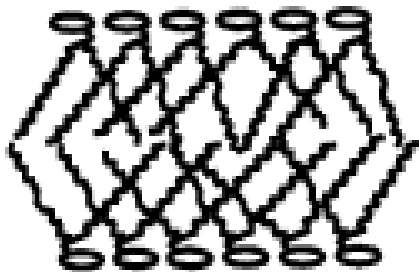


Самоорганизация липидного бислоя состоит из 4-х стадий:

- 1) Предмицеллярная фаза
- 2) Формирование мицелл
- 3) Агрегация липидных мицелл
- 4) Формирование липидного бислоя

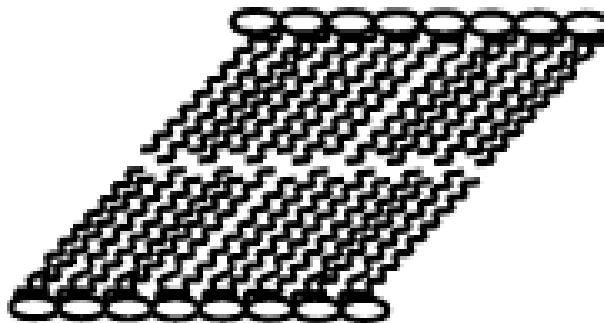
Фазовые состояния липидной мембраны

L_{α} (or L_d)



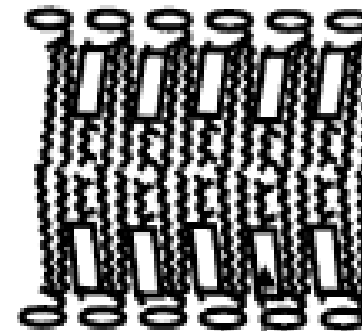
Жидко-
кристаллическое
состояние

L_{β}



Гелеобразное
состояние

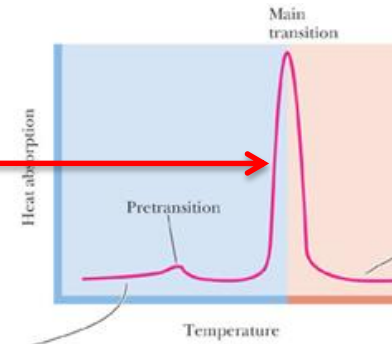
L_o



Твердо-
кристаллическое
состояние

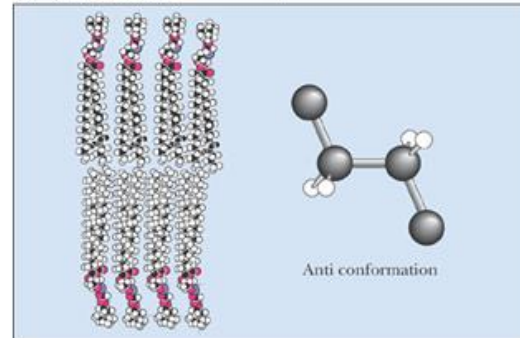
Фазовые переходы в липидных мембранах

Мембраны состоящие из одного вида липидов показывают острый калориметрический пик фазового перехода

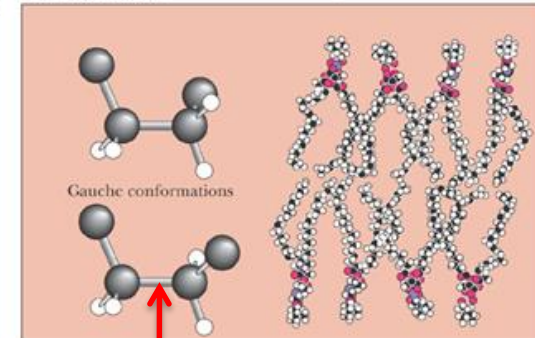


Большинство биологических мембран функционируют при $T > T_m$

(a) Before transition

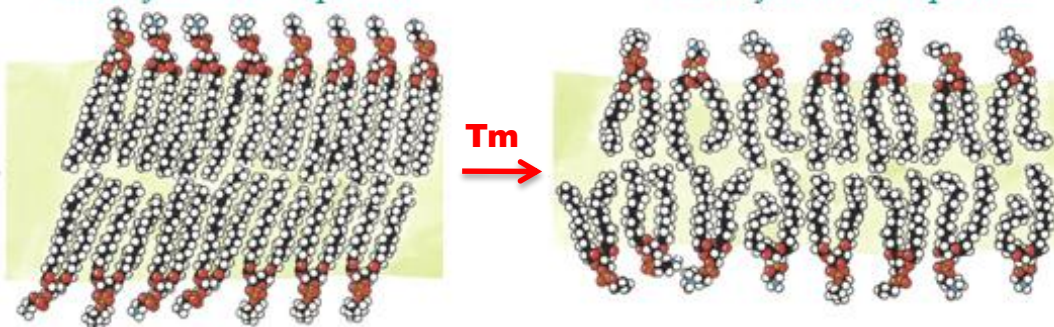


(b) Post transition



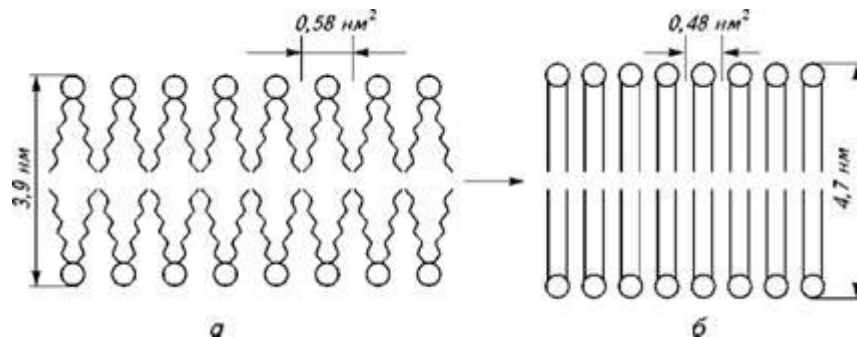
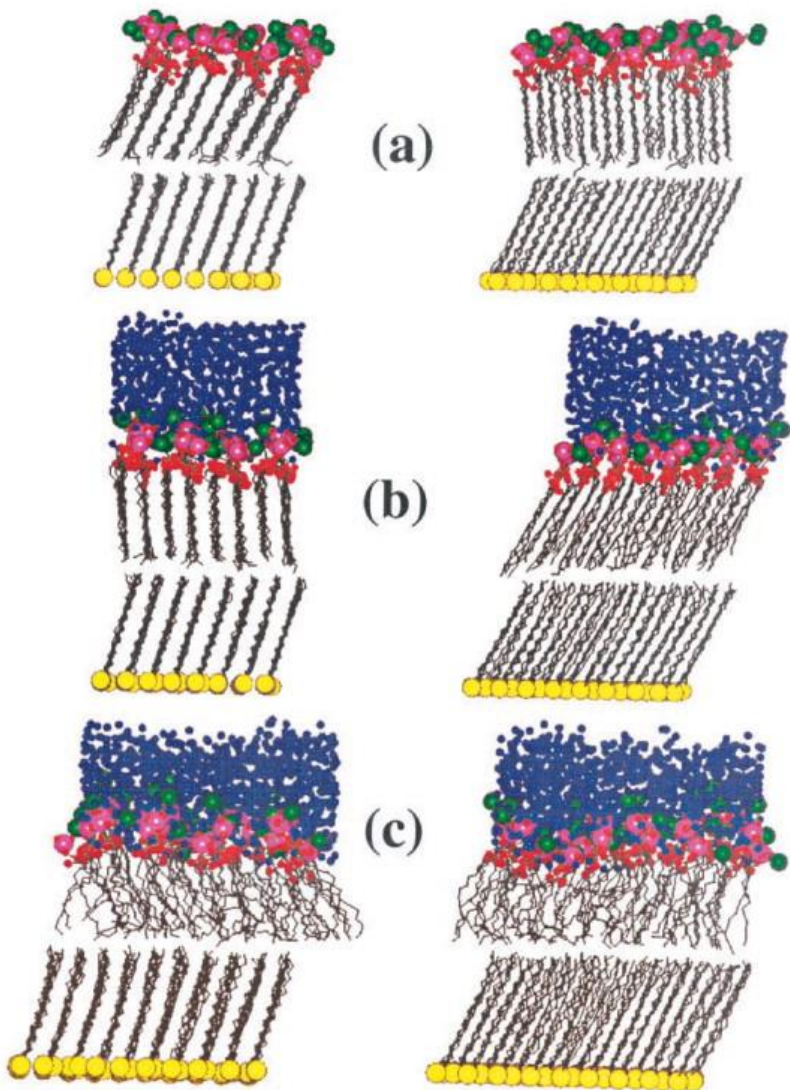
ниже фазового перехода

выше фазового перехода



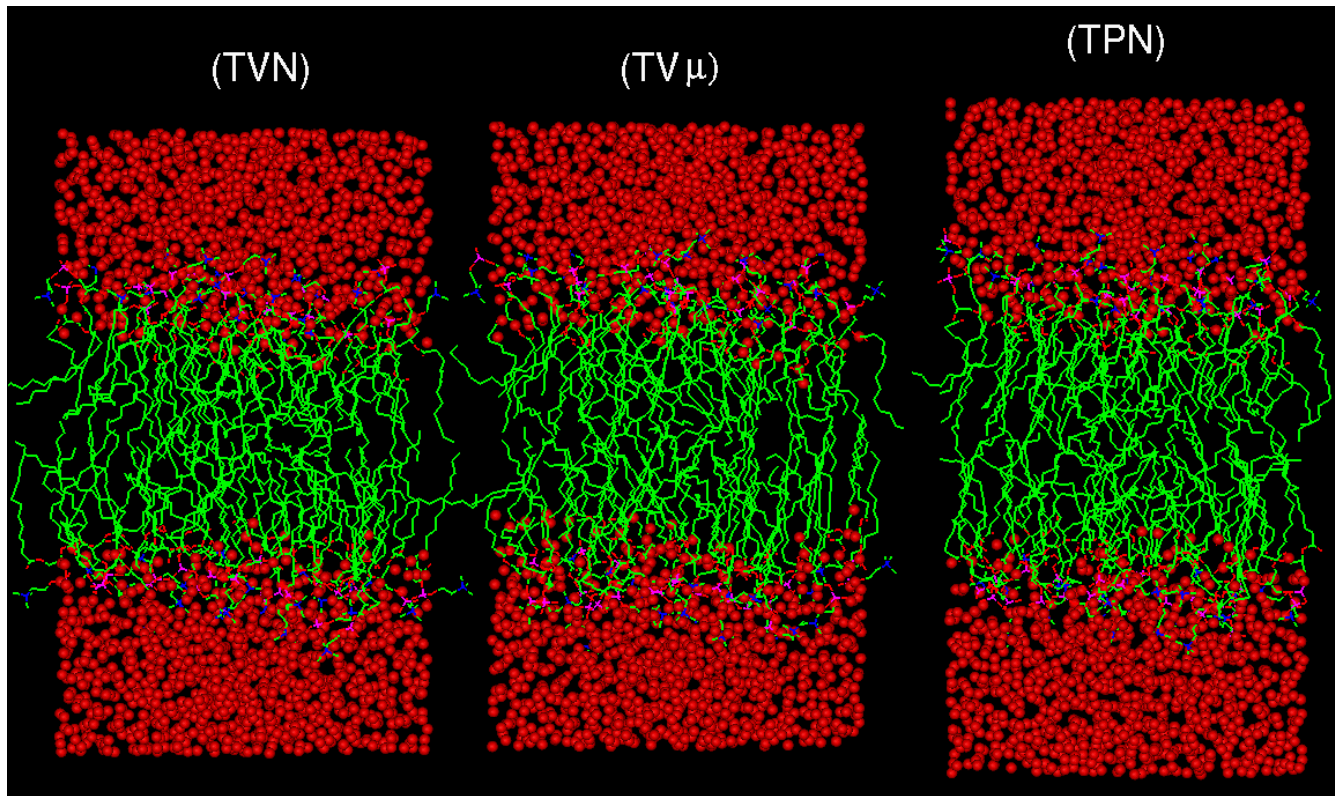
Конформации липида обладающие высокой энергией

Фазовые переходы в липидных мембранах

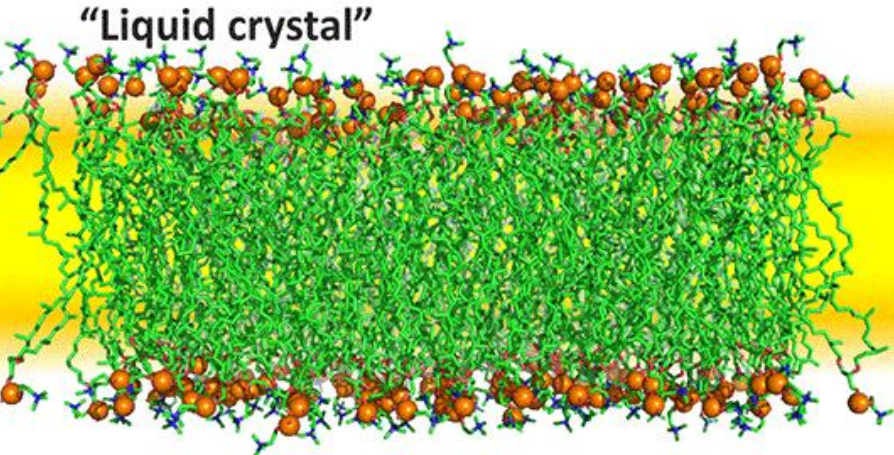
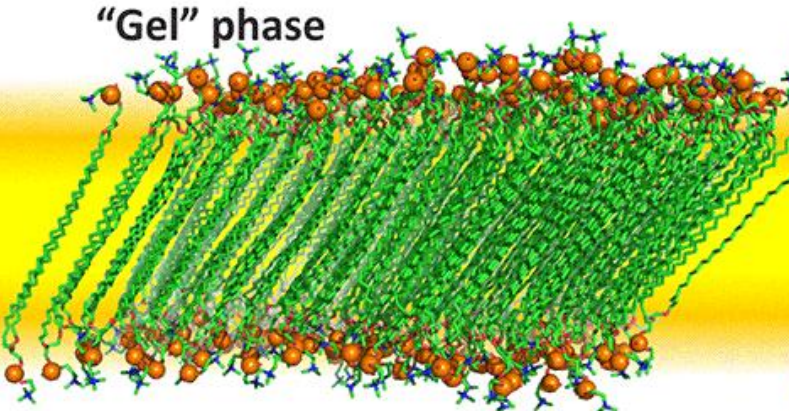
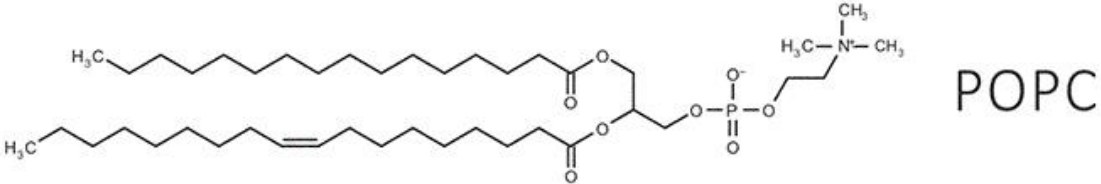


“Хорошее” силовое поле липидной мембраны должно воспроизводить фазовые переходы в липидных мембранах

Пример фазового перехода в мембране

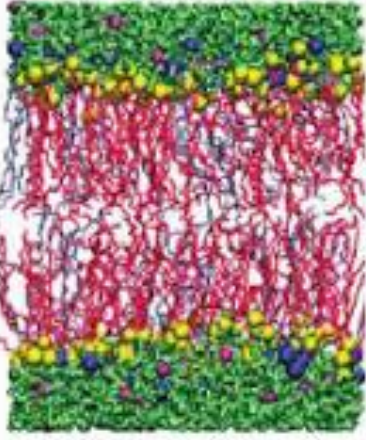


Пример фазового перехода в липидной мембране



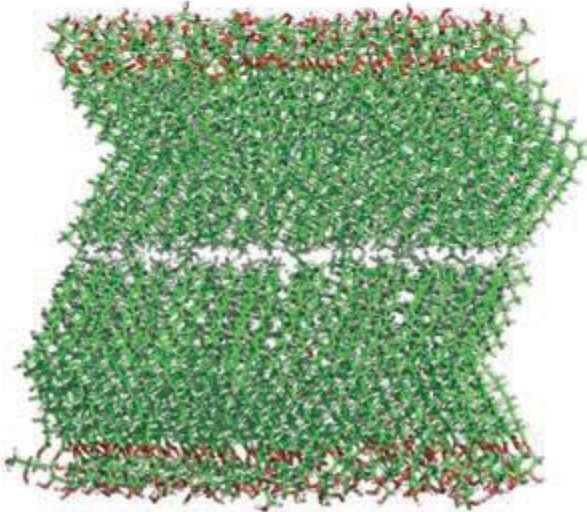
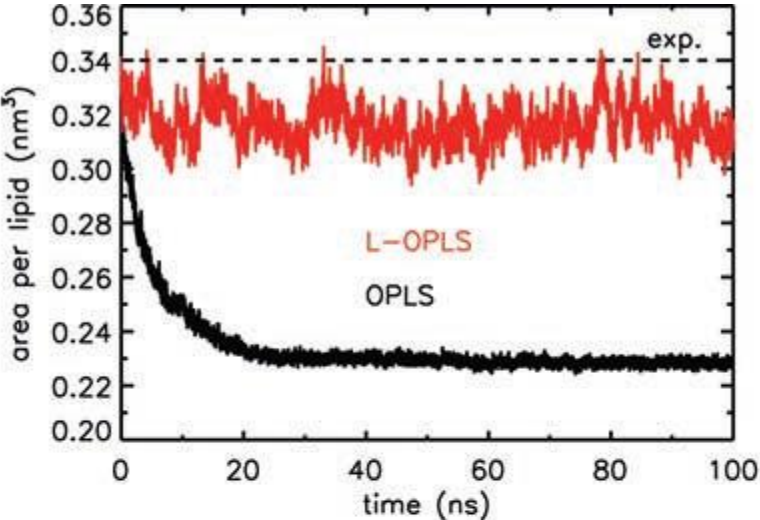
283 K

heating
→

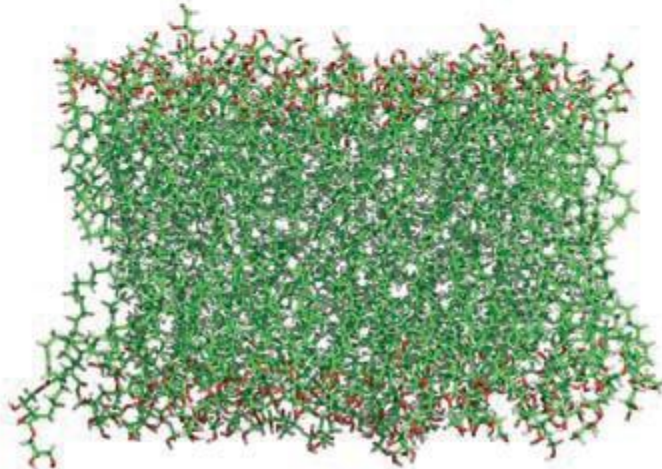


350 K

Зависимость фазовых переходов в липидных мембранах от выбора силового поля

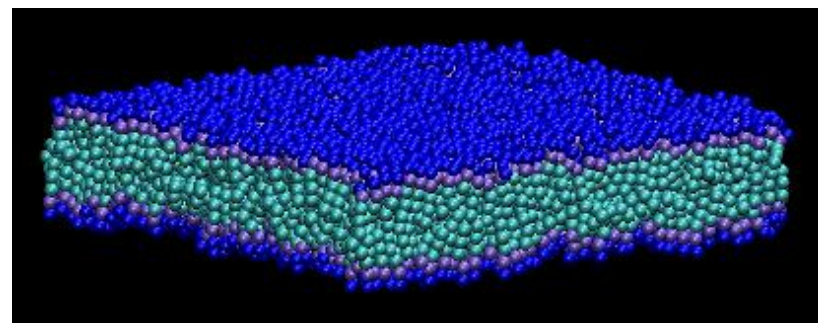
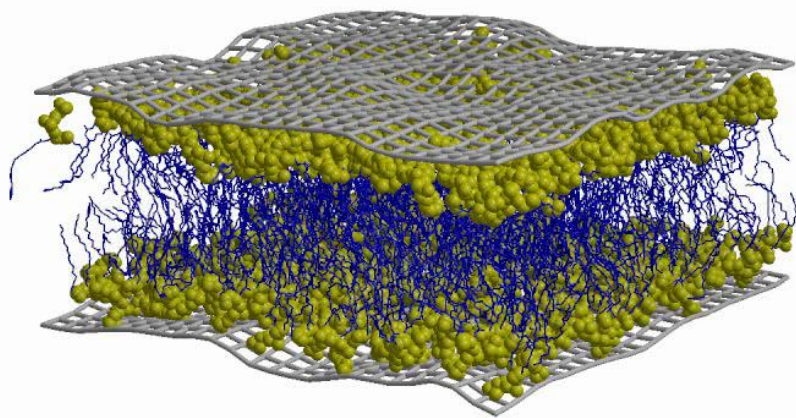


твёрдо-кристаллическая фаза

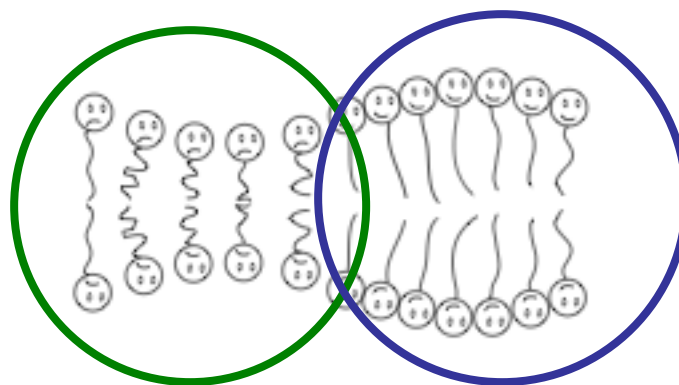


жидко-кристаллическая фаза

Что такое кривизна липидной мембраны?

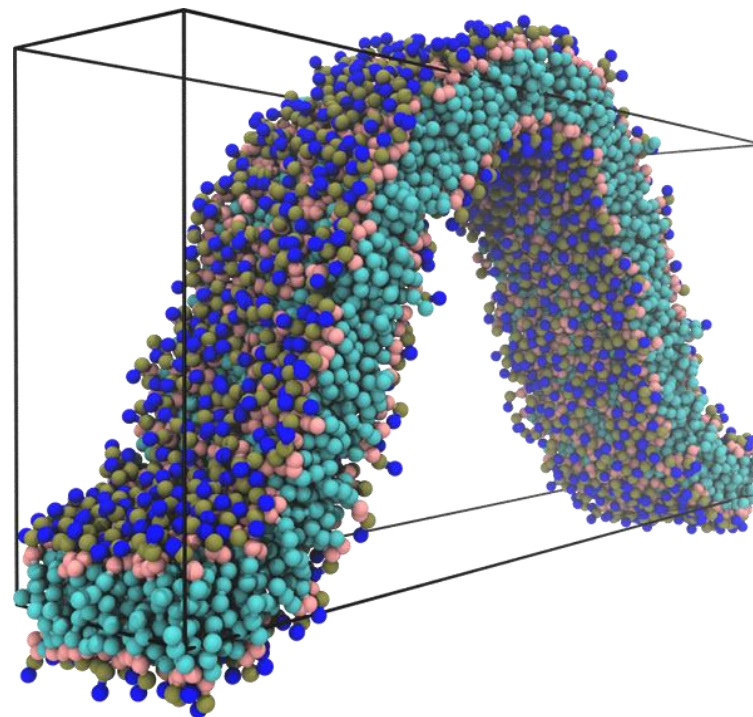
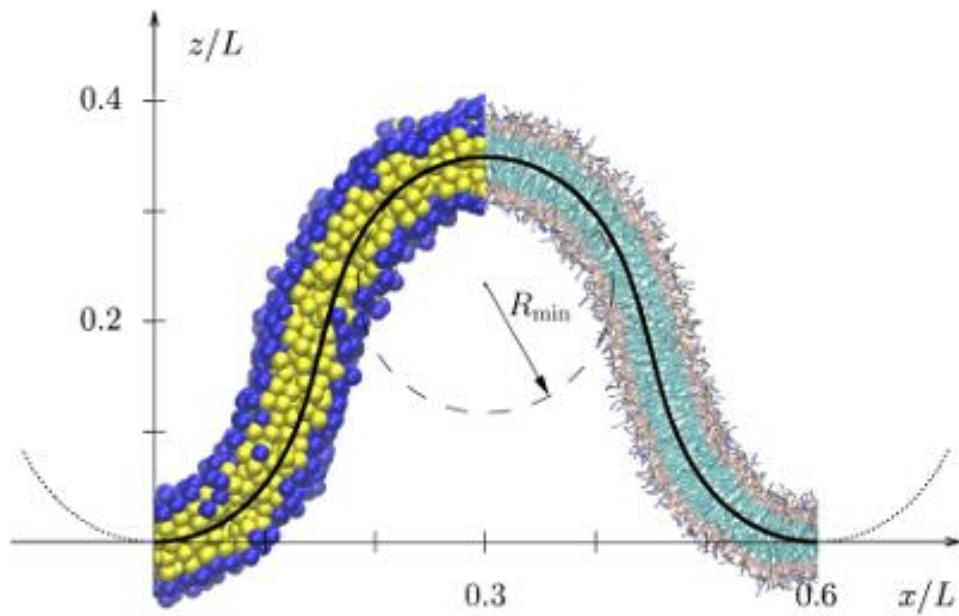


Негативная кривизна

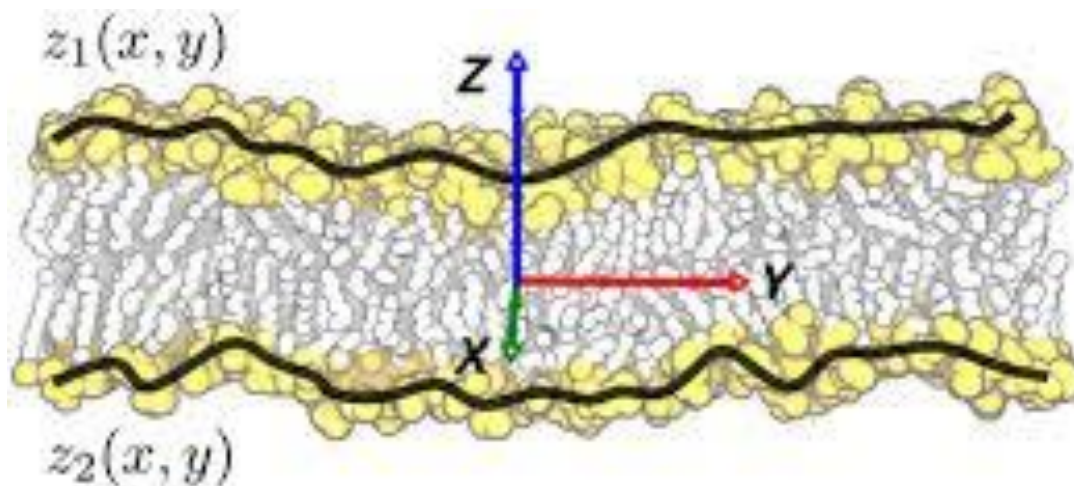


Позитивная кривизна

Позитивная кривизна мембраны



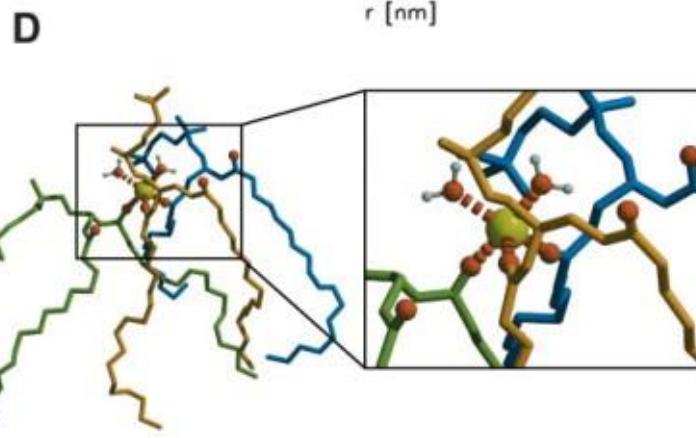
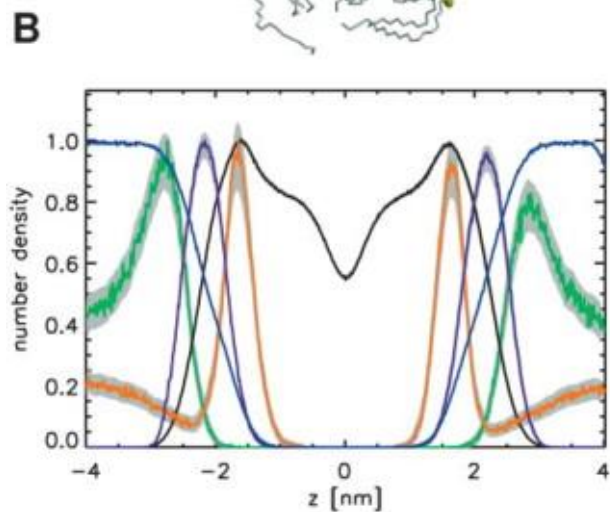
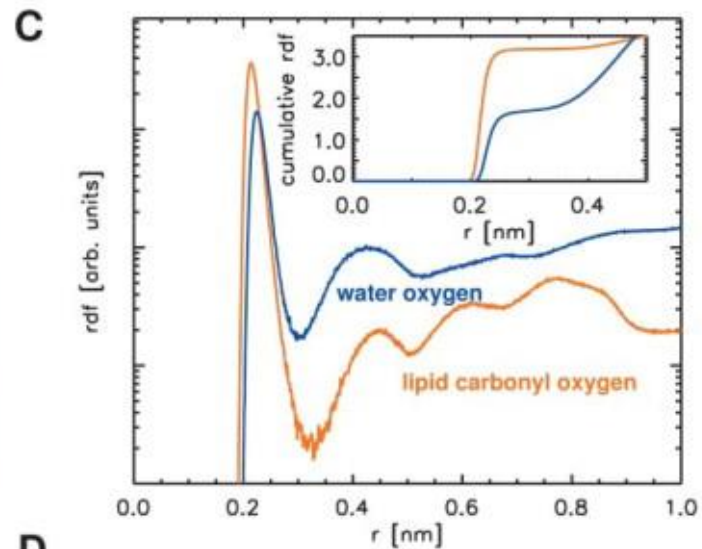
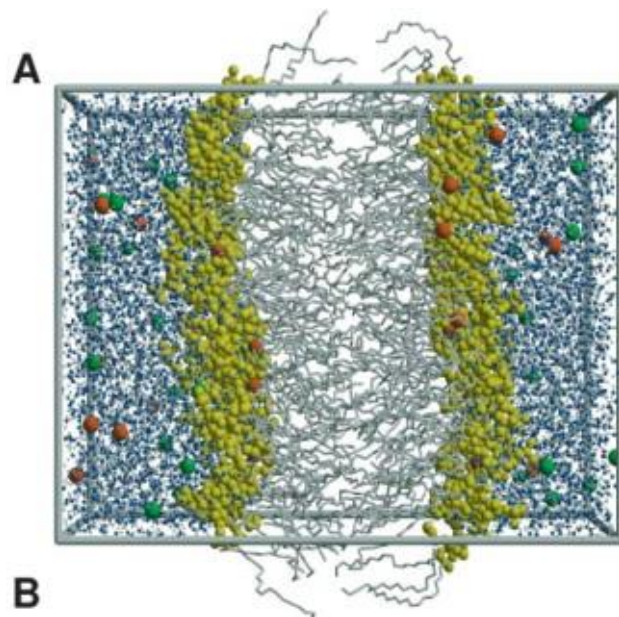
Кривизна мембраны



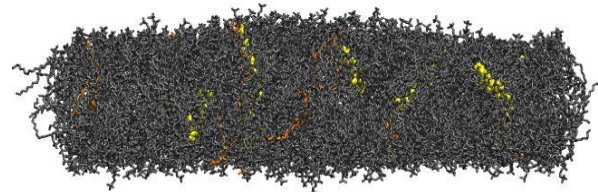
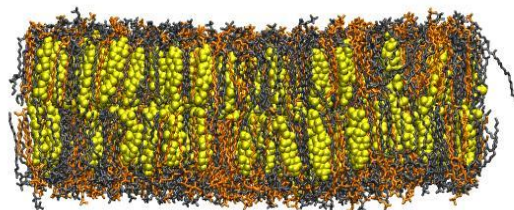
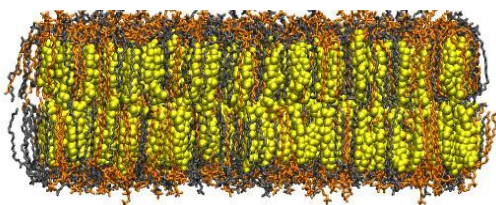
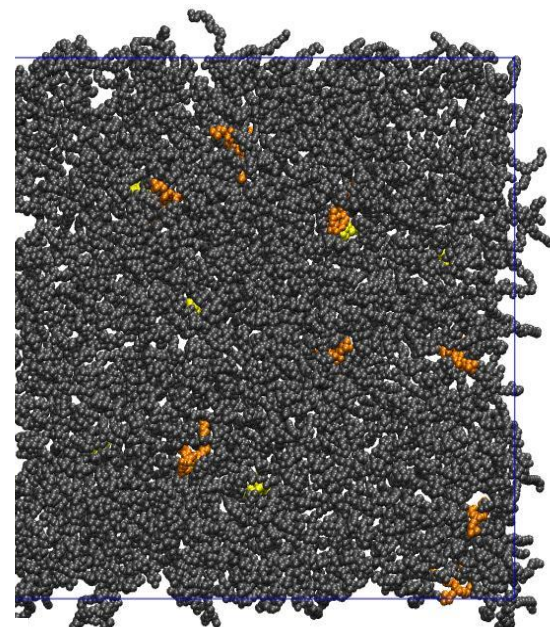
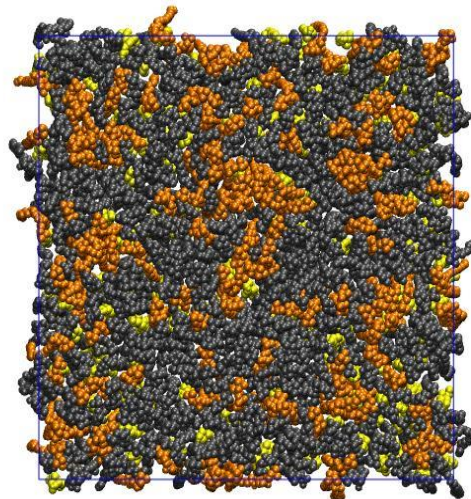
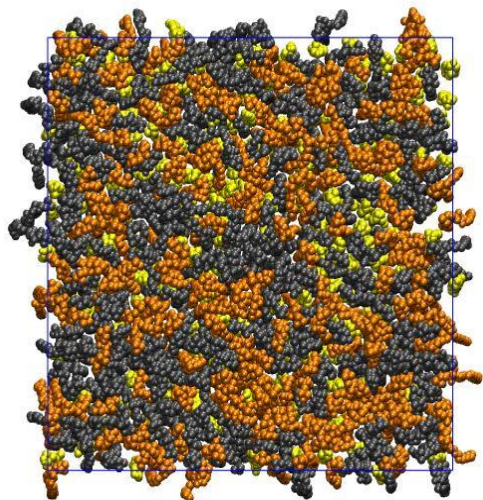
$$u(x, y) = \frac{1}{2}(z_1(x, y) + z_2(x, y))$$

$$h(x, y) = \frac{1}{2}(z_1(x, y) - z_2(x, y))$$

Сольватация поверхности мембраны



Смешанные липидные мембраны

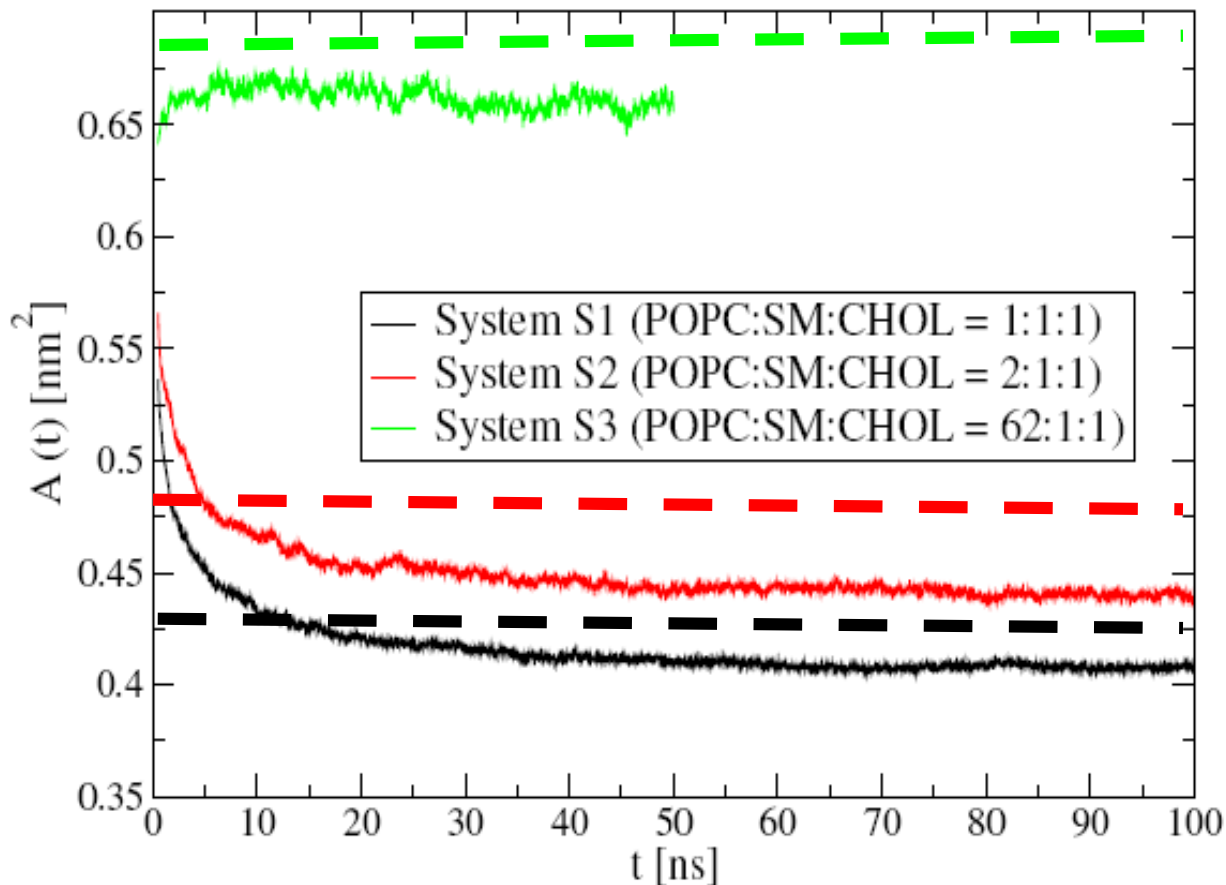


POPC:SM:CHOL
1:1:1

POPC:SM:CHOL
2:1:1

POPC:SM:CHOL
62:1:1

Площадь занимаемая одним липидом в мембране



Кристаллография
POPC:
0.683 ± 0.015
нм²

МД-Моделирование
DPPC-CHOL 25%
0.48 нм²

МД-Моделирование
DPPC-CHOL 40%
0.43 нм²

Латеральная диффузия в мембране

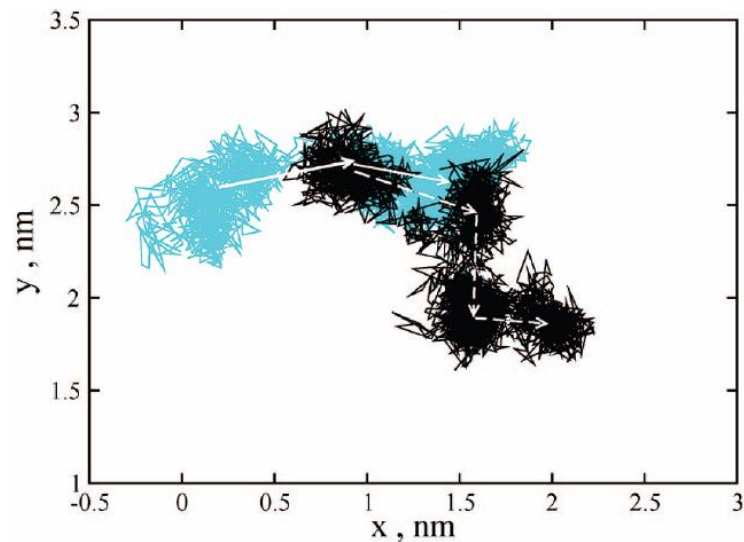
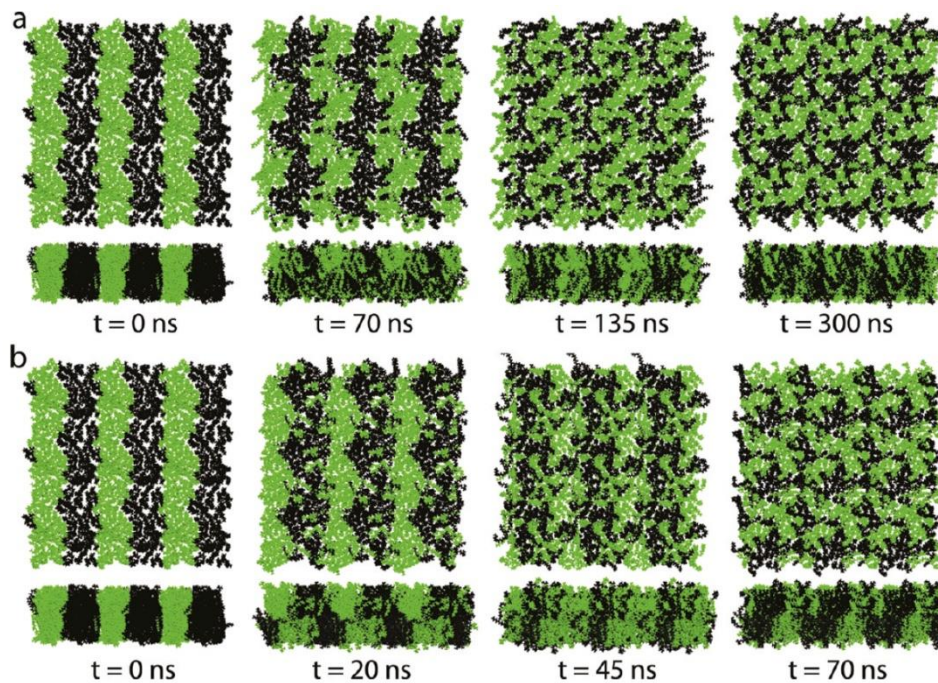
Enhanced Lipid Diffusion and Mixing in Accelerated Molecular Dynamics

Yi Wang,* Phineus R. L. Markwick, César Augusto F. de Oliveira, and J. Andrew McCammon

Center for Theoretical Biological Physics, Howard Hughes Medical Institute, Department of Chemistry and Biochemistry, Department of Pharmacology, University of California, San Diego, La Jolla, California 92093, United States

Supporting Information

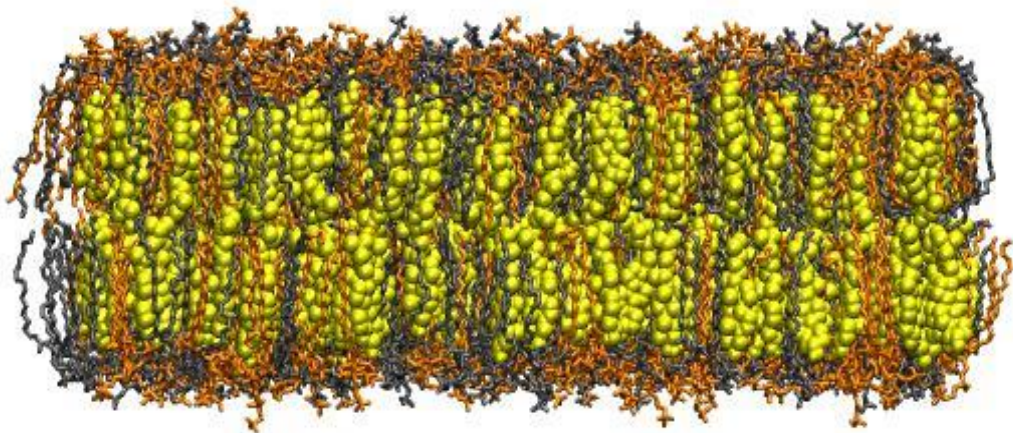
ABSTRACT: Accelerated molecular dynamics (aMD) is an enhanced sampling technique that expedites conformational space sampling by reducing the barriers separating various low-energy states of a system. Here, we present the first application of the aMD method on lipid membranes. Altogether, $\sim 1.5 \mu\text{s}$ simulations were performed on three systems: a pure POPC bilayer, a pure DMPC bilayer, and a mixed POPC:DMPC bilayer. Overall, the aMD simulations are found to produce significant speedup in *trans-gauche* isomerization and lipid lateral diffusion versus those in conventional MD (cMD) simulations. Further comparison of a 70-ns aMD run and a 300-ns cMD run of the mixed POPC:DMPC bilayer shows that the two simulations yield similar lipid mixing behaviors, with aMD generating a 2–3-fold speedup compared to cMD. Our results demonstrate that the aMD method is an efficient approach for the study of bilayer structural and dynamic properties. On the basis of simulations of the three bilayer systems, we also discuss the impact of aMD parameters on various lipid properties, which can be used as a guideline for future aMD simulations of membrane systems.



$$D_T = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{2d} \frac{\langle r^2(t) \rangle}{t}$$

Изотропный баростат

$$\mathbf{p}_{local}(z) = \frac{1}{\Delta V} \left[\sum_{i \in slice} m_i \mathbf{v}_i \otimes \mathbf{v}_i - \sum_{i < j} \mathbf{F}_{ij} \otimes \mathbf{r}_{ij} f(z, z_i, z_j) \right]$$



$$z \quad \pi(z) = P_N(z) - P_L(z)$$

$$\gamma = \int \pi(z) dz \quad (= 0)$$

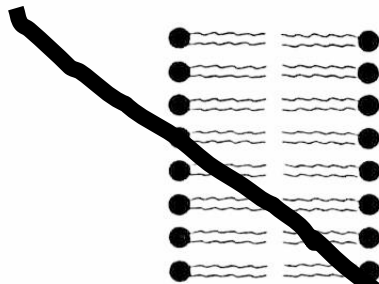


Figure 12-10
Diagram of a section of a bilayer membrane formed from phospholipid molecules.

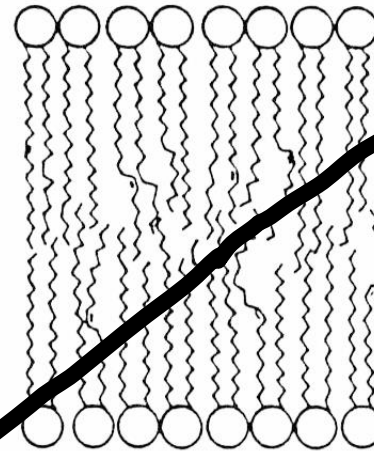


Figure 1. Schematic representation of a phospholipid bilayer. Circles represent the polar head groups and the wiggly lines the fatty acid chains.

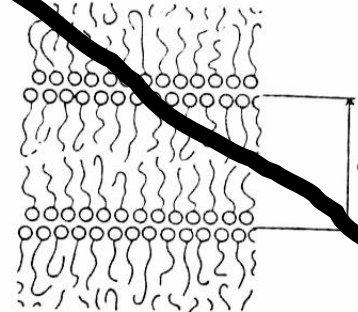
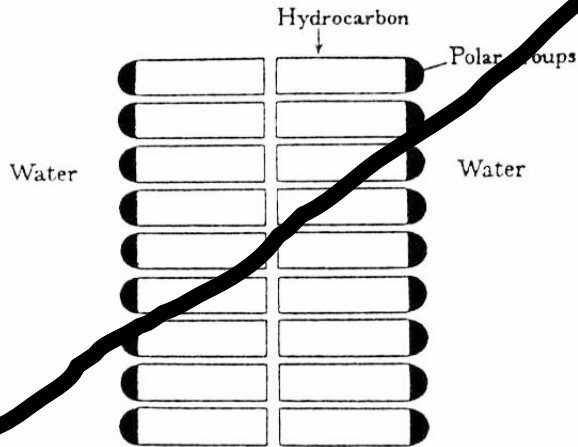
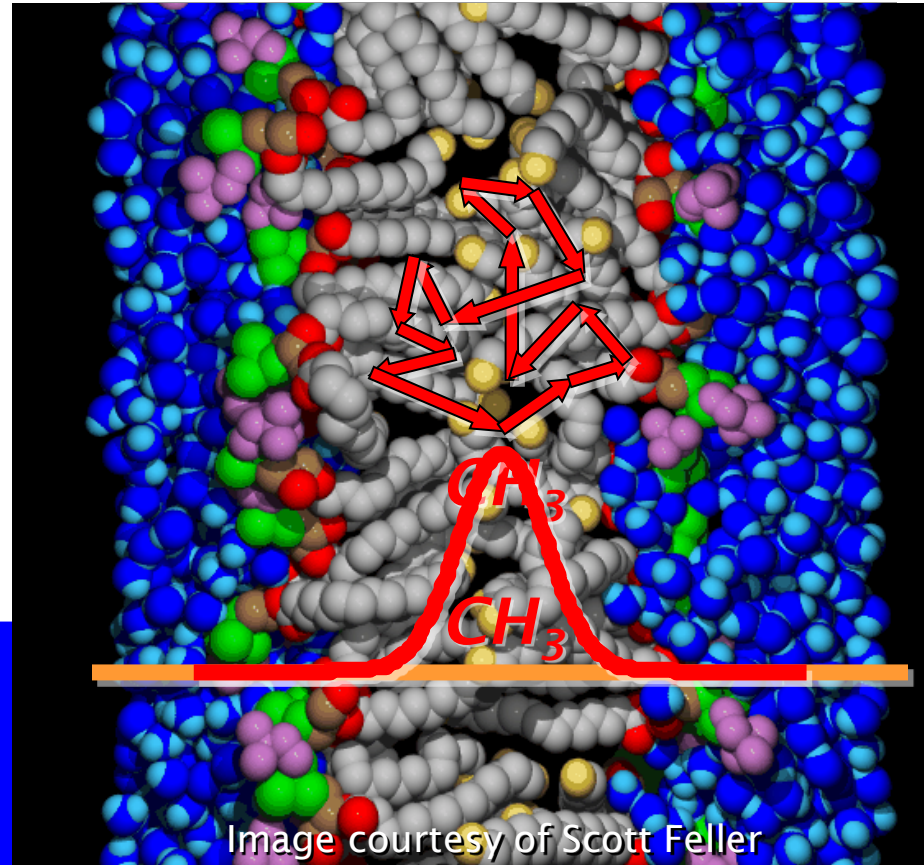


FIG. 1. Model for the structure of the red cell membrane (after Gorter and Grendel, 1925) (from Davson and Danielli, 1943 with permission of Cambridge University Press).

Строение Липидной Мембраны

24

DOPC Мембрана
МД
Моделирование



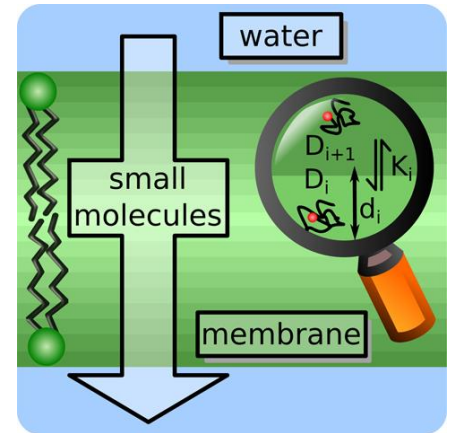
Проблема определения строения мембраны:
Комбинированная Кристаллография и Нейтронная Дифракция
Высокая степень температурной диффузии

МД моделирование мембранных процессов

- Строения мембраны на молекулярном уровне
- Динамические свойства мембраны
- Гидратация мембраны
- Пассивная диффузия и транспорт через мембрану
- Смешанные липидные мембраны
- Распределение вещества в системе вода/мембрана
- Растворимость веществ в липидном бислое
- Свободная энергия взаимодействия химических соединений с мембраной
- Поиск фармакологически активных соединений
- Цитотоксичность

МД моделирование мембранных процессов

- Строения мембраны на молекулярном уровне
- Динамические свойства мембраны
- Гидратация мембраны
- Пассивная диффузия и транспорт через мембрану
- Смешанные липидные мембраны
- Распределение вещества в системе вода/мембрана
- Растворимость веществ в липидном бислое
- Свободная энергия взаимодействия химических соединений с мембраной
- Поиск фармакологически активных соединений
- Цитотоксичность



Рекомендуемая литература

- [1]. A computer perspective of membranes: Molecular dynamics studies of lipid bilayer systems / Tieleman D. P., Marrink S. J. and Berendsen H. J. C. // *Biochim Biophys Acta Rev Biomembr.* — 1997. — V. 1331, № 3. — P. 235-270.
- [2] Martinez-Seara H. and Róg T., Molecular dynamics simulations of lipid bilayers: Simple recipe of how to do it, *in Biomolecular simulations*, L. Monticelli and E. Salonen, Editors. 2013, Humana Press. p. 407-429.
- [3]. Computer simulations of transport through membranes: Passive diffusion, pores, channels and transporters / Tieleman D. Peter // *Proc. Australian Physiol. Soc.* — 2006. — V. 37, — P. 15-27.
- [4]. The importance of membrane defects—lessons from simulations / Bennett W. F. D. and Tieleman D. P. // *Acc. Chem. Res.* — 2014. — V. 47, № 8. — P. 2244-2251.
- [5]. Computational modeling of realistic cell membranes / S. J. Marrink, V. Corradi, P. C. T. Souza, H. I. Ingólfsson, D. P. Tieleman, M. S. P. Sansom // *Chem. Rev.* — 2019. — Vol. 119, № 9. — P. 6184-6226.

