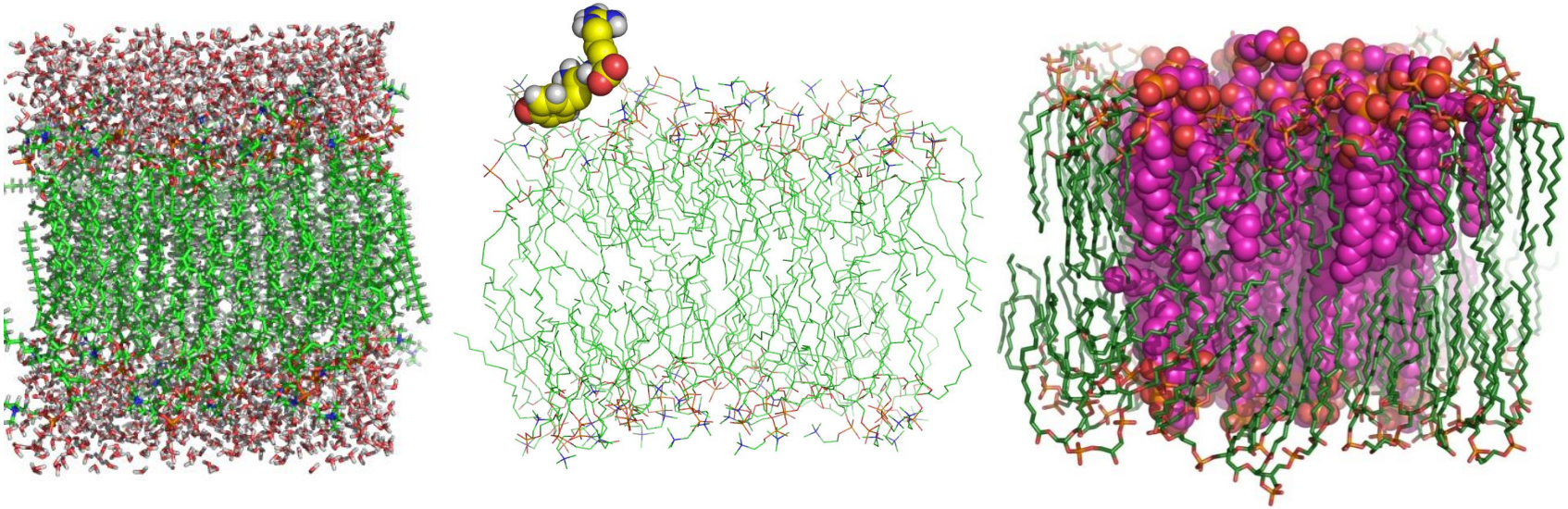
Сучасні комп’ютерні методи дослідження нанорозмірних та біологічних систем

ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА

Лекція № 8
Повноатомні МД моделі ліпідного бішару та їх області використання. Середньозернисті моделі ліпіду та ліпідної мембрани



професор кафедри неорганічної хімії Кириченко О.В. 2020

План Лекції № 8

- **Сучасні повноатомні МД моделі ліпідного бішару**
-та їх області використання

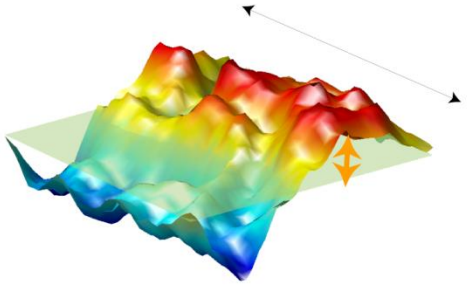
- Зернисті моделі ліпіду та ліпідної мембрани

- Поширені силові поля та програми для МД моделювання
-ліпідних систем

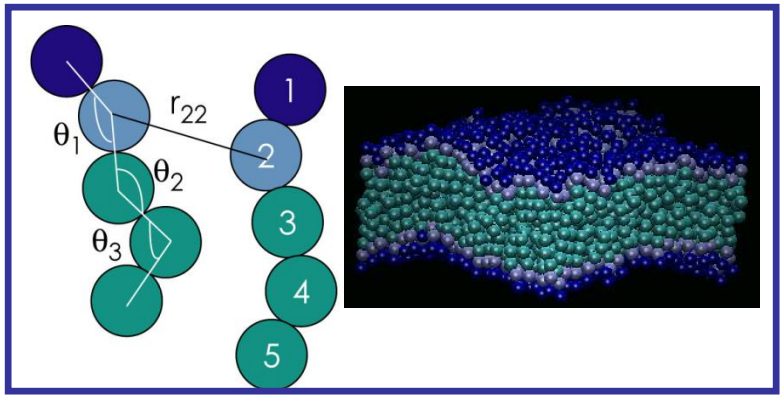
- Приклади МД моделювання ліпідних систем

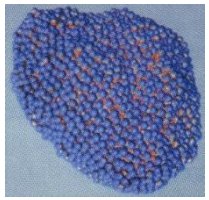
Для разных задач необходимо разное атомное разрешение …

Более высокое разрешение (больше элементов) обычно обеспечивает более точные представления оригинала

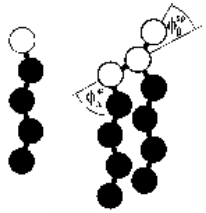


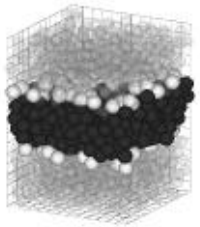
W. Helfrich, Z. Natuforsch, **28c**, 693 (1973)



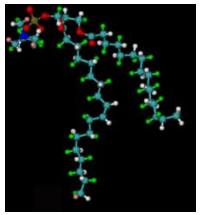


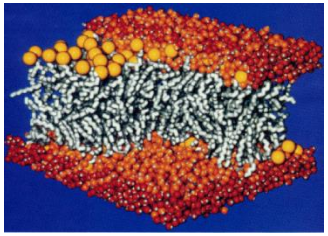
J.M. Drouffe, A.C. Maggs, and S. Leibler, Science **254**, 1353 (1991)



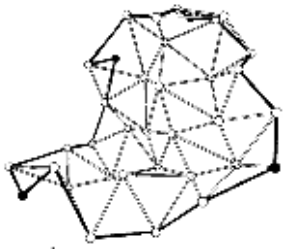


R. Goetz and R. Lipowsky, J. Chem. Phys. **108,** 7397 (1998)





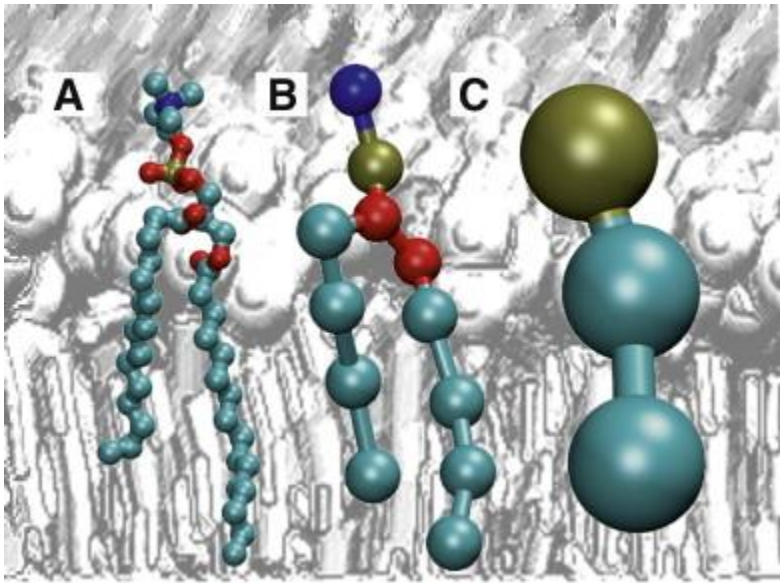
Helmut Heller, Michael Schaefer, and Klaus Schulten, J. Phys. Chem **1993,** 8343 (1993)



Y. Kantor, M. Kardar, and D.R. Nelson, Phys. Rev. A **35,** 3056 (1987)

Что такое “зернистость” силового поля?

В зависимости от поставленной задачи, атомное разрешение и степень молекулярной детализации может быть различной



Полноатомная Модель
“мелкозернистая”

Упрощенная Модель
“среднезернистая”

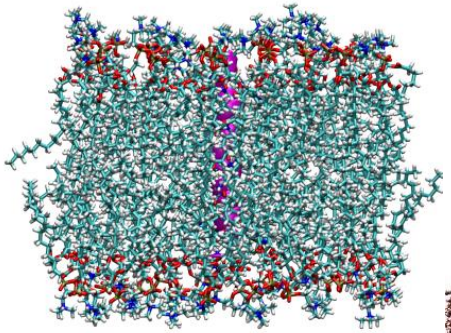
Фрагментированная Модель
“крупнозернистая”

Зачем нужна различная “зернистость” силового поля?

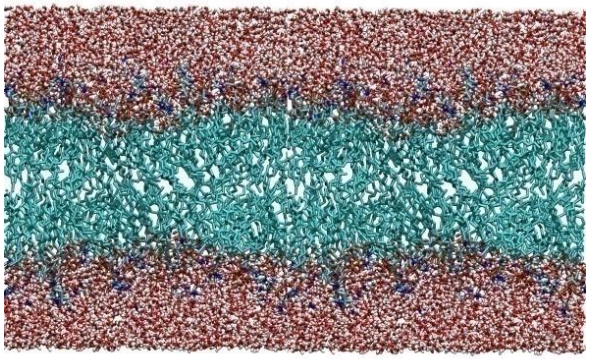
Полноатомная МД модель
“**мелкозернистая**”

AMBER, CHARMM, GROMACS, NAMD

фрагмент бислоя



гидротированный бислой



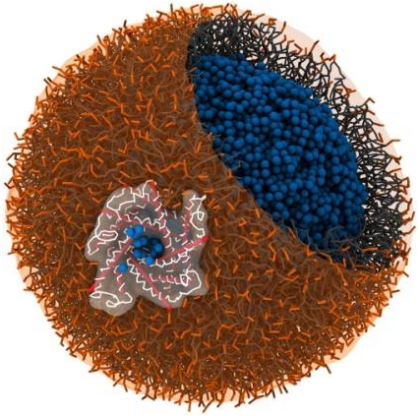
Упрощенная МД модель
“**среднезернистая**”

GROMOS96, GROMACS

Фрагментированная МД модель
“**крупнозернистая**”

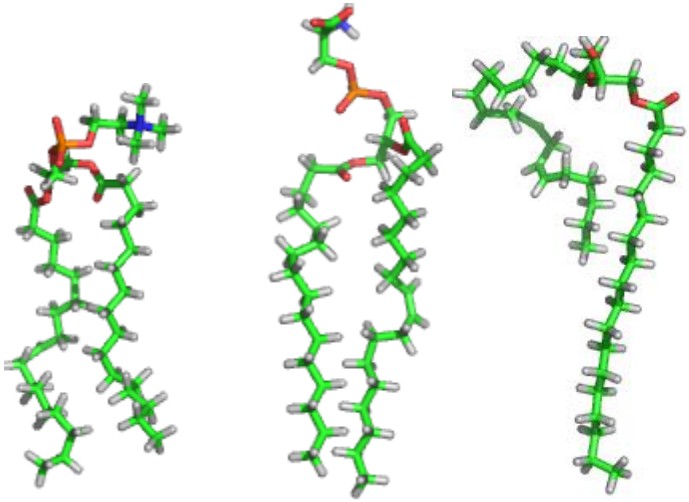
GROMACS, NAMD

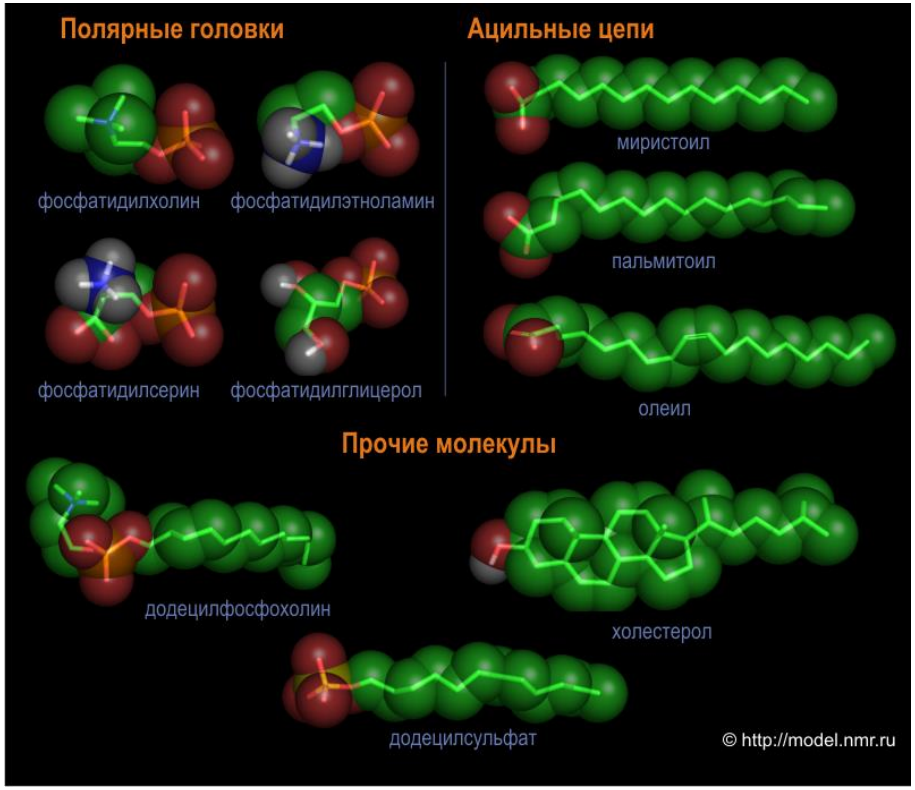
протеин внутри липосомы



Полноатомная (all-atom) модель липида

Все атомы учитываются в явном виде, включая атомы водорода





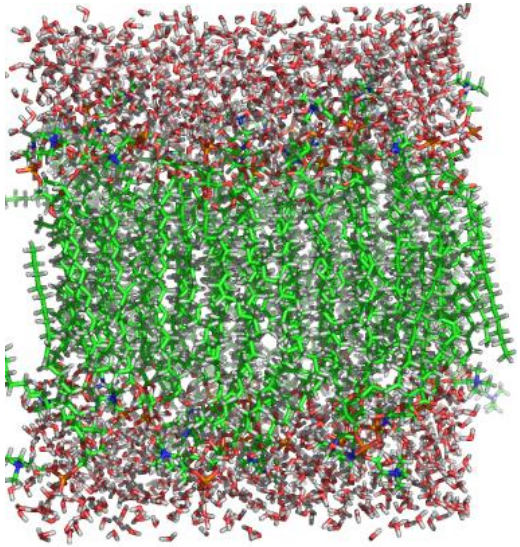
http://proteomics.bioengr.uic.edu/metador/MD.html

http://model.nmr.ru/index.ru.phtml?page=work.projects.md-purememb

Полноатомная модель мембраны

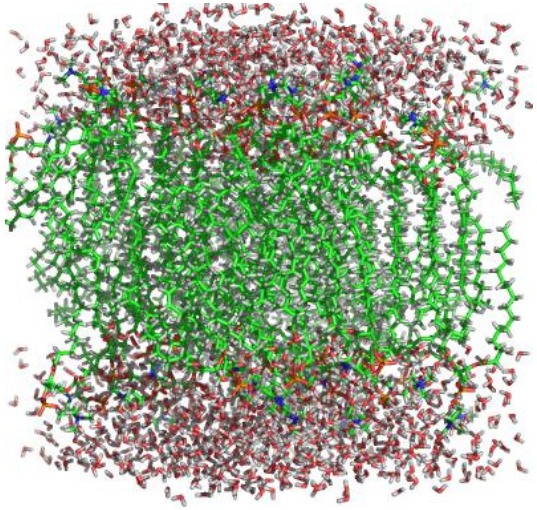
Преимущества:

Наиболее полное описание изучаемой системы. Наиболее точное воспроизведение строения и конформации индивидуальных липидов и белков. Высокая степень детализации межмолекулярного взаимодействия

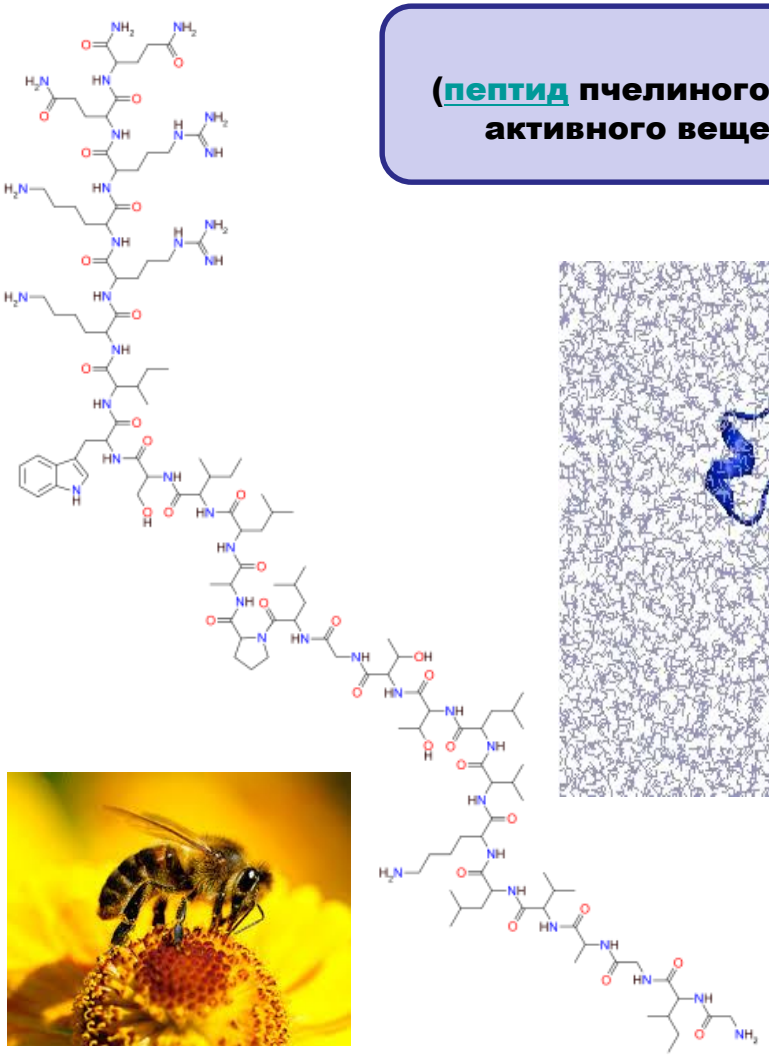


Недостатки:

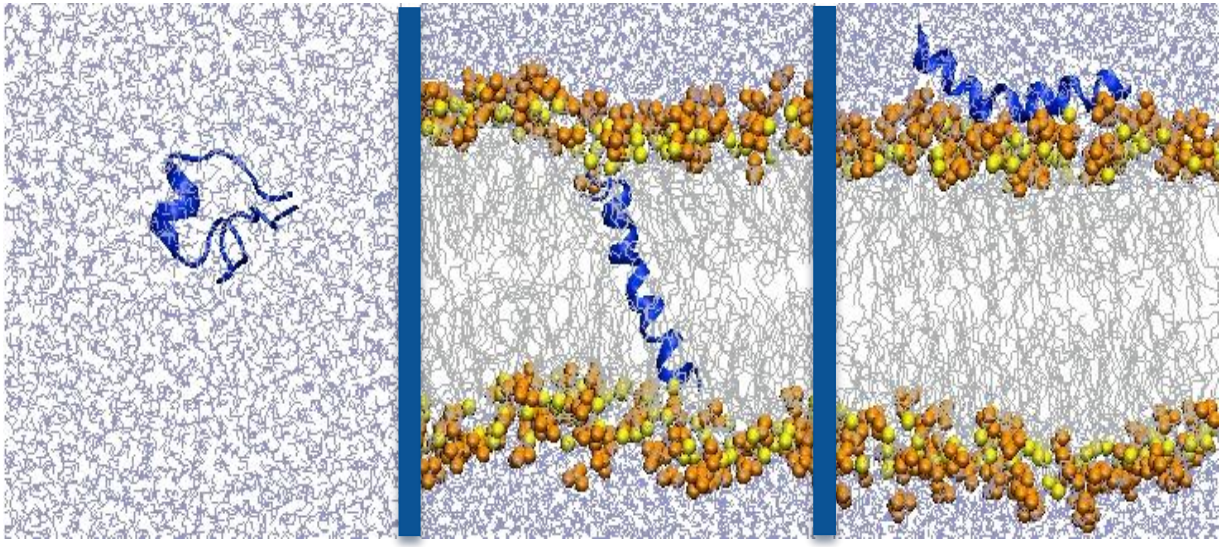
Наличие атомов водорода ограничивает максимальное время МД интегрирования до 2 фс. Увеличивается общее компьютерное время необходимое для проведения МД расчета. Ограничения по размеру мембраны (как правило всего до 256 липидов)



Пример полноатомного МД моделирования взаимодействия пептида меллитина с липидной мембраной

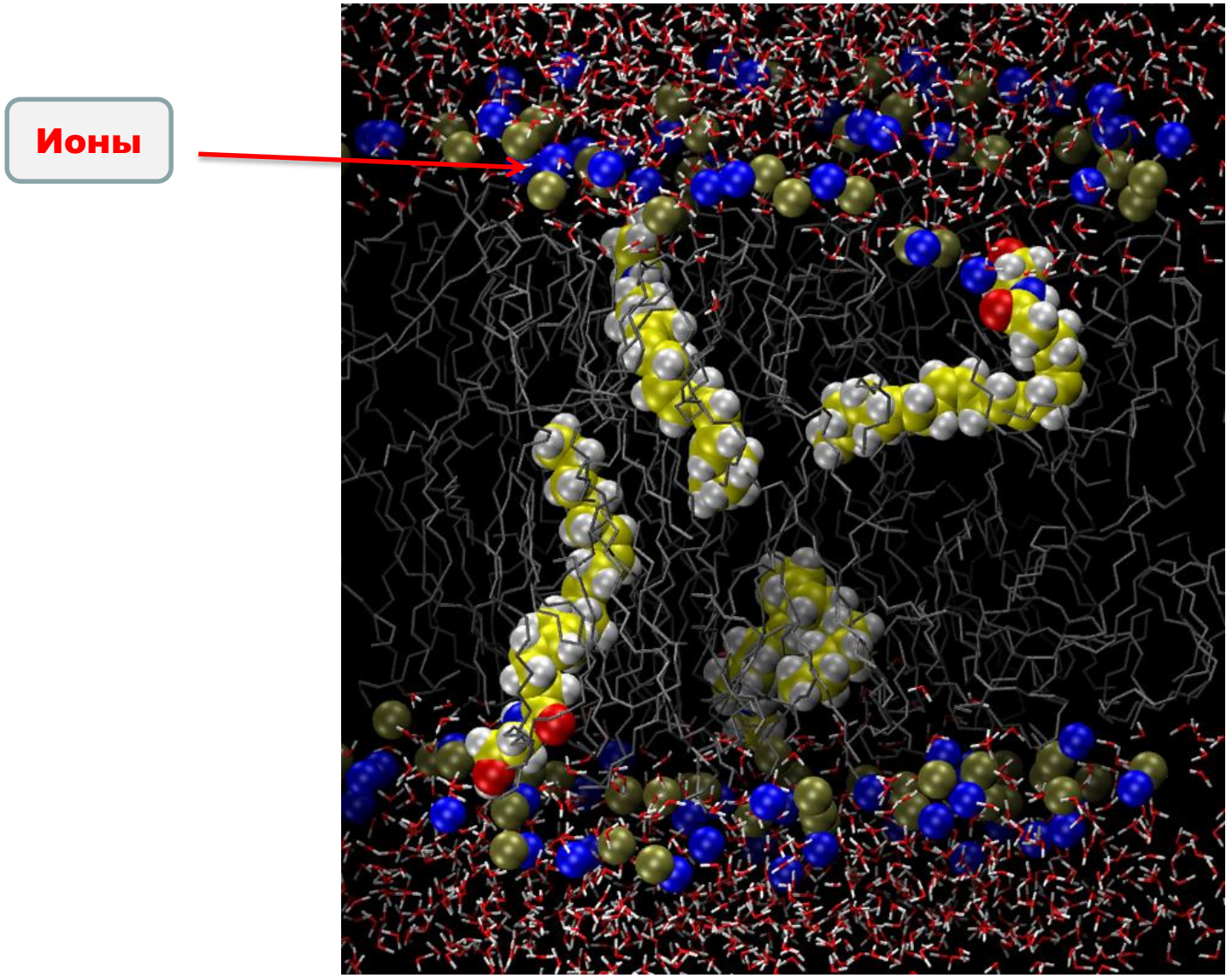


Меллитин
(пептид пчелиного яда) — обладающий свойствами поверхностно-активного вещества, выделенный из яда медоносной пчелы



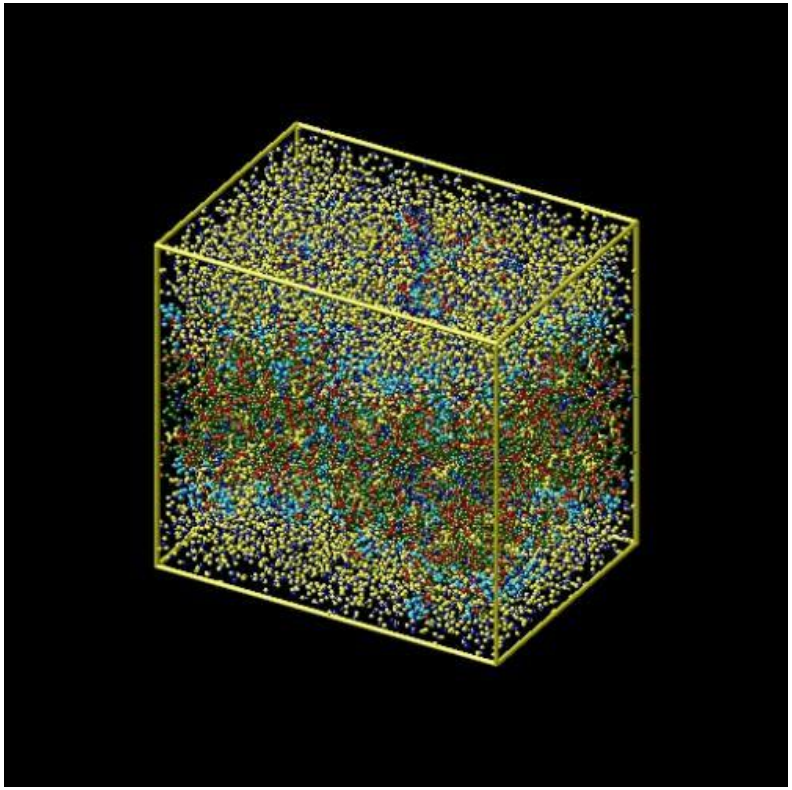
Сравнение устойчивости двух различных связанных форм меллитина с мембраной

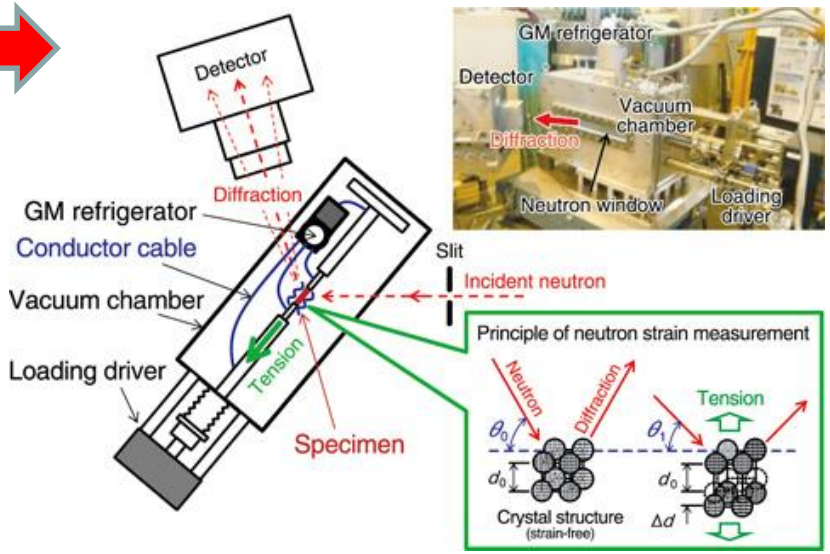
Пример полноатомного МД моделирования липидной мембраны



Применение полноатомного МД моделирования для уточнения строения липидной мембраной

МД моделирование

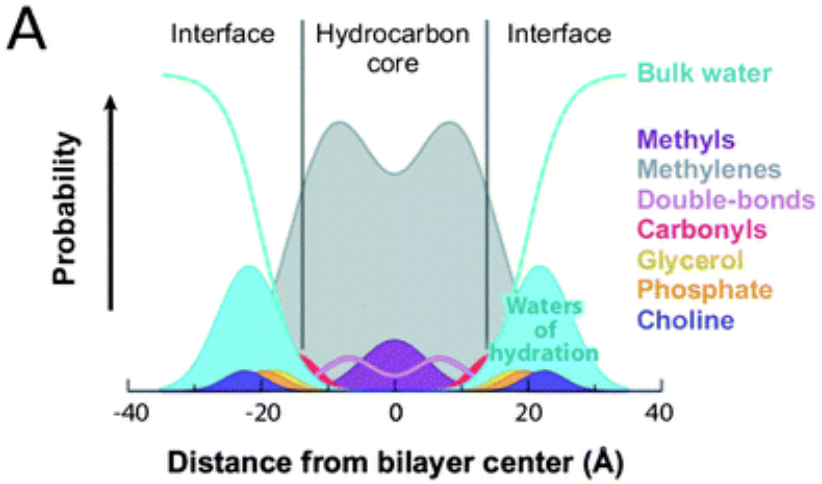




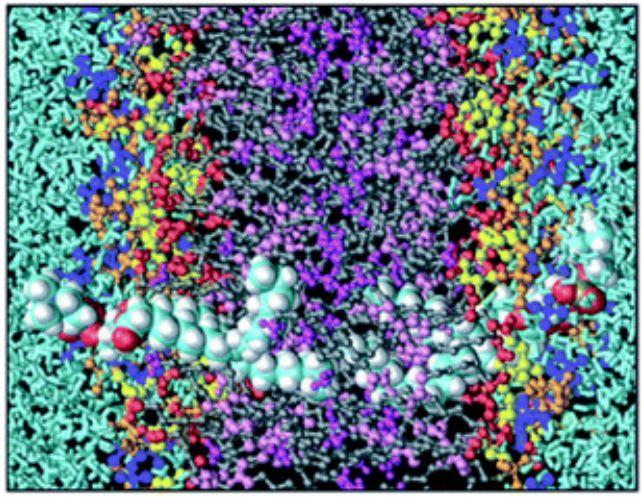
Нейтронная дифракция

Применение полноатомного МД моделирования для уточнения строения липидной мембраной

A

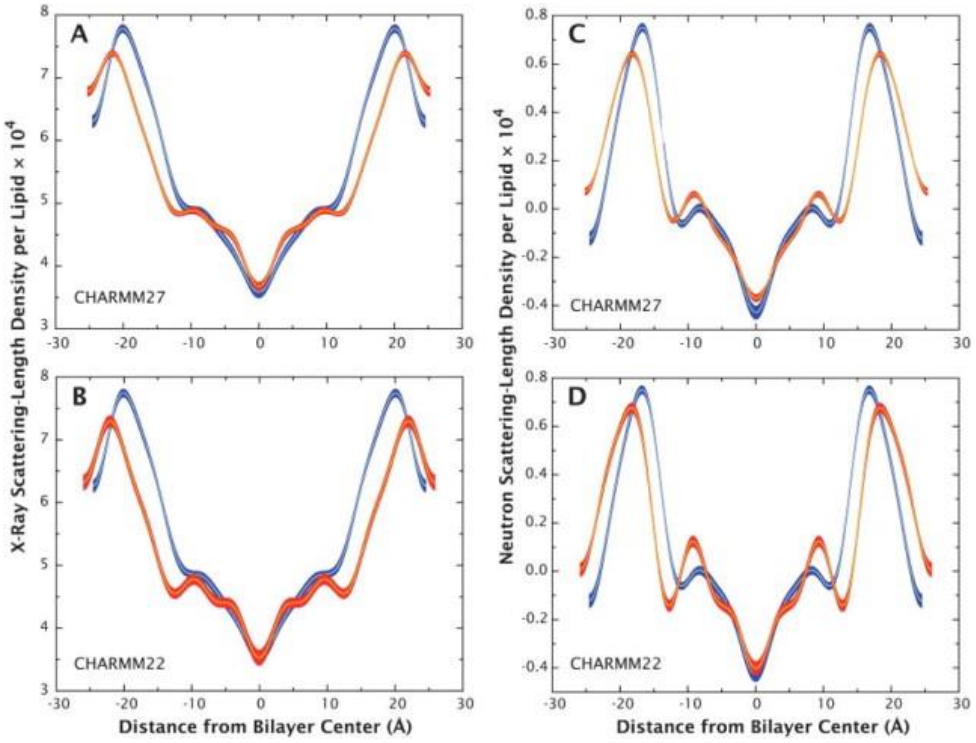


B

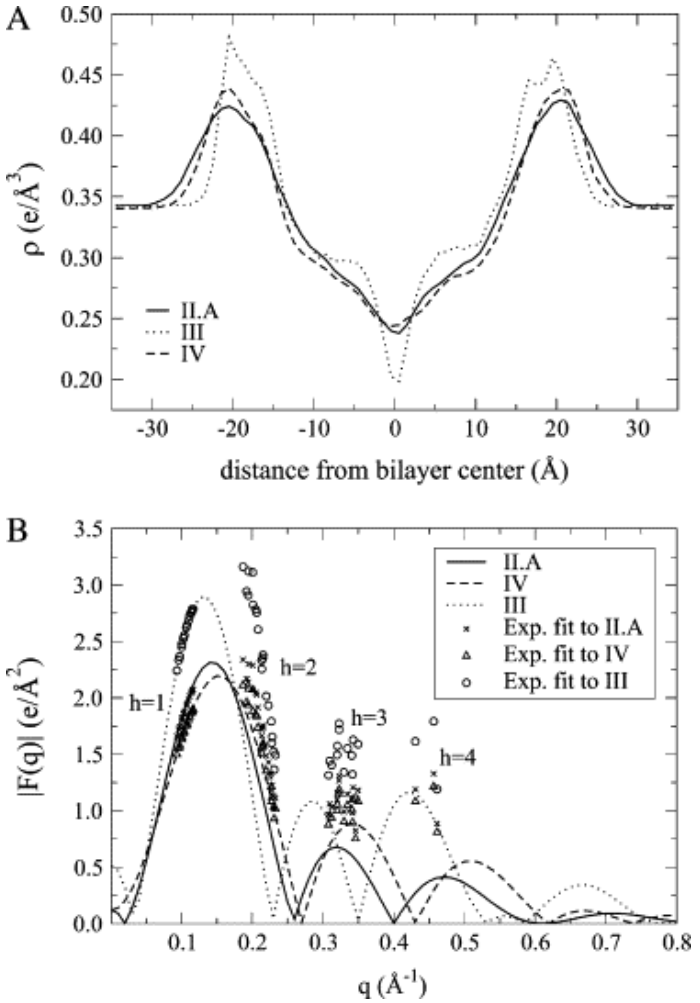


Применение полноатомного МД моделирования для уточнения строения липидной мембраны

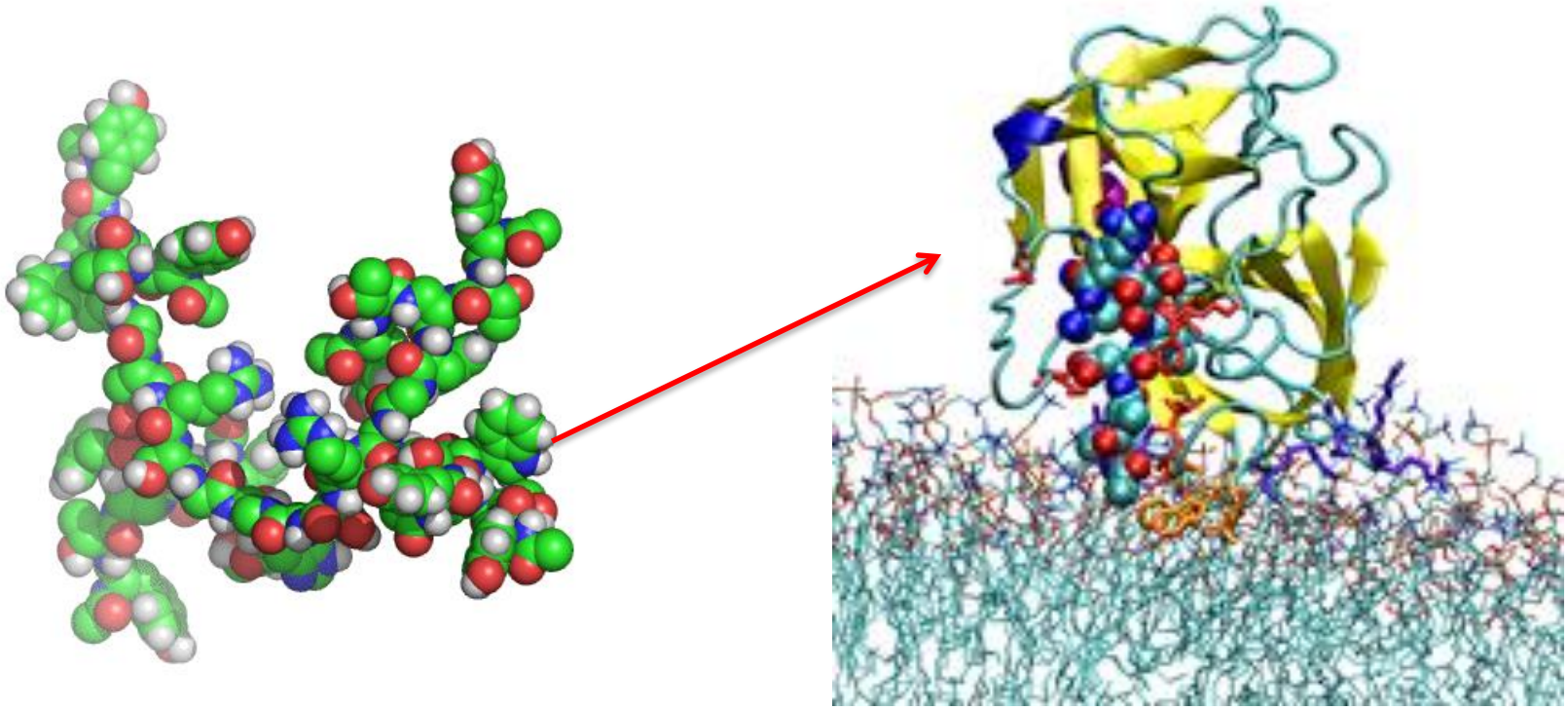
МД моделирование



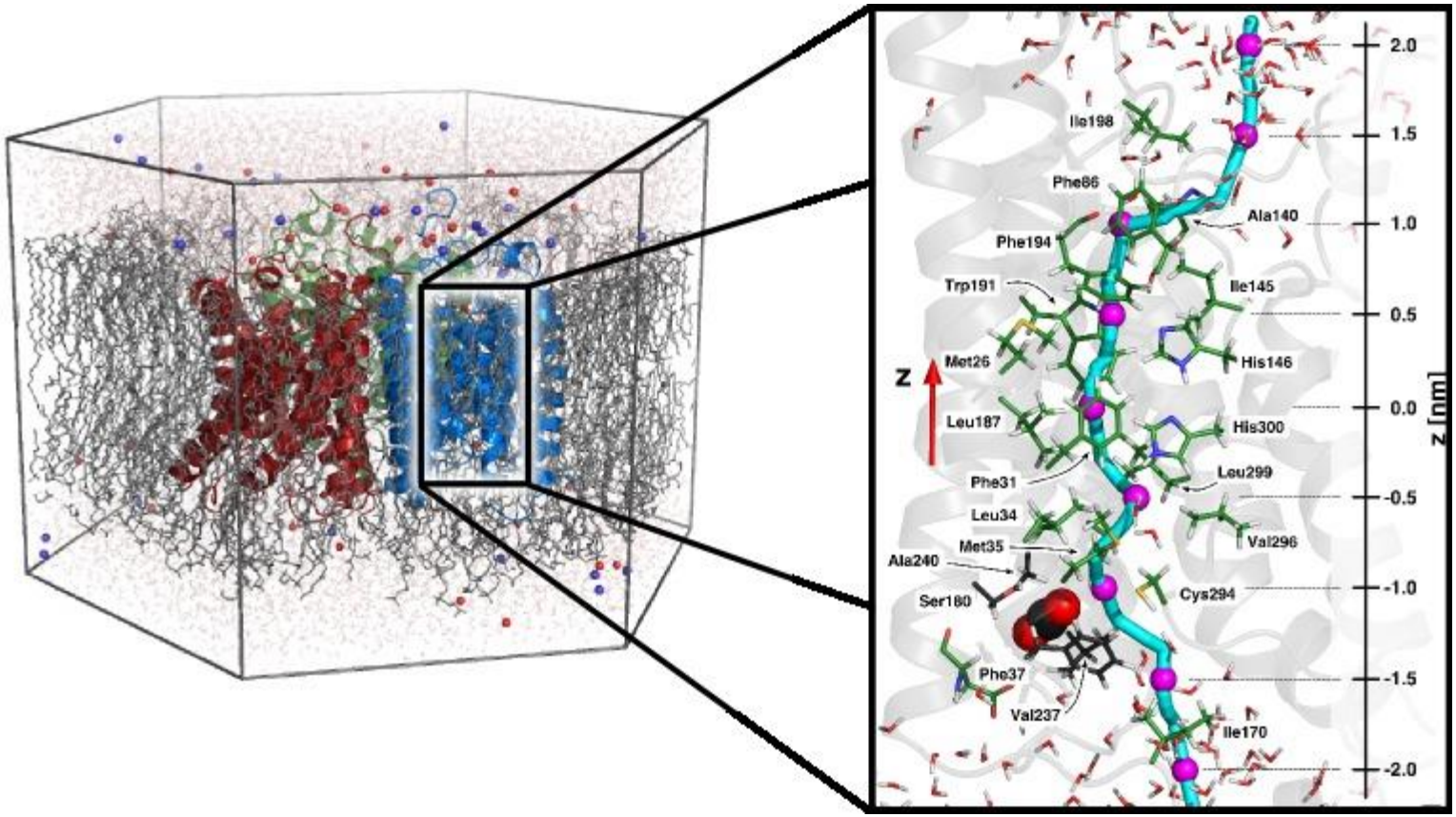
эксперимент



Применение полноатомного МД моделирования для изучения протеин-липидного взаимодействия



Применение полноатомного МД моделирования для изучения протеин-липидного взаимодействия



МД моделирования биомембранных систем

J. Chem. Theory Comput. 2013, 9, 670−678

JCTC Journal of Chemical Theory and Computation

Article

pubs.acs.org/JCTC

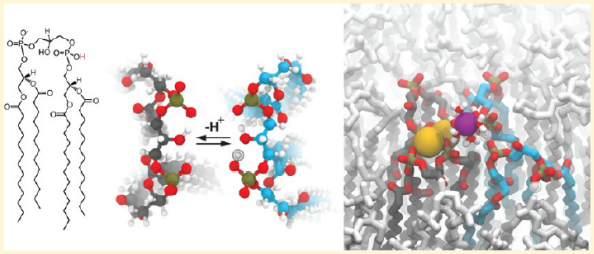
Cardiolipin Models for Molecular Simulations of Bacterial and Mitochondrial Membranes

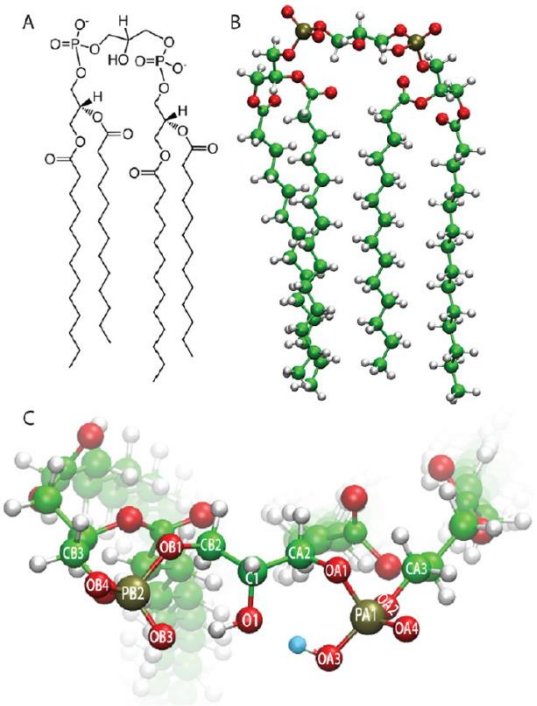
Thomas Lemmin,† Christophe Bovigny,† Diane Lançon, and Matteo Dal Peraro*

Laboratory for Biomolecular Modeling, Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), CH-1015 Switzerland

Supporting Information

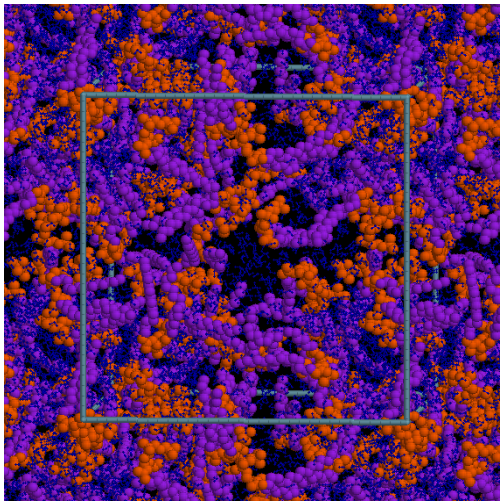
ABSTRACT: Present in bacterial and mitochondrial membranes, cardiolipins have a unique dimeric structure, which carries up to two charges (i.e., one per phosphate group) and, under physiological conditions, can be unprotonated or singly protonated. Exhaustive models and characterization of cardiolipins are to date scarce; therefore we propose an *ab initio* parametrization of cardiolipin species for molecular simulation consistent with commonly used force fields. Molecular dynamics simulations using these models indicate a protonation dependent lipid packing. A peculiar interaction with solvating mono- and divalent cations is also observed. The proposed models will contribute to the study of the assembly of more realistic bacterial and mitochondrial membranes and the investigation of the role of cardiolipins for the biophysical and biochemical properties of membranes and membrane-embedded proteins.

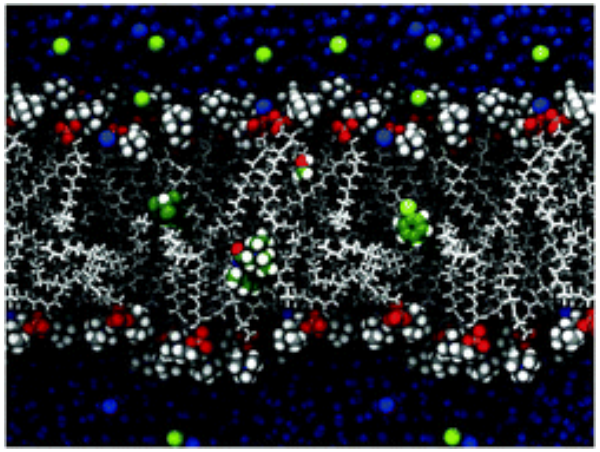


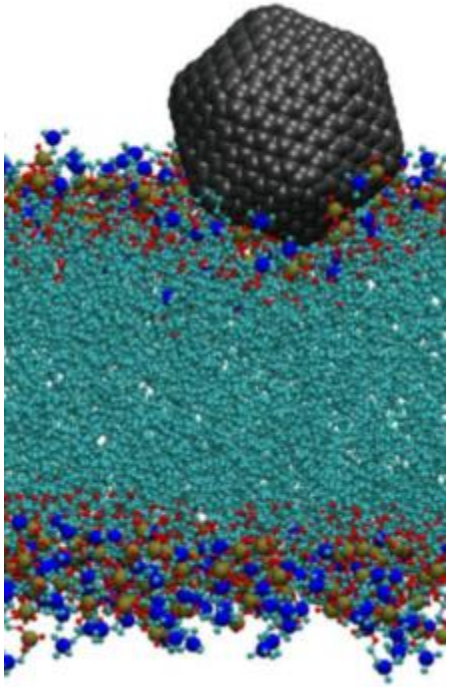


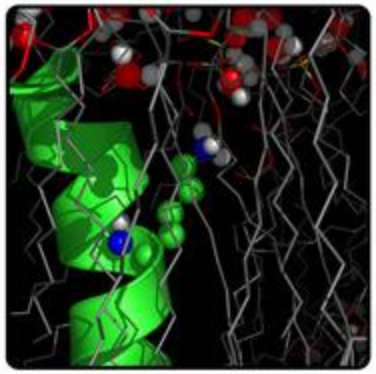
CHARMM36 или AMBER ff99SB

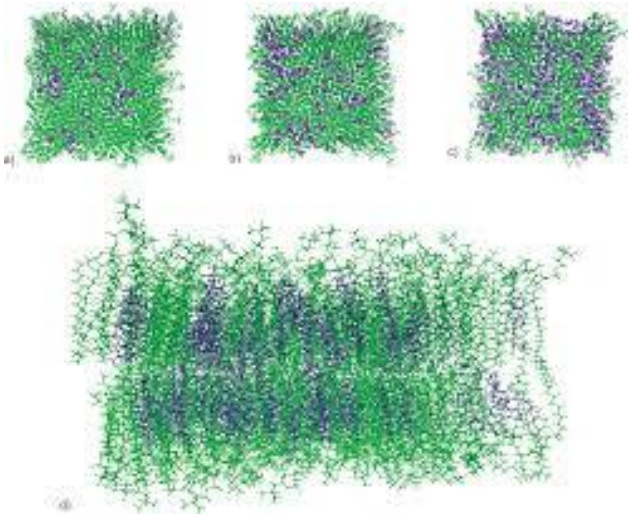
Дополнительные примеры полноатомного МД моделирования липидных мембран







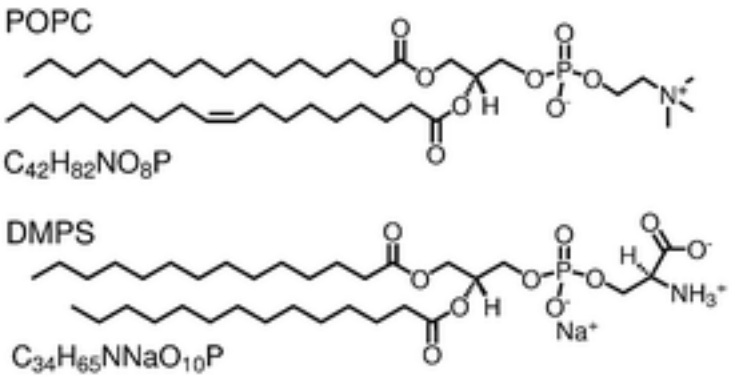


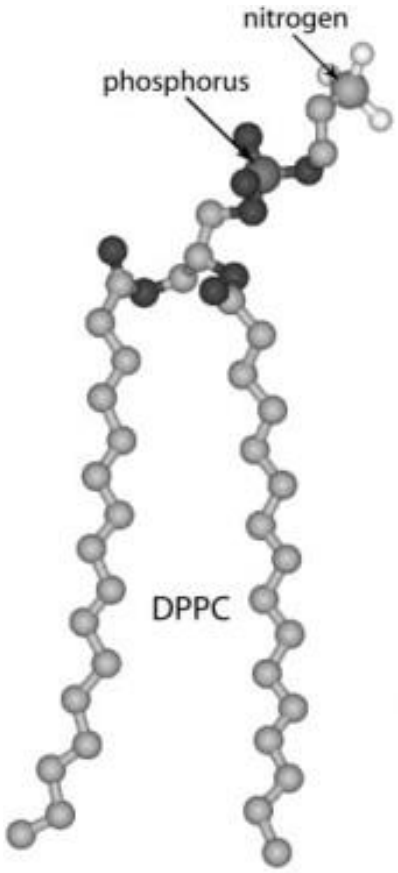


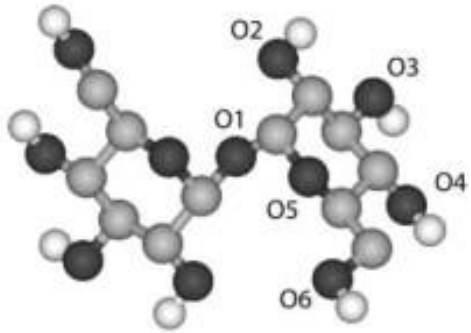
Упрощенная (united) (“среднезернистая”) модель липида

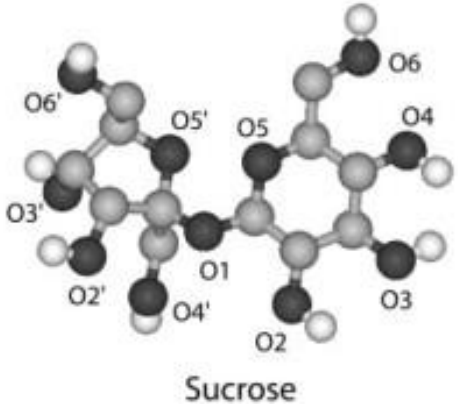
Неполярные атомы водорода отсутствуют, т.к. они “включены” в потенциал взаимодействия соответствующих тяжелых атомов

Полярные атомы водорода, которые могут образовывать водородную связь По прежнему представлены в явном виде









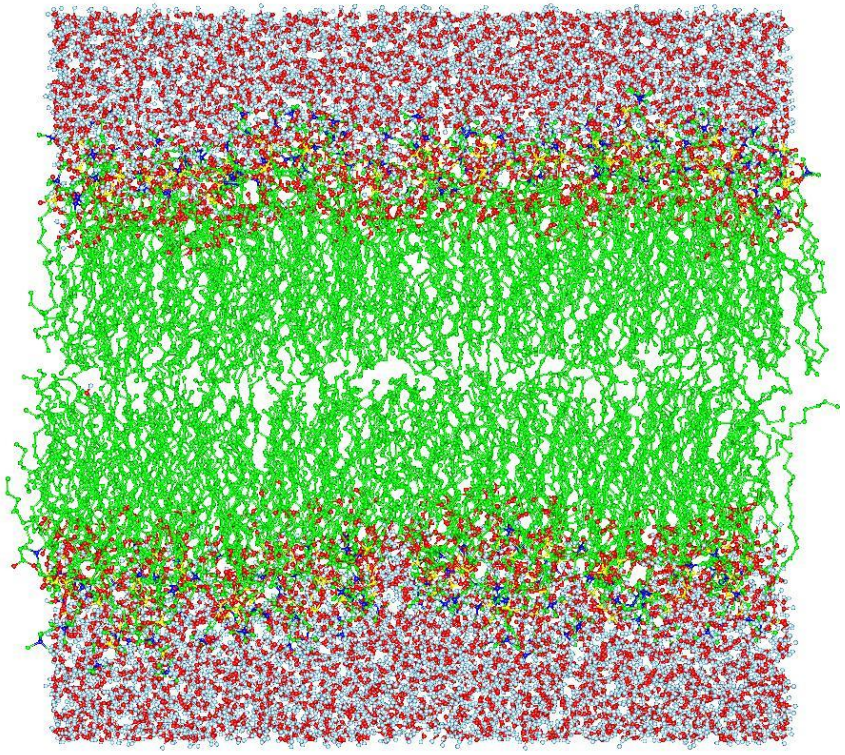
Упрощенная модель мембраны

Преимущества:

Точное описание макроскопических параметров изучаемой системы. Точное воспроизведение строение и конформаций индивидуальных липидов и белков. Адекватное определение энергии межмолекулярного взаимодействия. Позволяет проводить МД расчет в шкале до 500 нс

Недостатки:

Не позволяет изучать мембранные процессы требующие длительной релаксации. Ограничения по размеру мембраны (как правило всего до 1000 липидов)



Примеры МД моделирования мембранных систем

THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B

Article

pubs.acs.org/JPCB

J. Phys. Chem. B 2014, 118, 547−556

CHARMM36 United Atom Chain Model for Lipids and Surfactants

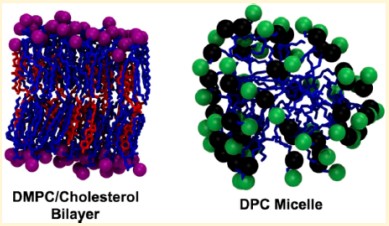
Sarah Lee,[†,∥] Alan Tran,[†,∥] Matthew Allsopp,[†,∥] Joseph B. Lim,[†] Jérôme Hénin,[*,‡] and Jeffery B. Klauda[*,†]

[†]Department of Chemical and Biomolecular Engineering, University of Maryland, College Park, Maryland 20742, United States

[‡]Laboratoire de Biochimie Théorique, CNRS, Institut de Biologie Physico-Chimique, 13 rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France

Supporting Information

ABSTRACT: Molecular simulations of lipids and surfactants require accurate parameters to reproduce and predict experimental properties. Previously, a united atom (UA) chain model was developed for the CHARMM27/27r lipids (Hénin, J., et al. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 7008−7015) but suffers from the flaw that bilayer simulations using the model require an imposed surface area ensemble, which limits its use to pure bilayer systems. A UA-chain model has been developed based on the CHARMM36 (C36) all-atom lipid parameters, termed C36-UA, and agreed well with bulk, lipid membrane, and micelle formation of a surfactant. Molecular dynamics (MD) simulations of alkanes (heptane and pentadecane) were used to test the validity of C36-UA on density, heat of vaporization, and liquid self-diffusion constants. Then, simulations using C36-UA resulted in accurate properties (surface area per lipid, X-ray and neutron form factors, and chain order parameters) of various saturated- and unsaturated-chain bilayers. When mixed with the all-atom cholesterol model and tested with a series of 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC)/cholesterol mixtures, the C36-UA model performed well. Simulations of self-assembly of a surfactant (dodecylphosphocholine, DPC) using C36-UA suggest an aggregation number of 53 ± 11 DPC molecules at 0.45 M of DPC, which agrees well with experimental estimates. Therefore, the C36-UA force field offers a useful alternative to the all-atom C36 lipid force field by requiring less computational cost while still maintaining the same level of accuracy, which may prove useful for large systems with proteins.



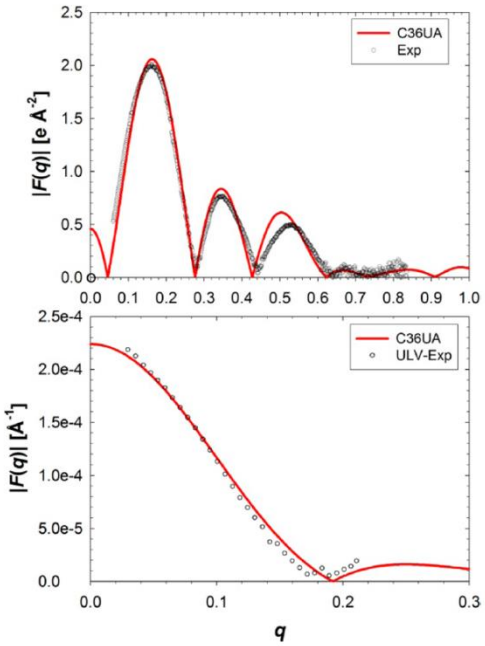


Figure 1. DOPC form factors from X-ray (top) and neutron (bottom) scattering.[42,43] ULV = unilamellar vesicles. $F(q = 0) = 0$ for X-ray.

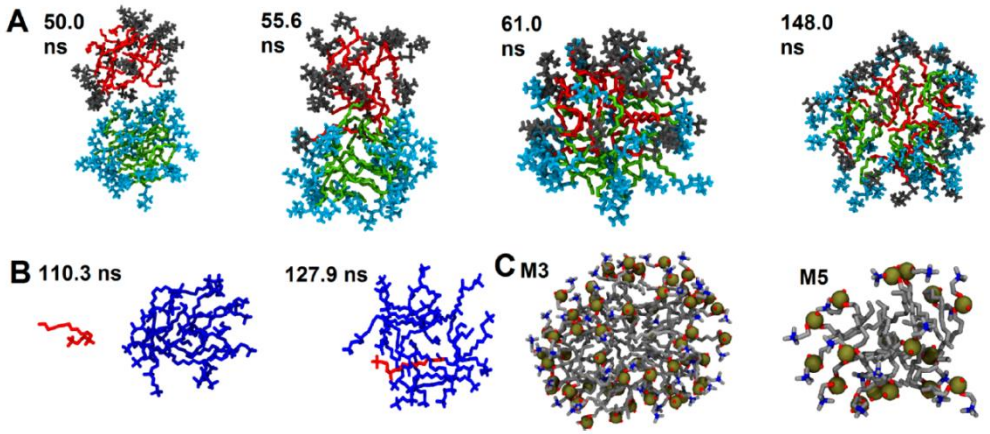


Figure 6. (A) Fusion of two micelles from M1. (B) Integration of a lone surfactant to a micelle in M4. (C) Micelles from M3 and M5 at 148.0 ns.

Примеры МД моделирования мембранных систем

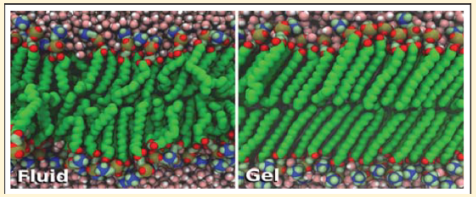
JCTC Journal of Chemical Theory and Computation — Article
pubs.acs.org/JCTC
J. Chem. Theory Comput. 2014, 10, 5706−5715

Reparameterized United Atom Model for Molecular Dynamics Simulations of Gel and Fluid Phosphatidylcholine Bilayers

Richard Tjörnhammar and Olle Edholm*

Theoretical Biological Physics, Department of Theoretical Physics, KTH Royal Institute of Technology, AlbaNova University Center, SE-106 91 Stockholm, Sweden

Supporting Information



ABSTRACT: A new united atom parametrization of diacyl lipids like dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and the dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) has been constructed based on *ab initio* calculations to obtain fractional charges and the dihedral potential of the hydrocarbon chains, while the Lennard-Jones parameters of the acyl chains were fitted to reproduce the properties of liquid hydrocarbons. The results have been validated against published experimental X-ray and neutron scattering data for fluid and gel phase DPPC. The derived charges of the lipid phosphatidylcholine (PC) headgroup are shown to yield dipole components in the range suggested by experiments. The aim has been to construct a new force field that retains and improves the good agreement for the fluid phase and at the same time produces a gel phase at low temperatures, with properties coherent with experimental findings. The gel phase of diacyl-PC lipids forms a regular triangular lattice in the hydrocarbon region. The global bilayer tilt obtains an azimuthal value of 31° and is aligned between lattice vectors in the bilayer plane. We also show that the model yields a correct heat of melting as well as decent heat capacities in the fluid and gel phase of DPPC.

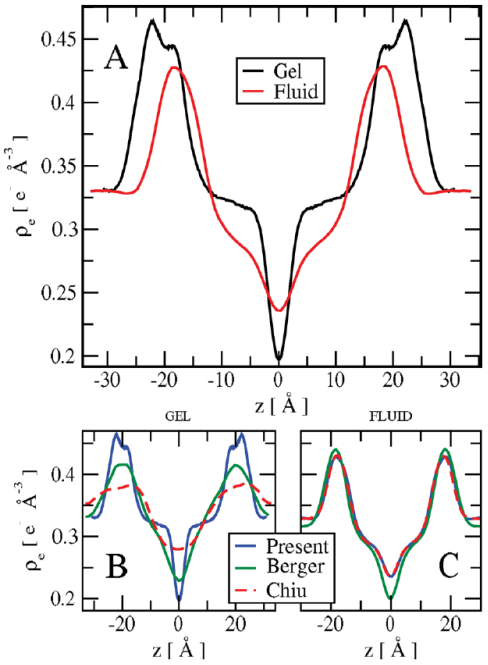
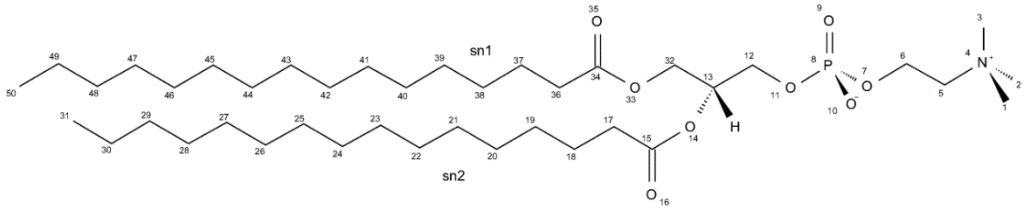
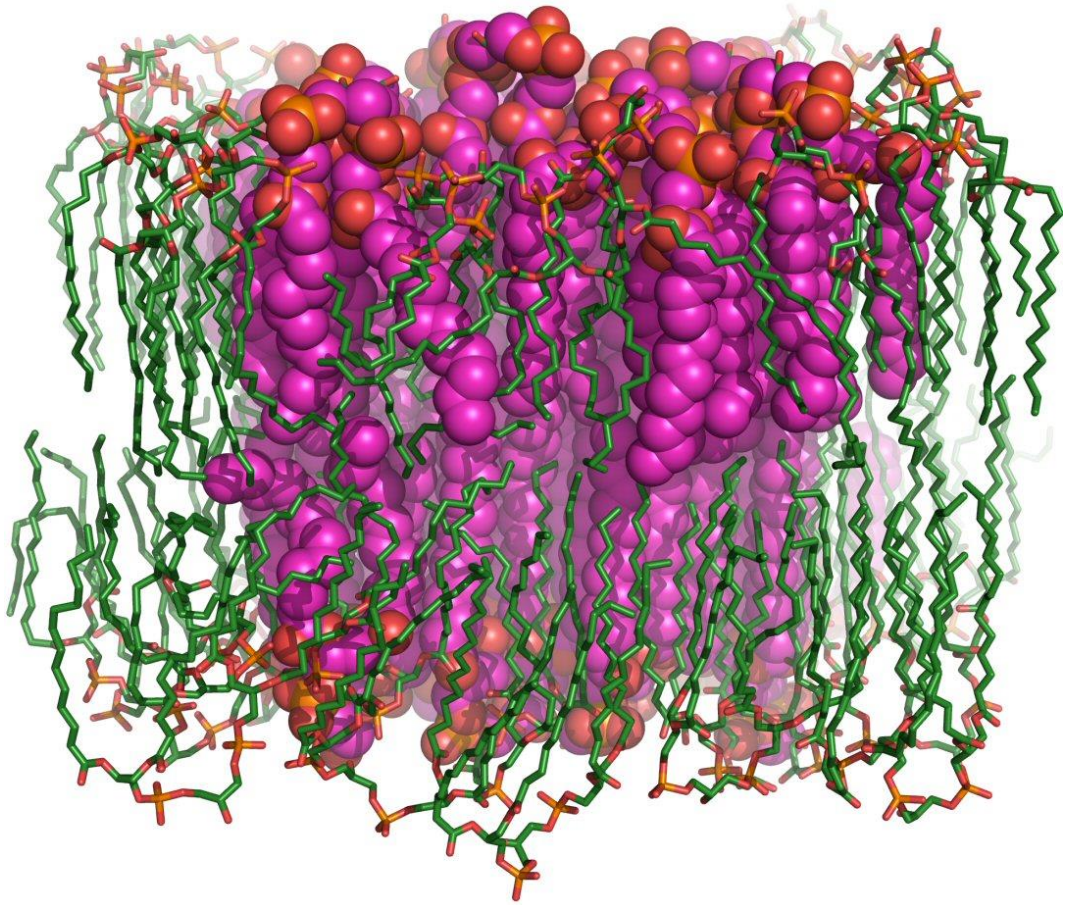


Figure 8. Calculated electron densities from the simulations. *A*: Comparison of the fluid and the gel for the present force field. *B*: Comparison of the Berger, Chiu, and present force field for the gel. *C*: Comparison of the Berger, Chiu, and present force field for the fluid.



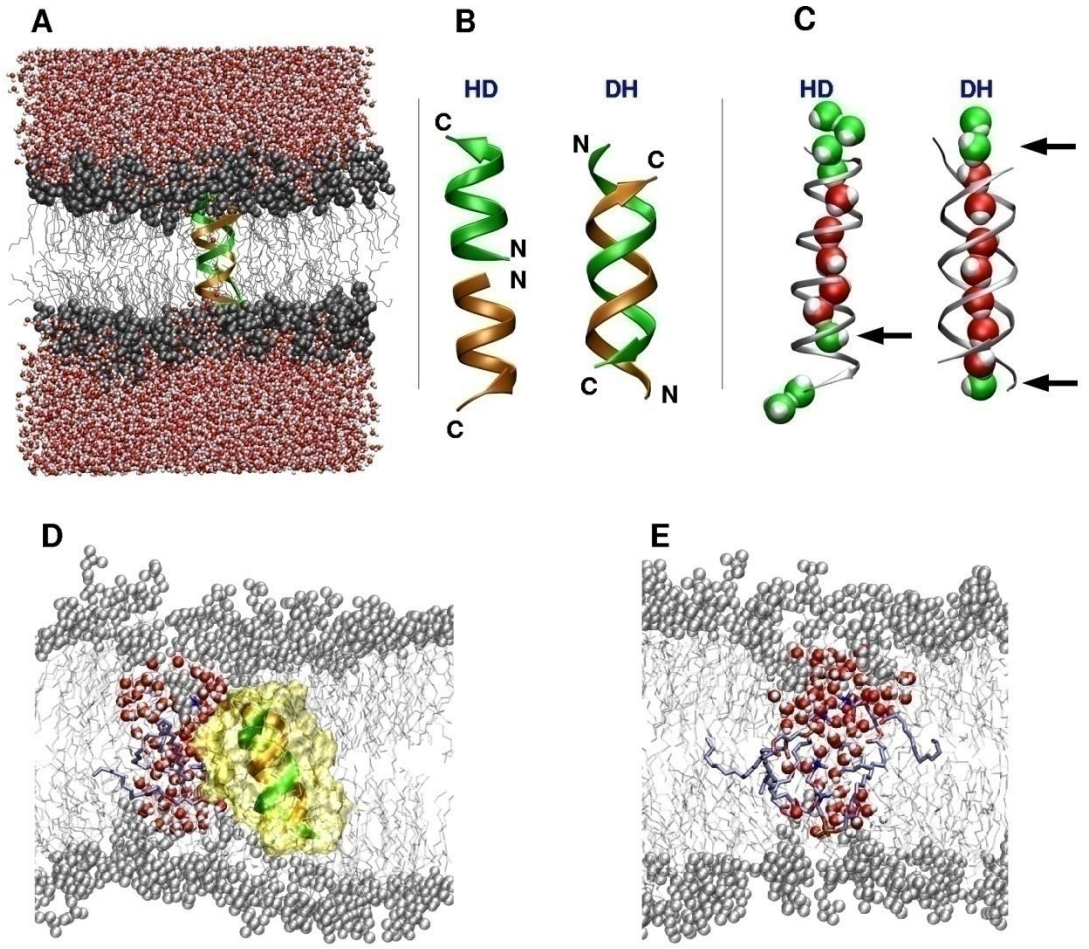
$$V(r) = 4\epsilon\left(\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{6}\right) = \frac{C_{12}}{r^{12}} - \frac{C_6}{r^6}$$

Примеры упрощенного МД моделирования мембранных систем



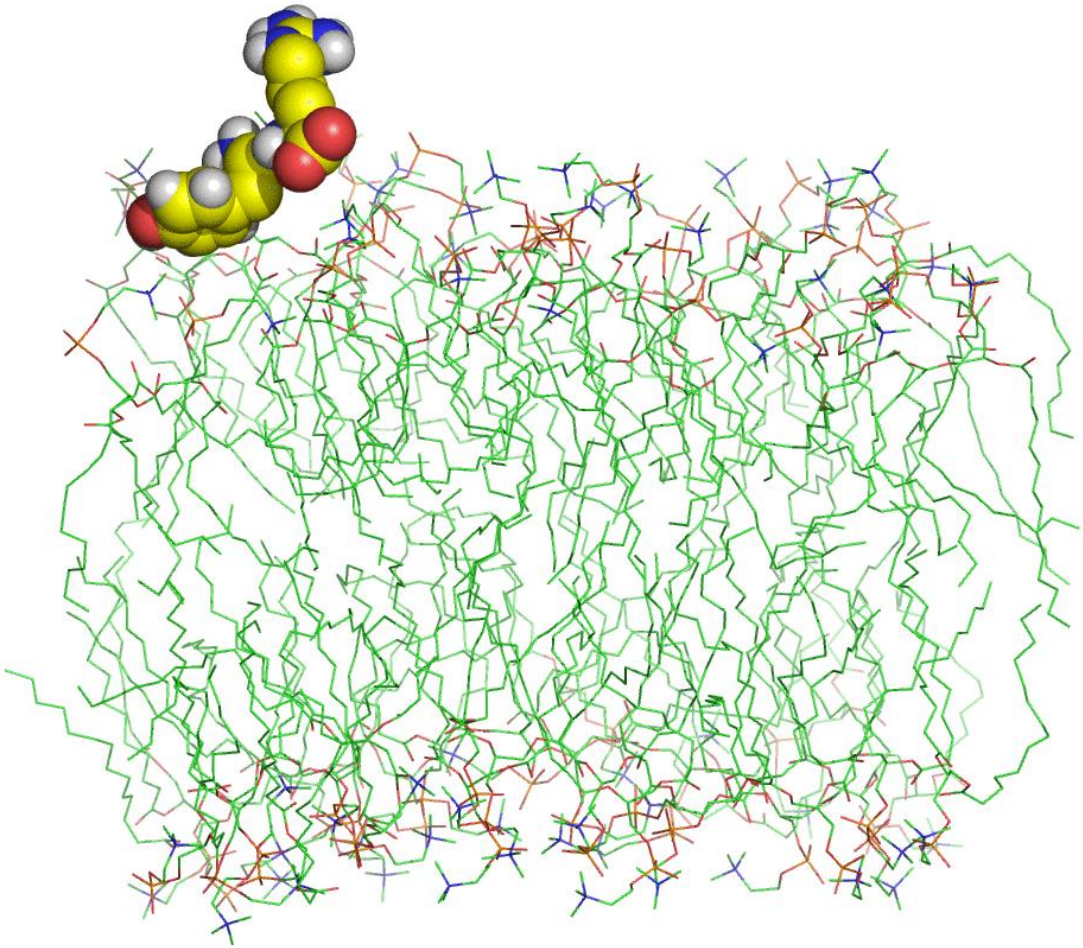
Кардиолипин в мембране

Примеры упрощенного МД моделирования мембранных систем

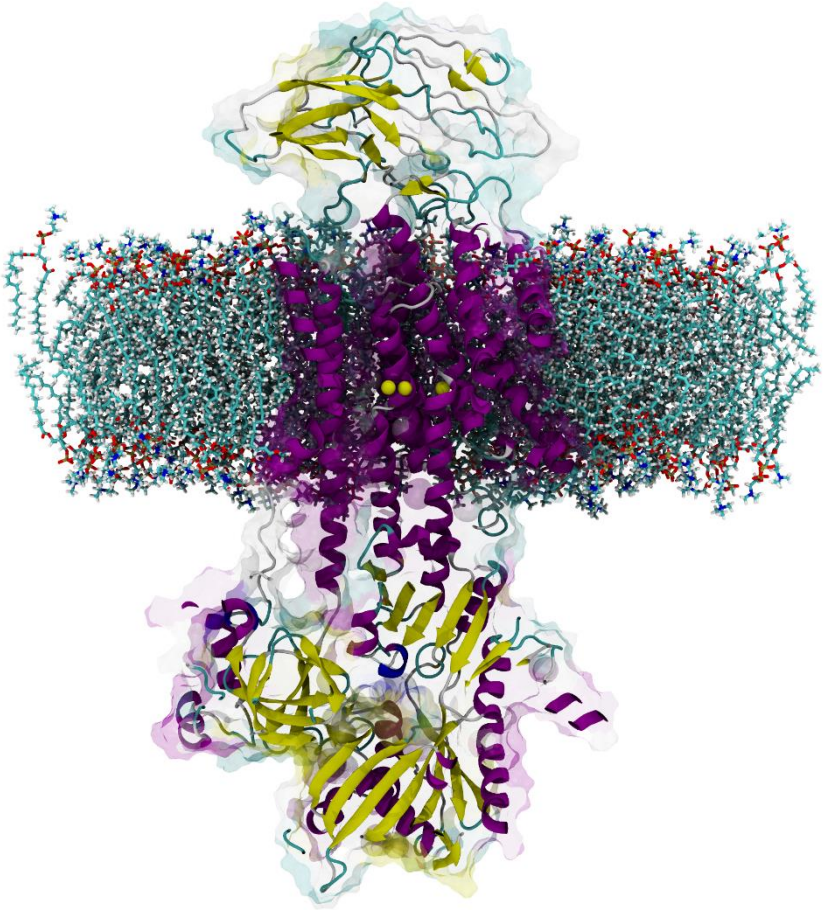


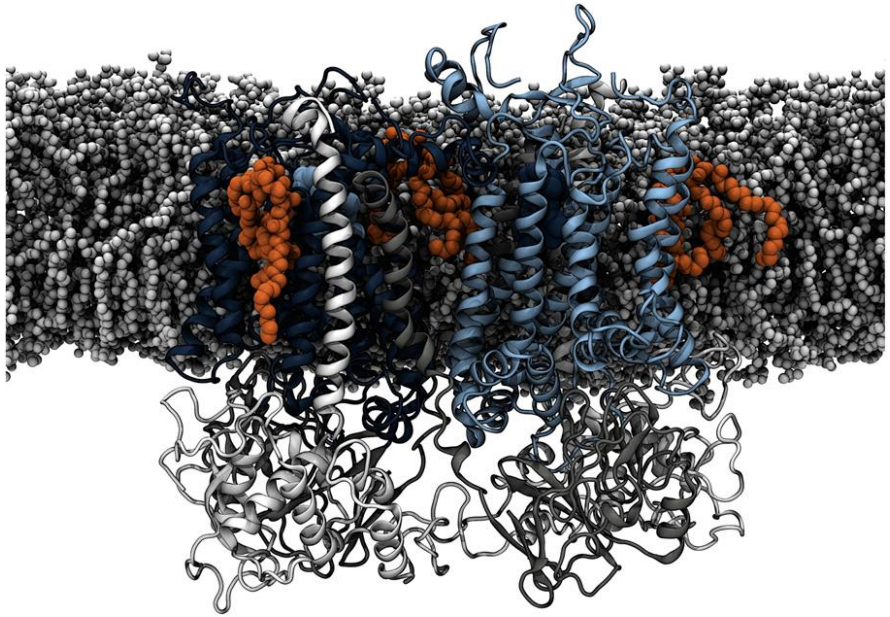
Применение “среднезернистого” МД моделирования для изучения протеин-липидного взаимодействия

Пример анимация МД моделирования Взаимодействия пептида с бислоем

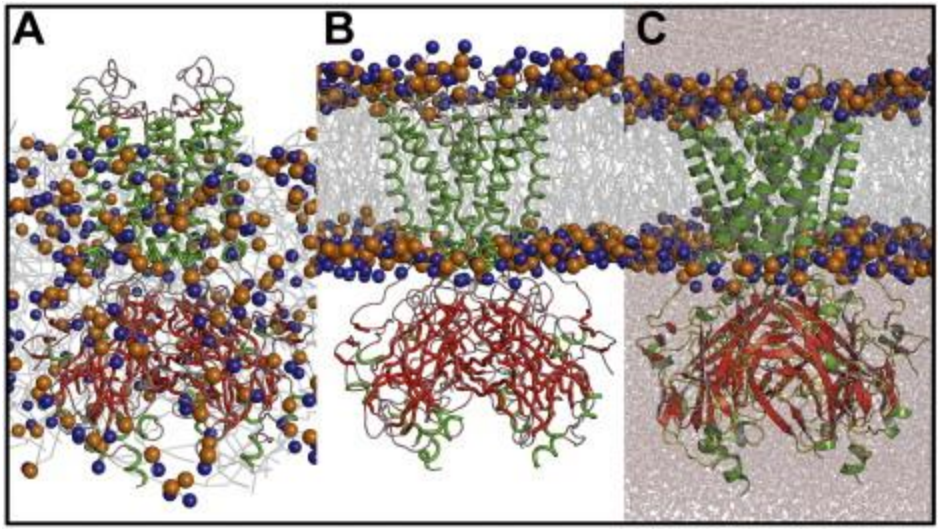


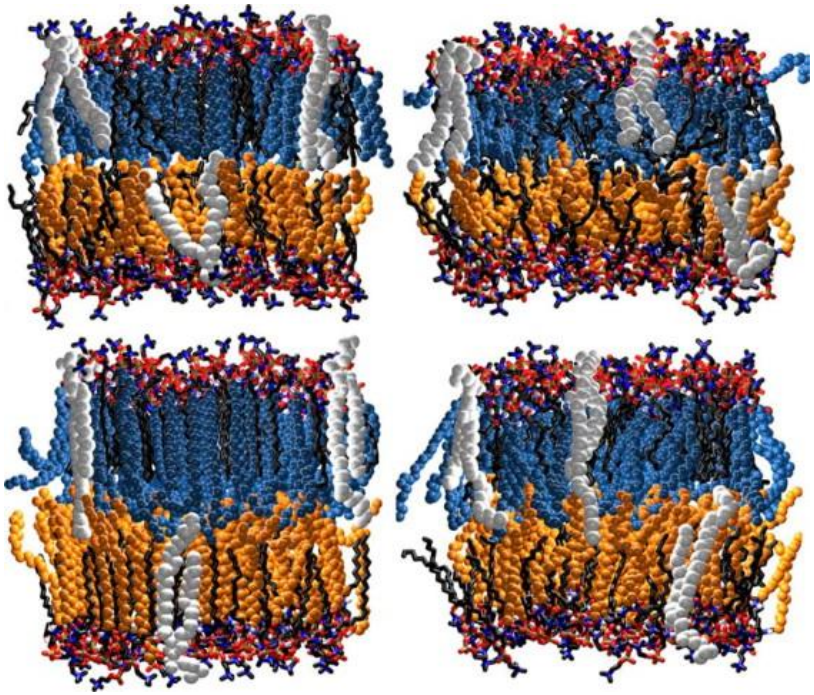
Дополнительные примеры “среднезернистого” МД моделирования мембранных систем

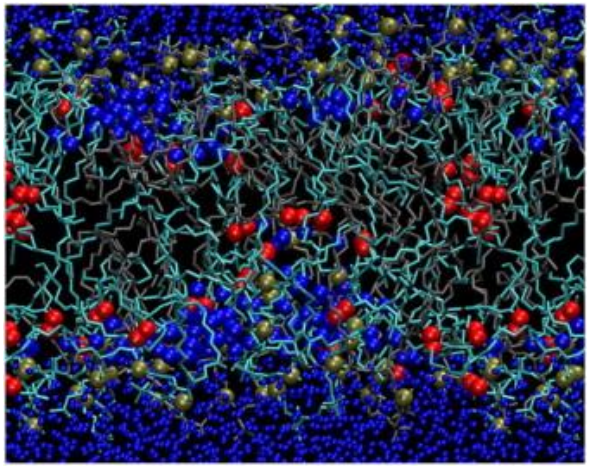




Дополнительные примеры “среднезернистого” МД моделирования мембранных систем







На сегодняшний день “среднезернистое” МД моделирование является самым популярным методом

Как задать начальную геометрию мембраны?

- **вручную**, располагая отдельные липиды на удаленном расстоянии, после этого необходима сольватация полученной системы и длительное МД моделирование “самоорганизации” мембраны

- **вручную**, используя операции симметрии можно создать мембрану в кристаллическом состоянии, после этого необходимо систему сольватировать и привести в термическое равновесие

- использовать **специальные программные пакеты** (VMD) способные конструировать мембрану определенного состава и нужного размера

- использовать **интернет-порталы** (серверы) способные в интерактивном режиме конструировать мембрану определенного состава и нужного размера

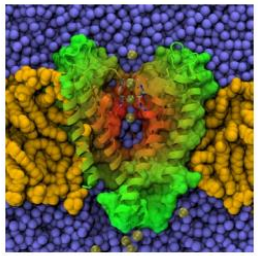
- позаимствовать **готовую геометрию** сольватированной равновесной мембраны из литературных источников, при этом не забывая цитировать этот источник

Бесплатный программный пакет - VMD Visual Molecular Dynamics)

http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/

University of Illinois at Urbana-Champaign
Beckman Institute for Advanced Science and Technology
Theoretical and Computational Biophysics Group
Computational Biophysics Workshop

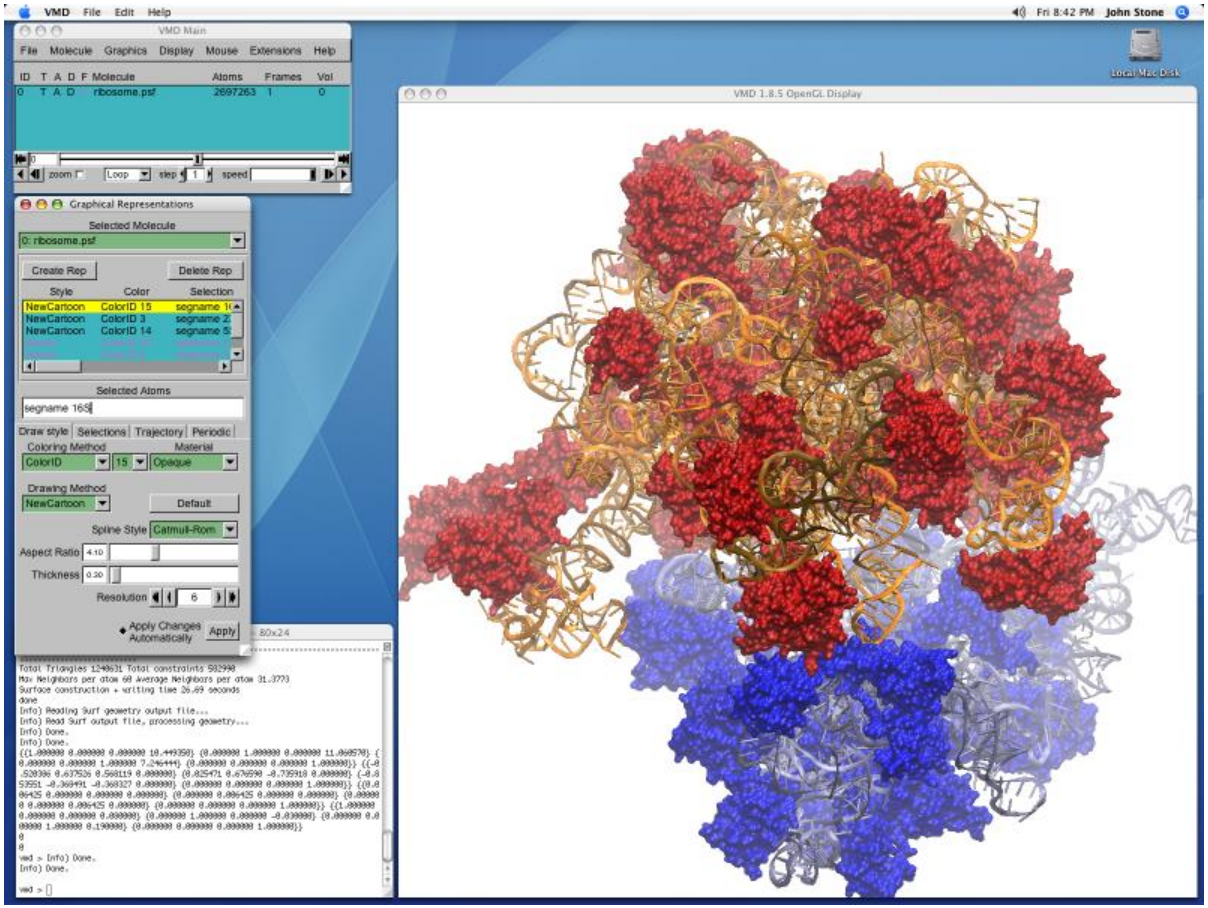
Membrane Proteins Tutorial



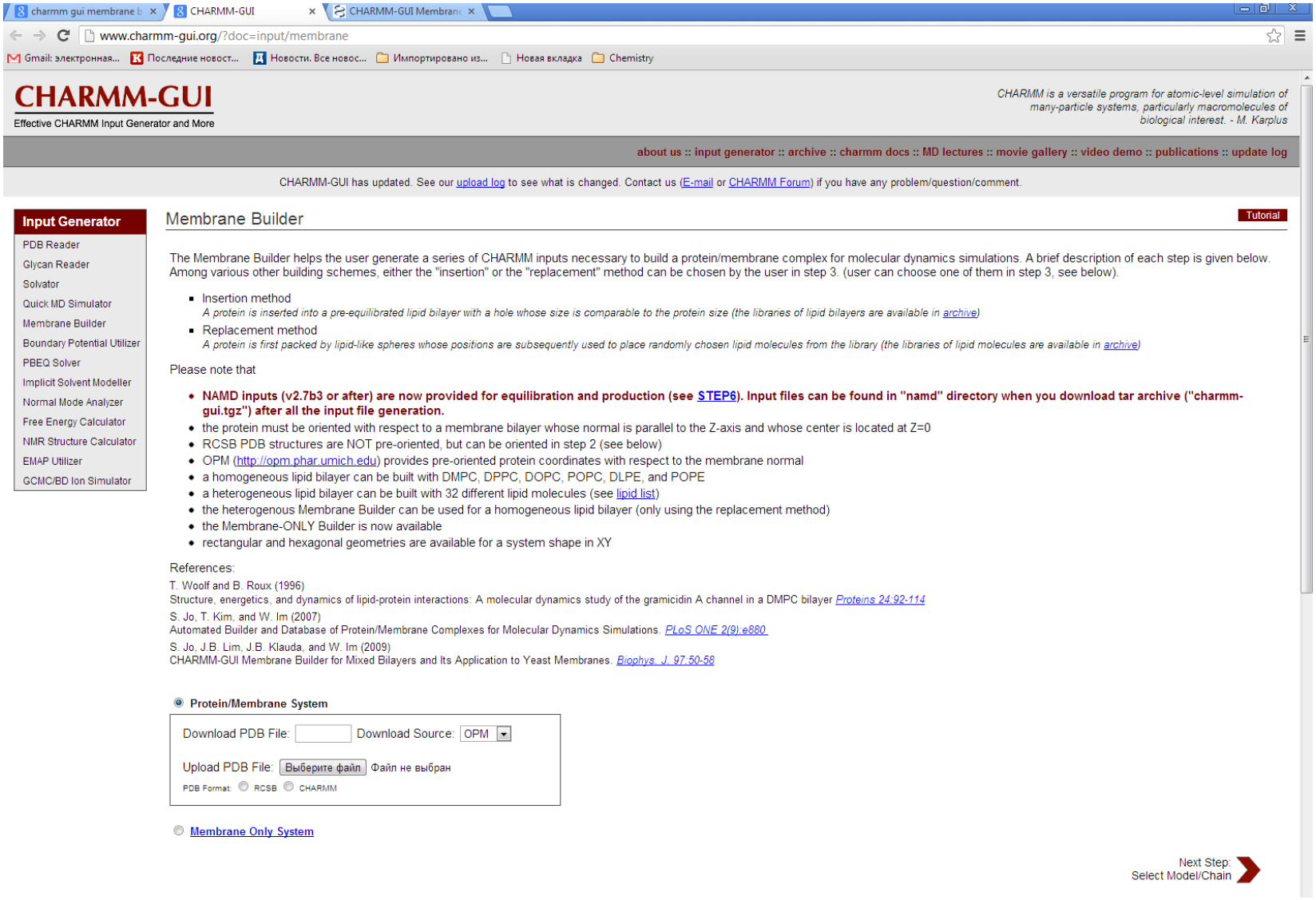
Alek Aksimentiev
Marcos Sotomayor
David Wells

August 2009

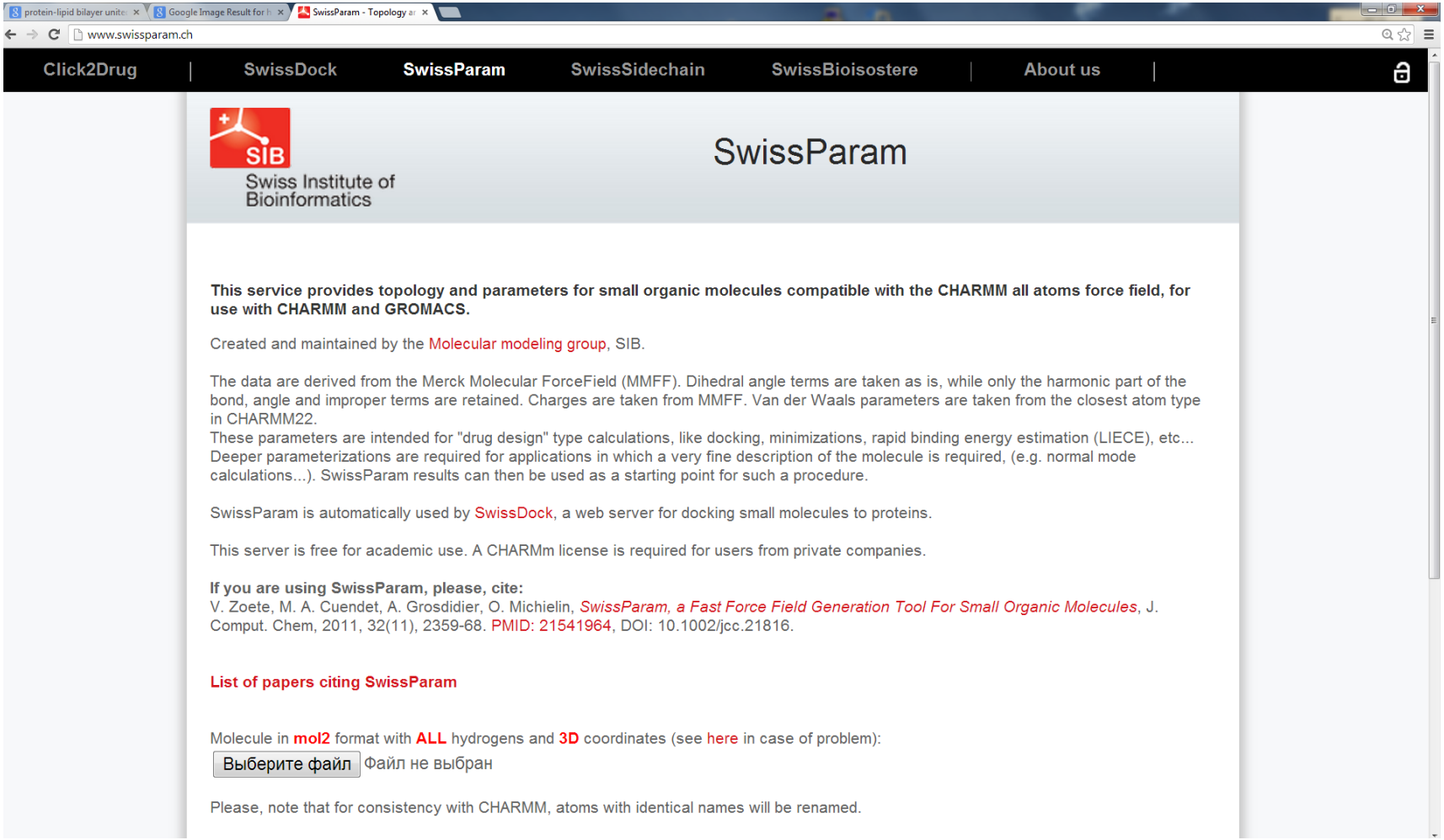
A current version of this tutorial is available at
http://www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials/
Join the tutorial-l@ks.uiuc.edu mailing list for additional help.



CHARMM-GUI Web-Портал для построение мембраны

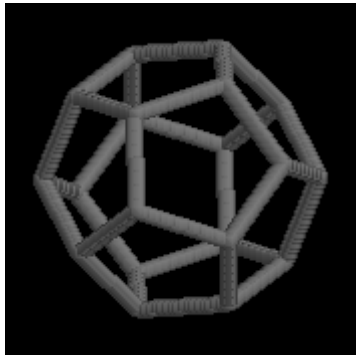


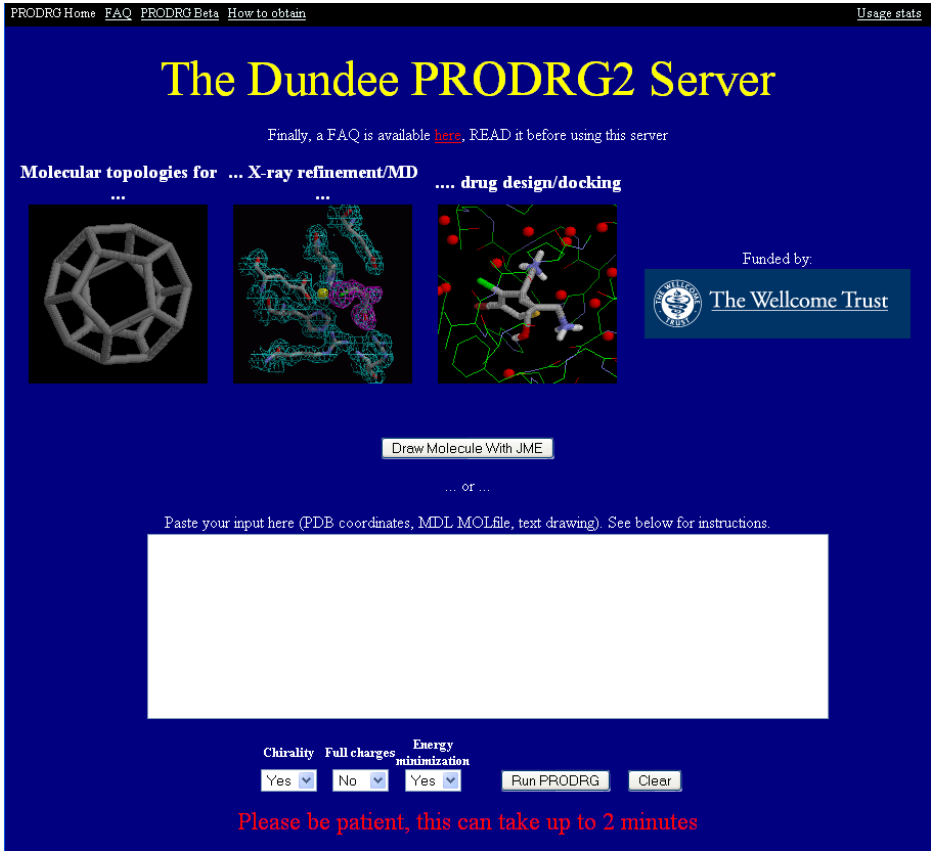
SwissParam Web-Портал для создания модели липида

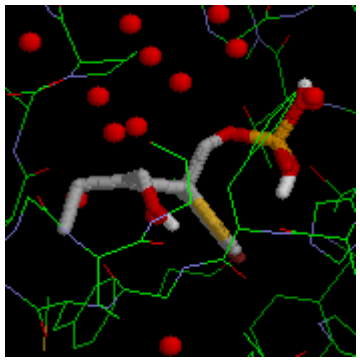


The GlycoBioChem PRODRG2 Server

Web-Портал для создания модели липида

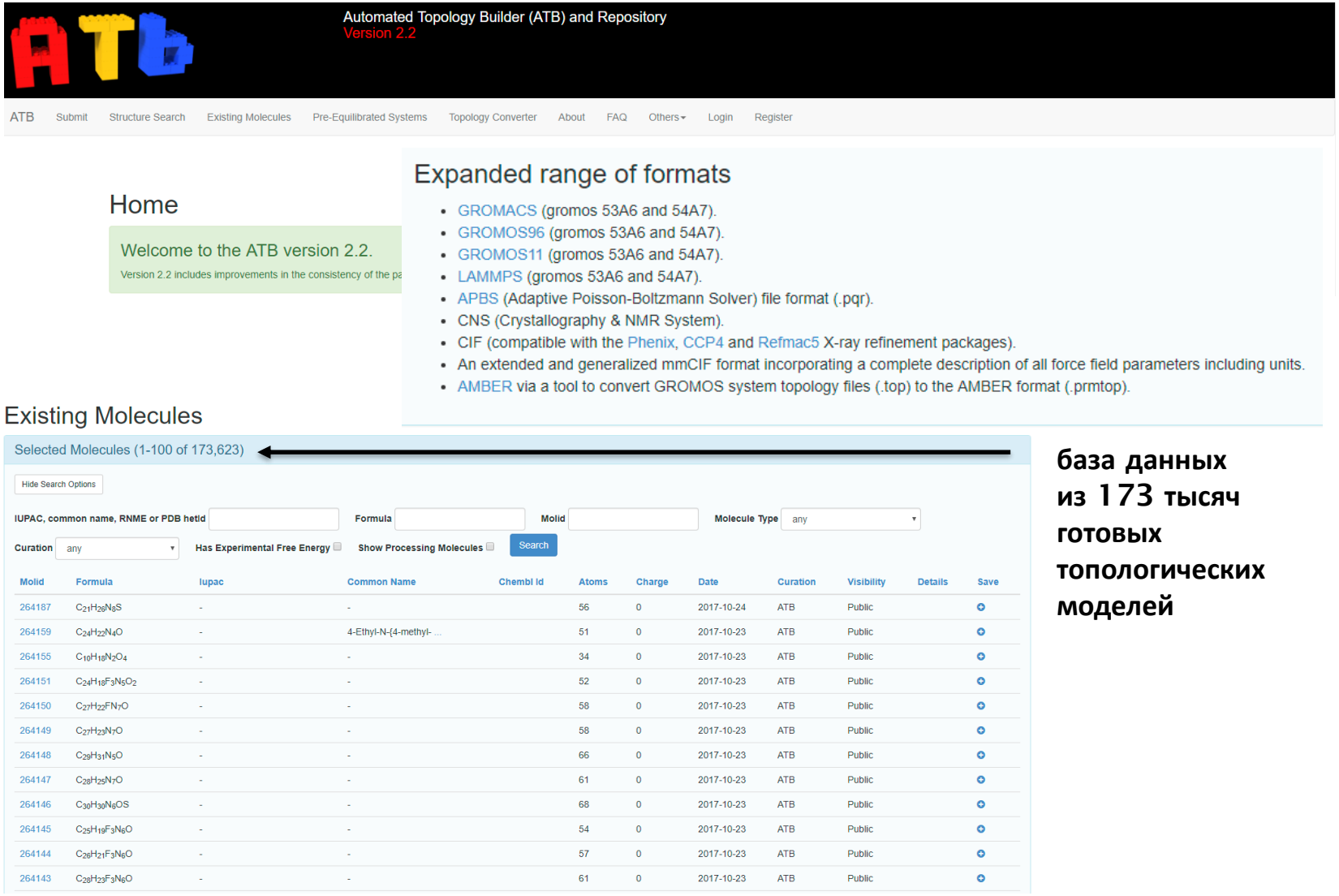






http://davapc1.bioch.dundee.ac.uk/cgi-bin/prodrg/

Automated Topology Builder (ATB) and Repository
Web-Портал для создания топологии молекулы



база данных из 173 тысяч готовых топологических моделей

https://atb.uq.edu.au/index.py

Онлайн генератор топологии органических молекул в формате OPLS

http://zarbi.chem.yale.edu/ligpargen/

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, *Springer Science+Business Media: New York*. 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.