

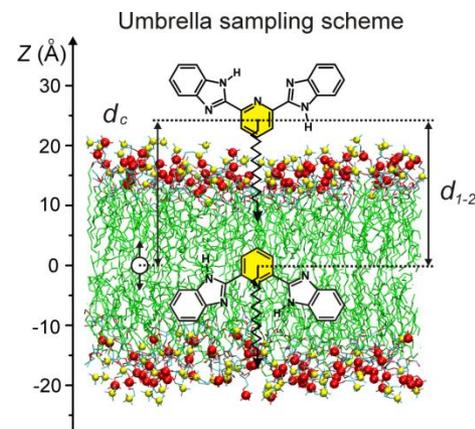
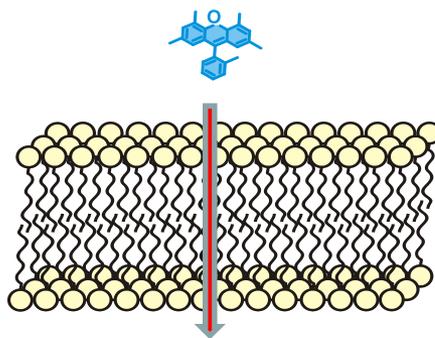
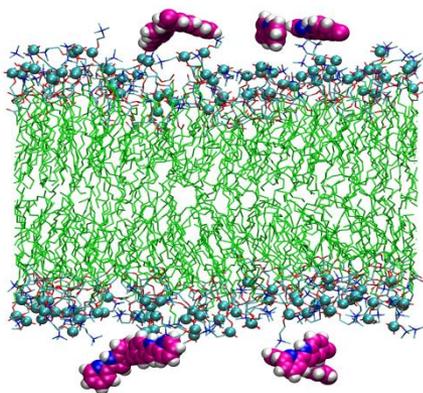


# Сучасні комп'ютерні методи дослідження нанорозмірних та біологічних систем



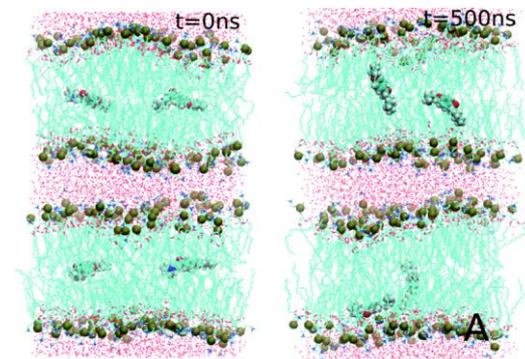
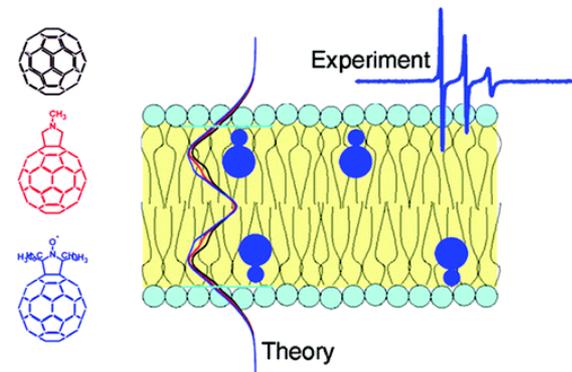
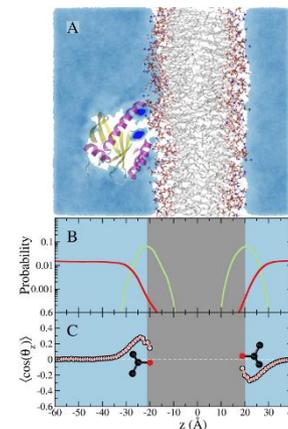
## Лекція № 10

### Процеси зв'язування полярних, неполярних та іонних молекул з ліпідною мембраною



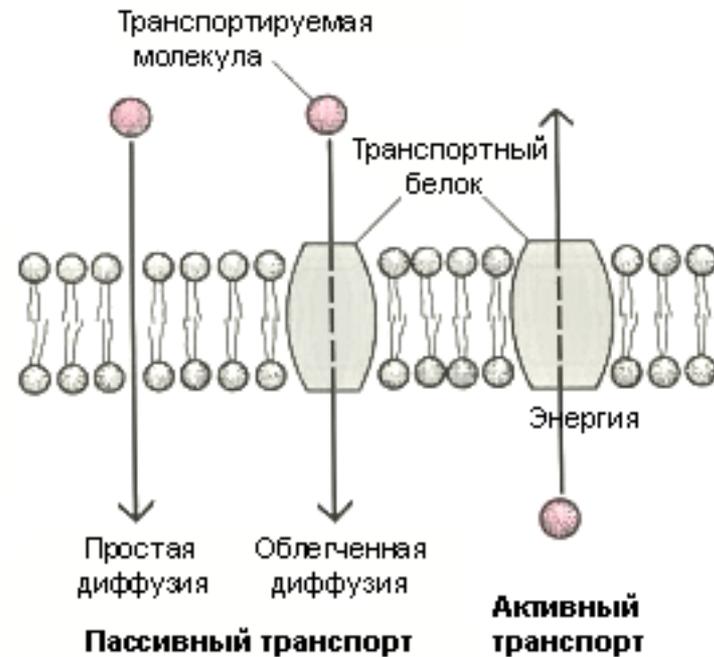
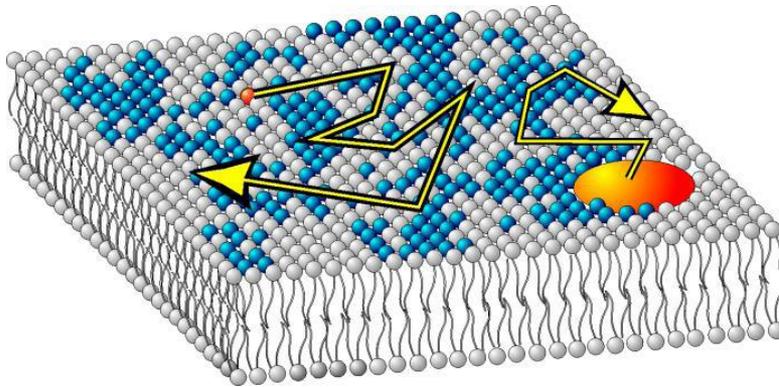
## План Лекції № 10

- Процеси зв'язування полярних, неполярних та іонних молекул з ліпідною мембраною
- Метод вільної дифузії
- Локалізація хімічних сполук у мембрані
- Вплив різноманітних сполук на властивості мембран
- Метод потенціалу середньої сили



# Классификация процессов диффузии в мембранах

**латеральная**



**трансмембранная**

## Пассивный мембранный транспорт. Диффузия.

### Первый закон Фика:

(поток вещества пропорционален градиенту концентрации)

$$J = -D \frac{dc}{dx}$$

В случае **стационарного потока** ( $dc/dx = \text{const}$ )

(на краях мембраны толщины  $h$  поддерживаются концентрации  $c_1$  и  $c_2$ , связанные с концентрациями в омывающем потоке  $c_1' = \gamma c_1$  и  $c_2' = \gamma c_2$ , то поток равен:

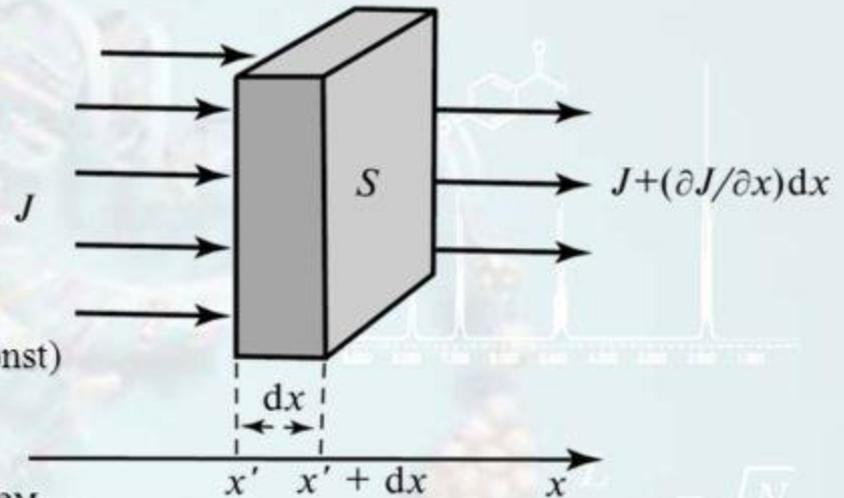
$$J = -D dc/dx = D(c_2 - c_1)\gamma/h = P(c_2 - c_1)$$

$\gamma$ - коэффициент распределения

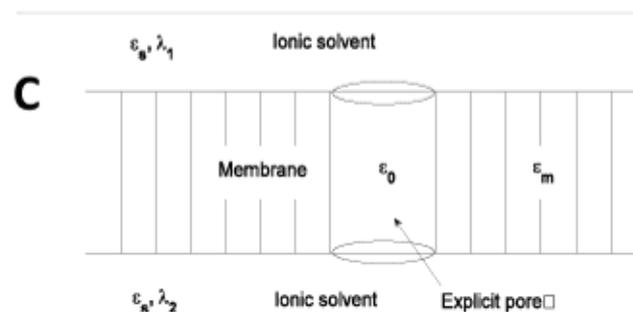
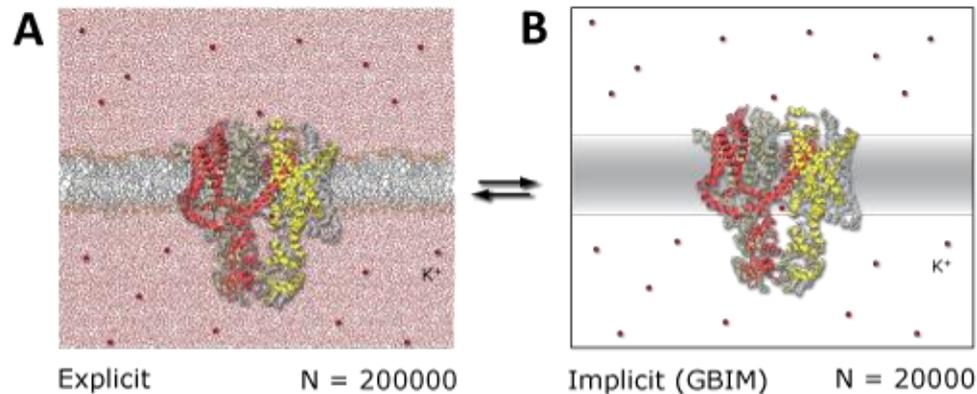
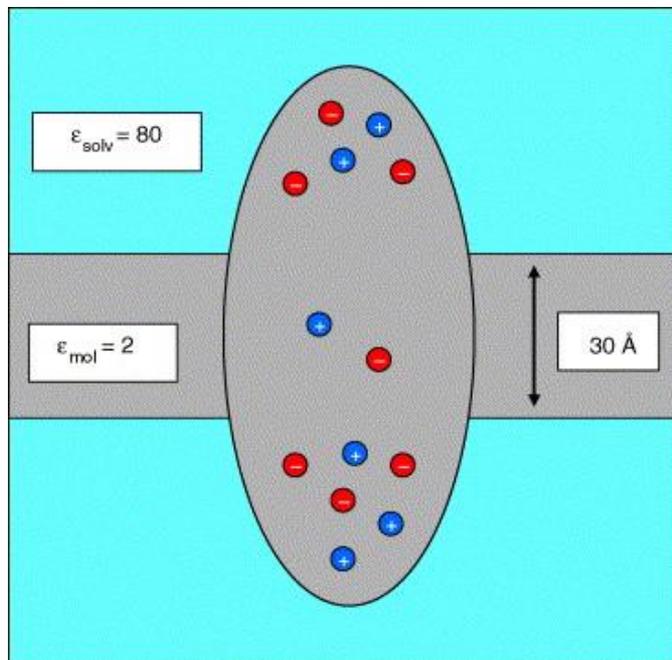
$P = D\gamma/h$  – проницаемость мембраны для данного вещества

В случае **Нестационарного потока**, уравнение непрерывности потока  $-\partial J/\partial x = \partial c/\partial t$

Откуда получим **второй закон Фика**:  $\partial c/\partial t = D \partial^2 c/\partial x^2$



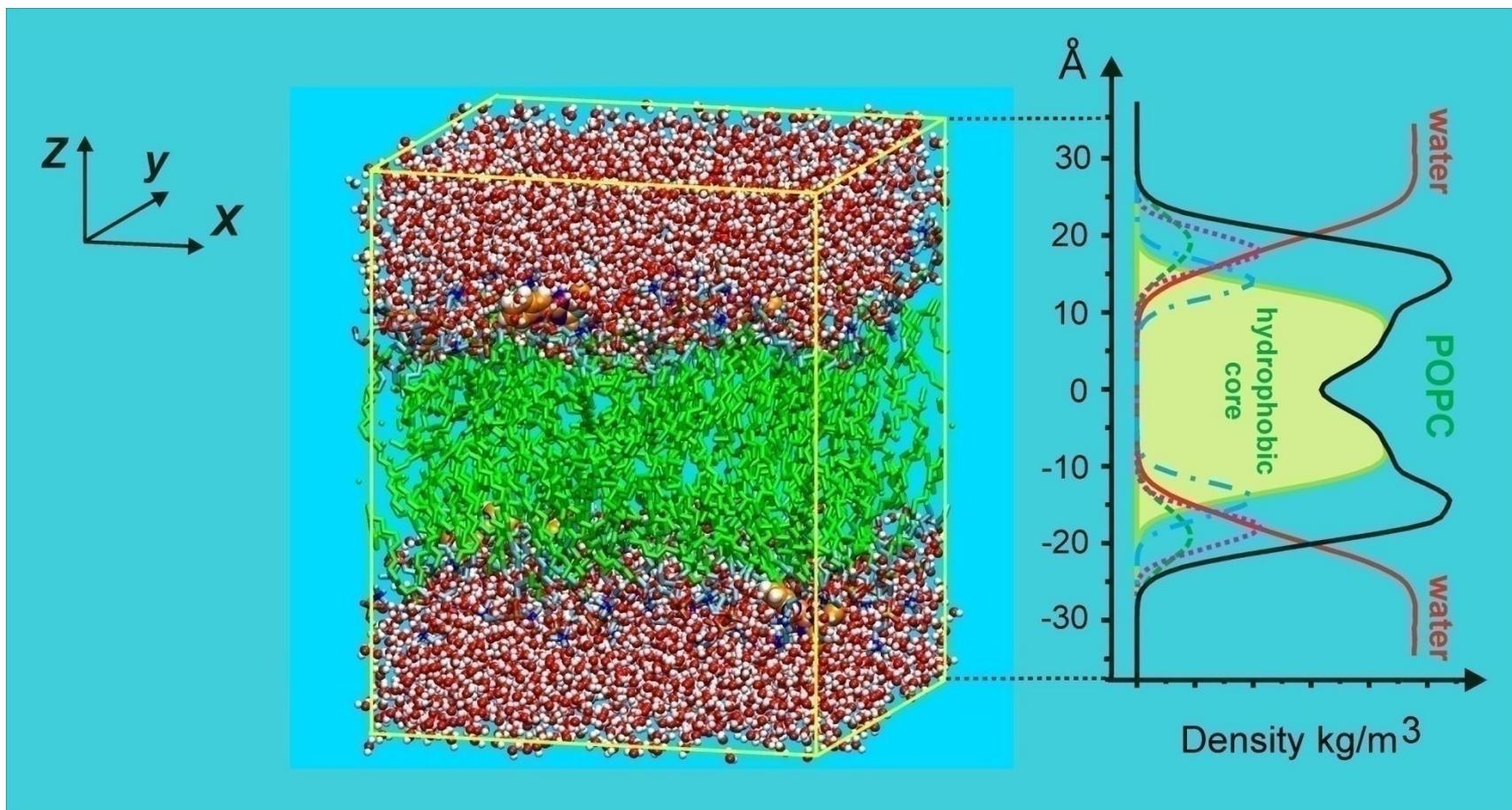
# Модель мембраны как диэлектрического континуума



Простейшая модель сольватированной мембраны может быть представлена как слои диэлектрика с различными диэлектрическими константами

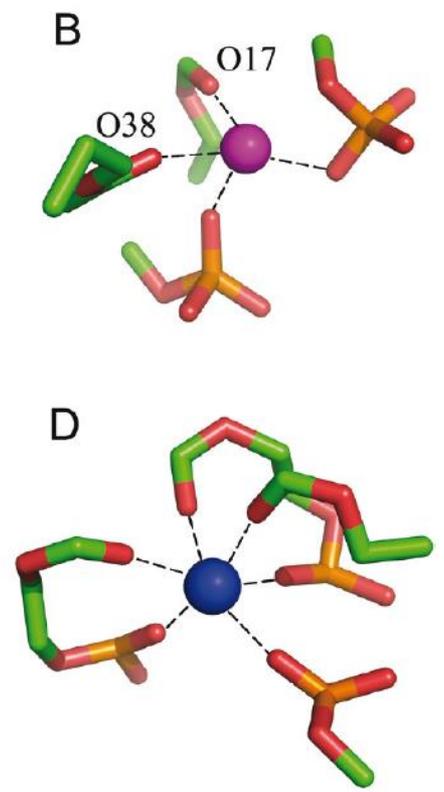
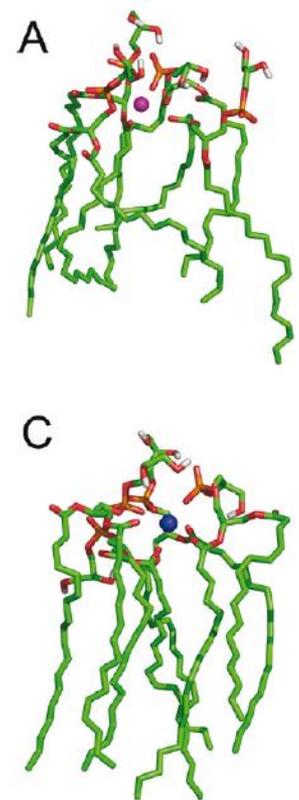
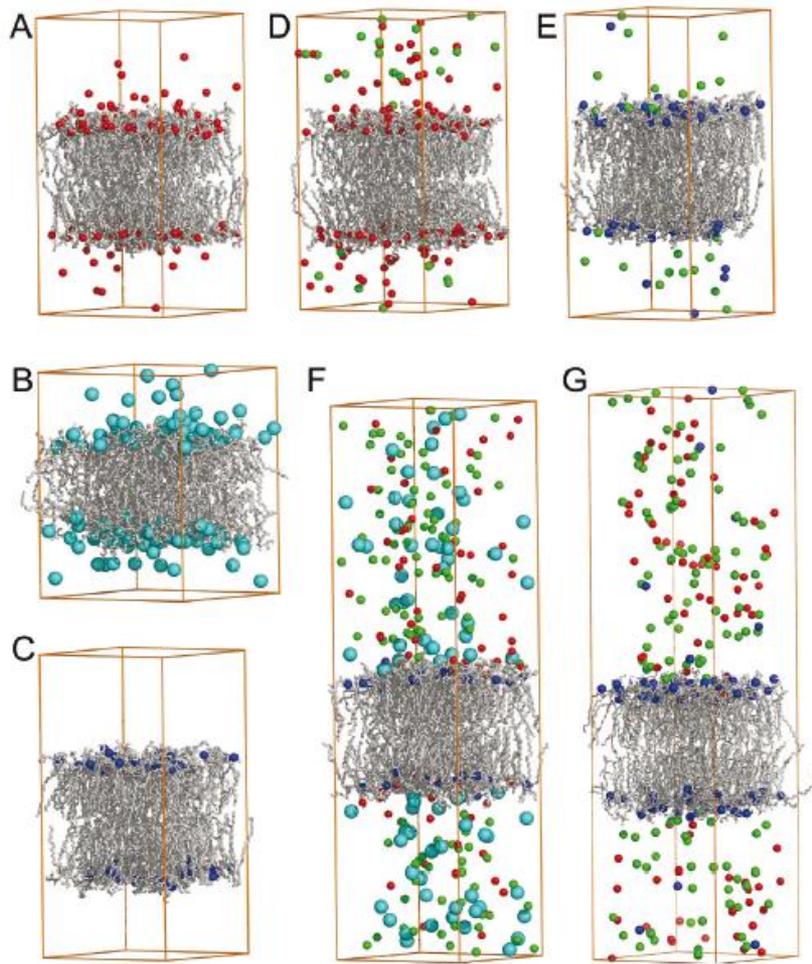
# Молекулярно-динамическое моделирование

## Метод свободной диффузии



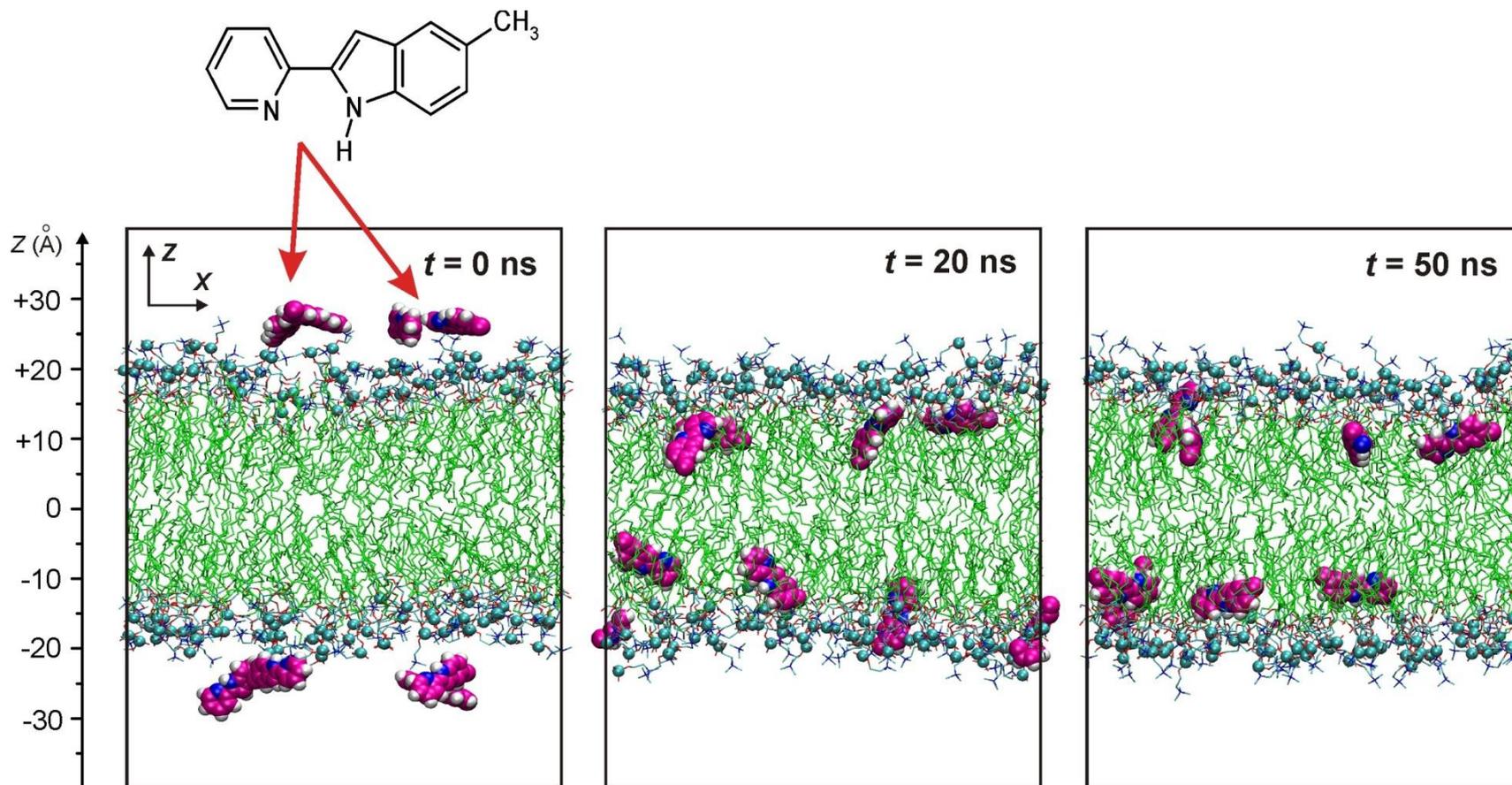
[ A. Kyrychenko J. Waluk. Distribution and favorable binding sites of pyrroloquinolines and its analogues in a lipid bilayer studied by molecular dynamics simulations. *Biophysical Chemistry*, 136(2-3), 128-135 (2008). ]

# Пример МД моделирования взаимодействия ионов с мембраной



# Метод свободной диффузии

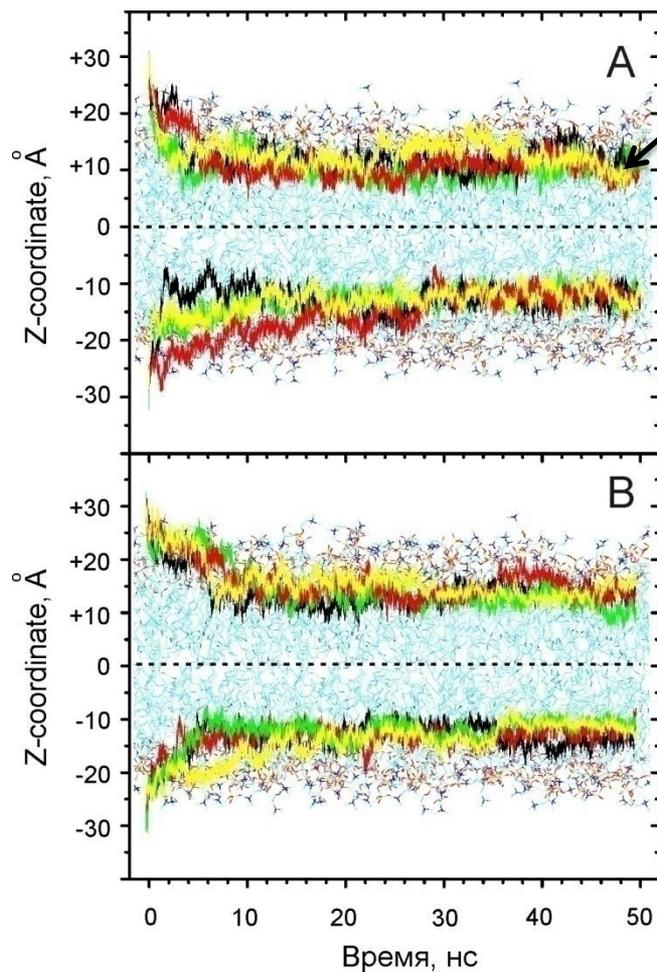
## Динамика взаимодействия с мембраной



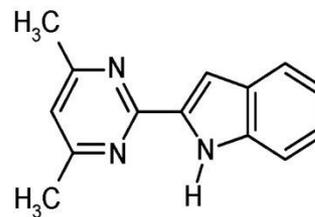
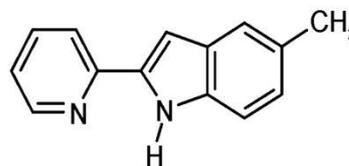
[ Kyrychenko A., Wu F., Thummel R. T., Waluk J., Ladokhin A. S. Partitioning and localization of environment-sensitive 2-(2'-pyridyl)- and 2-(2'-pyrimidyl)-indoles in lipid membranes: A joint refinement using fluorescence measurements and molecular dynamics simulations, *Journal of Physical Chemistry B*, 114, 13574-13584 (2010). ]

# Метод свободной диффузии

## Динамика взаимодействия с мембраной

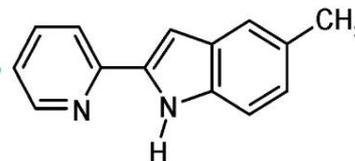
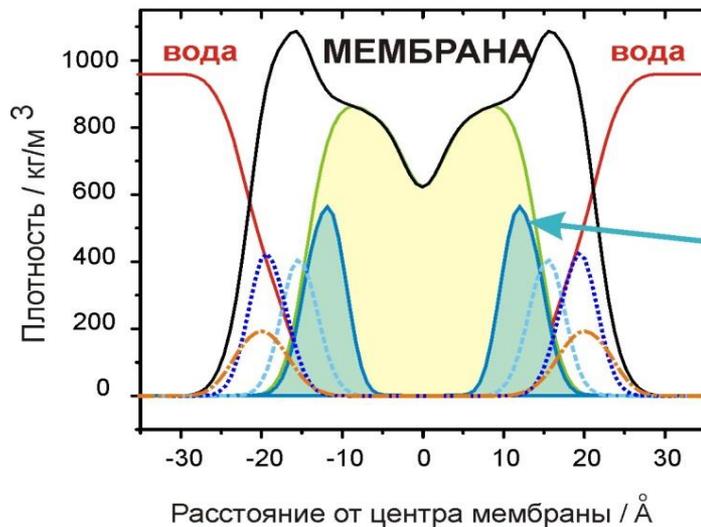


Динамика изменения центра масс  
изучаемого соединения

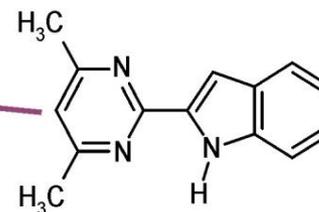
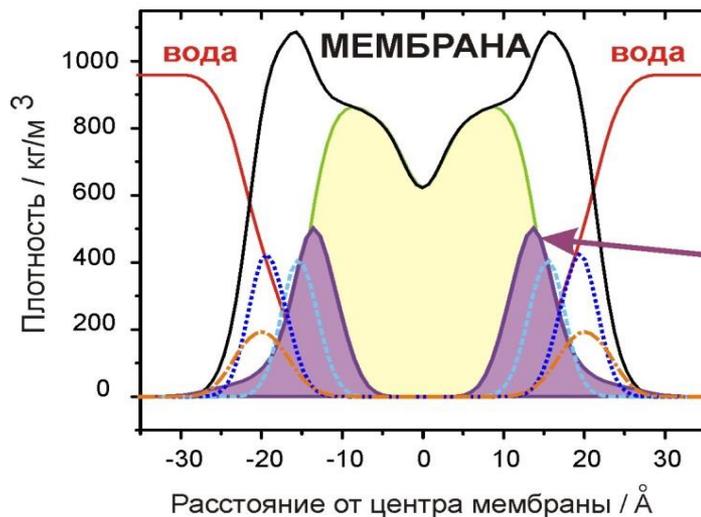


# Метод свободной диффузии

## Распределение пробы в мембране

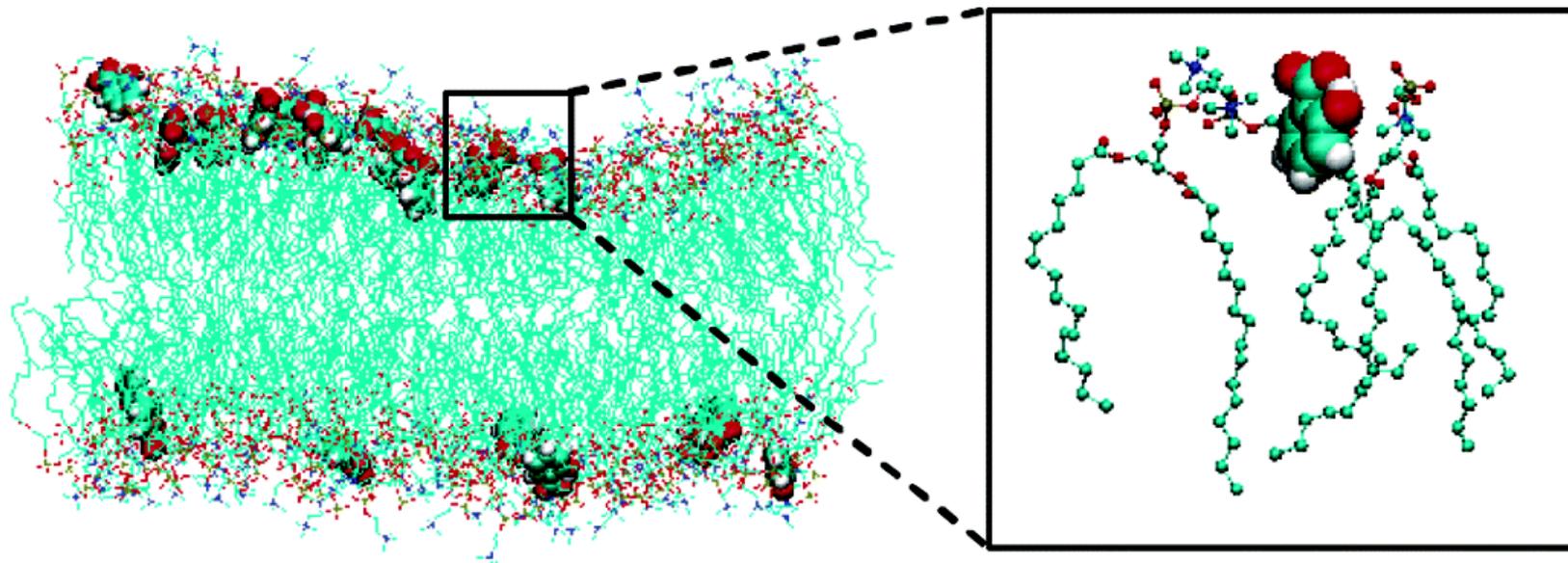


Распределение пробы в мембране, полученное путем изучения ее свободной термической диффузии в системе мембрана/вода, позволяет оценить ее предпочтительную локализацию



# Метод свободной диффузии

## Специфические межмолекулярные взаимодействия пробы с мембраной



# Метод свободной диффузии Локализация кофеина в липидной мембране

PCCP

PAPER [View Article Online](#)  
[View Journal](#) | [View Issue](#)

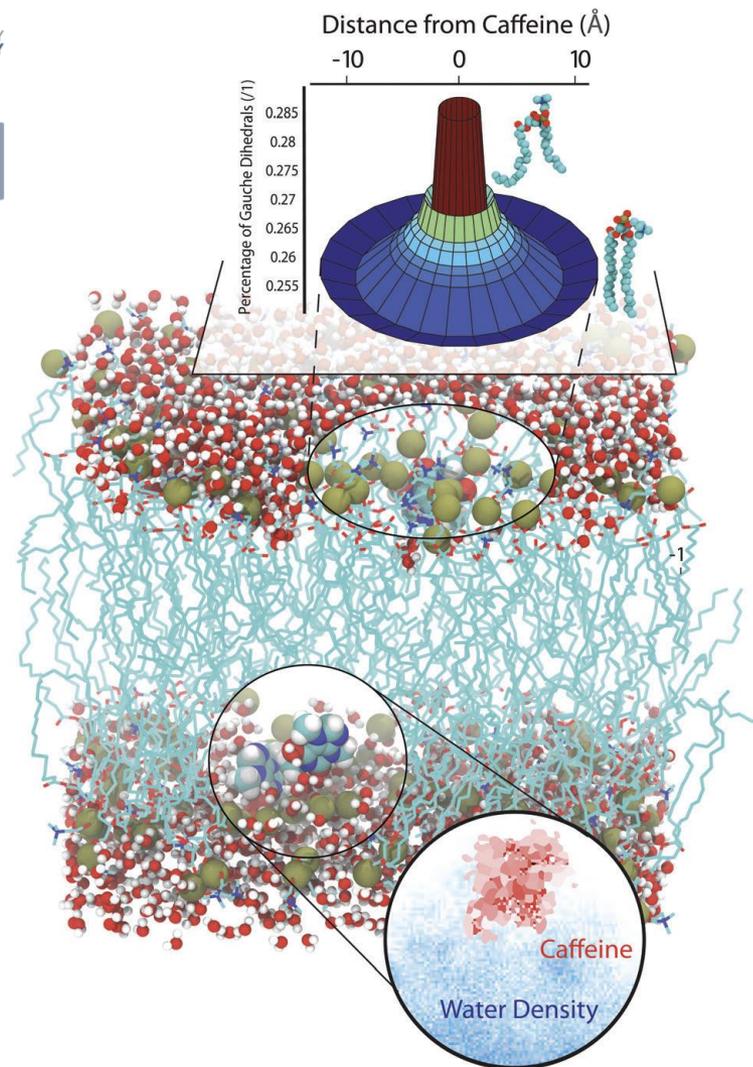
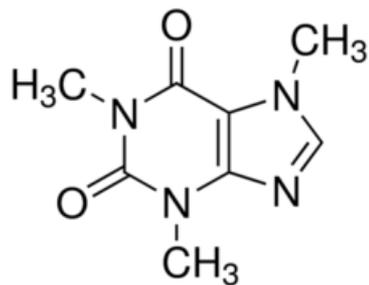


Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 7101

## Partitioning of caffeine in lipid bilayers reduces membrane fluidity and increases membrane thickness

Adree Khondker,<sup>†a</sup> Alexander Dhaliwal,<sup>†a</sup> Richard J. Alsop,<sup>a</sup> Jennifer Tang,<sup>a</sup> Matilda Backholm,<sup>ab</sup> An-Chang Shi<sup>a</sup> and Maikel C. Rheinstädter<sup>\*a</sup>

*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 7101



# Действие анестетиков на липидную мембрану

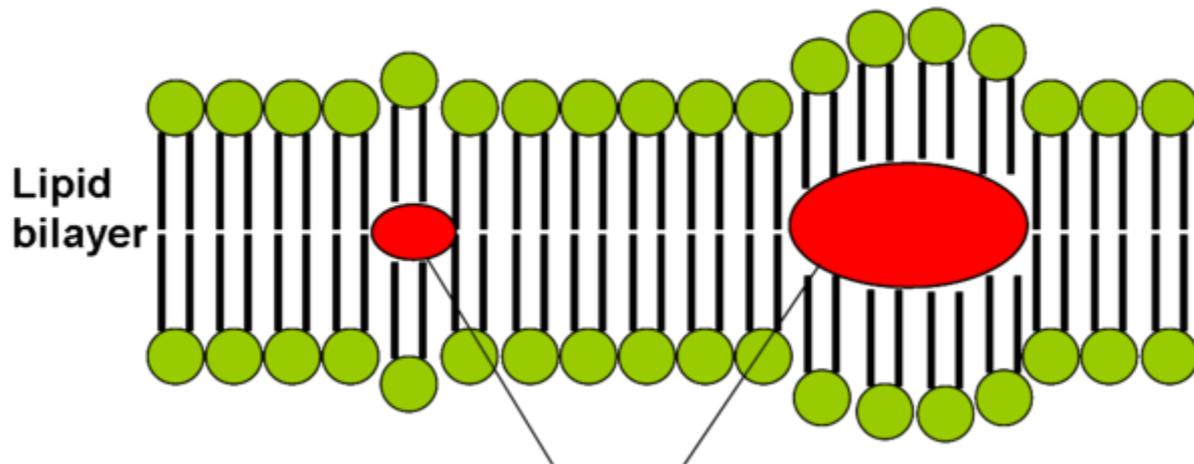
**Анестетики** - лекарственные средства, обладающие способностью вызывать анестезию.

Анестезин

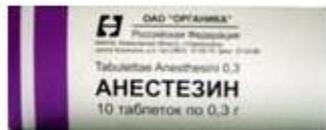
Новокаин

Лидокаин

Одна из популярных гипотез – анестетический эффект возникает при модификации свойств липидного бислоя

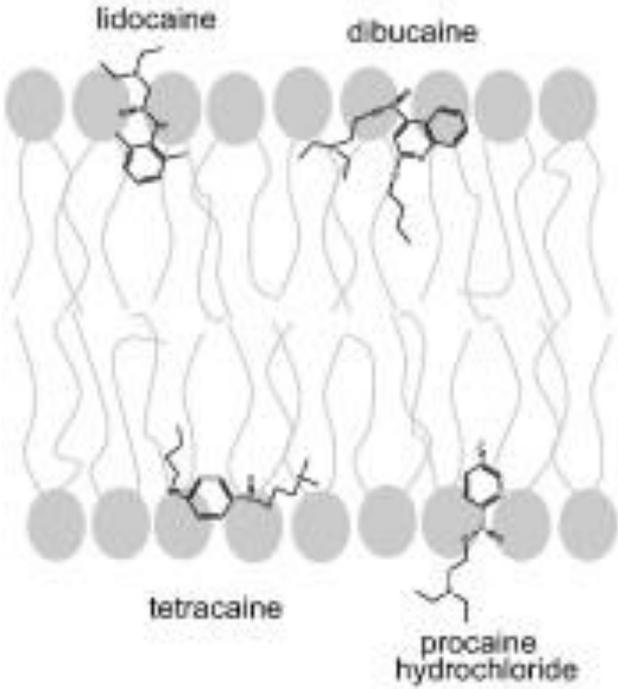
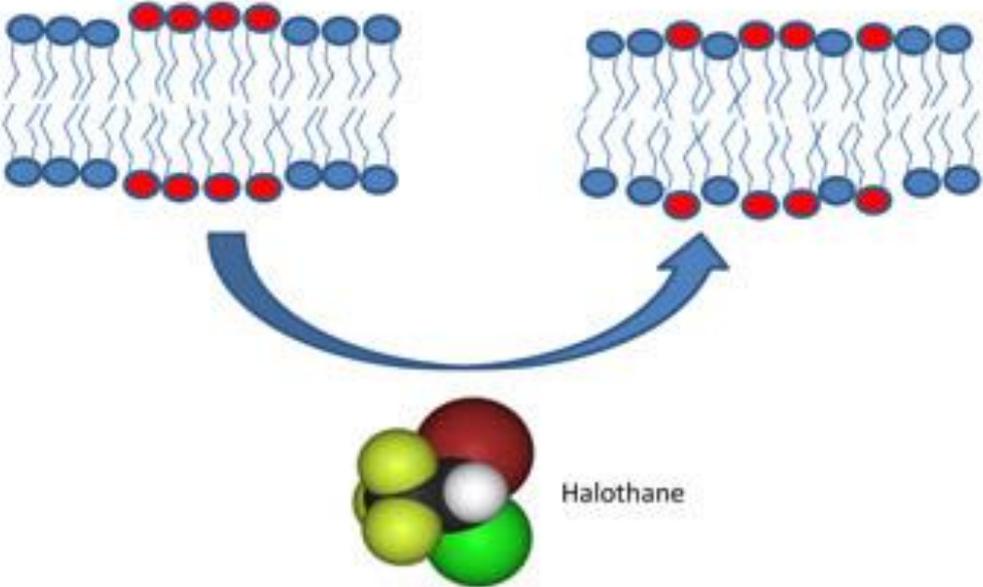


Молекулы анестетика с разным молекулярным объемом



# Метод свободной диффузии

## Моделирование анестетиков в липидной мембране



# Обзорные статьи по МД моделированию анестетиков в липидной мембране

J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 2895–2909

JCTC  
Journal of Chemical Theory and Computation

Article

Cite This: J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 2895–2909

pubs.acs.org/JCTC

## Link between Membrane Composition and Permeability to Drugs

Chi Hang Tse,<sup>†,‡</sup> Jeffrey Comer,<sup>§</sup> Yi Wang,<sup>\*,†,‡,§</sup> and Christophe Chipot<sup>\*,||,L,#</sup>

<sup>†</sup>Shenzhen Research Institute, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR, China

<sup>‡</sup>Department of Physics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR, China

<sup>§</sup>Institute of Computational Comparative Medicine and Nanotechnology Innovation Center of Kansas State, Department of Anatomy and Physiology, Kansas State University, Manhattan, Kansas 66506, United States

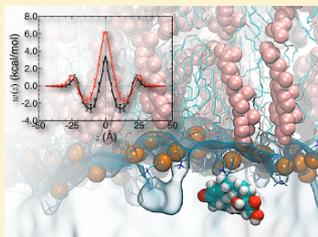
<sup>||</sup>Laboratoire International Associé Centre, National de la Recherche Scientifique et University of Illinois at Urbana–Champaign, Unité Mixte de Recherche No. 7019, Université de Lorraine, B.P. 70239, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

<sup>L</sup>Theoretical and Computational Biophysics Group, Beckman Institute for Advanced Science and Technology, University of Illinois at Urbana–Champaign, 405 North Mathews Avenue, Urbana, Illinois 61801, United States

<sup>#</sup>Department of Physics, University of Illinois at Urbana–Champaign, 1110 West Green Street, Urbana, Illinois 61801, United States

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Prediction of membrane permeability to small molecules represents an important aspect of drug discovery. First-principles calculations of this quantity require an accurate description of both the thermodynamics and kinetics that underlie translocation of the permeant across the lipid bilayer. In this contribution, the membrane permeability to three drugs, or drug-like molecules, namely, 9-anthracic acid (ANA), 2',3'-dideoxyadenosine (DDA), and hydrocortisone (HYL), are estimated in a pure 1-palmitoyl-2-oleoylphosphatidylcholine (POPC) and in a POPC:cholesterol (2:1) mixture. On the basis of independent 2–5- $\mu$ s free-energy calculations combined with a time-fractional Smoluchowski determination of the diffusivity, the estimated membrane permeabilities to these chemically diverse permeants fall within an order of magnitude from the experimental values obtained in egg-lecithin bilayers, with the exception of HYL in pure POPC. This exception is particularly interesting because the calculated permeability of the sterol-rich bilayer to HYL, in close agreement with the experimental value, is about 600 times lower than HYL. In contrast, the permeabilities to ANA and DDA differ by less than a factor of 1 from the experimental values in POPC:cholesterol bilayers. The unusual behavior of HYL, a large, amphiphilic compound, may be a consequence of the perturbation of the lipid bilayer it induces, compared to ANA and DDA, suggestive of a mechanism. We find that the tendency of lower permeabilities of the POPC:cholesterol bilayer to HYL compared to POPC one is a consequence of increased free-energy barriers. Beyond reporting accurate membrane permeability, the present contribution also demonstrates that rigorous free-energy calculations are key in revealing the molecular phenomena linking the composition of a membrane to its

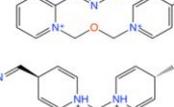
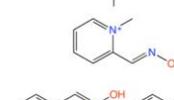
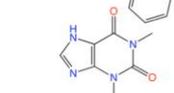
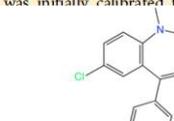
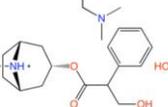
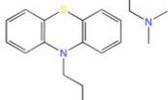
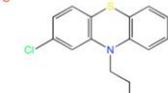
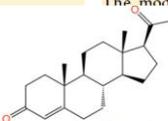


progesterone

chlorpromazine

promazine

atropine



diazepam

theophylline

2-PAM

HI-6

MMB4

This is an open access article published under an ACS AuthorChoice License, which permits copying and redistribution of the article or any adaptations for non-commercial purposes.



J. Phys. Chem. B 2017, 121, 5228–5237

Article

pubs.acs.org/JPCB

THE JOURNAL OF  
PHYSICAL CHEMISTRY B

## Predicting a Drug's Membrane Permeability: A Computational Model Validated With *In Vitro* Permeability Assay Data

J. Bennion,<sup>†,#</sup> Nicholas A. Be,<sup>†,#</sup> M. Windy McNerney,<sup>†,‡</sup> Victoria Lao,<sup>†</sup> Emma M. Carlson,<sup>§</sup> Carlos A. Valdez,<sup>||</sup> Michael A. Malfatti,<sup>†</sup> Heather A. Enright,<sup>†</sup> Tuan H. Nguyen,<sup>L</sup> Felice C. Lightstone,<sup>†</sup> and Timothy S. Carpenter<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

<sup>‡</sup>War Relatd Illness and Injury Study Center, Veterans Affairs, Palo Alto, California 94304, United States

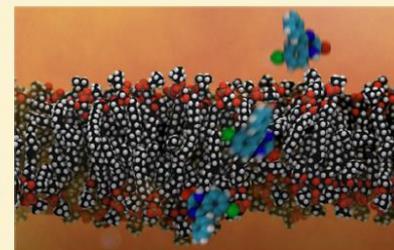
<sup>L</sup>U.S. Naval Academy, Annapolis, Maryland 21402, United States

<sup>§</sup>Nuclear and Chemical Sciences Division, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

<sup>||</sup>Global Security Directorate, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

### Supporting Information

**ABSTRACT:** Membrane permeability is a key property to consider during the drug design process, and particularly vital when dealing with small molecules that have intracellular targets as their efficacy highly depends on their ability to cross the membrane. In this work, we describe the use of umbrella sampling molecular dynamics (MD) computational modeling to comprehensively assess the passive permeability profile of a range of compounds through a lipid bilayer. The model was initially calibrated through *in vitro* validation studies



of AMPA. The model was then used to predict the permeability of a range of compounds, including diazepam, theophylline, 2-PAM, HI-6, and MMB4. The model was validated against *in vitro* permeability assays. The presented computational model introduces a novel approach to drug design, combining molecular dynamics (MD) simulation with umbrella sampling and free energy calculations to predict membrane permeability. This approach allows for the prediction of membrane permeability for a wide range of compounds, including those that are difficult to measure experimentally. The model was initially calibrated through *in vitro* validation studies of AMPA. The model was then used to predict the permeability of a range of compounds, including diazepam, theophylline, 2-PAM, HI-6, and MMB4. The model was validated against *in vitro* permeability assays. The presented computational model introduces a novel approach to drug design, combining molecular dynamics (MD) simulation with umbrella sampling and free energy calculations to predict membrane permeability. This approach allows for the prediction of membrane permeability for a wide range of compounds, including those that are difficult to measure experimentally.

# Ксеноновый наркоз и воздействие ксенона на липидную мембрану

## Ксеноновый наркоз

**Ксенон нетоксичен, как инертный газ — не вызывает химических последствий. Это позволяет использовать данный вид наркоза практически без ограничений.**

В 1999 году приказом Министерства Здравоохранения РФ № 363 ксенон был разрешён к медицинскому применению в качестве средства для ингаляционной общей анестезии.

## - Ксенон в стоматологии



Сегодня достаточно прочно вошел в арсенал анестезиологических средств уникальный анестетик природного происхождения инертный газ ксенон (**МЕДКСЕНОН**). По своим фармакологическим свойствам он имеет явные преимущества перед другими анестетиками, созданные умом и руками человека...

## - Ксенон при лечении последствий мозговых травм

## - Ксенон при лечении наркомании

# Метод свободной диффузии Воздействие ксенона на мембрану

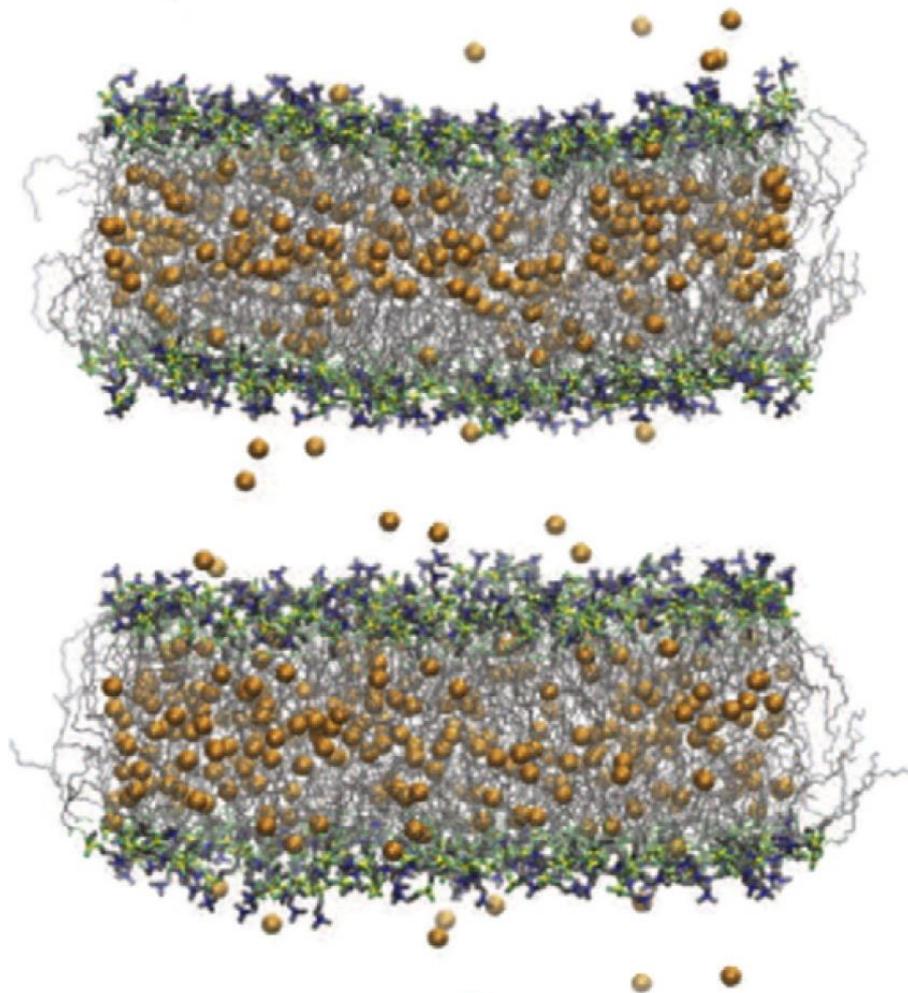
## Ксеноновый наркоз

### Негативные стороны ксеноновой анестезии:

Ксенон обладает высокой диффузионной способностью и по закону разницы парциальных давлений может заполнять замкнутые полости с нежелательным увеличением их объема ...

В связи с быстрой элиминацией ксенона из организма по окончании наркоза, он создает феномен "диффузионной" гипоксии ...

## МД моделирование



## Накопление органических растворителей в мембране

**Токсикомания** – это заболевание, проявляющееся в психической (а иногда и физической) зависимостью от вещества, не включенного в официальный список наркотиков.

**Ингалянтная токсикомания** - вдыхание паров бензина, ацетона, краски и т.д.

**Ингалянты** - это обширная группа органических летучих жидкостей и газов (бензин, ацетон, растворители лака, различные виды клея, очистительные жидкости, аэрозоли и т.д.). Эти средства относятся в основном к технической и бытовой химии. Низкая стоимость, отсутствие строгого учета и доступность делают их популярными среди детей и подростков, а также среди лиц, не имеющих возможности приобрести дорогостоящие наркотические средства.



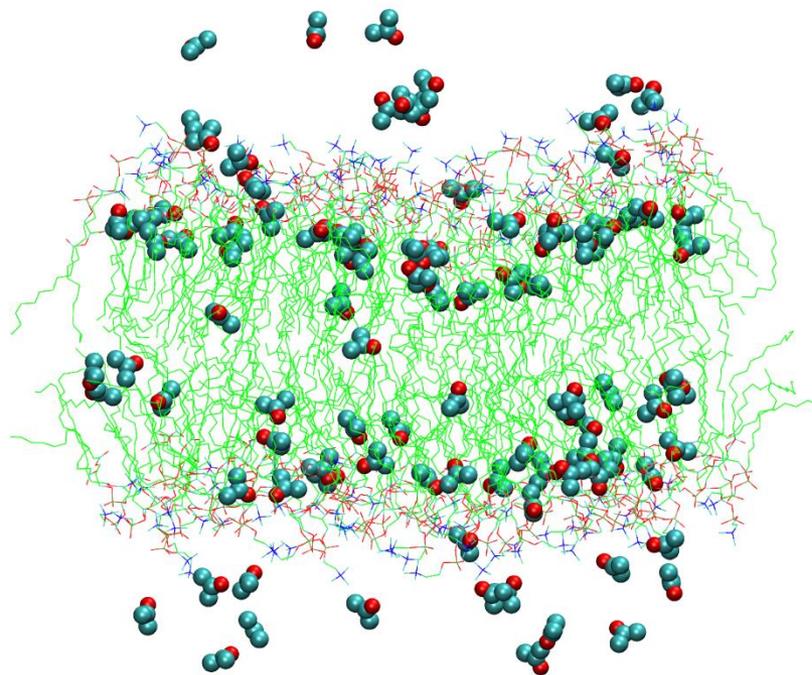
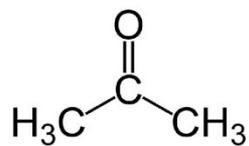
## Химические канцерогены и биологическая мембрана

**Канцероген** (от лат. *cancer* — рак и др.-греч. γεννάω — рождаю) — химические вещества воздействие которых на организм человека или животного повышает вероятность возникновения злокачественных новообразований (опухолей).

В большинстве случаев рак у человека (80%) вызывается химическими канцерогенами.

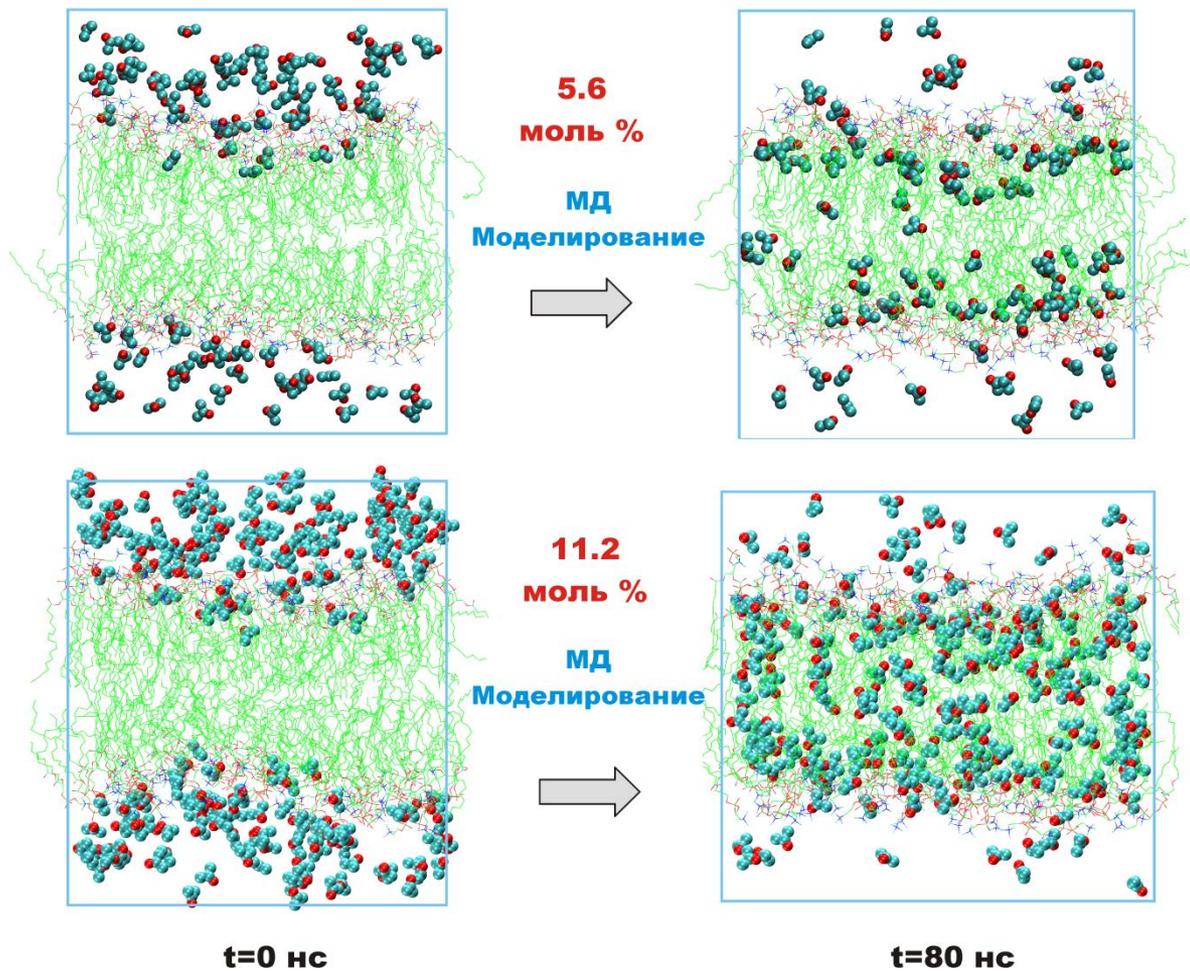


# Метод свободной диффузии: Накопление ацетона в липидной мембране



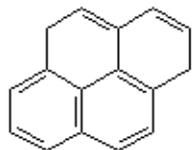
[ Y. O. Posokhov, A. Kyrchenko. Effect of Acetone Accumulation on Structure and Dynamics of Lipid Membranes Studied by Molecular Dynamics Simulations. *Computational Biology and Chemistry*, 46, 23–31 (2013). ]

# Метод свободной диффузии: Накопление ацетона в липидной мембране

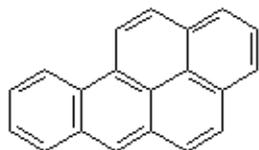


[ Y. O. Posokhov, A. Kyrychenko. Effect of Acetone Accumulation on Structure and Dynamics of Lipid Membranes Studied by Molecular Dynamics Simulations. *Computational Biology and Chemistry*, 46, 23–31 (2013). ]

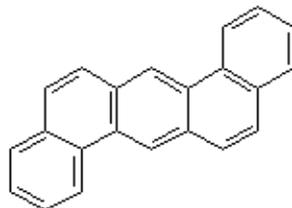
# Влияние полициклических ароматических соединений на мембрану



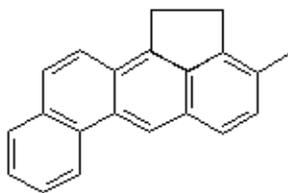
пирен



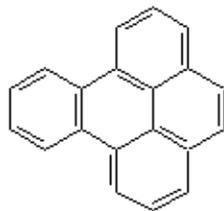
бензо(а)пирен



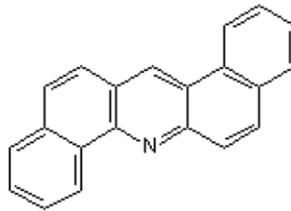
дибенз(а,һ)антрацен



метилхолантрен



бензо(е)пирен

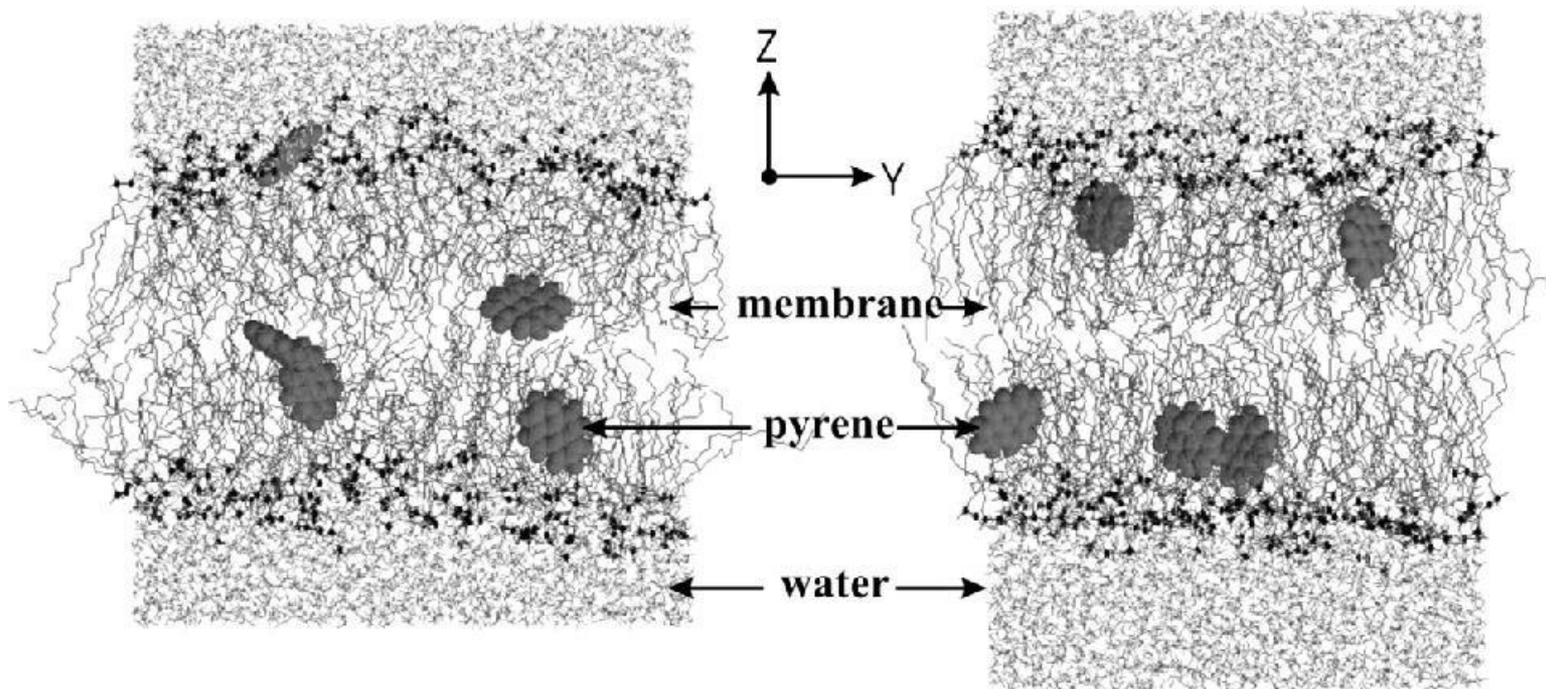


дибенз(а,һ)ақридин



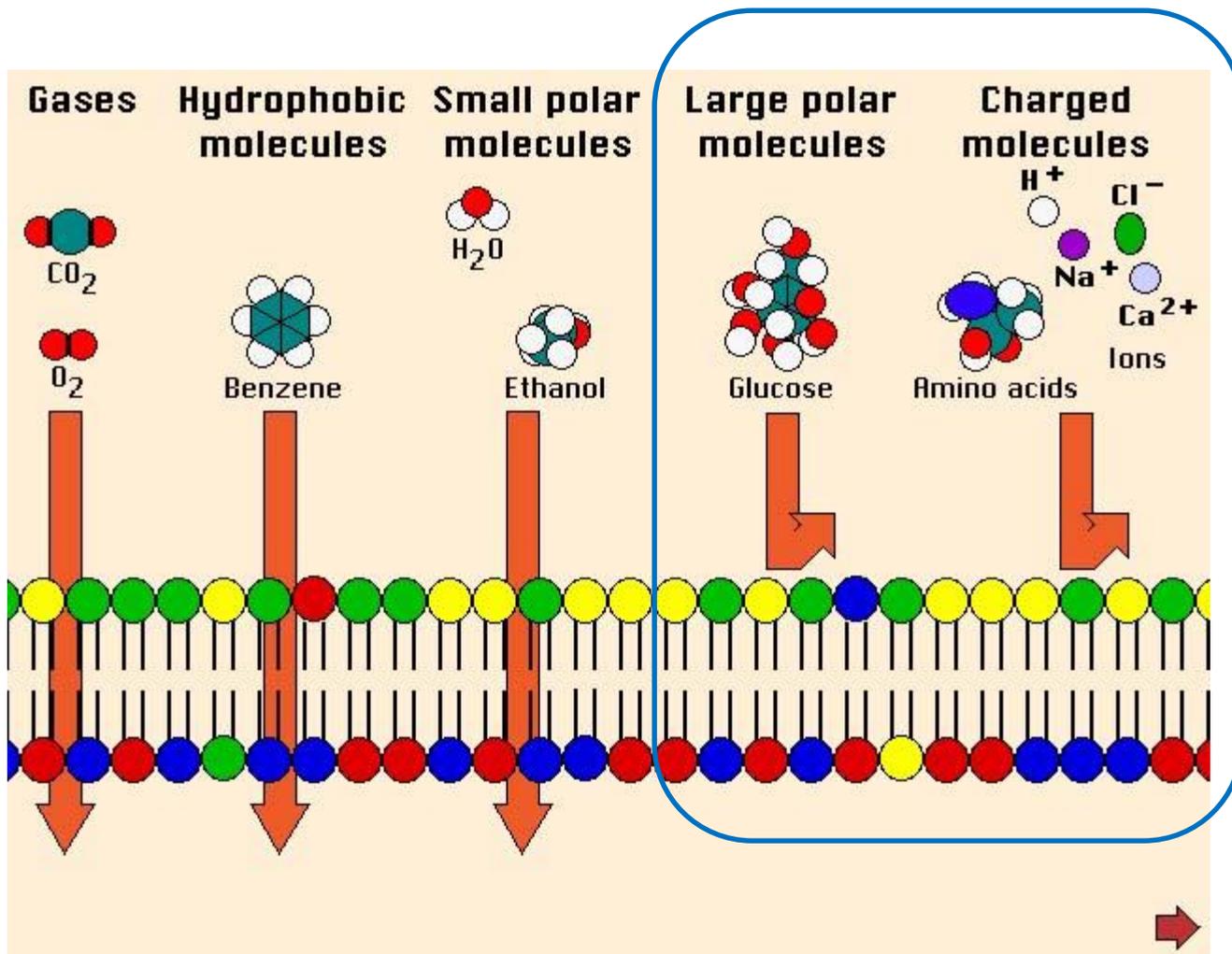
**Многие полициклические ароматические углеводороды являются сильными химическими канцерогенами**

# Метод свободной диффузии: Накопление пирена в мембране



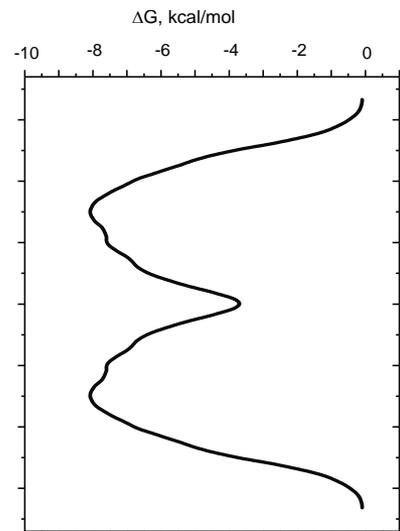
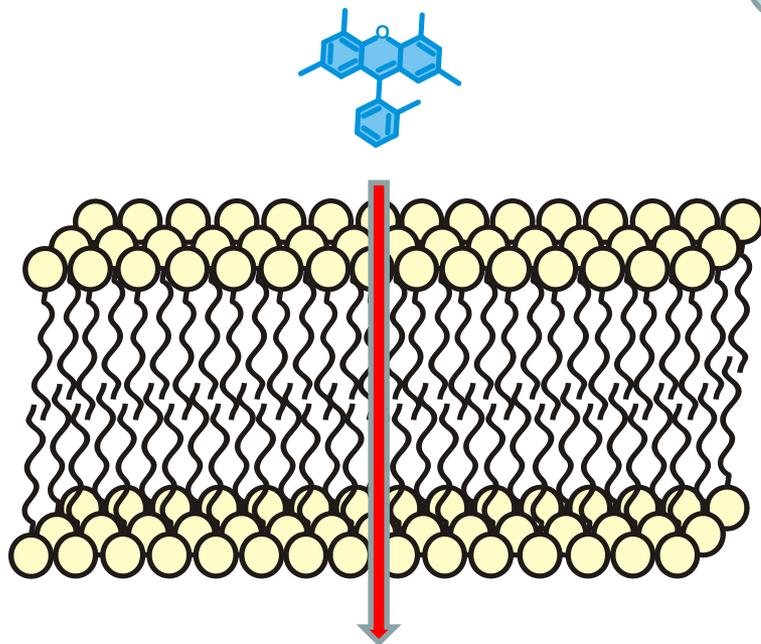


# Типы диффузии в мембране



# Метод потенциала средней силы: Распределение пробы в мембране

В методе потенциала средней силы проба принудительно перемещается через мембрану под действием дополнительного потенциала



В процессе перемещения пробы через мембрану можно рассчитать профиль свободной энергии

# Метод потенциала средней силы: Проникновение молекулы воды в мембрану

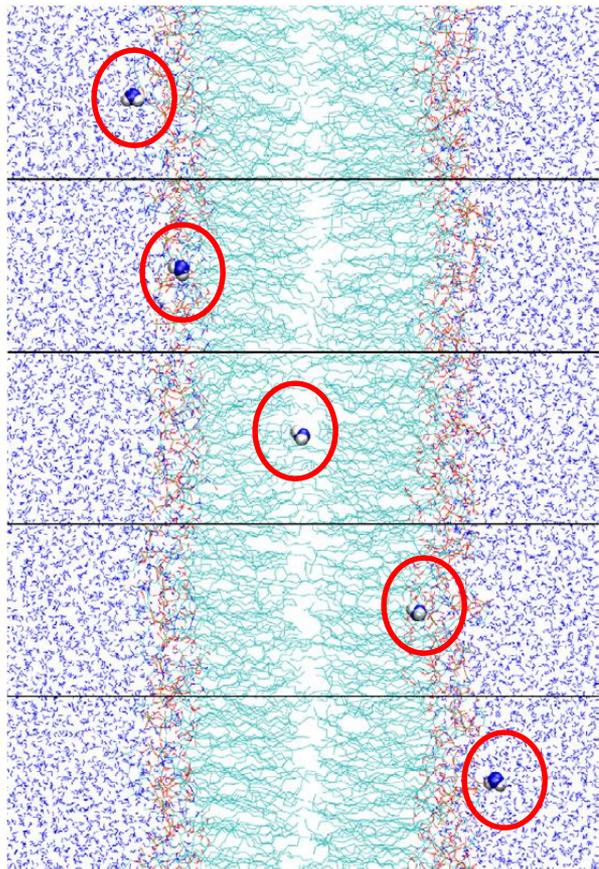
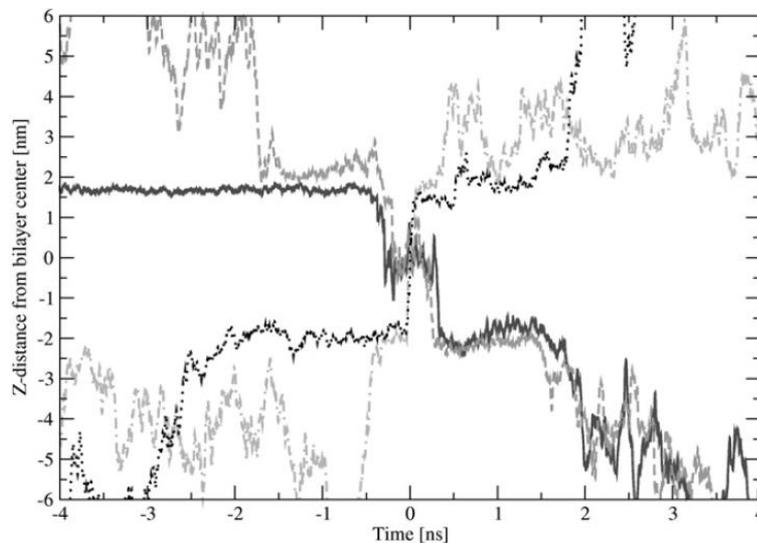
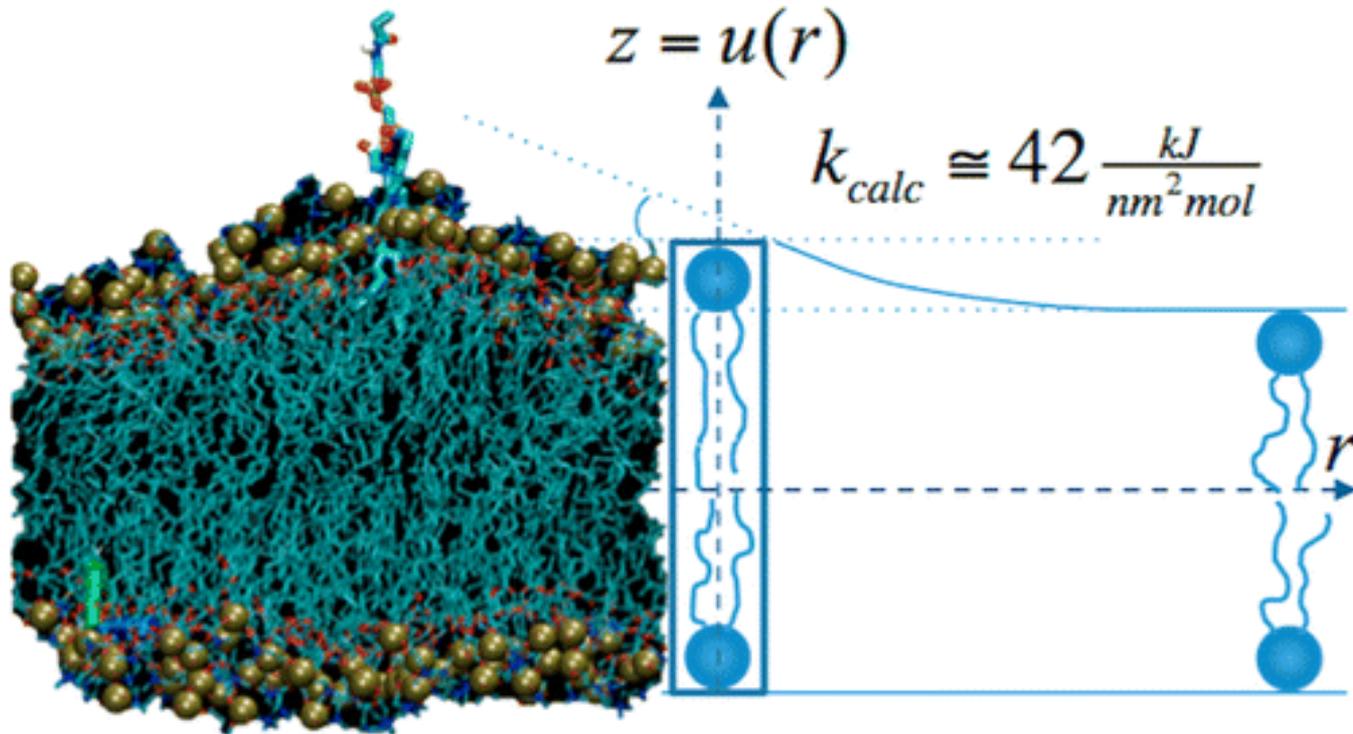


FIGURE 8 Five snapshots depict process of water permeation.

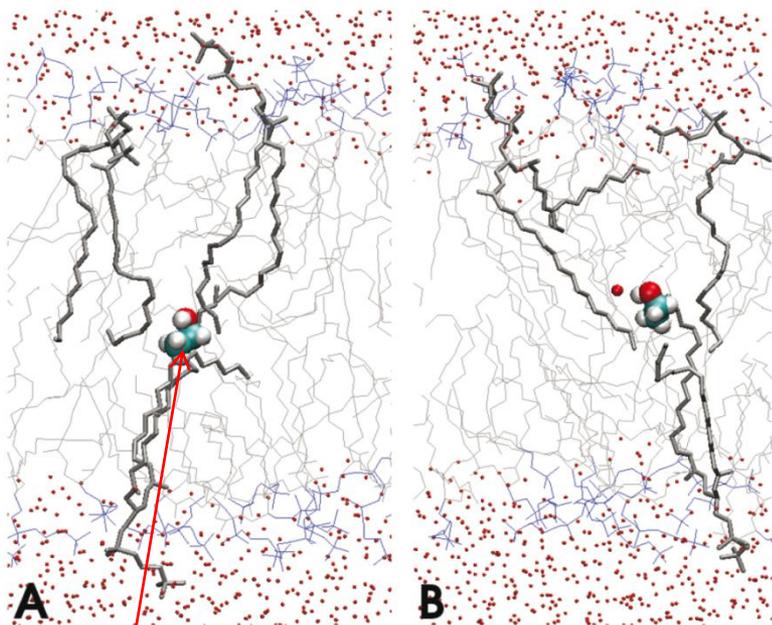


**Время нахождения молекулы воды в мембране как функция ее глубины проникновения**

# Метод потенциала средней силы: Энергия извлечения одной молекулы липида из мембраны

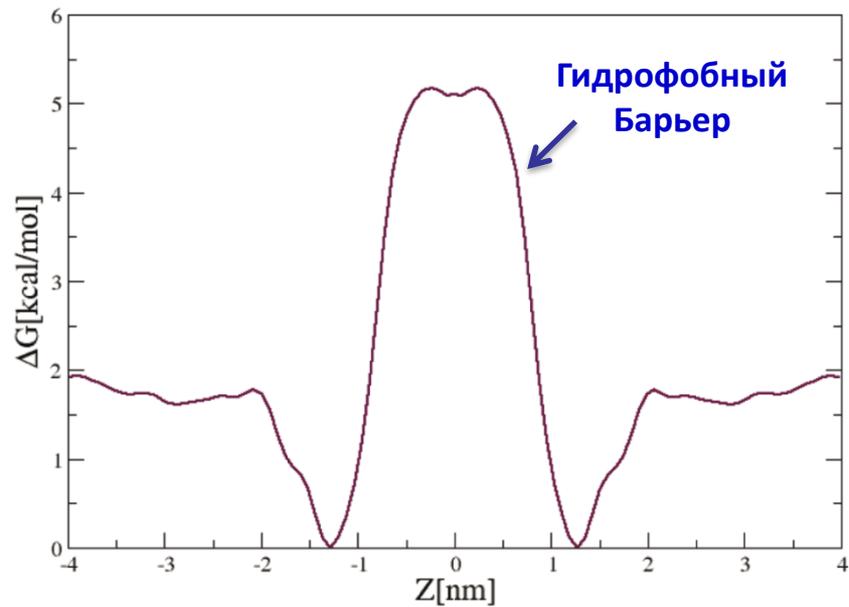


# Пример МД расчета коэффициента проницаемости этанола через мембрану



**Молекула  
Этанола**

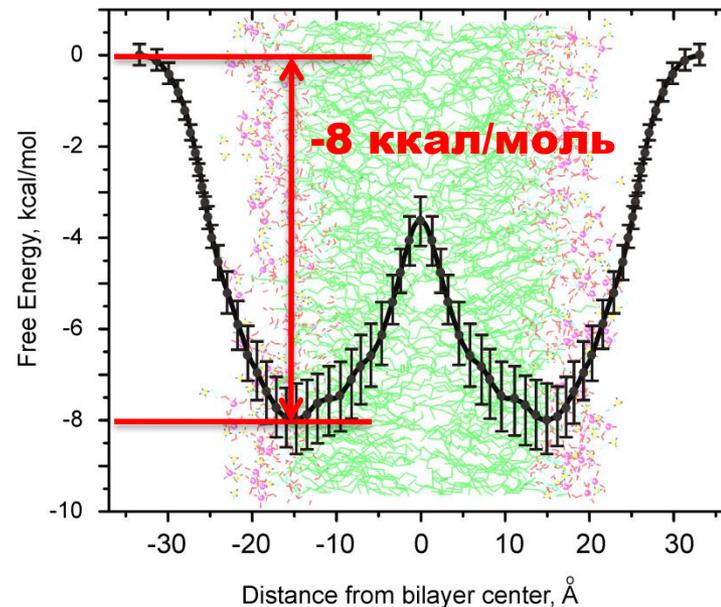
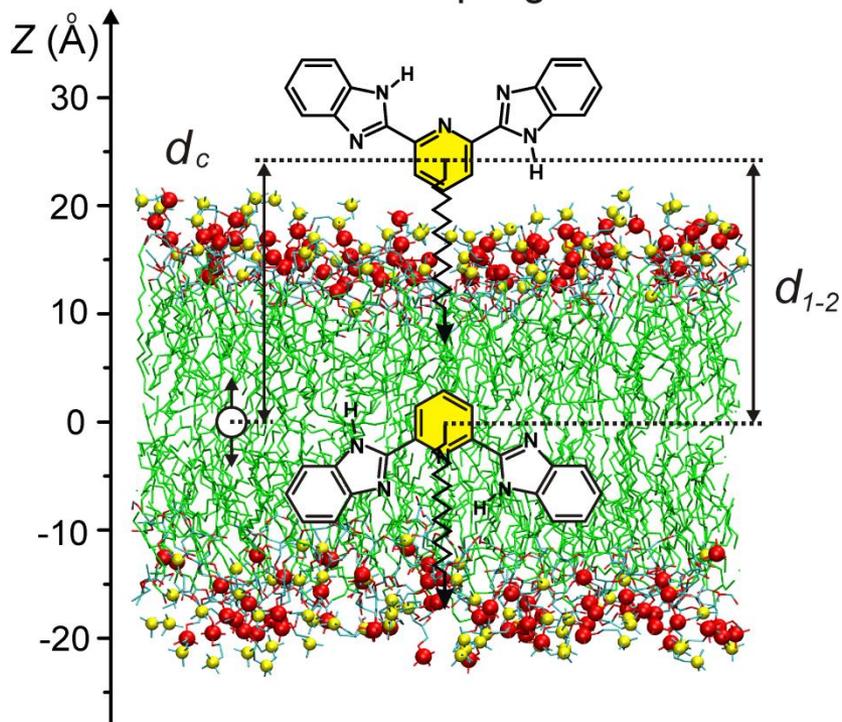
**Профиль Энергии Гиббса**



# Метод потенциала средней силы

## Распределение пробы в мембране

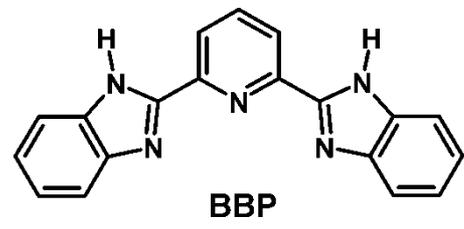
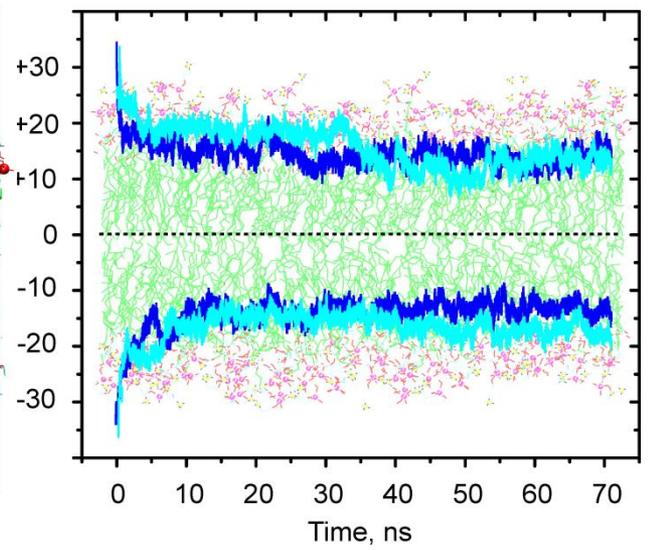
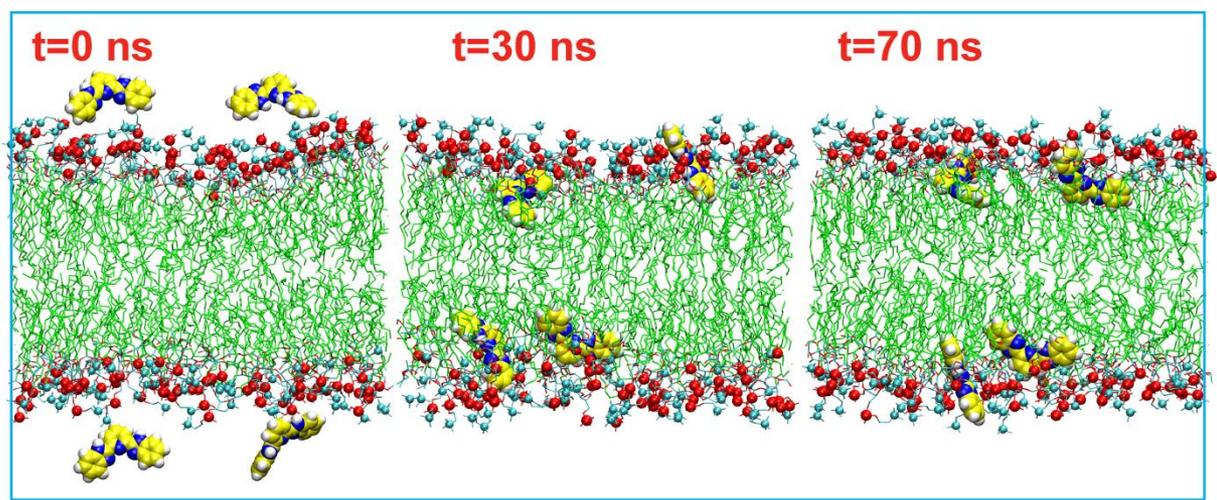
Umbrella sampling scheme



**эксперимент**  
**-7 ккал/моль**

[ Kyrychenko A., Sevriukov I. Yu., Syzova Z. A., Ladokhin A. S., Doroshenko A. O. Partitioning of 2,6-bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)pyridine fluorophore into a phospholipid bilayer: Complementary use of fluorescence quenching studies and molecular dynamics simulations. *Biophysical Chemistry*, 154(1), 8-17 (2011). ]

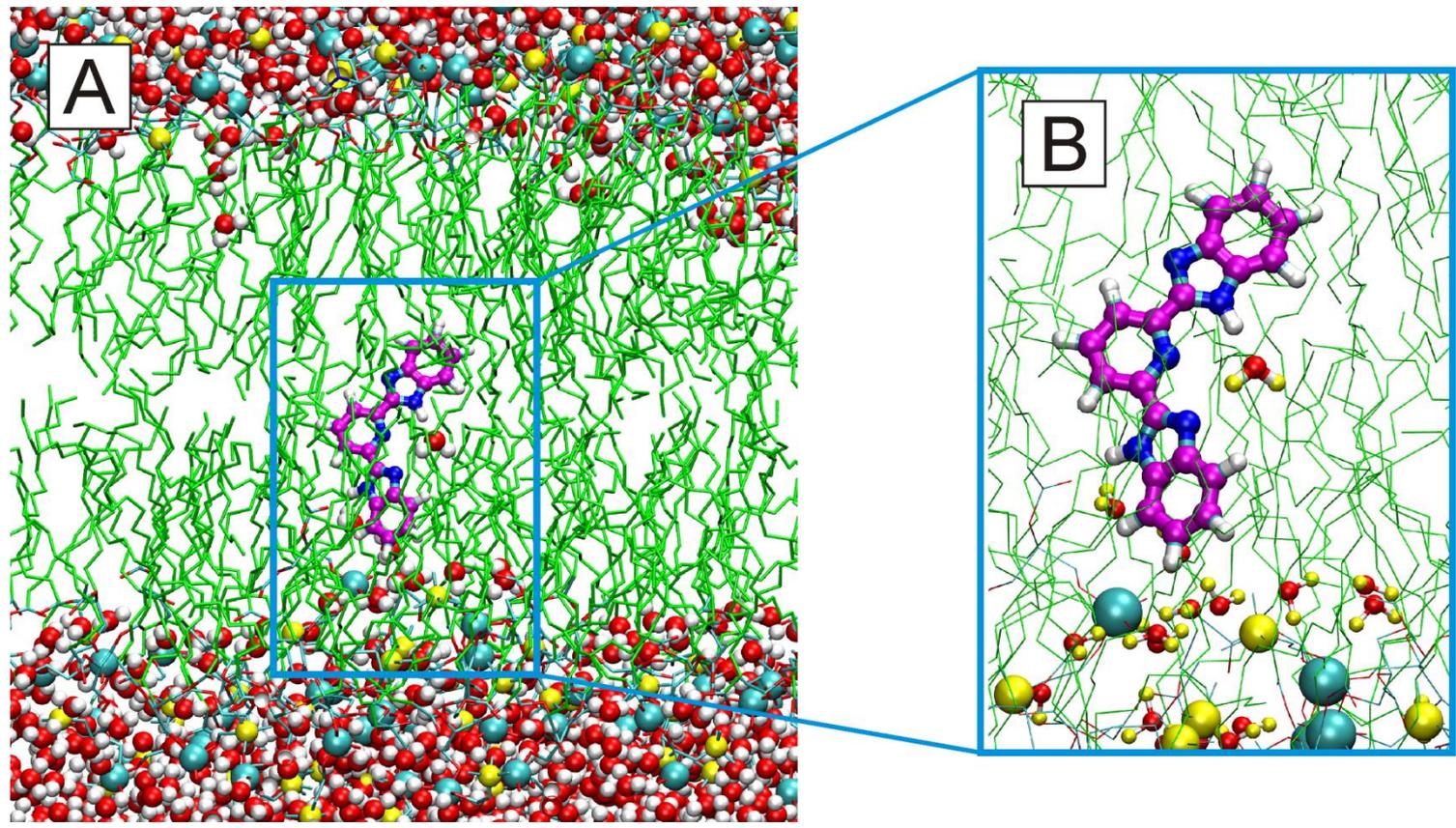
# Метод свободной диффузии: Динамика взаимодействия с мембраной



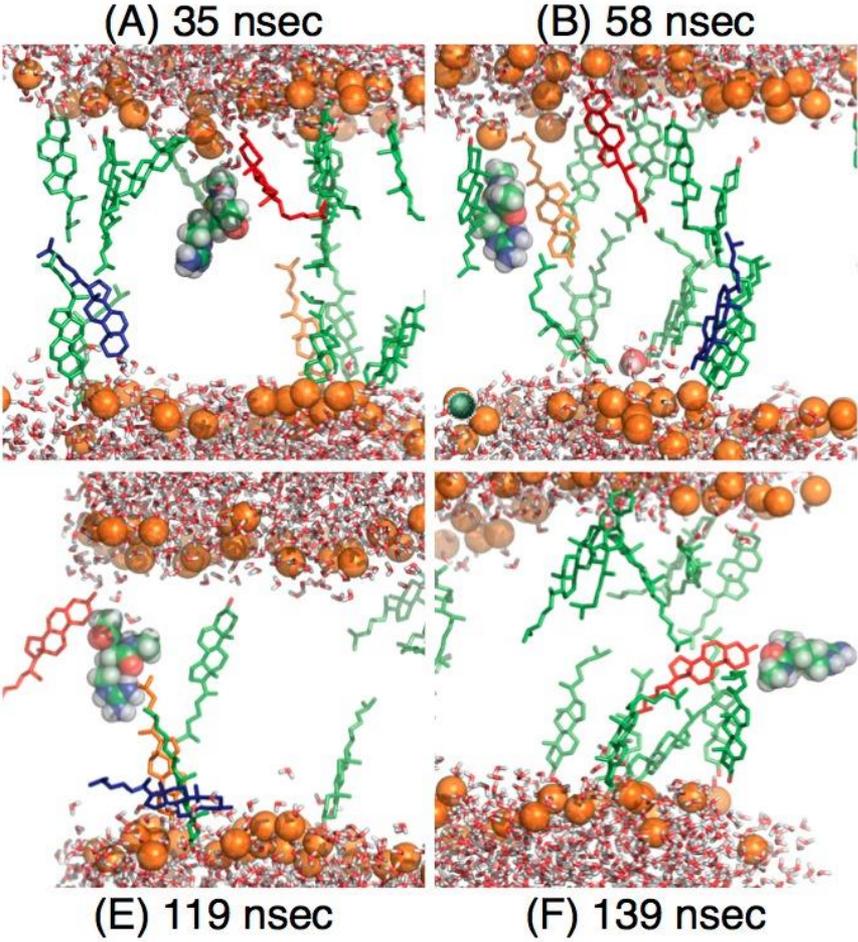
Расчеты локализации пробы методом свободной диффузии и методом потенциала средней силы должны показывать сходимость результатов !

# Метод потенциала средней силы

## Межмолекулярные взаимодействия и образование устойчивой водородной связи между пробой и молекулой воды



# Пример МД расчета коэффициента проницаемости холестерина через мембрану содержащую холестерин



## 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.

