

Вопрос по выбору к ГКЭ по физике

Молекулярная динамика.

Диффузия фосфолипидов

Веретененко Ирина, Б06-804

*Работа выполнена в лаборатории моделирования
биомолекулярных систем ИБХ РАН*

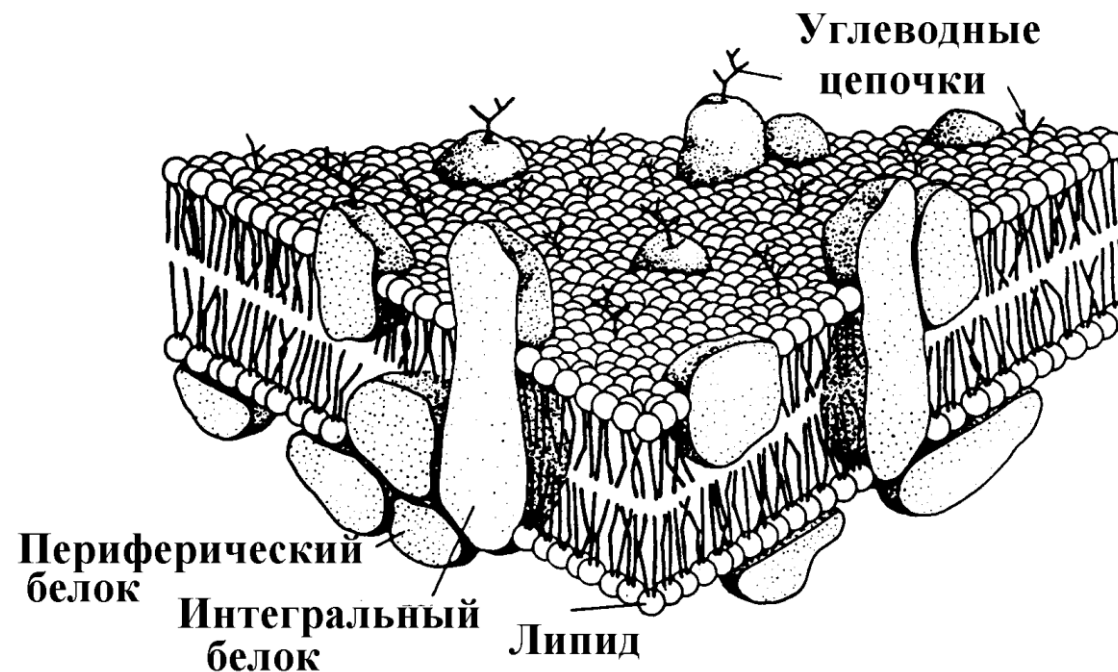
План

1. Теоретическое введение

- 1.1. Суть метода молекулярной динамики (МД)
- 1.2 Вклады в потенциальную энергию системы
- 1.3. Общий план МД-расчета

2. Практическая часть

- 2.1. Рассматриваемая система
- 2.2. Расчёт коэффициента диффузии
- 2.3. Сравнение с литературными данными
- 2.4. Выводы



Жидкостно-мозаичная модель мембраны

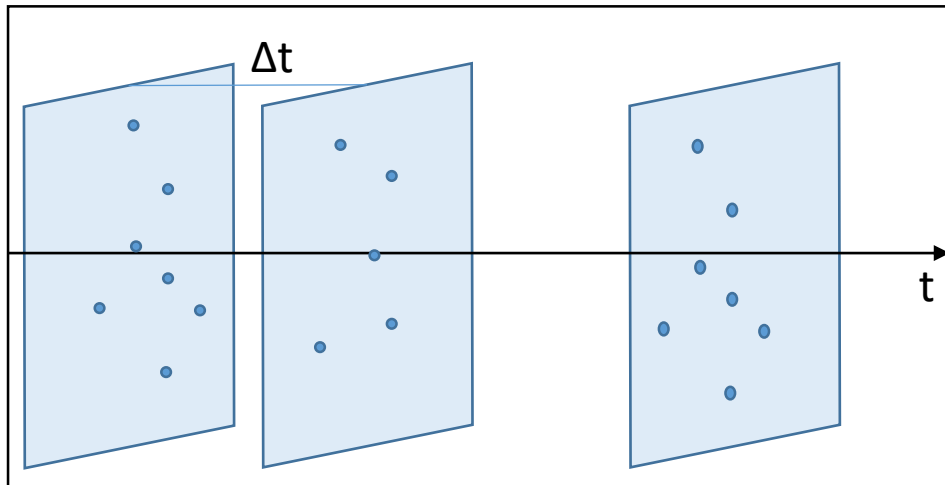
1.1. Суть метода молекулярной динамики

Постановка задачи:

описать эволюцию системы из большого числа атомов (мембраны/нуклеиновой кислоты/белка)

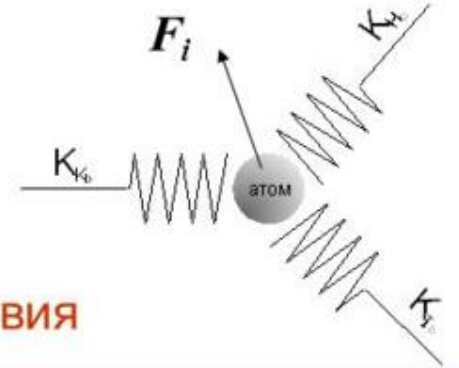
не рассчитать

$$\cancel{\mathcal{H} \Psi = E \Psi}_{\text{QM}} \leftrightarrow m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i_{\text{MD}}$$



Набор фреймов – МД-траектория

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i = - \frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i}$$



Ковалентные взаимодействия

$$V(r) = \sum_{\text{bonds}} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{torsions}} k_\phi [\cos(n\phi + \delta) + 1]$$

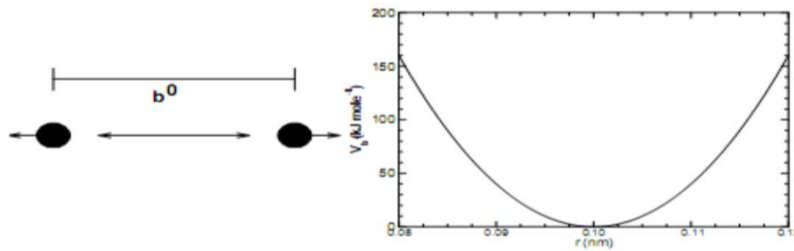
$$+ \sum_{\text{nonbond pairs}} \left[\frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \right]$$

Невалентные взаимодействия

1.2. Вклады в потенциальную энергию системы

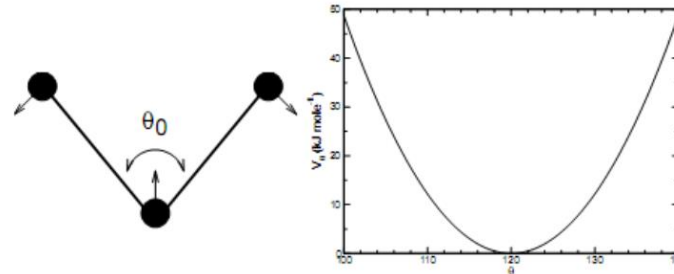
Ковалентные

Валентные



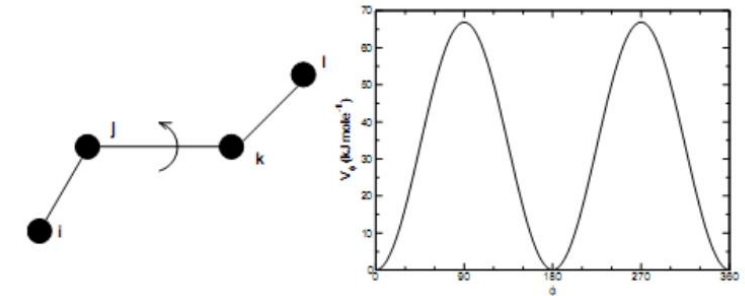
$$V = k_b(b - b_0)^2$$

Колебания угла



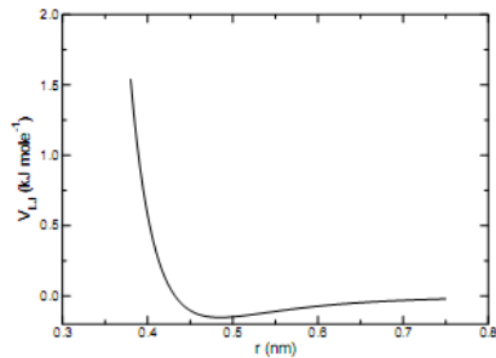
$$V = k_\theta(\theta - \theta_0)^2$$

Торсионные (двугранные)



$$V = k_\phi(1 - \cos(n\phi))^2$$

Невалентные

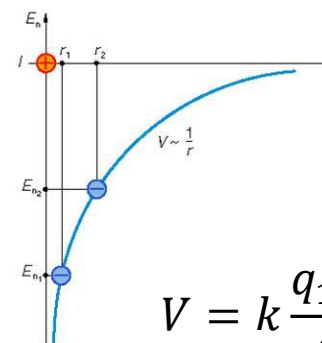


Потенциал Леннарда-Джонса для описания ВдВ-взаимодействий

Обычно обрезается на расстоянии порядка 2-3σ для упрощения расчетов

$$V = 4\alpha \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

Кулоновские



$$V = k \frac{q_1 q_2}{\epsilon r}$$

Набор всех параметров – **эмпирическое силовое поле(ЭСП)**

Параметры вычисляются на основе экспериментов (например, ЯМР) и квантово-механических расчетов

1.3. Общий план МД-расчета

1) Подготовка

1. Задание начальных условий (координат и скоростей)
2. Выбор силового поля
3. минимизация энергии начального состояния
4. Выбор шага



2) Расчёт

На каждом шаге на суперкомпьютере производится расчет всех сил, затем расчет координат

$$\begin{cases} \frac{dr_i}{dt} = V_i \\ \frac{dV_i}{dt} = \frac{\sum F_i}{m_i} \end{cases} \text{ с Н.У., рассчитанными на}$$

предыдущем шаге $\begin{cases} r_i(t) = r_{i0} \\ V_i(t) = V_{i0} \end{cases}$

Достоинства МД:

- Возможность расчёта траектории за конечное время
- Существование готовых пакетов программ для расчета, наличие в них установленных эмпирических силовых полей

Недостатки МД:

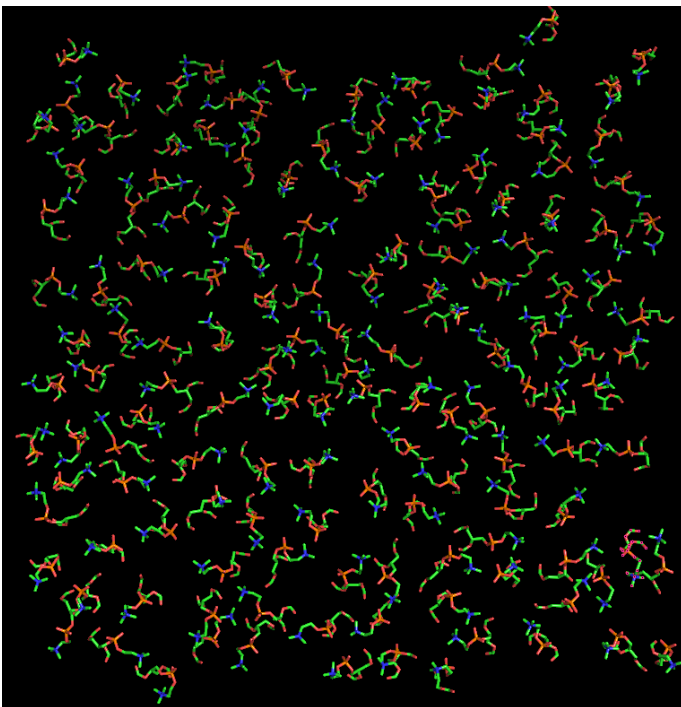
- Рассмотрение молекулы с позиции классической Ньютоновской механики
- Эмпирические силовые поля – приближение
- Обрезание потенциалов на больших расстояниях

GROMACS
FAST. FLEXIBLE. FREE.



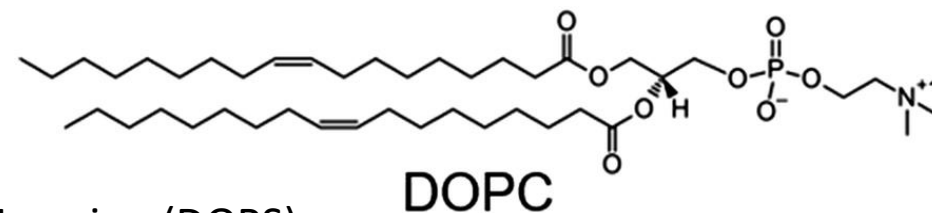
Одна из наиболее популярных программ для МД-моделирования

2.1. Рассматриваемая система



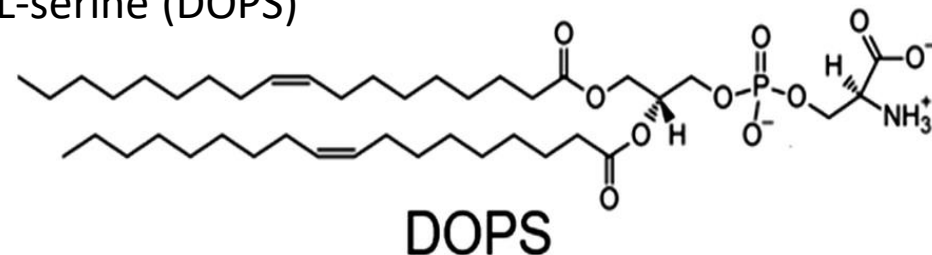
Система 1: 144 фосфолипида

1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DOPC)



Система 2: 144 фосфолипида

1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-L-serine (DOPS)



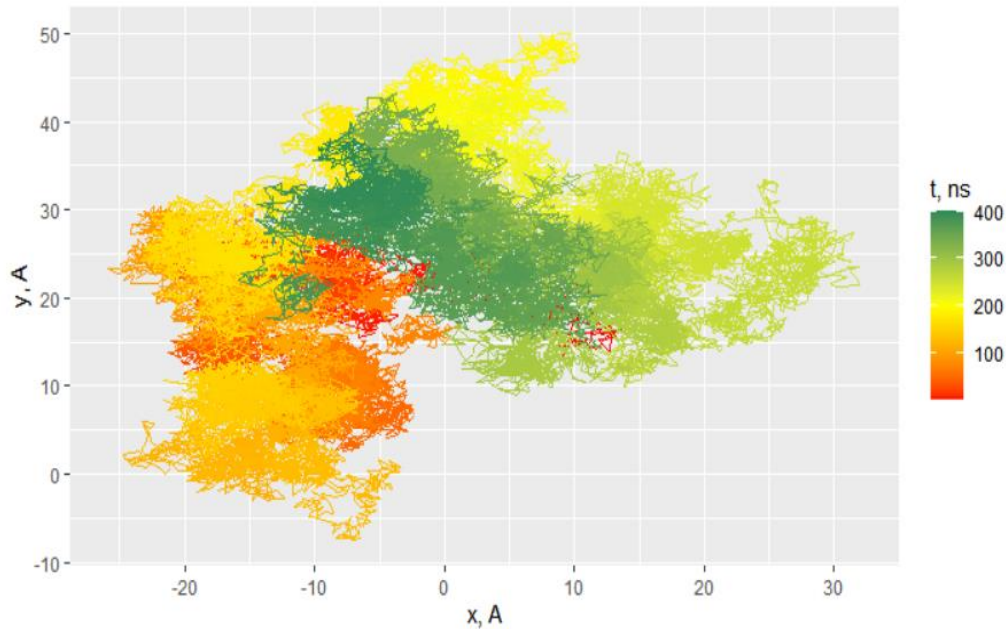
Задача: рассчитать коэффициент диффузии центров масс липидов в плоскости XY

Система 1 в плоскости липидного слоя (xy) в начальный момент времени

Эмпирическое силовое поле: **CHARMM36** – силовое поле для белков, липидов и нуклеиновых кислот

CHARMM
Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics

2.2. Расчет коэффициента диффузии



Типичная траектория центра масс головы липида в плоскости xy

1. Расчет центров масс головы каждой молекулы в каждом МД-состоянии

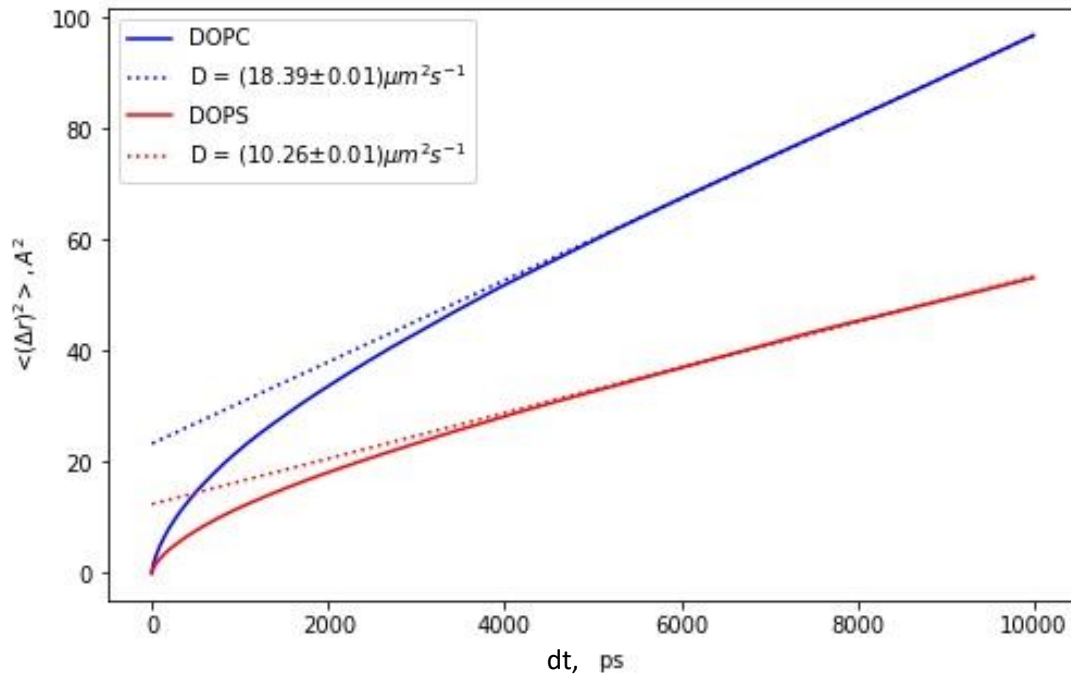
2. Усреднение сдвигов за dt для двух заданных МД-состояний (первое МД-состояние – момент времени t , второе – момент времени $t+dt$)

$$\langle (\Delta r)^2 \rangle (t, dt) = \frac{\sum_{i=1}^N (x(t+dt) - x(t))^2 + (y(t+dt) - y(t))^2}{N}$$

3. Усреднение по начальному времени t

$$\langle (\Delta r)^2 \rangle (dt) = \frac{\sum_{t=0}^{t_{max}-dt} \langle (\Delta r)^2 \rangle (t, dt)}{t_{max} - dt}$$

2.2. Расчет коэффициента диффузии



Среднеквадратичное смещение липида от времени

D находится с помощью МНК для линейного участка графиков (обрезка по 5000ps)

Закон Эйнштейна–Смолуховского

$$\langle (\Delta r)^2 \rangle = \langle (\Delta x)^2 \rangle + \langle (\Delta y)^2 \rangle = 4D\Delta t,$$

$D \sim b$, b – подвижность

Таким образом, подвижность DOPS меньше подвижности DOPC. Это можно объяснить тем, что серин в DOPS имеет больше возможностей для взаимодействия, чем холин в DOPC.

2.3. Сравнение с литературными данными

Подобное МД-моделирование встречается во многих статьях. По порядку величины полученные значения близки к литературным данным, различия - из-за разного выбора силового поля.

TABLE 2 Influence of phospholipid structure on lateral diffusion ($D \pm SD$) and percentage recovery ($\%R \pm SD$) in planar lipid bilayers

Bilayer composition	[KCl] (mM)	$D \times 10^8$ (cm ² /s) (% recovery)	$N(\text{det})$	$N(\text{PLB})$
POPC	100	12.9 ± 1.2 (98.1 ± 5.6)	8	3
DOPC	100	13.4 ± 0.7 (101.5 ± 1.2)	13	3
DOPE	100	12.5 ± 1.4 (100.1 ± 1.9)	11	3
DOPS	100	12.4 ± 1.3 (100.2 ± 2.5)	18	7

$N(\text{det})$, Number of determination of lateral diffusion; $N(\text{PLB})$, number of planar lipid bilayers.

S Ladha, A R Mackie, L J Harvey, D C Clark, E J Lea, M Brullemans, H Duclohier, Lateral diffusion in planar lipid bilayers: a fluorescence recovery after photobleaching investigation of its modulation by lipid composition, cholesterol, or alamethicin content and divalent cations Biophys J. 1996 Sep; 71(3): 1364–1373.

2.4. Выводы

- По МД-траекториям системы липидного бислоя для двух типов липидов (DOPC и DOPS) рассчитаны средние квадраты перемещений центров масс головных групп от времени
- Показано, что для полученных смещений выполняется закон Эйнштейна-Смолуховского
- Голова DOPS имеет меньший коэффициент диффузии, что, вероятно, объясняется более сильными взаимодействиями серина по сравнению с холином
- Полученные данные ($D_{dops} \approx 18 \frac{\text{мкм}^2}{\text{с}}$, $D_{dops} \approx 10 \frac{\text{мкм}^2}{\text{с}}$) сходятся с литературными по порядку величины и по отношению ($D_{dops} < D_{dopc}$)

Список литературы

- <https://biomolecula.ru/articles/molekuliarnaia-dinamika-biomolekul-chast-i-istoriia-poluvekovoi-davnosti#source-8>
- <https://biomolecula.ru/articles/kompiuternye-igry-v-molekuliarnuiu-biofiziku-biologicheskikh-membran>
- <https://biomolecula.ru/articles/lipidnyi-fundament-zhizni#source-17>
- <http://www.myshared.ru/slide/280970/>
- **Неелов И.М.** Введение в молекулярное моделирование биополимеров СПб: НИУИТМО, 2014. – 101 с.
- **П. В. Попов** Диффузия (учебно-методическое пособие по курсу *Общая физика*), МОСКВА МФТИ 2016
- <http://www.mdtutorials.com/gmx/>
- *S Ladha, A R Mackie, L J Harvey, D C Clark, E J Lea, M Brullemans, H Duclohier, Lateral diffusion in planar lipid bilayers: a fluorescence recovery after photobleaching investigation of its modulation by lipid composition, cholesterol, or alamethicin content and divalent cations Biophys J. 1996 Sep; 71(3): 1364–1373.*