УДК 538.911

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЯЗКОСТИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ЕЕ СОСТАВА МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

© 2021 г. В. И. Тимофеев^{*a*, *b*, *}

^аИнститут кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН, Москва, 119333 Россия ^bНациональный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, 123182 Россия *e-mail: tostars@mail.ru Поступила в редакцию 12.01.2021 г. После доработки 04.03.2021 г. Принята к публикации 07.03.2021 г.

Методом молекулярного моделирования построены четыре модели постсинаптической мембраны с различным содержанием холестерина. Исследована молекулярная динамика построенных моделей. Прослежена зависимость подвижности атомов липидов от изменения концентрации холестерина. Показано, что увеличение концентрации холестерина приводит к увеличению вязкости липидного бислоя. Проведено сравнение с опубликованными экспериментальными данными и показано, что полученные результаты соответствуют им. Таким образом, полученные модели могут быть использованы для изучения структурных основ влияния липидного состава постсинаптической мембраны на работу постсинаптических рецепторов.

Ключевые слова: постсинаптическая мембрана, молекулярная динамика, вязкость, липидный бислой, холестерин.

DOI: 10.31857/S1028096021110200

введение

Передача сигналов между нейронами центральной нервной системы осуществляется путем активации рецепторов постсинаптических мембран молекулами различных медиаторов [1]. Основными рецепторами такой мембраны являются глутаматные AMPA- и NMDA-рецепторы, никотиновые и мускариновые рецепторы ацетилхолина, катехоламиновые рецепторы, серотониновые и дофаминовые рецепторы, рецепторы у-аминомасляной кислоты. Известно, что на функцию белков-рецепторов существенным образом влияет вязкость постсинаптической мембраны [2]. Постсинаптическая мембрана состоит главным образом из липидов и белков. Липидная составляющая мембраны представлена прежде всего фосфатидилэтаноламином, фосфатидилхолином, фосфатидилсерином и фосфатидилинозитолом в определенной концентрации [3]. Также существенную роль в функционировании постсинаптической мембраны играет холестерин, от которого главным образом зависит ее вязкость [4]. Известно, что ряд патологий и синдромов, связанных с нарушением функции рецепторов постсинаптической мембраны, связан с изменением вязкости самой мембраны. В качестве примеров можно

привести возрастное снижение когнитивных способностей [5], болезнь Паркинсона [6], разного рода нарушения сна [7]. Изучению причин изменения вязкости постсинаптической мембраны посвящен ряд работ [2, 8, 9], однако на структурном уровне данное явление не было хорошо изучено. Настоящая работа посвящена получению моделей постсинаптической мембраны с различным содержанием холестерина (18, 20, 22 и 24%) и исследованию динамики полученных моделей. В работе прослежено влияние изменения концентрации холестерина на подвижность атомов липидов, составляющих мембрану, и показано, что увеличение концентрации холестерина приводит к уменьшению подвижности атомов липидов и, следовательно, к увеличению вязкости липидного бислоя. Полученная модель может быть использована для изучения структурных основ влияния липидного состава постсинаптической мембраны на работу постсинаптических рецепторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Начальные модели постсинаптической мембраны, содержащие 100 молекул с каждой из сторон липидного бислоя, построены с использованием

ТИМОФЕЕВ

Липид	Система 1	Система 2	Система 3	Система 4
Фосфатидилэтаноламин	60	58	56	56
Фосфатидилхолин	68	66	66	64
Фосфатидилсерин	28	28	26	24
Фосфатидилинозитол	8	8	8	8
Холестерин	36	40	44	48

Таблица 1. Состав моделируемых систем (количество липидов в моделируемых системах)

интернет-сервиса CHARMM-GUI [21]. Согласно [3] основными составляющими постсинаптической мембраны являются фосфатилилэтаноламин (30%), фосфатидилхолин (34%), фосфатидилсерин (14%) и фосфатидилинозитол (4%) и холестерин (18%). Были построены четыре модели мембраны с увеличенным содержанием холестерина. Состав моделей приведен в табл. 1. Кроме того, каждая из моделей была помещена в водный раствор (20 Å с каждой стороны бислоя), а также к системе было добавлено 0.15 М КСІ. Моделирование методом молекулярной динамики проводилось с использованием программного пакета AMBER [10] с CUDA-версией pmemd [11]. В процессе моделирования использовали силовое поле CHARMM36 [12]. В качестве модели воды брали модель ТІРЗР. Для релаксации структуры и во избежание стерических препятствий при дальнейшей симуляции была проведена минимизация энергии системы. Затем система была уравновешена в шесть стадий по 125-500 пс каждая при температуре 310 К и давлении 1 атм в ансамблях NVT и NPT с ограничениями на подвижность атомов. Температуру и лавление в системе контролировали с помошью термостата Ланжевена [13] и полуизотропного баростата Монте-Карло [14] с двумя поверхностями. В результате было промоделировано 100 нс с шагом 2 фс для каждой из четырех систем. Для



Рис. 1. Зависимость подвижности атомов липидного бислоя (RMSF – Root Mean Square Fluctuation), имитирующего постсинаптическую мембрану, от концентрации холестерина.

получения достаточных статистических данных каждый расчет был повторен три раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

В результате работы построены четыре модели бислоя, сходного по липидному составу с постсинаптической мембраной. Модели отличаются различным содержанием холестерина, которое составляет 18, 20, 22 и 24%. Для того чтобы оценить влияние изменения концентрации холестерина на вязкость липидного бислоя, были рассчитаны среднеквадратичные флуктуации атомов липидов, которые удобно использовать для оценки их подвижности при разной концентрации холестерина в бислое. В каждом из вычислительных экспериментов среднеквадратичные флуктуации рассчитывали для всех атомов, после чего вычисляли среднее значение для систем с каждой из четырех различных концентраций холестерина (рис. 1). Из рисунка видно, что присутствует четкая тенденция снижения подвижности атомов липидов при повышении концентрации холестерина в составе бислоя.

Полученные результаты показывают, что даже относительно небольшое увеличение концентрации холестерина в составе бислоя приводит к повышению его вязкости.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ "Кристаллография и фотоника" РАН в части расчетов молекулярной динамики и при поддержке НИЦ "Курчатовский институт" (приказ № 1363 от 25.06.2019) в части анализа результатов компьютерного моделирования и при поддержке РНФ № 19-14-00244 в части разработки протокола молекулярного моделирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Белоконева О.С., Зайцев С.В. // Биохимия. 1992. Т. 58. С. 1685.
- Dotti C.G., Esteban J.A., Ledesma M.D. // Front. Neuroanat. 2014. V. 8. P. 76. https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00076

- Cotman C.W., Blank M.L., Moehl A., Snyder F. // Biochemistry. 1969. V. 8. P. 4606. https://doi.org/10.1021/bi00839a056
- 4. Renner M., Choquet D., Triller. A. // J. Neurosci. 2009. V. 29. P. 2926. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4445-08.2009
- Lynch M.A. // Physiol. Rev. 2004. V. 84. P. 87. https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2003
- Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R. // Lancet. 2004. V. 363. P. 1783.
- https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16305-8
- Van Maanen A., Meijer A.M, van der Heijden K.B., Oort F.J. // Sleep Med. Rev. 2016. V. 29. P. 52 https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.08.009
- Unwin N. // IUCrJ. 2020. V. 7. P. 852. https://doi.org/10.1107/S2052252520009446

- Tulodziecka K., Diaz-Rohrer B.B., Farley M.M., Chan R.B., Di Paolo G., Levental K.R., Waxham M.N., Levental I. // Mol. Biol. Cell. 2016. V. 27. P. 3480. https://doi.org/10.1091/mbc.E16-06-0420
- 10. Case D.A., Cheatham III T.E., Darden T. et al. // J. Comput. Chem. 2005. V. 26. № 16. P. 1668.
- 11. *Salomon-Ferrer R., Götz A. W., Poole D. et al.* // J. Chem. Theory Comput. 2013. V. 9. № 9. P. 3878.
- 12. *Klauda J.B., Venable R.M., Freites J.A. et al.* // J. Phys. Chem. B. 2010. V. 114. № 23. P. 7830.
- Allen M.P., Tildesley D.J. Computer Simulation of Liquids. New York: Oxford University Press, 1991. 385 p.
- 14. Steinbach P.J. // Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 2004. V. 57. № 4. P. 665.

Molecular Dynamics Study of Viscosity Change in Postsynaptic Membrane Upon Changing Its Composition

V. I. Timofeev^{1, 2, *}

¹Shubnikov Institute of Crystallography of FSRC "Crystallography and Photonics" RAS, Moscow, 119333 Russia ²National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia *e-mail: tostars@mail.ru

Four models of postsynaptic membrane with different cholesterol content were constructed by molecular modeling. The molecular dynamics of the constructed models was investigated. The dependence of the mobility of lipid atoms on changes in the concentration of cholesterol was traced. An increase in cholesterol concentration was shown to lead to an increase in the viscosity of the lipid bilayer. A comparison was made with published experimental data and the results were shown to be in agreement with them. Thus, the obtained models can be used to study the structural foundations of the effect of the lipid composition of the postsynaptic membrane on the functioning of postsynaptic receptors.

Keywords: postsynaptic membrane, molecular dynamics, viscosity, lipid bilayer, cholesterol.