

УДК 538.911

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИСЛОЯ, ИМИТИРУЮЩЕГО ВНУТРЕННЮЮ МЕМБРАНУ МИТОХОНДРИЙ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДХОДА COARSE-GRAINED МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

© 2021 г. П. Д. Короткова^{a, *}, А. А. Юрченко^b, В. И. Тимофеев^{c, d},
А. Р. Гусельникова^b, А. Б. Шумм^{a, e}, Ю. А. Владимиров^{a, b, c}

^aМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, 119991 Россия

^bРоссийский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997 Россия

^cИнститут кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН,
ФНИЦ “Кристаллография и фотоника”, Москва, 119333 Россия

^dНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”,
Москва, 123182 Россия

^eФизический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, 119991 Россия

*e-mail: korotkovapol@gmail.com

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

После доработки 10.01.2021 г.

Принята к публикации 14.01.2021 г.

Во временном промежутке 10 мкс методом молекулярной динамики с использованием подхода coarse-grained смоделирована система, содержащая 128 молекул дилинолеил фосфатидилхолина и молекулы воды в качестве растворителя. Получена стабильная в течение 10 мкс структура фосфолипидного бислоя.

Ключевые слова: молекулярная динамика, дилинолеил фосфатидилхолин, модель coarse-grained.

DOI: 10.31857/S1028096021070098

ВВЕДЕНИЕ

Моделирование методом молекулярной динамики позволяет рассмотреть биологические процессы на уровне атомов. Однако расчет полноатомной модели этим методом занимает много времени, поэтому для некоторых систем целесообразно использовать подход coarse-grained (крупнозернистый). Одним из методов в реализации такого подхода является использование силового поля Martini [1]. Это позволяет уменьшить время, затрачиваемое на расчеты, за счет упрощения системы: создаются частицы, символизирующие четыре тяжелых атома, и соединенные с ними атомы водорода.

Только за 2020 г. был проведен ряд расчетов с использованием данного метода. Так, в [2] была построена система, в которой был показан фазовый переход липида С12 (1-додецил-3-метилимидазолия тетрафторбората), что было бы очень сложно осуществить при расчете полноатомной

модели. Модель может воспроизводить основные структурные особенности заряженных липидов. Например, в широком диапазоне температур были воспроизведены пространственная неоднородность и плотность системы [2]. Y. Liu и соавторы представили метод, позволяющий объединить подход coarse-grained и метод полноатомной молекулярной динамики, что позволяет сократить время расчетов, сохраняя при этом достаточную точность [3].

Задача заключалась в том, чтобы проверить возможность и оценить потенциал использования подхода coarse-grained и, в частности, силового поля Martini при моделировании липидных бислоев, имитирующих биологические мембраны. В настоящей работе рассматривали бислой, состоящий из 128 молекул дилинолеил фосфатидилхолина (DLiPC). Фосфатидилхолины – это один из самых распространенных классов липидов во внутренней мембране митохондрий [4], в

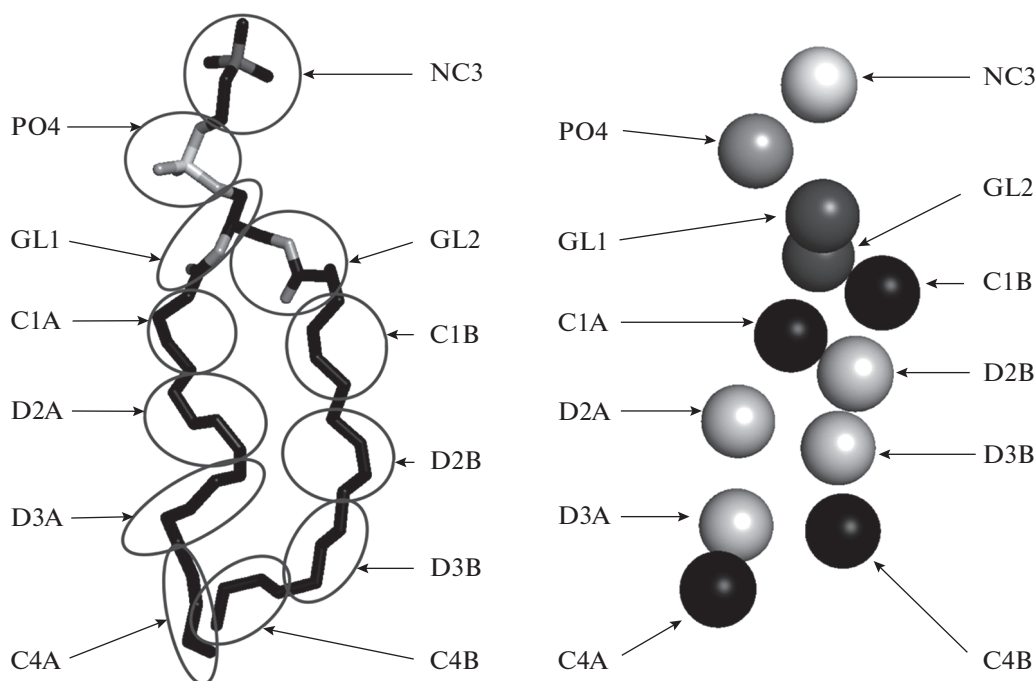


Рис. 1. Модель молекулы DLiPC: а – полноатомная; б – в силовом поле Martini. Отмечены группы атомов, каждая из которых объединяется в частицу при моделировании системы с использованием силового поля Martini.

которой происходят процессы, непосредственно связанные с запрограммированной гибелью клеток [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделирование было проведено с применением подхода coarse-grained. Для этого был задействован веб-сервис CHARMM-GUI, с помощью которого можно работать с силовыми полями Martini, используемыми при таком подходе [6]. Прямоугольная ячейка содержала 128 молекул DLiPC и 0.15 М KCl. Для моделирования было выбрано силовое поле Martini22p [7, 8]. Моделирование проведено с помощью программного пакета Gromacs 2019.1 (SoftwareX) [9]. Минимизацию потенциальной энергии и релаксацию системы осуществляли с шагом 1 фс при максимальной силе поля 1000 кДж/моль/нм. *NPT*- и *NVT*-уравновешивания системы проводили при $T = 310$ К и 1 атм соответственно. В качестве контролирующей температуру и давление алгоритмов использовали термостат Берендсена [10] и баростат Паринелло–Рахмана [11] с шагом 1 фс в течение 500 нс каждый. Продуктивное моделирование проводили с шагом 1 фс в течение 10 мкс. Результаты для всех моделей бислоев изучали с помощью программ VMD 1.9.3 [12] и PyMol 1.8 (Schrodinger LLC).

Для расчетов был использован компьютер с видеокартой GeForce GTX 1080 и центральным процессором Intel Core i9-990.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

При моделировании бислоя DLiPC с помощью подхода coarse-grained с силовым полем Martini молекула липида представлена в виде виртуальных объектов, каждый из которых объединяет в себе несколько атомов. В силовом поле Martini используются группы нескольких типов: *P* – полярные, *N* – амфифильные, *C* – неполярные, *Q* – заряженные, которые в свою очередь также имеют подтипы [1, 13].

Так, в атоме DLiPC есть такие частицы: NC3 – холин (группа *Na*), PO4 – фосфатная группа (группа *Qa*), GL1 и GL2 – остаток глицерина, C1A, C1B, C4A и C4B – объединение насыщенных углеводородных групп, D1A, D2A, D1B и D2B – объединение ненасыщенных углеводородных групп (рис. 1).

В результате в течение 10 мкс была смоделирована система, состоящая из фосфолипидного бислоя, окруженного молекулами воды. Бислоем включает два слоя по 64 молекулы каждый. Полученная структура, визуализированная в PyMol, представлена на рис. 2. Структура бислоя была

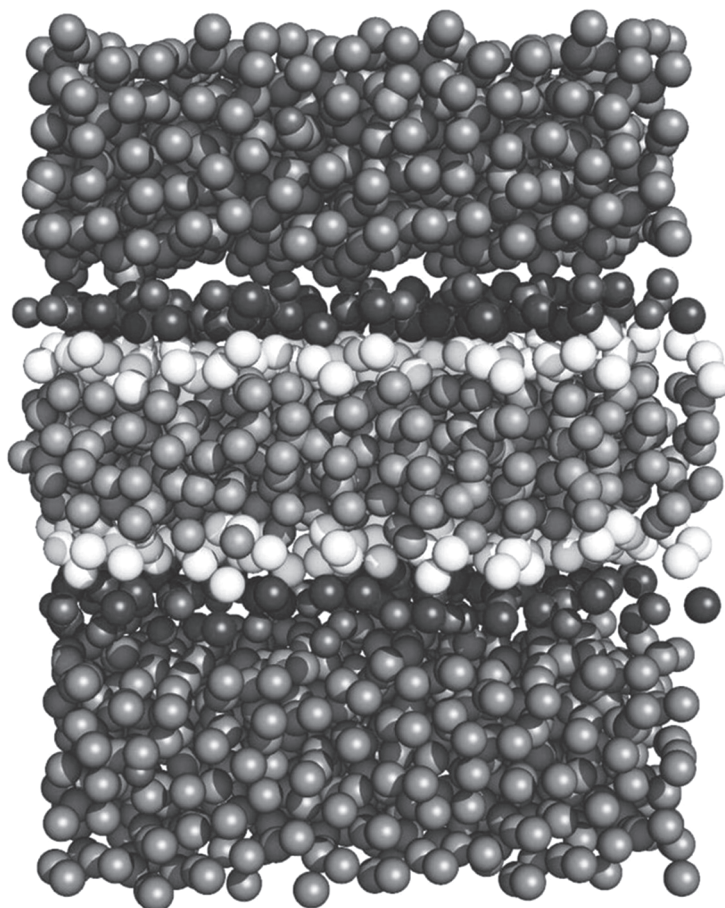


Рис. 2. Модель бислоя, состоящего из 128 молекул DLiPC, полученная методом молекулярной динамики с помощью подхода coarse-grained.

стабильна в рассмотренном временном промежутке и адекватно отображала структуру фосфолипидного бислоя. На персональном компьютере с видеокартой GeForce GTX 1080 и центральным процессором Intel Core i9-990 на расчет траекторий в такой системе во временном промежутке 10 мкс ушло 2 ч машинного времени, т.е. скорость расчета составила 120 мкс/сут. При использовании аналогичных расчетных мощностей и полноатомного подхода модель подобного бислоя рассчитывается со скоростью порядка 120 нс/сут.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-14-00244) в части моделирования методом молекулярной динамики и при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Государственного задания ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части анализа результатов молекулярного моделирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* 2007. V. 111. № 27. P. 7812. <https://doi.org/10.1021/jp071097f>
2. *Vazquez-Salazar L.I., Selle M., De Vries A.H. et al.* // *Martini Coarse-Grained Models of Imidazolium-Based Ionic Liquids: From Nanostructural Organization to Liquid-Liquid Extraction.* ChemRxiv. Preprint. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12369479.v1>
3. *Liu Y., De Vries A.H., Barnoud J. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* 2020. V. 124. № 19. P. 3944. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c01842>
4. *Comte J., Maïsterrena B., Gautheron D.C.* // *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes.* 1976. V. 419. № 2. P. 271. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90353-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90353-9)
5. *Wang C., Youle R.J.* // *Annu. Rev. Genetics.* 2009. V. 43. P. 95. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102108-134850>
6. *Qi Y., Cheng X., Han W. et al.* // *J. Chem. Information Modeling.* 2014. V. 54. № 3. P. 1003. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2014.06.002>

7. Voth G.A. Coarse-Graining of Condensed Phase and Biomolecular Systems. CRC press, 2008. 456 p.
8. Monticelli L., Kandasamy S.K., Periole X. et al. // J. Chem. Theory Comput. 2008. V. 4. № 5. P. 819. <https://doi.org/10.1021/ct700324x>
9. Abraham M.J., Murtola T., Schulz R. et al. // SoftwareX. 2015. V. 1. P. 19. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
10. Berendsen H.J., Postma J.V., van Gunsteren W.F. et al. // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. № 8. P. 3684. <https://doi.org/10.1063/1.448118>
11. Parrinello M., Rahman A. // J. Chem. Phys. 1982. V. 76. № 5. P. 2662. <https://doi.org/10.1063/1.443248>
12. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. // J. Mol. Graphics. 1996. V. 14. № 1. P. 33. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
13. Bennun S.V., Hoopes M.I., Xing C. et al. // Chem. Phys. Lipids. 2009. V. 159. № 2. P. 56. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.03.003>

Simulation of a Bilayer Mimicking the Inner Mitochondrial Membrane Using Coarse-Grained Molecular Dynamics

P. D. Korotkova^{1,*}, A. A. Yurchenko², V. I. Timofeev^{3,4}, A. R. Gusel'nikova²,
A. B. Shumm^{1,5}, Y. A. Vladimirov^{1,2,3}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

³Shubnikov Institute of Crystallography FSRC "Crystallography and Photonics" RAS, Moscow, 119333 Russia

⁴National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

⁵P.N. Lebedev Physical Institute RAS, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: korotkovapol@gmail.com

In a time interval of 10 μ s, a system containing 128 molecules of dilinoleyl phosphatidylcholine and water molecules as a solvent was modeled by the molecular dynamics method using the coarse-grained approach. The structure of the phospholipid bilayer, stable for 10 μ s, was obtained.

Keywords: molecular dynamics, dilinoleyl phosphatidylcholine, coarse-grained model.