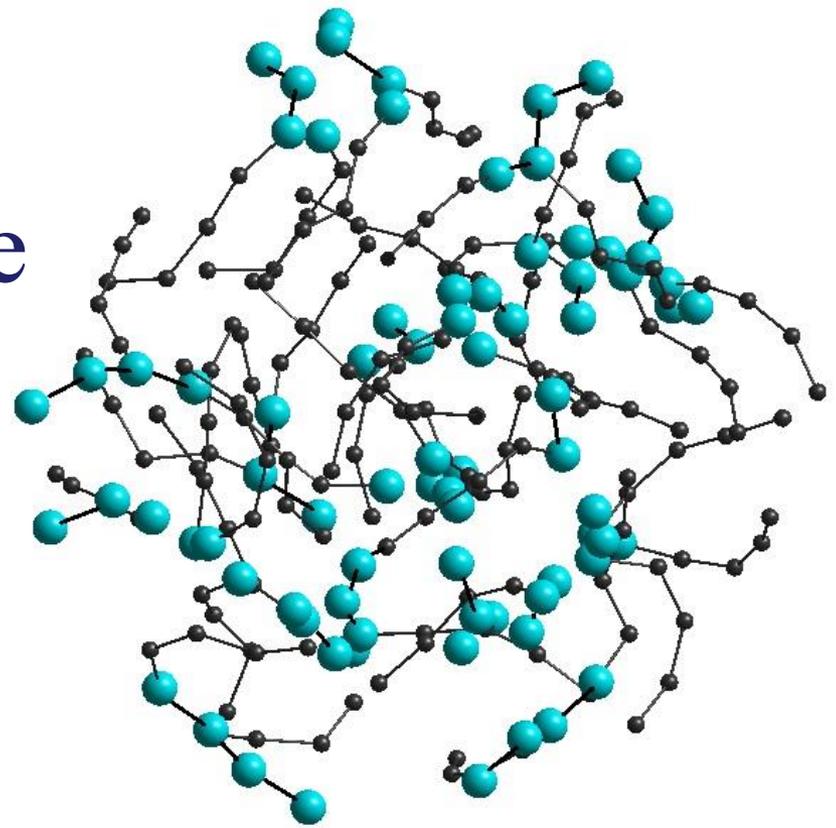


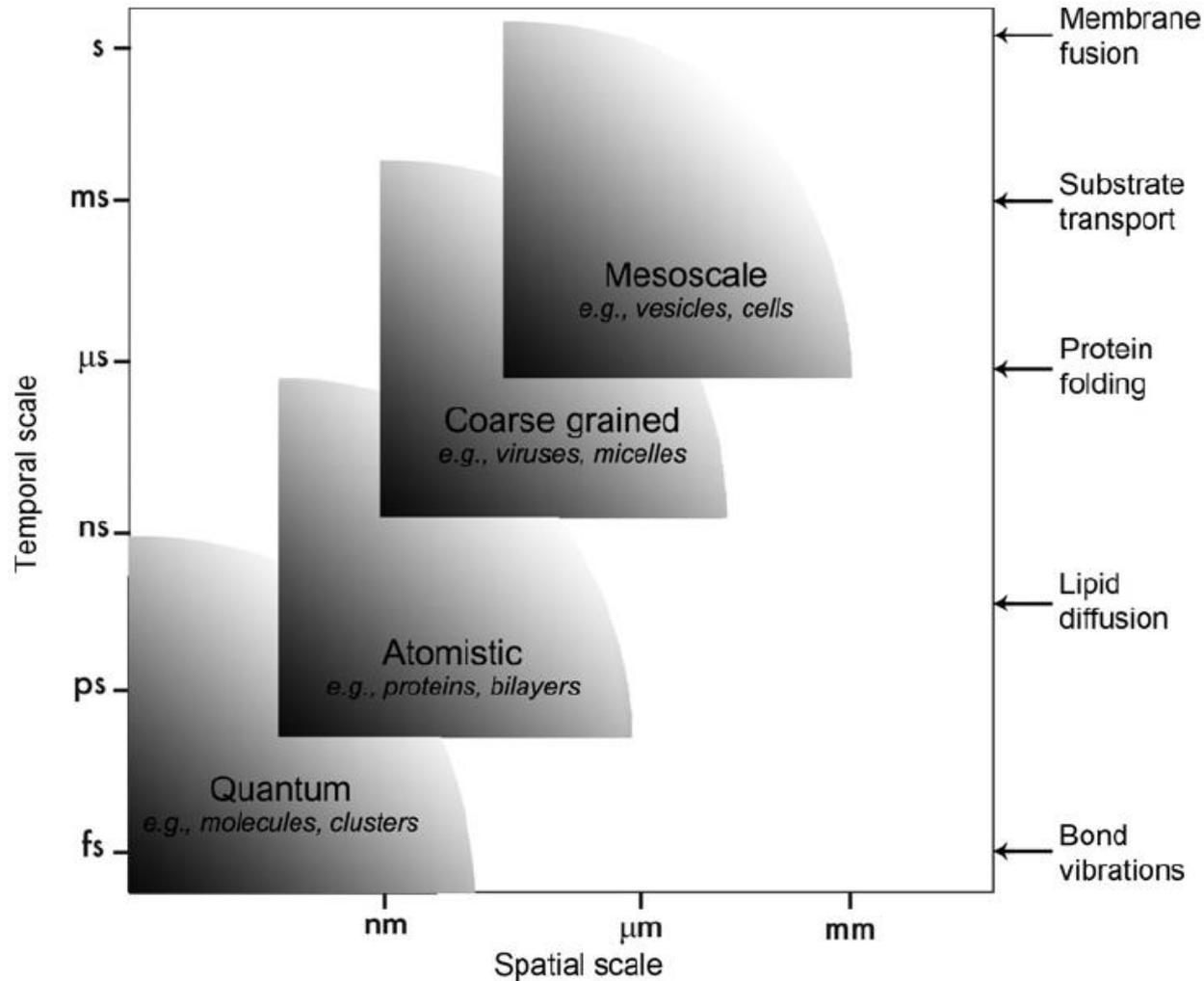
1. Мультимасштабное  
моделирование  
динамики и свойств  
наноструктур

2. Атомистические  
модели и модели  
укрупненных частиц



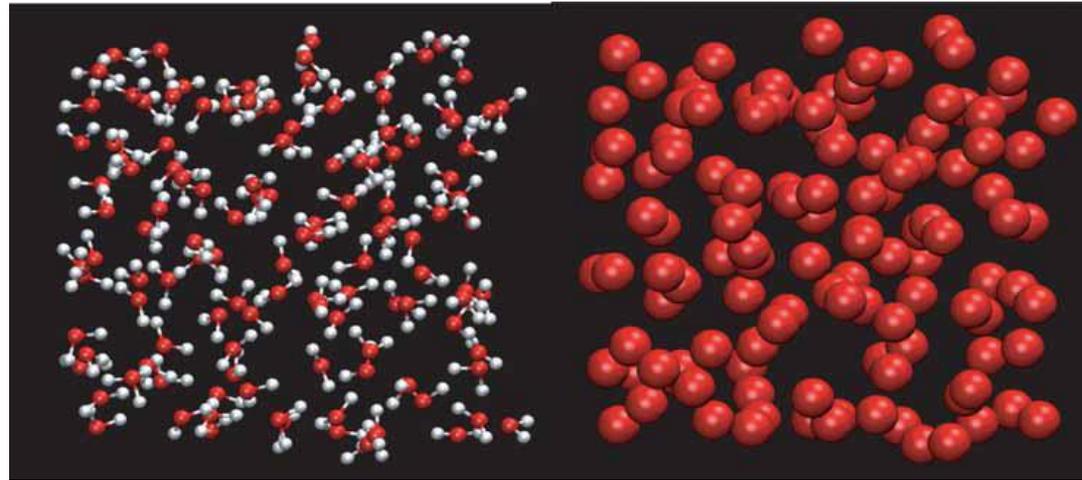
# Мультимасштабное моделирование для изучения макромолекул

Схема методов компьютерного моделирования в различных временных и пространственных масштабах, включая конкретные примеры для каждого из них



# Переход от атомистической модели к модели укрупненных частиц

$M$  – количество крупных частиц  
 $N$  – количество атомов в частице  
 $A$  – свободная энергия  
Гельмгольца

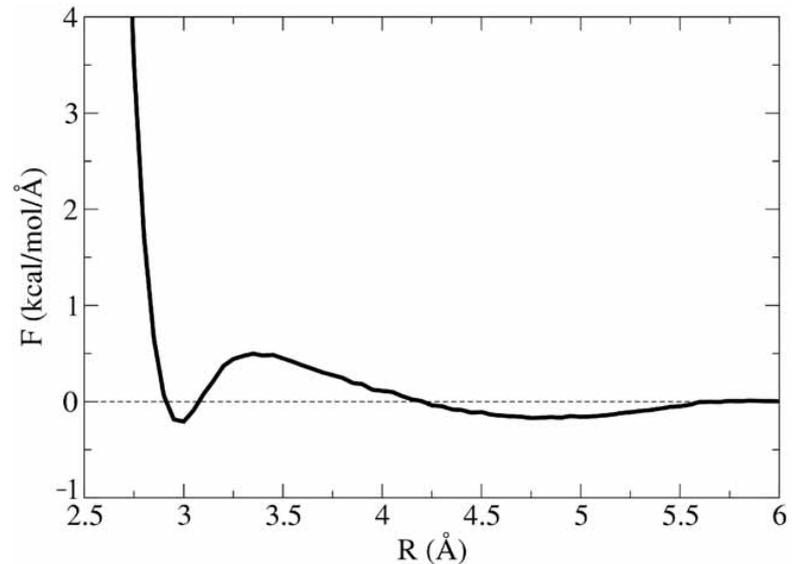


$$\vec{R}_\alpha = \sum_{i=1}^N c_{\alpha i} \vec{r}_i, \quad \text{with } \sum_{i=1}^N c_{\alpha i} = 1 \text{ for each } \alpha.$$

$$\vec{F}_\alpha^{CG}(\vec{R}) = -\frac{\partial A(\vec{R})}{\partial \vec{R}_\alpha}$$

$$\mathfrak{R}^2 = \frac{1}{3M} \sum_{\alpha=1}^M \left\langle \left( \vec{F}_\alpha^{CG}(\vec{R}) - \vec{F}_\alpha(\vec{r}) \right)^2 \right\rangle$$

$$\vec{F}_\alpha(\vec{r}) = \sum_{i \in \alpha} \vec{f}_i(\vec{r})$$



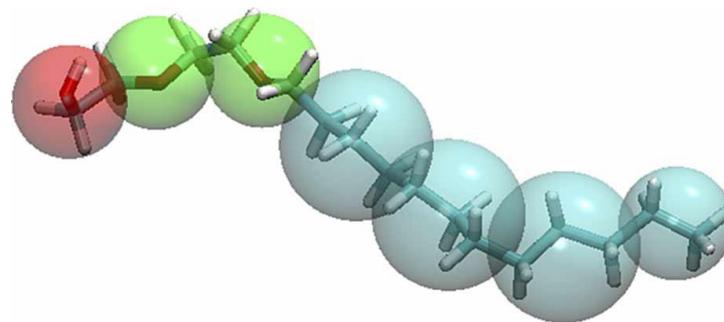
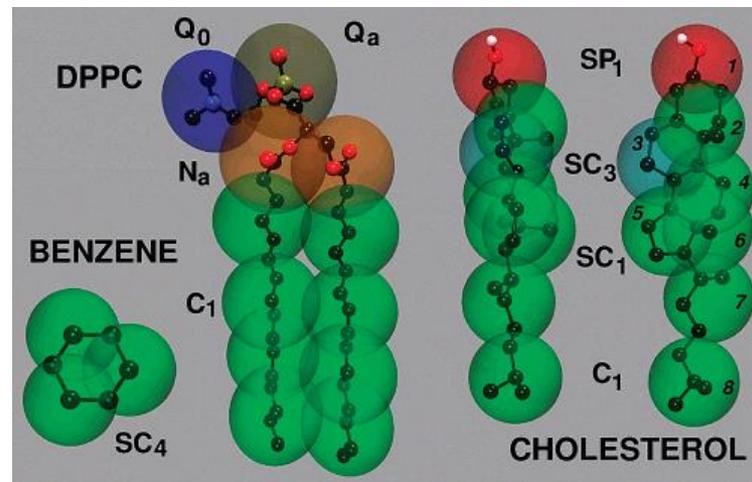
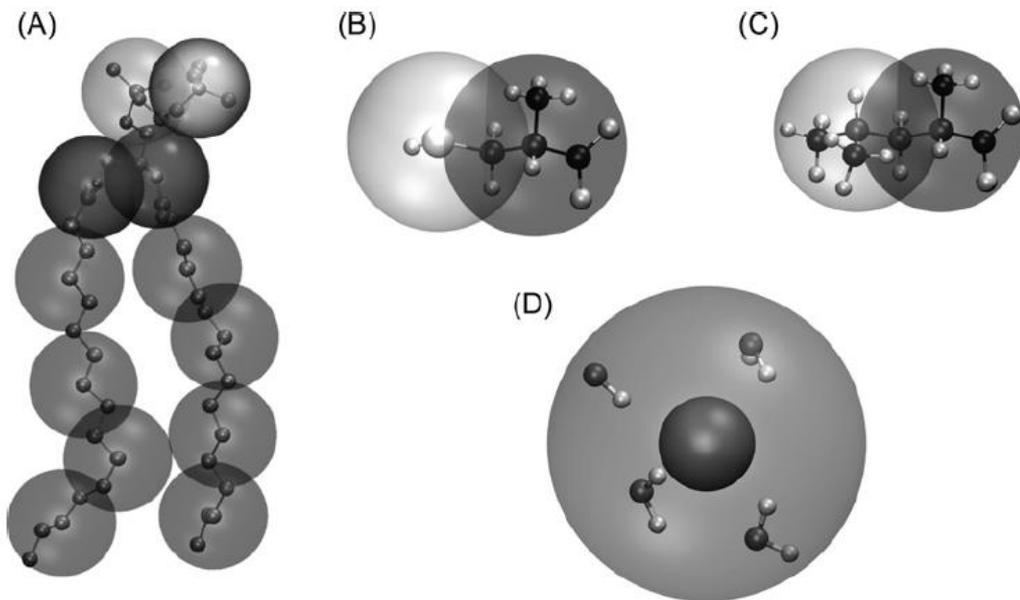
Взаимодействие между укрупненными частицами воды  
Каждая молекула – одна частица

# ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В РАМКАХ КРУПНОЗЕРНИСТОЙ МОДЕЛИ

## МОДЕЛЬ MARTINI. Изучение липидов.

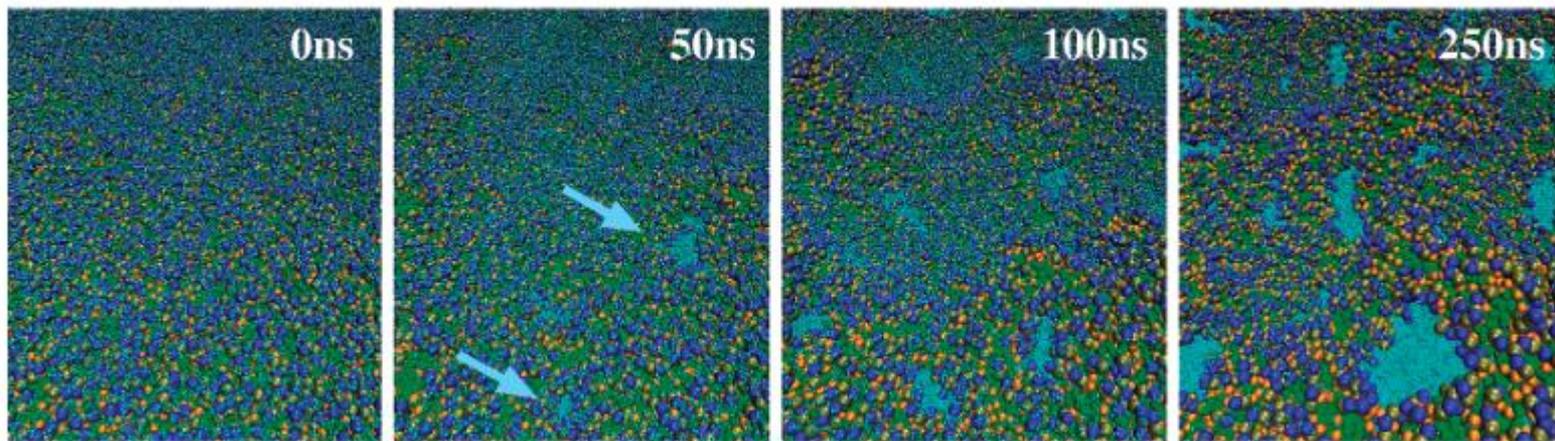
(Marrink, S.J. et al. //J. Phys. Chem. B 2004, 108, 75060,

Marrink, S.J. et al. Phys. Chem. B 2007, 111, 781224)

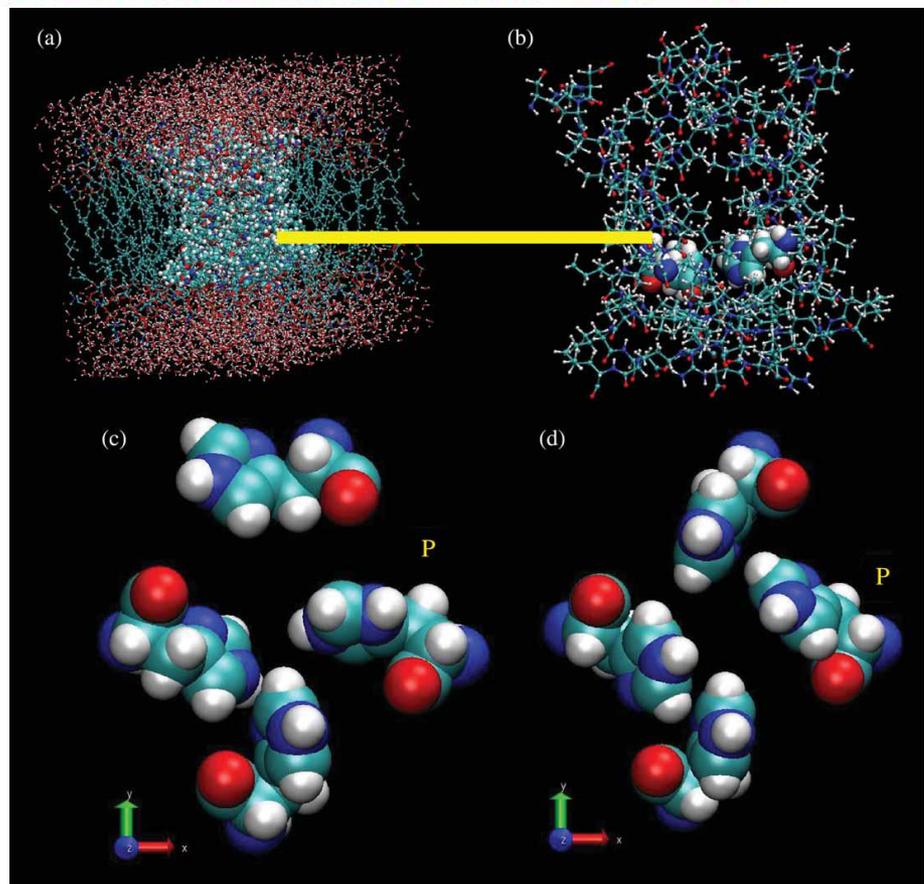


Mapping of CG beads onto (A) DPPC lipid, (B) cysteine, (C) leucine, and (D) water molecules in the MARTINI model.

DPPC (1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) lipid



Трансформация бислоя.  
Процесс образования пор  
в течение 50 нс.  $T = 325 \text{ K}$ .



Процесс проникновения вируса А сквозь  
мембраносвязанные белки

# Четыре основных типа взаимодействия, рассматриваемых в рамках модели MARTINI: Полярное, неполярное, аполярное, заряженное.

В рамках модели MARTINI, несвязанные взаимодействия описываются потенциалом Леннарда-Джонса (Л-Д) 12-6 в виде:

$$U_{LJ}(r) = 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right]$$

Где  $\epsilon_{ij}$  – сила взаимодействия между двумя бусинками, а  $\sigma_{ij}$  – наименьшее расстояние между двумя бусинками.

**Заряженные** частицы в силовом поле MARTINI несут полный заряд  $q_{ij}$ . Взаимодействие между частицами описывается потенциалом Кулона:

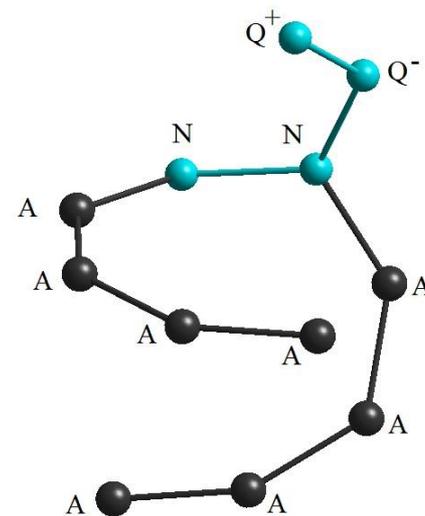
$$U_{el}(r) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r}$$

где относительная диэлектрическая проницаемость  $\epsilon_r=15$ .

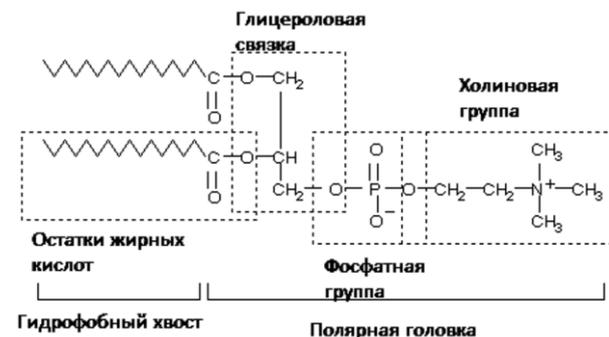
**Связанные** взаимодействия между бусинками крупно-зернистой модели описываются гармоническим потенциалом

$$V_{bond}(R) = \frac{1}{2} K_{bond} (R - R_{bond})^2$$

где равновесная длина связи сохраняется  $R_{bond}=\sigma_{ij}=0.47$  nm, а силовая константа связи задается как  $K_{bond}=1250$  kJ mol<sup>-1</sup> nm<sup>-2</sup> для всех бусинок.



Крупнозернистая модель фосфолипидной макромолекулы ДПФХ



Жесткость цепочки достигается с помощью гармонического потенциала для углов:

$$V_{\text{angle}}(\Theta) = \frac{1}{2} K_{\text{angle}} (\cos \Theta - \cos \Theta_0)^2$$

Где значения  $\Theta_0$  and  $K_{\text{angle}}$  даны в таблице. В модели MARTINI для кольцевых частиц, потенциал “неправильного двугранного угла” используется для предотвращения искривления в плоскости более сложной геометрии :

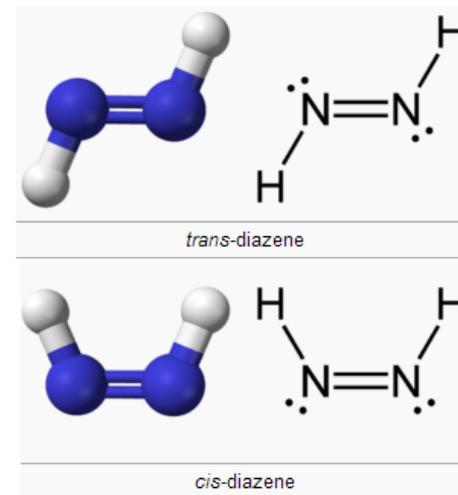
$$V_{\text{id}}(\Theta) = K_{\text{id}} (\Theta - \Theta_{\text{id}})^2$$

Упрощенный потенциал взаимодействия участков (бусинок) обеспечивает сокращение степеней свободы, которое позволяет использовать длительные временные шаги для интегрирования уравнения движения Ньютона. Традиционные значения для  $\Delta t$  в молекулярной динамике целого атомов (all atom) лежат в диапазоне от 0.5 до 2 фс (Marrink et al).

Level	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
$\epsilon$ (kJ mol <sup>-1</sup> )	5.6	5.0	4.5	4.0	3.5	3.1	2.7	2.3	2.0	2.0 <sup>a</sup>

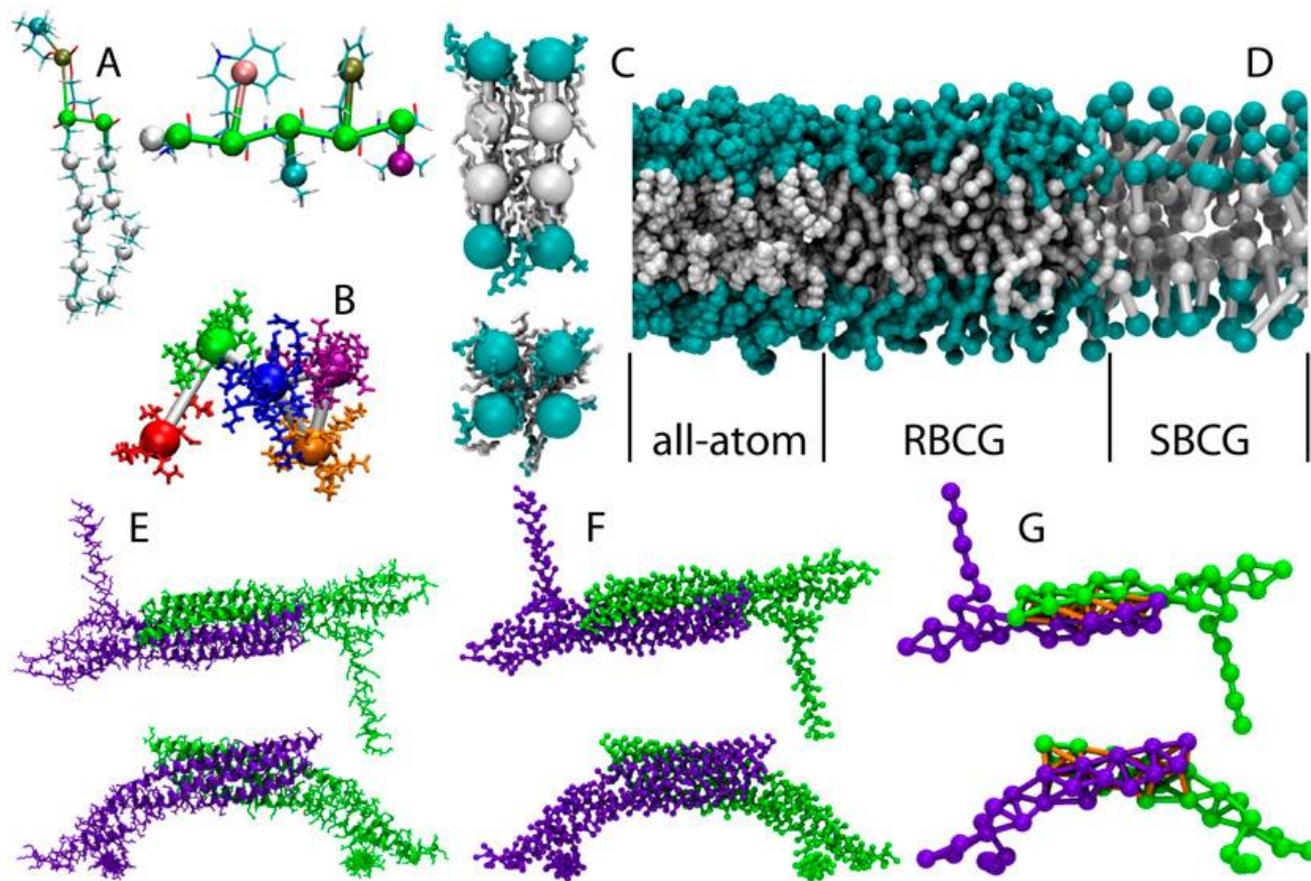
<sup>a</sup>Denotes  $\sigma = 0.62$  nm for special charged particle interactions.

Type	$\Theta_0$	$K_{\text{angle}}$
Aliphatic chains	180°	25 kJ mol <sup>-1</sup>
Cis-double bond	120°	45 kJ mol <sup>-1</sup>
Trans-unsaturated bond	180°	45 kJ mol <sup>-1</sup>



## 2. Крупнозернистое моделирование по радикалам(RBCG)

Модель крупнозернистого моделирования с сохранением радикалов широко применяется для изучения протеин-липидных систем, а именно липопротеинов высокой плотности. Данная модель хорошо воспроизводит изменения рельефа поверхности мембраны липопротеинами (Shih A.Y. et al. *J. Struct. Biol.* 2007, 157, 57992)



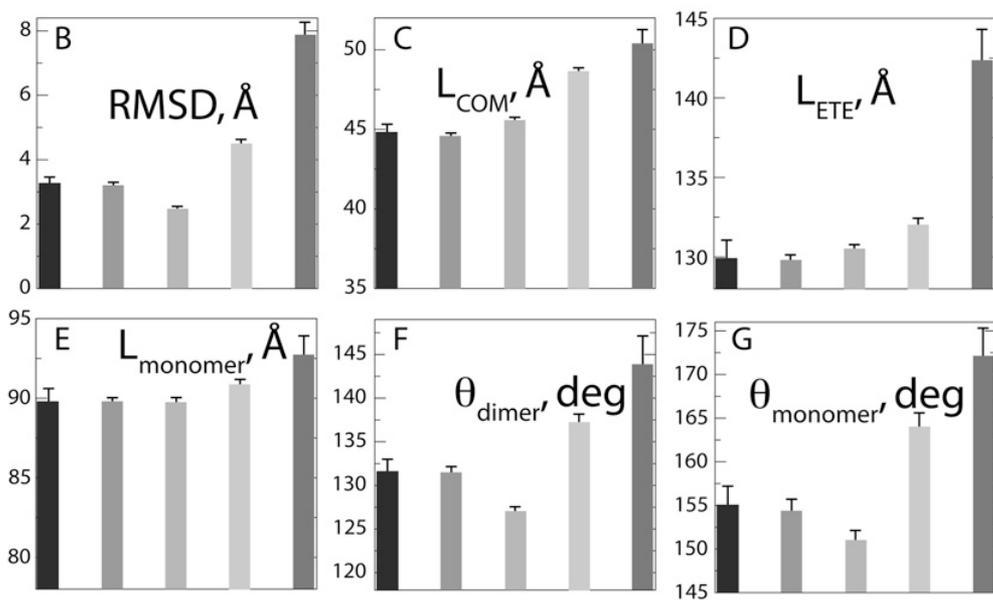
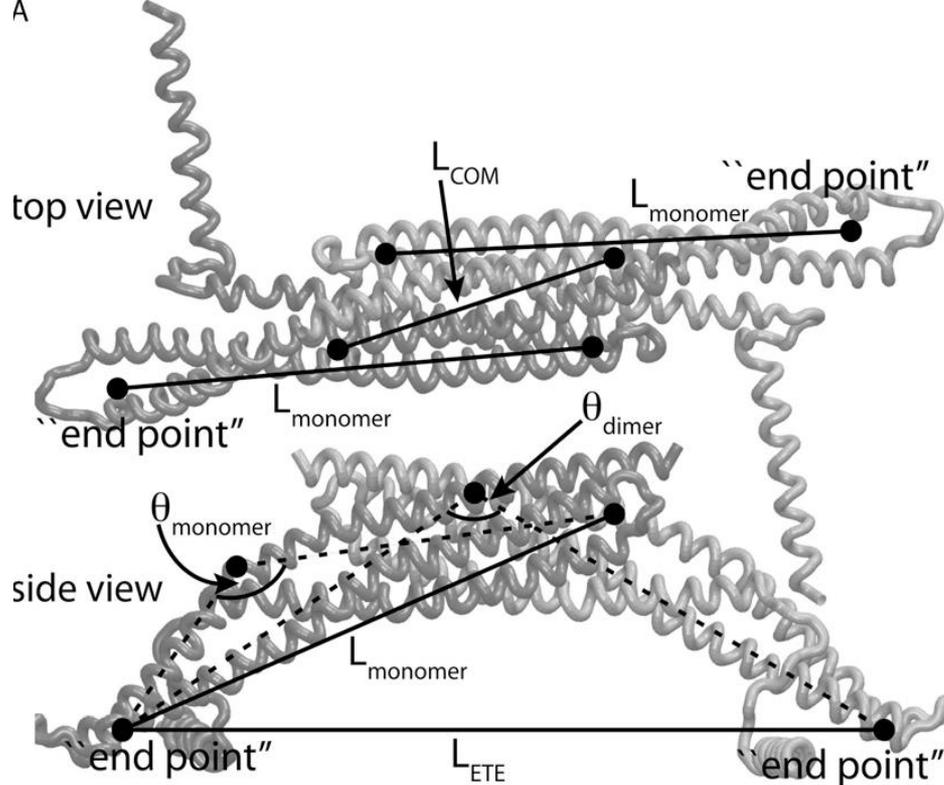
Крупнозернистые модели с сохранением радикалов (RBCG) и с сохранением формы (SBCG).

(A) Примеры крупно-зернистых моделей (RBCG), (SBCG) и молекулярно-динамической модели целого атома (all-atom) для липида Диолеилфосфатидилхолина (DOPC) и пептида AWLFV.

(B) Модель SBCG для сегмента протеина

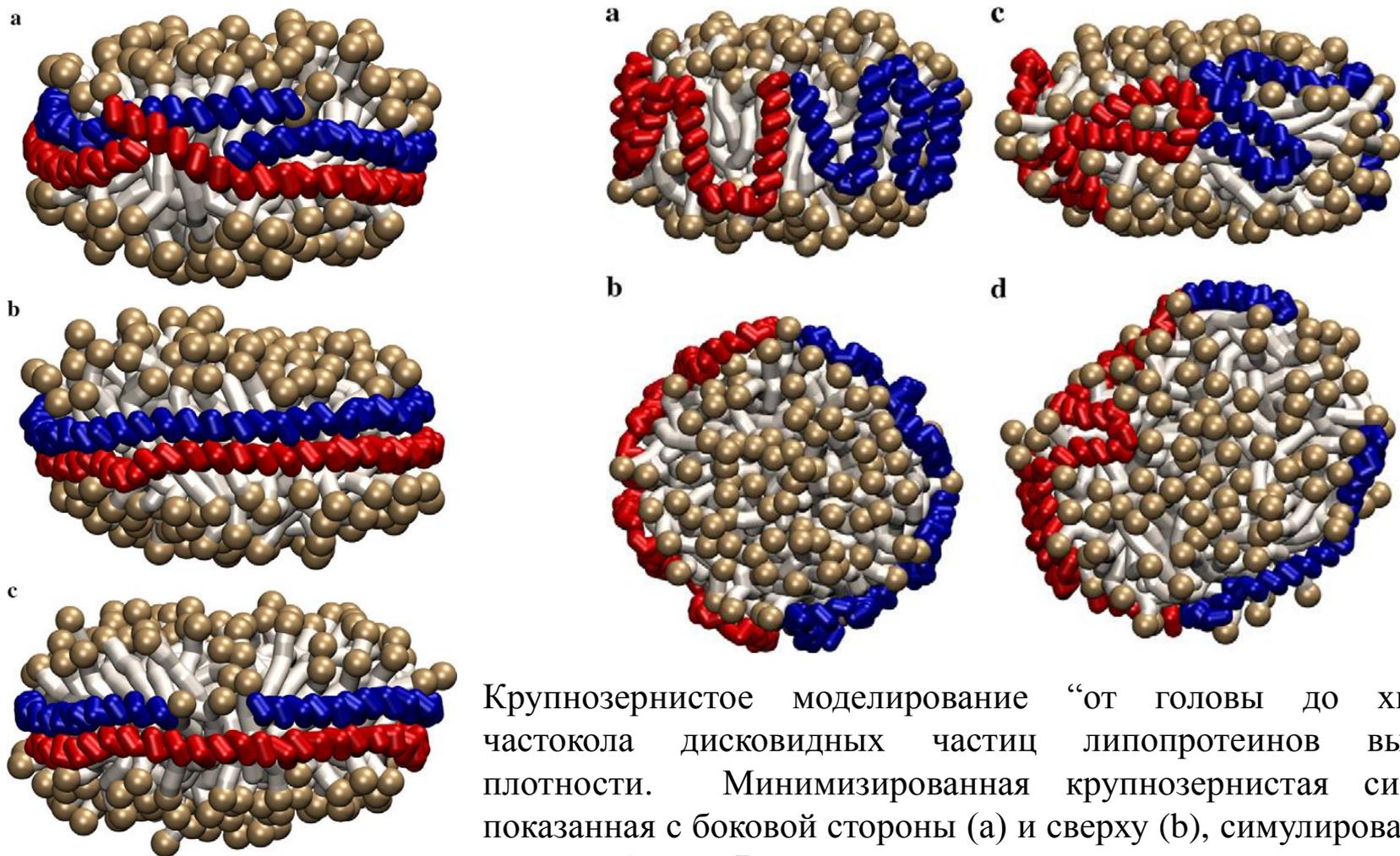
(C) вид сбоку и вид сверху модели SBCG небольшой мембрановой заплатки DOPC

(D) мембрана DOPC, описываемая моделью целого атома, (RBCG) и (SBCG). (E)-(G) область BAR, показанная сверху и сбоку в рамках модели целого атома, моделей (RBCG) и (SBCG)



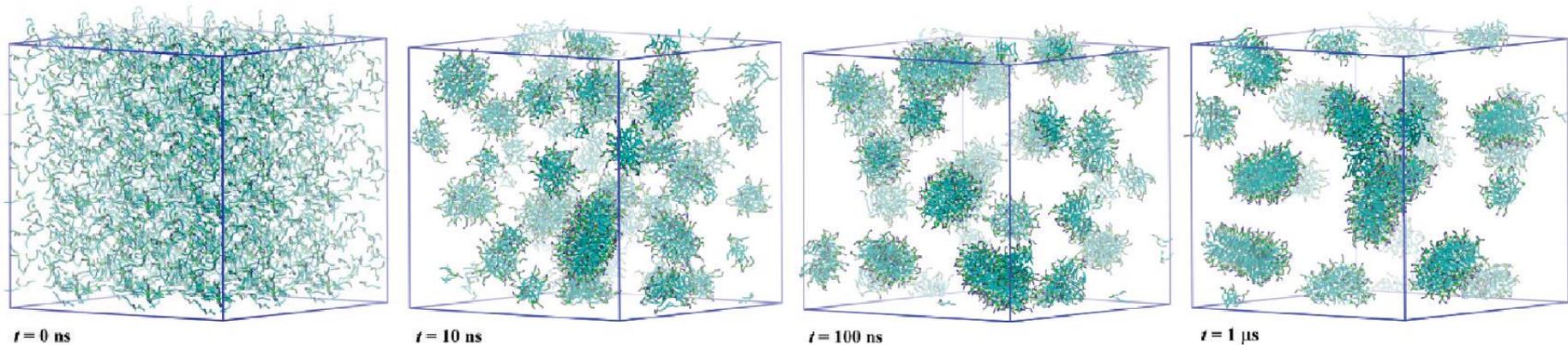
Ограничения необходимы для сохранения третичной структуры и межобластного расположения для модели RBCG области BAR (амфифизин). (A) область BAR димера показана сверху и сбоку. Выбирается несколько расстояний и углов, которые характеризуют общую структуру белка. Это расстояние между центрами масс двух мономеров ( $L_{COM}$ ), расстояние от одного конца димера до другого ( $L_{ETE}$ ), расстояние от одного конца мономера до другого ( $L_{monomer}$ ), и углы раствора для димера и для мономера ( $\theta_{dimer}$  и  $\theta_{monomer}$ ). Среднее этих значений, а также среднее квадратичное отклонение Ca-RMSD для димера показаны на диаграммах B-G слева направо. Модель целого атома (1 столбец) и модели RBCG при  $K=5$  kcal/(mol Å<sup>2</sup>) (2 столбец),  $K=25$  kcal/(mol Å<sup>2</sup>) (3 столбец),  $K=0.5$  kcal/(mol Å<sup>2</sup>) (4 столбец), и  $K=0$  (5 столбец). Ограничения при  $K=5$  kcal/(mol Å<sup>2</sup>) обеспечивают наилучшее согласование между моделями целого атома и RBCG.

# Крупнозернистое моделирование предварительно сформированных нанодисков и процесса сборки дисковидных липопротеинов высокой плотности

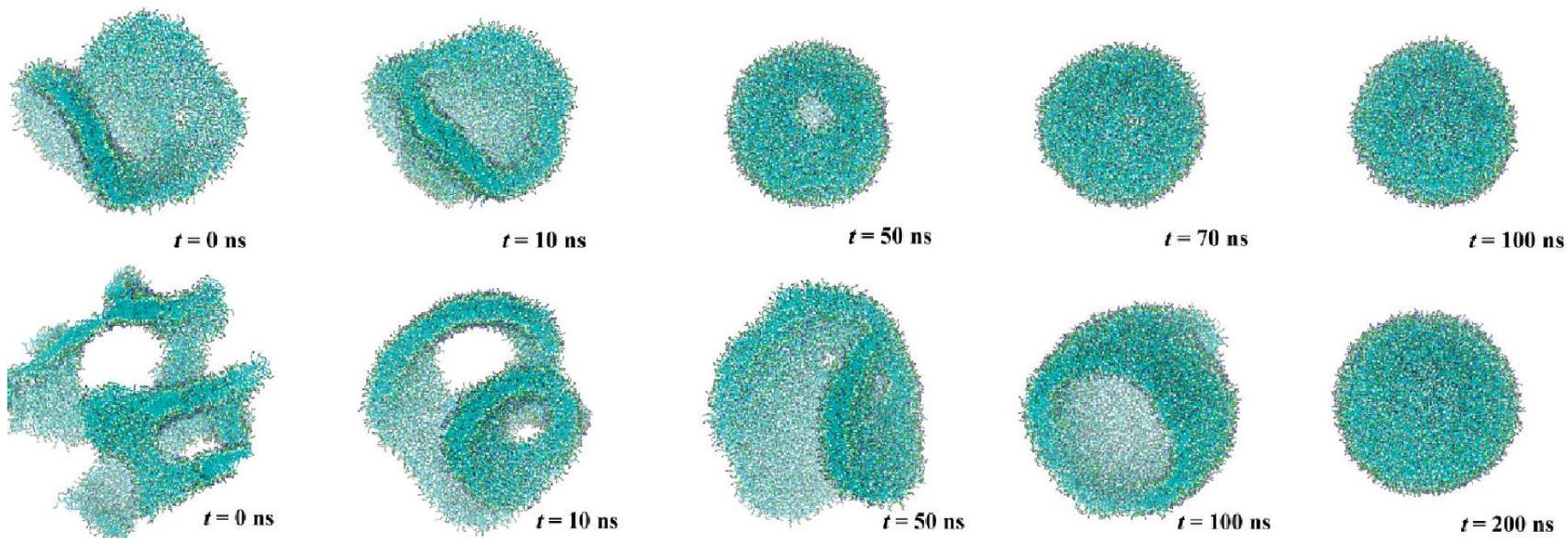


После 500 нс

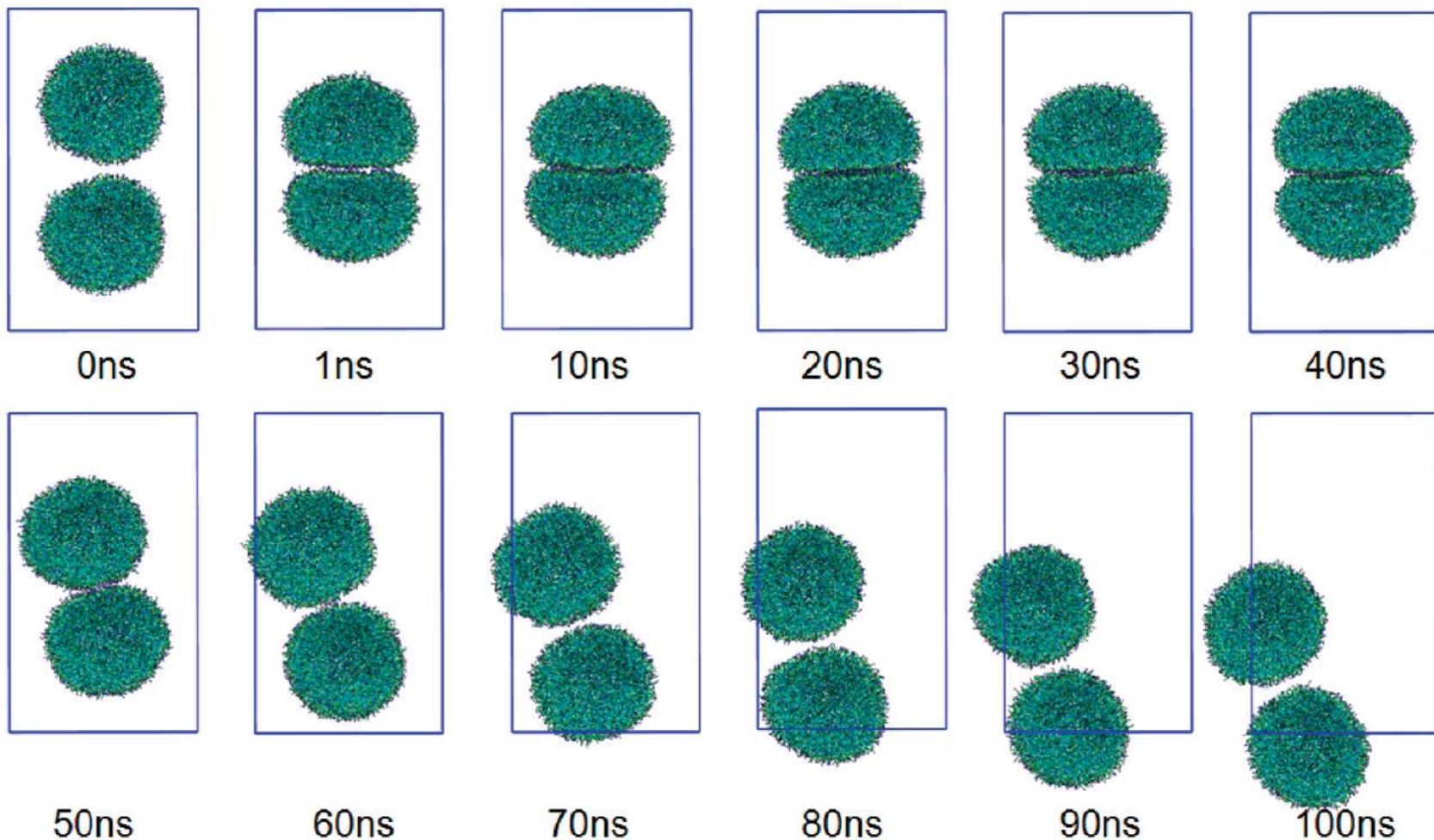
Крупнозернистое моделирование “от головы до хвоста” частотола дисковидных частиц липопротеинов высокой плотности. Минимизированная крупнозернистая система, показанная с боковой стороны (a) и сверху (b), симулировалась в течение 1 мкс. В ходе моделирования многие из протеиновых спиралей перестраивались перпендикулярно липидным ацильным цепям (вид сбоку (c) и сверху (d)).



### Образование липосом из фрагмента бислоя димиристоил-фосфатидилхолин (DMPC)



Трансформация самоорганизующихся липидных агрегатов в большую водяную камеру. На рисунке представлены липидные агрегаты с количеством DMPC молекул 1000, 1512, 2500, 3500 и 5000, соответственно.



Два небольших пузырька вступают в контакт друг с другом под действием внешней силы. Внешняя сила прикладывается в течение первых 40 нс, а затем удаляется. Каждый пузырек состоит из 1512 молекул DMPC.

*J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 6836–6849

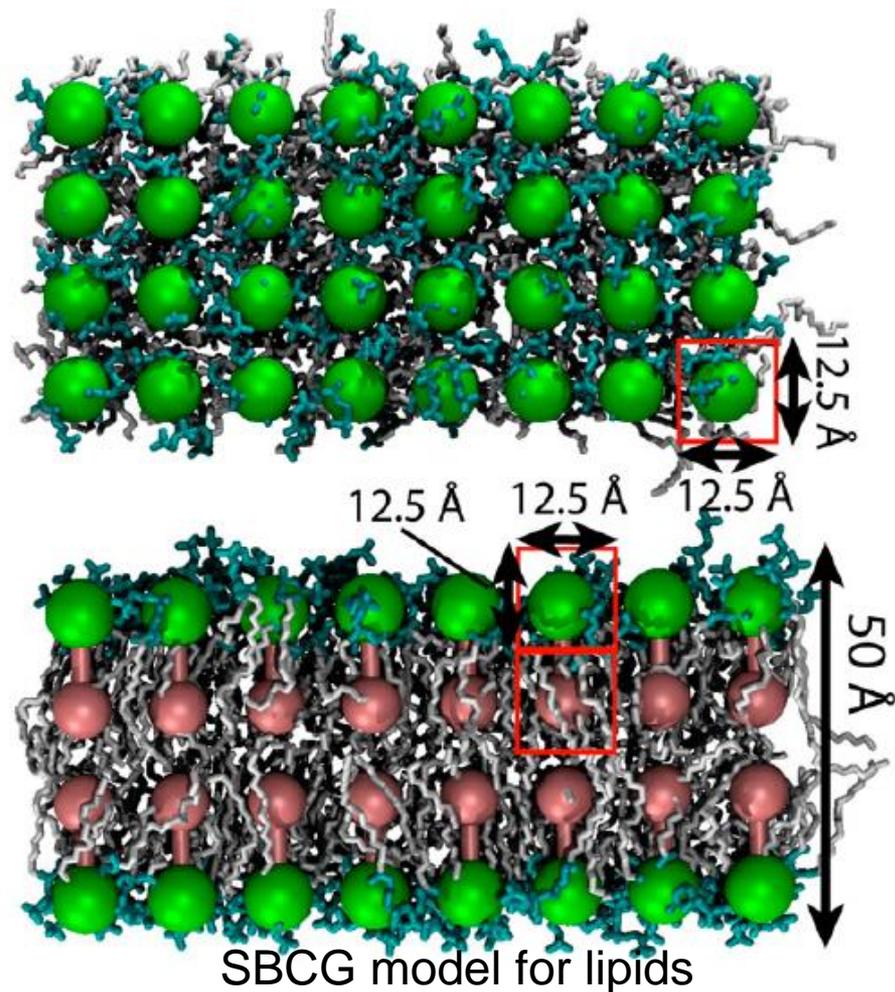
### 3. Крупнозернистая модель с сохранением формы

*Arkhipov A. et al. Biophys. J. 2008, 95, 280621.*

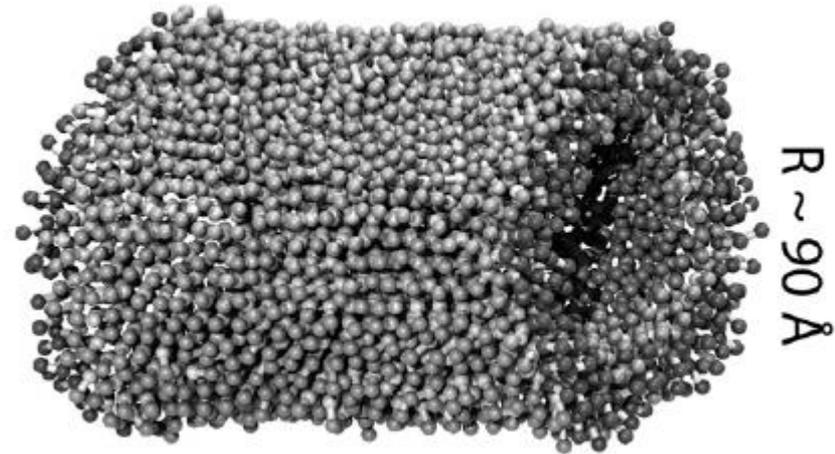
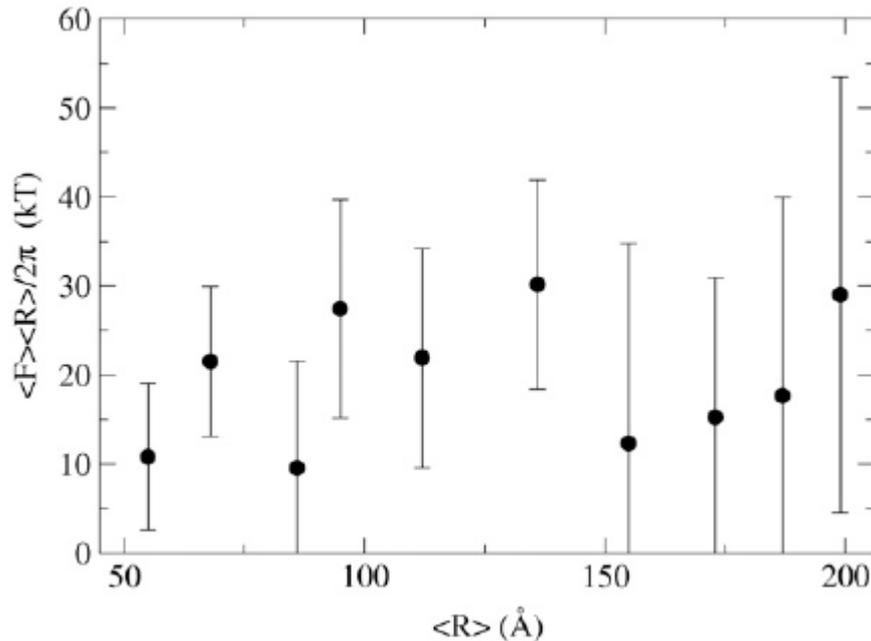
Крупнозернистая модель с сохранением радикалов (RBCG) используется для моделирования протеин-липидных систем. Крупнозернистая модель с сохранением формы (SBCG) используется для моделирования крупных макромолекулярных систем.

Метод крупнозернистого моделирования с сохранением формы (SBCG) был разработан для моделирования белков и их агрегатов, и был успешно применен для изучения вирусных капсидных белков и бактериальных жгутиков во временном масштабе десятки микросекунд и с соотношением 50 или 500 атомов, объединенных в крупнозернистую бусинку.

Метод SBCG был модифицирован для описания липидных мембран. Взаимодействия между бусинками описываются с помощью силового поля CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics), т.е. связанные взаимодействия представлены потенциалами гармонической связи и валентных углов, а несвязанные взаимодействия описываются потенциалом Леннарда-Джонса (LJ) 6-12 и Кулоновским потенциалом.



# Жесткость при изгибе мембраны в рамках модели SBCG



Диолеил фосфатидилхолин  
(DOPC-мембрана)

Энергия кривизны цилиндра радиуса  $R$  и длиной  $L$  имеет вид, где  $k_c$  – модуль изгиба.

$$E = \frac{\pi k_c L}{R} \quad k_c = \frac{FR}{2\pi}$$

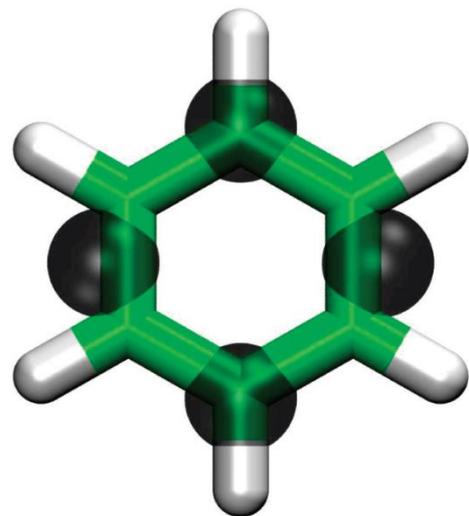
Экспериментальное значение модуля изгиба  $k_c$  для пористых мембран составляет 10–20  $k_B T$

Осевая сила  $F$ , необходимая для закрепления цилиндра данной длины и радиуса, предполагается равной производной энергии кривизны  $E$  относительно длины  $L$  с общей площадью  $2\pi LR$ ,  $F = 2\pi k_c / R$ . Эта сила может быть измерена напрямую с помощью соответствующего эксперимента или в результате симулирования. Сила  $F$  используется для оценки модуля изгиба  $k_c$ .

# Крупнозернистые модели для молекул на основе фенила

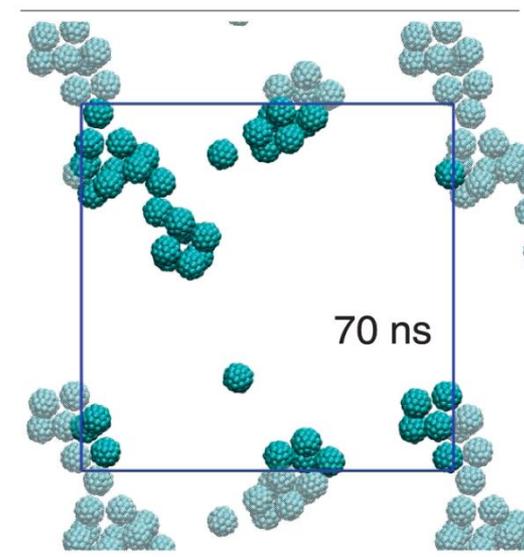
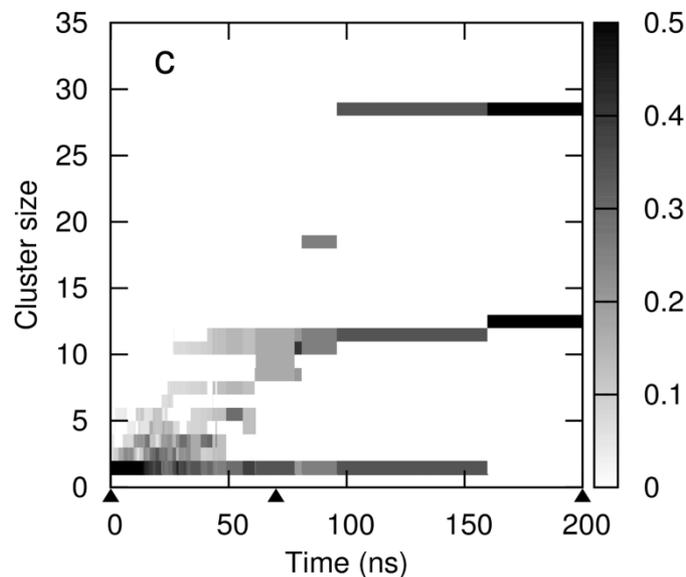
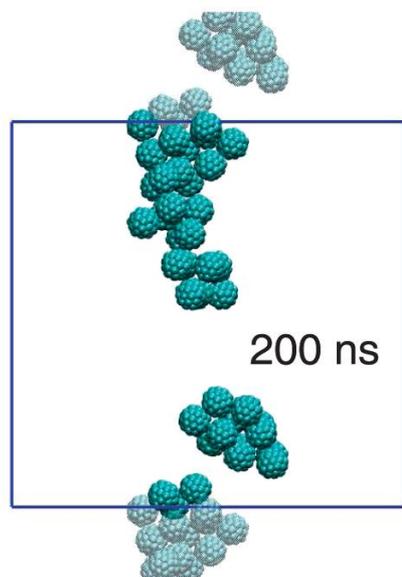
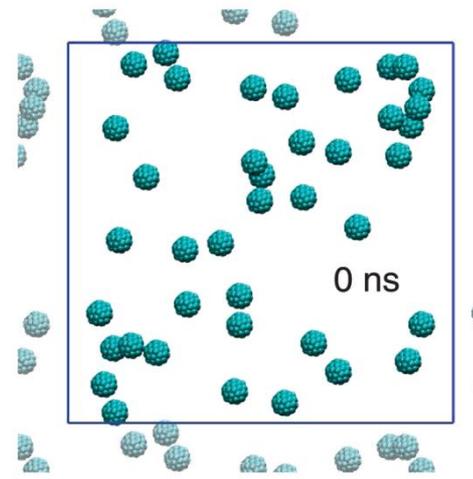
*J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 6386–6393

*J. Phys. Chem. B*, Vol. 114, No. 19, 2010



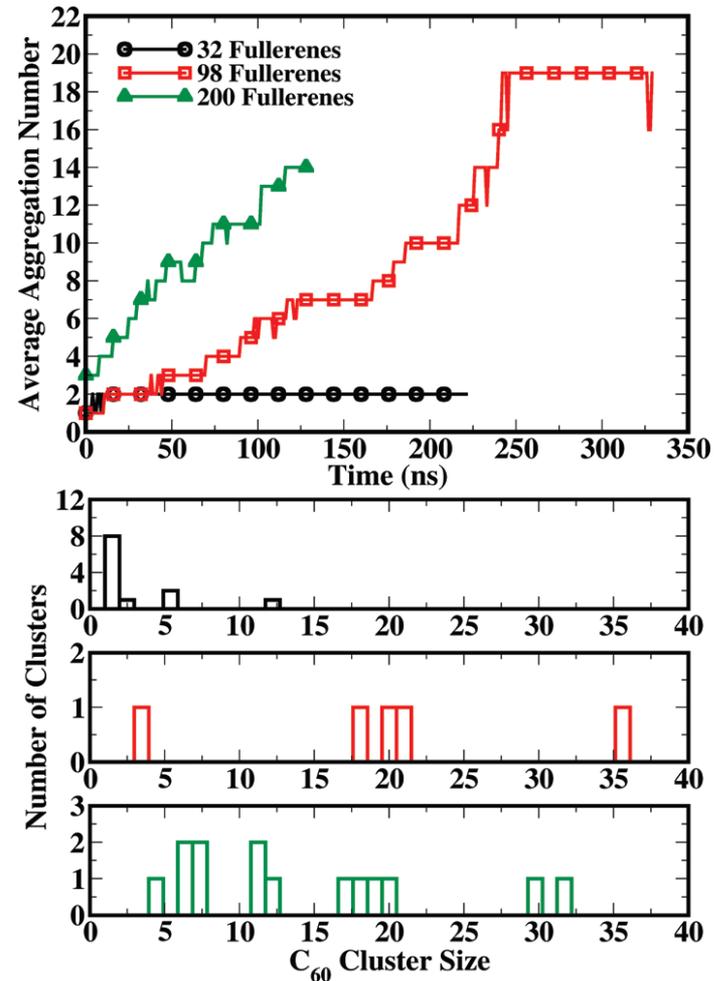
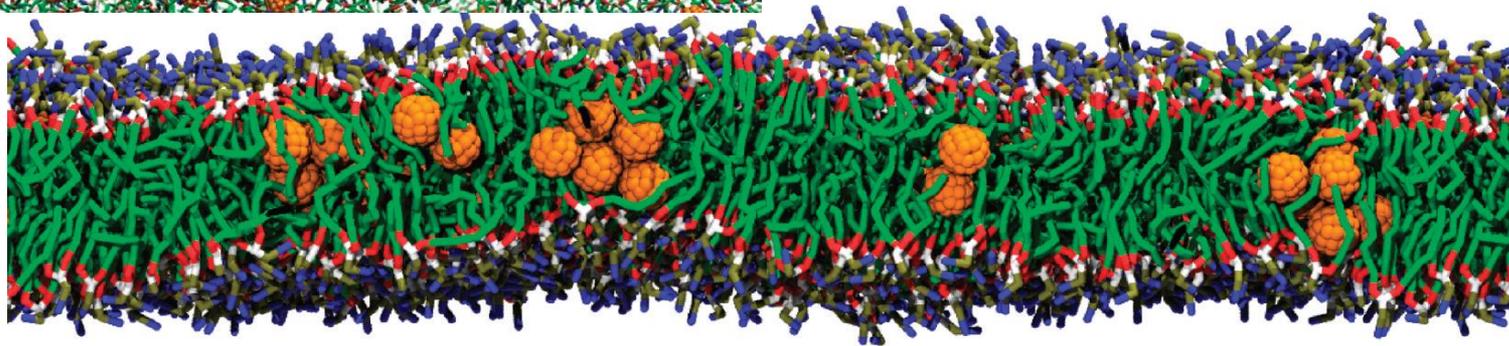
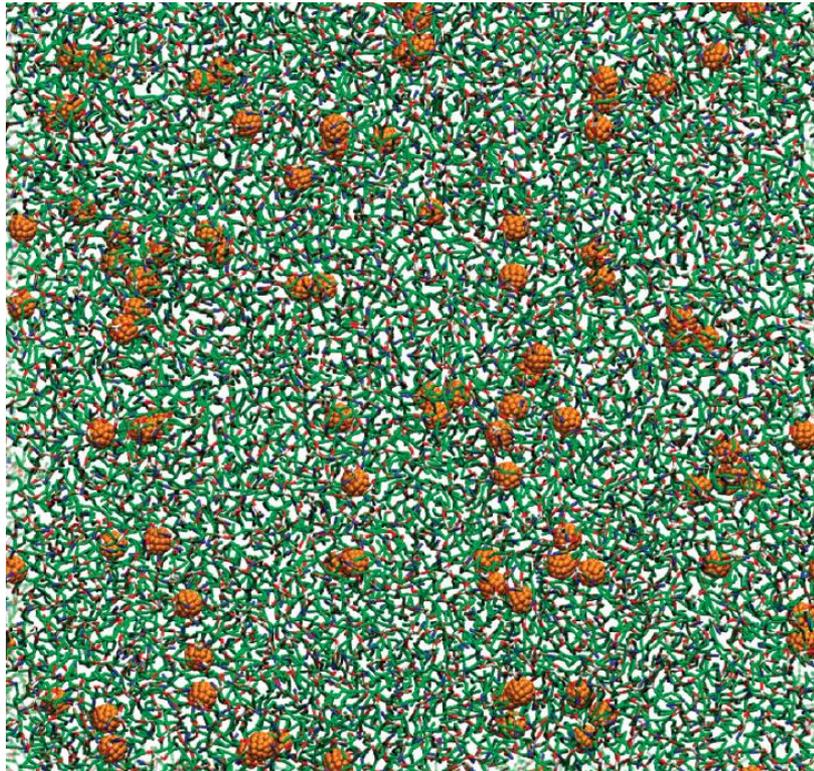
Снимки молекулярно-динамического (MD) моделирования 40 молекул фуллеренов C<sub>60</sub>, изначально индивидуально распределенных в 4000 тридекановых молекулах.

Молекулы C<sub>60</sub> в элементарной ячейке используемой модели показаны непрозрачным цветом, в то время как молекулы, относящиеся к периодическим изображениям, показаны прозрачными.

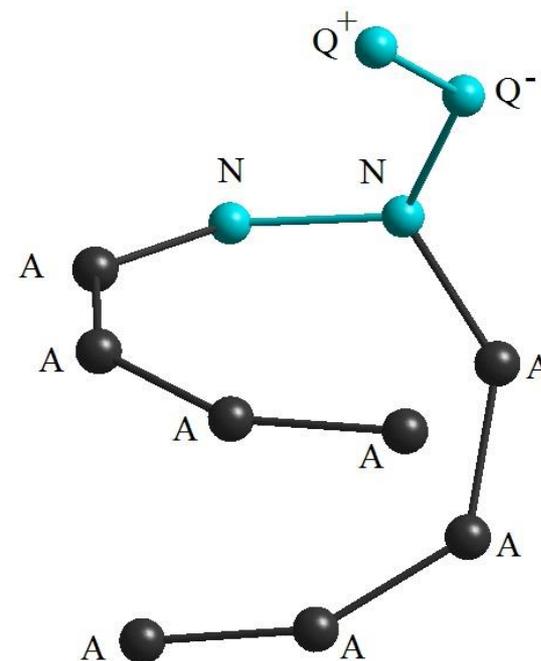
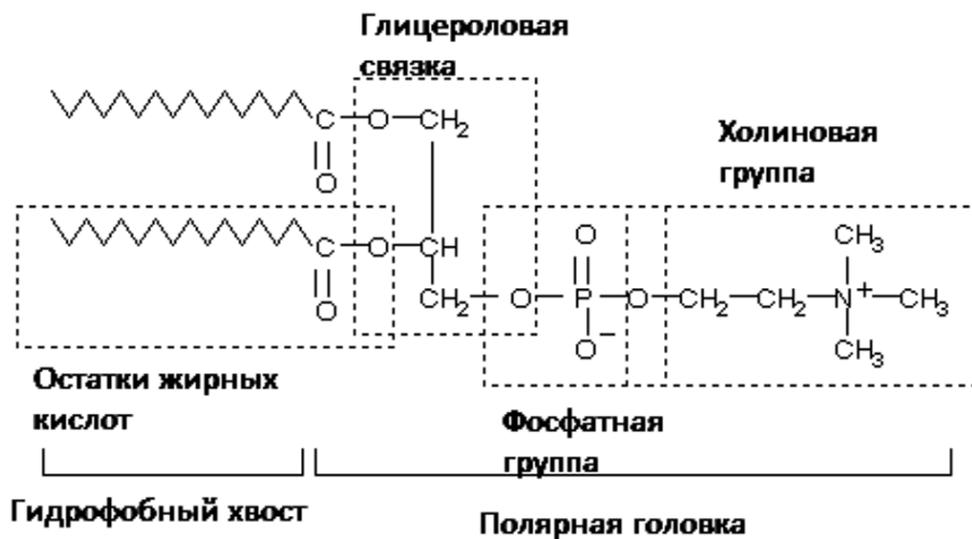


# Применение силового поля крупнозернистой модели для описания взаимодействия липидов и молекулы бензина/фуллерена.

*J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 16364–16372



# МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ПОДВИЖНОСТИ ФОСФОЛИПИДНЫХ МОЛЕКУЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА УКРУПНЕННЫХ ЧАСТИЦ



Сложные липиды, сложные эфиры многоатомных спиртов и высших жирных кислот. Содержат остаток фосфорной кислоты и соединенную с ней добавочную группу атомов различной химической природы.

Нами применялись индивидуальные значения масс для каждого из вышеуказанных типов атомов: атом, обозначенный на рис.1 Q<sup>+</sup>, имеет массу 87,23 а.е.м., атом Q<sup>-</sup> – 95,00 а.е.м., атом N – 71,08 а.е.м., атом A – 43,10 а.е.м. Из разброса атомов по массам уже следует, что ветви фосфолипидной молекулы, образованные атомами A, будут самыми подвижными.

# Молекулярно-механическое моделирование

- Полная энергия молекулы рассчитывается по формуле

$$U = U_{bond} + U_{angle} + U_{tors} + U_{vdW} + U_{charge},$$

$$U_{bond} = \sum \frac{1}{2} K_r (r - r_{eq})^2, \quad U_{angle} = \sum \frac{1}{2} K_{angle} (\cos(\theta) - \cos(\theta_{eq}))^2$$

$$U_{tors} = \sum \frac{1}{2} K_{tors} (1 + \cos(n\varphi - \delta))$$

$$U_{vdW} = \sum 4\varepsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r} \right)^6 \right],$$

$$U_{charge} = \sum \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 \varepsilon_r r}.$$

$q_i, q_j = \pm 0,7 |e|$  в зависимости от знака заряда атома. Если виртуальная частица не заряжена, то  $U_{charge} = 0$

# Молекулярно-механическое моделирование

## Матрица взаимодействий для описания сил Ван дер Ваальса

Группа		P	N				A	Q			
	Подтип		0	d	a	da		0	d	a	da
P		I	IV	III	III	II	V	I	I	I	I
N	0	IV	III								
	d	III	III	II	II	II	IV	III	III	II	II
	a	III	III	II	II	II	IV	III	II	III	II
	da	II	III	II	II	I	V	III	II	II	I
A		V	III	IV	IV	V	III	V	V	V	V
Q	0	I	III	III	III	III	V	III	III	III	II
	d	I	III	III	II	II	V	III	III	II	I
	a	I	III	II	III	II	V	II	II	III	I
	da	I	III	II	II	I	V	I	I	I	I

I – притягивающая

$$\varepsilon_{ij} = 5 \text{ кДж} \cdot \text{моль}$$

II – полупритягивающая

$$\varepsilon_{ij} = 4,2 \text{ кДж} \cdot \text{моль}$$

III – промежуточная

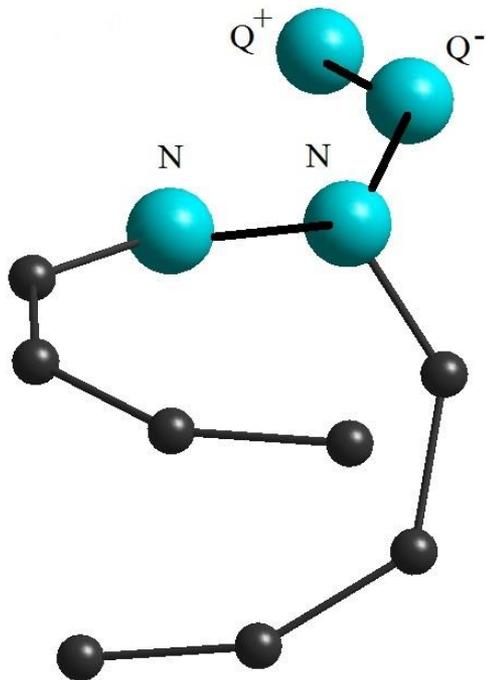
$$\varepsilon_{ij} = 3,4 \text{ кДж} \cdot \text{моль}$$

IV – полурасталкивающая

$$\varepsilon_{ij} = 2,6 \text{ кДж} \cdot \text{моль}$$

V – расталкивающая

$$\varepsilon_{ij} = 1,8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}$$



3 типа крупнозернистых частиц:  
 неполярные (N) массой 71,08 а.е.м.,  
 аполярные (A), масса 43,10 а.е.м.  
 заряженные (Q), подразделяется на  
 2 подтипа в зависимости от заряда  
 и группы:

Q+, масса 87,23 а.е.м.,

Q-, масса 95,00 а.е.м.

$$K_r = 12,5 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1} / \text{А}^2$$

$$K_{angle} = 25 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1} / \text{рад}^2$$

$$K_{dihedral} = 0$$

Как известно, поведение фосфолипидной молекулы в большой степени определяется температурой. Учет теплообмена системы с окружающей средой особенно важен при моделировании релаксации рассматриваемой системы, т.к. в случае установившегося термодинамического равновесия температура среды и системы должны совпадать. Энергообмен в молекулярной динамике может быть принят во внимание при помощи специального алгоритма – термостата. В таких алгоритмах температура системы вводится через удельное значение кинетической энергии

$$E = \frac{1}{2N} \sum_{n=1}^N m_n v_n^2,$$

где  $m_n$  – масса  $n$ -го атома системы,  $v_n$  – его скорость в текущий момент времени,  $N$  – число частиц в системе). Связь кинетической энергии и температуры  $T$  в статистической физике вводится следующим соотношением

$$E = \frac{3k_B T}{2}$$

где  $k_B$  – постоянная Больцмана.

Тогда значение температуры в процессе молекулярно-динамического моделирования имеет следующий вид:

$$T = \frac{1}{3Nk_B \tau} \int_{t_0}^{t_0+\tau} \sum_{n=1}^N m_n v_n^2 dt.$$

Условием практического равновесия является то, что энергия системы обычно меньше энергии термостата. Поэтому при молекулярно-динамическом моделировании обычно фиксируют температуру термостата, а температура системы может при этом изменяться.

Одним из наиболее часто используемых алгоритмов термостата является термостат Берендсена. Согласно уравнению Ландау-Теллера, отклонение температуры  $T(t)$  от ее равновесного значения  $T_0$  корректируется по следующему закону:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{T_0 - T(t)}{\tau}.$$

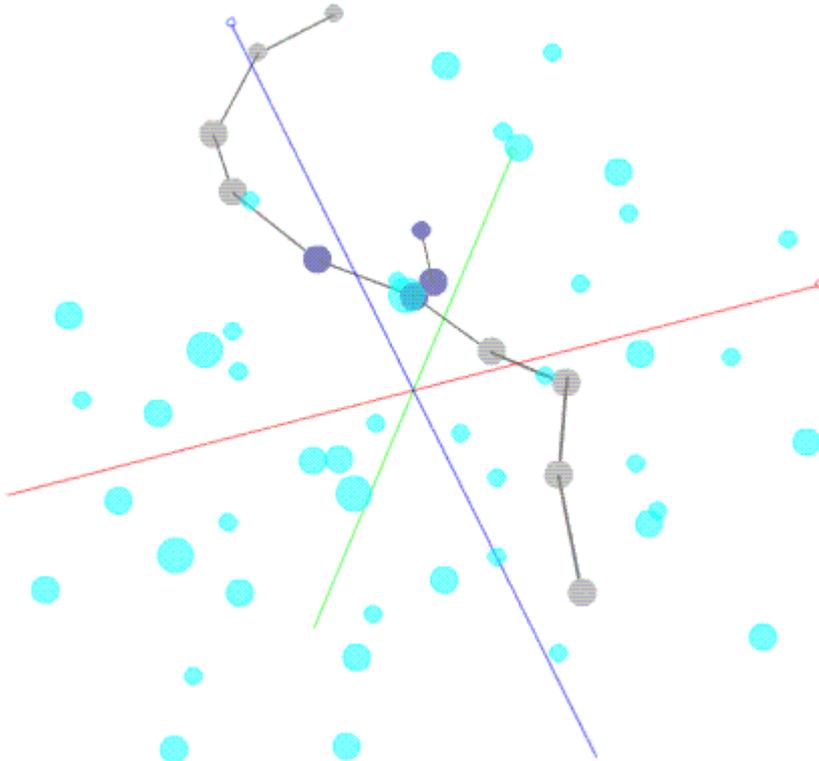
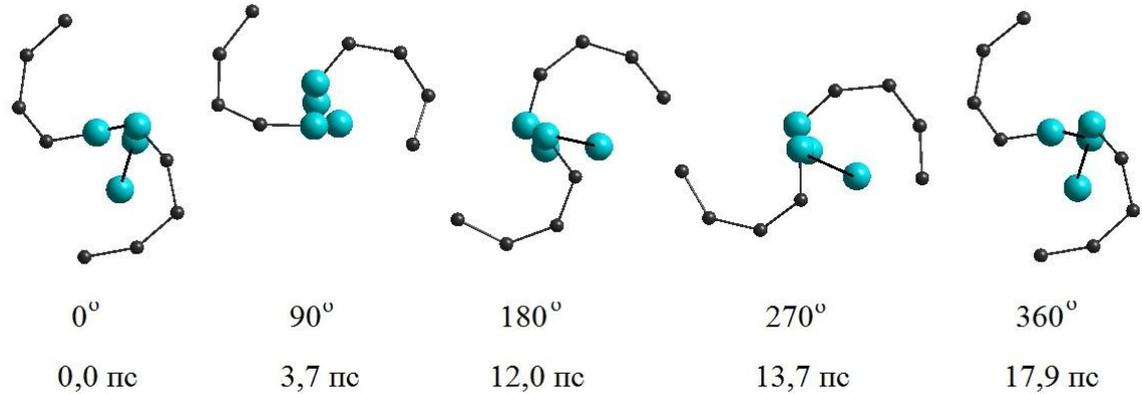
Следовательно, отклонения в значении температуры экспоненциально убывают с характерным временным промежутком  $\tau$ . Используя закон изменения температуры (4), мы можем ввести масштабирующий коэффициент для скоростей атомов молекулярной системы, меняющийся на каждом шаге:

$$\lambda = \sqrt{1 + \gamma \left( \frac{T_0}{T(t)} - 1 \right)}.$$

Здесь  $\gamma$  – коэффициент трения, определяющий силу связи термостата с системой.

# Динамика фосфолипидных молекул

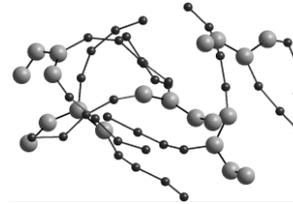
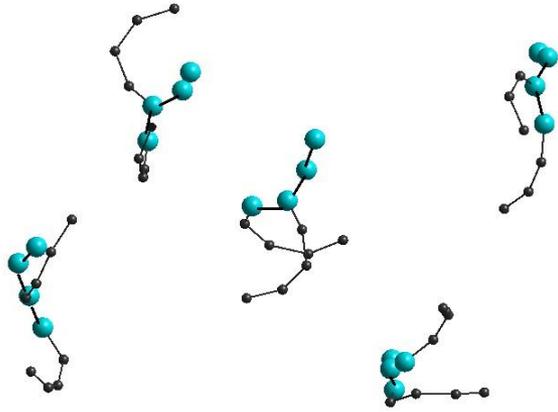
Вращение фосфолипидной молекулы, частота 1.2 ГГц при температуре 309К



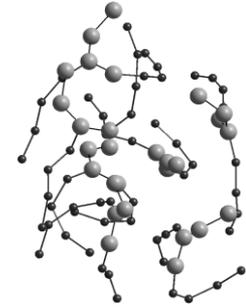
- 4 молекулы воды представлены в виде одного виртуального атома типа P (полярный, четвертый тип укрупненных частиц)
- Частота вращения фосфолипидной молекулы снизилась до 110 МГц при температуре 309 К

Структура фосфолипида представляет собой спираль, имеющую две ветви, которая может быть описана как пружина с вычисленной жесткостью 27,68 кН/м.

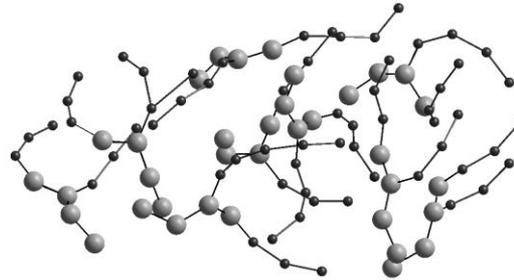
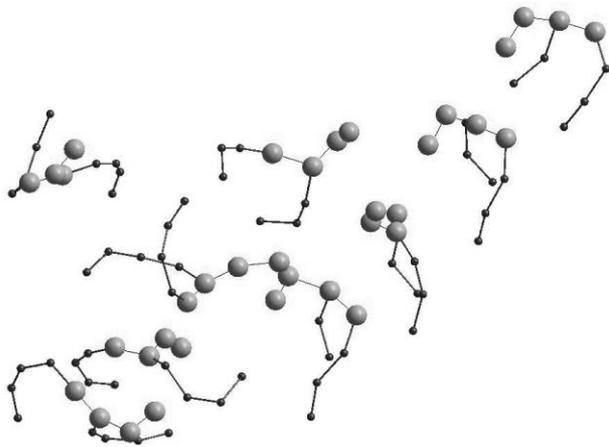
## Исследование температурного эффекта процесса агрегации мицелл



а)



б)



в)

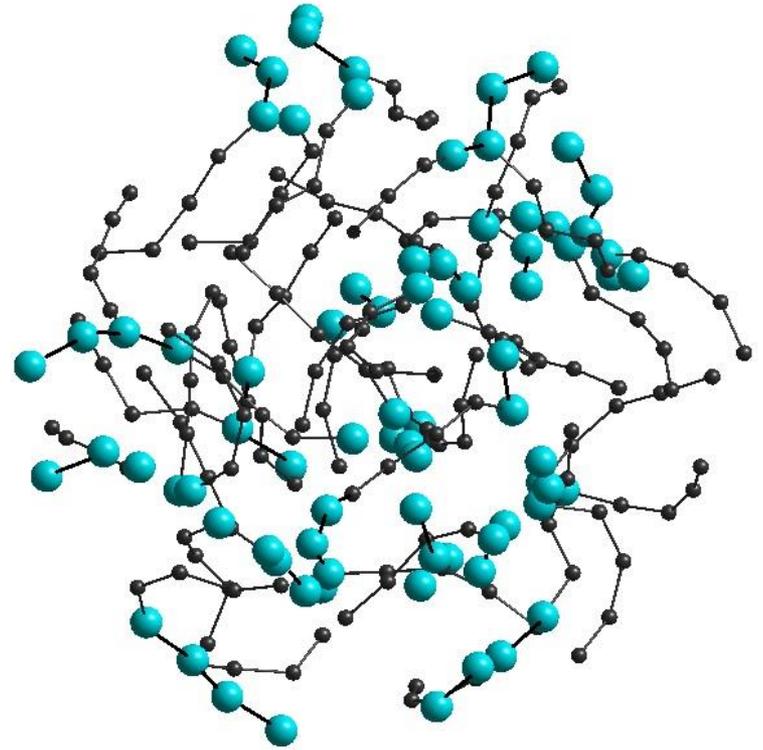
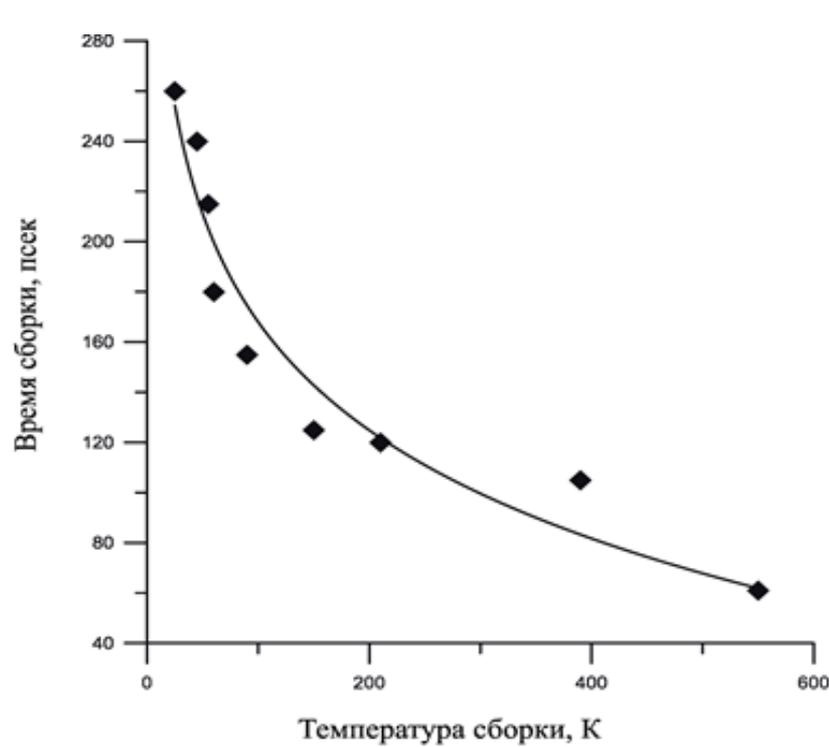
г)

В начальный момент распределение фосфолипидов друг относительно друга было равномерное. Расстояние между соседними молекулами варьировалось от 1.7 до 5 нм (на таком расстоянии между молекулами химического взаимодействия наблюдаться не будет, так как оно возможно лишь при расстоянии 0,47 нм).

Мицеллы, образованные: а) 5 ДПФХ, б) 7 ДПФХ, в) 9 ДПФХ и г) 21 ДПФХ.  $T = 309 \text{ K}$ . Время 0.1 нс. Сборка при исходном дистанцировании до 4 нм.

ДПФХ - дипальмитоилфосфатидилхолин

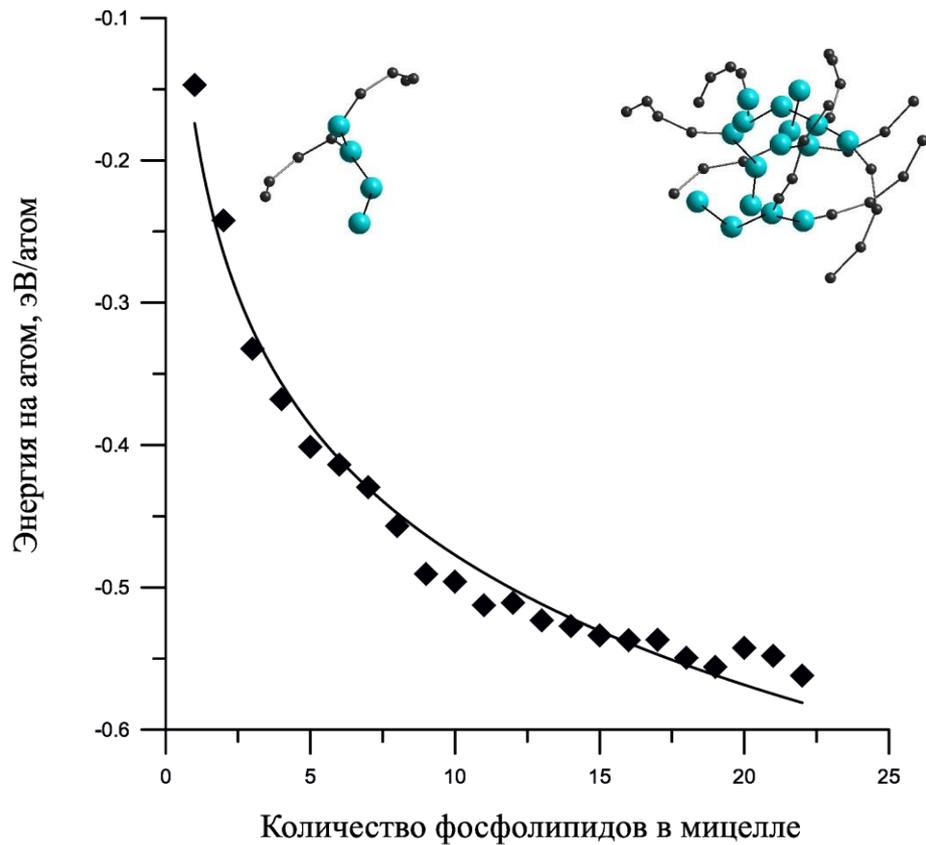
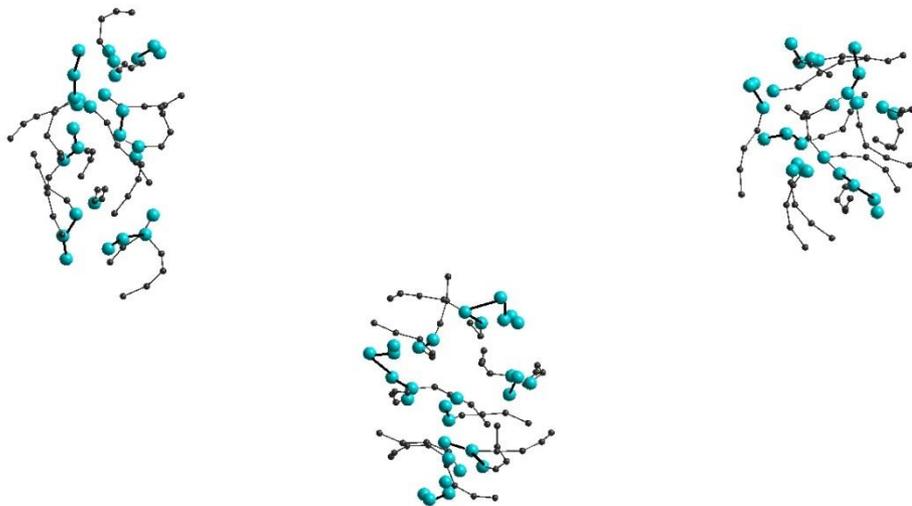
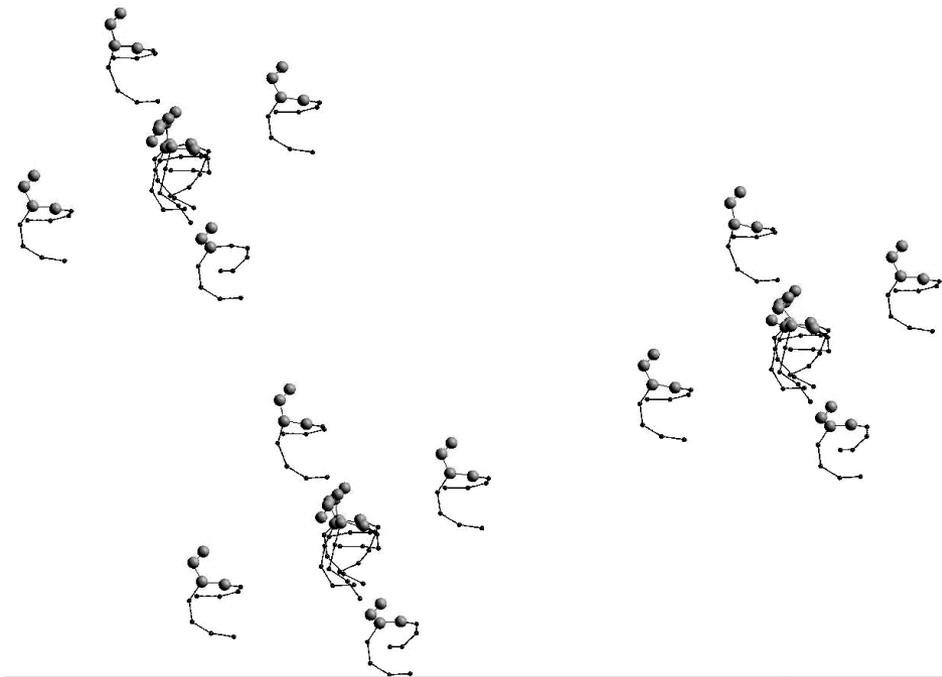
# Влияние температуры



$$t = -62,2313 \ln(T) + 454,54958,$$

Процесс агрегации фосфолипидов в мицеллы. Время сборки не зависит от количества фосфолипидов, а только от температуры. При температуре 309К время сборки составляет 0.1 нсек

# Количественный эффект



$$E_a = -0,132 \ln(N) - 0,174,$$

Мицеллы, содержащие 11 и более молекул фосфолипидов, будут устойчивы к температурному влиянию и внешним механическим воздействиям