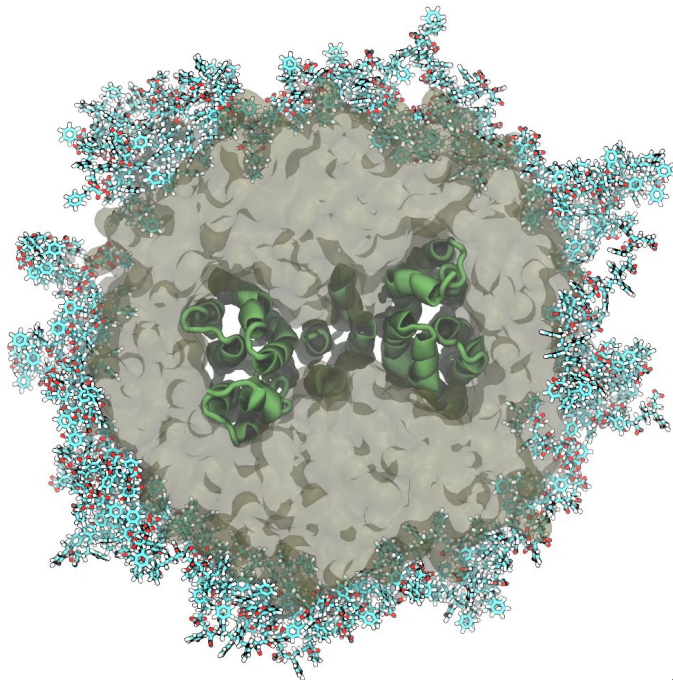


Компьютерное моделирование ЛИПОДИСКОВ

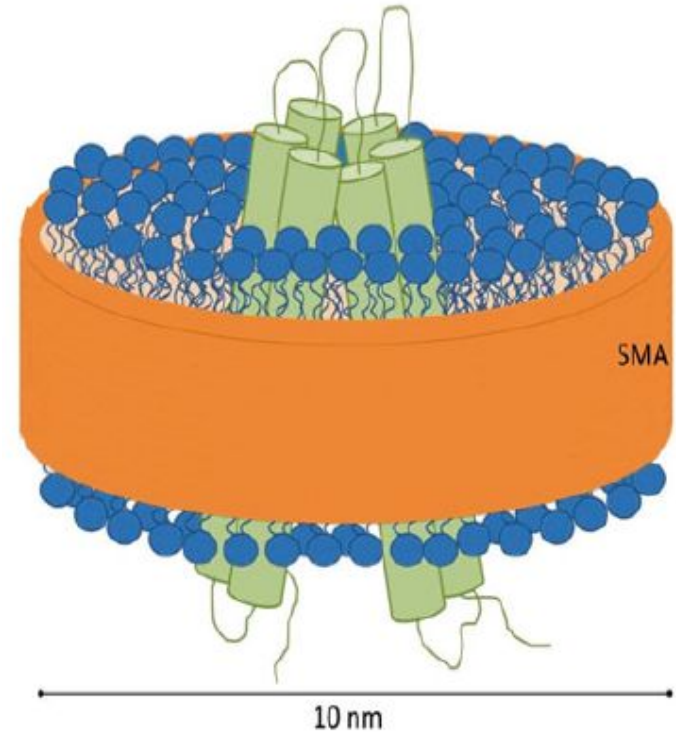
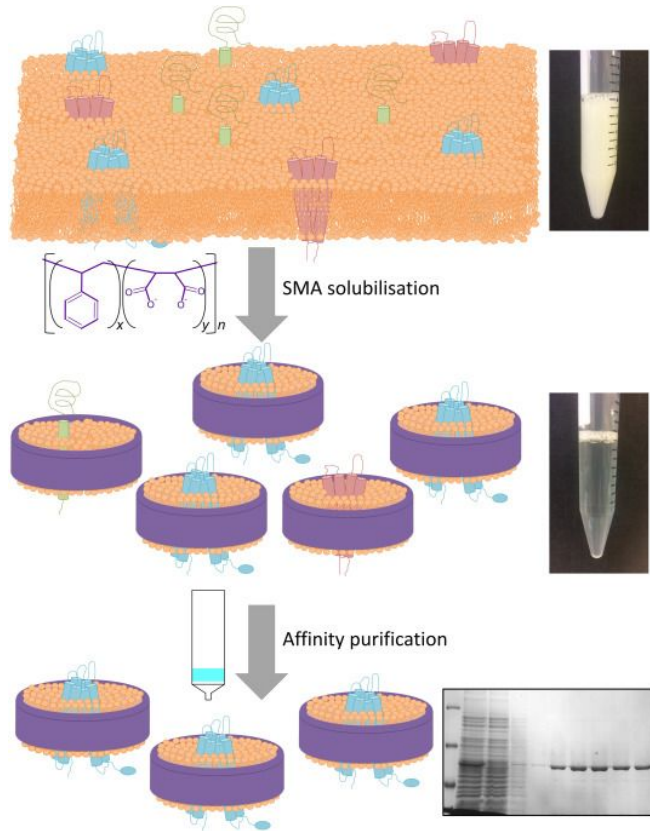


Тарасов Кирилл Антонович
Биологический факультет
Кафедра биоинженерии



14.04.2020

Липодиски - системы экстракции мембранных белков



Pollock et al., 2018. "Structure and function of membrane proteins encapsulated in a polymer-bound lipid bilayer".

Alice J. Rothnie, 2016. "Detergent-free membrane protein purification".

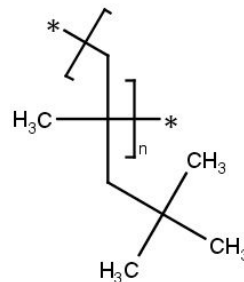
Алгоритм моделирования

1. Генерация молекул полимеров
2. Подведение молекул полимеров к участку мембраны методом неравновесной молекулярной динамики
3. Эквilibрация системы методом равновесной молекулярной динамики и проведение расчета
4. Анализ траекторий

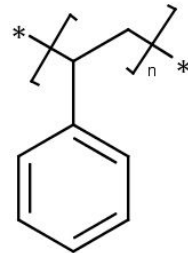
Генерация молекул полимеров

Варьируемые параметры:

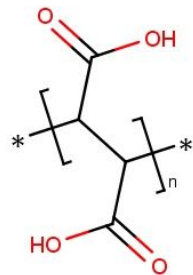
- Средняя длина молекулы и ее стандартное отклонение
- Соотношение типов мономеров (pm_0 , ph_0)
- Средний заряд на мономерах малеиновых кислот



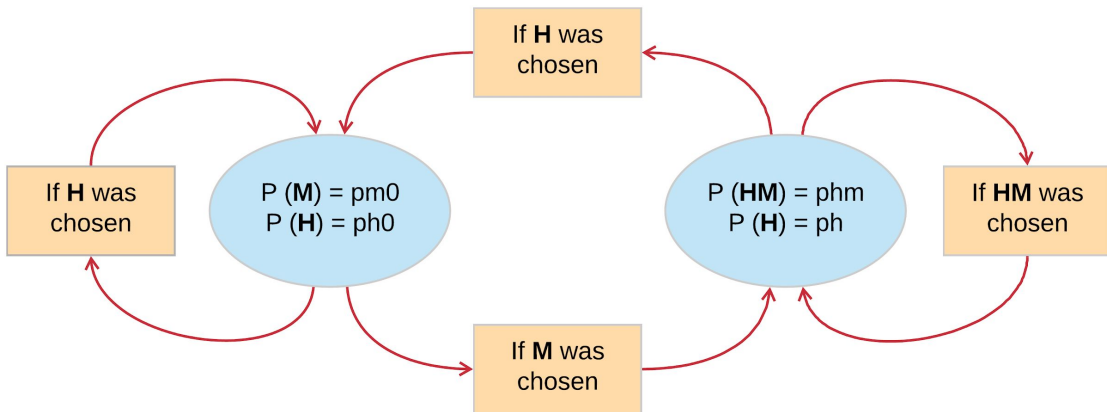
Diisobutylene



Styrene



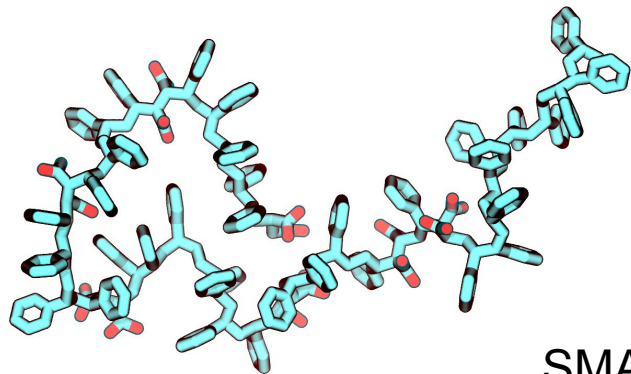
Maleic Acid



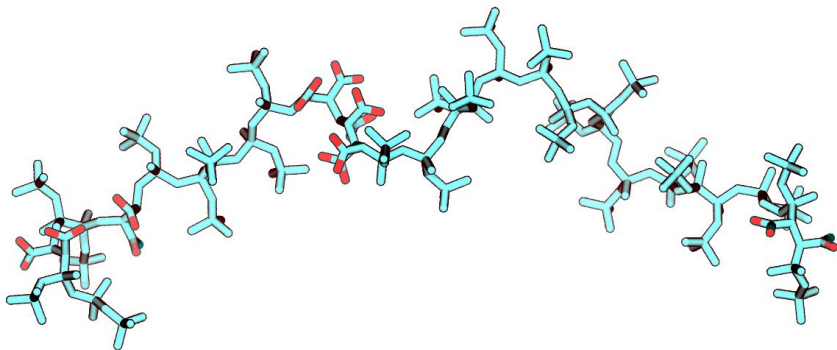
$$p(hm) = \frac{p(m_0)}{1 - p(m_0)}$$

$$p(h) = 1 - p(hm)$$

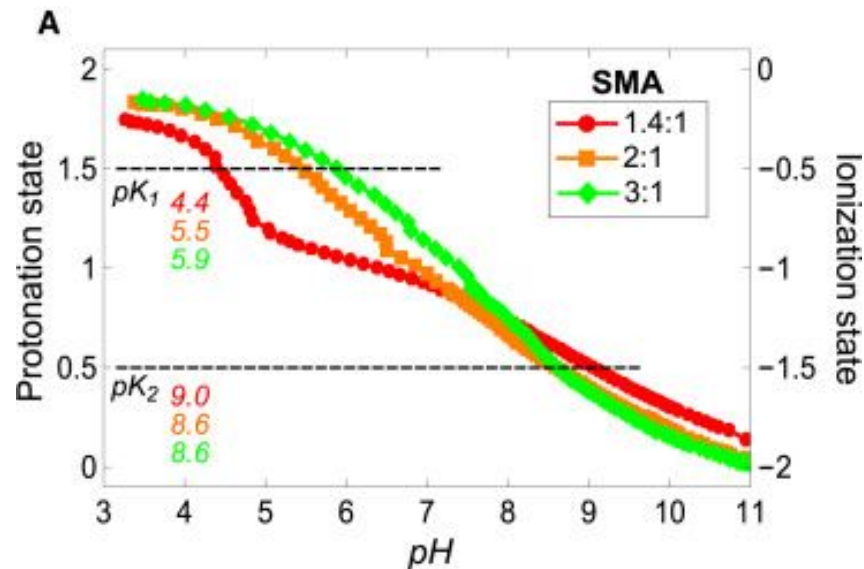
Генерация молекул полимеров



SMA



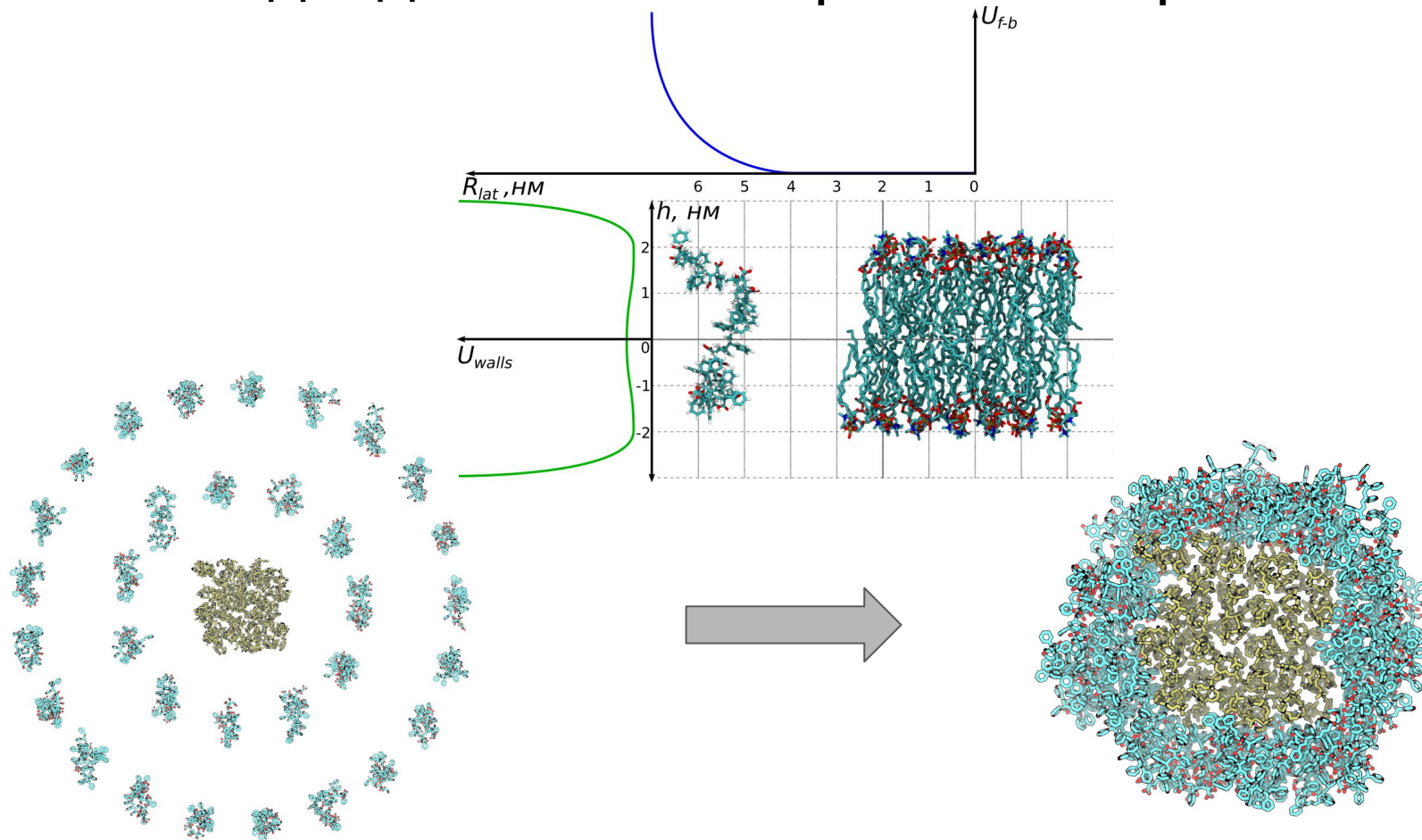
DIBMA



pH	5	6	7	8	9	10	>10
charge	-0.3	-0.5	-1.0	-1.2	-1.7	-1.9	-2.0

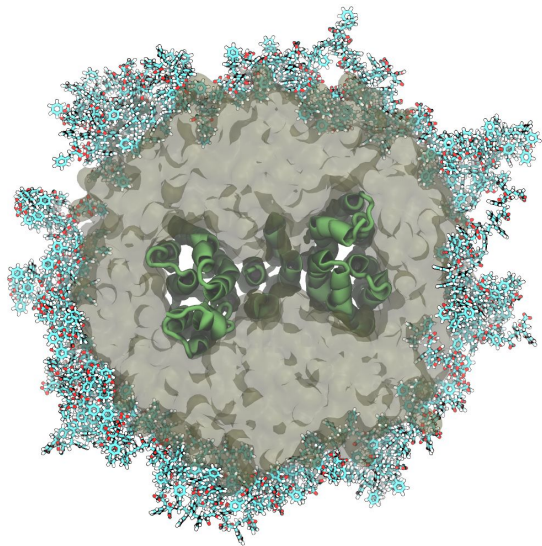
Scheidelaar et al., 2016. "Effect of Polymer Composition and pH on Membrane Solubilization by Styrene-Maleic Acid Copolymers"

Подведение полимеров к мембране

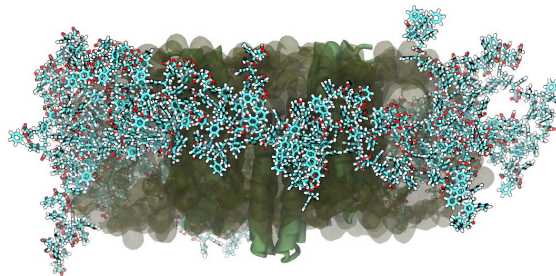


Параметры равновесной динамики

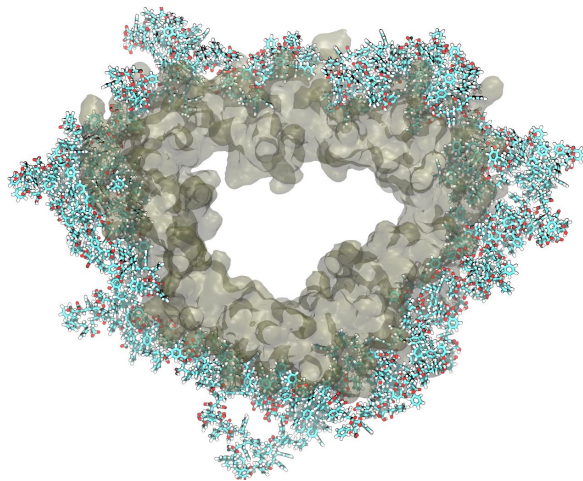
1. Силовое поле OPLS-AA
2. Термостат velocity-rescale (300 К, $\tau = 10$ пс)
3. Баростат Паринелло-Рамана (1 бар, $\tau = 10$ пс)
4. Gromacs 2018.2
5. 100 нс - equilibration, 20 нс - production run



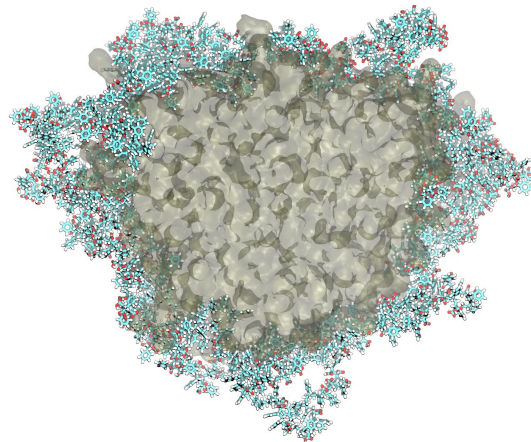
SMALP с сенсорным родопсином 1H2S



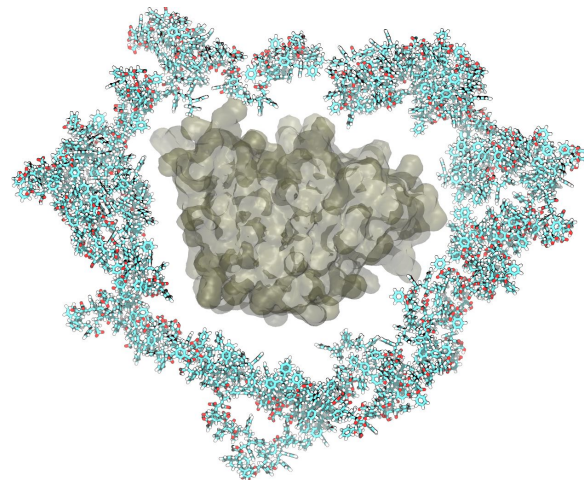
Сеты липидов



Outer lipids



All lipids

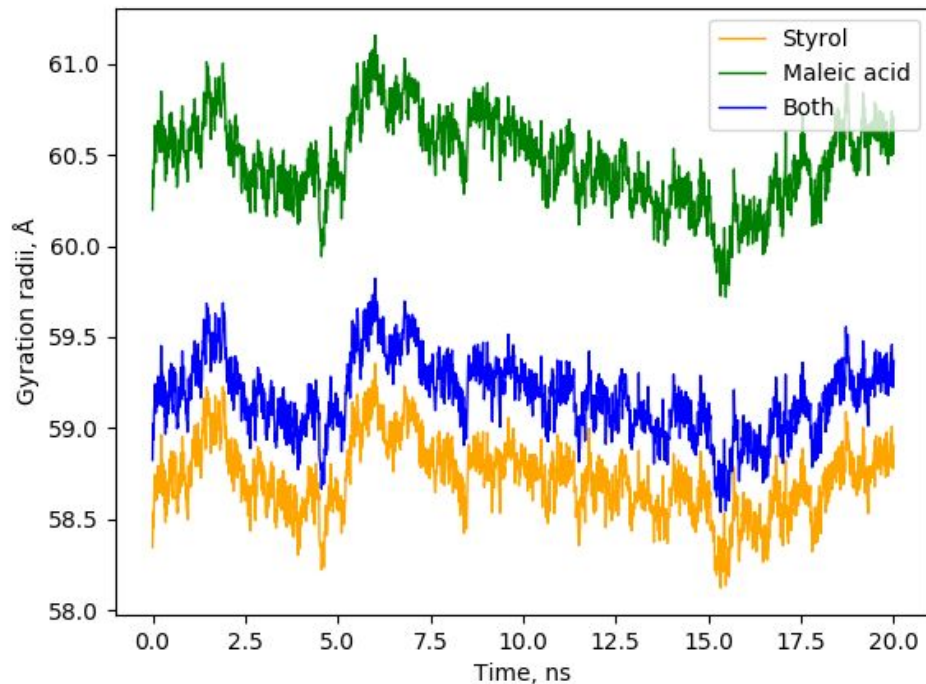
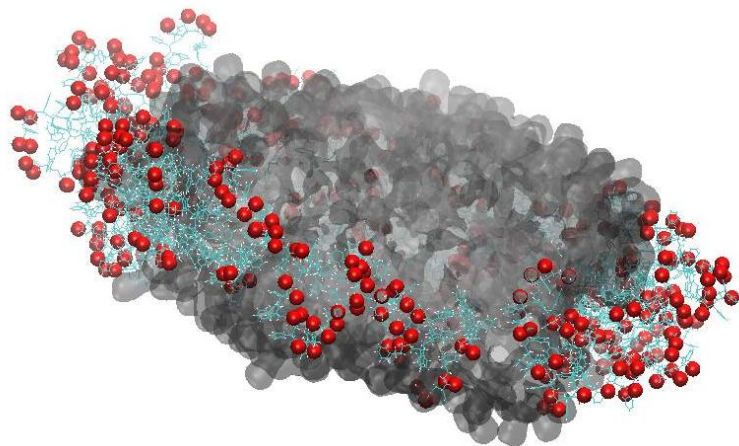


Inner lipids

Радиусы гирации

$$R_g = \left(\frac{\sum_i \|\mathbf{r}_i\|^2 m_i}{\sum_i m_i} \right)^{\frac{1}{2}}$$

где $\mathbf{r}_i$ - координаты точек относительно их центра масс.

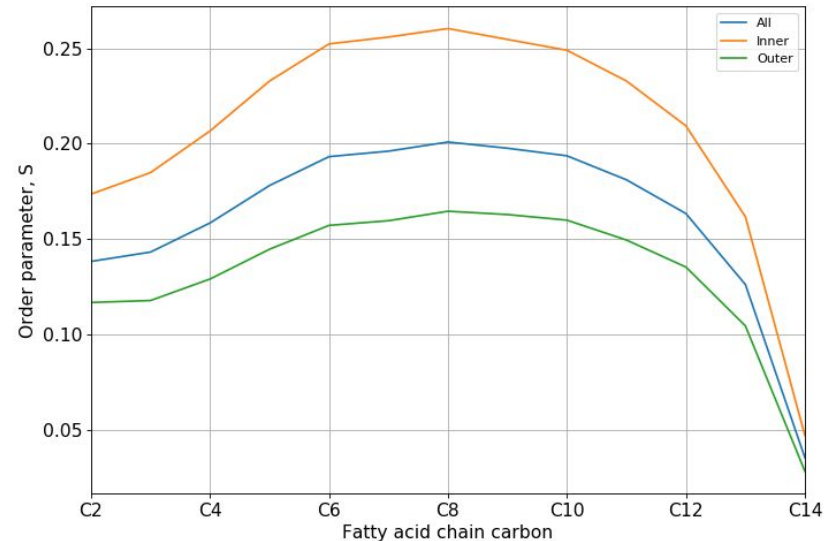
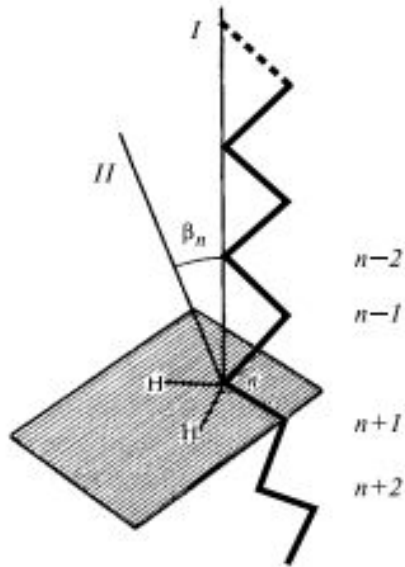
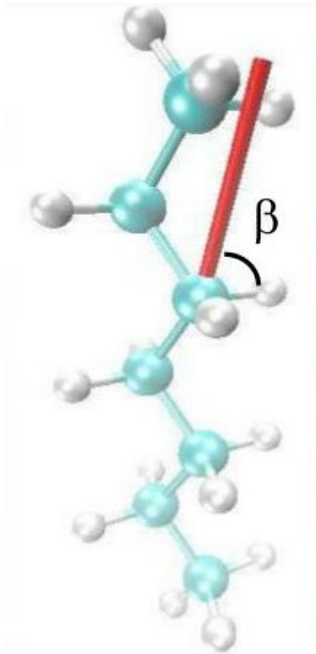


Анализ. Подсчет параметров порядка для молекул липидов

ВЕРНО!

НЕВЕРНО!

$$S = \frac{3\cos^2(\theta) - 1}{2}$$



Корреляционные времена вращения

Корреляционные времена вращения липидов были получены с помощью аппроксимации автокорреляционной функции (ACF) вектора $\mathbf{A}$, являющегося продуктом векторного произведения $\mathbf{C}_{11} \times \mathbf{C}_{12}$ и $\mathbf{C}_{12} \times \mathbf{C}_{13}$ миристиновых кислот липидов:

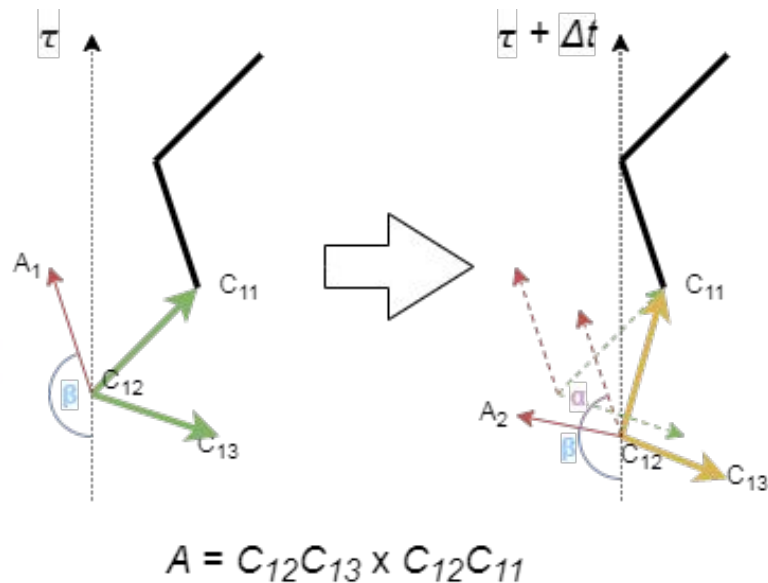
$$ACF = \int_0^{\infty} P_2(\cos \angle(\mathbf{A}(\xi), \mathbf{A}(\xi + t))) d\xi, \quad P_2(x) = \frac{3x^2 - 1}{2}$$

Полученные автокорреляционные функции были аппроксимированы функцией суммы двух экспонент следующего вида:

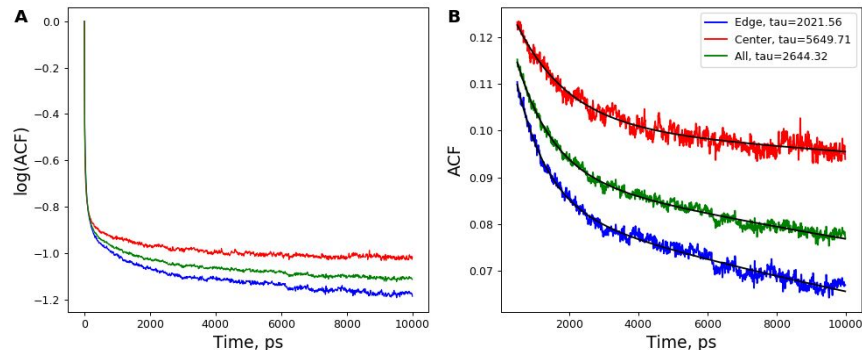
$$ACF = (1 - S^2)(\omega_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + \omega_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}}) + S^2$$

Таким образом корреляционное время вращения будет выражено в виде суммы:

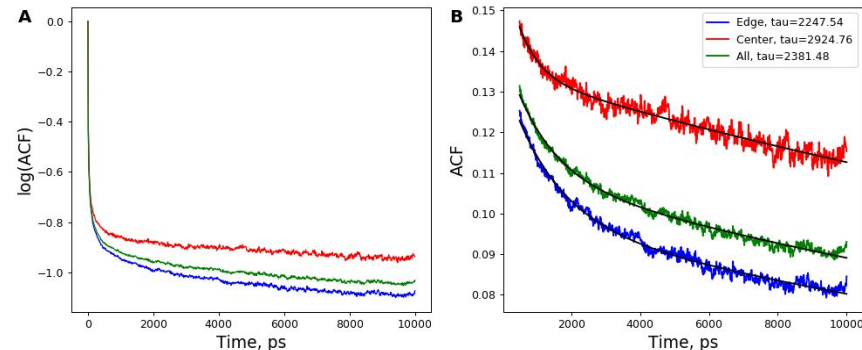
$$\tau_{eff} = \omega_1 \tau_1 + \omega_2 \tau_2$$



Корреляционные времена вращения



Липидиск с сенсорным родопсином 1H2S



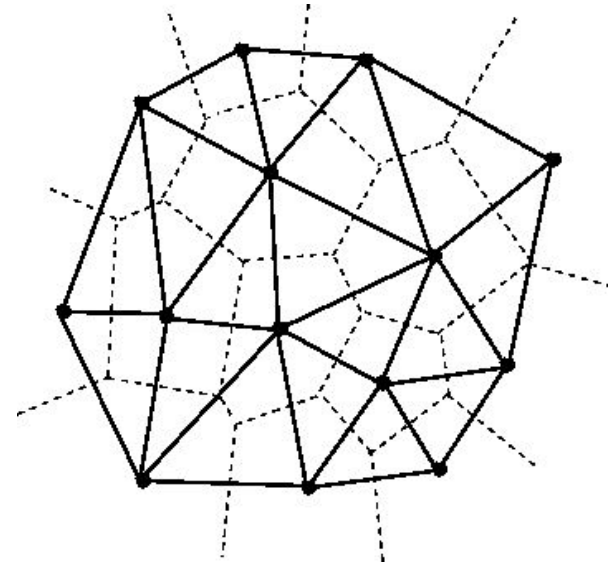
“Пустой” липидиск

	“Пустой” липидиск	Липидиск с белком 1H2S
$T_{\text{все}}$	2.64 нс	2.38 нс
$T_{\text{центральные}}$	5.65 нс	2.93 нс
$T_{\text{периферийные}}$	2.02 нс	2.25 нс

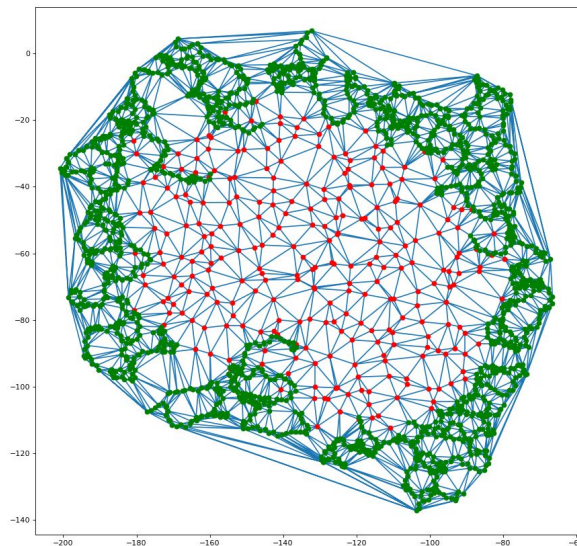
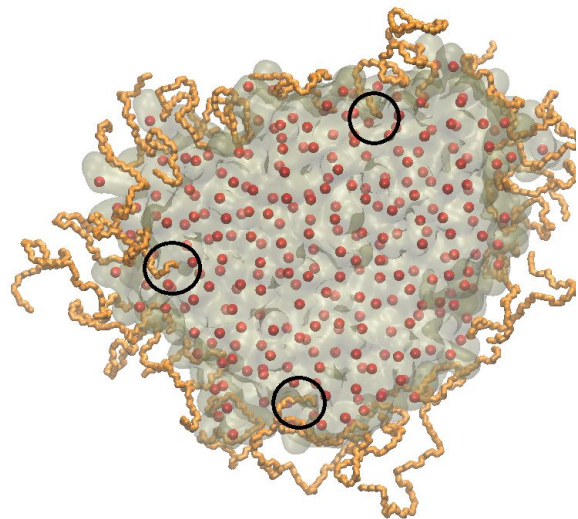
Экспериментальные значения $\sim 2.6 \pm 0.4$ нс

Подсчет площади мембраны, приходящейся на 1 липид

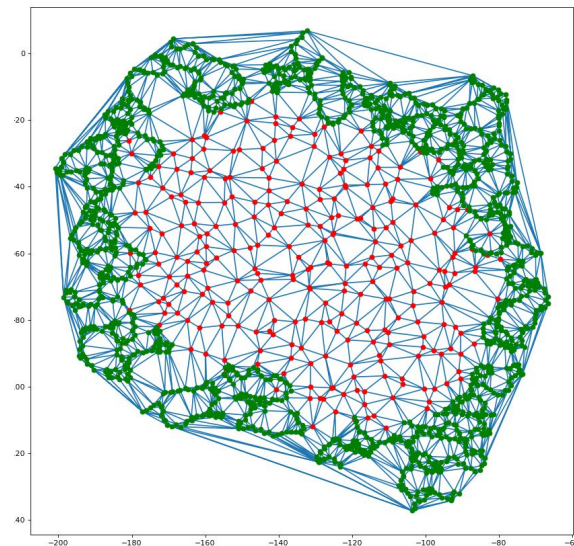
1. Построение плоскости методом наименьших квадратов по атомам фосфора липидов
2. Нахождение проекций атомов фосфора на эту плоскость
3. Построение триангуляции Делоне по координатам проекций
4. Удаление нависающих над липодиском атомов полимеров
5. Вычисление площади



Удаление нависающих полимеров



До удаления

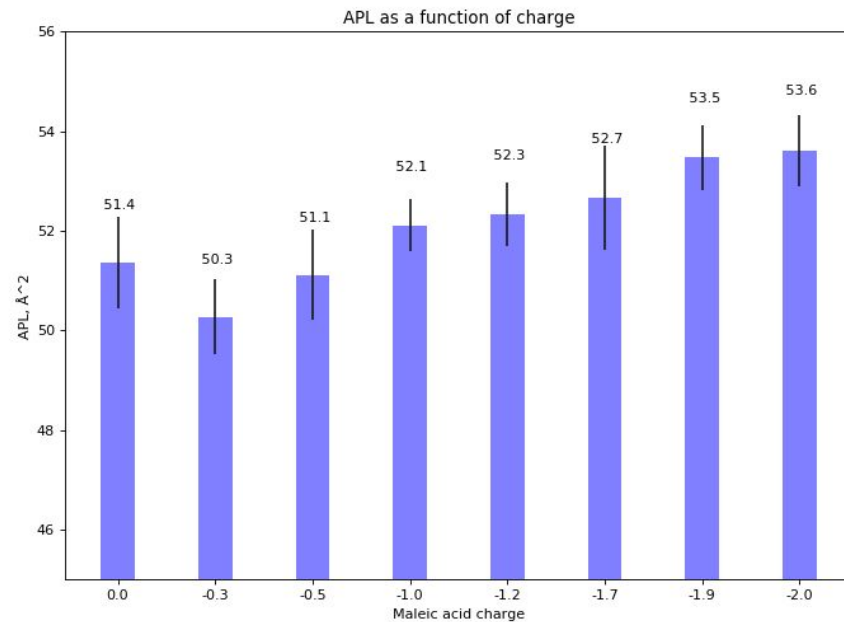
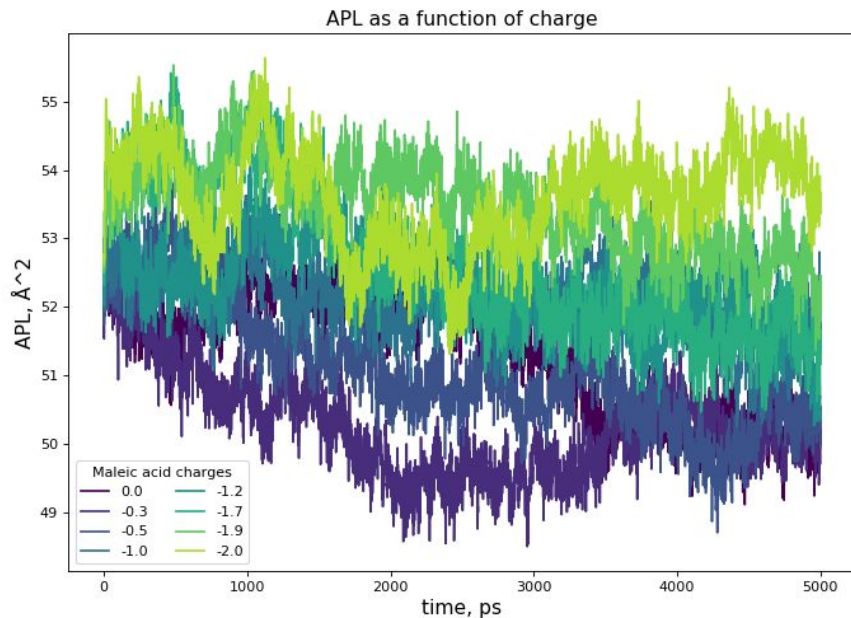


После удаления

3 типа треугольников: образованные атомами липидов, атомами молекул полимеров и атомами тех и других.

Первые вносят полный вклад своей площади в общую площадь, вторые не вносят, третьи вносят половину своей площади.

Подсчет площади мембраны, приходящейся на 1 липид



Значение площади на липид для DMPC в модельных мембранах $\sim 60 \text{ Å}^2$