

EnCurv: новий метод підтримання глобальної кривизни мембран у симуляціях молекулярної динаміки

С.О. Єселевський¹, Хіманшу Ханделія³

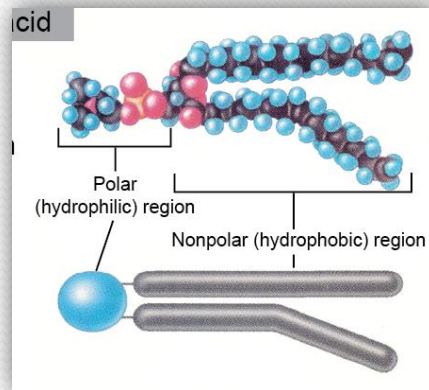
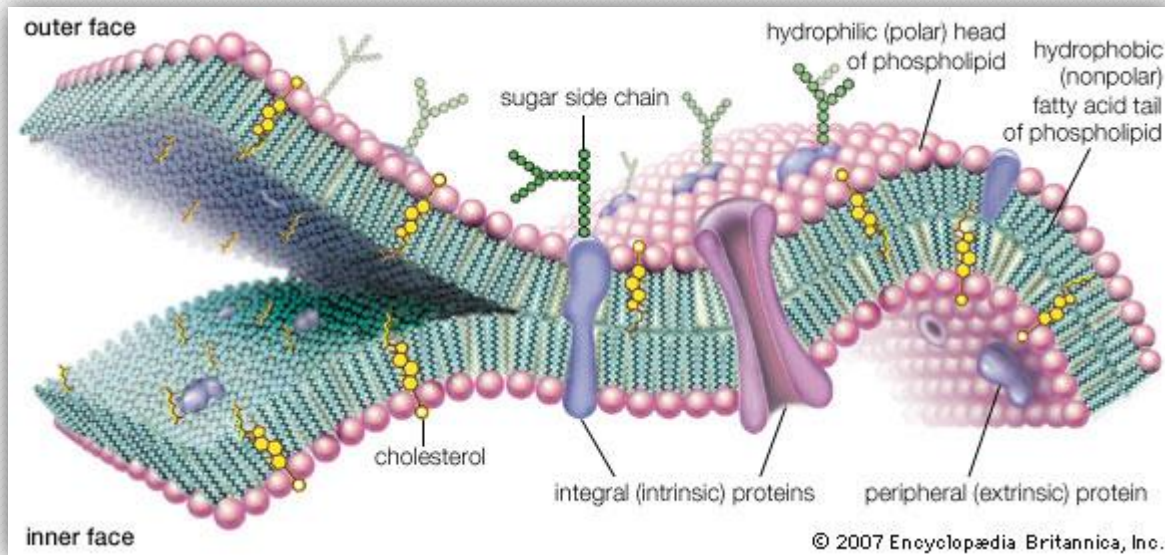
¹ Відділ фізики біологічних систем, Інститут фізики НАНУ

³ PHYLIFE: Physical Life Science, Department of Physics
Chemistry and Pharmacy, University of Southern Denmark.

План доповіді

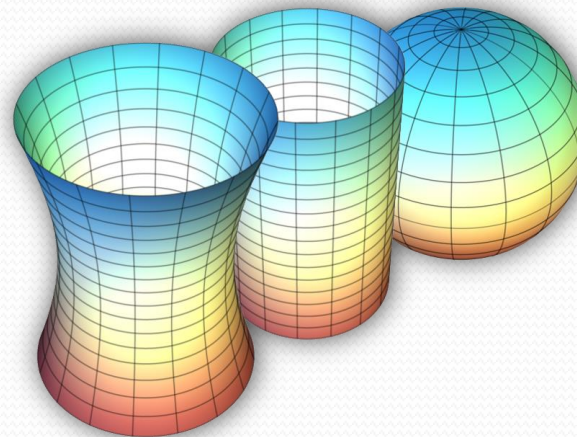
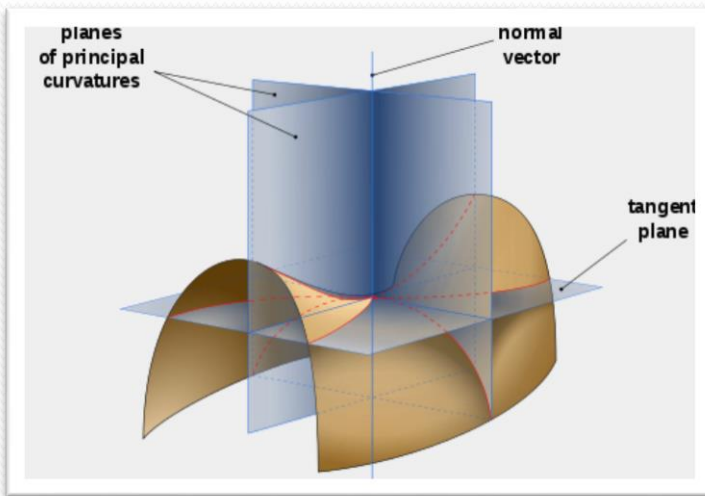
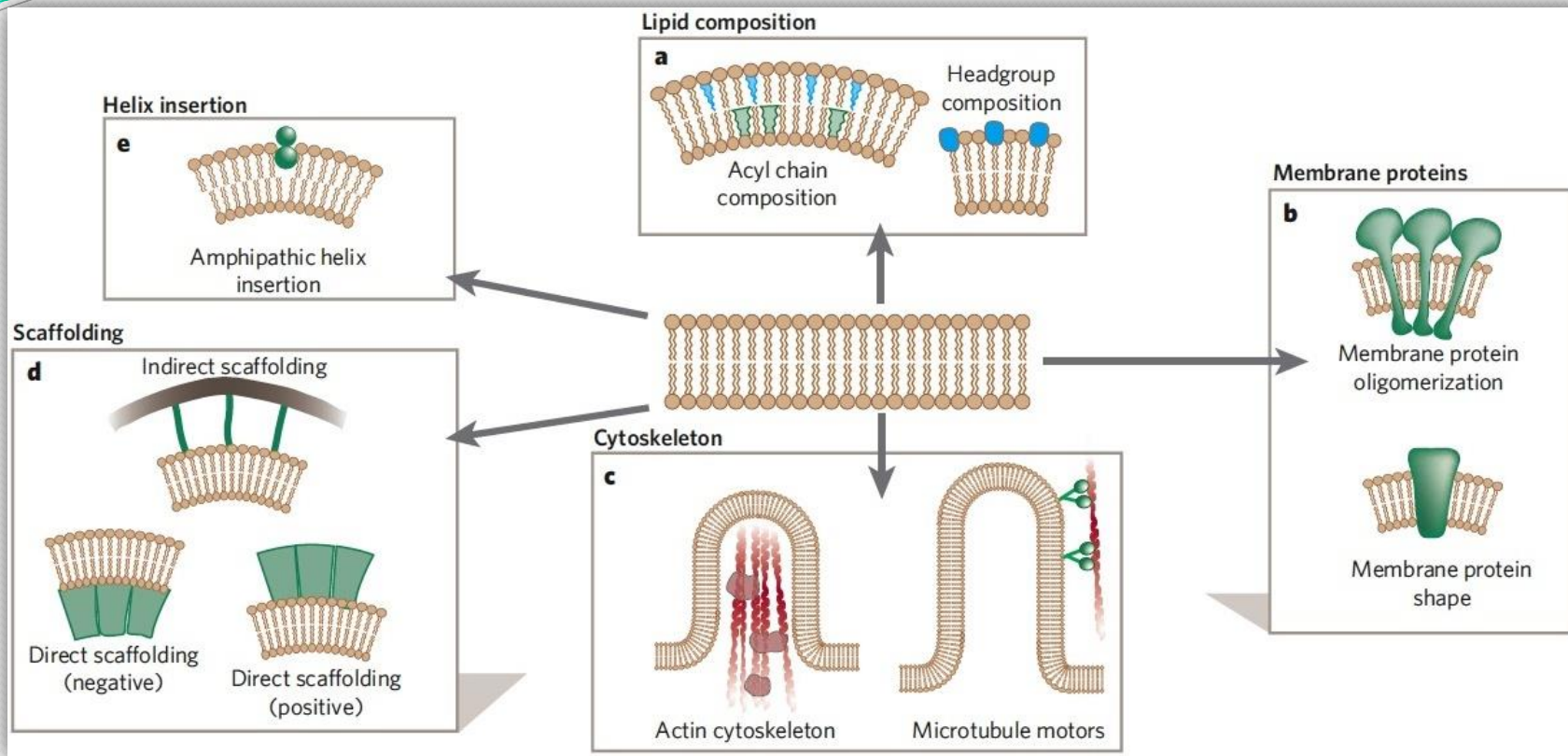
- Роль кривизни у функціонуванні біологічних мембран.
- Важливість методів молекулярної динаміки для дослідження кривизни мембран.
- Вимоги до методу.
- Метод EnCurv.
- Тестування методу.
- Перспективи і практичне застосування.

Будова ліпідної мембрани



- Бішарова структура з амфіфільних ліпідних молекул.
- Товщина ~5 нм.
- Гнучка.
- Ліпіди вільно дифундують латерально.
- Непроникна для гідрофільних речовин та іонів.

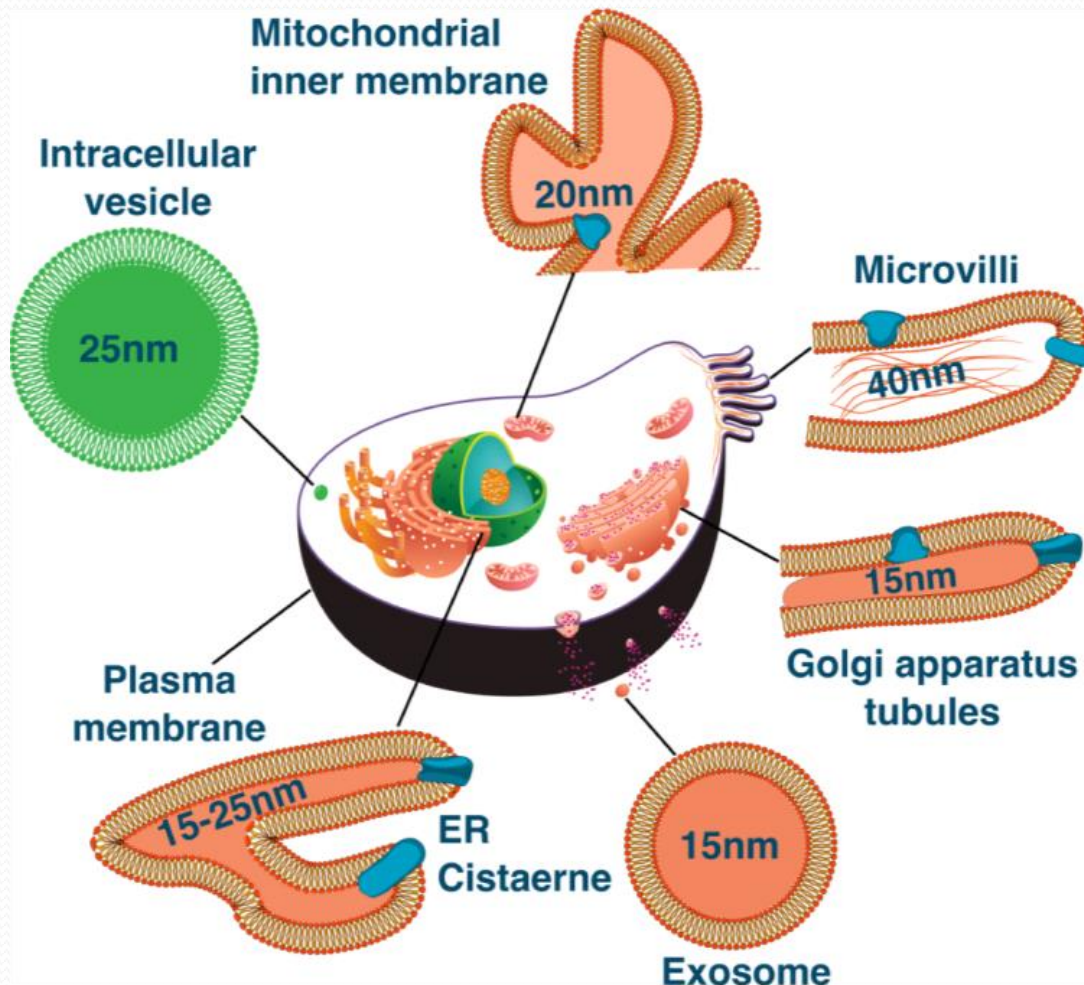
Кривизна мембрани



$$K_M = k_1 k_2 - \text{mean curvature}$$

$$K_G = (k_1 + k_2)/2 - \text{Gaussian curvature}$$

Кривизна у функціонуванні біологічних мембран

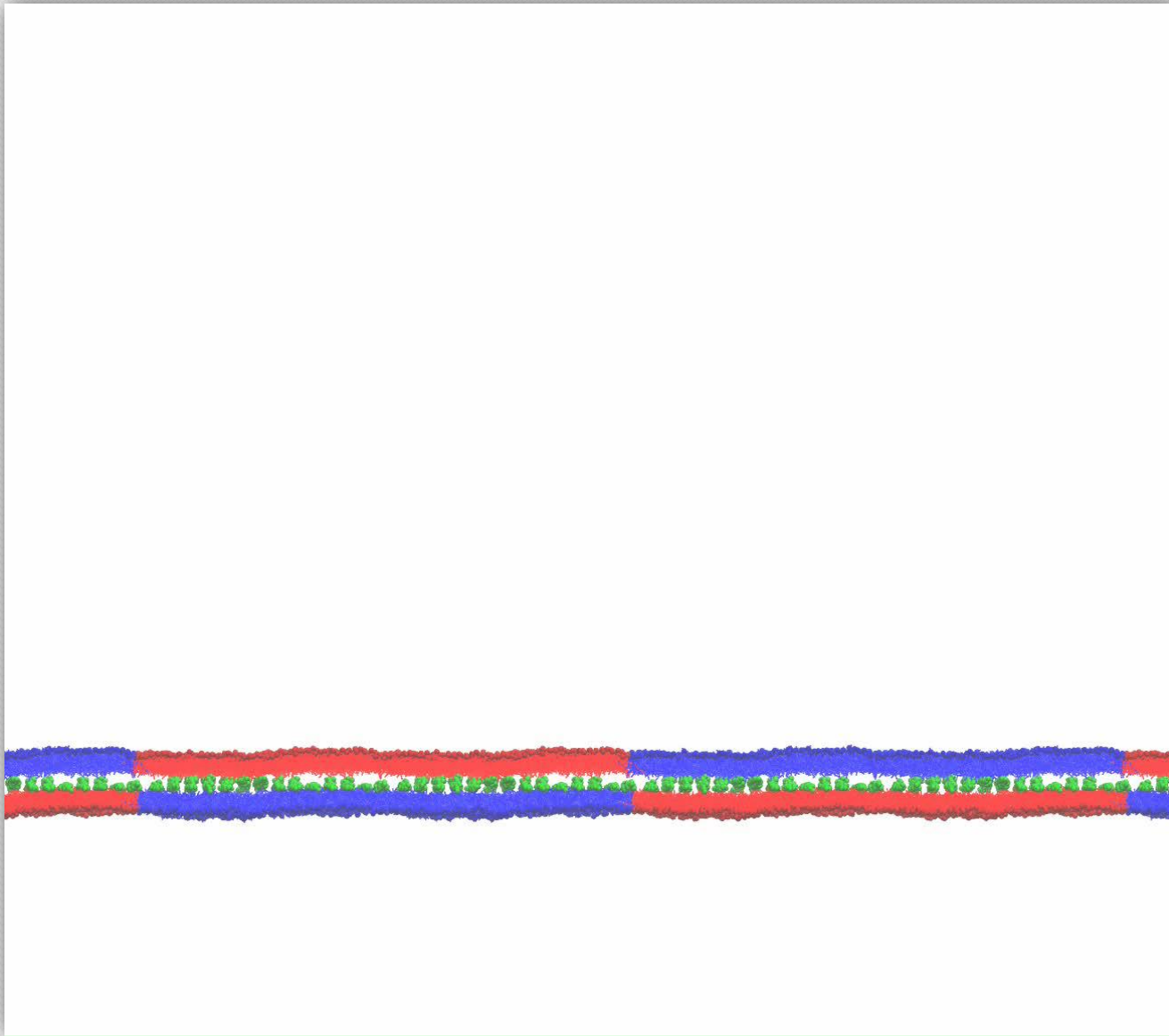


- Проникність для ліків та метаболітів.
- Злиття та роз'єднання мембран.
- Відокремлення вірусних частинок.
- Сорткування білків.
- Активація мембранних рецепторів та ензимів.
- Механо-залежні іонні канали.

Експериментальні дослідження кривизни мембран

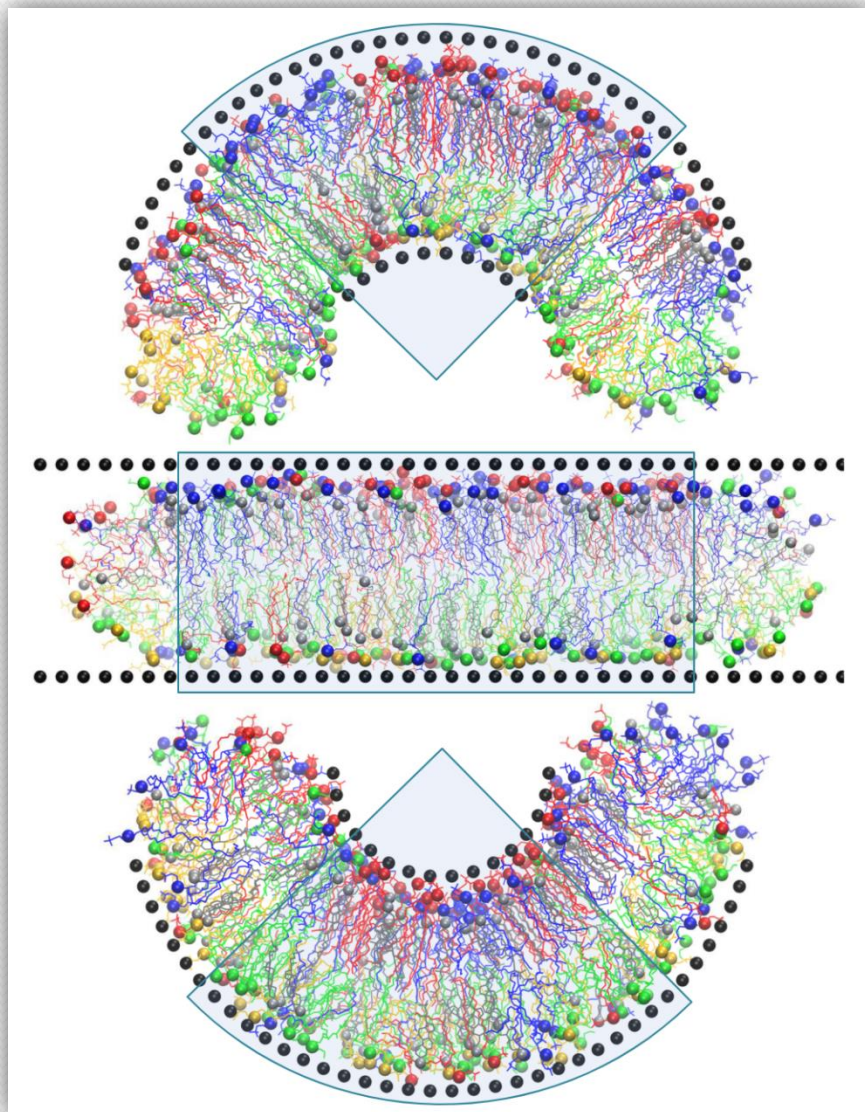
- Кривизна дуже швидко змінюється у просторі та часі (нм, нс).
- Експериментально вивчати вплив кривизни на внутрішні фізичні характеристики мембрани майже неможливо.
- Існуючі методи зазвичай інтегральні і не дуже чутливі.
- Принципово нема можливості вивчати проникність викривлених мембран крім випадків везикул сферичної геометрії.
- **Комп'ютерні симуляції методом молекулярної динаміки як єдиний адекватний метод досліджень.**

Приклад формування викривленої мембрани



- Еволюція кривизни занадто швидка
- Неможливо зібрати статистику по конкретній кривизні
- Кривизну необхідно штучно обмежувати

Попередні підходи



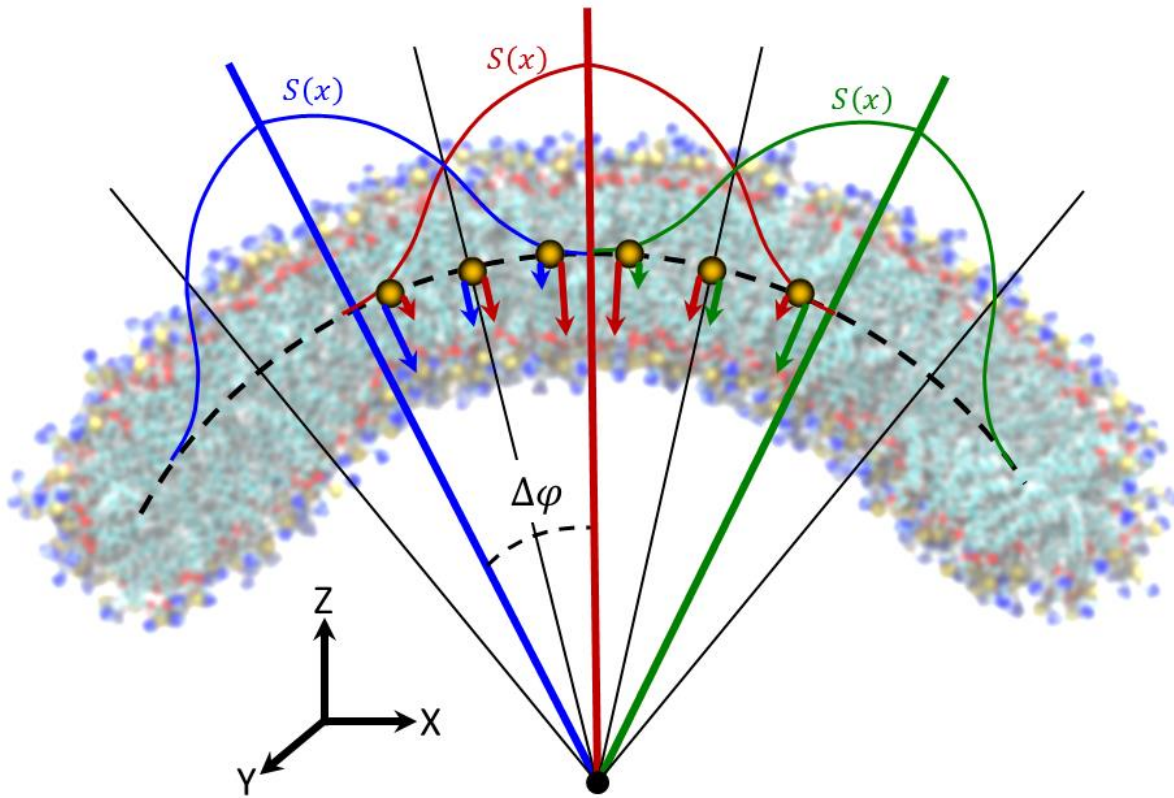
- Masone, D., M. Uhart, and D.M. Bustos, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2018. **14**(4): p. 2240-2245.
 - Нема точного контролю кривизни, обмеження по топології.
- Bouvier, B., *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2019. **15**(12): p. 6551-6561.
 - Надзвичайно складний та погано описаний алгоритм, закрита програмна реалізація.
- Fiorin, G., F. Marinelli, and J.D. Faraldo-Gómez, *Journal of Computational Chemistry*, 2020. **41**(5): p. 449-459.
 - Потребує попередньо обрахованих карт густини, обмеження одним програмним пакетом.
- Yesylevskyy, S. and C. Ramseyer, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2014. **16**(32): p. 17052-17061.
 - Використовує «віртуальні стінки» та нефізичні «селективні» взаємодії, обмеження дихальних деформацій мембрани.

Вимоги до «ідеального» методу підтримки кривизни

- Відсутність «віртуальних стінок» та нефізичних міжатомних взаємодій.
- Відсутність прикладання сил до окремих ліпідів.
- Збереження вільної латеральної та нормальної дифузії ліпідів та «дихальних» деформацій.
- Положення та орієнтацію мембрани закріплено у просторі.
- Просте математичне формулювання, алгоритм та програмна реалізація.
- Лінійний скейлінг.
- Повна незалежність від силового поля та складу мембрани.
- Відкритий та безкоштовний програмний код.

Метод EnCurve

Метод EnCurv. Теорія (1)



Мембрану розбито на N секторів з плавними переходами між ними, які перекриваються на $\frac{1}{2}$ свого розміру.

Перехідна функція

$$S(x) = \frac{1 - \cos(x)}{2}$$

Середня лінія мембрани

$$\bar{r}_b = \frac{\sum_i w_i r_i}{\sum_i w_i}$$

$$w_i = \frac{m_i}{r_i} S\left(\frac{\varphi_i - \varphi_b}{2\Delta\varphi}\right)$$

$$\bar{r}_b = \frac{\sum_i m_i S_i}{Z_b}$$

$$Z_b = \sum_i \frac{m_i}{r_i} S_i$$

Теорія (2)

Обмежуючий потенціал (restraint) для підтримання форми мембрани

$$U(\vec{x}_{1,2\dots N}) = \frac{k}{2} [\bar{r}_b(\vec{x}_{1,2\dots N}) - r_t]^2$$

Сила, що діє на один сегмент мембрани

$$\vec{F}(\vec{x}_{1,2\dots N}) = -\nabla U = -\sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial U}{\partial r_i} \cdot \vec{r} + \frac{1}{\bar{r}_b} \frac{\partial U}{\partial \varphi_i} \cdot \vec{\varphi} \right)$$

- $\frac{\partial U}{\partial r_i} = \frac{\partial U}{\partial \bar{r}_b} \frac{\partial \bar{r}_b}{\partial r_i} = k(\bar{r}_b - r_t) \frac{m_i S_{bi} \bar{r}_b}{Z_b r_i^2}$
- $\frac{\partial U}{\partial \varphi_i} = \frac{\partial U}{\partial \bar{r}_b} \frac{\partial \bar{r}_b}{\partial \varphi} = \frac{k(\bar{r}_b - r_t)}{Z_b} m_i S'_{bi} \left(1 - \frac{\bar{r}_b}{r_i} \right)$

Теорія (3)

Сила, що діє на один атом (радіальна та тангенціальна компоненти)

$$\vec{F}_i^{(b)} = F_{ri}^{(b)} \cdot \vec{R}_i + F_{\varphi i}^{(b)} \cdot \vec{G}_i$$

- $F_{ri}^{(b)} = -k(\bar{r}_b - r_t) \frac{m_i S_{bi}}{Z_b} \frac{\bar{r}_b}{r_i^2}$
- $F_{\varphi i}^{(b)} = -\frac{k(\bar{r}_b - r_t)}{\bar{r}_b Z_b} m_i S'_{bi} \left(1 - \frac{\bar{r}_b}{r_i}\right) \frac{1}{\bar{r}_b}$

Сектори перекриваються, тому на кожен атом діє сила з двох сусідніх секторів:

- $\vec{F}_{Ri} = \vec{F}_{ri}^{(a)} + \vec{F}_{ri}^{(b)} = -k \frac{m_i}{r_i^2} (\bar{r}_a P_a S_{ai} + \bar{r}_b P_b S_{bi}) \cdot \vec{R}_i$
- $\vec{F}_{\varphi i} = \vec{F}_{\varphi i}^{(a)} + \vec{F}_{\varphi i}^{(b)} = -k m_i \left[P_a S_{ai} \left(1 - \frac{\bar{r}_a}{r_i}\right) \frac{1}{\bar{r}_a} + P_b S_{bi} \left(1 - \frac{\bar{r}_b}{r_i}\right) \frac{1}{\bar{r}_b} \right] \cdot \vec{G}_i$

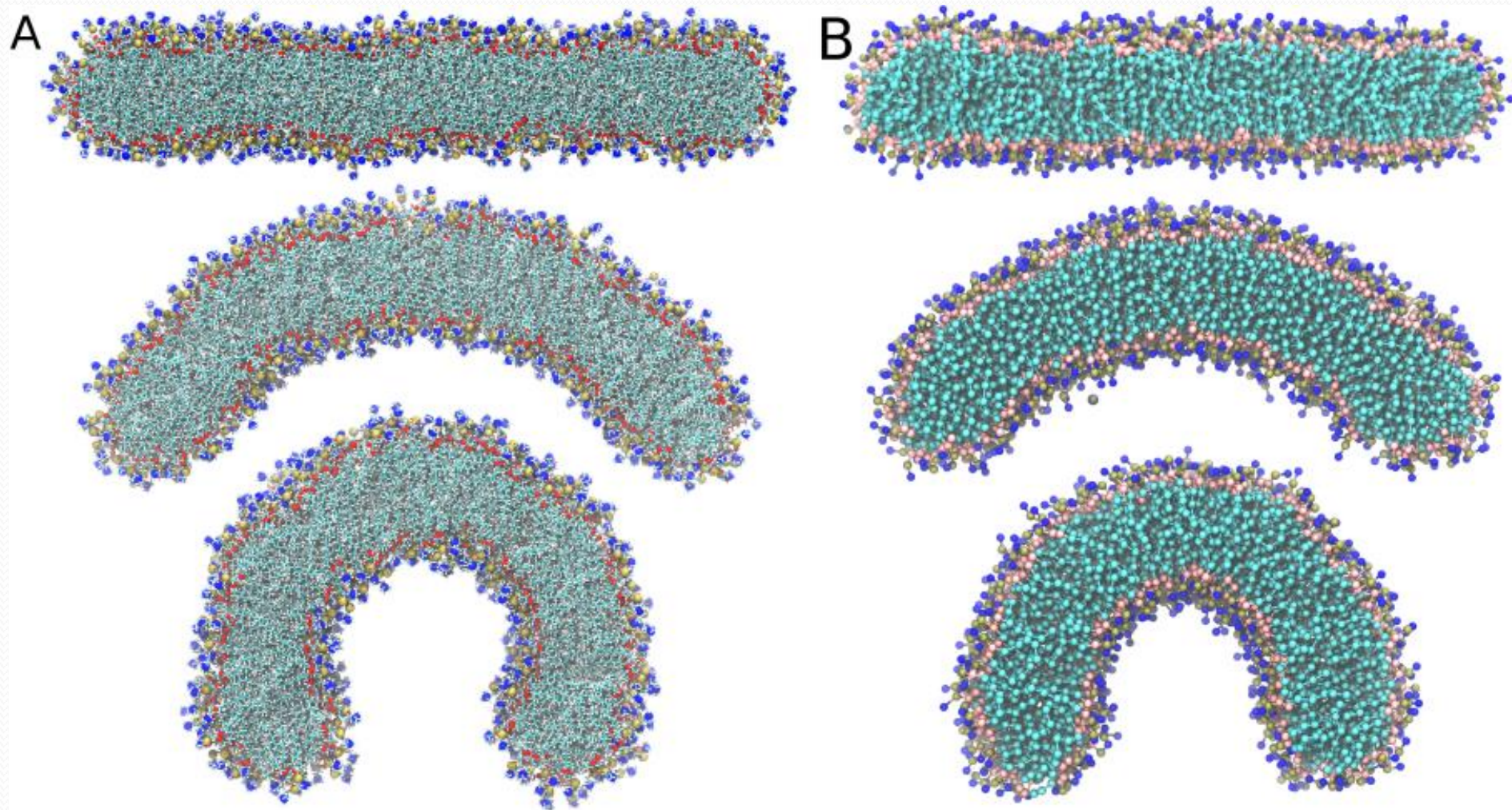
$$P_n = \frac{(\bar{r}_n - r_t)}{Z_n}.$$

Програмна реалізація

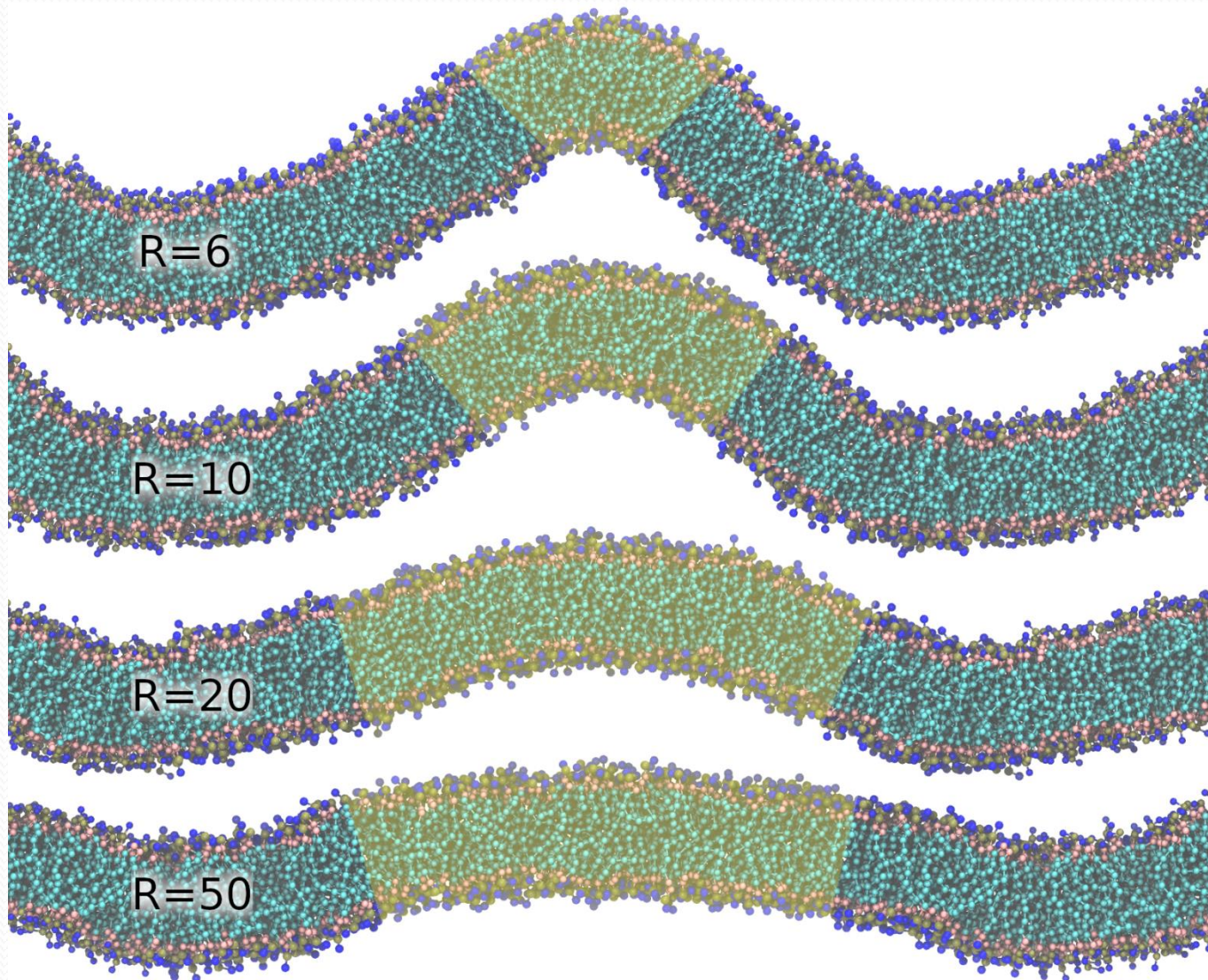
- Реалізація в рамках плагіна для пакетів молекулярної динаміки PLUMED (сумісний з більшістю сучасних програм для МД)
- Мова програмування C++
- Не містить обчислювально «важких» операцій триангуляції чи просторового пошуку.
- Лінійний скейлінг від числа атомів в системі.

Тестування методу

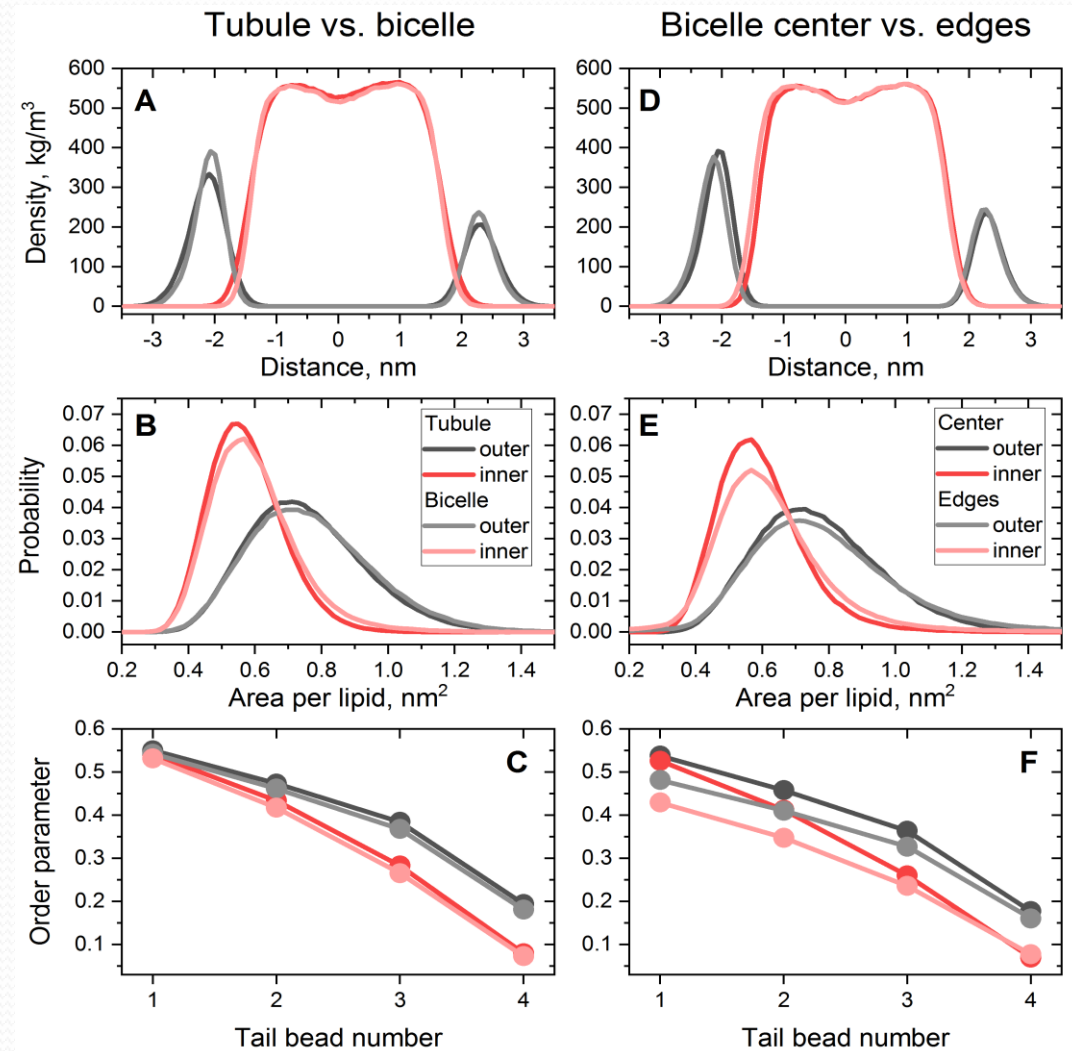
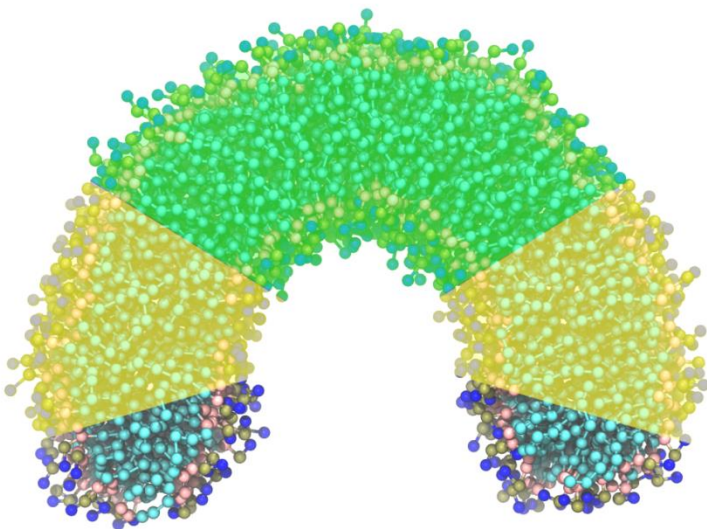
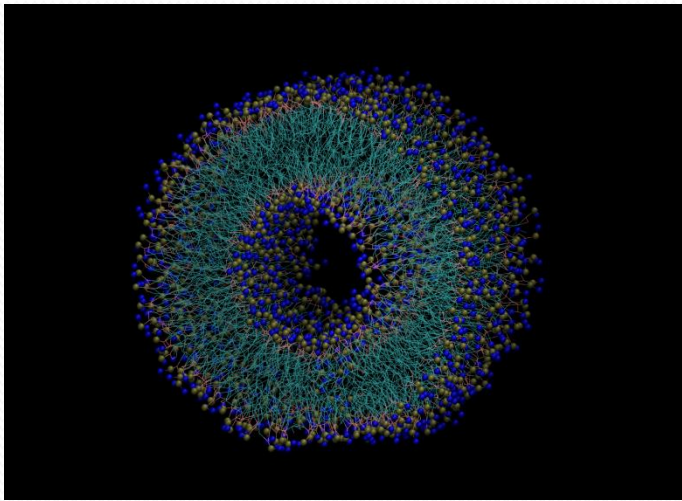
Мембранні біцели



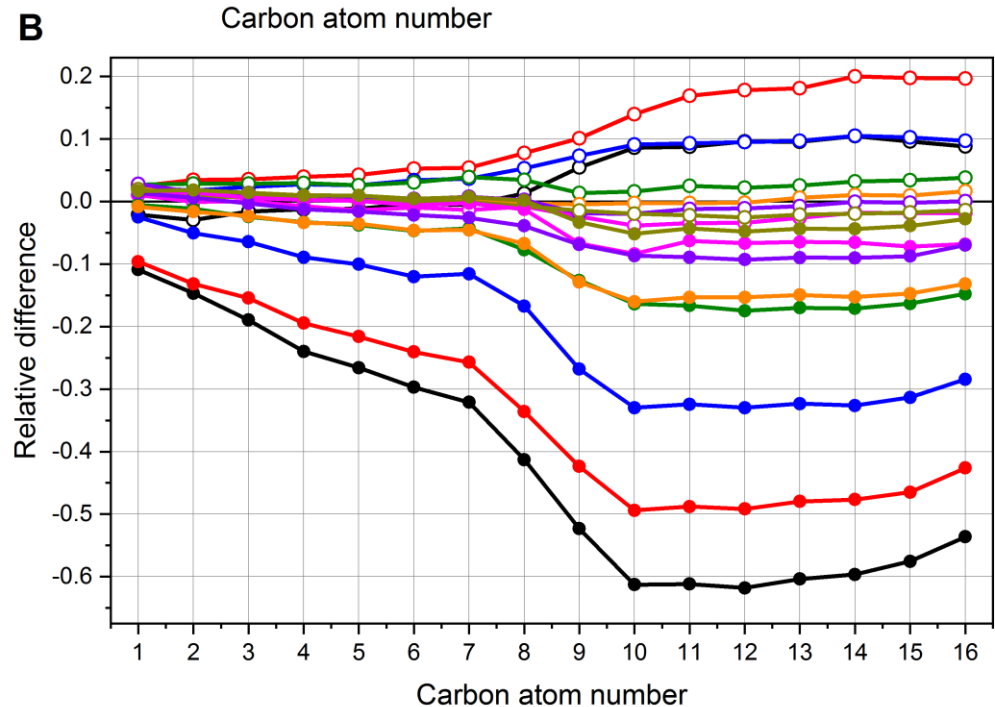
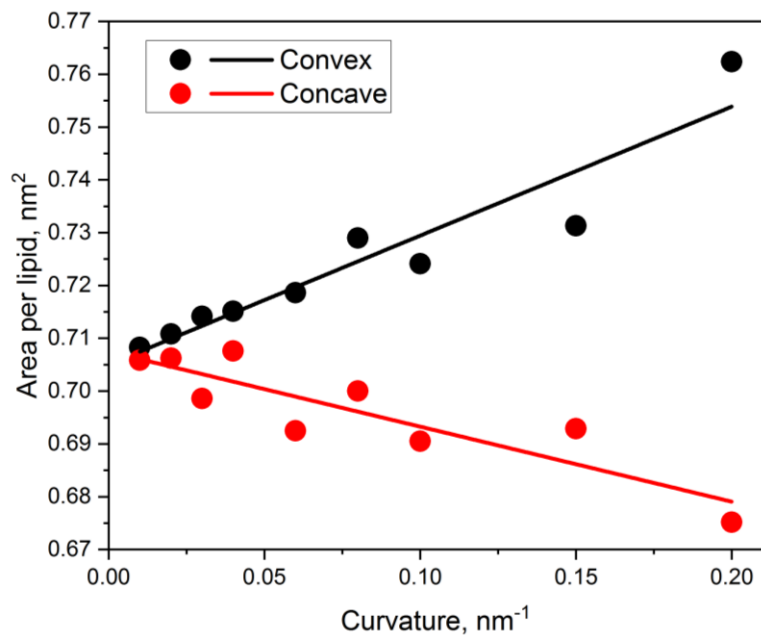
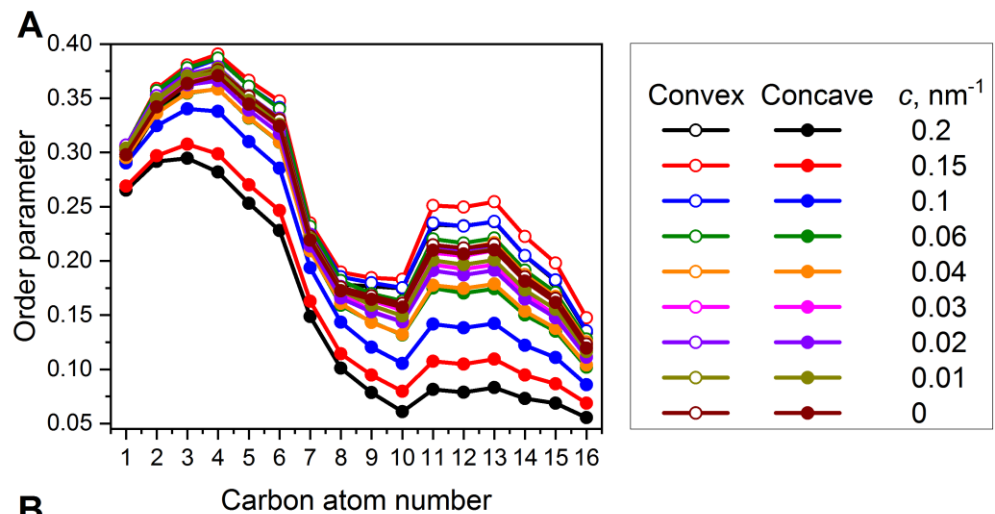
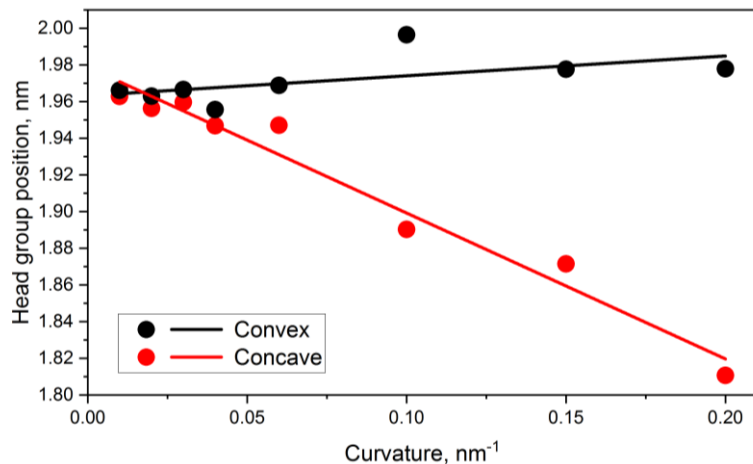
Неперервна періодична мембрана



Порівняння з тубулярною структурою



Вплив кривизни на атомістичну модельну мембрану



Висновки

- Створено метод EnCurv для підтримання глобальної кривизни мембрани у симуляціях молекулярної динаміки з унікальним набором характеристик.
- Метод дозволяє вивчати структурні параметри та проникність мембран в залежності від кривизни.
- Може застосовуватися для тестування проникнення лікарських препаратів у клітини та взаємодії ліків з сильно викривленими ліпідними оболонками вірусів.
- На разі метод використовується у проекті НФД № 2020.01/0043 “Вплив противірусних та тромболітичних препаратів на модельні мембрани вірусних частинок та клітин еукаріот” для моделювання мембранної оболонки вірусу SARS-CoV-2.

Опубліковано:

Semen Yesylevskyy, Himanshu Khandelia, “*EnCurv: simple technique of maintaining global membrane curvature in molecular dynamics simulations*”, Journal of Chemical Theory and Computation, 2021, <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.occo800>. (IF: 5.3)