



Отчет по стипендии им. М. Г. Мещерякова за 2023 г.

Бадреева Дина

Научный отдел вычислительной физики

Непосредственный руководитель

Айриян Александр Сержикович

6 декабря 2023, Дубна

Метод молекулярной динамики – метод моделирования, основанный на расчете временной эволюции системы взаимодействующих частиц (атомов, молекул...) путем интегрирования уравнений их движения.

Молекулярно-динамический алгоритм



$$-\nabla_i U(\vec{\mathbf{r}}_1, \dots, \vec{\mathbf{r}}_N) = m_i \frac{d^2 \vec{\mathbf{r}}_i}{dt^2}, \quad i = 1, \dots, N$$

$$U = U_{bonded} + U_{nonbonded} = (U_b + U_\theta + U_\phi) + (U_{el} + U_{vdw})$$

1. Моделирование фосфолипидных мембран

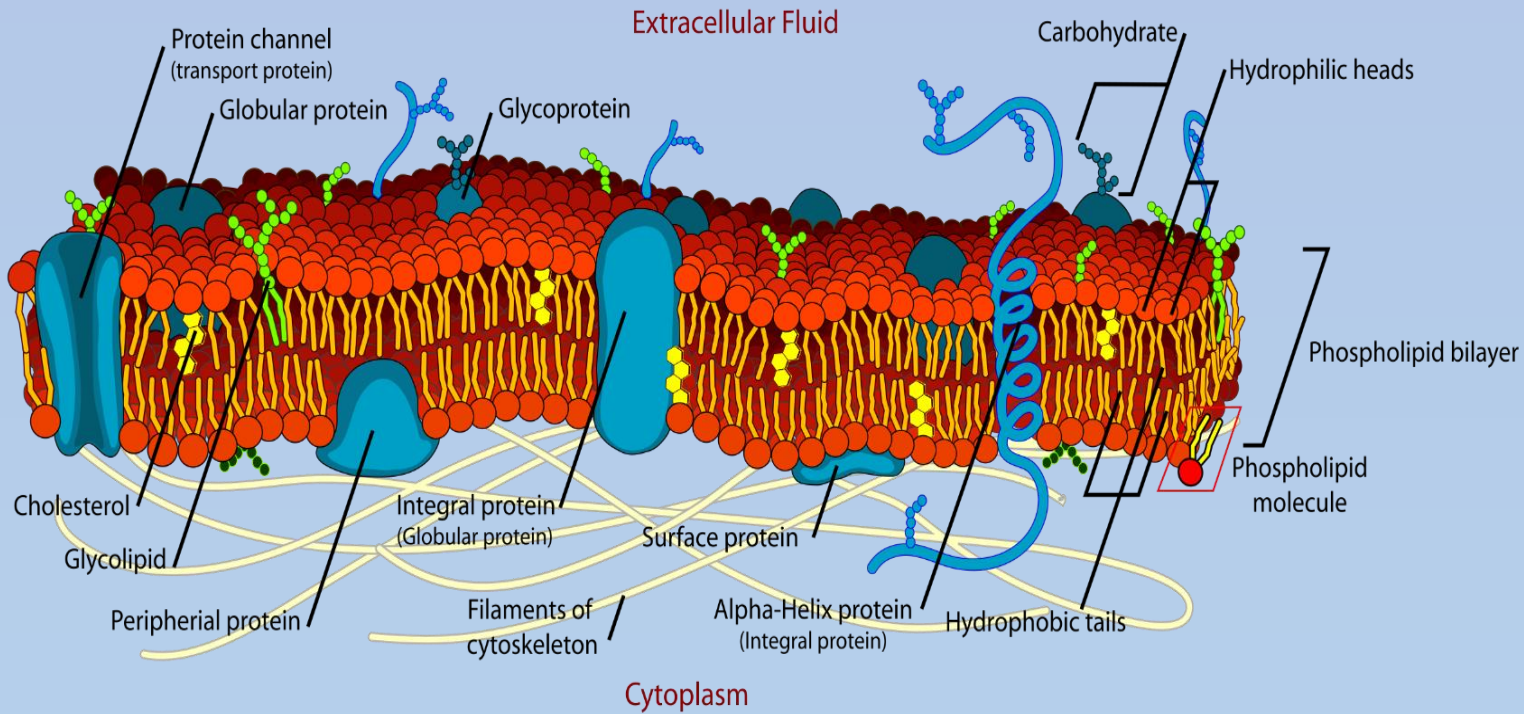
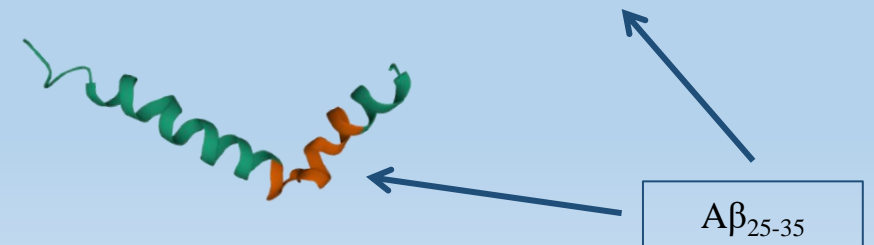


Рис. 1. Модель клеточной мембраны
(wikipedia.org/wiki/Cell_membrane)



Амилоидная гипотеза:

$A\beta_{1-42}$: DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA



1.1) Моделирование фосфолипидных мембран: крупнозернистая МД

- Изучение взаимодействия $A\beta(25-35)$ с фосфолипидными мембранами DPPC с точки зрения крупнозернистого подхода, позволяющего рассматривать большие везикулярные и бицеллоподобные системы, а также влияния пептида на морфологию структур, включая образование везикул и бицелл.

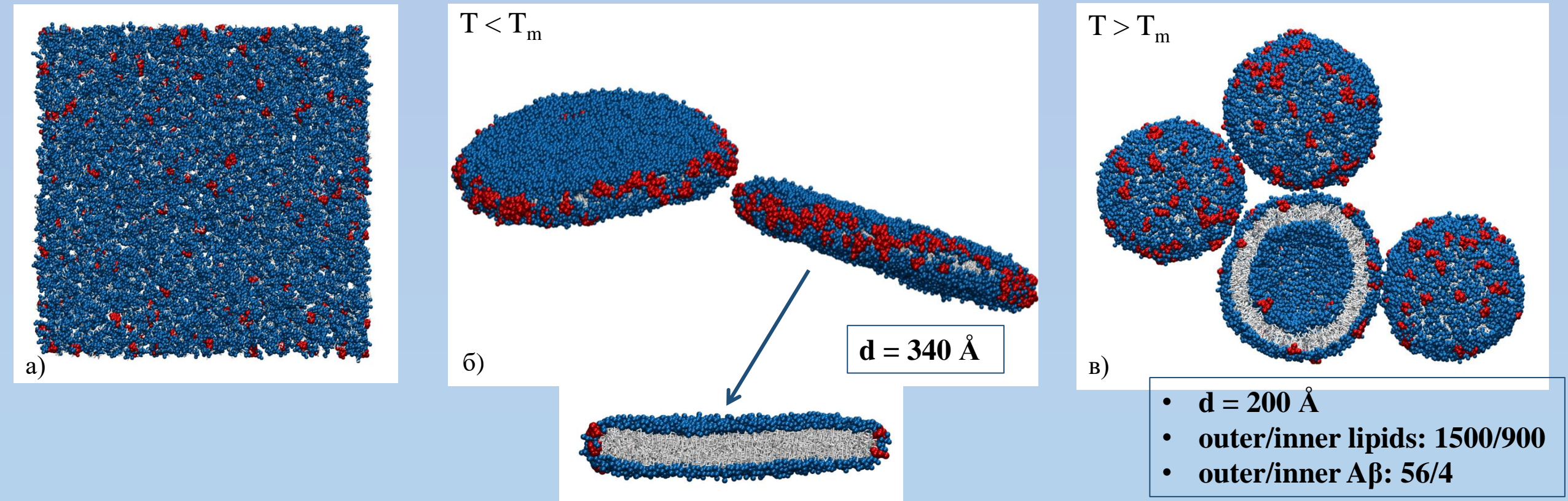


Рис. 2. Снимки крупнозернистого МД моделирования: а) исходная случайно распределенная смесь липидов DPPC, пептидов $A\beta(25-35)$, б) самособирающиеся структуры бицеллы при температуре ниже T_m после моделирования 10 мкс, в) самособирающиеся структуры везикулы при температуре выше T_m после моделирования 10 мкс.

1.2) Моделирование фосфолипидных мембран: динамические свойства

- Исследование динамических свойств фосфолипидных бислоев, регулируемых добавлением мелатонина, холестерина и $A\beta(25-35)$ с точки зрения влияния данных добавок на продольный и поперечный колебательные спектры.

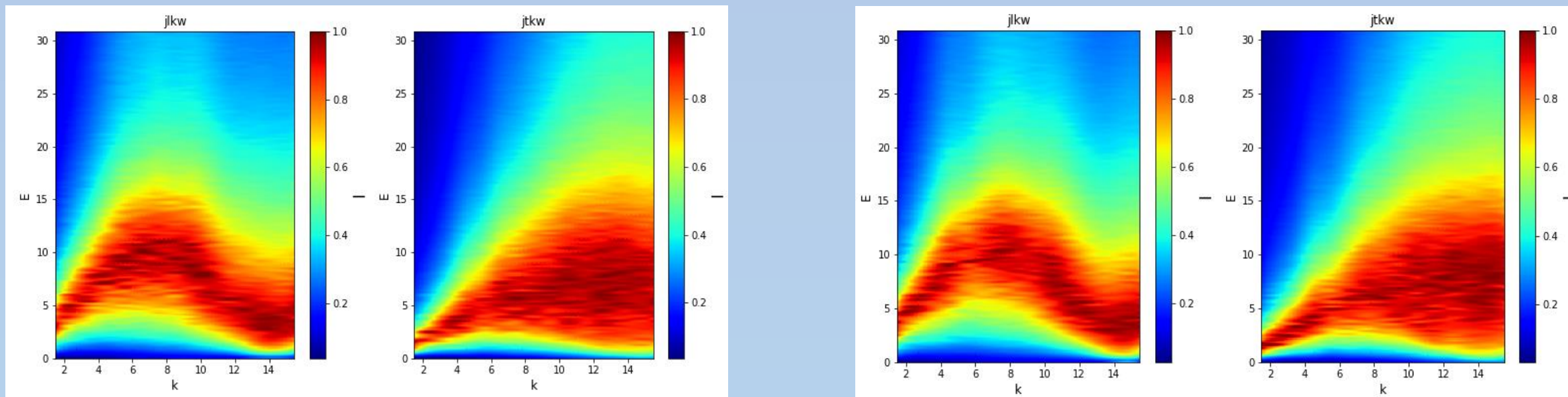
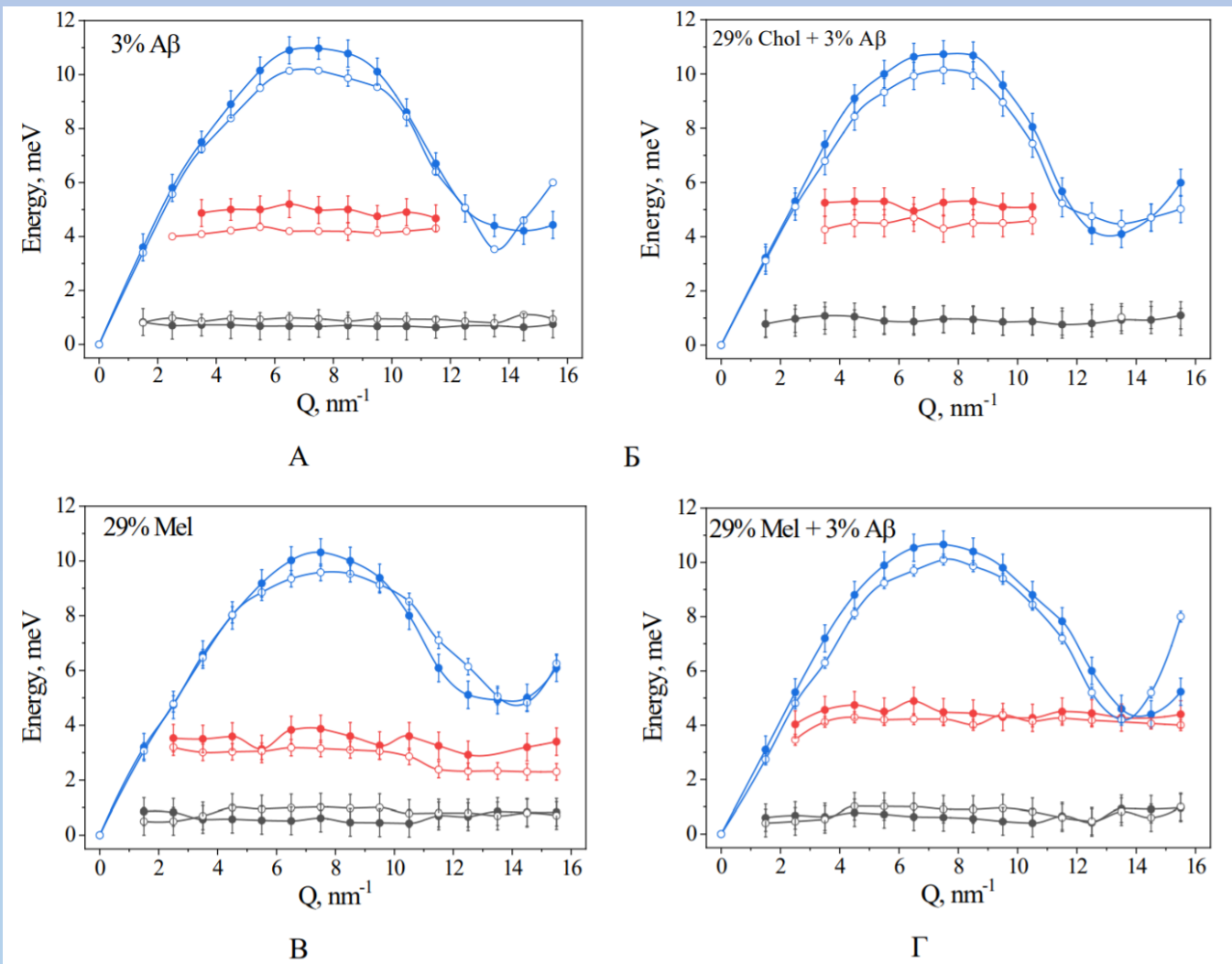


Рис. 3. Продольный и поперечный колебательные спектры чистой мембраны DPPC (слева) и в присутствии пептида $A\beta(25-35)$ (справа) при 25°C

1.2) Моделирование фосфолипидных мембран: динамические свойства

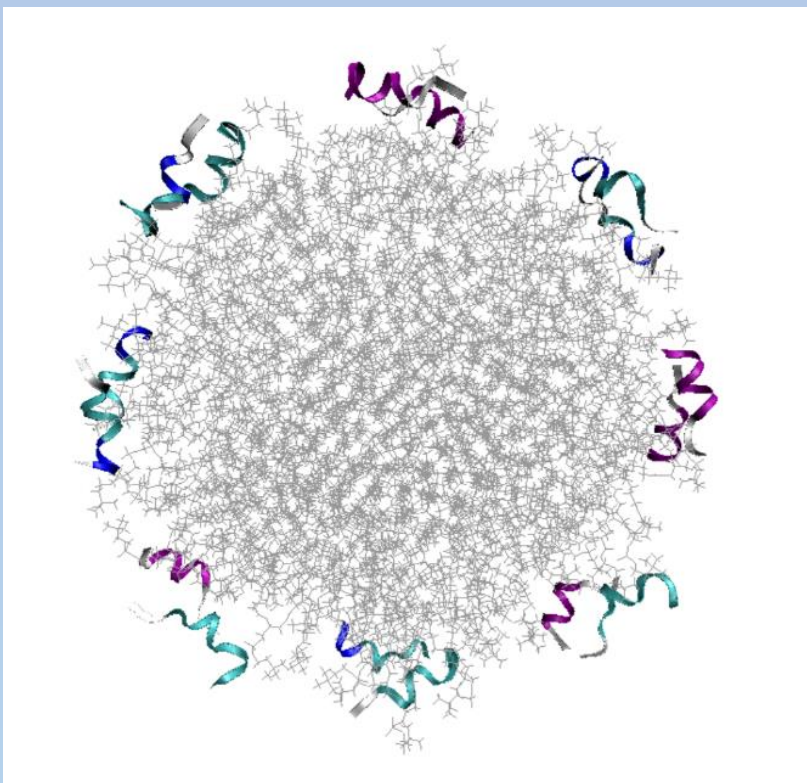


- Анализируя акустические продольные моды, можно сделать вывод, что добавление A β (25-35) повышает энергию продольной моды \rightarrow приводит к неупорядочению молекул, при этом влияние A β на структуру мембраны значительно сильнее, чем влияние холестерина и/или мелатонина.
- Из расчета коэффициента диффузии получено, что мелатонин и A β (25-35) увеличивают текучесть мембраны в продольном направлении, тогда как холестерин делает систему более жесткой.

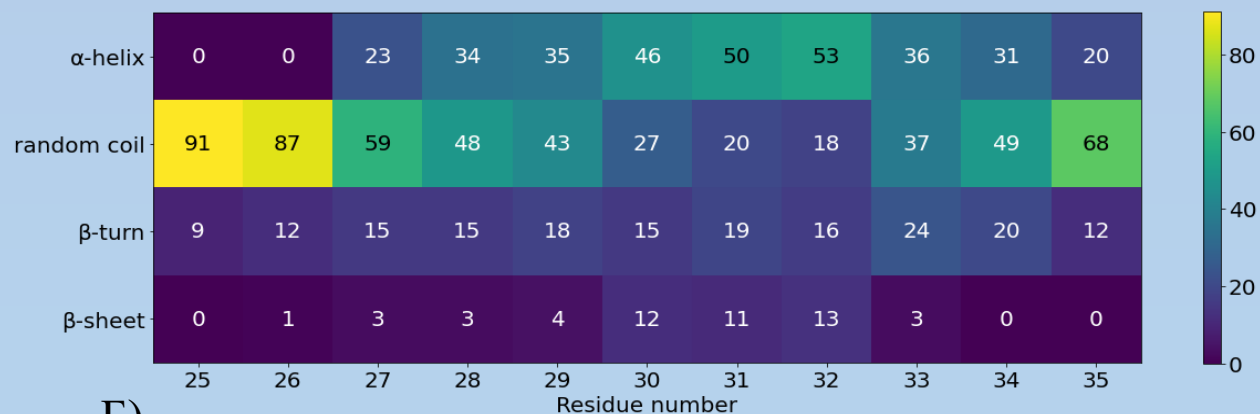
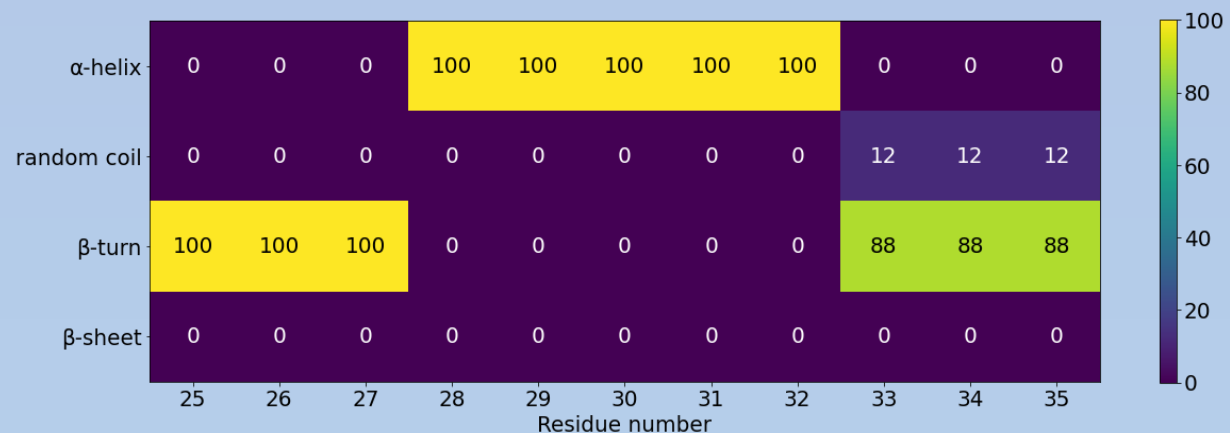
Рис. 4. Дисперсионные кривые для систем DPPC+3% A β (А), DPPC+29% холестерина+3% A β (Б), DPPC+29% мелатонина (В), DPPC+29% мелатонина+3% A β (Г) при температурах 25°C (заполненные символы) и 45°C (пустые символы). Синие точки на графиках соответствуют продольной акустической фононной моде, черные – поперечной акустической моде, красные – оптической фононной моде.

1.3a) Моделирование фосфолипидных мембран: бицеллы

- Исследование локализации и вторичных структур бета-амилоидного пептида в бицеллах в рамках полноатомного рассмотрения.



А)



Б)

Рис. 5 А) Снимок бицеллы DPPC с пептидами, расположенными на ободе; Б) Тепловые карты, рассчитанные для бицеллы, представляют собой принадлежность каждого остатка $A\beta(25-35)$ к заданной вторичной структуре в исходном состоянии до моделирования и усредненные за последние 100 нс моделирования.

1.3б) Моделирование фосфолипидных мембран: изогнутые мембраны

- Исследование локализации и вторичных структур бета-амилоидного пептида в везикулярных системах.

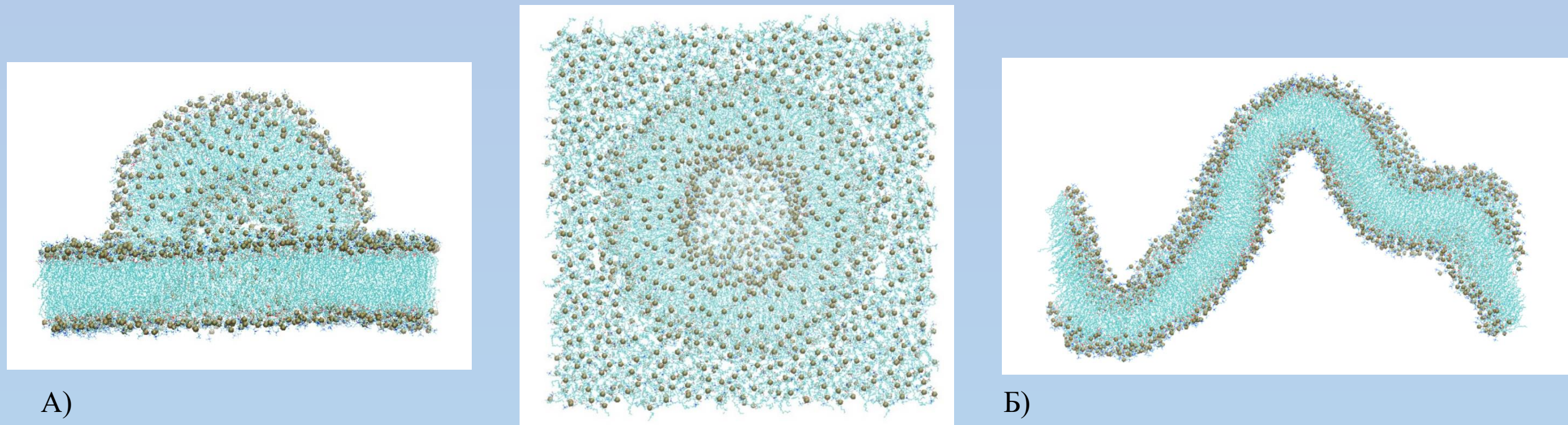
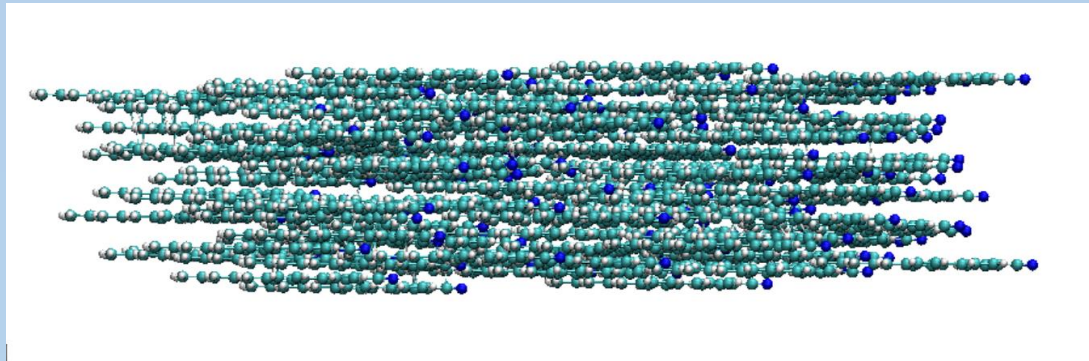
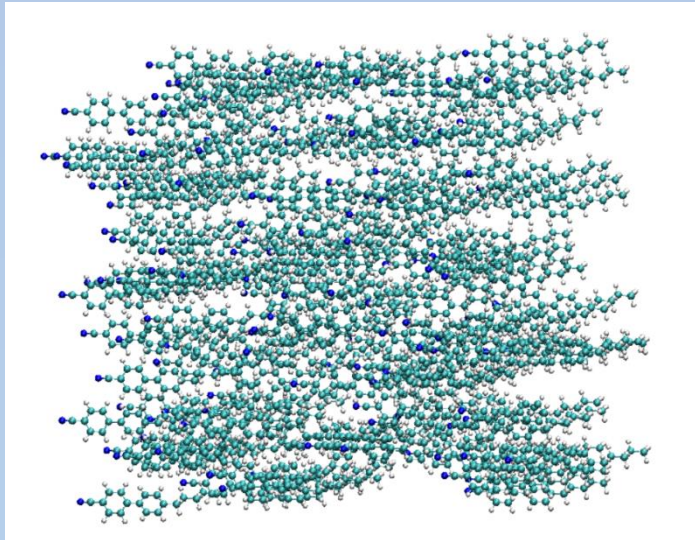


Рис. 6 А) Снимок начальной структуры полусфера+бислоя, полученной с помощью программы VUMру (вид сбоку и снизу); Б) Снимок изогнутого бислоя, полученного с помощью постепенного масштабирования координат в одном из направлений бокса моделирования

2. Моделирование жидких кристаллов 5CB

- Построение системы тонкого жидкокристаллического слоя, состоящего из жидких кристаллов 5CB, и топологии силового поля на базе поля OPLS, описывающего данную систему.



```

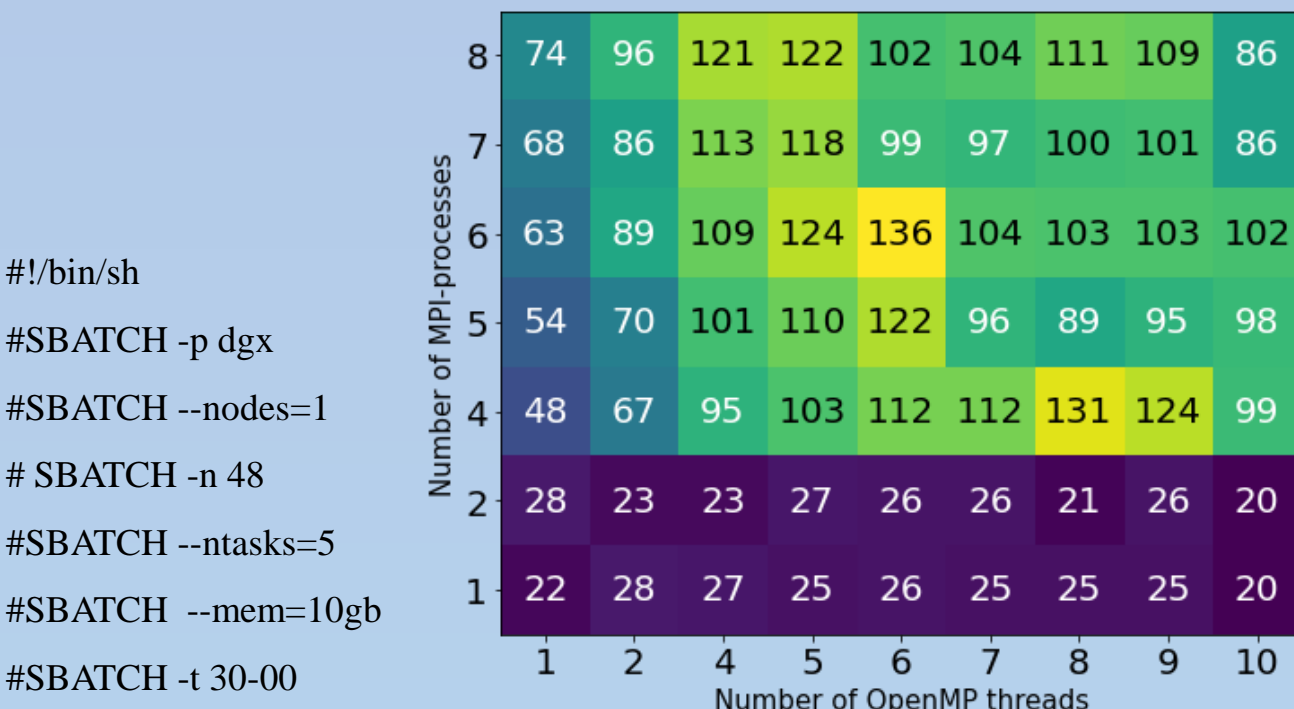
...
[ bonds ]
  2  1  1  0.1157  543920.000
  3  2  1  0.1451  334720.000
  4  3  1  0.1400  392459.200
  5  3  1  0.1400  392459.200
  6  4  1  0.1080  307105.600
  7  4  1  0.1400  392459.200
...
[ angles ]
; ai  aj  ak funct      c0      c1
  1  2  3  1      180.000  1255.200
  2  3  4  1      120.000   585.760
  2  3  5  1      120.000   585.760
  3  4  6  1      120.000   292.880
  3  4  7  1      120.000   527.184
...
[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  funct      c0      c1      c2
 13 11  7  4   3      30.334   0.000 -30.334
 13 11  9  5   3      30.334   0.000 -30.334
 13 11  9 12   3      30.334   0.000 -30.334
 13 11  7 10   3      30.334   0.000 -30.334
...

```

Рис. 7 А) Снимок тонкого жидкокристаллического слоя 5CB (вид сверху и сбоку)

3. Анализ производительности пакета GROMACS на Говоруне

- Рассмотрение производительности параллельной реализации программного пакета GROMACS на суперкомпьютере Говорун.



```
#!/bin/sh
#SBATCH -p dgx
#SBATCH --nodes=1
# SBATCH -n 48
#SBATCH --ntasks=5
#SBATCH --mem=10gb
#SBATCH -t 30-00
#SBATCH --nodelist=dgx[02]
#SBATCH --cpus-per-task=8
module load GROMACS/v2019.3
# Run
mpirun gmh_mpi mdrun -ntomp 8 -deffnm step7_pressure -nb gpu
```

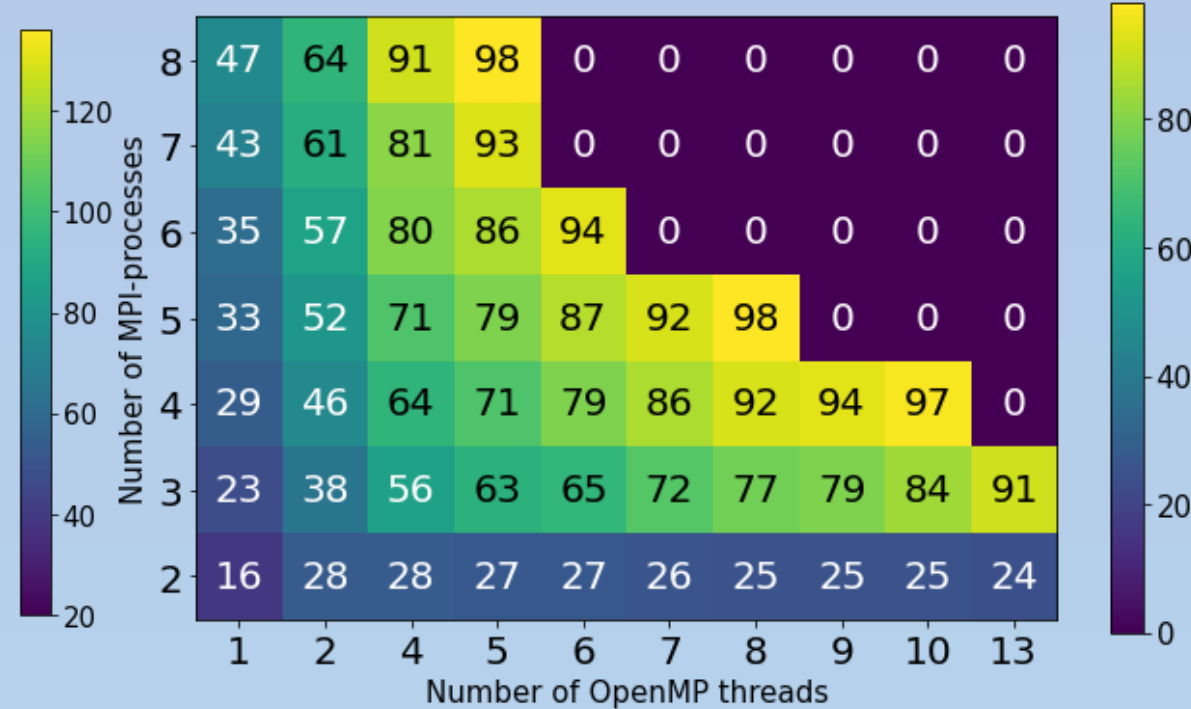


Рис. 8 Производительность (нс/день) расчетов молекулярной динамики системы, состоящей из 70000 частиц, пакетом GROMACS на узлах dgx01 (слева) и dgx05 (справа)

Научные публикации:

- Kurakin S., Badreeva D., Dushanov E., Shutikov A., Efimov S., Timerova A., Kučerka N. (2024). *Arrangement of lipid vesicles and bicelle-like structures formed in the presence of A β (25–35) peptide*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1866(1), 184237. (Q1). <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2023.184237>
- Ivankov O., Badreeva D., Ermakova E., Kondela T., Murugova T., Kučerka N. (2023). *Anionic lipids modulate little the reorganization effect of amyloid-beta peptide on membranes*. *General Physiology and Biophysics*, 1, 42. (Q3). https://doi.org/10.4149/gpb_2022052

Научные мероприятия:

- The XXVII International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists (AYSS-2023), Дубна, Россия, (2023), устный доклад, D. Badreeva, *Coarse-grained molecular dynamics simulation of DPPC membrane self-assembly in the presence of amyloid beta 25-35 peptides*.
- XI Всероссийский съезд советов молодых ученых и студенческих научных обществ «Ученый нашего времени», Нижний Новгород, Россия, (2023).

- Научный консультант 2-х выпускных квалификационных работ бакалавров Тверского государственного университета.
- Проведение семинаров к семестровому курсу “Численные методы” (2 курс бакалавриата ИСАУ Университет Дубна).
- Администрирование секций конференции The XXVII International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists (AYSS-2023).
- Вторая премия ОИЯИ за научно-техническую прикладную работу «Структурная реорганизация липидной мембраны, вызванная бета-амилоидным пептидом А β » в составе коллектива А. И. Иваньков, Н. Кучерка, Т. Н. Муругова, Е. В. Ермакова, А. В. Рогачев, А. И. Куклин, В. В. Ской, Х. Т. Холмуродов, Э. Б. Душанов.

- Продолжение моделирования взаимодействия бета-амилоидных пептидов ($A\beta_{25-35}$) с системой фосфолипидных мембран, представленных в виде случайно-распределенных в боксе молекул, в рамках крупнозернистой модели при температурах выше и ниже температуры фазового перехода липида и исследование влияния данного взаимодействия на морфологию структур в присутствии дополнительных факторов окружающей среды.
- Исследование локализации и вторичных структур бета-амилоидных пептидов при взаимодействии с фосфолипидными мембранами в форме везикул и бицелло-подобных структур с точки зрения полноатомного рассмотрения, включая продолжение построения изогнутых мембран.
- Исследование влияния рН раствора на взаимодействие фосфолипидных бислоев с бета-амилоидными пептидами (локализация) в рамках полноатомного рассмотрения.
- Моделирование взаимодействия антимикробных пептидов (меллитин) с системой фосфолипидных мембран, представленных в виде случайно-распределенных в боксе молекул, в рамках крупнозернистой модели при температурах выше и ниже температуры фазового перехода липида и исследование влияния данного взаимодействия на морфологию структур.
- *



Отчет по стипендии им. М. Г. Мещерякова 2023 г.

Бадреева Дина

Научный отдел вычислительной физики

Непосредственный руководитель:
Айриян Александр Сержикович

6 декабря 2023, Дубна