

University of Groningen

Multiscale Membrane Models

Liu, Yang

DOI:
[10.33612/diss.136221782](https://doi.org/10.33612/diss.136221782)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Liu, Y. (2020). *Multiscale Membrane Models*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.136221782>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting en vooruitzicht

De nadruk van dit proefschrift ligt op twee onderdelen: het onderzoeken van fasescheiding in membranen, en het ontwikkelen van nieuwe meer-schalige simulatie technieken.

Wij zijn begonnen met een grofkorrelige simulatie om het destabiliserende effect van ganglioside (GM) op fasescheiding in membranen (hoofdstuk 2). Gebruikmakend van het Martini krachtveld, het membraan bestaande uit drie componenten, DPPC, DLiPC en cholesterol, is in staat te scheiden in een vloeibaar-geordende fase, en een vloeibaar-ongeordende fase bij 295K. We hebben verschillende hoeveelheden GM aan het drie-componenten-membraan toegevoegd en we hebben gezien dat deze fase scheiding gecompromitteerd wordt en dat de ontmengde fase kleiner wordt met een grotere hoeveelheid GM. Deze observatie is waar voor beide versies van het Martini GM model en voor membranen bij temperaturen van 280K tot 320K. Wij stellen een hypothese voor voor dit ontmengende effect. De GM lipides hebben een geïnverteerde conus vorm. Deze geïnverteerde conus GM lipides mengen in de DPPC verrijkte regio en verstoren de geordende organisatie, waardoor het verschil tussen vloeibaar-geordende en vloeibaar-ongeordende fases kleiner wordt. Daardoor is GM in staat om de fase scheiding van het drie-componenten-membraan te destabiliseren. De volgende stap is om het mengende effect van het GM te onderzoeken op complexere en realistischere membraan modellen, zoals het neuronale plasma membraan.

Daarna hebben we in hoofdstuk 3 een meer-schalige verbeterde bemonstering techniek ontwikkeld, die gebruik maakt van Hamiltoniaan replica uitwisseling (HREM). Deze meer-schalige techniek koppelt gedetailleerde simulaties waarbij ieder atoom gerepresenteerd is (het GROMOS krachtveld) aan de grofkorrelige simulaties (het Martini krachtveld) via hybride virtuele deeltjes, zoals ontwikkeld door Rzepiela *et al.*, met de verwachting dat de versnelde bemonstering van de grofkorrelige replica's de atomistische replica's kan leiden en versnellen. Gebruik makend van HREM hebben we een aantal onafhankelijke simulaties (replica's) gedraaid met verschillende resoluties, geleidelijk van atomistisch naar grofkorrelig veranderend. We hebben de meeste atomistische interacties behouden voor alle replica's voor het oplosmiddel. Alle atomistische interacties voor het opgeloste deeltje zijn vervangen voor grofkorrelige interacties voor de grofkorrelige replica's. Op deze manier is het verschil in conformatie klein tussen het oplosmiddel

van verschillende replica's, en de bemonstering van het opgeloste deeltje in de grofkorrelige replica's versneld. Deze conformaties worden weer uitgewisseld met de andere replica's. Op deze manier is de bemonstering van de atomistische replica's verbeterd. Deze theorie is getest op een systeem bestaande uit luteïne en octaan. Gebruikmakend van ons meer-schalige model waren we in staat om meer trans/cis-transities te bemonsteren dan in een traditionele moleculaire-dynamicasimulatie. De volgende stap is om de toepassing uit te breiden naar opgeloste deeltjes in waterige oplossingen.

Daarnaast stellen we een andere meer-schalige techniek voor, ook gebaseerd op virtuele deeltjes. Deze techniek kan atomistische en grofkorrelige resoluties aan elkaar koppelen in een simulatie van een membraan (hoofdstuk 4). Deze benadering is technisch eenvoudig, en computationeel efficiënt omdat het alleen gebruik maakt van kern functionaliteiten van bestaande moleculaire-dynamicssoftware (GROMACS). We hebben gemodificeerde GROMOS en CHARMM krachtvelden gecombineerd met het Martini krachtveld om meer-schalige bilaagsystemen te simuleren. Om de correctheid van het hybride model te garanderen moet de scheiding tussen de resoluties in het apolaire deel van het systeem blijven. Daarom hebben wij één blad van het membraan in atomistische resolutie gebouwd, en het andere in grofkorrelige resolutie met de scheiding tussen de resoluties in het midden van het membraan. De ingevoerde parameters zijn zorgvuldig aangepast om de correcte conformationele ruimte weer te geven, en gevalideerd tegen mono-resolutie simulaties. Deze meer-schalige benadering is in staat om de computationele efficiëntie voor binaire, vlakke membranen en blaasjes te verhogen door deel van het systeem te vervangen voor een grofkorrelige representatie.

Deze dubbele resolutie techniek is voor het eerst toegepast om fase scheiding in membranen te onderzoeken in hoofdstuk 5. De scheiding van drie-component-membranen in vloeibaar-ongeordende en vloeibaar-geordende fases is correct gereproduceerd met het Martini krachtveld, zoals we ook laten zien in hoofdstuk 2. Echter, deze fase scheiding is moeilijk te bereiken in puur atomistische simulaties. Daarom hebben we een fase gescheiden grofkorrelig blad gecombineerd met een atomistisch blad in ofwel een gemengde fase, ofwel een scheiden fase, in onze dubbele resolutie techniek. We verwachten dat de fase scheiding in de grofkorrelige bladen het proces van fase scheiding in de atomistische bladen leidt en versnelt. Na 4 microseconden simulatie begon het gemengde atomistische blad te fase scheiden, en het ontmengde atomistische blad behield zijn fase scheiding. Aangezien de systemen nog niet in evenwicht zijn dienen de

simulaties verder verlengd te worden, tot ten minste 10 microseconden om te potentiële versnelling die onze methode levert te beoordelen.

Tot slot, de dubbele resolutie techniek is ook toegepast om de dynamische eigenschappen van blaasjes met verschillende krommingen te onderzoeken in hoofdstuk 6. De autocorrelatie van de deuterium-orde-parameters was berekend voor een vlak atomistisch membraan, en voor hybride atomistische/grofkorrelige blaasjes met diameters variërend van 15 tot 25 nm. Resultaten laten zien dat het vlakke membraan snellere lipide dynamica heeft dan de blaasjes. Echter, in tegenstelling tot de verwachtingen, alle blaasjes vertonen vergelijkbare dynamica. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door onvoldoende bemonstering en/of een gelimiteerd verschil in kromming. Daarom, in toekomstig werk, zullen we het effect van kromming op lipide dynamica onderzoeken met behulp van het grofkorrelige model, wat ons in staat stelt om grotere blaasjes langer te simuleren.