

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВАХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОМЕМБРАН: РОЛЬ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЦЕПЕЙ ФОСФОЛИПИДОВ

¹Рабинович А.Л., ¹Рипатти П.О., ²Журкин Д.В.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук, г. Петрозаводск

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Петрозаводский государственный университет", г. Петрозаводск

¹Рабинович А.Л.
¹Рипатти П.О.
²Журкин Д.В.
¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Петрозаводский государственный университет"

В жирнокислотном составе молекул фосфолипидов биологических мембран значительную долю обычно составляют ненасыщенные и полиненасыщенные цепи [1,2]. Это означает, что такие цепи играют важную роль в функционировании мембран. Очевидно, что если молекулы определенного строения выполняют в мембранной (или любой другой) системе какие-то функции, то последние должны быть связаны с соответствующими (надлежащими) физическими свойствами этих молекул. Иными словами, существует молекулярная основа возникновения этих свойств у молекул именно такого строения.

Согласно наиболее распространенной интерпретации, ненасыщенные цепи в фосфолипидах биомембраны поддерживают ее жидкость (вязкость), т.е. подвижность молекул мембраны, на определенном (возможно, оптимальном) уровне, обеспечивающем возможность нормального функционирования данной мембраны. При изменении условий внешней среды (например, температуры) степень ненасыщенности углеводородных цепей и/или относительная доля цепей разной степени ненасыщенности должным образом изменяются.

Связь ненасыщенных цепей липидов со степенью жидкости биомембраны, безусловно, существует, - это согласуется с уже известными (экспериментальными и расчетными) свойствами ненасыщенных цепей: они более гибкие, чем насыщенные [3]. Однако для того, чтобы в должной степени менять жидкость мембран, с формальной точки зрения достаточно было бы менять в составе фосфолипидов мембран концентрации только цепей 18:1 и 18:2, - это позволило бы заметно менять температуру плавления T_c фосфолипидов [4]. Действительно, моноеновые и диеновые цепи с 18 атомами углерода присутствуют в тканях большинства растительных и животных объектов [1,2]; при этом данные эксперимента, например, для фосфатидилхолинов (ФХ) [4] таковы: T_c равна $(54.5 \pm 1.5)^\circ\text{C}$ для 18:0/18:0 ФХ, $(6.9 \pm 2.9)^\circ\text{C}$ для 18:0/18:1 ω 9 *cis* ФХ, $(-14.4 \pm 4.1)^\circ\text{C}$ для 18:0/18:2 ω 6 *cis* ФХ. Таким образом, введением или удалением одной-двух двойных связей *cis* (а также изменением их местоположения в цепи [4]) удалось бы менять температуру T_c в диапазоне ~ 70 градусов, от положительных до отрицательных значений, перекрывая почти весь диапазон биологически значимых температур.

Если бы ненасыщенные углеводородные цепи выполняли только обсуждаемые ("гомеовязкостные") функции, то иметь в мембране цепи с 3-мя и более двойными связями не было бы особой необходимости и по другой причине. А именно, с увеличением количества двойных связей выше 2-х величина T_c уменьшается уже не сильно, а для наиболее ненасыщенных цепей T_c даже увеличивается (например, T_c молекул 18:0/22:6 ω 3 *cis* ФХ равна $(-3.8 \pm 1.8)^\circ\text{C}$ [4]). Вместе с тем некоторые органы и ткани биологических организмов содержат углеводородные цепи липидов с количеством двойных связей 4, 5 и 6 [1,2], в заметных концентрациях, т.е. полиненасыщенные цепи в мембранах выполняют и иные, специальные, функции.

Согласно некоторым экспериментальным данным, полиненасыщенные цепи и, в частности, 22:6 ω 3 *cis*, могут составлять наибольший процент цепей липидов, непосредственно связанных с интегральными белками (аннулярных липидов) [3]. Расчеты показали [3], что при изменении температуры средние характеристики полиненасыщенной цепи - как цепи в целом, так и каждой связи в отдельности, более стабильны по сравнению с менее ненасыщенными цепями. В частности, температурный коэффициент размеров полиненасыщенной цепи оказался наименьшим [3]. Тогда наличие большого количества полиненасыщенных цепей в аннулярных липидах можно объяснить тем, что эти цепи позволяют ослабить негативное влияние изменений температуры среды на активность интегральных белков [3], обеспечивают определенный уровень термостабилизации. В связи с

этим актуальным является вопрос о поиске дополнительных данных, которые могли бы подтвердить (или опровергнуть) эту концепцию.

В настоящей работе методом Монте-Карло при температурах $T=20, 30$ и 40°C (293, 303 и 313 К) была смоделирована совокупность углеводородных цепных молекул. Количество N атомов углерода в них было равно 16, 18, 20 и 22, количество d двойных связей *cis* - от 0 до 6; исследовано также разное их местоположение X в цепи (X – положение их центра); все двойные связи были метиленпрерывающимися. Генерирование значений углов внутреннего вращения осуществляли в диапазоне 0 – 360 град, при этом использовали метод существенной выборки по энергии ближних взаимодействий; последняя была вычислена с учетом взаимозависимости каждых трех торсионных углов вдоль по цепи.

В результате моделирования рассчитаны величины удельной конформационной теплоемкости C_V/N'_φ этих цепных молекул в невозмущенном состоянии, где

$$C_V = (\langle U^2 \rangle - \langle U \rangle^2) / (k_B \cdot T^2)$$

- это конформационная теплоемкость всей цепи; U – ее энергия; k_B - постоянная Больцмана; $N'_\varphi = N-d-3$ – количество углов внутреннего вращения вокруг простых связей цепи; в нем исключено 2 угла, отвечающих вращениям концевых CH_3 -групп вокруг связей CH_2-CH_3 , поскольку это почти не влияет на энергию U .

Исследованы зависимости величины C_V/N'_φ от трех параметров цепи: N , d и X . Оказалось, что с ростом количества d двойных связей в цепи средняя величина C_V/N'_φ уменьшается, т.е. величина C_V/N'_φ в предельно полиненасыщенных цепях (в которых все простые связи примыкают к двойным) – наименьшая. Этот эффект обусловлен особенностями внутреннего вращения вокруг разных связей в цепях: минимумы поверхностей энергии в ненасыщенных участках цепи являются более пологими, и плотность высокоэнергетических состояний в них меньше, чем в насыщенных. Невозмущенные олигомерные цепи, у которых параметры N и d структуры совпадают, характеризуются почти одинаковыми средними величинами C_V/N'_φ , т.е. удельная конформационная теплоемкость почти не зависит от местоположения X двойных связей в цепи, - она определяется, в основном, количеством простых связей, примыкающих к двойным, а при изменении X оно остается постоянным.

Таким образом, углеводородная цепь, содержащая наибольшее количество метиленпрерывающихся двойных связей *cis*, способна при изменении температуры принять или передать наименьшее количество тепла. Молекулы интегральных белков в мембранах всегда находятся в окружении липидов, а согласно расчетам теплоемкости, чем больше двойных связей содержат их углеводородные цепи, тем лучше они могут выполнить для белков роль “термостабилизатора”. Наличие в аннулярных липидах большого количества именно полиненасыщенных цепей можно объяснить тем, что их термостабилизирующие свойства – наилучшие. Итак, расчеты теплоемкости подтверждают сформулированную ранее концепцию.

Работа выполнена при поддержке гранта НШ-1410.2014.4 Президента РФ и средств федерального бюджета, гос. задание № 0221-2014-003.

Литература

1. *Cook, H.W., McMaster C.R.* Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes // *New comprehensive biochemistry / gen. ed. G. Bernardi. V. 36: Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes / Eds. D.E. Vance, J.E. Vance. 4th ed.: Elsevier, 2002. P. 181–204.*
2. *Nelson D.L., Cox M.M.* Lehninger Principles of Biochemistry. 5th ed. N.Y.: Freeman W.H. and Co. 2008. 1286 p
3. *Рабинович А.Л.* Цепные молекулы как компоненты мембранных систем: компьютерное моделирование // В кн.: Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров. Отв. ред. В.А. Иванов, А.Л. Рабинович, А.Р. Хохлов. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”. 2009. С.409-454.
4. *Koynova R., Caffrey M.* Phases and phase transitions of the phosphatidylcholines // *Biochim. Biophys. Acta. 1998. V. 1376. P. 91-145.*