

# НЕВОЗМУЩЕННЫЕ УГЛЕВОДОРОДНЫЕ ЦЕПИ И ЦЕПИ МОЛЕКУЛ ФОСФОЛИПИДОВ В ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ БИСЛОЯХ: СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ (МЕТОДЫ МОНТЕ-КАРЛО И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ)

<sup>1</sup>Рабинович А.Л., <sup>2</sup>Журкин Д.В., <sup>3</sup>Lyubartsev A.P.

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

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

<sup>3</sup>Stockholm University, Stockholm

<sup>1</sup>Рабинович А.Л.  
<sup>2</sup>Журкин Д.В.  
<sup>3</sup>Lyubartsev A.P.  
<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук  
<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Петрозаводский государственный университет"  
<sup>3</sup>Stockholm University

Для углубления понимания функционирования природных (биологических) мембран требуется информация об особенностях организации, взаимодействия многих компонентов мембран, - фосфолипидов, белков, углеводов и др. В биомембранах существуют различные липидные и смешанные (микро-, нано-, макро-) доменные структуры. Достижение поставленной цели сопряжено с необходимостью рассмотрения многих систем: (1) разнообразных молекулярных компонентов мембран, (2) кластеров различных полиморфных образований, (3) гетерогенных структур с включениями, (4) иерархических образований полиморфных гетерогенных структур и переходов между ними. Такие исследования осуществляются на разных уровнях и с разной степенью детализации, но перспектива выполнения всего комплекса работ является весьма отдаленной.

В связи с этим важно оценить, насколько полезными для понимания ряда "мембранных" проблем оказываются результаты, полученные уже на начальных этапах, т.е. при изучении свойств основных компонентов мембран (молекул фосфолипидов и типичных углеводородных цепей - 12 – 24 атома углерода, 1 – 6 метиленпрерывающихся двойных связей *cis*) и липидных бислоевых кластеров.

Ранее [1] с помощью метода Монте-Карло (МК) были изучены характеристики упорядочения связей С-С и С-Н в таких углеводородных цепях в свободном невозмущенном состоянии (относительно главной оси инерции, отвечающей направлению наибольшего протяжения цепи), а с помощью метода молекулярной динамики (МД) – характеристики упорядочения этих связей в цепях молекул липидов в бислоях в жидкокристаллической фазе (относительно нормали к поверхности бислоя). Было показано [1], что если сравнивать с невозмущенной цепью лишь те участки цепи в липидном бислое, которые несколько удалены от головной группы липида, то характеристики упорядочения в обоих случаях (для цепи одного и того же строения) качественно сходны, однотипны. Результаты для бислоев из разных липидов оказались похожими [1], хотя условия и параметры атом-атомных потенциальных функций, использованных в расчетах методом МК, не были идентичными таковым в расчетах методом МД.

Между тем для получения более точного ответа на поставленный выше вопрос важно найти количественные различия в средних характеристиках в обоих состояниях цепей. Для этого необходимо использовать во всех расчетах одинаковые модели цепей, идентичные силовые поля, одинаковые температуры.

В настоящей работе исследованы свойства 10 углеводородных цепей, входящих в состав молекул фосфатидилхолинов (ФХ) в гидратированных бислоях в жидкокристаллической фазе, и свойства цепей в невозмущенном состоянии; проведено их сравнение. Использованы методы компьютерного моделирования. Рассмотрены цепи 16:0 и 18:0, - насыщенные, содержащие 16 и 18 атомов углерода, а также цепи 18:1 $\omega$ 9*cis*, 18:2 $\omega$ 6*cis*, 18:3 $\omega$ 3*cis*, 18:4 $\omega$ 3*cis*, 18:5 $\omega$ 3*cis*, 20:4 $\omega$ 6*cis*, 20:5 $\omega$ 3*cis*, 22:6 $\omega$ 3*cis*, - ненасыщенные, содержащие 18, 20, 22 атома углерода и 1 - 6 двойных связей *cis*.

Моделирование цепей проведено методом МК, расчет свойств – в невозмущенном состоянии. Энергия ближних взаимодействий каждой цепи вычислена с учетом взаимозависимости каждых трех последовательных вдоль по цепи торсионных углов; углы изменяли непрерывно в полном диапазоне от 0 до 360 град. При генерировании конформаций использована существенная выборка по этой энергии. Строение всех цепей воспроизведено строго, в том числе учтены

атомы водорода (использовано полноатомное приближение).

Моделирование бислоев ФХ проведено методом МД; каждая молекула ФХ содержала в положении *sn-1* цепь 16:0 или 18:0, а в положении *sn-2* – одну из перечисленных выше ненасыщенных цепей. Для представления строения всех молекул - липидов и воды также использовано полноатомное приближение.

Для всех цепей и всех бислоев (во всех вариантах МК и МД моделирования) использованы строго одни и те же параметры строения цепей, параметры атомных потенциальных функций для расчета энергии, одинаковая температура ( $T=303$  К). Единственное отличие в строении состояло в том, что в молекулах ФХ углеводородная цепь на одном из концов (связанном с глицериновым основанием) имеет группу  $\text{CO=O}$ , а при МК-моделировании свободных цепей в невозмущенном состоянии эта концевая группа была заменена группой  $\text{CH}_3$ .

По итогам проведенного компьютерного моделирования были вычислены равновесные характеристики, относящиеся к каждой углеводородной цепи; проведено сравнение средних расстояний  $\langle h \rangle$  между концевыми атомами углерода. Оказалось, что величина  $\langle h \rangle$  цепи в бислое превышает таковую для цепи в свободном невозмущенном состоянии; результат был ожидаем, т.к. один из концов цепи связан с головной группой липида химически, он "поджат" цепями соседних молекул и потому более вытянут. Однако, несмотря на то, что невозмущенное ( $\Theta$ ) состояние цепи было не идентично ее состоянию в жидкокристаллических бислоях (*bil*), относительная разница в величинах  $\langle h \rangle$  в двух состояниях

$$[(\langle h \rangle_{\text{bil}} - \langle h \rangle_{\Theta}) / \langle h \rangle_{\text{bil}}] \cdot 100\%$$

оказалась сравнительно небольшой. Эта величина была равна примерно 9–10% для цепей 16:0 и 18:0; ~11–18% для ненасыщенных цепей с 18 атомами углерода, и ~23% для цепи 22:6 $\omega$ 3*cis*. Ее можно считать количественной оценкой степени влияния на величину  $\langle h \rangle$  дополнительных взаимодействий: дальних взаимодействий в цепи, взаимодействий с атомами соседних цепей и с атомами головных групп липидов в бислое по сравнению с влиянием только ближних взаимодействий (полностью определяющих состояние невозмущенной цепи). Итак, можно отметить, что состояние цепей фосфолипидов (ФХ) в изученных бислоях в целом весьма существенно, по избранному критерию  $\langle h \rangle$  - на ~77–91%, определяется ближними взаимодействиями в этих цепях.

Моделирование углеводородных цепей методом МК в невозмущенном состоянии менее трудоемко, чем липидных бислоев методом МД, и целесообразно получить методом МК данные не только для 10 упомянутых, но и других цепей. К настоящему времени на основе МК-моделирования нами вычислены свойства уже нескольких десятков ненасыщенных углеводородных цепей разного строения. Для них выявлены соотношения между строением и свойствами. Аналогичные соотношения "структура – свойства" для цепей в молекулах липидов в мембранах в литературе отсутствуют, и до тех пор, пока они там не установлены, можно вместо них (в первом приближении, качественно) использовать соотношения, выявленные для свободных невозмущенных цепей; основания тому дают приведенные выше оценки. Эти соотношения можно использовать для анализа экспериментальных данных, для интерпретации ряда процессов, происходящих в биомембранах, - например, при изменениях жирнокислотного состава липидов мембран, вызванных изменениями внешних условий.

Работа выполнена при поддержке программы Президента РФ "Ведущие научные школы" (НШ-1410.2014.4), средств федерального бюджета (гос. задание № 0221-2014-003), и гранта Vetenskapsrådet (621-2007-5256).

### Литература

1. 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.