

УДК 541.64:539.199

## ОРИЕНТАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СВЯЗЕЙ МОЛЕКУЛ ЛИПИДОВ В БИСЛОЯХ: МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

А. Л. Рабинович<sup>1</sup>, А. П. Любарцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Институт биологии Карельского научного центра РАН*

<sup>2</sup> *Факультет материалов и химии окружающей среды  
Стокгольмского университета*

Методом молекулярной динамики проведено моделирование гомогенных гидратированных бислоев, образованных липидными молекулами фосфатидилхолинов разного строения. Изучены ориентационные свойства связей. Рассчитаны профили параметров порядка связей относительно нормали к поверхности бислоев и соответствующие плотности вероятности распределения по ориентациям связей. Показано, что изучение степени анизотропии кривых распределения по ориентациям связей дает возможность выделить в мембране, образованной молекулами липидов с ненасыщенными цепями, протяженные участки с различными типами угловых флуктуаций связей.

**Ключевые слова:** метод молекулярной динамики, молекулы липидов, гидратированные бислои.

### **A. L. Rabinovich, A. P. Lyubartsev. BOND ORIENTATION PROPERTIES OF LIPID MOLECULES IN BILAYERS: MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS**

Molecular dynamics simulations of homogeneous hydrated phosphatidylcholine bilayers of different structures were carried out. Bond orientation properties were studied. Profiles of bond order parameters with respect to the bilayer normal and corresponding probability density distributions of bond orientations were calculated. We demonstrate that the study of the anisotropy degree of probability density distributions of bond orientations allows to distinguish extended regions with different types of angular fluctuations of bonds in a membrane formed by lipid molecules with unsaturated chains.

**Key words:** Molecular Dynamics simulation, lipid molecules, hydrated bilayers.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Исследования различных самоорганизующихся систем в последние годы становятся все более актуальными. Интерес к ним обу-

словлен не только стремлением расширить и углубить знания о фундаментальных законах природы, но и использовать принцип самоорганизации, как таковой: последний положен в основу современных подходов в нанотехнологиях. Значительный прогресс отмечен

в теоретических методах исследования подобных систем, – в частности, в компьютерном моделировании [1]. Важнейшим направлением работ является изучение биологических мембран, липидных бислоев и их отдельных компонентов [2]. Для понимания молекулярных основ функционирования биомембран требуется знание особенностей структуры, организации и взаимодействия множества молекул, например, липидов, белков, углеводов. Среди молекул природных липидов значительную долю составляют ненасыщенные молекулы, т. е. молекулы, углеводородные цепи которых содержат двойные связи *cis*.

В настоящей работе методом молекулярной динамики (МД) при температуре  $T = 303$  К проведено моделирование совокупности гомогенных бислоевых систем, образованных липидными молекулами фосфатидилхолинов, ФХ. Одна из двух углеводородных цепей молекул липидов была насыщенной (в положении  $sn-1$ ), 16:0 или 18:0, вторая – ненасыщенной (в положении  $sn-2$ ), 18:1(n-9)*cis*, 18:2(n-6)*cis*, 18:3(n-3)*cis*, 18:4(n-3)*cis*, 18:5(n-3)*cis*, 20:4(n-6)*cis*, 20:5(n-3)*cis* или 22:6(n-3)*cis*. В этих обозначениях число перед двоеточием означает количество атомов углерода в цепи, число после двоеточия – количество двойных связей, число в скобках – местоположение первой двойной связи, начиная от атома углерода концевой группы  $CH_3$  (на это указывает буква  $n$  в скобках), *cis* – конфигурация всех двойных связей; во всех цепях они являются метилен-прерывающимися, т. е. между каждой парой расположена одна метиленовая группа.

Таким образом, липиды в бислоях различались количеством двойных связей в  $sn-2$  цепи, длиной цепей  $sn-1$  и  $sn-2$ . Рассмотрены все 16 возможных комбинаций цепей в липидных молекулах:

16:0/18:1(n-9)*cis* ФХ, 16:0/18:2(n-6)*cis* ФХ,  
 16:0/18:3(n-3)*cis* ФХ, 16:0/18:4(n-3)*cis* ФХ,  
 16:0/18:5(n-3)*cis* ФХ, 16:0/20:4(n-6)*cis* ФХ,  
 16:0/20:5(n-3)*cis* ФХ, 16:0/22:6(n-3)*cis* ФХ,  
 18:0/18:1(n-9)*cis* ФХ, 18:0/18:2(n-6)*cis* ФХ,  
 18:0/18:3(n-3)*cis* ФХ, 18:0/18:4(n-3)*cis* ФХ,  
 18:0/18:5(n-3)*cis* ФХ, 18:0/20:4(n-6)*cis* ФХ,  
 18:0/20:5(n-3)*cis* ФХ, 18:0/22:6(n-3)*cis* ФХ.

Избранная для моделирования температура ( $T = 303$  К), согласно имеющимся экспериментальным данным [3], отвечает жидкокристаллическому состоянию бислоев. Данные, полученные для такой совокупности, поз-

воляют изучить характер изменения свойств молекул при постепенном изменении их строения.

В настоящей работе изучены характеристики упорядочения связей  $C-C$  и  $C-H$  в обеих углеводородных цепях молекул липидов, рассчитаны профили параметров порядка связей относительно нормали к поверхности бислоев и соответствующие плотности вероятности распределения по ориентациям связей.

Показано, что в отличие от параметра порядка, кривая распределения, изображающая плотность распределения по ориентациям связи, позволяет описать физическую картину упорядочения данной связи. Физическая картина упорядочения связей всей цепи в липидной молекуле описывается совокупностью кривых распределения по ориентациям векторов-связей этой цепи. Оказалось, что изучение степени анизотропии кривых распределения по ориентациям связей дает возможность выделить в мембране, образованной молекулами липидов с ненасыщенными цепями, протяженные участки с различными типами угловых флуктуаций связей.

## МОДЕЛЬ И МЕТОД РАСЧЕТА

Для каждого из бислоев ФХ была задана расчетная ячейка в виде прямоугольного параллелепипеда с периодическими по  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  граничными условиями. Ячейка содержала 128 молекул ФХ (по 64 на монослой) и 3840 молекул воды (по 30 на молекулу ФХ). Исходными конфигурациями для бислоев ФХ являлись кристаллоподобные структуры. Все атомы системы заданы строго в соответствии с реальным химическим строением молекул, в том числе атомы водорода, и рассматривались как взаимодействующие материальные частицы. Длина МД-траекторий каждого из бислоев составляла 100 нс. Начальные 20 нс считали релаксационными участками, расчет средних характеристик осуществляли по траекториям 80 нс. Запись конфигураций осуществляли с интервалом 1 пс, количество точек усреднения для каждого бислоя было равно 80000.

При расчете энергии в МД-ячейке учтены энергия валентных связей и валентных углов, торсионная энергия, энергия неплоских отклонений атомов, примыкающих к двойным связям  $C=C$  и  $C=O$ , энергия Юри-Брэдди, энергия невалентных взаимодействий, электростатическая энергия в рамках метода суммирования по Эвальду. Вид потенциальных функций и параметризация отвечали силовому полю CHARMM27, в кото-

рое были введены поправки согласно [4]. МД-моделирование осуществлено на основе пакета программ MdynaMix v.5.2 с использованием техники параллельных вычислений на многопроцессорных системах. В настоящей работе приведены результаты только для бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Параметры порядка

Параметр порядка  $S$  связи ( $C-C$  или  $C-H$ ) – это характеристика, традиционно изучаемая для молекул и/или их фрагментов в различных жидкокристаллических системах. Параметр порядка вычисляется по формуле  $S = (1/2) \cdot (3 \cdot \langle \cos^2 \beta \rangle - 1)$ . Здесь скобки  $\langle, \rangle$  означают усреднение по связям ( $C-C$  или  $C-H$ ) с данным номером во всех молекулах ФХ расчетной МД ячейки и по всем конфигурациям МД траектории,  $\beta$  – угол между вектором данной связи и нормалью (осью  $Z$ ). Очевидно, что максимальное значение параметра порядка  $S_{max} = 1$ , минимальное  $S_{min} = -1/2$ .

На рис. 1, 2 представлены совокупности (профили) параметра порядка  $S_{CC}$  и  $-S_{CH}$  для цепей 18:0 и 22:6(n-3)cis бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Номера атомов углерода в каждой цепи отсчитаны от атома  $C$  группы  $C=O$  (атом  $C$  №1) последовательно вдоль по цепи до концевой группы  $CH_3$ , а номера  $C-H$ -связей отвечают номерам соответствующих атомов  $C$ . Связи  $C-C$  пронумерованы вдоль по цепи, № 1 отвечает  $C-C$  связи между атомом  $C$  группы  $C=O$  и атомом  $C$  группы  $CH_2$ .

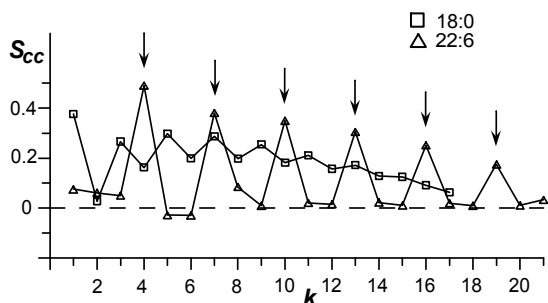


Рис. 1. Профили параметров порядка  $S_{CC}$  цепей в гидратированном бислое 18:0/22:6 ФХ относительно нормали к поверхности бислоя. Связь  $k = 1$  – это связь  $C-C$  между атомами углерода группы  $C=O$  и  $CH_2$  углеводородной цепи. Стрелки – положения двойных связей cis

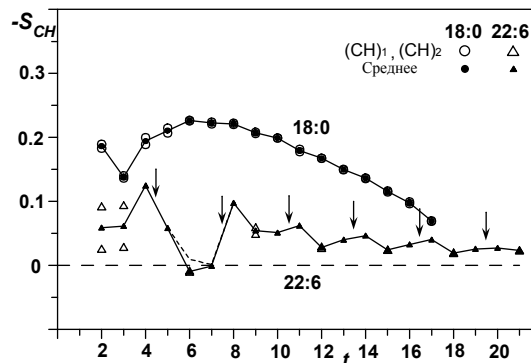


Рис. 2. Профили параметров порядка  $-S_{CH}$  цепей в гидратированном бислое 18:0/22:6 ФХ относительно нормали к поверхности бислоя. Номер  $t = 1$  отвечает атому углерода в группе  $C=O$ . Стрелки указывают местоположения двойных связей cis

На основании данных рис. 1 можно сделать вывод о том, что основной эффект, который вызывает замена в насыщенной углеводородной цепи нескольких простых связей  $C-C$  на метиленпрерывающиеся двойные  $C=C$  связи cis, состоит в резком уменьшении значений параметров порядка тех простых связей  $C-C$ , которые являются непосредственными соседями двойных, и в возрастании величины параметров порядка двойных связей по сравнению с таковыми для связей соответствующей насыщенной цепи. Профили параметров порядка  $S_{CC}$  связей  $C-C$  полиненасыщенной цепи имеют характерный «пилообразный» вид, в отличие от «зигзагообразных» профилей параметров порядка  $S_{CC}$  насыщенной цепи. Значения  $S_{CC}$  максимумов этого пилообразного профиля, т. е. значения  $S_{CC}$  всех двойных связей, монотонно уменьшаются по мере перемещения по связям  $C-C$  цепи от группы  $C=O$  к свободному концу цепи (к середине бислоя). Эти результаты расчетов параметров  $S_{CC}$ , полученные по данным полноатомного компьютерного моделирования, представляют значительный интерес, поскольку экспериментальными методами величины  $S_{CC}$  измерить не удастся. Хотя значения  $S_{CC}$  можно вычислить из экспериментально измеренных значений величин  $|S_{CH}|$  связей  $C-H$  (точнее,  $|S_{CD}|$  дейтерированных цепей), но, как правило, для этого приходится допустить, что взаимные направления связей  $C-H$  и  $C-C$  образуют между собой определенные фиксированные углы, что является лишь приближением.

Согласно данным рис. 2, замена нескольких простых связей  $C-C$  в насыщенной цепи на cis двойные связи  $C=C$  приводит также к уменьшению абсолютных значений парамет-

ров  $|S_{CH}|$  связей  $C - H$  на всем участке, содержащем двойные связи, т. е. к возникновению «провалов» на профиле  $-S_{CH}$  во фрагментах  $HC = CH$ . Провалы появляются из-за того, что параметры  $S_{CH}$  двух связей  $C - H$  во фрагментах  $HC = CH$  неодинаковы.

Как оказалось, выводы, аналогичные вышесприведенным, следуют из анализа профилей параметра порядка  $S_{CC}$  и  $-S_{CH}$  насыщенных и ненасыщенных цепей и во всех остальных бислоях, исследованных в настоящей работе.

Несмотря на то, что параметры порядка  $S$  традиционно вычисляют в подавляющем большинстве работ по исследованию липидных мембран, эти характеристики, как можно видеть по рис. 1 и 2, не дают, к сожалению, полной информации об упорядочении связей, поскольку являются характеристиками интегральными. Другими словами, по величине  $S$  в общем случае (т. е. если  $S \neq 1$ ,  $S \neq -1/2$ ) невозможно установить физическую картину упорядочения данной связи ( $C - C$  или  $C - H$ ), – нельзя получить информацию о том, какова вероятность образования разных углов между связью и нормалью  $Z$  к поверхности бислоя, существует ли преимущественная ориентация связи относительно  $Z$ ; по данным рис. 1, 2 можно лишь выдвигать некоторые предположения.

### Плотности распределения по ориентациям

Усреднение параметра порядка связи и других характеристик, связанных с ориентациями данной связи во всех молекулах липидов данного монослоя, производится по ее углам  $\beta$ , образуемым с осью  $Z$ ,  $0 \leq \beta \leq \pi$ , и по углам  $\varphi$  поворота в плоскости, перпендикулярной оси  $Z$ ,  $0 \leq \varphi \leq 2\pi$ , поскольку молекулы липидов совершают вокруг этого направления флуктуации (поворотные колебания) и/или вращения. Физическая картина упорядочения вектора любой связи наиболее полно описывается плотностью вероятности его ориентаций (кривой распределения), а физическая картина упорядочения связей всей цепи, – совокупностью кривых распределения по ориентациям векторов-связей этой цепи.

Для корректного расчета кривых распределения по ориентациям следует задать направление нормали  $Z$ , которое считается положительным, и соответствующие направления векторов-связей. Положительным направлением  $Z$  для каждого монослоя принято направление от его поверхности (от границы

вода – головные группы молекул липидов) внутрь бислоя. Направления векторов связей  $C - H$ : от атома  $C$  к атому  $H$ ; векторов связей  $C - C$ : от атома  $C$  № 1 (группы  $C = O$ ) к атому  $C$  № 2 (группы  $CH_2$ ) и далее вдоль по цепи.

Плотность распределения  $\rho(\beta)$  вектора связи по ориентации относительно  $Z$ , – это плотность вероятности обнаружить конец вектора в окрестности  $d\beta$  вокруг угла  $\beta$  при любых  $\varphi$ . Поэтому  $\rho(\beta) \cdot d\beta$  – вероятность реализации области  $d\beta$  – это отношение количества тех случаев, когда вектор ориентирован под углами в интервале от  $\beta$  до  $\beta + d\beta$ , к общему количеству возможных ориентаций.

Предположим, что ориентации данного вектора в пространстве распределены равномерно (изотропно), т. е. в любой участок шара единичной площади конец вектора попадает одинаковое количество раз; плотность такого распределения обозначим  $\rho_{iso}(\beta)$ . Тогда вероятность  $\rho_{iso}(\beta) \cdot d\beta$  равна отношению площади шарового пояса при угле  $\beta$  шириной  $d\beta$  к площади шара. Элемент площади в сферических координатах есть  $\sin\beta \cdot d\beta \cdot d\varphi$ , и

$$\begin{aligned} \rho_{iso}(\beta) \cdot d\beta &= \frac{\sin\beta \cdot d\beta \cdot \int_0^{2\pi} d\varphi}{\int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} \sin\beta \cdot d\beta \cdot \int_0^{\pi} d\varphi} \\ &= (1/2) \cdot \sin\beta \cdot d\beta \end{aligned} \quad (1)$$

Итак, если ориентации вектора распределены изотропно, то  $\rho_{iso}(\beta)/\sin\beta = Const.$

Поскольку среднее значение  $\langle A \rangle$  любой величины  $A(\beta)$  есть  $\langle A \rangle = \int_0^{\pi} A(\beta) \cdot \rho(\beta) \cdot d\beta$ , то для параметра порядка связи имеем

$$\langle S \rangle = (1/2) \cdot \int_0^{\pi} (3 \cdot \cos^2\beta - 1) \cdot \rho(\beta) \cdot d\beta.$$

Отметим, что для любого  $a$  в диапазоне  $-1/2 < a < 1$  среднее значение параметра порядка  $\langle S \rangle = a$  может быть получено при разных плотностях распределения вектора  $\rho(\beta)$ . В частности, это справедливо и для  $a = 0$ . Например, если распределение вектора связи по ориентациям в пространстве изотропно, т. е. полностью разупорядочено, то параметр порядка вектора оказывается равным нулю:

$$\langle S \rangle = (1/4) \cdot \int_0^{\pi} (3 \cdot \cos^2\beta - 1) \cdot \sin\beta \cdot d\beta = 0.$$

Если, наоборот, вектор связи строго упорядочен, но вдоль такого направления  $\beta_0$  («магический» угол), что  $(1/2) \cdot (3 \cdot \cos^2\beta_0 - 1) = 0$ , то и в этом случае параметр порядка  $\langle S \rangle = 0$ .

Это направление отвечает углу  $\beta_0 = 54,75^\circ$  или  $180^\circ - 54,75^\circ = 125,25^\circ$ .

Но если для данного вектора  $\langle S \rangle = 0$ , это не означает, что либо распределение по его ориентациям изотропно, либо он ориентирован под магическим углом к оси: возможны и другие распределения. Кривая  $\rho(\beta)$  и величина  $\langle S \rangle$  связаны взаимно-однозначно только в двух случаях: если  $\langle S \rangle = -1/2$ , то вектор

$$\rho(\beta) \cdot d\beta = \frac{\sin\beta \cdot d\beta \cdot \int_0^{2\pi} \exp[-U(\beta, \varphi)/k_B T] d\varphi}{\int_0^\pi \int_0^{2\pi} \exp[-U(\beta, \varphi)/k_B T] \cdot \sin\beta \cdot d\beta \cdot d\varphi}. \quad (2)$$

Здесь  $T$  – температура,  $k_B$  – постоянная Больцмана.

В настоящей работе энергию молекулярной системы вычисляли на каждом шаге в процессе МД-моделирования. Усреднение всех искоемых величин проводили по 80000 записанных конфигураций. Для каждого вектора-связи липидной молекулы во всех бислоях было изучено отношение  $\rho(\beta)/\sin\beta$ , т. е. мера отклонения плотности распределения  $\rho(\beta)$  по ориентациям вектора от таковой в том случае, если бы распределение было изотропным. При моделировании бислоев методом МД вычисление  $\rho(\beta)$  производили численно. Иными словами, вычисляли гистограмму: функцию, приближающую плотность вероятности распределения по ориентациям, на основе некоторой выборки из него.

Для этого диапазон  $0 \leq \beta \leq \pi$  изменения угла  $\beta$  каждой связи был разделен на 60 равных интервалов  $i$ . Проводили расчет величин  $n_i/n_{total}$  ( $i = 1, 2, \dots, 60$ ), где  $n_i$  – количество попаданий угла  $\beta$  в интервал  $i$  (для данной связи в 128 молекулах расчетной ячейки, в 80000 записей МД-траектории);  $n_{total}$  – общее количество значений угла  $\beta$ , по которым проводится усреднение ( $128 \cdot 80000 = 10240000$ ). В итоге вычисляли совокупности  $(n_i/n_{total})/\sin\beta_i$ , образующие гистограммы искоемых плотностей вероятности распределения по ориентациям  $\rho(\beta)/\sin\beta$ .

На рис. 3 и 4 представлены рассчитанные гистограммы  $\rho_{CC}(\beta_{CC})/\sin\beta_{CC}$  для связей  $C - C$ , а на рис. 5 и 6 – гистограммы  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  для связей  $C - H$ , соответственно, цепей 18:0 и 22:6(n-3)cis бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Проведено масштабиро-

строго перпендикулярен оси  $Z$ , а если  $\langle S \rangle = 1$ , то вектор строго параллелен оси  $Z$ , и наоборот.

Пусть распределение данного вектора по ориентации в пространстве не является изотропным, а энергия  $U(\beta, \varphi)$  определяет для данного вектора вероятность реализации области углов  $d\beta$  вокруг угла  $\beta$  и  $d\varphi$  вокруг угла  $\varphi$ . Тогда в каноническом ансамбле

вание итоговых гистограмм умножением на коэффициент 100 для всех связей и всех бислоев.

### Степень анизотропии

Совокупности рассчитанных гистограмм (рис. 3–6) показывают, что упорядочение векторов-связей в бислоях имеет свои особенности для связей разного типа ( $C - C$ ,  $C - H$ ,  $C = C$ ), оно зависит также от местоположения данной связи в цепи. Иными словами, гистограммы различаются по форме. Это могут быть кривые с максимумом, имеющие только нисходящую ветвь; кривые с участками плато разной протяженности; кривые с восходящей и нисходящей ветвями, – как несимметричные, так и близкие к симметричным относительно угла, отвечающего положению максимума гистограммы. Такая «вариабельность» затрудняет анализ физического смысла упорядочения векторов разного типа. В настоящей работе предложен единый критерий для их сравнения, несмотря на имеющуюся разницу между ними. Все детали формы разных кривых учесть сложно, но физический смысл критерия состоит в оценке степени анизотропии ориентационного упорядочения вектора-связи. На языке кривых  $\rho(\beta)/\sin\beta$  – это оценка относительной разницы между максимальным и минимальным значениями плотностей вероятности ориентаций в полном диапазоне изменения угла  $\beta$  от 0 до  $180^\circ$ . Дальнейший анализ всех кривых распределения  $\rho(\beta)/\sin\beta$  проведен именно по степени их анизотропии. Итак, коэффициентом анизотропии  $D_A$  данной связи будем называть величину:

$$D_A = \frac{[\rho(\beta)/\sin\beta]_{max} - [\rho(\beta)/\sin\beta]_{min}}{[\rho(\beta)/\sin\beta]_m}. \quad (3)$$

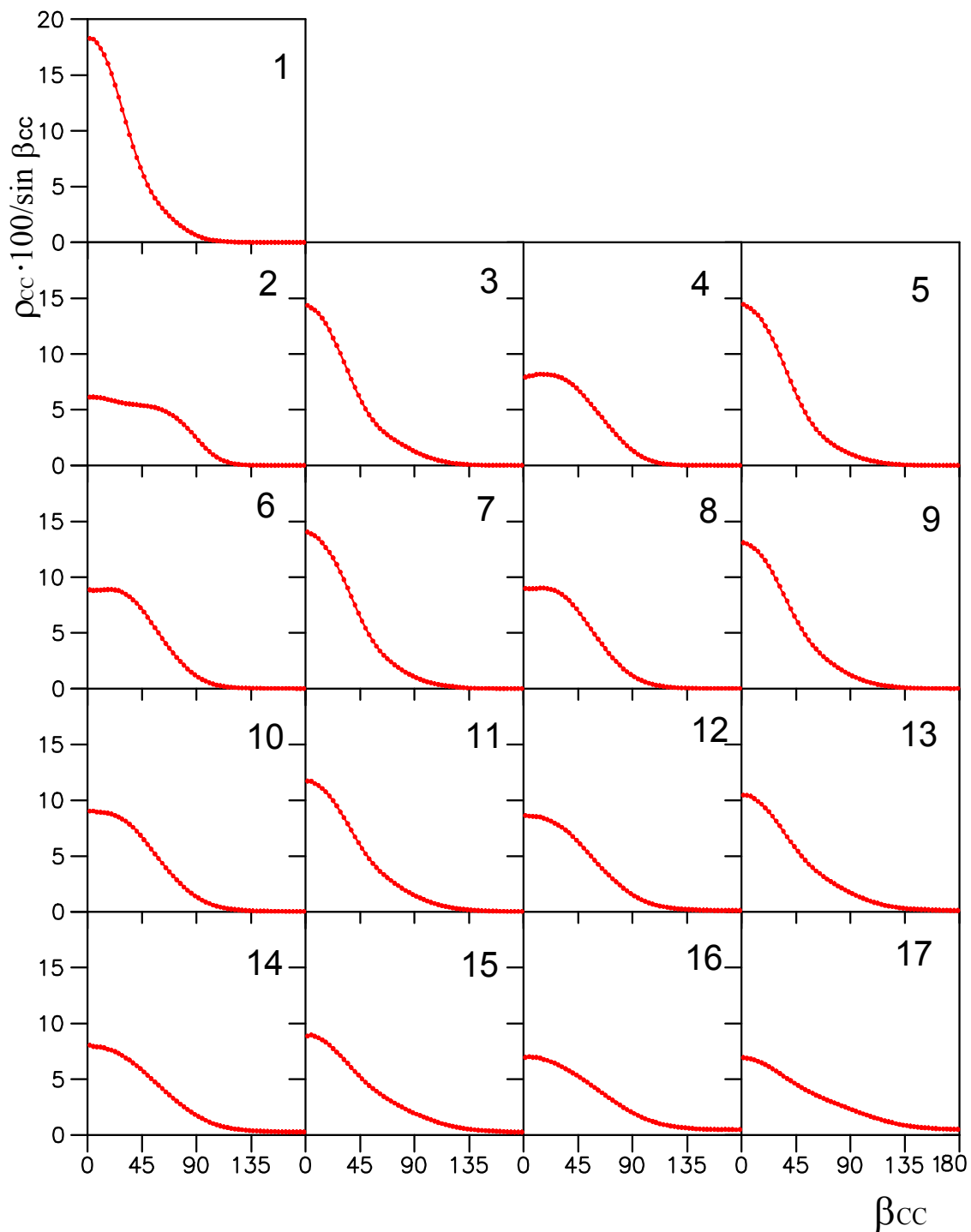


Рис. 3. Гистограммы плотностей вероятности распределения  $\rho_{CC}(\beta_{CC})/\sin\beta_{CC}$  по углам  $\beta_{CC}$ , образуемым векторами связей C – C цепи 18:0 с нормалью к поверхности гидратированного бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Цифры 1, 2, 3, ..., 17 означают номера связей C – C (номера отвечают рис. 1)

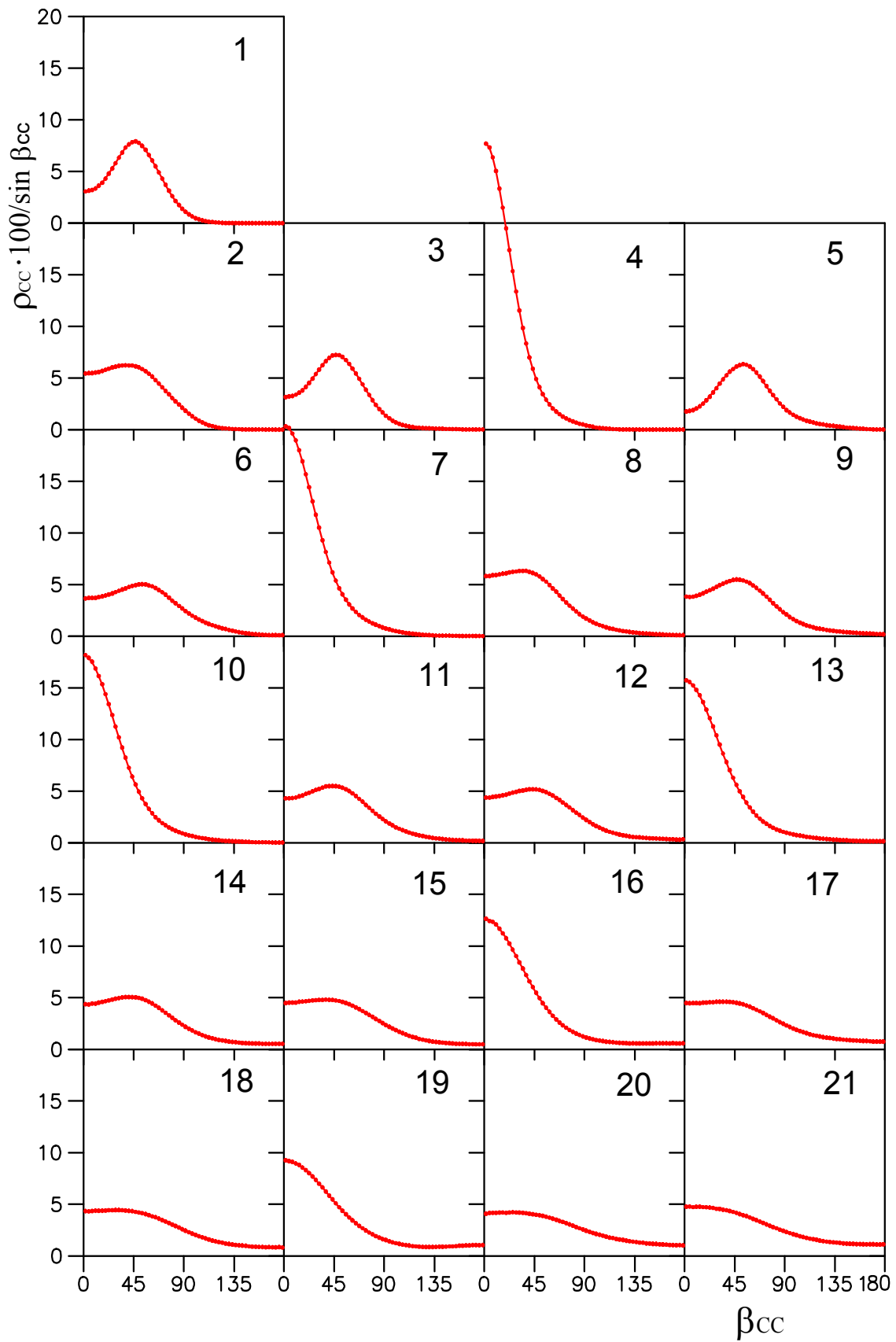


Рис. 4. Гистограммы плотностей вероятности распределения  $\rho_{CC}(\beta_{CC})/\sin\beta_{CC}$  по углам  $\beta_{CC}$ , образуемым векторами связей  $C - C$  цепи 22:6(n-3)cis с нормалью к поверхности гидратированного бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Цифры 1, 2, 3, ..., 21 означают номера связей  $C - C$  (номера отвечают рис. 1)

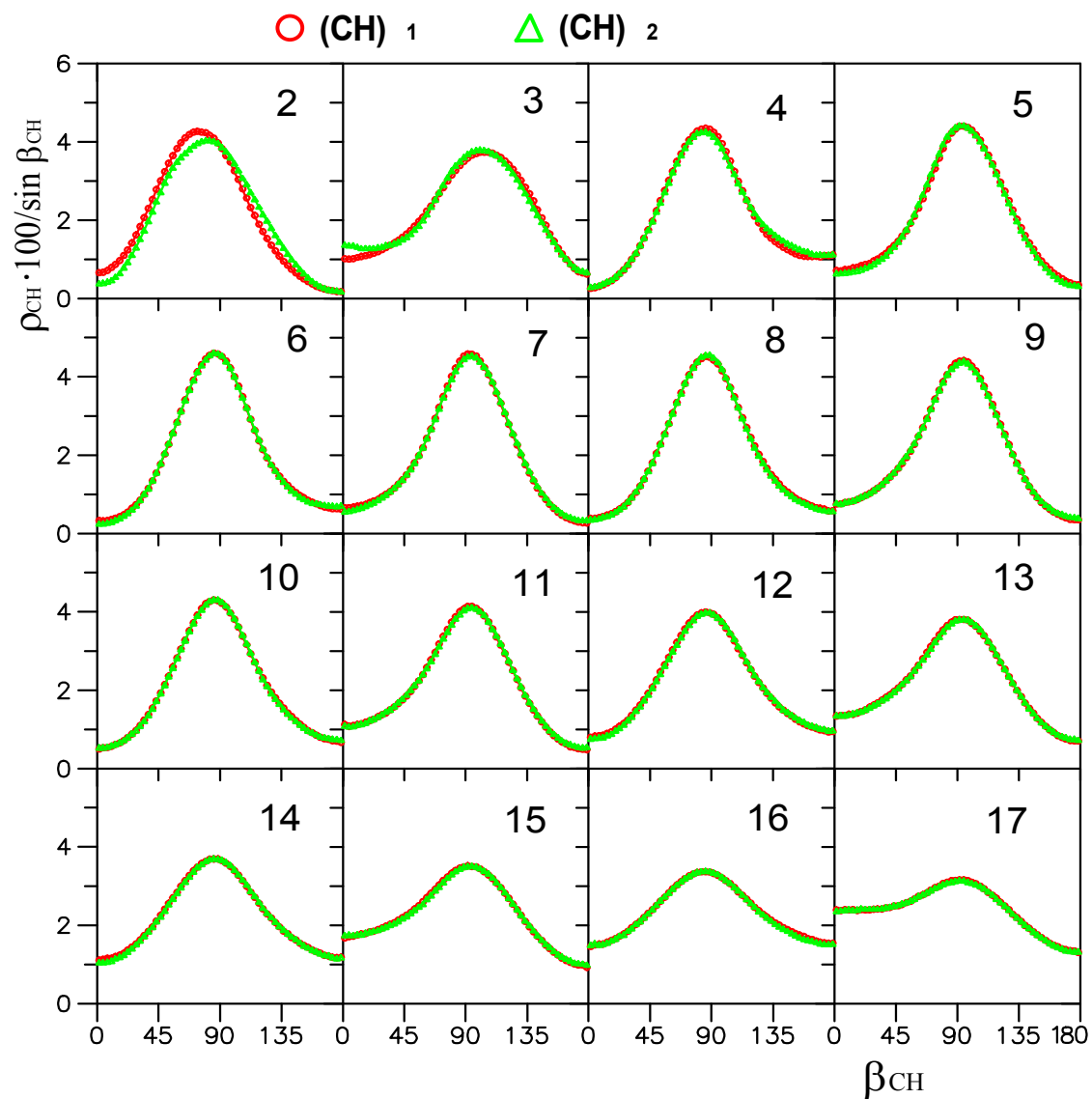


Рис. 5. Гистограммы плотностей вероятности распределения  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  по углам  $\beta_{CH}$ , образуемым векторами связей  $C-H$  цепи 18:0 с нормалью к поверхности гидратированного бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Цифры 2, 3, ..., 17 означают номера атомов  $C$  (номера отвечают рис. 2). Гистограммы представлены отдельно для каждой из двух связей  $C-H$  групп  $CH_2$



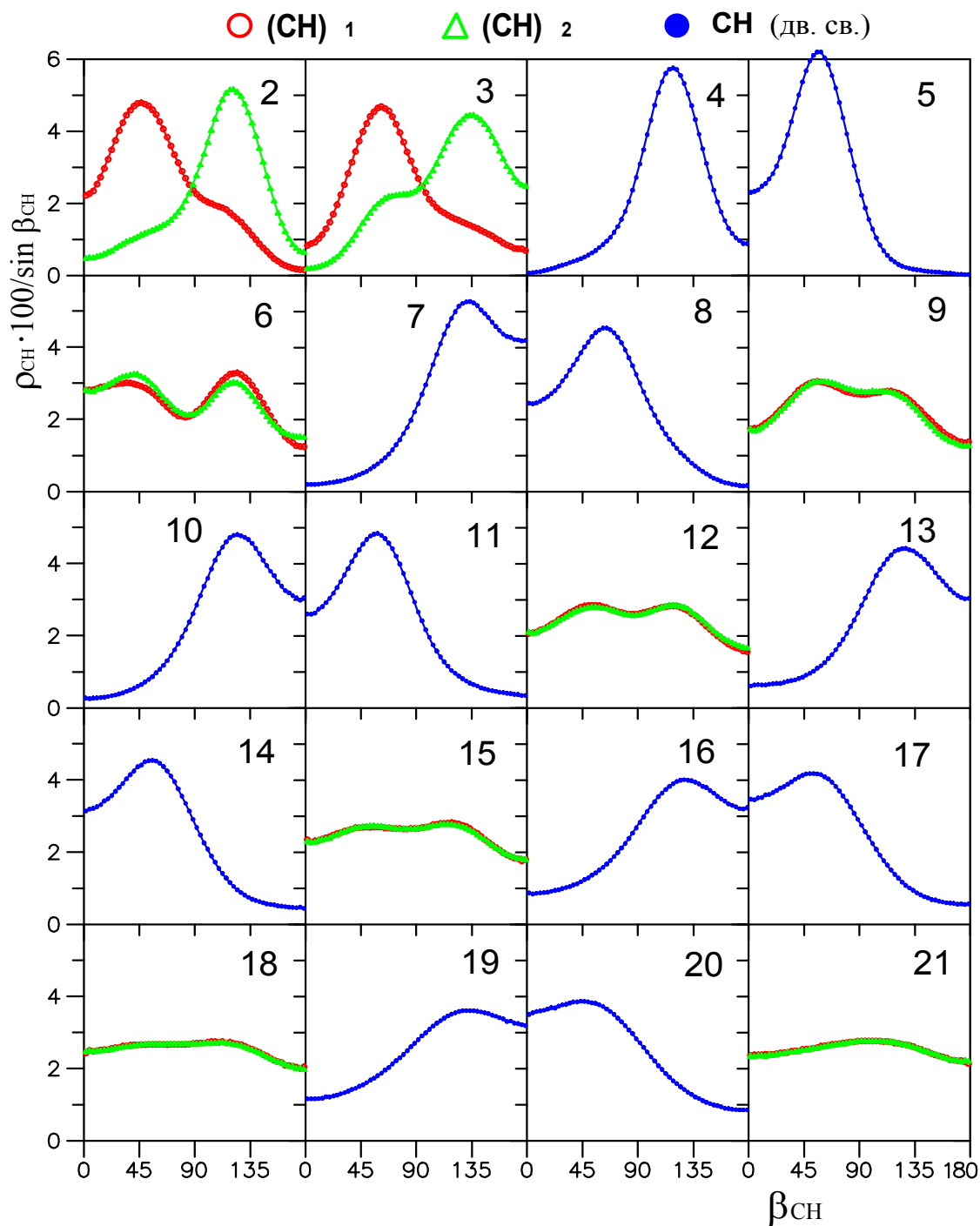


Рис. 6. Гистограммы плотностей вероятности распределения  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  по углам  $\beta_{CH}$ , образуемым векторами связей  $C - H$  цепи 22:6(n-3)cis с нормалью к поверхности гидратированного бислоя 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Цифры 2, 3, ..., 21 означают номера атомов  $C$  (номера отвечают рис. 2). Для групп  $CH_2$  гистограммы представлены отдельно для каждой из двух связей  $C - H$

Здесь  $[\rho(\beta)/\sin\beta]_{max}$  – максимальное значение кривой  $\rho(\beta)/\sin\beta$  данной связи, достигнутое в диапазоне  $0 \leq \beta \leq \pi$ ;  $[\rho(\beta)/\sin\beta]_{min}$  – минимальное значение кривой  $\rho(\beta)/\sin\beta$  в том же диапазоне;  $[\rho(\beta)/\sin\beta]_m$  – наибольшее значение из величин  $[\rho(\beta)/\sin\beta]_{max}$  всех связей данного типа (например, только связей  $C-H$  или только  $C-C$ ), достигнутое в обеих цепях молекул липидов бислоя.

Очевидно, что  $0 \leq D_A \leq 1$ . Если  $D_A = 0$ , то распределение по ориентациям связи является изотропным (обозначим его символом  $I$ ). Далее, назовем распределение по ориентациям связи квази-изотропным ( $qI$ ), если  $0 < D_A \leq 0,25$ ; квази-анизотропным ( $qA$ ), если  $0,25 < D_A \leq 0,368$ ; анизотропным ( $A$ ), если  $0,368 < D_A \leq 1$ . Число 0,368, фигурирующее в приведенных соотношениях, – это приближенное значение числа  $1/e$ . Итак, кривую предлагается считать отвечающей группе квази-анизотропных распределений, если величина коэффициента  $D_A$  в  $e$  раз меньше максимальной возможной величины ( $D_A = 1$ ) в системе векторов данного типа. В тех же случаях, когда она составляет одну четверть ( $D_A = 0,25$ ) и менее, кривую предлагается считать отвечающей группе квази-изотропных распределений. Для анизотропных и квази-анизотропных распределений, т. е. в тех случаях, когда есть явные области предпочтительной ориентации, помимо букв ( $A$  или  $qA$ ), в виде индекса будем указывать значение угла в градусах, отвечающего максимальному значению кривой (например,  $A_{93}$ ).

Предложенный в настоящей работе подход позволяет проанализировать форму всех кривых, – плотностей распределения по ориентациям, пользуясь их оценкой по степени анизотропии упорядочения векторов-связей. Соотнесение этих данных со значениями параметров порядка  $S$  соответствующих связей выявляет принципиальные преимущества перехода от параметров порядка связей к плотностям распределения по их ориентациям. А именно, классификация кривых распределения по ориентациям векторов-связей позволяет представить результаты изучения упорядочения связей в липидных молекулах бислоев не в виде чисел  $S$ , а в терминах физических картин, в которых фигурируют основные особенности упорядочения этих связей; эти особенности не проявляются при использовании параметров  $S$ .

Например, на профиле  $S_{CC}$  насыщенной цепи 18:0 параметр порядка  $S_{CC}$  связи № 1 имеет большое значение (см. рис. 1). Рис. 3 свидетельствует о том, что причиной являет-

ся высокая степень упорядочения связи № 1 вдоль нормали к поверхности бислоя, т. е. аксиальное упорядочение (см. рис. 3). Действительно, расчет  $D_A$  показал, что степень анизотропии этой связи  $A_0$ . Параметр порядка  $S_{CC}$  связи № 2 в этой цепи, напротив, очень мал (см. рис. 1). Как оказалось (см. рис. 3), кривая распределения № 2 имеет участок плато в диапазоне от 0 до  $70^\circ$ , что свидетельствует о том, что упорядочение связи в этой области близко к изотропному. Расчет  $D_A$  показал, что распределение относится к группе квази-изотропных  $qI$ . В полиненасыщенной цепи 22:6(n-3)cis двойные связи  $C=C$ , как показал расчет  $D_A$ , характеризуются степенью анизотропии  $A_0$  (кривые № 4, 7, 10, 13, 16 на рис. 4, т. е. кривые для двойных связей, свидетельствуют об аксиальном упорядочении); последняя двойная связь (кривая № 19) характеризуется степенью анизотропии  $qA_0$ . Двойные связи в этой цепи чередуются с двумя простыми связями  $C-C$ , а степень анизотропии последних, как оказалось, относится к типу  $qI$ . Это и является физической причиной того, что на профиле  $S_{CC}$  одно большое значение чередуется с двумя маленькими, в совокупности образующие «пилообразный» профиль параметра порядка  $S_{CC}$  (см. рис. 1). Важно подчеркнуть, что информация о причине наблюдающегося «пилообразного» профиля параметра порядка  $S_{CC}$  стала доступной только при анализе кривых рис. 4.

Можно привести и другие примеры недостаточной информативности параметров порядка для описания характера упорядочения связей в цепях липидов, хотя это утверждение и было приведено в начале статьи. Даже если параметры порядка  $S$  двух связей одинаковы, физическая картина упорядочения одной связи может сильно отличаться от другой (т. е. кривые  $\rho(\beta)/\sin\beta$  могут быть разными по форме). Так, параметры порядка  $-S_{CH}$  связей  $C-H$  для атомов углерода № 6 и № 7 цепи 22:6(n-3)cis почти совпадают друг с другом (см. рис. 2), но кривые  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  связей  $C-H$  углеродных атомов 6 и 7 резко различаются (см. рис. 6). А именно, кривые  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  для связей при 6-м атоме углерода свидетельствуют о том, что углы, образуемые обеими связями  $C-H$  данной  $CH_2$  группы с нормалью к поверхности бислоя, могут с соизмеримыми вероятностями принимать любые значения в диапазоне от 0 до  $180^\circ$ : кривые плотности распределения – это «волнообразные» функции (с двумя преимущественными областями углов). Степень анизотропии упорядочения, как показал

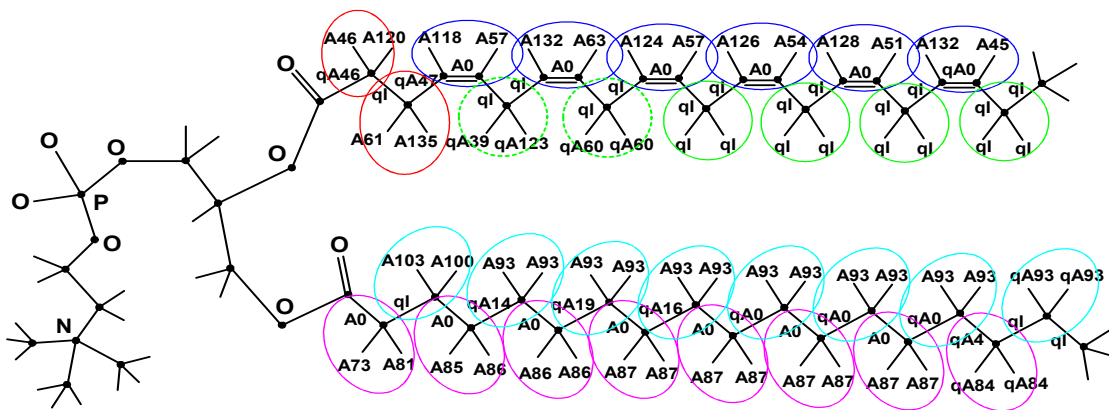


Рис. 7. Схема молекулы 18:0/22:6(n-3)cis ФХ. Символы у связей – это степени анизотропии кривых распределения по ориентациям данной связи. Линиями обведены группы связей, характеризующиеся одинаковыми или сходными степенями анизотропии

расчет коэффициента  $D_A$ , отвечает типу  $qA$ . Напротив, кривая  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  для связи  $C-H$  при 7-м атоме углерода свидетельствует о разрешенных ориентациях вектора связи  $C-H$  лишь под большими углами к нормали. Эта кривая, как показывает расчет  $D_A$ , соответствует иной степени анизотропии упорядочения,  $A_{132}$ .

Аналогично, параметр порядка  $-S_{CH}$  связей  $C-H$  в  $CH_2$ -группе атома углерода № 15 цепи 22:6(n-3)cis равен параметру порядка  $-S_{CH}$  одной из  $C-H$ -связей при атоме углерода № 2 (см. рис. 2). Однако кривые  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  для атомов 2 и 15 принципиально различны (см. рис. 6), и расчет  $D_A$  показал, что степени анизотропии отвечают, соответственно, группам  $A$  и  $qI$ .

Противоположный пример: даже если разница в значениях параметра порядка  $S$  двух связей велика, физическая картина упорядочения связей может оказаться одинаковой (т. е. кривые  $\rho(\beta)/\sin\beta$  – однотипными). Так, если судить по форме, то кривые  $\rho_{CH}(\beta_{CH})/\sin\beta_{CH}$  для связей  $C-H$  атомов углерода № 7 и № 10 цепи 22:6(n-3)cis почти одинаковы, рис. 6 (положения максимумов кривых отличаются на несколько градусов). И расчет  $D_A$  показывает, что обе кривые свидетельствуют об одной и той же степени анизотропии упорядочения связей:  $A$ . Однако разница в значениях параметров порядка  $-S_{CH}$  связей  $C-H$  для атомов № 7 и № 10 в масштабе шкалы параметров порядка цепи 22:6(n-3)cis очень велика (см. рис. 2).

Результаты анализа рассчитанных кривых (см. рис. 3–6) можно в итоге представить более компактно: в виде совокупностей символов, характеризующих степень анизотропии упоря-

дочения связей в каждой цепи. Хотя такой способ по информативности несколько уступает явному воспроизведению всех кривых, он в сжатой форме позволяет передать основные особенности упорядочения.

Так, расчеты коэффициента  $D_A$ , проведенные для всех связей  $C-C$ , показали, что анизотропия упорядочения связей  $C-C$  в цепи 22:6(n-3)cis может быть охарактеризована следующей последовательностью:

$$qA_{46} - qI - (qA_{47} - A_0 - qI) - (qI - A_0 - qI) - (qI - A_0 - qI) - (qI - A_0 - qI) - (qI - A_0 - qI) - (qI - A_0 - qI) - qI.$$

Скобки в этой последовательности проставлены для наглядности, – таким образом, чтобы они содержали символы для двойной связи и двух простых связей, которые примыкают к двойной с обеих сторон. Видно, что все двойные связи  $C=C$ , кроме последней в этой цепи, имеют анизотропное аксиальное упорядочение  $A_0$ ; последняя двойная связь – квази-анизотропное аксиальное упорядочение  $qA_0$ . Между первой двойной связью  $C=C$  и головной группой молекулы липида есть одна простая связь  $C-C$ , примыкающая к двойной, – она имеет квази-анизотропное упорядочение  $qA_{47}$ . Все остальные простые связи, являющиеся соседними с двойными связями, имеют только квази-изотропное упорядочение  $qI$ .

Расчеты коэффициента  $D_A$  для всех связей  $C-H$  также позволяют указать последовательность символов для описания степени анизотропии упорядочения связей. Для связей  $C-H$  цепи 22:6(n-3)cis последовательность выглядит следующим образом:

$$A_{46,120} - A_{61,135} - (A_{118} = A_{57} - qA_{39,123}) - (A_{132} = A_{63} - qA_{60,60}) - (A_{124} = A_{57} - qIqI) -$$

$$(A_{126} = A_{54} - qIqI) - (A_{128} = A_{51} - qIqI) - (A_{132} = A_{45} - qIqI).$$

Скобки проставлены так, чтобы они содержали символы для степеней анизотропии двух  $C - H$  связей при двойной связи и символы для двух  $C - H$ -связей последующей группы  $CH_2$ ; символами "—" обозначены местоположения двойных связей.

Сравнение двух этих последовательностей для одной и той же цепи позволяет выявить сходства и различия в степенях анизотропии упорядочения связей  $C - C$  и  $C - H$ , расположенных в непосредственной близости друг от друга в цепи; эта информация не могла быть выявлена при анализе лишь профилей параметра порядка. Для большей наглядности поместим совокупности степеней анизотропии ориентационного упорядочения всех связей в цепях, как  $C - C$ , так и  $C - H$ , на единой схеме, – например, на изображении структурной формулы молекулы ФХ. Для обеих цепей молекулы 18:0/22:6(n-3)cis ФХ это сделано на рис. 7. В результате оказалось, что существует сходство в характере ориентационного упорядочения связей  $C - C$  и  $C - H$ , входящих во фрагменты одинакового химического строения, несмотря на то, что расположение фрагментов в цепи различно. На рис. 7 обведены группы связей, ориентационное упорядочение которых относится к типу  $qI$  (при приближении к полярной головной группе липида к этому типу упорядочения «подмешивается» тип  $qA$ ); обведены также группы связей с типом ориентационного упорядочения  $A$ . Характер ориентационного упорядочения в указанных совокупностях групп различается. В итоге оказалось возможным выделить в каждой цепи определенного строения своеобразные «зоны» с разным харак-

тером ориентационного упорядочения. В цепи 22:6(n-3)cis связи вблизи групп  $CH_2$ , расположенных между двумя двойными связями, характеризуются квази-изотропным упорядочением  $qI$ , а связи во фрагментах с двойными связями – анизотропным  $A$ . На протяженном участке цепи сосуществуют две зоны: с анизотропным и квази-изотропным характером ориентационного упорядочения всех связей в зонах. Это свойство полиненасыщенных цепей должно играть определенную роль в биомембранах, – ее еще предстоит выявить в дальнейших исследованиях, хотя отдельные гипотезы о значении полиненасыщенных цепей ранее уже обсуждались [1].

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 10-03-00201a), программы Президента РФ – Ведущие научные школы (НШ-1642.2012.4) и Swedish Institute Visby programme 00675/2009.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Методы компьютерного моделирования для исследования полимеров и биополимеров* / Отв. ред. В. А. Иванов, А. Л. Рабинович, А. Р. Хохлов. М.: Книжный дом ЛИБРОКОМ, 2009. 696 с.
2. *Lyubartsev A. P., Rabinovich A. L. Recent Development in Computer Simulations of Lipid Bilayers // Soft Matter. 2011. Vol. 7. P. 25–39.*
3. *Koynova R., Caffrey M. Phases and phase transitions of the phosphatidylcholines // Biochim. Biophys. Acta. 1998. Vol. 1376. P. 91–145.*
4. *Högberg C.-J., Nikitin A. M., Lyubartsev A. P. Modification of the CHARMM Force Field for DMPC Lipid Bilayer // J. Comput. Chem. 2008. Vol. 29. P. 2359–2369.*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### **Рабинович Александр Львович**

главный научный сотрудник, д. ф.-м. н.  
Институт биологии Карельского научного центра РАН  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910  
эл. почта: rabinov@krc.karelia.ru  
тел.: (8142) 571879

### **Любарцев Александр Павлович**

профессор  
Институт физической химии, факультет материалов и химии окружающей среды, Стокгольмский университет ул. Сванте Аррениуса 16С, S 106 91, Стокгольм, Швеция  
эл. почта: alexander.lyubartsev@mmk.su.se  
тел.: (+468) 161193

### **Rabinovich, Alexandr**

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: rabinov@krc.karelia.ru  
tel.: (8142) 571879

### **Lyubartsev, Alexandr**

Division of Physical Chemistry, Department of Material and Environmental Chemistry, Stockholm University  
Svante Arrhenius väg 16C, S 106 91, Stockholm, Sweden  
e-mail: alexander.lyubartsev@mmk.su.se  
tel.: (+468) 161193