

УДК 577.125

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ БИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОСФОЛИПИДНЫХ СЛОЕВ

Г.А. ЕГИАЗАРЯН

Международный научно-образовательный центр НАН Армении

(Поступила в редакцию 7 июня 2004 г.)

Методом молекулярной динамики исследована динамическая структура фосфолипидного бимолекулярного слоя в лиотропном жидком кристалле, состоящего из насыщенных молекул дипальмитоилфосфатидилхолина и молекул воды. Изучены расположение полярных групп молекул фосфолипидов и ориентация молекул воды в бислое. Показано, что дипольные фрагменты молекул фосфолипидов в среднем расположены почти параллельно к поверхности бислоя, а ориентация молекул воды резко изменяется с удалением молекул фосфолипида от заряженных групп по мере погружения в гидрофобный объем бислоя.

1. Введение

Фосфолипидные бимолекулярные слои (ФБС) являются основными структурными компонентами лиотропных жидких кристаллов и клеточных мембран. Обычно ФБС является многокомпонентной системой, состоящей из нескольких типов липидов, других больших и малых молекул, в том числе молекул воды, различных ионов и т.д.

Компьютерные методы исследования, в том числе и метод молекулярной динамики (МД), открывают большие возможности для изучения динамической структуры и свойств таких сложных и многокомпонентных систем, каковыми являются ФБС.

В настоящей работе методом МД исследована динамическая структура ФБС. При этом основное внимание было сконцентрировано на изучении структуры полярной поверхности бислоя, соприкасающейся с водной фазой. В полярном объеме бислоя сконцентрированы, главным образом, гидратированные полярные группы молекул фосфолипида, а также другие водорастворимые компоненты системы.

2. Методы и объекты исследования

Методом МД была исследована система фосфолипид – вода, состоящая из 128 насыщенных молекул дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) и 3655 молекул воды. Исследуемая система содержала 17365 атомов

и имела размеры $\approx 64\text{\AA} \times 64\text{\AA} \times 64\text{\AA}$. При построении молекулы фосфолипида использованы экспериментальные данные по длинам химических связей, валентных и торсионных углов, распределения зарядов по атомам молекулы [1]. Молекула ДПФХ схематически показана на рис.1. В качестве параметров силовых полей для липидов использованы данные, приведенные в работе [2]. Слагаемые потенциальной энергии молекулы отвечают следующим типам взаимодействий: электростатических – между заряженными, ван-дер-ваальсовыми – между незаряженными (главным образом между углеводородными) группами молекул фосфолипида, а также учитывающих изменения потенциальной энергии, связанные с длинами химических связей, наличием водородных связей и с величинами валентных и торсионных углов.



Рис.1. Схематическое представление молекулы ДПФХ (16:0/16:0).

При расчетах для электростатического кулоновского взаимодействия довольствовались расстояниями между зарядами до 20\AA , а для ван-дер-ваальсовского взаимодействия – до 14\AA . Моделирование проводилось с использованием специализированного пакета программ GROMACS [3], дающего возможность проведения компьютерного эксперимента при постоянной температуре и постоянном давлении. Моделирование проводилось при постоянной температуре, давлении и количестве атомов (*NPT* ансамбль). Температура и давление соответствовали 300K и 1 атм . Для молекул воды была использована модель SPC (Single Point Charge: $q_O = -0.82e$, $q_H = +0.41e$), которая наиболее точно описывает водную среду [4].

В качестве исходной использовали конфигурацию, рассмотренную в работе [5]. Локальное равновесие ФБС было достигнуто при помощи минимизации потенциальной энергии системы. Полное равновесие достигалось при помощи МД. Моделирование МД проводилось на компьютере Pentium-4, 2400 MHz . При этом каждая наносекунда моделирования достигалась в течение 25 часов.

3. Результаты и их обсуждение

На рис.2 представлена кривая изменения во времени среднего угла наклона цвитерионных полярных фосфотидилхолиновых групп $-\text{PO}_4^--(\text{CH}_2)_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ молекул фосфолипидов к поверхности бислоя в жидкокристаллическом состоянии системы фосфолипид – вода.

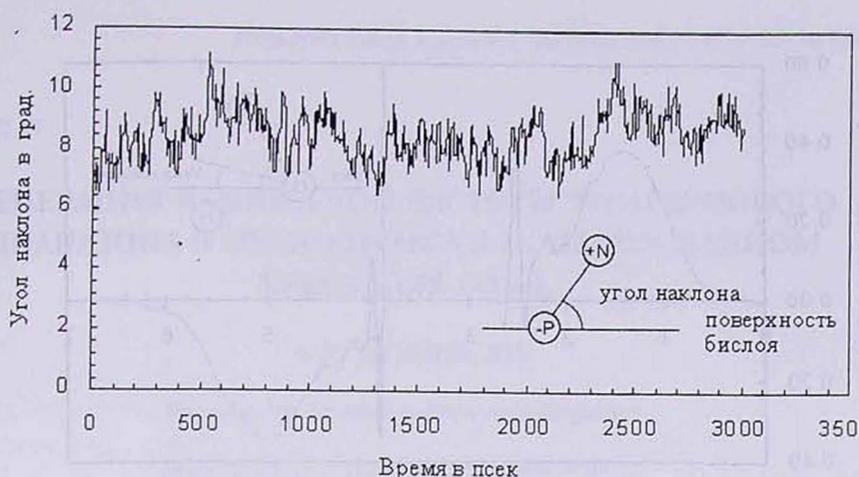


Рис.2. Изменение во времени среднего наклона $-\text{PO}_4^- - (\text{CH}_2)_2 - \text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ групп молекул фосфолипида к поверхности ФБС ($T=300\text{K}$).

Как видно из рисунка, дипольные фрагменты молекул фосфолипидов в среднем расположены почти параллельно к поверхности ФБС, угол их наклона колеблется в пределах от 7 до 11 градусов. Естественно полагать, что причиной такого расположения полярных групп молекул являются электростатические взаимодействия. Однако, при этом следует учитывать, что заряженные атомы полярных групп должны быть окружены ориентированными молекулами воды, которые могут приводить к некоторой компенсации зарядов, тем самым уменьшая электростатическое взаимодействие между ними.

С целью исследования ориентации молекул воды на разных глубинах бислоя было изучено изменение среднего значения косинуса угла наклона молекул воды по отношению к оси, перпендикулярной поверхности бислоя, в зависимости от глубины их проникновения в бислой (рис.3).

Из рисунка видно, что у поверхности бислоя оси молекул воды расположены параллельно поверхности бислоя, т.е. параллельно полярным группам молекул фосфолипида. По мере погружения в глубь бислоя и удаления от заряженных групп молекул фосфолипида имеет место резкое изменение ориентации молекул воды. Они все больше переходят от ориентации, параллельной поверхности ФБС, к перпендикулярной.

Из полученных данных следует, что чем ближе к поверхности ФБС, тем больше атомы кислорода молекул воды ориентированы в направлении группы $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. Подобное расположение молекул воды в гидратированном слое вокруг полярных групп молекул фосфолипида наблюдалось и в других работах [6].

Таким образом, причиной наблюдаемого расположения полярных групп молекул фосфолипида на поверхности ФБС является конкуренция:

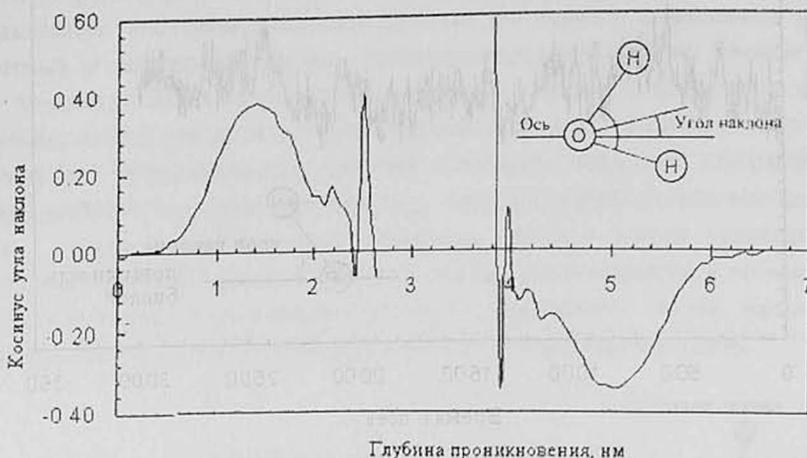


Рис.3. Зависимость среднего косинуса угла наклона молекул воды к оси, перпендикулярной поверхности бислоя, от глубины расположения молекул воды в бислое (глубина 3,25 нм соответствует центру бислоя).

а) электростатического взаимодействия между заряженными гидратированными полярными группами молекул фосфолипида и б) взаимодействия между молекулами воды и незаряженными группами молекул фосфолипида через водородные связи.

ЛИТЕРАТУРА

1. J.Nagle, R.Zhang, S.Tristam-Nagle, H.Petrache, R.Suter. *Biophys. J.*, **70**, 1419 (1996).
2. O.Berger, O.Edholm, F.Jahnig. *Biophys J.*, **72**, 2002 (1997).
3. E.Lindahl, B.Hess, D. van der Spoel. *J. Mol. Mod.*, **7**, 306 (2001).
4. H.J.C.Berendsen, J.P.M.Postma, W.F. van Gunsteren, J. I.Hermans. In: *Intermolecular Forces* (B.Pullman ed.). D.Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1981, p.331.
5. D.P.Tieleman, H.J.C.Berendsen. *J. Chem. Phys.*, **105**, 4871 (1996).
6. H.E.Alper, O.Bassolino-Klimas, T.R.Stouch. *Chem. Phys.*, **99**, 5547 (1993).

COMPUTER MODELING OF DYNAMIC STRUCTURE OF BIMOLECULAR PHOSPHOLIPID LAYERS

G.A. YEGHIAZARYAN

Using the method of molecular dynamics, the dynamic structure of a phospholipid bimolecular layer in a lyotropic liquid crystal consisting of saturated molecules of dipalmitoylphosphatidylcholine and molecules of water is investigated. The arrangement of polar groups of molecules of phospholipids and orientation of molecules of water in the bilayer are investigated. It is shown that dipole fragments of phospholipid molecules on the average are located almost in parallel to a bilayer surface, and the orientation of water molecules sharply changes with moving off from the charged groups of phospholipid molecule during the process of immersing in the waterproof volume of the bilayer.