ЛИПИДНЫЕ МЕМБРАННЫЕ СИСТЕМЫ С ВКЛЮЧЕНИЯМИ: КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

[1]Рабинович А.Л., [2]Балабаев Н.К.
[1]Институт биологии Карельского научного центра РАН, г.Петрозаводск
[2]Институт математических проблем биологии РАН, г.Пущино

[1]Рабинович А.Л.
[2]Балабаев Н.К.
[1]Институт биологии Карельского научного центра РАН,
[2]Институт математических проблем биологии РАН

Биологические мембраны – это молекулярные структуры, ограничивающие внутриклеточное пространство и обеспечивающие его связь с внешней средой. Исследование связи между химическим строением мембран и их физическими свойствами, а также между микроструктурой и равновесными и динамическими физическими свойствами и функциями молекулярных компонентов мембранных систем – одна из фундаментальных задач, поскольку подобные исследования дают основу для более глубокого понимания молекулярных механизмов многих биологических процессов, для направленного воздействия на них.

В последние годы информацию о свойствах молекулярных систем, уникальную по степени детальности, удается получить с помощью методов имитационного компьютерного моделирования, - таких, как метод молекулярной динамики (МД). Для понимания молекулярных основ функционирования биологических мембран требуется знание особенностей структуры, организации и взаимодействия множества компонентов: молекул липидов, белков, углеводов. Значительную долю природных липидов, как известно, составляют ненасыщенные молекулы: углеводородные цепи с двойными связями играют важнейшую роль в функционировании мембран [1]. Экспериментальные данные о свойствах таких липидных молекул и их ансамблей имеются лишь в ограниченном числе случаев. Это повышает актуальность использования компьютерного моделирования в качестве средства восполнения пробелов в этих данных.

Реализация методов имитационного моделирования, как правило, порождает ряд сложных вычислительных задач. Если молекулярные системы достаточно велики, то для реализации компьютерных экспериментов требуются не только весьма внушительные вычислительные мощности, но и эффективные алгоритмы.

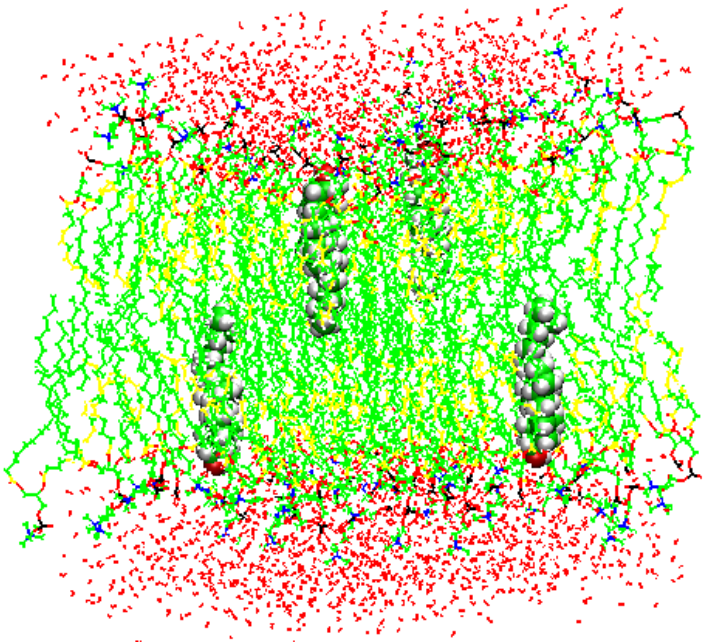
В настоящей работе методом МД исследован ряд мембранных систем с включениями: (а) гидратированные липидные бислои, состоящие из молекул фосфатидилхолинов (ФХ) различной степени ненасыщенности, и содержащие цилиндрическую полость; (б) липидные бислои ФХ той же структуры с молекулами холестерина; (в) липидные бислои ФХ с внедренными молекулами грамицидина А.

При описании всех этих систем основное внимание в данной работе уделено весьма важному кругу вопросов, связанных с вычислительными технологиями. Задача исследования свойств любой мембранной системы с включением содержит следующие этапы: (i) конструирование расчетной ячейки “базового” гомогенного липидного бислоя, релаксация, проведение МД-эксперимента; (ii) создание заданного количества (одной или нескольких) полостей в ячейке базового липидного бислоя; (iii) заполнение полостей соответствующими молекулами включения (если необходимо); (iv) релаксация итоговой мембранной системы, проведение МД-эксперимента.

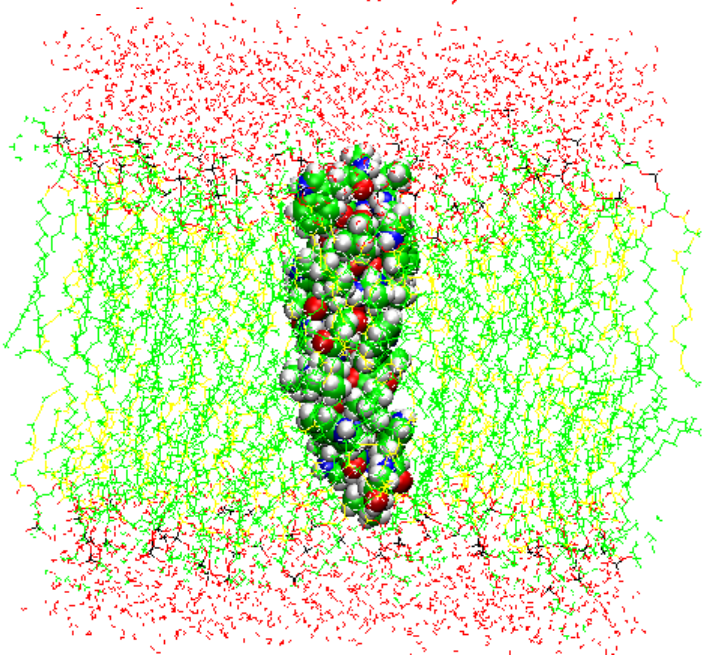
Базовые системы настоящей работы – это гомогенные бислои, образованные молекулами ненасыщенных липидов: 1-стероил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-ФХ (18:0/18:1ω9cis ФХ), 1-стероил-2-линолеоил-*sn*-глицеро-3-ФХ (18:0/18:2ω6cis ФХ), 1-стероил-2-линоленоил-*sn*-глицеро-3-ФХ (18:0/18:3ω3cis ФХ), 1-стероил-2-арахидоноил-*sn*-глицеро-3-ФХ (18:0/20:4ω6cis ФХ) и 1-стероил-2-докозагексаеноил-*sn*-глицеро-3-ФХ (18:0/22:6ω3cis ФХ). Все параметры структуры молекул и параметры силового поля во всех системах были идентичными. На рисунке представлены расчетные ячейки липидного бислоя с молекулами холестерина (4 мол.%) и бислоя с молекулой грамицидина А.

Использование специальных вычислительных технологий и проведение ряда компьютерных экспериментов с мембранными системами, в состав которых входят липиды разной степени ненасыщенности, позволило получить данные о свойствах различных молекулярных компонентов, о свойствах липидных молекул аннулярных слоев, важная роль которых неоднократно отмечалась ранее [1, 2].

A



B



*Расчетные ячейки липидного бислоя 18:0/20:4 ФХ с холестерином, 20936 атомов (**A**), и бислоя 18:0/22:6 ФХ с димером грамицидина А, 21550 атомов (**B**). Молекулы липидов и воды представлены с помощью проволочной модели, молекулы холестерина и грамицидина А – объемной.*

Работа поддержана РФФИ (проект № 03-03-32229) и грантом НШ-894.2003.4.

Литература

1. *Рабинович А.Л., Рипатти П.О.* Полиненасыщенные углеводородные цепи липидов: структура, свойства, функции // Успехи современной биологии. 1994. Т.114. № 5. С.581-594.
2. *Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K., Leermakers F.A.M.* Molecular dynamics simulations of hydrated unsaturated lipid bilayers in the liquid-crystal phase and comparison to self-consistent field modeling // Physical Review E. 2003. V.67. No.1. pp.011909_1 – 011909_14.