

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ СИСТЕМ, МОЛЕКУЛ ЛИПИДОВ И ИХ КОМПОНЕНТОВ

¹Рабинович А.Л., ²Lyubartsev A.P., ¹Рипатти П.О., ³Журкин Д.В.,
³Столяров Д.С.

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

²Department of Material and Environmental Chemistry, Stockholm University, Stockholm

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Петрозаводский государственный университет", г. Петрозаводск

¹Рабинович А.Л.
²Lyubartsev A.P.
¹Рипатти П.О.
³Журкин Д.В.
³Столяров Д.С.
¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук
²Department of Material and Environmental Chemistry, Stockholm University
³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Петрозаводский государственный университет"

Методами компьютерного моделирования (молекулярной динамики, МД, и Монте-Карло, МК) проведено комплексное исследование свойств совокупности олигомерных углеводородных цепных молекул (в разных условиях), - насыщенных и ненасыщенных с метиленпрерывающимися двойными связями *cis*. Цепи такого строения являются компонентами молекул липидов, которые образуют основу биологических мембран. Реализованы варианты исследования свойств этих молекул в изолированном состоянии, согласованные с вариантами их исследования в мембранных структурах, для чего осуществлен следующий комплекс взаимно-дополняющих шагов:

I. Проведено моделирование совокупности мембранных структур методом МД, в полноатомном приближении, при полной гидратации, в одинаковых условиях (по температуре, давлению, методике проведения имитации, количеству молекул липидов в расчетной ячейке) и с использованием единого, апробированного в литературе набора параметров силового поля.

II. Для МД моделирования избраны варианты мембранных систем, образованные липидными молекулами, которые различаются степенью ненасыщенности и/или длиной цепи углеводородных компонентов; в некоторых случаях рассмотрены также молекулы включений. Совокупность молекул липидов выбрана так, чтобы получить информацию об искомым свойствах для всех основных вариантов в данном ряду. Среди этих вариантов есть бислои, моделирование которых осуществлено впервые в литературе. Исследование такой совокупности бислоев способствует разрешению ряда спорных вопросов, в том числе о существовании, о степени универсальности, или об отсутствии некоторых общих зависимостей свойств от строения липидных молекул.

III. Поведение каждой мембранной системы исследовано в широком диапазоне времен (от 1 нс до ~100 нс для гомогенных систем, и от 1 нс до ~200 нс для гетерогенных систем), что позволяет корректно описать большой спектр свойств, провести их сравнение, а также предсказать некоторые тенденции их эволюций в рамках мультимасштабной шкалы.

IV. Изучено влияние внешних условий на свойства олигомерных цепей. Проведено МД моделирование нескольких мембранных липидных систем при разных температурах и давлениях, а также МК моделирование изолированных цепей при разных температурах.

V. Совокупность средних характеристик цепных молекул рассчитана как по результатам моделирования методом МД, так и МК. Параметры полноатомного силового поля при моделировании этими методами были идентичными. Химическое строение олигомерных цепей в МД и МК имитации различалось лишь тем, что группа С=О жирнокислотной цепи, связанная с глицериновым основанием в молекуле фосфолипидов, в МК имитации отдельной цепи заменена группой СН₃. Условия МД моделирования молекул липидов в каждом бислое отвечали жидкокристаллическому состоянию. Цепи в МК имитации изучали в Θ-условиях [1], а также с учетом исключенного объема. Разница в других параметрах МД и МК моделирования отсутствовала, что позволило изучить разницу в свойствах молекул во всех перечисленных состояниях.

Метод МД позволяет получить информацию о свойствах, которые проявляются у системы на относительно коротких интервалах временной шкалы (в этом смысле даже сотни нс, т.е. максимально достигнутые в настоящей работе времена,

оказываются сравнительно малыми для некоторых явлений, протекающих в изучаемых системах), а метод МК – о равновесных характеристиках. Сравнение результатов позволяет более объективно оценить полученные расчетные данные и проанализировать границы их применимости.

Таким образом, данный подход к исследованию свойств олигомерных цепных молекул в различных условиях содержит элементы мультимасштабного моделирования. Общие принципы такого моделирования предписывают поиск путей согласования результатов, полученных на разных пространственных и/или временных масштабах [2].

В рамках описанного выше подхода методом МД изучены следующие варианты гомогенных бислоев, образованных молекулами фосфатидилхолинов (ФХ) разного строения: 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. Изучены модели гетерогенных бислоевых систем, образованных ненасыщенными липидными молекулами 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 и молекулами холестерина (~24 мол.%). Основные расчеты методом МД осуществлены с использованием вычислительных ресурсов, предоставленных SNIC (Swedish National Infrastructure for Computing, Stockholm, Sweden). Изучение результатов проведено в каждом из диапазонов временной шкалы: ~1, ~10, ~100 нс, т.е. с увеличением диапазона на каждом шаге на порядок. Исследованы тенденции изменения однотипных свойств по мере увеличения временных масштабов, изучены общие закономерности.

Методом МК рассчитаны равновесные характеристики цепей 16:0, 18:0, 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, 22:6(n-3)cis, которые являются компонентами липидных молекул всех перечисленных выше бислоев. Кроме того, методом МК изучены свойства полиненасыщенных цепей N:4(n-6)cis, N:4(n-3)cis, N:5(n-6)cis, N:5(n-3)cis, N:6(n-6)cis, N:6(n-3)cis, где N - количество атомов углерода в цепи, N = 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38. Описываемые задачи требуют весьма существенных вычислительных мощностей. Один из эффективных путей – использование параллельных вычислительных систем. Для ускорения расчетов была разработана программа, позволяющая создавать набор параллельных процессов.

По итогам моделирования выявлены как общие для всех липидных молекул свойства, так и свойства, зависящие от химического строения молекул. В частности, показано, что в биомембране существуют механизмы надлежащего изменения некоторых ее локальных свойств с сохранением свойств более общих. Кроме того, выявлена совокупность экстремальных свойств у полиненасыщенных углеводородных компонентов липидов мембран. Наличие экстремальных свойств у определенных компонентов должно приводить к существованию особых свойств соответствующих кластеров мембран, а также таких мембран в целом. Функциональная роль компонентов мембран напрямую связана с молекулярным механизмом, который и обеспечивает реализацию свойств цепей того или иного строения. Выявленные закономерности позволяют предсказать некоторые общие тенденции в рамках мультимасштабной шкалы, установить основные взаимосвязи “структура - свойства” для мембранных структур.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 10-03-00201а), программы Президента РФ “Ведущие научные школы” НШ-1642.2012.4.

Литература

1. *Флори П.* Статистическая механика цепных молекул. М.: Мир, 1971. 440 с.
2. 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.