

*На правах рукописи*



**РАБИНОВИЧ Александр Львович**

**СВОЙСТВА НЕНАСЫЩЕННЫХ ЛИПИДНЫХ  
МЕМБРАННЫХ СИСТЕМ И ИХ КОМПОНЕНТОВ:  
КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ**

Специальность 01.04.07 – физика конденсированного  
состояния

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора физико-математических наук

**Казань 2005**

Работа выполнена в Институте биологии Карельского научного центра  
Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

доктор физико-математических наук  
Даринский Анатолий Анатольевич

доктор физико-математических наук,  
профессор Халатур Павел Геннадьевич

доктор физико-математических наук,  
профессор Фаткуллин Наиль Фиданевич

Ведущая организация:

Институт химической физики РАН,  
г. Москва

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.  
в « \_\_\_\_ » на заседании диссертационного совета Д 212.081.15 при  
Казанском государственном университете им. В.И. Ульянова-Ленина по  
адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке  
им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 200\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор физико-математических наук,  
профессор



М.В. Ерёмин

2006-У  
30060

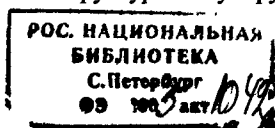
2264983

1

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одной из фундаментальных проблем молекулярной физики, физики макромолекул, являющихся составной частью современной физики конденсированных сред (в том числе мягких конденсированных сред, – soft matter), статистической физики, других естественных наук является установление взаимосвязей между структурой и физическими свойствами разнообразных веществ. К числу важнейших, имеющих широкое распространение в природе веществ относятся высокомолекулярные соединения, полимерные материалы, а также многочисленные олигомеры как компоненты для формирования разных структур, в том числе сложных иерархических систем, характеризующихся специфическими свойствами, структурными особенностями, определенным внутренним упорядочением доменов. Развитие физико-химии олигомерных веществ привело к синтезу многих новых материалов со сложной молекулярной архитектурой (полимерных сеток на основе олигомеров, комплексов олигомерных молекул, полимер-олигомерных щеток), а также к более глубокому пониманию свойств ранее известных в природе молекулярных систем, в том числе мембранных.

В ряду олигомерных молекул очень важную роль играют ненасыщенные цепочки. С одной стороны, такие олигомеры участвуют в процессах комплексообразования, полимеризации, в образовании реакционноспособных кластеров, разветвленных и развернутых заряженных цепных молекул, микропористых систем. С другой, - многофункциональность олигомерных цепей, способность претерпевать конформационные перестройки позволяют образовывать на их основе разнообразные (разветвленные, сетчатые) полимерные структуры. Они могут быть исходными продуктами в производстве поверхностно-активных веществ, лакокрасочных изделий, резины, синтетических волокон. Наконец, очень важное значение имеет способность многих олигомерных молекул к самосборке (самоорганизации), с формированием сложных по молекулярной архитектуре образований, мембранных структур. Эта их способность стимулировала развитие “молекулярного дизайна” как научного направления. Получаемые молекулярные образования, как правило, обладают специфической совокупностью свойств, которые позволяют использовать их в современных нанотехнологиях. Одной из характерных особенностей подобных систем являются полости (области межатоминого свободного объема) и каналы между ними, в совокупности образующие топологически и морфологически сложные, разветвленные (и иногда уникальные) структуры, подверженные изменениям из-за конформационных изменений молекулярных компонентов. Информация о таких свойствах молекулярных систем крайне важна для практического использования последних; однако в большинстве случаев она отсутствует. Самоорганизующиеся в наноструктуры олигомерные молекулы (являющиеся анизотропными элементами) часто образуют жидкокристаллические системы, имеющие огромный спектр приложений. Знание физических свойств разнообразных олигомерных структур стимулирует развитие



методов направленного синтеза таких структур, разработку специальных методов введения тех или иных молекулярных цепей в конкретные области молекулярной системы.

Поиски соотношений “структура - свойства” позволяют выделить из большого числа возможностей специфические, уникальные молекулярные образования, которые характеризуются необычными (если не уникальными) физическими свойствами. Самостоятельный интерес как с теоретической, так и практической точек зрения представляют биологические мембранные системы, - своего рода молекулярные композиты. При рассмотрении всех упомянутых систем возникает большое число физических проблем, подчас очень сходных как по постановке, так и по методам решения, что является для них важным объединяющим фактором, и изучение их свойств представляет непосредственный интерес для физики конденсированных сред. В настоящее время постоянно расширяются возможности для создания новых олигомерных соединений все более сложного строения, а также структур, состоящих из таких олигомеров. Поэтому растет актуальность разработок различных подходов и методов их исследования, - особенно универсальных, когда опыт, достигнутый для одной группы олигомерных веществ или систем, может быть перенесен на другие группы: фундаментальная проблема в физике конденсированного состояния – развитие новых и/или применение ранее развитых подходов, методов, концепций, обладающих определенной универсальностью, способных описать свойства сложных молекулярных систем разнообразной природы (упорядоченных или неупорядоченных пространственных структур), а также их компонентов.

Среди всех перечисленных систем особой сложностью, неоднородностью, иерархическим строением выделяются молекулярные структуры, способные к самоорганизации в жидком состоянии. Они представляют собой специфические сложные жидкости (complex fluids, soft matter) и, как правило, формируются разнообразными амфифильными (например, липидными) молекулами. Такие системы привлекают все большее внимание и исследуются в физике конденсированного состояния в связи с их многообразными приложениями как в технике, так и в биотехнологии. Однако, несмотря на очевидный прогресс в понимании свойств многих молекулярных образований, большое число вопросов остается невыясненным. Необходимо детальное изучение индивидуальных особенностей строения множества олигомерных молекул, их взаимодействий между собой в разных условиях, свойств образуемых ими агрегационных структур.

Весьма разнообразными системами являются природные мембраны, для понимания молекулярных основ их функционирования требуется знание особенностей структуры, организации, взаимодействия многих компонентов. В мембранах обнаружены различные липидные и смешанные (микро-, нано-, макро-) доменные структуры, и статус отдельной концепции приобрела в настоящее время идея иерархии доменов, их сосуществования на разных про-

странственных масштабах. Как и многие другие перечисленные выше молекулярные системы, природные мембраны существенно гетерогенны как целое, они содержат поры, а также полиморфные липидные структуры или фрагменты, между которыми могут происходить переходы.

Основу мембран образуют молекулы липидов, а наиболее распространенными их компонентами являются неразветвленные углеводородные олигомеры цепного строения. Последние могут содержать несколько двойных связей (преимущественно конфигурации цис-) в различных положениях. Хотя ненасыщенные (полиеновые) углеводородные цепи играют важнейшую роль в структурной организации и функционировании мембран, как и других затронутых выше молекулярных систем, понимание большинства механизмов на молекулярном уровне не достигнуто. Оценивать относительный вклад отдельных молекул липидов или углеводородных цепей в свойства мембран, прогнозировать возможную их роль можно при изучении разницы в собственных свойствах этих молекул в различных состояниях. Однако, отмеченный выше дефицит экспериментальных данных по различным равновесным и динамическим физическим свойствам олигомерных молекул сказывается и на молекулах липидов: данные о свойствах липидов разного строения (особенно ненасыщенных), а также их ансамблей - липидных слоев, имеются лишь в относительно небольшом числе случаев. С одной стороны, систематические данные отсутствуют вследствие объективных трудностей по выделению, очистке, идентификации и сохранению ненасыщенных молекул, а с другой, - вследствие затруднений по интерпретации регистрируемых в эксперименте спектров (или других характеристик), которые относятся к образцу как целому, и по выделению из них искомой информации о молекулярных компонентах системы. В этой ситуации особую актуальность приобретает задача восполнения существующих пробелов в данных теоретическими методами.

В общем объеме работ по изучению свойств молекулярных систем различной природы теоретическим исследованиям принадлежит важнейшее место, - наряду с исследованиями экспериментальными. Росту их научной и практической значимости способствует резко возросшая прикладная роль фундаментальной науки в целом, как общетеоретической основы изучения явлений различной природы. Прогресс теоретических методов исследования обусловлен, с одной стороны, усовершенствованием аналитических подходов, возникновением новых концепций и представлений, а с другой, - интенсивным развитием имитационного компьютерного моделирования, в частности, методов молекулярной динамики (МД) и статистических испытаний (Монте-Карло, МК). Компьютерное моделирование позволяет получить информацию о свойствах молекулярных систем, иногда уникальную по степени детальности. С подобными исследованиями связаны большие перспективы как в области теоретической разработки основ функционирования макромолекулярных систем, так и разнообразных биомacroмолекулярных приложений. Имитационное компьютерное моделирование в настоящее время упрочилось как парадигма,

как мощный общепризнанный инструмент изучения свойств объектов различной природы.

Компьютерное моделирование столь сложных молекулярных образований, как мембранные структуры, следует, в принципе, рассматривать как многоэтапный процесс, в ходе которого необходимо изучить свойства разнообразных молекулярных компонентов мембран, кластеров различных полиморфных образований, гетерогенных структур с включениями, иерархических образований полиморфных гетерогенных структур и переходов между ними; очевидно, такая программа исследований может быть рассчитана лишь на длительную перспективу. Однако, для понимания многих мембранных проблем весьма плодотворными оказываются результаты, которые удается получить уже на этапах моделирования основных компонентов мембран, - различных молекул липидов и их фрагментов, - олигомерных цепей, и моделирования липидных монослойных и бислойных кластеров. Такие исследования позволяют получить информацию о свойствах мембранных структур, могут дать основу для понимания молекулярных механизмов многих процессов, для направленного воздействия на мембраны. Связанный с ними круг вопросов и задач, как с теоретической, так и с практической точек зрения, является в настоящее время одним из наиболее актуальных.

**Цель работы** состояла в разработке основанных на компьютерном моделировании подходов к изучению мембранных систем, в установлении связей и закономерностей между

- химической структурой молекул природных липидов (характеризующихся разным количеством атомов углерода в углеводородных цепях, числом, местоположением и конфигурацией двойных связей) и их равновесными и динамическими физическими свойствами в разных условиях и в разных мембранных системах;
- физическими свойствами липидных компонентов и их возможными функциями в таких системах.

Достижение цели осуществлялось решением ряда задач:

- разработкой модельных представлений для компьютерной имитации конформационного поведения ненасыщенных углеводородных цепных молекул (различных компонентов липидов), изолированных молекул липидов, липидных монослоев, липидных бислоев;
- проведением, на систематической основе, серии компьютерных экспериментов с перечисленными объектами различной структуры, в разных условиях, при разных температурах;
- расчетом различных равновесных и динамических физических характеристик большого числа липидных молекул, отличающихся по структуре, в изолированном состоянии, в монослоях, в бислоях;
- анализом взаимосвязей и закономерностей между химической структурой липидных компонентов и рассчитанными свойствами;
- исследованием взаимосвязей между химическим строением и физиче-

скими свойствами липидных мембранных кластеров;

- изучением и анализом совокупности доступных экспериментальных и расчетных данных, в том числе данных о модификациях жирнокислотного состава ненасыщенных фосфолипидов различных органов и тканей разных биологических объектов в разных условиях, структурных перестроек с изменением внешних факторов (в частности, температуры); выработкой гипотез о возможных связях между физическими свойствами различных липидных компонентов мембраны, рассчитанными по результатам компьютерных экспериментов, и некоторыми их функциями в жидкокристаллических кластерах.

**Научная новизна** работы определяется тем, что в ней впервые:

- использован комплекс моделей для изучения, с помощью методов компьютерной имитации, свойств липидных систем различных уровней: компонентов липидных молекул (углеводородных олигомерных цепей), изолированных молекул липидов, липидных комплексов (монослоев, бислоев), – как упрощенных, так и реалистических, отражающих химическое строение конкретных молекул и взаимодействия на атом-атомном уровне;

- на систематической основе, с охватом типичных вариантов структуры липидных систем природного происхождения, при соответственно одинаковых условиях, проведено их исследование в сериях взаимно дополняющих друг друга компьютерных экспериментов методами МК и МД;

- при разных температурах рассчитан ряд равновесных физических свойств (средних расстояний между концами, радиусов и квадратов радиусов инерции, протяженностей вдоль главных осей инерции, других параметров формы и размеров, температурных коэффициентов всех величин) для нескольких сотен изолированных олигомерных молекул, различающихся по длине углеводородной цепи, по количеству и местоположению двойных связей; вычислены аналогичные характеристики некоторых олигомерных цепей, в том числе полиеновых, в липидных монослоях и бислоях;

- представлена общая картина соотношений “структура - свойства” для совокупности равновесных характеристик, которая позволяет провести сравнение, идентификацию молекул и создает основу для прогнозирования свойств тех цепей, экспериментальные данные для которых отсутствуют;

- рассмотрено понятие внутримолекулярного упорядочения звеньев любой цепной молекулы и предложен подход для расчета его характеристик: выделенными направлениями могут служить оси какой-либо молекулярно-неподвижной (молекулярной) системы координат; наиболее естественными являются главные оси тензора инерции данной молекулы;

- вычислены характеристики внутримолекулярного упорядочения для серий углеводородных олигомеров, большинство из которых является типичными компонентами молекул природных липидов; выявлено качественное сходство с характеристиками упорядочения этих цепей в ассоциатах (монослоях и бислоях);

- отмечен факт зависимости характера ориентационных флуктуаций сег-

ментов от химического строения углеводородных цепей липидных слоев, исследован флуктуационный режим звеньев в различных олигомерах;

- обнаружен "эффект ушпрения" ориентационных функций распределения С-Н-связей  $\text{CH}_2$ -групп в полиеновых цепях: угловые флуктуации (в липидных монослоях и бислоях - относительно нормали к поверхности, а в олигомерах - относительно главной оси инерции, отвечающей направлению наибольшей выпянутости цепи в пространстве) у С-Н-связей  $\text{CH}_2$ -групп, ближайших к cis-двойным связям  $\text{C}=\text{C}$ , существенно больше по величине, чем угловые флуктуации С-Н-связей во фрагментах  $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ;

- в бислоях липидов разной степени ненасыщенности изучены особенности "С=C-эффекта": среднеквадратичные пространственные флуктуации (относительно своих средних положений) атомов углерода, образующих cis-двойную связь  $\text{C}=\text{C}$  в олигомерных цепях, больше по величине, чем у атомов углерода  $\text{CH}_2$ -групп, с двух сторон примыкающих к двойной связи, и у соответствующих по номеру атомов углерода насыщенных цепей;

- дан теоретический прогноз совокулности свойств полиеновых олигомерных цепей с метилепрерывающимися двойными связями cis-; отмечено, что в сравнении с другими цепями они являются уникальными, что создает физически прозрачную основу для предположений об особых, специфичных мембранных функциях подобных цепей. В частности, показано, что полиеновые цепи в аморфном или жидкокристаллическом состоянии характеризуются наибольшими угловыми флуктуациями связей С-Н во всех  $\text{CH}_2$ -группах вдоль по цепи, наибольшей степенью ориентационного разупорядочения простых связей, соседних с двойными  $\text{C}=\text{C}$ , наибольшими пространственными флуктуациями атомов углерода двойных связей, максимальной равновесной и высокой кинетической гибкостью цепи в целом и каждого ее участка, экстремально низкой чувствительностью геометрических размеров цепи и параметров порядка связей к изменению температуры;

- показано, что толщина углеводородной области бислоя, состоящего из молекул липидов с насыщенной (*sn*-1) и ненасыщенной (*sn*-2) цепями, в жидкокристаллическом состоянии при нормальном давлении, определяется главным образом насыщенными *sn*-1 цепями;

- в гомогенных гидратированных бислоях, образованных липидными молекулами фосфатидилхолинов (ФХ) разной степени ненасыщенности, изучены свойства межатомного свободного объема: парциальные профили пустого пространства (свободного объема, который принадлежит порам, доступным для зонда указанного радиуса), критические радиусы для перколирующего зонда и другие характеристики.

**Практическая значимость работы** состоит, с одной стороны, в эффективности использованных подходов компьютерного исследования липидных систем, предоставляющих возможность массового анализа свойств как широко распространенных молекул или ассоциатов, экспериментальные данные для которых уже имеются, так и ряда пока неизученных молекулярных систем,



а с другой, - в конкретных данных, рассчитанных с помощью компьютерного моделирования для большого количества реалистических молекул и систем.

Выявленные закономерности могут быть использованы при интерпретации экспериментальных данных, – новых или ранее полученных. Некоторые результаты работы, опубликованные в виде предсказаний, получили подтверждение в натурном эксперименте. “Тонкие” отличия в химической структуре молекул липидов (такие, как появление одной двойной связи в цепи или изменение ее местоположения), которые изучены в настоящей работе, вызывают значимый, “макроскопический” эффект в свойствах молекул не только по результатам компьютерного моделирования, но и в реальных условиях. Данные проведенных расчетов способствуют анализу, обоснованию, генерированию конкретных гипотез о возможной функциональной роли молекул липидов и олигомерных цепей различных типов в мембранных системах.

Понимание важности вклада ближних взаимодействий в формирование свойств олигомерных цепей, продемонстрированной результатами моделирования, позволяет обоснованно применять для изучения свойств липидных слоев обобщенные математические методы (например, метод самосогласованного поля) и комбинации методов. В частности, для исследования бислоев ФХ было использовано сочетание полноатомного компьютерного моделирования методом МД и метода самосогласованного поля, которое способствовало выработке связи между явлениями, протекающими в изучаемой молекулярной системе на наносекундной шкале, и ее равновесными физическими параметрами.

#### **На защиту выносятся:**

- результаты компьютерных экспериментов, проведенных методом МК с изолированными олигомерными молекулами разной химической структуры в  $\Theta$ -условиях, позволившие представить для них общую картину взаимосвязей “структура - свойства”, создать основу для прогнозирования свойств тех цепей, экспериментальные данные для которых отсутствуют;

- понятие *внутримолекулярного упорядочения* звеньев любой цепной молекулы; результаты расчетов его характеристик для углеводородных цепных молекул, позволившие установить, что главным фактором, определяющим упорядочение связей цепей в “жидкой” области мембраны, является энергия ближних взаимодействий данной цепи;

- закономерности, установленные для ориентационных флуктуаций сегментов углеводородных олигомерных цепей различной структуры в липидных слоях, бислоях и в невозмущенном состоянии, в том числе “эффект уширения”; закономерности в пространственных флуктуациях атомов в бислоях разной степени ненасыщенности, в том числе “C=C-эффект”;

- факт увеличения доли межатомного свободного объема и размера полостей в центре углеводородной области жидкокристаллического липидного бислоя с ростом степени ненасыщенности олигомерной цепи ( $sn-2$ ) в молекулах липидов; факт определяющего влияния насыщенных ( $sn-1$ ) цепей на толщину углеводородной области этого бислоя;

– комплекс рассчитанных физических свойств полиеновой цепи с экстремальными значениями большинства характеристик, позволяющий сделать заключение об уникальности олигомерных цепей такого строения, и создающий потенциальные возможности для выполнения ими особых, специфичных функций в природных липидных системах

**Обоснованность и достоверность** полученных результатов обеспечивалась сочетанием различных методов компьютерного моделирования (сериями взаимно дополняющих компьютерных экспериментов методами МК и МД); представительными объемами выборок в методе МК; повторяемостью результатов при изменении этих объемов, а также молекулярных моделей и использованных в расчетах наборов параметров силовых полей; подтверждением результатов имеющимися в литературе данными натурального эксперимента и результатами моделирования аналогичных систем, полученными другими научными коллективами.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации докладывались на Международной конференции “Фундаментальные проблемы науки о полимерах” (Москва, 1997); Третьей Всероссийской Каргинской конференции “Полимеры - 2004” (Москва, 2004); International Conference “Problems of Condensed Matter theory” (Moscow, 1997); 2<sup>nd</sup> International Symposium “Algorithms for macromolecular modeling” (Berlin, 1997); Международной школе “Проблемы теоретической биофизики” (Москва, 1998); I, II, III, IV, V, VI International Workshops on “New Approaches to Hi-Tech: Nondestructive Testing and Computer Simulations in Science and Engineering” (St.Petersburg, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002); International Symposium “Nonlinear Phenomena in Biology” (Pushchino, 1998); IX Всесоюзном семинаре “Структура и динамика молскул и молекулярных систем” (Черноголовка, 1992); XI, XIII, XIV семинарах по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Пушино, 1993; Тверь, 1997; Плёс, 2001); X, XI, XII Симпозиумах по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Казань, 1999; Саратов, 2002; Пушино, 2004); 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> International Symposiums “Molecular order and mobility in polymer systems” (St.Petersburg, 1996, 1999, 2002, 2005); European Polymer Congress by European Polymer Federation (Moscow, 2005); III, IV, VI, VIII, X, XI Всероссийских конференциях “Структура и динамика молекулярных систем” (Яльчик, 1996, 1997, 1999, 2001, 2003, 2004); II и III Съездах биофизиков России (Москва, 1999; Воронеж, 2004); 4-й Международной конференции “Математические модели нелинейных возбудений, переноса, динамики, управления в конденсированных системах и других средах” (Москва, 2000); Всероссийской научной школе “Математические методы в экологии” (Петрозаводск, 2001); V International Congress on Mathematical Modelling (Dubna, 2002); International Workshop “Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences” (Dubna, 2004); 2<sup>nd</sup> Conference of the Asian Consortium for Computational Material Science (Novosibirsk, 2004); 8-й Международной конфе-

ренции по химии и физикохимии олигомеров “Олигомеры VIII” (Черноголовка, 2002); 1-й, 2-й, 3-й конференциях “Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины” (<http://www.ivtn.ru>, 2002, 2003, 2004); III Съезде биохимического общества (С-Петербург, 2002); на заседании Президиума Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, 2003); на семинарах Института биологии Карельского научного центра РАН (Петрозаводск, 1990 - 2003), Пушчинского научного центра РАН (Пушино, 2003), Wageningen University (Wageningen, 2000), Института биоорганической химии РАН (Москва, 2004).

**Публикация результатов исследований.** Основные материалы диссертации представлены 50 опубликованными работами: 31 – в центральных российских журналах и 19 – в международных журналах. Кроме того, по теме диссертации опубликовано 25 статей в сборниках статей, а также несколько десятков тезисов Всероссийских и международных конференций.

**Личный вклад автора.** Материал, включенный в диссертационную работу, получен при непосредственном участии автора как на этапах постановки задач и проведения конкретных компьютерных экспериментов, так и при разработке алгоритмов и программ для расчета различных свойств исследуемых систем, при интерпретации и обсуждении полученных результатов, подведении итогов отдельных этапов работы, обобщении полученных результатов и формулировке выводов, написании научных статей, определении направлений дальнейших исследований. Большинство результатов, описанных в работе, получено непосредственно автором. Расчеты методом МК проведены с использованием пакета программ, разработанного в ИБ КарНЦ РАН, моделирование методом МД осуществлено на основе программного комплекса PUMA (ИМПБ РАН, Пушино). Изучение характеристик свободного объема в липидных бислоях осуществлено во взаимодействии с сотрудниками Группы исследования структуры неупорядоченных систем Института химической кинетики и горения СО РАН (Новосибирск).

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, восьми глав и заключения, объем составляет 390 страниц, в том числе 106 рисунков и 16 таблиц. Список литературы включает 672 наименования.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении изложены проблемы, связанные с мембранными структурами и представляющиеся актуальными на современном этапе. Обозначен круг вопросов, рассматриваемых в диссертационной работе, сформулированы цели, задачи, пути их решения, данные о новизне полученных результатов, их практической и теоретической ценности; описана общая структура работы. Указано, что наиболее широко распространенные молекулы природных липидов, составляющие основу мембран, содержат неразветвленные углеводородные

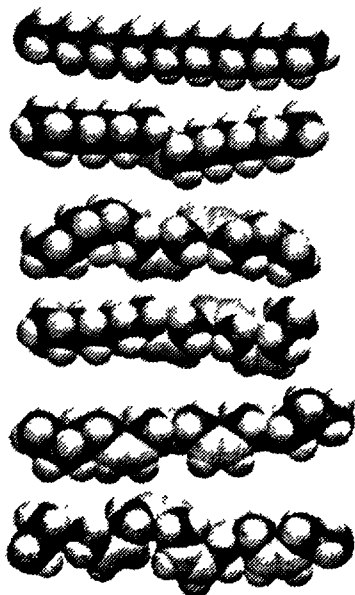
цепи длиной 12 – 24 атома углерода и до 6 двойных связей (преимущественно конфигурации цис-) в различных положениях. Двойные связи, как правило, являются метиленпрерывающимися, т.е. между каждой парой двойных связей расположена одна группа  $\text{CH}_2$ . Для обозначения структуры углеводородной цепи в диссертационной работе используется, кроме специально оговоренных случаев, сокращение  $\text{N:d(n-j)cis}$ , где  $\text{N}$  – общее количество атомов углерода,  $\text{d}$  – количество метиленпрерывающихся двойных связей,  $\text{j}$  – количество атомов углерода от концевой группы  $\text{CH}_3$  цепи до ближайшей двойной связи. Конфигурация двойных связей (cis, trans) указывается после закрывающей круглой скобки. Для обозначения цепей с неметиленразделенными двойными связями используется традиционная номенклатура, в которой указываются местоположение и конфигурация каждой двойной связи.

**Первая** глава посвящена основам компьютерного моделирования – общим концепциям методов МК и МД. Перечислены основные понятия, затронуты вопросы о выборе функций взаимодействия и наборах параметров силовых полей, о статистических ансамблях, о контроле температуры и давления, об ограничениях методов.

Предполагается, что все молекулярные системы, изучаемые с помощью данного подхода, могут быть удовлетворительно описаны на основе классической механики. Указано, что метод МК применяется для расчета средних характеристик различных молекул или молекулярных систем, а основная его идея состоит в замене точных статистических интегралов в известных формулах усреднения математическим ожиданием подынтегральной функции, причем для приближенной оценки последнего используется усреднение по достаточно большой выборке значений этой функции. Метод МД используется для расчета равновесных и динамических характеристик молекулярной системы, и его основная идея для системы многих взаимодействующих частиц состоит в решении системы уравнений движения Ньютона для этих частиц. Силовое поле (которое образуют выражения для энергии с соответствующим набором параметров) позволяет при этом решить одну из основных задач, - вычислить потенциальную энергию любой конфигурации молекулярной системы. Обсуждены наиболее распространенные математические выражения для вычисления разных компонентов энергии, перечислено большое количество наборов параметров силовых полей, предложенных в литературе для расчета свойств органических молекул. Приведены таблицы для сравнения параметров основных компонентов энергии нескольких полей, рекомендованных для расчетов свойств липидных систем. Обсуждено несколько известных разностных схем метода МД, описаны основные подходы при моделировании методом МК.

**Вторая** глава посвящена описанию метода МК, который использован в настоящей работе для анализа конформационного поведения цепных молекул (рис. 1). Предварительно представлен обзор различных алгоритмов и вариантов метода МК, имеющихся в литературе для имитации цепных молекул, и отмечены тенденции их развития. Описаны приближения в принятой модели цепи.

В настоящей работе методом МК в  $\Theta$ -условиях при температурах  $T = 278, 288, 298, 303, 313, 323$  и  $333$  К, а также в различных растворителях изучены



*Рис.1. Примеры конформаций углеводородных цепей, - типичных компонентов липидных молекул природных мембран. Цепи являются остатками жирных кислот:*

- A** - стеариновой, 18:0;  
**B** - олеиновой, 18:1(n-9)cis;  
**C** - линолевой, 18:2(n-6)cis;  
**D** - линоленовой, 18:3(n-3)cis;  
**E** - арахидоновой, 20:4(n-6)cis;  
**F** - докозагексаеновой, 22:6(n-3)cis.

- несколько сотен цепей вида  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_a - (\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2)_d - (\text{CH}_2)_b - \text{CH}_3$ , содержащих  $N$  атомов углерода ( $N = 14 - 22$ ) и  $d$  двойных связей цис- ( $d = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ), первая из которых локализована у второго или более далеких от концов атомов углерода ( $a, b = 0, 1, \dots$ ), а также цепей с  $N = 8 - 24, d = 0$ ;

- все возможные варианты линейных олигомеров с  $N = 18$ ,

$d = 2$ , вида  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_a - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_m - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_b - \text{CH}_3$ , с парой двойных связей цис-цис- и транс-транс-, т.е. цепи со всеми возможными значениями  $m$  количества  $\text{CH}_2$ -групп между двойными связями ( $m = 1, 2, 3, \dots, 12; a, b = 0, 1, \dots, 11$ );

- все возможные варианты олигомерных молекул с  $N = 18, d = 2$ , общего вида  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_a - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_b - \text{CH}_3$ , с метилепрерывающимися двойными связями цис-транс- и транс-цис-, т.е. цепи со всеми возможными их местоположениями ( $a, b = 0, 1, \dots, 11$ ).

Для генерирования конформаций данной цепи на компьютере рассчитывали энергии  $U_s(\varphi_\gamma, \varphi_{\gamma+1})$  всех неэквивалентных молекулярных фрагментов цепи в приближении попарной корреляции углов внутреннего вращения  $\varphi_\gamma, \varphi_{\gamma+1}$ , в пределах их изменения от  $0$  до  $360^\circ$ , с учетом энергии невалентных взаимодействий, торсионной и электростатической энергии:

$$U_s(\varphi_\gamma, \varphi_{\gamma+1}) = \sum \sum [-A_{ij}/r_{ij}^6 + B_{ij} \cdot \exp(-C_{ij} \cdot r_{ij})] \cdot w_{ij} + (V_\gamma/2) \cdot (1 + \delta \cdot \cos 3\varphi_\gamma) \cdot w_\gamma + (V_{\gamma+1}/2) \cdot (1 + \delta \cdot \cos 3\varphi_{\gamma+1}) \cdot w_{\gamma+1} + 139 \cdot \sum \sum [q_i q_j / \epsilon r_{ij}] \cdot w_{ij}, \quad (1)$$

где  $r_{ij}$  - расстояние между атомами  $i$  и  $j$ , не связанными валентно;  $A_{ij}, B_{ij}, C_{ij}, V_\gamma, V_{\gamma+1}$  - силовые постоянные;  $\delta = \pm 1$ ;  $q_i, q_j$  - парциаль-

ные заряды на атомах  $i, j$ ;  $\epsilon$  – диэлектрическая постоянная;  $w_\gamma, w_{\gamma+1}, w_{ij} = 1/2$  или 1 – коэффициенты. Затем вычисляли “карты” плотности вероятностей  $\exp[-U_s(\varphi_\gamma, \varphi_{\gamma+1})/k_B T]$  при данной температуре  $T$  для молекулярных фрагментов ( $k_B$  – постоянная Больцмана) и каждую из них по специальному алгоритму разделяли на 1600 состояний, вероятности осуществления которых одинаковы. Генерирование выборки из 100000 – 160000 конформаций каждой цепной молекулы производили поочередно с одного и другого конца цепи.

В третьей главе описаны модели (все приближения, условия моделирования) молекул и систем, которые исследованы методом МД:

- изолированные цепи докозагексаена  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - (\text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2)_6 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$  (рис. 1F) и докозана  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CH}_3$ ;
- шесть изолированных молекул диацилглицеролипидов (ДГ, рис.2А), – аналогов природных фосфолипидов, полярная головная группа которых была аппроксимирована объединенным “атомом”, а строение углеводородных компонентов воспроизведено строго, – 18:0/18:0 ДГ, 18:0/18:1(n-9)cis ДГ, 18:0/18:2(n-6)cis ДГ, 18:0/18:3(n-3)cis ДГ, 18:0/20:4(n-6)cis ДГ и 18:0/22:6(n-3)cis ДГ;
- шесть монослоев и шесть бислоев, состоящих из перечисленных молекул ДГ, в жидкокристаллическом состоянии (рис.3А, 3В);
- шесть гидратированных бислоев (рис.4), состоящих из молекул ФХ (рис.2В), – 18:0/18:0 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, 18:0/20:4(n-6)cis ФХ и 18:0/22:6(n-3)cis ФХ, в жидкокристаллическом состоянии, при строгом воспроизведении химической структуры компонентов.

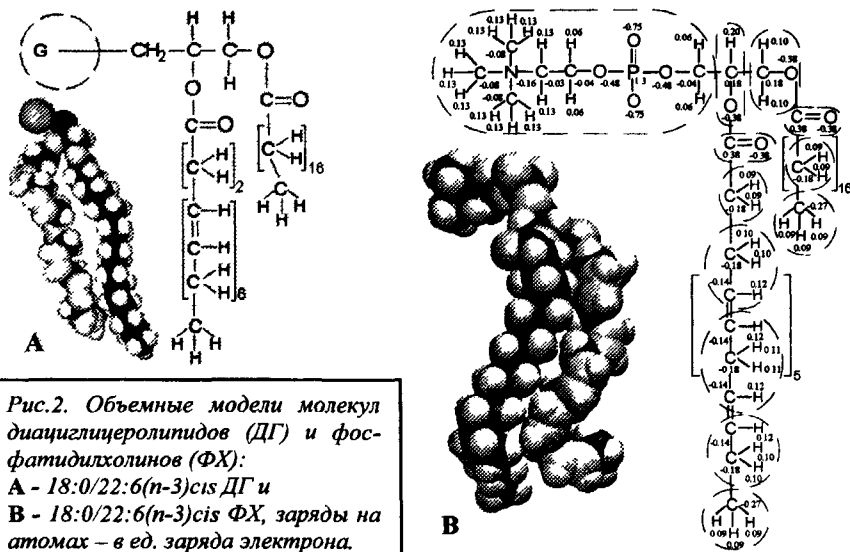


Рис.2. Объемные модели молекул диацилглицеролипидов (ДГ) и фосфатидилхолинов (ФХ):  
 А - 18:0/22:6(n-3)cis ДГ и  
 В - 18:0/22:6(n-3)cis ФХ, заряды на атомах – в ед. заряда электрона.

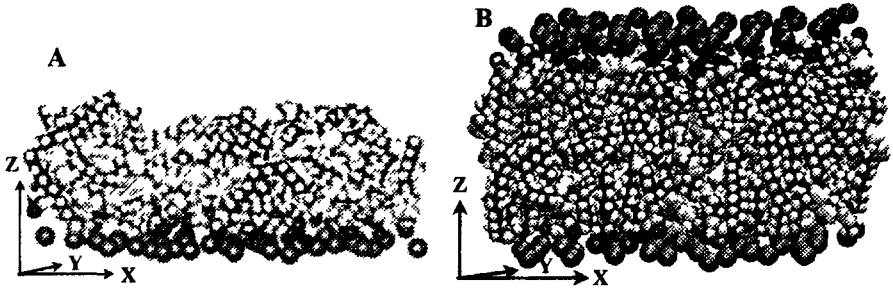


Рис.3. Типичные конфигурации монослоя 18:0/22:6(n-3)cis ДГ (А) и бислоя 18:0/18:3(n-3)cis ДГ (В) в процессе построения МД-траекторий. Расчетные ячейки монослоев ДГ содержали 48, а бислоев - 96 липидных молекул.

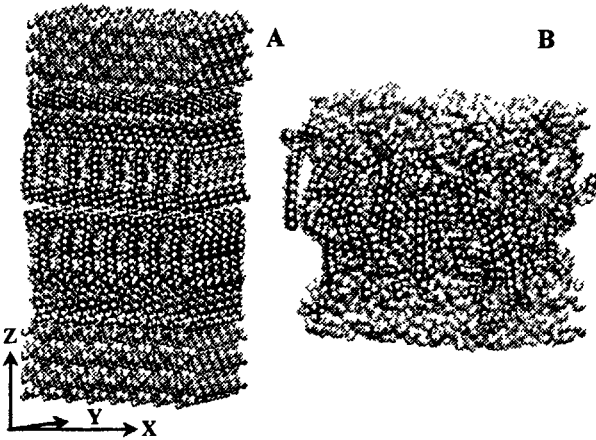


Рис.4. Конфигурации липидного бислоя, состоящего из молекул 18:0/20:4(n-6)cis ФХ: А - исходная и В - в процессе построения МД-траектории. Расчетная ячейка с периодическими по осям X, Y, Z граничными условиями содержит 96 молекул ФХ и 2304 молекулы воды, - всего 20352 атома.

В конце главы описана схема моделирования гидратированных бислоев ФХ с молекулами включений; она сохраняет преемственность с предыдущими моделями. Для бислоев ДГ и ФХ математические схемы приведены ниже.

**Бислои ДГ.** Расчетная ячейка каждого бислоя ДГ с периодическими по осям X и Y (в латеральных направлениях) граничными условиями содержала 96 молекул ДГ данного вида, рис.3В. Внешние поверхности бислоя представляли собой параллельные плоскости, расположенные на расстоянии  $d$  друг от друга по оси Z (нормали). Потенциальная энергия липидного бислоя  $U_{B\_DG}$  рассчитана как сумма энергий его отдельных молекул  $\sum U_{intra}$ , энергии межмолекулярного взаимодействия  $U_{inter}$  и энергии взаимодействия атомов бислоя с обеими его поверхностями,  $\sum U_{surf}$ ,

$$U_{B\_DG} = \sum U_{intra} + U_{inter} + \sum U_{surf}, \quad (2)$$

суммирование в (2) проводится по всем молекулам ДГ бислоя. Потенциальная

энергия  $U_{\text{внтра}}$  липидной молекулы ДГ представлена суммой энергии валентных связей  $U_b = \sum K_1 \cdot (1 - l_0)^2$ , валентных углов  $U_a = \sum K_\theta \cdot (\theta - \theta_0)^2$ , торсионной энергии  $U_t = \sum K_\varphi \cdot [1 + \delta \cdot \cos(n_0 \cdot \varphi)]$ , энергии неплоских отклонений  $U_{\text{опп}} = \sum K_\phi \cdot [1 - \cos 2\phi]$  атомов, примыкающих к двойным связям C=C и группам C=O, энергии Ван-дер-Ваальса  $U_{\text{вдв}} = \sum U_{Lj}(r_{ij}) \cdot W_{\text{вдв}}(r_{ij})$ , где  $U_{Lj} = 4\epsilon_{ij} \cdot [(\sigma_j/r_{ij}) - (\sigma_j/r_{ij})^6]$ , а  $W_{\text{вдв}}(r_{ij})$  – функция сглаживания с параметрами  $R_{\text{он}}$ ,  $R_{\text{офф}}$ ,

$$W_{\text{вдв}}(r_{ij}) = \begin{cases} 1, & r_{ij} \leq R_{\text{он}} \\ \frac{\left( R_{\text{офф}}^2 - r_{ij}^2 \right)^2 \cdot \left( R_{\text{офф}}^2 - 3R_{\text{он}}^2 + 2r_{ij}^2 \right)}{\left( R_{\text{офф}}^2 - R_{\text{он}}^2 \right)^3}, & R_{\text{он}} < r_{ij} < R_{\text{офф}} \\ 0, & r_{ij} \geq R_{\text{офф}} \end{cases} \quad (3)$$

Если номер  $i$  и/или  $j$  соответствовал головному “атому” молекулы, то вместо (3) использовали соотношение

$$U_{\text{вдв}}(r_{ij}) = \begin{cases} U_{Lj}(r_{ij}) + \epsilon_{ij}, & r_{ij} \leq 2^{1/6} \cdot \sigma_{ij} \\ 0, & r_{ij} > 2^{1/6} \cdot \sigma_{ij} \end{cases} \quad (4)$$

Здесь  $l$  – валентная связь,  $\theta$  – валентный угол,  $\varphi$  – торсионный угол,  $\phi$  – угол неплоских отклонений,  $l_0$ ,  $\theta_0$  – равновесные значения валентных связей и углов;  $K_1$ ,  $K_\theta$ ,  $K_\varphi$ ,  $K_\phi$  – силовые постоянные;  $n_0$  – целое число;  $\delta = \pm 1$ ;  $r_{ij}$  – расстояние между атомами  $i$  и  $j$ , не связанными валентно;  $\epsilon_{ij}$ ,  $\sigma_{ij}$  – параметры потенциалов Леннарда-Джонса для пар атомов  $i, j$ .

Энергия межмолекулярных взаимодействий в (2) есть  $U_{\text{мтер}} = \sum \sum U_{\text{вдв}}$ , суммирование – по парам атомов из разных молекул ДГ, а энергия взаимодействия атомов одной молекулы ДГ с поверхностями представлена суммой “гидрофобной” и “гидрофильной” энергий,  $U_{\text{сурф}} = \sum U_{\text{h\_phob}} + U_{\text{h\_phil}}$ . Сумма гидрофобных энергий  $U_{\text{h\_phob}}$  – по всем атомам молекулы ДГ, исключая объединенный “атом” головной группы:

$$U_{\text{h\_phob}} = \begin{cases} C_{\text{сrb}} \cdot [(R_{\text{сrb}}/Z)^9 - 3 \cdot (R_{\text{сrb}}/Z)^3 + 2], & 0 < Z \leq R_{\text{сrb}}, \quad d - R_{\text{сrb}} \leq Z < d, \\ 0, & R_{\text{сrb}} < Z < d - R_{\text{сrb}} \end{cases} \quad (5)$$

где  $Z$  – координаты атомов,  $C_{\text{сrb}}$ ,  $R_{\text{сrb}}$  – параметры, а энергия  $U_{\text{h\_phil}}$ , наоборот, вычисляется только для головного “атома”:

$$U_{\text{h\_phil}} = (1/2) C_{\text{сурф}} (Z - Z_{\text{сурф}_\pm})^2, \quad (6)$$

где  $C_{\text{сурф}}$  – параметр взаимодействия,  $Z_{\text{сурф}_\pm}$  – координаты плоскостей.

Уравнения движения имели вид

$$\frac{dr_{i,\alpha}}{dt} = v_{i,\alpha} + \chi_\alpha \cdot \beta_p \cdot (P_\alpha - P_{\alpha,\text{ref}}) \cdot r_{i,\alpha} \quad (7)$$



$$m_i \frac{dv_{i,\alpha}}{dt} = -\frac{\partial U_{\text{B.DG}}}{\partial r_{i,\alpha}} + \beta_T \cdot \left( \frac{T_{\text{ref}}}{T} - 1 \right) \cdot v_{i,\alpha} \quad (8)$$

где  $i = 1, 2, \dots, N$ ;  $N$  – количество атомов,  $m_i$  – их массы;  $\alpha = \{x, y, z\}$ ;  $r_{i,\alpha}$  и  $v_{i,\alpha}$  – координаты и скорости атома  $i$ ;  $\chi_\alpha$ ,  $\beta_p$ ,  $\beta_T$  – параметры;  $P_\alpha$  – компоненты давления;  $P_{\alpha,\text{ref}}$  – давление баростата;  $T$  – температура;  $T_{\text{ref}}$  – температура термостата.

**Гидратированные бислои ФХ.** Расчетная ячейка каждого бислоя ФХ с периодическими по осям  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  граничными условиями содержала 96 молекул липидов данного вида (по 48 молекул на монослой) и 2304 молекулы воды (по 24 на одну молекулу липида). Химическое строение молекул липидов воспроизведено строго, в том числе головных групп ФХ, явно учтены все атомы водорода. Потенциальная энергия  $U_{\text{B.PC}}$  гидратированного бислоя, образованного молекулами ФХ, была представлена суммами

$$U_{\text{B.PC}} = \sum_{k=1}^{N_l} \left( \sum_{i_b} U_{i_b} + \sum_{i_a} U_{i_a} + \sum_{i_t} U_{i_t} + \sum_{i_{\text{oop}}} U_{i_{\text{oop}}} + \sum_i \sum_{j>i+3} (U_{\text{vdw}} + U_e) \right) + \sum_{k=1}^{N_w} \left( \sum_{i_b} U_{i_b} + U_{i_a} \right) + \sum_{k=1}^{(N_l+N_w)} \sum_{p \geq k}^{(N_l+N_w)} \sum_i \sum_j (U_{\text{vdw}} + U_e), \quad (9)$$

где  $N_l$  и  $N_w$  – количество молекул липидов и воды, соответственно; суммы по  $i_b$ ,  $i_a$ ,  $i_t$  и  $i_{\text{oop}}$  в первых скобках – по числу валентных связей, валентных углов, торсионных углов и двойных связей липидной молекулы, соответственно, а суммы по  $i$  и  $j$  – по ее атомам, не связанным валентно; сумма по  $i_b$  во вторых скобках – по обем валентным связям молекулы воды; суммирование в третьих скобках ведется по всем парам атомов  $i$  и  $j$  из разных молекул  $k$  и  $p$ . Математические выражения для компонентов энергии  $U_b$ ,  $U_a$ ,  $U_t$ ,  $U_{\text{oop}}$ ,  $U_{\text{vdw}}$  в (9) совпадают с выражениями, приведенными выше при описании энергии  $U_{\text{intra}}$  после соотношения (2), а

$$U_e = q_i q_j / (\epsilon r_{ij}) \cdot W_e(r_{ij}), \quad W_e(r_{ij}) = \begin{cases} (1 - r_{ij}/R_e)^2, & r_{ij} \leq R_e \\ 0, & r_{ij} > R_e \end{cases} \quad (10)$$

где  $U_e$  – электростатическая энергия,  $W_e(r_{ij})$  – экранирующая функция с радиусом  $R_e$ ;  $q_i$ ,  $q_j$  – парциальные заряды на атомах  $i$  и  $j$ ;  $\epsilon$  – диэлектрическая постоянная. Уравнения движения имели вид

$$\frac{dr_{i,\alpha}}{dt} = v_{i,\alpha} + \chi_\alpha \cdot \beta_p \cdot (P_\alpha - P_{\alpha,\text{ref}}) \cdot r_{i,\alpha} \quad (11)$$

$$m_i \frac{dv_{i,\alpha}}{dt} = -\frac{\partial U_{\text{B.PC}}}{\partial r_{i,\alpha}} + \sum_k f_{k,\alpha}^i \cdot \delta(t - t'_k), \quad (12)$$

первос из которых (и все обозначения) совпадают с (7); В уравнении (12)  $\delta(t)$  – дельта-функция Дирака;  $t$  – время;  $f'_{k,\alpha}$ ;  $i'_k$  – импульсные силы и случайные моменты времени столкновений атомов с виртуальными частицами термостата. В отличие от уравнения (8) с “термостатом Берендсена”, в (12) использован столкновительный термостат: взаимодействие со средой моделировалось импульсными столкновениями атомов системы с виртуальными частицами массы  $m_0$ , с силой удара  $\vec{f}'_k = 2 \frac{m_0 m_i}{m_0 + m_i} (\vec{v}_0 - \vec{v}_i)$ , где скорость частицы  $v_{0,\alpha}$  выбирается

из распределения Гаусса,  $P(\vec{v}_0) = \left( \frac{m_0}{2\pi k_B T_{ref}} \right)^{3/2} \cdot \exp\left( -\frac{m_0 \vec{v}_0^2}{2k_B T_{ref}} \right)$ , а моменты времени, в которые происходят удары, образуют пуассоновский поток случайных событий, определяемый частотой ударов  $\lambda$ ;  $k_B$  – постоянная Больцмана;  $T_{ref}$  – температура термостата.

Интегрирование уравнений движения (7)–(8) и (11)–(12) в моделях бислоев ДГ и ФХ проведено с шагом  $10^{-15}$  с, использован алгоритм Верле. Применение в расчетах упрощений в моделях с молекулами ДГ позволило резко сократить общее количество атомов в системе и, соответственно, время компьютерного моделирования, поэтому основная задача (сравнение свойств собственно углеводородных цепей липидных молекул, различающихся степенью ненасыщенности и количеством углеродных атомов) могла быть рассмотрена в разных системах и условиях. Последующее сопоставление результатов для бислоев ДГ и ФХ доказало правомерность использования упрощенных моделей для этих задач.

В четвертой главе изложены результаты расчетов гибкости олигомеров различного строения при температурах выше температуры плавления молекул (температуры фазового перехода гель-жидкий кристалл мембранной системы). При изучении термодинамической гибкости рассмотрены  $\Theta$ -условия. В качестве меры равновесной гибкости избрано отношение  $\langle h_0 \rangle / L$ , где  $\langle h_0 \rangle$  – среднее расстояние между концевыми атомами цепи,  $L$  – ее контурная длина. Кроме того, приведены температурные коэффициенты  $\ln \langle h_0 \rangle / dT$ . Проведен анализ корреляций с экспериментальными данными. Изложены результаты исследования конформационных свойств полиненасыщенных цепей, позволившие обосновать наиболее вероятные их конформации в кристаллическом состоянии. Проанализировано состояние и значение данной проблемы, а также основные экспериментальные данные, имеющиеся в литературе. Приведены также результаты МД-расчетов характеристик кинетической гибкости двух олигомерных цепей, - докозана и докозагексаена.

На рис.5 представлены величины  $\langle h_0 \rangle / L$  для совокупности цепных молекул, - в виде групп функциональных зависимостей от специального параметра  $X$ , использованного для описания местоположения группы двойных связей в цепи

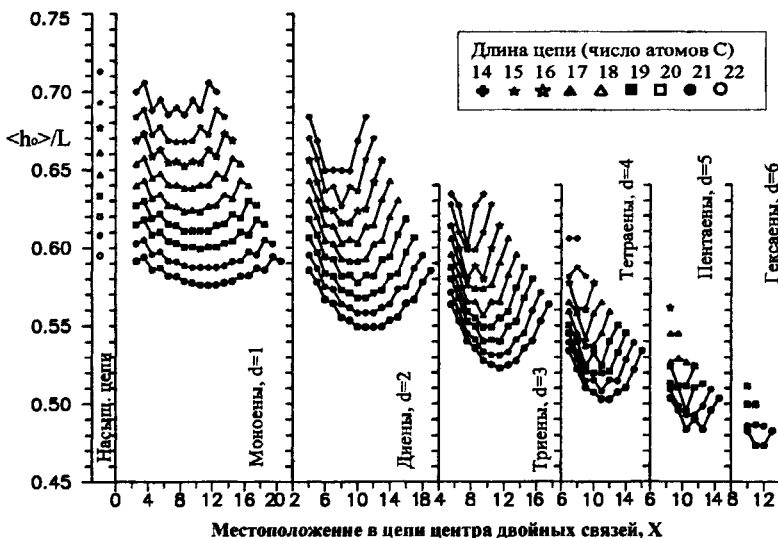


Рис.5. Характеристики равновесной гибкости,  $\langle h_0 \rangle / L$ , цепей  $\text{cis-CH}_3-(\text{CH}_2)_a-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_d-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}_3$  в  $\Theta$ -условиях. Параметр X – среднее арифметическое номеров атомов углерода, участвующих в образовании всех  $d$  двойных связей цепи,  $T = 298$  К. Доверительные интервалы, отвечающие 95%-ной надежности согласно  $t$ -распределению Стьюдента, меньше размера символов.

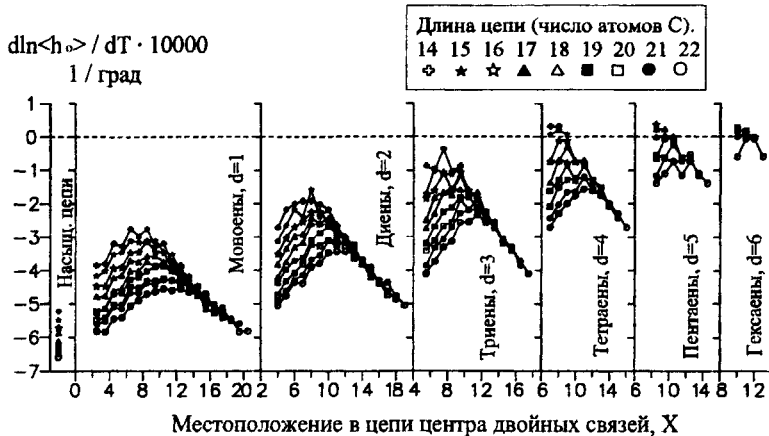


Рис.6. Температурные коэффициенты  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$  средних расстояний  $\langle h_0 \rangle$  между концевыми атомами углерода невозмущенных цепей  $\text{cis-CH}_3-(\text{CH}_2)_a-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_d-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}_3$  в диапазоне температур  $T = 278 - 298$  К. Обозначения соответствуют рис.5.

( $X$  – это среднее арифметическое номеров атомов углерода, участвующих в образовании двойных связей). В таблице 1 продемонстрировано соответствие значений параметра  $X$  расположению двойных связей в конкретных цепях. Использование этого параметра позволило представить в единых осях данные для групп цепных молекул с одинаковым количеством двойных связей  $d$  (моноенов, диенов и т.д.) и различными длинами цепи  $N$ . Кроме того, эти же данные были представлены в виде совокупностей функциональных зависимостей от длины цепи  $N$  в группах цепей с одинаковым числом двойных связей  $d$  при различных вариантах расположения первой из них в цепи ( $\Delta$ ), и от количества двойных связей  $d$  в группах цепей с одинаковым количеством атомов углерода  $N$  при всех возможных вариантах расположения  $\Delta$  первой двойной связи. На рис.6 приведены температурные коэффициенты  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$ , рассчитанные для этих цепей.

**Таблица 1** Соответствие значений параметра  $X$  местоположению метилепрерывающихся двойных связей в углеводородных цепях

Положение дв. связей	$X$	Положение дв. связей	$X$	Положение дв. связей	$X$
2	2.5	4, 7	6	7, 10, 13	10.5
3	3.5	5, 8	7	...	
4	4.5	6, 9	8	2, 5, 8, 11	7
5	5.5	7, 10	9	3, 6, 9, 12	8
6	6.5	8, 11	10	4, 7, 10, 13	9
7	7.5	9, 12	11	5, 8, 11, 14	10
8	8.5	10, 13	12	...	
9	9.5	11, 14	13	2, 5, 8, 11, 14	8.5
10	10.5	12, 15	14	3, 6, 9, 12, 15	9.5
11	11.5	13, 16	15	4, 7, 10, 13, 16	10.5
12	12.5	14, 17	16	5, 8, 11, 14, 17	11.5
13	13.5	..		6, 9, 12, 15, 18	12.5
14	14.5	2, 5, 8	5.5	...	
15	15.5	3, 6, 9	6.5	2, 5, 8, 11, 14, 17	10
		4, 7, 10	7.5	3, 6, 9, 12, 15, 18	11
2, 5	4	5, 8, 11	8.5	4, 7, 10, 13, 16, 19	12
3, 6	5	6, 9, 12	9.5	..	

Показано, что замена любой простой связи на цис-двойную в насыщенной олигомерной цепи при  $N = \text{Const}$  увеличивает ее равновесную гибкость и уменьшает абсолютную величину  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$ . С изменением местоположения двойной связи цис- в цепи любого моноена от концов к центру ее гибкость растет, а абсолютное значение температурного коэффициента  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$  уменьшается. Общая причина эффекта состоит в том, что хотя вращение вокруг цис-двойной связи  $C=C$  в цепях отсутствует (что уменьшает гибкость), барьер внутренних вращений вокруг двух простых связей  $C-C$ , примыкающих к двойной, значительно меньше такового для вращений вокруг простых связей  $C-C$  в насыщенной цепи. Это и приводит к существенно большей, в целом, гибкости не-

насыщенной цепи по сравнению с насыщенной. При  $N = \text{Const}$  молекулы, содержащие большее количество  $d$  двойных связей, как правило, обладают меньшими значениями параметра  $\langle h_0 \rangle / L$  (исключения составляют молекулы с локализацией центра  $X$  вблизи концов цепи) и меньшей абсолютной величиной температурного коэффициента  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$  (так, модуль  $|d \ln \langle h_0 \rangle / dT|$  цепи 22:6( $n-3$ )cis на порядок меньше, чем таковой для цепи 22:0), а при одинаковом  $d$  гибкость больше у цепей с более близким к середине значением  $X$ . При одинаковом количестве  $d$  и расположении двойных связей  $X$  гибкость увеличивается с ростом  $N$  для всех без исключения цепей.

Отметим аналогию с известной идеализированной моделью полимерной цепи с фиксированными валентными углами, но свободным внутренним вращением вокруг всех связей остова. Очевидно,  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$  такой идеализированной цепи строго равен нулю (энергия цепи не зависит от углов вращения, т.е. вероятность реализации любой конформации цепи одинакова при любой температуре). Фундаментальная физическая причина заметного уменьшения абсолютной величины  $d \ln \langle h_0 \rangle / dT$  полиненасыщенной цепи природных молекул по сравнению с насыщенной состоит в том, что в участке цепи  $\text{CH}_2 - (\text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2)_d -$  с цис-двойными связями внутренние вращения вокруг всех простых связей подряд существенно более свободны по сравнению с соответствующим участком насыщенной цепи: проявляется тенденция к уменьшению зависимости величины  $\langle h_0 \rangle$  (и других геометрических характеристик цепи) от температуры.

Далее, показано, что в случае произвольного расположения двойных связей в цепи ее равновесная гибкость зависит от всех особенностей ее стереохимического строения. Пусть  $n_m$  - количество групп  $\text{CH}_2$ , расположенных между парой двойных связей. При  $d = \text{Const}$  и  $X = \text{Const}$  большей гибкостью обладают цепи, в которых  $n_m = 1$ . При  $n_m > 1$  гибкость цепи при увеличении  $d$  может не только не расти, но в зависимости от  $X$  даже уменьшаться (а если увеличивается, то в меньшей степени, чем при  $n_m = 1$ ). Общий вывод: участок цис-ненасыщенной цепи структуры  $\text{CH}_2 - (\text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2)_d$ , т.е. с метиленпрерывающимися двойными связями цис- ( $n_m = 1$ ), число которых в цепи максимально, обладает наибольшей гибкостью по сравнению с участками равной длины ( $N = \text{Const}$ ), но с любым иным расположением,  $X$  или  $\Delta$ , и/или количеством  $d$  двойных связей.

Далее в главе рассмотрен вопрос о кристаллическом состоянии цепи с метиленпрерывающимися двойными связями цис-. Приведены теоретические оценки, перечислены данные эксперимента (преимущественно, косвенные), позволяющие сделать вывод о том, что реализуется вытянутая уголкообразная конформация, комплементарная конформации транс-зигзага насыщенной цепи.

В последнем разделе главы 4 приведены результаты расчетов флуктуаций торсионных углов двух цепей – докозана и цис-докозагексаена - относительно средних положений в различных конформационных состояниях, количества конформационных переходов в них. Показано, что кинетическая гибкость цепи докозагексаена (так же, как и равновесная) больше, чем докозана.

**Пятая глава** посвящена расчетам параметров размеров и формы цепных мо-

лекул: радиусов инерции и их компонентов, параметров протяженности остовов цепей, их температурных коэффициентов. Расчет параметров формы осуществляли в молекулярной системе координат с началом в центре масс каждой конформации и осями вдоль ее главных осей инерции. Для этого при генерировании конформации методом МК были рассчитаны компоненты тензора инерции

$$I_{pk} = \sum_{j=1}^N M_j \cdot \left[ (x_q^j)^2 \cdot \delta_{pk} - x_p^j \cdot x_k^j \right], \quad (13)$$

где  $x_p^j$ ,  $x_k^j$  – декартовы координаты  $j$ -го атома углерода  $C_j$ ;  $p, k = 1, 2, 3$ ;  $\delta_{pk}$  – символ Кронекера;  $M_j$  – массы атомных групп цепи:  $M = 13, 14$  и  $15$  а.е.м. для групп  $CH, CH_2$  и  $CH_3$ , соответственно;  $(x_q^j)^2 \equiv (x_1^j)^2 + (x_2^j)^2 + (x_3^j)^2$ . Тензор (13) каждой конформации стандартными методами был диагонализирован, – определены его собственные значения  $I_1, I_2, I_3$  и ортонормированная тройка его собственных векторов. Номера собственных значений выбирали с соблюдением соотношения  $I_3 \leq I_2 \leq I_1$ , и эти же номера присваивали соответствующим векторам. Пусть  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$  – главные оси инерции; избранный способ нумерации означал, что ось  $\xi_3$  всегда соответствует максимальной выпянутости конформации цепи, а ось  $\xi_1$  – минимальной. Производили пересчет координат всех атомов в систему с началом в центре масс и осями, параллельными  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$ .

Для каждой цепи были вычислены: средние значения радиуса и квадрата радиуса инерции  $\langle S^2 \rangle$ ,  $\langle S^2 \rangle$  и их компонентов  $\langle S_1^2 \rangle$ ,  $\langle S_2^2 \rangle$ ,  $\langle S_3^2 \rangle$ ,  $\langle S_1^2 \rangle$ ,  $\langle S_2^2 \rangle$ ,  $\langle S_3^2 \rangle$ , а также отношений компонентов; средние значения максимальных проекций  $\langle g_1 \rangle$ ,  $\langle g_2 \rangle$ ,  $\langle g_3 \rangle$  (“спэны”) углеродных остовов цепей на главные оси инерции  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$ , соответственно, а также отношения этих проекций; средние значения “площади поперечного сечения”  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$  углеродных остовов молекул. В интервале температур 278 – 298 К вычислены средние значения температурных коэффициентов всех перечисленных величин:  $d \ln \langle S^2 \rangle / dT$ ,  $d \ln \langle S_i^2 \rangle / dT$ ,  $d \ln \langle g_i \rangle / dT$  ( $i = 1, 2, 3$ ),  $d \ln \langle g_1 \cdot g_2 \rangle / dT$ , и т.д. Итоговые данные по каждому из рассчитанных свойств для всех олигомерных молекул, как и данные в главе 4, представлены в виде совокупностей функциональных зависимостей от разных параметров.

Анализ большого числа данных для нескольких сотен молекул разного строения выявил ряд закономерностей в изменении их свойств с изменением химической структуры цепи. Важнейшие из них: (1) С увеличением количества метиленпрерывающихся двойных связей  $d$  в цепи от 1 до 6 при  $N = \text{Const}$ ,  $\Delta = \text{Const}$  величины  $\langle S^2 \rangle$ ,  $\langle S_3^2 \rangle$ ,  $\langle g_3 \rangle$  молекул монотонно уменьшаются; температурные коэффициенты компонентов  $d \ln \langle g_i \rangle / dT$ ,  $d \ln \langle S_i^2 \rangle / dT$  ( $i = 1, 3$ ) и  $d \ln \langle g_1 \cdot g_2 \rangle / dT$  олигомеров уменьшаются по модулю, т.е. термочувствительность всех этих величин с переходом от насыщенных цепей к полиненасыщенным при прочих равных условиях падает; (2) При смещении одной или группы метиленпрерывающихся двойных связей от краев к центру цепи олигомера (при изменении  $X$ ) при  $d = \text{Const}$ ,  $N = \text{Const}$  величины  $\langle S^2 \rangle$ ,  $\langle S_3^2 \rangle$ ,  $\langle g_3 \rangle$  молекул монотонно уменьшаются, а  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$  растет; температурные коэффициенты компонентов

$\langle g_i \rangle$ ,  $\langle S_i^2 \rangle$  ( $i = 1, 3$ ) и  $\langle S^2 \rangle$  при этом уменьшаются по модулю. Таким образом, чем ближе двойные связи к концу цепи (при прочих равных условиях), тем более чувствительны величины  $\langle g_i \rangle$ ,  $\langle S_i^2 \rangle$  ( $i = 1, 3$ ) и  $\langle S^2 \rangle$  олигомеров к изменению температуры; (3) Перемещение цис-цис- или транс-транс-двойных связей от концов к середине цепи приводит к монотонному сокращению продольных размеров  $\langle g_3 \rangle$  молекул и увеличению поперечных только в том случае, когда между двумя двойными связями содержится 1, 2 или 3 метиленовые группы; если же между ними расположено больше 3-х групп  $\text{CH}_2$ , то монотонность изменения размеров  $\langle g_i \rangle$  цепи при перемещении двойных связей нарушается; (4) С увеличением длины цепи  $N$  при  $d = \text{Const}$ ,  $\Delta = \text{Const}$  величины  $\langle S^2 \rangle$ ,  $\langle S_i^2 \rangle$ ,  $\langle g_i \rangle$  ( $i = 1, 2, 3$ ),  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$  цепей монотонно растут, температурные коэффициенты компонентов  $\langle g_i \rangle$ ,  $\langle S_i^2 \rangle$  ( $i = 1, 3$ ) и  $\langle S^2 \rangle$  молекул увеличиваются по модулю. Таким образом, чем больше длина цепи  $N$  олигомера данного типа – моноена ( $d = 1$ ), дисена ( $d = 2$ ), триена ( $d = 3$ ) и т.д. – с одним и тем же положением метилепрерывающихся двойных связей от конца, тем больше по модулю указанные температурные коэффициенты, но чем большее количество  $d$  двойных связей содержится в цепи, тем более слабой становится отмеченная зависимость температурных коэффициентов от длины цепи (уменьшается их модуль); (5) Температурные коэффициенты  $\text{dln}\langle g_3 \rangle/\text{dT}$ ,  $\text{dln}\langle S_3^2 \rangle/\text{dT}$  проекций вдоль осей  $\xi_3$  наибольшего протяжения молекул, а также коэффициенты  $\text{dln}\langle S^2 \rangle/\text{dT}$  для всех изученных молекул отрицательны по знаку, т.е. с ростом температуры продольные размеры “минимальных параллелипипедов”, и квадратов радиусов инерции всех таких цепочек уменьшаются, что коррелирует с результатами расчета температурных коэффициентов квадратов расстояний между концевыми атомами углерода таких олигомеров (в том же диапазоне температур); (6) Для большинства вычисленных характеристик их компоненты вдоль оси  $\xi_2$  проявляют немонотонное поведение с изменением структуры цепи. В частности, для цепей фиксированной длины ( $N = \text{Const}$ ) и одинакового местоположения  $\Delta$  двойных связей существует некоторое количество двойных связей ( $d_1$ ), – такое, при котором величина  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$  молекул достигает максимального значения, а также некоторое число  $d_2$ , при котором  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$  имеет минимум, т.е. увеличение двойных связей в цепи не всегда ведет к росту ее “площади”  $\langle g_1 \cdot g_2 \rangle$ : с определенного количества  $d$  эффект меняется на обратный, а “переходное” число  $d$  зависит также и от величин  $N$  и  $\Delta$ . В сериях компьютерных экспериментов с цепями олигомеров различного химического строения установлен ряд общих теоретических результатов, сформулированных в разделе **Основные выводы**.

В шестой главе описаны результаты МД-расчетов свойств пар цепных олигомеров, входящих в состав изолированных молекул ДГ; дано сравнение со свойствами этих же пар олигомеров в молекулах ДГ, из которых образованы монослои. Исследованы свойства, отражающие конформационные и геометрические особенности липидной молекулы: совокупности функций распределения по расстояниям между парами атомов углерода с одинаковыми порядковыми номерами с 1-го по 18-й, расположенными в разных углеводородных цепях мо-

лекулы; функций распределения  $\rho_A(A)$  по углам с вершиной на атоме углерода глицерина, которые образует каждая из вышеуказанных пар атомов углерода цепей; функций распределения  $\rho(\chi)$  угла между продольными осями насыщенной и ненасыщенной углеводородных цепей данной молекулы ДГ. В качестве продольных осей цепей избраны главные оси тензоров инерции цепей, отвечающими наибольшей выпянутости каждой из них

Наиболее важные результаты состоят в том, что сочленение двух углеводородных цепей в липидной молекуле фрагментом  $O - CH_2 - CH - O$  оказывает влияние на конформационные свойства и подвижность обеих цепей, но, как оказалось, корреляция ослабевает после 10 - 12 звеньев цепей от головной группы липидной молекулы. Это взаимное влияние (вследствие которого возникает своего рода "упругость" молекулы), по-видимому, играет существенную роль в слоях и других структурах, которые могут образовывать липидные молекулы.

В седьмой главе рассмотрено понятие внутримолекулярного упорядочения, приведены результаты МК- и МД-расчетов свойств упорядочения связей углеводородных цепей в различных системах. Приведены варианты расчета характеристик упорядочения связей в разных условиях, в олигомерных цепях и мембранах. Представлены и обсуждены результаты расчета однотипных свойств олигомерных цепей во всех исследованных мембранных системах и в свободном состоянии. Изучены характерные особенности профилей параметров порядка, ориентационных функций распределения для насыщенных углеводородных цепей, цис- и транс-ненасыщенных, полиненасыщенных цепей. Проведено сравнение, соотнесение этих характеристик с соответствующими параметрами порядка каждой связи. Представлены результаты расчетов среднеквадратичных пространственных флуктуаций атомов в бислоях.

Использование молекулярной системы координат  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$  позволило обнаружить ряд характерных свойств изолированных углеводородных цепей, вопрос о которых ранее в литературе не поднимался, - свойств, связанных с внутримолекулярным упорядочением. При изучении структурной организации и функционирования мембран одним из центральных является вопрос о характере упорядочения связей в углеводородных цепях липидов. Для описания их состояния обычно служат параметры порядка относительно выделенного направления - нормали  $\mathbf{n}$  к поверхности бислоя. Основная идея расчета характеристик *внутримолекулярного* упорядочения молекул состояла в следующем. Известно, что параметр порядка любого звена цепи относительно нормали  $\mathbf{n}$  в бислое определяется внутренними вращениями вокруг связей С-С молекулы, ее движением как целого, статистически некоррелированным с другими молекулами, а также движениями больших групп молекул, скоррелированными друг с другом. С другой стороны, каждая конформация любой изолированной углеводородной цепи несимметрична, а с укорочением длины цепи степень асимметрии ее формы растет. Следовательно, некоторое выделенное направление изначально существует и в изолированной молекуле. Поэтому была сформулирована задача: используя естественную асимметрию молекул, вычислить методами компьютерного моде-



лирования в некоторых идентичных условиях (например, в условиях, отвечающих их “жидкому” состоянию) аналоги известных характеристик упорядочения связей для разных изолированных цепей относительно их “продольной” оси, рассчитанной определенным образом, - например, главной оси инерции  $\xi_3$ . Полученные расчетные данные будут характеризовать *внутримолекулярное* упорядочение. Из общих соображений можно *априори* утверждать, что при температурах выше температуры фазового перехода гель - жидкий кристалл должна иметь место определенная корреляция таких внутримолекулярных характеристик с “мембранными” характеристиками. Действительно, асимметричные углеводородные молекулы в среде себе подобных, будучи связанными концевым звеном с полярной головной группой липида у поверхности мембраны и находясь в “жидком” состоянии, должны оказывать друг на друга взаимно-ориентирующее влияние. Как представлялось, собственные оси отдельных молекул (характеризуемые, например, направлениями осей  $\xi_3$ ) и формируют в итоге “коллективное” направление нормали  $n$  к поверхности, - в соответствии с теми факторами, которые перечислены выше. Так или иначе, о степени обсуждаемой корреляции, разумеется, мог свидетельствовать лишь конечный результат.

На первом этапе расчета для каждой конформации цепи при ее генерировании на компьютере методом МК переходили в систему координат с началом в ее центре масс, вычисляли ее тензор инерции (13) и приводили его к главным осям. После перехода в систему координат с началом в центре масс конформации и осями, параллельными  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$ , для разных задач проводили расчеты различных величин, характеризующих внутримолекулярное упорядочение связей цепной молекулы, в том числе:

1. Тензоры параметра порядка  $Q_{ik}^p$  каждой связи  $l_p$  основной цепи молекулы, содержащей  $N$  углеродных атомов,

$$Q_{ik}^p = \left[ 3 \cdot \cos(\widehat{l_p, \xi_i}) \cdot \cos(\widehat{l_p, \xi_k}) - \delta_{ik} \right] / 2, \quad (14)$$

где  $\cos(\widehat{l_p, \xi_i}), \cos(\widehat{l_p, \xi_k})$  - направляющие косинусы данной связи  $l_p$ ;  $(\widehat{l_p, \xi_i}), (\widehat{l_p, \xi_k})$  - углы между связью  $l_p$  и осями  $\xi_i, \xi_k$ ;  $i, k = 1, 2, 3$  - номера осей;  $\delta_{ik}$  - символ Кронекера,  $p = 1, 2, 3, \dots, (N-1)$  - номер связи. Каждый из компонентов всех тензоров  $Q_{ik}^p$  усредняется по всем конформациям данной молекулы, а затем каждый тензор  $Q_{ik}^p$  приводится к главным осям. Максимальные собственные значения тензоров  $Q_{ik}^p$  являются параметрами порядка связей  $l_p$ , а собственные векторы, соответствующие этим максимальным собственным значениям, - директорами связей; далее вычисляются углы, которые образует  $p$ -й директор с осями инерции всей цепи  $1, 2, 3$ .

2. Тензор параметра порядка  $k$ -й  $\text{CH}_2$ -группы углеводородной цепи,

$$S_{ij} = \left[ 3 \cdot \cos(\widehat{\xi_3, i}) \cdot \cos(\widehat{\xi_3, j}) - \delta_{ij} \right] / 2, \quad (15)$$

где  $\cos(\widehat{\xi_3, i})$ ,  $\cos(\widehat{\xi_3, j})$  - косинусы углов между направлением главной оси инерции  $\xi_3$  цепи, отвечающей ее наибольшей протяженности, и локальными осями координат  $i$  и  $j$  (где  $i, j = x, y, z$ )  $k$ -й  $\text{CH}_2$ -группы с центром на атоме углерода  $C_k$ . Локальные оси  $x, y, z$  выбирали однотипно:  $z$  - ось, параллельная вектору, соединяющему атомы  $C_{k-1}$  и  $C_{k+1}$ ;  $y$  - ось из  $C_k$  по биссектрисе угла  $C_{k-1}C_kC_{k+1}$  перпендикулярно оси  $z$ ;  $x$  - перпендикуляр к осям  $y$  и  $z$ , т.е. вектор из  $C_k$ , перпендикулярный плоскости

$C_{k-1}C_kC_{k+1}$ ;  $\delta_{ij}$  - символ Кронекера.

3. Параметры порядка С-Н-связей цепи относительно главной оси  $\xi_3$ :

$$S_{\text{CH}} = \left[ 3 \cdot \cos^2(\widehat{\xi_3, l_{\text{CH}}}) - 1 \right] / 2, \quad (16)$$

где  $l_{\text{CH}}$  - вектор связи С-Н,  $(\widehat{\xi_3, l_{\text{CH}}})$  - угол между ними.

4. Параметры порядка С-С-связей цепи относительно каждой оси инерции:

$$S_{\text{CC}}^{(p)} = \left[ 3 \cdot \cos^2(\widehat{\xi_p, l_{\text{CC}}}) - 1 \right] / 2, \quad (17)$$

где  $l_{\text{CC}}$  - вектор связи С-С;  $p = 1, 2, 3$  - номер оси  $\xi_p$ ;  $(\widehat{\xi_p, l_{\text{CC}}})$  - угол между связью С-С и соответствующей осью.

Ниже будут обсуждены только параметры порядка  $S_{\text{CH}}$  и  $S_{\text{CC}}$  связей С-Н и С-С цепей относительно оси  $\xi_3$ , индекс  $p = 3$  будет опущен, угол между связью и осью  $\xi_3$  для упрощения обозначен через  $\vartheta$ ,  $S = (3 \cdot \langle \cos^2 \vartheta \rangle - 1) / 2$ , где угловые скобки  $\langle \rangle$  означают усреднение по ансамблю конформаций. На рис. 7, 8 для примера представлены параметры  $-S_{\text{CH}}$  и  $S_{\text{CC}}$  внутримолекулярного упорядочения связей нескольких олигомерных цепей, - они являются типичными компонентами молекул природных липидов. Наблюдается ряд закономерностей изменения  $-S_{\text{CH}}$  и  $S_{\text{CC}}$  с изменением структуры цепи: (а) профили  $-S_{\text{CH}}$  и  $S_{\text{CC}}$  насыщенных цепей имеют градиент от середины к краям; (б) если в цепи есть одна или несколько двойных связей цис-, модули  $|S_{\text{CH}}|$  двух связей С-Н при данной двойной связи С=С меньше по величине, чем параметры  $|S_{\text{CH}}|$  тех же по номеру связей С-Н в насыщенной молекуле данной длины, и не одинаковы: у той С-Н-связи из пары, которая более удалена от середины цепи, модуль  $|S_{\text{CH}}|$  оказывается меньшим (иногда параметр порядка  $-S_{\text{CH}}$  такой связи имеет отрицательный знак); (в) значения  $S_{\text{CC}}$  последовательных С-С-связей во всех цис-ненасыщенных цепях меняются немонотонно; диапазон изменений величины  $S_{\text{CC}}$  намного больше, чем в насыщенных цепях; аналогичный эффект наблюдается и для значений  $-S_{\text{CH}}$  связей С-Н при последовательных атомах С; (г) параметры  $S_{\text{CC}}$  цис-двойных связей С=С в несколько раз превосходят таковые у примыкающих к ним простых связей С-С; (д) с увеличением количества двойных связей в цепи данной длины понижается по модулю "средний" по всем ее  $k$  связям параметр порядка, т.е. среднее арифметическое  $\sum |S| / k$  параметров  $-S_{\text{CH}}$ , либо  $S_{\text{CC}}$ . Подчеркнем, что экспериментальные профили  $|S_{\text{CH}}|$ , имевшиеся на

момент проведения расчетов (для цепей 18:1 и 18:2), также содержат "прогибы" на участке локализации двойных связей. Теоретические данные позволили указать возможные причины затруднений в получении экспериментальных профилей  $|S_{CH}|$  полиненасыщенных цепей: (1) на участке локализации четырех - шести двойных связей параметры порядка  $-S_{CH}$  уменьшаются настолько, что оказываются очень близкими друг другу; (2) если часть параметров  $-S_{CH}$  оказывается разных знаков, то  $^2\text{H}$ -ЯМР-эксперимент "скрадывает" разницу между ними, фиксируя лишь абсолютные значения  $|S_{CH}|$ .

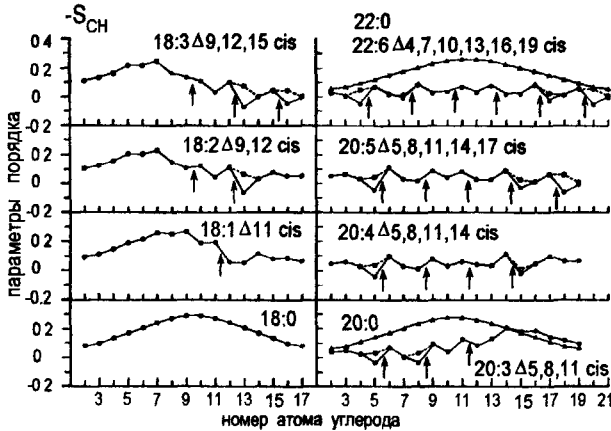


Рис.7. Профили параметров порядка  $-S_{CH}$  цепей 18:0, 22:0, 18:1 Δ11 cis, 18:2 Δ9,12 cis, 18:3 Δ9,12,15 cis, 20:3 Δ5,8,11 cis, 20:4 Δ5,8,11,14 cis, 20:5 Δ5,8,11,14,17 cis, 22:6 Δ4,7,10,13,16,19 cis в  $\Theta$ -условиях относительно их осей инерции  $\xi_3$ ,  $T = 298$  К, метод МК. Положения двойных связей указаны стрелками. Пунктир – значения модуля  $|S_{CH}|$  на участках, где  $-S_{CH} < 0$ .

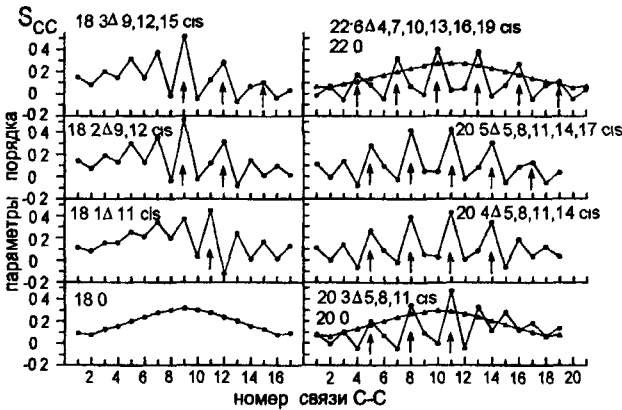


Рис.8. Профили параметров порядка  $S_{CC}$  изолированных невозмущенных углеводородных цепей относительно их осей инерции  $\xi_3$ . Метод МК,  $T = 298$  К. Стрелками указаны положения двойных связей.

Профили параметров порядка не дают возможности установить физическую картину упорядочения каждой связи, поэтому были вычислены ориентационные функции распределения  $\rho(\vartheta)$  каждой связи всех цепей. Все они оказались мономодальными. Для их сравнения были определены:  $\vartheta^{\max}$  – значение угла  $\vartheta$ , при

котором функция  $\rho(\vartheta)$  данной связи достигает максимума, и  $\delta\vartheta$  - угловая ширина функции на половине ее высоты  $\rho(\vartheta^{\max})$ . Угол  $\vartheta^{\max}$  имеет смысл геометрического фактора упорядочения связи, а ширина  $\delta\vartheta$  - флуктуационного. Несмотря на то, что два числа не могут передать всех деталей формы конкретных кривых  $\rho(\vartheta)$ , задачу их сравнения упрощают, дают возможность охарактеризовать в первом приближении механизм упорядочения связи. Например, эти величины для связей С-Н цепей приведены на рис 9 и 10.

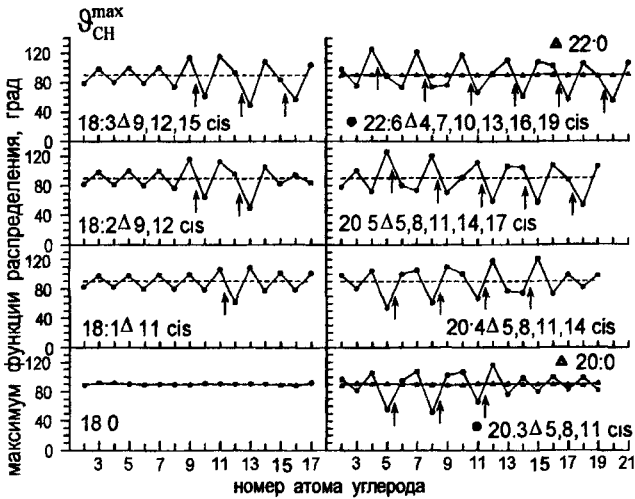


Рис.9. Углы  $\vartheta_{\text{CH}}^{\max}$ , отвечающие максимумам ориентационных функций распределения  $\rho_{\text{CH}}(\vartheta)$  связей С-Н, для свободных цепей в  $\Theta$ -условиях. Расчет методом МК,  $T = 298$  К. Положения двойных связей указаны стрелками.

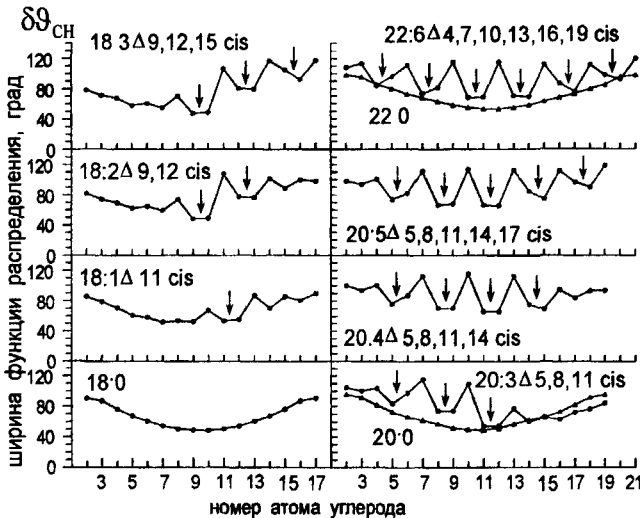


Рис.10. Ширина  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  ориентационных функций распределения  $\rho_{\text{CH}}(\vartheta)$  на половине их высоты  $\rho_{\text{CH}}(\vartheta_{\text{CH}}^{\max})$  для каждой из цепей рис.9. Стрелки указывают положения двойных связей

В насыщенных цепях углы  $\vartheta_{\text{CH}}^{\text{max}}$  всех связей близки к значению  $90^\circ$  (рис.9), тогда как флуктуации  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  монотонно (и существенно) растут от середины к концам цепи (рис.10). Следовательно, исключительно изменением флуктуационного фактора, - амплитуды отклонений векторов C-H от углов  $\vartheta_{\text{CH}}^{\text{max}}$ , и объясняется наблюдающийся градиент значений параметров порядка  $-S_{\text{CH}}$  насыщенных молекул к концам цепи (рис.7). Угловые флуктуации  $\delta\vartheta$  сегментов в цепях существенно зависят от химического строения данного участка.

Можно теперь указать и причину того, что параметры порядка  $-S_{\text{CH}}$  у пар связей C-H при одной двойной связи C=C неодинаковы. Например, в моноене 18:1Δ11cis такая пара C-H-связей характеризуется почти одинаковыми флуктуациями  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  (рис.10), тогда как их геометрические факторы  $\vartheta_{\text{CH}}^{\text{max}}$  различны (рис.9). Разницу удобно оценивать по величине  $|90^\circ - \vartheta_{\text{CH}}^{\text{max}}|$  отклонения угла  $\vartheta_{\text{CH}}^{\text{max}}$  в любую сторону от значения  $90^\circ$ , - пунктирных прямых на рис.9, поскольку параметры  $S_{\text{CH}}$  от угла  $\vartheta$  и угла  $180^\circ - \vartheta$  совпадают. Для данной пары C-H связей одна из этих разностей вдвое больше другой ( $16^\circ$  и  $29^\circ$ , рис.9). Разница в углах возникла из-за наклона связи C=C к оси  $\xi_3$  в цепи 18:1Δ11cis, она является главной причиной разницы в  $-S_{\text{CH}}$ . Но хотя "геометрия" и сыграла основную роль в возникновении этого эффекта в сравнении с "гладким" профилем  $-S_{\text{CH}}$  цепи 18:0, угловые флуктуации связей неодинаковы:  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  связей C-H при двойной связи цепи 18:1 существенно отличаются как от  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  в соседних группах  $\text{CH}_2$ , так и от флуктуаций тех же по номеру связей C-H в свободной цепи 18:0.

Эффект зависимости ширины  $\delta\vartheta$  функций распределения от химической структуры сегментов и их местоположений - эффект общий ("эффект уширения" ориентационных функций распределения), проявляющийся не только в моноене: в диене разница в значениях  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  связей C-H при двойных и в группах  $\text{CH}_2$  оказалась еще большей, а в полиенах величины флуктуаций  $\delta\vartheta_{\text{CH}}$  в группах  $\text{CH}_2$  оказались не только большими (в 1.5 - 2 раза), чем у всех групп CH при двойных связях, но и почти одинаковыми для всех  $\text{CH}_2$ -групп вдоль по цепи: от местоположений в такой цепи эти флуктуации почти не зависят, определяются лишь химической структурой сегментов. По совокупности полученных данных можно определить соотношение параметров порядка с "механизмами" упорядочения и других связей свободных цепей.

Были вычислены параметры  $-S_{\text{CH}}$ ,  $S_{\text{CC}}$ , функции распределения  $\rho(\beta)$  связей в липидах, входящих в состав монослоев и бислоев ДГ, бислоев ФХ. Расчеты проведены относительно нормали к поверхности слоя,  $\beta$  - это угол между связью и нормалью; параметр порядка  $S = (3 \cdot \langle \cos^2 \beta \rangle - 1) / 2$ , скобки  $\langle \rangle$  означают усреднение по всем конфигурациям МД траектории.

Результаты для всех видов слоев оказались однотипными. Для примера на рис.11 приведены расчетные профили параметров  $-S_{\text{CH}}$ , а на рис.12 - профили  $S_{\text{CC}}$  в углеводородных цепях липидов бислоев ДГ и ФХ. Легко видеть, что все основные закономерности уже перечислены выше: они вытекают из анализа соответствующих данных для изолированных углеводородных цепей.

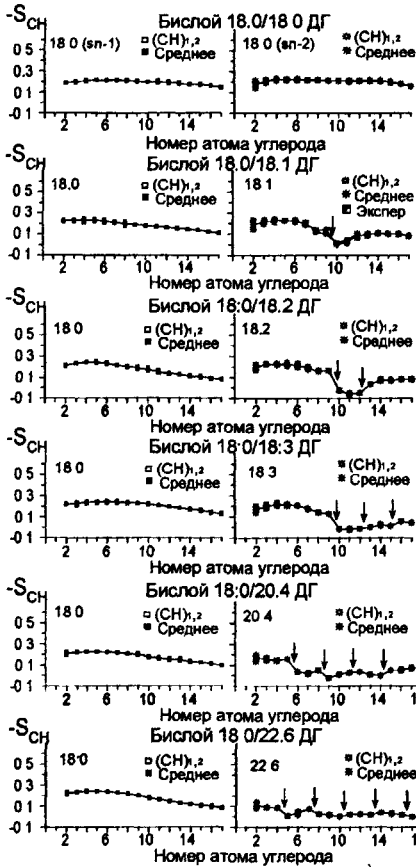
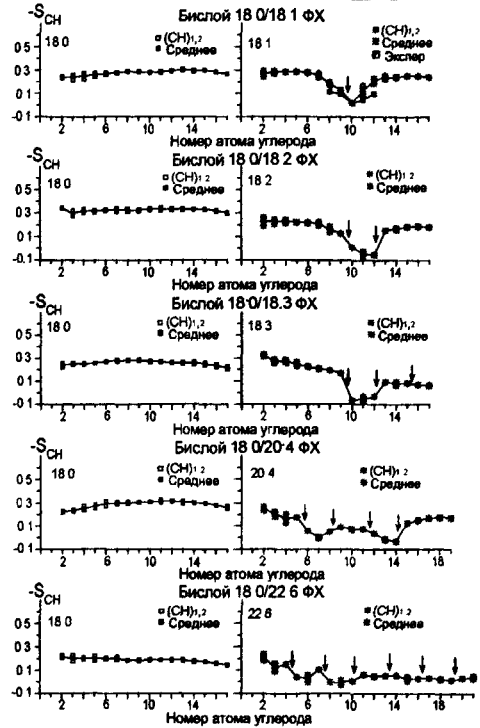


Рис. 11. Параметры порядка  $S_{CH}$  цепей липидов бислоев ДГ и ФХ при  $T = 303$  К. Метод МД, стрелками показаны положения двойных связей. Эксперимент – данные  $^2H$  ЯМР ( $S_{CD}$ ) для цепи 18:1 в бислое 16:0/18:1(n-9)cis ФХ,  $T = 300$  К.



Следуя аналогии с изолированными цепями, в каждой мембранной системе для каждой кривой  $\rho(\beta)$  были вычислены по два числа - угол  $\beta^{\max}$ , для которого функция  $\rho(\beta)$  достигает максимума,  $\rho(\beta^{\max}) = \max$ , и угловая ширина  $\delta\beta$  этой функции при значении  $\rho = \rho(\beta^{\max})/2$ , т.е. на половине ее высоты. Как представляется, наиболее важный результат исследования этих характеристик состоит в подтверждении для липидных слоев “эффекта уширения” ориентационных функций распределения.

На рис. 13 представлены значения ширины  $\delta\beta_{CH}$  бислоев ДГ и ФХ: угловые флуктуации  $\delta\beta_{CH}$  относительно нормали к поверхности слоев у С-Н-связей  $CH_2$ -групп, примыкающих к цис-двойным связям  $C=C$  в липидных цепях, более высоки, чем угловые флуктуации С-Н-связей при двойных связях  $C=C$ . Рассчитанная совокупность разных характеристик упорядочения связей (параметров

порядка, ориентационных функций распределения) свидетельствует о том, что та область липидного бислоя (монослоя), которая несколько удалена вглубь от его поверхности и находится в "жидком" состоянии, качественно подобна невозмущенному состоянию аналогичных свободных олигомерных цепей.

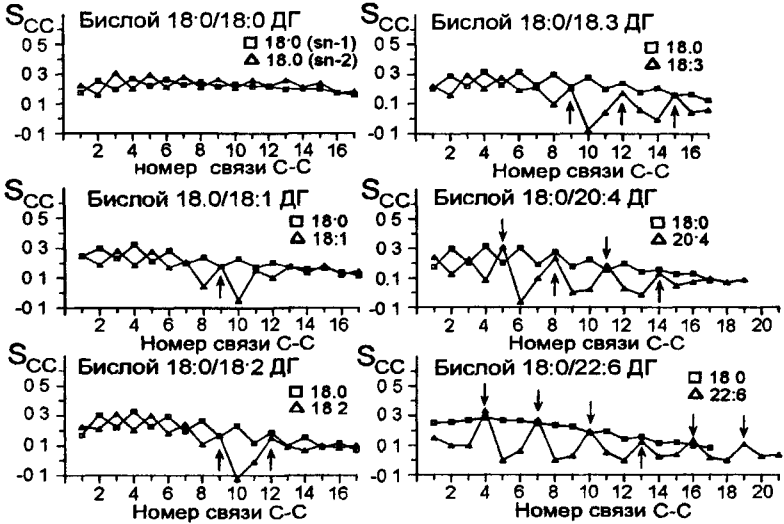
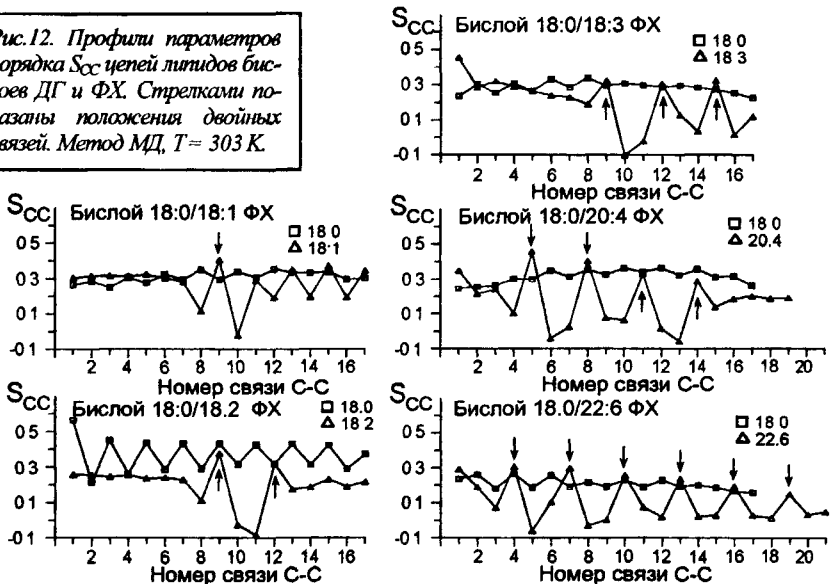


Рис.12. Профили параметров порядка  $S_{CC}$  цепей липидов бислоев ДГ и ФХ. Стрелками показаны положения двойных связей. Метод МД,  $T = 303$  К.



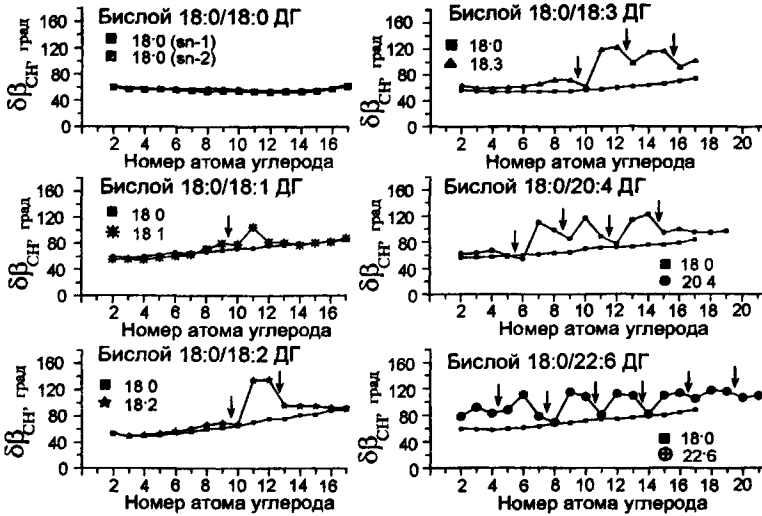
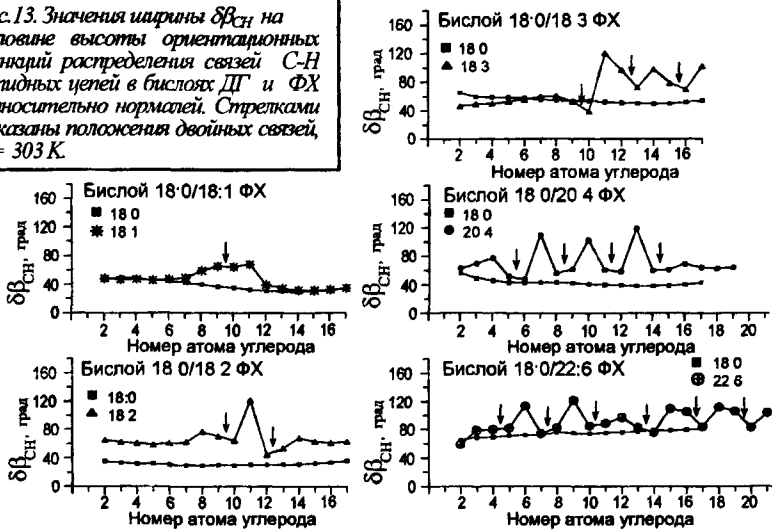


Рис. 13. Значения ширины  $\delta\beta_{CH}$  на половине высоты ориентационных функций распределения связей C-H липидных цепей в бислоях ДГ и ФХ относительно нормали. Стрелками показаны положения двойных связей,  $T = 303\text{ K}$ .

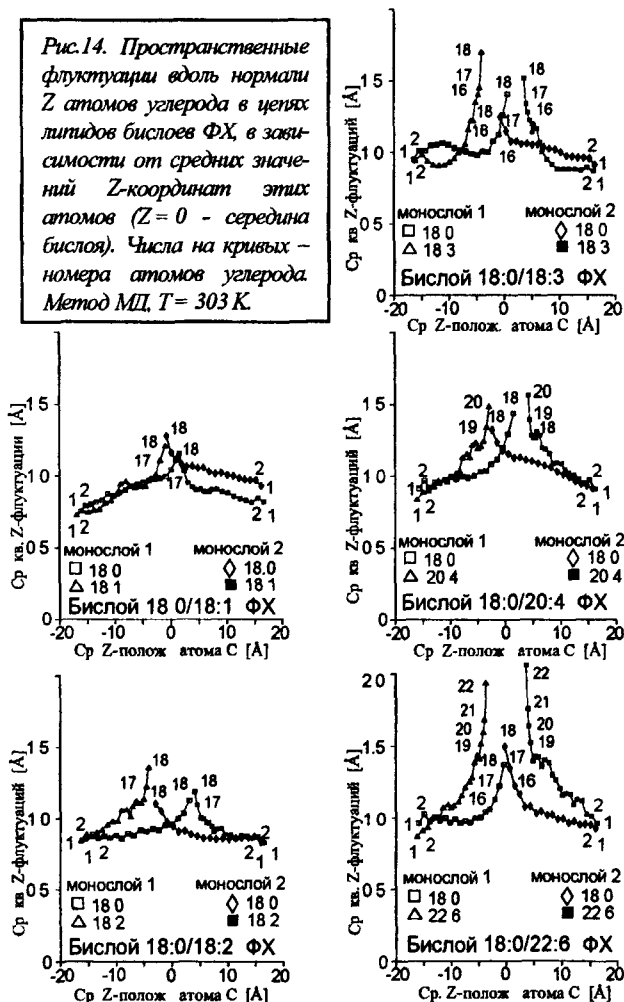


Следовательно, упорядочение связей углеводородной цепи в “жидкой” области липидных слоев определяется главным образом энергией ближних взаимодействий данной цепи, поскольку именно она целиком определяет состояние цепи в  $\Theta$ -условиях. Таким образом, дальние взаимодействия атомов липидной цепи, а также взаимодействия атомов с атомами у поверхности слоя и атомами



соседних цепей, в указанной области можно рассматривать как возмущение: они способствуют ориентации липидных молекул как целого вдоль нормали к поверхности слоев. Этот вывод может служить обоснованием целесообразности и перспективности расчетов различных свойств мембранных систем методом самосогласованного поля.

Рис.14. Пространственные флуктуации вдоль нормали  $Z$  атомов углерода в цепях липидов бислоев ФХ, в зависимости от средних значений  $Z$ -координат этих атомов ( $Z=0$  - середина бислоя). Числа на кривых - номера атомов углерода. Метод МЦ,  $T = 303$  К.



Для бислоев из молекул ДГ и ФХ всех типов были вычислены величины среднеквадратичных пространственных флуктуаций всех атомов липидных молекул от их средних положений, - вдоль нормали,  $Z$ , в плоскости бислоев, ХУ, и суммарные, ХУZ. Оказалось, что зависимость величин среднеквадратичных пространственных флуктуаций атомов углерода цепей во всех исследованных насыщенных бислоях ФХ и в бислоях ДГ от номера углеродного атома вдоль по цепи обнаруживают "C=C-эффект": эти величины больше для атомов углерода, участвующих в образовании двойных связей,

чем для атомов углерода примыкающих к ним групп  $\text{CH}_2$ , а также соответствующих атомов углерода насыщенной цепи. Очевидно, "C=C-эффект"

коррелирует с “эффектом уширения”, и оба они являются характерными свойствами ненасыщенных цепей природных липидов (связанными с особенностями внутренних вращений в таких цепях), и потому должны проявляться в различных мембранных системах. Они отражают физический механизм, благодаря которому реализуется (возникает) высокая равновесная гибкость полиненасыщенных цепей в липидных слоях. Значения пространственных флуктуаций атомов углерода вдоль нормали  $Z$  бислоев ФХ, в зависимости от средних значений  $Z$ -координат, представлены на рис.14. Оказалось, что средние  $Z$ -положения центров одного – трех концевых атомов  $C$  насыщенных ( $sn-1$ ) цепей противоположных монослоев изученных бислоев могут перекрываться (концевые атомы цепей одного монослоя – проныкать в другой), тогда как аналогичного перекрывания для ненасыщенных ( $sn-2$ ) цепей не отмечено. В полиненасыщенных бислоях средние положения концевых атомов цепи с двойными связями более удалены от центра бислоя, нежели средние положения концевых атомов насыщенной цепи. Толщина углеводородной области бислоя определяется при этом главным образом насыщенными  $sn-1$  углеводородными цепями.

**Восьмая** глава посвящена результатам расчета распределений плотностей масс атомов и групп атомов вдоль нормали к поверхности различных бислоев ФХ, монослоев и бислоев ДГ, и свойств свободного объема в бислоях ФХ: парциальных профилей свободного объема, распределения радиусов интерстициальных сфер, критических радиусов для перколирующего сферического зонда.

При вычислении распределений плотности масс атомов и групп атомов вдоль нормали к поверхности всех бислоев ФХ (атомов  $C$ ,  $O$ ,  $N$ ,  $P$ , воды, групп  $C=O$ , остатка глицерина) рассчитывали суммы масс атомов каждого вида в узких слоях толщиной 0.01 нм последовательно вдоль нормали, и каждый профиль плотности в итоге усредняли по обеим половинам бислоя (по монослоям). Расстояния вдоль нормали в бислоях отсчитывали в обе стороны от центра. Положение центра бислоя вдоль нормали ( $Z=0$ ) определяли в каждой точке траектории (каждой записанной конфигурации) как середину между  $Z$ -координатами  $P-N$ -векторов (векторов между атомами фосфора и азота) 1-го и 2-го монослоя, усредненными по всем молекулам ФХ соответствующего монослоя. Центрами векторов  $P-N$  считали середины расстояний между атомами  $P$  и  $N$ . Толщина бислоя оказалась зависящей как от длины углеводородных цепей, так и от их химической структуры. Молекулы воды проникают в бислои достаточно глубоко, вплоть до областей локализации групп  $C=O$  ацилов, но в центральной части бислоев их не обнаружено.

Профили плотности глицерина несколько перекрываются с профилями головных групп и углеводородных цепей, что и способствует проникновению молекул воды в углеводородную область, прилегающую к глицериновым остаткам. Профили для бислоев ДГ качественно подобны аналогичным профилям бислоев ФХ. Для снижения степени влияния разницы в толщине различных бислоев на форму профилей плотности масс, т.е. для унификации кривых, шкала  $Z$  была приведена к относительным единицам  $Z/A_z$ , где  $A_z$  - размер расчетной

ячейки вдоль  $Z$ . Результирующие профили, действительно, оказываются достаточно однотипными, несколько из них для бислоя 18:0/18:1(n-9)cis ФХ представлено на рис.15А. Наиболее существенная разница между бислоями выявляется на профилях плотности атомов углеводородных цепей липидных молекул, - рис.15В: плотность в центре бислоев уменьшается с ростом степени ненасыщенности, она наибольшая для 18:0/18:1(n-9)cis ФХ и наименьшая для 18:0/22:6(n-3)cis ФХ.

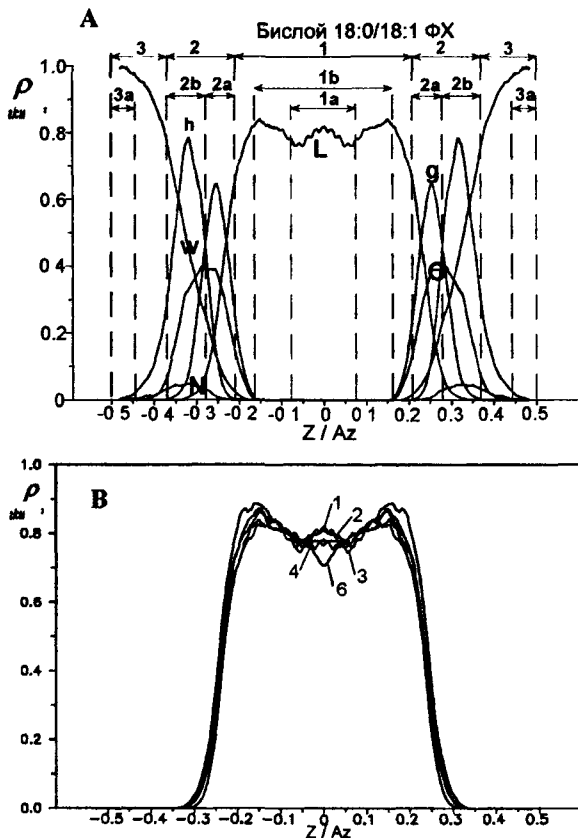


Рис.15. А – распределения плотности масс атомов и групп атомов вдоль нормали  $Z$  (в единицах размера ячейки  $Az$ ) к поверхности бислоя 18:0/18:1(n-9)cis ФХ:  $h$  – атомы головных групп ФХ,  $O$  – атомы кислорода липидов,  $w$  – воды,  $N$  – атомы азота,  $g$  – атомы глицерина и двух групп  $O=C=O$ ,  $L$  – атомы углеводородных цепей липидных молекул, без групп  $C=O$ . Вертикальные штриховые линии – границы зон и подзон, которыми бислои условно разделены по составу атомов и атомных групп, номера зон – в верхней части рисунка. В – распределения плотности масс атомов углеводородных цепей липидных молекул вдоль нормали  $Z$  пяти ненасыщенных бислоев ФХ; номера 1, 2, 3, 4 и 6 означают количество двойных связей в  $n-2$  цепи молекулы ФХ. Профили усреднены по обоим монослоям бислоя.

По суммарной плотности масс атомов липидный бислои неоднородны вдоль нормали; даже при равенстве этих суммарных плотностей в отдельных участках бислоя преобладающие части атомных групп в разных участках существенно различаются (например,  $H_2O$  и  $CH_2$ ). Диапазон оси  $Z$  расчетной ячейки изучаемых бислоев ФХ был разделен на ряд отрезков, а плоскостями, перпенди-

кулярными оси Z и проведенными по границам отрезков, ячейка разбита на области (слои, “зоны”, “подзоны”). Каждый слой (зона) был выбран таким образом, чтобы состав атомов или атомных групп в нем был настолько однородным, насколько это возможно.

В итоге в каждом липидном бислое ФХ были выделены три основные области (1 - неполярная липидная, 2 – полярная липидная, 3 – водная фаза) и пять дополнительных (1a – центр бислоя, 1b – область цепей, 2a – глицеринового остатка, 2b – атомов головных групп ФХ, 3a – объемной воды). Границы областей на примере бислоя 18:0/18:1(n-9)cis ФХ показаны на рис. 15А.

Проведенные разбиения использованы для изучения характеристик свободного объема в бислоях ФХ: размеров и связанности между собой областей пустого межатомного пространства. Эти свойства мембран могут способствовать или препятствовать диффузии (в разных областях или направлениях бислоя) малых нейтральных молекул. Для их изучения использован анализ многогранников Вороного и симплексов Делоне (усовершенствованная схема классического метода Вороного – Делоне, развитая в Группе исследования структуры неупорядоченных систем Института химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск). Метод основан на общих геометрических теоремах о разделении пространства между атомами; атомы могут быть произвольно расположены в пространстве. Метод производит квантификацию пространства, в итоге проблема анализа трехмерных полостей может быть сведена к более простой задаче – анализу кластеров на сети. Для системы одинаковых шаров в классическом варианте метода вводятся понятия: (1) многогранник Вороного для данного атома – объем пространства, все точки которого расположены ближе к данному атому, считая от центра, чем к любому другому атому данного ансамбля; многогранник называется также ячейкой Вороного; (2) симплекс Делоне – это тетраэдр, определяемый атомами, описанная сфера вокруг центров которых является пустой, т.е. не содержит внутри себя центров других атомов; (3) сетка Вороного рассматриваемого ансамбля атомов – это сетка, образованная ребрами и вершинами многогранника Вороного. Разбиение Вороного – это объемная мозаика, образованная многогранниками (ячейками) Вороного. Важное свойство разбиения Вороного состоит в том, что оно определяет четверки ближайших атомов. Каждая четверка, симплекс Делоне, определяет элементарную полость. Любая сложная полость, существующая в данной системе, построена из таких элементарных полостей. Каждый узел (вершина) сетки Вороного отвечает элементарной полости, а каждое ребро (связь) этой сетки отвечает фарватеру, проходящему через узкое “горло” между тремя атомами: сетка Вороного лежит в “глубине” пустого пространства между атомами и поэтому может быть инструментом исследования структуры свободного объема в таких атомных системах, которые позволяют аппроксимацию в виде совокупности шаров одинакового радиуса.

Все реальные молекулярные системы с геометрической точки зрения представляют собой ансамбли шаров разного размера; некоторые из шаров частично

перекрываются за счет химического связывания атомов. Если в классическом варианте метода Вороного-Делоне расстояние до атома измеряется как расстояние до его центра, то для целей исследования пустого межатоминого пространства в реальных молекулярных системах расстояние от любой точки до атома в усовершенствованной схеме измеряют до его поверхности. Вследствие этого области пространства, которые отводятся атомам, в отличие от классических ячеек Вороного, уже не являются многогранниками. Межатомная полость, по определению, – такая часть пустого пространства, которая доступна для сферического зонда данного радиуса. Межатомные полости ограничены сферическими поверхностями атомов (определяемыми их радиусами Ван-дер-Ваальса) и плоскими поверхностями S-симплексов Делоне (“S” добавляется к названиям геометрических построений в тех случаях, когда они рассчитаны с учетом поверхностей атомов, а не их центров).

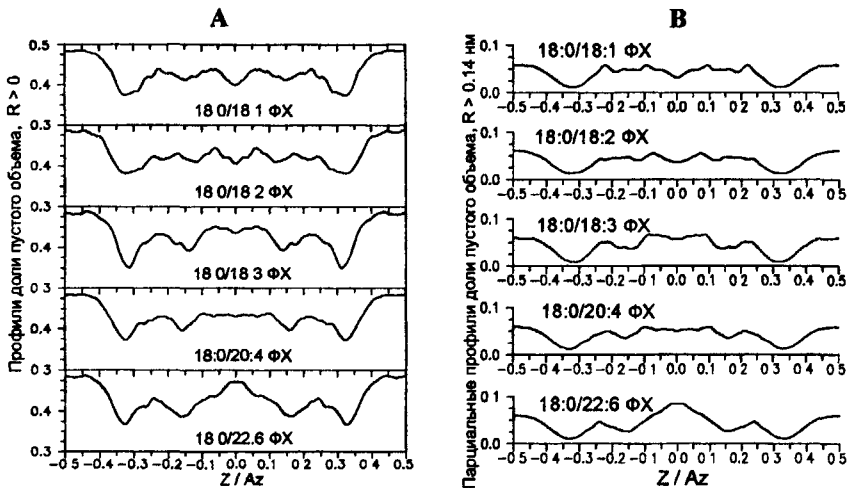


Рис. 16. А – профили доли всего пустого объема (радиус зонда  $R = 0$ ) и В – парциальные профили доли пустого объема (радиус зонда  $R = 0.14$  нм) гидратированных бислоев 18:0/18:1( $n-9$ )cis ФХ, 18:0/18:2( $n-6$ )cis ФХ, 18:0/18:3( $n-3$ )cis ФХ, 18:0/20:4( $n-6$ )cis ФХ и 18:0/22:6( $n-3$ )cis ФХ. Ось  $Z$  – в единицах размера ячейки  $Az$ . В бислоях проведено усреднение по обоим монослоям.

Были рассчитаны распределения (вдоль нормали к поверхности бислоев ФХ) доли пустого объема, - профили всего пустого объема, содержащегося в данном бислое, и парциальные профили, т.е. профили пустого объема, вклад в которые дают лишь полости вполне определенного размера. Изучены эволюции этих профилей для бислоев при изменении радиуса пробной сферы от 0 до 0.2 нм с шагом 0.01 нм. Профили пяти бислоев ФХ при двух значениях этого радиуса (0 и 0.14 нм) для сравнения собраны вместе на рис. 16. Профили характеризуются наличием “плато” в области объемной воды (подзона 3а, рис. 15А) с высокими

значениями доли свободного объема, и начинают уменьшаться во внутренней части зоны 3. В зоне 2 (области полярных групп) профиль проходит через глубокий минимум, свидетельствующий о большей компактности этой части мембраны; он локализован в подзоне 2a (области групп ФХ), тогда как в подзоне 2b (области остатков глицерина и групп O-C=O) наблюдается уже возрастание доли пустого объема, вплоть до достижения ею небольшого максимума. Последний становится более заметным с ростом величины зонда, что свидетельствует о том, что, в отличие от водной фазы, пустое пространство в этой области образовано относительно малым числом больших полостей. Во внешней части зоны 1 (неполярная область мембраны) на профилях наблюдается небольшой минимум, который становится более глубоким с ростом степени ненасыщенности углеводородных цепей. В подзоне 1a (области концевых групп  $\text{CH}_3$  углеводородных цепей) профили проходят через минимум, глубина которого уменьшается с ростом количества двойных связей  $\text{C}=\text{C}$  в цепи *sn*-2 липидных молекул от одной до трех, затем минимум превращается в плато в бислое 18:0/20:4(n-6)cis ФХ, а в бислое 18:0/22:6(n-3)cis ФХ вместо минимума в центре бислоя имеет место максимум. Таким образом, центральная часть бислоев достаточно компактна, но с ростом степени ненасыщенности липидных молекул она становится более "рыхлой", что коррелирует с данными о возрастании при этом гибкости цепей. В случае полиненасыщенной цепи гибкость максимальна и поэтому цепь 22:6 не проникает вглубь бислоя столь же глубоко, как насыщенная *sn*-1 цепь 18:0, даже несмотря на большее число атомов углерода в цепи. То обстоятельство, что благодаря гибкости цепи 22:6 ее концевые группы не могут достигнуть центра бислоя, несаяно предполагается, что они в таком случае смещены во внешнюю часть неполярной области бислоя (т.е. зоны 1), повышают в ней плотность масс и, следовательно, уменьшают объем пустого пространства. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными (отмечено, что скорость проникновения воды через липидные бислои увеличивается с ростом степени ненасыщенности).

Кроме того, были вычислены распределения радиусов пустых сфер и критические радиусы  $R_c^{XV}$  и  $R_c^Z$ , которые определяют размер наибольших зондов, которые можно переместить от одной границы расчетной ячейки бислоя до противоположной, соответственно, в латеральной плоскости ХУ и вдоль нормали Z. Анализ показал, что заранее сформированные каналы в мембране не столь широки, чтобы дать возможность малым молекулам (таким, как вода) свободно проходить через них; однако, как можно ожидать, они способствуют проникновению, прохождению таких молекул через мембрану. В частности, в зонах 1a, 1c (области углеводородных цепей) величины  $R_c^Z$  и  $R_c^{XV}$  увеличиваются с ростом степени ненасыщенности цепей.

В **Заключении** дана авторская оценка взаимосвязи между структурой, свойствами и функциями изученных олигомерных цепей в мембранах, сформулированы некоторые положения, которые могут быть основой концепции температурной адаптации мембраны. Приведен перечень основных результатов исследований, описанных в диссертационной работе, сформулированы основные выводы.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Характерные особенности свойств олигомерных цепных молекул в мембранной системе (липидном бислое, монослое) или в свободном невозмущенном состоянии при постоянной температуре существенно, в основном, определяются микроструктурой молекул, отражают детали химического строения сегментов: количество атомов углерода в цепи, количество двойных связей, их местоположение и конфигурацию (цис-, транс-). Это позволяет идентифицировать цепь по качественным отличиям в общей картине соотношений "структура - свойства" и создает основу для прогнозирования теоретическими методами свойств тех цепей, экспериментальные данные для которых отсутствуют.

2. Изменения средних характеристик олигомеров в невозмущенном состоянии с изменением температуры неизотропны; пространственная анизотропия воздействия температурного фактора на свойства невозмущенной олигомерной цепи зависит от структурных особенностей этой цепи столь же существенно, как и ее свойства. С изменением термодинамического качества растворителя любая олигомерная цепь также претерпевает неизотропные изменения размеров и других характеристик.

3. Все связи (звенья) изолированной цепной молекулы обладают свойствами ориентационного упорядочения относительно осей молекулярной (молекулярно-неподвижной) системы координат; наиболее естественными осями являются главные оси тензора инерции данной цепи.

4. Упорядочение каждой связи олигомерной цепи может быть охарактеризовано наиболее вероятной ориентацией связи относительно главной оси инерции свободной цепи или нормали к поверхности липидного слоя (геометрическим фактором упорядочения) и величиной угловых флуктуаций связи относительно данной ориентации (флуктуационным фактором); физический смысл этих факторов наиболее адекватно передается соответственно величиной угла, отвечающего максимуму ориентационной функции распределения вектора связи, и шириной этой функции на половине высоты.

5. В области, удаленной от поверхности бислоя или монослоя, образованного молекулами липидов, при температурах выше температуры фазового перехода гель - жидкий кристалл, характерные изменения вдоль по цепи (профили) геометрического и флуктуационного факторов упорядочения, а также профили параметров порядка связей С-Н и С-С, как рассчитанные в результате компьютерного моделирования, так и установленные экспериментально, обнаруживают качественное сходство с аналогичными характеристиками внутримолекулярного упорядочения связей, вычисленными для соответствующих свободных олигомерных цепей в невозмущенном состоянии.

6. Упорядочение связей углеводородной цепи липидной молекулы в удаленной от поверхности области липидных слоев (в "жидкой" области мембраны), согласно установленной корреляции этих свойств в слоях и свободных невозмущенных олигомерных цепях, определяется главным образом энергией

ближних взаимодействий данной цепи. Дальние взаимодействия атомов липидной цепи, а также взаимодействия ее атомов с головными группами и молекулами воды у поверхности, с атомами соседних цепей в указанной области можно рассматривать как возмущение: они формируют коллективное направление нормали к поверхности слоев по совокупности собственных продольных осей отдельных липидных молекул.

7. Факт определяющего влияния ближних взаимодействий в липидных цепях на свойства последних в слоях является аргументом в пользу применения в расчетах различных свойств липидных слоев метода самосогласованного поля; сочетание результатов применения полноатомного компьютерного моделирования и самосогласованного поля способствует выработке связи между явлениями, протекающими на наносекундной шкале, и равновесными физическими параметрами системы.

8. Угловые флуктуации сегментов, различающихся химическим строением, как в изолированных углеводородных цепях, так и в цепях липидных слоев, неодинаковы. Вследствие этого параметр порядка связи зависит не только от местоположения последней в углеводородной цепи (от расстояния до поверхности слоя) или от наиболее вероятного угла наклона относительно выделенного направления, но и от химического строения сегмента. Разнообразие жирнокислотного состава липидов природных мембран не в последней степени может быть обусловлено необходимостью создания определенных флуктуационных режимов в различных локальных областях мембраны. Замещение углеводородных цепей одной химической структуры на другую (с иным числом цис-двойных связей или атомов углерода) в липидных молекулах, которое происходит в природных мембранах при изменении внешних условий, изменяет свойства компонентов мембраны (например, ее гибкость) и может обеспечивать поддержание на должном уровне (или должное изменение) различных характеристик мембраны, - таких, как степень ее жидкости.

9. Наиболее заметное влияние среди всех структурных параметров цепи (длина, количество двойных связей, их местоположение) на средние геометрические характеристики и температурные коэффициенты углеводородных олигомеров в свободном состоянии в  $\Theta$ -условиях или в составе молекул диацилглицеролипидов в жидкокристаллических монослоях, оказывает количество двойных связей (степень ненасыщенности). Увеличение количества метиленпрерывающихся двойных связей цис- до максимально возможного при данной длине цепи приводит к возникновению нового качества: большинство характеристик достигает экстремальных значений, образуя уникальный комплекс физических свойств полиненасыщенной цепи. Это создает потенциальные возможности для выполнения олигомерными цепями такого строения особых, специфических функций в природных липидных системах.

10. Рост степени ненасыщенности олигомерной цепи, находящейся как в составе липидной молекулы бислоя или монослоя, так и в свободном невозму-



шенном состоянии, приводит к единообразному изменению свойств упорядочения ее звеньев: (а) уменьшается среднее (по связям) значение модуля параметра порядка  $|S_{CH}|$  связи C-H в цепи; (б) уменьшается среднее значение  $|S_{CC}|$  для связей C-C. С появлением двойной связи в цепи величина параметров порядка  $S_{CC}$  простых связей C-C, примыкающих с двух сторон к цис-двойной связи C=C, становится существенно меньше, чем значение  $S_{CC}$  двойной связи, а также меньше, чем величина  $S_{CC}$  соответствующих по номеру простых связей C-C в насыщенной цепи той же длины.

11. Внедрение одной или нескольких цис-двойных связей C=C в олигомерные цепи молекул липидов в бислоях приводит к возникновению "C=C-эффекта": среднеквадратичные пространственные флуктуации (относительно своих средних положений) атомов углерода, образующих двойную связь, превышают по величине пространственные флуктуации атомов углерода CH<sub>2</sub>-групп, с двух сторон примыкающих к двойной связи, и флуктуации соответствующих по номеру атомов углерода в насыщенных цепях.

12. Свойства ориентационных функций распределения C-H-связей в полиеновых цепях липидов бислоев и монослоев (относительно нормали к поверхности), а также в невозмущенных свободных олигомерных цепях (относительно главной оси инерции, отвечающей направлению наибольшей вытянутости цепи в пространстве) характеризуются "эффектом уширения": определенные по ширине функций на половине их высоты угловые флуктуации C-H-связей CH<sub>2</sub>-групп, примыкающих с двух сторон к цис-двойным связям C=C, существенно больше, чем угловые флуктуации C-H-связей во фрагментах H-C=C-H.

13. В основе "эффекта уширения" и "C=C - эффекта" лежат особенности внутренних вращений вокруг всех простых связей в полиеновых цепях с метилентпрерывающимися двойными связями цис-: вращения более свободны по сравнению с таковыми в участке насыщенной цепи, что обближает свойства реальной полиеновой цепи со свойствами известной идеализированной полимерной цепи с фиксированными валентными углами, но свободным внутренним вращением вокруг всех связей остова. Эти особенности являются молекулярным механизмом, физической причиной, обеспечивающей высокую гибкость природных полиеновых цепей как в изолированном состоянии, так и в липидных слоях, и низкую температурную чувствительность их геометрических характеристик.

14. Толщина углеводородной области бислоя, состоящего из молекул липидов с насыщенной (*m*-1) и ненасыщенной (*m*-2) цепями, в жидкокристаллическом состоянии при нормальном давлении, определяется главным образом насыщенными *m*-1 цепями. Степень ненасыщенности *m*-2 цепей липидов в бислоидной системе, помимо других функций, может являться средством регулирования области взаимопроникновения насыщенных *m*-1 цепей липидов противоположных монослоев, "сцепления" последних.

15. Парциальные профили доли пустого пространства, доступного для сфе-

рического зонда заданного радиуса  $R$ , вдоль нормали к поверхности гидратированных липидных бислоев, качественно подобны для различных  $R$ . Наибольшей долей пустого объема характеризуется водная фаза, наименьшей – область полярных головных групп липидов; однако, наиболее компактным (образованным полостями большего размера) свободный объем является в области олигомерных цепей мембранной системы. Рост степени ненасыщенности одной из олигомерных цепей в молекулах липидов (увеличение ее гибкости) вызывает увеличение доли свободного объема и размера полостей в центре углеводородной области бислоя.

16. В липидных бислоях не существует достаточно широких, заранее сформированных каналов, пригодных для свободного прохождения даже малых молекул; однако, имеющиеся в них поры, которые могут перекрывать углеводородную область, или область полярных групп, могут способствовать процессу проникновения, прохождения таких молекул через мембрану.

### ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

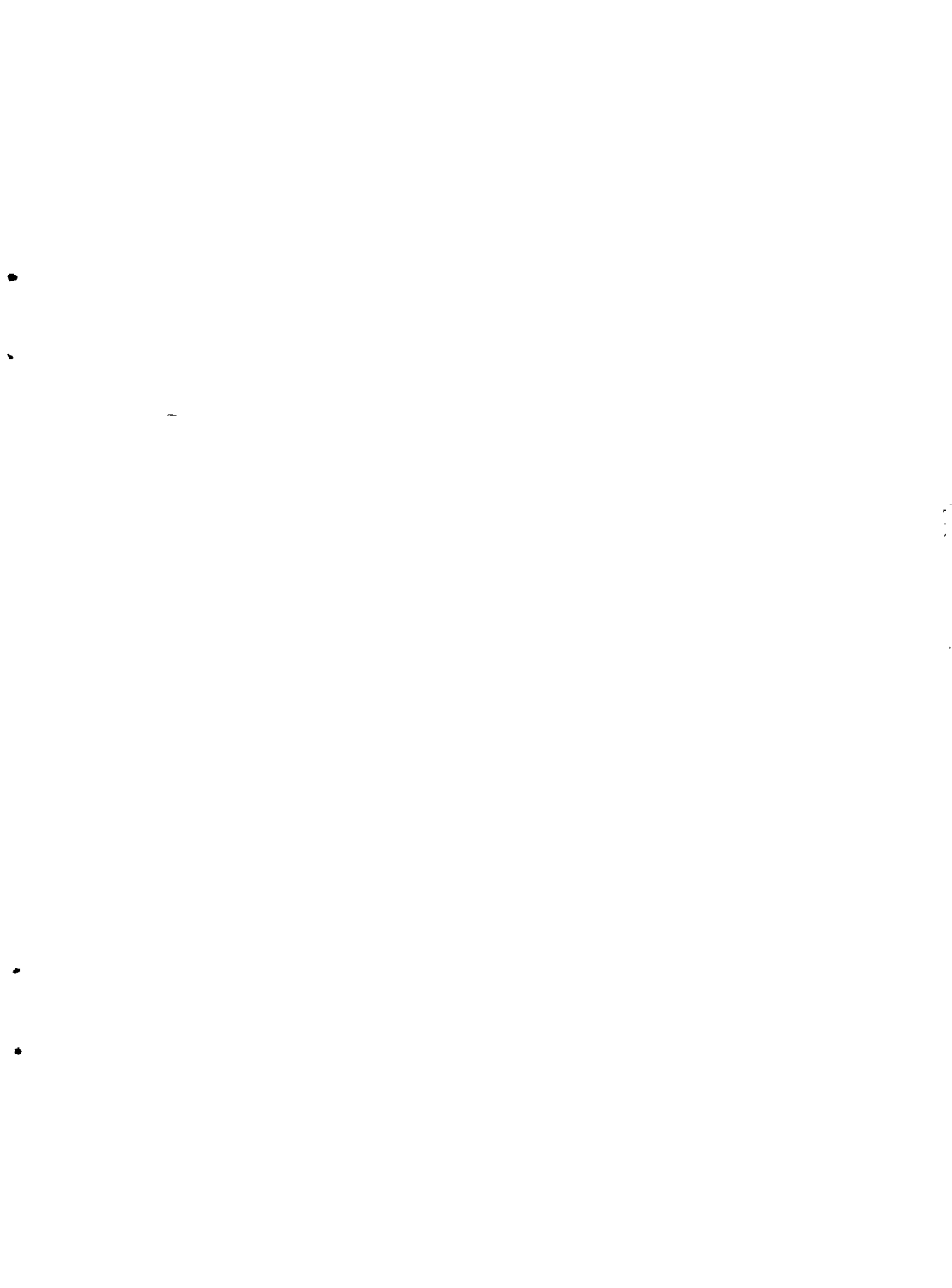
- 1 Рабинович А.Л. О структурных свойствах цепочки полиметилена в аморфном состоянии и в растворе / А.Л. Рабинович // Высокомолекулярные соединения. Сер. Б.–1989.–Т.31.–№ 7.–С.551-554.
- 2 Рабинович А.Л. Сравнительное теоретическое исследование структурных свойств и формы в растворах цепей 1,4-транс-полибутадиена и поли-транс-пропенилена / А.Л. Рабинович // Высокомолекулярные соединения. Сер. Б. – 1990. – Т.32 – № 2 – С.129-132.
- 3 Рабинович А.Л. Изучение локальных характеристик полиметиленовой цепи в области конформационного перехода / А.Л. Рабинович // Высокомолекулярные соединения. Сер. А.–1990.–Т.32.–№ 3.–С.604-609.
- 4 Рабинович А.Л. Теоретическое изучение конформационного перехода в цепи полиметилена с использованием континуум-модели / А.Л. Рабинович // Высокомолекулярные соединения. Сер. А.–1990.–Т.32.–№ 3.–С.610-616.
- 5 Рабинович А.Л. Применение континуум-модели для изучения локальных структурных свойств и формы цепей 1,4-цис-полибутадиена и поли-цис-пропенилена в растворах / А.Л. Рабинович // Высокомолекулярные соединения. Сер. А.–1990.–Т.32.–№ 6.–С.1297-1303
- 6 Рабинович А.Л. О конформационных свойствах и функциях докозагексаеновой кислоты / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Доклады АН СССР.–1990 –Т.314.–№ 3.–С.752-756.
- 7 Рабинович А.Л. Равновесная гибкость природных углеводородных цепей / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Биофизика.–1990.–Т.35.–Вып. 5.–С.775-778.
- 8 Рабинович А.Л. Теоретическое изучение гибкости цепей цис-, цис-октадека-диенов / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Журнал физической химии.–1991.–Т.65 –Вып. 1.–С.245-247.
- 9 Rabinovich A.L. On the conformational, physical properties and functions of polyunsaturated acyl chains / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti // Biochimica et Biophysica Acta.–1991 –V 1085.–No.1.–P.53-62.

- 10 Rabinovich A.L. The flexibility of natural hydrocarbon chains with non-methylene-interrupted double bonds/ A.L. Rabinovich, P.O Ripatti // *Chemistry and Physics of Lipids*–1991 – V 58.–No 3 –P 185-192.
- 11 Rabinovich A.L. Computerized theoretical study of local structural properties of polyene and polymethylene chains in solutions The continuum model /A.L. Rabinovich// *Makromolekulare Chemie* –1991.–V 192.–No 2 –P 359-375
- 12 Рабинович А.Л. Полиненасыщенные углеводородные цепи липидов: структура, свойства, функции /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Успехи современной биологии* – 1994 –Т 114 –№ 5 –С 581-594.
- 13 Балабаев Н.К. О кинетической гибкости докозагексаеновой цепи с метиленпрерывающимися двойными цис-связями /Н.К. Балабаев, А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Журнал физической химии* –1994 –Т 68 –№ 2 –С 376-377
- 14 Балабаев Н.К. Моделирование динамики полиненасыщенных липидов биологических мембран /Н.К. Балабаев, А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика* –1994 –Т 39 – Вып.2.–С.312-322.
- 15 Рабинович А.Л. Характеристики пространственной формы ненасыщенных жирнокислотных цепей с метиленпрерывающимися двойными связями /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика* –1995 –Т.40.–Вып. 6.–С 1214-1219
- 16 Рабинович А.Л. О пространственной форме октадекадиеновых жирнокислотных цепей с двойными связями цис-цис-, транс-транс-, цис-транс- и транс-цис- /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика* –1996 –Т 41.–Вып. 6.–С.1221-1226
- 17 Рабинович А.Л. Внутримолекулярная упорядоченность связей углеводородных цепей липидов. Имитационное моделирование на ЭВМ /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика*.–1997.–Т.42.–Вып.1.–С.138-146
- 18 Рабинович А.Л. Моделирование на ЭВМ внутримолекулярной упорядоченности связей цис-октадеценовых цепей /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика* –1997 –Т.42.–Вып.4.–С.874-881.
- 19 Рабинович А.Л. Теоретическое изучение внутримолекулярной упорядоченности связей транс-октадеценовых цепей /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика* –1997 –Т.42.–Вып.4.–С.882-888.
- 20 Рабинович А.Л. Внутримолекулярная упорядоченность связей цис-октадека-диеновых цепей природных липидов. Моделирование методом Монте-Карло /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Биофизика*.–1998 –Т 43.–Вып.2.–С.292-298
- 21 Рабинович А.Л. Исследование внутримолекулярного упорядочения связей в углеводородных цепях методом Монте-Карло /А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти// *Журнал физической химии* –1998 –Т.72 –№ 4 –С 681-685.
- 22 Rabinovich A.L. Computer simulations of hydrocarbon chains with cis double bonds an investigation of intramolecular bond order characteristics /A.L. Rabinovich, P O Ripatti // *Proceedings of SPIE*.–1998.–V 3345 –P.193-197.
- 23 Balabaev N.K. Molecular dynamics simulations of isolated molecules of polyunsaturated lipids /N.K. Balabaev, A.L. Rabinovich, P O Ripatti // *Proceedings of SPIE* –1998 –V 3345 – P.202-205.
- 24 Balabaev N.K. Molecular dynamics simulations of monolayers containing polyene lipids of

- biomembranes / N.K. Balabaev, A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti, V.V. Kornilov // Proceedings of SPIE –1998.–V.3345.–P.198-201.
- 25 Балабаев Н.К. Молекулярная динамика монослоев, состоящих из полиненасыщенных липидов / Н.К. Балабаев, А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти, В.В. Корнилов // Журнал физической химии –1998.–Т.72.–№ 4.–С.686-689
- 26 Рабинович А.Л. О внутримолекулярном упорядочении связей в цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаеновой цепи / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Доклады Академии Наук.–1999.–Т.364.–№ 2.–С.264-267.
- 27 Рабинович А.Л. Исследование на ЭВМ внутримолекулярного упорядочения связей ненасыщенные цепи природных липидов / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Биологические мембраны –1999.–Т.16.–№ 5.–С.563-576.
- 28 Rabinovich A.L. Molecular dynamics investigation of bond ordering of unsaturated lipids in monolayers / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti, N.K. Balabaev // Journal of Biological Physics –1999.–V.25.–No.2.–P.245-262.
- 29 Rabinovich A.L. Molecular dynamics simulations of unsaturated lipids in monolayers: an investigation of bond ordering / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti, N.K. Balabaev // Proceedings of SPIE.–1999.–V.3687.–P.175-181.
- 30 Рабинович А.Л. Молекулярно-динамическое изучение характеристик молекул полярных диацилглицеролипидов в слоях / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти, Н.К. Балабаев // Журнал физической химии –2000.–Т.74.–№ 11.–С.1990-1996
- 31 Rabinovich A.L. Molecular dynamics investigation of polar diacylglycerolipid monolayers: bond ordering properties / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti, N.K. Balabaev // Proceedings of SPIE –2000.–V.4064.–P.144-155
- 32 Рабинович А.Л. Компьютерное исследование внутримолекулярной упорядоченности в октадекатриеновых цепях с цис-двойными связями / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Биофизика.–2000.–Т.45.–Вып.5.–С.816-822
- 33 Рабинович А.Л. Полиненасыщенные углеводородные цепи: изучение на ЭВМ характеристик внутримолекулярной упорядоченности связей / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Биофизика –2000.–Т.45.–Вып.5.–С.823-830.
- 34 Rabinovich A.L. Monte Carlo simulations of hydrocarbon oligomeric chains: Shape and dimension characteristics / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti // Proceedings of SPIE –2001.–V.4348.–P.225-236
- 35 Rabinovich A.L. Molecular dynamics study of C-C bond ordering in diacylglycerolipid monolayers / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti, N.K. Balabaev // Proceedings of SPIE –2001.–V.4348.–P.207-214.
- 36 Rabinovich A.L. Molecular dynamics simulations of unsaturated lipid bilayers / A.L. Rabinovich, N.K. Balabaev // Proceedings of SPIE –2001.–V.4348.–P.215-224.
- 37 Рабинович А.Л. Изучение свойств углеводородных олигомеров методом Монте-Карло / А.Л. Рабинович, П.О. Рипатти // Журнал физической химии –2002.–Т.76.–№ 11.–С.1997-2001.
- 38 Rabinovich A.L. Monte Carlo simulations of hydrocarbon oligomeric chains: carbon skeleton cross sectional areas / A.L. Rabinovich, P.O. Ripatti // Proceedings of SPIE –2002.–V.4627.–P.118-128.

- 39 Корнилов В В Исследование структуры и свойств полиненасыщенных липидных монослоев методом молекулярной динамики / В В Корнилов, А Л Рабинович, Н К Балабаев // Журнал физической химии.–2002 –Т.76.–№ 11.–С 2002-2006
- 40 Rabinovich A.L Comparative investigation of lipid membrane systems / A.L Rabinovich, P O Ripatti, N K Balabaev, F A M Leermakers // Proceedings of SPIE –2002 –V.4627 – P 141-153
- 41 Komilov V V Molecular dynamics study of monolayers consisting of polyunsaturated diacylglycerolipids / V V Komilov, A L Rabinovich, N K Balabaev // Proceedings of SPIE – 2002 –V.4627 –P 129-140
- 42 Рабинович А.Л. Молекулярная динамика липидных бислоев флуктуационные свойства углеводородных цепей / А Л Рабинович, П О Рипатти, Н К Балабаев // Журнал физической химии.–2002 –Т 76.–№ 11 –С 2007-2011
- 43 Rabinovich A.L Molecular dynamics simulations of hydrated unsaturated lipid bilayers in the liquid-crystal phase and comparison to self-consistent field modeling / A.L Rabinovich, P O Ripatti, N K Balabaev, F A M Leermakers // Physical Review E –2003 –V 67 –No 1 – P.011909\_1 - 011909\_14
- 44 Leermakers F A M Self-consistent-field modelling of unsaturated phosphatidylcholine liquid-crystalline bilayers and comparison to all-atom molecular dynamics simulation / F A M Leermakers, A L Rabinovich, N K. Balabaev // Physical Review. E –2003 –V 67 – No 1.–P 011910\_1 - 011910\_17
- 45 Rabinovich A.L Molecular Dynamics study of phosphatidylcholine and diacylglycerolipid bilayers in the liquid-crystal phase / A.L Rabinovich, P O Ripatti, N K. Balabaev // Proceedings of SPIE –2003.–V 5127 –P.54-58
- 46 Рабинович А Л Компьютерное моделирование гидратированных бислоев ненасыщенных фосфатидилхолинов / А Л Рабинович, П О Рипатти, Н К Балабаев // Журнал физической химии –2004 –Т 78 –№ 7 –С.1160-1165
- 47 Корнилов В.В Молекулярно-динамическое изучение свойств упорядочения связей ненасыщенных липидов в монослоях при различных условиях моделирования / В В Корнилов, А Л Рабинович, Н К Балабаев // Журнал физической химии –2004 – Т.78.–№ 7 –С 1166-1169.
- 48 Балабаев Н К Задача о цилиндрической полости в липидном бислое моделирование методом молекулярной динамики / Н К Балабаев, А Л Рабинович // Обзорение прикладной и промышленной математики.–2004 –Т 11.–Вып 2 –С 292-293
- 49 Балабаев Н К Задача о включениях в липидном бислое моделирование методом молекулярной динамики / Н К Балабаев, А Л Рабинович // Обзорение прикладной и промышленной математики –2004 –Т.11 –Вып.4.–С.750-752
- 50 Rabinovich A.L Computer simulation study of intermolecular voids in unsaturated phosphatidylcholine lipid bilayers / A.L Rabinovich, N K Balabaev, M.G Alinchenko, V P Voloshin, N N Medvedev, P Jedlovsky // The Journal of Chemical Physics –2005 –V 122 – P 084906\_1-084906\_12.

Изд лиц № 00041 от 30 08.99 Подписано в печать 21 11.05 Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Бумага офсетная Гарнитура «Times». Печать офсетная.  
Уч.-изд л. 3,0 Усл. печ. л 2,6 Тираж 100 экз Изд № 81 Заказ № 543  
Карельский научный центр РАН  
Редакционно-издательский отдел  
185003, Петрозаводск, пр А. Невского, 50



3

~~№ 26050~~

РНБ Русский фонд

2006-4

30060

1042