

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЦЫ МЕЖДУ ЛИПИДНЫМ БИСЛОЕМ И ВОДОЙ

В.П. Волошин¹, А.В. Ким^{1,2}, Е.А. Шелепова^{1,2}, Н.Н. Медведев^{1,2}¹Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: nikmed@kinetics.nsc.ru

²Новосибирский государственный университет, Россия

Статья поступила 13 апреля 2017 г.

Профили различных характеристик мембраны традиционно рассчитываются от срединной плоскости мембраны по направлению к поверхности. При таком подходе положения атомов вблизи поверхности мембраны определяются неточно, поскольку мембрана, строго говоря, неплоская, может иметь неровности или переменную толщину. Однако профиль можно рассчитывать и от поверхности мембраны. В качестве такой поверхности мы предлагаем использовать "граничную поверхность Вороного" — совокупность смежных граней областей Вороного атомов мембраны и окружающей воды. Она естественным образом делит пространство между мембраной и водой. Показано, что профили атомной плотности и межатомного пустого объема, рассчитанные относительно такой поверхности, показывают новые особенности, которых не видно при использовании срединной плоскости.

DOI: 10.26902/JSC20180114

Ключевые слова: метод молекулярной динамики, метод Вороного—Делоне, липидные мембраны, профиль атомной плоскости, профиль свободного объема.

ВВЕДЕНИЕ

Профили различных характеристик мембраны — атомной или электронной плотности, свободной энергии, давления, доли растворенных в мембране молекул [1—6] или пустого межмолекулярного объема [7—10] — традиционно рассчитываются от середины мембраны (относительно срединной плоскости) по направлению к ее поверхности. Положение этой плоскости легко определить, рассчитывая геометрический центр (или центр тяжести) всех атомов мембраны вдоль оси, перпендикулярной мембране. Недостатком такого подхода является то, что мембрана, строго говоря, не является плоской, она может иметь изгибы (волны), различную толщину, а также шероховатости, вызванные тем, что головы некоторых липидов могут подниматься в воду выше среднего уровня или, наоборот, заглубляться в мембрану. Это приводит к "замазыванию" профиля, рассчитываемого от срединной плоскости, на расстояниях, соответствующих поверхности мембраны.

Обойти эту проблему можно, если измерять расстояние от поверхности мембраны. Однако для этого нужно количественно определить такую поверхность. Эта задача не нова. В свое время ее обсуждали при изучении капиллярных волн, возникающих на поверхности жидкости в равновесии с паром [11, 12]. Эта поверхность неплоская на микроуровне, поэтому расчет, например, профиля свободной энергии жидкости вглубь от поверхности требует учета имеющихся неровностей. Та же проблема стоит при изучении структурных и термодинамических свойств вблизи границы несмешивающихся жидкостей. В пионерской работе [13] исследовали границу между водой и бензолом, в последующих исследованиях [14—16] рассматривали воду

с различными жидкими алканами и четыреххлористым углеродом. В работе [17] рассчитывали профили плотности жидких алюминия и свинца с учетом неровностей на их общей поверхности. Сюда же можно отнести исследования границы между липидной мембраной и водой. В работе [18] было показано, что на профиле плотности воды, рассчитанной относительно поверхности мембраны, учитывающей выступающие головы липидов, видны пики, тогда как при использовании плоской поверхности мембраны их не видно.

В работе [18] был использован сравнительно простой метод определения границы между липидами бислоя и внешней водой. Атомы фосфора, используемые для описания положения голов липидов, проецируются на плоскость x — y мембраны. Для каждой такой точки-проекции определяли площадку, рассчитываемую как двумерную область (многоугольник) Вороного этой точки на данной плоскости. Затем каждую такую площадку совмещали по оси z с центром соответствующего атома фосфора. За поверхность мембраны принимали совокупность этих параллельных площадок-многоугольников, расположенных на разной высоте, а расстояние от молекулы воды до этой поверхности измеряли вдоль перпендикуляра, пересекающего соответствующую площадку.

В работе [19] сравниваются этот и другие способы построения граничной поверхности на примере системы вода—четырёххлористый углерод. Общая идея большинства подходов в том, что вначале выделяется слой граничных атомов, а затем по ним определяется поверхность, до которой измеряется расстояние. В работе [18] это были параллельные площадки, однако используется также триангуляция системы выделенных граничных атомов или более сложные подходы, направленные на поиск огибающей [12]. Отмечено, что в каждом методе содержится произвол, требуется задание своих параметров, однако при соответствующих подборках значений параметров все они дают неплохое качественное согласие для профиля атомной плотности. Применение и дальнейшее развитие некоторых из этих подходов обсуждается в недавних работах [20, 21].

В данной работе мы предлагаем свой подход для нахождения граничной поверхности между двумя семействами атомов на примере разделения липидного бислоя и окружающей воды. Мы используем общий метод Вороного—Делоне [22, 23], в рамках которого удобно исследовать геометрическое соседство между атомами. Недавно метод Вороного—Делоне был применен для выделения и анализа гидратных оболочек белков, имеющих сложную поверхность [24, 25]. Данная работа лежит в рамках этого общего подхода.

МОДЕЛИ

Методом молекулярной динамики получены модели липидных бислоев DPPC и DOPC. Эти липиды отличаются тем, что в DOPC в каждом липидном хвосте на два атома углерода больше, чем в DPPC, а также присутствует двойная связь между атомами углерода в 9 и 10 положениях (рис. 1). Каждая модель содержит 128 молекул липида, организованных в бислое, в окружении 3650 молекул воды в случае DPPC и 4789 в случае DOPC. Для воды используется модель SPC. Параметры и фрагменты бислоев взяты из базы данных [26]. Использованы усовершенствованные модели липидов Бергера [27, 28] в приближении объединенных атомов. Моделирование проводили в пакете GROMACS 4.6 и 5.0 [29] при давлении 1 бар и температуре 310 К с анизотропным баростатом Парринелло—Рахмана [30] (время релаксации 2 пс, давление в плоскости x — y и вдоль оси z поддерживали независимо) и термостат Нозе—Хувера [31], 0,5 пс. Радиус обрезания потенциала брали равным 1,2 нм для ван-дер-ваальсового и кулоновского взаимодействий. Электростатику рассчитывали с помощью метода PME [32] с порядком сглаживания 4 и сеткой 0,16 нм. Релаксацию траектории для каждой модели производили в течение 300 пс с термостатом ν -rescale [33]. Площадь бислоя для равновесных моделей составляла в среднем 37,8 нм² для DPPC и 39,6 нм² для DOPC, что согласуется с литературными данными [34].

На рис. 1 показан срез модели бислоя DOPC. Хорошо видно, что поверхности бислоя не являются плоскими, кроме того головы липидов могут располагаться на разном уровне.

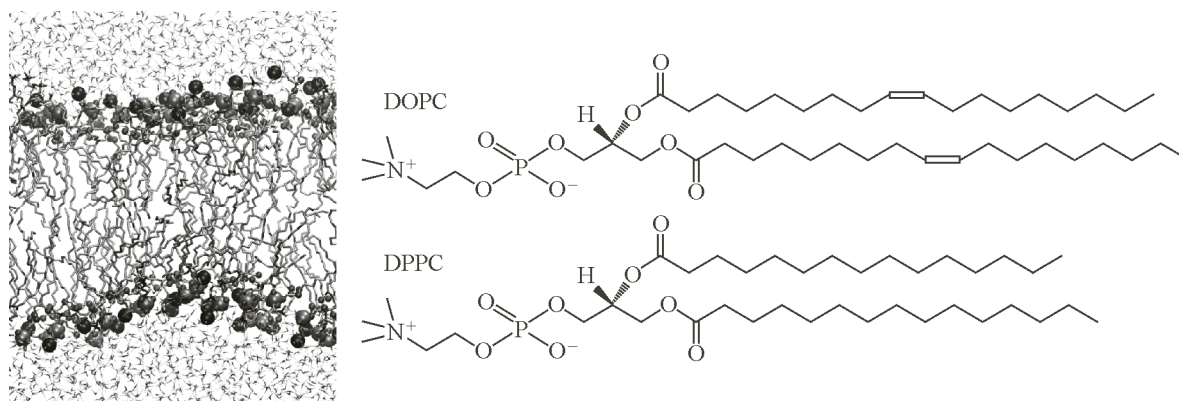


Рис. 1. Иллюстрация мгновенной конфигурации липидного бислоя DOPC при 323 К, полученного в нашем моделировании. Изображен фрагмент бислоя толщиной 2 нм, вырезанный из модельного бокса вдоль оси y . Темными шарами показаны атомы кислорода, азота и фосфора. Липидные хвосты и молекулы воды показаны скелетами. Справа — структурные формулы липидов DOPC и DPPC

Усреднение рассчитываемых характеристик проводили по 10 000 последовательных конфигураций равновесной траектории, которая составляла 200 нс для DOPC и 100 нс для DPPC.

МЕТОДЫ

Метод Вороного—Делоне. S -разбиение. Классическое разбиение Вороного—Делоне определено для системы точек, однако для атомных систем, где важно учитывать размеры атомов, используется или *радикальное* разбиение (P -разбиение) или *аддитивно взвешенное* разбиение (S -разбиение) [22, 23, 35]. В случае P -разбиения расстояние до атома измеряют вдоль касательной к поверхности атома, во втором — вдоль перпендикуляра к его поверхности. Таким образом S -разбиение делит пространство между атомами более естественным способом. Однако P -разбиение проще для работы, поскольку радикальные области Вороного имеют плоские грани, что облегчает работу по расчету объема пустого межатомного пространства [36].

Для S -разбиения грани областей Вороного, в общем случае, неплоские (кусочки гиперболоидов, рис. 2), что усложняет его использование. Однако к настоящему времени все важные для нас геометрические вопросы, связанные с его построением и анализом, можно считать решенными [23, 37].

Граничная поверхность. Для определения границы между двумя семействами молекул мы используем S -разбиение Вороного—Делоне. Прежде всего, для полной системы (в нашем случае для мембраны (1) и воды (2)) рассчитывается S -сетка Вороного [23, 37]. Она дает нам координаты всех вершин Вороного (вершины областей Вороного). Напомним, что вершины Вороного являются также центрами симплексов Делоне (центрами вписанных пустых сфер). Для каждого симплекса мы знаем атомы, которые определяют данный симплекс. Симплексы имеют по четыре вершины, поэтому, если все они определены атомами одного семейства, то такой симплекс можно характеризовать индексом (1111) или (2222). В первом случае симплекс является внутренним для мембраны, во втором — целиком лежит в воде.

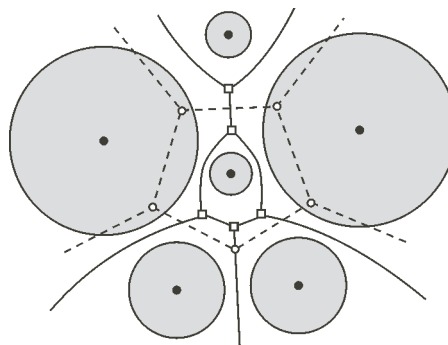


Рис. 2. Двумерная иллюстрация S -разбиения Вороного—Делоне, рисунок из нашей работы [37].

Сплошные линии ограничивают область Вороного вокруг центрального атома: все точки этой области ближе к *поверхности* данного атома, чем к *поверхностям* других атомов (S -область Вороного). Пунктирные линии показывают классическое разбиение для системы центров атомов, в этом случае размер атомов не принимается во внимание

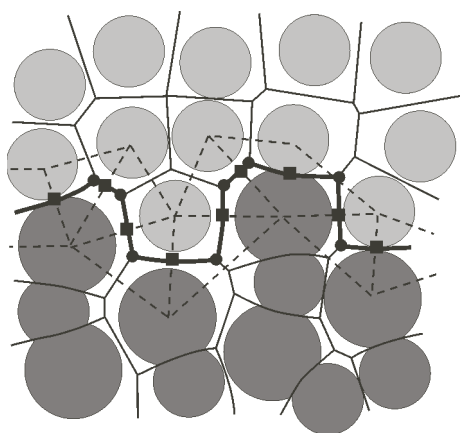


Рис. 3. Двумерная иллюстрация *границной поверхности Вороного* (жирная линия) между двумя семействами молекул. Отмечены точки, которые используются для измерения расстояния до данной поверхности: вершины Вороного $\{V\}$ (●), середины отрезков, соединяющих ближайших граничных соседей $\{P\}$ (■). Пунктиром показаны приграничные симплексы Делоне

Однако если симплекс определяется атомами из разных семейств, то он *границный*. В этом случае возможны разные индексы: (1112), (1122), (1222), т.е. симплекс Делоне может определяться тремя, двумя или одним атомом одного семейства и одним, двумя или тремя атомами другого соответственно. Подчеркнем, что центр каждого граничного симплекса является одной из вершин смежной грани областей Вороного атомов из семейства 1 и 2 [23]. При этом совокупность *всех* граничных симплексов задает *все* вершины $\{V\}$ смежных граней Вороного, а тем самым определяет все смежные грани между семействами 1 и 2. Можно доказать, что эти грани областей Вороного касаются друг друга своими ребрами. Это означает, что они образуют сплошную "ломаную" поверхность между семействами, где каждая грань разделяет два ближайших атома из разных семейств. Двумерная иллюстрация такой границы показана на рис. 3.

С геометрической точки зрения именно эта поверхность разделяет пространство между семействами. Она проходит между атомами, чем отличается от границ, обсуждаемых ранее [19], где границу проводят по граничным атомам. Однако эта особенность нашей границы является скорее ее достоинством, поскольку профили, рассчитанные от нее в одну и в другую сторону, будут иметь одно и то же начало.

Аналитический вид нашей границы может быть весьма сложным. В случае S -разбиения она состоит из кусочков гиперболоидов. При использовании радикального или классического разбиения это будут плоские многоугольники, что, однако, мало облегчает описание всей поверхности, поскольку составляющие ее грани областей Вороного могут быть очень разными. Однако нам не важны детали этой поверхности. Для расчета профилей достаточно ограничиться дискретным набором точек на ней. Действительно, расстояние определяется как кратчайший путь от точки пространства до точки на данной поверхности. Очевидно, что вершины Вороного $\{V\}$ (угловые точки на нашей поверхности) будут иметь преимущество в качестве таких точек, особенно для достаточно удаленных атомов. С другой стороны, для приграничного атома ближайшей точкой на поверхности является основание перпендикуляра P , проведенного от данного атома к нашей поверхности, а именно к смежной грани области Вороного (см. рис. 3). Эти точки легко найти: по определению разбиения Вороного они являются серединой отрезка, соединяющего соседние атомы разных семейств (напомним, что для случая S -разбиения этот отрезок соединяет поверхности атомов). Таким образом, для расчета распределений относительно нашей граничной поверхности Вороного мы ограничиваемся дискретным набором точек $\{V, P\}$ этой поверхности.

Заметим, что в общем случае некоторые молекулы одного семейства могут проникать в другое. С физико-химической точки зрения это происходит всегда. Однако если доля таких молекул мала, то это не влияет на существование и свойства границы между семействами. Поэтому молекулы, прошедшие сквозь границу раздела, обычно не рассматриваются, тем более что за время моделирования такие ситуации могут не возникнуть. Если же число таких молекул будет заметным, то вопрос о границе становится неопределенным. Однако это всего лишь означает, что мы имеем дело с другой задачей — с диффузией молекул между разными фазами, а не с изучением граничной поверхности. В нашем случае граница между мембраной и водой является вполне определенной. Хотя молекулы воды проникают в липидную мембрану, их количество мало. В наших моделях они составляют, в среднем, менее 0,1 % от числа атомов мем-

браны. Проникшие молекулы воды располагаются преимущественно в области голов, но также способны "гулять" среди липидных хвостов, при этом в любой момент могут выйти из мембраны в объемную воду.

При определении граничной поверхности мы игнорировали молекулы воды, которые погрузились в мембрану. Они легко определяются с помощью разбиения Вороного—Делоне. Мы относим к ним те молекулы воды, которые не являются геометрическими соседями молекул объемной воды.

У мембраны существует две границы с водой, каждая из которых относится к своему липидному слою. Поэтому существуют две независимые друг от друга граничные поверхности Вороного. При расчете распределений мы используем обе эти поверхности: расстояние от атома (или центра симплекса) мы измеряем до ближайшей точки какой-либо из этих поверхностей, тем самым получается суммарное распределение по обоим липидным слоям. Напомним, что при работе со срединной плоскостью распределения в разные стороны от плоскости рассчитываются независимо и после этого производится их усреднение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Атомные распределения. Прежде всего мы рассчитали профили распределения атомов липидных бислоев традиционным способом — относительно срединной плоскости (рис. 4). Подобные кривые можно увидеть во многих работах, см., например, [1—10].

Распределение атомов углерода внутри бислоя всегда имеет характерный вид с минимумом посередине, поскольку в центре бислоя, где липиды встречаются хвостами, плотность понижена. Общее понижение профиля для атомов углерода DPPC по сравнению с DOPC связано, очевидно, с тем, что атомов углерода в хвостах DPPC меньше (см. рис. 1). Более короткими хвостами липидов DPPC можно также объяснить заметный сдвиг к центру бислоя распределений его атомов, расположенных в головах липидов: атомов кислорода липидов (см. рис. 4, *a*), а также азота и фосфора (см. рис. 4, *б*) (сравните распределения, показанные символами и линиями).

Широкий склон распределения воды на интервале от 1,2 до 2,8 нм отражает, очевидно, неровности поверхности, а не проникновение воды вглубь бислоя. Эти неровности и флуктуации голов липидов объясняют также широкие распределения атомов, расположенных вблизи поверхности бислоя (см. рис. 4, *б*).

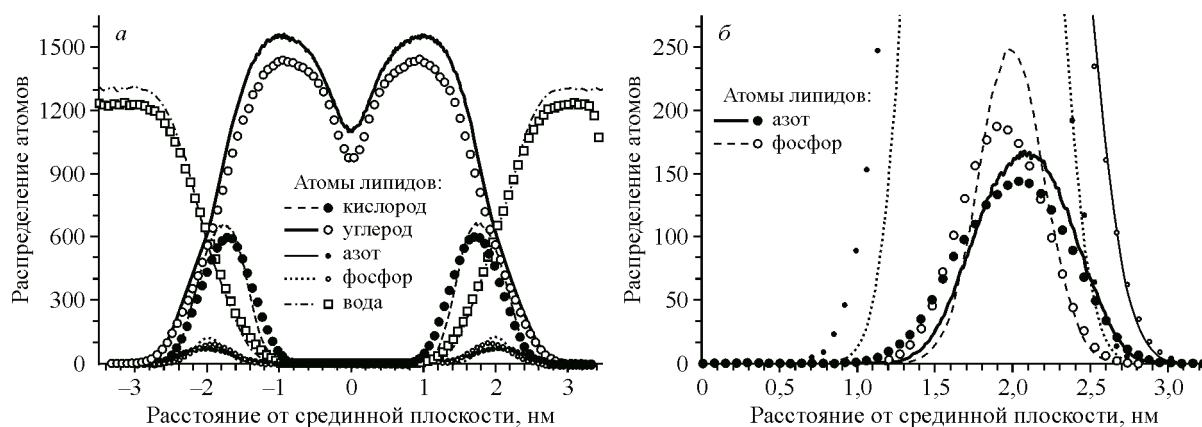


Рис. 4. Профили атомной плотности, рассчитанные относительно срединной плоскости бислоя для липидных бислоев DOPC (линии) и DPPC (символы) при 310 К. Сплошная линия (и пустые кружки) — для атомов углерода липидов, пунктир и заполненные кружки — для атомов кислорода липидов, штрихпунктирная и пустые квадратики — для атомов воды, тонкие линии и мелкие символы — для атомов азота и фосфора (*a*). В увеличенном масштабе показаны распределения атомов азота и фосфора: сплошная линия и заполненные кружки — для азота, штриховая и пустые кружки — для фосфора, показана только одна часть распределения (*б*). Все кривые нормированы так, чтобы интеграл от них по любому интервалу давал число атомов на данном интервале

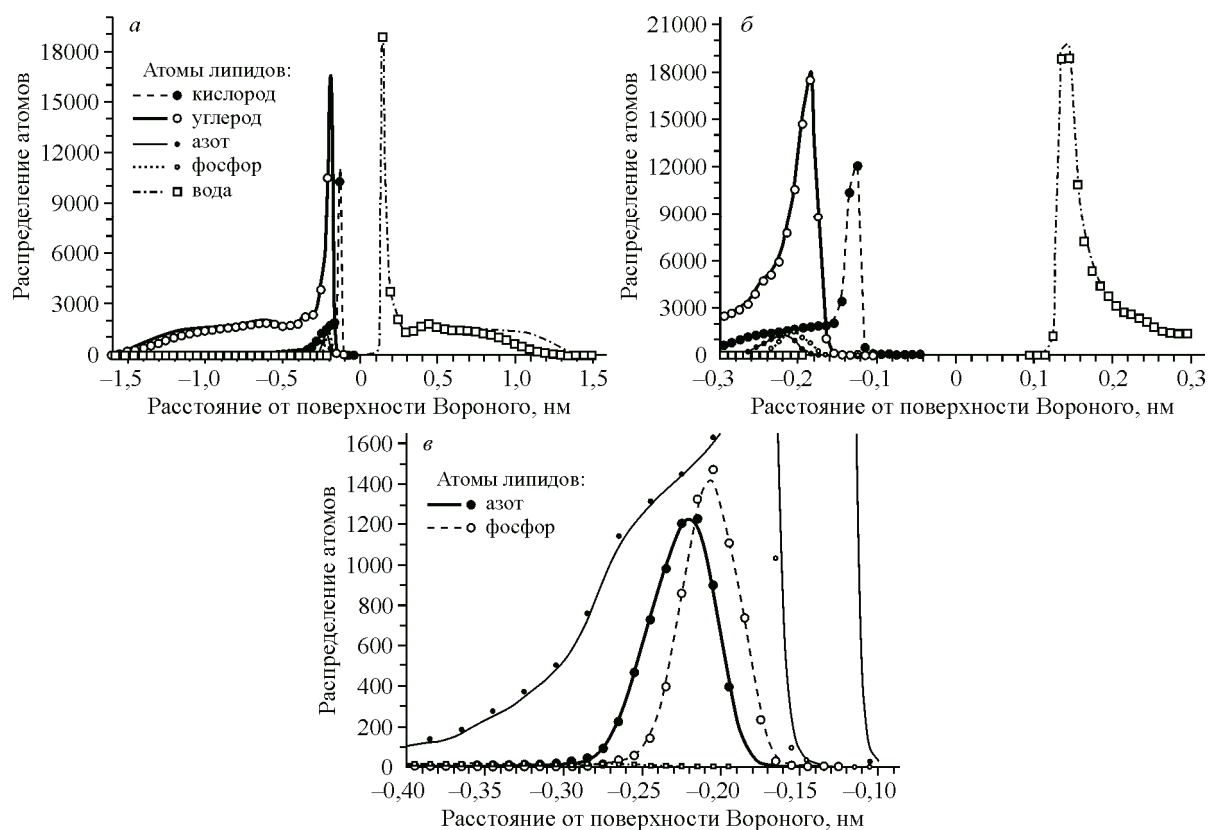


Рис. 5. Профили атомной плотности, рассчитанные относительно граничной поверхности Вороного для липидных слоев DOPC (линии) и DPPC (символы) при 310 К. Обозначения кривых см. в подписи к рис. 4. Расстояния, измеряемые в сторону бислоя обозначены отрицательными значениями. Распределение на всем интервале расстояний (а); область основных пиков (б); в увеличенном масштабе для атомов азота (сплошная линия и заполненные кружки) и для фосфора (штриховая линия и пустые кружки) (в)

Небольшое различие уровней в области объемной воды для DPPC и DOPC связано с тем, что площадь бислоя DPPC немного меньше, см. выше. При одинаковой плотности объемной воды это приводит к понижению числа молекул в слое. Напомним, что все наши распределения нормированы так, чтобы интеграл по любому интервалу давал число атомов на данном интервале.

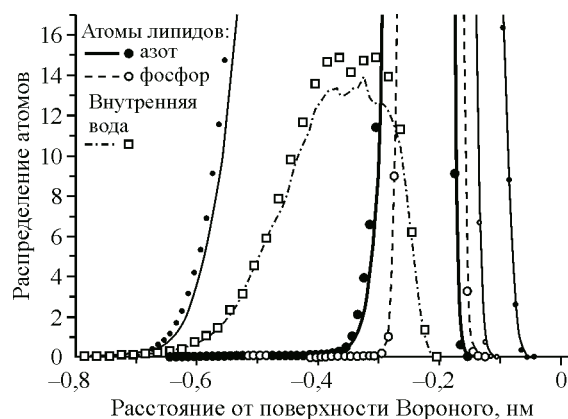
На рис. 5 показаны распределения тех же атомов, но рассчитанные от граничной поверхности Вороного. Кривые на рис. 5 нормированы так же, как на рис. 4, чтобы интеграл по любому интервалу кривой давал число атомов на данном интервале. Как и в случае работы со срединной плоскостью, где распределения отнесены к одному липидному слою, здесь они также пересчитаны на одну граничную поверхность, см. выше.

Узкие пики вблизи нуля (для атомов липидов и воды) указывают, что наша граница является хорошо определенным построением. Разница между распределениями атомов углерода DOPC и DPPC (см. левую часть рис. 5, а), вызванная разной длиной хвостов, проявляется за пределами 1,0 нм от поверхности. С другой стороны, различие на распределении воды с увеличением расстояния от поверхности (правая часть рис. 5, а) связано с тем, что в модели бислоя DPPC использовано меньше воды.

Обратим внимание, что для DOPC и DPPC распределения атомов вблизи границы совпадают (сравни линии и символы): на рис. 5, б это видно для атомов углерода и кислорода липидов, и также для воды, а для атомов азота и фосфора — на рис. 5, в, который является фрагментом рис. 5, б в увеличенном масштабе. Поскольку головы липидов одинаковы, то одинаковы и распределения атомов.

Поскольку головы липидов "привязаны" к границе, то пики распределений для атомов азота и фосфора здесь на порядок более узкие, чем на рис. 4, б. Менее тривиальным является тот

Рис. 6. Профили внедренной воды, рассчитанные относительно граничной поверхности Вороного для липидных бислоев DOPC (штрих-пунктир) и DPPC (пустые квадратики). Другие линии и символы относятся к распределениям атомов липидов, см. рис. 5



факт, что на рис. 5, в распределение для фосфора (штриховая линия) сдвинуто относительно атомов азота (сплошная линия) в сторону к поверхности бислоя, тогда как на рис. 4, б тот же атом фосфора относительно азота смещен к центру бислоя. Это кажущееся противоречие объясняется особенностью нашей граничной поверхности.

Действительно, атом азота относится к концевой группе атомов (см. рис. 1), и поэтому он должен располагаться дальше от срединной плоскости, чем фосфор, что мы и видим на рис. 4, б. С другой стороны, молекулы объемной воды интенсивно взаимодействуют с атомами кислорода фосфора, в результате чего фосфор оказывается вблизи объемной воды, в окружении своих атомов кислорода. На рис. 5, б хорошо видно, что ближе всего к границе расположены атомы кислорода липидов, затем углерода (а именно, атомы углерода азота), и наконец, атомы фосфора и азота.

Вместо размытого контура для профиля воды на рис. 4, а теперь мы видим четкий первый пик для ближайшей воды, примерно на 0,15 нм от граничной поверхности и заметный второй на 0,44 нм (см. рис. 5, а, б). Большая интенсивность первого пика связана с тем, что первые слои относительно нашей граничной поверхности повторяют все неровности границы (см. рис. 3). Поэтому объем этих слоев и количество молекул воды в них больше, чем у плоского слоя той же толщины. Структура этого ближайшего гидратного слоя зависит от взаимодействия его молекул с липидами. Однако последующая вода (второй максимум), можно думать, уже мало отличается от воды в объеме [24].

На рис. 6 показано распределение молекул воды, внедрившихся в липидный бислой. Положение максимума пика воды соответствует примерно 0,35 нм, т.е. он располагается заметно глубже, чем фосфор (2,2 нм).

Напомним, что это те молекулы, которые потеряли контакт с объемной водой (не являются ее геометрическими соседями по разбиению Вороного—Делоне). Видно, что их очень мало, интеграл под этими пиками дает примерно одно и то же количество молекул воды для DPPC и DOPC — чуть более шести штук. Заметим, что эти молекулы не располагаются вместе, а распределены по одной (редко по две) по разным липидам обоих липидных слоев.

Распределение доли пустого пространства. Объем межмолекулярных пустот можно оценивать разными методами. Во-первых, можно набрасывать точки в систему (случайно, как в [38], или используя узлы достаточно густой кристаллической решетки [8, 9]). В этом случае пустой объем находится как доля точек, непокрытых атомами. С другой стороны, можно использовать симплексы Делоне [7]. Они определяют элементарные полости между атомами, при этом центр симплекса (центр пустой сферы, вписанной между атомами) является самой глубокой (наиболее удаленной от поверхностей атомов) точкой данной полости [23]. Для изучения пространственного распределения пустого объема в молекулярных системах было предложено "приписывать" весь пустой объем симплекса к его центру и исследовать пространственное расположение этих центров [7]. Таким образом, вместо континуума точек предлагается работать с дискретными центрами. В этом случае распределение пустого объема в молекулярной системе описывается распределением центров симплексов Делоне с весом, равным пустому объему симплекса. В работе [7] было отмечено, что этот подход дает тот же результат, что получается при набрасывании случайных точек. Недавно были созданы эффективные аналитические алгоритмы для расчета пустого объема симплексов для произвольных молекулярных

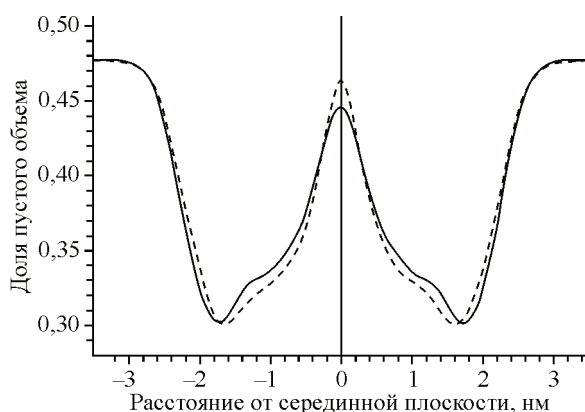


Рис. 7. Профили доли пустого объема ($\epsilon = V_{\text{empty}}/V_{\text{total}}$) для липидных слоев DOPC (сплошная линия) и DPPC (штриховая линия) при 310 К относительно срединной плоскости бислоя

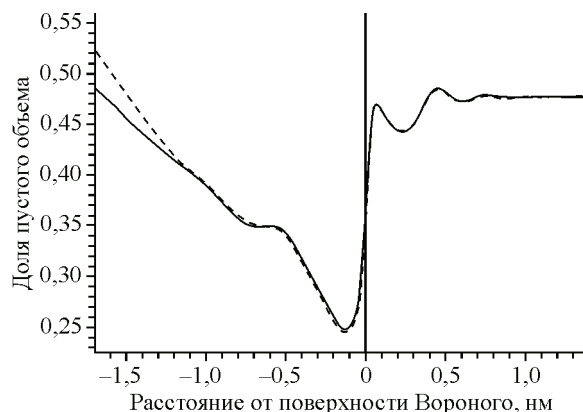


Рис. 8. Профили доли пустого объема, рассчитанные относительно граничной поверхности Вороного для липидных бислоев, представленных на рис. 7. Положительные значения координат соответствуют направлению в воду, отрицательные — внутрь бислоя 310 К.

Обозначения кривых см. в подписи к рис. 7

систем (см. работу [36] и ссылки в ней). Это делает симплексы Делоне особенно привлекательными для анализа пространственного распределения межмолекулярных пустот.

Для каждого симплекса Делоне нашей системы мы рассчитываем его полный V_{tot} и пустой V_{empty} объем. Пустой объем заданной области мембраны (слоя) V_{empty} мы оцениваем как сумму пустых объемов симплексов Делоне, центры которых попали в данный слой, а его полный объем V_{tot} — как сумму полных объемов тех же самых симплексов. После этого рассчитываем долю пустого пространства ϵ в данном слое как отношение пустого объема к полному объему слоя $\epsilon = V_{\text{empty}}/V_{\text{tot}}$. Заметим, что в случае плоских слоев полный объем V_{tot} можно рассчитывать как объем параллелепипеда, без суммирования полных объемов симплексов.

На рис. 7 показаны профили доли пустого пространства, рассчитанные для наших липидных бислоев относительно срединной плоскости. Они очень похожи на профили, рассчитанные в работах [7—10]. Видно, что объемная вода (на расстоянии 3 нм от срединной плоскости) более рыхлая, чем липидный бислой. Наиболее плотным бислоем является в области голов, а в центре наблюдается максимум для пустого объема. Это согласуется с атомным распределением, где плотность атомов имеет минимум в центре бислоя (см. рис. 4, а). Заметим, что для DPPC пустот в центре больше, чем у DOPC (см. рис. 7). Это может быть связано с большей жесткостью липидных хвостов DPPC, из-за чего могут возникать дополнительные стерические затруднения при контакте хвостов липидов из противоположных слоев. На пути от центра бислоя к области голов доля пустого объема монотонно уменьшается. Для DPPC это происходит быстрее, чем для DOPC, что объясняется более короткими хвостами DPPC (как при обсуждении сдвига атомных распределений на рис. 4), т.е. область голов для DPPC располагается ближе к центру бислоя.

Распределения доли пустого объема относительно граничной поверхности Вороного показаны на рис. 8. Прежде всего отметим, что новый профиль отражает все известные особенности распределения пустот в бислое: повышенную плотность в области липидных голов и постепенное разрыхление по направлению к центру бислоя. При этом он дает нам дополнительную информацию. Видно полное совпадение профилей для DOPC и DPPC в области голов, что ожидаемо, если они имеют одинаковые головы. Интересно, что на пути от голов к хвостам, примерно на $-0,6$ нм от границы, имеется горизонтальный участок, после чего доля пустот в обоих бислоях растет линейно, при этом в DPPC сильнее, чем в DOPC.

Интересным получается профиль пустот для воды. Вблизи границы (примерно до 0,35 нм) вода более плотная, чем в объеме. Это связано с тем, что молекулы ближайшей воды находятся

в непосредственном контакте с атомами бислоя. Подобная картина наблюдается также для приграничной воды вокруг белка [24, 25]. Последующий максимум доли пустого объема при 0,44 нм указывает на разрежение воды, вызванное, скорее всего, началом формирования структуры воды при удалении от границы. Со структурой воды связаны также дальнейшие осцилляции: минимум на 0,6 нм и максимум примерно на 0,75 нм. Использование срединной плоскости не позволяет заметить указанные тонкости распределения пустого объема воды вблизи поверхности бислоя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ построения граничной поверхности между липидным бислоем и окружающей водой. Построены распределения атомов липидов и доли пустого объема относительно такой поверхности. Полученные распределения сравниваются с традиционными, рассчитанными относительно срединной плоскости бислоя.

В качестве такой границы предлагается использовать *граничную поверхность Вороного*, естественным образом разделяющую семейства атомов липидов и молекул окружающей воды. Она образована смежными гранями областей Вороного молекул воды и атомов липидов. Однако нет необходимости представлять эту поверхность аналитически. Предложено представлять ее набором дискретных точек $\{V, P\}$, принадлежащих этой поверхности, где $\{V\}$ — вершины смежных граней Вороного, а $\{P\}$ — основания перпендикуляров, проведенных из атомов на смежные грани. Этих точек оказывается вполне достаточно для построения распределений атомов и пустот как вглубь мембраны, так и в окружающую воду.

Исследованы молекулярно-динамические модели липидных бислоев DOPC и DPPC. Построены распределения для атомов липидов и молекул воды относительно срединной плоскости и граничной поверхности Вороного. На распределениях относительно срединной плоскости надежно представлена только область в центре бислоя. Можно с уверенностью говорить о пониженной плотности атомов углерода в центрах обоих бислоев, тогда как распределения других атомов липидов и воды "размазаны" неровностями бислоя. Использование граничной поверхности показывает особенности распределений приграничных атомов. В частности, удается даже увидеть профиль молекул воды, внедрившихся внутрь бислоя (см. рис. 6). Видно, что они локализованы преимущественно в области голов на интервале расстояний от 0,2 до 0,6 нм от граничной поверхности. Профиль доли пустого объема, рассчитанный от граничной поверхности Вороного, показывает, что в области хвостов липидов доля пустого объема растет линейно с глубиной, причем для DPPC, имеющего более прямые хвосты, быстрее, чем для DOPC. Приграничная вода более плотная около голов липидов, однако на расстояниях больших 0,35 нм она уже мало отличается от объемной воды. Доля пустого объема, рассчитанная относительно срединной плоскости, не выделяет указанных особенностей и показывает только повышенную долю пустот в центре бислоя.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 15-03-03329.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bemporad D., Essex J. W., Luttmann C. // J. Phys. Chem. B. – 2004. – **108**. – P. 4875 – 4884.
2. Sugii T., Takagi S., Matsumoto Y. // J. Chem. Phys. – 2005. – **123**, N 18. – P. 184714.
3. Siu S.W.I., Vacha R., Jungwirth P., Böckmann R.A. // J. Chem. Phys. – 2008. – **128**. – P. 125103.
4. Bochicchio D., Panizo E., Ferrando R., Monticelli L., Rossi G. // J. Chem. Phys. – 2015. – **143**. – P. 144108.
5. Apxe E., García-Arribas A.B., Mujika J.I. et al. // RSC Adv. – 2015. – **5**, N 55. – P. 44282 – 44290.
6. Issack B.B., Peslherbe G.H. // J. Phys. Chem. B. – 2015. – **119**. – P. 9391 – 9400.
7. Alinchenko M.G., Anikeenko A.V., Medvedev N.N., Voloshin V.P., Mezei M., Jedlovsky P. // J. Phys. Chem. B. – 2004. – **108**, N 49. – P. 19056 – 19067.
8. Falck E., Patra M., Karttunen M., Hyvonen M.T., Vattulainen I. // J. Chem. Phys. – 2004. – **121**. – P. 12676.
9. Kupiainen M., Falck E., Ollila S. et al. // J. Comput. Theor. Nanosci. – 2005. – **2**. – P. 401 – 413.
10. Fabian B., Sega M., Voloshin V.P., Medvedev N.N., Jedlovsky P. // J. Phys. Chem. B. – 2017. – **121**. – P. 2814 – 2824.

11. Rowlinson J. S., Widom B. *Molecular Theory of Capillarity*. – UK, Oxford : Clarendon Press, 1982.
12. Tarazona P., Chacon E., Bresme F. // *J. Phys.: Condens. Matter*. – 2012. – **24**. – P. 284123.
13. Linse P. // *J. Chem. Phys.* – 1987. – **86**. – P. 4177 – 4187.
14. Michael D., Benjamin I. // *J. Chem. Phys.* – 2001. – **114**. – P. 2817 – 2824.
15. Chowdhary J., Ladanyi B.M. // *J. Phys. Chem. B*. – 2006. – **110**. – P. 15442.
16. Jorge M., Jedlovszky P., Cordeiro M.N.D.S. // *J. Phys. Chem. C*. – 2010. – **114**. – P. 11169.
17. Yang Y., Laird B.B. // *J. Phys. Chem. B*. – 2014. – **118**. – P. 8373 – 8380.
18. Pandit S.A., Bostick D., Berkowitz M.L. // *J. Chem. Phys.* – 2003. – **119**. – P. 2199.
19. Jorge M., Hantal G., Jedlovszky P., Cordeiro M.N.D.S. // *J. Phys. Chem. C*. – 2010. – **114**. – P. 18656 – 18663.
20. Sega M., Kantorovich S.S., Jedlovszky P., Jorge M. // *J. Chem. Phys.* – 2013. – **138**. – P. 044110.
21. Sega M., Fabian B., Horvai G., Jedlovszky P. // *J. Phys. Chem. C*. – 2016. – **120**. – P. 27468 – 27477.
22. Okabe A., Boots B., Sugihara K., Chiu S.N. *Spatial Tessellations: Concepts and Applications of Voronoi Diagrams*. – New York: John Wiley & Sons, 2000.
23. Медведев Н.Н. *Метод Вороного-Делоне в исследовании некристаллических систем*. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000.
24. Voloshin V.P., Kim A.V., Medvedev N.N., Winter R., Geiger A. // *Biophys. Chem.* – 2014. – **192**. – P. 1 – 9.
25. Voloshin V.P., Medvedev N.N., Smolin N., Geiger A., Winter R. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – **17**. – P. 8499 – 8508.
26. <http://www.lipidbook.bioch.ox.ac.uk>.
27. Berger O., Edholm O., Jähnig F. // *Biophys. J.* – 1997. – **72**. – P. 2002 – 20013.
28. Shirley W., Siu I., Vácha R., Jungwirth P., Böckmann R.A. // *J. Chem. Phys.* – 2008. – **128**. – P. 125103.
29. Hess B., Kutzner C., van der Spoel D., Lindahl E. // *J. Chem. Theory Comput.* – 2008. – **4**, N 3. – P. 435 – 447.
30. Parrinello M., Rahman A. // *J. Appl. Phys.* – 1981. – **52**. – P. 7182 – 7190.
31. Hoover W.G. // *Phys. Rev. A*. – 1985. – **31**, N 3. – P. 1695 – 1697.
32. Essmann U., Perera L., Berkowitz M.L., Darden T., Lee H., Pedersen L.G. // *J. Chem. Phys.* – 1995. – **103**. – P. 8577 – 8592.
33. Bussi G., Donadio D., Parrinello M. // *J. Chem. Phys.* – 2007. – **126**. – P. 014101.
34. Nagle J.F., Tristram-Nagle S. // *Biochimica et Biophys. Acta (BBA) – Reviews on Biomembranes*. – 2000. – **1469**, N 3. – P. 159 – 195.
35. Aurenhammer F., Klein R., Lee D.-T. *Voronoi Diagrams and Delaunay Triangulations*. – Singapore: World Scientific Publishing Company, 2013.
36. Voloshin V.P., Medvedev N.N., Geiger A. In: *Transactions on Computational Science XXII* / Ed. M. L. Gavrilova. – Berlin Heidelberg: Springer, 2014. – **8360**. – P. 156 – 172.
37. Medvedev N.N., Voloshin V.P., Luchnikov V.A., Gavrilova M.L. // *J. Comput. Chem.* – 2006. – **27**, N 14. – P. 1676 – 1692.
38. Marrink S.J., Berendsen H.J.C. // *J. Phys. Chem.* – 1996. – **100**. – P. 16729 – 16738.