

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА ГИДРАТИРОВАННЫХ УГЛЕВОДОРОДНЫХ МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР

©2005 г. Е. В. Турлей\*, К. В. Шайтан\*, Н. К. Балабаев\*\*

\*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет

\*\*Российская академия наук, Институт математических проблем биологии, Московская область, Пущино

E-mail: yegor@moldyn.org

Поступила в редакцию 26.07.2004 г.

Методом молекулярной динамики рассчитаны распределения и энергии переноса ряда молекул и атомных групп между водой и структурированной гидрофобной фазой. Оценены коэффициенты диффузии кислорода в тетрадекановой мембране. Для заряженных атомных групп показана корреляция энергии переноса и изменения борновской энергии сольватации. Показано отсутствие аддитивности вкладов атомов в энергию переноса функциональных групп. Развита метод управляемой динамики для оценки кинетических параметров проникновения молекул через границу раздела фаз.

Молекулярная динамика гетерогенных и мембранных структур в настоящее время представляет значительный интерес в связи с развитием молекулярных технологий и биотехнологий. Вместе с тем эти объекты достаточно трудны для экспериментальных исследований [1, 2] и фундаментальные закономерности динамического поведения таких структур остаются не вполне ясными. Это касается и детальной микроскопической картины массо- и энергопереноса в сильно анизотропных структурированных гетерогенных средах, формирования и релаксации неравновесных надмолекулярных структур, особенностей распределения молекулярных групп с различной полярностью на границах раздела фаз. В работе метод молекулярной динамики с использованием полноатомных силовых полей, специальных процедур и достаточно длинных траекторий применяется для уточнения микроскопической картины диффузионных процессов на границе водной и мембранной фаз [3–5].

Интенсивное изучение динамики биологических мембран [6–9] и белок-мембранных комплексов ставит также вопрос об оптимизации расчетных процедур и моделировании мембранных структур некоторой гидрофобной средой [10]. Имеются относительно простые модели виртуальной гидрофобной среды [11]. Параметры изменения энергии групп при переходе из воды в мембрану в этих моделях определяются из данных по константам равновесия в системе вода–октанол [10, 11]. Метод молекулярной динамики (МД) позволяет рассчитать функции распределения молекулярных групп в системе вода–мембрана и оценить возможные неаддитивные эффекты.

В работах, посвященных изучению диффузии малых молекул в мембранах, состоящих как из

биолипидов, так и из более простых органических соединений [12] обычно не удается полностью проследить пассивный трансмембранный транспорт даже очень маленьких молекул, например воды, кислорода, этанола, аммиака, ионов калия, хлора. Сравнительно новым подходом здесь является развиваемый ниже вариант метода управляемой динамики (Steered Molecular Dynamics, SMD) [13], который позволяет за разумные времена расчета получить несколько полных проходов исследуемой молекулы-пенетранта через мембрану.

Ниже на примере гидратированной углеводородной мембраны рассчитывалась динамика нескольких типов молекул – как реалистических и биологически важных, так и модельных (ван-дер-ваальсовых сфер). Для поддержания изотермических условий использовался столкновительный термостат [14], который не приводит к нелинейным аттракторным режимам, искажающим статистические равновесное распределение энергии по степеням свободы [15].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения расчетов молекулярной динамики (МД) пакет PUMA [16,17] модифицировался специальным образом. Решение системы классических уравнений движения атомов производилось в силовом поле Amber99 [18].

Проводились расчеты мембран, состоящих из моно- и бислоев *n*-тетрадекана C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>. Расчетная ячейка содержала 24 молекулы тетрадекана на монослой (рис. 1а). Использовались периодические граничные условия. Начальная структура соответствовала перпендикулярному положению оси наибольшей протяженности молекул относи-

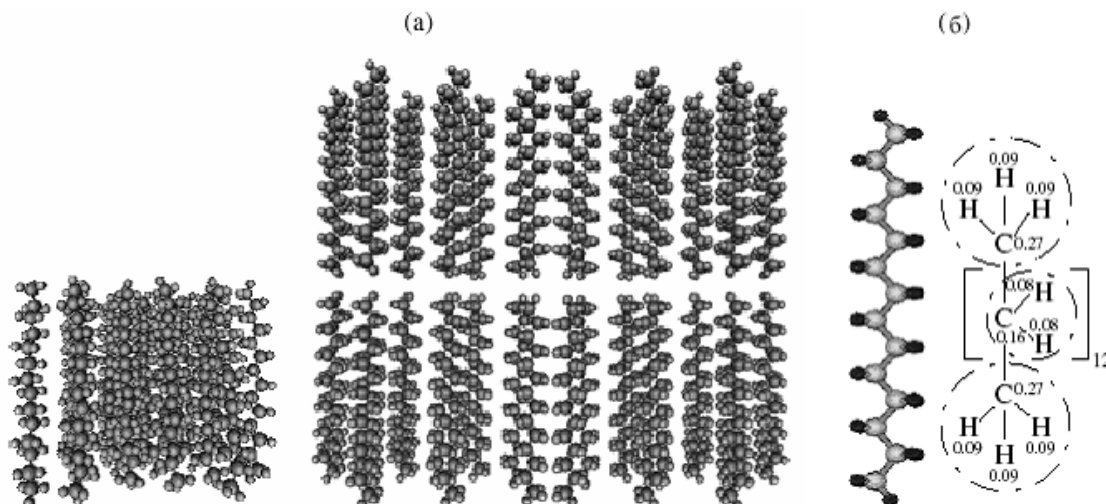


Рис. 1. Моно- и бислои *n*-тетрадекана (а). Распределение зарядов в молекуле тетрадекана (б) (CH<sub>2</sub>- и CH<sub>3</sub>-группы считались электронейтральными).

тельно плоскости мембраны. Плотность углеводорода в расчетах при постоянном объеме и температуре составляла, в зависимости от размера ячейки, от 0.707 до 0.771 г/см<sup>3</sup> (экспериментальная плотность для объемной фазы 0.761 г/см<sup>3</sup> при нормальных условиях).

Парциальные заряды атомов в тетрадекане оценивались с использованием неограниченного метода Хартри–Фока, базиса 6-31G\* и метода Малликена. Принятые в расчетах величины зарядов приведены на рис. 1б. Для формирования упорядоченной мембранной структуры использовался параболический потенциал, связывающий концевой углеродный атом тетрадекана с фиксированной плоскостью. В случае с бислоем таких бислоев на расстоянии 4 Å друг от друга. Использовалась модель воды ТРЗР. Валентные связи и валентные углы в молекулах воды не фиксировались. В стартовой конфигурации молекулы воды помещались на расстоянии не менее 2.3 Å от крайних атомов мембраны. Степень сольватации определялась соотношением 15 молекул воды на молекулу углеводорода.

Радиус обрезания кулоновских взаимодействий составлял 10 Å. Обрезание ван-дер-ваальсовых взаимодействий проводилось путем умножения потенциалов Леннарда-Джонса на сглаживающую (переключающую) функцию  $W(r)$

$$W(r) = \begin{cases} 1, & r \leq R_{\text{on}} \\ \frac{(R_{\text{off}}^2 - r^2)^2 (R_{\text{off}}^2 - 3R_{\text{on}}^2 + 2r^2)}{(R_{\text{off}}^2 - R_{\text{on}}^2)^3}, & R_{\text{on}} < r < R_{\text{off}} \\ 0, & r \geq R_{\text{off}}, \end{cases}$$

где  $r$  — расстояние между взаимодействующими атомами, параметр  $R_{\text{on}}$  выбирался равным 10 Å,  $R_{\text{off}} = 10.5$  Å, диэлектрическая проницаемость — 1, шаг интегрирования — 1 фс.

Расчет проводился с периодическими граничными условиями при постоянной температуре. Использовались как условия постоянного объема (*NVT*-ансамбль), так и постоянного давления (*NPT*-ансамбль). Баростатирование осуществлялось в баростате Берендсена с одинаковым для всех трех направлений временем релаксации 100 пс.

Температура выбиралась от 300 до 1000 К. Для поддержания постоянной температуры использовалась виртуальная столкновительная среда (столкновительный термостат) [16, 17]. Средняя частота столкновений виртуальных частиц с атомами — 1 пс<sup>-1</sup>, масса частиц — 18 а.е.м.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первой стадии расчета проводилась релаксация монослоя в течение 200 пс (рис. 2). Релаксация бислоя занимала практически то же время. Гидрофобные свойства ряда небольших молекул изучались, исходя из их распределения между двумя фазами — гидрофобной и водной.

Изучалась динамика диффузии молекулы кислорода в бислои тетрадекана. Моделирование производилось в *NVT*- и *NPT*-ансамблях при температуре 300 К. Стартовое положение кислорода находилось на границе раздела фаз. На рис. 3 представлены распределение кислорода между двумя фазами и энергия Гиббса переноса из воды в бислои при 300 К и внешнем изотропном давлении 1 атм.

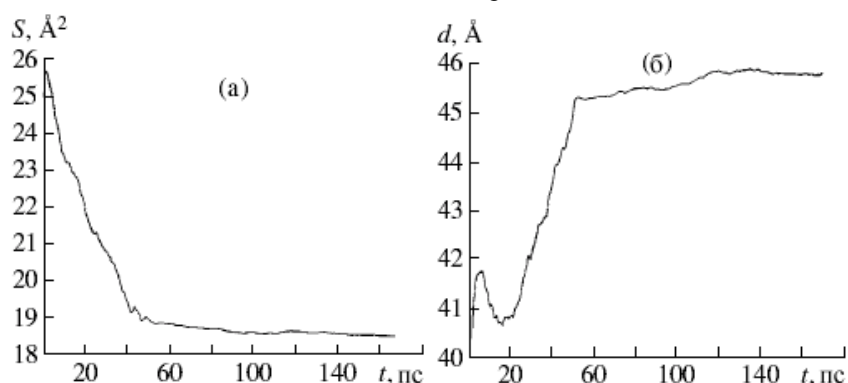


Рис. 2. Релаксационные кривые для удельной поверхностной площади (а) и толщины ячейки (б) в системе с монослоем тетрадекана.

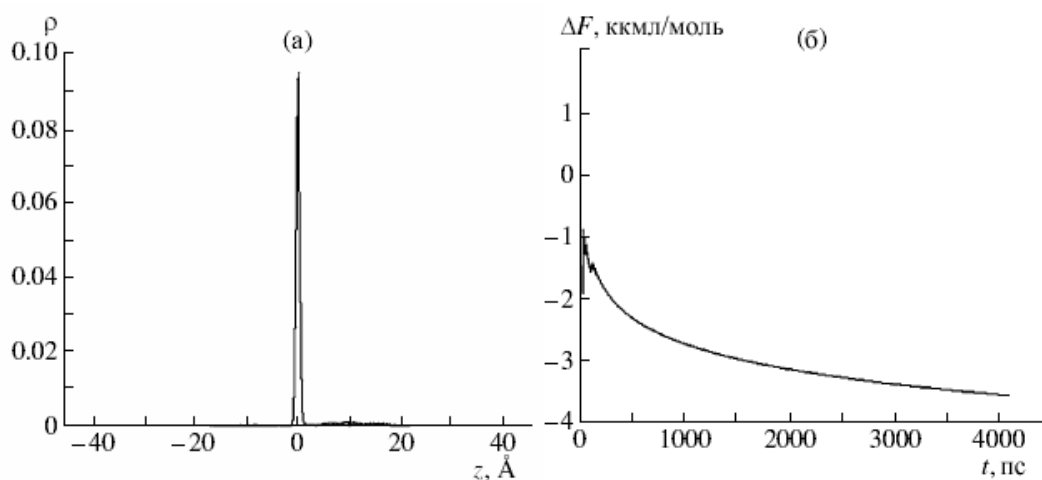


Рис. 3. Распределение молекулы кислорода между бислоем и водой (а) и энергия Гиббса переноса кислорода из воды в бислой (б) при 300 К и постоянном изотропном давлении. Обозначения указаны в тексте.

Энергия переноса кислорода из воды в мембрану при заданных объемах водной и мембранной фаз оценивалась как

$$\Delta F = \lim_{t \rightarrow \infty} \Delta F(t) = -kT \lim_{t \rightarrow \infty} \ln \frac{\int_{-a/2}^{+a/2} \rho(z, t) dz}{\int_{\omega} \rho(z, t) dz},$$

где  $\rho(z, t)$  – функция плотности вероятности нахождения молекулы кислорода в определенном положении на оси  $z$  в данный момент времени,  $+a/2$  и  $-a/2$  – правая и левая границы бислоя, а область интегрирования  $\omega$  определяется как  $z > +a/2$  и  $z < -a/2$ . Таким образом, энергия переноса кислорода из воды в гидрофобную зону составляет по абсолютной величине более 3.6 ккал/моль и определяется как мера вероятности нахождения молекулы кислорода в бислое (включая погранич-

ную гидрофобную зону толщиной порядка 3 Å) по сравнению с вероятностью его нахождения в воде. Длина траектории в нашем численном эксперименте составляла чуть больше 4 нс. В биологических мембранах по экспериментальным оценкам время трансмембранной диффузии кислорода составляет от 50 нс до 500 нс [19, 20].

Из рис. 3 видно, что за относительно малое время (<50 пс) кислород проникает в мембрану и остается в ней в течение большей части расчетного времени, причем преимущественно он локализуется в центре бислоя – там, где самый большой свободный объем. Для биомембран аналогичный эффект был экспериментально показан в опытах со спиновыми метками [21–23].

Коэффициент одномерной диффузии кислорода в направлении нормали к мембране, двумерной диффузии в плоскости бислоя и трехмерной диффузии рассчитывался как коэффициент линейной аппроксимации кривых

$$\langle z(t)^2 \rangle = 2D_z t,$$

$$\langle x(t)^2 + y(t)^2 \rangle = 4D_{xyt},$$

$$\langle x(t)^2 + y(t)^2 + z(t)^2 \rangle = 6D_{xyz} t,$$

соответственно. Угловые скобки означают усреднение по всей траектории.

Коэффициенты диффузии кислорода ( $\text{см}^2/\text{с}$ ) в системе бислой–вода при температуре 300 К и давлении 1 атм равны для бислоя:  $D_z = 1.71 \times 10^{-5}$ ,  $D_{xy} = 3.09 \times 10^{-5}$ ,  $D_{xyz} = 2.63 \times 10^{-5}$  и  $4.73 \times 10^{-5}$  – для воды.

Полученные коэффициенты диффузии кислорода согласуются с известными экспериментальными оценками для диффузии кислорода в биологических мембранах – от  $1.5 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  до  $4.7 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  [19, 20, 24]. Также эти данные согласуются и с коэффициентами диффузии, полученными в МД-расчетах (например, с коэффициентом диффузии в гексадекановом монослое –  $2.6 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  [25]). Вычисленные коэффициенты диффузии кислорода в воде более чем в два раза больше, чем экспериментально известных значений для объемной диффузии (от  $1.76 \times 10^{-5}$  до  $2.3 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  при 300 К [26–28]). Такие результаты согласуются с данными [29], согласно которым коэффициент самодиффузии воды ТРЗР тоже завышен по сравнению с экспериментальным более чем в два раза. Если воспользоваться для коэффициента диффузии кислорода формулой Стокса–Энштейна

$$D = k_B T / 6\pi\eta r$$

(где  $\eta$  – вязкость растворителя, а  $r$  – радиус молекулы), то получим, величину вязкости тетрадекана в объемной фазе составляет 2.0–2.6 сПз [30], что близко к вычисленным значениям.

При постоянном объеме (рис. 4) имеется несколько иная картина распределения кислорода между двумя фазами. Условие постоянства объема и относительно небольшие размеры расчетной ячейки ограничивают флуктуации плотности в обеих фазах. При этом значительную часть времени кислород проводит на поверхности гидрофобного слоя.

В работе оценивалось также влияние заряда молекулы на распределение между двумя фазами – монослоем тетрадекана и водой. Была рассчитана динамика семи типов атомов с парциальными зарядами, которые соответствуют основным типам неводородных атомов в силовом поле Amber (табл. 1). Подобные расчеты могут быть полезными при разработке континуальных моделей гидрофобной среды. Например, в [10] взаимодействие с мембраной моделировалось изменением потенциальной энергии атомов при переходе из водной в гидрофобную фазу. Эти изменения рассчитывались исходя из энергий переноса амино-

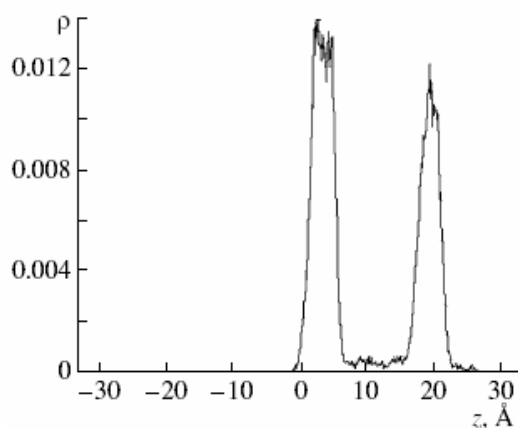


Рис. 4. Распределение молекулы кислорода между бислоем и водой при 300 К и постоянном объеме. Длина траектории 6 нс.

кислот из воды в октанол [31]. Однако полного согласия с экспериментальными данными по шкале гидрофобности аминокислот при этом получено не было. В [11] было предложено учитывать не только удельные гидрофобные характеристики атомов, но и долю площади атомных сфер, экспонированную в мембранную и водную среды. В данной работе изучается более простая модель, в которой удельные гидрофобные характеристики типичных атомов силового поля рассчитываются исходя из функций распределения атомов в системе мембрана–вода.

В системе мембрана–вода изучались распределения атомных частиц, характеризующихся параметрами силового поля Amber. Заряд каждого типа акта определялся усреднением по всем возможным, которые он принимает в составе аминокислот с учетом их встречаемости в белках [32].

В табл. 1 представлены также эффективные заряды атомов, их ван-дер-ваальсовы радиусы, а также энергетические константы ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Рассчитывались траектории длиной от 5 нс до 7 нс. Расчет велся в NVT-ансамбле. Для ускорения процедуры сканирования

Таблица 1. Основные типы атомов силового поля Amber ( $e$  – заряд атома)

Тип атома	$e$	$r_{VDW}$ , Å	$\epsilon$ , ккал/моль
$C_{\text{алиф}}$	-0.0463	1.9080	0.1094
$C_{\text{аро}}$	0.2924	1.9080	0.0860
$C_{\text{гетеро}}$	0.5382	1.9080	0.0860
N	-0.4698	1.8240	0.1700
O	-0.3180	1.7210	0.2104
O*	-0.6137	1.6612	0.2100
S	-0.2525	2.0000	0.2500

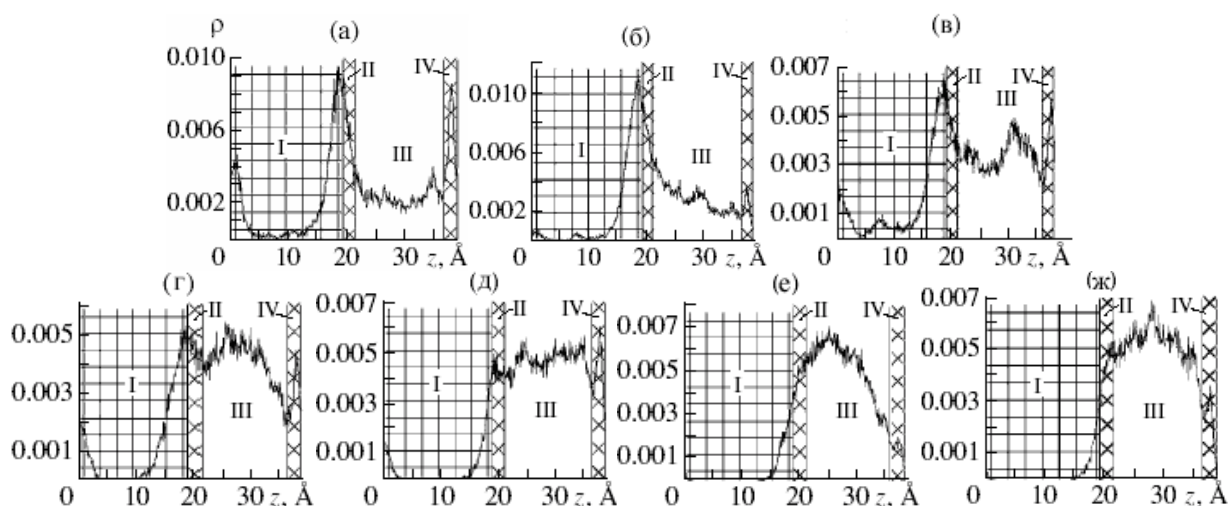


Рис. 5. Профиля распределения для атомов  $C_{\text{алиф}}$  (а), S (б),  $C_{\text{аро}}$  (в), O (г), N (д),  $O^*$  (е),  $C_{\text{гетеро}}$  (ж). Очередность зон: углеводородный монослой (I), приповерхностный гидрофобный слой (II), водный слой (III), приповерхностный гидрофобный слой (IV) (с противоположной стороны углеводородного монослоя).

конфигурационного пространства расчет проводили при 1000 К.

На рис. 5 представлены распределения для самых гидрофобных ионов (верхний ряд) и самых гидрофильных ионов (нижний ряд). Большей гидрофобностью обладают, как и следовало ожидать, ионы с меньшим зарядом.

Отметим, что соотношение между зарядом иона  $z$  и степенью его гидрофобности может быть оценено из теории Борна, которая учитывает также в размер иона  $r$ . Согласно этой теории, изменение электростатической составляющей энергии Гельмгольца при переходе иона из воды в мембранный бислой можно оценить как

$$\Delta W_B = \frac{z^2 e^2}{8\pi r \epsilon_0} \left( \frac{1}{\epsilon_2} - \frac{1}{\epsilon_1} \right)$$

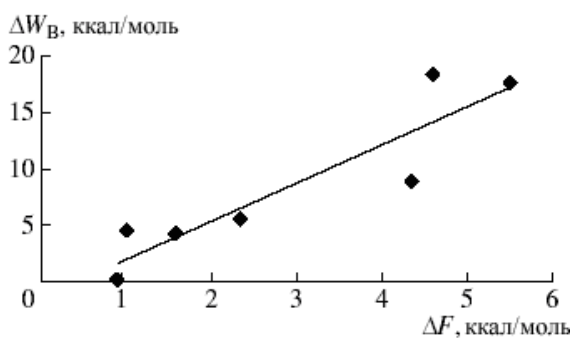


Рис. 6. Корреляция между вычисленной энергией переноса семи типов атомов и соответствующей энергией Борна. Коэффициент корреляции 0.9167

где  $\epsilon_1$  и  $\epsilon_2$  – относительные диэлектрические проницаемости воды и неполярного растворителя ( $\epsilon_1 \approx 80$ , а  $\epsilon_2 \approx 2-3$ ).

Рассчитанные величины энергии переноса атомов из воды в монослой коррелируют с величиной изменения энергии Борна (рис. 6). Большая стабилизация в мембране происходит у ионов с меньшим зарядом и большим диаметром. Такие результаты согласуются с экспериментальными данными по проникновению ионов через границу раздела фаз вода–масло, которые показывают хорошее соответствие с борновской энергией сольватации [33].

Специально проведенные расчеты показали, что для распределений функциональных групп не наблюдается аддитивности вкладов отдельных атомов (сравните рис. 5 и 7). Так, например, распределение  $CO$ -группы не есть сумма распределений  $C_{\text{гетеро}}$  и  $O^*$ , из которых состоит  $CO$ -группа.

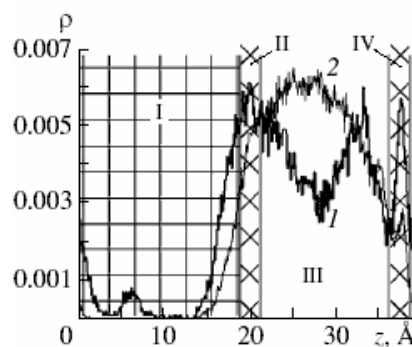
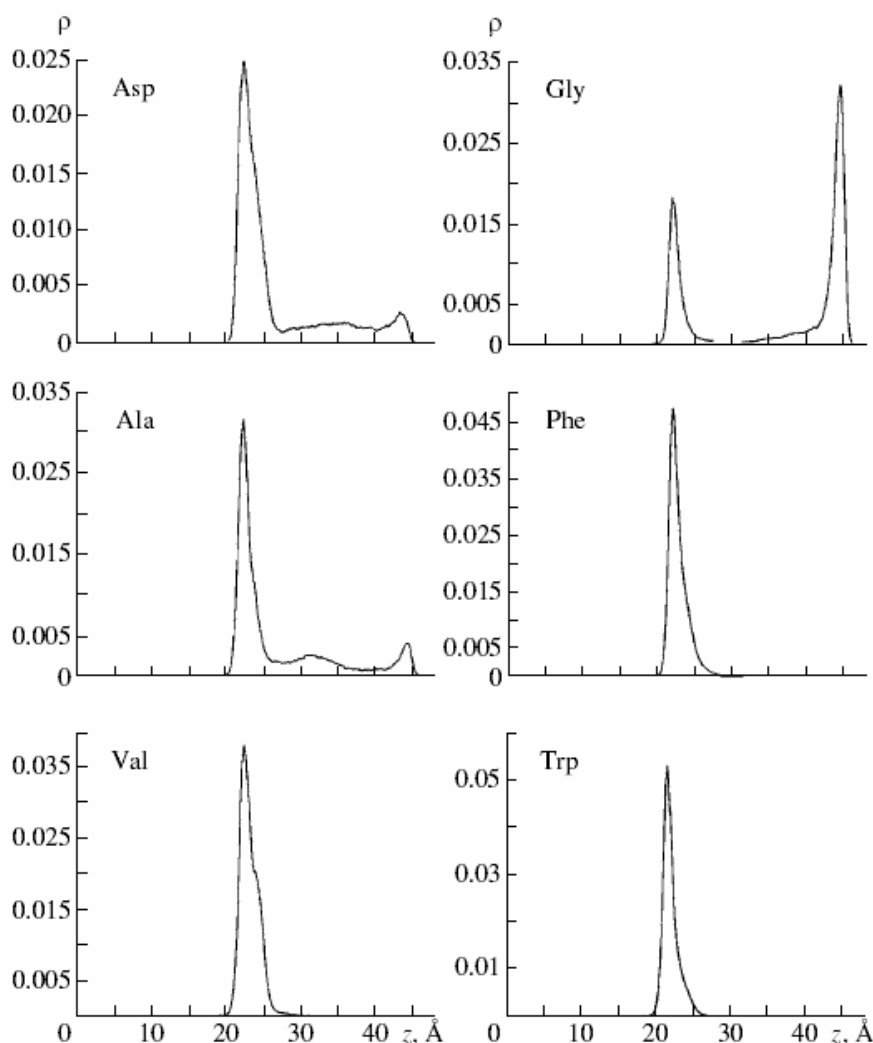


Рис. 7. Профиль распределения  $CO$ -группы (1) и полусумма профилей распределения  $C_{\text{гетеро}}$  и  $O$ -атомов (2). Длина траектории 5 нс. Обозначения зон (I-IV) см. рис. 5.



**Рис. 8.** Усредненная по атомам плотность распределения остатка аминокислоты по нормали к мембране  $z$  (усреднение по атомам проводится с весовыми множителями, пропорциональными массам атомов). Порядок расположения графиков (слева направо и сверху вниз) соответствует уменьшению энергии Гиббса переноса аминокислоты из воды в октаноле. Границы монослоя по оси  $z$  – 0 и 20 Å (с учетом периодических граничных условий границей монослоя является также положение на оси  $z = 46$  Å). Водная фаза – между 20 и 46 Å.

По-видимому, в данном случае это обусловлено возникновением дипольного момента при образовании группы. Таким образом, возможность использования простой модели, основанной на введении какой-либо удельной гидрофобной характеристики для каждого типа атомов, оказывается весьма проблематичной.

Рассматривались также распределения между водной и углеводородной фазами для шести аминокислотных остатков с различной полярностью (Ala, Asp, Gly, Phe, Trp, Val) при температуре 300 К. Ячейка с гидратированным монослоем тетрадекана при этом подвергалась баростатированию при 1 атм. Удельная площадь поверхности на молекулу тетрадекана составляла  $18.2 \text{ \AA}^2$ . Стартовая позиция аминокислот находилась у границы с

монослоем. Графики распределения остатков приведены на рис. 8. За время расчета 10 нс ни один из остатков не успевает проникнуть в монослой. Это показывает, что при данной плотности мембраны поверхность раздела фаз является значительным препятствием для проникновения аминокислотных остатков.

Энергия переноса аминокислот из воды в октаноле [30] обычно используется как показатель гидрофобности соответствующих остатков. В соответствии с этим критерием в данном случае оказывается, что самые гидрофобные аминокислотные остатки концентрируются на границе с тетрадеканом, тогда как более гидрофильным остаткам свойственно несколько большее время пребывания в водной фазе.

**Таблица 2.** Характерные времена прохода сферы через мембрану под действием периодической силы вида  $F(t) = \bar{F}_0 + C_0 \sin(2\pi t/T)$ , где  $C_0 = 2$  ккал/(Å моль) для приведенных ниже значений  $\bar{F}_0$  (7 and 10 ккал/(Å моль)). При  $T = \infty$   $F(t) = \bar{F}_0 = \text{const}$ . Радиус частицы – 4 Å

$\bar{F}_0$ , ккал/(Å моль)	$T$ , пс	$\tau_1$ , пс	$\bar{\tau}$ , пс	$\tau_2$ , пс
7	0.1	>2500 пс	–	–
7	1	1268	214	108
7	$\infty$	724	149	101
10	0.1	155	15	13
10	1	1547	48	15
10	$\infty$	1899	173	29

Обозначения:  $\bar{F}_0$  – средняя внешняя сила,  $T$  – период,  $\tau_1$  – время первого прохода,  $\bar{\tau}$  – среднее время всех проходов,  $\tau_2$  – среднее время всех проходов, кроме первого.

**Таблица 3.** Время прохода молекул разного размера через мембрану под действием постоянной силы ( $F_0$ )

$F_0$ , ккал/(Å моль)	$R_0$ , Å	$\tau_1$ , пс	$\bar{\tau}$ , пс	$\tau_2$ , пс
7	3.1	660	25	16
7	4	724	149	101
10	3.1	21	18	15
10	4	1899	173	29

Обозначения:  $R_0$  – эффективный радиус молекулы, остальные обозначения см. табл. 2.

Описанные выше расчеты проводились в условиях равновесия. Вместе с тем, в последнее время развиваются методы неравновесной динамики в применении к неравновесным системам. В работе также развивается подход к изучению динамики мембранных структур, использующий методы неравновесной управляемой динамики. При этом к отдельным атомам прилагаются дополнительные внешние силы (постоянные или переменные во времени).

Изучалась динамика модельных сфер, взаимодействующих с остальными атомами только посредством сил Ван-дер-Ваальса. К пробным частицам прикладывалась сила, изменяющаяся синусоидально во времени и направленная по нормали к мембране. Среднее значение силы бралось от 1 до 10 ккал/(Å моль) (1 ккал/(Å моль)  $\approx$  70 пН).

Численный эксперимент показал, что в модельной водной среде ТПЗР сфера радиусом 2 Å при внешней постоянной силе 10 ккал/(Å моль) движется со скоростью 10 Å/пс, а радиусом 4 Å – со средней скоростью 2.6 Å/пс. То есть формула Стокса, по-видимому, несколько нарушается при радиусах частицы, меньших или близких к радиусу молекул среды. При движении частицы радиуса 2 Å эффективная вязкость среды оказывается примерно в два раза ниже, чем эффективная вязкость для движения крупных частиц.

Изучался процесс проникновения частиц под действием внешней силы через мембранный слой. Под действием силы, среднее значение которой не менее 7 ккал/(Å моль) (табл. 2) пробные сферы проникают через монослой за время порядка 2.5 нс.

Значительное сокращение времени повторных проходов указывает на решающее значение процесса порообразования для проникновения через монослой тетрадекана. Продавливание сферы через монослой приводит к образованию поры и деформации окружающей структуры мембраны. Причем время релаксации такой поры достаточно велико. Так после серии многочисленных проходов молекулы под действием постоянной силы 10 ккал/(Å моль) (табл. 2) время последнего прохода составляло всего 9 пс. Если при этом сместить пробную сферу в плоскости мембраны на величину радиуса, то время прохода увеличится до 12 пс, а при смещении на расстояние, равное диаметру, время прохода становится немногим больше – 20 пс.

Процесс форсированного перемещения пробной молекулы в среде при рассмотренных значениях параметров не является линейно зависимым от величины приложенной силы. Не выявлено также резонансных эффектов в рассмотренном диапазоне частот изменения внешней силы.

Сравнение направленного перемещения сферы радиусом 4 Å и остатка аланина с эффективным радиусом 3.1 Å (табл. 3) через слой тетрадекана показывает, что увеличение силы не сопровождается пропорциональным увеличением скорости повторных проходов аланина через мембрану. Для сферы увеличение скорости существенно нелинейное. Следует иметь в виду, что остаток аланина, в отличие от сферы, обладает определенной гибкостью. По-видимому, степень деформации мембраны и величины активационных барьеров, связанных с процессом образования поры в этих случаях весьма различны.

Таким образом, использованная в работе простейшая полноатомная модель гидратированной мембранной структуры позволяет исследовать закономерности формирования распределения различных молекул между двумя фазами – гидрофобной структурированной и водной. Как было показано, лишь очень маленькие и сильно гидро-

фобные молекулы, например кислород, способны за времена меньше 10 нс самостоятельно проникнуть в мембранный слой при нормальных условиях. При фиксированном объеме проникновение в структурированную мембранную среду сильно затруднено. Обнаружено накопление кислорода в середине бислоя, что обусловлено повышенной рыхлостью структуры на интерфейсе двух монослоев.

Изучение динамики спонтанной трансмембранной диффузии за времена порядка 10 нс требует проведения расчетов при повышенной температуре. Энергия переноса, вычисленная при температуре 1000 К для основных типов атомов Amber99, варьируется от 0.9 ккал/моль до 5.5 ккал/моль. Эти изменения энергии находятся в тесной корреляции с изменением соответствующей борновской энергией сольватации. При этом в ряду атомов  $C_{алиф}$ , S,  $C_{аро}$ , O, N, O\*,  $C_{гетеро}$  увеличиваются значения энергии переноса (т.е. гидрофобность уменьшается). Важно отметить отсутствие аддитивности вкладов атомов в свободную энергию переноса функциональных групп. Это затрудняет континуальную имитацию гидрофобной среды путем включения в потенциальную энергию дополнительного термина, описывающего взаимодействие атомов с этой средой.

Вычисленные распределения аминокислотных остатков между фазами находятся в соответствии с их известными гидрофобными свойствами. Следует отметить, что мембрана при указанных условиях расчета является весьма значительным барьером для проникновения в нее аминокислотных остатков.

Рассмотрение процессов равновесной динамики даже относительно небольших молекул в такой системе не позволяет за разумные времена численного эксперимента сделать окончательные выводы о балансе гидрофобных сил при комнатной температуре. Развиваемый в работе метод неравновесной динамики (SMD) позволяет организовать направленный и более быстрый сценарий развития событий по определенным степеням свободы. Вычисляемые таким способом кинетические коэффициенты термодинамическими и статистическими соотношениями связаны с равновесными параметрами системы. Однако необходимо при этом контролировать степень неравновесности системы. Так, например, уже при скоростях  $10^5$  см/с выявляются нелинейные зависимости в скоростях направленного перемещения молекул от величины внешней силы. Специальные исследования причины этого эффекта (слабая неравновесность системы и (или) неньютоновский характер среды) выходят за рамки данной работы. Аналогично обстоит дело и с динамикой образования и релаксации надмолекулярных мембранных структур (в данном контексте, пор). Об-

разование поры кардинально меняет динамику трансмембранного транспорта. Время релаксации поры в исследуемой мембране относительно велико (более 10 нс), и эффекты памяти в динамике мембран могут быть весьма существенными.

Авторы признательны Минпромнауки РФ, Российскому фонду фундаментальных исследований (код проекта № 04-04-49645) и Минобразования РФ (код проекта И0431, программа "Интеграция") за частичную финансовую поддержку.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Armen R.S., Uitto O.D., Feller S.E.* // Biophys. J. 1998. V. 75. P. 734.
2. *Bürsing H., Kundu S., Vöhringer P.* // J. Phys. Chem. B. 2003. V. 107. P. 2404.
3. *Heller H., Schaefer M., Schulten K.* // Ibid. 1993. V. 97. P. 8343.
4. *Шайтан К.В., Пустошилов П.П.* // Биофизика. Т. 44. № 3. С. 436.
5. *Балабаев Н.К., Рабинович А.Л., Рунатти П.О., Корнилов В.В.* // Журн. физ. химии. 1998. Т. 72. № 4. С. 686.
6. *Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K.* // J. Biol. Physics. 1999. V. 25. P. 245.
7. *Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K., Leermakers F.A.M.* // Phys. Rev. E. V. 67.011909.
8. *Leermakers F.A.M., Rabinovich A.L., Balabaev N.K.* // Ibid. V. 67.011910.
9. *Рабинович А.Л., Рунатти П.О., Балабаев Н.К.* // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 11. С. 2007.
10. *Edholm O., Jähnig F.* // Biophys. Chem. 1998. V. 30. P. 279.
11. *Efremov R., Volynsky P., Nolde D. et al.* // Theor. Chem. Acc. 2001. V. 106. P. 48.
12. *Tieleman D.P., Marrink S.J., Berendsen H.J.C.* // Biochim. Biophys. Acta. 1997. V. 1331. P. 235.
13. *Park S., Schulten K.* // J. Chem. Phys. 2004. V. 120. P. 5946.
14. *Шайтан К.В., Сарайкин С.С.* // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76. № 6. С. 1091.
15. *Голо В.Л., Шайтан К.В.* // Биофизика. 2002. Т. 47. № 4. С. 611.
16. *Lemak A.S., Balabaev N.K.* // Mol. Simul. 1995. V. 15. P. 223.
17. *Lemak A.S., Balabaev N.K.* // J. Comp. Chem. 1996. V. 17. P. 1685.
18. *Wang J., Cieplak, Kollman P.A.* // Ibid. 2000. V. 21. P. 1049.
19. *Lavi A.* // Biophys. J. 2002. V. 82. P. 2101.
20. *Roslanić M.* // J. Photochem. Photobiol. B. 2000. V. 57. P. 149.
21. *Ligeza A., Tikhonov A.N., Hyde J.S., Subczynski W.K.* // Biochim. Biophys. Acta. 1998. V. 1365. № 3. P. 453.
22. *Marsh D.* // PNAS. 2001. V. 98. № 14. P. 7777.
23. *Dzikovski B.C., Livshits V.A., Marsh D.* // Biophys. J. 2000. V. 385. P. 1005.



24. *Merx M.V.* // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 1077.
25. *McKinnon S.J., Whittenburg S.L., Brooks B.* // *J. Phys. Chem.* 1992. V. 96. P. 10497.
26. *Bouwer S.Th., Hoofd L., Kreuzer F.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1997. V. 1338. P. 127.
27. *Itoh T., Yaegashi K., Kosaks T., Fukushima H.* // *Biorheology.* 1996. V. 33. № 1 P.80.
28. *St-Denis C.J., Fell C.J.* // *Canad. J. Chem. Eng.* 1971. V. 49. P. 885.
29. *Mahoney M.W., Jorgensen W.L.* // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 114. P. 363.
30. *Park H.S., Chang T., Lee S.H.* // *Ibid.* 2000. V. 113. P. 5502.
31. *Fauchère J.L., Pliska V.* // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1986. V. 18. P. 369.
32. *Шульц Г.Е., Ширмер Р.Х.* Принципы структурной организации белков. М.: Мир, 1982. 361 с.
33. *Wu K., Iedema M.J., Cowin J.P.* // *Science.* 1999. V. 286. P. 2482.