

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

**Моделирование фазового и компонентного разделения
в биологических мембранах**Н. Е. Грачёв^{1,а}, О. С. Князева², И. Б. Коваленко³¹ ОАО «ВНИИнефть имени академика А. П. Крылова»,
Россия, 127422, Москва, Дмитровский проезд, д. 10.Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, ² физический факультет,
кафедра компьютерных методов физики; ³ биологический факультет, кафедра биофизики.

Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1.

E-mail: ^а grachev_nick@mail.ru

Статья поступила 18.01.2010, подписана в печать 17.02.2010

Проведено математическое моделирование фазового и компонентного разделения в липидных мембранах. Получена зависимость времени формирования фазового разделения от коэффициента латеральной диффузии липидов. С помощью многочастичной Монте-Карло-модели мембраны получено фазовое и компонентное расслоение в одно- и двухкомпонентных системах, построены фазовые диаграммы.

Ключевые слова: фазовое и компонентное разделение, липидные мембраны, теория фазового поля, асимптотические методы.

УДК: 577.352. PACS: 68.18.Jk.

Введение

Согласно модели Сингера–Николсона [1], белки и белковые комплексы биологических мембран встроены в липидный бислой. При определенных условиях на поверхности биологических мембран образуются белковые и липидные микродомены, которые существенным образом влияют на функционирование мембран [2]. Экспериментальные исследования везикул показали, что на поверхности многокомпонентных липидных мембран может наблюдаться сегрегация — фазовое и компонентное разделение жидкость–гель [3] и жидкость–жидкость [4].

Для описания явлений сегрегации можно использовать феноменологическую теорию фазового (среднего) поля [5], в которой вводится параметр порядка φ — величина, описывающая фазовое состояние каждой точки поверхности мембраны. Значению $\varphi = -1$ соответствует жидкой фазе, а $\varphi = 1$ — твердой (гелеобразной). Поверхность раздела фаз в системе характеризует резкий переходный слой между уровнями $\varphi = -1$ и $\varphi = 1$.

Для исследования локальных структур, возникающих при фазовом и компонентном разделении в мембранах, могут быть использованы многочастичные модели с различными типами парного взаимодействия. Равновесное состояние в данных системах может быть получено путем минимизации полной энергии методом Монте-Карло.

Применение теории среднего поля позволило качественно описать процесс сегрегации, получена оценка времени формирования фазового разделения в двумерном липидном монослое. С использованием многочастичной модели Монте-Карло было проведено исследование фазового разделения в одно- и двухкомпонентном липидном слое.

1. Оценка времени формирования фазового разделения

Для описания латерального фазового разделения в мембране будем использовать теорию среднего поля, причем энергию линейного натяжения липидного слоя запишем в виде [6]

$$L(\varphi, \eta) = \int_{\Omega} \delta \left[\frac{\lambda}{2} |\nabla \varphi|^2 + \frac{1}{4\lambda} (\varphi^2 - 1)^2 \right] \times \\ \times \left[\frac{\xi}{2} |\nabla \eta|^2 + \frac{1}{4\xi} (\eta^2 - 1)^2 \right] dV, \quad (1)$$

где Ω — исследуемый объем, δ — постоянная, φ и $\eta \in [-1, 1]$ — параметры порядка, описывающие латеральное фазовое разделение и форму мембраны соответственно, λ и ξ — безразмерные величины, характеризующие ширину переходного слоя между фазами и толщину мембраны соответственно. Далее будем рассматривать только фазовое разделение.

Вычислив вариацию функционала (1) по φ и умножив обе части полученного уравнения на λ , приходим к задаче

$$\frac{\delta L}{\delta \varphi} \equiv \lambda^2 \Delta \varphi - \varphi(1 - \varphi^2) = 0. \quad (2)$$

Стационарное уравнение (2) приводит к эволюционному

$$\lambda^2 \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \lambda^2 \Delta \varphi - \varphi(1 - \varphi^2). \quad (3)$$

Ширина переходного слоя между фазами порядка 1–2 нм, тогда как латеральные размеры мембран могут достигать до десятков микрометров. Следовательно, λ является малым параметром задачи и решение уравнения (3) следует искать в виде резкого переходного слоя между уровнями $\varphi = -1$ и $\varphi = 1$. Параметр λ^2 в уравнении реакции–диффузии (3) стоит при старшей

производной, отвечающей за диффузионное распространение, следовательно, λ^2 характеризует коэффициент латеральной диффузии липидов.

Уравнение реакции-диффузии вида (3) было рассмотрено в работе [7], исследование велось в двумерной области. В этой работе выведены оценки времени формирования резких переходных слоев в решениях уравнений типа реакции-диффузии в зависимости от величины малого параметра λ . Применяя результаты работы [7] к задаче (3), получим, что латеральное фазовое разделение в липидной пленке произойдет за время порядка

$$t(\lambda) = A\lambda^2 |\ln \lambda|, \quad (4)$$

где A — калибровочная постоянная.

В работе [8] рассмотрена многоатомная молекулярно-динамическая модель липидного бислоя. Коэффициент латеральной диффузии в случае жидкокристаллического состояния мембраны изменялся от 10^{-8} до 10^{-6} см²/с в зависимости от состава мембраны при характерных временах установления термодинамического равновесия от 0.3 до 3 нс. Эти данные можно использовать для калибровки выражения (4), переписав его в виде $t(D) = A/2D |\ln D|$, где учтено, что $\lambda^2 = D$. Значения калибровочной постоянной A меняются от $3.26 \cdot 10^{-4}$ до $4.34 \cdot 10^{-3}$ с²/см².

При выводе (4) априори считалось, что на поверхности липидных мембран могут возникать области сосуществования жидкой и гелеобразной фаз, отделенных друг от друга резким переходным слоем. Многочастичные модели мембран позволяют выяснить условия возникновения фазового и компонентного разделения и тем самым обнаружить границы применимости оценки (4).

2. Многочастичная модель липидной мембраны

При помощи метода Монте-Карло проведено исследование липидного слоя, моделирование проводилось на двумерных поверхностях. Размеры модельной области составили 25×25 нм.

Для определения локальной структуры систем, состоящих из нескольких тысяч частиц, использовался следующий алгоритм. Картина распределения частиц в каждом из численных экспериментов строилась при помощи усреднения положения каждой из частиц за по-

следние 1000 шагов счета (предполагалось, что к тому моменту уже была найдена конфигурация, соответствующая равновесному состоянию). Далее, для каждой точки системы анализировалось положение ее ближайших соседей и выяснялось, образуют ли они с достаточной точностью шестиугольную решетку. Таким образом, можно обнаружить, какие липиды находятся в гелевой (упорядоченной) фазе, а какие в жидкой (неупорядоченной).

Модель описывает одно- и двухкомпонентную липидную мембрану. Липиды представлены в виде частиц, взаимодействующих друг с другом посредством потенциала Леннарда-Джонса:

$$V_{ij}(r) = \begin{cases} \varepsilon_{ij}[(\sigma/r)^{12} - (\sigma/r)^6], & r < R_c, \\ 0, & r > R_c. \end{cases}$$

Здесь r — расстояние между липидами; σ — параметр, характеризующий радиус липида; $R_c = 4\sigma$ — расстояние, после которого взаимодействием между липидами можно пренебречь; ε_{ij} — константы взаимодействия. Для поиска конфигурации, соответствующей равновесному распределению, т. е. распределению с наименьшей полной энергией, использовался алгоритм Метрополиса [9].

Для однокомпонентной пленки значение параметра σ выбрано равным 0.5 нм. В случае моделирования пленки, состоящей из двух сортов липидов, были выбраны следующие параметры: $\sigma = 0.5$ нм, $\varepsilon_{22}/\varepsilon_{11} = 3$, $\varepsilon_{12}/\varepsilon_{11} = 0.1$.

Для модели, описывающей однокомпонентную липидную мембрану, получены графики зависимости отношения количества липидов в гелевой фазе N_{gel} к общему их числу N от относительной температуры kT/ε_{11} и количества частиц N (рис. 1).

Модель, состоящая из двух сортов липидов, позволила изучить фазовое и компонентное разделение мембран. Как видно из рис. 2, поле фазового разделения не всегда совпадает с полем компонентного.

Для двухкомпонентной системы удалось построить фазовую диаграмму (рис. 3). На ней изображены значения N_{gel}/N при различных температурах и относительных концентрациях первой компоненты. Из диаграммы видно, что существует область значений параметров системы, при которых наблюдается фазовое разделение.

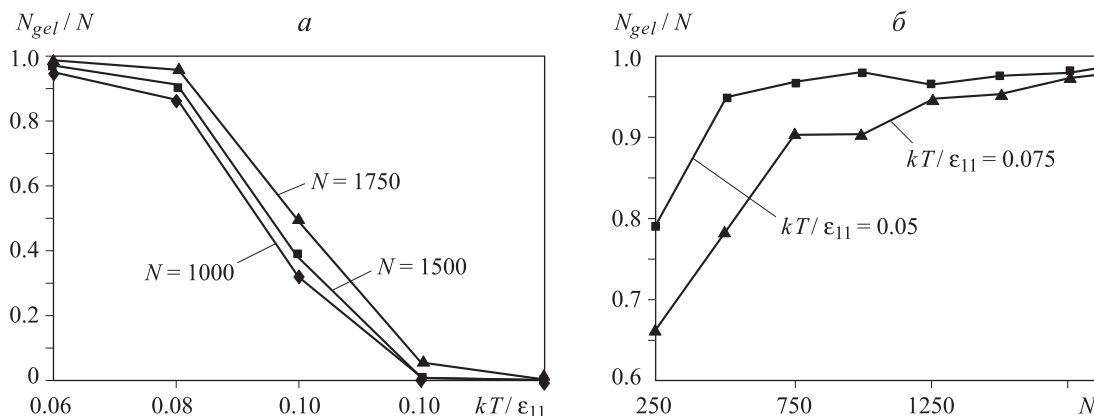


Рис. 1. Зависимости размеров включения гелевой фазы от относительной температуры kT/ε_{11} при $N = 1000$, 1500 и 1750 (а) и количества частиц при $kT/\varepsilon_{11} = 0.05$ и 0.075 (б)

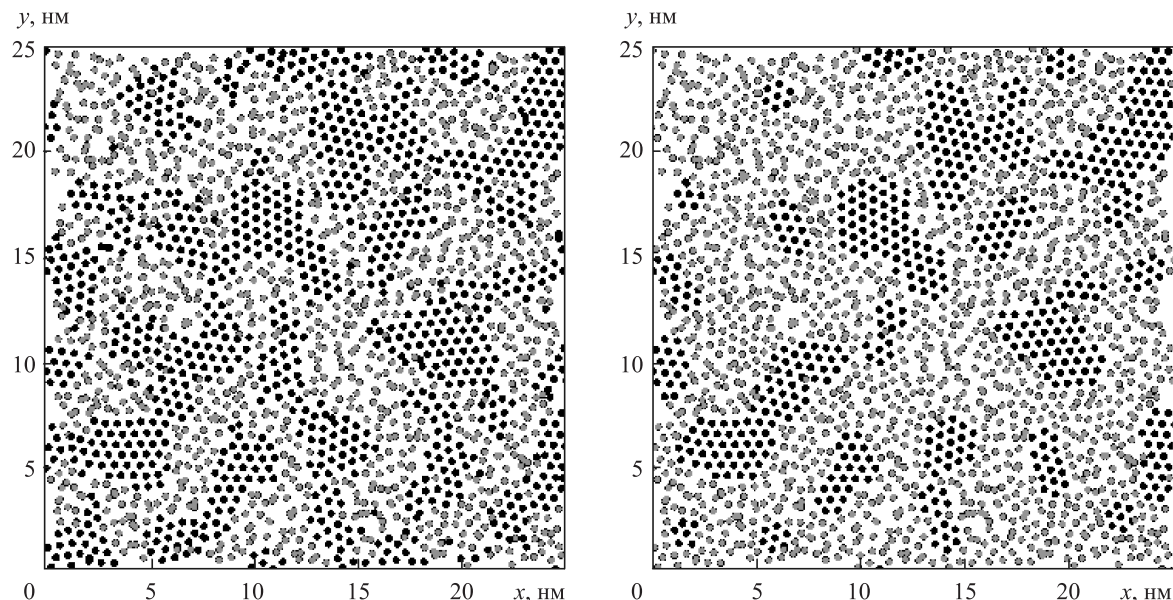


Рис. 2. Слева — компонентное разделение бинарной смеси. Цветом показаны две компоненты. Справа — фазовое разделение, наблюдаемое в той же бинарной смеси. Черным цветом выделена твердая фаза, серым — жидкая. $N = 2000$

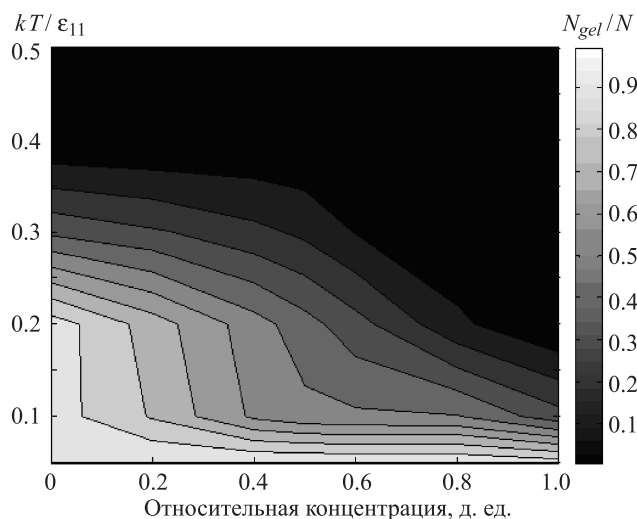


Рис. 3. Фазовая диаграмма температура—концентрация бинарной системы. Цветом показаны области с различными диапазонами значений N_{gel}/N

Заключение

Приведена оценка времени формирования фазового разделения на поверхности мембраны. Результаты публикации [3] по асимптотическому анализу уравнения реакции-диффузии применены к задаче, сформулиро-

ванной при помощи теории фазового поля. Проведена калибровка теоретической зависимости по экспериментальным данным.

Для определения условий возникновения фазового разделения методом Монте-Карло были исследованы двумерные модели одно- и двухкомпонентной мембраны. Полученные фазовые диаграммы систем показали существование фазового и компонентного разделения в моделях мембраны.

Список литературы

1. Singer S.J., Nicolson G.L. // Science. 1972. **175**. P. 720.
2. Mukherjee S., Maxfield F.R. // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 2004. **20**. P. 839.
3. Bagatolli L.A., Gratton E. // J. Fluorescence. 2001. **11**, N 3. P. 141.
4. Baumgart T., Hess S.T., Webb W.W. // Nature. 2003. **425**. P. 821.
5. Гинзбург В.Л. О науке, о себе, и о других: Статьи и выступления. М., 1997.
6. Wang X., Du Q. // J. Math. Biol. 2008. **56**, N 3.
7. Волков В.Т., Грачев Н.Е., Нефедов Н.Н., Николаев А.Н. // Журн. вычисл. матем. и матем. физ. 2007. **47**, № 8. С. 1356.
8. Moore P.B., Lopez C.F., Klein M.L. // Biophys. J. 2001. **81**. P. 2484.
9. Гулд Х., Тобочник Я. Компьютерное моделирование в физике. Т. 2. М., 1990.

Simulation of phase and component segregation in biological membranes**N. E. Grachev^{1,a}, O. S. Knyazeva², I. B. Kovalenko³**¹*A. P. Krylov Research Institute of Oil, Moscow 127422, Russia.*²*Department of Computer Methods in Physics, Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.*³*Department of Biophysics, Faculty of Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.**E-mail: ^agrachev_nick@mail.ru.*

Phase and component segregation in lipid membranes has been studied by means of mathematical modeling. Time dependence of phase segregation on lateral diffusion coefficient was calculated. The phase and component segregation was also simulated by multi-particle Monte-Carlo methods and phase diagrams of the system were obtained.

Keywords: phase and component segregation, lipid membranes, phase field theory, asymptotic methods.

PACS: 68.18.Jk.

Received 18 January 2010.

English version: *Moscow University Physics Bulletin* 3(2010).

Сведения об авторах

1. Грачёв Николай Евгеньевич — ст. науч. сотр.; тел.: (495) 976-87-84, e-mail: grachev_nick@mail.ru.

2. Князева Ольга Сергеевна — физик; тел.: (495) 939-41-78, e-mail: aliaop@gmail.com.

3. Коваленко Илья Борисович — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр.; тел.: (495) 939-02-89, e-mail: kovalenko78@mail.ru.