

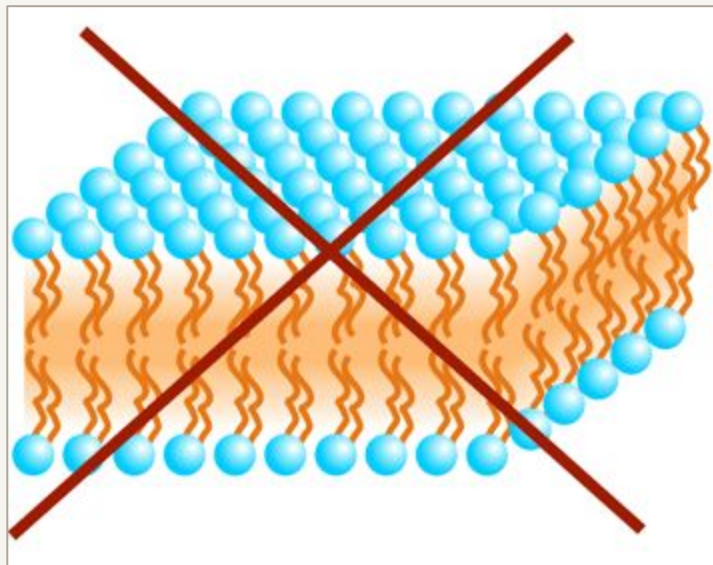
Влияние холестерина на “мозаичность” поверхности липидного бислоя

К.А. Костюк¹, Р.Г. Ефремов²

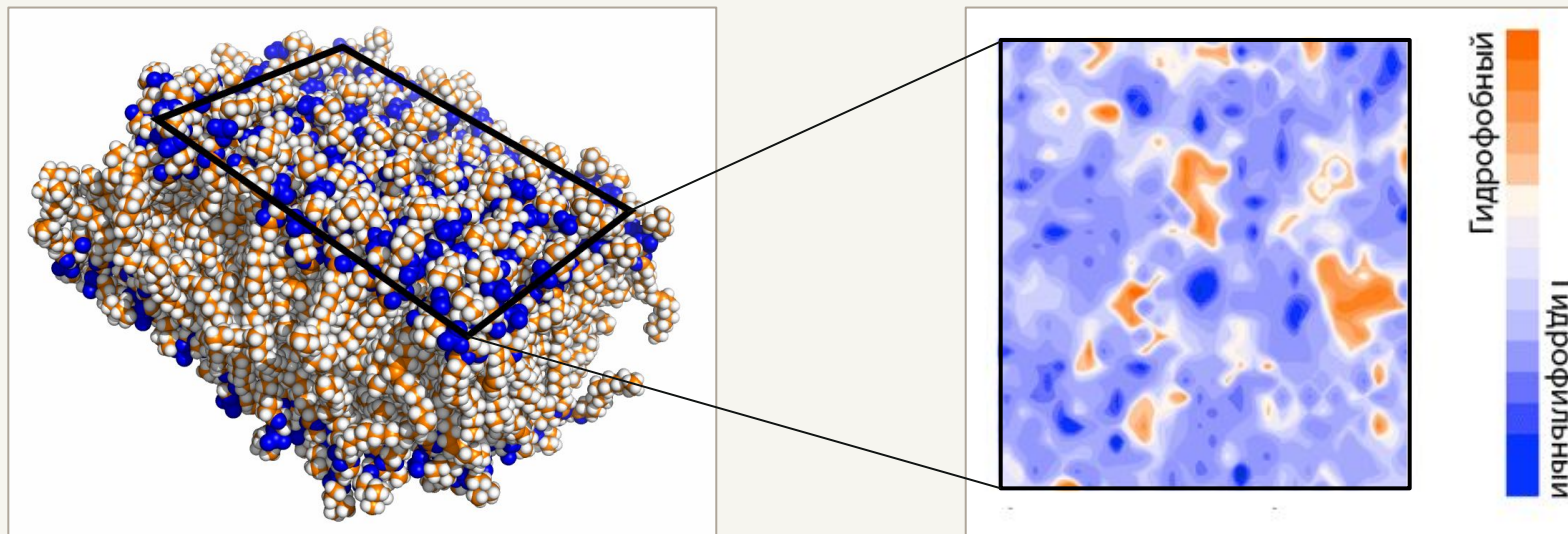
¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Поверхность липидного бислоя гетерогенна



Карта молекулярного гидрофобного потенциала



Проекция значений молекулярного гидрофобного потенциала (МГП) поверхности на плоскость

Холестерин влияет на активность белков

- Специфические невалентные взаимодействия
- Неспецифические взаимодействия за счет изменения локального липидного окружения:
 - Повышение упорядоченности ацильных цепей липидов
 - Увеличение толщины бислоя
 - Уменьшение подвижности липидов

Цель и задачи

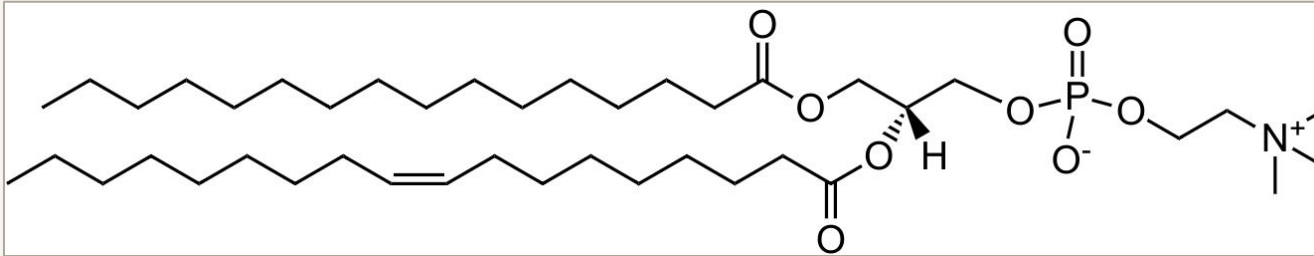
Цель:

Определить влияние ХС на гетерогенность поверхности липидного бислоя

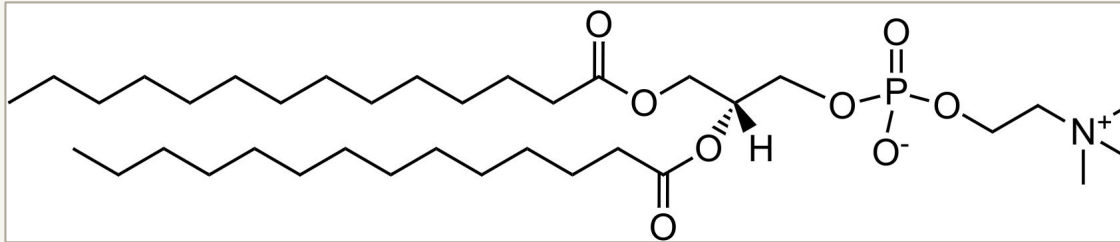
Задачи:

1. Валидация протокола молекулярной динамики (МД) для систем липидный бислой - холестерин (ХС)
2. Определение распределения положения ХС в липидном бислое
3. Анализ локальной гетерогенности поверхности бислоев с различным содержанием ХС

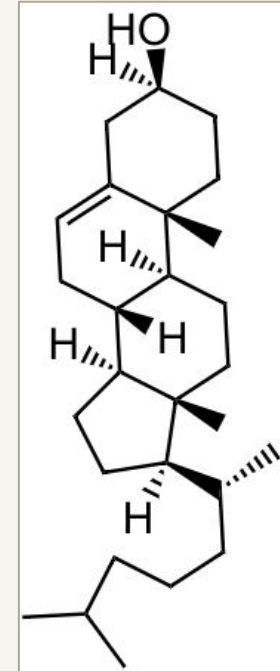
Липиды, входящие в состав систем



ПОФХ: пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (16:0/18:1 ФХ)

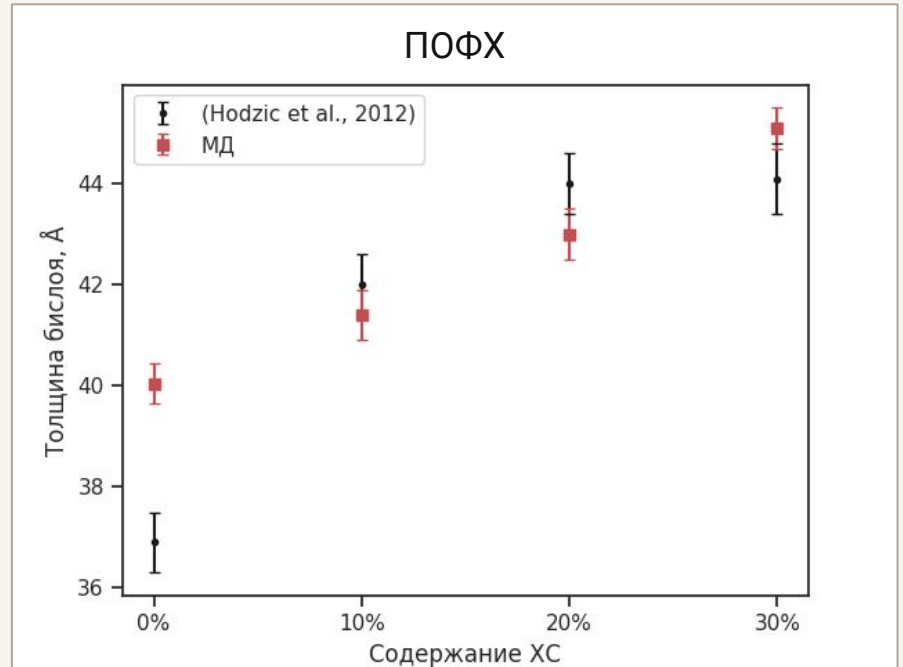
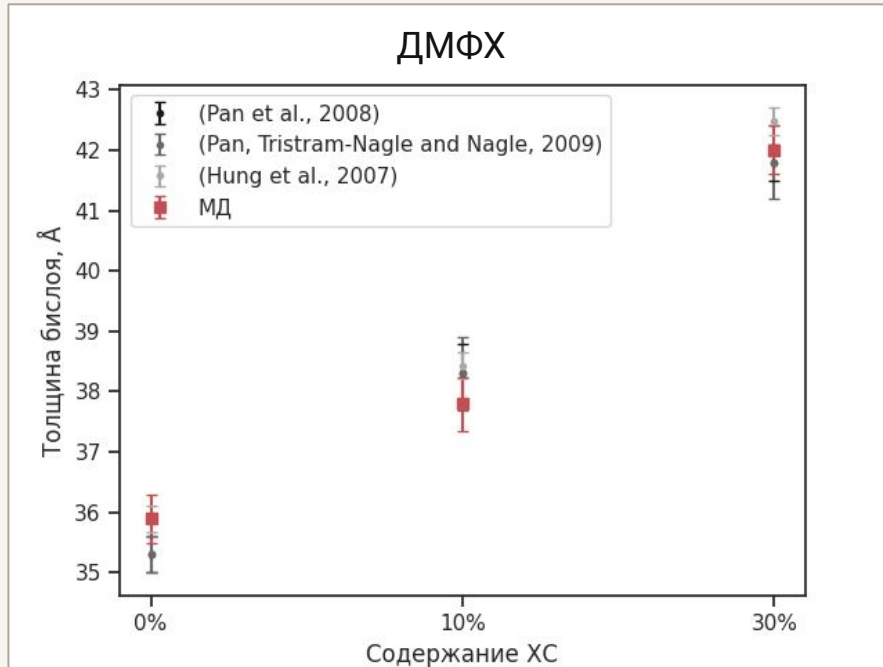


ДМФХ: димиристоилфосфатидилхолин (14:0/14:0 ФХ)



ХС: холестерин

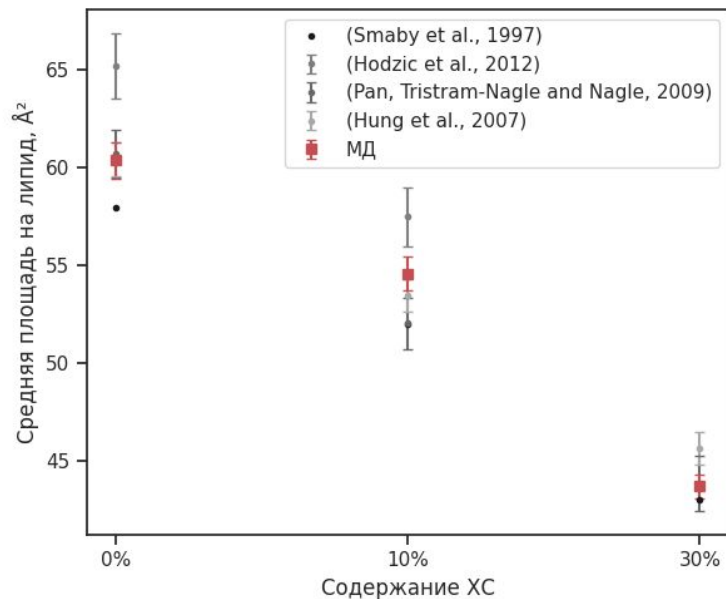
Толщина бислоя



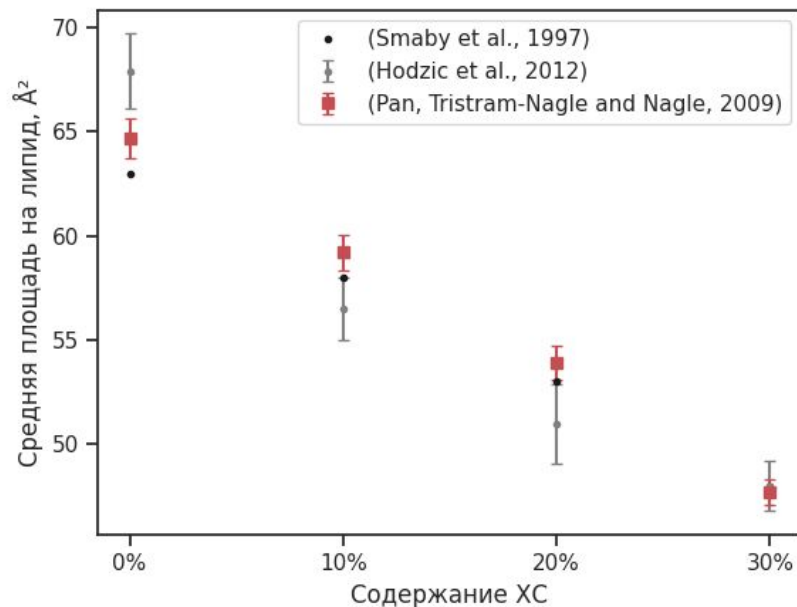
Толщина бислоя рассчитана как расстояние между пиками плотности фосфатных групп фосфолипидов

Средняя площадь на липид

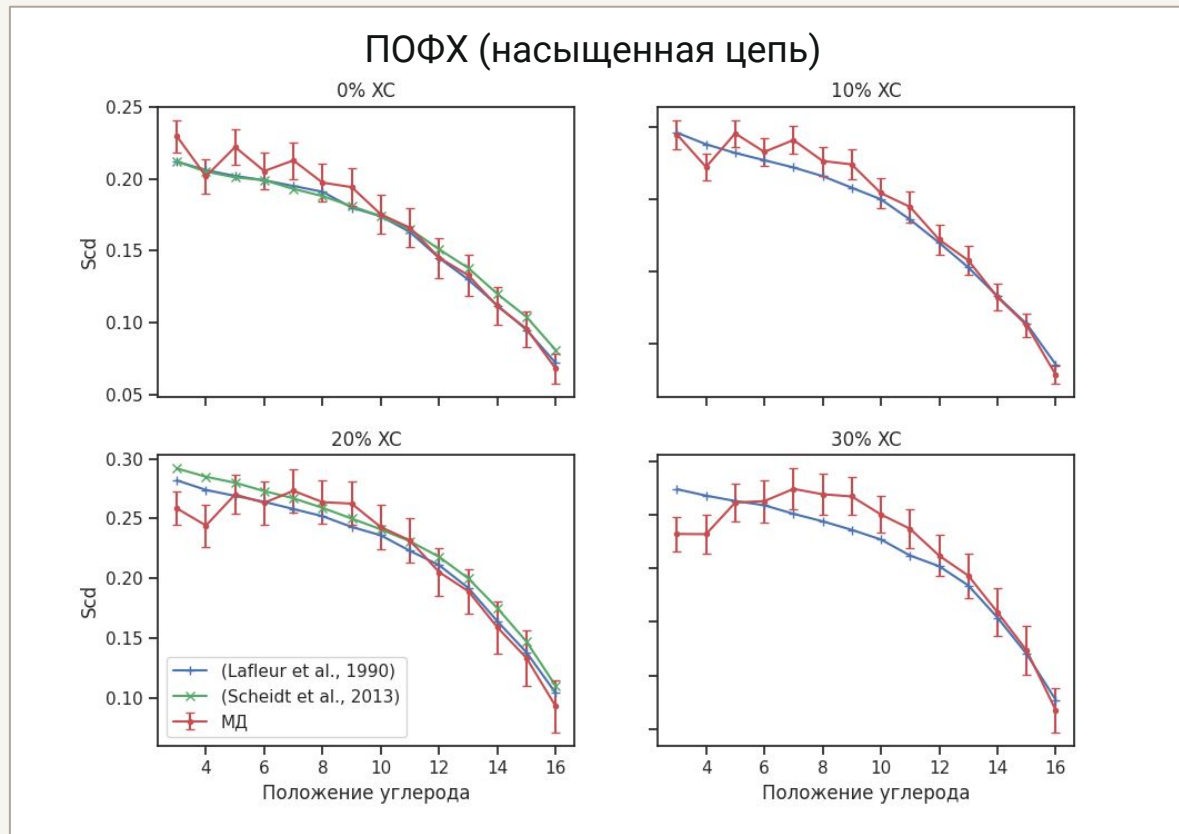
ДМФХ



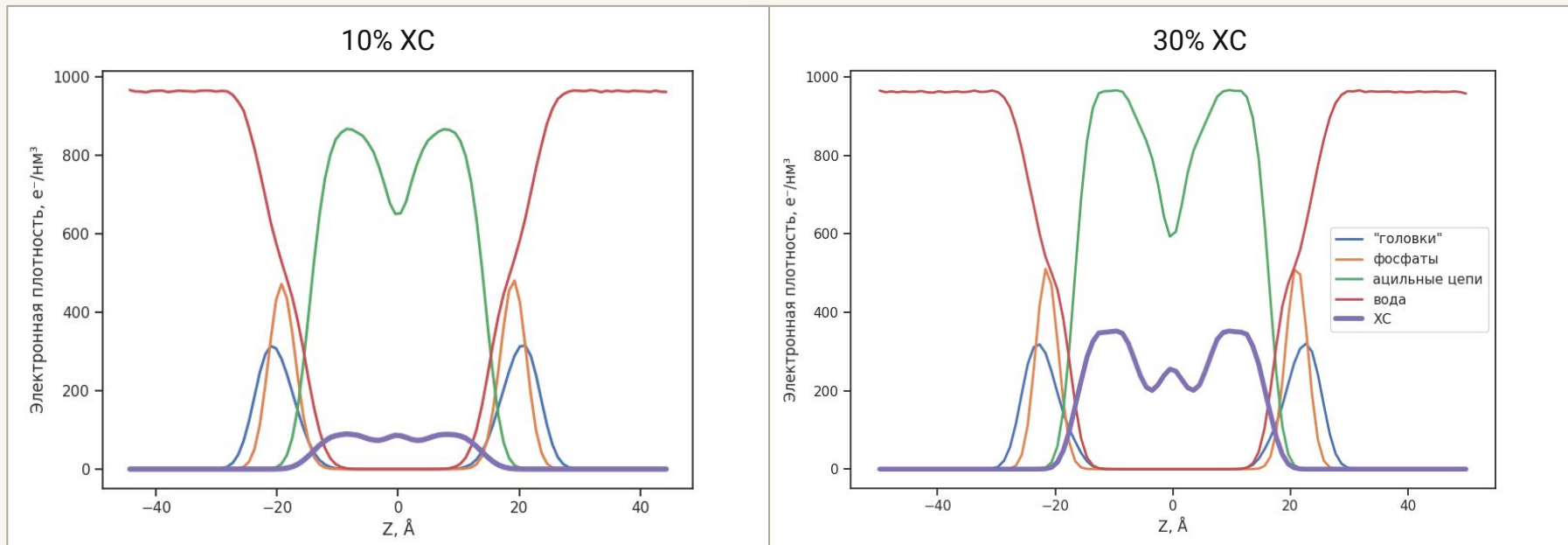
ПОФХ



Параметр порядка ацильных цепей (Scd)

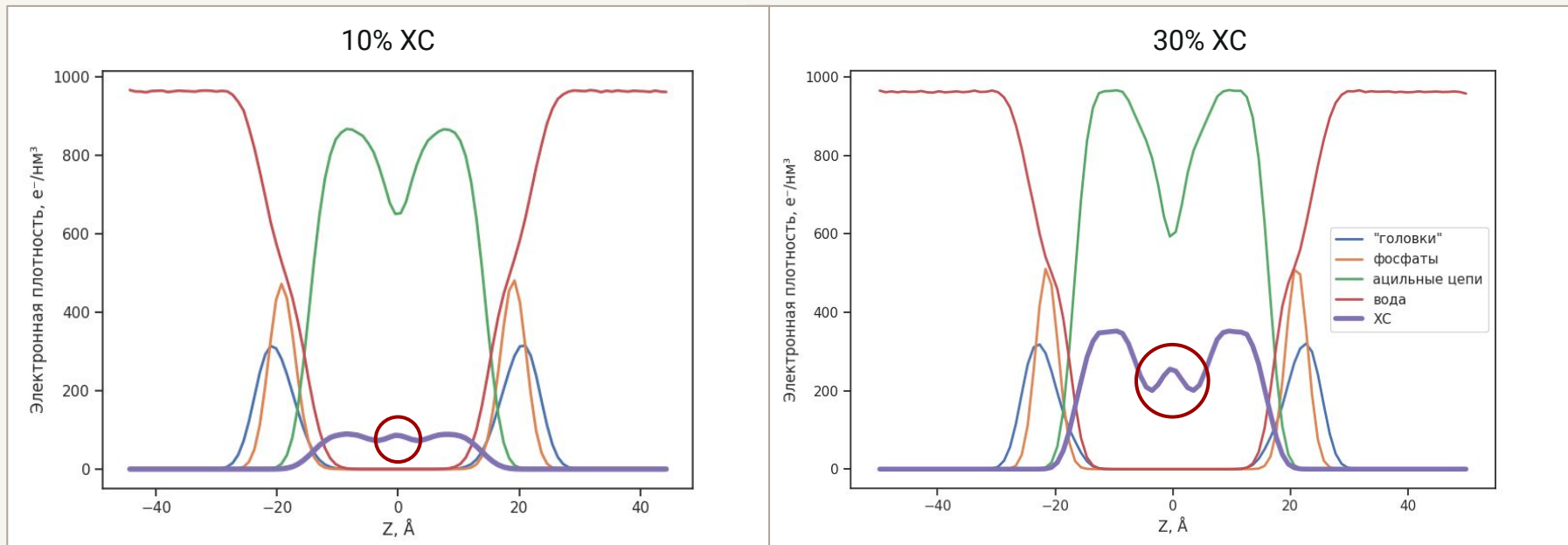


Профили плотности систем с ДМФХ



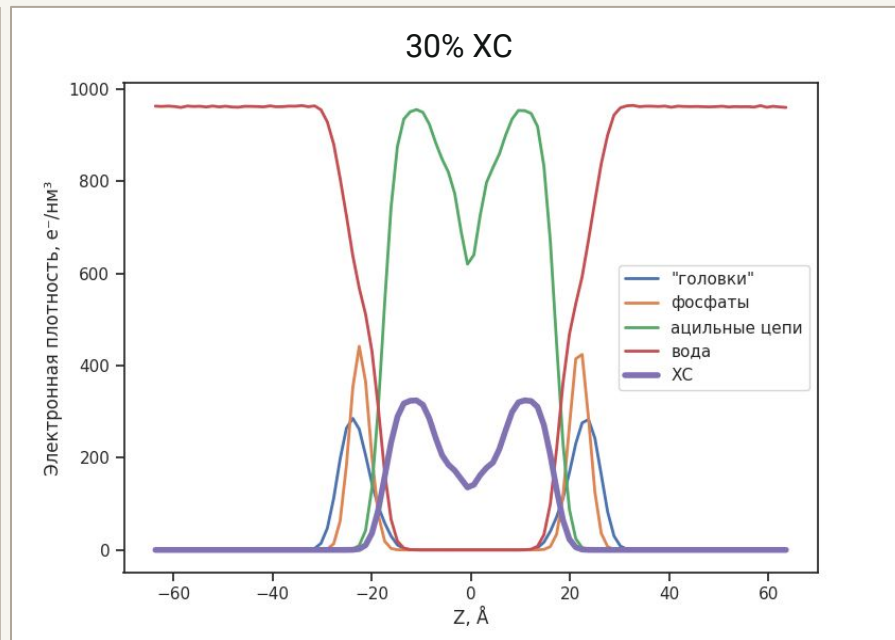
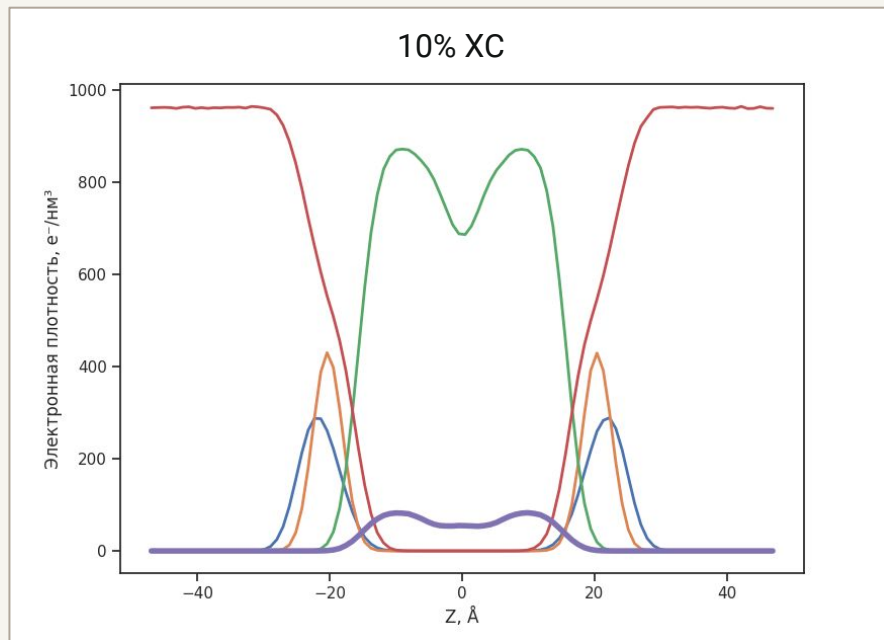
Ацильные цепи ДМФХ настолько короткие, что профили плотности молекул XC разных монослоев накладываются в середине бислоя

Профили плотности систем с ДМФХ



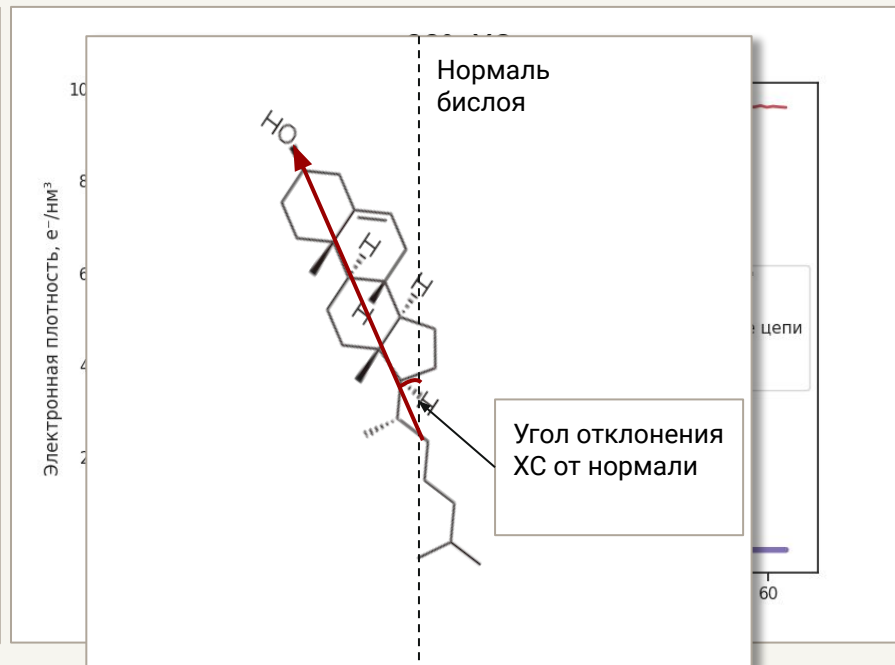
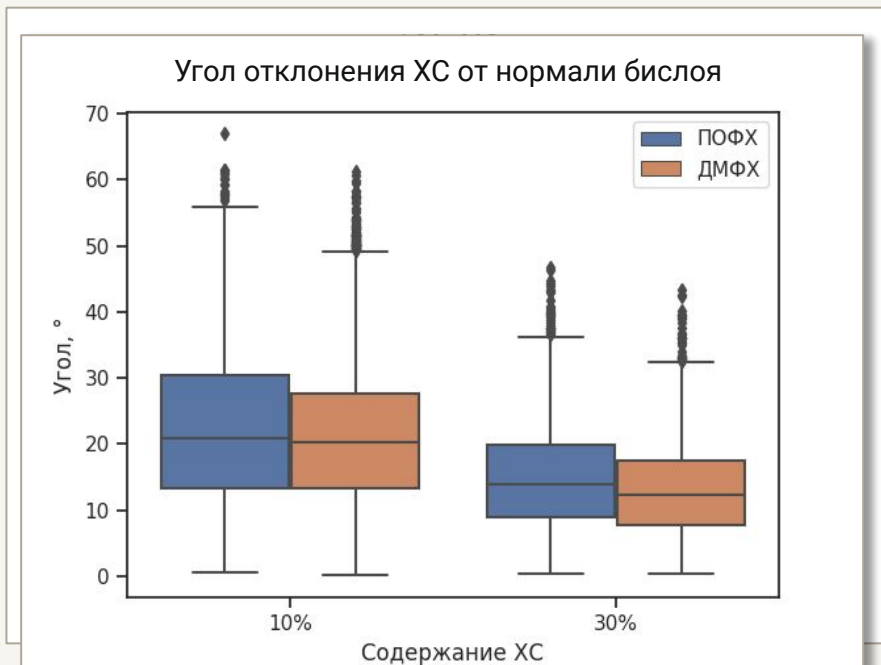
Ацильные цепи ДМФХ настолько короткие, что профили плотности молекул XC разных монослоев накладываются в середине бислоя

Профили плотности систем с ПОФХ



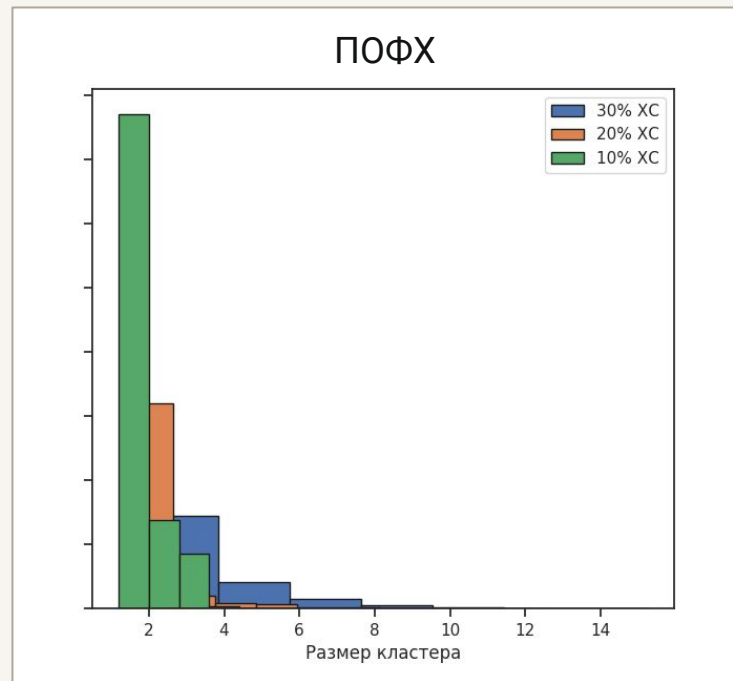
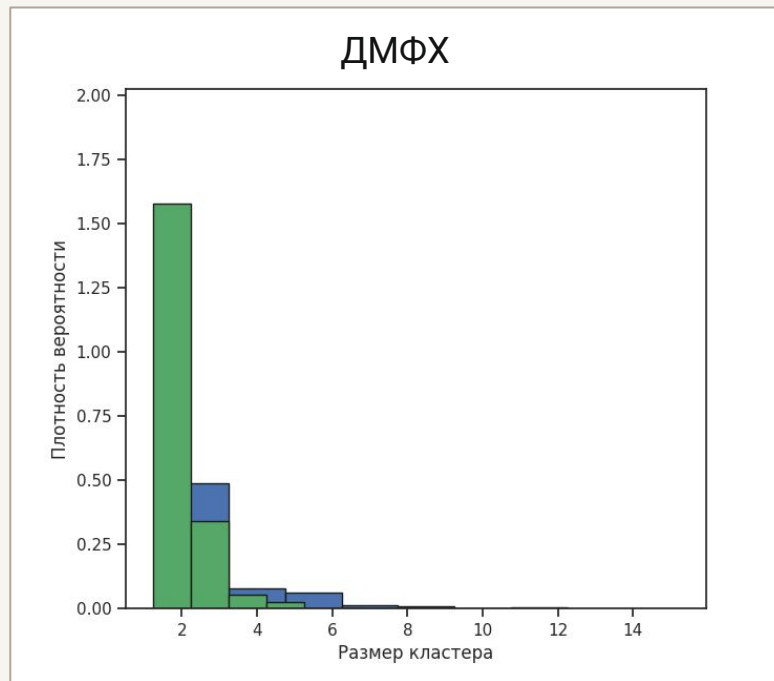
В ПОФХ профили плотностей ХС из разных монослоев не перекрываются

Профили плотности систем с ПОФХ



В бислоях из насыщенных липидов ХС находится в более вертикальном положении, чем в бислоях из ненасыщенных, даже если ацильные цепи ненасыщенных липидов длиннее

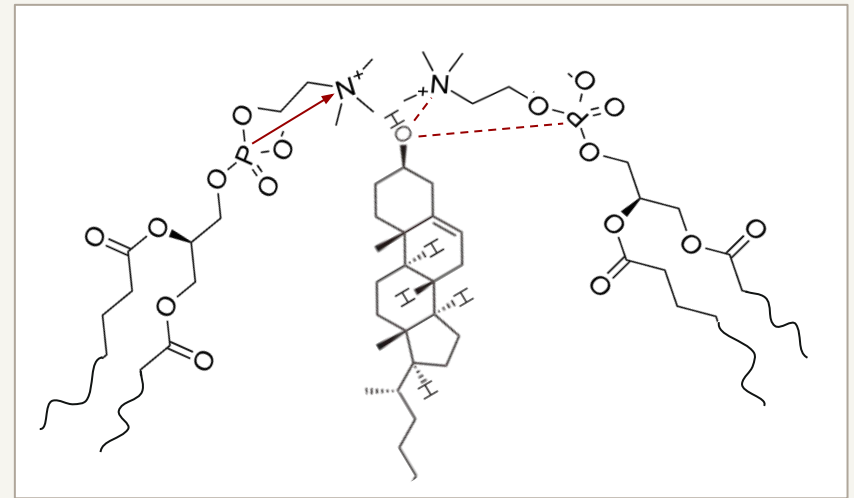
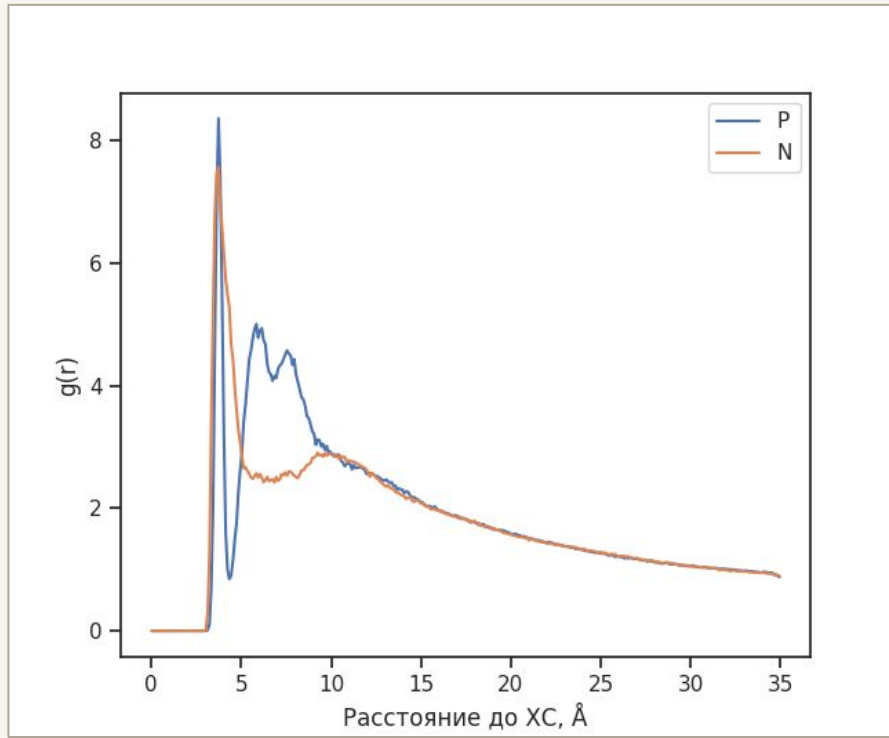
Геометрическая кластеризация ХС



ХС лучше ассоциирует с насыщенными липидами, поэтому в ДМФХ размеры кластеров ХС меньше

Схожие параметры кластеризации в (Dai et al., 2010, The Journal of Physical Chemistry B; Bandara et al., 2017, Journal of Computational Chemistry)

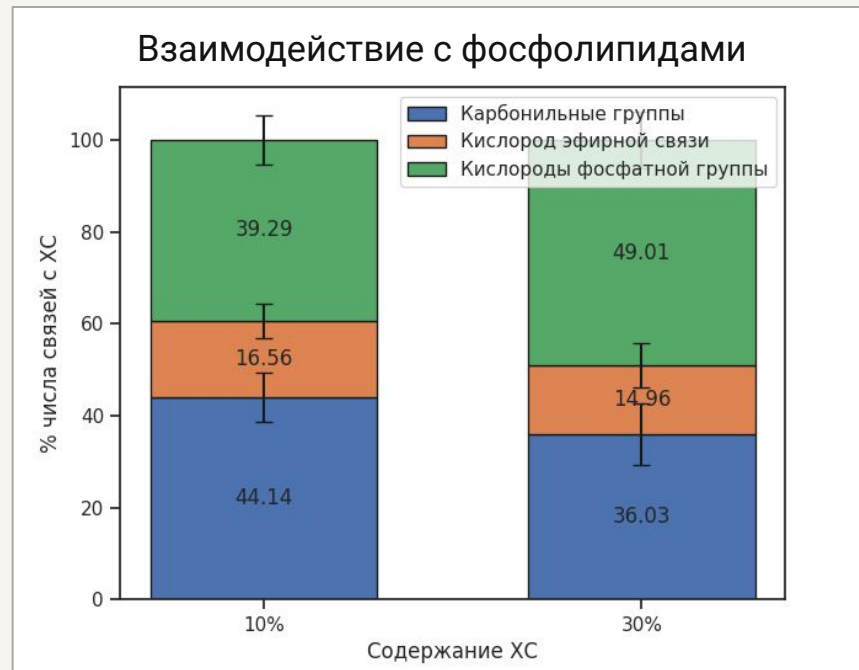
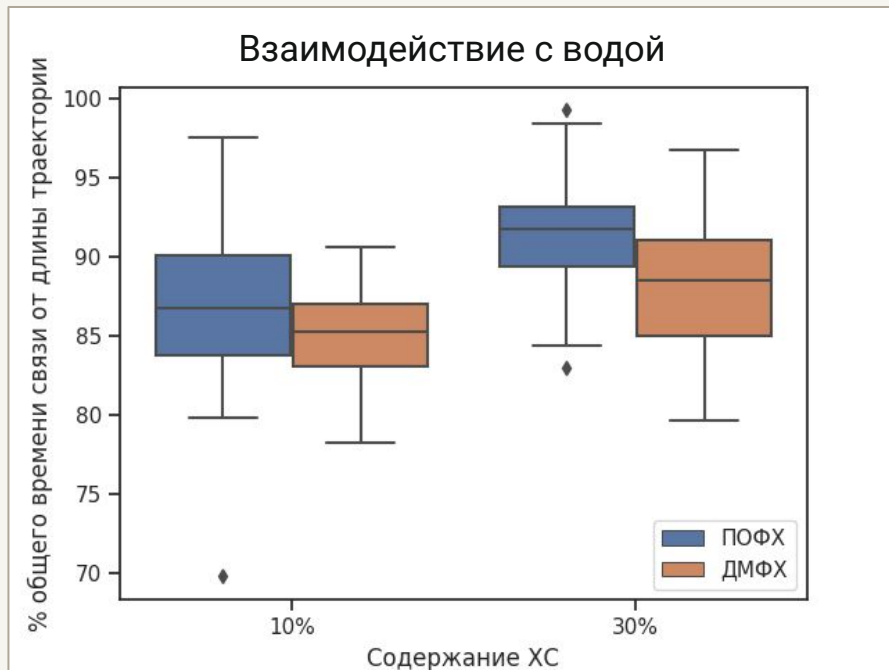
Радиальные функции распределения



“Головки” фосфолипидов переориентируются вблизи молекул ХС

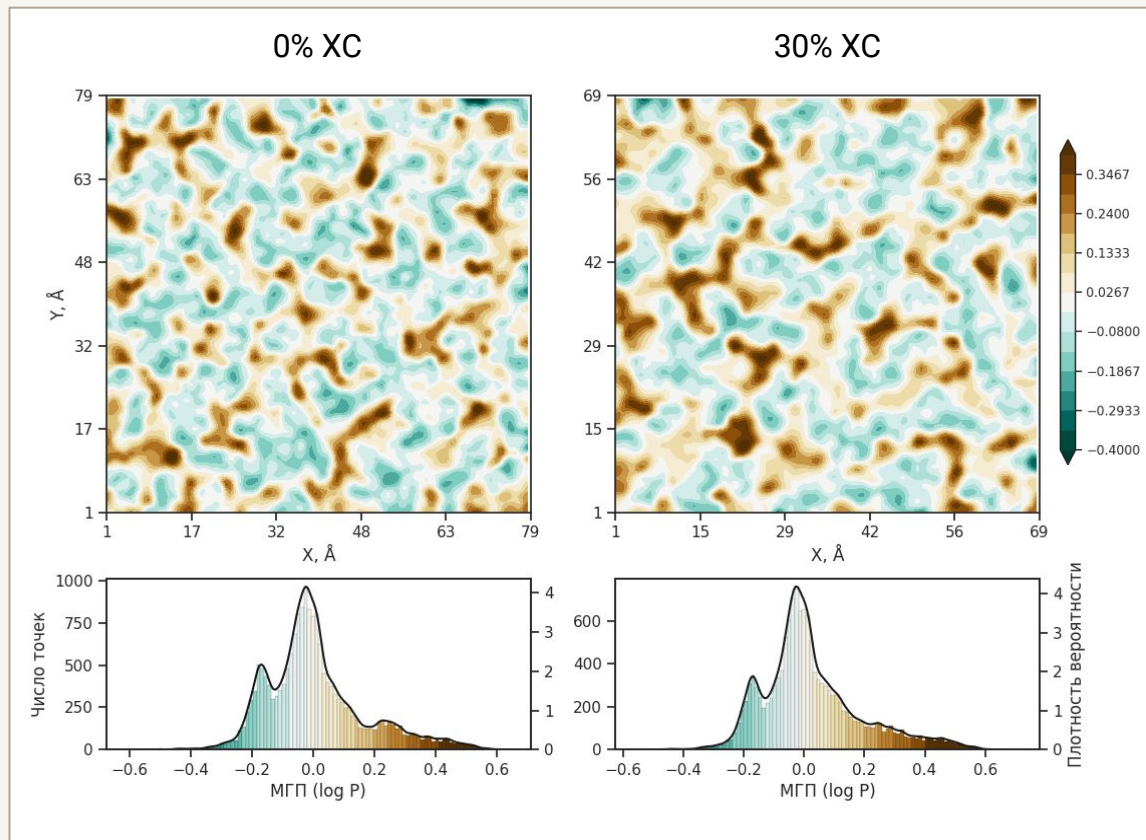
P-N вектор направлен к гидроксильным группам ХС

Анализ водородных связей

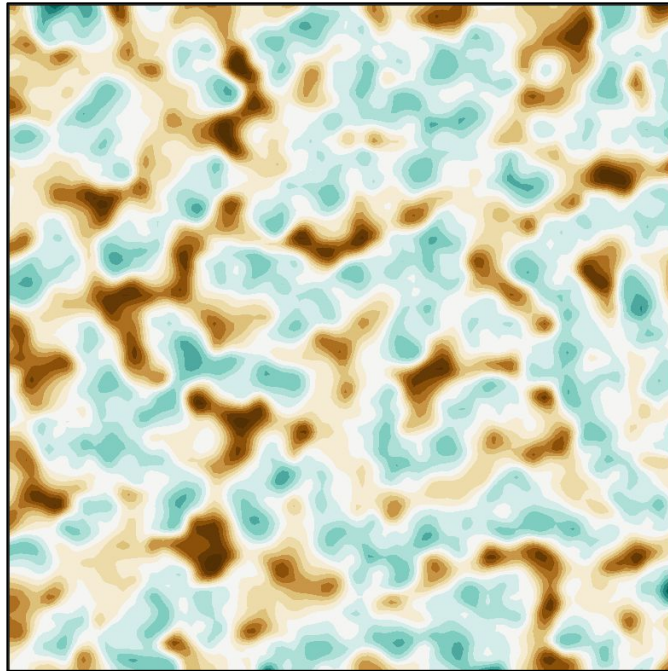


В ПОФХ ОН-группы ХС реже оказываются экранированы головками фосфолипидов и чаще оказываются доступны растворителю

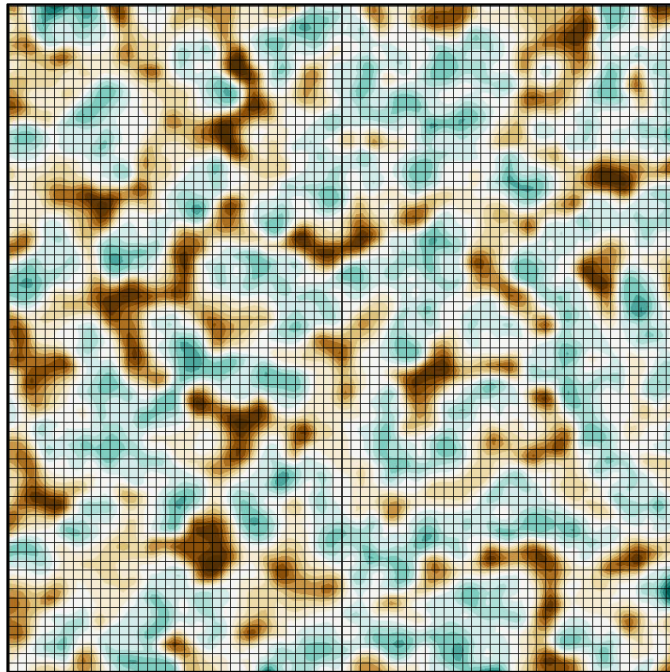
Карты молекулярного гидрофобного потенциала



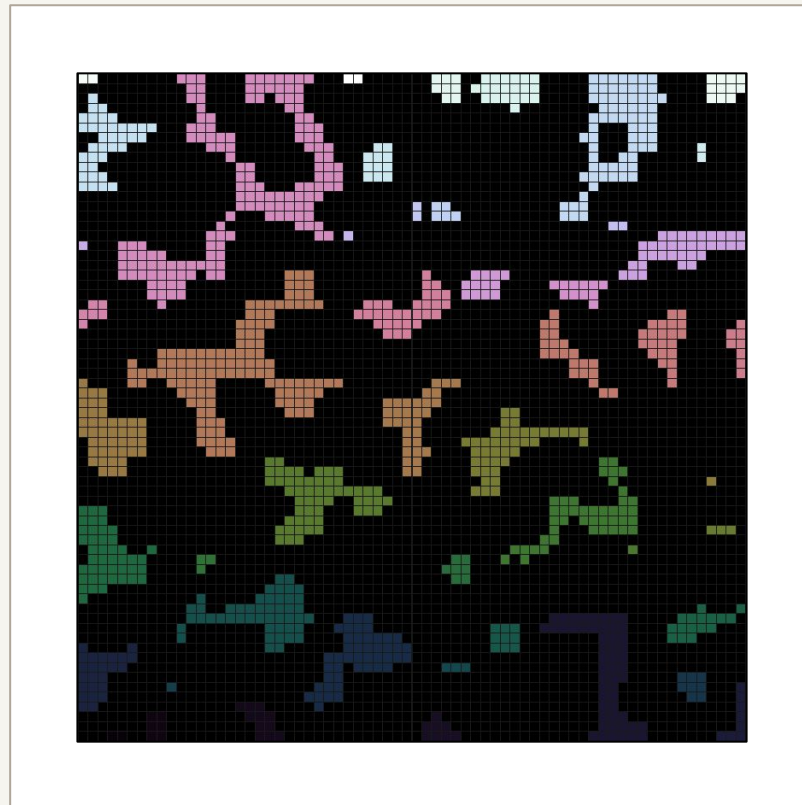
Кластеризация по гидрофобности



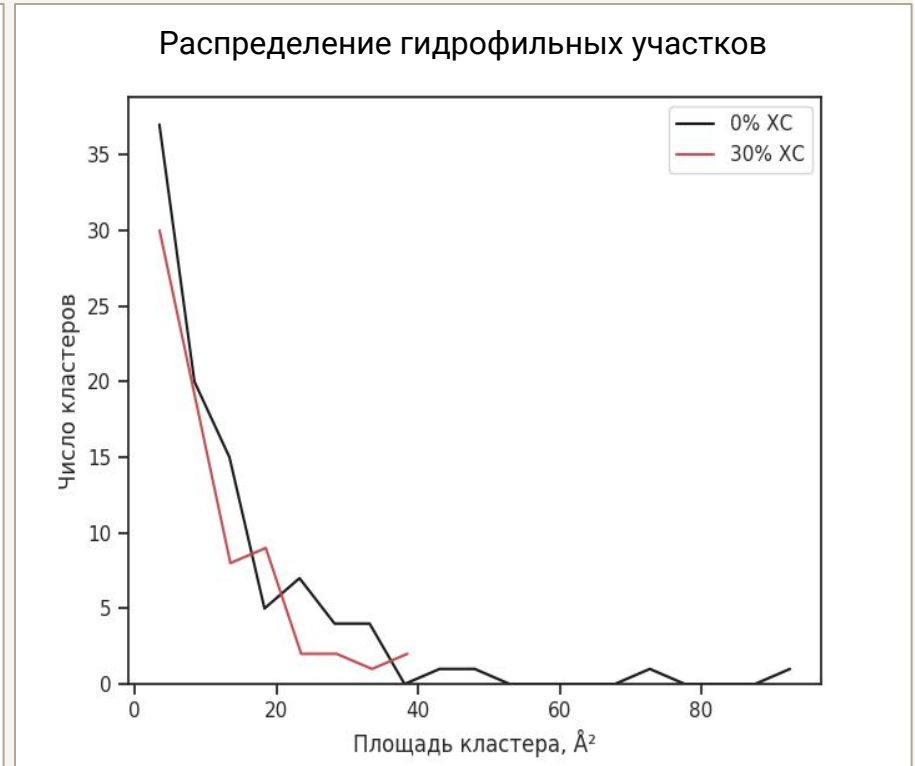
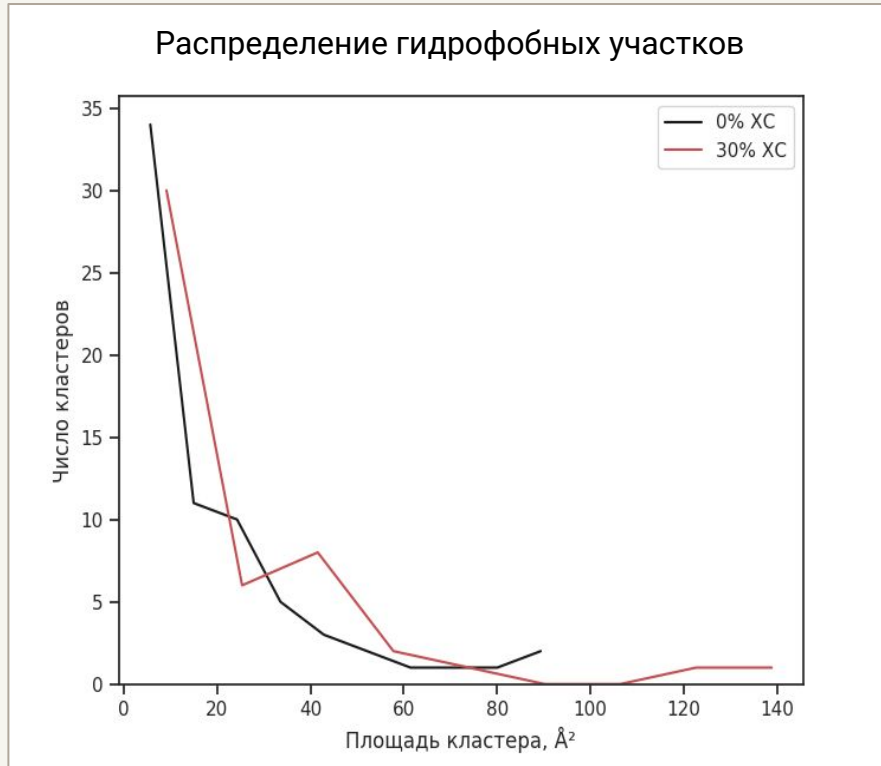
Кластеризация по гидрофобности



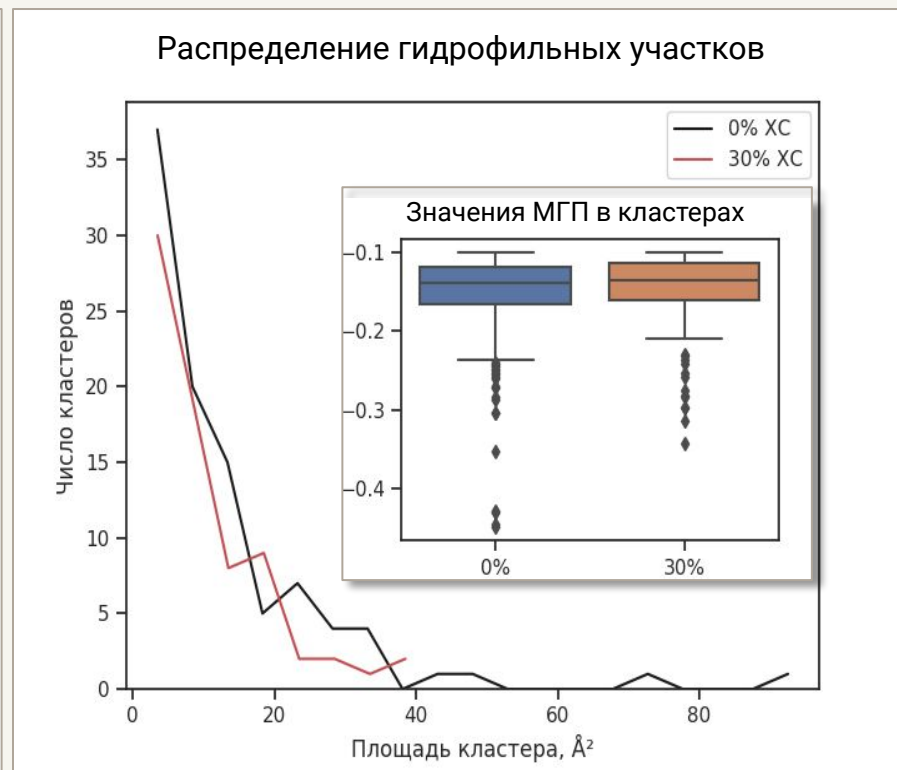
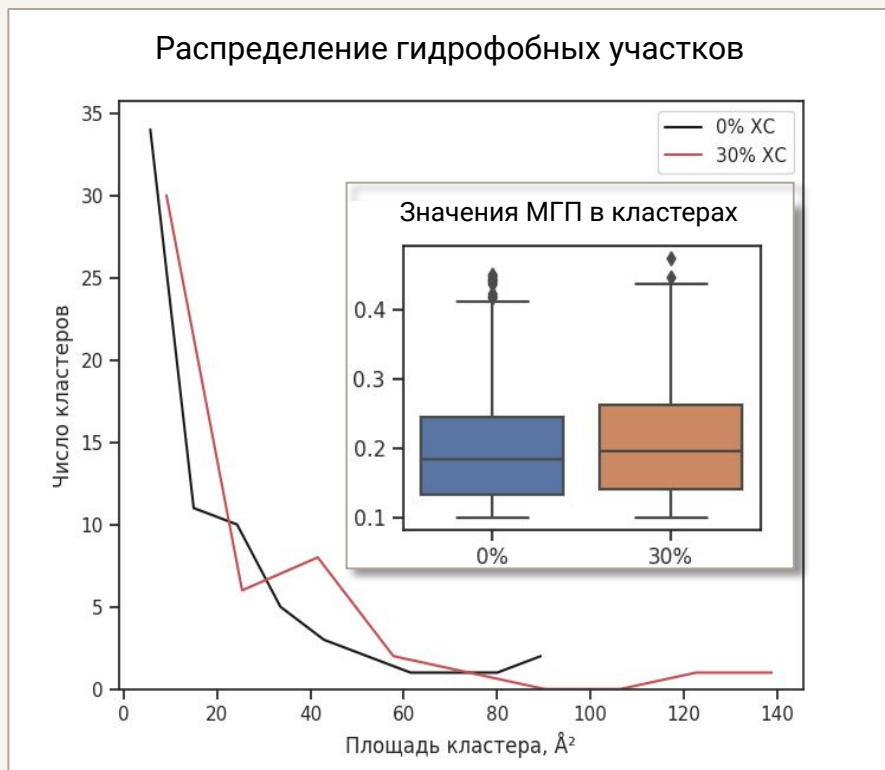
Кластеризация по гидрофобности



Статистика кластеризации по гидрофобности

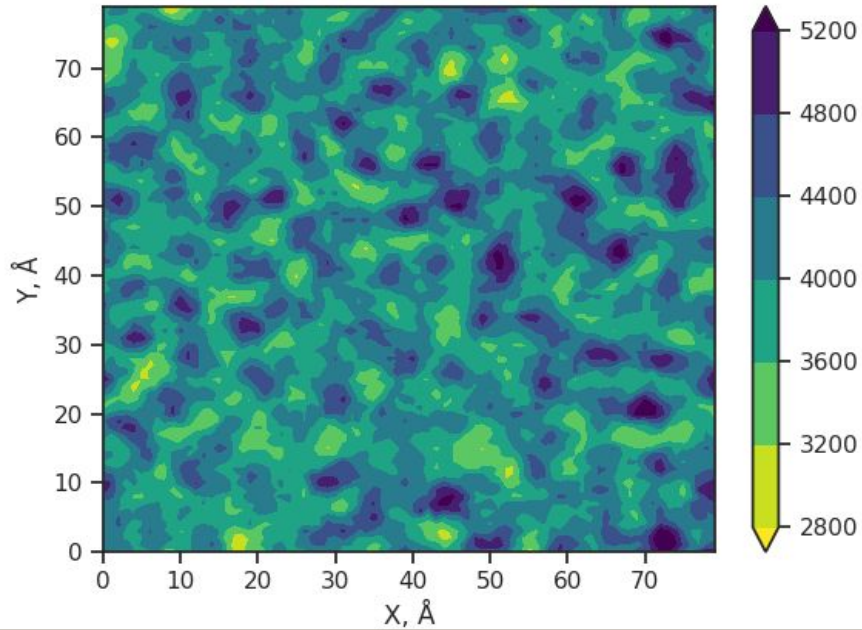


Статистика кластеризации по гидрофобности

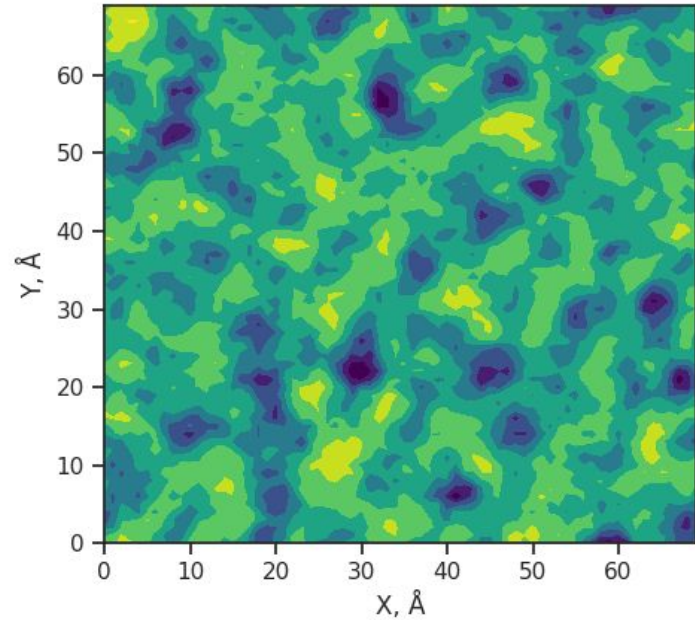


Карты плотности головок ПОФХ

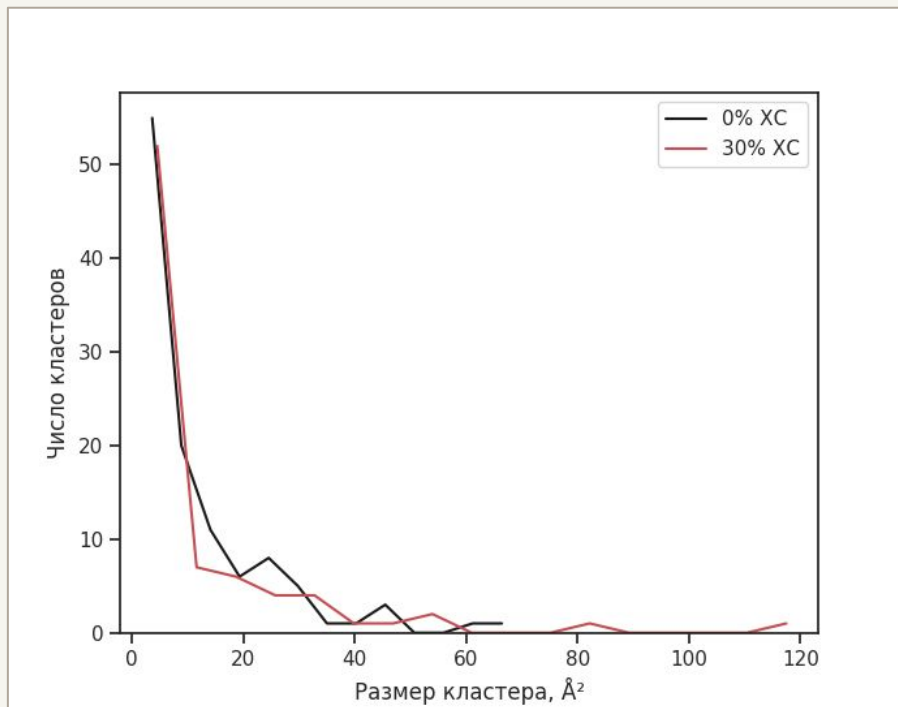
0% XC



30% XC



Статистика кластеризации по плотности



Выводы

1. Выбранный протокол МД позволяет получить результаты, сходящиеся с экспериментом
2. ХС лучше ассоциирует с насыщенными фосфолипидами: в них он расположен более вертикально, менее доступен растворителю, образует кластеры меньшего размера
3. Фосфолипидный бислой под влиянием ХС теряет равномерное распределение плотности “головок” липидов, что приводит к их частичной компактизации и образованию бóльших по площади гидрофобных участков поверхности

Спасибо за внимание!