

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КРУПНОЗЕРНИСТОЙ МОДЕЛИ ЛИПИДОВ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

А.В. Иванова¹, В.П. Бескачко²

Рассматривается крупнозернистая модель липидного бислоя, в которой параметры интрамолекулярных потенциалов огрубленной молекулы диглицеридфосфатидилхолина (ДПФХ) определяются подгонкой под ее механические свойства, оцененные с помощью квантово-химических расчетов из первых принципов. Найденные с помощью предложенной модели физико-химические свойства бислоя хорошо согласуются с опытными данными.

Ключевые слова: липиды, липидные мембраны, квантовая химия, молекулярная динамика.

Введение. Липиды являются важнейшим структурным элементом липидных мембран, а последние, в свою очередь, – конструкционным и функциональным элементом клеточных систем. Они интенсивно изучаются на биологическом и химическом, а в последние несколько десятков лет – и на физическом уровне. Здесь, наряду с инструментальными (дифракционными, спектроскопическими, микроскопическими и пр.) методами исследований, все шире используются методы компьютерного моделирования, базирующиеся в той или иной мере на фундаментальных физических принципах.

Главной особенностью элементов биологических систем как объектов моделирования является их мезоскопический характер: число атомов в них слишком велико для полноатомного описания системы, но слишком мало, чтобы воспользоваться методами физики сплошных сред. Компромисс между этими двумя группами методов найден в подходе, называемом крупнозернистым огрублением. Его суть заключается в выборе целых групп атомов в качестве элементарных структурных единиц, слагающих мезоскопическую систему. Такой подход к моделированию сокращает число степеней свободы, однако тут же возникает вопрос о законе взаимодействия между такими частицами. Этот вопрос не является простым даже при атомистическом моделировании. В данном же случае потенциал межчастичного взаимодействия с самого начала должен рассматриваться как эффективный, отвечающий некоторой совокупности внутренних состояний крупной частицы, которая (предположительно) существенно не изменяется вследствие ее движений. В отсутствие или, лучше сказать, вследствие трудностей в реализации фундаментально обоснованных методов расчета эффективных потенциалов сейчас существует множество рецептов их конструирования, основанных на качественных соображениях. В соответствии с ними выбирается форма потенциала, которая затем параметризуется некоторым набором констант. Для определения последних используются различные способы [1]. Чаще всего с этой целью используют подгонку под какой-либо круг опытных данных или результатов численного моделирования (молекулярно-динамического, либо методом Монте-Карло). В таком случае в дальнейшем моделированию подлежат свойства, не связанные с этими данными, во всяком случае – не связанные непосредственно. Это несколько снижает прогностическую ценность модели. Другой возможный подход заключается в том, чтобы в качестве таких данных использовать результаты микроскопического моделирования небольших групп крупных частиц, составляющих «биологически значимую» структурную единицу, например, молекулу липида [2, 3].

В настоящей работе делается попытка создания такого круга данных о свойствах изолированной молекулы липида, который можно было бы использовать в процедуре подгонки параметров ее крупнозернистой модели.

Предлагаемая методика оценки параметров крупнозернистой модели включает несколько этапов: квантово-химическое моделирование механических свойств изолированной молекулы липида методом Хартри–Фока, обработку полученных данных для оценки параметров потенциалов межчастичного взаимодействия заранее выбранной формы, использование последних для

¹ Иванова Анастасия Владимировна – аспирант, кафедра общей и теоретической физики, Южно-Уральский государственный университет. E-mail: nastya.v.ivanova@gmail.com

² Бескачко Валерий Петрович – доктор физико-математических наук, профессор, кафедра общей и теоретической физики, Южно-Уральский государственный университет.

молекулярно-динамического моделирования поведения липидов в воде и оценка свойств такой системы. Эти этапы моделирования более подробно описаны ниже.

Квантово-химическое моделирование. Объектом исследования являлась молекула дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ), скелетная форма которой показана на рис. 1. Фосфатидилхолин относится к классу фосфолипидов, которые наряду с белками и гликолипидами являются одним из важнейших компонентов в составе клеточной мембраны. Каждая молекула ДПФХ, как и многие органические соединения, состоит из углеводородных нитей с присоединенными к ним группами, содержащими кислород, азот и фосфор.

Начальная конфигурация молекулы оптимизировалась методом Хартри–Фока (ROHF) в базе 3-21G с использованием квантово-химического пакета Firefly [4], поглотившего ранее широко распространенный код GAMESS (US) [5]. Расчеты выполнялись в режиме параллельных вычислений на кластере СКИФ-Урал ЮУрГУ.

Для каждого расчета использовалось одно лезвие blade-системы, состоящее из 8 ядер Intel Xeon частотой по 3 ГГц. Время оптимизации геометрии одной молекулы составляло около 2 часов.

Алгоритм расчета механических свойств молекулы состоял в следующем. Из оптимизированной конфигурации свободной молекулы создавалась новая (напряженная) конфигурация посредством однородной деформации вдоль какой-либо оси на некоторую малую относительную величину ε . Для сохранения полной величины этой деформации координаты крайних атомов «замораживались», а положения остальных атомов оптимизировались с помощью указанной выше процедуры, создающей новую геометрию молекулы и обеспечивающей минимум ее полной энергии. На следующем шаге эта конфигурация вновь деформировалась на ε и процедура оптимизации повторялась. Процедура прекращалась, если нарушались критерии оптимизации или происходил разрыв молекулы, о чем свидетельствовало резкое уменьшение полной энергии молекулы.

Рассмотренные нами направления деформаций показаны на рис. 2. Они отличаются друг от друга не только осью, по которой проводилась деформация, но и количеством закрепленных атомов. Для деформации, показанной на рис. 2, а, расчет проводился в двух вариантах фиксации координат. В одном случае были закреплены все три координаты атомов N46, C33 и C50, а в другом – три координаты атома N46 и по одной координате двух других атомов вдоль оси растяжения. В остальных случаях (рис. 2, б–г) фиксируются соответственно те атомы, через которые проходит ось растяжения (сжатия). Для каждого типа деформации строилась зависимость $E(\varepsilon)$ полной энергии молекулы от величины относительной деформации, а также оценивалось изменение углов и длин связей.

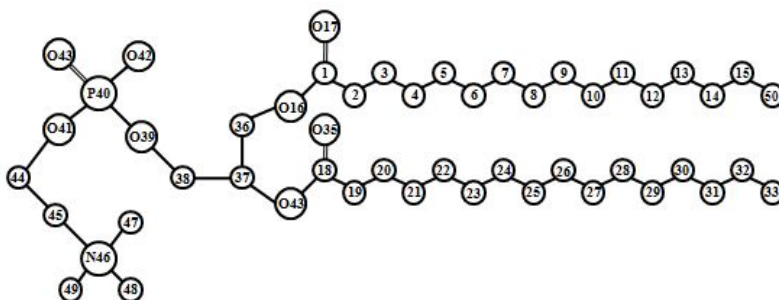


Рис. 1. Молекула дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) с нумерацией атомов (для атомов углерода обозначение С опущено)

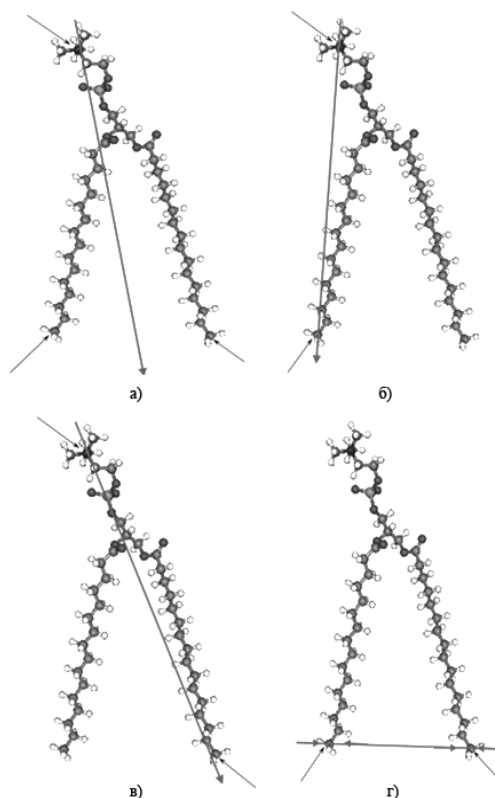


Рис. 2. Направления деформаций молекулы липида: а) деформация по оси, проходящей через атом N46 и середину между атомами C50 и C33 (рис. 1); б) деформация по оси, проходящей через атомы N46 и C33 (рис. 1); в) деформация по оси, проходящей через атомы N46 и C50 (рис. 1); г) деформация по оси, проходящей через атомы C50 и C33 (рис. 1)

В области малых деформаций (до 5–10 %) все функции $E(\varepsilon)$, полученные при растяжении, хорошо аппроксимируются квадратичной зависимостью. На рис. 3 для примера представлены результаты расчетов для деформации, показанной на рис. 2, а. Для деформаций сжатия по тем же осям функции $E(\varepsilon)$ имеют менее регулярное, чем на рис. 3, поведение, однако с достаточной точностью также аппроксимируются квадратичными зависимостями.

При конечной температуре T в ансамбле липидов (мембране) за счет теплового движения возможны деформации, энергии которых имеют порядок kT . Результаты моделирования показывают, что для температур в районе комнатной величина этих деформаций будет составлять до 5 %, если речь идет о растяжениях-сжатиях по осям, указанным на рис. 2, а–в. Для деформации вида рис. 2, г типичная величина ε при тепловых возбуждениях намного больше – может достигать 10 %, как и следовало ожидать, учитывая ее характер: изгиб длинных цепей, против их растяжения в первых трех случаях.

Оценка силовых констант и описание крупнозернистой модели. Поскольку все результаты, полученные для зависимостей $E(\varepsilon)$ в области деформаций, обусловленных тепловым движением, могут быть аппроксимированы квадратичным законом, то появляется возможность использовать для описания деформации молекулы ДПФХ гармонические потенциалы и в рамках молекулярной динамики перейти от атомистической модели этой молекулы к ее упрощенной (огрубленной) модели. За основу предлагаемой модели взята крупнозернистая модель с явно заданным растворителем, описанная в работах [6, 7]. В ней молекула ДПФХ представлена двенадцатью взаимодействующими центрами вместо 130 атомов, входящих в ее состав. На рис. 4 показано сопоставление молекулы ДПФХ и ее крупнозернистой модели. Огрубление производится таким образом, что масса каждой крупной частицы примерно соответствует массе четырех молекул воды. По характеру взаимодействия в модели выделяются четыре основных типа крупных частиц [6]: три гидрофильных (полярный, неполярный, заряженный) и один гидрофобный. В свою очередь, каждый из них делится на несколько подтипов, различающихся либо способностью создавать водородные связи (d – донор, a – акцептор, da – оба, n – отсутствует), либо степенью поляризуемости частицы, изменяющейся от единицы (низкая поляризуемость) до пяти (высокая).

Приведенная классификация относится к взаимодействиям частиц, не связанных химически. Ковалентные же взаимодействия описываются посредством гармонических потенциалов вида

$$V_{bond}(r) = \frac{1}{2} K_{bond} (R - R_{bond})^2. \quad (1)$$

В работе [6] для молекул ДПФХ использовались следующие значения параметров в (1): $R_{bond} = 0,47$ нм и $K_{bond} = 1250$ кДж/(моль·нм²). Для простоты они принимались одинаковыми для любой пары химически связанных частиц. Если для оценки параметров потенциала (1) использовать результаты численных расчетов, описанных выше, полагая при этом, что все связи между крупнозернистыми частицами одинаковы и являются гармоническими, то величина сило-

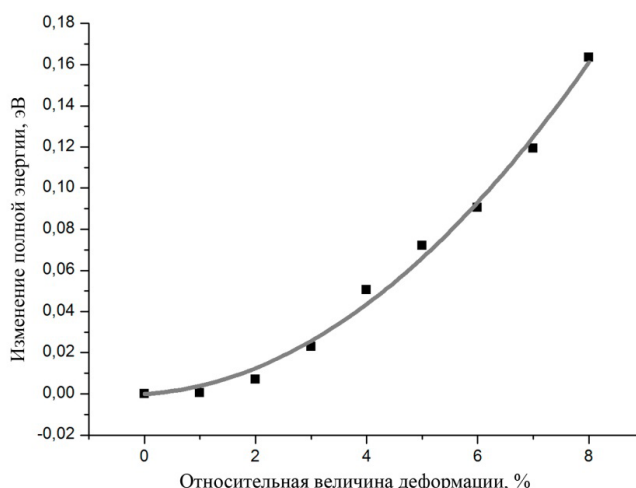


Рис. 3. Зависимости энергии молекулы ДПФХ от относительного удлинения при деформации вдоль оси, проходящей через атомы N46 и C33 (рис. 2, б)

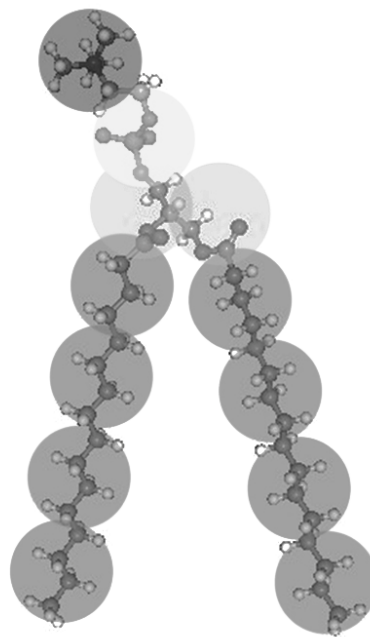


Рис. 4. Крупнозернистая модель молекулы ДПФХ

вой константы оказывается иной – $K_{bond} = 3946 \pm 385$ кДж/(моль·нм²). Это более чем в три раза превосходит значение, использованное в [6] – в нашей модели молекулы липида оказались более жесткими. Равновесные расстояния между крупнозернистыми частицами были выбраны, исходя из конфигурации оптимизированной молекулы, и были различны для каждой пары частиц. Для описания жесткости молекулы на изгиб использовался слабый гармонический потенциал [6]

$$V_{angle}(\theta) = \frac{1}{2} K_{angle} \{ \cos(\theta) - \cos(\theta_0) \}^2. \quad (2)$$

Для алифатических, не содержащих ароматические связи цепей силовая константа $K_{angle} = 25$ кДж/моль и равновесный угол между связями $\theta_0 = 180^\circ$.

Параметры моделирования. Для проверки возможности самосборки липидной мембраны использовался метод молекулярной динамики, реализованный в пакете Gromacs [8, 9]. Для моделирования была выбрана система, состоящая из 256 молекул дипальмитоилфосфатидилхолина и 2000 молекул крупнозернистой воды, которая помещалась в кубический бокс с размером ребра 10 нм и периодическими граничными условиями. Для создания стартовой конфигурации в бокс случайным образом добавлялись молекулы ДПФХ в необходимом количестве, после чего конфигурация системы оптимизировалась с несколькими шагами процедуры наискорейшего спуска, после этого оставшееся пространство заполнялось растворителем (водой), и конфигурация возникшей системы вновь оптимизировалась упомянутым методом. После создания такой конфигурации запускался собственно молекулярно-динамический расчет с использованием нижеприведенных параметров.

Ансамбль для моделирования в пакете Gromacs явно не задается. Переход от NPT к NVT ансамблю происходит при отключении баростата. В данной работе моделирование производилось в NPT ансамбле. Использовался термостат Берендсена [10], который поддерживал температуру системы на уровне 323 К, а также аналогичный баростат с давлением в 1 бар.

Система моделировалась в течение 68 нс. Интегрирование ньютоновских уравнений движения происходило по алгоритму с перескакиванием (leap frog) с шагом в 25–30 фс для обеспечения устойчивости решения, хотя возможно было и использование временного шага в 40 фс. Расчет запускался в параллельном режиме на процессоре Intel Core i5 с частотой каждого ядра в 3,3 ГГц. Моделирование рассматриваемой системы при этом занимало не более получаса.

Результаты моделирования. Результатом моделирования является фазовая траектория изучаемой системы. Приложение VMD [11] позволяет визуализировать конфигурации системы на различных этапах ее эволюции. На рис. 5 показаны скриншоты этих конфигураций на наиболее интересном отрезке эволюции от 1 до 40 мкс, когда тенденция к образованию липидного бислоя становится явной. В конце этого отрезка отчетливо видно разделение фаз в системе – обособление из водного раствора упорядоченной липидной фазы. Факт ее самопроизвольного формирования уже сам по себе свидетельствует о работоспособности модели и позволяет ставить вопрос о физико-химических свойствах бислоя, таких как его толщина, площадь, приходящаяся на один липид, коэффициент латеральной диффузии липидов и параметр порядка для интралипидных связей. Для этих величин существуют опытные данные разной степени надежности, которые можно использовать для проверки корректности модели [12–14]. Для сопоставления с опытом использовались самые поздние этапы эволюции системы, когда переходные процессы, ведущие к формированию бислоя, уже в значительной мере завершились.

Площадь, приходящаяся на липид, A_L есть мера плотности упаковки липидов в бислое. Чтобы ее получить, можно просто разделить площадь полученного липидного бислоя на половину количества липидов в системе. Строго говоря, это не совсем точно, потому что самоорганизованный бислой может быть слегка асимметричен по количеству липидов в каждом из монослоев. Поэтому лучше оценивать среднее по монослоям значение удельной площади липида. Полученное таким образом среднее значение площади составило $A_L = 0,61$ нм². Разброс экспериментальных значений этого параметра достаточно широк. В работе [12] произведен подробный анализ опытных данных, полученных с помощью различных методик: рассеяния нейтронов и рентгеновских лучей, ядерного магнитного резонанса. В ней в качестве наиболее достоверной величины площади, приходящейся на липид в бислое в жидкой фазе, приводится значение $A_L = 0,64 \pm 0,02$ нм². Оно очень близко к полученному нами с использованием крупнозернистой модели.

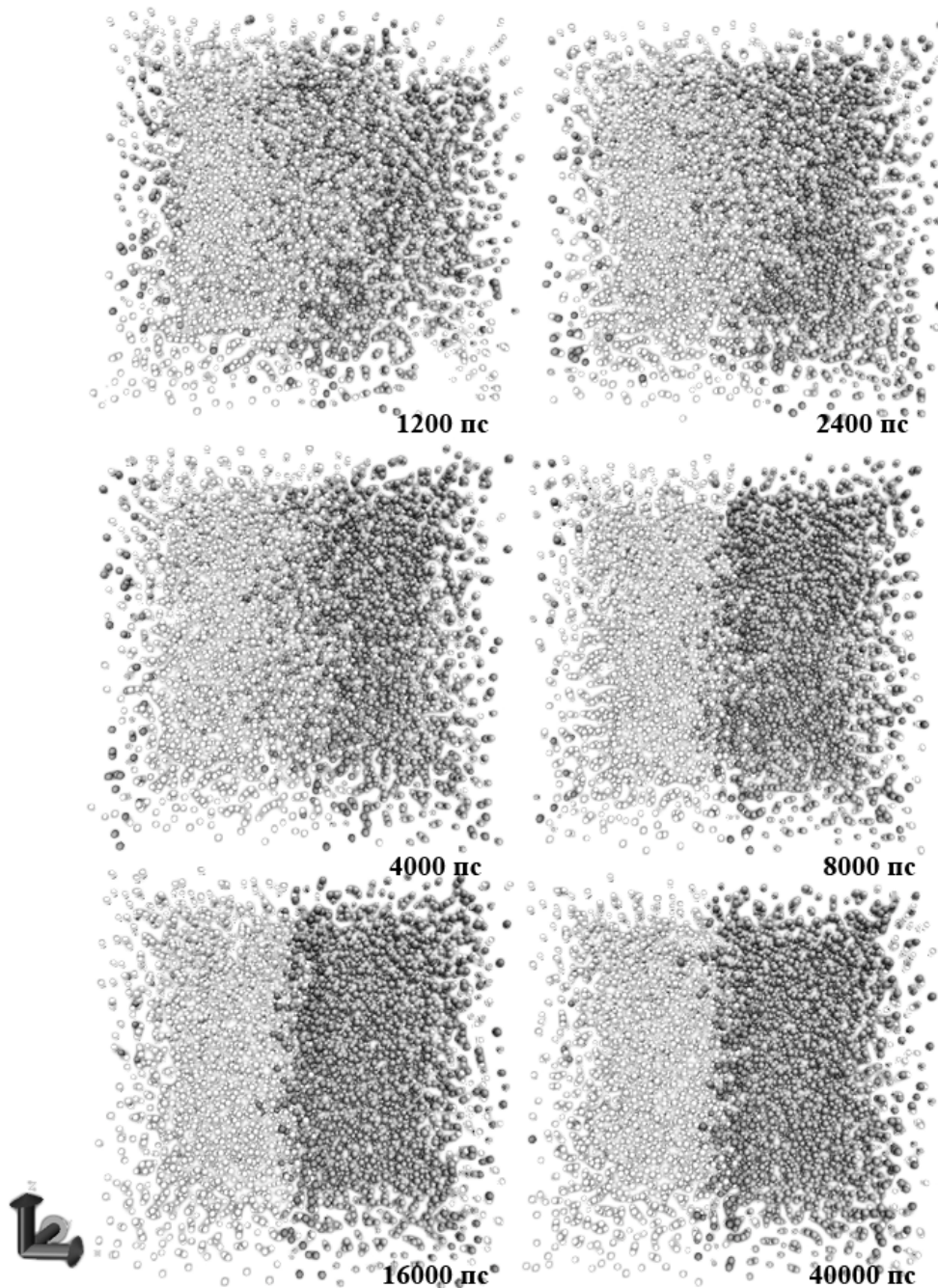


Рис. 5. Визуализация модельной системы (256 молекул ДПФХ и 2000 молекул крупнозернистой воды). Отчетливо видно разделение фаз и формирование липидного бислоя

Другим важным параметром является толщина бислоя, также характеризующая плотность упаковки липидов. Для получения этого параметра использовалась процедура *g_density* пакета GROMACS [15], позволяющая строить профили плотности компонент системы: массовую плотность, плотность частиц выбранного сорта и электронную плотность.

На рис. 6 показано распределение плотности частиц различных компонент системы по нормали к бислою. Толщину последнего можно получить как расстояние между пиками, отвечающими фосфатным группам. Для рассматриваемой модели получено значение в 4,25 нм, тогда как экспериментальное значение равно 3,85 нм. Этого и следовало ожидать, если учесть, что площадь, приходящаяся на одну молекулу липида, в данной модели оказалась несколько меньше указанного выше экспериментального значения, вследствие чего толщина бислоя должна быть несколько больше, так как эти параметры, безусловно, связаны.

Параметр порядка интрамолекулярных связей определяется как

$$P_2 = \frac{1}{2}(3\cos^2\langle\theta\rangle - 1), \quad (3)$$

где θ – угол между направлением связи данного типа и нормалью к бислою. Если $P_2 = 1$, то это означает полное выравнивание связей вдоль нормали, $P_2 = -0,5$ – их перпендикулярную ориентацию и $P_2 = 0$ – случайную ориентацию.

На рис. 7 показаны параметры порядка для каждого типа связей, все данные усреднены для обоих «хвостов» молекулы липида. Для сравнения результатов с данными атомистического моделирования четыре соседние метильные группы в атомистической модели были объединены. Детали атомистического моделирования приведены в работе [6]. Все три профиля параметров порядка очень схожи. Наблюдается также хорошее количественное совпадение результатов крупнозернистой модели, представленной в данной работе, результатов моделирования с использованием силового поля MARTINI [7] и результатов атомистического моделирования [6]. Связи между фосфатной и холиновой, а также между глицериновыми группами ориентированы преимущественно параллельно поверхности, тогда как остальные связи выстраиваются вдоль нормали к бислою. Кроме того, подтверждается, что с приближением к концам «хвостов» липидов упорядоченность уменьшается. Параметры порядка, полученные с использованием крупнозернистой модели, не могут быть непосредственно сравнены с полученными в эксперименте, так как в огрубленной модели представлена не вся информация о связях в молекуле. Подробное же сравнение данных атомистического моделирования с экспериментальными данными произведено в работе [13].

Коэффициент латеральной диффузии D вычислялся с использованием процедуры g_msd пакета GROMACS [15]. При его вычислении необходимо следить за тем, чтобы оценка D производилась на линейном участке зависимости среднеквадратичных отклонений от времени. Важно также правильно определить направление нормали к бислою.

При сравнении коэффициента диффузии, полученного в моделировании, с экспериментальным для учета ускорения процессов при использовании крупнозернистой модели из-за более

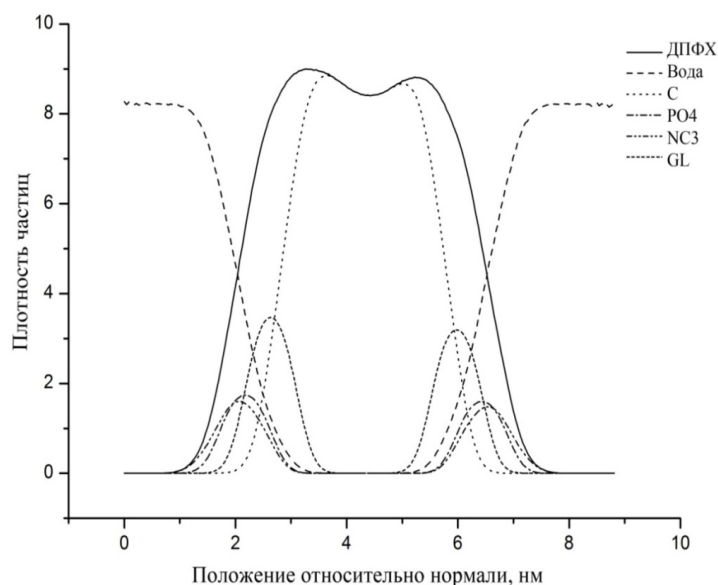


Рис. 6. Распределение частиц разного сорта в направлении нормали к бислою

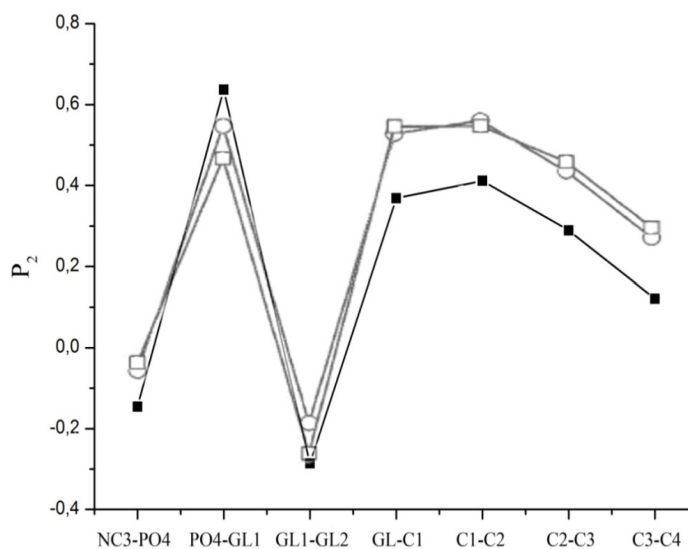


Рис. 7. Параметр порядка P_2 последовательности связей относительно нормали к бислою. Данные усреднены для обоих «хвостов» липида. Черными квадратиками обозначены данные, полученные в рамках этой работы, серым – данные, полученные с использованием атомистического (квадраты) и крупнозернистого моделирования в силовом поле MARTINI (окружности)

сглаженной поверхности свободной энергии должен применяться коэффициент преобразования около четырех. Подробнее об интерпретации временной шкалы в крупнозернистых моделях изложено в работе [7].

Коэффициент латеральной диффузии, полученный в данной работе, оказался равен $D = 5,11 \pm 0,25 \cdot 10^{-7}$ см²/с. При моделировании же с использованием силового поля MARTINI его оценка составляет $D = 3 \pm 1 \cdot 10^{-7}$ см²/с [7]. По порядку величины полученное значение совпадает также с экспериментальными данными, приведенными, например, в работе [14].

Заключение. Предложенный подход, использующий первопринципные методы для оценки параметров интрамолекулярных потенциалов крупнозернистых моделей биологических систем, обладает следующими достоинствами. Во-первых, позволяет выявить относительно жесткие фрагменты в молекуле, которые следует отнести к одной укрупненной частице. Например, обосновывает модели липида, использующие по одной частице для каждой функциональной группы в молекуле. Во-вторых, он оправдывает применение той или иной формы межчастичного (интрамолекулярного) потенциала, например гармонического и, наконец, в-третьих, позволяет оценить его параметры, не прибегая к атомистическому моделированию и опытным данным. Это позволяет существенно расширить предсказательные способности обсуждаемого метода моделирования биологических систем.

Литература

1. Mesoscopic models of biological membranes / M. Venturoli, M.M. Sperotto, M. Kranenburg, B. Smit // *Physics Reports*. – 2006. – Т. 437, № 1–2. – С. 1–54.
2. Ayton, G. Bridging microscopic and mesoscopic simulations of lipid bilayers / G. Ayton, G.A. Voth // *Biophysical Journal*. – 2002. – Т. 83, № 6. – С. 3357–3370.
3. de Vries, A.H. Molecular dynamics simulation of the spontaneous formation of a small DPPC vesicle in water in atomistic detail / A.H. de Vries, A.E. Mark, S.J. Marrink // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – Т. 126, № 14. – С. 4488–4489.
4. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
5. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later / M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert *и др.* // *Journal of Computational Chemistry*. – 1993. – Т. 14. – С. 1347–1363.
6. Marrink, S.J. Coarse grained model for semi-quantitative lipid simulations / S.J. Marrink, A.H. de Vries, A.E. Mark // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2004. – Т. 108, № 2. – С. 750–760.
7. The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations / S.J. Marrink, H.J. Risselada, S. Yefimov *и др.* // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2007. – Т. 111, № 27. – С. 7812–7824.
8. GROMACS: Fast, Flexible and Free / D. van der Spoel, E. Lindahl, B. Hess *и др.* // *Journal of Computational Chemistry*. – 2005. – Т. 26, № 16. – С. 1701–1718.
9. GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation / B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl // *Journal of Chemical Theory and Computation*. – Т. 4, № 3. – С. 435–447.
10. Molecular dynamics with coupling to an external bath / H.J.C. Berendsen, J. P. M. Postma, A. Di Nola, J.R. Haak // *Journal of Chemical Physics*. – 1984. – Т. 81, № 8. – С. 3684–3690.
11. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
12. Nagle, J.F. Structure of lipid bilayers / J.F. Nagle, S. Tristram-Nagle // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2000. – Т. 1469, № 3. – С. 159–195.
13. Lindahl, E. Mesoscopic undulations and thickness fluctuations in lipid bilayers from molecular dynamics simulations / E. Lindahl, O. Edholm // *Biophysical journal*. – 2000. – Т. 79, № 1. – С. 426–433.
14. Sheats, J.R. A photochemical technique for measuring lateral diffusion of spin-labeled phospholipids in membranes / J.R. Sheats, H.M. McConnell // *PNAS*. – 1978. – Т. 75, № 10. – С. 4661–4663.
15. <http://www.gromacs.org>

Поступила в редакцию 10 января 2012 г.

ESTIMATION OF PARAMETERS OF THE LARGE-GRAINED MODEL OF LIPIDS WITH QUANTUM-CHEMICAL METHODS

A.V. Ivanova¹, V.P. Beskachko²

A large-grained model of a lipid bilayer is analyzed in the article. The parameters of the intramolecular potentials of coarse-grained dipalmitoilphosphatidilcholine (DpPC) molecule are determined by adjusting to its mechanical properties evaluated by quantum-chemical calculations from first principles. Physicochemical properties of the bilayer obtained by the offered model are in good agreement with the experimental results.

Keywords: lipids, lipid membranes, quantum chemistry, molecular dynamics.

References

1. Venturoli M., Sperotto M.M., Kranenburg M., Smit B. Mesoscopic models of biological membranes. *Physics Reports*. 2006. Vol. 437, no 1–2. pp. 1–54.
2. Ayton G., Voth G.A. Bridging microscopic and mesoscopic simulations of lipid bilayers. *Biophysical Journal*. 2002. Vol. 83, no 6. pp. 3357–3370.
3. de Vries A.H., Mark A.E., Marrink S.J. Molecular dynamics simulation of the spontaneous formation of a small DPPC vesicle in water in atomistic detail. *Journal of the American Chemical Society*. 2004. Vol. 126, no 14. pp. 4488–4489.
4. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
5. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. *Journal of Computational Chemistry*. 1993. Vol. 14. pp. 1347–1363.
6. Marrink S.J., de Vries A.H., Mark A.E. Coarse grained model for semi-quantitative lipid simulations. *Journal of Physical Chemistry B*. 2004. Vol. 108, no. 2. pp. 750–760.
7. Marrink S.J., Risselada H.J., Yefimov S., Tieleman D.P., de Vries A.H. The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations. *Journal of Physical Chemistry B*. 2007. Vol. 111, no. 27. pp. 7812–7824.
8. van der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A.E., Berendsen H.J.C. GROMACS: Fast, Flexible and Free. *Journal of Computational Chemistry*. 2005. Vol. 26, no. 16. pp. 1701–1718.
9. Hess B., Kutzner C., van der Spoel D., Lindahl E. GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*. Vol. 4, no. 3. pp. 435–447.
10. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Di Nola A., Haak J.R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *Journal of Chemical Physics*. 1984. Vol. 81, no. 8. pp. 3684–3690.
11. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
12. Nagle J.F., Tristram-Nagle S. Structure of lipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000. Vol. 1469, no. 3. pp. 159–195.
13. Lindahl E., Edholm O. Mesoscopic undulations and thickness fluctuations in lipid bilayers from molecular dynamics simulations. *Biophysical journal*. 2000. Vol. 79, no. 1. pp. 426–433.
14. Sheats J.R., McConnell H.M. A photochemical technique for measuring lateral diffusion of spin-labeled phospholipids in membranes. *PNAS*. 1978. Vol. 75, no. 10. pp. 4661–4663.
15. <http://www.gromacs.org>

¹ Ivanova Anastasia Vladimirovna is postgraduate student, General and Theoretical Physics Department, South Ural State University. E-mail: nastya.v.ivanova@gmail.com

² Beskachko Valeriy Petrovich is Dr. Sc.(Physics and Mathematics), Professor, Head of the General and Theoretical Physics, Department of Physics, South Ural State University.