

## ДИНАМИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФОСФОЛИПИДНОГО БИСЛОЯ И ДИФФУЗИЯ МОЛЕКУЛ НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ

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

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119992, Москва, Воробьевы горы

\*Институт математических проблем биологии РАН, 142290, Пущино Московской области

Поступила в редакцию 11.03.05 г.

Развит метод управляемой молекулярной динамики для оценки кинетических параметров проникновения молекул через границу раздела фаз. На примере гидратированного бислоя 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолина проведены вычисления неоднородной микровязкости мембраны. Изучено влияние химической природы молекулы-пенетранта на ее прохождение через мембрану.

*Ключевые слова:* молекулярная динамика, мембраны, диффузия.

Молекулярная динамика (МД) гетерогенных и мембранных структур в настоящее время представляет значительный интерес и используется для исследования фундаментальных закономерностей динамического поведения таких систем. Детальное экспериментальное изучение локальных физико-химических свойств и динамики биологических мембран также представляет значительный интерес, но сопряжено с определенными трудностями [1,2]. Особенно это касается микроскопической картины массо- и энергопереноса в сильно анизотропных структурированных гетерогенных средах, формирования и релаксации неравновесных надмолекулярных структур. В данной работе метод МД 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]. Используемая мембранная система имеет высокую степень гидратации, что позволяет минимизировать эффекты, вызванные введением периодических граничных условий. Для поддержания изотермических условий использовался столкновительный термостат [6–8], который не приводит к нелинейным аттракторным режимам, искажающим статистически равновесное распределение энергии по степеням свободы [9,10].

Для оценки величины микровязкости исследуемых мембран в различных частях анизотропного бислоя, а также изучения влияния структуры пенетрантов на их взаимодействие с мембраной разработан вариант метода управ-

ляемой молекулярной динамики (Steered Molecular Dynamics, SMD [11,12]). Использование SMD позволяет дать количественную оценку параметрам, характеризующим физические механизмы элементарных актов переноса массы в микрогетерогенных структурах [13].

### МЕТОДЫ

Расчеты молекулярной динамики проводились с помощью программного пакета PUMA (разрабатывается и поддерживается в ИМПБ РАН), который был специально модифицирован для включения управляющих воздействий. Решение системы классических уравнений движения атомов производилось в силовом поле Amber99 [14].

Мембрана состояла из бислоя 1-пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолина (ПОФХ), содержащего 64 молекулы липида (рис. 1). Начальная структура соответствовала перпендикулярному положению осей наибольшей протяженности молекул относительно плоскости мембраны. Начальная поверхностная плотность липидов составляла  $66 \text{ \AA}^2$ , что близко к экспериментальным значениям ( $62 - 68 \text{ \AA}^2$ , [15–18]).

Параметры потенциалов для двойной связи в олеиновом остатке и парциальные заряды в ПОФХ (рис. 1) брались в соответствии с [19–22]. Использовалась модель воды TIP3P, причем валентные связи и валентные углы в молекулах воды не фиксировались, а определялись соответствующими потенциалами. В стартовой конфигурации молекулы воды помещались на расстоянии не менее  $2,3 \text{ \AA}$  от крайних атомов мембраны. Степень сольватации определялась соотношением 44 молекулы воды на молекулу липида (полной гидратацией ПОФХ считается не менее 27 молекул воды на липид [23]).

Сокращения: МД – молекулярная динамика, ПОФХ – пальмитоил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфатидилхолин.

Радиус обрезания ван-дер-ваальсовых и кулоновских взаимодействий составлял 16 Å. Процедура сглаживания ван-дер-ваальсовых взаимодействий осуществлялась 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 15 Å,  $R_{\text{off}}$  - 16 Å. Кулоновский потенциал умножался на экранирующую функцию:

$$W(r) = \begin{cases} (1 - r/R_{\text{off}})^2, & r \leq R_{\text{off}} \\ 0, & r > R_{\text{off}} \end{cases}$$

Константа диэлектрической проницаемости полагалась равной единице. Шаг численного интегрирования - 1 фс.

На систему накладывались периодические граничные условия. Расчеты проводились как при условии постоянных площади бислоя и давления в направлении нормали к мембране ( $NP_z$ -АТ-ансамбль), так и постоянного давления во всех трех направлениях ( $NPT$ -ансамбль). Баростатирование осуществлялось в баростате Берендсена [24] с одинаковой для всех трех направлений частотой, которая варьировалась от 0,1 до 1 пс<sup>-1</sup>. Для учета эффектов поверхностного натяжения бислоя латеральная компонента давления баростата бралась отрицательной [25]. (Следует иметь в виду, что согласно закону Паскаля давление в водной части системы одинаково по всем направлениям. Следовательно, реально растягивающее давление на мембрану несколько больше, чем давление, приложенное к системе вода-мембрана). Для поддержания постоянной температуры 300 К использовалась виртуальная столкновительная среда [7]. Средняя частота столкновений с виртуальными частицами составляла 10 пс<sup>-1</sup>, масса виртуальных частиц 1 а.е.м.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бислой ПОФХ подвергался многоступенчатой релаксации. Предварительная релаксация бислоя проводилась при температуре  $T = 300$  К и изотропном баростатировании при давлении 1 атм и частоте баростата 0,2 пс<sup>-1</sup>. Далее мембрана специально растягивалась за счет линейного увеличения латеральных размеров счетной ячейки. Такой технический прием позволил привести систему к состоянию, при котором площадь мембраны соответствовала экспери-

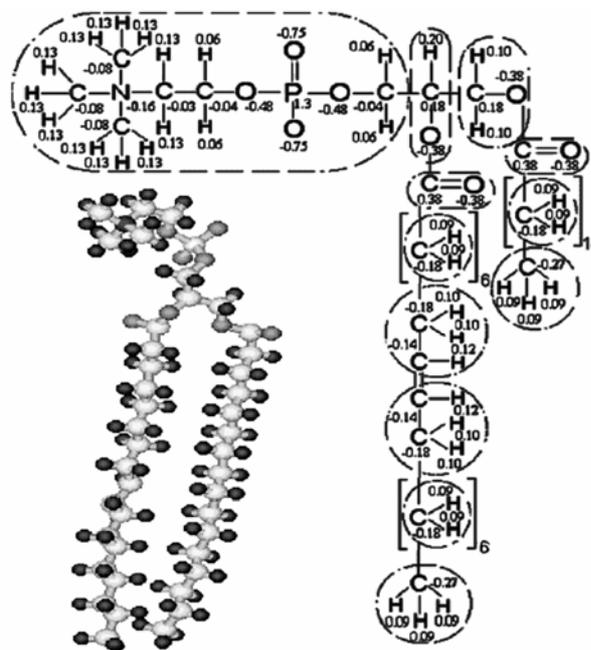
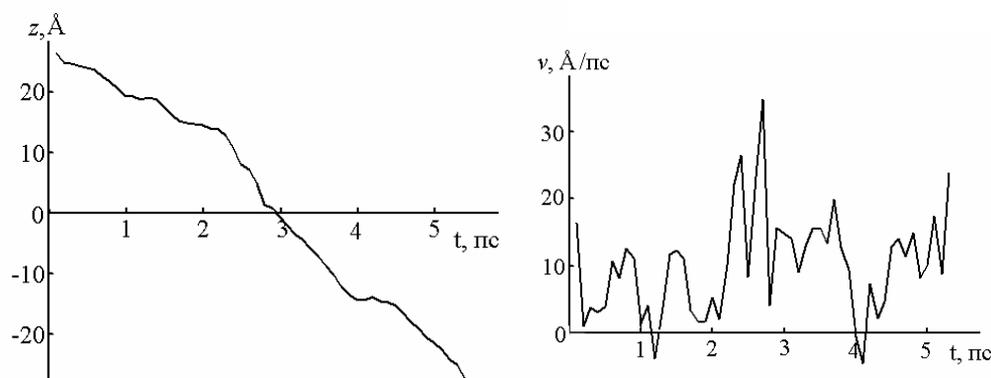


Рис. 1. Распределение зарядов в молекуле липида. Выделены электронейтральные группы.

ментальному значению. Затем в  $NP_z$ -АТ-условиях проводилась дальнейшая релаксация в течение 750 пс. Средняя латеральная составляющая давления на данном участке траектории составляла -330 атм. Средняя составляющая в направлении нормали к мембране -118 атм. Общее время релаксации составило 1 нс (далее начинался рабочий участок траектории; в иных случаях время релаксации специально отмечено). На рабочем участке траектории проводилось баростатирование с частотой 1 пс<sup>-1</sup> и среднем давлении в плоскости  $XY$  (параллельной плоскости мембраны)  $P_x = P_y = -260$  атм, в направлении нормали -  $P_z = 1$  атм.

После процедуры релаксации такие основные характеристики мембраны, как поверхностная плотность липидов, радиальные функции распределения атомов в плоскости бислоя, толщина бислоя, распределение атомных групп вдоль нормали к мембране, параметры порядка для липидных цепей согласуются, в целом, с данными других вычислительных экспериментов и с экспериментальными значениями [3,15-18,26-34].

Гетерогенность мембранной системы сказывается на взаимодействии с молекулами пенетрантов. Для вычисления параметров, определяющих диффузию молекул в мембране, использовалась управляемая молекулярная динамика (SMD) [11,12]. При этом к некоторым частям системы прилагались дополнительные силы (постоянные или переменные). Использовались пробные шары массой 18 Да с радиусами



**Рис. 2.** Кинетика прохода пробного ван-дер-ваальсова шара радиуса  $2 \text{ \AA}$  под действием силы  $10 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  в направлении нормали, (а) – Положение шара на оси  $Z$  (нормали мембраны). Центр бислоя находится при  $z = 0$ , границы – при  $z = \pm 20 \text{ \AA}$ . (б) – Скорость движения шара, усредненная по интервалу  $0,1 \text{ пс}$ .

2 и  $4 \text{ \AA}$  (т.е. порядка радиуса атома углерода и небольшой функциональной группы соответственно), взаимодействующие с остальными атомами только посредством сил Ван-дер-Ваальса (константа взаимодействия  $\epsilon = 0,15 \text{ ккал/моль}$ ), к которым прикладывалась дополнительная постоянная сила  $F_{\text{ext}}$ , действующая в направлении нормали или плоскости мембраны. В первом случае пробный шар предварительно фиксировался на расстоянии  $2 \text{ \AA}$  от мембраны, во втором – помещался в центр мембраны, и релаксация системы проводилась в течение  $2 \text{ пс}$ . Далее прикладывалась сила величиной от  $0,3 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  до  $4 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  ( $1 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1} = 7 \cdot 10^{-6} \text{ дин}$ ). В случае шара с радиусом  $2 \text{ \AA}$  бралось также значение силы  $10 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  (рис. 2).

Согласно проведенным тестовым расчетам, в воде ТРЗР шары радиуса 2 и  $4 \text{ \AA}$  при внешней постоянной силе  $10 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  движутся со средними скоростями 10 и  $2,6 \text{ \AA/пс}$  соответственно. Отклонения от гидродинамической формулы Стокса обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, радиусы частицы таковы, что приближение сплошной среды не работает. Во-вторых, величина приложенной силы и, соответственно, скорость движения относительно велики, и условие ламинарного обтекания также не соблюдается. Вместе с тем, качественно, соотношение Стокса работает и на микроуровне [35]. Расчет траекторий SMD в мембранной системе проводился до первого полного прохода ван-дер-ваальсовых шаров через мембрану, но не более чем  $2 \text{ нс}$ . Шары радиусом  $2 \text{ \AA}$  при силе  $1\text{--}10 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  проникали через мембрану за время, меньшее  $2 \text{ нс}$ . В остальных случаях шары застревали на поверхности либо успевали погрузиться в мембранный слой только на некоторую глубину. При величине силы менее  $1 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  влияние возмущений сре-

ды на шар радиусом  $4 \text{ \AA}$  было сравнимо с приложенной силой, и в ряде случаев пробная молекула отклонялась от начального положения также и в противоположную от мембраны сторону на расстояние до  $2 \text{ \AA}$ .

При величине силы больше критического значения (например  $1 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  для шара радиуса  $2 \text{ \AA}$ ) молекула относительно быстро проникает в мембрану. Скорость проникновения при этом определяется в основном дрейфом под действием внешней силы, а вклад диффузии крайне мал.

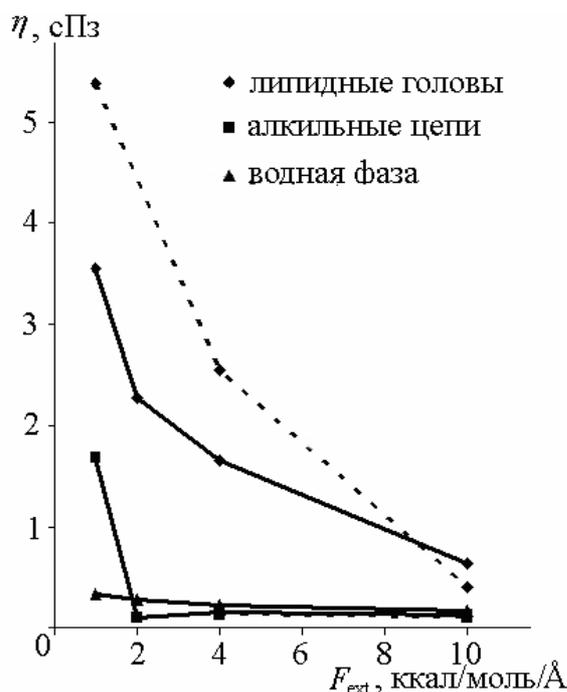
В случае латерально приложенной силы использовались значения  $F_{\text{ext}} = 1, 2, 4$  и  $10 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$ . В случае с  $F_{\text{ext}} = 1 \text{ ккал/моль} \cdot \text{\AA}^{-1}$  при анализе кинетических характеристик учитывался  $75\text{-пикосекундный}$  участок траектории, в течение которого частица оставалась в центре бислоя.

Коэффициент вязкого трения  $\gamma$  определялся как отношение внешней силы к скорости дрейфа частицы:

$$\gamma = \frac{F_{\text{ext}}}{v}$$

Формально коэффициент трения можно пересчитать в терминах коэффициента диффузии, пользуясь известным соотношением Эйнштейна, и в терминах микровязкости среды с использованием формулы Стокса. Отметим, что в данном случае формула Стокса работает плохо. Что касается соотношения Эйнштейна, то в данной ситуации требуется специальное исследование для установления его применимости, что выходит за рамки настоящей статьи.

В настоящее время имеются ограниченные данные относительно вязкости при движении частицы по нормали к поверхности мембраны и в латеральном направлении в центре бислоя.

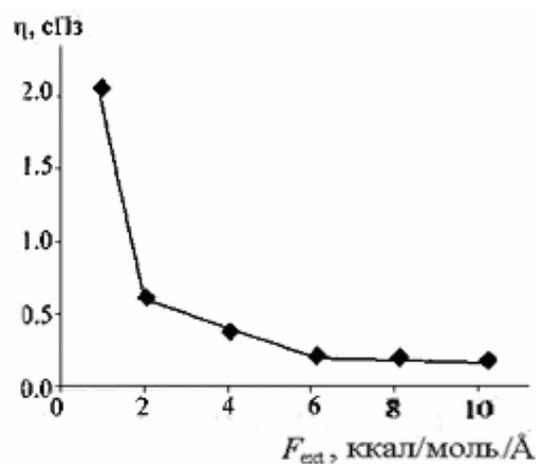


**Рис. 3.** Эффективная микровязкость в системе ПОФХ-вода. Радиус пробного ван-дер-ваальсова шара 2 Å. Сплошной линией отмечены данные для системы после предварительной релаксации системы в течение 500 пс, пунктирной — после окончательной релаксации в течение 1 нс.

Экспериментально известна усредненная величина вязкости поверхностного слоя, составляющая от 30 до 190 сПз для различных липидных мембран [36–38]. Для ПОФХ известна также экспериментальная оценка усредненной вязкости порядка 18 сПз [39]. Поскольку значения микровязкости различны для разных участков мембраны, целесообразно выделить несколько структурных и динамически неоднородных областей мембраны. В первом приближении можно выделить области липидных голов и алкильных цепей. На рис. 3 приведены графики зависимости коэффициента трения в терминах микровязкости для различных частей системы, полученные при различных значениях внешней силы, действующей на частицу радиуса 2 Å в направлении нормали к мембране.

Рассчитанные значения эффективной вязкости воды для шара радиуса 2 Å составляют порядка 0,3 – 0,4 сПз, что в два-три раза меньше экспериментального значения. Эти величины согласуются с известными оценками вязкости воды в модели ТРЗР [40]. Поперечная вязкость мембраны не превышает 6 сПз. Вязкость в центральной части бислоя в несколько раз меньше этого значения.

Для латерального смещения шара под действием силы данные представлены на рис. 4. Значения эффективной микровязкости в данном



**Рис. 4.** Эффективная микровязкость в центре бислоя ПОФХ. Радиус пробного ван-дер-ваальсова шара 2 Å.

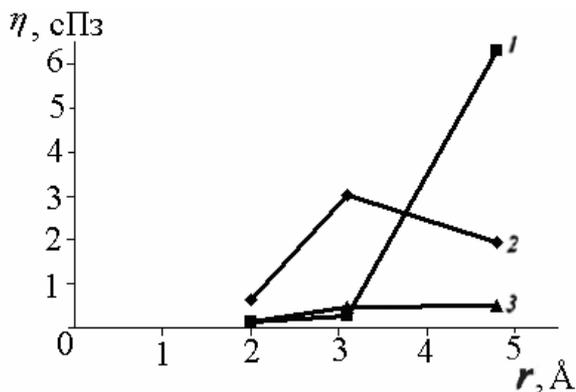
случае очень близки к значениям вязкости, измеренной в области алкильных хвостов в направлении нормали.

Отметим, что для частиц радиусом 2 Å формула Стокса в области алкильных хвостов практически не работает. В целом полученные результаты свидетельствуют о неньютонском характере среды и слабой неравновесности данной системы при скоростях движения порядка 1–10 Å/пс.

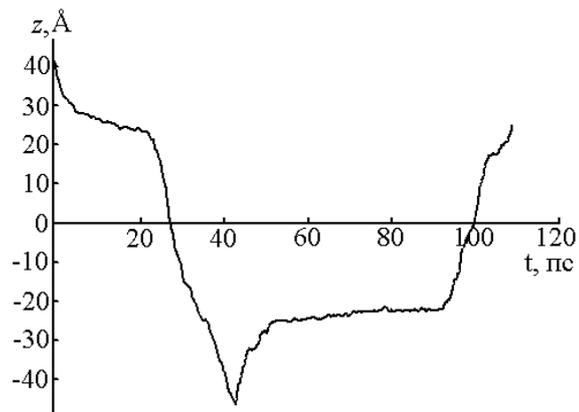
Скорость проникновения молекулы под действием внешней силы зависит также от химической природы молекулы. Для сравнения была рассчитана динамика проникновения в бислой остатков триптофана (эффективный радиус 4,8 Å), аланина (эффективный радиус 3,1 Å) и ван-дер-ваальсовой сферы радиуса 2 Å. Полученные значения эффективной микровязкости приведены на рис. 5. В случае многоатомных молекул сила прикладывалась равномерно ко всем атомам системы.

Отметим, что более полярный остаток триптофана развивает большую скорость в области липидных голов, чем остаток аланина, поэтому эффективное значение микровязкости для него оказывается ниже. На участке гидрофобных алкильных цепей ситуация обратная, причем разница в скоростях здесь достигает пятнадцати раз. Наиболее чувствительным к природе молекул при прохождении через мембрану оказывается участок голов липидов. Гидрофобная сердцевина бислоя с большим свободным объемом чувствительна как раз к размеру частиц.

На примере форсированного трансмембранного транспорта остатка аланина (рис. 6) можно также проследить наличие факторов, облегчающих повторный проход через мембрану, кото-



**Рис. 5.** Зависимость микровязкости от эффективного радиуса пробных молекул в системе ПОФХ-вода. Суммарная  $F_{\text{ext}} = 10$  ккал/моль·Å<sup>-1</sup>. 1 – алкильные цепи, 2 – липидные головы, 3 – водная фаза.



**Рис. 6.** Динамика прохождения остатка аланина через липидную мембрану. Показано положение геометрического центра остатка. Границы бислоя находятся в положениях  $\pm 22$  Å. В точке излома направление силы было изменено на противоположное.

рый связан с эффектами структурной памяти в бислое. Ранее было изучено порообразование при прохождении молекулы в монослое тетрадекана [41]. В случае липидной мембраны при той же величине внешней силы эффект образования долгоживущей поры не отмечается. Как до первого прохода через мембрану, так и после него остаток аланина проводит определенное время в сорбированном состоянии, а потом быстро (сравнимо с движением в водной фазе) проходит через мембрану.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе развит метод «компьютерного вискозиметра», который позволяет выявить различия в диффузионных свойствах молекул различной природы и определить эффективные вязкостные характеристики микрогетерогенных структур, которые труднодоступны в обычных экспериментах. Отметим, что само понятие вязкости или микровязкости для таких систем нуждается в определенных пояснениях. Речь идет фактически о некоторой количественной характеристике локальных диссипативных свойств, выраженной в единицах вязкости. Гидродинамическим соотношением Стокса при этом можно пользоваться лишь для оценок порядка величины. В этом случае необходима калибровка микровязкости в заданном диапазоне сил по частицам определенного радиуса и химической природы.

Анизотропная микровязкость в разных частях бислоя может различаться на порядок и более. Отметим, что заметные скорости проникновения молекул в бислой за времена порядка 2 нс наблюдаются лишь при действии внешней силы, большей некоторой критической величины. Значение величины критической си-

лы возрастает с увеличением радиуса молекулы. При скоростях движения начиная с 1 Å/пс начинают наблюдаться неравновесные эффекты.

Отметим, что наибольшие различия для эффективной микровязкости в зависимости от химической природы молекулы-пенетранта наблюдаются в области липидных голов.

Полученные величины для коэффициентов трения в направлении нормали к поверхности мембраны при действии силы больше порогового значения (порядка 1 ккал/моль/Å) составляют не более 6 сПз в терминах эффективной микровязкости. При этом центральная область бислоя для ван-дер-ваальсового шара оказывается примерно на порядок менее вязкой, чем поверхностный слой. Отметим также, что при силе, превышающей критическое значение, имеется временная задержка для проникновения частицы в мембрану, причем это время уменьшается при возрастании силы. Вязкость, измеренная в центре бислоя в латеральном направлении, оказывается приблизительно такой же, как и в области алкильных цепей при действии внешней силы в направлении нормали.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, грант И0431, программа «Интеграция», грант № 01.106.11.0001, Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 04-04-49645, Правительства Москвы и ОАО МКНТ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tristram-Nagle S., Pet ruche H.I., Nagle J.F. // Biophys. J. 1998. V. 75. P. 917–925.
2. Tristram-Nagle S., Liu Y., Legleiter J., Nagle J.F. // Biophys. J. 2002. V. 83. P. 3324–3335.

3. Heller H., Schaefer M., Schulten K. // J. Phys. Chem. 1993. V. 97. P. 8343–8360.
4. Шайтан К.В., Пустошилов П.П. // Биофизика. 1999. Т. 44, вып. 3. С. 436–441.
5. Балабаев Н.К., Рабинович А.Л., Рипатти П.О., Корнилов В.В. // Журн. физ. химии. 1998. Т. 72, № 4. С. 686–689.
6. Lemak A.S., Balabaev N.K. // Mol. Simul. 1995. V. 15. P. 223–231.
7. Lemak A.S., Balabaev N.K. // J. Comp. Chem. 1996. V. 17. P. 1685–1695.
8. Шайтан К.В., Сарайкин С.С. // Журн. физ. химии. 2002. Т. 76, № 6. С. 1091–1096.
9. Голо В.Л., Шайтан К.В. // Биофизика. 2002. Т. 47, вып. 4. С. 611–617.
10. Golo V.L., Shaitan K.V. // Phys. Rev. E. (в печати).
11. Park S., Schulten K. // J. Chem. Phys. 2004. V. 120. P. 5946–5961.
12. Isralewitz B., Gao M., Schulten K. // Curr. Opin. Struct. Biol. 2001. V. 11. P. 224–230.
13. Шайтан К.В. // Биофизика. 1994. Т. 39, вып. 3. С. 949–967.
14. Wang J., Cieplak, Kollman P.A. // J. Comp. Chem. 2000. V. 21. P. 1049–1074.
15. Hyslop P.A., Morel B., Sauerheber R.D. // Biochem. 1990. V. 29. P. 1025–1038.
16. Pabst G., Rappolt M., Amenitsch H., Laggner P. // Phys. Rev. E. 2000. V. 62. P. 4000–4009.
17. Smaby J.M., Mornsen M.M., Brockman H.L., Brown R.E. // Biophys. J. 1997. V. 73. P. 1492–1505.
18. Evans R.W., Williams M.A., Tinoco J. // Biochem. J. 1987. V. 245. P. 455–462.
19. Stouch T.R., Ward K.B., Altieri A., Hagler A.T. // J. Comp. Chem. 1991. V. 12. P. 1033–1046.
20. Feller S.E., Yin D., Pastor R.W., Mackerell A.D. Jr. // Biophys. J. 1997. V. 73. P. 2269–2279.
21. Schlenkrich M., Brickmann J., MacKerell A.D. Jr., Karplus M. // Biological membranes: a molecular perspective from computation and experiment / By eds. K.M. Merz, B. Roux. Boston: Birkhauser, 1996. P. 31–81.
22. Rabinovich A.L., Ripatti P.O., Balabaev N.K. // J. Biol. Phys. 1999. V. 25. P. 245–262.
23. Murzyn K., Róg T., Jezierski G., Takaoka Y., Pasenkiewicz-Gierula M. // Biophys. J. 2001. V. 81. P. 170–183.
24. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. // J. Chem. Phys. 1984. V. 81. P. 3684–3690.
25. Chiu S.-W., Clark M., Balaji V., Subramanian S., Scott H.L., Jakobsson E. // Biophys. J. 1995. V. 69. P. 1230–1245.
26. Турлей Е.В., Шайтан К.В., Балабаев Н.К. // Биол. мембраны (в печати).
27. Rand R., Parsegian V. // Biochim. Biophys. Acta. 1989. V. 998. P. 351–376.
28. Pabst G. // Langmuir. 2000. V. 16. P. 8994–9001.
29. Salamon Z., Lindblom G., Rilfors L., Linde K., Tollin G. // Biophys. J. 2000. V. 78. P. 1400–1412.
30. Seelig J., Seelig A. // Q. Rev. Biophys. 1980. V. 13. P. 19–61.
31. Huster D., Müller P., Arnold K., Herrmann A. // Biophys. J. 2001. V. 80. P. 822–831.
32. Lafleur M., Cullis P.R., Bloom M. // Eur. Biophys. J. 1990. V. 19. P. 55–62.
33. Schneider M.J., Feller S.E. // J. Phys. Chem. B. 2001. V. 105. P. 1331–1337.
34. Böckmann R.A., Hac A., Heimburg T., Grubmüller H. // Biophys. J. 2003. V. 85. P. 1647–1655.
35. Batchelor G.K. // Theoretical and Applied Mechanics. IUTAM Congress / By ed. W.T. Koiter. Amsterdam, New York, Oxford: North Holland-Elsevier Science Publishers, 1976. P. 33–55.
36. Kung C.E., Reed J.K. // Biochem. 1986. V. 25. P. 6114–6121.
37. Dunham W.R., Sands R.H., Klein S.B., Duelli E.A., Rhodes L.M., Marcelo C.L. // Spectrochim. Acta A. 1996. V. 52. P. 1357–1368.
38. Sinensky M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1974. V. 71. P. 522–525.
39. Sonnleitner A., Schütz G.J., Schmidt Th. // Biophys. J. 1999. V. 77. P. 2638–2642.
40. Mahoney M.W., Jorgensen W.L. // J. Chem. Phys. 2001. V. 114. P. 363–366.
41. Турлей Е.В., Шайтан К.В., Балабаев Н.К. // Журн. физ. химии (в печати).

## The Dynamic Heterogeneity of the Phospholipid Bilayer and Diffusion of Molecules at the Interface

Ye.V. Tourleigh, K.V. Shaitan, and N.K. Balabaev\*

\*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Vorob'evy Gory, 119992 Russia

\*Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290

Russia

The method of steered molecular dynamics was developed to evaluate the kinetic parameters of the penetration of molecules through the interface. Heterogeneous microviscosity of a membrane was calculated by the example of a hydrated 1-palmitoyl-2-oleyl-*sn*-glycero-3-phosphatidylcholine bilayer. The influence of the chemical nature of the penetrant molecule on its penetration through the membrane was studied.

*Key words: molecular dynamics, membranes, diffusion*