

P3-2014-34

М. А. Киселев¹, Е. В. Земляная¹,
Е. И. Жабицкая^{1,2}, В. Л. Аксенов^{1,3}

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОДНОСЛОЙНЫХ ВЕЗИКУЛ ДМФХ
В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ САХАРОЗЫ МЕТОДАМИ
МАЛОУГЛОВОГО РАССЕЯНИЯ НЕЙТРОНОВ
И РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ**

Направлено в журнал «Кристаллография»

¹ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

² Международный университет природы, общества и человека «Дубна»,
Дубна

³ Петербургский институт ядерной физики, Гатчина, Россия

Киселев М. А. и др.

P3-2014-34

Исследование однослойных везикул ДМФХ
в водных растворах сахарозы методами малоуглового рассеяния
нейтронов и рентгеновских лучей

Методами малоуглового рассеяния нейтронов (МУРН) и малоуглового рассеяния рентгеновского синхротронного излучения (МУРР) проведено исследование полидисперсной популяции везикул димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) в водном растворе сахарозы. Расчеты на основе единого подхода, определяемого методом разделенных формфакторов (РФФ), показали, что увеличение концентрации сахарозы существенно влияет на структуру везикулярной системы.

Работа выполнена в Лаборатории информационных технологий ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2014

Kiselev M. A. et al.

P3-2014-34

Investigation of Structure of the Unilamellar DMPC
Vesicles in the Sucrose Solutions by the Small Angle
Neutron and X-ray Scattering

The structure of polydispersed population of the unilamellar DMPC vesicles in sucrose solutions has been investigated by the small angle neutron scattering (SANS) and X-ray scattering (SAXS). Calculations in frames of the separated form factors model (SFF) show that the structure of the vesicle system essentially depends on the sucrose concentration.

The investigation has been performed at the Laboratory of Information Technologies, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2014

ВВЕДЕНИЕ

Развитие рынка нанолечарств и их переносчиков требует развития адекватных методов для их диагностики, в том числе методов исследования везикулярных систем из фосфолипидов, используемых как транспортные лекарственные системы. Другим фактором, определяющим активный интерес исследователей к данному направлению, является возможность получения новой фундаментальной информации о биологических мембранах путем исследования фосфолипидных однослойных везикул.

К основным экспериментальным методам исследования везикулярных систем относится малоугловое рассеяние нейтронов с длинами волн от 0,1 до 1 нм и рассеяние рентгеновского синхротронного излучения с длиной волны фотона от 0,1 до 0,2 нм, позволяющие определять размеры, форму, а также внутреннюю структуру бислоя везикул. Поэтому широкомасштабные малоугловые исследования липидных везикул ведутся целым рядом российских и зарубежных научно-экспериментальных групп.

Эффективным методом анализа данных по малоугловому рассеянию нейтронов для получения информации о везикулярных системах в избытке воды является метод разделенных формфакторов (РФФ) [1, 2]. В совокупности с гидрофобно-гидрофильной (ГГ) моделью для описания плотности длины рассеяния метод РФФ был успешно применен для анализа результатов эксперимента по малоугловому рассеянию нейтронов (МУРН) на везикулах димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) при разной температуре, а также для исследования многокомпонентных везикулярных систем на основе церамида 6, моделирующих верхний слой кожи млекопитающих (Stratum Corneum) [3–5].

Непосредственное применение данного подхода в случае малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) приводит к определенным трудностям, связанным с тем, что МУРР «видит» бислой более контрастно, и, следовательно, требуются более сложные по сравнению с ГГ-моделью формы для описания функций распределения плотности длины рассеяния поперек бислоя. Вторым важным аспектом метода МУРР является меньший некогерентный фон и, как следствие, возможность измерять бóльшие значения векторов рассеяния. Это увеличивает пространственное разрешение эксперимента. Оба фактора ведут к росту числа параметров модели, подгоняемых к экспериментальным

данным, и, как результат, усложняет процесс минимизации соответствующих функционалов. К эффективным методам глобальной минимизации относится алгоритм асинхронной дифференциальной эволюции (АДЭ) [6–8]. Этот алгоритм был успешно применен в работе [9] для анализа спектров МУРР на основе РФФ-метода, обобщенного для учета флуктуаций толщины бислоя.

Дисахариды стабилизируют липидный бислой. Везикулы, приготовленные в водных растворах дисахаридов, полностью сохраняют свои свойства после лиофилизации и последующей гидратации. Это свойство дисахаридов (мальтозы) используется при изготовлении фосфолипидной транспортной наносистемы, применяемой как контейнер для лекарств. Такие нанолечения разрабатываются в Институте биомедицинской химии (Москва). В экспериментах на однослойных везикулах методом МУРН контраст (разность в плотности длины рассеяния между липидным бислоем и водой) увеличивается за счет использования тяжелой воды. Исследования влияния D_2O по сравнению с H_2O на структуру и свойства липидного бислоя показали, что во многих случаях замена H_2O на D_2O не является существенной [2]. Увеличение контраста в экспериментах на синхротронных источниках в рентгеновском диапазоне длин волн является нетривиальной задачей при исследовании биологических объектов. Ранее было показано, что дисахариды (сахароза и мальтоза) существенно (в десятки раз) увеличивают контраст в экспериментах методом МУРР на однослойных везикулах фосфолипидов [10–12]. При этом вопрос о влиянии дисахаридов на структуру липидного бислоя остался открытым.

Целью настоящей работы является исследование структуры полидисперсной популяции однослойных везикул ДМФХ в растворе сахарозы в зависимости от его концентрации. Анализ спектров МУРН и МУРР проведен на единой модельной основе, определяемой РФФ-методом, модифицированным для учета флуктуации бислоя.

Работа построена следующим образом. В разд. 1 описаны детали приготовления образцов и проведения экспериментов. В разд. 2 излагается метод разделенных формфакторов и обсуждаются его особенности применительно к МУРР. В разд. 3 представлены результаты анализа спектров МУРН и МУРР. Основные выводы изложены в заключении.

1. ЭКСПЕРИМЕНТ, ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Измерения спектров МУРН проводились на малоугловом спектрометре ЮМО импульсного реактора ИБР-2 (ЛНФ ОИЯИ, Дубна) при двух положениях детектора, соответствующих расстоянию «образец–детектор» 13,17 и 4,38 м. Спектры измерялись при температуре образца 30 °С. Многослойные везикулы димиристоилфосфатидилхолина приготавливались путем рас-

творения 1 % (по весу) ДМФХ в водном (D₂O) растворе сахарозы. Весовая концентрация сахарозы в D₂O выбиралась как 0, 5, 10, 20 %. Образец гомогенизировался путем нагревания и охлаждения выше и ниже температуры главного фазового перехода ДМФХ (23 °С). Однослойные везикулы (ДМФХ) изготавливались путем многократной экструзии раствора многослойных везикул через поликарбонатные фильтры с диаметром пор 500 Å на приборе LiposoFast Basic extruder («Avestin», Оттава, Канада) [13].

Измерения спектров МУРР проводились на установке A2 синхротронного источника Doris III (DESY, Германия) при двух положениях детектора, соответствующих расстоянию «образец–детектор» 1 и 3 м. Спектры измерялись при температуре образца 30 °С. Аналогично нейтронным экспериментам однослойные везикулы ДМФХ изготавливались экструзией 15 ммоль (1 % по весу) суспензии многослойных везикул ДМФХ в водном растворе сахарозы с концентрацией 40 % через фильтры с порами диаметром 500 Å.

2. МОДЕЛЬ РФФ С УЧЕТОМ ФЛУКТУАЦИИ ТОЛЩИНЫ БИСЛОЯ

Для определения размера и внутренней структуры везикул использовался метод разделенных формфакторов (РФФ), разработанный для анализа данных МУРН на однослойных везикулах [1, 2] и обобщенный для учета флуктуации толщины бислоя [9]. В отличие от других известных подходов (например, оболочечная модель [14], приближение Гинье [15]) метод РФФ позволяет использовать любую подходящую функцию для описания распределения плотности $\rho(x)$ длины рассеяния нейтронов в направлении нормали к мембране.

Приведем основные формулы, определяющие РФФ-метод. Макроскопическое сечение монодисперсной популяции везикул определяется формулой [15]

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{mon}}}(q) = nF_s(q, R)F_b(q, \rho)S(q), \quad (1)$$

где $S(q) \approx 1$ — структурный фактор в форме Дебая [16]; n — число везикул на единицу объема; F_s и F_b — соответственно формфактор бесконечно тонкой сферической оболочки радиусом R и формфактор бислоя:

$$F_s(q, R) = \left(4\pi \frac{R^2}{qR} \sin(qR) \right)^2, \quad (2)$$

$$F_b(q, \theta_b) = \left(\int_{-d/2}^{d/2} \rho(x, \theta_b) \cos(qx) dx \right)^2.$$

Здесь θ_b — совокупность параметров, «отвечающих» за толщину различных участков бислоя. С учетом полидисперсности везикулярной системы, описываемой распределением Шульца

$$G(R, \langle R \rangle) = \frac{R^m}{m!} \left(\frac{m+1}{\langle R \rangle} \right)^{m+1} \exp \left[-\frac{(m+1)R}{\langle R \rangle} \right], \quad (3)$$

где $\langle R \rangle$ — средний радиус везикулы; m — коэффициент полидисперсности, макроскопическое сечение $d\Sigma(q)/d\Omega$ полидисперсной популяции везикул имеет вид

$$\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) = n \frac{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} F_s(q, R) G(R, \langle R \rangle) dR}{\int_{R_{\min}}^{R_{\max}} G(R, \langle R \rangle) dR} \hat{F}_b, \quad (4)$$

где пределы интегрирования R_{\min} и R_{\max} соответственно равны 100 и 1000 Å.

При анализе спектров МУРН обычно полагают $\hat{F}_b = F_b$, пренебрегая флуктуациями параметров бислоя. Что касается МУРР, то большое пространственное разрешение в синхротронном эксперименте требует для описания экспериментальных спектров учета флуктуаций параметров липидного бислоя [9]. Аналогичная ситуация возникала при описании рефлектометрической кривой от липидных монослоев на поверхности воды [17]. В отличие от данных рефлектометрии, полученных на рентгеновских трубках, описание рефлектометрической кривой, измеренной на синхротронных источниках, потребовало перехода от ступенчатых функций, описывающих плотность распределения электронов в липидном бислое, к гауссовым функциям, моделирующим положение отдельных молекулярных групп фосфолипида. Такой подход предполагает, что положения молекулярных групп молекулы фосфолипида флуктуируют относительно некоторого среднего. Соответственно и параметры липидного бислоя (толщина, толщина гидрофобной и гидрофильной его частей) могут быть аппроксимированы нормальными распределениями. Таким образом, и разработанный в [17] подход для описания рефлектометрической кривой от липидного монослоя на поверхности воды, и разработанный в [9] метод для описания кривой МУРР от однослойных везикул фосфолипида обеспечивают, хотя и на разной модельной основе, возможность учета флуктуаций параметров липидных слоев при анализе соответствующих экспериментальных данных.

Для описания флуктуации параметров липидного бислоя (таких как толщина липидного бислоя, толщина гидрофобной части бислоя и т. п.) мы будем использовать стандартное нормальное распределение $f(\xi) = N(0, 1) =$

$\exp(-\xi^2/2)(2\pi)^{-1/2}$. Тогда формфактор бислоя принимает вид

$$\hat{F}_b(q, \langle \theta_b \rangle, k_F) = \frac{\int_{-K}^{+K} F_b(q, \rho(\theta_b(\langle \theta_b \rangle, k_F, \xi))) f(\xi) d\xi}{\int_{-K}^{+K} f(\xi) d\xi}. \quad (5)$$

Здесь $\langle \theta_b \rangle$ — совокупность параметров, определяющих средние значения параметров плотности длины рассеяния $\rho(x, \theta_b)$; k_F — коэффициент полидисперсности (флуктуации). Расчеты проводились с $K = 3$. Отметим, что в случае $k_F \xi = 0$ под интегралом в формуле (5) значения параметров, определяющих внутреннюю структуру бислоя, равны средним: $\theta_b = \langle \theta_b \rangle$ и $\hat{F}_b = F_b$.

Далее макроскопическое сечение корректируется с учетом некогерентного фона I_B и разрешения спектрометра [18] и принимает вид

$$I(q) = \frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) + \frac{1}{2} \Delta^2 \frac{d^2}{dq^2} \left[\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q) \right] + I_B. \quad (6)$$

Здесь Δ — второй момент функции разрешения спектрометра, рассчитываемый в случае МУРН согласно [19]. В экспериментах МУРР мы полагали $\Delta = 6 \cdot 10^{-4} \text{ \AA}^{-1}$.

Параметрами фитирования являются средний радиус везикулы $\langle R \rangle$, коэффициент полидисперсности m , число везикул на единицу объема n , величина некогерентного фона I_B , параметры функции ρ , моделирующей плотность длины рассеяния и (в МУРР-случае) коэффициент флуктуации толщины бислоя k_F . Среднеквадратичное отклонение от среднего радиуса $\langle R \rangle$ рассчитывается по формуле $\sigma = \sqrt{\frac{1}{(m+1)}}$.

Расчеты в экспериментах методом МУРН проводились с использованием программы DFUMIL из библиотеки JINRLIB (<http://www.jinr.ru/programs/jinrlib>), реализующей обобщенный метод наименьших квадратов. Расчеты в экспериментах методом МУРР проводились с использованием алгоритма АДЭ [6–8]. Значения χ^2 , приведенные в таблице, рассчитывались по формуле

$$\chi^2 = \frac{1}{N-k} \sum_{i=1}^N \left(\frac{\frac{d\Sigma}{d\Omega}(q_i) - \frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{exp}}}(q_i)}{\delta(q_i)} \right)^2, \quad (7)$$

где $\delta(q_i)$ — ошибки экспериментальных данных; N — число экспериментальных точек; k — количество фитируемых параметров. В МУРР-расчетах мы полагали $\delta(q_i) = 0,1 \frac{d\Sigma}{d\Omega_{\text{exp}}}(q_i)$.

Параметры 1 %-й (w/w) популяции везикул ДМФХ в водных (D_2O) растворах сахарозы (концентрация сахарозы 0–20 %), эксперимент МУРН, РФФ–ГГ-модель. В последней строке даны результаты фитирования МУРР-спектра для случая 40 %-й концентрации сахарозы в H_2O на основе РФФ– d_1 -модели

Сахароза, %	$\langle R \rangle, \text{Å}$	m	$\sigma, \%$	$d, \text{Å}$	$D, \text{Å}$	χ^2	$\rho_0, \text{см}^{-2}$
0	$307,5 \pm 4,9$	$9,8 \pm 0,8$	30,4	$49,8 \pm 0,8$	$16,5 \pm 1,7$	1,1	$6,37 \cdot 10^{10}$
5	$270,6 \pm 4,8$	$9,7 \pm 0,9$	30,7	$48,1 \pm 2,1$	$19,9 \pm 2,9$	6,9	$6,11 \cdot 10^{10}$
10	$243,5 \pm 3,2$	$12,8 \pm 0,8$	26,9	$47,6 \pm 1,9$	$23,0 \pm 3,1$	6,6	$5,85 \cdot 10^{10}$
20	$213,4 \pm 2,2$	$13,7 \pm 0,5$	26,1	$44,5 \pm 2,1$	$25,1 \pm 2,8$	9,5	$5,33 \cdot 10^{10}$
40	$190,6 \pm 1,6$	$13,2 \pm 0,7$ $k_F = 0,1$	26,5	$34,8 \pm 0,6$	$27,2 \pm 1,3$ $L = 3,9 \pm 0,2$	0,7	$10,94 \cdot 10^{12}$

В наших МУРН-расчетах функция ρ аппроксимировалась на основе гидрофобно-гидрофильного (ГГ) приближения (см. рис. 1). ГГ-приближение с линейным распределением воды внутри мембраны является эффективным для моделирования липидных систем с большой величиной гидратации или малой полярной головой молекул, поскольку для таких везикулярных систем вклад распределения от воды внутри бислоя в общее распределение плотности длины рассеяния нейтрона ρ доминирует по сравнению с вкладом от полярной части мембраны [20]. В рамках ГГ-модели только для свободных параметров необходимы для моделирования функции ρ толщина мембраны d и толщина гидрофобной области D . Такой подход существенно улучшает качество подгонки по сравнению с более сложными моделями ρ и обеспечивает возможность определить основные параметры везикулярных систем без привлечения дополнительных экспериментальных методов (рассеяния света,

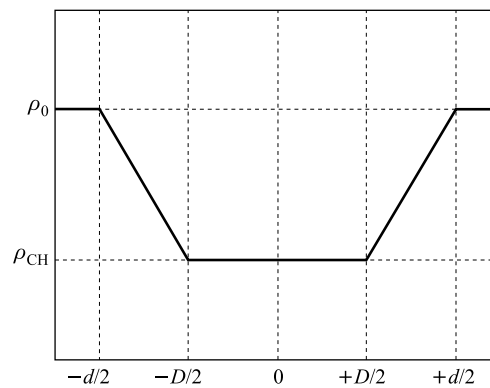


Рис. 1. ГГ-аппроксимация плотности длины рассеяния нейтрона поперек липидного бислоя

дифракции и т. д.). Плотность длины рассеяния углеводородных хвостов фиксировалась $\rho_{CH} = -0,36 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$. Плотность длины рассеяния нейтронов в водных растворах сахарозы ρ_0 зависит от концентрации сахарозы. Эти значения приведены в таблице.

Для случая МУРР модель плотности длины рассеяния фотона поперек мембраны имеет более сложную структуру. В [9] в результате проведенных исследований с различными формами ρ найдена форма (обозначенная в упомянутой работе d_1), обеспечивающая наилучшее совпадение предсказаний теории с экспериментом. Эта плотность представлена на рис.2.

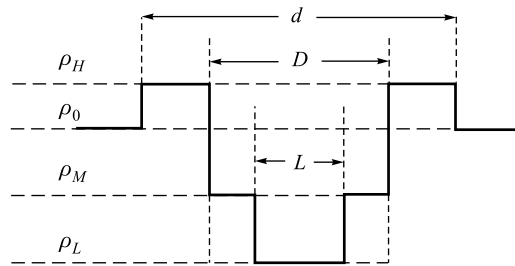


Рис. 2. d_1 -аппроксимация плотности длины рассеяния фотона поперек липидного бислоя

Свободными параметрами здесь являются средняя толщина бислоя d , средняя толщина области углеводородных хвостов D , средняя толщина области метильных групп L , плотность длины рассеяния фотона на области полярных голов ρ и коэффициент флуктуации k_F . Параметры совокупности $\theta_b = \{d_b, D_b, L_b\}$ (d_b — толщина бислоя, D_b и L_b соответственно толщина областей углеводородных хвостов и метильных групп), входящие в интеграл из формулы (5), рассчитываются с использованием совокупности средних параметров $\langle \theta_b \rangle = \{d, D, L\}$ и коэффициента флуктуации k_F по следующим формулам: $d_b = d(1 + k_F \xi)$, $D_b = D(1 + [d/D]k_F \xi)$, $L_b = L(1 - [d/L]k_F \xi)$, $-3 < \xi < +3$. Параметры плотности длины рассеяния 40%-го раствора сахарозы ρ_0 , гидрофобной области ρ_M и области метильных групп ρ_L зафиксированы и равны $\rho_0 = 10,94 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$, $\rho_M = 7,95 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$ и $\rho_L = 4,71 \cdot 10^{12} \text{ см}^{-2}$.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты подгонки расчетных спектров МУРН и МУРР к экспериментальным кривым на основе метода РФФ представлены на рис.3,4. Соответствующие значения параметров указаны в таблице. Можно отметить существенное влияние концентрации сахарозы на структуру везикул. С ростом

концентрации сахарозы средний радиус везикул уменьшается от 307 до 191 Å, а толщина бислоя меняется от 49,8 Å при 0 % сахарозы до 35 Å при 40 %.

Значения параметров в таблице не противоречат результатам, полученным в [10] на основе модели полый сферы. При малых концентрациях

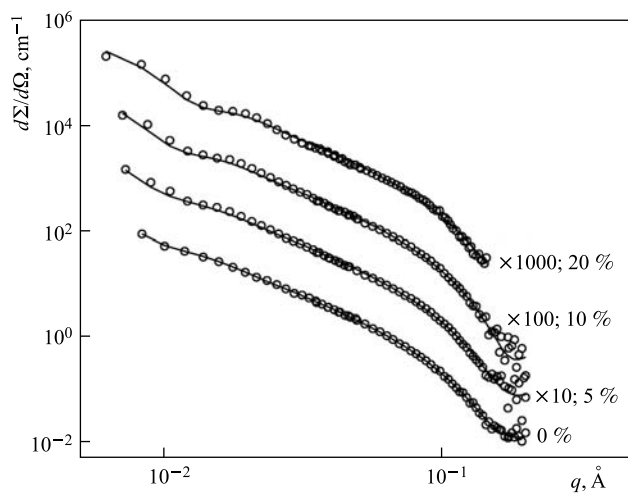


Рис. 3. Результаты фитирования в рамках РФФ–ГГ-модели спектров МУРН, измеренных на полидисперсной популяции однослойных везикул ДМФХ в растворе сахарозы в D₂O с концентрацией 0–20 %. Параметры подгонки даны в таблице

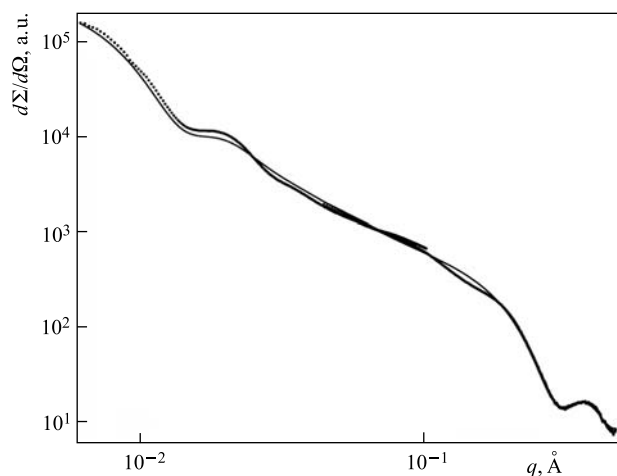


Рис. 4. Результаты фитирования в рамках РФФ– d_1 -модели спектра МУРР, измеренного на полидисперсной популяции однослойных везикул ДМФХ в 40%-м водном растворе сахарозы. Параметры подгонки даны в таблице

сахарозы значения $\langle R \rangle$ из этой работы и в наших расчетах количественно согласуются между собой (соответственно 295 и 307 Å при 0 % сахарозы, 270 Å в обоих расчетах при 5 % сахарозы, 250 и 255 Å при 10 % сахарозы). Однако с ростом содержания сахарозы в воде расчеты показывают выраженное уменьшение радиуса, в то время как в [10] при больших концентрациях наблюдаются значительные колебания значений $\langle R \rangle$. В наших расчетах при 40 %-й концентрации сахарозы получено значение радиуса 191 Å, причем этот результат практически не зависит от выбора модели бислоя (см. [9]). Указанное значение существенно ниже полученного в [10] значения $\langle R \rangle = 247$ Å и находится в относительном согласии с $\langle R \rangle = 218$ Å из [11]. Расхождение можно объяснить тем, что в указанных работах не учитывается внутренняя структура бислоя, а расчеты при концентрациях сахарозы > 20 % проведены с фиксированной толщиной мембраны. Кроме того, в нашем анализе используется спектр МУРР, измеренный в значительно более широком по сравнению с [10, 11] диапазоне значений вектора рассеяния $0,006 \text{ \AA}^{-1} < q < 0,5 \text{ \AA}^{-1}$, что дает основания считать представленный здесь результат более реалистичным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами МУРН и МУРР проведено исследование структуры и свойств однослойных везикул ДМФХ в водных растворах сахарозы с концентрацией от 0 до 40 %. Расчеты на основе метода разделенных формфакторов показали, что увеличение концентрации сахарозы приводит к существенному уменьшению среднего радиуса везикул и толщины бислоя, а также к незначительному снижению полидисперсности популяции.

Важно отметить, что результаты МУРН- и МУРР-расчетов вполне согласуются между собой и демонстрируют реалистичную динамику изменения радиуса и параметров бислоя при увеличении концентрации сахарозы. Таким образом, РФФ-метод, модифицированный для учета флуктуации бислоя, может успешно применяться для анализа как МУРН-, так и МУРР-спектров.

Авторы выражают благодарность С. Фунари за помощь в проведении измерений на станции A2 синхротронного источника Doris III (DESY, Германия). Авторы благодарят М. В. Жабицкого за полезные замечания. Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты 13-01-00060 и 14-02-00688).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kiselev M. A. *et al.* Model of separated form-factors for unilamellar vesicles // J. Appl. Phys. A. 2002. V. 74. P. S1654–S1656.
2. Kiselev M. A. *et al.* What can we learn about the lipid vesicle structure from the small-angle neutron scattering experiment? // Europ. Biophys. J. 2006. V. 35, No. 6. P. 477–493.

3. *Zemlyanaya E. V. et al.* Structure of unilamellar vesicles: Numerical analysis based on small-angle neutron scattering data // *Crystallography Reports*. 2006. V. 51, Suppl. 1. P. S22–S26.
4. *Земляная Е. В. и др.* Исследование структуры и свойств модельных мембран верхнего слоя кожи методом малоуглового рассеяния нейтронов // *Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования*. 2008. № 11. С. 14–19;
Zemlyanaya E. V. et al. Investigation of structure and properties of the stratum corneum model membranes by the small angle neutron scattering // *Journal of Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques*. 2008. V. 2, No. 6. P. 884–889.
5. *Kiselev M. A. et al.* Influence of ceramide on the internal structure and hydration of the phospholipid bilayer studied by neutron and X-ray scattering // *Applied Physics A: Material Sciences and Processing*. 2014; DOI 10.1007/s00339-013-8123-3 (in press).
6. *Zhabitskaya E. I., Zhabitsky M. V.* Asynchronous Differential Evolution // *Lect. Notes in Comp. Sci.* Springer, 2012. V. 7125. P. 328–333.
7. *Жабицкая Е. И., Жабицкий М. В.* Решение оптимизационных задач на распределенных вычислительных системах с помощью алгоритма асинхронной дифференциальной эволюции // *Математическое моделирование*. 2012. Т. 24, № 12. С. 33–37.
8. *Zhabitskaya E. I., Zhabitsky M. V.* Asynchronous Differential Evolution with Adaptive Correlation Matrix // *Proc. 15th Ann. Conf. on Genetic and Evolutionary Computation*. N. Y., 2013. P. 455–462.
9. *Жабицкая Е. И., Земляная Е. В., Киселев М. А.* Исследование структуры однослойных везикул DMPC с использованием параллельного алгоритма асинхронной дифференциальной эволюции // *Вестн. РУДН. Сер. Математика. Информатика. Физика*. 2014. Вып. 2. С. 253–258.
10. *Kiselev M. A. et al.* Does sucrose influence the properties of DMPC vesicles? // *Chemistry and Physics of Lipids*. 2003. V. 123. P. 31–44.
11. *Kiselev M. A. et al.* Sucrose solutions as prospective medium to study the vesicle structure: SAXS and SANS study // *J. of Alloys and Compounds*. 2001. V. 328. P. 71–76.
12. *Kiselev M. A. et al.* Influence of trehalose on the structure of unilamellar DMPC vesicles // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2005. V. 256. P. 1–7.
13. *MacDonald R. C. et al.* Small-volume extrusion apparatus for preparation of large, unilamellar vesicles // *Biochim. Biophys. Acta*. 1991. V. 1061. P. 297–303.
14. *Schmiedel H. et al.* Determination of Structural Parameters and Hydration of Unilamellar POPC/C12E4-Vesicles at High Water Excess from Neutron Scattering Curves Using a Novel Method of Evaluation // *J. Phys. Chem. B*. 2001. V. 105. P. 111–117.
15. *Свергун Д. И., Фейгин Л. А.* Рентгеновское и нейтронное малоугловое рассеяние. М.: Наука, 1986. С. 276.
16. *Киселев М. А. и др.* Исследование структурного фактора однослойных везикул димиристоилфосфатидилхолина методом малоуглового рассеяния рентгеновских лучей // *Поверхность*. 2003. № 11. С. 20–24.

17. *Schalke M. et al.* Submolecular organization of DMPA in surface monolayers: beyond the two-layer model // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. V. 1464. P. 113–126.
18. *Ostanevich Y. M.* Time-of-flight small-angle scattering spectrometers on pulsed neutron sources // *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* 1988. V. 15. P. 91–103.
19. *Pedersen J. S., Posselt D., Mortensen K.* Analytical treatment of the resolution function for small-angle scattering // *J. Appl. Cryst.* 1990. V. 23. P. 321–333.
20. *Kiselev M. A. et al.* Water distribution function across the curved lipid bilayer: SANS study // *Chem. Phys.* 2008. V. 345. P. 185–190.

Получено 24 апреля 2014 г.

Редактор *Е. В. Сабеева*

Подписано в печать 19.05.2014.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,9. Уч.-изд. л. 1,05. Тираж 235 экз. Заказ № 58260.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/