



两亲性分子聚集体的相变及其协同性

尉志武*, 吴富根

生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室; 清华大学化学系, 北京 100084

*通讯作者, E-mail: yuzhw@tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2010-05-10; 接受日期: 2010-05-26

摘要 两亲性分子聚集体是一类重要的软物质, 它们有着丰富而复杂的相行为. 本文主要从两个方面综述了作者所在的研究组在两亲性分子聚集体相变研究方面的工作进展. (1) 磷脂相关体系相变热力学: 归纳了多种小分子(二甲基亚砜、甘油、海藻糖、尿素等)对于磷脂体系相行为的调控, 比较并讨论了固醇类分子和葡萄糖神经酰胺分子诱导磷脂分子形成液态有序相的能力, 还介绍了计算机模拟磷脂相行为的工作进展. (2) 两亲性分子聚集体相变的协同性: 先介绍了相变协同性(即分子头部、尾部、界面等基团在相变过程中的一致性)问题的提出, 然后通过双十八烷基二甲基溴化铵分子和硬脂酰溶血卵磷脂两个体系的研究实例, 说明两亲性分子聚集体相变过程中存在着头尾不一致的现象. 对这个问题的研究, 将为我们打开挑战相态转变的一系列重大问题(如相变动力学、相态多型性、相态稳定性以及相变可逆性等)的新窗口.

关键词
磷脂
糖脂
固醇
相变
协同性
一致性

1 引言

两亲性分子聚集体是一类重要的软物质^[1], 它们的生物相关性、物理复杂性和实际应用性, 使得它们在过去几十年中一直为科研人员所关注并被广泛研究. 两亲性分子通常包括一个极性区域和一个非极性区域, 当分散于水中时, 可以形成多种形貌的聚集体, 包括单分子层膜、双分子层膜或多层膜、不同形状的胶束、囊泡等. 不同的聚集体结构具有不同的性质, 因而具有各自的应用. 磷脂是一类重要的两亲性分子. 对于天然磷脂, 根据构成其骨架的醇的不同可分为甘油磷脂类和鞘氨醇磷脂类. 符合一定几何构型的磷脂分子能够在水溶液中自组装成双层结构, 成为生物膜的基本结构. 生物膜的许多生理功能如物质运输、信息传递等, 与生物膜中脂质双分子层的相态密切相关; 营养物的吸收、细胞融合、细胞的吞噬作用等, 则与磷脂形成的非层状相态有关^[2, 3].

两亲性分子的各种聚集结构之间可以发生相互

转变. 热致型相变、溶致型相变和压致型相变是两亲性分子相变的一些基本类型. 热致型相变是指在溶剂的浓度一定时, 随着温度的变化所发生的相变. 溶致型相变指在温度保持一定的条件下, 溶剂浓度发生变化时的相变. 这里虽没有提到压力条件, 但实际上指的是常压下的相变. 压致型相变一般指在温度和浓度保持一定时, 体系压力变化引起的相变. 在这三种类型的相变中, 人们对热致型相变的研究最为广泛. 把不同浓度下的热致型相变的结果用来构筑温度—组成相图, 将可反映溶致型相变的信息.

可以从宏观和微观两个角度研究两亲性分子聚集体的相行为. 对于宏观层面的研究, 差示扫描量热(DSC)是最常用的方法; 对于微观层面的研究, 小角和大角 X 射线散射(SAXS, WAXS)可以分别提供多层膜厚度和脂尾链排列的结构信息, 显微镜(包括电子显微镜)技术可以直观地给出双亲分子聚集体从微米到纳米层次的结构信息, 而红外光谱、激光拉曼光谱等各种谱学手段则可以提供亚分子层次, 即分子基

团间相互作用随相态的变化而变化的信息. 除此之外, 计算机模拟方法则可以在微观与宏观之间架起一座桥梁, 即通过成功模拟宏观可观察量(如密度、相变温度、扩散系数)来构建可信赖的聚集体结构与力场, 并进而获得各种微观信息. 综合采用这些技术手段, 作者所在的课题组对双亲性分子(特别是磷脂分子)聚集体的相行为进行了较为系统的研究, 本文对此作一简要综述.

2 磷脂相关体系的相变热力学研究

我们曾经系统地研究了若干小分子物质对于磷脂相行为的作用. 对于抗冻剂二甲基亚砜、甘油和海藻糖, 它们都能升高磷脂的主相变温度(T_m), 即层状凝胶相(L_β 或 $L_{\beta'}$)或波动凝胶相(P_β)向层状液晶相(L_α)的相变温度^[4-9]; 对于磷脂酰胆碱(PC), 二甲基亚砜还可以显著升高前相变温度(T_p), 即 $L_{\beta'}$ 相向 $P_{\beta'}$ 相的转变温度, 并能够在一定浓度时消除 P_β 相, 实现 $L_{\beta'}$ 向 L_α 的直接转变^[6]; 对于磷脂酰乙醇胺(PE), 这些小分子则可以降低 L_α 向非层状结构例如反六角相结构(H_{II})的相变温度(T_n), 当达到一定浓度时, 液晶相消失, L_β 直接转变为 H_{II} ^[7]. 对于蛋白质变性剂尿素及其衍生物二甲基尿素和四甲基尿素, 它们对磷脂相变温度的影响正好相反: 降低了 T_m , 但却升高了 T_n ^[10]. 表面上看, 液晶相的存在温度范围扩大了, 但是不应简单下结论认为尿素类分子的存在增大了生物膜的稳定性.

生物膜脂筏概念的提出^[3]引起了人们极大的兴趣, 其中的一个核心问题是胆固醇在脂筏(或与之紧密相关的液态有序相 L_o)中的作用. 关于这个问题的相关报道已经很多^[11, 12]. 由于胆固醇存在于动物细胞中, 因此一个很自然的疑问是, 植物固醇是否可以促进 L_o 相的形成? 为了回答这个问题, 我们研究了二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)与豆固醇(stigmasterol)二元混合脂质体系在水中的相行为, 建立了相图, 如图 1 所示^[13]. 研究结果表明, 在 41 °C 以下, 二者能够形成接近 2:1 的有序结构. 豆固醇与胆固醇的区别非常小, 前者只比后者在 22 位 C 上多一个双键、在 24 位上多一个乙基. 为了深入认识固醇尾链的作用, 我们又构建了没有尾链的固醇核与 DPPC 的二元混合脂体系的相图, 发现相图中的三相线温度比有尾链固醇/DPPC 体系中的相应温度低约 4 °C, 这说明

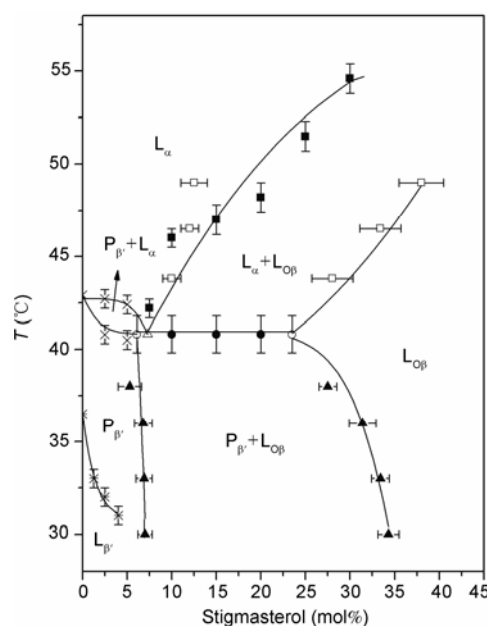


图 1 DPPC/豆固醇(stigmasterol)二元脂混合物的相图^[13]

固醇尾链能增强膜脂的热稳定性^[14]. 我们还构建了鞘磷脂(SM)与固醇核的二元混合脂体系的相图, 发现固醇核在鞘磷脂中有饱和现象, 能够形成具有固定分子比例(1:2)的稳定的 L_o 相^[15]. 这些研究表明, 固醇核结构是固醇类分子能够形成 L_o 相的关键结构. 通过比较胆固醇、脱氢胆固醇、豆固醇、谷固醇、麦角固醇以及固醇核等固醇类分子诱导磷脂 DPPC 形成 L_o 相的能力, 我们发现: 胆固醇比植物固醇(豆固醇和谷固醇)和真菌固醇(麦角固醇)能更有效地与 DPPC 形成液态有序相(L_o); 有胆固醇或者脱氢胆固醇参与的液态有序相能够在较宽的温度范围内保持稳定, 而由植物固醇和真菌固醇参与的液态有序相对温度有较强的依赖性, 在 DPPC 主相变温度附近有明显的热致相变过程, 因此这一液态有序相应该进一步区分为 $L_{o\beta}$ 和 $L_{o\alpha}$ 相^[16]. 固醇分子诱导 DPPC 分子形成排列紧密的 L_o 相的能力也被单分子膜技术所证实, 二组分脂体系的超额面积为负值, 并在固醇分子摩尔分数为 1/3 的时候达到最小, 对应于 DPPC 与固醇分子的 2:1 的比例. 有意思的是膜压越小, 超额面积越负, 显示了两种脂质分子之间的吸引作用^[17].

除了固醇分子外, 还有没有其他分子可以诱导磷脂分子形成稳定的特殊结构呢? 我们选择了细胞膜中的一类重要糖脂分子——葡萄糖神经酰胺进行研究, 发现它可以与磷脂酰乙醇胺分子形成似晶稳定

结构(L_q), 类似于胆固醇与磷脂分子形成的液态有序稳定结构(L_o)^[18].

在研究二月桂酰磷脂酰乙醇胺(DLPE)的两种层状晶体相间的转变规律的工作中, 我们通过重水同位素置换(即 H/D 交换)结合红外光谱(FTIR)的方法发现水的存在可以促进亚稳态的晶体相(L_{c1})向稳定的晶体相(L_{c2})转变, 水分子起到了这个物理过程“催化剂”的作用^[19]. 相应结果如图 2 所示.

我们还采用计算机模拟(MD)的手段对二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)和二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)两种饱和磷脂分子的双分子层在主相变温度附近的结构特征进行了研究^[20]. 研究表明, 在主相变温度以下这两种磷脂具有不同的分子排列模式. DSPC 存在三种分子堆积模式: “交错倾斜”凝胶相、“倾斜”凝胶相和“混合”凝胶相. 而 DSPE 的尾链则总是几乎垂直于磷脂表面. 在主相变温度之上, 磷脂转变为无序的液晶相, 和凝胶相相比具有更大的单分子面积、更多的扭转式构象(*gauche*)、更小的磷脂厚度和磷脂尾链的序参数 S_{CD} 值. 两种双分子层在从液晶态转变为凝胶态的过程中, 都经历了六角形堆积模式的成核和生长过程. 在此基础上, 我们模拟了脂溶性维生素 E (α -生育酚)在多种饱和以及不饱和磷脂双层膜中的行为, 发现 α -生育酚头部的羟基平均位置处于磷脂的极性基团之下, 并且随着温度的升高而靠近磷脂双分子层的中心, 在温度较高时, 可以观察到 α -生育酚在双层膜中的上下翻转现象^[21].

3 两亲性分子聚集体相变的协同性

两亲性分子聚集体的各种相态间的转变过程十分复杂, 部分原因要归结为亚稳态的存在以及某些相变的不可逆性. 要解决这些问题, 急需新的研究思路. 对于小分子体系(如水、乙醇), 相变时分子的各个部分不会出现不一致的现象. 但是对于两亲性分子来说, 由于其自组装结构存在明显的结构域(极性头部和非极性的尾部), 我们预测在一定条件下其热

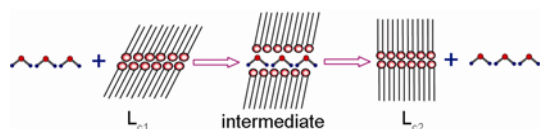


图 2 水分子在 DLPE 从亚稳态晶体相(L_{c1})向稳定晶体相(L_{c2})这个物理转变过程中起着“催化剂”的作用^[19]

致相变过程会表现出不同基团间的不一致性. 其后的文献调研表明, 对于生物大分子体系, 相变过程中分子的各个部分可以出现步调不一致的现象^[22-26]. 例如, 早在 1984 年, Privalov 的研究组就报道了人血浆酶原(human plasminogen)的各个结构域在加热过程中融解温度不同, DSC 显示出明显的多峰特征^[22]. 抗体分子的重链和轻链在热变性过程中也会表现出不一致的现象^[25]; 另外, 有些蛋白质其 N 端和 C 端的转变也会不一致、不同步^[26]. 这种同一个蛋白质分子的不同结构域在加热过程中转变不一致的现象常常存在于分子量较大的蛋白质或者多结构域的蛋白质(如抗体)中, 这些不同的结构域表现出不同的热力学稳定性. 对于普通的合成高分子, 也有报道发现某些高分子的侧链在加热过程中可先于主链发生变化^[27, 28]. 这些结构域或基团转变不一致的现象, 对于这些蛋白质或高分子的性质和功能具有十分重要的影响.

而在分子量中等的两亲性分子聚集体中, 由于亲水疏水相互作用以及其他的分子间作用力的存在, 这些聚集体有着比较清晰可辨的极性区和非极性区, 并存在局域的结构有序性(local structural order)和局域的动态结构(local dynamics). 我们希望探讨在两亲性分子聚集体中, 是否在相变过程中存在不同区域结构调整的不一致现象. 目前关于磷脂分子聚集体的相变主要包括相态稳定性和多型性、相态的结构和性质、以及复杂体系的相行为等. 而从两亲性分子(包括磷脂分子)各个部位的变化角度来深入分析相变的亚分子层次的细节十分匮乏, 分析各个部位的变化先后程度(即协同性 cooperativity 或一致性 synchronicity 问题)的研究除我们自己的工作外尚未见报道. 协同性或一致性问题打开了我们挑战相态转变的一系列重大问题(如相变动力学、相态多型性、相态稳定性以及相变可逆性等)的新窗口, 并将大大深化我们对于两亲性分子包括磷脂分子相变机理的认识, 使我们能够调控相变的变化方向和速度.

我们首先选取了尾链为 18 个碳原子的双链阳离子脂质分子, 即双十八烷基二甲基溴化铵分子(DODAB)作为模型分子, 来研究其热致相变的规律^[29]. DODAB 分子在基因治疗、药物溶解、纳米模版中的表面识别、化学反应动力学以及催化等领域有着广泛的应用. DODAB 的相态与它的实际应用有着紧密的联系.

通过差示扫描量热(DSC)实验发现, DODAB 从 20 °C 升温至 70 °C 时发生凝胶相到液晶相的转变. 从 70 °C 降温至 20 °C 时, DODAB 先从液晶相转变成了凝胶相, 进一步在 20 °C 恒温则发生凝胶相到凝聚胶相的转变. 我们通过红外光谱实验发现, 在降温时液晶相转变为凝胶相这一相变过程中, DODAB 分子的头部基团并未发生构象和水合情况的改变, 而尾部基团则发生了构象的调整; 由凝胶相转变为凝聚胶相时, 头部发生脱水, 而尾部也进一步发生了堆积方式的改变. 因此从降温过程发生的总的相变事件, 即从液晶相到凝聚胶相的转变来看, 尾部的变化先于头部的调整.

根据 X 射线衍射实验结果, 并结合红外光谱关于分子构象和堆积等细节信息, 我们给出了 DODAB 分子三种相态转变过程的模型图(图 3). 其中液晶相和凝胶相的层间仍然有大量的水分子(自由水)存在, 这种自由水几乎不影响 DODAB 分子头部的构象和水合情况. 但从凝胶相转变为凝聚胶相的过程中, 不但这种自由水被挤出, 而且与头部分子紧密结合的结合水也部分脱离, 从而影响了脂质分子头部的构象和水合. DODAB 从液晶相转变为凝聚胶相这一过

程分两步进行, 即先生成凝胶相, 再生成凝聚胶相. 这两步过程中, 尾部都经历了明显的变化, 但是仅在第二步中有脱水现象发生. 也就是说, 在液晶相转变为凝聚胶相过程中, 尾部先于头部变化. 只有当尾部调整至一定程度时, 头部才能开始变化. 凝聚胶生成过程中, 尾部的变化是诱发步, 头部的变化是决速步. 这是一种“层状-层状”转变过程中的不一致现象. 头部分子之间没有强的吸引力(静电吸引或氢键作用)可能是导致头尾之间转变不协同一致的原因.

然后, 我们研究了溶血卵磷脂分子聚集体在热致相变中发生的“层状-非层状”相变过程时的各基团转变不一致现象. 溶血卵磷脂是一种单尾链的磷脂分子, 它是重要的代谢物, 也是各种细胞膜中的一种不可或缺的组分, 在细胞增殖和分化中扮演着重要的角色^[30]. 低浓度时, 溶血卵磷脂促进细胞融合; 高浓度时, 则会导致膜结构不稳定, 引发膜的形态变化、渗透性的改变、甚至细胞的破裂^[31]. 当加入到相互接触的单层膜中时, 溶血卵磷脂会抑制半融合(hemifusion)过程的发生^[32]. 当加入平面的磷脂双层膜中时, 溶血卵磷脂则会诱导膜曲率的增大(利于胶束形成), 导致层状结构的破坏^[31]. 我们选择的溶血卵磷脂是尾链为 18 个碳原子的硬脂酰溶血卵磷脂(SLPC, 如图 4 所示), 它在较低温度下放置几天生成层状交叉凝胶相, 加热至一定温度生成非层状胶束. 我们着重考察了该分子聚集体从层状交叉凝胶相到非层状胶束的相变过程中各个基团的变化规律, 以研究其相变的发生机制^[33].

图 4(右)为 SLPC 加热时由层状交叉凝胶相转变为胶束过程中相应的各基团的红外吸收峰位置(波数)随温度的变化关系. 由图可知, 磷脂的头部基团($\delta_{as}N^+-CH_3$, $\nu_{as}PO_2^-$, $\nu_sPO_2^-$ 和 $\nu_{as}N^+-CH_3$)的波数几乎不随升温而改变; 界面区的 $C=O$ 则在加热时向低波数移动, 表明 $C=O$ 的水合程度增加; 尾部的基团($\nu_{as}CH_2$, ν_sCH_2 和 δCH_2)则发生了构象的改变(发生从有序的 *all-trans* 到无序的 *gauche* 转变)和排列方式的变化(从六角排列到熔融态的无序排列). 也就是说, SLPC 分子的头部不变, 界面和尾部发生了变化. 从“半完成分析”(即波数调整一半时所对应的温度值)的结果可知, 界面区的 $C=O$ 先于尾部发生变化. 二维相关分析也得到了相同的结果.

图 5 是 SLPC 由层状交叉凝胶相转变为胶束的分子排列示意图. 在交叉凝胶相中, 互相对插的尾链增

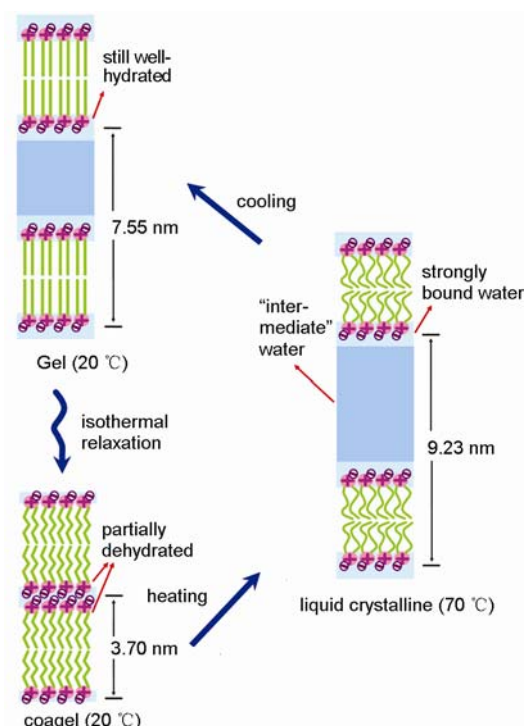


图3 DODAB-H₂O 体系三种相态(液晶相、凝胶相和凝聚胶相)转变过程的模型图^[29]

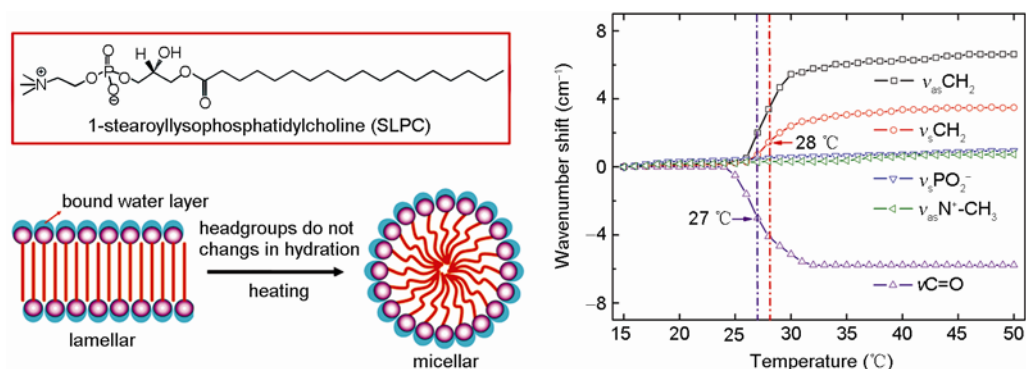


图4 (左) SLPC 分子的结构式和其聚集体在加热时由层状交叉相转变为胶束过程的示意图; (右) 层状交叉相转变为胶束过程中各基团的红外吸收峰的位置(波数)随温度的变化关系(竖线的位置为波数改变一半时所对应的温度)^[33]

加了两个相邻的 SLPC 分子极性区(包括极性头部和极性的界面)的距离, 而尾部的排列则会更加紧密, 在加热升温时, 水分子的运动活性增加, 当增加到影响界面区 $C=O$ 的水合时, 相变开始被触发, 之后尾部也随之一同改变。但是, 相变过程中不伴随头部水合程度的改变。发生这种不一致现象, 与 SLPC 分子相变过程中邻近的分子之间的吸引力(静电)的作用模式没有发生改变有关。

4 总结和展望

研究两亲性分子聚集体的相变规律既具有基础

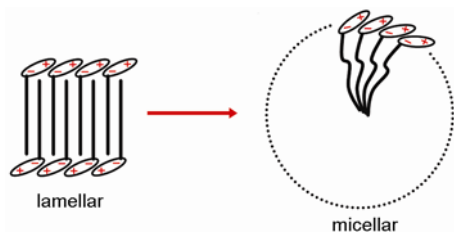


图5 SLPC 加热时由层状交叉相转变为胶束过程时头部静电吸引作用的模式示意图

研究意义, 也具有实际应用意义。以上的内容简要综述了我们在两亲性分子相变(特别是小分子物质对于磷脂相行为的影响)和相变协同性或一致性方面的工作进展, 但是仍有很多科学问题需要回答。例如, 小分子对于两亲性分子聚集体的作用是一种直接作用, 还是一种通过 Hofmeister 效应发挥作用的间接作用? 如果考虑直接作用, 也有一个竞争性(或选择性)作用的问题。例如二甲基亚砜可以与磷脂酰乙醇胺的 $-NH_3$ 基团形成氢键, 而水也能够与氨基形成氢键, 它们之间存在着竞争作用。我们曾通过模型体系正癸胺(用来代表磷脂酰乙醇胺分子)开展研究, 发现二甲基亚砜与水的作用最强, 其次是水与氨基的作用, 最弱者是二甲基亚砜与氨基的作用^[34]。对于其他的小分子也存在类似的问题, 需要人们去研究。对于相变协同性的问题, 需要做的工作更多。我们课题组正在开展的研究工作包括了热致型相变中“非层状-非层状”转变过程中双亲性分子基团间的协同性问题以及溶致型相变中的协同性问题, 希望能够通过这些体系的研究, 探讨更加深层次的相变发生机制。

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20633080 & 20973100)资助, 特此致谢。

参考文献

- 1 陆坤权, 刘寄星. 软物质物理学导论. 北京: 北京大学出版社, 2006
- 2 隋森芳. 膜分子生物学. 北京: 高等教育出版社, 2003
- 3 Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science*, 2000, 290: 1721—1726
- 4 Tsonev LI, Tihova MG, Brain APR, Yu ZW, Quinn PJ. The effect of the cryoprotective sugar, trehalose, on the phase behaviour of mixed

- dispersions of dioleoyl derivatives of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *Liq Cryst*, 1994, 17: 717—728
- 5 Yu ZW, Tsvetkova NM, Tsonev LI, Quinn PJ. Phase behaviour of distearoylphosphatidylethanolamine in glycerol—A thermal and X-ray diffraction study. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1237: 135—142
 - 6 Yu ZW, Quinn PJ. Phase stability of phosphatidylcholines in dimethylsulphoxide solutions. *Biophys J*, 1995, 69: 1456—1463
 - 7 Yu ZW, Williams WP, Quinn PJ. Thermotropic properties of dioleoylphosphatidylethanolamine in aqueous dimethylsulphoxide solutions. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 332: 187—195
 - 8 Yu ZW, Quinn PJ. The modulation of membrane structure and stability by dimethyl sulphoxide. *Mol Membr Biol*, 1998, 15: 59—68
 - 9 Yu ZW, Quinn PJ. The effect of dimethyl sulphoxide on the structure and phase behaviour of palmitoleoylphosphatidylethanolamine. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1509: 440—450
 - 10 Feng Y, Yu ZW, Quinn PJ. Effect of urea, dimethylurea, and tetramethylurea on the phase behavior of dioleoylphosphatidylethanolamine, *Chem Phys Lipids*, 2002, 114: 149—157
 - 11 Silvius JR. Role of cholesterol in lipid raft formation: lessons from lipid model systems. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1610: 174—183
 - 12 Crane JM, Tamm LK. Role of cholesterol in the formation and nature of lipid rafts in planar and spherical model membranes. *Biophys J*, 2004, 86: 2965—2979
 - 13 Wu RG, Chen L, Yu ZW, Quinn PJ. Phase diagram of stigmasterol—dipalmitoylphosphatidylcholine mixtures dispersed in excess water. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1758: 764—771
 - 14 Gao WY, Chen L, Wu RG, Yu ZW, Quinn PJ. Phase diagram of androsterol—dipalmitoylphosphatidylcholine mixtures dispersed in excess water. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 8375—8382
 - 15 Gao WY, Quinn PJ, Yu ZW. The role of sterol rings and side chain on the structure and phase behaviour of sphingomyelin bilayer. *Mol Membr Biol*, 2008, 25: 485—497
 - 16 Gao WY, Chen L, Wu FG, Yu ZW. Liquid ordered phase of binary mixtures containing dipalmitoylphosphatidylcholine and sterols. *Acta Phys Chim Sin*, 2008, 24: 1149—1154
 - 17 Su YL, Li QZ, Chen L, Yu ZW. Condensation effect of cholesterol, stigmasterol, and sitosterol on dipalmitoylphosphatidylcholine in molecular monolayers. *Colloids Surf A*, 2007, 293: 123—129
 - 18 Feng Y, Rainteau D, Chachaty C, Yu ZW, Wolf C, Quinn PJ. Characterisation of a quasi-crystalline phase in codispersions of phosphatidylethanolamine and glucocerebroside. *Biophys J*, 2004, 86: 2208—2217
 - 19 Wu FG, Chen L, Yu ZW. Water mediates the metastable crystal-to-stable crystal phase transition process in phospholipid aqueous dispersion. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 869—872
 - 20 Qin SS, Yu ZW, Yu, YX. Structural characterization on the gel to liquid-crystal phase transition of fully hydrated DSPC and DSPE bilayers. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 8114—8123
 - 21 Qin SS, Yu ZW, Yu, YX. Structural and kinetic properties of α -tocopherol in phospholipid bilayers, a molecular dynamics simulation study. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 16537—16546
 - 22 Novokhatny VV, Kudinov, SA, Privalov PL. Domains in human plasminogen. *J Mol Biol*, 1984, 179: 215—232
 - 23 Zhou P, Xie X, Knight DP, Zong XH, Deng F, Yao WH. Effects of pH and calcium ions on the conformational transitions in silk fibroin using 2D Raman correlation spectroscopy and ^{13}C solid-state NMR. *Biochemistry*, 2004, 43: 11302—11311
 - 24 Ashton L, Barron LD, Czarnik-Matusiewicz B, Hecht L, Hyde J, Blanch EW. Two-dimensional correlation analysis of Raman optical activity data on the α -helix-to- β -sheet transition in poly(L-lysine). *Mol Phys*, 2006, 104: 1429—1445
 - 25 Garbe E, Demarest SJ. A broad range of Fab stabilities within a host of therapeutic IgGs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355: 751—757
 - 26 Freire E, Murphy KP, Sanchez-Ruiz JM, Galisteo ML, Privalov PL. The molecular basis of cooperativity in protein folding. Thermodynamic dissection of interdomain interactions in phosphoglycerate kinase. *Biochemistry*, 1992, 31: 250—256
 - 27 Sun BJ, Lin YN, Wu, PY. Structure analysis of poly (*N*-isopropylacrylamide) using near-infrared spectroscopy and generalized two-dimensional correlation infrared spectroscopy. *Appl Spectrosc*, 2007, 61: 765—771
 - 28 Curtis MD, Nanos JI, Moon H, Jahng WS. Side chain disorder and phase transitions in alkyl-substituted, conjugated oligomers. Relation to side-chain melting in P3ATs. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 15072—15084
 - 29 Wu FG, Wang NN, Yu ZW. Nonsynchronous change in the head and tail of dioctadecyldimethylammonium bromide molecules during the liquid crystalline to coagel phase transformation process. *Langmuir*, 2009, 25: 13394—13401
 - 30 Bhamidipati SP, Hamilton JA. Interactions of lyso 1-palmitoylphosphatidylcholine with phospholipids: A ^{13}C and ^{31}P NMR study. *Biochemistry*, 1995, 34: 5666—5677

- 31 Checchetti A, Golemme A, Chidichimo G, La Rosa C, Grasso D, Westerman PW. Effect of 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine on phase properties of 1,2-dipalmitoyl phosphatidylethanolamine: a thermodynamic and NMR study. *Chem Phys Lipids*, 1996, 82: 147—162
- 32 Chernomordik L, Chanturiya A, Green J, Zimmerberg J. The hemifusion intermediate and its conversion to complete fusion: Regulation by membrane composition. *Biophys J*, 1995, 69: 922—929
- 33 Wu FG, Wang NN, Yu JS, Luo JJ, Yu ZW. Nonsynchronicity phenomenon observed during the lamellar-micellar phase transitions of 1-stearoyllysophosphatidylcholine dispersed in water. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 2158—2164
- 34 Yu ZW, Chen L, Sun SQ, Noda I. Determination of selective molecular interactions using two dimensional correlation FTIR spectroscopy. *J Phys Chem A*, 2002, 106: 6683—6687

Phase transitions and the molecular cooperativity in amphiphilic aggregates

YU ZhiWu & WU FuGen

Key Laboratory of Bioorganic Phosphorous Chemistry and Chemical Biology (Ministry of Education); Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: Amphiphilic aggregates are a family of soft matter. They have very rich phase behavior. In this mini-review, we summarized the research progress in our group. (1) Phase transitions of phospholipid-related systems. We summarized the modulation effects of small cosolutes such as dimethylsulfoxide, glycerol, trehalose, urea, etc, on the phase behavior of phospholipids, discussed and compared the abilities of different sterols in inducing stable liquid-ordered phase in lipid bilayers, and addressed the possibility of glucocerobroside in inducing a stable quasi-crystalline phase in phosphatidylethanolamine. Computing simulation results of the phase behavior of a number of lipid systems have also been described. (2) The cooperativity of the phase transitions of amphiphilic aggregates. First, a rational is given to the possible existence of nonsynchronicity of different groups in the amphiphilic aggregates. Then two examples including dioctadecyldimethylammonium bromide and 1-stearoyllysophosphatidylcholine systems were given to demonstrate the existence of the nonsynchronicity phenomenon. The study on the cooperativity of phase transitions could open a new window to understand a series of important questions such as the reversibility of the phase transitions in amphiphiles.

Keywords: phospholipid, glycolipid, sterol, phase transformation, cooperativity, synchronicity