

## О ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ИМПУЛЬСАХ ПЛОТНОСТИ В ЛИПИДНЫХ МЕМБРАНАХ НА ПИКОСЕКУНДНЫХ ВРЕМЕННЫХ МАСШТАБАХ

© 2017 г. В.Е. Захватаев\* \*\*

\*Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН,  
660036, Красноярск, Академгородок, 50

\*\*Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, просп. Свободный, 79

E-mail: v.09@mail.ru

Поступила в редакцию 07.11.16 г.

После доработки 26.12.16 г.

Физические механизмы влияния на динамику липидных нанодоменов и перенос малых молекул через липидный бислои биомембраны могут иметь важное функциональное значение. В работе рассмотрена продольная распространяющаяся мода сжатия–растяжения в однокомпонентном липидном бислое на пространственных масштабах, сравнимых с его толщиной. Для свободной энергии, отнесенной к одной молекуле липида, используется выражение со слагаемым с градиентом площади, приходящейся на молекулу липида. Учтена конечность времени релаксации напряжений в липидном бислое, приводящая к существенному понижению вязкого затухания при достаточно высоких частотах. Предложена гидродинамическая *ad hoc* модель, описывающая солитоноподобные возбуждения в бислое. Показано, что на пикосекундных временных масштабах возможно формирование и распространение наноразмерных импульсов плотности липидов со скоростями, определяемыми поверхностной сжимаемостью бислоя по аналогии со звуком.

*Ключевые слова:* биологическая мембрана, градиент плотности липидов, вязкоупругость, солитон.

За последнее время были предложены разнообразные модели распространения нелинейных механических волн в липидных мембранах для килогерцовых/мегагерцовых частот [1–3]. Наиболее широко исследуется *ad hoc* модель распространения солитоноподобных возбуждений Хеймбурга и Джексона [1]. В работе [1] и в других публикациях (см. ссылки в [1]) предположено, что обратимый фазовый переход липидов «гель-фаза ( $L\beta$ ) – жидкокристаллическое состояние ( $L\alpha$ )» может быть ответственен за генерацию и распространение устойчивых импульсов плотности со скоростями, определяемыми поверхностной сжимаемостью мембраны по аналогии со звуком. Предложенный в работе [1] нелинейный импульс представляет собой продольную волну сжатия в мембране, на пике которой мембранные липиды претерпевают обратимый фазовый переход «жидкость–гель»: участок более упорядоченной фазы (гель), движущийся в менее упорядоченной жидкой фазе. Эта теория получила экспериментальные подтверждения. Экспериментально установлено, что в липидных мембранах на различных пространственных масштабах могут распространяться локализованные возмущения, скорость которых контролируется поверхностной сжи-

маемостью мембраны. Возбуждаемые различными способами импульсы плотности липидов могут без значительного затухания адиабатически распространяться в липидных монослоях, липидных бислоях и клеточных мембранах (например, мембранах нейронов) [4–11]. В зависимости от пространственных, временных и энергетических масштабов мембранных возбуждений получаются различные режимы волновых движений. Существенно, что распространение импульсов регулируется термодинамическим состоянием липидов. В свою очередь импульс плотности переносит изменение локального термодинамического состояния.

Модели нелинейных механических волн в липидных мембранах имеются и для гигагерцового/терагерцового случая. К ним относится, например, модель нелинейных когерентных колебаний Фрелиха [12] (формально эквивалентная модели солитонов Давыдова для квазиодномерного случая [13]). В отличие от низкочастотных (кГц/МГц) механизмов механизмы высокочастотные (ГГц/ТГц) большей частью вызывают пока лишь теоретический интерес, поскольку вязкое затухание традиционно считается непреодолимым препятствием для распространения высокочастотных волн в липидах.

Между тем эксперименты и численные расчеты для гидратированных бислоиных липидных мембран показывают, что для гигагерцовых/терагерцовых возбуждений с волновыми числами  $\alpha$  в диапазоне от  $\sim 0,34$  до  $5 \text{ нм}^{-1}$  эффективная вязкость существенно понижается, а скорость звука возрастает по сравнению с низкочастотным случаем: поверхностная вязкость  $\eta$  липидного бислоя составляет величину порядка  $10^{-12} \text{ кг/с}$ , а скорость звука  $c$  – порядка  $2000 \text{ м/с}$  [14–17] (ср. с характерными значениями  $\eta \sim 10^{-10} \text{ кг/с}$  [18] и  $c \sim 200 \text{ м/с}$  [1] для низкочастотного случая). В результате распространение волн становится возможным [14]. Этот эффект объясняется тем, что липидная мембрана приобретает свойства вязкоупругой среды при соответствующих высоких частотах, поскольку времена релаксации напряжений становятся сравнимыми с периодом возбуждений.

В свете этих экспериментальных результатов в настоящей работе рассматривается гигагерцовая/терагерцовая продольная распространяющаяся мода сжатия–растяжения в вязкоупругой липидной мембране. Предложен возможный механизм формирования и распространения солитоноподобных возбуждений (импульсов плотности) в липидной мембране на пикосекундных временных масштабах. Как известно, для формирования солитоноподобных возбуждений необходимы три условия: во-первых, наличие дисперсии в системе, во-вторых, наличие нелинейного взаимодействия мод, и, в-третьих, малость диссипативных факторов [19]. Предлагаемый возможный механизм формирования наноразмерных импульсов в липидных мембранах заключается в следующем: 1) наличие дисперсии для больших волновых чисел обусловлено вкладом в свободную энергию липидной мембраны градиента площади, приходящейся на молекулу липида (этот эффект связан с изменениями внутренней структуры гидрофобной части бислоя и проявляется на пространственных наномасштабах [20–22]); 2) нелинейность обеспечивается достаточно большой энергией мембранных возбуждений; 3) малость диссипации сопряжена с уменьшением эффективной вязкости в высокочастотной области вследствие вязкоупругих эффектов.

Необходимо отметить, что флуктуации поверхностной плотности липидов, соответствующие флуктуациям локальной толщины мембраны, были обнаружены экспериментально на различных пространственных и временных масштабах в равновесных и неравновесных условиях [14,23,24]. Эти флуктуации могут быть обусловлены некоторыми коллективными модами, которые на микрометровых простран-

ственных масштабах могут быть связаны с внешним акустическим возбуждением [24]. Экспериментально установлена связь между волнами плотности и изменениями внутренней структуры липидной мембраны [24]. Флуктуации поверхностной плотности липидов мембраны были исследованы теоретически и экспериментально также на наноразмерных пространственных масштабах и пикосекундных временных масштабах. Спектр фонных возбуждений гидратированных липидных бислоев удивительно богат. Моделирование методом молекулярной динамики показывает, что в липидных бислоях (как в гель-фазе, так и в жидкой фазе) могут возникать разнообразные фонные возбуждения, соответствующие продольной и поперечной акустическим модам, оптическим модам, а также бездисперсионным модам [25]. Эти возбуждения соответствуют движениям углеводородных цепей липидов в плоскости бислоя и возникают в том числе в гидродинамической области (для волновых чисел меньших, чем  $\sim 4\text{--}6 \text{ нм}^{-1}$  [14,17,25]). Продольные и поперечные акустические моды в гидродинамической области исследовались экспериментально [14]. Было обнаружено, в частности, что в жидкой фазе липидов бислоиных мембран возникают специфические возбуждения поверхностной плотности (кластеры), соответствующие упорядочиванию гидрофобных хвостов липидов (подобно гель-фазе в жидкой фазе липидов). Эти флуктуации осуществляются на пространственных масштабах  $\sim 1,1\text{--}1,6 \text{ нм}$  и пикосекундных временных масштабах [14]. Высокочастотные звуковые волны могут быть важны для функционирования биомембран, в частности для пассивного мембранного транспорта [14,15,25].

Проблема высокочастотных возбуждений в липидной мембране интересна и с точки зрения поиска механизмов воздействия ультразвука и микроволнового/терагерцового электромагнитного излучения на биологические клетки. Например, экспериментальные исследования показывают, что микроволновое излучение с нетепловой интенсивностью  $10^{-6}\text{--}10^{-4} \text{ Вт/см}^2$  в диапазоне  $50\text{--}100 \text{ ГГц}$  может индуцировать спонтанное возбуждение нейронной активности, изменение формы потенциала действия и рефрактерного периода, в частности показано спонтанное возбуждение потенциала действия под действием микроволнового излучения частоты  $\sim 60 \text{ ГГц}$  и интенсивности  $\sim 70 \text{ нВт/см}^2$  [26]. Стандартные тепловые механизмы не могут объяснить эти результаты. Предложена теоретическая модель этого эффекта, заключающаяся в резонансном возбуждении механических колебаний мембраны как заряженного упругого

слоя в поле микроволнового излучения с последующей модуляцией плотности трансмембранных ионных каналов и их функционирования [27]. Ультразвуковое излучение малой интенсивности также может оказывать нетепловое влияние на клеточную возбудимость [28]; обнаружено, что ультразвук может влиять на потенциал действия [29]. Механизмы этих явлений неясны. В качестве основы возможных механизмов явлений данного рода была выдвинута концепция акустоэлектрических волн и когерентных механических движений (солитонов) в биологических мембранах [12,13,30], однако здесь возникает проблема сильной вязкой диссипации [31–33]. Следует отметить, что проблема сильного вязкого затухания акустоэлектрических волн/солитонов в биоструктурах получила в последнее время новое освещение, связанное с вязкоупругими свойствами водного окружения мембраны [34,35].

### СВОБОДНАЯ ЭНЕРГИЯ СИСТЕМЫ

Пусть  $X, Y, Z$  – прямоугольные декартовы координаты. Рассмотрим плоскую бислоюную липидную мембрану, состоящую из двух монослоев:  $+$  и  $-$ . Считаем, что нормаль к бислою параллельна оси  $Z$  и монослои разделены плоскостью  $X - Y$ . Толщина гидрофобной части монослоя  $+/-$  определяется как  $\delta h^{+/-}(X, Y) + d_0$ , где  $d_0$  – равновесная толщина гидрофобной части монослоя. Предполагается, что гидрофобные цепи липидов (объемно) несжимаемы, так что вариации локальной толщины бислоя эквивалентны вариациям поверхностной плотности липидов (вариациям площади, приходящейся на молекулу липида):  $\delta h^{\pm}/d_0 = (\rho^{\pm A} - \rho_0^A)/\rho_0^A = (\Sigma_0 - \Sigma^{\pm})/\Sigma^{\pm}$ , где  $\rho^{\pm A}$  – поверхностная плотность липидов в монослое  $+/-$ ;  $\rho_0^A$  – равновесное значение поверхностной плотности;  $\Sigma^{\pm}$  – площадь, приходящаяся на молекулу липида монослоя  $+/-$ ;  $\Sigma_0$  – соответствующая равновесная площадь. Поверхностные плотности липидов/локальные толщины монослоев определяются конформацией углеводородных цепей липидов, локальные изменения которой осуществляются на пикосекундном масштабе времени.

Ограничимся случаем однокомпонентной мембраны без натяжения с одинаковыми упругими свойствами монослоев. Рассматривая продольную распространяющуюся моду сжатия–растяжения в липидной мембране, естественно принять, что поверхностные плотности липидов и скорости в обоих монослоях одинаковы и срединная поверхность бислоя плоская. Также

для простоты не учитываются вязкие напряжения со стороны водного окружения мембраны (см. ниже).

Предположим, что вариации поверхностной плотности липидов и ее пространственные градиенты малы. С точностью до величин второго порядка малости свободная энергия бислоя может быть записана в следующем виде [21]:

$$F = \int \left[ k_c \left( \frac{\rho^A - \rho_0^A}{\rho_0^A} \right)^2 + k d_0^2 \left( \frac{\nabla \rho^A}{\rho_0^A} \right)^2 \right] dA, \quad (1)$$

где  $\rho^A (\equiv \rho^{\pm A})$  – поверхностная плотность липидов в монослое;  $k_c$  – модуль поверхностной сжимаемости монослоя;  $k$  – коэффициент, связанный с энергетическим вкладом градиента площади, приходящейся на молекулу липида;  $\nabla$  – оператор градиента по пространственным переменным  $X, Y$ ;  $dA$  – элемент поверхности. Коэффициенты  $k_c$  и  $k$  являются положительными. Все величины в выражении (1) определены на срединной поверхности бислоя, поскольку в случае, когда мембрана не искривлена, поверхностные плотности липидов на срединной поверхности бислоя совпадут с плотностями на нейтральных поверхностях монослоев [36].

Первое слагаемое в выражении (1) отражает вклад сжатия–растяжения в свободную энергию бислоюной липидной мембраны, а второе (назовем его градиентной энергией) – вклад градиента площади, приходящейся на молекулу липида. Градиентное слагаемое традиционно используется при описании вариаций толщины мембраны [37–41]. Вклад в него могут давать спонтанная кривизна мембраны и приложенное извне натяжение. В рассматриваемом нами случае градиентное слагаемое проистекает из следующего вклада в свободную энергию, отнесенную к одной молекуле липида [21]:  $k d_0^2 (\nabla \Sigma)^2 / \Sigma_0$ . Энергетический вклад градиента площади, приходящейся на молекулу липида (градиента локальной толщины бислоя), обусловлен, в частности, тем, что градиент локальной толщины сопряжен с увеличением контакта гидрофобных цепей липидов с водой (см. ниже). Этот вклад в общем случае превосходит вклады спонтанной кривизны и натяжения мембраны [21]. Следует подчеркнуть, что добавление в выражение для свободной энергии слагаемого, связанного с градиентом площади на молекулу липида, согласуется с результатами экспериментов и численных расчетов на наномасштабах [21]. Коэффициент градиентной энергии оценен в работе [21] следующим образом:  $k \sim 26\text{--}120$  мН/м. В некоторых случаях (например, при взаимодействии мембранных белков с липид-

ным окружением) коэффициент  $k$  может принимать бóльшие значения [21].

### ГИДРОДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Стандартная модель низкочастотной гидродинамики липидного бислоя имеет следующий вид (ограничимся двумерным случаем, опуская зависимость переменных от координаты  $Y$ ) [36]:

$$\frac{\partial \rho^A}{\partial T} + \frac{\partial(\rho^A U)}{\partial X} = 0, \quad (2)$$

$$\rho^A \left( \frac{\partial U}{\partial T} + U \frac{\partial U}{\partial X} \right) = -\rho_0^A \frac{\partial}{\partial X} \frac{\delta F}{\delta \rho^A} + \eta^A \frac{\partial^2 U}{\partial X^2},$$

где  $T$  – время;  $U$  –  $X$ -компонента вектора скорости в монослоях;  $\eta^A$  – поверхностная вязкость липидной мембраны;  $\rho_0^A \delta F / \delta \rho^A$  – поверхностное давление в монослое, определяемое согласно выражению (1) как

$$\rho_0^A \frac{\delta F}{\delta \rho^A} = k_c \frac{\rho^A - \rho_0^A}{\rho_0^A} - k d_0^2 \frac{\partial^2}{\partial X^2} \frac{\rho^A}{\rho_0^A}, \quad (3)$$

Высокочастотные моды характеризуются временем релаксации напряжений  $\tau$ , которое соответствует среднему времени между прыжками частицы жидкости в одной и той же точке пространства. Оценка для димиристоилфосфатидилхолина дает для  $\tau$  значение не менее 10 пс [42]. Наличие указанных релаксационных процессов приводит к существенному различию динамики флуктуаций плотности для случаев  $\omega\tau < 1$  и  $\omega\tau > 1$ , где  $\omega$  – частота. Режим  $\omega\tau > 1$  экспериментально исследовался для полностью гидратированного липидного бислоя в [14,15] и ряде других работ. Было показано, что при  $\omega\tau > 1$  липиды приобретают свойства вязкоупругой среды.

Согласно максвелловской модели вязкоупругой жидкости комплексный объемный модуль упругости  $K(\omega)$  для высокочастотных коллективных мод определяется соотношением [43]

$$K(\omega) = K_0 + (K_\infty - K_0) \frac{\omega^2 \tau^2 + i\omega\tau}{1 + \omega^2 \tau^2}.$$

Комплексная вязкость  $\eta(\omega)$  связана с модулем упругости следующим образом:  $K(\omega) = K_0 + i\omega\eta(\omega)$ . С учетом (максвелловского) соотношения  $K_\infty - K_0 = \eta/\tau$  переход к модели вязкоупругой жидкости эквивалентен следующей замене вязкости  $\eta$  и модуля упругости  $K$  [43–45]:

$$\eta \rightarrow \frac{\eta}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad K_0 \rightarrow K_0 + (K_\infty - K_0) \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2}.$$

(Аналогичные соотношения имеют место для сдвигового модуля и сдвиговой вязкости (с учетом  $K_0 = 0$ ) [43–45].) Отсюда видно, что с ростом частоты в режиме  $\omega\tau > 1$  эффективная вязкость быстро понижается, а эффективный модуль упругости нарастает до большего постоянного значения, что ведет к увеличению скорости звука и ослаблению его затухания («быстрый звук»).

В соответствии с этим расширим модель низкочастотной гидродинамики липидного бислоя (выражения (2) и (3)) на высокочастотный случай с учетом конечности времени релаксации напряжений. Положим

$$\eta^A \rightarrow \eta^{\text{eff}}, \quad k_c \rightarrow k_c^{\text{eff}}. \quad (4)$$

В рамках максвелловской модели

$$\eta^{\text{eff}} = \frac{\eta^A}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad k_c^{\text{eff}} = k_c + (k_\infty - k_c) \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad (4a)$$

где  $k_\infty - k_c = \eta^A/\tau$ .

Градиентное слагаемое с коэффициентом  $k$  соответствует поверхностному (линейному) натяжению на границе раздела фаз в бислое [21]. При высоких же частотах, сравнимых с обратными временами релаксации напряжений, натяжение преобразуется аналогично зависимости (4a) [46]. Поэтому можно предположить, что в первом приближении коэффициент  $k$  в высокочастотном случае возрастает пропорционально  $k_c$  (см. также ниже):

$$k \rightarrow k^{\text{eff}}, \quad k^{\text{eff}} = k + (k_\infty - k) \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2}, \quad (4б)$$

$$k^{\text{eff}}/k \sim k_c^{\text{eff}}/k_c.$$

В результате замен (4), (4б) система (2), (3) примет следующий вид:

$$\frac{\partial \rho^A}{\partial T} + \frac{\partial(\rho^A U)}{\partial X} = 0, \quad (5)$$

$$\rho^A \left( \frac{\partial U}{\partial T} + U \frac{\partial U}{\partial X} \right) = -\frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A} \frac{\partial \rho^A}{\partial X} + \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^3 \rho^A}{\partial X^3} + \eta^{\text{eff}} \frac{\partial^2 U}{\partial X^2}.$$

Подчеркнем, что частота считается настолько большой, что становятся важными вязкоупругие эффекты ( $\omega\tau > 1$ ), но при этом волновые процессы остаются в гидродинамической области (волновые числа меньше, чем  $\sim 4\text{--}6 \text{ нм}^{-1}$  [14,17,25]).

Линеаризуем выражения (5) на основном однородном состоянии покоя:

$$\frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial T} + \rho_0^A \frac{\partial U}{\partial X} = 0,$$

$$\rho_0^A \frac{\partial U}{\partial T} = -\frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A} \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} + \frac{k_0^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^3 \Delta \rho^A}{\partial X^3} + \eta^{\text{eff}} \frac{\partial^2 U}{\partial X^2},$$

где  $\Delta \rho^A = \rho^A - \rho_0^A$ . Отсюда

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( \frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A} \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) + \frac{k_0^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} - \frac{\eta^{\text{eff}}}{\rho_0^A} \frac{\partial^3 \Delta \rho^A}{\partial T \partial^2 X} = 0. \quad (6)$$

Дисперсионное соотношение для возмущений вида  $\exp(i\omega T + \alpha X)$  имеет вид

$$\omega = \pm \alpha \sqrt{\frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A} + \left( \frac{k_0^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} - \left( \frac{\eta^{\text{eff}}}{2\rho_0^A} \right)^2 \right) \alpha^2 + \frac{i\eta^{\text{eff}} \alpha^2}{2\rho_0^A}}. \quad (7)$$

Соотношение (7) иллюстрирует, что эффект градиентной энергии является дисперсионным.

Согласно результатам экспериментов и численных расчетов для гидратированных бислоевых липидных мембран, поверхностная вязкость  $\eta^{\text{eff}}$  липидного бислоя составляет:  $\sim 2,2 \cdot 10^{-12}$  кг/с (в диапазоне волновых чисел от  $\sim 0,34$  до  $5 \text{ нм}^{-1}$ ) [17];  $\sim 1,6 \cdot 10^{-12}$  кг/с (в окрестности  $5 \text{ нм}^{-1}$ ) [15];  $\sim 2,4 \cdot 10^{-12}$  кг/с (в окрестности  $5 \text{ нм}^{-1}$ ) [16];  $\sim 3,1 \cdot 10^{-12}$  кг/с (в окрестности  $2,5 \text{ нм}^{-1}$ ) [14] (здесь для оценок используется характерное значение поверхностной плотности  $\rho_0^A \sim 4,0 \cdot 10^{-6}$  кг/м<sup>2</sup> [47]). Это свидетельствует об очень сильном понижении вязкого затухания. Заметим, что при  $\eta^{\text{eff}} \sim 3 \cdot 10^{-12}$  кг/с длина Саффмана–Дельбрюка будет порядка 4 нм (для вязкости воды  $\sim 7,0 \cdot 10^{-4}$  кг/(м·с)). Поэтому влияние вязких напряжений со стороны водного окружения мембраны на рассматриваемых пространственных масштабах можно считать за возмущение. Для простоты мы не учитываем здесь этот фактор.

Распространение волн плотности в липидной мембране зависит от термодинамического состояния липидов [1,48]. Согласно экспериментальным данным в области низких (килогерцовых/мегагерцовых) частот, в окрестности перехода  $L\beta-L\alpha$  модуль поверхностной сжимаемости и соответственно скорость звука существенно зависят от плотности липидов, так что для квадрата скорости звука можно предложить следующее разложение [1]

$$c_0^2 = (c_0^{(0)})^2 + c_0^{(1)} \Delta \rho^A + c_0^{(2)} (\Delta \rho^A)^2, \quad (8)$$

где  $c_0^{(1)}$  и  $c_0^{(2)}$  – постоянные коэффициенты. При этом  $c_0^{(1)} = -16,6(c_0^{(0)})^2/\rho_0^A$ ,  $c_0^{(2)} = 79,5(c_0^{(0)})^2/(\rho_0^A)^2$  для дипальмитоилфосфатидилхолин-везикул;  $c_0^{(1)} = -6,86(c_0^{(0)})^2/\rho_0^A$ ,  $c_0^{(2)} = 32,32(c_0^{(0)})^2/(\rho_0^A)^2$  – для экстрактов из бычьего легочного сурфактанта [1].

*Замечание.* Переход «жидкость–гель», так же как и другие фазовые переходы в липидных мембранах, связан с изменением упорядоченности липидов. Вблизи него происходит спонтанное формирование и разрушение малых кластеров гель-фазы в жидкой фазе (гетерофазные флуктуации плотности), что сопровождается аномальным повышением теплоемкости и сжимаемости системы, понижением скорости звука [1,47,49]. В смесях липидов экстремумы, связанные с фазовыми переходами, распространяются на довольно широкие интервалы температур, но становятся менее выраженными по амплитуде, чем в однокомпонентных системах. В интактных биологических мембранах, характеризующихся чрезвычайно разнообразным составом липидов и белков, также имеют место экстремумы, соответствующие фазовому переходу  $L\beta-L\alpha$ ; эти экстремумы наблюдаются слегка ниже физиологических температур [1,50,51]. При физиологических температурах липиды биологических мембран находятся в жидком состоянии [10], а максимум теплоемкости, свидетельствующий о фазовом переходе, обычно находится ниже на  $10-15^\circ\text{C}$  физиологических температур, например для нервов из позвоночника крысы [50]. Важно, что в клетках обычно происходит регуляция биомембран так, чтобы их состояние соответствовало окрестности фазовых переходов в липидных бислоях [52]. Например, при акклиматизации пойкилотермного животного калота (*Calotes versicolor*) к определенной температуре температура перехода  $L\beta-L\alpha$  фосфолипидов, выделенных из его гипоталамуса, почти совпадает с температурой акклиматизации [53].

Из максвелловской модели для сжимаемой вязкоупругой жидкости следует, что в области высоких частот сжимаемость также, вообще говоря, должна зависеть от плотности [54]. В соответствии с вышесказанным положим, что в окрестности перехода  $L\beta-L\alpha$  модуль поверхностной сжимаемости монослоев зависит от поверхностной плотности липидов, так что в высокочастотном случае зависимость квадрата скорости звука от возмущений плотности по крайней мере линейна:

$$c_\infty^2 = (c_\infty^{(0)})^2 + c_\infty^{(1)} \Delta \rho^A + c_\infty^{(2)} (\Delta \rho^A)^2, \quad c_\infty^{(1)} \neq 0, \quad (9)$$

где  $c^2 = k_c^{\text{eff}}/\rho^A$ ,  $c_\infty^2 = k_\infty/\rho^A$ .

Используя определяющее соотношение для тензора напряжений для сжимаемой жидкости с учетом зависимости модуля сжимаемости (или, что эквивалентно, вязкости) от плотности [54], расширим модель низкочастотной гидродинамики липидного бислоя (2) на случай высокочастотной динамики вязкоупругой жидкости следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho^A}{\partial T} + \frac{\partial(\rho^A U)}{\partial X} &= 0, \\ \rho^A \left( \frac{\partial U}{\partial T} + U \frac{\partial U}{\partial X} \right) &= -\rho_0^A \frac{\partial}{\partial X} \frac{\delta F}{\delta \rho^A} + \frac{\partial S}{\partial X}, \quad (10) \\ \tau \left( \frac{dS}{dT} - S \frac{\partial U}{\partial X} \right) + S &= n\eta^A \frac{\partial U}{\partial X}, \end{aligned}$$

где  $S$  – компонента девиаторного тензора напряжений;  $\tau$  – время релаксации напряжений;  $\eta^A = \eta^A(\rho^A)$  – поверхностная вязкость мембраны;  $n = 1 + (\rho^A/\eta^A) (d\eta^A/d\rho^A)$ ;  $d/dT$  – полная производная по времени. Заметим, что вклад в правую часть последнего уравнения дают объемная и динамическая вязкости, которые в данном случае оказываются связанными [54]. В  $F$  учтена замена (46). Система (10) описывает динамику флуктуаций плотности липидного монослоя с учетом конечности времени релаксации напряжений.

Линеаризовав (10) на основном состоянии покоя и исключив  $S$ , получим с учетом (3)

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial T} + \rho_0^A \frac{\partial U}{\partial X} &= 0, \\ \left( 1 + \tau \frac{\partial}{\partial T} \right) \left( \rho_0^A \frac{\partial U}{\partial T} + \frac{\partial}{\partial X} \left( \frac{k_c}{\rho_0^A} \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) - \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^3 \Delta \rho^A}{\partial X^3} \right) &= \\ = \frac{\partial}{\partial X} \left( \tau (k_\infty - k_c) \frac{\partial U}{\partial X} \right), \end{aligned}$$

где  $k_\infty - k_c = n\eta^A/\tau$ , откуда

$$\begin{aligned} \left( 1 + \tau \frac{\partial}{\partial T} \right) \left( \frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( \frac{k_c}{\rho_0^A} \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) + \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} \right) - \\ - \frac{\partial}{\partial X} \left( \frac{\tau (k_\infty - k_c)}{\rho_0^A} \frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T \partial X} \right) = 0. \quad (11) \end{aligned}$$

В формальном упругом пределе уравнение (11) запишется в виде

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( c_\infty^2 \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) + \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} = 0. \quad (12)$$

В работе [1] предложено уравнение для описания нелинейной волны сжатия в липидной мембране в низкочастотном случае, вывод которого основывался на следующем. В отсутствие дисперсии одномерное распространение звука описывается уравнением

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( c_0^2 \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) = 0. \quad (13)$$

Для скорости звука было предложено разложение (8). Кроме того, на основе экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что в окрестности перехода  $L\beta-L\alpha$  скорость звука растет с частотой (в низкочастотном случае – до мегагерцовых частот), в уравнение (13) было введено *ad hoc* соответствующее дисперсионное слагаемое (с четвертой производной по  $X$ ) [1]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( (c_0^{(0)})^2 + c_0^{(1)} \Delta \rho^A + c_0^{(2)} (\Delta \rho^A)^2 \right) \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} + \\ + h \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} = 0, \quad (14) \end{aligned}$$

где  $h > 0$  – некоторая постоянная. Модельное уравнение (14) является обобщенным уравнением Буссинеска, которое имеет решения вида уединенных волн. Численное моделирование показывает, что эти уединенные волны устойчивы при взаимодействиях друг с другом [55].

Поступая аналогичным образом, учитывая выражение (9), преобразуем уравнения (6) и (12) к виду

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( \left( \frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A} + c^{(1)} \Delta \rho^A + c^{(2)} (\Delta \rho^A)^2 \right) \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} \right) + \\ + \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} - \frac{\eta^{\text{eff}}}{\rho_0^A} \frac{\partial^3 \Delta \rho^A}{\partial T \partial X} = 0 \quad (15) \end{aligned}$$

и

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial T^2} - \frac{\partial}{\partial X} \left( (c_\infty^{(0)})^2 + c_\infty^{(1)} \Delta \rho^A + c_\infty^{(2)} (\Delta \rho^A)^2 \right) \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial X} + \\ + \frac{k_c^{\text{eff}} d_0^2}{\rho_0^A} \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial X^4} = 0 \quad (16) \end{aligned}$$

соответственно.

Уравнение (16) при  $c_\infty^{(2)} = 0$  является уравнением Буссинеска, которое обладает солитонными решениями следующего вида [56]:

$$\Delta \rho^A = a \rho_0^A \operatorname{sech}^2 \frac{X - WT}{\delta}, \quad (17)$$

где  $a$  характеризует амплитуду солитона,  $\delta$  – характерная ширина солитона и  $W$  – его скорость. Решение (17) соответствует распространяющимся локализованным импульсам плотности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уравнение (15) можно рассматривать как возмущенное уравнение (16) с возмущающим вязким диссипативным слагаемым с коэффициентом  $\eta^{\text{eff}}$ . При частоте, сравнимой с обратным временем релаксации напряжений, и соответствующей пониженной вязкости возмущение становится достаточно малым, так что решения уравнения (15) представляют собой возмущенные солитоны (17). Оценим малость диссипативного слагаемого. Обезразмерим уравнение (15), выбрав следующие масштабы: для пространственной переменной –  $d_0$ , для времени –  $d_0/c_\infty$ , для плотности –  $\rho_0^A$ . Тогда уравнение (15) можно записать в виде

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho}{\partial t^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left( (C + C^{(1)} \Delta \rho + C^{(2)} (\Delta \rho)^2) \frac{\partial \Delta \rho}{\partial x} \right) + \kappa \frac{\partial^4 \Delta \rho}{\partial x^4} - \frac{1}{\text{Re}} \frac{\partial^3 \Delta \rho}{\partial t \partial x^2} = 0,$$

где  $t$ ,  $x$  и  $\Delta \rho$  – безразмерные время, пространственная координата и возмущение плотности соответственно, и

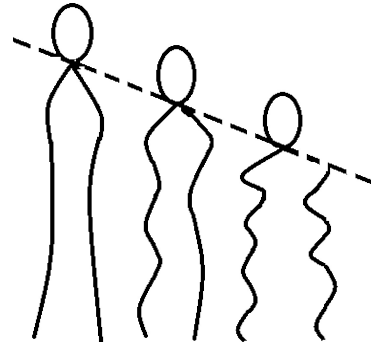
$$C = \frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A c_\infty^2}, \quad \text{Re} = \frac{\rho_0^A c_\infty d_0}{\eta^{\text{eff}}}, \quad \kappa = \frac{k_c^{\text{eff}}}{\rho_0^A c_\infty^2},$$

$$C^{(1)} = \frac{c^{(1)} \rho_0^A}{c_\infty^2}, \quad C^{(2)} = \frac{c^{(2)} (\rho_0^A)^2}{c_\infty^2}.$$

При  $k_c^{\text{eff}} \sim \rho_0^A c_\infty^2$ ,  $\eta^{\text{eff}} \sim (2-3) \cdot 10^{-12}$  кг/с [17],  $c_\infty \sim 2241$  м/с [14,17],  $\rho_0^A \sim 4 \cdot 10^{-6}$  кг/м<sup>2</sup> [47] и  $d_0 = 1,5$  нм [57] имеем  $C \sim O(1)$ ,  $1/\text{Re} \sim 0,15-0,23$ , что свидетельствует о достаточной малости диссипативного слагаемого. В этом случае решения уравнения (15) соответствуют солитоноподобным возмущениям.

Эти солитоноподобные возбуждения можно интерпретировать как относительно устойчивые наноразмерные импульсы сжатия, на пике которых происходит упорядочивание гидрофобных хвостов липидов.

Физический механизм формирования этих локализованных возбуждений может быть связан со следующим. Градиент площади, приходящейся на молекулу липида, сопряжен с градиентом локальной толщины и, значит, связан



Фрагмент монослоя с градиентом толщины. Штриховая линия соответствует границе раздела углеводородные цепи липидов – вода (в соответствии с работами [21,58]).

с увеличением контакта гидрофобных цепей липидов с водой (см. рисунок). При наличии резкого градиента локальной толщины монослоя значительная часть гидрофобных углеводородных цепей липидов должна была бы оказаться в контакте с водой, что потребовало бы высоких энергетических затрат. Энергетически выгодней затратить энергию на упругие деформации липидов так, чтобы сгладить скачок и минимизировать суммарную (упругую и гидрофобную) энергию [58]. Деформации молекул липидов в области значительных градиентов локальной толщины монослоя могут соответствовать сжатию–растяжению и градиенту площади, приходящейся на молекулу липида (в соответствии с (1)). Минимизируя свободную

энергию (1), получим  $\frac{\delta F}{\delta \rho^A} = 2k_c^{\text{eff}} \frac{\rho^A - \rho_0^A}{\rho_0^A} - 2k_c^{\text{eff}} d_0^2 \frac{\partial^2}{\partial X^2} \frac{\rho^A}{\rho_0^2} = 0$ . Из условия объемной несжи-

маемости липидов следует  $\frac{\delta h}{d_0} = \frac{\rho^A - \rho_0^A}{\rho_0^A}$ . Тогда

для  $\delta h \equiv \delta h^\pm$  по аналогии с [58] получим  $k_c^{\text{eff}} d_0^2 \frac{d^2}{dX^2} \delta h = k_c^{\text{eff}} \delta h$ . Отсюда найдем характер-

ную длину затухания деформации  $\Lambda = d_0 \sqrt{k_c^{\text{eff}}/k_c^{\text{eff}}}$ . Эти оценки могут распространяться и на состояние локального равновесия. В рамках используемого нами предположения (46)  $k_c^{\text{eff}}/k \sim k_c^{\text{eff}}/k_c \sim (c_\infty^2/c_0^2) \sim 160$  при  $c_\infty = 2241$  м/с [14] и  $c_0 = 177$  м/с [1], т.е.  $k_c^{\text{eff}} \sim 4,2/19,2$  Н/м при  $k \sim 26/120$  мН/м [21]. С учетом этого получим  $\Lambda \sim 0,7/1,5$  нм при  $k_c^{\text{eff}} \sim 4,2/19,2$  Н/м соответственно, т.е. величина  $\Lambda$  – порядка одного–двух расстояний между молекулами липидов. Этот физически естественный результат

оправдывает и сделанное выше предположение (46). Заметим, что  $2\Lambda$  соответствует размерам  $\sim 1,1\text{--}1,6$  нм обнаруженных в [14] кластеров. Поэтому можно предположить, что эффект градиентной энергии может оказывать влияние на динамику этих кластеров. Отметим, что деформации молекул липидов в области существенных градиентов локальной толщины монослоя могут также соответствовать сжатию–растяжению и наклону молекул липидов к поверхности монослоя (тилту). В приближении объемной несжимаемости угол наклона молекулы липида к нормали к поверхности монослоя  $t$  подчиняется соотношению  $t = \frac{\partial \delta h}{\partial X}$ , а  $\frac{\partial(\delta h/d_0)}{\partial X} =$

$$\frac{\partial(\rho^A/\rho_0^A)}{\partial X}, \text{ поэтому слагаемое } kd_0^2 \left( \nabla \frac{\rho^A}{\rho_0^A} \right)^2 \text{ в выра-$$

жении для свободной энергии (1) эквивалентно энергетическому вкладу деформации тилта:

$$k_t t^2 = k_t d_0^2 \left( \nabla \frac{\rho^A}{\rho_0^A} \right)^2 \text{ (с заменой } k \rightarrow k_t), \text{ где } k_t -$$

упругий модуль тилта, оцениваемый как 40 мН/м [58]. Аналогично, в этом случае получается оценка  $\Lambda \sim 1/2$  нм [58].

Учитывая отмеченную выше близость липидов биологических мембран к области перехода  $L\beta\text{--}L\alpha$ , рассмотрим случай  $c_\infty^{(1)} < 0$ . Тогда

$$\delta = d_0 \sqrt{\frac{12k^{\text{eff}}}{a(\rho_0^A)^2 |c_\infty^{(1)}|}}, \quad (18)$$

$$W = \pm c_\infty^{(0)} \sqrt{1 - \frac{a\rho_0^A |c_\infty^{(1)}|}{3(c_\infty^{(0)})^2}}. \quad (19)$$

Оценим параметры локализованного импульса (18) и (19). Экспериментальные измерения коэффициентов  $c_\infty^{(1)}$  и  $c_\infty^{(2)}$  в высокочастотном случае автору неизвестны. По данным для низкочастотного случая [1]  $c_0^{(1)} = -16,6(c_0^{(0)})^2/\rho_0^A < 0$ ,  $c_0^{(2)} = 79,5(c_0^{(0)})^2/(\rho_0^A)^2$  для дипальмитоилфосфатидилхолиновых везикул вблизи перехода  $L\beta\text{--}L\alpha$ , причем с ростом частоты отношение  $c_0^{(1)}/c_0^{(2)}$  уменьшается. Положим

$$|c_\infty^{(1)}| = c'(c_\infty^{(0)})^2/\rho_0^A, \quad (20)$$

и рассмотрим далее два случая:

$$c' \sim 1, \quad (20a)$$

$$c' \sim 10. \quad (20б)$$

С учетом (20) имеем  $\delta = 2\Lambda\sqrt{3/ac'}$  (при  $k_c^{\text{eff}} \sim \rho_0^A c_\infty^{(2)}$ ) и  $W = \pm c_\infty^{(0)}\sqrt{1 - ac'/3}$ . Согласно (18) ширина солитона уменьшается с увеличением его амплитуды. В зависимости от величины амплитуды получается широкий диапазон размеров импульсов. Максимальная амплитуда будет соответствовать высоте  $\delta h$  нанорафта, оцениваемой как 0,5 нм. Этой высоте отвечает  $a \sim 0,3$  [58]. Тогда в случае (20a) получим следующую оценку ширины солитона:  $\delta \sim 4,3/9,2$  нм. Скорость импульса (19) будет немного меньше скорости быстрого звука ( $\sim 2241$  м/с [47]):  $W = c_\infty^{(0)}\sqrt{1 - ac'/3} \sim 2126$  м/с.

В случае (20б)  $\delta = 2\Lambda \sim 1,36/2,9$  нм. Скорость же импульса будет много меньше звуковой. Полученная оценка ширины импульсов  $\delta$  соответствует размерам импульсов плотности (кластеров)  $\sim 1,1\text{--}1,6$  нм, обнаруженных в работе [14]. Эти кластеры характеризуются упорядочиванием гидрофобных хвостов липидов и формируются в рамках механизма, связанного с поперечными фононами [14]. Можно предположить, что рассматриваемый механизм градиентной энергии может быть связан с динамикой подобных кластеров. Важно, что на границах кластеров возникает резкий градиент поверхностной плотности липидов, так что эффект градиентной энергии будет максимально выражен.

Аналогичные выводы относятся и к случаю  $c_\infty^{(1)} > 0$ . Солитоны останутся дозвуковыми, но будут соответствовать деформации растяжения. Количественные оценки можно уточнить, опеределив экспериментально значение коэффициента  $c_\infty^{(1)}$  в (9).

При  $c_\infty^{(2)} \neq 0$  уравнение (16) является обобщенным уравнением Буссинеска вида (14), в котором  $h = kd_0^2/\rho_0^A$ . Как отмечено выше, уравнение (14) также обладает солитоноподобными решениями.

Оценим время жизни импульсов, основываясь на дисперсионном соотношении (7). Согласно (7) в линейном приближении время жизни

возбуждения  $t^*$  составит  $\frac{2\rho_0^A}{\eta^{\text{eff}}\alpha^2}$ . При волновом

числе возбуждения  $\alpha \sim 1$  нм<sup>-1</sup> (длина волны  $\sim 6,3$  нм соответствует  $\delta$  для случая (20a)),  $\eta^{\text{eff}} \sim 2,2 \cdot 10^{-12}$  кг/с [17] и  $\rho_0^A \sim 4 \cdot 10^{-6}$  кг/м<sup>2</sup> [47] получим  $t^* \sim 3,6$  пс. В рассмотренном выше случае (20a) ( $c' \sim 1$ ,  $a \sim 0,3$ ), когда скорость распространения импульса  $W \sim 2126$  м/с сравнима со скоростью быстрого звука, характерное расстояние, на котором затухает возбуждение, составит  $Wt^* \sim$



7,7 нм. Отметим, что на пикосекундном временном масштабе фазовый переход  $L\beta-L\alpha$  не успевает реализоваться в импульсах, как в случае модели [1], но происходят конформационные изменения углеводородных цепей липидов.

В заключение сделаем несколько замечаний. Во-первых, качественно аналогичные оценки имеют место и в случае, когда условие (4б) нарушается. Во-вторых, не исключено, что возможна некоторая экстраполяция полученных результатов на область волновых чисел, для которых гидродинамическое приближение перестает быть адекватным. Наконец, отметим, что случай отдельного монослоя рассматривается совершенно аналогично.

### ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе показано, что вклад в свободную энергию липидной мембраны, связанный с градиентом площади, приходящейся на молекулу липида, может быть ответственен за формирование и распространение наноразмерных устойчивых импульсов плотности/давления в бислойных и в монослойных липидных мембранах на пикосекундных временных масштабах. В качестве базовой минимальной модели рассматриваемого явления предложены уравнения гидродинамики вязкоупругой липидной мембраны со сжимаемостью, зависящей от плотности. В высокочастотном случае базовая модель сводится к уравнению Буссинеска с возмущающим вязким диссипативным слагаемым, так что возможны солитоноподобные возбуждения.

Формирование этих солитоноподобных возбуждений возможно из несолитонных начальных возмущений, роль которых могут играть различные механические возмущения достаточно большой (конечной) амплитуды, возникающие в мембранах. Клетки и их мембраны подвержены непрерывным механическим воздействиям со стороны их микроокружения, локальным и глобальным. Вместе с тем локальное механическое возмущение в мембране может быть вызвано активностью мембранного белка [10] или локальным изменением трансмембранного потенциала [50,51]. Механические сигналы в клетках могут быть связаны с клеточной сигнализацией [59], поэтому можно предположить, что рассматриваемые солитоноподобные мембранные возбуждения могут играть сигнальную роль. Факторами, вызывающими механические мембранные возмущения, преобразующиеся в солитоноподобные возбуждения, могут быть также ультразвук или электромагнитное поле, которое посредством электромеханиче-

ского сопряжения вызывает механические возмущения мембраны [60] либо воздействует на мембрану опосредованно через водную среду [61–65].

Проведенный анализ предлагает механизм, с помощью которого эти факторы могут инициировать и существенно влиять на динамику структурных неоднородностей липидных мембран, включая липидные нанодомены и поры, и предсказывает существование на пикосекундных временных масштабах подвижной системы липидных нанодоменов, структурных неоднородностей мембраны, движение которой определяется поверхностной сжимаемостью мембраны по аналогии со звуком.

Коллективная динамика гидрофобных цепей липидов связана с движением дефектов и пустот в гидрофобной части мембраны, поэтому рассматриваемые наноразмерные импульсы плотности могут также играть определенную роль в переносе малых молекул через бислой.

Распространяющиеся солитоноподобные наноразмерные импульсы плотности/давления могут модулировать кинетику и функционирование мембранных белков (что важно для клеточной сигнализации и распространения нервного импульса [5–7]). В частности, деформация мембраны и соответствующая модуляция мембранных белков могут влиять на кинетику ионных каналов и индуцировать трансмембранные токи с инициацией потенциала действия (в нейронах имеет место экспрессия механо-чувствительных ионных каналов, к числу которых относятся, например, потенциал-зависимые  $Na_v1.2$ ,  $Na_v1.5$  и  $K_v1.1$ ) [10]. Экспериментально показано, что ультразвук (10 МГц, 0,3 Вт/см<sup>2</sup>) может модулировать активность механо-чувствительных ионных каналов клеточных мембран, включая  $Na_v1.5$ , и соответственно трансмембранные токи. Это означает, что вызываемые ультразвуком моды сжатия–растяжения в липидной мембране способны преобразовывать состояние механо-чувствительных ионных каналов, что и может являться нетепловым/некавитационным механизмом воздействия ультразвука на клетки [28]. Поэтому обсуждаемые солитоноподобные возбуждения могут быть частью механизма влияния гиперзвука на клеточные мембраны и клетки. В силу электромеханического сопряжения рассматриваемые механические волны могут индуцировать мембранные электрические возмущения. Таким образом возможно формирование электромеханической волны. Следует отметить, что имеются экспериментальные свидетельства существования электромеханических (акустоэлектрических) волн в клетках [60]. Проведенный анализ показывает,

что электромеханические волны, индуцируемые в липидных мембранах микроволновым или терагерцовым электромагнитным излучением, могут существенно зависеть от градиентной энергии. Рассматриваемые солитоноподобные возбуждения могут оказаться одним из элементов механизма влияния низкоинтенсивных электромагнитных полей на клеточные мембраны и клетки (например, для спонтанного возбуждения нейронной активности [26]). Внешнее электромагнитное поле может резонансно индуцировать механические возмущения конечной амплитуды в липидном бислое. Последние преобразуются в наноразмерные солитоноподобные возбуждения с последующей модуляцией функционирования мембранных белков.

Реальные биомембраны характеризуются многокомпонентностью липидного бислоя и его асимметричностью, наличием мембранных белков, гликокаликса и т.д. Возможность экстраполяции сделанных выводов на биомембраны основывается на том, что в линейном приближении соответствующие моды в динамике мембранной системы будут подчиняться принципу суперпозиции, а многие из них будут полностью независимы от продольной акустической моды (например, поперечные моды полностью отделяются от продольных). Учет новых факторов приводит, вообще говоря, к появлению новых мод и сохранению старых с возможностью изменения последних за счет взаимодействия мод. Учитывая существенное различие во временных масштабах звуковых волн и типичных для биомембран безынерционных мод, связанных с белками, гликокаликсом, цитоскелетом и т.д., такое межмодовое взаимодействие будет достаточно слабым. Слабая нелинейность, вводимая *ad hoc* в настоящей работе, будет в этом смысле также соответствовать возмущению. Конечно, рассматриваемые нелинейные локализованные импульсы будут модулироваться, но можно ожидать, что качественно результаты, полученные для рассматриваемой простейшей модели, сохранятся. Необходимо также отметить, что прямое воздействие миллиметрового и субмиллиметрового излучения на биомембраны критически осложняется тем, что вода очень сильно поглощает волны этого диапазона. В дополнение к механизмам прямого нетеплового (резонансного) воздействия электромагнитного поля на биомембраны, рассматриваемым, например, в упомянутой выше работе [27], имеются механизмы воздействия, опосредованного водной средой [61–64]. Например, регистрация увеличения собственного излучения водной среды в

дециметровом диапазоне при облучении ее миллиметровыми волнами в узких (резонансных) интервалах частот показывает следующее. При кратковременном воздействии миллиметрового излучения для серий узких частотных интервалов, по крайней мере от 25 до 130 ГГц, имеет место значительное превышение дециметрового радиоизлучения вблизи 1 ГГц над радиотепловым фоном. Длительность этого дециметрового отклика весьма велика – до часов и более в интервале температур по крайней мере от 20 до 90°C. На этом основании в работе [61] предложено, что микроволны могут резонансно возбуждать волновые процессы в водной молекулярной среде на собственных частотах ее молекулярных колебаний; эти волны способны распространяться с малыми потерями и, следовательно, на значительные расстояния. В результате микроволновое/терагерцовое излучение возбуждает молекулы воды, далее через сетку водородных связей поглощенная энергия переносится к биомембране, резонансно возбуждая ее и индуцируя значительные структурные возмущения [61, 62]. Другой механизм резонансного возбуждения высокочастотных колебаний в биомембране, связанный с поверхностным зарядом мембраны в водном окружении, предложен в работе [65]. Результирующие мембранные возмущения и могут возбуждать рассматриваемые в настоящей работе продольные акустические моды и локализованные импульсы плотности в липидном бислое биомембран.

Таким образом, проведенный анализ позволяет предложить новый механизм формирования устойчивых наноразмерных импульсов плотности липидов и модуляции неоднородной структуры мембраны вследствие нелинейного взаимодействия звуковых мод и дисперсионного влияния градиентной энергии. Проверка изложенных выводов возможна с использованием неупругого рассеяния рентгеновских лучей/нейтронов с комбинированным нанометровым пространственным и пикосекундным временным разрешением.

Автор благодарен Р.Г. Хлебопросу за полезные обсуждения и рецензенту за ценные замечания. Работа выполнена при поддержке проекта Erasmus Mundus ERANET-Mundus № 2011-2573/001-001-EMA2, финансируемого Европейской Комиссией и координируемого Университетом Барселоны.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Heimburg and A. D. Jackson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102** (28), 9790 (2005).
2. L. D. Mosgaard, A. D. Jackson, and T. Heimburg, Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes **16**, 51 (2012).
3. H. Barz and U. Barz, Med. Hypotheses **82**, 563 (2014).
4. J. Griesbauer, A. Wixforth, and M. F. Schneider, Biophys. J. **97** (10), 2710 (2009).
5. J. Griesbauer, S. Bössinger, A. Wixforth, and M. F. Schneider, Phys. Rev. E **86** (6) 061909 (2012).
6. J. Griesbauer, S. Bössinger, A. Wixforth, and M. F. Schneider, Phys. Rev. Lett. **108** (19) 198103 (2012).
7. S. Shrivastava and M. F. Schneider, J. R. Soc. Interface **11**, 20140098 (2014).
8. S. Shrivastava., K. H. Kang, and M. F. Schneider, Phys. Rev. E **91**, 012715 (2015).
9. A. Gonzalez-Perez, L. D. Mosgaard, R. Budvytyte, et al., Biophys. J. **110**, 150a (2016).
10. J. Mueller, J. William., W. J. Tyler, Physical Biology **11** (5), 051001 (2014).
11. B. Fichtl, S. Shrivastava, M. F. Schneider, Sci. Rep. **6**, 22874 (2016).
12. H. Frohlich, Rivista D: El nuovo cimento **7** (3): 399 (1977).
13. А. С. Давыдов, *Солитоны в молекулярных системах* (Наук. думка, Киев, 1988).
14. M. Zhernenkov, D. Bolmatov, D. Soloviov, et al., Nat. Commun. **7**, 11575 (2016).
15. S. H. Chen, C. Y. Liao, H. W. Huang, et al., Phys. Rev. Lett. **86**, 740 (2001).
16. M. Tarek, D. J. Tobias, S.-H. Chen, M. L. Klein, Phys. Rev. Lett. **87**, 238101 (2001).
17. E. G. Brandt and O. Edholm, Biophys. J. **96**, 1828 (2009).
18. R. Dimova, B. Pouligny, and C. Dietrich, Biophys. J. **79** (1), 340 (2000).
19. Р. Додд, Дж. Эйлбек, Дж. Гиббон, Х. Моррис, *Солитоны и нелинейные волновые уравнения* (Мир, М., 1988).
20. L. Deseri, M. D. Piccioni, and G. Zurlo, Continuum. Mech. Thermodyn. **20**, 255 (2008).
21. A. F. Bitbol, D. Constantin, and J. B. Fournier, PLoS One **7** (11), e48306 (2012).
22. D. J. Steigmann, Int. J. Non-Linear Mechanics **56**, 61 (2013).
23. A. C. Woodka, P. D. Butler, L. Porcar, et al., Phys. Rev. Lett. **109**, 058102 (2012).
24. T. Reusch, F. J. R. Schulein, J. D. Nicolas, et al., Phys. Rev. Lett. **113**, 118102 (2014).
25. V. C. Nibali, G. D'Angelo, and M. Tarek, Phys. Rev. E **89** (5), 050301 (2014).
26. V. Pikov, X. Arakaki, M. Harrington, et al., J. Neural. Eng. **7**, 045003 (2010).
27. M. N. Shneider and M. Pekker, J. Appl. Phys. **114**, 104701 (2013).
28. J. Kubanek, J. Shi, J. Marsh, et al., Sci. Rep. **6**, 24170 (2016).
29. E. Sassaroli and N. Vykhodtseva, J. Therap. Ultrasound **4**, 17 (2016).
30. Н. Д. Девятков, М. Б. Голант и О. В. Бецкий, *Миллиметровые волны и их роль в жизнедеятельности* (Радио и связь, М., 1991).
31. K. R. Foster and J. W. Baish, J. Biol. Phys. **26**, 255 (2000).
32. R. K. Adair, Bioelectromagnetics **24**, 39 (2003).
33. J. R. Reimers, L. K. McKemish, R. H. McKenzie, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **106** (11), 4219 (2009).
34. J. Pokorný, C. Vedruccio, M. Cifra, and O. Kučera, Eur. Biophys. J. **40** (6), 747 (2011).
35. J. Pokorný, AIP Advances **2** (1), 011207 (2012).
36. U. Seifert, Adv. Phys. **46** (1), 13 (1997).
37. H. W. Huang, Biophys. J. **50** (6): 1061–1070 (1986).
38. N. Dan, P. Pincus, and S. A. Safran, Langmuir **9** (11), 2768 (1993).
39. M. Goulian, O. N. Mesquita, D. K. Fygenson, et al., Biophys. J. **74** (1), 328 (1998).
40. C. Nielsen, M. Goulian, and O. S. Andersen, Biophys. J. **74** (4), 1966 (1998).
41. G. Brannigan and F. L. Brown, Biophys. J. **90** (5), 1501 (2006).
42. J. Wohler and O. Edholm, J. Chem. Phys. **125**, 204703 (2006).
43. K. Trachenko and V. V. Brazhkin, Rep. Prog. Phys. **79**, 016502 (2016).
44. W. A. Yong, Arch. Rational Mech. Anal. **214**, 913 (2014).
45. D. Chakraborty and J. E. Sader, Physics of Fluids **27**, 052002 (2015).
46. G. E. Crawford and J. C. Earnshaw, Biophys. J. **52**, 87 (1987).
47. T. Heimburg, Biochim. Biophys. Acta **1415**, 147 (1998).
48. S. Shrivastava and M. F. Schneider, PLoS One **8** (7), e67524 (2013).
49. Д. П. Харакоз, Успехи биол. химии **41**, 333 (2001).
50. T. Heimburg, Biophys. J. **103**, 918 (2012).
51. T. Heimburg, A. Blicher, L. D. Mosgaard, and K. Zecchi, J. Physics: Conf. Ser. **558**, 012018 (2014).
52. J. R. Hazel, Ann. Rev. Physiol. **57**, 19 (1995).
53. G. Durairaj and I. Vijayakumar, Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes **770** (1), 7 (1984).
54. P. C. Bollada and T. N. Phillips, Arch. Rational Mech. Anal. **205**, 1 (2012).
55. B. Lautrup, R. Appali, A. D. Jackson, and T. Heimburg, Eur. Phys. J. E **34** (6), 57 (2011).
56. J. Yu, Q. Sun, and W. Zhang, Physica Scripta **71**, 129 (2005).
57. J. F. Nagle and S. Tristram-Nagle, Biochim. Biophys. Acta **1469**, 159 (2000).
58. S. A. Akimov, P. I. Kuzmin, J. Zimmerberg, et al., J. Electroanal. Chem. **564** (1–2): 13 (2004).

59. N. V. Bukoreshtliev, K. Haase, and A. E. Pelling, *Cell Tiss. Res.* **352** (1), 77 (2013).
60. M. Cifra, J. Z. Fields., and A. Farhadi, *Progr. Biophys. Mol. Biol.* **105**, 223 (2011).
61. В. И. Петросян, Ю. В. Гуляев, Э. А. Житенева и др., *Радиотехника и электроника*, № 1, 127 (1995).
62. Н. И. Синицин, В. И. Петросян, В. А. Ёлкин и др., *Биомед. радиоэлектроника*, № 1, 5 (1998).
63. E. E. Fesenko, V. I. Geletyuk, V. N. Kazachenko, and N. K. Chemeris, *FEBS Lett.* **366**, 49 (1995).
64. E. E. Fesenko and A. Y. Gluvstein, *FEBS Lett.* **367**, 53 (1995).
65. П. М. Красильников, *Биофизика* **14** (6), 1078 (1999).

## Localized Density Pulses in Lipid Membranes on the Picosecond Time Scales

V.E. Zakhvataev\* \*\*

\*Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,  
Akademgorodok 50, Krasnoyarsk, 660036 Russia

\*\*Siberian Federal University, Svobodny prosp. 79, Krasnoyarsk, 660041 Russia

Physical mechanisms of the modulation of lipid nanodomain dynamics and transport of small molecules across biological membrane lipid bilayer can have important functional significance. In the present work, propagating longitudinal compression–dilatation modes in one-component lipid bilayer on scales comparable with the thickness of the bilayer, are considered. The free energy per lipid molecule includes the term involving the gradient of the area per lipid. The finiteness of the relaxation time of the stresses in the lipid bilayer is accounted for. This relaxation leads to a significant decrease of the viscous damping for sufficient high frequencies. An *ad hoc* hydrodynamic model for soliton-like excitations is proposed. The possibility of formation and propagation of nanoscale lipid density impulses on the picoseconds time scales with velocities determined by the surface compressibility of the bilayer, in analogy with sound, is shown.

*Key words:* biological membrane, lipid density gradient, viscoelasticity, soliton