



DOI: <https://doi.org/10.15688/mpcm.jvolsu.2023.3.8>

УДК 537.29

ББК 22.338

Дата поступления статьи: 06.06.2023

Дата принятия статьи: 25.07.2023



ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ НА СИСТЕМУ DPPC-МЕМБРАНЫ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ NaCl

Илья Игоревич Злочевский

Аспирант кафедры физики,
Волгоградский государственный технический университет
il.zlochevsky@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-9094-7830>
просп. им. В.И. Ленина, 28, 400005 г. Волгоград, Российская Федерация

Дмитрий Викторович Завьялов

Доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой физики,
Волгоградский государственный технический университет
sinegordon@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9497-9613>
просп. им. В.И. Ленина, 28, 400005 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. В работе представлено исследование влияния переменного электрического поля на DPPC-мембрану, погруженную в водный раствор с ионами NaCl. В исследовании была использована крупно-зернистая модель DPPC-мембраны. Моделирование молекулярной динамики было проведено с использованием пакета для молекулярной динамики GROMACS. Анализ результатов основывался на регистрации изменения распределения заряда таких групп частиц, как: PO₄, NC₃, Na и Cl. С целью выявления у данной системы свойств, характерных для конденсатора, был проведен расчет зависимости значения общего заряда ионов Na и Cl к разности потенциалов на коробке исследуемой системы. Полученные результаты могут быть использованы как дополнение к практическим исследованиям, а также применены для теоретического исследования электрофизических свойств липидных мембран.

Ключевые слова: DPPC-мембрана, переменное электрическое поле, молекулярная динамика, крупнозернистая модель, конденсатор.

На сегодняшний день изучение биологических макрообъектов является приоритетным направлением в области биофизики. Исследование физических взаимодействий в биологических объектах позволяет понимать процессы, протекающие внутри живых организмов на молекулярно-атомарном уровне, и формировать фундаментальное представление об их свойствах.

Одним из таких объектов является липидная мембрана. Липидная мембрана выступает неотъемлемой частью клеточных структур, выполняющей барьерную функцию, тем самым регулируя переход различных веществ внутрь или, наоборот, вовне. Данное свойство мембраны называется проницаемостью, изучение которой способствует развитию таких областей, как фармацевтика, синтетическая биология и биоматериалы [4].

Изучение электрофизических свойств липидных мембран прежде проводилось на практических моделях. Использование таких моделей сильно ограничено из-за сложной архитектуры мембран. В связи с этим большое распространение получило теоретическое исследование липидных мембран методом классической молекулярной динамики, которое активно используют в совокупности с практическими методами.

За последние десятилетия было разработано множество моделей изучения электрофизических свойств липидных мембран методом классической молекулярной динамики. С помощью существующих моделей стали доступны теоретические исследования свойств липидных мембран, невозможные прежде из-за малых пространственных размеров и быстрых временных масштабов многих процессов в биологических системах на молекулярном уровне. Одним из таких процессов, представляющим наибольший интерес с точки зрения прикладного применения, является процесс электропорации — образование гидрофобных пор в липидных мембранах [3; 10; 11].

Разработанные новые модели липидных мембран для использования в исследованиях *in silico* обладают большой гибкостью и позволяют применять различные типы липидов в бислое, встраивать белковые комплексы в структуру мембраны и погружать образованные липидно-белковые комплексы в растворы, содержащие различные ионы [9]. Такая вариативность позволяет изучать процесс электропорации, учитывая состав и структуру липидной мембраны, а также моделировать важное биологическое явление, связанное с электропорацией, — образование трансмембранных потенциалов [2; 8]. Трансмембранный потенциал (мембранный потенциал) играет важную роль в регуляции жизнедеятельности клетки и выполняет ключевую роль в передаче нервных импульсов между нейронами. С точки зрения моделирования мембранный потенциал достигается путем создания ионного дисбаланса на поверхностях мембраны или воздействием на липидную мембрану электрическим полем [6; 7]. При использовании внешнего электрического поля система начинает действовать как конденсатор. В более ранних работах было проведено моделирование с различными значениями напряженности поля, приложенного к системе со статичной порой в мембране, где вся система проявляет свойства конденсатора [5].

В данном исследовании была использована крупнозернистая (*coarse-grained*) Martini — модель бислоя липидной мембраны, каждый слой которой состоит из 1 000 липидов типа DPPC(1,2-Dipalmitoylphosphatidylcholine/1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин). Представленная мембрана погружена в водный раствор с концентрацией ионов NaCl 1M. На рисунках 1, 2 представлено изображение данной модели.

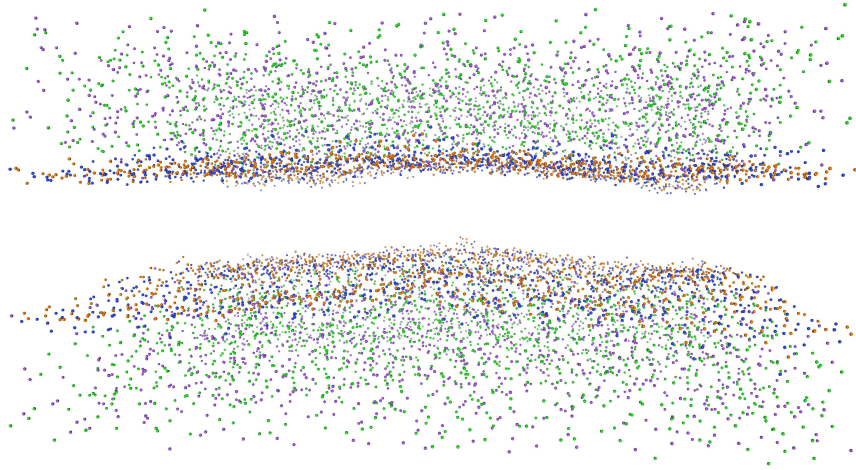


Рис. 1. Крупнозернистая модель DPPC-мембраны. Частицы, окрашенные в синий (NC_3) и оранжевый (PO_4) цвет, гидрофильные участки липидных структур, формируют верхний и нижний листок мембраны, между ними (в пустом пространстве) заключены гидрофобные участки мембраны. За пределами мембраны расположен водный раствор с ионами Na и Cl фиолетового и зеленого цвета соответственно

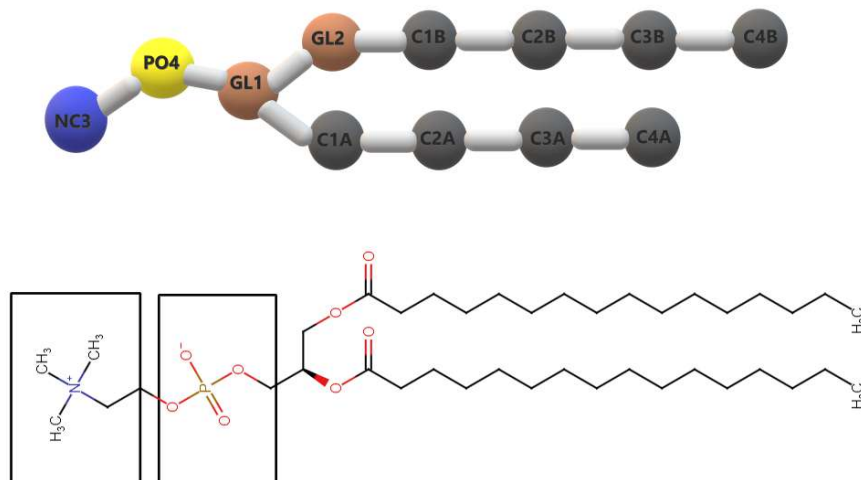


Рис. 2. Полноатомарное представление (*снизу*) и крупнозернистая модель (*сверху*) DPPC-структуры

Моделирование молекулярной динамики было проведено с помощью GROMACS (версия 2021.4) с использованием силового поля martini22p. Предварительно осуществлена минимизация энергии, уравнивание системы, моделирование без электрического поля и моделирование с приложенным электрическим полем. Минимизация энергии велась с максимальным количеством шагов — 5 000. Уравнивание системы происходило в 2 этапа: в ансамбле с NVT (постоянное количество частиц, объем и температура); NPT (постоянное количество частиц, давление и температура). Во время первого этапа был использован термостат v-rescale при температуре 298,15 K, на втором этапе — баростат Berendsen.

Во время основного моделирования молекулярной динамики к системе относительно плоскости Z (перпендикулярно мембране) было приложено переменное электрическое поле, действие которого описано по формуле:

$$E(t) = E_0 \exp\left[-\frac{(t - t_0)^2}{2\sigma^2}\right] \cos[\omega(t - t_0)], \quad (1)$$

где E_0 — амплитуда напряженности электрического поля, равная 0,073 (В/нм); t_0 — время достижения пика амплитуды, равной 500 (пс); ω — угловая частота, равная 0,006283 (рад/с); σ — ширина импульса. Так как в данной работе используется переменное электрическое поле и значение $\sigma = 0$, то исходя из (1) получаем:

$$E(t) = E_0 \cos[\omega(t - t_0)]. \quad (2)$$

На рисунке 3 представлен график приложенного электрического поля к мембране.

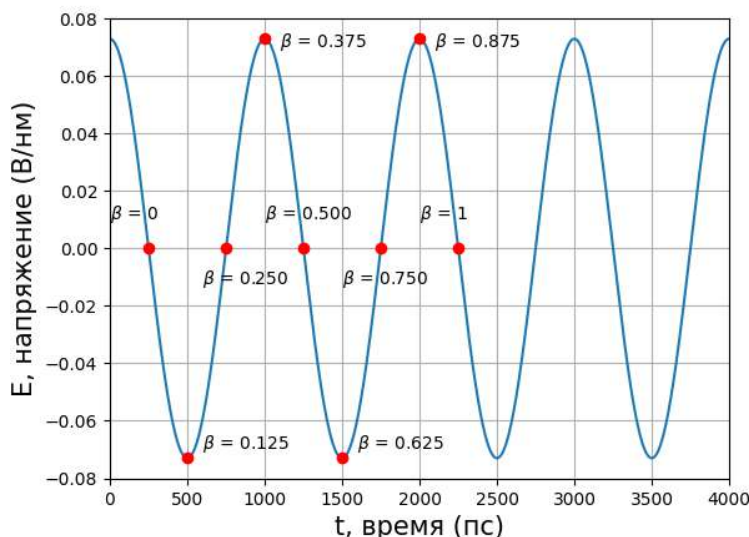


Рис. 3. График действия электрического поля с обозначенными моментами (красным цветом) регистрации изменения распределения заряда в системе (β от 0 до 1)

Анализ результатов основывался на регистрации изменения распределения заряда в системе таких групп частиц, как: PO₄, NC₃, Na и Cl.

Расчеты осуществлялись с помощью MDAnalysis (библиотека Python для анализа траекторий на основе моделирования молекулярной динамики). При анализе результатов

изменения распределения заряда таких групп частиц, как PO_4 и NC_3 , был сделан вывод, что воздействие приложенного электрического поля на данные группы не вызывает значительного изменения распределения заряда. Такое поведение, предположительно, связано с отсутствием возможности NC_3 и PO_4 свободно перемещаться в системе, так как их движение ограничено положением в структуре мембраны.

В свою очередь, группы Na и Cl, свободно перемещающиеся в системе, но при этом не проходящие через мембрану, в пиковые моменты амплитуды напряжения электрического поля накапливаются на поверхности мембраны, о чем свидетельствуют изменения распределения заряда, представленные на рисунках 4 и 5. В связи с этим сделан вывод, что данная система проявляет свойства, характерные для конденсатора.

Также был проведен анализ зависимости общего заряда ионов Na и Cl от разности потенциала на коробке исследуемой системы. Результаты, представленные на рисунке 6, свойственны для мемконденсаторов (конденсаторы с эффектом памяти) и сопоставимы с результатами в более ранних работах [5].

В работе [5] рассматривается система, схожая с представленной в нашем исследовании, за исключением наличия в мембране постоянной нанопоры, через которую осуществляется переход ионов из одного водного отсека в другой. Авторы работы предлагают возможный механизм проявления свойств, характерных для мемконденсаторов у системы, связывая их появление с возможностью ионов переходить через мембрану. Результаты нашего исследования указывают, что система без нанопор также проявляет свойства, характерные для мемконденсаторов.

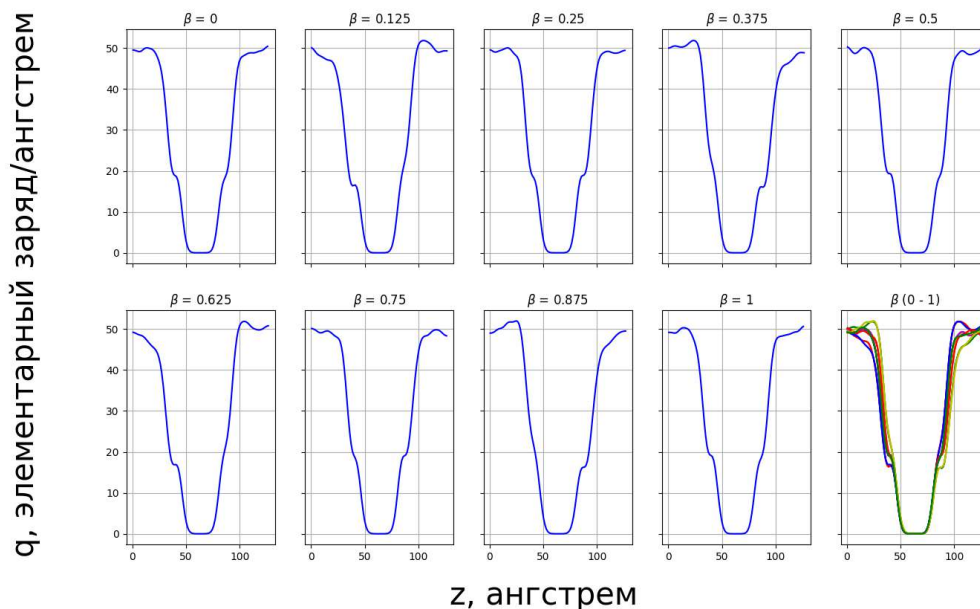


Рис. 4. Распределение заряда Na

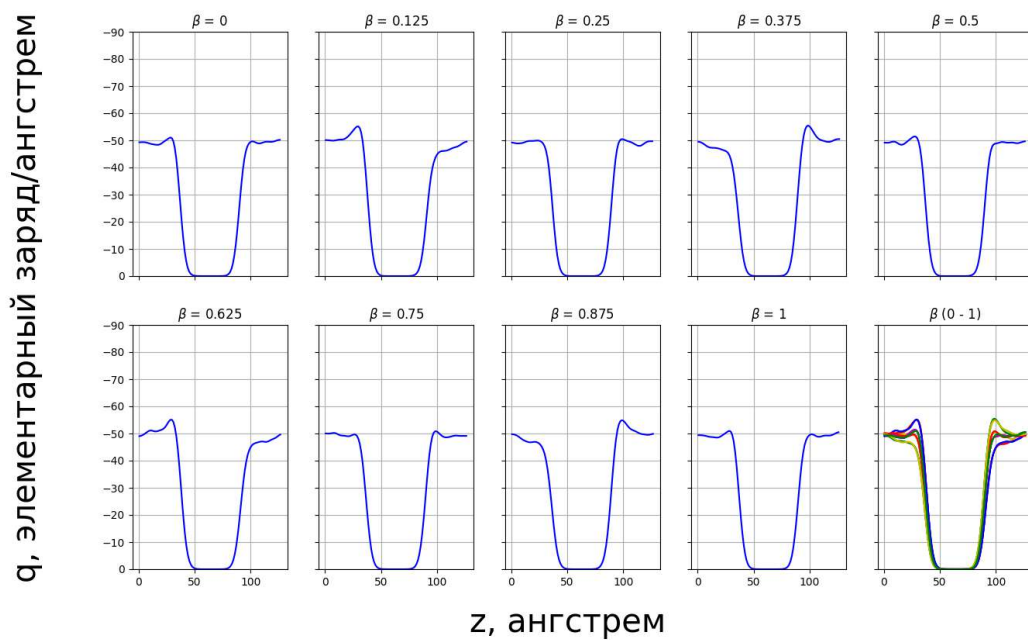


Рис. 5. Распределение заряда CL

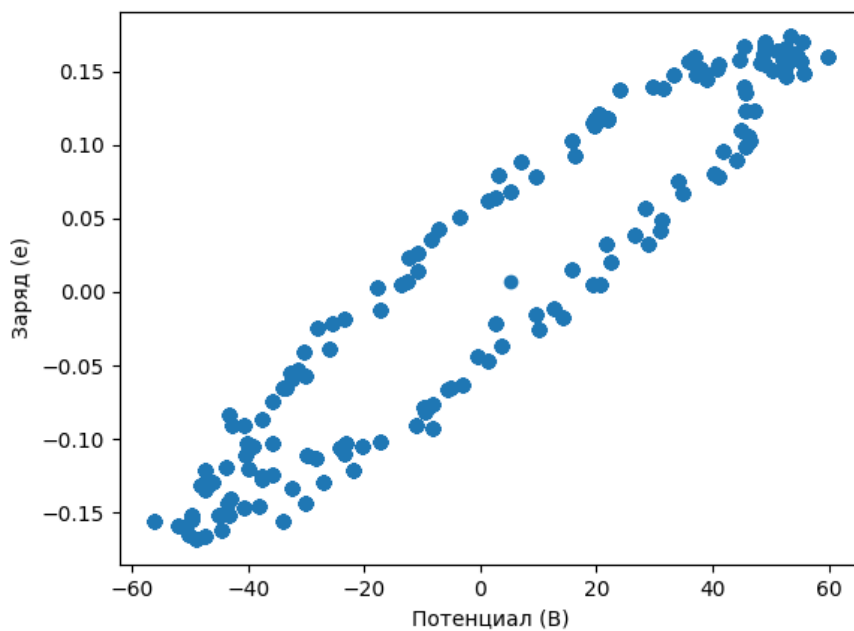


Рис. 6. Петля гистерезиса зависимости потенциала от заряда

Таким образом, на основе полученных результатов сделан вывод, что наша модель действует как система, проявляющая свойства мемконденсатора.

Для расчетов был использован кластер ВолгГТУ [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вычислительный кластер ВолгГТУ. — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <https://cluster.vstu.ru/>. — Загл. с экрана.
2. A Molecular Dynamic Study of Cholesterol Rich Lipid Membranes: Comparison of Electroporation Protocols / M. Casciola, D. Bonhenry, M. Liberti, F. Apollonio, M. Tarek // *Bioelectrochemistry*. — 2014. — Vol. 100. — P. 11–17. — DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2014.03.009>
3. Delemotte, L. Molecular Dynamics Simulations of Lipid Membrane Electroporation / L. Delemotte, M. Tarek // *The Journal of Membrane Biology*. — 2012. — Vol. 245. — P. 531–543. — DOI: <https://doi.org/10.1007/s00232-012-9434-6>
4. El-Beyrouthy, J. Characterizing the Structure and Interactions of Model Lipid Membranes Using Electrophysiology / J. El-Beyrouthy, E. Freeman // *Membranes*. — 2021. — Vol. 11, № 5. — P. 319. — DOI: <https://doi.org/10.3390/membranes11050319>
5. Krems, M. Ionic Memcapacitive Effects in Nanopores / M. Krems, Y. V. Pershin, M. Di Ventra // *Nano letters*. — 2010. — Vol. 10, № 7. — P. 2674–2678. — DOI: <https://doi.org/10.1021/nl1014734>
6. Lin, X. Transmembrane Potential of Physiologically Relevant Model Membranes: Effects of Membrane Asymmetry / X. Lin, A. A. Gorfe // *The Journal of Chemical Physics*. — 2020. — Vol. 153, № 10. — P. 105103. — DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0018303>
7. Membrane Potential and Dynamics in a Ternary Lipid Mixture: Insights from Molecular Dynamics Simulations / X. Lin, V. Nair, Y. Zhou, A. A. Gorfe // *Physical Chemistry Chemical Physics*. — 2018. — Vol. 20, № 23. — P. 63–91. — DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP01629A>
8. Membrane Electroporation and Electropermeabilization: Mechanisms and Models / T. Kotnik, L. Rems, M. Tarek, D. Miklavcic // *Annual Review of Biophysics*. — 2019. — Vol. 48. — P. 63–91. — DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-052118-115451>
9. Pluhackova, K. Molecular Dynamics Simulations of Membrane Proteins / K. Pluhackova, T. A. Wassenaar, R. A. Bockmann // *Membrane Biogenesis. Methods in Molecular Biology*. — 2013. — Vol. 1033. — P. 85–101. — DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-487-6_6
10. Rakesh, G. Electroporation of Skin Stratum Corneum Lipid Bilayer and Molecular Mechanism of Drug Transport: A Molecular Dynamics Study / G. Rakesh, R. Beena // *Langmuir*. — 2018. — Vol. 34 (20). — P. 5860–5870. — DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b00423>
11. Yadollahpour, A. Electroporation as a New Cancer Treatment Technique: A Review on the Mechanisms of Action / A. Yadollahpour, Z. Rezaee // *Biomedical and Pharmacology Journal*. — 2015. — Vol. 7, № 1. — P. 53–65. — DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/452>

REFERENCES

1. *Vychislitelnyy klaster VolgGTU* [Computing Cluster of VolgSTU]. URL: <https://cluster.vstu.ru/>
2. Casciola M., Bonhenry D., Liberti M., Apollonio F., Tarek M. A Molecular Dynamic Study of Cholesterol Rich Lipid Membranes: Comparison of Electroporation Protocols. *Bioelectrochemistry*, 2014, vol. 100, pp. 11-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2014.03.009>
3. Delemotte L., Tarek M. Molecular Dynamics Simulations of Lipid Membrane Electroporation. *The Journal of Membrane Biology*, 2012, vol. 245, pp. 531-543. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00232-012-9434-6>

4. El-Beyrouthy J., Freeman E. Characterizing the Structure and Interactions of Model Lipid Membranes Using Electrophysiology. *Membranes*, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 319. DOI: <https://doi.org/10.3390/membranes11050319>
5. Krems M., Pershin Y.V., Di Ventra M. Ionic Memcapacitive Effects in Nanopores. *Nano letters*, 2010, vol. 10, no. 7, pp. 2674-2678. DOI: <https://doi.org/10.1021/nl1014734>
6. Lin X., Gorfe A.A. Transmembrane Potential of Physiologically Relevant Model Membranes: Effects of Membrane Asymmetry. *The Journal of Chemical Physics*, 2020, vol. 153, no. 10, pp. 105103. DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0018303>
7. Lin X., Nair V., Zhou Y., Gorfe A.A. Membrane Potential and Dynamics in a Ternary Lipid Mixture: Insights From Molecular Dynamics Simulations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2018, vol. 20, no. 23, pp. 63-91. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP01629A>
8. Kotnik T., Rems L., Tarek M., Miklavcic D. Membrane Electroporation and Electroporabilization: Mechanisms and Models. *Annual Review of Biophysics*, 2019, vol. 48, pp. 63-91. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-052118-115451>
9. Pluhackova K., Wassenaar T.A., Bockmann R.A. Molecular Dynamics Simulations of Membrane Proteins. *Membrane Biogenesis. Methods in Molecular Biology*, 2013, vol. 1033, pp. 85-101. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-487-6_6
10. Rakesh G., Beena R. Electroporation of Skin Stratum Corneum Lipid Bilayer and Molecular Mechanism of Drug Transport: A Molecular Dynamics Study. *Langmuir*, 2018, vol. 34 (20), pp. 5860-5870. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b00423>
11. Yadollahpour A., Rezaee Z. Electroporation as a New Cancer Treatment Technique: A Review on the Mechanisms of Action. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 53-65. DOI: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/452>

**THE EFFECT OF AN ALTERNATING ELECTRIC FIELD
ON THE DPPC MEMBRANE SYSTEM
IN AN AQUEOUS NaCl SOLUTION**

Ilya I. Zlochevskiy

Postgraduate Student, Department of Physics,
Volgograd State Technical University
il.zlochevsky@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-9094-7830>
Prosp. Lenina, 28, 400005 Volgograd, Russian Federation

Dmitry V. Zav'yalov

Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Head of the Department of Physics,
Volgograd State Technical University
sinegordon@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9497-9613>
Prosp. Lenina, 28, 400005 Volgograd, Russian Federation

Abstract. The paper presents a study of the influence of an alternating electric field on a DPPC membrane immersed in an aqueous solution with NaCl ions. The coarse-grained model of the DPPC membrane was used in the work. Molecular dynamics simulation was carried out using the GROMACS molecular dynamics package. The analysis of the results was based on the registration of

changes in the charge distribution of such groups of particles as: PO_4 , NC_3 , Na and Cl. In order to identify the properties characteristic of a capacitor in this system, the dependence of the value of the total charge of Na and Cl ions on the potential difference on the box of the system under study was calculated and electrophysical properties of lipid membranes effects was studied.

Key words: DPPC-membrane, alternating electric field, molecular dynamics, coarse-grained model, capacitor.