

# УТОЧНЕННЫЙ ДИНАМИЧЕСКИЙ СТРУКТУРНЫЙ ФАКТОР ЛИПИДНОГО БИСЛОЯ НА МАСШТАБАХ, СРАВНИМЫХ С ЕГО ТОЛЩИНОЙ

*В. Е. Захватаев\**

*Федеральный исследовательский центр  
«Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»  
660036, Красноярск, Россия*

*Сибирский федеральный университет  
660041, Красноярск, Россия*

Поступила в редакцию 13 января 2017 г.

Структурная неоднородность липидного бислоя является препятствием к применению классической модели Канхама–Хелфриха для описания его динамики на наноразмерных пространственных масштабах. В настоящей работе для описания динамики флуктуаций плотности липидов используется уточненное выражение для свободной энергии однокомпонентного липидного бислоя. В частности, для свободной энергии, отнесенной к одной молекуле липида, используется выражение со слагаемым с градиентом площади, приходящейся на молекулу липида [8]. Получено уточненное выражение для динамического структурного фактора свободного липидного бислоя в гидродинамической области, которое приводит к различиям в интерпретации и значениях параметров бислоя в сравнении со стандартной моделью.

DOI: 10.7868/S0044451017070173

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Флуктуации плотности липидных бислоев на наноразмерных пространственных масштабах и пико-секундных временных масштабах широко исследуются теоретически и экспериментально [1–5]. Фононные возбуждения, соответствующие продольной акустической моде, отвечают движениям углеводородных цепей липидов в плоскости бислоя и возникают в том числе в гидродинамической области [4]. Эти высокочастотные (ГГц/ТГц) звуковые волны могут быть важны для функционирования биомембран, в частности для пассивного мембранного транспорта [1–5].

В соответствии с результатами работ [3, 4] область применимости гидродинамического описания липидных мембран простирается до волновых чисел фононных возбуждений 4–5 нм<sup>-1</sup>. Стандартный подход к гидродинамическому описанию липидного бислоя как двумерной пленки сжимаемой жидкости состоит в использовании классических уравнений

линейной неравновесной термодинамики — уравнений Навье–Стокса в сопряжении со свободной энергией Канхама–Хелфриха [6, 7]. Структурная неоднородность жидкого бислоя на пространственных масштабах, сравнимых с толщиной бислоя, является препятствием к применению классической модели Канхама–Хелфриха [8]. Кроме того, этим пространственным масштабам соответствуют временные масштабы, сравнимые со временем релаксации напряжений  $\tau$ , на которых липидный бислой приобретает свойства вязкоупругой среды. На основе расчетов методом молекулярной динамики в работе [3] показано, что для волновых чисел, меньших чем 5 нм<sup>-1</sup>, динамика флуктуаций плотности однокомпонентного липидного бислоя может быть описана в рамках следующей двумерной гидродинамической модели:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho'}{\partial t} + \rho'_0 \operatorname{div} \mathbf{V}' &= 0, \\ \rho'_0 \frac{\partial \mathbf{V}'}{\partial t} &= -\frac{c'^2}{\gamma'} \nabla \rho' - \frac{c'^2 \alpha' \rho'_0}{\gamma'} \nabla T' + \\ &+ \left( \frac{4}{3} \eta'_S + \eta'_B \right) \nabla \operatorname{div} \mathbf{V}', \\ \rho'_0 c'_v \frac{\partial T'}{\partial t} - \frac{(\gamma' - 1) c'_v}{\alpha'} \frac{\partial \rho'}{\partial t} &= \lambda' \nabla^2 T', \end{aligned} \quad (1)$$

\* E-mail: v.09@mail.ru

где  $t$  — время,  $\rho'$  и  $\rho'_0$  — поверхностная плотность липидов и ее равновесное значение,  $\mathbf{V}'$  — (безвихревое) поле скоростей,  $T'$  — температура,  $c'$  — адиабатическая скорость звука,  $\eta'_S$  — сдвиговая вязкость липидов,  $\eta'_B$  — объемная вязкость,  $\lambda'$  — теплопроводность,  $c'_v$  — удельная теплоемкость при постоянном объеме,  $\gamma'$  — отношение удельных теплоемкостей при постоянных давлении и объеме,  $\alpha'$  — коэффициент теплового расширения,  $\nabla$  и  $\text{div}$  — градиент и дивергенция по переменным в плоскости бислоя.

Несмотря на то что в выражениях (1) не учитывается явно зависимость модулей упругости и коэффициентов переноса от частоты, учет эффекта вязкоупругости проводится неявно: высокочастотные значения параметров в (1) получаются при подгонке данных моделирования методом молекулярной динамики к уравнениям (1). Таким образом, система (1) рассматривалась в работе [3] в рамках подхода обобщенной гидродинамики, в котором модельные уравнения сохраняют форму уравнений Навье–Стокса, но коэффициенты переноса зависят от частоты возбуждений [9, 10].

На примере гидратированного бислоя 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина в работе [3] было показано, что для волновых чисел, меньших чем  $5 \text{ нм}^{-1}$ , при соответствующей подгонке параметров гидродинамические уравнения (1) достаточно хорошо описывают динамический структурный фактор липидного бислоя (триплет Рэлея–Бриллюэна), а скорость звука и коэффициент его загухания соответствуют своим экспериментальным значениям, несмотря на некоторые отклонения. Проводимый ниже анализ основывается на этом результате. В настоящей работе проведено обобщение системы уравнений (1) на основе уточненного выражения [8] для свободной энергии липидного бислоя на пространственных масштабах, сравнимых с толщиной бислоя. Получено соответствующее улучшенное выражение для динамического структурного фактора липидной мембраны, которое приводит к различиям в интерпретации и значениях параметров монослоев в сравнении со стандартной моделью.

## 2. ГИДРОДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Пусть  $x, y, z$  — прямоугольные декартовы координаты. Рассмотрим свободную однокомпонентную бислойную липидную мембрану, состоящую из двух одинаковых монослоев, «+» и «-» (+/-). В рав-

новесном состоянии нормаль к бислою параллельна оси  $z$  и монослой разделены плоскостью  $xy$ . Уравнение

$$z = h^\pm(x, y, t)$$

задает положение границы раздела между гидрофобной частью монослоя +/- и гидрофильной частью монослоя +/- относительно плоскости  $xy$ . Усредненная форма мембраны и ее малые смещения описываются уравнением

$$z = h(x, y, t) \equiv (h^+ + h^-)/2.$$

Толщина гидрофобной части монослоя +/- вдоль нормали к границе раздела  $z = h^\pm(x, y, t)$  определяется как

$$u^{+/-}(x, y) + d_0,$$

где  $d_0$  — равновесная толщина гидрофобной части монослоя. Локальные толщины монослоев определяются конформацией углеводородных цепей липидов, локальные изменения которой осуществляются на пикосекундном масштабе времени. Предполагается, что гидрофобные цепи липидов (объемно) несжимаемы, так что вариации толщины монослоя эквивалентны вариациям поверхностной плотности липидов:

$$\frac{u^\pm}{d_0} = \frac{\varphi^{\pm A} - \rho_0^A}{\rho_0^A} = \frac{\Sigma_0 - \Sigma^\pm}{\Sigma^\pm},$$

где  $\varphi^{\pm A}$  — поверхностная плотность липидов на нейтральной поверхности в монослое +/- (приблизительно совпадающей с границей раздела  $z = h^\pm(x, y, t)$ ),  $\rho_0^A$  — равновесное значение поверхностной плотности,  $\Sigma^\pm$  — площадь, приходящаяся на молекулу липида монослоя +/-,  $\Sigma_0$  — соответствующая равновесная площадь.

В работе [8] использовалось следующее выражение для свободной энергии на одну молекулу липида в монослое +/-:

$$a_1 (\Sigma^\pm - \Sigma_0)^2 \pm a_2 H^\pm \pm a_3 (\Sigma^\pm - \Sigma_0) H^\pm + a_4 (H^\pm)^2 + a_5 K^\pm + a_6 (\nabla \Sigma^\pm)^2 + a_7 \nabla^2 \Sigma^\pm + a_8 (\nabla^2 \Sigma^\pm)^2 - \mu,$$

где  $H^\pm$  — средняя кривизна монослоя +/- ( $H^\pm = \nabla^2 h^\pm / 2$ ),  $K^\pm$  — его гауссова кривизна,  $\mu$  — химический потенциал,  $a_{1-8}$  — постоянные коэффициенты. В предположении, что вариации поверхностной плотности липидов и смещения мембраны малы, свободная энергия бислоя запишется в представлении Монжа в виде (с точностью до величин второго порядка малости) [8]

$$\begin{aligned}
F = \int \left\{ \sigma \left( \varphi + \frac{1}{2}(\nabla h)^2 + \frac{d_0^2}{2}(\nabla \varphi)^2 \right) + \right. \\
+ k_c [(\varphi-1)^2 + \varphi'^2] + k_b [(\nabla^2 h)^2 + d_0^2(\nabla^2 \varphi)^2] + \\
+ 2k_b C d_0 \nabla^2 \varphi + \frac{k_b}{d_0} (C - C' \Sigma_0) \times \\
\times [4d_0^2(\varphi-1)\nabla^2 \varphi + 4d_0 \varphi' \nabla^2 h] + \\
+ k_g d_0^2 [(\nabla \varphi)^2 + (\nabla \varphi')^2] + \\
\left. + k_{g2} d_0^4 [(\nabla^2 \varphi)^2 + (\nabla^2 \varphi')^2] \right\} dx dy. \quad (2)
\end{aligned}$$

Здесь

$$\varphi = \frac{\varphi^{+A} + \varphi^{-A}}{2\rho_0^A}, \quad \varphi' = \frac{\varphi^{+A} - \varphi^{-A}}{2\rho_0^A},$$

$k_c = 2a_1 \Sigma_0$  — модуль поверхностной (изотермической) сжимаемости монослоя,  $k_b = a_4/2\Sigma_0$  — изгибная жесткость монослоя, связанная с его средней кривизной,  $C = a_2/a_4$  — спонтанная кривизна монослоя,  $C' = a_3/a_4$  — модифицированная спонтанная кривизна, обусловленная вариациями площади поверхности монослоя,  $k_g = 2(a_6 \Sigma_0 + a_7)/d_0^2$  — положительный коэффициент, связанный с энергетическим вкладом градиента площади, приходящейся на молекулу липида,  $k_{g2} = 2a_8 \Sigma_0/d_0^4$  — коэффициент, связанный со вкладом в свободную энергию от лапласиана площади, приходящейся на одну молекулу липида,  $\sigma = -2\mu/\Sigma_0$  соответствует приложенному натяжению. Считается, что деформации мембраны осуществляются без изменения ее топологии, так что вклад в свободную энергию бислоя, связанный с гауссовой кривизной, не учитывается. Выражение (2) дано для изотермического случая.

Формально уравнение (2) соответствует известным ранее моделям липидного бислоя [11–14], однако имеются различия в интерпретации и значениях коэффициентов. Слагаемые с коэффициентом  $k_c$  в подынтегральном выражении в (2) отражают вклад сжатия–растяжения в свободную энергию. Также в соотношении (2) отражен вклад изгибной энергии монослоев [6, 7]. Эти эффекты хорошо изучены. Слагаемые с градиентом плотности липидов также традиционно используются при описании вариаций толщины мембраны [11–14]. Вклад в них могут давать спонтанная кривизна мембраны, приложенное извне натяжение и, как показано в работах [8, 15, 16], градиент площади, приходящейся на молекулу липида (слагаемые с коэффициентом  $k_g$ ). Энергетический вклад градиента площади, приходящейся на молекулу липида, (градиента локальной толщины бислоя) может быть обусловлен тем, что градиент локальной толщины сопряжен с увеличением кон-

такта гидрофобных цепей липидов с водой, а также другими физическими эффектами [8]. При наличии резкого градиента локальной толщины монослоя значительная часть гидрофобных углеводородных цепей липидов должна была бы оказаться в контакте с водой (см. рис. 2 в [8] и рис. 1 в [17]), 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 [17]. Деформации молекул липидов в области значительных градиентов локальной толщины монослоя могут соответствовать сжатию–растяжению и градиенту площади, приходящейся на молекулу липида.

Коэффициент  $k_g$  оценен [8] следующим образом:  $k_g \approx 26\text{--}120$  мН/м. Для экспериментальных данных по грамицидиновому каналу, проанализированных в работе [8], вклад  $k_g$  существенно превосходит вклады спонтанной кривизны и натяжения мембраны. Следует подчеркнуть, что добавление в выражение для свободной энергии слагаемого с коэффициентом  $k_g$  согласуется с результатами экспериментов и численных расчетов на наномасштабах [8]. 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) [17]. В приближении объемной несжимаемости угол  $t^\pm$  наклона молекулы липида к нормали к поверхности монослоя  $+/-$  подчиняется соотношению

$$t^\pm = -\frac{\partial u^\pm}{\partial x},$$

а в силу условия объемной несжимаемости имеем

$$\frac{\partial(u^\pm/d_0)}{\partial x} = \frac{\partial(\varphi^{\pm A}/\rho_0^A)}{\partial x}.$$

Поэтому слагаемое  $k_g d_0^2 (\nabla \varphi^{\pm A}/\rho_0^A)^2$  в выражении для свободной энергии (2) эквивалентно энергетическому вкладу деформации тилта с заменой  $k_g \rightarrow k_t$ , где  $k_t$  — упругий модуль тилта, оцениваемый как 40 мН/м [17]:

$$k_t t^2 = k_t d_0^2 \left( \nabla \frac{\rho^{\pm A}}{\rho_0^A} \right)^2.$$

Значение коэффициента  $k_{g2}$  пока не оценено.

Все величины в выражении (2) определены на нейтральной поверхности каждого монослоя. Когда мембрана искривлена, поверхностные плотности липидов, проектируемые на срединную поверхность бислоя (граница контакта гидрофобных цепей липидов разных монослоев), обозначаемые далее как

$\rho^{\pm A}$ , будут отличаться от плотностей  $\varphi^{\pm A}$  на нейтральных поверхностях монослоев. Связь между ними определяется соотношением (с точностью до слагаемых большего порядка малости)

$$\varphi^{\pm A} = \rho^{\pm A}(1 \pm d_0 \nabla^2 h). \quad (3)$$

Гидродинамическая модель свободной бислоидной липидной мембраны в изотермическом случае записывается в виде [6, 7]

$$\frac{\partial \rho^{\pm A}}{\partial t} + \rho_0^{\pm A} \operatorname{div} \mathbf{V}^{\pm} = 0, \quad (4a)$$

$$\rho_0^A \frac{\partial \mathbf{V}^{\pm}}{\partial t} = -\rho_0^A \nabla \frac{\delta F}{\delta \rho^{\pm A}} + \left( \frac{4}{3} \eta_S + \eta_B \right) \nabla \operatorname{div} \mathbf{V}^{\pm} \pm b(\mathbf{V}^- - \mathbf{V}^+), \quad (4b)$$

$$\frac{\delta F}{\delta h} = 0, \quad (4c)$$

где  $\mathbf{V}^{\pm}$  — поле скоростей в монослое  $+/-$ ,  $\eta_S$  — поверхностная сдвиговая вязкость липидного монослоя,  $\eta_B$  — объемная вязкость монослоя,  $b$  — феноменологический коэффициент трения монослоев. Рассматривается симметричный случай, когда коэффициенты переноса липидных монослоев одинаковы. Уравнение (4a) выражает баланс массы, уравнение (4b) — баланс импульса в плоскости бислоя, а (4c) — баланс импульса в поперечном направлении. Слагаемое  $\rho_0^A \nabla \delta F / \delta \rho^{\pm A}$  в уравнении (4b) соответствует градиенту поверхностного давления в монослое при постоянной температуре.

Обобщим гидродинамическую модель липидного бислоя на неизотермический случай. Во-первых, выражение (2) для свободной энергии бислоя преобразуем следующим образом:

$$F \rightarrow F + F',$$

$$F' = -\frac{c_v \rho_0^A}{2T_0} [(T^+ - T_0)^2 + (T^- - T_0)^2] + \frac{k_c \alpha}{\rho_0^A} [(\varphi^+ - \rho_0^A)(T^+ - T_0) + (\varphi^- - \rho_0^A)(T^- - T_0)], \quad (5)$$

где  $T^{\pm}$  — температура в монослое  $+/-$ ,  $T_0$  — равновесное значение температуры,  $\gamma$  — отношение удельных теплоемкостей монослоя при постоянных давлении и объеме,  $\alpha$  — (изобарический) коэффициент теплового расширения монослоя. Во-вторых, учтем перенос энергии в бислое:

$$\rho_0^A T_0 \frac{\partial s^{\pm}}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T^{\pm}, \quad (6)$$

где  $s^{\pm}$  — удельная энтропия в монослое  $+/-$ ,  $\lambda$  — теплопроводность монослоя. Обобщая известную формулу для поверхностной энтропии

$$s = -\frac{1}{\Sigma} \frac{\partial F}{\partial T},$$

определим  $s = -\delta F / \delta T$ , так что

$$s^{\pm} = -\frac{1}{\rho_0^A} \frac{\delta F}{\delta T^{\pm}}. \quad (7)$$

С учетом соотношений (2), (5) и (7) уравнение (6) примет вид

$$\rho_0^A c_v \frac{\partial T^{\pm}}{\partial t} - \frac{(\gamma - 1)c_v}{\alpha} \frac{\partial \varphi^{\pm}}{\partial t} = \lambda \nabla^2 T^{\pm},$$

где  $c_v$  — удельная теплоемкость монослоя при постоянном объеме.

В результате получим следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho^{\pm A}}{\partial t} + \rho_0^A \operatorname{div} \mathbf{V}^{\pm} &= 0, \\ \rho_0^A \frac{\partial \mathbf{V}^{\pm}}{\partial t} &= -\rho_0^A \nabla \frac{\delta F}{\delta \rho^{\pm A}} + \left( \frac{4}{3} \eta_S + \eta_B \right) \times \\ &\times \nabla \operatorname{div} \mathbf{V}^{\pm} \pm b(\mathbf{V}^- - \mathbf{V}^+), \quad (8) \\ \rho_0^A c_v \frac{\partial T^{\pm}}{\partial t} - \frac{(\gamma - 1)c_v}{\alpha} \frac{\partial \varphi^{\pm}}{\partial t} &= \lambda \nabla^2 T^{\pm}, \\ \frac{\delta F}{\delta h} &= 0. \end{aligned}$$

Положим

$$\begin{aligned} \rho &= \rho^{+A} + \rho^{-A}, \quad \rho' = \rho^{+A} - \rho^{-A}, \quad \mathbf{V} = \mathbf{V}^+ + \mathbf{V}^-, \\ \mathbf{V}' &= \mathbf{V}^+ - \mathbf{V}^-, \quad T = T^+ + T^-, \quad T' = T^+ - T^-. \end{aligned}$$

В системе (2), (3), (5), (8) задача для  $\rho'$ ,  $\mathbf{V}'$ ,  $T'$  и  $h$  отщепляется от задачи для  $\rho$ ,  $\mathbf{V}$  и  $T$ . В численных расчетах и в экспериментах [1–5] исследовалась преимущественно динамика только в плоскости бислоя, что соответствует переменным  $\rho$ ,  $\mathbf{V}$  и  $T$ . Выпишем задачу для этих переменных:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \rho_0^A \operatorname{div} \mathbf{V} &= 0, \\ \rho_0^A \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} &= -\frac{1}{\rho_0^A} (k_c - k_1 \nabla^2 + k_2 \nabla^4) \nabla \rho - k_c \alpha \nabla T + \\ &+ \left( \frac{4}{3} \eta_S + \eta_B \right) \nabla \operatorname{div} \mathbf{V}, \quad (9) \\ \rho_0^A c_v \frac{\partial T}{\partial t} - \frac{(\gamma - 1)c_v}{\alpha} \frac{\partial \rho}{\partial t} &= \lambda \nabla^2 T, \end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned} k_1 &= \left( k_g + \frac{\sigma}{2} - k_b \frac{C - C' \Sigma_0}{d_0} \right) d_0^2, \quad (10) \\ k_2 &= (k_b + d_0^2 k_{g2}) d_0^2. \end{aligned}$$

Система уравнений (9) обобщает систему (1), сводясь к последней при  $k_1 = 0$  и  $k_2 = 0$ .

Несмотря на то что нами, как и в работе [3], не учитывается явно зависимость модулей упругости и коэффициентов переноса от частоты, учет эффекта вязкоупругости проводится неявно: высокочастотные значения параметров берутся из [3]. При этом мы основываемся на результате работы [3], согласно которому для волновых чисел, меньших чем  $5 \text{ нм}^{-1}$ , при соответствующей подгонке параметров система уравнений (1) достаточно хорошо описывает динамический структурный фактор и экспериментальные значения параметров липидного бислоя.

### 3. ДИНАМИЧЕСКИЙ СТРУКТУРНЫЙ ФАКТОР ДЛЯ ЛИПИДНОГО БИСЛОЯ

Следуя работе [18], исключим  $\text{div } \mathbf{V}$  из уравнений (9) и применим к полученным уравнениям преоб-

разование Фурье по пространственным переменным и преобразование Лапласа по времени. Тогда для преобразования Фурье – Лапласа флуктуации плотности,

$$\rho(\mathbf{q}, s) = \int_0^\infty dt e^{-st} \int_{R^2} d\mathbf{r} e^{i\mathbf{r} \cdot \mathbf{q}} \rho(\mathbf{r}, t)$$

$$(\mathbf{r} = (x, y), \quad \mathbf{q} = (q_x, q_y)),$$

и для преобразования Фурье начальных данных,

$$\rho(\mathbf{q}) = \int_{R^2} d\mathbf{r} e^{i\mathbf{r} \cdot \mathbf{q}} \rho(\mathbf{r}, 0),$$

получим

$$\rho(q, s) = \rho(q) \frac{s^2 + (a + b)q^2 s + abq^4 + k_c(\gamma - 1)q^2/\rho_0}{s^3 + (a + b)q^2 s^2 + [(\gamma k_c + k_1 q^2 + k_2 q^4)/\rho_0 + abq^2] q^2 s + a(k_c + k_1 q^2 + k_2 q^4)q^4/\rho_0}, \quad (11)$$

где  $q = |\mathbf{q}|$ ,  $a = \lambda/\rho_0^A c_v$ ,  $b = (4\eta_S/3 + \eta_B)/\rho_0^A$ .

Знаменатель в выражении (11) определяет дисперсионное соотношение

$$s^3 + (a + b)q^2 s^2 + [(\gamma k_c + k_1 q^2 + k_2 q^4)/\rho_0 + abq^2] q^2 s + a(k_c + k_1 q^2 + k_2 q^4)q^4/\rho_0 = 0. \quad (12)$$

Согласно результатам экспериментов и численных расчетов для гидратированных бислоевых липидных мембран коэффициент затухания звука  $\beta = [b + a(1 - \gamma^{-1})]/2$  и скорость звука  $c$  составляют  $\beta \approx 2.8 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ ,  $c \approx 2000 \text{ м/с}$  в диапазоне волновых чисел от  $0.34 \text{ нм}^{-1}$  до  $5 \text{ нм}^{-1}$  [3] и  $\beta \approx 5 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ ,  $c \approx 2000 \text{ м/с}$  для волновых чисел в окрестности  $5 \text{ нм}^{-1}$  [1]. При  $\beta \approx 2.8 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$  и  $c \approx 2000 \text{ м/с}$  для  $q \approx 0.5 \text{ нм}^{-1}$  получим  $\beta q/c \approx 0.07$ . Соответственно имеем

$$\frac{bq}{c} \sim O(\beta q/c), \quad \frac{aq}{c} \leq O(\beta q/c).$$

Для низкочастотного (кГц/МГц) случая  $\gamma k_c \approx 0.14 \text{ Н/м}$  [7]. В рассматриваемом высокочастотном случае  $\gamma k_c = \rho_0 c^2 \approx 16 \text{ Н/м}$  при  $c \approx 2000 \text{ м/с}$  по данным работы [3]. Для случая частот ГГц/ТГц оценки коэффициентов  $k_1$ ,  $k_b$  и  $k_{g2}$  автору неизвестны. Для низкочастотного случая  $k_b \approx 4.15 \cdot 10^{-20} \text{ Дж}$  [19] и  $k_1/d_0^2 \approx 26\text{--}120 \text{ мН/м}$  [8]. В рамках максвелловской модели вязкоупругой среды натяжение

с ростом частоты преобразуется аналогично модулю сжимаемости [20]. Слагаемое с коэффициентом  $k_g$  также соответствует поверхностному (линейному) натяжению (на границе раздела фаз в монослое) и вносит основной вклад в  $k_1$  [8].

Мы сделаем следующее ниже предположение (13) о порядках значений параметров в высокочастотном случае, основываясь на согласованности результатов, полученных ниже на основе (13), с результатами численного моделирования и экспериментальных исследований:

$$bq/c_0 \sim O(\varepsilon), \quad aq/c_0 \sim O(\varepsilon), \quad (13a)$$

$$\frac{k_1}{\rho_0} \left(\frac{q}{c_0}\right)^2 \sim O(\varepsilon), \quad \frac{k_2 q^2}{\rho_0} \left(\frac{q}{c_0}\right)^2 \sim O(\varepsilon), \quad (13b)$$

где  $\varepsilon$  – малый параметр,  $c_0 = \sqrt{\gamma k_c/\rho_0}$ . Отметим, что (13a) совпадает с условием, использованным в [3].

Тогда для корней уравнения (12) в первом порядке имеем

$$s = -\frac{a}{\gamma} q^2,$$

$$s = \pm iqc_0 \left\{ 1 + \frac{q^2}{2c_0^2} \left[ \frac{k_1}{\rho_0} + \frac{k_2}{\rho_0} q^2 - \beta^2 + (\gamma - 1) \left( \frac{\gamma b}{a} - 1 \right) \frac{a^2}{\gamma^2} \right] \right\} - \beta q^2.$$

Динамический структурный фактор для липидного бислоя, определяемый по корреляционной функции Ван Хова,

$$S(q, \omega) = 2 \operatorname{Re} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \langle \rho^*(q), \rho(q, s = \varepsilon + i\omega) \rangle,$$

где  $\langle \dots \rangle$  обозначает усреднение по начальным состояниям, дается в результате выражением

$$\frac{S(q, \omega)}{S(q)} = A \frac{\Gamma_h}{\omega^2 + \Gamma_h^2} + B \left( \frac{\Gamma_s + \xi(\omega + \omega_s)}{(\omega + \omega_s)^2 + \Gamma_s^2} + \frac{\Gamma_s - \xi(\omega - \omega_s)}{(\omega - \omega_s)^2 + \Gamma_s^2} \right), \quad (14)$$

где

$$\omega_s = qc_0 \left\{ 1 + \frac{q^2}{2c_0^2} \left[ \frac{k_1}{\rho_0} + \frac{k_2}{\rho_0} q^2 - \beta^2 + (\gamma - 1) \left( \frac{\gamma b}{a} - 1 \right) \frac{a^2}{\gamma^2} \right] \right\}, \quad (15)$$

$$\Gamma_h = \gamma^{-1} a q^2, \quad \Gamma_s = \beta q^2, \quad A = 2 \left( 1 - \frac{1}{\gamma} \right), \quad (16)$$

$$B = \frac{1}{\gamma}, \quad \xi = \left[ \beta + a \left( 1 - \frac{1}{\gamma} \right) \right] \frac{q}{c}$$

и  $S(q) = (1/2\pi) \int_{-\infty}^{\infty} d\omega S(k, \omega)$  — статический структурный фактор. Выражения для параметров (16) с учетом их явной зависимости от частоты и времени релаксации напряжений в вязкоупругом случае приведены в работе [21].

Из выражений (14)–(16) видно, что в рассматриваемом приближении исследуемые физические факторы, соответствующие слагаемым с коэффициентами  $k_1$  и  $k_2$  во втором уравнении (9), индуцируют сдвиг линий Мандельштама – Бриллюэна  $\omega_s$  относительно значения

$$\omega_s^{(0)} = qc_0 \left\{ 1 - \frac{q^2}{2c_0^2} \left[ \beta^2 - (\gamma - 1) \left( \frac{\gamma b}{a} - 1 \right) \frac{a^2}{\gamma^2} \right] \right\}, \quad (17)$$

соответствующего случаю  $k_1 = k_2 = 0$ , рассчитываемому по стандартной теории (система уравнений (1)).

С учетом того, что величина  $a/\gamma \approx 0.42 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$  мала в сравнении с  $\beta = [b + a(1 - \gamma^{-1})]/2 \approx 2.8 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$  [3], пренебрежем теплопроводностью. Тогда без

предположения малости параметров (13) из выражения (11) получим для линий Мандельштама – Бриллюэна

$$\omega_s = q \sqrt{\frac{\gamma k_c}{\rho_0} + \left( \frac{k_1}{\rho_0} - \frac{b^2}{4} \right) q^2 + \frac{k_2}{\rho_0} q^4}, \quad (18)$$

$$\frac{S(q, \omega)}{S(q)} = B \left( \frac{\Gamma_s + \xi(\omega + \omega_s)}{(\omega + \omega_s)^2 + \Gamma_s^2} + \frac{\Gamma_s - \xi(\omega - \omega_s)}{(\omega - \omega_s)^2 + \Gamma_s^2} \right),$$

где  $\Gamma_s$ ,  $B$  и  $\xi$  определены в (16). В случае  $k_1 = k_2 = 0$  выражение (18) принимает вид

$$\omega_s^{(0)} = q \sqrt{\frac{\gamma k_c}{\rho_0} - \frac{b^2}{4} q^2}. \quad (19)$$

Заметим, что (15) соответствует (18) при  $a = 0$  и условиях (13).

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из формулы (15) (формулы (18)) и определения коэффициентов  $k_1$  и  $k_2$  (10), изгибная жесткость монослоя, спонтанная кривизна монослоя, приложенное натяжение и эффекты, обусловленные энергетическим вкладом градиента и (или) лапласиана площади, приходящейся на молекулу липида, могут индуцировать сдвиг линий Мандельштама – Бриллюэна.

Подгонка методом наименьших квадратов соотношения (18) к данным, представленным на рис. 7 в работе [3], в диапазоне волновых чисел  $1\text{--}6 \text{ нм}^{-1}$  дает следующие значения параметров:

$$\frac{\gamma k_c}{\rho_0} \approx 4.0 \cdot 10^6 \frac{\text{м}^2}{\text{с}^2}, \quad \frac{b^2}{4} - \frac{k_1}{\rho_0} \approx 8.1 \cdot 10^{-14} \frac{\text{м}^4}{\text{с}^2},$$

$$\frac{k_2}{\rho_0} \approx 5.8 \cdot 10^{-34} \frac{\text{м}^6}{\text{с}^2},$$

а подгонка соотношения (19) дает

$$\frac{\gamma k_c}{\rho_0} \approx 3.6 \cdot 10^6 \frac{\text{м}^2}{\text{с}^2}, \quad \frac{b^2}{4} \approx 5.1 \cdot 10^{-14} \frac{\text{м}^4}{\text{с}^2}.$$

Отметим, что полученные значения параметров оправдывают используемые предположения (13). Из приведенных выше оценок видно, что на пространственных масштабах, сравнимых с толщиной бислоя, значение модуля поверхностной сжимаемости должно быть на самом деле выше, чем дают стандартные оценки [3]: использование уточненной формулы (15) (формулы (18)) вместо (17) (соответственно (19)) приводит к более высоким значениям модуля поверхностной сжимаемости за счет факторов, объединяемых слагаемыми с коэффициентами  $k_1$  и

$k_2$ . Развитая модель дает возможность также оценить  $k_2$ :  $k_2 \approx 4.2 \cdot 10^{-39}$  кг·м<sup>4</sup>/с<sup>2</sup> (при характерном значении  $\rho_0 \approx 4 \cdot 10^{-6}$  кг/м<sup>2</sup>).

В настоящее время единственным экспериментальным исследованием дисперсионного соотношения липидного бислоя, хотя бы частично охватывающим рассматриваемую область волновых чисел от 0.34 нм<sup>-1</sup> до 5 нм<sup>-1</sup>, является работа [5]. В ней исследовался гидратированный бислоем дипальмитоилфосфатидилхолина. К сожалению, полученные нами результаты трудно сопоставить с результатами работы [5] по причине того, что результаты только двух измерений, приведенные в [5], попадают в гидродинамическую область  $q \leq 5$  нм<sup>-1</sup>. Как отмечено в работе [3], некоторое соответствие между динамикой флуктуаций плотности липидного бислоя и гидродинамической моделью (1) сохраняется и для больших, чем 5 нм<sup>-1</sup>, значений волновых чисел, поэтому для сопоставления мы несколько расширим рассматриваемый диапазон волновых чисел до 8.3 нм<sup>-1</sup>, увеличив число рассматриваемых точек, приведенных на рис. 5а в работе [5], до пяти. Соответственно приводимые ниже оценки являются прикидочными. Подгонка методом наименьших квадратов соотношения (18) к данным рис. 5а [5] (для продольной акустической моды для  $L\alpha$ -фазы) в диапазоне 2.5–8.3 нм<sup>-1</sup> дает следующие значения параметров:

$$\frac{\gamma k_c}{\rho_0} \approx 8.3 \cdot 10^6 \frac{\text{м}^2}{\text{с}^2}, \quad \frac{b^2}{4} - \frac{k_1}{\rho_0} \approx 1.4 \cdot 10^{-13} \frac{\text{м}^4}{\text{с}^2},$$

$$\frac{k_2}{\rho_0} \approx 9.3 \cdot 10^{-34} \frac{\text{м}^6}{\text{с}^2},$$

а подгонка (19) дает

$$\frac{\gamma k_c}{\rho_0} \approx 6.4 \cdot 10^6 \frac{\text{м}^2}{\text{с}^2}, \quad \frac{b^2}{4} \approx 5.2 \cdot 10^{-14} \frac{\text{м}^4}{\text{с}^2}.$$

Эти оценки по порядку величин совпадают с приведенными выше оценками, сделанными по данным численного моделирования [3].

Заметим, что из настоящего рассмотрения выпали некоторые диссипативные факторы, которые могут проявиться в реальной мембранной системе. Как отмечено выше, в численных расчетах [3] и в экспериментах [5] исследовалась динамика только в плоскости бислоя, что объясняет выбор переменных  $\rho$ ,  $\mathbf{V}$  и  $T$  для анализа в настоящей работе. Как видно из выражений (9), взаимное вязкое трение монослоев не влияет на поведение этих переменных. Также отметим, что в работах [3, 5] исследовались свободные бислои. Конечно, в мембранных системах, со-

ответствующих, например, биологическим мембранам, нужно учитывать как вязкое трение и теплопроводность водного окружения, так и дополнительные моды (описываемые переменными  $\rho'$ ,  $\mathbf{V}'$ ,  $T'$  и  $h$ ), для которых вязкое проскальзывание монослоев уже существенно. Указанные факторы приводят, вообще говоря, к дополнительному затуханию. Однако, как показывают оценки [6, 22], в рассматриваемом в настоящей работе диапазоне волновых чисел эти диссипативные факторы не являются доминирующими в сравнении с вязким трением липидов в отдельном монослое.

Таким образом, на пространственных масштабах, сравнимых с толщиной липидного бислоя, вклад градиента и (или) лапласиана площади, приходящейся на молекулу липида, в свободную энергию, отнесенную к молекуле липида, а также изгибная жесткость монослоя и спонтанная кривизна монослоя могут приводить к значительным изменениям в дисперсии скорости продольных акустических фононов в бислое. Эти эффекты нужно учитывать при интерпретации данных численных расчетов и экспериментальных исследований по неупругому рассеянию рентгеновских лучей/нейтронов липидными бислоями.

Автор выражает благодарность Р. Г. Хлебопосу за внимание к работе. Работа выполнена при поддержке проекта Erasmus Mundus ERANET-Mundus, финансируемого Европейской Комиссией и координируемой Университетом Барселоны, номер проекта 2011-2573/001-001-ЕМА2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. S. H. Chen, C. Y. Liao, H. W. Huang et al., Phys. Rev. Lett. **86**, 740 (2001).
2. M. Tarek, D. J. Tobias, S.-H. Chen, and M. L. Klein, Phys. Rev. Lett. **87**, 238101 (2001).
3. E. G. Brandt and O. Edholm, Biophys. J. **96**, 1828 (2009).
4. V. C. Nibali, G. D'Angelo, and M. Tarek, Phys. Rev. E **89**, 050301 (2014).
5. M. Zhernenkov, D. Bolmatov, D. Soloviov et al., Nature Comm. **7**, 11575 (2016).
6. U. Seifert and S. A. Langer, Europhys. Lett. **23**, S71 (1993).
7. U. Seifert, Adv. Phys. **46**, 13 (1997).

8. A. F. Bitbol, D. Constantin, and J.-B. Fournier, PLoS ONE **7**(11), e48306 (2012).
9. N. K. Ailawadi, A. Rahman, and R. Zwanzig, Phys. Rev. A **4**, 1616 (1971).
10. R. D. Mountain, Adv. Molecular Relax. Proc. **9**, 225 (1976).
11. N. Dan, P. Pincus, and S. A. Safran, Langmuir **9**, 2768 (1993).
12. G. Brannigan and F. L. Brown, Biophys. J. **90**, 1501 (2006).
13. H. W. Huang, Biophys. J. **50**, 1061 (1986).
14. C. Nielsen, M. Goulian, and O. S. Andersen, Biophys. J. **74**, 1966 (1998).
15. L. Deseri, M. D. Piccioni, and G. Zurlo, Continuum Mech. Thermodyn. **20**, 255 (2008).
16. D. J. Steigmann, Intern. J. Non-Linear Mech. **56**, 61 (2013).
17. S. A. Akimov, P. I. Kuzmin, J. Zimmerberg et al., J. Electroanalyt. Chem. **564**, 13 (2004).
18. R. D. Mountain, Rev. Mod. Phys. **38**, 205 (1966).
19. R. J. Bingham, S. W. Smye, and P. D. Olmsted, Europhys. Lett. **111**, 18004 (2015).
20. G. E. Crawford and J. C. Earnshaw, Biophys. J. **52**, 87 (1987).
21. J. P. Boon and P. Deguent, Phys. Rev. A **2**, 2542 (1970).
22. В. Е. Захватаев, Биофизика **62**, 497 (2017).