

Латеральный транспорт протонов вдоль тонких слоев воды на поверхности биомембран

Каданцев В.Н., Гольцов А.Н.*

МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

Аннотация. Одно из современных направлений в клеточной биоэнергетике – это исследования молекулярных механизмов эффективного переноса протонов в белках и поверхностных протонпроводящих структурах в биологических мембранах. В данной работе разработана математическая модель молекулярного механизма направленного транспорта протонов вдоль липидных мембран. Рассмотрено движения протонов в квазиодномерных латеральных доменных структурах в многокомпонентных липидных мембранах, которые, как предполагается, играют роль протонпроводящих поверхностных структур. В работе предложена модель тройной системы, включающей подсистему цепочек водородных связей поверхностных молекул воды, взаимодействующих с подсистемами полярных групп и углеводородных цепей липидных молекул. Показано, что в рассмотренной тройной системе могут возникать коллективные возбуждения солитонного типа, приводящие к латеральному транспорту протонов, сопровождающемуся движением солитонов, которые представляет собой локальные области сжатия в подсистеме полярных групп липидов и структурные дефекты в подсистеме углеводородных цепей липидных молекул мембраны. Результаты моделирования показали, что латеральный перенос протонов в этой связанной системе не зависит от электрического поля вдоль мембраны и может определяться упругими полями деформации и кривизной мембраны, создаваемых белками и ионными каналами, встроенными в биомембраны.

Ключевые слова: латеральный протонный транспорт, протонпроводящие структуры, липидные мембраны, доменные структуры, коллективная динамика, солитоны

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время является признанным, что вода в живых клетках представляет собой активную динамическую среду, выполняющую многие ключевые роли в метаболических, сигнальных, структурных, биоэнергетических и транспортных клеточных процессах благодаря ее уникальным свойствам, обусловленным, в частности, полярностью ее молекул, способностью формировать водородные связи и образовывать структурированные слои на межфазных границах [1, 2]. Эти свойства молекул воды определяют способность структурированной воды эффективно проводить протоны как в объемной фазе, так и в поверхностных слоях на границе вода-мембрана. Сегодня молекулярные механизмы эффективного протонного транспорта в белках и приповерхностных слоях искусственных и природных мембран являются предметом большого числа исследований в биофизике клетки. Так, в контексте исследований системы окислительного фосфорилирования (ОКСФОС) митохондрий, актуальной задачей является выяснение молекулярных механизмов удержания

*alexey.goltsov@gmail.com

протонов на межфазной границе мембрана-вода и эффективного транспорта протонов вдоль внутренней митохондриальной мембраны. В последние десятилетия большое количество экспериментальных и теоретических работ посвящено исследованиям феномена удержания протонов в примембранной зоне и быстрого протонного транспорта вдоль поверхности мембраны [3–6]. Результаты этих работ могут внести существенный вклад в дальнейшее развитие хемиосмотической теории Митчела, развивая представления о молекулярных механизмах локального сопряжения окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ за счет латерального транспорта протонов по мембранно-связанным структурам молекул воды [7, 8]. В этих работах показано, что примембранный слой воды высоко упорядочен и его статическая диэлектрическая проницаемость на межфазной границе не превышает 10 [9], что говорит о слабой подвижности молекул воды в межфазной зоне. Из-за наличия потенциального барьера отрыва протона от поверхности мембраны скорость латеральной диффузии протона вдоль межфазной границе значительно превышает скорость его отрыва в объемную фазу [3]. Экспериментально было показано, что в митохондриях при работе протонных помп не возникает закисления межмембранного пространства [10], а протоны могут перемещаться от протонных помп к АТФ синтазам по поверхности мембраны [11]. В модельной системе липосом протон может передаваться от протонных помп по поверхности на расстояние до 80 нм [12], хотя это расстояние должно зависеть от концентрации соединений, катализирующих отрыв протона от мембраны [13, 14].

В настоящее время рассматриваются несколько возможных молекулярных механизма быстрого латерального транспорта протонов на границе раздела фаз по связанной воде на большие расстояния. Один из основных предлагаемых механизмов является механизм Гротгуса переноса протонов по цепочкам водородных связей молекул воды, при котором избыточный протон (протонный дефект) диффундирует (туннелирует) по водородным связям между ионами гидроксония и молекулами воды (структурная диффузия) [15]. При этом предполагается, что в цепочках формируется катион Зунделя ($\text{H}_2\text{O}\cdots\text{H}\cdots\text{OH}_2^+$) [16], в котором протон связан сильной водородной связью в симметричном потенциале с низким энергетическим барьером, что обеспечивает облегченный переход протона от донора к акцептору (рисунок 1).

Теоретические исследования эффективного транспорта протонов по цепочкам водородных связей привели к разработке двухкомпонентных моделей солитонного транспорта протонов, в частности, модели Антонченко – Давыдова – Золотарюка [17], которая была развита в работах [18–21]. Дальнейшее развитие двухкомпонентной модели солитонного транспорта протонов было проведено применительно к биологическим системам, в частности, к ионным каналам [22, 23]. Основная идея двухкомпонентной модели солитонного переноса протонов состоит в рассмотрении коллективной динамики в двух взаимодействующих подсистемах: протонной и ионной (гидроксильных групп) подсистем в цепочке водородных связей молекул воды. При этом используются следующие свойства водородной связи: протон в каждой цепи водородных связей может находиться в двух положениях равновесия, разделенных потенциальным барьером. В следствие этого, существуют два вырожденных основных состояния цепи (рисунок 1 и 2), и высота потенциального барьера, разделяющего эти два состояния, зависит от расстояния между соседними атомами кислорода. Совместное движение протонов и гидроксильных групп, в этом случае, может обеспечить снижение барьера, что позволяет протонам легко перемещаться между двумя положениями равновесия. Решающим обстоятельством для обоснования солитонного механизма в такой цепочке было предположение о существовании сильной межузловой протон-протонной связи. Однако, реалистичные оценки значения потенциального барьера в водородной связи слишком высоки, чтобы обеспечить свободное распространение солитонов, поскольку сильные эффекты дискретности

приводят к пинингу «узких» кинков [24]. Так, согласно расчетам *ab initio* величина этой связи ~ 41 кал/моль. Кроме того, показано, что связанного движения атомов водорода и кислорода недостаточно для того, чтобы снизить барьер настолько, чтобы обеспечить режим свободного перемещения солитона. На самом деле это ограничение возникает из-за того, что модели не учитывают все характеристики поверхности потенциальной энергии цепи.

Важным моментом в ранее рассмотренных двухподрешеточных моделях переноса протонов является явная зависимость формы двухъямного потенциала от относительного расстояния между соседними ионами, которые формируют этот потенциал. Потенциал такого типа был реализован в целом ряде работ [21, 25, 26].

В настоящей статье мы показываем, что солитонный механизм, для которого не требуется сильное взаимодействие протонов в соседних водородных связях, может существовать, если правильно описать нелинейные особенности водородных связей в модели с двумя подсистемами – водного и липидного слоев, максимально учитывающей особенности динамики липидов мембраны и допускающей точное солитонное решение. Изменение локальной упаковки липидов мембран может быть важным фактором в механизме образования и переноса упругой деформации по мембране, в том числе в форме солитона [27, 28]. Область, соответствующая деформации мембраны, может перемещаться вместе с протоном, а также служить триггером для переброса протона далее по цепочке молекул воды или для перестроения этой цепочки. В частности, сжатие полярных групп (ПГ) липидов вызывает изменение поверхностной плотности заряда мембраны и энергии протона на её поверхности, а также определяет направление дальнейшего переноса протона. Согласно имеющимся оценкам, для эффективного переноса протона необходимы цепочки из кислотных групп в мембране, расположенных на расстоянии не более $7 \text{ \AA}$ [29]. В случае образования солитона поверхностной плотности, расстояние между ПГ уменьшается, так как расстояние между липидами сокращается. Благодаря этому передача протона может ускоряться в направлении сжатия голов липида. Такое солитоноподобное движение дефекта плотности в мембране синхронизовано с движением протона. Изменение состояния липидов в результате их взаимодействия с протонами цепочки водородных связей будет вызывать также перестройку локальной структуры воды на межфазной границе, что, в свою очередь, может индуцировать образование солитоноподобного возбуждения, сопряжённого с переносом протона и обеспечивающего его быстрый и направленный латеральный транспорт.

При разработке теоретического подхода к описанию солитонного переноса протонов вдоль межфазных границ в липидных мембранах мы опирались на результаты следующих экспериментальных исследований. Во-первых, это эксперименты по регистрации направленного латерального транспорта протонов вдоль липидных мембран (предположительно по цепочкам водородных связей молекул воды по механизму Гротгуса) [3, 5, 30]. Во-вторых, это эксперименты по генерации упругих возбуждений солитонного типа на поверхности липидных слоев. Возбуждение акустических солитоноподобных импульсов и их бездиссипативное движение было обнаружено в экспериментах с оптической генерацией уединенных волн в липидных монослоях [28]. Также было показано, что возбуждение и распространение упругого импульса солитонного типа, который сопровождает распространение нервного импульса в мембране аксона, происходит при температурах в области фазового перехода липидов нервных клеток [31, 32]. Было обнаружено, что распространяющиеся импульсы обладают одним из характерных свойств солитонов: два сталкивающихся нервных импульса проходят друг через друга без изменения формы [33]. Солитоноподобный характер упругих импульсов в мембранах авторы связывают с нелинейностью в дисперсии и сжимаемости бислоев в области фазового перехода липидных слоев. В-третьих, при разработке модели были учтены результаты

экспериментов, в которых обнаружено одновременное распространения акустического импульса и поверхностного переноса протонов при локальной генерации pH в липидном монослое [34].

В данной работе, на основе ранее проведенных авторами исследований [35, 36] развита математическая модель переноса протонов по поверхности липидных мембран вдоль цепочек водородных связей молекул воды, взаимодействующих с молекулами липидов, которые образуют квазиодномерные доменные структуры (ДС) на поверхности мембран.

МОДЕЛЬ ПРОТОННОЙ ПРОВОДИМОСТИ ВДОЛЬ ОДНОМЕРНЫХ ЦЕПОЧЕК ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ НА ПОВЕРХНОСТИ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН

Согласно современным представлениям, поверхностная подвижность протонов обусловлена их переносом по цепочке водородных связей по механизму Гроттуса [15]. Два основных состояния такой цепочки можно условно представить в виде: $O-H\cdots O-H\cdots O-H\cdots$ и $O\cdots H-O\cdots H-O\cdots H\cdots$, где тремя точками обозначены водородные связи. Исследование протонной проводимости в цепочках молекул воды, основано на представлении о том, что протон может перемещаться вдоль цепочки в виде ионных дефектов H_3O^+ (гидроксония) или OH^- (гидроксид-иона), которые образуются при диссоциации молекул воды вследствие переноса одного из ее протонов к соседней молекуле согласно формуле: $2H_2O = H_3O^+ + OH^-$.

В разработанной модели рассматривается механизм, основанный на особых динамических свойствах водородной связи, для описания быстрого переноса протонов в цепочках водородных связей с реалистичными межсайтовыми протон-протонными взаимодействиями. Показано, что для описания быстрого переноса протонов в цепочках молекул воды на поверхности мембраны существуют точные солитонные решения. В основу такого моделирования положены следующие свойства слабой водородной связи и динамики углеводородных цепей (УЦ) липидов:

- кривая потенциальной энергии протона в водородном «мостике» для случая молекул воды характеризуется наличием двух минимумов, соответствующих двум возможным равновесным положениям протона (рисунок 1);
- высота потенциального барьера, разделяющего два состояния, сильно зависит от расстояния между соседними атомами кислорода, так что связанное движение протонов и атомов кислорода может обеспечить механизм снижения барьера, облегчающий перенос протонов между двумя положениями равновесия протонов;
- динамика подсистемы УЦ существенно зависит от температуры T мембраны и вблизи температуры фазового перехода T_c в мембранах наблюдается фазовый переход – плавление липидов [37], которое происходит путем поворотной изомеризации УЦ липидных молекул (конформационное плавление) и приводит к возрастанию их подвижности. Предполагается, что потенциальная энергия УЦ липидных молекул может быть представлена в виде двойной (симметричной) потенциальной ямы.

При исследовании процессов переноса протонов в воде выделяют одномерные цепочки молекул воды, соединенные водородными связями, нитями Бернала – Фаулера [17, 38]. В ограниченных твердыми стенками тонких слоях воды (толщина $10 \text{ \AA} - 20 \text{ \AA}$) возникают слоистые структуры с толщиной слоев $\sim 2 \text{ \AA}$ и упорядоченное распределение водородных связей между молекулами воды, позволяющее выделить нити Бернала – Фаулера, которые обеспечивают высокую протонную проводимость.

В данной работе в качестве модельной системы рассматриваются нити Бернала – Фаулера, представляющие бесконечные цепочки молекул воды на поверхности липидных мембран (рисунок 1). В таких цепочках в образовании водородных связей участвуют по одному протону от каждой молекулы воды, а второй протон не входит в состав цепи и связывает атом кислорода с электроотрицательными полярными

группами липидных молекул на поверхности мембраны, образующих подложку. Этот протон вместе с атомом кислорода и ПГ липида рассматривается как единое целое – группу атомов (молекулярный комплекс): ион гидроксила с ПГ (ОН-ПГ). На рисунке 1 схематически представлено движение избыточного протона по цепочке водородных связей, образованной ориентированными молекулами воды, связанными с фосфатными группами липидных молекул.

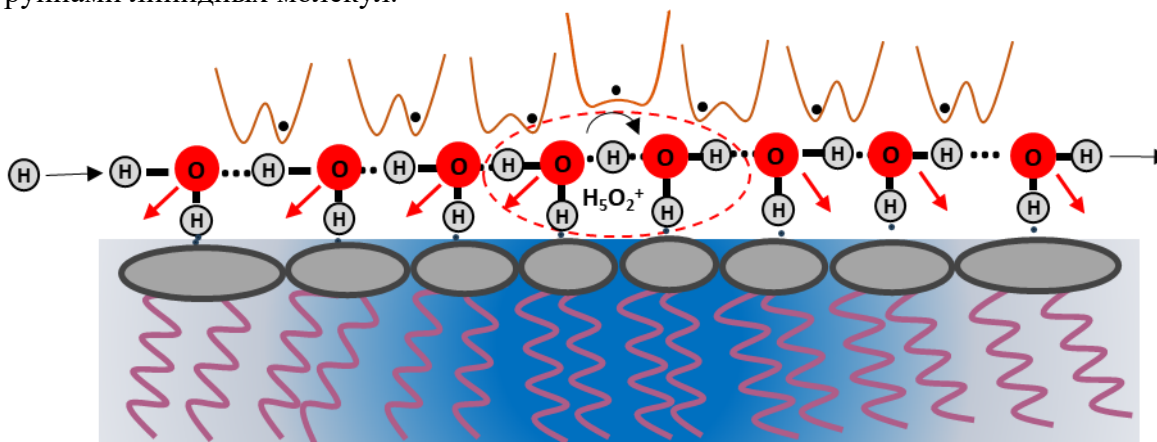


Рис. 1. Схематическое представление транспорта протонов по цепочке водородных связей, образованной ориентированными молекулами воды, которые связаны с фосфатными группами молекул липидов. Пунктирные линии – водородные связи, красные стрелки – ориентация дипольных моментов молекул воды. Деформация сжатия мембраны в области солитона схематически показана синим цветом и уменьшением площади полярных групп липидов. В верхней части рисунка схематически показана трансформация двухъямного потенциала $U_{нв}(p, q)$ в одноямный потенциал, при которой происходит перескок протона между соседними ОН группами

Следовательно, система, включающая цепочки молекул воды на поверхности мембраны, разбивается на две подсистемы: протонную решетку и образованную группами атомов подложку (ОН-ПГ). В нормальном состоянии цепочки каждый протон, образующий водородную связь, по одну сторону связан с атомом кислорода ковалентной связью, а по другую водородной. Два основных состояния этой системы можно условно представить в виде: $(\text{ОН-ПГ})-\text{H}\cdots(\text{ОН-ПГ})-\text{H}\cdots(\text{ОН-ПГ})-\text{H}\cdots$ и $(\text{ОН-ПГ})\cdots\text{H}-(\text{ОН-ПГ})\cdots\text{H}-(\text{ОН-ПГ})\cdots$. После перехода протона через потенциальный барьер ковалентная и водородная связи меняются местами. Таким образом, предполагается, что потенциальная энергия протона, участвующего в водородной связи, может быть представлена в виде двухъямного потенциала. В целом, цепочка водородных связей в основном состоянии является квазинейтральной и при расположении всех протонов либо в левых, либо в правых потенциальных ямах, когда протоны образуют правильную решетку, положительный заряд равномерно распределен вдоль цепочки. При локальном смещении протонов из равновесных положений, соответствующих основному состоянию цепочки, равномерное распределение положительного заряда нарушается. В местах сжатия протонной решетки появляется избыточный положительный заряд, а в местах разряжения – избыточный отрицательный. Высота потенциального барьера, разделяющего два состояния протона, сильно зависит от расстояния между соседними ОН-ПГ группами, так что связанное движение протонов в цепи и ОН-ПГ групп может обеспечить механизм снижения барьера, который облегчает перенос протонов между двумя положениями равновесия протонов. Важной особенностью модели переноса протонов с двумя подсистемами (рисунок 1) является наличие в ней явной зависимости формы потенциала с двумя ямами от относительного расстояния между соседними ионами, формирующими этот потенциал (рисунок 2). Далее нас будут интересовать решения, соответствующие динамике двухкомпонентной модели, в случае, когда смещения в

подрешетке ОН-ПГ групп достаточно велики для того, чтобы барьер между потенциальными ямами становился исчезающе малым, а потенциал из двухъямного принял форму потенциала с одной ямой. Как показали квантовохимические расчеты [39], хорошее приближение для интересующей нас потенциальной энергии водородной связи в составе цепочки может быть построено как суперпозиция двух симметрично расположенных ионно-протонных потенциалов Морзе:

$$U(p, L) = D \left\{ 1 - e^{-p \left(\frac{L - l_0 + p}{2} \right)} \right\}^2 + D \left\{ 1 - e^{-p \left(\frac{L - l_0 - p}{2} \right)} \right\}^2 + \frac{K_0}{2} (L - L_0)^2, \quad (1)$$

где D – энергия диссоциации ионно-протонного взаимодействия, l_0 – равновесное расстояние протона; p – смещение протона от средней точки водородной связи [21, 40]. Эти параметры, как и параметр p , могут быть оценены на основе закона линейной дисперсии [41] с использованием доступных экспериментальных данных. Коэффициент жесткости цепочки водородных связей K_0 и расстояние L_0 являются эффективными параметрами ионной решетки, состоящей только из О...О фрагментов. Потенциал межузельного взаимодействия и K_0 можно рассматривать как результат кулоновского взаимодействия между ионами ближайших соседей в одномерной решетке с фиксированными граничными условиями.

Далее рассмотрим квази-1D структуру липидных молекул в плоской мембране, взаимодействующую с водой. Выделим две подсистемы: поверхность мембраны, образованную полярными группами липидов вместе с молекулами кислорода (подложка) и цепочку молекул воды, связанных с подложкой (сильными) водородными связями (рисунок 1).

Во многих теоретических работах считалось, что потенциальная функция для подложки – молекулярного комплекса ОН-ПГ в нашем случае, имеет симметричную синусоподобную форму с максимумами, лежащими строго посередине между соседними минимумами [21, 25, 26]. В нашей модели мы воспользовались следующей аппроксимацией для потенциала $U(p, L)$ (1) в виде потенциала $U_{HB}(p, q)$ [21]:

$$U_{HB}(p, q) = \varepsilon \left(1 - \frac{p^2}{p_0^2} + \frac{q}{q_0} \right)^2, \quad (2)$$

где p и $q = L - L_0$ характеризуют, соответственно, смещения протона и n -го гидроксид-иона ОН⁻ относительно их равновесных положений в цепочке водородных связей. ε , p_0 и q_0 – параметры потенциала, определяющие форму потенциальной энергии протона. Так, при $q > -q_0$ потенциал представляет собой двухъямный потенциал с минимумами при $p_{00} = \pm p_0 \sqrt{1 + q/q_0}$, разделенными потенциальным барьером ε . При $q \leq -q_0$ потенциал трансформируется в одноямный. Такая перестройка потенциала происходит при сокращении расстояния между гидроксильными ионами до значений меньших L_0 . В расчетах значение равновесного расстояния между соседними молекулярными комплексами ОН-ПГ бралась равной $L_0 = 2.6 \text{ \AA}$ [42]. На рисунке 2 приведена зависимость потенциала $U_{HB}(p, q)$ (2) от расстояния p при различных значениях равновесного расстояния между гидроксид-ионами $q = -0.2; 0; 0.2; 0.3 \text{ \AA}$. Эта упрощенная форма потенциала позволяет аналитически решить задачи о совместной динамике ионов водорода и молекулярного комплекса ОН-ПГ, но при этом она сохраняет специфическую для водородной связи форму исходного потенциала (1), и, несмотря на некоторые количественные изменения параметров модели, используемое в данной работе приближение (2), не меняет качественных свойств системы.

Достаточные критерии для использования такого приближения для протонного потенциала приведены в виде неравенств в работе [21].

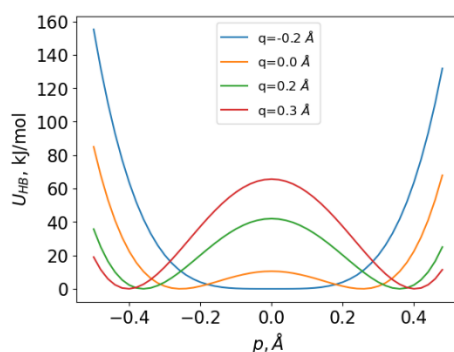


Рис. 2. Зависимость потенциала $U_{HB}(p, q)$ от равновесного расстояния протона p при различных значениях равновесного расстояния между гидроксид-ионами OH^- $q = -0.2; 0; 0.2; 0.3$ Å

Зависимость потенциальной энергии $U_{HB}(p, q)$ от q определяется расстоянием между гидроксид-ионами, входящими в молекулярный комплекс ОН-ПГ. При значениях расстояния L между ионами OH^- в диапазоне от 2.6 Å до 2.4 Å (q при этом изменяется в пределах от 0 до 0.2 Å) энергия $U_{HB}(p, q)$ представляет собой двухъямный потенциал, который трансформируется в одноямный, когда L уменьшается до критического значения $L_c = 2.4$ Å (см. рисунок 2) [42].

Рассмотрим далее динамику линейной цепи водородных связей без учета теплового шума. Гамильтониан взаимодействующих ПГ липидов между собой в гармоническом приближении запишем в виде:

$$H_{PG} = \sum_n \frac{1}{2} M \left[(q_n)_t^2 + \Omega_0^2 q_n^2 + \Omega_1^2 (q_{n+1} - q_n)^2 \right], \quad (3)$$

где M – масса молекулярного комплекса ОН-ПГ; Ω_0 и Ω_1 – характеристические частоты колебаний в подсистеме ПГ, а последний член в (3) учитывает дисперсию упругих волн в указанной подсистеме. Здесь и далее по тексту нижний индекс t обозначает частную производную по времени.

Гамильтониан для подрешетки протонов в цепочке водородных связей представим в следующем виде:

$$H_p = \sum_n \frac{1}{2} m \left[(p_n)_t^2 + \omega^2 (p_{n+1} - p_n)^2 \right] + U_{HB}(p_n, q_n), \quad (4)$$

где m – масса протона. $\omega^2 = K/m$, где K – модуль упругости протон-протонных связей. Переменная p_n задает смещение протона относительно его равновесного положения в n -ом фрагменте $(\text{O}-\text{H} \cdots \text{O})_n$ цепи водородных связей. Приведенные выражения для гамильтонианов (3) и (4) в континуальном представлении имеют следующий вид:

$$H = H_p + H_{PG} = \frac{1}{a} \int \left[\frac{m}{2} (p_t^2 + c_0^2 p_x^2) + U_{HB}(p_n, q_n) + \frac{M}{2} (q_t^2 + \Omega_0^2 q^2 + V_0^2 q_x^2) \right] dx, \quad (5)$$

где a – период подрешетки ПГ. Здесь и далее по тексту нижний индекс x обозначает частную производную по пространственной переменной времени x . Соответствующие гамильтониану H (5) уравнения движения взаимодействующих подсистем протонов и ПГ запишем в виде:

$$p_{tt} - c_0^2 p_{xx} + \frac{\omega_0^2}{p_0^2} p^3 - \omega_0^2 p + \frac{2\chi}{m} pq = 0, \quad (6)$$

$$q_{tt} - V_0^2 q_{xx} + \Omega_0^2 q - \frac{\chi}{M} (p^2 - p_{00}^2) = 0, \quad (7)$$

где

$$V_0 = a\Omega_0, \quad \omega_0^2 = \frac{4\varepsilon}{mp_0^2}, \quad \omega_1^2 = \frac{4\varepsilon}{Mp_0^2}, \quad \chi = \frac{2\varepsilon}{p_0^2 q_0}.$$

Уравнения движения (6) и (7) получены с учетом следующих соотношений для частных производных потенциала $U_{HB}(p, q)$ (2) по p и q :

$$\frac{\partial U_{HB}(p, q)}{\partial p} = \frac{4\varepsilon}{p_0^2} p \left[\frac{p^2}{p_0^2} - \left(1 + \frac{q}{q_0} \right) \right] = \frac{4\varepsilon}{p_0^2} p \left(\frac{p^2}{p_0^2} - 1 \right) - 2\chi pq, \quad (8)$$

$$\frac{\partial U_{HB}(p, q)}{\partial q} = \frac{2\varepsilon}{q_0} \left(1 + \frac{q}{q_0} - \frac{p^2}{p_0^2} \right) = -\chi (p^2 - p_{00}^2). \quad (9)$$

В результате гамильтониан взаимодействия между двумя подсистемами принимает вид:

$$H_{int} = \frac{1}{a} \int \chi q (p^2 - p_{00}^2) dx. \quad (10)$$

Перейдя в уравнениях движения (6) и (7) к кинематической переменной $\xi = x - Vt$, где V – скорость движения протона в цепочке водородных связей, получим два обыкновенных дифференциальных уравнения

$$(V^2 - c_0^2) p_{\xi\xi} + \frac{\omega_0^2}{p_0^2} p^3 - \omega_0^2 p + \frac{2\chi}{m} pq = 0, \quad (11)$$

$$(V^2 - V_0^2) q_{\xi\xi} + \Omega_0^2 q - \frac{\chi}{M} (p^2 - p_{00}^2) = 0. \quad (12)$$

Наибольший интерес в нашем исследовании представляет перемещение протона с постоянной скоростью $V = V_0$. В этом случае из уравнения (12) можно получить решение для q в виде:

$$q = -\frac{\chi}{M\Omega_0^2} (p^2 - p_{00}^2) = -\frac{\chi}{M\Omega_0^2} \left[p^2 - p_0^2 \left(1 + \frac{q}{q_0} \right) \right]. \quad (13)$$

Решая уравнение (13) относительно q , получаем окончательный вид выражения для q

$$q = \left(\frac{M\Omega_0^2}{\chi} - \frac{p_0^2}{q_0} \right)^{-1} (p^2 - p_0^2). \quad (14)$$

Уравнение (14) определяет связь между движением дефекта в цепочке водородных связей (перемещение протона) и смещениями ПГ в подсистеме (подрешетке) липидных молекул.

МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ КВАЗИОДНОМЕРНОЙ ПОДРЕШЕТКИ ЛИПИДНЫХ МОЛЕКУЛ

Рассмотрим модель одномерной цепочки липидных молекул, образующих квази-1D доменную структуру в липидной мембране. Формирование подобных доменных структур возможно в гетерогенных многокомпонентных липидных мембранах [43],

[44]. Выделим в доменной структуре липидной мембраны две подсистемы: поверхность мембраны, образованную полярными группами липидных молекул и внутреннюю гидрофобную область мембраны, сформированную углеводородными цепями липидов. Запишем отдельно гамильтонианы для подсистем ПГ и УЦ без учета взаимодействий, а затем введем энергию взаимодействия между ними. Так, гамильтониан подсистемы взаимодействующих между собой ПГ липидных молекул в гармоническом приближении представим в виде:

$$H_{PG} = \sum_n \frac{1}{2} M_{PG} \left[\left(q_n \right)_t^2 + \Omega_0^2 q_n^2 + \Omega_1^2 (q_{n+1} - q_n)^2 \right], \quad (15)$$

где $\tilde{q}_n$ – смещения n -ой ПГ относительно равновесного положения, находящихся на расстоянии b друг от друга; M_{PG} – масса ПГ; Ω_0 и Ω_1 – характеристические частоты колебаний в системе ПГ. Последний член в уравнении (15) учитывает дисперсию упругих волн в цепочке ПГ.

Как отмечалось выше, динамика подсистемы УЦ существенно зависит от температуры T мембраны. Вблизи температуры фазового перехода T_c в мембранах наблюдается фазовый переход – плавление липидов [37], которое происходит путем поворотной изомеризации УЦ липидных молекул и приводит к возрастанию их подвижности. Поэтому для описания динамики цепочки УЦ наиболее подходящим является гамильтониан с потенциалом типа Гинзбурга – Ландау $U_T(v_n)$, который широко используемый для исследований критических явлений в различных структурах, в том числе для описания коллективной динамики липидных мембран [45, 46]:

$$H_{HC} = \sum_n \frac{1}{2} M_{HC} \left[\left(v_n \right)_t^2 + \omega^2 (v_{n+1} - v_n)^2 \right] + U_T(v_n), \quad (16)$$

где v_n характеризует мгновенное положение n -ой УЦ относительно равновесного положения, M_{HC} – масса УЦ. $\omega^2 = K / M_{HC}$, где K – модуль упругости мембраны. $U_T(v_n)$ – двухъямный потенциал типа Гинзбурга – Ландау:

$$U_T(v_n) = \frac{1}{2} G(T) v_n^2 + \frac{1}{4} B v_n^4, \quad (17)$$

где параметр $G(T)$ зависит от температуры T как $G(T) = E_0 (T / T_c - 1)$. При температуре $T < T_c$ параметры $G < 0$ и $B > 0$, а при $T > T_c$ параметры $G > 0$ и $B > 0$. E_0 – высота потенциального барьера. Область температур вблизи температуры T_c составляет несколько градусов [37]. Двухъямный симметричный потенциал $U_T(v_n)$ (17) имеет два минимума, расположенные на расстоянии от вершины барьера:

$$v_0 = \pm \left(\frac{|G|}{B} \right)^{1/2}. \quad (18)$$

Использование двухъямного потенциала $U_T(v_n)$ в области температуры фазового перехода липидных мембран в нашем подходе обусловлено существованием двух состояний УЦ, определяемых соотношением (18). Как было отмечено ранее, экспериментальное наблюдение солитон-подобных импульсов в липидных моно- и бислоях наблюдалось преимущественно в области фазового перехода плавления липидов [31], где УЦ могут находиться в различных конформационных состояниях. В нашем подходе мы рассматриваем состояния УЦ с различным наклоном к поверхности

мембраны, которое наблюдается в гелевой L_β и рифленной P_β фазах [47]. Отрицательные и положительные значения v_0 соответствуют отклонениям УЦ липидных молекул в противоположных направлениях относительно нормали к поверхности мембраны (см. рисунок 1).

Гамильтониан, описывающий взаимодействия ПГ и УЦ с учетом изменения конформации ближайших УЦ при смещении ПГ из равновесного состояния, представим в виде [46]:

$$U_{int} = \sum_n \sigma \tilde{q}_n (v_n^2 - v_0^2),$$

где σ – константа взаимодействия, зависящая в общем случае от структуры липидных молекул и характера окружения мембраны. Следует отметить, что в выражении для гамильтониана (16) не учитывается явным образом энергия взаимодействия непосредственно между протонами в цепочке молекул воды на поверхности мембраны и цепочкой УЦ, но предполагается, что указанное взаимодействие незначительно влияет на динамику УЦ, так же как пренебрежительно мало влияние примембранного слоя воды на динамику мембраны в целом. Однако, как будет показано далее, при необходимости учесть такие взаимодействия можно, включив их в уравнения движения в виде дополнительных членов силы вязкого трения и/или внешних сил.

Переходя от дискретного к континуальному приближению в описании динамики квази-1D латеральной доменной структуры в мембране, получим следующее выражение для гамильтониана системы:

$$H_{mem} = H_{PG} + H_{HC} + U_{int} = \frac{1}{b} \int \left[\frac{M_{HC}}{2} (v_t^2 + c_0^2 v_x^2) + U_T(v) + \frac{M_{PG}}{2} (q_t^2 + \Omega_0^2 q^2 + V_0^2 q_x^2) + \sigma q (v^2 - v_0^2) \right] dx, \quad (19)$$

где $c_0 = b\omega_1$ – скорость звука в подсистеме УЦ, $V_0 = b\Omega_1$. При температурах $T < T_c$ потенциальная функция $U_T(v)$ (20) имеет вид:

$$U_T(v) = -\frac{1}{2} |G(T)| v^2 + \frac{1}{4} B v^4.$$

МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ПОДСИСТЕМЫ ЛИПИДОВ

Рассмотрим далее динамику квази-1D латеральной доменной структуры липидной мембраны при учете взаимодействия подсистем ПГ и УЦ между собой. При наличии в системе УЦ диссипативных потерь уравнения движения для подсистем УЦ и ПГ с гамильтонианом H_{mem} (19) записывается, соответственно, следующим образом:

$$M_{HC} v_{tt} - M_{HC} c_0^2 v_{xx} + M_{HC} \Gamma_v v_t - |G| v + B v^3 + 2\sigma \tilde{q} v = f, \quad (20)$$

$$M_{PG} q_{tt} + M_{PG} \Omega_0^2 q - M_{PG} V_0^2 q_{xx} + \sigma (v^2 - v_0^2) = 0, \quad (21)$$

где $\Gamma_v > 0$ – коэффициент вязкого трения, f – внешние силы, действующие на подсистему УЦ. Силы f могут включать случайную флуктуирующую силу, которая описывает взаимодействие системы с окружением (тепловым резервуаром). В этом приближении уравнение (20) для УЦ представляет собой уравнение Ланжевена [48]. В разработанной нами модели мы не рассматриваем это приближение и предполагаем, что в качестве внешних сил f выступают силы упругих напряжений, которые возникают в области локальной кривизны мембраны, а также в результате деформации мембраны при встраивании в мембрану белков, рецепторов или ионных каналов [49].

Переходя в уравнениях (20) и (21) к кинематической переменной $\xi = x - Vt$, получим систему двух обыкновенных дифференциальных уравнений [36]:

$$M_{HC} (V^2 - c_0^2) v_{\xi\xi} - M_{HC} \Gamma_v V v_\xi - |G| v + B v^3 + 2\sigma \tilde{q} v = f, \quad (22)$$

$$M_{PG} (V^2 - V_0^2) q_{\xi\xi} + M_{PG} \Omega_0^2 q + \sigma (v^2 - v_0^2) = 0. \quad (23)$$

Особый интерес представляет случай перемещения возбуждения по рассматриваемой структуре с постоянной скоростью $V = \tilde{V}_0$. Тогда из уравнения (23) получаем выражение для смещения ПГ $\tilde{q}$ в виде:

$$q = -\frac{\sigma}{M_{PG} \Omega_0^2} (v^2 - v_0^2). \quad (24)$$

Подставляя это соотношение в уравнение (22) с учетом выражения для v_0 (18), получим уравнение, описывающее динамику возбуждения в подсистеме УЦ в виде:

$$M_{HC} (V^2 - c_0^2) v_{\xi\xi} - M_{HC} \Gamma_v V v_\xi - G_1 v + B_1 v^3 = f, \quad (25)$$

где

$$G_1 = \theta |G|, \quad B_1 = \theta |B| \quad \text{и} \quad \theta = 1 - \frac{\sigma^2}{M_{PG} \Omega_0^2 B}, \quad 0 < \theta < 1. \quad (26)$$

Перейдем в уравнении (25) к новым переменным

$$z = \frac{\sqrt{2}\xi}{\Delta}, \quad \eta = \frac{v}{v_0},$$

где Δ – ширина области локализации возбуждения. Тогда уравнение (25), описывающее состояние возбуждения в подсистеме УЦ липидных молекул, принимает следующий вид:

$$\eta_{zz} + \mu \eta_z - \eta + \eta^3 - f_{eff} = 0, \quad (27)$$

где

$$\mu = V \Gamma_v \sqrt{\frac{M_{AC}}{(c_0^2 - V^2) G_1}},$$

$$f_{eff} = f \sqrt{\frac{B_1}{G_1^3}}. \quad (28)$$

Решение уравнения (27) может быть представлено с помощью корней полинома [48]:

$$\Phi(\eta) = -\eta + \eta^3 - f_{eff} = (\eta - \eta_1)(\eta - \eta_2)(\eta - \eta_3), \quad (29)$$

которые определяют стационарные состояния системы:

$$v_1 = \eta_1 v_0; \quad v_2 = \eta_2 v_0; \quad v_3 = \eta_3 v_0.$$

Кроме того, уравнение (27) имеет решение, описывающее перемещающееся с постоянной скоростью возбуждение в виде уединенной волны (не малой амплитуды), при условии

$$\mu = \mp \frac{3\eta_3}{\sqrt{2}}. \quad (30)$$

Указанное решение в переменных v , x и t имеет вид кинка, распространяющегося со скоростью V [48]

$$v(x, t) = \pm v_0 \left[\eta_1 + (\eta_2 - \eta_1) \left(1 + \exp \left(\frac{x - Vt}{\Delta} \right) \right)^{-1} \right], \quad (31)$$

где

$$\Delta = \frac{\sqrt{2M_{HC}(c_0^2 - V^2)}}{\sqrt{G_1(\eta_3 - \eta_1)}}. \quad (32)$$

Знак минус в выражении (31) соответствует кинку, а знак плюс – антикинку. Соотношение (30) определяет связь между скоростью солитона и внешним полем в виде:

$$V^2 = \frac{9c_0^2 G_1 \eta_3^2}{2M_{HC} \Gamma_v^2 + 9G_1 \eta_3^2} = V_0^2 < c_0^2. \quad (33)$$

Скорость солитона V всегда меньше c_0 из-за того, что, ускоряясь под действием внешней силы, солитон излучает волны. Это приводит к дополнительным потерям энергии (диссипации), не учтенным в уравнении (25) и соотношении (33). Направление распространения возбуждения (солитона) определяется знаком f . Перемещение возбуждения (кинка) в подсистеме УЦ вызывает образование области сжатия (разряжения) в подсистеме ПГ, которое перемещается согласованно с перемещением кинка. Пространственно-временная структура области деформации в системе ПГ определяется выражением, вытекающим из соотношений (24) и (31):

$$q(x, t) = \frac{\sigma v_0^2}{M_{PG} \Omega_0^2} \left[\left(\eta_1 \exp \left(\frac{x - Vt}{\Delta} \right) + \eta_2 \right) \left(1 + \exp \left(\frac{x - Vt}{\Delta} \right) \right)^{-1} - 1 \right]. \quad (34)$$

Далее рассмотрим приближение, в котором пренебрежем коэффициентом вязкого трения Γ_v в подсистеме УЦ, а также примем, что действие внешних сил f в ур. (22) на подсистему УЦ мало, так что можно пренебречь вызываемыми ими смещениями УЦ. При фиксированном значении скорости $V = \tilde{V}_0$ решение системы уравнений (22) и (23) имеет вид [17]:

$$v(x, t) = \mp v_0 \tanh \left(\frac{x - Vt}{\Delta} \right), \quad (35)$$

$$q(x, t) = \frac{\sigma v_0^2}{M_{PG} \Omega_0^2} \operatorname{sech}^2 \left(\frac{x - Vt}{\Delta} \right). \quad (36)$$

На рисунке 3 представлены результаты расчетов смещения УЦ $v(x, t)$ (35) и ПГ $\tilde{q}(x, t)$ (36) липидных молекул в квази-1D ДС мембраны. Расчеты выполнены для параметров, полученных на основе следующих экспериментальных данных. Оценка характерной частоты $\tilde{\Omega}_0 = 10^{11}$ Гц проведена на основе экспериментальных данных для осцилляций диполей ПГ [46]. В качестве оценки скорости звука взято значение $c_0 = 200$ м/с из интервала значений, полученного в экспериментах по измерению скорости звука в липидных монослоях [45]. Величина $v_0 = 11$ Å оценена на основе экспериментальных данных для среднего угла наклона УЦ (34° – 41°) в L_β фазе в лицитиновых липосомах [47]. Ширина кинка $\Delta \approx 40$ Å оценена исходя из данных по размерам области дефектов, формирующихся в подсистеме УЦ липидных мембран при температурах близких к температуре главного фазового перехода (область температуры предперехода) [47]. При этом значении ширины Δ область солитона охватывает

приблизительно 5–10 липидных молекул. Решение в виде кинка для смещения УЦ $v(x, t)$ описывает дефект типа дислокации, формирующийся в подсистеме УЦ. Отрицательные и положительные значения $v(x, t)$ соответствуют отклонениям УЦ липидных молекул в противоположных направлениях (см. рисунок 1). Решение в виде солитона для смещения ПГ $\tilde{q}(x, t)$ описывает деформацию сжатия в подсистеме ПГ, вызванную дефектом в УЦ.

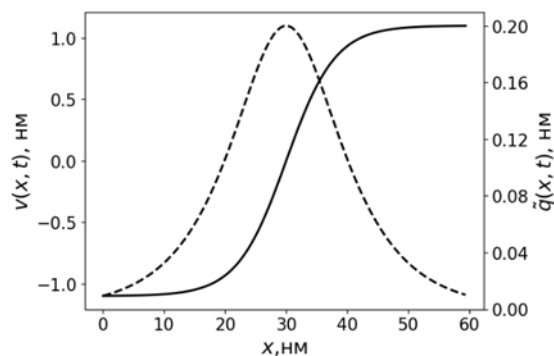


Рис. 3. Смещения углеводородных цепей $v(x, t)$ (сплошная кривая) и полярных групп $\tilde{q}(x, t)$ (пунктирная кривая) липидных молекул в квазиодномерной липидной доменной структуре мембраны в фиксированный момент времени

С увеличением температуры в области температур ниже T_c значение параметра $G(T)$, определяющего высоту барьера в потенциале U_T (17), уменьшается и при $T > T_c$ сохраняется лишь один минимум, и бистабильность в системе исчезает. Понижение $G(T)$ приводит к уменьшению пространственного размера солитона. Таким образом, степень локализации возбуждения в одномерной структуре липидов мембраны возрастает при приближении температуры к T_c . Это связано с ростом эффективной силы f_{eff} (28), которая увеличивается с ростом температуры как $|T - T_c|^{-1.5}$. При этом, как уже отмечалось, знак внешней силы определяет направление распространения возбуждения вдоль квазилинейных ДС в мембране. Кроме того, под действием внешнего поля солитон становится асимметричным. При увеличении температуры T возрастает эффективная сила f_{eff} (28), что приводит к увеличению скорости перемещения солитона по цепочке липидов. При значениях температуры, близких к той, при которой эффективная сила f_{eff} близка к максимальной, локализованное состояние начинает разрушаться и формируется периодическая пространственно-временная структура типа кноидальной волны.

МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА ПРОТОНОВ ПО ЦЕПОЧКЕ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ ВДОЛЬ ОДНОМЕРНОЙ ДОМЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЛИПИДОВ

Полученное в предыдущем разделе решение для смещения ПГ $\tilde{q}(x, t)$ в виде солитона описывает деформацию сжатия в подсистеме ПГ, вызванную структурным дефектом в УЦ молекул липидов. Эта деформация может служить триггером для переброса протона по цепочке молекул воды или для перестроения этой цепочки и, как следствие, протон может передвигаться вместе с деформацией подрешетки ПГ липидов по поверхности мембраны. Такое солитоноподобное движение области локальной деформации в мембране синхронизовано с движением протона. Благодаря этому латеральное перемещение протона в форме топологического дефекта может ускоряться. Условие сопряжения переноса протона с образованием солитон-подобного возбуждения в подрешетке ОН-ПГ имеет место при выполнении равенства $q = \tilde{q}$. Подставляя выражения для $\tilde{q}$ (24) и q (14), получим соотношения, определяющие

область параметров взаимодействующих подсистем в рассматриваемой модели, при которых имеет место согласованное движение топологического дефекта в цепочке водородных связей (перемещение протона) и смещений ПГ и УЦ в подсистеме липидов. Полагая $\Omega_0 \approx \tilde{\Omega}_0$, $\Omega_1 \approx \tilde{\Omega}_1$, $M_{PG} \approx M$ и $a \approx b$, получим следующие уравнения для p :

$$\left(\frac{M\Omega_0^2}{\chi} - \frac{p_0^2}{q_0} \right)^{-1} (p^2 - p_0^2) = -\frac{\sigma}{M\Omega_0^2} (v^2 - v_0^2). \quad (37)$$

Решая уравнение (37) относительно p , можно записать решение $p(x, t)$ в виде

$$p(x, t) = \mp p_0 \tanh\left(\frac{x - Vt}{\Delta}\right), \quad (38)$$

где

$$p_0 = \left(\beta \frac{\sigma |G|}{\chi B} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad \beta = \left(1 + \frac{\sigma G}{Mq_0 B \Omega_0^2} \right)^{-1}.$$

Условия согласования (37) в тройной системе дает решение $p(x, t)$ (38) в виде кинка, которое описывает движение протона по цепочке водородных связей молекул воды, связанных с ПГ липидных молекул. Как видно, в модели динамика протона $p(x, t)$ (38) определяется динамикой подсистемы УЦ липидных молекул, в которой происходит движение структурного дефекта в виде кинка $v(x, t)$ (см. ур. (35) и рисунок 3). Эта связь между протонной подсистемой и подсистемой УЦ реализуется через подсистему ПГ, где происходит возбуждение солитона сжатия, описываемое выражением $\tilde{q}(x, t)$ (36).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная в работе модель латерального транспорта протонов вдоль липидных мембран является дальнейшим развитием двухкомпонентной модели солитонного транспорта протонов в цепочке водородных связей молекул воды [17–23]. В развитом подходе представлена трехкомпонентная модель, в которой протонная подсистема цепочки водородных связей молекул воды, взаимодействует с подсистемой полярных групп липидов, связанных с подсистемой углеводородных цепей липидных молекул. Показано, что в рассмотренной тройной системе могут возникать коллективные возбуждения солитонного типа, приводящие к латеральному транспорту протона в результате его захвата солитоном, который представляет собой локальную область сжатия мембраны, движущуюся по поверхности мембраны. В рассмотренной тройной системе движение протона непосредственно связано с движением структурных дефектов в системе углеводородных цепей липидов, образование которых в липидных мембранах наблюдается в температурной области фазового перехода гель-жидкий кристалл. Таким образом, движение протона в виде ионного дефекта H_3O^+ (гидроксония) в модели связано с образованием и движением структурного дефекта в системе углеводородных цепей липидных молекул.

В развитой модели показано, что в липидных мембранах возможен направленный латеральный транспорт протонов, который, в общем случае, не зависит от наличия градиента электрического поля вдоль мембраны. Движение протона, согласно предложенному солитонному механизму, может определяться упругими напряжениями в мембране, индуцированными спонтанной кривизной мембраны или белками, встроенными в биомембраны.

Существование возбуждений солитонного типа в липидных мембранах обусловлено спецификой двухъямного протонного потенциала $U_{HB}(p, q)$ (2) и его трансформацией в

потенциал с низким энергетическим барьером при сближаются ПГ молекул липидов друг с другом в результате деформации сжатия липидной мембраны. Также в предложенной модели коллективных возбуждений в липидных мембранах существенным является выбор зависящего от температуры двухъямного потенциала для состояния УЦ $U_T(v)$ (17), который часто используется в теоретических исследованиях структурных переходов в липидных мембранах [45, 46]. В нашем подходе, использование потенциала $U_T(v)$ обусловлено следующими положениями модели. Во-первых, в модели предполагается сосуществование двух состояний с различными наклонами УЦ, которые формируют, в нашем случае, дефект типа дислокации в системе УЦ (см. рисунок 1). В модели, предполагается, что деформация сжатия в системе ПГ сопровождается дефектом типа дислокации в системе УЦ липидных молекул в области солитона. Такого типа структурные дефекты возникают в температурной области предперехода в L_β и P_β фазах в липидных мембранах. Во-вторых, как было обнаружено экспериментально, скорость латерального переноса протонов существенно изменяется в области главного фазового перехода липидов, а также при увеличении концентрации ионов Ca^{2+} и зависит от площади, занимаемой ПГ для различных липидов [50]. Было показано, что распространение солитоноподобных акустических импульсов в мембранах аксонов происходит при температурах в области фазового перехода липидов и зависит от соотношения гелевой и жидкокристаллической фаз молекул липидов, а также от концентрации двухвалентных ионов (Ca^{2+} , Zn^{2+} и др.) и других факторов, влияющих на фазовое состояние липидной мембраны [31], [32]. Результаты наших теоретических исследований и других авторов [27], [34], [51], а также результаты экспериментальных работ в этом направлении [32], [33] позволяют предположить, что возбуждения солитонного типа и сопряженный с ними латеральный протонный транспорт возможен при условии структурной и фазовой гетерогенности липидных мембран. Так методом молекулярной динамики недавно было показано, что гетерогенность мембраны и наличие структурных дефектов существенно повышает эффективность протонного транспорта вдоль цепочек водородных связей молекул воды, расположенных в примембранном слое [52]. В нашей модели на основе уравнения согласования (37) показано, что движение протонов (ионных дефектов) связано с движением структурных дефектов в системе УЦ, образование которых наблюдается в области температур плавления липидов. Отметим, что использование двухъямного потенциал $U_T(v)$ (17) для случая сосуществования гелевой и жидкокристаллической фаз в мембране в температурной области фазового перехода также допускает солитонные решения после внесения соответствующих изменений в предложенную модель. В разработанном подходе возможно также провести исследования различных факторов, влияющих на фазовое состояние мембран (например, двухвалентных ионов, pH и др.), путем учета зависимости температуры перехода T_c от этих факторов.

В настоящей модели не рассмотрены вопросы устойчивости полученных солитонных решений по отношению к тепловым флуктуациям и процессам, ведущих к разрушению солитонных состояний. Грубую оценку устойчивости солитонного возбуждения по отношению к тепловым флуктуациям липидных молекул можно сделать сравнив энергию тепловых колебаний $k_B T$ с упругой энергией мембраны в области солитона $W = 0.5 \cdot A \cdot K \cdot \delta A^2$, где A – площадь ПГ липидных молекулы в области солитона, $K \approx 0.3$ Н/м – модуль адиабатической сжимаемости липидного бислоя [53] и δA – относительное изменение площади ПГ липидной молекулы в мембране при деформации в области солитона. Для максимального смещения ПГ $\tilde{q}(x, t)$ ($2 \text{ \AA}$), полученного в проведенных расчетах (см. рисунок 3), величина упругой энергии $W \approx 15 k_B T$ при $\delta A = 0.25$ и средней площади ПГ $A_0 = 60 \text{ \AA}^2$. Эта оценка позволяет

говорить об устойчивости найденного солитонного решения по отношению к тепловым флуктуациям молекул липидов. Более точное исследование устойчивости солитонных решений в данной системе возможно провести методом решения уравнения Ланжевена, которое получается из уравнения (20) путем учета случайной флуктуирующей силы в выражении для силы f .

Нужно отметить, что в предложенной модели для описания взаимодействия солитона с окружением, мы учли силу трения в уравнении динамики УЦ (20), которая вызывает демпфирование движения солитона и ведет к его остановке [54]. Движение солитона возможно только под действием внешней силы f , которая включена в правую часть в уравнения (20) для динамики УЦ [48], [54]. В данной системе в качестве силы f мы предполагаем действие упругих напряжений, которые возникают в области локальной кривизны мембраны, а также в результате деформации мембраны при встраивании в мембрану белков, рецепторов или ионных каналов. Отметим, что численное исследование транспорта протонов в термолизованной цепочке водородных связей, выполненное методом решения уравнения Ланжевена, показало устойчивость солитонного решения при $T = 300^\circ$ [41]. Также численное исследование распространения солитонов на поверхности липидных мембран нервных клеток, проведенное в подходе модифицированного уравнения Буссинеска, показало устойчивость солитонного решения по отношению к флуктуациям параметров мембраны [55].

Разработанный теоретический подход направлен главным образом на его применение к исследованию молекулярных механизмов эффективного протонного транспорта вдоль внутренних митохондриальных мембран, что является важным направлением в изучении клеточной энергетики [36, 56]. В настоящее время предполагается, что протонный транспорт по водородным связям молекул воды, взаимодействующих с липидными молекулами мембран, обеспечивает эффективную связь между протонными помпами и АТФ синтазами в процессе окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ [8, 29]. Также разработанный подход может быть применен к исследованию механизмов коммуникации между мембранными белками, рецепторами и ионными каналами посредством переноса протонов и упругой энергии по протонным латеральным каналам (proton wires) в биомембранах [34]. Разработанный теоретический подход также может быть использован в исследованиях физико-химических механизмов транспорта протонов в материалах протонно-обменных полимерных мембран водородной энергетики. В настоящее время для производства электрохимических батарей требуется создание новых протонпроводящих материалов главным образом мембран топливных элементов, в которых транспорт протонов реализуется в тонких гидратных слоях вдоль наноразмерных структур в мезопористых полимерных материалах [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный в настоящей статье теоретический подход к описанию солитонного протонного транспорта по мембранно-связанным водным слоям показал, что коллективные возбуждения в липидных мембранах могут вносить существенный вклад в эффективность поверхностного протонного транспорта за счет самосогласованного движения солитонов сжатия в липидной мембране и транспорта протона вдоль цепочек водородных связей молекул воды, связанных с полярными группами липидных молекул. Помимо этого, в работе показано, что структурная и фазовая гетерогенность липидных мембран может играть важную роль в реализации протонного транспорта по солитонному механизму.

Полученные на сегодняшний день экспериментальные данные, а также результаты будущих работ по совместной регистрации латерального движения протонов и распространения нелинейных упругих импульсов в гетерогенных искусственных и

природных мембранах могут служить экспериментальной проверкой вклада коллективных возбуждений липидных мембран в реализацию эффективного латерального протонного транспорта.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № ФГФЗ-2026-0007). Авторы также выражают благодарность рецензентам за сделанные ценные замечания и рекомендации по улучшению статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ball P. Water as an active constituent in cell biology. *Chem. Rev.* 2008. V. 108. No. 1. P. 74–108. doi: [10.1021/cr068037a](https://doi.org/10.1021/cr068037a)
2. Voeikov V.L. Fundamental Role of Water in Bioenergetics. In: *Biophotonics and Coherent Systems in Biology*. Boston, MA: Springer US, 2005. P. 89–104. doi: [10.1007/978-0-387-28417-0_7](https://doi.org/10.1007/978-0-387-28417-0_7)
3. Weichselbaum E. Origin of proton affinity to membrane/water interfaces. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. No. 1. Article No. 4553. doi: [10.1038/s41598-017-04675-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-04675-9)
4. Ташкин В.Ю., Вишнякова В.Е., Щербakov А.А., Финогенова О.А., Ермаков Ю.А., Соколов В.С. Изменение емкости и граничного потенциала бислойной липидной мембраны при быстром освобождении протонов на ее поверхности. *Биологические мембраны*. 2019. Т. 36. № 2. С. 101–108
5. Heberle J., Riesle J., Thiedemann G., Oesterhelt D., Dencher N.A. Proton migration along the membrane surface and retarded surface to bulk transfer. *Nature*. 1994. V. 370. No. 6488. P. 379–382. doi: [10.1038/370379a0](https://doi.org/10.1038/370379a0)
6. Medvedev E., Stuchebrukhov A. Mechanism of long-range proton translocation along biological membranes. *FEBS Lett.* 2012. V. 587. No. 4. P. 345–349. doi: [10.1016/j.febslet.2012.12.010](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.12.010)
7. Kell D.B. A protet-based model that can account for energy coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. *Biochimica Biophysica Acta. Bioenergetics*. 2024. V. 1865. No. 4. Article No. 149504.
8. Nesterov S., Chesnokov Y., Kamyshinsky R., Panteleeva A., Lyamzaev K, Vasilov R, Yaguzhinsky L. Ordered Clusters of the Complete Oxidative Phosphorylation System in Cardiac Mitochondria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. No. 3. Article No. 1462. doi: [10.3390/ijms22031462](https://doi.org/10.3390/ijms22031462)
9. Cherepanov D.A., Feniouk B.A., Junge W., Mulikidjanian A.Y. Low dielectric permittivity of water at the membrane interface: effect on the energy coupling mechanism in biological membranes. *Biophys. J.* 2003. V. 85. No. 2. P. 1307–1316. doi: [10.1016/S0006-3495\(03\)74565-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74565-2)
10. Toth A., Meyrat A., Stoldt S., Santiago R., Wenzel D., Jakobs S., von Ballmoos C., Ott M. Kinetic coupling of the respiratory chain with ATP synthase, but not proton gradients, drives ATP production in cristae membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020. V. 117. No. 5. P. 2412–2421. doi: [10.1073/pnas.1917968117](https://doi.org/10.1073/pnas.1917968117)
11. Rieger B., Junge W., Busch K.B. Lateral pH gradient between OXPHOS complex IV and F₀F₁ ATP-synthase in folded mitochondrial membranes. *Nat. Commun.* 2014. V. 5. No. 1. Article No. 3103. doi: [10.1038/ncomms4103](https://doi.org/10.1038/ncomms4103)
12. Sjöholm J., Bergstrand J., Nilsson T., Šachl R., Ballmoos C.V., Widengren J., Brzezinski P. The lateral distance between a proton pump and ATP synthase determines the ATP-synthesis rate. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. No. 1. Article No. 2926. doi: [10.1038/s41598-017-02836-4](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02836-4)
13. Springer A., Hagen V., Cherepanov D.A., Antonenko Y.N., Pohl P. Protons migrate along interfacial water without significant contributions from jumps between ionizable groups on the membrane surface. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. V. 108. No. 35. P. 14461–14466. doi: [10.1073/pnas.1107476108](https://doi.org/10.1073/pnas.1107476108)

14. Cherepanov D.A., Junge W., Mulikidjanian A.Y. Proton transfer dynamics at the membrane/water interface: dependence on the fixed and mobile pH buffers, on the size and form of membrane particles, and on the interfacial potential barrier. *Biophys. J.* 2004. V. 86. No. 2. P. 665–680. doi: [10.1016/S0006-3495\(04\)74146-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(04)74146-6)
15. Wraight C.A. Chance and design—Proton transfer in water, channels and bioenergetic proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2006. V. 1757. No. 8. P. 886–912.
16. Zundel G. Hydrogen bonds with large proton polarizability and proton transfer processes in electrochemistry and biology. *Advances in Chemical Physics*. 1999. P. 1–217.
17. Antonchenko B. Ya., Davydov A. S., Zolotaryuk A.V. Solitons and proton motion in ice-like structures. *Phys. Status Solidi B*. 1983. V. 115. No. 2. P. 631–640. doi: [10.1002/pssb.2221150234](https://doi.org/10.1002/pssb.2221150234)
18. Tsironis G.P., Pnevmatikos S. Proton conductivity in quasi-one-dimensional hydrogen-bonded systems: Nonlinear approach. *Physical Review B*. 1989. V. 39. No. 10. P. 7161–7173.
19. Zolotaryuk A.V., Pnevmatikos S., Savin A.V. Two-sublattice kink dynamics and ionic defects in hydrogen-bonded chains. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1991. V. 51. No. 1. P. 407–417.
20. Zolotaryuk A., Pnevmatikos S. One-component model for proton transport in hydrogen-bonded chains. *Physics Letters A*. 1990. V. 143. No. 4. P. 233–238.
21. Zolotaryuk A.V., Peyrard M., Spatschek K.H. Collective proton transport with weak proton-proton coupling. *Phys. Rev. E*. 2000. V. 62. P. 5706–5710. doi: [10.1103/physreve.62.5706](https://doi.org/10.1103/physreve.62.5706)
22. Bystrov V., Tazieva T. Nonlinear dynamics of hydrogen-containing systems: Ferroelectrics and ionic channels of biomembranes. *Physics of Vibrations*. 2000. V. 8. No. 2. P. 128–132.
23. Bystrov V., Saprionova A., Tazieva T., Green M. Non-linear dynamics of proton transfer in hydrogen-bonded systems. *Physics of Vibrations*. 2001. V. 9. No. 3. P. 168–72.
24. Peyrard M., Kruskal M.D. Kink dynamics in the highly discrete sine-Gordon system. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1984. V. 14. No. 1. P. 88–102.
25. Grauer R., Spatschek K.H., Zolotaryuk A.V. Chaotic proton dynamics in the hydrogen bond. *Physical Review E*. 1993. V. 47. No. 1. P. 236–47.
26. Lupichev L.N., Savin A.V., Kadantsev V.N. Synergetics of Molecular Systems. Springer International Publishing, 2015. (Springer Series in Synergetics). doi: [10.1007/978-3-319-08195-3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-08195-3)
27. Heimburg T., Jackson A.D. On soliton propagation in biomembranes and nerves. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005. V. 102. No. 28. P. 9790–9795. doi: [10.1073/pnas.0503823102](https://doi.org/10.1073/pnas.0503823102)
28. Shrivastava S., Schneider M.F. Evidence for two-dimensional solitary sound waves in a lipid controlled interface and its implications for biological signalling. *J. R. Soc. Interface*. 2014. V. 11. No. 97. Article No. 20140098. doi: [10.1098/rsif.2014.0098](https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0098)
29. Mulikidjanian A.Y., Heberle J., Cherepanov D.A. Protons @ interfaces: Implications for biological energy conversion. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.* 2006. V. 1757. No. 8. P. 913–930. doi: [10.1016/j.bbabi.2006.02.015](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.02.015)
30. Amdursky N., Lin Y., Aho N., Groenhof G. Exploring fast proton transfer events associated with lateral proton diffusion on the surface of membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. V. 116. No. 7. P. 2443–2451.
31. Shrivastava S., Kang K.H., Schneider M.F. Solitary shock waves and adiabatic phase transition in lipid interfaces and nerves. *Phys. Rev. E*. 2015. V. 91. No. 1. Article No. 012715.

32. Gonzalez-Perez A., Mosgaard L.D., Budvytyte R., Villagran-Vargas E., Jackson A.D., Heimburg T. Solitary electromechanical pulses in lobster neurons. *Biophysical Chemistry*. 2016. V. 216. P. 51–59.
33. Gonzalez-Perez A., Budvytyte R., Mosgaard L.D., Nissen S., Heimburg T. Penetration of Action Potentials During Collision in the Median and Lateral Giant Axons of Invertebrates. *Physical Review X*. 2014. V. 4. No. 3. Article No. 031047.
34. Fichtl B., Shrivastava S., Schneider M.F. Protons at the speed of sound: Predicting specific biological signaling from physics. *Scientific Reports*. 2016. V. 6. No. 1. Article No. 22874.
35. Каданцев В.Н., Гольцов А.Н. Коллективная динамика доменных структур в жидкокристаллических липидных бислоях. *Russ. Technol. J.* 2022. Т. 10. № 4. С. 44–54. doi: [10.32362/2500-316X-2022-10-4-44-54](https://doi.org/10.32362/2500-316X-2022-10-4-44-54)
36. Nesterov S.V., Yaguzhinsky L.S., Vasilov R.G., Kadantsev V.N., Goltsov A.N. Contribution of the Collective Excitations to the Coupled Proton and Energy Transport along Mitochondrial Cristae Membrane in Oxidative Phosphorylation System. *Entropy*. 2022. V. 24. No. 12. Article No. 1813. doi: [10.3390/e24121813](https://doi.org/10.3390/e24121813)
37. Твердислов В.А., Тихонов А.Н., Яковенко Л.В. *Физические механизмы функционирования биологических мембран*. Москва: Изд-во МГУ. 1987.
38. Yomosa S. Solitary Waves in One-Dimensional Hydrogen-Bonded Systems. *J. Phys. Soc. Jpn.* 1983. V. 52. No. 5. P. 1866–1873. doi: [10.1143/JPSJ.52.1866](https://doi.org/10.1143/JPSJ.52.1866)
39. Duan X., Scheiner S. Modeling of Coupled Proton Transfers by Analytic Functions. *Int. J. Quantum Chem.* 1992. V. 44. No. 19. P. 109–124. doi: [10.1002/qua.560440713](https://doi.org/10.1002/qua.560440713)
40. Kryachko E.S., Sokhan V.P. The Concept of Soliton-Carrier Collective Variable for Proton Transfer in Extended Hydrogen-Bonded Systems: Overview. In: *Proton Transfer in Hydrogen-Bonded Systems*. Ed. T. Bountis. New York: Plenum Press, 1992. P. 105–119. doi: [10.1007/978-1-4615-3444-0_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3444-0_8)
41. Savin A.V., Zolotaryuk A.V. Dynamics of ionic defects and lattice solitons in a thermalized hydrogen-bonded chain. *Phys. Rev. A*. 1991. V. 44. No. 12. P. 8167–8183. doi: [10.1103/PhysRevA.44.8167](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.44.8167)
42. Ishikita H., Saito K. Proton transfer reactions and hydrogen-bond networks in protein environments. *J. R. Soc. Interface*. 2014. V. 11. No. 91. Article No. 20130518. doi: [10.1098/rsif.2013.0518](https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0518)
43. Marsh D. Connectivity of membrane domains. *Biophys. J.* 1993. V. 64. No. 2. P. 299–300. doi: [10.1016/S0006-3495\(93\)81368-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81368-7)
44. Vaz W.L.C. Percolation properties of two-component, two-phase phospholipid bilayers. *Mol. Membr. Biol.* 1995. V. 12. No. 1. P. 39–43. doi: [10.3109/09687689509038493](https://doi.org/10.3109/09687689509038493)
45. Griesbauer J., Wixforth A., Schneider M.F. Wave Propagation in Lipid Monolayers. *Biophys. J.* 2009. V. 97. No. 10. P. 2710–2716. doi: [10.1016/J.BPJ.2009.07.049](https://doi.org/10.1016/J.BPJ.2009.07.049)
46. Bolterauer H., Tuszyński J.A., Satarić M.V. Fröhlich and Davydov regimes in the dynamics of dipolar oscillations of biological membranes. *Phys. Rev. A*. 1991. V. 44. No. 2. P. 1366–1381. doi: [10.1103/PhysRevA.44.1366](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.44.1366)
47. Wack D.C., Webb W.W. Synchrotron x-ray study of the modulated lamellar phase P beta. *Phys. Rev. A*. 1989. V. 40. No. 5. P. 2712–2730. doi: [10.1103/PhysRevA.40.2712](https://doi.org/10.1103/PhysRevA.40.2712)
48. Collins M.A. Solitons in Chemical Physics. In: *Advances in Chemical Physics*. Eds.: Prigogine I., Rice S.A. John Wiley & Sons, Ltd., 2007. P. 225–339. (Advances in Chemical Physics, V.53). doi: [10.1002/9780470142776.ch3](https://doi.org/10.1002/9780470142776.ch3)
49. Brown M.F. Curvature forces in membrane lipid-protein interactions. *Biochemistry*. 2012. V. 51. No. 49. P. 9782–9795. doi: [10.1021/bi301332v](https://doi.org/10.1021/bi301332v)
50. Prats M., Tocanne J.F., Teissie J. Lateral proton conduction at a lipid/water interface. Effect of lipid nature and ionic content of the aqueous phase. *European Journal of Biochemistry*. 1987. V. 162. No. 2. P. 379–385.

51. Zakhvataev V.E. Localized density pulses in lipid membranes on the picosecond time scale. *Biophysics*. 2017. V. 62. No. 3. P. 396–406.
52. Ramanthrikkovil V.A., Rzycki M., Yucknovsky A., Stuchebrukhov A., Drabik D., Amdursky N. Proton diffusion on the surface of mixed lipid membranes highlights the role of membrane composition. *Biophysical Journal*. 2024. V. 123. No. 24. P. 4200–4210.
53. Venable R.M., Brown F.L.H., Pastor R.W. Mechanical properties of lipid bilayers from molecular dynamics simulation. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2015. V. 192. P. 60–74.
54. Давыдов А.С. Солитоны в квазиодномерных молекулярных структурах. *Усп. физ. наук*. 1982. Т. 138. № 12. С. 603–643.
55. Lautrup B., Appali R., Jackson A.D., Heimburg T. The stability of solitons in biomembranes and nerves. *The European Physical Journal E*. 2011. V. 34. No. 6. Article No. 57.
56. Weichselbaum E., Galimzyanov T., Batishchev O.V., Akimov S.A., Pohl P. Proton Migration on Top of Charged Membranes. *Biomolecules*. 2023. V. 13. No. 2. Article No. 352.
57. Wu X., Hong J.J., Shin W., Ma L., Liu T. Diffusion-free Grotthuss topochemistry for high-rate and long-life proton batteries. *Nature Energy*. 2019. V. 4. No. 2. P. 123–130.

Рукопись поступила в редакцию 28.10.2025, переработанный вариант поступил 19.02.2026.
Дата опубликования 19.05.2026.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

Lateral Transport of Protons along Thin Layers of Water on the Surface of Biomembranes

Kadantsev V.N., Goltsov A.N.

MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

Abstract. One of the current directions in cell bioenergetics is a study of the molecular mechanisms underlying effective proton transport in proteins and surface proton-conducting structures along biomembranes. In this paper, we developed a mathematical model of lateral proton transport along a water-membrane interface. We considered a model of the proton movement in quasi 1D lipid domain structures in multicomponent lipid membranes, which are proposed to play proton-conducting lateral structures. The developed approach is based on a model of the three-component system including the subsystem of hydrogen bonded chains of surface water molecules interacting with the polar groups and hydrocarbon chains subsystems of lipid molecules. It was shown that collective soliton-type excitations can arise in this ternary system that lead to lateral proton transport accompanied by the movement of solitons, representing localized regions of compression in the subsystem of lipid polar groups and structural defects in the subsystem of hydrocarbon chains of lipid molecules. The results of modelling revealed that lateral proton transport in this coupled system is independent of the electric field along the membranes and can be determined by membrane curvature and elastic stress generated by proteins and ion channels embedded in biomembranes.

Key words: lateral proton transport, proton-conducting structures, lipid membranes, domain structures, collective dynamics, solitons