



# NANOMECHANIKA BIOMEMBRÁNOVÝCH INKLUZÍ

## NANOBIOMECHANICS OF BIOMEMBRAN INCLUSIONS

Práce je věnována zhodnocení vlivu mechaniky membrány na zabudování hydrofobní nanočástice různého rozměru, tvaru a počtu. Kritický poloměr nanočástice zabudované do membrány ovlivňuje zejména mechanické vlastnosti membrány a jako primární parametr se jeví vlastní křivost monovrstvy. Je-li vlastní křivost záporná, je membrána schopna pojmout i nanočástice s velkým průměrem. Práce ukazuje menší kritický rozměr cylindrické nanočástice v porovnání se sférickou nanočásticí stejného objemu, který může vysvětlit vyšší biologickou aktivitu cylindrických nanočástic pozorovanou v buněčných experimentech. Membrána v mechanické popisu není jen pasivní složkou, ale její deformace vede ke vzniku síly působící na nanočástice. Tato síla může být jak přitažlivá, tak odpudivá, v závislosti na vzájemné vzdálenosti a velikosti nanočástic. Na základě výsledků je v práci vysvětleno experimentální pozorování Janusových lipozomů s nanočásticemi na základě existence dvou stavů oddělených energetickou bariérou.

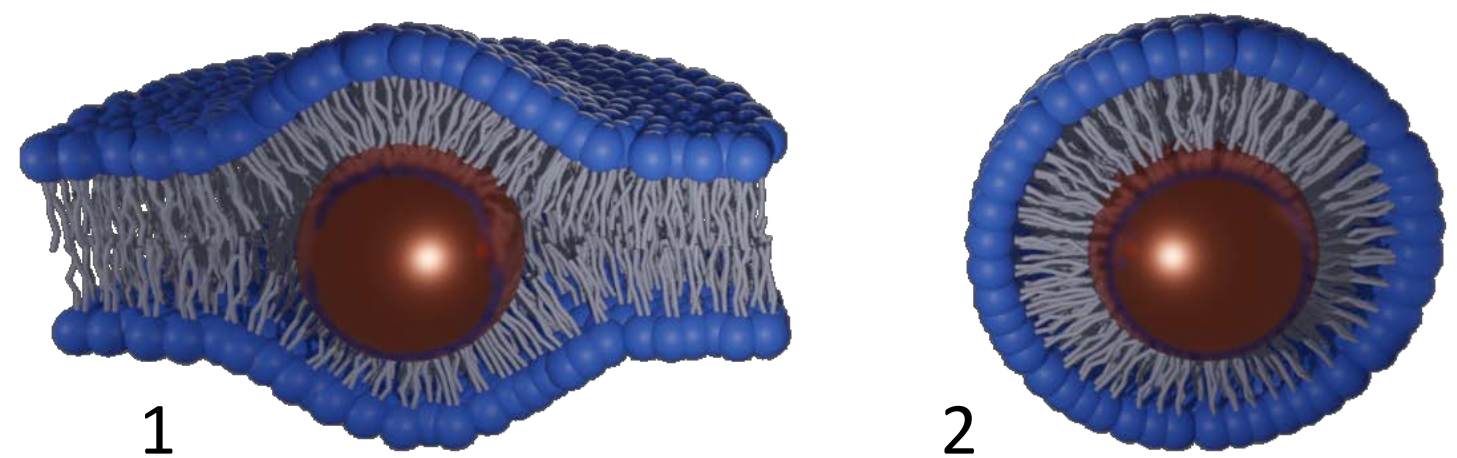
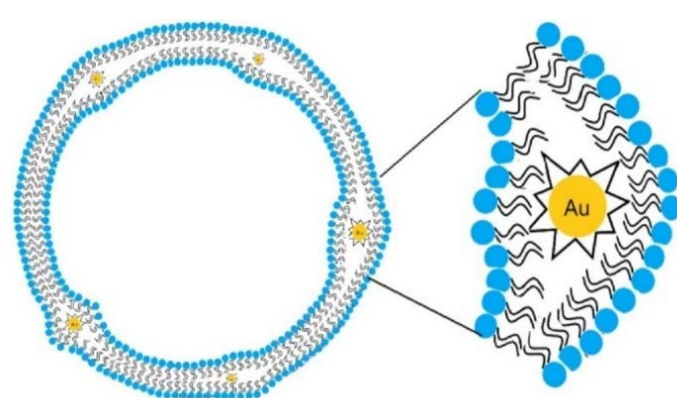
### MOTIVACE PRÁCE

Hlavním cílem práce je pochopit mechanismus interakce mezi zabudovanou nanočásticí a membránou s ohledem na mechanické vlastnosti membrány a geometrii nanočástice.

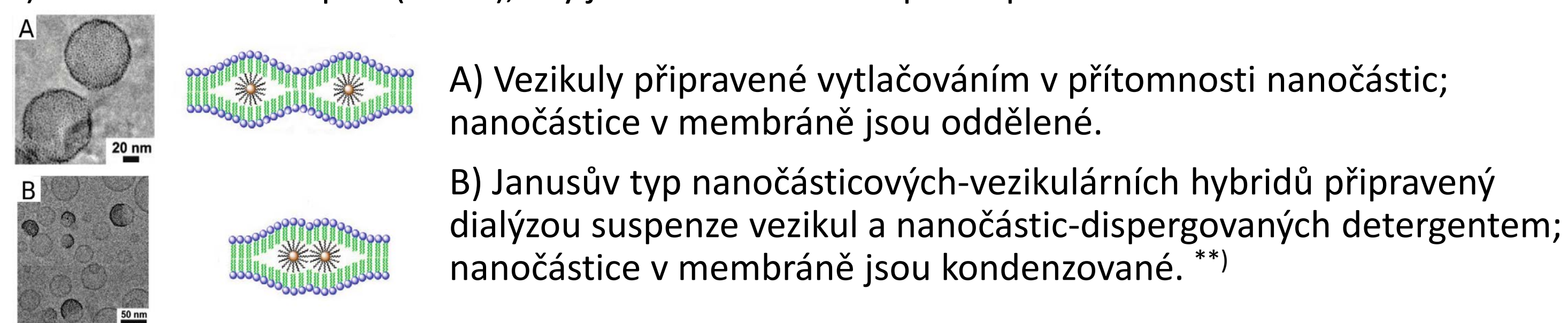
1. Popsat vliv mechanických parametrů membrány pro stanovení kritické velikosti nanočástice zabudované do hydrofobního jádra biomembrány.
  2. Vysvětlit mechanismus interakcí zprostředkovaných membránou při vzájemném působení dvou nanočástic.
  3. Vytvořit matematický model a na jeho základě popsat vliv tvaru nanočástic na jejich zabudování do biologické membrány.
- Vzhledem k rozměrům biologické membrány (~10 nm) jsme pro porozumění těmto interakcím zvolili teoretický přístup založený na matematickém modelování.

### NANOČÁSTICE A BIOLOGICKÁ MEMBRÁNA

Schématickém znázornění zabudovaných hydrofobních zlatých nanočástic v lipidové membráně. Na rozdíl od nanočástic, které ulpívají na povrchu a jsou relativně velké a nabitě, jsou nanočástice vloženy ve dvojvrstvě malé a hydrofobní. \*)



- 1) NP-lipozomový komplex (NP-L), kdy je nanočástice součástí lipidové dvojvrstvy,
- 2) NP-micelární komplex (NP-M), kdy je nanočástice obklopena lipidovou monovrstvou.

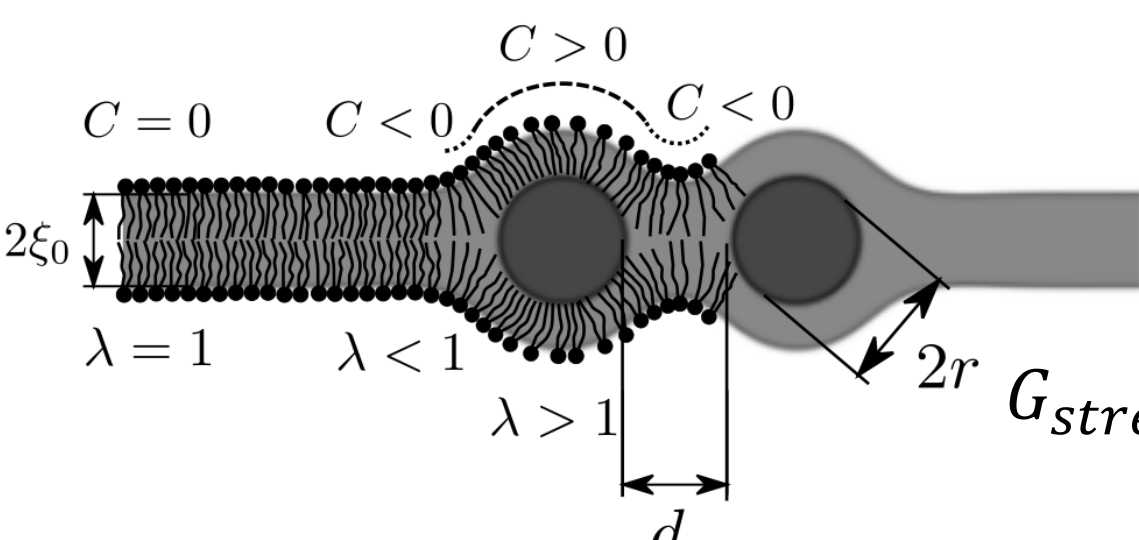


\*) SLAVKOVÁ, Z., GENOVA, J., CHAMATI, H. et al. Influence of hydrophobic Au nanoparticles on SPC lipid model systems. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2020, 603, 125090. ISSN 1873-4359.  
\*\*) RASCH, Michael R., BOSSINOL, Emma, HUESO, Jose L. et al. Hydrophobic gold nanoparticle self-assembly with phosphatidylcholine lipid: membrane-loaded and janus vesicles. Nano Letters. 2010, 10(9), 3733-3739. ISSN 1530-6992 (Electronic).

### DEFORMAČNÍ ENERGIE

Dva hlavní typy deformace membrány způsobené hydrofobní nanočásticí jsou hydrofobní nesoulad způsobující deformaci uhlovodíkových řetězců ( $G_{stretch}$ ) a ohyb membrány ( $G_{bend}$ ). Dále můžeme ještě uvažovat energii v důsledku přímé interakce rozhraní mezi nanočásticí a lipidy ve formě van der Waalových sil ( $G_{adhesion}$ ) a nelokální natažení membrány z důvodu změny v ploše vnitřní a vnější fosfolipidické monovrstvy ( $G_{ADE}$ ). Celková energie spojená s vložením nanočástice do membrány je určena jako prostý součet všech uvažovaných energií:

$$G = G_{bend} + G_{stretch} + G_{adhesion} + G_{ADE}$$



$$G_{adhesion} = \gamma 4\pi R_{NP}^2$$

$$G_{ADE} = \frac{\alpha \kappa_b \pi}{2A(2\xi)^2} (\Delta A - \Delta A_0)^2$$

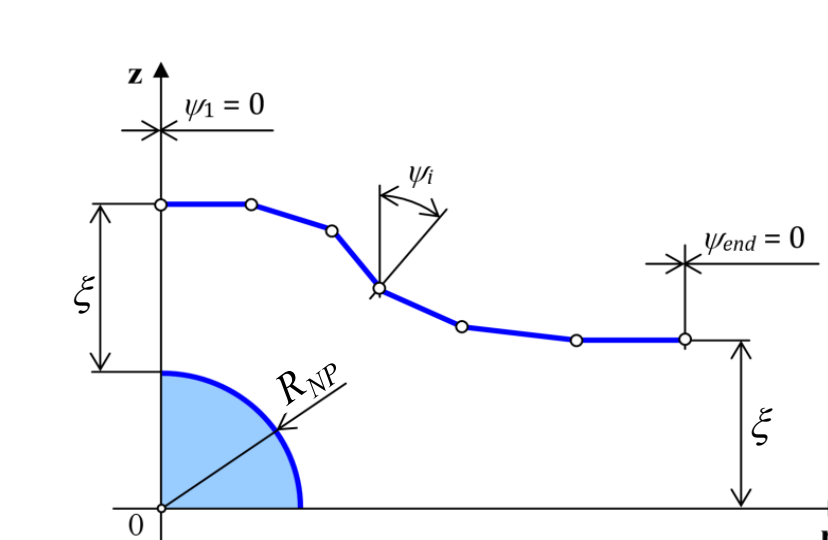
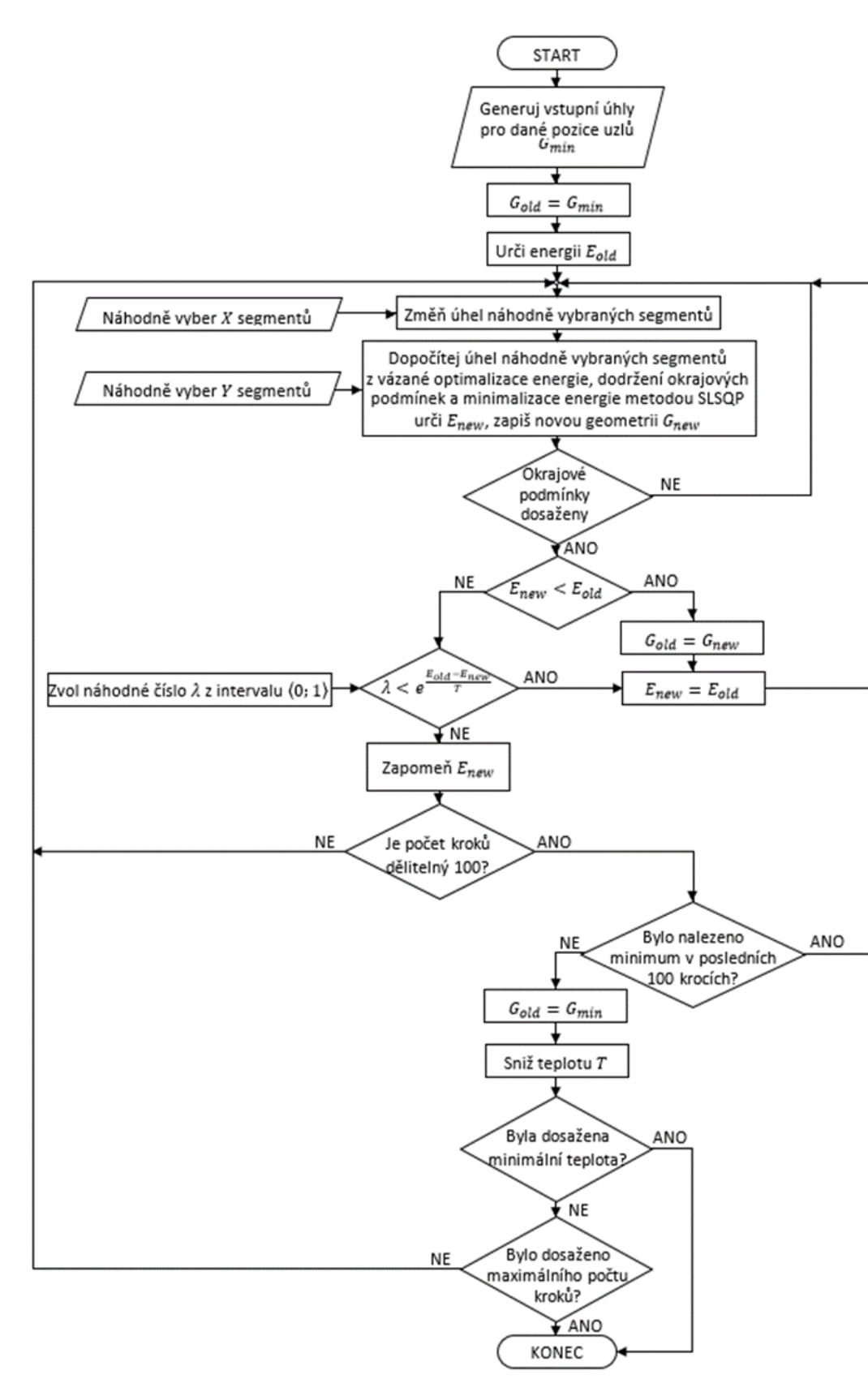
$$G_{stretch} = \frac{1}{2} \kappa_c \int_A \left( \frac{\xi - \xi_0}{\xi_0} \right)^2 dA$$

$$G_{bend} = \frac{1}{2} \kappa_b \int_A (2H - C_0)^2 dA - \kappa_G \int_A (C_1 C_2) dA$$

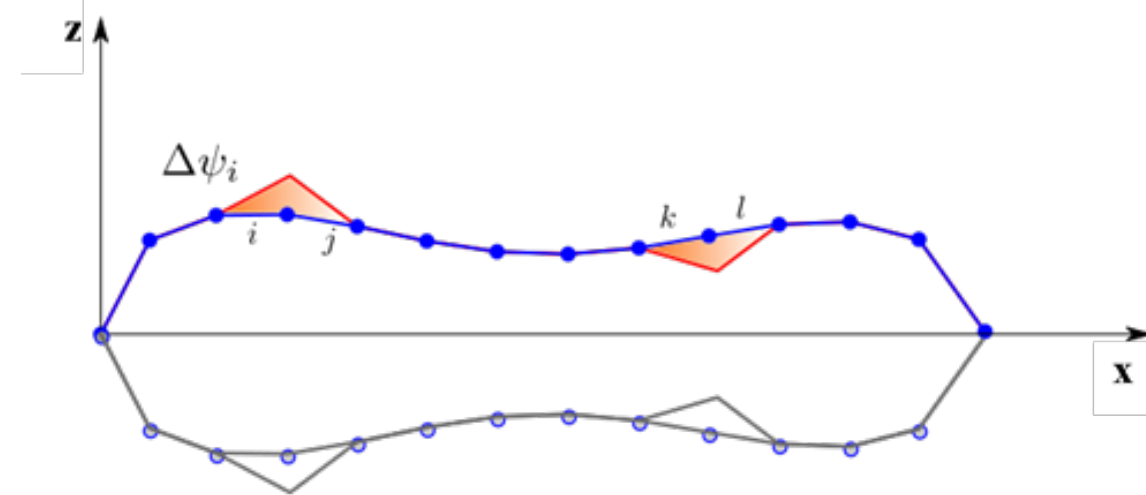
### VÝPOČTOVÉ KONSTANTY

• OHYBOVÝ (BENDING) MODUL	$\kappa_b$	11 kT
• MOLEKULÁRNÍ PLOCHA	$a_0$	$0,65 \cdot 10^{-18} \text{ m}^2$
• PRŮMĚRNÁ DÉLKA LIPIDOVÉ MOLEKULY	$\zeta_0$	1,47 nm
• KOMPRESNÍ (STRETCHING) MODUL LIPIDU	$\tau$	0,095 kT
• VSTUPNÍ KŘIVOST	$C_0$	$0 \text{ nm}^{-1}$

### METODA POSTUPNÝCH FLUKTUACÍ

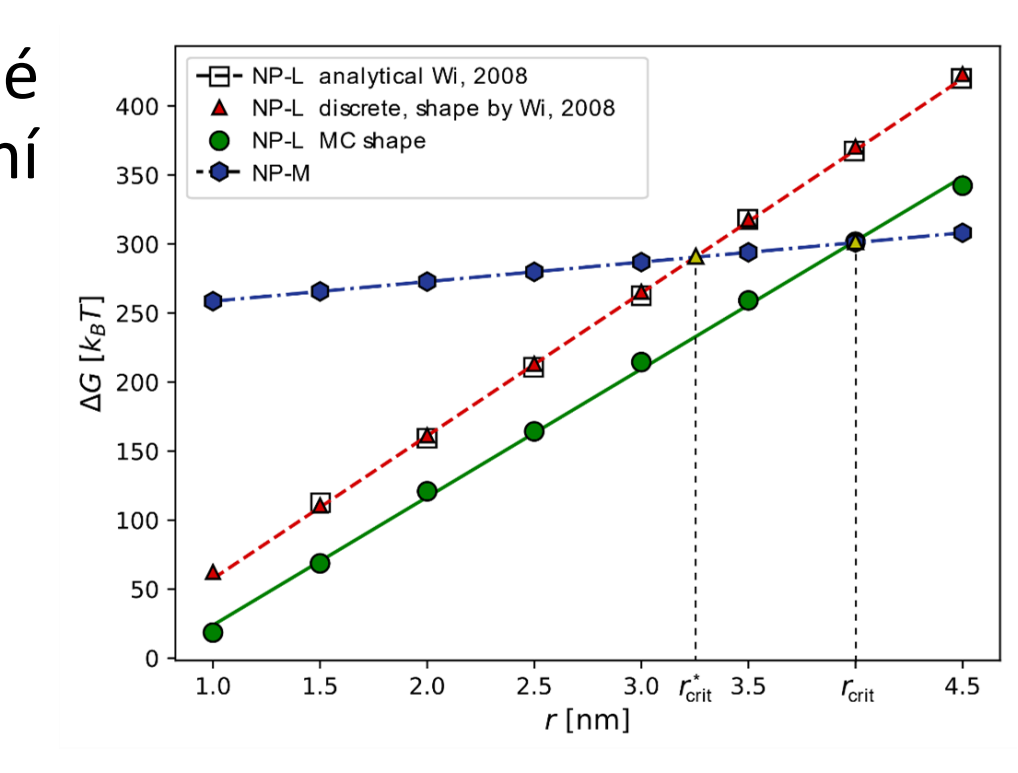
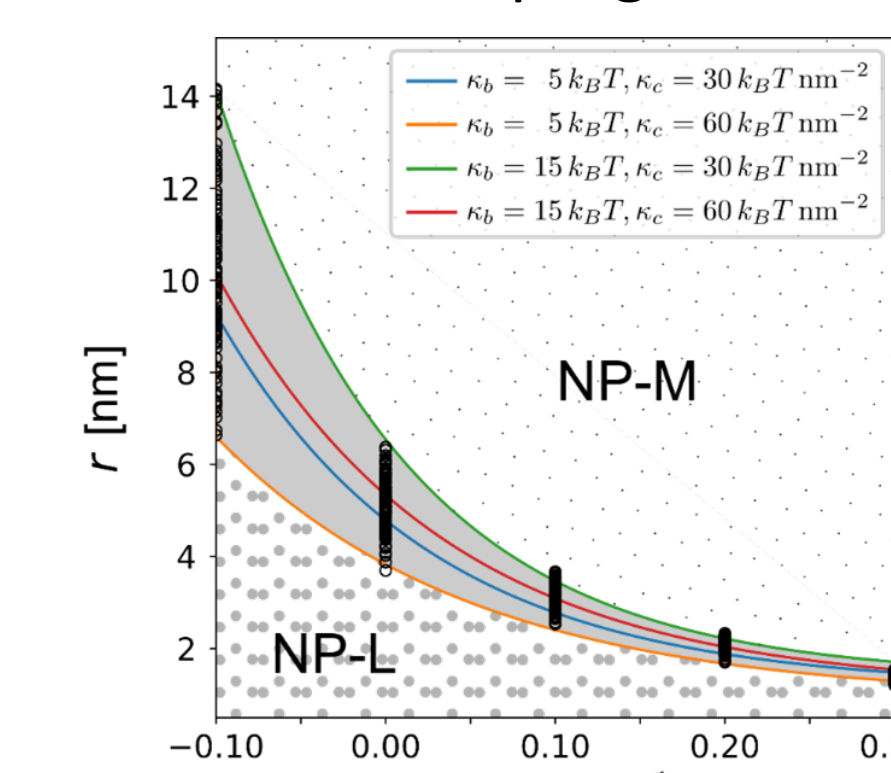
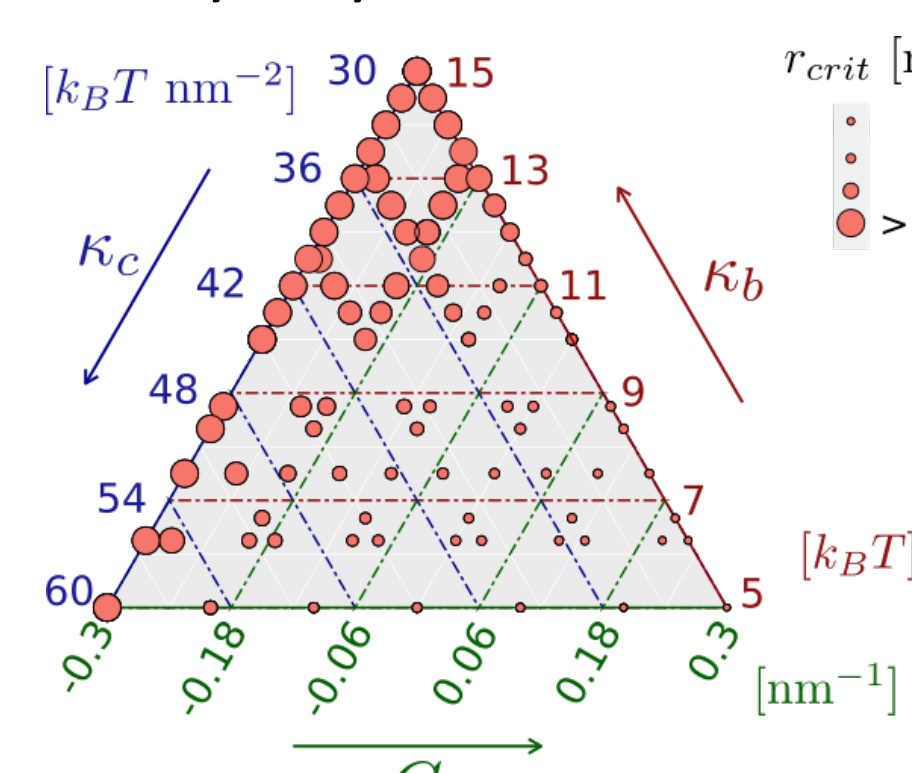


Pro řešení problému jsme vytvořili původní metodu optimalizace, která vychází z principů metody Monte Carlo simulované žhání a algoritmu Basin Hopping pro určení lokálního minima. Tato metoda je inspirována principem tepelných fluktuací membrány, které zabezpečí, že tvar biologické membrány není konstantní, ale osciluje kolem rovnovážného stavu.

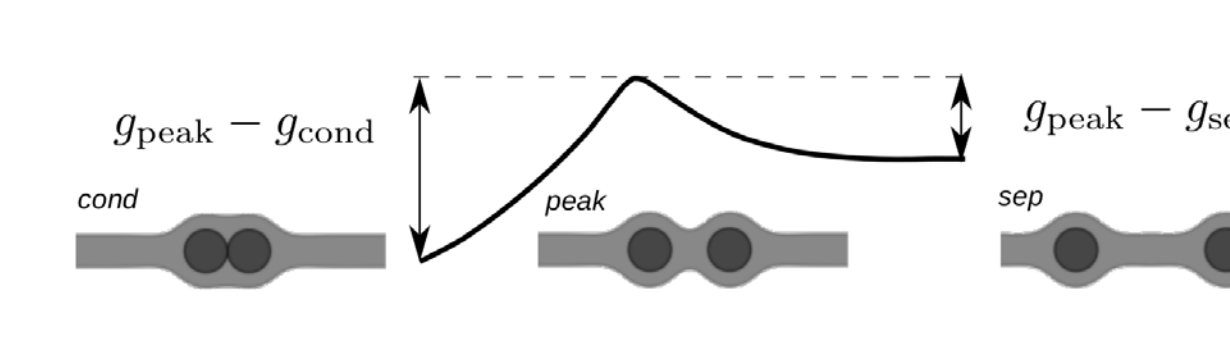


### VÝSLEDKY – ZÁVĚRY

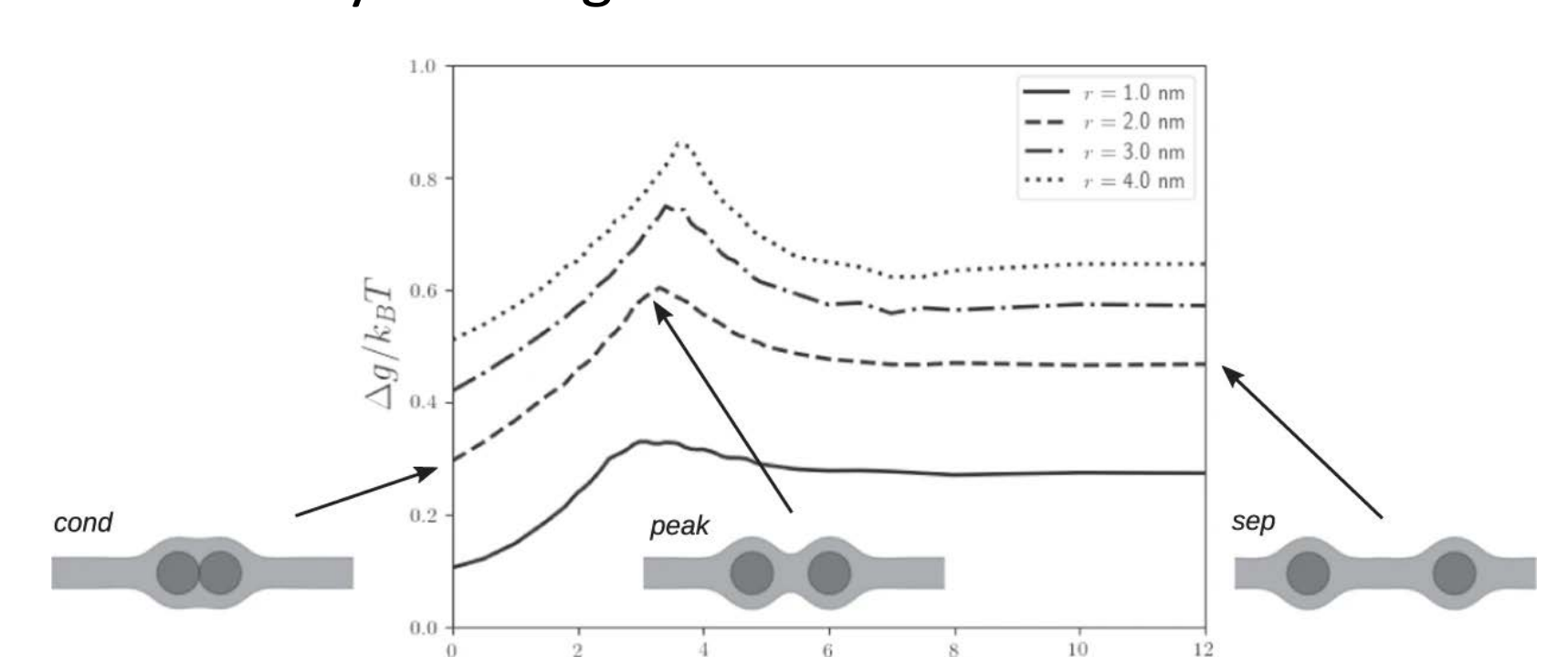
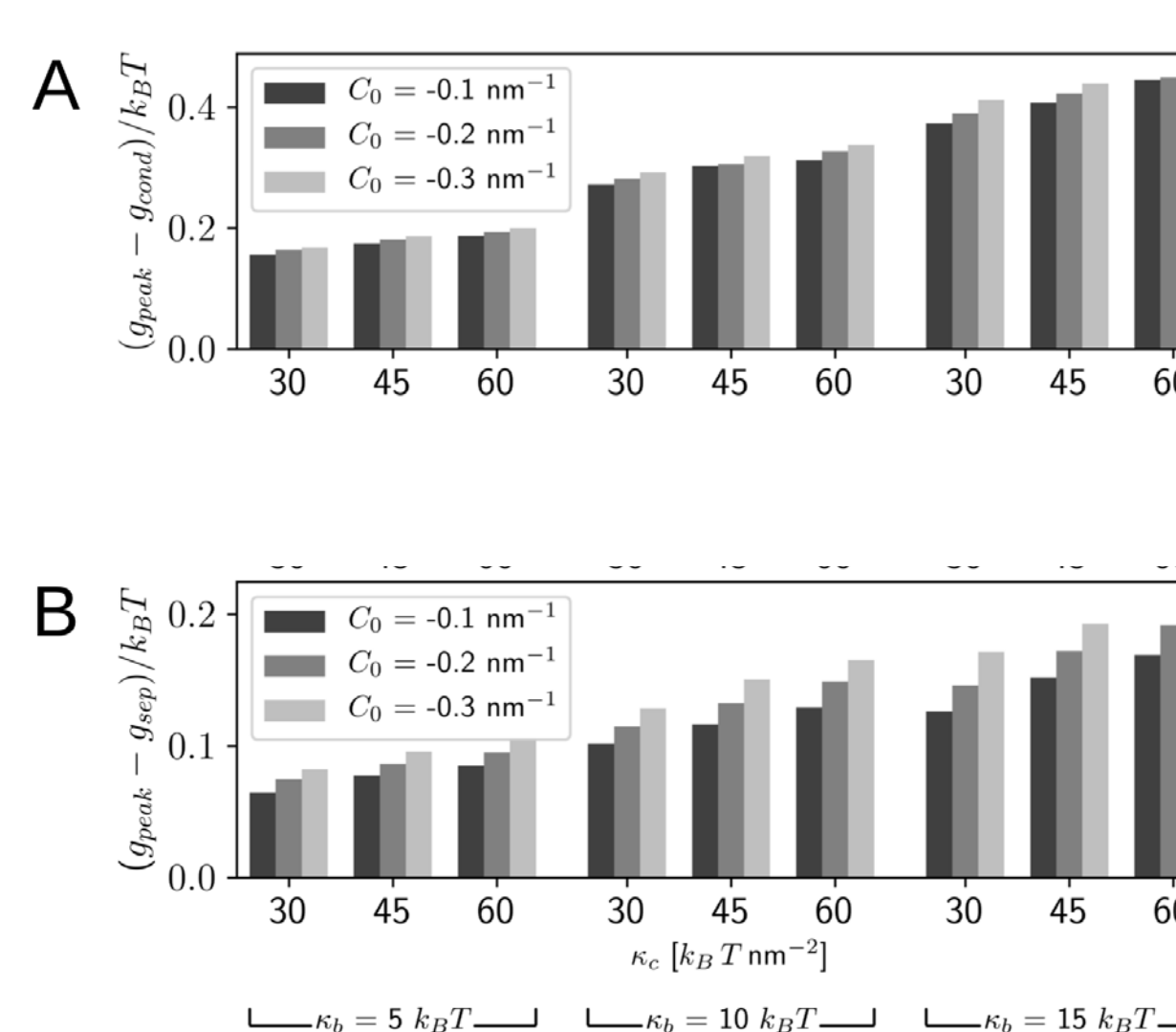
Podle výsledků je patrné, že daná metoda je schopna pro stejné parametry membrány předpovědět tvar s nižší energií v porovnání s analytickým modelem a metodou kvadratického programování.



Ukázali jsme, že kritický poloměr nanočástice zabudované do membrány ve velké míře ovlivňuje mechanické vlastnosti membrány. Jako primární parametr, který určuje interakci nanočástice s membránou jsme identifikovali vlastní křivost monovrstvy. Zároveň jsme ukázali, že membrána je schopna pojmout nanočástice s velkým průměrem, je-li její vlastní křivost záporná.



- Vysvětlili jsme princip, jakým biologická membrána zprostředkuje interakci více nanočástic.
- Vysvětlili jsme, že síla působící na nanočástici způsobená deformací membrány může být jak přitažlivá, tak odpudivá, v závislosti na vzájemné vzdálenosti a velikosti nanočástic.
- Vysvětlili jsme tím experimentální pozorování interakce Janusových lipozomů s nanočásticemi na základě existence dvou energetických minim oddělených energetickou bariérou.



### PŘEHLED VYBRANÝCH PUBLIKACÍ

- DANIEL, Matej, ŘEZNÍČKOVÁ, Jitka, HANDL, Milan, IGLIČ, Aleš, KRAJL-IGLIČ, Veronika. Clustering and separation of hydrophobic nanoparticles in lipid bilayer explained by membrane mechanics. Scientific Reports. 2018, 8, 1-7. ISSN 2045-2322.
- ŘEZNÍČKOVÁ, Jitka a DANIEL, Matej. Preparation of Liposomes Using a 3D Flow Focusing Microfluidic Device. In: 19th Workshop of Applied Mechanics. Praha: České vysoké učení technické v Praze, Fakulta strojní, 2015. s. 43-45. ISBN 978-80-01-05918-0.
- DANIEL, Matej a ŘEZNÍČKOVÁ, Jitka. Energy of Quantum Dots Encapsulated in Biological Membrane. Procedia Engineering. 2014, C(79), 137-142. ISSN 1877-7058. DOI 10.1016/j.proeng.2014.06.322.
- ŘEZNÍČKOVÁ, Jitka a DANIEL, Matej. Biomechanics of nanoparticles self-assembly in lipid bilayer. In: HB 2014 Book of abstracts. Human Biomechanics 2014. Plzeň: ZČU, 2014. ISBN 978-80-261-0421-6. Dostupné z: <http://www.zcu.cz/online/Humanic.pdf>.
- ŘEZNÍČKOVÁ, Jitka a DANIEL, Matej. Interaction of hydrophobic nanoparticles with a biological membrane. In: Studentská tvůrčí činnost 2017. Praha: České vysoké učení technické v Praze - Fakulta strojní, 2017. ISBN 978-80-01-06143-5.

