

University of Groningen

## Permeation of small molecules across lipid membranes. A molecular dynamics study.

Marrink, Siewert Jan

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1994

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Marrink, S. J. (1994). *Permeation of small molecules across lipid membranes. A molecular dynamics study.* s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

---

## SAMENVATTING

---

Vrij vertaald luidt de titel van dit proefschrift: "Doorlaatbaarheid van een lipide membraan voor kleine moleculen: een moleculaire dynamica studie". Wat deze titel precies inhoudt en waarom het onderwerp zo interessant is om daar een heel proefschrift aan te wijden, zal ik nu uitleggen.

Een *lipide* is een molecuul dat is opgebouwd uit twee gedeelten: een kopgroep en, daaraan verbonden, een of twee staarten (ketens van koolstofatomen). Het bijzondere van dit molecuul is, dat de kopgroep graag wil oplossen in water, terwijl dit voor de staarten ongunstig is. Daarom vormen lipiden in een waterige omgeving een zogenaamde dubbellaag waarbij de kopgroepen aan beide kanten in het water steken, terwijl de staarten van tegenover elkaar liggende lipiden naar elkaar toewijzen en zodoende geen contact hebben met water. Het meest interessante aspect van een dubbellaag is, dat het als scheidingswand kan fungeren tussen twee afzonderlijke compartimenten met water. Een meer wetenschappelijke benaming voor zo'n scheidingswand is *membraan*.

Aangezien lipiden (of verwante moleculen) al in een vroeg stadium op aarde zijn ontstaan, heeft de natuur dankbaar gebruik gemaakt van hun bijzondere eigenschappen. Met behulp van een membraan werd het namelijk mogelijk afzonderlijke cellen te creëren, doordat de celinhoud van de buitenwereld kon worden afgeschermd. Zonder de membraan vormende eigenschap van lipiden was het ontstaan van leven op aarde een stuk moeilijker geweest.

De *doorlaatbaarheid* van de celmembranen is van cruciaal belang geweest voor de verdere ontwikkeling van het leven. Wanneer een membraan geheel en al ondoordringbaar zou zijn, zou een eenmaal gevormde cel niet in staat zijn andere moleculen binnen te laten of overbodige moleculen te lozen. Aanpassing aan de omgeving, het belangrijkste evolutieprincipe, is dan onmogelijk. Aan de andere kant, wanneer het membraan te doorlaatbaar zou zijn, vervalt de functie van scheidingswand en valt de cel dus uiteen.

Wil een cel goed kunnen functioneren, dan moet er een juiste balans zijn tussen de mogelijkheid moleculen door het membraan te laten en de mogelijkheid ze tegen te houden. Gedurende de evolutie zijn diverse mechanismen ontstaan om deze doelstellingen te bereiken. De meeste moleculen kunnen bijvoorbeeld alleen met behulp van bepaalde eiwitten door het membraan worden getransporteerd of worden gekoppeld aan transport van andere moleculen. Dit zijn vormen van actief transport. Maar met name *kleine moleculen* slagen erin zelf door de lipide dubbellaag heen te komen en zodoende de andere kant van het membraan te bereiken. Dit wordt passief transport genoemd.

Dit laatste proces, het passieve transport, vormt het onderwerp van dit proefschrift. De precieze manier waarop dit proces plaatsvindt, is namelijk nog lang niet duidelijk, met name niet op de microscopisch kleine lengte- en tijdschaal van de afzonderlijke moleculen. Gebruik makend van experimentele methoden is het tot nu toe niet mogelijk gebleken dit soort processen direct waar te nemen. Afzonderlijke moleculen zijn eenvoudigweg te klein en bewegen te snel om individueel te worden waargenomen. Experimentele methoden beperken zich daarom in het algemeen tot het waarnemen van collectief gedrag.

Middels computersimulaties is het echter mogelijk toch te achterhalen, hoe dergelijke processen op microscopisch niveau plaatsvinden. De *moleculaire dynamica* techniek, die in dit onderzoek wordt gebruikt, is een vorm van computersimulatie waarbij de bewegingen van een systeem van deeltjes zo realistisch mogelijk worden uitgerekend. Dit uitrekenen gebeurt op basis van de onderlinge krachten die de deeltjes (moleculen of atomen) op elkaar uitoefenen. Is de kracht die op een deeltje werkt bekend, dan volgt uit de bewegingsvergelijkingen van Newton de verplaatsing die het deeltje in de tijd ondergaat. De benodigde krachten zijn gedefinieerd in een zogenaamd krachtenveld dat is gebaseerd op theoretische modellen of op empirisch onderzoek.

Moleculaire dynamica simulaties maken het dus mogelijk om als het ware met een hele grote microscoop naar een systeem te kijken en te zien, hoe de afzonderlijke deeltjes bewegen. Op basis van de berekende informatie is het vervolgens eenvoudig allerlei interessante analyses van het systeem uit te voeren. Aangezien de benodigde rekentijd snel toeneemt met de grootte van het systeem, kan slechts het gedrag van een klein systeem gedurende korte tijd worden berekend. In dit proefschrift bestaat het systeem uit 64 lipiden, in de formatie van een dubbellaag, met aan weerszijden een waterlaagje van ongeveer 1 nanometer dik. Verscheidene andere moleculen waarvan het transportproces wordt onderzocht, worden aan de betreffende simulaties toegevoegd. Een krachtige supercomputer heeft vervolgens honderden uren nodig om uit te rekenen hoe het systeem zich gedraagt gedurende niet meer dan enkele nanoseconden! Toch is dit voldoende om het passieve transportproces van kleine moleculen door een lipide membraan te analyseren. Dit proefschrift is daarvan het bewijs.

Hoofdstuk een beschrijft de simulatie van het lipide membraan zelf. Vergelijkingen met experimentele gegevens maken duidelijk, dat het gesimuleerde membraan in vele opzichten lijkt op een echt membraan. Dit is een eerste vereiste teneinde het transportproces onder de loep te kunnen nemen.

Hoofdstuk twee houdt zich ook nog met het membraan zelf bezig, maar dan specifiek met de eigenschappen van de vrije ruimte tussen de lipiden. Deze vrije ruimte is van essentieel belang voor het transportproces. Immers, als een molecuul door het membraan heen wil, zal het zich via deze vrije ruimte moeten verplaatsen. Uit de analyses blijkt dat de verdeling van de vrije ruimte niet homogeen is: bepaalde gedeelten lijken sterk op rubberachtige polymeren, andere gedeelten meer op vloeibare alkanen.

Hoofdstuk drie behandelt uitvoerig de methoden om het passieve transportproces te bestuderen. Als testcase wordt het transport van water door het membraan geanalyseerd. De toegepaste rekenmethoden blijken goed te voldoen. Geconcludeerd wordt dat de modellen die

tot nu toe het transportpro-  
werkelijkheid is veel comp  
membraan alsmede de snelh  
de positie van het water  
inhomogeniteit van het men

Hoofdstuk vier beschrijft he  
De invloed van de eigensch  
systematische wijze geanal  
oplossen in het membraan b  
ondervonden. Voor de mees  
op die plaats in het membra  
zijn.

Hoofdstuk vijf tenslotte ho  
studies doen vermoeden, da  
andere kleine moleculen.  
aanneemt als tussenstap, wo  
simulaties. Geconcludeerd v

van dit proefschrift. De niet duidelijk, met name rlijke moleculen. Gebruik gelijk gebleken dit soort eenvoudigweg te klein en ntele methoden beperken rag.

terhalen, hoe dergelijke *dynamica* techniek, die in aarbij de bewegingen van id. Dit uitrekenen gebeurt en of atomen) op elkaar nd, dan volgt uit de ie in de tijd ondergaat. De veld dat is gebaseerd op

et ware met een hele grote ijke deeltjes bewegen. Op erlei interessante analyses el toeneemt met de grootte durende korte tijd worden in de formatie van een ometer dik. Verscheidene worden aan de betreffende ns honderden uren nodig niet meer dan enkele ces van kleine moleculen n het bewijs.

zelf. Vergelijkingen met mbraan in vele opzichten transportproces onder de

maar dan specifiek met de ruimte is van essentieel membraan heen wil, zal ijkt dat de verdeling van ubberachtige polymeren,

ieve transportproces te mbraan geanalyseerd. De vordt dat de modellen die

tot nu toe het transportproces van water beschreven, te simpel zijn. De (gesimuleerde) werkelijkheid is veel complexer. Zowel de mate waarin een watermolecuul oplost in het membraan alsmede de snelheid waarmee het erdoorheen diffundeert, is sterk afhankelijk van de positie van het watermolecuul in het membraan. Dit is een direct gevolg van de inhomogeniteit van het membraan.

Hoofdstuk vier beschrijft het passieve transportproces van diverse andere kleine moleculen. De invloed van de eigenschappen van deze moleculen op het transportproces wordt op een systematische wijze geanalyseerd. Het blijkt dat met name de mate waarin de deeltjes oplossen in het membraan bepalend is voor de weerstand die tijdens het transportproces wordt ondervonden. Voor de meeste moleculen geldt, dat de grootste weerstand wordt ondervonden op die plaats in het membraan, waar staart en kopgroep van de lipiden aan elkaar verbonden zijn.

Hoofdstuk vijf tenslotte houdt zich bezig met het transport van protonen. Experimentele studies doen vermoeden, dat in dit geval het transportmechanisme sterk afwijkt van dat van andere kleine moleculen. Een hypothetisch model dat de formatie van een waterporie aanneemt als tussenstap, wordt in dit hoofdstuk getest aan de hand van moleculaire dynamica simulaties. Geconcludeerd wordt, dat dit model slechts onder speciale condities realistisch is.