

УДК 577.35

УДОСКОНАЛЕНА МОДЕЛЬ ПАСИВНОГО МАСОПЕРЕНОСУ КРИЗЬ ПЛАЗМАТИЧНУ МЕМБРАНУ КЛІТИНИ

Є.О.Гордієнко, О.І. Гордієнко, В.В. Марущенко, О.В. Сакун

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, 61015, Харків
e-mail: gordienko@gala.net

Надійшла до редакції 4 листопада 2008 р.

Прийнята 1 грудня 2008 р.

Виходячи з ґрунтовних положень лінійної нерівноважної термодинаміки, побудована модель трансмембранного пасивного масопереносу для випадку, коли кризь мембрану проникають молекули розчинника і однієї з розчинених в позаклітинному багатокомпонентному розчині електронейтральної речовини. На відміну від рівнянь Кедем-Качальського, які широко використовуються для описання названого процесу, подана в роботі удосконалена модель має більш широку область застосування і не містить коефіцієнтів, що залежать від умов експерименту. Установлено, що при певних умовах удосконалена модель збігається з моделлю Кедем-Качальського.

Ключові слова: **термодинаміка необоротних процесів, рівняння трансмембранного масопереносу**

Наразі, як правило [1,2], кількісний опис і аналіз процесів пасивного масопереносу електронейтральної речовини кризь біологічні мембрани відбувається на основі системи диференціальних рівнянь Кедем-Качальського, які отримані у роботі [3]. У випадку, коли через плазматичну мембрану клітини проникають тільки молекули розчинника, тобто води, та одна електронейтральна речовина з n компонентів позаклітинного та внутрішньоклітинного розчинів, ця система рівнянь має наступний вид

$$\frac{dV}{dt} = SL_p \left[\Delta P - \sigma_s RT (c_s^{out} - c_s^{in}) - (1 + \bar{c}_s \nu_s) RT \sum_{k=1(k \neq w.s)}^n (c_k^{out} - c_k^{in}) \right] \quad (1)$$

$$\frac{dN_s^{in}}{dt} = (1 - \sigma_s) \bar{c}_s \frac{dV}{dt} + S \frac{k_s}{RT} \left[RT (c_s^{out} - c_s^{in}) + \bar{c}_s \nu_s RT \left(\sum_{k=1(k \neq w.s)}^n (c_k^{out} - c_k^{in}) \right) \right] \quad (2)$$

де V – об'єм клітини; t – час; S – площа поверхні плазматичної мембрани клітини; L_p – коефіцієнт фільтрації клітинної мембрани; ΔP – перепад тиску між позаклітинним і внутрішньоклітинним середовищами; R – універсальна газова константа; T – абсолютна температура; σ_s – коефіцієнт відбиття клітинної мембрани щодо проникаючої кризь неї розчиненої речовини; c_k^{in} ($k = 1, 2, \dots, n$) – молярна концентрація (кількість молів речовини на одиницю об'єму) k -тої речовини всередині клітини; c_k^{out} – молярна концентрація k -тої речовини у позаклітинному середовищі; ν_s – парціальний молярний об'єм k -тої речовини; N_s^{in} – кількість молів проникаючої кризь клітинну мембрану розчиненої речовини всередині клітини; k_s – коефіцієнт проникності клітинної мембрани щодо проникаючої кризь неї розчиненої речовини. Так звана середньологарифмічна концентрація \bar{c}_s визначається як [3]

$$\bar{c}_s = \frac{c_s^{out} - c_s^{in}}{\ln \frac{c_s^{out}}{c_s^{in}}}. \text{ Тут і далі нижні індекси } S \text{ і } W \text{ позначають величини, що відносяться відповідно до}$$

розчиненої речовини, яка проникає через мембрану, і води, а верхні індекси out і in – величини, що відносяться відповідно до поза- та внутрішньоклітинних середовищ.

Рівняння Кедем-Качальського (1)–(2) мають три суттєві недоліки. По-перше, вони отримані за умови, що об'ємною часткою розчинених речовин у внутрішньоклітинному і позаклітинному розчинах можна знехтувати. Але для опису процесів трансмембранного масопереносу між клітиною та оточуючим її середовищем ця умова у більшості випадків не виконується. Дійсно, клітини містять великі

макромолекули та включення, кількість яких є невеликою відносно загальної кількості внутрішньоклітинних молекул, але сумарний об'єм, який вони займають у цитоплазмі клітини, є суттєвою часткою об'єму клітини. Отже, об'ємні концентрації розчинених речовин у внутрішньоклітинному середовищі не можна вважати малими, тоді як малими є мольні частки тих же речовин. По-друге, коефіцієнт проникності, що фігурує у рівняннях Кедем-Качальського, залежить від складу поза- та внутрішньоклітинного розчину і, отже, не може служити об'єктивною характеристикою власне мембрани як такої, змінюючись в залежності від умов експерименту. По-третє, вказані рівняння містять так звану середньологарифмічну концентрацію \bar{c}_s , наявність якої ускладнює трактовку і аналіз результатів розрахунків за системою рівнянь (1)–(2).

Метою цієї роботи є побудова кількісної моделі пасивного трансмембранного масопереносу, яка має більш широку область застосування, ніж рівняння Кедем-Качальського (1)–(2), і не має вказаних вище недоліків.

Як відомо з термодинаміки необоротних процесів перервних систем у випадку, коли через мембрану клітини проникають тільки молекули розчинника, тобто води, і однієї (для визначеності, s – тої) з розчинених в n -компонентному розчині речовин, дисипативна функція, що припадає на одиницю площі поверхні клітинної мембрани, при сталій температурі є [3,4]:

$$\Phi = \frac{1}{S} \frac{d}{dt} N_w^{in} (\Delta\mu_w)_T + \frac{1}{S} \frac{d}{dt} N_s^{in} (\mu_s)_T \quad (3)$$

де N_w^{in} – кількість молів води, яка міститься всередині клітини; $(\Delta\mu_w)_T$ і $(\Delta\mu_s)_T$ – відповідно перепад молярного хімічного потенціалу води та проникаючої крізь мембрану s – тої речовини між поза- та внутрішньоклітинним розчинами. В межах застосування лінійної термодинаміки необоротних процесів в перервних системах [4] термодинамічні рушійні сили $\frac{(\Delta\mu_w)_T}{RT}$ і $\frac{(\Delta\mu_s)_T}{RT}$ є малими, а саме задовольняють сильним нерівностям

$$\frac{(\Delta\mu_w)_T}{RT} \ll 1, \quad \frac{(\Delta\mu_s)_T}{RT} \ll 1 \quad (4)$$

Для ідеального розчину хімічний потенціал μ_k k – го компоненту розчину визначається рівнянням [4]

$$\mu_k = RT \ln n_k + \mu_{k0}(P, T) \quad (5)$$

де $n_k = \frac{N_k}{\sum_{i=1}^n N_i}$ – мольна частка k – го компоненту в розчині, N_k – кількість молів k -го компоненту в

розчині, μ_{k0} – молярний хімічний потенціал чистої k – тої речовини. Отже, при малому перепаді тиску на мембрані $\Delta P = P^{out} - P^{in}$, враховуючи, що $\left(\frac{\partial \mu_{k0}}{\partial P}\right)_T = v_k$, маємо

$$\frac{(\Delta\mu_k)_T}{RT} = \left(\frac{\mu_k^{out} - \mu_k^{in}}{RT}\right)_T = \ln \frac{n_k^{out}}{n_k^{in}} + \frac{v_k \Delta P}{RT} \quad (6)$$

Підкреслимо, що у рідинних розчинах молярні парціальні об'єми v_k ($k = 1, 2, \dots, n$) можна вважати незмінними [4]. З рівнянь (5) за виконання умов (4) і $\frac{v_k \Delta P}{RT} \ll 1$ отримуємо

$$\exp\left[\frac{(\Delta\mu_k)_T}{RT}\right] = \frac{n_k^{out}}{n_k^{in}} \exp\left(\frac{\nu_k \Delta P}{RT}\right) \approx \frac{\Delta n_k}{n_k^{in}} + 1 + \frac{\nu_k \Delta P}{RT} \approx 1 + \frac{(\Delta\mu_k)_T}{RT} \quad (7)$$

Враховуючи, що $n_w^{in} + n_s^{in} + \sum_{k=1(k \neq w,s)} n_k^{in} = 1$ і припускаючи, що

$$\sum_{k=1(k \neq w)} n_k^{in} \ll n_w^{in} \quad (8)$$

знаходимо

$$(\Delta\mu_s)_T = \nu_s \Delta P + \frac{RT \Delta n_s}{n_s^{in}} \quad (9)$$

$$(\Delta\mu_w)_T = \nu_w \Delta P - RT \Delta n_s - RT \sum_{k=1(k \neq w,s)} \Delta n_k \quad (10)$$

оскільки з визначення концентрації як мольної частки та нерівності (8) випливає

$$n_i^{in} \approx \frac{N_i^{in}}{N_w^{in}} \quad (i = 1, 2, \dots, n; i \neq w) \quad (11)$$

$$n_w^{in} \approx 1$$

Зокрема,

$$n_s^{in} = \frac{N_s^{in}}{N_w^{in}} \quad (12)$$

Звернемо увагу на те, що $c_s^{in} \neq \frac{n_s^{in}}{\nu_w}$, оскільки на протипагу випадку

$$\sum_{k=1(k \neq w)} \nu_k N_k^{in} \ll \nu_w N_w^{in} \quad (13)$$

який розглядали Кедем–Качальський, ми вважаємо, що виконується нерівність (8), яка є менш обмежуючою, ніж (13).

Кінець кінцем, враховуючи, що у випадку, який розглядається, осмотичний тиск i -го компоненту розчину визначається як

$$\pi_i = \frac{RT n_i}{\nu_w} \quad (14)$$

для термодинамічних рушійних сил, які містяться в (3), отримуємо

$$(\Delta\mu_s)_T = \nu_s \Delta P + RT \frac{\Delta \pi_s}{\pi_s^{in}} \quad (15)$$

$$(\Delta\mu_w)_T = \nu_w \left(\Delta P - \Delta\pi_s - \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \Delta\pi_k \right) \quad (16)$$

Об'єм клітини, очевидно, визначається рівністю

$$V = \nu_w N_w^{in} + \nu_s N_s^{in} + \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \nu_k N_k^{in} \quad (17)$$

Розв'язуючи систему рівнянь (12), (17) відносно n_s^{in} і V , знаходимо

$$N_w^{in} = \frac{V - \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \nu_k N_{k0}^{in}}{\nu_w (1 + \mathfrak{K}_s^{in})} \quad (18)$$

$$N_s^{in} = \frac{\mathfrak{K}_s^{in} \left(V - \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \nu_k N_{k0}^{in} \right)}{\nu_s (1 + \mathfrak{K}_s^{in})} \quad (19)$$

де N_{k0}^{in} – кількість молів не проникаючої крізь плазматичну мембрану k -тої речовини усередині клітини у початковий момент часу, $\mathfrak{K}_s^{in} \equiv \frac{\pi_s^{in}}{\left(\frac{RT}{\nu_s} \right)}$. Очевидно, $\sum_{k=1(k \neq w,s)}^n N_k^{in} = \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n N_{k0}^{in}$.

Диференціюючи (18) і (19) за часом, знаходимо спряжені з термодинамічними потоками (15), (16) потоки, які фігурують у виразі для питомого виробництва ентропії (3):

$$\frac{dN_w^{in}}{dt} = \frac{dV}{\nu_w (1 + \mathfrak{K}_s^{in})} - \frac{\left(V - \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \nu_k N_{k0}^{in} \right)}{\nu_w (1 + \mathfrak{K}_s^{in})} \frac{d\mathfrak{K}_s^{in}}{dt} \quad (20)$$

$$\frac{dN_s^{in}}{dt} = \frac{\pi_s^{in} \frac{dV}{dt}}{RT (1 + \mathfrak{K}_s^{in})} + \frac{\left(V - \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \nu_k N_{k0}^{in} \right)}{RT (1 + \mathfrak{K}_s^{in})^2} \frac{d\pi_s^{in}}{dt} \quad (21)$$

Вносячи отримані вище вирази для термодинамічних сил і потоків (15), (16) і (20), (21) в (3), отримуємо

$$\Phi = \frac{RT}{\nu_s} \frac{V_0}{S} \left[\frac{dy}{dt} \left(\Delta\mathfrak{F} - \frac{1}{1 + \mathfrak{K}_s^{in}} \sum_{k=1(k \neq w,s)}^n \Delta\mathfrak{K}_k \right) + \frac{d\mathfrak{K}_s^{in}}{dt} \frac{(y - \alpha)}{(1 + \mathfrak{K}_s^{in})^2} \left(\frac{1 + \mathfrak{K}_s^{in}}{\mathfrak{K}_s^{in}} \Delta\mathfrak{K}_s + \sum_{r=1(k \neq w,s)}^n \Delta\mathfrak{K}_r \right) \right] \quad (22)$$

де V_0 – початковий об'єм клітини, $y \equiv \frac{V}{V_0}$ – відносний об'єм клітини, $\alpha = \frac{1}{V_0} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n v_k N_{k0}$,

$$\Delta \mathcal{F} \equiv \frac{\Delta P}{\left(\frac{RT}{v_s}\right)}, \quad \mathcal{F}_k \equiv \frac{\pi_k}{\left(\frac{RT}{v_s}\right)}.$$

В лінійній термодинаміці необоротних процесів дисипативній функції (22) відповідають наступні феноменологічні рівняння масо переносу

$$\frac{V_0}{S} \frac{dy}{dt} = \alpha_{yy} \left(\Delta P - \frac{1}{1 + \mathcal{F}_s^{in}} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right) + \alpha_{ys} \left(\Delta \pi_s + \frac{\mathcal{F}_s^{in}}{1 + \mathcal{F}_s^{in}} \sum_{r=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right) \quad (23)$$

$$\frac{V_0}{S} \frac{(y - \alpha) \frac{d\mathcal{F}_s^{in}}{dt}}{\mathcal{F}_s^{in} (1 + \mathcal{F}_s^{in})} = \alpha_{sy} \left(\Delta P - \frac{1}{1 + \mathcal{F}_s^{in}} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right) + \alpha_{ss} \left(\Delta \pi_s + \frac{\mathcal{F}_s^{in}}{1 + \mathcal{F}_s^{in}} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right) \quad (24)$$

де $\alpha_{yy}, \alpha_{ys}, \alpha_{sy}, \alpha_{ss}$ – постійні коефіцієнти, які задовольняють співвідношенню взаємності Онсагера

$\alpha_{ys} = \alpha_{sy}$. Матриця коефіцієнтів $\begin{pmatrix} \alpha_{yy} & \alpha_{ys} \\ \alpha_{sy} & \alpha_{ss} \end{pmatrix}$ є позитивно визначеною внаслідок другого закону

термодинаміки. Зокрема, має виконуватись нерівність

$$\alpha_{yy} \alpha_{ss} - \alpha_{ys} \alpha_{sy} \geq 0 \quad (25)$$

Використовуючи коефіцієнти $\alpha_{yy}, \alpha_{ys}, \alpha_{sy}, \alpha_{ss}$, введемо наступні визначення:

$\alpha_{yy} \equiv L_P$ – коефіцієнт фільтрації клітинної мембрани;

$-\frac{\alpha_{ys}}{\alpha_{yy}} = \sigma_s$ – коефіцієнт відбиття клітинної мембрани щодо S -тої розчиненої речовини;

$k_s = \left(\alpha_{ss} - \sigma_s^2 L_P \right) \frac{RT}{v_s}$ – коефіцієнт проникності клітинної мембрани щодо S -тої розчиненої

речовини.

Підкреслимо, що останній коефіцієнт в силу (25) є позитивно визначеною величиною.

За допомогою введених визначень можна представити рівняння масо переносу (23), (24) наступним чином:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{1}{\tau_w} \left(\Delta P - \sigma_s \Delta \pi_s - \frac{1 + \sigma_s \mathcal{F}_s^{in}}{1 + \mathcal{F}_s^{in}} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right) \quad (26)$$

$$\frac{d\mathcal{F}_s^{in}}{dt} = - \frac{\sigma_s \mathcal{F}_s^{in} (1 + \mathcal{F}_s^{in})}{y - \alpha} \frac{dy}{dt} + \frac{1}{\tau_s} \frac{1}{y - \alpha} \mathcal{F}_s^{in} \left[(1 + \mathcal{F}_s^{in}) \Delta \pi_s + \mathcal{F}_s^{in} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta \pi_k \right] \quad (27)$$

$$\text{де } \tau_w = \left(\frac{S}{V_0} L_P \frac{RT}{v_s} \right)^{-1}, \quad \tau_s = \left(\frac{S}{V_0} k_s \right)^{-1}.$$

Мольна частка не проникаючих крізь мембрану речовин дорівнює $n_k^{in} = \frac{N_{k0}^{in}}{N_w^{in}}$, звідки за допомогою

(18) знаходимо

$$\mathfrak{f}_k^{in} = \mathfrak{f}_{k0}^{in} \frac{(1 + \mathfrak{f}_s^{in})(1 - \alpha)}{(1 + \mathfrak{f}_{s0}^{in})(y - \alpha)} \quad (29)$$

Рівняння (27) за допомогою (21) можна перетворити у наступне:

$$\frac{dN_s^{in}}{dt} = \frac{(1 - \sigma_s)n_s^{in}}{(1 + \mathfrak{f}_s^{in})\nu_w} \frac{dV}{dt} + Sk_s \frac{n_s^{in}}{(1 + \mathfrak{f}_s^{in})\nu_w} \left(\Delta\pi_s + \frac{n_s^{in}\nu_s}{(1 + \mathfrak{f}_s^{in})\nu_w} \sum_{k=1(k \neq w, s)}^n \Delta\pi_k \right) \quad (28)$$

За умови малих об'ємних концентрацій розчинених речовин, якими можна знехтувати порівняно з одиницею, система рівнянь (1) – (2) збігається з рівняннями Кедем – Канальського при $\bar{c}_s = c_s^{in}$.

На відміну від системи рівнянь Кедем-Качальського в отриманій нами системі диференціальних рівнянь (26), (27) коефіцієнт проникності мембрани щодо s – тої розчиненої речовини k_s не залежить від складу позаклітинного та внутрішньоклітинного середовищ, а також відсутня середньо логарифмічна концентрація.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kargol M. Mechanistic approach to membrane mass transport processes (mini review)//Cell Mol Biol Lett. 2002;7(4):983-93.
2. Paynter SJ, McGrath JJ, Fuller BJ, Shaw RW. A method for differentiating nonunique estimates of membrane transport properties: mature mouse oocytes exposed to glycerol//Cryobiology. 1999 Nov;39(3):205-14.
3. Kedem O., Katchalsky A. Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to nonelectrolytes//BBA.-V.27,1958.-P.229-246
4. Гроот де С.Р., Мазур П. Неравновесная термодинамика/М. Мир 1964, с.