

P19-2017-11

Ю. Ф. Киселев

АНАЛИТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АКТИВНОГО
И ПАССИВНОГО ТРАНСПОРТА
В БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ

Направлено в журнал «Биологические мембраны»

Киселев Ю. Ф.

P19-2017-11

Аналитическая модель активного и пассивного транспорта
в биологической мембране

Получена формула для расчета профиля концентрации ионов в биологических мембранах. Предполагается, что ионы движутся в вязкой среде под действием электрического поля и градиента концентрации. Сила трения следует закону Стокса. Ионы покрыты гидратной оболочкой, которая изменяет их трение в растворе. Показано, что если сила трения на входе в канал мембраны больше, чем на выходе из канала, то перенос ионов осуществляется путем активного транспорта. Получено аналитическое условие, при котором активный транспорт и нормальная жизнедеятельность клетки становятся невозможными. Результаты количественно согласуются с измерениями относительных концентраций Na^{+1} , K^{+1} и Cl^{-1} на мембранах клеток лягушки и кальмара.

Работа выполнена в Лаборатории физики высоких энергий им. В. И. Векслера и А. М. Балдина ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2017

Kiselev Yu. F.

P19-2017-11

Analytical Model of Active and Passive Transport
in Biological Membranes

A formula is obtained for calculating the ion concentration profile in biological membranes. It is assumed that spherical ions move in an aqueous solution under the influence of an electric field and a concentration gradient. The friction force follows the Stokes law. The ions are covered with hydrate shells consisting of a dipole of water molecules which change their effective radius and friction. It is shown that if the friction force at the membrane inlet is stronger than at its outlet, then the ions can move by active transport. Analysis of the hydration allows the development of an analytical model of active and passive ion transport in membranes. The calculations are consistent with the concentration profile of Na^{+1} , K^{+1} and Cl^{-1} measured in frog and squid cells.

The investigation has been performed at the Veksler and Baldin Laboratory of High Energy Physics, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2017

ВВЕДЕНИЕ

В твердых, жидких и газообразных средах сила электрического поля, действующая на ионы, уравнивается силой трения, пропорциональной скорости движения заряженной частицы. При равенстве сил дрейфовая скорость заряда оказывается пропорциональной напряженности электрического поля. В биологических мембранах скорость зависит также от градиента концентрации ионов и специфического свойства мембраны направлять ионы по пути активного и пассивного транспорта. В работе рассчитан профиль концентрации ионов в мембране с цилиндрическими каналами [1]. Приводится аналитическое обоснование действия механизма активного транспорта. Показано, что активный транспорт возможен только тогда, когда сила трения иона на входе в каналы мембраны больше, чем на выходе. При равенстве сил жизнедеятельность клеток прекращается.

1. УРАВНЕНИЕ ДЛЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ В МЕМБРАНЕ

Прежде чем перейти к рассмотрению движения ионов в биологической мембране, напомним классическую схему такого расчета на примере электронного газа в металле [2]. При столкновении с решеткой металла электрон теряет импульс mv за средний интервал свободного движения τ (с), где m (кг) — масса и v ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$) — средняя дрейфовая скорость электронов. Приравняв скорость передачи импульса mv/τ (Н) к силе eE (Н) электрического поля, действующей на заряд e (Кл), получим уравнение, которое является одной из форм записи закона Ома [2]:

$$mv/\tau = -eE. \quad (1)$$

Отсюда следует, что дрейфовая скорость электронов в металле пропорциональна напряженности поля E ($\text{В} \cdot \text{м}^{-1}$). Физическая аналогия сохраняется и при движении иона в мембране под действием электрического поля E . Пусть сила трения следует закону Стокса, который вытекает из гидродинамических расчетов движения сферической частицы в непрерывной вязкой среде:

$$f_{\text{St}} = 6\pi\eta rv, \quad (2)$$

где η ($\text{кг} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$) — вязкость раствора; r (м) — радиус; v ($\text{м} \cdot \text{с}^{-1}$) — скорость иона. По аналогии с (1) на этот раз должно устанавливаться равновесие, при котором электрическая сила zeE (Н), где z — безразмерное число валентности иона, уравновешивается силой трения f_{St} иона:

$$6\pi\eta rv = zeE. \quad (3)$$

В растворах помимо электрической силы действует термодинамическая сила F_x (Дж · м), зависящая от градиента концентрации ионов [3]:

$$F_x = -kT \left(\frac{\partial \ln C}{\partial x} \right), \quad (4)$$

где $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ (Дж · К⁻¹) — постоянная Больцмана; T (К) — абсолютная температура; x (м) — координата иона вдоль толщины мембраны; C — концентрация ионов. Скорость $v = uE$ определяется подвижностью иона u ($\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1}$) в среде и напряженностью поля E . Добавляя F_x в уравнение (3), получим уравнение

$$6\pi\eta ruE = zeE - kT \left(\frac{\partial \ln C}{\partial x} \right). \quad (5)$$

Формулу (5) можно рассматривать как закон Ома в приложении к биофизике мембран. Пусть ионные каналы в мембране имеют цилиндрическую форму. Электрическое поле равно градиенту потенциала $E = -\partial\varphi/\partial x$, где $0 < x \leq d$; d — толщина мембраны. Пусть $\varphi(x=0) = 0$ — электрический потенциал раствора; $\varphi(x=d)$ называется потенциалом покоя клетки V_r и имеет типичное значение $V_r = -(0,05-0,15)$ В. Интегрируя (5) по x , получим

$$\ln C(x) - \ln C(0) = \frac{1}{kT} (ze - 6\pi\eta ru) \int_0^x -d\varphi = \frac{-1}{kT} (ze - 6\pi\eta ru) \left(V_r \frac{x}{d} - 0 \right). \quad (6)$$

Функция $V_r \cdot x/d$ описывает линейное распределение напряжения вдоль мембранного канала. Подвижность u в уравнении (6) удобно выразить через коэффициент диффузии D ($\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), поскольку последний не зависит от молекулярного веса и заряда иона. Используя уравнение Эйнштейна [3]

$$u = \frac{zeD}{kT}, \quad (7)$$

подставляя u в уравнение (6) и заменяя $-(-V_r) = |V_r|$, получим следующую формулу для профиля концентрации ионов вдоль мембраны [1]:

$$C(x)/C(0) = \exp \left\{ \frac{ze|V_r|}{kT} \frac{x}{d} \left(1 - \frac{6\pi\eta D}{kT} r \right) \right\}. \quad (8)$$

Обозначим индексом «0» параметры иона и раствора (r_0, D_0, η_0, T_0) в отсутствие мембраны. Без мембраны $C(x) = C(0)$, поэтому показатель экспоненты в (8) равен нулю и для сферической частицы радиус $r = r_0$ вычисляется по формуле

$$r_0 = \frac{kT_0}{6\pi\eta_0 D_0}. \quad (9)$$

Формула (9) известна как формула Стокса–Эйнштейна [3]. Комбинируя формулы (8) и (9), получим профиль концентрации ионов по толщине мембраны

$$\begin{aligned} \frac{C(x)}{C(x=0)} &= \exp \left\{ \frac{ze|V_r|}{kT} \frac{x}{d} \left(1 - \frac{\eta DT_0}{\eta_0 D_0 T} \frac{r}{r_0} \right) \right\} = \\ &= \exp \left\{ \frac{ze|V_r|}{kT} \frac{x}{d} \left(1 - \xi \frac{r}{r_0} \right) \right\}, \quad (10) \end{aligned}$$

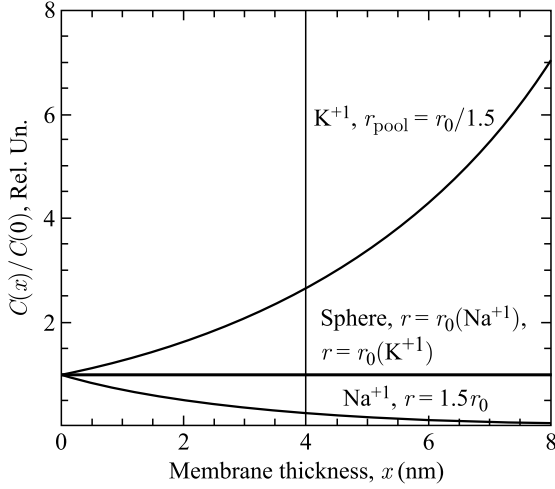
где $\xi = \eta DT_0 / (\eta_0 D_0 T)$. Рассмотрим пример.

Ион Na^{+1} движется в воде, а мембрана отсутствует. При $T_0 = 298$ К $\eta_0 = 0,891 \cdot 10^{-3}$, $D_0(\text{Na}^{+1}) = 1,33 \cdot 10^{-9}$ [3], т. е. радиус $r_0 = 1,84 \cdot 10^{-10}$ (9). При температуре $T = 309$ К $\eta \approx 0,699 \cdot 10^{-3}$ [3], и, так как предполагается, что $\xi = \eta DT_0 / (\eta_0 D_0 T) = 1$, найдем, что коэффициент диффузии при $T = 309$ К увеличится до $D(\text{Na}^{+1}) = 1,76 \cdot 10^{-9}$; при этом радиус r_0 по-прежнему $1,84 \cdot 10^{-10}$. Ясно, что при $\xi = 1$ радиус иона не изменяется.

Реальная модель гораздо сложнее. Известно [4], что расчет по формуле (9) совпадает с измеренным радиусом с точностью до двойки. Проблема в том, что диполи водного раствора формируют гидратную оболочку, которая изменяет трение и эффективный радиус иона [5]. С другой стороны, размеры ионов и молекул растворителя (воды) сравнимы по величине, так что движение происходит не в непрерывной и вязкой среде [5], как предполагается в законе Стокса. Поясним сказанное на простых примерах.

Представим, что радиус Na^{+1} ($z = +1$) в мембране увеличился за счет гидратации до $r = 1,5 \cdot r_0 = 1,5 \cdot 1,84 \cdot 10^{-10}$. Профиль концентрации Na^{+1} , рассчитанный по формуле (10), показан на рисунке. Концентрация ионов экспоненциально падает вдоль канала (так называемый пассивный транспорт).

В следующем примере рассмотрим ион K^{+1} ($z = +1$), похожий по химическим свойствам на Na^{+1} , но имеющий значительно меньшую концентрацию во внеклеточной биологической среде по сравнению с Na^{+1} . Заметим, что дипольное и квадрупольное взаимодействия ионов с электрическим полем в мембране малы, чтобы влиять на их механическое движение. Важная причина для анализа в том, что гидратная оболочка копирует форму иона. Поскольку оболочка является ингредиентом раствора, то именно она определяет трение гидратированного формирования на профиль концентрации в мембране. Такие сложные комбинации зарядов, как ион, окруженный диполями водных



Профиль концентрации ионов в мембране. Прямая линия — раствор при $r = r_0$; Na^+ — пассивный транспорт при $r = 1,5 \cdot r_0$; K^+ — активный транспорт при $r = r_0/1,5$. $|V_r| = 0,1 \text{ В}$

молекул, по сложности напоминают структуру атома. Взаимодействие дипольного момента с сильным электрическим полем в мембране способно деформировать сферическую оболочку у гидратированного иона в эллипсоидальную. Для примера сравним трение сферического K^+ -иона радиусом r_0 и эллипсоидального с эффективным радиусом $r_0 = (a + b)/2$, где $2a$ — длина большой и $2b$ — длина малой осей эллипсоида [3]. Пусть ион K^+ движется в воде при $T_0 = 298 \text{ К}$, тогда $\eta_0 = 0,891 \cdot 10^{-3}$, $D_0 = 1,96 \cdot 10^{-9}$ [3] и расчет (9) дает $r_0 = 1,25 \cdot 10^{-10}$. Полагая $a = 1,95 \cdot 10^{-10}$ и $b = 0,55 \cdot 10^{-10}$, получаем эффективный радиус вытянутого эллипсоида, равный $r_p \cong (ab^2)^{1/3} \cong 0,84 \cdot 10^{-10}$ [3], и, соответственно, отношение эффективного радиуса иона в мембране к сферическому радиусу иона в растворе, равное $r_p/r_0 \cong 0,67$. При этом экспонента в (10) становится положительной, что указывает на рост концентрации ионов, т. е. активный транспорт K^+ . Для численных оценок удобно упростить (10), полагая $\xi = 1$ и $x = d$. Тогда получим

$$\frac{C(x = d)}{C(x = 0)} = \exp \left\{ \frac{ze|V_r|}{kT} \left(1 - \frac{r}{r_0} \right) \right\}, \quad (11)$$

где $e/k = 11594 \text{ Кл}/(\text{Дж} \cdot \text{К}^{-1})$. Для вышеприведенных примеров с Na^+ при $r/r_0 = 1,5$ и $|V_r| = 0,1 \text{ В}$ формула (11) дает $C(x = d) \cong C(x = 0)/25$. Так что внутриклеточная концентрация Na^+ оказывается примерно в 25 раз ниже, чем снаружи клетки. Для иона K^+ в форме вытянутого эллипсоида

при $r_p/r_0 \cong 0,67$ получается $C(d)/C(0) \cong 7$, т.е. концентрация внутри клетки выше, чем снаружи, в 7 раз. Ниже мы уточним этот расчет. Очевидно, что ионы K^{+1} способны двигаться против диффузионного потока, т.е. путем активного транспорта.

2. АНАЛИТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АКТИВНОГО И ПАССИВНОГО ТРАНСПОРТА

Рассмотрим работу биологической мембраны отдельно от раствора. Пусть температура клетки $T = T_0$ фиксирована. Используя (7), перепишем (5) в виде

$$\frac{\partial \ln C}{\partial x} = \frac{zeE(x)}{kT} \left(1 - \frac{6\pi}{kT} \eta Dr(x) \right). \quad (12)$$

Для каждого конкретного иона сила трения (2) зависит от трех параметров: η, D, r . Пусть

$$\eta Dr = \eta_0 D_0 r_0 + (\eta_{\text{out}} D_{\text{out}} r_{\text{out}} - \eta_{\text{in}} D_{\text{in}} r_{\text{in}}) \frac{x}{d}, \quad (13)$$

где индексы in (out) обозначают параметры иона и среды на входе и выходе из мембраны соответственно. Подставляя (13) в (12) и сокращая член $(1 - 6\pi\eta_0 D_0 r_0/kT = 0)$, ответственный за движение иона в растворе, получим

$$\ln \frac{C(x)}{C(0)} = \frac{ze|V_r|}{kTd} \left\{ \int_0^x \frac{6\pi}{kT} (\eta_{\text{in}} D_{\text{in}} r_{\text{in}} - \eta_{\text{out}} D_{\text{out}} r_{\text{out}}) \frac{x}{d} dx \right\}. \quad (14)$$

Пусть в мембране эффективный радиус иона изменяется от r_{in} до r_{out} . Перепишем формулу (9), используя обозначения

$$\frac{1}{r_{\text{ie(oe)}}} = \frac{6\pi\eta_{\text{in(out)}} D_{\text{in(out)}}}{kT}. \quad (15)$$

Подстановка (15) в (14) и интегрирование (14) по x дает

$$\frac{C(x)}{C(0)} = \exp \left\{ \frac{ze|V_r|}{2kT} \left(\frac{x}{d} \right)^2 \left(\frac{r_{\text{in}}}{r_{\text{ie}}} - \frac{r_{\text{out}}}{r_{\text{oe}}} \right) \right\}. \quad (16)$$

Параметры $r_{\text{in}}, r_{\text{out}}$ в (16) задают изменение эффективного радиуса иона в мембране, тогда как r_{ie} и r_{oe} определяют влияние мембранной среды. Так, если для катионов в формуле (16)

$$\frac{r_{\text{in}}}{r_{\text{ie}}} \geq \frac{r_{\text{out}}}{r_{\text{oe}}}, \quad (17)$$

то показатель экспоненты положительный, т. е. (17) указывает на активный транспорт. При этом сила трения (2) на входе иона в мембрану оказывается больше, чем на выходе из мембраны в клетку. Неравенство

$$\frac{r_{in}}{r_{ie}} \leq \frac{r_{out}}{r_{oe}} \quad (18)$$

означает противодействие мембраны продвижению иона, т. е. пассивный транспорт. В обоих примерах равенство нулю показателя экспоненты означает прекращение нормальной жизнедеятельности клетки. Известно, что в растворе без мембраны выполняется равенство $\eta_{in}D_{in} = \eta_{out}D_{out}$ или $r_{ie} \cong r_{oe}$, называемое правилом Вальдена (Walden's Rull) [3]. Мы желаем проверить, справедливо ли это правило при движении иона в мембране. Рассмотрим несколько конкретных примеров.

3. СРАВНЕНИЕ С ЭКСПЕРИМЕНТОМ

Сравним расчет по формуле (16) с данными из работы [6] для клеток лягушки и кальмара. Результаты измерений приведены в столбцах 5 и 6 таблицы. Известными данными являются тип иона, валентность, отношение концентраций $C(d)/C(0)$ и потенциал покоя (соответственно столбцы 2, 4, 5, 6 таблицы), $r_{min} \leq r \leq r_{max}$ показывает диапазон изменения r в растворах согласно [5]. Расчет ведется по формуле (16) при $x = d$, $e/(2kT) = 19,48$ Кл/Дж.

Таблица

Животное [6]	Ион [6]	Форма иона	Z [6]	$C(d)/C(0)$, отн. ед. [6]	$ V_r $, В [6]	$r_{min}; r_{max}$, 10^{-10} м [5]	$r_{in}; r_{ie}$, 10^{-10} м (16)	$r_{out}; r_{oe}$, 10^{-10} м (16)	$C(d)/C(0)$, отн. ед. (16)
Лягушка	Na^{+1}	Сфера	+1	9,2/120	-0,090	0,95; 3,58	1,84; 3,58	3,58; 1,84	10/120
	K^{+1}	Сфера	+1	140/2,5	-0,090	1,25; 3,31	3,31; 1,25	1,25; 3,31	140/2,5
	Cl^{-1}	Сфера	-1	3-4/120	-0,090	1,21; 3,32	3,00; 1,21	1,21; 3,00	3,2/120
Кальмар	Na^{+1}	Сфера	+1	50/460	-0,060	0,95; 3,58	1,84; 3,58	3,58; 1,50	51/460
	K^{+1}	Сфера	+1	400/10	-0,060	1,25; 3,31	3,31; 1,00	1,00; 3,31	400/12
	Cl^{-1}	Сфера	-1	40-100/540	-0,060	1,21; 3,32	2,70; 1,21	1,21; 2,70	67/540

Ограниченный набор использованных данных тем не менее показывает, что для всех ионов в таблице $r_{ie} \neq r_{oe}$, т. е. $\eta_{in}D_{in} \neq \eta_{out}D_{out}$; например, для Na^{+1} $r_{ie} = 3,58 \cdot 10^{-10}$, $r_{oe} = 1,84 \cdot 10^{-10}$ м, следовательно, правило Вальдена в каналах мембран не выполняется. Аналогичное заключение следует и для других ионов по данным 8-го и 9-го столбцов таблицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена формула (16) для расчета профиля концентрации ионов в биологических мембранах. Расчет показывает количественное совпадение с измерениями в клетках лягушки и кальмара. Получены аналитические условия, обеспечивающие активный и пассивный транспорт в мембранах. Показано, что правило Вальдена, справедливое для растворов, нарушается при движении иона в мембранах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kiselev Y. F.* Spin Physics and Biological Membranes // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2016. V. 678. P. 012946; XVI Workshop on High Energy Spin Phys. (D-SPIN 2015).
2. *Johnk C. T. A.* Engineering Electromagnetic Fields and Waves. 2nd ed. John Wiley & Sons, 1988. Ch. 3–1. P. 113.
3. *Atkins P., de Paula J.* Atkins' Physical Chemistry. Oxford Univ. Press. 8th ed., Ch. 19, P. 660, 1017 and 10th ed. Ch. 19, Tables 19.B1, 19.B2, 19.B3.
4. Физические величины. Справочник / Под ред. И. С. Григорьева, Е. З. Мелихова. М.: Энергоатомиздат, 1991. Гл. 17. С. 376.
5. *Nightingale E. R.* Phenomenological Theory of Ion Solvation. Effective Radii of Hydrated Ions // *Phys. Chem.* 1959. V. 63, No. 5. P. 1381–1387.
6. *Волькенштейн М. В.* Биофизика. 2-е изд. М.: Наука, 1988. Гл. 10.4. С. 343.

Получено 14 марта 2017 г.

Редактор *Е. В. Сабеева*

Подписано в печать 20.04.2017.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,62. Уч.-изд. л. 0,74. Тираж 165 экз. Заказ № 59091.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований

141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/