Физика

УДК 577.352.5: 537.31

П.М. БУЛАЙ, П.Г. МОЛЧАНОВ, С.Н. ЧЕРЕНКЕВИЧ, Д.С. АФАНАСЕНКОВ, Т.Н. ПИТЛИК[*]

НЕОДНОРОДНЫЙ ПЕРЕНОС ЗАРЯДА ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Electrodiffusion problem solution has been applied to investigate a distribution of electric potential during a process of charge transfer through a membrane channel. Dependence of local variations of surface charge density and the electrical potential on the channel radius has been defined. A model for calculation of the electrical potential and charge density during a nonuniform charge transfer through the membrane (transfer through channels) has been proposed.

Процессы переноса ионов через биологические мембраны и сопряженные с ним изменения трансмембранного потенциала играют большую роль в работе всех видов биологических клеток и межклеточных контактов [1]. Изучение этих процессов позволяет установить механизмы функционирования ионных каналов [2] и формирования трансмембранного потенциала и внешних электрических сигналов клеток [3, 4].

Для математического описания переноса заряда через мембрану традиционно используется уравнение баланса для токов смещения и проводимости [5, 6]:

$$0 = C_m \frac{\partial V}{\partial t} - I(V, t), \qquad (1)$$

где C_m – емкость мембраны, V – трансмембранный потенциал, $I(V, t)$ – трансмембранный ток, который в общем случае может нелинейно зависеть от трансмембранного потенциала, t – время.

Использование уравнения (1) подразумевает, что перенос заряда происходит однородно по всей поверхности мембраны, таким образом, модели, основанные на (1), можно назвать моделями однородного переноса заряда через мембрану. Однако в случае биологических мембран перенос нельзя назвать однородным, поскольку он осуществляется не по всей поверхности мембраны, а через каналы. Диаметр мембранных каналов может принимать значения от нескольких нанометров (для ионных каналов) до нескольких десятков нанометров (для кластеров ионных каналов и мембранных пор), а плотность каналов может варьироваться от 300 каналов на 1 мкм^2 (для аксона кальмара) до 2000 каналов на 1 мкм^2 (для перехвата Ранвье); во всех случаях суммарная площадь сечения каналов составляет менее 0,01 % площади мембраны [7].

В результате неоднородного переноса заряда вблизи канала могут формироваться области с поверхностной плотностью заряда, отличающейся от его плотности на мембране, что, в свою очередь, влечет изменение потенциала вблизи канала. Все это оказывает влияние на точность вольт-амперных характеристик канала. В то же время учет этих изменений при моделировании процессов переноса заряда позволит описать и интерпретировать более широкий спектр электрических явлений в клетках.

В представленной работе решена смешанная задача электродиффузии для переноса заряда через канал в мембране. Установлена связь между изменениями плотности заряда и величиной потенциала вблизи канала и предложена новая модель неоднородного переноса заряда через мембрану, альтернативная модели (1).

[*] Авторы статьи – сотрудники кафедры биофизики.

Метод решения задачи электродиффузии

Для описания распределения плотности заряда и электрического потенциала вблизи канала использовалась система уравнений Нернста – Планка – Пуассона для ионного раствора:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n_i}{\partial t} = D_i \nabla \left(\nabla n_i + n_i \dfrac{\nu_i F}{k N_A T} \nabla \psi \right), \\ \varepsilon_s \Delta \psi = -F \sum\limits_i \nu_i n_i, \end{cases}$$

где n – концентрация иона, D – коэффициент диффузии, ν – валентность иона, F – постоянная Фарадея, k – постоянная Больцмана, N_A – число Авогадро, T – температура, ψ – электрический потенциал, ε_s – диэлектрическая проницаемость раствора, i – индекс типа ионов, а также уравнение Лапласа для мембраны

$$\varepsilon_m \Delta \psi = 0,$$

где ε_m – диэлектрическая проницаемость мембраны [8, 9]. Система уравнений решалась для двухкомпонентного раствора (анион и катион).

Область рассмотрения представлялась в виде цилиндра, высота которого a и радиус r_0, разделенного мембраной, имеющей толщину h, с отверстием (каналом) радиусом r_1. Радиус цилиндра r_0 определяется как половина среднего значения расстояний между каналами.

Граничные условия для уравнения Нернста – Планка задавали в виде следующих условий: непроницаемости для боковой поверхности, оснований цилиндра и мембраны и непрерывности для отверстия в мембране. Граничные условия для уравнений Пуассона и Лапласа – в виде условия непрерывности для боковой поверхности цилиндра, мембраны и отверстия, а также в виде фиксированного потенциала (режим «фиксация потенциала») или условия непрерывности (режим «саморазрядка мембраны») для оснований цилиндра. Нулевой потенциал выбирали на условной плоскости, проходящей через середину мембраны. Рассматриваемая задача является радиально симметричной относительно центра канала и зеркально симметричной относительно плоскости мембраны.

Полученную краевую задачу Нернста – Планка – Пуассона решали методом конечных элементов с использованием неоднородной сетки. Размер элементов сетки вблизи мембраны составлял 10^{-9} м. Смешанную задачу решали методом BDE (Backward Differentiation Formula), аналогичным методу Адамса – Мултона. Для решения задачи и обработки полученных результатов была использована среда моделирования COMSOL Multiphysics 3.2.

Начальные условия распределения плотности ионов и потенциала были получены в результате решения задачи в режиме «фиксация потенциала», при котором значения потенциала на основаниях цилиндра задавались постоянными. За конечный промежуток времени устанавливалось стационарное распределение ионов (происходила «зарядка» мембраны). Полученные распределения плотности ионов и потенциала использовали в качестве начальных условий для решения смешанной задачи в режиме «саморазрядка мембраны», при котором для потенциала на основаниях цилиндра задавалось условие непрерывности. Значения параметров задачи представлены в таблице.

Параметры задачи электродиффузии

Параметр	Символ	Значение
Коэффициент диффузии	D	10^{-9} м^2/с
Валентность ионов	ν	±1
Температура	T	300 K
Диэлектрическая проницаемость раствора	ε_s	$81 \cdot \varepsilon_0$ Ф/м
Диэлектрическая проницаемость мембраны	ε_m	$4 \cdot \varepsilon_0$ Ф/м
Высота цилиндра	a	$4 \cdot 10^{-7}$ м
Радиус цилиндра	r_0	$2 \cdot 10^{-7}$ м
Толщина мембраны	h	$1 \cdot 10^{-8}$ м
Радиус канала	r_1	$0 \div 2 \cdot 10^{-7}$ м
Удельная емкость мембраны	c_m	$3{,}4 \cdot 10^{-3}$ Ф/м
Дебаевская длина	λ	10^{-9} м

Результаты и их обсуждение

Результаты решения краевой задачи в цилиндрических координатах z, r для канала радиусом $r_1 = 10^{-8}$ м представлены на рис. 1, из которого видно, что величина потенциала вблизи канала ψ может

существенно отличаться от потенциала на мембране. На рис. 2 отражены профили потенциала на поверхности мембраны/канала φ=ψ(*h*/2) и поверхностной плотности заряда. Кроме изменения потенциала Δφ вблизи канала наблюдается и изменение поверхностной плотности заряда Δ*q*. Уменьшение с одной стороны мембраны и увеличение с другой плотности заряда вблизи канала обусловлено как самим током через канал, так и отсутствием мембраны, а значит и меньшим значением емкости, в канале. Необходимо отметить, что величина поверхностной плотности заряда вблизи канала не обязательно должна быть равна нулю и зависит от направления тока и природы носителей заряда.

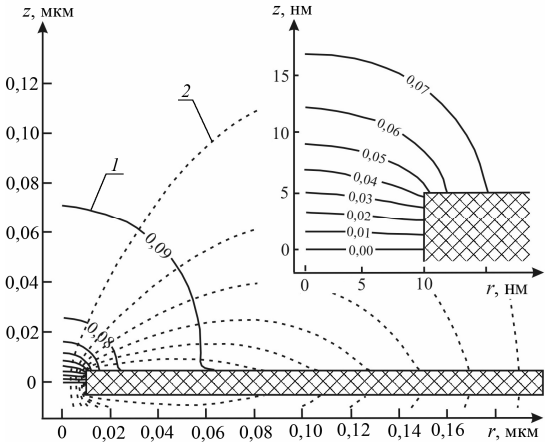

Рис. 1. Эквипотенциальные поверхности (в вольтах) – *1* и линии тока для канала радиусом $r_1 = 10^{-8}$ – *2*

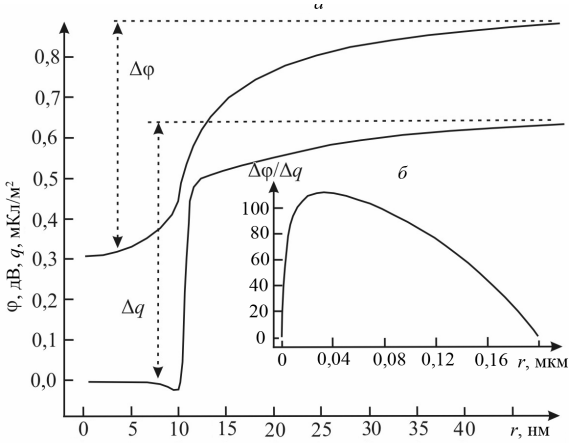

Рис. 2. Профиль потенциала и поверхностной плотности заряда на поверхности мембраны/канала *а*; зависимость отношения Δφ/Δ*q* от радиуса канала r_1 – *б*

Величина потенциала на мембране φ однозначно связана с поверхностной плотностью однородного заряда *q* и определяется уравнением

$$q = 2c_m\varphi, \tag{2}$$

где c_m – удельная емкость мембраны. Поскольку значение потенциала определяется относительно середины мембраны, то падение потенциала на мембране составляет V=2φ.

Изменения потенциала Δφ и плотности заряда Δ*q* вблизи канала зависят как от параметров мембраны и раствора, так и от радиуса канала, т. е. не связаны уравнением (2). Зависимость отношения Δφ/Δ*q* от радиуса канала, определяемая путем решения смешанной задачи для различных его значений представлена на рис. 2 *б* и имеет колоколообразную форму. Максимум отношения соответствует радиусу $0{,}3\cdot10^{-7}$ м и принимает нулевые значения, если равен 0 или $2\cdot10^{-7}$ м.

Практический интерес представляет явный вид зависимости Δφ/Δ*q* (r_1), для установления которого выбрана следующая функция:

$$\frac{\Delta\varphi}{\Delta q} = A\frac{r_1}{B + r_1}\frac{r_0 - r_1}{F - r_1}, \tag{3}$$

где *A*, *B*, *F* – постоянные величины. В функции (3) первый множитель описывает амплитуду, второй – возрастающую часть зависимости, третий – ее убывающую часть. Значения постоянных величин *A*, *B*, *F* выбирали, исходя из максимально точного соответствия функции с рассчитанной зависимостью. При этом было сделано предположение, что постоянная *A* должна быть выражена через удельную емкость мембраны c_m, постоянная *B* – через дебаевскую длину λ, *F* – через радиус цилиндра r_0. В результате максимальное соответствие функции (3) с рассчитанной зависимостью Δφ/Δ*q* (r_1) достигается при следующих значениях постоянных:

$$A = \frac{1}{c_m};\quad B = 4\cdot\lambda;\quad F = 2\cdot r_0.$$

Подставляя значения постоянных в выражение (3), получим явный вид зависимости:

$$\frac{\Delta\varphi}{\Delta q} = \frac{1}{c_m}\frac{r_1}{4\lambda + r_1}\frac{r_0 - r_1}{2r_0 - r_1}. \tag{4}$$

По аналогии с (2) функцию (4) можно записать в виде

$$\Delta q = \frac{1}{f\left(r_1\right)} 2 c_m \Delta\varphi, \tag{5}$$

где $f\left(r_1\right) = 2\dfrac{r_1}{4\lambda + r_1}\dfrac{r_0 - r_1}{2r_0 - r_1}$.

Таким образом, уравнение (5) связывает величины изменений потенциала $\Delta\varphi$ и плотности заряда Δq вблизи канала.

Модель неоднородного переноса заряда

Основываясь на результатах решения краевой задачи для системы уравнений Нернеста – Планка – Пуассона, заряд вблизи канала можно представить в виде суммы однородного Q (равномерно распределенного по поверхности мембраны) и избыточного ΔQ (распределенного вблизи канала) зарядов, как показано на рис. 3. Скорость изменения со временем ΔQ будет определяться суммой тока через канал I_z и радиального тока I_r, а изменение Q – только радиальным током, что дает систему уравнений:

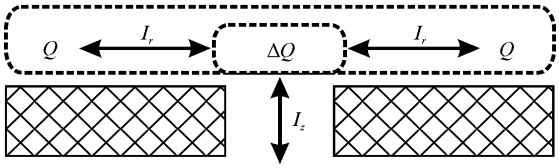

Рис. 3. Схематическое изображение расположения однородного Q и избыточного ΔQ зарядов относительно канала

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \Delta Q}{\partial t} = I_r + I_z, \\ \dfrac{\partial Q}{\partial t} = -I_z. \end{cases} \tag{6}$$

Из уравнения непрерывности следует, что величина тока в радиальном направлении будет зависеть только от величины избыточного заряда и определяться формулой

$$I_r = -\frac{\delta}{\varepsilon}\Delta Q, \tag{7}$$

где ε – диэлектрическая проницаемость и δ – проводимость среды соответственно [10].
Подставляя формулу (7) в (6), получаем систему уравнений:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \Delta Q}{\partial t} = -\dfrac{\delta}{\varepsilon}\Delta Q + I_z, \\ \dfrac{\partial Q}{\partial t} = \dfrac{\delta}{\varepsilon}\Delta Q. \end{cases} \tag{8}$$

Описанную схему можно представить как последовательный перенос заряда сначала в область с неоднородным его распределением вблизи канала, а затем в область с однородным его распределением у поверхности мембраны.

Если в системе уравнений (8) выразить величины тока, однородного и избыточного зарядов через их плотность, то получим систему уравнений:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \Delta q}{\partial t} = -\dfrac{\delta}{\varepsilon}\Delta q + \dfrac{r_0^2}{r_1^2} j_z, \\ \dfrac{\partial q}{\partial t} = \dfrac{\delta}{\varepsilon}\dfrac{r_1^2}{r_0^2}\Delta q, \end{cases} \tag{9}$$

где j_z – плотность тока, проходящего через мембрану.

При подстановке в (9) выражений (2) и (5) получим систему уравнений:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial \Delta\varphi}{\partial t} = -\dfrac{\delta}{\varepsilon}\Delta\varphi + \dfrac{f\left(r_1\right)}{2c_m}\dfrac{r_0^2}{r_1^2} j_z, \\ \dfrac{\partial \varphi}{\partial t} = \dfrac{\delta}{\varepsilon}\dfrac{r_1^2}{r_0^2}\dfrac{1}{f\left(r_1\right)}\Delta\varphi. \end{cases} \tag{10}$$

Система (10) однозначно определяет изменения величины потенциала на мембране φ и падения потенциала $\Delta\varphi$ вблизи канала в зависимости от плотности проходящего через мембрану тока.

Если из второго уравнения системы (10) выразить $\Delta\varphi$ и подставить в первое, то получим уравнение, по своей структуре подобное уравнению Ходжкина – Хаксли для распространяющегося импульса:

$$-2c_m \frac{\varepsilon}{\delta} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} = 2c_m \frac{\partial \varphi}{\partial t} - j_z.$$

Если в системе (8) из второго уравнения выразить ΔQ и подставить в правую часть первого уравнения, то с учетом (2) получим:

$$-\frac{\partial \Delta Q}{\partial t} = 2C_m \frac{\partial \varphi}{\partial t} - I_z, \tag{11}$$

где C_m – емкость мембраны.

Как видно, уравнение (11) отличается от (1) только левой частью, поскольку принципиальное отличие модели неоднородного переноса заряда через мембрану (9) и (10) от модели однородного переноса заряда (1) заключается в учете избыточного заряда ΔQ вблизи канала.

Необходимо отметить, что (1) является частным случаем уравнения непрерывности для стационарных (квазистационарных) токов, в то время как (11) – частным случаем уравнения непрерывности для нестационарных токов.

Таким образом, было показано, что при переносе заряда через канал в мембране потенциал и плотность заряда вблизи канала отличаются от потенциала и однородной плотности заряда на мембране. Установлено, что изменения потенциала и плотности заряда вблизи канала связаны между собой и зависят от размеров канала. В явном виде зависимость определяется функцией (5).

Разработана модель для расчета изменений величин потенциала и плотности заряда на мембране при неоднородном его переносе через мембрану (переносе через каналы). Математическая модель представлена в виде уравнений (9) и (10). Для описания изменений трансмембранного потенциала необходимо использовать комбинацию из двух систем уравнений (10) – по одной системе для каждой стороны мембраны.

Модель неоднородного переноса заряда в виде систем (9) и (10) можно использовать для анализа изменений потенциала не только на отдельных участках мембраны, но и для описания изменений внешнего и внутриклеточного потенциалов целых клеток. В этом случае выбор значения параметра r_0 будет определяться плотностью каналов на мембране.

Необходимо отметить, что математическое описание однородного переноса заряда в виде уравнения (1) не зависит от электрической проводимости раствора, в то время как описание неоднородного переноса в виде систем (9) и (10) – зависит. Таким образом, при описании переноса заряда через мембрану, разделяющую среды с различающейся проводимостью, будет иметь место нарушение симметрии задачи относительно плоскости мембраны. Подобное нарушение симметрии в модели неоднородного переноса должно быть положено в основу расчета и интерпретации параметров внешних электрических сигналов биологических клеток.

1. Черенкевич С.Н., Хмельницкий А.И. Транспорт веществ через биологические мембраны. Мн., 2007.
2. Хмельницкий А.И., Василевская Н.В., Черенкевич С.Н. Структура и свойства ионных каналов биологических мембран. Мн., 2004.
3. Jenkner M., Fromherz P. // Phys. Rev. Lett. 1997. Vol. 79. P. 4705.
4. Schatzthauer R., Fromherz P. // Eur. J. Neurosci. 1998. Vol. 10. P. 1956.
5. Fromherz P., Muller C.O., Weis R. // Phys. Rev. Lett. 1993. Vol. 71. P. 4079.
6. Weis R., Fromherz P. // Phys. Rev. E. 1997. Vol. 55. P. 877.
7. Николс Д.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. М., 2003.
8. Park J.-H., Jerome J.W. // SIAM J. App. Math. 1997. Vol. 57. P. 609.
9. Jbid. P. 631.
10. Тамм И.Е. Основы теории электричества. М., 1989.

Поступила в редакцию 30.10.07.

Павел Михайлович Булай – младший научный сотрудник.
Павел Геннадьевич Молчанов – младший научный сотрудник.
Сергей Николаевич Черенкевич – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой.
Дмитрий Сергеевич Афанасенков – аспирант. Научный руководитель – С.Н. Черенкевич.
Тарас Николаевич Питлик – аспирант. Научный руководитель – С.Н. Черенкевич.