

## § 10.4. Пассивный мембранный транспорт

Рассмотрение мембранного транспорта естественно начать с термодинамики, не касаясь молекулярной структуры мембраны и механизма транспорта. Термодинамика не столько объясняет физические явления, сколько организует наши знания, устанавливая связь между физическими явлениями и их зависимость от параметров системы.

В данном случае термодинамика выявляет зависимость транспортных потоков от усредненных характеристик растворов и мембраны.

Рассмотрим простейшую модель — гомогенную мембрану, соприкасающуюся с двумя растворами (рис. 10.5). Функцию диссипации внутри элемента  $dx$  мембраны можно записать в виде

$$T\sigma = \sum_i J_i \nabla (-\mu_i), \quad (10.1)$$

где  $J_i$  — векторный поток  $i$ -го вещества сквозь мембрану,  $\mu_i$  — химический потенциал. Проинтегрировав это выражение по толщине мембраны, имеем

$$\Psi = \int_0^{\Delta x} \sigma T dx = \sum_i J_i [\mu_i(0) - \mu_i(\Delta x)] = \sum_i J_i \Delta \mu_i. \quad (10.2)$$

Если имеется одно растворенное вещество ( $s$ ) и один растворитель (вода,  $w$ ), то

$$\Psi = J_s \Delta \mu_s + J_w \Delta \mu_w. \quad (10.3)$$

Расчет показывает, что эта проинтегрированная функция диссипации может быть переписана в виде

$$\Psi = J_v \Delta p + J_D \Delta \pi, \quad (10.4)$$

где  $\Delta p$  — разность давлений по обе стороны мембраны,  $\Delta \pi$  — разность осмотических давлений,  $J_v$  — полный объемный поток

$$J_v = J_s V_s + J_w V_w; \quad (10.5)$$

$V_s$  и  $V_w$  — парциальные молярные объемы,  $J_D$  — поток растворенного вещества относительно воды:

$$J_D \approx v_s - v_w; \quad (10.6)$$

$v_s$  и  $v_w$  — скорости переноса через мембрану. При большом избытке растворителя

$$J_v \approx v_w. \quad (10.7)$$

Таким образом, мы перешли к обобщенным потокам  $J_v$ ,  $J_D$  и к обобщенным силам  $\Delta p$ ,  $\Delta \pi$ . Вблизи равновесия имеем (см. § 9.3)

$$J_v = L_p \Delta p + L_{pD} \Delta \pi, \quad J_D = L_{pD} \Delta p + L_D \Delta \pi. \quad (10.8)$$

Потоки  $J_v$ ,  $J_D$  сопряжены. Коэффициент  $L_p$  характеризует *механическую фильтрационную емкость* мембраны, т. е. скорость жидкости, приходящуюся на единицу разности давлений;  $L_D$  выражает скорость жидкости на единицу разности осмотических давлений;  $L_{pD} = (J_v)_{\Delta p=0} / \Delta \pi$  — *коэффициент осмотического потока*. Для идеальной полупроницаемой мембраны, не пропускающей растворенное вещество,  $J_s = 0$  и  $J_v = -J_D$ . Отсюда следует

$$(L_p + L_{pD}) \Delta p + (L_{pD} + L_D) \Delta \pi = 0$$

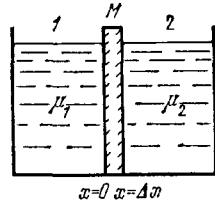


Рис. 10.5. К рассмотрению мембранного транспорта

и

$$-L_{pD} = L_p = L_D, \quad \Delta\pi = \Delta p.$$

Для неидеальной мембраны мера ее селективности

$$\kappa = -\frac{L_{pD}}{L_p} = -\left(\frac{J_D}{J_v}\right)_{\Delta\pi=0} = \left(\frac{v_w - v_s}{v_w}\right) < 1 \quad (10.9)$$

или

$$\kappa = \left(\frac{\Delta p}{\Delta\pi}\right)_{J_v=0}; \quad (10.10)$$

$\kappa$  называется коэффициентом отражения. Для мембраны эритроцита человека  $\kappa = 0,62$  по отношению к мочевице.

Феноменологические коэффициенты  $L_p$ ,  $L_D$  и  $L_{pD}$  могут быть выражены через коэффициенты трения воды и растворенного вещества о мембрану и растворенного вещества о воду.

Если растворенное вещество состоит из заряженных ионов (для биологии особенно важны ионы  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), то вместо химического потенциала нужно рассматривать *электрохимический потенциал*

$$\tilde{\mu}_i = \mu_i + z_i \mathcal{F} \psi, \quad (10.11)$$

где  $\psi$  — электрический потенциал мембраны,  $z_i$  — валентность заряженной частицы,  $\mathcal{F}$  — число Фарадея. При равновесии двух растворов, 1 и 2, разделенных мембраной, их электрохимические потенциалы равны

$$\tilde{\mu}_i^{(1)} = \tilde{\mu}_i^{(2)} \quad (10.12)$$

или

$$\Delta\mu_i = RT \ln \frac{a_i^{(1)}}{a_i^{(2)}} = -z_i \mathcal{F} \Delta\psi, \quad (10.13)$$

где  $a_i^{(1)}$ ,  $a_i^{(2)}$  — активности, заменяемые в случае идеальных растворов концентрациями  $c_i^{(1)}$ ,  $c_i^{(2)}$ .

Феноменологическая неравновесная термодинамика для *пассивного ионного транспорта* строится по аналогии с описанием транспорта нейтральных молекул. Феноменологические коэффициенты также выражаются через коэффициенты трения. Ситуация здесь усложнена, так как число этих коэффициентов велико — для раствора NaCl в воде их шесть. Расчеты упрощаются, если мембрана сильно заряжена, и поэтому концентрация фиксированных противоионов в мембране много больше концентрации нейтральной соли.

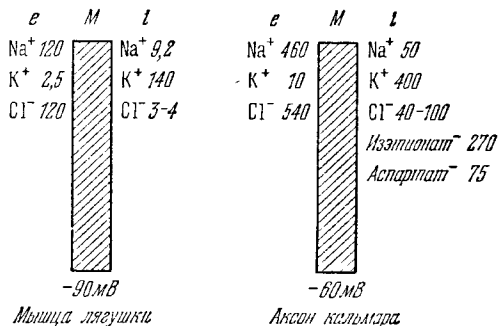
Неравновесная термодинамика дает физически осмысленное описание пассивного транспорта. Определяются кинетические характеристики мембраны (например,  $\kappa$ ), которые можно измерить на опыте. Мы видим, что трактовка проницаемости мембран требует изучения неравновесных потоков вещества. Динамика транспорта связывается со свойствами мембраны. Установленная на опыте линейная зависимость потоков от обобщенных сил (градиентов  $\mu$  и  $\tilde{\mu}$ ) для ряда пассивных искусственных и биоло-

гических мембран означает близость к равновесию рассматриваемых сопряженных процессов.

Обратимся теперь к молекулярной картине.

Живые клетки характеризуются тем, что внутри них концентрация ионов  $K^+$  может быть в 10—20 раз выше, чем во внешней среде. Для ионов  $Na^+$  наблюдаются градиенты того же порядка, но противоположного направления. Опыты с мечеными

Рис. 10.6. Концентрация ионов (ммоль/л) и разности потенциалов между двумя сторонами клеточной мембраны



атомами показывают, что ионы цитоплазмы обмениваются с ионами внешней среды, т. е. клеточная мембрана проницаема для  $K^+$  и  $Na^+$ . С наличием градиентов концентраций ионов связана наблюдаемая на опыте разность потенциалов между цитоплазмой и окружающей средой порядка 50—70 мВ. На рис. 10.6 показаны эти соотношения для мышцы лягушки и аксона кальмара.

Почему  $Na^+$  изгоняется из клетки, а  $K^+$  в ней остается в избыточной концентрации? Это вопрос эволюционный. Первые клетки возникали, по-видимому, в морской воде (см. § 17.1) и состав межклеточной среды, например плазмы крови, близок к составу морской воды. Для создания электрохимического потенциала на клеточной мембране, необходимого для ряда биологических функций за счет избытка  $Na^+$  внутри клетки потребовались бы концентрации  $Na^+$  в клетке порядка нескольких молей на 1 л. Наоборот, количество  $K^+$  в среде, в морской воде, настолько мало, что необходимый потенциал получается при внутриклеточных концентрациях, на порядок меньших.

Опыты показывают, что в аксоплазме и  $K^+$ , и  $Na^+$  движутся практически свободно. Тем самым градиенты их концентраций определяются не специфической цитоплазмой, а особыми свойствами мембраны. Потенциал покоя, т. е. разность потенциалов для невозбужденной мембраны, характеризует некоторый неравновесный стационарный процесс.

Рассмотрим сначала ионное равновесие между растворами, разделенными мембраной. Скажем, для раствора  $NaCl$  имеем

$$\mu_{Na}^i + \mu_{Cl}^i = \mu_{Na}^e + \mu_{Cl}^e$$

( $i$  — внутренняя,  $e$  — внешняя сторона мембраны) или

$$\Delta\mu_{\text{Na}} = \mu_{\text{Na}}^e - \mu_{\text{Na}}^i = -(\mu_{\text{Cl}}^e - \mu_{\text{Cl}}^i) = -\Delta\mu_{\text{Cl}}.$$

Так как  $\Delta\mu$  логарифмически зависит от отношения активностей (ср. (10.13)), то

$$a_{\text{Na}}^i/a_{\text{Na}}^e = a_{\text{Cl}}^e/a_{\text{Cl}}^i. \quad (10.14)$$

Это *доннановское равновесие*. Отношение активностей можно приближенно заменить отношением концентраций.

Если проницаемость мембраны для обоих ионов определяется лишь их подвижностью, то при разности концентраций по обе стороны возникает диффузионный потенциал, определяемый большей подвижностью ионов  $\text{Cl}^-$  по сравнению с  $\text{Na}^+$ . Поэтому более разведенный раствор станет электроотрицательным по отношению к более концентрированному. Разность потенциалов равна (ср. (10.13))

$$\Delta\psi = \frac{RT}{\mathcal{F}} \frac{u_{\text{Na}} - u_{\text{Cl}}}{u_{\text{Na}} + u_{\text{Cl}}} \ln \frac{c_1}{c_2}, \quad (10.15)$$

где  $u_{\text{Na}} = 5,2$ ,  $u_{\text{Cl}} = 7,9$  (мкм/с) (см/В) — подвижности ионов. Если отношение концентраций по обе стороны мембраны  $c_1/c_2 = 10$ , то  $\Delta\psi = -12$  мВ. Если мембрана проницаема только для  $\text{Na}^+$ , то  $u_{\text{Cl}} = 0$  и мы получаем *уравнение Нернста*, совпадающее с (10.13):

$$\Delta\psi = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln \frac{c_1}{c_2}. \quad (10.16)$$

При  $c_1/c_2 = 10$  разность потенциалов  $\Delta\psi = 60$  мВ.

В биологии мы имеем дело с более сложной системой — необходимо учесть наличие по крайней мере трех сортов ионов:  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ .

Считая электрическое поле постоянным и однородным по всей толщине мембраны, Ходжкин и Катц (1949) вывели формулу для  $\Delta\psi$  — потенциала покоя, рассматриваемого как диффузионный потенциал. Токи одновалентных ионов через мембрану равны

$$\begin{aligned} I_{\text{K}} &= -RTu_{\text{K}} \frac{dc_{\text{K}}}{dx} - c_{\text{K}}u_{\text{K}}\mathcal{F} \frac{d\psi}{dx}, \\ I_{\text{Na}} &= -RTu_{\text{Na}} \frac{dc_{\text{Na}}}{dx} - c_{\text{Na}}u_{\text{Na}}\mathcal{F} \frac{d\psi}{dx}, \\ I_{\text{Cl}} &= RTu_{\text{Cl}} \frac{dc_{\text{Cl}}}{dx} - c_{\text{Cl}}u_{\text{Cl}}\mathcal{F} \frac{d\psi}{dx}. \end{aligned} \quad (10.17)$$

Для однородного поля и однородной мембраны

$$\frac{d\psi}{dx} = -\frac{\Delta\psi}{\Delta x}, \quad (10.18)$$

где  $\Delta x$  — толщина мембраны. Подстановка (10.18) в первое урав-

нение (10.17) и интегрирование от  $c_K^i$  до  $c_K^e$  дает

$$I_K = \frac{u_K \mathcal{F} \Delta \psi}{\Delta x} \frac{c_K^e - c_K^i \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}{1 - \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}. \quad (10.19)$$

Коэффициент проницаемости мембраны для ионов  $K^+$  равен

$$P_K = u_K RT / (\Delta x \mathcal{F}). \quad (10.20)$$

Из (10.19) и (10.20) следует

$$I_K = \frac{P_K \mathcal{F}^2 \Delta \psi}{RT} \frac{c_K^e - c_K^i \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}{1 - \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}. \quad (10.21)$$

Общий ток равен сумме трех токов  $I_K$ ,  $I_{Na}$ ,  $I_{Cl}$ :

$$I = \frac{P_K \Delta \psi \mathcal{F}^2}{RT} \frac{w - y \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}{1 - \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)}, \quad (10.22)$$

где

$$w = c_K^e + \frac{P_{Na}}{P_K} c_{Na}^e + \frac{P_{Cl}}{P_K} c_{Cl}^e, \quad y = c_K^i + \frac{P_{Na}}{P_K} c_{Na}^i + \frac{P_{Cl}}{P_K} c_{Cl}^i.$$

При очень малом ионном токе  $I$ , т. е. при большом сопротивлении мембраны,  $I \approx 0$ ,  $w \approx y \exp(-\mathcal{F} \Delta \psi / RT)$ , откуда

$$\Delta \psi = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln \frac{w}{y}$$

или

$$\Delta \psi = \frac{RT}{\mathcal{F}} \ln \frac{P_K c_K^i + P_{Na} c_{Na}^i + P_{Cl} c_{Cl}^e}{P_K c_K^e + P_{Na} c_{Na}^e + P_{Cl} c_{Cl}^i}. \quad (10.23)$$

Мы получили формулу Ходжкина — Катца. Она хорошо согласуется с опытом при больших  $c_K^e$  или малых  $c_K^i$ . При уменьшении  $c_K^e$  или увеличении  $c_K^i$  величина  $\Delta \psi$  стремится к некоторому пределу. Произведение  $P_K c_K^i$  ведет себя как постоянная величина; увеличение потенциала покоя  $\Delta \psi$  приводит к уменьшению коэффициента проницаемости  $P_K$ . Для объяснения этих фактов построены теоретические модели, учитывающие необходимость преодоления активационных барьеров ионами, проходящими сквозь мембрану. Мы вернемся к этим вопросам в § 10.6 и 11.3.

## § 10.5. Активный мембранный транспорт

Повышенная концентрация ионов  $K^+$  и пониженная концентрация ионов  $Na^+$  внутри клетки определяются активным мембранным транспортом, происходящим в направлении, противоположном направлению падения электрохимического потенциала.

Активный транспорт — одна из важнейших особенностей жизненных процессов. Он разрешает противоречие между сохранением пространственной гетерогенности и метаболизмом — обменом веществом и энергией с окружающей средой.