УДК 537.874.7

И.А. Черепнев[1], В.Е. Новиков[2]

[1]*Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства им. Петра Василенко, Харьков*
[2]*Институт электрофизики и радиационных технологий НАН Украины, Харьков*

ТРАНСПОРТ В КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

Проанализированы процессы переноса в клеточных мембранах с учетом современных представлений о сложной структуре мембран. Предложена обобщенная модель транспорта через мембрану с учетом ее фрактальных характеристик и релаксации потоков через мембрану. Показано, что релаксация потока ионов через мембрану, возникшая в связи с действием импульсного электромагнитного поля, может приводить к активному транспорту, направленному против градиента концентраций.

Ключевые слова: *мембрана, мембранный потенциал, фрактальная размерность, квантовый анализ, активный транспорт, электромагнитные технологии, импульсные поля.*

Введение

Среди многообразных явлений, протекающих в клетке, важное место занимают активный транспорт веществ и фильтрация. В настоящее время стало очевидно, что эти явления неразрывно связаны со свойствами клеточных мембран. Во многих случаях биологического транспорта основой переноса веществ является их диффузия через клеточную или многоклеточную мембрану. Способы диффузионного переноса многообразны [1]:

- диффузия жирорастворимых веществ через липидную часть мембраны,
- перенос гидрофильных веществ через поры, образуемые мембранными липидами и белками, облегченная диффузия с участием специальных молекул-переносчиков,
- избирательный транспорт ионов через ионные каналы.

Пассивный транспорт идет в направлении перепада электрохимического потенциала вещества, происходит самопроизвольно и не требует свободной энергии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Наиболее интересным и специфичным способом переноса в живой клетке является способ, получивший название активного транспорта. Активный транспорт – это такой процесс, при котором перенос происходит из места с меньшим значением электрохимического потенциала к месту с большим его значением. Этот процесс, сопровождающийся ростом энергии, не может идти самопроизвольно, а только в сопряжении с процессом гидролиза АТФ, то есть за счет затраты энергии Гиббса, запасенной в макроэргических связях АТФ.

Живые системы на всех уровнях организации – открытые системы. Элементарная ячейка жизни - клетка и клеточные органеллы тоже открытые системы. Поэтому транспорт веществ через биологические мембраны – одно из необходимых условий жизни. С переносом веществ через мембраны связаны процессы метаболизма клетки, биоэнергетические процессы, образование биопотенциалов, генерация нервного импульса и др. Нарушение транспорта веществ через биомембраны приводит к различным патологиям. Лечение часто связано с проникновением лекарств через клеточные мембраны и ясно что законы транспорта вещества через мембрану является первостепенным.

За счет активного транспорта в организме создаются разности концентраций, разности электрических потенциалов, давления, поддерживающие жизненные процессы, то есть с точки зрения термодинамики активный перенос удерживает организм в неравновесном состоянии, поддерживает жизнь, так как равновесие – это смерть организма. Существование активного транспорта веществ через биологические мембраны впервые было доказано в опытах Усинга (см. [1]) на примере переноса ионов натрия через кожу лягушки. Следует заметить, что напряженности полей в клетках, даже при нормальной ее работе, достигают огромных значений порядка 10^7 В/м, так как порядок разности потенциалов на мембране равен милливольтам, а толщина мембран измеряется нанометрами.

Ясно, что внешние электромагнитные поля могут существенно изменить транспорт через мембраны. Кроме того, развитие биофизики за последние десятилетия привели к прогрессу в понимании особенностей строения мембран. От модели простого двойного липидного слоя пришли к представлению о сложном жидко-мозаичном строении мембран (рис. 1).

По сути можно сказать, что теперь принято представление о мембране как о структуре со сложной фрактальной системой ионных каналов.

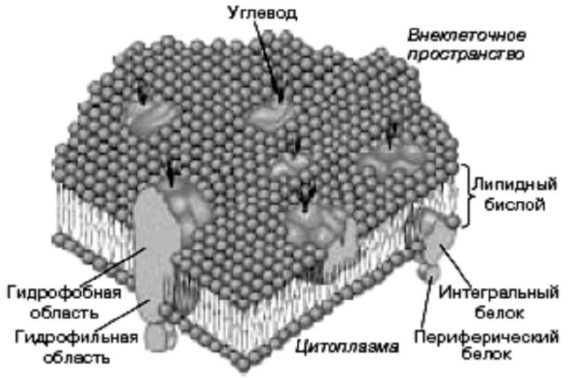

Рис. 1. Жидко-мозаичная модель мембраны

Особенностям влияния этих двух факторов (внешних полей и фрактальности мембран) на процессы переноса и посвящена статья

Активный транспорт во внешних полях

Движущей силой диффузии через мембраны являются не только разность концентрации ионов внутри и вне клетки, но также разность электрических потенциалов, создаваемых этими ионами по обе стороны мембраны. Следовательно, диффузионный поток ионов определяется градиентом электрохимического потенциала в соответствии с законом Нернста-Планка:

$$J = -\mu R T \frac{dC}{dx} - \mu C F Ze \frac{d\varphi}{dx}, \quad (1)$$

где μ – подвижность ионов, R – универсальная газовая постоянная, T – температура, C – концентрация иона, Ze - электрический заряд иона, F – константа Фарадея, φ –электрический потенциал поля, приложенного к мембране.

Система, находящаяся под внешним воздействием, является неравновесной. Величинами, характеризующими отклонение системы от равновесия, являются потоки физических величин, которые естественным образом и характеризуют количественно воздействие на систему и величина потока определяет степень отклонения самоорганизующегося движения системы от ее неорганизованного движения. В результате осуществляется режим, при котором происходят возбуждение и эволюция нелинейных волн и их обострение.

Перенос энергии определяется законом сохранения энергии в дифференциальной форме для плотности энергии $W(\vec{r}, t)$, который в простейшем случае одномерной эволюции вдоль координаты радиуса имеет вид [2]:

$$\frac{\partial}{\partial t} W(r,t) + \frac{\partial j_r}{\partial r} = 0 \ , \quad (2)$$

где j_r – поток энергии вдоль координаты r. Обычно предполагается справедливым закон Фика, который линейно связывает поток энергии с градиентом плотности энергии $j_r = -\kappa \frac{\partial W(r,t)}{\partial r}$, что вместе с (2) приводит к параболическому уравнению теплопроводности и, следовательно, к бесконечной скорости распространения энергии (точнее, - к отсутствию фронта при распространении энергии по веществу). Еще Максвелл [3] обратил внимание на то, что при сильно нестационарных процессах необходимо учитывать релаксацию потока энергии между столкновениями и записал более общее соотношение для потока энергии, учитывающее его изменение с характерным временем τ_j:

$$\tau_j \frac{\partial j_r}{\partial t} + j_r = -\kappa \frac{\partial W}{\partial r} \ . \quad (3)$$

В уравнении, которое написал Максвелл, характерное время релаксации потока τ_j имело порядок времени между столкновениями молекул. Это соотношение вместе с законом сохранения энергии (2) приводит уже к гиперболическому уравнению для плотности энергии (так называемому гиперболическому уравнению теплопроводности) и, следовательно, - к появлению конечной скорости распространения энергии и фронтов у волны плотности энергии, распространяющейся от источника на поверхности внутрь мишени. В рассматриваемом нами случае перенос энергии осуществляется через мембрану, которая обладает электрофизическими параметрами $L_D(t), R_D(t), C_D(t)$ – индуктивностью, сопротивлением и емкостью соответственно, которые в результате внешнего воздействия могут изменяться со временем.

Уравнение для потока энергии можно записать в виде, удобном для оценок:

$$j_r = -\kappa \frac{\partial W}{\partial r} - \tau_j \left(L_D(t), R_D(t), C_D(t)\right) \frac{\partial j_r}{\partial t} . \quad (4)$$

Соотношение направления потока энергии и градиента плотности энергии определяется основным неравенством термодинамики необратимых процессов Пригожина [4] и для производства энтропии σ_S имеет вид:

$$\sigma_S = j_r \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{W(r,t)} \right) \geq 0 \ , \quad (5)$$

Из неравенства (5) в условиях малости второго слагаемого в правой части уравнения (4) следует, что направление потока энергии и градиента плотности энергии (температуры) противоположны. Учет релаксации потока энергии делает допустимым существование потока энергии в сторону увеличения ее плотности. Действительно, для случая больших скоростей нарастания потока (когда в выражении (4) можно оставить лишь второе слагаемое в правой части) термодинамическое неравенство (5) можно записать в виде:

$$\sigma_S = \frac{1}{W^2} \tau_j \left(L_D(t), R_D(t), C_D(t)\right) \frac{\partial j_r}{\partial t} \frac{\partial W}{\partial r} \geq 0 \ , \quad (6)$$

откуда и следует совпадение направления градиента плотности энергии и потока энергии как условие, определяющее направление эволюции процесса (см. [5]).

Из этих неравновесных термодинамических соотношений следует, что процессы с самосогласованным обострением мощности, самоорганизующимся в результате развития электрофизических процессов в биологических мембранах приводят к тому, что термодинамически выгодным становится активный транспорт, при котором поток энергии направлен в сторону противоположную направлению потока при пассивном транспорте.

Влияние структуры клеточных мембран на процессы переноса

Биологические мембраны имеют разветвленные каналы, через которые могут проходить ионы. Сложная структура каналов имеет характер фрактальной структуры и, поэтому, может быть представлена моделью фрактальной среды или фрактального резистора, которые в последнее время находят все большее применение во многих областях науки [6]. Фрактальные среды характерны тем, что их макроскопические свойства (коэффициенты теплопроводности, электропроводности, диффузии и т.д.) зависят от их фрактальных характеристик (например, фрактальной размерности мембраны или ее пористости) и обладают свойствами масштабной инвариантности.

Существующая теория переноса потока частиц через среду построена на точном решении уравнения переноса для Марковских процессов в однородной среде. Частица, начавшая двигаться из некоторой точки в заданном направлении на пути l, может испытать рассеяние, поглощение или пройти путь без взаимодействий. Вероятности первых двух процессов (P_s, P_c) в однородной безграничной среде обычно предполагаются пропорциональными пройденному элементу пути dl:

$$dP_s = \mu_s dl, \; dP_c = \mu_c dl. \qquad (7)$$

Коэффициенты пропорциональности μ_s и μ_c называются сечениями этих процессов. Сумма сечений $\mu = \mu_s + \mu_c$ равна вероятности любого взаимодействия на единице длины пути, а вероятность пройти путь dl без взаимодействия $P_f(l)$ равна $(1-\mu\, dl)$. Обозначим через $P(l)$ - вероятность того, что длина свободного пробега в мембране равна l. Тогда, вероятность того, что частица пройдет путь $l+dl$ без взаимодействия будет равна произведению вероятностей:

$$P(l+dl) = P(l)(1-\mu dl). \qquad (8)$$

Разлагая левую часть равенства (2) в ряд, приходим к дифференциальному уравнению переноса:

$$D_l^l P = -\mu P, \; D_x^l \equiv \frac{d}{dx}, \; P(0) = 1. \qquad (9)$$

Решение этого уравнения для бесконечной однородной среды имеет вид:

$$P(l) = \exp(-\mu l), \qquad (10)$$

где μ – линейный коэффициент диссипации.

Приведенные соотношения справедливы для однородной среды, однако используются и для описания переноса через мембраны, которые имеют сложную липидную структуру. Рассмотрим, как пористость мембран (ее фрактальность) влияет на основные процессы переноса и модификацию уравнений, которые ее описывают.

В однородной среде, естественной группой движения являются трансляции. Фрактальные же среды характеризуются свойствами подобия основных величин при изменении пространственных масштабов, поэтому наиболее естественным обобщением понятия движения является масштабная инвариантность и, поэтому, понятия скорости процесса надо характеризовать не обычной производной, а производной Джексона [7, 8], в которой для определения скорости процесса вместо операторов сдвига используются операция масштабирования (с коэффициентом подобия q):

$$D_q f(x) = \big(f(qx) - f(x)\big)\big/(qx - x). \qquad (11)$$

В предельном случае производная Джексона переходит в обычную производную

$$Df(x) = \lim_{q\to 1} D_q f(x).$$

На основе развития понятия q - производных построен, так называемый, квантовый анализ, в рамках которого получены обобщения многих важных математических соотношений. Например, очень просто может быть вычислена квантовая q-производная степенной функции:

$$D_q x^n = \frac{(qx)^n - x^n}{(q-1)x} = \frac{q^n - 1}{q-1} x^{n-1} = [n] x^{n-1}, \quad (12)$$

где $[n] = \left(q^n - 1\right)\big/(q-1)$ и $\lim\limits_{q\to 1}[n] = n$. Очень просто вычисляется производная от функции, обладающей свойством подобия. Пусть $f(qx) = q^\alpha f(x)$, тогда

$$D_q f(x) = \frac{\left(q^\alpha f(x)\right) - f(x)}{(q-1)x} = \frac{q^\alpha - 1}{q-1}\frac{f(x)}{x} = [\alpha]\frac{f(x)}{x}.$$

Собственная функция производной Римана – экспонента e^x имеет разложение в степенной ряд, коэффициенты которого выражаются через факториал $e^x = \sum\limits_{k=0}^{\infty} x^k / k!$. В квантовом анализе широко используется q-обобщение экспоненты e_q^x, в степенном разложении которой функция $k!$ заменяется ее обобщением:

$$[k]! = \begin{cases} 1, & k = 0 \\ [k][k-1]....[k], & k \ge 1 \end{cases}, \qquad (13)$$

т.е., используется представление для q-экспоненты в виде степенного ряда:

$$e_q^x = \sum_{k=0}^{\infty} x^n \big/ [k]!. \qquad (14)$$

Легко видеть, что такое определение приводит к тому, что функция e_q^x является собственной функцией оператора D_q:

$$D_q e_q^x = D_q\left(\sum_{k=0}^{\infty}\frac{x^k}{[k]!}\right) = \sum_{k=0}^{\infty}\frac{1}{[k]!}D_q\left(x^k\right) = \\ = \sum_{k=1}^{\infty}\frac{[k]}{[k]!}x^{k-1} = \sum_{k=1}^{\infty}\frac{1}{[k-1]!}x^{k-1} = e_q^x . \qquad (15)$$

Обобщенная экспоненциальная функция e_q^{-x} имеет более медленное спадание с ростом x, чем обычная экспонента, что показано на рис. 2.

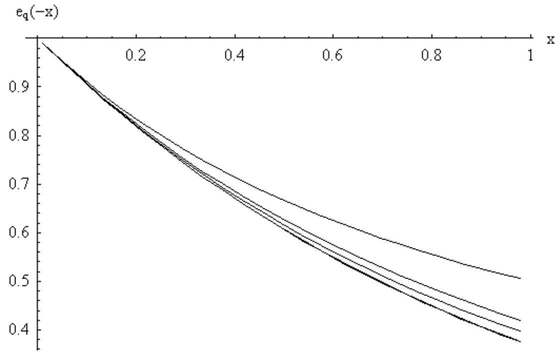

Рис. 2. Графики экспоненты и ее q-обобщения для разных значений q: верхние кривые – для функции e_x^q при q = 0.99, 0.77, 0.55, 0.001; нижняя кривая – для экспоненциальной функции

Кроме обобщения производных в квантовом анализе рассматриваются и обратные к ним операторы – операторы q-первообразных. Функция F(x) называется q-первообразной для функции f(x), если $D_q F(x) = f(x)$ и обозначается $\int f(x) d_q x$. Легко увидеть, что если функция f(x) задается степенным рядом $f(x) = \sum_{k=0}^{\infty} a_k x^k$, то

$$\int f(x) d_q x = \sum_{k=0}^{\infty}\frac{a_k}{[k+1]}x^{k+1} + C . \qquad (16)$$

Иногда удобно пользоваться формальным определением интеграла Джексона для q-первообразной от функции f(x):

$$\int f(x) d_q x = (1-q)\, x \sum_{k=0}^{\infty} q^k f\left(q^k x\right). \qquad (17)$$

Неидеальные состояния системы должны, естественно, проявляться и в колебательных процессах, которые осуществляются во фрактальных средах.

Для исследования особенностей колебательных процессов во фрактальных средах рассмотрим обобщение тригонометрических функций на основе q-экспонент (14). В рамках квантового анализа вводятся новые функции:

$$\cos_q(z) = \frac{e_q^{iz} + e_q^{-iz}}{2}; \quad \sin_q(z) = \frac{e_q^{iz} - e_q^{-iz}}{2i} . \qquad (18)$$

Воспользовавшись полученными выше соотношениями (15) для квантовой производной обобщенной экспоненты легко получить, что функции, введенные с помощью соотношений (118) удовлетворяют соотношениям подобным соотношениям для тригонометрических функций:

$$D_q \cos_q(z) = -\sin_q(z), \quad D_q \sin_q(z) = \cos_q(z) . \qquad (19)$$

Эти q-функции переходят в обычные тригонометрические функции при $q \to 1$, однако с увеличением отклонения параметра неэкстенсивности q от единицы усиливается отклонение характера поведения этих функций от обычных. Колебательный процесс, описывающийся q-тригонометрическими функциями имеет характер диссипативного процесса. Проанализируем более подробно эту аналогию.

Рассмотрим простейший колебательный процесс во фрактальной среде, который описывается простейшим уравнением для фрактального осциллятора с использованием производных Джексона:

$$D_q\left(D_q f(x)\right) + \omega^2 f(x) = 0 . \qquad (20)$$

Прямой подстановкой легко проверить, что общим решением этого уравнения является функция:

$$f(x) = C_1 \sin_q(\omega x) + C_2 \cos_q(\omega x) . \qquad (21)$$

Приведенный на рис. 2. случай соответствует начальным условиям $f(0) = 0$ и $D_q f(0) = 1$, для которых как видно $f(x) = \sin_q(\omega x)$. Видно, что колебательный процесс во фрактальной среде в каком-то смысле соответствует колебательному процессу в однородной среде, но в присутствии диссипации, т.е. f(x) подобна колебательному процессу g(x), описывающемуся уравнением в обычных производных для осциллятора с затуханием δ:

$$D_x^1\left(D_x^1 g(x)\right) - \delta D_x^1 g(x) + \omega^2 g(x) = 0 \qquad (22)$$

Линейное уравнение имеет точное решение:

$$g(x) = e^{-\delta x}\sin(\omega x + \Delta\varphi) . \qquad (23)$$

Параметры подобия и затухания связаны соотношением, которое мы определим из условия максимального совпадения фазовых траекторий в квадратичной метрике в результате получаем:

Рассмотрим обобщение закона Ома для тока через фрактальную мембрану. Пусть сначала мы имеем бесструктурную мембрану с потерями толщиной L, к которой приложена разность потенциалов U. В этом случае можно записать уравнение движения ионов в виде

$$m\frac{dv}{dt} + \frac{1}{\tau}v = e\frac{U}{L}, \qquad (24)$$

где τ – характерное время между соударениями ионов и молекулами мембраны. Если мембрана имеет сложную (фрактальную) структуру, то как показано выше, потери в среде можно описать производной Джексона, заменив оператор $\frac{d}{dt} + \frac{1}{\tau}$ в уравнении (18) на оператор D_q. Тогда получаем следующее уравнение: $D_q v = \frac{e}{m}\frac{U}{L}$. Подействовав на его левую и правую части оператором интегральным оператором Джексона $\hat{F}^{v}$ получаем $v = \hat{F}^{v}\left(\frac{e}{m}\frac{U}{L}\right) + F(t)$.

Откуда и приходим к соотношению между полным током I через площадь сечения S мембраны и разностью потенциалов U. В отличие от обычного линейного соотношения между этими величинами, представляющего закон Ома в однородной среде, для мембраны мы получаем (см. [8])

$$I = \frac{n_e e^2 S}{mL}\hat{F}^{v}(U). \quad (25)$$

Это соотношение осуществляет связь между током и разностью потенциалов с помощью линейного оператора интегрирования Джексона $\hat{F}^{v}$ и является обобщением закона Ома для сложных структур клеточных мембран с учетом их липидной структуры. Несмотря на то, что представления о физикохимии мембран изменились используются старые электрофизические модели мембран основанные, как на простой принципиальной электрофизической схеме мембраны (рис. 3) так и на обычных законах Ома, для описания функционирования этой схемы.

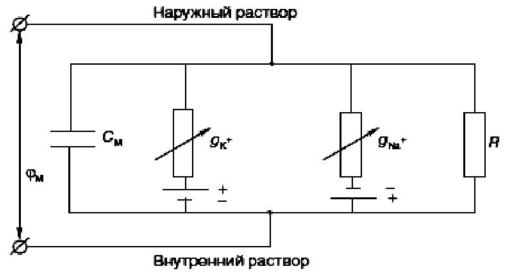

Рис. 3. Электрофизическая модель мембраны

Из изложенного в статье ясно, что даже для приведенной старой схемы уравнения должны быть совершенно другими. Во-первых должна учитываться нестационарность потоков (ионных токов) в соответствии с уравнением (3) и, во-вторых, фрактальная структура каналов с помощью замены обычных производных Римана квантовыми производными Джексона и закона Ома в форме (25).

В результате основное уравнение переноса для клеточных мембран (1) приобретает вид:

$$\tau\frac{dJ}{dt} + J = -\mu R T D_q C(x) - \mu C F Z e D_q \varphi(x). \quad (26)$$

Изменение уравнений переноса существенно изменяет также и вид уравнений для эволюции мембранного потенциала, которые будут проанализированы авторами позже.

Вывод

Предложенная в работе модель описания явлений переноса через фрактальные биологические мембраны на основе аппарата квантовых производных, может быть математической основой для разработки новых методов доставки лекарственных препаратов внутрь клетки, так как фрактальные характеристики мембран могут управляться ЭМ полем.

Список литературы

1. *Рубин А.Б. Кинетика биологических процессов / А.Б. Рубин, Н.Ф. Пытьева. – М.: МГУ, 1988. – 320 с.*
2. *Murray J.D. Mathematical Biology / J.D. Murray. – Springer, 1989-1993.*
3. *Maxwell J.C. Philos. Trans. Roy. Soc. London, 1867; v. 157, p. 29; C. Kattaneo, Atti Seminario Univ. Modena, 1948. v. 3. – P. 33.*
4. *Prigogine I. Introduction to thermodynamics of irreversible processes / I. Prigogine. – Springfield, Illinois, 1955,*
5. *Novikov V.E. Self-organization and nonequilibrium structures in the phase space / V.E. Novikov, S.V. Adamenko, N.N. Bogolubov // Int. Journal of Modern Physics B, World Scientific Publ. Comp. – 2008. – Vol. 22, No. 13. – P. 2025-2045.*
6. *Fractals in physics, proc. of sixth Trieste International Symposium on Fractals in Physics, July 9-12,1985, Editted by Luciano Pietronero and Erio Tosatti, North-Holland, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1986.*
7. *Kac V. Quantum Calculus / V. Kac, P. Cheung. – Springer-Verlag, New-York, Inc., 2002.*
8. *Novikov V.E. Quantum analysis of oscillatory processes in fractal media / V.E. Novikov // Int. Journal of Modern Physics B, World Scientific Publ. Comp. – 2008. – Vol. 22, No. 22. – P. 3923-3929.*

Поступила в редколлегию 24.05.2010

Рецензент: д-р техн. наук, проф. А.Д. Черенков, Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства им. П. Василенко, Харьков.

ТРАНСПОРТ В КЛІТИННИХ МЕМБРАНАХ ПІД ВПЛИВОМ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ

І.А. Черепньов, В.Є. Новіков

Проаналізовані процеси перенесення в клітинних мембранах з урахуванням сучасних уявлень про складну структуру мембран. Запропонована узагальнена модель транспорту через мембрану з урахуванням її фрактальних характеристик і релаксації потоків через мембрану. Показано, що релаксація потоку іонів через мембрану, що виникла у зв'язку з дією імпульсного електромагнітного поля, може приводити до активного транспорту, направленого проти градієнта концентрацій.

Ключові слова: *мембрана, мембранний потенціал, фрактальна розмірність, квантовий аналіз, активний транспорт, електромагнітні технології, імпульсні поля.*

TRANSPORT IN CELLULAR MEMBRANES UNDER ACT OF THE ELECTROMAGNETIC FIELDS

I.A. Cherepnev, V.E. Novikov

The processes of transfer are analysed in cellular membranes taking into account the modern pictures of difficult structure of membranes. The generalized model of transport is offered through a membrane taking into account its fractal descriptions and релаксации of streams through a membrane. It is rotined that релаксация of stream of ions through a membrane, arising up in connection with the action of the impulsive electromagnetic field, can result in an active transport, to directed against the gradient of concentrations.

Keywords: *membrane, diaphragm potential, fractal dimension, quantum analysis, active transport, electromagnetic technologies, impulsive fields.*