

离子通过细胞膜过程中的 能量变化分析与计算*

刘长军 王保义

(四川大学无线电电子学系)

张弘

(成都电子技术研究所)

摘要 通过建立简化的细胞模型,计算了不同离子穿过细胞膜所需的能量;并得到细胞膜出现微孔后离子穿过细胞膜所需能量大幅度减少的结果,对解释电穿孔产生的非热生物效应及进一步的生物医学应用都有重大意义.

关键词 细胞膜,离子通道,非热生物效应

中图分类号 Q241

细胞膜是一种由双层磷脂构成的薄膜,其间镶嵌有蛋白质大分子,大多数膜的厚度为 $3\sim 7\text{nm}$ (有的可以达到 10nm).细胞获取所需的营养物质,排出代谢产生的废物,这些功能都是由细胞膜(有选择性的半渗透膜)实现的.细胞膜的相对介电常数很低(约为 $K_{\text{mem}}=2\sim 3$),而细胞内液和细胞外液的相对介电常数都接近于水的相对介电常数 $K_w=70\sim 80$.同时细胞膜对离子的电阻率远高于水对离子的电阻率,也就是说,细胞膜对离子有很强的阻挡作用,才能维持细胞内的离子浓度,保持细胞的正常生理功能.

细胞具有众多形态^[1],不同生物体不同种类的细胞都有很大的差异.在一定的条件下,可以通过简化建立具有代表性的细胞模型.在此模型的基础上,求出细胞和离子所组成静电系统的解析解,并进行电势分布的数值计算.通过分析离子的静电能量在细胞膜外与在细胞膜中的差别,可得到细胞对离子形成势垒的具体数值,就可以知道离子穿过细胞膜所需的能量.同时分析了细胞膜形成亲水通道后离子穿膜所需能量的下降,对解释由电穿孔导致的非热生物效应很有意义.此模型计算的结果与实验相符,具有普遍的意义.

1 理论分析

多数小离子为球形结构,半径 r 的数量级为 10^{-10}m ,可以接近 1nm ;而细胞形状非常复杂,其线性尺度为 10^{-6}m ,即 μm 数量级;细胞膜厚度的数量级是 10^{-8}m ,即几个纳米.细胞内外液体的主要成分是水,其相对介电常数都接近于水的相对介电常数 K_w ,所以建立简化的细胞模型,无论离子在细胞膜内外,均可把细胞膜等效为无限大的平面薄层,厚度为 d ,相

对介电常数为 K_{mem} , 细胞膜外充满了相对介电常数为 K_w 的液体. 设 q 为离子的电荷, 直径为 $2r$ (图 1).

1.1 离子位于细胞膜内

采用镜像法计算细胞膜内的电势, 分别做出离子对膜两侧介质分界面所成的像电荷, 并继续做出该像电荷对另一侧的介质分界面所成的像电荷, 以此类推即可求解该静电问题所需的所有像电荷, 构成一个无限多个像电荷系统(图 2). 图 2 中, 箭头表明源电荷与像电荷之间的关系, 如 q_1 为 q 的像电荷、 q_2 为 q_1 的像电荷. 离子距分界面的距离分别为 a 和 b . 一般情况下 $a \neq b$.

根据源像电荷之间的关系式, 可以求出 $q_1, q_2, q_3, \dots, q_n$ [2].

$$q_1 = \frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w} q \quad q_2 = \frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w} q_1 \quad \dots \quad (1)$$

与分界面平行且距离中心为 r 的电势, 即离子表面处的电势为

$$\varphi(r) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}} r} + \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}}} \cdot \left[\sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{((2nd)^2 + r^2)^{1/2}} \left(\frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w} \right)^{2n} + \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{1}{((2nd - 2b)^2 + r^2)^{1/2}} + \frac{1}{((2nd - 2a)^2 + r^2)^{1/2}} \right] \left(\frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w} \right)^{2n-1} \right] \quad (2)$$

式中, 第一项为点电荷产生的电势, 第二项为各像电荷所产生的电势.

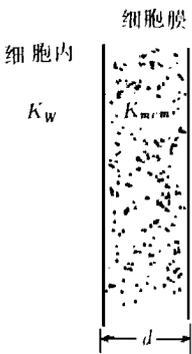


图 1 简化的离子与细胞模型

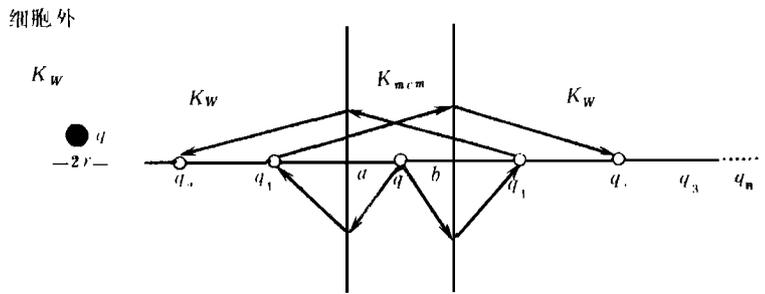


图 2 离子的像电荷分布

当离子位于细胞膜中央($a = b = d/2$)时, 并考虑 $nd \gg r$, (2)式可以简化为

$$\text{供射} \quad \varphi(r) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}} r} + \frac{2q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}} d} \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w} \right)^n \quad (3)$$

第二项为 $\ln(1+x)$ 的级数展开形式, 故变换为

$$\varphi(r) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}} r} + \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_{\text{mem}}} \ln \left(\frac{2K_w}{K_w + K_{\text{mem}}} \right) \quad (4)$$

这种 $a = b$ 的特例情况与文献[3]的结果一致. 运用此式可以方便地估算离子在细胞膜中央时离子表面的电势, 进而得到离子通过细胞膜所需的能量, 同时可对数值计算进行检验.

1.2 离子位于细胞膜外

如图 3 所示,采用柱坐标系,离子 q 在原点 o 处,距细胞膜两表面的距离分别为 a 和 b ,细胞膜的厚度为 d , r 为任意一点至原点的距离.细胞膜把空间分成了 V_1, V_2 和 V_3 三部分,其中 V_1 不包含原点,则在这些区域内满足 Laplace 方程.显然电势分布对 z 轴对称,故设电势在空间 V_1, V_2 和 V_3 中的分布函数为 $V_1(\rho, z), V_2(\rho, z)$ 和 $V_3(\rho, z)$.

在区域 V_1 中只在原点 o 处有一点电荷,零阶贝塞耳函数 $J_0(k\rho)$ 有

$$\int_0^\infty e^{-kz} J_0(k\rho) dk = \frac{1}{\sqrt{\rho^2 + z^2}} \quad (5)$$

可以表示点电荷的电势分布,故设 $V_1(\rho, z)$ 为

$$V_1(\rho, z) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left[\int_0^\infty J_0(k\rho) e^{-k|z|} dk + \int_0^\infty A(k) J_0(k\rho) e^{kz} dk \right] \quad (6)$$

式中,第一项为点电荷产生的电势,第二项为 $z = a$ 分界面上的极化电荷产生的电势, $A(k)$ 为待定函数.同理可以写出 $V_2(\rho, z)$ 和 $V_3(\rho, z)$

$$V_2(\rho, z) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left[\int_0^\infty B(k) J_0(k\rho) e^{-kz} dk + \int_0^\infty C(k) J_0(k\rho) e^{kz} dk \right] \quad (7)$$

$$V_3(\rho, z) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left[\int_0^\infty D(k) J_0(k\rho) e^{-kz} dk \right] \quad (8)$$

通过 $z = a$ 和 $z = b$ 分界面上电势和电通量连续的边界条件,确定 $A(k), B(k), C(k)$ 和 $D(k)$ 以求得 $V_1(\rho, z)$, 并运用式(5)把 $V_1(\rho, z)$ 化为级数形式以便于数值计算,结果如

$$V_1(r, 0) = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_w} \frac{1}{r} + \frac{q}{4\pi\epsilon_0 K_w} \sum_{n=0}^\infty \left[\frac{1}{(4(a + nd)^2 + r^2)^{1/2}} - \frac{1}{(4(b + nd)^2 + r^2)^{1/2}} \right] \left(\frac{K_w - K_{mem}}{K_w + K_{mem}} \right)^{2n} \quad (9)$$

如果离子半径为 r , 式(9)即为离子表面电势分布,由此可以计算离子自身的静电能量.

1.3 离子位于细胞膜的微孔中

当细胞膜出现微孔,并由相对介电常数为 K_w 的液体填充,孔的直径为 $2a$,细胞膜的厚度为 d .由于孔很小 ($a \ll d$),相对介电常数可近似为 K_w 的无限长介质圆柱体周围充满了相对介电常数为 K_{mem} 的介质,从而可以计算位于柱体轴心的离子所激发的电势.

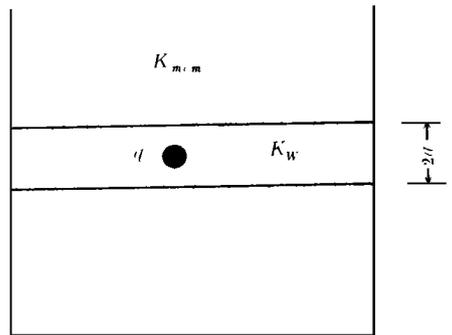
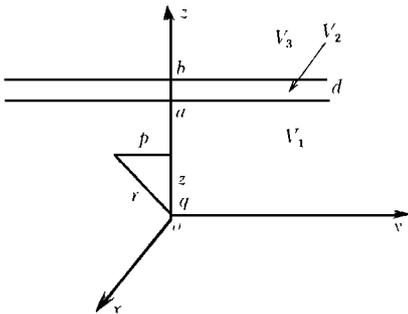


图 3 柱坐标下的空间分区

图 4 充水微孔中的离子

细胞膜外的分析相似,可以写出电势分布函数^[2]

$$V(\rho, z) = \frac{q}{2\pi^2 K_w \epsilon_0} \int_0^\infty [K_0(k\rho) + \psi(k) I_0(k\rho)] \cos(kz) dk \quad (10)$$

$$V_k(\rho, z) = \frac{q}{2\pi^2 K_w \epsilon_0} \int_0^\infty \varphi(k) K_0(k\rho) \cos(kz) dk \quad (11)$$

通过 $\rho = a$ 分界面的边界条件确定待定函数 $\varphi(k)$ 和 $\psi(k)$, 得

$$\psi(k) = \frac{ka(K-1)K_0(ka)K_0(ka)}{1-ka(K-1)I_0(ka)K_0(ka)}$$

其中 $K = \frac{K_{\text{mem}} - K_w}{K_{\text{mem}} + K_w}$, 从而得到电势的分布函数, 其中 $I_0(k\rho)$ 和 $K_0(k\rho)$ 分别为修正的第一类和第二类贝塞耳函数.

2 计算结果

对于半径为 0.2nm 的离子, 如果处于相对介电常数为 K_w 的无限大介质中, 其静电能量为

$$E_w = \int_0^q \frac{q}{4\pi K_w \epsilon_0 r} dq = \frac{q^2}{8\pi K_w \epsilon_0 r} = 7.21 \times 10^{-21} \text{J} = 1.75 \text{kT}$$

如果处于相对介电常数为 K_{mem} 的无限大介质中, 其静电能量为

$$E_{\text{mem}} = \int_0^q \frac{q}{4\pi K_{\text{mem}} \epsilon_0 r} dq = \frac{q^2}{8\pi K_{\text{mem}} \epsilon_0 r} = 2.88 \times 10^{-19} \text{J} = 70.1 \text{kT}$$

取附表中典型值计算, 同时改变某些量值进行对比.

离子半径 r 非常小, 故表面的电势接近于均匀分布. 计算其静电能量时可简化为

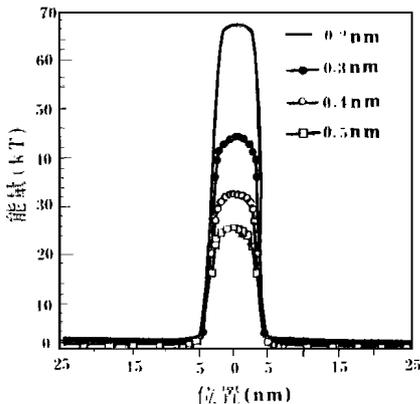
$$E_s = \frac{V(r)q}{2} \quad (12)$$

根据以上理论分析得到的 $V(r)$ 可由(12)式计算出离子自身的静电能量.

计算时采用文献[4]中的算法, 计算贝塞耳函数的数值以及无穷积分.

图 5 中比较了半径为 0.2nm , 0.3nm , 0.4nm 和 0.5nm 时离子通过膜的能量分布状态. 从图可以看出, 离子在细胞膜中的能量随半径 r 的增加而减小. $r = 0.2\text{nm}$ 的离子的数据与文献[3, 5]符合得相当好.

图 6 比较了离子通过不同厚度的细胞膜所需的能量. 细胞膜的厚度依次为 3nm , 5nm 和 7nm , 随着细胞膜厚度的增加, 离子在细胞膜中的能量也逐渐增加, 但变化的幅度很小. 也就是说, 仅考虑静电能量, 离子通过细胞膜所需的能量对细胞膜厚度的变化并不敏感.



0 点表示细胞膜的中心位置

图 5 不同半径离子的能量分布

如果细胞膜表面有微孔形成, 例如由电穿孔效应导致的亲水通道, 并且通道由介电常数接近于细胞外液的液体填充, 会使离子在细胞膜中的能量大幅度地减少(如图 7 所示).

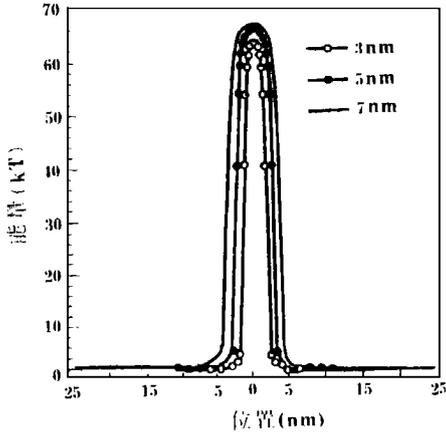


图 6 不同细胞膜厚度的能量分布

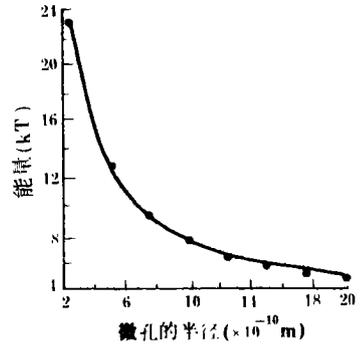


图 7 微孔半径对穿膜能量的影响

附表 典型计算参数值

离子的半径	离子的电荷	细胞内外的 相对介电常数	细胞膜的 相对介电常数	细胞膜 的厚度	能量单位 ($T=25^{\circ}\text{C}$)
0.2nm	$1e$	80	2	7nm	$4.11 \times 10^{-21}\text{J}$

3 结果讨论

离子通过细胞膜需要很高的能量,所以正常情况下极不易通过.如半径为 0.2nm 的一价离子通过细胞膜需要 65kT 左右的能量,而热运动能量($3\text{kT}/2$)远小于此能量,所以细胞内的环境是相对稳定的.细胞膜的厚度对离子穿过细胞膜所需能量的影响并不大,而离子半径的增加会使所需能量有较大的减少.

细胞膜表面的微孔使离子穿过细胞膜所需能量极大地减少,例如半径 0.5nm 的微孔,使离子的穿膜能量由 65.6kT 降为 11kT,仅为原值的 20%.如果微孔半径达到 2nm,离子在细胞膜中的能量为 4.68kT,离子在水中的能量为 1.75kT,则穿膜所需能量为 2.93kT,已经和 $3\text{kT}/2$ 的热运动能量相接近,离子很容易穿过细胞膜.电穿孔在细胞膜上形成孔的半径大于 1nm,最大可达 40nm,所以电穿孔会导致大量离子通过细胞膜,从而引起细胞膜破裂、细胞融合等生物物理现象.这对研究低强度电磁脉冲产生的非热生物效应具有重要的意义^[6].

实际上,离子通过细胞膜是一个相当复杂的过程,伴随多种能量而变化.这里只考虑了其中主要的因素,即静电能量的变化,所得结论对分析离子与细胞膜作用的生物物理现象很有意义.

参 考 文 献

- 1 Reinhard L. The Conformation of Membrane. Nature, 1991, 349: 7
- 2 Willian R. Smythe. Static and Dynamic Electricity, Hemisphere publishing corporation, New York, 1989
- 3 Adrian P. Nature, 1969; 221, 844
- 4 William H P, Brian P F, Saul A T, et al. Numerical Recipes. The Art of Science Computing. Cambridge University Press. London, 1986
- 5 James C W. Radio Science, 1995, 30(1): 205
- 6 王保义. 毫微秒电磁脉冲生物效应的实验研究和机理分析, 中国科学(C 辑), 1997, 27(1): 1~5

ENERGY CALCULATION AND ANALYSIS OF AN ION CROSSING MEMBRANE

Liu Changjun Wang Baoyi

(Department of Radio Electronics, Sichuan University)

Zhang Hong

(Chengdu Institute of Electronics Technology)

Abstract The energy of an ion crossing membrane was calculated by a facilitated cell model. The result which the necessary energy of an ion crossing membrane decreases at a large scale when the membrane has micro-pores was obtained. It can be used to explain athermal bioeffect of electroporation and is helpful for biomedicine application.

Key words membrane, ion channel, athermal bioeffect