SEMMELWEIS EGYETEM

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
Nanokémiai Kutatócsoport

Lágy Anyagok Laboratóriuma

Transzportjelenségek az élő szervezetben I.

Zrínyi Miklós
egyetemi tanár, az MTA r. tagja
mikloszrinyi@gmail.com

2020

TERMODINAMIKAI RENDSZEREK TIPUSAI

termodinamikai rendszer

időben állandó — időben változó

egyensúlyi — **stacionárius** — **nemegyensúlyi** — **reaktív**

transzportfolyamatok
diffúzió
hővezetés
impulzustranszport

reakciókinetika
sebesség
rendűség
mechanizmus

Transzportfolyamatok élettani szerepe

szerv	transzport
légzőrendszer	oxigén → vér széndioxid ← tüdő
keringési rendszer	oxigén → vörösvértestek széndioxid eltávolítás antitestek és sejtek → fertőzés
emésztőrendszer	emésztés és felszívódás
máj	szénhidrát tárolás és kibocsájtás, koleszterin metabolizmus, plazma és lipoprotein szintézis mérgek lebontása urea szintézis
vese	plazma szűrés metabolikus bomlástermékek kiválasztás plazma térfogat és vér pH állandó tartása

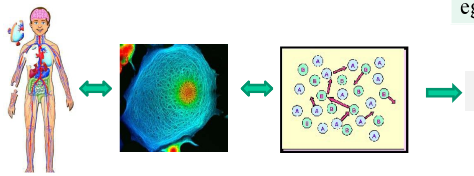
Biológiai anyagtranszport

Sejten belül — Sejmembránon át — Sejten kívül

konvektív transzport,
konduktív transzport
átadásos transzport,
aktív összetett transzport

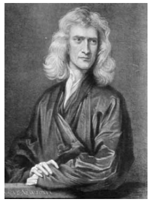
Karakterisztikus távolság

egység	Méret (m)
fehérjék és nuklein savak	10^{-8}
sejt szervecskék	10^{-7}
sejtek	10^{-6}
kapillárisok	10^{-4}
szervek	10^{-1}
egész test	10^{0}



8 nagyságrend a méretekben

TRANSZPORTFOLYAMATOK



Sir Isac Newton (1642-1727)

Jean-Babtiste-Joseph Fourier (1768-1830)

Adolf Eugen Fick (1829-1901)

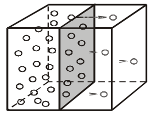
Lars Onsager) (1903-1976)

Azokat a folyamatokat, amelyek során **energia, anyag, töltés** vagy valamilyen **más extenzív jellegű mennyiség** egyik helyről egy másik helyre jut el, **transzportfolyamatoknak** nevezzük.

Hordozók:

- **részecskék** (atomok, molekulák és ionok), amelyek anyagot, energiát, impulzust és töltést hordozhatnak,
- **elektronok**, **ionok**, amelyek energiát, impulzust és töltést hordozhatnak,
- **fotonok,** amelyek energiát hordozhatnak.

Alapvető mennyiségek:
- az (E) extenzív mennyiség: **áram**
- az (y) intenzív mennyiség: **hajtóerő**



***a* : felület**

áramsűrűség (felületi; fluxus) $\boldsymbol{j}_E = \left(\dfrac{I_E}{a} = \dfrac{1}{a}\cdot\dfrac{dE}{dt}\right)$

		hajtóerő ∇y
komponensáram sűrűség:	$j_n[mol\ m^{-2}s^{-1}]$	∇c
energiaáram sűrűség:	$j_U[J\ m^{-2}s^{-1}]$	∇T
impulzusáram sűrűség:	$j_i[kg\ m^{-1}s^{-2}]$	∇v
töltésáram sűrűség:	$j_Q[C\ m^{-2}s^{-1}]$	$\nabla \Psi$

skalármezők

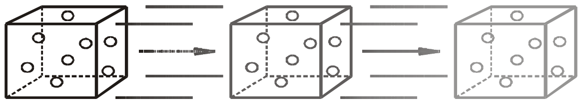
diffúzió,
hővezetés,
folyadékok áramlása,
töltések áramlása,

∇ = *gradiens*

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x}\boldsymbol{e}_x + \frac{\partial}{\partial y}\boldsymbol{e}_y + \frac{\partial}{\partial z}\boldsymbol{e}_z \longrightarrow$$ *áramlási vektorok (j_E), vektormező*

Anyagtranszport

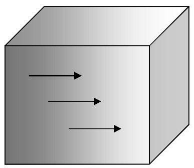
***konvektív* anyagtranszport**: molekulahalmaz együttes elmozdulása



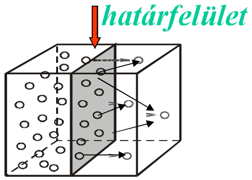
$v \longrightarrow$

$$j_m = \rho \cdot v_{lin}$$

***konduktív* anyagtranszport**: molekulák elmozdulása "nyugvó közegben"



vezetéses transzport

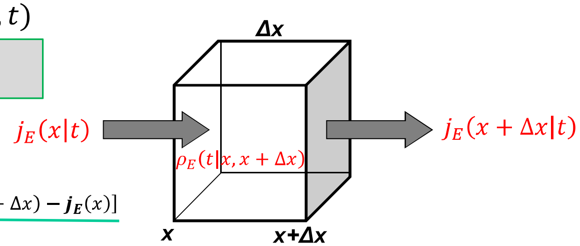


átadásos transzport

Megmaradó* extenzív (E) mennyiség globális és lokális mérlegegyenlete

$$E = E(\underline{\boldsymbol{r}}, t) \rightarrow E(x,t)$$

$$\boxed{\frac{dE}{dt} = I_{be} + I_{ki} = I^{**}}$$



$$I = \left.\frac{dE}{dt}\right|_{(\Delta x)^3} = -(\Delta x)^2[\boldsymbol{j}_E(x+\Delta x) - \boldsymbol{j}_E(x)]$$

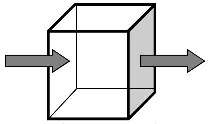
$$\frac{d\rho_E}{dt} = \frac{1}{V}\frac{dE}{dt} = \frac{1}{(\Delta x)^3}\cdot\frac{dE}{dt} \longrightarrow \frac{d\rho_E}{dt} = -\frac{\boldsymbol{j}_E(x+\Delta x) - \boldsymbol{j}_E(x)}{\Delta x}$$

Kontinuitási egyenlet: $$\frac{\partial \rho_E}{\partial t} = -\nabla\cdot\boldsymbol{j}_E = -\mathrm{div}\,\boldsymbol{j}_E$$

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x}\boldsymbol{e}_x + \frac{\partial}{\partial y}\boldsymbol{e}_y + \frac{\partial}{\partial z}\boldsymbol{e}_z$$

***: nem tartozhat forrás vagy nyelő a mennyiséghez**
****: vegyük észre, hogy ez a divergenciatétel speciális felírása**

A mérlegegyenlet és a hajtóerő kapcsolata konduktív transzportfolyamatoknál



$$\left.\frac{\partial \rho_E(\underline{r}, t)}{\partial t}\right|_{\underline{r}} = -\nabla \cdot \boldsymbol{j}_E = -\mathrm{div}\, \boldsymbol{j}_E$$

$$j_E = -k\nabla\rho_E$$

$$\frac{\partial \rho_E}{\partial t} = -div(-k \cdot grad\ \rho_E) = -\nabla(-k \cdot \nabla\rho_E)$$

$$\frac{\partial \rho_E}{\partial t} = k \cdot div(grad\ \rho_E) = k \cdot \nabla^2\rho_E$$

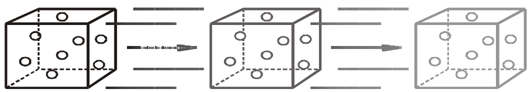
$$\boxed{\left(\frac{\partial \rho_E(\underline{r}, t)}{\partial t}\right)_{\underline{r}} = k\left(\nabla^2\rho_E(\underline{r}, t)\right)_t} \xrightarrow{1D} \boxed{\left(\frac{\partial \rho_E}{\partial t}\right)_x = k \cdot \left(\frac{\partial^2 \rho_E}{\partial x^2}\right)_t}$$

Laplace operátor: $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ $\Rightarrow$ a görbületre jellemző

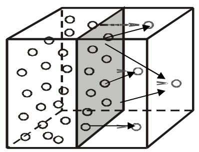
Konduktív transzportfolyamatok egységes leírása

	diffúzió	hővezetés	reológia
ÁRAM:	komponens áram (*tömeg áram*)	energia áram	impulzus áram
HAJTÓERŐ:	∇c	∇T	∇v
ÁRAMSŰRŰSÉG:	$j_n = -D\nabla c$	$j_Q = -k\nabla T$	$j_i = -\eta\nabla v$
LOKÁLIS VÁLTOZÁS:	$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c$	$\frac{\partial T}{\partial t} = \alpha\nabla^2 T$	
	Fick	**Fourier**	**Newton**

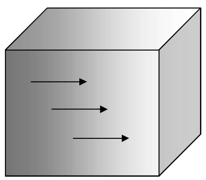
Laplace operátor: $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$



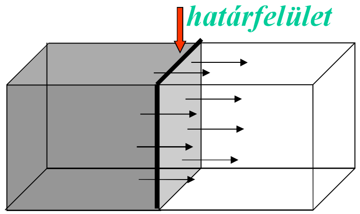
konvektív anyagtranszport: molekulahalmaz együttes elmozdulása



konduktív anyagtranszport: molekulák elmozdulása "nyugvó közegben"



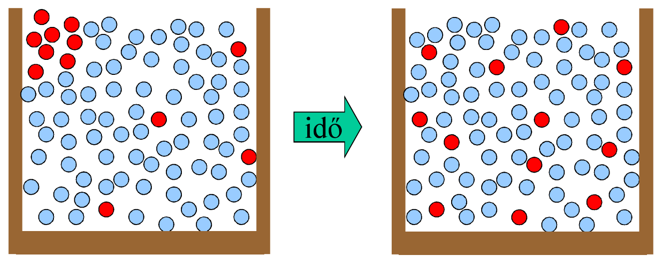
vezetéses transzport



átadásos transzport

DIFFÚZIÓ

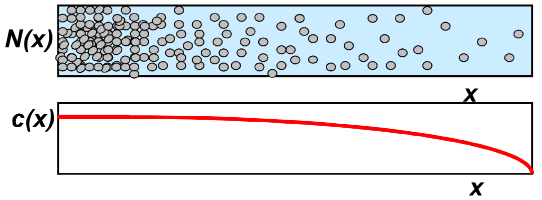
konduktív anyagtranszport



A diffúzió elmélete: Fick törvények

1855

A diffúziós folyamatok mikroszkopikus leírása az N részecskeszámmal és a makroszkopikus leíráshoz használt $c(x)$ lokális koncentráció-eloszlással.



megoldás:
c(x,t)
c(***r***,t)

Fick I. törvénye:

$$j = -D \cdot grad\ c$$
$$j = -D \cdot \nabla c$$

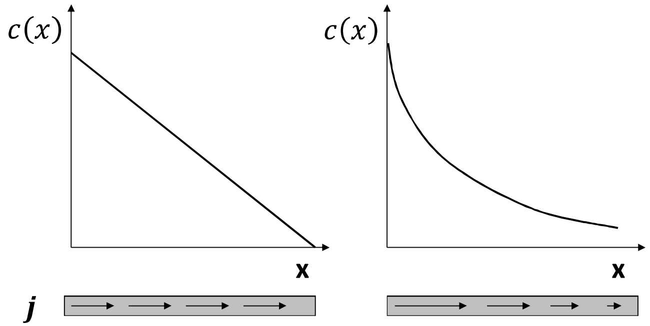
$$\xrightarrow{1D} \quad j = -D \cdot \frac{dc}{dx}$$

- a diffúziós anyagáram a koncentráció térbeli változásának a meredekségével arányos,
- a diffúziós anyagáram a csökkenő koncentráció irányába folyik,
- $D > 0$

Csak óvatosan, mert nem ∇c az igazi hajtóerő!

A komponens áramsűrűség és a koncentráció eloszlás kapcsolata

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx}$$



Stacionárius eset

$\frac{dc}{dt} = 0$ $\qquad\qquad$ $\frac{dc}{dt} > 0$

A mérlegegyenlet és a hajtóerő kapcsolata a diffúzió példáján (Fick törvények)

$$^{**}\frac{\partial c(\boldsymbol{r},t)}{\partial t} = -\nabla \cdot \boldsymbol{j}_n = -\mathrm{div}\, \boldsymbol{j}_n \longleftarrow \boxed{\boldsymbol{j}_n = -D \cdot \nabla c}$$

Fick I

$$\frac{\partial c(\boldsymbol{r},t)}{\partial t} = -div(-D \cdot grad\ c) = -\nabla \cdot (-D \cdot \nabla c)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot div(grad\ c) = D \cdot (\nabla^2 c)$$

Fick II

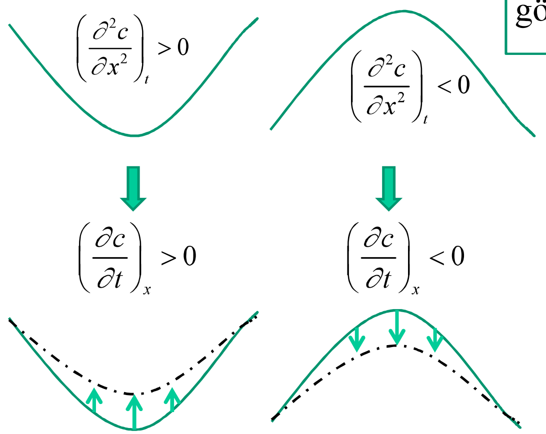
$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c \quad \xrightarrow{1D} \quad \boxed{\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t}$$

görbület

***: az anyagáramra vonatkozó kontinuitási egyenlet*

$$\boxed{\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t}$$

Ez a $c(x)$ függvény görbülete



$$\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t > 0 \qquad \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t < 0$$

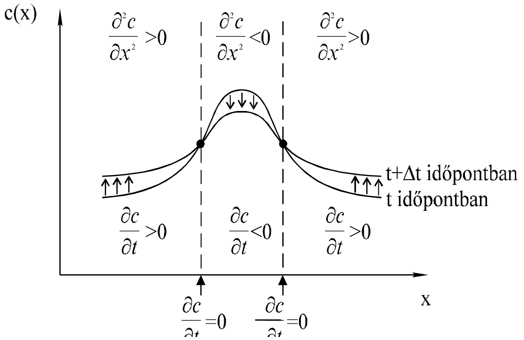
$$\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x > 0 \qquad \left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x < 0$$

$$\boxed{j = -D \cdot \frac{dc}{dx}}$$

Fick I. törvénye

$$\boxed{\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t}$$

Fick II. törvénye



$$\boxed{\frac{d}{dt}\left|\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right| < 0}$$

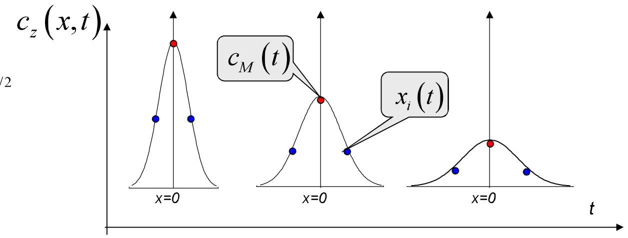
A diffúzió nem kedvez a mintázatok kialakulásának! **Morfogenézis !?**

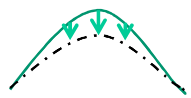
Koncentráció-zóna egydimenziós szabad diffúziója

$$c_M(t) = \frac{c_o \delta_x}{(4\pi D)^{1/2}} \cdot t^{-1/2}$$

$$x_i(t) = \sqrt{2D} \cdot t^{1/2}$$

$$c_i(t) = c_M(t) \cdot \frac{1}{\sqrt{e}}$$

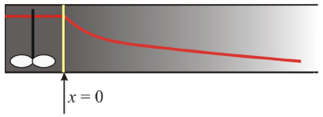




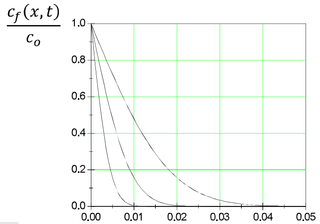
$$\boxed{c_z(x,t) = \frac{n}{A_s (4\pi D t)^{1/2}} \cdot \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) = \frac{c_o \delta_x}{(4\pi D t)^{1/2}} \cdot \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right)}$$

Tisztán diffúziós jelenségeknél a karakterisztikus távolságok az idő négyzetgyökével arányosan változnak!

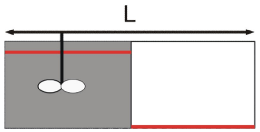
Egyirányú diffúzió végtelen hosszú térfélben



$$c_f(x,t) = c_o\left[1 - erf\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right)\right]$$

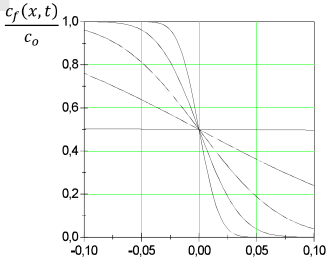


Egyirányú diffúzió véges rendszerben

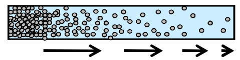


$$c_f(x,t) = \frac{c_o}{2}\left[1 - erf\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right)\right]$$

$$erf\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_0^{\frac{x}{2\sqrt{Dt}}} e^{-s^2} ds$$

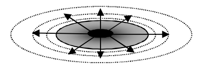


Fick II. törvénye



Egyirányú diffúziónál

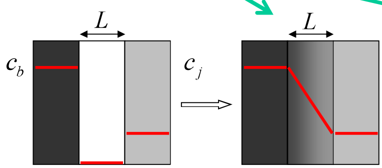
$$\boxed{\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_t}$$



Radiális diffúziónál

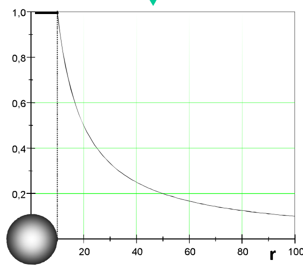
$$\boxed{\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_r = D\left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial c}{\partial r}\right)_t}$$

Stacionárius diffúzió: $\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_x = 0$



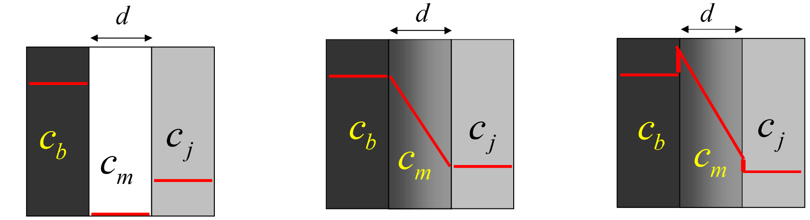
$$c(x) = -\frac{c_b - c_j}{L} x + c_b$$

lineáris

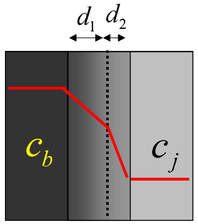


nem lineáris

Koncentráció eloszlás stacionárius diffúziónál



$c_h = 0$ vagy $K_m = 0$ $K_m = 1$ $K_m > 1$



$D_1 > D_2$
$K_m = 1$

$K_m = \dfrac{c_m}{c_b}$ Megoszlási hányados

$c_m(x=0) = K_m \cdot c_b(x=0)$

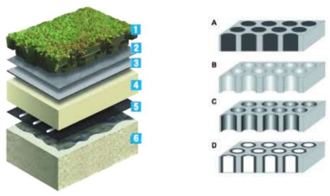
$$j_{n,1} = j_{n,2}$$

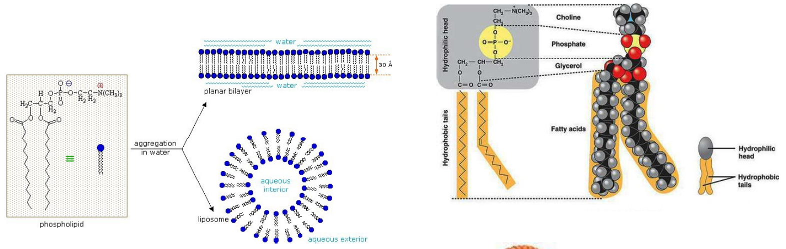
$$-D_1 \cdot (grad\ c)_1 = -D_2 \cdot (grad\ c)_2$$

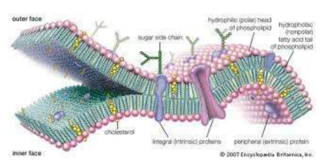
Többrétegű membrán esetén

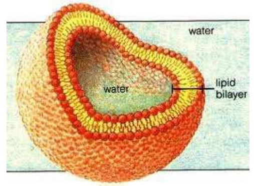
Membránok

membrán → szintetikus
membrán → biológiai

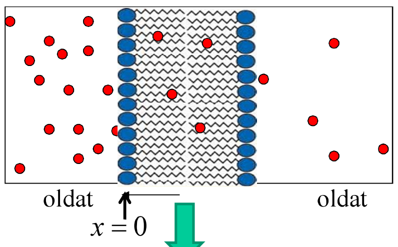








Megoszlás a membrán és az oldat között

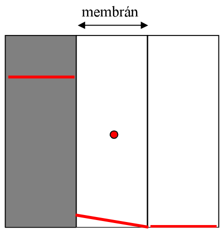


$K_m = \dfrac{c_m}{c_b}$ Megoszlási hányados

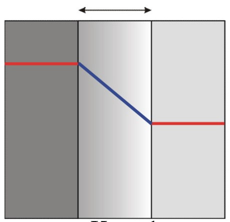
$c_m(x=0) = K_m \cdot c_b(x=0)$

Eltérő oldhatóság K_m

$$\boxed{c(x) = -K_m \frac{c_b - c_j}{d} x + K_m \cdot c_b}$$



$K_m << 1$



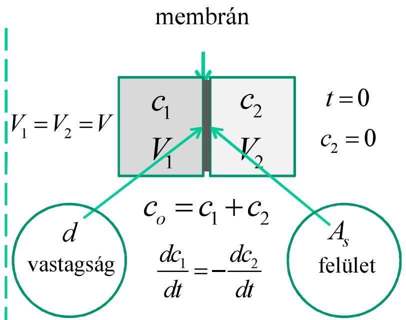
$K_m > 1$

Membrán permeabilitás: P_{erm}

$j_n = -D\nabla c$ $\nabla c = \dfrac{K_m(c_j - c_b)}{d} = -\dfrac{K_m \Delta c}{d}$

$$\boxed{P_{erm} = \frac{j_n}{\Delta c} = \frac{K_m D}{d}}$$

K_m: megoszlási hányados



$V_1 = V_2 = V$ $t = 0$ $c_2 = 0$

$c_o = c_1 + c_2$

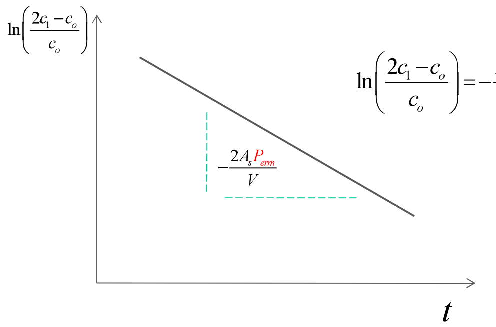
$\dfrac{dc_1}{dt} = -\dfrac{dc_2}{dt}$

$$-V\frac{dc_1}{dt} = j_n A_s = -A_s \frac{K_m D}{d} \cdot (c_2 - c_1)$$

$$-V\frac{dc_1}{dt} = j_n A_s = A_s P_{erm} \cdot (2c_1 - c_o)$$

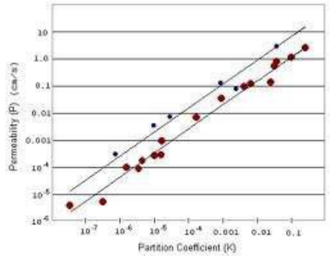
$$\boxed{\ln\left(\frac{2c_1 - c_o}{c_o}\right) = -\frac{2A_s P_{erm}}{V} \cdot t}$$

A permeabilitás kísérleti meghatározása

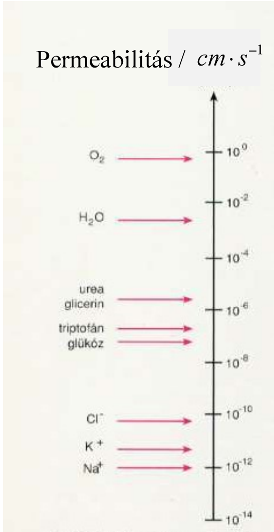


$$\ln\left(\frac{2c_1 - c_o}{c_o}\right) = -\frac{2A_s P_{erm}}{V} \cdot t$$

$$\boxed{P_{erm} \propto K_m \cdot D}$$



$P_{erm} = 10^{-3}\ \mu m\, s^{-1}$ glükóz permeabilitása mesterséges membránon



$$P_{erm} \propto D$$

Méret és diffúziós együttható vízben 25C° -on.

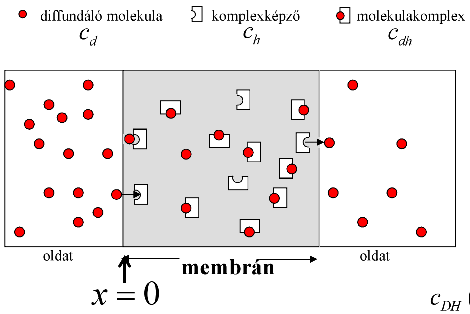
anyag	M	R/nm	$10^9\ D\ /\ m^2 s^{-1}$
víz	18	0,15	2,0
oxigén	32	0,2	2,1
karbamid	60	0,4	1,38
glükóz	180	0,5	0,7
hemoglobin	68000	3,1	0,069
kollagén	345000	31	0,007
vírus		50	5,0 $cm^2 s^{-1}$
baktérium		1000	0,5 $cm^2 s^{-1}$
sejt		10000	0,05 $cm^2 s^{-1}$

$$\boxed{D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}} \qquad D\eta = \frac{k_B T}{6\pi} \cdot \frac{1}{R}$$

Stokes –Einstein összefüggés

Közvetített diffúzió

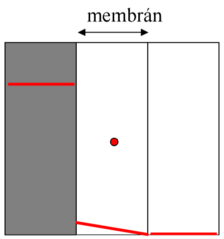
(Facilitated diffusion)

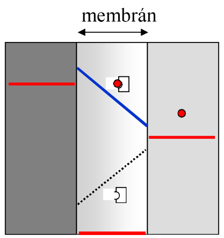


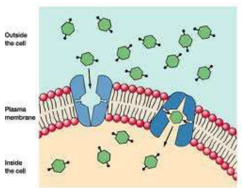
$$D + H \rightleftharpoons DH$$

$$K_k = \frac{[DH]}{[D][H]}$$

$$c_{DH}(x=0) = K_k \cdot c_D(x=0) \cdot c_H(x=0)$$

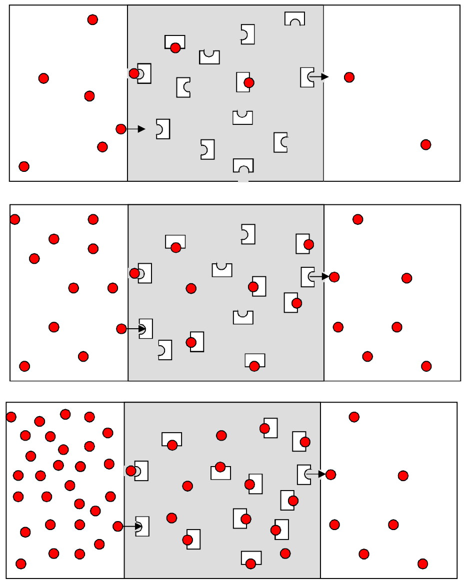


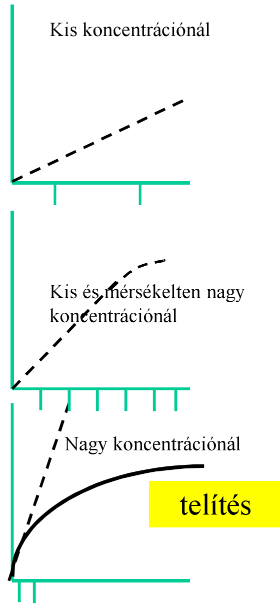


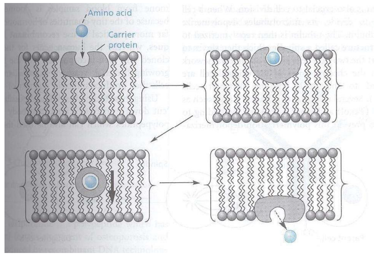


Közvetített diffúzió

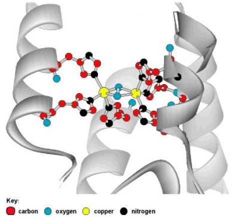
(Facilitated diffusion)





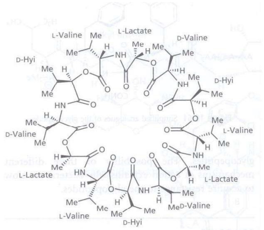


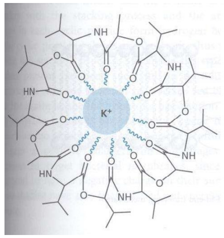
3-ketoacyl-(acyl-carrier-protein)



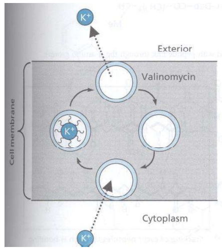
az oxyhemocyanin oxigént szállító protein aktív helye

Ion-transzport molekuláris csatornán át

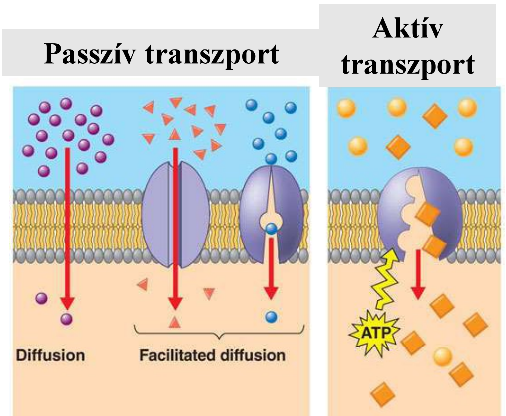




valinomycin



Aktív és passzív transzport



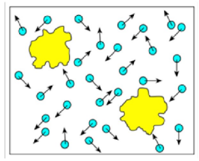
A diffúziós áram a csökkenő koncentráció irányába folyik.

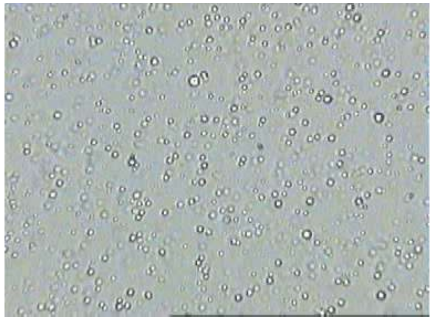
Anyagtranszport a koncentráció gradiens irányában!

A diffúziós áram a növekvő koncentráció irányába folyik.
(nátrium – kálium pumpa)

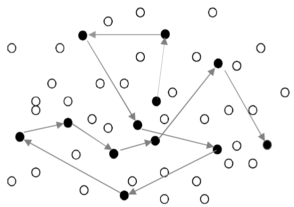
A diffúzió molekuláris elmélete: Brown mozgás

Robert Brown
(1773-1858)

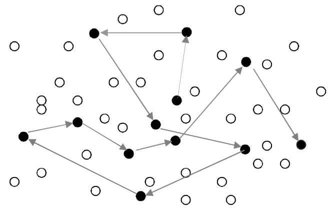




Zsír cseppek tejben (méret: 0.5 - 3 μm)



A diffúzió molekuláris elmélete

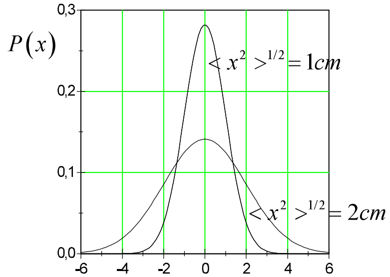


Brown mozgás, bolyongás

egyirányú	$<x^2> = 2Dt$
laterális	$<\sigma^2> = 4Dt$
radiális	$<r^2> = 6Dt$

$$D = \frac{k_B T}{\xi} = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}$$

Stokes-Einstein összefüggés

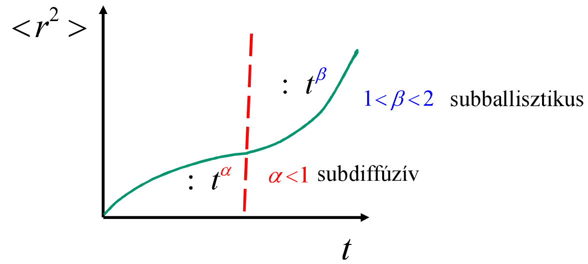


Einstein szerint

$<r^2> = 6Dt$ ⇒ $<r^2> \sim t$ ⇒ $<r^2> \sim t^{\alpha}$

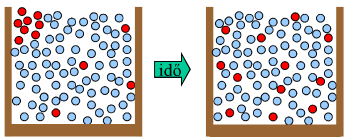
sejtekben

motor fehérjéknél



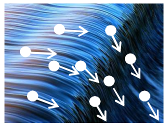
Például: aktinnál és mikrotubulinnál: $\sim t^{3/4}$

Konvektív és konduktív anyagtranszport függése a mérettől



diffúzió

$L^2 \propto D \cdot t_D$



áramlás

$L \propto v \cdot t_K$

Melyik a gyorsabb anyagtranszport?

$$\mathbf{Pe} = \frac{\textit{Konduktív} \text{ transzport intenzitása egységnyi idő alatt}}{\textit{Konvektív} \text{ transzport intenzitása egységnyi idő alatt}}$$

Jean Claude Eugène Péclet
1793 – 1857

$$t_K = \frac{L}{v} \Leftrightarrow t_D = \frac{L^2}{D}$$

$$Pe = \frac{t_d}{t_k} = \left(\frac{L^2}{D}\right) / \left(\frac{L}{v}\right) = \frac{vL}{D}$$

$$\boxed{Pe = \frac{vL}{D}}$$

$Pe << 1$ Diffúzió a gyorsabb transzport

$Pe >> 1$ Konvekció a gyorsabb transzport

Glükóz diffúziója és áramlása sejtben.

$L = 10^{-6}\,m$ $\quad D = 7 \cdot 10^{-8}\,m^2 s^{-1}$ $\quad v = 10^{-2}\,ms^{-1}$ $\quad Pe = \frac{10^{-8}}{7 \cdot 10^{-8}} = 0{,}13$

Ennél a példánál a diffúzió a gyorsabb anyagtranszport!

Oxigén transzportja a vér és a szövetek között

Többlépcsős transzportfolyamat

- légzéssel **konvektív** transzport a tüdőbe,
- **konduktív** transzport a kapillárisokon át a vörösvértestekhez,
- oxigén **megkötődik** a vörösvértest hemoglobinján,
- **konvektív** mozgás a vérkeringésben,
- a szöveteknél **konduktív** transzport a mitokondriumokhoz,

ATP