

РОЛЬ НЕЛОКАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ В ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОМ ОТКЛИКЕ ВОДЫ В ТРАНСПОРТЕ ИОНОВ МЕЖДУ МЕМБРАНАМИ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

ROLE OF NONLOCAL EFFECTS IN WATER DIELECTRIC RESPONSE IN ION TRANSPORT BETWEEN MEMBRANES OF TIGHT JUNCTIONS OF EPITHELIAL CELLS

Рубашкин А.А., Исерович П.¹, Воротынцев М.А.²

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, andrey.rubashkin@gmail.com

¹Государственный университет центра медицины, Нью-Йорк

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, mivo2010@yandex.com

Описание воды как нелокальной диэлектрической среды [1] использовано для расчета высоты энергетического барьера для проникновения ионов в плотные контакты (ПК) между эпителиальными клетками. Белки клаудина в ПК (см. [2]), несущие ионогенные группы, влияют на этот процесс как за счет своих зарядов [2-4], так и за счет изменения структуры воды внутри ПК, влияя на корреляционную длину Λ_2 в ПК [4]. Последний эффект приводит к изменению энергий сольватаций (W_{Na} и W_{Cl}) ионов Na^+ и Cl^- в ПК по сравнению с объемной водой. Эти энергии сольватации ионов как в свободном растворе, так и в ПК, были рассчитаны по формулам предложенного нами в [1] подхода обратного диэлектрического приближения. В отличие от широко используемого «приближения неограниченной среды» (см. ссылки на статьи по нелокальной электростатике в [1] и [4]), которое предполагает, что полярная среда (вода) занимает все пространство (включая пространственную область, занятую ионом), процедура [1] должным образом учитывает специфические диэлектрические свойства внутри полости иона. В то же время наша процедура [1] позволяет получить простые аналитические выражения как для распределения потенциала, так и для электростатического вклада в энергию сольватации ионов. На основе этого подхода были рассчитаны значения изменений энергий сольватации ионов ΔW_{Na} и ΔW_{Cl} при их переходе в ПК. При этом использовалась модель (см. [1]) для плотности заряда иона $\rho_{ext}(r)$ за пределами борновской сферы иона радиуса r_i , которая является функцией от расстояния от центра иона:

$$\rho_{ext}(r) = \rho_0 (4\pi\eta)^{-1} \exp[-(r-r_i)/\eta], \quad \rho_0 = q_{ext} (r_i^2 + 2r_i\eta + 2\eta^2)^{-1} \text{ for } r > r_i, \quad (1)$$

$$\Delta W = (1/\pi) \int_0^\infty [1/\epsilon_1(k, \Lambda_1) - 1/\epsilon_2(k, \Lambda_2)] [q_{cav} \sin kr_i / kr_i + (4\pi/k) \int_{r_i}^\infty r \rho_{ext}(r) \sin kr dr]^2 dk \quad (2)$$

Зависимость ΔW от Λ_2 , рассчитанная по формуле (2), возникает из-за отличия обратных диэлектрических функций в свободном растворе и в ПК. В (2) q_{cav} – часть заряда внутри борновской сферы, k – волновой вектор. В расчете использовались как формула (3) для трехмодовой модели $\epsilon(k)$ без учета эффекта переэкранирования (OS), так и (4) с учетом OS эффекта. Для воды $\epsilon_2 = 4.9$, $\epsilon_3 = 78$, $C_3 = (1/\epsilon_2 - 1/\epsilon_3)$, корреляционная длина $\Lambda_1 = 3 \text{ \AA}$.

$$1/\epsilon_1^{3M}(k) - 1/\epsilon_2^{3M}(k) = -C_3 \{1/[1+(k\Lambda_1)^2] - 1/[1+(k\Lambda_2)^2]\}, \quad (3)$$

$$1/\epsilon_1^{OS}(k) - 1/\epsilon_2^{OS}(k) = k^2 C_3 \{\Lambda_1^2/[1+(k\Lambda_1)^2] - \Lambda_2^2/[1+(k\Lambda_2)^2]\} / [1+(k\lambda)^2]. \quad (4)$$

Формула для Na^+/Cl^- селективности в ПК, в которой D_{Na}/D_{Cl} – отношение коэффициентов диффузии, имеет вид: $S_{Na/Cl} = (D_{Na}/D_{Cl}) \exp\{F[\Delta W_{Cl} - \Delta W_{Na} - 2F\Delta\phi]/RT\}$. Это выражение связывает $S_{Na/Cl}$ с плотностью заряда белков внутри поры, от которой зависит скачок потенциала $\Delta\phi$ в ПК [3,4]. Также выражение для селективности связывает $S_{Na/Cl}$ с диэлектрической функцией объемной воды, распределением заряда внутри иона и Λ_2 в ПК, от которых зависят энергии пересольватации ионов ΔW_{Na} и ΔW_{Cl} , рассчитанные по формулам (1)-(4). Численные оценки $S_{Na/Cl}$ на основе наших модельных результатов были использованы для интерпретации экспериментальных данных, полученных в [2] для Na^+/Cl^- селективности в ПК клеток MDCK (клетки Мадин-Дарби почки собаки). Расчетное значение $S_{Na/Cl} = 4.5$ совпадает с экспериментальным для NaCl раствора концентрации $c = 0.15 \text{ M}$ при значениях параметров: $\Lambda_2/\Lambda_1 = 1.49$, концентрации зарядов в ПК $0.06e$, а также $q_{cav} = 0.51e$. Выбор модели для $\epsilon(k)$ ((3) или (4)) не влияет на величину селективности. Возникновение Na^+/Cl^- селективности в ПК обусловлено главным образом существенным снижением концентраций обоих ионов внутри ПК из-за достаточно больших отрицательных значений энергий пересольватации, а также наличием в ПК отрицательных зарядов макромолекул клаудина. Эти экспериментальные данные нельзя объяснить в рамках локальной электростатики [3], даже если предположить нереально сильное уменьшение локальной диэлектрической проницаемости воды внутри ПК. Это подразумевает, что нелокальные эффекты в диэлектрическом отклике воды играют важную роль в транспорте ионов внутри ПК.

1. Vorotyntsev M.A., Rubashkin A.A. Uniformity ansatz for inverse dielectric function of spatially restricted nonlocal polar medium as a novel approach for calculation of electric characteristics of ion-solvent system // Chem. Phys. 2019. Vol. 521. P. 14-24.
2. Colegio O.R. et al. Claudins create charge-selective channels in the paracellular pathway between epithelial cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002. Vol. 283. P. C142-C147.
3. Rubashkin A.A. et al. Epithelial fluid transport: protruding macromolecules and space charges can bring about electro-osmotic coupling at the tight junctions // J. Membr. Biol. 2005. Vol. 208. P. 251-263.
4. Рубашкин А.А., Исерович П. Расчет Na^+/Cl^- селективности в плотных контактах между эпителиальными клетками методами нелокальной электростатики с полюсными моделями диэлектрической функции без эффекта переэкранирования // Цитология. 2018. Т. 60. С. 136-143. (Cell Tiss. Biol. 2018. Vol. 12. P. 323-330.)