

1 The Fick's law of diffusion

物質の拡散 Diffusion は、実験的な (empirical) 式で表される。

$$J_{diff} = -D \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

J は diffusion flux (molecules/sec·cm²), $[C]$ は濃度 (molecules/cm³), x は距離 (cm), D は拡散定数で (cm²/sec) である。すなわち濃度勾配があると濃度勾配を下がる方向に拡散が起こり、拡散の程度は濃度勾配に比例する。

2 The Ohm's law of drift

$$\begin{aligned} J_{drift} &= \partial_{el} E \\ &= -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x} \end{aligned}$$

J_{drift} は drift flux (molecules/sec·cm²), ∂_{el} は電氣的伝導度 electrical conductivity (molecules/V·sec·cm), E は電場 electric field (V/cm), 電位を V としたとき、 $E = \frac{\partial V}{\partial x}$ とあらわされる。 μ は移動度 mobility (cm²/V·sec), z はイオンの valence (単位なし)

3 The Nernst-Einstein relationship

Diffusion coefficient と mobility の関係は、

$$D = \frac{kT}{q} \mu$$

で表される。 k は Boltzmann 定数で 1.381×10^{-23} (VC/K), T は温度 (°K), q は分子の持つ電荷 (C),

4 The Nernst-Planck equation

$$\begin{aligned} J &= J_{drift} + J_{diff} \\ &= -\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x} - D \frac{\partial [C]}{\partial x} \\ &= - \left(\mu z [C] \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\mu k T}{q} \frac{\partial [C]}{\partial x} \right) \end{aligned}$$

J は molecules/sec·cm² で表されている。Avogadro 数 (6.02×10^{23} /mol) を N_A であらわす。Faraday 定数 F と elementary charge e の間には、

$$F = e N_A \quad (9.64846 \times 10^4 \text{C/mol})$$

の関係があり、また Boltzmann 定数 k とガス定数 R の間には、

$$R = kN_A \quad (8.31441 \text{ J/K} \cdot \text{mol})$$

の関係がある。いま、 μ をモル単位に変換して $u = \mu/N_A$ とすると、

$$\mathbf{J} = J/N_A = - \left(uz[C] \frac{\partial V}{\partial x} + u \frac{RT}{F} \frac{\partial [C]}{\partial x} \right)$$

となる。 u は molar mobility ($\text{cm}^2/\text{V} \cdot \text{sec} \cdot \text{mol}$) と呼ばれる。イオンの流れを電流量で表すと

$$I = \mathbf{J} \cdot zF = - \left(uz^2F[C] \frac{\partial V}{\partial x} + uzRT \frac{\partial [C]}{\partial x} \right)$$

5 The Nernst equation

電流 I が 0 となる場合、

$$I = - \left(uz^2F[C] \frac{\partial V}{\partial x} + uzRT \frac{\partial [C]}{\partial x} \right) = 0$$

したがって、

$$zF[C] \frac{\partial V}{\partial x} = -RT \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

$$\frac{\partial V}{\partial x} = - \frac{RT}{zF} \frac{1}{[C]} \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

両辺を x について積分すると、

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{dV}{dx} dx = - \frac{RT}{zF} \int_{x_1}^{x_2} \frac{d[C]}{[C]} dx$$

変数を V と $[C]$ であらわすと、

$$\int_{V_1}^{V_2} dV = - \frac{RT}{zF} \int_{[C]_1}^{[C]_2} \frac{d[C]}{[C]}$$

すなわち、

$$V_2 - V_1 = - \frac{RT}{zF} \log_e \frac{[C]_2}{[C]_1}$$

$T = 20^\circ\text{C}$ 、 $z = +1$ としたとき、イオン i の平衡電位 equilibrium potential E_i は、

$$E_i = 58 \log_{10} \frac{[C]_{out}}{[C]_{in}}$$

とあらわされる。たとえば $[K]_{out} = 4 \text{ mM}$ 、 $[K]_{in} = 155 \text{ mM}$ とすると、

$$E_K = 58 \times \log_{10} \frac{4}{155} = -92 \text{ mV}$$

$[\text{Na}]_{out} = 145 \text{ mM}$ 、 $[\text{Na}]_{in} = 12 \text{ mM}$ とすると、 E_{Na} は、 $T = 20^\circ\text{C}$ の時、何 mV になるか？

6 イオンの膜透過

実験的に、

$$J = -P\Delta[C]$$

P は permeability (cm/sec) 膜の中で、濃度が linear に変化すると仮定すると、

$$\frac{d[C]}{dx} = \frac{\Delta[C]}{l}\beta$$

β は、water-membrane partition coefficient と呼ばれる。膜の中の拡散定数を D^* 、膜の中の molar mobility を u^* とすると、

$$D^* = \frac{kT}{q}\mu^* = \frac{u^*RT}{F}$$

$$P = \frac{D^*\beta}{l} = \frac{\beta u^*RT}{lF}$$

の関係が成り立つ。

7 The Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) equations

濃度勾配と電位勾配がある時のイオンの動きは、Nernst-Planck equation によりあらわされることは上に述べた。

$$I = - \left(u^* z^2 F [C] \frac{\partial V}{\partial x} + u^* z RT \frac{\partial [C]}{\partial x} \right)$$

ここで、電位の勾配が一定であると仮定する。すなわち、

$$\frac{dV}{dx} = \frac{V}{l}$$

とする。細胞内から細胞外に流れる電流を正 positive と定義すると、細胞内の電位は細胞外に対しての電位であるから、Nernst-Planck equation は、

$$I = u^* z^2 F [C] \frac{V}{l} - u^* z RT \frac{\partial [C]}{\partial x}$$

となる。計算を容易にするために、

$$y = I - \frac{u^* z^2 F [C] V}{l}$$

と置き、両辺を x について微分すると、

$$\frac{dy}{dx} = \frac{dI}{dx} - \frac{u^* z^2 F V}{l} \frac{d[C]}{dx}$$

定常状態において、

$$\frac{dI}{dx} = 0$$

であるから、

$$\frac{dy}{dx} = - \frac{u^* z^2 F V}{l} \frac{d[C]}{dx}$$

すなわち、

$$\frac{d[C]}{dx} = -\frac{l}{u^* z^2 FV} \frac{dy}{dx}$$

Nernst-Planck equation と組み合わせて、

$$\begin{aligned} y &= I - \frac{u^* z^2 F[C]V}{l} \\ &= u^* z^2 F[C] \frac{V}{l} - u^* z RT \frac{d[C]}{dx} - \frac{u^* z^2 F[C]V}{l} \\ &= -u^* z RT \frac{d[C]}{dx} \\ &= \frac{u^* z RTl}{u^* z^2 FV} \frac{dy}{dx} \\ &= \frac{RTl}{zFV} \frac{dy}{dx} \end{aligned}$$

この式は、

$$dx = \frac{RTl}{zFV} \frac{dy}{y}$$

とあらわされる。両辺を積分すると、

$$\int_{x=0}^{x=l} dx = \frac{RTl}{zFV} \int_{y(C_x=0)}^{y(C_x=l)} \frac{dy}{y}$$

従って、

$$\begin{aligned} l &= \frac{RTl}{zFV} \{ \log_e(y(C_x = l)) - \log_e(y(C_x = 0)) \} \\ l &= \frac{RTl}{zFV} \log_e \frac{I - \frac{u^* z^2 FV\beta}{l} [C]_{out}}{I - \frac{u^* z^2 FV\beta}{l} [C]_{in}} \end{aligned}$$

式を整理すると、

$$e^{-\frac{zFV}{RT}} \left(I - \frac{u^* z^2 FV\beta}{l} [C]_{out} \right) = I - \frac{u^* z^2 FV\beta}{l} [C]_{in}$$

$$\xi = \frac{zFV}{RT}$$

とすると、

$$\begin{aligned} I &= \frac{u^* z^2 FV\beta}{l} \left(\frac{[C]_{in} - [C]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \right) \\ P &= \frac{\beta u^* RT}{lF} \end{aligned}$$

を用いると、

$$I = PzF\xi \left(\frac{[C]_{in} - [C]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \right)$$

あるいは、

$$I = Pz^2 \frac{F^2 V}{RT} \left(\frac{[C]_{in} - [C]_{out} e^{-\frac{zFV}{RT}}}{1 - e^{-\frac{zFV}{RT}}} \right)$$

この式は、GHK current equation と呼ばれる。

イオンの動きの独立性を仮定して、流入 I_{in} と流出 I_{out} を別々にあらわすと、

$$I_{out} = PzF\xi \frac{[C]_{in}}{1 - e^{-\xi}}$$

$$I_{in} = -PzF\xi \frac{[C]_{out}e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}}$$

いま、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- が混在するとする。

$$\begin{aligned} I &= I_K + I_{Na} + I_{Cl} \\ &= P_K z F \xi \left(\frac{[K^+]_{in} - [K^+]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \right) + P_{Na} z F \xi \left(\frac{[Na^+]_{in} - [Na^+]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \right) \\ &\quad + P_{Cl} z F \xi \left(\frac{[Cl^+]_{in} - [Cl^+]_{out} e^{-\xi}}{1 - e^{-\xi}} \right) \\ &= \frac{P_K F \xi}{1 - e^{-\xi}} \left([K^+]_{in} + [Na^+]_{in} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{out} \frac{P_{Cl}}{P_K} \right) \\ &\quad - \frac{P_K F \xi}{1 - e^{-\xi}} \left([K^+]_{out} + [Na^+]_{out} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{in} \frac{P_{Cl}}{P_K} \right) e^{-\xi} \end{aligned}$$

$I = 0$ ならば、

$$\left([K^+]_{in} + [Na^+]_{in} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{out} \frac{P_{Cl}}{P_K} \right) = \left([K^+]_{out} + [Na^+]_{out} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{in} \frac{P_{Cl}}{P_K} \right) e^{-\xi}$$

$$e^\xi = \frac{[K^+]_{out} + [Na^+]_{out} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{in} \frac{P_{Cl}}{P_K}}{[K^+]_{in} + [Na^+]_{in} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{out} \frac{P_{Cl}}{P_K}}$$

すなわち、

$$V = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[K^+]_{out} + [Na^+]_{out} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{in} \frac{P_{Cl}}{P_K}}{[K^+]_{in} + [Na^+]_{in} \frac{P_{Na}}{P_K} + [Cl^+]_{out} \frac{P_{Cl}}{P_K}}$$

この式は GHK voltage equation と呼ばれる。

8 2 価カチオンの取り扱い

Goldman-Hodgkin-Katz current equation は、

$$I_X = \frac{F^2 z_X^2 P_X V}{RT} \frac{[X]_o - [X]_i e^{z_X FV/RT}}{1 - e^{z_X FV/RT}}$$

と表される。1 価カチオン、2 価カチオンの場合は、それぞれ

$$I_X = \frac{F^2 P_X V}{RT} \frac{[X^+]_o - [X^+]_i e^{FV/RT}}{1 - e^{FV/RT}}$$

$$I_X = \frac{4F^2 P_X V}{RT} \frac{[X^{2+}]_o - [X^{2+}]_i e^{2FV/RT}}{1 - e^{2FV/RT}}$$

と表される。 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} が細胞の内外に存在する場合、逆転電位 $V = V_0$ において、

$$I_{Na} + I_K + I_{Ca} = 0$$

すなわち、

$$\frac{F^2 P_{Na} V}{RT} \cdot \frac{[Na^+]_o - [Na^+]_i e^{FV/RT}}{1 - e^{FV/RT}} + \frac{F^2 P_K V}{RT} \cdot \frac{[K^+]_o - [K^+]_i e^{FV/RT}}{1 - e^{FV/RT}} + \frac{4F^2 P_{Ca} V}{RT} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_o - [Ca^{2+}]_i e^{2FV/RT}}{1 - e^{2FV/RT}} = 0$$

である。順次、式を簡略にしていくと、

$$P_{Na} \cdot \frac{[Na^+]_o - [Na^+]_i e^{FV/RT}}{1 - e^{FV/RT}} + P_K \cdot \frac{[K^+]_o - [K^+]_i e^{FV/RT}}{1 - e^{FV/RT}} + 4P_{Ca} \cdot \frac{[Ca^{2+}]_o - [Ca^{2+}]_i e^{2FV/RT}}{(1 - e^{FV/RT})(1 + e^{FV/RT})} = 0$$

$$\frac{P_{Ca}}{P_{Na}} = -\frac{1 + e^{FV/RT}}{4} \cdot \frac{([Na^+]_o - [Na^+]_i e^{FV/RT}) + \frac{P_K}{P_{Na}} ([K^+]_o - [K^+]_i e^{FV/RT})}{[Ca^{2+}]_o - [Ca^{2+}]_i e^{2FV/RT}}$$

いま、 $\alpha = e^{FV/RT}$ とすると、

$$\frac{P_{Ca}}{P_{Na}} = -\frac{1 + \alpha}{4} \cdot \frac{([Na^+]_o - [Na^+]_i \alpha) + \frac{P_K}{P_{Na}} ([K^+]_o - [K^+]_i \alpha)}{[Ca^{2+}]_o - [Ca^{2+}]_i \alpha^2}$$

$RT/F \simeq 25 \text{ mV}$ であるから、

V_0	$\alpha (= e^{FV/RT})$	$e^{-FV/RT}$
0	0	0
1	1.0408	0.9608
2	1.0803	0.9231
3	1.1275	0.8869
4	1.1735	0.8521
5	1.2214	0.8187
6	1.2712	0.7866
7	1.3231	0.7558
8	1.3771	0.7261
9	1.4333	0.6977
10	1.4918	0.6703
20	2.2255	0.4493
30	3.3201	0.3012

9 The Boltzmann distribution

熱平衡状態にある2つの状態AとBを考える。それぞれの energy level を E_A 、 E_B とすると、状態Aにある確率 P_A と状態Bにある確率 P_B の間には、

$$\frac{P_B}{P_A} = \exp\left(-\frac{E_B - E_A}{kT}\right)$$

という関係が成り立つ (Boltzmann 分布)。ただし、

$$P_A + P_B = 1$$

いま、状態Aがチャンネルが閉じた状態、状態Bがチャンネルが開いた状態であるとし、ある電場 V が加わって、状態Bのエネルギーが zeV 変化したとする。新たな状態で熱平衡に達した時、

$$\frac{P_B}{P_A} = \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)$$

となる。すなわち、

$$P_B = \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right) P_A$$

となる。ここで、

$$P_A + P_B = 1$$

であるから、

$$\begin{aligned} P_A + P_B &= P_A + \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right) P_A \\ &= \left\{1 + \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)\right\} P_A = 1 \end{aligned}$$

となり、

$$\begin{aligned} P_A &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)} \\ P_B &= \frac{\exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)}{1 + \exp\left(-\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{(E_B - E_A) - zeV}{kT}\right)} \end{aligned}$$

が得られる。

$$w = E_B - E_A$$

とあらわすと、

$$\begin{aligned} P_A &= \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{w - zeV}{kT}\right)} \\ P_B &= \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{w - zeV}{kT}\right)} \end{aligned}$$

10 Rate constants

上の section では平衡状態にある系について述べた。では平衡な状態に向かう速度はどのようにして決まるのか？

状態 A から状態 B に遷移する反応の速度定数 rate constant を k とすると、 k は、

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

と定義される。

もう少し原始的に書き表すなら、

$$k = \frac{\text{時間}\Delta t \text{の間に、} A \text{から} B \text{に遷移した量}}{\text{元の} A \text{の量} \times \Delta t}$$

形を整えると、

$$\begin{aligned} k &= -\frac{A \text{の量}(t + \Delta t) - A \text{の量}(t)}{A \text{の量}(t) \times \Delta t} \\ k &= -\frac{1}{[A]_t} \frac{[A]_{t+\Delta t} - [A]_t}{\Delta t} \end{aligned}$$

$\Delta t \rightarrow 0$ の時、

$$k = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left[-\frac{1}{[A]_t} \frac{[A]_{t+\Delta t} - [A]_t}{\Delta t} \right]$$
$$= -\frac{1}{[A]} \frac{d[A]}{dt}$$

あるいは、

$$-k[A] = \frac{d[A]}{dt}$$

この式の意味は、もし初期値 $[A]_0$ が与えられれば、 $[A]$ の時間経過がわかるということ。

$$[A]_t = [A]_0 e^{-kt}$$

2つの状態 State A と State B を考え、State A から State B への rate constant を α 、また State B から State A への rate constant を β とする。

$$\frac{dp_A}{dt} = -\alpha p_A + \beta p_B$$
$$\frac{dp_B}{dt} = \alpha p_A - \beta p_B$$

いま

$$Q = \begin{pmatrix} -\alpha & \alpha \\ \beta & -\beta \end{pmatrix}$$
$$\mathbf{P} = (p_A, p_B)$$

とあらわすとすると、

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \mathbf{P}Q$$

この形は、容易に multi-state モデルに拡張できる。

11 The Arrhenius's law

物理化学の分野では、Arrhenius の法則がよく知られている。反応の初速度を k としたとき、 $\log k$ を $1/T$ の関数としてプロットすると、

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{RT}$$

という empirical な関係が得られる。この式は、

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

とも書き表される。

12 Selective permeability: Barrier model

GHK equations では、イオン間の相互作用はないものと仮定しているが、イオンチャネルを通るイオンの場合、かなり狭いところを通ると考えられ、相互作用を無視できなくなる。

まず”2 barrier-1 site”モデルを考える。barrier1、barrier2 の高さをそれぞれ、 g_1 、 g_2 とする。また binding site のエネルギーレベルを g_b とする。side 1 からの barrier1、binding site の位置を、それぞれ d_{1a} 、 $d_{1a} + d_{1b}$ 、side 2 からの barrier2、binding site の位置を、それぞれ d_{2a} 、 $d_{2a} + d_{2b}$ とする。ただし、

$$d_{1a} + d_{1b} + d_{2b} + d_{1a} = 1$$

としておく。



いま、binding site にイオンがある確率を p とすると、イオンが binding site にある場合は、side 1 から side 2 からもイオンは入ってこれない。イオンが binding site にない場合のみ、すなわち $1 - p$ の時のみイオンが side 1 あるいは side 2 からイオンがはいってこれる。定常状態において、binding site に入ってくるイオンと出て行くイオンの量は等しいから、

$$(1 - p) \times (c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b}) = p \times (k_{b1} + k_{b2})$$

したがって、

$$p = \frac{c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b}}{c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b} + k_{b1} + k_{b2}}$$

チャネルを流れる電流 i は、

$$\begin{aligned} i &= (1 - p) * c_1 * k_{1b} - p k_{b1} \\ &= c_1 k_{1b} - p(c_1 k_{1b} + k_{b1}) \\ &= c_1 k_{1b} - (c_1 k_{1b} + k_{b1}) \times \frac{c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b}}{c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b} + k_{b1} + k_{b2}} \\ &= \frac{c_1 k_{1b} k_{b2} - c_2 k_{b1} k_{2b}}{c_1 k_{1b} + c_2 k_{2b} + k_{b1} + k_{b2}} \end{aligned}$$

遷移立 k の値は、barrier の高さ、位置、binding site の高さ、位置、そして電場により決まる。Rate theory を用いて、

$$\begin{aligned} k_{1b} &= \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{g_1 - 0}{RT} + \frac{z d_{1a} V F}{RT}\right) \\ k_{b1} &= \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{g_1 - g_b}{RT} - \frac{z d_{1b} V F}{RT}\right) \\ k_{2b} &= \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{g_2 - 0}{RT} - \frac{z d_{2a} V F}{RT}\right) \\ k_{b2} &= \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{g_2 - g_b}{RT} + \frac{z d_{2b} V F}{RT}\right) \end{aligned}$$

とあらわされる。但し h は Planck 定数で、 $h = 6.626176 \times 10^{-34}$ (J·sec)

13 Debye-Hückel theory

溶液中で、電荷 z の周りの電位 ψ は、

$$\psi = \frac{zq_e \exp(-\kappa r)}{4\pi\epsilon_0\epsilon r}$$

であらわされる。 $1/\kappa$ は、Debye length と呼ばれ、

$$\frac{1}{\kappa} = \left(\frac{\epsilon\epsilon_0 RT}{2F^2} \right)^{\frac{1}{2}} I^{-\frac{1}{2}}$$

で表される。 20°C で 10 mM NaCl の場合には 30.4 Å、100 mM NaCl で 9.6 Å。

14 Ion permeation に関する計算論的アプローチの現状

最近、いくつかのイオンチャネルの立体構造が明らかとなった。計算論的に ion permeation を研究した論文が多く発表されている。

Molecular dynamics で計算するには、まだコンピュータの計算能力が不足（現在の 1,000 倍程度が望まれる）。現状では従って何らかの近似を行う必要がある。いくつかの方法が開発されている。たとえば、イオンなどを一つ一つ計算するのではなく、diffuse な電荷の分布として計算する方法がある（Continuum modeling）。代表的な例は、Poisson-Nernst-Planck equation を用いた方法である。ある程度の成功は収めているが、Debye length より細かい部分の計算は正確さを欠く。また、molecular dynamics と PNP の中間的な、Brownian dynamics という方法もある。