

SOCIETA' ITALIANA  
DI BIOFISICA  
PURA E APPLICATA

**SIBPA**

GRUPPO NAZIONALE  
DI CIBERNETICA E  
DI BIOFISICA, CNR

**GNCB**

Camogli 6 - 8 Ottobre 1983

# ATTI

VI Congresso SIBPA-VII Congresso GNCB

Comitato Organizzatore

Presidenza: F. Conti

Segreteria: S. Vallerga

Membri: C. Arcelli, G. Baldini, I. De Lotto,  
A. De Marco, C. Frediani, C. Saccone,  
R. Strom, A. Vecchi, E. Wanke

A cura di F. Conti e S. Vallerga

# COEFFICIENTI FENOMENOLOGICI PER IL TRASPORTO DI ACQUA E SOLUTI IN SISTEMI A N MEMBRANE IN SERIE

F.C. Celentano e G. Monticelli

Dipartimento di Biologia e Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali, Università degli Studi di Milano

Nel presente lavoro, le relazioni flusso-forza non lineari, già studiate in sistemi a due sole membrane in serie, vengono estese a un sistema di n membrane, che costituisce un modello più realistico di epitelio. La forma generale delle equazioni non varia e riesce ancora possibile definire una permeabilità e un coefficiente di riflessione del soluto che risultano essere dei parametri di sistema, costanti al variare delle condizioni sperimentali. La legge lineare di Darcy per i fenomeni di filtrazione risulta essere una legge limite, valida per il solvente puro ma non per una soluzione.

Nelle membrane biologiche, e ancor più negli epiteli, i flussi di acqua e di soluto risultano generalmente correlati non linearmente con le forze generalizzate (differenze di pressione idrostatica od osmotica, differenze di potenziale elettrico, ecc.) che li sostengono (1-4). Per descrivere tale comportamento, è stato proposto (5-7) di impiegare le equazioni lineari pratiche di Kedem e Katchalsky (8) scritte in forma locale, e quindi ben dentro il loro limite di validità (6), integrandole attraverso lo spessore di un sistema a due membrane in serie. Si ottengono equazioni fenomenologiche non lineari per il trasporto di acqua e soluti che rendono conto della variabilità dei risultati ottenuti in diverse condizioni sperimentali e riescono a interpolare in maniera soddisfacente i risultati sperimentali (7).

Le equazioni pratiche locali sono

$$J_v = -L_p^i \left( \frac{dp_i}{dx} - \sigma^i RT \phi \frac{dC_i}{dx} \right)$$

$$J_s = -\omega^i \left[ RT \phi \frac{dC_i}{dx} + (1 - \sigma^i) C_i(x) J_v \right]$$

dove  $J_v$  e  $J_s$  sono i flussi volumetrico e di so-

luto, positivi nella direzione x dalla membrana 1 verso la n-esima, come i gradienti di pressione e concentrazione.  $L_p^i$ ,  $\sigma^i$  e  $\omega^i$  sono rispettivamente i coefficienti di filtrazione, riflessione e permeabilità del soluto, che caratterizzano le proprietà locali di ogni membrana e sono assunti costanti nella direzione di integrazione.  $C_i(x)$  e  $p_i(x)$  sono la concentrazione del soluto e la pressione locali, mentre R e T sono la costante dei gas e la temperatura assoluta e, infine,  $\phi$  è il coefficiente osmotico del soluto, pure assunto costante.

Tali equazioni vengono integrate lungo lo spessore di ogni membrana, con le condizioni al contorno  $C_i(0) = C_i$ ,  $C_i(d^i) = C_{i+1}$ ,  $p_i(0) = p_i$ ,  $p_i(d^i) = p_{i+1}$ , con  $d^i$  spessore della i-esima membrana. Si ottiene:

$$C_{i+1} = C_i h^i + \frac{1 - h^i}{s^i} \frac{J_s}{J_v}$$

$$p_{i+1} = p_i - \frac{J_v}{L_p^i} + \sigma^i RT \phi (C_{i+1} - C_i)$$

con  $h^i = \exp(a^i J_v)$  e con  $a^i = s^i / P^i$ ,  $s^i = 1 - \sigma^i$ ,  $L_p^i = L_p^i / d^i$ ,  $P^i = \omega^i RT / d^i$ . Gli indici si riferiscono alle membrane e i pedici ai compar-

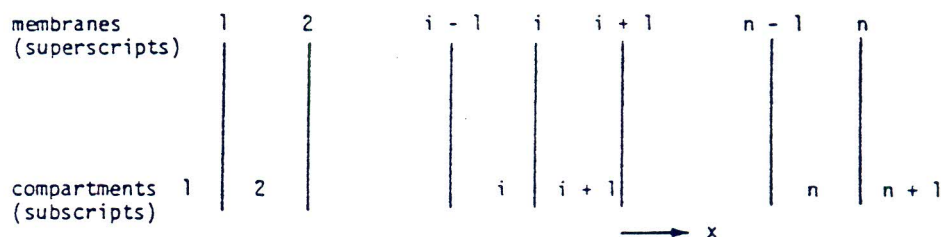


Fig. 1. Sistema di n membrane in serie. Gli indici segnano le membrane e le grandezze che vi si riferiscono. I pedici denotano i compartimenti e le relative grandezze.

timenti, come in fig. 1. Sostituendo ricorsivamente p e C nel compartimento i-esimo con le corrispondenti espressioni relative al compartimento i-1, si correlano le grandezze relative all'ultimo compartimento con quelle relative al primo, eliminando quelle intermedie:

$$C_{n+1} = C_1 \prod_1^n h^i + \frac{J_s}{J_v} A^n$$

$$p_{n+1} = p_1 - J_v \frac{1}{\Lambda} + RT\phi \sum_1^n C_i (s^i - s^{i-1})$$

dove

$$A^i = \prod_1^i h^k \sum_1^i \frac{1 - h^j}{s^j \prod_1^j h^k}$$

$$\frac{1}{\Lambda} = \sum_1^n \frac{1}{L_p^i}$$

Da queste, risolvendo per i flussi, si ottiene:

$$J_s = \frac{J_v}{A^n} [\Delta C + (1 - \prod_1^n h^i) C_1]$$

$$J_v = -\Lambda \left\{ \Delta p - \frac{RT\phi\Delta C}{A^n} \sum_1^n (s^{i+1} - s^i) A^i \right.$$

$$\left. - \frac{RT\phi C_1}{A^n} \sum_1^n \left[ A^n \prod_1^i h^j + A^i \left( 1 - \prod_1^i h^j \right) \right] \cdot \right.$$

$$\left. (s^{i+1} - s^i) \right\}$$

Queste ultime sono costituite da addendi comprendenti le forze traenti, ma contengono pure un addendo contenente la concentrazione del soluto nel primo compartimento, a partire dalla quale si costruisce la sua differenza di concentrazione. A parità di quest'ultima, risulta quindi diverso il comportamento al variare di  $C_1$ .

La definizione della permeabilità del soluto propria della teoria lineare del trasporto può venire estesa come limite, ottenendo

$$\omega = \lim_{J_v \rightarrow 0} \frac{J_s}{\Delta \pi} = \frac{1}{RT\phi \sum_1^n \frac{1}{p^i}}$$

che, introducendo la definizione di  $P^i$ , diviene

$$\frac{1}{\omega} = \phi \sum_1^n \frac{d^i}{\omega^i}$$

Questa è simile alla definizione di  $\Lambda$  e, come questa, è un parametro del sistema, essendo indipendente dalle condizioni sperimentali.

I coefficienti di filtrazione e di flusso osmotico possono venire ricavati, come inverso, dalla relazione che fornisce  $J_v$ , risolvendola rispetto a  $\Delta p$ , con  $\Delta \pi = 0$ , e derivando rispetto a  $J_v$ , oppure risolvendola rispetto a  $\Delta \pi$ , con  $\Delta p = 0$  e derivando sempre rispetto a  $J_v$ . Si ottengono due relazioni funzione sia di  $J_v$  che di  $C_1$ . Di queste appare interessante il limite per  $J_v$  tendente a zero, che risulta ancora funzione di  $C_1$ , ma con un rapporto che appare costante, e quindi risulta essere un parametro del sistema:

$$\frac{1}{L_p} = \frac{-1}{\Lambda} + RT\phi C_1 \sum_1^n \left[ \frac{1}{\sum_1^j a^j} - \frac{\sum_1^j 1/P^j \sum_1^n a^i}{\sum_1^n 1/P^i} \right] (s^{i+1} - s^i)$$

$$\frac{1}{L_{pd}} = -\frac{1}{L_p} \sum_1^n 1/P^i / \sum_1^n \sigma^i/P^i$$

$$\sigma = -L_p/L_{pd} = \frac{\sum_1^n \sigma^i/P^i}{\sum_1^n 1/P^i}$$

La dipendenza di  $L_p$ , e quindi anche di  $L_{pd}$ , dalla concentrazione del soluto è molto sensibile, avendo l'andamento di un'iperbole. La fig. 2 mostra il suo comportamento per una membrana, 2 membrane e 2 membrane con 2 strati limitate. Per una sola membrana  $L_p$  è costante e quindi il flusso volumetrico è correlato linearmente con  $\Delta p$  e  $\Delta \Pi$ . Con due membrane la dipendenza di  $L_p$  da  $C_1$  diventa evidente ed è dovuta all'accumulo di soluto nel compartimento interno (7). La presenza di due strati limite accresce ulteriormente la diminuzione del valore assoluto di  $L_p$  all'aumentare di  $C_1$ . Va notato che il segno negativo del coefficiente di filtrazione è dovuto al sistema di riferimento prescelto per i flussi e i gradienti.

L'analisi del modello generalizzato consente quindi di stabilire:

1 - l'andamento generale delle equazioni di trasporto non varia con il numero delle membrane e quindi quanto già trovato per due membrane: è sì un caso particolare, ma già individua un comportamento generale

2 - la legge lineare di Darcy per il flusso volumetrico attraverso un mezzo filtrante, con  $L_p = \Delta$ , risulta essere una legge limite per il solvente puro ( $C_1 = 0$ )

3 -  $L_p$  e  $L_{pd}$  tendono a un valore costante e pari, rispettivamente, a  $\Lambda$  e  $\sigma \Delta$  all'aumentare del flusso volumetrico, fenomeno già osservato

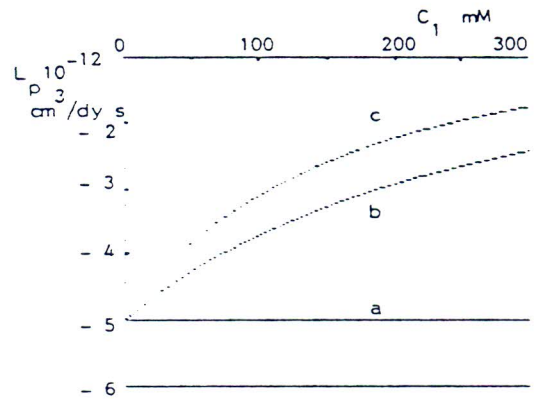


Fig. 2.  $L_p$  in funzione di  $C_1$  per una membrana (a,  $L_p = 5 \cdot 10^{-12}$ ,  $P = .75 \cdot 10^{-5}$ ,  $\sigma = .8$ , unità CGS), 2 membrane (b,  $L_p^1 = 10^{-11} = L_p^2$ ,  $P^1 = .75 \cdot 10^{-5}$ ,  $P^2 = 1.5 \cdot 10^{-5}$ ,  $\sigma^1 = .8$ ,  $\sigma^2 = .2$ ) e il medesimo sistema con 2 strati limite (c,  $L_p = \infty$ ,  $D = 5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$  e  $d = .1 \text{ mm}$  per entrambi).

sperimentalmente (1,3).

4 - i soli parametri, a parte ovviamente quelli riferentisi alle singole membrane, che caratterizzano il sistema indipendentemente dalla concentrazione della soluzione permeante risultano essere la permeabilità e il coefficiente di riflessione del soluto, direttamente misurabili, e  $\Lambda$ , stimabile per estrapolazione

5 - gli strati limite hanno una notevole influenza sulla permeazione e, per la loro permeabilità non infinita, influiscono sul coefficiente di riflessione.

Poiché  $\sigma$  e  $\omega$  non descrivono completamente il sistema, occorre determinare anche alcuni coefficienti delle singole membrane, con metodi di ottimizzazione o direttamente (7). Ciò è possibile fino a 2 membrane con strati limite e compartimento interno non mescolato.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) W. Brodsky, T. Schilb: Am.J.Physiol. 208, 46-57 (1965);
- 2) J. Diamond: J.Physiol. (Lon.) 183, 58-82 (1966);
- 3) F. Celentano et al.: J. Physiol. (Par.) 365-367 (1978);
- 4) J. Fischbang in Comparative Physiology, K. Schmidt-Nielsen et al. eds., Cambridge U.P. (1978);
- 5) C. Paltlak et al.: J.Theor.Biol. 5, 426-442 (1963);
- 6) G. Monticelli, F. Celentano: J.Membr.Sci. in stampa (1983);
- 7) G. Monticelli, F. Celentano, Bull.Math.Biol. in stampa (1983)