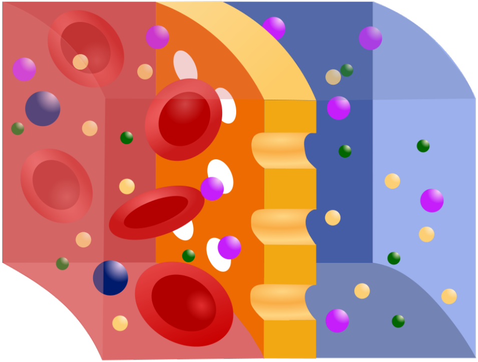
Modelowanie matematyczne w zastosowaniach biomedycznych

Wykład 2: Modele membranowe: pasywny transport wody i substancji przez błony sztuczne i biologiczne

Dr Jan Poleszczuk
8/03/2017 IBIB PAN

Rozważany problem

Jaki jest matematyczny opis transportu przez membranę półprzepuszczalną, czyli selektywną barierę, która przepuszcza niektóre rodzaje cząstek a zatrzymuje inne?



Rysunek pobrany z https://en.wikipedia.org/wiki/Semipermeable_membrane

Rodzaje membran

Podstawowa klasyfikacja membran

Wyróżnia się dwa typy membran:

- **membrany biologiczne** - membrany występujące naturalnie w przyrodzie (np. w komórkach). Wszystkie procesy transportu masy pomiędzy komórką a jej otoczeniem zachodzą wyłącznie przez błony komórkowe.
- **membrany syntetyczne** - wytwarzane sztucznie z materiałów organicznych lub nieorganicznych.

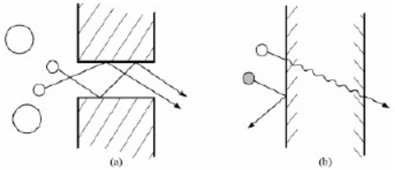


Figure 7: Molecular transport through membranes can be described by: (a) Pore-flow or (b) Solution-diffusion (Baker, 2004). (Reproduced with permission from John Wiley and Sons)

Podstawy teoretyczne

Podstawowe elementy

Teoria termodynamicznego transportu opiera się na dwóch podstawowych elementach:

1. równaniach zachowania (bilansu) rozważanej zmiennej fizycznej, np.
   - substancji,
   - energii,
   - momentu
2. zależnościach termodynamicznych pomiędzy przepływami a siłami odpowiedzialnymi za ruch danych wielkości, np.
   - gradienty ciśnienia,
   - gradienty stężenia,
   - gradienty temperatury

Podstawy teoretyczne

Podstawowe równanie bilansu

Zmiana gęstości (a) zmiennej fizycznej A zależy of przepływu tej wielkości ($\mathbf{j}_A$) oraz wytwarzaniu/zanikaniu w źródle/zlewie q_A, co wyraża się poprzez

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -\mathrm{div}\mathbf{j}_A + q_A$$

gdzie $\mathrm{div}\mathbf{j}_A$ oznacza

$$\mathrm{div}\mathbf{j}_A = \frac{\partial \mathbf{j}_A}{\partial x} + \frac{\partial \mathbf{j}_A}{\partial y} + \frac{\partial \mathbf{j}_A}{\partial z}\,.$$

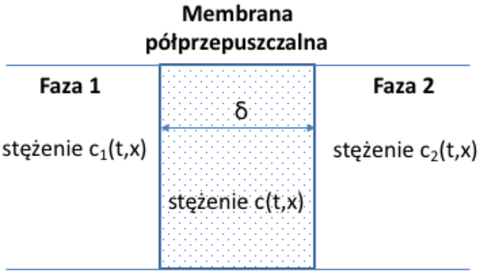
Modelowanie transportu

Modelowanie transportu polega na poprawnym określeniu funkcji $\mathbf{j}_A$ i q_A.

Modelowanie transportu przez membranę płaską

Wstępne założenia upraszczające

- Rozważamy transport w kierunku prostopadłym do membrany (przechodzimy z opisu 3D na 1D).
- Pomijamy wszelkie źródła/zlewy dla rozpuszczalnika (wody) oraz rozważanej substancji.
- Bez straty ogólności rozważamy transport tylko jednego typu cząstki.



Musimy zdefiniować przepływy dla rozpuszczalnika (wody) oraz badanej substancji.

Określenie przepływów

Przepływ dla rozpuszczalnika (wody) opisujemy w następujący sposób

$$j_v = -\lambda_p \left(\frac{dP}{dx} - \sigma RT \frac{dc}{dx} \right) ,$$

gdzie

- λ_p — współczynnik filtracji membrany (*ang. hydraulic conductivity*). Wielkość charakteryzująca zdolność przesączania wody.
- P — to ciśnienie hydrostatyczne.
- σ — współczynnik odbicia Staverman'a (*ang. Staverman reflection coefficient*). Wielkość charakteryzująca jak duża część cząstek zostaje odbita.
- R — stała gazowa.
- T — temperatura

Uwaga. Drugi człon w równaniu opisuje przepływ na skutek gradientu ciśnienia osmotycznego związanego z gradientem stężenia rozważanej substancji.

Określenie przepływów

Przepływ dla rozważanej substancji opisujemy w następujący sposób

$$j_s = -\omega \frac{dc}{dx} + (1 - \sigma) j_v c \,,$$

gdzie

- c — stężenie rozważanej substancji.
- ω — przenikalność dyfuzyjna dla rozważanej substancji (*ang. diffusive pearmability*).

Uwaga. W równaniu wyróżnione sa dwa człony:

- pierwszy to człon dyfuzyjny substancji.
- drugi to człon konwekcyjny.

Obliczanie średnich przepływów przez membranę

- Załóżmy dalej, że lokalne parametry transportu σ,ω and λ_p są takie same w każdym miejscu membrany.
- Załóżmy dodatkowo, że układ znajduje my się w stanie ustalonym.
- Z powyższego założenia wynika, że j_v oraz j_s są stałe w obrębie całej membrany.

Zadanie

Naszym zadaniem jest wyznaczenie przepływów j_v oraz j_s w zależności od przyłożonych wartości na brzegach membrany.

Wyznaczenie j_v oraz j_s

Odcałkowując równanie opisujące j_v otrzymujemy

$$j_v = \frac{1}{\delta}\int_0^\delta j_v dx = L_p(\Delta P - \sigma RT\Delta c)$$

gdzie $L_p = \lambda_p/\delta$, $\Delta P = P(0) - P(\delta)$ oraz $\Delta c = c(0) - c(\delta)$. Zatem możemy wyznaczyć przepływ rozpuszczalnika na podstawie danych brzegowych i parametrów.

Postępując analogicznie dla równania opisującego j_s otrzymujemy

$$j_s = \frac{1}{\delta}\int_0^\delta j_s dx = P_d\Delta c + (1-\sigma)j_v\bar{c}$$

gdzie $P_d = \omega/\delta$ oraz $\bar{c} = \frac{1}{\delta}\int_0^\delta c(x)dx$ to średnie stężenie substancji w membranie. Pozostaje wyznaczyć $\bar{c}$.

Wyznaczenie j_v oraz j_s

Równanie na j_s to tak naprawdę równanie różniczkowe zwyczajne opisujące zmiany stężenia c w przestrzeni

$$\frac{dc}{dx} = -j_s/\omega + (1-\sigma) j_v c/\omega \, .$$

które ma następujące rozwiązanie

$$c(x) = \gamma + (c(0) - \gamma) \exp\left((1-\sigma) j_v x/\omega\right)$$

gdzie $\gamma = j_s/((1-\sigma) j_v)$.

Wyznaczenie j_v oraz j_s

Wyraźmy funkcję $c(x)$ przy pomocy stężeń na lewym $c(0)$ oraz prawym $c(\delta)$ brzegu membrany. W tym celu wyznaczmy γ na podstawie $c(\delta)$

$$\gamma = \frac{c(\delta) - c(0)exp(Pe)}{1 - exp(Pe)}$$

gdzie $P_e = (1 - \sigma)j_v/P_d$ to liczba Peclet'a określająca stosunek wkładu konwekcyjnego do dyfuzyjnego.
Ostatecznie otrzymujemy następujący wzór opisujący stężenie substancji w membranie

$$c(x) = \frac{1 - \exp(Pe \cdot x/\delta)}{1 - \exp(Pe)} c(\delta) + \frac{\exp(Pe \cdot x/\delta) - \exp(Pe)}{1 - \exp(Pe)} c(0)\,,$$

Zatem średnie stężenie substancji

$$\bar{c} = (1 - f)c(0) + fc(\delta)$$

gdzie

$$f = \frac{1}{Pe} - \frac{1}{\exp(Pe) - 1}$$

Ostatecznie otrzymujemy

$$j_s = (1 - \sigma)j_v c(0)\frac{1 - (c(\delta)/c(0)\exp(-Pe))}{1 - \exp(-Pe)}$$

Implementacja liczenia przepływów

```
%ustalanie wartosci parametrow
params.delta = 0.1; %grubosc membrany
params.lambdap = 1; %wpsolczynnik filtracji
params.sigma = 0.5; %wspolczynnik odbicia
params.RT = 1;      %stala gazowa * temperatura
params.omega = 1;   %przenikalnosc dyfuzyjna

%ustalanie wartosci brzegowych
wartosciBrzegowe.P0 = 1;
wartosciBrzegowe.P1 = 1;
wartosciBrzegowe.C0 = 1;
wartosciBrzegowe.C1 = 0;

[jv, js] = obliczPrzeplywy(params, wartosciBrzegowe);
```

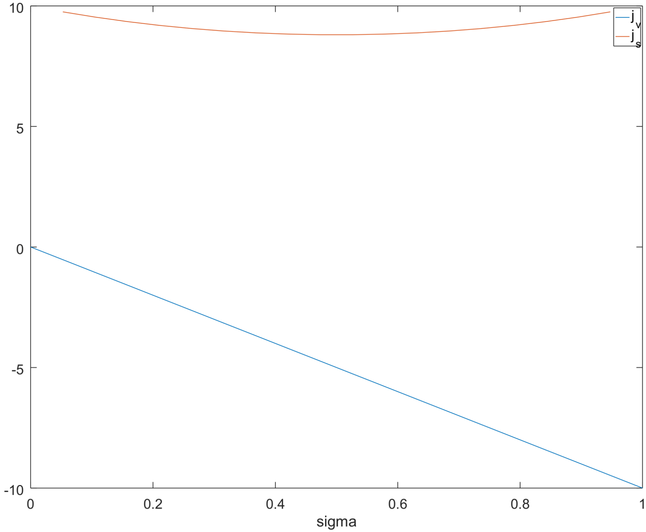
Implementacja liczenia przepływów

```
function [jv, js] = obliczPrzeplywy(params, wartosciBrzegowe)
%obliczanie przeplywu rozpuszczalnika
jv = params.lambdap/params.delta*(wartosciBrzegowe.P0-wartosciBrzegowe.P1 - ...
params.sigma*params.RT*(wartosciBrzegowe.C0-wartosciBrzegowe.C1));
%obliczanie exponenty liczby Pecleta
ePe = exp(-liczbaPecleta(params, jv));
%sotsunek stezen brzegowych
cD = wartosciBrzegowe.C1/wartosciBrzegowe.C0;
js = (1-params.sigma)*jv*wartosciBrzegowe.C0*(1-cD*ePe)/(1-ePe);
end

%funkcja liczaca liczbe Pecleta
function Pe = liczbaPecleta(params, jv)
Pe = (1-params.sigma)*jv/(params.omega/params.delta);
end
```

Rysowanie przykładowej zależności od współczynnika odbicia

```
sigmaMesh = linspace(0,1,20);
out = zeros(2,20);
for i = 1:20
params.sigma = sigmaMesh(i);
[out(1,i), out(2,i)] = obliczPrzeplywy(params, wartosciBrzegowe)
end

figure(1)
clf
plot(sigmaMesh, out);
legend({'j_v','j_s'})
xlabel('sigma')
```

Przykładowa zależność przepływów od współczynnika odbicia



Wyznaczanie współczynników transportowych

Przenikalność dyfuzyjna

Przenikalność dyfuzyjną ω można wyznaczyć w stosunkowo prostych eksperymentach dyfuzyjnych.

Współczynnik odbicia

Współczynnik odbicia σ można wyznaczyć na drodze eksperymentu izolowanej ultrafiltracji, podczas którego zbiera się na bieżąco ultrafiltrat po prawej stronie $(x = \delta)$ membrany.

W ten sposób przepływ $j_s = j_v c(\delta)$ oraz korzystając z wczesniej wyprowadzonego wzoru na przepływ j_s otrzymujemy

$$\frac{c(\delta)}{c(0)} = (1 - \sigma)\frac{1 - \exp(-Pe)}{1 + exp(-Pe)} \, .$$

Przepływy w przypadku czysto dyfuzyjnym

Jeśli założymy, ze $j_v = 0$ to opis przepływu substancji upraszcza się do

$$j_s = P_d \Delta c$$

z liniowym profilem stezenia wewnątrz membrany

$$c(x) = c(0) - (c(0) - c(\delta))\frac{x}{\delta}.$$

Średnie stężenie w membranie wynosi wtedy

$$\bar{c} = \frac{c(0) + c(\delta)}{2}$$

czyli $f = 0.5$ we wcześniej wyprowadzonym wzorze.

Membrany kapilarne

Upraszczające założenie

W przypadku modelowania jednorodnych membran kapilarnych zakłada się zwykle symetrię osiową (również dla warunków brzegowych).

Pomija się również przepływy wzdłuż membrany.

Przy powyższych założeniach przepływy przez membranę kapilarną opisane są przy pomocy równań

$$j_v = -\lambda_p \left(\frac{dP}{dr} - \sigma RT \frac{dc}{dr} \right) ,$$

oraz

$$j_s = -\omega \frac{dc}{dr} + (1-\sigma) j_v c \,,$$

gdzie parametry zdefiniowane są tak jak w przypadku płaskiej membrany.

Membrany kapilarne

Tak jak poprzednio chcemy rozważać stan ustalony transportu, czyli całkowity przepływ przez okrąg o promieniu r musi być ten sam dla każdego $r_{in} \leqslant r \leqslant r_{out}$

$$j_{tot} = 2\pi r j(r) \equiv const$$

Tym razem w rozważaniach otrzymujemy układ równań różniczkowych zwyczajnych ze zmiennymi współczynnikami

$$j_{tot,v} = -\lambda_p 2\pi r \frac{d(P - \sigma RTc)}{dr}$$

oraz

$$j_{tot,s} = -\omega 2\pi r \frac{dc}{dr} + (1-\sigma) j_{tot,v} c\,.$$

Membrany kapilarne

Postępując analogicznie jak w przypadku płaskiej membrany (rachunki są dużo bardziej skomplikowane) otrzymujemy następujące równanie na całkowity przepływ rozpuszczalnika

$$j_{tot,v} = L_{rp} \left(P_{in} - P_{ex} - \sigma RT(c_{in} - c_{ex}) \right) ,$$

gdzie $L_{rp} = 2\pi r_m \lambda_p / \delta$ oraz $r_m = (r_{ex} - r_{in})/(\ln r_{ex} - \ln r_{in})$.

Dla przepływu substancji otrzymujemy wzór

$$j_{tot,s} = (1 - \sigma) j_{tot,v} c_{in} \frac{1 - (c_{ex}/c_{in}) \exp(-Pe_c)}{1 - \exp(-Pe_c)} ,$$

gdzie podobnie jak poprzednio

$$Pe_c = \frac{(1 - \sigma) j_v}{\omega / r} .$$

Membrany niejednorodne

- Załóżmy, że rozważana membrana składa się z N obszarów o rożnych charakterystykach transportu.
- Każdy z tych obszarów zajmuje pewną część membrany α_i gdzie $i = 1, ...N$.
- Oczywiście $\sum_{i=1}^{N} \alpha_i = 1$.
- Każdy obszar ma zdefiniowane przepływy $j_{v,i}$ oraz $j_{s,i}$ opisane, jak poprzednio, parametrami $L_{p,i}$, P_i, σ_i.

Bezpośrednio z definicji mamy, że

$$j_v = \sum_{i=1}^{N} \alpha_i j_{v,i}, \quad j_s = \sum_{i=1}^{N} \alpha_i j_{s,i}$$

Membrany niejednorodne

Jeśli założymy, ze warunki na brzegach membrany sa takie same dla każdego z rozważanych obszarów, to możemy przepływ przez membranę opisać korzystając z równań dla membrany jednorodnej z następującymi współczynnikami:

$$L_p = \sum_{i=1}^{N} \alpha_i L_{p,i}, \quad P = \sum_{i=1}^{N} \alpha_i P_i$$

$$\sigma = \frac{\sum_{i=1}^{N} \alpha_i \sigma_i L_{p,i}}{L_p}, \quad S = \frac{\sum_{i=1}^{N} \alpha_i (1-\sigma_i) j_{v,i}}{j_v}$$

$$f = \frac{\sum_{i=1}^{N} \alpha_i (1-\sigma_i) j_{v,i} f_i}{S j_v}$$