

Diffuusio

Kaikki kuljetusyhtälöt ovat muotoa $J = LX$, jossa J on vuo tai virtaus, L verrannollisuuskerroin ja X vuon ajava voima, jonkin intensiivisuureen gradientti. Esimerkkejä:

Diffuusio:

$$J_i = -D_i \nabla c_i$$

Fickin 1. laki

Sähkövirta (virran tiheys):

$$I = -\kappa \nabla \phi = \kappa E$$

Ohmin laki (E = sähkökentän voimakkuus)

Lämpövuo:

$$q' = -\lambda \nabla T$$

Fourierin laki

Nestevirtaus:

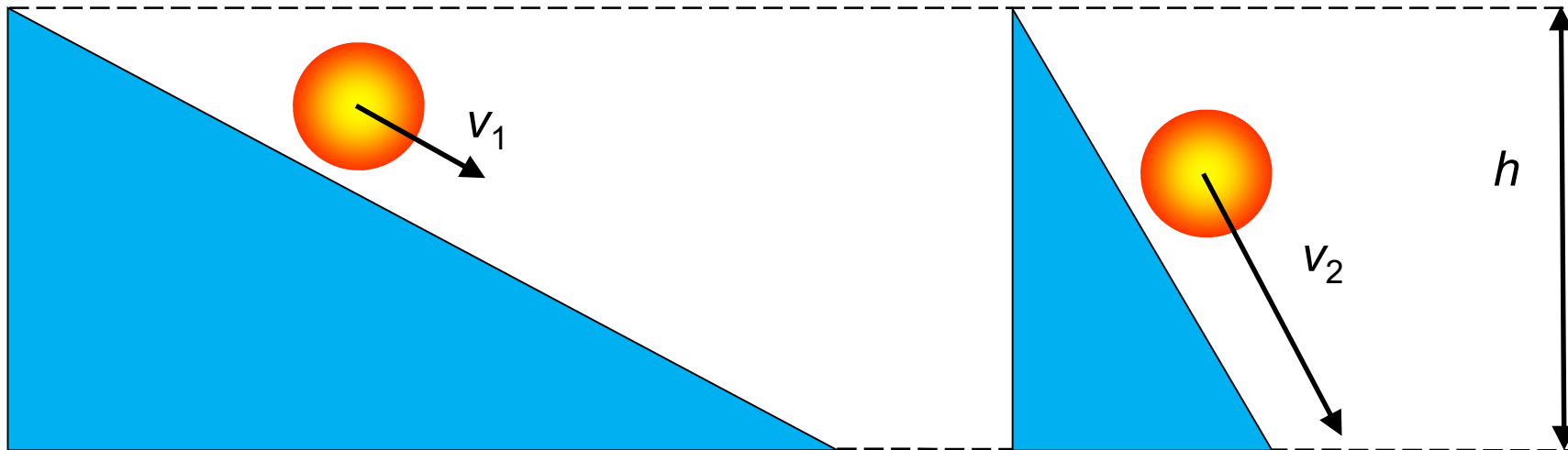
$$J_v = -k \nabla p$$

Darcyn laki

D_i on komponentin i diffuusiokerroin, κ johtokyky, λ lämmönjohtavuus ja k (membraanin) permeabiliteetti.

Naiivi kuvaus: pallo pyörii alamäkeen

Pallon nopeus on verrannollinen luiskan jyrkkyyteen: $v_2 > v_1$. Energiaero on sama molemmissa tapauksissa = mgh . Termodynamiikka käsittelee energiaeroja eri kemiallisten tilojen välillä, mutta ei kerro mitään nopeuksista.



Kuljetusyhtälöissä gradientin edessä on miinusmerkki, kuljetus tapahtuu aina 'alamäkeen'. (Tämä esimerkki ei tosin kuulu kemiaan vaan mekaniikkaan.)

Fickin 1. laki

Ajava voima on konsentraatigradientti (itse asiassa kemiallisen potentiaalin gradientti)

$$J_i = \frac{1}{A} \frac{\partial n_i}{\partial t} = -D_i \left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right)$$

Fickin 1. laki, 1D käsittely

missä J_i	ainevirta pinta-alayksikköä kohti (mol/cm ² s)
n_i	ainemäärä (mol)
A	pinta-ala (cm ²)
D_i	diffuusiokerroin (cm ² /s)
c_i	konsentraatio (mol/cm ³)

Diffuusio on verraten hidaskä prosessi, ja varsinkin liuoksissa on usein muita prosesseja rajoittavia tekijöitä.

Partikkeli vedessä: $D_i \approx 10^{-6} - 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ (1 atm, huoneen lämpötila)

Kaasuilla: $D_i \approx 0,1 - 1 \text{ cm}^2/\text{s}$ (1 atm, huoneen lämpötila)

Fickin 2. laki: epästationääri diffuusio

Tarkastellaan konsentraation muutosnopeutta.

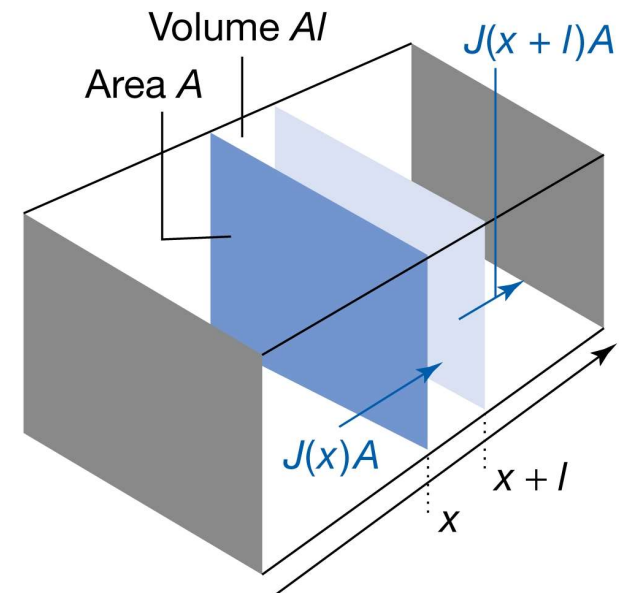
Kohdassa x tilavuuteen $A l$ siirtyy ainetta diffuusiolla:

$$J_i^{in} = J_i(x) = -D_i \left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right)_x$$

ja kohdassa $x + l$ ainetta poistuu vastaavasti:

$$J_i^{out} = J_i(x + l) = -D_i \left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right)_{x+l} \approx -D_i \left[\left(\frac{\partial c_i}{\partial x} \right) + \left(\frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \right) l \right]$$

jossa $\partial c_i / \partial x$ on kehitetty Taylorin sarjaksi pisteessä x , ts. l on hyvin pieni.



1D epästationääri diffuusio. $J(x) \neq J(x+l)$

Erotus $J_{in} - J_{out}$ on tilavuudessa A/l tapahtunut ainemäärän muutos. Ainemäärä muuttuu ajan funktiona, joten

$$\frac{\partial n_i(x,t)}{\partial t} = A/l \frac{\partial c_i(x,t)}{\partial t} = A(J_i^{in} - J_i^{out})$$

Sijoittamalla J_i^{in} ja J_i^{out} yo. yhtälöön, saadaan

$$A/l \frac{\partial c_i(x,t)}{\partial t} = A \left\{ -D_i \left(\frac{\partial c_i(x,t)}{\partial x} \right) + D_i \left[\left(\frac{\partial c_i(x,t)}{\partial x} \right) + \left(\frac{\partial^2 c_i(x,t)}{\partial x^2} \right) l \right] \right\}$$

Näin ollen saadaan

$$\frac{\partial c_i(x,t)}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 c_i(x,t)}{\partial x^2}$$

Fickin 2. laki, yleisemmin

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\nabla \cdot J_i = D_i \nabla^2 c_i$$

Konsentraatio c_i on siis sekä ajan t että paikan x funktio.

Esimerkki Fickin 2. lain ratkaisusta:

Lähtötilanne ($t = 0$):

Ainemäärä N_0 on yz -suuntaisella tasolla, jonka pinta-ala on A .

x on etäisyys em. tasosta.

$n = N_0$ kun $x = 0, t = 0$

$n = 0$ kun $x \neq 0, t = 0$

$c = \infty$ kun $x = 0, t = 0$

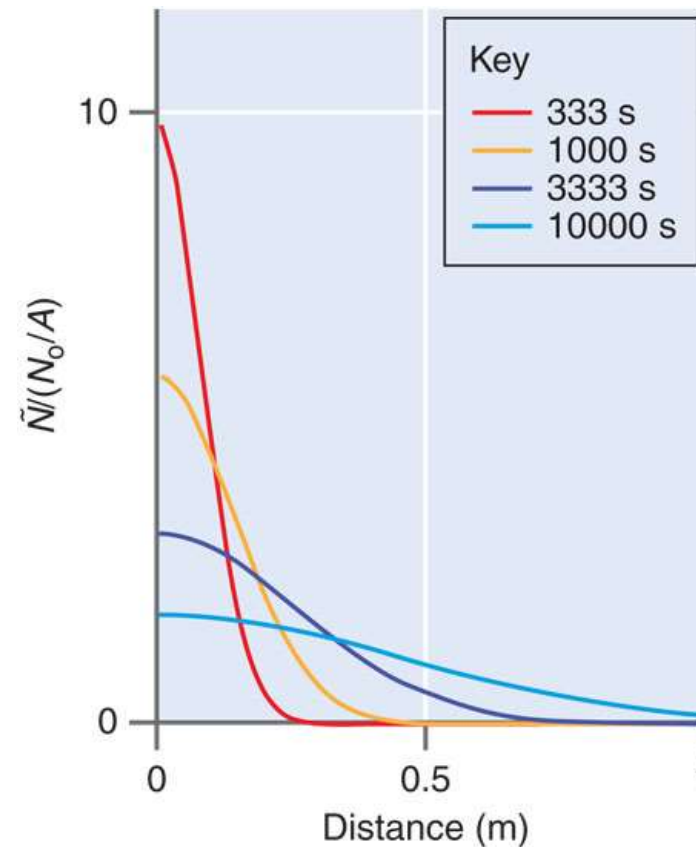
$c = 0$ kun $x \neq 0, t = 0$

$t > 0$:

Aine diffuntoituu x -akselin suuntaisesti.

Fickin 2. lain ratkaisuna saadaan konsentraatiojakauma ajan funktiona

$$c(x, t) = \tilde{N} = \frac{N_0}{2A\sqrt{\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt}$$



Konsentraatiojakauma eri ajanhetkillä.
 $D = 10^{-5} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1} = 0,1 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$

Konsentraatio on siis normaalijakautunut (Gaussin jakauma), ja siitä saadaan partikkelin ajassa t kulkema keskimääräinen matka: Osuus kokonaisainemäärästä N_o , joka ajanhetkellä t on välillä x ja $x + dx$

$$\frac{c(x,t)Adx}{N_o} = \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt} dx$$

Keskimääräistä matkaa kuvaa neliöllinen keskietäisyys x_{rms} :

$$\begin{aligned} x_{rms} \equiv \langle x^2 \rangle^{1/2} &= \left[\int_{-\infty}^{\infty} x^2 \frac{c(x,t)Adx}{N_o} \right]^{1/2} = \left[\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \int_{-\infty}^{\infty} x^2 e^{-x^2/4Dt} dx \right]^{1/2} \\ &= \left[\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \cdot 4Dt \sqrt{\pi Dt} \right]^{1/2} = \sqrt{2Dt} \end{aligned}$$

Yo. integraali on varmista (ja helpointa) laskea vaikka Mathematican avulla. 3D-tapauksessa jokainen suunta (x,y,z) on samanarvoinen, joten Pythagoraan lauseesta saadaan yleisesti

$$r_{rms} = \sqrt{6Dt}$$

Einstein johti vuonna 1905 diffuusiokertoimelle lausekkeen

$$D = \frac{k_B T}{f} ,$$

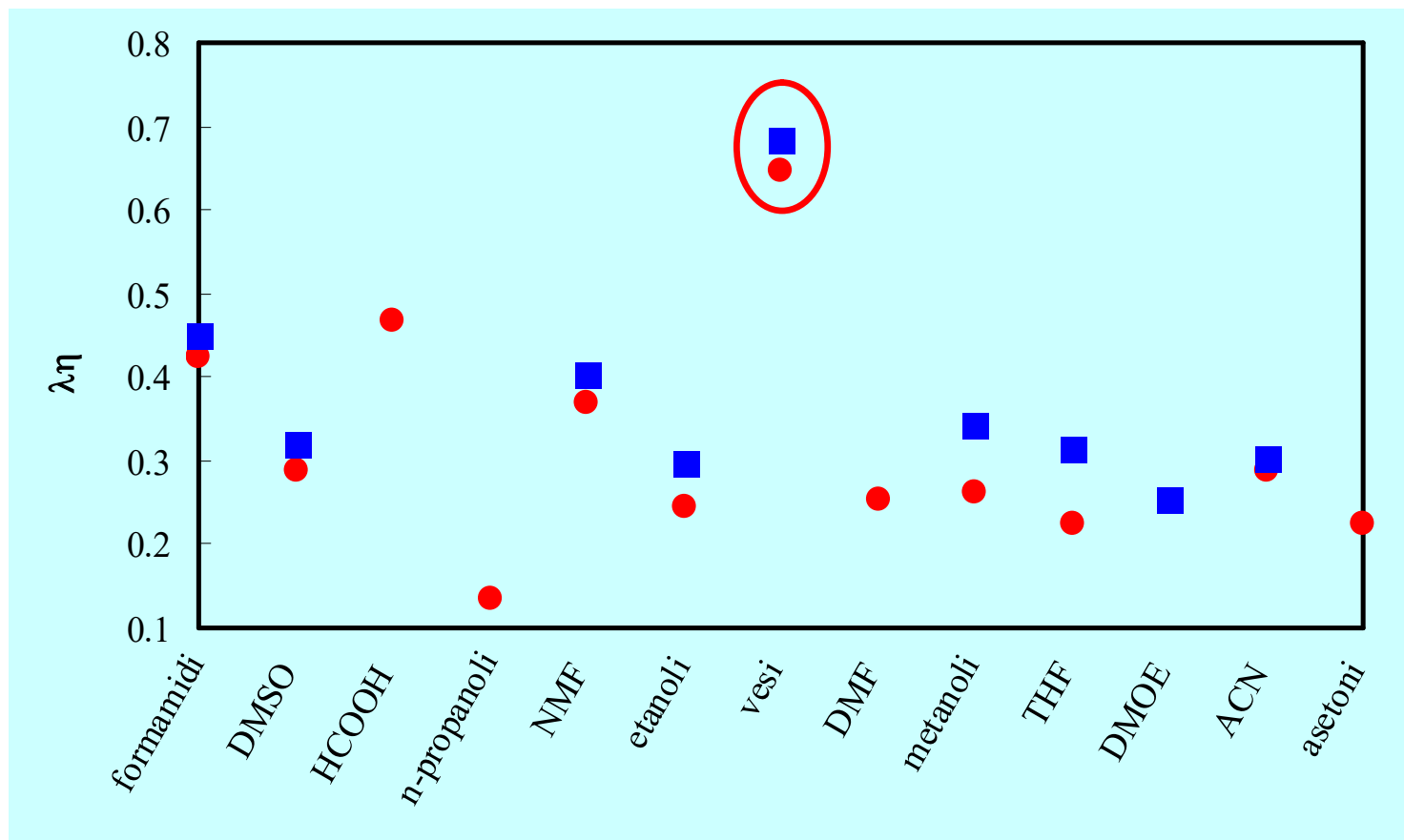
jossa k_B on Boltzmannin vakio, T absoluuttinen lämpötila ja f kitkakerroin. Jo vuonna 1851 Stokes johti kitkakertoimelle lausekkeen

$$f = 6\pi\eta a ,$$

jossa η on liuoksen viskositeetti ja a partikkelin säde. Hän päätyi tulokseen pudottamalla lasipalloja eri liuottimien täyttämässä kapillaarissa. Yhdistämällä yo. Yhtälöt saadaan **Stokes-Einsteinin laki**:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \Leftrightarrow D\eta = \frac{k_B T}{6\pi a} = \text{vakio}$$

Jälkimmäinen yhtälö tunnetaan **Waldenin sääntönä**, jonka avulla voidaan arvioida diffuusiokertoimia muissa liuottimissa, kun arvo vedessä on tunnettu. Ihmeellistä siinä on se, että Stokes käytti makroskooppisia kappaleita, mutta laki toimii tyydyttävästi myös (riittävän pallomaisille) molekyyille.



Waldenin sääntöä kannattaa kuitenkin soveltaa varoen ioneille. Yllä koottua dataa K^+ (●) ja Cs^+ (■) -ioneille. Huomaa kuinka veden arvot hyppäävät ylös kuvassa. Syynä on ionien hydrataatio.

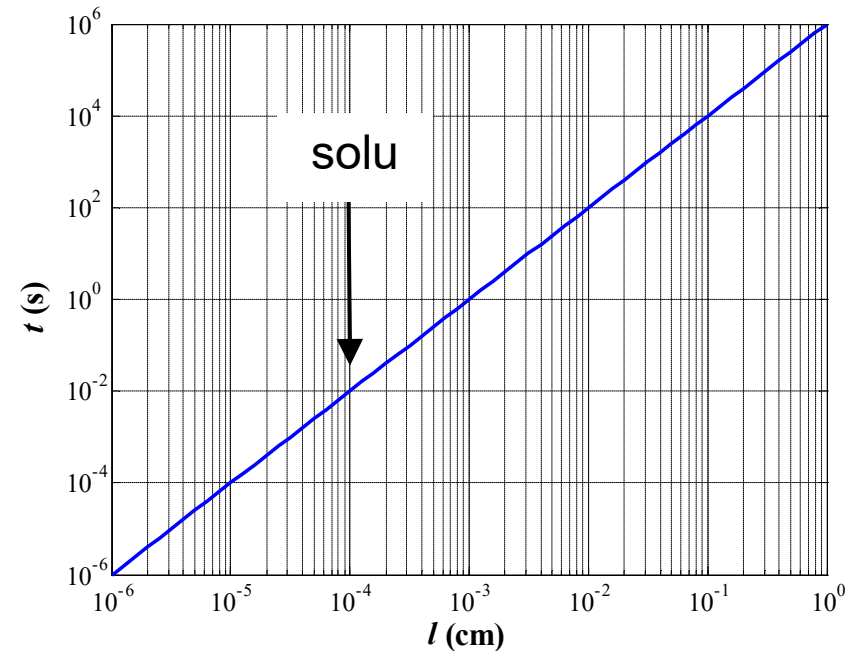
Diffuusio on nopeaa mikrotasolla

Edellä johdettiin, että keskimääräinen matka l , jonka molekyyli matkaa ajassa t on suuruusluokkaa

$$l \approx \sqrt{Dt} \Rightarrow t \approx \frac{l^2}{D}$$

Ottamalla $D = 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ voidaan piirtää oheinen kuva.

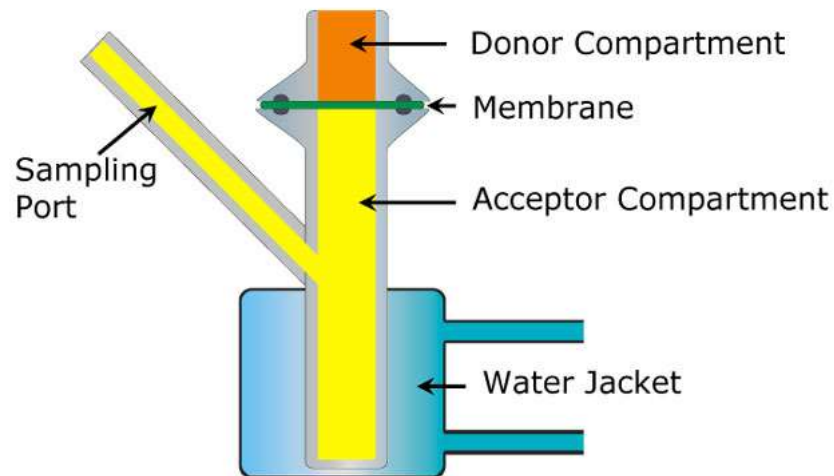
Kuvasta nähdään, että $1 \text{ }\mu\text{m}$ matkaan molekyyli tarvitsee vain 0.01 s . Tällä on suuri merkitys solunsisäiseen liikenteeseen, joka ei voisi olla diffuusion kontrolloima. Jos solut olisivat esim. 1 mm luokkaa, metaboliittien kuljetus solun poikki ottaisi 10.000 s , mikä tekisi solun aineenvaihdunnasta toivottoman hidasta; elämä sellaisena kuin sen tunnemme ei ehkä olisi lainkaan mahdollista. Tämän vuoksi biofysiikassa ei juuri diffuusio-kysymyksiä käsitellä.



Edeltä on huomattu, että ajasta riippuvien ongelmien, ts. Fickin 2. lain ratkaisu on melko hankalaa ja työlästä. Niinpä usein sovelletaan kvasi-stationääritilaoletusta, jonka mukaan kuljetus on hetkittäin vakiotilassa, ja aikariippuvuus otetaan huomioon ainetaseen kautta. Havainnollistetaan tätä kahden esimerkin avulla.

Esimerkki 1. Diffuusio membraanin läpi

Farmasian yleisempiä mittauksia on lääkeaineen permeabiliteetin määrittäminen jonkun mallimembraanin, ihon, sarveiskalvon, jne. läpi. Mittaus tehdään joko Franzin kennossa (vasen) tai side-by-side-diffuusiokennossa ($V_{\text{kammio}} = 3 \text{ ml}$, oikea).



Sekä luovuttaja- (1) että vastaanottajakammioita (2) sekoitetaan koko ajan siten, ettei niissä ole konsentraatiogradientteja. Vastaanottajakammioista otetaan tietyin väliajoin näyte, ja lääkeaineen pitoisuus määritetään tyypillisesti HPLC:llä ja fluorometrillä tai UV-detektorilla. Tehtävänä on nyt johtaa vastaanottokammion pitoisuus ajan funktiona. Koska permeabiliteetit ovat yleensä varsin alhaisia, pysyy vastaanottajakammion pitoisuus koko kokeen ajan käytännössä nollassa verrattuna luovuttajakammion pitoisuuteen, mitä kutsutaan **'perfect sink' -ehdoksi**. Aivan kokeen alussa on viiveaika, jolloin pitoisuus kasvaa hyvin hitaasti, mutta pian systeemi saavuttaa stationääritilan, jolloin Fickin 2.lain mukaan $\nabla^2 c = 0$. Konsentraatioprofiili membraanissa on tällöin lineaarinen

$$c(x) = c_1 + \frac{c_2 - c_1}{h} x$$

ja vuo membraanin läpi on

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} = D \frac{c_1 - c_2}{h}$$

Oletetaan että molemmat kammiot ovat ideaalisesti sekoittuneita, eli niissä konsentraatio on homogeeninen. Ainetta ei voi hävitä:

$$V_1 c_0 = V_1 c_1(t) + V_2 c_2(t) \rightarrow c_2(t) = V_1/V_2 [c_0 - c_1(t)]$$

Membraanin tilavuus on siis häviävän pieni kammoihin verrattuna. Diffuusio tapahtuu vain membraanissa, ja tiedämme jo yhtälön ratkaisun:

$$c = B_1 x + B_2$$

Reunaehdoilla ($x = 0, c = c_1$) ja ($x = h, c = c_2$) voidaan vakiot B_1 ja B_2 ratkaista. Tulos on lopulta

$$c(x) = \frac{c_2 - c_1}{h} x + c_1 \Rightarrow \frac{\partial c}{\partial x} = \frac{c_2 - c_1}{h} = \frac{1}{h} \left[\frac{V_1}{V_2} (c_0 - c_1) - c_1 \right]$$

Aikariippuvuus ainetaseesta: diffuusio vähentää kammion 1 ainemäärää, joten

$$J = -\frac{V_1}{A} \frac{\partial c_1}{\partial t} = -D \frac{\partial c}{\partial x} = -\frac{D}{h} \left[\frac{V_1}{V_2} c_0 - \left(1 + \frac{V_1}{V_2} \right) c_1 \right]$$

Kerätään vakiot yhteen, ja yhtälö tulee muotoon

$$\frac{dc_1}{dt} = \alpha - \beta c_1 \quad ; \quad \alpha = \frac{DAc_0}{V_2 h} \quad ; \quad \beta = \frac{DA}{h} \left(\frac{1}{V_1} + \frac{1}{V_2} \right)$$

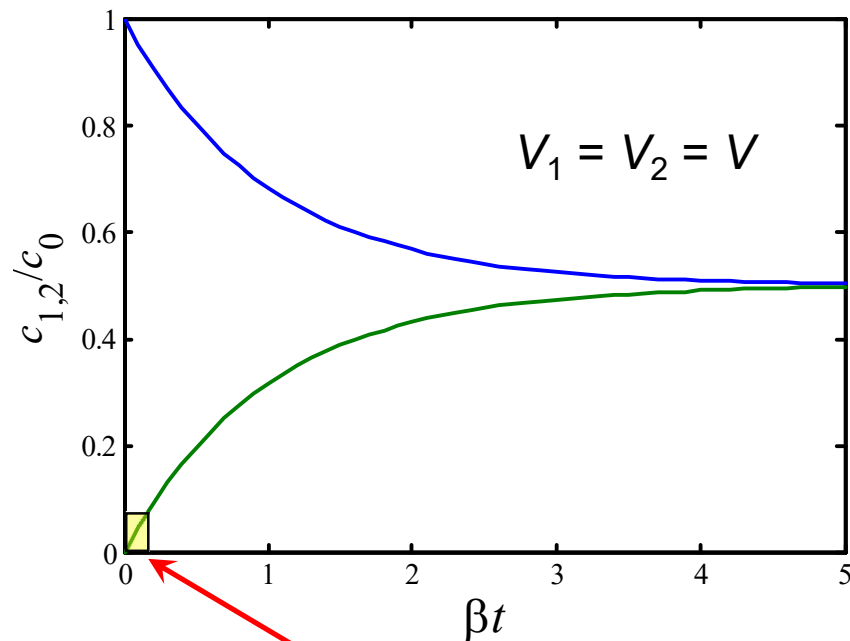
Tämä on tuiki tavallinen differentiaaliyhtälö, jonka ratkaisu on

$$c_1 = \frac{\alpha}{\beta} + \left(c_0 - \frac{\alpha}{\beta} \right) e^{-\beta t} \quad ; \quad \frac{\alpha}{\beta} = \frac{c_0 V_1}{V_1 + V_2} = \frac{1}{2} c_0 V \quad \text{jos } V_1 = V_2 = V$$

$$\frac{c_1}{c_0} = \frac{V_1 + V_2 e^{-\beta t}}{V_1 + V_2} = \frac{1}{2} (1 + e^{-\beta t}) \quad ; \quad V_1 = V_2 = V$$

jossa on käytetty alkuehtoa $c_1(t = 0) = c_0$. Ainetaseesta saadaan

$$\frac{c_2}{c_0} = \frac{V_1}{V_2} \left(1 - \frac{c_1}{c_0} \right) = \frac{V_1 (1 - e^{-\beta t})}{V_1 + V_2} = \frac{1}{2} (1 - e^{-\beta t}) \quad ; \quad V_1 = V_2 = V$$

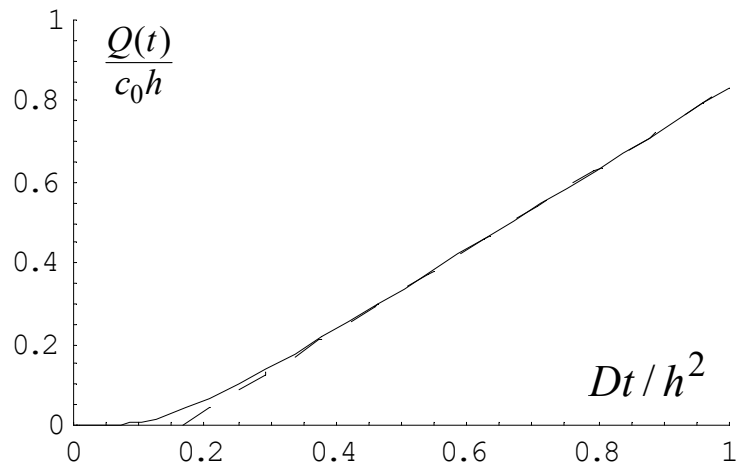


$$\frac{c_2}{c_0} \approx \frac{DA}{Vh} t = K_p \frac{A}{V} t$$

Ohessa luovuttaja- (laskeva) ja vastaanottajakammion (nouseva) kuvaajat.

Käytännön kokeissa $V_1 = V_2 = V$, ja β on hyvin pieni, koska lääkeaineen permeabiliteetti $K_p = D/h$ biomembraanin läpi on pieni. Niinpä eksponentti voidaan linearisoida, ja käytännön lopputulos on

Piirtämällä vastaanottajakammion konsentraatio ajan funktiona, saadaan suora viiva, jonka kulmakerroin antaa permeabiliteetin.



Aivan kokeen alussa tosin on pieni viiveaika ennen kuin stationääritila on saavutettu, mutta muuten käytetty laskumenetelmä antaa aivan riittävän tarkkoja tuloksia. Oikea ratkaisu on hieman työläs ja saadaan ratkaisemalla Fickin 2. laki. Vastaanottajakammion ainemäärä on

$$\frac{Q(t)}{c_0 h} = \frac{Dt}{h^2} - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{(-1)^k}{k^2} \exp\left(-\frac{k^2 \pi^2 Dt}{h^2}\right) \quad Q(t) = \int_0^t J(h, u) du = \frac{c_2 V}{A}$$

Sarjatermi menee nopeasti nollaan, joten jäljelle jää suora, joka leikkaa x-akselin pisteessä $Dt/h^2 = 1/6$. Niinpä diffuusion viiveajaksi määritellään

$$\tau = \frac{h^2}{6D}$$

Suoran osuuden kulmakerroin \times leikkauspiste = $Ah/6V$, mikä mahdollistaa membraanin todellisen paksuuden määrittämisen, ja edelleen D :n ja K_p :n laskemisen.

Esimerkki 2: Pillerin diffuusion kontrolloima liukeneminen

Pilleri olkoon pallomainen, joten ratkaisu on pallo-symmetrinen. Pillerin liuetessa sen pinnalla on koko ajan kylläinen konsentraatio. Diffuusio kuljettaa aineen pinnalta bulkkiin. Diffuusioyhtälön reunaehdot ovat täten ($r = a$, $c = c^s$) ja ($r = \infty$, $c = 0$). Ratkaisu on

$$c(r) = B_1 + B_2/r.$$

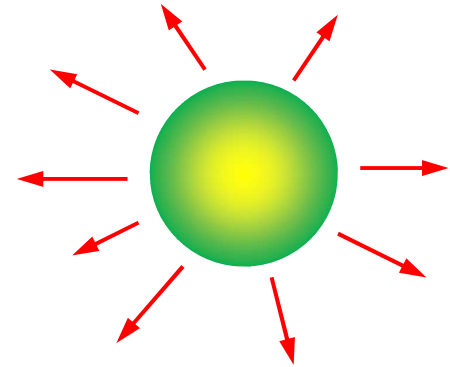
Reunaehdoista nähdään, että $B_1 = 0$ ja $B_2 = c^s a$ ($a = a(t)$ on pillerin säde, ja c^s kylläinen konsentraatio). Niinpä

$$c(r) = c^s \frac{a}{r} \quad ; \quad J = -D \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)_{r=a} = \frac{Dc^s}{a}$$

Pillerin massa, m , ajan hetkellä t on

$$m(t) = Mn(t) = \rho V(t) = \rho \frac{4}{3} \pi a(t)^3$$

jossa M on aineen moolimassa sekä ρ ja V pillerin tiheys ja tilavuus.



$$n = \frac{\rho}{M} \frac{4}{3} \pi a^3 \Rightarrow \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\rho}{M} 4\pi a^2 \frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\rho}{M} A \frac{\partial a}{\partial t}$$

Aikariippuvuus otetaan jälleen ainetaseesta: pillerin liuetessa sen ainemäärä vähenee, joten

$$-\frac{1}{A} \frac{\partial n}{\partial t} = J \Rightarrow -\frac{\rho}{M} \frac{\partial a}{\partial t} = D \frac{c^s}{a}$$

Kokeen alussa ($t = 0$, $a = a_0$). Integroimalla saadaan helposti

$$a = \sqrt{a_0^2 - 2Dc^s \frac{M}{\rho} t}$$

Liukenemiselle on tyypillistä $t^{1/2}$ -riippuvuus. Pillerin elinikä, τ , saavutetaan, kun $a = 0$:

$$\tau = \frac{\rho}{M} \frac{a_0^2}{2Dc^s} \Rightarrow a = a_0 \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Lopulta pillerin massaksi ajan funktiona saadaan

$$m(t) = \rho \frac{4}{3} \pi a(t)^3 = \rho \frac{4}{3} \pi a_0^3 \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \Rightarrow \frac{m(t)}{m_0} = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^{3/2} \Rightarrow \frac{1}{m_0} \frac{dm}{dt} = -\frac{3}{2\tau} \sqrt{1 - \frac{t}{\tau}}$$

Kuten kuvaajasta nähdään, on liukenemisnopeus varsin tasainen, mikä on esim. lääkeaineen annostelun kannalta hyvä asia.

Tarkka ratkaisu olisi hyvin työläs. Jos liukeneminen on kineettisessä kontrollissa, eli $-dm/dt = kA$, jossa k on nopeusvakio ja A pillerin pinta-ala, $a = a_0(1 - t/\tau)$; $\tau = a_0\rho/k$. Tällöin

$$\frac{m(t)}{m_0} = \left(1 - \frac{t}{\tau}\right)^3$$

