

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УРАВНЕНИЯ СМОЛУХОВСКОГО С ИСТОЧНИКОМ В МОДЕЛИ ОБРАЗОВАНИЯ ЛИПИДНОЙ ПОРЫ ПРИ ФАЗОВОМ ПЕРЕХОДЕ

© 2016 г. А.А. Аносов* **, А.А. Шаракшанэ***,
Е.Ю. Смирнова**, О.Ю. Немченко**

*Институт радиотехники и электроники РАН им. В.А. Котельникова, 125009, Москва, ул. Моховая, 11/7;

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

***Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, 117997, Москва, Стремянный пер., 36

E-mail: anosov@hotmail.ru

Поступила в редакцию 10.12.15 г.

После доработки 01.02.16 г.

Для моделирования процесса возникновения гидрофильной поры в липидном бислое при фазовом переходе использовано уравнение Смолуховского, описывающее диффузию пор в пространстве радиусов, с источником. Введение источника гидрофобных пор в уравнение отражает появление добавочных дефектов в бислое, вызванное уменьшением площади молекулы в плоскости бислоя при переходе из жидкокристаллического состояния в гель. Рассчитанное в модели распределение плотности вероятности времени, требуемого для появления гидрофильной поры, хорошо согласуется с экспериментальными данными, опубликованными ранее.

Ключевые слова: фазовый переход, уравнение Смолуховского, гидрофобные и гидрофильные поры.

Изменения проницаемости липидного бислоя клеточных и модельных мембран, вызванные различными физическими и химическими воздействиями, широко исследуются. Во многом это связано с использованием этих изменений при адресной доставке лекарств и других биологически активных молекул в клетку [1–6]. Как правило, увеличение проницаемости бислоя связывается с преодолением липидного барьера и возникновением в бислое гипотетических гидрофобных и гидрофильных пор [7]. При исследовании плоских бислоидных липидных мембран удается зарегистрировать отдельные импульсы тока при воздействии на мембрану высокого напряжения при обратимом электрическом пробое (электропорация [8,9]) и в условиях фазового перехода липидов [10–14] (мягкая порация [15,16]). Отметим, что в обоих случаях регистрируемые токи, протекающие через мембрану, имеют ярко выраженный дискретный характер (как и токи, протекающие через белковые ионные каналы), а также похожие значения амплитуд и времен открытых состояний (миллисекундный диапазон) [13,14,17]. Однако распределения длительностей токовых скачков, возникающих при фазовых переходах, а также межимпульсных интервалов отличается от экспоненциальных [12,18].

Для анализа процесса возникновения липидных пор при обратимом электрическом пробое используется уравнение Смолуховского [6,19–21], описывающее диффузию пор в пространстве радиусов. Увеличение числа гидрофильных липидных пор связывается со снижением (при подаче на мембрану электрического напряжения) энергетического барьера перехода гидрофобной поры в гидрофильную.

Известно, что при температуре фазового перехода сосуществование двух фаз возмущает молекулярную организацию бислоя и приводит к динамической гетерогенности, следствием которой являются увеличение проницаемости бислоя для различных веществ [22], изменение механических характеристик мембран [23], увеличение трансбислоидного движения липидов [24]. Все эти явления связываются с увеличением числа дефектов в молекулярной упаковке бислоя при фазовом переходе.

В настоящей работе мы полагаем, что именно увеличение числа дефектов в плоскости бислоя при фазовом переходе в конечном счете приводит к образованию гидрофильных пор и наблюдаемому в эксперименте [15] соответствующему увеличению проницаемости бислоя при фазовом переходе. Для описания распределения пор, возникающих при фазовом пере-

ходе, мы используем уравнение Смолуховского. Фазовый переход в модели приводит к возникновению дополнительного источника гидрофобных пор, связанного с дефектами в упаковке молекул в бислое. В результате численного решения уравнения Смолуховского с источником показано, что с добавлением источника возрастает вероятность возникновения гидрофильных пор. Полученные в расчете результаты сравнены с экспериментальными зависимостями, представленными в работе [18].

Отметим, что источник добавляется в уравнение Смолуховского и при моделировании процесса электропорации. Например, в работе [20] источник описывает переход между гидрофобным и гидрофильным состояниями поры.

РАСЧЕТНАЯ МОДЕЛЬ: УРАВНЕНИЕ СМОЛУХОВСКОГО С ИСТОЧНИКОМ

В литературе [21] принято рассматривать диффузию поры в пространстве радиусов с использованием уравнения Смолуховского для плотности распределения числа пор по радиусам $n(r, t)$:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial^2 n}{\partial r^2} + \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{\partial}{\partial r} (\Delta E/kT) n \right] \right\} + S, \quad (1)$$

где r – радиус поры, t – время, $\Delta E(r)/kT$ – профиль энергии поры (k – постоянная Больцмана, T – температура мембраны), D – коэффициент диффузии пор в пространстве радиусов, $n(r, t)dr$ – число пор с радиусами, находящимися в интервале от r до $r + dr$. В классическое уравнение добавлен источник S .

Профиль энергии поры был задан выражением

$$\Delta E = \left(A \frac{r^2}{r^{*2}} - Br \right) \exp \left(- \frac{r^2}{r^{*2}} \right) + 2\pi\gamma r - \pi\sigma r^2, \quad (2)$$

где первое слагаемое определяет форму и величину энергетического барьера при переходе гидрофобной поры в гидрофильную (A , B и r^* – константы), γ – краевая энергия гидрофильной поры, σ – коэффициент поверхностной энергии бислоя. Выбор функции энергетического барьера обусловлен следующим требованием: при малых радиусах энергия гидрофобной поры растет пропорционально r^2 [7]. Это условие позволяет определить константу $B = 2\pi\gamma$. Второе слагаемое в выражении (2), таким образом, проявляет себя в области больших радиусов гидрофильных пор, а линейное натяжение гидрофобной поры определяется формой барьера при малых r .

Введение в уравнение (1) источника связано с уменьшением площади, приходящейся на молекулу липида в плоскости бислоя при переходе из жидкокристаллического состояния в состояние геля. Например, при таком переходе площадь молекулы дипальмитоилфосфатидилхолина уменьшается с 0,64 до 0,48 нм² [25], возникают дефекты упаковки, которые можно интерпретировать как дополнительные гидрофобные поры. Таким образом, переход каждой молекулы липида из жидкокристаллического состояния в состояние геля можно рассматривать как результат действия источника гидрофобных пор. В данной работе мы рассмотрели процесс возникновения гидрофильной поры вследствие существования источника, плотность S которого была задана в следующем виде:

$$S = S_0 \exp(-r^2/2r_s^2), \quad (3)$$

где r_s и S_0 – характерный размер и интенсивность источника. При этом число пор, добавляющихся к уже существующим на мембране в единицу времени, определяется интегралом

$$\int_0^R S(r)dr \approx \int_0^\infty S(r)dr = \sqrt{\frac{\pi}{2}} S_0 r_s, \quad (4)$$

где $R = \gamma/\sigma$ ($R \gg r_s$) – максимальный возможный радиус поры, при котором наличие поры не приводит к разрушению бислоя [9].

Начальное распределение пор по радиусам задавалось выражением

$$n_{\text{init}} = n_0 \exp(-\Delta E/kT), \quad (5)$$

где n_0 – величина, определяющая начальную плотность распределения числа пор при $r = 0$. Выражение (5) является стационарным решением уравнения (1) в отсутствие источника.

Решение уравнения (1) численно рассчитывали на интервале $[0, R]$. В качестве граничных условий задавали равенство нулю производных по радиусу

$$\frac{\partial n(0)}{\partial r} = \frac{\partial n(R)}{\partial r} = 0, \quad (6)$$

что имеет следующий физический смысл: на левой границе ($r = 0$) поры не могут перейти в область отрицательных радиусов; на правой границе ($r = R$) радиус поры не может превысить R , иначе мембрана перестанет существовать.

На каждом шаге по времени рассчитывали среднее количество гидрофильных пор $N(t)$ на мембране как интеграл

$$N(t) = \int_{r_{\max}}^R n(r, t) dr, \quad (7)$$

где r_{\max} – радиус, соответствующий локальному максимуму энергии поры (энергетическому барьеру). Мы ввели параметр λ , характеризующий интенсивность потока появления гидрофильных пор на мембране:

$$\lambda(t) = N(t)/T^*, \quad (8)$$

где T^* – среднее время жизни поры (величина, определенная в эксперименте). Мы предположили, что возникновение на мембране гидрофильных пор является нестационарным пуассоновским потоком [26] (т.е. потоком с переменным параметром $\lambda(t)$). В этом случае плотность вероятности $\omega(t)$ распределения времени между появлениями гидрофильных пор можно описать выражением (вывод аналогичного выражения представлен в работе [27]):

$$\omega(t) = \lambda(t) \exp\left(-\int_0^t \lambda(\xi) d\xi\right). \quad (9)$$

Результаты расчетов выражения (9) сравнивались с экспериментальными данными, полученными в работе [18].

ВЫБОР РАСЧЕТНЫХ ПАРАМЕТРОВ

Для построения профиля энергии поры (см. рис. 1) были использованы параметры, представленные в литературе: $\sigma = 10^{-3}$ Дж/м² [21], $\gamma = 10^{-11}$ Н [7] (кривая 1) и $2 \cdot 10^{-11}$ Н [21] (кривая 2), энергетический барьер равен $50 kT$ [7,21]. В нашем случае $T = (273 + 43)$ К; 43°C – температура фазового перехода в суспензии липосом из дипальмитоилфосфатидилхолина в 1 М растворе LiCl. Для того чтобы получить требуемую величину энергетического барьера, параметр A в выражении (2) был задан равным 112,5 (кривая 1) и 75 (кривая 2) kT . Из графика видно, что кривая 2 не имеет минимума энергии, соответствующего гидрофильным порам. Поэтому в дальнейших расчетах были использованы параметры, по которым была построена кривая 1. Выбор параметра $r^* = 0,91$ нм в выражении (2) был обусловлен данными, полученными в работе [17], где было экспериментально показано, что радиус гидрофильной поры в мембране из дипальмитоилфосфатидилхолина в 1 М растворе LiCl равен $r_{\min} = 2,1$ нм. Вблизи этой точки расположен локальный минимум кривой 1. Профиль энергии разделяет поры на гидрофобные и гидрофильные: если радиус поры $r < r_{\max} = 1$ нм (см. локальный

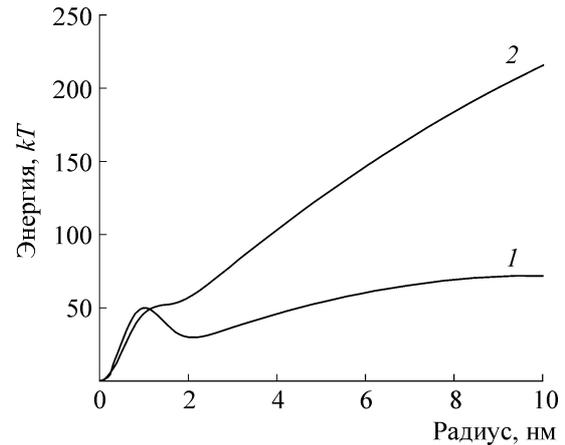


Рис. 1. Профили энергии поры, рассчитанные при разных значениях краевой энергии поры $\gamma = 10^{-11}$ Н (1) и $2 \cdot 10^{-11}$ Н (2).

максимум кривой 1) – это гидрофобная пора; если радиус поры $r > r_{\max}$ – это гидрофильная пора.

Выбор характерного размера источника определялся данными, представленными в литературе [25]: при присоединении молекулы из жидкокристаллической фазы к гель-фазе возникает «дефект площади» в $0,16$ нм². Если считать, что в результате образовалась круглая гидрофобная пора, то ее радиус составит $0,23$ нм. Характерный размер источника был задан равным $r_s = 0,15$ нм. Интенсивность источника $S_0 = 6 \cdot 10^3$ (нм·мс)⁻¹ была выбрана (подробности см. ниже) на основе экспериментальных данных, полученных в статье [18]: средние значения времени жизни поры T^* и времени между появлениями гидрофильных пор для бислоевых липидных мембран из дипальмитоилфосфатидилхолина в 1 М растворе LiCl с добавлением полиэтиленгликоля, составили $0,5$ и 21 с соответственно.

Величина коэффициента диффузии $D = 50$ нм²/мс была взята из работ [21,28].

Оценка значения начальной плотности распределения пор для мембраны площадью $1,45$ мм² была представлена в работе [21]: $n_0 = 1,2 \cdot 10^{15}$ нм⁻¹. Если использовать это значение, то, согласно выражениям (2), (5) и (7), число гидрофильных пор, одновременно существующих на мембране, составляет $N = 56$ (в работе [21] дана оценка $N = 7$). Эти оценки (данные даже не в условиях фазового перехода) являются завышенными. Согласно экспериментальным данным (см. работу [15]), в условиях фазового перехода на мембране в отдельные моменты, очень редко, одновременно существова-

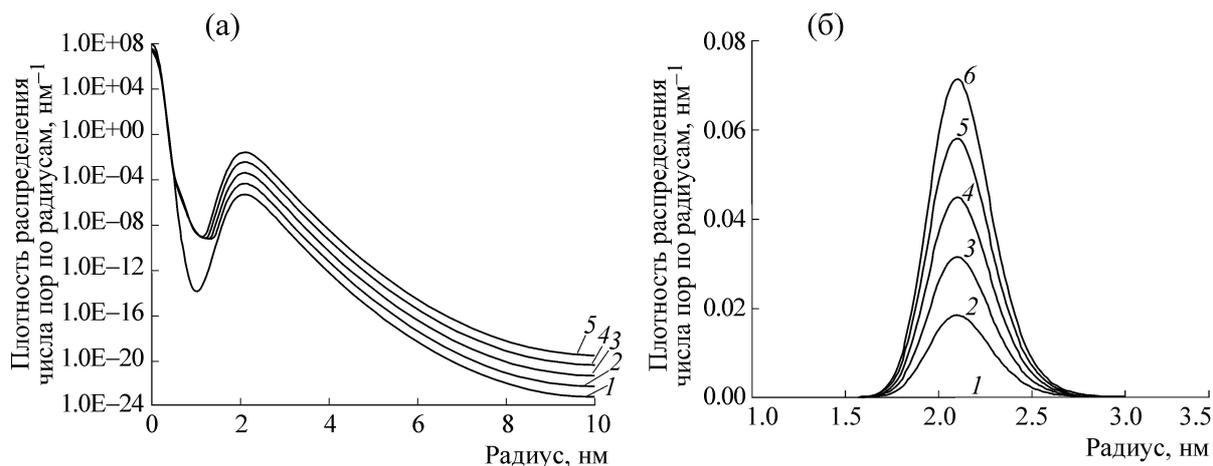


Рис. 2. Рассчитанные плотности распределения числа пор по радиусам в логарифмическом (а) и в линейном (б) масштабах в разные моменты времени от момента появления источника: (а) через 0 с (1), 0,01 с (2), 0,1 с (3), 1 с (4), 10 с (5); б) 0 с (1), 2 с (2), ..., 10 с (6).

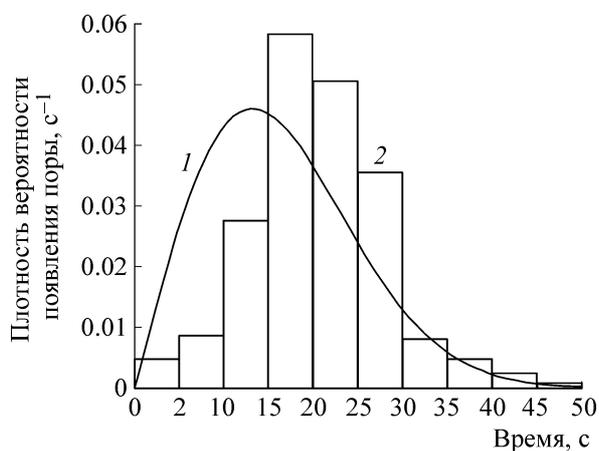


Рис. 3. Рассчитанная (1) временная зависимость плотности вероятности появления гидрофильной поры и полученная [18] экспериментально (2) гистограмма для межимпульсного интервала (т.е. времени между появлениями гидрофильных пор).

ли максимум три поры, а среднее число пор было меньше единицы. Вне фазового перехода гидрофильные поры не были зарегистрированы. Мы взяли для начальной плотности распределения пор значение $n_0 = 10^8 \text{ nm}^{-1}$. При этом число гидрофильных пор, одновременно существующих на мембране (не в условиях фазового перехода), составляет $N = 4,6 \cdot 10^{-6}$, а интенсивность потока – около 10^{-6} пор в секунду. Проверить эту величину экспериментально не представляется возможным (вне фазового перехода гидрофильные поры не зарегистрированы), и ниже мы обсуждаем, что происходит при изменении величины n_0 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 приведены в логарифмическом и линейном масштабах начальная (кривая 1) плотность распределения числа пор, полученная из выражения (5), и плотности распределения числа пор, полученные в результате численного решения уравнения (1) с начальным условием (5) и граничными условиями (6) в разные моменты времени после появления источника (кривые 2–6). Расчет показал, что перераспределение пор по радиусам, связанное с чистой диффузией пор и с влиянием функции энергии поры (первое и второе слагаемые правой части уравнения (1)), происходит с характерным временем τ , которое можно оценить из соотношения $\tau = R^2/D = 2 \text{ мс}$. Скорость роста числа пор, связанного с наличием постоянно действующего источника, определяется выражением (4) и составляет около $1,1 \cdot 10^3 \text{ мс}^{-1}$. При этом число гидрофильных пор увеличивается с практически постоянной скоростью, приблизительно равной $3 \cdot 10^{-3} \text{ 1/с}$. Согласно выражению (8) интенсивность потока гидрофильных пор возрастает линейно со скоростью около $6 \cdot 10^{-3} \text{ 1/с}^2$. Это дает возможность рассчитать по формуле (9) временную зависимость плотности вероятности появления гидрофильных пор: результат расчета показан на рис. 3 (кривая 1). В среднем пора возникает через 16 с после «включения» источника. Там же (кривая 2) представлены экспериментальные результаты, полученные в работе [18]. Из графика видно качественное согласование экспериментальных и расчетных данных. Отметим, что согласование связано с соответствующим выбором интенсивности источника.

Можно предположить, что ситуация изменится, если возникнет гидрофильная пора. Предположим, что «дефект площади» возник только в одном (первом) слое липидов и отсутствует в другом (во втором). Тогда наличие гидрофильной поры позволит молекулам липида из первого слоя достаточно быстро перейти в результате латеральной диффузии по стенкам поры во второй слой [24] и уменьшить или полностью ликвидировать «дефект площади». То есть возникновение гидрофильной поры приводит к исчезновению источника S и, возможно, к возникновению стока пор (отрицательного источника). В результате число пор перераспределяется по радиусам и снижается. При закрытии поры источник возникает вновь.

Обсудим, как повлияют на результат изменения значений используемых в модели параметров. Влияние коэффициента диффузии незначительно. Чтобы диффузионный процесс влиял на скорость возникновения гидрофильных пор, необходимо, чтобы характерное время диффузии τ увеличилось приблизительно на три порядка: с 2 мс до 2 с. Это возможно, если коэффициент диффузии при фазовом переходе уменьшится на три порядка. Таких данных в литературе мы не нашли.

Зависимость решения от параметров σ , γ и величины энергетического барьера обусловлена изменением профиля ΔE энергии и связанного с ним начального условия $n_{\text{init}} = f(\Delta E)$. При этом если вычисленное по формуле (7) с учетом выражения (5) число гидрофильных пор при начальных условиях мало $N \ll 1$, то изменение профиля энергии не существенно влияет на решение. Влияние величины γ на профиль энергии рассмотрено выше. Параметр σ влияет на решение слабо, так как третье слагаемое в выражении (2) вносит значительный вклад в энергию на радиусах, существенно больших наиболее вероятного радиуса гидрофильной поры r_{min} .

Изменение начальной плотности распределения пор приводит к изменению начального числа гидрофильных пор на мембране. Расчет показывает, что при заданном профиле энергии, при отсутствии источника, в стационарном состоянии, число гидрофильных пор определяется произведением $N = 4,6 \cdot 10^{-14}$ [нм] $\times n_0$. Для того чтобы в среднем через приблизительно 10 с на мембране возникла пора, нужно, чтобы в каждый момент времени среднее число гидрофильных пор на мембране составляло $N = 0,05$. Такое количество пор будет присутствовать на мембране изначально, если $n_0 \approx 10^{12}$ нм⁻¹. Если $n_0 \ll 10^{12}$ нм⁻¹, изменение начальной плотности

распределения пор не оказывает существенного влияния на результаты расчетов.

При задаваемых условиях число гидрофильных пор растет со временем линейно. Изменение интенсивности S_0 источника меняет только скорость этого роста. Изменение характерного размера r_s источника приводит к существенному изменению скорости возникновения гидрофильных пор. Согласно выражениям (3), (4) и (8), скорость возрастания интенсивности λ потока появления гидрофильных пор (без учета влияния диффузии пор и профиля энергии) можно оценить как

$$\frac{d\lambda}{dt} = \frac{1}{T^*} \int_{r_{\text{max}}}^R S(r) dr \approx \sqrt{\frac{\pi}{2}} \frac{S_0 r_s}{T^*} \left[1 - \operatorname{erf} \left(\frac{r_{\text{max}}}{\sqrt{2} r_s} \right) \right],$$

где $\operatorname{erf}(z)$ – функция ошибок. За 100 с при значениях $S_0 = 6 \cdot 10^3$ (нм·мс)⁻¹ и $r_s = \{0,13; 0,14; 0,15; 0,16; 0,17\}$ нм в мембране только за счет источника интенсивность λ потока гидрофильных пор достигнет величин $\{1,4 \cdot 10^{-6}; 8,6 \cdot 10^{-4}; 2,5 \cdot 10^{-3}; 3,9 \cdot 10^{-2}; 3,8 \cdot 10^{-1}\}$ с⁻¹. Отметим, что последнее значение параметра дает практически 100% вероятность возникновения гидрофильной поры, что не соответствует предлагаемой модели. Чтобы возникла гидрофильная пора при первом значении параметра, надо увеличить интенсивность источника приблизительно в 1000 раз.

Число гидрофобных пор на охлаждаемой мембране, возникающих при фазовом переходе, можно оценить как число молекул, поступающих в мембрану из тора; для мембраны площадью 1 мм² это $6,25 \cdot 10^{12}$ молекул. Наши расчеты показали, что при заданных параметрах действие источника в течение 10 с привело к возникновению 10^7 молекул. Это позволяет грубо оценить площадь участка мембраны, в котором возникает «дефект площади»: $(10^7 / 6,25 \cdot 10^{12}) \times 1 \text{ мм}^2 = 1,5 \text{ мкм}^2$.

В заключение отметим, что добавление источника в уравнение Смолуховского вместе с требованием непроницаемости границ интервала для радиусов пор приводит к увеличению числа пор на мембране, причем скорость меняется в зависимости от радиуса поры. Быстро растет количество гидрофобных пор: при выбранных параметрах источника за секунду добавляются миллионы пор. Значительно медленнее увеличивается число гидрофильных пор: при тех же условиях для того, чтобы на мембране существовала в среднем одна пора, требуется около 300 с. Однако этот незначительный рост приводит к увеличению вероятности возникновения гидрофильной поры, и среднее

время, требуемое для возникновения поры после «включения» источника, соответствует экспериментальным данным. Таким образом, модель диффузии пор в пространстве радиусов, использующая уравнение Смолуховского с источником, адекватно описывает временные характеристики процесса образования гидрофильной липидной поры при фазовом переходе.

Авторы благодарят проф. В.Ф. Антонова за интерес к работе и полезную дискуссию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. B. Yatvin, J. N. Weinstein, W. H. Dennis, and R. Blumenthal, *Science* **202**, 1290 (1978).
2. A. Z. Wang, R. Langer, and O. C. Farokhzad, *Annu. Rev. Medicine* **63**, 185 (2012).
3. G. Koning, A. Eggermont, L. Lindner, and T. ten Hagen, *Pharmaceut. Res.* **27**, 1750 (2010).
4. Ю. В. Гуляев, В. А. Черепенин, В. А. Вдовин и др., *Журн. радиоэлектроники*, № 11 (2014). <http://jre.cplire.ru/jre/nov14/9/text.html>
5. А. А. Аносов, О. Ю. Немченко, Ю. А. Лесс и др., *Акуст. журн.* **61** (4), 535 (2015).
6. K. Smith, J. Neu, and W. Krassowska, *Biophys. J.* **86**, 2813 (2004).
7. R. W. Glaser, S. L. Leikin, L. V. Chernomordik, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **940**, 275 (1988).
8. K. C. Melikov, V. A. Frolov, A. Shcherbakov, et al., *Biophys. J.* **80**, 1829 (2001).
9. J. C. Weaver and Yu. A. Chizmadzhev, *Bioelectrochem. Bioelectroenerg.* **41**, 135 (1996).
10. V. F. Antonov, V. V. Petrov, A. A. Molnar, et al., *Nature* **283**, 585 (1980).
11. V. F. Antonov, A. A. Anosov, V. P. Norik, and E. Yu. Smirnova, *Eur. Biophys. J.* **32**, 55 (2003).
12. J. Gallaher, K. Wodzinska, T. Heimburg, and M. Bier, *Phys. Rev. E* **81**, 061925 (2010).
13. A. Blicher and T. Heimburg, *PLoS One* **8** (6), e65707 (2013). doi:10.1371/journal.pone.0065707
14. B. Wunderlich, C. Leirer, A.-L. Itzko, et al., *Biophys. J.* **96**, 4592 (2009).
15. V. F. Antonov, A. A. Anosov, V. P. Norik, and E. Yu. Smirnova, *Eur. Biophys. J.* **34**, 155 (2005).
16. В. Ф. Антонов, А. А. Аносов, В. П. Норик и Е. Ю. Смирнова, *Биофизика* **50** (5), 867 (2008).
17. В. Ф. Антонов, Е. Ю. Смирнова, А. А. Аносов и др., *Биофизика* **53** (5), 802 (2008).
18. А. А. Аносов, М. С. Куприянова, О. Ю. Немченко и др., *Биофизика* **60** (1), 73 (2015).
19. K. T. Powell and J. C. Weaver, *Bioelectrochem. Bioelectroenerg.* **15**, 211 (1986).
20. D. A. Stewart, T. R. Gowrishankar, and J. C. Weaver, *IEEE Transactions on Plasma Science* **32**, 1696 (2004).
21. S. A. Freeman, M. A. Wang, and J. C. Weaver, *Biophys. J.* **67**, 42 (1994).
22. M. Langner and S. W. Hui, *Chem. Phys. Lipids* **65** (1), 23 (1993).
23. E. Evans and R. Kwok, *Biochemistry* **21**, 4874 (1982).
24. K. John, S. Schreiber, J. Kibelt, et al., *Biophys. J.* **83**, 3315 (2002).
25. J. F. Nagle and S. Tristram-Nagle, *Biochim. Biophys. Acta* **1469** (3), 159 (2000).
26. Е. С. Вентцель и Л. А. Овчаров, *Теория случайных процессов и ее инженерные приложения: учеб. пособие для вузов* (Выш. шк., М., 2000).
27. С. М. Рытов, *Введение в статистическую радиофизику* (Наука, М. 1966).
28. I. G. Abidor, V. B. Arakelyan, L. V. Chernomordik, et al., *Bioelectrochem. Bioenerg.* **6**, 37 (1979).

Use of the Smoluchowski Equation with a Source Term for the Model of the Lipid Pore Formation at the Phase Transition

A.A. Anosov* **, A.A. Sharakshane***, E.Yu. Smirnova**, and O.Yu. Nemchenko**

*Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences,
ul. Mokhovaya 11/7, Moscow, 125009 Russia

**Sechenov First Moscow State Medical University, ul.Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

***Plekhanov Russian University of Economics, Stremyanny per. 36, Moscow, 117997 Russia

The Smoluchowski equation describing pore diffusion in the radius space, with a source term, is used for modeling the process of the appearance of a hydrophilic pore in the lipid bilayer at phase transition. The introduction of a hydrophobic pore source term into the equation reflects the emergence of additional defects in the bilayer caused by the molecule area decrease under the transition from liquid crystalline to gel phase. The calculated within the model distribution of time probability density required for the formation of a hydrophilic pore is in good agreement with the experimental data published before.

Key words: phase transition, Smoluchowski equation, hydrophobic and hydrophilic pores