

ЛЕКЦИЯ 2

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ ДИФФУЗИЯ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. БИОФИЗИКА МЕМБРАН
2. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН
3. СТРОЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН
4. ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ
5. ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ
6. АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ

Биофизика мембран - важнейший раздел биофизики клетки, имеющий большое значение для биологии и медицины. Многие жизненные процессы в организме определяются свойствами биологических мембран. Нарушение мембранных процессов - причина многих патологий. Лечение, во многих случаях, тоже связано с воздействием на функционирование биологических мембран.

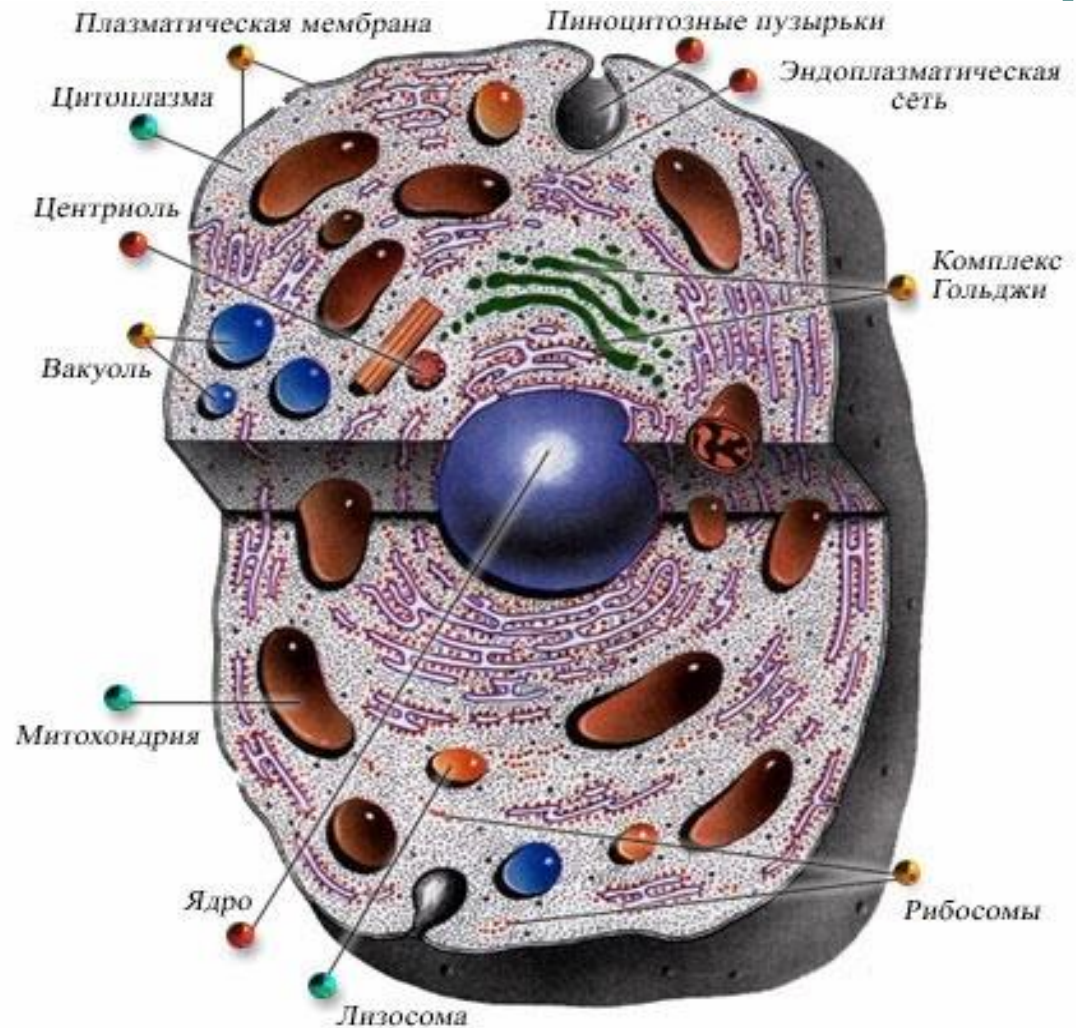
БИОФИЗИКА МЕМБРАН

- Элементарная живая система, способная к самостоятельному существованию, развитию и воспроизведению - **ЭТО ЖИВАЯ КЛЕТКА** - основа строения всех животных и растений.
- Важнейшими условиями существования клетки (и клеточных органелл) являются, с одной стороны, **АВТОНОМНОСТЬ** по отношению к окружающей среде (вещество клетки не должно смешиваться с веществом окружения, должна соблюдаться автономность химических реакций в клетке и ее отдельных частях); с другой стороны, **СВЯЗЬ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ** (непрерывный, регулируемый обмен веществом и энергией между клеткой и окружающей средой).

Живая клетка - открытая система.

БИОФИЗИКА МЕМБРАН

В каждой клетке есть **плазматическая мембрана**, которая ограничивает содержимое клетки от наружной среды, и **внутренние мембраны**, которые формируют различные органоиды клетки: митохондрии, лизосомы



БИОФИЗИКА МЕМБРАН

Биологическая мембрана
(БМ) – это клеточная граница, которой свойственна **полупроницаемость**.

Она состоит из **органических молекул**, которая имеет толщину **6-10 нм** и видима только посредством **электронного микроскопа**.

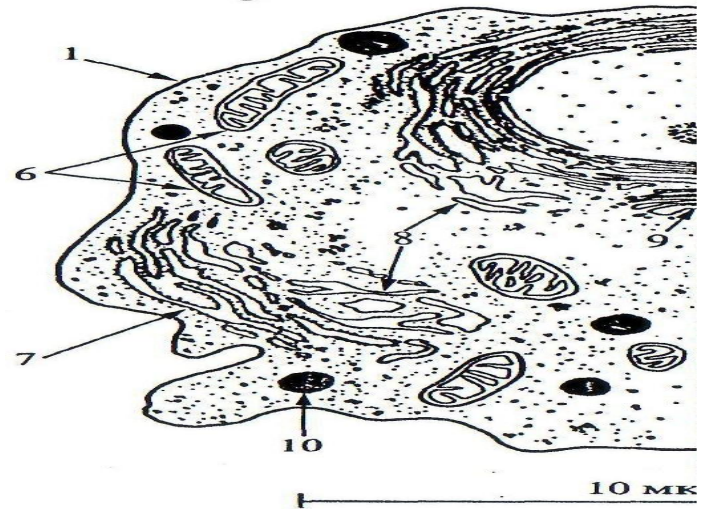


Схема строения клетки ,
реконструированная по данным
электронной микроскопии.

Биологическая мембрана – это глико – липо – протеидный комплекс

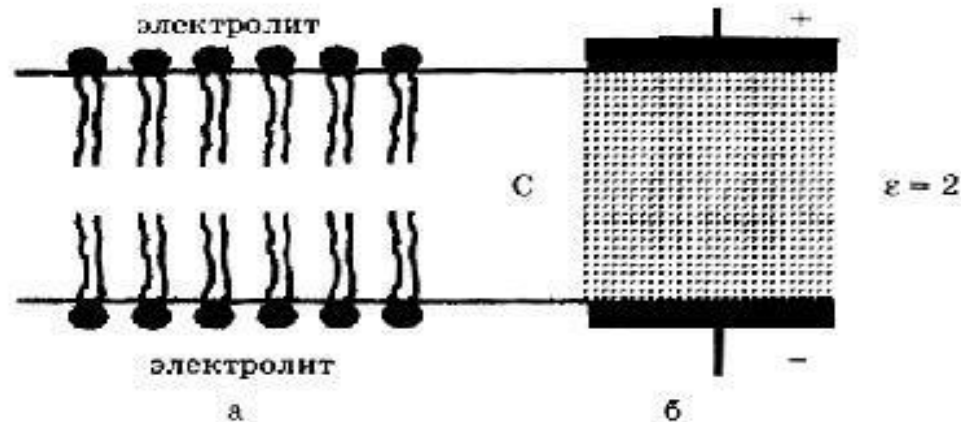
СТРОЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Первая модель строения биологических мембран была предложена в 1902 г.

Было замечено, что через мембраны лучше всего проникают вещества, хорошо растворимые в липидах, и на основании этого было сделано предположение, что биологические мембраны состоят из тонкого слоя фосфолипидов. На самом деле, на поверхности раздела полярной и неполярной среды (например, воды и воздуха) молекулы фосфолипидов образуют мономолекулярный (одномолекулярный) слой. Их полярные "головы" погружены в полярную среду, а неполярные "хвосты" ориентированы в сторону неполярной среды. Поэтому и можно было предположить, что биологические мембраны построены из монослоя липидов.

СТРОЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Гортер и Грендел в 1925г. высказали идею, что липиды в мембране располагаются в виде бимолекулярного слоя:



Бимолекулярный слой липидов (а);
мембрана как конденсатор (б),

(С - электрическая емкость, ϵ - диэлектрическая проницаемость)

Биологическую мембрану можно рассматривать как **электрический конденсатор** (пластинами являются электролиты наружного и внутреннего растворов (внеклеточного и цитоплазмы). Проводники разделены диэлектрическим слоем, образованным неполярной частью липидных молекул - двойным слоем их хвостов.

Липиды - диэлектрики с диэлектрической проницаемостью $\epsilon \approx 2$.

Емкость плоского конденсатора:

$$C = \frac{\epsilon\epsilon_0 S}{d},$$

где электрическая постоянная $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{12}$ Ф/м, d - расстояние между пластинами конденсатора, S - площадь пластины. Удельная емкость (на единицу площади):

$$C_{уд} = \frac{\epsilon\epsilon_0}{d}$$

Тогда подставив значения получим:

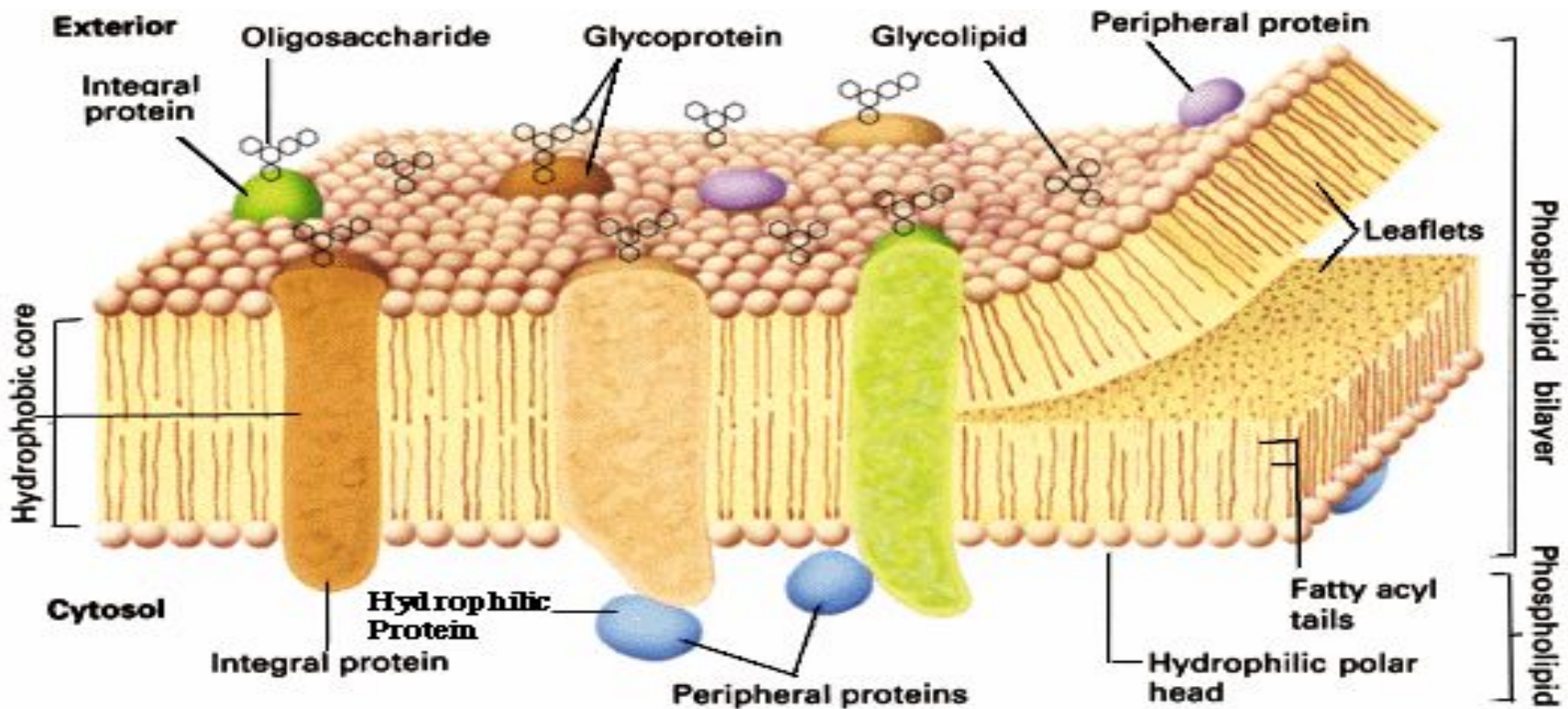
$$d = \frac{\epsilon\epsilon_0}{C_{уд}} = \frac{8,85 \cdot 10^{-12} \cdot 2}{0,5 \cdot 10^{-2}} \text{ м} \approx 3,5 \text{ нм.}$$

Эта величина соответствует по порядку величины толщине неполярной части бимолекулярного слоя липидов, сложенных определенным образом.

Однако мембрана - это не только липидный бислой. Имелись экспериментальные данные, которые свидетельствовали о том, что биологическая мембрана состоит и из белковых молекул.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СТРУКТУРЕ МЕМБРАНЫ

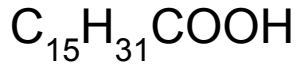
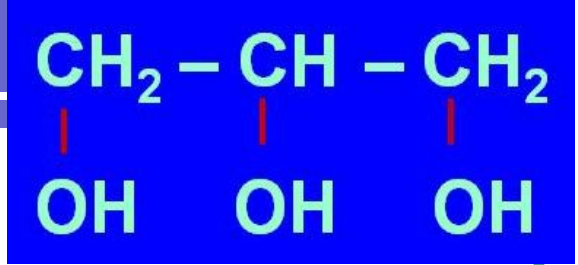
Совокупность результатов, полученных физическими и химическими методами исследования, дала возможность предложить новую **жидкостно-мозаичную модель** строения биологических мембран (Сингер и Никольсон, 1972 г.). Согласно Сингеру и Никольсону, структурную основу биологической мембраны образует двойной слой фосфолипидов, инкрустированный белками.



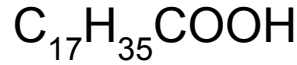
Из липидной части наиболее важны для структуры **фосфолипиды**

Основа фосфолипида – **трехатомный спирт - глицерин**

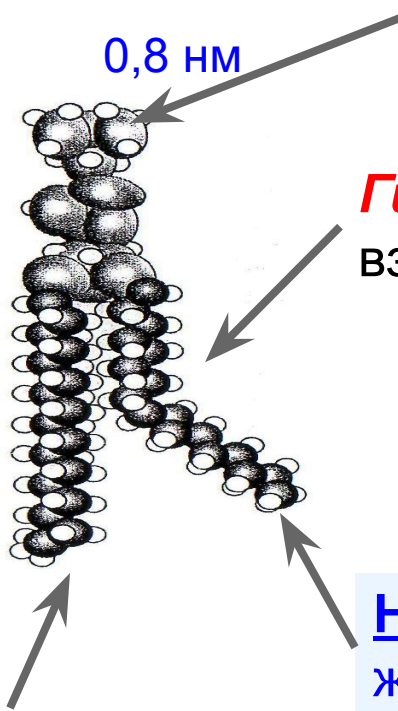
К нему присоединяются **жирные кислоты**



- пальмитиновая к-та



- стеариновая к-та



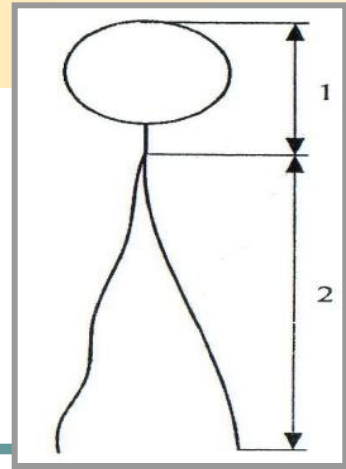
Полярная часть, где фосфатная группа «Любит воду» - **Гидрофильная часть.**

Гидрофобная часть - «Хвосты» не любят взаимодействовать с водой.

Физико-химическое свойство фосфолипидов – **амфифильность.**

Ненасыщенная жирная кислота

Насыщенная жирная кислота



На 1 молекулу белка приходится 80-90 молекул фосфолипидов.

Мембранные белки (большие глобулы)

Периферические

Гидрофильные

Собственные
интегральные

Гидрофобные

Пример:

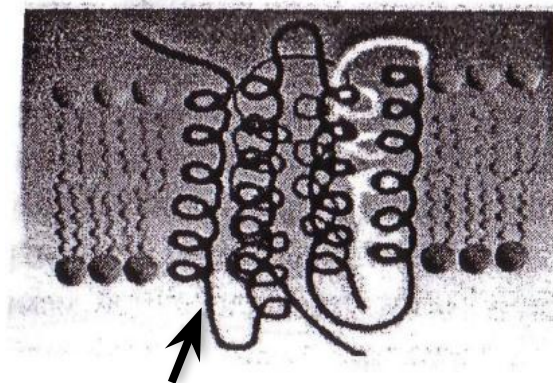


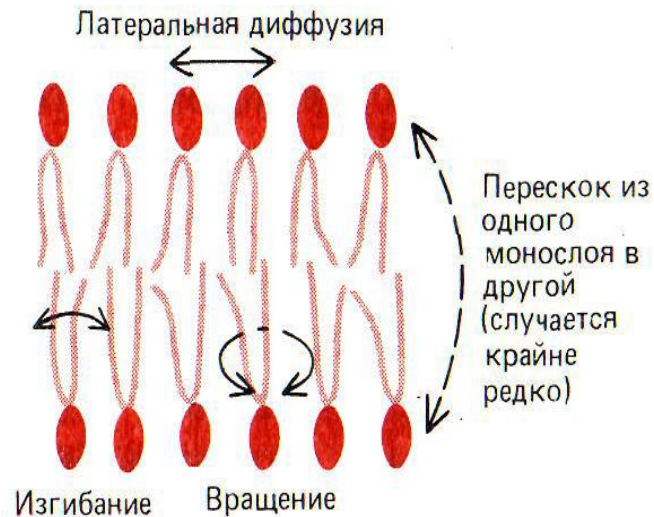
Схема расположения молекулы **родопсина** в биологической мембране (α – спираль, пронизывающая **7 раз** фосфолипидный каркас)

Различные формы молекулярного движения в БМ

Латеральная
диффузия

Трансмембранная
Диффузия =

Перемещение
молекул в
пределах
одной
стороны
бислоя



ФЛИП-ФЛОП =
перемещение
молекул
поперек БМ

Вращение

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

**Жидкокристаллическая
структура**

**$C = 1 \text{ мкФ/см}^2$
БМ - конденсатор**

**Электросопротивление
 10^5 Ом/см^2
гораздо больше, чем у
технических изоляторов**

**Диэлектрическая проницаемость
 $\epsilon_{\text{липидов}} = 2,2$**

**Модуль упругости
 $E = 10^9 \text{ Па}$**

**Вязкость
 $\eta = 100 \text{ мПа} \cdot \text{с}$
(оливковое масло)**

Текучесть $\approx \text{const}$

**Поверхностный заряд
Отрицательный
Препятствует слипанию
клеток крови**

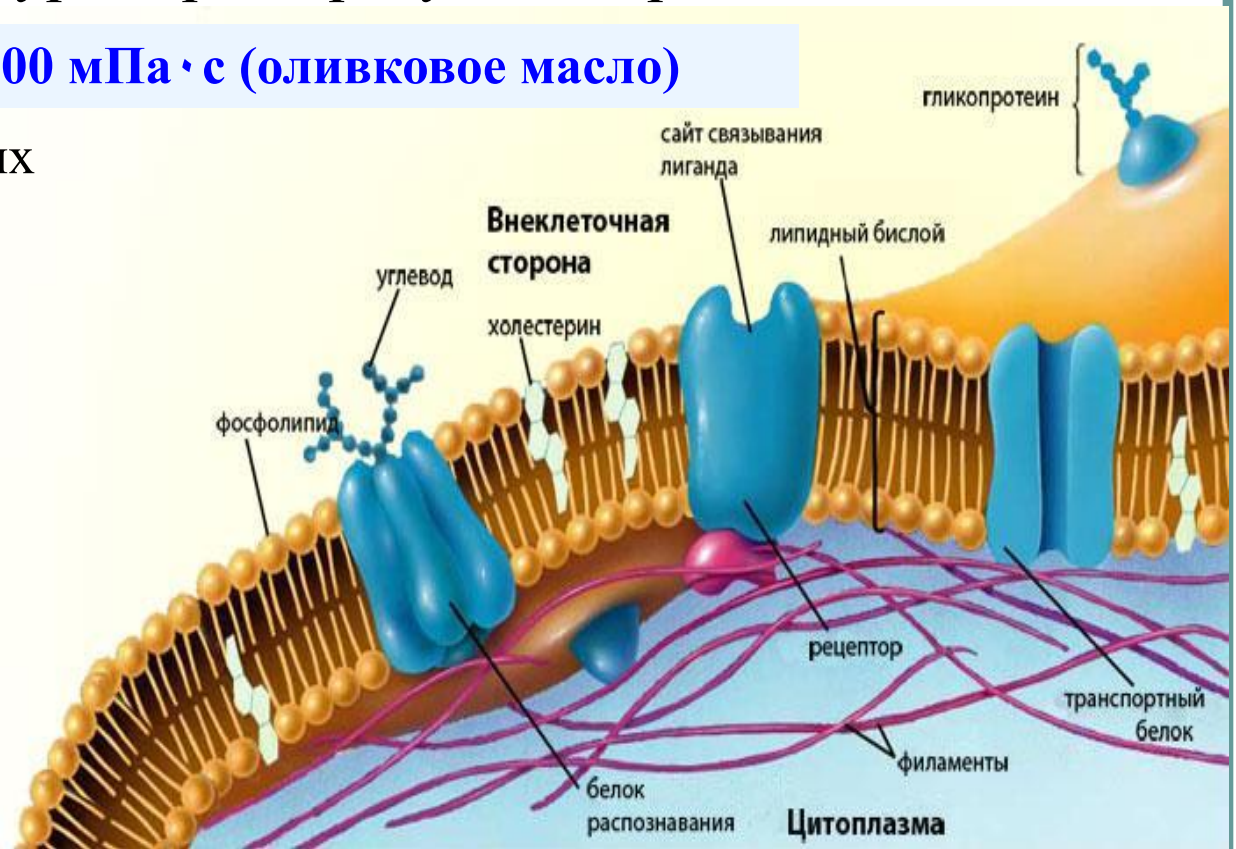
**Плотность липидного
бислоя 800 кг/м^3 .
Меньше, чем у H_2O**

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

БМ как ЖК структура характеризуется определенной вязкостью. $\eta = 100 \text{ мПа} \cdot \text{с}$ (оливковое масло)

На вязкость клеточных мембран влияет содержание в них холестерина.

При повышении содержания холестерина вязкость увеличивается

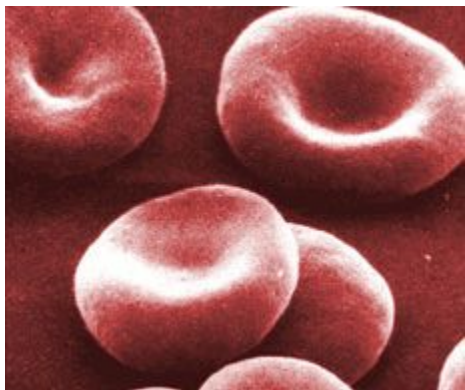


ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Вязкость изменяется при многих заболеваниях, под действием ионизирующего Э/М излучения, ряда фармпрепаратов.

Уменьшение вязкости БМ – причина **разжижения** БМ при злокачественных опухолях – при **лейкозе**.

Вязкость БМ уменьшается при **тиреотоксикозе**, а также под действием **наркотических** веществ, например, **хлороформа**.



ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

- **Барьерная** - обеспечивает селективный, регулируемый, пассивный и активный обмен веществом с окружающей средой (селективный - значит, избирательный: одни вещества переносятся через биологическую мембрану, другие - нет; регулируемый - проницаемость мембраны для определенных веществ меняется в зависимости от генома и функционального состояния клетки)
- **Матричная** - обеспечивает определенное взаимное расположение и ориентацию мембранных белков, обеспечивает их оптимальное взаимодействие (например, оптимальное взаимодействие мембранных ферментов)

ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

- **механическая** - обеспечивает прочность и автономность клетки, внутриклеточных структур.
- **энергетическая** - синтез АТФ на внутренних мембранах митохондрий и фотосинтез в мембранах хлоропластов
- **генерация и проведение** биопотенциалов
- **рецепторная** (механическая, акустическая, обонятельная, зрительная, химическая, терморцепция - мембранные процессы) и многие другие функции

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

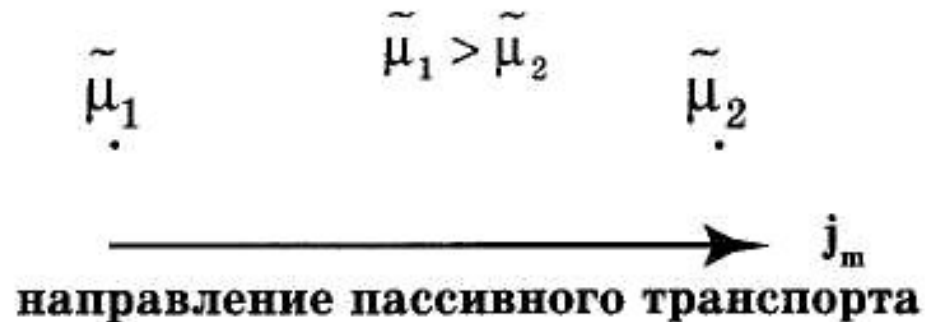
ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

- **Пассивный перенос веществ через мембрану** - это перенос вещества из мест с большим значением электрохимического потенциала к местам с его меньшим значением
- **Активный транспорт веществ** - это перенос вещества из мест с меньшим значением электрохимического потенциала в места с его большим значением:
 1. **Электрогенные ионные насосы** - перенос веществ сопряжен с гидролизом АТФ
 2. **Вторичный активный транспорт ионов** - накопление веществ сопряжено с работой окислительно-восстановительных ферментов или фотосинтезом. Транспорт веществ в этом случае является вторичным, опосредованным мембранным потенциалом и/или градиентом концентрации ионов при наличии в мембране специфических переносчиков. Такой механизм переноса получил название вторичного активного транспорта. Наиболее детально этот механизм рассмотрен **Питером Митчелом** (1966 г.) в хемиосмотической теории окислительного фосфорилирования.

ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Пассивный перенос веществ через мембрану

Пассивный транспорт - это перенос вещества из мест с большим значением электрохимического потенциала к местам с его меньшим значением:

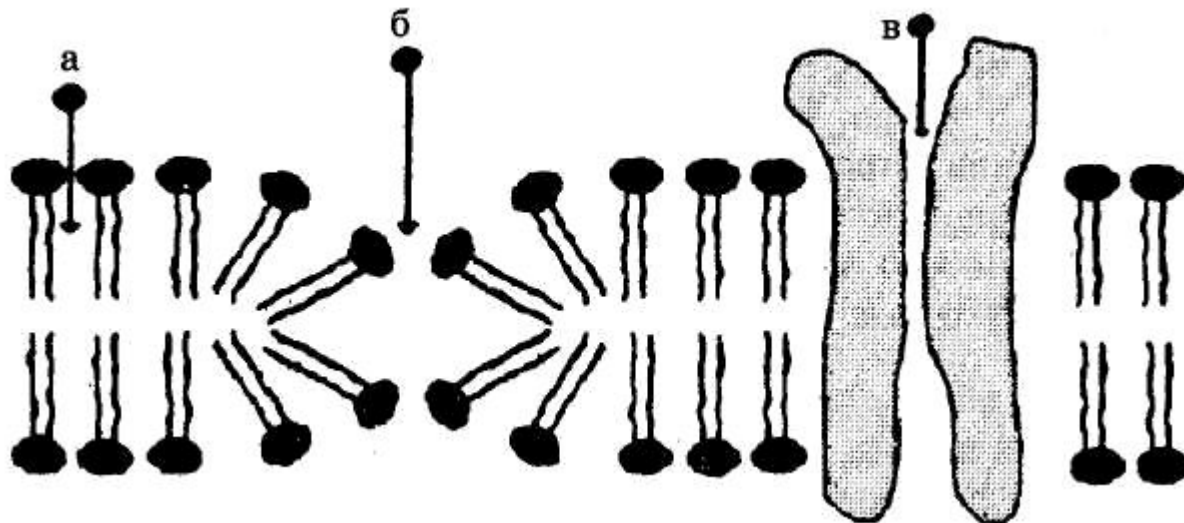


ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПАССИВНОГО ТРАНСПОРТА ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ



ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Диффузия — самопроизвольное перемещение вещества из мест с большей концентрацией в места с меньшей концентрацией вследствие хаотического теплового движения молекул



Основные разновидности простой диффузии через мембрану:
через липидный бислой (а), через пору в липидном бислое (б),
через белковую пору (в)

ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Осмоз - преимущественное движение молекул воды через полупроницаемые мембраны (непроницаемые для растворенного вещества и проницаемые для воды) из мест с меньшей концентрацией растворенного вещества в места с большей концентрацией. Явление осмоса обуславливает гемолиз эритроцитов в гипотонических растворах.

Облегченная диффузия - происходит при участии молекул переносчиков. Например, *валиномицин* - переносчик ионов калия. Облегченная диффузия, таким образом, происходит от мест с большей концентрацией переносимого вещества к местам с меньшей концентрацией.

Фильтрация - называется движение раствора через поры в мембране под действием градиента давления. Явление фильтрации играет важную роль в процессах переноса воды через стенки кровеносных сосудов.

ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ

Транспорт веществ через биологические мембраны - необходимое условие жизни. С переносом веществ через мембраны связаны процессы метаболизма клетки, биоэнергетические процессы, образование биопотенциалов, генерация нервного импульса и др. Нарушение транспорта веществ через биомембраны приводит к различным патологиям. Лечение часто связано с проникновением лекарств через клеточные мембраны. Эффективность лекарственного препарата в значительной степени зависит от проницаемости для него мембраны.

Большое значение для описания транспорта веществ имеет

понятие электрохимического потенциала

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Химическим потенциалом данного вещества μ_k называется величина, численно равная энергии Гиббса, приходящаяся на один моль этого вещества.

Для разбавленного раствора концентрации вещества C :

$$\mu = \mu_0 + RT \ln C,$$

где μ_0 - стандартный химический потенциал, численно равный химическому потенциалу данного вещества при его концентрации 1 моль/л в растворе.

Электрохимический потенциал - величина, численно равная энергии Гиббса G на один моль данного вещества, помещенного в электрическом поле. Для разбавленных растворов:

$$\tilde{\mu} = \mu_0 + RT \ln C + ZF\varphi,$$

Где R - 1,987 кал/моль, универсальная газовая постоянная,
 $F = 96500$ Кл/моль - число Фарадея, Z - заряд иона электролита
(в элементарных единицах заряда), φ - потенциал электрического поля,
 T [K] - температура.

ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Плотность потока вещества - это величина, численно равная количеству вещества, перенесенного за единицу времени через единицу площади поверхности, перпендикулярной направлению переноса.

Плотность потока вещества j_m при пассивном транспорте подчиняется **уравнению Теорелла**:

$$j_m = -UC \frac{d\tilde{\mu}}{dx},$$

где U - подвижность частиц, C - концентрация. Знак минус показывает, что перенос происходит в сторону убывания.

Подставив в выражение для **электрохимического потенциала**,

$$\tilde{\mu} = \mu_0 + RT \ln C + ZF\phi,$$

получим для разбавленных растворов при $\mu_0 = \text{const}$ уравнение **Нернста-Планка**

Уравнение Нернста—Планка

$$j_m = -URT \frac{dC}{dx} - UCZF \frac{d\phi}{dx}.$$

Могут быть две причины переноса вещества при пассивном транспорте:

- **градиент концентрации**
- **градиент электрического потенциала**

(Знаки минус перед градиентами показывают, что градиент концентрации и электрохимического потенциала вызывает перенос вещества из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией)

ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

В случае неэлектролитов ($Z = 0$) или отсутствия электрического поля уравнение Теорелла :

$$j_m = -URT \frac{dC}{dx}.$$

Коэффициент диффузии $D = URT$

Закон Фика

Уравнение, описывающее закономерности при простой диффузии -
Плотность потока вещества:

$$j_m = -D \text{grad} C \approx -D \frac{C_2^M - C_1^M}{l} = D \frac{C_1^M - C_2^M}{l},$$

где C_1^M - концентрация вещества в мембране около одной ее поверхности и C_2^M около другой, l - толщина мембраны, D - коэффициент диффузии

ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Диффузия вещества через липидный бислой вызывается градиентом концентрации в мембране. Плотность потока вещества по **закону Фика**:

$$j_m = -D \text{grad} C \approx -D \frac{C_2^M - C_1^M}{l} = D \frac{C_1^M - C_2^M}{l},$$

где C_1^M - концентрация вещества в мембране около одной ее поверхности и C_2^M около другой, l - толщина мембраны, D - коэффициент диффузии

Так как измерить концентрации трудно, на практике пользуются формулой, связывающей плотность потока вещества через мембрану с концентрациями этого вещества не внутри мембраны, а снаружи в растворах около поверхностей мембраны, C_1 и C_2 :

$$j_m = P(C_1 - C_2), \quad P = \frac{DK}{l}.$$

где P - коэффициент проницаемости мембраны. Так как плотность потока вещества j имеет размерность моль/м² * с, концентрация C - моль/м³, размерность коэффициента проницаемости P - м/с.

ПЕРЕНОС ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

Коэффициент проницаемости мембраны зависит от свойств мембраны и переносимых веществ.

Коэффициент проницаемости: $P = \frac{DK}{l}$.

где P – проницаемость мембраны для веществ, D – коэффициент диффузии, K - коэффициента распределения, который показывает соотношение концентрации вещества вне мембраны и внутри ее, l – толщина биомембраны.

Коэффициент проницаемости тем больше, чем больше коэффициент диффузии (чем меньше вязкость мембраны), чем тоньше мембрана (чем меньше l) и чем лучше вещество растворяется в мембране (чем больше K).

Хорошо растворимы в фосфолипидной фазе мембраны неполярные вещества, например органические жирные кислоты, эфиры. Эти вещества хорошо проникают через липидную фазу мембраны.

Плохо проходят через липидный бислой полярные, водорастворимые вещества: соли, основания, сахара, аминокислоты, спирты.

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ

Активный транспорт - это перенос вещества из мест с меньшим значением электрохимического потенциала в места с его большим значением.

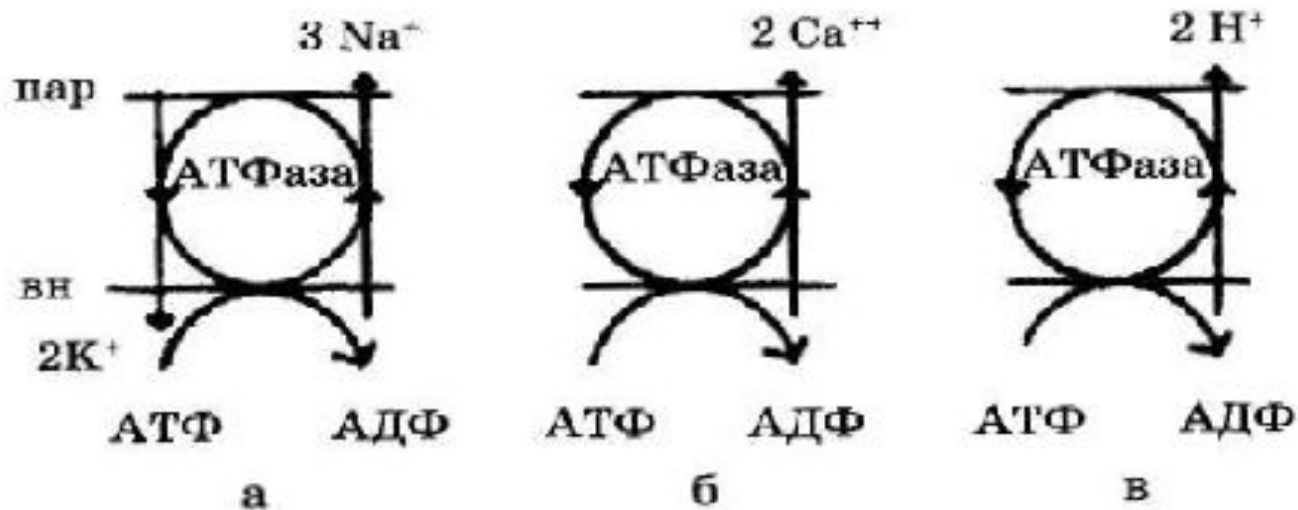


Активный транспорт в мембране сопровождается ростом энергии Гиббса, он не может идти самопроизвольно, а только в сопряжении с **процессом гидролиза** аденозинтрифосфорной кислоты (**АТФ**), то есть за счет затраты энергии, запасенной в макроэргических связях АТФ.

ЭЛЕКТРОГЕННЫЕ ИОННЫЕ НАСОСЫ

Согласно современным представлениям, в биологических мембранах имеются **ионные насосы**, работающие за счет свободной энергии гидролиза АТФ, - специальные **системы интегральных белков** (транспортные АТФ-азы).

В настоящее время известны **три типа электрогенных ионных насосов**, осуществляющих активный перенос ионов через мембрану:

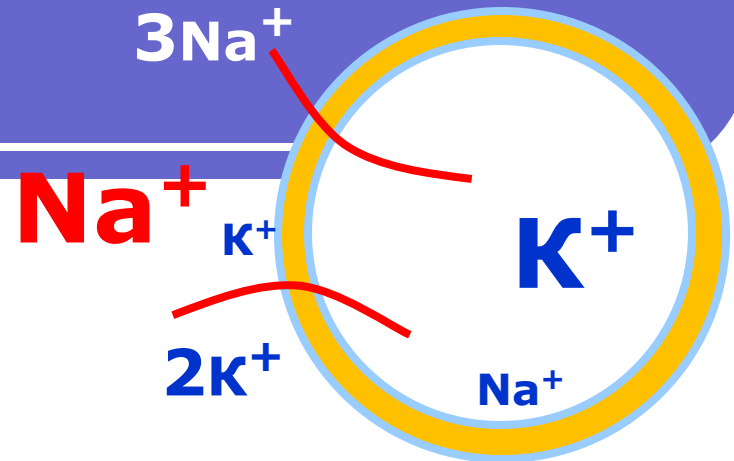


- **а** - K^+ - Na^+ -АТФ-аза в цитоплазматических мембранах (K^+ - Na^+ -насос);
- **б** - Ca^{2+} -АТФ-аза (Ca^{2+} -насос);
- **в** - H^+ - АТФ-аза в энергосопрягающих мембранах митохондрий, хлоропластов (H^+ - насос, или протонная помпа)

• Na[±] K[±]
насос

Натрий - калиевая
АТФ-аза

3 Na⁺ наружу в
межклеточную
жидкость,
2 K⁺ внутри клетки



Na⁺ K⁺ АТФ-аза
электрогенна

Отвечает за нервное возбуждение

• Ca²⁺ - насос

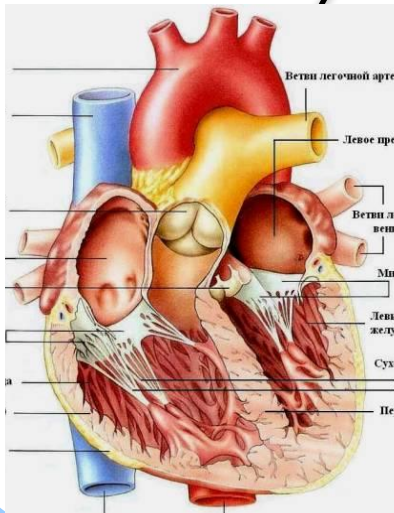
Отвечает за расслабление.

Неэлектрогенна.

10^{-3}M

2Ca^{2+} наружу
в органеллы

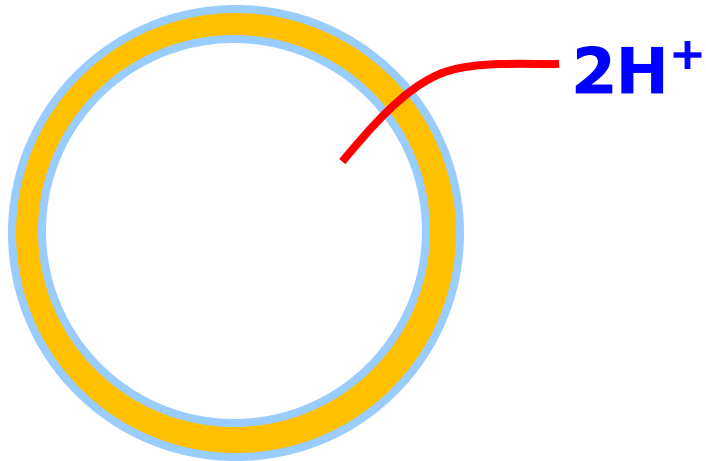
10^{-7}M



Низкая концентрация Ca^{2+} в сердечной мышце, и она расслаблена. А если концентрация кальция ↑, то мышца сокращается.

• Протонная помпа

H^+ АТФ-аза



Перенос пары электронов по дыхательной цепи приводит к переносу двух протонов через БМ.

Отвечает за ЭНЕРГЕТИКУ клетки.

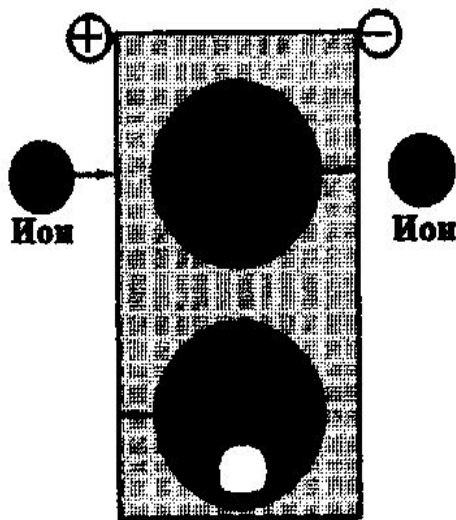
ЭЛЕКТРОГЕННЫЕ ИОННЫЕ НАСОСЫ

При работе K^+ - Na^+ -АТФазы за счет энергии, освобождающейся при гидролизе каждой молекулы АТФ, в клетку переносится два иона калия и одновременно из клетки выкачиваются три иона натрия. Таким образом, создается повышенная по сравнению с межклеточной средой концентрация в клетке ионов калия и пониженная натрия, что имеет огромное физиологическое значение.

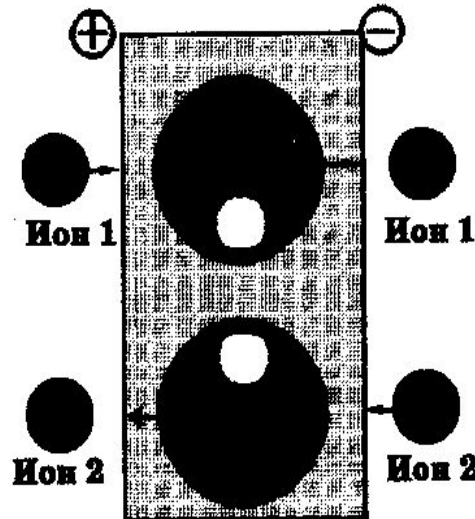
В Ca^{2+} -АТФазе за счет энергии гидролиза АТФ переносятся два иона кальция, а в H^+ -помпе - два протона.

ВТОРИЧНЫЙ АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ

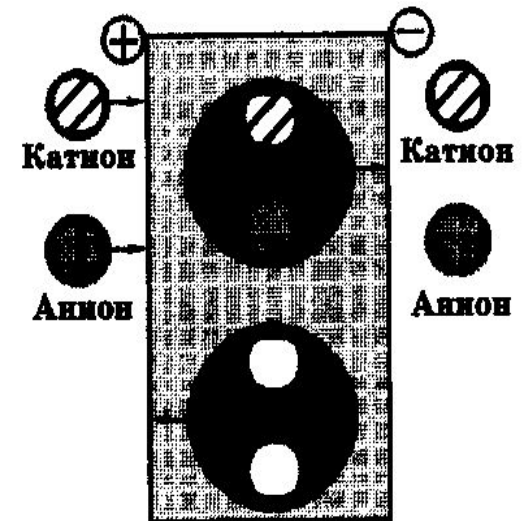
В современной науке достаточно глубоко исследованы **три схемы вторичного активного транспорта веществ в мембранах**. Источником энергии служит мембранный потенциал и/или градиент концентрации одного из ионов, связан с работой мембранных переносчиков. При этом подразумевается, что переносчик в нагруженном или ненагруженном состоянии одинаково хорошо пересекает мембрану. (Питер Митчел, Ноб. лауреат, 1966, теория окислительного фосфорилирования). Пример: внутренняя мембрана митохондрий.



Унипорт



Антипорт



Симпорт

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ, БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ,
МЕДИНФОРМАТИКИ И БИОСТАТИСТИКИ

**СПАСИБО
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ!**