

ВОЕННО–МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени С.М. Кирова
Кафедра биологической и медицинской
физики
ЛЕКЦИЯ № 12

по дисциплине «Физика, математика»
на тему: «**Транспорт веществ через**
биологические мембраны»

для курсантов и студентов I курса ФПВ,
ФПиУГВ, спецфакультета

- Элементарная живая система, способная к самостоятельному существованию, развитию и воспроизведению – это **живая клетка**, являющаяся основой строения всех животных и растений.

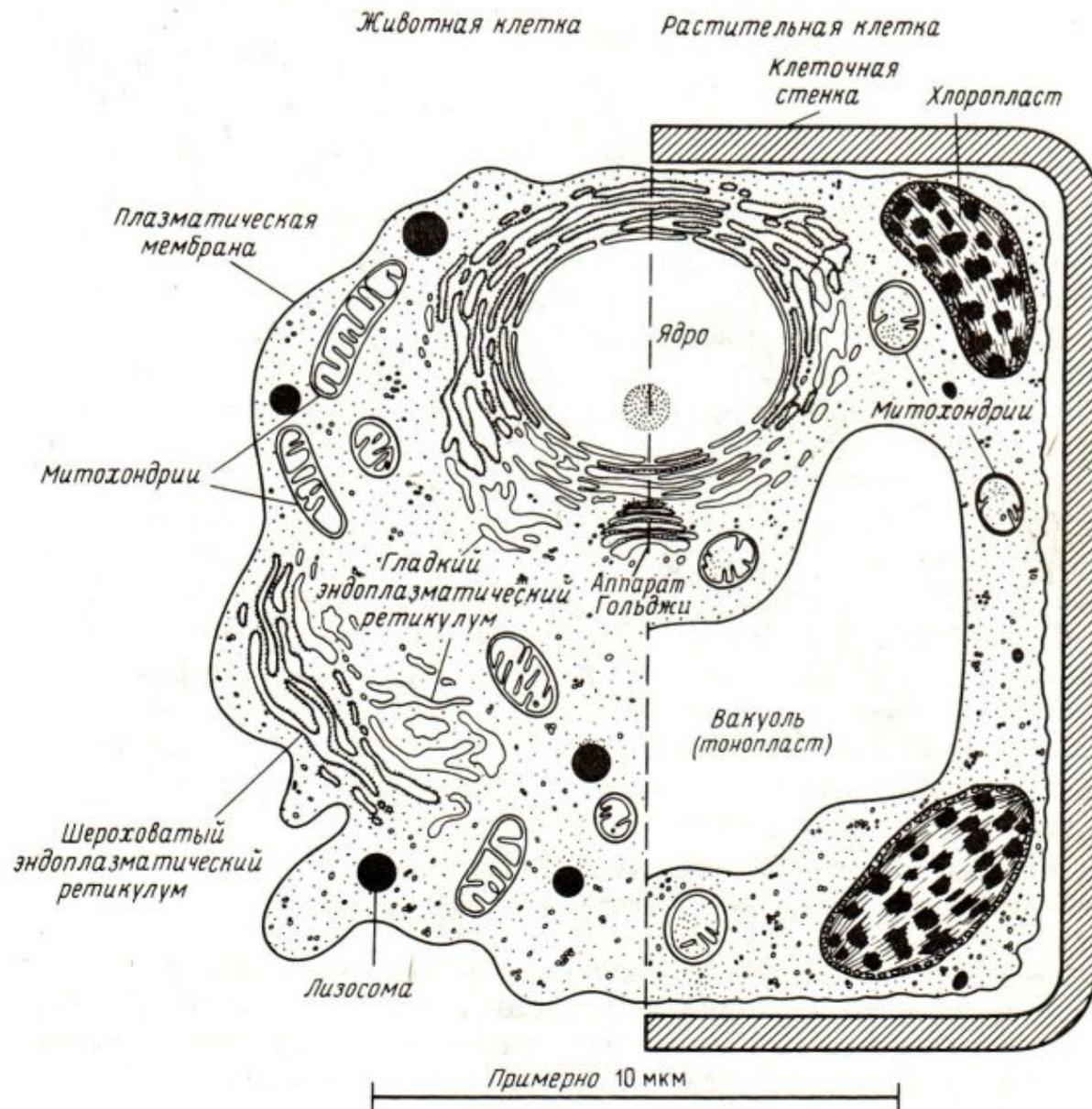
- С точки зрения термодинамики клетка – **открытая термодинамическая система**.
- Это значит, что для поддержания постоянства своего состояния она должна обмениваться с окружающей средой и веществом и энергией.

- С другой стороны, клетка должна быть **автономна** по отношению к окружающей среде, т. е. вещество клетки не должно смешиваться с веществом окружения, должна соблюдаться автономность химических реакций в клетке и ее отдельных частях.

- Единство автономности от окружающей среды и одновременно тесной связи с окружающей средой – необходимое **условие функционирования живых организмов** на всех уровнях их организации.

- Поэтому важнейшее условие существования клетки (а следовательно - и жизни) – нормальное функционирование **биологических мембран.**

- **Биологическая мембрана** – это функционально активная белково-липидная структура, образующая границу раздела между клеткой и окружающей средой (**плазматическая мембрана**) или ограничивающая органоиды клетки.



- Суммарная масса внутриклеточных мембран достигает **2/3 общей массы** обезвоженной клетки.
- В печени крысы массой около **6 г** суммарная площадь мембран достигает **1000 м²**.

- **Чем больше отношение суммарной площади мембран к объему клетки, тем выше интенсивность обменных процессов в клетке.**

1. Функции биологических мембран :

- **Механическая** – обеспечивает прочность и автономность клетки, внутриклеточных структур.
- **Барьерно-транспортная** - обеспечивает избирательный, регулируемый пассивный и активный обмен веществами с окружающей средой.

- **Матричная** – обеспечивает определенное взаимное расположение и ориентацию мембранных белков, их оптимальное взаимодействие (например, оптимальное взаимодействие мембранных ферментов).
- **Энергетическая** – синтез АТФ на внутренних мембранах митохондрий и фотосинтез в мембранах хлоропластов.

- ***Генерация и проведение биопотенциалов.***
- ***Рецепторная*** – некоторые белки, находящиеся в мембранах, являются рецепторами (молекулами, при помощи которых клетка воспринимает сигналы, поступающие из окружающей среды).

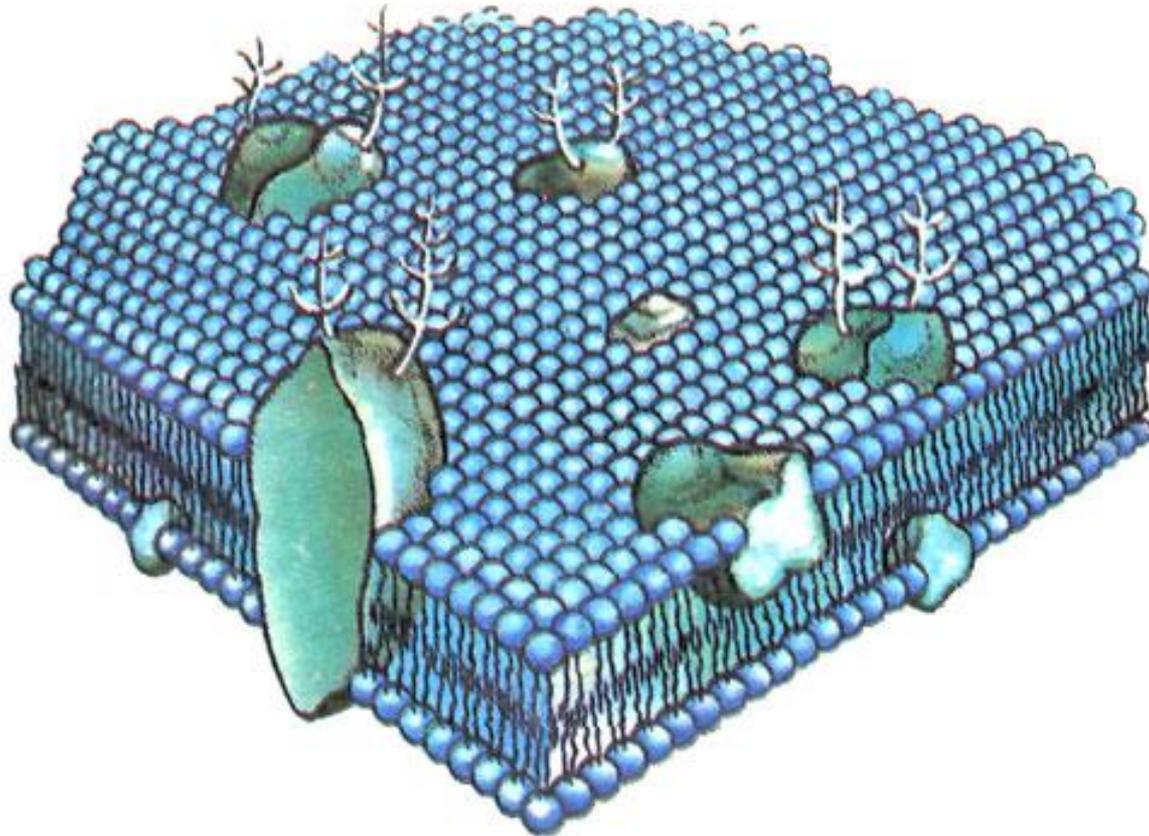
- **Ферментативная** – многие мембранные белки являются ферментами.
- **Маркировка клетки** - на мембране есть **антигены**, действующие как маркеры – «ярлыки», позволяющие опознать клетку.
- **Образование межклеточных контактов** (плотные контакты, щелевые контакты, десмосомы).

2. Структура биологических мембран

- Согласно современным представлениям, все клеточные и внутриклеточные мембраны устроены сходным образом: основу мембраны составляет **двойной молекулярный слой липидов** (липидный бислой), на котором и в толще которого находятся **белки**.

- В состав плазматической мембраны эукариотических клеток входят также **полисахариды**.
- Их короткие, сильно разветвленные молекулы ковалентно связаны с белками, образуя **гликопротеины**, или с липидами (**гликолипиды**).
- Полисахаридный слой толщиной 10—20 нм, покрывающий сверху плазмалемму животных клеток, получил название **гликокаликс**.

Жидкостно-мозаичная модель биологической мембраны (Сингер и Николсон, 1972)



Основные виды мембранных липидов:

- 1) Фосфолипиды;
- 2) Сфингомиелины;
- 3) Гликолипиды;
- 4) Холестерол.

- Преобладают среди них **фосфолипиды**, в молекуле которых условно выделяют **головку**, **тело** (**шейку**) и **два хвоста**.
- Вертикальный размер головки не более $\frac{1}{4}$ длины молекулы.

- Тело ФЛ образовано одним из многоатомных спиртов – глицерином или сфингозином. Соответственно, выделяют **глицерофосфолипиды** и **сфингофосфолипиды**.
- Головки разных ФЛ образованы **азотистыми** (этаноламин, холин) и **безазотистыми** (серин, инозин, треонин) **основаниями**.

- Из-за большого количества гетероатомов головки обычно являются **полярными**.
- Через молекулу **ортофосфорной кислоты** они соединены с телом.
- Хвосты – неполярные цепи **C14-C24 жирных кислот**.

- Жирные кислоты могут быть **насыщенными** или **ненасыщенными**.
- Обычно у двуцепочечных фософлипидов один из хвостов представлен насыщенной, второй – ненасыщенной кислотой.

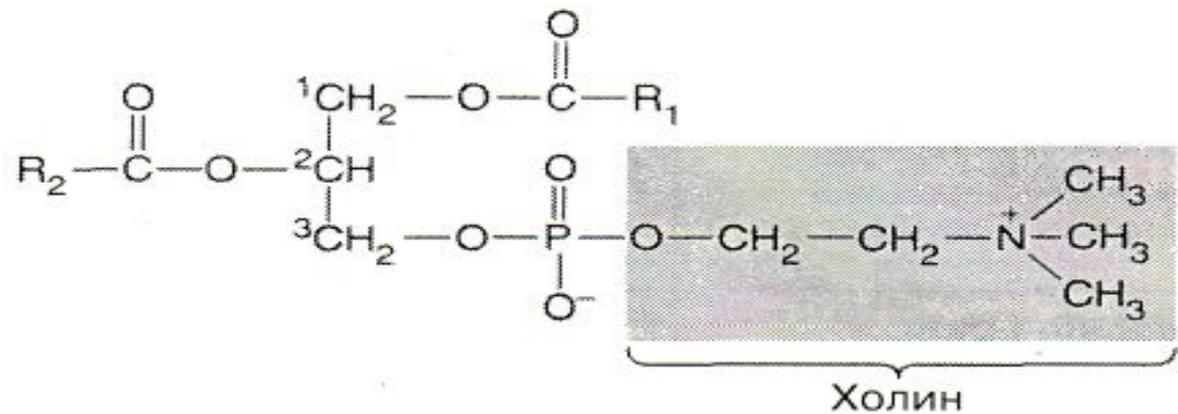
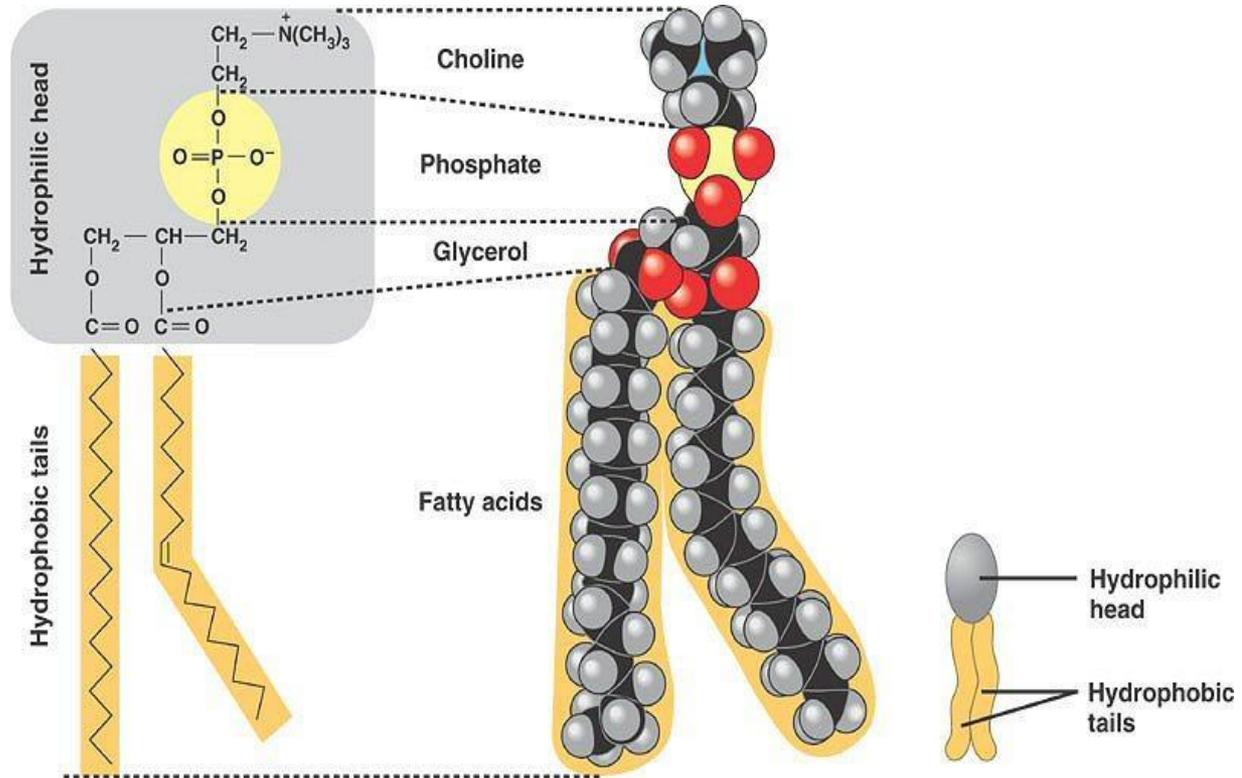


Рис. 2-4. Структурная формула фосфатидилхолина



- Основная особенность молекул фосфолипидов – их **амфифильность**.
- Полярная (заряженная) головка **гидрофильна**, неполярные жирнокислотные хвосты **гидрофобны**.

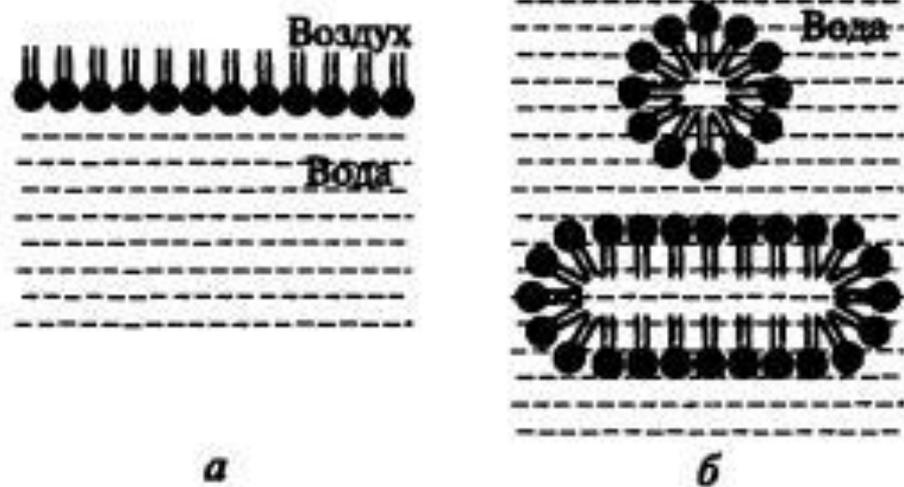
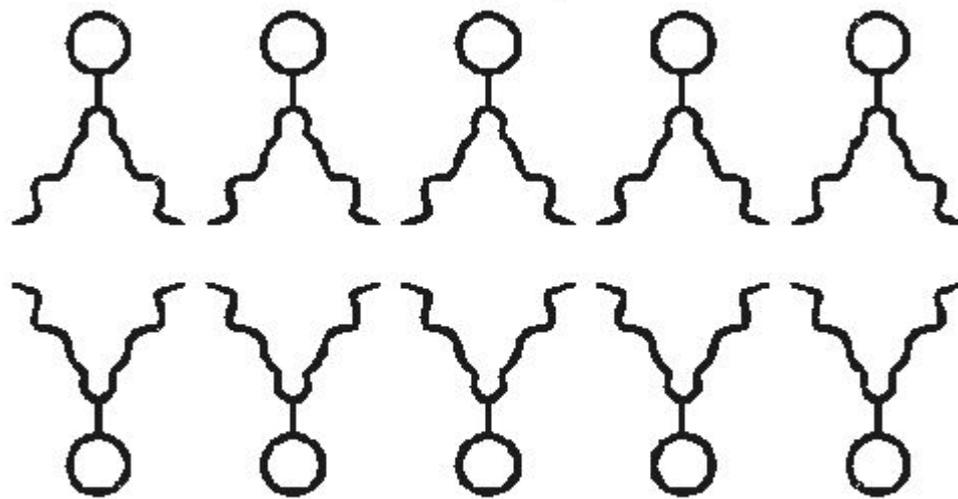


Рис. 110. Устойчивые системы фосфолипид—вода:
a — на границе вода—воздух; *б* — в воде

вода



вода

- Бимолекулярный слой ФЛ, образующий биомембраны, в физиологических условиях представляет собой **жидкий кристалл**.
- В жидком кристалле сочетаются свойства **кристалла** (упорядоченное расположение молекул) и **жидкости** (подвижность молекул, текучесть).

- Вязкость мембранных липидов во многом определяет свойства и поведение мембран.
- На **вязкость липидов в бислое** влияют следующие факторы:
 - 1) число углеводородных групп (CH_2) в жирнокислотных цепях
 - 2) число двойных связей в цепи
 - 3) количество холестерина в бислое.

- Чем **длиннее и насыщеннее жирнокислотные цепи** липидов, тем плотнее они могут быть упакованы.
- Плотная упаковка **повышает вязкость** (снижает текучесть) бислоя.
- **Холестерол** придаёт мембране жёсткость, занимая свободное пространство между гидрофобными хвостами липидов и не позволяет им изгибаться.

- Вязкость биологических мембран составляет от **0,03 до 0,1 Па·с** (т.е. в 30-100 раз больше, чем у воды, и **примерно такая же, как у оливкового масла**).

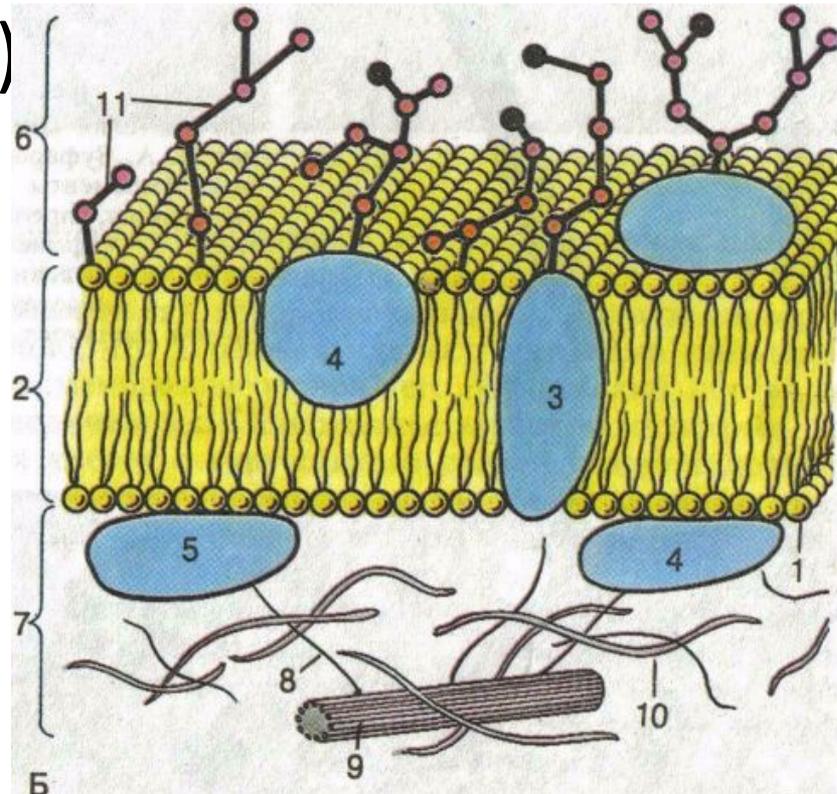
Виды движения молекул фосфолипидов:

- 1) Движение в пределах одного слоя (**латеральная миграция**);
- 2) **Вращение** вокруг собственной оси;
- 3) Перемещение **из одного слоя в другой** («флип-флоп» перемещение) - происходит очень редко, т.к. энергетически невыгодно!

- Таким образом, в мембране обычной клетки млекопитающего липиды находятся **в непрерывном движении** и постоянно перемещаются.
- Среднее время пребывания липида в данном пункте мембраны **не более 10^{-7} с.**

Мембранные белки различаются:

- а) по положению в мембране (интегральные, полуинтегральные, поверхностные)



- **б) по функциям:**

- 1. Структурные белки.
- 2. Транспортные белки (белки-переносчики, белки-каналы).
- 3. Белки, обеспечивающие непосредственное межклеточное взаимодействие.
- 4. Белки, участвующие в передаче сигналов от одной клетки к другой.
- 5. Ферменты.

3. Классификация процессов транспорта в биологических мембранах

Прежде всего, принципиально различными являются:

- а) Транспорт **низкомолекулярных веществ**; и
- б) Транспорт **высокомолекулярных соединений** (эндоцитоз и экзоцитоз).

Транспорт низкомолекулярных

Пассивный транспорт соединений

- 1) Перенос веществ осуществляется **по преобладающему физико-химическому градиенту**;
- 2) **Без затраты энергии АТФ** непосредственно на процесс переноса вещества через мембрану.

Активный транспорт

- 1) Перенос веществ осуществляется **против преобладающего физико-химического градиента** (чаще всего концентрационного);
- 2) **С затратой энергии АТФ** непосредственно на процесс переноса вещества через мембрану.

Понятие физико-химического градиента

- Градиентом физической величины называют **скорость изменения этой величины в пространстве**, т.е.

$$\mathit{grad} Y = \frac{dY}{dx}$$

- Например,
- а) градиент концентрации – $grad C = \frac{dC}{dx}$
- б) градиент температуры – $grad T = \frac{dT}{dx}$
- в) градиент электрического потенциала - $grad \varphi = \frac{d\varphi}{dx}$

и т.д.

- Градиент – **векторная величина**.
- Вектор градиента направлен **в сторону возрастания** физической величины.
- Понятие градиента применимо к любой физической величине, если она имеет пространственное распределение, т.е. ее значения в разных точках пространства разные.

- В случае биологических мембран обычно используют среднее значение градиента.
- Например, в случае градиента концентрации:

$$\text{grad } C = \frac{C_2 - C_1}{l}$$

- где C_1 и C_2 – концентрации с двух сторон мембраны, l – толщина мембраны (≈ 10 нм).

Виды пассивного транспорта:

- 1) Свободная диффузия липофильных веществ через фосфолипидный бислой.
- 2) Облегченная диффузия неэлектролитов.
- 3) Электродиффузия (облегченная диффузия ионов).

4. Свободная диффузия липофильных (незаряженных) веществ через ФЛ-бислой

- **Диффузия** - это процесс переноса вещества (массы) из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией за счет теплового движения молекул.



- Диффузия незаряженных частиц вызывается их **концентрационным градиентом** и направлена **в сторону уменьшения этого градиента**.

- Диффузия постепенно уменьшает градиент концентрации до тех пор, пока не наступит **состояние равновесия**.
- Диффузия является **пассивным транспортом**, поскольку не требует затрат внешней энергии.

- Для количественной характеристики диффузии используют физическую величину - **поток вещества (Φ)** :

$$\Phi = \frac{dm}{dt}$$

то есть поток вещества равен массе вещества, переносимой посредством диффузии через поверхность S , перпендикулярную потоку вещества, за единицу времени.

- Отношение потока вещества к площади, через которую он происходит, называется **плотностью потока**:

$$J = \frac{\Phi}{S}$$

Уравнение диффузии (уравнение Фика)

$$J = -D \frac{dC}{dx} = -D \text{grad}C$$

- Знак «-» показывает, что поток направлен в сторону уменьшения концентрации (т.е. противоположную градиенту концентрации).

- D - коэффициент диффузии.

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_A} \quad (\text{формула Стокса-}$$

Здесь R - универсальная газовая постоянная,

T - абсолютная температура; η – вязкость среды; r – радиус диффундирующей молекулы.

- Для биологической мембраны существенное значение имеет **коэффициент распределения вещества** между липидным слоем и водой.

- Поэтому уравнение Фика записывают в виде:

$$J = \frac{Dk}{l} (C_2 - C_1)$$

- где **k** – коэффициент распределения «вода-липид».

- Если ввести коэффициент проницаемости

$$P = \frac{Dk}{l}$$

- то уравнение Фика приобретает вид:

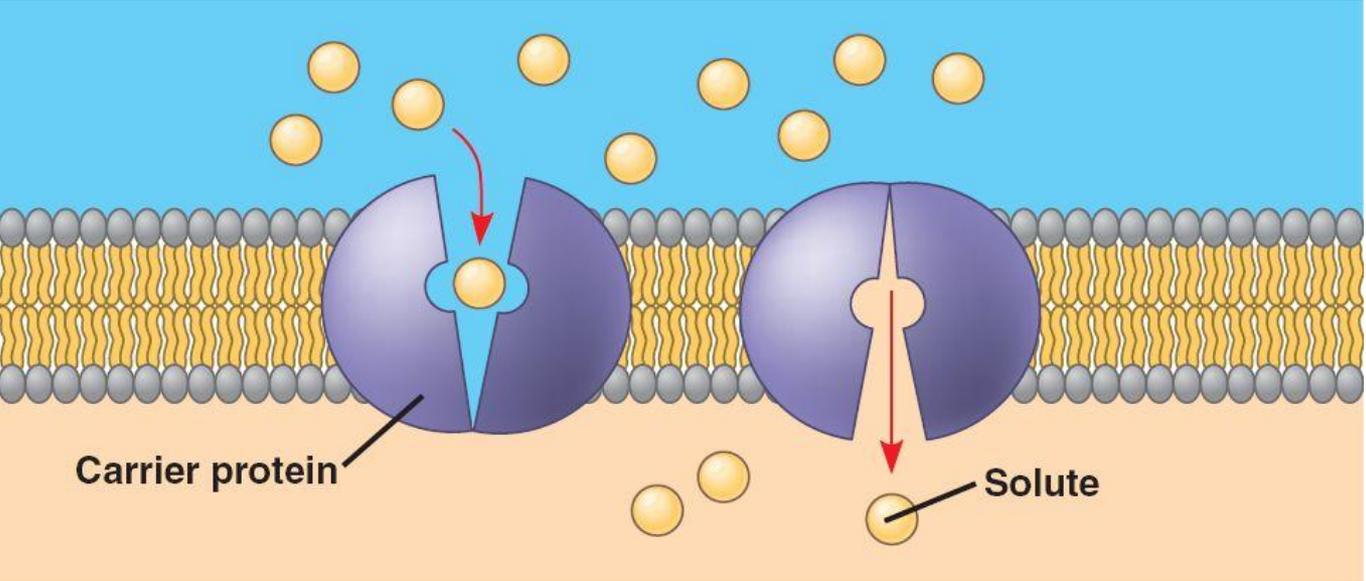
$$J = P(C_2 - C_1)$$

- Посредством простой диффузии через ФЛ-бислой проникают **низкомолекулярные гидрофобные органические вещества** (жирные кислоты, мочевины, эфиры, жирорастворимые витамины, жирорастворимые фармацевтические препараты), **небольшие нейтральные молекулы** (H_2O , CO_2 , O_2).

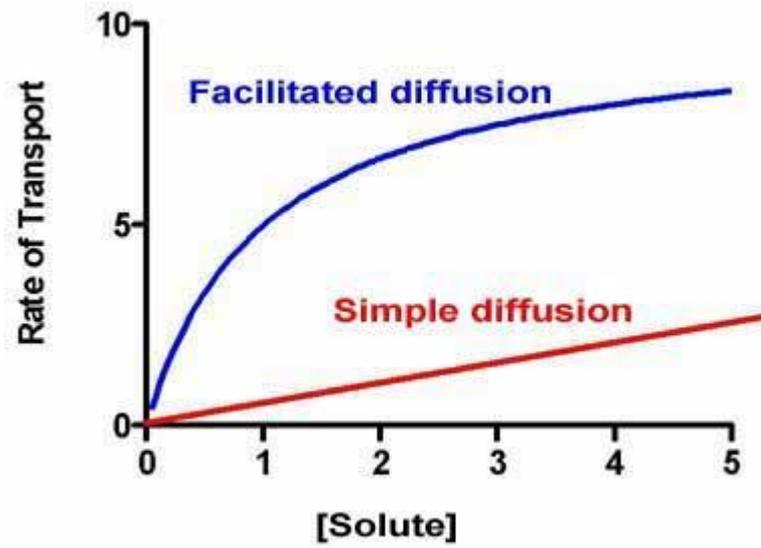
5. Облегченная диффузия гидрофильных молекул

- Крупные гидрофильные молекулы (**сахара, аминокислоты**) перемещаются через мембраны с помощью специальных молекул - **мембранных переносчиков**.
- Мембранные переносчики представляют собой **интегральные белки**, которые имеют центры связывания транспортируемых молекул.
- Образующаяся связь белка и переносчика является **обратимой** и обладает **высокой степенью специфичности**.

- Этот тип транспорта мембраны является одним из видов диффузии, поскольку транспортируемое вещество перемещается **по градиенту концентрации**.
- Никакая дополнительная энергия не требуется для этого процесса.



- Другой особенностью облегченной диффузии является **феномен насыщения**.
- Поток вещества, транспортируемого путём облегченной диффузии, растёт в зависимости от градиента концентрации вещества только до определенной величины. Затем возрастание потока прекращается, поскольку транспортная система полностью занята.



- Кинетику облегченной диффузии отображает **уравнение Михаэлиса-Ментен**:

$$J = J_{max} \frac{C_e}{C_e + K_M}$$

- K_M – константа Михаэлиса (равна концентрации вещества вне клетки или органоида, при которой плотность потока равна половине максимальной).

6. Электродиффузия

- **Электродиффузия** - диффузия электрически заряженных частиц (ионов) под влиянием **концентрационного и электрического** градиентов.
- Липидный бислой мембраны непроницаем для ионов.
- Они могут проникнуть через плазматическую мембрану только посредством специальных структур - **ионных каналов**, которые образованы **интегральными белками**.

- Движущей силой диффузии является не только **разность концентрации** ионов внутри и вне клетки, но также **разность электрических потенциалов**, создаваемых этими ионами по обе стороны мембраны.
- Следовательно, диффузионный поток ионов определяется **градиентом электрохимического потенциала** (электрохимический градиент).

- Электрохимический потенциал определяет свободную энергию иона и учитывает все силы, способные побудить ион к движению.

$$\mu = \mu_0 + RT \cdot \ln C + zF\varphi$$

- Здесь: μ_0 - стандартный химический потенциал, который зависит от химической природы вещества и температуры, R - универсальная газовая постоянная, T - температура, C - концентрация иона, z - электрический заряд, F - константа Фарадея, φ - электрический потенциал.

- Зависимость плотности потока ионов J от электрохимического градиента определяется **уравнением Теорелла**:

$$J = -UC \frac{d\mu}{dx}$$

- где U - подвижность ионов, C - концентрация ионов, $d\mu/dx$ - электрохимический градиент.

- Подставляя выражение для электрохимического потенциала в уравнение Теорелла, можно получить **уравнение Нернста-Планка** с учётом двух градиентов, которые обуславливают диффузию ионов:

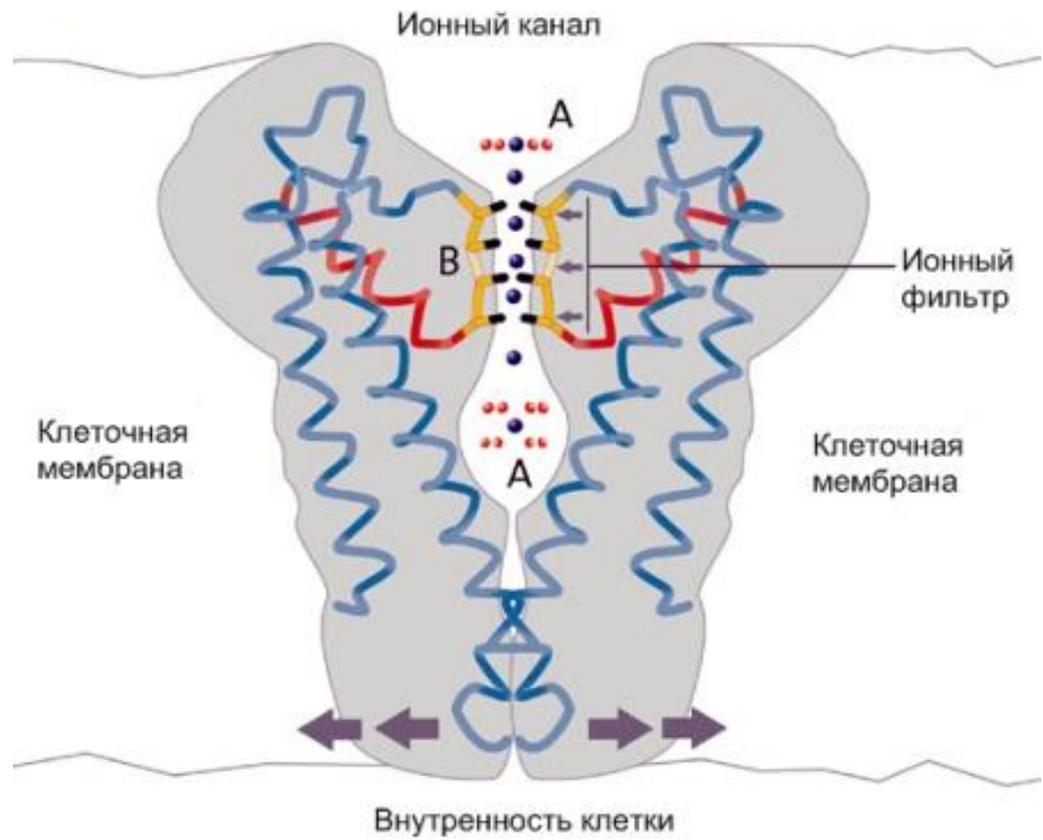
$$J = -D \frac{dC}{dx} - uZFC \frac{d\varphi}{dx}$$

- **Ионные каналы** мембраны представляют собой **интегральные белки** мембраны, которые образуют отверстия в мембране, заполненные водой.
- В плазматической мембране обнаружен ряд ионных каналов, которые характеризуются **высокой специфичностью**, допускающей перемещение только одного вида ионов.

- Существуют натриевые, калиевые, кальциевые и хлорные каналы.
- Каждый из них имеет так называемый **селективный фильтр**, который способен пропускать только определённые ионы.

- Проницаемость ионных каналов может изменяться благодаря наличию **ворот** - определенных групп атомов в составе белков, формирующих канал.
- Конформационные изменения ворот переводят канал из открытого состояния в закрытое и наоборот.

- Механизмы регуляции положения ворот могут отличаться в различных каналах.
- Некоторые из них открываются при **изменениях электрического потенциала** мембраны.
- Другие открываются под действием **специфических химических веществ**, выполняющих сигнальные функции.



7. Активный транспорт

- Существует несколько систем активного транспорта ионов в плазматической мембране (**ионные насосы**):
 - 1) Натрий-калиевый насос.
 - 2) Кальциевый насос.
 - 3) Водородный насос.

- **Натрий-калиевый насос** существует в плазматических мембранах всех животных и растительных клеток.
- Он **выкачивает ионы натрия** из клеток и **закачивает в клетки ионы калия**.
- В результате концентрация калия в клетках существенно превышает концентрацию ионов натрия.

- Натрий-калиевый насос - один из **интегральных белков** мембраны.
- Он обладает **энзимными свойствами** и способен гидролизовать **аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ)**, являющуюся основным источником и хранилищем энергии метаболизма в клетке.
- Благодаря этому указанный интегральный белок называется ***натрий-калиевой АТФазой***.
- Молекула АТФ распадается на молекулу аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и неорганический фосфат.

- Молекула насоса существует в двух основных конформациях, взаимное преобразование которых стимулируется гидролизом АТФ.
- При повышении концентрации натрия в клетке **три иона натрия** присоединяются к белку.
- Молекула насоса **приобретает АТФ-азную активность**.

- При расщеплении натрий-калиевой АТФазой молекулы АТФ **неорганический фосфат присоединяется к белку.**
- Конформация натрий-калиевой АТФазы изменяется, **три иона натрия** удаляются из клетки.

- Затем **молекула неорганического фосфата отсоединяется** от насоса-белка, и насос превращается в переносчик калия.
- В результате **два иона калия** попадают в клетку.
- Таким образом, при расщеплении **каждой молекулы АТФ**, выкачиваются **три иона натрия** из клетки и **два иона калия** закачиваются в клетку.

- Один натрий-калиевый насос может перенести через мембрану **150- 600 ионов натрия** в секунду.
- Следствием его работы является поддержание трансмембранных градиентов натрия и калия.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Sodium-Potassium Pump

