



Лекция № 3: «**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ**»

1.Строение и модели мембран

2.Перенос частиц через мембраны

3. Пассивный и активный транспорт.

Кафедра медицинской и биологической физики

ЛИТЕРАТУРА

1. Ремизов А.Н., Максина А.Г., Потапенко А.Я. Медицинская и биологическая физика. М., «Дрофа», 2008, §§ 11.1-11.6.
2. Физика и биофизика (под ред. Антонова В.Ф.). М., «ГЭОТАР-Медиа», 2008, §§ 15.1-15.2, 16.1-16.3.

1.Строение и модели мембран

Клеточная мембрана - очень важная часть клетки. Она удерживает вместе все клеточные компоненты и разграничивает внутреннюю и наружную среду.

Мембраны представляют собой плоские или изогнутые слои толщиной до 9 нм, образованные молекулами *белков, жиров (липидов) и углеводов*. Мембраны – это клеточные структуры, повсеместно встречающиеся в живых клетках и регулирующие обмен различными веществами между клеткой и внешней средой (**клеточные** или **плазматические мембраны**), либо между различными частями клетки (**внутриклеточные мембраны**).

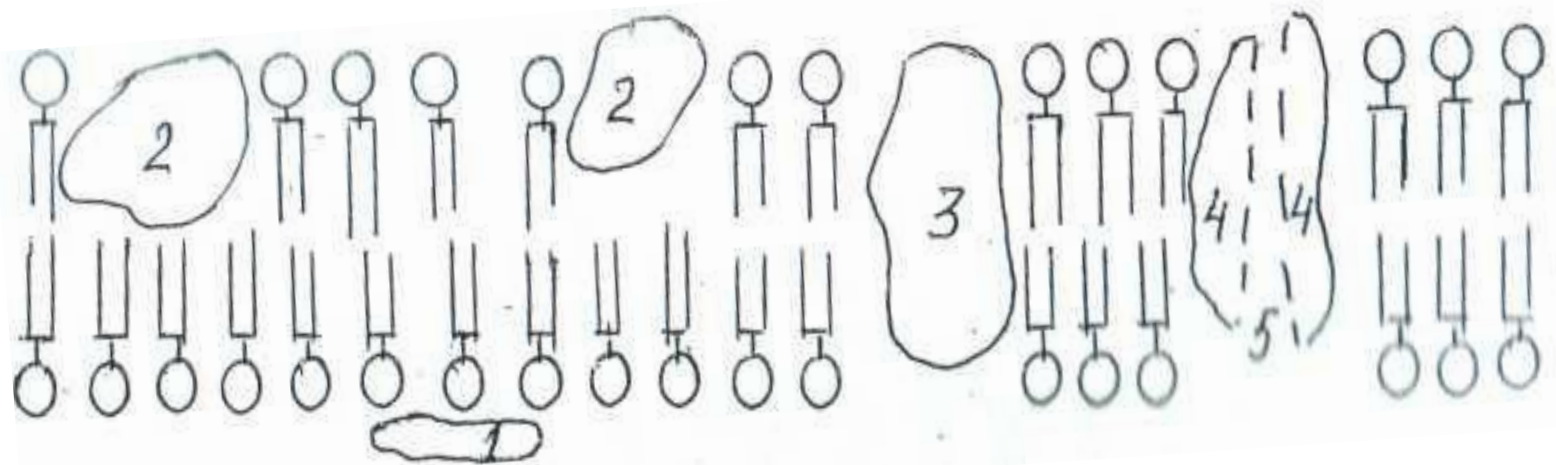
Основу мембраны образует **двойной слой липидов** (доля которых составляет $\sim 50\%$ мембраны по массе). В этот слой встроены белковые молекулы, придающие специфические свойства различным участкам мембран, и тем самым, позволяющие последним принимать участие в разнообразных метаболических процессах.

Молекулы липидов упакованы в слой так, что **гидрофобные** части (*жирные хвосты*) этих молекул отделены от воды, в то время как **гидрофильные** части (*полярные головки*) погружены в нее.

Двойной слой липидов как бы образует своеобразную двумерную жидкость с вязкостью, близкой к вязкости жидкого масла, поэтому молекулы липидов и белков легко перемещаются в плоскости слоя (**латеральная диффузия**).

Липиды могут также переходить из одного монослоя в другой (**флин-флоп переходы**). При этом перемещение липидов в пределах одного мономолекулярного слоя происходит почти в **10 млрд раз чаще**, чем флин-флоп переход. При некоторых условиях, (например, при понижении температуры) в мембранах могут происходить процессы, сопровождающиеся изменением *ориентации полярных головок и (или) затвердеванием углеводородных хвостов липидов*, что приводит к изменению функциональных свойств мембраны.

Наиболее распространенной является **жидкомозаичная модель мембраны**, предложенная в 1972 г. Николсоном и Синджером: в липидном слое плавают **более** или **менее**



1-поверхностные белки, 2- полупогруженные белки, 3- полностью погруженные белки, 4 – белки, формирующие «ионный канал» 5

Уточнение строения биологических мембран и изучение их свойств оказалось возможным при использовании **физико-химических** моделей мембраны (**искусственные мембраны**). Наибольшее распространение получили три модели.

а) **монослой липидов** на границе раздела вода-воздух

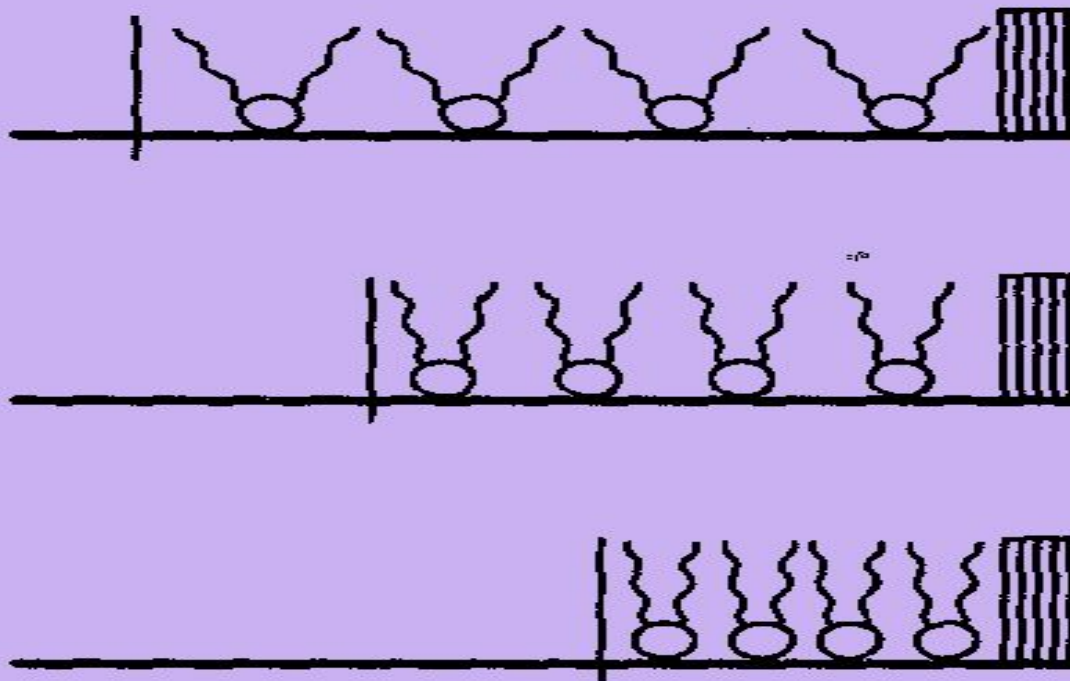


Рис.1

На таких границах молекулы липидов расположены так, что *гидрофильные головки находятся в воде*, а *гидрофобные хвосты – в воздухе или в масле*. **Уменьшая** постепенно площадь, занимаемую монослоем, удастся получить монослой, в котором молекулы расположены также **плотно**, как и в одном из монослоев мембраны. При изменении состояния липидных молекул (*под действием температуры, взаимодействия липидов с различными лекарственными препаратами и т.д.*) **меняется площадь, занимаемая молекулами**. Поэтому в биологических и медицинских исследованиях широко используются монослои синтетических липидов, изолированных из различных природных мембран.

б) **плоские бислойные липидные мембраны (БЛМ)**
– другой тип модельных мембран:

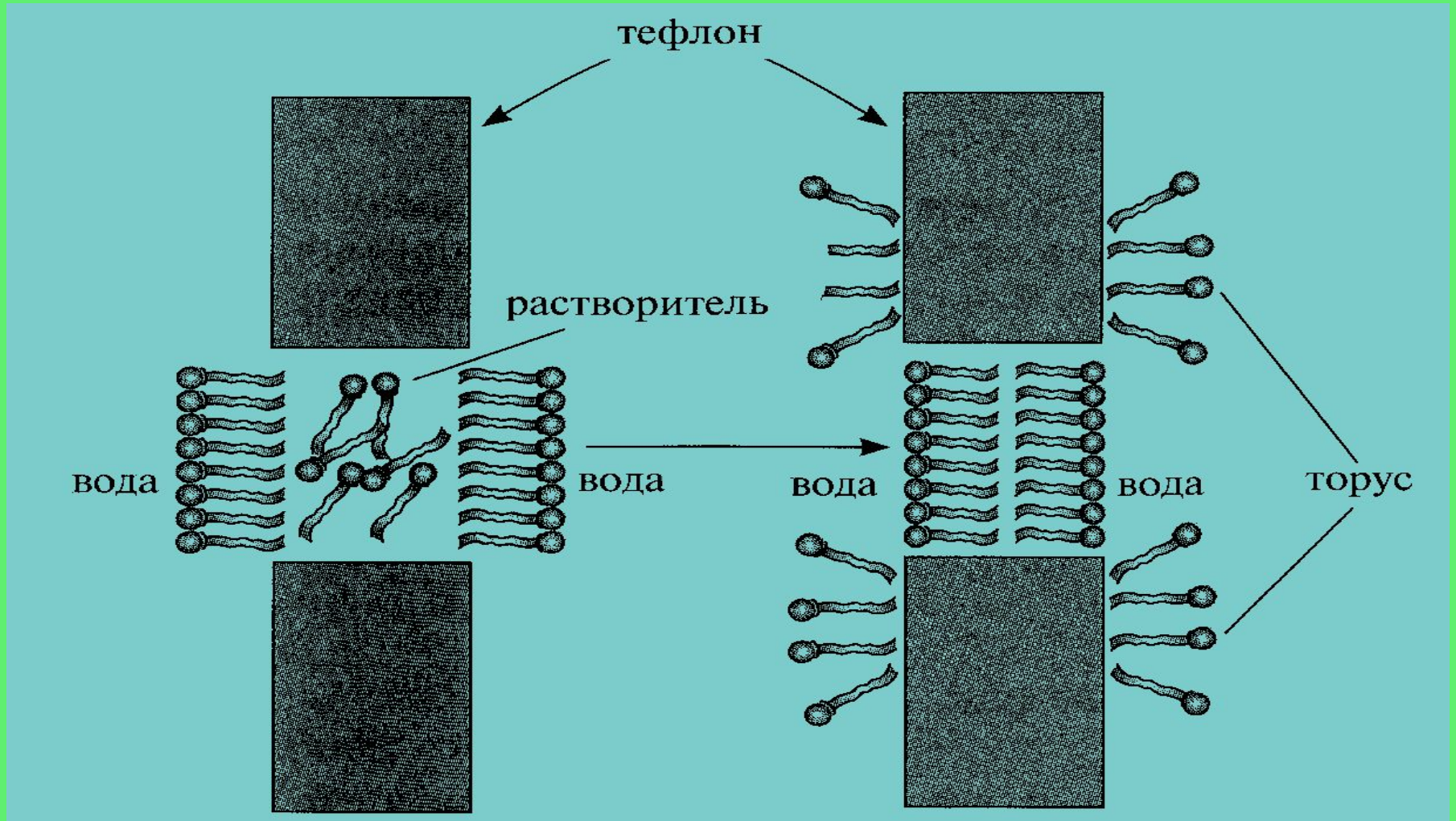


Рис.2. Образование плоской липидной мембраны

Такие мембраны получают на маленьких отверстиях диаметром около 1 мм в пластинке из *пластика* (например, фторопласта), *погруженной в водную среду*. На отверстие наносится капля раствора липида (в *декане, гептане, хлороформе или других растворителях*). Растворитель диффундирует из раствора в воду, и на отверстии остается пленка липида. Эта пленка спонтанно утончается до тех пор, пока не образуется бимолекулярный слой около 6 нм. Лишний липид собирается в виде ободка (*торуса*) у краев с отверстием (см. рис.2)

в) *ЛИПОСОМЫ*, или фосфолипидные везикулы (пузырьки), получают обычно при *набухании сухих фосфолипидов в воде или впрыскивании раствора липидов в воду*. *При этом происходит самосборка*

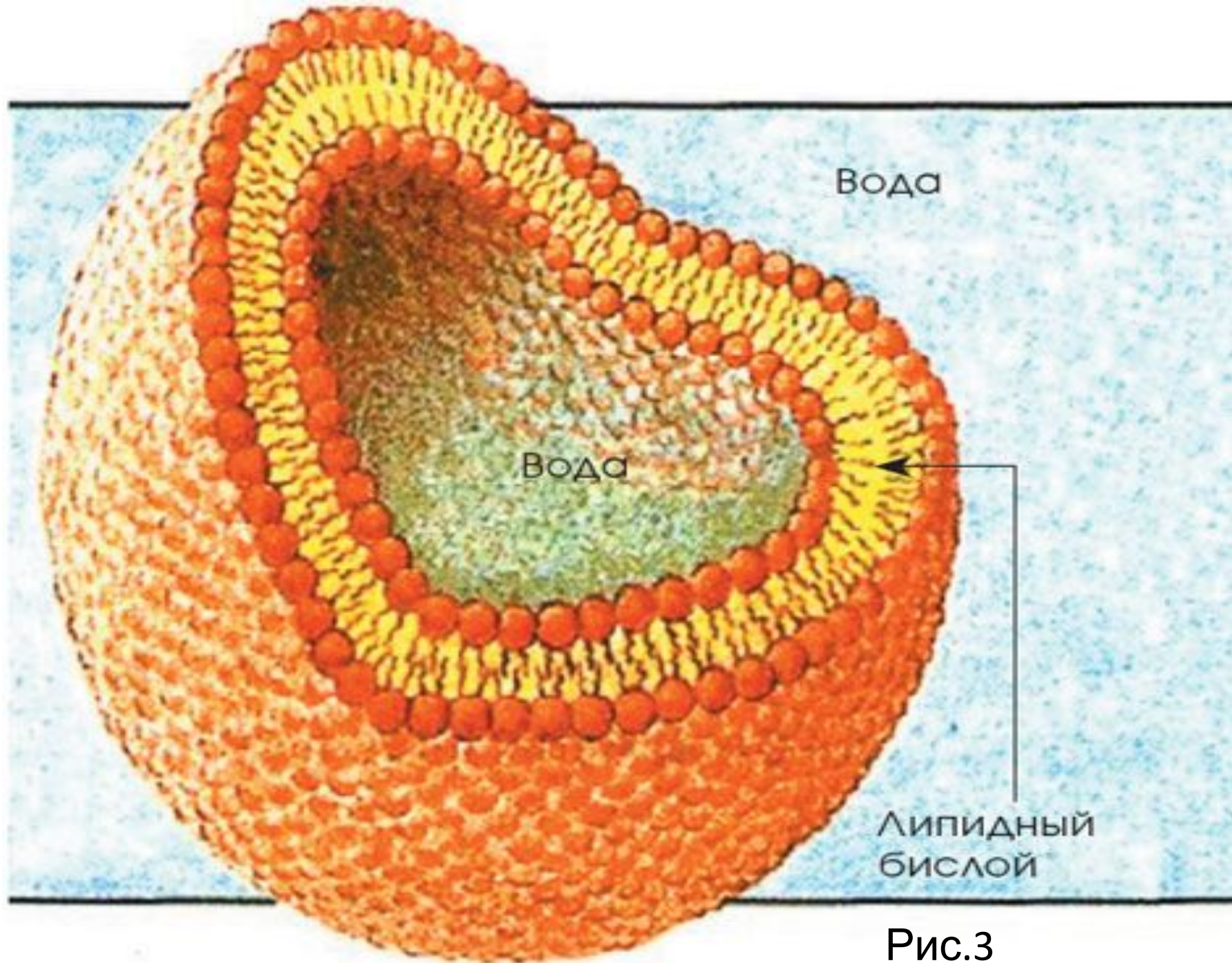


Рис.3

При этом все неполярные гидрофобные хвосты находятся внутри мембраны и **ни один из них не соприкасается с полярными молекулами воды** (рис.3), однако чаще получаются сферические липосомы, состоящие из нескольких бимолекулярных слоев-многослойные липосомы. **Липосомы фактически являются биологической мембраной, полностью лишенной белковых молекул.** Отдельные бимолекулярные слои многослойной липосомы отделены водной средой. Толщина липидных слоев 6,5-7,5 нм, а расстояние между ними -1,5-2 нм. Диаметр многослойных липосом колеблется от 60 нм до 400 нм и более . **Однослойные липосомы можно получить из суспензии многослойных липосом , если обработать их ультразвуком.** Таким методом получают

В медицине липосомы используют для доставки лекарственных веществ в определенные органы и ткани, приготавливая их в среде, содержащей нужное вещество. **Липосомы не токсичны, полностью усваиваются в организме и являются надежной липидной микрокапсулой для направленной доставки лекарств.**

Липосомы, наряду с БЛМ, широко используются в качестве моделей для изучения электрических свойств мембраны, их проницаемости и других научных исследований.

С помощью модельных мембран изучают ряд функций биологических мембран (например, барьерную), моделируют биологический транспорт, вводя в модельную мембрану молекулы-переносчики или молекулы каналоформеры.

Мембраны выполняют две важнейшие **функции**
матричную - т.е. являются матрицей, основой для
удерживания белков, выполняющих разные функции,
и *барьерную* – защищают клетку и отдельные ее части
от проникновения нежелательных частиц. **При**
нарушении этой функции наступает заболевание
организма.

2. Перенос частиц через мембраны

Важной характеристикой мембран является их способность пропускать или не пропускать молекулы, атомы и ионы. Эти вопросы относятся к **явлениям переноса**.

Рассмотрим наиболее важные для биологических мембран явления: перенос вещества (**диффузию**) и перенос заряда (**электропроводность**). В биофизике также используется термин **«транспорт частиц»**. Основное уравнение диффузии имеет вид:

$$I = -D \frac{dc}{dx} \quad , \quad (1)$$

(1) называется уравнением Фика.

Здесь $D = \frac{1}{3} \frac{\delta^2}{\tau}$ - коэффициент диффузии;

I - плотность потока частиц, τ - среднее время оседлой жизни молекулы (среднее время перескока), δ - среднее расстояние между молекулами, $c = m \cdot n$ - массовая концентрация, m - масса молекулы, n - концентрация молекул

Знак «-» показывает, что суммарная плотность потока частиц при диффузии направлена в сторону уменьшения их концентрации.

Применим уравнение Фика к биологической мембране.

Пусть концентрация частиц, диффундирующих через мембрану, изменяется в мембране линейно (рис.4).

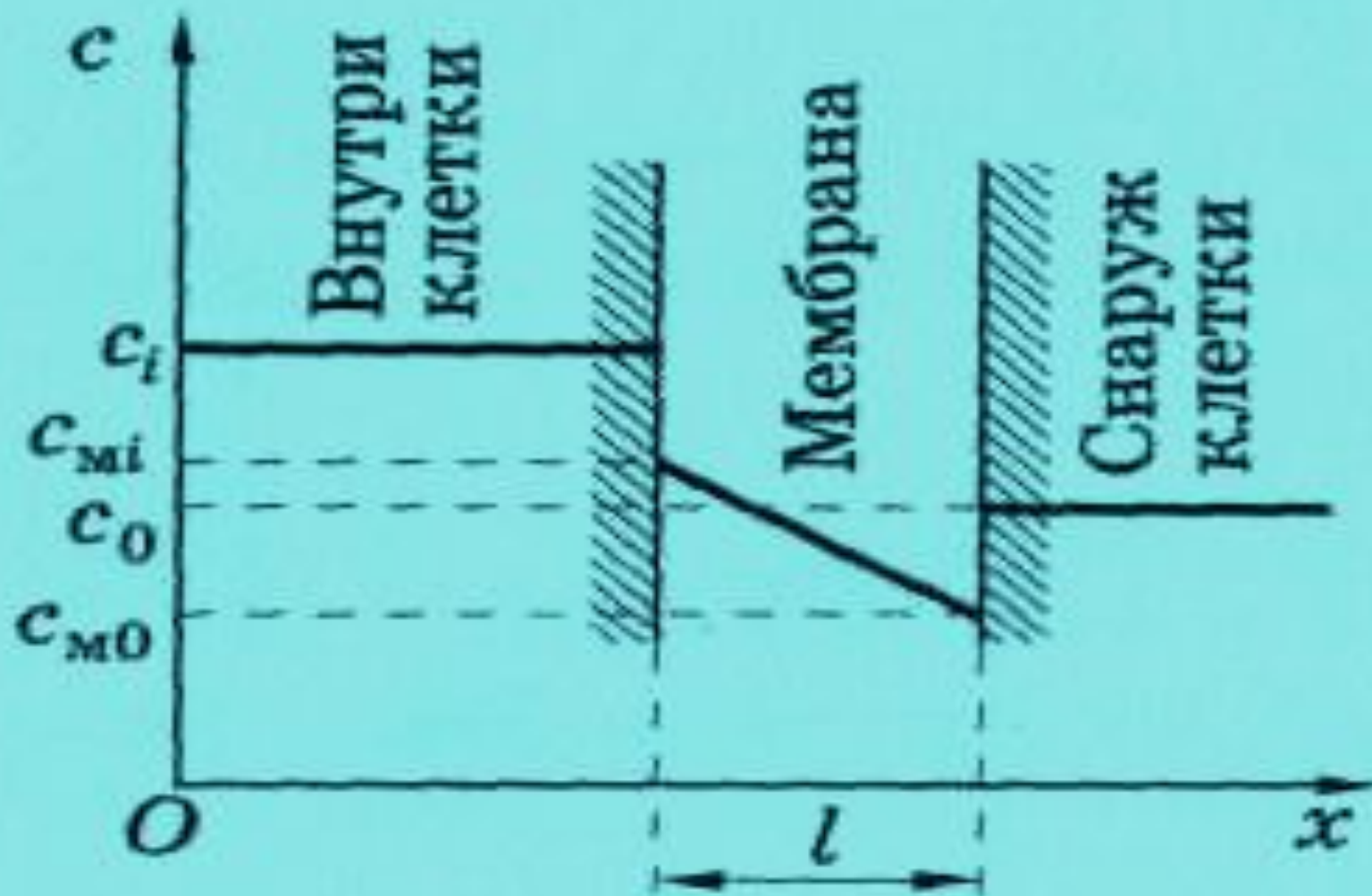


Рис.4

$$\frac{dc}{dx} = \frac{c_{mo} - c_{mi}}{\Delta x}$$

Δx - толщина мембраны, c_i -концентрация частиц внутри клетки, c_o - снаружи клетки, c_{mi} - концентрация частиц на внутренней части мембраны, c_{mo} - на наружной части. Отсюда

$$I_{\Delta x} = -D(c_{mo} - c_{mi}) = D(c_{mi} - c_{mo})$$

Практически легче определять концентрации частиц не внутри мембраны (c_{mi} и c_{mo}), а вне мембраны: в клетке (c_i) и снаружи клетки (c_o).

Предположим, что

$$\frac{c_{mo}}{c_o} = \frac{c_{mi}}{c_i} = k$$

где k - коэффициент распределения частиц между мембраной и окружающей средой. Тогда $c_{mo} = kc_o$, $c_{mi} = kc_i$ и имеем

$$I\Delta = Dk(c_i - c_o)$$

Отсюда

$$I = \frac{Dk}{\Delta}(c_i - c_o)$$

или, окончательно

$$I = P(c_i - c_o) ,$$

где $P = \frac{Dk}{\Delta x}$ - коэффициент проницаемости.

На мембране существует **разность потенциалов**, следовательно, в мембране имеется **электрическое поле**, которое влияет на диффузию заряженных частиц (**ионов и электронов**). Плотность потока заряда дается выражением

$$I = -U_m Z F c \frac{d\varphi}{dx} ,$$

где φ - потенциал поля, $F = eN_A$ - постоянная Фарадея, Z - валентность, U_m - подвижность диффундирующих частиц для одного моля.

В общем случае перенос ионов зависит от неравномерности их распределения и воздействия электрического поля. Суммарная плотность потока частиц определяется **уравнением Нернста-Планка** :

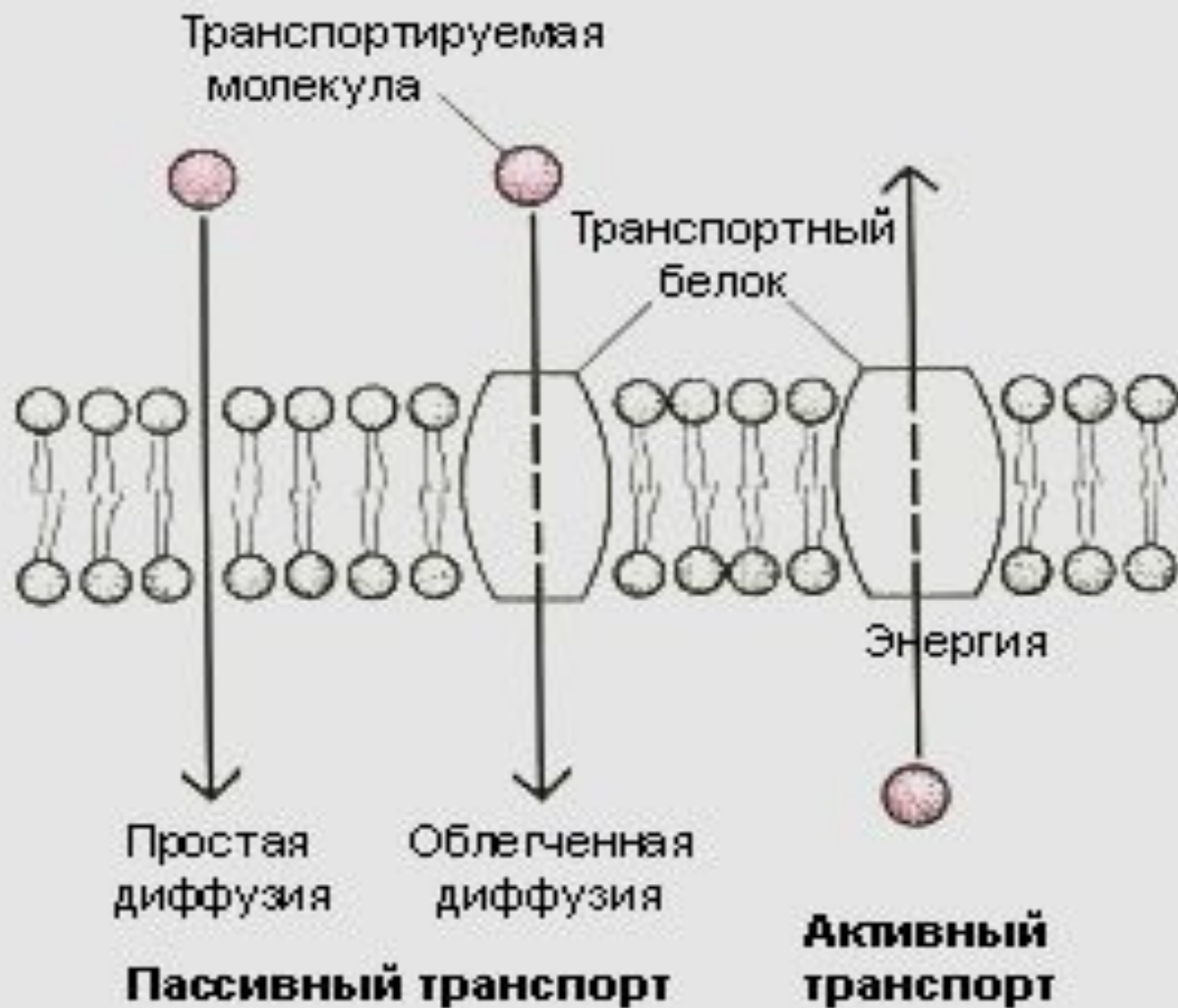
$$I_{\Sigma} = -D \frac{dc}{dx} - U_m Z F c \frac{d\varphi}{dx} \quad , \quad (2)$$

3. Пассивный и активный транспорт

Определенный химический состав цитоплазмы каждой клетки поддерживается регулированием транспорта различных веществ через мембраны. Большинство веществ, необходимых клеткам, переносится через мембрану с помощью погружённых в неё транспортных белков (**белков-переносчиков**). Все транспортные белки, по-видимому, образуют непрерывный белковый проход через мембрану.

Различают два вида транспорта: **пассивный и активный**. Пассивный транспорт имеет следующие разновидности:

- Простая диффузия
- Диффузия через канал
- Облегченная диффузия, осуществляемая молекулами-переносчиками



Простая диффузия происходит без затраты энергии. Его направление определяется только разностью концентраций вещества по обеим сторонам мембраны (градиентом концентрации).

Путём простой диффузии в клетку проникают неполярные (гидрофобные) вещества, растворимые в липидах и мелкие незаряженные молекулы (например, **вода**).

Облегчённая диффузия обусловлена градиентом концентрации, и молекулы движутся соответственно этому градиенту и протекает следующим образом: молекула переносимого вещества связывается со специальной **молекулой-переносчиком** в единый комплекс, который легко проходит через мембрану, а на другой ее стороне распадается, отщепляя переносимую молекулу.

Диффузия через канал. Перенос вещества через каналы происходит без затраты энергии и направлен в сторону уменьшения концентрации молекул. Каналы, образованные интегральными белками, **проявляют избирательность к разным ионам.** Такая селективность канала к различным ионам определяется его формой и размерами, а также электростатическими свойствами аминокислот, выстилающих поверхность канала.

Активный транспорт - это перенос растворённых веществ **против градиента концентрации или электрохимического градиента с использованием энергии АТФ.** Перенос вещества происходит в сторону большей концентрации.

Этот процесс не является диффузией и протекает за счет затраты энергии.

двигаться вопреки своему естественному стремлению диффундировать в противоположном направлении.

Самой распространенной системой активного транспорта является **натрий-калиевый насос**. Натрий-калиевые насосы работают за счет энергии гидролиза молекул **АТФ** с образованием молекул **АДФ** и неорганического фосфата **Ф**:



Натрий-калиевый насос работает обратимо: градиенты концентрации ионов **K⁺** и **Na⁺** способствуют синтезу молекул **АТФ**:



Насос переносит из клетки во внешнюю среду три иона **Na⁺** в обмен на перенос двух ионов **K⁺** внутрь клетки.

Пропуская воду, клеточные мембраны в то же время не пропускают большинство растворённых в ней веществ. Такие мембраны называют **полупроницаемыми**, а диффузию через такие мембраны - **осмосом**.



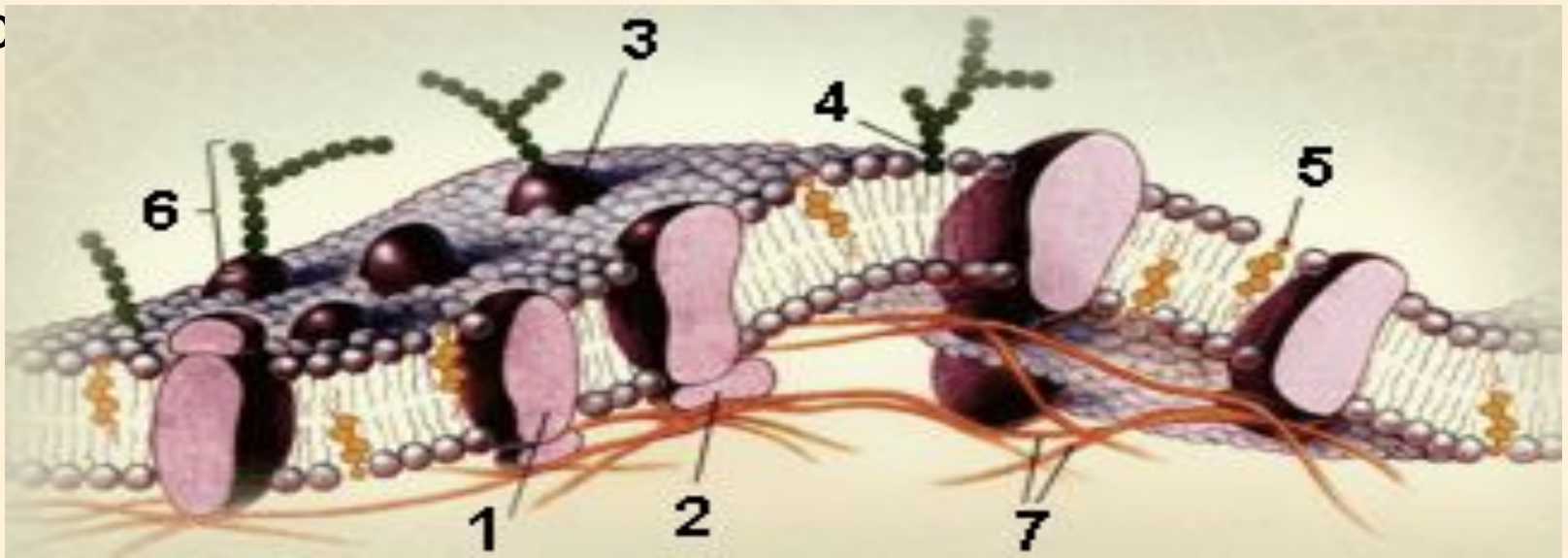
Транспорт через мембраны жизненно важен, т. к. он обеспечивает:

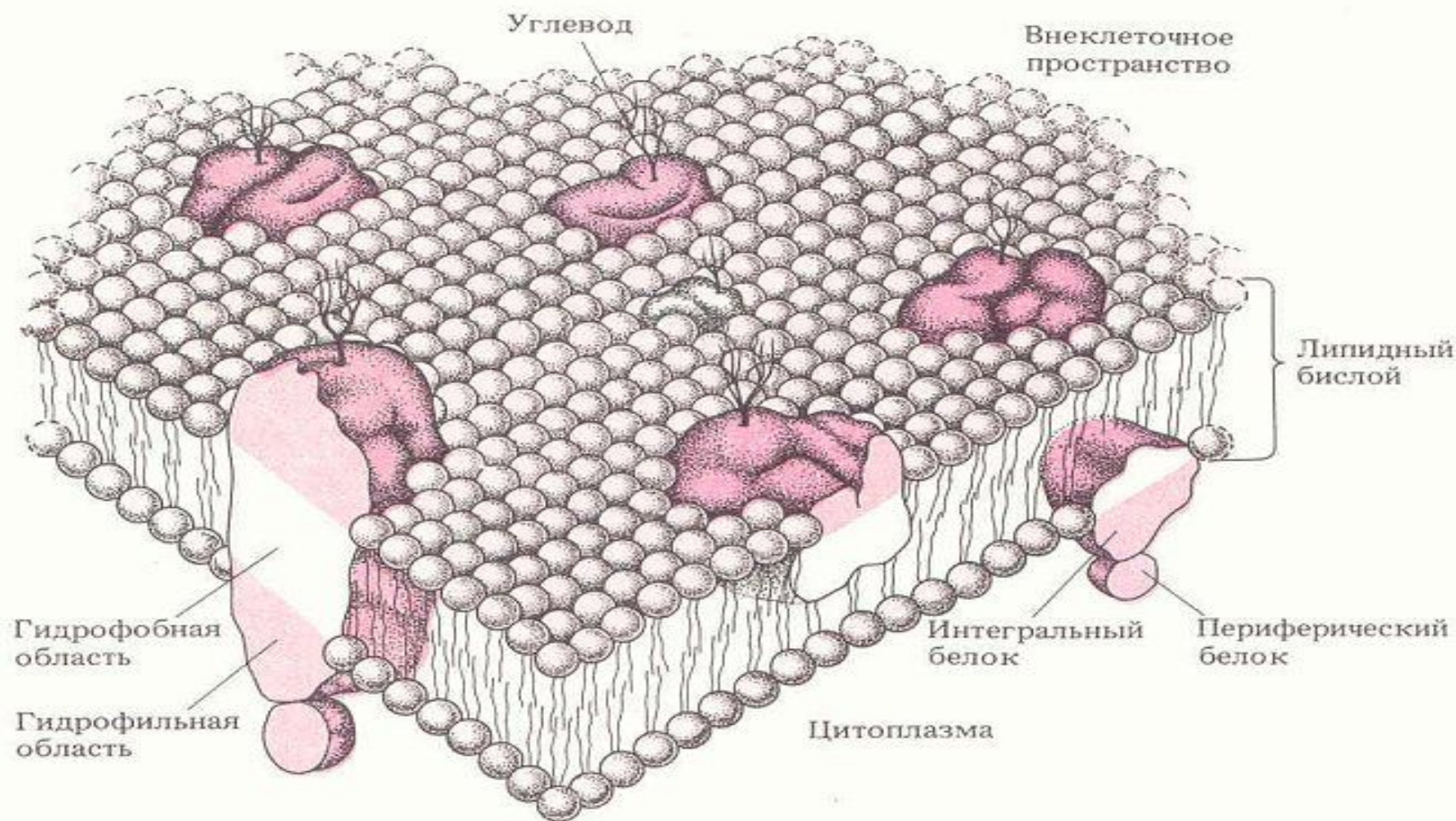
- соответствующее значение pH и концентрации ИОНОВ
- доставку питательных веществ
- выведение токсичных отходов
- секрецию различных полезных веществ
- создание ионных градиентов, необходимых для нервной и мышечной активности.

Регуляция обмена веществ через мембраны зависит от физических и химических свойств мембран и идущих через них ионов или молекул.

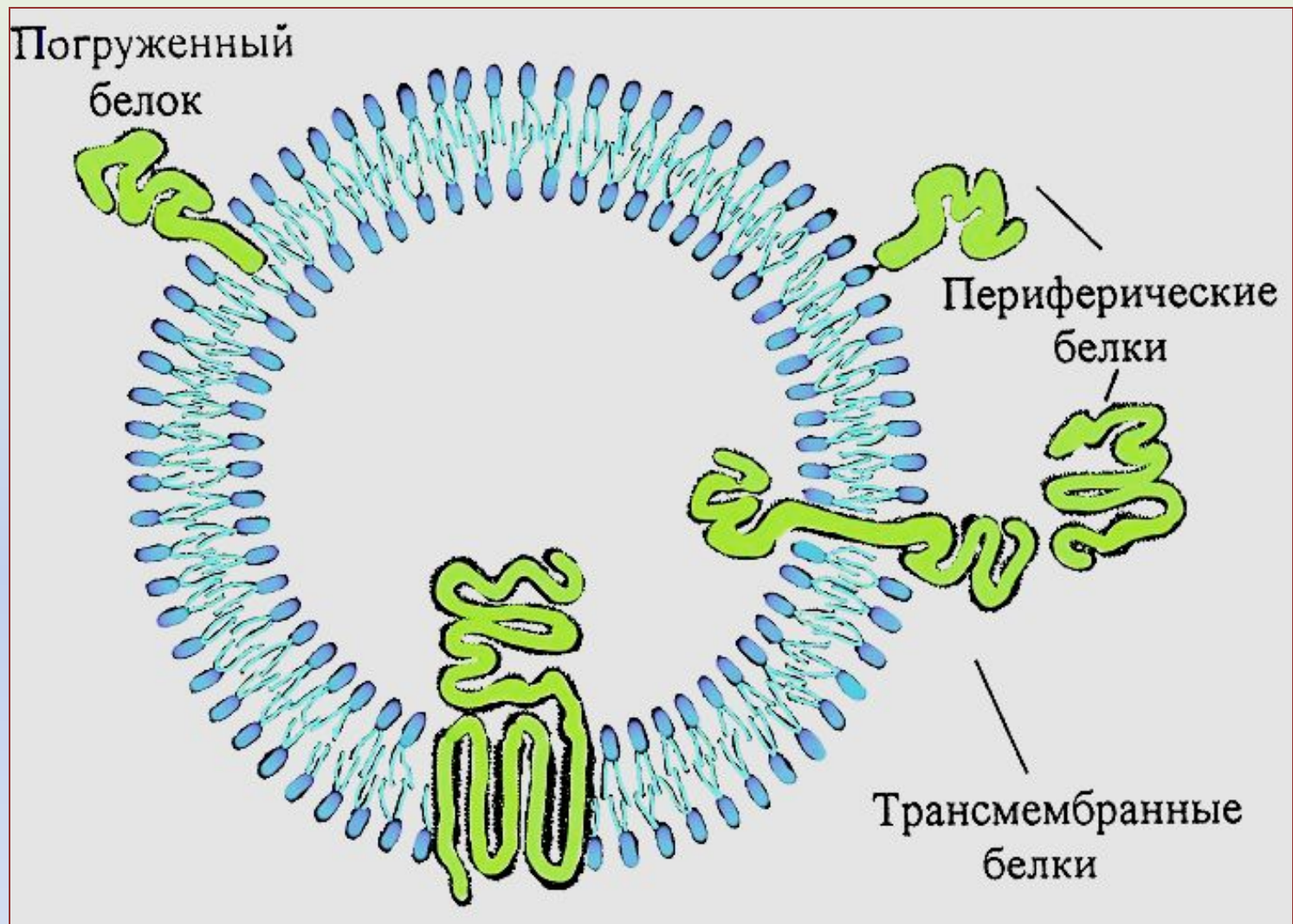
Вода - основное вещество, поступающее в клетки и выходящее из них.

В настоящее время наибольшим признанием пользуется жидкостно-мозаичная модель мембраны, предложенная в 1972 году Сингером и Николсоном (Singer, Nicolson). Согласно этой модели мембрана состоит из бислоя липидов, в котором плавают (или закреплены) белковые молекулы, образуя в нём своеобразную мозаику. Мембранные белки могут пронизывать бислой насквозь (интегральный белок - 1), примыкать к бислою (периферический белок - 2) или погружаться в него. Многие белки мембраны являются гликопротеинами (3), а мембранообразующие липиды - гликолипидами (4). на схеме также показаны: холестерол (5); углевод (6); элементы цитос





Вообще, расположение белков на мембране дало повод назвать описывающую ее модель плодовоощной – они там сидят, как огородные растения, имеющие корнеплоды, с глобулярной гидрофобной частью, погруженной в «почву» мембраны, и с гидрофильными частями в виде



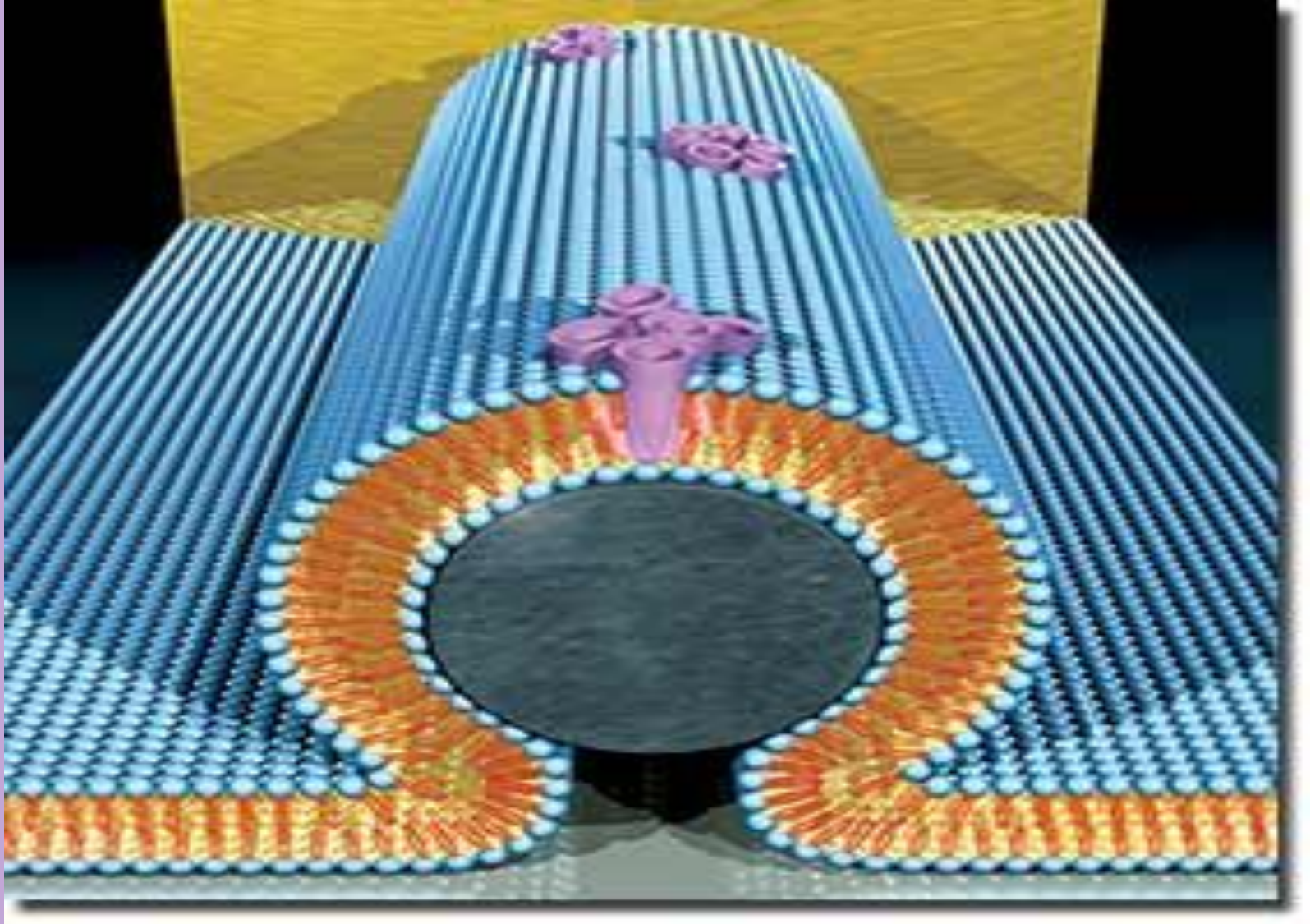
Участки некоторых белков пронизывают мембрану насквозь. Это так называемые **трансмембранные белки**.

Оболочка клетки обладает теми же свойствами, что и разумное существо, **человек**, т.е. она может **принимать решение, вспоминать и оценивать**. Она связана с соседними клетками, и, кроме того, охраняет выход и вход в клетку. Эта ее необыкновенная способность принимать решения дает возможность считать оболочку клетки как бы ее мозгом, обладающим памятью и разумом.

Однако оболочка клетки, о **"разумном"** поведении которой идет речь, настолько тонка, что ее можно увидеть только с помощью электронного микроскопа. Оболочка двусторонняя и похожа на стену без углов. В этой стене находятся дверцы - входы и выходы из клетки, а также рецепторы, позволяющие клетке воспринимать окружающую среду. Они находятся на стенках оболочки и подвергают строгому контролю все то, что попадает в клетку и выходит из нее.

Основная функция оболочки заключается в том, чтобы, **окружив и обвязав органоиды клетки, соединять их в одно целое.** Кроме того, чтобы органоиды продолжали выполнение своих функций, она поставляет снаружи необходимые питательные вещества. Выполняя все это, оболочка клетки ведет себя очень экономично. Она никогда не примет внутрь излишек, не возьмет больше, чем это требуется клетке. А с другой стороны, она сразу же обнаруживает вредные отходы внутри клетки и выводит их наружу, никогда не теряя их по пути. **Все функции оболочки имеют жизненно важное значение для клетки, ей нельзя допустить ни малейшей ошибки, потому что любая ошибка или путаница означает смерть клетки.**

Александр Ной (Aleksandr Noy) и его коллеги превратили липидные двухслойные мембраны в полноценное наноэлектронное устройство. Мембрана представляет собой двойной слой молекул липидов, большинство из которых представляет собой так называемые сложные липиды — **фосфолипиды**. Молекулы липидов имеют гидрофильную («головка») и гидрофобную («хвост») часть. При образовании мембран гидрофобные участки молекул оказываются обращены внутрь, а гидрофильные — наружу. Мембраны — структуры инвариабельные, весьма сходные у разных организмов. Толщина мембраны составляет 7–9 нм.



Нанотранзистор (серым), закрывающий и открывающий нанопору из молекул аламетицина (розовым) в составе двухслойной мембраны (голубым)

Мембраны также являются **«домом»** для большого количества белковых машин, расположенных на их поверхности.

Ученые же решили покрыть часть нанонитей липидами, что позволило интегрировать кремниевый нанотранзистор на тех же нитях в состав двуслойной мембраны.

Так Александр и его коллеги планируют наблюдать за молекулярным транспортом белков через мембрану, превратив нанотранзистор в химический сенсор.

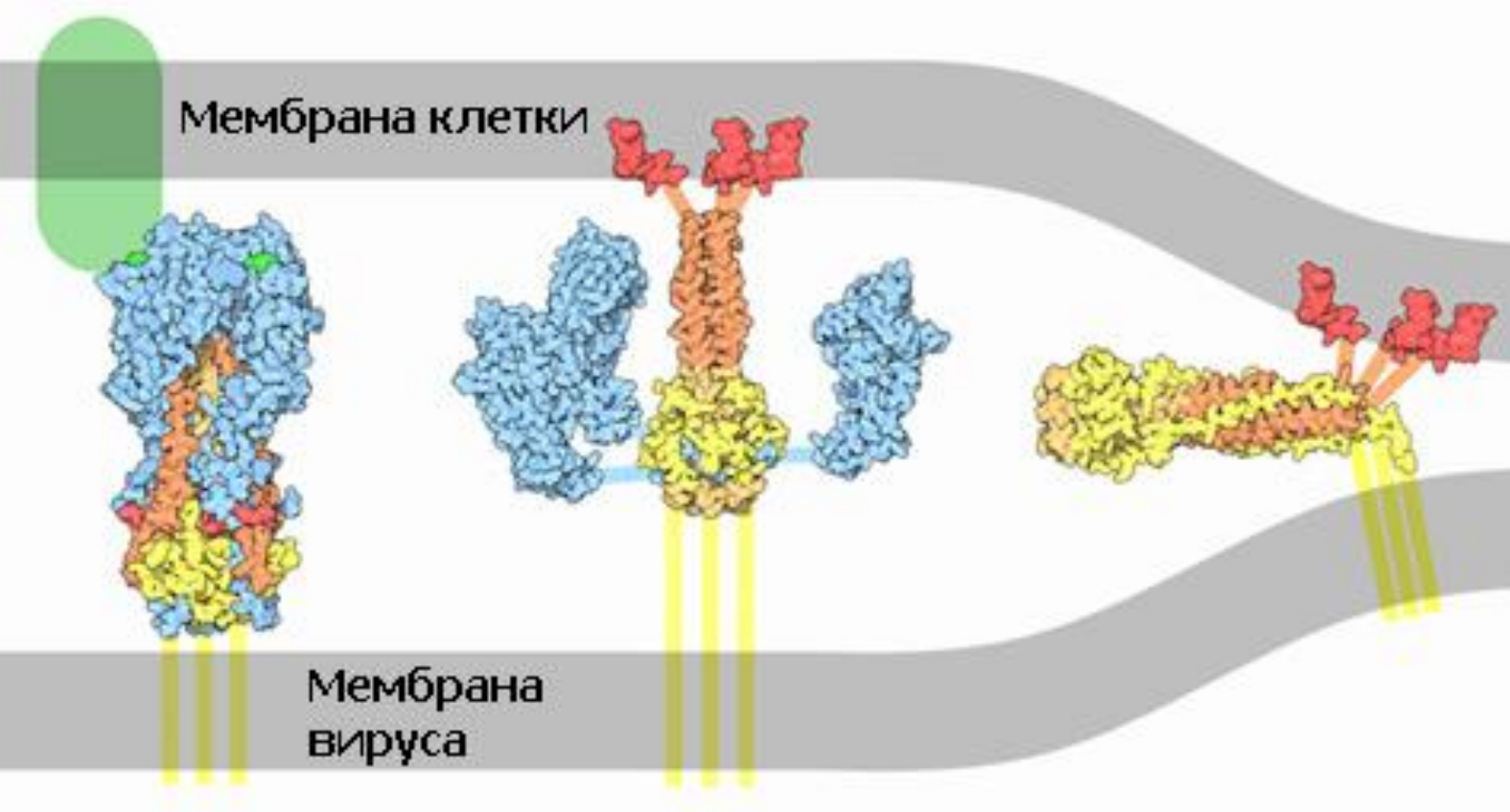
Интеграция электронных компонентов в бионику клетки выполнить очень сложно из-за невозможности наладить полноценную биологическую совместимость нанопроводов и тканей. Это проблема всех современных имплантов – их работа в человеческом организме связана с длительным контактом с живыми тканями.

В недалеком будущем эта технология изменит биомедицинскую промышленность и внесет много новшеств в производство имплантов.

Вакцины и прививки до сих пор являются, пожалуй, самыми эффективными средствами борьбы с болезнями. Однако далеко не все жители планеты имеют возможность да и желание их делать. Людей смущает эффективность этой процедуры, особенно когда речь идёт о прививках от гриппа, ведь, вводя в организм ослабленные "прошлогодние" вирусы, они не получают гарантированной защиты от "НОВЫХ".

А иногда вирусы мутируют так быстро, что прививку приходится повторять в том же сезоне. Кроме того, существует вероятность тут же переболеть гриппом в слабой форме.

Как происходит заражение вирусом гриппа? Попадая на слизистые, к примеру, носа и горла, он с помощью антигенов закрепляется на рецепторах оболочки клеток-мишеней. Когда это происходит, вирус и клетка надёжно связываются, что позволяет вирусу позже проникнуть внутрь клетки, перепрограммировать её и начать размножаться.



Гемагглютинин в действии: сначала он связывает сахара (зелёный цвет), затем молекула разворачивается, и с помощью слитного пептида (красный) вирус закрепляется на мембране клетки, после чего связи ещё больше укрепляются.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- .В чем заключаются основные функции мембраны?
- .Опишите три основные модели искусственных мембран.
- .Каковы физические параметры мембран?
- .Запишите уравнение Фика.
- .Примените уравнение Фика к биологической мембране.
- .Что называется подвижностью?
- .Запишите и объясните уравнение Нернста-Планка.
- .Опишите виды пассивного транспорта.
- .Что такое активный транспорт? За счет чего он осуществляется?