

## РОЗДІЛ 6. ЕЛЕМЕНТИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОФІЗИКИ ТА БІОФІЗИКИ МЕМБРАННИХ ПРОЦЕСІВ В КЛІТИНАХ

“

*Быть, может, эти электроны –  
Искусства, знания, войны, троны  
И память сорока веков!  
Ещё, быть может, каждый атом –  
Вселенная, где сто планет;  
Там всё, что здесь, в объёме сжатом,  
Но также то, чего здесь нет.”*

ЮСОВ

Валерий Бр

### **Біофізика** –

вивчаються на всіх рівнях, починаючи з молекул клітин та закінчуючи біосферою в цілому, на основі загальних законів фізики і, перш за все, на основі уявлень про атомно-молекулярну будову речовини.

Біофізику умовно розділяють на три розділи: молекулярну біофізику, біофізику клітин і біофізику складних систем.

Молекулярна біофізика вивчає будову і фізико-хімічні властивості біологічно функціональних молекул, перш за все біополімерів – білків і нуклеїнових кислот. Задача молекулярної біофізики – розкрити фізичні механізми, що відповідають за біологічні функції молекул. Це найбільш розвинений розділ біофізики, тому що легше вивчати атоми і молекули, ніж клітини і організми.

Біофізика клітинних процесів займається, в основному, вивченням структурно-функціональної організації клітин, зокрема молекулярної організації клітинних мембран, процесів транспорту речовини крізь мембранні структури, електрогенезу та біоенергетики клітин, механізмів міжклітинної взаємодії тощо.

Біофізика складних систем вивчає моделі біологічних процесів, зокрема різноманітні сенсорні системи, проблеми біологічного розвитку, принципи регуляції внутрішнього середовища організму та інші проблеми.

Всі ці розділи тісно зв'язані з біологічними і хімічними дисциплінами (біохімією, молекулярною біологією, біоорганічною та біонеорганічною хімією тощо), але методологія молекулярної біофізики та інших розділів біофізики – це математичний апарат і експериментальні методи фізики. Математичні і теоретичні основи сучасної біофізики спираються перш за все на термодинаміку і статистичну фізику, молекулярну фізику і квантову механіку тощо.

Із застосування біофізики розуміють суррогатно-біологічних дослідженнях. Звичайно, це не так. Коли лікар досліджує хворого за допомогою електрокардіографа або вимірює температуру його тіла термометром, це зовсім не означає, що він займається біофізикою. Біофізичне дослідження базується на фізичній постановці задачі, на загальних законах фізики і, в першу чергу, на атомно-молекулярній будові речовини.

Оскільки жива природа дуже складна, то постановка послідовних медико-біологічних задач і їх розв'язок можливі поки що лише в обмеженій кількості випадків. Зараз біофізика переживає пору розквіту (багато талановитих людей присвячують все більше свого часу і зусиль роботі в цій області). З цією важливою обставиною, а також з успіхами суміжних наук (фізики, хімії, біології, комп'ютерної техніки тощо) пов'язані значні досягнення в сучасній біофізиці. Перерахуємо їх стисло:

- 1) вивчення будови і властивостей біологічно функціональних молекул (білків і нуклеїнових кислот),
- 2) моделювання властивостей і створення надійні молекулярних функціонувальних і інших структур,
- 3) успішно розвиваються фізико-математичні моделі склад-що відбуваються в організмі людини).

Для вивчення цих процесів великого значення набувають ідеї і методи термодинаміки відкритих біологічних систем і синергетики.

Зараз ні у кого немає сумнівів відносно того, що ХХІ століття пройде під знаком видатних досягнень молекулярної біології та біофізики. Цей процес буде, з одного боку, характеризуватися все більшою інтеграцією з фундаментальними природничими науками (перш за все фізикою, хімією та іншими), а з другого боку – мати дивовижні практичні втілення в медицину.

У цій главі ми зупинимося на перших двох розділах біофізики, а саме: розглянемо основні питання, що мають безпосереднє відношення до молекулярної біофізики та до біофізики клітин; точніше кажучи, до проблем міжмолекулярної взаємодії та структури біополімерів – білків і нуклеїнових кислот, а також до проблем, пов'язаних з мембранними структурами клітин. Трете коло питань, що стосуються біофізики складних систем (зокрема, термодинаміки відкритих біологічних систем та синергетики), буде розглянуте в наступній главі.

## 6.1. МІЖМОЛЕКУЛЯРНІ ВЗАЄМОДІЇ У БІОПОЛІМЕРАХ

### 6.1.1.

#### **Класифікація взаємодій у біополімерах**

Взаємодії у біополімерах умовно поділяють на сильні та слабкі. До перших слід віднести ковалентні (хімічні або обмінні), кулонівські (іонні) зв'язки, тоді як до других наведено основні типи зв'язків та величини енергії взаємодій у біополімерах.

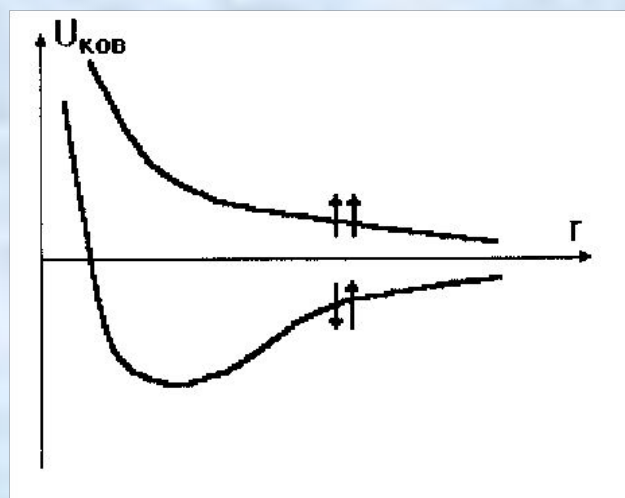
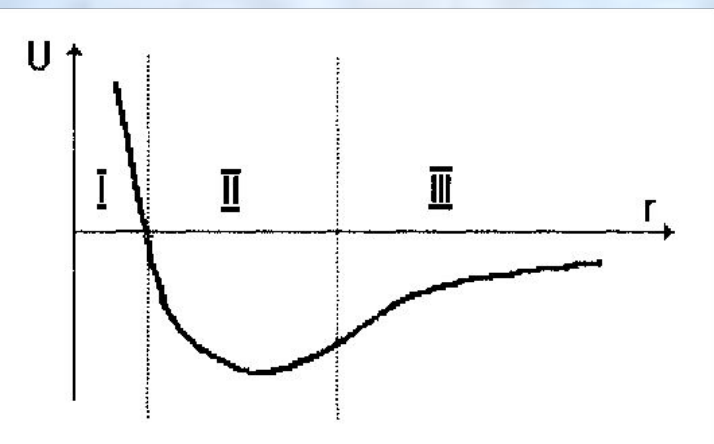
Мал. 6.1. ілюструє характер міжмолекулярних взаємодій для трьох різних областей відстаней між атомами (молекулами). Для відносно малих відстаней (область I) найсуттєвішими виявляються сильні сили відштовхування, зумовлені ковалентною (обмінною) та кулонівською взаємодіями. Для проміжних відстаней, де досягається мінімум потенціальної енергії (область II), сили відштовхування та сили притягання, зумовлені ковалентними, електростатичними та іншими силами, виявляються одного порядку. Нарешті, в області III, на відносно великих відстанях починають переважати сили притягання, зумовлені, в основному, електростатичними мультипольними та диполь-дипольними (індукційними та дисперсійними) силами. **Сильні ковалентні взаємодії** – зумовлені зовнішніми електронами це взаємодії обумовлено було запропоновано Л'юїсом у 1916 році, який пов'язав його з утворенням електронної пари, що належить одночасно двом атомам. Квантовомеханічний розрахунок ковалентного зв'язку у молекулі водню на основі рівняння Шредінгера (див. розділ 9) був проведений Гайтлером та Лондоном у 1927

році. Результати розрахунку ковалентного зв'язку у системі, що складається з двох атомів водню, в залежності від відстані  $r$  між ядрами цих атомів наведені на мал. 6.2.

Видно, що в залежності від орієнтації спінів може мати місце як відштовхування – спіни паралельні (крива 1), так і притягання – спіни антипаралельні (крива 2). В останньому випадку рівноважне положення двох атомів досягається тоді, коли відстань між ними дорівнює  $r_0$ .

Таблиця 6.1

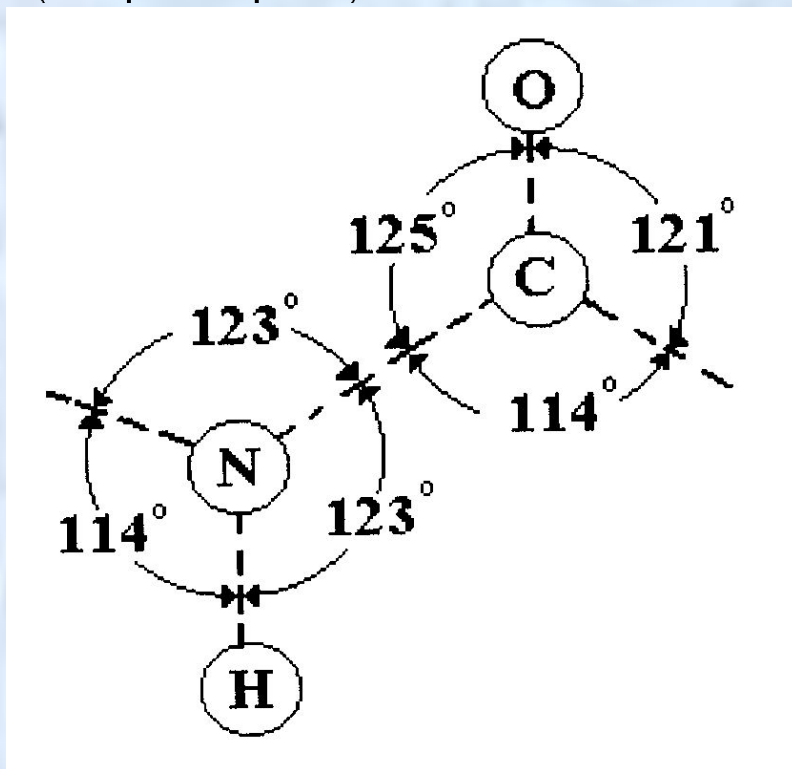
Типи зв'язків (взаємодій)	Енергія, кДж/моль
Ковалентна (C-C, C-N)	$10^2-10^3$
Кулонівська (іонна)	$\approx 10^2$
Диполь-дипольна	$\geq 10$
Воднева іонна	$10-10^2$
Воднева нейтральна	$\approx 10$
Гідрофобна	$\leq 10$



Мал. 6.1. Характер міжмолекулярних взаємодій  $U$  від відстані  $r$  в залежності від відстані  $r$  (між атомами молекулами).

Мал. 6.2. Залежність енергії ковалентного зв'язку від відстані між ядрами атомів.

Ковалентний зв'язок у двох однакових атомах характеризується симетричною відносно обох ядер хвильовою функцією електронів та антисиметричною спіноювою хвильовою функцією. Це є неполярний (гомеополярний) зв'язок. Таким чином, можна сказати, що ковалентна (або, як ще кажуть, хімічна чи обмінна) взаємодія зумовлена зв'язком, що створюється між двома однаковими атомами за рахунок спарених електронів з протилежно напрямленими спінами. Коли ж атоми різні, то електронна хмара зміщена у бік більш електровід'ємного атому – полярним (гетерополярним). такий зв'язок називається



*Мал. 6.3. Структура пептидного зв'язку за Л. Поліном.*

Цікаво відзначити, що сильна ковалентна (хімічна, обмінна) взаємодія стає зрозумілою лише з позицій квантової механіки. Дійсно, два електрони не можуть одночасно знаходитися, згідно з уявленнями класичної електродинаміки, що спирається на закон Кулона, в малій області між двома ядрами, скажімо в молекулі  $H_2$  або  $He_2$ . озумілим з точки зору квантової

механіки, але не стає повністю зрозумілим з точки зору класичної механіки, зокрема принципу Паулі, оскільки ці електрони мають антипаралельні спіни (див. розділ 9).

Наступні приклади дають уяву про величину сильних взаємодій: 1) енергія, що необхідна для розриву С-С зв'язку дорівнює 349 кДж/моль, 2) сновний елемент зв'язку відносно залишків у білках – це пептидний зв'язок – CO-NH-. Він має плоску будову, як показав Л. Полінг (мал. 6.3). Усі зв'язки між атомами у пептидному зв'язку – сильні взаємодії визначають ланцюгову будову біополімерів, поєднання між собою монополімерів – амінокислотних залишків, нуклеотидів тощо.

### Іонні взаємодії.

Сили іон-іонної взаємодії обумовлені законом Кулона. Енергія іон-іонної взаємодії дорівнює

$$U_{\text{іон}} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r}, \quad (6.1)$$

де  $q_1, q_2$  – заряди іонів,  $\epsilon_0 = 8.85 \cdot 10^{-12}$  Ф/м – стала,  $\epsilon$  – діелектрична проникність середовища,  $r$  – відстань між іонами. Іонні зв'язки утворюються між іонами різних груп у білках, між фосфатними групами в нуклеїнових кислотах і катіонами. Так, аніонами є кислотні залишки – глутамін Глу, тирозин Тир тощо, тоді як в ролі катіонів виступають основні залишки – лізин Ліз, аргінін Арг, гістидин Гіс тощо. Величина іон-іонної взаємодії має той самий порядок, як і ковалентна взаємодія, тобто сотні кДж/моль.

### Електростатичні (іон-дипольні та інші мультипольні) взаємодії.

Біомолекули не можуть функціонувати, якщо б не були невалентні зв'язки, більш слабкі сили. Слабкі взаємодії – це взаємодії всередині клітин і їх органоїдів, це взаємодія між білками та ліпідами, вуглеводами, нуклеїновими кислотами. Слабкі взаємодії призводять до рухомих, нежорстких конформацій, що необхідні для функціонування біоорганізмів. Розглянемо основні види відносно слабких взаємодій у біологічних системах.

**Іон-дипольні взаємодії** – це є взаємодії між іонами та полярними групами молекул. Як відомо, полярними молекулами (групами) називаються молекули, що володіють дипольним моментом, котрий у відсутності зовнішнього електричного поля не дорівнює нулю. Потенціал іон-дипольної взаємодії залежить від заряду іона  $q_0$  та дипольного моменту  $p = ql$  полярної групи у відповідності до формули

$$U_{\text{іон-диполь}} = \frac{q_0 (ql)}{4\pi\epsilon_0 r^2}. \quad (6.2)$$

Пояснимо, звідки виникає подібна залежність  $U_{\text{іон-диполь}}$  відстані. В загальному випадку потенціал поля, який утворює система зарядів на відстанях, більших порівняно з розмірами системи, може бути поданий у вигляді ряду по потенціалах мультиполів (зарядів-монополів, диполів, квадруполів тощо). За принципом суперпозиції для загального потенціалу такої системи зарядів маємо

$$\varphi(R) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i=1}^J \frac{q_i}{|r_i - R|} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 R} + \frac{P \cdot R}{4\pi\epsilon_0 R^3} + \sum_{\alpha, \beta=1}^3 \frac{Q_{\alpha\beta} X_{\alpha} X_{\beta}}{4\pi\epsilon_0 R^5} + \dots,$$

де  $q = \sum_{i=1}^J q_i$  – повний заряд систем,

$P = \sum_{i=1}^J q_i r_i$  – дипольного моменту, вектор  $d$

$Q_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} \sum_i q_i (X_{i\alpha} X_{i\beta} - \delta_{\alpha\beta} r_i^2)$  – тензор квадрупольного

моменту, в якому використане позначення для символу Кронекера  $\delta_{\alpha\beta} = 1, \alpha = \beta, \delta_{\alpha\beta} = 0, \alpha \neq \beta$ .

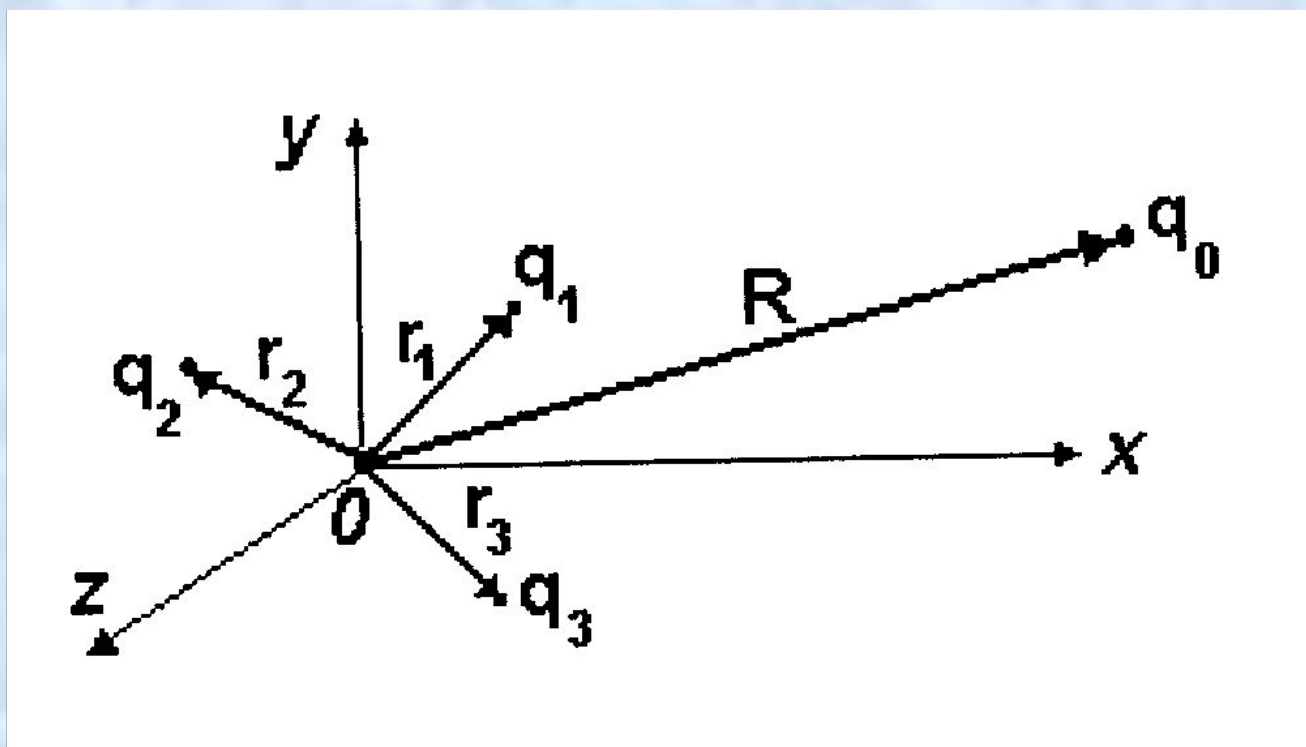


Виявляється, що потенціальна енергія взаємодії заряду  $q_0$  з системою зарядів, що утворюють в точці  $R$  потенціал  $\varphi(R)$ , в точці (див. мал. 6.4):

$$U = q_0 \varphi(R) = \frac{q q_0}{4\pi\epsilon_0 R} + \frac{q_0 \vec{P} \cdot \vec{R}}{4\pi\epsilon_0 R^3} + \dots$$

Другий доданок в цій формулі саме й відповідає потенціалу іон-дипольної взаємодії, що визначається формулою (6.2). Якщо у точці  $R$  знаходиться не один заряд  $q_0$ , а система зарядів, то для них можна записати також формулу для потенціалу у вигляді ряду по мультиполях. Отже, має місце мультиполь-мультипольна взаємодія двох систем зарядів, що входять до складу, наприклад, двох біомакромолекул або двох груп однієї і тієї ж біомакромолекули.

Залежність потенціалів взаємодії між мультиполями від відстані наведена в таблиці 1. Ці принципи стосуються мультиполями вільно вільної взаємодії, а саме: між октуполями (груп з 8 зарядів), гексадекупольями (груп з 16 зарядів) тощо.



**Мал. 6.4.** Взаємодія заряду  $q_0$  з системою зарядів.

Таблиця 6.2. Потенціали взаємодії мультиполів

Типи мультиполів	Монополь	Диполь	Квадруполь
Монополь	$1/r$	$1/r^2$	$1/r^3$
Диполь	$1/r^2$	$1/r^3$	$1/r^4$
Квадруполь	$1/r^3$	$1/r^4$	$1/r^5$

**Диполь-дипольна взаємодія** – олями молекул або полярними групами молекул. Існує 3 типи диполь-дипольних взаємодій:

1. Орієнтаційні взаємодії.
- Індукційні взаємодії.
- Дисперсійні (Ван-дер-Ваальсовські) взаємодії.

**Орієнтаційна взаємодія**. Формула для потенціалу цієї взаємодії має вигляд

$$U_{op} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0 r^5} \left( r^2 p_1 p_2 - 3(p_1 r)(p_2 r) \right). \quad (6.3)$$

Якщо два диполі зорієнтовані паралельно один одному (на зокрема має місце при низьких температурах чи в сильному електричному полі), то

$$U_{op} = \frac{2p_1 p_2}{4\pi\epsilon_0 r^3}.$$

Якщо ж теплова енергія  $kT$  більша за  $U_{op}$ , то теплий рух переважає орієнтаційну орієнтацією, як показали Рейнганум та Кеєзом, дає результат, відмінний від нуля, тільки для величини усередненої диполь-дипольної взаємодії

$$(U_{op})_{серед} = \frac{2p_1^2 p_2^2}{3kT r^6}. \quad (6.4)$$

Видно, що ця взаємодія оберненопропорційна температурі  $T$

### Індукційна диполь-дипольна взаємодія.

Індукційна взаємодія викликана тим, що сталий диполь однієї молекули індукує в іншій молекулі чи групі молекул дипольний момент. Індукований електричним полем  $E$  дипольний момент дорівнює  $p = \alpha E$ ,  $\alpha$  – поляризованість молекули. Напруженість  $E$  створюється другим диполем  $p_0$  на відстані  $r$  від нього, де знаходиться молекула (група молекул) з індукованим диполем  $p$ , дорівнює

$$E = \frac{p}{2\pi\epsilon_0 r^3}.$$

Відповідно енергія індукційної взаємодії дорівнює

$$U_{\text{інд}} = -\frac{\alpha p^2}{2\pi\epsilon_0 r^6}. \quad (6.5)$$

Таким чином, індукційна взаємодія пропорційна  $r^{-6}$  і не залежить від  $T$ . Теорія дисперсійних диполь-дипольних взаємодій була створена Девісом (1920 р.) і Фалкенбергом (1922

### Р.). Дисперсійні (Ван-дер-Ваальсівські) взаємодії.

Дисперсійні взаємодії визначають внутрішньо- та міжмолекулярні взаємодії атомних груп і молекул, насичених валентними зв'язками. Вони не залежать від зарядів  $q$ , дипольних і квадрупольних моментів молекул. Зображення кристалів дисперсійна назва дисперсійних взаємодій – Ван-дер-Ваальсівські взаємодії – пов'язані з тією важливою обставиною, що вони визначають поправку на тиск у рівнянні стану Ван-дер-Ваальса для реальних газів.

Дисперсійні сили мають квантовий характер. Теорія дисперсійних сил була створена для частинного випадку в 1927

року Лондоном, у 1948 році було враховано розширення дисперсійної взаємодії на великих відстанях, тобто той зрозумілий факт, що будь-яка взаємодія повинна поширюватися у просторі із скінченою швидкістю.

Ще зробили Казимір і Польдер які побачили, що енергія відстані між молекулами в степені 7, тобто  $U_{КП} \sim 1/r^7$ .

Є. М. Ліфшиц створив загальну теорію Ван-дер-Ваальсівських сил між макроскопічними тілами. X:1955

Формула Лондона для дисперсійних (Ван-дер-Ваальсівських) сил отримується при розв'язанні рівняння Шредінгера за допомогою так званої теорії збурень. Її суть полягає у врахуванні миттєвого значення електростатичної енергії взаємно індукованих диполів двох молекул з наступним усередненням по їх орієнтаціях. Формула Лондона має такий вигляд:

$$U_{\text{дисп}} = -\frac{3}{4} \hbar \omega_0 \frac{\alpha^2}{r^6}. \quad (6.6)$$

Тут  $\hbar = h/2\pi = 1.05 \cdot 10^{-34}$  Дж·с – стала Планка, поділена на  $2\pi$ , а  $\omega_0$  – стала Планка, поділена на 2, доповіряєність та власна частота гармонічних осциляторів, за допомогою яких можна вивести формулу енергії у атомі.

Величина енергії дисперсійних (Ван-дер-Ваальсівських) взаємодій має порядок декількох кДж/моль. Такий самий порядок має енергія випаровування рідин.

**Гідрофобні взаємодії.** Біополімери – білки і нуклеїнові кислоти – між молекулами води і в водному середовищі діють сили відштовхування – гідрофобні сили. Це – так званий ентропійний ефект, який пов'язаний з особливостями структури води. Гідрофобні взаємодії відіграють важливу роль у формуванні структури білків, мембран тощо. Так, саме завдяки гідрофобним взаємодіям між водним оточенням та “хвостами” фосфоліпідних молекул, які складаються з неполярних залишків жирних кислот, а також гідрофільним взаємодіям, тобто силам притягання, між полярними “головками” фосфоліпідних молекул та молекулами води, що мають постійні диполі, відбувся процес самозбірки – утворення подвійного шару фосфоліпідних молекул.

Внаслідок цього еволюційного детермінованого процесу створилися цитоплазматичні мембрани клітин, що представляють собою основні елементи живих систем.

Зупинимося на питанні про структуру білкових молекул більш докладно. Як відомо, первинна структура визначається послідовністю амінокислотних залишків у білковому ланцюгу; вторинна структура – це є спіральна структура білкових молекул і нуклеїнових кислот; третинна структура пов'язана з утворенням глобул; нарешті, четвертинна структура формується за рахунок об'єднання кількох глобул. Саме дві останні структури (особливо четвертинна) значною мірою існують завдяки гідروفобним взаємодіям.

Утворення структур пов'язане з дією різних сил. Ми вже казали, що єдині сильні сили у білковій глобулі – це ковалентні (імічні) зв'язки – дисульфідні зв'язки –  $240 \text{ кДж/моль}$ . Але, якщо б більше не було ніяких зв'язків у білковий ланцюг був би негнучкий і нагадував, наприклад, каучук. Тому в біополімерах діють також і більш слабкі зв'язки – електростатичні, Ван-дер-Ваальсівські, водневі та гідروفобні взаємодії.

Молекули, що мають як полярні, так і неполярні групи, розташовуються у водному середовищі так, що полярні (гідрофільні) групи контактують з водою за рахунок водневих зв'язків, а неполярні за рахунок дисульфідних зв'язків контактують з неполярними групами водного середовища вилучаються через гідروفобну взаємодію.

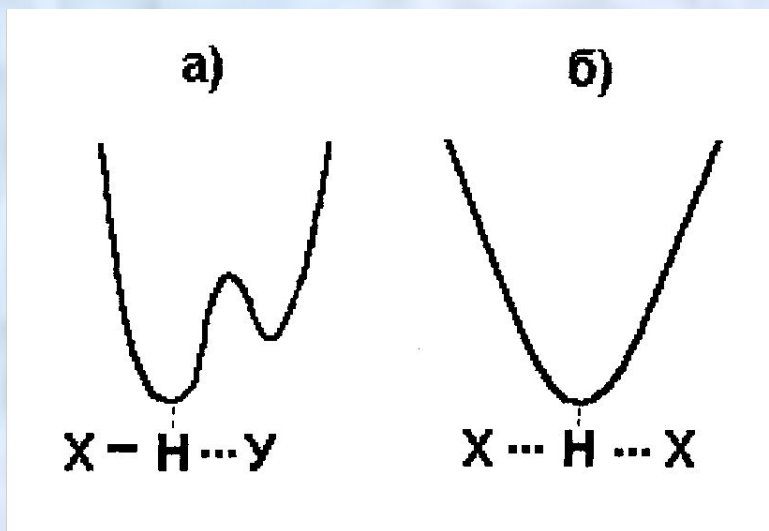
Серед амінокислотних залишків білків, як зазначалося, існують як полярні (гідрофільні), так і неполярні (гідروفобні) ділянки. Полярні амінокислотні залишки (Асп, Тир, Гіс, Ліз, Арг, Сер, Тре) – аюються гідروفобними. Одроздильні зв'язки у білковому ланцюгу є слабкі зв'язки, то він може згорнутися у глобулу, при цьому гідروفобні ділянки будуть всередині, а гідрофільні – ззовні. Якщо концентрації других, тобто гідрофільних, достатньо для покриття поверхні сферичного гідروفобного ядра, то глобула має сферичну форму.

Якщо ж їх не вистачає і на поверхні глобули з'являються гідрофобні ділянки, то такі глобули об'єднуються, щоб заховати ці гідрофобні ділянки від водного оточення. Саме такий механізм визначає утворення четвертинної структури – об'єднання між собою кількох глобул. Так, молекула гемоглобіну містить чотири глобули, вірус тютюнової мозаїки –

близько 2000 глобул тощо. До питання про форму глобули ми ще повернемося нижче.

**Водневі зв'язки.** Ряд сполук (спирти, феноли тощо) утворюють стійкі асоціати, які мають певні аномалії в їх фізико-хімічних властивостях (наприклад, підвищення температури кипіння, зменшення міжатомних відстаней та ін.) Виявилось, що подібні властивості мають сполуки, до складу яких входять атом водню в групах типу ОН та NH. Так виникла ідея про водневі зв'язки. Вперше поняття водневих зв'язків було введено у 1920 році Латимером і Родебургом для пояснення властивостей асоційованих речовин, зокрема води. Атом водню, що міститься в групах О-Н, N-Н, Н-Н, Н-Сl і інколи S-Н і С-Н утворює специфічний зв'язок з атомами О, N, F, Cl в молекулах, які складають молекулу або іншої молекули. В цих зв'язках атом водню відіграє роль мосту між електровід'ємними атомами.

Водневі зв'язки поділяють на внутрішньо-молекулярні та міжмолекулярні. Останні, в свою чергу, бувають за силою середні (нейтральні) та міцні (іонні). Нейтральні міжмолекулярні водневі зв'язки існують між нейтральними молекулами і є типовими для розчинів спиртів, карбонових кислот тощо. Такі водневі зв'язки мають енергію в інтервалі 4–60 кДж/моль, енергію ковалентних (хімічних) взаємодій. При цьому відстані між атомами Х і У складають до 0.3 нм. Положення потенціальної енергії  $U$  (6.5)



**Мал. 6.5.** Криві потенціальної енергії взаємодії при наявності водневих зв'язків.

Випадок а) характеризує асиметричну криву потенціальної енергії з двома мінімумами. Більша глибина лівого мінімуму означає, що протон знаходиться ближче до атому X. В другому випадку крива потенціальної енергії є симетричною – дній і тій самій водневій зв'язку між двома однаковими електровід'ємними атомами X.

В тих випадках, коли електровід'ємні іони ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$  та інші) утворюють водневі зв'язки з молекулами, до складу яких входять групи OH, NH, FH,  $\text{H}_2\text{O}$  і ціні (іонні) водневі зв'язки з енергією  $25 \text{--} 250 \text{ кДж/моль}$  короткими відстанями між атомами X і Y і з досить зв'язок у комплексі  $\text{Cl}^- \dots \text{НОН}$  і так енергією  $55 \text{ кДж/моль}$  характеризується  $r_{\text{ХУ}} = 0.33 \text{ нм}$ , комплекс з рівноважною відстанню  $r_{\text{ХУ}} = 0.22 \text{ нм}$  у комплексу набуває значення  $252.8 \text{ кДж/моль}$ , утворення цього комплексу ковалентних (хімічних) зв'язків. Рівноважна відстань між іонами фтора в комплексі  $[\text{F} \dots \text{Н} \dots \text{F}]^-$  порівнює  $0.22 \text{ нм}$ , вона в 1.5 рази менша за відстань між іоном хлора і групою OH в комплексі  $\text{Cl}^- \dots \text{НОН}$ .

Як вже вказувалося, наявність водневих зв'язків призводить до підвищення температури кипіння (див. табл. 6.3) овин.

Таблиця 6.3. Значення температури кипіння при наявності водневих зв'язків

Речовина	$T_{\text{кип}}, K$
H <sub>2</sub> O	373
H <sub>2</sub> Te	271
NH <sub>3</sub>	240
H <sub>2</sub> Se	231
H <sub>2</sub> S	212
CH <sub>4</sub>	112

Температура кипіння підвищується у ряді споріднених сполук (наприклад, H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>Se, H<sub>2</sub>Te) молекулярної ваги. із збільшенням

Аномально високі температури тверднення і кипіння води –

Якщо б це було результатом утворення водневих зв'язків, температура тверднення  $T_{\text{тверд}}$  (теоретичними оцінками) мала бути  $T_{\text{тверд}} = -100^\circ C$ ,  $T_{\text{тверд}} = 0^\circ C$ ,

оцінками а температура кипіння як є в дійсності. Н зв'язки має бути приблизно  $T_{\text{кип}} = -80^\circ C$ , ості  $T_{\text{кип}} = 100^\circ C$ , тобто стає на  $180^\circ$  тоді як в дійсності водневих Н- зв'язків. вище саме завдяки н

Треба зазначити, що водневі зв'язки значною мірою визначають стійкість вторинної структури білків. Саме внутрішньомолекулярні Н-зв'язки між групами поліпептидного ланцюга підтримують  $\alpha$ - структуру білка.

Прийнято вважати, що потенціальна енергія водневих зв'язків може бути апроксимована сумою двох доданків

$$U_{\text{вод.зв}} = U_{\text{міжмол}} + U_{\text{кул}}, \quad (6.7)$$

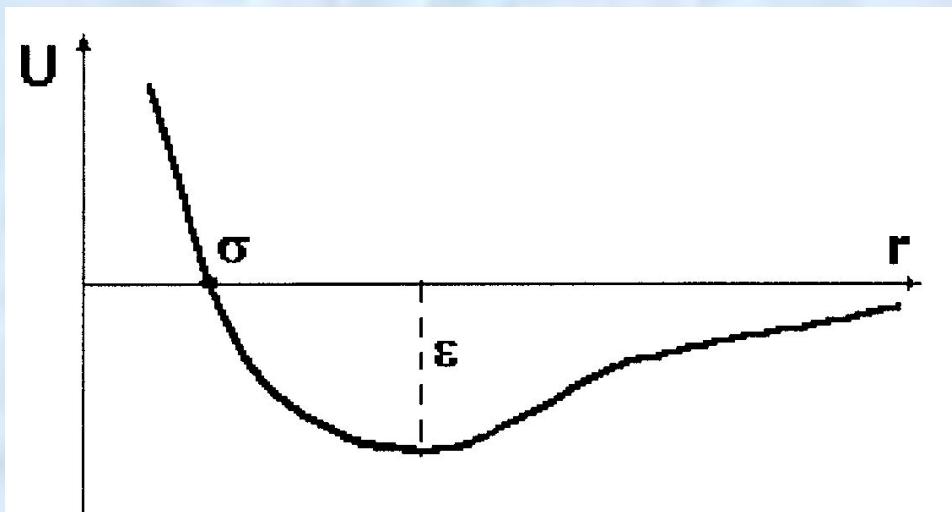
де перший доданок визначає енергію міжмолекулярної взаємодії, а другий – кулонівську енергію іон-іонної взаємодії (



Звичайно, енергія міжмолекулярної взаємодії задається формулою

$$U_{\text{міжмол}} = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^m - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^n \right], \quad (6.8)$$

яка у відповідності до моделі Леннард-Джонса враховує як сили відштовхування, так і сили притягання (перший і другий доданки в формулі (6.8)). Досить поширеним є таке представлення для потенціалу міжмолекулярної взаємодії, в якому  $m = 12$ ,  $n = 6$  (так званий потенціал Мі). Зауважимо, що значення  $n = 6$  має своє обґрунтування в теорії диполь-дипольної взаємодії (див. формули (6.4)–(6.6) для орієнтаційної, індукційної та дисперсійної взаємодії). Що стосується показника  $m = 12$  потенціалу сил відштовхування, то він обирається у вигляді  $m = 2n$  з міркувань математичної зручності. Коефіцієнт  $\varepsilon$  формулі (6.8) визначає глибину потенціальної ями (мал. 6.6), тоді як коефіцієнт  $\sigma$  характеризує ту відстань між двома молекулами (атомами), де сили відштовхування і притягання взаємно врівноважуються. При  $r \rightarrow \sigma$  потенціальна енергія міжмолекулярної взаємодії прямує до нуля.



**Мал. 6.6.** Параметри міжмолекулярної взаємодії у моделі Леннард-Джонса.



## 6.1. С

### СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ БІОПІМЕРІВ ТА

Структурна організація біополімерів – білків і нуклеїнових кислот – має першочергове значення для розуміння їх функцій в живих організмах, з'ясування молекулярної природи живого. Протягом ХХ століття був пройдений складний і дуже цікавий шлях в напрямку розкриття структури і функцій біополімерів.

Назвемо лише 3 визначальні реперні точки на цьому столітньому шляху:

1. В 1902 р. Фішері вперше запропонував поліпептидну теорію структурної організації біополімерів.  
2. В 1953 р. Франклін, Крик і Уотсон і Уідкінг експериментально довели, що молекули ДНК, які несуть в собі генетичну інформацію, мають спіральну структуру.

3. На початку 2000 р. американська компанія "Селера" розпочала дослідження в рамках міжнародної програми "Геном людини", яка має за мету розкриття послідовності нуклеотидів в інформаційних макромолекулах, що по суті дозволяє на молекулярному рівні визначити патологічні процеси в організмі людини і розробляти ефективні методи їх запобігання.

Перейдемо безпосередньо до класифікації структурної організації білків і нуклеїнових кислот. Таблиця 6.5 містить в собі відомості про 4 види структурної організації біополімерів, типи впорядкування та характер взаємодій, які їм відповідають.

*Таблиця 6.5. Структурна організація біополімерів*

Структура	Тип упорядкування	Характер взаємодій
Первинна	Послідовність мономерів	Ковалентні
Вторинна	Спіраль	Водневі
Третинна	Глобула	Електростатичні, Ван-дер-Ваальсівські, Гідрофобні
Четвертинна	Об'єднання глобул	Гідрофобні

### 6.2.1.

#### **Первинна структура**

Макромолекули білків і нуклеїнових кислот характеризуються чітко відповідною послідовністю мономерів, а саме: в білках – послідовністю амінокислотних залишків в поліпептидному ланцюгу, в нуклеїнових кислотах – послідовністю окремих нуклеотидів в полінуклеотидному ланцюгу. Окремі ділянки цих ланцюгів, тобто поруч розташовані амінокислоти та нуклеотиди, зв'язані між собою дуже сильними хімічними, або ковалентними, зв'язками, величина яких може досягати 800 кДж/моль.

середня теплова енергія одноатомних молекул при кімнатній температурі ( $T \approx 300\text{ K}$ )

$$U_{\text{тепл.}} = 3/2 kT \cdot N_A \overset{\text{має величи}}{=} 3/2 RT \approx 3.7 \text{ кДж/моль},$$

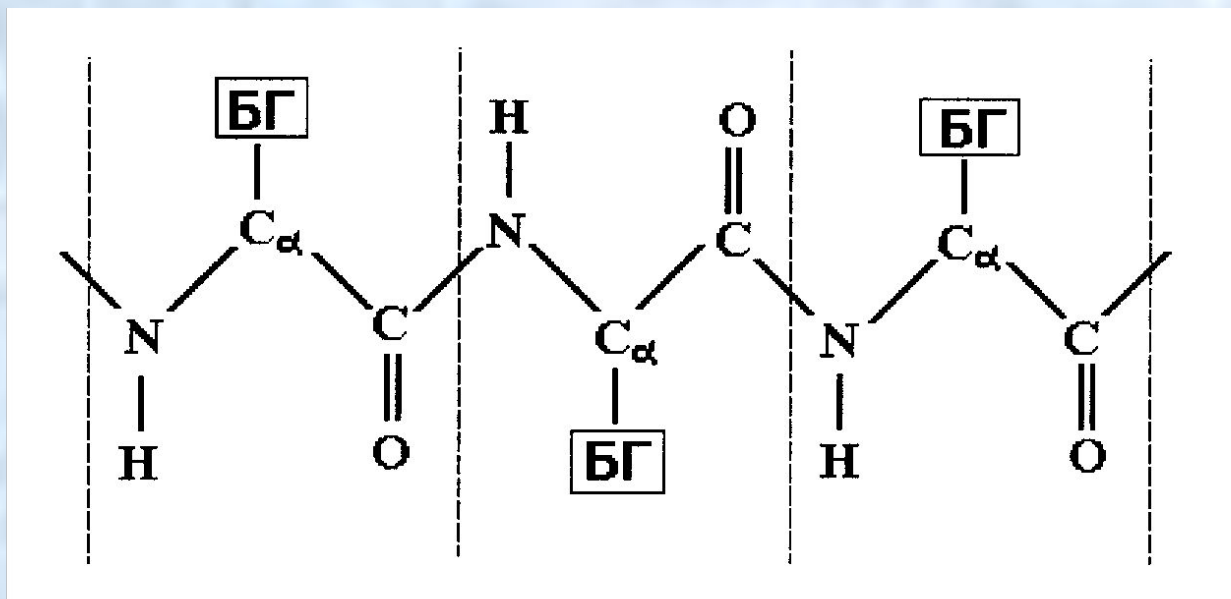
що майже в 220 разів менше, ніж вказана вище енергія зв'язку мономерів в білках та нуклеїнових кислотах.

Послідовність мономерів (амінокислот в поліпептидному ланцюгу білків та нуклеотидів в полінуклеотидному ланцюгу нуклеїнових кислот) визначає первинну структуру макромолекул. Саме з'ясування первинної структури генетичних макромолекул людини і є головною метою згаданої вище програми “Геном людини”, що здавалася фантастичним проектом ще 10 років тому і яка стала дійсністю в 2000 році. І зараз вже здаються фантастичними медичні наслідки цієї програми, які можуть стати реальністю через 5–10 років.

Розглянемо більш детально **первинну структуру білків**, визначається послідовністю амінокислот. Амінокислоти мають дві частини: 1) однакову для всіх амінокислот пептидну групу, 2) бокову групу (БГ), від якої залежить специфіка амінокислоти. Всього таких різних бокових груп (і, відповідно, амінокислот) може бути 20. Кожний пептидний блок поліпептидного ланцюга складається з ковалентно зв'язаних атомів -CO-NH- (див. мал. 6.7).

До альфа-вуглецю кожного амінокислотного залишку приєднується бокова група

Різні пептидні блоки із своєю боковою групою з'єднуються в поліпептидний ланцюг внаслідок ковалентного зв'язку між атомом вуглецю С одного пептидного блоку та атомом азота N другого пептидного блоку.



**Мал. 6.7.**

екули.

Двадцять амінокислот, що відрізняються своїми боковими групами (амінокислотними залишками), об'єднуються в 3 класи у відповідності до їх фізичних властивостей, які визначаються характером притаманних їм взаємодій. Ця специфіка амінокислот визначає їх просторову структуру, а саме вторинну, третинну і четвертинну структуру білків.

До першого класу віднесемо 5 заряджених амінокислотних залишків: а) додатно заряджені (аргінін, гістидин, лізин); б) від'ємно заряджені (аспарагінова кислота, глутамінова кислота). В табл. 6.6 наведені структурні формули цих заряджених амінокислотних залишків, що через альфа-вуглецевий атом  $C_{\alpha}$  (на рис. коло) приєднується до пептидної частини амінокислоти. Амінокислотні залишки першого класу здатні на кулонівські (іон-іонні) та інші електростатичні взаємодії (іон-дипольні, іон-квадрупольні тощо).

До другого класу відносяться 7 полярних амінокислотних залишків, тобто таких, що є в цілому електронейтральними, але мають дипольний момент через просторове рознесення додатного і від'ємного сумарних зарядів (табл. 6.7). Ці амінокислотні залишки забезпечують диполь-дипольну взаємодію різних типів.

I, нарешті, найбільший, третій клас складається з 8 неполярних амінокислотних залишків (табл. 6.8). Для них є характерними ефекти гідрофобної взаємодії.

**Первинна структура нуклеїнових кислот** визначається послідовністю мономерів (нуклеотидів) в полімерному ланцюгу. Кожний нуклеотид складається з фосфата і сахара, які зв'язані сильними ковалентними силами і тим самим визначають міцність ланцюга, а також азотних основ 2 типів – пуринових (аденін А і гуанін Г) та піримідинових (тимін Т, цитозин Ц і урацил У).

Видатним досягненням молекулярної біології, яка розвилася в потужну науку в другій половині ХХ століття і буде, безумовно, визначати обличчя передової науки в ХХІ столітті, є відкриття та розшифровка генетичної ролі дезоксирибонуклеїнової (ДНК) і рибонуклеїнової (РНК) кислот. Ця роль, якщо казати дуже коротко, зводиться до наступних процесів:

- 1) **транскрипція** – процес, внаслідок якого інформація, записана в ДНК, переноситься в РНК і передається до рибосомів,
- 2) **трансляція** – процес синтезу білків, відповідності до інформації, що записана в матричній РНК,
- 3) **білково-нуклеїнове розпізнавання** – процес, внаслідок якого певні амінокислоти приєднуються за допомогою транспортної РНК, яка їх впізнає, до поліпептидного білкового ланцюга.

Таблиця 6.6. Заряджені амінокислотні залишки

Амінокислотний залишок	Знак заряду	Структурна формула
Аргінін	додатний	$\bullet - \text{---} - \text{---} - \text{---} - \text{---} \text{N} - \text{C} = \text{NH}_2$ $\begin{array}{cccccc} \parallel & \parallel & \parallel &   &   & \\ \text{H}_2 & \text{H}_2 & \text{H}_2 & \text{H} & \text{NH}_2 & \end{array}$
Гістидин	додатний	$\bullet - \text{---} \text{C} - \text{C} - \text{N}$ $\begin{array}{ccc} \text{H}_2 & \text{H} & \\ \parallel &   & \\ \parallel & \parallel & \\ \text{HC} & \text{C} & \\ \backslash & / & \\ & \text{NH} & \end{array}$
Лізін	додатний	$\bullet - \text{---} - \text{---} - \text{---} - \text{---} \text{C} - \text{NH}_3$ $\begin{array}{cccc} \parallel & \parallel & \parallel & \parallel \\ \text{H}_2 & \text{H}_2 & \text{H}_2 & \text{H}_2 \end{array}$
Аспарагінова кислота	від'ємний	$\bullet - \text{---} \text{C} - \text{C}$ $\begin{array}{cc} & \text{O} \\ & \parallel \\ \parallel &   \\ \text{H}_2 & \text{O} \end{array}$
Глутамінова кислота	від'ємний	$\bullet - \text{---} \text{C} - \text{C} - \text{C}$ $\begin{array}{ccc} & & \text{O} \\ & & \parallel \\ \parallel & \parallel &   \\ \text{H}_2 & \text{H}_2 & \text{O} \end{array}$





Таблиця 6.8. Неполярні амінокислотні залишки

Амінокислотний залишок	Структурна формула
Аланін	$\bullet - \text{C}(\text{H}_3) -$
Валін	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}_3) -$
Ізолейцин	$\bullet - \text{C}(\text{CH}_3) - \text{C}(\text{H}_2) - \text{CH}_3$
Лейцин	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}_2) - \text{CH}_3$
Метіонін	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}_2) - \text{S} - \text{CH}_3$
Пролін	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{N} - \text{C}(\text{H}_2) =$
Триптофан	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}$
Фенілаланін	$\bullet - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}_6\text{H}_5$

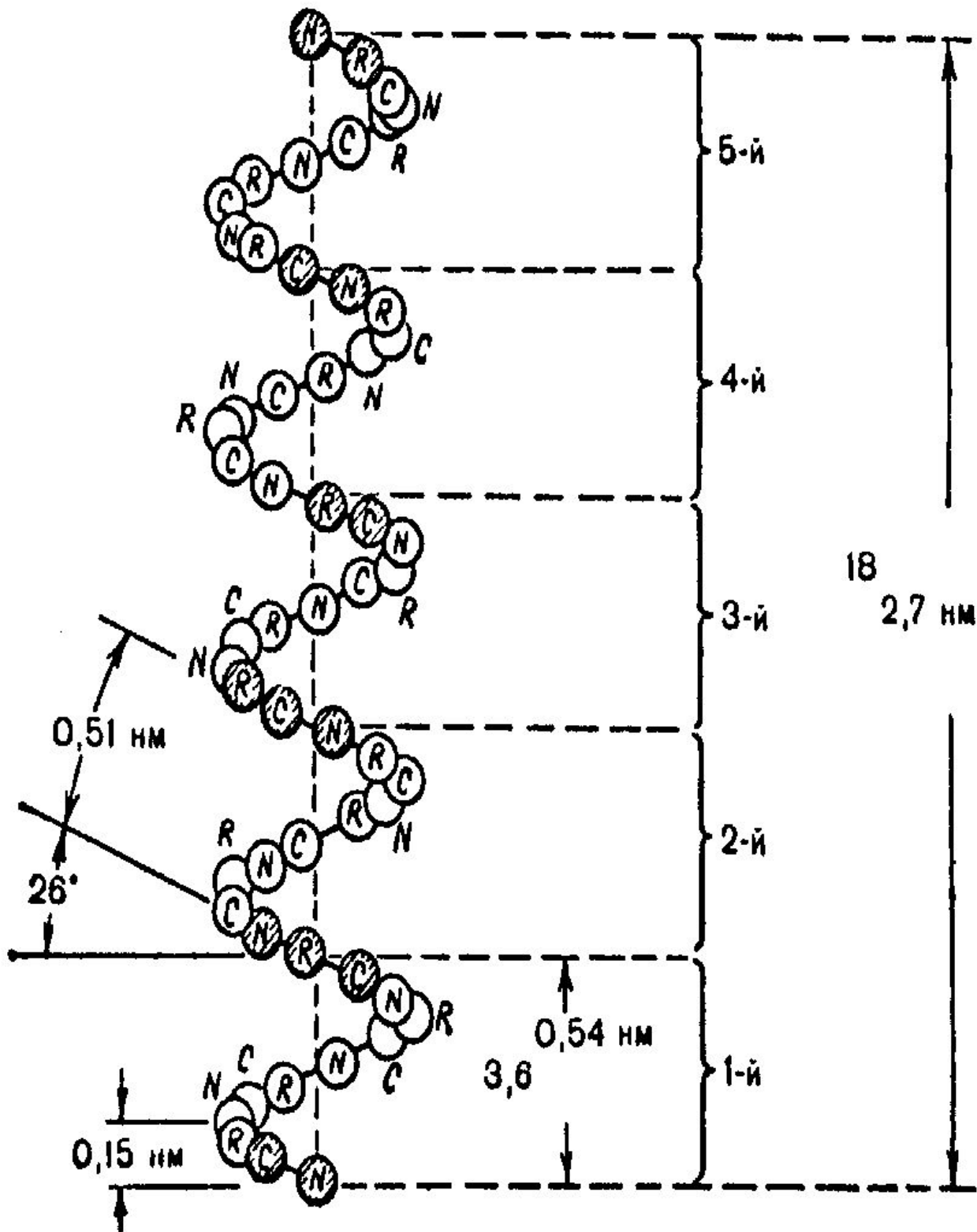
## 6.2.2.

### **Вторинна структура**

Завдяки використанню прецизійного фізичного методу рентгеноструктурного аналізу вчені відкрили *вторинну структуру* макромолекул, яка полягає в тому, що поряд з лінійними ділянками в біополімерах були знайдені також ділянки, певним чином скручені в спіраль або в якусь іншу конформацію. Це явище локального впорядкування біополімерних ланцюгів було відкрито як для білків (Асабаторі, Полінг, Корі та інші; саме Полінг отримав Нобелівську премію за відкриття цієї тонкої структури білків), так і для нуклеїнових кислот (вже згадане вище відкриття спіральної структури ДНК Франкліном, Криком, Уотсоном і Уілкінзом).

На мал. 6.8 зображена модель  $\alpha$ -ланцюга білкової молекули, що закручена спіраллю навколо осі пептидного ланцюга. Основна причина утворення вторинної структури – це наявність водневих зв'язків між амінокислотними залишками. Виявилося, що на кожний крок спіралі приходить 3.6 амінокислотних залишки, а через 5 кроків спіралі (ця ділянка містить відповідно 18 амінокислот) конфігурація поліпептидного ланцюга повторюється. Як показали дані рентгеноструктурного аналізу, просторовий крок спіралі дорівнює 0.54 нм, просторовий період повторення  $\alpha$ -ямок водневих зв'язків в спіралі складає 5 нм до висхідній спіралі. Стабілізація спіральної конформації відбувається завдяки водневим зв'язкам між групами C=O і H-N кожної першої і четвертої пептидної одиниці.

Полінг і Корі встановили, що окрім  $\alpha$ -спіралі в білках існують ще інші стійкі конформації поліпептидного ланцюга (наприклад, паралельна і антипаралельна  $\beta$ -конформації поліпептидного ланцюга, що визначають вторинну структуру білків, зобов'язані своїм існуванням і стабільністю, як і у випадку  $\alpha$ -спіралі водне-вим зв'язкам.



Мал. 6.8. Модель  $\alpha$ -

Вторинна структура нуклеїнових кислот (зокрема, ДНК) пов'язана, як вже згадувалося, з наявністю подвійної спіралі, яка складається з двох полінуклеотидних ланцюгів. В цих взаємно перевитих спіральних ланцюгах пуринові азотисті основи одного ланцюга з'єднані водневими зв'язками з відповідними піримідиновими азотистими основами другого ланцюга. З'єднання азотистих основ відбувається за наступним *правилом Чаргаффа*:

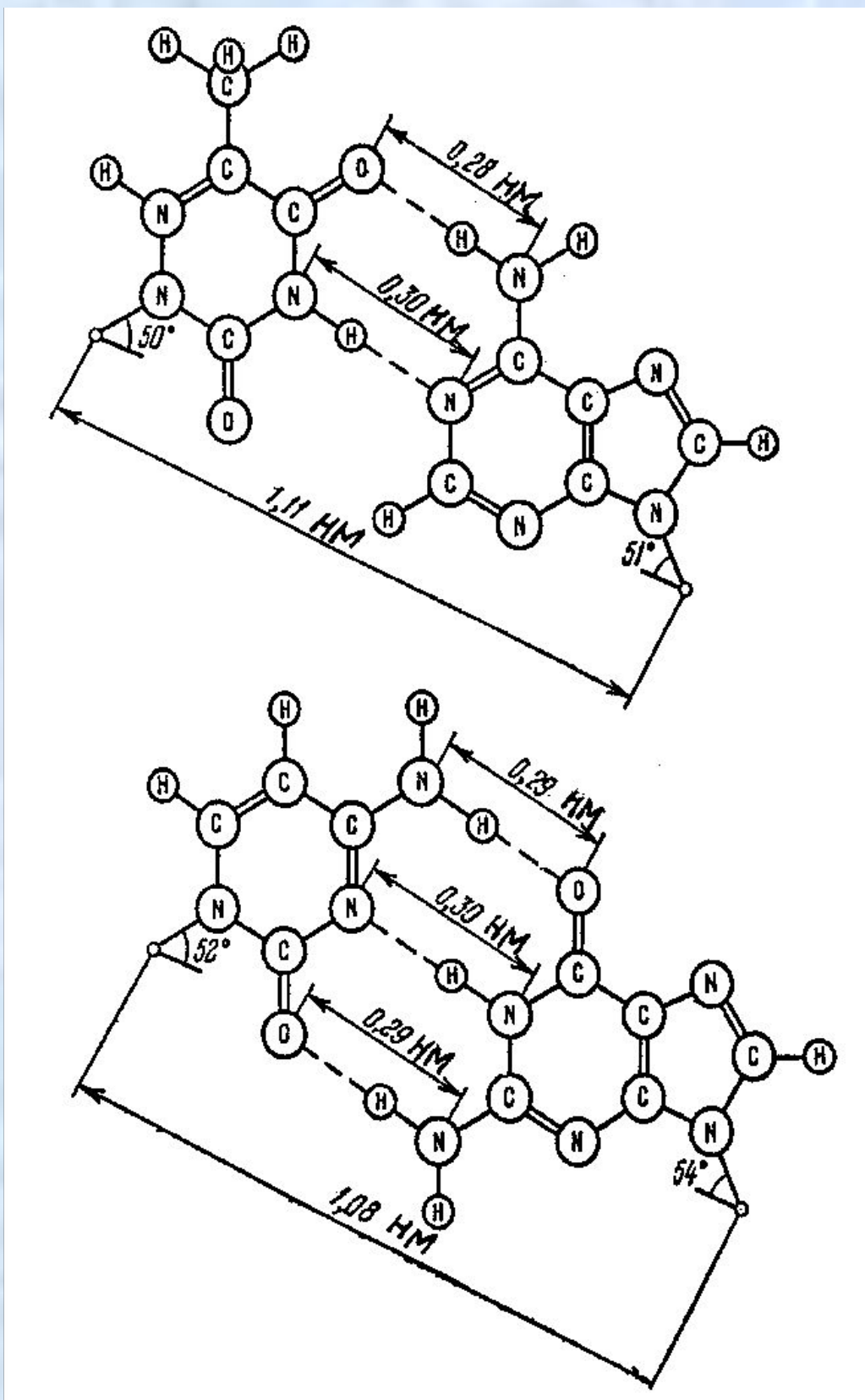
кількість азотистих основ А, Г, Т, Ц ~~не завжди змінюється~~ ~~дисци~~ в широких межах від виду до виду, але завжди кількість пуринових основ в точності дорівнює кількості піримідинових основ. Точніше кажучи, аденін і гуанін в одному ланцюгу зв'язані у строгій відповідності з тиміном і цитозином в другому ланцюгу, утворюючи так звані "уотсон-кріківські пари" АТ і ГЦ (мал. 6.9). Слід зазначити, що в парах азотистих основ АТ і особливо в парах ГЦ значна роль належить диполь-дипольним (Ван-дер-Ваальсівським) взаємодіям. Ці взаємодії стають дуже помітними, коли подвійна спіраль розділяється з утворенням двох окремих ланцюгів. При цьому водневі зв'язки між азотистими основами замінюються на зв'язки з молекулами води.

Температура плавлення ДНК  $T_{пл}$  - вана наступною формулою:  $T_{пл}$  може бути апроксимо

$$T_{пл} = T_{ГЦ} x + T_{АТ} (1 - x),$$

де  $T_{ГЦ} \approx 110 \text{ } ^\circ\text{C}$   $T_{АТ} \approx 69 \text{ } ^\circ\text{C}$  -  $T_{пл}$  відно пар ГЦ і АТ, а  $x$  - температура плавлення відпо ДНК.  $x$  - концентрація (мольна доля) пар ГЦ в

Окремі (розділені) поліпептидні ланцюги скручуються в клубки. Цей процес зветься фазовим переходом спіраль-клубок або денатурацією. Він відбувається не лише при нагріванні, але й при додаванні кислот, спиртів та деяких інших хімічних сполук.



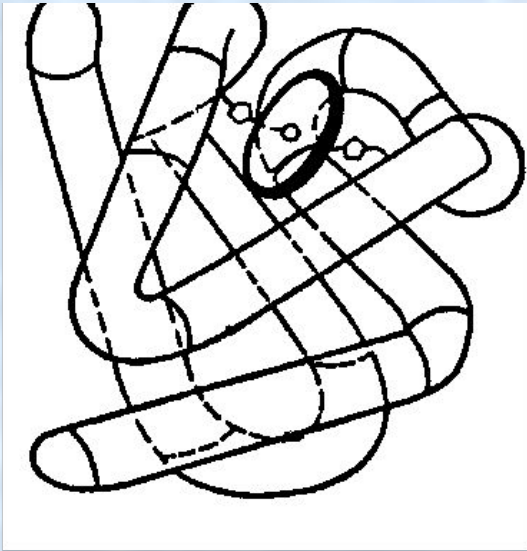
Мал. 6.9. "Уотсон-криківські" пари в подвійній спіралі ДНК.

### 6.2.3. Третинна структура

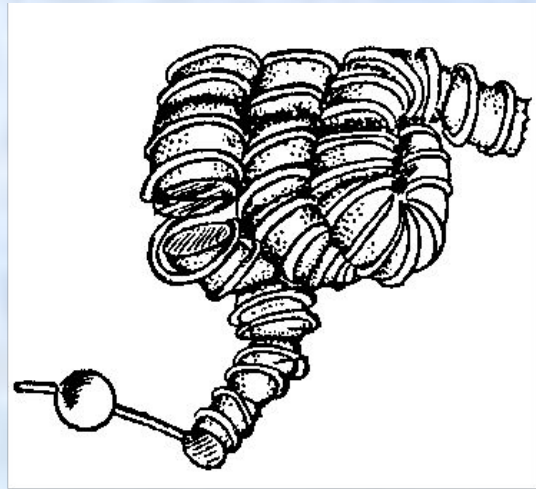
Під третинною структурою білків і нуклеїнових кислот звичайно розуміють спосіб просторової укладки поліпептидних і полінуклеотидних ланцюгів в 3-вимірному об'ємі. Відповідь на питання, як організована третинна структура біополімерів, вимагає застосування прецизійних експериментальних методів дослідження (зокрема, методів рентгеноструктурного аналізу, електронної мікроскопії тощо) та сучасних комп'ютерних технологій обробки цих експериментальних даних.

Вперше третинна структура білкової молекули була визначена Дж. Кендрю для міоглобіна кита-кашалота. Цей білок, що містить в собі 153 амінокислотних залишків, відповідає за перенос кисню в м'язах. Виявилось, що третинна структура поліпептидного ланцюга міоглобіну має вигляд скрученої трубки, що досить щільно укладена навколо гема (рис. 6.10). Що стосується нуклеїнових кислот, то зараз досить багато відомо щодо третинної структури певних типів ДНК та РНК. На мал. 6.11 зображено просторове впорядкування ДНК в еукаріотичних клітинах. Видно, що основний елемент третинної структури утворений своєрідним "соленоїдом", який складається з трьох великих витків, що мають діаметр приблизно 30 нм.

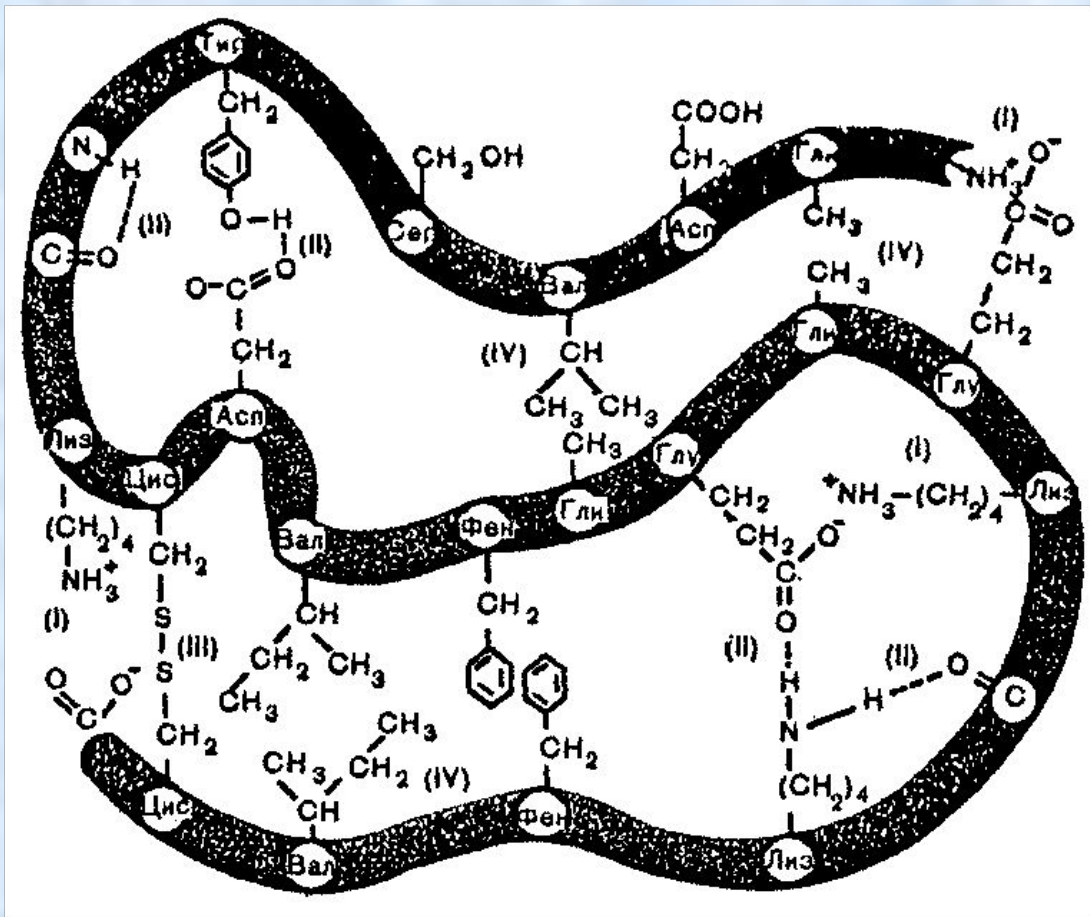
Характер взаємодій, які забезпечують просторове впорядкування білків, ілюструє мал. 6.12. Як видно з нього, стабілізація третинної просторової структури здійснюється як за рахунок ковалентних зв'язків та кулонівських (іон-іонних) взаємодій, так і за рахунок нековалентних зв'язків (водневих, дисперсійних, гідрофобних).



**Мал. 6.10.**  
Третинна структура білкової молекули



**Мал. 6.11.**  
Третинна структура ДНК в еукариотів



**Мал. 6.12.** Вплив взаємодій на просторове впорядкування білків.

## 6.2.4. Четвертинна структура

Окремі поліпептидні ланцюги, що входять до складу білкової молекули та характеризуються певними первинною, вторинною і третинною структурами, можуть мати досить слабкі (нековалентні) зв'язки між собою.

Такі субодиниці (або протомери) можуть об'єднатися між собою з утворенням молекули, яку називають мультимером. Просторове впорядкування протомерів в мультимер називається *четвертинною структурою*.

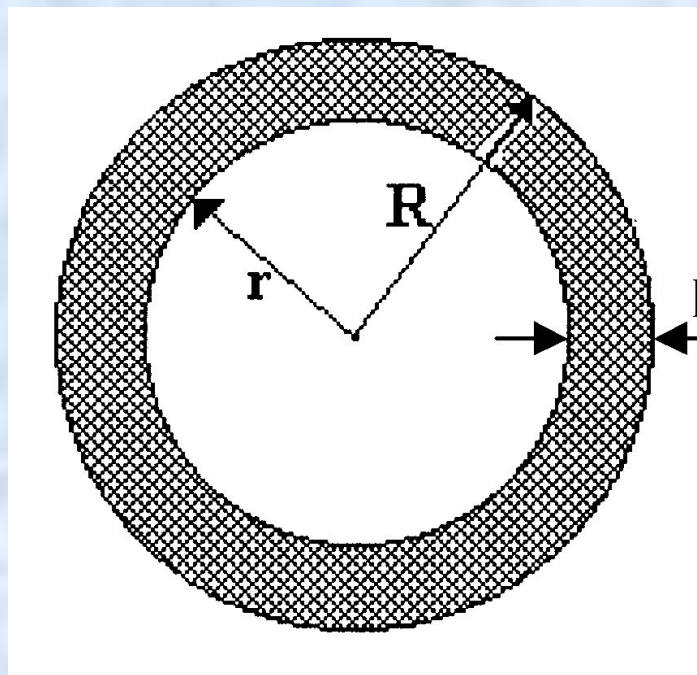
Звичайно (при утворенні четвертинної структури) відбувається асоціація (об'єднання) кількох протомерів (2 або 4, 8, 10, 12 тощо). Класичним прикладом білкової молекули, що має четвертинну структуру, є молекула гемоглобіна, що складається з 4 субодиниць (функціонально активних частин білкового мультимера). Як зазначалося вище, об'єднання цих субодиниць в четвертинну структуру, досягається завдяки гідрофобним взаємодіям.

На закінчення цього параграфу розглянемо досить просту і водночас дуже корисну модель Фішера-Бреслера-Талмуда, яка дозволяє передбачити форму білкової макромолекули в залежності від відношення гідрофільних і гідрофобних груп, що входять до її складу. Спочатку знайдемо те співвідношення, виконання якого гарантує сферичну глобулярну структуру білкової макромолекули. Нехай радіус сферичної глобули –  $R$ , радіус гідрофобного ядра –  $r$ , радіус внутрішнього шару гідрофільного шару –  $h$ . Обчислимо відношення об'ємів гідрофільної та гідрофобної частин в такій сферичній глобулі

$$b_{сф} = \frac{V_{гидрофильн}}{V_{гидрофобн}} = \frac{4\pi r^2 h}{4\pi^3 / 3} = \frac{3h}{r} = \frac{3h}{R - h}, \quad (6.9)$$

де враховані очевидні рівності для площі поверхні гідрофобного ядра  $S = 4\pi r^2$ , для об'єму гідрофільного шару завтовшки  $h$  на цьому ядрі  $V_{гидрофильн} = 4\pi r^2 h$ , для об'єму самого сферичного гідрофільного ядра  $V_{гидрофобн} = 4\pi r^3 / 3$ , а також для радіусу всієї сферичної глобули  $R = r + h$ .





**Мал. 6.13. Сферична білкова макромолекула.**

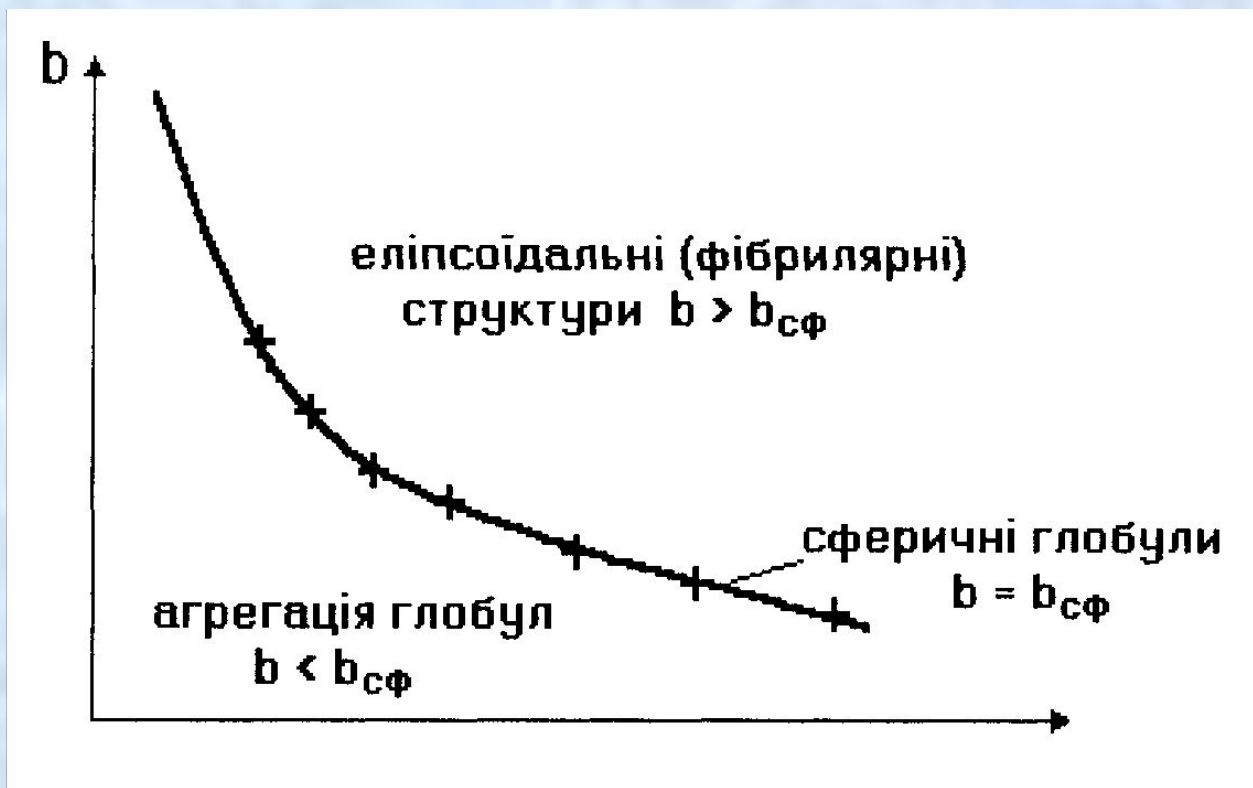
Звідси випливає, що для забезпечення сферичної форми білкової макромолекули повинно виконуватися наступне співвідношення для параметру  $b_{сф}$ , що характеризує відношення об'ємів гідрофільної та гідрофобної частин:

$$b_{сф} = \frac{3ah}{V^{1/3} - ah}, \quad (6.10)$$

де  $V = 4\pi R^3/3$  – об'єм сферичної макромолекули, а коефіцієнт  $a = (4\pi/3)^{1/3} \approx 1.612$ .

Таким чином, на кривій залежності параметра  $b_{сф}$  від  $V^{1/3}$ , відповідає формулі (6.10), розташовуються білкові макромолекули, що мають сферичну форму (див. мал. 6.14). Якщо параметр  $b = V_{гідрофільн}/V_{гідрофобн}$  цього значення, ніж те, що визначається формулою (6.10), тобто  $b > b_{сф}$ , (набуває більшу)

$b_{сф} = f(V^{1/3})$  область над графіком ова макромолекула набуває не сферичної, а еліпсоїдальної (фібрилярної) форми. Причина появи фібрилярної структури полягає в тому, що із зростанням кількості гідрофільних амінокислотних залишків вони прагнуть завдяки диполь-дипольним взаємодіям покрити більшу площу, аніж площа сферичної поверхні, яка є мінімальною за величиною при фіксованому об'ємі.



**Мал. 6.14. Можливі форми білкових макромолекул в моделі Фішера-Бреслера-Талмуда.**

В тому ж випадку, коли  $b > b_{сф}$  (залежності  $b_{сф} \propto V^{1/3}$  кількості гідрофільних груп не вистачає навіть для покриття сферичної глобули. На сферичній поверхні залишаються гідрофобні області, які повинні “заховатися” від полярного оточення (об’єднання глобул з утворенням четвертинної структури. Типовим проявом подібного механізму утворення четвертинної структури є молекула гемоглобіну, що складається, як вже зазначалося, з 4 глобул, саме завдяки гідрофобним взаємодіям.

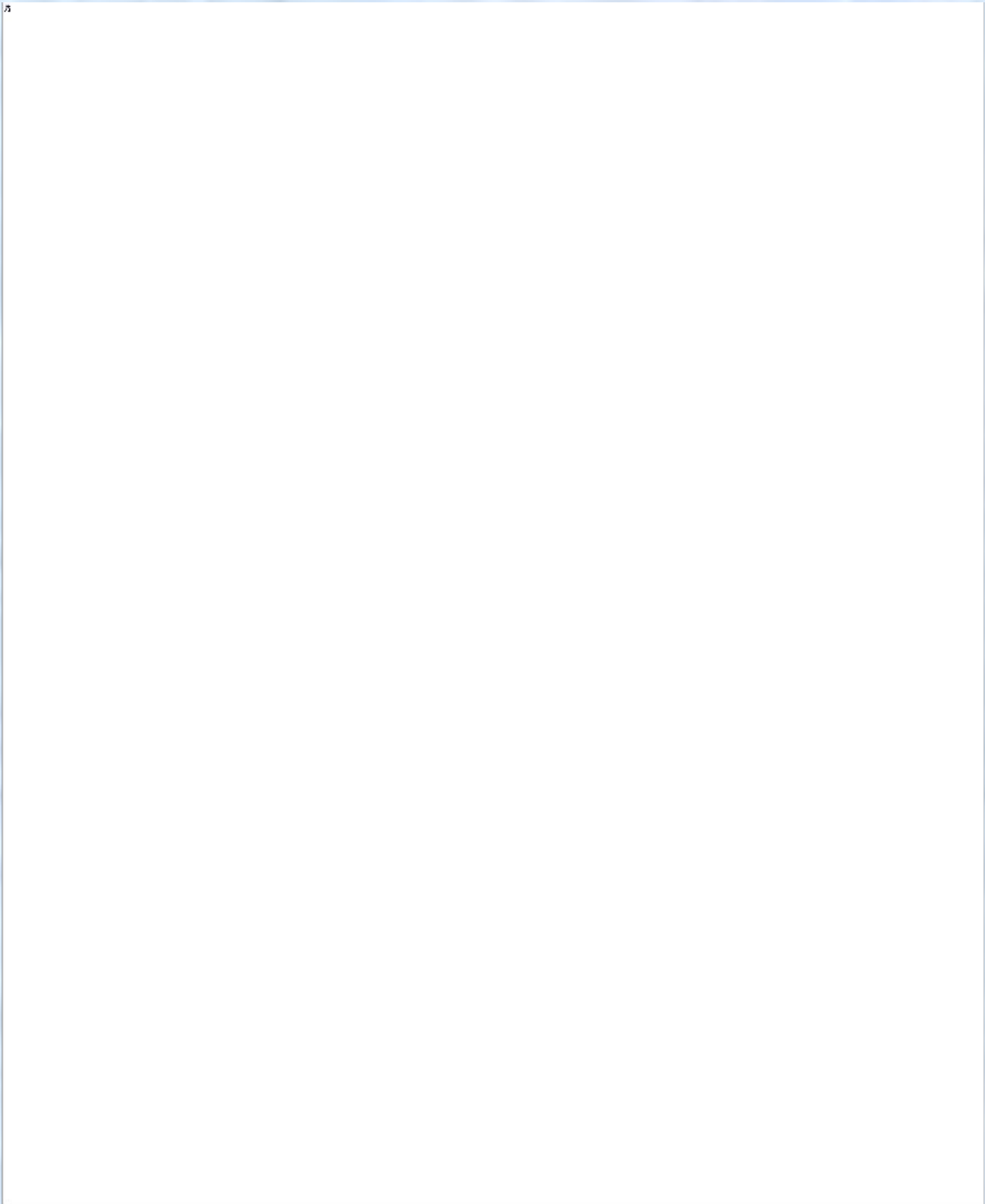
## 6.1. БУДОВА І ВЛАСТИВОСТІ БІОЛОГІЧНИХ МЕМБРАН

*Біологічні мембрани* –

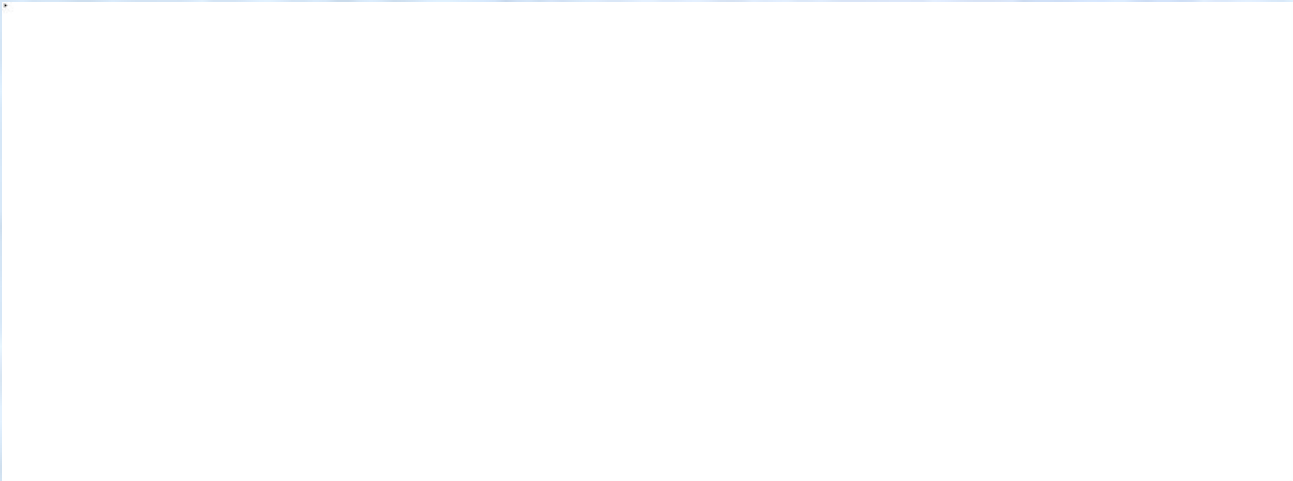
відокремлюють клітину то від навколишнього середовища і функціональні одиниці клітини одну від одної. На мал. 6.15 схематично зображена структура клітини та її функціональних одиниць: ГлЕР – гладенький та ГрЕР – гранульований ендоплазматичні ретикулуми, ЕПС – ендоплазматична сітка, Ліз – лізосома, Ліп – ліпосома, М – мітохондрія, Мв – мікроворсинки, Мт – мікротрубочки, ПМ – плазматична мембрана, Риб – рибосоми, СГ – система Гольджі, Хр – хромосоми, Ц – центріоль, Я – ядро, я – ядречко, ЯО – ядерна оболонка. Вивчення структури і функцій біологічних мембран

– значення області біофізики і яка має інтегративний характер. Вивчення структури і бар'єрної функції мембран призводить до багатьох патологій, ракового переродження тканин, тканинної гіпоксії, пошкоджень, що виникають при інтоксикаціях, під впливом іонізуючої радіації тощо. Відомо, що дія багатьох лікарських препаратів спрямована на зміну властивостей та функцій саме біологічних мембран і залежить від здатності цих препаратів проникати крізь біомембрани, або зв'язуватись з ними.

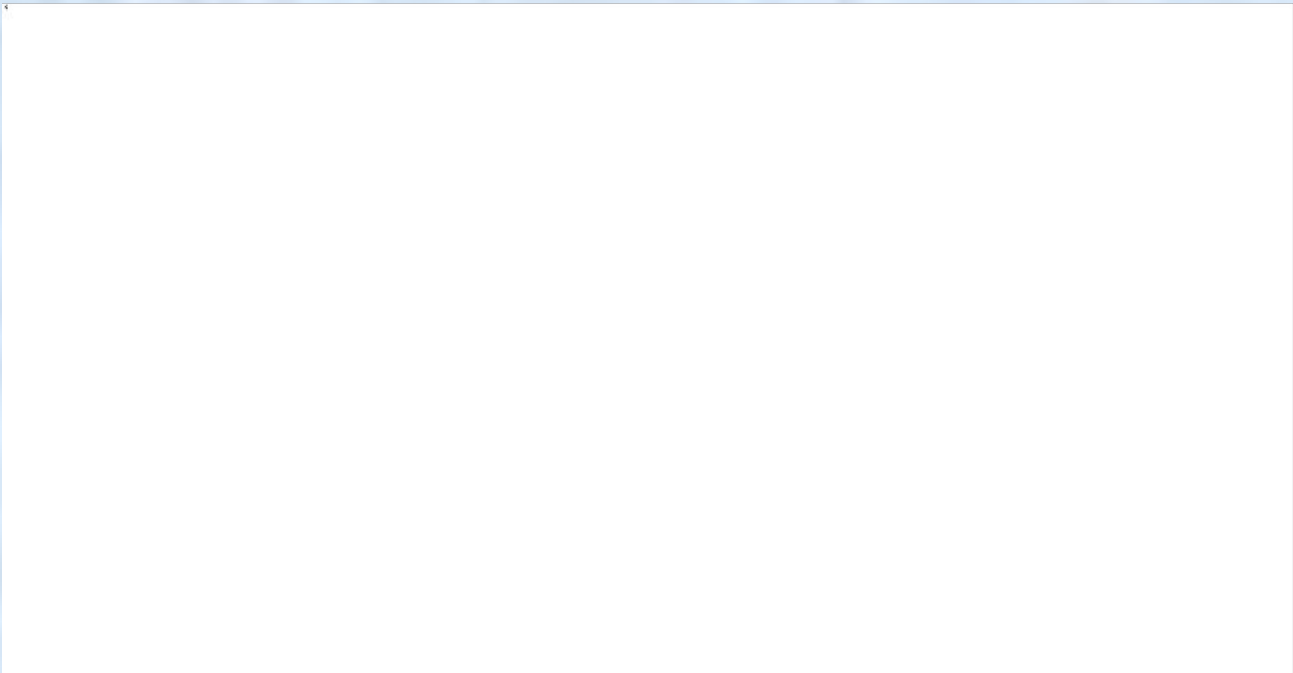
Головним будівельним матеріалом біомембран виступають *амфільні (амфипатичні) молекули фосфоліпідів* – сполук з гідрофобним хвостом і гідрофільною голівкою. До складу полярної голівки, що становить приблизно одну чверть всієї довжини молекули, входить гліцерин, фосфорна кислота і полярне сполучення, характерне для кожного класу фосфоліпідів (холін, серин та інші). Гідрофобний хвіст, що становить три чверті довжини молекули фосфоліпиду, являє собою залишки жирних кислот, одна з яких насичена, а інша ненасичена, з подвійними вуглецевими зв'язками (мал. 6.16).



***Мал. 6.15. Схематична структура клітини та її функціональних одиниць, відокремлених біологічними мембранами.***



*Мал. 6.16. Схематичне зображення молекули фосфоліпиду.*

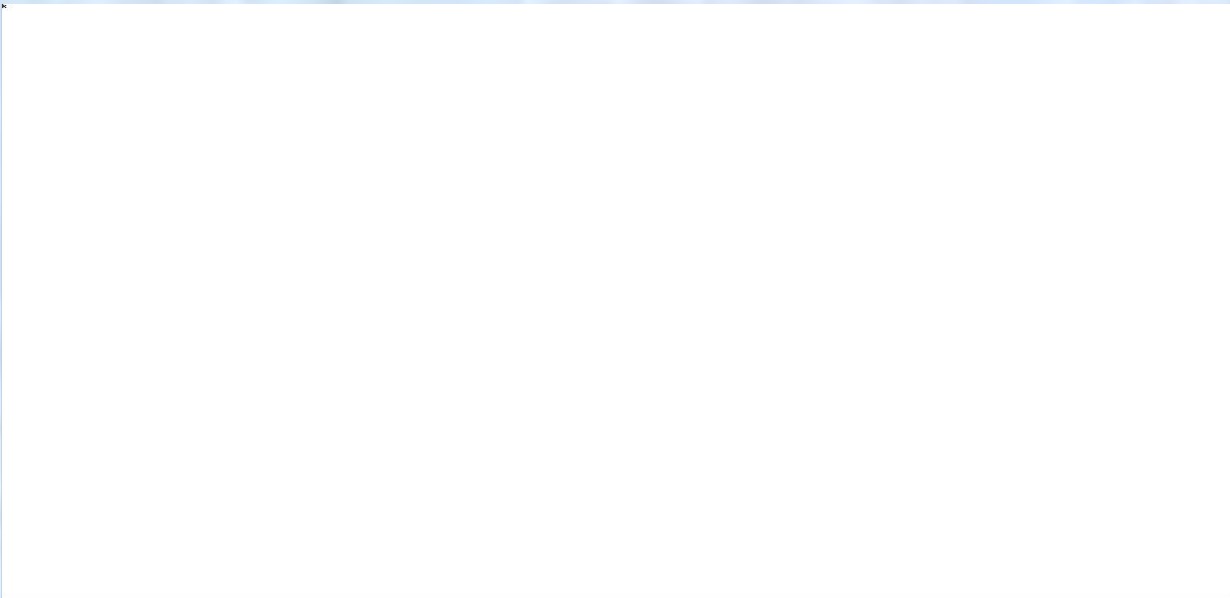


*Мал. 6.17. Самозбірка фосфоліпідів в водному розчині: а) ліпідний бішар; б) везикула (ліпосома); в) міцела.*

Молекули ліпідів здатні самодовільно об'єднуватись, утворюючи у воді протяжні бішарові структури (мал. 6.17а), котрі намагаються замкнутися самі на себе, ховаючи гідрофобні ділянки від води. Везикули (ліпосоми) (мал. 6.17б) утворюються в результаті самозбірки. Таким чином, створення ліпідних бішарів і везикул – процес самодовільний, пов'язаний з фізико-хімічними особливостями фосфоліпідів і електростатичною дією водного оточення.

Фосфоліпідний бішар виконує функцію матриці для білків, гліколіпідів, глікопротеїдів, відіграючи водночас роль бар'єру для іонів та молекул водорозчинних речовин.

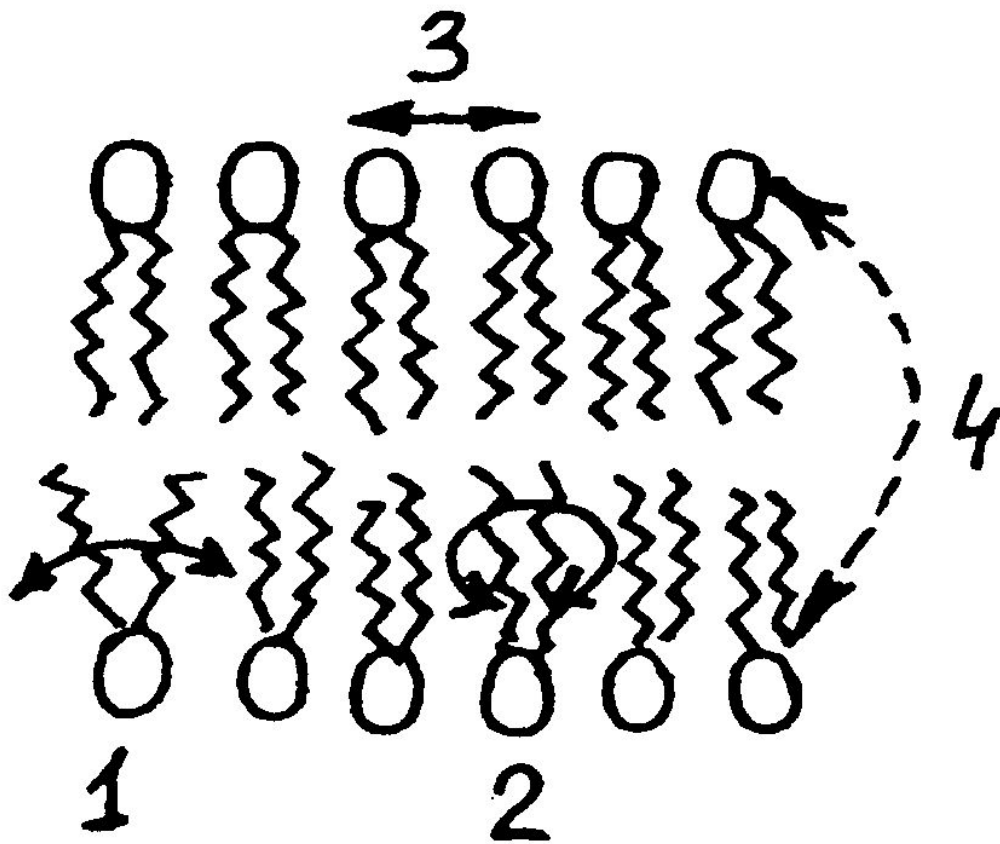
Внаслідок перекисного окислення одного з жирнокислотних ланцюгів або його відщеплення під дією ферменту фосфоліпази, може утворюватись фосфоліпід з розміром голівки, що перевищує розмір гідрофобної частини. Такі дефектні молекули утворюють не бішар, а міцелярні структури (мал. 6.17в). Опинившись у складі мембран, такі молекули утворюють пору, внутрішню поверхню якої формують полярні голівки (мал. 6.18). Крізь таку гідрофільну пору легко проходять молекули води та іони, внаслідок чого порушуються бар'єрні властивості мембрани. Білки мембран можуть знаходитись на поверхні ліпідного шару (периферичні білки, ПБ), утримуючись переважно електростатичними силами, або вбудовуватись до ліпідного бішару, іноді пронизуючи його наскрізь (інтегральні білки, ІБ) (мал. 6.18). Інтегральні білки, опинившись поряд, можуть утворювати білковий канал (БК). Основу сучасних уявлень про будову мембрани складає рідкокристалічна концепція, створена у 1972 році С. Сингером та Дж. Нікольсеном і вдосконалена у 1981 році С. Сингером.



**Мал. 6.18. Загальна схема будови біологічної мембрани (ПБ – периферичні білки, ІБ – інтегральні білки).**

**Рідкі кристали** – особливий стан деяких речовин, переважно органічних, якому притаманна плинність (як рідині), але молекули при цьому зберігають впорядкованість у розташуванні, що призводить до анізотропії ряду фізичних властивостей (як у кристалів). Згідно з цим уявленням, бішар – це рідка структура, в якій молекули ліпідів здатні здійснювати сегментальну рухливість, обертальні рухи і латеральну дифузію, що являє собою послідовний обмін місцями у межах одного шару (мал. 6.19).

Оцінимо частоти перескоків  $\nu$  перескоків при латеральній дифузії. Характерні відстані  $X$  за формулою:  $\tau = S/D$ ,  $S$  – оліпідна молекула ( $S \approx 1 \text{ днм}^2$ ), площа, яку займає одна фосфо-фіціент латеральної дифузії ( $D \approx 6 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2/\text{с}$ ). Згідно з цією формулою:  $\tau \approx 10^{-18}/6 \cdot 10^{-12} \approx 2 \cdot 10^{-7} \text{ с}$ , ків:  $\nu = 1/\tau \approx 6 \cdot 10^6 \text{ с}^{-1}$ . а частота перескоку відстань при перескоці оцінимо за формулою  $X \approx 2\sqrt{D\tau} \approx 2 \cdot 10^{-9} \text{ м}$ . Серед альної дифузії молекула ліпиду пройде. То за час рахунок латер дстань  $S = 2\sqrt{D\tau} \approx 5 \cdot 10^{-6} \text{ мкм}$ , дстань. Такий розмір має бактерія типу *Е. coli*. досить велику ві



**Мал. 6.19. Різні види рухомості ліпідів в бішарі: 1 – сегментальна рухливість; 2 – обертальна рухливість; 3 – латеральна рухливість, 4 – перехід “flip-flop”.**

Із значно меншою швидкістю молекули здатні здійснювати перехід на інший бік бішару (перехід “flip-flop”, мал. 6.19). Цей перехід відбувається зі швидкістю одна молекула за декілька годин. Білки в ліпідному бішарі також досить рухливі. Період обертального руху білка в бішарі становить  $\tau \leq 1$  мкс.

Що визначається швидкістю латеральної рухливості білка, то й вона визначається швидкістю латеральної рухливості ліпідів, а це й мікроов'язкістю ліпідного оточення, тобто фазовим станом ліпідного бішару.

Фізичні методи досліджень свідчать про те, що ліпідний бішар може перебувати у двох фазових станах: а) у рідкокристалічному стані; б) у стані твердого двомірного кристалу. При фазовому переході змінюється рухливість полярних груп, а також обертальна рухливість С-С зв'язків вуглеводневих ланцюгів (мал. 6.20).



**Мал. 6.20. Фазовий перехід у мембрані: 1 – Конформаційні перетворення ліпідів при “твердій” стан, 2 – фазовому переході. “рідкий” стан.**

Якщо мембрана знаходиться у твердій фазі, то в ній існують ліпідні молекули лише у стані транс-конформерів (мал. 6.21). У рідкій фазі з’являються транс-гош-переходи. Після плавлення бішар являє собою динамічну суміш транс- і гош-конформерів. Гош-конформери, ташовані поряд, утворюють порожнини в бішарі чи, так звані, “кінки”. Синхронні транс-гош-переходи можуть бути представлені як рух “кінків” вздовж вуглеводневих ланцюгів. Разом з цим рухом крізь мембрану можуть проникати молекули гідрофільних речовин, уникаючи пори та канали (мал. 6.22). Кооперативна реакція типу фазового переходу існує в мембрані, бо саме на ній базується механізм відхилення іонів із середовища, посилення зовнішнього сигналу, мембранної пам’яті клітини. Доцільно навести деякі фізичні характеристики біологічних мембран:

Товщина: 6–12 нм;

Поверхнева ємність: 0.4–1.0 мкФ/см<sup>2</sup>;

Напруга в спокої: 75 мВ;

Напруга пробою: 150–200 мВ;

Напруженість електричного поля: 10<sup>6</sup>–10<sup>7</sup> В/м;

Поверхневий натяг: 10<sup>-5</sup>–10<sup>-3</sup> Н/м;

В’язкість (відносна): ≈ 10<sup>-1</sup>–10<sup>-2</sup> Па·с;

Оптичний показник заломлення: 1.6.

*Мал. 6.22. Перенос молекули внаслідок дифузії “кінка”.*

## 6.1. ПАСИВНИЙ ТА АКТИВНИЙ ТРАНСПОРТ КРИЗЬ МЕМБРАННІЙ БІОЛОГІЧНИХ КЛІТИН

У нормально функціонуючих клітинах присутні сотні різних молекул та іонів у концентраціях, значно менших або значно більших, ніж в довколишньому середовищі. Так, наприклад, концентрація іонів калію у клітині людини у десятки разів перевищує їх концентрацію в крові. Для іонів натрію співвідношення таких концентрацій обернене. Таким чином, існує певна вибірковість в розподілі цих іонів між клітиною і міжклітинним середовищем. Однією з основних функцій біологічних мембран є забезпечення вибіркової (селективної) проникності для речовин, що транспортуються у процесі життєдіяльності із клітини у середовище та з середовища у клітину.

Розрізняють пасивний і активний перенос (транспорт) молекул та іонів крізь мембрани.

**Пасивний транспорт** здійснюється за допомогою дифузії, що зумовлена різницею концентрацій у випадку незаряджених молекул і різницею електростатичних потенціалів для іонів. Дифузія – це самодовільний процес проникнення молекул речовини з області з більшою концентрацією в область з меншою її концентрацією.

Деякі молекули (іони) примусово накачуються в клітини або викачуються з клітин у напрямку збільшення концентрації (проти електростатичного потенціалу). Такий перенос молекул іонів називається **активним транспортом**. Активний транспорт здійснюється при витраті хімічної енергії, що виділяється при гідролізі АТФ чи переносі електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій.

Розглянемо механізми і основні закономірності пасивного транспорту крізь біологічні мембрани.

### 6.4.1.

#### **Пасивний транспорт незаряджених молекул**

Математичний опис процесу дифузії було дано Фіком. Згідно з рівнянням Фіка густина потоку  $\Phi$  речовини визначається виразом: дифундууючої

$$\Phi = -Ddc/dx. \quad (6.11)$$

Вираз (6.11) – це закон Фіка для вільної дифузії, де  $\Phi = 1/S \cdot dN/dt$  –

перетинають кількість частинок речовини (молекул), що – одиничну площину за одиницю часу,  $D$  – коефіцієнт дифузії,  $dc/dx$  – градієнт концентрації дифундууючої речовини.

Для газів і розбавлених розчинів коефіцієнт дифузії може бути визначений за формулою  $D = \bar{V} \cdot \bar{\lambda}/3$ ,  $\bar{V}$  –

середня швидкість руху молекул  $\bar{\lambda}$  – середня довжина вільного пробігу молекул. Знак “–” вказує на напрям руху речовини  $\Phi$

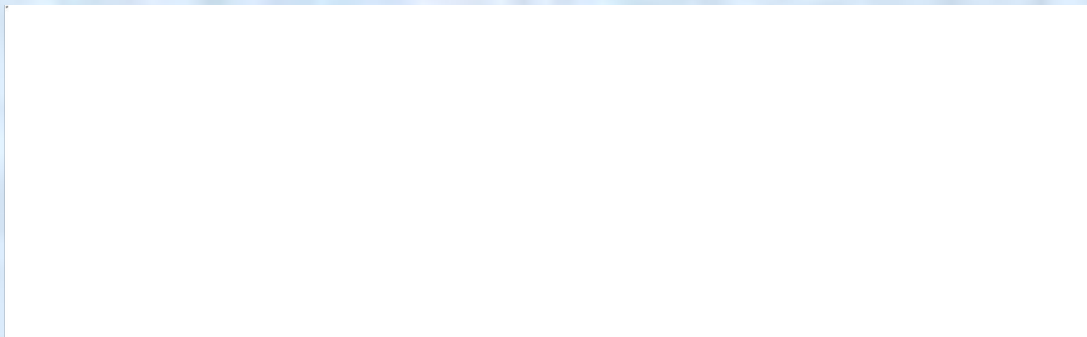
тобто в бік, напрямлений в бік зменшення її концентрації (6.23).

Розглянемо пасивний транспорт незаряджених молекул крізь мембрану. Розподіл концентрацій молекул дифундууючої речовини при переході через мембрану показано на мал. 6.24,

де використані такі позначення:  $c_e, c_i$  – концентрації дифундууючих частинок у водному середовищі зовні і в клітині;  $c_{me}, c_{mi}$  – концентрації частинок у самій мембрані біля зовнішньої і внутрішньої її поверхні.

Мал. 6.23. Схематичне зображення градієнта концентрації та потоку дифундууючої речовини.

а- Мал. 6.24. Розподіл концентрації незаряджених молекул через мембрану.



**Мал. 6.23.**

Схематичне зображення градієнта концентрації та потоку дифундууючої речовини.

**а- Мал. 6.24.**

Розподіл концентрації незаряджених молекул через мембрану.

З наведеного малюнку видно, що концентрація зовні клітини  $c_e$  перевищує концентрацію у клітині  $c_i$ , мембрані за лінійним законом, тобто  $dc/dx = \text{const}$  і дорівнює:

$$dc/dx = -(c_{me} - c_{mi})/L, \quad (6.12)$$

де  $L$  –

Концентрація частинки на поверхні мембрани. Це звичайно, припускається, зазнає стрибок внаслідок різної розчинності речовини у водній фазі і пристінному шарі всередині мембрани. Звичайно існує пропорційний зв'язок:

$$c_{me}/c_e = c_{mi}/c_i = K, \quad (6.13)$$

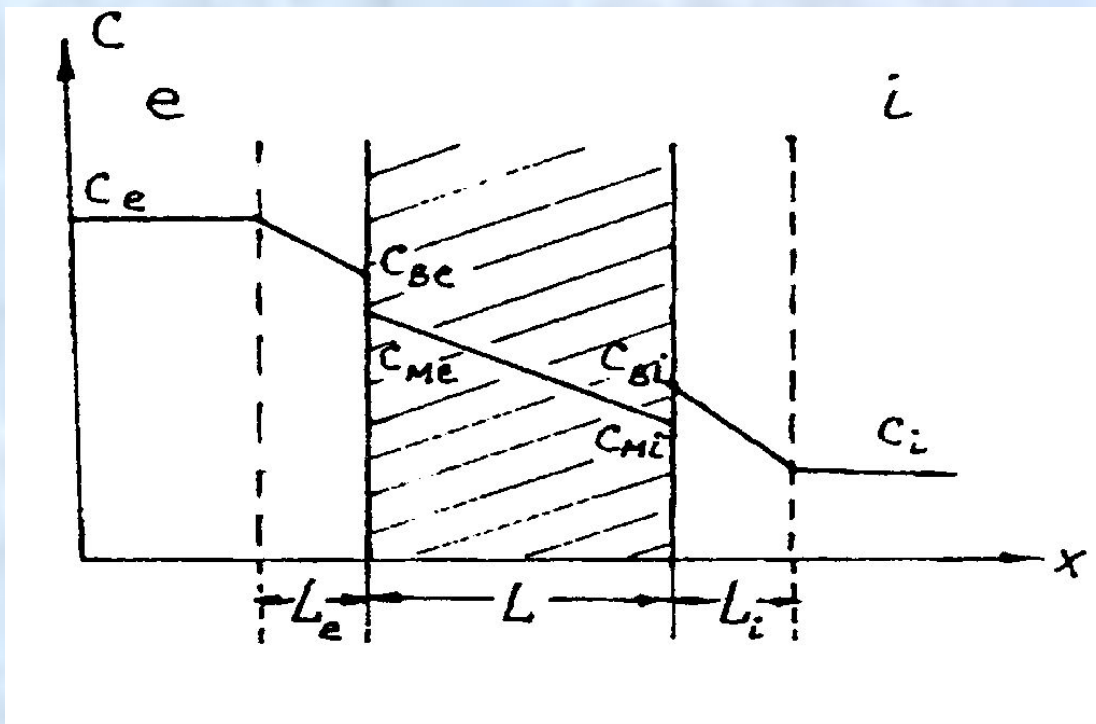
де  $K$  –

коefficient розподілу речовини між мембраною та водною фазою.

Рівняння (6.11) з урахуванням (6.12) і (6.13) набуває вигляду:

$$\Phi = -D \frac{dc}{dx} = D \frac{c_{me} - c_{mi}}{L} = \frac{D \cdot K}{L} (c_e - c_i) = P(c_e - c_i), \quad (6.14)$$

де  $P = D \cdot K/L$  – коэффициент проникності мембрани. Таким чином,  $\Phi = P(c_e - c_i)$  описує пасивний транспорт незаряджених молекул крізь мембрану. При русі речовини крізь мембрану, частинки вимушені долати не лише гідрофобний шар ліпідів, а й нерухомі шари води, що прилягають до мембрани (примембранні шари). Нехай речовина рухається всередину клітини з водного розчину з концентрацією  $c_e$  ну з концентрацією  $c_i$ . цьому частинки повинні долати три дифузійні бар'єри: зовнішній примембранний шар води, саму мембрану і внутрішній примембранний шар води (мал. 6.25).



**Мал. 6.25. Розподіл концентрації при пасивному транспорті вина через мембрану при наявності нерухомих при-мембранних шарів води.**

Потоки через кожний з перелічених шарів:

$$\begin{aligned}
 \Phi_e &= P_e (c_e - c_{ve}) \\
 \Phi_m &= P_m (c_{ve} - c_{vi}) \\
 \Phi_i &= P_i (c_{vi} - c_i) \quad ,
 \end{aligned}
 \tag{6.15}$$

де  $P_e, P_m, P_i$  –

коэффициенти проницності (ф.15) для потоків  $\Phi_e, \Phi_m, \Phi_i$ .  
 Поділимо рівняння (6.15) на відповідні коефіцієнти проницності і додамо праві і ліві частини:

$$\frac{\Phi_e}{P_e} = \frac{\Phi_m}{P_m} = \frac{\Phi_i}{P_i} = c_e - c_i.
 \tag{6.16}$$

У стаціонарному стані не відбувається накопичення речовини, тобто  $c \neq f(t)$ ,

а тому всі потоки рівні між собою:  

$$\Phi_e = \Phi_m = \Phi_i = \Phi$$

З іншого боку, для всієї системи в цілому

$$\Phi = P(c_e - c_i), \quad (6.17)$$

де  $P$  –

маємо коефіцієнт проникності всієї системи. З рівняння (6.17)

$$c_e - c_i = \frac{\Phi}{P}. \quad (6.18)$$

Тоді з рівнянь (6.16) і (6.18) випливає, що

$$\frac{1}{P} = \frac{1}{P_e} + \frac{1}{P_m} + \frac{1}{P_i}.$$

Величина  $1/P$

опорів складових шарів. Опір потоку речовини, який дорівнює сумі

Опір примембранних шарів пропорційний до товщини цих шарів, дійсно:

$$\frac{1}{P_e} + \frac{1}{P_i} = \frac{L_e}{D_i K} + \frac{L_i}{D_i K} = \frac{L_e + L_i}{D_i K},$$

де  $K = 1$

у воді. для водних шарів;

$D_i$  –

коєфіцієнт дифузії речовини

Таким чином, проникність мембрани залежить від руху протоплазми у міжклітинному середовищі і всередині клітини, який спричиняє перемішування рідини і зменшення товщини примембранних нерухомих шарів. Пригнічування процесів життєдіяльності клітин призводить до збільшення опору і, як наслідок, до гальмування процесів пасивного переносу речовин крізь мембранні системи.

## 6.4.2.

### Пасивний транспорт іонів

У відсутності градієнта концентрації перенос заряджених частинок (іонів) може відбуватися при наявності електричного поля, тобто градієнта електричного потенціалу ( $E = -d\varphi/dx$ ).

Густина електричного струму іонів за законом Ома:

$$j = \gamma E = -\gamma \frac{d\varphi}{dx}, \quad (6.19)$$

де  $\gamma$  – коефіцієнт електропровідності середовища. Як відомо, густина електричного струму дорівнює:

$$j = qc, \quad (6.20)$$

де  $c$  – кількість носіїв заряду (іонів) в одиниці об'єму середовища;  $v$  – швидкість, з якою рухаються іони під впливом електричного поля;  $q$  – заряд носія (іона).

Оскільки  $v = bE = -b \frac{d\varphi}{dx}$ , а  $q = ez$ , де  $z$  – валентність іона, то вираз для густини струму набуває вигляду:

$$j = -ezcb \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.21)$$

Згідно з визначенням густини струму

$$j = \frac{I}{S}, \quad (6.22)$$

де

$$I = \frac{dQ}{dt}. \quad (6.23)$$



Заряд  $dQ$ , що проходить через площину  $S$  за час  $dt$ :

$$dQ = q \cdot dN, \quad (6.24)$$

де  $dN$  – кількість іонів, що проходить через площину  $S$  за час  $dt$ .  
Об'єднавши вирази (6.22), (6.25) і (6.24), одержимо:

$$j = \frac{q dN}{S dt}. \quad (6.25)$$

Згідно з визначенням густини потоку речовини:

$$\Phi = \frac{dN}{S dt}. \quad (6.26)$$

Порівнюючи (6.25) і (6.26) одержимо вираз для густини потоку іонів, обумовленого градієнтом електричного потенціалу:

$$\Phi_{\nabla\varphi} = \frac{j}{q} = \frac{j}{ez} = -cb \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.27)$$

Рухливість іона пов'язана з коефіцієнтом дифузії співвідношенням Ейнштейна

$$b = \frac{DFz}{RT},$$

де  $F$  – стала Фарадея,  $T$  – абсолютна температура,  $R$  – газова стала. Тоді (6.27) набуває вигляду

$$\Phi_{\nabla\varphi} = -cD \frac{F \cdot z}{R \cdot T} \frac{d\varphi}{dx}.$$

При наявності як градієнта концентрації іонів, так і градієнта потенціалу електричного поля, густина потоку іонів дорівнює:

$$\Phi = \Phi_{\nabla c} + \Phi_{\nabla\varphi} = -D \frac{dc}{dx} - cb \frac{d\varphi}{dx} = -D \frac{dc}{dx} - cD \frac{F \cdot z}{R \cdot T} \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.28)$$

Рівняння (6.28) відоме як *електродифузійне рівняння Нернста-Планка*, них  
 частинок (іонів), що описує пасивний транспорт зарядже

Виконавши деякі елементарні перетворення, рівняння Нернста-Планка можна подати в іншому вигляді:

$$\Phi = -D \frac{dc}{dx} - cD \frac{F \cdot z d\phi}{R \cdot T dx} = -\frac{cD}{R \cdot T} \left( \frac{R \cdot T}{c} \cdot \frac{dc}{dx} + F \cdot z \frac{d\phi}{dx} \right) = -\frac{cD}{R \cdot T} \cdot \frac{d}{dx} (RT \ln c + Fz\phi + \mu_0). \quad (6.29)$$

Тут враховано ту обставину, що  $(1/c)dc/dx = (d \ln c)/dx$ . Крім того, під знак похідної (градієнта) внесено постійну величину – хімічний потенціал розчинника  $\mu_0$ , Крім – овим по обидві сторони мембрани і тому не залежить від координати, по якій виконується диференціювання. Величина, яка стоїть у дужках, тобто

$$\bar{\mu} = \mu_0 + RT \ln c + zF\phi$$

зветься електрохімічним потенціалом  $\bar{\mu}$  ( ого фізичний зміст полягає в тому, що він визначає вільну енергію Гібса з розрахунку на один моль у присутності розчиненої речовини і електричного поля. Другий доданок  $RT \ln c$  вклад розчиненої речовини (осмотичний вклад) в електрохімічний потенціал, у той час як останній доданок  $ZF\phi$  електричного поля. Враховуючи означення електрохімічного потенціалу, рівняння (6.29) можна подати у вигляді:

$$\Phi = \frac{cD}{RT} \frac{d\bar{\mu}}{dx}. \quad (6.30)$$

Рівняння (6.30) відоме як *рівняння Теорелла*. Згідно з ним, рушійною силою пасивного транспорту іонів виступає градієнт електрохімічного потенціалу, у той час як рушійною силою пасивного транспорту незаряджених молекул є градієнт концентрації.

**Мал. 6.26. Види пасивного і активного транспорту через мембрану: 1 – проста дифузія через мембрану; 2 – через канали; 3 – дифузія за допомогою переносників; 4 – активний транспорт.**

Процес простої (або звичайної) дифузії відбувається повільно і погано контролюється клітиною. За таким механізмом здійснюється транспорт кисню, вуглекислого газу та шкідливих для клітини речовин (наприклад, ядів). При звичайній дифузії молекула дифундуючої речовини рухається крізь мембрану без утворення комплексів з іншими молекулами.

Для більш швидкого переносу речовин, необхідних для життєдіяльності клітин, існує пасивної дифузії: перенос через канали (порри) і перенос за допомогою переносників. Ці типи дифузії відомі під назвою *полегшеної дифузії* (

Розглянемо більш детально пасивний транспорт речовин крізь канали. Канали – це білкові утворення, що мають діаметр 6–10 нм ( $= 10^{-10}$  м). Згідно з деякими даними, білкові канали пронизують ~ 0,3 від поверхні мембрани. Слід підкреслити, що канали – не статичні, а динамічні утворення. Один з механізмів їх утворення – процес латеральної дифузії. Коефіцієнт проникності мембрани при пасивному транспорті через канали:

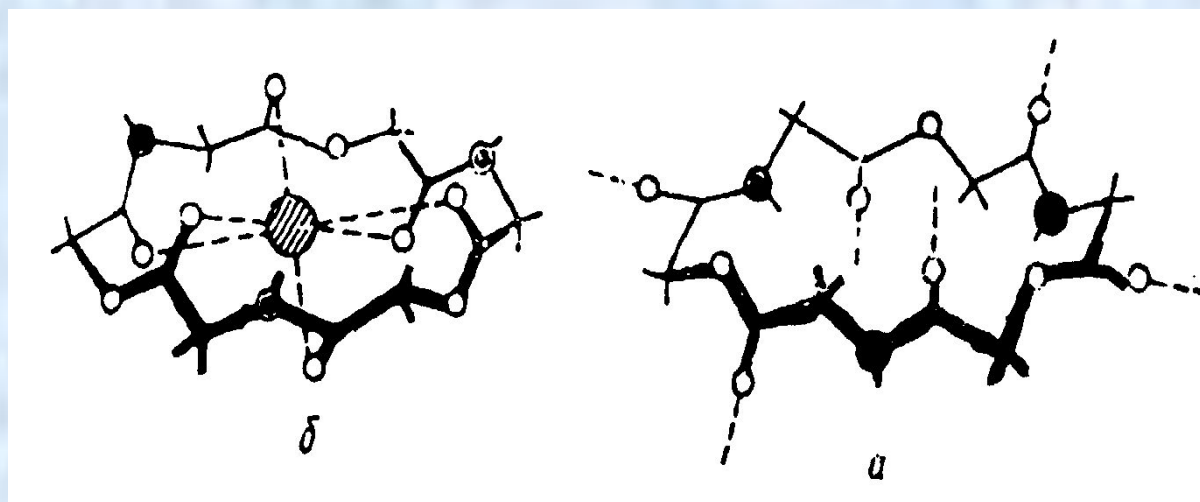
$$P = \frac{\pi r^2 n D}{L},$$

де  $n$  – кількість каналів на одиницю площі мембрани,  $r$  – радіус каналу,  $D$  – коефіцієнт дифузії речовини (вдоль мембрани) в каналу,  $L$  – довжина каналу (від мембрани до Мулінза). Найкраще проходять крізь канали ті іони, радіус яких в оточенні одного шару молекул води близький до радіуса каналу.

Швидкість пасивного транспорту крізь мембрани збільшується на декілька порядків у присутності переносників – молекул, що володіють дуже високим рівнем селективності. Наприклад, переносник, який полегшує транспорт глюкози крізь мембрану, ніяк не впливає на транспорт амінокислот. Найбільш детально полегшений транспорт крізь біологічні мембрани було вивчено на прикладі переносу іонів іоноформними антибіотиками типу валіноміцину. Було встановлено, що валіноміцин вибірково збільшує проникність мембран для іонів  $K^+$ . Валіноміцину формують

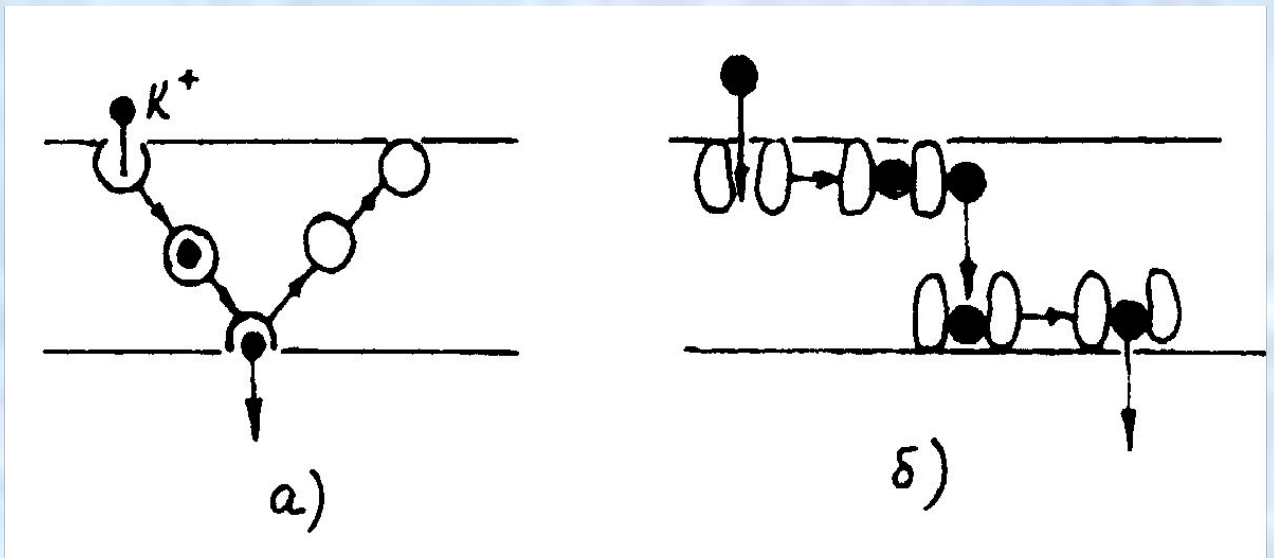
порожнину, в яку потрапляє іон  $K^+$ . Щість карбонільних груп валіно валіноміцину атоми складнофірних карбонільних груп спрямовані до зовнішньої поверхні молекули. При утворенні комплексу з іонами  $K^+$  додаткові іон-дипольні взаємодії з атомами кисню карбонільних груп. Молекула набуває форми браслету, діаметром близько 8 нм, в центрі якого розташовується іон  $K^+$ .

На мал. 6.27 показано конформаційну зміну молекули валіноміцину при створенні комплексу з іоном  $K^+$ . Іони  $Na^+$  надто великі для порожнини у молекулі валіноміцину, внаслідок чого різниця у проникностях для іонів  $K^+$  і  $Na^+$  становить:  $P_K / P_{Na} = 10^4$ . Таким чином, основою селективності при переносі іонів за допомогою переносників, так само, як і при переносі через канали, є принцип структурної відповідності.



**Мал. 6.27. Просторова структура валіноміцину (а) та його комплексу . . .**

Транспорт за допомогою переносників може відбуватись внаслідок дифузії переносника разом з речовиною (рухомий переносник) (мал. 6.28а), а також і шляхом естафетної передачі від однієї молекули переносника до іншої (. 6.28б).



**Мал. 6.28. Транспорт іонів за участю рухомий переносник, б) естафетний переносників: а)**

Для пасивного транспорту за допомогою переносників характерний ефект концентраційного насичення швидкості переносу: зі збільшенням концентрації швидкість переносу сповільнюється, тому що всі переносники виявляються пов'язаними з певною долею іонів.

### 6.4.3.

#### **Активний транспорт**

Поряд з пасивним транспортом у життєдіяльності клітини важливу роль відіграють процеси примусового переносу молекул та іонів з області малих концентрацій до області високих концентрацій, тобто активний транспорт. Завдяки активному транспорту підтримуються концентраційні градієнти, які необхідні для нормального функціонування клітини. Транспортні системи, які створюють необхідні концентраційні градієнти, називають **насосами, АТФ-азами.**

основні системи активного транспорту: Відомі чотири

1.  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  насос

2.  $\text{Ca}^{2+}$  насос;

3.  $\text{H}^+$  насос;

4.  $\text{H}^+$  насос;

5.  $\text{H}^+$  насос при роботі дихального ланцюга

Активний транспорт здійснюється за рахунок енергії, що виділяється при гідролізі АТФ (комплексують АТФ), утворенням молекул АДФ і неорганічного фосфату ( $\text{P}_i$ ). Гідроліз АТФ здійснюється ферментом АТФ-азою. Джерелом молекул АТФ є процеси окислювального фосфорилування, що відбуваються в мітохондріях.

Розглянемо основні етапи роботи  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  насоса (рис. 6.39). Як відомо, в нормально функціонуючій клітині концентрація іонів  $\text{K}^+$  перевищує їх концентрацію в міжклітинному середовищі, а для іонів  $\text{Na}^+$  Наприклад, у нервовому волокні це співвідношення обернене.

$$[\text{K}^+]_e = 0.010 \text{ моль/л}, [\text{K}^+]_i = 0.340 \text{ моль/л},$$

$$[\text{Na}^+]_e = 0.463 \text{ моль/л}, [\text{Na}^+]_i = 0.049 \text{ моль/л},$$

тобто  $[\text{K}^+]_i > [\text{K}^+]_e$ ,  $[\text{Na}^+]_i < [\text{Na}^+]_e$ .

К

**Мал. 6.29.** Основні етапи роботи  $K-Na$ -насосу.

На першому етапі відбувається приєднання до АТФ-ази трьох іонів  $Na^+$  і фосфорилування ферменту.

На другому етапі – перенос центрів зв'язування  $Na^+$  зовні (транслокація I).

На третьому етапі – відокремлення трьох іонів  $Na^+$  і заміна їх двома іонами  $K^+$ .

На четвертому етапі – відщеплення залишка фосфорної кислоти.

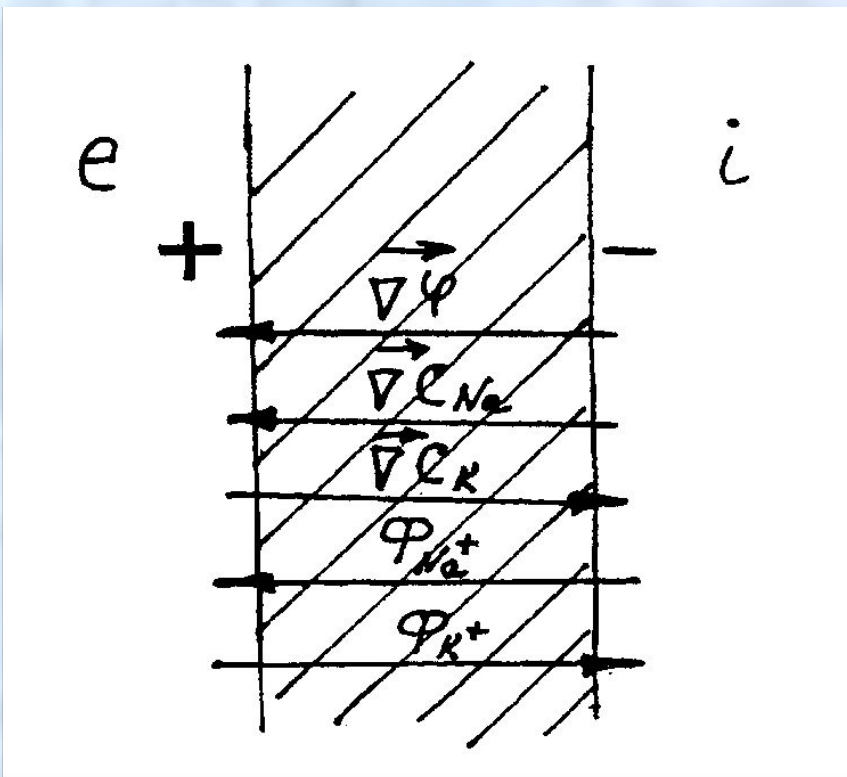
На п'ятому етапі – перенос центрів зв'язування іонів  $K^+$  всередину клітини (транслокація II).

На шостому етапі – відщеплення двох іонів  $K^+$  і фосфорилування трьох іонів  $Na^+$  (це повторюється етап I).

$Na^+-K^+-ATP$  ази локалізована у зовнішніх плазматичних мембранах клітин. Через те, що  $Na^+-K^+-ATP$  ази є білком, вона створює комплекси з ліпідами бішару. Саме тому активність інтегрального білка  $Na^+-K^+-ATP$  залежить від фізико-хімічного стану мембрани. Відомо, що для функціонування  $Ca^{2+}$ -насосів потрібно, щоб ліпідне оточення було рідким, на відміну від  $Na^+-K^+-ATP$  ази, для якої важлива впорядкованість бішару.

Перенос двох іонів  $K^+$  всередину клітини і трьох іонів  $Na^+$  зовні приводить до перевищення одного позитивного заряду із цитоплазми в оточуюче середовище. Внаслідок цього всередині клітини виникає негативний електричний потенціал. Тому  $Na^+-K^+-ATP$  ази називають *електрогенним*.





**Мал. 6.30. Співвідношення напрямків потоків іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  до напрямків градієнтів концентрації,  $\text{K}^+$  а також до напрямку градієнту електричного потенціалу при активному транспорті.**

Таким чином, при активному транспорті потік іонів  $\text{Na}^+$  ( $\Phi_{\text{Na}}$ ) спрямований в напрямку градієнта концентрації  $\text{Na}^+$ , а потік іонів  $\text{K}^+$  ( $\Phi_{\text{K}}$ ) спрямований проти градієнта концентрації  $\text{K}^+$ , але проти градієнта електричного потенціалу  $\nabla\varphi$ .

## 6.1. БІОЛОГІЧНІ ПОТЕНЦІАЛИ

Генерація і поширення електричних потенціалів – найважливіше явище в живих клітинах і тканинах, яке лежить в основі збудження клітин, регуляції внутрішньоклітинних процесів, м'язового скорочення, роботи нервової системи. Порушення електричних характеристик окремих клітин, нервових волокон, тканин приводить до захворювання.

Різниця потенціалів між водними фазами по обидва боки мембрани (або мембранний потенціал) виникає внаслідок процесів переносу, тобто процесів пасивного і активного транспорту.

**Потенціал спокою** – різниця потенціалів між цитоплазмою і навколишнім середовищем у нормально функціонуючій незбудженій клітині, що обумовлена відмінною у концентраціях іонів по обидва боки мембрани.

**Потенціал дії** – різниця потенціалів, що виникає в збудженій клітині і обумовлена зміною проникності мембрани для іонів.

Загальна картина розподілу потенціалів на межах мембрани з водними фазами (внутрішньоклітинній і позаклітинній) подана на мал. 6.31. З цього рисунка випливає існування чотирьох характерних різниць потенціалів:

$\varphi_{s1}$  – різниця потенціалів на зовнішній границі мембрани, міжфазний стрибок  $\pi$

$\varphi_{s2}$  – різниця потенціалів на внутрішній границі мембрани, міжфазний стрибок  $\pi$

$\Delta\varphi$  –

$\varphi_M$  – різниця потенціалів на границях мембрани, або різниця потенціалів, між водними фазами по обидва боки мембрани.

При цьому

$$\varphi_M + \varphi_{s1} = \Delta\varphi + \varphi_{s2}.$$

**Мал. 6.31. Зміна електричного потенціалу при наближенні до мембрани і**

Для симетричної мембрани

$$\varphi_{s1} = \varphi_{s2},$$

тоді

$$\varphi_M = \Delta\varphi,$$

тобто

$$\varphi_e - \varphi_i = \Delta\varphi.$$

Міжфазні стрибки потенціалу ( $\varphi_{s1}$ ,  $\varphi_{s2}$ ) поверхневим зарядом, що його створюють “голішки” фосфоліпідів, та здатністю мембрани зв’язувати іони з навколишньої водної фази.

Спадає потенціал за законом:

$$\varphi = \varphi_0 e^{-x/\delta},$$

де  $\delta$  –

радіус Дебая, що дорівнює тій відстані від границі мембрани, на якій потенціал зменшується в  $e$  разів. Радіус Дебая залежить від концентрації іонів у водній фазі і складає приблизно 0.8 нм,

Мембрана за своїми електричними властивостями подібна до конденсатора. Потенціал змінюється всередині мембрани приблизно за лінійним законом, тобто напруженість поля  $\epsilon$  майже сталою величиною:

$$E = -\frac{\Delta\varphi}{\Delta x} = -\frac{\varphi_M}{\Delta x} = \text{const}$$

Походження мембранних потенціалів можна пояснити, виходячи з особливостей розподілу і дифузії іонів з урахуванням їх проникності крізь мембрану.

### 6.5.1.

ста

### **Рівноважний мембранний потенціал Нерн**

Розглянемо мембрану, проникну для певних іонів (ажімо іонів  $K^+$ ).

рушійною силою пав було транспорту іонів крізь мембрану є градієнт електрохімічного потенціалу. Дифузія крізь мембрану певних іонів буде продовжуватись доти, доки величина  $d\bar{\mu}/dx$  рнеться в нуль, тобто електрохімічні потенціали по обидва боки мембрани стануть рівними між собою:

$$\bar{\mu}_i = \bar{\mu}_e. \quad (6.31)$$

При цьому на мембрані виникає різниця електричних потенціалів, яка перешкоджатиме подальшому рухові іонів. Встановиться рівновага, струм іонів крізь мембрану припиниться ( $j = 0$ ).

рівноважної різниці потенціалів (6.31) знайдемо вираз для

$$\mu_{0i} + RT \ln c_i + zF\phi_i = \mu_{0e} + RT \ln c_e + zF\phi_e. \quad (6.32)$$

Оскільки хімічний потенціал розчинника залишається незмінним ( $\mu_{0i} = \mu_{0e}$ ), няння (6.32) отримаємо шукану формулу: то з рів

$$\phi_m = \phi_e - \phi_i = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{c_i}{c_e}. \quad (6.33)$$

Це і є **рівноважний потенціал Нернста**.

при рівності концентрацій ( $c_i = c_e$ ) Зауважимо, що цей потенціал стає нулевим, саме тому рівноважний мембранний потенціал ще називають концентраційним потенціалом Нернста.

Оцінимо його величину для аксона кальмара:  $[K^+]_i = 392 \text{ мМоль}$ ,  $[K^+]_e = 22.4 \text{ мМоль}$ ,  $T = 293 \text{ К}$  ( $t = 20^\circ\text{C}$ ), тоді з врахуванням їх значень  $R = 8.3 \text{ Дж/моль}\cdot\text{К}$ ,  $F = 96500 \text{ Кл/моль}$  констант  $\phi_e - \phi_i \approx 78 \text{ мВ}$ .

Якщо зовнішній потенціал на біомембрані  $\varphi_e$  рівним 0, скориставшись довільністю у виборі точки відліку потенціалу, то всередині клітини потенціал Нернста, пов'язаний з розподілом іонів  $K^+$ , дорівнюватиме:

$$\varphi_i \approx -73 \text{ мВ.}$$

Таким чином, до виникнення рівноважного потенціалу Нернста приводить відмінність у концентраціях іонів всередині і зовні клітини. Так, для живих клітин концентрація іонів  $K^+$  всередині перебільшує їх концентрацію зовні клітини в десять разів.

Іноді користуються безрозмірним рівноважним потенціалом Нернста:

$$\psi = \frac{Fz}{RT} (\varphi_e - \varphi_i) = \ln \frac{c_i}{c_e}, \quad (6.34)$$

звідки

$$\frac{c_i}{c_e} = \exp \psi. \quad (6.35)$$

У 1902 році Дж. Бернштейн висунув гіпотезу, згідно з якою потенціал спокою зумовлений проникністю цитоплазматичної мембрани лише для іонів  $K^+$ , який має потенціал, що описується рівнянням Нернста. Наслідок чого він

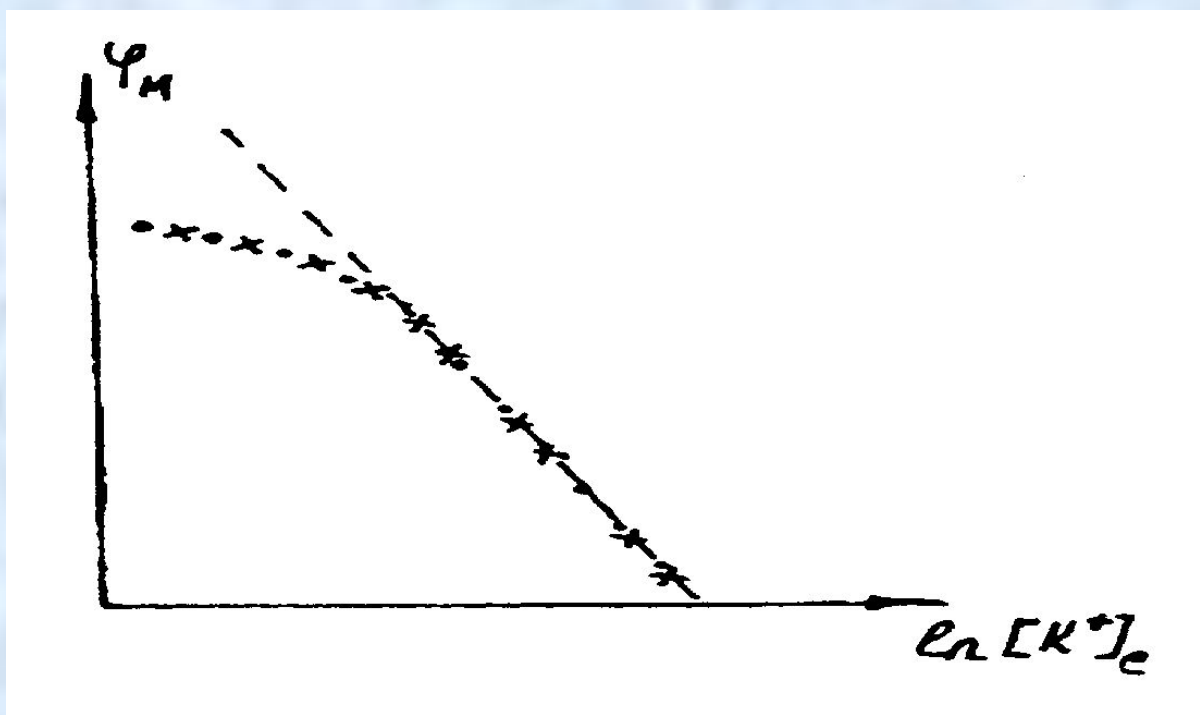
$$\varphi_M = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}. \quad (6.36)$$

На мал. 6.32 подані графіки  $\varphi_M = f[K^+]_e$ , експериментальними даними, а також побудовані за рівнянням (6.36). Розходження між розрахованими за рівнянням Нернста і експериментальними даними при малих значеннях  $[K^+]_e$  свідчать про недоскопальність калієвої теорії потенціалу спокою.

## 6.5.2.

### Дифузійний потенціал

У центрацій для двох типів іонів при однакових градієнтах концентрації, обидва типи іонів почнуть переміщуватись проти концентраційного градієнту. Нехай рухливість аніона перевищує рухливість катіона ( $b^- > b^+$ ). У цьому випадку не виникне електричне поле, яке буде прискорювати позитивні іони і гальмувати негативні іони, доки швидкості позитивних і негативних іонів стануть рівними. При цьому на мембрані виникне різниця потенціалів, що обумовлена різною рухливістю іонів, – дифузійний потенціал. Одержимо вираз для цього потенціалу.



*Мал. 6.32. Залежність потенціалу спокою гігантського аксону кальмара від концентрації іонів  $K^+$  в позаклітинному середовищі (--- – рівняння Нерста, ... – тальні дані, xxx – рівняння Гольдмана).*

Згідно з визначенням, формулу для густини потоку речовини можна подати у вигляді:

$$\Phi = \frac{1}{S} \frac{dN}{dt} = \frac{1}{S} \frac{c(Sdx)}{dt} = c \frac{dx}{dt} = cv, \quad (6.37)$$

де  $c$  –

$v$  –

концентрація іонів (6.37) з рівняння Нернста-Планка (6.28), одержимо рівняння для швидкості руху іонів:

$$v = \frac{\Phi}{c} = -D \frac{1}{c} \frac{dc}{dx} - b \frac{d\varphi}{dx} = -D \frac{d \ln c}{dx} - b \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.38)$$

Для позитивних іонів:

$$v^+ = -D^+ \frac{d \ln c}{dx} - b^+ \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.39)$$

Для негативних іонів:

$$v^- = -D^- \frac{d \ln c}{dx} + b^- \frac{d\varphi}{dx}. \quad (6.40)$$

Нехай швидкості руху негативних і позитивних іонів зрівнялися, тобто  $v^+ = v^-$ . У результаті маємо:

$$-D^+ \frac{d \ln c}{dx} - b^+ \frac{d\varphi}{dx} = -D^- \frac{d \ln c}{dx} + b^- \frac{d\varphi}{dx}, \quad (6.41)$$

або

$$d\varphi = \frac{D^- - D^+}{b^+ + b^-} d \ln c. \quad (6.42)$$

Проінтегруємо рівняння (6.42) по всій товщі мембрани:

$$\int_{\varphi_i}^{\varphi_e} d\varphi = \frac{D^- - D^+}{b^+ + b^-} \int_{c_i}^{c_e} d \ln c,$$

звідки

$$\varphi_e - \varphi_i = \frac{D^- - D^+}{b^+ + b^-} \ln \frac{c_e}{c_i} = - \frac{D^- - D^+}{b^+ + b^-} \ln \frac{c_i}{c_e}.$$



Враховуючи співвідношення Ейнштейна між коефіцієнтами дифузії та рухливості  $D^+ = b^+RT/Fz$ ,  $D^- = b^-RT/Fz$ , остаточно маємо:

$$\varphi_e - \varphi_i = \frac{RT}{Fz} \frac{(b^+ - b^-)}{(b^+ + b^-)} \ln \frac{c_i}{c_e}. \quad (6.43)$$

Таким чином, дифузійний мембранний потенціал зумовлений різними значеннями рухливості ( $b^+ \neq b^-$ ) та концентрації ( $c_i \neq c_e$ )

для дифундуючих крізь мембрану іонів. Виконаємо чисельну оцінку дифузійного потенціалу, що спричинений різними рухливостями іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ . Як видно, концентрація іонів як  $\text{Na}^+$ , так і  $\text{Cl}^-$  зовні клітини перевищує їх концентрацію всередині приблизно на порядок. Рухливість цих іонів, знайдена в експерименті, дорівнює:

$$b_{\text{Na}^+} = 5.2 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2/\text{с} \cdot \text{В},$$

$$b_{\text{Cl}^-} = 7.9 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2/\text{с} \cdot \text{В},$$

тобто

$$b_{\text{Cl}^-} > b_{\text{Na}^+}.$$

При дифузії цих іонів всередину клітини на мембрані виникне потенціал, що при співвідношенні  $c_i/c_e = 10$ , дорівнюватиме:

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{\text{диф}} \approx 12.8 \text{ мВ}.$$

Таким чином, дифузійний потенціал у 5–6 разів менший за концентраційний потенціал Нернста ( $\varphi_{\text{диф}} = -(13 \div 15) \text{ мВ}$ ).

У відсутності одного з іонів формула (6.43) для дифузійного потенціалу перетворюється в формулу (6.33) для рівноважного потенціалу Нернста. Крім того, при рівності рухливостей (так само, як і при рівності концентрацій) дифузійний потенціал стає рівним нулеві.

### 6.5.3.

#### **Потенціал Доннана** *Доннанівська рівновага*

Розглянемо потенціал спокою, який характеризує електричні властивості клітин з послабленим метаболізмом.

Якщо всередині і зовні клітини знаходяться іони протилежних знаків, то умова рівноваги між водними фазами по обидва боки мембрани зводиться до умови електронейтральності середовищ, що означає:

1) уло  
повний заряд по обидва боки мембрани дорівнює нулю

$$\sum_{k=1} q_k^i = 0, \quad \sum_{k=1} q_k^e = 0;$$

2)  
відсутня різниця потенціалів

$$\sum_{k=1} (\varphi_e - \varphi_i)_k = 0.$$

Розглянемо випадок, коли всередині і зовні клітини ми маємо іони двох типів, що несуть протилежні заряди, скажімо іони  $K^+$  і  $Cl^-$ . Умова електронейтральності для цього випадку матиме вигляд:

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{K^+} + (\varphi_e - \varphi_i)_{Cl^-} = 0, \quad (6.44)$$

звідки

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{K^+} = -(\varphi_e - \varphi_i)_{Cl^-}. \quad (6.45)$$

Рівноважні потенціали Нернста для цих іонів:

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{K^+} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e}, \quad (6.46a)$$

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{Cl^-} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{[Cl^-]_i}{[Cl^-]_e}. \quad (6.46b)$$

З рівнянь (6.45) та (6.46а,б) виходить

$$\ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = \ln \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i}, \quad (6.47)$$

або

$$\frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} = r. \quad (6.48)$$

Коефіцієнт  $r$  називають відношенням Доннана. З рівняння (6.48) маємо

$$[K^+]_i \cdot [Cl^-]_i = [K^+]_e \cdot [Cl^-]_e. \quad (6.49)$$

Рівняння (6.49) називають умовою доннанівської рівноваги.

Так, робота  $Na^+ - K^+$  насосу утворює нерівномірний потенціал (внаслідок чого виникає мембранний потенціал), який, в свою чергу, потребує з

Тепер врахуємо, що у внутрішньоклітинному середовищі присутні в певних концентраціях аніони білкового походження  $[P^-]$ , для яких мембрана майже непроникна. Заряджені макромолекули, що знаходяться всередині клітини, суттєво впливають на перерозподіл іонів між клітиною і позаклітинним середовищем.

Умови електронейтральності у внутрішньоклітинному і позаклітинному середовищах відповідно матимуть вигляд:

$$[K^+]_i = [Cl^-]_i + n[P^-]_i, \quad (6.50)$$

$$[K^+]_e = [Cl^-]_e = c_0, \quad (6.51)$$

де  $n$  –

Використовуючи безрозмірний потенціал Нернста (6.35), відношення Доннана (6.48) можна подати у вигляді:

$$\frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = \frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} = e^{\psi} = r. \quad (6.52)$$

Поєднуючи рівняння (6.51) та (6.52), маємо:

$$\begin{aligned} [K^+]_i &= [K^+]_e e^\psi = c_0 e^\psi, \\ [Cl^-]_i &= [Cl^-]_e e^{-\psi} = c_0 e^{-\psi}. \end{aligned} \quad (6.53)$$

Враховуючи (6.53), умова електронейтральності у внутрішньоклітинному середовищі (6.50) матиме вигляд:

$$c_0 e^\psi - c_0 e^{-\psi} = n[P^-]_i, \quad (6.54)$$

або

$$e^\psi - e^{-\psi} = \frac{n[P^-]_i}{c_0}, \quad (6.55)$$

Розкладаючи функції  $e^\psi$  та  $e^{-\psi}$

$$e^\psi = 1 + \psi + \dots, \quad \text{та} \quad e^{-\psi} = 1 - \psi + \dots$$

і обмежуючись першими двома членами цих розкладів, маємо:

$$2\psi = \frac{n[P^-]_i}{c_0},$$

або, враховуючи (6.34):

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{\text{дон}} = \frac{RT}{Fz} \psi = \frac{RTn[P^-]_i}{2Fzc_0}. \quad (6.56)$$

Таким чином, доннанівський потенціал прямопропорційний концентрації заряджених макромолекул всередині клітини і оберненопропорційний концентрації електроліту в позаклітинному середовищі.

Проведемо чисельну оцінку потенціалу Доннана. Звичайно  $[P^-] \approx 300 \text{ мМ/л}$ ,  $n = 1$ ,  $c_0 \approx 4102 \text{ мМ/л}$ ,  $(\varphi_e - \varphi_i)_{\text{дон}} \approx 10 \text{ мВ}$ , тобто потенціал Доннана майже на порядок <sup>тоді</sup> менший за концентраційні потенціали спокою, саме тому він і стає помітним лише на мембранах мертвих клітин або клітин з послабленим метаболізмом.

### 6.5.4.

#### Стаціонарний потенціал Гольдмана-Ходжкіна-Катца

Розбіжності між експериментальними значеннями потенціалу спокою на мембрані і розрахованими за рівнянням Нернста для рівноважного потенціалу (мал. 6.32) пов'язані, насамперед, з тим, що мембрана проникна не лише для іонів  $K^+$ ,

наявність сумарного потоку для цих іонів призводить до виникнення мембранної різниці потенціалів, яка починає гальмувати транспорт іонів, внаслідок чого сумарний електричний струм іонів ( $j = \sum j_i$ ), а отже і сумарний потік іонів ( $\Phi = \sum \Phi_i$ ) припиняється. При цьому на мембрані встановлюється різниця потенціалів, спричинена не умовою рівноваги ( $\Phi_i = 0$ ), а умовою стаціонарності, яка означає, що повний потік, обумовлений потоками всіх іонів, дорівнює нулю ( $\Phi = \sum \Phi_i = 0$ ),

при цьому кожен з потоків у загальному випадку відмінний від нуля ( $\Phi_i \neq 0$ ).

Саме цим стаціонарний потенціал відрізняється від рівноважного потенціалу Нернста, умовою виникнення якого є рівність нулеві потоку лише одного певного сорту іонів.

У теорії стаціонарного потенціалу, розвиненої Д. Гольдманом, А. Ходжкіним і Б. Катцем, розраховується внески в сумарний потік лише одновалентних іонів натрію, калію і хлору.

Розраховуючи мембранний потенціал, що виникає за цих умов, автори

1) виходили з таких положень:

здійснюється умова стаціонарності

$$\Phi = \sum \Phi_i = 0;$$

2)

у мембрані спостерігається сталість градієнту електричного потенціалу

$$\frac{d\phi}{dx} = \text{const}$$

3)

потік кожного сорту іонів підпорядковується рівнянню Нернста-Планка

$$\Phi_i = -D_i \nabla c_i - c_i b_i \nabla \phi, \quad (6.57)$$

де  $i$  –

$$i = Na^+, K^+, Cl^-.$$

тричного

нню

Інтегрування рівнянь (6.57) з урахуванням умови стаціонарності  $\Phi_{Na} + \Phi_K - \Phi_{Cl} = 0$

для мембранного потенціалу (див. детальний вираз)

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{стац} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{P_{Na}[Na^+]_i + P_K[K^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_{Na}[Na^+]_e + P_K[K^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}, \quad (6.58)$$

де  $P_{Na}, P_K, P_{Cl}$  — коефіцієнти проникності іонів.

Рівняння Планка для мембрани краще узгоджується з експериментальними даними, ніж рівняння Нернста (мал. 6.32).

Легко переконатися в цьому, якщо порівняти рівняння Нернста з частинним випадком рівняння Планка. Дійсно, в спокрутишньому аксоні кальмара  $P_{Na}:P_K:P_{Cl} = 1:0.04:0.045$ ,  $P_K \gg P_{Cl}, P_K \gg P_{Na}$ . тобто

У цьому випадку:

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{стац} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_e} = (\varphi_e - \varphi_i)_{Нернста} \quad \text{для іонів K}.$$

Вираз для стаціонарного мембранного потенціалу можна одержати, використовуючи безрозмірний мембранний потенціал  $\psi = zF\varphi/RT$ .

Нернста-Планка, використовавши умову сталості градієнта потенціала в мембрані

$$\frac{d\varphi}{dx} = \frac{\varphi}{L} = \frac{RT\psi}{FzL},$$

де  $L$  —

товщина мембрани, а саме:

$$\Phi = -D \frac{dc}{dx} - Dc \frac{Fz}{RT} \frac{d\varphi}{dx} = -D \left( \frac{dc}{dx} + \frac{c\psi}{L} \right),$$

звідки

$$\frac{\Phi}{D} = - \frac{dc}{dx} - \frac{c\psi}{L},$$

або

$$dx = \frac{dc}{\frac{\Phi}{D} + \frac{c\psi}{L}}. \quad (6.59)$$

Проінтегруємо рівняння (6.59) по всій товщині мембрани

$$\int_0^L dx = \int_{c_{im}}^{c_{em}} \frac{dc}{\frac{\Phi}{D} + \frac{c\psi}{L}}, \quad L = \frac{L}{\psi} \ln \frac{\frac{\Phi}{D} + \frac{c_{im}\psi}{L}}{\frac{\Phi}{D} + \frac{c_{em}\psi}{L}},$$

звідки

$$e^\psi = \frac{\frac{\Phi}{D} + \frac{c_{im}\psi}{L}}{\frac{\Phi}{D} + \frac{c_{em}\psi}{L}},$$

або

$$e^\psi = \frac{(c_{im} - c_{em}e^\psi)\psi \frac{D}{L}}{e^\psi - 1}. \quad (6.60)$$

Оскільки  $c_{im} = Kc_i$ ,  $c_{em} = Kc_e$  (24), няння  
 (6.60) див. мал. 6. то рів  
 набуває вигляду:

$$\Phi = \frac{(c_i - c_e\psi)\psi DK}{L(e^\psi - 1)},$$

або

$$\Phi = \psi P \frac{c_i - c_e\psi}{e^\psi - 1}, \quad (6.61)$$

де  $P = DK/L$  –

Одержимо вираз для ретіонарного мембранного потенціалу, що виникає при наявності потоку іонів  $\text{Na}^+$  у клітину, потоку іонів  $\text{K}^+$  зовні і потоку іонів  $\text{Cl}^-$  у клітину при умові, що загальний потік  $\sum \Phi_i = 0$ . Зробимо це поки що без урахування  $\Phi_{\text{Cl}^-}$ .

$$\Phi_{\text{Na}^+} = \Phi_{\text{K}^+}. \quad (6.62)$$

Використовуючи (6.61), з умови (6.62) отримаємо:

$$\psi P_{\text{Na}} \frac{[\text{Na}^+]_i - [\text{Na}^+]_e}{e^\psi - 1} = \psi P_{\text{K}} \frac{[\text{K}^+]_i - [\text{K}^+]_e}{e^\psi - 1},$$

звідки

$$P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_i - P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_e e^\psi = -P_{\text{K}} [\text{K}^+]_i + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_e e^\psi,$$

або

$$e^\psi = \frac{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_i + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_i}{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_e + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_e}. \quad (6.63)$$

З урахуванням того, що  $\psi = (zF/RT)(\varphi_e - \varphi_i)$ ,

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{\text{стац}} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_i + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_i}{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_e + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_e}. \quad (6.64)$$

Враховуючи внесок потоку іонів  $\text{Cl}^-$ ,  
 (6.58): одержимо з (6.64) вираз

$$(\varphi_e - \varphi_i)_{\text{стац}} = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_i + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_i + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_e}{P_{\text{Na}} [\text{Na}^+]_e + P_{\text{K}} [\text{K}^+]_e + P_{\text{Cl}} [\text{Cl}^-]_i}.$$



### 6.5.5.

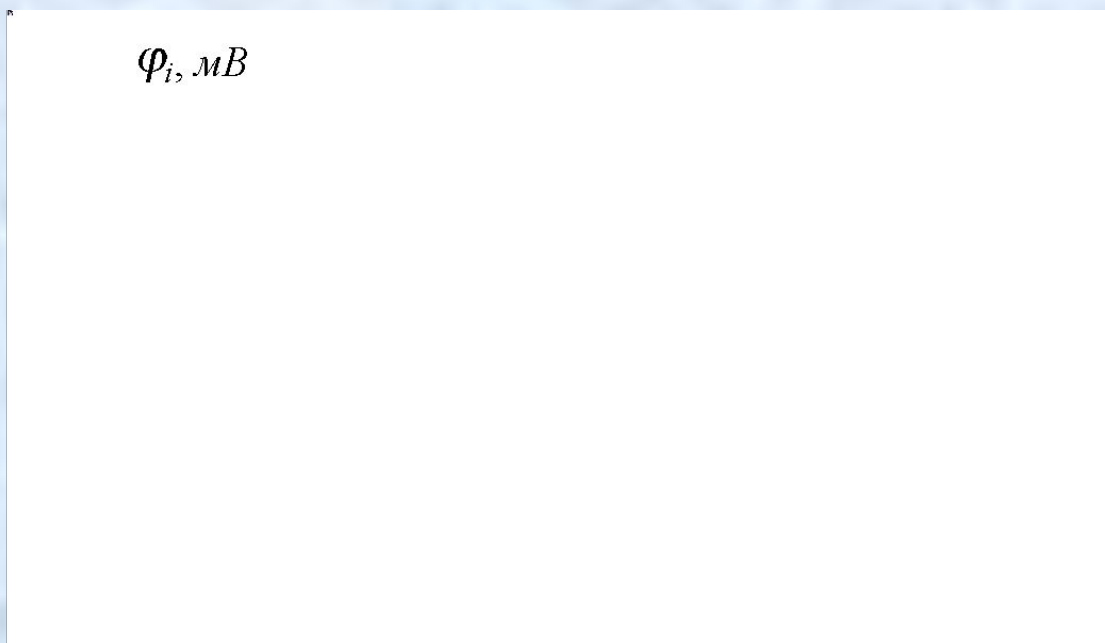
## Потенціал дії. Механізм виникнення та

Розглянуті нами потенціали спокою свідчать про те, що цитоплазма незбудженої клітини має негативний електричний потенціал по відношенню до позаклітинного середовища ( $\varphi_i < 0$ ).

Збудження клітини може при цьому спостерігається спонтанне обернення знаку мембранного потенціалу.

Для виникнення потенціалу дії (ПД), необхідно викликати локальний зсув потенціалу  $\varphi_i$  мембрани до значення, яке перевищувало б значення, що зветься пороговим (тобто  $\varphi_i > \varphi_{пор}$ ).

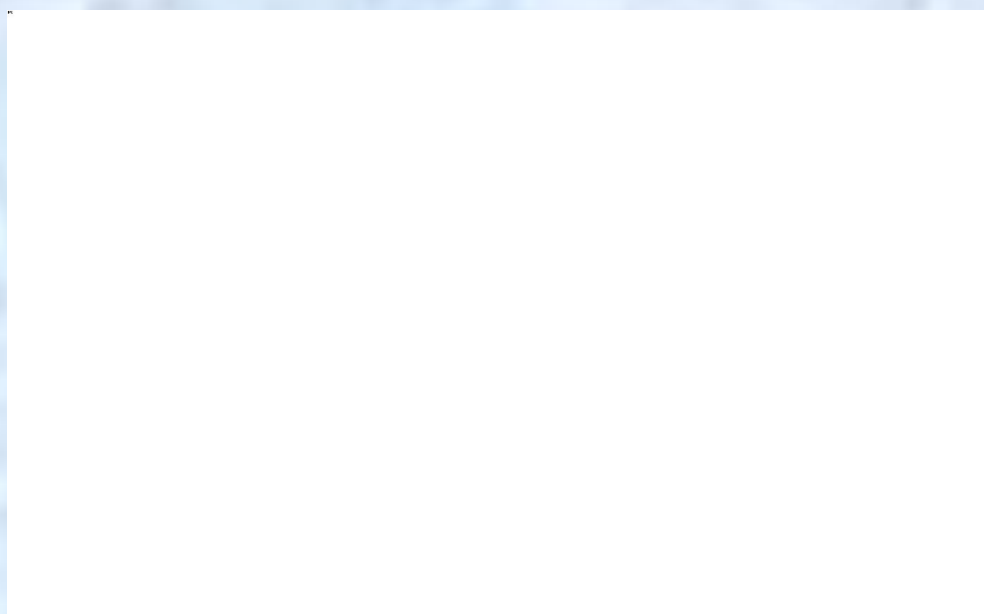
Таку зміну потенціалу  $\varphi_i$  можна викликати штучно, пропускаючи крізь мембрану короткочасний збуджуючий струм (стимул). Якщо зсув негативного потенціалу на внутрішньому боці мембрани не перевищує  $\varphi_{пор}$ , то після вимкнення стимулу потенціал  $\varphi_i$  повільно повертається до первісного значення (мал. 6.33).



**Мал. 6.33. Збудження мембрани за допомогою короткочасного збуджуючого струму (стимулу): а) пороговий імпульс, б) пороговий імпульс (згасаючий потенціал), в) потенціал дії (ПД).**

Якщо ж зсув  $\varphi_i$  перевищив  $\varphi_{пор.}$ , то виникне подальше зростання  $\varphi_i$  до нуля і після припинення сти: і продовжує швидко мінятися у додатному напрямку (мал. 6.33в). Таким чином, виникає обернення знаку  $\varphi_i$  (за мал. 6.33в). Потенціал  $\varphi_i$  симального значення  $+40 \div 50$  мВ, отягом досягає максимуму приблизно мілісекунди, повертається до вихідного значення ( $-70$  мВ). В аксоні кальмара весь спайк триває приблизно 6 мс.

Виникнення потенціалу дії спричинене різким збільшенням проникності мембрани для іонів  $Na^+$ , яка зростає при умові зростання потенціалу  $\varphi_i$  до  $\varphi_{пор.}$ .  $Na^+$ , що входить у клітину, призводять до ще більшого зростання потенціалу  $\varphi_i$  на внутрішньому боці мембрани, що викликає, в свою чергу, подальше зростання проникності мембрани для іонів  $Na^+$  швидкості їх проникнення всередину клітини. Зростання потенціалу на внутрішньому боці мембрани викличе, з деяким запізненням, повільне збільшення проникності мембрани для іонів  $K^+$ , пасивної дифузії вони почнуть виходити назовні. При цьому спостерігається повернення мембранного потенціалу  $\varphi_i$  від максимального до вихідного значення (від  $+40$  до  $-70$  мВ). Це процес так званої реполяризації (мал. 6.34).



**Мал. 6.34. Ілюстрація механізму формування потенціалу дії: 1 – деполяризація, 2 – реполяризація.**

Слід підкреслити, що іони  $\text{Na}^+$ , час зростання ПД, можуть вийти зовні тільки внаслідок роботи  $\text{Na}^+$ -каналів незбудження, або абсолютний рефракторний період, під час якого не може виникнути наступний ПД. Він триває від 0.5 до 2 мс. Після ПД спостерігається період вільного відновлення вихідного значення потенціалу спокою. За цей час внаслідок роботи  $\text{Na}^+$ -каналів внаслідок роботи  $\text{K}^+$ -каналів внаслідок роботи  $\text{K}^+$ -каналів.

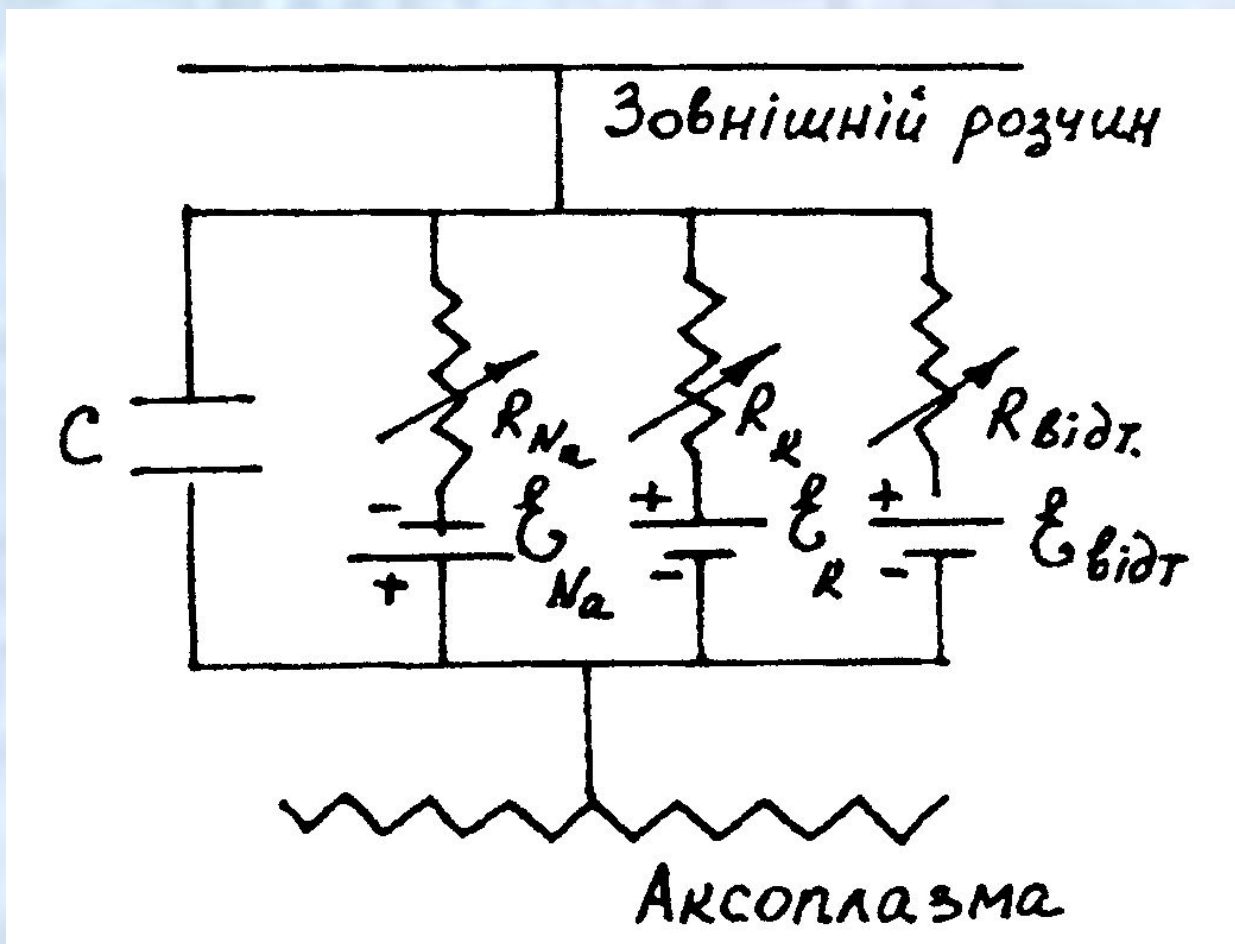
**Мал. 6.35. Вплив зміни проникностей натрійових та калійових каналів на формування потенціалу дії.**

**Мал. 6.36. Ілюстрація теорії локальних струмів: 1 – ієлінізоване волокно, 2 – дем ієлінізоване.**

Таким чином, формування ПД спричинене двома іонними потоками крізь мембрану: потік іонів  $\text{Na}^+$  перезарядку мембрани, а протилежно в напрямку викликає відновлення вихідного значення потенціалу спокою. Потоки зсунуті у часі, завдяки чому можлива поява ПД (мал. 6.35).

Потенціал дії, що виник на певній ділянці нервової клітини, швидко розповсюджується вздовж її поверхні завдяки локальним струмам між збудженими і незбудженими ділянками нервового волокна (мал. 6.36). Локальні струми чинять подразнюючу дію на сусідні незбуджені ділянки і викликають зміну проникності мембрани. Локальні струми деполаризують мембрану до певного рівня, а ПД на кожній ділянці виникає внаслідок іонних потоків  $\text{Na}^+$ , спрямованих перпендикулярно напрямку розповсюдження збудження.

Теорію генерації і розповсюдження потенціалу дії запропонували у 1948–1952 рр. А. Ходжкін і А. Хакслі. Згідно з моделлю Ходжкіна і Хакслі, зміна іонних провідностей при зсувах мембранних потенціалів спричинена впливом електричного поля на просторовий розподіл у мембрані заряджених активуючих частинок.



**Мал. 6.37. Еквівалентна електрична схема ділянки мембрани.**

На мал. 6.37 подано еквівалентну схему елемента збудливої мембрани нервового волокна. Вона являє собою електричне коло з чотирма паралельними вітками. Одна з них містить електричну ємність, а інші відтворюють натрієву ( $g_{Na}$ ), калієву ( $g_K$ ) провідності мембрани і так звану провідність відтоку ( $g_{відт.}$ ).

У кожному з цих віток включені джерела електрорушійної сили ( $\mathcal{E}_{\text{Na}}, \mathcal{E}_{\text{K}}, \mathcal{E}_{\text{відт}}$ ), які дорівнюють відповідним рівноважним потенціалам Нернста:

$$\mathcal{E}_{\text{Na}} = \Delta \varphi_{\text{Na}}^{\text{рівн}}, \quad \mathcal{E}_{\text{K}} = \Delta \varphi_{\text{K}}^{\text{рівн}}, \quad \mathcal{E}_{\text{відт}} = \Delta \varphi_{\text{відт}}^{\text{рівн}} \approx \Delta \varphi_{\text{Cl}}^{\text{рівн}}.$$

Електричний струм крізь мембрану можна подати у вигляді:

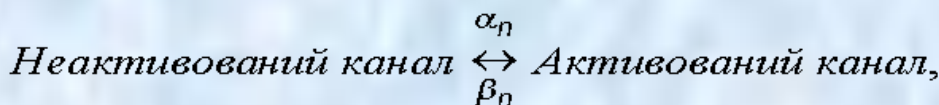
$$j_M = C \frac{d\Delta \varphi}{dt} + j_i, \quad (6.65)$$

де  $\Delta \varphi = \varphi_e - \varphi_i$ . Перший доданок у рівнянні (6.65) – це емн-існий струм, пов'язаний зі зміною різниці потенціалів на мембрані, а другий доданок – іонний струм.

Експериментально Ходжкін і Хакслі довели, що іонний струм  $j_i$  прямопропорційний різниці потенціалів на мембрані  $\Delta \varphi$  рівноважному мембранному потенціалу Нернста для відповідного сорту іонів:

$$\begin{aligned} j_{\text{Na}} &= g_{\text{Na}} (\Delta \varphi - \Delta \varphi_{\text{рівн}}^{\text{Na}}), \\ j_{\text{K}} &= g_{\text{K}} (\Delta \varphi - \Delta \varphi_{\text{рівн}}^{\text{K}}), \\ j_{\text{відт}} &= g_{\text{відт}} (\Delta \varphi - \Delta \varphi_{\text{рівн}}^{\text{відт}}). \end{aligned} \quad (6.66)$$

Останнє рівняння в (6.66) враховує іонні струми всіх інших іонів:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\Gamma$ . Коефіцієнти  $g_i$  характеризують провідність каналів. Провідність каналів може змінюватись внаслідок їх активації. Активація каналу – процес імовірнісний, котрий можна описувати за допомогою рівнянь хімічної кінетики за схемою:



де  $\alpha_n$ ,  $\beta_n$  – константи швидкостей активації та інактивації відповідно. Нехай  $C_0$  – загальна кількість каналів, а  $C$  – кількість активованих каналів. Швидкість виникнення активованих каналів дорівнюватиме

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_n (C_0 - C) - \beta_n C. \quad (6.67)$$

Поділимо рівняння (6.67) на  $C_0$  та позначимо  $C/C_0 = n$  – активованих каналів, тоді рівняння (6.67) набуде вигляду

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n, \quad (6.68)$$

або

$$\frac{dn}{dt} = -(\alpha_n + \beta_n)n + \alpha_n. \quad (6.69)$$

Розв'язок рівняння (6.69) має вигляд:

$$n(t) = \frac{\alpha_n}{(\alpha_n + \beta_n) + A e^{-(\alpha_n + \beta_n)t}}.$$

Константу  $A$  визначимо з умови: коли  $t = 0, n = 0$ :

$$A = -\frac{\alpha_n}{(\alpha_n + \beta_n)}.$$

Остаточно маємо:

$$n(t) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \left(1 - e^{-(\alpha_n + \beta_n)t}\right). \quad (6.70)$$

Коли  $t \rightarrow \infty, n \rightarrow \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) = n_\infty$ ,

$$n(t) = n_\infty \left(1 - e^{-t/\tau_n}\right), \quad \text{то:} \quad (6.71)$$

де  $\tau_n = 1/(\alpha_n + \beta_n)$  –

Графік рівняння (6.71), що описує кінетику активації каналів, наведено на мал. 6.38. Експериментально було встановлено, що для калієвого каналу

$$g_K = g_K n^4, \quad (6.72)$$

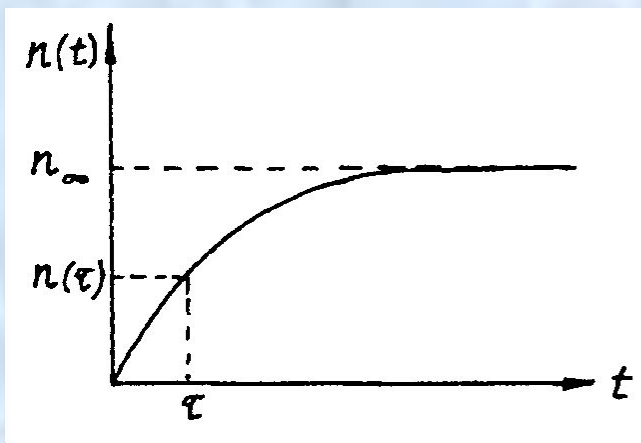
де  $g_K$  –

максимальне значення провідності Ступінь: “4” пов’язаний з тим, що  $K^+$  етється, коли до нього підходять чотири негативні заряди (наприклад, коли канал залишають два іони  $Ca^{2+}$ ).

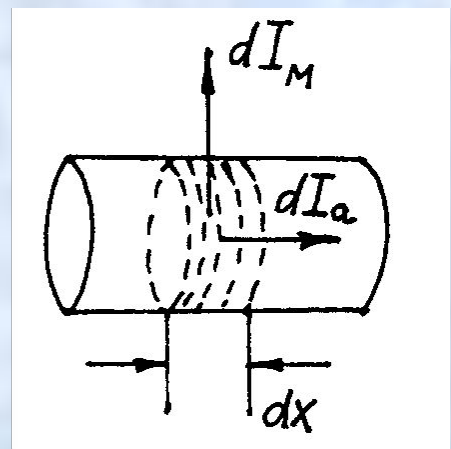
Для натрієвого каналу:

$$g_{Na} = g_{Na} m^3 h, \quad (6.73)$$

де  $m$  –  $h$  – дно з (6.73)  $Na^+$  – доля активованих, а  $h$  – інактивованих каналів. Згіз активуючі (канал відчиняється коли до нього потрапляють позитивні частинки. негативні) і видала



**Мал. 6.38. Кінетика активації каналів.**



**Мал. 6.39. Електричні струми крізь елемент аксону.**

Рівняння, які описують зміну в часі долі активованих та інактивованих  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  каналів, мають той самий вигляд, що й для каналів (6.68), тобто:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - \beta_m m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1-h) - \beta_h h. \end{aligned} \quad (6.74)$$

Таким чином, рівняння для сили струму крізь мембрану (6.65) з урахуванням (6.66), (6.72) та (6.73) набуває вигляду:

$$j = C \frac{d\Delta\varphi}{dt} + g_{\text{K}} n^4 (\varphi - \Delta\varphi_{\text{K}}^{\text{рівн}}) + g_{\text{Na}} m^3 h (\varphi - \Delta\varphi_{\text{Na}}^{\text{рівн}}) + g_{\text{відт}} (\varphi - \Delta\varphi_{\text{відт}}^{\text{рівн}}). \quad (6.75)$$

Знайдемо зв'язок між струмом крізь мембрану і струмом вздовж аксона. Для цього розглянемо елемент поверхні аксона довжиною  $dx$  (елементу  $dS = 2\pi r dx$ ,  $r$  мал. 6.39). Площа поверхні цього елемента дорівнює радіус аксона. Сила струму крізь мембрану

$$dI_M = j_M dS = j_M 2\pi r dx. \quad (6.76)$$

Наявність мембранного струму  $I_M$  зменшення струму  $I_a$  буде призводити до щодоздовж аксона, при цьому зрозуміло,

$$dI_M = -dI_a, \quad (6.77)$$

тобто струм крізь мембрану дорівнюватиме зменшенню струму вздовж аксона.

З рівнянь (6.76) та (6.77) витікає, що:

$$j_M = -\frac{1}{2\pi r} \frac{dI_a}{dx}. \quad (6.78)$$

З другого боку, сила струму в аксоплазмі згідно з законом Ома дорівнює:

$$I_M = \frac{d\Delta\varphi}{dR_a},$$

де  $dR_a$  –

опір аксоплазми, причому:

$$dR_a = \rho_a \cdot \frac{dx}{\pi r^2},$$

де  $\rho_a$  –

набуває вигляду: питомий опір аксоплазми. Тоді рівняння (6.78)

$$j_M = -\frac{1}{2\pi r} \frac{dI_a}{dx} = -\frac{1}{2\pi r} \frac{d}{dx} \left( -\frac{\pi r^2}{\rho_a} \frac{d\Delta\varphi}{dx} \right) = \frac{r}{2\rho_a} \frac{d^2\Delta\varphi}{dx^2}. \quad (6.79)$$

Остаточно, враховуючи (6.79), отримаємо **рівняння Ходжкіна-Хакслі:**

$$\begin{aligned} \frac{r}{2\rho_a} \frac{d^2\Delta\varphi}{dx^2} = & C \frac{d\Delta\varphi}{dt} + g_K n^4 (\Delta\varphi - \Delta\varphi_K^{\text{рівн}}) + \\ & + g_{Na} m^3 h (\Delta\varphi - \Delta\varphi_{Na}^{\text{рівн}}) + g_{\text{відт}} (\Delta\varphi - \Delta\varphi_{\text{відт}}^{\text{рівн}}). \end{aligned} \quad (6.80)$$



У ліву частину рівняння Ходжкіна-Хакслі введемо швидкість поширення нервового імпульсу, беручи до уваги, що поширення нервового імпульсу вздовж аксона, можна описати хвильовим рівнянням:

$$\frac{d^2\varphi}{dx^2} = \frac{1}{v^2} \frac{d^2\varphi}{dt^2}.$$

Тоді рівняння (6.70) набуває вигляду:

$$\frac{r}{2\rho_a v^2} \frac{d^2\Delta\varphi}{dt^2} = C \frac{d\Delta\varphi}{dt} + g_K n^4 (\Delta\varphi - \Delta\varphi_K^{\text{рівн}}) + g_{Na} m^3 h (\Delta\varphi - \Delta\varphi_{Na}^{\text{рівн}}) + g_{\text{відт}} (\Delta\varphi - \Delta\varphi_{\text{відт}}^{\text{рівн}}). \quad (6.81)$$

Розв'язок рівняння (6.81) з використанням одержаних експериментально значень  $r, \rho_a, \Delta\varphi_K^{\text{рівн}}, \Delta\varphi_{Na}^{\text{рівн}}, g_K,$

$g_{Na}, g_{\text{відт}}$

нервового імпульсу (дозволяє розрахувати швидкість поширення нервового імпульсу (наприклад, в аксоні кальмара), яка отримана експериментально дорівнює:  $v_{\text{експ}} = 21.2 \text{ м/с}$  для цього

чи має аксон м'яшечку оболонку, чи така оболонка відсутня. У першому випадку розповсюдження нервового імпульсу відбувається стрибками через перехвати Ранв'є і тому має значно більшу швидкість, ніж у другому випадку.

## ЛАБОРАТОРНИЙ ПРАКТИКУМ

### 6.6.1. **“Дослідження нелінійних властивостей провідності шкіри жаби”**

#### *Мета роботи:*

Вивчити теоретичні основи транспорту речовин через бар'єрні критичні структури, провести дослідження нелінійних властивостей провідності шкіри жаби (ростику).

Зняти її вольт-амперну характеристику.

#### **Питання для підготовки**

#### **до лабораторної роботи**

1. Сучасні уявлення про будову мембрани (структурні елементи та їх фізичні властивості, моделі мембрани).
2. Пасивний транспорт (дифузія) незаряджених частинок. Рівняння Фіка.
3. Проникність мембрани.
4. Електродифузійні рівняння Нернста-Планка, Теорелла.
5. Особливості пасивного транспорту через мембрани (дифузія крізь пори, дифузія за допомогою переносників).
6. Активний транспорт. Види активного транспорту.
7. Спряження потоків при активному транспорті на прикладі  $K^+$ - $Na^+$ -насосу.
8. Транспорт речовин через епітелій тканин та органів.

#### **література**

#### **Додаткова**

1. Владимиров Ю.А. и др. Биофизика. – М.: Медицина, 1983. – Гл. 5, 6, 7, К. 95–144.
2. Костюк П.Г. и др.. Биофизика. – К.: Вища школа, 1988.
3. Ремизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. – М.: Высшая школа, 1998. – С. 244–265.

## Додаткові теоретичні відомості

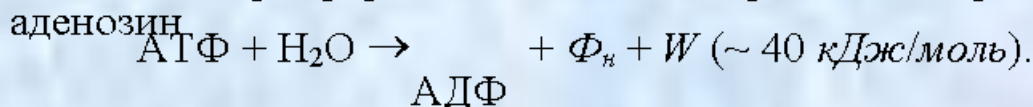
У цілому ряді органів людини та тварин транспорт різноманітних речовин здійснюється через декілька клітинних шарів. Такий трансцелюлярний або трансепітеліальний транспорт може вміщувати в собі всі вище наведені види транспорту через окрему мембрану. Речовини проходять через дві клітинні мембрани: з зовнішньої сторони органу – апікальну мембрану (АМ) та з внутрішньої сторони – базальну мембрану (БМ) (мал. 6.40).

Розглянемо механізм такого транспорту на прикладі епітеліоциту тонкої кишки. Апікальна мембрана (АМ) епітеліоциту (ЕЦ) розташована з боку просвіту кишки і безпосередньо контактує із середовищем, де знаходяться поживні речовини, які надходять з їжею. Базальна мембрана (БМ) розташована на серозному боці, що примикає до кровоносних судин.

Субстрат S (цукри, амінокислоти та інші речовини), які знаходяться в просвіті кишки, транспортуються крізь апікальну мембрану за допомогою спряженого з іонами  $\text{Na}^+$  електричного переносу. Перенос субстрата через мембрану здійснюється при спряженні потоку субстрата  $\Phi_S$  з потоком іонів  $\Phi_{\text{Na}}$  (через АМ в область з меншою концентрацією згідно з електрохімічним градієнтом). Спряжені комплекси всередині клітини розпадаються. Цукри і амінокислоти проходять крізь БМ в область з меншою концентрацією в серозну частину та далі в кров.

Іони  $\text{Na}^+$ , які увійшли в клітину з боку просвіту кишки, а також з боку серозної поверхні, виходять з клітини в область з меншою концентрацією всередині епітеліоциту. Вийти з клітини вони не можуть, тому що в просвіті кишки, а також з боку серозної поверхні концентрація іонів  $\text{Na}^+$  більша, ніж у клітині.

Тому, щоб збільшити концентрації  $\text{Na}^+$  в області з більшою концентрацією всередині клітини (в області з більшою концентрацією  $\text{K}^+$  клітини Р), необхідно витратити енергію в області з більшою концентрацією молекул АТФ (аденозинтрифосфорної кислоти) з утворенням молекул АДФ (аденозиндифосфорної кислоти) та неорганічного фосфату ( $\Phi_n$ ):



Мал. 6.40. Схематичне зображення шкіри жаби і електрична схема для зняття вольтамперної характеристики шкіри жаби. I – види транспорту речовин через епітелій. ЕЦ, АМ, БМ – епітеліоцит, його апікальна та базальна мембрани, С – система полегшеного транспорту субстратів S, що спряжений з транспортом іонів  $Na^+$ ,  $K^+-Na^+$  насос,  $\Phi_m$ ,  $\Phi_m$  – відносно відносно протилежних мембранна  $K^+$  транспортна різниця потенціалів. II – струми натрію через епітелій,  $j_{Na}$  – натрію через епітелій (пасивний транспорт на АМ мембрані, активний транспорт на БМ мембрані),  $\pm j_{el}$  – створюються зовнішнім джерелом  $\boxtimes$  (апрямує змієніє від полярності джерела). III – електрична схема для зняття вольт-амперної характеристики шкіри, e – електроди, П – перемикач полярності джерела.

Рухливі сили транспорту речовини у таких системах – хімічний потенціал АТФ, що визначається концентрацією АТФ у цитоплазмі. Потік іонів  $\text{Na}^+$ , клітини внаслідок пасивного транспорту, входять всередину клітин  $\text{Na}^+$ , а також п  $\text{Na}^+$  сосу, утворюють трансмітентний потік до клітин  $\text{Na}^+$  роботи на зареєструвати, вимірюючи густину іонного струму ( $j_{\text{Na}}$ ) крізь тканину (мал. 6.40):

$$j_{\text{Na}} = ez\Phi_{\text{Na}}.$$

Величину та напрямок цього струму можна змінювати за допомогою зовнішнього регульованого джерела напруги, який створює додатковий струм  $\pm j_{\text{ел}}$ , який ежить від полярності зовнішнього джерела напруги. Такий метод, що його запропонували Уссінг та Юнг, дозволяє вивчати механізм активного транспорту та вплив на нього різних факторів. Методика спрощується при застосуванні в ролі такої моделі шкіри жаби, для якої характерна система транспорту, що описана вище.

У запропонованій роботі вивчаються деякі властивості багатомембранних систем, зокрема вимірюється вольт-амперна характеристика шкіри жаби. Характер залежності величини електричного струму від різниці потенціалів ( $I = f(U)$ ) містить важливу інформацію про властивості біооб'єкту. Такі вольт-амперні характеристики (ВАХ) спостерігаються для ряду нелінійних елементів, наприклад, вакуумного або напівпровідникового діодів.

Для одержання ВАХ шкіри відпрепарований шматок шкіри жаби розміщують на електродах вимірюючої схеми (мал. 6.40). Жива шкіра жаби функціонує аналогічно диоду. Зовнішня поверхня шкіри заряджена негативно (“-”) по відношенню до внутрішньої (“+”). Ця різниця потенціалів створюється за рахунок напрямленого струму іонів  $\text{Na}^+$  мукозного боку до серозного.

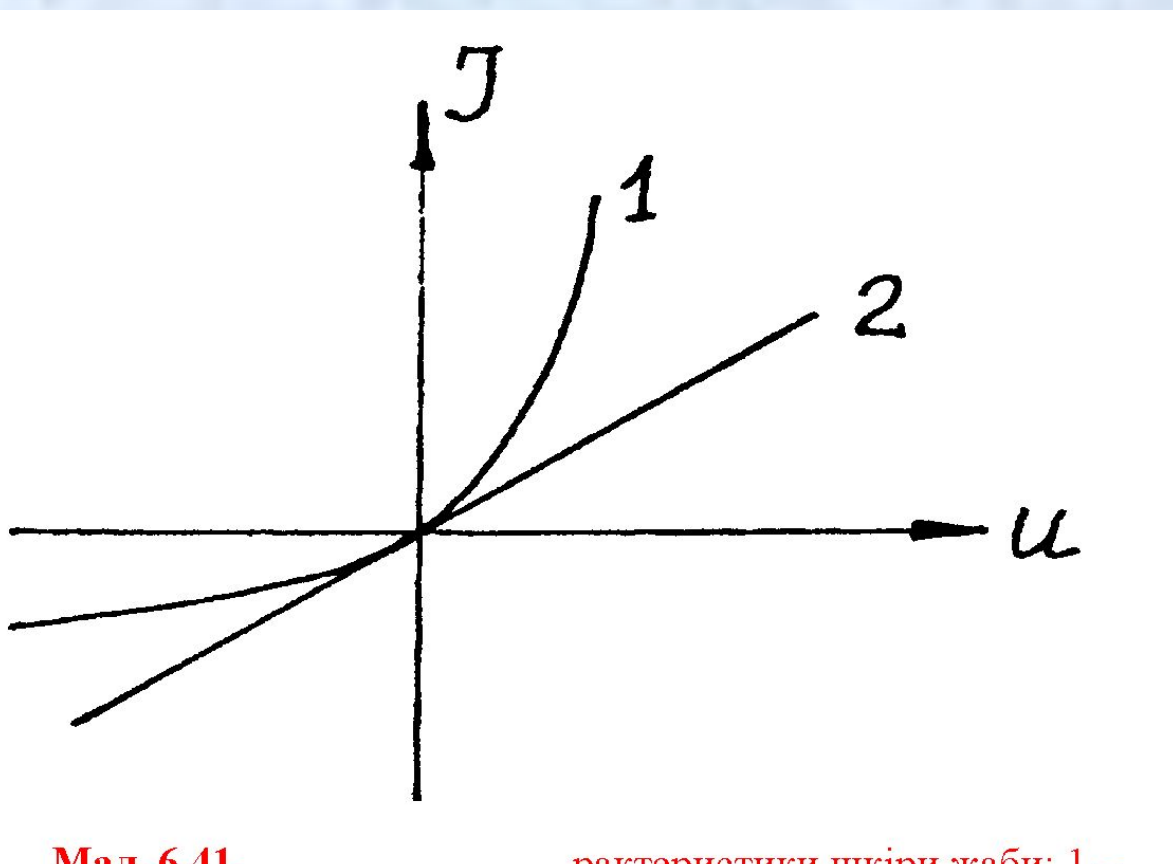
Таким чином, при проходженні електричного струму  $I_{el}$  джерела  $\mathcal{E}$  іонного струму  $I_{Na}$  всередині шкіри в напрямку всередину, загальний струм дорівнює сумі струмів:

$$I = I_{el} + I_{Na}.$$

При зміні полярності електродів загальний струм буде дорівнювати різниці цих струмів:

$$I = I_{Na} - I_{el}.$$

Саме цим пояснюється характер залежності величини струму в колі від величини та полярності прикладеної напруги (див. мал. 6.41, крива 1). Якщо створити умови, при яких різниця потенціалів на поверхні шкіри жаби не утворюється (наприклад, при пригніченні роботи  $K^+Na^+$ -насосу оубаіном), вигляд ВАХ змінюється. Відмінність кривих дозволяє визначити внесок вивчаемого фактору (роботи  $Na^+K^+$ -АТФ) у формування електродифузійних потоків. Крива 2 (Ф-ази) у форму має приблизний характер вольт-амперної характеристики у цьому випадку.



**Мал. 6.41.** Характеристики шкіри жаби: 1 – “жива” Вольт-амперні характеристики оубаіну (“мертва”).

## Порядок виконання роботи

### Завдання 1.

1. **Зняти ВАХ шкіри**

Зібрати електричну схему (мал. 6.40-III) для вимірювання струму на різних потенціалах.
2.
 

Розташувати ікла електрода вимірної схеми на шкірі живого шматочка шкіри.

Запам'ятати положення електродів (плюс-мінус) відносно шкіри.
3.
 

Підготувати таблицю для занесення результатів вимірювань.

Результати занести у таблицю 1. Змінюючи напругу, виміряти величину струму. Слід знімати, обираючи визначені значення струму (бажано через 25–30 мА) досягнення величини порядку 150 мА. У високих значеннях струму може статися електричний “пробій” шкіри та суттєві зміни мембранних процесів.

**Таблиця 1.** *Результати зняття вольт-амперної характеристики шкіри*

<b>Жива</b>	+	$I$ (мА)								
	–	$U$ (мВ)								
	–	$I$ (мА)								
	+	$U$ (мВ)								
<b>Мертва</b>	+	$I$ (мА)								
	–	$U$ (мВ)								
	–	$I$ (мА)								
	+	$U$ (мВ)								

5.
 

Змінити полярність струму, що проходить крізь шматочок шкіри.

Провести вимірювання відповідно до пункту 4.
6.
 

Шматочок шкіри змочити на 10–15 хвилин у розчин або взяти спеціальні оброблені шматочки шкіри.
8.
 

Розташувати шматочок шкіри на електроді та здійснювати вимірювання за пунктом 4.
9.
 

За даними таблиці побудувати вольт-амперні характеристики “живої” та “мертвої” шкіри.

**Зробити висновки** за результатами дослідів.

**Завдання 2.** *Дати відповідь на питання (проблеми) щодо структури та транспорту функціональних груп у дисплейному класі.*

## 6.6.2. **“Дослідження дисперсії електричного імпедансу біологічних тканин”**

### *Мета роботи:*

вивчити особливості електричної провідності біологічних тканин в колі змінного струму; дослідити залежність електричного імпедансу від частоти змінного струму для різних біологічних об'єктів (стебла рослини тощо); побудувати криві дисперсії імпедансу, визначити відмінність імпедансу для “живої” та ушкодженої тканин.

### *Питання для підготовки до лабораторної роботи*

1. Змінний струм. Активний, індуктивний і ємнісний опори.
2. Векторні діаграми для повного кола змінного струму з послідовним та паралельним вимкненням  $R$ ,  $L$ ,  $C$ .
3. Повний опір кола змінного струму. Узагальнений закон Ома для кола змінного струму.
4. Особливості проходження постійного та змінного струмів крізь біологічні мембрани тканин. Еквівалентні електричні схеми тканин організму.
5. Залежність імпедансу біологічних тканин від частоти змінного струму. Дисперсія імпедансу. Коефіцієнт дисперсії.

### *Додаткова література*

1. Костюк П.Г. и др.. Биофизика. – К.: Вища школа, 1988.
2. Ливенцев Н.М. Курс физики. – М.: Высшая школа, 1974. – Гл. 17, с. 264–274.
3. Ремизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. – М.: Высшая школа, 1987. – Гл. 18, с. 326–331.



*Додаткові теоретичні відомості:*  
Біологічним тканинам притаманні такі електричні властивості.

1. *Активний опір.* Прокладення постійного або змінного електричних струмів через біологічну тканину завжди супроводжується виділенням теплової енергії, що свідчить про наявність активного (омічного) опору ( $R$ ). Величина цього опору залежить від розмірів об'єкту і його електричних властивостей, що визначається питомою електричною провідністю.

Можна показати (див. розділ 4 в першому томі), що електропровідність речовини характеризується її концентрацією зарядів ( $c$ ), питомою електричною провідністю ( $\gamma$ ) і рухливістю ( $b$ ):  
$$\gamma = c \cdot ez \cdot b.$$

Відповідно, величина електричного опору або провідності біологічних тканин при однакових геометричних розмірах залежить від цих величин.

Питомі опори різних біологічних тканин можуть відрізнятися у тисячі разів, що визначається, в першу чергу, концентрацією вільних зарядів у рідких середовищах біологічних тканин.

2. *Ємнісні властивості біологічних тканин.* Конструктивно більшість біологічних тканин складаються з кондуктивних шарів, які добре або погано проводять електричний струм, тобто за своєю структурою відповідають будові конденсатора. Другою складовою частиною електричної ємності біологічних тканин виступає ємність клітинних мембран, яка, як відомо, має досить значну величину.

Доказом ємнісних властивостей біологічних тканин виступають такі факти: а) зменшення імпедансу тканини при збільшенні частоти електричного струму; б) амплітудне значення струму випереджає по фазі амплітудне значення напруги.

Величина ємнісного опору визначається за формулою:

$$X_C = \frac{1}{\omega C},$$

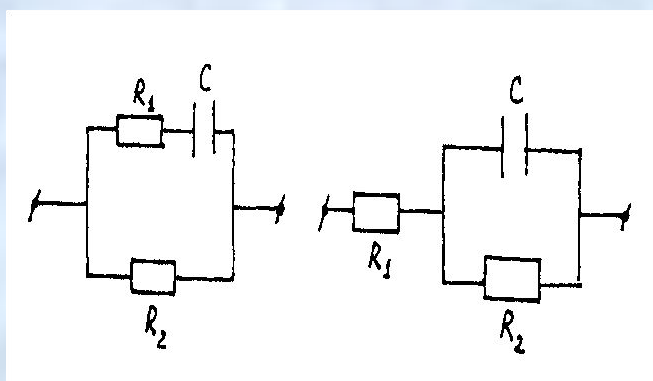
де  $\omega$  –

циклическа частота змінного струму біологічних тканин. Індуктивно-ємнісні властивості біологічних тканин виражені дуже слабо. Індуктивний опір проявляється при дуже високих частотах змінного струму (область НВЧ і КВЧ коливань).

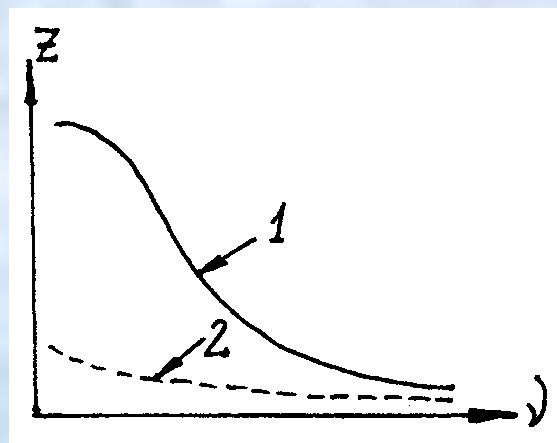
Величина індуктивного опору визначається за формулою:

$$X_L = \omega L.$$

Електричні схеми можуть вміщувати різні елементи ( $R$ ,  $C$ ,  $X_L$ ), з'єднані в схему довільним чином. Повний ір електричної кола, що містить ці елементи, змінному струму називають **імпедансом**  $Z$ .



**Мал. 6.42. Еквівалентні електричні схеми біологічних тканини.**



**Мал. 6.43. Дисперсія імпедансу біологічних тканин; 1 – “жива” тканина; 2 – “мертва” тканина.**

Експериментальні дослідження біологічних тканин свідчать про те, що найпростіші еквівалентні електричні схеми біологічних тканин можуть бути одержані послідовним та паралельним з'єднанням  $R$  і  $C$  (мал. 6.42). Таке з'єднання елементів у схемі забезпечує узбіг частотних залежностей імпедансу біологічних тканин та вказаних схем.

Залежність повного опору (імпедансу) від частоти змінного струму називається **дисперсією імпедансу**, або дисперсією електропровідності. Для біологічних тканин дисперсія імпедансу має складну форму (мал. 6.43).

Вимірювання електропровідності біологічних тканин дозволяє вивчати процеси, що відбуваються у живих клітинах та тканинах при зміні їх фізіологічного стану як у нормі, так і при патологічній дії факторів, що ушкоджують тканину. Малі напруги, які використовуються при цьому, не вносять істотних змін у фізико-хімічні процеси, що відбуваються в біооб'єктах.

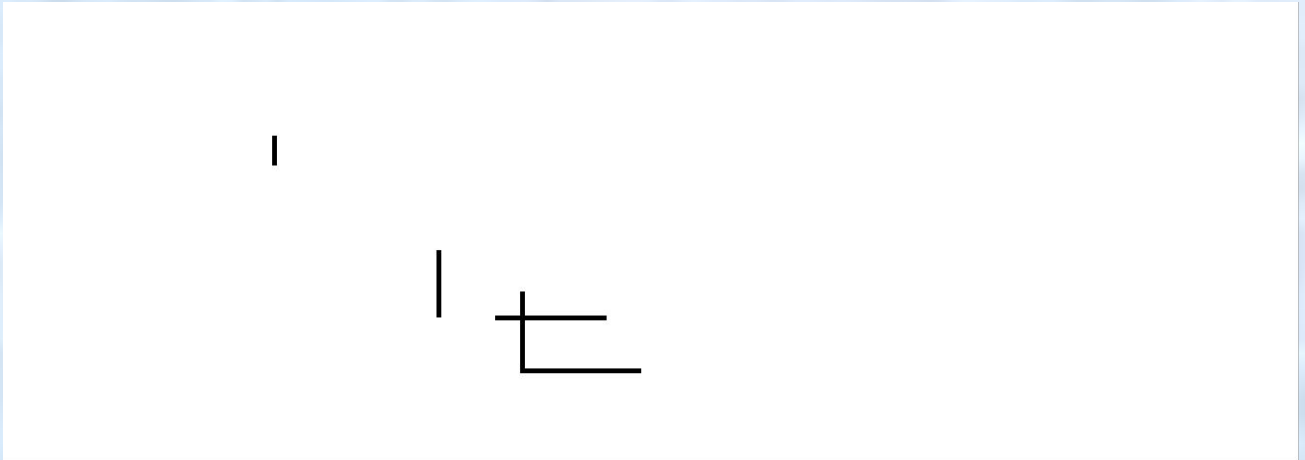
Для оцінки дисперсії імпедансу біологічних тканин розглядають **коефіцієнт дисперсії імпедансу**  $K_d$ , який є відношенням імпедансів біологічних тканин на низьких ( $Z(\nu)$ ) та високих ( $Z(\nu_{\text{вч}})$ ) частотах:

$$K_d = \frac{Z(\nu_{\text{нч}})}{Z(\nu_{\text{вч}})}$$

На практиці дисперсію імпедансу біологічних тканин вимірюють у діапазоні частот 1000 Гц (1 кГц) (низька частота) – 10 МГц (висока частота). Для цих частот значення  $K_d$  для живої тканини дорівнює 1. Для пошкодженої або мертвої тканини не перевищує 5. За значенням цього коефіцієнта можна зробити висновок про життєздатність біотканин або органів, що підлягають трансплантації.

У даній роботі дослідження дисперсії імпедансу для різних біологічних тканин проводять у діапазоні частот змінного струму 200 Гц – 200 кГц

Визначення імпедансу біологічної тканини здійснюють методом порівняння падіння напруги на відомому опорі та на біологічній тканині (мал. 6.44).



**Мал. 6.44. Схема установки для дослідження дисперсії імпедансу біологічних тканин.**

Із запропонованої схеми видно, що електричний струм, який протікає через послідовно увімкнені опори (відомий –  $R$  і невідомий –  $Z$ ),

буде однаковий, тобто:

$$I_R = I_Z, \quad I_R = \frac{U_R}{R}, \quad I_Z = \frac{U_Z}{Z}, \quad \text{або} \quad \frac{U_R}{R} = \frac{U_Z}{Z},$$

звідки

$$Z = R \cdot \frac{U_Z}{U_R}.$$

Ця формула дає можливість виміряти імпеданс, визначивши падіння напруги на відомому опорі  $R$  і  $Z$ .

Якщо для вимірювання  $U_R$  і  $U_Z$  та на об'єкті використувати електричний осцилограф, не змінюючи коефіцієнт підсилення, то величину опору  $Z$

можна знайти за формулою:

$$Z = R \cdot \frac{A_Z}{A_R},$$

де  $A_Z$  – амплітуда падіння напруги на біологічному об'єкті (в мВ),  $A_R$  – амплітуда падіння напруги на опорі (в мВ).

## Порядок виконання роботи

### Завдання 1.

ної

тканини. Дослідити дисперсію провідності біологіч

1. Підготувати таблицю для занесення результатів вимірів.

Частота	200 Гц	2000 Гц	20 кГц	200 кГц
$A_R$ (мм)				
$A_Z$ (мм)				
$Z$ (Ом)				
$A_R$ (мм)				
$A_Z$ (мм)				
$Z$ (Ом)				

2.

$R$

Приєднати макет з опором до звукового генератора (ЗГ) та до осцилографа (ЕО). На голкоподібних щипцях розміщувати об'єкт дослідження. Виміряти в електричну мережу ЗГ і ЕО.

3.

кГц.

ного

Встановити на ЗГ частоту 200 кГц. Амплітуда вихідного сигналу не повинна перевищувати 100 мВ.

4.

Підібрати чутливість осцилографа таким чином, щоб амплітуда сигналу на екрані була близько 10 мм. Підключити контакти до об'єкту і виміряти (не змінюючи чутливості осцилографа) амплітуду сигналу  $A_Z$ . Якщо вона близько 10–15 мм, на об'єкті проведення вимірювань. У випадку малой амплітуди напрути на об'єкті (менше 5 мм) гнал падіння напрути на опорі  $R$  вдвічі необхідно збільшити си

Дані про амплітуди  $A_R$ ,  $A_Z$  та занести до відповідних граф таблиці.

5.

Повторити аналогічні процедури для всіх частот, що вказані в таблиці.

6.

Замінити об'єкт дослідження та виконати аналогічні операції по дослідженню дисперсії імпедансу.

7. Побудувати графіки залежності  $Z$  від частоти для різних об'єктів.
8. Розрахувати коефіцієнти дисперсії для досліджуваних об'єктів. Зробити висновки з проведених досліджень. Оформити протокол роботи.
- Протокол повинен містити:
- мету роботи та стислі теоретичні відомості;
  - таблицю вимірювань та розрахунків;
  - графіки залежності імпедансу від частоти для різних об'єктів.

### - *Задачі та запитання для самоконтролю*

1. Що таке векторна діаграма і як вона будується для найпростіших електричних кіл (кіл, що вміщують лише: а) резистор, б) ємність, в) індуктивність), а також паралельне та послідовне з'єднання цих елементів?
2. Що таке імпеданс та як його розрахувати для електричних кіл, вказаних у попередньому питанні?
3. Поясніть, чому навіть у "мертвій" тканині зберігається дисперсія імпедансу.
4. Чим пояснюється зменшення коефіцієнта дисперсії імпедансу при відмиранні біологічних тканин?
5. У скільки разів відрізняються імпеданси електричних кіл, що складаються з:
  - а) послідовно та паралельно з'єднаних індуктивності  $L = 1 \text{ мГн}$  та ємності  $C = 100 \text{ мкФ}$ ;
  - б) послідовно та паралельно з'єднаних опору  $R = 500 \text{ Ом}$  та ємності  $C = 0.1 \text{ мкФ}$  (в обох випадках частота змінного струму  $\nu = 100 \text{ Гц}$ )?
6. Побудувати векторні діаграми для еквівалентних електричних схем біологічних тканин.

### 6.6.3. **ЛАБОРАТОРНА РОБОТА** “Вимірювання концентраційного потенціалу компенсаційним методом”

Мета роботи: Вивчити природу виникнення компенсаційного потенціалу. Знайти природу виникнення концентраційного елемента і виміряти електрорушійну силу (ЕРС) концентраційного елемента компенсаційним методом.

#### **Питання для підготовки до лабораторної роботи**

1. Мембранні потенціали спокою:
  - а) рівноважний
  - б) дифузійний потенціал Нернста;
  - в) доннанівський потенціал;
  - г) стаціонарний потенціал Гольдмана-Ходжкіна-Катца.
2. Компенсаційний метод вимірювання різниці потенціалів.

#### **Додаткова література**

1. Владимиров Ю.А. и др. Биоп физика. – М.: Медицина, 1983. – Гл. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100.
2. Костюк П.І. и др. Биоп физика. – К.: Вища школа, 1988.
3. Резмизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. – М.: Высшая школа, 1994. – С. 244–165.

### *Додаткові теоретичні відомості*

Концентраційний потенціал відноситься до типу рівноважних потенціалів. Розглядаючи різні умови руху іонів у просторі, можна одержати різні типи електричних потенціалів.

*Рівноважний потенціал Нернста:*

мірному розподілі концентрації певних іонів у припадку, коли мембрана проникна лише для цих іонів:

$$\Delta\varphi_n = \frac{RT}{Fz} \ln \frac{c_1}{c_2}.$$

*Доннанівський потенціал*

проникна для малих іонів різних знаків ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), мембрана, яка непроникна для великих заряджених молекул (наприклад, білків), розташованих всередині клітинного простору:

$$\Delta\varphi_d = \frac{RT}{Fz} \frac{n[\text{P}^-]}{2c_0},$$

де  $[\text{P}^-]$  –

концентрація білкових аніонів всередині клітини, концентрація неорганічних іонів зовні.

$c_0$  –

***Мал. 6.45. Ілюстрація механізму виникнення концентраційного потенціалу.***



Дифузійний рівноважний потенціал середовищі при наявності градієнта концентрації іонів різного знаку, що мають різну рухливість ( $b^+ \neq b^-$ ):

$$\Delta\phi_{df} = \frac{RT}{Fz} \frac{b^+ - b^-}{b^+ + b^-} \ln \frac{c_1}{c_2}.$$

Концентраційний потенціал якого металу у водний розчин виникає при зануренні бумажної концентрації. Така структура являє собою концентраційний елемент.

Розглянемо виникнення концентраційного потенціалу на прикладі концентраційного елемента, що складається з мідного електрода, зануреного у розчин мідного купоросу  $\text{CuSO}_4$  (має (6.45a)). Взаємодію електрод з розчином можна охарактеризувати двома процесами: а) розчиненням мідного електрода, обумовленим різницею концентрацій міді в електроді та розчині (цей процес описується рівнянням Фіка); перехід іонів міді у розчин (потік  $\Phi_c$ ); перерозподілу зарядів і створенню електричного поля, б) існуванням зворотного потоку іонів міді (обумовленого виникненням градієнта потенціалу).

Рівноважний стан характеризується рівністю цих потоків, тобто умовою, що сумарний потік іонів міді дорівнює нулю:

$$-D \frac{dc}{dx} - c \frac{DFz}{RT} \frac{d\phi}{dx} = 0,$$

звідки

$$d\phi = -\frac{RT}{Fz} \frac{dc}{c}.$$

Інтегруючи одержане рівняння, з урахуванням значень концентрацій міді в електроді  $c_0$  та в розчині  $c_p$ , величину концентраційного потенціалу  $\varphi_e$  одержимо

$$\int_0^{\varphi_e} d\varphi = -\frac{RT}{Fz} \int_{c_0}^{c_p} \frac{1}{c} dc,$$

$$\varphi_e = -\frac{RT}{Fz} \ln \frac{c_p}{c_0},$$

або

$$\varphi_e = -\frac{RT}{Fz} \ln c_p + \varphi_0,$$

де  $\varphi_0 = (RT/Fz) \ln c_0$  — деяка постійна величина, що визначається природою електрода та його у розчині.

Якщо занурені в розчини електроди з'єднати провідним соляним містком (мал. 6.45б), то між електродами виникає концентраційна різниця потенціалів:

$$\Delta\varphi_{кн} = \varphi_{e1} - \varphi_{e2} = \left( -\frac{RT}{Fz} \ln c_1 + \varphi_0 \right) - \left( -\frac{RT}{Fz} \ln c_2 + \varphi_0 \right),$$

або

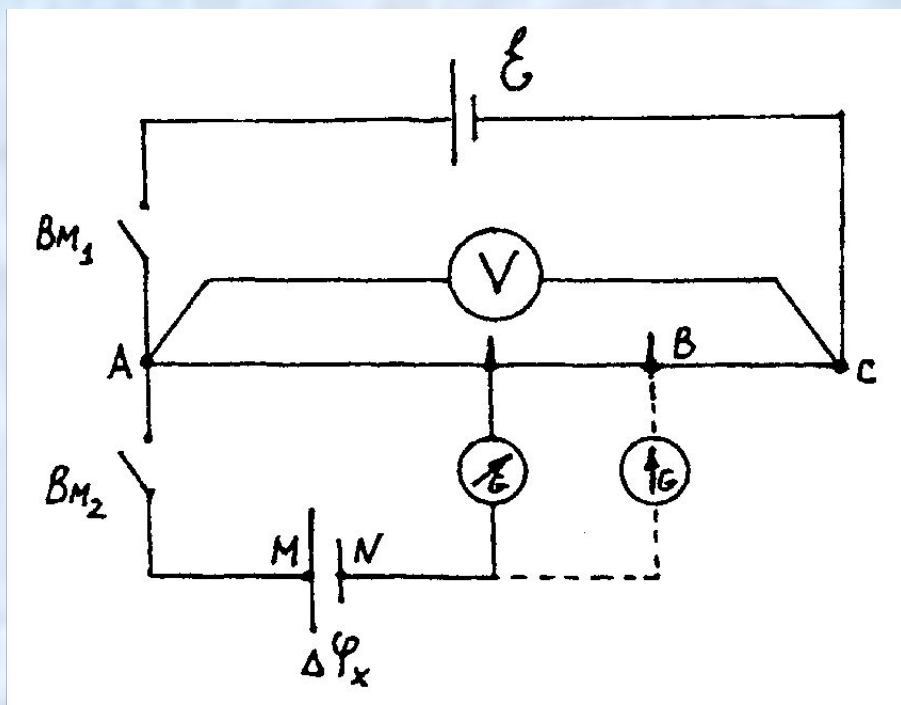
$$\Delta\varphi_{кн} = -\frac{RT}{Fz} \ln \frac{c_1}{c_2}.$$

(Примітка.

Соляний місток (СМ) заповнений агар-агаром з однаковою швидкістю  $i$ , відповідно, вирівнювання потенціалів розчинів відбувається без внесення додаткової дифузійної різниці потенціалів).

У даній роботі вимірюється різниця потенціалів між двома мідними електродами, зануреними в розчини мідного купоросу різних концентрацій (мал. 6.45б), тобто електро-рушійна сила концентраційного елемента.

Електрорушійна сила джерела електричного струму дорівнює, як відомо, різниці потенціалів між полюсами джерела при розімкненому зовнішньому колі. Для вимірювання електрорушійної сили джерела струму не можна користуватися вольтметром, бо при його вмиканні одержимо замкнене коло, по якому потече струм. Тому електрорушійну силу джерела струму вимірюють методом компенсації.



**Мал. 6.46. Електричне схема для вимірювання електрорушійної сили концентраційного елемента методом компенсації.**

Для вимірювання електрорушійної сили концентраційного елемента прилади з'єднують так, як показано на мал. 6.46.

Слід підкреслити, що в точці  $A$  електрорушійна сила джерела струму  $\mathcal{E}$  концентраційний елемент  $\Delta\varphi_x$  реохорда джерело струму полюсами. Коло, в яке під'єднані концентраційний елемент  $\Delta\varphi_x$  та гальванометр, називають вимірювальним. Можна підібрати таке положення рухливого контакту реохорда, щоб стрілка гальванометра  $G$  при замиканні вмикача  $Bm_2$  струму у вимірювальному колі, або стрілка гальванометра  $G$  відсутність струму. Точки  $A$   $M$  на електроді концентраційного елемента.

У цьому випадку електрорушійна сила концентраційного елемента дорівнюватиме різниці потенціалів на ділянці  $AB$  тобто реохорда,

$$\Delta\varphi_x = U_{AB}.$$

З іншого боку, за законом Ома на ділянці  $AB$  дорівнює падіння напруги

$$U_{AB} = I \cdot R_{AB},$$

тобто

$$\Delta\varphi_x = I \cdot R_{AB}.$$

При відсутності електричного струму у вимірювальному колі сила струму через реохорд дорівнює:

$$I = \frac{U_{AC}}{R_{AC}},$$

де  $U_{AC}$  – значення падіння напруги на всій довжині реохорда, яке вимірюється за допомогою вольтметра.

Таким чином, значення ЕРС концентраційного елемента одержимо за формулою:

$$\Delta\varphi_x = U_{AC} \frac{R_{AB}}{R_{AC}} = U_{AC} \frac{L_{AB}}{L_{AC}},$$

де  $L_{AC}$  – довжина реохорда,  $L_{AB}$  – довжина ділянки реохорда, на якій відбувається компенсація ЕРС концентраційного елемента.

Середню відносну похибку  $\bar{\varepsilon}$  концентраційного елемента розраховують за формулою:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\overline{\Delta(\Delta\varphi_x)}}{\overline{\Delta\varphi_x}} = \frac{\overline{\Delta U_{AC}}}{\overline{U_{AC}}} + \frac{\overline{\Delta L_{AB}}}{\overline{L_{AB}}} + \frac{\overline{\Delta L_{AC}}}{\overline{L_{AC}}},$$

звідки одержуть значення абсолютної похибки:

$$\overline{\Delta(\Delta\varphi_x)} = \bar{\varepsilon} \overline{\Delta\varphi_x}.$$

Остаточний результат слід подати у вигляді:

$$\Delta\varphi_x = \left( \overline{\Delta\varphi_x} \pm \overline{\Delta(\Delta\varphi_x)} \right), \text{ В.}$$

Усі виміри необхідно повторити 3 рази і результати занести до таблиці.

№	$L_{AB},$ мм	$\Delta L_{AB},$ мм	$L_{AC},$ мм	$\Delta L_{AC},$ мм	$U_{AC},$ В	$\Delta U_{AC},$ В	$c_1,$ моль	$c_2,$ моль	$T,$ К
1									
2									
3									
Серед- не			1000	0.5			0.1	0.01	

### Порядок виконання роботи

Зібрати електричне коло за схемою, відповідно до мал. 6.46.

Накреслити таблицю для результатів вимірювання і занести до неї необхідні відомості.

Пересуваючи повзунок реохорда і замикаючи вмикач  $Bm_1$ , досягти нульового відхилення стрілки гальванометра  $G$ . (Якщо “  
“  
люється, слід перемкнути полярність  
концентраційного елемента і повторити цю операцію).

Дані про положення реохорда (довжину ділянки  $AB$   
показання вольтметра  $U_{AC}$ )  
занести до таблиці (вимірю  
провести не менше трьох разів).

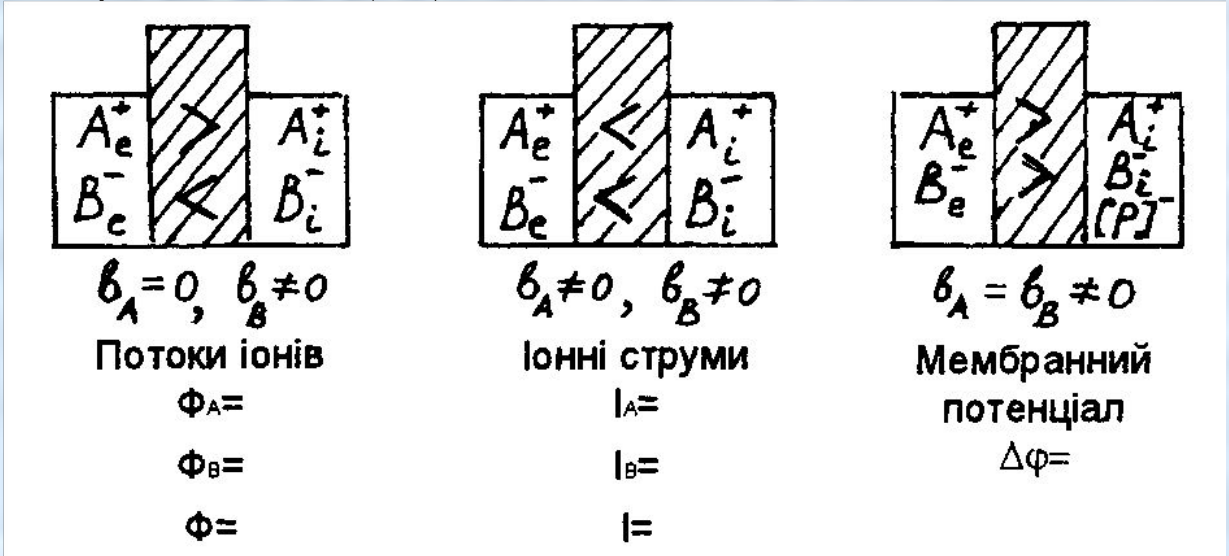
Розрахувати середнє значення ЕРС концентраційного  
елементу  $\Delta\phi_x$ , використовуючи середні значення величин, що  
входять до формули. Визначити теоретичне значення  $\Delta\phi_x$

формулою для концентраційної різниці потенціалів  
 $\phi_{кп} = -(RT/Fz) \ln(c_1/c_2)$   
і порівняти експеримен

теоретичний результат з експериментальним та  
теоретичного результатів, а також про можливі причини їх  
розходження.

## Контрольні питання і задачі

1. Чому концентраційний потенціал є рівноважним? У чому полягає фізична суть рівноважного стану концентраційного елемента?
2. Для наведених на мал. 6.47 розподілів іонів у примембранному просторі і рухливостях іонів вказати величини іонних потоків речовини та іонних струмів, величину, знак і вигляд утвореного мембранного потенціалу.



**Мал. 6.47. Розподіл та рухливість іонів**

3. Визначити рівноважні потенціали для іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  мембрани еритроцита, якщо концентрації цих іонів і відповідно дорівнюють: зовні  $c_e = 155, 5, 4$  мМоль/л; всередині  $c_i = 19, 136, 120$  мМоль/л.
4. Дати відповіді на контрольні питання з біофізики мембран (програма BMO .EXE) у дисплейному класі.

#### 6.6.4.

### Практичне заняття “Вивчення біофізики мембран”

Схему програм з біофізики мембран наведено в таблиці:

Біофізика мембран	Файл
Блок №1. Вивчення структури мембран	bm_.exe
Блок №2. Вивчення мембранного транспорту	bm_.
Блок №3. Вивчення мембранних потенціалів	bmp_.exe
Блок №4. Вивчення потенціалів дії	bmp_.exe
Блок №5. Контрольні питання	bmq_.exe

В залежності від типу машин ці програми представлені або у вигляді одного блоку – m\_ (на жорсткому диску), або у вигляді трьох блоків (при наявності твердого диску) – bm\_.exe, bmp\_.exe та bmq\_.exe (при його відсутності та роботі з віртуальним диском).

**Завдання 1.** *Вивчення структури мембрани і мембранного транспорту.*

1. Виконання програму bm\_.exe чи m\_.exe.  
Запустити для блоку “Структура мембрани” з теоретичним матеріалом.

2. Після закінчення роботи з цим блоком перейти до наступного блоку “Транспорт речовини крізь мембрану”, натиснувши клавішу F2 (та ознайомитись з матеріалом цього блоку).

**Завдання 2.** *Вивчення мембранних потенціалів*  
1. Запустити для блоку “Вивчення мембранних потенціалів” при роботі з програмою m\_.exe.

2. Ознайомитись з теоретичним матеріалом цього блоку.

**Завдання 3. "Вивчення потенціалу дії (ПД) і дослідження зміни його форми".**

1. Запустити файл виконання програми `bmp_.exe.` (у запусковому блоці, то можна перейти до виконання програми "Дослідження потенціалу дії", запустивши її натиском клавіші F4, вказівками інформаційного рядка на нижній частині екрану). згідно з ринку
2. Вивчити теоретичний матеріал теми "Потенціал дії" (екранні сто-

**Завдання 4. Дослідити зміну потенціалу дії при зміні активності лише однієї частинки, яка активує чи інактивує її.**

Діапазон зміни активності частинок 0.05–25 (нормі відповідає значення активності, що дорівнює 1).

1. Змінюючи активність від мінімальної до максимальної, отримати на екрані графік зміни ПД.
  2. Намалювати у зошиті отримані графіки зміни ПД.
- Зробити висновок про вплив активності цих частинок на зміну форми ПД.

**Завдання 5. Дослідити зміну форми ПД при одночасній зміні активності  $n$  та  $K$  каналів (зміні активностей  $m$  і  $p$  частинок).**

1. Дослідити зміну форми ПД для таких режимів:
  - а) одночасно збільшуючи активності  $m$ - часток (залишити постійною), однією активністю  $h$ - частинок (діапазон зміни 1–25) та зменшуючи  $n$  частинки ( $n = 1$ , частинки (діапазон зміни 1–0.05);  $m$  збільшуючи одночасно змінюючи активності  $n$  частинки від 1 до 0.05 та  $h$  частинки від 1 до 25;
  - б) одночасно збільшуючи активності  $m$  частинки за вказаними діапазонами зміни цих активностей;  $n$ - активності за вказаними діапазонами зміни цих активностей;
  - в) одночасно зменшуючи  $m$ -,  $h$ -,  $n$ - активності.

**Завдання 6. Одержати ПД з чіткою фазою гіперполяризації.**  
Враховуючи особливості роботи по зміні форми ПД у залежності від активностей частинок, одержати потенціал дії з чіткою фазою гіперполяризації

**Завдання 7. Одержати ПД з чітким плато розташованим вище лінії потенціалу.**  
Змінюючи активності частинок, виконати це завдання.

Після закінчення роботи відповісти на контрольні питання, запустивши програму `bmp_.exe.`



## **Контрольні питання до комп'ютерних програм з біофізики мембран (блок 5, файл *btq.exe*)**

1. Вкажіть необхідні фізичні властивості, які повинен мати структурний елемент мембрани.
2. Чим визначається амфифільність, або амфипатичність, структурного елемента мембрани?
3. Якими видами взаємодій можна пояснити гідрофобну та гідрофільну поведінку структурного елемента мембрани?
4. Вкажіть основні структурні компоненти мембрани?
5. Чим забезпечується механічна міцність мембрани?
6. Які компоненти входять до складу мембранних фосфоліпідів?
7. Виконання яких функцій мембрани забезпечують глікопротеїди?
8. Які компоненти входять до складу мембранних гліколіпідів?
9. Назвіть динамічні характеристики мембрани як рідкого кристалу.
10. Чому дорівнює товщина клітинної мембрани?
11. Чому дорівнює напруженість електричного поля мембрани?
12. Назвіть молекулярні структури, що відносяться до фосфоліпідів?
13. Яким чином можна зберегти рухливість фосфо- і гліколіпідів при зниженні температури?
14. Що таке "кінки"?
15. У мембранах яких структур і клітин переважно знаходяться гліколіпіди?
16. Чим обумовлений пасивний транспорт рідини через мембрану?
17. Чим обумовлений результуючий потік іонів при пасивному транспорті їх через мембрану?
18. Що описує рівняння Фіка?
19. Що описує рівняння Нернста-Планка?
20. Що описує рівняння Теорелла?
21. Вкажіть відмінні властивості полегшеної дифузії.
22. Вкажіть тривалість потенціалу дії в нормі для кардіоміоциту людини.
23. Якими рівняннями описується пасивний транспорт речовин через мембрану?
24. Вкажіть формулу, за якою визначається проникність мембрани.
25. За рахунок чого здійснюється активний транспорт речовин через мембрану?
26. Назвіть іони, які за допомогою активного транспорту (насосів) переносяться в бік збільшення концентрації.

27. Від чого залежить проникність мембрани для електрично нейтральних невеликих молекул?
28. Де локалізований кальцієвий мембранний насос?
29. Вкажіть функції  $K^+$ - $Na^+$ -насоса?
30. Де локалізований протонний насос?
31. За рахунок чого протонний насос здійснює транспорт іонів водню?
32. Вкажіть загальні характеристики активного транспорту і полегшеної дифузії.
33. Вкажіть речовини, для яких транспорт через мембрану здійснюється за допомогою полегшеної дифузії.
34. Як здійснюється трансмембранний перенос великих молекул ( ілків, глікопротеїдів тощо)?
35. Що характеризує проникність мембран  $P$  і яку розмірність вона має?
36. Що таке потенціал дії?
37. Які умови враховуються при визначенні мембранного рівноважного потенціалу Нернста?
38. Які умови враховуються при визначенні дифузійного мембранного потенціалу?
39. Які умови враховуються при визначенні стаціонарного мембранного потенціалу?
40. Які умови враховуються при визначенні рівноважного потенціалу Доннана?
41. Вкажіть, для яких випадків доннанівський потенціал ближче всього до потенціалу клітини.
42. Вкажіть, як співвідносяться між собою у стані спокою проникності мембран живих клітин для іонів.
43. Вкажіть величини рівноважних потенціалів Нернста для іонів  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ .
44. Вкажіть значення потенціалу спокою мембран для еритроцита, міоциту жаби, аксона кальмара, кардіоциту собаки у нормі.
45. Як співвідносяться в початковий момент збудження проникності мембран для іонів у живих клітинах?
46. Чому дорівнює максимальне збільшення проникності мембрани для іонів  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  при збудженні?
47. Вкажіть причини утворення потенціалу дії.
48. Чим визначається форма початкової фази деполяризації мембрани при формуванні потенціалу дії?
49. Чим визначається фаза реполяризації мембрани при формуванні потенціалу дії?
50. Вкажіть тривалість потенціалу дії в нормі для аксону кальмара.