Министерство сельского хозяйства Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный аграрный университет»

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

СОСТАВИТЕЛЬ: КУЗНЕЦОВА Е. И.

Екатеринбург
Издательство Уральского ГАУ
2023

УДК 577.3
ББК 20
Б53

Утверждено Учебно-методическим советом ФГБОУ Уральский ГАУ (протокол № 2 от 19.01.2023)

Б53 **Биологическая** физика : учебное пособие / Сост. Е. И. Кузнецова. – Екатеринбург : Издательство Уральского ГАУ, 2023. – 140 с.

ISBN 978-5-87203-532-9

В основу учебного пособия положен цикл лекций по курсу «Биологическая физика», читаемый на кафедре электрооборудования и автоматизации технологических процессов для студентов всех направлений подготовки факультета ветеринарной медицины и экспертизы ФГБОУ ВО Уральский ГАУ. В нем в краткой и доступной форме излагается курс биологической физики, целью изучения которого является формирование научного мировоззрения, владения физико-математическим аппаратом, методами биофизических исследований. Курс должен способствовать успешному освоению специальных дисциплин.

Интегрирование знаний о природе материи и физических законов в смежные науки позволяет студенту рациональнее и эффективнее использовать полученные в ходе обучения компетенции для решения профессиональных задач.

Учебное пособие охватывает материал базового курса биологической физики и включает следующие разделы: биомеханика, основы гидродинамики и гемодинамики, молекулярная биофизика, биофизика биологических мембран и термодинамика открытых систем.

Данное учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по ветеринарным специальностям, может быть полезно читателям, изучающим основы биофизики самостоятельно.

Учебное пособие составлено в соответствии с рабочей программой учебной дисциплины.

УДК 577.3
ББК 20

ISBN 978-5-87203-532-9

© Е. И. Кузнецова, 2023
© Уральский государственный аграрный университет, 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 5

Раздел 1. БИОФИЗИКА КАК НАУКА 7

1.1. Предмет и задачи биофизики. Проблемы современной биофизики 7

1.2. Моделирование. Виды моделей в биофизике 10

1.3. Понятия об агрегатных и фазовых состояниях вещества 15

Вопросы для самоконтроля 23

Раздел 2. БИОМЕХАНИКА 25

2.1. Виды деформаций и физические характеристики упругих тел 26

2.2. Особенности механических свойств биологических тканей 31

2.3. Биомеханика живой клетки 33

2.4. Цитомеханика эритроцитов 44

Задачи к разделу «Биомеханика» 48

Тест к разделу «Биомеханика» 49

Раздел 3. ГЕМОДИНАМИКА 53

3.1. Основы гидродинамики 53

3.2. Вязкость жидкости. Ньютоновские и неньютоновские жидкости 59

3.3. Особенности движения крови по сосудам 62

3.4. Факторы, влияющие на вязкость крови в организме 63

3.5. Роль эластичности сосудов в системе кровообращения. Пульсовые волны 66

Задачи к разделу «Гемодинамика» 67

Тест к разделу «Гемодинамика» 68

Раздел 4. МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА 69

4.1. Поверхностные явления 69

4.2. Мицеллообразование 76

Задачи к разделу «Молекулярная биофизика» 81

Раздел 5. БИОФИЗИКА МЕМБРАН 83
5.1. Структура и функции биологических мембран. Динамика биомембран. Модельные липидные мембраны 83
Вопросы для самоконтроля 88
5.2. Транспорт веществ через биологические мембраны. Механизмы пассивного транспорта 89
Вопросы для самоконтроля 93
5.3. Активный транспорт. Ионные насосы, молекулярный механизм их работы 94
Вопросы для самоконтроля 95
5.4. Биоэлектрические потенциалы. Механизм формирования потенциала покоя 96
Вопросы для самоконтроля 103
5.5. Потенциал действия, его свойства. Биофизика нервного импульса 104
Вопросы для самоконтроля 107
Задачи к разделу «Биофизика мембран» 108
Тест к разделу «Биофизика мембран» 109

Раздел 6. ТЕРМОДИНАМИКА ОТКРЫТЫХ СИСТЕМ 111
6.1. Равновесная термодинамика 111
Вопросы для самоконтроля 116
6.2. Неравновесная термодинамика 117
Вопросы для самоконтроля 120
6.3. Самоорганизация в открытых системах 121

Раздел 7. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОФИЗИКЕ 129

БИБЛИОГРАФИЯ 137

Введение

Проблема совершенствования самостоятельной работы студентов имеет исключительно большое значение в подготовке высококвалифицированных, творчески активных специалистов. Под самостоятельной работой следует понимать все виды активной познавательной и научной деятельности, требующие поисков ответов на вопросы, возникающие в ходе изучения учебного материала или проведения научных исследований.

Самостоятельная работа студентов преследует следующие цели:

1) закрепление знаний, умений и навыков студентов, их расширение и углубление;
2) формирование умения применять полученные знания в конкретных жизненных условиях, практических ситуациях;
3) выработка собственных способов, приемов, методов самостоятельного мышления, творческой активности, умения вести научный поиск.

В ходе приобщения студентов к самостоятельной работе возрастает значение внеаудиторных форм работы при непосредственном руководстве преподавателя. Специфика внеаудиторной работы студентов предусматривает обязательную работу с учебной литературой, углубление знаний в процессе выполнения заданий и самостоятельного поиска, творческий отбор материала, задач, их моделирование, овладение научной терминологией и культурой речи. Самостоятельная работа относится к наиболее эффективным средствам развития познавательной активности студентов и способствует формированию у них самостоятельности в процессе обучения в вузе.

На ветеринарном факультете учебный план предусматривает организацию лекций (20 часов) и практических занятий (20 часов) по биофизике. При проведении практикума по биофизике оценка знаний студентов осуществляется при сдаче работ и решении задач на данную тему. В настоящем пособии рассмотрены разделы биофизики, изучение которых входит в учебный план. Для облегчения подготовки студента к данным темам приводятся вопросы, на которые студент должен ответить в ходе изучения материала, задачи и тесты. При подготовке необходимо использовать также конспекты лекций.

Раздел 1

БИОФИЗИКА КАК НАУКА[1]

1.1. Предмет и задачи биофизики. Проблемы современной биофизики

Биофизика является синтетической наукой на стыке физики, химии, математики, биологии, физиологии и других наук. Существует множество определений данной науки. Одно из определений биофизики дано А. Б. Рубиным (1987): «Биофизика – наука о наиболее простых и фундаментальных взаимодействиях, лежащих в основе биологических явлений». Биофизика – интегративная наука, изучающая структуру, физические свойства и характеристики биологических объектов, фундаментальные взаимодействия молекул и молекулярных комплексов, элементарные физико-химические и физические процессы, лежащие в основе физиологических реакций и биологических явлений, а также влияние на биологические объекты различных физических факторов (света, ионизирующего излучения, температуры и др.). Биофизика как самостоятельная наука должна отвечать трем обязательным требованиям: иметь собственные цели и задачи, собственный объект (объекты) исследования и методы исследования.

Основные цели биофизики:

- основываясь на законах и представлениях физики и химии с широким применением математики, изучать фундаментальные элементарные процессы, протекающие в биополимерах и надмолекулярных комплексах, лежащие в основе жизнедеятельности клеток и организмов;
- исследовать действие ряда физических и химических факторов на биообъекты.

1 По материалам: Кратасюк В. А., Немцева Е. В., Есимбекова Е. Н., Свидерская И. В., Суковатая И. Е. История и методология биологии и биофизики. Красноярск: СФУ, 2008. 613 с.

В задачи биофизики входит:

- изучение на молекулярном уровне структуры субклеточных образований и механизмов их функционирования;
- выявление общих законов (закономерностей) обмена веществ и энергии на уровне клетки и организма;
- исследование молекулярных механизмов транспорта ионов, молекул через многочисленные и разнообразные мембраны поверхности разделов и фаз;
- изучение молекулярных механизмов дыхания, подвижности;
- исследование поглощения, размена энергии на химические превращения, влияние их на жизнедеятельность при действии энергии электромагнитных полей (видимого и ультрафиолетового излучения), проникающей радиации;
- термодинамический анализ сложных систем с использованием законов классической термодинамики, а также термодинамики неравновесных процессов;
- кинетический аналитический подход к изучению сложных систем и предсказание их поведения.

Объектами исследования в биофизике чаще всего служат биополимеры и другие биологически важные молекулы, субклеточные комплексы, ткани, органы.

Биофизику считают относительно молодой наукой, окончательно сформировавшейся в середине XX столетия. Но это справедливо только отчасти, так как становление биофизики проходило длительное время. Условно можно выделить три этапа ее развития: I этап – с начала XVII до середины XVIII в.; II этап – с середины XVIII до середины XX в.; III этап – с середины XX в. до наших дней.

I этап – накопление отдельных фактов. Делались первые попытки количественных измерений характеристик и параметров биологических объектов и систем. Первые идеи биофизики заключались в обосновании материального единства живых организмов и неорганической природы, универсальности механического движения в живой и неживой природе, первых попытках применить физические законы для объяснения ряда физиологических функций (например, кровообращения). Был создан ряд физических приборов (лупа, микроскоп и др.), позволивших установить клеточное строение живых организмов и изучать мир простейших.

II этап – широкое проведение экспериментов и определение многих физико-химических параметров живых организмов. Для объяснения сложных биологических явлений привлекались законы физики и химии.

III этап – формирование собственного понятийного аппарата, разработка сложных биофизических методов исследования, выделение ряда разделов в самостоятельные научные дисциплины (фотобиология, радиобиология, мембранология и др.).

Для объяснения биологических процессов и явлений привлекают не только законы физики, химии, но и математики и биологии. Середина XX в. характеризуется появлением системы знаний о физико-химических фундаментальных процессах, лежащих в основе жизнедеятельности живых организмов. Изучение таких процессов и явлений, как фотосинтез, внутриклеточное дыхание, мышечное сокращение, ионные механизмы биоэлектрогенеза, механизмы мембранной проницаемости и др., потребовало разработки новых биофизических подходов и методов. Анализ полученных результатов привел к созданию системы знаний, которая отличалась от ранее существовавшей в биологии (и в частности в физиологии) переходом на субклеточный, мембранный, молекулярный уровни организации и функционирования биологических объектов. Стало очевидно, что биофизика – это не только физика живого, законов физики недостаточно для понимания процессов жизнедеятельности, необходимо привлекать биологические законы и закономерности деятельности.

Курс биофизики разделяется на две части: теоретическая биофизика и прикладная биофизика. Теоретическая биофизика включает термодинамику и кинетику биологических процессов, а также молекулярную биофизику. Вопросы, рассматриваемые в этих разделах, имеют отношение к любому биологическому процессу, так как любой процесс, связанный с превращениями энергии, происходит с какой-то скоростью и имеет молекулярную основу. Прикладная биофизика включает разделы: структура и функционирование биологических мембран, транспорт веществ через биомембраны, рецепция.

Биофизика является фундаментом теоретической биологии, а также основой для более глубокого понимания процессов, рассматриваемых другими дисциплинами – биохимией, молекулярной биологией, генетикой, физиологией, экологией. Биофизические исследования связаны с применением различных физических и математических методов, требуют подготовки по биохимии и другим разделам биологии. Понимание некоторых разделов биофизики требует изучения специальных разделов математики и физики, например, таких как теория дифференциальных уравнений, статистическая физика полимеров, теория фазовых переходов.

1.2. Моделирование. Виды моделей в биофизике

Биофизика – наука о физических основах биологических процессов. Мощной методологической основой биофизики является **редукционизм** – принцип, согласно которому познание сложного заключается в описании его элементов и их взаимосвязей. Биологические объекты организованы иерархически. Это значит, что в описании их устройства можно выделить ряд уровней, которые находятся в отношениях соподчинения. Свойства, проявляющиеся «…на более высоком иерархическом уровне, являются „коллективными свойствами“ (статистическими моментами, или свертками) динамики, происходящей на нижнем уровне» (Дж. Николис, 1989). При описании биосистем рассматривают следующие уровни организации: молекулярный, субклеточный, клеточный, ткань, орган, организм, экологический уровень. Наблюдения на организменном уровне для своего объяснения потребовали проникновения на клеточный, субклеточный, а затем и на молекулярный уровни. Достижения, полученные на этом пути, побудили знаменитого физика Р. Фейнмана заявить, что настанет время, когда механизмы человеческого мышления будут объяснены в терминах покачивания атомов.

Редукционизм, однако, не может быть непреложной основой для познания всех сторон сложного. События, происходящие на нижних уровнях иерархии, проявляются на более высоких, однако результат зависит от организации этих вышележащих уровней, то есть от специфической организации организма как целого. **В этом смысле сложное не сводимо к элементарному**. Редукционистский подход связан с экспериментальными процедурами, в ходе которых биологический организм расчленяется на части, которые, в свою очередь, подвергаются дальнейшему фракционированию, пока, наконец, не будет достигнут низший уровень – молекулярный. При этом высшие уровни иерархии исчезают. Исчезают поэтому и эффекты, связанные с этими уровнями организации. **Целостный подход** заключается в изучении объекта без его разрушения. Экспериментальные процедуры в этом случае должны как можно меньше влиять на свойства организма. Биофизика изучает живое на всех уровнях организации. Каждый иерархический уровень имеет свои специфические масштабы времени и характерные размеры. На молекулярном уровне первостепенное значение имеют межмолекулярные взаимодействия. На макроскопическом уровне большое значение приобретают законы механики. Есть, конечно, и общие для всех

уровней организации аспекты: энергетические превращения, информационные процессы.

Одним из средств целостного подхода к изучению поведения сложных объектов является **моделирование,** которое последние десятилетия становится все более привычным инструментом биофизиков. Моделирование – один из основных методов биофизики. При изучении сложных систем исследуемый объект может быть заменен другим, более простым, но сохраняющим основные, наиболее существенные для данного исследования свойства. Такой более простой объект исследования называется моделью. **Модель** – это всегда некое упрощение объекта исследования и в смысле его структуры, и по сложности внутренних и внешних связей, но обязательно отражающее те основные свойства, которые интересуют исследователя. Практически в каждой теме курса биофизики рассматриваются разнообразные модели, например, жидкостно-мозаичная модель мембраны, модель формирования потенциала действия (модель Ходжкина – Хаксли), модель скользящих нитей при описании сокращения мышцы, модель кровеносной системы (модель Франка) и др. **Моделирование** – это метод, при котором производится замена изучения некоторого сложного объекта (процесса, явления) исследованием его модели.

Основные виды моделей:

Физическая модель имеет физическую природу, часто ту же, что и исследуемый объект. Например, течение крови по сосудам моделируется движением жидкости по трубам (жестким или эластичным) (рис. 1.2.1). При моделировании электрических процессов в сердце его рассматривают как электрический токовый диполь. Теоретическое обоснование метода сводится к идее голландского ученого Эйнтховена о сердце как электрическом диполе, помещенном в слабопроводящую среду. *Электрический диполь* – это система, состоящая из двух равных, но противоположных по знаку точечных электрических зарядов, расположенных на некотором расстоянии друг от друга. Для изучения процессов проницаемости ионов через биологические мембраны реальная мембрана заменяется искусственной (например, липосомой). Физические устройства, временно заменяющие органы живого организма, также можно отнести к физическим моделям: искусственная почка – модель почки, аппарат искусственного дыхания – модель легких.

Биологические модели представляют собой биологические объекты, удобные для экспериментальных исследований, на которых изучаются свойства, закономерности биофизических процессов в реальных слож-

ных объектах. Например, закономерности возникновения и распространения потенциала действия в нервных волокнах были изучены только после нахождения такой удачной биологической модели, как гигантский аксон кальмара (гигантские аксоны толщиной в сотни микрометров, у кальмаров – до 2–3 мм). Опыт Уссинга, доказывающий существование активного транспорта, был проведен на биологической модели – коже лягушки, которая моделировала свойство биологической мембраны осуществлять активный транспорт (рис. 1.2.2).

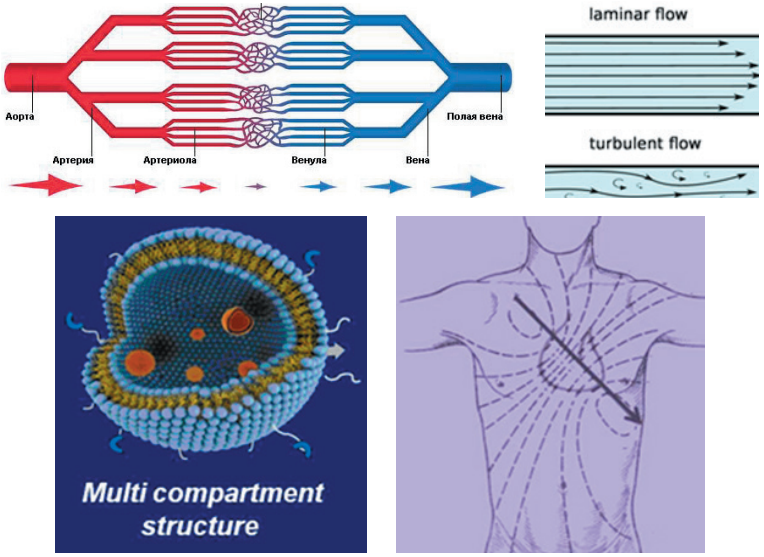
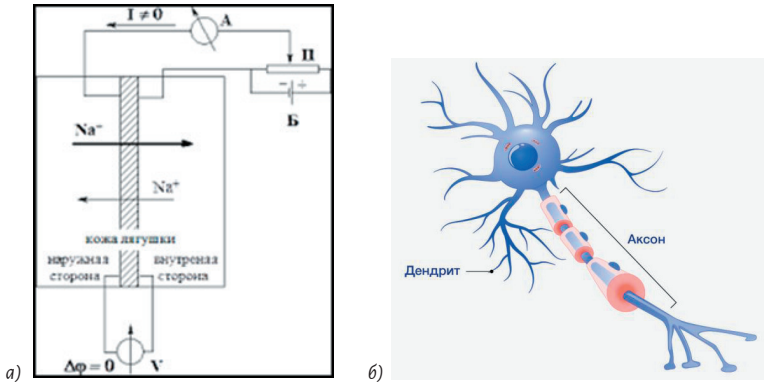


Рис. 1.2.1. Примеры физических моделей в биофизике

Математические модели – описание процессов в реальном объекте с помощью математических уравнений, как правило, дифференциальных. Изменяя коэффициенты или вводя новые члены в дифференциальные уравнения, можно учитывать те или иные свойства моделируемого объекта или теоретически создавать объекты с новыми свойствами, так, например, получать лекарственные препараты более эффективного действия. Можно решать сложные уравнения и прогнозировать поведение системы: течение заболевания, эффективность лечения, действие фармацевтического препарата. Попытка математического описания динамики

численности отдельных биологических популяций – модель Вольтерра Лотки (рис. 1.2.3). Пусть имеются два вида животных, один из которых пожирает другой (хищники и жертвы). Как только хищники и жертвы начинают обитать в непосредственной близости друг от друга, изменения численности их популяций становятся взаимосвязанными. В этом случае относительный прирост численности жертв будет уже зависеть от размеров популяции хищников и будет уменьшаться с ростом этой популяции. Для относительного прироста популяции хищников, который можно считать пропорциональным размерам популяции жертвы, будет верна противоположная зависимость. Все, что было только что сказано, можно записать в виде системы дифференциальных уравнений и решать ее.



а) *б)*

Рис. 1.2.2. Примеры биологических моделей:
а) схема опыта Уссинга; *б*) аксон кальмара

Аналоговая модель. Если процессы в модели имеют другую физическую природу, чем оригинал, но описываются таким же математическим аппаратом (как правило, одинаковыми дифференциальными уравнениями), то такая модель называется аналоговой. Например, аналоговой моделью сосудистой системы является электрическая цепь из сопротивлений, емкостей и индуктивностей (течение электрического тока по цепи).

Модель Вольтерра-Лотки (жертва – хищник)

$$\frac{dN_{ж}}{dt} = N_{ж}(\varepsilon_1 - \gamma_1 N_x)$$

$$\frac{dN_x}{dt} = -N_x(\varepsilon_2 - \gamma_2 N_{ж})$$

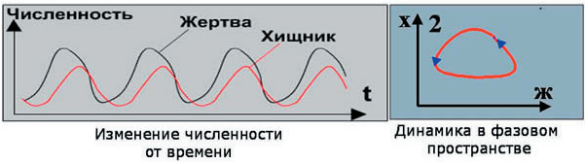


Рис. 1.2.3. Пример математической модели в биофизике. $N_ж$ и N_x – количество жертв и хищников соответственно, t – время, ε, γ – коэффициенты, отражающие взаимодействия между видами

Основные требования, которым должна отвечать модель:

1. Адекватность – соответствие модели объекту, то есть модель должна с заданной степенью точности воспроизводить закономерности изучаемых явлений.

2. Должны быть установлены границы применимости модели, то есть четко заданы условия, при которых выбранная модель адекватна изучаемому объекту. Границы применимости определяются теми допущениями, которые делаются при составлении модели. Как правило, чем больше допущений, тем уже границы применимости. Так, например, липосома является адекватной моделью биологической мембраны, если изучается проницаемость липидного бислоя мембран для различных веществ. Если же цель исследования – электрогенез в клетках, то в этом случае липосома не является адекватной моделью, границы ее применимости не удовлетворяют целям исследования.

1.3. Понятия об агрегатных и фазовых состояниях вещества

Различают агрегатные и фазовые состояния вещества. **Агрегатные состояния** (твердые, жидкие, газообразные) различаются характером теплового движения слагающих вещество частиц (ионов, атомов, молекул) и плотностью их упаковки (рис. 1.3.1). **Фазовые состояния** характеризуются степенью упорядоченности атомов, ионов или молекул.

Для газообразного агрегатного состояния вещества характерно поступательное, вращательное и колебательное движения частиц. Плотность упаковки частиц газа мала, расстояние между частицами велико по сравнению с размерами частиц.

В твердом состоянии расстояния между частицами вещества малы, плотность упаковки высокая. Поступательное движение частиц практически отсутствует. Частицы твердого вещества колеблются около положения равновесия.

Жидкое агрегатное состояние является в определенной степени промежуточным между твердым и газообразным. Согласно наиболее популярной «дырочной» теории жидкости (теория Френкеля), частицы жидкости, как и в твердом теле, занимают определенное положение в пространстве, совершая колебательные движения около этого положения равновесия. Однако в жидкости много мест, не занятых частицами, это так называемые «дырки», и частицы жидкости, совершая колебания около положения равновесия, время от времени совершают поступательные движения как в газе, перемещаясь в соседнюю свободную «дырку». Обладая значительной подвижностью, частицы жидкости легко перемещаются, так что жидкости по плотности упаковки частиц ближе к твердым телам, а по характеру теплового движения частиц напоминают газы.

Френкель перенес на жидкости понятие искажений в кристаллической решетке твердого тела, идею о наличии пустых узлов в этой решетке, то есть своеобразных «дырок», которые создают дополнительные возможности для проявления теплового движения и определяют миграцию атомов или ионов с занятых узлов в соседние пустые. Основанием для проведения такой аналогии была уверенность Френкеля в том, что жидкость по своим свойствам стоит ближе к твердым телам, чем к газам. Френкель не сомневался в том, что жидкость обладает **квазикристаллической** структурой, которая отличается от структуры кристаллов твердых тел тем, что в жидкости имеется очень много вакантных узлов решетки,

не занятых атомами. В 1925 г. Френкель выдвинул плодотворную идею об аналогии между жидким и твердым (кристаллическим) состояниями. В самом деле, расстояния между соседними атомами в жидкостях и кристаллах одного и того же порядка. Это приводит к примерно одинаковому взаимодействию между атомами в твердых и жидких телах. Френкель подчеркивал, что это обстоятельство должно сказаться не только на одинаковости некоторых макроскопических свойств обоих агрегатных состояний, но и на сходстве их внутренней молекулярной структуры. Френкель достаточно рано осознал, что жидкости, как и твердые тела, должны иметь высокую степень ближнего порядка, а также что движение молекул в жидкости, как и в кристаллах, носит колебательный характер. Поэтому термины длины свободного пробега, характерные для газа, к ним неприменимы.

Рис. 1.3.1. Плотность упаковки частиц

Различают кристаллическое и аморфное фазовые состояния. **Кристаллическая фаза** характеризуется дальним, а **аморфная** – ближним порядком в расположении частиц (рис. 1.3.2). **Дальним** называют **порядок**, соблюдающийся на расстоянии, в несколько тысяч раз превышающих расстояние между частицами. В пространстве частицы кристаллического вещества образуют **трехмерную** кристаллическую решетку (рис. 1.3.3, *а*), в узлах которой находятся атомы, ионы или молекулы. Главная особенность вещества, находящегося в кристаллическом состоянии, – **анизотропия** – это зависимость свойств от выбранного в кристалле направления. Причиной анизотропности кристаллов является то, что при упорядоченном расположении атомов, молекул или ионов силы взаимодействия между ними и межатомные расстояния оказываются неодинаковыми по различным направлениям (рис. 1.3.3, *б*).

Как видно из рисунка 1.3.3, различие в расстояниях между атомами и атомными плоскостями в пределах одной кристаллической решетки

(типы плоскости указаны в индексах Миллера) характеризуют структурную анизотропию кристаллического состояния.

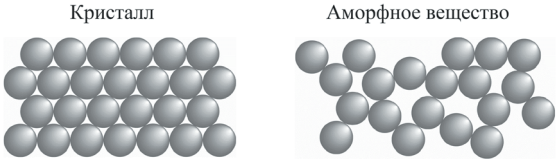
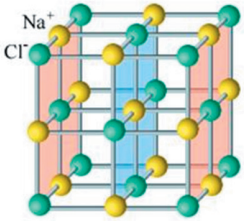
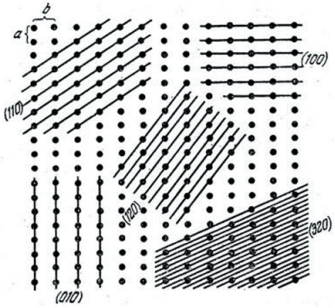


Рис. 1.3.2. Кристаллическое и аморфное фазовое состояние



а)



б)

Рис. 1.3.3. Пример кристаллической решетки типа NaCl (*а*), кристаллического состояния (*б*)

Ближним называют **порядок**, распространяющийся на расстояния, соизмеримые с размерами частиц, слагающих вещество. За пределами группы упорядоченных частиц порядок отсутствует. В газообразном фазовом состоянии какая-либо согласованность в расположении частиц отсутствует. Твердому агрегатному состоянию, таким образом, соответствуют два фазовых – кристаллическое и аморфное.

Жидкие кристаллы

При объединении ансамбля молекул в упорядоченную структуру, но такую, что в ней отсутствует **трехмерный порядок**, могут образоваться **жидкие кристаллы** (анизотропные жидкости), характеризующиеся **двумерным** упорядоченным расположением молекул. Иными словами, это вещества, способные сочетать одновременно свойства жидкостей (текучесть, способность к каплеобразованию) и кристаллических тел (анизотропию).

Молекулярное строение и структура жидких кристаллов. В настоящее время известно уже около сотни тысяч органических веществ, которые могут находиться в жидкокристаллическом состоянии, и число таких соединений непрерывно растет. Если в первые десятилетия после открытия жидких кристаллов основными представителями этих соединений были вещества, состоящие из ассиметричных молекул стержнеобразной формы – т. н. каламитики (от греч. καλάμις – тростник), то впоследствии были найдены другие вещества с молекулами в виде диска, пластины и др.

Термотропные жидкие кристаллы. Согласно классификации, предложенной Фриделем, в зависимости от характера расположения молекул различают структуры ЖК-соединений трех основных типов: смектический, нематический и холестерический (рис. 1.3.4). Эти соединения относятся к т. н. термотропным жидким кристаллам, образование которых происходит при термическом воздействии на вещество (нагревание или охлаждение).

Смектические соединения (смектики) по своему строению ближе всего к истинно кристаллическим телам. Термин «смектики» происходит от греческого слова σμέγμα – мыло, поскольку первые ЖК-соединения такого типа были обнаружены среди мылоподобных веществ. Направление преимущественной ориентации осей молекул принято называть **директором**.

Нематические соединения (нематики) характеризуются наличием только одномерного ориентационного порядка осей. При этом центры масс молекул расположены хаотично, что свидетельствует об отсутствии трансляционного порядка. Похожи на обычные жидкости.

Наиболее сложная структура характерна для **холестерических** жидких кристаллов (**холестериков**), образуемых оптически активными (хиральными) молекулами. Впервые холестерическая мезофаза была выявлена среди производных холестерина, откуда и произошло ее название. При переходе от слоя к слою директор поворачивается на небольшой угол и тем самым описывает спираль. Холестерик – это закрученный нематик.

Периодическая спиральная структура холестериков определяет их уникальную особенность – способность поворачивать плоскость поляризации света и селективно отражать падающий на них свет. Диагностический метод – термография (любое заболевание связано с изменением температуры) – позволяет обнаружить тромбы в венах и артериях, опухоль проявляется как горячая (голубая) область.

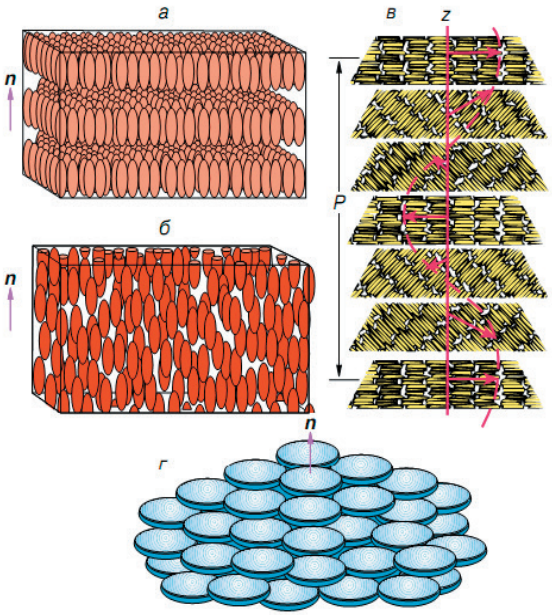


Рис. 1.3.4. Схема расположения стержнеобразных (*а*–*в*) и дискообразных (*г*) молекул в смектической (*а*), нематической (*б*), холестерической (*в*) и дискотической (*г*) фазах

Лиотропные жидкие кристаллы. В отличие от термотропных соединений, лиотропные жидкие кристаллы образуются при растворении ряда веществ в определенных растворителях. Такие вещества широко распространены в природе и состоят из молекул, содержащих, как проиллюстрировано на рис. 1.3.5, гидрофильные и гидрофобные группы. Например, таким соединением является любая жирная кислота. Ее молекулы состоят из двух частей: полярной «головки» (гидрофильная группа) и гидрофобного углеводородного «хвоста». При растворении подобных соединений в воде образуются **мицеллы** – группировки молекул, в которых полярные головки направлены наружу, находясь в контакте с водой, а углеродные хвосты – вовнутрь. Из мицелл формируются различные структурные элементы, из которых состоят лиотропные жидкие кристаллы. В качестве примера на рисунке схематически изображена цилиндрическая мицелла (*а*), гексагональная упаковка таких мицелл (*б*), также структура лиотропного смектического жидкого кристалла (*в*).

В отличие от термотропных жидких кристаллов, где формирование определенной мезофазы определяется лишь температурой, в лиотропных соединениях структурная организация зависит уже от двух параметров – температуры и концентрации вещества. Лиотропные мезофазы обычно образуются в биологических системах, функционирующих в водной среде. Именно в таких системах наиболее отчетливо проявляется уникальная особенность жидких кристаллов – сочетание высокой подвижности молекул и склонности к самоорганизации. Ограничимся лишь одним примером, относящимся к жизнедеятельности клеток. Современные структурные исследования показывают, что клеточные мембраны, регулирующие обмен веществ, представляют собой типичные лиотропные ЖК-структуры, имеющие анизотропное строение.

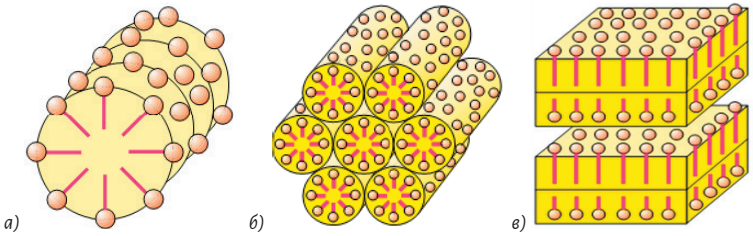


Рис. 1.3.5. Некоторые типы лиотропных структур, образуемые амфифильными молекулами в водных растворах: *а)* цилиндрическая мицелла; *б)* гексагональная упаковка цилиндрических мицелл; *в)* ламиллярный (слоистый) смектический жидкий кристалл

Полимеры

Понятий о фазовых и агрегатных состояниях вещества для описания полимеров оказалось явно недостаточно.

Во-первых, полимеры не существуют в виде газа. Испарение макромолекул невозможно вследствие чрезвычайно высокой энергии, необходимой для их отделения друг от друга, эта энергия во много раз превышает энергию химических связей в цепях полимеров, поэтому попытки испарить полимер приводят к термической деструкции макромолекул.

Во-вторых, в отличие от низкомолекулярных веществ, у которых частицы, слагающие тело (атомы, молекулы или ионы), являются в то же время и кинетическими элементами, у полимеров кинетические элементы разнообразны: это атомы и атомные группы, мономерные звенья, участки макромолекул разной длины (сегменты), целые макромолекулы,

агрегаты макромолекул (так называемые надмолекулярные структуры) разной величины и разного строения. **В связи с надежно установленным фактом существования многих полимеров в закристаллизованном состоянии** возникает вопрос о структуре элемента, который должен находиться в узлах кристаллической решетки полимера.

Итак, полимеры могут находиться только в конденсированном состоянии, быть твердыми или жидкими, аморфными и кристаллическими или жидкокристаллическими (рис. 1.3.6).

Рис. 1.3.6. Фазовые и агрегатные состояния полимеров

Закристаллизованные полимеры в силу своего фазового состояния могут находиться лишь в твердом агрегатном состоянии. После плавления и перехода в аморфную фазу возможность существования полимера в различных агрегатных состояниях расширяется. Одним из критериев отнесения вещества к агрегатному состоянию является характер движения его частиц. Тепловые движения в полимерах, как отмечалось выше, совершают различные кинетические единицы, и в зависимости от того, какие из них являются преобладающими, в аморфных полимерах выделяют или стеклообразное, или высокоэластическое, или вязкотекучее состояние (рис. 1.3.7).

Вязкотекучее состояние характерно тем, что в нем происходит интенсивное тепловое движение отдельных мономерных звеньев, сегментов цепей и перемещение цепей как единого целого. Полимер в этом состоянии способен течь под действием приложенного напряжения или даже под действием собственного веса. Текучесть характеризуется вязкостью. Это жидкое агрегатное состояние полимера.

В **высокоэластическом** состоянии происходит тепловое движение мономерных звеньев и сегментов, однако перемещение макромолекул

как отдельных кинетических единиц невозможно. Полимеры в этом состоянии обладают удивительными механическими свойствами: они способны испытывать большие обратимые деформации, достигающие иногда несколько сот процентов. Это твердое, но эластичное агрегатное состояние полимера. **Оно характерно только для полимеров** с достаточно высокой гибкостью цепей. У жесткоцепных полимеров оно проявляется очень слабо или не проявляется совсем.

В **стеклообразном** состоянии невозможна и сегментальная подвижность, сохраняется только движение мономерных звеньев, атомных групп и колебания атомов. Это твердое жесткое агрегатное состояние.

Агрегатные состояния	Жидкое	Твердое		
Фазовые состояния	–	Аморфное		Кристаллическое (частично)
Физические состояния	Вязко-текучее	Высокоэластическое	Стеклообразное	–

Рис. 1.3.7. Фазовые состояния полимеров

Принципиально (теоретически) каждый аморфный полимер может находиться в любом из трех агрегатных (физических) состояний, однако эта возможность реализуется не для всех полимеров.

Полимер с достаточно жесткими цепями при нагревании постепенно размягчается и может перейти в вязкотекучее состояние. Аморфные полимеры с очень жесткими цепями вообще не могут течь. Для них тепловая энергия, необходимая для перемещения макромолекул, настолько велика, что они начинают разлагаться раньше, чем станут жидкими. Такие полимеры могут находиться только в одном физическом состоянии – твердом (стеклообразном).

Не способны течь и трехмерные сшитые полимеры: химические связи между макромолекулами исключают возможность их перемещения. Такие полимеры могут существовать только в двух физических состояниях – стеклообразном и высокоэластическом.

Таким образом, у полимеров четыре физических состояния: одно кристаллическое и три аморфных – стеклообразное, высокоэластическое и вязкотекучее.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие типы моделей в биомеханике вы знаете?
2. В чем различие агрегатного и фазового состояния вещества?
3. Какова основная особенность кристаллического и жидкокристаллического состояния?
4. Каковы особенности структуры и свойств полимеров?

Раздел 2

БИОМЕХАНИКА

Биологическая механика изучает закономерности движения и деформирования биологических структур и тканей под действием факторов окружающей среды и мышечной системы. Проблемы, решаемые биомеханикой, важны одновременно и для технических, и для медико-биологических наук. Это связано с тем, что в процессе эволюции возникли биологические системы, оптимальные по конструкции в отношении не только выполняемых ими физиологических функций, но и свойств материалов, определяющих их механическое поведение. Поэтому изучение строения и механических свойств различных биологических тканей позволит создать материалы (обычно это композиты), наиболее пригодные для замещения пораженных естественных структур. Человек и любые другие биологические объекты, являясь частью материального мира, естественно, подчиняются законам механики и физики. Вместе с тем живые объекты отличаются от технических систем и обладают рядом особенностей, которые следует иметь в виду, изучая их механическое поведение. Важнейшим отличием является способность живых систем адаптироваться к длительным или многократным воздействиям внешних факторов путем функциональной и морфологической перестройки отдельных структур. Из многообразия вопросов, которыми занимается биомеханика, в данной главе рассматриваются следующие: кинематика и динамика движений человека; виды деформаций и механические характеристики сред; механические свойства биотканей и их особенности.

2.1. Виды деформаций и физические характеристики упругих тел

Механические свойства тел проявляются в их реакции на действие внешних сил (нагрузок). Изменения формы и/или размеров образца под действием внешних сил называют **деформацией**. Деформации бывают упругие и пластические. Деформация называется **упругой**, если после снятия нагрузки тело полностью восстанавливает свою исходную форму и размеры, и **пластичной** (неупругой), если размеры тела восстанавливаются не полностью, т. е. имеет место остаточная деформация. Соответственно, **упругость** – это способность тела восстанавливать исходные размеры и форму после снятия нагрузки; а **пластичность** – это способность сохранять остаточную деформацию после снятия нагрузки.

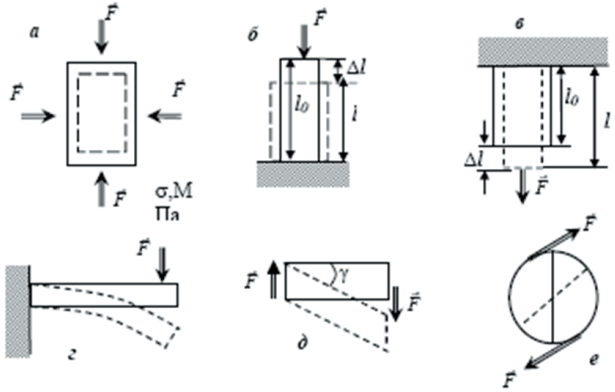


Рис. 2.1.1. Различные типы деформации:
а) всестороннее сжатие, *б)* одноосное сжатие, *в)* одноосное растяжение, *г)* изгиб, *д)* сдвиг, *е)* кручение, стрелками указаны направления внешних сил (нагрузок)

Различают также виды деформации по изменению формы тела и направлению приложенных нагрузок. Они показаны на рис. 2.1.1 и 2.1.2 и представлены деформациями сжатия, растяжения, сдвига, изгиба и кручения; направление внешних сил (нагрузок) указано стрелками, а пунктирные линии соответствуют деформированному образцу.

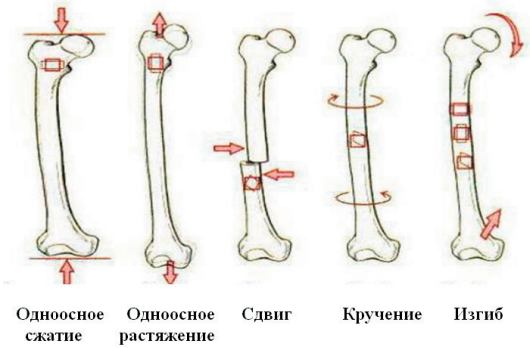


Рис. 2.1.2. Различные типы деформации кости

Отметим, что разнообразные виды деформации твердого тела могут быть сведены к двум основным: к деформации растяжения (или сжатия) и деформации сдвига, которые мы и рассмотрим более подробно. Количественной мерой деформации является абсолютная либо относительная деформация. Величина Δl (рис. 2.1.1, *б*, *в*) называется **абсолютной деформацией (удлинением)** и измеряется в единицах длины. **Относительная деформация** ε – величина безразмерная и определяется как отношение абсолютной деформации к первоначальной длине образца.

При деформации в образце возникают упругие силы $F_{упр}$, противодействующие внешней нагрузке и препятствующие его дальнейшей деформации. Деформация тела под действием внешней силы $F_{вн}$ продолжается до тех пор, пока возникающие в нем упругие силы, направленные против $F_{вн}$, не скомпенсируют действие внешней силы: $F_{упр} = F_{вн}$. Наличие в деформируемом образце упругих сил $F_{упр}$, распределенных по всему его объему, приводит к возникновению в этом образце механического напряжения σ, которое равно отношению упругой силы к площади S поперечного (т. е. перпендикулярного действующей на образец силе) сечения образца. Еще в XVII в. английский физик Гук установил закон: упругая сила $F_{упр}$, возникающая в образце при упругих деформациях, прямо пропорциональна величине абсолютной деформации: $F_{упр} = k\Delta l$. Упругая сила всегда противоположна направлению деформации.

Коэффициент пропорциональности k называют **жесткостью** образца, он зависит как от упругих свойств материала, из которого изготовлен образец, так и от его геометрических размеров и в системе СИ измеряется в Н/м. Закон Гука часто выражают и в другой форме: механическое

напряжение σ, возникающее в образце при упругих деформациях, прямо пропорционально его относительной деформации $\sigma = E\varepsilon$. Здесь коэффициент пропорциональности E уже не зависит от геометрических размеров образца, а определяется только упругими свойствами материала, из которого он изготовлен, и называется **модулем упругости** (модулем Юнга). В СИ он измеряется в Паскалях (1 Па = 1 Н/м^2), и его значения для разных материалов приводятся в справочных таблицах.

В целом зависимость между механическим напряжением в образце и его относительной деформацией достаточно сложная и представлена диаграммами растяжения (рис. 2.1.3 и 2.1.4), которые имеют общие характерные участки, но различаются (иногда довольно значительно) по длине и наклону этих участков относительно осей.

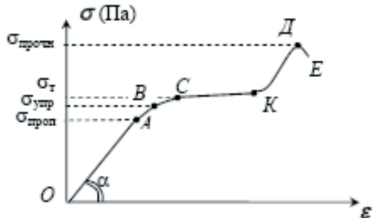


Рис. 2.1.3. Диаграмма растяжения

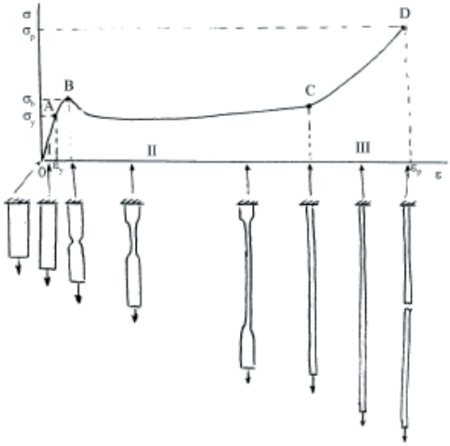


Рис. 2.1.4. Диаграмма растяжения материала с высокими пластическими свойствами

На участке *OA* (рис. 2.1.3) зависимость между механическим напряжением и относительной деформацией прямолинейная и соответствует закону Гука. При этом угол наклона прямой определяется модулем упругости *E* материала образца. На участке *AB* деформация остается упругой, но зависимость между механическим напряжением и относительной деформацией становится нелинейной, поэтому точке *A* соответствует предел пропорциональности, а точке *B* – предел упругости, поскольку деформация тела становится уже неупругой (пластичной). Закон Гука выполняется только на линейном участке *OA*. На участке *CK* относительное удлинение образца растет при почти постоянном механическом напряжении, поэтому его называют **участком текучести**, а напряжение, с которого начинается этот участок, – **пределом текучести**. На участке *KД* образец опять оказывает сопротивление деформации и точке *Д* соответствует **предел прочности** – величина механического напряжения в образце, после которого он начинает необратимо разрушаться, так что на участке **ДЕ** относительная деформация растет даже при снижении механического напряжения.

Предел прочности. Следующим важнейшим свойством деформируемого материала является прочность, характеризующая его способность сопротивляться разрушению при действии внешних сил. Для количественной оценки прочности используют как упомянутый выше предел прочности материала (его величина зависит от вида деформации), так и величину разрушающего механического напряжения – отношение величины разрушающей нагрузки к площади поперечного сечения образца в месте разрушения.

Твердость характеризует сопротивление материала проникновению в него более твердого тела при вдавливании. Количественно твердость определяется как отношение нагрузки *F*, действующей на вдавливаемое тело (индентор), к площади *S* поверхности отпечатка, образовавшегося в материале, и в СИ измеряется в Н/м^2. Методы измерения твердости отличаются формой и материалом вдавливаемого тела (индентора). Например, при определении твердости по методу Бринелля (рис. 2.1.5) в образец вдавливается стальной закаленный шарик, а в методе Виккерса – алмазная пирамидка квадратного сечения. Обозначения твердости: *HB* – твердость по Бринеллю, *HV* – твердость по Виккерсу.

Рис. 2.1.5. Определение твердости по Бринеллю

Силы (нагрузки), действующие на твердые тела, обычно сосредоточены в точке либо распределены по некоторой поверхности. Различают также нагрузки статические и динамические. Первые длительно нагружают тело и с течением времени не меняют своей величины, а вторые быстро изменяются во времени по величине и даже по направлению. Примерами динамических нагрузок являются ударные и повторно-переменные (циклические) нагрузки.

2.2. Особенности механических свойств биологических тканей

Биологические ткани принято делить на **жидкие** (кровь, лимфа, слизистые жидкости, синовиальная жидкость и т. д.), мягкие и твердые, причем последнее деление достаточно условно. К **мягким** относятся ткани, для которых упругие (обратимые) деформации могут составлять десятки и сотни процентов: это кожа, мышечная ткань, ткани легкого и мозга, стенки кровеносных сосудов, дыхательных путей и некоторые другие, а к **твердым** – кости и зубы. Промежуточное положение занимают сухожилия и суставные хрящи. Для определенности сухожилие отнесем к мягким тканям, а хрящ – к твердым.

Переходя к рассмотрению механических свойств именно биологических тканей, отметим основные особенности.

1. Большинство биологических тканей анизотропно, т. е. их физические (в том числе и механические) свойства неодинаковы в разных направлениях, что обусловлено их неоднородным строением.
2. Почти для всех биотканей характерны следующие временны́е эффекты при деформировании:

1) при постоянной величине деформации в биотканях со временем происходит релаксация (спад) механического напряжения (рис. 2.2.1, *а*);
2) при постоянной нагрузке (механическом напряжении) величина деформации со временем увеличивается (рис. 2.2.1, *б*) – это явление называют **ползучестью** (или **крипом**);
3) зависимостям механического напряжения от деформации при нагрузке и разгрузке соответствуют разные кривые, в результате образуется т. н. **петля гистерезиса** (рис. 2.2.1, *в*);
4) при циклическом нагружении биологических тканей в них возникают колебания механических напряжений и деформаций, при этом деформация ε всегда отстает по фазе от механического напряжения σ;
5) механические характеристики биологических тканей часто зависят от скорости деформации.

Перечисленные факты являются проявлением вязкоупругого поведения биоткани, поэтому остановимся несколько подробнее на понятии «вязкоупругость». Внешние силы, действующие на образец, совершают работу по его деформированию. Энергия, затраченная на деформацию

образца, во-первых, частично запасается в объеме деформированной среды в виде потенциальной энергии деформации; во-вторых, необратимо расходуется на преодоление сил внутреннего трения, переходя в итоге в теплоту. Если при деформации реализуется только первый случай, то материал образца является упругой средой и при снятии нагрузки вся запасенная в нем потенциальная энергия деформации переходит в работу по восстановлению его прежних размеров и формы. Если реализуется только вторая возможность, т. е. происходит лишь необратимое рассеивание энергии в образце, то среда называется вязкой и все деформации в такой среде необратимы (неупруги).

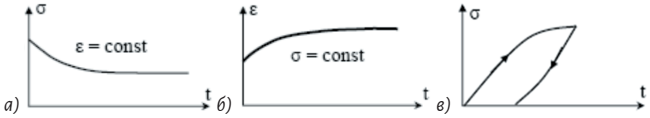


Рис. 2.2.1. Иллюстрация временных эффектов, возникающих при деформировании биологических тканей: *а*) релаксация напряжения, *б*) ползучесть, *в*) петля гистерезиса

Если же в разной степени реализуется и первая, и вторая возможность, то среда называется вязкоупругой. При деформировании такой среды часть работы внешних сил запасается в образце в виде энергии упругой деформации, а оставшаяся часть необратимо рассеивается в виде тепла. После прекращения действия внешних сил происходит лишь частичное восстановление размеров и формы образца и формируется петля гистерезиса, площадь которой (между кривыми нагружения и разгрузки образца) определяет долю необратимо затраченной энергии, перешедшей в тепло.

2.3. Биомеханика живой клетки[1]

Мы познаем окружающий мир, используя свои чувства. Одно из них – осязание – привычная для каждого из нас способность ощущать твердость предметов, фактуру поверхности, давление. Оказывается, каждая клетка нашего тела тоже способна чувствовать механические параметры окружающей среды, реагировать на них или пытаться их контролировать (рис. 2.3.1). Механические воздействия играют важную роль в самых разных процессах жизнедеятельности клетки внутри организма – как в норме, так и при патологиях. Более того, каждую клетку можно рассматривать как материальное тело, имеющее определенные механические свойства и способное физически воздействовать на окружающую среду. Именно этими вопросами занимается биомеханика клетки – междисциплинарная область естественных наук, применяющая биофизические методы и подходы для ответа на вопросы: **чем же является клетка с точки зрения механики, какова роль механических сил в ее функционировании**?

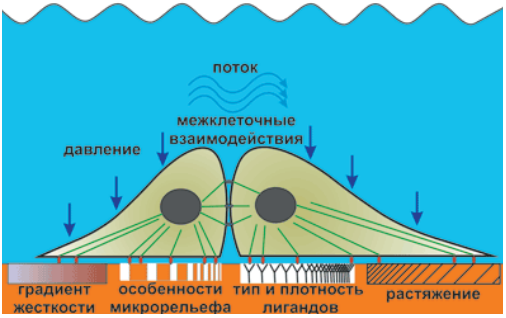


Рис. 2.3.1. Некоторые механические параметры, которые способна чувствовать клетка

Клетки являются строительными блоками организмов. Обычно работа клетки рассматривается с биологической точки зрения: описываются такие процессы, как скорость деления, активность ферментов и многие другие. Однако в то же время с точки зрения физики клетка является материальным объектом с характерными механическими свойствами,

1 По материалам статьи: Ефремов Ю. Биомеханика живой клетки // Биомолекула. 2013. URL: https://biomolecula.ru/articles/biomekhanika-zhivoi-kletki (дата обращения: 25.06.2021).

определяющими ее способность сопротивляться внешним силам или генерировать их. В ходе выполнения своих функций клетки (впрочем, как и сами организмы) подвергаются влиянию огромного количества внешних физических силовых воздействий. Часть из этих сил они намеренно контролируют – например, сохраняя свою форму или перемещаясь в пространстве (как эритроциты, проходящие через узкие капилляры, или фагоциты, мигрирующие к зоне воспаления).

Что же именно изучает биомеханика клетки? Конечно, в первую очередь это механические свойства самих клеток. Под механическими свойствами здесь понимаются модуль Юнга, вязкость, времена релаксации и другие параметры из механики сплошных сред. Их измерение является довольно трудной задачей в силу ряда причин, таких как малые размеры клеток (десятки микрометров), необходимость поддержания их жизнеспособности во время экспериментов, очень низкие значения модулей упругости (на 7–9 порядков ниже, чем для привычных нам материалов – металлов, пластика, стекла). Однако уже сейчас для измерения механических свойств клеток существует довольно широкий набор методов. **Биомеханика изучает процессы, в которых механические свойства клетки играют ведущую роль.** К ним относятся взаимодействия клетки с субстратом, внеклеточным матриксом, другими клетками; движение клетки как целого и отдельных ее частей, преобразования механических сигналов в биохимические. Механический ответ клеток особенно важен при развитии эмбриона, сокращении мышц, работе связок, перемещении клеток в кровеносных сосудах и тканях, при развитии злокачественных опухолей и метастазировании, и это лишь малая часть примеров.

Немного о механике сплошных сред. В обыденной жизни мы постоянно сталкиваемся с твердыми или жидкими телами. Вспомните тему «Деформация» наших лекций. Если не вдаваться в детали, то твердые тела обычно ведут себя упруго (сопротивляются деформации), а жидкости текут (деформация вызывает течение). **Для описания жидкостей используют такой параметр, как вязкость. Для описания твердых тел используют модуль Юнга E (модуль упругости).** Рассмотрим сначала одномерный случай – растяжение стержня (нити, пружины). Его описывает закон Гука $\boldsymbol{F_{упр} = k \cdot \Delta L}$, где $F_{упр}$ – упругая сила, возникающая в образце при упругих деформациях, прямо пропорциональная величине абсолютной деформации ΔL, k – коэффициент жесткости.

Однако мы знаем, что в реальности жесткость будет зависеть от толщины стержня. То есть при переходе к трехмерному случаю важным для

нас параметром становится и площадь поперечного сечения стержня (S). Чтобы найти параметр, описывающий материал и не зависящий от геометрических параметров образца, вводят так называемое механическое напряжение $\sigma = F/S$ и относительную деформацию $\varepsilon = \Delta L/L$.

После этих преобразований формула Гука приобретает вид: $\boldsymbol{\sigma = E \cdot \varepsilon}$.

Коэффициент пропорциональности E и называется модулем Юнга (его единица измерения – Паскаль, 1 Па = 1 Н/м^2). Как видно из приведенного выше обсуждения, использование термина «жесткость» для трехмерных материальных тел, таких как клетки, не вполне корректно. Модуль Юнга подходит для этого гораздо лучше, так как не зависит от их формы и размеров. **Однако часто вместо термина «больший/меньший модуль Юнга» используются термины «жестче/мягче», которые интуитивно понятны.**

Огромное количество материальных тел имеют свойства, промежуточные между свойствами жидкостей и твердых тел, то есть ведут себя и вязко, и упруго (**вязкоупруго**). Поведение вязкоупругих материалов зависит от времени и частоты воздействия и имеет много других удивительных особенностей. Так, например, кровь, кроме очевидных вязких свойств, проявляет и упругие свойства (благодаря наличию в ней большого количества эритроцитов). У кожи, наоборот, ярко выражены упругие свойства, но при этом она имеет и некоторую вязкость, которая может проявляться в замедленном восстановлении деформаций.

Все это означает, что биологические ткани представляют собой композиты.

Скелет и мышцы клетки. Что же удалось узнать в ходе экспериментов по изучению механики клетки? Было обнаружено, что для большинства типов клеток ведущую роль в определении их механических свойств играет **цитоскелет** – динамическая структура, образующая клеточный каркас. Цитоскелет представляет собой сложно структурированную трехмерную сеть, состоящую из нитей (фибрилл и филаментов) трех типов: актиновые нити, микротрубочки и промежуточные филаменты. По сравнению со скелетом человека цитоскелет имеет намного больше функций: это и поддержание формы клетки, и сократительная функция, и обеспечение подвижности, и даже активный внутриклеточный транспорт. Как выяснилось, модуль упругости клетки также сильно зависит от строения цитоскелета – в основном той его части, которая образована актиновыми филаментами. Больше всего актина в мышечных клетках, где он приспособлен для согласованной работы, приводящей к сокраще-

нию мышц. В других клетках присутствует его близкий родственник – т. н. немышечный актин. Разрушение актинового цитоскелета приводит к радикальному (в несколько раз) снижению жесткости клетки. Клетки с более развитым и плотным актиновым цитоскелетом имеют более высокий модуль Юнга. Например, было показано, что раковые клетки намного «мягче» здоровых клеток и клеток доброкачественных опухолей и что их актиновый цитоскелет более дезорганизован (возникает изотропная, неупорядоченная структура и изотропия физических свойств) (рис. 2.3.2). Модуль Юнга может выступать своего рода маркером для выявления раковых клеток на ранних стадиях заболевания. Возможно, пониженная жесткость и высокая эластичность (не забываем, что упругость и эластичность с точки зрения физики являются антиподами: упругость – жесткость, эластичность – текучесть) помогают раковым клеткам перемещаться во внутритканевых полостях и проходить через стенки сосудов во время метастазирования. Регистрируемые изменения в механических свойствах клеток происходят и при других заболеваниях.

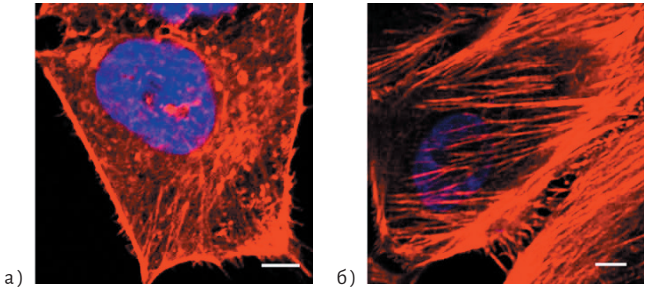


Рис. 2.3.2. Актиновый цитоскелет клетки рака (слева) и клетки доброкачественной опухоли (справа) молочной железы. У доброкачественных клеток отчетливо видны упорядоченные фибриллы актина. У раковых клеток наблюдается менее развитая и более хаотичная сеть актиновых филаментов[1]

Клеточное осязание. Была выявлена способность клеток чувствовать жесткость окружающей среды и подстраиваться под нее (механочувствительность). Например, клетки могут двигаться в направлении градиента жесткости – явление, которое называется **дуротаксис**, – или по градиенту

1 Источник: Li Q. S., Lee G. Y. H., Ong C. N., Lim C. T. AFM indentation study of breast cancer cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2008. Vol. 374. Pp. 609–613.

натяжений – **тензотаксис**, или по градиенту скорости – организация эритроцитов. **Механические напряжения и натяжения приводят к самоорганизации клеточных масс.** Клетки, растущие на более жестких субстратах, обычно имеют более развитый цитоскелет и сами становятся жестче. Жесткость субстрата оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток (то есть на то, какая именно вырастет клетка). Так, стволовые клетки, растущие на матриксах с модулем Юнга как у мягких тканей мозга, дифференцируются в нейроны. Рост на жестких матриксах с жесткостью как у мышечной ткани приводит к образованию мышечных клеток (рис. 2.3.3).

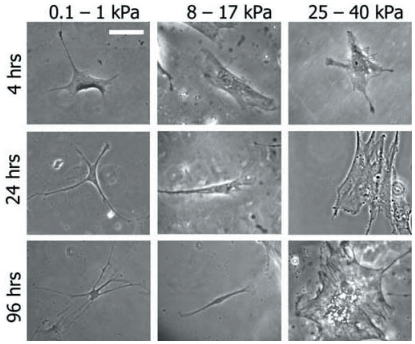


Рис. 2.3.3. Стволовые клетки на субстратах с различной жесткостью: различные пути дифференцировки. Левая колонка – мягкий субстрат: видно наличие большого числа отростков, характерных для нейрона. Средняя колонка – субстрат с промежуточной жесткостью. Правая колонка – жесткий субстрат: клетка увеличивается в размерах и расплащивается, что характерно для мышечных клеток[1]

Механизмы механочувствительности в настоящее время до конца не ясны. Основными кандидатами на роль сенсоров, чувствующих упругие свойства окружающей среды, являются трансмембранные белковые комплексы, связанные с актиновым цитоскелетом с внутриклеточной стороны (рис. 2.3.4).

1 Источник: Engler A. J., Sen S., Lee Sweeney H., D. Discher E. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification // Cell. 2006. Vol. 126. Pp. 677–689.

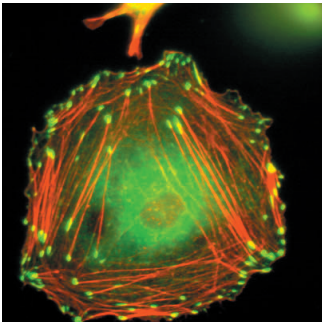


Рис. 2.3.4. Актиновый цитоскелет и фокальные контакты в фибробластоподобной клетке[1]

Кроме этого, в мембране клеток были обнаружены механозависимые ионные каналы, способные активироваться при растяжении мембраны. Возможно, они участвуют в поддержании и регуляции объема клетки, а также в механорецепции. **Механорецепторы** – специализированные структуры, образованные группами клеток с участием нервных волокон. Они преобразуют механические сигналы в нервный импульс и, таким образом, служат для восприятия этих сигналов организмом. К ним относятся тактильные рецепторы кожи, механорецепторы вестибулярного аппарата, звуковые рецепторы и другие.

На поведение клеток влияет не только жесткость субстрата, но и микрорельеф наружной поверхности. Кардинальные изменения происходят при помещении клетки в трехмерный матрикс. Культивирование в трехмерных 3D-матриксах намного ближе к естественным условиям, чем выращивание клеток в традиционных чашках Петри с плоским дном (рис. 2.3.5, *а*). В 3D-матриксах с правильно подобранными составом, структурой и механическими свойствами могут формировать ткани и органоподобные структуры, повторяющие структуру и функции органа их происхождения. Например, эпителиальные клетки молочных желез человека, растущие на поверхности пластика в чашке Петри, утрачивают присущие им характеристики, в том числе и способность к синтезу молока – лактации. Однако стоит их поместить в трехмерную среду, соответствующую по жесткости ткани молочной железы и содержащую белки внеклеточного матрикса, – и через некоторое время клетки начнут формировать замкнутые полости – аналоги структурно-функциональной

1 Источник: https://www.pediatrics.wisc.edu/research/research-groups/huttenlocher.

единицы молочной железы – и синтезировать в них молоко (рис. 2.3.5, *б*). Интересно, что клетки рака молочной железы, помещенные в аналогичные условия, формируют лишь неупорядоченные скопления.

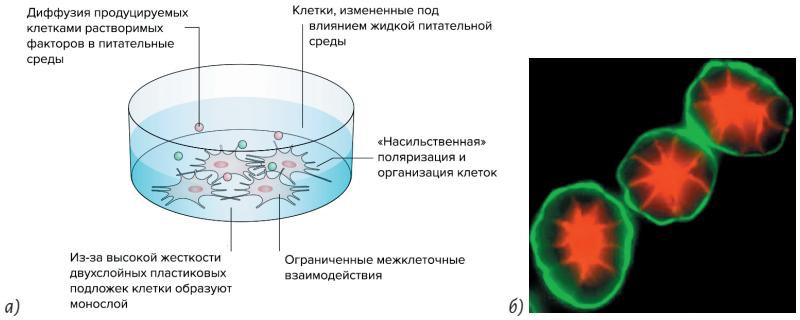


Рис. 2.3.5. *а)* выращивание клеток в традиционных чашках Петри с плоским дном; *б)* клетки молочной железы, культивируемые в трехмерном геле, воспроизводят структурные единицы молочной железы[1]

Механические взаимодействия между клетками играют важную роль в тканевой инженерии. Проводятся попытки создания искусственных органов на основе искусственных или естественных каркасов, поддерживающих правильное пространственное взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом. Например, для искусственного выращивания почки крысы исследователями был использован остов почки другой, погибшей крысы. Остов был получен путем удаления всех клеток и представлял собой лишь внеклеточные структурные элементы – трехмерный каркас органа. Дальше он «заселялся» двумя типами клеток: формирующими сосуды и остальную ткань почки. Трехмерная структура почки восстанавливалась, и после трансплантации крысе она начинала работать, хотя и менее эффективно, чем естественный аналог.

Взаимодействия с соседними клетками и с внеклеточным матриксом в условиях организма также важны при развитии эмбриона и при патологиях, таких как развитие опухолей. Поверхностные опухоли часто можно диагностировать путем пальпации – ощупывания, ручного обследования больного. Опухоль проявляется как плотное, бугристое, неопределенной формы образование. На первый взгляд, здесь есть про-

1 Источник: Short B. Mina Bissell: Context is everything // Journal of Cell Biology. 2009. Vol. 185. Pp. 374–375.

тиворечие с ранее представленным фактом, что раковые клетки становятся мягче, чем обычные. Ответ, по-видимому, заключается в том, что, кроме увеличения мягкости клеток, происходит увеличение жесткости окружающего их внеклеточного матрикса, что и чувствуется при пальпации. Раковые клетки стимулируют увеличение жесткости матрикса, так как жесткий матрикс в ответ стимулирует размножение раковых клеток и скорость роста опухоли увеличивается.

Методы биомеханики клетки. Развитие биомеханики клетки как самостоятельной науки напрямую связано с развитием ее методической базы. Многие методы пришли из области физики и были адаптированы для работы с биологическими образцами. Условно методы изучения механических свойств клеток можно разделить на активные и пассивные.

К **активным** относят те методы, которые в процессе измерения прикладывают к клетке некоторую силу и регистрируют ее отклик. Такими методами являются, например атомно-силовая микроскопия (АСМ), различные виды индентирования (продавливания, углубления), оптический и магнитный пинцеты, всасывание в микропипетку и другие. Для примера остановимся более подробно на экспериментах по наноиндентированию с помощью атомно-силового микроскопа. Принцип действия АСМ заключается во взаимодействии наноразмерной иглы (кантилевера) с образцом. Благодаря особенностям конструкции с помощью атомно-силового микроскопа можно измерять силы порядка нН и осуществлять перемещение зонда с нанометровой точностью. Для измерения механических свойств проводят силовую спектроскопию – снятие силовых кривых в ходе эксперимента по индентированию (продавливанию) объекта зондом. Грубо говоря, чем тверже объект, тем сильнее он сопротивляется продавливанию. На практике силовые кривые – зависимости противодействующей со стороны клетки силы от глубины продавливания (вертикального смещения зонда) – обрабатывают с помощью специальных математических моделей, которые основаны на уравнениях классической механики контактного взаимодействия, разработанных немецким физиком Г. Герцем еще в конце XIX в. В итоге получают значения модуля Юнга клеток. При работе с клетками острую иглу обычно заменяют сферой микрометровых размеров для обеспечения более мягкого воздействия на поверхность. Увеличивая размеры микросферы, можно переходить от локального к более «глобальному» значению измеряемого модуля Юнга клетки. Возможна доработка ме-

тода для измерения не только упругих, но и вязкоупругих свойств (комплексного модуля Юнга).

Пассивные методы не прикладывают силовых воздействий к клетке напрямую. Они изучают ее собственную механическую активность и способность к генерации сил. Сюда можно отнести методы микрореологии и микроскопию сил натяжения. Наблюдая броуновское движение частицы в идеально вязкой жидкости, можно определить механические свойства этой жидкости (в данном случае вязкость) с помощью уравнения Стокса – Эйнштейна. Если же частица находится не в вязкой жидкости, а в вязкоупругой среде, то, конечно, уравнения, описывающие ее поведение, примут намного более сложный вид. Тем не менее существующие модели позволяют извлечь из экспериментальных данных параметры среды – комплексный модуль Юнга, а также изучить его вариации в различных областях клетки. Другая экспериментальная процедура – микроскопия сил натяжения, – как следует из названия, изучает генерируемые клеткой силы, которые действуют на подлежащий субстрат и растягивают его. На практике это осуществляется следующим образом. На основе акриламида (или других материалов) изготавливают тонкие и мягкие гели-подложки, несущие в себе флуоресцентные микрочастицы. Клетки, растущие на такой подложке, деформируют ее, в результате чего происходит смещение микрочастиц. Анализируя эти смещения и зная свойства геля, можно рассчитать силы, сгенерированные клеткой и вызвавшие эти смещения. Огромную роль в подобных экспериментах играют оптическая микроскопия (конфокальная лазерная сканирующая и другие разновидности), а также моделирование. При помощи микроскопии проводятся исследования структуры цитоскелета. Создание моделей для физического описания клетки помогает упорядочить получаемые данные и сделать предсказания о поведении клетки в различных условиях. Часть моделей пытается описать клетку как сплошную среду, состоящую из слоев/компонентов с различными свойствами. По большей части эти модели взяты из механики сплошных сред. Например, сейчас большой популярностью пользуется модель, описывающая клетку как мягкое стекловидное тело, находящееся вблизи точки стеклования. Применяются также модели Максвелла, Кельвина (представляющие собой различные комбинации пружин и вязких элементов) и более сложные. Другой подход основан на изучении внутренних микро- и наноструктур клетки, их индивидуальных механических свойств и вза-

имодействий, влияющих на механику всей клетки. В таких моделях основная роль отводится обычно элементам цитоскелета и клеточной мембране.

Атомно-силовая микроскопия. С помощью кантилевера с микросферой на конце осуществляется индентирование (продавливание) клетки. Кантилевер опускается вертикально вниз и начинает продавливать клетку (рис. 2.3.6). Чем мягче клетка, тем больше величина продавливания.

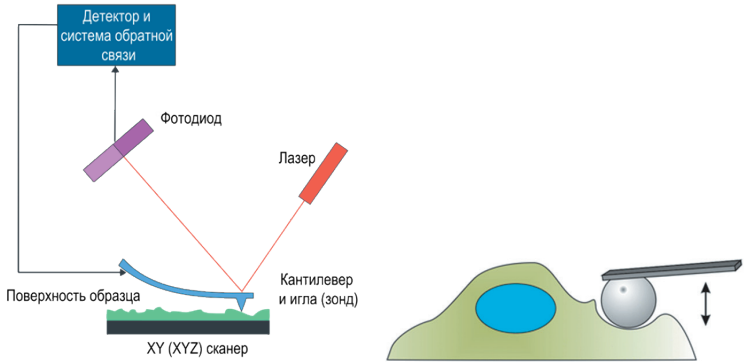


Рис. 2.3.6. Схема атомно-силового микроскопа

Оптический и магнитный пинцеты. Перемещение микросферы осуществляется с помощью оптической ловушки или магнитного поля (частица должна обладать магнитными свойствами).

Всасывание в микропипетку. Микропипетка находится в контакте с поверхностью клетки. В пипетке создается пониженное давление, в результате чего клетка начинает засасываться внутрь нее (рис. 2.3.7). Наблюдая за этим процессом, можно определить различные механические параметры клетки.

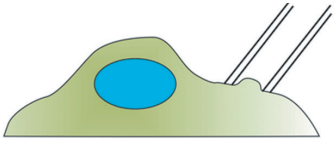


Рис. 2.3.7. Принцип работы микропипетки

Методы микрореологии. Группа методов, основанная на изучении поведения микрочастиц внутри клетки, – как эндогенных, так и искусственно введенных. Броуновское движение микрочастиц отражает свойства среды, в которой они находятся (рис. 2.3.8).

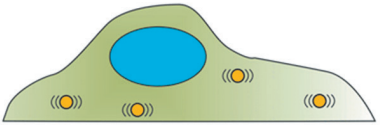


Рис. 2.3.8. Принцип методов микрореологии

Микроскопия сил натяжения. Клетки сажают на специальные подложки, сделанные из мягких гелей и несущие в себе флуоресцентные микрочастицы. Клетка деформирует субстрат и смещает микрочастицы (рис. 2.3.9). По этим смещениям можно рассчитать места приложения, направления и модули сил.

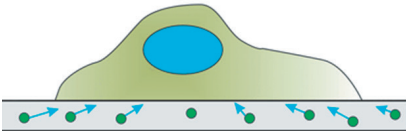


Рис. 2.3.9. Принцип метода микроскопии сил натяжения

В рамках этого параграфа невозможно полностью осветить многообразие направлений биомеханики клетки. Многие методы биомеханики сейчас находятся в стадии развития и еще не полностью реализовали свой потенциал. Когда-нибудь они раскроют истинную роль сил и механических напряжений в жизни клетки при развитии нового организма и при патологиях.

2.4. Цитомеханика эритроцитов

С точки зрения механики эритроцит (рис. 2.4.1) представляет собой тонкую вязкоупругую оболочку, заполненную вязкой жидкостью. Отличительной особенностью этой оболочки является **гиперупругость** – способность к обратимым деформациям большой относительной величины, порядка единицы и более. Гиперупругость клеточной мембраны эритроцита обусловлена свойствами ее мембранного скелета как полимерной сетки (рис. 2.4.2 и 2.4.3).

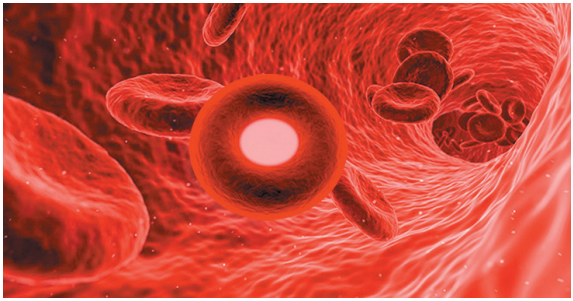


Рис. 2.4.1. Эритроциты

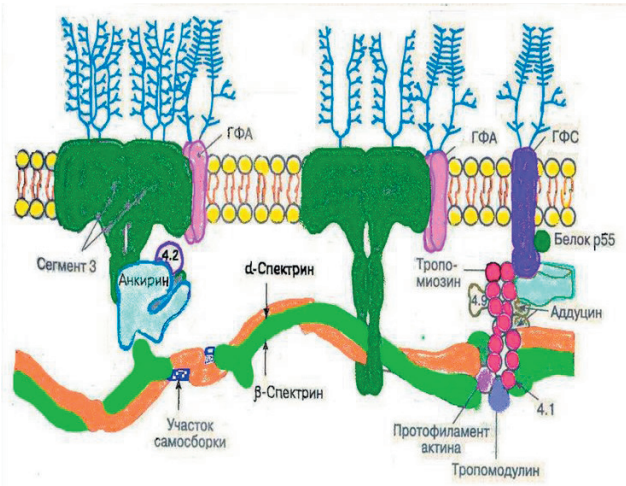


Рис. 2.4.2. Схема клеточной мембраны эритроцита

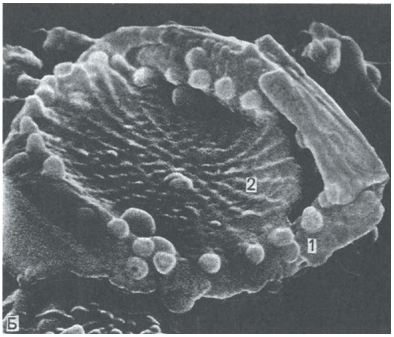


Рис. 2.4.3. Изображение эритроцита в сканирующем электронном микроскопе

Для расчетов собственной формы эритроцита, а также ее изменений под действием различных сил используют методы механики тонких (двумерных) оболочек. Материал такой оболочки характеризуется тремя базисными типами деформаций, которым соответствуют три модуля упругости. При динамических деформациях эритроцит характеризуется двумя коэффициентами вязкости: поверхностной вязкости мембраны $\eta_м$ и вязкости внутриклеточного раствора гемоглобина η_{Hb} при нормальных физиологических условиях. Все коэффициенты, характеризующие механические свойства эритроцита, сведены в таблицу, представленную на рис. 2.4.4. Каждый из модулей упругости ассоциируется с деформациями конкретных слоев мембраны (рис. 2.4.5). Соответственно, его величина определяется молекулярно-структурными и физическими параметрами этих слоев. Относительно большая величина модуля растяжения К определяется свойствами липидного бислоя как двумерной несжимаемой жидкости. Величина модуля сдвига μ (меньшего по величине) обусловлена свойствами мембранного скелета как гиперупругого эластомера.

Структурно-физический механизм эластичности тетрамеров спектрина еще не выяснен окончательно. Ранее предполагалось, что он имеет энтропийную природу подобно клубкам полимерных цепей. Сейчас более вероятным считается предположение о том, что эластичность спектриновых нитей обусловлена упругим растяжением спиралевидных участков, соединяющих блоки повторяющихся аминокислотных последовательностей спектрина. Наименьший в иерархии модуль изгибной упругости мембраны K_c определяется малой жесткостью на изгиб

композиции из липидного бислоя и мембранного скелета. Описанная иерархия величин модулей упругости приводит к тому, что все не разрушающие эритроцит деформации происходят при практически неизменной площади его поверхности. Иными словами, почти любые наблюдаемые изменения формы эритроцита соответствуют лишь изгибным и сдвиговым деформациям его оболочки.

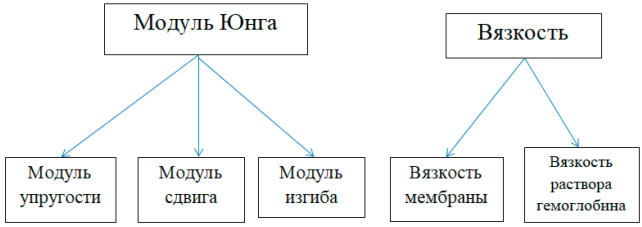


Рис. 2.4.4. Коэффициенты, характеризующие механические свойства эритроцита

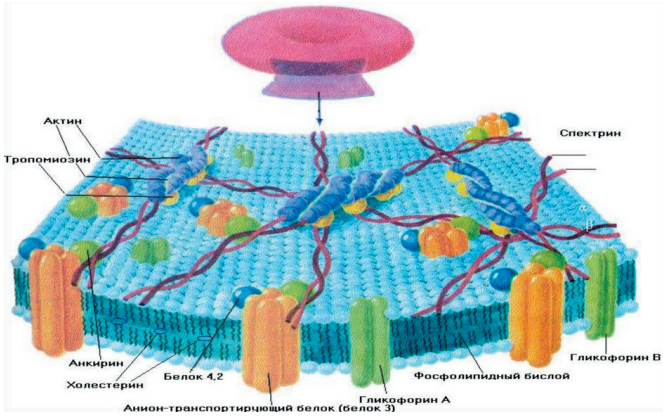


Рис. 2.4.5. Структура мембраны эритроцитов

Зависимость механических параметров от физиологического состояния и патологических изменений эритроцитов проявляется наиболее ярко в отношении упругости мембранного скелета. Это обусловлено пропорциональностью модуля сдвига μ среднестатистическому числу спектриновых нитей, связанных в узлах мембранного скелета. Упругость мембранного скелета изменяется и при многих патологиях, в первую

очередь генетически обусловленных, например, при гемолитических анемиях. Понижение числа спектриновых нитей скелета, приходящихся на узел сетки в нормальном эритроците, уменьшает жесткость мембранного скелета при наследственном сфероцитозе. Формирование агрегатов белка при наследственном овалоцитозе, наоборот, повышает жесткость скелета (рис. 2.4.6).

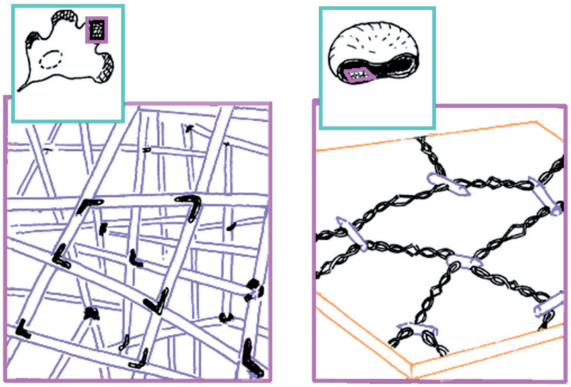


Рис. 2.4.6. Структура спектриновых нитей мембраны эритроцита при патологии и в нормальном физиологическом состоянии

Методы оптического микроманипулирования микросферами, адресно связываемыми с определенными белками мембраны, дают возможность исследования указанных зависимостей механических параметров эритроцитов на молекулярно-структурном уровне. В свою очередь, выяснение конкретных механизмов этих зависимостей создает предпосылки для разработки новых, более эффективных методик медицинской диагностики.

Задачи к разделу «Биомеханика»

1. Сухожилие длиной 16 см под действием силы 12,4 Н удлиняется на 3,3 мм. Сухожилие можно считать круглым в сечении с диаметром 8,6 мм. Рассчитать модуль упругости этого сухожилия.
2. Для определения механических свойств костной ткани была взята пластинка из свода черепа со следующими размерами: длина $L = 5$ см, ширина $b = 1$ см, толщина $h = 0{,}5$ см. Под действием силы $F = 200$ Н пластинка удлинилась на $\Delta L = 1{,}2 \times 10^{-3}$ см. Определить по этим данным модуль Юнга костной ткани при деформации растяжения.
3. Упругость мышцы пропорциональна ее поперечному сечению и составляет в среднем $\sigma = 98 \times 10^4$ Н/м^2. Определите мощность, развиваемую мышцей при сокращении на $\Delta l = 0{,}05$ м, если ее поперечное сечение $S = 5 \times 10^{-4}$ м^2, а продолжительность сокращения $t = 5$ с.
4. Полоска ткани длиной 5 см с поперечным сечением 0,1 см^2 вырезана из стенки аорты, модуль Юнга которой составляет 2×10^5 Н/м^2. Какую массу следует прикрепить к вертикально подвешенной полоске, чтобы вызвать удлинение 0,5 см?

Тест к разделу «Биомеханика»

1. Какие типы моделей в биофизике вы знаете?

2. Если процессы в модели имеют другую физическую природу, чем оригинал, но описываются таким же математическим аппаратом, то такая модель называется…

3. Каким упорядоченным расположением молекул характеризуются жидкие кристаллы?
а) трехмерным
б) двумерным
в) одномерным

4. В каком агрегатном состоянии не могут существовать полимеры?
а) твердом
б) жидком
в) газообразном

5. Какие состояния выделяют в аморфных полимерах?
а) стеклообразное
б) высокоэластическое
в) вязкотекучее
г) все перечисленные

6. Какому состоянию полимера нет аналога среди низкомолекулярных веществ?
а) стеклообразному
б) высокоэластическому
в) вязкотекучему
г) всем перечисленным

7. Физическая величина, равная отношению силы, действующей на образец, к площади поперечного сечения, называется:
а) механическим напряжением
б) силой упругости
в) относительным удлинением

8. Если после прекращения действия сил тело полностью восстанавливает свою форму, то деформация называется:

а) упругой

б) неупругой

в) пластической

г) остаточной

9. Зависимость свойств биологических материалов от выделенного направления называется:

а) анизотропией

б) изотропией

в) полиморфизмом

10. К какой среде с точки зрения механических свойств относятся биологические ткани?

а) упругой

б) вязкой

в) вязкоупругой

г) изотропной

11. Что представляет собой эритроцит с точки зрения механики?

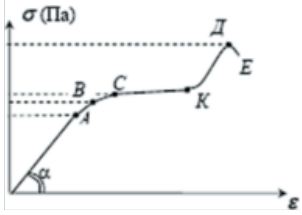
а) вязкоупругая оболочка, заполненная вязкой жидкостью

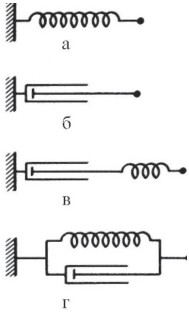
б) упругая оболочка, заполненная вязкой жидкостью

в) вязкая оболочка, заполненная вязкой жидкостью

12. Укажите участок линейной зависимости на диаграмме растяжения.

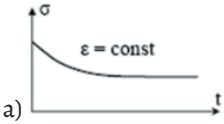
13. Какая точка на диаграмме растяжения соответствует пределу прочности?



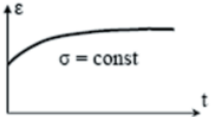


14. Какая схема является моделью вязкоупругой среды?

15. Какой временной эффект при деформации биоткани соответствует релаксации?



а)



б)

Раздел 3

ГЕМОДИНАМИКА[1]

3.1. Основы гидродинамики

Гемодинамика – наука, изучающая законы движения крови по сосудистой системе. Общие законы течения жидкости, изучаемые гидродинамикой, установлены в рамках классической физики и являются основой для описания гемодинамических процессов в живом организме. Однако сложная организация реальной системы кровообращения, специфические свойства движущейся крови, механические характеристики кровеносных сосудов и ряд других факторов приводят к значительным трудностям в задаче полного количественного описания движения крови в организме. В то же время только на основе количественных закономерностей системы кровообращения возможно глубокое понимание гемодинамических явлений, разработка методов диагностики и лечения целого ряда заболеваний.

Течение жидкости характеризуется линиями тока. Это линии, касательные к которым совпадают с направлением вектора скорости частиц жидкости в данной точке (рис. 3.1.1). Часть пространства, ограниченная линиями тока, называется трубкой тока (на рисунке заштрихована). Если при течении жидкости линии тока непрерывны, то такое течение называется **ламинарным**. При определенных условиях в движущейся жидкости могут возникать завихрения, скорость ее частиц хаотически изменяется, линии тока претерпевают разрывы, изменяющиеся со временем. Такое движение жидкости называется **турбулентным**.

1 По материалам: Ильич Г. К. Медицинская и биологическая физика: колебания и волны, акустика, гемодинамика: учебное пособие для студентов медицинских вузов. Мн.: МГМИ, 2000. 90 с.

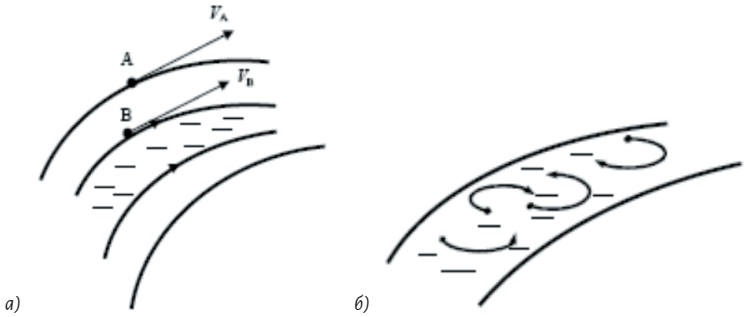


Рис. 3.1.1. Линии тока: *а*) при ламинарном течении; *б*) при турбулентном течении

Условие неразрывности потока. Для установления связи между скоростью ламинарного течения жидкости и площадью поперечного сечения участка, через который она протекает, выделим в трубке тока участки с площадью поперечного сечения S_1 и S_2 (рис. 3.1.2). В пределах этих сечений скорости частиц жидкости одинаковы, направлены перпендикулярно выделенным площадкам и равны по величине v_1 и v_2 соответственно. Объемы жидкости V_1 и V_2, протекающей через выделенное сечение за одно то же время t, одинаковы, так как жидкость практически несжимаема.

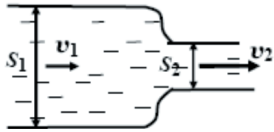


Рис. 3.1.2. Схема, иллюстрирующая условие неразрывности потока

Это позволяет записать равенство:

$$S1 \times \upsilon_1 = S_2 \times \upsilon_2, \qquad (3.1.1)$$

или

$$S \times \upsilon = const. \qquad (3.1.2)$$

Уравнения (3.1.1) и (3.1.2) представляют собой условие неразрывности потока, утверждающее, что при ламинарном течении несжимаемой жидкости произведение площади сечения участка, через который она протекает, на ее скорость является постоянной величиной для данной трубки тока.

При течении жидкости различают ее линейную и объемную скорость. Линейная скорость υ – это путь L, проходимый частицами жидкости в единицу времени: $\upsilon = L/t$ для равномерного течения. Объемная скорость (расход) Q – это объем жидкости V, протекающий через некоторое сечение за единицу времени t: $Q = V/t$. Объемная и линейная скорости течения жидкости связаны очевидным соотношением: $Q = \upsilon \times S$, где S – площадь поперечного сечения потока жидкости. Линейная скорость кровотока измеряется в м/с, а объемная – м^3/с. Условие неразрывности потока (3.1.2) выполняется и в реальной гемодинамике. Здесь формулировка этого условия звучит следующим образом: в любом сечении сердечно-сосудистой системы объемная скорость кровотока одинакова: $Q = \text{const}$. Под площадью сечения сосудистой системы понимают суммарную площадь сечения кровеносных сосудов одного уровня ветвления. Так, в большом круге кровообращения первое (наименьшее по площади) сечение проходит через аорту, второе – через все артерии, на которые непосредственно разветвляется аорта, и т.д. Наибольшую площадь имеет сечение, соответствующее капиллярной сети. Как следует из условия неразрывности струи, с увеличением площади сечения сосудистой системы скорость кровотока в ее соответствующих участках уменьшается (рис. 3.1.3). Так, в покое средняя линейная скорость кровотока в аорте составляет около 0,4–0,5 м/с, а в капиллярах – около 0,5 мм/с. Следовательно, сумма поперечных сечений всех функционирующих капилляров примерно в 800 раз больше площади сечения аорты.

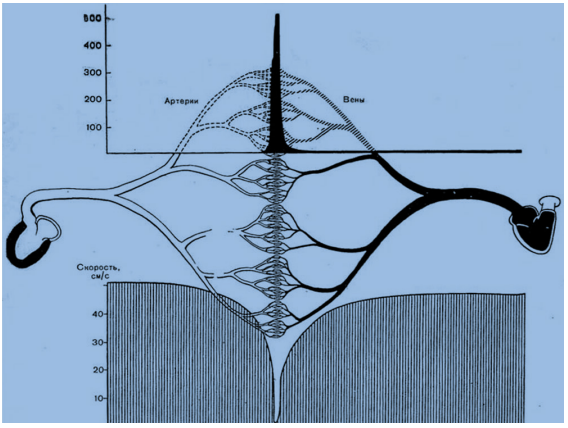


Рис. 3.1.3. Выполнение условия неразрывности потока в гемодинамике

Уравнение Бернулли. Основным количественным соотношением, описывающим течение идеальной (то есть абсолютно несжимаемой и невязкой) жидкости, является уравнение Бернулли, вытекающее из закона сохранения энергии в движущейся жидкости. Для его установления рассмотрим трубку тока идеальной жидкости, в которой выделим два сечения площадью S_1 и S_2 (рис. 3.1.4).

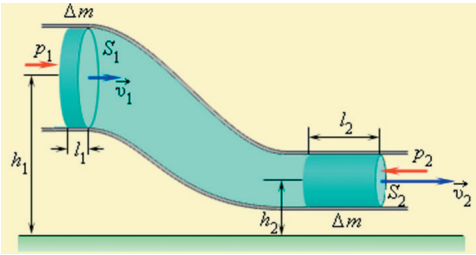


Рис. 3.1.4. Схема, иллюстрирующая уравнение Бернулли

Пусть центры этих сечений расположены на высотах h_1 и h_2, отсчитываемых от некоторого уровня. Линейные скорости частиц жидкости в этих сечениях обозначим υ_1 и υ_2. Силы, обуславливающие течение жидкости, оказывают давление P_1 и P_2 на торцах объема жидкости между выделяемыми сечениями S_1 и S_2. При стационарном течении идеальной жидкости ее полная энергия в местах расположения выделенных сечений сохраняется, следовательно, получим:

$$\frac{\rho v^2}{2} + \rho g h + P = \text{const}. \qquad (3.1.3)$$

Формула (3.1.3) называется уравнением Бернулли, утверждающим, что сумма разнопричинных давлений в любом сечении трубки тока (сосуда) является постоянной величиной. Первое слагаемое – динамическое давление, обусловленное движением жидкости; P – статическое давление, не связанное с движением жидкости (оно может быть измерено, например, манометром, движущимся вместе с жидкостью); $\rho g h$ – весовое (гидростатическое) давление. Уравнение Бернулли строго выполняется для идеальной, т. е. невязкой жидкости, поскольку при его выводе не учитывалась работа сил трения. Но его можно успешно применять и для жидкостей с невысокой вязкостью. Рассмотрим некоторые следствия, вытекающие из уравнения Бернулли.

Закупорка артерии. В случае образования атеросклеротической бляшки на некотором участке артерии диаметром d_1 может возникнуть сужение диаметром d_2 (рис. 3.1.5). Чем меньше диаметр d_2, тем больше скорость кровотока υ_2 и меньше статическое давление P_2 в области сужения сосуда. Течение крови по артерии будет происходить до тех пор, пока статическое давление P_2 в области атеросклеротической бляшки будет превышать давление P_0 на сосуд снаружи, которое в обычных условиях равно атмосферному. Это условие будет реализовано, пока диаметр сужения d_2 превышает некоторое минимальное значение d_{min}, которое можно вычислить, используя уравнение Бернулли. Если диаметр сужения станет меньше d_{min}, то внешнее давление P_0 «схлопнет» просвет сосуда в месте расположения атеросклеротической бляшки. Если бы давление P_1 в незакупоренном участке сосуда оставалось неизменным, то кровоток был бы полностью остановлен. Однако в результате работы сердца давление P_1 начнет возрастать и кровь будет с усилием проталкиваться через сужение. При этом сердце работает в условиях повышенной нагрузки. При прослушивании фонендоскопом наличие этих толчков проявляется в виде прерывистого шума, свидетельствующего о нарушении нормального кровотока.

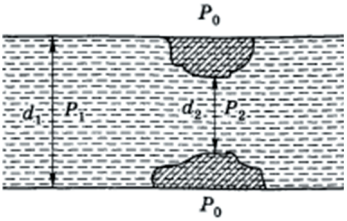


Рис. 3.1.5. Закупорка артерии

Поведение аневризмы. Некоторые патологические процессы могут приводить к локальному снижению прочностных и упругих свойств кровеносных сосудов. В результате на некотором участке сосуда его деформация под действием пульсирующего кровотока становится необратимой – возникает вздутие сосуда (аневризма). Схематически такой сосуд показан на рис. 3.1.6.

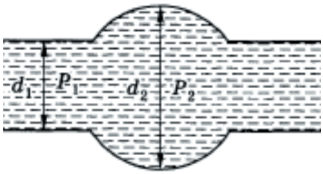


Рис. 3.1.6. Аневризма сосуда

Скорость кровотока υ_2 в месте развития аневризмы диаметром d_2 по условию неразрывности потока будет меньше, чем скорость υ_1 в его недеформированной части. На основании уравнения Бернулли (3.1.3) статическое давление P_2 в месте аневризмы будет больше давления P_1 на участках сосуда нормального сечения. Следовательно, нагрузка на расширенную часть сосуда увеличится и возникшая аневризма под действием повышенного давления будет иметь тенденцию к расширению. Разница давлений $P_1 - P_2$ может быть рассчитана с использованием уравнения Бернулли для конкретных сосудов.

3.2. Вязкость жидкости. Ньютоновские и неньютоновские жидкости

Между молекулами реальной жидкости всегда существуют силы взаимодействия, которые при ее течении проявляются как силы трения, направленные по касательной к поверхности перемещающихся слоев. Эти силы и определяют внутреннее трение, или вязкость жидкости. Наличие сил внутреннего трения приводит к тому, что различные слои жидкости движутся с различными скоростями (рис. 3.2.1).

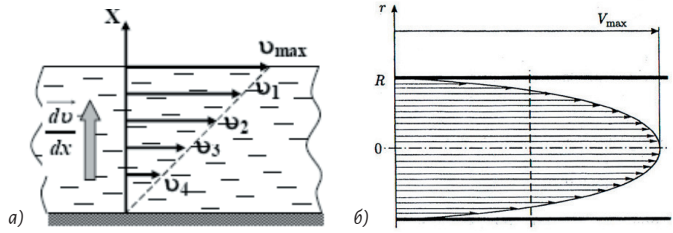


Рис. 3.2.1. Распределение скорости слоев текущей жидкости

Таким образом, скорость движущихся слоев вязкой жидкости изменяется от слоя к слою в направлении оси Ox, перпендикулярной направлению течения жидкости. Для частного случая, показанного на рис. 3.2.1, *а*, изменение скорости слоев происходит по линейному закону. Количественно величина различий в скоростях движения соседних слоев жидкости характеризуется градиентом скорости $d\upsilon/dx$, называемым также скоростью сдвига. Сила трения $F_{тр}$ между слоями движущейся жидкости пропорциональна площади соприкосновения S слоев жидкости и градиенту скорости и определяется формулой Ньютона:

$$F = \eta \frac{d\upsilon}{dx} \cdot S. \qquad (3.2.1)$$

Коэффициент η, зависящий от свойств жидкости и температуры, называют коэффициентом внутреннего трения, или динамической вязкостью, а часто просто **вязкостью** жидкости. Единицей вязкости в Международной системе является паскаль-секунда (Па·с). Вязкость всех жидкостей зависит от температуры и, как правило, с увеличением температуры уменьшается. Вязкость некоторых жидкостей зависит от градиента скорости, возникающего в текущей жидкости, т. е. от условий течения. Жидкости, вязкость которых не зависит от условий течения, называют

ньютоновскими. К ним относятся в основном однородные жидкости, чистые растворители, например вода. Вязкость воды при температуре 20 °С составляет 1 мПа·с . Если же вязкость жидкости зависит от градиента скорости, то жидкости называют неньютоновскими. Ими обычно являются жидкости, существенно неоднородные по составу, – взвеси, суспензии и т. п. Типичной неньютоновской жидкостью является кровь, так как она представляет собой взвесь форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и др.) в плазме. Это значит, что вязкость крови неодинакова в различных участках сосудистой системы и зависит от величины градиентов скоростей, реализующихся при ее движении.

Течение вязкой жидкости. Формула Пуазейля. Занимаясь исследованием кровообращения, французский врач и физик Ж.-Л.-М. Пуазейль пришел к необходимости количественного описания процессов течения вязкой жидкости вообще. Установленные им для этого случая закономерности имеют значение для понимания сущности гемодинамических явлений и их количественного описания. Не производя строгих математических расчетов, проанализируем, от чего зависит объем V вязкой жидкости, ламинарно протекающей по участку гладкой трубы длиной L и радиусом r. Очевидно, этот объем будет прямо пропорционален времени истечения жидкости t и тому перепаду давлений $P_1 - P_2$, который обуславливает ток жидкости на участке трубы длиной L. Естественно, что объем вытекающей жидкости будет резко возрастать и с увеличением площади поперечного сечения рассматриваемого участка. Теоретические расчеты и непосредственный эксперимент показывают, что V зависит от r^4. Помехой истечению жидкости является ее вязкость. Чем больше длина участка, тем больше потери в скорости протекающей по нему жидкости. Приведенные соображения, строгое теоретическое рассмотрение и непосредственный эксперимент приводят к формуле Пуазейля:

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8\eta l}. \qquad (3.2.2)$$

Условия перехода ламинарного течения жидкости в турбулентное течение. Характер течения жидкости – ламинарный или турбулентный – зависит от плотности жидкости, ее вязкости, скорости течения υ, диаметра трубы d, по которой течет жидкость. Оказывается, что некоторая комбинация этих величин – один безразмерный параметр – может определять условия перехода ламинарного течения жидкости в турбулентное. Таким параметром является число Рейнольдса (Re):

$$\mathrm{Re} = \frac{\rho v d}{\eta}. \qquad (3.2.3)$$

Когда число Рейнольдса не превышает некоторого критического значения $Re_{кр}$, течение жидкости ламинарно. Если же $Re > Re_{кр}$, то в потоке жидкости возникают завихрения – ее течение становится турбулентным. Значение критического числа Рейнольдса можно определить экспериментально. Представим, что по гладкой цилиндрической трубе протекает вода с регулируемой и измеряемой скоростью v, которая представляет собой среднюю по сечению трубы скорость течения. Плотность воды, ее вязкость и диаметр трубы известны. Допустим, что труба прозрачна и переход течения жидкости из ламинарного в турбулентное можно определить визуально. Постепенно увеличивая скорость течения, отметим то ее значение $\upsilon_{кр}$, при котором в потоке жидкости начинает проявляться турбулентность. Подставив это значение $\upsilon_{кр}$ в формулу (3.2.3), получим величину критического числа Рейнольдса. Для гладких труб $Re_{кр} = 2300$. Если $Re_{кр}$ известно, то становится возможным для любой жидкости и разных условий ее течения предсказать, будет ли ее поток ламинарным или турбулентным.

3.3. Особенности движения крови по сосудам

Движение крови в организме в основном ламинарное. Однако при определенных условиях кровоток может приобретать и турбулентный характер. Анализ формулы (3.2.3) позволяет предсказать эти условия. Действительно, турбулентности могут проявляться в полостях сердца (велико значение d). По-видимому, их наличие здесь физиологически целесообразно, поскольку возникающие завихрения приводят к перемешиванию порций крови, поступавших из малого круга кровообращения в левый желудочек сердца, и, следовательно, способствуют более равномерному обогащению кислородом крови, выталкиваемой затем в большой круг кровообращения. Сравнительно небольшие завихрения могут возникать в аорте и вблизи клапанов сердца (здесь велико и значение скорости движения крови). При интенсивной физической нагрузке скорость движения крови увеличивается, и это может вызвать турбулентности в кровотоке.

Из формулы (3.2.3) следует также, что с уменьшением вязкости турбулентный характер течения жидкости может проявляться и при меньших скоростях ее движения. Поэтому при некоторых патологических процессах, приводящих к аномальному снижению вязкости крови, кровоток в крупных кровеносных сосудах может стать турбулентным. Следует иметь в виду, что значение критического числа Рейнольдса 2300 получено для гладких труб и ньютоновской жидкости. Для крови $Re_{кр}$ имеет меньшее значение и по различным литературным данным составляет около 900–1600. Кроме того, кровеносный сосуд в ряде случаев нельзя моделировать гладкой трубой. Например, при наличии атеросклеротических бляшек в просвете сосудов имеются локальные сужения, приводящие к возникновению турбулентности в течении крови. Наличие турбулентности в кровотоке может быть обнаружено по шумам, прослушиваемым с помощью фонендоскопа. Турбулентное течение крови по сосудам создает повышенную нагрузку на сердце, что способствует развитию патологических процессов в сердечно-сосудистой системе.

3.4. Факторы, влияющие на вязкость крови в организме

Средняя вязкость крови, измеренная капиллярным вискозиметром, в норме составляет 4–5 м Па·с. При различных патологиях значения вязкости крови могут изменяться от 1,7 до 22,9 м Па·с. Отношение вязкости крови к вязкости воды называют **относительной вязкостью крови**. Следует подчеркнуть, что приведенные численные значения характеризуют среднюю вязкость крови в крупных кровеносных сосудах, точнее вязкость проб крови вне организма, измеренную капиллярными методами. Неоднородность состава крови, специфика строения и разветвления кровеносных сосудов приводят к довольно сложным изменениям вязкости крови, движущейся по сосудистой системе. Проанализируем основные факторы, влияющие на вязкость крови в живом организме.

Температура. В нормальных условиях температура тела поддерживается постоянной благодаря системе терморегуляции организма, в которой кровь сама играет роль теплоносителя. При повышении температуры должна уменьшаться и вязкость крови. По-видимому, это могло бы несколько уменьшить нагрузку на сердце при развитии в организме патологических процессов, сопровождающихся повышением температуры тела как защитной реакции организма. В переохлажденных участках организма вязкость крови повышается, кровоток затрудняется, ухудшается питание тканей, что ведет к развитию в них патологических процессов. Следует учесть, что изменение температуры может приводить к изменению степени агрегации эритроцитов и вызывать другие изменения в структуре крови. **Поэтому температурные изменения вязкости при патологических процессах отличаются большой сложностью**. Воздействие температурного фактора на вязкость крови необходимо учитывать и при лечебных воздействиях, в частности, при использовании гипертермии для лечения ряда заболеваний, т. е. повышения температуры всего тела или отдельных его частей за счет нагревания различными методами.

Гематокрит. Этот показатель представляет собой отношение объема эритроцитов ($V_{эр}$) к объему крови ($V_{кр}$), в котором они содержатся. В норме $V_{эр}/V_{кр} = 0{,}4$. Оказалось, что с повышением гематокрита вязкость крови возрастает. Увеличение гематокрита может происходить как из-за увеличения концентрации эритроцитов, их агрегации, так и за счет увеличения их размеров. Известно, что вязкость венозной крови выше, чем артериальной. Это обусловлено тем, что эритроциты венозной крови со-

держат углекислый газ и имеют форму, близкую к сферической, тогда как в артериальной крови эритроциты имеют форму тора и соответственно меньший объем. Благодаря этому гематокрит и соответственно вязкость венозной крови выше, чем артериальной.

Скорость сдвига (градиент скорости). Линейная скорость крови и диаметры кровеносных сосудов в различных участках сосудистой системы изменяются очень сильно. Следовательно, существенно отличаются и скорости сдвига в потоке движущейся крови. Поскольку кровь является неньютоновской жидкостью, то и ее вязкость, зависящая от скорости сдвига, будет различной в разных отделах системы кровообращения. Считается, что во многих крупных кровеносных сосудах скорость сдвига близка к 1000с$^{-1}$. В этом случае проявление неньютоновского характера движения крови незначительно и ее вязкость соответствует приведенным выше значениям 4–5 мПа·с в норме. Однако при уменьшении скорости сдвига в мелких кровеносных сосудах эффективная вязкость постепенно возрастает, причем при скоростях сдвига меньше 1 с$^{-1}$ этот рост происходит весьма резко.

Организация эритроцитов в потоке крови. Существуют довольно сложные и не до конца выясненные механизмы, приводящие к снижению вязкости движущейся крови. Они связаны с перераспределением концентрации эритроцитов в потоке движущейся крови. Если бы по сосуду двигалась однородная ньютоновская жидкость, то скорость ее частиц по оси сосуда была бы максимальной, а у стенок – минимальной. Соединяя концы векторов скорости различных частиц жидкости, получим линию – профиль скорости. Для ньютоновской жидкости он имеет вид параболы, а для крови, движущейся по сосудам, профиль скоростей существенно «уплощается» (рис. 3.4.1).

Рис. 3.4.1. Профили скорости для ньютоновской жидкости и крови

Это происходит по нескольким причинам. У стенки сосуда возникают большие градиенты скорости и, следовательно, большие деформации сдвига, которые «выталкивают» эритроциты в область меньших сдвиговых деформаций, к центру сосуда, где градиент скорости значительно меньше. Концентрация эритроцитов и, соответственно, вязкость крови возрастают к центру сосуда, что и приводит к «уплощению» профиля скоростей. Одновременно у стенок сосуда образуется тонкий пристеночный слой плазмы крови, не содержащий эритроцитов и поэтому обладающий низкой вязкостью. В итоге эритроциты продвигаются по сосуду как бы в оболочке из плазмы, что уменьшает трение крови о стенки и облегчает движение крови по сосудам.

3.5. Роль эластичности сосудов в системе кровообращения. Пульсовые волны

При выбросе крови в аорту во время систолы часть кинетической энергии систолического объема крови переходит в потенциальную энергию упругой деформации стенок аорты (рис. 3.5.1). Образуется некоторый временный «резервуар», где запасается часть вытолкнутой желудочком крови. В диастолу проходит обратный процесс – потенциальная энергия деформированной стенки крупного кровеносного сосуда переходит в кинетическую энергию порции крови, создавая дополнительный фактор, способствующий ее движению. В каком-то смысле эластичный сосуд как бы «дорабатывает» усилие сердца. Таким образом, выброс крови в аорту сопровождается упругими деформациями ее стенок и периодическим изменениями (колебаниями) давления крови на эти стенки. Их источником является периодический выброс крови в аорту при сокращении желудочка сердца. Распространяющиеся далее по сосудистой системе колебания давления крови, сопровождающиеся деформацией стенок сосудов, называют **пульсовой волной**. Амплитуда пульсаций уменьшается при распространении волны от аорты к периферии.

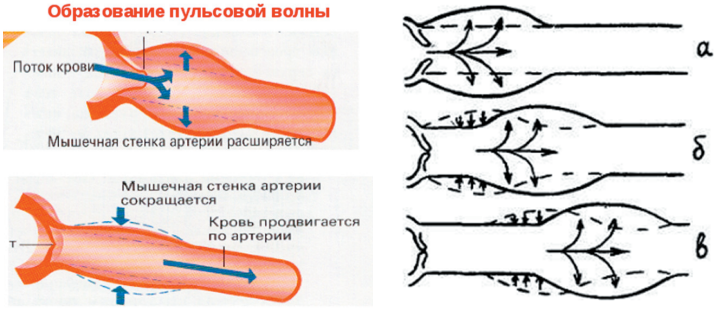


Рис. 3.5.1. Схема, иллюстрирующая процесс возникновения пульсовой волны

Задачи к разделу «Гемодинамика»

1. Наблюдая под микроскопом движение эритроцитов в капилляре, можно измерить скорость течения крови в капилляре $\upsilon_1 = 0{,}5$ мм/с. Скорость течения крови в аорте составляет $\upsilon_2 = 40$ см/с. На основании этих данных определите, во сколько раз сумма поперечных сечений всех функционирующих капилляров больше сечения аорты.
2. Какова буде линейная скорость кровотока в участке сосудистого русла с общей площадью поперечного сечения 500 см^2, если в аорте диаметром 15 мм скорость крови составляет 20 см/с?
3. Определите число Рейнольдса в сосуде диаметром $D = 3$ мм, в котором скорость движения крови $\upsilon = 1{,}8$ м/с. Принять плотность крови $\rho = 1060$ кг/м^3, а вязкость крови $\eta = 5 \times 10^{-3}$ Па·с.
4. Найдите мощность, развиваемую сердцем человека при его сокращении продолжительностью $t = 0.3$ с. Ударный объем крови $V_0 = 60 \times 10^{-6}$ м^3, скорость крови в аорте $\upsilon = 0{,}5$ м/с. Среднее давление, при котором кровь выбрасывается в аорту левым желудочком, $p = 13{,}3$ кПа. Учесть, что работа правого желудочка составляет 20 % работы левого. Плотность крови $\rho = 1060$ кг/м^3.
5. Определить избыточное давление, возникающее в аорте диаметром 10 мм в процессе ее расширения до 15 мм, если скорость движения крови составляет $40 \cdot 10^{-2}$ м/с.

Тест к разделу «Гемодинамика»

1. Запишите условие неразрывности потока. Объясните физический смысл входящих в него величин.

2. Запишите критерий Рейнольдса. Поясните физический смысл входящих в него величин.

3. Уравнение Бернулли является следствием фундаментального закона сохранения:
а) энергии
б) импульса
в) момента импульса

4. Если скорость жидкости увеличится в 2 раза, то динамическое давление:
а) увеличится в 4 раза
б) уменьшится в 2 раза
в) не изменится

5. При течении ньютоновской жидкости по цилиндрическим трубам профиль градиента скорости:
а) параболический
б) уплощенный

6. Кровь является:
а) однородной жидкостью
б) ньютоновской жидкостью с постоянным коэффициентом вязкости
в) неньютоновской жидкостью с коэффициентом вязкости, зависящим от условий течения

7. Движение крови является примером:
а) только ламинарного течения
б) только турбулентного течения
в) ламинарного и турбулентного течения

Раздел 4

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА

4.1. Поверхностные явления

Поверхностная энергия. Поверхностное натяжение. Любая гетерогенная система состоит из двух или более фаз, разделенных границей (или поверхностью) раздела фаз, которую называют также межфазной поверхностью или, если одна из фаз является газом, поверхностным слоем. Молекулы (атомы, ионы) поверхностного слоя жидких и твердых тел обладают избыточной энергией по сравнению с молекулами (атомами, ионами), расположенными в объеме (внутри) фазы вследствие нескомпенсированности молекулярных сил, действующих на молекулы поверхностного слоя. Поверхностная энергия (G_S) является частью общей энергии системы (G):

$$G = G_V + G_S, \tag{4.1.1}$$

где G_V – энергия объема фазы.

Если поверхность раздела фаз не является высокоразвитой, величина G_S мала по сравнению с G_V и ею можно пренебречь, при этом свойства материала или объекта (жидкости или твердого тела) определяются главным образом свойствами объема фазы. В случае высокоразвитой поверхности раздела фаз бóльшая часть молекул (атомов, ионов) объекта находится в поверхностном слое, при этом величина G_V мала по сравнению с G_S и свойства жидкой или твердой фазы будут определяться преимущественно свойствами поверхностного слоя.

Рассмотрим межфазную поверхность (поверхностный слой) «жидкость – газ». Состояние молекул вещества в поверхностном слое и внутри (в глубине) фазы различно. Молекула, находящаяся в объеме жидкости, окружена такими же молекулами, поэтому результирующая молекулярных сил, которые действуют на нее, равна нулю. Для молекул поверхностного слоя равнодействующая молекулярных сил (F) не равна нулю

(рис. 4.1.1) и направлена в сторону жидкости (в общем случае в сторону той фазы, с которой молекулы поверхностного слоя взаимодействуют сильнее). Поверхностный слой вследствие нескомпенсированности молекулярных сил обладает избыточной поверхностной энергией, мерой которой является поверхностное натяжение.

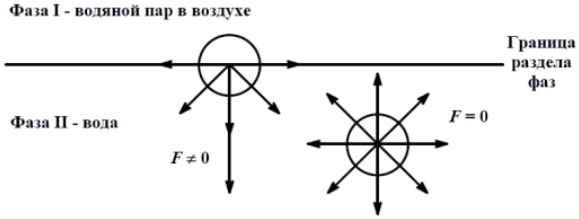


Рис. 4.1.1. Схема межмолекулярных взаимодействий в объеме жидкости и на поверхности раздела фаз «жидкость – газ»

Для жидкостей поверхностное натяжение (σ) представляет собой удельную поверхностную энергию Гиббса, т. е. энергию Гиббса, приходящуюся на единицу площади поверхности.

Смачивание – это явление, возникающее вследствие взаимодействия молекул жидкости с молекулами твердых тел и приводящее к искривлению поверхности жидкости у поверхности твердого тела. Смачивание проявляется в растекании жидкости по твердой поверхности, находящейся в контакте с газом (паром) или другой жидкостью, из-за наличия межмолекулярных сил притяжения, возникающих между молекулами твердого тела и молекулами растекающейся жидкости. Количественно смачивание характеризуется углом смачивания (краевым углом). Угол смачивания Θ – это угол между смачиваемой поверхностью твердого тела и поверхностью жидкости на границе «жидкость – твердое тело» (точнее между смачиваемой поверхностью и касательной к поверхности жидкости в точке данной границы) (рис. 4.1.2).

Возможны следующие случаи:

1. Полное смачивание ($\Theta = 0°$) – растекание жидкости по поверхности субстрата до монослоя (например, бензин или нефть на поверхности воды).

2. Сильное смачивание ($0 < \Theta < 90°$) – например, спирт на полированном столе. Поверхность с сильным смачиванием называют смачиваемой поверхностью.

3. Слабое смачивание (90° < Θ < 180°) – например, капелька воды на тефлоновой сковородке. Такую поверхность называют несмачиваемой поверхностью. Так, краевой угол ртути на стекле составляет около 150°, воды на парафине – около 105°. Капли таких жидкостей как бы поджимаются, стараясь уменьшить площадь своего соприкосновения с твердой поверхностью.

4. Полное несмачивание (Θ = 180°) (например, шарик ртути на тщательно очищенной и отполированной поверхности металла).

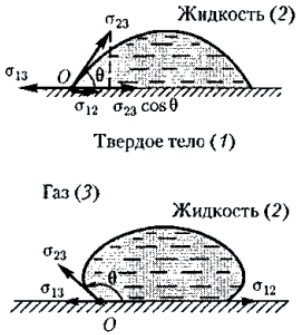


Рис. 4.1.2. Определение угла смачивания (краевого угла) Θ:
1 – поверхность твердого тела; 2 – поверхность жидкости; 3 – газ

С чем связано явление смачивания? Силами притяжения между молекулами жидкости и газа можно пренебречь, но не учитывать взаимодействия между молекулами жидкости и твердого тела нельзя. Чем больше поверхностная энергия жидкости, тем больше силы притяжения между молекулами жидкости и твердого тела, если их привести в соприкосновение. Форма поверхности жидкости, соприкасающейся с твердым телом, зависит от того, какова величина сил притяжения и какие силы больше: силы притяжения между молекулами жидкости и твердого тела или между молекулами самой жидкости. Если силы притяжения между молекулами жидкости и молекулам твердого тела меньше, чем между молекулами жидкости, смачивания не происходит (слабое смачивание). Вода смачивает (хорошо смачивает) стекло и не смачивает (плохо смачивает), например, парафин. Ртуть смачивает цинк и не смачивает стекло, дерево, кожу. Почва, древесина и кора, обезжиренные волокна льна, пеньки, шерсти и т. п. смачиваются водой.

Капиллярные явления – это подъем или опускание жидкости в трубках с малым диаметром – капиллярах (от лат. *cappilus* – «волос») – по сравнению с ее уровнем в широких трубках. Граница «жидкость – стенка сосуда» всегда прогибается вниз для смачивающей и вверх для несмачивающей жидкостей (рис. 4.1.3). Такая изогнутая поверхность называется **мениском**. В первом случае форма мениска у стенки сосуда такая, что угол Θ между плоскостью, касательной к поверхности жидкости, и стенкой острый (угол $0 < \Theta < 90°$). Во втором случае угол Θ тупой (угол $90° < \Theta < 180°$) (жидкость как бы отходит от стенки). В капиллярах мениск жидкости при полном смачивании или несмачивании стенок трубки можно принять за полусферу, радиус которой равен радиусу канала трубки r.

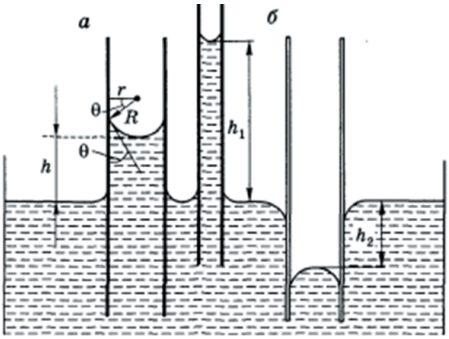


Рис. 4.1.3. Изменение поверхности жидкости на границе «жидкость – стенка сосуда»: *а*) граница смачивающей жидкости всегда прогибается вниз, причем в капиллярной трубке жидкость поднимается выше своего уровня в сосуде; *б*) граница несмачивающей жидкости всегда прогибается вверх, причем в капиллярной трубке жидкость опускается ниже своего уровня в сосуде

В капилляре жидкость стоит выше или ниже того уровня, на котором она должна была бы находиться по закону сообщающихся сосудов. Смачивающая жидкость (например, вода в стеклянной трубке) поднимается по капилляру. Несмачивающая жидкость (например, ртуть в стеклянной трубке) опускается в капилляре ниже уровня жидкости в широком сосуде. При этом чем меньше радиус трубки, тем на большую высоту она поднимается для смачивающей жидкости и опускается для несмачивающей. Во всех указанных случаях мы имеем дело с капиллярными явлениями.

Формула Лапласа. На поверхность жидкости в капилляре действует сила поверхностного натяжения, которая будет являться равнодействующей сил, действующих на молекулы поверхностного слоя, прилегающие к стенке сосуда, для смачивающих жидкостей будет направлена наружу (вверх), а для несмачивающих – внутрь (вниз). Как было указано выше, под действием этих сил поверхность жидкости около стенки сосуда принимает криволинейную (изогнутую) форму, называемую мениском. Мениск будет вогнутым, если жидкость смачивает стенку сосуда, и выпуклым, если не смачивает (рис. 4.1.4).

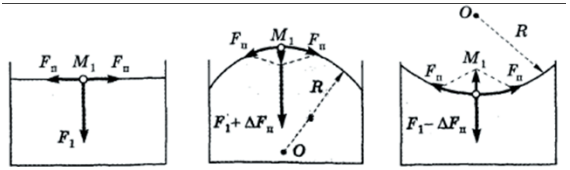


Рис. 4.1.4. Поясняющие рисунки для формулы Лапласа

Формула Лапласа читается так: дополнительное давление под изогнутой поверхностью жидкости вследствие действия сил поверхностного натяжения прямо пропорционально коэффициенту поверхностного натяжения σ, обратно пропорционально радиусу r капли жидкости или пузырька газа в жидкости и направлено в сторону вогнутости (к центру кривизны):

$$\Delta p = \sigma\left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}\right) \qquad \Delta p = \frac{2\sigma}{R}. \tag{4.1.2}$$

Отметим, что, поскольку давление обратно пропорционально радиусу капли жидкости или пузырька газа в жидкости, давление тем больше, чем меньше радиус шарообразной капли. Формула Лапласа выполняется и для капиллярных явлений. При хорошем смачивании образуется вогнутый мениск. Силы дополнительного давления Лапласа направлены от жидкости наружу, т. е. вверх. Дополнительное давление Лапласа действует против атмосферного давления, уменьшая его, обусловливая подъем жидкости в капилляре. Жидкость будет подниматься в капилляре до тех пор, пока дополнительное давление Δp (давление Лапласа), обусловленное силами поверхностного натяжения и направленное вверх (к центру окружности мениска), не уравновесится гидростатическим (весовым) давлением $p_{гидрост} = \rho g h$, действующим вниз ($\Delta p = p_{гидрост}$). Но радиус мениска равен радиусу капилляра ($R = r$) только при полном

смачивании, когда $\Theta = 0°$. Во всех других случаях найти радиус мениска экспериментально непросто.

Газовая эмболия. Рассмотрим поведение пузырька воздуха, находящегося в капилляре с жидкостью. Если давление жидкости на пузырек с разных сторон одинаково, то оба мениска пузырька будут иметь одинаковый радиус кривизны, и силы дополнительного давления будут уравновешивать друг друга (рис. 4.1.5, пунктиром).

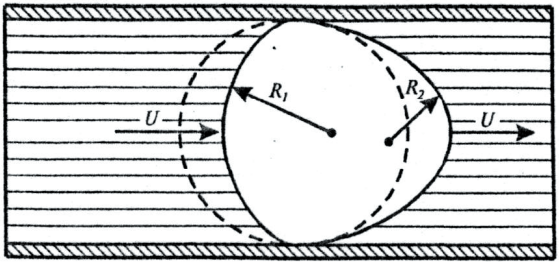


Рис. 4.1.5. Пузырек воздуха в кровеносном сосуде

При избыточном давлении с одной из сторон, например, при движении жидкости, мениски деформируются, изменятся их радиусы кривизны (рис. 4.1.5, сплошная линия). Дополнительное давление Δp (давление Лапласа) с разных сторон станет неодинаковым. Поскольку $R_2 < R_1$, то дополнительное давление Δp_2, будучи больше, чем Δp_1, будет препятствовать току жидкости, т. е. затруднит или прекратит движение жидкости. Пузырек закупорит сосуд и нарушит кровоснабжение. Такие явления могут происходить в кровеносной системе человека, особенно в местах разветвления кровеносных сосудов (рис. 4.1.6).

Таким образом, попавшие в кровь пузырьки воздуха могут закупорить мелкий сосуд и лишить кровоснабжения какой-либо орган. Это явление, называемое газовой эмболией, может привести к серьезному функциональному расстройству или даже летальному исходу. Так, воздушная газовая эмболия может возникнуть при ранении крупных вен: проникший в ток крови воздух образует воздушный пузырь, препятствующий прохождению крови. Пузырьки воздуха также не должны попадать в вены при внутривенных вливаниях.

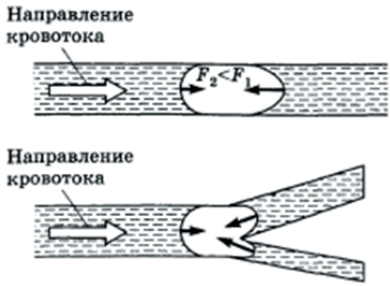


Рис. 4.1.6. В месте разветвления кровеносных сосудов пузырек воздуха, попавший в кровь, может закупорить место разветвления и вызвать газовую эмболию

4.2. Мицеллообразование[1]

Монослои. Монослои липидных молекул формируются на границе раздела между водой и воздухом или водой и маслом. Обычно их получают, помещая на поверхность воды каплю раствора липидов в летучем растворителе. После испарения растворителя образуется пленка толщиной в один слой молекул, в котором полярные (гидрофильные) группировки молекул направлены в сторону воды, а углеводородные цепи (гидрофобные группы) – в сторону воздуха (рис. 4.2.1).

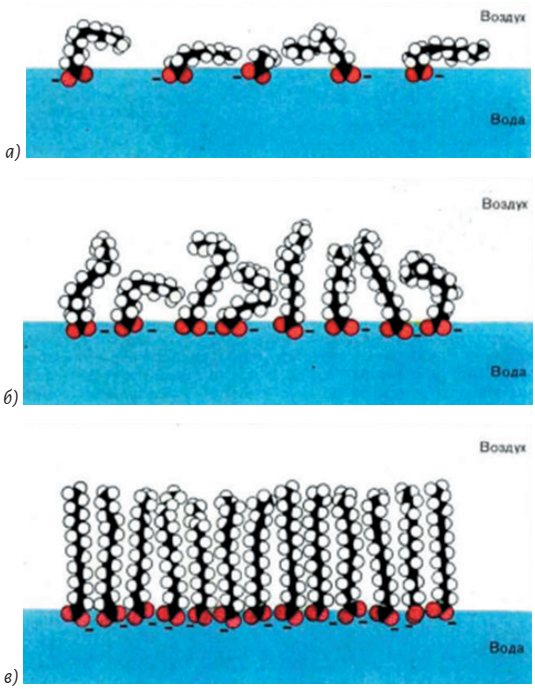


Рис. 4.2.1. Липидные молекулы на границе вода/воздух: *а*) «газообразное» состояние монослоя; *б*) состояние «двумерной» жидкости; *в*) «твердый» конденсированный монослой

1 Из книги: Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. Раздел «Биологические мембраны». М.: Просвещение, 1987. 816 с.

При отсутствии ограничений пленка липида на границе раздела «вода – воздух» стремится занять максимально возможную площадь и представляет систему, аналогичную так называемому «двумерному» газу (рис. 4.2.1, *а*). В этом состоянии монослоя молекулы липида свободно перемещаются вдоль поверхности воды, практически не взаимодействуя друг с другом. При постепенном сжатии монослоя, приводящем к увеличению плотности упаковки, молекулы начинают взаимодействовать между собой, и на поверхности воды образуется сплошная пленка липида, отвечающая жидкорастянутому состоянию монослоя, другими словами, состоянию «двумерной» жидкости (рис. 4.2.1, *б*). При дальнейшем увеличении сжатия молекулы будут стремиться к максимально плотной упаковке. При этом они упорядочивают свою ориентацию в монослое так, что их полярные головки обращаются в сторону водной фазы, а углеводородные цепи выступают в воздух в виде своеобразного «частокола» (рис. 4.2.1, *в*). Такая плотно упакованная пленка, в которой углеводородные цепи липидных молекул сохраняют определенную подвижность, называется конденсированным монослоем. Если давление увеличивать и дальше, образуется твердый, практически несжимаемый конденсированный монослой, в котором площадь, приходящаяся на одну молекулу, минимальна. Когда же давление превысит некоторую предельную величину, называемую давлением коллапса, произойдет разрушение пленки, при котором монослои молекул надвигаются один на другой.

Мицеллы. Мицеллы представляют собой простейшие агрегаты, образуемые липидными молекулами в объемной фазе растворителя. В зависимости от природы растворителя липиды могут давать либо мицеллы обычного типа, либо так называемые «обращенные» мицеллы (рис. 4.2.2). В обычных мицеллах гидрофильные полярные головки липидных молекул обращены в сторону водной фазы, тогда как неполярные углеводородные цепи образуют гидрофобное ядро, изолированное от водного окружения. В обращенных мицеллах, существующих в таких растворителях, как бензол, гексан и др., молекулы липидов имеют иную ориентацию: их гидрофобные цепи направлены в растворитель, а полярные головки формируют центральную гидрофильную область мицеллы. Образование обращенных мицелл значительно облегчается при добавлении следовых количеств воды в неполярный растворитель. Склонность липидов к формированию ассоциатов мицеллярного типа зависит от их строения и прежде всего от соотношения размеров полярной и неполярной частей молекулы. В воде легко дают мицеллы те липиды, которые

имеют объемистую и/или заряженную полярную головку и сравнительно небольшие углеводородные цепи (рис. 4.2.3).

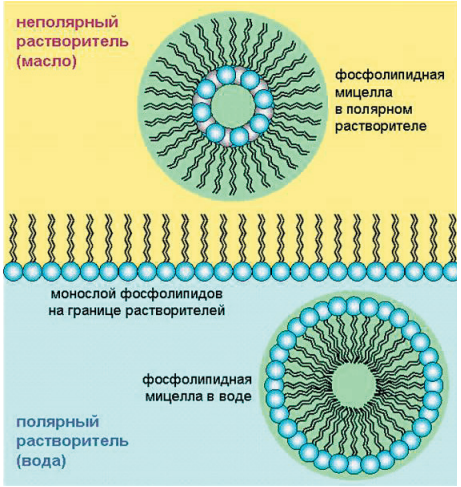


Рис. 4.2.2. Липидные мицеллы в воде и неполярных растворителях

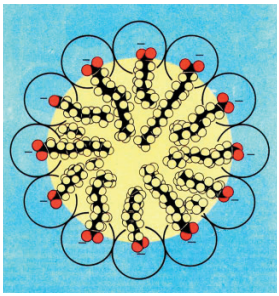


Рис. 4.2.3. Упаковка молекул в мицелле соли жирной кислоты

Бислой, или бимолекулярный липидный слой, представляет собой термодинамически наиболее выгодную форму ассоциации тех липидов, молекулы которых не способны образовывать в воде небольшие агрегаты мицеллярного типа. Возможность упаковки молекул в бислой, как и в случае мицелл, определяется прежде всего соотношением размеров полярной и неполярной частей молекулы (рис. 4.2.4). Как правило, бис-

лой легко формируется липидами, у которых невелики различия между площадью, занимаемой полярной головкой, и поперечным сечением углеводородных цепей. Именно такое соотношение размеров характерно для большинства фосфолипидов, являющихся основными компонентами биологических мембран.

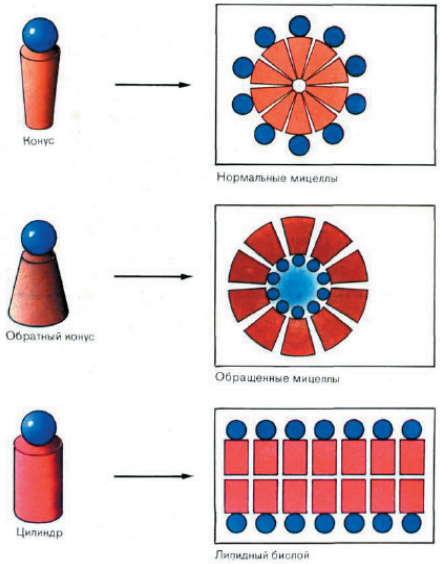


Рис. 4.2.4. Схематическое изображение формы липидных молекул, наиболее склонных к образованию нормальных мицелл, обращенных мицелл и бимолекулярного слоя

Липосомы – это сферические пузырьки из двойного слоя липидов размером 25–100 нм, заполненные жидкостью. Липосомы эффективны, потому что состоят из нативных липидов и обладают высоким сродством к клеточным мембранам. После контакта с плазматической мембраной содержимое липосом проникает в клетку при слиянии мембран, или по пути эндоцитоза. Липосомы препарата доксорубицина «Доксила» содержат положительно заряженный липид, ковалентно сшитый с полимером метоксиполиэтиленгликолем (МПЭГ) (рис. 4.2.5). Дополнительный слой оболочки из производного полиэтиленгликоля позволяет «обмануть» иммунные клетки (фагоциты), препятствуя поглощению липосом и увеличивая время циркуляции таких «стелс-липосом» в организме.

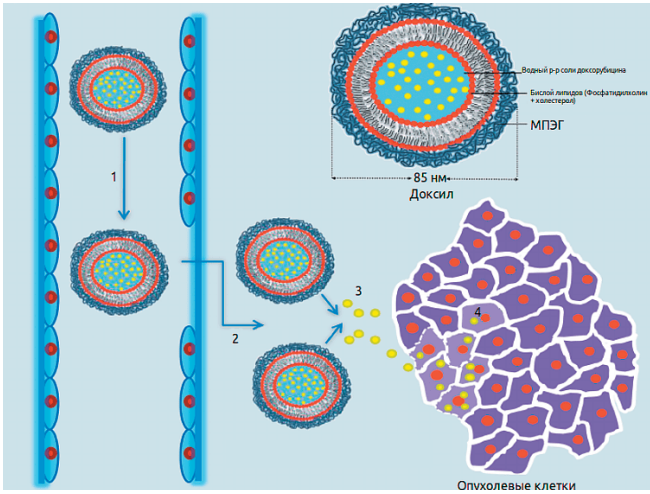


Рис. 4.2.5. Строение липосом «Доксила» и путь транспорта липосом в опухоль

Задачи к разделу «Молекулярная биофизика»

1. Аэрозоль ртути сконцентрировался в виде сферической капли объемом $3{,}5 \cdot 10^{-6}$ м^3. Определите, насколько уменьшилась поверхностная энергия ртути (энергия Гиббса), если дисперсность аэрозоля $D = 10^7$ м$^{-1}$. Поверхностное натяжение ртути равно 0,4 Н/м. Суммарная поверхность капель аэрозоля определяется по формуле $S = 6DV$.
2. Кровь в капилляре поднялась на высоту $h = 22$ мм. Определите коэффициент поверхностного натяжения крови, если диаметр капилляра $d = 1$ мм (плотность крови $\rho = 1060$ кг/м^3).
3. Определите, во сколько раз изменится добавочное давление, обусловленное поверхностным натяжением крови на левой и правой границах раздела воздушного пузырька, если левый радиус увеличился, а правый уменьшился на 25 %.

Раздел 5

БИОФИЗИКА МЕМБРАН

5.1. Структура и функции биологических мембран. Динамика биомембран. Модельные липидные мембраны

Многие жизненные процессы протекают на биологических мембранах. Нарушение мембранных процессов – причина многих патологий. Лечение также во многих случаях связано с воздействием лекарственных веществ на функционирование биологических мембран. Важнейшее условие существования клетки и, следовательно, жизни – нормальное функционирование биологических мембран.

Основные функции биологических мембран:

1) барьерная – обеспечивает селективный, регулируемый, пассивный и активный обмен веществом с окружающей средой;
2) матричная – обеспечивает определенное взаимное расположение и ориентацию мембранных белков, их оптимальное взаимодействие;
3) механическая – обеспечивает прочность и автономность клетки;
4) энергетическая – обеспечивает синтез АТФ на внутренних мембранах митохондрий и фотосинтез в мембранах хлоропластов;
5) генерация и проведение биопотенциалов;
6) рецепторная и многие другие функции.

Общая площадь всех биологических мембран в организме человека достигает десятков тысяч квадратных метров.

Совокупность результатов, полученных физическими и химическими методами исследования, дала возможность предложить жидкостно-мозаичную динамическую модель строения биологических мембран (Д. Сингер и Г. Л. Николсон, 1972). Согласно этой модели структурную

основу биологической мембраны образует двойной слой липидов, белки в этом слое расположены мозаично (рис. 5.1.1).

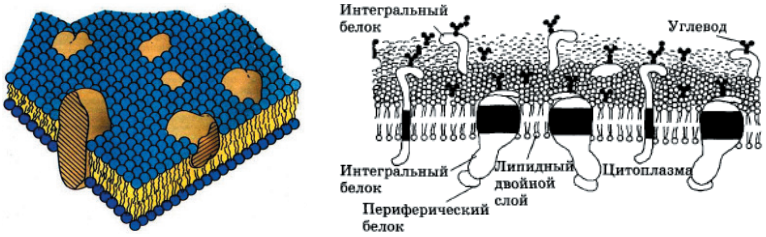


Рис. 5.1.1. Жидкостно-мозаичная модель строения биологических мембран

Различают поверхностные (или периферические), полупогруженные и интегральные белки. Липиды находятся при физиологических условиях в жидком агрегатном состоянии. Это позволяет сравнить мембрану с фосфолипидным морем, по которому плавают белковые «айсберги». Полярные головы молекул фосфолипидов гидрофильны, а их неполярные хвосты гидрофобны. В смеси фосфолипидов с водой термодинамически выгодно, чтобы полярные головы были погружены в состоящую из полярных молекул воду, а их неполярные хвосты были бы расположены подальше от воды. Такое расположение амфифильных (имеющих и гидрофильную, и гидрофобную части) молекул соответствует наименьшему значению энергии по сравнению с другими возможными расположениями молекул. Кроме фосфолипидов и белков, в биологических мембранах содержатся и другие химические соединения. В мембранах животных клеток много холестерина. Есть в мембранах и другие вещества, например гликолипиды, гликопротеиды.

В зависимости от температуры липидный бислой может находиться в двух основных фазовых состояниях: кристаллическом (гелевом) и жидкокристаллическом (рис. 5.1.2).

Мембрана – динамическое образование, так как и белки, и липиды способны перемещаться в составе мембраны. Различают латеральную диффузию (перемещение в одном слое) и трансбислойный переход (перескок молекулы из одного слоя мембраны в другой). В жидкокристаллическом состоянии бислоя скорость латеральной диффузии липидных молекул очень высока. За 1 секунду фосфолипидная молекула совершает от 1000 до 100 000 скачков с размером шага, равным ее поперечнику

(~1 нм). Скорость латеральной диффузии липидных молекул резко падает при переходе бислоя из жидкокристаллического состояния в гелевое. В отличие от латеральной диффузии миграция липидов с одной стороны бислоя на другую обычно происходит чрезвычайно медленно. Этот процесс получил в литературе название флип-флоп (рис. 5.1.3).

Рис. 5.1.2. Фазовые состояния бислоя

Скорость латеральной диффузии и флип-флопа липидов была впервые измерена Р. Д. Корнбергом и Г. М. Мак-Коннелом в 1971 г. Полупериод флип-флопа составляет величины порядка нескольких часов или даже дней, т. е. фосфолипидной молекуле для пересечения бислоя толщиной в 4–5 нм понадобится целый день, тогда как в ходе латеральной диффузии она преодолевает это расстояние за ~2,5 мкс. Причина исключительно медленного флип-флопа заключается в его энергетической невыгодности, так как требуется перенести полярную головку фосфолипидной молекулы через гидрофобную область бислоя. Однако в ряде случаев скорость флип-флопа может значительно возрастать под действием ряда факторов, таких как необычная структура липида, неустойчивое фазовое состояние бислоя или присутствие в нем молекул, облегчающих перенос полярной головки липидной молекулы через гидрофобную среду.

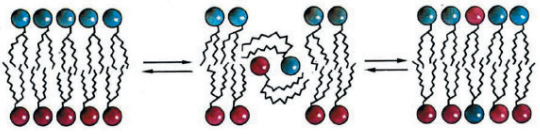


Рис. 5.1.3. Асимметричное распределение и флип-флоп липидных молекул в бислое

Функционирование мембраны сильно зависит от микровязкости липидного бислоя и подвижности фосфолипидных молекул в мембра-

не, фазового состояния мембранных липидов. Отклонение биофизических характеристик липидного бислоя от нормы связано с разного рода патологиями. В основе многих патологических состояний организма человека лежат изменения структурно-функциональных свойств молекулярных компонентов биомембран, которые происходят при воздействии внешних факторов среды (фармакологические агенты, яды, токсины, аллергены, ионизирующее и УФ-излучение и др.) или при внутренних функциональных расстройствах. К заболеваниям подобного рода следует отнести гипертонию, атеросклероз, ишемию, бронхолегочные заболевания, различные воспаления, злокачественный рост клеток. В связи с этим всесторонние исследования механизмов функционирования биомембран в норме и при патологии необходимы как для разработки методов лечения и профилактики вышеназванных заболеваний, так и для создания высокоэффективных лекарственных препаратов.

Модельные липидные мембраны. Липосомы, или фосфолипидные везикулы (пузырьки), получают обычно при набухании сухих фосфолипидов в воде или при впрыскивании раствора липидов в воду. При этом происходит самосборка бимолекулярной липидной мембраны. Минимуму энергии Гиббса отвечает замкнутая сферическая одноламеллярная форма мембраны. При этом все неполярные гидрофобные хвосты находятся внутри мембраны и ни один из них не соприкасается с полярными молекулами воды (рис. 5.1.4).

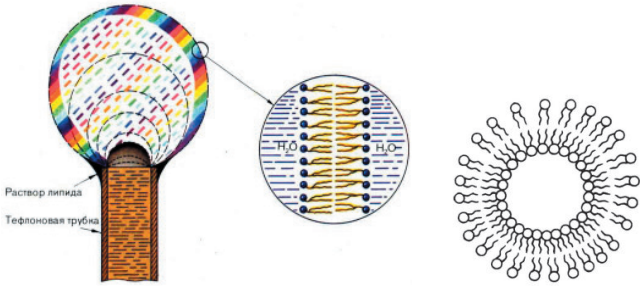


Рис. 5.1.4. Схема строения однослойной липосомы

Однако чаще получаются несферические многоламеллярные липосомы, состоящие из нескольких бимолекулярных слоев, – многослойные липосомы (рис. 5.1.5). Отдельные бимолекулярные слои многослойной липосомы отделены водной средой. Диаметр многослойных липосом

колеблется в пределах от 60 до 400 нм и более. Однослойные липосомы можно получить различными методами, например, из суспензии многослойных липосом, если обработать их ультразвуком. Диаметр однослойных липосом, полученных этим методом, составляет 25–30 нм.

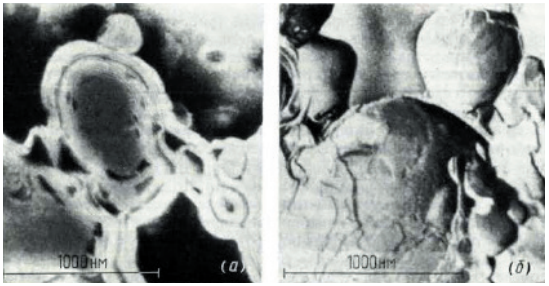


Рис. 5.1.5. Микрофотографии многослойных липосом

Липосомы служат моделью для исследований различных свойств клеточных мембран. Липосомы нашли непосредственное применение в изготовлении лекарств. Например, можно заключить внутрь липосом лекарственный препарат и использовать как фосфолипидную микрокапсулу для доставки лекарства в определенные органы и ткани. Липосомы нетоксичны (при правильном подборе липидов), полностью усваиваются организмом, способны преодолевать некоторые биологические барьеры. Так, инсулин, заключенный в липосому, защищен от действия пищеварительных ферментов. В настоящее время выясняется возможность вводить этот препарат в липосомах перорально, что может избавить больных диабетом от необходимости систематических уколов. Проводятся работы по разработке методов липосомальной терапии опухолей, ферментативной недостаточности, атеросклероза. Изучается возможность прицельной доставки лекарственного препарата, заключенного в липосомах, к больному органу или даже к больному участку (в частности, к пораженному участку сердца). Для этого к липосоме присоединяется белковая молекула – антитело к соответствующему мембранному антигену органа-мишени. Несмотря на заманчивые перспективы липосомальной терапии, еще имеется достаточно много нерешенных вопросов.

Вопросы для самоконтроля

1. Что собой представляет мозаичная жидкокристаллическая модель биомембраны?
2. Мембранные белки, их структура, свойства и функции.
3. Какие типы жидкокристаллических структур вы знаете? Какой тип жидкокристаллической структуры имеет биомембрана?
4. Охарактеризуйте динамику структурных элементов биомембраны: латеральную диффузию и трансмембранные переходы (флип-флоп-переходы).
5. Какие примеры модельных липидных мембран вы знаете?
6. Что собой представляют мицеллы и липосомы?

5.2. Транспорт веществ через биологические мембраны. Механизмы пассивного транспорта

Живые системы на всех уровнях организации – открытые системы. Поэтому транспорт веществ через биологические мембраны – необходимое условие жизни. С переносом веществ через мембраны связаны процессы метаболизма клетки, биоэнергетические процессы, образование биопотенциалов, генерация нервного импульса и др. Нарушение транспорта веществ через биомембраны приводит к различным патологиям. Лечение часто связано с проникновением лекарств через клеточные мембраны. Эффективность лекарственного препарата в значительной степени зависит от проницаемости для него мембраны. **Проницаемость мембраны** – это способность мембраны пропускать через себя атомы, ионы, молекулы веществ.

В зависимости от характера связи транспорта данного иона металла или молекулы конкретного вещества от переноса других ионов или молекул веществ выделяют:

1) **унипорт** – транспорт ионов или молекул через мембрану независимо от транспорта других соединений, например молекул газов, воды;
2) **симпорт** – одновременный и однонаправленный перенос ионов или молекул двух различных веществ, например перенос ионов натрия и глюкозы через мембрану клеток эпителия тонкой кишки;
3) **антипорт** – одновременный транспорт ионов или молекул вещества через мембрану в противоположных направлениях.

Большое значение для описания транспорта веществ имеет понятие электрохимического потенциала. **Химическим потенциалом** (μ) данного вещества называется величина, численно равная энергии Гиббса, приходящаяся на один моль этого вещества. Для разбавленного раствора вещества с концентрацией C:

$$\mu = \mu_0 + RT\ln C, \qquad (5.2.1)$$

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

R – газовая постоянная,

T – температура.

Электрохимический потенциал μ' – величина, численно равная энергии Гиббса G на один моль данного вещества, помещенного в электрическое поле. Для разбавленных растворов:

$$\mu' = \mu_0 + RT\ln C + zFE, \qquad (5.2.2)$$

где F – число Фарадея,

z – заряд иона электролита (в элементарных единицах заряда),

E – потенциал электрического поля.

Транспорт веществ через биологические мембраны можно разделить на два основных типа: пассивный и активный.

Пассивный транспорт – это перенос вещества из мест с большим значением электрохимического потенциала к местам с его меньшим значением. Пассивный транспорт идет с уменьшением энергии Гиббса, и поэтому этот процесс может идти самопроизвольно без затраты энергии. Плотность потока вещества j_m при пассивном транспорте подчиняется уравнению Теорелла:

$$j_m = -UC(d\mu'/dx), \qquad (5.2.3)$$

где U – подвижность частиц,

C – концентрация вещества.

Знак «минус» показывает, что перенос происходит в сторону убывания μ'.

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

$$j_m = m/(S \times t). \qquad (5.2.4)$$

Подставив в (5.2.3) выражение для электрохимического потенциала (5.2.2), получим для разбавленных растворов при $\mu_0 = \text{const}$ уравнение Нернста – Планка:

$$j_m = -URT(dC/dx) - UCzF(dE/dx). \qquad (5.2.5)$$

Итак, могут быть две причины переноса вещества при пассивном транспорте: градиент концентрации (dC/dx) и градиент электрического потенциала (dE/dx). Знаки минусов перед градиентами показывают, что градиент концентрации вызывает перенос вещества от мест с большей концентрацией к местам с его меньшей концентрацией, а градиент электрического потенциала вызывает перенос положительных зарядов от мест с большим потенциалом к местам с меньшим. В случае незаряженных веществ ($z = 0$) или отсутствия электрического поля (dE/dx) **уравнение Теорелла** переходит в уравнение:

$$j_m = -URT(dC/dx). \qquad (5.2.6)$$

Согласно соотношению Эйнштейна, коэффициент диффузии $D = URT$. В результате получаем уравнение, описывающее простую диффузию, – **закон Фика**:

$$j_m = -D(dC/dx). \qquad (5.2.7)$$

На рис. 5.2.1 представлена классификация основных видов пассивного транспорта через мембрану.

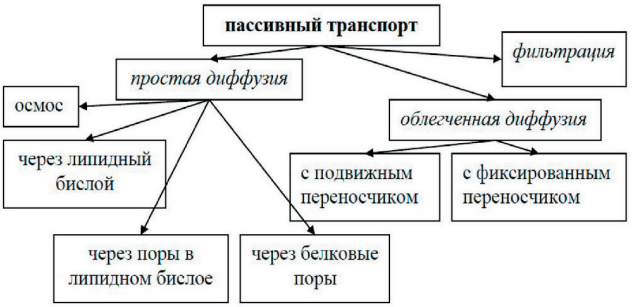


Рис. 5.2.1. Классификация видов пассивного транспорта

Возможны пути переноса веществ и ионов через мембрану с помощью т. н. переносчиков. Под переносчиками понимаются специфические молекулы или их ансамбли, которые связывают транспортируемый агент на одной стороне мембраны и в виде комплекса переносят его через гидрофобную зону. После диссоциации комплекса на противоположной стороне мембраны переносимый агент оказывается в водной фазе, а переносчик возвращается в исходное положение (рис. 5.2.2).

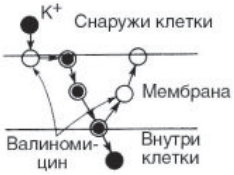


Рис. 5.2.2. Схема облегченной диффузии с подвижным переносчиком

Таким образом, транспорт в целом включает стадии образования и диссоциации комплекса, а также движение в мембране как комплекса, так и свободного переносчика. Идея о том, что в мембранах для переноса

электролитов могут использоваться вещества, образующие с соответствующими ионами растворимые в липидах комплексы, высказывалась в общем виде еще в 1930–1935 гг. В. Остергоутом. Однако впервые явление транспорта ионов через биологические мембраны по механизму переносчиков было обнаружено Б. Прессманом в 1964 г. В качестве таких переносчиков он использовал некоторые антибиотики, названные им ионофорами. Классическим представителем мембранных ионофоров является валиномицин – антибиотик депсипептидной природы. Валиномицин образует в неполярных растворителях устойчивые комплексы с K^+, Rb^+, Cs^+, но очень слабо взаимодействует с ионами Na^+; K-, Na-селективность этого депсипептида является рекордной и составляет величину порядка 10^4–10^5. Такое поведение валиномицина связано с его пространственным строением: депсипептидная цепь антибиотика формирует «ионную ловушку», точно подогнанную под ионы калия. Конформация самого валиномицина в неполярных средах напоминает собой браслет, стабилизированный шестью внутримолекулярными водородными связями (C = O – H – N); в более полярных средах реализуется форма лишь с тремя H-связями, а в водных растворах предпочтительной оказывается открытая форма, лишенная водородных связей (рис. 5.2.3).

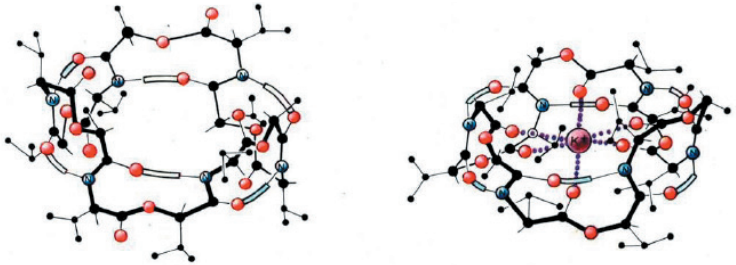


Рис. 5.2.3. Конформация валиномицина и его K^+-комплекса

Комплексы валиномицина с K^+ в любых средах сохраняют конформацию браслета, при этом ион металла попадает во внутреннюю полость молекулы и связывается шестью сложноэфирными карбонилами с помощью ион-дипольных взаимодействий. Размеры полости хорошо соответствуют ионным радиусам несольватированных ионов калия (r = 0,133 нм) и рубидия (r = 0,149 нм), но несколько малы для цезия (r = 0,165 нм) и слишком велики для натрия (r = 0,098 нм), что находится в полном согласии с данными по селективности комплексообразова-

ния. Валиномицин, таким образом, обеспечивает связываемому иону идеальную «сольватную оболочку», фиксированную в оптимальном положении молекулярным каркасом антибиотика, и благоприятными для комплексообразования оказываются не только энергетические (энергия шести ион-дипольных взаимодействий), но и энтропийные факторы. В комплексе «валиномицин – калий» ион оказывается хорошо «спрятанным» во внутренней сфере антибиотика, а внешняя сфера достаточно гидрофобна и обеспечивает беспрепятственное передвижение иона через липидную мембрану. Установленный впервые на примере валиномицина принцип функционирования ионофоров оказался универсальным не только для мембранных переносчиков, но и для других типов молекулярных ловушек и катализаторов, широко используемых в настоящее время в химии и в технике.

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое пассивный транспорт?
2. Напишите уравнения для пассивного транспорта: (уравнения Теорелла, Нернста – Планка, Фика).
3. Охарактеризуйте виды пассивного транспорта. Приведите примеры.
4. Чем отличается облегченная диффузия от простой диффузии?
5. Что такое ионофоры?

5.3. Активный транспорт. Ионные насосы, молекулярный механизм их работы

Активный транспорт – это перенос вещества из мест с меньшим значением электрохимического потенциала в места с его большим значением. Активный транспорт в мембране сопровождается ростом энергии Гиббса, он не может идти самопроизвольно, а только за счет затрат энергии, запасенной в макроэргических связях АТФ. Активный транспорт веществ через биологические мембраны имеет огромное значение. За счет активного транспорта в организме создаются градиенты концентраций, градиенты электрических потенциалов, градиенты давления и т.д., поддерживающие жизненные процессы. Существование активного транспорта веществ через биологические мембраны впервые было доказано в опытах Уссинга (1949 г.) на примере переноса ионов натрия через кожу лягушки.

Согласно современным представлениям, в биологических мембранах имеются ионные насосы, работающие за счет энергии гидролиза АТФ, – специальные системы интегральных мембранных белков (транспортные аденозинтрифосфатазы, или Na^+-K^+-АТФазы).

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

1) при работе K^+-Na^+-АТФазы за счет энергии, освобождающейся при гидролизе одной молекулы АТФ, в клетку переносится два иона калия и одновременно из клетки выкачиваются три иона натрия. Таким образом, создается повышенная по сравнению с межклеточной средой концентрация в клетке ионов калия и пониженная натрия, что имеет огромное физиологическое значение;
2) при работе Ca^{2+}-АТФазы за счет энергии гидролиза АТФ переносятся два иона кальция (из клетки);
3) в H^+-АТФазе (H^+-помпе) происходит перенос двух протонов.

Принцип работы АТФаз-насосов основан на конформационных перестройках белковой макромолекулы при взаимодействии с транспортируемым ионом. Выделяют четыре этапа процесса переноса кальция.

Первый этап работы Ca^{2+}-АТФазы – связывание компонентов: иона Ca^{2+} с комплексом Mg-АТФ. Присоединение ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} идет на наружной поверхности саркоплазматической мембраны к разным участкам переносчика. При связывании иона кальция освобождается энергия в 37,4 кДж/моль.

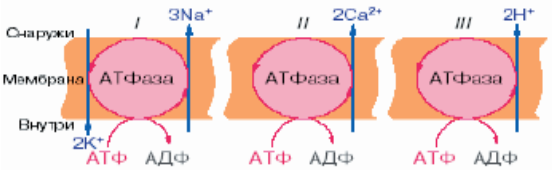


Рис. 5.3.1. Схема работы Ca^{2+}-АТФазы

Второй этап работы насоса – гидролиз АТФ с образованием фермент-фосфатного комплекса. Переход комплекса Е-АТФ в Е-АДФ происходит с малым перепадом энергии. Свободная энергия гидролиза АТФ израсходовалась на синтез Е~Ф.

Третий этап работы фермента – транслокация: переход центра связывания кальция на противоположную сторону мембраны. Для отрыва прочно связанных ионов кальция необходима энергия, которая доставляется за счет гидролиза АТФ. При гидролизе одного моля АТФ освобождается около 40 кДж, что достаточно для переноса двух молей ионов Ca^{2+} через мембрану из цитоплазмы.

Четвертый этап функционирования кальциевого насоса состоит в конформационных перестройках, приводящих к транслокации кальцийсвязывающих центров в исходное положение. Схема процесса проиллюстрирована на рис. 5.3.2.

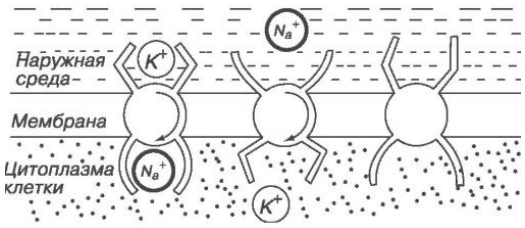


Рис. 5.3.2. Схема работы K^+-Na^+ ионного насоса

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое активный транспорт?
2. Какие вы знаете ионные насосы?

5.4. Биоэлектрические потенциалы. Механизм формирования потенциала покоя[1]

Одна из важнейших функций биологической мембраны – генерация и передача биопотенциалов. Это явление лежит в основе возбудимости клеток, регуляции внутриклеточных процессов, работы нервной системы, регуляции мышечного сокращения, рецепции. В медицине на исследовании электрических полей, созданных биопотенциалами органов и тканей, основаны диагностические методы: электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография и другие. Практикуется и лечебное воздействие на ткани и органы внешними электрическими импульсами при электростимуляции. Нарушение электрических характеристик отдельных клеток, нервных волокон и целых тканей (например, сердечной ткани) приводит к ряду серьезных заболеваний. Использование результатов электрофизиологических исследований в сочетании с физическим и математическим моделированием мембранных транспортных процессов лежит в основе современных теорий электрогенеза в клетках.

Различают следующие основные виды мембранных биопотенциалов:

1) **потенциал покоя** – разность электрических потенциалов между внутренней и наружной поверхностью мембраны нормально функционирующей клетки в невозбужденном состоянии;
2) **потенциал действия (возбуждения)** – разность потенциалов на мембране, регистрируемая в момент возбуждения между возбужденными и невозбужденными участками мембраны;
3) **потенциал повреждения** регистрируется между поврежденными и неповрежденными участками клетки, ткани, органа.

Возникновение мембранных потенциалов связано с неравенством концентрации ионов внутри клетки и в окружающей среде и неодинаковой проницаемостью клеточной мембраны для разных ионов.

Мембранные транспортные структуры – натрий-калиевые насосы – создают предпосылки для возникновения потенциала покоя. Предпосылки эти – разность в концентрации ионов на внутренней и наружной сторонах клеточной мембраны. Отдельно проявляет себя разность концентрации по натрию и разность концентрации по калию. Попытка

1 По материалам: Сазонов В. Ф. Формирование мембранного потенциала покоя // Биомолекула. 2011. URL: https://biomolecula.ru/articles/formirovanie-membrannogo-potentsiala-pokoia (дата обращения: 25.06.2021).

ионов калия (K^+) выровнять свою концентрацию по обе стороны мембраны приводит к его утечке из клетки и потере вместе с ними положительных электрических зарядов, за счет чего значительно усиливается общий отрицательный заряд внутренней поверхности клетки. Эта «калиевая» отрицательность составляет бóльшую часть потенциала покоя (–60 мВ в среднем), а меньшую его часть (–10 мВ) составляет «обменная» отрицательность, вызванная электрогенностью самого ионного насоса-обменника. Давайте разбираться подробнее. Зачем нам нужно знать, что такое потенциал покоя и как он возникает?

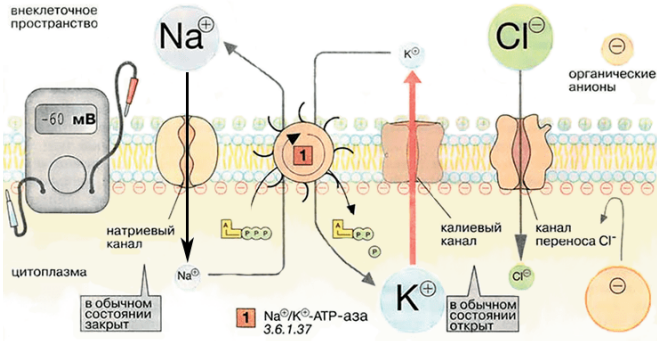


Рис. 5.4.1. Потенциал покоя. В мембране открыты калиевые ионные каналы постоянного тока, закрыты натриевые каналы, работает насос-обменник (Na^+/K^+-АТФаза)[1]

Совершенно очевидно, что для понимания того, как работает нервная система, необходимо вначале разобраться, как работает ее отдельная нервная клетка – нейрон. Главное, что лежит в основе работы нейрона, это перемещение электрических зарядов через его мембрану и появление вследствие этого на мембране электрических потенциалов. Можно сказать, что нейрон, готовясь к своей нервной работе, вначале запасает энергию в электрической форме, а затем использует ее в процессе проведения и передачи нервного возбуждения. Таким образом, наш самый первый шаг к изучению работы нервной системы – это понять, каким образом появляется электрический потенциал на мембране нервных клеток. Этим мы и займемся и назовем этот процесс формированием потенциала покоя.

1 Источник: Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2004. 469 с.

Определение понятия «потенциал покоя». В норме, когда нервная клетка находится в физиологическом покое и готова к работе, у нее уже произошло перераспределение электрических зарядов между внутренней и наружной сторонами мембраны. За счёт этого возникло электрическое поле и на мембране появился электрический потенциал – мембранный потенциал покоя. Как известно из физики, электрические заряды (движущиеся и неподвижные) формируют в пространстве электромагнитное поле, которое влияет на тела, обладающие электрическим зарядом. С точки зрения электромагнетизма клеточную мембрану можно представить как плоский конденсатор, заполненный однородным диэлектриком из неполярных молекул. Если конденсатор заряжен, то внутри него возникает электрическое поле, обусловленное поверхностной плотностью заряда. На поверхности мембраны возникают некомпенсированные заряды: положительные у «отрицательной» поверхности и отрицательные – у «положительной».

Таким образом, мембрана оказывается поляризованной. Это означает, что она имеет разный электрический потенциал наружной и внутренней поверхностей. Разность между этими потенциалами вполне возможно зарегистрировать. В этом можно убедиться, если ввести внутрь клетки микроэлектрод, соединенный с регистрирующей установкой. Как только электрод попадает внутрь клетки, он мгновенно приобретает некоторый постоянный электроотрицательный потенциал по отношению к электроду, расположенному в окружающей клетку жидкости. Величина внутриклеточного электрического потенциала у нервных клеток и волокон, например, гигантских нервных волокон кальмара, в покое составляет около –70 мВ. Эту величину называют мембранным потенциалом покоя (МПП). Во всех точках аксоплазмы этот потенциал практически одинаков. Макроскопические физические тела, как правило, электрически нейтральны, т. е. в них в равных количествах содержатся как положительные, так и отрицательные заряды. Потенциал электростатического поля φ определяется как отношение потенциальной энергии W пробного заряда q к величине этого заряда: $\varphi = W/q$, откуда следует, что потенциал численно равен потенциальной энергии, которой обладает в данной точке поля единичный положительный заряд. Единицей измерения потенциала служит вольт (1 В).

Потенциал покоя – это разность электрических потенциалов, имеющихся на внутренней и наружной сторонах мембраны, когда клетка находится в состоянии физиологического покоя. Его величина из-

меряется изнутри клетки, она отрицательна и составляет в среднем –70 мВ (милливольт), хотя в разных клетках может быть различной: от –35 мВ до –90 мВ. Важно учитывать, что в нервной системе электрические заряды представлены не электронами, как в обычных металлических проводах, а ионами – химическими частицами, имеющими электрический заряд. И вообще в водных растворах в виде электрического тока перемещаются не электроны, а ионы. Поэтому **все электрические токи в клетках и окружающей их среде – это ионные токи.** Итак, изнутри клетка в покое заряжена отрицательно, а снаружи – положительно. Это свойственно всем живым клеткам, за исключением эритроцитов, которые, наоборот, заряжены отрицательно снаружи. Если говорить конкретнее, то получается, что снаружи вокруг клетки будут преобладать положительные ионы (катионы Na^+ и K^+), а внутри – отрицательные ионы (анионы органических кислот, неспособные свободно перемещаться через мембрану, как Na^+ и K^+). Термин «отрицательность», который мы будем применять для характеристики электрического потенциала внутри клетки, пригодится нам для простоты объяснения изменений уровня потенциала покоя.

Сущность формирования потенциала покоя. Попробуем разобраться, откуда берется электрический заряд нервных клеток. Внутренняя отрицательность клетки возникает не из-за появления лишних отрицательных частиц (анионов), а, наоборот, из-за потери некоторого количества положительных частиц (катионов). Клетка лишается части своих положительных частиц и заряжается отрицательно за счёт двух процессов: вначале она обменивает «свой» натрий на «чужой» калий; потом из нее происходит утечка этих «наменянных» положительных ионов калия, вместе с которыми из клетки утекают положительные заряды.

1. Первый этап создания внутренней отрицательности: обмен Na^+ на K^+.

В мембране нервной клетки встроены и постоянно работают белковые насосы-обменники (Na^+-K^+-АТФазы). Они меняют «собственный» натрий клетки на наружный «чужой» калий. Но ведь при обмене одного положительного заряда (Na^+) на другой такой же положительный заряд (K^+) никакого дефицита положительных зарядов в клетке возникать не может! Правильно. Но тем не менее из-за этого обмена в клетке остается очень мало ионов натрия, потому что они почти все ушли наружу. И в то же время клетка переполняется ионами калия, которые в нее накачали молекулярные насосы. Важно здесь то, что обмен натрия на калий неравный. За каждые отданные клеткой три иона натрия она получает

всего два иона калия. Это приводит к потере одного положительного заряда при каждом акте ионного обмена. Так что уже на этом этапе за счет неравноценного обмена клетка теряет больше «плюсов», чем получает взамен. В электрическом выражении это составляет примерно –10 мВ отрицательности внутри клетки. Кстати, интересно, что клетка не рождается с готовым потенциалом покоя. Ей его еще надо создать.

Механизм насыщения клетки калием мы уже объяснили (это работа насосов-обменников), а механизм ухода калия из клетки объясним ниже, когда перейдем к описанию второго этапа создания внутриклеточной отрицательности. Итак, результат деятельности мембранных ионных насосов-обменников на первом этапе формирования потенциала покоя таков:

– дефицит натрия (Na^+) в клетке;
– избыток калия (K^+) в клетке;
– появление на мембране слабого электрического потенциала (–10 мВ).

Можно сказать так: на первом этапе ионные насосы мембраны создают разность концентраций ионов, или градиент (перепад) концентрации, между внутриклеточной и внеклеточной средой.

2. Второй этап создания отрицательности: утечка ионов K^+ из клетки.

Итак, что начинается в клетке после того, как с ионами поработают ее мембранные натрий-калиевые насосы-обменники? Из-за образовавшегося дефицита натрия внутри клетки этот ион при каждом удобном случае норовит устремиться внутрь: растворенные вещества всегда стремятся выровнять свою концентрацию во всем объеме раствора. Но это у натрия получается плохо, поскольку ионные натриевые каналы обычно закрыты и открываются только при определенных условиях: под воздействием специальных веществ (трансмиттеров) или при уменьшении отрицательности в клетке (деполяризации мембраны). В то же время в клетке имеется избыток ионов калия по сравнению с наружной средой, потому что насосы мембраны насильно накачали его в клетку. И он, тоже стремясь уравнять свою концентрацию внутри и снаружи, норовит, напротив, выйти из клетки. Ионы калия K^+ покидают клетку под действием химического градиента их концентрации по разные стороны мембраны (мембрана значительно более проницаема для K^+, чем для Na^+) и уносят с собой положительные заряды. Из-за этого внутри клетки нарастает отрицательность.

По закону выравнивания химических концентраций, который действует в растворах, натрий «хочет» снаружи войти в клетку; туда же его

влечет и электрическая сила (как мы помним, цитоплазма заряжена отрицательно). Хотеть-то он хочет, но не может, так как мембрана в обычном состоянии плохо его пропускает. Натриевые ионные каналы, имеющиеся в мембране, в норме закрыты. Если все же его заходит немножко, то клетка сразу же обменивает его на наружный калий с помощью своих натрий-калиевых насосов-обменников. Получается, что ионы натрия проходят через клетку как бы транзитом и не задерживаются в ней. Поэтому натрий в нейронах всегда в дефиците. А вот калий как раз может легко выходить из клетки наружу! В клетке его полно, и она его удержать не может. Он выходит наружу через особые каналы в мембране – «калиевые каналы утечки», которые в норме открыты и выпускают калий.

K^+-каналы утечки постоянно открыты при нормальных значениях мембранного потенциала покоя и проявляют взрывы активности при сдвигах мембранного потенциала, которые длятся несколько минут и наблюдаются при всех значениях потенциала. Усиление K^+-токов утечки ведет к гиперполяризации мембраны, тогда как их подавление – к деполяризации. Однако существование канального механизма, ответственного за токи утечки, долгое время оставалось под вопросом. Только сейчас стало ясно, что калиевая утечка – это ток через специальные калиевые каналы.

А теперь – еще раз самое главное. Мы должны осознанно перейти от движения химических частиц к движению электрических зарядов. Калий (K^+) положительно заряжен, поэтому он, когда выходит из клетки, выносит из нее не только самого себя, но и положительный заряд. За ним изнутри клетки к мембране тянутся «минусы» – отрицательные заряды (так как разноименные заряды притягиваются). Но они не могут просочиться через мембрану, в отличие от ионов калия, так как для них нет подходящих ионных каналов и мембрана их не пропускает (поэтому эти отрицательные заряды скапливаются у мембраны внутри клетки). Помните про оставшиеся необъясненными нами –60 мВ отрицательности? Это и есть та самая часть мембранного потенциала покоя, которую создает утечка ионов калия из клетки! И это – большая часть потенциала покоя.

Для этой составной части потенциала покоя есть даже специальное название – концентрационный потенциал. Концентрационный потенциал – это часть потенциала покоя, созданная дефицитом положительных зарядов внутри клетки, образовавшимся за счет утечки из нее положительных ионов калия.

Электрические силы связаны с химическими по уравнению Гольдмана. Его частным случаем является более простое уравнение Нернста (5.4.1), по формуле которого можно рассчитать трансмембранную диффузионную разность потенциалов на основе различной концентрации ионов одного вида по разные стороны мембраны. Так, зная концентрацию ионов калия снаружи и внутри клетки, можно рассчитать калиевый равновесный потенциал φm:

$$\varphi_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_0}, \quad (5.4.1)$$

где φm – равновесный потенциал,

R – газовая постоянная,

T – абсолютная температура,

F – постоянная Фарадея,

K_o^+ и K_i^+ – концентрации ионов K^+ снаружи и внутри клетки, соответственно.

По формуле видно, что для расчета потенциала между собой сравниваются концентрации ионов одного вида – K^+.

Более точно итоговая величина суммарного диффузионного потенциала, который создается утечкой нескольких видов ионов, рассчитывается по формуле Гольдмана – Ходжкина – Катца (5.4.2). В ней учтено, что потенциал покоя зависит от трех факторов: полярности электрического заряда каждого иона; проницаемости мембраны P для каждого иона; концентраций соответствующих ионов внутри (i) и снаружи мембраны (o). Для мембраны аксона кальмара в покое отношение проводимостей PK : PNa : PCl = 1 : 0,04 : 0,45.

$$\varphi_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot ln \frac{P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_0}{P_{Na^+} \cdot [Na^+]_0 + P_{K^+} \cdot [K^+]_0 + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i}. \quad (5.4.2)$$

Итак, потенциал покоя состоит из двух частей: первая часть – это –10 мВ, которые получаются от «несимметричной» работы мембранного насоса-обменника (ведь он больше выкачивает из клетки положительных зарядов (Na^+), чем закачивает обратно с калием); вторая часть – это все время утекающий из клетки калий, уносящий положительные заряды. Его вклад основной: –60 мВ. В сумме это и дает искомые –70 мВ. Вот теперь мембранный потенциал покоя окончательно сформирован.

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое электрический потенциал, разность потенциалов?
2. Что является причиной переноса ионов K^+, Na^+ и Cl^- через биологическую мембрану? Какими уравнениями описываются эти процессы?
3. Что такое мембранный потенциал?
4. Опишите механизм формирования потенциала покоя.

5.5. Потенциал действия, его свойства. Биофизика нервного импульса

Потенциалом действия (ПД) называется электрический импульс, обусловленный изменением ионной проницаемости мембраны и связанный с распространением по нервам и мышцам волны возбуждения. Опыты по исследованию потенциала действия проведены (в основном Ходжкиным и его сотрудниками) на гигантских аксонах кальмара методом микроэлектродов с использованием высокоомных измерителей напряжения, а также методом меченых атомов. Возбуждающий импульс вызывает лишь на короткое время смещение мембранного потенциала, который быстро пропадает, и восстанавливается потенциал покоя. В том случае, когда возбуждающий импульс смещается еще дальше в отрицательную сторону, он сопровождается гиперполяризацией мембраны. Потенциал действия также не формируется, когда возбуждающий импульс положительный (деполяризующий), но его амплитуда меньше порогового значения. Однако если амплитуда положительного деполяризующего импульса окажется больше порогового значения, в мембране развивается процесс, в результате которого происходит резкое повышение мембранного потенциала и мембранный потенциал φm меняет свой знак – становится положительным. Достигнув некоторого положительного значения потенциала реверсии, мембранный потенциал возвращается к значению потенциала покоя, совершив нечто вроде затухающего колебания. В нервных волокнах и скелетных мышцах длительность потенциала действия около 1 мс (а в сердечной мышце – около 300 мс). После снятия возбуждения еще в течение 1–3 мс в мембране наблюдаются некоторые остаточные явления, во время которых мембрана рефрактерна (невозбудима). Новый деполяризующий потенциал может вызвать образование нового потенциала действия только после полного возвращения мембраны в состояние покоя. Причем амплитуда потенциала действия не зависит от амплитуды деполяризующего потенциала.

Характерные свойства потенциала действия:

1) наличие порогового значения деполяризующего потенциала;
2) закон «все или ничего», то есть если деполяризующий потенциал больше порогового, развивается потенциал действия, амплитуда которого не зависит от амплитуды возбуждающего импульса, и нет потенциала действия, если амплитуда деполяризующего потенциала меньше пороговой;

3) есть период рефрактерности (невозбудимости) мембраны во время развития потенциала действия и остаточных явлений после снятия возбуждения;
4) в момент возбуждения резко уменьшается сопротивление мембраны.

При развитии потенциала действия наряду с изменением проницаемости происходит кратковременное увеличение электропроводности мембраны. В первой фазе ПД – **фазе деполяризации** – усиленный поток ионов Na^+, направленный внутрь клетки, уравновешивает концентрационный градиент, и поступление в клетку натрия прекращается. Внутренняя поверхность мембраны заряжается положительно по отношению к наружной. В это время проницаемость мембраны для Na^+ увеличивается в 500 раз за 0,5–1 мс. Затем возрастает проницаемость мембраны для ионов K^+ и усиливается диффузия этих ионов из клетки. В результате происходит уменьшение мембранного потенциала, что, в свою очередь, снижает проницаемость мембраны для Na^+. Это продолжается до тех пор, пока потенциал покоя не восстановится. После этого проницаемость для ионов K^+ падает до исходного уровня. Фаза, в течение которой мембранный потенциал возвращается к уровню потенциала покоя, называется фазой **реполяризации**. Она осуществляется не в результате обратного перемещения ионов Na^+, а вследствие выхода из клетки эквивалентного количества ионов K^+. Фаза реполяризации всегда продолжительнее фазы **деполяризации**. Следовательно, формирование ПД обусловлено двумя ионными потоками через биомембрану, которые приблизительно равны по величине, но сдвинуты во времени. Схематично возникновение потенциала действия представлено на рис. 5.5.1.

Возбуждение мембраны описывается уравнением Ходжкина – Хаксли:

$$I_m = C_m \frac{d\varphi_m}{dt} + \sum I_i, \qquad (5.5.1)$$

где $I_м$ – ток через мембрану,

$C_м$ – емкость мембраны,

ΣIi – сумма ионных токов через мембрану.

Электрический ток через мембрану складывается из ионных токов: ионов калия – IK, натрия – INa и других ионов, в том числе Cl^-, так называемого тока утечки $I_{ут}$, а также емкостного тока. Емкостной ток обусловлен перезарядкой конденсатора, который представляет собой мембрана, перетеканием зарядов с одной ее поверхности на другую.

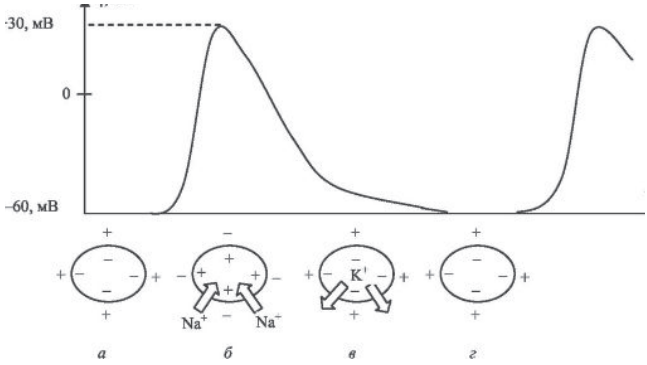


Рис. 5.5.1. Схема возникновения потенциала действия: *а*) состояние покоя (на внутренней поверхности отрицательный заряд); *б*) деполяризация мембраны (генерация импульса ~90 мВ); *в*) восстановление отрицательного заряда на внутренней стороне мембраны; *г*) рефрактерный период (мембрана не воспринимает импульс)

Возбуждение по миелинизированному волокну распространяется скачкообразно от одного перехвата Ранвье (участка, свободного от миелиновой оболочки) до другого (рис. 5.5.2 и 5.5.4). Нервные импульсы проводятся по аксонам в какой-то степени аналогично тому, как передаются электрические сигналы по кабельно-релейной линии. Электрический импульс передается без затухания за счет его усиления на промежуточных релейных станциях, роль которых в аксонах выполняют участки возбудимой мембраны, в которых генерируются потенциалы действия. Скорость передачи электрического импульса по миелинизированным аксонам достигает 100 м/с, тогда как по немиелинизированным волокнам импульсы распространяются в 5–50 раз медленнее.

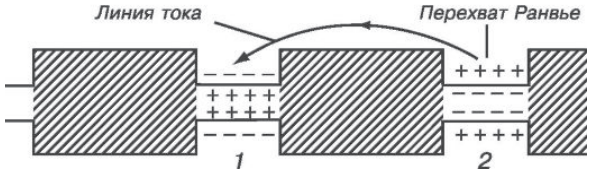


Рис. 5.5.2. Схема распространения потенциала действия по миелинизированному волокну

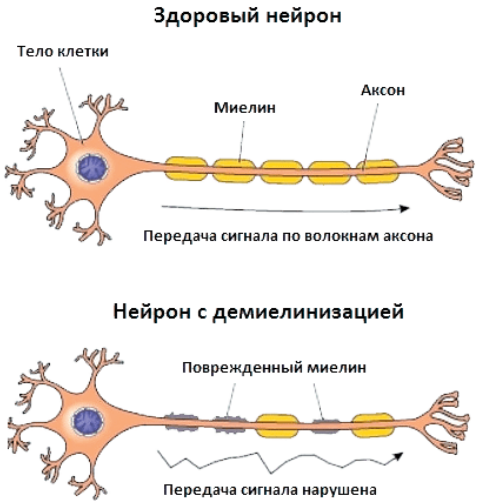


Рис. 5.5.3. Здоровый нейрон и нейрон с поврежденным миелином

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое потенциал действия?
2. Какие фазы выделяют в потенциале действия?
3. Как изменяется проницаемость мембраны для ионов в этих фазах?
4. Напишите уравнение Ходжкина – Хаксли.
5. Как происходит распространение возбуждения вдоль нервного волокна?

Задачи к разделу «Биофизика мембран»

1. Разность концентраций молекул вещества на мембране некоторой клетки равна Δc = 45 ммоль/л, коэффициент распределения между мембраной и окружающей средой K = 30, коэффициент диффузии $D = 1{,}5 \times 10^{-10}$ м²/с, плотность потока J = 25 моль/(м²с). Рассчитайте толщину l этой мембраны.
2. Чему равна напряженность электрического поля на мембране в состоянии покоя, если концентрация ионов калия внутри клетки – 125 ммоль/л, снаружи – 2,5 ммоль/л, а толщина мембраны – 8 нм?
3. Концентрации ионов (моль/м³) между двумя сторонами клеточной мембраны в мышце лягушки имеют следующее значения: Na (120/9,2), K (2,5/140), Cl (120/3), где цифры относятся к внешней/внутренней стороне мембраны соответственно. Определить разность потенциалов на мембране в случае пассивного транспорта каждого типа ионов. Провести сравнительный анализ при условии, что экспериментальная величина составляет –90мВ.
4. Концентрации ионов (моль/м³) между двумя сторонами клеточной мембраны в мышце лягушки имеют следующее значения: Na (120/9,2), K (2,5/140), Cl (120/3), где цифры относятся к внешней/внутренней стороне мембраны, соответственно. Определить разность потенциалов на мембране из уравнения Гольдмана – Ходжкина – Катца, в котором учитываются концентрации и проницаемость мембраны для ионов. $P_{Na} : P_K : P_{Cl} = 0{,}3 : 1 : 2{,}4$.
5. Чему равна плотность потока формамида через плазматическую мембрану толщиной 8 нм, если коэффициент диффузии составляет $1{,}4 \cdot 10^{-12}$ м²/с, концентрация формамида снаружи равна 0,2 моль/м³, а внутри в десять раз меньше? Коэффициент распределения вещества принять равным 0,1.
6. Определить толщину липидной части мембраны, если известно, что удельная электроемкость мембраны $C_{уд} = 0{,}5 \cdot 10^{-2}$ Ф/м².

Тест к разделу «Биофизика мембран»

1. В нормальном состоянии липидная часть клеточной мембраны находится:

а) в жидком состоянии

б) в твердом кристаллическом состоянии

в) в жидкокристаллическом состоянии

2. Жидкостно-мозаичная модель биологической мембраны включает в себя:

а) липидный монослой

б) только липидный бислой

в) липидный бислой, белки

3. При фазовом переходе в гель-состояние:

а) увеличивается толщина мембраны

б) уменьшается толщина мембраны

в) изменяется электрическая емкость мембраны

4. Напишите два основных вида транспорта веществ через биологическую мембрану.

5. Перенос вещества при облегченной диффузии идет по сравнению с простой диффузией:

а) в противоположную сторону

б) быстрее

в) медленнее

6. В результате работы Na^+-K^+-насоса через клеточную мембрану переносится:

а) 3 K^+ наружу, 2 Na^+ внутрь клетки

б) 3 Na^+ наружу, 2 K^+ внутрь клетки

в) 3 K^+ внутрь клетки, 2 Na^+ наружу

7. При формировании потенциала покоя ионы калия перемещаются:

а) внутрь клетки вследствие активного транспорта

б) не перемещаются

в) из клетки вследствие простой диффузии

8. В фазе деполяризации при возбуждении потоки ионов Na^+ направлены:

а) внутрь клетки

б) не перемещаются

в) из клетки

9. В фазе реполяризации потоки ионов K^+ направлены:

а) внутрь клетки

б) не перемещаются

в) из клетки

10. Напишите, как называются участки на биологической мембране между миелиновым покрытием, в которых мембрана контактирует и с цитоплазмой и с окружающей средой.

Раздел 6

ТЕРМОДИНАМИКА ОТКРЫТЫХ СИСТЕМ

6.1. Равновесная термодинамика[1]

Классическая термодинамика – это область физики, которая занимается изучением общих свойств макроскопических систем в равновесии, а также общих закономерностей при установлении равновесия. Из всего многообразия макроскопических объектов, которые нас окружают или которые мы используем в повседневной жизни или работе, термодинамика изучает объекты только в состоянии термодинамического равновесия. Под состоянием **термодинамического равновесия** подразумевается состояние, в которое с течением времени рано или поздно приходит система, находящаяся при определенных внешних условиях и определенной постоянной температуре окружающих тел. При достижении термодинамического равновесия система забывает свою предысторию. Она помнит только то, что сохраняется в силу законов сохранения (в изолированной системе это суммарные энергия, импульс и масса). С этой точки зрения окружающий нас мир – мир животных, мир растений, мир неживой природы – представляет собой системы, не находящиеся в состоянии термодинамического равновесия. Термодинамическое равновесие есть некая абстракция. По отношению к окружающему нас миру это упрощенная модель. Тем не менее в огромном большинстве практически важных случаев она приводит к правильным результатам.

Термодинамика, как уже говорилось, изучает свойства равновесных состояний. А для равновесных состояний понятия времени не существует. Поэтому время в явном виде в термодинамику не входит. В этом смысле об обычной термодинамике говорят как о термостатике. (Термин

1 По материалам: Осипов А. И. Термодинамика вчера, сегодня, завтра. Часть 1. Равновесная термодинамика // Соросовский журнал. 1999. № 4. С. 79–85.

«термодинамика» введен в литературу В. Томсоном (1854) и сменил первоначальное название этой дисциплины «механическая теория тепла».) В образной форме это положение формулируется в виде изречения: «Термодинамика не знает времени».

Термодинамика позволяет также сделать выводы об общих закономерностях процессов, происходящих при установлении равновесия. Эти выводы касаются направления необратимых процессов и их возможностей при данных условиях. Представим себе, например, полый сосуд, разделенный перегородкой на две равные части. Если одну из частей сосуда наполнить газом и разорвать перегородку, то в соответствии с термодинамикой газ должен равномерно заполнить весь сосуд. Процесс, при котором газ полностью перейдет из одной части сосуда в другую, термодинамика запрещает. Конечно, этот пример достаточно простой. Выводы и предсказания термодинамики оказываются куда более глубокими.

Вместе с тем все выводы классической равновесной термодинамики о неравновесных процессах или неравновесных состояниях по-прежнему не включают времени. Утверждение о направлении процесса или запрете процесса не дает никакой информации о скорости процесса. Разработка общих методов термодинамического анализа неравновесных процессов и неравновесных состояний – это главная задача и содержание неравновесной термодинамики. Термодинамика неравновесных необратимых процессов – это физическая теория макроскопического описания неравновесных процессов. Можно сказать, что только с возникновением термодинамики необратимых процессов термодинамика становится настоящей динамикой теплоты, а не термостатикой.

Прежде чем рассматривать основы термодинамики биологических процессов, необходимо вспомнить термины, нужные для изучения данного раздела. Термодинамическая система – часть пространства с материальным содержимым, ограниченная поверхностью раздела (стенка сосуда, где идет реакция, или мембрана клетки). Примеры: клетка, митохондрия. Термодинамика рассматривает три типа систем, отличающихся по характеру взаимодействия с внешней средой. Изолированные системы не обмениваются с окружающей средой ни веществом, ни энергией, т. е. границы такой системы непроницаемы (например, сосуд Дьюара – колба с двойными посеребренными стенками, из пространства между которыми выкачан воздух. Теплопроводность сосуда Дьюара минимальна, и стенки его непроницаемы для химических веществ). К закрытым

системам относятся системы, обменивающиеся через свои границы энергией с окружающей средой, но непроницаемые для веществ. Реальные системы в природе никогда не бывают абсолютно изолированными и закрытыми. В открытых системах осуществляется обмен как веществом, так и энергией с окружающей средой. Термодинамические системы характеризуются определенными свойствами, или термодинамическими параметрами (температура, давление, объем, энергия). Параметры, которые не зависят от массы (температура, давление), называются **интенсивными**. Они используются в качестве независимых термодинамических переменных при моделировании и могут иметь определенное значение в каждой точке системы. Параметры, зависящие от общего количества вещества в системе и изменяющиеся пропорционально массе отдельных компонентов системы, называются **экстенсивными** (объем, число молей в системе). Состояние системы – совокупность физико-химических параметров, которыми она обладает в данный момент времени. Совокупность изменяющихся состояний в системе называется **термодинамическим процессом**. Процессы, протекающие в системе, могут быть обратимыми (равновесными) и необратимыми (неравновесными). **Обратимыми** называются такие термодинамические процессы, при которых возвращение системы в первоначальное состояние не требует затрат энергии извне и связанных с этим изменений в окружающей среде. При обратимых процессах не происходит рассеивания энергии в виде теплоты. Необратимыми называются термодинамические процессы, при которых возвращение системы в исходное состояние возможно лишь при условии затрат внешней энергии, что влечет за собой определенные изменения в окружающей среде. Необратимые процессы характеризуются переходом части энергии в теплоту. Ни один из осуществляющихся в природе естественных процессов или процессов, связанных с деятельностью человека, не является в строго термодинамическом смысле обратимым. Можно лишь приблизить его к условиям протекания обратимого процесса (например, обратимая химическая реакция). При этом сводятся к минимуму потери энергии, и процесс осуществляется вблизи состояния равновесия. Термодинамика биологических процессов изучает именно необратимые (неравновесные) процессы. Внутренняя энергия системы – это энергия, зависящая от термодинамического состояния системы и состоящая из следующих частей: кинетическая энергия, обусловленная тепловым хаотическим движением частиц, образующих систему (атомов и др.); потенциальная

энергия частиц, обусловленная силами их межмолекулярного взаимодействия, энергия электронов и внутриядерная энергия. Внутренняя энергия (U) является экстенсивным свойством системы, то есть зависит от количества вещества. Нельзя вычислить абсолютное значение внутренней энергии для данной системы, так как она включает большое число трудно поддающихся учету слагаемых, некоторые из них при современном состоянии науки пока еще трудно оценить количественно. Поэтому в термодинамике вычисляют разность между запасом внутренней энергии системы для начального и конечного ее состояния (ΔU).

Первый закон термодинамики. Это закон сохранения энергии, сформулированный в 1842–1847 гг. Ю. Р. Майером и Г. А. Гельмгольцем: в изолированной термодинамической системе полный запас энергии есть величина постоянная и возможны только превращения одного вида энергии в другой в эквивалентных соотношениях:

$$U = \text{const}; \Delta U = 0. \qquad (6.1.1)$$

Формулировка первого начала (закона) термодинамики для закрытых систем следующая: теплота, подведенная к закрытой системе, расходуется на изменение внутренней энергии системы и на совершение работы против внешних сил:

$$\delta Q = dU + \delta A, \qquad (6.1.2)$$

где Q – теплота, подведенная к системе;

U – внутренняя энергия системы;

A – работа;

δ обозначает, что теплота и работа не являются функциями состояния системы и не могут быть полными дифференциалами.

В настоящее время применение закона сохранения энергии к биологическим объектам не вызывает сомнения.

Второе начало термодинамики позволяет судить о направлении протекания процесса и, таким образом, дополняет первое начало термодинамики. Формулировку второго начала термодинамики впервые дали независимо друг от друга Р. Клаузиус и У. Томпсон (1850–1851). Второе начало не имеет столь простой и общепринятой формулировки, как первое, и формулируется по-разному в зависимости от той группы явлений, к которой оно прилагается. **С. Карно**: «Коэффициент полезного действия всех обратимых тепловых машин одинаков и не зависит от рода работающего тела, а только от интервала предельных температур, в котором работает машина». **Р. Клаузиус**: «Теплота не может переходить сама собой от более холодного тела к более теплому».

Важной физической величиной, используя которую можно сформулировать второе начало термодинамики в более общем виде, является еще один термодинамический параметр систем – **энтропия** – мера неупорядоченности, или вероятности состояния системы. Энтропия измеряется в тех же единицах, что и теплоемкость, – Дж/моль·К. Энтропия является таким же свойством термодинамической системы, как температура, давление и др. В любом теле содержится определенная энтропия; как и внутренняя энергия, энтропия системы растет с ее массой и равна сумме энтропии подсистем, она увеличивается при повышении температуры за счет усиления теплового движения молекул. Если атомы в молекуле упорядочены, то энтропия системы низка. Увеличение энтропии наблюдается при переходе вещества из твердого состояния в жидкое. Изменение энтропии dS системы равно отношению количества теплоты δQ, сообщенного системе, к температуре T:

$$dS = \delta Q/T. \qquad (6.1.3)$$

Если ввести понятие энтропии, то второе начало термодинамики можно сформулировать так: **энтропия изолированной системы возрастает в необратимом процессе и остается неизменной в обратимых термодинамических процессах**:

$$dS \geq \delta Q/T. \qquad (6.1.4)$$

Сущность второго начала термодинамики для изолированных систем состоит в том, что все необратимые процессы протекают в направлении увеличения энтропии системы, т. е. $dS > 0$, $dF \neq dU$ (F – свободная энергия системы). Это означает, что не вся внутренняя энергия системы переходит в работу, часть ее рассеивается в виде теплоты. При обратимых процессах $dS = 0$ и $dF = dU$, т. е. рассеивания энергии в пространстве не происходит. Энтропия – это часть общей энергии клетки, которая не может быть использована в данной системе. С увеличением энтропии энергия, вовлеченная в обмен, уменьшается и процесс становится менее обратимым. Согласно второму началу термодинамики, энтропия изолированной системы стремится к максимуму, при котором достигается равновесие и реакция прекращается. Формулировка второго закона термодинамики для живых организмов: скорость изменения энтропии в организме равна алгебраической сумме производства энтропии внутри организма и скорости поступления энтропии из среды в организм.

Уравнение второго начала термодинамики для открытых систем следующее:

$$dS/dt = diS/dt + deS/dt, \qquad (6.1.5)$$

где dS/dt – скорость изменения энтропии в организме;

diS/dt – скорость производства энтропии внутри организма;

deS/dt – скорость обмена энтропией между организмом и окружающей средой.

В отличие от первого закона термодинамики, имеющего абсолютное значение, второй закон носит статистический характер. Увеличение энтропии в необратимых процессах отражает лишь наиболее вероятное их протекание. Этот закон соблюдается особенно точно для макроскопических систем с большим количеством компонентов.

Вопросы для самоконтроля

1. Применение законов термодинамики в биологии и медицине.
2. Что собой представляет термодинамическая система? Какие типы термодинамических систем вы знаете?
3. Сформулируйте первое начало термодинамики: а) для изолированной системы; б) для закрытой системы. Напишите необходимые уравнения.
4. В чем физическая сущность понятия энтропии?
5. Как связана энтропия с термодинамической вероятностью системы?
6. Сформулируйте второе начало термодинамики для изолированных и открытых систем.

6.2. Неравновесная термодинамика[1]

Первый этап развития термодинамики закончился с формулировкой тепловой теоремы Нернста, считающейся третьим и последним началом равновесной термодинамики. Начался новый этап развития термодинамики, связанный с освоением неравновесных процессов. Сегодня закончена разработка основ линейной теории неравновесных процессов, завершившейся созданием линейной неравновесной термодинамики. Одно из направлений завтрашнего дня – создание нелинейной феноменологической теории неравновесных процессов.

Линейная термодинамика необратимых процессов основана на нескольких постулатах, которые не могут быть обоснованы в рамках макроскопических представлений. Эти положения не настолько общие, чтобы их назвать началами. Вместе с тем они достаточно общи, чтобы строить неравновесную термодинамику, не конкретизируя объект исследования с точки зрения его молекулярного строения.

В равновесной термодинамике рассматриваются системы, находящиеся в состоянии равновесия, и изучаются очень медленные (квазистатические, обратимые) процессы, протекающие через непрерывную последовательность равновесных состояний. В этих условиях переменные состояния, например давление и температура, при отсутствии внешних сил не зависят от пространственных координат. С типичным примером неравновесной системы мы встречаемся в обычных потоках газа, когда его плотность, гидродинамическая скорость и температура меняются от точки к точке. Существование градиентов этих параметров приводит к переносу массы, импульса и энергии. Возникающие процессы переноса стараются выровнять неоднородности в распределении плотности, скорости и температуры, приближая систему к равновесию. Процессы переноса характеризуются соответствующими потоками. Например, градиент температуры вызывает поток тепла, градиент плотности – поток массы и т.д. В общем случае говорят, что потоки вызываются обобщенными термодинамическими силами (градиенты температуры или концентрации – простейший пример термодинамических сил). Следует подчеркнуть, что обобщенные термодинамические силы не имеют ничего общего с силами в ньютоновском понимании этого термина. Появление в системе потоков, вообще говоря, нарушает статистическое

1 По материалам: Осипов А. И. Термодинамика вчера, сегодня, завтра. Часть 2. Неравновесная термодинамика // Соросовский журнал. 1999. № 4. С. 91–97.

равновесие. Например, перенос тепла можно представить как диффузию «горячих» молекул (то есть молекул с большой энергией), а уход «горячих» молекул нарушает равновесное состояние в системе. Для неравновесных состояний термодинамическое описание, строго говоря, теряет смысл, поскольку, например, нельзя говорить о температуре такого состояния. Вместе с тем в любой физической системе происходят процессы, стремящиеся вернуть систему в состояние равновесия (ведь предоставленная самой себе система всегда приходит в состояние равновесия). Таким образом, происходит своеобразное противоборство между процессами переноса, нарушающими равновесие, и внутренними (релаксационными) процессами, стремящимися его восстановить. В разреженном газе внутренние процессы – это процессы столкновения. Если процессы, возмущающие равновесие, менее интенсивны, чем процессы, которые формируют равновесие, то можно говорить с определенной степенью точности о локальном равновесии, то есть о равновесии в физически бесконечно малом объеме. Точность такого утверждения будет тем выше, чем меньше отношение скорости изменения состояния за счет внешних условий к скорости восстановления равновесия за счет внутренних релаксационных процессов. Подчеркнем, что существование локального равновесия еще не означает малости отклонения всей системы от равновесия.

Идея о локальном термодинамическом равновесии была впервые высказана И. Пригожиным и оказалась очень плодотворной в термодинамике необратимых процессов. Это в первую очередь определяется тем, что для неравновесных состояний можно ввести функции состояния, например энтропию, которые будут зависеть от тех же переменных, от которых они зависят, когда система находится в состоянии равновесия. Это значит, что второе начало термодинамики в форме соотношения Гиббса справедливо и для неравновесных состояний, когда термодинамические функции являются функциями координат и времени.

Обосновать применимость уравнения Гиббса к неравновесным системам в рамках термодинамики необратимых процессов нельзя. Поэтому принцип локального равновесия является постулатом. Справедливость этой гипотезы в рамках феноменологического подхода можно оправдать только совпадением результатов теории с экспериментальными данными. Статистическое рассмотрение позволяет получить условия применимости соотношения Гиббса, но только в частном случае разреженного газа. Соотношение Гиббса для разреженного газа справедливо с точно-

стью до членов первого порядка по параметру, равному отношению скорости внешнего воздействия к скорости установления равновесия, и для моментов времени, больших среднего времени свободного пробега.

Таким образом, принцип локального равновесия ограничивает класс систем, доступных термодинамическому рассмотрению. Однако это ограничение наименее сильное из всех условий, накладываемых остальными постулатами неравновесной термодинамики.

Общая теория роста и развития организмов на основе представлений термодинамики была выдвинута И. Пригожиным в 1947 г. По данной теории в процессе роста и развития организмов происходит уменьшение скорости продуцирования энтропии, отнесенной к единице массы объекта:

$$dS = diS + deS < 0. \qquad (6.2.1)$$

О скорости продуцирования энтропии можно судить по теплопродукции, которая сопровождает необратимые процессы в системе и отражает уровень процессов дыхания или анаэробного гликолиза и поэтому может быть оценена по характеру поглощения O_2 или образованию гликолитических продуктов. Измерения на различных объектах скорости теплопродукции $d\beta/dt$, отнесенной к единице массы, показали, что этот параметр уменьшается начиная с первых стадий развития организмов. Измерение удельной интенсивности дыхания имеет такую же тенденцию в те же периоды эмбрионального развития. Сходную картину можно получить и для целых организмов, и на изолированных органах и тканях. В процессе регенерации конечностей у амфибий, заживления ран у млекопитающих происходит уменьшение скорости теплопродукции или уменьшение dS/dt.

Таким образом, согласно **теории И. Пригожина**, в процессе развития и роста организмов скорость продуцирования энтропии непрерывно снижается и достигает минимальных значений в конечном стационарном состоянии. Благодаря более интенсивным процессам обмена веществ отток энтропии превышает ее продукцию:

$$diS/dt < deS/dt. \qquad (6.2.2)$$

Жизнь – это постоянная борьба против тенденции к возрастанию энтропии. Усложнение структуры клеток в процессе эволюции и организации живых существ – мощные антиэнтропийные факторы. **Термодинамическое равновесие** – это состояние системы, при котором ее параметры не изменяются и она не обменивается с окружающей средой ни веществом, ни энергией. **Стационарное состояние системы** характе-

ризуется тем, что ее параметры также не изменяются во времени, но происходит обмен веществ и энергии с окружающей средой.

Сходство термодинамического равновесия и стационарного состояния системы заключается в том, что стационарное состояние, так же как и термодинамическое равновесие, сохраняет все основные параметры неизменными. Энтропия системы, находящейся в стационарном состоянии, имеет некоторую постоянную величину, не равную максимальной. Поэтому наиболее характерными свойствами стационарного состояния являются стремление системы к минимуму ежесекундного прироста энтропии и определенная внутренняя стабильность и упорядоченность.

Теорема Пригожина. И. Пригожин на основе изучения открытых систем сформулировал основное свойство стационарного состояния (1946): в стационарном состоянии при фиксированных внешних параметрах скорость продукции энтропии в открытой системе, обусловленная протеканием необратимых процессов, постоянна во времени и минимальна по величине:

$$diS/dt \to \min. \qquad (6.2.3)$$

Таким образом, согласно теореме Пригожина, стационарное состояние характеризуется минимальным рассеянием энергии. Условия стационарного процесса оказываются эквивалентными условиям минимума прироста энтропии. Это утверждение справедливо только для тех открытых систем, в которых выполняются линейные соотношения между величинами скоростей и движущих сил процессов. Кроме того, открытые системы должны находиться в частично-равновесном состоянии, при котором процессы их обмена с окружающей средой протекают равновесным образом.

Вопросы для самоконтроля

1. Что собой представляет термодинамическое равновесие?
2. Сравните термодинамическое равновесие и стационарное состояние системы.
3. Когда энтропия достигает своего максимального значения?
4. Охарактеризуйте устойчивое и неустойчивое стационарное состояние.
5. Сформулируйте теорему Пригожина.

6.3. Самоорганизация в открытых системах[1]

Изучение открытых систем – одно из перспективных направлений термодинамики завтрашнего дня. Самоорганизация в открытых системах всегда выступала как «островок сопротивления» второму началу, которое предсказывает дезорганизацию и разрушение изначально заданной структуры в изолированной системе при эволюции к равновесию. Возникает проблема, как дополнить классическую термодинамику отсутствующей в ней теорией создания структуры. Заслугой неравновесной термодинамики является установление того факта, что самоорганизация является общим свойством открытых систем. При этом именно неравновесность служит источником упорядоченности. Этот вывод послужил отправной точкой для идей, выдвинутых представителями Брюссельской школы во главе с И. Пригожиным. Основная трудность, которая возникает при анализе процессов самоорганизации, состоит в том, что нельзя пользоваться представлениями линейной термодинамики необратимых процессов. Предположение о существовании линейных соотношений между потоками и термодинамическими силами здесь оказывается несправедливым, поскольку формирование структур происходит вдали от равновесия. Поясним сказанное на примерах.

Переход ламинарного течения в турбулентное течение. Обсудим основные закономерности перехода ламинарного течения в турбулентное на примере течения обычной воды (рис. 6.3.1). При термодинамическом равновесии вода находится в покое (скорость движения равна нулю). Нарушим равновесие, создав, например, градиент давления. Вода начнет перемещаться в сторону меньших давлений, как в трубе при напоре. До некоторой критической скорости течение будет ламинарным, то есть вода будет перемещаться как бы слоями, параллельными направлению течения. В этом случае потоки и термодинамические силы связаны линейными соотношениями. Если скорость движения воды превысит некоторое критическое значение, то картина движения жидкости удивительным образом изменится: поток станет турбулентным. В этом состоянии, соответствующем большим отклонениям от равновесия, необходимо учитывать нелинейность, вызванную резко возросшими диссипативными процессами.

1 По материалам: Осипов А. И. Термодинамика вчера, сегодня, завтра. Часть 2. Неравновесная термодинамика // Соросовский журнал. 1999. № 4. С. 91–97.

Проблема перехода к турбулентности в гидродинамических течениях – одна из самых интригующих и трудных в классической физике. За более чем столетнюю историю многие великие умы в области физики, механики и техники пробовали свои силы в решении имеющихся здесь задач. Однако надежного количественного описания возникновения турбулентности до сих пор нет. Одна из самых красивых картин возникновения турбулентности предложена академиком Л. Д. Ландау в 1944 г. Зарождение турбулентности по мере увеличения скорости или числа Рейнольдса происходит, согласно Ландау, следующим образом. По определению, число Рейнольдса Re – характерный линейный размер, фигурирующий в задаче. С увеличением числа Рейнольдса при превышении порогового значения критической скорости или критического числа Re некоторые из малых возмущений, которые всегда существуют вследствие флуктуаций, перестают затухать. Система теряет устойчивость и переходит в новый периодический режим. Говорят о первой бифуркации (бифуркации Хопфа). При дальнейшем увеличении числа Рейнольдса новый периодический режим опять становится неустойчивым, возникают незатухающие колебания по крайней мере еще с одной частотой и т.д. Ландау предположил, что если двигаться от стационарного течения при малых Re в область увеличения Re, то «интервалы между числами Рейнольдса, соответствующими последовательному появлению новых частот, быстро сокращаются. Что касается вновь появляющихся движений, то они имеют все более мелкие масштабы». Таким образом, согласно схеме Ландау, турбулентность есть результат последовательной потери устойчивости течений с менее сложной структурой с формированием течений с более сложной структурой.

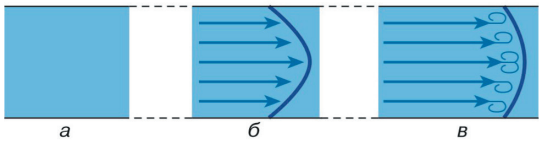


Рис. 6.3.1. Движение жидкости: *а*) термодинамическое равновесие; *б*) ламинарное течение; *в*) турбулентное течение

Ячейки Бенара. В качестве второго примера рассмотрим образование ячеек Бенара в жидкости. Ячейки Бенара в неравновесной термодинамике играют исключительную роль, поскольку в этом явлении отчетливо проявляются все основные черты термодинамики необрати-

мых процессов. Если слой жидкости сильно нагреть, то возникает разность (градиент) температур между нижней и верхней поверхностями (рис. 6.3.1). Такой температурный градиент называется **инверсным**, так как жидкость у нижней поверхности вследствие теплового расширения имеет меньшую плотность, чем вблизи верхней поверхности. Из-за наличия силы тяжести и архимедовой выталкивающей силы такая система оказывается неустойчивой, поскольку легкий нижний слой и тяжелый верхний стремятся поменяться местами. Однако вследствие вязкости жидкости при небольших градиентах температуры движение не возникает и тепло передается только путем теплопроводности. Лишь при достижении критического значения температурного градиента появляется конвекционный поток, обладающий характерной структурой в виде шестиугольных ячеек (рис. 6.3.2).

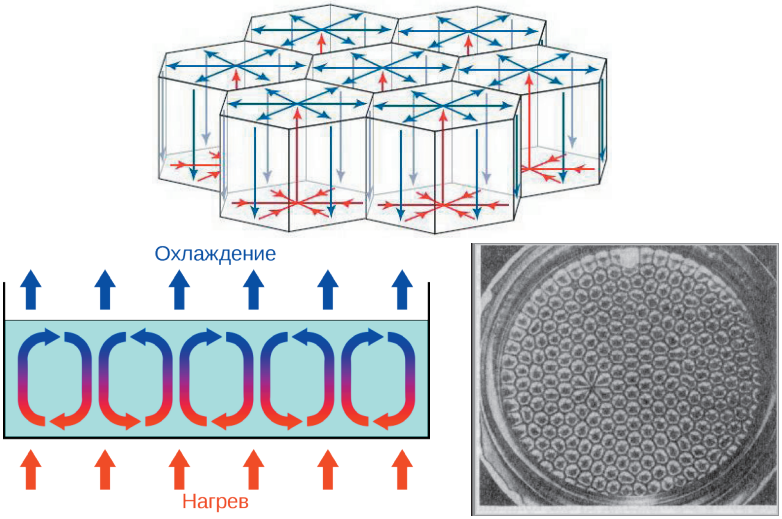


Рис. 6.3.2. Ячейки Бенара

Внутри ячеек жидкость поднимается вверх, а по краям опускается вниз. Экспериментально наблюдать эффект Бенара можно, например, с помощью следующего простого устройства: на сковородку диаметром около 20 см, подогреваемую снизу горячей водой, наливается слой минерального масла толщиной примерно 0,5 см. Чтобы увидеть потоки в жидкости, к маслу подмешиваются мелкие алюминиевые опилки,

равномерно распределенные в объеме жидкости. При достижении критического градиента в жидкости возникают потоки и образуются красивые шестиугольные ячейки. По сравнению со слабо неоднородным распределением параметров в покоящейся жидкости конвекционные ячейки являются более высокоорганизованной структурой, возникающей в результате коллективного движения молекул в жидкости. Ячейки Бенара, если говорить упрощенно, как бы в миниатюре воспроизводят условия, необходимые для существования жизни на Земле. Земля получает высококачественную энергию от Солнца, перерабатывает энергию, что сопровождается ростом энтропии, и выбрасывает ее в космическое пространство вместе с наработанной энтропией. Именно это обстоятельство обеспечивает жизнедеятельность на Земле.

Модель «хищник – жертва» как пример периодических процессов. До сих пор мы приводили примеры образования пространственных структур. Структуры могут образовываться и во времени, их называют временными. Наконец, существуют еще и пространственно-временные структуры. Примером временных структур может служить эволюция численности зайцев-беляков и рысей, которая характеризуется колебаниями во времени. Количественные изменения популяции определяются многими факторами, однако для качественного объяснения временной корреляции можно ограничиться одним наиболее существенным фактором. Рыси питаются зайцами, а зайцы поедают растительный корм, который имеется в неограниченном количестве. Теперь легко понять колебания численности животных. Возрастание числа зайцев приводит к росту запасов доступной пищи у рысей, поэтому они начинают интенсивно размножаться и их число увеличивается. На каком-то этапе рысей становится так много, что уничтожение зайцев происходит очень быстро. Число зайцев начинает убывать. Запасы пищи у рысей уменьшаются, соответственно, уменьшается их численность. В результате количество зайцев увеличивается. Рыси снова начинают размножаться, и все повторяется сначала. Рассмотренный биологический пример известен в литературе под названием процесса «хищник – жертва», или процесса Лотки – Вольтерра. Модель Лотки – Вольтерра описывает не только колебания популяций в экологии, она является также моделью незатухающих концентрационных колебаний в химических системах. В науке часто встречается, что разные явления математически описываются одинаково. Конечно, модель Лотки – Вольтерра является идеализацией, такой же, как, например, математический маятник без затухания. Однако от этого

ее значение не уменьшается. С термодинамической точки зрения модель Лотки – Вольтерра интересна тем, что описываемый ею процесс занимает промежуточное положение между устойчивым стационарным состоянием с минимальным производством энтропии и периодическим процессом с предельным циклом. В случае предельного цикла система из любого состояния приближается со временем к такому периодическому движению (предельному циклу), характеристики которого определяются свойствами самой системы.

Упорядоченность в химических реакциях. Химические реакции дают много примеров образования пространственных, временных и пространственно-временных структур. Одной из первых исследованных и наиболее впечатляющих реакций этого типа является реакция Белоусова – Жаботинского. В термостатированной колбе исследуются окислительно-восстановительные реакции церия в растворе серной кислоты, малоновой кислоты, сульфата церия и бромида калия. При добавлении в раствор индикатора окислительно-восстановительных реакций (ферроина) можно следить за ходом реакции по изменению цвета или, более точно, по спектральному поглощению. При достаточно высокой концентрации веществ, участвующих в реакции, наблюдаются весьма необычные явления. Цвет раствора периодически (при определенных концентрациях, например, каждые четыре минуты) меняется от красного до синего.

Кривая изменения цвета показывает, что имеют место типичные релаксационные колебания, то есть колебания, форма которых сильно отличается от синусоидальной. При определенных концентрациях после некоторого числа колебаний спонтанно возникают неоднородности концентрации и образуются устойчивые красные и синие слои, которые можно наблюдать примерно в течение 30 минут. Так как реакция идет в замкнутой системе, система в конце концов приходит в однородное равновесное состояние. Интерес к химическим колебаниям всегда определялся надеждой понять механизм периодических биологических процессов. Хорошо известно чувство времени у многих биологических объектов, начиная от простейших и заканчивая высокоорганизованными. Точность хода этих часов бывает поразительна. В некоторых случаях она достигает нескольких минут или даже секунд в сутки. Загадка биологических часов способствовала резкому увеличению исследований в области химических и биологических колебаний в начале 80-х гг.

Диссипативные структуры. Образование структур в жидкости, химически реагирующих системах и живой природе, имеет много общего. В этом нет ничего удивительного. Все рассмотренные явления, несмотря на их многообразие, имеют общую черту: в ходе неравновесного процесса из пространственно однородного состояния самопроизвольно (спонтанно) возникает пространственная или временная структура. По терминологии И. Пригожина, такие структуры называются диссипативными. Именно за разработку теории диссипативных структур И. Пригожину присуждена Нобелевская премия в 1977 г. Обсудим основные особенности диссипативных структур.

Диссипативные структуры образуются в открытых системах, то есть в системах, способных обмениваться веществом и энергией с внешней средой. Подчеркнем, что в системах, где возможно формирование структур, второе начало не нарушается. Оно лишь проявляется в более общем виде, уточняя условия структурирования системы, а именно: стационарная неравновесная система, имеющая диссипативную структуру, должна потреблять отрицательную энтропию. Э. Шредингер красочно охарактеризовал эту ситуацию как «добывание упорядоченности из окружающей среды». С законом возрастания энтропии здесь все в порядке. Если диссипативные структуры возникают как очаги внутри большой изолированной системы, то суммарная энтропия будет возрастать. Более того, в расширенной системе, включающей диссипативные структуры, скорость возникновения энтропии выше за счет интенсивной генерации энтропии в структурных очагах. Совместимость второго начала термодинамики со способностью к самоорганизации – одно из крупнейших достижений современной термодинамики. Существование диссипативных структур «легализовало» существование жизни. И. Пригожин пишет: «Жизнь больше не выглядит как островок сопротивления второму началу термодинамики или как деятельность каких-то демонов Максвелла. Она возникает теперь как следствие общих законов физики с присущей ей специфической кинетикой химических реакций, протекающих в далеких от равновесия условиях. Благодаря этим специальным кинетическим законам потоки энергии и вещества создают флуктуационный и структурный порядок в открытых системах». Подчеркнем, что крупнейшее достижение современной термодинамики, естественно вписавшее диссипативные структуры в сферу действия второго начала, есть лишь первый шаг новой термодинамики.

Возникновение диссипативных структур носит пороговый характер. Неравновесная термодинамика связала пороговый характер с неустойчивостью, обратив внимание, что новая структура всегда является результатом неустойчивости и возникает из флуктуаций. Кратко говорят о порядке через флуктуации. В докритическом режиме флуктуации будут затухать. В рассмотренном выше примере конвективной неустойчивости при малых разностях температур возникающие флуктуационные конвективные потоки будут рассасываться за счет действия сил вязкого трения. В сверхкритическом режиме, то есть выше порога, флуктуации уже не рассасываются. Они усиливаются, достигают макроскопического уровня и делают устойчивым новый режим, новую структуру, которая возникает вслед за неустойчивостью. Таким образом, пороговый характер самоорганизации связан с переходом одного устойчивого стационарного состояния в другое.

Условия, вызывающие появление новой структуры, способствуют кооперативному поведению микропроцессов системы (в противоположность обычной тенденции к хаотическому поведению). При термодинамическом равновесии вероятность того, что макроскопическое число молекул спонтанно организуется в регулярный поток или сфазированный коллектив, пренебрежимо мала. Система может образовать упорядоченные структуры только вследствие того, что внешние ограничения (температурный градиент, поле излучения) удерживают систему вдали от равновесия. Во всех этих явлениях самоорганизации проявляется новый принцип упорядочения, несводимый к больцмановскому принципу хаотизации. Самоорганизация в системе связана с формированием структуры более сложной, чем первоначальная. Такой переход сопровождается понижением порядка симметрии. Существует образное выражение «порядок есть нарушение симметрии». Если взять, например, пустое пространство, то оно в высшей степени симметрично: любая точка подобна любой другой и ни в одной точке нет внутреннего различия между разными направлениями. Появление структуры сразу понижает порядок симметрии. Например, возникновение гексагональных ячеек приводит к тому, что уже не все точки пространства и не все направления эквивалентны. Это положение наиболее отчетливо выразил П. Кюри в своей знаменитой фразе «Диссимметрия творит явление».

Изучение общих закономерностей процессов самоорганизации в системах различной природы занимается новая дисциплина – синергетика. В отличие от синергетики, которая охватывает физику, химию,

биологию, социологию, языкознание, лингвистику и т. д. и ищет общие аналогии и закономерности, термодинамика необратимых процессов ограничивает свое поле деятельности в основном изучением неравновесных физико-химических систем. Однако общность законов термодинамики естественно толкает ее на уровень обобщений. Поэтому следует ожидать, что в недалеком будущем именно аппарат неравновесной термодинамики станет основой синергетики.

Среди всех научных дисциплин термодинамика выделяется аксиоматической строгостью и общностью своих основополагающих начал. О глубине и общности начал термодинамики, прежде всего, свидетельствует тот факт, что квантовая революция, изменившая облик всей физики, практически не затронула термодинамики. Одно из основных достоинств термодинамики заключается в универсальности ее выводов, которые не привязаны к каким-либо конкретным системам. Это обстоятельство позволяет применять термодинамику для анализа самых разных объектов живой и неживой природы, включая социальную сферу. Потенциал термодинамики огромен и отнюдь не исчерпан, поэтому ее экспансия в смежные области науки неизбежна.

Раздел 7

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОФИЗИКЕ

Биофизика – это сложная, многозадачная наука, которая изучает организацию и перераспределение вещества и энергии на биологическом уровне организации. Одним из инструментов биофизики служат спектральные приборы, способные зарегистрировать спектры от молекул. Есть высокотехнологичные методы биофизики, способные по физическим сигналам (электронной или рентгеновской дифракции, а также ядерному магнитному резонансу) восстанавливать пространственное (трехмерное) строение биомолекул. Эта область получила название структурной биологии. Наконец, важнейшую роль в биофизике играют математическое и компьютерное моделирование, позволяющие строить реалистичные имитации различных биологических систем – от молекулярных до популяционных.

Много научных работ проведено на зафиксированных препаратах, выделенных веществах либо же помещенных в искусственную среду. Ученые долгое время изучали биологические объекты вне их естественной среды обитания, создавая условия из буферных растворов, лишь отдаленно соответствующие естественным. Благодаря этому был накоплен бесценный опыт о природе и механизмах взаимодействия тех или иных веществ. Однако в современной биофизике наблюдается тенденция к изучению биологических объектов не in vitro, а in vivo, что позволит получить картину процессов, в реальном времени происходящих в биологических объектах. Это становится возможным благодаря развитию новых технологий и современного оборудования. Так, уже ведутся работы по разработке приборов, которыми можно идентифицировать опухолевые клетки и ткани органов при помощи методов флуоресценции, спектроскопии комбинационного рассеяния и масс-спектрометрии. Разработка новых диагностических методов позволит врачам в режиме реального времени определять и удалять участки органов и тканей, поврежденных опухолью.

Микроскопия высокого разрешения

Благодаря зрению мы получаем 90 % информации об окружающем нас мире. Именно поэтому микроскопия играет огромную роль в различных направлениях современной биологии. Долгое время дифракционный барьер не позволял изучать структуры менее 200 нм, но сейчас удалось найти сразу несколько решений данной проблемы.

Уже с конца XVI в. ученые начали применять увеличительные стекла и конструировать первые микроскопы (Ханс Янсен, Галилео Галилей, Корнелиус Дреббель, Кристиан Гюйгенс, Роберт Гук и Антони ван Левенгук), чтобы как можно более подробно изучить тончайшую структуру жизни. Постоянное совершенствование оптических микроскопов привело к тому, что сегодня достигнуто увеличение более чем в 2000 раз. Можно было бы и еще больше, но дальнейшее увеличение просто не имеет смысла, поскольку оно не поможет различить более мелкие детали препарата.

Поясним, что не следует путать увеличение микроскопа и его разрешающую способность. Так, увеличение определяет, во сколько раз изображение, построенное оптической системой микроскопа, больше самого объекта, а разрешающая способность определяет то минимальное расстояние, на котором независимые источники света будут различимы.

В микроскопии в видимом свете можно достичь максимального разрешения около 200 нм в латеральной плоскости и 500 нм в аксиальной. Очевидно, что такого разрешения недостаточно для детального изучения структуры и процессов, происходящих на субклеточном уровне. Так, например, размеры рибосом, ядерных пор, АТФ-синтаз, клеточных филаментов, микротрубочек и других надмолекулярных структур не превышают 150 нм. Толщина биологических мембран составляет не более 10 нм. Электронная микроскопия позволяет достигнуть необходимого разрешения, но она непригодна для работы с живыми клетками из-за высокой разрушающей и ионизационной способности, а также предполагает напыление тонких слоев металла или углерода, что может изменить исходные свойства объекта. Атомно-силовая микроскопия «близорука» и не позволяет проникнуть вглубь объекта более чем на 10–20 нм.

Важной особенностью живых клеток и тканей является низкий контраст внутренних структур, которые в основном прозрачны. Для их идентификации необходимо специфическое окрашивание, в том числе с применением различных флуорофоров (органических молекул, флуоресцентных белков или квантовых точек). Таким образом, флуоресцентная

микроскопия сочетает в себе сразу несколько преимуществ. Во-первых, возможность прижизненного изучения объектов и наблюдения процессов в реальном времени. Во-вторых, возможность специфического мечения тканей, клеток, органелл и отдельных молекул. В-третьих, доступное на данный момент разнообразие флуоресцентных красителей и белков позволяет изучать одновременно несколько мишеней.

Существует достаточно много технологий, основанных на различных физических феноменах, позволяющих увеличить разрешение как в латеральном, так и аксиальном направлениях. Ближнепольная сканирующая микроскопия (микроскопия без использования линз) преодолевает дифракционный предел (разрешение порядка 20–50 нм), но позволяет изучать только поверхностные свойства объекта. Однако биологические объекты трехмерны, и с увеличением толщины объекта свет от разных слоев будет затруднять интерпретацию изображения конкретного оптического среза. Известно несколько методов микроскопии дальнего поля, значимость которых в первую очередь определяется заметным улучшением разрешения вдоль оси Z.

В конфокальном микроскопе применяется апертура в фокальной плоскости объектива, пропускающая свет только от объектов, находящихся в фокусе. Мультифотонная микроскопия основана на возможности двухфотонного или трехфотонного возбуждения флуоресценции. Например, флуорофор, обычно поглощающий ультрафиолетовое излучение (≈ 350 нм), может быть возбужден двумя красными фотонами (≈ 700 нм), если они достигли флуорофора одновременно (поглощение будет зависеть от квадрата интенсивности возбуждающего излучения). Это значит, что необходима высокая плотность фотонов для возбуждения флуоресценции. Достаточная плотность достигается в фокусе, поэтому возбуждение флуоресценции происходит только в фокальной плоскости. В I5M- и 4Pi-микроскопии применяются два объектива для возбуждения и/или регистрации флуоресценции, что позволяет освещать и регистрировать флуоресценцию с двух сторон от образца и заметно увеличить разрешение вдоль оптической оси (до 100 нм).

Еще одним интересным методом является микроскопия структурированного освещения – SIM (Structured Illumination Microscopy). В плоскости, сопряженной с фокальной, располагается решетка, создающая определенный паттерн освещения. Индуцируемая флуоресценция повторяет паттерн освещения, при этом флуоресценция объектов, расположенных в фокальной плоскости, сильно меняется при перемещении этого пат-

терна. Флуоресценция объектов, расположенных не в фокусе, от сдвига решетки практически не зависит. Последующая компьютерная обработка позволяет отсечь флуоресценцию от остальных оптических слоев и также улучшить разрешение вдоль оси Z. В HR-SIM (High Resolution SIM) на образец проецируется освещение, характеризующееся высокой периодичностью. При взаимодействии с неизвестной структурой объекта получается изображение с периодом выше, чем у двух изначально взаимодействующих образцов решетки и исследуемого объекта (эффект муара). Несколько раз изменяя положение решетки и анализируя различные изображения с муаровым эффектом, можно воссоздать исходную структуру объекта, недоступную обычной микроскопии из-за дифракционного предела.

Исследование биомембран. Жизнь в том виде, в каком мы ее знаем, невозможно представить без биомембраны, разделяющей «внутренний мир» клетки и все остальное пространство. Мембрана обеспечивает взаимодействие клетки с внешней средой, избирательно пропуская многие вещества, а также является средой протекания множества биохимических процессов. И хотя большую часть полезной работы выполняют белки, которыми мембрана буквально «нашпигована», роль липидного матрикса не стоит недооценивать. Липиды – это не просто «океан», в котором плавают белки. Это «умный» океан, чьи физико-химические свойства были тщательно подобраны в ходе эволюции так, чтобы создать эффективную платформу для функционирования и взаимодействия мембранных белков.

«Последней классической» теорией строения мембран является «жидкостно-мозаичная мембрана». Согласно этой теории, мембрана представляет собой липидный «океан», в котором, подобно айсбергам, плавают молекулы мембранных белков. Сравнение с океаном появилось из-за того, что агрегатное состояние липидов в мембране жидкое, а точнее – жидкокристаллическое. «Последней классической» эта теория здесь названа потому, что, с одной стороны, она явно устарела, а с другой – современные представления не достигли еще того, чтобы их можно было изложить в виде теории.

Можно сформулировать три основных аргумента, почему клеточная мембрана должна быть устроена более сложно и организованно, чем это было принято считать:

1. В каждой эукариотической клетке присутствует более 1000 разновидностей липидов – такое разнообразие обеспечивается воз-

можностью комбинации различных полярных «головок» и гидрофобных «хвостов». Из этого следует многообразие ролей липидов в организме.

2. Распределение липидов и белков в плоскости мембраны не однородно, а, напротив, обладает характерной структурой – это принято называть латеральной гетерогенностью. В пределах единой жидкокристаллической фазы появляются микрофазы, которые не смешиваются между собой.
3. Функциональное состояние мембраны существенно неравновесно. Оно может быть стационарным (когда концентрации разных липидов сохраняются примерно на том же уровне), но обязательно включает непрерывный обмен веществом (регенерация и «отпочковывание» участков мембраны). Таким образом, неравновесные диссипативные процессы играют важную роль не только в физике, но и в биофизике мембраны.

В практическом смысле вышеперечисленное обозначает, что липидная компонента, будучи жидкой, тем не менее способна образовывать частично изолированные области бислоя, обладающие особыми структурными свойствами. Эти участки представляют собой кластеры («островки») молекул липидов, сравнительно более упорядоченные и «твердые», чем окружающая их более «жидкая» фаза. В конце 1990-х такие кластеры получили название рафтов (рис. 7.1), то же самое название было дано новой теории организации биологических мембран.

Чтобы точнее понять возможные фазовые состояния в мембране и сложных липидных смесях, ее изображающих, введем следующие обозначения:

Твердая фаза (гель) – So (от solid ordered). Характеризуется высокоупорядоченным состоянием липидных «хвостов», приблизительно параллельных друг другу. Толщина бислоя, состоящего из липидов в этом состоянии, будет максимальной, а площадь, приходящаяся на молекулу, – минимальной.

Жидкая (жидкокристаллическая) фаза – L (от liquid). В биологических мембранах и сложных смесях существует две разные (и взаимно несмешивающиеся) жидкие фазы:

Жидкая упорядоченная фаза – Lo (от liquid ordered). Эту фазу можно считать синонимом рафтов и липидных доменов в мембране. Отличается достаточно высокой упорядоченностью липидных «хвостов» (что напрямую подтверждается такими экспериментальными методиками,

как рентгеновская дифракция, рассеяние нейтронов или спектроскопия ядерного магнитного резонанса), а значит, и большей толщиной состоящих из нее липидных доменов (и меньшей площадью, приходящейся на одну молекулу липида). При этом Lo-фаза обладает высокой латеральной подвижностью (за счет малого размера рафтов в мембране), что помещает ее примерно посередине между жидкостью и твердой фазой (так называемая «мезофаза»).

Жидкая неупорядоченная фаза – Ld (от liquid disordered). Это настоящая, свободно перемешивающаяся жидкость, только в двух измерениях (поскольку в бислое третье измерение фактически отсутствует). Липидные «хвосты» в этой фазе максимально неупорядочены, площадь на одну молекулу липида в связи с этим максимальна.

Непосредственно в биологической мембране разделения этих фаз (а значит, и рафтов) пронаблюдать долгое время не удавалось. Проблема заключается в том, что в биологических мембранах жидкая упорядоченная фаза сильно «раздроблена», и максимальный размер рафтов не превышает 100 нм, что недоступно для непосредственного наблюдения в оптический микроскоп.

Непосредственное же изучение этих доменов затруднено в связи с тем, что рафты очень сложно наблюдать «напрямую» из-за их малого размера: типичный их предполагаемый диаметр меньше дифракционного предела оптической микроскопии (≈ 200 нм). (Здесь речь идет именно об оптическом, а не рентгеновском или электронном излучении, потому что только оно позволяет наблюдать за клеткой неинвазивно, то есть не разрушая ее.) Правда, в последние годы уже появились экспериментальные методики непосредственного наблюдения рафтовых кластеров (рис. 7.2), в частности, одна из разновидностей оптической микроскопии сверхвысокого разрешения – наноскопия индуцировано-истощенного излучения (stimulated emission depletion, STED). Но даже с помощью этих точнейших наблюдений невозможно проникнуть в детали межмолекулярных взаимодействий, заставляющих липиды собираться в кластеры, а также «захватывать» с собой белки.

С другой стороны, подобная информация может быть получена с привлечением методов компьютерного моделирования. Современные методы молекулярного моделирования позволяют изучить процесс самоорганизации липидных смесей с разной степенью детализации. Расчеты молекулярной динамики модельных мембран, в которых все атомы липидов и окружающего растворителя представлены в явном виде,

дают наиболее полную информацию. И хотя при таком подробном рассмотрении системы, доступные для моделирования даже на современных суперкомпьютерах, ограничены в своих размерах (10^2–10^3 молекул липида) и длительности наблюдения за их динамическим поведением (< 10^{-6} с), получаемые результаты дают атомарную картину возникновения мембранных неоднородностей в наномаштабе.

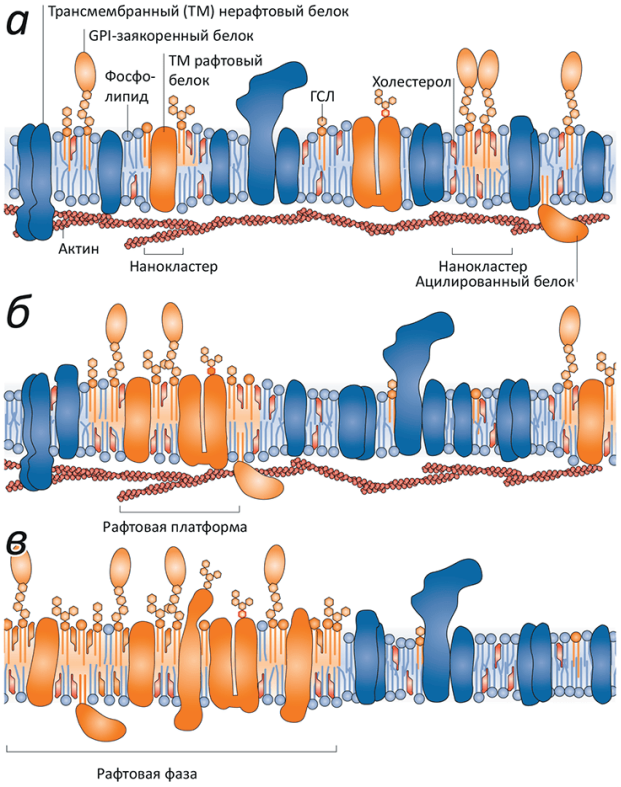


Рис. 7.1. Рафтовые неоднородности в мембране различного масштаба: *а*) нанокластеры; *б*) в ответ на внешние сигналы нанокластеры могут сливаться с образованием рафтовой платформы, важной для мембранного транспорта; *в*) рафтовая фаза, видимая в микроскоп (≈1 мкм)

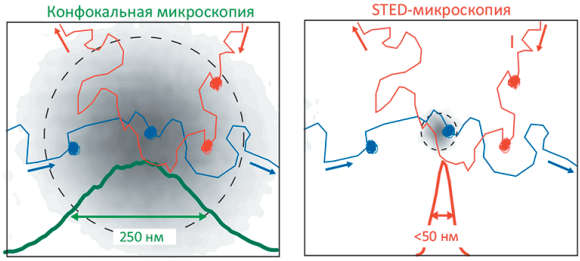


Рис. 7.2. Микроскопия подавления индуцированного излучения (STED)

Анализ огромного массива биохимических и биофизических данных относительно липидных доменов в биомембранах, накопившихся за последние 15 лет, привел ученых к выводу, что состав липидного матрикса мембран эволюционно подобран, чтобы при физиологических условиях всегда находиться вблизи фазового перехода. Это способствует образованию в мембранах мезофазы (рафтов), которые, несмотря на свой малый размер и динамическую природу, играют важную (хотя не до конца еще изученную) роль.

Кажущаяся простота липидного «океана» осталась в прошлом, и сейчас исследователи лишь приблизительно представляют все молекулярные тонкости образования кластеров в липидах. Точно так же далек от понимания и механизм «сортировки» одних белков в рафтовую фазу, а других – в более жидкую область мембраны. Между тем это понимание дало бы возможность создать стратегию рафт-селективной доставки в клетку различных веществ, в том числе, лекарств. Изучение латеральной неоднородности бактериальных мембран может привести к созданию новых поколений антибиотиков, избирательно уничтожающих патогенные микроорганизмы. История с изучением липидного матрикса мембран в очередной раз показывает, что живая материя устроена значительно сложнее, чем представлялось ранее, и изобретение новых высокоточных методик наблюдения лишь усугубляет эту сложность.

Библиография

1. Антонов, В. Ф. Биофизика мембран / В. Ф. Антонов. – Текст : непосредственный // Соросовский образовательный журнал. – 1996. № 6. – С. 4–12.
2. Башарина, О. В. Биофизика: учебно-методическое пособие для самостоятельной подготовки студентов / О. В. Башарина, В. Г. Артюхов. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2007. – 83 с. – Текст : непосредственный.
3. Ефремов, Ю. Биомеханика живой клетки / Ю. Ефремов // Биомолекула. – 2013. – URL: https://biomolecula.ru/articles/biomekhanika-zhivoi-kletki (дата обращения: 25.06.2021). – Текст : непосредственный
4. Иванов, А. А. Медицинская и биологическая физика: учебное пособие / А. А. Иванов. – Минск: БГУИР, 2014. – 330 с. – Текст : непосредственный.
5. Ильич, Г. К. Медицинская и биологическая физика: колебания и волны, акустика, гемодинамика: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Г. К. Ильич. – Минск : МГМИ, 2000. – 90 с. – Текст : непосредственный.
6. Кратасюк, В. А. История и методология биологии и биофизики / В. А. Кратасюк, Е. В. Немцева, Е. Н. Есимбекова, И. В. Свидерская, И. Е. Суковатая. – Красноярск : СФУ, 2008. – 613 с. – Текст : непосредственный.
7. Овчинников, Ю. А. Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – Москва : Просвещение, 1987. – 816 с. – Текст : непосредственный.
8. Осипов, А. И. Термодинамика вчера, сегодня, завтра. Часть 1. Равновесная термодинамика / А. И. Осипов. – Текст : непосредственный // Соросовский журнал. – 1999. – № 4. – С. 79–85.
9. Осипов, А. И. Термодинамика вчера, сегодня, завтра. Часть 2. Неравновесная термодинамика / А. И. Осипов. – Текст : непосредственный // Соросовский журнал. – 1999. – № 4. – С. 91–97.
10. Последович, Н. Р. Жидкие кристаллы: учебное пособие по курсу «Физика» / Н. Р. Последович, И. И. Сергеев. – Минск : БГУИР, 2014. – 20 с. – Текст : непосредственный.

11. Ремизов, А. Н. Медицинская и биологическая физика: учебник для вузов / А. Н. Ремизов, А. Г. Максина, А. Я. Потапенко. – Москва : Дрофа, 2003. – Текст : непосредственный.
12. Рубин, А. Б. Теоретическая биофизика / А. Б. Рубин // Биофизика в 3-х томах. – Москва ; Ижевск : Институт компьютерных исследований, 2013. – 472 с. – Текст : непосредственный.
13. Сазонов, В. Ф. Формирование мембранного потенциала покоя / В. Ф. Сазонов. – Текст : непосредственный // Биомолекула. – 2011. – URL: https://biomolecula.ru/articles/formirovanie-membrannogo-potentsiala-pokoia (дата обращения: 25.06.2021).
14. Твердислов, В. А. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии / В. А. Твердислов, Е. В. Малышко, С. А. Ильченко, О. А. Жулябина, Л. В. Яковенко. – Текст : непосредственный // Биофизика. – 2017. – Т. 62. – Вып. 3. – С. 421–434.
15. Тейлор, Д. Биология. В 3-х томах / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут. – Москва : Лаборатория знаний, 2019. – 451 с. – Текст: непосредственный.
16. Шибаев, А. В. Мицеллы – самоорганизующиеся структуры / А. В. Шибаев, О. А. Карабельская. – Текст : непосредственный // Природа. – 2010. – № 2. – С. 9–17.

Учебное издание

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

Учебное пособие

Составитель: Кузнецова Елена Игоревна

Редактор *А. В. Ерофеева*
Дизайнер-верстальщик *А. Ю. Тюменцева*

На обложке использовано изображение: Freepik.com

Подписано в печать 17.07.2023. Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Alegreya, Alegreya Sans.
Уч.-изд. л. 6,26. Усл. печ. л. 8,14. Тираж 500 экз. Заказ _____

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный аграрный университет». 620075, Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42

Отпечатано в Издательском доме «Ажур»
620075, Екатеринбург, ул. Восточная, 54. Тел.: +7 (343) 350-78-28, +7 (343) 350-78-49. Эл. почта: azhur.ek@mail.ru

Оригинал-макет подготовлен в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Уральский государственный аграрный университет».
620075, Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42