

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ, БИОФИЗИКИ
И ВЫСШЕЙ МАТЕМАТИКИ

ОСНОВЫ БИОФИЗИКИ

Учебное пособие для студентов медицинского факультета

	<i>Лечебное дело</i>	<i>7.12010001</i>
Специальность	<i>Педиатрия</i>	<i>7.12010002</i>

ЗАПОРОЖЬЕ

2015

«ОСНОВЫ БИОФИЗИКИ» Учебное пособие для студентов медицинского факультета. *Второе издание.*

Запорожье, ЗГМУ, 2015

Кафедра медицинской физики, биофизики и высшей математики

Авторы:

Сливко Э.И. – проф., доктор мед. наук, зав. кафедрой

Мельникова О.З. – доц., канд. биол. наук

Иванченко Е.З. –преподаватель

Богущая Г. А. – доц., канд. биол. наук

Михина И.И. - преподаватель

Биляк Н.С. - преподаватель

Лукина А.М. – преподаватель

СОДЕРЖАНИЕ:

1.	Механические колебания и волны	4
2.	Биоакустика	17
3.	Ультразвук и его использование в медицине	26
4.	Основные понятия и законы гидродинамики	37
5.	Биофизические основы кровообращения	47
6.	Биологическая термодинамика	57
7.	Элементы молекулярной биофизики	69
8.	Строение и свойства биологических мембран	89
9.	Транспорт веществ в биологических мембранах	103
10.	Биоэлектрические потенциалы клетки	121
11.	Биофизика мышечного сокращения	137
12.	Основы электрокардиографии	154
13.	Список литературы	165

МЕХАНИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ И ВОЛНЫ

Понятие механических колебаний, их основные параметры

Механические колебательные движения (колебания) – это такие движения, которые более или менее точно повторяются во времени. Колебания могут совершаться вокруг положения равновесия. Примеры механических колебательных движений представляют маятник, струны музыкальных инструментов, автомобильные амортизаторы и т.д.

В живом организме механические колебания совершают стенки артерий и вен (артериальный и венозный пульс), голосовые связки во время речи, барабанная перепонка уха при действии на нее звука и т.д. Колебательными являются движения легких при дыхании и сердца.

Колебания происходят также в системах, не относящихся к области механики. Существуют электромагнитные колебания, колебания напряжения и силы тока в электрических цепях и т.д.

Понятие колебаний используется и более широко для описания изменений состояния различных систем. Так можно говорить о колебаниях температуры, давления и т.д.

Независимо от рода колебаний, их можно охарактеризовать при помощи ряда параметров.

1) Период колебаний T [с]– длительность одного полного колебания. Если в ходе колебаний величина периода остается стабильной, колебания называются периодическими. В противном случае они непериодические.

2) Частота колебаний ν [$\frac{1}{с} = \text{Гц}$]– число колебаний в единицу времени.

3) **Смещение** x [м]– в случае механических колебаний - расстояние, на которое отклоняется колеблющаяся система от некоторой точки отсчета, например от положения равновесия.

4) **Амплитуда колебаний** A [м]– максимальная величина смещения.

Форма колебаний может быть различной. На рис 1 представлены графики некоторых колебаний. По оси абсцисс отложено время, а по оси ординат – смещение.

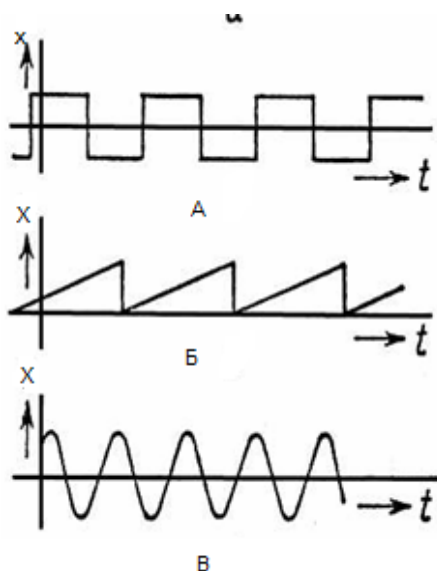


Рис.1 . Графики прямоугольных (А), пилообразных (Б) и гармонических, или синусоидальных (В) колебаний.

В соответствии с формой кривой на графике, колебания А можно назвать прямоугольными, Б – пилообразными. На графике В показаны **гармонические колебания**. В ходе их колеблющаяся величина изменяется во времени по закону синуса или косинуса. Соответственно графиком является синусоида или косинусоида.

Свободные гармонические колебания

Рассмотрим так называемые *свободные гармонические колебания* на примере пружинного маятника. *Свободные колебания* – это колебания, которые совершаются за счет первоначально сообщенной энергии при последующем отсутствии внешних воздействий на колебательную систему.

Пружинный маятник – это груз массой m , подвешенный на упругой пружине (рис.2). Допустим, под действием внешней энергии груз отклонился от положения равновесия на величину смещения x . В результате возникает упругая сила $F = -kx$, где k – коэффициент жесткости пружины.

Эту силу называют *возвращающей силой*, так как она стремится тело или материальную точку, отклоненную от положения равновесия, вернуть в это положение. Под действием такой силы возникнут *гармонические колебания*.

Если бы можно было исключить неизбежную силу трения, свободные колебания продолжались бы бесконечно долго, то есть были бы *незатухающими*. Их амплитуда не изменялась бы со временем. Это идеальные колебания, которые не существуют в природе, но помогают понять сущность других видов колебаний и определить свойства реальной колебательной системы. Рассмотрим эту идеализированную ситуацию.

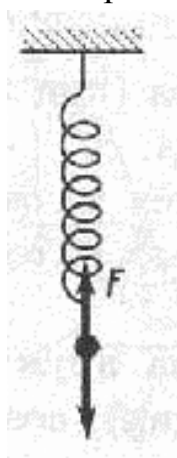


Рис. 2 Пружинный маятник

Так как сила F по второму закону Ньютона $F = ma$, где a – ускорение, то

$$ma = -kx.$$

Но ускорение равно второй производной смещения по времени:

$$a = \frac{d^2x}{dt^2}$$

Поэтому $m \frac{d^2x}{dt^2} = -kx$, или $m \frac{d^2x}{dt^2} + kx = 0$. Разделим каждый член этого уравнения на m и получим выражение:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \frac{kx}{m} = 0$$

Заменяем $\omega_0^2 = k/m$ и получим дифференциальное уравнение второго порядка:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \omega_0^2 \cdot x = 0.$$

Это уравнение называется дифференциальным уравнением *свободных незатухающих гармонических колебаний*. В соответствии с ним ускорение колеблющегося тела в любой момент определяется его смещением от положения равновесия и направлено в сторону, противоположную смещению.

Его решением является уравнение: $x = A \cos(\omega_0 \cdot t + \varphi_0)$ или $x = A \sin(\omega_0 \cdot t + \varphi_0)$, которое описывает изменение смещения тела в процессе гармонических колебаний. Графики этих функций представлены на рис.3.

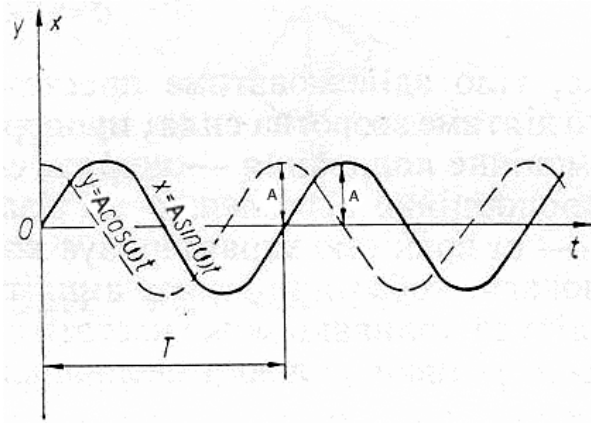


Рис.3. Графики гармонического колебания (синусоида и косинусоида).

Таким образом, если тело осуществляет *гармонические колебания*, то смещение этого тела от точки равновесия происходит во времени по закону синуса или косинуса.

В приведенном выше уравнении выражение в скобках $(\omega_0 t + \varphi_0)$ называется *фазой колебаний* φ - угол, на который отклоняется система в определенный момент времени. Фаза измеряется в радианах или градусах.

φ_0 - начальная фаза колебаний, то есть фаза в момент начала отсчета времени.

Циклическая, или круговая частота колебаний ω - количество колебаний за период 2π . Она измеряется в радианах или градусах в секунду. Циклическая частота связана с линейной частотой зависимостью $\omega = 2\pi \nu$.

Собственная циклическая частота ω_0 зависит только от свойств самой системы, в данном случае от ее массы и жесткости пружины.

В реальных условиях энергия, сообщенная телу, постепенно расходуется на преодоление трения в различных частях колеблющейся системы, вследствие чего амплитуда колебаний постепенно уменьшается. Такие колебания называются *затухающими*.

При составлении уравнения движения для затухающих колебаний учитывается также и сила трения \vec{F}_{mp} . При небольших скоростях ее можно считать прямо пропорциональной скорости v движения тела:

$$F_{mp} = -r\vec{v},$$

где r – коэффициент трения. Скорость является производной пути по времени:

$$v = \frac{d x}{d t}$$

Учитывая действие всех сил, которые действуют на тело, можно составить уравнение:

$$m \frac{d^2 x}{d t^2} + r \frac{d x}{d t} + k x = 0$$

Разделим каждый член этого уравнения на m , зная, что $r/m = 2\beta$, а

$$\omega_0^2 = k/m$$

Дифференциальное уравнение *затухающих колебаний* имеет вид:

$$\frac{d^2 x}{d t^2} + 2\beta \frac{d x}{d t} + \omega_0^2 x = 0,$$

где β – коэффициент затухания. Его величина определяет скорость затухания. Она зависит от массы колеблющегося тела и коэффициента трения.

Решение этого уравнения отражает два одновременных процесса: колебательное движение тела и постепенное убывание амплитуд по экспоненциальному закону (рис.4) :

$$x = A_0 e^{-\beta t} \sin(\omega \cdot t + \varphi_0)$$

Здесь A_0 – начальная (максимальная) амплитуда, $\omega = \sqrt{\omega_0^2 - \beta^2}$ – круговая частота затухающих колебаний, ω_0 – собственная круговая частота колеблющейся системы.

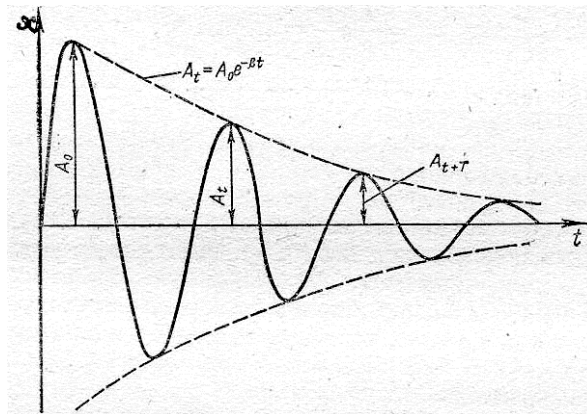


Рис.4. График затухающих колебаний

Таким образом, колебания могут протекать лишь в том случае, когда собственная частота системы превосходит по величине коэффициент затухания. В противном случае система, выведенная из равновесия, возвращается к нему без колебательных движений.

Вынужденные колебания. Резонанс.

Для получения реальных незатухающих колебаний необходимо воздействие внешней силы, работа которой восполняла бы уменьшение энергии колеблющейся системы.

Колебания, которые совершаются под действием внешней периодически изменяющейся силы, называются **вынужденными колебаниями**. Такие колебания совершаются, например, голосовыми связками под действием воздушного потока. **Вынужденные колебания** представляют собой гармонические колебания с частотой, равной частоте вынуждающей силы.

Если частота колебаний вынуждающей силы близка к собственной частоте колебательной системы, возникает явление **резонанса**. Амплитуда колебаний достигает при этом максимальной величины. Ее увеличение зависит от амплитуды вынуждающей силы, массы системы и коэффициента затухания. Чем ближе резонансная частота ω к собственной частоте системы ω_0 , тем меньше коэффициент затухания β (рис.5).

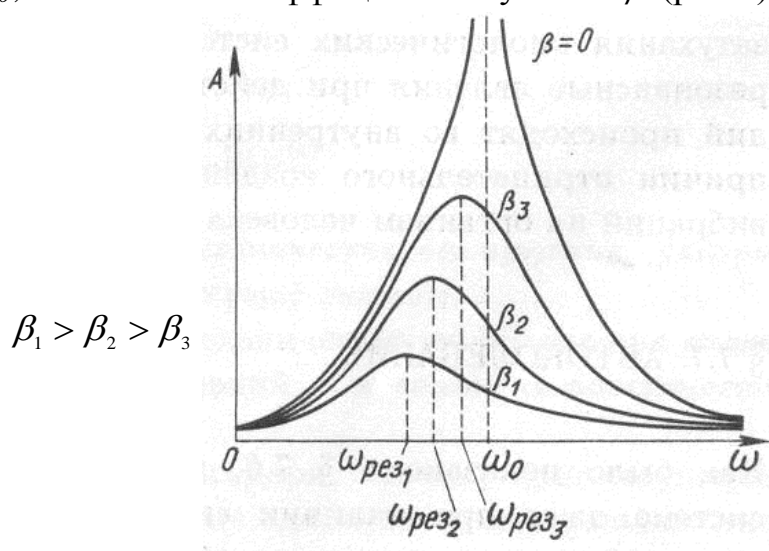


Рис.5. Резонансные кривые

Автоколебания.

Существуют колебательные системы, которые сами регулируют периодическое восполнение растрачиваемой энергии и поэтому могут колебаться длительное время. Незатухающие колебания, существующие в какой-либо системе при отсутствии переменного внешнего воздействия, называются **автоколебаниями**, а сами такие системы — **автоколебательными**. Автоколебания поддерживаются источником энергии, находящимся в самой системе.

В отличие от вынужденных колебаний, амплитуда и частота автоколебаний не определяются внешними воздействиями. Они зависят от свойств самой автоколебательной системы.

В большинстве случаев автоколебательные системы можно представить тремя основными элементами: 1) собственно колебательная система; 2) источник энергии; 3) регулятор поступления энергии в собственно колебательную систему. Колебательная система посредством обратной связи воздействует на регулятор, информируя его о состоянии этой системы.

Классическим примером механической автоколебательной системы являются часы, в которых маятник является колебательной системой, пружина или поднятая гиря – источником энергии, а анкер – регулятором поступления энергии от источника в колебательную систему.

Механические волны, их виды

Если частицу упругой среды заставить колебаться, то, вследствие упругой связи с соседними частицами, она будет вовлекать их в колебательное движение. Такое движение будет распространяться с определенной скоростью в окружающей среде. Процесс распространения колебаний в упругой среде называется *механической волной*.

При распространении волны частицы среды не движутся вместе с волной, а колеблются около своих положений равновесия. Вместе с волной от частицы к частице среды передаются лишь состояние колебательного движения и его энергия. Поэтому **основным свойством всех волн, независимо от их природы, является перенос энергии без переноса вещества**.

Различают два вида механических волн: *продольные и поперечные* (рис.6).

Волна называется *продольной*, если колебания частиц среды происходят в том же направлении, в котором она сама распространяется.

Волна называется *поперечной*, если колебания частиц среды происходят в направлении, перпендикулярном направлению распространения волны.

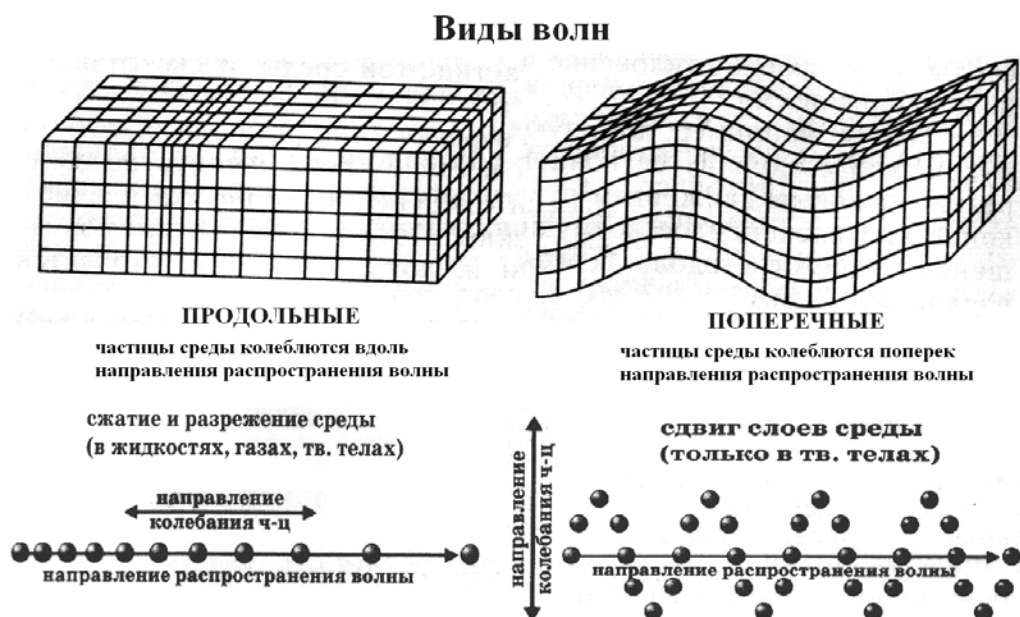


Рис.6 Виды волн

Поперечные волны могут образовываться только в твердых телах и на свободной поверхности жидкости.

Продольные волны могут возникать не только в твердых, но и в жидких и газообразных средах. Упругие поперечные волны могут распространяться только в твердых телах.

Уравнение плоской волны

Поверхность, до которой одновременно доходят волны от данного источника колебаний, называются *фронтом волны*. Форма волнового фронта зависит от формы источника колебаний и свойств среды. При точечном источнике колебаний волновой фронт в однородной среде имеет форму сферы. Волны, образующие сферический фронт, называются *сферическими*.

Если волна распространяется от плоского источника больших размеров, ее фронт представляет собой плоскость, а волна называется *плоской*.

Составим уравнение плоской гармонической волны. Пусть волна распространяется со скоростью v вдоль оси Ox (рис.7) без затухания так, что амплитуды колебания всех точек одинаковы и равны. График отражает зависимость между смещением S частиц среды, участвующих в волновом процессе, и расстоянием x этих частиц от источника колебаний O для какого-то фиксированного момента времени t .

Таким образом, смещение S точек среды в упругой волне является функцией двух переменных: времени t и расстояния x точки от центра возбуждения колебаний, т.е. $S = f(x, t)$.

Хотя приведенный график функции $S(x, t)$ внешне похож на график гармонического колебания, но они различны по существу. График волны дает зависимость смещения всех частиц среды от расстояния до источника колебаний в данный момент времени, а график колебаний – зависимость смещения данной частицы от времени.

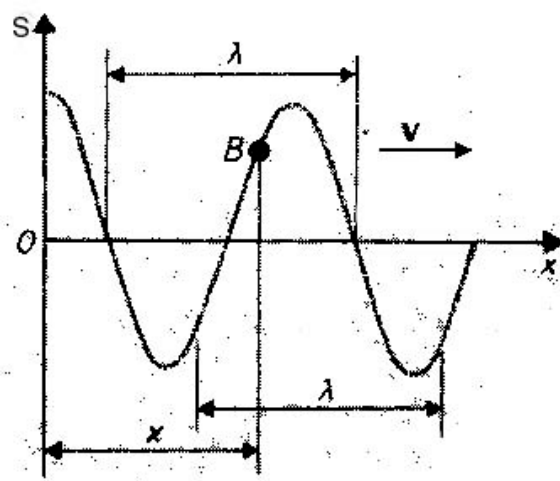


Рис.7. График плоской волны.

Зададим колебание точки с координатой $x=0$ (источник колебаний) уравнением

$$S = A \cos \omega \cdot t$$

До точки B с некоторой произвольной координатой x волна от начала координат дойдет через время τ , поэтому колебания этой точки будут запаздывать:

$$S = A \cos \omega(t - \tau)$$

Так как время и скорость распространения волны связаны зависимостью

$$\tau = \frac{x}{V}, \text{ то } S = A \cos[\omega(t - \frac{x}{V})], \text{ или } S = A \sin[\omega(t - \frac{x}{V})]$$

Это и есть уравнение плоской волны, которое позволяет определить смещение любой точки, участвующей в волновом процессе, в любой момент времени. Величина $\varphi = \omega(t - \frac{x}{V})$ называется **фазой волны**.

Расстояние между ближайшими точками волны, колеблющимися в одинаковой фазе, называется длиной волны λ (рис.7). Длина волны равна расстоянию, на которое распространяются колебания в среде за время, равное одному периоду, т.е.

$$\lambda = V \cdot T$$

Энергия волны

При волновом движении происходит перенос энергии. Количественной характеристикой перенесенной энергии является **поток энергии Φ** . Он численно равен энергии, перенесенной волной через некоторую поверхность S в единицу времени. Единицей потока энергии волн является **ватт (Вт)**.

Отношение потока энергии волн к площади, ориентированной перпендикулярно направлению распространения волн, называется **плотностью потока энергии волн или интенсивностью волн**:

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

Единицей измерения интенсивности волны является $Вт/м^2$.

Эффект Доплера

Эффектом Доплера называется изменение частоты волны, обусловленное относительным движением ее источника и приемника. Когда источник и приемник волны сближаются, частота волны, воспринимаемая приемником, повышается. Данное явление объясняется тем, что приемник встречает за один и тот же интервал времени больше волн, чем при отсутствии движения. Если источник волны и приемник удаляются друг от друга, частота воспринимаемой волны понижается.

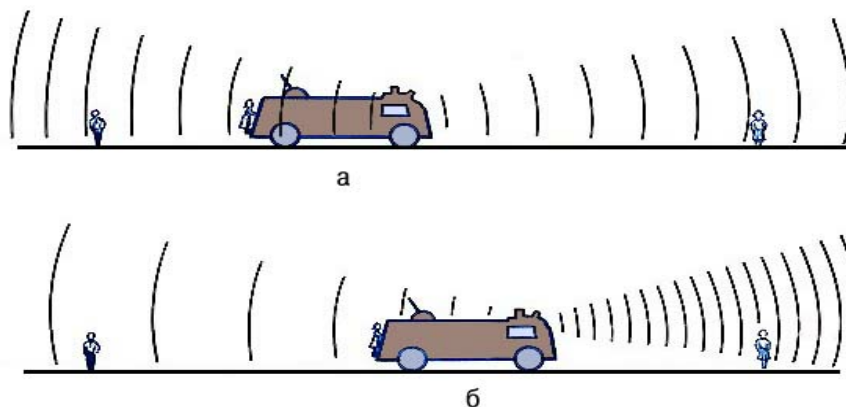


Рис. 8 (а — оба наблюдателя на тротуаре слышат звук сирены стоящей на месте пожарной машины на одной и той же частоте; б — наблюдатель, к которому приближается пожарная машина, слышит звук более вы-

сокой частоты, а наблюдатель, от которого машина удаляется, слышит более низкой частоты).

Возникновение эффекта Доплера поясняется рисунком 8. Сирена пожарной машины является источником звука, который представляет собой продольную механическую волну. Источник волн остается неподвижным либо движется вправо относительно неподвижного наблюдателя (приемника)

При одновременном движении наблюдателя и источника частота звука ν , воспринимаемая наблюдателем, определяется формулой:

$$\nu = \nu_0 \frac{V_0 \pm V_H}{V_0 \mp V_H},$$

где ν_0 - частота звука, посылаемого источником; V_H - скорость движения источника звука; V_H - скорость движения наблюдателя; V_0 - скорость распространения звука в данной среде. В этой формуле верхние знаки соответствуют взаимному сближению источника и наблюдателя, а нижние знаки – удалению.

Эффект Доплера позволяет измерить скорость движения объектов. В медицине он используется для определения скорости кровотока, скорости движения клапанов и стенок сердца.

БИОАКУСТИКА

Физическая природа звука

Звук представляет собой распространение в виде продольной волны механических колебаний частиц упругой среды. Звуковая волна генериру-

ется колеблющимися телами, например, камертоном, струной музыкального инструмента, мембраной динамика, голосовыми связками и т.д. На рис. 9 показано образование звука поршнем, который колеблется в цилиндре взад и вперед с некоторой частотой.

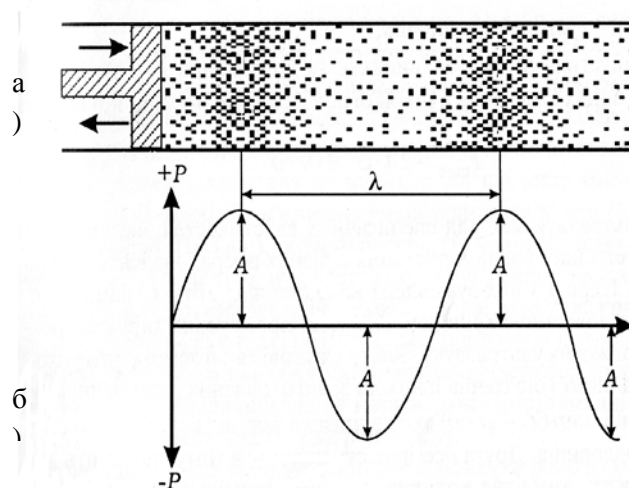


Рис.9. Образование продольной механической волны колеблющимся поршнем: а). формирование зон сжатия и разрежения частиц среды (соответственно зон повышенного и пониженного давления); б). изменение давления (P) в среде по мере удаления от поршня.

Перемещение поршня внутрь цилиндра вызывает сжатие частиц среды и образование зоны повышенного давления, которая распространяется в цилиндре в виде продольной волны.

Движение поршня назад приводит к разрежению частиц среды и возникновению распространяющейся зоны пониженного давления. При этом не происходит переноса частиц среды по направлению распространения волны: они колеблются около своего положения равновесия. В то же время от одной частицы к другой передается энергия звуковой волны.

Часть энергии звуковой волны расходуется на преодоление внутреннего трения среды и рассеивается. Поэтому с расстоянием звуковая волна затухает.

Количество энергии, которое переносится за одну секунду через

один квадратный метр поверхности, перпендикулярной направлению волнового процесса, называется **интенсивностью волны**: $I = \frac{E}{t \cdot S}$. Единица её измерения - *ватт/м²*.

Скорость звука зависит от физических особенностей среды. В твердых веществах и жидкостях он распространяется быстрее, чем в газах. Скорость звука в воздухе около 335м/с, а в воде - 1430м/с. Средняя скорость звука в тканях тела человека составляет 1570 м/с.

Классификация звуков

Различают следующие виды звуков.

1. **Простой тон** - звук, образованный гармоническими колебаниями одной определённой частоты. Его источником может быть камертон.
2. **Сложный тон** – звук, образованный периодическими, но негармоническими колебаниями (рис. 10а). Он представляет собой результат наложения друг на друга нескольких простых тонов. Один из них, имеющий самую низкую частоту, называется **основным тоном**. Тоны с более высокой частотой, кратной частоте основного тона, называются **обертонами**. Сложными тонами являются звуки музыкальных инструментов, гласные звуки речи.

С помощью специальных приборов можно провести спектральный анализ сложного тона - выделить составляющие его простые тоны. Так получают **акустический спектр** – диаграмму, отражающую частоты основного тона и обертонов и соответствующие им интенсивности (рис.10б).

3. **Шум** – это звук, в котором частота и интенсивность колебаний меняются в каждый момент времени незакономерным образом.

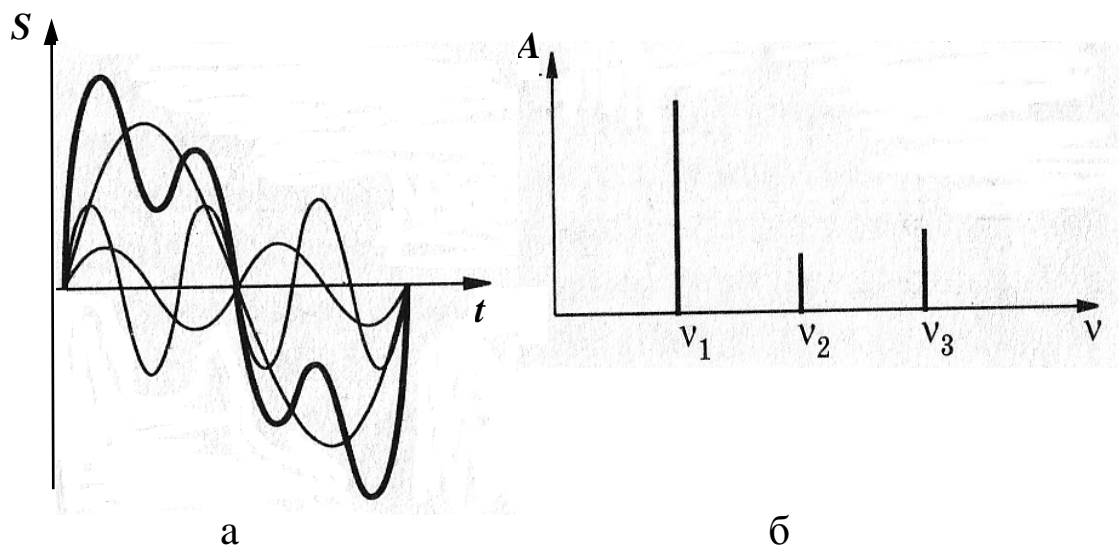


Рис. 10. Сложный тон:

а). график колебаний источника звука и частиц среды: тёмная кривая – соответствует сложному тону, три более светлые – гармонические колебания, полученные с помощью спектрального анализа сложного тона;

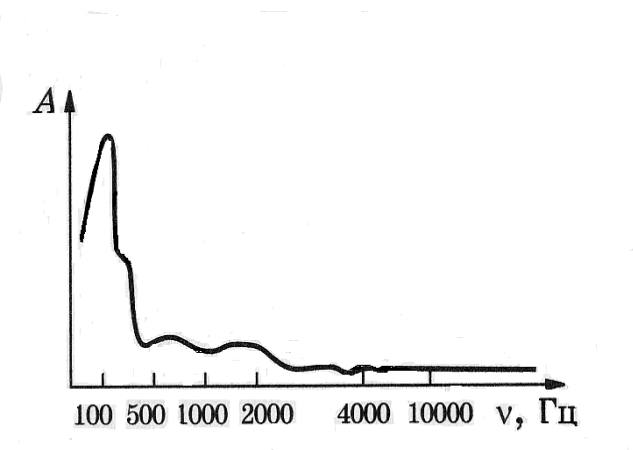


Рис. 11 Сплошной акустический спектр шума

Звуковые волны, соответствующие шуму, не имеют определенного периода и частоты. Поэтому акустический спектр шума – сплошной (рис. 11). Примерами шумов являются согласные звуки речи. Если в шуме равномерно представлены все частоты звуковых колебаний, он называется “белым шумом”.

Область слышимости

Звуки являются источником слуховых ощущений человека. Однако человек может слышать лишь такие звуки, характеристики которых находятся в пределах области слышимости (рис. 12). Её границами являются определённые значения интенсивности и частоты звука.

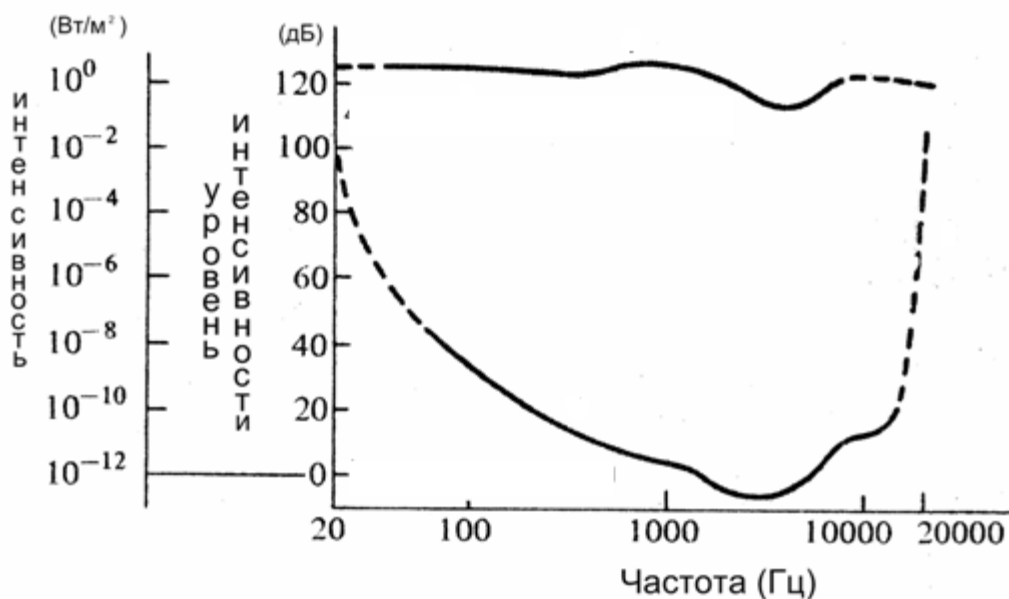


Рис.12. Область слышимости.

Минимальная интенсивность звука, которая может вызывать слуховые ощущения, называется *порогом слышимости*. Его средняя величина равна 10^{-12} Вт/м². Такая интенсивность соответствует звуковому давлению $2 \cdot 10^{-5}$ Па. При повышении интенсивности звука выше порога слышимости слуховое ощущение усиливается.

При достижении звуком определённой интенсивности возникает боль в ушах, и может наступить обратимая утрата слуха. Минимальная интенсивность звука, при которой возникает боль в ушах, называется *порогом болевого ощущения*. В среднем его величина составляет 10 Вт/м², что соответствует звуковому давлению 60 Па. Болевой порог является верхней границей области слышимости по интенсивности.

Область слышимости человека ограничена не только по интенсивности звуковых волн, но и по их частоте. Волны с частотой менее 16 Гц называются *инфразвуком*, а волны частотой выше 20 000 Гц – *ультразвуком*. Человек не может их слышать. Звуки, частота которых составляет от 16 до 20 000 Гц, вызывают слуховые ощущения у человека.

На практике пользуются не величиной интенсивности звука, а, так называемым, *уровнем интенсивности*, для определения которого используют логарифмическую шкалу. Теоретическим обоснованием такого подхода является психофизический *закон Вебера – Фехнера*, который говорит о том, что при изменении силы раздражения в геометрической прогрессии ($A; A^2; A^3 \dots A^n$), интенсивность соответствующего ощущения изменяется в арифметической прогрессии ($B; 2B; 3B \dots nB$). Это означает, что зависимость ощущения человека от интенсивности звуковой волны не линейна, а пропорциональна её логарифму. Этот закон в аналитической форме позволяет определить уровень интенсивности звука L :
$$L = \lg \frac{I}{I_0}$$
 где I – интенсивность измеряемого звука в $\text{Вт}/\text{м}^2$, I_0 – константа, равная порогу слышимости ($10^{-12} \text{Вт}/\text{м}^2$).

Уровень интенсивности звука измеряется в единицах логарифмической шкалы – *белах (Б)*. Увеличение уровня интенсивности звука на один бел означает, что его интенсивность возросла в десять раз. Поскольку бел является достаточно большой величиной, на практике, в основном, применяют децибелы (дБ): $1 \text{дБ} = 0,1 \text{Б}$.

Согласно вышеприведённой формуле, уровень интенсивности порога слышимости равен 0дБ , а болевого порога, который на тринадцать порядков выше порога слышимости, 130дБ . Можно привести примеры уровней интенсивности некоторых наиболее распространённых звуков: шёпотной

речи - около 20 дБ, обычного разговора – 40 дБ, шума улицы с оживленным движением – 70 - 80дБ, звуков большого оркестра – 90 дБ, шума реактивного двигателя – 120 дБ.

Субъективные характеристики звука

Звук обладает объективными характеристиками, которые могут быть определены с помощью измерительных приборов. К ним относятся: интенсивность, частота звуковых волн и их акустический спектр. Кроме того, человек может описать те или иные звуки «на слух», с помощью характеристик, которые являются субъективными. Человек субъективно различает звуки по их громкости, высоте и тембру. Субъективные описания звуков основываются на реальных объективных характеристиках звуковых волн.

Громкость звука, в основном, определяется уровнем интенсивности звуковой волны. Чем выше этот уровень, тем более громким кажется звук. Однако важную роль играет также частота звуковых колебаний. Орган слуха человека наиболее чувствителен к частоте звуковых волн 2500 – 3000 Гц, и поэтому субъективно они кажутся более громкими, чем звуковые волны такой же интенсивности, но другой частоты. Ввиду этого применяют специальную шкалу громкости звука, единицей которой является фон.

Громкость звука E в фонах равна: $E = k \cdot \lg \frac{I}{I_0}$, где k – коэффициент пропорциональности, который условно равен 1 для тона частотой 1000 Гц, а для звуков других частот может быть меньше или больше 1.

Для измерения ощущения громкости звука в фонах пользуются стандартными простыми тонами частотой 1000 Гц. Если какой-либо звук кажется таким же громким, как стандартный, то его громкость в фонах, численно равна уровню интенсивности стандартного звука в децибелах. Для

того чтобы сопоставить громкость и уровень интенсивности звука на разных частотах, пользуются кривыми равной громкости, рис. 5.

2). **Высота звука** определяется, в основном, частотой его основного тона. Чем она больше, тем более высоким кажется звук. Наиболее чётко проявляется эта зависимость при действии простых тонов. Однако она характерна и для восприятия сложных тонов. Различие частот звуковых волн позволяет выделить голоса разных певцов: бас, баритон, тенор.

3). **Тембр** – это субъективная характеристика, которая представляет собой специфическую окраску звука. Человек отличает звуки различных музыкальных инструментов и голоса разных певцов (даже если они берут одну и ту же ноту) благодаря характерному для них тембру. Эта характеристика звука зависит, в основном, от его акустического спектра, от количества обертонов и уровня их интенсивности.

Аудиометрия

Диагностику нарушений слуха человека проводят с помощью аудиометрии – метода исследования остроты слуха путём предъявления ему стандартных по частоте и интенсивности звуков.

Для проведения аудиометрии применяют специальный прибор – аудиометр, который представляет собой генератор электрических гармонических колебаний, преобразующихся динамиком в механические колебания. При этом частота обоих видов колебаний одинакова, и её можно изменять так, чтобы охватить весь частотный диапазон слышимых звуков. Кроме того, генератор позволяет регулировать интенсивность электрических колебаний, пропорционально которой будет изменяться интенсивность механических колебаний. В результате получают простые тоны определённой интенсивности, которые подаются через наушники к пациенту. Звуки подаются сначала в одно ухо, а после окончания его исследова-

ния – в другое. Задают определенную частоту звука и плавно повышают его интенсивность, начиная с минимальной. Пациент сообщает, как только услышит звук. Интенсивность колебаний, при которой это произойдет, является порогом слышимости для данной частоты. Аналогичные действия выполняются и при других звуковых частотах. На основании полученных данных строят аудиограмму – кривую, отражающую зависимость порога слышимости от частоты звука. Её анализ, а также ряд дополнительных методических приёмов исследования, способствуют диагностике заболеваний органа слуха.

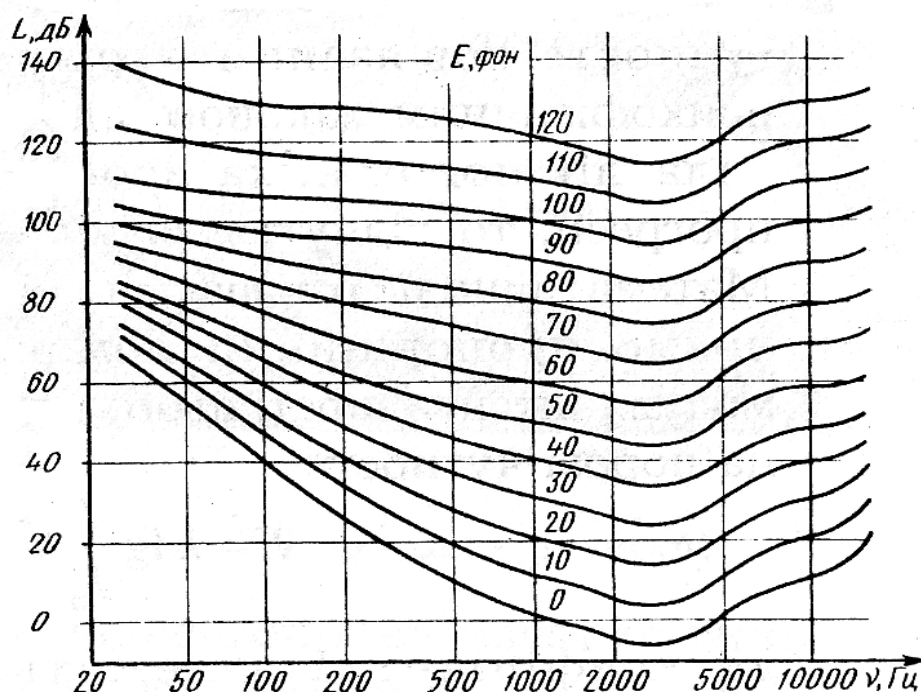


Рис.13. Кривые равной громкости.

По горизонтали – частота звуков, $Гц$; по вертикали – уровень интенсивности, $дБ$ (слева); громкость, $фоны$ (посредине).

Каждая кривая соответствует определённой громкости звука в фонах. Для звука частотой $1000 Гц$ кривые проходят через деления шкалы в фонах, отметки которых совпадают с отметками делений шкалы в децибелах. Для звуков других частот – их громкость в фонах (указана над кривыми) соответствует большим уровням интенсивностям в Дб (для звуков $20 \leq \nu < 1000 Гц$ и $5000 < \nu \leq 10000 Гц$) или меньшим уровням интенсивности (для звуков $1000 < \nu < 5000 Гц$).

УЛЬТРАЗВУК И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Методы получения и особенности распространения

ультразвуковой волны

Ультразвук – упругие механические волны частотой выше 20000 Гц. В медицине применяют звук частотой до 1-1,5 МГц.

Используют два метода получения ультразвука: *обратный пьезоэлектрический эффект* и *магнитострикционный эффект*.

Некоторые кристаллы, например кварц, решётка которых образована заряженными частицами – ионами, обнаруживают прямой и обратный пьезоэлектрические эффекты. Прямой пьезоэлектрический эффект проявляется при деформации такого кристалла, которая вызывает смещение противоположно заряженных ионов. В результате на гранях кристалла возникает разность электрических потенциалов.

Обратный пьезоэлектрический эффект возникает, когда на пьезокристалл действует переменное электрическое поле. Оно смещает ионы кристаллической решётки, в результате чего кристалл деформируется. Применение высокочастотного переменного электрического поля вызывает деформации кристалла такой же частоты. Это порождает ультразвуковые волны.

Магнитострикционный эффект возникает под действием переменного магнитного поля, которое вызывает смещение атомов в некоторых металлах (железо, его сплавы с никелем и др.). Если поместить металлический стержень в магнитное поле, параметры которого колеблются с высокой частотой, возникают колебания его длины, способные вызвать ультразвуковые волны.

Магнитострикционные излучатели генерируют ультразвук с частотой до 200 кГц, а пьезоэлектрические - до 1 МГц и выше. Оба вида излучате-

лей могут действовать также как датчики, преобразующие механические ультразвуковые волны в электрические колебания такой же частоты.

Интенсивность ультразвука может быть очень высокой, поскольку она пропорциональна квадрату частоты волн. Наибольшей интенсивности ультразвука достигают, фокусируя его с помощью специальных акустических линз.

Благодаря высокой частоте ультразвук по своим свойствам значительно отличается от слышимого звука. В частности, он способен распространяться узкими направленными пучками – ультразвуковыми лучами. Эта особенность обусловлена тем, что ультразвуковые волны мало дифрагируют. Как известно, *дифракцией* называется огибание волнами препятствий, размеры которых соизмеримы с длиной волны. Ввиду малой длины волны ультразвук огибает только препятствия очень малых размеров.

Другой особенностью распространения ультразвука является его отражение на границе двух сред. Каждая из них обладает акустическим импедансом (сопротивлением) Z , который представляет собой произведение скорости распространения ультразвука в среде v на плотность данной среды ρ : $Z = v \cdot \rho$. Степень отражения ультразвука от границы двух сред, которая характеризуется коэффициентом отражения k , зависит от соотношения их импедансов: $k = \left(\frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2$, где Z_1, Z_2 – акустические импедансы двух сред. Например, на границе воздух-вода $k = 0,9988 \approx 1$, что свидетельствует о практически полном отражении.

Применение ультразвука в диагностике

Ультразвук используют для визуального исследования внутренних структур организма. Его применение основано, главным образом, на прин-

ципе *эхолокации*. Поэтому метод диагностики с помощью ультразвука получил название *эхографии*.

Ультразвуковой луч (*зондирующий сигнал*) направляют внутрь тела пациента, где он в большей или меньшей степени поглощается тканями. В то же время часть энергии ультразвука отражается от границ внутренних органов и различных неоднородностей (*эхо-сигнал*). Степень отражения различна и зависит от соотношения акустических сопротивлений различных тканей. Отражённые волны анализируют с целью получения информации о состоянии внутренних органов.

Ультразвук генерируется пьезокристаллом в результате обратного пьезоэлектрического эффекта и направляется внутрь объекта короткими посылками. В промежутках между ними тот же пьезокристалл действует как датчик, который воспринимает отражённую волну и по принципу прямого пьезоэлектрического эффекта превращает её в пропорциональный электрический сигнал. Он подаётся на регистрирующее электронное устройство (чаще всего компьютер) и визуализируется.

В диагностике применяется ультразвук небольшой интенсивности, которая недостаточна для возникновения каких-либо эффектов (теплового, физико-химического и т.д.) в тканях. Это обеспечивает безопасность метода, благодаря чему ультразвуковая диагностика нашла широкое применение в акушерстве, а также других областях современной медицины. Однако применение в диагностике ультразвука малой интенсивности обуславливает необходимость создания чувствительной аппаратуры для регистрации эхо-сигналов, имеющих ещё меньшую интенсивность.

При ультразвуковом исследовании применяют различные **режимы сканирования**, которые отличаются *по способу регистрации эхо-сигналов и их отражению на экране*.

А-режим (amplitude - амплитуда) заключается в том, что зондирующий сигнал направляют по определенной линии через объект (рис. 14). Регистрирующий прибор имеет экран, на котором происходит горизонтальная развёртка электронного луча. Начало развёртки синхронизировано с моментом посылки зондирующего ультразвукового сигнала. Ультразвуковая волна отражается от кожи и различных неоднородностей внутри объекта. Эхо-сигналы преобразуются в электрические импульсы, которые вызывают вертикальное отклонение луча развёртки в виде пика. Его амплитуда зависит от интенсивности эхо-сигнала, а расстояние от начала развёртки луча до отклонения соответствует времени поступления эхо-сигнала, которое определяется глубиной залегания отражающей структуры.



Рис.14. УЗ исследования биологических объектов в А-режиме:

в нижней части рисунка отражена техника проведения исследования, в верхней части – показано отображение ультразвуковых волн (зондирующего сигнала и эхо-сигналов) на экране регистрирующего устройства).

Примером использования *А-режима* является эхоэнцефалография – методика ультразвукового исследования головного мозга, которая применяется для диагностики его объёмных поражений. На рис. 15 внизу показаны расположение УЗ датчика на голове пациента и схема структур, формирующих основные эхосигналы, вверху - одномерное изображение эхосигналов в А-режиме на экране регистрирующего устройства. Первый пик эхограммы соответствует эхосигналу от черепа в месте наложения УЗ-датчика, центральный пик – эхосигналу от срединных структур мозга (эпифиза, 3-го желудочка, прозрачной перегородки, межполушарной щели), в связи с чем он носит название М-эхо (от слова *medialis – срединный*). Конечный пик формируется эхосигналом от противоположной месту наложения датчика стороны черепа. Эхоэнцефалография позволяет определить локализацию объёмных поражений мозга по смещению центрального пика, как правило, в сторону здорового полушария мозга.

В-режим (brightness – яркость) позволяет получать двухмерное изображение внутренних структур человеческого тела в определённых плоскостях, избираемых для исследования. На рис. 16 представлены изображение желчного пузыря (А), в котором в ходе УЗ-исследования в В-режиме обнаружены камни, и беременной матки (Б), в которой чётко визуализируется развивающийся плод.

Для реализации режима используют сложные ультразвуковые датчики, которые содержат множество элементов, излучающих зондирующие импульсы и преобразующих эхо-сигналы в электрические импульсы.

Направление зондирующих сигналов также меняется в процессе исследования. Эхо-сигналы, преобразованные в электрические импульсы, вызывают на экране свечение точек разной яркости. Чем больше интенсивность эхо-сигналов, тем более яркое и обширное пятно образуется на экране измерительного прибора.

Электронные устройства регистрирующего прибора объединяют данные исследования, произведенного в определенной плоскости тела с помощью всех элементов датчика и в разных направлениях, и формируют двухмерное изображение на экране. Оно отображает форму и размеры внутренних структур, а также их определенные физические свойства, от которых зависит способность отражать ультразвук. Если частота получения изображений на экране достигает 20 – 30 в секунду, возникает кинематографический эффект, и можно видеть движения внутренних органов.

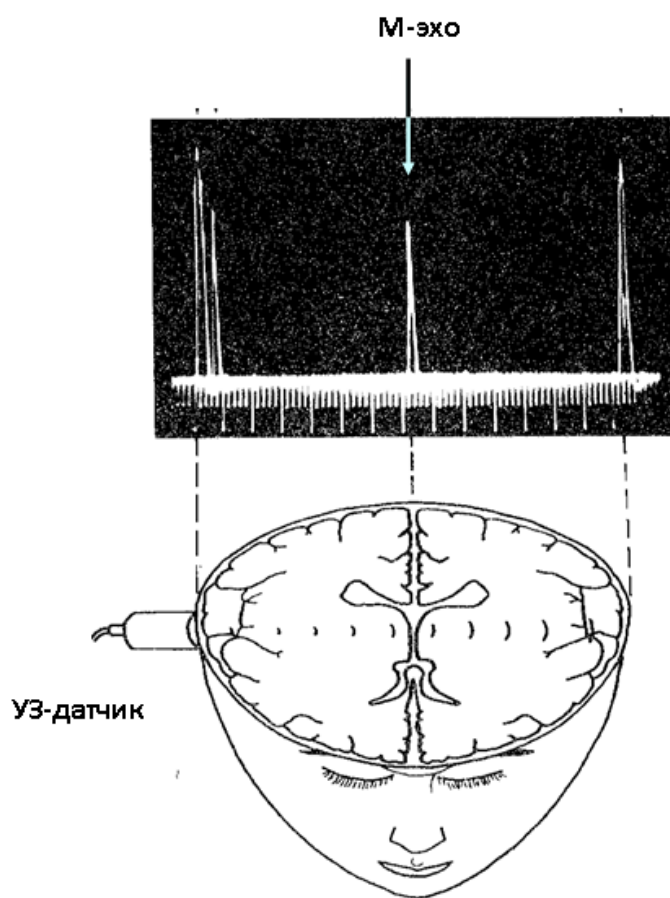


Рис.15 Схема формирования изображения в А-режиме при проведении эхоэнцефалографии

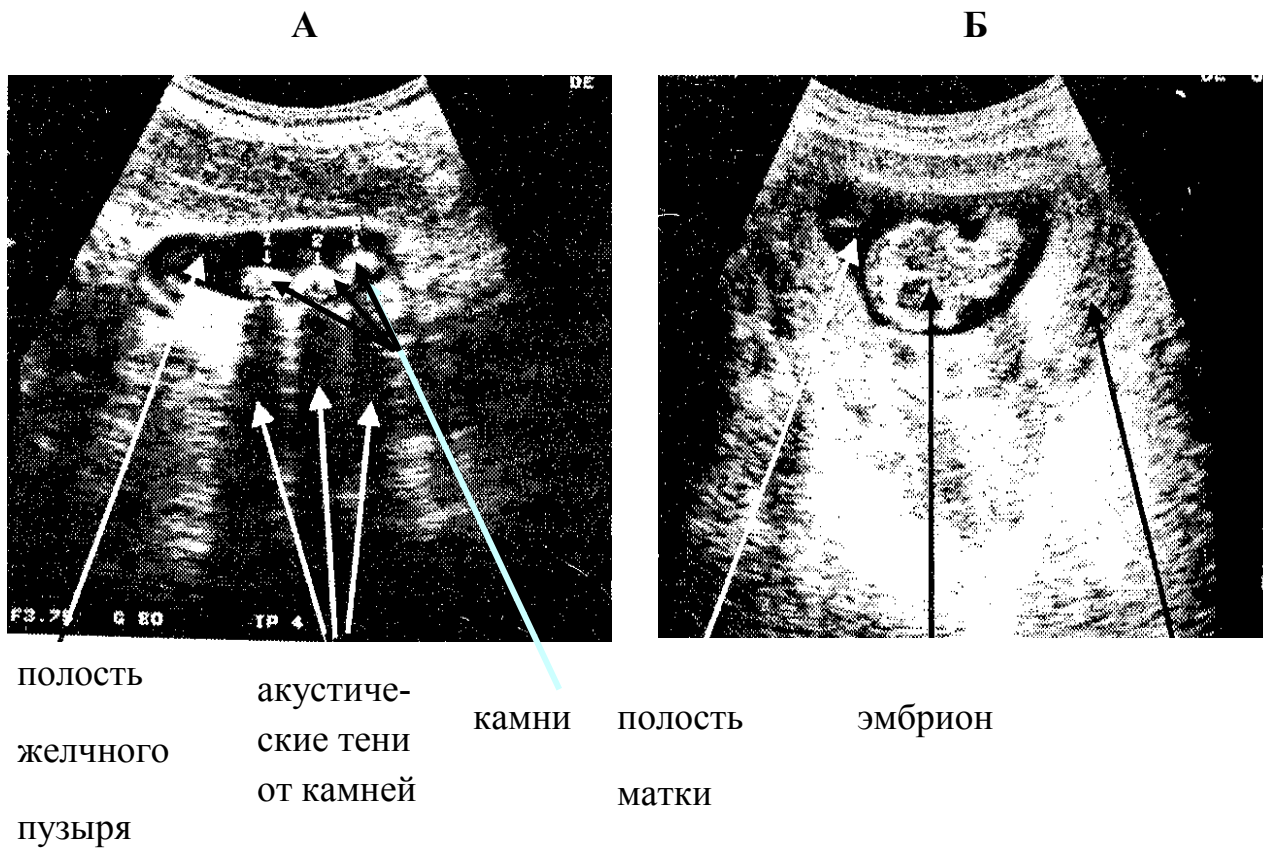


Рис. 16. Изображения желчного пузыря (А) и беременной матки (Б), полученные в ходе ультразвукового исследования в В-режиме

М-режим (motion – движение) применяется при исследовании подвижных объектов (сердца, сосудов и т.д.).

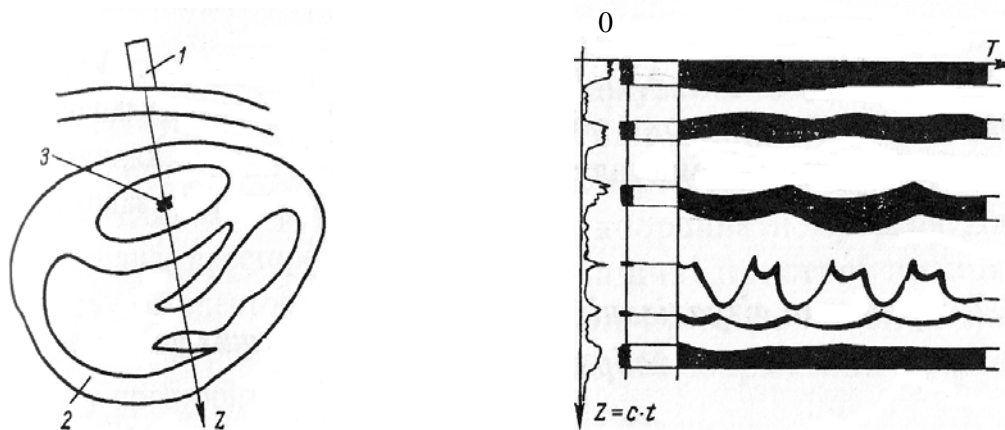


Рис. 17. УЗ исследования биологических объектов в М-режиме.

а) схема локации; б) М-эхограмма (1-1 – излучатель УЗ; 2 – разрез сердца)

Зондирующий ультразвуковой сигнал направляют на определённый участок объекта. Горизонтальная развёртка электронного луча прибора происходит непрерывно вдоль оси x , каждый раз смещаясь на некоторое расстояние в направлении оси y . Поскольку объект совершает движения, положение в нём отражающих ультразвук поверхностей закономерно изменяется. В результате этого время возвращения эхо-сигнала к датчику прибора отличается. Эти изменения зависят от характера движений и регистрируются в виде вертикальных отклонений электронного луча. В результате луч вычерчивает на экране кривую, отклонения которой соответствуют форме и амплитуде движений объекта исследования. М-режим применяется, в частности, в эхокардиографе при исследовании сокращений различных отделов сердца и движений створок его клапанов (рис. 17).

Эходоплерография представляет собой метод исследования скорости кровотока и в сердце и сосудах, основанный на отражении ультразвуковых волн. При этом используется эффект Доплера - изменение частоты волн, воспринимаемых приёмником, вследствие движения источника волн и приёмника по отношению друг к другу. Чем больше скорость этого движения, тем больше доплеровский сдвиг частот, $\Delta\nu = \nu_{\text{ист.}} - \nu_{\text{пр.}}$ - разность частот волн, испускаемых источником, и регистрируемых приёмником.

Зондирующий ультразвуковой сигнал направляют вдоль исследуемого кровеносного сосуда (рис. 18).

Сигнал отражается от движущихся клеток крови, которые становятся как бы подвижным источником ультразвука. В результате между частотой волн зондирующего сигнала и эхо-сигнала возникает доплеровский сдвиг, величина которого зависит от скорости кровотока в сосуде. Таким путем удастся измерить скорость движения крови.

Эходоплерография может объединяться с В-режимом сканирования, в результате чего на экране прибора формируется изображение сосудов или

сердца, на котором скорость движения крови обозначается условными цветами.

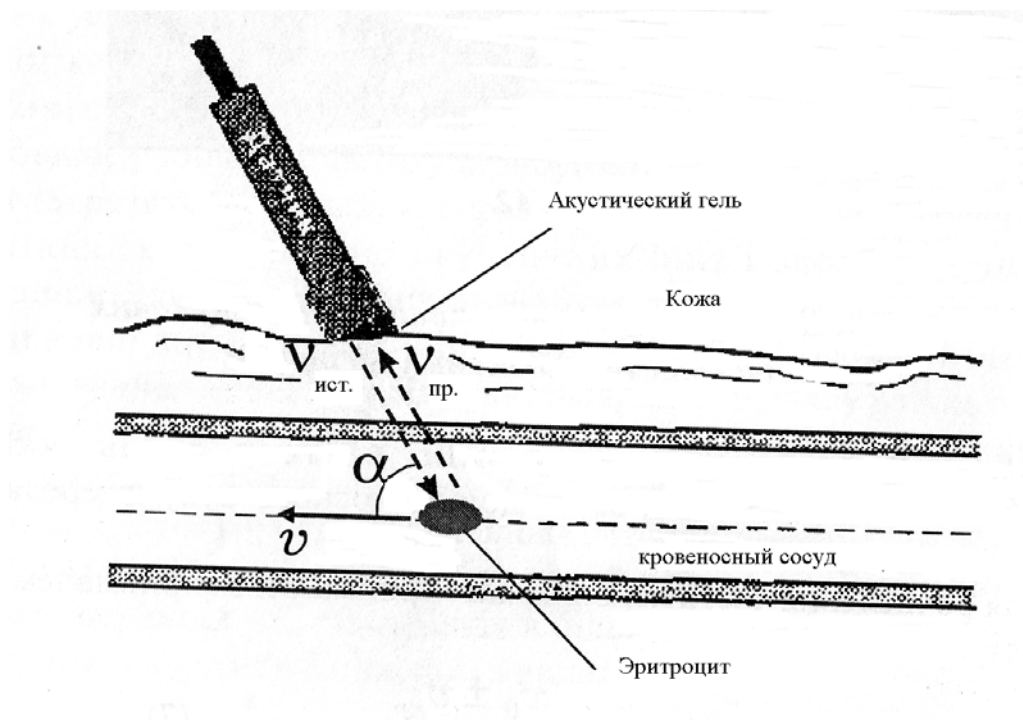


Рис.18. Принцип работы медицинского ультразвукового доплеровского прибора для определения скорости кровотока.

Действие ультразвука на биологические ткани

Как уже отмечалось, ультразвук, применяющийся при диагностических процедурах, характеризуется столь малой интенсивностью, что не оказывает какого-либо влияния на ткани организма. При повышении его интенсивности в тканях возникают определённые эффекты. Ультразвук оказывает на вещество:

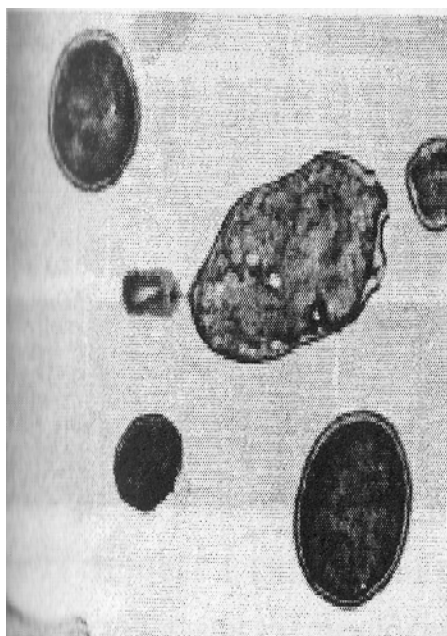
- *механическое действие*. Оно связано с деформацией микроструктуры вещества вследствие периодического сближения и отдаления составляющих вещество микрочастиц. Например, в жидкости УЗ-волна вызывает

разрывы её целостности с образованием полостей – *кавитаций*. Это энергетически невыгодное состояние жидкостей, поэтому полости быстро закрываются с выделением большого количества энергии;

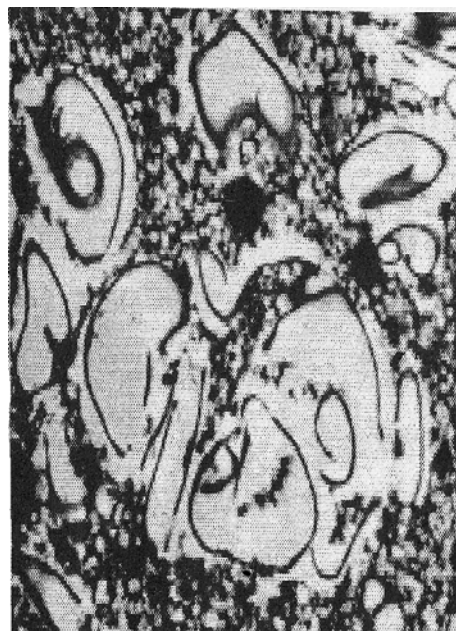
- *тепловое действие*. Связано с увеличением под действием ультразвука подвижности частиц вещества, что приводит к рассеиванию части их энергии в виде теплоты, а также выделением тепла при закрытии кавитаций. Это приводит к нагреванию вещества при воздействии на него ультразвука;

- *физико-химическое действие*. Проявляется в ионизации и диссоциации молекул веществ, ускорении химических реакций (например, окисления и восстановления) и т.д.

На комплексном действии механических, тепловых и физико-химических факторов основано *биологическое действие УЗ*. Это действие будет определяться интенсивностью УЗ-волны.



а



б

Рис. 19. Разрушающее действие ультразвука на бактериальные клетки. Бактериальные клетки до (а) и после (б) воздействия УЗ высокой интенсивности

Увеличение интенсивности УЗ-волны более чем на 3 Вт на кв.см приводит к разрушающему его действию на клетки.

Такой УЗ вызывает повреждение биологических макромолекул и клеточных мембран и даже разрушение клеток (рис. 19). Это используется для стерилизации медицинских помещений путём уничтожения ультразвуком вирусов и клеток бактерий и грибков.

УЗ малой и средней интенсивности (соответственно от 1,5 Вт на кв. см. до 3 Вт на кв.см) вызывает в живых организмах позитивные эффекты, стимулирует протекание нормальных физиологических процессов. Такие УЗ волны производят как бы микровибрацию на клеточном и субклеточном уровне. Она может приводить к изменению проницаемости биологических мембран, активизировать транспорт веществ и стимулировать процессы метаболизма. Это основа использования УЗ в физиотерапии.

Применение ультразвука в физиотерапии и хирургии

Ультразвук малой и средней интенсивности используется в физиотерапии. Такой УЗ производит микромассаж тканей, который повышает проницаемость биологических мембран, активизирует процессы кровообращения и обмена веществ. Для того чтобы ультразвук не отражался от границы между воздухом и кожей, между УЗ-излучателем и кожей наносят слой специального геля.

Повышение проницаемости биомембран под действием ультразвука позволяет вводить лекарственные вещества через неповрежденную кожу (*фонофорез*). Введению лекарств способствует давление ультразвуковых волн.

Ультразвук большой интенсивности способен разрезать и разрушать биологические ткани, включая костную ткань. Его применяют в хирургии-

ческой практике. Ультразвуковые колебания сообщают специальным хирургическим инструментам. Их используют для рассечения мягких тканей при тонких пластических операциях, обработке гнойных ран. Применение ультразвукового скальпеля сопровождается меньшим кровотечением и более быстрым заживлением ран. Этому способствует коагуляция кровеносных сосудов в местах их повреждения вследствие локального нагрева тканей ультразвуком до высоких температур, и отсутствие вторичного инфицирования из-за бактерицидного действия УЗ. Ультразвуковые инструменты особенно широко используют в ортопедии.

Другой способ применения ультразвука в хирургии – фокусирование его с помощью акустических линз для разрушения расположенных глубоко объектов (под рентгенологическим контролем). Фокусированный ультразвук большой интенсивности применяют для разрушения камней в мочевыводящих путях (*литотрипсия*). Образующийся при этом песок выводится из организма естественным путем.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ЗАКОНЫ ГИДРОДИНАМИКИ

Гидродинамика - раздел физики, изучающий движение жидкостей. *Реология* – область физики, которая изучает деформационные свойства и текучесть вещества.

Биофизика кровообращения основывается на законах гидродинамики и реологии.

Уравнение неразрывности струи

Чтобы описать движение жидкости, можно отметить любые точки пространства и определить линейную скорость, с которой отдельные частицы жидкости проходят через каждую точку. Если вектор скорости в

каждой точке остается постоянным, то течение жидкости называется **стационарным**. Линии в движущейся жидкости, проведенные так, чтобы касательная к ним совпадала по направлению с вектором скорости, называются **линиями тока**. Часть жидкости, ограниченная линиями тока, называется **трубкой тока**.

Выделим трубку тока, настолько узкую, чтобы скорость v в ее сечении S , перпендикулярном к оси трубки, была одинаковой по всему данному сечению (рис.20). Объем жидкости V , протекающий через каждое сечение за единицу времени t , называется **объемной скоростью Q** :

$$Q = \frac{V}{t}$$

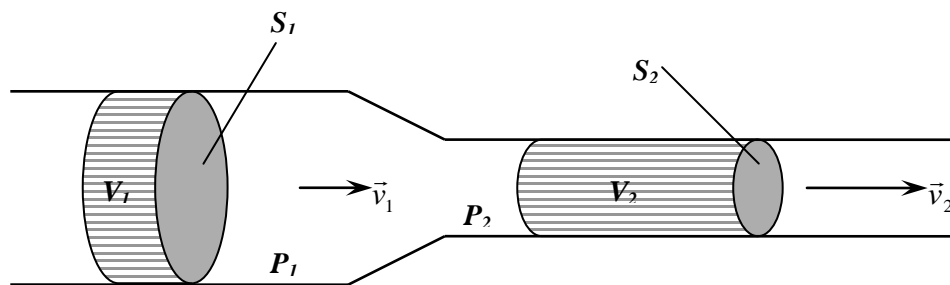


Рис. 20. Трубка тока

Очевидно, что объемная скорость Q пропорциональна скорости v течения жидкости (линейной скорости) и площади поперечного сечения S :

$$Q = v \cdot S$$

Как известно, жидкость является практически несжимаемой. Если жидкость течет неразрывной струей, то величина Q в любом сечении трубки должна быть одинаковой: $Q_1 = Q_2 = \dots = Q_n = const$

Отсюда следует: $v_1 S_1 = v_2 S_2 = \dots = v_n S_n$

Это выражение представляет уравнение неразрывности струи. Смысл его заключается в том, что произведение скорости течения жидкости на площадь поперечно сечения трубки во всех сечениях одинаково.

Из этого уравнения следует, что скорость течения жидкости в любом сечении трубки обратно пропорциональна площади этого сечения:

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{S_2}{S_1}$$

В более широком сечении трубки линейная скорость жидкости уменьшается, а в более узком увеличивается.

Данное уравнение выведено для трубки тока настолько узкой, что скорость течения жидкости во всех точках ее поперечного сечения можно считать одинаковой. Как будет показано ниже, в реальных трубках, достаточно широких скорость жидкости в разных точках сечения различна. Однако, если пользоваться величиной средней скорости, уравнение неразрывности струи сохраняет значение и в этих условиях.

Давление жидкости в трубках

Давлением P называется сила F , приходящаяся на единицу площади поверхности S , на которую действует эта сила, и направленная перпендикулярно к данной поверхности:

$$P = \frac{F}{S}$$

Полное давление $P_{\text{полн}}$ в движущейся жидкости, соответствует ее удельной энергии, то есть энергии, приходящейся на единицу объема. За счет этой энергии жидкость может совершать работу. Величина полного

давления в любом сечении трубки, по которой течет жидкость, описывается уравнением, в которое входят три слагаемых:

$$P_{\text{полн}} = P_{\text{ст}} + \frac{\rho v^2}{2} + \rho gh$$

В этом уравнении $P_{\text{ст}}$ - *статическое давление*, обусловленное силами упругости жидкости. $\frac{\rho v^2}{2}$ - *динамическое давление*, которое зависит от скорости v течения жидкости и ее плотности ρ , ρgh - *гидростатическое (гидравлическое) давление*, которое определяется плотностью жидкости и высотой h данного сечения трубки над условно выбранным уровнем.

Если жидкость течет по горизонтальной трубке, ее полное давление описывается более простым выражением:

$$P_{\text{полн}} = P_{\text{ст}} + \frac{\rho v^2}{2}$$

Допустим, жидкость течет по горизонтальной трубке в направлении, указанном стрелкой (рис.21). Тогда о величине статического давления можно судить по высоте подъема жидкости в манометрической трубке 1, а о величине полного давления - в манометрической трубке 2. Разница между уровнями жидкости в этих трубках соответствует динамическому давлению.

$P_{\text{ст}}$ соответствует удельной потенциальной энергии жидкости, а $\frac{\rho v^2}{2}$ - ее удельной кинетической энергии.

Если бы жидкость была лишена трения ("идеальная жидкость"), ее энергия не расходовалась бы на его преодоление, величина полного давления в любом сечении трубки оставалась бы постоянной.

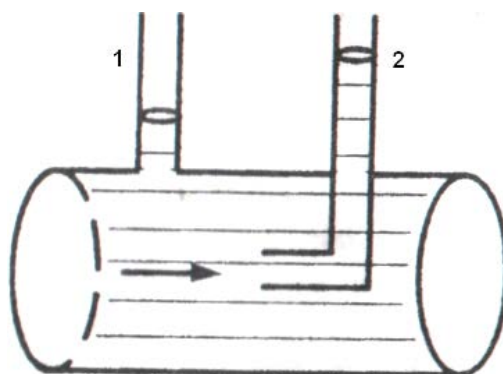


Рис.21. Измерение статического и динамического давления в движущейся жидкости.

Но реальная жидкость обладает внутренним трением, значение которого описано ниже. На его преодоление расходуется энергия жидкости, и поэтому величина полного давления снижается на протяжении трубки, по которой она течет. При этом динамическое давление на отдельных участках трубки может уменьшаться, либо даже увеличиваться (за счет снижения статического давления). Но их сумма (полное давление жидкости) не может ни оставаться неизменным, ни, тем более, увеличиваться по ходу трубки, а только снижаться, что вытекает из закона сохранения энергии.

Вязкость и внутреннее трение жидкости

Внутреннее трение жидкости обусловлено силами взаимодействия между ее молекулами. Проблему вязкости жидкости впервые исследовал Ньютон, который отметил "недостаточное скольжение" между ее частицами. В дальнейшем вместо этого выражения стали употреблять термин "вязкость".

Вязкость определяет реологические свойства жидкости. Эти свойства легче всего проследить на примере течения жидкости между параллельными пластинами, расстояние между которыми равно x (рис.22).

Пусть нижняя пластина закреплена, а верхняя движется с постоянной скоростью. Жидкость, находящаяся между пластинами и обладающая вязкостью, оказывает сопротивление этому «сдвигу». Поэтому необходимо, чтобы на верхнюю пластину действовала постоянная сила F .

При перемещении верхней пластины жидкость приходит в движение. Она движется так, что между пластинами создается определенное распределение скоростей. С наибольшей скоростью перемещается слой, прилегающий к верхней пластине. Он увлекает за собой следующий слой, но с меньшей скоростью и т.д. В результате между пластинами возникает градиент скорости течения жидкости dv/dx . Слой, который прилегает к нижней пластине, остается неподвижным.

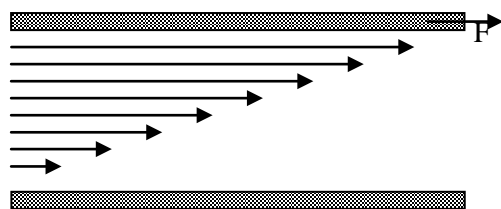


Рис.22. Распределение величины скорости в слое жидкости при ее тчении.

Сила, действующая, на верхнюю пластину, необходима для преодоления трения жидкости. Она равна по своей величине силе трения и описывается уравнением Ньютона:

$$F = \eta \frac{dv}{dx} S$$

В этом уравнении dv/dx - градиент скорости, который описывает изменение скорости в направлении, перпендикулярном ее вектору. S - площадь поверхности пластин, т.е. площадь взаимодействующих слоев

жидкости, η ("эта") - коэффициент пропорциональности, который называется коэффициентом вязкости, или просто вязкостью. Он численно равен силе, которую нужно приложить к подвижной пластине, если площадь ее равна единице, при градиенте скорости, также равном единице.

Единицей измерения вязкости в СИ является $Па \cdot с$. Вязкость зависит от природы жидкости и температуры. Она может быть измерена с помощью специальных приборов, которые называются вискозиметрами. Часто ограничиваются определением относительной вязкости жидкости, которая равна отношению ее вязкости к вязкости воды.

Ньютоновские и неньютоновские жидкости

Не для всех жидкостей можно описать силу трения с помощью уравнения Ньютона. Это уравнение применимо лишь к тем жидкостям, вязкость которых определяется только их природой и температурой и не зависит от скорости их течения. К этой категории относятся однородные низкомолекулярные жидкости (вода, спирт и т.д.) Жидкости такого рода называются **ньютоновскими**. Уравнение Ньютона неприменимо к жидкостям, неоднородным по своему составу. К ним относят суспензии, эмульсии, пены и также растворы веществ, состоящих из крупных молекул, имеющих форму длинных цепочек. Такие жидкости называются **неньютоновскими**.

Реологические свойства **неньютоновских жидкостей** зависят от деформируемости и прочности, входящих в них структурных элементов, от особенностей их движения, способности объединяться в агрегаты. Присутствие в жидкости взвешенных частиц или других включений изменяет картину течения жидкости. Поэтому вязкость **неньютоновских жидкостей** зависит не только от их природы и температуры, но и от градиента скорости их течения.

Ламинарное и турбулентное течение жидкости

Ламинарным называется такое течение жидкости, при котором она перемещается как бы слоями, каждый из которых характеризуется своей скоростью.

Именно такой вид течения представлен на рис.23. При ламинарном течении жидкости в трубке круглого сечения она движется как бы коаксиальными цилиндрическими слоями, и все ее частицы перемещаются только параллельно оси трубки. Скорость течения максимальна в центре сечения трубки и уменьшается по направлению к ее стенкам. Профиль распределения векторов скоростей в такой трубке показан на рис.4. Он представляет собой параболу.

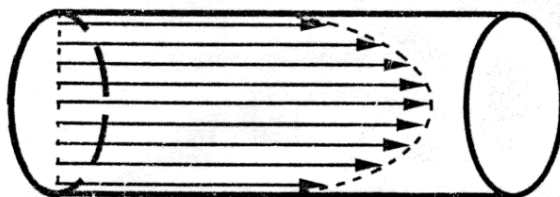


Рис. 23 Профиль распределения векторов скоростей жидкости при ламинарном течении.

Возможен и другой тип течения жидкости - **турбулентное**. При **турбулентном течении** скорости частиц жидкости беспорядочно меняются, в результате чего в потоке образуются местные завихрения, и ее частицы перемещаются не только параллельно, но и перпендикулярно оси трубки. В этих условиях происходит непрерывное перемешивание частиц жидкости.

Рейнольдс показал, что переход **ламинарного течения** жидкости в **турбулентное** зависит от ряда величин: вязкости жидкости η , ее плотности ρ скорости ее течения v и диаметра трубки D . Эти величины входят в уравнение Рейнольдса:

$$Re = \frac{vD\rho}{\eta}$$

Re - безразмерная величина, так называемое число Рейнольдса. При малых значениях этого числа течение жидкости является **ламинарным**. Когда число Рейнольдса превышает некоторую критическую величину, **ламинарное течение** превращается в **турбулентное**. Для трубки круглого сечения такая величина числа Рейнольдса составляет примерно 2000.

Течение вязкой жидкости по трубкам. Уравнение Пуазейля

Пуазейль - автор важнейших работ по гидродинамике и физиологии кровообращения, экспериментально установил закон, характеризующий величину **объемной скорости жидкости Q** в трубках круглого сечения, и представил его в виде соответствующего уравнения, которое называют также основным уравнением гидродинамики.

Пусть жидкость, обладающая вязкостью η , течет по трубке с радиусом r (рис.24). Для того, чтобы определить ее объемную скорость Q , необходимо измерить разность давлений (полных) P_1 и P_2 на участке трубки длиной L .

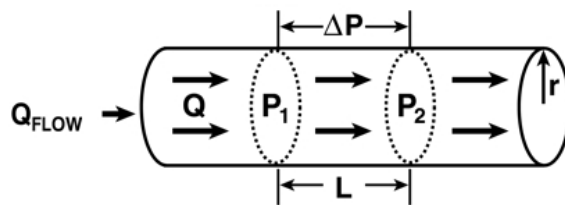


Рис. 24. Факторы, определяющие объемную скорость жидкости.

Величина объемной скорости Q определяется уравнением Пуазейля:

$$Q = \frac{(P_1 - P_2)\pi r^4}{8\eta \cdot l}$$

В соответствии с уравнением Пуазейля, *объемная скорость жидкости в трубке определяется разностью давлений в начале и конце трубки, зависит от четвертой степени радиуса, а также от длины трубки и вязкости жидкости.*

Уравнение Пуазейля можно упростить и в то же время сделать его более универсальным, если ввести дополнительную величину R - *гидродинамическое сопротивление*:

$$R = \frac{8\eta \cdot l}{\pi r^4}$$

Тогда уравнение Пуазейля примет вид: $Q = \frac{(P_1 - P_2)}{R}$, или $Q = \frac{\Delta P}{R}$

Использование понятия гидродинамического сопротивления расширяет рамки применения уравнения Пуазейля от единичной трубки круглого сечения до системы любой сложности, состоящей из многих трубок, соединенных последовательно или параллельно. Если не во всех случаях можно рассчитать гидродинамическое сопротивление такой системы, то его можно, по крайней мере, измерить экспериментально.

Таким образом, смысл уравнения Пуазейля сводится к тому, что объемная скорость жидкости находится в прямой зависимости от разности давлений в начале и в конце трубки или системы трубок и в обратной зависимости от величины гидродинамического сопротивления.

Записанное в такой форме уравнение Пуазейля напоминает закон Ома для постоянного электрического тока. При этом объемная скорость жидкости аналогична силе тока, разность давлений - разности электрических потенциалов на концах проводника, а гидродинамическое сопротив-

ление - электрическому сопротивлению. Это обстоятельство позволяет моделировать с помощью электрических цепей течение жидкости в трубках, в частности течение крови в сосудистой системе.

Необходимо отметить, что уравнение Пуазейля применимо только к ламинарному течению жидкости. В турбулентном потоке происходит более значительная убыль энергии, чем в ламинарном. Поэтому если развивается турбулентность, объемная скорость жидкости перестает отвечать уравнению Пуазейля. Ее величина становится приблизительно пропорциональной квадратному корню из разности давлений в начале и конце трубки.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Работа сердца

При каждой систоле сердце совершает работу A по приданию определенному объему крови V (систолическому объему) статического давления P , а также по приданию массе крови m скорости v . Из этого следует, что работа как левого, так и правого желудочков сердца за один цикл составляет:

$$A = PV + \frac{mv^2}{2}$$

Поскольку величины P и V меняются во времени, для получения точного значения A было бы необходимо проинтегрировать их. Однако задачу можно упростить, если взять их средние значения.

Из экспериментов известно, что средняя величина P для левого желудочка составляет в покое приблизительно 100 мм рт. ст., а v для аорты -

0,5 м/с. Величина V в покое равна в среднем 70мл. Подставив эти величины в приведенное выше уравнение, получим примерную величину работы левого желудочка за один сердечный цикл.

$$PV = 0,931 \text{ Дж}$$

$$\frac{mv^2}{2} = 0,009 \text{ Дж}$$

$$A = 0,931 \text{ Дж} + 0,009 \text{ Дж}$$

Таким образом, 99% работы левого желудочка сердца затрачивается на то, чтобы повысить давление в объеме крови, изгоняемом из него, и лишь 1% - на сообщение скорости этому объему крови. Соответственно, статическое давление в аорте составляет 99% полного давления, а динамическое - только 1% . Иначе говоря, основная часть удельной энергии крови в аорте является потенциальной и лишь очень малая часть – кинетической.

Давление крови в легочной артерии значительно ниже, чем в аорте, а скорость крови примерно такая же. Подсчеты показывают, что для правого желудочка $A = 0,15 \text{ Дж}$.

Вязкость крови

Кровь представляет собой взвесь кровяных клеток в жидкости сложного состава – плазме. Кровяные клетки представлены красными кровяными тельцами (эритроцитами), белыми кровяными тельцами (лейкоцитами) и кровяными пластинками. Плазма является водным раствором электролитов, белков, питательных веществ, продуктов обмена и т.д. Объем крови в организме человека составляет примерно 7% общего объема. На эритроциты приходится приблизительно 45% объема крови, а на остальные клетки – менее 1%.

Вязкость крови значительно превышает вязкость воды. В среднем, относительная вязкость крови равна примерно 4,5 (3,5 – 5,4). Относительная вязкость плазмы меньше. Она равна 2,2 (1,9 – 2,6). Вязкость крови измеряют с помощью специального прибора – вискозиметра. Кровь является неньютоновской жидкостью. Но при такой скорости кровотока, которая существует в кровеносных сосудах, ее реологические свойства не отличаются намного от ньютоновских жидкостей.

Величина вязкости крови определяется в основном концентрацией в ней эритроцитов и в значительно меньшей степени – от концентрации белков в плазме. Она зависит также о скорости течения крови. Если скорость уменьшается, эритроциты объединяются в скопления, так называемые «монетные столбики». Это явление увеличивает вязкость крови. Оно могло бы иметь место в кровеносных сосудах малого диаметра, в которых скорость крови невелика. Но существует физиологический механизм, который вызывает уменьшение вязкости крови в таких сосудах – феномен Фареуса и Линдквиста. Его объяснение заключается, возможно, в ориентации эритроцитов вдоль оси сосуда. Эритроциты проявляют тенденцию перемещаться к оси от стенок сосуда. Они образуют как бы цилиндр, окруженный тонким слоем плазмы. Эритроциты способны перемещаться даже по тончайшим сосудам – капиллярам, диаметр которых меньше размеров самих эритроцитов. Это делается возможным благодаря их способности изменять свою форму.

Давление крови в сердечно-сосудистой системе

Как было отмечено выше, давление соответствует удельной энергии жидкости. Эту энергию сообщает крови сердце. Поэтому наибольшее давление наблюдается на выходе из сердца – в аорте. При перемещении кро-

ви по сосудам ее энергия расходуется на преодоление трения, в результате чего кровяное давление по ходу сосудов падает.

В артериальной системе имеют место пульсовые колебания давления. Пик давления во время систолы называют максимальным (систолическим) давлением, а наименьшая величина его во время диастолы – минимальным (диастолическим). У человека среднего возраста систолическое давление равно примерно 120 мм рт. ст., а диастолическое - 80 мм рт. ст. В расчетах можно пользоваться средним артериальным давлением.

В соответствии с уравнением Пуазейля, уменьшение давления ΔP по ходу трубки или системы трубок любой сложности определяется их гидродинамическим сопротивлением R и объемной скоростью Q :

$$\Delta P = QR$$

Допустим, что $\Delta P = P_a - P_b$ где P_a - давление крови в аорте, а P_b - в полых венах. Известно, что давление в полых венах мало отличается от нуля. Поэтому давление крови в аорте можно представить как функцию двух переменных:

$$P_a \sim QR,$$

где R - сопротивление сосудов большого круга кровообращения, а Q - объемная скорость крови в аорте. Ее мерой в медицине принято считать минутный объем крови ($МОК$) - объем крови, изгоняемой из сердца в аорту в течение одной минуты.

Из этого становится очевидным, что давление крови в аорте зависит от величины $МОК$. Она может увеличиваться в результате учащения и усиления сокращений сердца и уменьшаться при ослаблении сердечной деятельности. Величина $МОК$ может понизиться также в результате уменьшения объема циркулирующей крови, например при значительной кровопотере.

Вторым фактором, определяющим величину давления крови в аорте, является *сопротивление* сосудов большого круга кровообращения. Известно, что наибольшим сопротивлением по сравнению с другими сосудами обладают артериолы. Важно то, что их сопротивление может значительно изменяться: увеличиваться при их сужении и уменьшаться при расширении. Поэтому сужение большого числа артериол приводит к увеличению давления крови в результате роста гидродинамического сопротивления сосудистой системы, даже при неизменной величине *МОК*.

Сравнительная величина давления крови в сосудах большого круга кровообращения представлена на рис. 25.



Рис. 25. Давление крови в разных отделах большого круга кровообращения.

Давление крови является наибольшим в аорте, а наименьшим - в полых венах, т.е. оно уменьшается по ходу большого круга кровообращения при удалении от сердца. Аналогичное явление отмечается в малом круге. Причиной этого, как уже отмечалось, является гидродинамическое сопротивление сосудов, на преодоление которого и расходуется энергия крови.

Давление крови понижается в наибольшей степени на тех участках сосудистого русла, которые обладают наиболее высоким сопротивлением.

Поскольку гидродинамическое сопротивление аорты и крупных артерий невелико, среднее давление крови лишь незначительно снижается по ходу их. Так в артериях диаметром 3 мм среднее давление равно приблизительно 95 мм рт. ст.

Наибольшим гидродинамическим сопротивлением обладают мельчайшие артерии - артериолы, хотя длина их измеряется миллиметрами. На их долю приходится примерно 50% общего гидродинамического сопротивления сосудистой системы. Поэтому в артериолах большого круга среднее давление снижается до 35 – 70 мм рт.ст.

Дальнейшее снижение давления происходит в капиллярах, на долю которых приходится примерно 25% общего сопротивления сосудов. Давление в артериальном конце капилляра равно 30-35 мм рт.ст., а в венозном 15-20 мм рт.ст.

Давление продолжает падать и по ходу вен, однако в гораздо меньшей степени, поскольку их гидродинамическое сопротивление сравнительно невелико. Давление в крупных венах снижается до нуля.

На величине давления в сердечно – сосудистой системе сказывается и сила тяжести, которая обуславливает наличие гидростатического давления. При положении человека лежа гидростатическое давление не влияет существенно на величину давления крови в сосудах. В вертикальном же положении роль гидростатического давления значительна. Так в сосудах головы у вертикально стоящего человека давление примерно на 30 мм рт. ст. ниже, чем на уровне сердца; в сосудах нижних конечностей (на уровне стоп) - на 90 мм рт. ст. выше.

Методика измерения артериального давления крови

Наибольшее значение в практике имеет измерение артериального давления крови. Величину артериального давления измеряют у человека чаще всего с помощью акустического метода Короткова. Для этой цели служит прибор сфигмоманометр. Он состоит стрелочного манометра, резиновой манжеты и резиновой груши для нагнетания в нее воздуха.

Манжету надевают на плечо для измерения давления крови в плечевой артерии. Давление воздуха в манжете повышают до тех пор, пока просвет артерии не будет полностью закрыт. Затем давление в манжете постепенно уменьшают. Когда оно становится ниже максимального артериального давления, артерия начинает открываться лишь на короткие периоды во время систолы (рис.26).

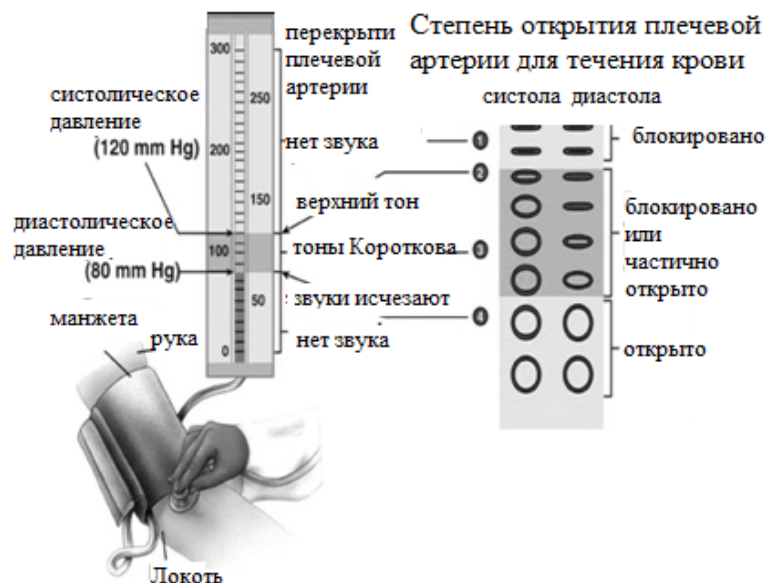


Рис.26. Измерение артериального давления крови по Короткову

В эти моменты скорость крови в артерии выше обычной, и поэтому течение крови турбулентное. Вследствие этого в артерии возникают звуки, которые называются тонами Короткова. Их прослушивают с помощью фонендоскопа. При дальнейшем понижении давления в манжете артерия

остаётся открытой в течение более длительного промежутка времени при систоле, но закрывается при диастоле. Тоны Короткова продолжают быть слышны и становятся громче.

Когда давление в манжете снижается до уровня минимального артериального давления, артерия не закрывается во время диастолы, а остаётся открытой в течение всего сердечного цикла. Восстанавливается ламинарное течение крови, и тоны Короткова исчезают.

Таким образом, появление тонов Короткова при понижении давления воздуха в манжете сигнализирует о величине максимального артериального давления, которое измеряют с помощью манометра. Исчезновение тонов Короткова соответствует минимальному артериальному давлению.

Объёмная скорость кровотока в сердечно-сосудистой системе

В физиологических условиях течение крови почти во всех отделах сосудистой системы является ламинарным. Исключение составляют лишь начальные отделы аорты и лёгочной артерии, где поток крови в условиях физической нагрузки может быть турбулентным.

Преобладающий ламинарный характер течения крови в сосудах позволяет использовать для оценки величины объёмной скорости кровотока уравнение Пуазейля. Если системное давление крови остаётся неизменным, то в соответствии с этим уравнением объёмная скорость кровотока в любом органе определяется гидродинамическим сопротивлением его кровеносных сосудов. Как известно, последнее зависит от нескольких переменных: радиуса сосуда, его длины и вязкости крови. Но длина кровеносных сосудов не может изменяться, а вязкость крови в нормальных условиях остаётся постоянной.

Поэтому решающее значения для объемной скорости имеют изменения радиуса сосудов, главным образом артерий и артериол. Сужение артерий любого органа приводит к росту их гидродинамического сопротивления и уменьшению объемной скорости кровотока, а расширение артерий - к ее увеличению. Условия, при которых происходят изменения радиуса артерий, рассматриваются в курсе нормальной физиологии. Например, известно, что в условиях физической нагрузки расширяются артерии скелетных мышц, что приводит к увеличению в них объемной скорости крови. Ее величину в отдельных органах можно измерить методом эходоплерографии. Величина объемной скорости крови имеет важное значение для оценки функционального состояния сосудистой системы.

Линейная скорость кровотока в сердечно-сосудистой системе

Оценка линейной скорости кровотока в сосудистой системе затруднена тем, что ее величина в условиях ламинарного течения крови неодинакова у стенки сосуда и в его центре. Поэтому приходится использовать среднюю величину линейной скорости.

Величина средняя линейной скорости в разных сосудах существенно отличается. В соответствии с уравнением неразрывности струи, скорость течения жидкости в трубке или в системе трубок с переменным сечением обратно пропорциональна площади этого сечения.

Сосудистая система состоит из множества сосудов, соединенных как последовательно, так и параллельно. Кровь течет одновременно по всем этим сосудам. Поэтому если мы хотим сравнить линейную скорость кровотока в артериях, капиллярах, венах, необходимо учитывать не площадь сечения отдельного сосуда, а суммарную площадь сечения всех сосудов данного типа.

Кровеносная система замкнутая. Поэтому в любой момент времени объемная скорость кровотока одинакова во всех сечениях сосудистой системы. Иначе говоря, объем крови, который протекает за единицу времени через аорту, в любой момент практически равен объему, протекающему через все артерии, через все капилляры и т.д. Для того чтобы определить линейную скорость кровотока в сосудах разного типа, нужно разделить этот объем на суммарную площадь их поперечного сечения.

Аорта обладает наибольшей площадью сечения по сравнению с другими сосудами. Однако, сумма площадей сечений артерий превышает площадь сечения аорты ввиду их большего количества. Что касается капилляров, то их суммарная площадь сечения еще больше превосходит площадь сечения аорты (в 500 – 600 раз). В свою очередь, сумма площадей сечения вен значительно меньше, чем капилляров. Чем больше суммарная площадь сечения сосудов какого-либо типа, тем медленнее течет в них кровь.



Рис. 27. Линейная скорость течения крови в разных отделах сосудистой системы

Соответственно этому распределяется линейная скорость течения крови в сосудах большого круга кровообращения (рис.27). Она максимальна в аорте (0,2-0,5 м/с) и минимальна в капиллярах (0,0003 м/с). В венах скорость течения крови увеличивается по сравнению с капиллярами.

В крупных венах она достигает 0,1–0,15 м/с. Подобным же образом распределяется линейная скорость кровотока и в сосудах малого круга.

Метод эходоплерографии позволяет измерить не только среднюю линейную скорость течения крови в сердце и кровеносных сосудах, но и величину скорости в различных точках поперечного сечения крупных сосудов.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

Термодинамика – раздел физики, изучающий энергию, её перенос из одного места в другое и её трансформацию из одного вида в другой. Термодинамика основана на нескольких общих законах, которые являются универсальными и базируются на достижениях многих наук. Основные законы термодинамики являются общими как для живой, так и для неживой природы.

Термодинамика широко использует концепцию *системы*. Любое объединение объектов может считаться термодинамической системой. Примеры систем: живая клетка, сердце, организм, биосфера и т.д. Существует три типа термодинамических систем, в зависимости от типа взаимодействия системы с окружающей средой.

Изолированная система – не обменивается энергией или веществом с внешней средой. Такие системы не существуют в реальных условиях, но могут быть использованы для понимания некоторых законов термодинамики.

Закрытая система может обмениваться с внешней средой энергией, но не веществом. Пример: закрытый сосуд с жидкостью, закрытая банка варенья, батарея отопления и т.д.

Открытая система обменивается с внешней средой и энергией и веществом. Пример: живой организм, открытый сосуд с жидкостью.

Параметры состояния термодинамических систем

Термодинамика пренебрегает отдельными атомами и молекулами, описывая состояние систем с помощью прямых измерений крупномасштабных переменных величин, называемых **параметрами состояния**. Это температура, объем, давление, химический состав, концентрация, и т.д. Состояние изолированной системы, при условии, что параметры системы не изменяются, называется **термодинамическим равновесием**. Это состояние является абсолютно стабильным и может существовать на протяжении неограниченного периода времени. Если изолированная система выходит из состояния термодинамического равновесия, она самопроизвольно возвращается в него.

Понятие внутренней энергии, работы и теплоты

Понятия энергии, работы и теплоты чрезвычайно важны для термодинамики.

Энергия – в широком значении определяет степень способности термодинамической системы совершать какую-либо работу. Существуют различные виды энергии: механическая, электрическая, химическая, и т.д.

Внутренняя энергия системы – это общая кинетическая и потенциальная энергия всех молекул системы. Количество внутренней энергии зависит от параметров состояния системы.

Общая энергия системы представляет собой совокупность внутренней энергии системы с ее кинетической и потенциальной энергией как целого.

Энергия может сохраняться или передаваться системой. Она также может быть переведена из одной формы в другую. Существует две формы перехода энергии из одной формы в другую: работа и теплота. Они не являются параметрами состояния системы. Обе – теплота и энергия – зависят от процесса изменения энергии в системе.

Теплота – энергия, передаваемая от одной системы к другой за счет разницы температур. Существует несколько способов передачи энергии: теплопроводность, конвекция и радиация.

Теплопроводность происходит между объектами при непосредственном их контакте. Он имеет место при столкновении молекул, во время которого они передают избыток энергии друг другу.

Конвекция – перенос теплоты от одного объекта к другому с помощью движения газа или жидкости.

И теплопроводность, и конвекция требуют присутствия вещества между объектами. Однако, теплота может переноситься и через вакуум. Такой процесс носит название **излучение**. В этом случае теплота переносится за счет электромагнитных волн различной длины.

Работа, совершаемая системой или совершаемая над системой – еще одна форма передачи энергии между термодинамическими системами. Существует много способов осуществления работы. Например: газ в цилиндре, сжимаемый поршнем. Различные типы работы могут осуществ-

ляться биологическими системами. Например, мышцы совершают механическую работу. Осмотическая работа состоит в транспорте различных веществ относительно разности их концентрации. Электрическая работа заключается в переносе заряженных частиц (ионов) электрическим полем.

Первый закон термодинамики

Первый закон термодинамики – это закон сохранения энергии. Он утверждает, что общая энергия в изолированной системе постоянна и не меняется во времени. Её количество сохраняется при переходе из одной формы в другую.

Первый закон также исключает существование вечного двигателя первого рода.

Первый закон термодинамики устанавливает, что количество теплоты ΔQ переданное системе переходит в разность внутренней энергии системы dU и работы ΔA , совершаемой системой над другими системами (1):

$$\Delta Q = dU + \Delta A \quad (1)$$

Это уравнение является математическим выражением первого закона термодинамики для процессов, связанных с переходом теплоты во внутреннюю энергию или работу и наоборот.

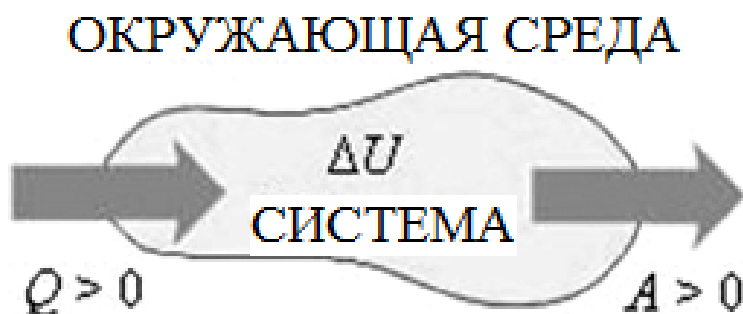
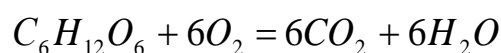


Рис.28 Взаимные преобразования теплоты, внутренней энергии и работы, происходящие по первому закону термодинамики.

Первый закон термодинамики для живых организмов

В XIX веке было доказано экспериментальным путем, что процессы, проходящие в биологических системах, также подчиняются первому закону термодинамики. Прием пищи обеспечивает биологические системы энергией, которая может быть использована для выполнения различных функций тела или запасена для дальнейшего использования. Энергия из питательных веществ освобождается в ходе процесса биологического окисления. Это очень сложный и многоступенчатый процесс. Энергия питательных веществ используется, например, в клетках – в основном для синтеза макроэргических соединений, таких как аденозинтрифосфат (АТФ). Такие молекулы могут быть использованы как источник энергии для практически любой функции клетки.

Питательные вещества окисляются до конечных продуктов, которые экскретируются из организма. Например, углеводы окисляются в организме до диоксида углерода (CO_2) и воды. Те же конечные продукты образуются и при сжигании углеводов, например глюкозы, в калориметре:



Энергия, выделяемая из каждого грамма глюкозы в этой реакции, равна 4,1 килокалории. Количество энергии, выделяемое при окислении глюкозы в живых клетках, такое же, хотя процесс этот куда более сложный. Этот вывод основан на *принципе Гесса*, который является следствием первого закона термодинамики. Принцип гласит: тепловой эффект многоступенчатых реакций зависит не от промежуточных ступеней, а от начального и конечного состояния системы. Таким образом, калориметрические исследования позволяют определить среднее количество доступной энергии в каждом грамме питательных веществ (в килокалориях): углеводы – 4,1 Ккал, белки – 4,1 Ккал, жиры – 9,3 Ккал.

С другой стороны, теплота - это конечный продукт всех энергетических превращений в биологических системах. Не вся энергия из пищи трансформируется в АТФ, значительная часть этой энергии переходит в

теплоту. Энергия, заключенная в макроэргических связях АТФ, также в дальнейшем переходит в теплоту при совершении различных функций био- системы. Например, мышцы, для сокращения которых используются молекулы АТФ, нагреваются при работе). Следовательно, энергия, используемая телом, в конечном счете, преобразовывается в теплоту.

Если человек или животное не совершают какой-либо внешней работы, все энергетические затраты тела можно определить, измерив общее количество теплоты, излучаемое телом. Такой вид измерений называется прямой калориметрией и производится с помощью больших, специально оборудованных калориметров (рис.29). Объект исследования помещают в специальную камеру, хорошо теплоизолированную от внешней среды, где и производится измерение теплоты, производимой телом. Эксперименты, проведенные данным методом, показали, что количество энергии, поступающее в организм, равно количеству энергии, излучаемой им.

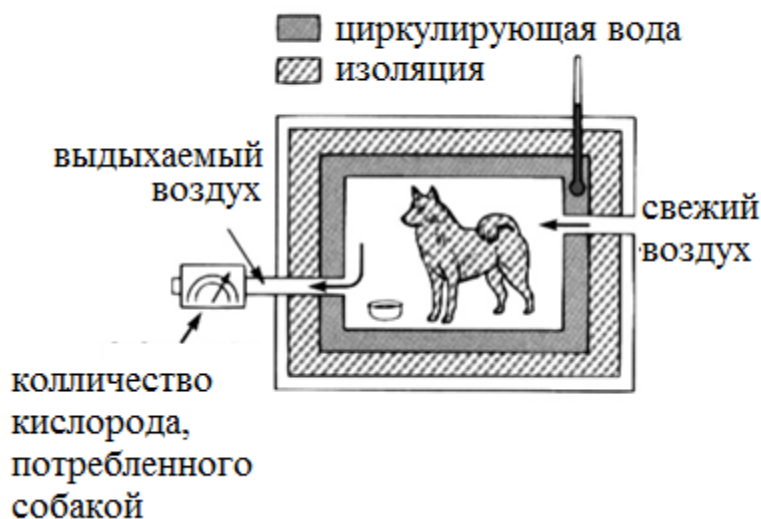


Рис.29. Прямая калориметрия

Метод прямой калориметрии очень сложен и дорог, поэтому в настоящее время широко используется метод *непрямой калориметрии*. Этот метод позволяет определить количество исходящей энергии на основании измерения объема кислорода, усваиваемого организмом. Иначе го-

вора, при данном методе исследования измеряется не количество теплоты, а объем кислорода, используемого при дыхании.

Второй закон термодинамики

Первый закон термодинамики затрагивает вопросы сохранения энергии при переходе её из одной формы в другую, но не изучает направление протекания этих термодинамических процессов. Данный вопрос рассматривается вторым законом термодинамики.

Второй закон термодинамики гласит: теплота не может самопроизвольно передаваться от менее нагретых тел к более нагретым в изолированной системе (формулировка Клаузиуса). **Второй закон термодинамики** также говорит о том, что все реальные процессы (физические, биологические и т.д.) проходят с рассеиванием части энергии в виде тепла. Все виды энергии (механическая, химическая, электрическая, т.д.) могут быть переведены в тепло без остатка. Но теплота не может перейти в другие формы энергии полностью. Ни один процесс, переводящий теплоту в энергию, не может быть 100% эффективным. Таким образом, рассеивание энергии в виде тепла необратимо.

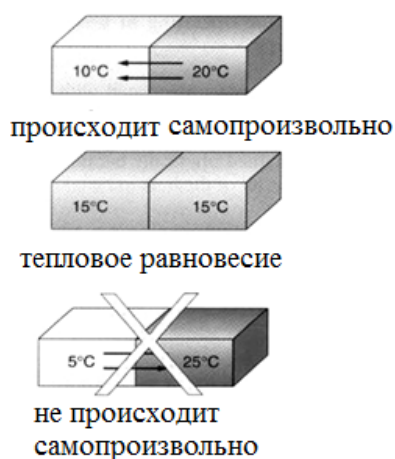


Рис. 30 Направление передачи теплоты согласно второго закона термодинамики.

Согласно *второму закону термодинамики*, любой реальный процесс, который может происходить в термодинамической системе, является необратимым в какой-то степени и может проходить только в одном направлении. Противоположный процесс, при котором и термодинамическая система, и окружающая среда вернулись бы полностью в исходное состояние, невозможен (без дополнительной затраты энергии извне).

Энтропия

Направление спонтанных термодинамических процессов в каждой изолированной системе характеризуется параметром состояния, который называется *энтропия* (от греч. «преобразование»). Изменение энтропии системы dS равно отношению количества теплоты dQ входящего или покидающего систему к абсолютной температуре T .

$$dS = \frac{dQ}{T}$$

При приближении к состоянию равновесия энтропия термодинамической изолированной системы увеличивается и достигает своего максимума при достижении этого состояния. Энтропия также имеет тенденцию увеличиваться при протекании каждого реального процесса (рис.31).

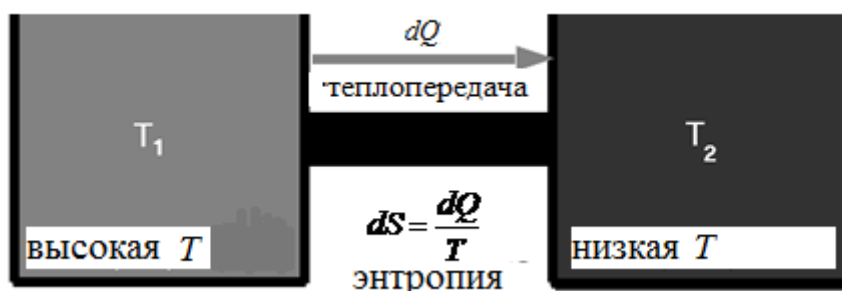


Рис.31. Изменение энтропии в результате переноса тепла в термодинамической системе.

Было доказано, что энтропия тесно связана с уровнем неупорядоченности или беспорядка компонентов системы. Согласно принципу Больц-

мана, энтропия системы S пропорциональна её термодинамической вероятности W :

$$S = k \ln W ,$$

здесь k – постоянная Больцмана

W – термодинамическая вероятность – число микросостояний, которые возможны в настоящем макроскопическом состоянии системы. Чем больше микроскопических состояний (конфигураций) доступно частицам системы (молекулам), тем более беспорядочной является сама система и тем более значение W и S . Каждая система стремится перейти от высокоупорядоченных молекулярных конфигураций к более беспорядочным, более статистически вероятным. Можно сказать, что каждая система самопроизвольно стремится к состоянию максимального беспорядка или хаоса (рис.32).

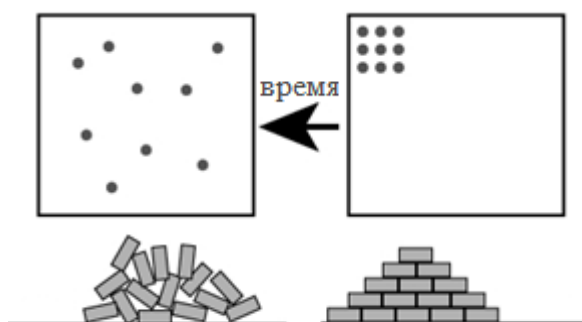


Рис.32 Спонтанное стремление системы перейти от упорядоченности к хаосу.

Термодинамические потенциалы

Состояние каждой термодинамической системы может определяться её термодинамическими потенциалами. Каждый из них соответствует определенному набору независимых параметров состояния: внутренняя энергия U , энтальпия H , свободная энергия (энергия Гельмгольца) F , термодинамический потенциал Гиббса G . Все они могут быть вычислены по

следующим уравнениям, где P - давление, V - объем, S - энтропия и T - температура

$$H = U + PV$$

$$F = U - ST$$

$$G = U + PV - ST$$

Термодинамический потенциал Гиббса определяет состояние, при котором давление и температура постоянны. Таким образом этот потенциал наиболее удобен для описания биологических систем. Величина термодинамического потенциала Гиббса на один моль вещества называется **электрохимическим потенциалом** $\tilde{\mu}$ который включает химическую, осмотическую и электрическую составляющие энергии:

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

здесь μ_0 - стандартный электрохимический потенциал, зависящий от химической природы вещества; C – молярная концентрация вещества, R - универсальная газовая постоянная, T - термодинамическая температура, z - электрический заряд частицы в единицах элементарного заряда, F - константа Фарадея, φ - электрический потенциал.

Электрохимический потенциал натрия, калия и некоторых других веществ играет решающую роль в таком важном процессе, как перенос веществ в мембранах клеток и генерация её электрического потенциала.

Термодинамика необратимых процессов

Реальные физические и биофизические объекты относятся к открытому типу термодинамических систем и не находятся в состоянии равновесия. Процессы, проходящие в таких системах, являются необратимыми. Существуют важные особенности в продукции энтропии для открытых термодинамических систем. В противоположность изолированным системам изменение энтропии dS в открытых системах определяется двумя компонентами. Первый - dS_i - продукция энтропии внутри системы как

результат некоторых необратимых процессов. Второй - dS_e – результат взаимодействия системы и окружающей среды.

$$dS = dS_i + dS_e$$

Термодинамика неравновесных процессов рассматривает также скорость продукции энтропии в открытых системах:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_i}{dt} + \frac{dS_e}{dt}$$

Как видно из формулы, значение скорости зависит от двух слагаемых: скорости продукции энтропии внутри системы и скорости ее изменения вследствие обмена энергией с окружающей средой. Согласно второму закону термодинамики, первый показатель будет всегда положительным, второй – может быть как положительным, так и отрицательным, в зависимости от направления потока энергии через границы системы.

В отличие от изолированной системы, открытая система может находиться в т.н. *стационарном состоянии*. Состояние термодинамической системы называется стационарным, если величина продукции энтропии в ней не изменяется со временем, т.е. если $dS = 0$. Это возможно, если продукция энтропии внутри системы полностью компенсируется исходящей энтропией системы ($dS_i = - dS_e$). Другими словами, значение dS_i должно быть равным значению dS_e по модулю и противоположным по знаку.

Стационарное состояние открытой системы имеет сходство с термодинамическим равновесием, т.к. для обоих характерна стабильность их параметров состояния. Но стационарное состояние отличается от термодинамического равновесия тем, что требует обмена энергией с окружающей средой. Оно также требует постоянства свободной энергии. Энтропия системы в стационарном состоянии остается постоянной, но не максимальной.

Стационарное состояние типично для биологических систем. Огромное количество физиологических и биохимических показателей организма

довольно стабильны, несмотря на различные изменения в окружающей среде. Специальные физиологические механизмы поддерживают их постоянство. Температура тела теплокровных животных может быть иллюстрацией стационарного состояния. Температура тела поддерживается благодаря балансу между продукцией и отдачей тепла. В результате, она остается постоянной, несмотря на перемены температуры окружающей среды. Физиология изучает механизмы, благодаря которым человеческий организм сохраняет гомеостаз – постоянство внутренней среды организма.

Основная характеристика стационарного состояния приведена в **теореме Пригожина**. Согласно этой теореме, продукция энтропии в стационарном состоянии минимальна ($dS \rightarrow \min$). Это означает, что система рассеивает минимум энергии в окружающую среду и требует минимум свободной энергии для поддержания её состояния. **Теорема Пригожина** объясняет стабильность стационарного состояния открытых систем. Если система спонтанно выходит из этого состояния, уровень продукции энтропии повышается. В результате, некоторые внутренние процессы системы активизируются, и система стремится вернуться в начальное стационарное состояние.

Как было отмечено выше, изменения (потоки) и термодинамические силы могут существовать внутри открытой системы. Термодинамические силы представляют собой различные градиенты (концентрационный, электрический, температурный и т.д.). Закон линейных соотношений указывает, что изменение физической величины J является линейной функцией соответствующей термодинамической силы X , где L является коэффициентом прямой пропорциональности:

$$J = LX$$

Линейный закон обобщает многие эмпирические законы, например, закон Фика (зависимость переноса веществ от концентрационного градиента), закон Ома (зависимость переноса электрического заряда от градиента электрического потенциала) и т.п.

Каждое отдельное изменение в системе может вызвать только уменьшение её свободной энергии и повышение энтропии. Но если в системе происходит одновременно несколько изменений, то уменьшение энтропии при каком-либо изменении может компенсироваться её увеличением из-за другого изменения.

Например, некоторые частицы могут перемещаться через мембрану клетки в направлении их более высокой концентрации. При этом происходит уменьшение энтропии системы. Но оно компенсируется гидролизом АТФ, в результате которого энтропия системы в целом увеличивается.

ЭЛЕМЕНТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОФИЗИКИ

Молекулярная биофизика изучает структуру биологически важных молекул и физические факторы, которые её определяют. Структура таких молекул тесно связана с их биологической активностью. Поэтому предметом молекулярной биофизики также является изучение связи между структурой и функцией макромолекул и изменений их структуры в процессе функционирования. Молекулярная биофизика основывается на законах атомной и молекулярной физики и тесно связана с молекулярной биологией, биохимией и физиологией.

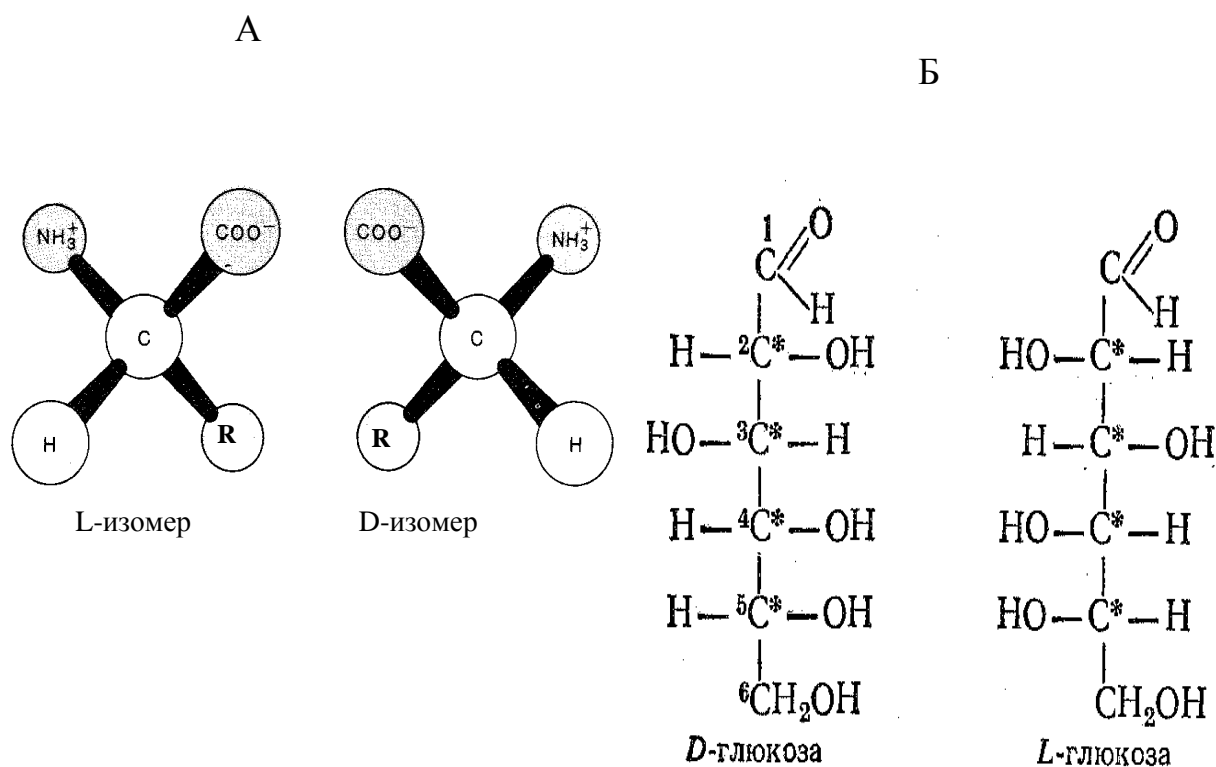
Уровни структурной организации биологических макромолекул

В биологических системах встречаются сравнительно небольшие молекулы и молекулы очень больших размеров – макромолекулы. Примерами биологических макромолекул являются белки и нуклеиновые кислоты.

Макромолекулы являются полимерами и состоят из большого числа связанных друг с другом остатков небольших молекул - мономеров. Так,

молекулы белков состоят из связанных друг с другом остатков молекул аминокислот, нуклеиновые кислоты – из нуклеотидов.

Некоторые важные особенности структуры макромолекул проявляются уже на уровне молекул-мономеров. В частности, аминокислотам и моносахаридам, присуще свойство хиральности. Их молекулы асимметричны и могут существовать в двух формах, которые являются как бы зеркальным отражением друг друга: их нельзя совместить никаким поворотом в пространстве, как невозможно совместить правую и левую руку (хейр (греч.) – рука). Такие молекулы являются оптически активными, то есть обладают способностью вращать плоскость поляризации плоскополяризованного света¹ против часовой стрелки (левовращающие, или L- изомеры молекулы) или по часовой стрелке (правовращающие, или D-изомеры молекулы) (рис.33).



¹ Плоскополяризованный свет – свет, в котором колебания вектора напряжённости электрического поля осуществляются преимущественно в одной плоскости.

Рис. 33 Хиральные молекулы, обладающие оптической активностью: А) аминокислоты (в общем виде); Б) моносахариды (на примере глюкозы)

При искусственном синтезе получается рацемическая смесь, которая состоит поровну из L-форм и D-форм и поэтому не обладает оптической активностью. Но живые организмы накапливают и синтезируют только одну форму таких молекул: аминокислоты в биообъектах присутствуют только в L-форме, а углеводы – в D-форме.

Для макромолекул характерно несколько уровней их организации. Самым низким из них является *первичная структура* – последовательность мономеров в цепи полимерной молекулы, которые связаны прочными ковалентными связями. *Вторичной структурой* называется упорядоченная пространственная организация отдельных участков полимерной цепи. *Третичная структура* – это пространственная укладка всей цепи. *Четвертичная структура* – пространственное расположение нескольких связанных друг с другом полимерных цепей с образованием надмолекулярного комплекса. В стабилизации вторичной, третичной и четвертичной структуры макромолекул основную роль играют слабые нековалентные связи.

Вокруг одинарных ковалентных связей возможно вращение, в ходе которого образуются различные поворотные изомеры, или конформации полимерной цепи. Конформация макромолекулы – это способ укладки полимерной цепи без разрыва ковалентных связей, который реализуется за счёт разрыва и образования большого количества слабых связей. С изменением конформации биологических макромолекул тесно связано их функционирование.

Различные виды взаимодействий в макромолекулах

Структура биологических макромолекул определяется сильными и слабыми связями между атомами и группами атомов. Связь называется сильной, если она не нарушается под влиянием беспорядочного теплового движения частиц. Сильной химической связью является ковалентная связь, с помощью которой мономеры связываются между собой при образовании первичной структуры макромолекул. Ковалентной является также дисульфидная связь, которая представлена в третичной структуре белка.

Помимо этого, внутри молекул, а также между отдельными молекулами действуют слабые связи. Они обуславливают взаимодействие между отдельными звеньями макромолекул и стабилизируют их пространственную структуру, которая отличается тонкой организацией и высокой специфичностью. Именно эта специфичность обуславливает биологическую активность макромолекул.

Одна слабая связь не может обеспечить устойчивость структуры. Но если части одной молекулы или разные молекулы связаны друг с другом большим числом таких связей, проявляется свойство их кооперативности: энергия, необходимая для их разделения, значительно больше суммы энергии отдельных слабых связей.

В то же время слабые связи допускают определенную подвижность структуры биологических макромолекул, которая позволяет таким молекулам выполнять свою функцию. К слабым связям относятся: силы Ван-дер-Ваальса, ионные связи, ион - дипольные взаимодействия, водородные связи и гидрофобные взаимодействия.

В табл. 1 представлены основные характеристики ковалентной и нековалентных типов химических связей. Однако приведенные величины являются ориентировочными, так как точные характеристики каждой связи значительно варьируют в зависимости от участвующих в её образовании

атомов и их микроокружения (например, энергия ковалентной С-С-связи равна 348,6 кДж/моль, а ковалентной С- N-связи – 336 кДж/моль).

Как видно из данных табл. 1, водная среда клетки существенно ослабляет ионные и водородные связи между молекулами. В водном растворе нековалентные связи почти в 100 раз слабее ковалентных.

Табл. 1. Виды химической связи

Тип связи	Длина связи, нм	Энергия связи, кДж/моль (в вакууме)	Энергия связи, кДж/моль (в воде)
Ковалентная	0,15	375,0	375,0
Ионная	0,25	333,0	4,2
Водородная	0,30	16,7	4,2
Ван-дер-ваальсова	0,20	4,2	4,2

Ван-дер-ваальсовы силы. Ван-дер-ваальсовыми силами называются межмолекулярные взаимодействия, обусловленные полярностью или поляризуемостью молекул. В полярной молекуле атомы значительно различаются по электроотрицательности, в результате чего общая электронная пара смещена в сторону более электроотрицательного атома, на котором создаётся избыток отрицательного заряда. Соответственно вокруг менее электроотрицательного атома возникает избыток положительного заряда. Такая молекула представляет собой диполь – систему из двух зарядов, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга, которое называется плечом диполя². Поэтому между молекулами-диполями, которые в целом являются электронейтральными, могут возникать силы, имеющие электрическую природу. Ван-дер-ваальсовы силы невелики (от 0,4 до до 40

² Главная характеристика диполя – дипольный момент, который равен произведению плеча диполя на величину его положительного заряда: $\vec{P} = l \cdot q, [Кл \cdot м]$.

кДж/ моль) и быстро уменьшаются с увеличением расстояния между молекулами, в связи с чем такие силы называют близкодействующими.

Ионные связи в макромолекулах существуют вследствие того, что остатки многих входящих в их состав молекул, находятся в ионизированной форме при нейтральном значении pH. Так, среди остатков аминокислот, образующих молекулы белков, некоторые оказываются заряженными отрицательно, а другие – положительно, и между ними возникает электростатическое взаимодействие, энергия которого составляет 40-400 кДж/моль.

Величина энергии ионной связи сильно зависит от окружения взаимодействующих заряженных групп: в отсутствие воды ионные силы достаточно велики, а в водном окружении - они значительно уменьшаются (см. табл.1). Молекулы воды взаимодействуют с заряженными группами и экранируют их. В результате сила электростатических ионных взаимодействий между заряженными группами уменьшается (рис. 34). Поэтому в водном растворе энергия ионных взаимодействий примерно равна энергии слабой водородной связи. Наряду с этим, в глубине макромолекулы, где контакт заряженных групп с водой ограничен, энергия ионных взаимодействий может быть значительно больше.

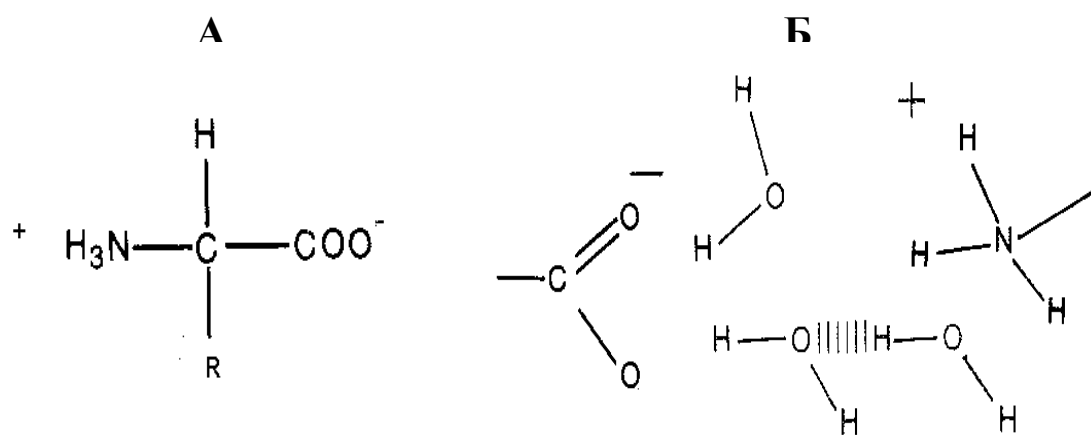


Рис. 34. Ионные взаимодействия: А) ионизированные амино- и карбоксильная группы аминокислоты; Б) ионная связь между ионизированными амино- и карбоксильной группами двух аминокислот

Ион - дипольные взаимодействия также, как и ионные, являются электростатическими и существуют между ионизированными группировками атомов и атомными группами, обладающими дипольным моментом. Энергия их связи составляет 4 – 40 кДж/моль.

Водородные связи возникают между группами, содержащими атом водорода (О-Н, N-Н, S-Н), и более электроотрицательными (чем водород) атомами кислорода, азота, серы и др. (рис. 35) Между атомом с избытком отрицательного заряда и атомом водорода возникает электростатическое притяжение, которое приводит к образованию водородной связи.

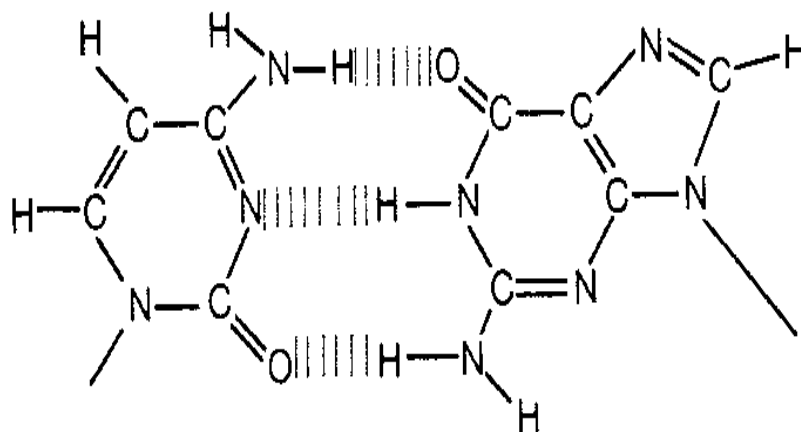


Рис. 35. Водородные связи между двумя основаниями (гуанином и цитозином) в ДНК или РНК.

Водородные связи могут образовываться между разными молекулами и между двумя различными частями одной молекулы. Энергия водородных связей невелика и составляет всего 4 – 30кДж/моль. Единичные водородные связи очень слабы. Но если две молекулы связаны друг с дру-

гом большим числом таких связей, проявляется свойство их кооперативности (см. выше)

Гидрофильные и гидрофобные взаимодействия играют существенную роль в стабилизации вторичной, третичной и четвертичной структуры макромолекул. Для того чтобы уяснить характер этих чрезвычайно важных взаимодействий, необходимо рассмотреть особенности структуры воды, которая служит средой для биологических макромолекул.

Молекулярная структура воды. Вода обладает целым рядом уникальных свойств, которые отличают её от других жидкостей. Биологические молекулы и живые клетки в полной мере приспособлены к этим свойствам и используют их. Вода имеет по сравнению с другими жидкостями высокие температуры плавления и кипения, теплоту испарения и удельную теплоемкость, большое поверхностное натяжение и т.д. Важной особенностью является уменьшение плотности воды при превращении её в лед.

Все перечисленные уникальные свойства воды объясняются тем, что в ней существуют относительно прочные связи между молекулами. Эти связи обусловлены структурой молекул воды и их электрической полярностью.

Полярность молекулы воды является результатом достаточно большого различия в электроотрицательности составляющих её атомов водорода и кислорода, вследствие чего отрицательные электрические заряды в молекуле воды оказываются удаленными от положительных зарядов (см. выше и рис. 36А). Поэтому молекула воды, которая в целом не обладает электрическим зарядом, является диполем с относительно большим дипольным моментом.

Благодаря поляризации две соседние молекулы воды могут образовывать водородную связь (рис. 36 Б), а при наличии совокупности молекул воды – большое число таких связей. При этом каждый атом кислорода лю-

бой молекулы воды связан с двумя атомами водорода других молекул, а каждый атом водорода любой молекулы – с атомом кислорода соседней молекулы. Таким образом, каждая из молекул воды связана водородными связями с четырьмя соседними молекулами. Эти связи образуют тетраэдрическую геометрическую структуру (рис. 37).

Одной из наиболее обоснованных моделей жидкого состояния воды является модель «мерцающих кластеров». Кластеры – это короткоживущие упорядоченные скопления молекул воды, связанные водородными связями. В целом они образуют структуру, которая при снижении температуры ниже точки замерзания формирует кристаллическую решётку льда.

Время жизни кластеров 10^{-10} – 10^{-11} с: они непрерывно распадаются и образуются вновь. В целом, вода представляет собой смесь отдельных молекул и кластеров.

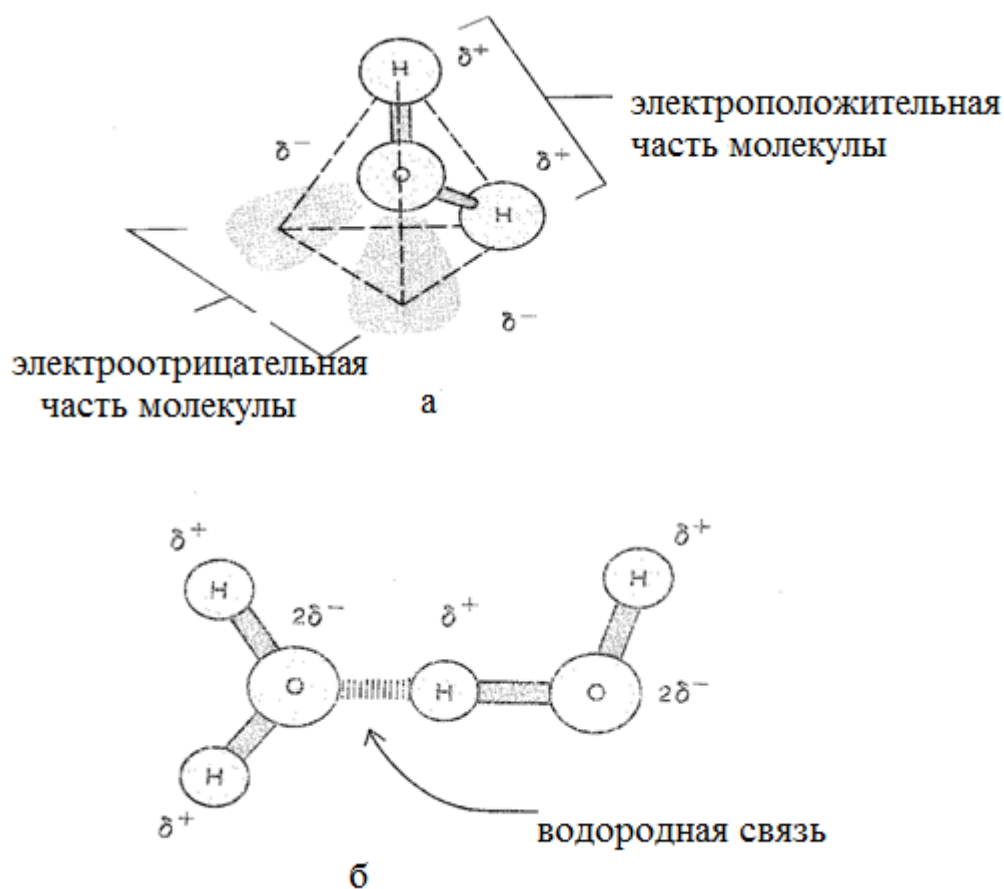


Рис. 36. Полярность молекулы вода (а) и образование водородной связи между двумя молекулами воды (б)

Правильная кристаллическая решетка не всегда сохраняется в кластерах. Молекулы воды могут оказываться не только в узлах кристаллической решетки (в вершинах тетраэдров), но и внутри них. С ростом температуры растет число свободных молекул, а количество и размеры кластеров уменьшаются.

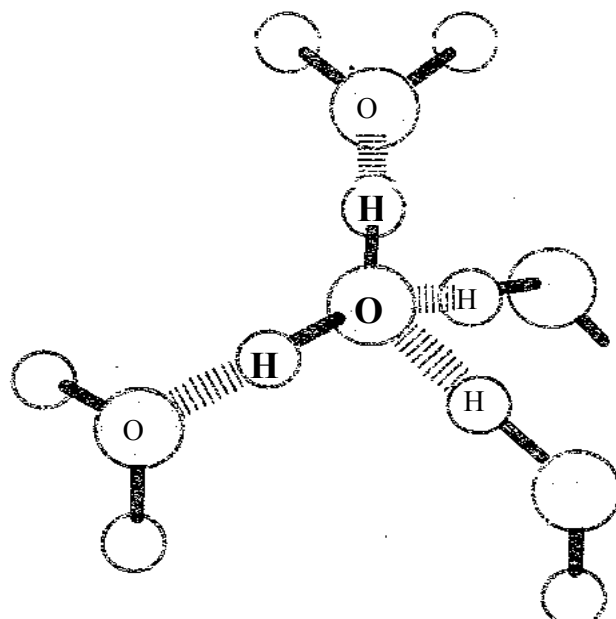


Рис. 37. Связь молекулы воды (в центре) с четырьмя соседними молекулами воды. Обозначены только атомы, связанные между собой водородными связями.

Гидрофильные и гидрофобные взаимодействия. Все вещества делятся по степени своей растворимости в воде на две группы: гидрофильные и гидрофобные.

Гидрофильными являются вещества, которые хорошо растворимы в воде. Такие соединения являются, чаще всего, полярными, то есть их молекулы обладают свойствами диполей. Попадая в воду, гидрофильные молекулы устанавливают водородные связи с водой, встраиваются в каркас

её водородных связей, относительно мало разрушают их и поэтому хорошо растворяются (рис. 38).

Вода может образовывать гидратную оболочку молекул гидрофильных соединений. Время оседлой жизни молекул воды в составе гидратной оболочки значительно продолжительнее, чем в свободном состоянии.

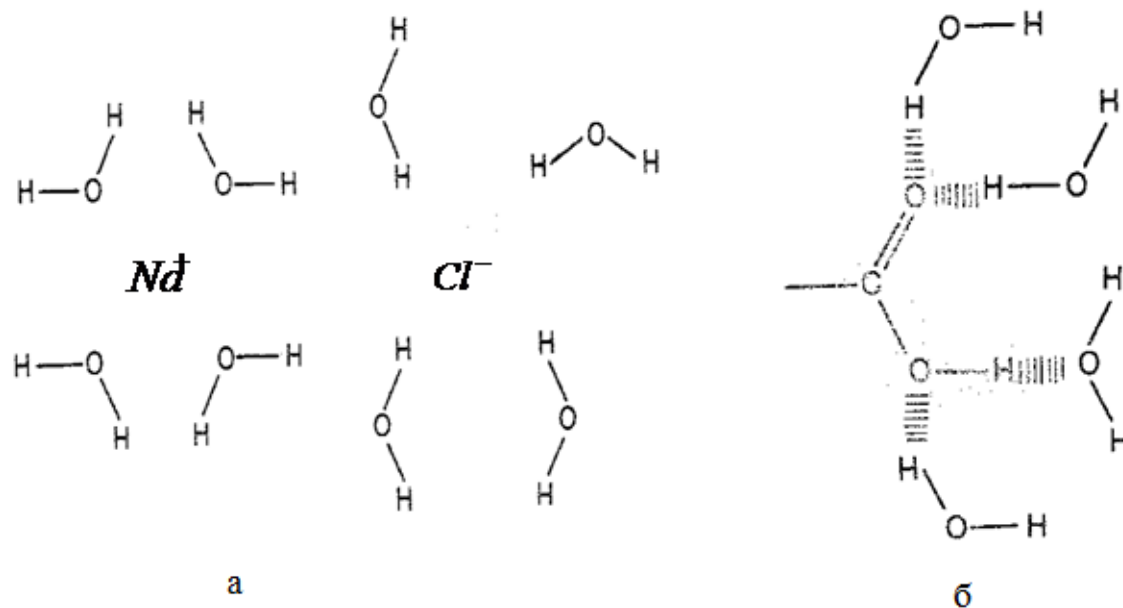


Рис. 38. Гидрофильные взаимодействия: А). взаимодействие диполей воды с ионами Na^+ и Cl^- (диполи воды ориентированы в соответствие с зарядом ионов); Б). взаимодействие диполей воды с полярной частью молекулы органического вещества (схема)

Гидрофобные соединения являются неполярными и плохо растворяются в воде. Частицы гидрофобных веществ не способны устанавливать водородные связи с водой, а также разрушают существующие водородные связи между молекулами воды (рис. 39). При этом в условиях нарушения регулярной ячеистой структуры воды её молекулы вынуждены ориентироваться на поверхности гидрофобных молекул, образуя новые водородные связи. Это приводит к уплотнению расположения молекул воды, которое становится более упорядоченным. Время "оседлой" жизни этих молекул

увеличивается. В результате вокруг каждой молекулы гидрофобного соединения, помещенного в воду, образуется как бы уплотненный упорядоченный каркас из молекул воды.

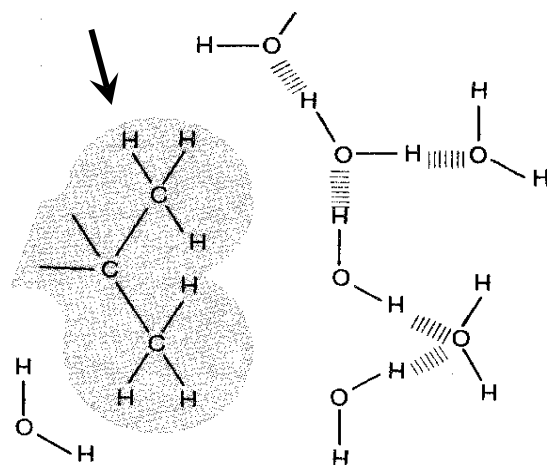


Рис. 39. Частица гидрофобного вещества (указана стрелкой), на поверхности которой ориентируются молекулы воды

Этот процесс приводит к общему уменьшению энтропии системы *вода – гидрофобные молекулы*. Такое изменение является термодинамически невыгодным и приводит к отталкиванию воды гидрофобными молекулами. В результате они сближаются между собой, что является термодинамически более выгодным состоянием системы *вода - гидрофобные молекулы* (рис. 40).

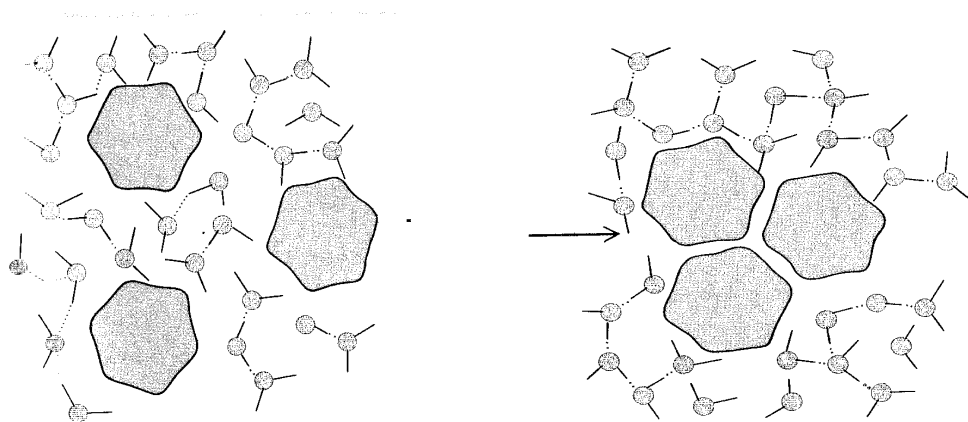


Рис. 40. Сближение гидрофобных групп, окруженных молекулами воды.

Эффект сближения гидрофобных частиц, устраняющий или уменьшающий термодинамически невыгодный контакт их с молекулами воды, представляет собой *гидрофобное взаимодействие*. Оно не связано с существованием особых сил притяжения между гидрофобными молекулами, а имеет энтропийную природу.

Гидрофобные взаимодействия играют важную роль в стабилизации макромолекул. Это можно проиллюстрировать таким примером. В водной среде между полярными группами белка и молекулами воды образуются водородные связи. Их энергия примерно одинакова с энергией водородных связей, возникающих между отдельными атомными группами белковой молекулы и стабилизирующих вторичную и третичную структуру белка. Поэтому взаимодействие полярных групп белковой молекулы с молекулами воды могло бы приводить к возникновению рыхлой структуры. Однако этого не происходит благодаря гидрофобным взаимодействиям, которые способствуют сохранению компактности и упорядоченности макромолекул в водной среде.

Биофизика белков

Белки играют первостепенную роль в структурной организации и функционировании клетки. Именно структура белковых молекул закодирована в генетической информации, в реализации которой ведущая роль принадлежит также белкам.

Большая часть синтезируемых в организме белков служит структурными элементами тканей. Некоторые из белков являются ферментами, каждый из которых специфически катализирует определенную химическую реакцию в организме. Белки являются обязательными компонентами сократительных и двигательных систем, например, белки мышечной и костной ткани. Специальные белки выполняют транспортную функцию;

являются биологически активными веществами, регулирующим функции организма, или рецепторами к таким веществам; выполняют защитные функции, участвуя в реакциях иммунитета и др.

Молекулы белков очень велики: их молекулярная масса составляет от 6000 до 1000000 и более. Они представляют собой полимеры, которые могут быть образованы из остатков двадцати различных аминокислот. Число аминокислотных остатков в различных белках составляет от нескольких десятков до сотен тысяч.

Различают несколько уровней организации структуры молекул белков: первичную, вторичную, третичную, а для некоторых белков – и четвертичную. Свойства белков определяются особенностями их пространственной структуры.

Первичная структура – это последовательность аминокислотных остатков, связанных друг с другом ковалентными пептидными связями.

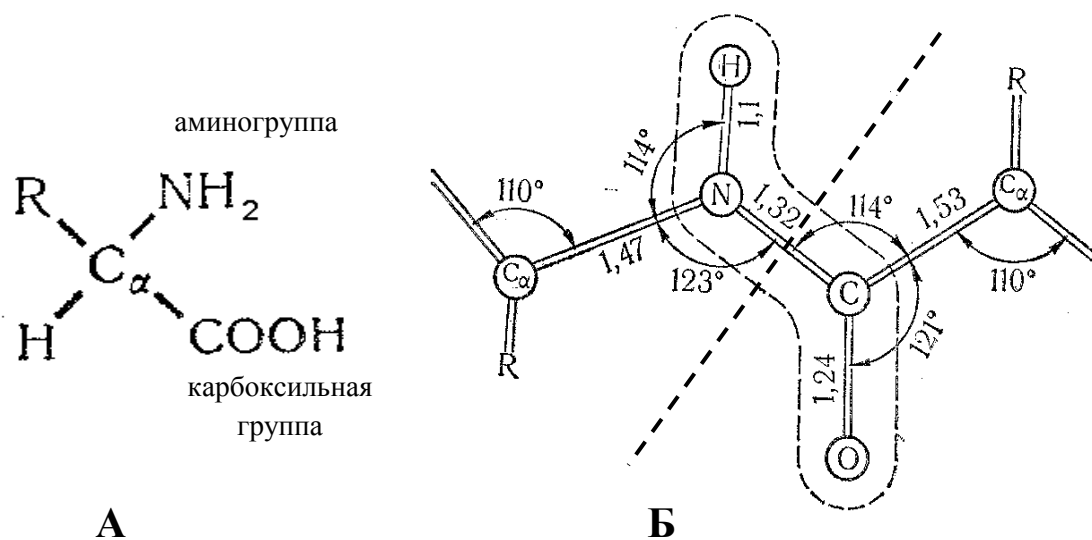


Рис. 41. Общая формула аминокислоты (А) и пептидная группа в белковой цепи (Б). Пунктирная линия проходит через пептидную связь между двумя аминокислотами.

Именно данная структура непосредственно закодирована в виде наследственной информации в молекулах ДНК и воспроизводится в процессе синтеза белков. В настоящее время анализ расположения аминокислотных остатков в молекулах белка производится специальными приборами автоматически. Первичную структуру белка можно записать с помощью сокращенных обозначений последовательно расположенных аминокислотных остатков.

Все аминокислоты построены по одному типу и имеют трехчленный остов, со средним атомом которого ($C - \alpha$) связан тот или иной радикал (рис. 41А). Пептидная связь образуется между атомом углерода карбоксильной группы одной аминокислоты и атомом азота аминогруппы другой аминокислоты ($N-C$ – связь) (рис. 41Б).

Пептидные связи являются жесткими и не допускают возможность вращения цепи вокруг себя. Но остальные типы связей (например, $N - C_\alpha$ или $C - C_\alpha$) в составе полипептидной цепи до определённой степени подвижны и допускают возможность её вращения. Они позволяют полипептидной цепи изгибаться и менять форму, что приводит к образованию вторичной и третичной структуры белковой молекулы, а также их конформаций.

Вторичная структура представляет собой упорядоченную укладку полипептидной цепи того или иного типа, стабилизированную водородными связями между пептидными группами. Вторичная структура белковой молекулы характеризует конформацию локальных участков цепи, но не всей цепи в целом. В одной и той же молекуле белка могут встречаться участки с разными типами вторичной структуры, а также неупорядоченные участки, лишенные определенной вторичной структуры. Наиболее часто встречаются два типа вторичной структуры белковых молекул: альфа-спираль и бета-структура (рис. 42).

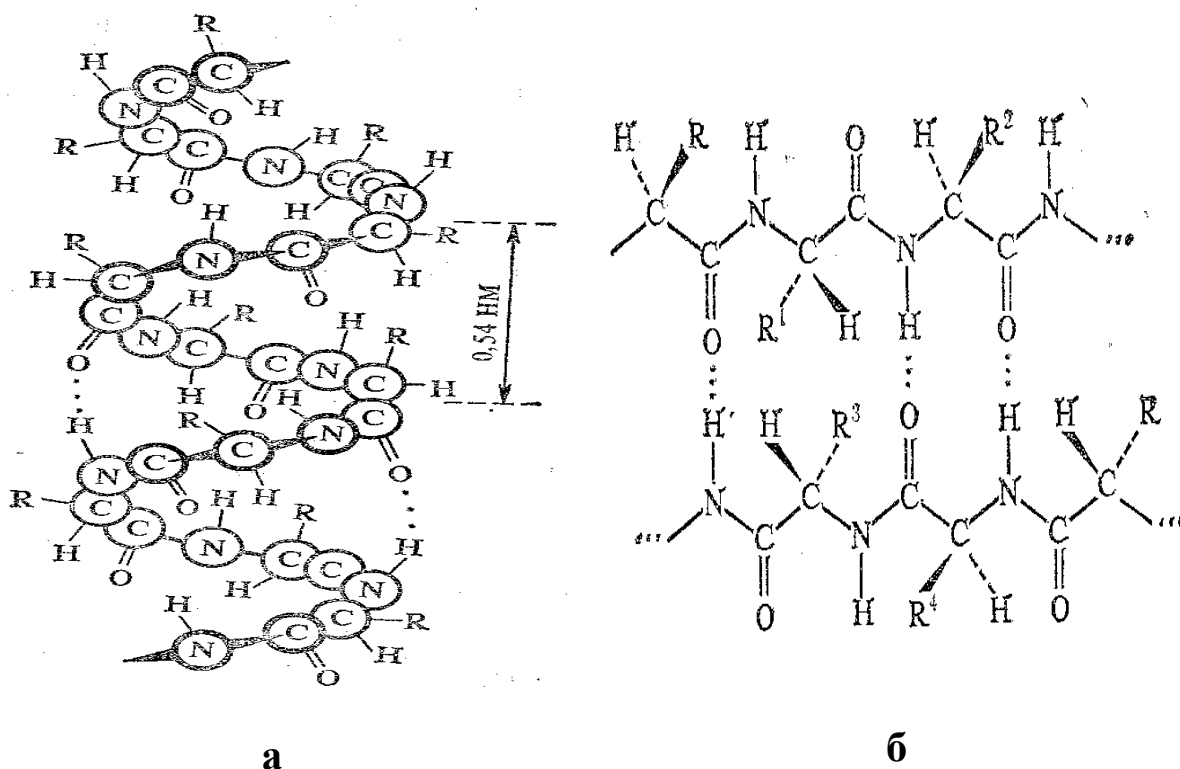


Рис. 42. Вторичная структура белка: а). α - структура; б). β - складчатый слой

Наиболее часто встречающейся и энергетически выгодной вторичной структурой белковой молекулы является правозакрученная альфа-спираль (Л. Поллинг, Р. Кори). Она образуется, если полипептидную цепь вращать вправо вокруг альфа-углеродных атомов таким образом, чтобы угол поворота оставался каждый раз одинаковым. В альфа-спирали остов белковой молекулы закручен так, что радикалы аминокислот обращены наружу. Стабильность этой структуры обеспечивается водородными связями между NH- группой одной аминокислоты и CO-группой другой. Между аминокислотами, образующими водородную связь, расположены три аминокислоты полипептидной цепи. Таким образом, на один виток альфа-спирали приходится в среднем 3,6 аминокислотных остатка. Расстояние между соседними витками равно 0,54нм. Наряду с альфа-спиралью возможны и другие спиральные структуры белковых молекул.

В бета-структуре остовы полипептидных цепей образуют не спираль, а складчатую конфигурацию. Поэтому бета-структура напоминает сложенный гармошкой лист бумаги. Эта структура, как и спираль, стабилизирована водородными связями между NH- и CO-группами. Однако сближение этих групп, принадлежащих разным аминокислотам, обеспечивается образованием складок полипептидной цепи.

Бета-структура может формироваться одной цепью, уложенной в складки, или несколькими расположенными рядом полипептидными цепями (не более шести), включающими по шесть аминокислотных остатков.

Вторичная структура того или иного белка зависит от его первичной структуры. Наличие тех или иных аминокислотных остатков в данном фрагменте полипептидной цепи определяет тип структуры, который должен принять этот фрагмент. Поэтому разным типам белков присуща различная вторичная структура.

Третичная структура присуща только глобулярным белкам³. Этот тип структуры подразумевает определенную компактную и наиболее стабильную укладку в пространстве альфа-спиральных, бета-структурных и бесструктурных участков полипептидной цепи.

Третичная структура образуется в результате возникновения всех видов слабых взаимодействий между радикалами аминокислот (см. выше и рис. 43). Возможно также формирование ковалентной дисульфидной связи, если в молекуле белка присутствуют остатки аминокислоты цистеина, содержащие SH-группы.

Связи могут возникать между аминокислотными остатками, которые отстоят достаточно далеко друг от друга в полипептидной цепи. В результате сама цепь может сложным образом изгибаться в трехмерном пространстве и принимать определенную форму, образуя клубок (глобулу).

При этом образуется такая третичная структура белковой молекулы, которая является термодинамически наиболее устойчивой.

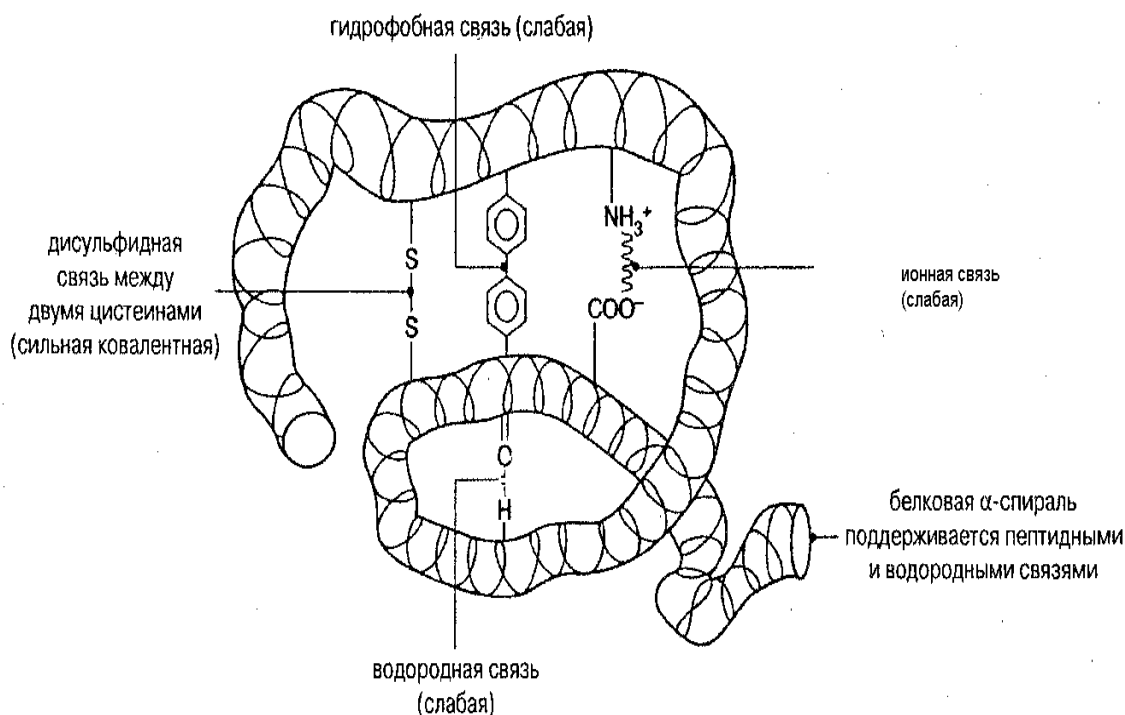


Рис. 43. Формирование третичной структуры молекулы белка за счёт слабых взаимодействий и дисульфидной связи.

Наиболее важную роль в формировании третичной структуры белка в водной среде играют гидрофобные взаимодействия. Белковая молекула «стремится» принять такую третичную структуру, при которой гидрофильные аминокислотные остатки находятся снаружи в контакте с водой, а гидрофобные оказываются внутри глобулы.

Белковые молекулы, которые могут находиться в третичной структуре, именно благодаря её особенностям приобретают определённую функциональную активность и способность принимать участие в тех или иных биологических процессах. В частности, при формировании третичной структуры в белковой молекуле появляются активные центры, состоящие

из нескольких аминокислотных радикалов, которые в первичной структуре могут отстоять далеко друг от друга.

Крупные белковые молекулы могут состоять из отдельных глобулярных областей, относительно слабо связанных между собой, которые называются доменами. Их часто можно выделить из молекулы без потери ими функциональных свойств. Поэтому домен можно рассматривать как относительно автономную структурную единицу макромолекулы.

Третичная структура белковой молекулы не является жесткой и обладает определенной подвижностью. На ее конформацию могут влиять тепловые флуктуации, специальные биологически активные вещества-регуляторы, а также выполнение белковой молекулой её функций. Изменение третичной структуры белков резко меняет их биологическую активность.

Четвертичная структура присуща белкам, которые состоят из нескольких субъединиц, то есть белковых молекул меньшего размера. Отдельные субъединицы связываются за счет взаимодействия аминокислотных радикалов на их контактирующих поверхностях. Такое связывание придает комплексу из нескольких субъединиц новые свойства, которые не присущи им в отдельности. Примерами белков в четвертичной структуре являются молекула гемоглобина, натрий-калиевый насос мембран клеток.

Наиболее устойчивой является первичная структура белка, стабилизированная прочными ковалентными связями. Менее устойчивыми являются более высокие структурные уровни белковой молекулы, которые стабилизируются слабыми взаимодействиями. При изменении температуры, кислотности, ионного состава среды сила таких взаимодействий изменяется, что приводит к нарушению вторичной и третичной структуры белковой молекулы. Она превращается в клубок со случайным расположением от-

дельных участков полипептидной цепи. Этот процесс называется переходом спираль – клубок, или плавлением белковой цепи.

Сворачивание белковой молекулы в правильную трехмерную структуру называют фолдингом (fold-складывать, сгибать). Установлено, что фолдинг белковых молекул практически полностью определяется их первичной структурой, т.е. информация о вторичной и третичной структуре белка заключена в последовательности аминокислот полипептидной цепи.

Фолдинг белковой макромолекулы можно наблюдать после обратной денатурации белка (например, вследствие повышения температуры). Денатурация характеризуется нарушением вторичной и третичной структур белка, которые при снижении температуры до первоначального значения могут быстро (в течение нескольких секунд) самопроизвольно восстанавливаться.

Фолдинг крупных белковых молекул происходит более сложным образом. В клетке имеются специальные вспомогательные белки – шапероны, которые создают возможность для формирования трехмерной структуры белковых молекул после их синтеза. Они способствуют образованию правильных связей между отдельными участками полипептидной цепи и препятствуют образованию неверных. Открыты также специальные ферменты, ускоряющие фолдинг, – фолдазы.

В процессе функционирования белковых молекул изменяется их конформация. Эти изменения связаны с внутримолекулярными превращениями, продолжительность которых составляет 0,01–0,001с, а иногда - на несколько порядков меньше. Сведения о них стали доступными благодаря таким современным методам исследования, как радиоспектроскопия (электронный парамагнитный резонанс и ядерный магнитный резонанс), люминесцентные методы. Применение этих методов позволило исследовать изменения структуры белковых молекул-ферментов в некоторых катализи-

руемых ими реакциях, молекул гемоглобина при присоединении к ним кислорода, молекул зрительного пигмента сетчатки при попадании на них света и др.

СТРОЕНИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Функции биологических мембран

Биологические мембраны относятся к важнейшим структурным компонентам клеток. Само существование клеток было бы невозможно без них. Мембраны представляют собой тончайшие пленки, образованные всего несколькими слоями молекул. Толщина биологических мембран равна 7-10 нм.

Различают плазматическую (поверхностную) мембрану, отделяющую содержимое клетки от внешней среды, и внутренние мембраны, которые формируют различные клеточные органоиды: митохондрии, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы и др.

Плазматическая мембрана представляет собой барьер, необходимый для поддержания постоянства химического состава и физических свойств клетки по отношению к внешней среде. В то же время мембрана является высокоизбирательным фильтром, который осуществляет транспорт веществ между клеткой и внешней средой. Она обеспечивает поступление питательных веществ внутрь клетки и выведение из нее продуктов выделения.

Все биологические мембраны состоят из липидных и белковых молекул. Липидные молекулы образуют непрерывный двойной слой, который представляет собой относительно непроницаемый барьер для большинства молекул, растворимых в воде. Белковые молекулы необходимы для выполнения различных функций мембран. Одни белки осуществляют транспорт определенных веществ внутрь клетки и из нее. Другие являются ферментами и катализируют определенные биохимические реакции. Третьи обеспечивают структурную связь между клетками и внеклеточным веществом или служат рецепторами и воспринимают определенные химические сигналы из окружающей среды.

Специализированная плазматическая мембрана нервных клеток играет основную роль в распространении электрических импульсов (потенциалов действия), посредством которых осуществляется передача информации в нервной системе. Плазматические мембраны эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта и почек участвуют в процессах всасывания и секреции.

Процессы, протекающие в клеточных мембранах, играют важную роль и в возникновении многих видов патологии. Свойства мембран во многом определяют проникновение лекарственных веществ и характер их действия в организме.

Химический состав биологических мембран

Главными химическими компонентами мембран являются белки и липиды. В различных мембранах соотношение между белками и липидами по массе колеблется от 4:1 до 1:4.

В большинстве животных клеток липиды составляют около 50% массы плазматической мембраны. В клеточной мембране присутствуют

три главных типа липидов: фосфолипиды (наиболее распространенный тип), холестерол и гликолипиды.

Фосфолипиды представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерола (глицерофосфолипиды) или аминоспирта сфингозина (сфингофосфолипиды).

В глицерофосфолипидах одна из гидроксильных групп глицерола связана с остатком фосфорной кислоты, а две другие – с остатками жирных кислот. Посредством остатка фосфорной кислоты к молекуле глицерофосфолипида присоединяется одно из азотистых оснований: холин, серин, этаноламин, инозит. Остатки молекул жирных кислот, входящие в состав фосфолипидов, - это длинные углеводородные цепи. Они образованы как насыщенными жирными кислотами (стеариновой, пальмитиновой и др.), так и ненасыщенными (олеиновой, линолевой, линоленовой, арахидоновой и др.). Обычно в состав молекулы глицерофосфолипида входит одна насыщенная и одна ненасыщенная жирная кислота. Ненасыщенные жирные кислоты содержат одну или более двойных связей, в месте которых имеется изгиб молекулы. Таким образом, молекулы глицерофосфолипидов состоят из двух частей. Первая из них - "головка", в ее состав входит одно из упомянутых азотистых оснований, а также остатки фосфорной кислоты и глицерола. Другая часть - два "хвоста", состоящие из остатков молекул жирных кислот. Структура молекулы глицерофосфолипида представлена на рис.44

Молекулы сфингофосфолипидов построены по тому же типу. Они также содержат головку и два хвоста, один из которых представлен длинной цепью, входящей в состав молекулы сфингозина, а другой - остатком жирной кислоты.

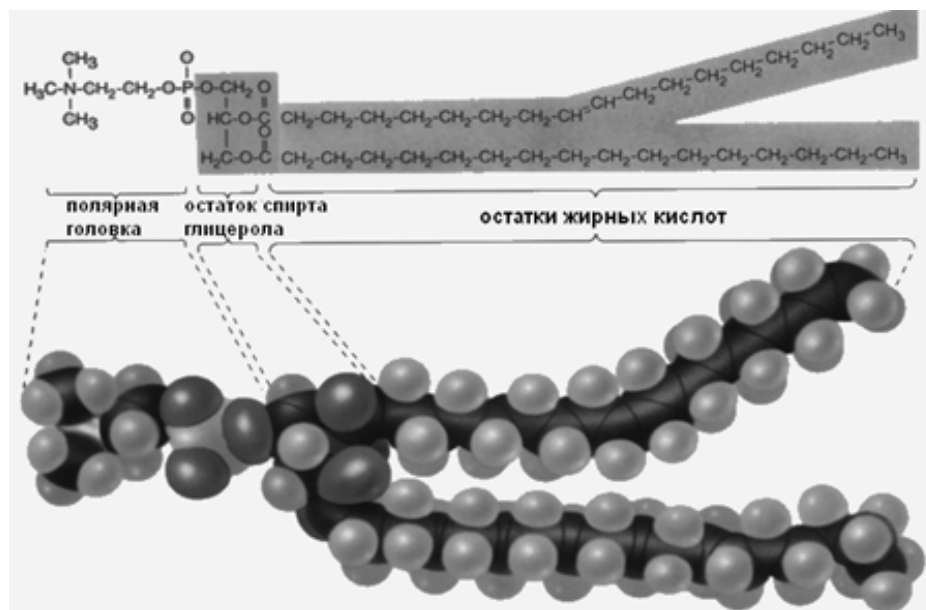


Рис.44. Структура молекулы глицерофосфолипида

Любой из фосфолипидов является не индивидуальным химическим веществом, а смесью многих веществ, молекулы которых содержат одну и ту же головку и различные жирнокислотные остатки.

Головки и хвосты, будучи двумя составными частями молекул фосфолипидов, характеризуются разными физико-химическими особенностями. Головки обладают выраженными полярными свойствами и поэтому гидрофильны. Хвосты, напротив, являются неполярными и в силу этого отличаются гидрофобностью. Наличие в молекуле фосфолипидов двух частей, одна из которых гидрофильна, а другая гидрофобна, очень важно для той роли, которую играют эти молекулы в биологических мембранах.

Другая составная часть биомембран - белки. Они весьма разнообразны по своей структуре и функциям. Именно белки определяют функциональное многообразие и специализацию биологических мембран. Все белки состоят из аминокислот, которые благодаря ковалентным пептидным связям образуют длинные цепи. Большинство мембранных белков содержит участки молекулы, стабилизированные водородными связями в форме альфа-спирали, и участки в виде беспорядочно свернутого клубка. Это

придает молекулам белка определенную гибкость и способность изменять свою форму. Отдельные аминокислоты отличаются химической природой своих боковых групп, которые придают их молекулам полярный или неполярный характер. Остатки кислых аминокислот более полярны по сравнению с нейтральными. Поэтому отдельные участки белковых молекул могут быть гидрофильными, а другие – гидрофобными.

В клеточных мембранах обнаруживаются также углеводы в виде соединений с липидами (гликолипиды) и белками (гликопротеины).

Взаимодействие фосфолипидов с водной средой

Наличие гидрофильных и гидрофобных частей молекулы дает основание относить фосфолипиды к так называемым амфифильным веществам. В воде такие молекулы образуют истинные растворы лишь при чрезвычайно малых концентрациях. Повышение их концентрации приводит к тому, что в водной среде они объединяются и образуют упорядоченные структуры, которые отличаются относительно высокой стабильностью (рис.1.6). В таких структурах гидрофильные головки остаются в контакте с молекулами воды, а гидрофобные хвосты так или иначе отдалаются от нее. Когда фосфолипиды находятся на поверхности воды, они могут формировать слой толщиной в одну молекулу. При этом гидрофильные головки их молекул поворачиваются в сторону воды, а гидрофобные хвосты оказываются ориентированы в воздух примерно под прямым углом к водной поверхности.

Внутри водной среды молекулы фосфолипидов могут объединяться двумя путями. Первый из них – образование микроскопических частиц - мицелл, в которых гидрофильные головки находятся снаружи и контактируют с водой, а хвосты обращены внутрь. Вторым путем – образование двухслойных молекулярных пленок (бислоев), в которых гидрофобные

хвосты располагаются между двумя слоями гидрофильных головок (рис.45). Бислойная структура стабилизирована с одной стороны взаимодействием полярных головок с молекулами воды, с другой - гидрофобными взаимодействиями неполярных хвостов друг с другом. Бислои замыкаются сами на себя, устраняют свободные края и образуют закрытые отсеки. Таким образом, фосфолипидные бислои способны к самосборке и восстанавливают целостность своих поврежденных участков.

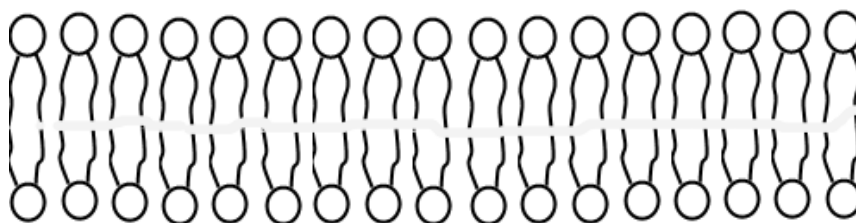


Рис.45. Двухслойная пленка из молекул фосфолипидов.

Структуры, образуемые фосфолипидами в водной среде, сочетают свойства жидкостей и кристаллов. Они сохраняют упорядоченность в расположении и ориентации молекул, как кристаллы, и в то же время обладают текучестью подобно жидкостям. Вещества в таком состоянии называют жидкими кристаллами. Физическое состояние фосфолипидов в водной среде зависит от температуры. При уменьшении температуры ниже некоторого критического значения совершается переход фосфолипидов из жидкокристаллического состояния в гель - структуру, близкую к твердокристаллической.

Строение биологических мембран

В 1925 г. Е.Гортер и Ф.Грендель в результате опытов на эритроцитах получили экспериментальные доказательства того, что плазматическая

мембрана клетки состоит из двух слоев молекул фосфолипидов. Позднее Ф.Даниэлли и Г.Девсон выдвинули гипотезу, согласно которой биологическая мембрана состоит из двойного слоя фосфолипидных молекул, покрытого полностью с обеих сторон слоями глобулярных белков.

Однако позднее было показано, что белки не покрывают всю поверхность мембраны. Этот факт, а также другие данные, полученные с помощью электронной микроскопии и других биофизических и химических методов исследования, привели к разработке более сложной теории строения мембраны. В настоящее время общепринята теория строения мембраны С.Сингера и Г.Николсона (1972г), получившая наименование жидкостно-мозаичной модели (рис.46).

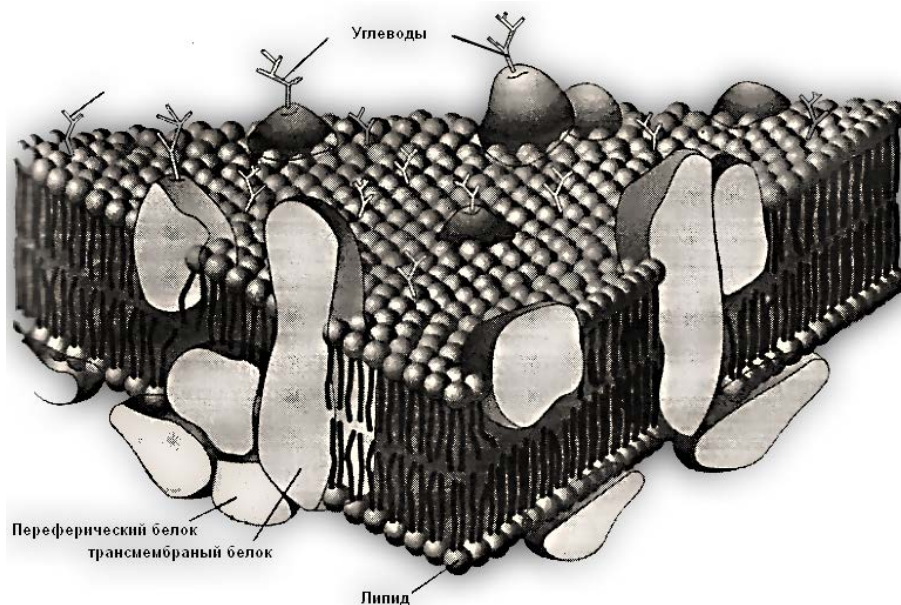


Рис.46. Жидкостно-мозаичная модель мембраны.

Основной смысл ее заключается в том, что двойной слой молекул фосфолипидов является основной непрерывной частью мембраны и находится в жидком состоянии. Белки, входящие в состав мембраны, как бы «плавают» в фосфолипидном бислое. Эта модель удовлетворительно объясняет

зависимость физиологических функций мембраны от фазового состояния фосфолипидов и их физических свойств.

Согласно жидкостно-мозаичной модели головки молекул фосфолипидов благодаря своим гидрофильным свойствам обращены наружу и контактируют с водной средой. Хвосты обращены внутрь бислоя и связаны гидрофобным взаимодействием. При обычной для клетки температуре липидный бислой находится в жидкокристаллическом состоянии. По своим физическим свойствам (вязкости, текучести) он примерно соответствует оливковому маслу.

Молекулы фосфолипидов в мембране, как и в любой жидкости, обладают подвижностью. Они способны осуществлять различные виды движений. Одним из них является быстрое вращение молекулы фосфолипида вокруг своей продольной оси. Они способны совершать примерно 10^8 оборотов за секунду. Другим из движений является колебание остатков молекул жирных кислот, которые обладают гибкостью. При этом наибольшая подвижность наблюдается у центра бислоя, а наименьшая – около полярных головок. Третий вид движения – так называемая латеральная диффузия. В процессе этого движения молекулы фосфолипидов легко меняются местами со своими соседями в пределах одного монослоя. Это происходит примерно 10^7 раз в одну секунду. Таким образом, за несколько секунд молекула фосфолипида может обойти вокруг небольшой клетки. Но молекулы фосфолипидов с трудом перемещаются из одного монослоя мембраны в другой слой. Такой переход (флип-флоп) происходит очень редко. Поэтому биомембраны способны поддерживать асимметрию распределения фосфолипидов во внутреннем и наружном слоях. Латеральная диффузия и флип-флоп представлены на рис.47.

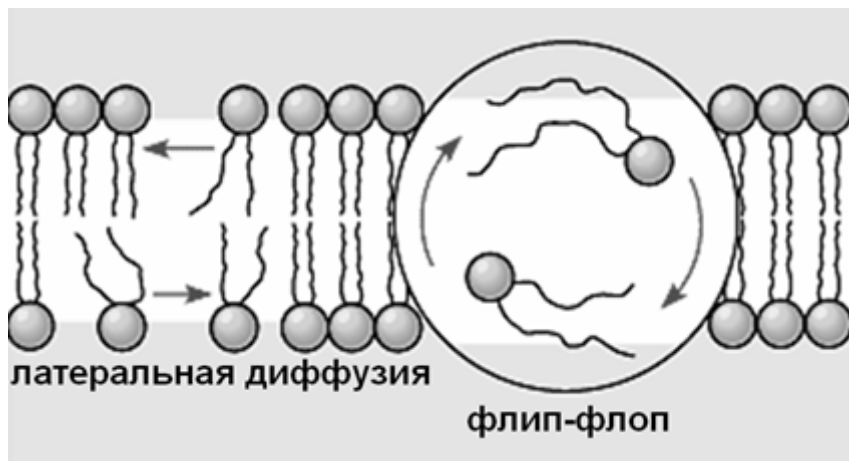


Рис.47. Движение молекул фосфолипидов в мембране.

Физическое состояние фосфолипидов мембраны зависит в значительной степени от конфигурации углеводородных цепей остатков молекул жирных кислот, которые входят в их состав (Рис 48). Эти цепи способны совершать повороты (ротации) вокруг своих -С-С- связей, в результате чего они образуют различные конфигурации (ротамеры).

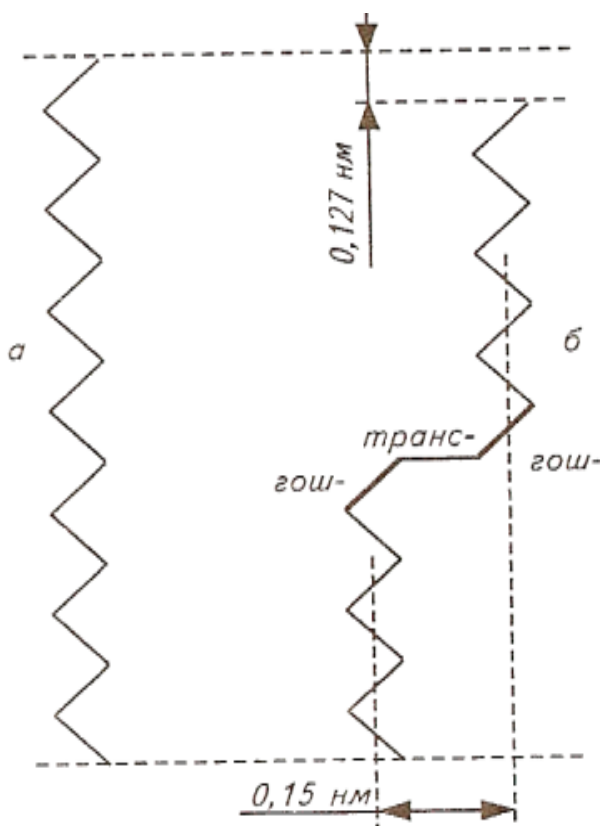


Рис.48. Углеводородные цепи в транс- конформации (а) и в гош – конформации (б)

Наиболее устойчивой является транс-конфигурация, которая обладает наименьшей энергией. Углеводородные цепи в транс-конфигурации полностью вытянуты, наиболее плотно упакованы в мембране и характеризуются малой подвижностью (рис.48 а). Пребывание в транс-конфигурации характерно для состояния мембраны при температуре ниже критической, когда она приобретает свойства геля.

Повышение температуры увеличивает вероятность перехода транс-конфигурации в гош-конфигурацию, которой соответствует более высокий уровень энергии. Такой переход означает поворот вокруг -С-С- связи на 120° . В результате образуется изгиб углеводородной цепи (рис.48 б).

Появление таких изгибов приводит к увеличению размера промежутков между молекулами, их более рыхлой упаковке в мембране, увеличению подвижности. Расположение молекул в мембране становится менее упорядоченным. Все это соответствует переходу мембраны в жидкое состояние (рис.49).

В углеводородной цепи при переходе двух соседних транс-конфигураций в гош-конфигурации образуется уступ или петля, которая называется кинком (kink - петля, англ.). Кинки способны перемещаться вдоль углеводородных цепей, что может играть роль в переносе веществ через мембрану.



Рис.49. Уменьшение упорядоченности молекул фосфолипидов в мембране при повышении ее температуры.

Физическое состояние мембранных фосфолипидов зависит в значительной степени от их состава их жирных кислот. У ненасыщенных жирных кислот в области двойных связей $-C=C-$ - существует цис-конфигурация, которая также приводит к изгибу углеводородных цепей (рис.50).. Поэтому в мембранах, содержащих значительное количество ненасыщенных жирных кислот, углеводородные цепи упакованы более рыхло, промежутки между ними больше, выше степень разупорядоченности молекул. Все это увеличивает текучесть мембран и способствует сохранению ими жидкого состояния.



Рис.50. Полностью насыщенный липид (а) и липид, у которого один из жирнокислотных остатков является ненасыщенным (б)

Важную роль в регуляции физических свойств биомембран играет холестерин. Его молекулы легко встраиваются в двойной фосфолипидный слой, особенно в зоны с неупорядоченной структурой углеводородных цепей. При температуре ниже критической холестерин нарушает кристаллическую упаковку цепей, увеличивая их подвижность. При температуре выше критической его присутствие вызывает обратный эффект - возрастание упорядоченности углеводородных цепей и уменьшение их подвижности. Но избыток холестерина в мембранах приводит к росту их вязкости и

влияет неблагоприятно на ряд протекающих в них биофизических процессов.

Хотя структурные особенности биомембран определяются свойствами фосфолипидного бислоя, их функции осуществляются главным образом белками. Многие мембранные белки выделены в чистом виде, их структура определена, а функции изучены. Жидкостно-мозаичная модель мембраны учитывает, что белки не выстилают полностью поверхность фосфолипидного бислоя, а как бы встроены в нее. По характеру расположения в мембране, белки разделяются на периферические и интегральные (рис 46). Периферические белки расположены на поверхности бислоя и прилегают к головкам молекул мембранных фосфолипидов. На поверхности молекул таких белков имеются в основном гидрофильные группы, которые связываются с фосфолипидами посредством электростатического взаимодействия и водородных связей. Такие белки могут быть сравнительно легко отделены от мембраны с помощью растворов солей высокой ионной силы или изменения pH.

Молекулы интегральных белков, в отличие от периферических, имеют наряду с гидрофильными также большие гидрофобные участки. Эти участки белковых молекул погружены в фосфолипидный бислой мембраны на более или менее значительную глубину. Многие из интегральных белков пронизывают мембрану насквозь и контактируют своими гидрофильными группами с водной средой по обеим сторонам мембраны. Интегральные белки связаны с мембраной гидрофобными взаимодействиями, то есть более прочно, чем периферические белки. Они могут быть выделены из мембраны только с помощью органических растворителей или детергентов.

Молекулы белков в мембране подвижны. Они способны к вращательному движению и латеральной диффузии. Однако из-за больших размеров молекул их подвижность значительно уступает подвижности фосфолипидов. Подвижность некоторых мембранных белков ограничена и благодаря

тому, что они связаны с расположенными в цитоплазме специфическими белковыми молекулами, которые образуют цитоскелет клетки.

Мембранные белки взаимодействуют с фосфолипидными молекулами. Ближайшие молекулы липидов образуют слой вокруг белковых молекул. Такие молекулы ограничены в своей подвижности по сравнению с другими фосфолипидными молекулами. В то же время они значительно влияют на форму белковой молекулы и на ее подвижность.

На поверхности мембран имеются также углеводы. Они присоединены в виде боковых цепей к мембранным белкам (гликопротеины) и липидам (гликолипиды). Молекулы белков могут иметь много углеводных боковых цепей, а молекулы фосфолипидов – только одну. Углеводные боковые цепи в плазматической мембране располагаются лишь на ее наружной поверхности. Предполагается, что они играют роль в процессах взаимодействия между клетками.

Искусственные мембраны

Существуют методы получения искусственных фосфолипидных мембран, которые по многим свойствам соответствуют биологическим мембранам и могут служить моделью для их изучения. При энергичном встряхивании или действии ультразвука на плоские пластинчатые структуры, образуемые фосфолипидами в воде, из них можно получить замкнутые сферические частицы - липосомы (рис 51). Их стенка образована двойным слоем молекул фосфолипидов и отделяет внутреннюю водную среду от внешней. Липосомы устойчивы, так как при их образовании достигается минимум площади контакта гидрофобных частей молекул фосфолипидов с водой.

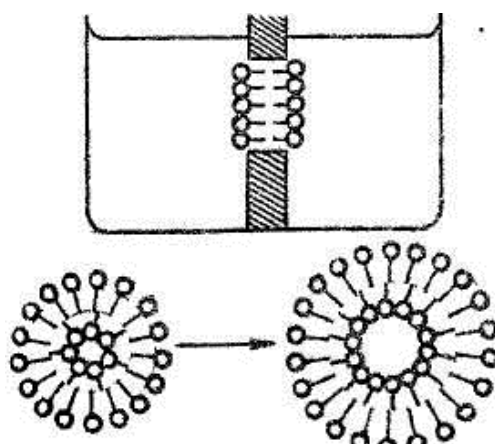


Рис.51. Примеры искусственных мембранных структур, образуемых фосфолипидами.

Липосомы применяются для изучения физических свойств бислоиных липидных мембран. Существует возможность встраивать молекулы мембранных белков в липосомы. Такие комбинированные системы воспроизводят многие функции биологических мембран. В последнее время липосомы используют для введения в организм некоторых лекарственных веществ.

Другой разновидностью искусственной мембраны является плоская бислоиная липидная мембрана (черная мембрана), которая образуется на небольших отверстиях в тонких гидрофобных материалах, например тефлоне (рис.51). Тефлоновую перегородку с небольшим отверстием помещают в водную среду. В отверстие наносят каплю раствора фосфолипида. Под действием поверхностного натяжения фосфолипидная пленка сжимается в поперечном направлении и утончается вплоть до образования устойчивого двойного слоя молекул. Процесс формирования бислоиной липидной мембраны можно наблюдать визуально с помощью микроскопа в отраженном свете. Когда толщина пленки становится соизмеримой с длиной световой волны, на ее поверхности в результате интерференции лучей возникают цветные узоры - кольца Ньютона. Когда пленка утончается до двух слоев молекул, разность хода лучей, отраженных от ее передней и задней поверхностей, становится такова, что лучи находятся в про-

тивофазе и гасят друг друга. Вследствие этого бислойная мембрана выглядит черной на светлом фоне. Такая мембрана может исполнять роль матрицы, на которую наносят различные молекулярные компоненты естественных мембран для изучения их свойств.

ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАНАХ

Классификация видов транспорта

Поскольку внутренняя часть фосфолипидного бислоя мембраны гидрофобна, она представляет собой непроницаемый барьер для большинства полярных водорастворимых молекул. Благодаря такому барьеру предотвращается утечка этих молекул из клетки. Однако клетки должны получать необходимые питательные вещества и выделять продукты метаболизма. Они должны также переносить определенные ионы как в цитоплазму, так и в окружающую среду. Поэтому в клетках существуют определенные транспортные системы для переноса веществ через плазматическую мембрану. Эти системы обеспечивают обмен веществ между содержимым клетки и внешней средой.

Различают два основных типа транспорта веществ через мембрану.

1. Пассивный транспорт веществ. Такой транспорт не требует дополнительной затраты энергии. Его движущей силой являются концентрационный или электрохимический градиенты соответствующего вещества. При этом вещество переносится через мембрану в определенном направлении: из среды с большей концентрацией в среду с меньшей концентрацией или из среды с более высоким электрохимическим потенциалом в среду с меньшим потенциалом.

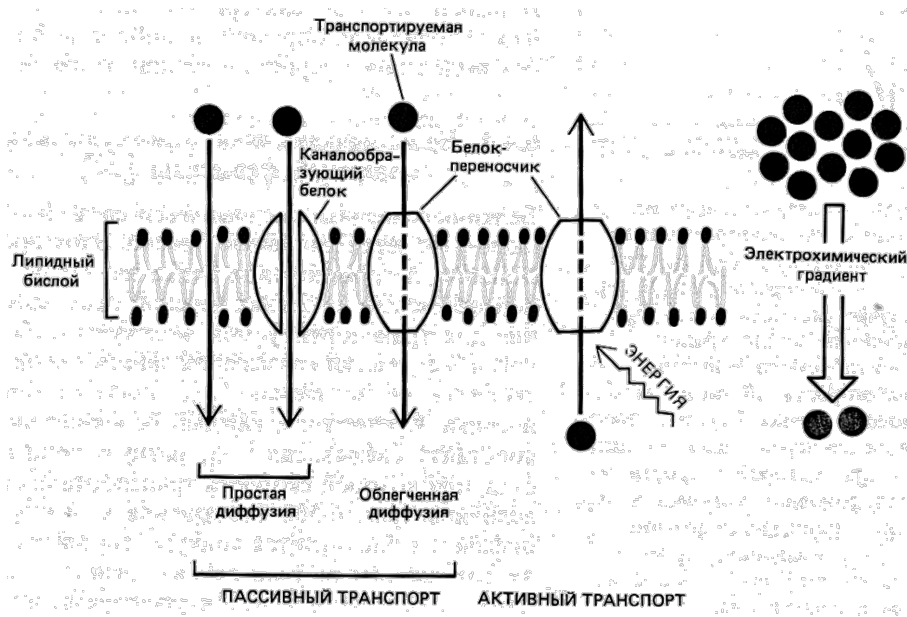


Рис.52. Основные виды транспорта веществ в плазматической мембране.

Существуют следующие основные виды пассивного транспорта.

- 1) *Свободная диффузия* через фосфолипидный бислой мембраны.
- 2) *Облегченная диффузия молекул* с помощью специальных переносчиков.
- 3) *Облегченная диффузия ионов* через каналы мембраны.

II. Активный транспорт веществ. При данном виде транспорта вещества переносятся в сторону более высокой концентрации или более высокого электрохимического потенциала. Этот процесс протекает с потреблением энергии клеточного метаболизма. В нем участвуют специальные мембранные переносчики. Различают следующие типы активного транспорта.

- 1) *Первично активный транспорт.*
- 2) *Вторично активный транспорт.*

III. Эндоцитоз и экзоцитоз - перенос веществ в клетку или из клетки с помощью специальных микропузырьков (везикул). Данный процесс связан с обратимыми изменениями структуры мембраны.

Ниже рассмотрены перечисленные виды транспорта веществ через мембрану.

Свободная диффузия

Диффузией называется перемещение частиц вещества в неподвижной среде под влиянием градиента концентрации, а в случае если частицы обладают электрическим зарядом, - электрохимического градиента. При свободной диффузии частицы растворенного вещества в процессе перемещения остаются в своей первоначальной форме и не вступают в какую-либо связь с другими молекулами (рис.53). Количественной мерой скорости диффузии вещества является плотность его потока I - количество вещества в молях, которое проходит в единицу времени через площадку в 1 м^2 , расположенную перпендикулярно направлению перемещения.

$$I = \frac{1}{S} \frac{dn}{dt}$$

где S - площадь поверхности, через которую происходит диффузия.

$\frac{dn}{dt}$ - число молей, переносимых через площадку за малый промежуток времени.

Скорость диффузии пропорциональна движущей силе диффузии, то есть градиенту концентрации данного вещества $\frac{dC}{dx}$

$$I = -D \frac{dC}{dx}$$

D - коэффициент диффузии, то есть плотность потока вещества при градиенте концентрации, равном единице. Его величина зависит от свойств диффундирующего вещества и растворителя, а также от температуры. Отрицательный знак означает, что вещество перемещается в направлении убывания его концентрации.

Величина D определяется уравнением

$$D = UR T$$

где U - подвижность частиц вещества в растворе, R - универсальная газовая постоянная, T - абсолютная температура.

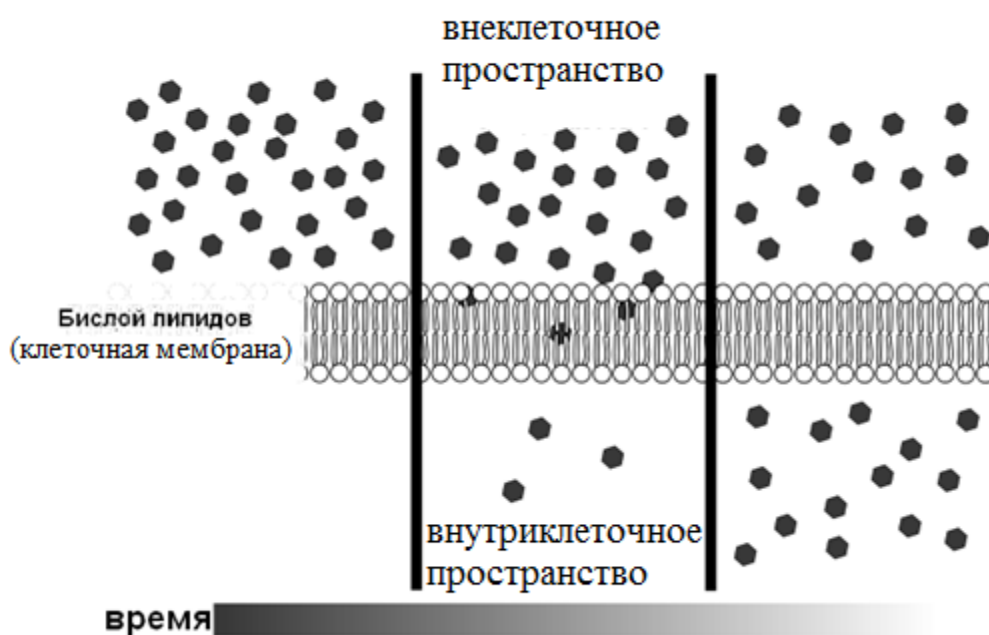


Рис.53. Свободная диффузия частиц вещества через мембрану.

Мембрана, находящаяся на пути потока диффундирующего вещества, может существенно влиять на скорость свободной диффузии. Для описания свободной диффузии через мембрану можно преобразовать уравнение первого закона Фика. Если допустить, что мембрана однородна,

то градиент концентрации транспортируемого вещества в ней можно заменить разностью его концентраций в омывающем растворе по обе стороны мембраны.

При этом применяют коэффициент проницаемости мембраны для данного вещества P . Его величина определяется уравнением:

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

где D - коэффициент диффузии вещества в растворе, омывающем мембрану; l - толщина мембраны; P - коэффициент распределения вещества между мембраной и раствором, который характеризует степень его растворимости в мембране.

Используя коэффициент проницаемости мембраны для определенного вещества, можно следующим образом представить **плотность диффузионного потока** через данную мембрану:

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

Здесь C_1 и C_2 - концентрации транспортируемого вещества по обе стороны мембраны. Его перенос происходит в сторону более низкой концентрации.

Способность вещества осуществлять свободную диффузию через плазматическую мембрану зависит от размеров его молекул и от их растворимости в фосфолипидах. Посредством свободной диффузии через плазматическую мембрану легко проникают молекулы воды. Она проницаема также для кислорода и углекислого газа, а также других нейтральных молекул малых размеров. Они диффундируют через бислой фосфолипидов. Как отмечалось выше, углеводородные цепи фосфолипидов мембраны отличаются подвижностью. В результате тепловых флюктуаций в них образуются лабильные структурные дефекты, или петли (кин-

ки). Кинки перемещаются вдоль углеводородных цепей, способствуя диффузии малых молекул.

Что касается более крупных нейтральных молекул, то их способность диффундировать через мембрану зависит от растворимости в липидах. Многие неполярные молекулы способны растворяться в липидном бислое и диффундировать через мембрану. Р.Коллендер установил, что существует прямая зависимость между проницаемостью мембраны для различных веществ и их растворимостью в оливковом масле, которое по ряду физических свойств соответствует липидному бислою мембраны. Быстро диффундируют через мембрану такие вещества, как метанол, этанол. В то же время полярные молекулы, обладающие гидрофильными свойствами (аминокислоты, моносахариды и др.) плохо диффундируют через мембрану. Их свободная диффузия через мембрану фактически невозможна.

Облегченная диффузия нейтральных молекул

Облегченная диффузия, как и свободная, происходит в направлении уменьшения концентрации вещества. Поэтому данный процесс протекает без потребления энергии. Однако, в отличие от свободной диффузии, транспорт частиц вещества происходит с помощью специальных мембранных переносчиков. Они обеспечивают перемещение через мембрану таких молекул, которые сами по себе диффундировать через нее не могут.

Все переносчики, участвующие в облегченной диффузии, - это интегральные белки плазматической мембраны, встроенные в фосфолипидный бислой и определенным образом ориентированные. Для того, чтобы пересечь мембрану, транспортируемое вещество вступает во временное комплексное соединение с переносчиком.

Облегченная диффузия отличается от свободной рядом особенностей.

1. Высокая специфичность. Белки-переносчики как бы «узнают» определенные вещества и транспортируют их через мембраны. Переносчики способны отличать друг от друга даже близкие по структуре молекулы, включая даже стереоизомеры.

2. Наличие феномена насыщения. При повышении концентрации вещества его поток увеличивается только до некоторой предельной величины, определяемой активностью системы переноса. Дальнейшее увеличение концентрации не приводит к ускорению диффузии (рис. 54).

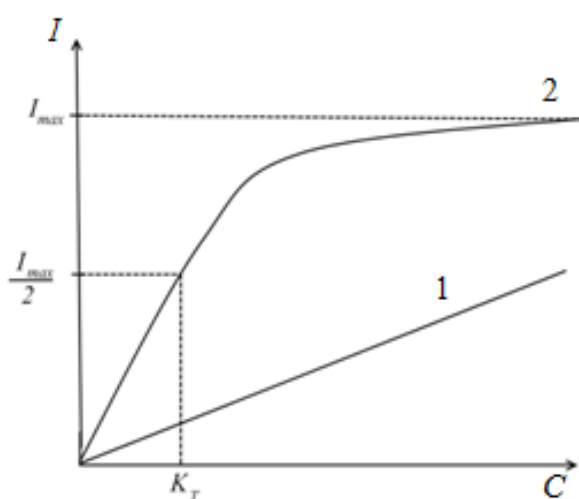


Рис. 54. Зависимость потока вещества от его концентрации при свободной (1) и облегченной (2) диффузии.

3. Чувствительность к определенным веществам (ингибиторам), которые тормозят процесс переноса. Ингибиторы конкурируют с транспортируемым веществом за связь с молекулами — переносчиками.

В настоящее время изучено много систем облегченной диффузии, которые осуществляют транспорт веществ в мембранах различных клеток. Примером является перенос молекул глюкозы через плазматическую мембрану эритроцитов, который осуществляется посредством интегрального белка-переносчика. В одном эритроците содержится примерно 10^5 молекул - переносчиков. Они увеличивают скорость транспорта глюкозы через

мембрану в 10^5 - 10^6 раз. Другой пример - система транспорта анионов в мембране эритроцитов, которая играет важную роль в переносе газов кровью. В мембране митохондрий существует система облегченной диффузии, которая обеспечивает перенос через нее молекул АДФ и АТФ.

Существуют различные молекулярные механизмы облегченной диффузии. Это может быть перемещение комплексного соединения переносчика с веществом через мембрану (подвижный переносчик) или перенос молекулы вещества в результате определенных изменений структуры фиксированного в мембране белка - переносчика (рис.55). На этом рисунке в состоянии I участок связывания открыт с наружной стороны мембраны; в состоянии II - тот же участок открыт с ее внутренней стороны.

В некоторых мембранах переносчики способны транспортировать частицы не только одного, но и двух разных веществ. Они могут переносить их в одном и том же направлении (симпорт) или в противоположных направлениях (антипорт).

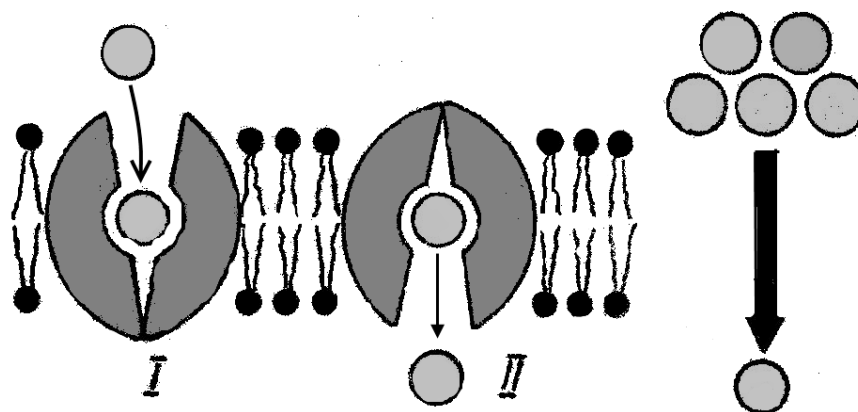


Рис.55. Схема, показывающая предполагаемые изменения структуры белка-переносчика, транспортирующего незаряженные молекулы через мембрану.

Диффузия ионов через каналы мембраны

Фосфолипидный бислой мембраны представляет собой эффективный барьер для ионов. Свободному проникновению их через мембрану препятствует электрический заряд и наличие гидратной (водной) оболочки. Ионы способны диффундировать только через специальные структуры мембраны – так называемые *ионные каналы*.

Процесс диффузии ионов зависит не только от их концентрационного градиента. Поскольку ионы обладают электрическим зарядом, на них влияет и электрическое поле. Поэтому движущей силой их диффузии является градиент электрохимического потенциала (электрохимический градиент).

Величину электрохимического потенциала $\bar{\mu}$ получают из следующего уравнения

$$\bar{\mu} = \mu^0 + RT \ln C + zF\varphi \quad (1.8)$$

Где μ^0 - стандартный химический потенциал, зависящий от химической природы вещества, R - универсальная газовая постоянная, T - абсолютная температура, C - молярная концентрация вещества в растворе, z – электрический заряд частицы вещества, F - константа Фарадея, φ - электрический потенциал.

Если в растворе содержится какой-либо ион и существует его электрохимический градиент, возникает процесс диффузии. Он протекает по направлению уменьшения электрохимического потенциала данного иона.

Плотность диффузионного потока ионов определяется уравнением Теорелла:

$$I = -UC \frac{d\bar{\mu}}{dx}$$

где U - подвижность ионов, C - их концентрация, $\frac{d\bar{\mu}}{dx}$ - электрохимический градиент.

Описать плотность потока ионов в процессе диффузии можно также с помощью уравнения Нернста-Планка. Из данного уравнения видно, что данная величина зависит от двух градиентов: концентрационного и электрического.

$$I = -URT \frac{dC}{dx} - UCF_z \frac{d\phi}{dx}$$

Как уже отмечалось, диффузия ионов в мембранах происходит через каналы. **Ионные каналы мембраны** – это мельчайшие поры, заполненные водой (рис.56).

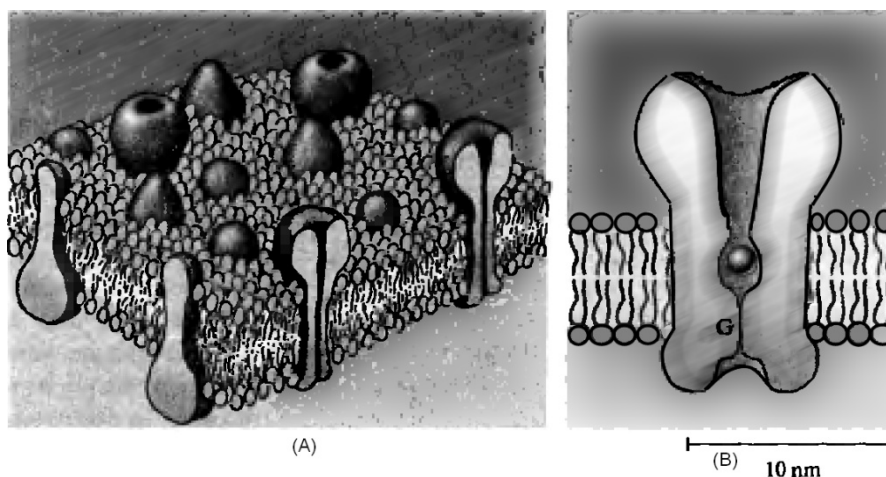


Рис 56. Клеточная мембрана и ионный канал. (А) Клеточные мембраны состоят из жидкой фазы липидов и встроенных в липиды белковых молекул. Пронизывающие мембрану (трансмембранные) белки образуют ионные каналы. (В) Схематичное представление ионного канала с центральной водной порой и воротным механизмом.

С обеих сторон канала такая пора расширяется, образуя устья. Стенки каналов образованы специфическими интегральными белками, которые обращены своими гидрофильными группами внутрь их.

Процесс проникновения ионов через каналы можно рассматривать как облегченную диффузию, поскольку они взаимодействуют с молекулами белков, образующих стенки каналов. На этих молекулах имеются центры связывания для ионов, которые как бы перескакивают от одного центра к другому. При этом движение иона через канал является пассивным и определяется градиентом электрохимического потенциала.

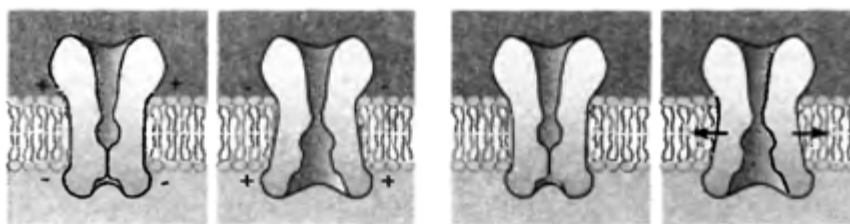
Большинство ионных каналов отличается своей *селективностью* (избирательностью) по отношению к определенным ионам: одни из них проницаемы для катионов, другие – для анионов. Некоторые катионные каналы являются высокоселективными к одному виду ионов. Например, существуют натриевые, калиевые и кальциевые каналы. Внутри канала находится его узкая часть – *селективный фильтр*, который пропускает лишь определенный вид ионов. Однако известны и относительно неселективные катионные каналы, позволяющие проходить даже небольшим органическим катионам. Низкой селективностью обладают и анионные каналы мембраны.

Ионная проницаемость каналов мембраны не является постоянной. Они совершают переходы между открытым и закрытым состояниями. В этом участвуют определенные атомные группы канальных белков, так называемые *«ворота» каналов*.

Открывание канала регулируется различными механизмами (рис.57).

Некоторые из этих механизмов физические, такие как изменение электрического потенциала мембраны или механическое воздействие. Другие механизмы химические. Они включают связывание определенных биологически активных молекул (лигандов) с активными центрами канальных белков. Такие центры располагаются с наружной или с внутренней стороны канала.

(а) Ионные каналы, активируемые изменением электрического поля мембраны или ее механическим растяжением



(б) Ионные каналы, активируемые химическими веществами (лигандами), которые действуют со стороны внешней среды либо изнутри клетки.

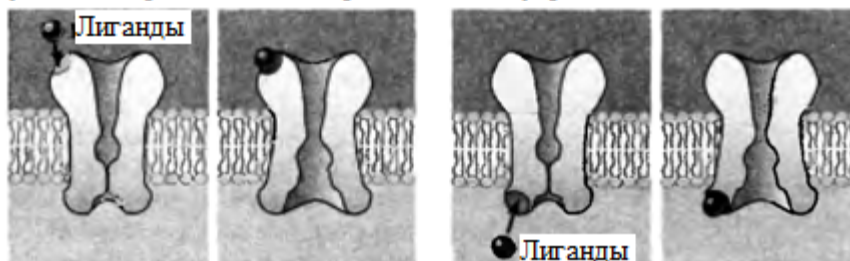


Рис 57. Способы активации ионных каналов:

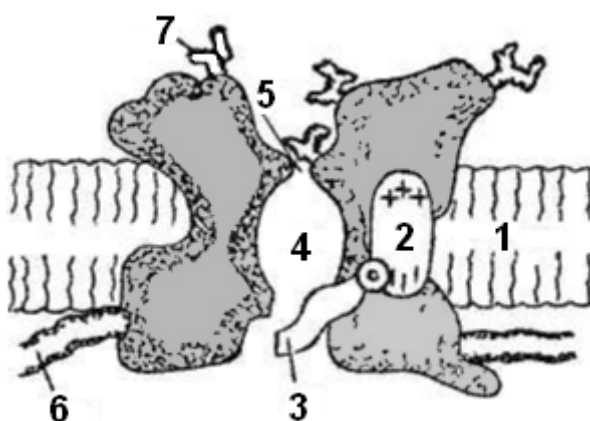


Рис.58. Ионный канал, управляемый электрическим полем.

1 - фосфолипидный бислой; 2 - сенсор, реагирующий на напряженность электрического поля; 3 - "ворота" ионного канала; 4 - пора, заполненная водой; 5 - селективный фильтр; 6 - белок, фиксирующий канал в мембране; 7 - углеводы.

Активный транспорт

Системы активного транспорта осуществляют перенос веществ через мембрану по направлению увеличения электрохимического потенциала, то есть в направлении, противоположном пассивному транспорту. Такой перенос требует затраты энергии. Поэтому активный транспорт сопряжен с расщеплением соединений; богатых энергией (первично активный транспорт), или использует энергию, накопленную другой системой активного транспорта (вторично активный транспорт).

К системам *первично активного транспорта* относятся так называемые ионные насосы: натрий - калиевый насос, кальциевый насос, протонный насос.

Натрий - калиевый насос – локализован в плазматической мембране всех клеток животных и растений. Он осуществляет поддержание ионного состава цитоплазмы (высокая концентрация ионов калия и низкая концентрация ионов натрия по сравнению с внешней средой).

Натрий - калиевый насос - это сложный интегральный белок-переносчик, который осуществляет транспорт ионов натрия из цитоплазмы во внешнюю среду, а ионов калия из внешней среды внутрь клетки. Он обладает свойствами фермента, расщепляющего АТФ (мембранная $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - АТФаза). В результате этой реакции высвобождается энергия, необходимая для активного транспорта ионов. Для работы натрий - калиевого насоса может использоваться только АТФ, находящаяся внутри клетки. На эту работу затрачивается значительная часть синтезируемой клеткой АТФ.

Исследование натрий - калиевого насоса показало, что он состоит из четырех белковых субъединиц. Две большие альфа - субъединицы с молекулярной массой 95000 пронизывают мембрану насквозь и содержат участки связывания АТФ, обращенные внутрь клетки. Две меньшие бета - субъединицы с молекулярной массой 40000 содержат углеводные группы,

расположенные на наружной стороне мембраны. Перенос ионов обусловлен конформационными изменениями $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы, в результате которых она выполняет попеременно роль натриевого и калиевого переносчиков.

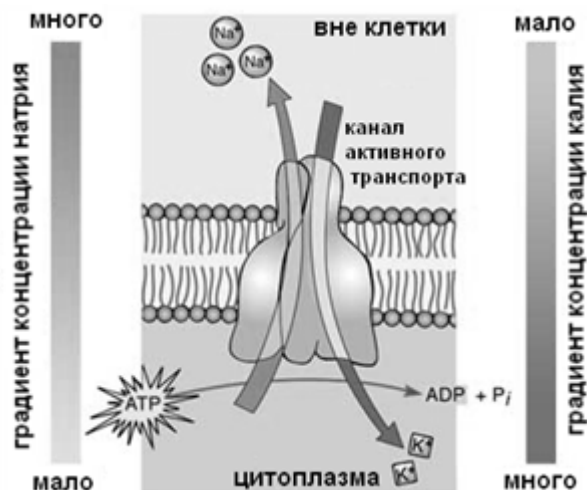


Рис 59. Схема работы натрий-калиевого насоса.

На рис.60 представлены отдельные стадии цикла работы натрий-калиевого насоса.

(А) Будучи в исходном состоянии, белок-переносчик образует центр связывания, обращенный внутрь клетки и обладающий высоким сродством к ионам натрия и низким – к ионам калия. Ионы калия, до этого момента связанные с переносчиком, высвобождаются, в то время как три иона натрия связываются с ним.

(В) В результате присоединения ионов натрия запускается реакция расщепления АТФ на АДФ и остаток фосфорной кислоты, который присоединяется к белковой молекуле (реакция фосфорилирования). Высвобождается энергия, необходимая для работы натрий-калиевого насоса.

(С) Вследствие реакции фосфорилирования в структуре переносчика происходят изменения. Центр связывания ионов выдвигается наружу.

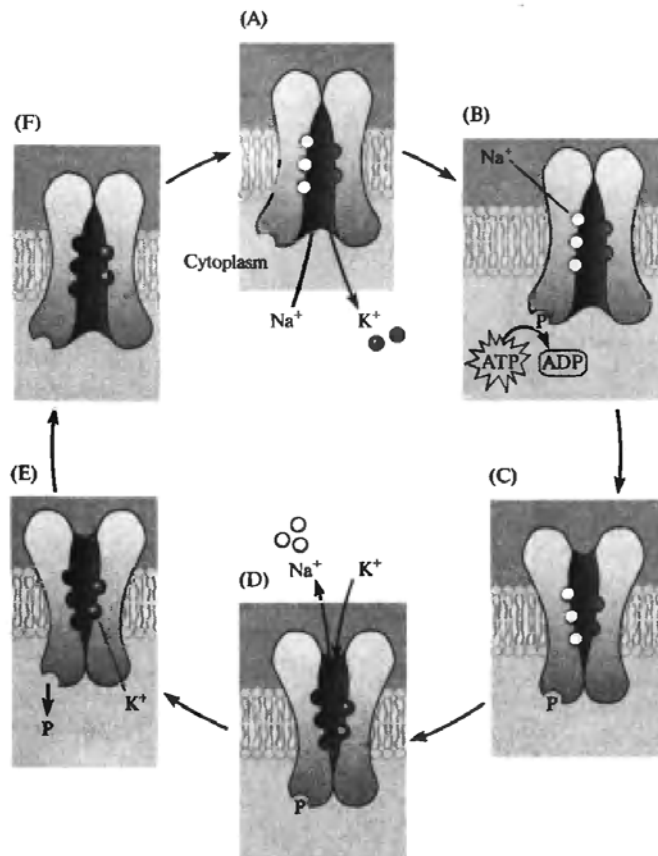


Рис. 60. Перенос ионов натрия и калия натрий-калиевым насосом.

(D) В таком положении центр связывания теряет сродство к ионам натрия и приобретает сродство к ионам калия. Переносчик высвобождает ионы натрия во внешнюю среду и присоединяет из нее два иона калия.

(E) Присоединение ионов калия запускает реакцию дефосфорилирования. Остаток фосфорной кислоты отделяется от белковой молекулы.

(F) В результате дефосфорилирования восстанавливается первоначальная структура переносчика. Центр связывания ионов переносится внутрь клетки. Он теряет сродство к ионам калия и вновь приобретает сродство к ионам натрия. Поэтому ионы калия отделяются и переходят в цитоплазму. Далее весь процесс повторяется.

Таким образом, при расщеплении одной молекулы АТФ через переносятся через плазматическую мембрану в одном направлении три иона натрия и в другом - два иона калия. Этот цикл работы натрий - калиевого

насоса повторяется непрерывно. Максимальная частота его оборотов составляет около 100 с^{-1} .

Наряду с натрий-калиевым насосом существуют и другие механизмы активного транспорта ионов. Кальциевый насос регулирует концентрацию ионов кальция в среде, окружающей сократительный аппарат мышечных клеток. Он представляет собой белок - Ca^{2+} -АТФазы, активируемую ионами кальция. Цикл структурных изменений этого белка, которые обусловлены его фосфорилированием и дефосфорилированием, обеспечивает активный перенос двух ионов кальция через мембрану саркоплазматического ретикулума при расщеплении одной молекулы АТФ. Этот процесс описан более подробно в разделе, посвященном биофизическим механизмам мышечного сокращения.

Протонный насос осуществляет активный перенос протонов в мембране митохондрий.

Вторично активный транспорт использует для переноса веществ энергию, заключенную в уже имеющемся электрохимическом ионном градиенте, который создается одним из механизмов первично активного транспорта. На рис... показана схематично в общем виде система первично активного транспорта, который потребляет энергию и переносит определенный ион через мембрану в наружную среду. В результате здесь поддерживается более высокая его концентрация, чем внутри клетки. Она является движущей силой, направляющей диффузию данного иона внутрь клетки с помощью мембранного переносчика. Из рисунка видно, что этот же переносчик может транспортировать и другие вещества путем симпорта или антипорта, осуществляя тем самым его вторично активный транспорт.

Примером вторично активного транспорта является система переноса, обеспечивающая всасывание глюкозы клетками слизистой оболочки кишечника. В качестве первичного "двигателя" эта система использует

натрий - калиевый насос, который создает на мембране электрохимический градиент натрия.

Диффузионный поток ионов натрия направляется в клетку. Поступление натрия в нее происходит путем облегченной диффузии с помощью мембранных переносчиков. Эти же переносчики присоединяют к себе молекулы глюкозы. В результате она также поступает в клетку даже тогда, когда ее концентрация внутри клетки выше, чем в просвете кишки.

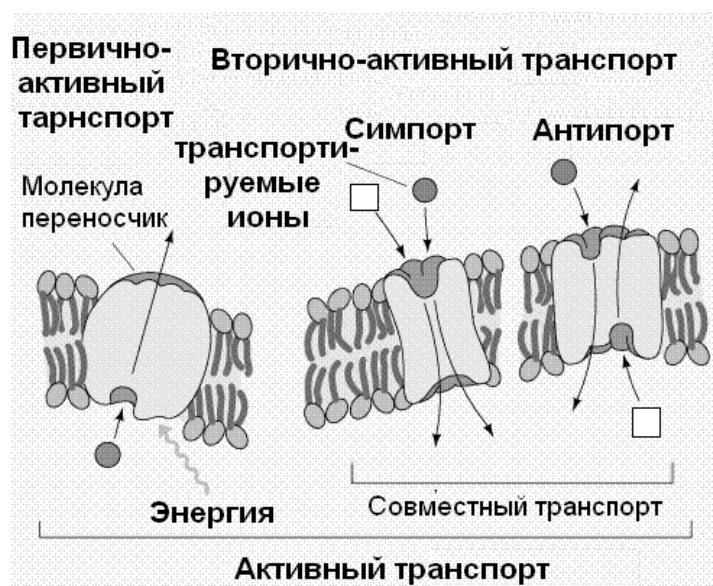


Рис. 61. Транспорт веществ

Эндоцитоз и экзоцитоз

В ходе *эндоцитоза* через мембрану в цитоплазму клетки могут проникать крупные молекулы (белки, нуклеиновые кислоты и др.), а также более крупные частицы. Небольшой участок плазматической мембраны окружает материал, захватываемый клеткой. Образуется пузырек (везикула), которая попадает внутрь клетки. Существуют следующие разновидности эндоцитоза.

Фагоцитоз - захват клеткой крупных частиц. Простейшие организмы поглощают путем фагоцитоза частицы пищи. У высших животных фагоци-

тоз присущ лейкоцитам, которые поглощают бактерии и осуществляют тем самым защитную функцию.

Пиноцитоз - захват клеткой капельки внеклеточной жидкости вместе с растворенными в ней веществами. Жидкость оказывается заключенной в пузырек (везикулу), который попадает внутрь клетки.

Экзоцитоз – это также перемещение веществ через мембрану с помощью везикул, но в направлении, противоположном **эндоцитозу**. Вещества, синтезируемые клеткой, оказываются заключенными в везикулы, окруженные мембраной. Такие везикулы приближаются к плазматической мембране, сливаются с ней и выделяют свое содержимое наружу. Таким путем, например, секреторные клетки выделяют синтезируемые ими ферменты.

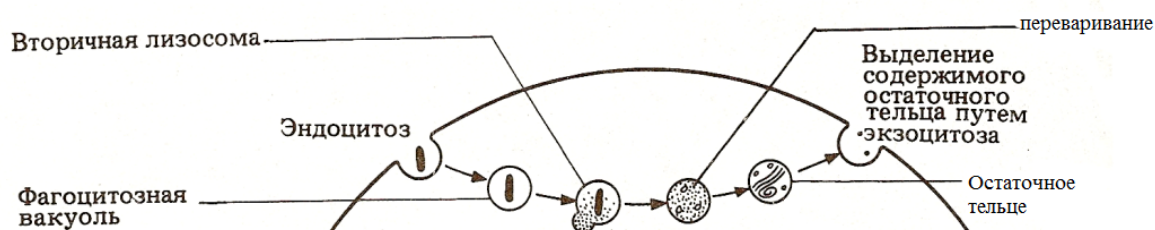


Рис 62. Эндоцитоз и экзоцитоз.

На рис.62 показан пример **эндоцитоза** и **экзоцитоза**. Частичка пищи оказывается захваченной клеткой. Она попадает путем **эндоцитоза** в цитоплазму внутри везикулы, которая образована клеточной мембраной. Здесь пища переваривается клеточными ферментами. Остаток выделяется путем **экзоцитоза** во внешнюю среду.

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ КЛЕТКИ

Мембранный потенциал покоя

В каждой клетке существует разность электрических потенциалов между ее цитоплазмой и внешней средой, источником которой является плазматическая мембрана. Ее называют мембранным потенциалом.

В состоянии покоя внутренняя сторона плазматической мембраны обладает отрицательным электрическим потенциалом по отношению к ее наружной стороне. Разность потенциалов между ними составляет у разных клеток от -30 мВ до -100 мВ. Такова величина мембранного потенциала покоя.

Для непосредственного измерения мембранного потенциала необходимо было поместить электроды по обе стороны мембраны – один внутри клетки, а другой – снаружи. Впервые это было произведено А.Ходжкином и Е.Хаксли (1939) в опыте на гигантском нервном волокне кальмара. Его диаметр достигает 0,5 - 0,8 мм, что позволило ввести внутрь тонкий электрод, не вызывая существенных повреждений.

В последующем для этой цели стали применять стеклянные микроэлектроды. Они представляют собой микропипетки с диаметром кончика менее 1 мкм, которые заполняют концентрированным раствором электролита, чтобы обеспечить их электропроводность. Кончик микроэлектрода настолько тонок, что его можно вводить в различные клетки с помощью микроманипулятора, не вызывая их значительных повреждений. Микроэлектрод вводят внутрь клетки, прокалывая ее плазматическую мембрану. Его присоединяют к измерительному прибору. В момент прокола мембраны микроэлектрод фиксирует величину мембранного потенциала (рис.1.1).

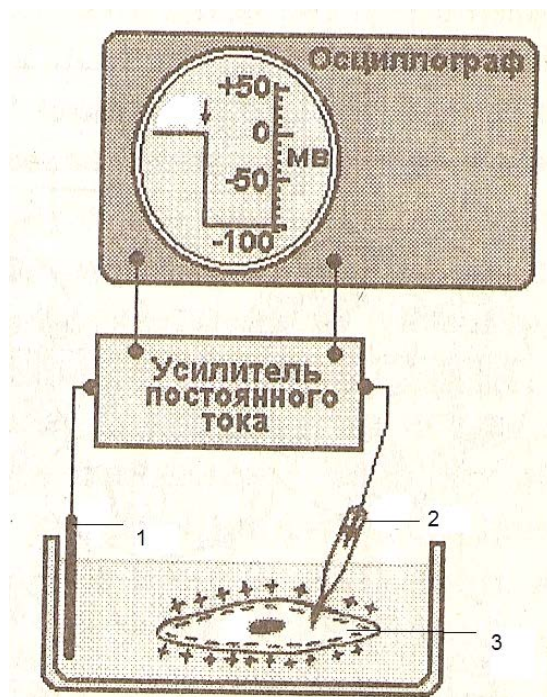


Рис 63. Измерение мембранного потенциала мышечной клетки с помощью микроэлектрода

Ионный механизм мембранного потенциала покоя

Существование мембранного потенциала покоя обусловлено неравным содержанием ионов в цитоплазме клетки и окружающей ее среде (табл.2).

Табл.2 Распределение основных ионов внутри и снаружи клетки

Ион	Концентрация (ммоль/л)	
	Внутриклеточная	Внеклеточная
Калий	392	22
Натрий	78	462
Хлор	104	286

Как отмечалось выше, благодаря работе натрий - калиевого насоса в цитоплазме поддерживается высокая концентрация ионов калия, а в окружающей среде - ионов натрия. На работу натрий - калиевого насоса затрачивается значительная энергия, источником которой является обмен веществ в клетке. Кроме того, внутри клетки преобладают крупные органические анионы, синтезируемые в клетке, которые не проникают через плазматическую мембрану, а снаружи - ионы хлора. Примером может служить распределение основных ионов между цитоплазмой гигантского аксона кальмара и внешней средой.

Первое, в основном удовлетворительное, объяснение происхождения мембранного потенциала покоя дал Ю.Бернштейн. Он предположил, что отрицательный потенциал цитоплазмы по отношению к внешней среде в состоянии покоя объясняется диффузией ионов калия, направленной изнутри клетки наружу. Дальнейшие исследования представили доказательства справедливости этого предположения. Во-первых, было установлено, что ионы калия в цитоплазме находятся в свободном состоянии и, следовательно, способны диффундировать. Во-вторых, оказалось, что плазматическая мембрана клетки в состоянии покоя намного более проницаема для ионов калия, чем для ионов натрия. Например, для гигантского аксона кальмара соотношение проницаемости мембраны в покое для разных ионов равно $P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0,04 : 0,15$.

Существуют различные математические модели, объясняющие существование мембранного потенциала покоя. В первом приближении можно пренебречь проницаемостью мембраны для ионов натрия и хлора и рассматривать лишь процессы, связанные с диффузией ионов калия. Калий стремится диффундировать через соответствующие каналы мембраны по направлению уменьшения своей концентрации, то есть изнутри клетки наружу. Большинство анионов цитоплазмы не в состоянии проникать через мембрану. Поэтому выход ионов калия из клетки создает в ее цито-

плазме дефицит положительных зарядов, и перевес получают анионы. Этим и объясняется отрицательный потенциал цитоплазмы по отношению к внешней среде в состоянии покоя. Но в то же время отрицательный потенциал цитоплазмы препятствует диффузии ионов калия из клетки наружу. Можно допустить, что в итоге устанавливается равновесие между потоками калия, поступающими в клетку и выходящими из нее. Мембранный потенциал уравнивает влияние разности внеклеточной и внутриклеточной концентраций калия на диффузию этого иона. В этом случае мембранный потенциал клетки должен быть близок к равновесному потенциалу для ионов калия. Равновесное состояние предполагает, что электрохимический потенциал рассматриваемого иона внутри клетки μ_i и снаружи μ_o равны между собой:

$$\overline{\mu}_i = \overline{\mu}_o$$

Величина электрохимического потенциала определяется уравнением:

$$\overline{\mu}_i = \overline{\mu}_o + RT \ln C + zF\varphi,$$

где μ_o - стандартный химический потенциал, зависящий от природы вещества, R - универсальная газовая постоянная, T - абсолютная температура, C - молярная концентрация раствора, z - заряд частицы вещества в единицах элементарного заряда, F - константа Фарадея, φ - электрический потенциал.

Отсюда следует:

$$\mu_i^o + RT \ln [K^+]_i + zF\varphi_i = \mu_o^o + RT \ln [K^+]_o + zF\varphi_o$$

Из этого вытекает уравнение Нернста, характеризующее разность электрических потенциалов между цитоплазмой клетки φ_i и внешней средой φ_o , то есть мембранный потенциал φ_m . Она зависит от соотношения

концентрации ионов калия внутри клетки $[K^+]_i$ и во внешней среде. $[K^+]_o$.

$$\varphi_m = \varphi_i - \varphi_o = -\frac{RT}{Fz} \ln \left[\frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} \right]$$

Эксперименты А. Ходжкина на гигантском аксоне кальмара показали, что величина потенциала покоя в точности описывается уравнением Нернста лишь при сравнительно высокой концентрации ионов калия во внешней среде. Однако, при более низкой их концентрации, близкой к физиологической, реальное значение мембранного потенциала отличается от расчетного. Оказалось, что причиной данного расхождения является диффузия ионов натрия через мембрану. Хотя проницаемость мембраны для натрия в покое значительно меньше, чем для калия, она все же существует, а диффузионный поток ионов натрия, направленный внутрь клетки, несколько уменьшает величину мембранного потенциала по сравнению с потенциалом равновесия для ионов калия.

Поэтому более точное математическое описание мембранного потенциала покоя можно получить, если исходить из того, что на мембране поддерживается не ионное равновесие, а стационарное состояние, при котором потоки различных ионов, проходящих через мембрану, компенсируют друг друга. Возможность пересечения мембраны одним ионом не зависит от присутствия других ионов.

Делается также допущение о том, что электрическое поле в мембране является постоянным, то есть градиент электрического потенциала в ней одинаков по всей ее толщине (теория постоянного поля Гольдмана - Ходжкина). Такое представление ведет к уравнению Гольдмана – Ходжкина. Оно дает наиболее точное математическое описание величины мембранного потенциала клетки, величина которого зависит от концентраций ионов калия, натрия и хлора в цитоплазме клетки $[K^+]_i$, $[Na^+]_i$, $[Cl^-]_i$ и

внешней среде $[K^+]_o$, $[Na^+]_o$, $[Cl^-]_o$ и проницаемости плазматической мембраны P для этих ионов.

$$\varphi_m = -\frac{RT}{Fz} \ln \frac{P_{K^+} [K^+]_i + P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_o}{P_{K^+} [K^+]_o + P_{Na^+} [Na^+]_o + P_{Cl^-} [Cl^-]_i}$$

Наибольшее значение для величины мембранного потенциала в состоянии покоя имеют ионы калия, поскольку проницаемость мембраны к ним в этом состоянии наиболее велика. Значительно меньше роль ионов натрия. Ионы хлора в большинстве клеток распределяются пассивно по обе стороны мембраны в соответствии с величиной мембранного потенциала, то есть находятся в состоянии, близком к равновесному. Поэтому они не играют существенной роли в происхождении потенциала покоя.

Определенную роль в происхождении мембранного потенциала покоя играет и натрий - калиевый насос. В ходе каждого рабочего цикла количество ионов натрия, выводимых из клетки, в полтора раза превышает количество ионов калия, поступающих внутрь. Поэтому его активность способствует поддержанию отрицательного потенциала цитоплазмы. Однако роль этого механизма сравнительно невелика, и его вклад в мембранный потенциал покоя не превышает нескольких милливольт.

Мембранный потенциал покоя играет важную роль в жизнедеятельности любой клетки, так как его величина сказывается на целом ряде физиологических функций. У нервных и мышечных клеток она определяет уровень возбудимости, то есть способности отвечать на действие раздражителей. Величина потенциала покоя может изменяться под действием различных факторов. Смещение этой величины в положительную сторону называется деполяризацией мембраны, а в отрицательную сторону – гиперполяризацией.

Электрическая возбудимость мембраны.

Потенциал действия.

Существуют определенные клетки, которые способны переходить из состояния покоя в состояние возбуждения. К ним относятся нервные и мышечные клетки. Их плазматическая мембрана способна генерировать электрические импульсы, которые называются потенциалами действия. Функциональное значение потенциалов действия весьма велико. Вся информация в нервных клетках передается посредством потенциалов действия, одинаковых по форме и монотонно повторяющихся. Потенциалы действия распространяются по мембране нервной клетки и ее отростков без затухания на значительное расстояние. В мышечных клетках потенциалы действия запускают процесс мышечного сокращения. Потенциалы действия возникают вследствие деполяризации плазматической мембраны до определенного уровня.

Потенциал действия представляет собой быстрое колебание мембранного потенциала клетки. Его форма и величина отличаются у разных клеток. Амплитуда потенциала действия в нервных клетках достигает 110 – 130 милливольт, а продолжительность составляет 0,5 – 1,0 миллисекунд.

Возникновение потенциала действия начинается с деполяризации мембраны, в ходе которой величина мембранного потенциала клетки быстро смещается в направлении нуля (рис.64). Затем возникает реверсия потенциала (овершут, англ.). В этом состоянии мембранный потенциал становится на короткое время положительным, то есть меняет свой знак. Далее следует реполяризация мембраны, в ходе которой мембранный потенциал возвращается к своей исходной величине. За ней могут следовать

более медленные колебания величины мембранного потенциала (следовые потенциалы).

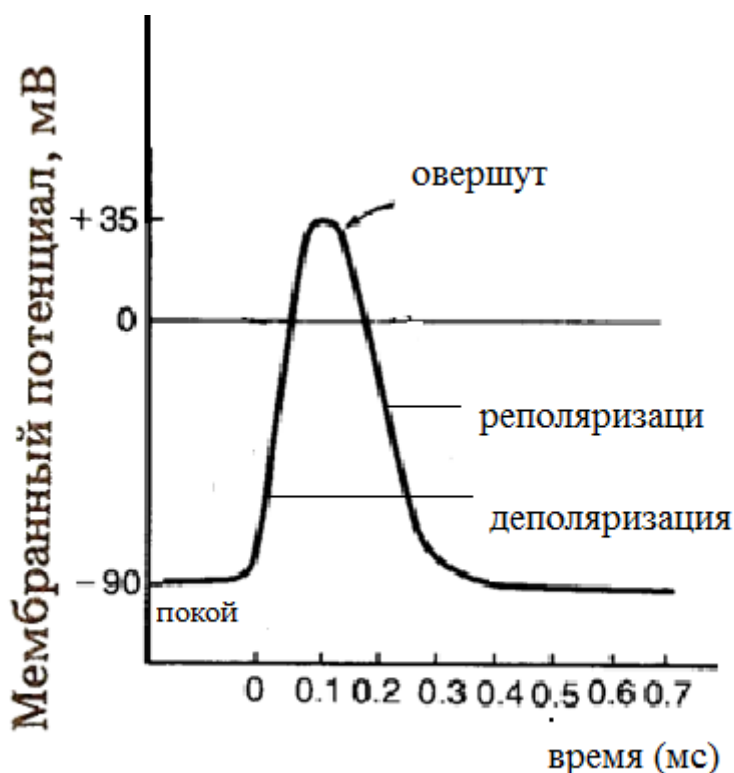


Рис.64 . График потенциала действия.

Ионный механизм возникновения потенциала действия

Возникновение потенциала действия обусловлено резким повышением ионной проницаемости плазматической мембраны. Ее электропроводность увеличивается во много раз. А.Ходжкин и Б.Катц в опытах на гигантском нервном волокне кальмара установили, что мембрана увеличивает свою проницаемость не для всех ионов. Происходит специфическое повышение проницаемости мембраны для ионов натрия, то есть активация транспорта натрия. Проницаемость мембраны для натрия увеличивается примерно в 500 раз по сравнению с состоянием покоя. Проницаемость мембраны для ионов калия остается в начальной фазе потенциала действия неизменной.

Как известно, концентрация ионов натрия в среде, окружающей клетку, значительно превосходит их концентрацию в цитоплазме, а мембранный потенциал покоя отрицателен. Поэтому при повышении натриевой проницаемости мембраны как концентрационный, так и электрический градиенты способствуют тому, что поток натрия устремляется внутрь клетки путем диффузии и вызывает ее деполяризацию.

Именно поступление ионов натрия внутрь клетки смещает ее мембранный потенциал в направлении нуля и делает его положительным. Однако, мембранный потенциал не достигает равновесного потенциала для ионов натрия, который составляет +55 мВ (рис.65), так как еще до этого в мембране возникает процесс инактивации переноса натрия, которой прекращает его поступление в клетку.

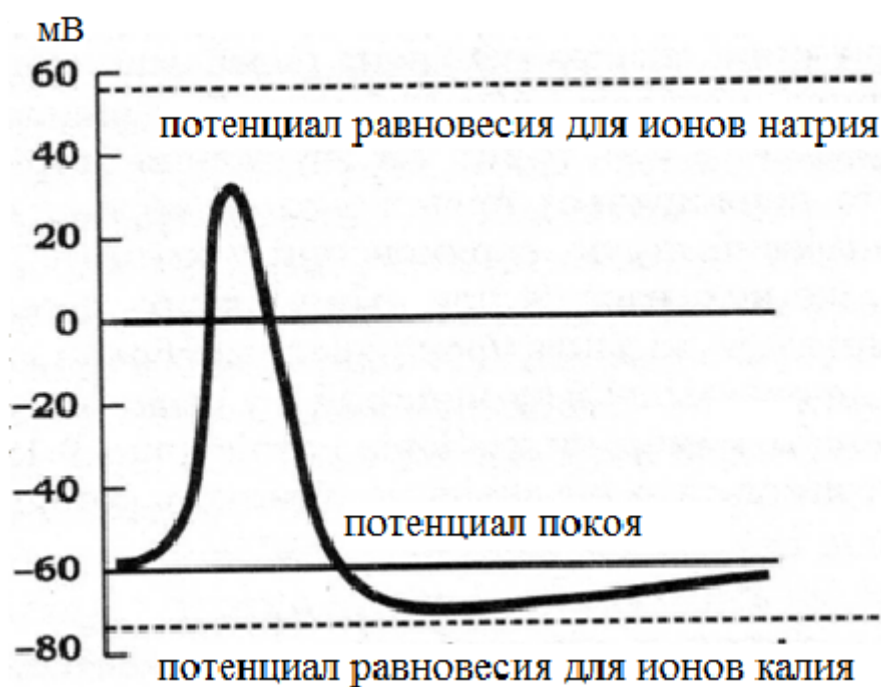


Рис.65.

Следующим этапом является повышение калиевой проницаемости плазматической мембраны по сравнению с состоянием покоя. Вследствие этого ионы калия диффундируют по направлению уменьшений своего электрохимического потенциала, то есть из клетки в окружающую среду.

В результате мембранный потенциал возвращается к ионной величине (реполяризация мембраны).

Современные методы исследования позволили с большой точностью измерить отдельно текущие через мембрану электрические токи, которые обусловлены перемещением ионов натрия и калия. Они дали возможность представить динамику изменения проницаемости мембраны для этих ионов. График изменений натриевой и калиевой проницаемости плазматической мембраны при возникновении потенциала действия показан на рис.66.

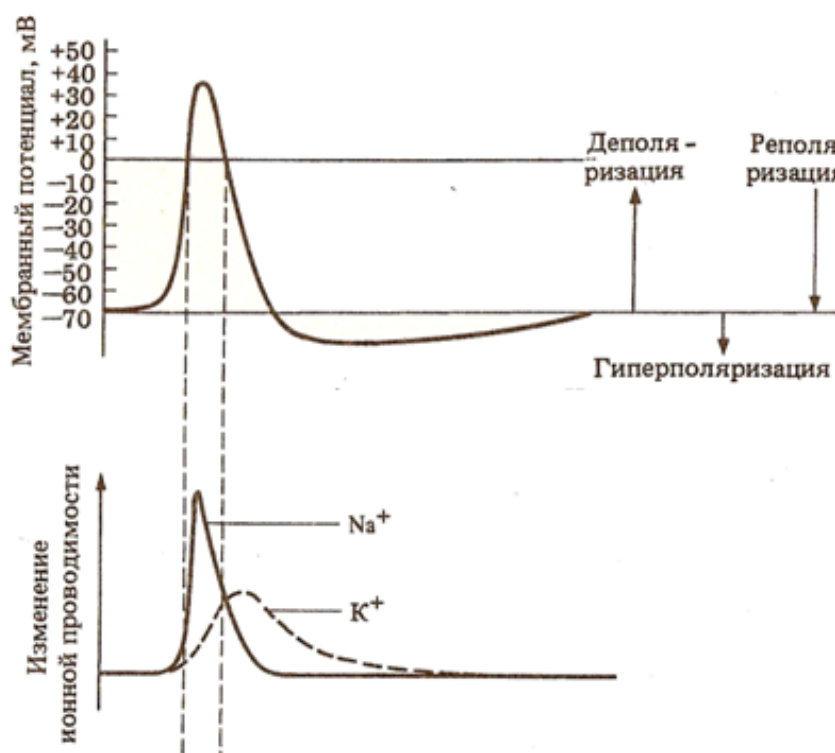


Рис.66. Изменения ионной проницаемости мембраны при возникновении потенциала действия.

Таким образом, в ходе возникновения потенциала действия клетка получает извне небольшую порцию ионов натрия, а затем отдает такую же порцию ионов калия. Однако, ионный состав цитоплазмы при этом мало изменяется. Сдвиг концентрации ионов при возникновении одного потенциала действия в крупной клетке составляет примерно 0,001% исходной

величины. Даже при полном подавлении активного транспорта ионов она способна генерировать десятки тысяч потенциалов действия. В норме же натрий – калиевый насос достаточно быстро удаляет из цитоплазмы избыток ионов натрия, заменяя их калием.

Возникновение потенциала действия обусловлено сложными процессами, происходящими в ионных каналах мембраны. Плазматическая мембрана возбудимых клеток, способных генерировать потенциалы действия, обладает такими ионными каналами, которые управляются путем изменения электрического поля (потенциалзависимые каналы). В возникновении потенциала действия возбудимых клеток участвуют натриевые и калиевые каналы. Первые из них принимают участие в деполяризации мембраны, вторые – в реполяризации.

В настоящее время строение натриевых каналов детально изучено в мембранах различных. Выделены и исследованы белки, образующие их стенки. Определена их первичная, вторичная и третичная структуры. Натриевые каналы реагируют на изменения электрического поля мембраны такими изменениями структуры образующих их белков, которые соответствуют открытому либо закрытому состоянию канала. Взаимные переходы этих состояний от одного к другому совершаются практически мгновенно. В этих процессах участвуют атомные группировки канальных белков, которые называются воротами.

Натриевые каналы возбудимых клеток имеют двое ворот: активационные и инактивационные. Когда мембранный потенциал клетки соответствует потенциалу покоя, вероятность открытого состояния натриевых каналов мала. Их активационные ворота находятся в закрытом состоянии. Инактивационные ворота, напротив, открыты.

Причиной возникновения потенциала действия является деполяризация плазматической мембраны, которая приводит клетку в активное состо-

яние. Если мембрана подвергается деполяризации, увеличивается вероятность перехода активационных ворот натриевых каналов в открытое состояние. Открывание ворот сопряжено с перемещением в мембране подвижных электрических зарядов, принадлежащих их сенсорам напряженности. При этом возникает так называемый воротный ток, который предшествует ионным токам, вызывающим потенциал действия. Воротный ток весьма мал. Тем не менее, с помощью специальных чувствительных методов его удалось зарегистрировать.

Процесс перехода натриевых каналов мембраны в открытое состояние протекает с положительной обратной связью (рис.67). Когда деполяризация мембраны достигает определенного уровня, она начинает усиливать сама себя. Ионы натрия, поступающие через каналы, вызывают дальнейшую деполяризацию клетки, вследствие чего увеличивается число открытых каналов мембраны. В результате потенциал действия быстро достигает максимальной амплитуды. Происходит изменение отрицательного знака мембранного потенциала на положительный.

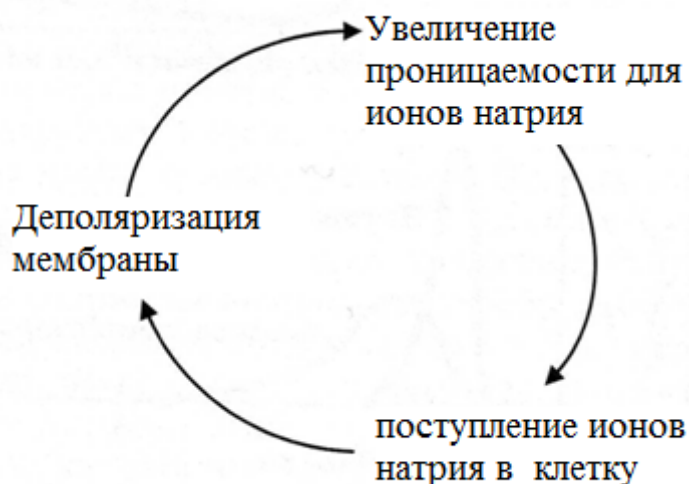


Рис.67. Схема взаимного усиления деполяризации мембраны и повышения проницаемости для ионов натрия

Однако деполяризация мембраны влияет не только на активационные, но и на инактивационные ворота натриевых каналов. При более значительной деполяризации мембраны они закрываются, прекращая поступление натрия в клетку. На рис.68 (а) показаны три состояния натриевого канала. В первом из них, соответствующему покою, активационные ворота закрыты, а инактивационные открыты. В этом состоянии канал непроницаем для ионов натрия. Далее под влиянием деполяризации открываются активационные ворота и пропускают ионы натрия внутрь клетки. Когда же процесс деполяризации достигает максимального развития, закрываются инактивационные ворота, прекращая дальнейшее поступление натрия в клетку.

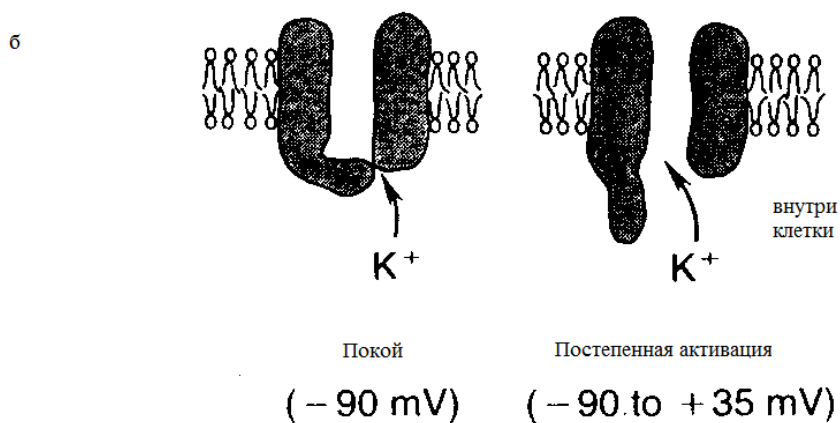
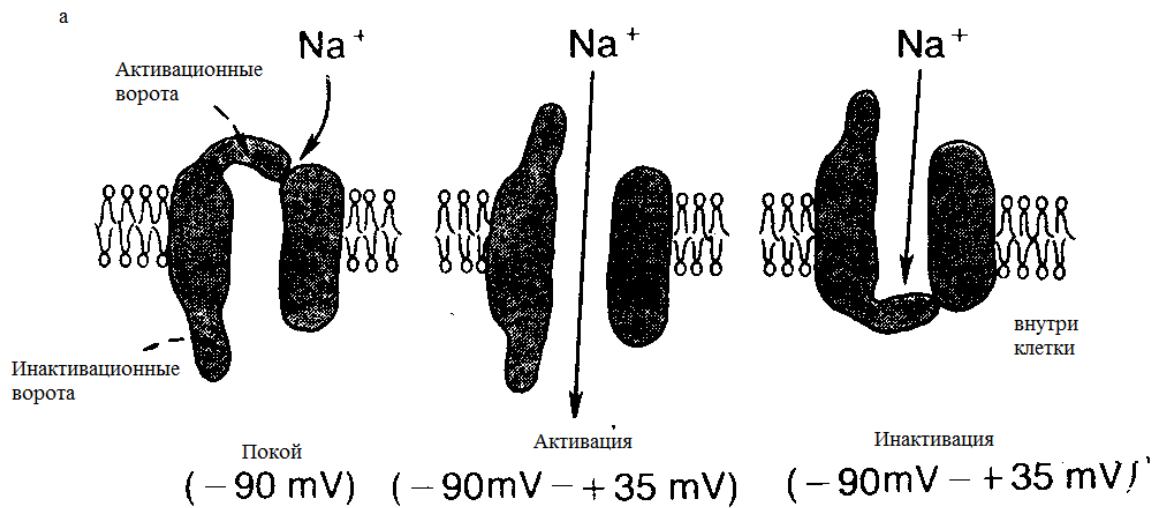


Рис.68. Изменение состояния ворот ионных каналов мембраны при возникновении потенциала действия.

Ворота калиевых каналов также открываются под влиянием деполяризации мембраны (рис.68 б). В отличие от ворот натриевых каналов максимальное открывание калиевых каналов происходит при значительной деполяризации мембраны, когда натриевые каналы уже оказываются закрытыми в результате своей инактивации. Калиевые каналы не обладают выраженной инактивацией, поэтому калиевый ток, текущий через мембрану, оказывается более продолжительный, чем натриевый.

Распространение потенциала действия

Важнейшей особенностью потенциала действия является его способность распространяться по нервной клетке с определенной скоростью. Благодаря этому потенциалы действия осуществляют свои сигнальные функции. Нервные волокна, являющиеся отростками нервных клеток, можно рассматривать как цилиндрические проводники. Их содержимое, то есть цитоплазма, имеет относительно низкое электрическое сопротивление. У плазматической же мембраны сопротивление весьма велико. Поэтому при возникновении потенциала действия местные электрические токи распространяются лишь на небольшое расстояние между возбужденным и невозбужденным участками мембраны. Распространение потенциала действия на значительные расстояния без затухания объясняется тем, что на протяжении мембраны он непрерывно усиливается.

Местные токи в мембране, возникающие под влиянием потенциала действия, деполяризуют соседние невозбужденные ее участки. В результате эти участки также приходят в состояние возбуждения. В них возникают потенциалы действия. Таким образом, процесс возбуждения передается от точки к точке и распространяется по мембране (рис.69).

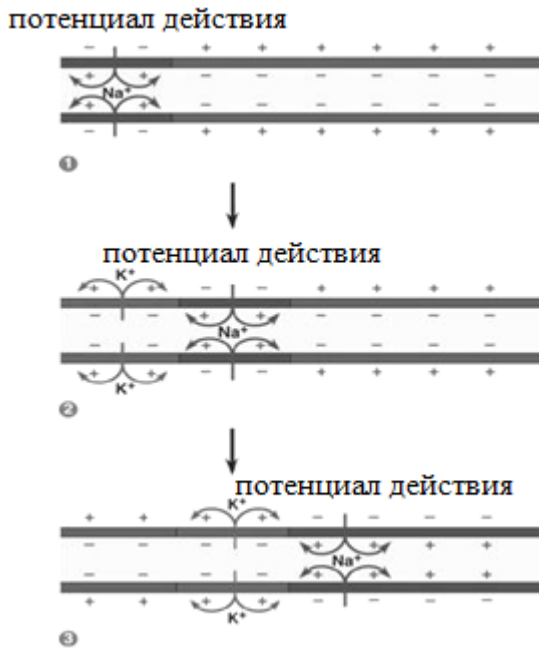


Рис 69. Распространение потенциала действия по нервному волокну посредством местных токов.

Скорость распространения потенциала действия зависит от ряда факторов. Когда в какой либо точке мембраны возникает деполяризация, ее величина убывает с расстоянием вдоль мембраны по экспоненте. Если сдвиг мембранного потенциала в данной точке равен φ_0 , то на расстоянии, равном x , он уменьшится до величины φ . Величина φ определяется уравнением:

$$\varphi = \varphi_0 \cdot e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

где e – основание натуральных логарифмов, а λ – константа длины волокна, которая зависит от его свойств и определяет, на какое расстояние распространяется сдвиг мембранного потенциала. Как видно из уравнения, чем больше величина λ , тем на большее расстояние он распространяется.

Константа длины волокна определяется уравнением:

$$\lambda = \sqrt{\frac{Rl\rho_m}{2\rho_c}}$$

где R - радиус волокна, l - толщина мембраны ρ_m - удельное сопротивление мембраны ρ_c - удельное сопротивление цитоплазмы. Поэтому, чем больше радиус нервного волокна, тем быстрее оно проводит возбуждение. У моллюсков, насекомых в процессе эволюции возникли гигантские нервные волокна, которые осуществляют функцию наиболее быстрого проведения возбуждения.

У высших животных существуют нервные волокна, которые при сравнительно небольшом радиусе обеспечивают высокую скорость проведения возбуждения. Большая часть поверхности их мембраны покрыта жироподобным веществом – миелином, который вырабатывается специальными клетками. Остаются непокрытыми только отдельные участки, так называемые перехваты. Миелин является изолятором, через который не проходят силовые линии местных токов. Это дает потенциалу действия возможность как бы перескакивать от одного перехвата на другой. В результате скорость его распространения увеличивается во много раз.

БИОФИЗИКА МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Все разнообразные формы движений в природе, начиная с биения ресничек одноклеточных организмов и движения листьев растений и заканчивая сокращениями скелетных мышц, имеют некоторые общие черты. Все они связаны с превращением химической энергии, освобождающейся при гидролизе аденозинтрифосфата (АТФ), в механическую энергию. Кроме того, любые движения совершаются в клетках при участии специальных белковых молекул.

Скелетные мышцы играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма. Благодаря их сокращениям человек способен не только перемещаться в пространстве и поддерживать позу тела, но и вы-

ражать свои чувства посредством речи, письма и мимики. В настоящее время деятельность скелетных мышц изучена не только на клеточном, но и на молекулярном уровне, хотя многие принципы этой деятельности всё ещё остаются неизвестными.

Для того чтобы понять биофизические механизмы мышечного сокращения, необходимо рассмотреть структуру скелетной мышцы.

Структура скелетной мышцы

Структура скелетной мышцы, включающая разные уровни её организации, представлена на рис. 70. Мышца состоит из отдельных пучков мышечной ткани, каждый из которых включает в себя большое число мышечных волокон - клеток, способных укорачиваться и совершать механическую работу.

Скелетное мышечное волокно представляет собой многоядерную клетку, диаметр которой может составлять от 10 до 100 мкм, а длина её, как правило, равна длине мышцы в целом. Мышечные волокна окружены плазматической мембраной (сарколеммой), которая в состоянии покоя поляризована. Мембранный потенциал покоя скелетного мышечного волокна составляет около – 90мВ.

Каждое мышечное волокно включает в себя от нескольких сот до двух тысяч более тонких вытянутых волоконцев (миофибрилл) диаметром 1–2 мкм, участвующих непосредственно в мышечном сокращении. Миофибриллы погружены в протоплазму мышечного волокна (саркоплазму), в которой находятся обычные внутриклеточные органоиды. Основными ионами жидкости саркоплазмы являются катионы калия, анионы фосфата. Кроме того, в ней содержатся различные белки-ферменты.

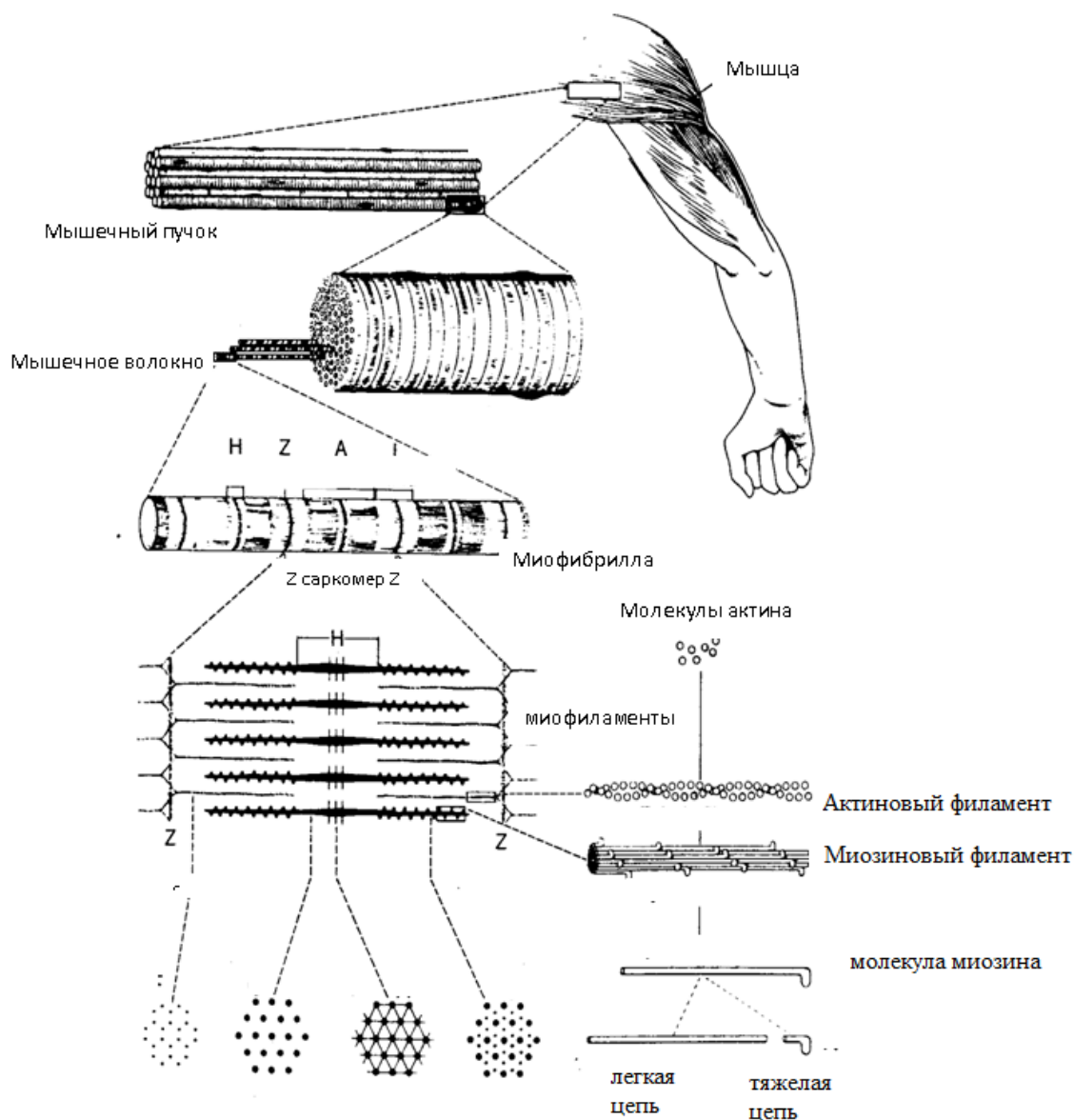


Рис. 70. Структура скелетной мышцы

Отличительной чертой саркоплазмы мышечного волокна является наличие в ней множества митохондрий, синтезирующих большое количество АТФ. В саркоплазме имеются также две специализированные мембранные системы: Т-система и саркоплазматический ретикулум.

Т-система представляет собой впячивания поверхностной мембраны в поперечном направлении внутрь мышечного волокна. Она контактирует с саркоплазматическим ретикулумом - системой вытянутых пузырьков, внутри которых содержатся в высокой концентрации ионы кальция.

Миофибриллы состоят из меньших субъединиц – миофиламентов, которые представляют собой белковые молекулы, ответственные за сокращение мышцы. В мышце имеются два вида сократительных белков: актин и миозин. Каждая из миофибрилл содержит лежащие параллельно друг другу около 1500 миозиновых и 3000 актиновых филаментов. Миозиновые филаменты являются более толстыми (15нм), по сравнению с актиновыми (10нм).

Миозиновые и актиновые филаменты частично перекрываются, в результате чего миофибриллы в микроскопе выглядят как совокупность светлых и тёмных дисков. Светлые диски содержат только актиновые филаменты и называются изотропными (I-диски). Темные диски, представленные перекрывающимися миозиновыми филаментами и расположенными между ними концами актиновых филаментов, называются анизотропными (A-диски). От поверхности миозиновых филаментов вдоль всей их длины (за исключением центральной части) отходят поперечные мостики. В покоящейся мышце концы миозиновых и актиновых филаментов обычно лишь слабо перекрываются на границе между A- и I- дисками. Эта зона перекрывания выглядит в световом микроскопе темнее центральной H – зоны, в которой нет актиновых нитей. В середине саркомера (в центре H-зоны) видна тонкая темная M – линия – сеть опорных белков, которые удерживают миозиновые филаменты в составе единого пучка.

Концы актиновых волокон прикрепляются к, так называемой, Z-мембране, от которой они тянутся в обоих направлениях до мест перекрывания с миозиновыми филаментами. Мембрана Z проходит поперёк каждой миофибриллы и соединяет все миофибриллы мышечного волокна друг с другом. Следовательно, мышечное волокно в целом имеет такие же светлые и тёмные диски, как и отдельные миофибриллы. Эти диски образуют повторяющиеся структурные элементы - саркомеры, которые придают скелетной мышце поперечную исчерченность, обнаруживаемую в мио-

фибриллах с помощью светового микроскопа.

Саркомер - часть миофибрилл (или мышечного волокна в целом), которая лежит между двумя соседними Z-мембранами. В покоящемся мышечном волокне длина саркомера составляет около 2,5 мкм.

Управление сократительной активностью скелетных мышц осуществляется аксонами двигательных нервных клеток - мотонейронов. Каждый из них иннервирует группу мышечных волокон, которые сокращаются как единое целое (нейромоторная единица). Число активных нейромоторных единиц в мышце может изменяться в зависимости от числа мотонейронов, активных в данный момент. От этого зависит сила и скорость сокращения мышцы.

Молекулярный механизм мышечного сокращения

Как показали Хаксли и Хансон, во время мышечного сокращения молекулы актина и миозина не изменяют своей длины. Они лишь перемещаются друг вдоль друга, в результате чего длина отдельных миофибрилл и мышцы в целом уменьшается (теория "скользящих нитей"). Сокращению мышцы предшествует ряд событий, происходящих в её мышечных волокнах и запускающих процесс сокращения.

1. Мышечное волокно активируется импульсами, приходящими по нервному волокну.
2. При возбуждении мышечного волокна в его плазматической мембране возникает потенциал действия.
3. Потенциал действия деполяризует мембрану мышцы и перемещается вдоль неё так же, как потенциал действия перемещается вдоль мембраны нервного волокна.
4. Деполяризация мембраны перемещается вглубь мышечного во-

локна по каналцам Т-системы и саркоплазматического ретикулума. Это вызывает высвобождение из саркоплазматического ретикулума через потенциал-зависимые кальциевые каналы большого количества ионов кальция в саркоплазму.

5. Ионы кальция инициируют взаимодействие между актиновыми и миозиновыми филаментами, заставляя их скользить друг относительно друга, что и вызывает процесс сокращения мышцы.

6. Через короткое время ионы кальция откачиваются из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум путём активного транспорта (работы кальциевого насоса). Удаление ионов кальция из саркоплазмы приводит к прекращению сокращения.

В состоянии покоя актиновые филаменты каждого саркомера, прикрепленные концами к Z-пластинкам, немного перекрывают лежащие смежно миозиновые филаменты (рис.71).

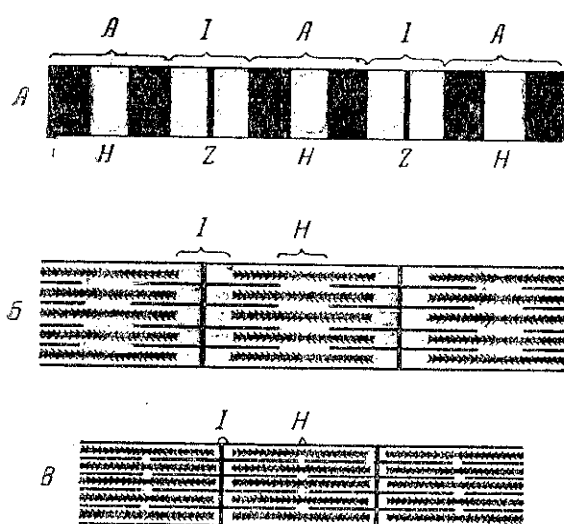


Рис.71. А) электронномикроскопическая картина миофибриллы (схематично) Б) и В) взаимное расположение толстых (миозиновых) и тонких (актиновых) нитей в расслабленной (Б) и сокращенной (В) миофибрилле

При сокращении мышечного волокна актиновые филаменты подтягиваются в промежутки между миозиновыми филаментами так, что начинают перекрывать их практически на всем протяжении саркомера. Z-мембраны подтягиваются актиновыми филаментами к концам миозиновых филаментов. Таким образом, сокращение мышцы осуществляется по механизму "скользящих нитей". В результате длина каждого саркомера и мышцы в целом уменьшается.

Скольжение актиновых филаментов вызывается механическими силами, возникающими при взаимодействии поперечных мостиков миозиновых филаментов с молекулами актина (рис. 72). В состоянии покоя эти силы отсутствуют, но появляются при поступлении в саркоплазму ионов кальция во время возбуждения мышечного волокна. Кроме того, для процесса сокращения необходима энергия, которая высвобождается при гидролизе АТФ с помощью ферментов.

Молекулярная структура миозиновых и актиновых филаментов в настоящее время детально изучена. Миозиновый филамент состоит из молекул миозина (белок с $M = 500000$). Каждая из этих молекул сформирована шестью полипептидными цепями: двумя тяжёлыми и четырьмя лёгкими. Две тяжёлые цепи свернуты вокруг друг друга, формируя двойную спираль. Один конец каждой из тяжёлых цепей свернут в грушевидную глобулярную структуру, называемую головкой миозина. Их составными частями являются также четыре лёгкие цепи миозина. Головки миозина способны в присутствии актина катализировать реакцию гидролиза АТФ. Удлиненная часть спирали называется хвостом. Часть спирали каждой молекулы миозина вместе с головкой формирует поперечный мостик (рис. 72).

Двести или более молекул миозина, связанные вместе, формируют структуру миозинового филамента, причем хвосты миозиновых молекул направлены к середине саркомера, а головки ориентированы так, что могут

способствовать движению актиновых нитей, соединенных с последовательными Z-пластинками, в противоположных направлениях.

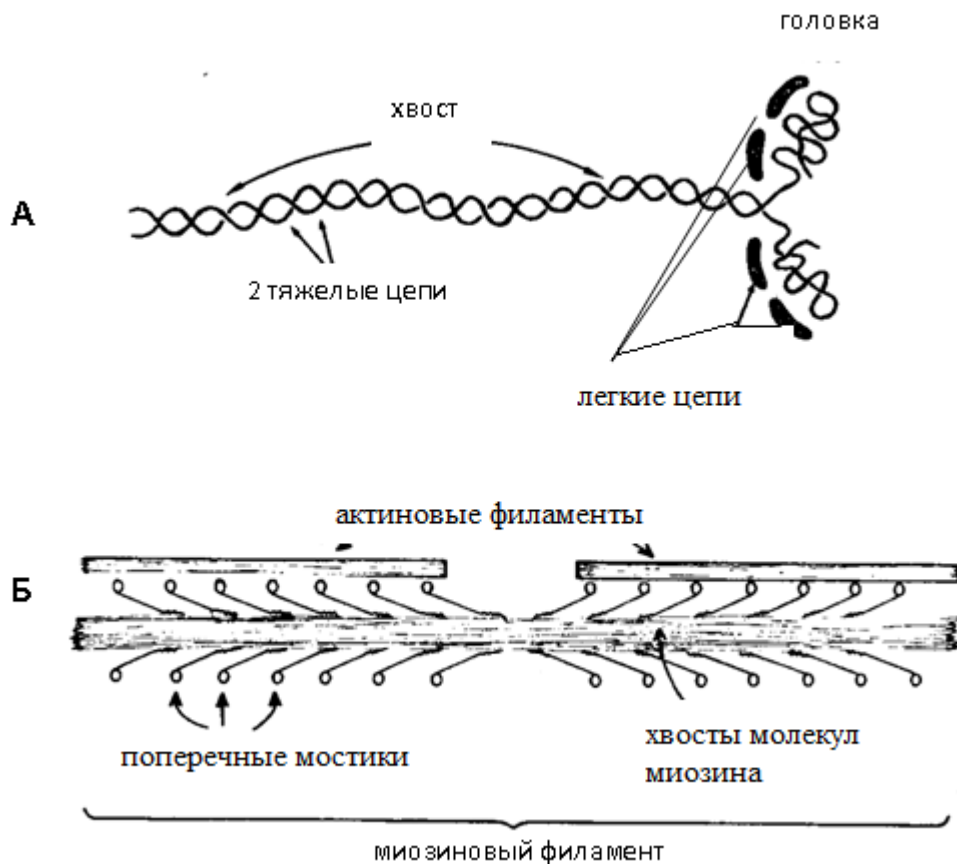


Рис.72. Молекула миозина (А); комбинация множества миозиновых молекул, формирующих миозиновый филамент (Б)

Более тонкие актиновые филаменты также имеют сложное строение. Они сформированы из трёх белковых компонентов: актина (белок с $M=42000$) и двух кальций-чувствительных регуляторных белков: тропомиозина и тропонина. В каждом актиновом филаменте две молекулы актина свернуты, формируя спираль (так же как молекулы миозина в миозиновом филаменте). На поверхности спирали расположены активные центры – участки, к которым могут прикрепляться поперечные мостики молекул миозина при сокращении мышцы.

Молекулы тропомиозина расположены в желобке, образованном спирально закрученными молекулами актина (рис. 73а) и в состоянии по-

кая прикрывают активные центры актиновых молекул, предотвращая взаимодействие между ними и поперечными мостиками миозина.

Молекулы тропонина прилегают к поверхности молекул тропомиозина и имеют большое сродство к ионам кальция. При взаимодействии тропонина с ионами кальция его молекула изменяет свою конформацию так, что как бы заталкивает тропомиозин глубже в желобок между двумя актиновыми молекулами. При этом открываются активные центры актиновых филаментов, и происходит прикрепление к ним поперечных мостиков миозина, что приводит к сокращению мышцы (рис. 73б).

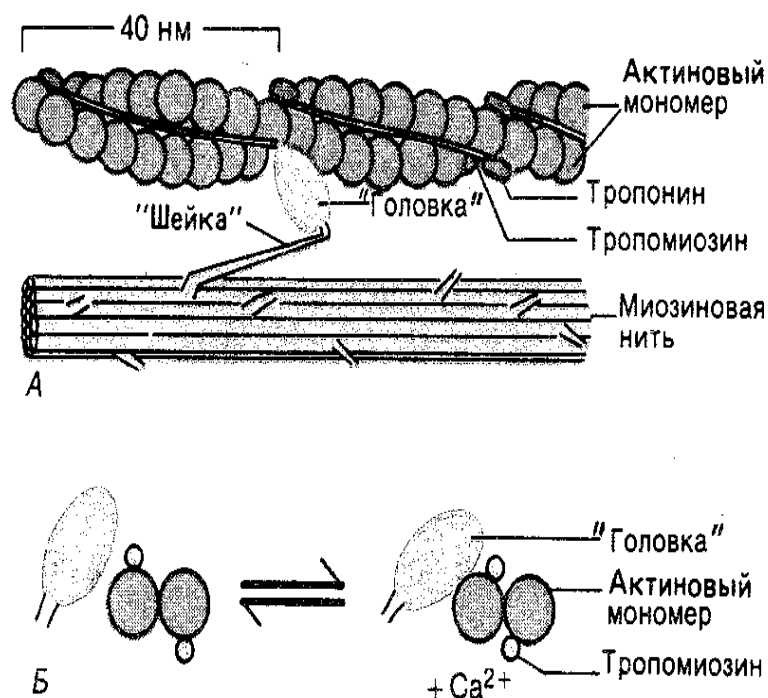


Рис. 73. Взаимное расположение актиновых и миозиновых филаментов: продольное сечение (А); поперечное сечение (Б).

Взаимодействие миозина, актина и кальция в процессе мышечного сокращения

При возбуждении мышечного волокна из саркоплазматического ретикулума выходят в большом количестве ионы кальция. Они связываются

с молекулами тропонина, вызывая конформационные перестройки их структуры. Это приводит к изменению взаимодействия между тропонин-тропомиозином и молекулами актина. В результате активные центры актиновой спирали становятся открытыми и способными взаимодействовать с поперечными мостиками миозина, что и запускает мышечное сокращение.

Как только актиновые филаменты активируются ионами кальция, головки поперечных мостиков миозиновых молекул присоединяются к активным центрам актиновых филаментов. В настоящее время известно, что во взаимодействии поперечных мостиков миозина с актином играют роль электростатические силы и гидрофобные взаимодействия. Сначала головка каждого поперечного мостика «подключается» к активному центру актинового филамента под прямым углом, и тут же наклоняется примерно до угла 45° (рис. 74).

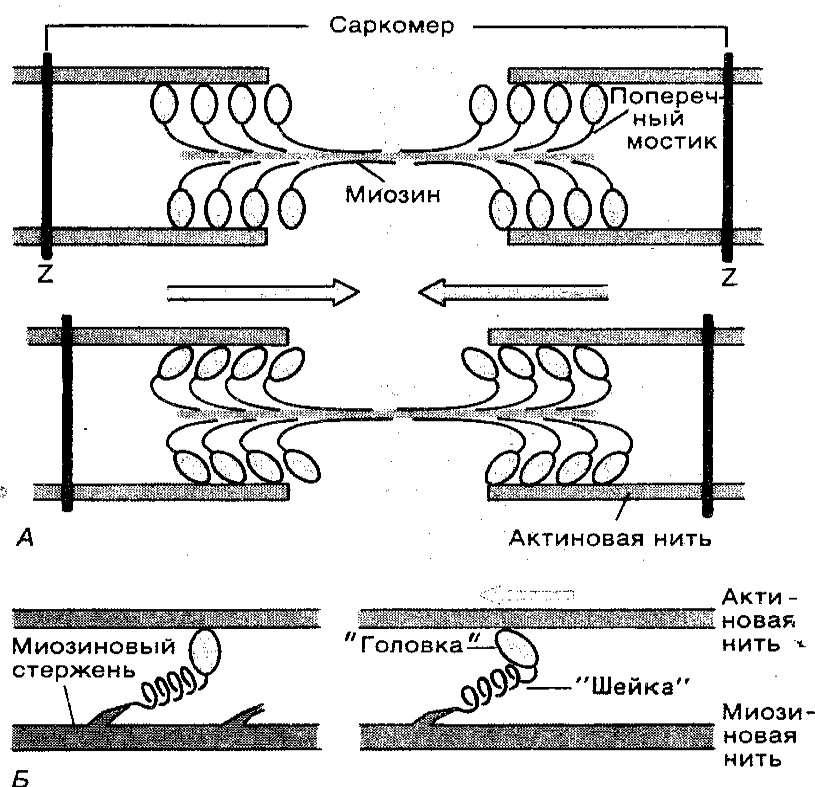


Рис. 74. Функция поперечных мостиков: А). «подключение» поперечных мостиков к актиновому филаменту под прямым углом и изменение угла до 45° ; Б). модель развития напряжения в поперечных мостиках во

время сокращения мышечного волокна.

При этом головка действует как рычаг, приводя в напряжённое состояние шейку поперечного мостика. В результате развивается упругое натяжение, смещающее актиновый филамент приблизительно на 10 нм. После этого головка отсоединяется от активного центра актинового филамента, и, возвращаясь в свою нормальную позицию, формирует связь с новым активным центром молекулы актина. В этом процессе расходуется свободная энергия, которая высвобождается в результате гидролиза молекулы АТФ.

Такой процесс наступает снова и снова, пока актиновые филаменты не втянутся практически полностью между миозиновыми филаментами, подтягивая Z-мембраны к концам миозиновых филаментов (рис.71). Сокращение каждого саркомера осуществляется большим числом поперечных мостиков. Каждый поперечный мостик действует независимо от других. Чем большее число поперечных мостиков формируют контакты с актиновыми филаментами, тем больше сила сокращения.

Энергетика мышечного сокращения

При сокращении мышцы выполняется работа, и на это требуется энергия, источником которой служит АТФ. Головки поперечных мостиков миозина в присутствие молекул актина функционируют как фермент аденозинтрифосфатаза (АТФаза). Это свойство позволяет головке гидролизовать АТФ и использовать выделившуюся при этом энергию для сокращения.

Гидролиз АТФ происходит в тот момент, когда поперечный мостик присоединён к актиновой молекуле под углом 45° . Выделяющаяся энергия расходуется на отсоединение головки и изменение её конформации. В результате головка присоединяется под углом 90° к следующему активному

центру молекулы актина. Таким образом, для каждого "шага" поперечного мостика необходима одна молекула АТФ.

Энергетическая эффективность любого двигателя вычисляется как отношение энергии, которая преобразуется в работу, к общему количеству затраченной энергии. В работу мышцы преобразуется не более 25% химической энергии, заключённой в продуктах питания, а основная часть этой энергии рассеивается в форме теплоты. Причина такой небольшой эффективности в том, что около половины энергии пищевых продуктов теряется в процессе образования АТФ. Только 40-45% энергии АТФ может быть в дальнейшем преобразовано в мышечную работу.

К настоящему времени расшифрована структура саркомера и составляющих его белков, исследована механика и энергетика мышечного сокращения, изучена биохимия расщепления АТФ актомиозиновым комплексом. Но молекулярный механизм трансформации химической энергии АТФ в механическую работу продолжает оставаться неясным.

Связь скорости сокращения мышцы с приложенной нагрузкой

В отсутствие нагрузки скелетная мышца сокращается весьма быстро. Средняя длительность полного её сокращения составляет около 0,1с. Когда к мышце приложена нагрузка, скорость её сокращения уменьшается по мере увеличения нагрузки. Если величина нагрузки возрастает до значения максимальной силы, которую способна развить мышца, то сокращение прекращается, и его скорость становится равной нулю, несмотря на активацию мышечных волокон. Зависимость между скоростью сокращения мышцы и нагрузкой определяется уравнением Хилла.

Английский биофизик Хилл измерял теплоту, которая выделяется мышцей при её сокращении. Он обнаружил, что полная энергия сокращения мышцы E состоит из двух компонентов, один из которых – работа, вы-

полняемая мышцей. Она равна произведению нагрузки P , приложенной к мышце, на укорочение мышцы x . Второй компонент - теплопродукция, которая также пропорциональна x с коэффициентом пропорциональности a :

$$E = P \cdot x + a \cdot x = (P + a) \cdot x$$

Производная E по времени t :

$$\frac{dE}{dt} = \frac{dx}{dt} \cdot (P + a) = v \cdot (P + a)$$

Хилл в экспериментах показал, что скорость изменения энергии пропорциональна разности $(P_0 - P)$, где P_0 - нагрузка, равная максимально возможной силе мышцы, P - величина нагрузки в конкретном случае, b - коэффициент пропорциональности:

$$\frac{dE}{dt} = b \cdot (P_0 - P)$$

Следовательно:

$$v \cdot (P + a) = b \cdot (P_0 - P)$$

Группируя значения произведений уравнения, получаем:

$$(P + a) \cdot (v + b) = b \cdot (P_0 + a)$$

$$(P + a) \cdot (v + b) = const$$

Уравнение Хилла, или основное уравнение сокращения мышцы, указывает на обратную пропорциональную зависимость между нагрузкой мышцы и скоростью её сокращения.

Максимальная эффективность сокращения может быть реализована в том случае, если мышца сокращается с умеренной скоростью. Когда мышца укорачивается медленно или не укорачивается совсем, то при этом большое количество энергии теряется в форме тепла. Работа в таком случае мала либо вообще не выполняется, что уменьшает эффективность мышечного сокращения.

С другой стороны, если сокращение мышцы слишком быстрое, большое количество энергии используется на преодоление вязкого трения внутри самой мышцы. Это также уменьшает эффективность сокращения. Обычно максимальная эффективность проявляется тогда, когда скорость сокращения составляет около 30% максимальной.

Виды сокращений скелетной мышцы

Сокращение скелетной мышцы можно изучать в эксперименте, нанося короткие одиночные электрические импульсы на нерв, иннервирующий мышцу, или на саму мышцу. Такое раздражение вызывает одиночное сокращение, продолжительность которого составляет примерно 0,1с.

В естественных условиях мышцы сокращаются под влиянием серий ритмических нервных импульсов, следующих с частотой порядка десятков герц. В результате возникает суперпозиция одиночных сокращений и возникают более продолжительные сокращения, называемые тетаническими. При этом напряжение мышцы оказывается большим, чем при одиночных сокращениях. Установлено, что при ритмической стимуляции увеличивается число мостиков, которые прикрепляются к активным центрам.

Таким образом, сила, развиваемая мышцей, зависит от частоты поступающих к ней нервных импульсов. Она зависит и от числа мышечных волокон, которые вовлекаются в сокращение. В результате действия этих факторов силы, развиваемые мышцами, могут регулироваться в зависимости от требований поставленной задачи.

В естественных условиях скелетные мышцы передают силу частям скелета посредством сухожилий. При этом мышцы укорачиваются и одновременно напрягаются. Такие сокращения, при которых укорочение мышцы сочетается с её напряжением, называются ауксотоническими.

В искусственных условиях можно исследовать и другие режимы сокращений скелетных мышц (рис.75). Если фиксировать оба конца мышцы и не давать ей укорачиваться, она напрягается, но её длина остается неизменной. Такое сокращение мышцы называется изометрическим. Изометрическая система записывает исключительно изменение силы мышцы, и поэтому её чаще всего используют при исследовании функциональных характеристик различных типов мышц.

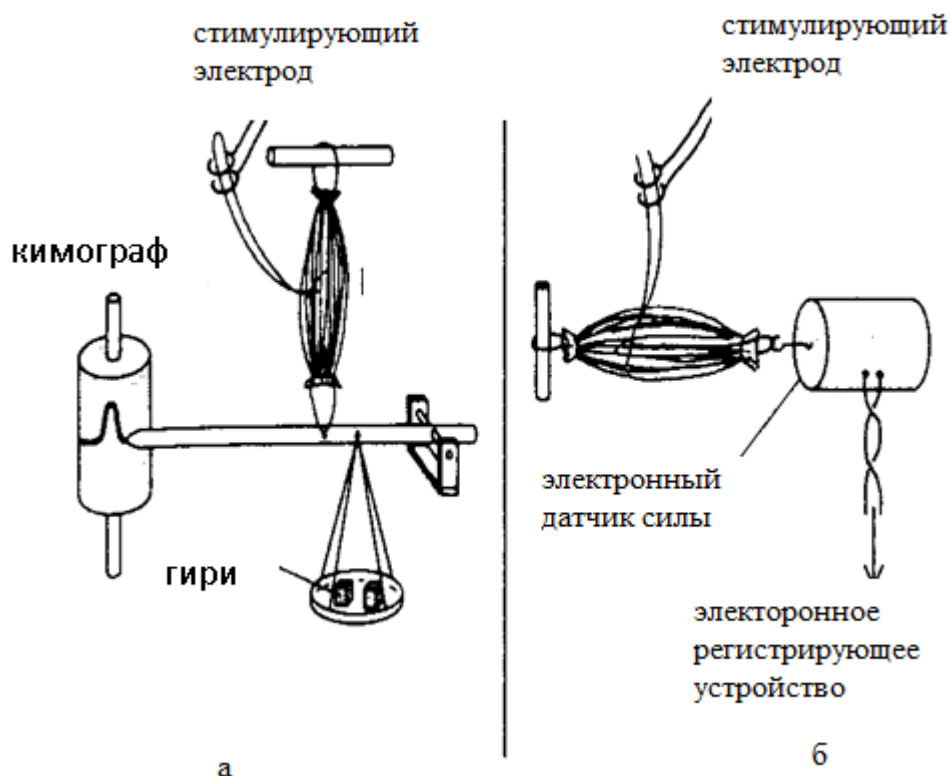


Рис. 75. Изотоническая (а) и изометрическая (б) системы

Если приложить к одному из концов мышцы фиксированную нагрузку и дать ей возможность беспрепятственно укорачиваться, возникают так называемые изотонические сокращения. Характеристики изотонического сокращения зависят не только от свойств мышцы, но и от величины нагрузки. Чем больше нагрузка, тем меньше степень укорочения мышцы.

Взаимодействие мышц с костной системой

Мышцы передают усилие костям скелета, что служит основой выполнения самых разнообразных движений, которые может совершать человек. При этом может оказаться недостаточным диапазон усилий и скоростей, которые может развивать та или иная мышца. Он может быть расширен с помощью преобразователей сил и скоростей, простейшим примером которых служит рычаг.

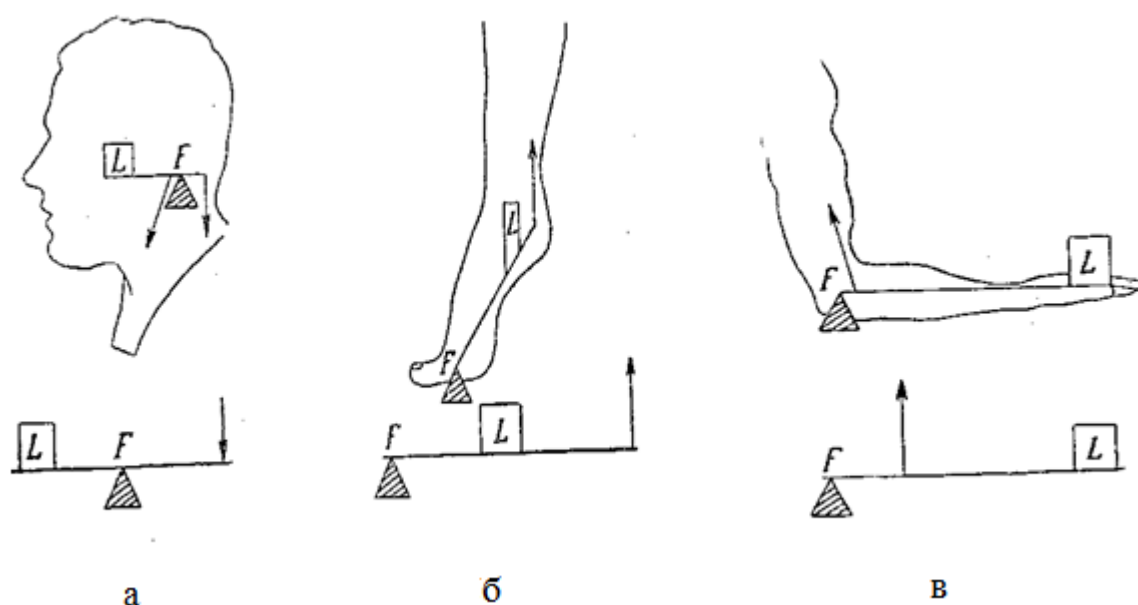


Рис. 76. Схематическое изображение типовых рычагов в теле человека: А) рычаг первого рода; Б) и В) рычаги второго рода. На рисунке F – точка опоры рычага, L – вес частей тела, стрелочкой обозначена линия действия силы, развиваемой мышцей

Рычаг – это твёрдое недеформируемое тело, имеющее точку опоры (вращения). В организме функцию рычагов выполняют кости скелета. На одно плечо рычага действует сила, развиваемая мышцей, а на другое – нагрузка, против которой работает мышца (чаще всего сила тяжести отдельных компонентов тела – головы, плеча, туловища и т.д.).

Принято различать рычаги первого и второго рода. У рычага первого рода точка опоры расположена между линиями действующих сил. Примером рычага первого рода в теле служит шейно-затылочное сочленение и совокупность мышц, прикрепленных к основанию черепа спереди и сзади от него. Это сочленение можно рассматривать как точку опоры, вес головы спереди от сустава – как нагрузку (рис.76а). Уравновешивающая её сила мышцы, которая обеспечивает сохранение положения и движение черепа, располагается сзади от точки вращения.

У рычага второго рода линии действующих сил находятся по одну сторону от точки опоры. Эти рычаги очень широко представлены в опорно-двигательном аппарате. Практически все элементы конечностей (кость, предплечье, плечо, стопа, голень, бедро) являются рычагами второго рода.

Примером такого рычага может служить система мышц, при помощи которых человек становится на носки (рис.76 б). В этой системе точкой опоры служат плюсневые кости стопы, нагрузкой – вес тела, приложенный к голеностопному суставу, а противодействующая ей сила направлена вверх и создаётся икроножной мышцей у места прикрепления Ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Еще одним примером рычага второго рода в теле служит локтевой сустав (рис.76в). Его можно рассматривать как точку опоры. При сгибании в суставе сила создаётся в результате сокращения двуглавой мышцы плеча. Эта сила приложена недалеко от точки опоры, а нагрузка создаётся весом предплечья и любого предмета, который человек держит в руке.

Два рычага могут образовывать кинематическую пару, которая увеличивает объём их движения. Примером являются подвижные соединения костей (рычагов) - суставы. Более сложными системами из нескольких рычагов являются кинематические цепи (например, верхняя конечность, звеньями которой являются плечо, предплечье, кисть, фаланги пальцев). Объём

ём движений в кинематических цепях значительно выше, чем в рычаге или кинематической паре.

Строение организма человека характеризуется некоторыми особенностями, обеспечивающими определённые преимущества его опорно-двигательного аппарата. Примером может служить система прикрепления сухожилий сгибателей к фалангам пальцев. При сокращении этих мышц развиваемые ими силы прикладываются через сухожилия к фалангам пальцев. Система связок удерживает сухожилия в положении, приблизительно параллельном оси пальцев. При таком устройстве сокращение мышц приводит к сгибанию пальца, что позволяет захватывать предметы.

Во многих случаях мышцы перекидываются не через один, а через два сустава. Это также создаёт определённые преимущества. Например, при беге нога одновременно сгибается в тазобедренном суставе и разгибается в коленном. При этом работу выполняет одна мышца, что позволяет получить экономию затрачиваемой энергии.

ОСНОВЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Многие органы полностью или частично состоят из возбудимых клеток. Возбуждение этих клеток является причиной возникновения электрического поля в организме. Исследование этого поля имеет большое значение в клинической и теоретической медицине. Электрические поля различных органов достаточно подробно изучены. Существует ряд методов исследования, которые основаны на регистрации этих полей: электрокардиография (сердце), электромиография (мышцы), электроэнцефалография (мозг), электронейрография (нервные волокна), электрогастрография (же-

лудок) и т.п. Основой электрографии органов и тканей являются некоторые понятия электростатики и электродинамики.

Электрический диполь

Теоретические представления об основах электрокардиографии и других электрографических методах основываются на понятии электрического диполя.

Электрическое поле, образующееся системами из нескольких положительных и отрицательных зарядов, имеет определённые особенности по сравнению с электрическим полем одиночного заряда. Простейшая из таких систем - **электрический диполь** - два равных по величине и противоположных по знаку электрических заряда, расположенные на некотором расстоянии друг от друга, называемом плечом диполя.

Многие атомы и молекулы представляют собой электрические диполи. Например, молекула H_2O . У неё избыток отрицательного заряда вблизи кислородного атома и положительного - около водородных атомов. Все молекулы, у которых центры отрицательного и положительного зарядов не совпадают, являются электрическими диполями.

Характеристикой диполя является **дипольный момент** \vec{P} , который определяется по формуле: определяется

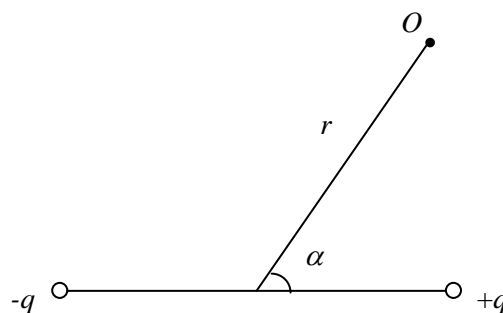
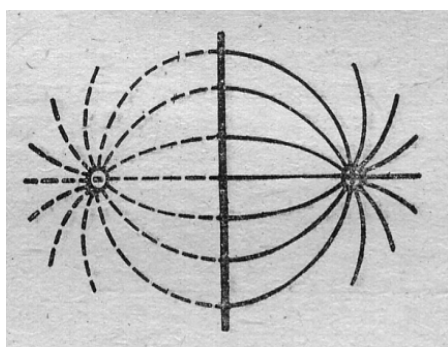
$$\vec{P} = \vec{l}q,$$

где \vec{l} - плечо диполя, $-q, +q$ - электрические заряды

Дипольный момент является векторной величиной, поскольку он имеет направление.

Электрическое поле, созданное диполем, отличается от того, которое

создаётся одиночным зарядом. Если электрическое поле создано положительным зарядом, силовые линии начинаются на заряде и направлены в бесконечность. Силовые линии диполя начинаются на положительном заряде и завершаются на отрицательном заряде (Рис. 77а).



а

б

Рис. 77. Электрическое поле диполя

Рассмотрим точку O в электрическом поле диполя на расстоянии r от диполя (Рис. 1В). Электрический потенциал в этой точке определяется по уравнению:

$$\varphi = \frac{1}{4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon} \cdot \frac{\vec{P} \cdot \cos \alpha}{r^2}$$

где φ - потенциал в точке O , ε_0 - диэлектрическая постоянная, ε - диэлектрическая проницаемость среды, в которой создаётся поле, \vec{P} - дипольный момент; α - угол между вектором радиуса O и вектором диполя.

Таким образом, электрический потенциал в данной точке поля зависит не только от расстояния от этой точки до диполя, но также ориентации относительно направления вектора диполя.

Рассмотрим две точки, расположенные на определенном расстоянии друг друга. Разность потенциалов между ними будет максимальной, если они расположены на линии, которая совпадает с вектором диполя. Эта раз-

ность потенциалов равняется нулю, если точки расположены на линии, перпендикулярной вектору диполя.

Разность потенциалов между двумя точками в электрическом поле, созданном диполем, пропорциональна в итоге $\vec{P} \cdot \cos \alpha$ (Рис. 78):

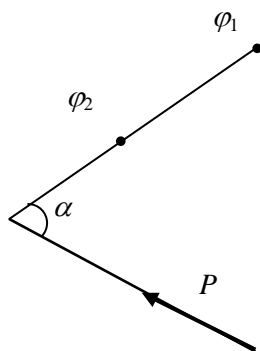


Рис. 78. Разность потенциалов между двумя точками в электрическом поле, созданном диполем.

Электрокардиография

Каждая клетка сердечной мышцы создаёт электрическое поле, которое имеет характеристики, подобные в общих чертах характеристикам электрического поля других типов мышечных клеток. Но потенциал действия (ПД) сердечных клеток отличается от ПД клеток поперечнополосатых мышц своей формой и длительностью. Электрическое поле сердца в целом образуется наложением электрических полей отдельных клеток. Изменения электрического поля сердца происходят при деполяризации и реполяризации мембраны клеток сердца (Рис.79). Эти изменения достаточны, чтобы создать изменения разности потенциалов между различными точками поверхности тела и чтобы обнаружить указанные изменения на большом расстоянии от их источника.

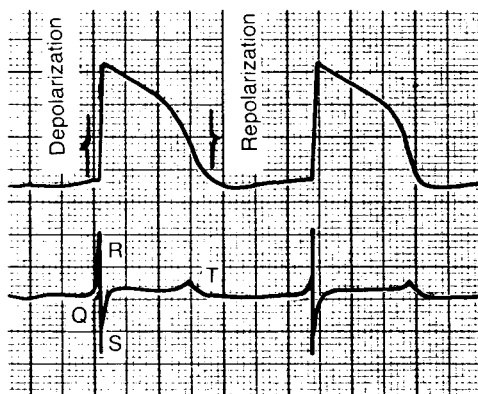


Рис. 79. Потенциал действия сердечной клетки и соответствующие изменения электрического поля сердца

Графическая запись электрического потенциала, созданного возбуждением клеток сердца, называется *электрoкардиограммой (ЭКГ)*. Таким образом, ЭКГ характеризует возбуждение сердца, но не его сокращения.

Впервые электрокардиограмма была записана голландским физиологом Эйнтховеном посредством сравнительно простого инструмента струнного гальванометра. В настоящее время для записи ЭКГ используют специальные электронные приборы, называемые электрокардиографами. Амплитуда электрического потенциала записанного с поверхности тела может быть менее 1 мВ . Следовательно, перед записью потенциал должен быть усилен с помощью устройства, называемого усилителем. Электрокардиограф включает также высокочастотное сито, не пропускающее медленные изменения электрического потенциала, и калибратор, который генерирует электрические импульсы 1 мВ , что необходимо для расчета амплитуды зубцов электрокардиограммы.

Форма нормальной электрокардиограммы

На рис.80 показана нормальная электрокардиограмма, записанная в течение одного цикла возбуждения сердца. Видны несколько отклонений

от нулевой линии, которые называются *зубцами ЭКГ* и обозначаются латинскими буквами *P, Q, R, S, T*. Зубцы могут быть положительными (направленными вверх) или отрицательными. Положительное отклонение комплекса *QRS* называют *R-зубцом*. Отрицательные отклонения, предшествующее *R-зубцу* и следующее за ним, названы соответственно *Q* и *S*-зубцами. Отклонения *P* и *T* в норме положительны, но могут быть отрицательными при патологических состояниях. Расстояние между двумя отклонениями называется сегментом. Например, сегмент *PQ*-является расстоянием между концом *P-зубца* и началом *Q-зубца*.

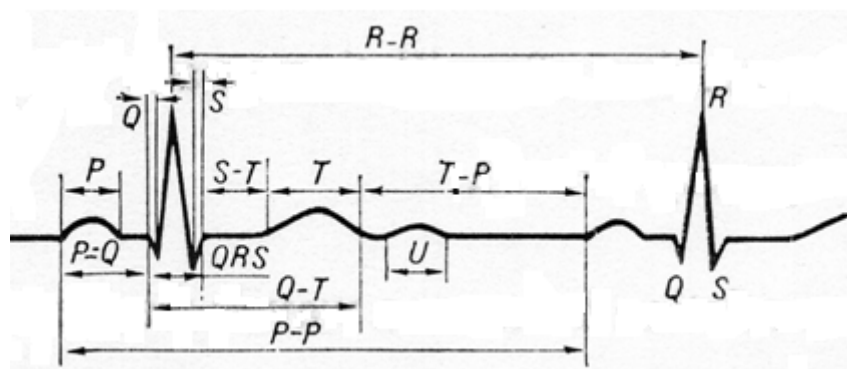


Рис. 80. Форма нормальной электрокардиограммы

Причинами зубцов и сегментов ЭКГ является деполяризация и реполяризация сердечных клеток. Зубец *P* отражает деполяризацию предсердий сердца. Их реполяризация совпадает с комплексом *QRS* и не видна на ЭКГ.

Комплекс *QRS* - *T*-зубец представляет постепенное распространение деполяризации по желудочкам сердца и их реполяризацию. Сегмент *S - T* соответствует возбуждению левых и правых желудочков.

Отведения электрокардиограммы

Форма и размер зубцов электрокардиограммы зависит от положения электродов на поверхности тела. Существует биполярное и униполярное

отведения.

Эйнтховен предложил использовать стандартные биполярные отведения: отведение I - между правой и левой руками; отведение II - между правой рукой и левой ногой; отведение III - между левой рукой и левой ногой.

При записи ЭКГ в стандартных отведениях конечности рассматриваются как проводники электрического тока. Следовательно, можно сказать, что потенциалы записываются в точках прикрепления конечностей. Эти точки формируют вершины равностороннего треугольника (треугольника Эйнтховена), стороны которого являются осями соответствующих отведений (рис.81).

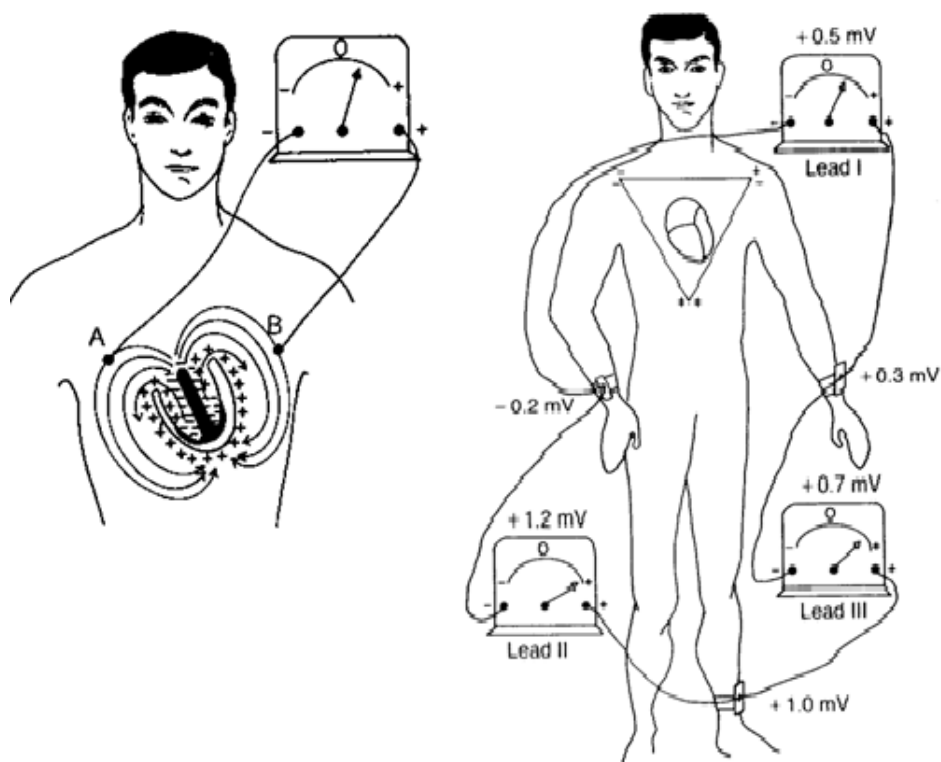


Рис.81. Биполярные отведения ЭКГ, по Эйнтховену.

Дипольная теория электрокардиограммы

Чтобы понять происхождение электрокардиограммы нужно принять во внимание, что электрическое поле сердца является результатом наложения электрических полей множества сердечных клеток.

Мембранный потенциал покоящейся клетки не вызывает появления потенциала в любой точке тела. Клетка, несущая импульс, может быть поделена на две части: покоящуюся и активную. Покоящаяся часть имеет неизменный мембранный потенциал. Активная часть имеет потенциал, равный величине потенциала действия. Переход между двумя частями происходит в какой-либо точке.

На рис. 82 показана диаграмма осевого сечения клетки с волной деполяризации около центра (а). Электрический потенциал в любой внешней точке такой, какой мог бы быть получен, если бы заряды мембраны располагались в поперечном сечении (б). Таким образом, каждая из возбужденных сердечных клеток представляет собой диполь, который имеет элементарный дипольный момент определенной величины и направления.

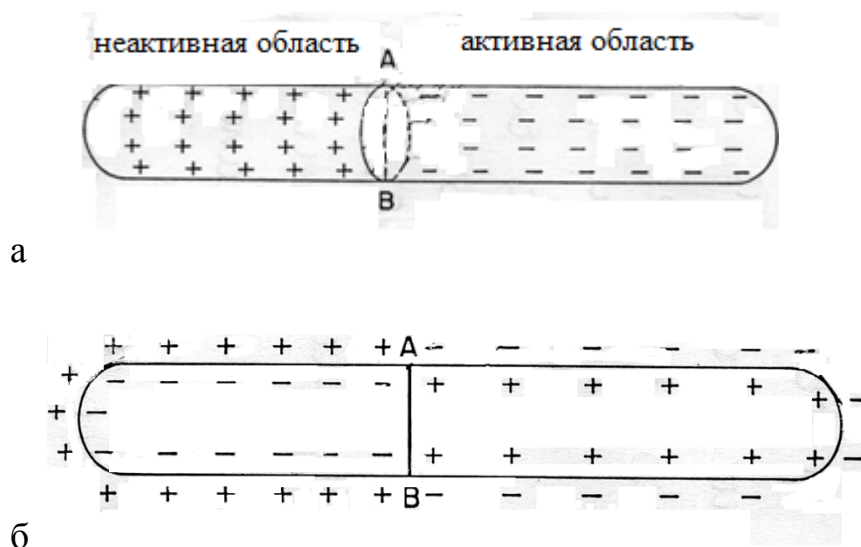


Рис. 82. Диаграмма возбужденной сердечной клетки.

В любой момент возбуждения, дипольные моменты отдельных кле-

ток суммируются, формируя суммарный дипольный момент всего сердца. Суммарный дипольный момент сердца является результатом наложения дипольных моментов клеток. Вот почему сердце можно рассматривать как дипольный электрический генератор.

Направление суммарного дипольного момента сердца часто называют *электрической осью сердца*. Этот дипольный момент определяет величину разности электрических потенциалов, записанную на поверхности тела. Электрический потенциал, измеренный в любой точке, отдалённой от источника, зависит главным образом от величины суммарного дипольного момента сердца и угла между его направлением и осью отведения ЭКГ (Рис. 83).

Одной из значимых проблем в электрокардиографии является определение направления электрической оси сердца. Его определяют, измеряя амплитуду (напряжение) отклонений ЭКГ в стандартных отведениях Эйнтховена. Стандартные отведения дают возможность изучать проекции электрической оси сердца на фронтальную плоскость (рис.8).

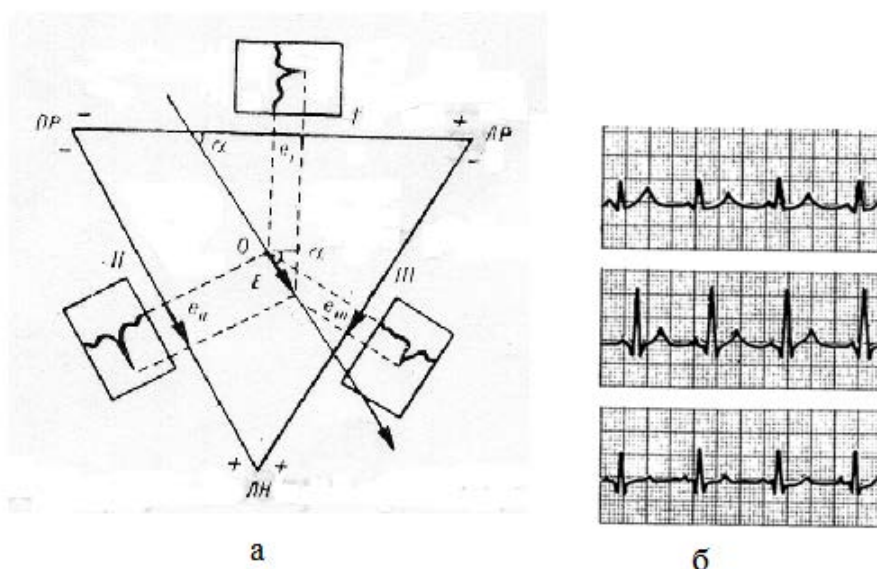


Рис. 83. Треугольник Эйнтховена и ЭКГ, записанные в соответствующих отведениях.

Чтобы определить направление электрической оси сердца необходимо ввести некоторые упрощения:

- пренебречь электрическим сопротивлением конечностей;
- рассматривать треугольник Эйнтховена как равносторонний;
- считать, что сердце расположено в центре равностороннего треугольника.

Амплитуда (напряжение) каждого отклонения ЭКГ равна суммарному дипольному моменту сердца, умноженному на косинус угла между электрической осью сердца и осью соответствующего отведения (3). Эти амплитуды можно также определить как проекции суммарного дипольного момента сердца на соответствующие оси отведений, которые являются сторонами треугольника Эйнтховена.

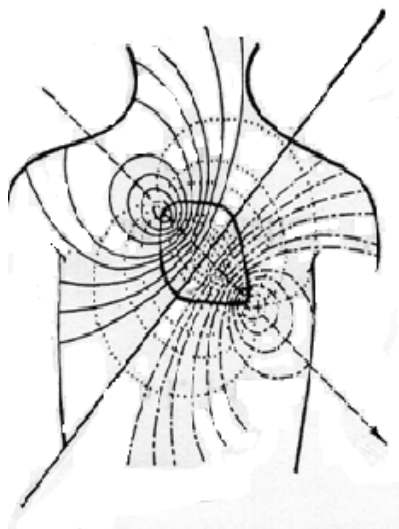


Рис.84. Электрическая ось сердца

Направление электрической оси сердца не является постоянным, но изменяется в каждый момент времени. Его удобно определять для комплекса *QRS*. Для этого необходимо измерить амплитуду отклонений *Q*, *R* и *S* в I и III стандартных отведениях и вычислить алгебраическую сумму величин положительного и отрицательного отклонений. Полученные разно-

сти отложить в произвольном масштабе на соответствующих сторонах треугольника Эйтховена, начиная от центра (в положительном или отрицательном направлении, в зависимости от того, положительна или отрицательна разность). Из полученных таким образом точек на осях отведений опустить перпендикуляры. Точка их пересечения укажет конец вектора электрической оси сердца (начало - в центре треугольника).

Чтобы определить направление электрической оси, необходимо измерить угол между полученным вектором и горизонтальной линией. В норме он составляет от 0 до +90 градусов. Существуют такие варианты направления электрической оси сердца: нормограмма (от 0° до +90°): горизонтальное положение (от 0° до 40°), нормальное (от 40° до 70°) и вертикальное (от 70° до 90°); правограмма (от 90° до 180°), левограмма (от 0° до -90°).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чалий О.В. та ін. Медична і біологічна фізика: Підручник. - К.: "ВПОЛ", 1999.
2. Тиманюк В.О., Животова Е.В. Биофизика. – К.: ИД «Профессионал», 2004.
3. Ємчик Л.Ф., Кміт Я.М., Медична і біологічна фізика: Підручник – Львів: Світ, 2003. – С. 301 – 332.
4. Биофизика /Под ред. П.Г. Костюка. – К.: Выща. шк, 1988.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Стейси Р., Уильямс Д., Уорден Р., Мак – Моррис Р. Основы биологической и медицинской физики. - М.: « Иностранная литература», 1959.
2. Физиология человека: В 3-х томах. Т.1. /Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. – М.: Мир, 1996.
3. Рубин А.Б. Биофизика:Т..2. Биофизика клеточных процессов.- 2000.-М.:Книжный дом «Университет».
4. Элементарный учебник физики: учебное пособие. В 3 т./ под ред. Г.С.Ландсберга. М.: Наука, 1985.