

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Владимирский государственный университет
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»

А. А. КУЗНЕЦОВ

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Учебное пособие



Владимир 2015

УДК 577.3
ББК 28.071
К89

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры нормальной физиологии
Южно-Уральского государственного университета
Министерства здравоохранения Российской Федерации
С. Л. Сашенков

Доктор технических наук, профессор
зав. кафедрой биомедицинских и электронных средств и технологий
Владимирского государственного университета
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых
Л. Т. Сушкова

Доктор технических наук
профессор кафедры приборостроения
и информационно-измерительных технологий
Владимирского государственного университета
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых
К. В. Татмышевский

Печатается по решению редакционно-издательского совета ВлГУ

Кузнецов, А. А.

К89 Биофизические основы живых систем : учеб. пособие / А. А. Кузнецов ; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2015. – 112 с. – ISBN 978-5-9984-0621-8.

Включает в себя материалы курса биофизики в соответствии с ранее опубликованными учебными пособиями и программой курса «Биофизические основы живых систем» на основе лекций по одноименному курсу, читаемых автором в четвертом и девятом семестрах обучения.

Предназначено для студентов второго и пятого курсов очной формы обучения специальностей 201000 – Биотехнические системы и технологии, 010707 – Медицинская физика.

Рекомендовано для формирования профессиональных компетенций в соответствии с ФГОС 3-го поколения.

Табл. 1. Ил. 36. Библиогр.: 11 назв.

УДК 577.3
ББК 28.071

ISBN 978-5-9984-0621-8

© ВлГУ, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Введение	6
Часть 1. Термодинамика обратимых и необратимых процессов	8
Термодинамика обратимых процессов	8
Механическое и термодинамическое равновесие. Термодинамические потенциалы. Химический и электрохимический потенциалы. Второй закон термодинамики и условия равновесия.	
Термодинамика необратимых процессов	11
Особенности организации живых систем. Изменение энтропии в открытых системах. Скорость продукции энтропии и диссипативная функция. Основные положения линейной неравновесной термодинамики. Соотношение взаимности Онзагера. Сопряжение потоков. Теорема Пригожина. Критерий установления стационарного состояния. Устойчивость стационарного состояния.	
Нелинейная термодинамика необратимых процессов	20
Вдали от равновесия. Неустойчивость Бенара. Принцип минимума продукции энтропии. Бифуркация и нарушение симметрии.	
Часть 2. Молекулярная биофизика	24
Предмет и методы изучения	
Биологические макромолекулы в растворе	24
Макромолекула. Клубок и глобула. Конформации макромолекул. Внутренние макромолекулярные взаимодействия и связи. Структура воды и гидрофобные взаимодействия. Взаимодействие между макромолекулами в растворе.	
Биофизика белков	31
Состав. Первичная структура белков. Вторичная структура белков. Сверхвторичные структуры. Домены. Третичная и четвертичная структуры белка. Нуклеационная модель свертывания.	
Биофизика нуклеиновых кислот	35
Основные причины эволюции живых систем. Правила Чаргаффа. Первичная структура нуклеиновых кислот. Вторичная структура нуклеиновых кислот. Двойная спираль ДНК. Механизм самовоспроизведения и передачи информации дочерним клеткам. Синтез белка. Биологический код. Схема регуляции белкового синтеза Жакоба – Мано.	
Ферментный катализ	42
Ферменты. Модель Фишера. Теория индуцированного структурного соответствия. Регуляция клеточных процессов.	
Часть 3. Биофизика клетки	44
Строение, состав и функции клетки	44
Прокариоты и эукариоты. Строение и состав клетки. Дифференцировка клеток.	

Клеточные мембраны. Динамика липидов в мембране. Латеральная диффузия липидов и белков в мембранах. Асимметрия мембран. Мембранный транспорт. Эндоцитоз. Экзоцитоз. Мембранный потенциал. Избирательная ионная проницаемость клеточных мембран. Активный транспорт. Механизм активного переноса ионов. Сопряженный транспорт.	
Электрическая возбудимость клеток	54
Потенциал действия. Воротные механизмы потенциалозависимых ионных каналов. Уравнения Ходжкина – Хаксли. Распространение потенциала действия. Кабельная теория. Модель Хилле потенциалозависимых натриевых каналов. Блокаторы каналов.	
Щелевые соединения	62
Синаптическая передача. Постсинаптические потенциалы. Эндокринная система. Передача информации в сенсорных системах организма.	
Биофизика мышечных сокращений	67
Исчерченные (скелетные) мышцы. Сопряжение между возбуждением в исчерченных мышцах и их сокращением. Механика сокращения. Тетанус. Энергетика сокращения. Неисчерченные (гладкие) мышцы.	
Часть 4. Биофизика сердца	72
Состав, строение и функциональные особенности сердца	72
Строение сердца. Внутреннее строение и функциональные возможности. Структурные особенности миокарда. Электрические свойства миокардиальной ткани. Ионная природа возбуждения. Автоматия и электропроводящая система сердца. Геометрия распространения возбуждения в сердце. Заместительные ритмы.	
Часть 5. Постоянство внутренней среды организма	81
Состав и функции крови	81
Гомеостаз. Функции крови. Состав крови. Форменные элементы крови. Кроветворение. Регуляция кроветворения. Регуляция газового состава крови. Регуляция температуры крови. Регуляция уровня энергетических веществ в крови. Регуляция осмотического давления крови. Свертывание крови.	
Кровообращение	86
Артериальное давление в крови. Внесердечные и внутрисердечные механизмы регуляции кровотока.	
Заключение	89
Словарь используемых терминов с переводным и толковым значением	90
Библиографический список	95
Приложения	96

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предмет биофизики сложен. Его изложение требует привлечения и использования материалов из биологии, методов и представлений физики, математики, физической химии. Биофизика требует умения мыслить одновременно «биологически» и «физически». Чтобы понять глобальную окружающую среду, необходимо попытаться преодолеть междисциплинарные барьеры, перенести знания из одной области науки в другую. Биофизика применяет физические и математические методы исследования, представления физической химии и классические физические закономерности окружающего мира к исследованию живых биологических систем на разных уровнях их организации – молекулярном, мембранном, клеточном, популяционном.

Биофизику называют наукой XXI в. Это не означает, что биофизические задачи ранее не решались. Началом биофизических исследований принято считать работу Луиджи Гальвани (1737 – 1798 гг.) о влиянии электричества на мышцу. Т. Юнг предложил гидродинамическую природу сердечной деятельности. Д. К. Максвелл построил теорию цветного зрения. Р. Майер и Г. Гельмгольц обосновали закон сохранения энергии в живых системах. Г. Гельмгольц разработал теорию зрения и слуха и впервые измерил с достаточной точностью скорость распространения нервного импульса. На основе созданной С. Аррениусом теории электролитической диссоциации солей в водных растворах В. Нернст создал ионную теорию биоэлектрических явлений. Но только с середины XX в. биофизика перешла от изучения физических свойств организмов и физических воздействий на них к исследованию наследственности и изменчивости, онтогенеза и филогенеза, метаболизма и биоэнергетики.

Физика «живой материи», или биофизика, рассматривает живой организм как открытую, самовоспроизводящуюся и развивающуюся гетерогенную систему – систему историческую, в том смысле, что она является результатом филогенетического, эволюционного развития.

Учебное пособие «Биофизические основы живых систем» включает в себя материалы семестрового курса биофизики на основе ранее опубликованных трех учебных пособий автора для четырехсеместрового курса биофизики и сопряженных специальных разделов физики. Сильное сокращение учебного материала связано с изменением государственных стандартов обучения на биотехнических и инженерно-медицинских специальностях университетов.

ВВЕДЕНИЕ

В 1791 г. анатом из Болоньи Луиджи Гальвани опубликовал результаты многолетних опытов с названием «Трактат о силах электричества при мышечном движении». Два открытия Гальвани положили начало электрофизиологии как части биофизики.

Историю первого своего открытия Гальвани описывал так: «Я препарировал лягушку и положил ее на стол, на котором стояла электрическая машина. Как только один из моих помощников коснулся совершенно случайно кончиком скальпеля бедренных нервов лягушки, мышцы ее стали сокращаться. Другой помощник уверял, что это произошло тогда, когда из кондуктора электрической машины была извлечена искра. У меня явилось страстное желание проверить это явление и выяснить, что за ним скрывается». Оказалось, что судорожное сокращение мускулов происходит при совпадении двух условий: когда металлический предмет прикасается к нерву и когда по соседству проскакивает электрическая искра. Лет за тридцать до него сокращение лягушачьей лапки вблизи электрической машины наблюдал и описал Марко Кальдани, не заинтересовавшийся этим явлением. А в 1678 г. (за 100 лет до опытов Гальвани) физиолог Шваммердам показывал герцогу Тосканскому, как содрогаются лапки лягушки, подвешенной на серебряной нити. В отличие от них и, вероятно, многих наблюдавших это явление, Гальвани решил доискаться до причин удивительного явления. Сначала он убедился, что лапки сокращаются, когда из электрической машины или из лейденской банки извлекается искра. Потом заметил, что «сильнейшие и многократные сокращения» вызываются и вспышкой молнии при условии, если препарированную лягушку подвесить с хорошим контактом на проводник, соединенный с громоотводом. Итак, первое открытие было такое: если в момент прикосновения к нерву металлического тела вблизи происходит электрический разряд, мышцы сокращаются (1780 г.).

Через шесть лет Гальвани удалось сделать и второе открытие: он захотел узнать, как действует на мышцу атмосферное электричество, когда нет грозы. Он воткнул в спинной мозг препарированной лягушки медный крючок и повесил ее на железную решетку своего балкона. Но ничего не произошло. Гальвани надавил на крючок, прижимая тем самым лягушку к железной решетке балкона. И в этот момент он увидел, что «лягушка впадала в обычные сокращения». Решив,

что атмосферное электричество накопилось в лягушке и вышло из нее при соприкосновении с металлом, он перенес ее в комнату, положил на железную пластинку и стал прижимать к ней вставленный в спинной мозг медный крючок, наблюдая мышечные сокращения. Экспериментируя с разными металлами, он заметил зависимость интенсивности сокращений от составляющих пары разнородных металлов.

«Второй опыт» Гальвани состоял в том, что отрезанный конец седалищного нерва набрасывался при помощи стеклянной палочки на мышцы лягушачьей лапки. В цепи, вызывающей сокращение мышцы, металлов не было, но была нервная ткань. Новый вид электричества он назвал «животным электричеством», полагая, что источником электричества является сама лягушка.

Утверждение Гальвани продержалось лишь несколько лет после опубликования. Прочитав в марте 1792 г. его трактат, Алессандро Вольта начал серию своих опытов и уже в начале пришел к выводу, что «лягушка представляет собой электрометр, весьма чувствительный», т.е. играет роль измерительного инструмента и не более того. Он даже заменяет лягушку собственным языком, описывая «вкус электричества»: и лягушка, и язык регистрируют электрический ток. Металлы, писал Вольта, «не только прекрасные проводники, но и двигатели электричества», и надо говорить не о «животном электричестве», а об электричестве «металлическом». В подтверждение этому в 1799 г. Вольта создал источник электрического тока из двух разнородных металлов, разделенных «влажным телом». К этому времени относят начало разделения физиологии на биохимию и биофизику.

Первым, кому удалось наблюдать настоящее «животное электричество», был физик К. Маттеуччи в 1837 г. Это стало возможным лишь после того, как были созданы чувствительные гальванометры. Маттеуччи наблюдал ненулевую разность потенциалов между поврежденной и неповрежденной тканями, т.е. потенциал повреждения. Он установил отрицательность разреза мышцы относительно ее неповрежденной поверхности, т.е. начал исследования токов покоя.

На основе работ Гальвани, Маттеуччи, Нернста создана современная теория электрофизиологии, основные элементы которой приведены в третьей части настоящего учебного пособия. Подход же к исследованию живых систем выбран термодинамическим на том основании, что законы термодинамики имеют универсальный характер и выполняются независимо от того, где происходит процесс, – в живой или неживой материи.

Часть 1. ТЕРМОДИНАМИКА ОБРАТИМЫХ И НЕОБРАТИМЫХ ПРОЦЕССОВ

Термодинамика обратимых процессов

Механическое и термодинамическое равновесие. В состоянии *механического равновесия* скорости и ускорения материальных точек системы равны нулю. При *термодинамическом равновесии* молекулы в системе движутся хаотично, а равновесие определено коллективными характеристиками: температурой, давлением и т.п. Система находится в термодинамическом равновесии, если различные части системы между собой термодинамически неразличимы, а ответственные за обмены характеристики имеют одинаковые значения в системе и во внешней среде.

Для открытой (или полуоткрытой) системы неравновесные состояния определены различием характеристик и ненулевыми потоками между системой и внешней средой. Эти различия в общем случае непостоянны и следуют соответствующим условиям. Во втором случае режим неравновесного состояния обретает способность к самоизменениям: локальные отклонения от равновесия не обязательно разрушаются, а наоборот: могут быть усвоены и усилены системой.

Термодинамические потенциалы. Функции состояния в термодинамике имеют смысл термодинамических потенциалов.

Объединим первый и второй законы термодинамики: $TdS = dU + \delta A$, или $TdS = dU + \delta A_p + \delta A_0$, где $\delta A_p = pdV$; полезная работа $-\delta A_0 = dU + pdV - TdS$.

Если процессы осуществляются при постоянных температуре и объеме, то максимальная полезная работа в системе выполняется за счет изменения *свободной энергии Гельмгольца* F (изохорно-изотермический потенциал).

Тогда $pdV = 0$ и $-\delta A_0 = dU - TdS = d(U - TS) = dF$, где $F = U - TS$.

В дифференциальной форме $dF = dU - T dS$.

Если процессы осуществляются при постоянных температуре и давлении, то максимальная полезная работа выполняется за счет изменения *свободной энергии Гиббса* G (изобарно-изотермический потенциал):

$$-\delta A_0 = dU + pdV - TdS = dH - TdS = d(H - TS) = dG, \text{ где } G = H - TS.$$

В дифференциальной форме $dG = dH - T dS$.

Связанная энергия TS – часть внутренней энергии, которая не может быть преобразована в работу в изотермических условиях, а потому определяет величину обесцененной энергии, которая тем выше, чем больше величина S . Поэтому энтропию и называют мерой обесцененности энергии: чем выше S , тем ниже «качество» энергии.

По величине и знаку изменения термодинамического потенциала судят о направленности процессов. Если в результате определенных процессов термодинамические потенциалы понижаются ($dF < 0$ или $dG < 0$), то процессы проходят с выделением энергии и являются самопроизвольными. Процессы, протекающие с увеличением термодинамических потенциалов ($dF > 0$ или $dG > 0$), требуют для себя энергии из внешней среды и являются несамопроизвольными. При достижении равновесия термодинамические потенциалы стремятся к минимальным значениям (таблица):

$$F \rightarrow \min, dF = 0; G \rightarrow \min, dG = 0.$$

Характеристика системы	Критерий устойчивости	Термодинамический потенциал системы
$V = \text{const}$ $S = \text{const}$	$dU < 0$	U_{\min}
$p = \text{const}$ $S = \text{const}$	$dH < 0$	H_{\min}
$V = \text{const}$ $T = \text{const}$	$dF < 0$	F_{\min}
$T = \text{const}$ $p = \text{const}$	$dG < 0$	G_{\min}

Химический и электрохимический потенциалы. Химические превращения и перенос заряженных и нейтральных веществ через клеточные мембраны проходят при изобарно-изотермических условиях, поэтому при изменении числа молей n_i i -го компонента в химической реакции: $dG = \sum_i \mu_i dn_i$, где μ_i – химический потенциал системы для протекания i -й химической реакции.

Если химический потенциал расходуется только на изменение энтропии внутри системы, то при $dH = 0$

$$\mu_i = -T \left(\frac{\partial S}{\partial n_i} \right). \quad (1)$$

Электрохимический потенциал $\tilde{\mu}$ учитывает и химический потенциал μ системы, и электрическую работу $A_{эл}$ по переносу заряженных частиц: $\tilde{\mu} = \mu + A_{эл}$.

Электрическая работа $A_{эл} = zF\phi$, где z – валентность иона; F – число Фарадея (96500 Кл/моль); ϕ – потенциал на границе раздела «фаза – окружающая среда» при $\phi_{\infty} = 0$. Такую границу раздела удобно представить на мембране.

Пусть между двумя фазами 1 и 2, разделенными мембраной, происходит и перенос незаряженных частиц благодаря разности концентраций c_2 и c_1 (осмотическая работа), и перенос ионов (электрическая работа). Тогда изменение свободной энергии определяется разностью электрохимических потенциалов:

$$\Delta\tilde{\mu} = \Delta\mu + A_{эл} = \mu_2^0 - \mu_1^0 + RT \ln \frac{c_2}{c_1} + zF\Delta\phi,$$

где $(\mu_2^0 - \mu_1^0)$ – разность стандартных химических потенциалов состояний 2 и 1.

Второй закон термодинамики и условия равновесия. Пока любые энергетические превращения в системе сопровождаются переходами разных видов энергии друг в друга без их переходов в тепло, $\Delta G = 0$ и все эти процессы обратимы. Процесс становится необратимым, как только часть энергии превратится в тепловую.

В первом случае для равновесных процессов $\mu_2^0 - \mu_1^0 + RT \ln \frac{c_2}{c_1} + zF(\phi_2 - \phi_1) = 0$.

1. В состоянии равновесия и при протекании чисто химической реакции ($\phi_2 = \phi_1$) получаем *уравнение константы химического равновесия*:

$$-RT \ln \frac{c_2}{c_1} = \mu_2^0 - \mu_1^0, \quad \text{или} \quad \Delta\mu^0 = -RT \ln K_p,$$

где K_p – константа химического равновесия.

2. Уравнение равновесного мембранного потенциала – *уравнение Нернста*.

Если клеточная мембрана проницаема для какого-либо одного вида ионов, то на мембране устанавливается равновесный потенциал $\varphi_M = (\varphi_2 - \varphi_1)$. В водной среде по обе стороны мембраны для ионов $\mu_1^0 = \mu_2^0$: $\varphi_M = \varphi_2 - \varphi_1 = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2}$, где $c_1(\varphi_1)$ и $c_2(\varphi_2)$ – концентрации ионов как функции электрических потенциалов снаружи и внутри клетки. При 37 °С (310 К) и $z = 1$ получаем $\varphi_M \approx 60 \ln(c_1 / c_2)$, мВ.

Термодинамика необратимых процессов

Особенности организации живых систем. В близких к состоянию равновесия физических системах рассматриваются обратимые процессы в гомогенной среде, содержащей огромное количество молекул. Биофизические системы: 1. Гетерофазны, структурированы, и отдельные фазы могут иметь небольшое число молекул. 2. Открыты для потоков вещества и энергии. 3. Далеки от равновесия. 4. Имеют динамический системный характер. 5. Замкнуты биополем с характерными ритмами.

Пока речь идет о готовой структуре, можно ограничиться рассмотрением равновесных состояний. Стационарное состояние системы может существовать за счет притока энергии извне и оттока энергии в окружающую среду.

Различие между равновесным и стационарным состояниями покажем на примере ионного баланса клетки. Концентрация K^+ внутри клеток теплокровных в 15 раз выше, чем во внеклеточной среде, но это не приводит к выходу этих ионов из клетки, так как на клеточной мембране внутри клетки имеется потенциал со знаком минус, который удерживает K^+ от выхода из цитоплазмы. Система близка к равновесию, условия которого описываются уравнением Нернста.

Концентрация ионов натрия в клетке в 15 раз меньше, чем в окружающей среде. Градиент концентрации и разность потенциалов на мембране задают постоянное просачивание ионов Na^+ в клетку. Постоянная концентрация ионов натрия в клетке поддерживается «химическими насосами», выкачивающими эти ионы и работающими

за счет энергии гидролиза молекул аденозинтрифосфата (АТФ). Такое состояние характеризуется постоянным притоком веществ в систему и удалением продуктов обмена (в примере – приток АТФ и удаление Na^+); постоянной затратой свободной энергии; компенсацией продукции энтропии внутри системы ее оттоком в окружающую среду.

Изменение энтропии в открытых системах. Общее изменение энтропии в системе, обменивающейся с внешней средой энергией и веществом:

$$dS = \frac{\delta Q_e}{T} + \frac{\delta Q_i}{T} = d_e S + d_i S, \quad (2)$$

где $d_e S$ – изменение энтропии за счет обмена с внешней средой; $d_i S$ – продукция энтропии в самой системе вследствие необратимых процессов ($d_i S > 0$).

Определим продукцию энтропии в результате только химических реакций. Изменение массы i -го реагента в результате химической реакции: $dm_i = \nu_i M_i d\xi$, где ν_i – стехиометрический коэффициент – количество молей реагента, необходимого для выполнения стехиометрической реакции; M_i – молекулярная масса. Изменение числа молей i -го реагента $dn_i = dm_i / M_i = \nu_i d\xi$, где ξ – степень прохождения реакции.

Продукция энтропии для произвольного числа реагентов и с учетом (1):

$$d_i S = -\frac{1}{T} \sum_i \mu_i dn_i. \quad (3)$$

Подставим $dn_i = \nu_i d\xi$ в (3):

$$d_i S = -\frac{1}{T} \sum_i \mu_i \nu_i d\xi. \quad (4)$$

Де-Донде ввел понятие *сродства химической реакции*

$$A = -\sum_i \mu_i \nu_i. \quad (5)$$

С учетом знака аналогом A можно обозначить ЭДС, тогда A – это «движущая сила» реакции или это энергетический барьер, который необходимо преодолеть для выполнения стехиометрической реакции.

Подставив (5) в (4), получим выражение для продукции энтропии прохождением химических реакций в системе

$$d_i S = \frac{A}{T} d\xi \geq 0. \quad (6)$$

Общее выражение (2) может быть представлено в виде $dS = \frac{\delta Q_e}{T} + \frac{A}{T} d\xi$.

Скорость продукции энтропии и диссипативная функция. В общем виде скорость продукции энтропии представляется в форме $\frac{dS}{dt} = \frac{d_e S}{dt} + \frac{d_i S}{dt}$. Пока в системе непрерывно протекают необратимые процессы $d_i S > 0$.

Для случаев химических реакций в системе уравнение (6) представляют в виде

$$\begin{aligned} \frac{d_i S}{dt} &= \frac{A}{T} \frac{d\xi}{dt} = \frac{A}{T} \nu, \text{ или} \\ T \frac{d_i S}{dt} &= A\nu, \end{aligned} \quad (7)$$

где ν – скорость реакции.

Если в системе одновременно протекает несколько химических реакций, то общая скорость продуцирования положительной энтропии зависит от их движущих сил и скоростей, как

$$T \frac{d_i S}{dt} = A_1 \nu_1 + A_2 \nu_2 + \dots + A_n \nu_n = \sum_j A_j \nu_j > 0.$$

Пусть в системе протекают две необратимые реакции: $T \frac{d_i S}{dt} = A_1 \nu_1 + A_2 \nu_2 > 0$. Положительность левой части обеспечена при $A_1 \nu_1 > 0$, $A_2 \nu_2 > 0$ или при $A_1 \nu_1 < 0$, $A_2 \nu_2 > 0$, $A_2 \nu_2 > |A_1 \nu_1|$. Обе реакции могут протекать сопряженно: первая – сопряженная, идет против разности химических потенциалов своих реагентов ($A_1 \nu_1 < 0$, A_1 и ν_1 разных знаков) за счет второй – сопрягающей реакции. Энергия, высвобождаемая в сопрягающей реакции, тратится на обеспечение сопряженного процесса. В правой части выражения (7) первый множитель (химическое сродство A) является причиной или силой, вызывающей химическую реакцию, а второй (скорость реакции) – следствие действия этой причины.

Если обобщить полученные результаты на процессы любой природы, то любой процесс можно характеризовать произведением обобщенной движущей силы X (причины) на обобщенный внутренний поток J (следствие). Продукция энтропии может быть представлена посредством обобщенных параметров любых процессов, определенных причинно-следственной связью, принимая квадратичную форму по J_k и X_k :

$$T \frac{d_i S}{dt} = \sum_k J_k X_k \geq 0. \quad (8)$$

Левая часть формы (8) имеет размерность мощности, а смысл – затрат, потерь мощности системой при трансформации энергии. В общем виде изменение мощности можно представить $T \frac{d_i S}{dt} = N_{\text{вх}} - N_{\text{вых}} = JX$, где $N_{\text{вх}}$ и $N_{\text{вых}}$ – мощности на входе и выходе биологического преобразователя энергии соответственно. Произведение $Td_i S/dt$ называется *диссипативной функцией* (ДФ).

В биосистемах непрерывно происходит преобразование одних видов энергии в другие: химической – в электрическую (нерв), в механическую (мышца); световой – в электрическую (сетчатка глаза); механической – в электрическую (улитка внутреннего уха). Обобщенная сила X может иметь разную природу: в химических реакциях – химическое сродство A ; в механических процессах – сила F ; в электрических явлениях – разность потенциалов $\Delta\phi$; в процессах диффузии – градиент концентраций dc/dx ; в процессах теплопроводности – градиент температуры dT/dx . Произведение XJ во всех случаях определяет мощность процесса: $N = Av$; $N = Fv$; $N = I\Delta\phi$ и т.д. Во всех преобразователях энергии входная мощность превышает выходную, что свидетельствует о деградации энергии при ее преобразовании высокого качества в тепловую. Сигнал меняет природу, обретая качественно иное информационное наполнение. За энтропию надо платить энергией.

Напомним, что энтропия определяет число микропереходов от произвольного до равновесного состояния. Чтобы иметь право использования этого параметра в термодинамике необратимых процессов, требуется допустить состояние равновесия. Это возможно только для подсистем в виде элементарных объемов. При неравновесности

системы в целом требуется ввести новое понятие – *локальная продукция энтропии* σ в элементарном объеме dV .

Этот переход представим в виде $\frac{d_i S}{dt} = \int_V \sigma dV$. Если в открытой системе проходит k процессов, ДФ перепишется в виде

$$T\sigma = \sum_k J_k X_k, \quad (9)$$

Здесь потоки и силы отнесены к единице объема.

Основные положения линейной неравновесной термодинамики. По определению между обобщенным потоком и силой существуют причинно-следственные функциональные связи, и принимая в общем виде зависимость потока J от силы X : $J = J(X)$, разложим эту функцию в ряд Маклорена вблизи равновесия (прил. 1):

$$J(X) = J(0) + \frac{J'(0)}{1!} X + \frac{J''(0)}{2!} X^2 + \dots,$$

где $X = 0$ и $J(0) = 0$ – точка равновесия.

Производные в точке равновесия обозначим коэффициентами: $J'(0) = L$, $J''(0) = L'$ и т.д. С учетом этих обозначений и пренебрегая членами выше первого порядка, получим: $J = LX$, где L – постоянный линейный коэффициент. Такие процессы изучаются линейной неравновесной термодинамикой. Например, в направлении оси OX :

1. Поток вещества за счет диффузии (закон Фика): $\frac{dm}{dt} = -DS \frac{d\rho}{dx}$;
($J_m = L_m X_m$).

2. Перенос тепла (закон Фурье): $\frac{dQ}{dt} = -\lambda S \frac{dT}{dx}$; ($J_Q = L_Q X_Q$).

3. Объемный поток жидкости через цилиндрическую трубку (формула Пуазейля):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\pi r^4}{8\eta} \frac{dp}{dL}; \quad (J_V = L_V X_V).$$

4. Перенос заряженных частиц под действием электрического поля (закон Ома):

$$j_e = \sigma E = \sigma \frac{d\phi}{dx}; \quad (J_e = L_e X_e).$$

Соотношение взаимности Онзагера. Сопряжение потоков. Вблизи состояния равновесия системы рассмотрим два взаимосвязан-

ных потока J_k и J_n . Если поток J_k не зависит от потока J_n , то он определяется только обобщенной силой $J_k = L_{kk} X_k$. Но поскольку он сопряжен с потоком J_n , он должен в соответствующей мере определяться и силой X_n , и эту связь устанавливает линейный коэффициент взаимосвязи L_{kn} . Тогда для двух сопряженных потоков будем иметь

$$J_k = L_{kk} X_k + L_{kn} X_n; \quad J_n = L_{nn} X_n + L_{nk} X_k.$$

В общем виде поток J_k взаимосвязан с n потоками:

$$J_k = \sum_n L_{kn} X_n. \quad (10)$$

Ясно, что если поток J_k , соответствующий необратимому процессу k , испытывает воздействие силы X_n n -го необратимого процесса через посредство коэффициента L_{kn} , то и поток J_n также испытывает воздействие силы X_k через тот же коэффициент L_{kn} . Но тогда коэффициенты L_{kn} не зависят и от X_k , и от X_n (прил. 2) и образуют симметричную матрицу: $L_{kn} = L_{nk}$, обозначающую *соотношение взаимности Онзагера*.

Подставив (10) в диссипативную функцию (9), получим основное уравнение линейной неравновесной термодинамики:

$$T\sigma = \sum_{k,n} L_{kn} X_k X_n. \quad (11)$$

Рассмотрим случай двух сил и двух потоков $J_1 = L_{11} X_{11} + L_{12} X_2$, $J_2 = L_{21} X_1 + L_{22} X_2$. Согласно (11) и с точностью до постоянного множителя T имеем (прил. 3):

$$\sigma = L_{11} X_1^2 + (L_{12} + L_{21}) X_1 X_2 + L_{22} X_2^2 \geq 0.$$

Функция диссипации σ является квадратичной формой по X и положительна при любых отличных от нуля значениях переменных X_1 и X_2 и обращается в нуль, лишь если $X_1 = X_2 = 0$. Значит, на коэффициенты L_{kn} наложены условия:

$$L_{11} > 0, L_{22} > 0 \text{ и } (L_{12} + L_{21})^2 < 4L_{11}L_{22}.$$

Вследствие симметрии коэффициентов $L_{12} = L_{21}$ получаем

$L_{12}^2 < L_{11}L_{22}$. Знак недиагонального коэффициента L_{12} может быть любым.

Условие $\sigma \geq 0$ относится к сумме $\sum_k J_k X_k$ в целом. Отдельные

члены этой суммы могут быть отрицательными. А это означает, что отдельный поток J_k невозможен из-за $J_k X_k < 0$ со вступлением в противоречие со вторым началом термодинамики. Однако благодаря со-

пряжению с другими потоками, которым отвечают положительные значения $J_k X_k > 0$, в открытой системе оказывается возможным поток, немислимый для замкнутой системы.

В качестве меры сопряжения вводится величина $q = \frac{L_{12}}{\sqrt{L_{11}L_{22}}}$.

Если сопряжение отсутствует, то $L_{12} = L_{21} = 0$ и процессы идут независимо друг от друга под действием только «своих» движущих сил: $J_1 = L_{11}X_1$, $J_2 = L_{22}X_2$, и $q = 0$; при полностью сопряженных процессах $L_{12}^2 = L_{11}L_{22}$ и $q = 1$.

Если система полностью сопряжена ($q = 1$), то в системе нет видимых изменений и вся энергия сопрягающего потока тратится на поддержание X_1 . Тогда в общем случае $L_{kn} > 0$, $L_{kk}L_{nn} > L_{kn}^2$.

Примеры: 1. Смесь двух газов в сосуде с разной температурой стенок самопроизвольно разделяется так, что у горячей стенки – больше содержание одного газа, а у холодной – другого. Это явление *термодиффузии*. Поток вещества идет в направлении, противоположном направлению падения концентрации, так как он сопряжен с потоком теплоты, идущим от горячей стенки к холодной. Дефицит энтропии в одном процессе перекрывается ее избыточной продукцией в другом.

2. Каждый из двух грузов в поле тяжести стремится упасть вниз в направлении снижения потенциальной энергии, но если связать их с помощью блока, то более тяжелый груз будет поднимать более легкий, заставляя его двигаться в «противоестественном» направлении. Химическая реакция подобна грузу, «падающему» в направлении снижения свободной энергии.

Теорема Пригожина. Критерий установления стационарного состояния. Рассмотрим открытую систему постоянной массы, обменивающуюся с окружающей средой энергией и веществом. В ней проходят два необратимых сопряженных потока – теплоты J_1 и вещества J_2 . Согласно (11) локальная продукция энтропии $\sigma = J_1 X_1 + J_2 X_2 > 0$,

а сопряженные потоки: $J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2 \neq 0$, $J_2 = L_{21}X_1 + L_{22}X_2 = 0$.

Приходим к виду записи (11): $\sigma = L_{11}X_1^2 + (L_{12} + L_{21})X_1X_2 + L_{22}X_2^2$.

Зафиксируем силу X_1 (например, разность температур), тогда при $J_2 = 0$ в системе устанавливается стационарное состояние. Продифференцируем полученное выражение по X_2 при $\Delta X_1 = 0$:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial X_2} = 2L_{22}X_2 + (L_{12} + L_{21})X_1.$$

Если система близка к равновесию, то выполняется $L_{12} = L_{21}$ и

$$\frac{\partial \sigma}{\partial X_2} = 2(L_{21}X_1 + L_{22}X_2) = 2J_2 = 0.$$

Вторая производная $\frac{\partial^2 \sigma}{\partial X_2^2} = 2L_{22} > 0$. Это означает, что экстре-

мальная точка соответствует минимуму функции σ : $\sigma \rightarrow \min$.

Теорема Пригожина: в стационарном состоянии при фиксированных внешних параметрах локальная продукция энтропии в открытой системе стремится к минимальному значению.

Следствия теоремы Пригожина:

1. Теорема Пригожина о минимуме продукции энтропии в стационарном состоянии представляет количественный критерий эволюции открытой системы.

2. Вблизи равновесия стационарное состояние не может представлять собой автоколебательный периодический режим, так как это несовместимо с однонаправленным монотонным изменением Td_iS/dt и ее постоянством в стационарной точке.

Примечание. Если в этом примере X_2 также разрешить изменяться произвольным образом, то $J_1 = J_2 = 0$, $\sigma = 0$ и система достигнет равновесия.

Устойчивость стационарного состояния. Подействуем на систему небольшим возмущением, выводя ее из равновесия незначительно. Математическая запись этого действия соответствует разложению функции энтропии в ряд вблизи равновесия:

$$S = S_{\max} + \delta S + \frac{1}{2}(\delta^2 S) + \dots$$

Разложение S происходит вблизи экстремальной точки S_{\max} , и член δS первого порядка малости обращается в нуль, а устойчивость термодинамического равновесия определяется знаком члена $(\delta^2 S)$ второго порядка малости. Напомним, что переход закрытой системы в равновесное состояние определяется стремлением энтропии к максимальному значению: $S_i \rightarrow S_{\max}$, поэтому $S_i < S_{\max}$.

Тогда из условия выполнения $\delta^2 S < 0$ определится устойчивость термодинамического равновесия $\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (\delta^2 S) = \frac{d_i S}{dt} = \sum_n J_n X_n > 0$.

При положительной диссипации энергии в тепло процесс возмущения затухает сам. Это означает, что хотя знак члена ($\delta^2 S$) всегда отрицательный, его скорость изменения всегда положительна, что свидетельствует о его росте и стремлении к нулю.

Критерием перехода открытой системы в стационарное состояние является стремление локальной продукции энтропии к минимальному значению: $d_i \sigma < 0$, $\sigma \rightarrow \min$.

Тогда устойчивость стационарного состояния определится неравенством

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (\delta^2 S) = \sum_n \delta J_n \delta X_n > 0.$$

Величина $\sum_n \delta J_n \delta X_n$ называется *избытком производства энтропии*. Величины δJ_n и δX_n – отклонения (вариации J_n и X_n) от значений стационарного состояния в результате действия внешнего возмущения. Значит, открытая система обладает положительным суммарным избытком производства энтропии и сама контролирует, чтобы его величина была минимальна в переменных условиях.

Принцип минимума производства энтропии определяет *авторегуляцию* открытой системы: если открытая система в результате внешнего возмущения выведена из стационарного состояния, то в ней возникнут силы, воздействующие на процессы, пока локальная продукция энтропии не примет минимального значения (пока система сама не найдет самосберегающее состояние с наименьшей диссипацией энергии). Представим это графически для случая двух независимых сил X_1 и X_2 (рис.1). Если при $X_1 = \text{const}$ сила X_2 может изменяться, то точка, изображающая величину σ , будет двигаться по параболе, получаемой пересечением поверхности $\sigma(X_1, X_2)$ плоскостью $X_1 = \text{const}$, пока не достигнет минимума σ . Если нет никаких ограничений, она будет двигаться по поверхности до равновесной точки $\sigma = 0$. Когда граничные условия мешают системе перейти в состояние равновесия, она выбирает переход в состояние, столь близкое к состоянию равновесия, насколько позволяют эти условия.

Стационарное состояние, к которому эволюционирует система, является неравновесным, но все макропараметры и термодинамические потенциалы перестают зависеть от времени.

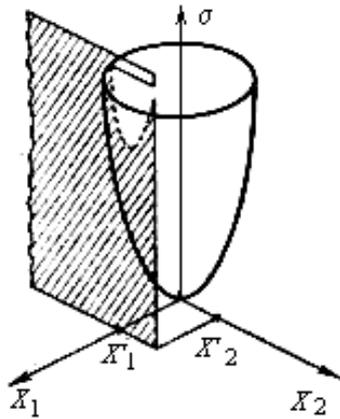


Рис. 1. Схема поведения стационарной линейной системы

В частности, изменение энтропии во времени становится равным нулю: $dS = d_eS + d_iS = 0$. Откуда следует, что $d_eS = -d_iS < 0$. Поступающий из окружающей среды поток тепла или вещества определяет отток энтропии d_eS (генерацию энтропии во внешнюю среду), который компенсируется производством энтропии d_iS необратимыми процессами внутри системы.

При эволюции и к равновесию, и к стационарному состоянию система одинаково «забывает» любые начальные условия, устремляясь к состоянию с минимумом потенциала, определяемым граничными условиями. Это делает предсказуемой реакцию системы на изменение граничных условий, а систему – «невосприимчивой» к флуктуациям (прил. 4).

Нелинейная термодинамика необратимых процессов

Вдали от равновесия. За пределами линейной области термодинамические силы, действующие на систему, могут возрасти настолько, что реакция стационарного состояния на различные типы флуктуаций может стать неоднозначной: сохраняться устойчивой для одних типов флуктуаций и неустойчивой – для других. Определенные флуктуации вместо того чтобы «привычно» затухать, спонтанно усиливаются и завладевают всей системой, вынуждая ее эволюционировать к новому режиму, качественно отличному от стационарных состояний с минимумом производства энтропии. Часть энергии системы переходит в макроскопическое организованное движение, и такой переход является процессом самоорганизации в форме когерентного поведения огромного числа молекул.

Система по-прежнему может эволюционировать к некоторому стационарному состоянию, но это состояние уже не определено термодинамическим потенциалом.

Неустойчивость Бенара. Неустойчивость Бенара возникает в поле тяготения в горизонтальном слое жидкости с вертикальным градиентом температуры. При таких условиях в слое жидкости устанавливается стационарный поток тепла, идущий снизу вверх. При росте градиента температуры и достижении им порогового значения стационарное состояние покоя жидкости становится неустойчивым. Скорость притока тепла становится больше, чем скорость отвода тепла от нижней поверхности слоя за счет теплопроводности, характерной для природы вещества. Система выбирает более эффективный для нее механизм передачи тепла с заданной скоростью – конвекцию. Конвективное движение жидкости организует внутри системы конвективные ячейки в форме правильных шестиугольников с размерами, определяемыми скоростью теплопереноса. Молекулы в них движутся согласованно с почти одинаковыми скоростями. Флуктуации микроскопического конвективного течения усиливаются и завладевают всей системой, устанавливая новый молекулярный порядок, соответствующий гигантской флуктуации.

В классической термодинамике тепловой поток считается источником диссипации энергии и потерь. В ячейке Бенара тепловой поток становится источником порядка, а сами ячейки представляют собой динамические структуры, названные *диссипативными структурами*.

Принцип минимума продукции энтропии. Процессы в биологических системах проходят при условиях, далеких от равновесия, где нарушаются и линейные связи между скоростями и силами, и соотношения взаимности. Так для биохимических процессов наиболее характерны переходы с $\Delta G = 4,2 - 8,4$ кДж/моль, а линейные соотношения Онзагера справедливы для $\Delta G \leq 1$ кДж/моль.

Разложим локальную продукцию энтропии на две составляющие:

$$d\sigma = \sum_k X_k dJ_k + \sum_k J_k dX_k = d_J\sigma + d_X\sigma.$$

В линейной области при выполнении условия Онзагера $d_X \sigma = d_J \sigma = \frac{1}{2} d\sigma$, т.е. $d_X \sigma$ есть полный дифференциал. В стационарном состоянии $d_X \sigma < 0$, $d\sigma < 0$. Соответственно вариационное условие устойчивости состоит в том, чтобы $\delta\sigma = 2\delta_X \sigma \geq 0$.

В нелинейной области причинно-следственные связи, определенные условиями Онзагера, не выполняются и $d_X \sigma \neq d_J \sigma$. Поэтому приходится рассматривать не общий, а частный случай, например при постоянстве потоков: $dJ_k/dt = 0$. Тогда $d_J \sigma = 0$, $d_X \sigma = d\sigma$.

П. Гленсдорф и И. Р. Пригожин применили принцип минимума продукции энтропии для нелинейной области, положив, что стационарное состояние при постоянных потоках также характеризуется минимумом продукции энтропии, и неравенство $d_X \sigma \leq 0$ отражает эволюционный критерий открытой системы вдали от равновесия.

Условие устойчивости стационарных состояний вдали от равновесия $\delta_X \sigma = \sum_k \delta J_k \delta X_k > 0$.

Знак вариации (δ) противоположен знаку дифференциала. Флуктуация может вызвать лишь избыточную продукцию энтропии, что соответствует положительной флуктуации. В стационарном состоянии положительные флуктуации ($\delta_X \sigma > 0$) локальной продукции энтропии исчезают вследствие принципа минимума продукции энтропии.

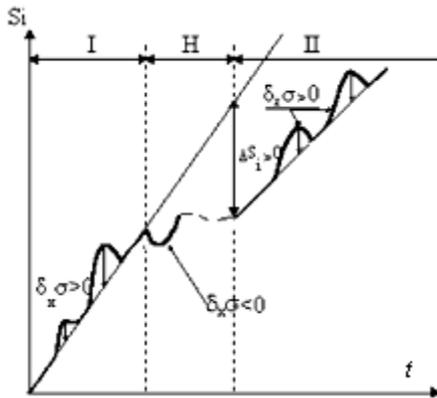


Рис. 2. Изменение энтропии S_i в открытой системе: I и II — стационарные состояния; H — область неустойчивости системы

Система возвращается к исходному стационарному состоянию, т.к. внутренние необратимые процессы снижают локальную продукцию энтропии. Поэтому если система достигла состояния с минимальным для него уровнем продукции энтропии, то она не сможет покинуть его спонтанно. Отрицательные флуктуации ($\delta_X \sigma < 0$) возможны только при внешних воздействиях ($d_e S \neq 0$). Именно такие флуктуации будут приводить систему к новому стационарному состоянию с уменьшенной энтропией (рис. 2).

Бифуркация и нарушение симметрии. Пусть физический параметр λ описывает отклонение системы от состояния равновесия (рис. 3). Вблизи от состояния равновесия (при $\lambda = 0$) термодинамическая ветвь устойчива, так как она удовлетворяет условию $\delta_X \sigma > 0$. При удалении параметра от равновесия термодинамическая ветвь становится все более неустойчивой и, в конечном итоге при $\lambda = \lambda_{кр}$ процесс переходит на новую нетермодинамическую ветвь. В этой точке бифуркации флуктуации локальной скорости продукции энтропии меняют знак: $\sigma < 0$, а система теряет устойчивость и переходит в новое состояние (рис. 3, а).

Для сложной субкритической бифуркации при одном значении параметра $\lambda > \lambda_{кр}$ возможно проявление множественности стационарных состояний (рис. 3, б, в). Значительные флуктуации, приводящие к потере устойчивости системы, могут породить *диссипативные структуры*. Стабильность их проявления обеспечивается непрерывным обменом системы с окружающей средой энергией и веществом. Один класс таких структур связан с бифуркациями, которые приводят к спонтанному разрыву пространственной гомогенности раствора (нарушение пространственной симметрии). Другой класс бифуркаций приводит к нарушению временной симметрии (бифуркации Хопфа).

В этом случае образуются упорядоченные во времени диссипативные структуры, в которых при $\lambda > \lambda_{кр}$ новые состояния характеризуются периодическими во времени осцилляциями концентраций (колебания активностей ферментов в метаболических процессах).

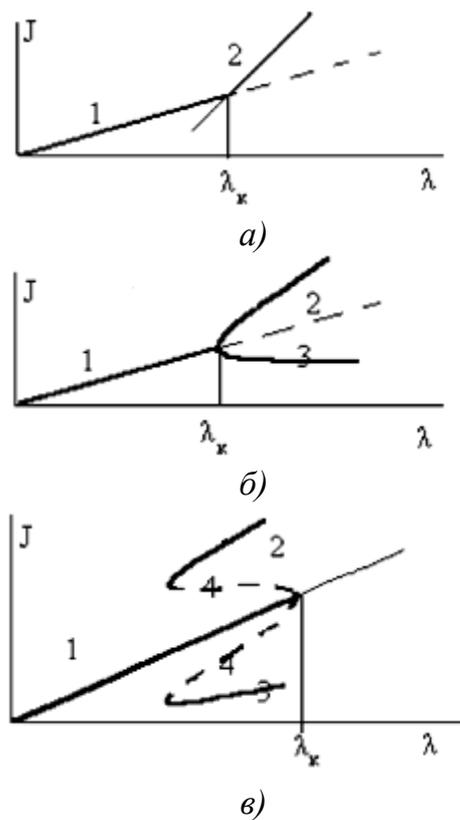


Рис. 3. Зависимость скорости J процесса от параметра λ системы с простым типом бифуркации (а), с суперкритической бифуркацией (б) и с субкритической бифуркацией (в): 1 – термодинамическая ветвь, 2 и 3 – новые стационарные состояния, 4 – область неустойчивости

При пространственно-временных изменениях концентраций в объеме возникают бегущие волны, образующие вращающиеся спирали. Возникновение волн возбуждения в живой ткани, состоящей из возбудимых клеток, и их распространение определяются тем, что каждый элемент имеет запас энергии (в виде мембранного потенциала или энергии окисления), которая и используется для распространения возбуждения. Переход между этими состояниями происходит с определенной периодичностью, что определяет автоволновой процесс в активной среде.

Часть 2. МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА

Предмет и методы изучения. Молекулярная биофизика изучает структуры биологических макромолекул на их соответствие биологическим функциям и изменения структур при функционировании биологических макромолекул. Прямую информацию о пространственной структуре макромолекул позволяет получить рентгеноструктурный анализ, для проведения которого требуются гомогенные, хорошо очищенные препараты. Если состояние макромолекул в растворе лишь приближается к нативным макромолекулам в клетке, то используют непрямые методы исследования.

Биологические макромолекулы в растворе

Макромолекула. Клубок и глобула. В отличие от неживой материи, где наименьшей частью и носителем свойств химического элемента является атом, основной структурной единицей живого является макромолекула, состоящая из большого количества атомных групп. Молекула с молекулярной массой 10^6 состоит из 10^5 ковалентно соединенных атомных групп, что и определяет ее макромолекулярность.

Большое число внутренних степеней свободы (тепловые перемещения, повороты и вращения) придают макромолекуле статистические свойства. Здесь же между атомами существуют химические связи, ближние и дальние взаимодействия которых придают ее перестройкам определенный характер. Значит, биологическая макромо-

лекула имеет свойства на базе статистических и детерминистских степеней свободы.

В простых химических процессах в растворах продукт реакции проявляется вследствие активных соударений молекул реагентов. Результат функционирования макромолекулы достигается внутренними взаимодействиями. В химии растворов рост температуры вызывает рост активных кинетических соударений молекул, а в макромолекулярных комплексах может повлиять на структурную организацию, а значит, на механизм и эффективность внутримолекулярных взаимодействий.

Полимерная цепь, внутри которой взаимодействуют только соседние звенья, сворачивается в клубок, обладающий большим числом конформаций, переходы между которыми происходят в процессе микроброуновского движения каждого элемента цепи. Такой клубок не обладает определенной фиксированной внутренней структурой, он «дышит» с амплитудой «вздоха», сопоставимой с размером клубка. В реальных макромолекулах объемные взаимодействия элементов цепи, далеко отстоящие друг от друга, создают внутреннее поле, формирующее внутри клубка плотную однородную сердцевину. Такая макромолекула – *глобула* – обретает пространственную структуру.

Конформации макромолекул. *Первичная структура* макромолекулы – последовательность звеньев в цепи биополимера, связанных ковалентными связями. Химические ковалентные связи организуются внешними электронами атомов и относятся к сильным устойчивым взаимодействиям со свободной энергией образования до $800 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Вторичная структура – локальное упорядочивание при помощи водородных связей отдельных участков полимерной цепи.

Третичная структура – укладка цепи ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями.

Четвертичная структура – пространственное объединение нескольких стабилизированных электростатическими силами полимерных цепей с образованием надмолекулярного комплекса.

Конформация макромолекулы – это способ укладки полимерной цепи (без разрыва ковалентных связей) организацией большого количества слабых связей в направлении наиболее термодинамически выгодной и стабильной пространственной структуры. Вращения вокруг одинарных ковалентных связей вызывают образования поворотных

изомеров, способствуя и предопределяя ту или иную конформацию полимерной цепи.

В таких гетерогенных системах функционирование определяется межмолекулярными слабыми взаимодействиями невалентного характера. Здесь сильные взаимодействия создавали бы слишком жесткие, устойчивые структуры, лишённые молекулярной подвижности, необходимой для тонкой регуляции химических реакций, функциональной настройки и т. д. Энергия слабых связей (при $T = 300 \text{ K}$) превышает среднюю тепловую энергию молекул $W_T = 2,5 \text{ кДж/моль}$, поэтому ее величина достаточна для стабилизации конформации макромолекулы.

Внутренние макромолекулярные взаимодействия и связи:

1. Электростатические дальнедействующие взаимодействия.

Ионные связи. Энергия электростатического взаимодействия между группами зависит от микроокружения заряженных групп в белковой глобуле. Вблизи поверхности белка, где $\epsilon = 80$, энергия меньше. Внутри белковой глобулы $\epsilon = 2 - 5$, что приводит к увеличению $W_э$. Энергия ионных связей: $40 - 400 \text{ кДж/моль}^{-1}$.

Ион-дипольные взаимодействия между ионами и полярными группами молекул определяются зарядом иона и дипольным моментом взаимодействующей с ним атомной группы.

2. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия (близкодействующие):

Диполь-дипольные взаимодействия имеют место между полярными группами с постоянными дипольными моментами.

Индукционные взаимодействия: постоянный диполь может индуцировать дипольный момент в соседней неполярной группе, благодаря чему возникают взаимодействия типа диполь-индуцированный диполь. Энергия взаимодействия диполь-диполь и диполь-индуцированный диполь составляет $0,4 - 4 \text{ кДж/моль}^{-1}$.

Перечисленные взаимодействия являются электростатическими.

Дисперсионные взаимодействия – взаимодействия валентно-насыщенных электронных оболочек атомов и молекул. Дисперсионные силы не зависят от наличия зарядов, дипольных моментов, квадрупольных моментов и проявляются между нейтральными или неполярными группами. Энергия связей между неполярными группами в макромолекулах в таких случаях составляет $4 - 40 \text{ кДж/моль}^{-1}$.

3. Водородная связь.

Сравним T_3 и T_k для двух жидкостей H_2O и H_2S , молекулы которых близки по размеру: для H_2O – $T_3 = 273$ К и $T_k = 373$ К; для H_2S – $T_3 = 190$ К; $T_k = 211$ К. Значительные различия в значениях указывают на различия в межмолекулярных взаимодействиях за счет количества водородных связей. Водородная связь образуется между полярными группами, содержащими атом водорода (O-H, N-H, S-H), и такими атомами, как O, N, S. Водородные связи стремятся обрести направленный характер (при образовании связи все три атома коллинеарные) и обозначаются пунктирными линиями: N-H----O = C. Энергия водородных связей $4 - 30$ кДж·моль⁻¹.

Структура воды и гидрофобные взаимодействия. Молекула воды с длиной связей $0,096$ нм и углом $2\alpha = 104,52^\circ$ обладает дипольным моментом $p = 6,08 \cdot 10^{-30}$ Кл·м (рис. 4, а). При $T = 298,15$ К относительная диэлектрическая проницаемость воды $\epsilon = 78,54$.

Модель непрерывной структуры.

Молекулы воды координированы тетраэдрически в единую трехмерную структуру. Каждая молекула воды может выступать и донором, и акцептором водородных связей, поэтому вода сильно ассоциирована с координатным числом 4 (координационная связь). Атомы кислорода молекул воды 1, 2, 3, 4 располагаются в вершинах тетраэдра, в центре которого размещается молекула воды (рис. 4, б). Каждая молекула тетраэдра связана водородными связями с соседними молекулами воды, что способствует образованию трехмерной сетки водородных связей ажурной конструкции кристаллической воды. Факторы внешней среды (температура, давление) не вызывают разрыв, а лишь деформации водородных связей.

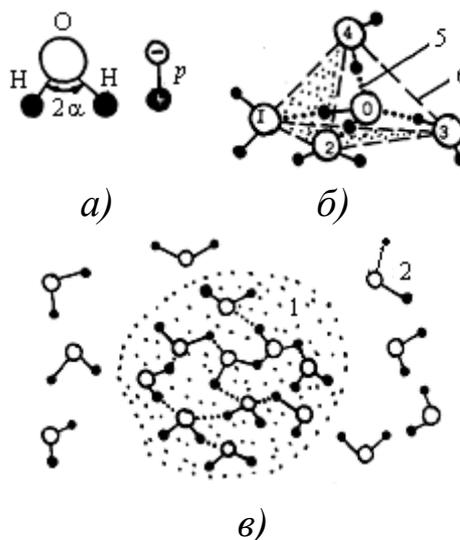


Рис. 4. Структура воды: а – молекула воды: p – дипольный момент, 2α – валентный угол; б – тетраэдрическая структура воды: 0, 1, 2, 3 и 4 – молекулы воды, 5 – водородные связи, 6 – ребро тетраэдра; в – модель «мерцающих» кластеров: 1 – кластер, 2 – неассоциированные молекулы воды

Модель мерцающих кластеров – модель Франка – Уэна (1957 г.) рассматривает воду как совокупность молекул, по-разному связанных водородными связями. Кластеры (рис. 4, в) – короткоживущие (10^{-10} – 10^{-11} с) ассоциаты молекул воды. Они постоянно распадаются и вновь организуются в виде кооперативного процесса: образование или разрыв одной водородной связи значительно облегчает соответственно образование или разрыв других водородных связей.

При 293 К 70 % молекул воды находятся в виде кластеров и 30 % – неассоциированы. С увеличением температуры количество кластеров и их размеры уменьшаются.

Гидрофобные взаимодействия. С одной стороны, биологические макромолекулы проявляют свои функции в воде, с другой – молекулы воды сильно влияют на конформацию макромолекул. неполярные вещества слабо или почти не растворяются в воде.

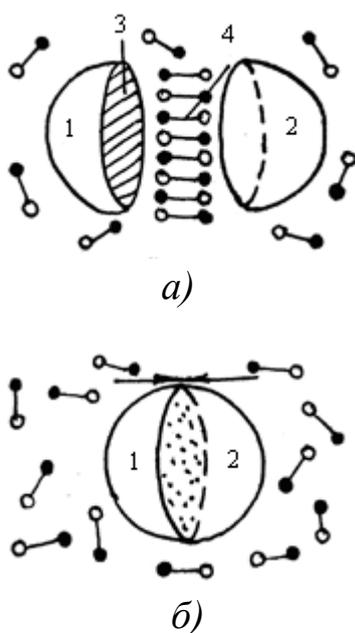


Рис. 5. Схематическое изображение взаимодействия неполярных молекул в воде: а – две молекулы (1 и 2) с большими неполярными участками, 3; 4 – упорядоченная вода (кластер); б – гидрофобные взаимодействия неполярных участков

Вблизи неполярных участков уменьшается подвижность молекул воды, что приводит к упорядочиванию их в кластерные структуры с увеличением свободной энергии. Известно, что $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ и увеличение свободной энергии при постоянной энтальпии будет связано с уменьшением энтропии: $\Delta S < 0$ (рис. 5, а). Значит, система переходит в неустойчивое состояние с увеличенной свободной энергией. Переход энергетически невыгоден, и система ищет пути по уменьшению аккумулированной свободной энергии. При благоприятном сближении неполярных молекул устраняются или уменьшаются энергетически невыгодные контакты с полярными молекулами воды (рис. 5, б), что приводит к распаду образованных кластерных структур и увеличению энтропии системы. Такой механизм изменения энтропии вносит наибольший вклад в уменьшение свободной энергии системы и делает такое сближение необратимым. Взаимодействия, определяемые изменением структуры воды при внедрении в нее

неполярных молекул, имеют энтропийную природу и называются гидрофобными.

Взаимодействие между макромолекулами в растворе (теория Дебая – Хюккеля). В исходный электронейтральный раствор, содержащий разные сорта ионов, внесем макромолекулы (М). На их поверхностях имеются нескомпенсированные локальные поверхностные заряды, притягивающие ионы противоположного знака (противоионы), поэтому вблизи макромолекулы происходит перераспределение ионов (рис. 6).

Обозначим заряд иона i -го типа q_i и количество ионов в единице объема n'_i , тогда плотность заряда $\rho = \sum_i q_i n'_i$. На ориентационное распределение ионов вблизи макромолекулы в поле с потенциалом ϕ будут влиять тепловые колебания, в результате чего количество ионов будет подчиняться распределению Больцмана:

$$n'_i = n_i e^{-\frac{q_i \phi}{kT}}, \quad (12)$$

где n_i – среднее число ионов в единице объема; $q_i \phi$ – электрическая энергия иона; kT – тепловая энергия иона.

Подставляем в уравнение Пуассона $\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} = -\frac{\rho}{\epsilon}$ правую часть (12):

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} = -\frac{1}{\epsilon} \sum_i q_i n_i e^{-\frac{q_i \phi}{kT}}. \quad (13)$$

Допущения П. Дебая и Е. Хюккеля:

1. Раствор электронейтральный:

$$\sum_i q_i n_i = 0. \quad (14)$$

2. Электрическая энергия иона существенно меньше его тепловой энергии: $q_i \phi \ll k_0 T$.

Второе допущение позволяет разложить экспоненту в ряд (см. прил. 1, пример 2):

$$e^{-\frac{q_i \phi}{k_0 T}} \approx 1 - \frac{q_i \phi}{k_0 T} + \frac{1}{2!} \left(\frac{q_i \phi}{kT} \right)^2 - \dots \quad (15)$$

Пренебрегая членами второго и более высокого порядка малости, подставим (15) в (13) с учетом (14) и получим:

$$\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} - \left(\frac{1}{\epsilon k T} \sum_i q_i^2 n_i \right) \phi = 0.$$

Выражение в скобках всегда положительно, поэтому

$$p^2 = \frac{1}{\epsilon kT} \sum_i q_i^2 n_i. \quad (16)$$

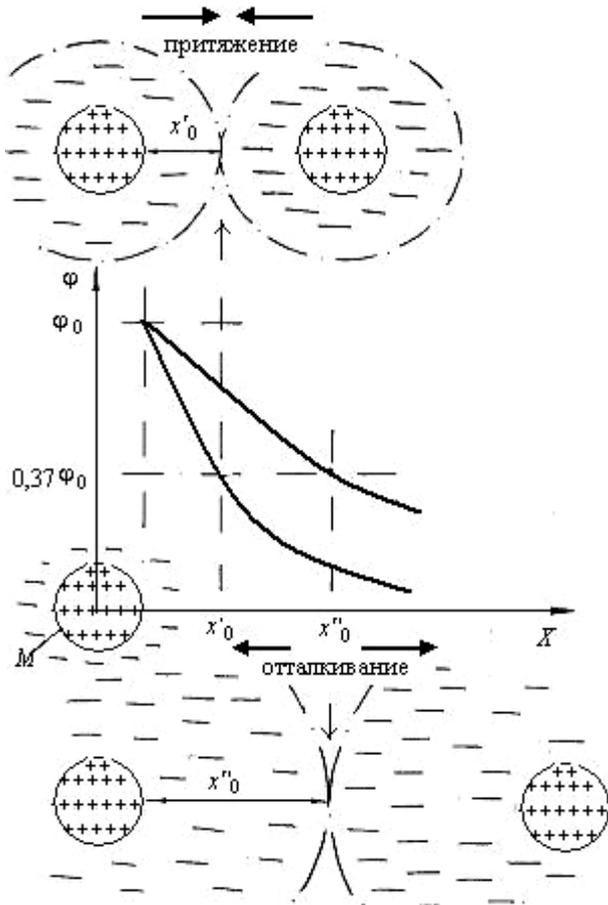


Рис. 6. Распределение потенциала ϕ , создаваемого заряженной сферической макромолекулой в направлении x в водном растворе соли

Однородное дифференциальное уравнение $\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} - p^2 \phi = 0$ имеет решение $\phi = \phi_0 e^{-px}$.

Потенциал макромолекулы уменьшается с расстоянием по экспоненциальному закону. Расстояние x_0 , на котором ϕ падает в e раз ($\phi = 0,37\phi_0$), называется *дебаевской длиной*. Это толщина ионной оболочки, окружающая в электролите каждую заряженную макромолекулу. Параметр Дебая p называется *радиусом ионной атмосферы*.

Перепишем (16) в виде $p^2 = \frac{2}{\epsilon kT} \frac{1}{2} \sum_i q_i^2 n_i = \frac{2}{\epsilon kT} \mu$, где μ — *ионная сила* раствора, характеризующая общее число ионных зарядов в единице объема независимо от их знаков: $\mu = \frac{1}{2} \sum_i q_i^2 n_i$.

$$\text{Тогда } x_0 = \frac{1}{p} = \sqrt{\frac{\epsilon kT}{2\mu}}.$$

Итак, в растворе около каждой макромолекулы с неоднородно распределенным электрическим зарядом на поверхности формируется ионная оболочка, корректирующая взаимодействие макромолекул между собой.

В солевом растворе результирующая сила взаимодействия заряженных макромолекул определяется алгебраической суммой ван-дер-ваальсовой силы притяжения и электростатической силы отталкивания. В разбавленных солевых растворах (ионная сила небольшая, дебаевские

длины x_0'' большие) между макромолекулами преобладают силы отталкивания за счет толстых оболочек противоионов; при повышении концентрации соли (увеличивается μ) дебаевская длина уменьшается; при определенной x_0' силы притяжения превышают силы отталкивания, и макромолекулы ассоциируют (см. рис. 6). При очень больших значениях μ белок осаждается в растворе. Это явление, называемое *высаливанием*, используется для экстрагирования и очистки белков.

Биофизика белков

Состав. Первичная структура белков.

Макромолекулы белков состоят из одной или нескольких полипептидных цепей, построенных из аминокислотных остатков. На N-конце цепи находится NH_2 -группа, на C-конце – группа COOH . Аминокислоты получили такое название потому, что группа NH_2 называется в органической химии аминогруппой, а соединения, содержащие группу COOH (карбоксильную группу), ведут себя подобно кислотам.

Видно (рис. 7), что к α -углеродному атому присоединены четыре разные группировки. Три из них – атом водорода, щелочная аминогруппа и кислая карбоксильная группа – у всех аминокислот одинаковы (кроме пролина). Различают аминокислоты по строению радикальной группы R_i : от атома Н – у молекулы глицина до бензольного кольца – у фенилаланина.

Соединение аминокислот происходит организацией пептидной группы с

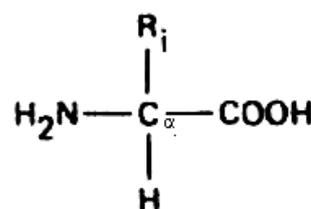


Рис. 7. Общая формула аминокислот

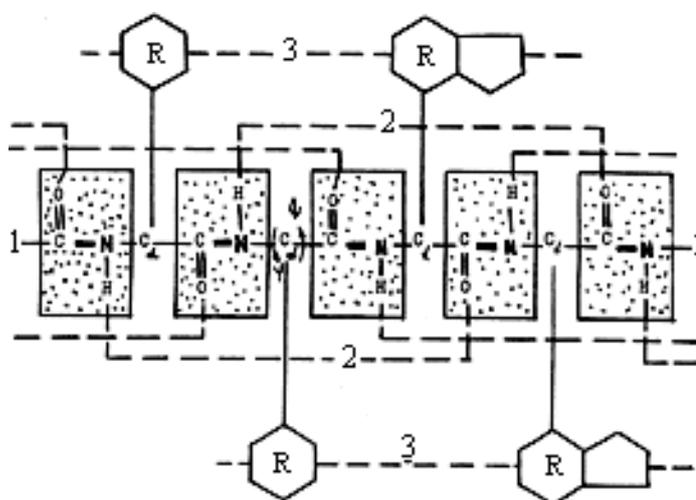


Рис. 8. Первичная структура: 1 – 1 – последовательность пептидных групп; ϕ и ψ – торсионные углы; длина связей: $\text{C-N} - 0,132$ нм, $\text{N-C}_\alpha - 0,147$ нм и $\text{C}_\alpha\text{-C} - 0,153$ нм. Вторичная структура: 2---2 – водородные связи между пептидными группами. Третичная структура: 3---3 – слабые нековалентные взаимодействия между боковыми радикалами аминокислотных остатков

выделением молекулы воды. Существует двадцать естественных разновидностей аминокислот, которые могут соединяться друг с другом в любой комбинации. Двенадцать из них вырабатываются в организме человека, а остальные восемь поступают в него с пищей. У всех организмов белки построены из одних и тех же аминокислот.

Выделено шесть уровней структурной организации белков: первичная (рис. 8), вторичная, третичная и четвертичная структуры, сверхвторичные структуры и домены.

Первичной структурой белка называют последовательность аминокислотных остатков в одномерном представлении. Связь между

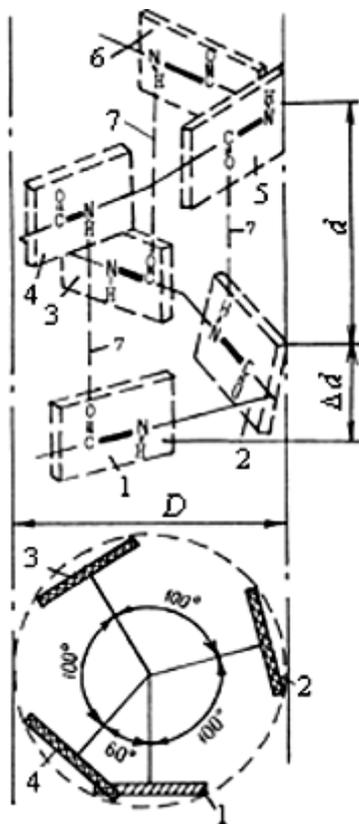


Рис. 9. Правая α -спираль: продольное поперечное сечение α -спирали: 1 – 6 – пептидные группы, 7 – водородные связи, d – шаг спирали, Δd – расстояние между пептидными группами; D – диаметр α -спирали

щелочной аминогруппой NH_2 - и карбоксильной группой COOH называется *пептидной*. Соединяясь «головой к хвосту», аминокислоты образуют пептидные цепи длиной более тысячи мономеров. «Осевая» цепь у всех белков одинаковая, но последовательность отходящих от нее боковых групп (R_i) в каждом белке своя.

Характерные молекулярные массы M_r отдельных полипептидных цепей в белках порядка 20000, что соответствует 150 – 180 остаткам. Например, цепочки, образующие молекулу гемоглобина, содержат 145 аминокислотных остатков каждая, причем в молекулу входит четыре цепочки. Молекулы, содержащие менее 100 остатков, называют не белками, а полипептидами.

В полипептидной цепи пептидная группа является плоской и жесткой, а саму цепь можно представить последовательностью однотипных плоскостей (пептидных групп), соединенных между собой одинарными связями N-C_α и C-C_α . Вращение вокруг них не является свободным из-за стерических ограничений.

Вторичная структура белков. Под вторичной структурой белка понимают упорядоченное расположение полипептидной цепи,

стабилизированное водородными связями между пептидными группами. Наиболее энергетически и стерически выгодной и часто встречаемой вторичной структурой является правая α -спираль с параметрами: шаг спирали $d = 0,54$ нм; радиус α -спирали $r = 0,23$ нм. Водородные связи, параллельные оси спирали, образуются между каждой первой – четвертой пептидными группами (рис. 9).

Как видно из поперечного среза α -спирали, на каждом ее обороте происходит сдвиг вправо на 60° , поэтому только через 10 полных оборотов 1-я пептидная группа совпадет с 36-й, поэтому говорят, что на один шаг спирали приходится 3,6 аминокислотного остатка.

Вторичными структурами белковых молекул являются параллельные и антипараллельные β -складчатые листы (β -структура). Большинство из них имеют не более шести полипептидных цепей, стабилизированных водородными связями, и по шесть аминокислотных остатков по длине каждой цепи. Поэтому размеры листа ограничены: шириной $t = 2,5$ нм, длиной $l = 2,0$ нм с расстоянием между изгибами $d = 0,68$ нм (рис. 10).

Сверхвторичные структуры. Домены. Примерами сверхвторичных структур белков являются: 1. Суперспиральные структуры (рис. 11, 12): две или три (в зависимости от белка) α -спирали 1 скручены с шагом d относительно друг друга (рис. 11, а) и стабилизированы между собой гидрофобными взаимодействиями (1, 4' и

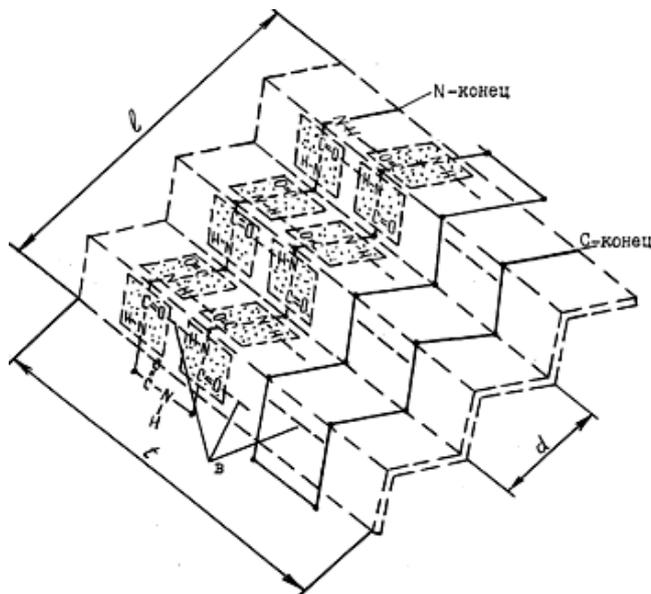


Рис. 10. Антипараллельный β -складчатый лист: l – длина листа, t – ширина листа, d – водородные связи

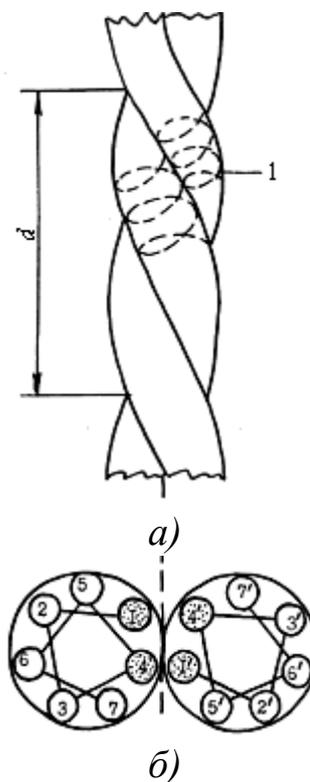


Рис. 11. Суперспираль (а) и ее поперечное сечение (б)

4, 1') аминокислотных остатков 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 (рис. 11, б). 2. Комбинации β -складчатых листов (рис. 12, а) или попеременные сочленения β -листов и α -спиралей (рис. 12, б).

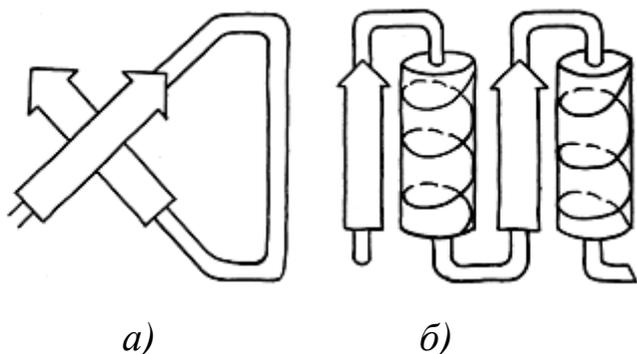


Рис. 12. Сочленение параллельных β -листов ($\beta\zeta\beta$ -звено) (а) и попеременное сочленение β -листов и α -спиралей ($\beta\alpha\beta$ -звено) (б)

сочленения β -листов и α -спиралей (рис. 12, б).

Белки с молекулярной массой больше $2 \cdot 10^4$ состоят из нескольких глобулярных областей – доменов, слабо связанных между собой, и поэтому имеют более гибкую структуру, сохраняя функциональные характеристики нативных белков. Такие кооператив-

ные блоки цепи свертываются и разворачиваются независимо друг от друга и потому рассматриваются как относительно автономные структурные единицы.

Третичная и четвертичная структуры белка. Нуклеационная модель свертывания. Молекулы большинства белков не обладают формой длинных цилиндров (α -спираль) или складчатых листов. Белковая спираль вынуждена переходить в такое состояние, в котором водоподобные (гидрофильные) части пептидных групп располагаются на поверхности, а углеводородные (гидрофобные) – внутри молекулы. Гидрофобное взаимодействие обеспечивает «тонкую регулировку» форм: энтропия «изгибает и мнет молекулу» до тех пор, пока баланс между распо-

положениями гидрофобными и гидрофильными группами цепочки не предопределил конкретную форму молекулы.

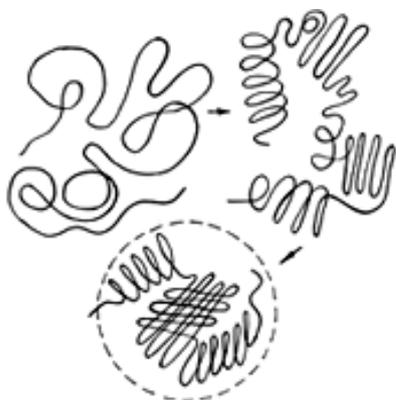


Рис. 13. К нуклеационной модели свертывания белка

Нуклеационной моделью свертывания и укладки полипептидной цепи в стабильную форму третичной структуры белка утверждается, что короткие сегменты полипептидной цепи свертываются независимо друг от друга (рис. 13), образуя α -спирали и β -слои с

большой скоростью и, сближаясь, образуют компактную трехмерную структуру. Спираль может изгибаться и скручиваться благодаря водородным связям между пептидными группами в ее различных частях, а также взаимодействием между распределенными электрическими зарядами. Переходы спираль-клубок проходят за время 10^{-6} – 10^{-8} с. Окончательная, наиболее энергетически устойчивая, форма «замораживается».

Быстрые движения ($\tau < 10^{-7}$ с) внутри и на поверхности макромолекул имеют локальный характер спонтанных флуктуаций. Их обуславливают хаотичные перемещения за 10^{-13} с, связанные с вращением боковых групп вокруг одинарных связей в полипептидной цепи, обеспечиваемые тепловой энергией. На больших интервалах времени (10^{-12} – 10^{-11} с) локальные хаотические движения дополняются скоординированными перемещениями, которые в совокупности могут вызывать деформацию структуры при кооперативном смещении соседних атомов. Перемещения полипептидных цепей или доменов белковых молекул ограничены в интервалах времени ($\tau > 10^{-7}$ с) и определены как медленные движения. Глобулы третичных структур объединяются, укрывая друг у друга гидрофобные части нитей. Совокупность отдельных белковых нитей – глобул, образующих полную молекулу, называют четвертичной структурой белка.

Внутри белка плотность распределена неоднородно: области с высокой плотностью содержат высокоупорядоченные участки с α -спиралями и β -структурами; области с низкой плотностью – гидрофобные аминокислотные остатки. Белки отличаются по количеству регулярных структур: фибриллярные белки – высокоупорядоченные структуры; глобулярные – менее упорядочены.

Биофизика нуклеиновых кислот

Основные причины эволюции живых систем. Эволюционный процесс объясняется тремя основными причинами: способностью живых организмов к воспроизведению себе подобных – *самовоспроизведе-*

дением, изменением в живых организмах – *мутацией*, способностью сохранять изменения – *наследственностью*.

Каждый биообъект имеет конкретные границы адаптаций и, следовательно, изменений. Переход за эти границы приводит к качественному изменению биообъекта. Однако возможно небольшое расширение границ приобретением приспособительных механизмов с последующей передачей приобретенных признаков по наследству. Самопроизвольное появление самосохраняющих реакций маловероятно, поэтому организм *a priori* должен быть снабжен алгоритмом управления.

Каждый биообъект отличается от другого структурой клеточного ядра. Если убрать ядро из клетки, то она гибнет; если заменить одно ядро другим, взятым у клетки организма другого вида, то первая клетка приобретает признаки второй. Итак, ядро определяет и управляет жизнью клетки. Основу структуры ядра составляют палочковидные образования – хромосомы. Число хромосом, их форма и величина для каждого вида живых организмов строго определены: в клетке плодовой мушки дрозофилы – 8 хромосом, кукурузы – 20, мыши – 40, человека – 46. Наследственная информация, передаваемая от клетки к клетке, находится в хромосомах, которые состоят из белков и нуклеиновых кислот. К 40-м гг. XX в. полагали, что носителем наследственной информации являются белки, основываясь на том, что структура белков не повторяется для различных видов организмов (индивидуальна), а состав нуклеиновых кислот имеет лишь незначительные отличия. Однако вскоре группа ученых (Эвери, Мак-Леод, Мак-Карти) опровергла это мнение, доказав, что за наследственность отвечает дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) как хранитель и передатчик наследственной информации. Основным структурным «кирпичом» ДНК служат четыре азотистых основания, называемые нуклеотидами: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц), тимин (Т).

Правила Чаргаффа. К концу 40-х гг. Э. Чаргафф сформулировал два правила: 1. Процентное содержание четырех оснований А, Т, Г, Ц в ДНК от вида к виду сильно меняется. 2. Как бы сильно не отличался нуклеотидный состав, всегда количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых (А равно Т, Г равно Ц).

Первичная структура нуклеиновых кислот.

Первичная структура нуклеиновых кислот — это последовательность нуклеотидов в полинуклеотидной цепи. Мономерные единицы нуклеиновых кислот (нуклеотиды) состоят из фосфата, сахара и пуриновых (А и Г) или пиримидиновых (Т, Ц, У) оснований. Нити нуклеиновых кислот представляют непрерывную цепь ковалентно соединенных фосфодиэфирными связями фосфатными группами с остатками сахара. В каждом нуклеотиде сахар

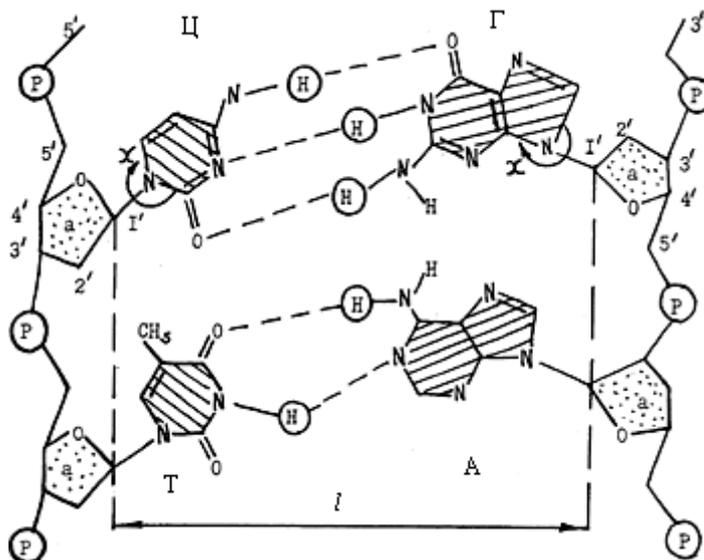


Рис. 14. Схема комплементарных пар А-Т и Г-Ц в ДНК: P-3'-5' — фосфодиэфирные связи, а — сахар, l — расстояние расположения комплементарных пар, k — угол ориентации оснований. Пуриновые основания — аденин (А) и гуанин (Г); пиримидиновые основания — тимин (Т) и цитозин (Ц)

соединен с помощью гликозидной связи с азотистым основанием. Ориентация оснований к дезоксирибозе в ДНК описывается углом поворота k (рис. 14). Вращение околоэфирных связей создает стерические условия для регулярного расположения пуриновых и пиримидиновых оснований в пространстве цепи, чем и объясняется конформационная подвижность в этой цепи.

Для определения последовательности нуклеотидов в цепи используются ферменты рестриктазы, расщепляющие длинную ДНК на короткие фрагменты, которые с помощью электрофореза разделяются и разводятся.

Вторичная структура нуклеиновых кислот. Двойная спираль ДНК. Используя пространственное моделирование по данным рентгеноструктурного анализа Дж. Уотсон и Ф. Крик в 1953 г. предложили одну из возможных конформаций ДНК на уровне вторичной структуры — двойную спираль ДНК. Согласно модели, молекула ДНК состоит из двух противоположно направленных полинуклеотидных цепей, образующих правую двойную спираль с шагом $b = 3,4$ нм, которая схематически представляет собой винтовую лестницу (рис. 15). Цепи обла-

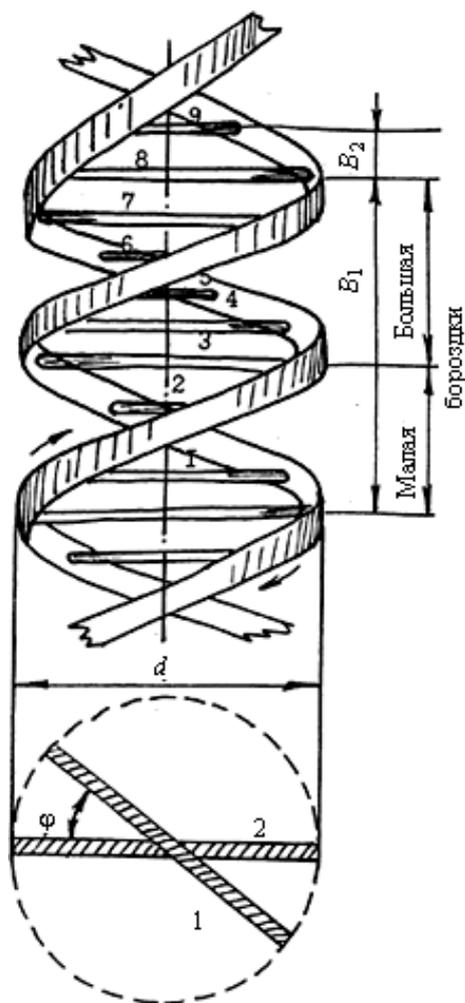


Рис. 15. Двойная спираль ДНК: B_1 – шаг спирали, B_2 – расстояние между комплементарными парами, d – диаметр двойной спирали, φ – угол между двумя комплементарными парами, 1 – 10 – число комплементарных пар на шаг спирали

Механизм самовоспроизведения и передачи информации дочерним клеткам. По модели удвоения (репликации) спирали молекулы ДНК расплетаются на две одиночные цепи. Этим процессом управляет белок теломераза, расходуемый, предназначенный для счетного числа репликаций, а значит, делений клетки. Из свободных нуклеотидов в ядре клетки (ДНК-полимеразы) по принципу дополненности для каждого основания в каждой цепи находится пара: об-

дают полярностью и в ДНК они расположены антипараллельно. Обе спирали стянуты своими основаниями, которые могут располагаться только строго определенными парами: А-Т и Г-Ц. Эти парные структурные соответствия конкретизируют правила Чаргаффа и называются принципом комплементарности (дополненности). Уотсон-криковские комплементарные пары располагаются в ДНК на оптимальном расстоянии $l = 1,085$ нм, когда возможно «замыкание» между ними водородных связей (см. рис. 14): пара А-Т стабилизирована двумя водородными связями, пара Г-Ц – тремя.

Фиксированная структура уотсон-криковских пар оснований и разные способы взаимодействия с другими молекулами клетки допускает разнообразие форм двойной спирали (кольцевые, линейные). Длина ДНК определена сантиметрами, а в хроматине она уложена разными формами в структуры с размерами несколько микрометров.

Вдоль молекулы ДНК непрерывно перемещается фермент репоразы, восстанавливая повреждаемые участки особенно пуриновых оснований. Из-за их распада ДНК «в пробирке» быстро теряет свои функции.

разуются две двойные спирали (рис. 16). Каждая полученная спираль воспроизводит расплетенную. Итак, наследственный код для дочерней клетки сохранен, но нужны белки для ее строительства и функционирования.

Последовательность оснований ДНК хромосом ядра клетки не может непосредственно управлять синтезом белка, так как он происходит не в ядре клетки, а в клеточных образованиях – рибосомах. Значит, должен существовать механизм передачи информации с программой синтеза белка из ядра клетки на «сборочный конвейер» – рибосому. Без такой программы рибосома «не узнает», как ей работать и какой белок производить. В 1961 г. удалось выделить «посредника», несущего эту информацию. Им оказалась одна из разновидностей рибонуклеиновых кислот, состоящая из одной полинуклеотидной цепи и названная по своей функции мессенджер РНК (мРНК).

Транскрипцией называют биосинтез молекул РНК, нуклеотидная последовательность которых комплементарна определенному участку молекулы ДНК (прил. 5). Пары оснований образуются по принципу комплементарности: А-У, Г-Ц, где в паре с аденином вместо тимина – урацил (У).

После того как мРНК построена, она «выбрасывается» из ядра и «блуждает» по клетке, пока не отыщет и не прикрепится к рибосоме. Это означает, что программа принесена и «запущена» на выполнение синтеза белка.

Подача соответствующих аминокислот к месту синтеза белка осуществляется молекулами транспортных рибонуклеиновых кислот тРНК. Тройка нуклеотидов, соответствующая определенной аминокислоте, называется кодоном. Кодону структурно соответствует, с одной стороны, участок мРНК, а с другой – антикодон – молекула тРНК с тройкой нуклеотидов, комплементарной к соответствующей тройке мРНК. К другому концу тРНК присоединяется аминокислота, соответствующая данному кодону, образуя комплекс аминоксил-тРНК. Так

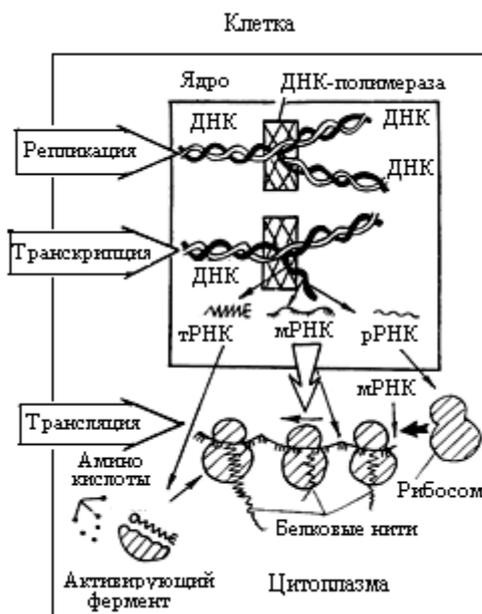
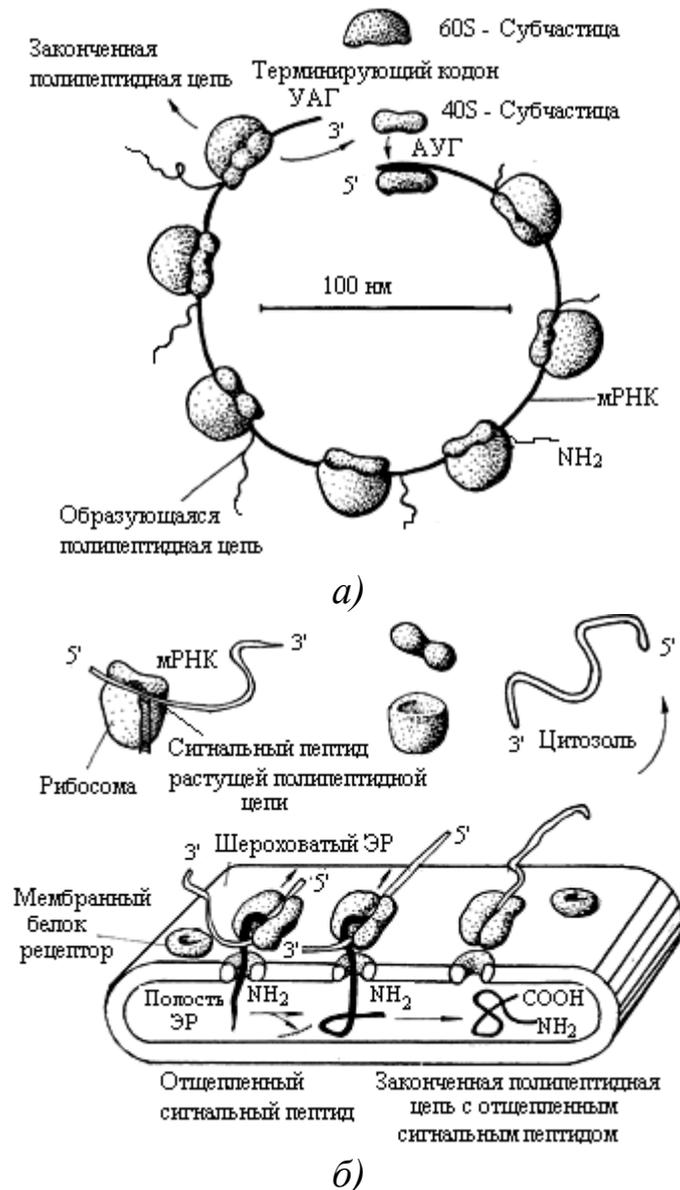


Рис. 16. Схема синтеза белка (Азерников, 1966)

транспортная РНК «узнает» свободные аминокислоты и присоединяет их к растущей на рибосоме полипептидной цепи.

Синтез белка. В полирибосомных комплексах (полисомах) каждая рибосома состоит из малой и большой субъединиц (рис. 17, а): примерно две трети приходится на долю рРНК и одна треть – на белок.



Синтез белка начинается со связывания малой субчастицы рибосомы с соответствующим местом мРНК. Далее происходит трансляция (см. рис. 16; 17, а) с синтезом белка согласно информации, записанной в мРНК. При этом каждая из рибосом считывает мРНК и синтезирует белок автономно.

Секреторные и мембранные белки синтезируются рибосомами, связанными с эндоплазматическим ретикулумом (ЭР). Сильно гидрофобная N-концевая последовательность служит сигналом для крепления рибосомы к мембране ЭР. Синтезируемая полипептидная цепь протягивается через мембранный белок, а сигнальная последовательность отщепляется на внутренней стороне ЭР (рис. 17, б).

Рис. 17. Схема синтеза белка (Альбертс, 1983 г.): а – схематическое изображение полирибосомы (60 S – большая частица, 40 S – малая субчастица); б – схема синтеза белка в шероховатом ЭР

Синтез белка разбивают на три этапа: *инициация*, *элонгация*, *терминация*. Сигналом для начала трансляции служит иницирующий кодон АУГ (код метионина) в мРНК. Инициация

приводит к связыванию инициаторной тРНК с сигналом начала трансляции и образованию инициаторного комплекса: рибосома-мРНК-тРНК. Инициация завершается перемещением рибосомы вдоль цепи мРНК в направлении от 5' к 3' (см. рис. 14; 17, б). На каждом этапе последующей элонгации происходит связывание аминоацил-тРНК (узнавание кодона), образование пептидной связи и перемещение (трансляция) рибосомы. Рост полипептидной цепи происходит в направлении от N-конца к C-концу. По окончании трансляции происходит высвобождение полипептида. Терминацию синтеза белка производят факторы освобождения, которые определяют (узнают) терминирующие кодоны. Все этапы сопряжены с затратой энергии, обеспечиваемой гидролизом гуанозинфосфата (ГТФ).

Клеточные РНК всех типов производятся в ядре, а затем экспортируются в цитозоль, а все белки, функционирующие в ядре, синтезируются в цитозоле и импортируются через ядерные поры в ядро.

Биологический код. Необходимо определить порядок «подачи» аминокислот в соответствии с программой, иными словами, найти код, в котором 20 аминокислот записаны четырьмя основаниями РНК. Возникает задача перехода от «четырёхбуквенного» алфавита инструкции, принесенной мРНК, к «двадцатибуквенному» алфавиту белка.

Словарь слов одинаковой длины l из четырехбуквенного алфавита составит 4^l разных слов. Чтобы закодировать 20 аминокислот в алфавите РНК, длина кодовой комбинации l должна быть не менее трех ($4^1 = 4 < 20$, $4^2 = 16 < 20$, $4^3 = 64 > 20$).

Пусть в азбуке Морзе передается сообщение из определенной последовательности букв русского алфавита, обозначаемых тремя символами из точек и тире, (равномерный код с $l = 3$). Пусть у одной из букв появилась лишняя точка. Так как кодирование происходит по трем знакам, то лишняя точка приводит к сдвигу вправо всего кода с получением нового текста – измененного набора букв. Аналогичное действие окажет пропуск или добавление двух символов, но если в таком равномерном трехбуквенном коде добавить или изъять три *близко* стоящих символа, то сообщение изменится лишь на локальном участке, ограниченном этими тремя изменениями (прил. 6).

Возникновение мутаций равносильно появлению ошибок в канале связи, приводящих к изменению информации транскрипции. Ис-

кажение (вставка или изъятие) одного или двух оснований нуклеотидов приводит к летальному исходу. В случаях трех вставок или трех изъятий оснований лишь ухудшается жизнеспособность организмов. Ясно, что если бы биокод был неравномерным, то не существовало бы постоянного числа искажений, при наличии которых сохраняется жизнь организма.

Состав белков неравномерен – различные аминокислотные остатки представлены в белках с разными частотами. Имеются редкие и частые остатки, подобно тому, как в алфавите имеются редкие и частые буквы. К наиболее редким остаткам относятся Трп, Мет, Цис, к наиболее частым – Ала, Сер, Гли.

Схема регуляции белкового синтеза Жакоба – Мано. В цепи ДНК выделяют участки: структурные гены, ген-регулятор и ген-оператор. Ген-оператор «включен» – структурные гены синтезируют мРНК, несущую программу сборки определенного белка. Ген-оператор «выключен» – синтез мРНК прекращен. Действиями этого выключателя управляет ген-регулятор, вырабатывающий репрессор, действующий на оператор как выключатель: если клетка производит слишком много продукции определенного вида, то репрессор отключит ген-оператор.

Ферментный катализ

Ферменты. Ферменты (от лат. *fermentum* – закваска) – органические вещества белковой природы, ускоряющие химические процессы в организме.

В клетках организма нельзя ожидать масштабную регулировку скоростей биологических реакций увеличением температуры или давления. Ускорение химических превращений в клетке связано с действием ферментов, обладающих необходимыми функциями в интервалах физиологических температур, давлений, рН. Катализируемые ферментами реакции протекают со скоростями, в 10^8 – 10^{20} раз большими, чем соответствующие некатализируемые. В этом смысле функция ферментов состоит в снижении энергетических барьеров химических реакций. Причина увеличения скорости реакции состоит

в замене маловероятных реакций высокого порядка высокоэффективными реакциями низкого порядка.

Модель Фишера. На основании известного факта, что определенный фермент взаимодействует только с соответствующим ему типом субстрата, статическая модель Е. Фишера предлагала жесткую подгонку субстрата к активному центру фермента по типу «ключ-замок», но не объясняла, почему большие молекулы легко присоединяются и преобразуются в активном центре, а малые молекулы, легко проникающие в активный центр, не присоединяются.

Теория индуцированного структурного соответствия. Модель ферментов как динамических флуктуирующих систем рассматривается теорией индуцированного структурного соответствия фермента и субстрата (Д. Кошланд). Каталитические группы 1-го активного центра 2-го свободного фермента не находятся в той ориентации, в которой они осуществляют эффективный катализ (рис. 18, а). После связывания субстрата S с ферментом E происходят конформационные изменения в активном центре, и каталитические группы занимают необходимую для катализа ориентацию. Динамическое соответствие фермента и субстрата означает, что и фермент влияет на структуру субстрата и субстрат меняет конформацию фермента, образуя фермент-субстратный комплекс (рис. 18, б).

В сложных ферментах лиганды связываются в глубокой щели, между доменами. Открытая конформация, наиболее предпочтительная для свободного фермента, позволяет субстрату проникнуть к центру связывания, а возникшая в результате конформационной перестройки закрытая структура обеспечивает эффективное взаимодействие кофермента E^* и субстрата. После завершения химической реакции фермент принимает открытую конформацию. Домены раздвигаются, освобождая продукты реакции. Функцию шарнирного соединения (ш) доменов выполняет неупорядоченная полипептидная цепь (рис. 18, в, г).

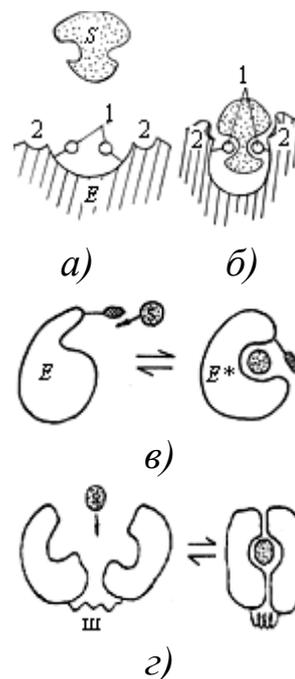


Рис. 18. Связывание фермента и субстрата

В отсутствие лиганда (лат. *ligo* – вяжу, связываю) белок фермента находится в равновесии с разными конформационными состояниями, но только одна из них предпочтительна. Связывание лигандов смещает распределение среди этих конформаций, и другие конформации становятся предпочтительными (см. рис. 18, а).

Быстрые конформационные изменения необходимы в фермент-субстратных комплексах для пространственной подгонки функциональных групп в активном центре. Им предшествуют непрерывные, слабые высокочастотные флуктуации – динамическая база первых. Можно сказать, что фермент является самонастраивающейся, «дрожжащей» структурой.

Регуляция клеточных процессов. Функции клетки координируются уровнем каталитической активности ферментов, которые в клетке организуют сеть, формально сходную с нервной системой. Активность одного фермента может быть изменена другим, а группа таких ферментов работает как усилитель сигналов, вызывая макроскопические события в масштабе клетки. Например: одна молекула первого из них активирует много молекул второго, а каждая из этих последних, в свою очередь, приводит в действие еще больше молекул третьего и т.д. Получается «каскад» реакций, дающий сильный конечный эффект. Примером является процесс свертывания крови.

Часть 3. БИОФИЗИКА КЛЕТКИ

Строение, состав и функции клетки

Прокариоты и эукариоты. Основной вывод клеточной теории, сформулированный М. Шлейденом (1838 г.), Т. Шванном (1839 г.) и Р. Вирховым (1855 г.): клетка является наименьшей структурно-функциональной единицей биообъекта и элементарной единицей в процессе размножения и может возникнуть только от клетки.

Все организмы делят на две группы: эукариоты, построенные из эукариотических клеток, и прокариоты – из прокариотических клеток (*pro* – предвестник, *eu* – полностью, *karyon* – клетка).

Прокариотические (доядерные) клетки не имеют ограниченного мембраной ядра, ДНК не организована в хромосомы; не имеют окруженных мембраной клеточных органелл; не имеют системы внутрен-

них мембран; могут организовывать колонии, но не способны создавать многоклеточные организмы. Они составляют 75 % всей живой материи на Земле, выполняя функцию конечных потребителей, возвращая во внешний мир продукты расщепления органических структур. К прокариотам относят бактерии и микоплазмы. Микоплазмы – более мелкие (0,1 – 0,25 мкм) с паразитическим образом жизни. Наследственная информация ДНК микоплазм достаточна для синтеза 750 разных белков, поэтому 750 белков считают минимально количеством для жизни клетки.

Эукариотические клетки со сформировавшимся ядром появились 1,4 млрд лет назад как одноклеточные планктонные организмы. Поперечный размер типичной животной клетки: 10 – 20 мкм; объем в 10^3 – 10^4 раз больше, чем бактерий; больше и внутриклеточных макромолекул. Для сохранения необходимого соотношения площади поверхности и объема у эукариотических клеток величина площади поверхности регулируется изгибами и складками.

Строение и состав клетки. *Ядро* отделено от цитоплазмы двойной мембраной. Внутри ядра есть ядрышко с более высоким содержанием РНК: оно служит «фабрикой» РНК. В остальной части ядра содержится *хроматин*.

Митохондрии окружены собственной двойной мембраной, по размерам (около 0,5 мкм) не отличаются от бактериальных клеток, содержат ДНК, размножаются делением, ответственны за дыхание с механизмом, сходным с бактериальным. Митохондрии содержат большое число ферментов, катализирующих окисление органических веществ, и выполняют функцию «силовых установок», поставляющих энергию. Так в процессе окисления выделяется энергия, аккумулируемая образованием аденозинтрифосфата (АТФ). Молекулы АТФ диффундируют в клетке как транспорт энергии.

Эндоплазматический ретикулум (ЭР) – образованный внутренними мембранами клетки трехмерный лабиринт с внутренними цистернами, складками и ветвлениями.

Аппарат Гольджи – органелла эукариотических клеток, состоит из замкнутых мембранами уплощенных и «уложенных в стопку» мешочков. К одному концу стопки поступают синтезированные белки и, проходя через аппарат, подвергаются химической модификации; на другом конце белок сортируется.

Лизосомы – мелкие сферические или мешковидные образования с протеолитическими ферментами. *Пероксисомы* – микротельца с ферментами, участвующими в превращении депонированных жиров в углеводы. *Цитоскелет* – сеть белковых нитей и трубочек, образующих опорно-двигательную систему и позволяющих изменять формы клетки и расположение органелл. *Цитозоль* – внутриклеточный водный солевой раствор, по консистенции близкий к гелю. Вода составляет 65 – 85 % веса клетки.

Дифференцировка клеток. Каждый организм развивается из одной клетки – яйца, которое делением образует множество разнообразных клеток. Значит, процессу деления должен сопутствовать процесс видоизменения и дифференцировки клеток по форме и функциям: на мышечные, эпителиальные, кровяные и т.д.

Во всех клетках имеется полная генетическая информация для синтеза любых белков данного вида организмов, но в типовой клетке синтезируются лишь необходимые ей белки. Поэтому лишь малая часть ДНК кодирует образующиеся белки.

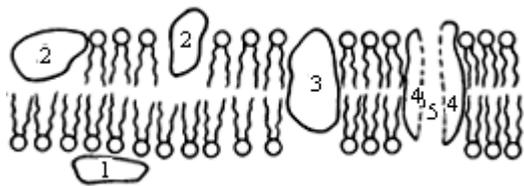


Рис. 19. Общая схема строения биологических мембран: 1 – поверхностные белки, 2 – полупогруженные белки, 3 – полностью погруженные (интегральные) белки, 4 – белки, формирующие ионный канал 5

Клеточные мембраны. Основу любой биологической мембраны составляет фосфолипидный бимолекулярный слой (рис. 19), выполняющий функции барьера для ионов и водорастворимых молекул и основы – матрицы для мембранных ферментов, рецепторов и других мембранных белков. Поэтому все функциональные механизмы мембраны локализованы в ее толще.

Молекулы фосфолипидов в составе биомембран амфифильны: часть молекулы полярная (гидрофильна), а другая – неполярная (гидрофобна). Такие молекулы строятся из глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты и полярного соединения (холина, серина и др.) и по форме напоминают сплюснутый цилиндр, не сплюсненное основание которого (1/4 длины) гидрофильно, остальная часть – гидрофобна.

Находясь в одном водном растворе, такие двухцепочечные амфифильные молекулы 1 самопроизвольно собираются в сплошной плоский бимолекулярный фосфолипидный слой 2 (бислой) так, что гидрофобные углеводородные цепи прячутся от молекул воды, а полярные группы стремятся к контакту с ними. Достаточно протяженный бислой стремится спрятать от воды и крайние гидрофобные участки замыканием сам на себя, образуя сферический бислой (везикулу). Так бислой в результате «самосборки» становится мембраной фосфолипидной везикулы – липосомы 3 (рис. 20).

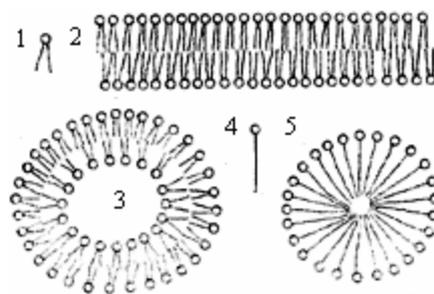


Рис. 20. Схематическое изображение некоторых амфифильных (амфипатических) структур

Отщепление одной из жирно-кислых цепей фосфолипида приводит к появлению одноцепочечных амфифильных молекул конической формы 4, которые самоорганизуются в водной среде в глобулярные мицеллы 5. В мембране несколько таких молекул формируют пору с гидрофильными свойствами, т.к. ее стенки выложены полярными головками. Поэтому мембрана теряет свойства избирательности и управления транспортными потоками.

Искусственные плоские бислойные фосфолипидные мембраны (БЛМ) создал в 1962 г. П. Мюллер, поместив каплю раствора фосфолипидов в гептане в отверстие в тефлоновой перегородке, разделяющей два водных раствора в емкости. БЛМ получают на отверстиях диаметром около 1 мм в пластинке из пластика (например, фторопласта), погруженной в водную среду. На отверстие наносят каплю раствора липида (в спирте, гептане и т.п.). Растворитель диффундирует из раствора в воду, и на отверстии остается пленка бимолекулярного слоя толщиной около 6 нм.

Искусственные мембраны отличаются по физическим свойствам от биологических (их электрическое сопротивление выше в 10^3 раз), но используются при изучении переносчиков ионов, лекарственных препаратов, токсинов.

Динамика липидов в мембране. Липидный бислой по консистенции – жидкость, близкая по вязкости к подсолнечному маслу, но

с гексагональной упаковкой молекул фосфолипидов в плоскости мембраны.

В твердом бислое (гель-фазе) молекулы расположены более упорядочено, чем в жидкокристаллическом. Гидрофобные углеводородные хвосты фосфолипидных молекул в гель-фазе вытянуты параллельно, организуя полностью трансконформацию (рис. 21, а). Такие цепи могут совершать лишь малые согласованные колебания или вращательное движение (прецессию) около точки крепления к полярной группе.

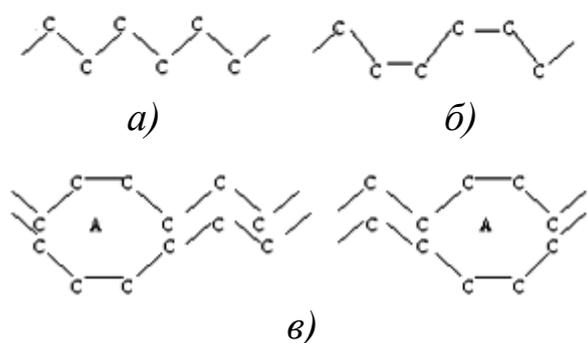


Рис. 21. Конформации углеводородных цепей – «хвостов» молекул фосфолипидов: полностью трансконформация (а), двойная гошконформация (б), перенос молекулы А в результате диффузии «кинка» (в)

В жидком бислое тепловые движения жирнокислых цепей сопровождаются трансгошпереходами (рис. 21, б). Соседние гошконформации образуют полости («кинки») с молекулами из раствора. Изменения конформаций цепей приводят к миграции этих молекул сдвигом «кинка» вдоль цепи (рис. 21, в) или между цепями (в латеральной плоскости).

Температура, при которой половина молекул фосфолипидов в системе входит в твердый бислой, а половина – в жидкий, называется температурой плавления T_C . При охлаждении тканей до температур $-10... -30$ °С в мембранах происходит «вымораживание» липидов, для которых T_C выше температуры среды; низкомолекулярные соединения и белки вытесняются в жидкие области мембраны, а образующиеся твердые участки (домены) приобретают иной химический состав с потерей функций.

Латеральная диффузия липидов и белков в мембранах. Асимметрия мембран. Тепловое перемещение молекул липидов и белков в плоскости мембраны называют *латеральной диффузией*. При хаотическом обмене местами каждая молекула фосфолипида в среднем проходит расстояние 5 мкм за секунду. Поворот молекулы на один радиан оценивают интервалом $10^{-9} - 10^{-4}$ с. Мембрана при фи-

зиологических температурах в привычной форме образной визуализации напоминает бушующее море.

Скорость перехода молекул фосфолипидов и белков с одной поверхности мембраны на другую («флип-флоп») мала (один – за несколько часов). Поэтому мембраны асимметричны: внутренняя и наружная поверхности мембран имеют разный липидный и белковый составы. Асимметричная ориентация транспортных белков приводит к однонаправленному (векторному) переносу веществ через мембраны.

Согласно жидкостно-мозаичной модели строения биомембран Сингера – Никольсона (1972 г.) высокая подвижность белков ограничена функциональным сродством белков и образованиями кластеров. Такие кластеры латерально перемещаются в бислое избирательно к участкам мембраны (*кэпинг*). Это приводит к мозаичному распределению мембранных белков в жидком липидном бислое.

Мембранный транспорт. Активность или пассивность транспорта определяется знаком изменения свободной энергии: транспорт активный при $\Delta G > 0$; пассивный – при $\Delta G < 0$. Пассивный транспорт неэлектролитов через мембрану обусловлен градиентом химического потенциала, а ионов – градиентом электрохимического потенциала.

Различают несколько видов пассивного переноса: простая диффузия (рис. 22, а); перенос через поры (рис. 22, б); транспорт вещества подвижным переносчиком (рис. 22, в) или эстафетной передачей вещества от одной молекулы к другой молекулами переносчиков.

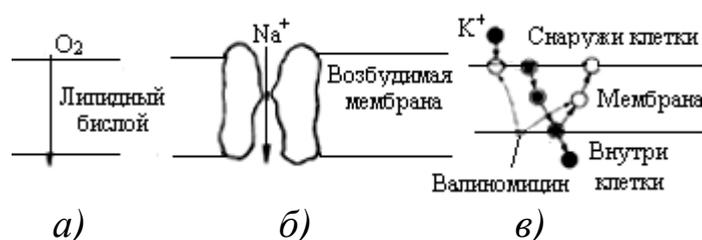


Рис. 22. Пассивный перенос ионов через мембраны: все биологические мембраны (а), возбудимые цитомембраны нервных и мышечных волокон (б), модельные мембраны в присутствии ионофорных антибиотиков (в)

Эндоцитоз – транспорт, сопряженный с изменением архитектуры мембраны. Три вида эндоцито-

за: 1. Фагоцитоз – с клеточной поверхностью связываются молекулярные комплексы, бактерии и пищевые частицы; участок связывания мембраны продавливается внутрь, обволакивая захватываемый мате-

риал, который в результате попадает внутрь клетки, заключенный в окруженный мембраной пузырек. 2. Пиноцитоз – участок мембраны втягивается внутрь клетки и смыкается, а его содержимое внеклеточной жидкости с растворенными ионами и мелкими молекулами переходит внутрь клетки в пузырьке. 3. Эндоцитоз, опосредованный рецепторами (мембранными белками).

На наружной поверхности клеток животных располагаются белковые рецепторы с участком связывания 1, «подогнанным» для лиганда (рис. 23). Эти рецепторы связывают крупные молекулы 2, и такие комплексы, перемещаясь в латеральной плоскости, находят ямки 3, окаймленные белком клатрин 4. Ямка втягивается внутрь, отпочковывается в цитоплазму, образуя окаймленный пузырек 5. Пузырьки сбрасывают плотные оболочки и сливаются в эндосомы 6, в которых комплексы 7 диссоциируют, и рецепторы 8 возвращаются на поверхность мембраны. Содержимое эндосом переносится в лизосомы 9 с гидролитическими ферментами 10. В лизосоме 12, слившейся с пузырьком эндосомы, происходит лизирование с получением продуктов расщепления.

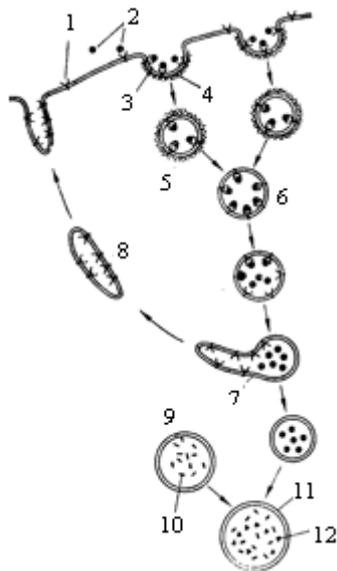


Рис. 23. Эндоцитоз, опосредованный рецепторами мембраны

Экзоцитоз – конечная стадия процесса секреции. Путем экзоцитоза секретирующие клетки выделяют медиаторные вещества, пищеварительные ферменты, гормоны. Механизм везде одинаков: секретируемые продукты синтезируются в ЭР, переносятся в аппарат Гольджи, сертифицируются и упаковываются в окруженные мембранами пузырьки – зимогенные гранулы; содержимое выделяется слиянием мембран клетки и гранул.

Мембранный потенциал. Благодаря асимметрии на плазматической мембране клетки поддерживается электрическая разность потенциалов. Мембрана напоминает конденсатор: обкладки образованы растворами электролита у поверхностей мембраны, а роль диэлектрика выполняет липидный слой. Емкость такого конденсатора составляет $(0,005 - 0,013)S$, Ф, где S , m^2 – площадь мембраны. Толщина слоя диэлектрика в мембране варьируется в пределах $l = 4 - 9$ нм. По

формуле конденсатора $C = \epsilon_0 \epsilon_r S/l$ находим диэлектрическую проницаемость липидного слоя $\epsilon_r = 2,3 - 13,2$ с левой границей оценки – для гидрофобной части, правой – для гидрофильной.

Если мембрана проницаема только для одного сорта ионов и их концентрации по обе стороны не равны, то такая ситуация описывается уравнением Нернста:

$$\Delta\varphi = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_0}{[K^+]_i},$$

где $[K^+]_0$ и $[K^+]_i$ – концентрации калия снаружи и внутри клетки; F – постоянная Фарадея.

Для плазматической мембраны $\Delta\varphi = (\varphi_i - \varphi_0)$ называют мембранным потенциалом φ_m (в данном случае калиевым равновесным потенциалом φ_K). Потенциал φ_0 наружного раствора принимают равным нулю.

Согласно уравнению Нернста, можно ожидать, что при увеличении или уменьшении внешней или внутренней концентрации ионов калия в 10 раз мембранный потенциал сдвинется на 58 мВ при температуре 20 °С. Для обоих растворов растворитель одинаковый (вода), поэтому $\mu_{oi} = \mu_{o0}$ и для комнатной температуры $2,3RT/F \approx 58$ мВ.

Задача прямого измерения размещением электродов по обе стороны мембраны была решена А. Ходжкиным и А. Хаксли (1939 г.) для гигантского аксона кальмара (1 мм в диаметре и несколько сантиметров в длину). Тонкую стеклянную пипетку с электродом удалось ввести в него с торца.

Потенциал покоя в физиологических условиях отличается от равновесного потенциала для ионов калия. В мышечных волокнах и в эритроцитах человека потенциал покоя близок к хлорному равновесному потенциалу. Это объясняют высокой проницаемостью мембраны для ионов хлора. Когда мембрана проницаема для нескольких видов ионов, например, натрия, калия и хлора, и когда суммарный ионный ток равен нулю $I = I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0$, величина мембранного потенциала

$$\varphi_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na} [Na]_0 + P_K [K]_0 + P_{Cl} [Cl]_i}{P_{Na} [Na]_i + P_K [K]_i + P_{Cl} [Cl]_0}. \quad (17)$$

Уравнение (17) называется уравнением стационарного потенциала Гольдмана – Ходжкина – Каца, или уравнением Гольдмана. Проницаемость P обратно пропорциональна электрическому сопротивлению мембраны или пропорциональна электрофоретической подвиж-

ности ионов, их концентрации и обратно пропорциональна ее толщине. Если проницаемость одного сорта ионов выше, чем для других, то уравнение Гольдмана переходит в уравнение Нернста, например: в гигантском аксоне кальмара $P_K: P_{Na}: P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$, т.е. проницаемость для K^+ заметно выше, чем для других ионов, поэтому числитель и знаменатель в уравнении приблизительно равны соответственно $P_K[K]_0$ и $P_K[K]_i$, и оно принимает вид уравнения Нернста для K^+ .

Избирательная ионная проницаемость клеточных мембран. Через различные каналы может проходить $10^6 - 10^9$ ионов/с. При этом для ионных каналов характерны: избирательность, явление насыщения при росте концентрации ионов, конкурентное подавление аналогами субстрата – ионами-блокаторами. В случае диффузии иона через канал скорость процесса пропорциональна концентрации иона в канале. Различие концентраций может возникнуть из-за того, что канал узок для проникновения даже одного иона или широк настолько, что прочность связи ионов с каналом падает, а количество ионов в нем сокращается.

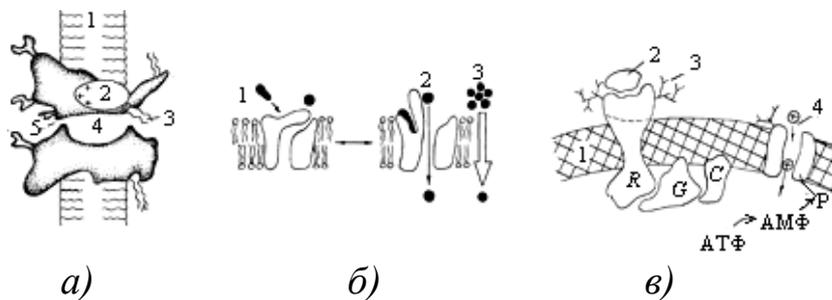


Рис. 24. Управление ионным каналом: электрическим полем (а): 1 – липидный бислой, 2 – сенсор изменения напряженности электрического поля, 3 – «ворота» ионного канала, 4 – пора, 5 – селективный фильтр; химическим потенциалом (б): 1 – сигнальная молекула; 2 – транспортируемые ионы; 3 – градиент концентрации транспортируемых ионов; химическим потенциалом опосредованно (в): 1 – мембрана; 2 – сигнальная молекула; 3 – углеводы; R – рецептор мембраны, взаимодействующий с сигнальной молекулой; G – белок; C – аденилатциклаза; 4 – фосфорилируемый белок; P – фосфат

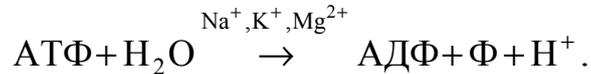
Конформационные изменения белков переводят каналы из закрытого состояния в открытое, и наоборот. Эти переходы могут быть обусловлены изменениями мембранного потенциала, взаимодействием с химическими веществами, специфическим фосфорилированием (рис. 24).

В последнем случае взаимодействие химического вещества с рецептором мембраны может вызывать в клетке вторичного посредника, активирующего про-

теинкиназу, катализирующую присоединение к ионному каналу фосфата, что и приводит к открыванию канала.

Активный транспорт. Механизм активного переноса ионов.

Я. Скоу (1957 г.) обнаружил фермент, гидролизующий АТФ при наличии в среде Na^+ , K^+ и Mg^{2+} :



Расщепление АТФ обеспечивает энергией активный транспорт Na^+ и K^+ , а фермент, названный $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -АТФазой с числом оборотов до 100 с^{-1} , является составляющим $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -насоса.

По модели О. Ярдецкого, структура фермента-белка должна удовлетворять трем условиям: 1. В белке должна быть полость такой величины, чтобы в ней умещались небольшая молекула и ион. 2. Белок должен функционально существовать в двух конформациях: в одной из них полость должна быть открыта со стороны, обращенной внутрь клетки, а с другой – со стороны, обращенной наружу. 3. Конформации должны иметь разное сродство к транспортируемым компонентам.

Эта модель опиралась на два известных факта: 4. Ион Na^+ запускает процесс фосфорилирования, а K^+ – дефосфорилирования. 5. Фосфорилирование стабилизирует одну конформацию, а дефосфорилирование – другую.

Механизм работы $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы как цикла определен последовательностью (рис. 25): присоединение трех ионов Na^+ и фосфорилирование фермента внутри клетки; перенос центров связывания Na^+ наружу (транслокация 1); отсоединение ионов Na^+ и замена этих ионов двумя ионами K^+ из внешней среды; отщепление остатка фосфорной кислоты (дефосфорилирование); перенос центров связывания

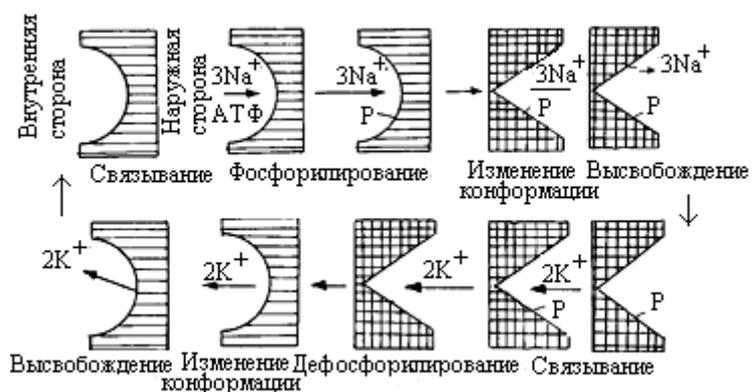


Рис. 25. Схема алгоритма работы $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазы

вместе с ионами K^+ внутрь клетки (транслокация 2); отщепление $2K^+$, присоединение $3Na^+$ и фосфорилирование фермента и т.д.

Энергия гидролиза АТФ нужна для того, чтобы прочно связанные ионы оторвались от центров связывания изменением конформации белка. В состоянии покоя на этот процесс затрачивается более трети образуемой в клетке АТФ. Система $Na^+ + K^+$ -насос является самой распространенной активной транспортной системой в клетках животных.

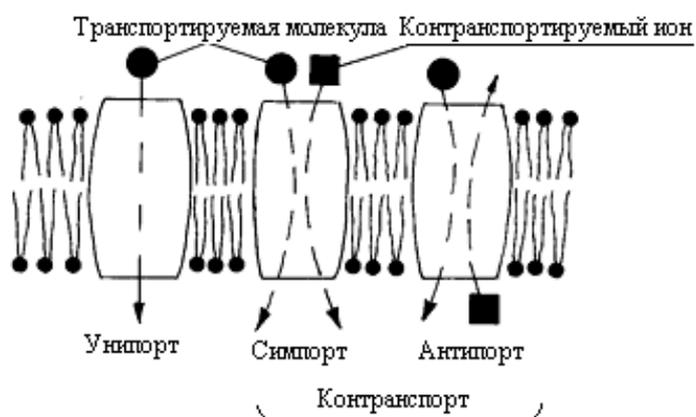


Рис. 26. Схема работы транспортных белков, функционирующих по принципу унипорта, симпорта и антипорта

перенос компонентов в противоположных направлениях (натрий-кальциевом обмене).

Сопряженный

транспорт. Многие активные транспортные процессы сопряжены с потоком ионов по электрохимическому градиенту (рис. 26). Согласованный перенос через мембрану двух компонент — контранспорт, разделяют на два типа: 1. Симпорт — перенос компонентов в одном направлении. 2. Антипорт —

Электрическая возбудимость клеток

Потенциал действия. Локальное повышение ионной проницаемости мембраны вызывает положительное смещение мембранного потенциала — *деполяризацию* мембраны. В этом месте происходит *активация* — открытие ионных каналов и возникновение ионных токов. Это ведет к деполяризации ранее невозбужденных соседних участков. Создается самоподдерживающийся сигнал на изменение мембранного потенциала, напоминающий затухающее колебание и называемый *потенциалом действия* (ПД). Он возникает при положительном смещении мембранного потенциала сверх *пороговой* величины.

Равновесные потенциалы для калия и хлора лежат в области отрицательных величин, поэтому увеличение проницаемости для одного из них не может объяснить появление положительного потенциала внутри клетки. Объясняет ПД резкое возрастание проницаемости для ионов натрия. Если в состоянии покоя мембрана преимущественно проницаема для ионов калия и потенциал покоя (-60 мВ) близок к равновесному потенциалу для ионов калия (-75 мВ), то во время возбуждения повышается локальная проницаемость мембраны для ионов натрия и возникает натриевый ток, направленный в клетку (рис. 27; 28, а).

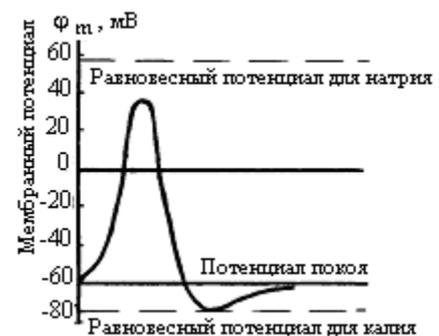


Рис. 27. Схема взаимного усиления деполяризации мембраны и повышения ее проницаемости для ионов натрия

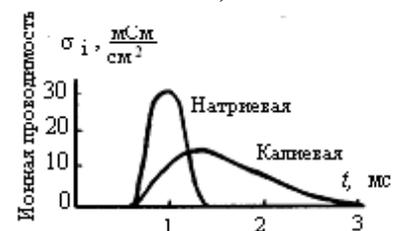
Положительное смещение мембранного потенциала открывает натриевые каналы, включает медленные процессы *инактивации* (уменьшение количества функционирующих каналов) и, с запаздыванием, повышение калиевой проводимости мембраны (рис. 28, б). Эти процессы ограничивают продолжительность ПД, приводя к *реполяризации* мембраны.

После ПД проводимость мембраны выше, чем в состоянии покоя, мембранный потенциал определен калиевым равновесным потенциалом (см. рис. 28, а). Это – *следовая гиперполяризация*.

В покоемся нервном волокне натриевые каналы закрыты «воротами» *m*. Деполяризация мембраны приводит к их активации – открытию и усилению ионного тока. С запаздыванием начинают закрываться инактивационными воротами *h*. Возвращение мембранного потенциала покоя сопровождается закрыванием активационных «ворот» *m*, но мембрана остается невосприимчивой к следующей деполяризации (возбуждению), так как ворота *h* еще некоторое время оста-



а)



б)

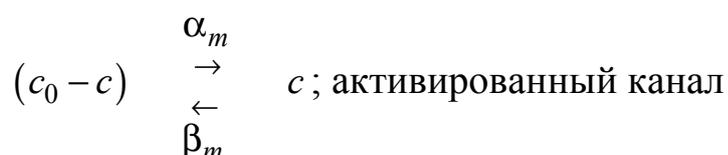
Рис. 28. Теоретические кривые распространяющегося ПД (а) и изменения проводимости мембраны для ионов натрия и калия (б); См (Сименс) = Ом⁻¹

ются закрытыми. Этот интервал называют *периодом рефрактерности*.

К характерным свойствам ПД относят: 1. Пороговое значение мембранного потенциала. 2. Период рефрактерности во время развития потенциала действия. 3. Резкое падение сопротивления мембраны при возбуждении.

Воротные механизмы потенциалозависимых ионных каналов. Уравнения Ходжкина – Хаксли. В результате воздействия электрического поля на сенсор напряжения в канале мембраны и открывании канала перемещается лишь несколько элементарных зарядов (*воротный ток*), тогда как возникающий при этом ионный ток обусловлен прохождением через канал тысяч ионов за миллисекунду. Поэтому регистрация воротного тока очень сложна.

Открытие канала рассматривается событием, следующим за активацией канала. Механизм активации канала при деполяризации мембраны рассматривается вероятностным процессом и описывается схемой и уравнением кинетики первого порядка: неактивный канал



$$\frac{dc}{dt} = \alpha_m (c_0 - c) - \beta_m c, \quad (18)$$

где $(c_0 - c)$ и c – число неактивных и активированных каналов; c_0 – общее число каналов; α_m и β_m – константы скоростей прямого и обратного процессов активации.

Обозначим долю активных каналов через $m = c/c_0$. Тогда доля неактивных каналов равна $(1 - m)$. Разделив уравнение (18) на c_0 и подставив m , получим

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m. \quad (19)$$

После разделения переменных и интегрирования находим

$$m = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \left(1 - e^{-(\alpha_m + \beta_m)t} \right), \quad (20)$$

где $m = 0$ при $t = 0$; при $t \rightarrow \infty$, $\exp[-(\alpha_m + \beta_m)t] \rightarrow 0$ и $m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m)$.

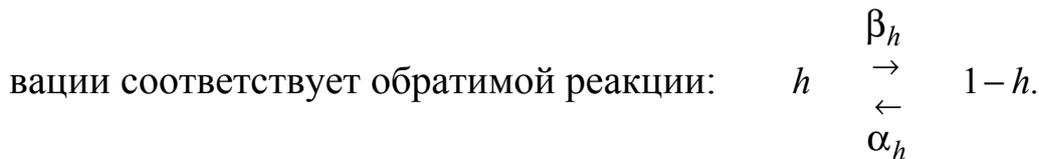
Если величина $(\alpha_m + \beta_m) = 1/\tau$, где τ – постоянная времени установления равновесия, то уравнение (20) приобретает простой вид:

$$m = m_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right). \quad (21)$$

График функции $m(t)$ отличается по форме от кривой изменения во времени натриевого тока. Наилучшее соответствие теории и эксперимента получится, если предположить, что $j_{\text{Na}} = \bar{j}_{\text{Na}} m^3$, где j_{Na} – плотность натриевого тока, если активирована часть каналов (m), а \bar{j}_{Na} – плотность тока, если активированы все каналы. Аналогичное уравнение получено для удельной проводимости: $\sigma_{\text{Na}} = \bar{\sigma}_{\text{Na}} m^3$, где $\bar{\sigma}_{\text{Na}}$ – максимальная, удельная электропроводимость мембраны при полностью открытых каналах.

Показатель степени «3» – эмпирическая величина. Одно из объяснений ее физического смысла заключается в том, что для открывания активационных ворот требуется три независимых друг от друга события с вероятностью m каждое, т.е. нужно открыть три «замка», например: принести два активных иона и снять один блокатор.

Способ составления уравнения, описывающего инактивацию натриевых каналов, аналогичен. Инактивация рассматривается как мономолекулярная реакция, которой подвергаются в равной мере и открытые и закрытые каналы. Доля неинактивированных каналов принимается равной h , а инактивированных – $(1-h)$. Процесс инактивации соответствует обратимой реакции:



После рассуждений, аналогичных изложенным для случая активации, получаем (заметим, что при $t = 0$, $h = h_0$):

$$h = h_{\infty} - (h_{\infty} - h_0) e^{-\frac{t}{\tau_h}}, \quad (22)$$

где
$$h_{\infty} = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}; \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}. \quad (23)$$

Тогда вся кривая натриевого тока описывается уравнением $j_{\text{Na}} = \bar{j}_{\text{Na}} m^3 h$, а следовательно,

$$\sigma_{\text{Na}} = \bar{\sigma}_{\text{Na}} m^3 h, \quad (24)$$

поскольку вероятность того, что канал работает, равна произведению вероятностей независимых событий: того, что «открыты все замки» (m^3), и того, что канал не инактивирован (h). Подобрать коэффициенты α_m , β_m , α_h и β_h , можно получить теоретическую кривую изменения во времени Na^+ -тока, совпадающую с экспериментальной.

Подобные рассуждения применимы и к калиевым каналам, учитывая, что инактивируются они значительно медленнее натриевых. Калиевая электропроводимость

$$\sigma_K = \bar{\sigma}_K n^4 \quad n = n_\infty - (n_\infty - n_0) e^{-\frac{t}{\tau_n}}, \quad (25)$$

где n – доля «открытых замков» в калиевых каналах; $n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$;

$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$; α_n и β_n – константы скоростей прямого и обратного

процессов активации калиевых каналов.

Удельная электропроводимость единицы ширины l мембраны $\sigma = jl / (\varphi_m - \varphi_i)$, где φ_i – равновесный потенциал. Тогда, зная величины σ_{Na} , σ_K и σ_i (удельная проводимость «утечки», т.е. всех остальных ионов), а также емкость мембраны C , $\text{Ф} \cdot \text{м}^{-2}$, можно найти общую плотность тока через мембрану в каждый момент времени j_m , $\text{А} \cdot \text{м}^{-2}$:

$$j_m = C \frac{dV}{dt} + \bar{\sigma}_{\text{Na}} m^3 h (\varphi_m - \varphi_{\text{Na}}) + \bar{\sigma}_K n^4 (\varphi_m - \varphi_K) + \sigma_i (\varphi_m - \varphi_i), \quad (26)$$

где φ_K , φ_{Na} , φ_i – равновесные потенциалы для ионов калия, натрия и остальных ионов.

Кинетика изменения ионных токов, а следовательно, значения параметров α_m , β_m , α_h , β_h , α_n и β_n зависят от величины V . Для гигантского аксона кальмара Ходжкин и Хаксли эмпирически подобрали уравнения, где V дано в милливольтгах:

$$\alpha_m = 0,1(V - 25) \frac{1}{\left[1 - \exp\left(\frac{25 - V}{10}\right)\right]}, \quad \beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V}{18}\right), \quad (27)$$

Уравнения Ходжкина – Хаксли (18) – (27) описывают ионные токи через возбудимые мембраны при изменении потенциала на величину V .

Распространение потенциала действия. Кабельная теория.

Нервные и мышечные цилиндрические волокна по свойствам напоминают свойства морского подводного кабеля. Их содержимое с низким удельным сопротивлением (30 – 200 Ом·см) электроизолировано комплексом мембранных структур с удельным сопротивлением до 2 ГОм·см от наружной проводящей среды.

Возбуждение малой области $x = 0$ (рис. 29) нерва приводит к деполяризации мембраны с увеличением внутриклеточного потенциала до V_0 . Под действием разности потенциалов между возбужденным и соседним невозбужденным участком в направлении $0x$ в аксоплазме течет ток i_a .

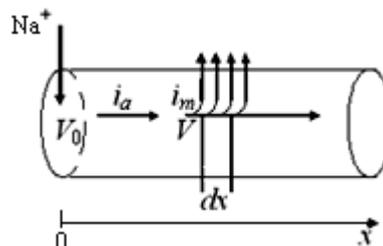


Рис. 29. К выводу уравнения распространения потенциала по нервному волокну

Принимая потенциал внеклеточной среды нулевым, рассмотрим зависимость потенциала V на мембране от времени на участке нерва протяженностью dx , удаленном на расстоянии x от начала отсчета.

Площадь мембраны участка dx : $dS = 2\pi r dx$, где r – радиус нервного волокна. Сопротивление участка мембраны постоянному току: $\rho_m l / dS$, где l – толщина мембраны ($l \ll r$); ρ_m – удельное сопротивление вещества мембраны. Плотность мембранного тока j_1 в стационарном режиме на мембране связана с сопротивлением участка и потенциалом V законом Ома $j_1 dS \frac{\rho_m l}{dS} = V$; $j_1 = \frac{V}{\rho_m l}$.

Мембрана площадью dS обладает емкостью $C_m dS$. При зарядке емкости сила тока i связана со скоростью изменения потенциала уравнением $i = CdV/dt$. Плотность емкостного тока через мембрану $j_2 = C_m \frac{\partial V}{\partial t}$, где C_m , $\Phi \cdot \text{м}^{-2}$.

Общая плотность тока j_m через мембрану равна алгебраической сумме токов:

$$j_m = j_1 + j_2 = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{\rho_m l}. \quad (28)$$

Сила тока i_a в аксоплазме должна убывать с ростом x из-за токовых утечек i_m через мембрану. Убыль силы тока $-d_x i_a$ на участке

аксоплазмы протяженностью dx равна силе тока $j_m dS$, выходящего через мембрану на участке dx площадью $dS = 2\pi r dx$:

$$j_m 2\pi r = -\frac{d_x i_a}{dx}, \text{ или } j_m = -\frac{1}{2\pi r} \frac{\partial i_a}{\partial x}. \quad (29)$$

В стационарном режиме в аксоплазме сила тока i_a , сопротивление аксоплазмы dR_a на участке dx и падение напряжения на этом участке $d_x V$ связаны законом Ома: $-d_x V = i_a dR_a$. Выразим dR_a через удельное сопротивление аксоплазмы ρ_a , длину dx и площадь πr^2 «проводника» и получим выражение для i_a :

$$i_a = -\frac{\pi r^2}{\rho_a} \frac{d_x V}{dx}, \text{ или } i_a = -\frac{\pi r^2}{\rho_a} \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (30)$$

Величина $\partial V / \partial x$ характеризует зависимость потенциала от координаты в данный момент времени. Чтобы избавиться от неизвестной величины i_a , продифференцируем уравнение (30) по x и подставим в полученное выражение значение из уравнения (29). Получаем

$$j_m = \frac{r}{2\rho_a} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}. \quad (31)$$

Объединив уравнения (28) и (31), получим *телеграфное уравнение*

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{2\rho_a}{r} \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{\rho_m l} \right).$$

Для стационарного случая $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{2\rho_a}{r\rho_m l} V$.

Общее решение этого дифференциального уравнения имеет вид

$$V = A \exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right) + B \exp\left(\frac{x}{\lambda}\right).$$

Так как при $x \rightarrow \infty$ $V = 0$, то $B = 0$. При $x = 0$, $V = V_0$, а значит, $A = V_0$. Тогда $V = V_0 \exp\left(-\frac{x}{\lambda}\right)$. Величина λ называется *константой длины нервного волокна*

$$\lambda = \sqrt{\frac{r l \rho_m}{2\rho_a}}.$$

Заметим, что при $x = \lambda$, $V = V_0/e$, иными словами, λ равна расстоянию, на котором потенциал V уменьшается в e раз по сравнению с V_0 .

Эффективность взаимосвязи организма с внешней средой обеспечивается слабым затуханием величины V по длине нервных волокон. Поэтому эффективность проведения нервного импульса определяется высокими величинами λ . Величина ρ_a определяется электролитным составом протоплазмы, примерно одинаковым у всех видов животных, и повлиять на нее трудно. Головоногие моллюски эволюционно увеличили радиус нервного волокна, создав гигантские аксоны; позвоночные «изобрели» миелиновое волокно. Миелин содержит много холестерина и мало белка, и его удельное сопротивление выше удельных сопротивлений мембран; толщина миелиновой оболочки в сотни раз превышает толщину мембраны. В миелинизированных нервных волокнах ПД (нервный импульс) возникает только в перехватах узлов – *перехватах Ранвье*. Между перехватами нервное волокно покрыто миелином. Миелин – изолятор и дает возможность ПД перескакивать от одного перехвата к следующему. Такое проведение нервного импульса названо *сальтаторным*, или скачкообразным. Нарушение миелиновых оболочек приводит к нарушениям распространения нервного импульса возбуждения и расстройствам нервной системы.

Модель Хилле потенциалозависимых натриевых каналов. Некоторые органические катионы сохраняют возбудимость нерва и в безнатриевой среде и способны быть переносчиками тока через натриевые каналы. Б. Хилле обнаружил последовательность избирательности натриевых каналов для органических катионов: натрий > гидроксилламин > гидразин > аммоний >> метиламмоний. Наибольшей способностью переносить ток обладают наименьшие: гидроксилламин и гидразин. Замещение групп ОН- или NH₂-метильной (CH₃) снижает вероятность прохождения иона через натриевый канал, так как метильная группа не формирует водородные связи.

Согласно модели Хилле вход в натриевый канал имеет прямоугольную форму: 0,3 нм на 0,5 нм. Это минимально необходимый размер фильтра, чтобы органические катионы, образуя водородные связи с атомами кислорода, могли бы пройти натриевый канал. Фильтр окружен 8 атомами кислорода. В водном растворе катион полностью окружен атомами кислорода молекул воды, составляющих

гидратную оболочку; в натриевом канале катион также окружен атомами кислорода: одни из них принадлежат молекулам воды, другие связаны с натриевым каналом.

Блокаторы каналов. В медицинской практике используют местные анестетики (ультракаин, лидокаин, новокаин и др.) – вещества, блокирующие натриевые каналы и препятствующие возникновению ПД в волокнах. Вещества, устраняющие инактивацию натриевых каналов, имеют название токсины, или яды. К ним относят яды скорпионов и морских анемонов.

Щелевые соединения

Щелевые соединения выступают из плазматической мембраны и образуют коннексоны. Коннексон – это структура из шести белковых субъединиц, соединяющая цитозоли двух клеток водным каналом диаметром до 2 нм. Так небольшие водорастворимые молекулы переходят из цитоплазмы одной клетки в другую, обеспечивая их электрическое и метаболическое сопряжение.

Проницаемость щелевых соединений регулируется ионами кальция: межклеточные каналы открыты при концентрации ионов кальция ниже 10^{-7} М (моль/л) и закрыты, если концентрация кальция превышает $5 \cdot 10^{-5}$ М. При гибели или повреждении клетки необходимо, чтобы она быстро изолировалась от соседних клеток. Это происходит при повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые проникают в клетку через поврежденный участок плазматической мембраны или накапливаются из-за неспособности поврежденной клетки откачивать их из цитозоля.

Синаптическая передача. Нервные клетки образуют со своими клетками-мишенями специализированные контакты – синапсы (греч. *synapsis* – связь).

1. *Химические синапсы* (рис. 30, а). Химический синапс состоит из нервного окончания с синаптическими пузырьками диаметром 20 – 80 нм, содержащих медиаторы (лат. *mediator* – посредник) высокой концентрации (пресинаптическая структура), синаптической щели и субсинаптической мембраны с рецепторами, взаимодействующими с медиатором. Сигналы передаются в одном направлении – от преси-

наптической области к постсинаптической через синаптическую щель шириной 10 – 50 нм.

Секреция нейромедиатора, диффузия через щель и его связывание с рецептором определяют синаптическую задержку между возникновением ПД в нервном окончании и проявлением синаптического потенциала в постсинаптической области. В синапсах млекопитающих эта задержка составляет до 0,3 мс.

Необходимым условием для выделения медиатора нервными окончаниями является присутствие ионов кальция (антагонисты – ионы магния). В качестве медиаторов идентифицированы: ацетилхолин, катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин), серотонин, гистамин, а также дикарбоновые аминокислоты – глутаминовая и аспарагиновая (возбуждающие); гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин (тормозящие).

Химические синапсы являются местом приложения фармакологических веществ. При частом использовании химических синапсов передача происходит лучше, поэтому они обладают свойством пластичности.

2. *Электрические синапсы* (рис. 30, б). Электрическая связь пре-синаптической и постсинаптической структур осуществляется двусторонним щелевым соединением шириной 2 – 3,5 нм. Отсутствие задержки объясняется отсутствием синаптических пузырьков. Электрические синапсы преимущественно возбуждающие.

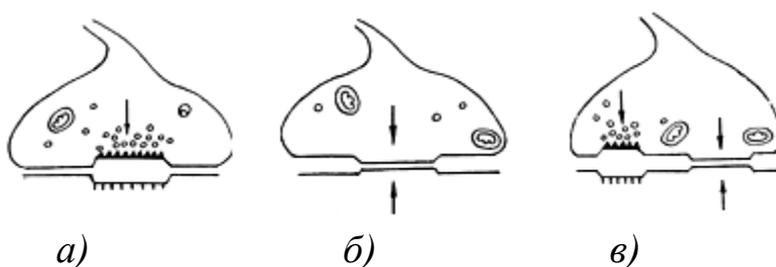


Рис. 30. Схематическое изображение структур синапсов: химического (а), электрического (б) и синапса смешанного типа (в). Стрелки указывают направление передачи сигнала

3. *Синапсы смешанного типа* (рис. 30, в). Быстрое проведение электрических синапсов обеспечивает синхронизацию импульсной активности нейронов, а одностороннее проведение химических синапсов необходимо для упорядоченной деятельности нервной системы.

Постсинаптические потенциалы. Взаимодействие нейромедиатора с рецепторами субсинаптической мембраны приводит к возникновению постсинаптического потенциала. Возбуждающие постсинап-

тические потенциалы (ВПСП) – деполяризующие; тормозящие (ТПСП) – гиперполяризующие.

Возникновение ВПСП связано с увеличением проводимости субсинаптической мембраны для ионов Na^+ и K^+ (и Ca^{2+}). Нейромедиаторы, генерирующие ТПСП, активируют хлорные или калиевые каналы, что приводит к гиперполяризации мембраны.

Наиболее изученным химическим возбуждающим синапсом является нервно-мышечное соединение позвоночных (двигательная концевая пластинка) на исчерченных скелетных мышечных волокнах амфибий. Медиатором служит ацетилхолин.

Пришедший к синапсу нервный импульс вызывает высвобождение в синаптическую щель ацетилхолина из пресинаптической мембраны порциями по 10^4 молекул на фоне спонтанной электрической активности и в отсутствие стимуляции нерва. Фон определен деполяризующими импульсами с амплитудами до 0,5 мВ и длительностью около 20 мс. Они называются миниатюрными потенциалами концевых пластинок, возникают случайно «залпами», вызываемыми спонтанным высвобождением одного синаптического пузырька.

Высвобождение ацетилхолина зависит от присутствия ионов кальция во внеклеточной жидкости. Вход ионов кальция способствует слиянию мембраны синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной. Молекулы ацетилхолина диффундируют через щель, достигают постсинаптической мембраны и связываются специфическими рецепторными молекулами. Это приводит к деполяризации постсинаптической мембраны и далее – к распространению в мышечном волокне ПД.

Для восстановления возбудимости постсинаптической мембраны необходимо выключение деполяризующего сигнала. Эту функцию выполняет ацетилхолинэстераза – фермент, локализованный в синаптической щели и гидролизующий ацетилхолин до ацетата и холина. В результате проницаемость постсинаптической мембраны возвращается к исходному уровню, и мембрана реполяризуется. Цикл работы фермента составляет 25000 оборотов за секунду. Иными словами, постсинаптическая мембрана способна быстро, за доли миллисекунды, восстанавливать поляризованное состояние, благодаря чему синапсы способны передавать 1000 импульсов в секунду.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, неостигмин) используются как лекарственные средства. Блокаторами нервно-мышечного проведения служат соединения, непосредственно воздействующие на ацетилхолиновый рецептор, например, *d*-тубокурарин (кураре) подавляет деполяризацию концевых пластинок, конкурируя с ацетилхолином за связывание с рецептором.

Внутриклеточная передача информации поручается находящимся в цитоплазме вторичным посредникам, например ионам кальция. Его концентрация регулируется системой белков. Важнейшим в этой системе является кальмодулин, содержащий четыре участка связывания кальция. Он присутствует во всех клетках млекопитающих.

Эндокринная система. Координирующим центром эндокринной системы является гипоталамус – участок мозга, расположенный непосредственно над гипофизом и соединенный с ним ножкой гипофиза. Функции нервной и эндокринной систем связаны посреднической функцией гипоталамуса, нейросекреторные клетки которого сочетают особенности нейрона и эндокринной клетки. У них есть отростки, способные проводить и электрические импульсы, и в то же время выбрасывать сигнальные молекулы в кровь. При стимуляции нейросекреторной клетки гипоталамуса в кровеносные сосуды гипофизарной ножки выделяются пептидные гормоны, которые или стимулируют, или подавляют секрецию других гормонов.

Сигнальные молекулы, секретируемые клеткой, могут воздействовать на рецепторы этой же клетки (аутокринная секреция) или на рецепторы ближайших клеток (паракринная секреция). Такие локальные посредники отличаются от гормонов тем, что они очень быстро поглощаются клетками или разрушаются и не попадают в кровь.

Некоторые локальные посредники секретируются специальными клетками. Находящиеся в соединительной ткани тела тучные клетки накапливают гистамин в больших секреторных пузырьках и при повреждении ткани, местной инфекции или иммунных реакциях быстро высвобождают его путем экзоцитоза. Гистамин вызывает местное расширение кровеносных сосудов, увеличивая их проницаемость, облегчая доступ к поврежденному участку фагоцитирующим лейкоцитам.

Гормоны, выделяемые эндокринными клетками, регулируют обмен веществ, рост клеток и тканей, ритм сердца, артериальное давление

и т.д. Они очень разнообразны: адреналин и тироксин – небольшие молекулы производные аминокислот; другие – окситоцин и инсулин – полипептиды или белки; стероиды – производные холестерина.

Все нейромедиаторы, большинство гормонов водорастворимы и активируют белковые рецепторы на поверхности клетки-мишени. Исключение составляют гидрофобные стероидные и тиреоидные гормоны щитовидной железы.

Передача информации в сенсорных системах организма. Реакцией организма на динамику внешней среды является превращение внешнего стимула в адекватные физиологические процессы. Раздражение определяется воздействием на организм разных видов энергии (механической, тепловой, химической и т.д.); в организме же сведения об этом воздействии передаются одним и тем же механизмом – сигнальной деятельностью нервных клеток. Трансформация энергии внешнего стимула в эту деятельность обеспечивается рецепторами внешних раздражений, которые фиксируют действие стимула, выделяют его характеристики и перекодируют их в адекватные характеристики сигнальной деятельности нервных клеток.

Единственным путем вызова нервного импульса является деполаризация поверхностной мембраны нервного окончания чувствительной нервной клетки. Поэтому во всех рецепторах внешняя энергия должна быть трансформирована в этот электрический процесс, рецепторный (генераторный) потенциал. Амплитуда и длительность раздражения преобразуются в амплитудные и временные характеристики иного физического процесса – изменения мембранного потенциала. Таким образом, рецепторный потенциал есть аналоговое отображение раздражения.

Принцип частотного кодирования. Появление генераторного потенциала дает начало ритмическому разряду потенциалов действия, распространяющихся в соответствующие нервные центры и переносящих в кодированном виде информацию о характеристиках предыдущих процессов: интенсивность раздражения трансформируется в частоту разряда импульсов, а его длительность – в длительность разряда.

При увеличении длительности интенсивность ощущений сначала перестает зависеть от нее, а затем ослабевает (явление адаптации). Поскольку интенсивность рецепторного потенциала, несмотря на постоянство силы раздражения, снижается адаптацией, то и частота раз-

ряда урезается. Явления адаптации характерны для всех сенсорных систем, кроме болевой.

Принцип пространственного кодирования. Рецепторные структуры активируются адекватными и неадекватными стимулами. По адекватной энергии все рецепторы делят на четыре группы: механо-, термо-, хемо- и фоторецепторы. Так или иначе, различные стороны одного стимула оказываются воспринимаемыми разными рецепторными структурами, а информация о них передается дальше по разным «проводникам». Тогда сведения о свойствах раздражителя поступают и кодируются пространственным перераспределением активности в разных сенсорных путях.

Оба принципа являются основой всей сенсорной деятельности.

Биофизика мышечных сокращений

Все двигательные системы делятся на мышечные и немышечные формы подвижности. К последним относятся все простейшие движения клеток и клеточных ультраструктур: движения жгутиков бактерий, амeboидное движение одноклеточных организмов, непрерывные смещения цитоплазмы, сокращение мембран митохондрий.

В мышце основная масса клеточного вещества специализирована для выполнения сократительной функции. Два основных белка, выполняющие эту функцию, объединяют 80 % структурного белка в актин-миозиновую систему.

Исчерченные (скелетные) мышцы. Исчерченные (скелетные) мышцы позвоночных состоят из клеток – мышечных волокон. Мышечное волокно образовано слиянием одноядерных клеток – миобластов и является многоядерной клеткой цилиндрической формы диаметром 20 – 80 мкм и длиной от миллиметра до десятков сантиметров. Волокна 1 (рис. 31) ограничены плазматической мембраной – сарколеммой 2, разделены оболочками соединительной ткани и объединены по 20 – 40 волокон в пучки. В каждом волокне имеется большое количество (около 2000) миофибрилл 4 диаметром 1 – 2 мкм, тянущихся от одного конца волокна до другого. Миозин образует толстые протофибриллы, актин – тонкие. Высокая упорядоченность расположения толстых 6 и тонких 7 протофибрилл определяет их по-

перечную исчерченность, а именно: каждая миофибрилла разделена Z-дисками (шириной 0,1 – 0,3 мкм) на множество повторяющихся структур – саркомеров с длинами 2 – 3 мкм. Z-диски соседних миофибрилл расположены на одном уровне.

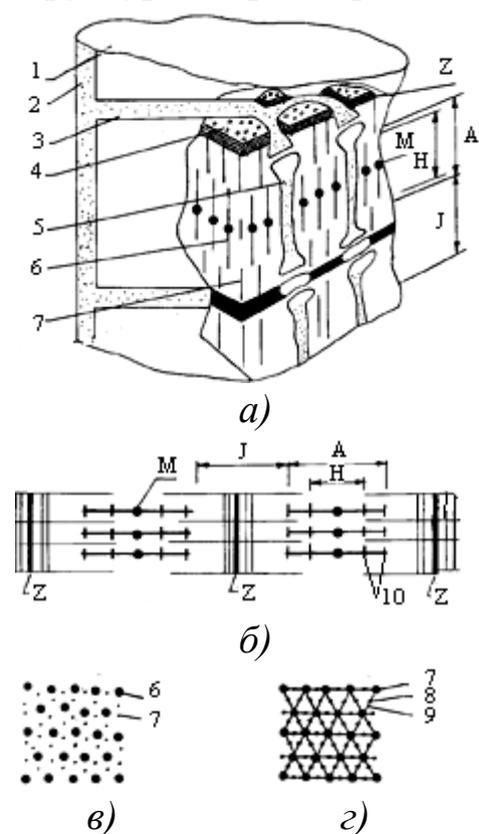


Рис. 31. Строение мышечного волокна и саркомера: а – основные структурные элементы; б – продольное расположение протофибрилл; в – поперечное сечение саркомера в области перекрытия протофибрилл; г – поперечное сечение саркомера в М-полосе: 8 – М-нити; 9 – М-мостики, 10 – поперечные мостики

Исчерченные мышечные волокна отвечают кратковременным сокращением. Тонические мышечные волокна отвечают длительным сокращением. Функциональные свойства мышцы определяет количественное соотношение между этими группами волокон.

В фазных мышечных волокнах (как и в нервных волокнах) ответом на деполяризацию является входящий натриевый ток. Удаление

Т-система 3 – система трубочек диаметром 0,03 мкм, проходящих поперечно к оси волокна в форме впячиваний плазматической мембраны внутрь волокна (рис. 31, а), располагается в области Z-дисков. Полости Т-трубочек сообщаются с наружной средой.

Каждая субъединица фазного мышечного волокна (саркомер) окружена саркоплазматическим ретикулом 5 (10 – 15 % объема волокна), в полостях которого содержатся те же ионы, что и в миоплазме: K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} . В саркомере саркоплазматический ретикулом (СР) состоит из терминальных цистерн, охватывающих миофибриллы в виде почти сплошных манжет по обе стороны от Z-диска и продольных каналов, которые, сливаясь в плоскую цистерну, охватывают фибриллы со всех сторон. Эта структура называется *продырявленным воротничком (обручем)*.

Исчерченные мышечные волокна делят на фазные и тонические. Фазные волокна отвечают на проходящее по нервному волокну одиночное возбужде-

наружного натрия полностью блокирует генерацию ПД. Скорость распространения потенциала действия в мышечных волокнах из-за большой емкости Т-системы намного меньше (1 – 5 м/с), чем в нервных волокнах такого же диаметра. Амплитуда потенциалов действия зависит от наружной концентрации ионов Ca^{2+} , но не Na^+ .

Тонические мышечные волокна имеют слабо развитые Т-систему и СР. Активированное тоническое волокно укорачивается или развивает напряжение в 10 раз медленнее, чем фазное волокно, и во столько же раз медленнее расслабляется. Малое сокращение удерживается пока сохраняется деполяризация. Активация освобождения ионов кальция из СР фазных и тонических волокон идентична.

Сопряжение между возбуждением в исчерченных мышцах и их сокращением. Приведем несколько экспериментальных фактов:

1. Сокращение начинается после того, как потенциал действия и порожденные им ионные токи в мембране практически закончились.
2. При прямом действии электрического тока на миофибриллы не удается получить их сокращение *по всей длине*.
3. Мышечное волокно сокращается в ответ на деполяризацию его по всей длине, например гиперкалиевым раствором, когда исключаются условия возникновения только локальных кольцевых токов.
4. Ионы натрия, участвующие в генерации потенциала действия, не играют никакой роли в активации сокращения, так как при полном их отсутствии и, следовательно, блокировании потенциала действия сокращение можно вызвать деполяризацией мышечного волокна гиперкалиевым раствором или электрическим током.
5. При обработке мышечного волокна глицерином или гипертоническим раствором Рингера сокращение обратимо угнетается, хотя волокно продолжает генерировать нормальные потенциалы действия и отвечает деполяризацией на действие гиперкалиевого раствора.
6. Кофеин вызывает сокращение мышечного волокна, совершенно не влияя на его мембранный потенциал. Более того, кофеин активирует сокращение и в тех мышечных волокнах, в которых деполяризация поверхностной мембраны и потенциал действия уже не способны вызвать сокращение (в волокнах, обработанных глицерином).

Эти факты указывают, что в активации сокращения основным является сам факт деполяризации мембраны мышечного волокна при генерации потенциала действия, а не ионная природа этой деполяризации.

Пусть мышечное волокно находится в расслабленном состоянии (рис. 32, а, б). Поверхностная 1 и тубулярная 2 мембраны поляризованы, потенциал покоя равен -90 мВ. Терминальные цистерны 3 и продольные трубочки 4 СР саркомера С наполнены ионами кальция.

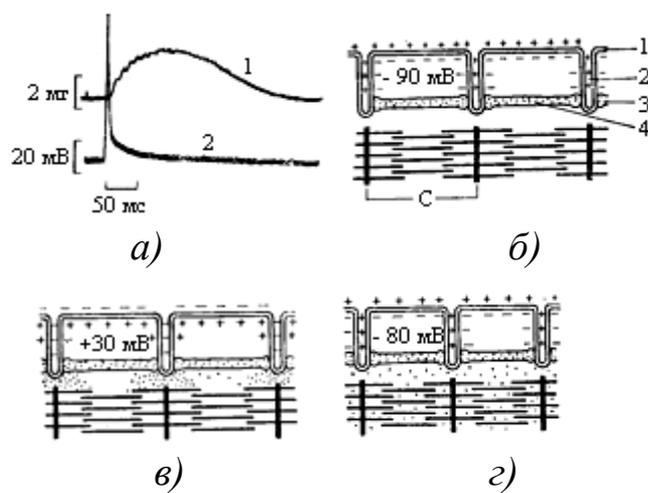


Рис. 32. Одновременная регистрация потенциала действия 2 и сокращения 1 фазного мышечного волокна крысы (а) и схематическое изображение последовательности процесса «возбуждение-сокращение» в исчерпленном мышечном волокне (б – д)

вглубь волокна и синхронизацию работы всех миофибрилл выполняет система электромеханического сопряжения: сарколема, Т-система, СР и регуляторные белки миофибрилл. Полноценный потенциал действия, возникающий в мембране Т-системы, способен возбуждать всю толщу волокна в радиальном направлении. Это ведет к генерации сокращения по типу «все или ничего».

Одиночный потенциал действия освобождает до 30 % всего кальция из СР. СР выделяет и реаккумулирует ионы кальция, играющие основную роль в активации сокращения. Пороговой концентра-

ции ионов кальция из цистерн СР (рис. 32, в). К концу потенциала действия внутриклеточная концентрация ионов кальция достигает 10^{-5} М, потенциал покоя (-80 мВ) восстанавливается до исходной величины (рис. 32, д).

Деполяризация мембраны Т-трубочек регулирует поступление сигнала к СР и стимулирует освобождение ионов кальция из его полостей, что и активирует сокращение (кофеин оказывает прямое действие на саркоплазматический ретикулум). Передачу возбуждения

цией ионов кальция для активации сокращения является $10^{-7} - 10^{-8}$ М (моль/л). Сокращение сохраняется при повышенной концентрации ионов кальция в омывающем растворе. Если бы не работал механизм обратного активного транспорта ионов кальция в СР, то запаса кальция в ретикулуме хватило бы на 3 – 4 последовательных одиночных сокращения.

Механика сокращения. Пассивное напряжение мышцы растет нелинейно при растяжении и свидетельствует об ее упругих свойствах. Структурной основой упругости мышцы являются: 1. Поперечные мостики. 2. Z-диски саркомеров. 3. Участки прикрепления концов миофибрилл к сухожильным элементам мышечного волокна. 4. Наружные (сухожильные и другие соединительно-тканые) элементы мышцы и ее волокон. 5. Места крепления мышц к костям или к прибору. 6. Продольная система СР. 7. Сарколемма мышечного волокна. Первые пять соединены последовательно с сократительным элементом и создают последовательную упругость мышцы; остальные – параллельно, образуя параллельную упругость.

Механическая модель мышцы состоит из трех элементов: активного сократительного и пассивных – последовательного и параллельного. В зависимости от того, зафиксированы ли неподвижно оба конца мышцы или только один, различают соответственно изометрический и изотонический режимы. При изометрическом режиме развития напряжения мышца не укорачивается; при изотоническом – укорачивается.

Тетанус. Наложённое на мышцу одиночное раздражение до ее расслабления накладывается на предыдущее, и суммарное напряжение мышцы становится больше, чем в случае одиночного сокращения. Многократное повторное раздражение с данной частотой также сопровождается сокращениями, накладывающимися друг на друга. Результирующее напряжение мышцы (*зубчатый тетанус*) состоит из тонического компонента и фазных сокращений. С увеличением частоты зубчатый тетанус переходит в слитный тетанус, когда фазные сокращения не проявляются.

Энергетика сокращения. При сокращении мышцы химическая энергия превращается в механическую и тепловую. При одиночном изометрическом сокращении мышцы разово выделяется энергия

12,5 Дж/кг. При изотоническом сокращении изменение энергии в мышце разбивается на несколько составляющих во времени.

Кинетическая теория сокращения мышц была предложена А. Хаксли (1957 г.) как модель скольжения толстых протофибрилл относительно тонких. При сокращении длина и структура протофибрилл не изменяются, но наблюдаются изменения направлений перемещений поперечных мостиков. Развиваемая сила при постоянной длине саркомера пропорциональна числу мостиков в зоне перекрытия протофибрилл.

Неисчерченные (гладкие) мышцы. Неисчерченные мышцы входят в состав внутренних органов и своим сокращением обеспечивают их двигательную функцию. Их основной структурной единицей является мышечная клетка веретенообразной формы диаметром утолщенной средней части 5...10 мкм и длиной до 200 мкм. Клетка покрыта плазматической мембраной с кавеолами (впячиваниями) колбовидной формы и сообщается с наружной средой посредством их узкой части (шейки). Плазматическая мембрана покрыта базальной мембраной толщиной 20 нм. В состав клетки входят: ядро, митохондрии, микротрубочки, лизосомы, СР, сократительные протофибриллы.

В образовании ПП ($-50... -70$ мВ) участвуют ионы K^+ , Na^+ , Cl^- , но с большей внутриклеточной концентрацией ионов хлора и натрия.

Часть 4. БИОФИЗИКА СЕРДЦА

Состав, строение и функциональные особенности сердца

Строение сердца. Внутреннее строение и функциональные возможности. Сердце можно рассматривать как два полых мышечных органа – «левое» сердце и «правое» сердце (рис. 33), каждое из которых состоит из предсердия и желудочка. Лишенная кислорода кровь от органов и тканей поступает к правому сердцу, выталкивающему ее к легким. В легких кровь насыщается кислородом, возвращается к левому сердцу и выталкивается им к органам (рис. 34). Таким образом, правое сердце перекачивает дезоксигенированную кровь, а левое – оксигенированную кровь.

Артерии и вены различаются не по составу крови, а по направлению течения: по венам кровь поступает к сердцу, а по артериям оттекает от него. В системном кровообращении «большого круга» оксигенированная кровь течет по артериям, а в легочном кровообращении «малого круга» – по венам.

Разделение сердца на правый (легочный) и левый (системный) отделы происходит только после рождения. У плода предсердия сообщаются через *овальное отверстие*, а легочная артерия с аортой – через артериальный проток, поэтому предсердия и желудочки действуют как единый полый орган; легкие находятся в спавшемся, не функционирующем состоянии с очень слабым кровотоком.

После рождения в связи с установлением легочного дыхания, легкие расправляются, гидродинамическое сопротивление их сосудов падает, и давление в левом предсердии становится больше, чем в правом. Клапан овального отверстия и артериальный проток за две недели полностью закрываются и зарастают так, что параллельное соединение отделов сердца превращается в последовательное. Теперь правый желудочек должен затрачивать на выброс крови в малый круг меньшую силу, чем левый при выбросе крови в большой круг. Поэтому левый желудочек развивается интенсивнее, и его мышечная масса становится в три раза больше правого.

Нагнетательная функция сердца основана на чередовании расслабления (диастолы) и сокращения (систола) желудочков. Во время

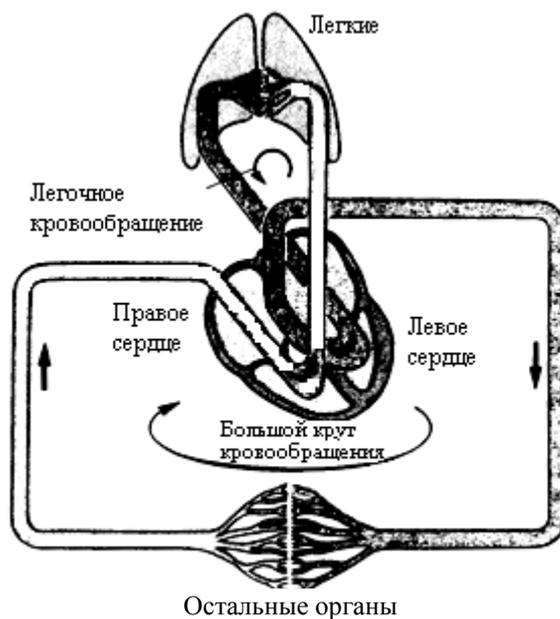


Рис. 33. Схема взаимосвязи обеих половин сердца с большим и малым кругами кровообращения

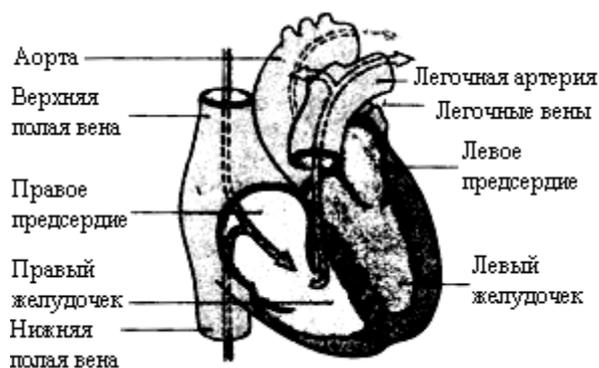


Рис. 34. Камеры сердца и крупные сосуды (вид спереди). Направление кровотока указано стрелками

диастолы желудочки наполняются кровью, а во время систолы они выбрасывают ее в крупные артерии (аорту и легочный ствол). Предсердия служат подкачивающими насосами при заполнении желудочков, поэтому систола предсердий предшествует систоле желудочков.

Односторонний ток крови из желудочков в крупные артериальные сосуды обусловлен наличием клапанов: атриовентрикулярных, отделяющих предсердия от желудочков, и полулунных, отделяющих правый желудочек от легочной артерии и левый желудочек от аорты. Функция клапанов пассивная. Они открываются при положительном перепаде давления в системе и закрываются – при отрицательном, работая в первом случае как прямой, во втором – как обратный клапан.

Атриовентрикулярные клапаны: трехстворчатый в правом и двухстворчатый (митральный) в левом сердце препятствуют возвращению крови из сокращающихся желудочков в предсердия. Во время диастолы желудочков они открыты, так как давление крови в желудочке меньше, чем в предсердии. При систоле желудочков, когда давление крови в их полости начинает превышать давление в предсердии, створки клапанов смыкаются и закрывают отверстие между предсердием и желудочком. У краев атриовентрикулярных клапанов имеются сухожильные нити, которые другим концом прикрепляются к сосочковым мышцам стенки желудочка. Эти мышцы сокращаются в самом начале систолы и натягивают прикрепленные к краям клапанов нити, что препятствует клапанам выворачиваться в сторону предсердий.

Полулунные клапаны – аортальный в левом сердце и пульмональный в правом – препятствуют возврату крови в желудочки из аорты и легочной артерии. Во время систолы желудочков, когда давление крови в них становится выше, чем в артериальной системе, полулунные клапаны открываются. Когда желудочки, выбросив кровь в крупные артерии, расслабляются, и давление крови в них становится ниже, чем в аорте и легочной артерии, кровь, устремляясь в сторону более низкого давления, захлопывает полулунные клапаны.

Одной из причин наполнения кровью сердца является инерция движения крови предыдущего сокращения. Второй причиной поступления крови в сердце является аспирация (присасывание) ее грудной клеткой. Грудная клетка представляет собой герметически закрытую полость, в которой вследствие тяги легких имеется отрицательное

давление. При вдохе сокращение межреберных мышц и диафрагмы увеличивает эту полость – органы грудной полости подвергаются растяжению, давление в полых венах и предсердиях становится отрицательным, поэтому в них сильнее насасывается кровь с периферии.

В деятельности сердца одновременно сочетаются функции поршневого, центробежного и перистальтического насосов: 1. Правильное чередование систолы и диастолы, увеличение длинной оси сердца при диастоле, слаженная работа атриовентрикулярных (впускающих) и полулунных (выпускающих) клапанов позволяет сравнивать желудочки с поршневым насосом. 2. Створки атриовентрикулярных клапанов, сосочковые мышцы и сухожильные нити образуют спирально закрученные поверхности – направляющие, придающие крови вращательную составляющую движения, что снижает сопротивление потоку при заполнении желудочков и изгнании крови из них (ц/б насос). 3. Строгая последовательность сокращения-расслабления миокарда на путях оттока-притока крови напоминает работу перистальтического насоса.

В сердечном цикле различают три интервала: 1. Систола предсердий. 2. Систола желудочков. 3. Общая пауза. Каждый из интервалов разбит на фазы. При учащении и урежении сокращений меняется длительность всех фаз цикла (особенно время общей паузы). Учащение сердечных сокращений – тахикардия (чаще 80 мин^{-1}); урежение – брадикардия (реже 60 мин^{-1}). Для взрослого человека в покое: систолический объем кровотока (СОК) – количество крови, выброшенной из желудочка за одну систолу, равен $65 - 70 \text{ мл}$; минутный объем кровотока (МОК) = $\text{СОК} \cdot \text{серд. сокр./мин}$ равен $4,5 - 5 \text{ л}$; СОК и МОК левого и правого желудочка равны. При физической работе МОК может возрастать до $20 - 25 \text{ л}$ за счет увеличения СОК (у тренированных людей) и тахикардии.

Структурные особенности миокарда. Макроструктурный состав сердца: 1. Эпикард – наружный слой, ограничивающий растяжение околосердечной сумки сердца. 2. Миокард (мышца сердца) – средний слой: проводящая система сердца, обеспечивающая согласования в сокращениях предсердий и желудочков. Предсердия имеют более тонкий миокард по сравнению с желудочками. 3. Эндокард – внутренний слой стенки сердца с клапанами сердца. 4. Коронарные сосуды: кровеносные сосуды, обеспечивающие кровоснабжение са-

мого сердца, начинаются в устье аорты, а их вены впадают в правое предсердие.

Микроструктурные составляющие миокарда: мышечные клетки, волокна проводящей системы и клетки синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов.

По закону Франка – Старлинга сила сокращения миокарда определяется количеством притекающей к сердцу крови. Чем больше сердце растянуто во время диастолы, тем сильнее оно сокращается во время систолы. Сила мышечного сокращения зависит от исходной длины мышечных волокон.

Мышечное волокно – цепочка из клеток, соединенных «конец в конец» и заключенных в саркоплазматическую оболочку (основную мембрану). Различают два типа волокон: волокна рабочего миокарда, составляющие основную массу сердца и обеспечивающие нагнетательную функцию; волокна водителя ритма (пейсмекера) (от англ. *pace-maker* – задающий темп) и электропроводящей системы сердца (ЭПСС), отвечающие за генерацию возбуждения и его проведение к клеткам рабочего миокарда.

Мышечные клетки рабочего миокарда – *кардиомиоциты* – ветвятся и отделены друг от друга вставочными пластинками – дисками (поперечная исчерченность). Диски образованы плазматическими мембранами самих клеток, разделенными межклеточной щелью до 20 нм. Кардиомиоцит окружен плазматической мембраной толщиной 7,5 нм, к которой снаружи примыкает базальная мембрана толщиной 50 нм. Вместе они образуют наружную оболочку мышечной клетки (сарколемму). Сарколемма имеет пальцевидные впячивания – поперечные трубочки *T*-системы.

Кардиомиоцит содержит одно или несколько ядер, а также миофибриллы, митохондрии и СР. Мышечные клетки предсердий в отличие от мышечных клеток желудочков меньше размерами и имеют слабо развитую *T*-систему.

В отличие от скелетных мышц, в которых мышечные волокна имеют удлиненную форму и параллельное расположение, в миокарде они имеют малые размеры и разнонаправленное расположение, ветвятся и объединены сопряжением.

В каждом кардиомиоците (как и в миоците скелетной мышцы) содержатся сократительные белки актин и миозин, а также регуляторные белки тропонин и тропомиозин. Миозин образует толстые

протофибриллы, актин – тонкие. Тропонин и тропомиозин входят в состав этих тонких протофибрилл и в состоянии покоя, когда концентрация ионов Ca^{2+} ниже порогового значения, блокируют активные центры актина, препятствуя формированию акто-миозиновых комплексов.

Ионы Ca^{2+} при деполяризации мембраны поступают внутрь волокна и образуют комплексы с тропонином, что приводит к конформационным (структурным) изменениям, в течение которых тропомиозин смещается в тонкой протофибрилле, приоткрывая активные центры актина и допуская к ним «головки» миозина. При соединении образуются акто-миозиновые комплексы («мостики»), способствующие перемещению актиновых нитей между миозиновыми к центру саркомера. В результате саркомер (и мышечное волокно в целом) укорачивается. При укорочении сердечной мышцы миозиновые мостики циклически открепляются и прикрепляются к актиновым протофибриллам, втягивая последние в промежутки между миозиновыми протофибриллами. Максимальной скорости укорочения соответствует максимальная скорость оборота мостиков, которая зависит от скорости гидролиза АТФ.

Возбуждение – функция поверхностной клеточной мембраны, а сокращение – функция миофибрилл. Сопряжение «возбуждение-сокращение» организуется СР. Как и в скелетных мышцах, локальная деполяризация сарколеммы миокардиального волокна электрическим током в области проекции Z-диска сопровождается сокращением. Но в отличие от скелетных мышц здесь сокращение захватывает не два соседних, а несколько саркомеров, что связано с ветвлением СР, проходящего через несколько саркомеров. В отличие от скелетной мышцы при повторных раздражениях с малым интервалом времени сокращения не суммируются, и в ответ на повторные раздражения потенциал действия и сокращение всегда меньше, чем на первое раздражение. Это связано с большой длительностью рефрактерного периода в миокарде.

Процесс расслабления в миокарде связывается с активным поглощением СР и сарколеммой ионов Ca^{2+} при помощи кальциевого насоса.

Электрические свойства миокардиальной ткани. Ионная природа возбуждения. Миокард, подобно нервной ткани и скелетным мышцам, принадлежит к возбудимым тканям: его волокна обладают потенциалом покоя (ПП), отвечают на надпороговые стимулы генерацией ПД и способны проводить эти потенциалы без затухания благодаря электрической связи между клетками посредством вставочных дисков.

Миокард ведет себя как функциональный электрический синцитий: на раздражение оно либо отвечает возбуждением всех волокон, либо не реагирует вовсе, подчиняясь закону «все или ничего». Это же делает миокард помехоустойчивым.

Потенциал покоя клеток рабочего миокарда человека – около -90 мВ. Эта величина является стабильной и близкой к калиевому равновесному потенциалу, поддерживаемого благодаря работе электрогенного натриевого насоса.

Волокна миокарда способны генерировать два разных типа ПД: 1. Быстрые ПД проводящих сердечных миоцитов и рабочего миокарда. 2. Медленные ПД специализированных волокон (синусно-предсердного и предсердно-желудочкового узлов) и деполяризованных волокон.

В рабочем миокарде быстрый начальный компонент импульса ПД обусловлен резким повышением проводимости для ионов натрия с лавинообразным их входом. Последующее плато обусловлено медленно развивающимся увеличением проводимости для Ca^{2+} , в результате которого возникает деполяризующий *медленный входящий ток* ионов кальция. Этот ток характеризуется высокой чувствительностью к медиаторам и физиологически активным веществам. Норадреналин и гистамин увеличивают его амплитуду, а ацетилхолин и аденозин – уменьшают.

Автоматия и электропроводящая система сердца. *Автоматия* – способность клеток спонтанно деполяризоваться до порога генерации ПД. Этой способностью обладают только малодифференцированные мышечные волокна с невыраженной поперечной исчерченностью, бедные миофибриллами и богатые саркоплазмой. Такие клетки и сосредоточены в синусно-предсердном и предсердно-

желудочковом узлах и рассеяны в миокарде предсердий и желудочков. Каждая – является *водителем ритма*, т.е. генератором автоматических импульсов, и проводящим миоцитом.

В проводящих миоцитах пейсмекерная деполяризация генерируется входящим током в основном ионов Na^+ ; а в волокнах синусно-предсердного узла – в основном уменьшением задержанной калиевой проводимости мембраны. Скорость распространения возбуждения в синусно-предсердном узле составляет 0,1 – 0,2 м/с.

Автоматию сердца можно наблюдать в опытах на изолированном сердце. Такое сердце, перфузируемое раствором Рингера, может сокращаться много дней.

Геометрия распространения возбуждения в сердце. В норме водителем ритма, т.е. тем очагом, в котором первично возникает возбуждение, вызывающее сердечное сокращение, служит *синусоатриальный (СА) узел*, или узел Кис – Флека, расположенный в стенке правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Частота разрядов СА-узла в покое составляет около 70 в минуту. От этого узла возбуждение распространяется по рабочему миокарду обоих предсердий (пучок Бахмана) и на короткое время задерживается в *атриовентрикулярном (АВ) узле*, или узле Ашоф – Тавара, расположенном в правом предсердии, в области межпредсердной перегородки, вблизи соединительнотканного кольца, отделяющего правое предсердие от желудочка (рис. 35). От АВ-узла берет начало *пучок Гиса*, представляющий собой мышечный мостик, проводящий возбуждение от предсердий к желудочкам. Начальная часть этого пучка (общая ножка пучка Гиса), войдя в желудочек по межжелудочковой перегородке, делится на правую и левую ножки пучка Гиса. Одна из них идет к правому, а другая, обра-

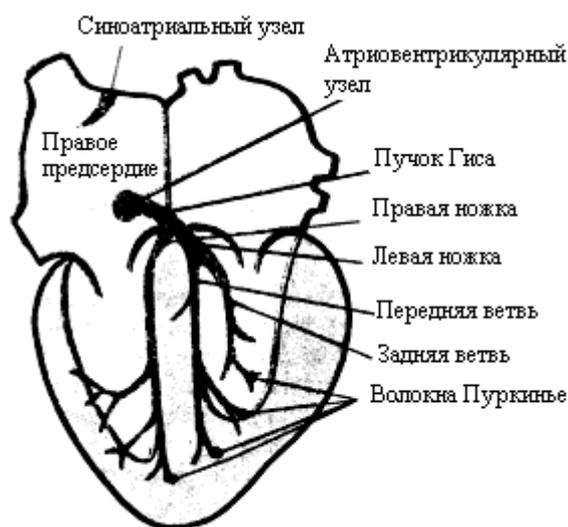


Рис. 35. Схема расположения водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы на фронтальном разрезе сердца

Общая ножка пучка Гиса), войдя в желудочек по межжелудочковой перегородке, делится на правую и левую ножки пучка Гиса. Одна из них идет к правому, а другая, обра-

зую две ветви, – к левому желудочку сердца. Далее они расщепляются на *волокна Пуркинье*, контактирующие с миокардом желудочков. В мышце желудочков возбуждение распространяется в направлении от эндокарда к эпикарду.

Ветвление ножек пучка Гиса обеспечивает охват возбуждением миокарда желудочков за 5 – 10 мс. Конечные ветвления (волокна Пуркинье) не только проводят импульсы быстро, поэтому разные отделы желудочков синхронно охватываются возбуждением, но и обладают длительным ПД, играя роль «частотного фильтра», препятствующего частым сокращениям желудочков при высокой частоте возбуждения.

Кроме СА узла, остальные отделы проводящей системы также способны спонтанно генерировать импульсы, но собственная частота разрядов клеток этих отделов тем ниже, чем дальше от пейсмекера расположены клетки. Чем дальше очаг автоматии расположен от венозного конца сердца и ближе к артериальному концу, тем меньше его способность к автоматии. В таких клетках ПД возникает в результате прихода возбуждения от часто разряжающихся верхних отделов и их собственный автоматизм «не успевает» проявиться. Наибольшей частотой спонтанной активности обладает СА-узел, он является ведущим – *пейсмекером первого порядка*.

Заместительные ритмы. Если возбуждение СА-узла не возникает либо (при синоатриальной блокаде) не может перейти на предсердие, роль водителя ритма берет на себя *АВ-узел – пейсмекер второго порядка* (частота АВ-ритма равна (40 – 60)/мин). Если проведение возбуждения от предсердий к желудочкам полностью нарушено – полная (поперечная) блокада, то желудочки сокращаются в ритме *пейсмекера третьего порядка*, расположенного в пучке Гиса. Если автоматизм сердца полностью исчезает, возбудимость рабочего миокарда в течение некоторого времени сохраняется. Поэтому поддержать кровообращение можно искусственным электрическим раздражением желудочков, подавая импульсы интактно через грудную клетку.

Часть. 5. ПОСТОЯНСТВО ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

Состав и функции крови

Гомеостаз. Функции крови. Кровь, лимфа и тканевая жидкость образуют внутреннюю среду организма, омывающую все клетки и ткани тела. Важнейшим свойством живых организмов является способность поддерживать постоянство состава и физико-химических свойств внутренней среды (гомеостаз) при непрерывном реагировании на переменные внешние воздействия. Гомеостатическая функция крови при небольшом количестве (6 – 8 % массы тела) возможна благодаря ее непрерывному движению в сосудах. Кругооборот крови является основным управляющим переменным, позволяющим организму приспособляться к меняющимся потребностям.

Транспортная функция крови обеспечивает питание и дыхание клеток и тканей, выделение конечных продуктов обмена веществ.

Гуморальная регуляция, т.е. процессы химического взаимодействия в организме осуществляются переносом кровью гормонов и физиологически активных веществ от одних клеток, где они образуются, к другим клеткам.

Распределение тепла, образующегося в процессе метаболизма, и его выделение через легкие, дыхательные пути и поверхность кожи обеспечивается благодаря высокой теплоемкости главной составляющей крови – воды.

Свертываемость как способность крови закрывать просвет мелких поврежденных сосудов обуславливает ее участие в остановке кровотечения.

Защитная функция, фактор иммунитета, т.е. невосприимчивость к заболеваниям, обусловлена наличием в крови способных к фагоцитозу лейкоцитов и веществ, обезвреживающих микроорганизмы и их яды.

Состав крови. Форменные элементы крови. Кровь представляет собой красную непрозрачную жидкость, состоящую из бледно-желтой плазмы и взвешенных в ней кровяных клеток (форменных элементов): эритроцитов (красных кровяных телец), лейкоцитов (белых кровяных телец) и тромбоцитов (кровяных пластинок). Объем

плазмы составляет 53 – 58 % объема крови, форменные элементы – 42 – 47 %.

Плазма крови содержит 90 – 92 % воды и 8 – 10 % сухого вещества, главным образом солей и белков. К белкам относятся: альбумины, глобулины и фибриноген.

Если принять вязкость воды за 1, то средняя относительная вязкость крови у здорового взрослого человека составит 4,5, а вязкость плазмы – 2,2.

Эритроциты – безъядерные короткоживущие (100 – 120 суток) клеточные структуры с гомогенной протоплазмой, около 90 % сухого веса которых составляет гемоглобин, служащий посредником в переносе кровью кислорода и в транспорте углекислоты; остальные 10 % – белки, липоиды, глюкоза и т.д.

Эритроциты имеют форму дисков двояковогнутой формы диаметром 7,5 мкм и с утолщением по краю до 2 мкм. Благодаря такой форме эритроциты обретают не только значительную поверхность для переноса дыхательных газов, но способность к обратимой деформации при прохождении сквозь узкие изогнутые капилляры.

Численность эритроцитов в крови зависит от функционального состояния организма (от времени суток). Количество эритроцитов в крови увеличивается при мышечной работе, эмоциональном возбуждении и при большой потере организмом воды и уменьшается (анемия) после кровопотери или в результате *гемолиза* – разрушения оболочки эритроцитов, сопровождающегося выходом гемоглобина в плазму крови. Разрушение эритроцитов происходит непрерывно гемолизом в печени и селезенке. Гемолиз можно интенсифицировать ядом змей.

Тромбоциты (кровяные пластинки), содержащие ферменты свертывания крови, имеют округлую форму диаметром 2 – 5 мкм. У млекопитающих они не имеют ядер в отличие от низших позвоночных. Продолжительность жизни тромбоцитов у человека составляет 8 – 11 суток, а затем они разрушаются в печени, легких и селезенке.

Активация тромбоцитов наступает при контакте с поверхностью и действии факторов свертывания. Кровяные пластинки быстро разрушаются в крови вне кровеносного сосуда; при их распаде выделяется сосудосуживающее вещество – серотонин. Значит, тромбоциты препятствуют кровотечению и тем, что способствуют свертыванию крови, и тем, что выделяют вещество, суживающее сосуды.

Лейкоциты (белые кровяные тельца) – ядерные клетки, исполняющие защитную и восстановительную функции крови. Их функции: фагоцитоз, продукция антител, разрушение и удаление токсинов белкового происхождения. Срок жизни различных видов лейкоцитов в крови составляет от нескольких часов до 2 – 3 суток. Амебоидное движение лейкоцитов способствует их миграции сквозь стенки кровеносных сосудов.

Лейкоциты делят на две группы: зернистые (гранулоциты) и незернистые (агранулоциты). К гранулоцитам относят эозинофилы, базофилы и нейтрофилы.

Эозинофилы способны к фагоцитозу в разрушении и обезвреживании токсинов и чужеродных белков. Рост их числа выше нормы (эозинофилия) внешне проявляется в виде аллергических реакций.

Базофилы продуцируют гепарин, активируя липолиз в сыворотке; синтезируют гистамин, вызывающий аллергические реакции: расширение сосудов, покраснение кожи, зудящую сыпь, а иногда и спазм бронхов.

Нейтрофилы (60 – 70 % лейкоцитов) защищают организм от проникших в него микробов. При соприкосновении с живыми или мертвыми микробами, мертвыми клетками собственного организма или чужеродными микрочастицами нейтрофилы, являясь фагоцитами, захватывают и уничтожают их внутриклеточным пищеварением лизосомными ферментами. Гной состоит из нейтрофилов и их остатков.

К агранулоцитам относят моноциты или лимфоциты (большие и малые). Моноциты, составляющие 6 – 8 % всех лейкоцитов, являются активными фагоцитами. Проникая к месту воспаления из крови, моноциты превращаются в макрофаги.

В кислой среде недоокисленных продуктов в очаге воспаления нейтрофилы теряют свою активность, а для фагоцитарной и переваривающей активности макрофагов необходима именно кислая среда.

Состояние с содержанием белых кровяных телец более 10^4 /мкл крови определяется как лейкоцитоз; если их меньше $4 \cdot 10^3$ /мкл – лейкопения.

Лимфатическая система имеет две основные функции: образование антител и иммунной памяти. По функциям лимфоциты делятся на три основных типа: бурса-зависимые – В-лимфоциты; тимус-зависимые – Т-лимфоциты; нулевые клетки. В- и Т-лимфоциты пере-

носятся кровью от первичных лимфоидных органов – костного мозга и тимуса (вилочковая железа), соответственно, к вторичным лимфоидным органам – лимфатическим узлам и селезенке. При первом контакте с антигеном они пролиферируют и дифференцируются, превращаясь в иммунокомпетентные клетки: В-клетки памяти и Т-эффекторы, Т-клетки памяти. Система В-клеток ответственна за гуморальный иммунный ответ, система Т-клеток – за клеточный иммунный ответ.

Клетки-предшественники гемопоэза (нулевые клетки), попавшие в кровотоки из костного мозга, составляют 10 % лимфоцитов крови.

Кроветворение. Регуляция кроветворения. Кроветворение – процесс образования и развития форменных элементов крови. Главным органом кроветворения, генерирующим эритроциты, гранулоциты и тромбоциты, является костный мозг.

Для стимуляции эритропоэза необходимо поступление в организм витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты. На лейкопоэз оказывают стимулирующее влияние нуклеиновые кислоты, продукты распада тканей, а также эмоциональное возбуждение и болевое раздражение. Раздражение симпатических нервов вызывает увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов. На лимфоцитопоэз оказывает влияние зубная железа.

Регуляция газового состава крови. Поступление в кровь кислорода и выведение углекислого газа происходит через легочные пузырьки – *альвеолы*. Изменение состава альвеолярного воздуха включает механизмы поддержания парциальных давлений этих газов постоянными.

Ритм дыхания (глубина и частота) генерируется командами *дыхательного центра*. Дыхательный центр состоит из двух нейронных сетей продолговатого мозга, одна из которых приходит в активность во время вдоха, а другая – во время выдоха. Две системы нейронов в дыхательном центре находятся между собой в реципрокных отношениях: когда одна из них приходит в состояние активности, другая тормозится.

В условиях покоя и нормального давления минутный объем дыхания почти не меняется до тех пор, пока содержание кислорода не сократится до половины нормы. Таким образом, *гипоксия* (снижение парциального давления кислорода в артериальной крови) оказывается в этих условиях не эффективным стимулом для усиления дыхания.

Наоборот, повышение содержания двуокиси углерода во вдыхаемом воздухе (*гиперкапния*) стимулирует дыхание сразу же, как только оно превысит норму.

Регуляция температуры крови. Кругооборот крови обеспечивает равновесие между механизмами теплопродукции и теплоотдачи. Датчики температуры крови локализованы в гипоталамическом отделе головного мозга. Информация от периферических кожных терморецепторов также поступает в гипоталамус и участвует в установке температуры крови.

Регуляция уровня энергетических веществ в крови. Живые клетки нуждаются в непрерывном и регулируемом снабжении источниками метаболической энергии. У млекопитающих энергия поступает из крови в клетку в основном в виде глюкозы, поддержание гомеостаза которой в крови является необходимым условием жизни. Регулирование этого гомеостаза обеспечивается гуморальной системой управления.

Регуляция осмотического давления крови. За постоянством осмотического давления крови следят два регуляторных механизма поддержания постоянства объема крови (включая межклеточную жидкость) и постоянства ее электролитного состава.

Регуляция потерь воды осуществляется главным образом почками. Также в основном через почки регулируется потеря электролитов (натрия) посредством гормона коры надпочечников альдостерона. Основными датчиками нарушения электролитного баланса крови (осморепторами) являются группы нейронов гипоталамуса.

Свертывание крови. При свертывании крови белок плазмы, фибриноген, переходит в нерастворимую форму, превращаясь в фибрин. Фибрин выпадает длинными нитями, образуя сети, в петлях которых задерживаются форменные элементы. Кровь, из которой удален фибрин, состоит из форменных элементов и кровяной сыворотки – плазмы крови.

Вне сосудов кровь человека начинает свертываться через 3 – 4 минуты, а через 5 – 6 минут полностью превращается в студенистый желеобразный сгусток. При повреждении внутренней оболочки сосудов тромб образуется пристеночно.

Кровообращение

Артериальное давление в крови. Давление в артериях $p \propto QR$ и в основном зависит от объема крови Q , поступающей в артерии, и сопротивления R току крови в мелких артериях, артериолах и капиллярах, а также от вязкости крови.

В клинической практике артериальное давление крови определяют обычно в плечевой артерии, где у здоровых людей в возрасте от 15 до 50 лет максимальное давление составляет 105 – 120 мм рт. ст. В возрасте старше 50 лет давление повышается и максимальное давление равно 135 – 140 мм рт. ст.

Внесердечные и внутрисердечные механизмы регуляции кровотока. Наряду с мышечным регуляторным механизмом (закон сердца Франка – Старлинга), непосредственно в сердце функционирует нервный механизм. Дендриты афферентных нейронов образуют рецепторы растяжения на мышечных волокнах сердечной стенки; аксоны вставочных и эфферентных нейронов иннервируют миокард и гладкие мышечные волокна коронарных сосудов (прил. 7).

Внесердечные регуляторные механизмы кровотока собраны на основе двух систем обратной связи: симпатической и парасимпатической нервных систем. Их функциональное разделение заключается в противоположных влияниях на эффекторные органы: первая система приводит к усилению их функции, вторая – к ослаблению.

Центральные структуры симпатической системы располагаются в грудных и верхних поясничных сегментах спинного мозга. Ее эфферентные волокна ветвятся по всему телу, проходя вдоль кровеносных сосудов. Центральные структуры парасимпатической системы локализованы в стволе головного мозга и крестцовом отделе спинного мозга. Значительным парасимпатическим эфферентным путем является блуждающий нерв, спускающийся от ствола мозга в грудную и брюшную полости и иннервирующий там большинство внутренних органов. Парасимпатические волокна ограничены (в конечностях они вообще отсутствуют).

Легочное кровообращение малого круга регулируется слабо, а венозное давление всегда остается относительно стабильным, поэтому:

$$\text{КРОВОТОК} = \frac{\text{артериальное давление}}{\text{общее периферическое сопротивление}}$$

Сердечный выброс определяется произведением частоты сокращений на ударный объем. Ударный объем прирастает симпатической импульсацией и уменьшается парасимпатической (по волокнам блуждающего нерва).

Сопротивление сосудистого русла большого круга регулируется изменением диаметров мелких артерий и артериол, клетки которых иннервируются симпатическими волокнами. Сокращение клеток приводит к сужению сосудов и росту сопротивления. К расширенным в покое сосудам по симпатическим волокнам поступает периодическая импульсация, поддерживающая их клетки в состоянии тонического напряжения.

Для координации рефлекторных влияний информация об уровне давления в сосудах обеспечивается системой распределенных по сосудистому руслу барорецепторов. По афферентным волокнам они посылают в ствол мозга импульсацию с частотой, адекватной уровню артериального давления (рис. 36). По этой информации в продолговатом мозге несколько нейронных «центров» формируют команды к эффекторам: сердцу и сосудам (прил. 8).

Сосудодвигательный (вазомоторный) центр состоит из *прессорной* и *депрессорной* частей, находящихся в реципрокных взаимоотношениях. Нейроны прессорной группы через нисходящие пути активируют симпатические нейроны спинного мозга, индуцируя сокращение сосудистых мышц и повышение артериального давления; нейроны депрессорной группы тормозят активность симпатических клеток и этим приводят к расслаблению сосудистых мышц и падению давления. Информация от барорецепторов является управляющей в распределении активности между нейронами прессорной и депрессорной групп.

Тормозящий центр сердца (ядро блуждающего нерва) – особая нейронная структура продолговатого мозга. Активация его нейронов

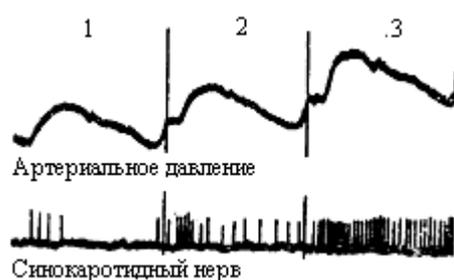


Рис. 36. Импульсная активность в афферентных волокнах синокаротидного нерва, отражающая активацию сосудистых барорецепторов при пониженном 1, нормальном 2 и повышенном артериальном давлении 3

угнетает сократительную функцию сердца и уменьшает сердечный выброс.

Снижение давления в сосудах уменьшает частоту разряда барорецепторов, активируя прессорный центр снятием его фонового торможения. Ослабление возбуждающих влияний от барорецепторов на депрессорную часть сосудодвигательного центра и тормозящий центр сердца угнетает их активность. В результате происходят и увеличение сердечного выброса, и повышение периферического сосудистого сопротивления, приводящие к восстановлению сниженного давления. Повышение давления тормозит прессорный центр, возбуждает депрессорный; сердечный выброс и периферическое сопротивление падают, и артериальное давление снижается до исходного уровня.

Гуморальные механизмы регуляции кровотока состоят в том, что при изменении параметров кровотока в кровь выделяются физиологически активные соединения. Это звенья длительного упорядочивающего действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учебное пособие, состоящее из введения и пяти частей раздела науки, называемого «Биофизикой», создано на базе ранее опубликованных учебных пособий автора, приведенных в библиографическом списке, полностью соответствует требованиям государственного образовательного стандарта и рабочей программе курса «Биофизические основы живых систем» ВлГУ и предназначено для студентов естественно-научных, биотехнических и инженерно-медицинских специальностей. В пособии представлен теоретический и дидактический материал (прил. 9) для одного семестра обучения по одноименному курсу (18 лекций) для самостоятельной подготовки студентов к экзамену и выполнению курсовой работы (прил. 10).

В первой части пособия изложены основы термодинамического подхода к исследованию живых систем. Внутри этого подхода исследователь интересуется поведением системы в целом, не затрагивая внутренние механизмы и процессы. Этот же подход часто используется для исследования динамики существенно нелинейных систем, в том числе систем с хаосом. Вторая – пятая части имеют логическое строение: от макромолекул – к сложным системам. Во второй части молекулярной биофизики приведены понятия о функциональных макромолекулах: белках и нуклеиновых кислотах. В третьей части биофизики клетки акцент сделан на анализе системных процессов метаболизма и сопряжения с элементами моделирования внутриклеточных процессов для разного типа клеток. Четвертая часть биофизики сердца целиком посвящена наиболее реактивной системе организма. Пятая часть пособия во многом дополняет и объясняет материал четвертой части, вводя понятие о постоянстве внутренней среды организма. В этой части основной учебный материал приходится на состав и функции крови и механизмы регуляции кровотока. Вспомогательный и дидактический материал вынесен в приложения.

Библиографический список не претендует на полноту охвата вопросов и не содержит всех первоисточников, но приведенные в списке работы имеют обширную библиографию, используя которую можно найти необходимые первоисточники.

СЛОВАРЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ТЕРМИНОВ С ПЕРЕВОДНЫМ И ТОЛКОВЫМ ЗНАЧЕНИЕМ

Адаптация (от лат. adaptatio – приспособление) – приспособление к условиям

Альвеола (от лат. alveolus – желобок, ячейка) – легочный пузырек

Артериолы (от лат. arteriola – маленькая артерия) – мелкие конечные разветвления артерий, переходящие в капилляры

Атриовентрикулярный (от лат. atrioventricularis, atrium – преддверие, ventriculos – желудочек [сердечная полость]) – предсердно-желудочковый

Аускультация (от лат. auscultation) – врачебный метод исследования, выслушивание (непосредственно, т. е. ухом, либо с помощью стетоскопа) звуковых явлений, главным образом в легких и сердце

Афферентные (нервы) ([nervi] afferents) – нервные волокна, проводящие раздражения от периферии к центру

Афферентный (от лат. fero – ношу; affero – приношу) – приносящий, доставляющий, центростремительный

Базальный (basalis – основной, от греч. basis – основание) – расположенный у основания

Базиллярный (basilaris – основной, от греч. basis – основание) – основной

Бифуркация (bifurcation – раздвоение, от лат. bis – дважды, furca – двузубые вилы) – разделение на две ветви

Брадикардия (от лат. bradycardia, от греч. bradys – медленный, cardia – сердце) – замедление сердечной деятельности

Вегетативный (от лат. vegetativus – растительный) – относящийся к растительной жизни. В контексте: вегетативная (нервная) система, регулирующая деятельность внутренних органов и обмен веществ в организме под контролем коры головного мозга

Везикула (vesicular) – пузырек

Вентральный (от лат. venter [родит. пад. ventris] – живот) – брюшной.

Висцеральный (от лат. viscera – внутренности) – внутренний

Ганглий (от греч. ganglion – узел) – узел (нервный)

Гемолиз (haemolysis, от греч. haima [haema] – кровь, lysis – растворение) – повреждение стромы эритроцитов с выходом гемоглобина

Гемопоз ((haemolysis, от греч. haima [haema] – кровь, poitsis – творение) – кроветворение, образование форменных элементов крови

Гипокапния (от лат. hypocarpnia [от греч. huro – под, ниже, carnos – дым, пар]) – уменьшение напряжения углекислоты в артериальной крови ниже нормы

Гипоксия (от лат. hypoxia [от греч. huro – под, ниже, oxys – кислый]) – пониженное содержание кислорода в тканях

Гипоталамус (от греч. hypothalamus) – отдел промежуточного мозга, высший центр регуляции вегетативных функций организма и размножения, место взаимодействия нервной и эндокринной систем

Гипотония (от лат. hypotonia – пониженное напряжение [от греч. huro – под, ниже, tonos – напряжение]) – пониженное давление (в сосудах)

Гипофиз (от греч. hypophysis – отросток) – нижний мозговой придаток, образование размером с горошину, железа внутренней секреции позвоночных, расположенная у основания головного мозга

Гиппокамп, или аммонов рог (от лат. hippocampus, cornus Ammonis) – парное образование в головном мозге позвоночных

Глюкоза (от лат. glucosum [от греч. glykys – сладкий]) – виноградный сахар

Гуморальный (от лат. humor – жидкость) – посредством жидкости

Диастола (от греч. diastole – расширение) – расширение полостей сердца, связанное с расслаблением мышц предсердий и желудочков

Дорсальный (dorsalis, от лат. dorsum – спина) – спинальный

Иммунитет (от лат. immunitus – освобождение от повинностей, in [im] – отрицание, munus – обязанность, повинность) – невосприимчивость организма по отношению к возбудителям болезней или определенным ядам

Интерорецептор (от лат. interior – внутренний, receptor – получающий, [вос] принимающий) – специализированные окончания центростремительных нервов, расположенные во внутренних органах

Интима (от лат. intimus – самый глубокий, внутренний) – внутренняя оболочка (tunica) кровеносных и лимфатических сосудов

Ишемия (от лат. ischaemia [от греч. останавливаю, задерживаю]) – местное малокровие

Каротидный синус (от греч. karoō – погружаю в сон и лат. sinus – пазуха, залив, складка) – место расширения общей сонной артерии перед разветвлением ее на наружную и внутреннюю

Лабильность (от лат. *labilitas* – нестойкость) – неустойчивость

Латентный (от лат. *latens* [род. пад. *latentis* – невидимый]) – скрытый

Латеральный (от лат. *lateralis* – боковой) – боковой, отдаленный от середины

Лейкоцит (от лат. *leucocytus* [от греч. *leucos* – белый, *kytos* (в лат. термин. *cytus*) – сосуд, урна, клетка]) – белое кровяное тельце

Лизис (микробов) (от греч. *lysis* – развязывание, разрешение, уничтожение, разрушение, растворение) – процесс гибели микроорганизмов

Лимфа (от лат. *lympha* – чистая вода, влага) – жидкость, циркулирующая в лимфатической системе позвоночных

Лимфоцит (от лат. *lympha* – чистая вода, влага, *cytus* – сосуд, урна, клетка) – одна из форм незернистых лейкоцитов (агранулоцитов) у позвоночных

Липиды (от греч. *lipos* – жир) – эфиры жирных кислот

Медиатор (от лат. *mediator* – посредник) – химический посредник нервного возбуждения

Мезенхима (*mesenchima*, от греч. *mesos* – средний, срединный, *enchyma* – влитое) – совокупность клеток в первичной полости тела между зародышевыми листками

Метаболизм (от греч. *metabole* – перемена, превращение) – обмен веществ

Нерв (от лат. *nervus* – нерв)

Онтогенез (от греч. *on*, [род. пад. *ontos* – действительное, сущее], *genesis* – начало, происхождение, образование, развитие) – развитие отдельного организма в течение жизни

Осмотическое (давление) (от греч. *osmos* – толкание, давление, диффузия веществ через проницаемую перегородку) – давление, производимое растворенным веществом в растворе (парциальное давление)

Парасимпатическая нервная система (от лат. *systema nervorum parasympathicum* [греч. *systema* – состав, соединение, *para* – около, лат. *nervus* – нерв, *nervorum* – род. пад. множ. числа – нервов, *sympathicus* – сочувствующий]) – отдел вегетативной нервной системы

Париетальный (от лат. *parietalis* – пристеночный) – наружный, пристеночный, принадлежащий к стенкам какой-либо полости тела

Плевра (от греч. *pleura* – бок, ребро, сторона) – серозная оболочка, одевающая внутреннюю поверхность грудной клетки и наружную поверхность легких

Пролиферация (от лат. proliferatio – размножение, разрастание, proles – отпрыск, потомство, fero –несу) – размножение клеток

Реакция (reaction – обратное действие, от лат. re – назад, action – действие) – ответное действие организма на внешнее или внутреннее раздражение

Репарация (reparatio – восстановление, от лат. глаг. – reparo [reparatum] – возобновляю, восстанавливаю) – восстановление макромолекул, клеток и тканей

Рефлексы (от лат. reflexus – повернутый назад, отраженный) – реакции нервной системы организма на воздействие внешних и внутренних раздражителей

Рефрактерность (от франц. refractifire – невосприимчивый) – снижение возбудимости клеток, сопровождающее возникновение потенциала действия

Рецепторы (от лат. receptor – принимающий) – специальные чувствительные образования у животных и человека, воспринимающие и преобразующие раздражения из внешней и внутренней среды в специфическую активность нервной системы

Реципрокные (отношения) (от лат. reciprocus – взаимный) – отношения, характеризующиеся взаимно противоположным действием

Санация (sanatio – излечение) – оздоровление

Секреция (secretion – отделение) – выделение определенных веществ

Симптом (от греч. symptoma – случай, совпадение) – признак

Синапс (греч. synapsis – соединение, соприкосновение, связь) – место контакта двух нейронов или нерва мышцы

Симпатическая нервная система (от лат. systema nervorum sympathicum [греч. systema – состав, соединение, лат. nervus – нерв, nervorum – род. пад. множ. числа – нервов, sympathicus – сочувствующий]) – отдел вегетативной нервной системы

Синус (от лат. sinus) – пазуха, залив

Систола (от греч. systole – сокращение) – сокращение предсердий и желудочков сердца, при котором кровь нагнетается в артерии

Сома (греч. soma – тело) – тело организма

Тахикардия (от лат. tachycardia [от греч. tachys – быстрый, cardia – сердце]) – частое сердцебиение

Тетанус (от лат. tetanus – столбняк, от греч. tetatanos – судорога)

Токсин (от греч. toxicon – яд) – ядовитое вещество

Тонический (tonicus, от греч. tonos – напряжение) – связанный с напряжением

Тромбоциты (от лат. thrombocyti (множ. число) [от греч. thrombos – ком, сгусток (крови), kytos (в лат. термин. cytus) – сосуд, урна, клетка]) – кровяные пластинки, содействующие свертыванию крови

Фагоцитоз (phagocytosis, от греч. phagos – пожирающий, kytos [в лат. термин. cytos] – клетка) – поглощение особыми клетками (фагоцитами) посторонних частиц

Фермент (лат. fermentum – закваска, бродило) – сложное органическое вещество белковой природы, очень сильно ускоряющее химические процессы в организме

Филогенез (лат. phylogenesis – развитие мира организмов, от греч. phylon – род, племя, вид, класс, genesis – начало, происхождение, развитие) – история развития мира организмов и отдельных его групп (типов, классов и т.д.)

Экзогенный (от лат. exogenes – развившийся снаружи [от греч. eho – вне, снаружи, genos – род, происхождение]) – возникающий вследствие внешних причин

Экстерорецептор (от лат. exterus – наружный, внешний, receptor – получающий, [вос] принимающий) – центростремительные окончания специализированных нервов, расположенные на поверхности тела (в коже)

Электрокардиография (electrocardiographia [от греч. electron – янтарь, cardia – сердце, grapho – пишу, записываю, изображаю]) – регистрация электрических явлений, возникающих в сердце при его деятельности

Эндогенный (от лат. endogenes – возникающий внутри [от греч. endon – внутри, genos – род, происхождение]) – возникающий вследствие внутренних причин

Эндотелий (от endothelium: греч. endon – внутри, thele – сосок)

Эритроцит (от лат. erythrocytos – красное кровяное тельце [от греч. erythros – красный, kytos (в лат. термин. cytus) – сосуд, урна, клетка]) – красное кровяное тельце

Эффектор (от лат. effectus – осуществление, действие) – действующий, претворяющий

Эфферентный (от лат. fero – ношу; effero – выношу) – выносящий

Эфферентные (нервы) ([nervi] efferentes) – нервные волокна, проводящие сигналы от центра к периферии

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бермант, А. Ф. Краткий курс математического анализа для втузов / А. Ф. Бермант, И. Г. Араманович. – М. : Наука : ГРФМЛ, 1969. – 736 с.
2. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы : справочник / под ред. Т. С. Виноградовой. – М. : Медицина, 1986. – 416 с.
3. Мешков, А. П. Азбука клинической электрокардиографии : учеб. пособие / А. П. Мешков. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 1998. – 150 с.
4. Физиология человека. В 3 т. Т. 2 : пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М. : Мир, 1996. – 313 с.
5. Кузнецов, А. А. Биофизика. Термодинамика биологических процессов. Динамические свойства биологических процессов : учеб. пособие / А. А. Кузнецов ; Владим. гос. ун-т. – Владимир, 1998. – 134 с. – ISBN 5-89368-091-X.
6. Кузнецов, А. А. Биофизика. Молекулярная биофизика. Биофизика клеточных процессов. Механизмы межклеточных взаимодействий: учеб. пособие / А. А. Кузнецов ; Владим. гос. ун-т. – Владимир, 2000. – 103 с. – ISBN 5-89368-189-4.
7. Кузнецов, А. А. Биофизика. Биологическое действие ультрафиолетовых лучей и ионизирующей радиации. Биофизика сложных систем. Биофизика сердца : учеб. пособие / А. А. Кузнецов ; Владим. гос. ун-т. – Владимир, 2002. – 108 с. – ISBN 5-89368-314-5.
8. Кузнецов, А. А. Биофизика сердца. Методы обработки и анализа электрокардиографической информации при донозологических исследованиях : учеб. пособие / А. А. Кузнецов. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2012. – 237 с. – ISBN 978-5-9984-0177-0.
9. Кузнецов, А. А. Биофизика сердца : учеб. пособие. В 2 кн. Кн 1. Неинвазивные методы исследования сердца / А. А. Кузнецов. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2013. – 220 с. – ISBN 978-5-9984-0335-4 (Кн. 1). ISBN 978-5-9984-0338-5.
10. Александровский, Б. П. Словарь клинических терминов с переводным и толковым значением / Б. П. Александровский, В. Г. Соколовский. – Киев : Здоров'я, 1969. – 248 с.
11. Пригожин, И. От существующего к возникающему. Время и сложность в физических науках : пер. с англ. / И. Пригожин ; под ред. Ю. Л. Климантовича. – М. : Наука, 1985. – 327 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Разложение функции $f(x)$ в ряд Тейлора вблизи точки $x = x_0$:

$$f(x) = f(x_0) + \frac{f'(x_0)(x-x_0)}{1!} + \frac{f''(x_0)(x-x_0)^2}{2!} + \dots + \frac{f^{(n)}(x_0)(x-x_0)^n}{n!}.$$

Разложение функции $f(x)$ в ряд по степеням при $x_0 = 0$ (ряд Маклорена):

$$f(x) = f(0) + \frac{f'(0)}{1!}x + \frac{f''(0)}{2!}x^2 + \dots + \frac{f^{(n)}(0)}{n!}x^n.$$

Примеры. 1. Применение разложения в ряд Маклорена к кинематике материальной точки, перемещающейся вдоль оси OX при $t_0 = 0$:

$$x(t) = x(t_0) + \frac{x'(t_0)}{1!}t + \frac{x''(t_0)}{2!}t^2 + \dots + \frac{x^{(n)}(t_0)}{n!}t^n,$$

или с учетом трех слагаемых и в принятых обозначениях получаем уравнение равнопеременного движения: $x(t) = x_0 + v_0t + \frac{at^2}{2}$.

В линейном приближении получаем уравнение равномерного движения: $x(t) = x_0 + v_0t$.

2. Известно, что функция e^x разлагается в ряд Маклорена при всех значениях x , тогда и при $(e^x)' = e^x$ получаем:

$$e^x = 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots + \frac{x^n}{n!}.$$

Приложение 2

Потоки и силы могут быть как скалярными, так и векторными. Допустим, что имеются два потока: скалярный J_s и векторный J_v :

$$J_s = L_{ss}X_s + L_{sv}X_v, \quad J_v = L_{vs}X_s + L_{vv}X_v.$$

Коэффициент L_{ss} есть скаляр, L_{sv} и L_{vs} – векторы; L_{vv} как коэффициент пропорциональности между двумя векторами X_v и J_v есть тензор. Если система изотропна, то сила не может быть причиной потока, имеющего другую тензорную размерность; скаляр не может

быть причиной вектора, а вектор – скаляра (принцип Кюри). Следовательно, в этом случае $\mathbf{L}_{sv} = \mathbf{L}_{vs} = 0$ и $\mathbf{J}_s = L_{ss}\mathbf{X}_s$, $\mathbf{J}_v = L_{vv}\mathbf{X}_v$. Таким образом, сопряжение между скалярными и векторными процессами отсутствует в изотропной системе.

Приложение 3

В отсутствие сопряженных процессов **знаки потока и силы** должны совпадать, чтобы их произведение было положительным, следовательно, всегда $L_{11} > 0$, $L_{22} > 0$.

Перепишем неравенство (11) в виде $L_{11}X_1^2 + L_{22}X_2^2 > -(L_{12} + L_{21})X_1X_2$, или с учетом того, что $L_{11} > 0$, $L_{22} > 0$:

$$L_{11}X_1^2 + 2\sqrt{L_{11}L_{22}}X_1X_2 + L_{22}X_2^2 > -(L_{12} + L_{21})X_1X_2 + 2\sqrt{L_{11}L_{22}}X_1X_2,$$

$$\left(\sqrt{L_{11}}X_1 + \sqrt{L_{22}}X_2\right)^2 > 2\sqrt{L_{11}}\sqrt{L_{22}}X_1X_2 - (L_{12} + L_{21})X_1X_2.$$

Слева стоит квадрат суммы, всегда больший нуля. Тогда в общем случае для правой части должно выполняться неравенство

$$2\sqrt{L_{11}L_{22}} > (L_{12} + L_{21}), \text{ или } (L_{12} + L_{21})^2 < 4L_{11}L_{22}.$$

Приложение 4

В 1945 г. Шредингер написал книгу «**Что такое жизнь с точки зрения физики?**», в которой рассмотрел несколько проблем: 1. Термодинамические основы жизни. 2. Общие структурные особенности организмов. 3. Соответствие биологических явлений законам квантовой механики. 4. Устойчивость вещества генов, построенных из легких атомов С, Н, N, О, Р, на протяжении множества поколений.

1. На первый взгляд имеется решительное противоречие между эволюцией изолированной физической системы к состоянию с максимальной энтропией, т.е. неупорядоченностью, и биологической эволюцией, идущей от «простого – к сложному». Противоречие снимается, если предположить, что биообъект «питается отрицательной энтропией». Это означает, что организмы и биосфера в целом не изолированные, но открытые системы, обменивающиеся с окружающей средой и веществом, и энергией. Неравновесное состояние открытой системы поддерживается оттоком энтропии в окружающую среду.

2. Организм есть аperiodический кристалл, т.е. высокоупорядоченная система, подобная твердому телу, но лишенная периодичности в расположении клеток, молекул, атомов. Это утверждение справедливо для организмов, клеток, биологических макромолекул (белки, нуклеиновые кислоты).

3. На основе известных результатов радиобиологических исследований Шредингер отмечает квантовую природу радиационного мутагенеза. В то же время применения квантовой механики в биологии не тривиальны, так как организмы принципиально макроскопичны. Шредингер задает вопрос: «Почему атомы малы?». Затем он его переформулирует: почему атомы много меньше организмов, или, иными словами, почему организмы построены из большого числа атомов? Ответ на вопрос заключается в том, что необходимая для жизни упорядоченность возможна лишь в макросистеме, в противном случае порядок разрушался бы флуктуациями. Ответ на вопрос об устойчивости вещества генов позднее дала молекулярная биология, установившая двуспиральное строение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Приложение 5

Вирусы. В случаях вирусов, не содержащих ДНК, например вируса табачной мозаики, для получения белка есть только один путь – синтезировать на базе РНК соответствующую ДНК, совершив обратный цикл. Для этого в оболочках вирусов РНК имеется особый фермент – обратная транскриптаза, который синтезирует ДНК на нити РНК, и воссозданная ДНК служит матрицей для обычного пути синтезов.

Вирусы (лат. *virus* – яд) вследствие малых размеров проходят через бактериальные фильтры, поэтому их называют фильтрующимися вирусами. Открыты в 1892 г. Д. И. Ивановским. Белки у вирусов составляют лишь оболочку. При развитии вируса на живом организме в клетку попадает лишь нуклеиновая кислота. Белковая оболочка вирусов распадается под действием ферментов и остается вне клетки, а проникающая РНК, это уже не белок, а лишь его структурная единица. Почти все РНК состоят из одной полинуклеотидной цепи (исключение составляют некоторые опухолеродные вирусы – димеры из двух одинаковых цепей).

Кодирование. Словарь слов одинаковой длины l из четырехбуквенного алфавита составит 4^l различных слов. Следовательно, чтобы закодировать 20 аминокислот в алфавите РНК, длина кодовой комбинации l должна быть не менее трех ($4^1 = 4 < 20$, $4^2 = 16 < 20$, $4^3 = 64 > 20$). В отношении этого кода выдвигался ряд гипотез и предположений. Например, остроумное, но неверное решение было предложено Г. Гамовым: если из четырех букв А, Г, Ц, У составить всевозможные трехбуквенные слова, каждое из которых не переходит в другое перестановкой букв, то получим число 20: ААА, ГГГ, ЦЦЦ, УУУ, ААГ, ААЦ, ААУ, АГГ, ГГУ, ГГЦ, АЦЦ, ГЦЦ, ЦЦУ, АУУ, ГУУ, ЦУУ, АГЦ, АГУ, АЦУ, ГЦУ.

Пример. Пусть в азбуке Морзе передается сообщение из определенной последовательности букв русского алфавита, обозначаемых тремя символами из точек и тире, т.е. рассматриваем буквы, кодируемые равномерным кодом с $l = 3$.

--- ..- -.- --- -.- -.- ..- ---- --- -.- -.- ..- ---
 г у д о к к р о с с в о к р у г

Предположим, что у первой буквы появилась лишняя точка (--..). Но так как кодирование осуществляется по трем знакам, то лишняя точка приводит к смещению вправо всего кода с получением нового текста – измененного набора букв, а следовательно измененной информации:

↓- вставленная точка

--- ... --. .-- --. --. -.- .-- -..- --- --. -.- ... ---
 г с г в г г к в д с у о г к с о

Аналогичное действие окажет пропуск или добавление двух символов, однако если в используемом трехбуквенном равномерном коде добавить или изъять три близко стоящих символа, то сообщение изменится лишь на локальном участке, ограниченном этими тремя изменениями. Пусть в примере на четвертом месте пропущена точка, а на шестом и одиннадцатом – тире. В этом случае сообщение будет иметь следующий вид:

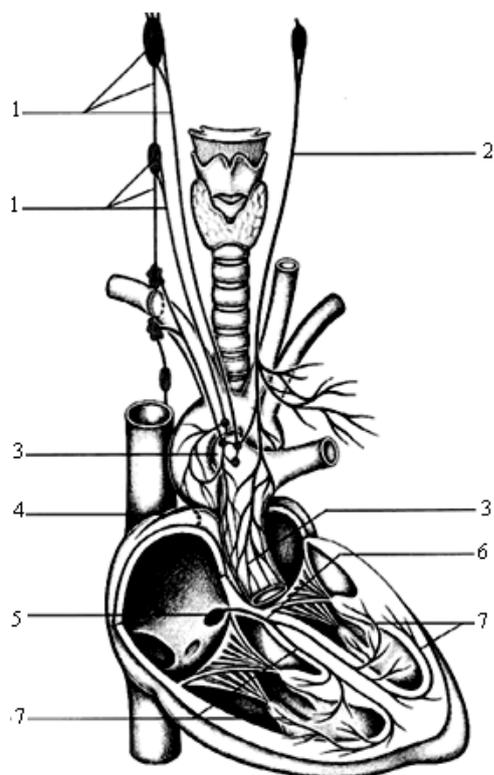
--. -.- .-- -.- -.- ..- ---- --- -.- -.- ..- ---
 г р в к к р о с с в о к р у г
 ↑район ↑
 искажений

Если бы код был четырехбуквенный равномерный, то аналогичная ситуация возникла бы при четырех вставках (или пропусках), а в других случаях сообщение было бы полностью искажено. Такая же ситуация наблюдается и при передаче наследственной информации: возникновение мутаций равносильно появлению ошибок в канале связи, приводящих к изменению информации транскрипции.

Исследования мутаций живых организмов показали, что искажение (вставка или изъятие) одного или двух оснований нуклеотидов приводит к летальному исходу. В случаях трех вставок или трех изъятий оснований лишь ухудшается жизнеспособность организмов, так как вероятность улучшений от мутаций очень мала.

Теперь ясно, что если бы код был неравномерным, то не существовало бы постоянного числа искажений, при наличии которых сохраняется жизнь организма. Именно это обстоятельство и доказывает, что код передачи наследственной информации является равномерным триплетным.

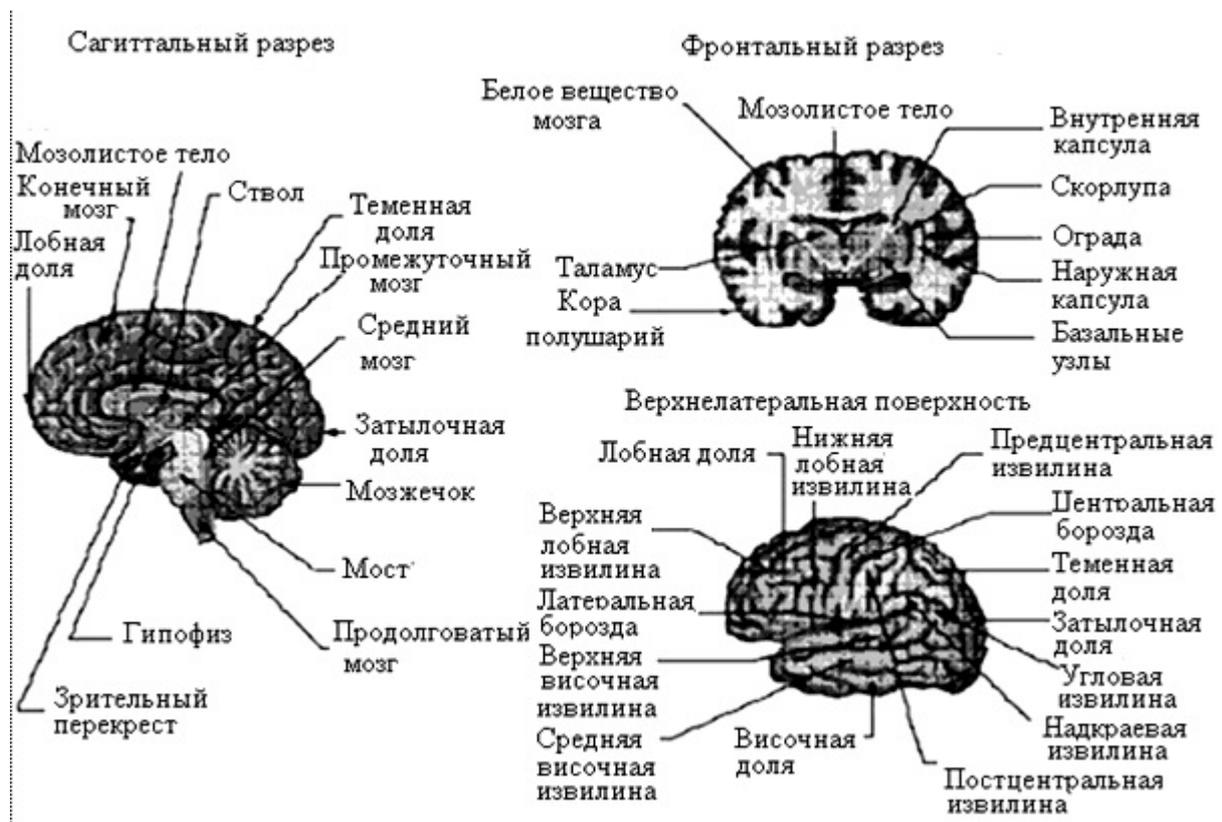
Приложение 7



Иннервация сердца. Электропроводящая система сердца (ЭПСС) (4 – 7). Симпатические нервы (только правая сторона) – 1; парасимпатические (только левая сторона) – 2. Обозначения: 1 – пограничный ствол симпатической нервной системы с симпатическими сердечными нервами, 2 – блуждающий нерв (N. vagus, черепно-мозговой нерв X) с парасимпатическими сердечными нервами, 3 – автономное сердечное сплетение с нервными клетками, 4 – синусный узел (синусо-предсердный узел Киса-Флека), 5 – предсердно-желудочковый узел (атриовентрикулярный узел Ашоффа-Тавара), 6 – пучок

Гиса (предсердно-желудочковый пучок), 7 – концевые разветвления ЭПСС (волокна Пуркине).

Центральная нервная система состоит из расширенного переднего конца нервной трубки – головного мозга и длинного цилиндрического спинного мозга. В функции центральной нервной системы входят интеграция и координация почти всех видов нервной активности. В функциональном отношении головной мозг можно разделить на отделы: передний мозг (конечный и промежуточный мозг), средний мозг, задний мозг, (мозжечок и варолиев мост) и продолговатый мозг. Продолговатый мозг, варолиев мост и средний мозг вместе называются стволом головного мозга. С каудального конца к стволу мозга примыкает спинной мозг, а с рострального – промежуточный мозг.



Состав головного мозга (в трех проекциях)

Кора головного мозга представляет собой тонкий слой нервной ткани толщиной от 1,3 до 4,5 мм, образующей множество складок с общей поверхностью около 2200 см². В состав коры входит 10¹⁰ – 10¹¹ нейронов и еще большее число глиальных клеток. Кора имеет шести-слойное строение (изокортекс) со слоями, образованными в основном

аксонами нервных клеток. В коре можно различить области трех типов в соответствии с функциями, которые выполняют находящиеся в них клетки: сенсорные, ассоциативные и двигательные зоны. Взаимосвязи между этими зонами позволяют коре большого мозга контролировать и координировать формы деятельности, включая такие высшие функции, как память, учение, сознание и свойства личности.

Деятельность головного мозга в целом и все специфические для нервной ткани процессы (проведение нервного импульса, синаптогенез, хранение и переработка информации, поддержание пространственно-функциональной архитектоники мозга, образование функциональных ансамблей мозга и др.) находятся в тесной зависимости от уровня энергетического обмена, определяемого прежде всего поступлением с кровотоком кислорода и глюкозы в нервную ткань. Составляя около 2 % общей массы тела человека, головной мозг потребляет 20 – 25 % поступающего в организм кислорода и до 70 % глюкозы.

Промежуточный мозг (задний отдел переднего мозга) состоит из таламуса, гипоталамуса и эпифиза. В таламусе оканчиваются аксоны большинства сенсорных нейронов, несущих импульсы в кору головного мозга. Здесь анализируется характер и происхождение этих импульсов, и они передаются в соответствующие сенсорные зоны коры. Таким образом, таламус играет роль перерабатывающего, интегрирующего и переключающего центра для всей сенсорной информации. Кроме того, в таламусе модифицируется информация, поступающая из определенных зон коры, и полагают, что он участвует в ощущении боли и ощущении удовольствия. В таламусе начинается та область ретикулярной информации, которая имеет отношение к регуляции двигательной активности. Таламус можно считать воротами для поступления афферентации от всех систем к церебральным структурам.

Гипоталамус расположен в основании переднего мозга непосредственно под таламусом и над гипофизом, не имеет четких границ и рассматривается как часть сети нейронов, протягивающейся от среднего мозга через гипоталамус к глубинным отделам переднего мозга. Это главный координирующий и регулирующий центр вегетативной нервной системы. К нему подходят волокна сенсорных нейронов от всех висцеральных, вкусовых и обонятельных рецепторов. Отсюда через продолговатый мозг и спинной мозг происходит регуляция сердечного ритма, кровяного давления, дыхания и перистальтики.

В других участках гипоталамуса лежат специальные центры, определяющие голод, жажду, сон и поведенческие реакции, связанные с агрессивностью и размножением. Гипоталамус контролирует концентрацию метаболитов и температуру крови, вместе с гипофизом регулирует секрецию большинства гормонов и поддерживает постоянство состава крови и тканей.

Продолговатый мозг – непосредственное продолжение спинного мозга. Здесь находятся центры рефлекторной регуляции вегетативных функций: ритма сердца, кровяного давления, дыхания, глотания, слюноотделения, чихания, рвоты и кашля. В каудальном отделе продолговатого мозга находятся центры, отвечающие за регуляцию кровообращения (циркуляторные центры). Отсюда исходят тонические влияния симпатических волокон на сердце и сосуды. Это подтверждается тем, что полное отделение головного мозга путем перерезки, нанесенной выше каудальных отделов продолговатого мозга, практически не влияет на уровень артериального давления и его регуляцию.

Средний мозг связывает два передних отдела мозга с двумя задними отделами мозга, поэтому все нервные пути головного мозга проходят через эту область. Крышу среднего мозга образует четверохолмие, где находятся центры зрительных рефлексов и слуховых рефлексов.

Задний мозг состоит из мозжечка и варолиева моста. Мозжечок играет важную роль в нервной регуляции позы и движений, но в то же время не является жизненно необходимым органом: у людей с врожденным отсутствием мозжечка не наблюдается каких-либо серьезных двигательных нарушений. Варолиев мост – вентральная часть заднего мозга, в нем проходят восходящие и нисходящие нервные пути.

Спинной мозг представляет собой уплощенный в дорсовентральном направлении цилиндр из нервной ткани, на всем протяжении от основания головного мозга до крестцового отдела защищен позвоночником. Он состоит из ткани двух типов: во внутренней массе серого вещества, имеющей в поперечном разрезе Н-образную форму, находятся тела нейронов, дендриты и синапсы, а лежащее снаружи белое вещество образует пучки нервных волокон проводящих путей от серого вещества спинного мозга к головному мозгу. От спинного мозга отходит 31 пара сегментарных спинномозговых нервов, каждый из которых сразу по выходе из спинного мозга разделяется на вентральные и дорсальные (передние и задние) корешки. В грудном, верх-

непоясничном и крестцовом отделах спинного мозга серое вещество образует боковые рога спинного мозга, содержащие тела преганглионарных нейронов вегетативной нервной системы. Восходящие пути несут головному мозгу сенсорную информацию, а по нисходящим путям от головного мозга спинному передаются двигательные сигналы.

Приложение 9

Методика подготовки и выполнения учебно-исследовательских курсовых работ. Курсовая работа состоит из двух частей: теоретической и экспериментальной. Выполняется индивидуально или в подгруппах по два человека, которые сами выбирают тему теоретической (реферативной) части курсовой работы. Ниже предлагается перечень теоретических (реферативных) составляющих курсовой работы по учебным дисциплинам «Биофизика» и «Биофизические основы жизнедеятельности»:

1. Постоянство внутренней среды организма. Гомеостаз.
2. Строение, состав и функции сердца.
3. Электропроводящая система сердца.
4. Система крови.
5. Эмбриональное развитие сердца.
6. Фазовая структура сердечного цикла.
7. Биомеханика и энергетика сердечной мышцы.
8. Гемодинамика и пульсовая волна.
9. Влияние внешней среды и полей на организм человека.
10. Сенсорные системы организма. Передача информации в сенсорных системах организма.
11. Структура и функции головного мозга и ЦНС.
12. Структура и функции спинного мозга.
13. Система нейрогуморальной регуляции деятельности сердца.
14. Парасимпатическая и симпатическая нервные системы.
15. Внутрисердечные и внесердечные механизмы регуляции работы сердца.
16. Электрокардиография. Электрокардиограмма: вид, назначение, структура. Анализ зубцов, сегментов и интервалов. Сравнение нормы и собственных экспериментальных данных.
17. Векторкардиография. Векторкардиограмма. Построение, обработка и анализ.

18. Сфигмография. Сфигмограмма. Регистрация и анализ.
 19. Плетизмография. Фотоплетизмограмма. Регистрация и анализ.
 20. Полисфигмокардиограмма, диаграмма Виггера. Сравнительный анализ синхронной записи сфигмограмм, ЭКГ, артериального давления и объема левого желудочка.
 21. Фонокардиография. Фонокардиограмма. Регистрация и анализ.
 22. Эхокардиография. Эхокардиограмма. Регистрация и анализ.
 23. Электрокимография. Регистрация и анализ.
 24. Ангиография сердца и сосудов.
 25. Холтеровское мониторирование. Ритмограмма. Регистрация и анализ.
 26. Ритмограмма. Вариабельность сердечного ритма. Показатели Баевского.
 27. Ритмограмма. Экспериментальные исследования методом «скользящего среднего» по четырем моментам нормального распределения.
 28. Ритмограмма. Сравнительный анализ по показателям Баевского и четырем центральным моментам собственных ритмограмм с цифровыми рядами, полученными генерацией случайных чисел.
 29. Новые методы обработки и анализа электрокардиограмм (ЭКГ).
- Основная литература для теоретической (реферативной) части курсовой работы приведена в форме библиографического списка к учебному пособию. При выборе тем № 25 – 29 необходимо обратиться к преподавателю.*

Порядок оформления экспериментальных данных регистраций. В экспериментальной части курсовой работы каждый студент(ка) проходит не менее четырех регистраций ЭКГ монитором Холтера под непосредственным руководством и контролем преподавателя. Для этого необходимо приобрести электроды для электрокардиографии (рис. П9.1). От качества электродов зависит достоверность результатов анализа. Низкое качество съема электрокардиосигнала практиче-

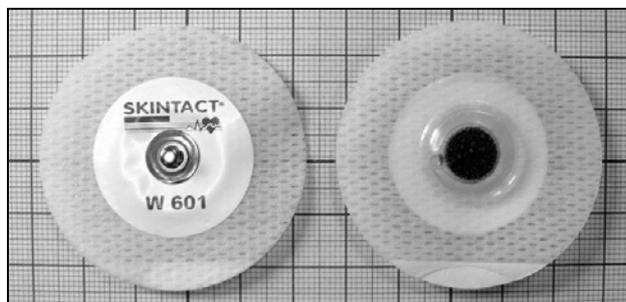


Рис. П9.1. Внешний вид специализированного одноразового самоклеящегося электрода

ски не может быть скомпенсировано никакими техническими решениями. Основное требование к электродам ЭКГ – они должны быть непросроченными.

После всех регистраций данные файлов записи забрать у оператора или старосты группы. Программное обеспечение «*AnnA Flash 3000*», «HRV» и файлы регистраций высылаются преподавателем по электронному адресу по требованию старосты группы и рассылаются всем студентам группы. Результаты регистрации ЭКГ оформляются в файловой системе: «фамилия.есг» и текстовых файлов ритмограмм: «фамилия_дата.txt» в папке под своей фамилией.

Требования к расчетной части. Вычисления и обработку выполнять в *Excel* (шрифт: *Times New Roman*, кегль 10-й) в отдельной книге *Excel* с листом – «Фамилия_Результаты ЭКГ» (таблица).

На первой строке – полностью фамилия имя и отчество, группа. На второй строке (одной строкой) ввести обозначения:

Дата Период Время, час n $\langle X \rangle$, уд/мин $SDNN$, мс LF/HF ИИ ИИ/ИИi Мин, мс Макс, мс, $RMSSD$, мс $SDSD$, мс NN_{50} , раз pNN_{50} , % Мода, мс *Triangular Index TINN*, мс VLF , мс² LF , мс² HF , мс² AMo , % ВПР ИВР ПАПР Дата TP, мс², $\langle X \rangle$, мс, ULF , мс² ΔX , мс, ΦCO , балл. Подчеркнутые данные в таблице отсутствуют.

Все собственные данные по HRV приводить в EXCEL «в строку»: верхняя строка – обозначения параметров ВСП и ед. измерения, ниже заносить данные параметров ВСП по описанному ниже алгоритму.

«Вырезать» значение в «шапке» (первая строка) текстового файла и записать значение n в столбце NN). Текстовый файл сохранить. Открыть расчетное окно программы *HRV. v.1*. Вызвать текстовый файл «фамилия_дата.txt». Таблицу данных в активном окне интерфейсе модуля выделить, скопировать и вставить на лист 1. Данные из столбцов перенести в соответствующие ячейки строки 3. Для второй записи данные так же вставить в строку 4 и т.д. Для всех параметрических рядов по столбцам провести вычисление среднего, стандартного отклонения и доверительного интервала в программе «мастер функций».

Данные анализа ритмограмм

Период	NN	Среднее уд/мин	SDNN мс ²	LF/HF	VH мс ⁻²	VNI/VNI	Мин уд/мин	Макс уд/мин	RMSSD мс	SDSD мс	NN50 раз	VNN50 %	Мода уд/мин	TP, мс ²	VLF мс ²	LF мс ²	HF мс ²	AMo, %	ВЛР	ИВР	ПАПР
13:22:55-13:27:13	457	96	49	4,2	49	1	74	115	23	23	17	3,7	99	4311	2292	1627	391	17,1	470	59,7	28,1
13:27:13-13:32:13	482	97	36	4,3	95,6	0,51	81	111	19	19	9	1,9	99	12500	2281	761	1233	288	23,6	333	116
13:32:13-13:37:13	493	99	57	7,8	51,8	0,95	74	120	25	25	27	5,5	108	17200	6721	2352	3874	494	17,7	553	57,5
13:37:13-13:41:43	439	99	57	6,2	48,7	1,01	75	119	27	27	30	6,8	105	22700	6467	1242	4498	728	16,5	521	55,5
13:27:33-13:32:55	590	122	36	7,4	119	1	87	145	15	15	5	0,8	124	10200	2792	887	1678	227	31,2	562	115
13:32:55-13:37:55	586	118	23	4,6	249	0,48	97	130	10	10	0	0	120	8600	991	265	597	129	38,7	310	249
13:37:55-13:42:55	573	115	27	4,4	128	0,93	87	133	12	12	3	0,5	115	9400	1426	491	762	173	31,5	449	134
13:42:55-13:51:25	357	116	32	3,4	118	1,01	86	135	15	15	7	2	116	10200	2180	259	1480	441	30,3	483	122
12:22:25-12:27:24	562	114	35	2,6	109	1	88	135	17	17	11	2	115	10900	2478	809	1201	467	27,1	453	114
12:27:24-12:32:24	565	114	34	3,5	125	0,87	85	134	14	14	5	0,9	116	8600	2562	1100	1138	324	33,8	506	129
12:32:24-12:37:24	586	118	27	3,1	135	0,81	90	133	13	13	6	1	118	9400	1510	464	790	255	29,2	419	137
12:37:24-12:41:08	438	120	24	2,6	200	0,55	101	137	11	11	0	0	122	10200	1149	345	579	225	31,1	321	197
13:11:42-13:16:41	533	108	33	3,2	116	1	87	134	16	16	9	1,7	110	10200	2077	843	940	295	30,6	441	127
13:16:41-13:21:41	530	107	47	3,8	69,3	1,68	76	129	21	21	12	2,3	110	12500	4420	2078	1850	491	24,9	600	75,8
13:21:41-13:26:41	526	106	42	4,9	59,8	1,94	80	126	19	19	13	2,5	105	12500	3638	1012	2180	446	18,7	482	68,1
13:26:41-13:34:18	535	109	30	2,4	121	0,96	90	126	15	15	2	0,4	113	14100	1745	545	843	357	24	352	129
13:24:43-13:29:08	540	110	37	3,5	98,9	1	85	132	16	16	5	0,9	113	12500	2665	1170	1166	329	26,8	480	105
13:29:08-13:34:08	555	112	31	3,8	139	0,71	91	129	14	14	5	0,9	113	10900	1947	599	1067	281	28,5	363	148
13:34:08-13:39:08	557	112	37	3,8	88	1,12	86	136	16	16	6	1,1	118	12500	2733	1036	1343	355	23,3	514	89,4
13:39:08-13:44:08	536	108	41	3,2	73,7	1,34	87	136	19	19	14	2,6	108	14800	3571	1340	1546	486	20,5	452	81,8

Примечание. В таблице отсутствуют столбцы: первый – дата и некоторые другие (см. по тексту)

В процедуре «мастер диаграмм» построить диаграммы по столбцам параметров ритма сердца: SDNN (или σ), мс, ИН, мс⁻², TP, мс². Тип диаграммы точечная без интерполяционных связей. Размер точки 2 – 3 пк. Цвет черный. Поле диаграммы бесцветное. Отрегулировать шкалу осей (10-й кегль). Назначить обозначения осей (12-й кегль): SDNN (или σ), мс, ИН, мс⁻², TP, мс² (рис. П.9.2).

Создать дополнительный столбец данных перемножением соответствующих данных ИН и TP в форме безразмерного критерия $ИН \cdot TP \cdot 10^{-4}$, определяющего количественно балансное состояние напряжения регуляторных систем (ИН) организма «фазовой энергетике» (TP) спектра. Построить диаграмму зависимости этого критерия от σ . На всех графиках нанести линию тренда.

Графики оформляются в формате рисунков и через «буфер обмена» копируются на отдельный лист в отчет.

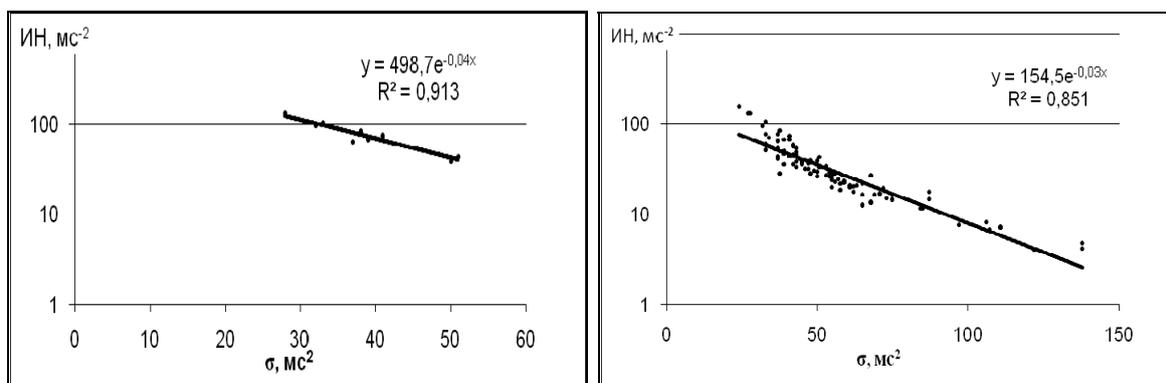


Рис. П9.2. Примеры оформления графиков в Excel

Требования к оформлению курсовой работы. Объем работы – не более 25 с. при 20 с. реферативного материала. Шрифт 12. Отступы: слева – 3 см, справа, сверху и снизу – по 2 см. Нумерация страниц по центру. На титульном листе номер 1 не указывается – нумерацию начинать с листа 2, обозначая его 2. Интервал между строками 1,2 по всему тексту. Абзац 1 см. Выравнивание по ширине и расстановка переносов обязательны.

Содержание работы должно быть разбито на части (разделы) и подразделы. Разделы в тексте выделяются жирным шрифтом 14 и двумя пробелами сверху и снизу. Разделы обозначаются арабской цифрой (1, 2, и т.д.). Подразделы выделяются жирным шрифтом того же размера, что и текст, не выделяются пробелами. Подразделы обо-

значаються арабськими цифрами з роздільною точкою між номером розділу і підрозділу (1.1, 1.2, 1.3, і т.д.). Рисунок поміщається в рамку при допомозі процедури «Кадрирование». Підписи розміщуються в рамку під рисунком.

В отчет входять: титульний лист (рис. П9.3), содержание, введение, теоретическая часть (реферат), экспериментальная часть, библиография, список терминов с толкованием. Электронная форма содержит: отчет, папки с файлами экспериментальных регистраций с записью ЭКГ и файлы *.txt с записью ритмограмм, все файлы рисунков, книга *Excel* с расчетными параметрами ВСР. Для каждого из пары студентов, работающих над курсовой работой, собственные файлы экспериментальных регистраций оформляются в отдельной папке с обозначением фамилии и группы.

К защите (докладу) представляется полностью оформленный отчет в электронном формате. Отчет по курсовой работе принимается за 2 недели до доклада с проставлением оценки и возвращается докладчику. Докладчики сдают его преподавателю непосредственно перед докладом.

Требования к защите (докладу) курсовой работы. Доклад – устная форма защиты курсовой работы. Доклад делают оба студента из пары для всей группы. Для этого отчет ими делится на две части. В докладе каждый пользуется собственным плакатным материалом. Время доклада каждого докладчика – 8 – 10 минут.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Владимирский государственный университет
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»

Кафедра БЭСТ
Кафедра ОнПФ

Курсовая работа по дисциплине
"Биофизические основы живых систем"

Электрокардиография

Работу выполнили
ст. гр. БТС 113
Ф.И.О.

Работу принял Кузнецов А.А.

Оценка

Владимир 2015

Рис. П9.3. Пример титульного листа курсовой работы по биофизике

Для курсовых тем, выполненных индивидуально, доклад может быть до 15 минут. После доклада докладчики отвечают на вопросы студентов и преподавателя. Оценка за отчет и доклад выставляется сразу после доклада.

Приложение 10

Вопросы коллоквиумов являются экзаменационными вопросами.

Вопросы коллоквиума № 1 по дисциплине «Биофизика» (Рейтинги 1, 2)

1. Термодинамические потенциалы. Свободная и связанная энергия. Критерии термодинамической устойчивости систем.

2. Необратимые процессы. Химический и электрохимический потенциалы. Второе начало термодинамики и условия равновесия.

3. Равновесное и стационарное состояния. Изменение энтропии в открытых системах. Продукция энтропии.

4. Скорость продукции энтропии и диссипативная функция. Линеарная зависимость между обобщенными потоком и силой.

5. Соотношение взаимности Онзагера. Сопряжение потоков.

6. Теорема Пригожина. Критерий установления стационарного состояния. Устойчивость стационарного состояния.

7. Принцип минимума продукции энтропии. Устойчивость стационарных состояний вдали от равновесия. Бифуркация и нарушение симметрии.

8. Предмет молекулярной биофизики. Макромолекула. Клубок и глобула. Конформации макромолекул. Силы, стабилизирующие пространственную структуру макромолекулы.

9. Структура воды. Водородные связи. Гидрофобные взаимодействия.

10. Взаимодействия между макромолекулами в растворе. Экранирование Дебая – Хюккеля.

11. Состав макромолекул белков. Первичная структура белков.

12. Вторичная структура белков.

13. Нуклеационная модель свертывания белков. Сверхвторичные структуры. Третичная структура белка. Динамика белковой структуры.

14. Основные причины эволюции (по Ламарку). Правила Чаргаффа. Первичная структура нуклеиновых кислот.

15. Вторичная структура нуклеиновых кислот. Двойная спираль ДНК.

Вопросы коллоквиума № 2 по дисциплине «Ббиофизика» (Рейтинг 3)

1. Механизм самовоспроизведения и передачи информации дочерним клеткам. Синтез белков в клетке (по Азерникову).

2. Синтез секреторных и мембранных белков (по Альбертсу).

3. Биологическое кодирование. Модель регуляции белкового синтеза Жакоба – Мано.

4. Ферментный катализ. Биофизика клетки. Строение и состав. Регуляция клеточных процессов. Дифференцировка клеток.

5. Молекулярная организация клеточных мембран. Динамика липидов и латеральная диффузия липидов и белков в мембранах. Асимметрия и жидкостно-мозаичная структура мембран.

6. Мембранный транспорт: пассивный, эндоцитоз и экзоцитоз.

7. Мембранный потенциал. Избирательная ионная проницаемость клеточных мембран.

8. Активный транспорт, сопряженный транспорт.

9. Потенциал действия. Деполяризация и реполяризация мембран. Период рефрактерности. Характерные свойства потенциала действия.

10. Распространение потенциала действия. Кабельная теория.

11. Свойства потенциалозависимых натриевых каналов. Модель Хилле. Блокаторы каналов.

12. Щелевые соединения. Синаптическая передача. Нейромедиаторы.

13. Секреция нейромедиаторов нервными окончаниями. Постсинаптические потенциалы.

14. Эндокринная система. Передача сигналов от рецепторов плазматической мембраны внутрь клетки. Роль ионов кальция.

15. Исчерченные мышцы. ПД. Строение. СР.

16. Сопряжение между возбуждением в исчерченных мышцах и сокращением.

17. Характеристики активные и пассивные. Формы кривых при различных способах стимуляции. Тетанус.

18. Общие принципы функционирования сенсорных систем. Механо-, термо-, фото- и хеморецепторы.

19. Трансформация раздражений в рецепторах. Принципы кодирования информации.

20. Строение и функциональные возможности сердца. Структурные особенности и электрические свойства миокарда. Автоматия. Геометрия распространения возбуждения.

21. Постоянство внутренней среды организма и его регуляция. Гомеостаз. Состав крови. Циркуляция крови.

22. Внутрисердечные и внесердечные механизмы регуляции кровотока. Локальные и гуморальные механизмы регуляции кровотока. Понятия о регуляции газового состава крови, температуры и осмотического давления крови.

В состав экзаменационных билетов по дисциплинам «Биофизика» и «Биофизические основы живой материи» входят по одному экзаменационному вопросу из двух коллоквиумов и задача. Задачи составлены по перечню примеров расчетов и использования тех или иных формул в составе лекционного курса.

Учебное издание

КУЗНЕЦОВ Артемий Артемьевич

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Учебное пособие

Редактор Е. В. Невская
Технический редактор С. Ш. Абдуллаева
Корректор Е. П. Викулова
Компьютерная верстка Е. А. Кузьминой

Подписано в печать 29.10.15.
Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 6,51. Тираж 80 экз.

Заказ

Издательство

Владимирского государственного университета
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых.
600000, Владимир, ул. Горького, 87.