BIOPHYSICS
OF MEMBRANES

V. F. ANTONOV

The biological membrane is a ultra-thin bimolecular layer of phospholipids which is encrusted by proteins and polysaccharides. The biological membrane provides the living cells with their mechanical and matrix properties, as well as with their diffusion barrier.

Биологическая мембрана – ультратонкая бимолекулярная пленка фосфолипидов, инкрустированная белками и полисахаридами. Эта клеточная структура лежит в основе барьерных, механических и матричных свойств живого организма.

БИОФИЗИКА МЕМБРАН

В. Ф. АНТОНОВ

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

ВВЕДЕНИЕ

Трудно поверить, что 30 – 40 лет тому назад существование мембран на поверхности живой клетки ставилось под сомнение, а структуры, наблюдаемые под электронным микроскопом, никак не связывали с многочисленными функциями живой клетки. Особенно горячие споры касались мембранного механизма возникновения и распространения биопотенциалов. Очевидно, по этой причине раздел клеточной биофизики, посвященный мембранному электрогенезу, оказался наиболее фундаментально исследованным и достиг высокой степени научной глубины и ясности.

Следует отметить, что для исследования мембран потребовалась интеграция знаний многих областей естественных наук. Чтобы понять, как функционируют мембраны, надо знать такие темы как “Электричество” (физика), “Липиды и белки” (органическая химия), уметь решать хотя бы простейшие дифференциальные уравнения (математика).

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Основные функции биологических мембран

Элементарная живая система, способная к самостоятельному существованию, развитию и воспроизведению – живая клетка – основа строения всех животных, растений и микроорганизмов. Важнейшие условия существования клетки (и клеточных органелл), с одной стороны, – автономность по отношению к окружающей среде (вещество не должно смешиваться с веществом окружения, должна соблюдаться автономность химических реакций в клетке и ее отдельных частях); с другой стороны, – связь с окружающей средой (непрерывный, регулируемый перенос вещества и энергии между клеткой и окружающей средой). Живая клетка – термодинамически открытая система.

Единство автономности от окружающей среды и тесной связи с окружающей средой – необходимое условие функционирования живых организмов на всех уровнях их организации. Поэтому важнейшее условие существования клетки и, следовательно, жизни – биологические мембраны

Три основных функции биологических мембран.

Барьерная функция обеспечивает селективный, регулируемый, пассивный и активный обмен веществ клетки с окружающей средой (селективный – значит избирательный: одни вещества переносятся

© Антонов В.Ф., 1996

через биологические мембраны, другие нет); регулируемый – проницаемость мембраны для определенных веществ меняется в зависимости от функционального состояния клетки; активный – перенос от мест, где концентрация вещества мала, к местам с большей концентрацией. Матричная функция обеспечивает взаимное расположение и ориентацию мембранных белков, обеспечивает их оптимальное взаимодействие (например, взаимодействие мембранных ферментов). Механическая функция обеспечивает прочность и автономность клеток и внутриклеточных структур.

Кроме того, биологические мембраны выполняют функции: энергетическую – синтез АТФ на внутренних мембранах митохондрий и фотосинтез углеводов в мембранах хлоропластов; генерацию и проведение биопотенциалов; рецепторную (механическая, акустическая, обонятельная, зрительная, химическая, терморецепция – мембранные процессы) и многие другие функции.

Огромная роль мембран в жизненных процессах связана с их относительно большой совокупной площадью. Так, общая площадь всех биологических мембран в организме человека достигает десятков тысяч квадратных метров.

Структура мембран

Первая модель строения биологических мембран была предложена в 1902 году. Овертон заметил, что через мембраны лучше всего проникают вещества, хорошо растворимые в липидах, и на основании этого предположил, что биологические мембраны состоят из тонкого слоя фосфолипидов. На самом деле, на поверхности раздела полярной и неполярной сред (например, воды и воздуха) молекулы фосфолипидов образуют мономолекулярный (одномолекулярный) слой. Их полярные "головы" погружены в полярную среду, а неполярные "хвосты" ориентированы в сторону неполярной среды. Поэтому можно было предположить, что биологические мембраны построены из монослоя липидов.

В 1925 году Гортер и Грендел показали, что площадь монослоя липидов, экстрагированных из мембран эритроцитов, в два раза больше суммарной площади эритроцитов. Гортер и Грендел экстрагировали липиды из гемолизированных эритроцитов ацетоном, затем выпаривали раствор на поверхности воды и измеряли площадь образовавшейся мономолекулярной пленки липидов. На основе результатов этих исследований было сделано предположение, что липиды в мембране располагаются в виде бимолекулярного слоя. Это предположение подтвердили исследования электрических параметров биологических мембран (Коул и Кёртис, 1935 год): высокое электрическое сопротивление $\approx 10^7$ Ом $\cdot$ м^2 и большая электроемкость $\approx 0{,}5 \cdot 10^{-2}$ Ф/м^2.

Биологическую мембрану можно рассматривать как электрический конденсатор. Проводниковые пластины конденсатора образуют электролиты наружного и внутреннего растворов (внеклеточного и цитоплазмы). Проводники разделены липидным бислоем. Липиды – диэлектрики с диэлектрической проницаемостью $\varepsilon \approx 2$. Емкость плоского конденсатора $C = \dfrac{\varepsilon_0 \varepsilon S}{l}$, где электрическая постоянная $\varepsilon_0 \approx 8{,}85 \cdot 10^{-12}$ Ф/м, S – площадь, l – расстояние между пластинами конденсатора. Удельная емкость на единицу площади $C_{\text{уд}} = \dfrac{\varepsilon_0 \varepsilon}{l}$. Отсюда можно найти расстояние между пластинами конденсатора, соответствующее в нашем случае толщине липидной части мембраны: $l = \dfrac{\varepsilon_0 \varepsilon}{C_{\text{уд}}} \approx \dfrac{8{,}85 \cdot 10^{-12} \cdot 2}{0{,}5 \cdot 10^{-2}}$ м $\approx 3{,}5$ нм. Это как раз соответствует по порядку величины толщине неполярной части двухмолекулярного слоя липидов, сложенного определенным образом.

Вместе с тем имелись экспериментальные данные, которые свидетельствовали о том, что биологическая мембрана содержит в своем составе и белковые молекулы. Например, при измерении поверхностного натяжения клеточных мембран было обнаружено, что измеренные значения коэффициента поверхностного натяжения существенно ближе к коэффициенту поверхностного натяжения на границе раздела белок–вода (около 0,1 дин/см), нежели на границе раздела липид–вода (около 10 дин/см). Эти противоречия экспериментальных результатов были устранены Даниелли и Девсоном, предложившими в 1935 году так называемую "бутербродную" модель строения биологических мембран, которая с некоторыми несущественными изменениями продержалась в мембранологии в течении почти 40 лет. Согласно этой модели, мембрана – трехслойная: она образована двумя расположенными по краям слоями белковых молекул, с липидным бислоем посередине; образуется нечто вроде бутерброда – липиды, наподобие масла, между двумя "ломтями" белка. Однако по мере накопления экспериментальных данных пришлось в конце концов отказаться и от "бутербродной" модели строения биологических мембран.

Огромную роль в развитии представлений о строении биологических мембран сыграло все большее проникновение в биологию физических методов исследования. Большую информацию о структуре мембран, о взаимном расположении атомов мембранных молекул дает рентгеноструктурный анализ, основанный на дифракции коротковолновых рентгеновских лучей на атомах. Рентгеноструктурный анализ позволяет обнаруживать упорядоченность в расположении атомов и определять параметры упорядоченных структур (например, расстояния между кристаллографическими плоскостями). Исследования дифракции рентгеновских лучей подтвердили относительно упорядоченное расположение липидных молекул в мембране

(было показано существование двойного молекулярного слоя с более или менее параллельно расположенными жирнокислотными хвостами), дали возможность точно определить расстояние между полярной головой липидной молекулы и метильной группой в конце углеводородной цепи.

Наиболее впечатляющие результаты были получены в электронно-микроскопических исследованиях. Как известно, световой микроскоп не позволяет рассмотреть детали объекта меньше примерно половины длины волны света (около 200 нм). В световом микроскопе можно разглядеть отдельные клетки, однако он совершенно не пригоден для изучения биологических мембран, толщина которых в 20 раз меньше предела разрешения светового микроскопа. Разрешающая способность микроскопа ограничена явлением дифракции. Поэтому, чем меньше длина волны по сравнению с деталями исследуемого объекта, тем меньше искажения. Предел разрешения Z пропорционален длине волны λ.

Электронам, разогнанным до больших скоростей, тоже присущи волновые свойства, в том числе явление дифракции, однако при достаточно больших скоростях длина волны де Бройля достаточно мала и соответственно мал предел разрешения электронного микроскопа. У электронов, ускоренных в электрическом поле с напряжением $U = 10^5$ В, скорость $\upsilon = \sqrt{\frac{2eU}{m}} \approx 10^8$ м/с (e – заряд электрона, m – масса электрона), а длина волны $\lambda \approx 0{,}005$ нм. Однако из-за некоторых конструктивных особенностей электронного микроскопа его предел разрешения Z составляет не тысячные доли нанометров, а около одной десятой нанометра ($Z \approx 0{,}1$ нм), что, однако, уже позволяет рассмотреть отдельные детали строения биологических мембран.

К методам изучения динамики мембран, дающим возможность исследовать их, не разрушая, относятся флюоресцентный метод и методы радиоспектроскопии – электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР). Эти методы дают сведения о движении и взаимодействии мембранных молекул и отдельных частей молекулы. Было выяснено, что при физиологических условиях липидные молекулы находятся в жидком агрегатном состоянии. Метод ЭПР показал, что не вся поверхность биологической мембраны покрыта белками. Так, например, больше половины поверхности мембраны кишечной палочки образована полярными головами липидов.

Совокупность результатов, полученных физическими и химическими методами исследования, дала возможность предложить новую модель строения биологических мембран – жидкостно-мозаичную (Сингер и Никольсон, 1972 год) [1 – 3]. Согласно Сингеру и Никольсону, структурную основу биологической мембраны составляет двойной слой фосфолипидов, инкрустированный белками, подобно тому, как инкрустация цветными камешками и стеклышками создает мозаичную картину. При этом различают поверхностные (или периферические) и интегральные белки.

Липиды находятся при физиологических условиях в жидком агрегатном состоянии, это позволяет сравнить мембрану с фосфолипидным морем, по которому плавают белковые “айсберги”. Одним из подтверждений жидкостно-мозаичной модели является и тот факт, что, как установлено химическим анализом, в разных мембранах соотношение между содержанием белков и фосфолипидов сильно колеблется: количество белков в миелиновой мембране в 2,5 раза меньше, чем липидов, а в митохондриях, напротив, белков в 2,5 раза больше, чем липидов, в то время как, согласно “бутербродной” модели, соотношение количества белков и липидов во всех мембранах должно быть одинаковым. Кроме фосфолипидов и белков в биологических мембранах содержатся и другие химические соединения. В мембранах животных клеток много холестерина (в сравнимом количестве с фосфолипидами и белками). Есть в мембранах и другие вещества, например, гликолипиды, гликопротеиды.

Жидкостно-мозаичная модель строения мембраны в настоящее время общепринята. Однако, как всякая модель, она дает довольно упрощенную и схематическую картину строения мембраны. В частности, обнаружено, что белковые “айсберги” не всегда свободно плавают в липидном море, а могут быть “заякорены” на внутренние (цитоплазматические) структуры клетки. К таким структурам относятся микрофиламенты и микротрубочки. Микротрубочки – полые цилиндры диаметром около 300 нм из особого белка тубулина играют, по-видимому, важную роль в функционировании клетки.

Модельные липидные мембраны

Плоские бислойные фосфолипидные мембраны (БЛМ) – тип модельных мембран. Такие мембраны получают на маленьких отверстиях диаметром около 1 мм, в пластинке из пластика (например, фторопласта), погруженной в водную среду. На отверстие наносят каплю раствора липида (в спирте, хлороформе, гептане или других растворителях). Растворитель диффундирует из раствора в воду и на отверстии остается пленка липида. Эта пленка спонтанно утончается до тех пор, пока не образуется бимолекулярный слой толщиной около 6 нм. Лишний липид собирается в виде ободка – торуса у краев отверстия (рис. 1).

Плоские липидные мембраны, наряду с липосомами, широко используются в качестве моделей для изучения электрических свойств мембраны, их проницаемости для различных веществ и для других научных исследований. Модельные мембраны моделируют ряд функций биологических мембран, в том числе барьерную: например, селективность

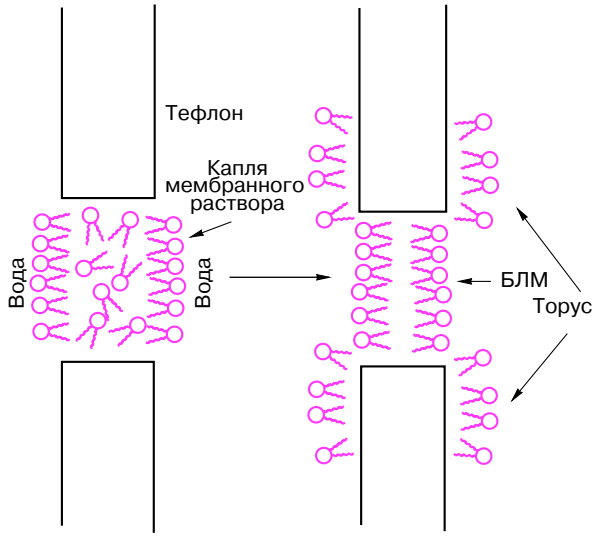


Рис. 1. Образование плоской бислойной липидной мембраны по методу Мюллера и др. [4].

проницаемости – хорошую проницаемость для воды, плохую для ионов. Можно моделировать регулируемый транспорт, воздействуя на модельную мембрану белками – ионофорами [3, 4], изменением температуры, химического состава окружающей среды, электрическим полем [5]. Можно при этом наблюдать изменение ионной проницаемости модельных мембран.

Как показано физическими методами исследования – дилатометрией (измерением коэффициента объемного расширения) и калориметрией (измерением теплоемкости), рентгеноструктурного анализа и др. – липидная часть биологических мембран при определенных температурах испытывает фазовый переход первого рода. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, радиоспектроскопии, флюоресцентного анализа, инфракрасной спектроскопии и других физических исследований в фосфолипидной мембране при понижении температуры происходит переход из жидкокристаллического в гель-состояние, которое условно иногда называют твердокристаллическим (рис. 2).

В гель-состоянии молекулы расположены еще более упорядочено, чем в жидкокристаллическом. Все гидрофобные углеводородные хвосты фосфолипидных молекул в гель-фазе полностью вытянуты строго параллельно друг другу (имеют полностью трансконформацию). В жидком кристалле за счет теплового движения возможны структурные переходы: хвосты молекул изгибаются, их параллельность друг другу в отдельных местах нарушается, особенно сильно в середине мембраны. Толщина мембраны поэтому в гель-фазе больше, чем в жидком кристалле (см. рис. 2). Однако при переходе из твердого в жидко-кристаллическое состояние,

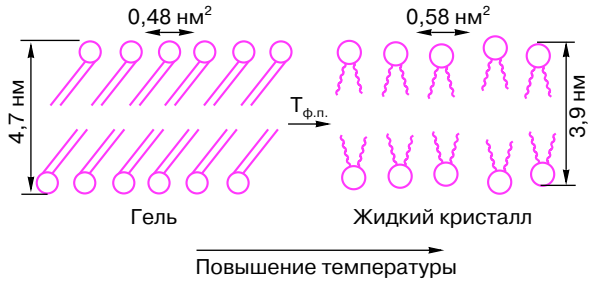


Рис. 2. Изменение структуры мембраны из лецитина при переходе из жидкокристаллического в гель (твердокристаллическое) состояние и обратно.

объем несколько увеличивается, потому что значительно увеличивается площадь мембраны, приходящаяся на одну молекулу (от 0,48 нм^2 до 0,58 нм^2) в примере на рис. 2.

Для нормального функционирования мембрана должна быть в жидкокристаллическом состоянии. Поэтому в живых системах при продолжительном понижении температуры окружающей среды наблюдается адаптационное изменение химического состава мембран, обеспечивающее понижение температуры фазового перехода. Температура фазового перехода $T_{ф.\,п.}$ понижается при увеличении числа ненасыщенных связей в жирно-кислотных хвостах. В хвосте молекулы может быть до четырех ненасыщенных связей.

В зависимости от химического состава липидных мембран температура фазового перехода гель–жидкий кристалл может меняться от –20°С (для мембран ненасыщенных липидов) до +60°С (для насыщенных липидов). Увеличение числа ненасыщенных липидов в мембране при понижении температуры обитания наблюдается у микроорганизмов, растительных и животных клеток. Любопытный пример приспособления клеточных мембран к температурным условиям – изменение температуры фазового перехода (за счет изменения химического состава мембранных липидов) ноги полярного оленя. Температура вдоль ноги полярного оленя от копыта до туловища зимой может меняться от –20°С до +30°С. Клеточные мембраны у дистальной части ноги оленя содержат больше ненасыщенных фосфолипидов. По-видимому, первичный механизм криоповреждений (повреждений при охлаждениях) биологических мембран связан с фазовым переходом в гель-состояние. Поэтому биологические мембраны содержат большое количество холестерина, уменьшающего изменения в мембране, сопровождающие фазовый переход. Молекулы холестерина, располагаясь между фосфолипидными молекулами, упорядочивают бислой в жидком и разупорядочивают в твердом состоянии и таким образом уменьшают различия жидкокристаллической и гель-структур.

У некоторых микроорганизмов биологические мембраны находятся при температурах, лишь немного превышающих температуру фазовых переходов липидов. Мембрана содержит десятки разных липидов, которым соответствуют разные температуры фазового перехода, в том числе близкие к физиологическим. При понижениях температуры в мембране происходят фазовые превращения в липидном бислое.

В работах В.Ф. Антонова и сотрудников [5] доказано, что при фазовых переходах из гель- в жидкокристаллическое состояние и обратно в липидном бислое образуются сквозные каналы радиусом 1 – 3 нм, по которым через мембрану могут переноситься ионы и низкомолекулярные вещества. Вследствие этого при температуре фазового перехода резко увеличивается ионная проводимость мембраны.

Увеличение ионной проводимости мембран может спасти клетку от криоповреждения за счет увеличения выхода из клетки воды и солей – привести к нарушению ее барьерной функции, что препятствует кристаллизации воды внутри клетки. Повышение ионной проводимости мембран при фазовом переходе, возможно, позволяет поддержать на высоком уровне метаболический обмен некоторых организмов. Большой интерес представляет этот эффект для объяснения термо- и хеморецепции. Известно, что перенос ионов через мембрану лежит в основе формирования биопотенциалов, изменение ионной проводимости обусловливает нервный импульс. Не исключено, что нервный импульс, свидетельствующий о понижении или повышении температуры, образуется за счет изменения ионной проницаемости липидного бислоя при фазовом переходе мембранных липидов нерва.

По-видимому, и некоторые виды хеморецепции могут быть связаны с фазовым переходом мембранных липидов, поскольку фазовый переход может вызываться не только изменением температуры, но и изменением химического состава окружающей среды. Например, доказано, что при данной температуре фазовый переход из жидкокристаллического состояния в гель-состояние может быть вызван увеличением концентрации [Ca^{++}] в физиологическом диапазоне от 1 до 10 мМ в водном растворе, окружающем мембрану.

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ

Потенциалом действия называется электрический импульс, обусловленный изменением ионной проницаемости мембраны и связанный с распространением по нервам и мышцам волны возбуждения. Опыты по исследованию потенциала действия проведены (в основном А. Ходжкиным и его сотрудниками [8]) на гигантских аксонах кальмара методом микроэлектродов с использованием высокоомных измерителей напряжения, а также методом меченых атомов. На рис. 3*а* показана схема опытов.

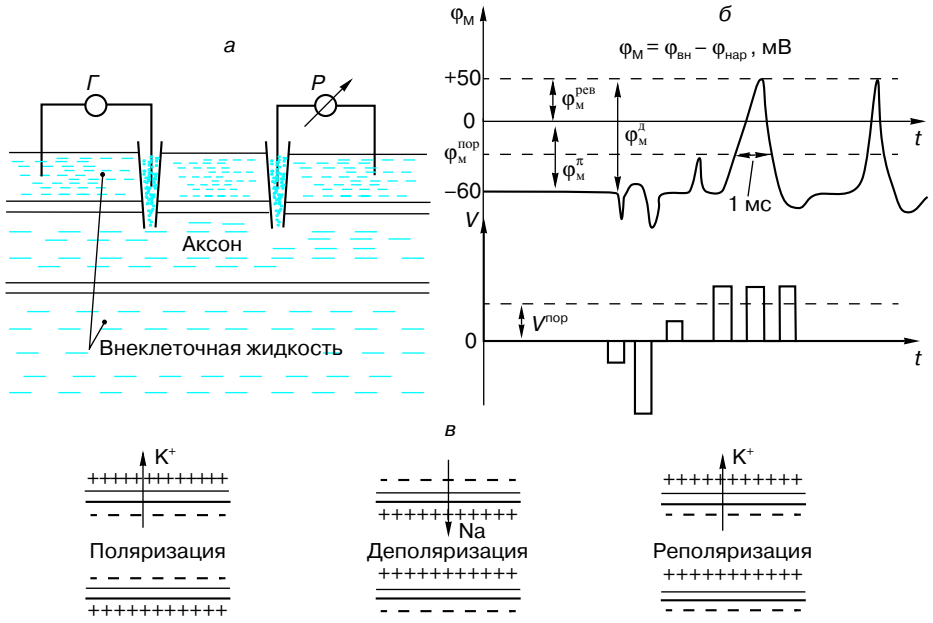


Рис. 3. Потенциал действия

а – схема опыта. *Г* – генератор прямоугольных импульсов, *Р* – регистратор напряжения; *б* – потенциал действия. *V* – амплитуда прямоугольного импульса, $V^{пор}$ – пороговое значение амплитуды, *t* – время, $\varphi_м$ – мембранный потенциал, $\varphi_{вн}$ – потенциал на внутренней поверхности мембраны, $\varphi_{нар}$ – потенциал на наружной поверхности мембраны, $\varphi_м^д$ – амплитуда потенциала действия, $\varphi_м^п$ – уровень потенциала покоя, $\varphi_м^{пор}$ – пороговое значение мембранного потенциала, $\varphi_м^{рев}$ – мембранный потенциал реверсии; *в* – поляризация, деполяризация и реполяризация мембраны.

В опытах по исследованию потенциала действия использовали два микроэлектрода, введенных в аксон. На первый микроэлектрод подавали импульс от генератора прямоугольных импульсов, меняющий мембранный потенциал $\varphi_м$. Мембранный потенциал измеряли при помощи второго микроэлектрода, высокоомного регистратора напряжения (рис. 3*а*). На рис. 3*б* показана (V) амплитуда прямоугольного импульса от генератора.

Возбуждающий импульс вызывает лишь на короткое время смещение мембранного потенциала, которое быстро пропадает, после чего восстанавливается потенциал покоя в том случае, когда возбуждающий импульс отрицательный. Также не формируется потенциал действия, когда возбуждающий импульс положительный (деполяризующий), но его амплитуда V меньше порогового значения $V^{пор}$. Однако, если амплитуда положительного, деполяризующего импульса окажется больше $V^{пор}$, в мембране развивается процесс, в результате которого происходит резкое повышение мембранного потенциала, и мембранный потенциал $\varphi_м$ даже меняет свой знак, становится положительным (рис. 3*б*).

Достигнув некоторого максимального значения – потенциала реверсии $\varphi_м^{рев}$, – мембранный потенциал возвращается к значению потенциала покоя $\varphi_м^{п}$, совершив около этого значения нечто вроде затухающего колебания. В нервных волокнах и скелетных мышцах длительность потенциала действия около 1 миллисекунды (а в сердечной мышце около 300 мс). После снятия возбуждения еще в течение 1 – 3 мс в мембране наблюдаются некоторые остаточные явления, во время которых мембрана рефрактерна (невозбудима).

Новый деполяризующий потенциал $V > V^{пор}$ может вызвать образование нового потенциала действия только после полного возвращения мембраны в состояние покоя. Причем амплитуда потенциала действия $\varphi_м^{д} = |\varphi_м^{п}| + |\varphi_м^{рев}|$ не зависит от амплитуды деполяризующего потенциала. Если в покое мембрана поляризована, потенциал цитоплазмы отрицателен по отношению к внеклеточной среде; при возбуждении происходит деполяризация мембраны, потенциал внутри клетки положителен и после снятия возбуждения происходит реполяризация (восстановление поляризации) мембраны (рис. 3*в*).

Характерные свойства потенциала действия

1) наличие порогового значения мембранного потенциала; 2) закон "все или ничего", то есть, если деполяризующий потенциал больше порогового, развивается потенциал действия, амплитуда которого не зависит от амплитуды возбуждающего импульса и нет потенциала действия, если амплитуда деполяризующего потенциала меньше пороговой; 3) есть период рефрактерности (невозбудимости мембраны) во время развития потенциала действия и остаточных явлений после снятия возбуждения; 4) в момент возбуждения резко уменьшается сопротивление мембраны (у аксона кальмара в 500 раз).

Каждый ионный ток I_i (см. рис. 4*а*) определяется разностью мембранного потенциала $\varphi_м$ и равновесного нернстовского потенциала, создаваемого диффузией ионов (i) данного типа $\varphi_i^{р}$:

$$I_i = g_i(\varphi_м - \varphi_i^{р}),$$

где $g_i = 1/R_i$ – проводимость (величина, обратная сопротивлению элемента мембраны для ионов данного типа).

На эквивалентной электрической схеме (рис. 4*а*) элемента мембраны равновесные потенциалы Нернста моделируются источниками напряжений с электродвижущими силами $\varphi_{K^+}^{р}$, $\varphi_{Na^+}^{р}$, а проводимость элемента мембраны для разных ионов моделируется резисторами. Как следует из рис. 4*б*, формирование потенциала действия вызывается ионными токами: сначала ионов натрия внутрь клетки, а затем ионов калия в наружный раствор. На рис. 4*в* показана схема распространения волны возбуждения за счет местных круговых токов.

АВТОВОЛНЫ В АКТИВНО-ВОЗБУДИМЫХ СРЕДАХ (АВС)

При распространении волны в активно-возбудимых средах не происходит переноса энергии. Энергия не переносится, а освобождается, когда до участка АВС доходит возбуждение. Можно провести аналогию с серией взрывов зарядов, заложенных на некотором расстоянии друг от друга (например, при тушении лесных пожаров, строительстве, мелиоративных работах), когда взрыв одного заряда вызывает взрыв рядом расположенного и так далее. Лесной пожар также является примером распространения волны в активно- возбудимой среде. Пламя распространяется по области с распределенными запасами энергии – деревья, валежник, сухой мох.

Основные свойства волн, распространяющихся в активно-возбудимых средах (АВС)

Волна возбуждения распространяется в АВС без затухания; прохождение волны возбуждения связано с рефрактерностью – невозбудимостью среды в течение некоторого промежутка времени (периода рефрактерности).

Так, в возбудимых тканях образование потенциала действия связано с периодом рефрактерности (R) – периодом невозбудимости клеток в течение времени возбуждения τ и еще некоторого времени $R - \tau$ (рис. 4*в*).

τ-модель распространения возбуждения

В основу τ-модели положены следующие основные утверждения [7].

1) Каждый элемент активно-возбудимой среды (АВС) может находиться в одном из трех состояний:

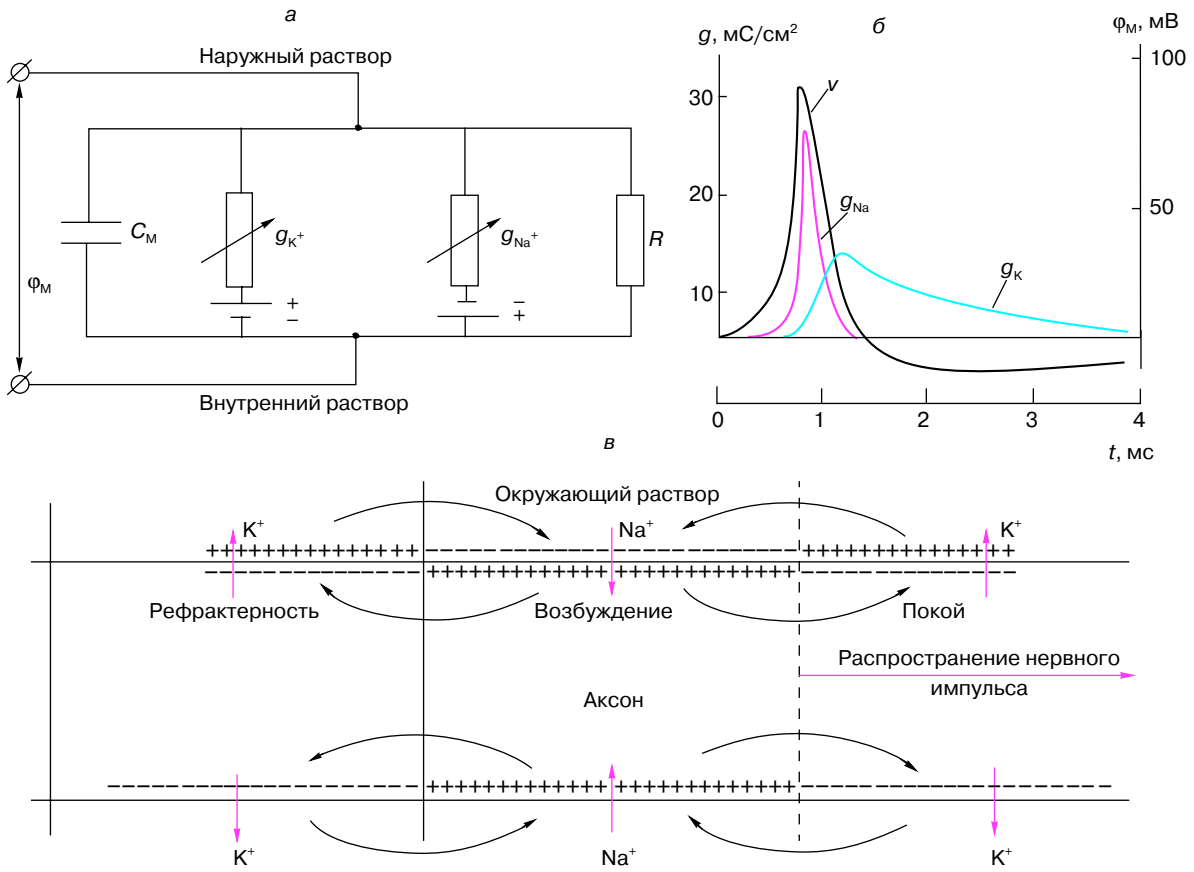


Рис. 4. Схема возникновения и распространения потенциала действия. *а* – Электрическая эквивалентная схема участка возбудимой мембраны; $C_м$ – емкость мембраны, R – сопротивление канала утечки, g_{K^+} – проводимость мембраны для ионов K^+, g_{Na^+} – проводимость мембраны для ионов Na^+; *б* – появление ионных токов и развитие потенциала действия; *в* – распространение потенциала действия за счет местных круговых токов (показано стрелками).

а) возбуждения – τ, возбужденный элемент АВС может возбудить соседний элемент, находящийся в состоянии покоя; б) остаточной рефрактерности, в течение времени R-τ после возбуждения среда остается невозбудимой – рефрактерной ("рефрактерный хвост"), в этом состоянии элемент АВС уже не может передать возбуждение соседнему элементу, но и сам еще остается невозбудимым; и в) покоя, из состояния покоя в состояние возбуждения элемент АВС может быть переведен либо внешним воздействием, либо воздействием соседних возбужденных элементов;

2) волна возбуждения от соседних возбужденных элементов распространяется только по области покоящихся элементов АВС с постоянной для этой среды скоростью υ (рис. 5);

3) величина $\lambda = R\upsilon$ называется длиной волны возбуждения (длина волны Винера), она определяет ширину невозбудимого участка АВС – зоны рефрактерности.

На рис. 5 зона возбуждения выделена красным цветом. Зона, выделенная синим цветом – зона, в которой элементы АВС остаются рефрактерными и по ним не может передаваться возбуждение ("рефрактерный хвост"). Зона покоя – белый цвет.

Из основных свойств волн, распространяющихся в активно-возбудимой среде, следует, что они не могут интерферировать. Две встречных волны гасят друг друга (рис. 6). Это объясняется тем, что возбуждение связано с рефрактерностью АВС в течение некоторого времени.

Аналогично гасят друг друга два встречных лесных пожара. Позади огненного фронта остается выжженная земля, зона рефрактерности, лишенная источников энергии.

Автоволновые процессы возникают в средах, неоднородных по рефрактерности, когда в разных участках среды разные периоды рефрактерности.

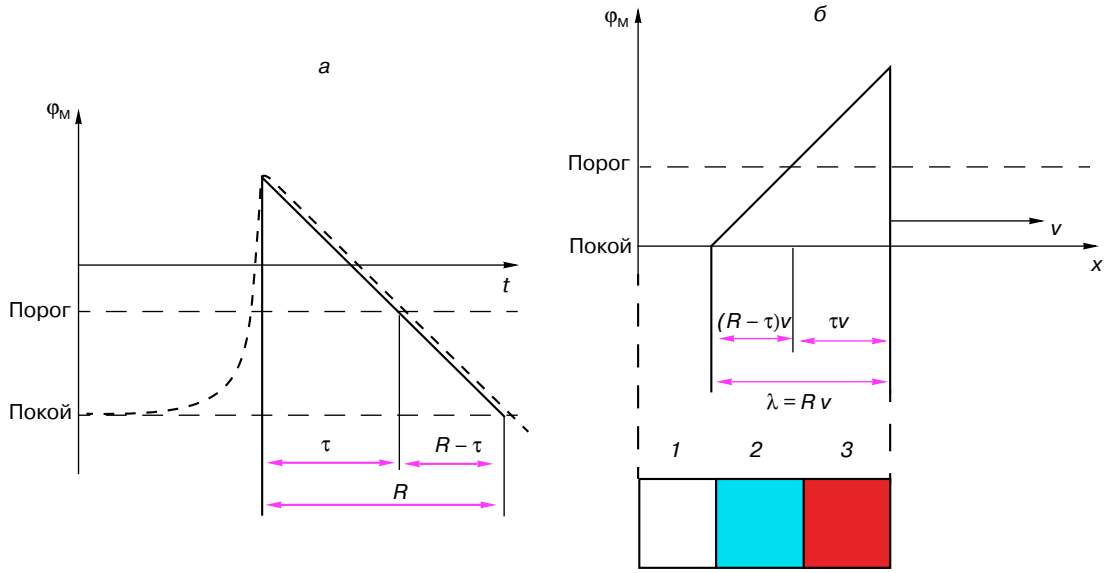


Рис. 5. τ- Модель. *а* – Упрощенный график временной зависимости мембранного потенциала в АВС при возбуждении: τ – время возбуждения, *R* – τ – "рефрактерный хвост", *R* – период рефрактерности; *б* – упрощенная схема распространения возбуждения в АВС: υ – скорость распространения возбуждения, *R*υ – ширина зоны рефрактерности, длина волны возбуждения, τυ – ширина зоны возбуждения, (*R* – τ)υ – ширина зоны "хвоста рефрактерности", *1* – покой, *2* – хвост рефрактерности, *3* – фронт волны.

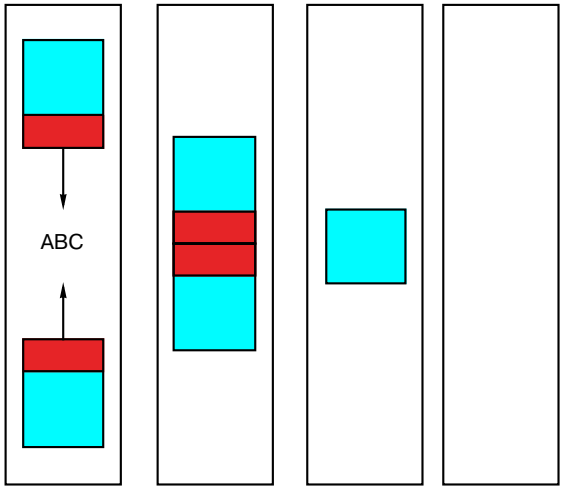


Рис. 6. Аннигиляции (взаимное гашение) волн. Условные обозначения см. на рис. 5.

Возникновение циркуляции возбуждения в кольце АВС

Первыми попытками объяснить сердечные аритмии и фибрилляцию были построения моделей возникновения циркулирующих волн в кольце АВС (рис. 7). Если кольцо АВС однородно по рефрактерности, то есть каждый элемент АВС имеет одинаковую рефрактерность, две волны возбуждения, идущие по кольцу от источника возбуждения *А* навстречу друг другу, гасят друг друга в точке *В* (рис. 7).

Иначе будет, если в кольце АВС имеется участок *СД*, период рефрактерности элементов которого, больше, чем период рефрактерности остальной среды. В этом случае может возникнуть циркуляция возбуждения в кольце. Это произойдет, если в точке

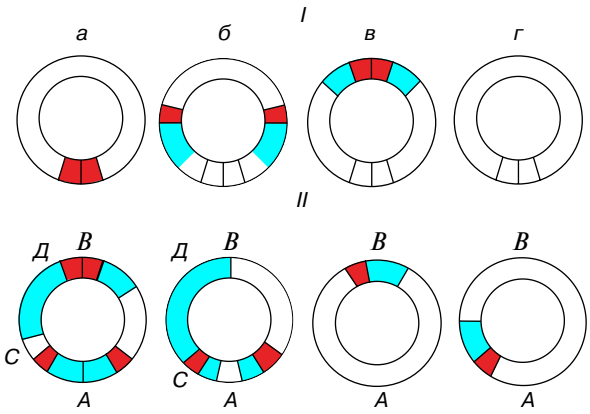


Рис. 7. Взаимное гашение волн в кольце однородной по рефрактерности АВС (I) и образование циркуляции возбуждения в кольце неоднородной по рефрактерности АВС (II).
А – место рождения волны, *В* – область АВС равноудаленная от *А*; *СД* – область повышенной рефрактерности; *а* – начало движения второй волны (вверху кольца показана область рефрактерности, выявленная первой волной (*СД*); *б* – блокирование второй волны, идущей влево (волна, идущая вправо, движется без помех); *в* – продолжение движения второй волны, идущей вправо (область рефрактерности *СД* перешла в состояние покоя); *г* – незатухающая циркуляция волны возбуждения.

А внешнее воздействие создает подряд два возбуждения. Причем вторая волна возникает через время, меньшее, чем период рефрактерности участка *СД*. Тогда волна 2, идущая влево, может дойти до участка *СД* к моменту времени, когда он еще остается рефрактерным, и гасится. Остается одна волна 2, идущая вправо. Если она дойдет до участка *СД* через время, за которое он успеет прийти в состояние покоя, волна 2 пройдет дальше и в кольце так и будет продолжаться незатухающий процесс – циркуляция возбуждения. Условия возникновения циркуляции: время между посылкой двух импульсов возбуждения должно быть меньше периода рефрактерности участка *СД*; длина окружности кольца должна быть больше длины волны возбуждения.

Автоволновыми процессами, возникающими вследствие циркуляций волн возбуждения вокруг отверстий, образуемых в сердце полыми венами, можно объяснить аритмические сокращения предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие естественных наук в настоящее время происходит стремительно. Среди них особенно быстро развиваются биологические науки, и можно согласиться с учеными, которые считают, что наука XXI века будет в значительной степени направлена на решение проблем молекулярной биологии и медицины. С момента открытия "спирали жизни" – двойной спирали ДНК – прошло не так много времени, но уже сформировалась молекулярная биология и современная биотехнология; в медицине появились и стали доминирующими представления о наследственном характере многих заболеваний. Научная программа "Геном человека" позволит уже в начале XXI века расшифровать полную карту генома человека, что кардинально изменит биологию и медицинскую науку.

Наибольшего успеха биология мембран достигла в расшифровке механизмов возбудимости нервных и мышечных клеток. Поразительно, что эти исследования, с одной стороны, оказали существенное влияние на митохондриологию, где была сформулирована знаменитая хемиосмотическая теория окислительного фосфорилирования; а с другой стороны, они привели к установлению автоволновой природы распространения импульса биопотенциала в возбудимых тканях. На основе физической модели – бислойной липидной мембраны – стала возможна полная реконструкция клеточной мембраны с ее многочисленными функциями – транспортной, электрической и рецепторной. Липосомы (искусственные мембранные частицы) используются в медицине с целью направленной доставки лекарств. Вековая мечта фармакологов об инструменте, с помощью которого можно оказывать лечебное воздействие на отдельную клетку, близка к осуществлению.

Совершенно очевидно, что школьники, мечтающие заниматься естественными науками, должны быть знакомы с достижениями современной науки в интегрированном целостном виде, чему и призвана способствовать данная статья.

Автор считает своим приятным долгом поблагодарить своих коллег: профессора А.М. Черныша, профессора В.И. Пасечника, доцента С.А. Вознесенского за полезное обсуждение, Соросовского аспиранта Н.Э. Богатырева и Соросовского студента В. Чекина за помощь в подборе материала, А.А. Черныша за помощь в компьютерном оформлении статьи.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биологические мембраны. Двенадцать очерков о структуре, свойствах и функциях мембран /Под ред. Д. Парсона/ М.: Атомиздат, 1978.

2. *Рубин А.Б.* Биофизика. Книга 2. Биофизика клеточных процессов. М.: Высшая школа, 1987.

3. Современные достижения физики (в помощь школьнику). М.: Наука, 1990.

4. *Ивков В.Г.*, *Берестовский Г.Н.* Динамическая структура липидного бислоя. М.: Наука, 1978.

5. *Антонов В.Ф.*, *Смирнова Е.Ю.*, *Шевченко Е.В.* Липидные мембраны при фазовых превращениях. М.: Наука, 1992.

6. *Беркинблит М.Б.*, *Глаголева Е.Г.* Электричество в живых организмах. Библиотечка "Квант", вып. 69. М.: Наука, 1988.

7. Биофизика сложных систем и радиационных нарушений. М.: Наука, 1977.

8. *Ходжкин А.* Нервный импульс. М.: Мир, 1965.

* * *

Валерий Федорович Антонов, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической физики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Автор более 200 статей и двух монографий по биофизике мембран.