



Рязанский государственный  
медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова  
*Кафедра математики, физики и медицинской информатики*

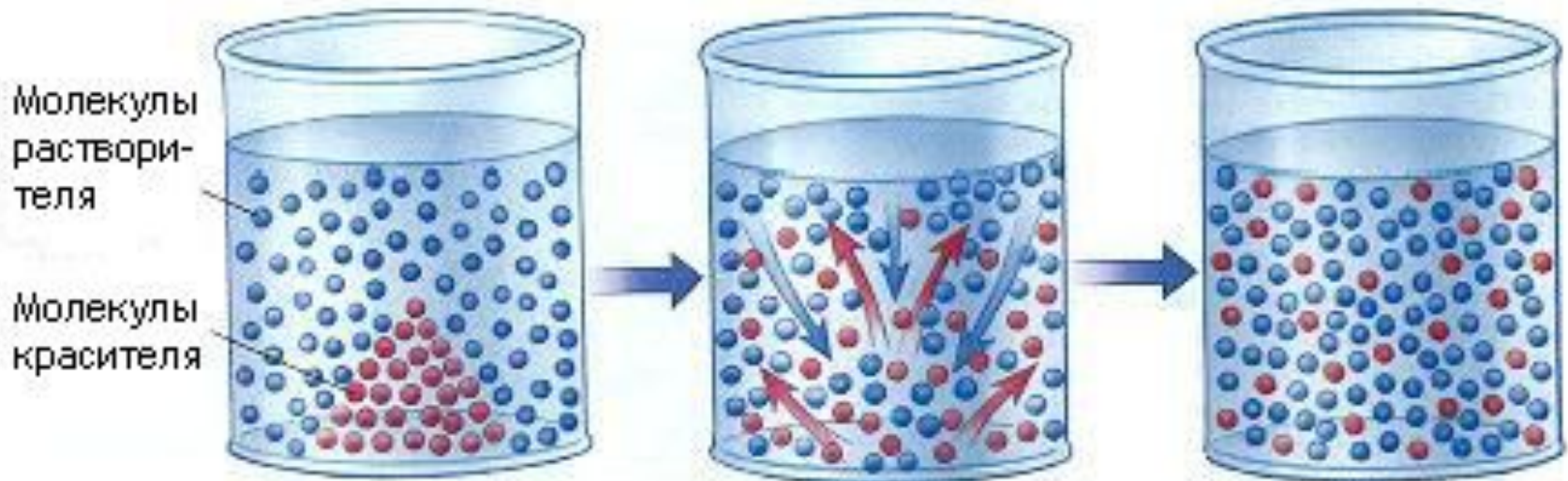


Диффузия в газах и жидкостях, уравнение Фика. Строение и модели мембран. Их физические свойства и параметры. Разновидности пассивного переноса молекул и ионов через мембраны. Опыт Уссинга. Активный транспорт молекул и ионов через биомембраны. Ионные насосы. Потенциал покоя и потенциал действия. Нанотехнологии в медицине. Нанороботы. Адресная доставка лекарств. Техника «Нановзрыва». Дендримеры. Нанокосметология. Наноалмазы в медицине и фармации.

доктор педагогических  
наук, профессор Ельцов  
Анатолий Викторович

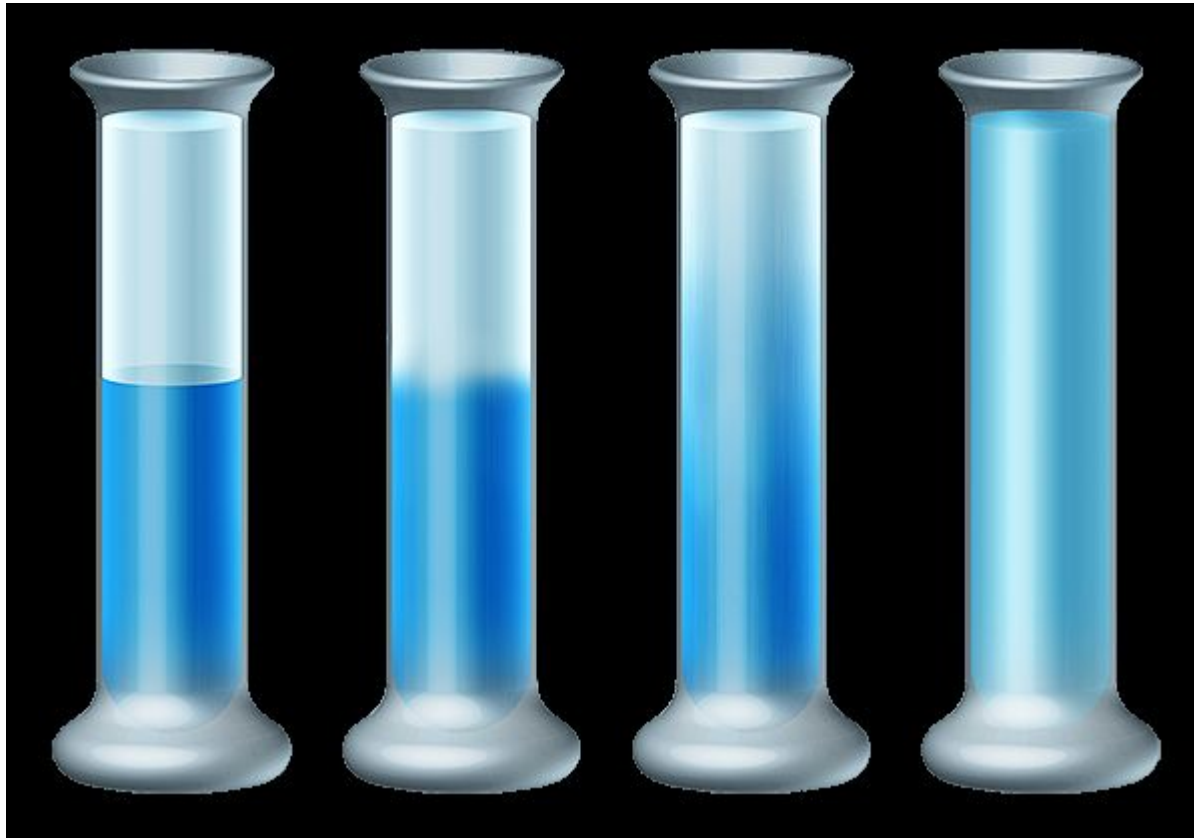
# Диффузия

Диффузия - процесс взаимного проникновения молекул или атомов одного вещества между молекулами или атомами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию их концентраций по всему занимаемому объёму



# Диффузия

Примером диффузии может служить перемешивание газов (распространение запахов), жидкостей (если в воду капнуть чернил, то жидкость через некоторое время станет равномерно окрашенной), распространение ржавчины в твердых телах.



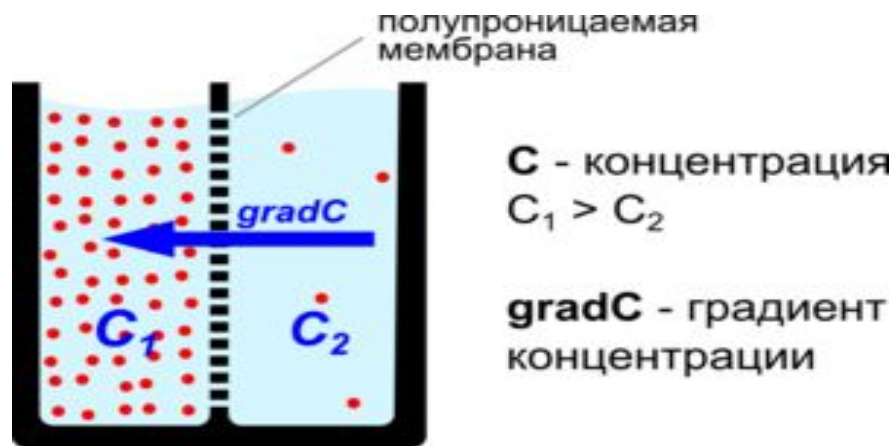
# Диффузия

Скорость протекания диффузии зависит от многих факторов. Первое количественное описание процессов диффузии было дано немецким физиологом А. Фиком в 1855 году.



# Градиент концентрации

**Градиент концентрации** это векторная физическая величина характеризующая величину и направление изменения концентрации какого либо вещества в среде. Например если рассмотреть две области с различной концентрацией вещества, разделенные полупроницаемой мембраной, находящиеся на расстоянии  $x$  друг от друга, то градиент концентрации будет направлен из области с меньшей концентрации вещества в область с большей концентрацией: 
$$\mathit{grad} C = \frac{C_1 - C_2}{x} = \frac{dC}{dx}$$



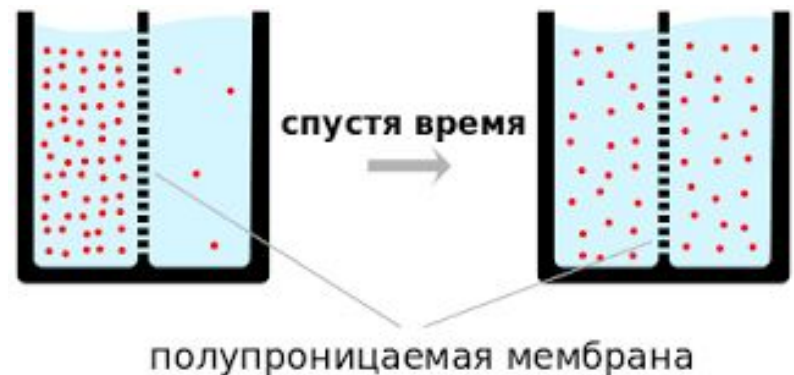
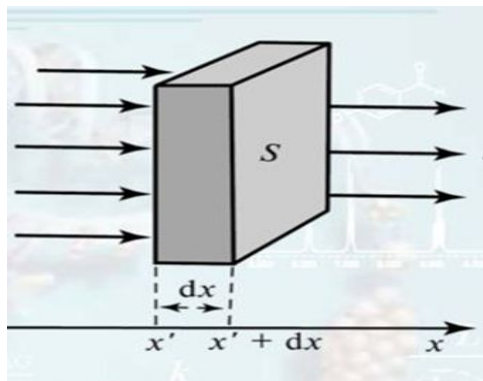
# Уравнение Фика

Масса  $\Delta m$  диффундирующего вещества проходящего за время  $\Delta t$  через площадку площадью  $S$ , расположенную перпендикулярно направлению движения вещества в двух слоях с концентрациями  $C_1$  и  $C_2$ , находящихся на расстоянии  $x$  друг от друга пропорциональна времени, площади и градиенту концентрации ( $D$  – коэффициент диффузии)

$$\Delta m = D \frac{C_1 - C_2}{x} S \Delta t, \text{ в общем виде } dm = D \frac{dC}{dx} dS dt$$

Для плотности потока в единицу времени:  $J = \frac{dm}{dS dt} = - D \frac{dC}{dx}$

Знак «-» показывает что плотность потока вещества направлена в сторону уменьшения концентрации

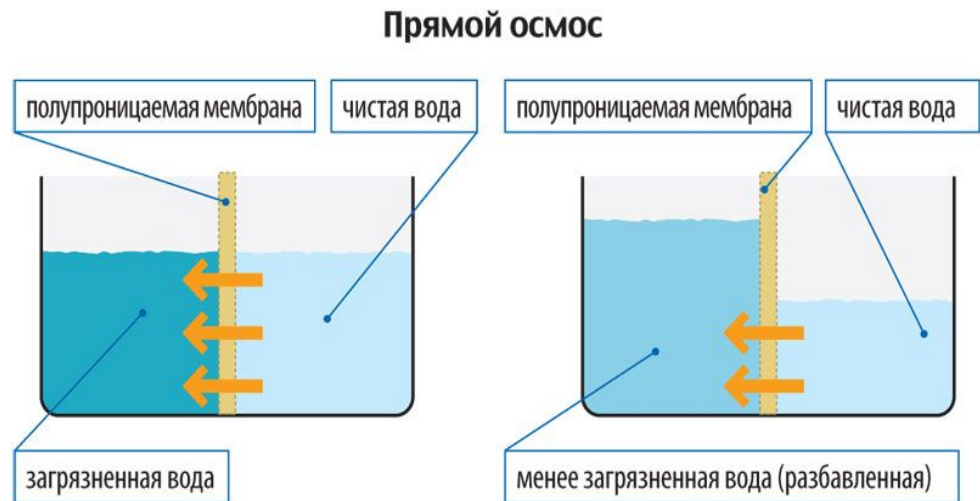
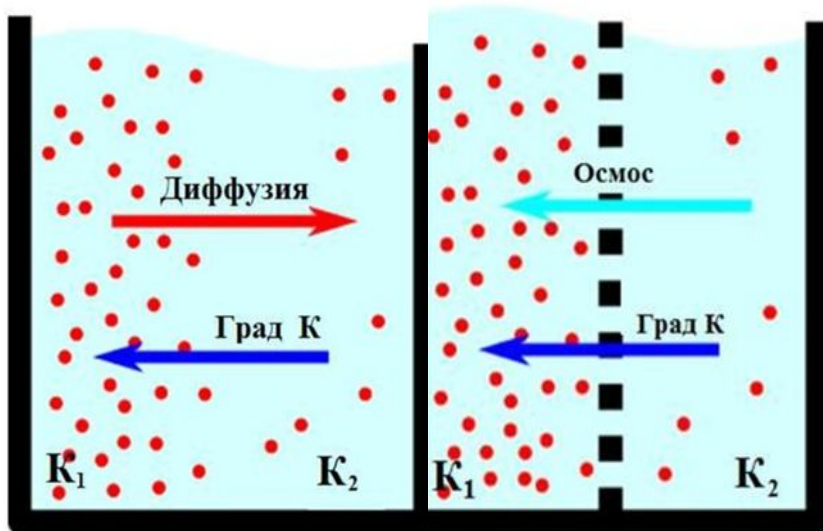


# Пассивный транспорт

*Пассивный транспорт* — перенос веществ из области высокой концентрации в область низкой без затрат энергии

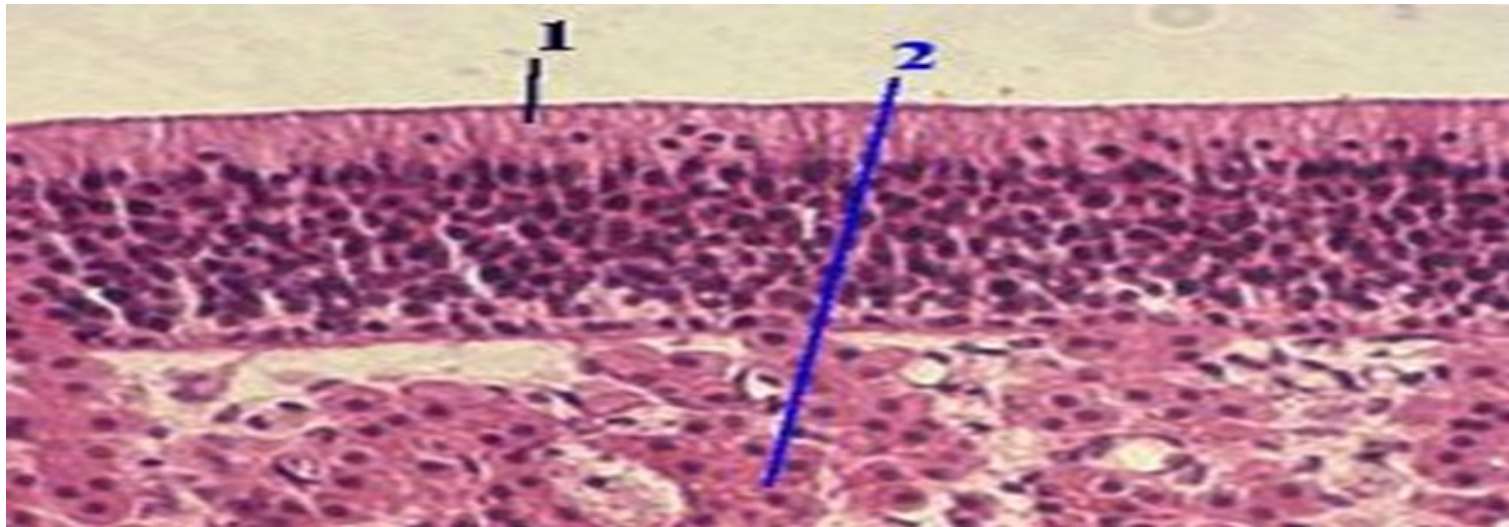
*Диффузия* — пассивное перемещение вещества из области с большей концентрацией в область меньшей концентрации.

*Осмоз* — пассивное перемещение молекул растворителя в сторону большей концентрации растворённого вещества из объёма с меньшей концентрацией растворённого вещества через полупроницаемую мембрану (только молекулы растворителя а нерастворенного вещества), по градиенту концентрации.



# Опыт Уссинга

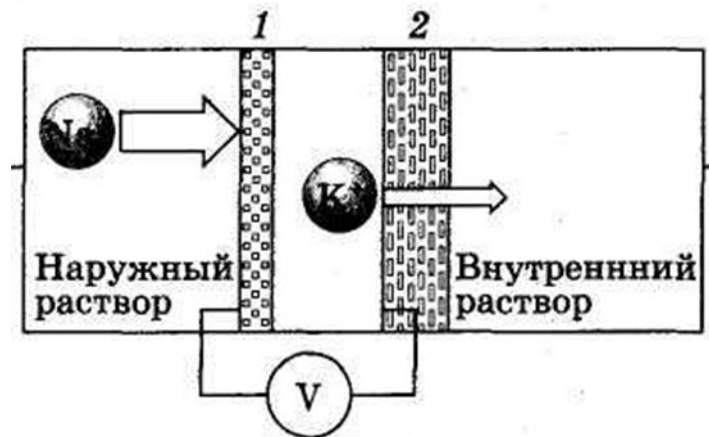
Существование активного транспорта через биологические мембраны впервые было показано Уссингом в опытах с кожей лягушки. Кожа лягушки это два последовательно расположенных барьера. Наружный барьер мукозная поверхность кожи (мембрана) избирательно проницаема для ионов натрия  $\text{Na}^+$ , внутренний серозный слой более проницаем для ионов калия  $\text{K}^+$ .





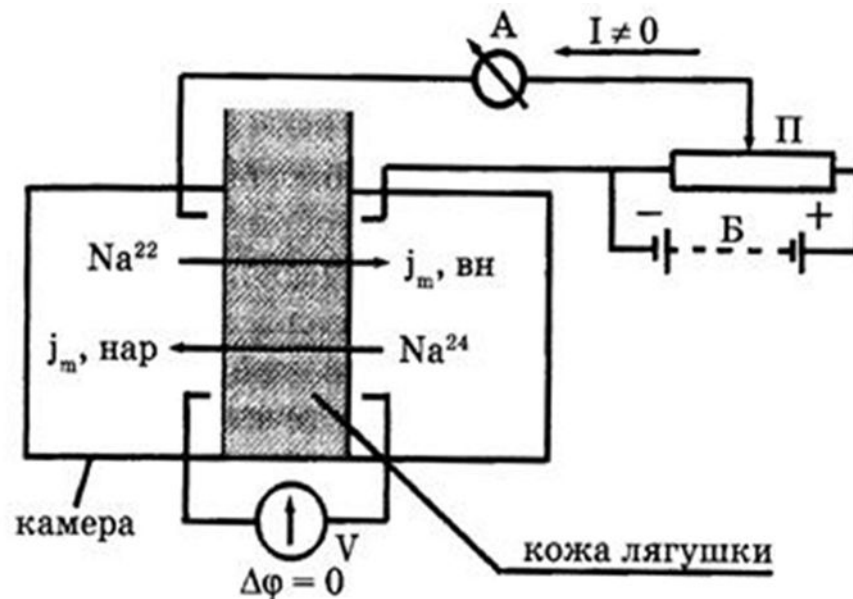
# Опыт Уссинга

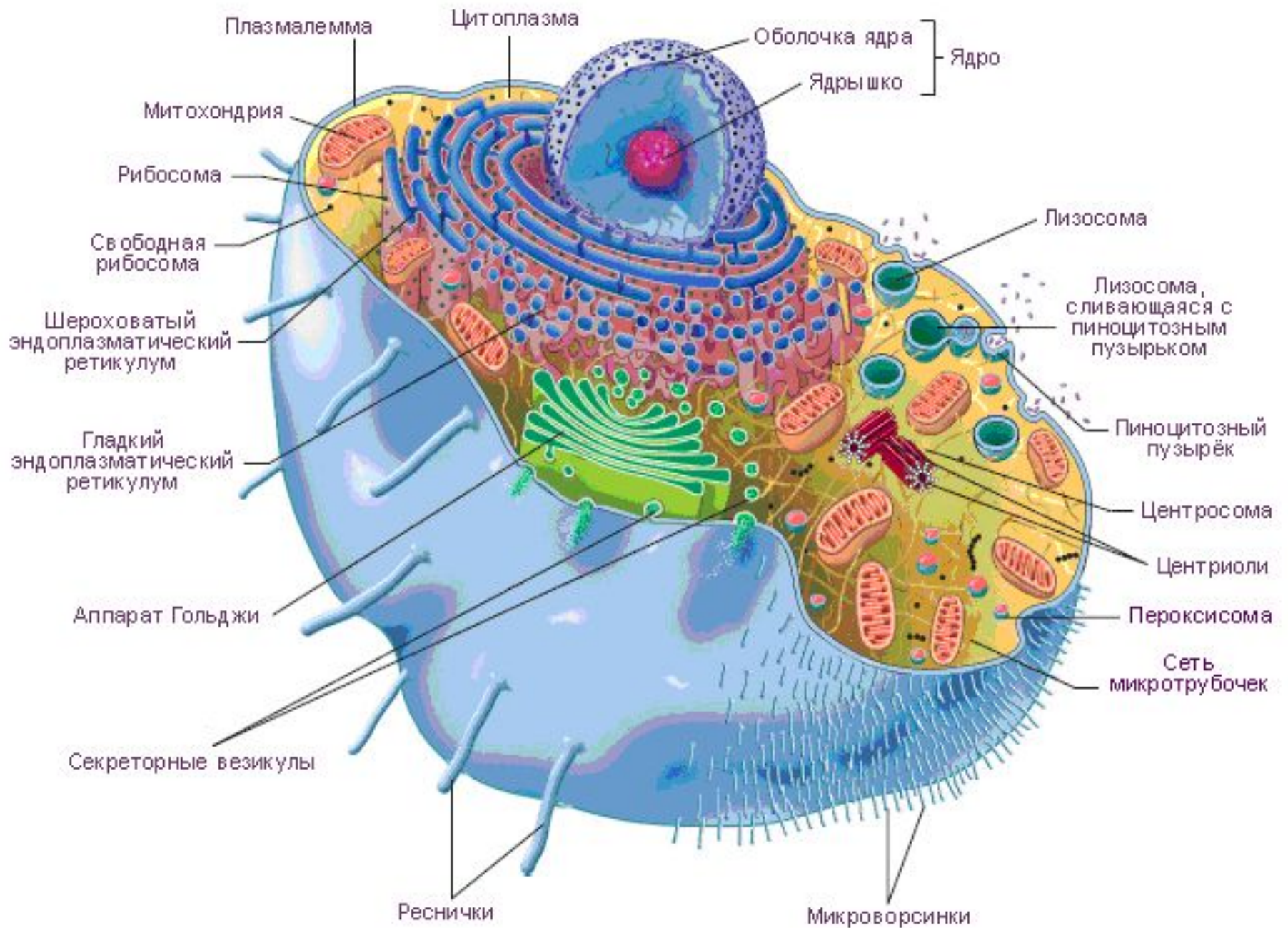
В экспериментальной камере Уссинга, кожа лягушки располагалась между наружным и внутренним раствором Рингера, содержащим ионы натрия, калия, кальция и хлора. В результате пассивного транспорта ионы натрия диффундируют из наружного раствора в кожу. При этом цитоплазма заряжается положительно относительно этого раствора. Ионы калия, проходя из цитоплазмы во внутренний раствор, заряжают ее отрицательно. Таким образом, на коже лягушки между внутренним и внешним барьерами возникала разность потенциалов. В установке имелся блок компенсации напряжения, с помощью которого происходил сброс и устанавливалась разность потенциалов на коже лягушки, равная нулю, что контролировалось вольтметром. Кроме того, поддерживалась одинаковая концентрация ионов с наружной и внутренней стороны.



# Опыт Уссинга

Наблюдались потоки ионов натрия через кожу лягушки: слева направо от наружной к внутренней поверхности и справа налево — от внутренней к наружной поверхности. Если бы перенос ионов натрия через кожу лягушки определялся только пассивным транспортом, то потоки ионов натрия, при отсутствии градиентов концентрации и электрического потенциала, должны были бы быть равными друг другу, и ток в цепи отсутствовать. Однако методом меченых атомов (разные изотопы  $\text{Na}^{22}$  и  $\text{Na}^{24}$ ) было показано, что поток ионов натрия внутрь больше, чем поток наружу. Через кожу лягушки протекал электрический ток, который фиксировался амперметром. Эти экспериментальные данные свидетельствовали о том, что перенос ионов натрия через кожу лягушки не подчиняется законам пассивного транспорта. Следовательно, имеет место другой активный перенос.





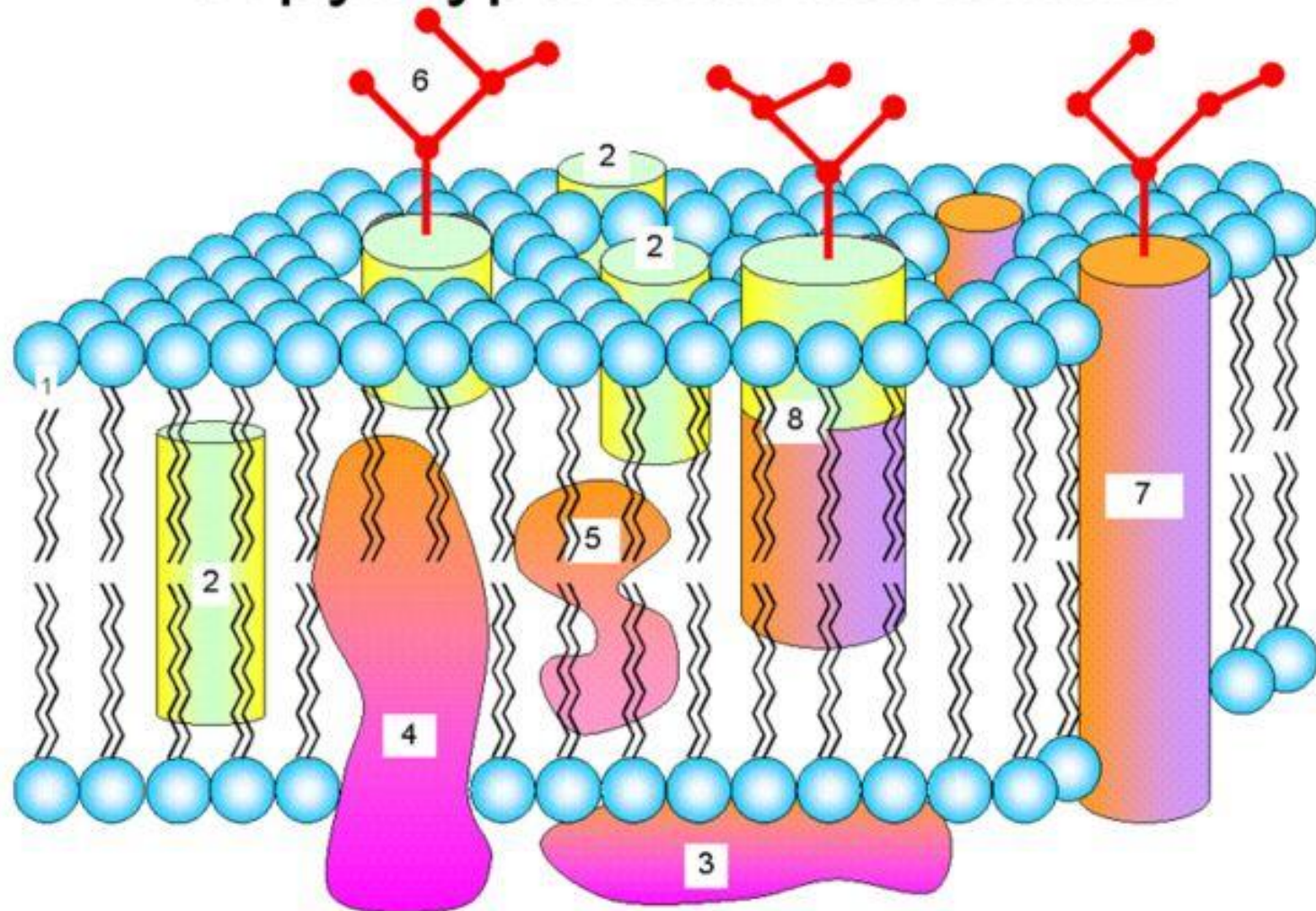
# Плазмалемма

**Плазмалемма** (плазматическая мембрана, цитоплазматическая мембрана, клеточная мембрана) – это **биологическая мембрана, отделяющая цитоплазму клетки от наружной среды**, или от клеточной стенки (оболочки).

Плазмалемма обладает всеми характерными чертами биологических мембран.

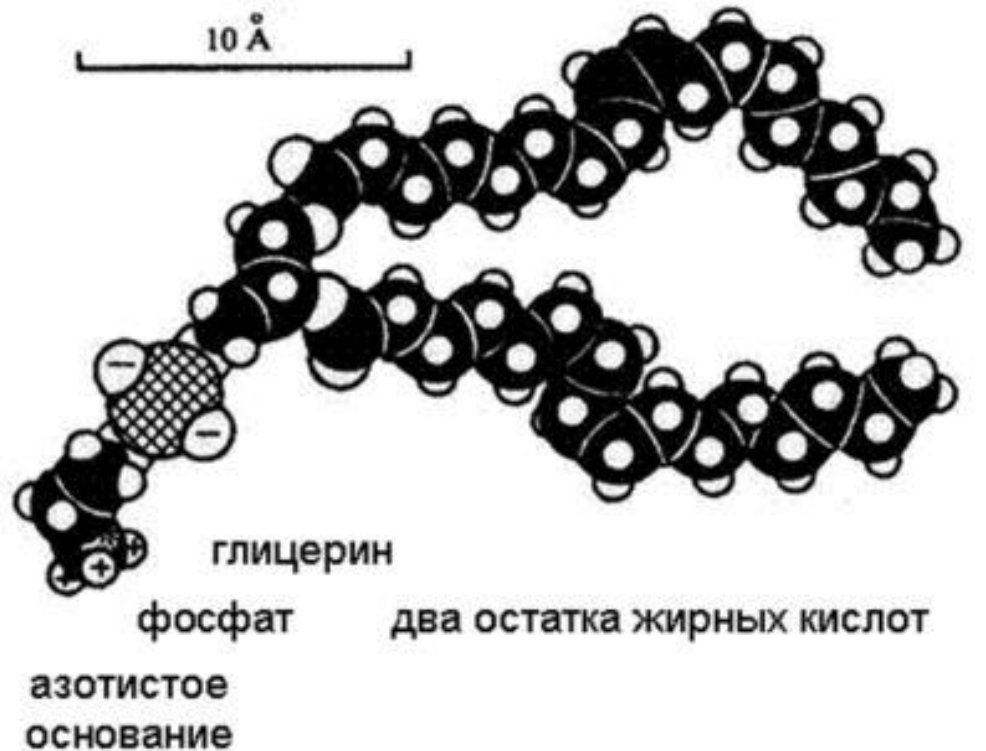
Основным свойством плазмалеммы является её избирательная проницаемость, что связано с особенностями строения плазмалеммы.

# Структура плазмалеммы



1 – фосфолипиды, 2 – прочие липиды мембраны, 3 – периферический белок, 4 – полуинтегральный белок, 5 – интегральный белок, 6 – олигосахариды гликокаликса, 7 – политопический сложный белок (гликопротеин), 8 – полуинтегральный сложный белок (гликолипопротеин).

# Структура молекулы фосфолипида



В состав молекулы типичного фосфолипида входят следующие компоненты:

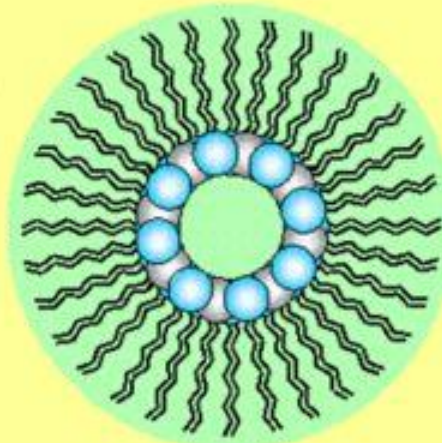
- остаток молекулы глицерина;
- остаток фосфорной кислоты;
- азотистое основание;
- два остатка жирных кислот.

Глицерин, фосфат и азотистое основание образуют **гидрофильную часть** фосфолипида, которая хорошо смачивается водой.

Остатки жирных кислот образуют **гидрофобную часть**, которая не смачивается водой.

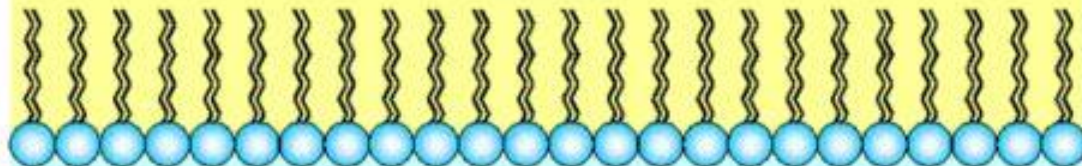
# Самоорганизация фосфолипидов

неполярный  
растворитель  
(масло)



фосфолипидная  
мицелла  
в полярном  
растворителе

В неполярных растворителях фосфолипиды образуют мицеллы, в которых гидрофобные хвосты направлены наружу, а гидрофильные головки – вовнутрь.

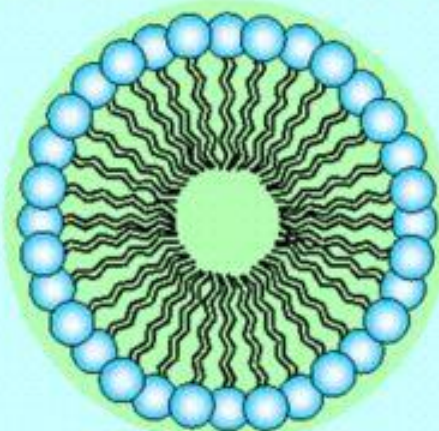


монослой фосфолипидов  
на границе растворителей

На границе фаз «вода–масло» фосфолипиды образуют мономолекулярный слой, в котором гидрофобные хвосты погружены в масло, а гидрофильные головки – в воду.

полярный  
растворитель  
(вода)

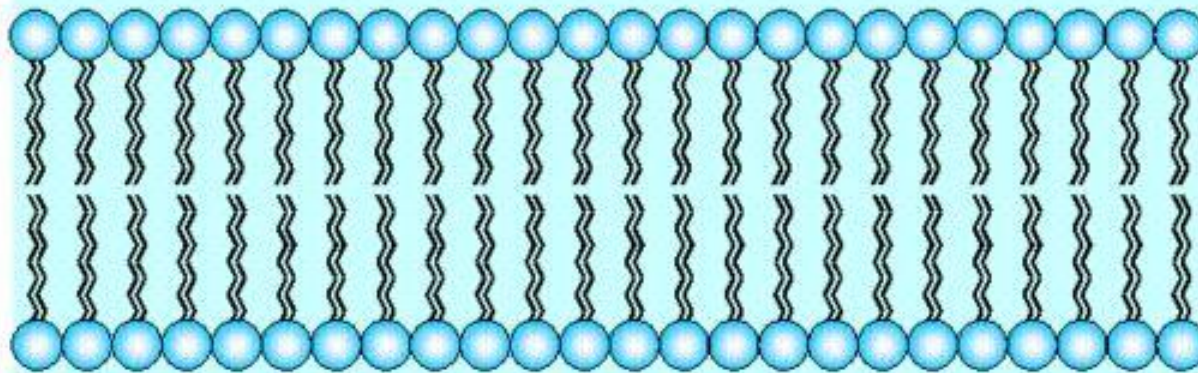
фосфолипидная  
мицелла в воде



В водной среде фосфолипиды образуют мицеллы, в которых гидрофобные хвосты направлены к центру, а гидрофильные головки – наружу.

# Образование фосфолипидного бислоя

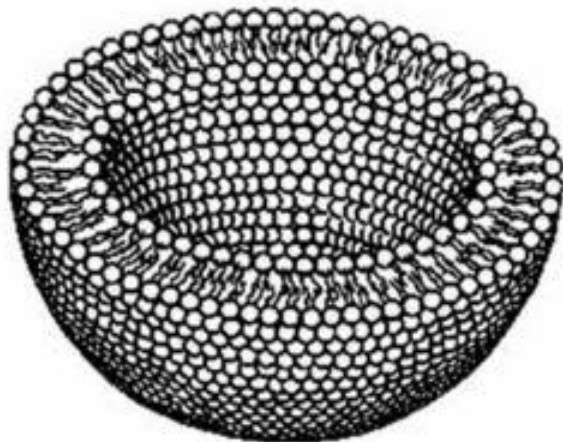
фосфолипидный бислой (элементарная мембрана) в воде



вода

При избытке фосфолипидов в водной среде происходит самопроизвольное образование двойного фосфолипидного слоя (бислоя), в котором углеводородные хвосты направлены вовнутрь, а гидрофильные головки наружу.

Так возникает элементарная биологическая мембрана толщиной 7,5 нм.



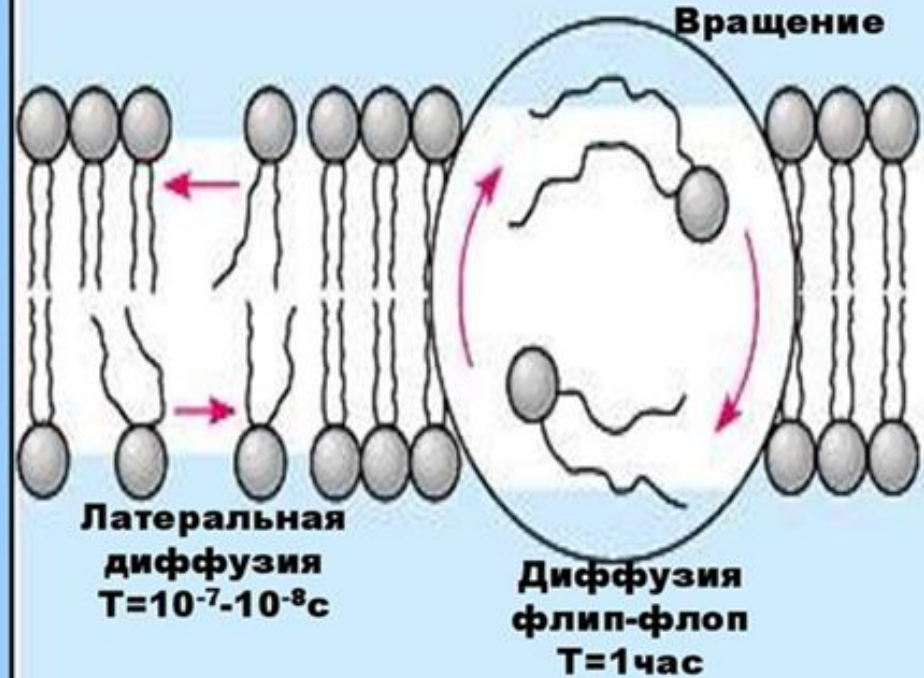
Биологические мембраны не имеют края: они всегда замыкаются на себя или переходят в другие мембраны. В простейшем случае возникают одномембранные сферы–пузырьки: вакуоли, или липосомы.



# Подвижность фосфолипидов

## 4 вида движений липидов:

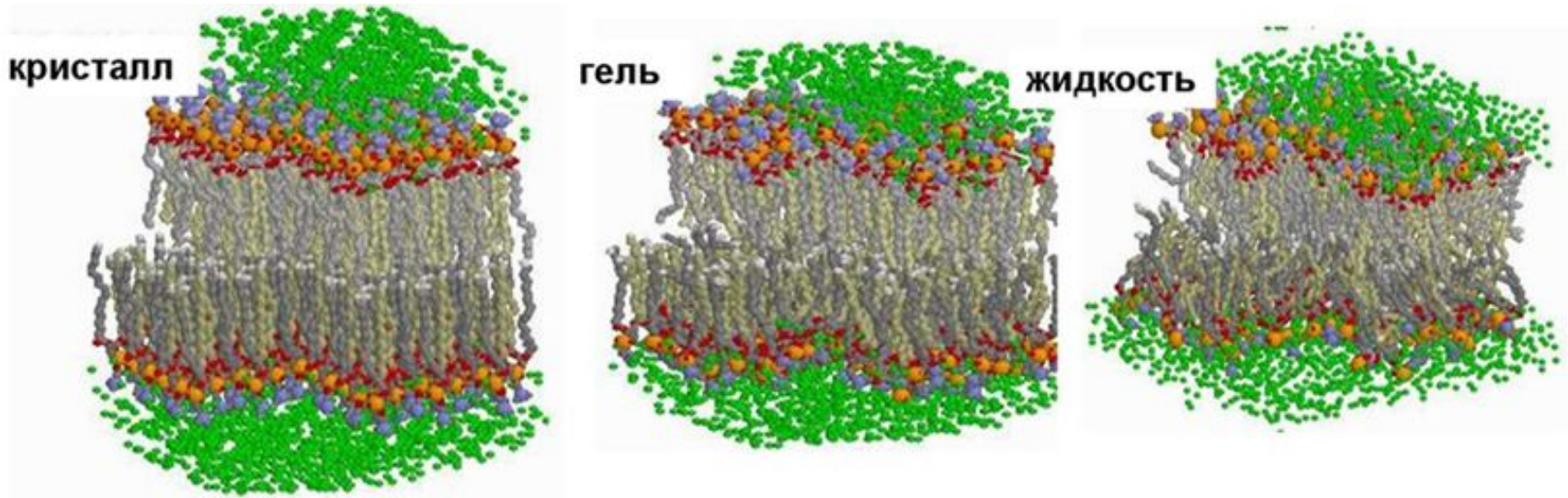
1. колебательное
2. вращательное
3. латеральная диффузия – перемещение липидов в пределах одного монослоя
4. флип-флоп – «перескок» липидов из одного монослоя в другой



# Мембрана обладает свойствами жидкого кристалла

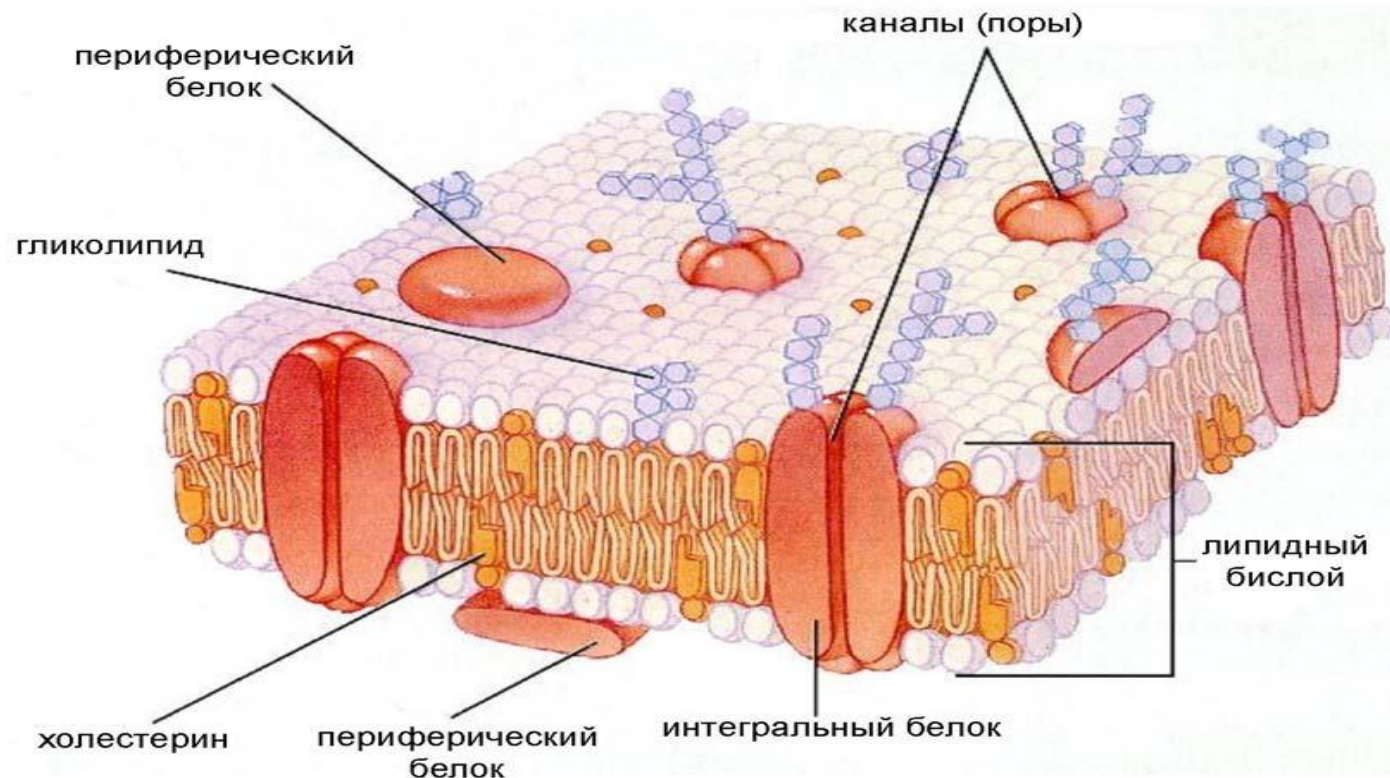
Условия которые вызывают фазовые переходы:

- изменение температуры
- изменение химического состава



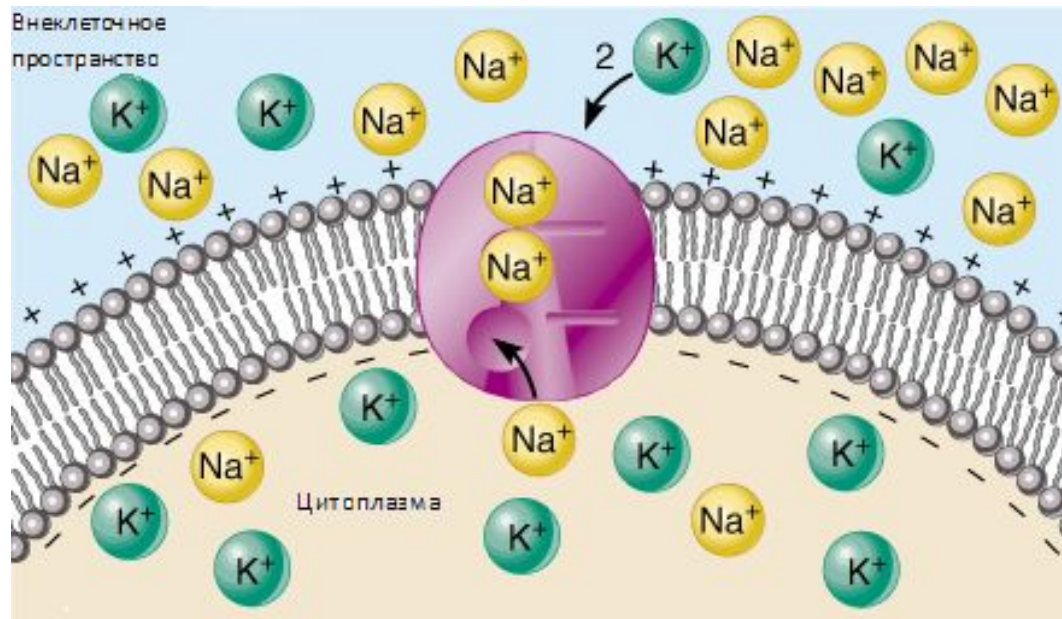
# Свойства мембран

Вязкость липидного слоя на два порядка больше вязкости воды и соответствует приблизительно вязкости растительного масла. Однако при понижении температуры происходит фазовый переход, в результате которого липиды бислоя превращаются в гель. При этом меняется толщина двойного слоя она становится больше, чем в жидком. При фазовых переходах в бислое могут образовываться каналы, по которым через мембрану способны проходить различные ионы и низкомолекулярные соединения, размер которых не превышает 1-3 нм.



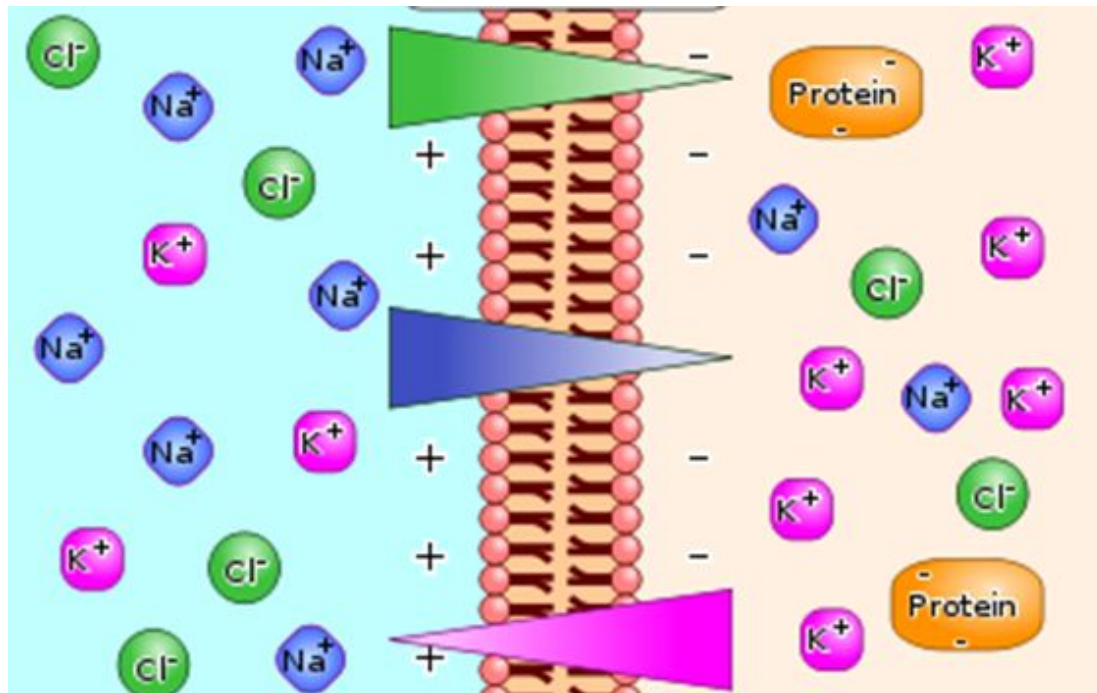
# Поверхностный потенциал мембраны

Проницаемость мембран для различных веществ зависит от поверхностного заряда, который создается заряженными головками липидов, придающими мембране преимущественно отрицательный заряд. Их заряд нейтрализуется положительными ионами, эти ионы подвижны. С одной стороны они стремятся к равномерному распределению по объему, с другой стороны испытывают электрическое притяжение к поверхностным зарядам мембраны. В результате эти ионы локализуются не на самой поверхности мембраны, а на некотором расстоянии от нее, создавая так называемый двойной диффузионный слой. С физической точки зрения он представляет собой поверхность мембраны с фиксированной плотностью зарядов и диффузное облако ионов вблизи нее. Электрический потенциал в околосмембранном слое раствора является функцией поверхностной плотности заряда, а также концентрации и валентности ионов в растворе.



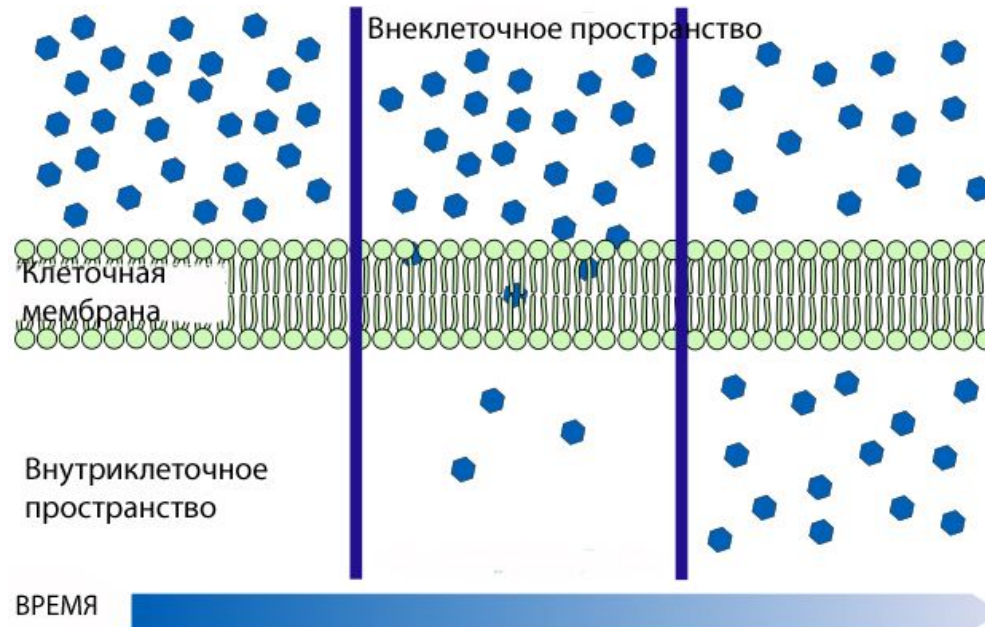
# Трансмембранный потенциал

Наличие поверхностного потенциала играет большую роль в процессах связывания ионов мембраной. Из-за разной концентрации ионов внутри и вне клетки возникает трансмембранный потенциал. Величина этого потенциала составляет - 70 мВ (со знаком минус со стороны цитоплазмы). Из-за очень малой толщины мембраны напряженность электрического поля в ней может достигать величины  $7 \cdot 10^6$  В/м.



# Диффузия

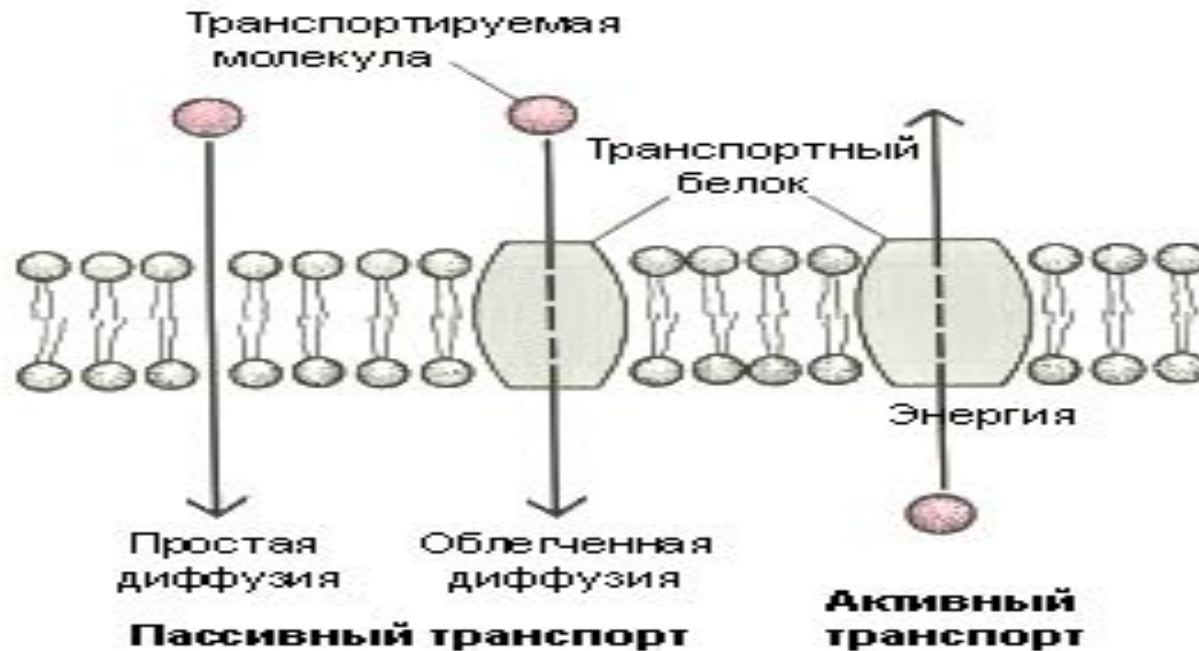
Важным элементом функционирования мембран является их способность пропускать или не пропускать молекулы и ионы. Вероятность такого проникновения частиц зависит как от направления их перемещения, например в клетку или из клетки, так и от разновидности молекул и ионов. Эти вопросы рассматриваются в разделе физики, относящемся к явлениям переноса. К явлениям переноса относят диффузию (перенос массы вещества), электропроводность (перенос электрического заряда). Синонимом переноса частиц в биофизике является термин «транспорт частиц».



# Транспорт молекул и ионов через мембраны

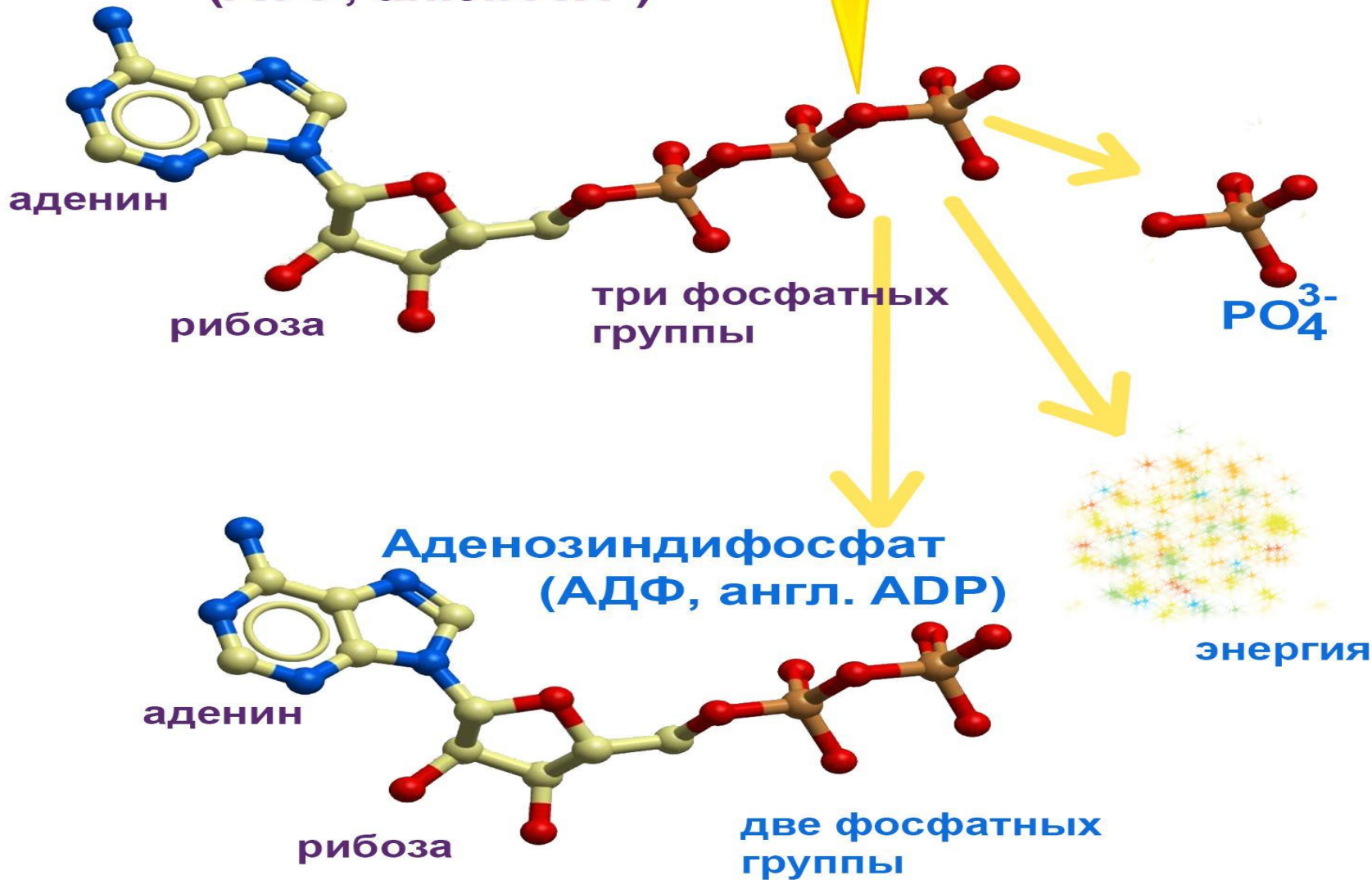
Явления переноса относятся к *пассивному транспорту*, если диффузия молекул происходит в направлении меньшей их концентрации и ионов в соответствии с направлением силы, действующей на них со стороны электрического поля.

*Пассивный транспорт* не связан с затратой химической энергии, он осуществляется в результате перемещения частиц в сторону меньшего электрохимического потенциала. Наряду с пассивным транспортом в мембранах клетки происходит перенос молекул и ионов в сторону большего электрохимического потенциала (молекулы переносятся в область большей их концентрации, ионы - против силы, действующей на них со стороны электрического поля).



# Гидролиз молекулы АТФ

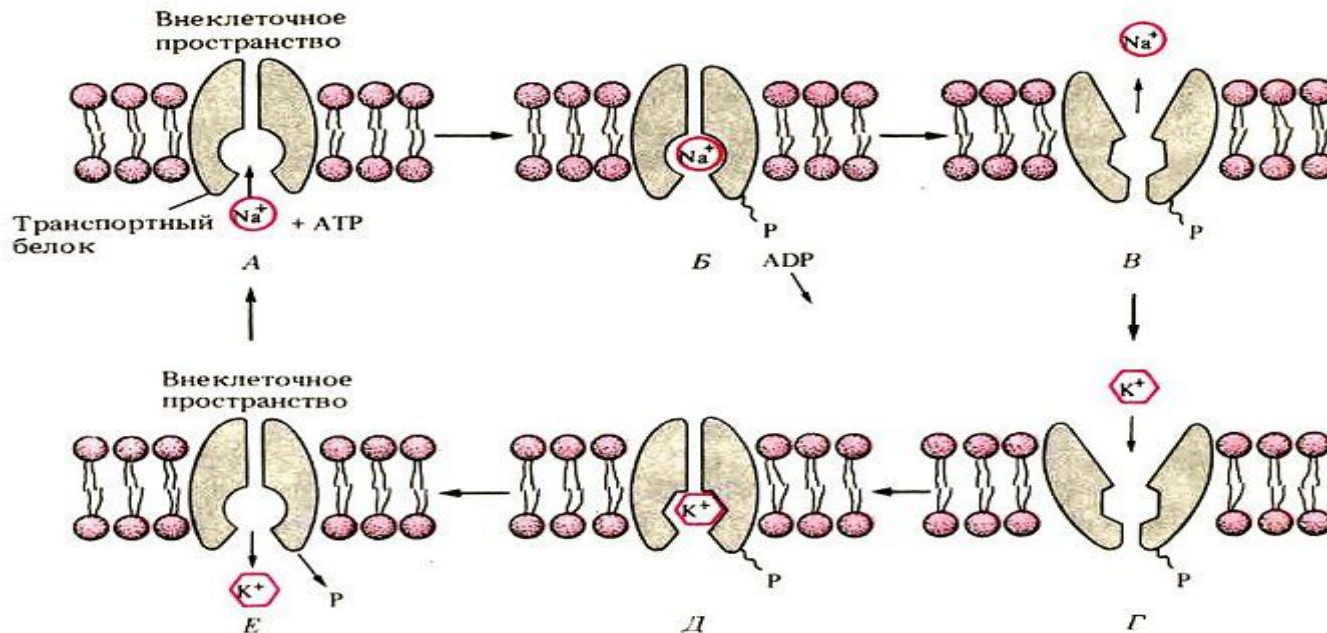
**Аденозинтрифосфат  
(АТФ, англ. АТР)**





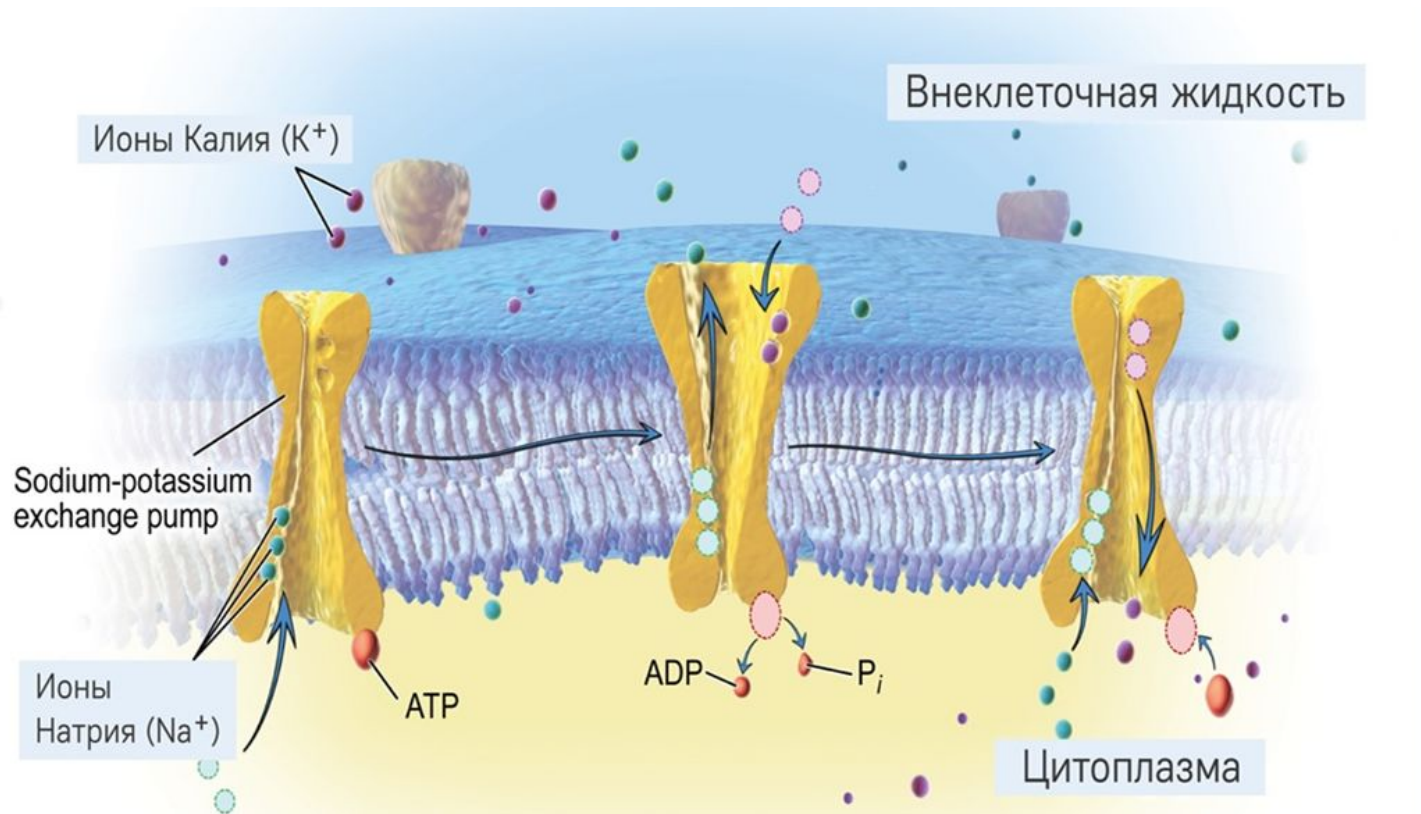
# Активный транспорт

*Активный транспорт* не является диффузией. Системы мембран, способствующие созданию градиентов ионов  $K^+$  и  $Na^+$ , получили название натрий-калиевых насосов. Вначале клетка обменивает «свой» натрий на «чужой» калий. Важно здесь то, что обмен натрия на калий — неравный. За каждые отданные клеткой три иона натрия она получает всего два иона калия. Она тратит на этот обмен энергию АТФ. **Клетка «любит» калий.**



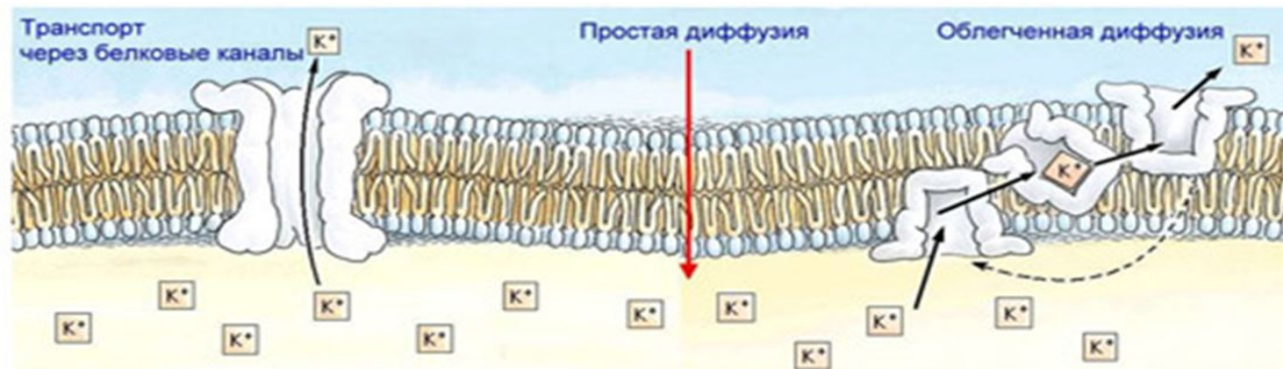
# Транспорт молекул и ионов через мембраны

Неравноценный обмен приводит к потере одного положительного заряда при каждом акте ионного обмена. Так что уже на этом этапе за счёт такого обмена клетка теряет больше положительных зарядов, чем получает взамен. В электрическом выражении это составляет примерно  $-10$  мВ отрицательности внутри клетки. Это начало формирования мембранного потенциала покоя.



# Потенциал покоя

Содержимое клетки заряжено отрицательно по отношению к внеклеточному пространству. Транспорт ионов через каналы происходит по градиенту концентрации или под действием мембранного потенциала. В невозбужденной клетке часть  $K^+$ -каналов находится в открытом состоянии и ионы  $K^+$  постоянно диффундируют в окружающую среду (по градиенту концентрации). Покидая клетку, ионы  $K^+$  уносят положительный заряд, что создает *потенциал покоя* равный примерно - 60 мВ. Каналы, проницаемые для  $Na^+$ , преимущественно закрыты. **Калий любит свободу.**



## Виды пассивного транспорта

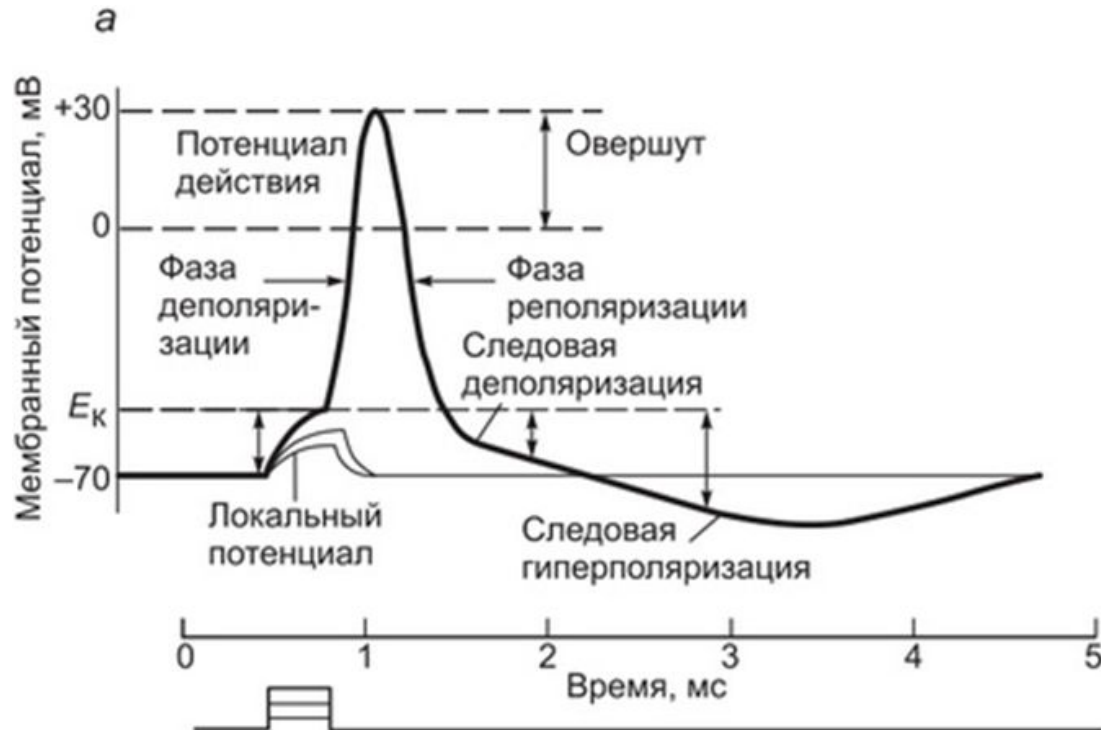
Транспорт веществ через мембранные каналы

Транспорт веществ через липидный бислой (простая диффузия)

Транспорт веществ через специальные транспортные белки (облегченная диффузия)

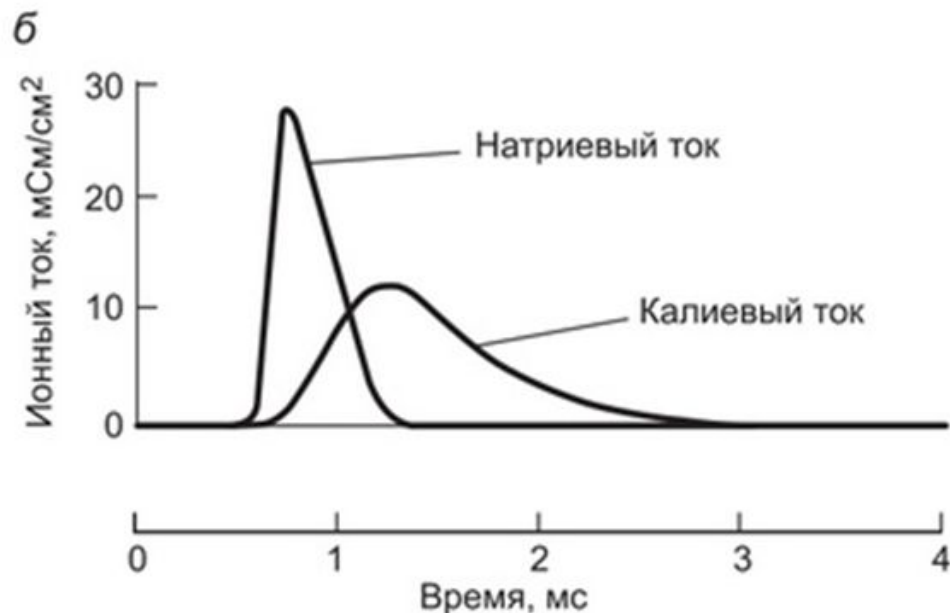
# Потенциал действия

Возбуждение нервной клетки под действием химического сигнала (реже электрического импульса) приводит к возникновению **потенциала действия**. Это означает, что потенциал покоя  $-60$  мВ скачком изменяется на  $+30$  мВ и спустя  $1$  мс принимает исходное значение. Процесс начинается с открывания  $\text{Na}^+$ -каналов. Ионы  $\text{Na}^+$  устремляются в клетку (по градиенту концентрации), что вызывает локальное *обращение знака мембранного потенциала*.



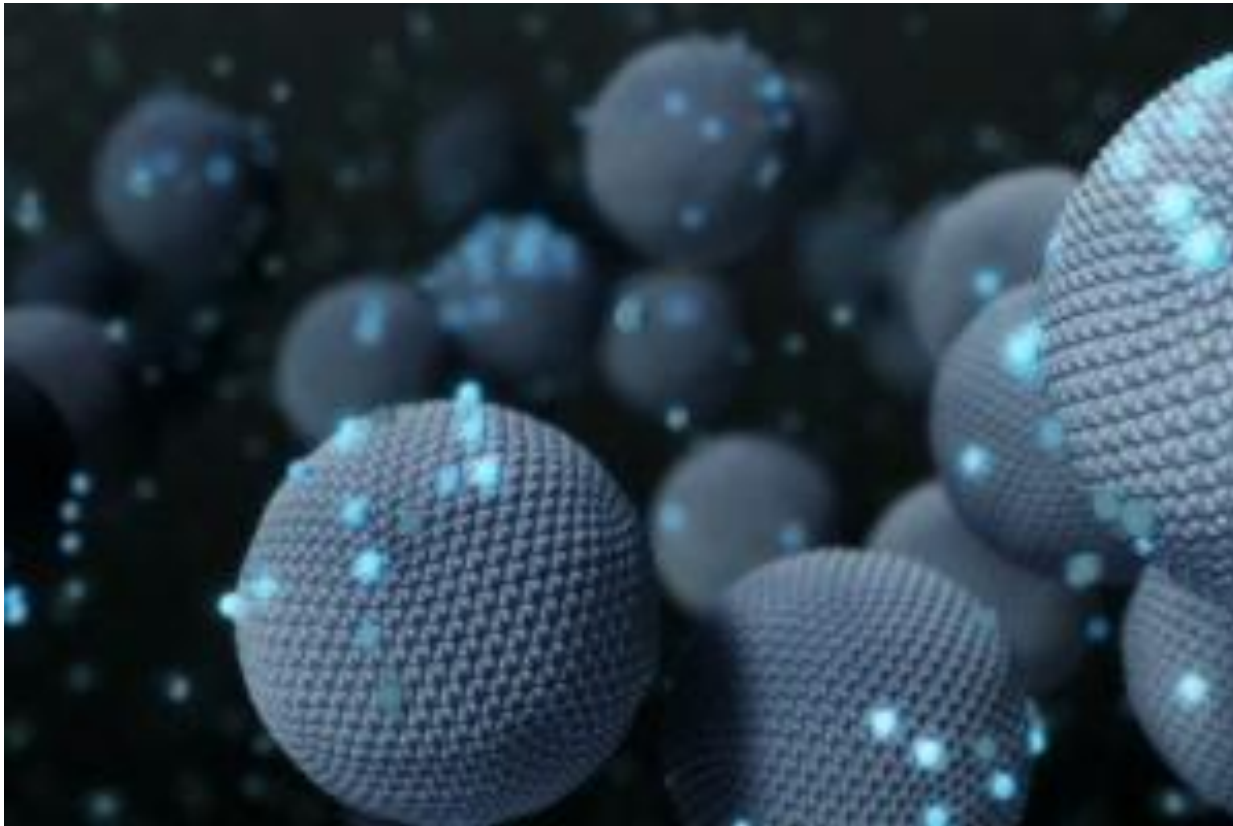
# Потенциал покоя и потенциал действия

При этом  $\text{Na}^+$ -каналы тотчас закрываются, т. е. поток ионов  $\text{Na}^+$  в клетку длится очень короткое время. В связи с изменением поверхностного мембранного потенциала открываются потенциал-управляемые  $\text{K}^+$ -каналы и ионы  $\text{K}^+$  устремляются в обратном направлении, из клетки. В результате мембранный потенциал принимает первоначальное значение, и даже превышает на короткое время **потенциал покоя**. После этого клетка вновь становится возбудимой.



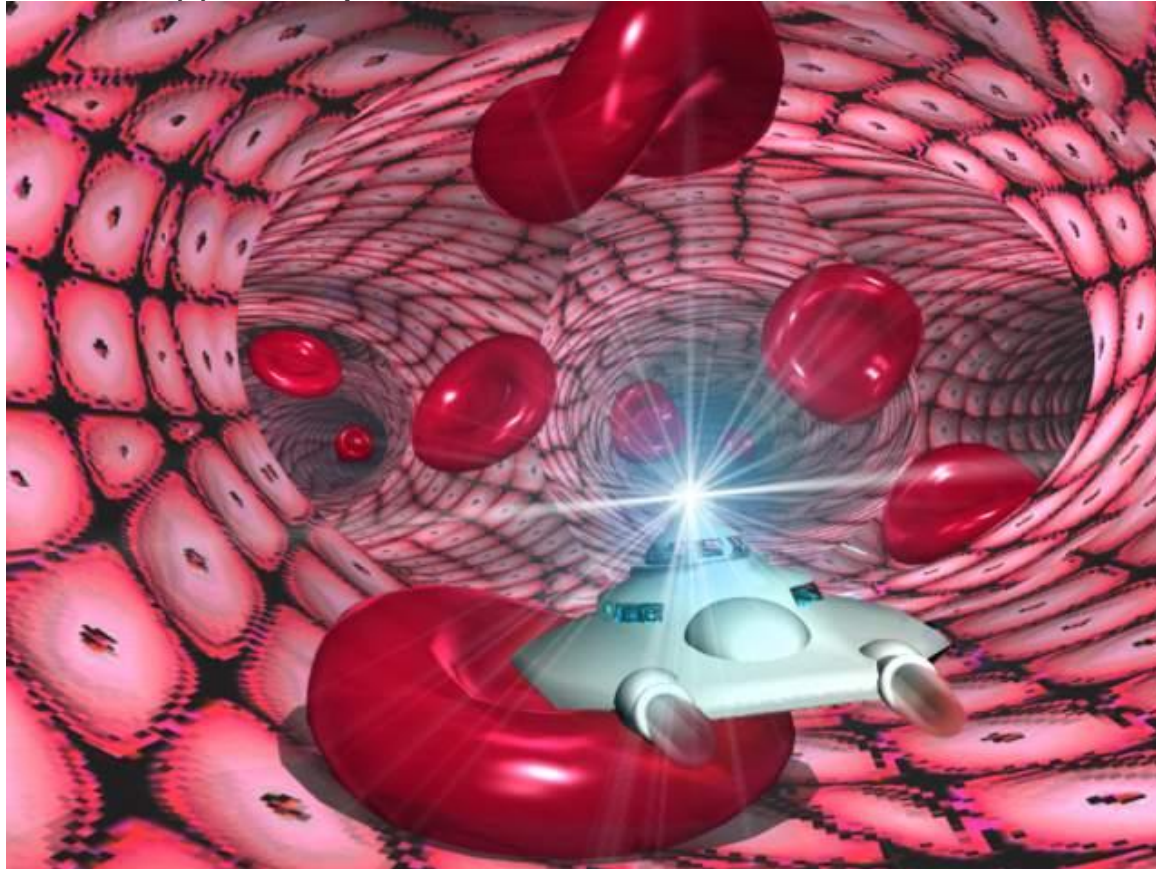
# Нанотехнологии в медицине

Повреждение клеток организма зачастую очень трудно восстанавливается из-за невероятно малых размеров клеток. Однако с помощью нанотехнологий появляется возможность обойти это. Наноботы (поколение наномашин будущего) могут быть использованы для манипулирования молекулами и атомами на необходимом для регенерации клеток индивидуальном уровне.



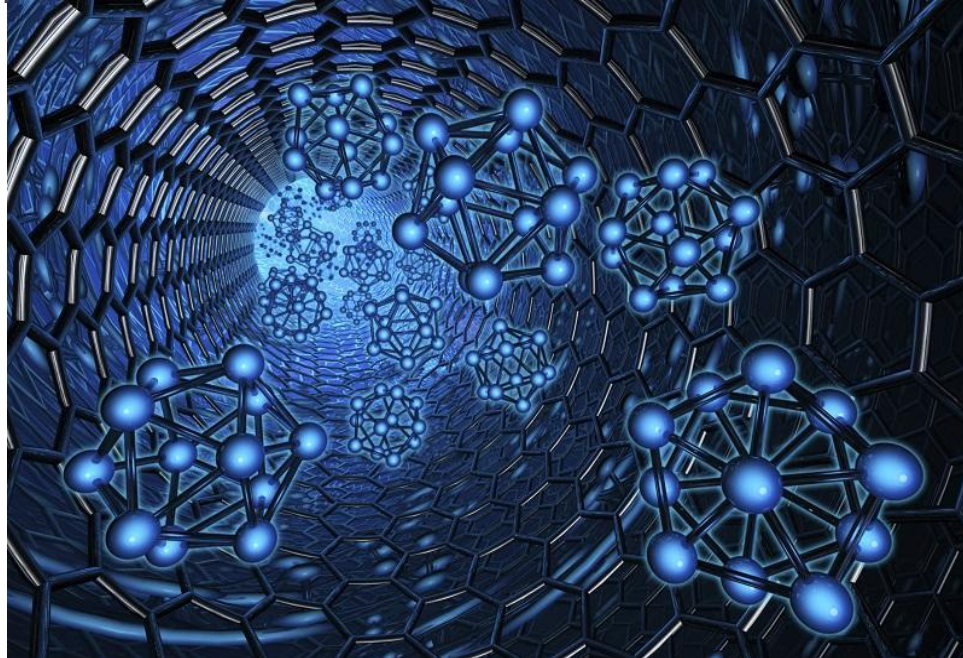
# Нанотехнологии в медицине

Наночастицы значительно меньше клеток. Они не влияют на кровообращение, проходят через капилляры, но не проникают через их стенки в ткани. Если суспензию из полупроводниковых нанокристаллов поместить в кровеносный сосуд, то на экране прямо через кожу мы сможем наблюдать капиллярную сеть в форме миниатюрного «кораллового деревца». В зависимости от наблюдаемых изменений кроны этого деревца можно сделать выводы о поражении ткани.



# Нанотехнологии в медицине

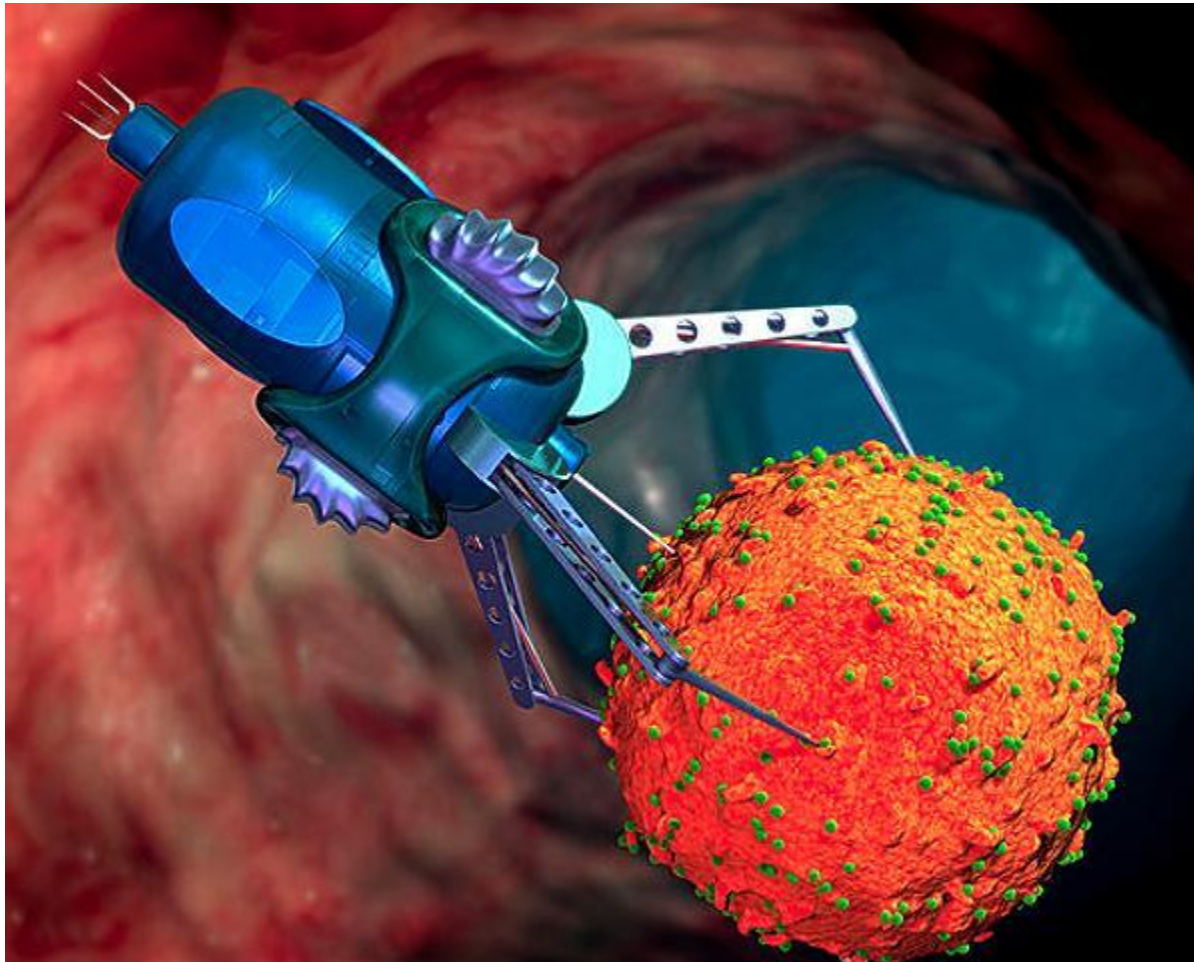
«Нанокиборги» представляют собой жгутиковые бактерии, которые несут внутри лекарственные препараты. Они смогут находить участки, обедненные кислородом, — так называемые гипоксические зоны, которые располагаются в опухолях. Такие зоны появляются за счет значительного потребления кислорода растущей массой клеток и отличаются повышенной устойчивостью к большинству методов лечения, включая лучевую терапию. Бактерии снабжены цепью магнитных наночастиц, играющей роль компаса. Она позволяет им перемещаться вдоль магнитного поля. Кроме того, они обладают датчиком, отслеживающим концентрацию кислорода. «Нанокиборги», таким образом, находят опухоль, благодаря воздействию поля, а затем атакуют гипоксические зоны лекарствами.





# Нанотехнологии в медицине

Нанороботы могут выполнять ряд функций, связанных с регенерацией поврежденных тканей сердца, а также для очищения артерий от атеросклеротических бляшек и устранения других проблем.



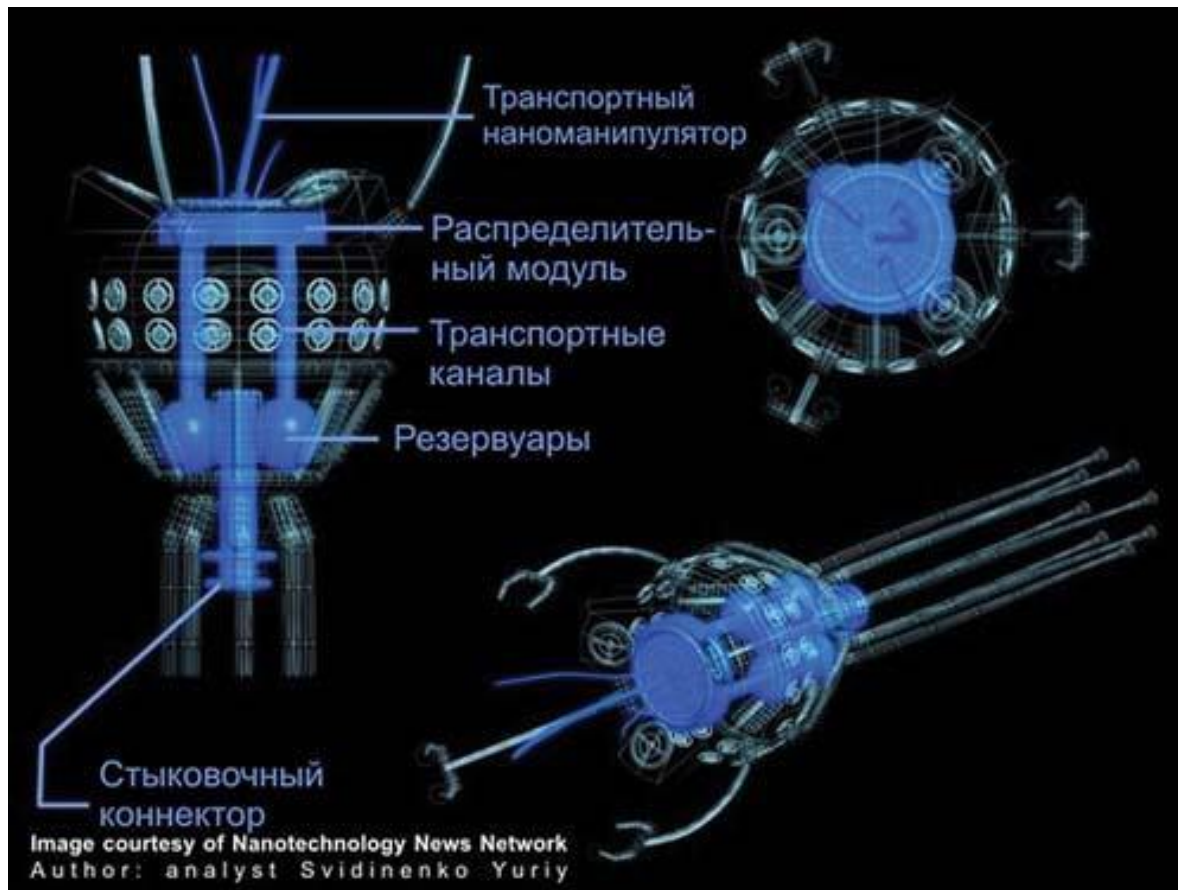
# Нанотехнологии в медицине

Нанотехнологии позволяют проникать нанороботам в организм и вносить изменения в геном. Благодаря этому возможно произвести коррекцию генома и в результате вылечить различные генные болезни.



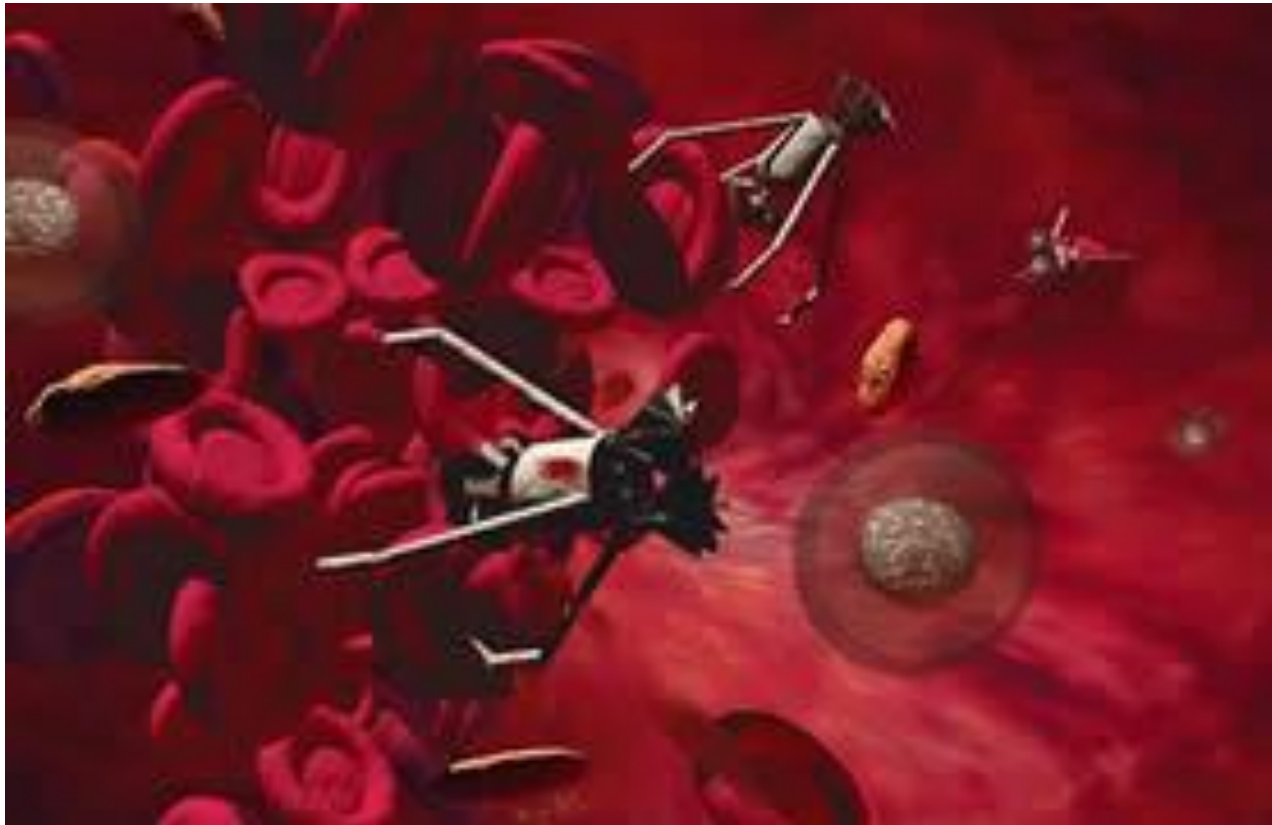
# Нанотехнологии в медицине

Нанотехнологии вместо имплантации устройств позволят создавать необходимые структуры внутри организма.



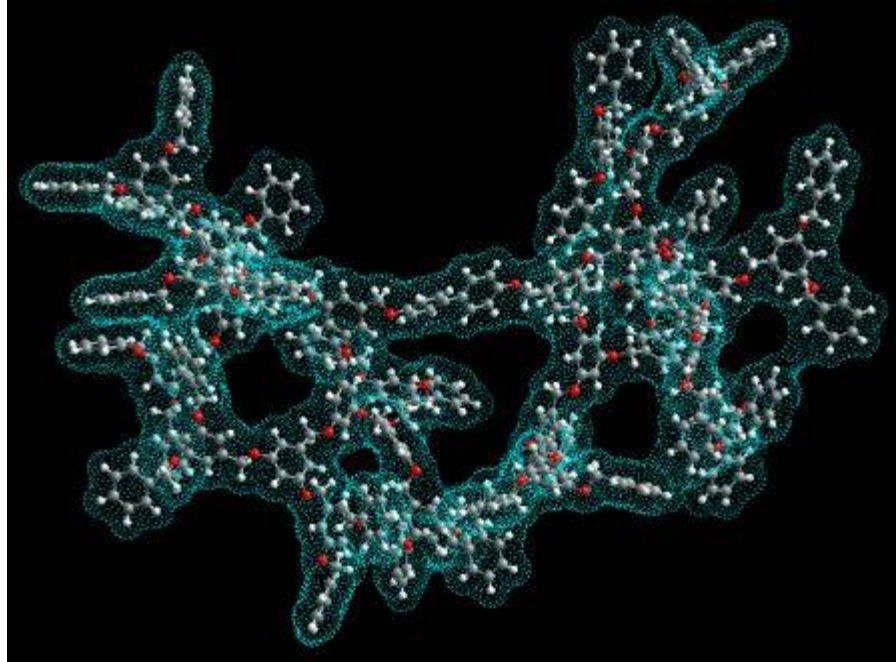
# Нанотехнологии в медицине

Нанотехнологии могут изменять структуру клетки на молекулярном уровне, т.е. осуществлять «молекулярную хирургию»



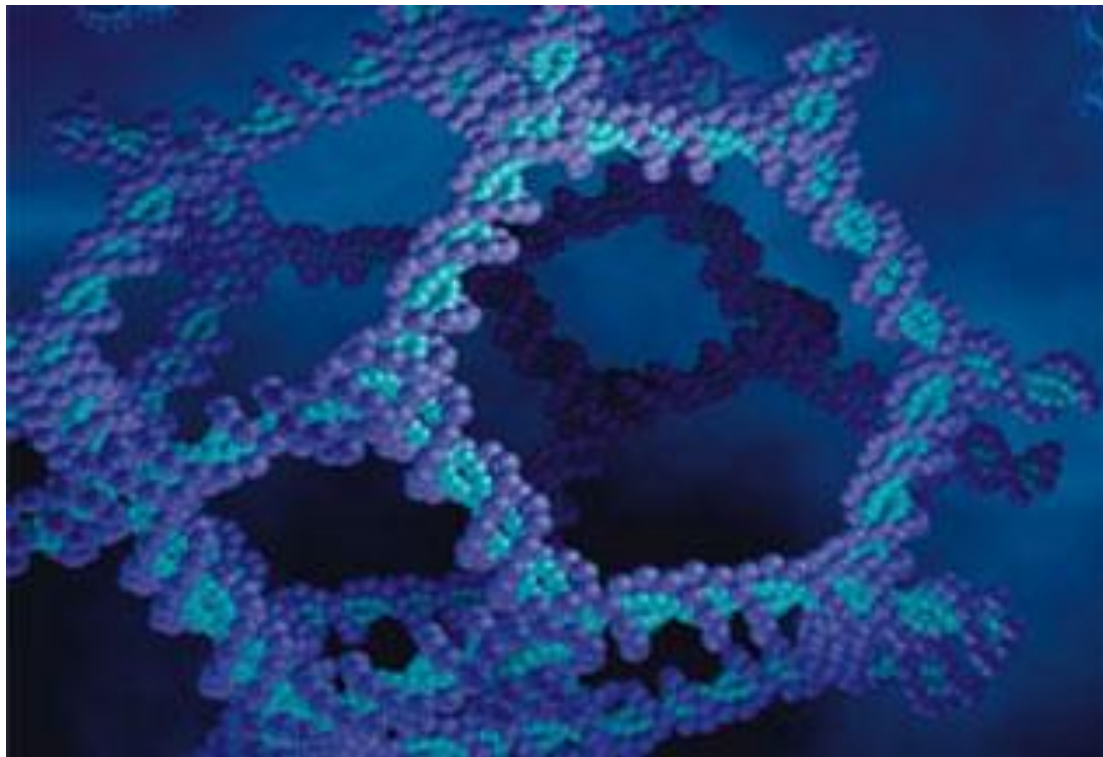
# Дендримеры

Молекулы которые имеют большое число разветвлений. Синтез дендримеров проводят таким образом, чтобы в процессе роста полимерной молекулы не было соединения растущих ветвей либо объединения молекул друг с другом (подобно тому, как ветви одного дерева, или кроны рядом стоящих деревьев не срастаются). Благодаря соприкасающимся «ветвям» разветвленной молекулы, образуются внутренние полости, в которых могут находиться различные небольшие молекулы, химически не связанные с дендримером. В эти полости могут вводиться различные лекарственные препараты, что позволяет обеспечивать их длительное лечебное действие. Дендримеры могут также удерживать вещества с радиоактивной меткой, что можно применить для диагностики различных заболеваний.



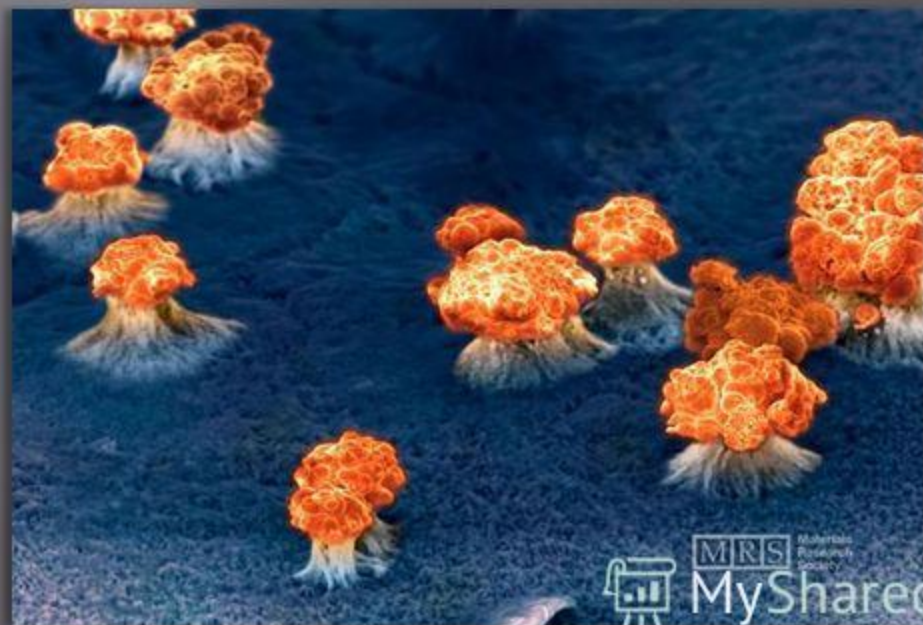
## Наноалмазы в медицине

При создании наноалмазов использовались наночастицы диаметром 2 нм, из которых компоновали более крупные блоки диаметром от 50 до 100 нм. Препарат, помещенный на поверхность отдельных наночастиц размером 2 нм, не эффективен. Он становится активен в том случае, когда его помещают на группу наночастиц размером 50-100 нм. Из-за большой поверхности блока из наноалмазов, количество препарата почти в пять раз больше того, которое способны нести отдельные частицы наноалмаза. Еще одним достоинством метода является то, что наноалмазы растворимы в воде: это решает проблему их вывода из организма после проведения терапевтической операции.



# Техника «Нановзрыва»

Используя технику «нановзрыва», в результате которого в мембранах клеток образуются мельчайшие «дыры», исследователи продемонстрировали новые возможности для направленной доставки химических веществ в клетку. С помощью такой методики возможна доставка лекарств небольшой молекулярной массы, протеинов и ДНК непосредственно.



Спасибо за  
внимание!