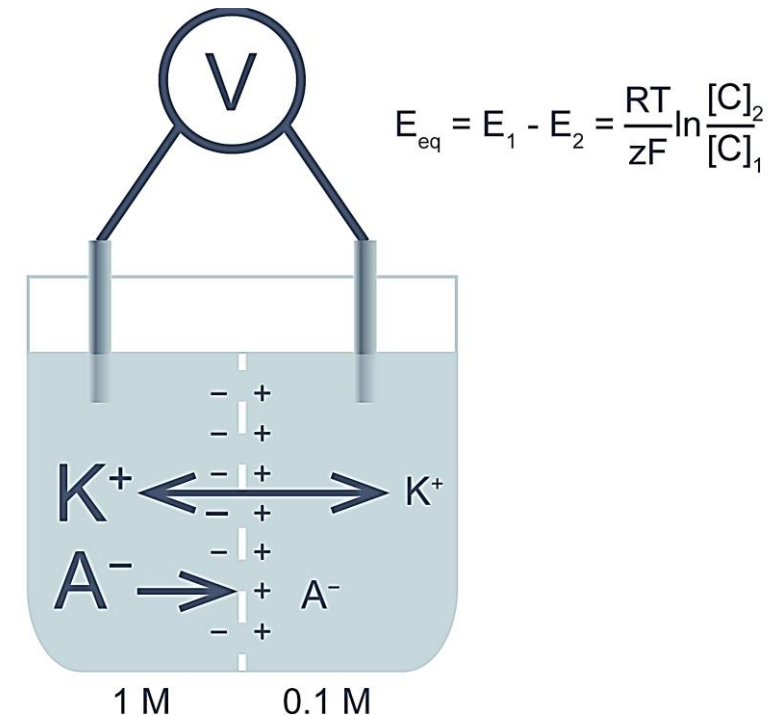


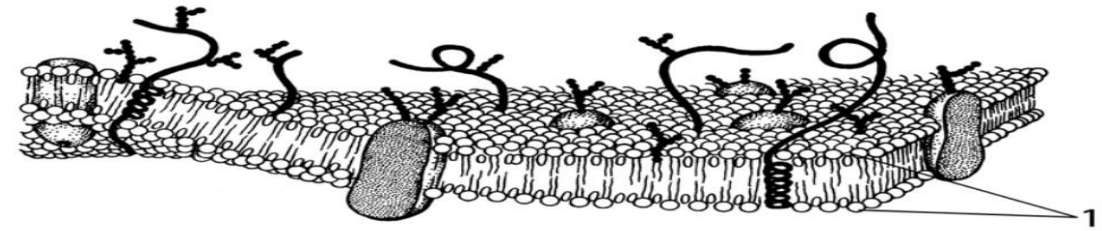
9. ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ.

МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ «МЕМБРАНА-РАСТВОР ЭЛЕКТРОЛИТА»

- 1 *Строение и функции клеточных мембран*
- 2 *Электрические характеристики мембран*
- 3 *Уравнение электродиффузии Нернста – Планка*
- 4 *Уравнение Гольдмана – Ходжкина – Каца. Потенциал покоя*
- 5 *Модель мембраны как электрической цепи*

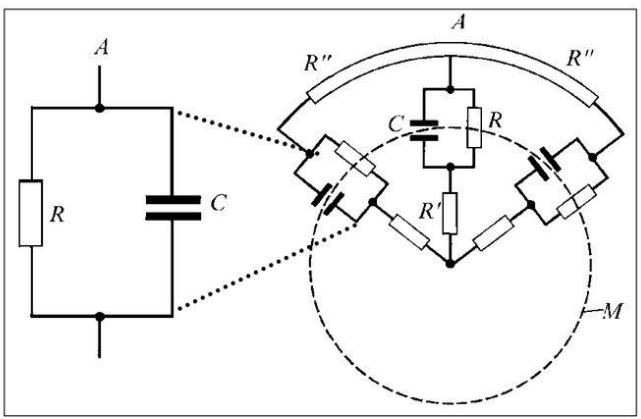


Согласно современным представлениям биологические мембраны образуют наружную оболочку всех животных и растительных клеток и формируют многочисленные внутриклеточные органеллы. Наиболее характерным структурным признаком является то, что мембраны всегда образуют замкнутые пространства, и такая микроструктурная их организация позволяет мембранам выполнять важнейшие функции.

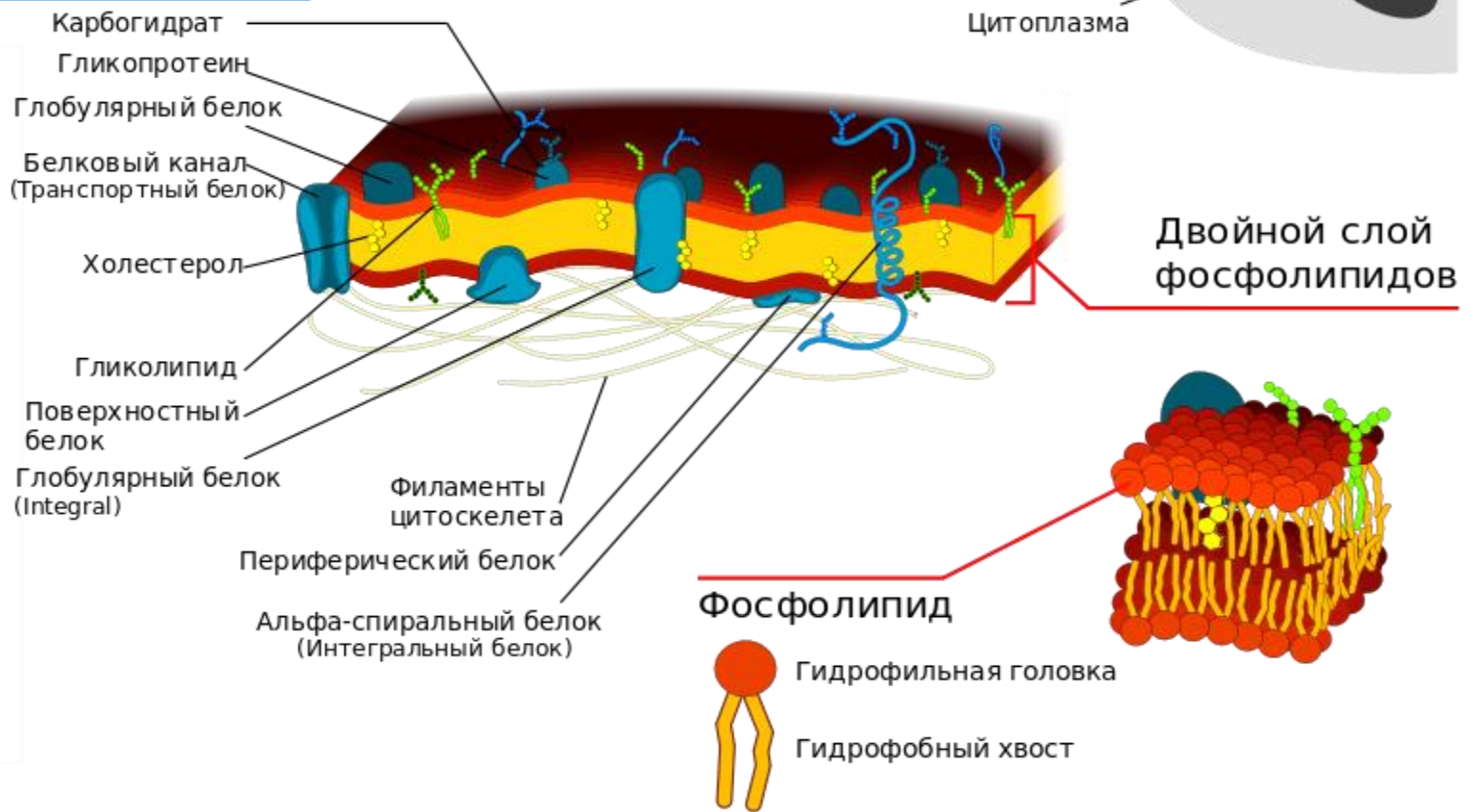


Эквивалентная электрическая модель нейрона

Гипотетический сферический нейрон в электрическом смысле представляет собой множество параллельно соединенных RC-элементов.



C – емкость мембраны, R – сопротивление мембраны, R' – сопротивление протоплазмы, R'' – сопротивление наружной среды, M – мембрана.
У шаровидной клетки R' и $R'' \ll R$.



1 Строение и функции клеточных мембран

Функции мембраны:

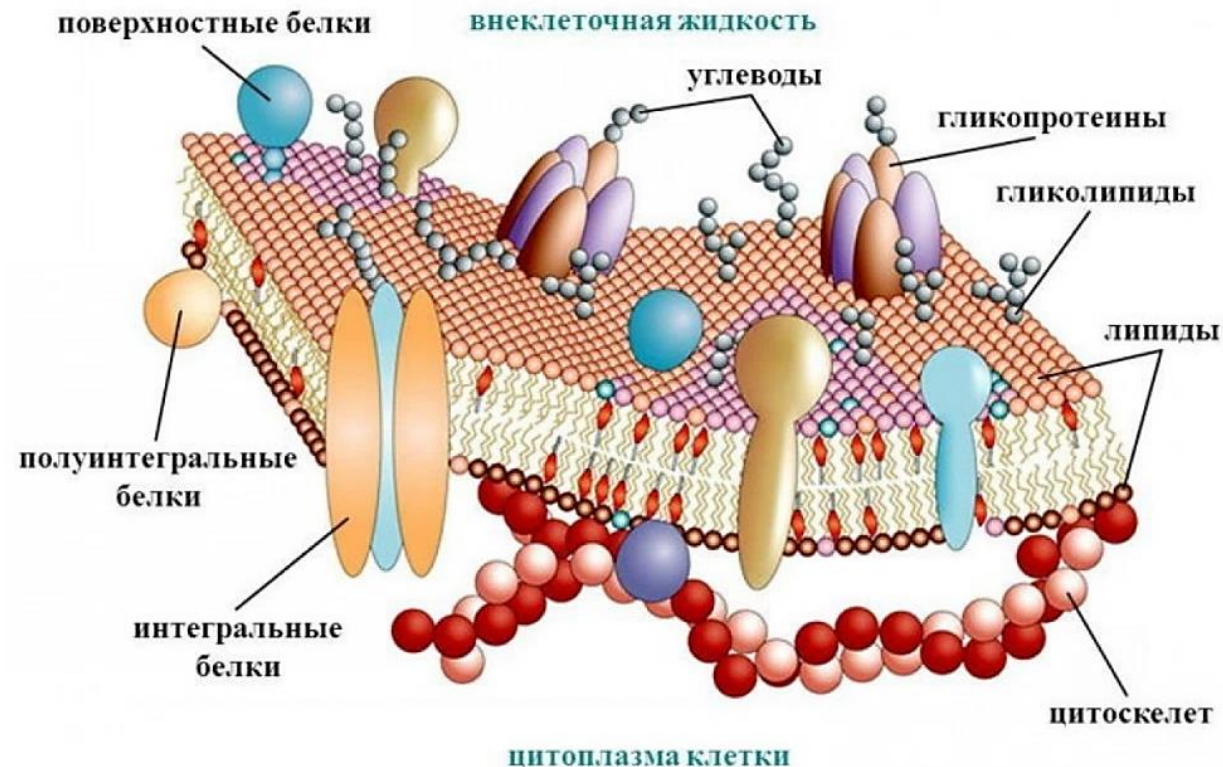
1) *барьерная функция* – при помощи соответствующих механизмов мембрана участвует в создании концентрационных градиентов, препятствуя свободной диффузии молекул;

2) *участие в механизмах электрогенеза*: создании потенциала покоя, генерации потенциала действия, распространении биоэлектрических импульсов по однородной и неоднородной возбудимым структурам;

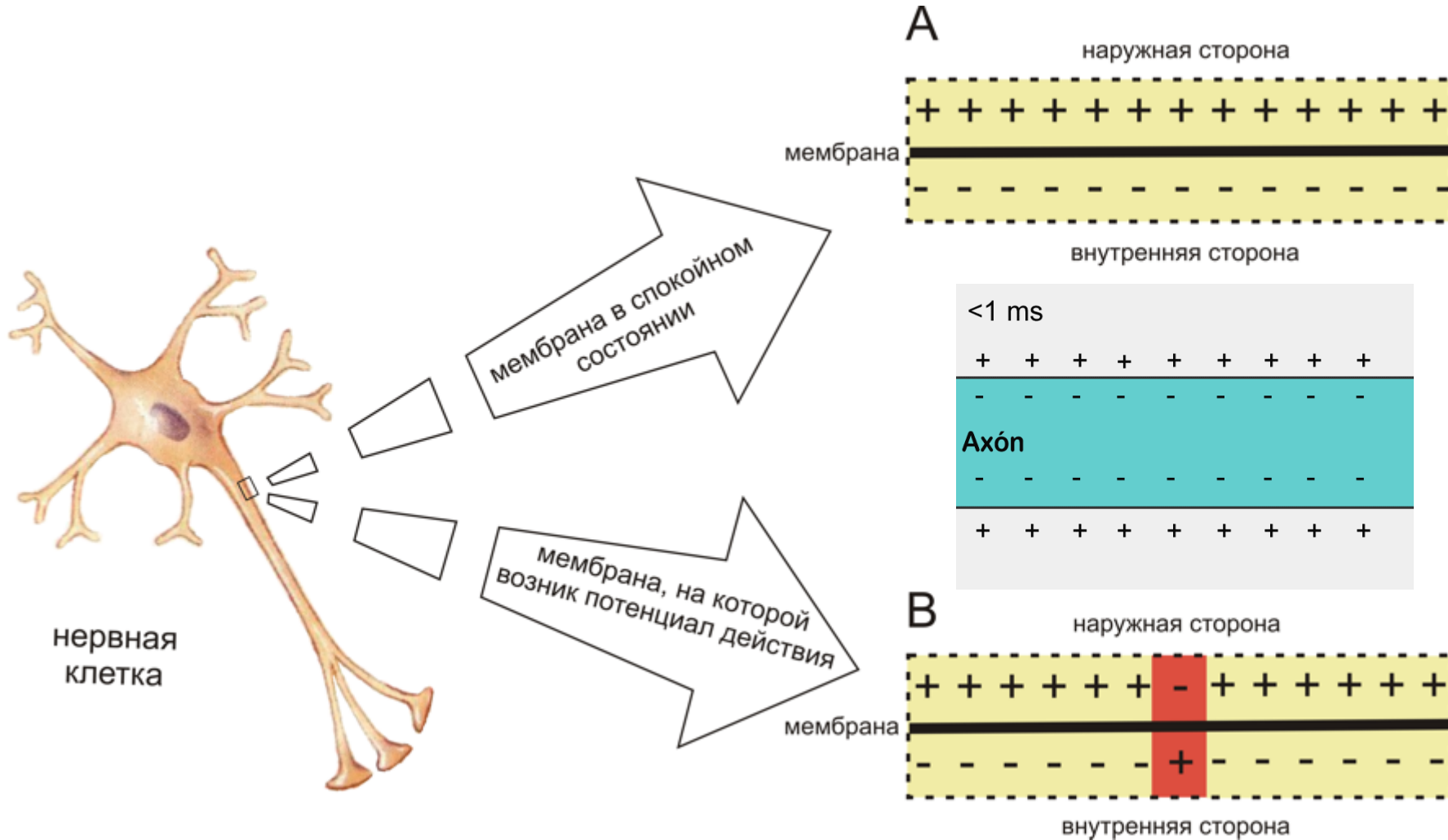
3) *регуляторная функция* – тонкая регуляция внутриклеточного содержимого и внутриклеточных реакций за счет рецепции внеклеточных биологически активных веществ. Это приводит к изменению активности ферментных систем мембраны и запуску механизмов вторичных «мессенджеров» («посредников»);

4) *рецепторная функция* – преобразование в рецепторах внешних стимулов неэлектрической природы в электрические сигналы;

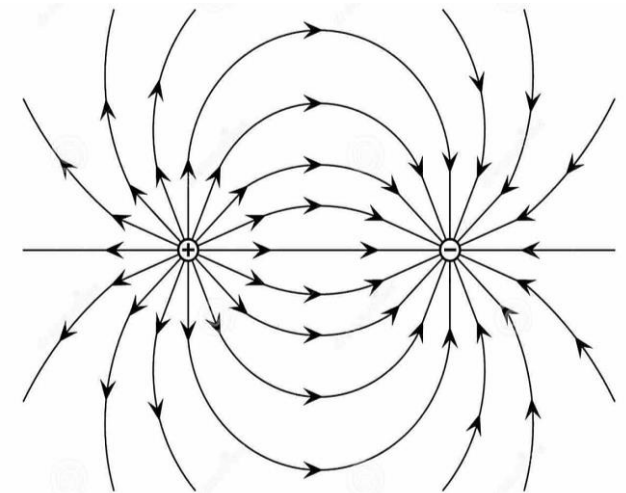
5) *высвобождение нейромедиаторов* в синаптических окончаниях.



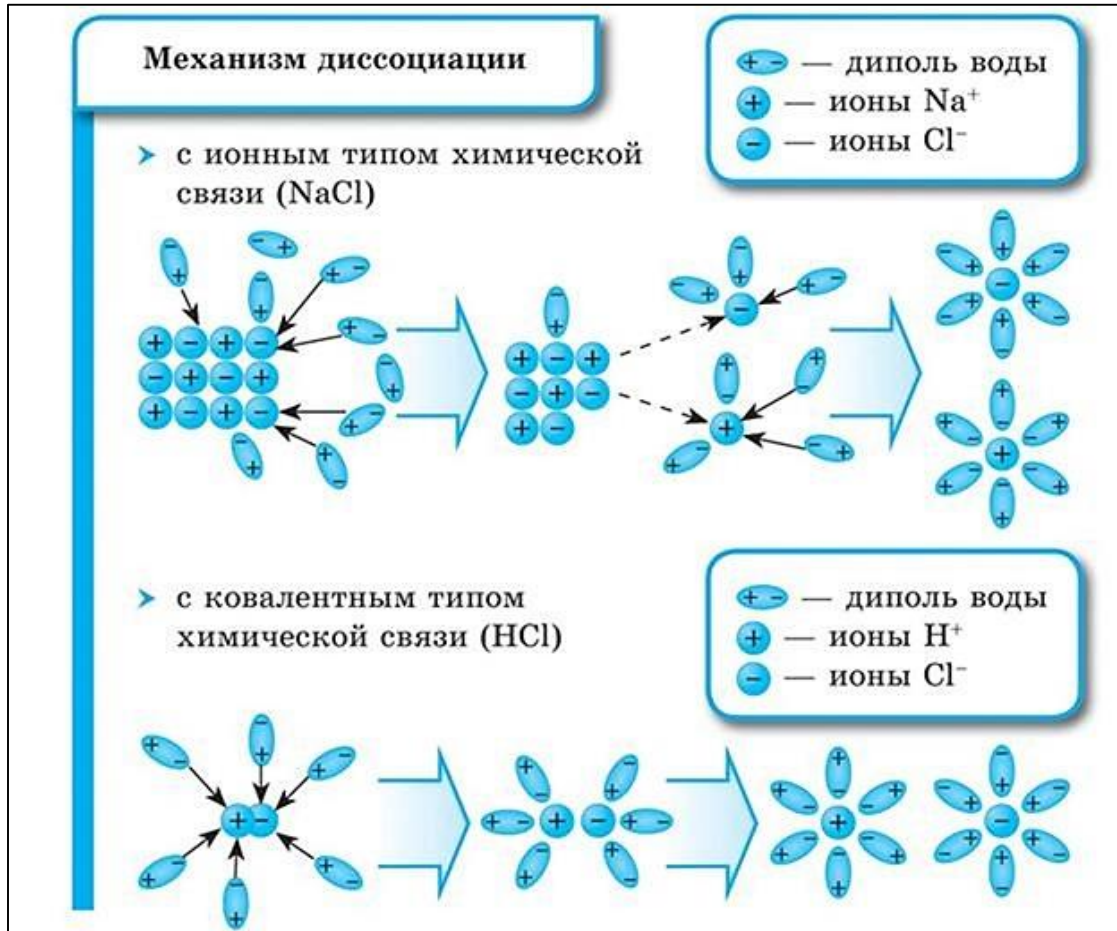
Специфика мембраны в отношении электрических явлений состоит в том, что это достаточно тонкая пленка диэлектрика (изолятора), на каждой стороне которой находится электрический заряд: с одной стороны – положительный, с другой – отрицательный.



Заряды создают вокруг себя электрическое поле, которое в нашей системе сконцентрировано в мембране и является однородным, т. е. постоянным по величине в любой точке.



2 Электрические характеристики мембран

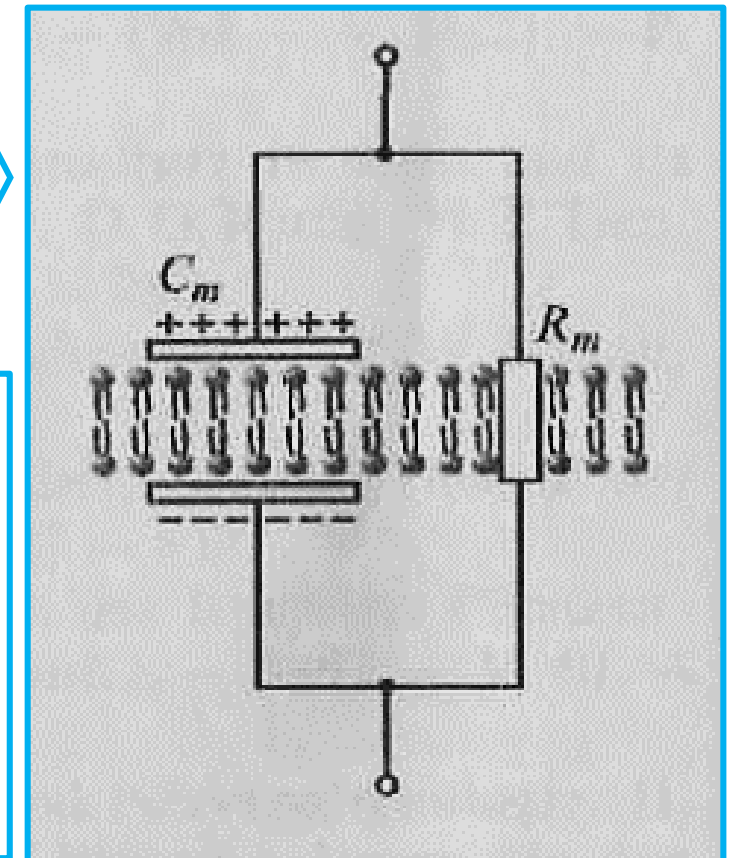


Ёмкостные свойства мембраны определяются толщиной и свойствами фосфолипидного бислоя, который непроницаем для гидратированных ионов и в то же время достаточно тонок (около 6–12 нм), чтобы обеспечивать эффективное разделение и накопление зарядов и электростатическое взаимодействие катионов и анионов посредством электрического поля

Соли в водном растворе диссоциируют на ионы, обладающие положительными и отрицательными электрическими зарядами

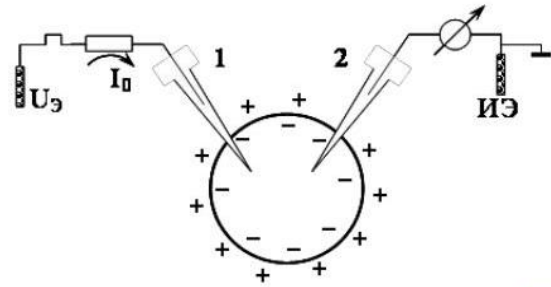
Мембрана – это по физической сути плоский конденсатор с очень тонким диэлектриком (изолятором).

Ёмкость – это заряд, который нужно сообщить конденсатору для изменения разности потенциалов на нем на единицу, т. е. *отношение изменения заряда к изменению потенциала, которое при этом произошло.*



Проводимость (g) – величина, обратная электрическому сопротивлению и равная отношению величины общего трансмембранного тока для данного иона к величине обусловившей его разности потенциалов (закон Ома)

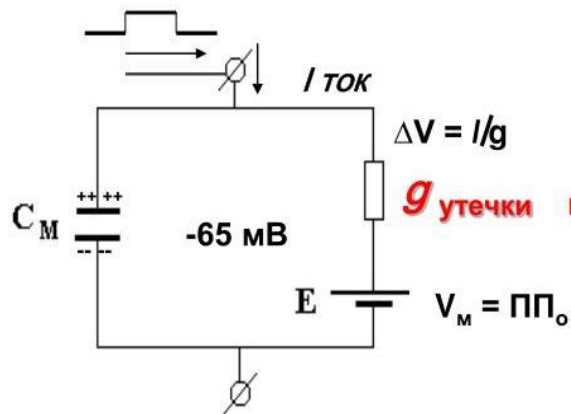
Через фосфолипидный бислой могут диффундировать различные вещества, причем степень проницаемости (P), т. е. способность клеточной мембраны пропускать эти вещества, зависит от разности концентраций диффундирующего вещества по обе стороны мембраны, его растворимости в липидах и свойств клеточной мембраны.



Пассивная проводимость мембраны – величина, пропорциональная току, сдвигающему потенциал мембраны на величину ΔV_m

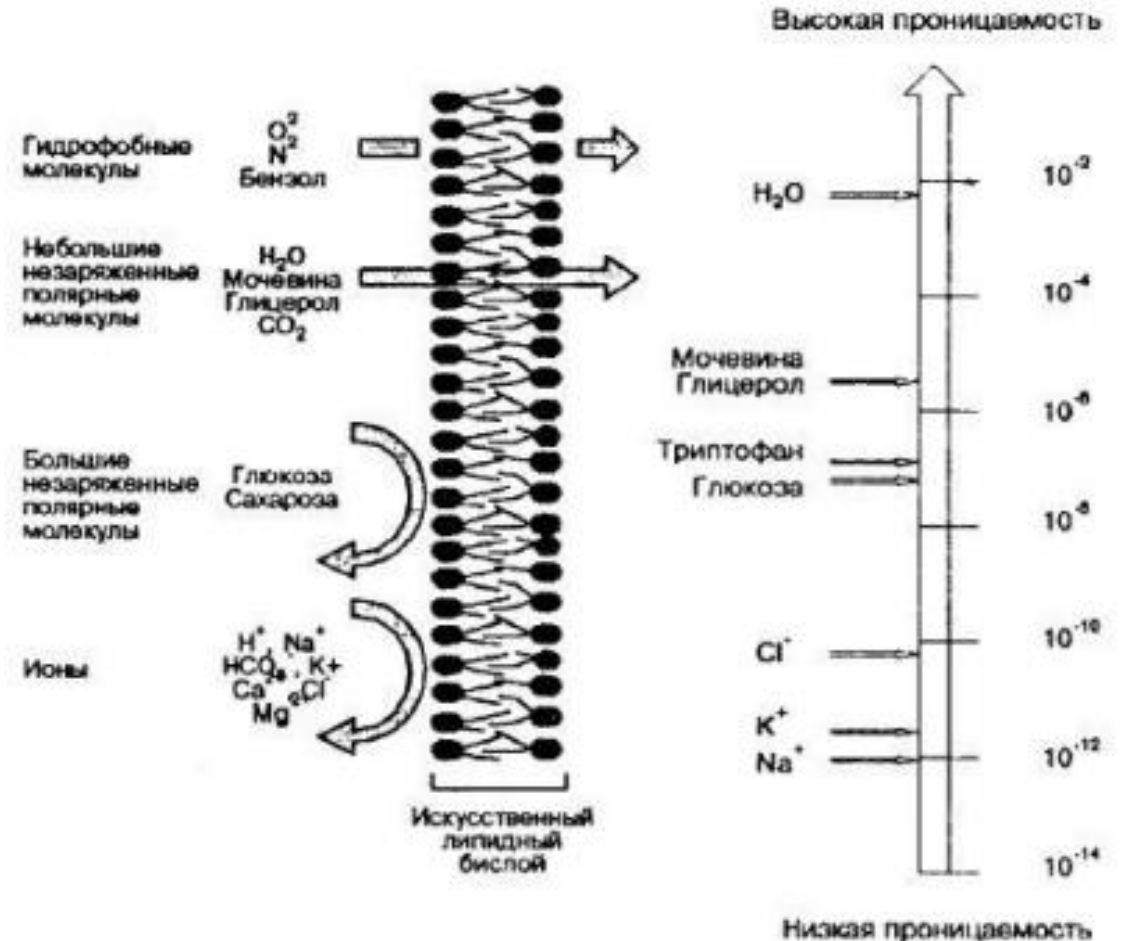
$$\Delta V_m = I_m / g_m$$

Пассивная проводимость мембраны – постоянная величина.



$$g = I_m / \Delta V$$

$g_{\text{утечки}}$ или пассивная проводимость мембраны

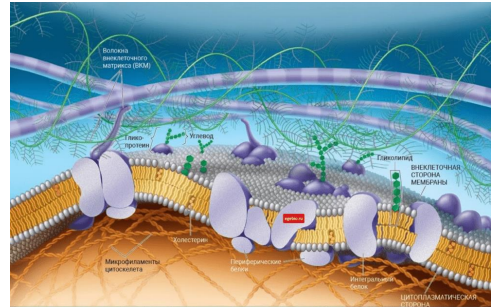


Проницаемость мембраны

Для электролитов

Скорость диффузии для заряженных ионов определяется:

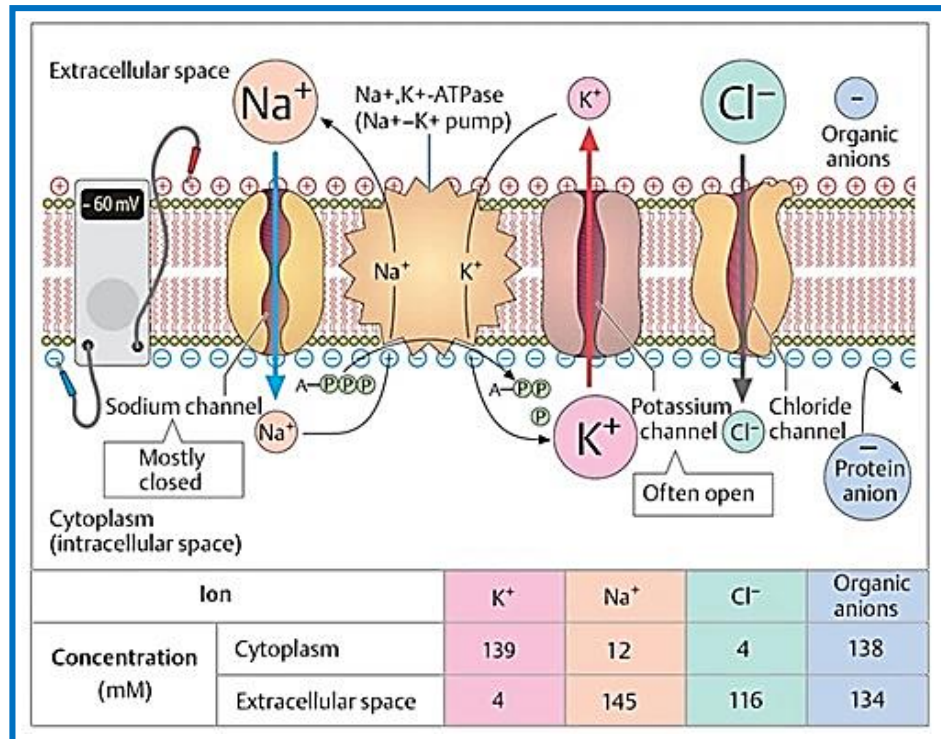
- подвижностью ионов;
- толщиной мембраны;
- распределением в ней ионов



Для неэлектролитов

Проницаемость мембраны не связана с ее проводимостью - неэлектролиты не несут зарядов

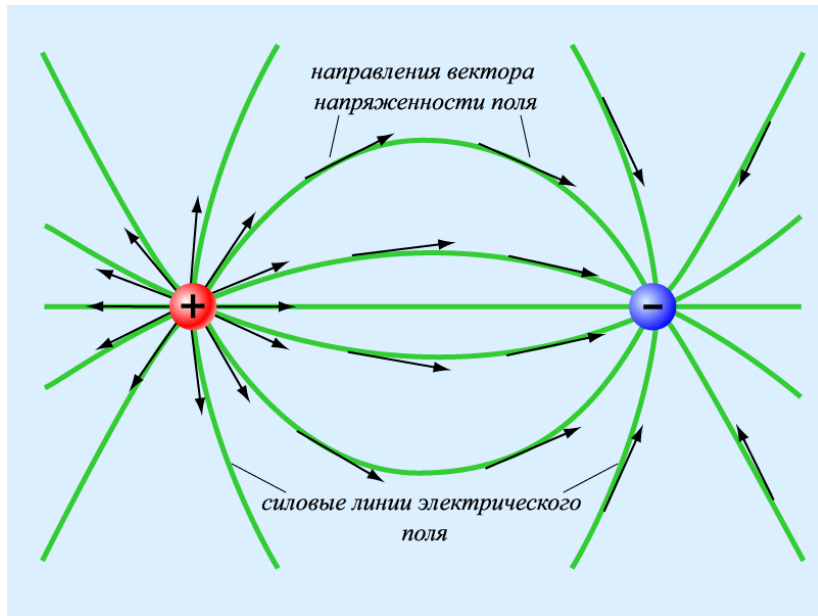
Мембранная разность потенциалов – это разность потенциалов внутри и снаружи клетки: $V = V_i - V_e$



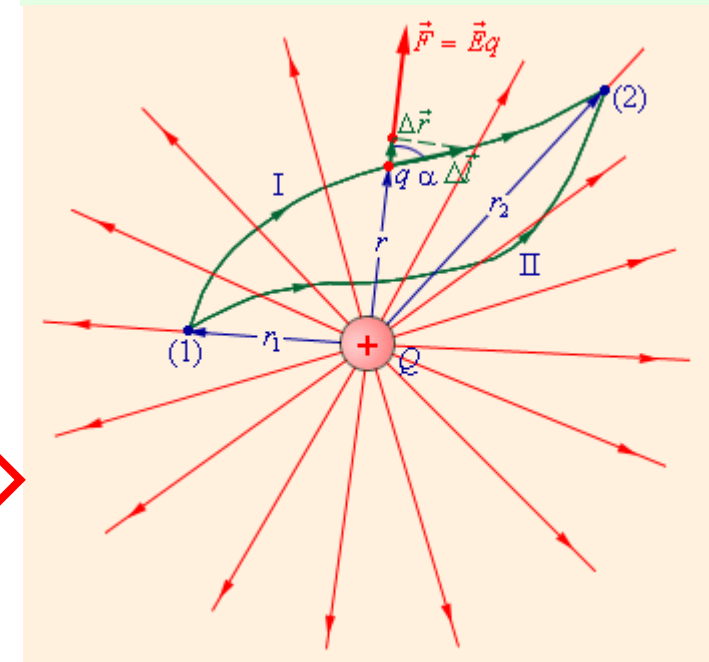
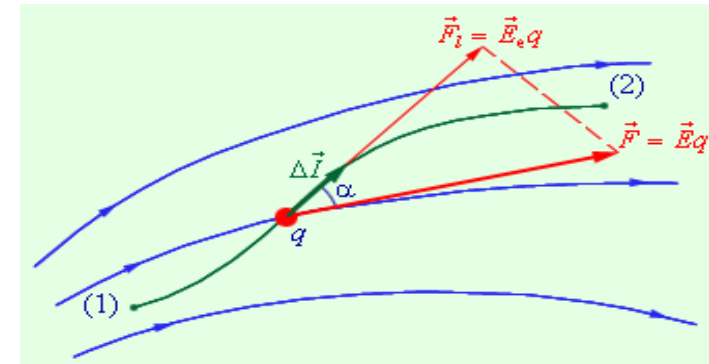
Клеточная мембрана при определенных условиях в разной степени является проницаемой для одних видов заряженных частиц, например, ионов K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻ и т. д., но непроницаемой для других, например больших молекул белков, обладающих собственным, как правило отрицательным, зарядом.

Потенциал и разность потенциалов на мембране

Электрическое поле – это область пространства, в котором на электрический заряд действует сила



При перемещении в электрическом поле заряда будет совершаться работа, а в свою очередь, поле обладает потенциальной энергией – **потенциалом**



Электростатическое поле обладает важным свойством:

Работа сил электростатического поля при перемещении заряда из одной точки поля в другую не зависит от формы траектории, а определяется только положением начальной и конечной точек и величиной заряда

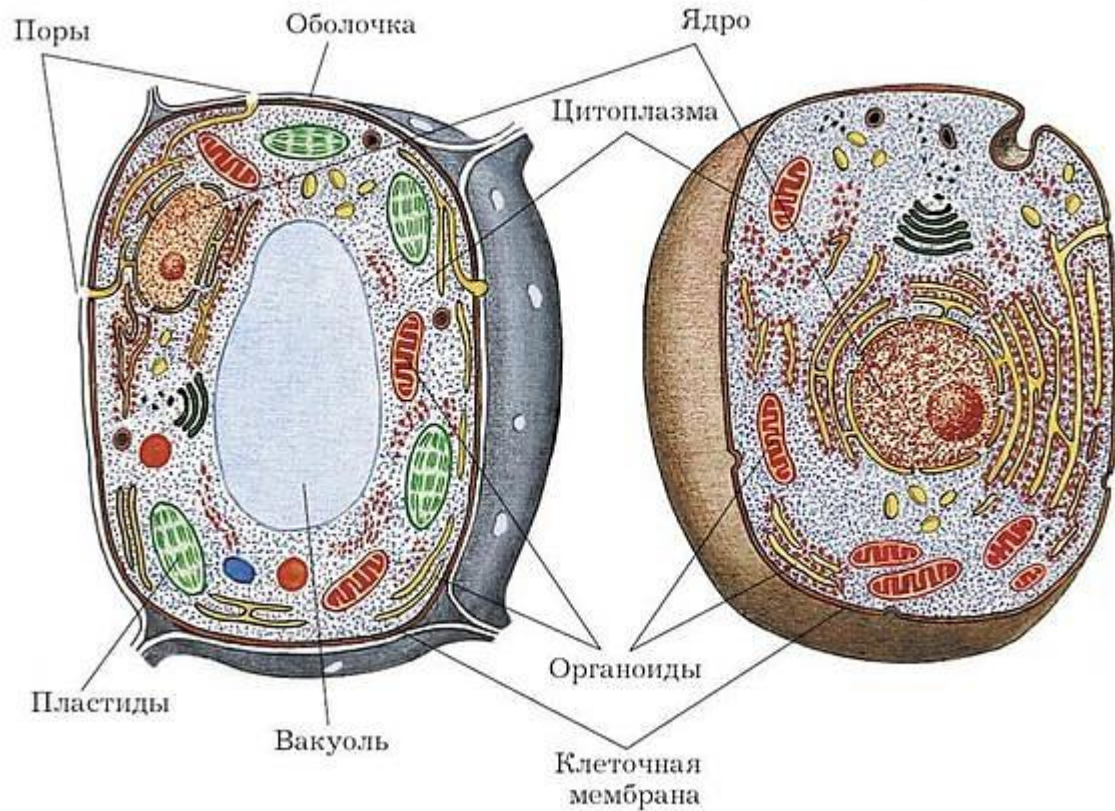
Потенциал покоя (ПП) - это разность потенциалов, наблюдаемая на мембране в невозбужденном состоянии.

ПП = -150 мВ

Растительная клетка

ПП = -80...-90 мВ

Животная клетка

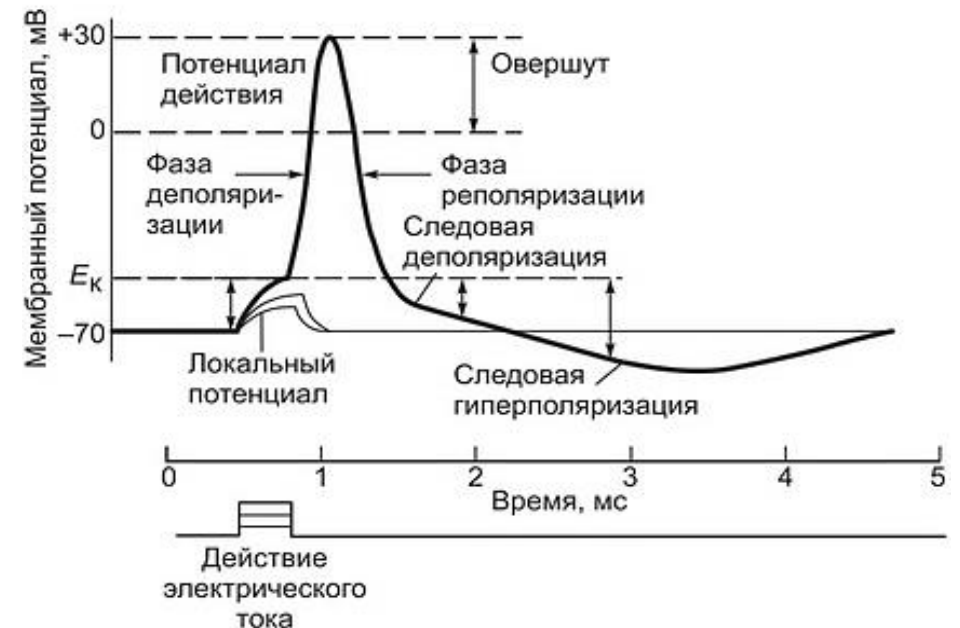


Внутри клетки в покое (в невозбужденном состоянии) на внутренней стороне мембраны находится суммарно отрицательный заряд, а снаружи – положительный

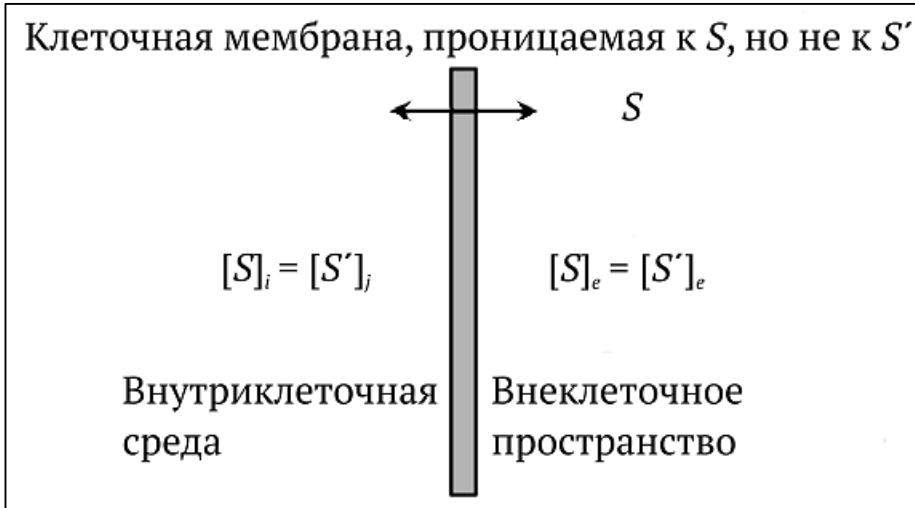
Клетки:

- 1) **невозбудимые** – клетки, у которых стимулирующее воздействие электрическим током не приводит к значительным отклонениям потенциала от ПП (эпителиальные клетки, выстилающие стенки кишечника, большинство растительных клеток);
- 2) **возбудимые** – клетки, в которых разность потенциалов под действием электрического тока значительно изменяется. После кратковременного воздействия стимулирующим током мембранный потенциал проходит через ряд стадий изменения, которые формируют так называемый **потенциал действия (ПД)**, после чего мембрана возвращается в состояние покоя (нервные, мышечные и секреторные клетки у животных, клетки некоторых водорослей и тканей высших растений)

Потенциал действия



Потенциал Нернста, или **потенциал равновесия** – это равновесная разность потенциалов для определенного типа иона, которая устанавливается на границе раздела двух фаз, например, на клеточной мембране, в результате выравнивания потоков ионов, обусловленных градиентом концентрации этого иона по разные стороны границы и электрическим полем, возникающим из-за неравенства заряда вблизи границы фаз



$$V_s = \frac{RT}{zF} \ln \frac{S_e}{S_i}$$

где R – газовая постоянная; T – абсолютная температура; z – заряд иона; F – число Фарадея; S_e и S_i – концентрации ионов данного вида (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и т. д.) снаружи и внутри клетки соответственно

**формула
Нернста**

При условии, что мембрана проницаема к S , но непроницаема к S' :

- 1) Различие концентраций по обе стороны мембраны приведет к потоку иона S с одной стороны мембраны на другую, например, с левой на правую.
- 2) Поскольку ионы S' не могут диффундировать через мембрану, диффузия ионов S приводит к накоплению заряда по разные стороны мембраны (например, положительного заряда справа от мембраны и отрицательного – слева).
- 3) Разница зарядов создает электрическое поле, которое препятствует последующей диффузии ионов S через мембрану. Равновесие достигается, когда электрическое поле полностью компенсирует диффузию ионов S , так что суммарный поток ионов через мембрану будет равен нулю

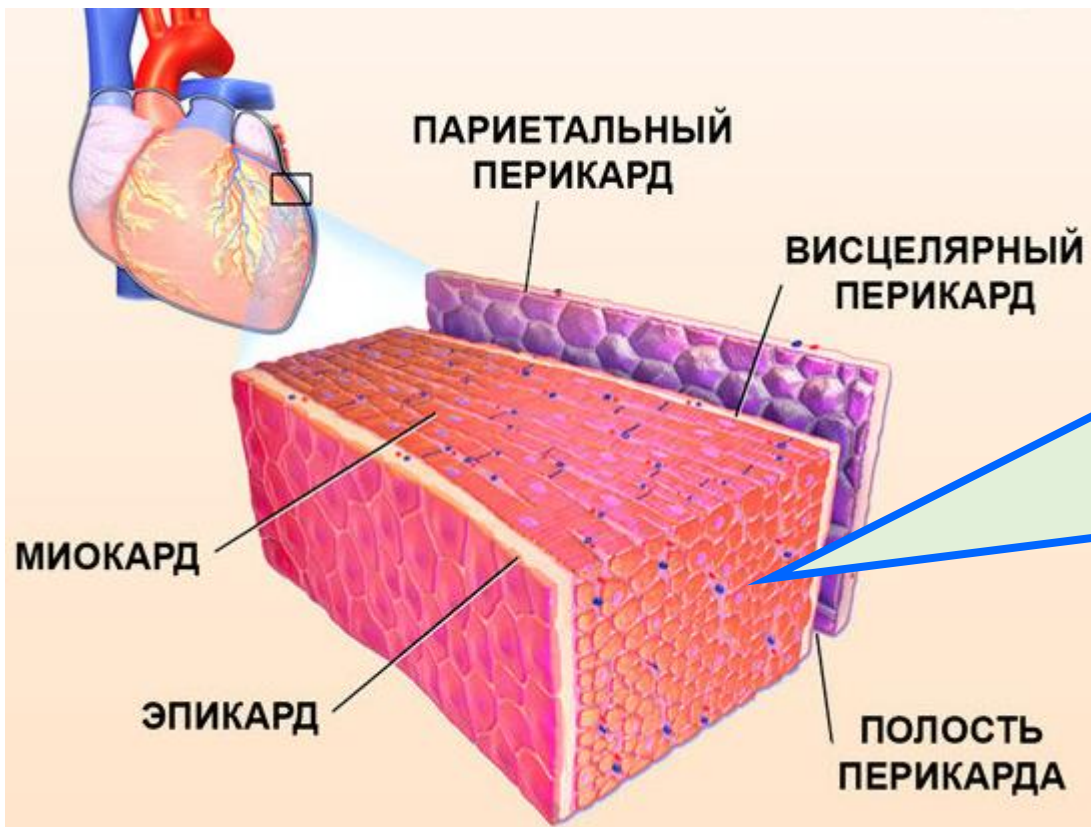
Это я придумал!



**Вальтер Герман Нернст
(1864-1941)**

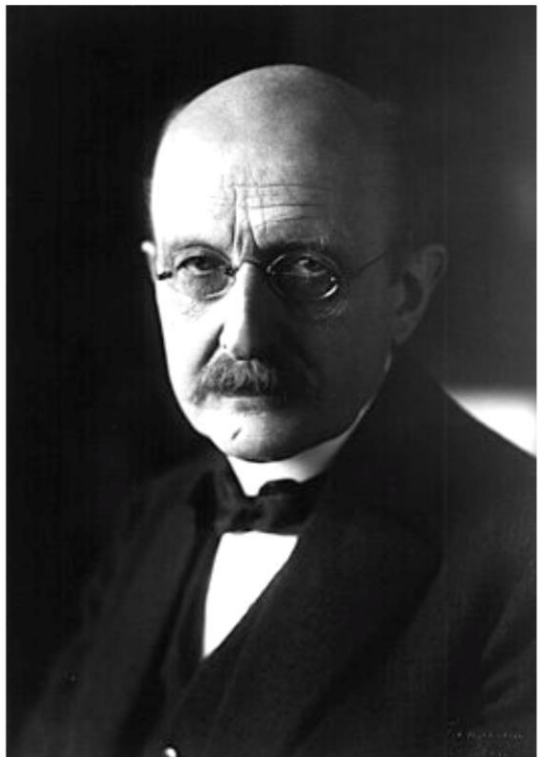
Следствие из формулы Нерста

Когда мембранный потенциал равен V_s , градиент концентраций в точности сбалансирован электрическим полем, поэтому поток ионов через мембрану (и, соответственно, электрический ток) отсутствует.



Для мышечных сердечных клеток потенциал равновесия V_{Na} для ионов Na^+ составляет $\sim +60$ мВ при нормальной внеклеточной концентрации ионов порядка 140 и внутриклеточной – 5 ммоль/л. Потенциал равновесия V_K для ионов K^+ составляет ~ -90 мВ при концентрациях внутри клетки и снаружи соответственно 145 и 4 ммоль/л. Потенциал равновесия V_{Ca} для ионов Ca^{2+} равен $\sim +100$ мВ.

3 Уравнение электродиффузии Нернста – Планка



Макс Карл Эрнст Людвиг Планк
(1858-1947)

градиент концентраций + электрическое поле

поток ионов через мембрану

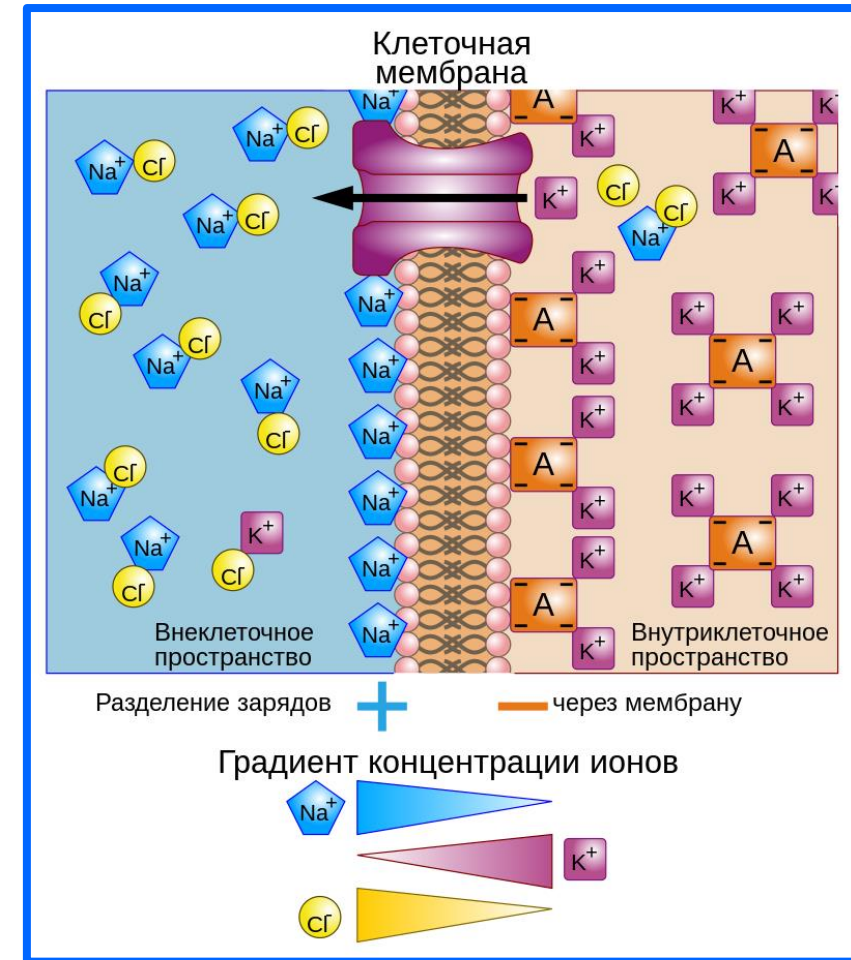
Вклад *градиента концентраций*
(закон Фика)

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

Вклад *электрического поля*
(уравнение Планка)

$$J = -zuC \frac{d\varphi}{dx}$$

где z – валентность иона; u – подвижность (скорость движения ионов при постоянном единичном электрическом поле); C – концентрация заряженных частиц (ионов S); φ – электрический потенциал;
 $\frac{d\varphi}{dx}$ – градиент потенциала, создающий электрическое поле, обуславливающее движение ионов



Используя соотношение Эйнштейна между подвижностью u и коэффициентом диффузии D в формуле Фика, на основании предыдущих двух уравнений вытекает **уравнение Нернста–Планка**

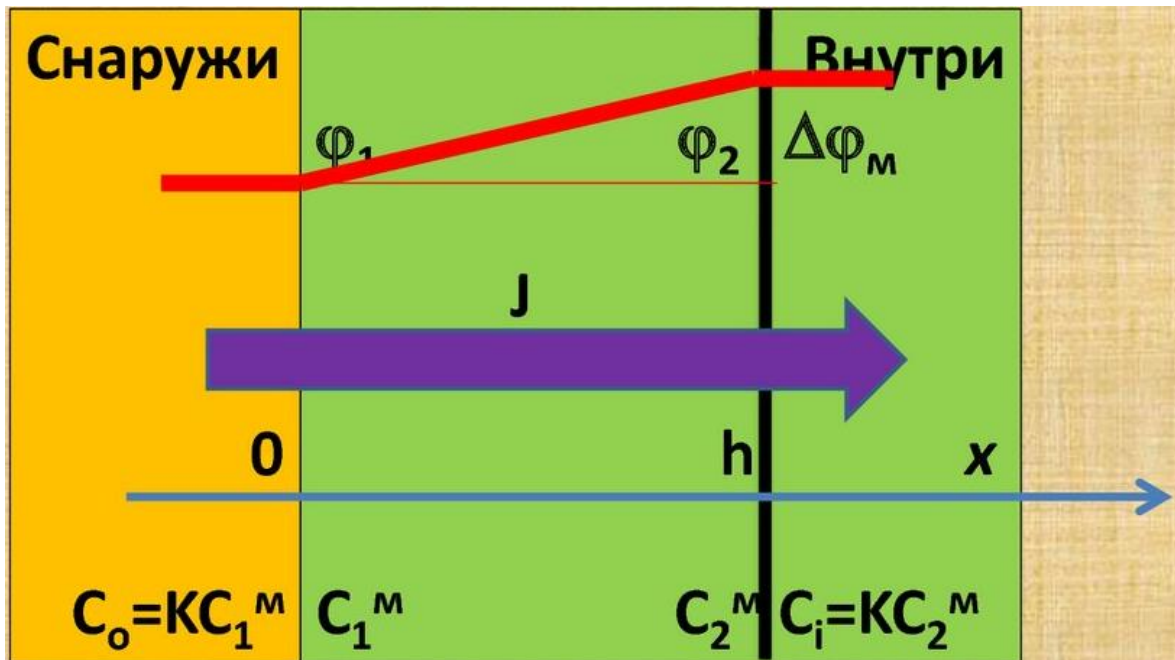
$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} + \frac{xF}{RT} C \frac{d\varphi}{dx} \right)$$

где пространственная переменная x задает положение точки в толще мембраны

Если $x = 0$ – внутренняя сторона мембраны, а $x = L$ – наружная и заданы граничные условия: $C(0, t) = C_i$; $C(L, t) = C_0$, то получается **формула Нернста для равновесного потенциала**:

$$V_s = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_0}{C_i}$$

4 Уравнение Гольдмана – Ходжкина – Каца



Электрическое поле постоянно в толще мембраны. Это приближение - **приближение постоянного поля**. Постоянство поля означает, что:

$$\frac{d\varphi}{dx} = \text{const} = K \rightarrow \varphi(x) - \varphi(0) = Kx \rightarrow \varphi(L) - \varphi(0) = KL \rightarrow K = \frac{\varphi(L) - \varphi(0)}{L} = \frac{V}{L}$$

Отсюда

$$\frac{d\varphi}{dx} = -\frac{V}{L}$$

1) При подставлении полученного в уравнение Нернста – Планка, получается:

$$J = - \left(\frac{dC}{dx} - \frac{zF}{RT} C \frac{V}{L} \right)$$

2) После преобразований имеем следующее линейное неоднородное уравнение для **C**:

$$\left(\frac{dC}{dx} - \frac{zF}{RT} \frac{V}{L} C + \frac{J}{D} \right) = 0$$

3) Решив его и подставив граничные условия для C, получим следующую формулу для потока **J**

$$J = \frac{D}{L} \frac{zFV}{RT} \frac{C_i - C_0 \exp\left(-\frac{zFV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{zFV}{RT}\right)}$$

где **J** – плотность потока (поток через единичную площадь поверхности), выраженная в молях в единицу времени на единицу площади

4) Для перехода к плотности электрического тока (ток на единицу площади) I_S следует умножить J на число зарядов, переносимых одним моле иона S (zF):

$$I_S = P_S \frac{z^2 F^2 V}{RT} \frac{C_i - C_0 \exp\left(-\frac{zFV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{zFV}{RT}\right)}$$

уравнение Голдмана – Ходжкина – Каца
Одно из ключевых уравнений, используемых в моделях электрической активности клеток

где $P_S = D/L$ – проницаемость мембраны к иону S

Если в уравнении ГХК $I_S = 0$, то получается формула величины равновесного потенциала:

$$V = V_S = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_0}{C_i} \Rightarrow \text{потенциал Нернста}$$



если мембрана разделяет ионы только одного вида S (мембранный потенциал равен равновесному потенциалу Нернста для этого иона), то ток через мембрану отсутствует



Если мембрана разделяет растворы, содержащие ионы нескольких типов, равновесный потенциал на мембране не будет равен потенциалу Нернста ни для одного из них



Уравнение Гольдмана – Ходжкина – Каца позволяет найти потенциал покоя V_r , при котором будет отсутствовать суммарный электрический ток через мембрану, несмотря на то что отдельные токи различных ионов могут быть ненулевыми (их потенциалы Нернста не совпадают с V_r)

Разделим все ионы на две группы в соответствии с валентностью z ($z > 0$ и $z < 0$). Будем считать, что $z = \pm 1$. Суммарный поток ионов равен сумме потоков для всех ионов, выраженных формулой ГХК. Приравняем суммарный поток к нулю и получим для V_r :



$$0 = \sum_{j(z=1)}^n P_i \frac{C_i^j - C_0^j \exp\left(-\frac{FV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(-\frac{FV}{RT}\right)} + \sum_{j(z=-1)}^n P_i \frac{C_i^j - C_0^j \exp\left(\frac{FV}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{FV}{RT}\right)}$$

где $P_i = D/L$

равенство можно разрешить относительно $\exp\left(\frac{FV}{RT}\right)$, а затем, прологарифмировав, получить формулу для V :

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_{j(z=1)}^n P_j C_0^j + \sum_{j(z=-1)}^n P_j C_i^j}{\sum_{j(z=1)}^n P_j C_{0i}^j + \sum_{j(z=-1)}^n P_j C_0^j} \right)$$

взвешенная сумма внешних концентраций положительно заряженных ионов и внутренних концентраций отрицательно заряженных

взвешенная сумма внутренних концентраций положительно заряженных ионов и внешних концентраций отрицательно заряженных

потенциал Голдмана – Ходжкина – Каца

Пример

если мембрана разделяет ионы Na^+ , K^+ и Cl^- , то потенциал ГХК имеет вид:

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{\text{Na}} C_0^{\text{Na}} + P_{\text{K}} C_0^{\text{K}} + P_{\text{Cl}} C_i^{\text{Cl}}}{P_{\text{Na}} C_i^{\text{Na}} + P_{\text{K}} C_i^{\text{K}} + P_{\text{Cl}} C_0^{\text{Cl}}} \right)$$

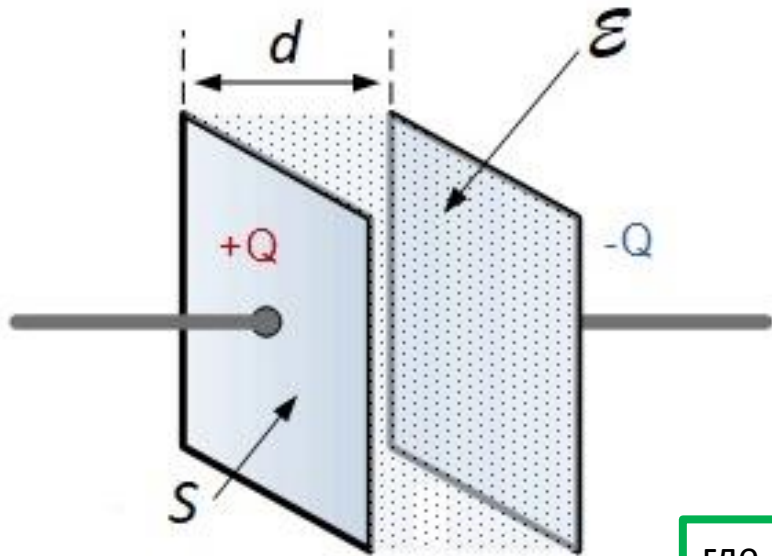
Формула показывает, что вклад каждого из ионов в мембранный ПП определяется градиентом концентрации этих ионов и проницаемостью (проводимостью) мембраны для ионов данного вида. Суммарная разность потенциалов на мембране ближе к потенциалу Нернста того иона, к которому мембрана проницаема в наибольшей степени. В большинстве случаев это ион калия (K^+)



5 Модель мембраны как электрической цепи

Мембрана разделяет заряды и ее можно рассматривать как конденсатор, обладающий определенной емкостью ϵ

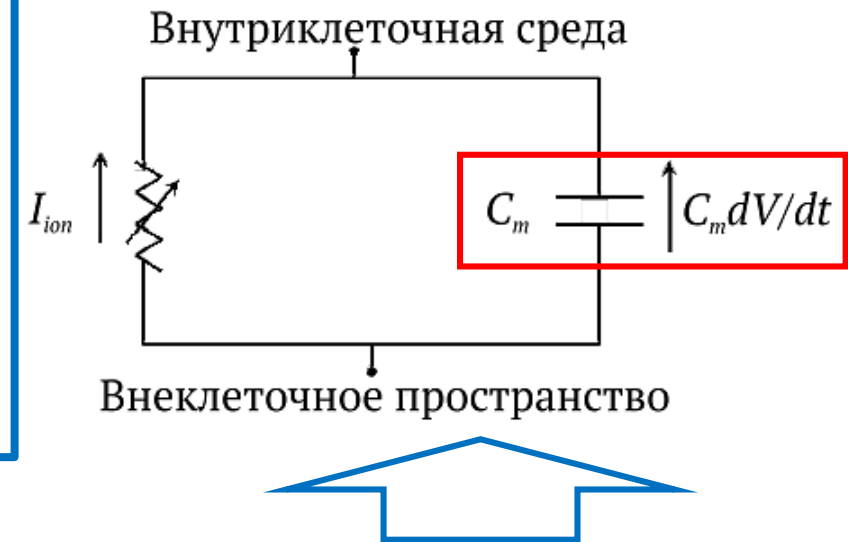
Схема устройства электрического конденсатора



Обкладками мембраны как конденсатора являются растворы электролитов с обеих сторон мембраны, диэлектриком – сама мембрана. Емкость такого конденсатора составляет 1,0 мкФ/см². Отсюда, используя приведенную формулу, можно получить относительную диэлектрическую константу мембраны $\epsilon = 8,5$

$$C_m = \frac{\epsilon \epsilon_0 S}{d} = \frac{Q}{V}$$

где ϵ – относительная диэлектрическая проницаемость вещества мембраны; $\epsilon_0 = 8,8542 \times 10^{-12}$ Ф/м – проницаемость вакуума; S – площадь обкладки конденсатора (площадь поверхности клетки); d – расстояние между обкладками (толщина мембраны); $S \gg d$; Q – заряд на обкладке; $V = V_i - V_o$ – разность потенциалов внутри и снаружи клетки



Система, включающая клеточную мембрану, может быть представлена в виде электрической цепи. Предполагается, что мембрана работает как конденсатор, соединенный параллельно с омическим сопротивлением, через который может течь ионный ток

Так как ток – это производная от величины заряда по времени, можно выразить емкостный ток через конденсатор в следующем виде:

$$I_C = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV}{dt}$$

В связи с тем, что растворы по обе стороны мембраны электрически нейтральны и электрический ток в них не протекает, сумма ионного и емкостного тока через мембрану должна быть равна нулю:

$$I_C + I_{ion} = 0 \rightarrow C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} = 0$$

И получаем **основное уравнение для моделей электрофизиологии:**

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{ion}$$

**ПРЕЗЕНТАЦИЯ
ОКОНЧЕНА**

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**