

VII

Транспорт веществ и биоэлектрогенез



XVII

Транспорт неэлектролитов

XVIII

Транспорт ионов. Ионные равновесия

XIX

Электродиффузионная теория
транспорта ионов через мембраны

XX

Ионный транспорт в каналах

XXI

Индукцированный ионный транспорт

XXII

Активный транспорт

XXIII

Транспорт ионов в возбудимых мембранах

Транспорт неэлектролитов



§ 1. Диффузия

Прохождение многих незаряженных веществ через мембраны подчиняется законам диффузии. Процесс диффузии был впервые количественно описан Фиком. Первый закон Фика отражает тот простой факт, что поток вещества J в направлении оси x пропорционален движущей силе, т. е. градиенту концентрации dc/dx :

$$J = -D dc/dx, \quad (\text{XVII.1.1})$$

где D — коэффициент диффузии, $\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$; размерность потока — моль $\cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

Уравнение диффузии (XVII.1.1) представляет собой частный случай более общего электродиффузионного уравнения Нернста—Планка (см. § 1 гл. XIX) при условии, что транспортируемые частицы не заряжены. Из сопоставления (XVII.1.1) и (XIX.1.2) видно, что $D = RTu$, где R — газовая постоянная, T — абсолютная температура, u — подвижность вещества в рассматриваемой среде. В случае стационарной диффузии через тонкие мембраны $dc/dx = \text{const}$. Если на краях мембраны толщиной h поддерживаются постоянные концентрации (c'_1 и c'_2), связанные с концентрациями в омывающих растворах (c_1 и c_2) соотношениями $c'_1 = \gamma c_1$ и $c'_2 = \gamma c_2$, где γ — коэффициент распределения, то поток равен

$$J = -D dc/dx = D(c_2 - c_1)\gamma/h = P(c_2 - c_1). \quad (\text{XVII.1.2})$$

Здесь $p = D\gamma/h = uRT\gamma/h$ — проницаемость мембраны для данного вещества, $\text{см} \cdot \text{с}^{-1}$; коэффициент γ отражает липофильность вещества; u — подвижность вещества в мембране.

В общем случае нестационарной диффузии концентрация вещества в любой точке по оси x изменяется во времени. Рассмотрим подробнее одномерную диффузию вещества в направлении оси x (рис. XVII.1). Представим элементарный объем с площадью $S = 1 \text{ см}^2$ и толщиной dx . Предположим, что в точке x поток равен J , а в точке $(x + dx)$ поток равен $J + (\partial J/\partial x)dx$, где $\partial J/\partial x$ — градиент потока в направлении оси x . Количество вещества, накапливающегося в рассматриваемом объеме за единицу времени, равно $-(\partial J/\partial x)dx$. Количество вещества, накапливающегося в элементарном объеме, можно выразить как результат изменения концентрации во времени $\partial c/\partial t$, умноженной на объем $V = S dx$. Приравнявая эти два разных выражения, описывающие накопление вещества в объеме, получаем так называемое уравнение непрерывности

$$-\partial J/\partial x = \partial c/\partial t. \quad (\text{XVII.1.3})$$

Подставляя (XVII.1.1) в (XVII.1.3), получаем выражение для второго закона Фика:

$$\partial c / \partial t = D \partial^2 c / \partial x^2. \quad (\text{XVII.1.4})$$

Уравнение (XVII.1.4) описывает изменение концентрации растворенного вещества в зависимости от координаты x и времени. Методом подстановки можно убедиться в том, что решение дифференциального уравнения (XVII.1.4) имеет вид

$$c = \frac{c_0}{2(\pi Dt)^{1/2}} \exp(-x^2/4Dt). \quad (\text{XVII.1.5})$$

В этом уравнении c_0 — общее количество вещества, нанесенного в начальный момент времени $t = 0$ в точке $x = 0$, а c — концентрация в точке x в любой момент

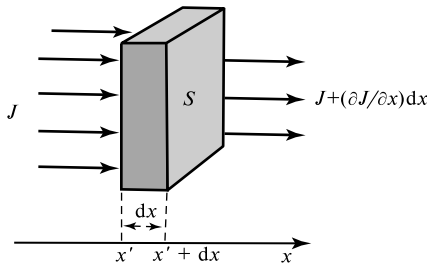


Рис. XVII.1.

Градиент потока J в случае одномерной диффузии через элементарный объем с площадью S и толщиной dx

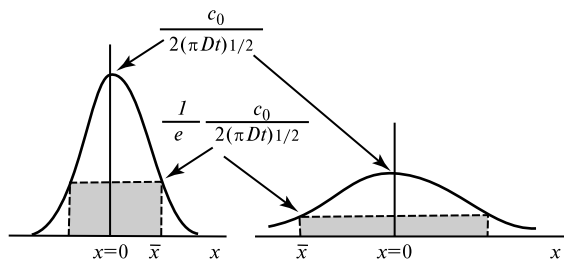


Рис. XVII.2.

Профили концентрации диффундирующего вещества для двух моментов времени t

времени t . Профили концентрации вещества по координате x для двух различных моментов времени, описываемые уравнением (XVII.1.5), приведены на рис. XVII.2. Для выпуклых участков кривой $\partial^2 c / \partial x^2 < 0$ и, по уравнению (XVII.1.4), $\partial c / \partial t < 0$, т. е. концентрация вещества уменьшается во времени. На удаленных от центра участках кривой $\partial^2 c / \partial x^2 > 0$. Следовательно, $\partial c / \partial t > 0$, т. е. концентрация вещества в этих участках во времени повышается. Полученный результат отражает известный факт, что диффузия всегда направлена на выравнивание концентрационных градиентов.

Профиль концентрации, достигаемый к моменту времени t (см. рис. XVII.2), характеризуется параметром \bar{x} . Концентрация вещества на расстоянии \bar{x} уменьшается в e раз по сравнению с концентрацией в начальной точке, если показатель экспоненты в уравнении (XVII.1.5) равен единице: $\bar{x}^2 / 4Dt = 1$.

Следовательно,

$$\bar{x}^2 = 4Dt. \quad (\text{XVII.1.6})$$

Формула (XVII.1.6) характеризует важное свойство процесса диффузии: время, необходимое для диффузии, увеличивается пропорционально квадрату расстояния. \square

Коэффициент диффузии определяется размером и формой молекул. Для малых молекул в воде $D \sim 10^{-5} \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$. Для сферических частиц, диффундирующих в жидкости, применимо уравнение Стокса—Эйнштейна, связывающее коэффициент диффузии с радиусом частиц r и вязкостью среды η :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi r \eta}. \quad (\text{XVII.1.7})$$

Предполагая, что молекулярная масса вещества M пропорциональна объему сферических молекул ($M \sim \frac{4}{3}\pi r^3$), при постоянных η и T получаем соотношение

$$DM^{1/3} = \text{const} \quad \text{или} \quad \lg D + \frac{1}{3} \lg M = \text{const}. \quad (\text{XVII.1.8})$$

Графически зависимость (XVII.1.8) между $\lg D$ и $\lg M$ изображается прямой с угловым коэффициентом коэффициентом $-0,33$, что было получено в случае диффузии в воде крупных белковых молекул, обладающих почти сферической формой (молекулы рибонуклеазы). Для малых молекул, от водорода до трисахаридов, эксперимент дает более крутую прямую

$$DM^{1/2} = \text{const}. \quad (\text{XVII.1.9})$$

Это отклонение обусловлено тем, что молекулы малых размеров нельзя рассматривать как сферические. Кроме того, уравнение (XVII.1.7) относится к частицам, диффундирующим в идеальной гомогенной жидкости. Для малых молекул, сравнимых по размерам с молекулами воды, это условие, очевидно, не соблюдается.

∇ Многочисленные исследования диффузии веществ через биологические мембраны выявили корреляцию между проникающей способностью веществ и их растворимостью в липидах. В связи с этим долгое время полагали, что молекулы проникают через липидную часть мембраны благодаря своей способности растворяться в липидах. Однако малые гидрофильные молекулы могут проникать через поры в мембране (см. § 1 гл. XVI).

Для проникновения неэлектролитов из воды в гидрофобную часть мембраны или узкую мембранную пору необходима частичная или полная дегидратация молекул, т. е. затраты энергии на преодоление взаимодействий полярных групп молекулы ($-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$) с диполями воды. Например, значения энергии активации, полученные для проникновения этиленгликоля, глицерина и эритрита через искусственные фосфолипидные мембраны, а также через мембраны изолированных клеток, близки к значениям энергии дегидратации этих соединений. Необходимость дегидратации молекул является причиной сильной температурной зависимости коэффициента проницаемости мембран для ряда неэлектролитов. Хотя через биологические мембраны диффундируют самые разные соединения, в то же время даже сравнительно небольшие молекулы аминокислот и моносахаридов практически не проникают через мембраны большинства клеток за счет простой диффузии. \square

§ 2. Облегченная диффузия

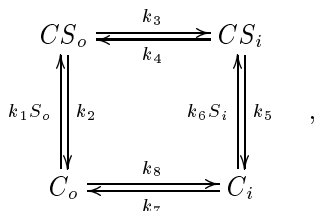
Пассивный транспорт веществ при участии переносчиков характеризуется некоторыми чертами, отличающими его от простой диффузии.

1. Высокая специфичность, которая связана со способностью переносчиков различать близкие по структуре соединения (например, *L*- и *D*-изомеры сахаров и аминокислот).

2. С ростом концентрации субстрата скорость транспорта увеличивается только до некоторой предельной величины (насыщение).

3. Наблюдается чувствительность к низким концентрациям ингибиторов, взаимодействующих с переносчиками.

Механизм транспорта с участием переносчика можно представить в виде следующей кинетической схемы:



где *C* и *S* — молекулы переносчика и субстрата.

Обозначим: c_o и c_i — концентрации переносчиков в свободном состоянии на наружной и внутренней сторонах мембраны, а cs_o и cs_i — переносчики, связанные с субстратом; s_o и s_i — концентрации субстрата в наружном и внутреннем растворах соответственно, а k_1 – k_8 — константы скоростей отдельных стадий. Выражение для скорости потока субстрата можно получить, решая систему уравнений, описывающих стационарное состояние, при $dc_o/dt = d[cs_i]/dt = dc_o/dt = 0$. Отсюда следует, что поток субстрата *J* равен

$$J = k_1 c_o s_o - k_2 cs_o = k_3 cs_o - k_4 cs_i = k_5 cs_i - k_6 c_i s_i = k_7 c_i - k_8 c_o. \quad (\text{XVII.2.1})$$

Поскольку суммарная концентрация переносчика c_t неизменна, можно записать

$$c_t = c_o + cs_o + c_i + cs_i. \quad (\text{XVII.2.2})$$

Решение приведенной системы уравнений (XVII.2.1); (XVII.2.2) в общем виде включает различные комбинации констант от k_1 до k_8 , а также концентрации субстрата по обеим сторонам мембраны s_o и s_i . Начальная скорость переноса вещества, когда $s_i = 0$, описывается выражением, аналогичным уравнению Михаэлиса—Ментен

$$J = \frac{J_{\max} s_o}{K_m + s_o}. \quad (\text{XVII.2.3})$$

При очень низкой концентрации субстрата s_o уравнение (XVII.2.3) сводится к формуле для случая простой диффузии (линейная зависимость от концентрации s_o). Константа K_m численно равна концентрации субстрата, при которой $J = J_{\max}/2$, и является важным параметром, характеризующим скорость всего процесса. В реальной системе общий поток через мембрану всегда включает компонент,

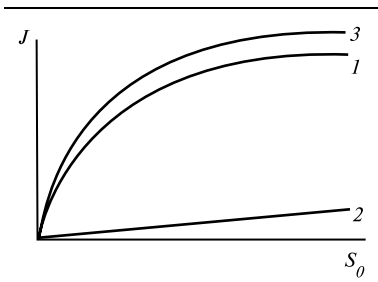


Рис. XVII.3.

Зависимость начальной скорости J поступления вещества внутрь клеток от концентрации в наружной среде S_0 :

1 — транспорт с участием переносчика, 2 — простая диффузия, 3 — суммарная скорость переноса

обусловленный простой диффузией (рис. XVII.3).

Специфические ингибиторы транспортных систем имеют структурное сходство с транспортируемыми молекулами. Например, фторид-цин конкурентно ингибирует транспорт глюкозы в некоторые клетки, не проникая при этом через клеточную мембрану. В роли конкурентных ингибиторов транспорта сахаров, например D -глюкозы, могут выступать близкие по структуре сахара, например D -галактоза, способные транспортироваться через мембрану.

Существуют переносчики, обладающие двумя центрами связывания субстрата. В этом случае транспорт одного вещества через мембрану часто зависит от присутствия другого вещества. Примером такой системы транспорта служит совместный перенос в одном направлении (симпорт) некоторых аминокислот и Na^+ в эритроцитах и в эпителиальных клетках кишечника.

Движущей силой, транспорта с участием переносчика является градиент химического или электрохимического потенциала вещества. Функционирование систем с облегченной диффузией, так же как и простой диффузии, направлено на выравнивание градиентов и установление равновесия в системе. Однако градиенты вещества могут поддерживаться длительное время за счет того, что проникающие молекулы потребляются или образуются в ходе биохимических реакций по одну из сторон мембраны. □

Ткани животных обладают системами облегченной диффузии для ряда метаболитов, которые они получают из плазмы крови, например для сахаров, аминокислот, пуринов и глицерина.

Некоторые транспортные процессы, имеющие решающее значение для организма, протекают не только при участии переносчиков, но и с затратами энергии метаболизма, поддерживающими градиенты. Это позволяет транспортировать вещества против градиентов концентрации или электрохимического потенциала. Такие процессы называют активным транспортом (см. § 3, гл. V). Основное отличие активного транспорта от облегченной диффузии заключается в том, что одна из стадий активного транспорта является энергозависимой. Когда для переноса вещества используется энергия АТФ или окислительно-восстановительных реакций, транспорт называют первично-активным. Если же в качестве источника энергии используется градиент концентрации ионов, то транспорт называют вторично-активным. В отличие от предыдущего вида транспорта энергозависимая стадия этого процесса представляет собой антипорт или симпорт веществ с ионами. Более подробно системы активного транспорта рассмотрены в гл. XXVI.