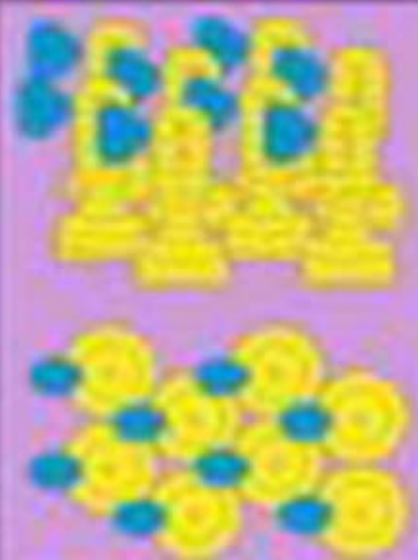


М.В. Фок



**Некоторые
аспекты
биохимической
физики, важные
для медицины**

Фок М.В.

Некоторые аспекты биохимической физики, важные для медицины



МОСКВА
ФИЗМАТЛИТ ®

УДК 577.3
ББК 28.05
Ф 75



Издание осуществлено при поддержке
Российского фонда фундаментальных
исследований по проекту 07-02-07006д

Фок М. В. **Некоторые аспекты биохимической физики, важные для медицины.** — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. — 128 с. — ISBN 978-5-9221-0788-4.

В форме, доступной для широкого круга специалистов в области биологии и медицины, изложены основы теории регулирования. Описано устройство принципиально нового прибора «КИНОКС», позволяющего исследовать кинетику оксигенации крови; рассмотрены исследованный с его помощью механизм перестройки цитоплазматической мембраны и роль мембраны в авторегуляции метаболизма клетки.

Приведены некоторые медико-биологические выводы.

ISBN 978-5-9221-0788-4

© ФИЗМАТЛИТ, 2007

© М. В. Фок, 2007

Содержание

Введение.....	4
---------------	---

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКЕ

1.1. Основные понятия молекулярной физики	7
1.2. Основные понятия теории регуляции	28

Глава 2

МЕХАНИЗМ ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА

2.1. Введение	34
2.2. Стабилизация одного параметра	35
2.3. Стабилизация двух параметров	39
2.4. Стабилизация концентрации белков при кратковременных флюктуациях ..	48

Глава 3

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

3.1. Введение	65
3.2. Мембрана эритроцита активно участвует в переносе кислорода.....	66
3.3. Кинокс — прибор для исследования кинетики оксигенации и деоксигенации крови.....	71
3.4. Молекулярный механизм изменения проницаемости цитоплазматической мембраны	85
3.5. Экспериментальное подтверждение механизма изменения проницаемости	90
3.6. Регуляция проницаемости мембраны эритроцита <i>in vivo</i>	98

Глава 4

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СЛЕДСТВИЯ РЕГУЛЯЦИИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ МЕМБРАН

4.1. Взаимодействие молекул воды с липидами матрикса мембраны	106
4.2. Диагностический кинокс	118
4.3. Биофизика гипертонии и диагностика.....	120
Список литературы	126

Биохимическая физика и медицина достигли такого уровня, когда для дальнейшего их развития требуются надежные количественные данные. Привычные для медицины оценки типа «улучшает» или «ухудшает» явно недостаточны. Например, что значит выражение «улучшает снабжение кислородом» — увеличивает или уменьшает? Ведь вреден как недостаток кислорода, так и избыток. В литературе можно даже встретить утверждение, будто к живым организмам законы физики не применимы. Но все мы состоим из атомов, которые, большей частью, объединены в молекулы, а молекулы — в более крупные образования. Есть в нас, конечно, и отдельные атомы и ионы. Поэтому физические законы, действующие в живом организме, те же самые, что и в неживой природе. Разница не в этом, а в свойствах структур, где эти законы действуют. При одной и той же массе и скорости брошенного мальчишкой камня результат броска зависит от того, попадет ли этот камень в столб или в чью-то голову, а также и от того, был ли это округлый булыжник или угловатый кусок щебня, т. е. зависит от структуры обоих взаимодействующих партнеров. В такой формулировке все это, конечно, прекрасно знают, но почему-то забывают, когда надо применять физические законы к рассмотрению процессов, протекающих в живых клетках и тканях. Некоторые даже ссылаются на известного физика Пригожина, который писал, что к живым организмам газовые законы не применимы. Но он имел в виду лишь то, что величина, называемая парциальным давлением растворенного в жидкости газа, например кислорода в плазме крови (pO_2), — вовсе не механическое давление, а мера концентрации этого газа в растворе. На стенки сосуда этот «газ» не давит. Мнение о неприменимости к организму законов физики связано и с тем, что ткани организма — сложная неоднородная система, для которой действительно не годятся взятые из учебников простые формулы, относящиеся к однородным средам. Многие не учитывают и того, что в клетках постоянно протекают взаимосвязанные биохимические и биофизические процессы и невозможно повлиять только на один из них, не затронув и другие процессы. Все эти ошибки вызваны тем, что авторы отмахиваются от трудных для них физико-химических вопросов, вместо того чтобы постараться в них разобраться. С этим связано и то, что количественные

данные, которые все-таки можно найти в литературе, как правило, не сопровождаются указанием, в каких опытах и при каких условиях они были получены. В лучшем случае отмечают «*in vivo*» или «*in vitro*», не сообщая, однако, при какой температуре — комнатной (20 °C) или температуре тела — и при каком атмосферном давлении — от которого зависит pO_2 вдыхаемого воздуха — было это «*in vitro*». Все это очень затрудняет применение таких данных для количественного анализа в том или ином конкретном случае, а нередко приводит к противоречиям между данными разных авторов. Вот пример. Во многих книгах можно найти такие физиологические данные: время обращения крови 45 секунд, т. е. за час она совершает 80 оборотов, а общее ее количество 5–6 литров; концентрация гемоглобина в эритроците 6 мМ/л, они занимают около 40 % объема крови; молекула гемоглобина обратимо присоединяет 4 молекулы кислорода. В цикле кровообращения эритроциты оксигенируются в легких почти до 100 %, но отдают тканям лишь 25 % имеющегося у них кислорода, т. е. по одной молекуле от каждой молекулы гемоглобина. Перемножив эти числа, получаем, что за час кровь отдает тканям примерно 1,2 М кислорода. Но потребление кислорода можно вычислить и по другим данным. В литературе можно найти утверждение, что человеку требуется один кубометр воздуха в час, причем в выдыхаемом воздухе содержится 16 % кислорода. Известно, что в чистом воздухе содержится 20 % кислорода, отсюда следует, что потребление кислорода составляет 4 % от общего объема вдыхаемого воздуха, или 40 литров в час. При нормальном атмосферном давлении и нуле градусов Цельсия одна грамм-молекула газа занимает 22,4 л, но неизвестно, при каких давлении и температуре воздуха был найден этот кубометр. Если предположить, что при 20 °C и нормальном давлении, то получится, что потребление кислорода равно 1,66 М в час, т. е. на 40 % больше. Чему верить?

Всем, конечно, очевидно, что без знания основ молекулярной физики невозможно разобраться в протекающих в клетках на молекулярном уровне процессах. Однако этого еще недостаточно. Дело в том, что клетки способны регулировать протекающие в них процессы, сохраняя постоянство своей внутренней среды несмотря на изменение внешних условий. Подчеркнем, что внешних для клетки, а не для всего организма. Например, изменение концентрации кислорода в соприкасающейся с клеткой межклеточной жидкости, чем бы оно ни было вызвано, является для нее изменением внешних условий. А организм стремится нарушить это постоянство, изменяя внутриклеточные процессы таким об-

разом, чтобы они служили организму в целом. Например, самим клеткам желудка желудочный сок не нужен, и они избавляются от него, выпуская его в полость желудка. А там он нужен для переваривания пищи и, значит, для обеспечения поступления питательных веществ во все клетки организма, в том числе и в клетки желудка, но не только. Многие болезни связаны с нарушением регуляции внутриклеточных процессов. Для того чтобы во всем этом разобраться, необходимо владеть хотя бы основными понятиями теории регуляции.

В первой главе книги разъясняются основные понятия как молекулярной физики, так и теории регуляции. Во второй главе в обобщенном и упрощенном виде проведен анализ внутриклеточных процессов, обеспечивающих гомеостаз, т. е. постоянство внутренней среды клеток. В третьей главе рассмотренные в предыдущих главах понятия применяются для описания молекулярного механизма изменения проницаемости оболочки клетки (цитоплазматической мембраны), влияния этих изменений на внутриклеточные процессы и их воздействия на проницаемость мембраны. Эта обратная связь играет большую роль в жизнедеятельности клеток. В четвертой главе сделаны некоторые выводы медико-биологического характера.

Я надеюсь, что эта книга поможет читателям критически обдумывать постановку количественных опытов, чтобы получать надежные количественные результаты, а главное — разбираться в молекулярных механизмах протекающих в организме процессов и во взаимосвязях между ними, а также делать хорошо обоснованные выводы, столь нужные для практической медицины.

Основные понятия, применяемые в биохимической физике

1.1. Основные понятия молекулярной физики

Электронная плотность. То что атом состоит из ядра и электронов, все, конечно, знают. Но далеко не все знают, что атомы не имеют резких границ, так как электрон — не точка. Его волновые свойства приводят к тому, что, строго говоря, плотность электронного заряда не равна нулю даже на макроскопическом расстоянии от ядра атома. Это означает, что ни атомы, ни молекулы не имеют резких границ. Электронные орбиты, изображения которых часто встречаются в книгах, это, в лучшем случае, всего лишь траектории центра тяжести электрона, а не электрона как целого.

Атомным диаметром называют такое расстояние между ядрами одинаковых атомов, на котором между ними возникают силы отталкивания, быстро возрастающие при их дальнейшем сближении. Но надо иметь в виду, что при еще большем сближении может возникнуть притяжение, которое приведет к образованию двухатомной молекулы. Отсутствие резких границ у атомов и молекул проявляется и в том, что их электронные оболочки легко деформируются. Атом — не мячик, а молекула — не резиновая игрушка. Об их форме и размерах можно говорить лишь приблизительно. В жидкости и в твердом теле нет пустот между атомами, но в то же время возможно диффузионное перемещение атомов и даже молекул.

Если уж сравнивать атом с мячиком, то надо сказать, что он похож на мячик, покрытый пушистым мехом, наподобие меховой шапки, причем толщина мехового слоя больше диаметра самого мячика. Молекула же похожа на игрушку, составленную из таких мячиков. К этому надо добавить, что, в отличие от настоящего меха, волоски на этих «игрушках» непрерывно шевелятся, поэтому при сближении таких «атомов» они начинают взаимодействовать, как только соприкасаются их волоски. Волоски могут так перепутаться, что потребуется некоторое усилие, чтобы отделить один «атом» от другого. В такой игрушечной «молекуле» волоски зани-

мают пространство между мячиками, и их сцепление друг с другом обеспечивает прочность этой «молекулы». А резко возрастающие силы отталкивания возникают лишь после того, как «атомы» сближаются настолько, что начинают соприкасаться сами мячики.

Картина получилась яркая, но не надо верить ей безоговорочно. Она нужна только для того, чтобы лучше запомнились необычные свойства электронной оболочки атомов и молекул. В действительности никаких волосков в ней нет. Это — сплошная среда, плотность которой в каждой точке зависит как от расположения ядер атомов, так и от того, находится ли молекула в основном или в возбужденном электронном состоянии. Под геометрической формой молекулы обычно подразумевают фигуру, образованную самими «мячиками», т. е. такой поверхностью, продвижение за которую вызывает резко возрастающие силы отталкивания.

Молекула воды. Ее обычно изображают как шарик (атом кислорода) с двумя отростками (атомы водорода), выходящими из него под тупым углом друг к другу (рис. 1). Подобную картинку можно найти во многих книгах (см., например, [1] и [2]). Разница состоит лишь в форме этих отростков. В тех же книгах можно найти и измеренную в опытах величину расстояния между ядрами

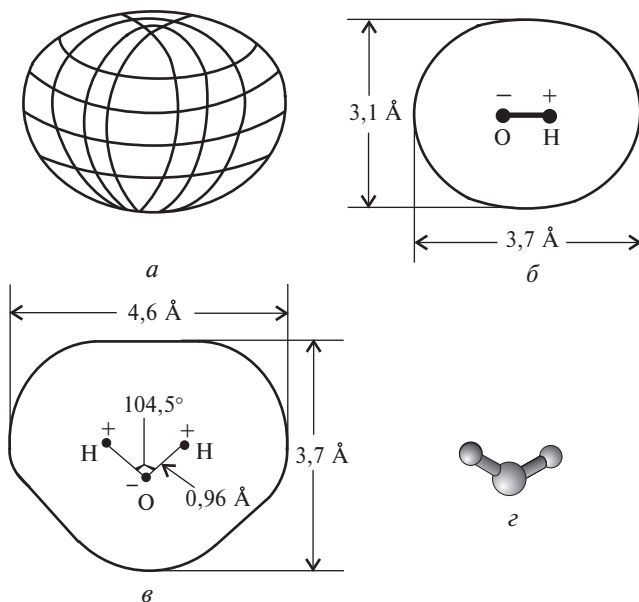


Рис. 1. Истинная форма молекулы воды: а — общий вид, б и в — разрезы плоскостями симметрии, г — данное в том же масштабе общепринятое изображение молекулы воды [2]. Их различие по размерам и форме бросается в глаза

атомов кислорода и водорода (оно чуть меньше одного ангстрема). Это позволяет оценить объем такой фигуры. Он получается, конечно, разным для разных картинок, но всегда не превышает нескольких десятых кубического ангстрема. А с другой стороны, по массе молекулы воды, числу молекул в грамм-молекуле и плотности воды получаем, что в жидкой воде на одну молекулу приходится 30 кубических ангстрем, т. е. в сотню раз больше. То что объем молекулы воды действительно таков, подтверждается очень малой сжимаемостью жидкой воды: чтобы уменьшить ее объем всего на 10 % требуется больше 3 000 атмосфер. Это значит, что молекулы в ней уже находятся на таком расстоянии друг от друга, когда дальнейшее их сближение вызывает резко возрастающие силы отталкивания. Если бы молекулы воды имели такую форму, какую рисуют в книгах, то сжать жидкую воду так, чтобы ее объем уменьшился раз в десять, было бы очень легко. В действительности даже о нескольких десятках процентов речи быть не может. Ошибка чудовищная! И такую чепуху авторы книг о воде переписывают друг у друга, не удосуживаясь сделать приведенную выше простую оценку!

Отсюда следует, что многие биохимические и биофизические явления, где участвуют молекулы воды, придется объяснять заново. Истинная форма молекулы воды напоминает пухлый треугольный пирожок (рис. 1а). Как следует из несложной оценки, ее толщина около 3,1 Å, длина 4,8 Å и ширина 3,7 Å [3]. Такая форма соответствует и полученному в результате квантовомеханического расчета распределению электронной плотности [4]. Но, как уже говорилось, электронная плотность отличается от нуля на любом расстоянии от атома. Поэтому неизвестно, какой электронной плотности соответствует та граница, начиная с которой возникают силы отталкивания. Следовательно, из такого расчета можно найти только геометрическую форму молекулы, но не ее размеры. Форма получается близкой к найденной простейшим способом, а приведенные выше размеры соответствуют найденному из опыта объему. Таким образом, рис. 1а гораздо ближе к действительности, чем рис. 1г.

Одним из следствий ошибки с формой молекул воды является утверждение, что они образуют водородные связи друг с другом. Если бы молекулы воды были такими, как их рисуют на картинках, то атом водорода одной молекулы мог бы подойти к атому кислорода другой молекулы на расстояние, значительно меньшее того, на котором он находится от его «собственного» атома кислорода, заменив тем самым один из атомов водорода «чужой»

молекулы. В действительности же форма молекулы такова, что подобное сближение невозможно. Возможность образования водородной связи исключает и то, что молекула воды имеет дипольный момент (1,84 Д). Как известно, водородные связи легко образуются между нейтральными углеводородными цепочками с не полностью насыщенными связями. Здесь же ничего подобного нет. Если принять, что центры тяжести двух положительных и отрицательного зарядов в молекуле воды совпадают с положением ядер водорода и кислорода, то получается, что кислород оттянул на себя по трети электронного облака от каждого атома водорода. Поэтому для обмена протоном необходимо, чтобы он «вылез» из оставшейся у него части электронной оболочки, а для обмена нейтральным атомом водорода необходимо, чтобы он оторвал от кислорода притянутую им часть своего электрона. Все это показывает, что предположение о существовании водородных связей между молекулами воды нельзя считать обоснованным. Следовательно, и эффекты, объясняемые существованием таких связей, надо объяснять как-то иначе. В частности, надо учитывать, что из-за сравнительно большого дипольного момента при относительно малых размерах молекул воды между ними должно быть сильное электростатическое взаимодействие.

Тепловое движение. В беспорядочном тепловом движении участвуют все частицы, причем независимо от их размеров средняя энергия теплового движения у всех частиц — от отдельных атомов до броуновских частиц, состоящих из огромного числа атомов, — одинакова. Она зависит только от температуры. Различаются лишь скорости движения — чем крупнее частица, тем меньше ее тепловая скорость. Но у атомов и некрупных молекул скорость огромна. Так, при комнатной температуре средняя скорость молекул воздуха около 412 м/с (почти 1 500 км/час). Они мечутся во все стороны, сталкиваются друг с другом и разлетаются в разные стороны, как бильярдные шары. С такой скоростью они стучатся и о нашу кожу. Мы этого не осознаем, но результат их действия ясно ощущаем. Если, например, скорость их движения уменьшится всего на 6 м/с, то нам станет холодно, а если возрастет на 6 м/с — то жарко. Такое изменение средней скорости теплового движения молекул воздуха соответствует изменению его температуры примерно на 7 °С, т. е. вместо 21 °С станет 14 или 28 °С. Как видно, тепловое движение играет огромную роль в жизнедеятельности всех организмов.

Из-за огромной скорости теплового движения многие вызванные им явления происходят очень часто. Например, молекулы

воздуха движутся так быстро, что хотя плотность воздуха невелика и все его молекулы, вместе взятые, занимают лишь 0,1 % общего объема, каждая из них, пролетев некоторое расстояние без сопротивления, сталкивается с другой молекулой примерно сотню миллионов раз в секунду. Конечно, не исключено, что в результате столкновения какая-нибудь молекула остановится, но через стомиллионную долю секунды, если не раньше, ее толкнет другая молекула и она снова будет двигаться с огромной скоростью. Такое же движение происходит и в бронхах, и в альвеолах. Казалось бы, по сравнению с тепловым движением, воздух в них следует считать неподвижным, и не только в них, но и в самом свирепом урагане. Но разрушительное действие урагана вызвано не тем, что увеличилась скорость хаотического движения молекул воздуха, а тем, что все они приобрели дополнительную скорость в одном и том же направлении и их движение стало частично направленным. Хаотическое и направленное движение всюду сопутствуют друг другу, в том числе и в живых организмах, но играют они разную роль. Так, хотя скорость направленного движения воздуха в бронхах в сотни тысяч раз меньше скорости хаотического движения его молекул, именно направленное движение обеспечивает доставку кислорода к альвеолам при вдохе и удаление выходящей из них углекислоты при выдохе. Хаотическое же движение (диффузия, о которой речь впереди) помогает продвижению кислорода по альвеолам и обеспечивает его движение в ацинусах, а также движение по ним углекислоты, направленное в противоположную сторону. В альвеолярных капиллярах продвижению кислорода к эритроцитам помогает частично направленное движение — перемешивание, вызванное течением крови через сужения и расширения альвеолярных капилляров. А внутри эритроцитов опять господствует хаотическое движение, диффузия, которая и доставляет кислород к гемоглобину.

В жидкости молекулы тоже все время движутся. Причем средняя скорость их движения того же порядка величины, что и в газе при той же температуре. Каждая молекула то прижимается к одной из соседних молекул, то отодвигается от нее и прижимается к другой молекуле. Иногда одновременно сходятся или раздвигаются несколько молекул. В результате то здесь, то там возникает местное уплотнение или разрежение — флуктуация плотности. Случайно изменяется (флуктуирует) не только плотность жидкости, но и скорость движения ее молекул, а значит и их кинетическая энергия. Каждая молекула жидкости может сравнительно легко продвинуться в одну сторону лишь на очень малое расстояние — всего лишь на