

**Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Московский физико-технический институт  
(национальный исследовательский университет)»**

**УТВЕРЖДЕНО**

**Директор физтех-школы  
биологической и медицинской  
физики**

**Д.В. Кузьмин**

|                            |   |
|----------------------------|---|
|                            | <b>Рабочая программа дисциплины (модуля)</b>  |
| <b>по дисциплине:</b>      | Биофизика мембранных процессов  |
| <b>по направлению:</b>     | Прикладные математика и физика  |
| <b>профиль подготовки:</b> | Медицинская физика и биоинформатика<br>Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики<br>кафедра физики живых систем |
| <b>курс:</b>               | 1   |
| <b>квалификация:</b>       | магистр   |

Семестр, формы промежуточной аттестации: 1 (осенний) - Экзамен

Аудиторных часов: 30 всего, в том числе:

лекции: 0 час.

семинары: 30 час.

лабораторные занятия: 0 час.

Самостоятельная работа: 30 час.

Подготовка к экзамену: 30 час.

Всего часов: 90, всего зач. ед.: 2

Программу составил: О.В. Батищев, канд. физ.-мат. наук, доцент

Программа обсуждена на заседании кафедры физики живых систем 04.06.2020

## Аннотация

Целью данной дисциплины является ознакомление магистров с современными экспериментальными и теоретическими достижениями в физике липидных жидкокристаллических мембран и их подготовка к решению сложных задач в области создания и исследования свойств новых биосовместимых материалов. Электростатика липидных бислоев. Разные типы мембранных потенциалов. Мембранный транспорт, включая подвижные переносчики и каналы. Электро-возбудимые среды. Механизм возникновения нервного импульса; скорость его распространения. Элементы мембранной биоэнергетики. Активный транспорт и различные моторы. Данная программа широко использует совокупность знаний, полученных из ранее читаемых курсов. Студент после освоения курса будет понимать структуру и функции биологических мембран, модели мембранных процессов, основных положениях механики и электростатики мембран, экспериментальные физические методы исследования мембран, основы теоретических методов анализа структуры и механических характеристик мембран, экспериментальные физические методы исследования структуры мембран, основы теории упругости жидких кристаллов.

## 1. Цели и задачи

### Цель дисциплины

ознакомление магистров с современными экспериментальными и теоретическими достижениями в физике липидных жидкокристаллических мембран и их подготовка к решению сложных задач в области создания и исследования свойств новых биосовместимых материалов. Электростатика липидных бислоев. Разные типы мембранных потенциалов. Мембранный транспорт, включая подвижные переносчики и каналы. Электро-возбудимые среды. Механизм возникновения нервного импульса; скорость его распространения. Элементы мембранной биоэнергетики. Активный транспорт и различные моторы. Данная программа широко использует совокупность знаний, полученных из ранее читаемых курсов.

### Задачи дисциплины

- научить студентов основам физики жидких кристаллов;
- научить студентов расчету фазовых диаграмм многокомпонентных мембран;
- научить студентов применению адаптированной теории упругости жидких кристаллов для оценки энергии и вычисления формы мембранных структур;
- научить студентов практическому применению методов и подходов биоэлектрoхимии мембран, включая пассивный и активный ионный транспорт;
- дать представление о механизмах слияния и деления мембран.

## 2. Перечень формируемых компетенций

Освоение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций:

| Код и наименование компетенции   | Индикаторы достижения компетенции   |
|--|---|
| ОПК-2 Имеет представление об актуальных проблемах науки и техники в области своей профессиональной деятельности, способен на научном языке формулировать профессиональные задачи | ОПК-2.3 Владеет профессиональной терминологией, используемой в современной научно-технической литературе, обладает навыками устного и письменного изложения результатов научной деятельности в рамках профессиональной коммуникации |
|  | ОПК-2.2 Способен оценивать актуальность исследований в области своей профессиональной деятельности и их практическую значимость   |
|  | ОПК-2.1 Имеет представление о современном состоянии исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности  |
| ПК-1 Способен ставить, формализовывать и   | ПК-1.1 Способен находить, анализировать и обобщать информацию об актуальных результатах исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности  |

|   |   |
|---|---|
| <p>решать задачи, в том числе разрабатывать и исследовать математические модели изучаемых явлений и процессов, системно анализировать научные проблемы, получать новые научные результаты</p> | <p>ПК-1.2 Способен выдвигать гипотезы, строить математические модели для описания изучаемых явлений и процессов, оценивать качество разработанной модели</p>      |
|   | <p>ПК-1.3 Способен применять теоретические и (или) экспериментальные методы исследований к конкретной научной задаче и интерпретировать полученные результаты</p> |

### 3. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине (модулю)

В результате освоения дисциплины обучающиеся должны

знать:

- структуру и функции биологических мембран;
- модели мембранных процессов;
- основных положениях механики и электростатики мембран;
- экспериментальные физические методы исследования мембран;
- основы теоретических методов анализа структуры и механических характеристик мембран;
- экспериментальные физические методы исследования структуры мембран;
- основы теории упругости жидких кристаллов.

уметь:

- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по механизмам протекания мембранных процессов;
- анализировать фазовые диаграммы многокомпонентных мембран;
- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по электродинамике биологических мембран;
- решать уравнения поведения биологических мембран в электрическом поле;
- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по исследованию структуры мембран;
- описывать поведение мембран с точки зрения теории упругости объемных жидких кристаллов.

владеть:

- навыками в области вычисления линейного натяжения границы двух мембранных фаз;
- методами вычисления энергии границы разрывного липидного монослоя;
- навыками в области электростатики мембран;
- методами вычисления мембранных потенциалов;
- навыками в области теории упругости жидких кристаллов в применении к биологическим мембранам;
- методами вычисления энергии топологических перестроек биомембран

### 4. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

#### 4.1. Разделы дисциплины (модуля) и трудоемкости по видам учебных занятий

| № | Тема (раздел) дисциплины  | Трудоемкость по видам учебных занятий, включая самостоятельную работу, час. |          |                 |                |
|---|---|---|----------|-----------------|----------------|
|   |   | Лекции  | Семинары | Лаборат. работы | Самост. работа |
| 1 | Активный транспорт и моторы.  |   | 3        |                 | 2              |
| 2 | Деление мембран.  |   | 3        |                 | 2              |
| 3 | Ионные каналы электровозбудимых клеток (Na <sup>+</sup> -канал, K <sup>+</sup> -канал). |   | 3        |                 | 2              |
| 4 | К истории предмета.   |   | 2        |                 | 2              |
| 5 | Мембранные потенциалы.  |   | 3        |                 | 2              |
| 6 | Мембранный транспорт.   |   | 3        |                 | 2              |

|                       |  |                    |    |  |    |
|-----------------------|--|--------------------|----|--|----|
| 7                     | Мембраны во внешних электрических полях.           |                    | 3  |  | 2  |
| 8                     | Слияние мембран.                                   |                    | 2  |  | 2  |
| 9                     | Структурная организация биомембран.                |                    | 2  |  | 2  |
| 10                    | Физико-химические и механические свойства мембран. |                    | 2  |  | 2  |
| 11                    | Элементы мембранной биоэнергетики.                 |                    | 2  |  | 2  |
| 12                    | Элементы теории возбудимых сред.                   |                    | 2  |  | 8  |
| Итого часов           |  |                    | 30 |  | 30 |
| Подготовка к экзамену |  | 30 час.            |    |  |    |
| Общая трудоёмкость    |  | 90 час., 2 зач.ед. |    |  |    |

#### 4.2. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам)

##### Семестр: 1 (Осенний)

##### 1. Активный транспорт и моторы.

В лекции рассмотрены два типа насосов – натриевый и протонный, т.е.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза и  $\text{H}^+$ -АТФаза, а также вращающий мотор флагеллярных бактерий. Структура этих систем уже известна, но механизм их действия остаётся на стадии изучения. Обсуждая этот вопрос мы базируемся на работах Лойгера, Апеля, Соколова с сотрудниками и др. (см. список литературы). Согласно Лойгеру, натриевый насос в исходном состоянии имеет два канала доступа, которые разделены высоким барьером. Введение АТФ радикально изменяет профиль энергии, так что ион натрия попадает в состояние окклюзии, в котором он энергезирован, но отделён высокими барьерами слева и справа. Это состояние метастабильно и следующая стадия состоит в исчезновении правого барьера, так что ион натрия скатывается в правый канал доступа, а затем переходит в правый раствор. В каком-то смысле насос работает как лифт, который за счёт энергии АТФ поднимает ион натрия вверх по энергии, а затем открывает правые ворота. Далее в лекции рассмотрен механизм действия  $\text{H}^+$ -АТФазы, где ключевым является вращение  $\gamma$ -субъединицы, которое напоминает ротор в случае флагеллярных бактерий. Далее приведена простая оценка числа протонов, которые переносятся через соответствующий канал для получения нужной скорости вращения.

##### 2. Деление мембран.

Завершающая стадия эндоцитоза состоит в разрыве тонкого перешейка (нанотрубочки), соединяющей везикулу с плазматической мембраной. Разрыв осуществляется белком динамином в присутствии ГТФ. Новейшие данные об этом процессе получены на модельной нанотрубке, которая вытягивается пэтч-пипеткой из плоского бислоя. Электрическая цепь устроена так, что имеется возможность измерять ток, текущий через нанотрубку определённой длины при заданной на концах трубки разности потенциалов. Таким способом удаётся измерить радиус нанотрубки и определить модуль изгиба, если известно натяжение. Белок динамин, который вводится в раствор, адсорбируется на поверхности нанотрубки в виде колец и сжимает её до определённого радиуса, но не приводит к делению. Если же теперь ввести в раствор ГТФ, то кольца разрушаются, нанотрубка локально провисает и образует интермедиат деления, что в конечном счёте приводит к разрыву нанотрубки. В лекции будут изложены полученные результаты, а также вытекающие из них гипотезы о возможном механизме процесса деления.

##### 3. Ионные каналы электровозбудимых клеток ( $\text{Na}^+$ -канал, $\text{K}^+$ -канал).

Особый интерес представляют  $\text{Na}^{+}$ - и  $\text{K}^{+}$ -каналы, т.к. именно они отвечают за генерацию и распространение нервных импульсов. Основа современных представлений о функционировании  $\text{Na}^{+}$  и  $\text{K}^{+}$ -каналов была заложена в классических работах Ходжкина и Хаксли. В результате этих исследований удалось осуществить функциональную реконструкцию этих каналов, основываясь на измерениях кинетики ионных токов в условиях фиксации мембранного потенциала разной величины. Применяя блокаторы  $\text{Na}^{+}$ - и  $\text{K}^{+}$ -каналов удалось раздельно измерить  $\text{Na}^{+}$ - и  $\text{K}^{+}$ -токи. Основываясь на этих результатах были получены вольтамперные характеристики каждого из токов. Модель канала выглядела как совокупность следующих функциональных блоков: ионофорный участок, активационные и инактивационные ворота, а также сенсоры мембранного потенциала, управляющие воротами. Количественно действие каналов описывалось с помощью уравнений Ходжкина-Хаксли. Важно подчеркнуть, что все измерения проводились на макроскопическом участке аксона, причём механизм переноса ионов оставался неизвестным – то ли подвижные переносчики, то ли эстафета. Новая эра в электрофизиологии началась после создания метода пэтч-кламп (Неер и Сакман), который в сочетании со структурными исследованиями и привлечением мутантов позволил перейти на уровень изучения одиночных каналов. Все эти вопросы, включая новейшие достижения, изложены в данной лекции.

#### 4. К истории предмета.

От электрических рыб, известных со времён античности, до опытов Гальвани и Вольты, которые положили начало научному подходу к изучению мембранных явлений. Драматический диспут Гальвани и Вольты привёл к двум великим открытиям: было доказано существование «животного» электричества и обнаружена контактная разность потенциалов. Несмотря на ошибочную трактовку «металлического» электричества Вольты создал источник тока, который исходно получил название «вольтов столб», а затем – гальванический элемент. Через многие годы Фарадей установил механизм действия гальванического элемента, свободный от конфликта с законом сохранения энергии.

Так начиналась биофизика мембран, которая на сегодня рассматривается как раздел молекулярной биологии клетки. Говоря о мембранах, имеют ввиду не только плазматические мембраны, но и различные мембранные образования, находящиеся внутри клетки. На сегодня установлено, что мембраны осуществляют множество важнейших функций. К их числу относятся: барьерная, информационная (генерация и передача нервного импульса), преобразование энергии, регуляция, активный транспорт. Все эти функции осуществляются белками и белок-липидными комплексами. Следуя Шредингеру, принято рассматривать их как молекулярные машины, а клетку – как завод, который состоит из многих цехов. Все эти вопросы будут рассмотрены в последующих лекциях.

#### 5. Мембранные потенциалы.

Электрохимический потенциал. Потенциал Гальвани, потенциал Вольты. Работа выхода. Мембранный потенциал в случае равновесных систем – потенциал Нернста. Потенциал распределения. Потенциал Гиббса-Доннана. Мембранный потенциал (диффузионный) в случае неравновесных систем. Потенциал Планка, потенциал Гольдмана.

Двойной электрический слой: распределение потенциала и концентрации ионов у заряженной границы мембраны. Понятие о микропотенциале, метод его расчёта. Компоненты мембранного потенциала: трансмембранный, поверхностный и граничный потенциалы, внутримембранный скачок потенциала.

Методы измерения всех компонент мембранного потенциала: электрофорез (уравнение Смолуховского), измерение проводимости мембраны по гидрофобным ионам при различной ионной силе индифферентного электролита, компенсация внутримембранного поля, пэтч-кламп. Метод флуоресцентных зондов.

#### 6. Мембранный транспорт.

Во вводной лекции 1 говорилось о том, что барьерная функция мембран крайне важна, т.к. она поддерживает индивидуальность клетки и её состав. Барьерные свойства биомембран обеспечены низкой диэлектрической постоянной ( $\epsilon \sim 2-3$ ) области гидрофобных хвостов липидных молекул. Оценки высоты барьера по формуле Борна дают величины  $> 100$  кТ для малых гидрофильных ионов, таких как  $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ . Ситуация с гидрофобными ионами выглядит по иному, они имеют значительный коэффициент распределения вода–гидрофобика в пользу последней. Их перенос через мембрану сводится к диффузии и миграции. Возвращаясь к малым гидрофильным ионам мы приходим к необходимости привлечения подвижных переносчиков типа валиномицина или каналов, таких как грамицидин. В последнем случае особенность транспорта состоит в том, что он является одnorядным. Теория и экспериментальные исследования этих вариантов индуцированного ионного транспорта детально описаны в данной лекции.

## 7. Мембраны во внешних электрических полях.

Клетка или липосома, несущие на поверхности электрический заряд, движутся в постоянном электрическом поле с постоянной скоростью, которая определяется уравнением Смолуховского. В переменном электрическом поле возникает т.н. диэлектрофорез. Каждая клетка обретает определённый электрический момент, в результате чего они выстраиваются по силовым линиям поля, притягиваются друг к другу и втягиваются в область максимального поля. При увеличении напряжённости клетки деформируются, а затем, в области полюсов происходит явление электропорации. Оно было досконально изучено на плоских бислойных липидных мембранах (БЛМ). Время жизни БЛМ зависит от амплитуды приложенной разности потенциалов и липидного состава. В данной лекции подробно изложены результаты экспериментов и соответствующая теория, которая охватывает как необратимый пробой, так и обратимый, который реализуется только в случае БЛМ определённого состава. Электропорация имеет ряд биомедицинских и биотехнологических приложений, включая электротрансфекцию, трансдермальную электротерапию и диагностику.

## 8. Слияние мембран.

Слияние различных мембранных образований – важнейшее явление в жизни клетки. Механизм слияния был установлен на модели двух плоских липидных бислоёв, которые сближались с помощью гидростатического давления. Эксперименты Меликяна, Черномордика и др. показали, что первой стадией процесса является монослойное слияние. Оно происходит путём образования перемычки, получившей название сталка. Теория столкнов и последующих стадий их эволюции была разработана Козловым и Маркиным. Было показано, что исход процесса определяется молекулярной геометрией липидных молекул, входящих в состав бислоёв. Далее было установлено, что механизм столкнов универсален. Это было доказано на примере вирусного слияния, т.к. в этой системе единственным фьюзогеном являются молекулы гемагглютинина, структура которых при pH7 и pH5 была известна с атомным разрешением. Сравнительно недавно в лаборатории Ротмана (США) было доказано, что при экзоцитозе синаптических пузырьков, где роль фьюзогенов играют белки SNARE, работает механизм столкнов. В данной лекции подробно обсуждены теория и различные экспериментальные подходы к изучению механизма слияния.

## 9. Структурная организация биомембран.

Химический состав мембран. Амфифильная природа фосфолипидов, обеспечивающая их бислойную организацию в водном окружении. Латеральная организация. Жидко-мозаичная модель Зингера и Никольсона. Её современные модификации, которые привели к представлениям о сложной иерархии липид-белковых структур. Понятие о липидных и липид-белковых рафтах, в которых липидная компонента находится в жидко-упорядоченном состоянии. Экспериментальное обнаружение рафтов – микронных и нанометровых – в модельных липидных системах. Теория образования и роста липидных рафтов в условиях пересыщения, включающая стадии нуклеации, независимого роста, коалесценции, слияние рафтов и их дробление. Липид-белковые рафты возникают в условиях недонасыщения по механизму смачивания, когда белки являются центрами локального фазового перехода. Роль рафтов проявляется в трафике, сигнализации, слиянии и делении мембранных структур.

## 10. Физико-химические и механические свойства мембран.

В последние годы получили развитие неинвазивные методы изучения внутриклеточных процессов. Они позволяют продвинуться в феноменологии жизни клетки, но ничего не дают в смысле познания устройства и механизма действия молекулярных машин. Здесь на помощь приходят модели, максимально приближенные к биосистемам. В этом плане особую роль играют плоские липидные бислои и липосомы, в которых удаётся реконструировать различные белки и пептиды. Ниже перечислены те конкретные вопросы, которые должны быть решены для успешного моделирования конкретных биосистем.

Плоские бислои и липосомы как модели для изучения свойств липидной компоненты клеточных мембран. Натяжение и поверхностное давление. Диэлектрические свойства. Коэффициенты латеральной диффузии. Проводимость модельных и клеточных мембран. Мембрана как жидкий кристалл. Основные деформационные моды: изгиб, растяжение-сжатие и тилт. Типичные значения всех модулей.

Молекулярные машины клетки принято делить на две категории: предсуществующие, такие как ионные каналы и насосы, а также транзиторные, которые собираются по мере необходимости. Наиболее яркие примеры, это машины, отвечающие за слияние (экзоцитоз) и деление (эндоцитоз) мембран. Эти вопросы подробно освещены в лекциях 11 и 12.

## 11. Элементы мембранной биоэнергетики.

Задача данной лекции состоит в том, чтобы обратить внимание на некоторые аспекты мембранной биоэнергетики с точки зрения биоэлектрохимии. В одной из статей Митчелл подчёркивал, что митохондрия – это топливный элемент. Это утверждение не совсем точное. Правильнее говорить о том, что топливным элементом является дыхательная цепь, который сопряжён с химическим реактором –  $H^+$ -АТФазой, которая превращает АДФ в АТФ. Планируется также обсудить идею Вильямса, согласно которой протон переносится к месту потребления не через объём митохондрии, а латерально, в ходе диффузии вдоль мембраны. В литературе до сих пор идут дискуссии по этому поводу, но природа барьера, который удерживает протоны у самой мембраны, пока не выяснена.

## 12. Элементы теории возбудимых сред.

Простейший пример возбудимой среды – это одиночное нервное волокно. Известно, что его локальная деполяризация приводит к генерации нервного импульса, который распространяется с постоянной скоростью. На языке И.Пригожина нервный импульс представляет собой пространственно-временную диссипативную структуру. Важно подчеркнуть аналогию между распространением нервного импульса и фронта пламени, скажем, вдоль бикфордова шнура. В принципе можно найти скорость нервного импульса основываясь на уравнениях Ходжкина-Хаксли, хотя путь этот очень сложен. В данной лекции мы обсуждаем другой подход, основанный на анализе размерностей и введении мембранного генератора тока (Маркин и Чизмаджев, Биофизика, 1968 г.).

Важный пример возбудимой среды – это нервно-мышечная ткань сердца, которая моделировалась с помощью диффузионно-химической системы, предложенной Жаботинским и Кринским. Эта модель позволила приблизиться к описанию явления фибрилляции, имеющего большое медико-биологическое значение. Краткое обсуждение этих проблем содержится в данной лекции.

## 5. Описание материально-технической базы, необходимой для осуществления образовательного процесса по дисциплине (модулю)

Учебная аудитория, оснащенная компьютером и мультимедийным оборудованием (проектор, звуковая система).

## 6. Перечень рекомендуемой литературы

Основная литература

Базовая кафедра предоставляет литературу

1. Chizmadzhev Yu.A. Single membrane in electric field. Chapter 1. In: Book "Bioelectrochemistry of Membranes". V.6. Birkhauser Verlag Basel, 2004, p.1-21.
2. Chizmadzhev Yu.A., Teissie J., Walz D. Lipid bilayer electropermeabilization. Chapter 5. Там же, с.173-203.
3. Chizmadzhev Yu.A. The mechanism of lipid/protein rearrangement during viral infection. Bioelectrochemistry, 2004, v.63/1-2, p.129-136.
4. Frolov V.A.J., Chizmadzhev Yu.A., Cohen F.S., Zimmerberg J. "Entropic traps" in the kinetics of phase separation in multicomponent membranes. Biophysical Journal, 2006, v.91, p.189-205.
5. Башкиров П.В. Мембранные нанотрубки в электрическом поле как система для измерения механических параметров липидного бислоя. Биол. мембраны. 2007, т.24, № 2, с.183-192.
6. Зарницын В.Г., Прауэниц М.Р., Чизмаджев Ю.А. Физические методы переноса нуклеиновых кислот в ткани и клетки. (Обзор) Биол. мембраны, 2004, т.21, с.355-373.

#### Дополнительная литература

Базовая кафедра предоставляет литературу

1. Hille B. "Ionic Channels of Excitable Membranes". Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts, 2001 г.
2. Феттер К. Электрохимическая кинетика. М.: Химия, 1967.
3. Маркин В.С., Чизмаджев Ю.А. Индуцированный ионный транспорт. М.: Наука, 1974.
4. Ходжкин А. Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
5. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. М.: Наука, 1972.
6. Адамсон Дж. Физическая химия поверхности. М.: Мир, 1980.
7. Овчинников Ю.А., Иванов В.Т., Шкроб А.М. Мембрано-активные комплексоны. М.: Наука, 1974.
8. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. Теория возбудимых сред. М.: Наука, 1981.
9. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А. Введение в электрохимическую кинетику. М.: Высшая школа, 1975.
10. Luger P. "Electrogenic Ion Pumps". Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts, 1991.
11. Левич В.Г. Физико-химическая гидродинамика. М., 1959.
12. Рубин А.Б. Биофизика. Книга 1 и 2. М.: Высшая школа, 1987.
13. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М.: Мир, 1980.
14. Черномордик Л.В., Меликян Г.Б., Чизмаджев Ю.А. Плоские липидные бислои как модель для изучения слияния биологических мембран. (Обзор) Биол. мембраны, 1987, т.4, № 2, с.117-164.
15. Чизмаджев Ю.А., Черномордик Л.В., Пастушенко В.Ф., Абидор И.Г. Электрический пробой бислойных липидных мембран. (Обзор) Итоги науки и техники. Биофизика, т.2. М.: ВИНТИ, 1982, с.161-266.

#### **7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети "Интернет", необходимых для освоения дисциплины (модуля)**

Не используются

#### **8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине (модулю), включая перечень необходимого программного обеспечения и информационных справочных систем (при необходимости)**

Электронные ресурсы, включая доступ к базам данных, доступ к фондам библиотеки.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> — база данных статей

Для части занятий потребуется Zoom. Google Drive для доступа к материалам курса.

Приветствуется наличие во время занятий смартфонов/ноутбуков для участия в интерактивных упражнениях.

#### **9. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины (модуля)**

Студент, изучающий дисциплину, должен с одной стороны, овладеть общим понятийным аппаратом, а с другой стороны, должен научиться применять теоретические знания на практике.



В результате изучения дисциплины студент должен знать основные определения дисциплины, уметь применять полученные знания для решения различных задач.

Успешное освоение курса требует:

- посещения всех занятий, предусмотренных учебным планом по дисциплине;
- ведения конспекта занятий;
- напряжённой самостоятельной работы студента.

Самостоятельная работа включает в себя:

- чтение рекомендованной литературы;
- проработку учебного материала, подготовку ответов на вопросы, предназначенных для самостоятельного изучения;
- решение задач, предлагаемых студентам на занятиях;
- подготовку к выполнению заданий текущей и промежуточной аттестации.

Показателем владения материалом служит умение без конспекта отвечать на вопросы по темам дисциплины.

Важно добиться понимания изучаемого материала, а не механического его запоминания. При затруднении изучения отдельных тем, вопросов, следует обращаться за консультациями к преподавателю.

Возможен промежуточный контроль знаний студентов в виде решения задач в соответствии с тематикой занятий.

**ОЦЕНОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)**

**по направлению:** Прикладные математика и физика  
**профиль подготовки:** Медицинская физика и биоинформатика  
Физтех-школа Биологической и Медицинской Физики  
кафедра физики живых систем  
**курс:** 1  
**квалификация:** магистр

Семестр, формы промежуточной аттестации: 1 (осенний) - Экзамен

**Разработчик:** О.В. Батищев, канд. физ.-мат. наук, доцент

## 1. Компетенции, формируемые в процессе изучения дисциплины

| Код и наименование компетенции  | Индикаторы достижения компетенции   |
|---|---|
| ОПК-2 Имеет представление об актуальных проблемах науки и техники в области своей профессиональной деятельности, способен на научном языке формулировать профессиональные задачи  | ОПК-2.3 Владеет профессиональной терминологией, используемой в современной научно-технической литературе, обладает навыками устного и письменного изложения результатов научной деятельности в рамках профессиональной коммуникации |
|   | ОПК-2.2 Способен оценивать актуальность исследований в области своей профессиональной деятельности и их практическую значимость   |
|   | ОПК-2.1 Имеет представление о современном состоянии исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности  |
| ПК-1 Способен ставить, формализовывать и решать задачи, в том числе разрабатывать и исследовать математические модели изучаемых явлений и процессов, системно анализировать научные проблемы, получать новые научные результаты | ПК-1.1 Способен находить, анализировать и обобщать информацию об актуальных результатах исследований в рамках тематической области своей профессиональной деятельности  |
|   | ПК-1.2 Способен выдвигать гипотезы, строить математические модели для описания изучаемых явлений и процессов, оценивать качество разработанной модели   |
|   | ПК-1.3 Способен применять теоретические и (или) экспериментальные методы исследований к конкретной научной задаче и интерпретировать полученные результаты  |

## 2. Показатели оценивания компетенций

В результате изучения дисциплины «Биофизика мембранных процессов» обучающийся должен:

### знать:

- структуру и функции биологических мембран;
- модели мембранных процессов;
- основных положениях механики и электростатики мембран;
- экспериментальные физические методы исследования мембран;
- основы теоретических методов анализа структуры и механических характеристик мембран;
- экспериментальные физические методы исследования структуры мембран;
- основы теории упругости жидких кристаллов.

### уметь:

- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по механизмам протекания мембранных процессов;
- анализировать фазовые диаграммы многокомпонентных мембран;
- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по электродинамике биологических мембран;
- решать уравнения поведения биологических мембран в электрическом поле;
- формулировать цели исследований и ставить научные задачи по исследованию структуры мембран;
- описывать поведение мембран с точки зрения теории упругости объемных жидких кристаллов.

### владеть:

- навыками в области вычисления линейного натяжения границы двух мембранных фаз;
- методами вычисления энергии границы разрывного липидного монослоя;
- навыками в области электростатики мембран;
- методами вычисления мембранных потенциалов;
- навыками в области теории упругости жидких кристаллов в применении к биологическим мембранам;
- методами вычисления энергии топологических перестроек биомембран

### 3. Перечень типовых (примерных) вопросов, заданий, тем для подготовки к текущему контролю

Во время текущего контроля студент должен уметь ответить на следующие вопросы:

1. Задавая типичными значениями диэлектрических постоянных водного раствора и липидного бислоя, а также радиусом иона и его зарядом, оценить с помощью формулы Борна работу переноса иона из полярной фазы в гидрофобную.
2. Оценить время установления потенциала Нернста на липидном бислое, который проникаем только для анионов (или катионов) бинарного раствора электролита. Время отсчитывается от того момента, когда концентрация с одной из сторон мембраны изменяется скачком от  $c_1$  до  $c_2$ .
3. Сделать такую же оценку для случая диффузионного потенциала.
4. Основываясь на материале лекции 4, где речь шла о двойном электрическом слое одиночной мембраны, решить задачу о распределении потенциала между двумя мембранами, расстояние между которыми меньше дебаевской длины.
5. Используя результаты задачи 4 найти силу расталкивания двух мембран в двух случаях: а) когда фиксирован поверхностный потенциал и б) когда фиксирована плотность поверхностного заряда.
6. В лекции 3, в той части, где речь шла о механике мембран, говорилось о различных деформационных модах, в том числе о деформации изгиба. Основываясь на этом и используя уравнение Хельфриха, вычислить изгибную энергию липосомы радиуса  $R$ .
7. В развитие задачи 6, вычислить работу, которую надо совершить, чтобы превратить сферическую липосому в цилиндрическую трубку той же площади.
8. В лекции 5, вычисляя работу образования поры радиуса  $r$ , мы основывались на параболической зависимости свободной энергии от  $r$ . Требуется оценить, до каких это приближение справедливо и сколь велика погрешность при  $r > \dots$ .
9. В лекции 8 было показано, как можно оценить скорость распространения нервного импульса по гладким волокнам. Попробуйте оценить, каков выигрыш в скорости возникает при переходе к миелинизированным волокнам.
10. Из соображений размерности оценить какое число протонов при данном  $\Delta\phi$  необходимо перенести в единицу времени через каналы в статоре вращающего мотора флагеллярных бактерий, чтобы обеспечить скорость вращения  $N$  оборотов в секунду.
11. Минимизируя свободную энергию липидной нанотрубки, найти связь её радиуса с модулем изгиба и натяжением.

Во время занятий могут проходить интерактивные обсуждения в чатах курса, что будет являться домашним заданием. Возможно выполнение патентного поиска в качестве самостоятельной задачи. Успешное выполнение всех заданий по курсу и выполнение контрольных срезов знаний дает преимущество на экзамене.

### 4. Перечень типовых (примерных) вопросов и тем для проведения промежуточной аттестации обучающихся

Задачи.

1. Задавая типичными значениями диэлектрических постоянных водного раствора и липидного бислоя, а также радиусом иона и его зарядом, оценить с помощью формулы Борна работу переноса иона из полярной фазы в гидрофобную.
2. Оценить время установления потенциала Нернста на липидном бислое, который проникаем только для анионов (или катионов) бинарного раствора электролита. Время отсчитывается от того момента, когда концентрация с одной из сторон мембраны изменяется скачком от  $c_1$  до  $c_2$ .
3. Сделать такую же оценку для случая диффузионного потенциала.
4. Основываясь на материале лекции 4, где речь шла о двойном электрическом слое одиночной мембраны, решить задачу о распределении потенциала между двумя мембранами, расстояние между которыми меньше дебаевской длины.
5. Используя результаты задачи 4 найти силу расталкивания двух мембран в двух случаях: а) когда фиксирован поверхностный потенциал и б) когда фиксирована плотность поверхностного заряда.

6. В лекции 3, в той части, где речь шла о механике мембран, говорилось о различных деформационных модах, в том числе о деформации изгиба. Основываясь на этом и используя уравнение Хельфриха, вычислить изгибную энергию липосомы радиуса  $R$ .
7. В развитие задачи 6, вычислить работу, которую надо совершить, чтобы превратить сферическую липосому в цилиндрическую трубку той же площади.
8. В лекции 5, вычисляя работу образования поры радиуса  $r$ , мы основывались на параболической зависимости свободной энергии от  $r$ . Требуется оценить, до каких это приближение справедливо и сколь велика погрешность при  $r > \dots$ .
9. В лекции 8 было показано, как можно оценить скорость распространения нервного импульса по гладким волокнам. Попробуйте оценить, каков выигрыш в скорости возникает при переходе к миелинизированным волокнам.
10. Из соображений размерности оценить какое число протонов при данном  $\Delta\phi$  необходимо перенести в единицу времени через каналы в статоре вращающего мотора флагеллярных бактерий, чтобы обеспечить скорость вращения  $N$  оборотов в секунду.
11. Минимизируя свободную энергию липидной нанотрубки, найти связь её радиуса с модулем изгиба и натяжением.

#### Контрольные вопросы.

1. Вывести формулу Нернста двумя способами – термодинамически и кинетически.
2. Получить выражение для потенциала Доннана.
3. Уравнение Нернста-Планка. Диффузионный потенциал – приближение Планка для случая «толстых» мембран. Уравнение Гольдмана для «тонких» мембран.
4. Получить выражение для распределения потенциала в диффузной обкладке двойного электрического слоя. Найти распределение концентраций анионов и катионов в двойном слое.
5. Обсудить электростатику мембран включая все компоненты мембранного потенциала: трансмембранный, поверхностный и граничный (или дипольный).
6. Рассказать о трёх методах измерения всех компонент мембранного потенциала: через уравнение Смолуховского, метод компенсации внутримембранного скачка потенциала, а также метод, основанный на использовании гидрофобных ионов.
7. Метод оптических зондов для измерения трансмембранного потенциала – его принцип и примеры использования для различных систем.
8. Мембранный транспорт – случай подвижных переносчиков (валиномицин). Теория и экспериментальная проверка.
9. Эстафетный перенос. Случаи постоянного и переменного тока.
10. Расчёт энергии иона в мембране методом Борна. Примеры – малые ионы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и др.) и тот же  $\text{K}^+$ , но находящийся внутри «бублика» – валиномицина.

#### Критерии оценивания

Оценка отлично (10 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины, проявляющему интерес к данной предметной области, продемонстрировавшему умение уверенно и творчески применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично (9 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, свободное и правильное обоснование принятых решений.

Оценка отлично (8 баллов) - выставляется студенту, показавшему всесторонние, систематизированные, глубокие знания учебной программы дисциплины и умение уверенно применять их на практике при решении конкретных задач, правильное обоснование принятых решений, с некоторыми недочетами.

Оценка хорошо (7 баллов) - выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но недостаточно грамотно обосновывает полученные результаты.

Оценка хорошо (6 баллов) - выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач некоторые неточности.

Оценка хорошо (5 баллов) - выставляется студенту, если он в основном знает материал, грамотно и по существу излагает его, умеет применять полученные знания на практике, но допускает в ответе или в решении задач достаточно большое количество неточностей.

Оценка удовлетворительно (4 балла) - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, недостаточно правильные формулировки базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, но при этом он освоил основные разделы учебной программы, необходимые для дальнейшего обучения, и может применять полученные знания по образцу в стандартной ситуации.

Оценка удовлетворительно (3 балла) - выставляется студенту, показавшему фрагментарный, разрозненный характер знаний, допускающему ошибки в формулировках базовых понятий, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, слабо владеет основными разделами учебной программы, необходимыми для дальнейшего обучения и с трудом применяет полученные знания даже в стандартной ситуации.

Оценка неудовлетворительно (2 балла) - выставляется студенту, который не знает большей части основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубые ошибки в формулировках основных принципов и не умеет использовать полученные знания при решении типовых задач.

Оценка неудовлетворительно (1 балл) - выставляется студенту, который не знает основного содержания учебной программы дисциплины, допускает грубейшие ошибки в формулировках базовых понятий дисциплины и вообще не имеет навыков решения типовых практических задач.

## **5. Методические материалы, определяющие процедуры оценивания знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности**

При проведении устного экзамена обучающемуся предоставляется 30 минут на подготовку. Опрос обучающегося по билету на устном экзамене не должен превышать одного астрономического часа