

DOI 10.26886/2523-6938.1(2)2018.8

UDC 577.352.5:577.23

MECHANISMS OF BIOENERGETICS PROCESSES IN BIOMEMBRANES

(Part 1)

V. A. Bocharov, MD, PhD, DSc, Professor

Medical Centre «ORTO-DENT/BIO-DERM», Ukraine, Odessa

L. Yu. Phylatova

«Filatov Aesthetic and Cosmetology Center», Украина, Одесса

L. V. Kuts, MD, PhD, DSc, Associate Professor

Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

V. V. Bocharova, MD, PhD

M. N. Lebedyuk, MD, PhD, DSc, Professor

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

The subject of the study is cellular and extracellular bioenergetics processes in human organism. The aim of the work is to analyze the mechanisms of bioenergetics processes in the human organism under physiological conditions. The analysis of the general energy mechanisms of the functions of cells and components of the extracellular matrix in physiological conditions occurring in the human organism. Bioenergetics aspects of water exchange, conformational changes in proteins, symport, antiport, transport of biologically active compounds, the work of receptor proteins, protein-enzymes, the functions of cells providing protective mechanisms (immune, etc.) have been studied.

Keywords: bioenergetics of cells and components of extracellular matrix.

¹В. А. Бочаров, доктор медицинских наук, профессор; ²Л. Ю. Филатова; ³Л. В. Куц, доктор медицинских наук, доцент; ⁴В. В. Бочарова, кандидат медицинских наук; ⁴М. Н. Лебедюк, доктор

*медицинских наук, профессор. Механизмы биоэнергетических процессов в биомембранах / ¹Medical Centre «ORTO-DENT/BIO-
DERM», Ukraine, Odessa; ²«Filatov Aesthetic and Cosmetology Center»,
Украина, Одесса; ³Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy;
⁴Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса*

Предмет исследования – клеточные и экстрацеллюлярные биоэнергетические процессы в организме человека. Цель работы – анализ механизмов биоэнергетических процессов в организме человека в физиологических условиях. Проведен анализ общеэнергетических механизмов функций клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса в физиологических условиях, происходящих в организме человека. Рассмотрены биоэнергетические аспекты обмена воды, конформационных изменений белков, симпорта, антипорта, транспорта биологически активных соединений, работы рецепторных белков, белков-ферментов, функций клеток обеспечения защитных механизмов (иммунных и др.).

Ключевые слова: биоэнергетика клеток и компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Биоэнергетические процессы играют важнейшее значение в жизнедеятельности организма человека. В этом первом сообщении рассмотрены «ключевые» аспекты проблемы применительно к общим механизмам функций биомембран.

Одним из таких механизмов является транспорт энергии, который как и транспорт веществ, обеспечивающих жизнедеятельность всего организма, происходит через биомембраны клеток с участием их структур и все метаболические процессы связаны с наличием и

поддержанием градиентов величин на мембранах не только химических и тепловых, но также электрических и электрохимических.

В отличие от прокариотов, окруженных единственной плазматической мембраной и не имеющих в своем составе других компарментов, в эукариотов размер клеток намного больше, и поэтому в их организмах возникает необходимость преодолевать диффузные ограничения скоростей биохимических реакций, в связи с чем внутреннее пространство клеток разбито на компарменты (органеллы). Следует четко себе представлять, что мембраны образуют замкнутые пространства не случайно – они отделяют «люмены» (внутреннее водное пространство органеллы) от «цитозоля» (водное пространство остальной части клетки); «цитоплазмой» же называют все содержимое клетки между внешней мембраной ее ядра и мембраной плазматической (т. е., цитозоль – это водный раствор цитоплазмы).

Хотя все мембраны клетки имеют сложную бислойную структуру, все же каждая ее органелла (окруженная одной или несколькими биомембранами) в своей мембране имеет уникальный набор встроенных белков; уникальный набор белков содержит и люмен органелл. Суммарная площадь этих «внутренних» мембран клетки в десятки раз превышает площадь «наружной» (плазматической) ее мембраны (соответственно, площадь плазматической мембраны приблизительно 1000 мкм^2 , внутренних мембран – 10000 мкм^2).

Однако все мембраны контролируют процессы перемещения молекул (в клетку – и с клетки, в люмен – и с люмена). Мембраны участвуют во взаимодействиях между компарментами двумя способами:

- 1) за счет физического переноса ионов или молекул (внутри или из компармента через мембрану);

2) путем передачи информации за счет индукции в компарментах изменений конформации.

Кроме вышеобозначенных основных элементов архитектуры эукариотической клетки (мембраны + органеллы + цитозоль) важную роль выполняет и «цитоскелет» (площадь – приблизительно 100000 мкм²) – расположенный в цитозоле прочный каркас из трех типов белковых филаментов механически поддерживающий мембраны клеток и определяющий дизайн (специфическую форму) каждого типа клеток (определяющуюся внутриклеточным расположением органелл). Но, цитоскелет служит и местом: 1) крепления (определенных белков); 2) протекания (множества клеточных процессов); 3) «заякоривания» (мембран клетки).

Липиды в отношении биомембран определяют их форму, физико-химические свойства, участвуют в присоединении белков к мембранам, управляют активностью белков мембран и передачей сигналов через мембрану.

Ферменты активно участвуют во многих функциях мембран – катализируют трансмембранные реакции, участвуют в собственно биосинтезе мембран (действуя на мембрансвязанные субстраты).

Большинство жизненно важных функций клеток связаны с мембранами: биосинтез и секреция белков, функционирование систем гормонального ответа, биоэнергетические процессы. В отношении «биоэнергетики мембран» следует обратить внимание на то, что именно в них локализованы наиболее важные реакции энергетического обмена – окислительного фосфорилирования (дыхательная цепь).

Все предлагавшиеся модели структуры биомембран («липидного бислоя» Гортера и Гренделя, трехслойная («бутербродная») модель Дэвсона-Данелли, жидкостно-мозаичная модель Сингера и

Никольсона) были подтверждены в 1935 г. Коулом и Кертсоном, определившими их высокое электрическое сопротивление ($R=10^7$ Ом·м²) большую удельную емкость ($C_s=0,5 \times 10^{-2}$ Ф/м) и то, что биомембрану можно рассматривать как электроконденсатор, так как:

1) роль «пластин» в ней выполняют электролиты наружного и внутреннего растворов (вне- и внутриклеточных) с погруженными в них головками липидных молекул;

2) проводники разделены диэлектрическим слоем, образованным неполярной частью липидных молекул – двойным слоем из хвостов;

3) с учетом вышеназванных электрических параметров и зная величину «электрической постоянной» ($8,85 \times 10^{12}$ Ф/м) удалось рассчитать расстояние между «пластинами» этого «конденсатора», которое и соответствует толщине липидной части мембраны (3,5 нм).

Но, кроме липидов и белков входят в состав мембран при этом и биоэнергетические показатели, свидетельствующие о том, что «коэффициент поверхностного натяжения» мембран к границе раздела «белок-вода» (-10^{-4} Н/м) значительно ближе, чем к границе раздела «липид-вода» (-10^{-2} Н/м). В этой связи, согласно общепринятой в настоящее время жидкостно-мозаичной модели биомембран ее сравнивают с «фосфолипидным морем», по которому «плавают» белковые «айсберги» (белки располагаются в двойном слое фосфолипидов, находящихся в физиологических условиях в жидком агрегатном состоянии).

Энергетические процессы важны и для формирования липидного бислоя – снижение «свободной энергии» раствора фосфолипидов в воде приводит к фазовому разделению, и такое самопроизвольное формирование биомембран называют «самосборкой» (на окрашенных тетраоксидом осмия срезах сечение мембран выглядит как

«железнодорожное полотно», в котором «рельсами» являются два монослоя липидов). Однако, углеводородные хвосты фосфолипидов обоих слоев бислоя образуют гидрофобную внутреннюю часть биомембраны (как и указывалось выше, толщиной 3-4 нм). Это определяет два важнейших свойства биомембран:

1) они являются непреодолимым барьером для самопроизвольной диффузии гидрофильных молекул и ионов (так как углеводородные участки - гидрофобны); этим «барьерным свойством» управлять можно – с помощью белков мембран, осуществляющих транспорт («транслокацию»), через мембрану можно «перенести» вещества для самопроизвольной диффузии которых мембрана непроницаема;

2) кроме гидрофобных взаимодействий на липиды влияют и «ван-дер-ваальсовы» силы, что и определяет ее как бислойность, так и стабильность – даже если состояние внешней среды изменится значительно (ионная сила или pH) бислой обладает достаточным запасом прочности, чтобы оставаться непроницаемым и целым.

Функции клеток определенного типа определяют вид поверхности мембран (их разнообразие):

✓ у эпителия эпендимы головного мозга на ней имеются реснички (необходимость защиты от повреждений);

✓ многослойная модифицированная плазматическая мембрана «упаковывает» в оболочку («миелиновая» оболочка) аксоны многих нейронов (необходимость защиты передачи нервных импульсов на большие расстояния).

Все клеточные мембраны полностью окружают клетку или ее компармент и имеют «цитозольную» и «экзоплазматическую» сторону.

Клеточные органеллы (ядро, митохондрии) окружены двумя мембранами, и у них «экзоплазматическая» сторона ориентирована в сторону «межмембранного» пространства.

Однако, несмотря на то, что жидкостно-мозаичная модель биомембраны концептуально объясняет многие мембранные феномены, она не является аксиомой, так как:

- ✓ белки могут быть «заякорены» на цитоплазматические структуры клетки (т. е., они не всегда «плавают»);

- ✓ имеются мембранные белки, которые под влиянием внеклеточных сигналов меняют свою гидрофобность и обратимо диссоциируют от мембраны (т. н. «амфифильные» белки);

- ✓ в мембране не все липиды расположены бислоемно, и сама липидная фаза мембран содержит участки, в которых молекулы липидов двойной слой не образуют.

Особенности плазматической мембраны и ее «универсальные» функции следующие:

- ✓ отсутствие жесткой клеточной стенки;

- ✓ во многих клетках плазматическая мембрана окружена внешней «оболочкой», образованной из полисахаридов – т. н. «гликокаликс»;

- ✓ несмотря на то, что плазматическая мембрана непроницаема для многих низкомолекулярных соединений и ионов, в ней функционируют механизмы, позволяющие переносить внутрь клетки необходимые ей вещества:

- имеются особые белки («каналоформеры») избирательно увеличивающие проницаемость мембраны («облегченная диффузия»), в результате чего по «каналам» молекулы и ионы движутся «по градиенту концентрации»; градиент концентрации создается вследствие постоянного транспорта через

плазматическую мембрану веществ, потребляемых в процессе синтеза основных компонентов клетки;

- имеются и т. н. белковые «насосы», которые переносят вещества «против градиента» концентрации за счет энергии гидролиза АТФ (активный транспорт);

✓ кроме регулировки «входа» и «выхода» веществ, плазматическая мембрана осуществляет обмен информацией и энергией между клеткой и внешней средой, а так же регулирует клеточный метаболизм за счет активации содержащихся в ней рецепторов и повышения (вследствие этого) внутриклеточной концентрации «вторичных сигнальных веществ»;

✓ играют роль в превращениях разных видов «энергий» (осмотической и электрической); энергия «электрохимического градиента» (создается из-за разности концентраций ионов во внешней и внутренней средах) может преобразовываться в другие виды энергии – «химическую» (синтез АТФ), «механическую» (движение жгутиков и ресничек) и осмотическую.

Кроме вышеуказанных «универсальных» свойств и функций плазматической мембраны играют роль и важные «дополнительные» функции, связанные с тем, что группы родственных клеток формируют ткани:

✓ наличие определенных белков и гликолипидов, образующих специфические контакты между клетками с целью:

- «упрочнения» ткани;
- обеспечения обмена метаболитами между клетками;
- плазматическая мембрана в таких специфических местах может менять свою форму;

✓ для присоединения клетки к компонентам экстрацеллюлярного матрикса (это – смесь фибриллярных белков и

полисахаридов, создающих основу для расположения клеточных эпителиев и небольших желез);

✓ наличие определенных белков для прикрепления филаментов цитоскелета;

✓ наличие рецепторных белков для передачи внешних сигналов (от гормонов, факторов роста и пр.) внутрь клетки, с целью управления процессами ее развития и функционирования;

✓ присоединившиеся к плазматической мембране цитозольные периферические белки действуют:

- или как ферменты
- или как химические преобразователи сигналов
- или как структурные белки, стабилизирующие мембрану;

✓ мембраны, окружающие органеллы, так же содержат уникальные наборы белков, необходимые для специфического их функционирования;

✓ в специализированных клетках плазматические мембраны отличаются своеобразием структуры и функции:

- миелин:
 - это «изоляционная» оболочка вокруг аксонов нервных клеток;
 - в составе миелина находятся наслоенные друг на друга шванновские клетки;
 - плазматические мембраны миелина лишены ферментативной и рецепторной активности;
- плазматические мембраны нервных и мышечных клеток – «возбудимые» (способны передавать электрический импульс, так как в своей структуре имеют «каналы ионной проницаемости»):
 - каналы ионной проницаемости открываются при изменении потенциала на мембране;

- передача возбуждения от одного участка к другому в нервной клетке сопровождается поэтапным повышением проницаемости для противоположно направленных потоков ионов: в начале – для «входящих» ионов Na^+ , затем – для «выходящих» из клетки ионов K^+ ; так генерируется «потенциал действия».

Функции мембран клетки тесно связаны между собой, и это объясняет их распределение в клетке, что показано на представленной ниже схеме, объясняющей взаимное расположение мембран ядра, эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, плазматической мембраны, в частности, на примере синтеза гидролитических ферментов (гидролаз) – рис.

Как свидетельствуют данные приведенной схемы, функции мембран клетки тесно связаны между собой, что и объясняет их расположение в клетке:

- 1) т. н. «формирующий полюс» (выпуклая поверхность) аппарата Гольджи обращен в сторону ядра и вместе с эндоплазматическим ретикулумом является местом синтеза белков и липидов и функционально связанные с ним пузырьки аппарата Гольджи транспортируют эти вещества;
- 2) но, на вогнутой поверхности аппарата Гольджи, обращенной не к ядру, а к цитоплазме, образуются не только гликопротеины (они необходимы для создания новых клеточных структур), но также лизосомы и пероксисомы (они необходимы для разрушения клеточных элементов); нормально функционирующая клетка надежно защищена лизосомальной мембраной от действия гидролаз;

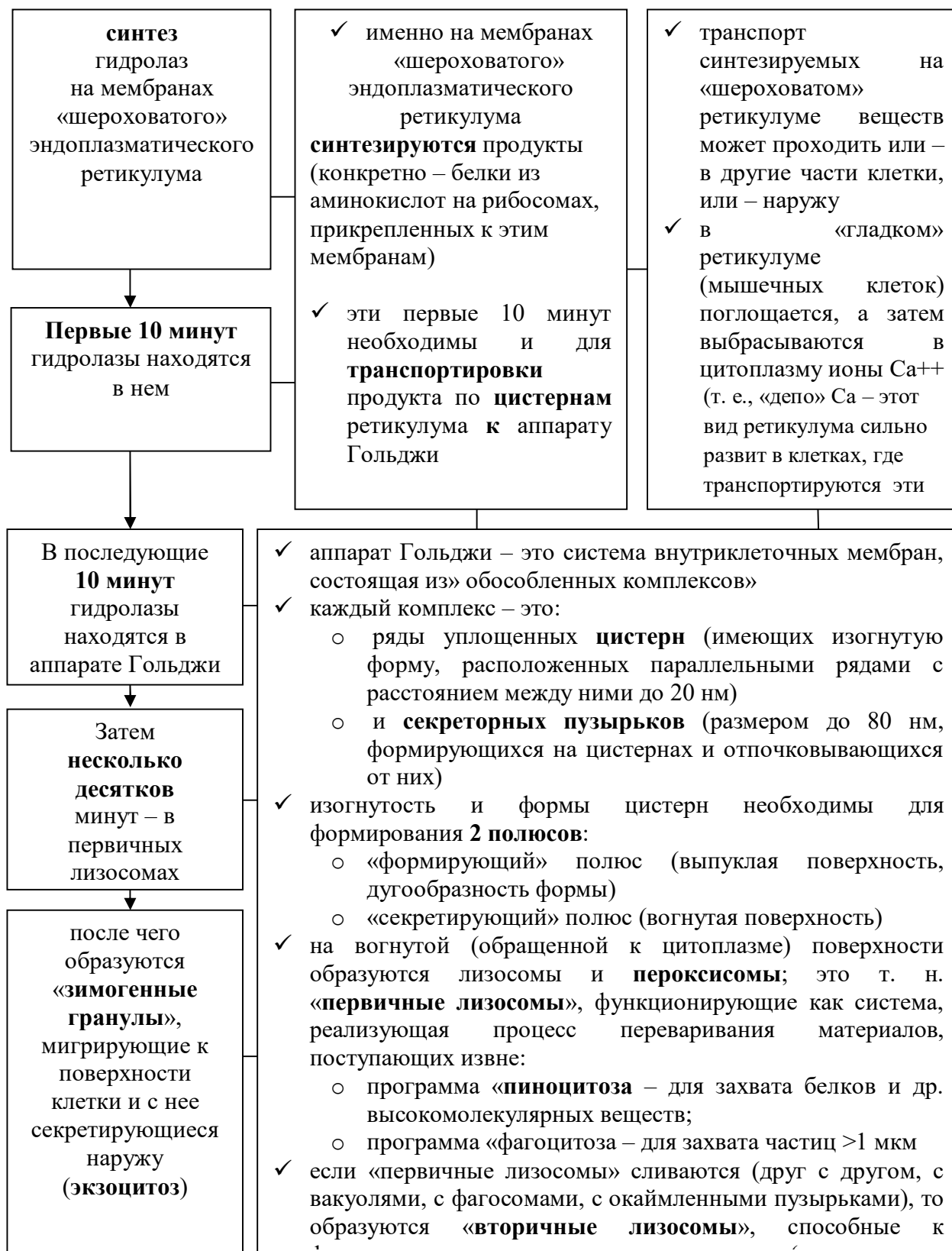


Рис. Роль мембран клеток в синтезе гидролаз

3) образование, миграция и секреция «зимогенных гранул» (это плотные агрегаты молекул зимогена, окруженные мембраной)

необходимы и для защиты клетки от повреждающего действия гидролаз и для быстрого их экзоцитоза;

4) если лизосомальная мембрана разрывается (например, при гибели клетки), начинается автолиз клетки и вышедшие наружу гидролазы расщепляют белки (до аминокислот), нуклеиновые кислоты (до нуклеотидов), полисахара (до моносахаров);

5) процессы образования зимогенных гранул значимы для эндокринных желез:

- от местного действия производимого гормона в клетке и работает механизм их накопления в зимогенных гранулах в виде прогормонов-предшественников;

- только после отщепления «лишнего фрагмента» от прогормона и происходит секреция гормона;

- накопленный в неактивной форме в зимогенных гранулах прогормон выбрасывается быстро (в ответ на стимуляцию), что приводит к резкому повышению его концентрации, и тогда он разносится кровотоком по клеткам-мишеням;

6) в ядре имеется оболочка, состоящая из 2 мембран (внутренней и внешней), а между ними – «перинуклеарное» (межмембранное) пространство:

- как и указывалось в разделе об «эндоплазматическом ретикулуме» внешняя мембрана переходит в «шероховатый» эндоплазматический ретикулум;

- для обмена макромолекул (белки и РНК) между ядром и цитоплазмой в оболочке имеются «поры» диаметром до 7 нм, образованные комплексами белков «нуклеопоринов», которые и регулируют транспорт через ядерные мембраны;

- проницаемость мембран ядра для веществ из цитоплазмы избирательное:

- пептиды и небольшие белки (гистоны) проникают легко;
- белки больше 40 кДа пройти могут, но если обладают т. с. «ключом» – несут специфическую сигнальную последовательность.

Без затрат энергии вода клеток перемещается под действием таких движущих сил, как диффузия и осмос.

Несмотря на то, что при диффузии энергия не затрачивается, все же в своей основе этот механизм так же связан с биоэнергетическими процессами, так как переход различных веществ через мембрану зависит не только от величины их молекулы и растворимости в липидах, но и от их заряда. Основным механизмом обеспечения процесса диффузии является наличие концентрационного градиента веществ, а для заряженных частиц имеет значение и электрохимический градиент, поскольку они не могут пройти через липиды; диффузия осуществляется по специальным каналам в мембране клетки. Концентрационный градиент создается потому, что клеточные мембраны обладают свойствами полупроницаемости и одни вещества через них проходят, другие – нет, в результате чего те или иные соединения могут накапливаться с какой-либо стороны от мембраны. В частности, в клетке и вне ее существенно различается содержание большинства ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , HCO_3^- , других ионов и катионов). При этом в клетках (как и в плазме крови) анионы и катионы находятся в равновесной концентрации (т. н. «правило Гэмбла» – электронейтральность).

От типичной диффузии отличается иной механизм пассивного (без затрат энергии) транспорта веществ – с помощью широкого набора белков-переносчиков, обеспечивающих «моментальное протискивание» через липидный слой веществ, которые сами пройти через него не могут. По одной из разновидностей таких белков-

переносчиков (т. н. «порам/каналам») осуществляется трансмембранный транспорт ионов.

Путем осмоса перемещаются растворы с разной концентрацией: из меньшей концентрации в большую перемещается растворитель и его движение определяет т. н. «осмотическое давление». Однако, с учетом того, что мембраны плохо или совсем непроницаемы для больших белковых молекул, большое значение имеет специфическая часть осмотического давления создаваемая белками – т. н. «онкотическое» (к примеру, осмотическое давление плазмы крови около 5600 мм. рт. ст., онкотическое – около 30 мм. рт. ст.). В основе обмена воды между клетками и межклеточным пространством лежит взаимодействие осмотического/онкотического давления (удерживающего воду) и трансмурального давления (выталкивающего воду).

В отличие от липидов, примыкающих к ним два белковых слоя не везде являются сплошными. Однако белки составляют 55% массы мембран, а с учетом их времени жизни (от двух до пяти дней) они должны в клетке постоянно синтезироваться (на полисомах – вблизи соответствующих структур). С характерным для бислоя липидов динамическим состоянием, высокой подвижностью компонентов, относительно высокой прочностью, они оказывают влияние на состояние и мембранных белков. Этот процесс существенно зависит от биоэнергетических процессов, так как именно от плотности упаковки соседних липидов зависит энергия конформационных переходов белков из напряженного состояния в расслабленное и наоборот (меняются третичная и частично – четвертичная структуры молекулы белка и ее свойства).

Для активного транспорта использование энергии обязательно, так как для этого необходимы «насосы» (специальные белковые

структуры). В частности, что бы обеспечить транспорт этими белками одновременно двух соединений (однонаправлено – симпорт, или разнонаправлено – антипорт) необходима энергия «ионных насосов», которые, однако, не всегда используются в том участке плазматической мембраны, через который этот вид транспорта (т. н. «сопряженный») происходит. Ионные насосы необходимы для поддержания постоянства ионного состава внутри клетки и, в связи с тем, что они «работают» против концентрации градиента, их еще называют «транспортные АТФ-азы» (для их работы необходима энергия АТФ).

К примеру, интегральный белок плазматической мембраны (Na, K-АТФ-аза) обеспечивает сопряженный антипорт Na^+ и K^+ , при этом, за счет энергии одной молекулы АТФ из клетки «выкачивается» 3 иона Na^+ , а «закачивается» – 2 иона K^+ (работа этого «ионного насоса» зависит и от наличия внутри клетки ионов Mg^{++}). Энергетическая емкость другого «ионного насоса» (Ca-АТФ-аза) значительно выше – для «выкачивания» одного иона Ca^{++} расходуется 2 АТФ (для сравнения, с целью транспорта 3 ионов Na^+ и 2 ионов K^+ расходуется 1 АТФ); один тип Ca^{++} -насоса обеспечивает «выброс» этих ионов из клетки в межклеточную среду, второй – «откачивает» ионы Ca^{++} из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум (депо кальция).

Энергия, накопленная благодаря созданию низкой концентрации Na^+ в цитоплазме обеспечивает биоэнергетический транспорт других соединений (углеводов, аминокислот, ионов Ca^{++} и др.) – это т. н. «вторично-активный транспорт».

Значительные энергетические затраты требуют и особые пути транспорта в отдельных клетках – эндо- и экзоцитоз, которые в них происходят непрерывно и, нередко – интенсивно. К примеру, «пиноцитоз» (поглощение небольших капелек растворенных

питательных веществ из внеклеточной жидкости) характерен для макрофагов, в которых около 3% клеточных мембран участвует в образовании везикул (диаметром 100-200 нм). Для поглощения крупных объектов (бактерий, других клеток, поверхностных тканей) макрофаги (тканевые) и лейкоциты используют «фагоцитоз», при этом:

1) на поверхности мембраны в ее углублениях имеются рецепторы для связывания с белком;

2) происходит связывание рецептора с протеином или полисахаридом бактерии или погибшей другой клетки;

3) во время инвагинации мембраны другие участки мембраны фагоцита связываются с лигандами поглощаемого объекта; объект постепенно погружается в фагоцит;

4) сократительные белки фагоцита (фибрилярный протеин клотрин с актомиозиновыми белками) замыкают перешеек и продвигают везикулу вглубь (ближе к лизосомам, ферменты которых расщепляют поступивший белок).

Энергозатрат требуют и все виды «работ» рецепторных белков («литиков», «миметиков» и др.) и белков-ферментов (аденилатциклаза и др.).

Выводы. Таким образом, биоэнергетические процессы играют одну из ключевых ролей в организме человека. С возникновения первой клетки живого организма на Земле и на всех последующих этапах эволюции принцип «создания» клетки был детерминирован не случайно, и не случайно именно липиды стали основой всех клеточных мембран, обеспечивающих целостность структур, которые они образуют – находясь в водной (жидкой) среде они могут самоорганизовываться. Обмен воды между отдельными водными средами происходит или через клеточные мембраны, или – по межклеточным щелям. Для организма «жидкими» средами являются

кровь, лимфа, ликвор, цитоплазма клеток и межклеточная жидкость. «Энергетические» аспекты и в этом плане рассмотрения проблемы играют важнейшее значение, в том числе – в клинике (о чем будет сказано во второй части данного аналитического обзора).

Литература:

1. Болдырев А. А. Биомембранология / А. А. Болдырев, Е. И. Кайвяряйнен, В. А. Илюха. – Петрозаводск: Кар НЦ РАНБ, 2006. – 226 с.
2. Огурцов А. Н. Механизмы мембранных процессов / А. Н. Огурцов. – Х.: НТУ «ХПИ», 2006. – 139 с.
3. Огурцов А. Н. Молекулярная биоэнергетика клетки / А. Н. Огурцов. – Х.: НТУ «ХПИ», 2009. – 112 с.
4. Berg J. M. Biochemistry / J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, N. D. Clarke. – New York : W.H. Freeman and Company, 2002. – 572 p.
5. Lodish H. Molecular Cell Biology / H. Lodish, A. Berk, L. S. Zipursky et al. – New York : W.H. Freeman and Company, 2003. – 572 p.
6. Structure, function, and modulation of neuronal voltage-gated ion channels / Ed. by V. K. Gribkoff, L. K. Kaczmarek. – Hoboken : Wiley, 2009. – 475 p.
7. Regulatory Systems of Structural-Functional Units of Skin in Norm and Pathology / V. A. Bocharov, L. P. Zubkova, V. V. Bocharova, L. V. Kuts // Dermatovenerology and Cosmetology. – 2017. – Issue 1(1). – P. 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1

References:

1. Boldyrev A. A., Kajvyaryajnen E. I., Ilyuha V. A. *Biomembranologiya*. Petrozavodsk: Kar NC RANB, 2006, 226 p.
2. Ogurcov A. N. *Mekhanizmy membrannyh processov*. Kharkov: NTU «HPI», 2006, 139 p.

3. Ogurcov A. N. *Molekulyarnaya bioehnergetika kletki*. Kharkov: NTU «HPI», 2009, 112 p.
4. Berg J. M., Tymoczko L., Stryer L., Clarke N. D. *Biochemistry*. New York: W.H. Freeman and Company, 2002, 572 p.
5. Lodish H., Berk A., Zipursky L. S., et al. *Molecular Cell Biology*. New York: W.H. Freeman and Company, 2003, 572 p.
6. Gribkoff V. K., Kaczmarek L. K. Ed. *Structure, function, and modulation of neuronal voltage-gated ion channels*. Hoboken: Wiley, 2009, 475 p.
7. Bocharov V. A., Zubkova L. P., Bocharova V. V., Kuts L. V. (2017). Regulatory Systems of Structural-Functional Units of Skin in Norm and Pathology. *Dermatovenerology and Cosmetology*, 1(1), 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1