УДК 576.3

ЭФФЕКТ ИЗМЕНЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ БИОМЕМБРАН

А. Р. Зарицкий, Е. В. Переведенцева, Г. А. Прокопенко, М. В. Фок

Показано, что все клетки способны изменять проницаемость своих цитоплазматических мембран для кислорода в десятки раз, а эритроциты – в тысячи раз. Предложен молекулярный механизм этого явления, основанный на упорядочении (или разупорядочении) структуры одного из мономолекулярных слоев липидной мембраны и вызванном им возникновением (или исчезновением) сквозных пор. Приведены результаты собственных опытов и литературные данные, подтверждающие этот механизм.

При исследовании кинетики оксигенации и деоксигенации донорской крови [1 – 7] была обнаружена способность цитоплазматической мембраны эритроцитов циклически изменять в процессе кровообращения свою проницаемость для кислорода в тысячи раз (характерные времена релаксации концентрации кислорода изменяются от десятых долей секунды для венозной крови до десятков минут – для артериальной). В легких, в конце оксигенации, когда эритроциты практически полностью насыщены кислородом, проницаемость уменьшается и восстанавливается лишь в капиллярах тканей – потребителей кислорода. Согласно нашему предположению, начальный толчок к уменьшению проницаемости мембраны дает сама оксигенация, а толчок к ее восстановлению – взаимодействие эритроцита со стенками капилляра.

В работах [6 – 8] описан молекулярный механизм изменения проницаемости цитоплазматической мембраны эритроцитов для кислорода. В данном обзоре изложены результаты экспериментальных исследований, предпринятых для проверки предложенного механизма и выяснения его наличия у других клеток. Обсуждается, работает ли этот механизм для других не слишком крупных молекул.

Молекулярный механизм изменения неспецифической проницаемости мембраны эритроцитов. Этот механизм рассмотрен в наших предыдущих работах, в том числе и в опубликованной в КСФ статье [8], однако мы все же перечислим здесь его основные черты, чтобы было понятно, на чем основана его экспериментальная проверка. Механизм основан на следующих известных фактах: 1) Оболочки всех клеток являются липидными мембранами, в которые встроены молекулы белка. 2) Специальных каналов для кислорода или его переносчиков в мембранах нет. 3) Липидные мембраны состоят из двух слоев липидов, в каждом из которых молекулы липидов обращены своими дипольными концами ("головками") наружу, т.е. в сторону воды, а углеводородными хвостами – внутрь, навстречу друг другу. 4) Одноименные заряды липидов расположены почти точно в одной плоскости (из-за взаимодействия с молекулами воды).
5) На каждую молекулу липида приходится около 50 $\AA^2$ поверхности мембраны. При гексагональной упаковке это соответствует расстоянию между их осями, равному 7,6 $\AA$, что равно удвоенному диаметру молекул воды. 6) Разность электростатических потенциалов между цитоплазмой эритроцита и плазмой крови (трансмембранная разность потенциалов) равна около 10 $мВ$, что приблизительно на порядок меньше, чем у других клеток. 7) Толщина двуслойной липидной мембраны близка к диаметру молекул гемоглобина. 8) Один из мембранных белков – гликофорин – образует длинные (порядка 1000 $\AA$) нити, несущие отрицательные заряды и расположенные с наружной стороны мембраны.

Мы предполагаем, что: 1) Кислород проникает в эритроцит в основном по сквозным порам в липидной части мембраны. 2) Существуют две устойчивых ориентации головок липидов – близкая к нормали к мембране (головки "стоят") и близкая к ее поверхности (головки "лежат"), разделенные потенциальным барьером. Возможность этого подтверждена соответствующими расчетами. 3) Молекулы липидов расположены столь тесно, что их головки могут переходить от одной ориентации к другой лишь все вместе (кооперативный эффект) на сравнительно большом участке мембраны (домене), ограниченном встроенными в нее молекулами белка (это тоже подтверждено соответствующими оценками). 4) Когда головки "стоят", они отталкиваются друг от друга, ибо у соседних головок одноименные заряды находятся ближе друг к другу, чем разноименные. Целостность слоя сохраняется только благодаря взаимодействию с молекулами воды и притяжению углеводородных хвостов. 5) Когда головки "лежат", положительный заряд на наружном конце каждой головки ближе к отрицательному в основании соседней, и головки взаимно притягиваются. 6) В "лежачем" положении головки в данном мономо-

лекулярном слое образуют высокоупорядоченную структуру в пределах одного домена – двумерный кристалл. 7) При "стоячем" положении головок молекулы липидов легко передвигаются друг относительно друга (велика латеральная диффузия) и в их расположении сохраняется лишь ближний порядок, как в жидкости (двумерная жидкость). 8) Каждый двумерный домен не обязательно должен иметь оба мономолекулярных слоя в одинаковом состоянии. Один слой может быть жидким, а другой – кристаллическим. 9) На границе между двумя кристаллическими доменами образуется стенка краевых дислокаций. Кристаллизовавшийся ранее мономолекулярный слой служит упорядочивающей матрицей при кристаллизации второго слоя, прилегающего к нему с другой стороны мембраны. Этот второй слой повторяет все дефекты первого, в том числе и стенки дислокаций. 10) Области разрежения в стенках дислокаций, пронизывающих оба слоя (когда оба слоя кристаллические) и есть те сквозные поры, по которым проходит кислород. 11) Если хотя бы один слой жидкий, то расположение молекул в нем не согласовано с расположением во втором слое и поры в двух слоях совпадают лишь случайно. Проницаемость в этом случае мала.

Фактор, вызывающий перестройку мембраны. В двуслойном домене тепловое движение время от времени переводит то один, то другой мономолекулярный слой из одного состояния в другое. При этом вероятность кристаллизации (или плавления) каждого из них не зависит от состояния соседних доменов, а в отсутствие внешнего по отношению к мембране электрического поля она не зависит и от состояния второго липидного слоя того же домена. В каждом мономолекулярном слое положительные и отрицательные заряды головок образуют двойной электрический слой. Скачок потенциала в слое зависит от его толщины, т.е. от того, "стоят" ли головки в слое, или "лежат". Поэтому, когда на одной стороне бислойного домена головки "лежат", а на другой – "стоят", скачки потенциала в них не компенсируют друг друга. Из-за этого в отсутствие поля свободных зарядов на мембране возникала бы разность потенциалов, на порядок превышающая трансмембранную разность потенциалов. Однако трансмембранная разность потенциалов не зависит от состояния мембраны (она зависит от состава плазмы крови и цитоплазмы эритроцитов, а также от скорости протекающих в цитоплазме процессов).

Вся избыточная разность потенциалов компенсируется полем свободных зарядов, пришедших на мембрану из плазмы крови и цитоплазмы эритроцита. Это поле оттягивает от мембраны уже "стоящие" головки и прижимает к ней "лежащие". Оно повышает барьер для перехода головок в другое положение, увеличивая тем самым время жизни, а значит, и количество несимметричных доменов.

Без внешнего электрического поля оба мономолекулярных слоя мембраны равнозначны в том смысле, что доля кристаллических монослойных доменов в них одинакова. Внешнее поле вносит асимметрию в структуру мембраны. С одной стороны, оно увеличивает число кристаллических доменов, стремясь наклонить головки липидов, а с другой – наоборот, уменьшает, стремясь выпрямить головки. В результате вероятность кристаллизации доменов в одном слое растет, а в другом падает. Соответственно изменяется и доля кристаллических и жидких доменов, причем это различие тем больше, чем сильнее поле. Рост числа жидких доменов в одном из слоев ухудшает согласование в расположении молекул в обоих слоях. В результате количество сквозных пор в бислое уменьшается. Вместе с ним уменьшается и проницаемость для кислорода.

Из-за наличия у всех клеток, в том числе и у эритроцитов, трансмембранной разности электростатических потенциалов домены во внутренних монослоях находятся преимущественно в жидком состоянии. Поры в них лишь случайно совпадают с порами во внешних монослоях и сквозных пор меньше, чем было бы без поля. Соответственно мала и неспецифическая проницаемость. Однако у эритроцитов трансмембранная разность потенциалов почти на порядок меньше, чем у других клеток. К тому же, как показали наши опыты, лишенный кислорода гемоглобин (деоксигенированный) адсорбируется на внутренней поверхности мембраны, выстилая ее сплошным слоем почти такой же тощины, как сама мембрана. В результате разность потенциалов, и без того малая, распределяется в слое удвоенной толщины, что еще более ослабляет поле. В таком слабом поле вероятность того, что дипольные головки доменов "лежат" – велика и следовательно значительная доля доменов по обе стороны мембраны находится в кристаллическом состоянии. Поэтому сквозных пор много и проницаемость мембраны для кислорода велика. При оксигенации проницаемость уменьшается, потому что возрастает электрическое поле в мембране, которое оттягивает дипольные головки от внутренней поверхности мембраны и переводит их в положение, близкое к нормали. В результате домены на этой поверхности переходят в жидкое состояние и число сквозных пор в мембране уменьшается.

Поле в мембране возрастает по двум причинам. Во-первых, оксигенированный гемоглобин десорбируется с мембраны, так что вся разность потенциалов приходится теперь только на липидный бислой. Наши опыты показали, что в деоксигенированных эритроцитах гемоглобин выстилает мембрану в один – два сплошных слоя, а в оксигенированных он занимает лишь небольшую часть ее поверхности. Отсюда следует, что десорбция гемоглобина увеличивает поле в мембране приблизительно в два раза. Во-

вторых, трансмембранная разность потенциалов несколько возрастает из-за усиления при оксигенации кислотных свойств гемоглобина, а также некоторых других процессов.

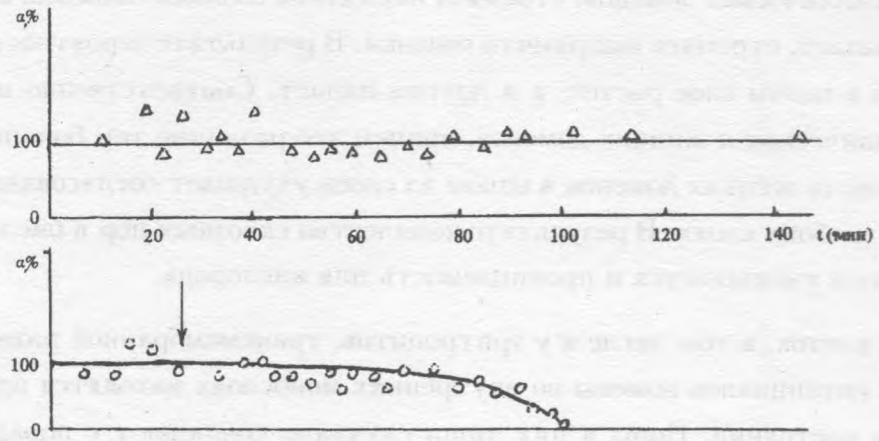

Рис. 1. *Зависимость степени оксигенации крови от времени. 1 – поле отсутствует; 2 – поле включено (момент включения отмечен вертикальной стрелкой). Последняя точка соответствует полной деоксигенации.*

Споособно ли электрическое поле изменить проницаемость мембраны эритроцита, проверялось в рабете [9]. В ней было показано, что приложение к крови внешнего электрического поля приводит к резкому ускорению потери ею кислорода. Исследовалась деоксигенация крови в тонком слое (около 0,5 *мм*), над которым протекал углекислый газ, уносивший выходящий из слоя кислород. Оказалось, что без поля потеря кислорода слоем за полтора часа не выходила за пределы случайного разброса, несмотря на то, что углекислый газ считается способствующим выходу кислорода из эритроцитов. Как и ожидалось, за то же время слой под действием поля терял практически весь кислород (рис. 1). При этом на каждый эритроцит приходилось переменное напряжение с амлитудой несколько десятков милливольт и частотой 50 *Гц*. Так как электрическое сопротивление мембраны эритроцита много больше сопротивления цитоплазмы и плазмы крови, то почти вся эта разность потенциалов была сосредоточена на двух противоположных сторонах каждого эритроцита. С одной стороны, она была того же знака, что и трансмембранная разность потенциалов, и усиливала поле в мембране, а с другой – ослабляла его. Так как напряжение было переменным, то дважды за период то на

одной, то на другой стороне эритроцита поле в мембране получалось близким к нулю. Однако само по себе возрастание проницаемости под действием поля еще не говорит, возрастала ли она в то время, когда поле в мембране было малым, или когда оно было больше среднего. Но описанные результаты однозначно показывают, что электрическое поле в мембране может управлять ее проницаемостью.

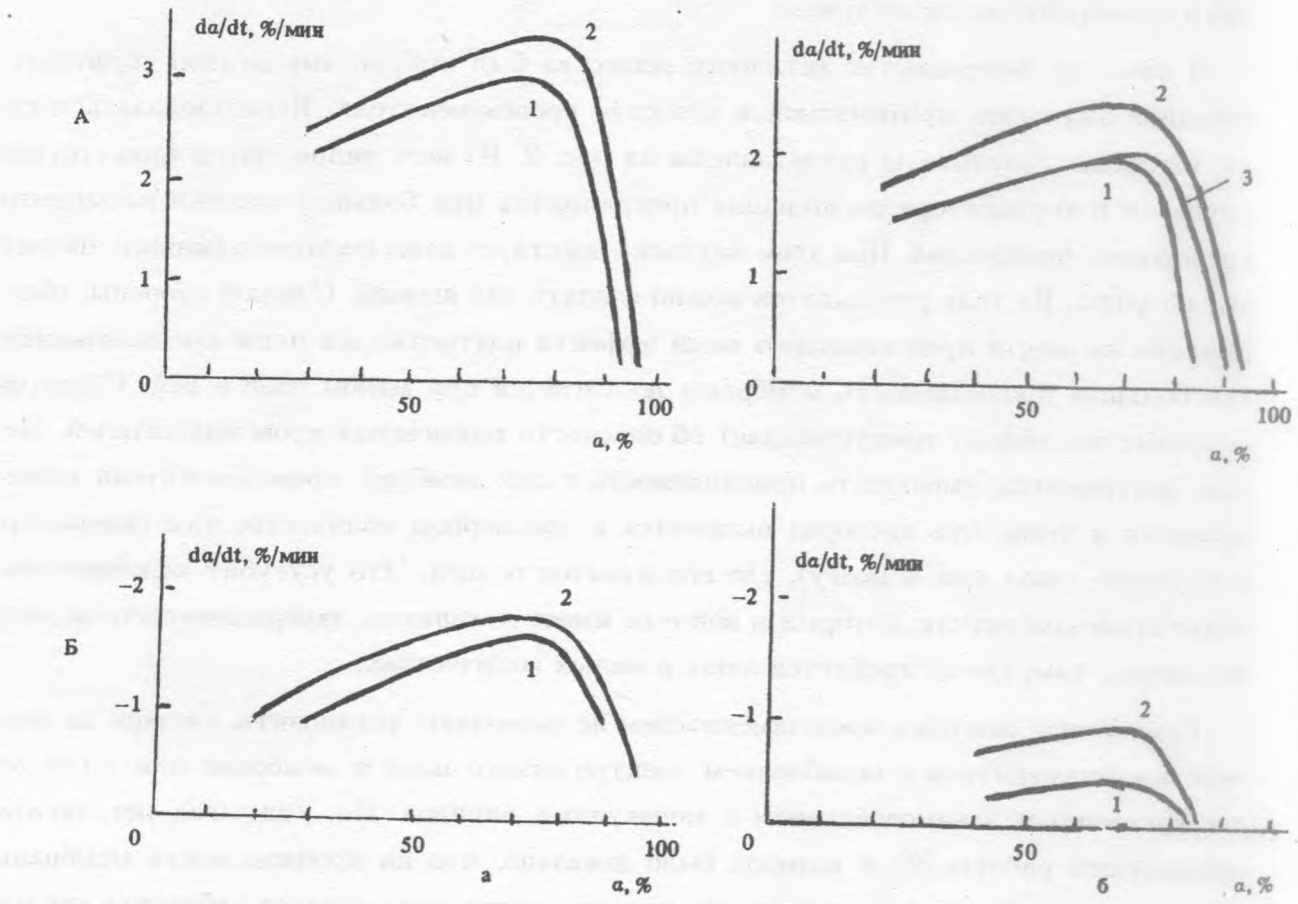

Рис. 2. *Зависимость скорости оксигенации крови от степени ее оксигенации α для медленно (а) и быстро (б) декарбоксилированной крови при оксигенации (А) и деоксигенации (Б). В кровь добавлены: физиологический раствор (1); эмульсия перфторуглерода (2); эмульгатор (3).*

В работе [10] проверялось предположение о том, что проницаемость велика при малом поле в мембране. Идея опыта состояла в следующем. Неважно с какой стороны мем-

браны будут находиться адсорбированные молекулы, лишь бы они образовывали на ее поверхности достаточно плотный слой. Поэтому можно воспользоваться поверхностно-активным веществом, добавив его к плазме крови. Его молекулы будут притягиваться дипольными головками и адсорбироваться на внешней поверхности мембраны. Тем самым они будут увеличивать ее эффективную толщину подобно тому, как это делал деоксигенированный гемоглобин. Это уменьшит поле в мембране и затруднит ее переход в малопроницаемое состояние.

В качестве поверхностно-активного вещества был выбран эмульгатор перфторуглеродной эмульсии, применяемой в качестве кровезаменителя. Использовалась и сама эмульсия. Результаты представлены на рис. 2. Из него видно, что в присутствии эмульсии и эмульгатора оксигенация прекращается при большей степени насыщения кислородом, чем без них. При этом эмульсия действует даже несколько сильнее чистого эмульгатора. Из этих результатов можно сделать два вывода. С одной стороны, обнаружение на опыте предсказанного нами эффекта подтверждает наше предположение, что большая проницаемость мембраны достигается при малом поле в ней. С другой стороны, сам эффект предупреждает об опасности применения кровезаменителей. Мешая эритроцитам уменьшать проницаемость своих мембран, кровезаменитель может привести к тому, что кислород выделится в чрезмерном количестве там (например, в сетчатке глаза или в мозгу), где его избыток опасен. Это усугубит подобное действие кровезаменителя, который и вовсе не имеет механизма, задерживающего отдачу кислорода, там, где он требуется лишь в малых количествах.

Результаты опытов с кровезаменителем не позволяют установить, связано ли влияние кровезаменителя с ослаблением электрического поля в мембране или с его непосредственным взаимодействием с молекулами липидов. Но, учитывая результаты предыдущей работы [9], в которой было показано, что на проницаемость мембраны влияет именно электрическое поле, эту вторую возможность следует отбросить как маловероятную. Если фактор, изменяющий проницаемость мембраны в этих двух случаях один и тот же, то с результатами обеих цитированных работ [9, 10] согласуется только одно утверждение, а именно, то, что при малой напряженности поля в мембране ее проницаемость выше, чем при большой.

Неспецифичность проницаемости, обусловленной сквозными порами в мембране. Наличие этого типа проницаемости у других клеток. Рассматриваемый молекулярный механизм изменения проницаемости бислойной липидной мембраны не связан ни с особенностями ее строения, ни со спецификой проникающих сквозь нее молекул ки-

слорода. Поэтому можно предполагать, что он присущ и другим клеткам организма и что по сквозным порам могут проходить и другие молекулы, если это позволяют их геометрические размеры. Значит, проницаемость мембран для других малых молекул должна изменяться под влиянием тех же факторов, что и проницаемость для кислорода. Мы проверили это на примере глюкозы. Она была выбрана прежде всего потому, что несомненно проникает внутрь эритроцита, а также потому, что ее молекулы относительно велики. Если они проходят по тем же порам, что и кислород, то по ним могут проходить и более мелкие молекулы. Идея опыта состояла в том, что за проникновением глюкозы в эритроциты следили по изменению их объема после добавления в плазму концентрированного раствора глюкозы. Такой раствор нарушал осмотическое равновесие между цитоплазмой эритроцита и плазмой крови. Поскольку вода проходит сквозь цитоплазматическую мембрану эритроцита значительно быстрее глюкозы, осмотическое равновесие устанавливается сначала благодаря выходу воды из эритроцитов. Они быстро сжимаются, а потом начинают разбухать по мере проникновения в них глюкозы вместе с соответствующим количеством молекул воды (осмотическое равновесие при этом сохраняется). Как мы и предполагали, оказалось, что в тех случаях, когда проницаемость мембраны эритроцита для кислорода ожидалась высокой, объем эритроцита возрастал заметно быстрее, чем в случаях, когда проницаемость для кислорода ожидалась низкой (рис. 3). Это доказывает, что проникновение глюкозы сквозь мембрану подчиняется качественно тем же закономерностям, что и проникновение кислорода.

В том, что проницаемость своей цитоплазматической мембраны для кислорода могут изменять и другие клетки, например, мышечные, а не только эритроциты, можно убедиться и из анализа данных нормальной физиологии. Известно, что при интенсивной работе мышцы потребляют в 20 – 30 раз больше кислорода, чем в покое. Но внутри всех клеток (кроме эритроцитов) напряжение кислорода $pO_2 \leq 2\,mopp$, а в межклеточной жидкости pO_2 лежит в пределах от 50 $mopp$ (вблизи артериальных концов капилляров) до 20 $mopp$ (между их венозными концами). В крови на входе в капилляр $pO_2 = 100\,mopp$. Следовательно, даже если откроются все капилляры, pO_2 в межклеточной жидкости будет заведомо меньше 100 $mopp$, а, по всей вероятности, даже меньше 50 $mopp$, т.е. может увеличиться лишь в 2 – 3 раза. Внутри клеток pO_2 и так много меньше, чем снаружи. Следовательно, и разность pO_2 по обе стороны мембраны не может возрасти более, чем в 2 – 3 раза. Но диффузионный поток сквозь мембрану пропорционален ее проницаемости и разности концентраций по обе ее стороны. В описанных условиях он может возрасти в 20 – 30 раз только в том случае, если проницаемость

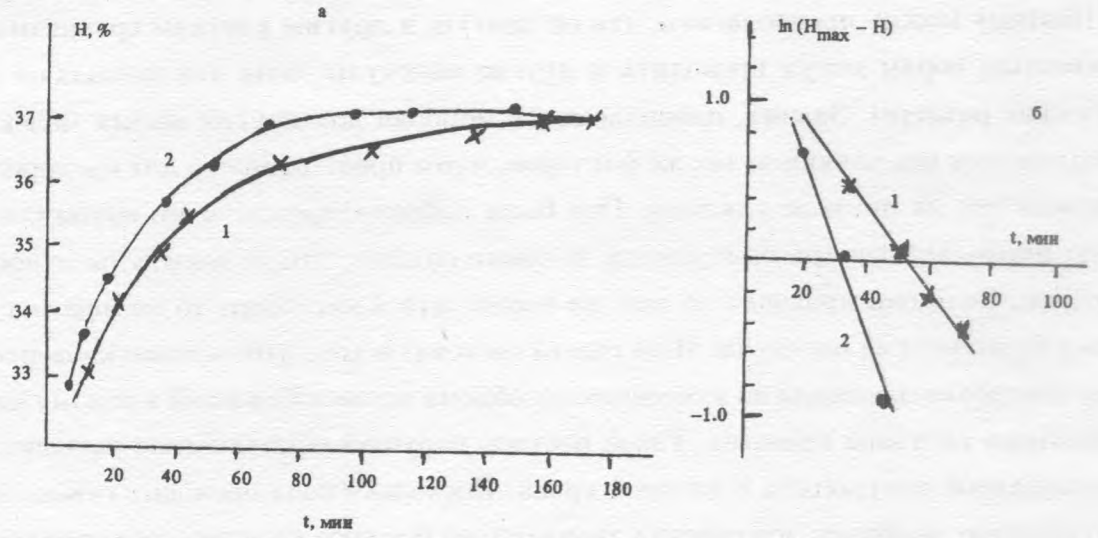

Рис. 3. *Изменение гематокрита после добавления в плазму крови гипертонического раствора глюкозы. а – в натуральных координатах; б – в координатах* $\ln(H_0 - H(t)), t$; *H_0 – исходный гематокрит; $H(t)$ – текущий; t – время в минутах. Кровь декарбоксилирована быстро (1) и медленно (2).*

мембраны возрастает не менее, чем в 10 раз.

Заметим, что избыток кислорода внутри клетки не менее опасен, чем его недостаток, ибо чем больше в ней кислорода, тем интенсивнее идет неферментативное окисление находящихся в клетке жизненно важных молекул, например, белков. В клетках существует особый молекулярный механизм, исправляющий такие повреждения, но при избытке кислорода он не будет успевать с ними справляться. Способность клеток поддерживать свой гомеостаз по кислороду самостоятельно и в то же время, тоже самостоятельно, обеспечивать изменяющиеся потребности в кислороде как раз и основана на возможности регулировать его поток в цитоплазму путем изменения проницаемости цитоплазматической мембраны.

По всей вероятности, молекулярный механизм изменения неспецифической проницаемости цитоплазматической мембраны филогенетически гораздо старше эритроцитов. Действительно, диапазон изменения напряжения кислорода в среде, окружающей одноклеточные организмы, много шире, чем в жидкости, окружающей клетки имеющих эритроциты многоклеточных организмов, а потребность в гомеостатировании напряжения кислорода в цитоплазме у них ничуть не меньше. Поэтому одноклеточные организмы нуждаются в регулировании проницаемости своей цитоплазматической мембраны го-

раздо больше, чем многоклеточные. Создавая эритроциты, многоклеточные организмы не "изобрели" ничего принципиально нового, а просто приспособили для другой цели уже давно работающий механизм.

Медицинские аспекты. Способность клеток изменять проницаемость своей цитоплазматической мембраны для кислорода важна и для медицинской практики. Так, известно, что радиационная чувствительность клеток тем выше, чем больше в них кислорода. Этим иногда пользуются при лучевой терапии злокачественных заболеваний. Перед облучением пациенту дают дышать смесью газов с пониженным содержанием кислорода. В результате понижается содержание кислорода в клетках и соответственно повышается их радиационная стойкость. При этом клетки злокачественной опухоли в ряде случаев сохраняют свою радиационную чувствительность, что позволяет выбрать такую дозу облучения, при которой повреждаются в основном только злокачественные клетки. Однако облучение можно продолжать всего несколько минут, т.к. через 5 – 10 минут дыхания гипоксической смесью газов радиационная чувствительность нормальных клеток восстанавливается. Это показывает, что, почувствовав недостаток кислорода, клетки увеличивают проницаемость для кислорода своей цитоплазматической мембраны, через которую он поступает в них из межклеточной жидкости [1]. На все это вместе и требуются указанные 5 – 10 минут. Делящиеся клетки опухоли расходуют кислород значительно быстрее и, по-видимому, из-за этого проницаемость их мембран увеличивается настолько быстро, что радиационная чувствительность практически не меняется.

Итак то, что клетки тканей-потребителей кислорода могут изменять проницаемость своей цитоплазматической мембраны, можно считать установленным, причем, на основании данных, полученных на живом организме. Что же касается эритроцитов, для которых найден наибольший интервал изменения проницаемости, то для них in vivo удалось надежно оценить проницаемость лишь для одного края этого интервала, отвечающего наибольшей ее величине (в легких). Проницаемость на другом краю была оценена in vivo лишь по косвенным данным, которые, хотя и с натяжкой, можно истолковать и иначе. Непосредственно же она была измерена in vitro в опытах на нашей экспериментальной установке. Строго говоря, из приведенных ранее данных не следует, что в организме цитоплазматическая мембрана эритроцитов вообще изменяет свою проницаемость для кислорода. В работе [1] это проверено методом "от противного". Было предположено, что в ходе циркуляции крови проницаемость совсем не меняется и выяснено, что это не согласуется с известными данными.

Известно, что pH плазмы крови в организме человека лежит в очень узких пределах (7,35 – 7,45). Выход за эти пределы на 0,2 ведет к тяжелым последствиям, а выход на 0,5 приводит к гибели. В настоящее время влияние pH крови связывают с зависимостью от него способности гемоглобина удерживать кислород.

Мы попытались выяснить, как изменение кривой диссоциации оксигемоглобина, вызванное изменением pH, влияет на снабжение тканей кислородом. Согласно законам диффузии, поток кислорода из капилляров в межклеточную жидкость (а затем в клетки) определяется не степенью насыщения гемоглобина самой по себе, а разностью напряжений кислорода в плазме крови ($pO_{2пл}$) и в межклеточной жидкости ($pO_{2м}$). При разных pH кровь может отдавать тканям одинаковое количество кислорода, но гемоглобин будет при этом оксигенирован по-разному, причем всегда так, чтобы получать в легких ровно столько кислорода, сколько он отдает тканям. Это равенство устанавливается автоматически. Оно вытекает из закона сохранения, но на него не обращали внимания.

С учетом всех этих обстоятельств, а также отличия альвеолярной смеси газов от воздуха (в ней больше CO_2 и паров воды) был рассчитан так называемый запас мощности организма, оцениваемый по тому, во сколько раз больше кислорода может человек потреблять при длительной физической нагрузке по сравнению с покоем. Здоровый нетренированный человек имеет приблизительно восьмикратный запас. Оказалось, что при $pH = 7,7$ запас мощности составляет 6,4, а при $pH = 6,9$ – даже 8,1. Если бы в исходных предпосылках расчета все было верно, то при $pH = 6,9$ человек мог бы ставить рекорды, а не лежать в реанимационном отделении. Следовательно, хотя бы одна из предпосылок расчета неверна. Единственной, не проверенной непосредственно на опыте предпосылкой является предположение о неизменности проницаемости мембраны эритроцита. В цитируемой работе она как раз и подвергается сомнению.

Чтобы убедиться, что в расчете нет других, непредвиденных изъянов, в той же работе была вычислена еще одна величина – на какую "высоту" можно "поднять" в барокамере здорового нетренированного человека. В расчете учитывалось, что при таком "подъеме" состав альвеолярной смеси газов изменится: парциальные давления CO_2 и H_2O останутся прежними, а общее давление уменьшится за счет N_2 и O_2. Оказалось, что предельная "высота" равна 8,5 $км$. В действительности она приблизительно на 20% меньше. Это можно рассматривать как хорошее совпадение, т.е. как свидетельство того, что расчет выполнен корректно и для здорового человека соответствует опыту. Поэтому можно думать, что запас мощности при отклонении pH крови от нормы (и

неизменной проницаемости мембраны эритроцита) вычислен с не меньшей точностью. Если запас мощности и завышен, то не больше, чем на 20%, т.е. даже в худшем случае превышает пятикратный. Отсюда следует, что отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина от нормы само по себе не может быть причиной того тяжелого состояния больных, которое наблюдается при изменении pH крови.

Остается одно – принять, что отклонение pH крови от нормы нарушает работу механизма изменения проницаемости мембраны. Это весьма вероятно, ибо pH окружающей среды влияет на трансмембранный потенциал клеток, а следовательно и на напряженность электрического поля в их цитоплазматических мембранах, которая определяет проницаемость этих мембран.

В заключение отметим, что как сам факт изменения проницаемости цитоплазматической мембраны эритроцита и других клеток, так и подтверждение молекулярного механизма этого явления, получены с помощью кинетических методов исследования. Эти методы широко применяются в физике, в том числе и в теоретической биофизике. Настоящий обзор показывает, что они не менее плодотворны и в экспериментальной биофизике – с их помощью удалось обнаружить новый эффект (изменение проницаемости мембраны эритроцита в тысячи раз) и объяснить многие известные, но не находившие себе объяснения факты [14].

Вот некоторые из этих фактов:

1. Существование самих эритроцитов. Ничем не отделенный от стенок сосудов раствор гемоглобина отдавал бы кислород в неограниченном количестве и повсюду, в том числе и там, где его избыток вреден, например, в мозгу.

2. Малый диаметр капилляров в тканях-потребителях кислорода, меньший диаметра эритроцитов. Для начала восстановления проницаемости необходимо тесное взаимодействие мембраны эритроцита со стенками капилляра.

3. Наличие кровеносного сосуда, по которому часть венозной крови минует легкие и смешивается с выходящей из них насыщенной кислородом кровью. Эритроциты из венозной крови поглощают кислород, растворенный в плазме крови, и тем самым предохраняют от окисления стенки артерий.

4. Резкие изгибы капилляров в мозгу и сетчатке глаза и внутренние выступы в капиллярах сетчатки. Кислород необходим для всех клеток, в том числе нервных, а также клеток, вырабатывающих родопсин. Но его избыток может окислить родопсин и повредить нервные клетки. Поэтому здесь диаметр капилляров больше диаметра эритроцитов и они "приоткрывают" свои мембраны только при контакте с выступом или

стенкой капилляра в месте его изгиба и выпускают немного кислорода точно там, где он нужен, а потом мембраны снова "закрываются".

5. Наличие капилляров в кольцевых мышцах, охватывающих крупные артерии. Эти мышцы не могут получать кислород прямо из артерии, так как он "заперт" в эритроцитах.

6. Разрушение в селезенке эритроцитов, лишенных отрицательных зарядов на гликофорине. В капилляре эти заряды прижимаются к мембране эритроцита, нейтрализуют имеющиеся там положительные заряды и уменьшают поле в ней. Мембрана "приоткрывается", кислород начинает выходить и все процессы, вызвавшие ее "закрывание" в легких, начинают течь в обратном направлении. Без гликофорина мембрана не может "открыться". Такие эритроциты бесполезны и только засоряют кровь.

Несомненно, что со временем этот список будет увеличен, но и того, что уже удалось выяснить, достаточно, чтобы убедиться в важности для организма способности клеток обратимо перестраивать свои цитоплазматические мембраны, изменяя их неспецифическую проницаемость.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Грачев В. И., Биофизика, **33**, N 4, 622 (1988).

[2] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Биофизика, **34**, N 3, 508 (1989).

[3] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Биофизика, **34**, N 5, 901 (1989).

[4] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Грачев В. И., Препринт ФИАН N 50, М., 1991.

[5] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Грачев В. И., Журнал общей биологии, **55**, N 4–5, 583 (1994).

[6] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Грачев В. И., Препринт ФИАН N 51, М., 1991.

[7] Зарицкий А. Р., Зарицкая Г. А., Переведенцева Е. В., Фок М. В., Краткие сообщения по физике ФИАН, N 7–8, 48 (1993).

[8] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Переведенцева Е. В., Краткие сообщения по физике ФИАН, N 5–6, 44 (1993).

[9] Фок М. В., Архангельский Н. Б., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Фадеев В. В., Препринт ФИАН N 41, М., 1985.

[10] Зарицкий А. Р., Кузнецова И. Н., Переведенцева Е. В., Фок М. В., ЖФХ, **67**, 591 (1993).

[11] Зарицкий А. Р., Переведенцева Е. В., Прокопенко Г. А., Фок М. В., Биофизика, в печати.

[12] Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Фок М. В., Ярмоненко С. П., Радиобиология, **30**, N 1, 88 (1990).

[13] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Прокопенко Г. А., Лобченко И. М., Журнал общей биологии, **55**, N 1, 84 (1994).

[14] Фок М. В., Зарицкий А. Р., Зарицкая Г. А., Переведенцева Е. В., УФН, **164**, N 3, 335 (1994).

Поступила в редакцию 30 июня 1994 г.