УДК 530.047:576.314

ВЛИЯНИЕ ДАЛЬНЕГО ПОРЯДКА В ЛИПИДНОМ БИСЛОЕ НА ЕГО ПРОНИЦАЕМОСТЬ

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

Предложена модель, основанная на возникновении и исчезновении дальнего порядка в раположении липидов в отдельных доменах биомембраны. Изменение неспецифической проницаемости липидной мембраны для низкомолекулярных соединений (кислород и др.) определяется возникновением цепочек сквозных пор по границам бислойных доменов с дальним порядком в расположении липидов в обоих монослоях.

Как было нами показано [1], при оксигенации консервированной донорской крови *in vitro* кислородная проницаемость эритроцитарных мембран уменьшается более, чем на порядок. У полностью оксигенированной крови она на три с лишним порядка меньше, чем у крови, поступающей в легкие. Изменение кислородной проницаемости цитоплазматических мембран наблюдалось при адаптации к гипоксии [2].

Кислородная проницаемость цитоплазматической мембраны является неспецифической, т.е. за нее отвечает липидный бислой. По существующим представлениям [3] в липидном монослое из-за латеральной диффузии липидов непрерывно образуются и исчезают поры, размерами сопоставимые с размерами молекулы липида, причем в каждом из монослоев мембраны они образуются независимо от другого слоя. Поэтому сквозная пора образуется сравнительно редко при случайном совпадении пор в обоих монослоях. Молекулы кислорода могут диффундировать и непосредственно сквозь слой липидов, но им гораздо легче проходить через сквозные поры в мембране. В этом случае, даже при постоянных растворимости кислорода в липидах мембраны и условиях прохождения его молекул по порам величина проницаемости определится количеством и размером сквозных пор в мембране. Мы предполагаем, что поры в каждом липидном монослое могут быть расположены как случайно и независимо от пор в другом монослое, так и

согласованно с ними. Именно в этом случае и образуются преимущественно сквозные поры.

Предположение, что дефекты, возникающие при образовании доменной структуры в клеточной мембране, могут играть важную роль в регуляции неспецифической проницаемости мембраны для мелких молекул, уже ранее выдвигалось [6, 8]. Мы в данной работе рассматриваем конкретный возможный механизм изменения проницаемости, связанный с изменением структурного состояния мембраны.

В основу рассмотрения механизма согласования пор положено представление о мозаичной структуре био [4]. Связанные с липидным бислоем белки и другие крупные молекулы естественным образом определяют размеры и конфигурацию отдельных доменов Их размер может также зависеть от количества спонтанно образующихся в мембране мелких липидных кластеров [5, 6, 7]. Предполагается, что в каждом из двух монослоев отдельного домена независимо от другого слоя может возникать на некоторое время дальний порядок в расположении молекул липидов.

При существовании дальнего порядка расположения липидов в монослое мы будем называть его "двумерным кристаллом" (ДК) в отличие от "двумерной жидкости" (ДЖ), когда в монослое имеет место лишь ближний порядок. Эти два состояния разделены активационным барьером. Переходы между ними происходят за счет тепловой энергии. Различие энергий состояний определяет различие в долях площади поверхности мембраны, занимаемых доменами в каждом из состояний, и времен их жизни.

Мы предполагаем, что в мембране сосуществуют бислойные домены четырех видов: 1) оба монослоя домена – ДК; 2) оба монослоя – ДЖ; 3) и 4) монослой наружной части мембраны – ДЖ, внутренней – ДК и наоборот. Это предположение, в частности, позволяет объяснить сосуществование в биомембране характерной для ЖК состояния бислоя латеральной диффузии липидов [5], с парадоксальным сочетанием механических свойств бислоя, характерных как для твердого тела, так и для жидкости [9, 10, 11].

Основной причиной появления дальнего порядка в монослое липидов мы считаем взаимное притяжение полярных частей липидов, возникающее при определенной конформации их молекул. По-видимому, полярные головки могут быть ориентированы как почти по нормали к поверхности монослоя, так и наклонно к ней [4, 12]. В первом случае (рис. 1) одноименные заряды соседних головок ближе друг к другу, чем разноименные и головки отталкиваются. Целостность монослоя сохраняется силами притяжения между полярными головками и диполями воды, а также благодаря взаимодействию липидных хвостов между собой. В этом случае в монослое имеется лишь ближний порядок,

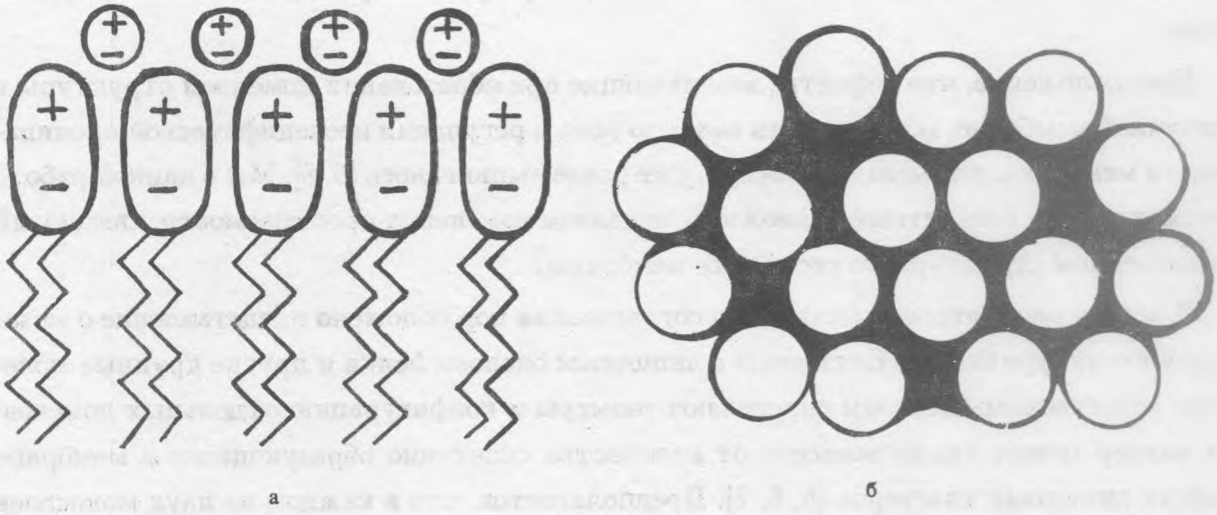

Рис. 1. *Взаимное расположение дипольных головок липидов в монослое и молекул воды в случае, когда головки параллельны нормали к поверхности мембраны; а – вид перпендикулярно плоскости мембраны, б – вид в плоскости мембраны.*

характерный для жидкостей. Если же дипольные головки отклонились от нормали достаточно сильно, то расстояние между разноименными зарядами соседних головок может стать меньше расстояния между их одноименными зарядами (рис. 2а). Поэтому головки будут притягиваться друг к другу. Минимум потенциальной энергии достигается, когда они образуют упорядоченную в плоскости мембраны структуру, подобную мономолекулярному слою кристалла (рис. 2б). Поскольку головки отклоняются на одинаковый угол, их взаимодействие с водой при этом не нарушается (рис. 2а). При таком расположении головок имеется значительный выигрыш в электростатической энергии

Как отмечено выше, кислороду легче всего проникнуть сквозь липидную мембрану по сквозным порам. Если оба монослоя домена – ДЖ, то сквозные поры возникать могут, но только случайно. Если один из монослоев или они оба – ДК, то в большинстве случаев в домене совсем не будет сквозных пор, потому что в монослое, двумерном монокристалле, нет ни одной поры. Однако на границе между двумя ДК сквозные поры возникают всегда, но их количество зависит от состояния доменов.

Если два соседних домена – ДЖ, то граница между ними отсутствует (в сущности, это – один большой домен) (рис. 1б). Когда в одном из монослоев этого большого домена возникают два центра кристаллизации, от каждого из них бежит своя волна кристаллизации. Граница между доменами образуется там, где эти две волны встретятся друг с другом (рис. 2б). Поскольку оба ДК росли независимо друг от друга,

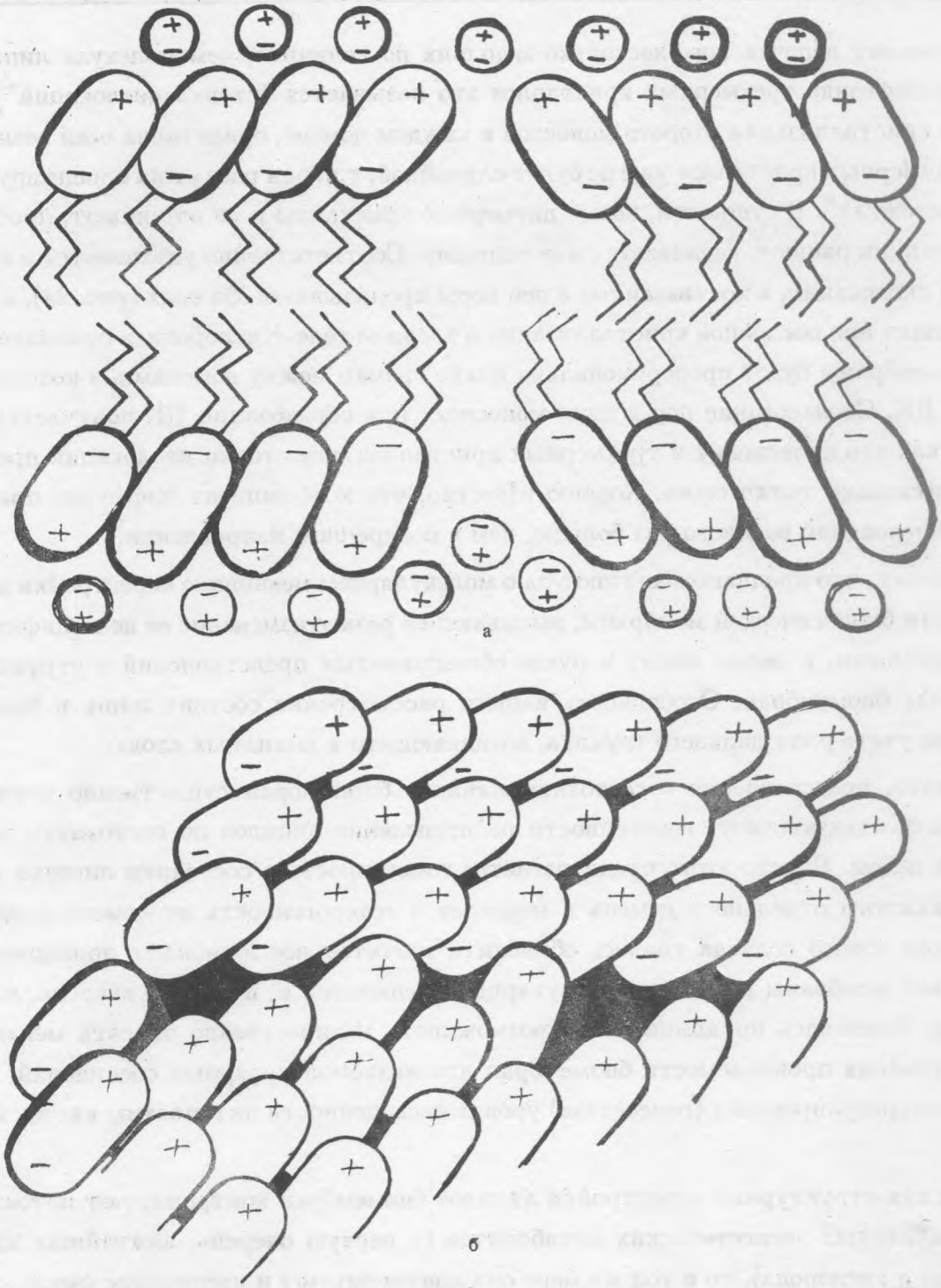

Рис. 2. *Головки наклонены относительно нормали к поверхности мембраны: а – вид бислоя перпендикулярно плоскости мембраны, б – вид в плоскости мембраны.*

взаимная ориентация осей их решеток будет случайной. Поэтому на границе между ни-

ми возникнет цепочка пор, несколько меньших по величине, чем молекула липида (в кристаллофизике трехмерных кристаллов это называется "стенка дислокаций"). При начале кристаллизации второго монослоя в каждом домене, ориентация осей возникающих двумерных кристаллов уже не будет случайной, т.к. они растут на ориентирующих их "подложках". В сущности, новые двумерные кристаллы и не возникают, просто те, что возникли раньше, удваивают свою толщину. Соответственно удваивается и высота стенки дислокаций, а все связанные с ней поры пронизывают оба слоя (рис. 2а), как это происходит при послойной кристаллизации в твердом теле. Кислородная проницаемость такой мембраны будет пропорциональна длине границ между доменами, в которых оба слоя – ДК. Согласование пор в двух монослоях при образовании ДК получается само собой, как это происходит в трехмерных кристаллах, где стенки дислокаций пронизывают несколько тысяч слоев. Хорошо известно, что коэффициент диффузии примесей вдоль дислокаций во много раз больше, чем в поперечном направлении.

Заметим, что предлагаемая гипотеза о молекулярном механизме перестройки липидной части биологической мембраны, вызывающей резкое изменение ее неспецифической проницаемости, в целом лежит в русле общепринятых представлений о структуре и свойствах биомембран. Особенность нашего рассмотрения состоит лишь в более детальном учете роли дальнего порядка, возникающего в липидных слоях.

Однако, представления о состоянии липидов биомембран существенно меняются. Пришлось отказаться от гомогенности распределения липидов по состояниям в мембране в целом. Вместо этого предполагается гомогенность в состоянии липидов в пределах каждого отдельного домена в монослое и гетерогенность от домена к домену. На основе нового подхода удалось объяснить значительное изменение проницаемости клеточной мембраны для низкомолекулярных соединений и, в первую очередь, для кислорода. Появилась принципиальная возможность количественно описать механизмы регулирования проницаемости биомембран для низкомолекулярных соединений, в том числе авторегулирования (гомеостаза) уровня насыщенности цитоплазмы клеток кислородом.

Так как структурные перестройки липидов биомембран контролируют потоки низкомолекулярных энергетических метаболитов (в первую очередь, важнейших из них: глюкозы и кислорода), то в той же мере они контролируют и протекание физиологических процессов, требующих энергетических затрат.

Поскольку переход мембраны из одного структурного состояния в другое связан с кооперативным поворотом полярных частей липидных молекул, решающим фактором

в таких переходах должно быть электрическое поле в мембране. Изменения электрических полей в липидах, неизбежно приводящие к кооперативному изменению ориентации диполей полярных головок, приводят к перераспределению долей доменов, находящихся в каждом из двух состояний и, следовательно, к изменению неспецифической проницаемости мембраны и других ее свойств. Влияние электрического поля на кислородную проницаемость эритроцитарной мембраны наблюдалось нами на опыте [13].

ЛИТЕРАТУРА

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

[2] Фок М. В. и др. Радиобиология, **30**, 88 (1990).

[3] Либерман Е. А. Живая клетка. М., Наука, 1982.

[4] Ивков В. Г., Берестовский Г. Н. Липидный бислой биологических мембран, М., Наука, 1982.

[5] Ивков В. Г., Берестовский Г. Н. Динамическая структура липидного бислоя. М., Наука, 1982.

[6] Беззаботнов В. Ю., и др. Биофизика, **34**, 410 (1989).

[7] Ивков В. Г., Казаков В. А., Корнев А. Н. Биофизика, **29**, 410 (1984).

[8] Конев С. В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы, Минск, Наука и техника, 1987.

[9] Peterson M. A. Phys. Rev., **A45**, 4116 (1992).

[10] Jay A. Biophys. J., **13**, 1166 (1973).

[11] Evans E. Biophys. J., **13**, 941 (1973).

[12] Черницкий Е. А., Воробей А. В. Структура и функции эритроцитарных мембран, Минск, Наука и техника, 1981.

[13] Фок М. В. и др. Препринт ФИАН N51, М., 1991.

Поступила в редакцию 13 октября 1993 г.