

О ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ, СКОРОСТИ КОТОРЫХ ЗАВИСЯТ ОТ ВЯЗКОСТИ В РЕАКЦИОННЫХ СРЕДАХ ПО ТИПУ КРИТИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

В.М. Треушников¹, В.В. Семенов²

¹ ООО «Предприятие Репер», г. Нижний Новгород, Россия

² Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН, г. Нижний Новгород, Россия

Обсуждаются вопросы, связанные с управлением скоростями химических реакций в органических полимерах и в живых системах. Общей как для растений, так и животных, но практически неизвестной кинетической закономерностью является наличие зависимости их скоростей от характера молекулярных движений реагентов в реакционных средах. Реакции в них могут проходить либо в кинетическом режиме, либо в режиме с ограниченной подвижностью реагентов, переходы между которыми обусловлены изменением вязкости. Возможность управления химическими реакциями за счет этих переходов обусловлена тем, что скорости их в этих двух режимах могут отличаться на многие порядки: $10^{1.5}$ – 10^8 раз и более. Наиболее типичен такой механизм управления скоростями химических реакций в случае полимерной химии – фронтальная фотополимеризации с предельно малой шириной фронта реакции (ФФП) в высоковязких средах. ФФП приводит к образованию бездефектного прозрачного изделия, когда обеспечивается выход квази-частиц свободного объема из тонкого слоя полимеризующейся композиции. Наиболее типичен такой механизм управления скоростями химических реакций в живых системах – синтез инсулина в островковой части поджелудочной железы. Превышение концентрации глюкозы в крови приводит к разжижению железы и ходу реакций в ней в кинетическом режиме с довольно большой скоростью. Падение же ее концентрации в крови приводит к отверждению железы и ходу реакции в режиме с ограниченной подвижностью реагентов с ничтожно малой скоростью. Вязкость в матриксе мембран может быть изменена в результате либо соотношения в ней липидов с предельными и ненасыщенными жирными кислотами (ЖК), либо температуры. Последнее исключено в случае теплокровных животных, но не исключено в системах, находящихся в тепловом равновесии с окружающей средой. В высших растениях все реакции проходят в кинетическом режиме и могут переходить в режим с ограниченной подвижностью реагентов только при понижении температуры во внешней среде. Этот переход приводит к остановке всех реакций в них, но есть исключение. Охлаждение до 5–6 °С приводит к понижению скоростей всех процессов в клетке, в том числе и активного транспорта ионов, но к «оживлению» десатураз в мембранах, вызывающих катализ реакции превращения липидов с предельными ЖК в ненасыщенные ЖК до тех пор, пока не произойдет возврат к кинетическому ходу этой реакции из-за увеличения в мембране липидов с ненасыщенными ЖК. Парадокс в том, что инициирование этой реакции обусловлено не разжижением матрикса мембран, а, наоборот, ее отверждением в случае понижения температуры до 5–6 °С. Теоретически показана возможность этого, если превращение липидов с предельными ЖК в ненасыщенные проходит в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. «Оживлению» десатураз в мембранах подобен процесс сокращения мышц в саркоплазме: образование актин-миозинового комплекса вследствие увеличения вязкости в ней и перехода этого процесса в режим с ограниченной подвижностью реагентов. Отличие заключается лишь в том, что вязкость в матриксе мембран возрастает в результате уменьшения температуры во внешней среде, а в саркоплазме – в результате потока ионов кальция в нее из внешней среды. Ионы кальция приводят к образованию в ней трехмерной сетки, а следовательно, и к увеличению вязкости в саркоплазме. Сокращение мышц в саркоплазме в результате такого перехода может происходить самопроизвольно – без введения в нее какой-либо химической энергии от внешних источников.

За исключением реакций, связанных с «оживлением» десатураз в мембранах и синтезом инсулина в островковой части поджелудочной железы, в регулировании их участвует нервная система. Исполнение предназначенных тканям функций осуществляется после прихода к ним нервных импульсов, допускающих в течение ограниченного времени обмен некоторыми водорастворимыми соединениями и ионами между клетками и внешней средой из-за разрушения «порядка» в ориентировании липидов в мембране.

Ключевые слова: вязкие среды, скорости химических реакций, фосфолипиды, билипидный слой, транспорт ионов, мембраны, проницаемость

Введение

В клетках животных к идеальному «порядку» в ориентировании липидов в мембране, при котором матрикс становится максимально гидрофобным, приводит активный транспорт некоторых избранных ионов. В результате его действия в мембранах образуется триггер – возникновение запретов на поток избранных ионов в клетку. Об образовании триггера свидетельствует отрицательное сопротивление в мембранах, которое отсутствует в клетках растений. «Порядок» в ориентировании липидов в мембранах есть и в случае растений, но он сформирован окружением клеток целлюлозными оболочками. Считается [1], что наличие отрицательного сопротивления в мембранах характерно почти для всех животных. От закона Ома оно отличается тем, что к увеличению ионных токов через мембрану приводит уменьшение мембранного потенциала (МП), а не его увеличение [1–5]. Без отрицательного сопротивления в мембранах трудно представить существование явлений, приводящих к распространению без затухания нервных импульсов в аксонах, осуществлению механохимических процессов в мышцах, выбросу в кровь адреналина и других [1, 4–8]. Это утверждение верно применительно к клеткам животных, но не растений, хотя и в них можно наблюдать распространение потенциалов действия (ПД), которые часто считают аналогами нервных импульсов [9]. Причины существования отрицательного сопротивления в мембранах животных и отсутствие их у растений фактически не обсуждаются в кинетической теории химических реакций, что удивительно, поскольку от них зависит функционирование клеточных мембран [8]. Разумно предположить, что клеточные мембраны в организме животных постоянно находятся в возбужденном состоянии, а отрицательное сопротивление в них связано со снятием этого возбуждения. Для постоянного пребывания мембран в возбужденном состоянии необходим постоянный поток энергии к ним от каких-то внешних источников, что возможно только в открытых системах [10]. Есть необходимость в уточнении вопроса о том, что можно считать возбуждением мембраны? Весьма вероятно, что это не переход мембраны к еще большему ее возбуждению, связанному с поглощением дополнительной энергии мембраной, а наоборот – прерывание потока химической энергии к ней. Есть основание считать, что переход мембраны в возбужденное состояние непосредственно связан с уменьшением энтропии в ней, что может быть только в случае поступления к ней химической энергии от внешних источников [11–13]. Если энтропию считать мерой «хаоса», то ее рост может означать нарушение какого-то «порядка» в мембранах, без которого невозможно их функционирование. Какой «порядок» в них необходим для обеспечения жизни клеток? Это один из главных вопросов, обсуждаемых ниже. При физиологических температурах самопроизвольное образование систем, в которых бы не было «хаоса», следует исключить. Теоретически образование «порядка» в них возможно и самопроизвольно, но лишь при температуре, равной абсолютному нулю, при которой равна нулю и энтропия.

Образование идеальной структуры билипидного слоя (ИСБС) в мембранах

Основным элементом всех живых систем является клетка, отделенная от внешней среды клеточной мембраной, представляющей собой билипидный слой, на поверхности которого адсорбированы белки. В билипидный слой «встроены» также различные глобулярные белки, из которых многие являются ферментами. Такое мозаичное строение мембран представляется в последнее время наиболее правдоподобным [3, 6, 14]. В мембранах к «хаосу» приводят два процесса: 1) нарушение идеальной структуры билипидного слоя (ИСБС), в которой все гидрофобные цепочки липидов направлены друг к другу, образуя матрикс, а гидрофильные головки липидов – в стороны от матрикса [15]; 2) окисление гидрофобных цепочек липидов по типу цепных реак-

ций с вырожденным разветвлением, которое приводит к накоплению полярных групп в матриксе мембран (старению матрикса) [16–20]. Как разрушение ИСБС в мембранах, так и старение матрикса приводят к увеличению в нем вязкости (микро-вязкости) [15, 21]. Последнее закономерно из-за внедрения гидрофильных головок липидов в матрикс и накопления в нем при старении полярных групп, приводящих к увеличению межмолекулярных взаимодействий и, соответственно, микро-вязкости. Образование в мембранах ИСБС можно рассматривать как предел, при котором энтропия смешения равна нулю. По уравнению Планка – Больцмана энтропия (S) пропорциональна логарифму термодинамической вероятности (W) [12, 13]:

$$S = k \cdot \ln W, \quad (1)$$

где k – постоянная Больцмана.

Если учесть, что в клеточных мембранах гидрофильные головки липидов могут быть направлены либо от матрикса, либо к матриксу, то термодинамическая вероятность равна

$$W = \frac{N!}{(N - N_1)! N_1!}, \quad (2)$$

где N – общее число липидов в мембране; N_1 – число липидов в мембране, гидрофильные головки которых направлены к матриксу. Полный «порядок» в мембранах возникает при условии, что $N_1 = 0$. Только при таком ориентировании липидов в мембране энтропия S становится равной нулю ($0! = 1$ и $W = 1$), что соответствует образованию в мембране ИСБС. При образовании такого «порядка» в ориентировании липидов в мембранах его матрикс становится максимально гидрофобным, исключая проникновение через нее многих растворимых в воде соединений и ионов. Сравнительно небольшое увеличение N_1 в мембранах может способствовать растворению в нем как полярных соединений, так и всех ионов, что должно проявляться в увеличении проницаемости мембран по отношению к ним. Чрезмерное же увеличение N_1 в мембранах может привести даже к растворению их в водных средах (гемолизу). Вероятно, что наибольшая устойчивость клеточных мембран возникает лишь при $N_1 \rightarrow 0$, т. е. при образовании в них ИСБС. Создание такого «порядка» в ориентировании липидов в мембране приводит к запрету обмена многими водорастворимыми веществами и ионами между клетками и внешней средой. Запрет исчезает при разрушении ИСБС. Казалось бы, что наличие такого запрета неприемлемо для клеток, но без него не представляется возможным создание селективного обмена этими веществами между клетками и внешней средой. Старение матрикса мембран, связанное с накоплением полярных групп в нем, может привести к ослаблению этого запрета. В конце концов его старение приводит к устранению барьера в обмене растворимыми в воде соединениями и ионами между клетками и внешней средой и прекращению функционирования клетки. По всей видимости, без образования «порядка» в ориентировании липидов в мембране не представляется возможным создание регулируемого обмена этими веществами между цитоплазмой клетки и внешней средой через нее.

Опуская необходимость образования в мембранах ИСБС, остановимся пока на том, что для создания такого «порядка» в ориентировании липидов необходим непрерывный поток в цитоплазму клеток химической энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Покажем ниже, что поток АТФ из митохондрий в цитоплазму клетки приводит к активному транспорту некоторых ионов (не всех, а только избранных), допускающих образование в мембранах ИСБС.

Активный транспорт ионов

Основное назначение активного транспорта ионов – это создание неравномерного распределения их на границе раздела цитоплазмы клетки с внешней средой, приводящего к образованию мембранного потенциала (МП). Действие активного транспорта ионов допускает создание такой асимметрии в распределении ионов в пределах клеточной мембраны, при которой МП становится равным ~ 100 мВ. При толщине мембраны 6–8 нм образование МП, равного ~ 100 мВ, приводит к напряженности электрического поля $\sim 10^5$ В/см [1]. При образовании столь большой напряженности электрического поля в мембране все частицы, на которых локализованы электрические заряды, выходят за ее пределы. Появление частиц с электрическими зарядами закономерно

из-за диссоциации гидрофильных головок липидов в водных средах. В связи с чем разумно, что росту энтропии в мембранах, обусловленному увеличением N_1 в (2), может противодействовать активный транспорт ионов, приводящий к образованию в мембране столь большой напряженности электрического поля. Создание такой напряженности электрического поля в мембране приводит к уменьшению потенциальной энергии всех соединений в ней, на которых локализован электрический заряд, и понижению энтропии в мембране. Возможно достижение в результате действия активного транспорта ионов такого значения МП, при котором $N_1 = 0$. Значение МП, при котором возникает ИСБС, обычно называют потенциалом покоя (ПП). Поскольку гидрофильные и гидрофобные части в липидах жестко связаны и не растворимы в водных средах, то фактически происходит не выход гидрофильных головок липидов с локализованными на них электрическими зарядами за пределы мембраны, а разворот липидов в мембране, приводящий к образованию в ней ИСБС. Образование ИСБС можно рассматривать как предел в достижении «порядка» в мембране в результате действия активного транспорта ионов. Уменьшение действия активного транспорта ионов приводит как к падению МП, так и разрушению в мембранах ИСБС и, как следствие, к росту ионных токов через нее [15]. Последнее объясняет происхождение отрицательного сопротивления в мембранах клеток животных [1], но не растений. Почему?

Возникновение МП в клетках можно представить следующим образом. Во-первых, достаточно наличия активного транспорта через мембрану не всех, а каких-то избранных ионов из цитоплазмы клеток наружу, чтобы обеспечить в итоге образование ИСБС. Выведение избранных ионов из цитоплазмы клетки, естественно, должно привести к пассивным потокам всех других ионов как в клетки, так и из клеток, приводя их, за исключением избранных ионов, к термодинамическому равновесию. Пассивные потоки ионов, которые не участвуют в активном транспорте, всегда направлены в сторону меньших значений химических потенциалов, тогда как активный транспорт избранных ионов приводит к увеличению химических потенциалов за пределами клетки. Активный транспорт избранных ионов инициирует пассивные потоки других ионов и в итоге приводит к возникновению ПП и, следовательно, ИСБС в мембранах. Во-вторых, в отсутствие окисления матрикса мембран образование в них ИСБС приводит к практически непреодолимому барьеру для потоков избранных ионов в цитоплазму клеток, но не ионов, которые не участвуют в активном транспорте. Большие значения химических потенциалов избранных ионов в межклеточном пространстве по сравнению с цитоплазмой клетки должны бы привести к пассивным потокам их внутрь клетки, но этому препятствует барьер в виде ИСБС, который образуется при МП, равном ПП. Фактически активный транспорт избранных ионов приводит к возникновению триггера – возникновению ИСБС в мембранах. ИСБС преграждает пассивные потоки избранных ионов в клетку. Пассивные потоки избранных ионов внутрь клетки могут возникнуть только после предварительного разрушения в них ИСБС. Отметим, что старение матрикса приводит к накоплению в нем полярных групп и появлению в мембране токов утечки. Если токи утечки не представляется возможным компенсировать увеличением действия активного транспорта ионов, то это может стать причиной гибели клеток. Определим сначала критерии, которые позволяют отличить «избранные» ионы от всех других. Эти критерии легко можно найти, если воспользоваться выражением, определяющим химический потенциал μ_j конкретного соединения в любой среде, например, иона j с электрическим зарядом z_j :

$$\mu_j = \mu_j^* + RT \cdot \ln C_j + z_j \cdot F \cdot E_j + p_j \cdot \bar{V}_j, \quad (3)$$

где T – температура; F и R – числа Фарадея и Авогадро; C_j , E_j , p_j , μ_j^* и \bar{V}_j – концентрация, электрический потенциал, давление, стандартный химический потенциал и удельный объем иона j соответственно. Если химические потенциалы иона j по обе стороны мембраны (внешней и внутренней) удовлетворяют равенству $\mu_j^{(\text{внеш})} = \mu_j^{(\text{внут})}$, то это соответствует равновесию в распределении этого иона. При равновесном распределении ионов могут быть вычислены значения, которые называются потенциалами Нернста [22]:

$$\Delta E_j = E_j^{(\text{внеш})} - E_j^{(\text{внут})} = \frac{RT}{z_j F} \ln (c_j^{(\text{внеш})}/c_j^{(\text{внут})}) = \frac{59,2}{z_j} \lg (c_j^{(\text{внеш})}/c_j^{(\text{внут})}) \text{ мВ при } 25 \text{ }^\circ\text{C}. \quad (4)$$

Потенциалы Нернста, определяемые уравнением (4), не являются точными. Отличия их от истинных значений, которые по определению должны быть равными ПП, могут быть связаны с тем, что при выводе их считали, что стандартные химические потенциалы ионов j и давления по обоим сторонам мембраны приблизительно равны. Отличие значений, определяемых уравнением (4) при термодинамическом равновесии, может быть связано и с тем, что при вычислении их обычно пользуются концентрациями ионов, а не их активностями. Уравнение (4) можно использовать и для оценки значений этих величин в отсутствие равновесного распределения ионов в этих средах. Но при этом следует отдавать себе отчет в том, что эти значения могут существенно отличаться от потенциалов Нернста и, естественно, ПП. Активный транспорт избранных ионов должен приводить прежде всего к увеличению химических потенциалов этих ионов во внешней среде и к уменьшению их концентраций в цитоплазме клеток.

Часто для оценки ПП используют не уравнение (4), а принцип электрической нейтральности, приводящий, в частности, к так называемому уравнению Гольдмана [22], которое используют при определении ПП. Однако оно вряд ли имеет смысл. С образованием в мембране ИСБС все потоки ионов через нее останавливаются. Вычисление потенциалов Нернста позволяет надежно выделить ионы, участвующие в активном транспорте.

Примерами распределения различных ионов в морской воде и аксоплазме кальмара *Loligo* являются данные, приведенные в табл. 1 [3].

Таблица 1

Концентрация ионов (ммоль/л) в аксоплазме кальмара и в морской воде

Ионы	Аксоплазма кальмара	Морская вода
K^+	400	10
Na^+	50	460
Cl^-	40–150	540
Ca^{2+}	0,4	10

Укажем еще на табл. 2 [6, 21], которая иллюстрирует распределение ионов в плазме крови и эритроцитах.

Таблица 2

Распределение ионов в плазме крови и в эритроцитах, ммоль/л

Ионы	Эритроциты	Плазма крови
K^+	450–480	18–20
Na^+	50–100	300
Cl^-	180–200	350–390
Ca^{2+}	0	9–11

По составу плазма крови близка к морской воде. В морской воде, кроме перечисленных ионов, широко представлены ионы магния (Mg^{2+}) – их примерно в 5 раз больше, чем ионов калия и кальция, но концентрации их практически не изменяются при гибели клеток.

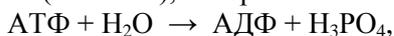
Ионы натрия и кальция изгоняются из клеток. Согласно табл. 1, в результате действия активного транспорта в клетках концентрация ионов натрия уменьшается в 9,2 раза, а концентрация ионов кальция – в 25 раз. Удаление ионов кальция из клеток происходит даже более эффективно, чем ионов натрия, хотя потоком их из клеток обычно пренебрегают [22]. Количество же ионов калия в аксоплазме в 40 раз больше, чем в морской воде, но распределение их может быть только равновесным. Вероятно, что принудительный «выброс» ионов натрия и кальция из клеток приводит к резкому понижению химического потенциала ионов калия в клетке и образованию пассивного потока их из окружающей среды в клетку. Из табл. 1 дополнительно находим, что из расчетов по формуле (4) $\Delta E_K = -94,7$ мВ и $\Delta E_{Cl} = -66,7$ мВ, а $\Delta E_{Na} = +56,8$ мВ и $\Delta E_{Ca} = +41,4$ мВ. Хотя концентрация ионов хлора в цитоплазме клетки и уменьшается относительно морской воды, но потенциал Нернста их практически равен тому же значению, что и для ионов калия, что исключает наличие активного транспорта ионов хлора. Есть все основания считать, что только удаление из цитоплазмы клеток ионов натрия и кальция осуществляется в результате активного транспорта. По отношению к ним рассчитанные значения по уравнению (4) даже знаком отличаются от потенциалов Нернста и, соответственно, от ПП.

Проблема «узнавания» ионов

Ионы натрия и кальция можно считать избранными. Для свершения действий, связанных с выводом этих ионов из цитоплазмы клеток, необходимо предварительное узнавание (выбор) их из всех ионов, присутствующих в клетке. Проблема узнавания касается как одновалентных, так и двухвалентных ионов. Например, для создания ионной асимметрии прежде всего необходим выбор между ионами натрия и калия. Ионы натрия из клетки выводятся в результате активного транспорта, тогда как ионы калия в активном транспорте не участвуют. Почему? Этому может быть дано следующее объяснение. Катионы натрия и калия по своим параметрам отличаются, но, казалось бы, не столь значительно для кардинального их различия. Кристаллические радиусы их составляют соответственно 0,98 и 1,33 Å, т. е. катион калия несколько больше по размерам, чем катион натрия. Радиусы же гидратированных катионов составляют соответственно 3,58 и 3,31 Å – гидратированный катион калия даже несколько меньше по объему, чем гидратированный катион натрия [23, 24]. Это свидетельствует о том, что катион калия удерживает за счет своего электрического поля меньше молекул воды (диполей), чем катион натрия. Плотность поверхностного положительного заряда на катионе натрия больше, чем на катионе калия, и диполи молекул воды в оболочке натрия удерживаются прочнее, чем вокруг катиона калия. Наиболее важным следствием этих различий является то, что ионы калия и натрия отличаются по величине предельной температуры, выше которой происходит их гидратация [23, 24]. Поскольку для натрия эта температура равна +20 °С, а для калия +70 °С, то натрий в этом интервале температур легко взаимодействует с молекулами воды, образуя гидратную оболочку, а калий воду отталкивает. Об этом также свидетельствуют энергии гидратации, которые при комнатной температуре в случае калия равны –1,05 кДж/моль, а натрия +1,03 кДж/моль, а [23, 24]. В связи с чем в области температур от 20 до 70 °С ионы калия по своим свойствам можно считать гидрофобными частицами, а ионы натрия – гидрофильными. Именно отличие ионов по гидрофобности и может быть причиной их узнавания. При образовании в мембранах ИСБС матрикс в них становится максимально гидрофобным, исключая растворение в нем гидрофильных частиц – в частности, ионов натрия в интервале температур от 20 до 70 °С. Только в указанном интервале температур по гидрофобности ионы калия отличаются от ионов натрия – при температурах менее 20 °и те, и другие ионы становятся гидрофобными частицами, а при температурах более 70 °С – гидрофильными. Кроме ионов натрия при физиологических температурах (5–6 ≤ T ≤ 40°) к гидрофильным частицам относятся ионы кальция и магния, а к гидрофобным – ионы калия и хлора. Хотя ионы магния и относятся к гидрофильным частицам, но они обладают достаточно высокой реакционной способностью. В связи с чем они преимущественно включаются в различные ферменты, а не находятся в свободном состоянии. Отметим еще раз, что в случае образования ИСБС только для ионов с гидратной оболочкой есть запрет на проникновение их через мембрану, тогда как для ионов без этой оболочки – независимо от степени ориентирования липидов в мембране – запрета на проникновение через нее нет. Для гидрофобных ионов представляется возможным установление равновесного распределения ионов между цитоплазмой клетки и внешней средой, а для гидрофильных ионов – возникновение триггера в мембранах из-за образования в них ИСБС. Интересен механизм удаления из клеток гидрофильных ионов через мембрану из клеток наружу, особенно в случае образования в ней ИСБС.

Механизм активного транспорта ионов натрия и кальция

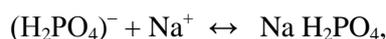
Во всех живых клетках есть митохондрии, в которые направлены из внешней среды (например, из крови) потоки молекулярного кислорода и таких энергоемких соединений, как глюкоза. В них локализованы реакции, представляющие собой цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), которые обеспечивают энергетическое сопряжение окисления этих соединений с синтезом АТФ, являющимся универсальным носителем химической энергии [4, 8]. В мембраны внедрены ферменты (АТФазы), которые катализируют гидролиз АТФ, представляющий собой реакцию:



где АДФ – аденозиндифосфорная кислота.

В водных средах происходит диссоциация фосфорной кислоты с образованием протонов H^+ (ионов H_3O^+) и анионов $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$, $(\text{HPO}_4)^{2-}$ и $(\text{PO}_4)^{3-}$. В воде отношение однозарядных анионов $(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$ к двухзарядным $(\text{HPO}_4)^{2-}$ приблизительно равно 4:1. Для гидратированных ионов (ка-

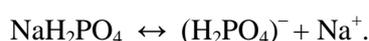
тионов натрия и кальция), особенно когда гидрофобность матрикса максимальна, мембрана представляет собой практически непреодолимый барьер. В связи с чем следует исключить возможность проникновения их через мембрану без специальных «переносчиков», которыми вполне могут быть указанные выше однозарядные и двухзарядные анионы, образующие нейтральные молекулы NaH_2PO_4 и CaHPO_4 . Согласно (3), переход этих анионов через мембрану – от внутренней стороны ее к внешней – привел бы к уменьшению химического потенциала на величину $\Delta\mu \approx 2 \cdot z_i \cdot F \cdot \Delta E$, но это не представляется возможным из-за отсутствия способности растворения их в гидрофобном матриксе (где z_i – заряды анионов; ΔE – мембранный потенциал). Если прямой путь для катионов закрыт, то они могут пройти через мембрану следующим образом. В слое, прилегающем к внутренней стороне мембраны, очевидно, может идти обратимая реакция:



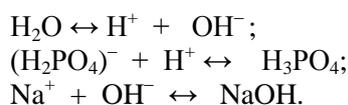
приводящая к образованию нейтральных молекул NaH_2PO_4 в цитоплазме клетки, химический потенциал которых равен:

$$\mu_j = \mu_j^* + RT \cdot \ln C_j^{(\text{внутр})}. \quad (5)$$

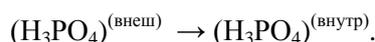
В слое, непосредственно прилегающем к внешней стороне мембраны, нельзя исключить и протекание этой же обратимой реакции, записанной в обратном порядке:



Кроме этого, независимо от того, где находятся реагенты, допустимы в водных растворах и следующие обратимые реакции:



Присоединение катионов натрия к фосфату допускают переходы молекул NaH_2PO_4 через мембрану в обоих направлениях, но не возникновение активного транспорта ионов натрия из цитоплазмы клетки во внешнюю среду через нее. Однозначно к его возникновению может привести только удаление фосфорной кислоты из слоя, непосредственно прилегающего к внешней стороне мембраны, в частности, в результате необратимого переноса ее внутрь клетки:

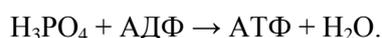


Необратимый возврат фосфорной кислоты в клетку привел бы к тому, что в слое, непосредственно прилегающем к внешней стороне мембраны, концентрация соли NaH_2PO_4 равнялась бы нулю, а химический потенциал ее был равным лишь μ_j^* . Это условие привело бы к диффузионному потоку молекул NaH_2PO_4 из клетки во внешнюю среду, определяемым первым законом Фика:

$$J_i = -D_i \cdot \text{grad } C_i \approx -D_i \cdot C_i / \Delta x, \quad (6)$$

где Δx – толщина мембраны, а C_i и D_i – концентрация молекул соли NaH_2PO_4 в слое, непосредственно прилегающем к внутренней поверхности мембраны, и коэффициент диффузии их через мембрану. Нет оснований, чтобы такие реакции отсутствовали в случае ионов кальция.

На основании вышеизложенного следует, что активный транспорт как ионов натрия, так и ионов кальция может существовать лишь тогда, когда внутри клетки фосфорная кислота необратимо вступает в какую-то реакцию, приводящую к падению ее концентрации в клетке. К поглощению фосфорной кислоты в клетке (в митохондриях) приводит необратимая реакция присоединения ее к АДФ:



В результате образуется АТФ, которая снова может подвергаться гидролизу с участием АТФаз, находящихся в клеточной мембране. Фактически получается замкнутый цикл, в котором образующиеся первоначально молекулы АТФ в митохондриях в результате указанных выше процессов опять приводят к образованию молекул АТФ. Эти циклы могут совершаться непрерывно до тех пор, пока в митохондриях клеток поступают потоки молекулярного кислорода и энергоемких соединений, в которых происходит энергетическое сопряжение окисления их с синтезом АТФ. Для осуществления непрерывного хода таких циклических процессов необходимо, чтобы такие молекулы, как АДФ, АТФ и многие другие, участвующие в цикле Кребса, не выходили бы за пределы клетки. Запрет на выход этих молекул из клетки может обеспечить лишь образование в мембранах ИСБС, что не представляется возможным без существования активного транспорта избранных ионов. Как следует из (6), потоки молекул этих солей зависят не только от разницы концентраций их в крови и клетках (концентрационных градиентов), но и коэффициентов диффузии их в мембране. Образование молекул NaH_2PO_4 и CaHPO_4 вместо гидратированных ионов Na^+ и Ca^{+2} , нерастворимых в матриксе мембран, допускает их растворимость в матриксе и снятие ограничений на проникновение их через мембрану. Логично, что, согласно этому механизму, активный транспорт возможен не только в случае ионов натрия и кальция, но и ионов H_3O^+ . Однако нельзя не отметить особенностей в активном транспорте их, изложенных ниже. Отметим, что способностью проникать через мембрану обладают не гидратированные ионы, а молекулы их солей и фосфорная кислота.

О механизме образования нервного импульса в аксонах

К постоянному нахождению мембраны в возбужденном состоянии может приводить лишь активный транспорт избранных ионов за счет энергии в виде АТФ, образуемой в цикле Кребса в результате энергетического сопряжения окисления таких соединений, как глюкоза с синтезом АТФ. Можно считать, что основная роль активного транспорта избранных ионов состоит в образовании «порядка» в ориентировании липидов в мембране – образованию в мембране ИСБС. Из чего следует, что если по любым причинам, в частности остановки активного транспорта ионов, происходит нарушение «порядка» в клеточных мембранах, то это неизбежно должно привести и к прекращению действия цикла Кребса. Последнее вполне объяснимо. Разрушение ИСБС в мембранах приводит к увеличению проницаемости для многих растворимых в воде соединений, в том числе и АДФ, несмотря на достаточно большие их молекулярные размеры. Выход АДФ из клеток, естественно, должен приводить к прекращению синтеза АТФ в митохондриях. Действие этого цикла возможно лишь при условиях, при которых выход АДФ за пределы клетки запрещен, но разрешено проникновение солей избранных ионов наружу, но так, чтобы распад их приводил к образованию фосфорной кислоты, которая должна быстро возвращаться в клетку для участия в синтезе АТФ. В связи с чем закономерно, что нарушения как «порядка» в ориентировании липидов в клеточных мембранах, так и работы цикла Кребса могут приводить к остановке активного транспорта избранных ионов и гибели клеток.

Из общих представлений о роли энтропии в живых системах следует, что предположение об образовании «порядка» в ориентировании липидов в мембране за счет использования химической энергии в виде АТФ не должно вызывать сомнений. Если «порядок» в ориентировании липидов в мембране возникает при МП, равном ПП, то «хаос» в них неизбежно должен возникнуть даже при сравнительно небольших отклонениях МП от ПП в сторону его уменьшения из-за самоускорения разрушения в ней ИСБС и понижения МП до нуля. Неустойчивость такого «порядка» в мембранах может быть причиной образования нервных импульсов в аксонах. Действительно, разрушение ИСБС в них должно бы привести к образованию пассивных потоков тех ионов, у которых химические потенциалы во внешней среде значительно больше по сравнению с цитоплазмой клетки, прежде всего, ионов натрия (концентрация ионов кальция в морской воде меньше, чем ионов натрия приблизительно в 40 раз). Естественно, что поток ионов натрия в клетку должен привести к увеличению химического потенциала ионов калия в ней, что должно стать причиной увеличения пассивного потока ионов калия из клетки наружу. Это объясняет происхождение не только отрицательного сопротивления в мембранах, но и наличие задержки в образовании потока ионов калия из клетки в окружающую среду относительно потока ионов натрия из

внешней среды в клетку. Только задержка в образовании этих двух потоков может привести к овершуту – превышению МП в ходе нервного импульса ПП (рис. 1) [1, 5].

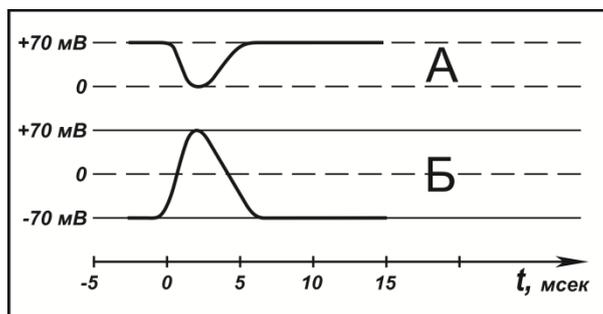


Рис. 1. Изменения МП в течение нервных импульсов в животных, измеряемых с помощью наружных электродов (А) и путем введения микроэлектродов в клетку (Б). Принято, что в слое, прилегающем к внешней стороне мембраны, МП равен (+70) мВ, а к внутренней – (-70) мВ

После разрушения ИСБС в мембране возникает сначала «хаос» в ориентировании липидов, который далее в результате хода нервного импульса, происходящего в течение нескольких миллисекунд, приводит к восстановлению «порядка» в мембране – восстановлению ПП и, следовательно, ИСБС. Последнее возможно, когда при такой «перезарядке» мембраны участвует лишь небольшая часть ионов калия, содержащаяся в клетке [1]. В связи с чем можно считать, что только активный транспорт избранных ионов может приводить к образованию в мембранах ИСБС. Однако это верно в случае клеток животных, но не растений. Этому утверждению прежде всего противоречит тот факт, что в клетках растений отсутствует отрицательное сопротивление в мембранах, которое должно бы быть следствием разрушения ИСБС.

Особенности образования ИСБС в мембранах клеток растений

Если исходить из того, что клеточные мембраны устойчивы лишь в случае формирования в них ИСБС, то причина отсутствия отрицательного сопротивления в мембранах растений связана скорее всего с каким-то иным способом ее образования по сравнению с указанным выше. Вероятно, что и в мембранах клеток растений формируется ИСБС, но не за счет действия активного транспорта избранных ионов, а в результате окружения их целлюлозными оболочками. Все клетки растений окружены такими оболочками, тогда как в клетках животных их нет. Между целлюлозной оболочкой и гидрофильными головками липидов допустимо образование довольно прочных связей, которые приводят к запрету внедрения их в матрикс мембран, что и обеспечивает сохранение ИСБС при всех возможных значениях МП. Сохранение ИСБС независимо от величины МП исключает наличие не только отрицательного сопротивления в мембранах, но и смысл в образовании ПП. В клетках животных отрицательное сопротивление возникает при разрушении ИСБС и может приводить к образованию нервных импульсов. В клетках же растений при некоторых условиях могут также возникать ПД, но механизм их образования принципиально отличен от механизма генерирования нервных импульсов. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что нервные импульсы совершаются в течение нескольких миллисекунд, тогда как в клетках растений – в течение нескольких минут [9]. Покрытие целлюлозными оболочками клеток растений приводит к плавной зависимости МП от скоростей реакций, определяющих активный транспорт избранных ионов, а не по принципу «да-нет». Ниже приведены результаты некоторых исследований, которые подтверждают сохранение ИСБС в мембранах растений даже при МП→0.

Рассмотрим сначала зависимости МП от введения в плазматические мембраны (ПМ) клеток растений различных ингибиторов АТФазной активности и температуры во внешней среде [9, 25–28]. Большую ценность имеют работы, где МП определяли путем введения микро-электродов в клетки [9, 21]. Считается, что АТФазная активность ПМ прямо пропорциональна скорости гидролиза АТФ, при которой происходит образование АДФ и фосфорной кислоты. Кинетика этой реакции, в частности,

легко определяется фотометрией [9]. Действие ингибиторов на ПМ приводит к неким стационарным состояниям, в которых МП меньше исходных, но больше нуля, что исключает разрушение в мембранах ИСБС. Эти значения МП сохраняются в течение достаточно длительного времени без существенных изменений. В качестве ингибиторов АТФаз использовали азид натрия (NaN_3), карбонилцианид-*m*-хлорфенилгидразон (КЦХФГ), динитрофенол, $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодиимид (ДЦКД) и другие соединения. Кинетические кривые уменьшения МП после введения в ПМ таких ингибиторов приведены на рис. 2. В отличие от животных при введении ингибиторов АТФаз в ПМ растений изменение МП происходит не по принципу «да-нет», а плавно.

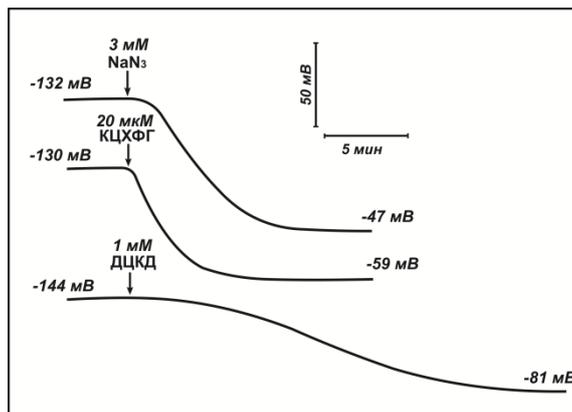


Рис. 2. Изменения МП после введения в плазматические мембраны азиды натрия, КЦХФГ и ДЦКД (концентрации ингибиторов указаны на рисунке; стрелочками указаны моменты введения ингибиторов в плазматические мембраны)

Уменьшение температуры в мембранах так же, как и действие ингибиторов, вполне допускает падение активного транспорта ионов. В этом отношении введение ингибиторов АТФаз в ПМ и понижение температуры в первом приближении приводят к одному и тому же эффекту – плавному уменьшению МП, величина которого коррелирует с активностью АТФаз в ПМ. Нет возражений тому, что понижение температуры в окружающей среде может приводить к уменьшению скорости гидролиза АТФ в мембранах. Логично, что наличие такой корреляции должно приводить и к совпадению кривых зависимостей МП и АТФазной активности ПМ от температуры. На рис. 3 эти кривые представлены в Аррениусовых координатах, взятых из [9], что великолепно подтверждает предположение о сохранении в мембранах ИСБС вследствие окружения клеток растений целлюлозными оболочками.

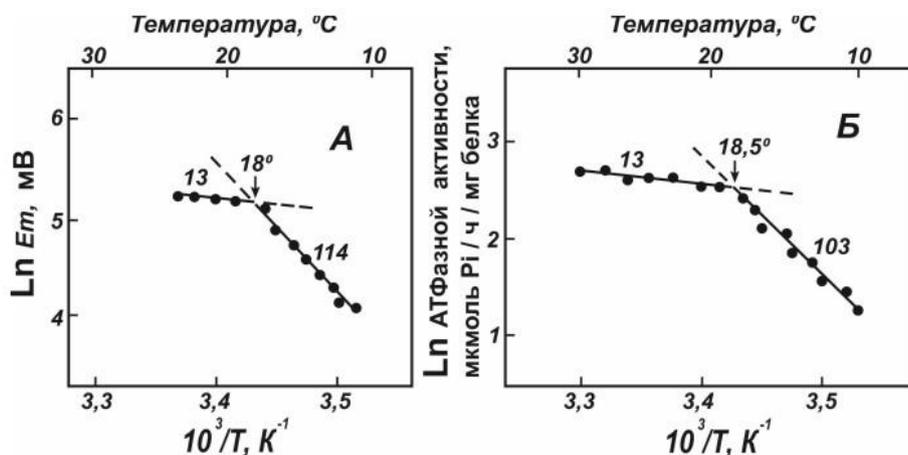


Рис. 3. Зависимости МП (А) и H^+ -АТФазной активности (Б) плазматических мембран от температуры плазматических мембран в Аррениусовых координатах

Однако нельзя не отметить и особенности кривых зависимостей МП и активностей АТФаз в ПМ от температуры, характерных в случае охлаждения растений. Уменьшение температуры ниже какого-то предельного значения (ниже $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$), естественно, приводит к падению МП до нуля [9]. Но в случае многих растений такое падение МП при охлаждении растений обратимо – увеличение температуры во внешней среде приводит к восстановлению МП и активности АТФаз в ПМ. Сохранение ИСБС в мембранах растений целесообразно, поскольку наличие целлюлозной оболочки в клетках растений позволяет значительно расширить температурный интервал, в пределах которого пусть с меньшей скоростью, но сохраняется активный транспорт избранных ионов. Чрезмерное уменьшение температуры в окружающей среде может привести к падению МП до нуля и прекращению роста растений, но позволяет «переждать» внезапное ее понижение. Из рис. 3 находим, что изломы прямых в Аррениусовых координатах имеют место при температуре $18\text{--}18,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, удивительно хорошо совпадающей с температурой, при которой с увеличением ее начинается гидратация ионов натрия ($\sim 20^{\circ}$). При температурах менее $18\text{--}18,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ энергия активации активного транспорта ионов возрастает не менее, чем в 8 раз [9]. Вероятно, что столь резкое увеличение энергии активации активного транспорта ионов при низких температурах происходит из-за того, что по гидрофобности ионы натрия перестают отличаться от ионов калия. Поскольку при температурах от $5\text{--}6$ до $18\text{--}18,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ МП не равен нулю, то и при этих температурах сохраняется активный транспорт каких-то ионов, но не ионов натрия. Скорее всего, при температурах менее $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в активном транспорте участвуют ионы H_3O^+ , которые, как ионы натрия при температурах более $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, также не могут проникать через мембрану без соответствующих «переносчиков». Увеличение энергии активации \sim в 8 раз скорее всего свидетельствует о том, что в случае присоединения H_3O^+ к «переносчикам» образуются соединения с большими молекулярными размерами, чем у NaH_2PO_4 . Участие ионов H_3O^+ при температурах ниже $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в активном транспорте было установлено во многих работах [9]. Очень часто изломы прямых при температуре $18\text{--}18,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ связывают с наличием каких-то фазовых переходов, но это маловероятно. Вероятно, что основной причиной этих изломов является замена в активном транспорте катионов натрия на ионы H_3O^+ . Однако более интересно следующее. При уменьшении температуры от $21\text{--}23$ до $5\text{--}6\text{ }^{\circ}\text{C}$ МП сначала понижается от 170 до 60 мВ, а потом после достижения температуры $5\text{--}6\text{ }^{\circ}\text{C}$ самопроизвольно восстанавливается почти до первоначального значения – до 150 мВ (рис. 4).

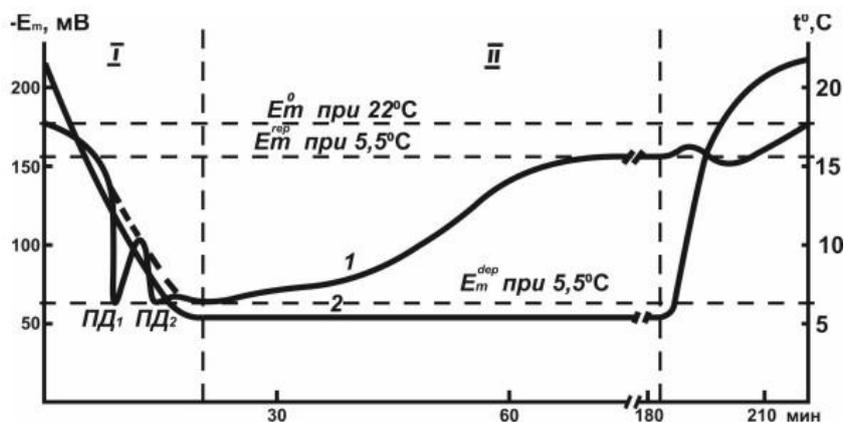


Рис. 4. Изменение МП плазматических мембран при постепенном охлаждении от 22 до $5,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим сохранением температуры, равной $5,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (кривая 1). Кривая 2 отражает изменение температуры в стеблях тыквы при принудительном охлаждении

Установлено [9, 27, 29, 30], что восстановление МП и, соответственно, активного транспорта ионов связано с нахождением в мембранах клеток высших растений десатураз – ферментов, катализирующих реакцию превращения липидов с предельными жирными кислотами (ЖК) в липиды с ненасыщенными ЖК. Согласно рис. 4 при температурах более $5\text{--}6\text{ }^{\circ}\text{C}$ десатуразы в мембранах находятся в «спящем» состоянии. «Оживают» они при достижении низких температур, близких к температуре замерзания воды. «Оживление» десатураз при низких температурах характерно в случае почти всех высших растений [29, 30], что проявляется в уменьшении в мембранах отношения количества липидов с предельными ЖК к количеству липидов с ненасыщенными ЖК

и, как следствие, к большему разжижению матрикса. Последнее установлено по уменьшению отношения липидов с предельными и ненасыщенными ЖК и уменьшению микро-вязкости в мембранах [9]. Разжижение матрикса мембран вследствие оживления десатураз допускает противодействие понижению проницаемости мембран вследствие понижения температуры, но при этом увеличивается и проникновение через мембрану нейтральных соединений с большими молекулярными размерами.

Интересно, что при оценке изменений микровязкости в мембранах большую популярность находит метод флюоресцентных зондов с участием пирена, а не определение времени корреляции вращательного движения парамагнитного зонда (ПЗ) на основании спектров ЭПР. Как и первый метод второй также предназначен для определения вязкости (подвижности реагентов) в текучих или слаботекущих средах, но он не нашел широкого применения ни в биологических, ни в медицинских исследованиях [9, 21]. Большее применение ПЗ связано с изучением физико-химических свойств полимеров и кинетики полимеризации различных олигомеров в средах с довольно высокой вязкостью [15, 31–42]. Участие пирена при анализе изменений микро-вязкости в мембранах можно объяснить следующим. Хотя пирен ($C_{16}H_{10}$) и гидрофобен, его растворимость в различных областях матрикса мембран может значительно отличаться. В матриксе мембран пирен, вероятно, может растворяться лишь в местах, в которых гидрофобные цепочки липидов содержат двойные связи, что, по крайней мере формально, можно связать с появлением квазичастиц свободного объема в нем – образованием своего рода «пустот» в матриксе. Именно в таких «пустотах» и размещаются молекулы пирена с образованием эксимеров (комплексов из двух молекул). Однако пирен может размещаться не только в указанных «пустотах», но и на границе раздела между липидами и белками в мембране. Пирены на этой границе находятся в свободном состоянии – не образуют эксимеры. Последнее предполагает наличие корреляции между микро-вязкостью в мембранах и отношением интенсивностей флюоресценции эксимера при длине волны 470 нм ($F_Э$), и пирена в свободном состоянии при длине волны 395 нм (F_M). Если оживление десатураз происходит при температуре 5–6 °С, то закономерно увеличение отношения интенсивностей флюоресценции $F_Э/F_M$, свидетельствующее фактически о ходе реакции в мембранах превращения липидов с предельными ЖК в ненасыщенные, пики испускания которых, в частности, возникают при облучении мембран светом с длинами волн менее 340 нм. По этой причине метод флюоресцентных зондов с участием пирена можно считать уникальным в определении микро-вязкости в мембранах. Однако кроме участков билипидных слоев в мембране есть как различные образования в ней (поры, каналы и другие), так и внедренные в эти слои различные макромолекулы белков в глобулярных состояниях. По существу, мембрана представляет микрогетерогенную систему, состоящую из несмешивающихся фаз. Указанный метод информативен только для фаз, состоящих из участков билипидных слоев в мембране, но не приемлем для оценки изменений подвижности реагентов в других фазах. Не исключено применение ПЗ в определении изменений подвижностей реагентов в других фазах мембраны, а не в билипидных слоях, в которых растворимостью почти всех известных ПЗ можно пренебречь.

Об отрицательной зависимости скоростей химических реакций от температуры

Нет сомнений в целесообразности увеличения проницаемости мембран у высших растений для обеспечения эффективного действия активного транспорта ионов при низких температурах. Однако необычность заключается в том, что «оживление» десатураз происходит при понижении температуры, а не при повышении. Интерес представляет и то, что «оживление» их происходит по типу критических явлений: при температурах выше 5–6 °С десатуразы находятся в «спящем» состоянии, но резко «оживают», когда температура в мембранах становится равной 5–6 °С. Такое «поведение» десатураз противоречит закону Аррениуса, согласно которому скорость химических реакций возрастает с увеличением температуры во всех средах, а не уменьшается. Поскольку для высших растений целесообразность в «оживления» десатураз при низких температурах не вызывает никаких сомнений, то есть смысл в выявлении причин возникновения такого рода отрицательных зависимостей скоростей химических реакций от температуры. Допустим, что в мембранах происходит обратимая реакция:



в которой в результате прямой реакции (в ходе реакции слева направо) к десатуразе присоединяется некое соединение А, приводящее к образованию активной десатуразы, способной катализировать реакцию превращения в них липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, т. е. к разжижению матрикса мембран, а в результате хода обратной реакции – появлению десатуразы, у которой ее активность равна нулю. Этой обратимой реакции не противоречат представления, изложенные в [29] о том, что образованию активной десатуразы предшествует присоединение к ней молекулярного кислорода (соединением А является молекулярный кислород). В подтверждение этой версии свидетельствует следующее. Во-первых, следует исключить возможность самопроизвольного протекания реакции превращения молекул с одинарными связями в молекулы с двойными связями ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \rightarrow -\text{CH}=\text{CH}- + \text{H}_2$) из-за увеличения энтальпии более ~ 33 ккал/моль. Самопроизвольно могут протекать реакции, в ходе которых энтальпия уменьшается. Во-вторых, необходимо энергетическое сопряжение этой реакции с какой-то другой, в которой выделяемая энергия превышает рост энтальпии в ходе реакции отрыва двух атомов водорода от одинарной связи. Энтальпия значительно больше 33 ккал/моль, в частности, в случае реакции $\text{H}_2 + 0,5 \cdot \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ (68 ккал/моль). В десатуразе основная роль принадлежит образованию в ней железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом Fe-O₂-Fe. Энергетическое сопряжение двух реакций: образования атомарного кислорода в результате реакции $\text{Fe}-\text{O}_2-\text{Fe} \rightarrow \text{Fe}-\text{O}-\text{Fe} + \text{O}$ и молекулы воды в результате присоединения к атому кислорода двух атомов водорода, удаленных от одинарной связи, снимает запрет на ход реакции превращения липидов с предельными ЖК в липиды с ненасыщенными ЖК, катализируемой десатуразой. Совпадение поведения десатуразы в мембранах с кинетическими кривыми на рис. 4 может происходить в случае устойчивости железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом при $T \leq 5-6$ °С. В отсутствие образования этого комплекса исключено превращение липидов с предельными ЖК в мембранах в ненасыщенные. Объяснить наличие парадоксальных зависимостей скоростей химических реакций от температуры, в которых скорости резко возрастают с понижением температуры, вряд ли возможно без учета характера молекулярных движений реагентов в реакционных средах.

На основании многих работ [15, 25, 26, 37–42] можно предположить, что химические реакции во всех реакционных средах протекают либо в кинетическом режиме, либо в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. Можно пренебречь возможностью хода реакций в диффузионно-контролируемом режиме. В этом режиме могут протекать реакции в низковязких средах, причем только те, у которых энергии активации близки к нулю [43]. В связи с этим следует исключить возможность применения закона сложения химических сопротивлений при анализе хода реакций в конденсированных средах, у которых энергии активации значительно больше нуля [20]. Эффективную константу скорости химической реакции ($k_{\text{эф}}$) представим как произведение некой константы k_1 на величину клеточного эффекта $P_{\text{кл}}(\delta)$ [15]:

$$k_{\text{эф}} = k_1 \cdot P_{\text{кл}}(\delta), \quad (7)$$

где k_1 – константа скорости химической реакции, зависящей от температуры в соответствии с теорией переходного состояния без учета трансмиссионного коэффициента [20]; $P_{\text{кл}}(\delta)$ – клеточный эффект, равный вероятности превращения переходного состояния в сторону конечных продуктов, соответствующий, по существу, трансмиссионному коэффициенту. По сути, клеточный эффект не равен единице из-за конкуренции реакции превращения переходного состояния в сторону конечных продуктов с реакцией перехода его в сторону исходных реагентов. В связи с чем при расчете клеточного эффекта важное значение приобретают характеристики молекулярных движений реагентов. Движение реагентов в средах может происходить либо скачкообразно, либо в результате диффузии. Скачкообразные движения реагентов характерны в низковязких средах и описываются плотностями распределения вероятностей, соответствующими показательным функциям, зависящим от времени хода реакции (t):

$$f_i(t) = k_i e^{-k_i t}, \quad (8)$$

где $f_i(t)$ – плотности распределения вероятностей времени жизни реагентов, гибнущих в ходе реакции с константой скорости реакции, равной k_i .

Если во всех элементарных реакциях, приводящих к превращению переходного состояния по обоим возможным направлениям, движения реагентов соответствуют скачкообразным движениям, то клеточный эффект можно определить следующим выражением:

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \int_0^{\infty} k_3 e^{-k_3 t} \int_t^{\infty} k_2 e^{-k_2 t} \cdot d\varepsilon \cdot dt = k_3 / (k_2 + k_3) = \delta / (1 + \delta); \quad \delta = k_3 / k_2; \quad (9)$$

где k_2 и k_3 – константы скоростей превращения переходного состояния в стороны исходных реагентов и конечных продуктов соответственно. К этому же выражению для клеточного эффекта приводит и закон действующих масс, соответствующий известному обыкновенному дифференциальному уравнению [43–45]. Корректное описание кинетики химических реакций с помощью закона действующих масс возможно только в кинетическом режиме, т. е. тогда, когда плотности распределения вероятностей времени жизни реагентов в средах соответствуют уравнению (8). Использование обыкновенных дифференциальных уравнений при описании кинетики химических реакций следует исключить, если молекулярное движение в ходе хотя бы одной элементарной реакции отличается от скачкообразного.

Плотности распределения вероятностей времени жизни реагентов в случае их диффузионных движений существенно отличаются от описываемых уравнением (8). Их можно найти из решения уравнения Фоккера – Планка [46]. Одной из наиболее типичных плотностей распределения вероятностей времени жизни реагентов, соответствующей диффузионным движениям, является функция:

$$f(t) = \frac{z}{2\sqrt{\pi Dt^3}} \exp\left(-\frac{z^2}{4Dt}\right), \quad (10)$$

где D – коэффициент диффузии реагентов в переходном состоянии; z – расстояние, которое необходимо преодолеть реагентам, чтобы они из переходного состояния достигли конечного состояния. Если превращение переходного состояния в сторону конечных продуктов происходит в результате диффузионных движений, а в сторону исходных реагентов – в результате скачкообразных движений, то по аналогии с уравнением (9) находим, что

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \int_0^{\infty} \frac{z}{2\sqrt{\pi \cdot D t^3}} \cdot e^{-\frac{z^2}{4Dt}} \int_t^{\infty} k_2 \cdot e^{-k_2 t} d\varepsilon dt = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\infty} t^{-\frac{3}{2}} \cdot e^{-\left(\frac{1}{t} + \frac{1}{\delta}\right)} dt; \quad \delta = \frac{4D}{z^2 \cdot k_2}. \quad (11)$$

В этом выражении учтено, что переходное состояние находится в состоянии неустойчивого равновесия, «скатывание» реагентов из которого в сторону исходных реагентов происходит без преодоления энергетических барьеров и может происходить в результате скачкообразных движений. Ниже будем считать, что все реакции, в случае которых клеточный эффект определяется уравнением (11), проходят в режиме с ограниченной подвижностью реагентов.

Величины клеточных эффектов, определяемые уравнениями (9) и (11), могут отличаться друг от друга на многие порядки (рис. 5). Клеточный эффект, определяемый кривой по уравнению (9), по сравнению с кривой, определяемой уравнением (11), мало отклоняется от оси ординат, что допускает справедливость равенства $P_{\text{кл}}(\delta) \approx 1$ и соответствует ходу реакций в кинетическом режиме. В режиме с ограниченной подвижностью реагентов кривую зависимости клеточного эффекта от параметра δ по уравнению (11) можно аппроксимировать сложной функцией [15, 25, 47]:

$$P_{\text{кл}}(\delta) = \begin{cases} 0,1 \cdot \delta & \text{при } 0,4 < \delta \leq 4; \\ \delta^3 & \text{при } 0,04 < \delta \leq 0,4; \\ \delta^{n>3} & \text{при } \delta \leq 0,4; \end{cases} \quad \delta = \frac{4D}{z^2 \cdot k_2}. \quad (12)$$

В связи с чем можно ожидать, что переход химических реакций из кинетического режима в режим с ограниченной подвижностью реагентов должен сопровождаться падением их скоро-

стей в $10^{1.5}$ – 10^8 раз и более, что великолепно согласуется с переносом реагентов из низковязких растворов в высоковязкие, например, в полимеры. Последнее, обычно, связывают с явлением остановки химических реакций [19, 20]. При постоянной температуре вязкость в них (μ) обратно пропорциональна коэффициентам диффузии реагентов (D), что предполагает возможность нелинейных зависимостей скоростей химических реакций от этих величин при вхождении их в режим с ограниченной подвижностью реагентов. Как следует из вышеизложенного, причиной резкого падения скоростей химических реакций с увеличением вязкости среды может быть переход скачкообразных движений реагентов к диффузионным (рис. 5).

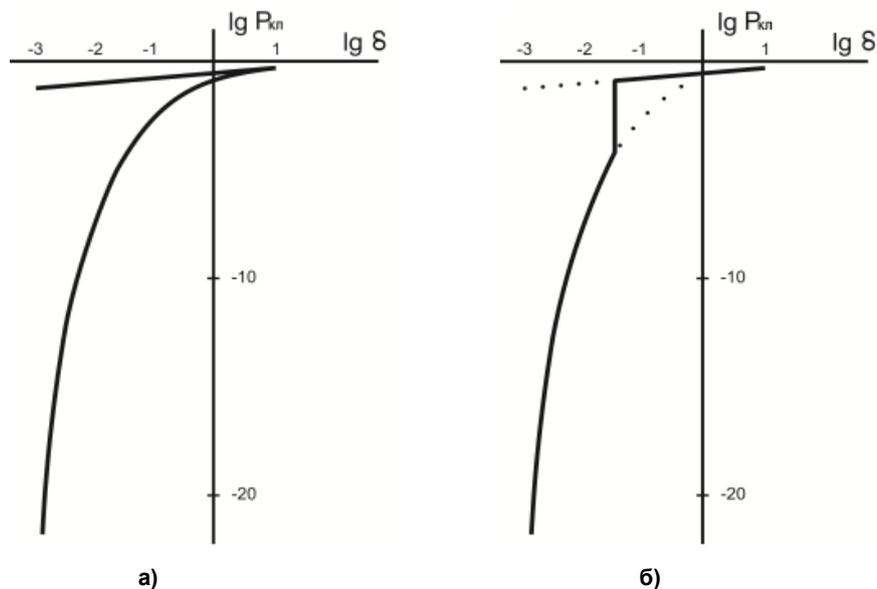


Рис. 5. Кривые зависимостей клеточного эффекта от параметра δ , определяемые уравнениями (9) и (11) – (а), на основании которых приведена кривая, определяющая изменение его при переходе от кинетического режима химических реакций к режиму с ограниченной подвижностью реагентов – (б)

Применительно к матриксу мембран вязкость (микровязкость) в них зависит не только от отношения в мембране липидов с предельными и ненасыщенными ЖК, но и от температуры. При $T > 5$ – 6 °С реакции в мембранах проходят в кинетическом режиме, что исключает «оживление» в них десатураз. Однако это не исключает того, что с понижением температуры коэффициент диффузии каких-то фрагментов десатуразы (D) в матриксе мембран постепенно уменьшается, а микро-вязкость в матриксе (μ) возрастает. Согласно (12), переход из кинетического хода реакции в режим с ограниченной подвижностью реагентов может происходить при столь малом значении параметра δ , при котором клеточный эффект резко падает (по типу критических явлений), но остается больше нуля. При $T = 5$ – 6 °С происходит переход из кинетического хода реакций в режим с ограниченной подвижностью реагентов, в котором «оживают» десатуразы в мембранах. Можно сказать, что «оживление» десатураз в мембранах происходит в начале перехода в режим с ограниченной подвижностью реагентов, когда железосодержащие комплексы с молекулярным кислородом приобретают устойчивость, но при этом скорость реакции превращения липидов с предельными ЖК в ненасыщенные не равна нулю. При большем уменьшении параметра δ устойчивость железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом сохраняется, но резко падает скорость превращения одних липидов в другие, что допускает «оживление» десатураз только в строго определенном интервале значений микро-вязкости. «Оживление» десатураз в мембранах связано ни с чем иным, как с ходом реакции превращения липидов с предельными ЖК в ненасыщенные, приводящих к разжижению матрикса мембран. Разжижение матрикса не может происходить бесконечно. Остановка реакции образования липидов с ненасыщенными ЖК происходит при условии, когда разжижение матрикса становится достаточным для перехода этой реакции в кинетический режим, в котором скорость ее становится равной нулю из-за потери устойчивости железосодержащих комплексов с молекулярным кислородом в мембране.

При охлаждении внешней среды от 21–23 °С до 5–6 °С МП сначала уменьшается от 170 мВ до 60 мВ, а потом при температуре 5–6 °С самопроизвольно возрастает от 60 мВ до 150 мВ и останавливается (см. рис. 4). Большее увеличение МП в растениях возможно лишь при увеличении температуры во внешней среде.

Наличие способности «оживления» десатураз в мембранах только в твердом состоянии матрикса (в режиме с ограниченной подвижностью реагентов) предполагает следующее. Согласно (7) и (12), можем принять, что

$$k_{\text{эф}} = k_1 \left(\frac{4D}{z^2 k_2} \right)^n; \quad n \geq 3. \quad (13)$$

Если согласно уравнению Аррениуса с понижением температуры происходит уменьшение k_1 , то это может быть компенсировано увеличением коэффициентов диффузии некоторых фрагментов десатуразы, приводящих к разжижению матрикса в результате «оживления» десатуразы в мембране за счет большего образования в ней липидов с ненасыщенными ЖК. Наоборот, если происходит увеличение k_1 , то такая компенсация с увеличением температуры в мембранах возможна лишь при отверждении матрикса, что предполагает увеличение соотношения в ней липидов с предельными и ненасыщенными ЖК. Наличие такой компенсации позволяет объяснить тот факт, что в мембранах живых систем, находящихся в тепловом равновесии с окружающей средой, преобладают липиды с ненасыщенными ЖК, а в теплокровных животных, у которых температура тела постоянна, но значительно выше средней температуры окружающей среды, преобладают в мембранах липиды с предельными ЖК. Компенсация предполагает, что $k_{\text{эф}} \approx \text{const}$. Последнее допускает ход реакций в матриксе мембран примерно с одними и теми же скоростями во всех системах, в которых имеет место компенсация изменения температуры тел живых систем путем изменения в мембранах этого отношения.

Есть и другие реакции, которые могут протекать только в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. Вероятно, что это не исключение, а довольно распространенное явление. В качестве примера укажем на процессы присоединения ароматических азидов к антрацену в смеси системы циклизированный натуральный каучук (ЦНК) – толуол, которые явно происходят в неживых системах. Методика получения ЦНК описана в [48]. Установлено, что образование продуктов присоединения ароматических азидов к антрацену (комплексов) происходит лишь тогда, когда из смеси полностью удален толуол. Введение толуола в ЦНК приводит к распаду этого комплекса из-за размягчения среды (пластификации). Образование продуктов присоединения ароматических азидов к антрацену и их распад можно наблюдать многократно: удаление толуола приводит к образованию этих комплексов, тогда как введение толуола в ЦНК – к распаду их с образованием в свободных состояниях ароматических азидов и антрацена. Существование зависимости константы равновесия этой реакции от твердости среды наиболее легко определить фотометрией, если использовать в качестве азидов 4,4-диазидодифенилметан или 4,4-диазидодифенил, поскольку их электронные полосы поглощения не перекрывают характеристические полосы поглощения антрацена в интервале длин волн от 340 до 400 нм. Использование ЦНК для иллюстрации хода реакции ароматических азидов с антраценом только в режиме с ограниченной подвижностью реагентов нельзя считать случайным. Несмотря на меньшую температуру стеклования ЦНК (~ 28°) по сравнению с такими полимерами, как полиметилметакрилат, полистирол, различные полифенилхиноксалины и другие, у которых эти температуры значительно выше 100 °С, время корреляции вращательного движения ПЗ в нем (2,2,6,6-тетраметил-4-оксипиперидин-1-оксил) значительно больше, чем в указанных выше полимерах – ~ 10⁻⁷с вместо ~ 10⁻⁹с [49–51]. Допускаем, что указанное выше явление может быть и причиной сокращения мышц в животных.

Иницирование сокращений мышц в саркоплазме

Интересны аналогии процессов, приводящих к «оживлению» десатураз в мембранах клеток растений и сокращению мышц в саркоплазме. Отсутствует как «оживление» десатураз, так и сокращение мышц, если реакции в них проходят в кинетическом режиме. Наоборот, «оживлению» десатураз и сокращению мышц предшествует переход реакций в режим с ограниченной подвижностью реагентов. Отличие состоит в том, что «оживление» десатураз происходит в мембранах

вследствие понижения температуры в растениях, а сокращение мышц – вследствие возникновения потока ионов кальция в саркоплазму (цитоплазму клетки). И понижение температуры в мембранах, и увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме приводят к увеличению в них вязкости, а в итоге к переходу реакций в режим с ограниченной подвижностью реагентов, определяемый величиной клеточного эффекта – уравнениями (12). Появление двухвалентных ионов кальция в саркоплазме приводит к образованию в ней трехмерной сетки, а, следовательно, и к увеличению вязкости.

В соответствии с вышеизложенным механизм сокращений мышц в саркоплазме может быть следующим. Как нервные, так и мышечные клетки отделены от внешней среды мембранами, в которых активный транспорт ионов натрия и кальция приводит к образованию триггера – образованию в них ИСБС, вследствие чего возникает запрет на потоки этих ионов в цитоплазму клеток. Различие заключается лишь в том, что в нервных клетках основная роль после разрушения ИСБС принадлежит образованию пассивного потока ионов натрия в цитоплазму клетки, а в мышечных клетках – потока ионов кальция [3, 4, 52–56]. К увеличению значимости пассивных и активных потоков ионов кальция в мышечных клетках приводит тот факт, что обмен происходит не между саркоплазмой и внешней средой, в которой концентрация ионов кальция мала, а между саркоплазмой и так называемой саркоплазматической ретикулой, в которой концентрация этих ионов много больше, чем во внешней среде. Однако это не исключает того факта, что после разрушения ИСБС в мембранах в саркоплазму вместе с потоком ионов кальция направлен и поток ионов натрия.

Из саркоплазмы, как и из всех живых клеток, выводятся ионы натрия и кальция в результате действия активного транспорта, который приводит в итоге к образованию в мембранах ИСБС. Активный транспорт ионов кальция из саркоплазмы в саркоплазматическую ретикулу часто связывают с наличием «кальциевой помпы», для которой необходима химическая энергия в виде АТФ. В результате работы этой «помпы» количество ионов кальция в саркоплазме уменьшается почти до нуля (менее 10^{-7} М). В отсутствие ионов кальция вязкость в саркоплазме минимальна, что допускает ход реакций только в кинетическом режиме. В этом режиме мышечные клетки находятся в состоянии покоя – сокращение мышечных волокон отсутствует. Процессы сокращения и расслабления мышечных волокон в саркоплазме представляют собой обратимую реакцию



в которой образование полимерного комплекса актомиозина приводит к сокращению длин этих волокон, а распад его – к удлинению их при нагрузке. В связи с чем постоянная работа «кальциевой помпы» допускает, что процессы сокращения и расслабления мышечных волокон в саркоплазме могут управляться нервной системой. Приход нервного импульса к окончанию аксона приводит к выделению некоего медиатора на границе раздела между его окончанием и саркоплазмой (синапсе), который разрушает в мембране ИСБС. После разрушения ИСБС исчезает запрет на образование пассивного потока ионов кальция из саркоплазматической ретикулы в саркоплазму. Пассивный поток ионов кальция в саркоплазму приводит к увеличению содержания этих ионов до 10^{-6} – 10^{-5} М, что вызывает увеличение вязкости. Постепенное увеличение вязкости в результате пассивного потока ионов кальция в саркоплазму приводит в итоге к переходу ее из жидкого состояния в твердое и к переходу реакций из кинетического режима в режим с ограниченной подвижностью реагентов, в котором одновременно происходят образование актомиозина и сокращение мышечных волокон. После завершения прихода нервных импульсов к мембране в результате действия «кальциевой помпы» из нее постоянно удаляются ионы кальция и натрия, что в итоге приводит к восстановлению на мембране ПП, а, следовательно, и ИСБС. Количество ионов кальция в саркоплазме уменьшается практически до нуля, вязкость в ней резко падает, в результате чего происходит распад актомиозина и расслабление мышц. Саркоплазма входит в состояние покоя, в котором реакции могут протекать только в кинетическом режиме.

Интересен вопрос, что первично: увеличение вязкости в саркоплазме приводит к сокращению мышц или сокращение мышц приводит к увеличению вязкости? Ответ на этот вопрос принципиально важен, поскольку первое допускает самопроизвольное сокращение мышечных волокон. Полагаем, что увеличение вязкости в саркоплазме приводит к сокращению мышц в резуль-

тате направленного пассивного потока ионов кальция в мышечные клетки, возникающего после разрушения ИСБС в мембране. У многих исследователей [3, 8, 52] это утверждение вызывает отрицательную реакцию. Согласно ему сокращение мышц после увеличения вязкости должно происходить без участия носителей химической энергии, в частности, АТФ. Однако это не противоречит известным фактам. Сразу после смерти человека мышцы расслабляются и становятся мягкими (жидкими), а по истечении 1,0–1,5 ч (латентного периода) мышцы становятся твердыми и до предела сокращаются, приводя их к так называемому трупному окоченению. Можно предположить, что столь большой латентный период связан с выработкой АТФ в мышцах. Если это так, то наличие АТФ в саркоплазме даже препятствует их сокращению. После смерти АТФ в мышцах расходуется необратимо. Исчезновение АТФ в саркоплазме приводит к одновременному прекращению активного транспорта ионов кальция за пределы мышечных клеток и разрушению в мембранах ИСБС («порядка»), что допускает устремление потока ионов кальция в мышечные клетки, приводя их к трупному окоченению. Последнее логично, поскольку в отсутствие активного транспорта «избранных» ионов в них разрушается ИСБС в мембранах. Эти представления объясняют сокращение мышц, но остается без внимания вопрос о причине увеличения АТФ в саркоплазме при сокращении мышц. Ниже покажем, что от содержания АТФ в саркоплазме может зависеть не развиваемое усилие при сокращении мышц, а скорость их сокращения. Малая скорость сокращений мышц не может являться приемлемой для многих живых систем.

«Спасает» ситуацию следующее. В связи с переходом саркоплазмы из жидкого состояния в твердое не только образуется комплекс актомиозина, но и происходит сокращение мышечных волокон в результате перехода актина и миозина от скачкообразных движений реагентов к диффузионным [25, 47, 57]. Диффузионное движение актина и миозина в одномерном измерении можно представить как преодоление отрезка АВ длиной L путем скачков (шагов) из одного положения в соседние (их два) длиной (a). При сокращении мышечных волокон длина отрезка АВ уменьшается. Возможны два крайних случая: все шаги с вероятностью 1 могут быть направлены в одну сторону или с вероятностью $\frac{1}{2}$ в одно из двух соседних положений. Первый случай соответствует равномерному диффузионному движению, тогда как второй – движению по типу случайных блужданий (аналогично поведению абсолютно пьяного человека, которому все равно куда шагнуть – вперед или назад). Поскольку время преодоления отрезка АВ зависит от числа шагов, которое необходимо для его преодоления, то оно значительно различается в случае этих двух типов движений. Если в первом случае время преодоления отрезка АВ прямо пропорционально числу $n = L/a$, то во втором случае – его квадрату $n^2 = (L/a)^2$, что неоднократно доказано, например, в [3, 46]. Коэффициент пропорциональности равен $a^2/(2D)$, где D – коэффициент диффузии реагентов, характеризующий их движение при сокращении мышечного волокна. Переход от случайного блуждания к равномерному позволяет уменьшить время сокращения мышцы в n раз. К примеру, если $n = 500$, то и скорость сокращения мышц возрастает в 500 раз. Логично, что только при равномерном диффузионном движении актина и миозина сокращение мышц происходит с максимально возможной скоростью. Переход саркоплазмы из твердого состояния в жидкое приводит к распаду актомиозина и, соответственно, к прекращению сокращения мышц. При трупном окоченении, вероятно, движение актина и миозина происходит по типу случайных блужданий, а не равномерного движения.

Ранее было доказано [25, 47, 57], что движение реагентов по типу случайного блуждания происходит в системах, в которых отсутствует действие внешних сил. С одинаковой вероятностью движение реагентов может проходить в любом направлении, если скорость течения, обусловленная действием внешних сил, равна нулю. Для перехода от случайного блуждания к равномерному движению необходимо действие достаточно больших внешних сил, чтобы с вероятностью, равной 1, шаги совершались бы только в одну сторону. Необходимость этих действий вполне очевидна и доказана ранее в работе [57]. Казалось бы, что в первом приближении в мышцах нет внешних сил, но это не верно. К равномерному диффузионному движению приводит своеобразная структура белков актина и миозина, приводящая к вхождению нитей актина в миозин в виде скачков таким образом, что разрешено движение актина только в одну сторону. Своеобразие этих белков связано с образованием межмолекулярных связей между ними, распад которых происходит по строго заданной траектории (пути реакции), определяющей направление

движения актина [4, 54–56]. Образование любой химической связи – это движение в потенциальную яму, выход из которой может быть связан с потреблением энергии, в частности в виде АТФ. Диффузионное движение актина вдоль миозина в одном направлении, от одной потенциальной ямы к другой вполне соответствует действию достаточно большой внешней силы, при которой с вероятностью 1 шаги совершаются в одну сторону. Характерная особенность этого движения заключается в том, что движение в потенциальную яму (образование химической связи между актином и миозином) происходит самопроизвольно, а отцепление актина от миозина – только в результате гидролиза АТФ и присоединения к нему образующегося аниона фосфорной кислоты. Энергия АТФ при сокращении мышц необходима для превращения диффузионного движения по типу случайного блуждания к равномерному. Еще раз обратим внимание на то, что необходимость в увеличении концентрации АТФ в саркоплазме связана лишь с увеличением скорости сокращения мышц, а не с достижением больших усилий, чем при трупном окоченении. Интересно, что в нервных волокнах и мышцах используются одни и те же решения: кратковременное разрушение ИСБС в мембранах, необходимое для осуществления потоков избранных ионов в цитоплазму с последующим удалением этих ионов из цитоплазмы. В нервных клетках наибольшее значение при образовании нервных импульсов принадлежит пассивному потоку ионов натрия из межклеточного пространства в клетку, тогда как сокращению мышечных волокон в саркоплазме – потоку ионов кальция. Восстановление ИСБС в мембранах нервных клеток связано с задержкой пассивного потока ионов калия из клетки наружу по сравнению с пассивным потоком ионов натрия из внешней среды в клетку, а в мышцах – удалением ионов кальция из саркоплазмы в результате постоянно действующей «кальциевой помпы», для осуществления работы которой необходима энергия в виде АТФ. Как в тех, так и других клетках распределение других ионов всегда стремится к достижению термодинамического равновесия.

Проницаемость биологических мембран и образование в них селективных «каналов»

Путем изменения «порядка» в ориентировании липидов в мембране можно управлять сокращением мышечных волокон в саркоплазме, но не обменом растворимыми в воде соединениями между цитоплазмой клетки и внешней средой. Для функционирования клеток необходим постоянный обмен многими соединениями между ними и внешней средой, но этому препятствует образование ИСБС в мембранах в состоянии покоя. Это противоречие устраняется, если обмен этими соединениями между клетками и внешней средой может происходить не только непосредственно через участки, представляющие собой билипидные слои в мембране, но и при участии специальных «каналов» в них [58]. Почти все «каналы» в мембранах обладают высокой селективностью. Есть «каналы», которые после встраивания в мембраны аквапоринов (белков) пропускают через них исключительно только молекулы воды [23], после встраивания в мембраны клеток печени инсулина – пропускают глюкозу в эти клетки и превращение ее в гликоген, а после встраивания в мембраны адреналина – увеличение проницаемости мембран для глюкозы не только клеток печени, но и всех других. Возможны и другие «каналы», в которых селективность их зависит от вводимых в мембрану некоторых соединений, называемых гормонами. Почти все гормоны в мембраны клеток поступают из внешней среды, например из крови. Местонахождение таких «каналов» в мембранах не постоянно. Они занимают лишь небольшую часть поверхности мембран, что обеспечивает сохранение ПП и, соответственно, ИСБС в них при условии отсутствия у гормонов электрических зарядов. Все гормоны являются нейтральными гидрофильными соединениями и не несут электрических зарядов, которые могли бы быть причинами изменений МП. Образование «каналов» в мембранах можно представить следующим образом. Недостаточное количество липидов для заполнения ими клеточной мембраны при МП равном ПП должно приводить к образованию в них «пор», устройство которых приведено на рис. 6 [59–61]. В них гидрофобные цепочки липидов направлены в сторону матрикса, а гидрофильные головки липидов – в сторону «пор».

Такие «поры» позволяют «просочиться» растворимым в воде соединениям с одной стороны мембраны к другой по гидрофильным головкам липидов. Образование в мембране таких «пор» приводит к меньшему сопротивлению хода водорастворимых соединений по ним по сравнению с проникновением их через билипидный слой, но не столь малому, чтобы движение их происхо-

дило свободно. Достаточно большое сопротивление к движению по ним растворимых в воде соединений может быть связано с образованием водородных связей между гидрофильными голов-

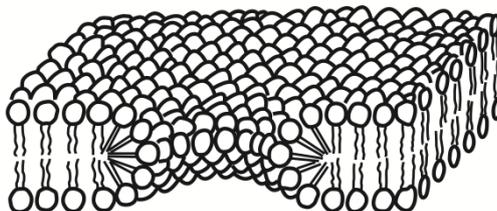


Рис. 6. Схематичное изображение ориентирования липидов в порах мембраны, в которых шарами обозначены гидрофильные части липидов

ками липидов в «порах» и диффундируемыми через них соединениями. Без введения в «поры» гормонов не представляется возможным превращение их в селективные «каналы», в которых блокировано образование водородных связей между липидами в «порах» и диффундируемыми через них низкомолекулярных соединений. Например, если сравнить химические формулы глюкозы и адреналина, то после введения в эти «поры» адреналина через них могут свободно проникать молекулы глюкозы. Молекулы адреналина «блокируют» в «порах» все С=О группы, которые могли бы привести к образованию водородных связей с глюкозой. После такого «блокирования» в «порах» остаются только О-Н группы, допускающие свободное перемещение по ним молекул глюкозы. По этому принципу могут быть образованы и другие «каналы» в мембранах, которые селективно пропускают молекулы лишь одного типа. В связи с этим можно отметить, что гормоны фактически играют роль «анти-затычек»: введение гормонов в «каналы» мембран приводит к «открытию» их, тогда как удаление гормонов из них – к «закрытию» каналов. Управление проницаемостью мембран с помощью гормонов возможно лишь при сохранении ПП и, соответственно, ИСБС в мембранах.

О механизме управления степенью «открытия» каналов с помощью гормонов свидетельствует следующее. В состоянии покоя животного содержание в крови глюкозы находится в довольно малом количестве не зависимо от поступления ее в кровь из кишечника. Это возможно лишь при условии, что находящийся в крови инсулин увеличивает проницаемость мембран клеток печени для глюкозы, в которых она запасается в виде гликогена. Инсулин резко увеличивает проницаемость мембран применительно к глюкозе и способствует превращению ее в гликоген. Однако, ни скорость распада гликогена в клетках печени, ни проницаемость мембран для глюкозы не равны нулю. Содержания глюкозы в крови хватает лишь для животных, находящихся в состоянии покоя. Для перехода животного из состояния покоя к активной деятельности требуется увеличение содержания глюкозы, что возникает в случае поступления в кровь адреналина.

Важно, что инсулин вырабатывается в островковой части поджелудочной железы, а адреналин – в клетках адреналового слоя надпочечников [62]. Концентрации как инсулина, так и адреналина зависят от отношений скоростей их поступления в кровь к скоростям их разложения в ней. При достаточно больших значениях констант скоростей реакций разложения инсулина и адреналина малая концентрация глюкозы в крови приводит к тому, что её суммарный поток к клеткам зависит от концентрации адреналина в крови, тогда как концентрация инсулина в ней может быть практически равной нулю. Последнее не может происходить без разложения инсулина в крови. По всей видимости адреналин в клетках адреналового слоя надпочечников постоянно синтезируется, но остается в них. Выброс адреналина в кровь провоцирует приход к ним нервных импульсов. Так же, как и в мышечных клетках, приход нервных импульсов по аксонам в соответствующие синапсы приводит к разрушению ИСБС и увеличению проницаемости мембран для всех растворимых в воде соединений, в том числе и адреналина. Отличие заключается в том, что разрушение ИСБС в мембранах мышечных клеток приводит к возникновению пассивного потока ионов кальция в саркоплазму, тогда как в клетках адреналового слоя надпочечников – к потоку адреналина из них в кровь. Поток адреналина в кровь провоцирует увеличение потока глюкозы ко всем клеткам, нуждающимся в химической энергии в виде глюкозы.

Есть необходимость и в регулировании скорости синтеза инсулина в островковой части поджелудочной железы и соответствующего потока его из этой железы в кровь. Инсулин в крови способствует быстрому «запасанию» глюкозы в клетках печени в виде гликогена, оставляя ее в крови в малом количестве лишь для обеспечения организма животных в состоянии покоя. «Запасание» глюкозы в виде гликогена в клетках печени можно объяснить тем, что только при участии инсулина (белка) в мембранах этих клеток возникают «каналы», которые через нее пропускают глюкозу из крови в эти клетки. Отсутствие инсулина приводит к тяжелым последствиям – сахарному диабету – значительному превышению глюкозы в крови выше нормы из-за поступления ее в кровь из кишечника вследствие приема пищи, содержащей углеводы. Если исключено управление потоком инсулина в кровь с помощью нервной системы, то эту цель заменяет наличие зависимости скорости синтеза инсулина в обозначенной выше железе от концентрации глюкозы в крови. Если содержание глюкозы в крови превышает некий уровень, то островковая часть поджелудочной железы может находиться в разжиженном состоянии, обеспечивая ход реакций в ней в кинетическом режиме, допускающем синтез инсулина с большой скоростью и увеличение его концентрации в крови. Понижение концентрации ниже данного уровня приводит к отверждению этой части железы и переходу реакций в режим с ограниченной подвижностью реагентов, приводящей к остановке синтеза инсулина в железе и падению концентрации его в крови до нуля. Такой механизм регулирования инсулина в крови предполагает, что островковая часть поджелудочной железы свободно обмениваются глюкозой и инсулином с кровью. Последнее исключает отделение желез мембранами, в которых есть ИСБС. Образование таких желез вполне можно связать с прекращением активного транспорта ионов и гемолизом мембран.

Заключение

Многие [4, 6, 9] полагают, что расположение липидов в мембранах остается постоянным и фактически соответствует ИСБС. Мы же считаем, что ИСБС в мембранах может быть образована лишь принудительно: за счет либо активного транспорта некоторых избранных ионов, приводящих к ПП, либо за счет окружения клеток целлюлозными оболочками. Первое характерно в случае животных, второе – в случае растений. Временное разрушение ИСБС в мембранах животных, например вследствие прекращения активного транспорта ионов, приводит к образованию нервных импульсов в аксонах, инициированию сокращений мышц, выделению в кровь адреналина и других явлений. Фактически активный транспорт ионов в организме животных приводит к образованию триггера – «запиранию» мембран для пассивных потоков некоторых избранных ионов в цитоплазму клеток. К снятию запрета на образование этих потоков может приводить только разрушение в мембранах ИСБС. В растениях ИСБС в мембранах сохраняется и в отсутствие активного транспорта ионов, что исключает, в частности, возможность управления скоростями химических реакций в них с помощью ПД, считаемых аналогами нервных импульсов. В активном транспорте преимущественно могут участвовать не только катионы натрия и кальция, но и ионы H_3O^+ . Катионы натрия и кальция участвуют в активном транспорте при температурах от 20 до 70 °С, ионы H_3O^+ – при температурах менее 20 °С. В случае высших растений при температуре 5–6 °С происходит разжижение матрикса мембран в результате хода реакции превращения части липидов с предельными ЖК в ненасыщенные, катализируемых десатуразами «Оживление» десатураз в мембранах способствует восстановлению проницаемости мембран для всех ионов и нейтральных соединений, образующихся вследствие понижения температуры во внешней среде.

Функционирование клеток не представляется возможным без обмена ионами и различными растворимыми в воде соединениями между цитоплазмой клетки и внешней средой. Но поскольку этому обмену препятствует образование в мембранах ИСБС, то он может происходить не непосредственно через мембрану, а в результате образования «каналов» в мембране, обладающих селективностью к различным соединениям. Обмен ими между клетками и внешней средой может происходить как в результате временного разрушения в мембранах ИСБС, так и по «каналам» в мембране. Активный транспорт ионов приводит к образованию ПП и, следовательно, ИСБС, связанного с введением запрета на обмен всеми растворимыми в воде соединениями между этими двумя средами. Обмен становится возможным после временной остановки активного транспорта ионов и разрушения в мембране ИСБС. Во всех мембранах, в которых есть ИСБС, обмен

растворимыми в воде соединениями может осуществляться только по «каналам» в них. Управление сопротивлением этих «каналов» по отношению к конкретным соединениям осуществляется гормонами. Нет необходимости в существовании каких-то воротных механизмов, управляемых МП.

Особая роль в механизмах управления химическими реакциями в живых системах принадлежит наличию зависимостей их скоростей от характера молекулярных движений реагентов в реакционных средах. Движение реагентов может происходить в результате либо скачкообразных движений, либо диффузионных, определяющих их ход, либо в кинетическом режиме, либо в режиме с ограниченной подвижностью реагентов соответственно. Переходы из одного режима хода реакций в другой и наоборот связаны с изменением вязкости в средах. В первом режиме скорость химических реакций может быть значительно больше (на порядки), чем во втором. Однако неожиданным можно считать то, что некоторые реакции, как в живых, так и неживых системах, могут идти только в режиме с ограниченной подвижностью реагентов. Из них наиболее важны «оживление» десатураз в мембранах и сокращение мышечных волокон вследствие увеличения концентрации ионов кальция в саркоплазме. В обоих процессах инициирование связано с увеличением вязкости в средах. Удивительно, что ход этих процессов может происходить без потребления химической энергии в виде АТФ.

Список источников

1. Кол К.С. Нервный импульс (теория и эксперимент) // Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968. С. 153–193.
2. Физико-химические и электрохимические аспекты функционирования биологических мембран / Ю.А. Ермаков, В.С. Соколов, С.А. Акимов, О.В. Батищев // Журнал физической химии. 2020. Т. 3, № 4. С. 342–348.
3. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1981. 575 с.
4. Альберт Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс М., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки в 3 томах: пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1994. 540 с.
5. Ходжкин А. Нервный импульс. М.: Мир, 1965.
6. Геннис Р. Биомембраны, молекулярная структура и функции. М.: Мир, 1979. 512 с.
7. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. Минск: Наука и техника; 1987. 240 с.
8. Беркин-блит М.Б., Глаголев С.М., Фуралев В.А. Общая биология в 2-х частях. Ч. 1. М.: МИРОС, 1999. 224 с.
9. Пятагин С.С. Электрогенез клеток высшего растения при адаптации к охлаждению: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Пушино, 2001. 42 с.
10. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. 512 с.
11. Опритов В.А. Энтропия биосистем. Соросовский образовательный журнал. 1999. № 3. С. 33–38.
12. Рубин А.Б. Термодинамика биологических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1984. 283 с.
13. Волькенштейн М.В. Энтропия и информация. М.: Наука, 1986. 192 с.
14. Singer S.J., Nicolson G.I. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes // Science. 1972. Vol. 175. P. 720–731. DOI: 10.1126/science.175.4023.720.
15. Мирошниченко И.В., Треушников В.М., Чупров А.Д. О процессах в хрусталиках и механизмах их функционирования, препятствующих развитию катаракт // Журнал «Медицина». 2019. Т. 3, № 7. С. 136. DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-1-36.
16. The role of Prdx6 in the protection of cells of the crystalline lens from oxidative stress induced by UV exposure / S. Shibata, N. Shibata, T. Shibata, H. Sasaki, D.P. Singh, E. Kubo // Jpn. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 60, no. 5. P. 408-418. DOI: 10.1007/s10384-016-0461-1.
17. Эмануэль Н.М. Некоторые проблемы химической физики старения и стабилизации полимеров. Успехи химии. 1980. Т. 48, № 12. С. 2113–2163.
18. Рэнби Б., Рабек Я. Фотодеструкция, фотоокисление, фотостабилизация полимеров. М.: Мир, 1978. 675 с.

19. Шляпинтох В.Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров. М.: Химия, 1979. 344 с.
20. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика молекулярного разрушения и стабилизации полимеров. М.: Химия, 1988. 368 с.
21. Горошинская И.М., Гологина Л.Ю., Горло Е.И. Изменение микро-вязкости мембран лимфоцитов и эритроцитов крови у онкологических больных // Вопросы медицинской химии. 2009. Т. 1, № 99. С. 1–3.
22. Нобел П. Физиология растительной клетки (физико-химический подход). М.: Мир, 1973. 288 с.
23. Болдырев А.А., Кяйвярайнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология. Учебное пособие. Петрозаводск: Кар НЦ РАН, 2006. 226 с.
24. Крестов Г.А. Термодинамика ионных процессов в растворах. М.: Наука, 2-е изд., 1984. 272 с.
25. Треушников В.М., Пятыгин С.С., Оприлов В.А. Интерпретация «критических» явлений в работе мембранно-связанных ферментативных систем на основе модели континуальной диффузии // Биологические мембраны. 1991. Т. 8, № 10. С. 1093–1098.
26. Treushnikov V.M., Pyatygin S.S., Opritov V.A. Application of the continual diffusion model for analysis of the principles of enzymatic reaction rate regulation under membrane conditions // Membrane and Cell Biology. 1995. Vol. 8, no. 4. P. 435446.
27. Феномен отрицательной температурной зависимости адаптивной реполяризации клеток высшего растения при охлаждении / С.С. Пятыгин, В.М. Треушников, В.А. Оприлов, В.О. Крауз // Физиология растений. 1996. Т. 43, № 1. С. 80–86.
28. Феномен отрицательной температурной зависимости и его функциональная роль / В.М. Треушников, С.С. Пятыгин, В.А. Оприлов, О.В. Орлова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология 2001. Т. 1, № 2. С. 198–207.
29. Лось Д.А. Структура, регуляция экспрессии и функционирование десатураз жирных кислот. Успехи биологической химии. 2001. Т. 41. С. 163–198.
30. С.М. Paton, J.M. Ntambi. Biochemical and physiological function of stearyl-CoA desaturase // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2009. Vol. 297, no. 1. P. E28–E37. DOI: 10.1152/ajpendo.90897.2008.
31. Кузнецов А.Н. Метод спинового зонда. М.: Наука, 1976. 210 с.
32. Вассерман А.М., Коварский А.Л. Спиновые метки и зонды в физико-химии полимеров. М.: Наука, 1986. 245 с.
33. Методы исследования быстрых реакций. Под ред. Г. Хеммиса. М.: Мир, 1977. 710 с.
34. Подвижность спинового зонда темпо в стеклообразных метатезисных полимерах с заместителями, содержащими гибкие группы Si-O-Si / И.И. Барашкова, М.В. Бермешев, А.М. Вассерман, Ю.П. Ямпольский // Высокомолек. соед. Серия А. 2015. Т. 57, № 3. С. 224–249. DOI: 10.1134/S0965545X15030025.
35. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. М.: Химия, 1973.
36. Треушников В.М., Викторова Е.А. Основы создания биосовместимых и биостойких полимерных имплантатов (обзор) // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 149–171. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.20.
37. Treushnikov V.M., Chesnokov S.A. Single-stage processes of polymer products photochemical synthesis with optical accuracy // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2008. Vol. 196. P. 201–209.
38. Основные условия и экспериментальная реализация незатухающей фронтальной фотополимеризации в жидких фотополимеризующихся композициях / С.А. Чесноков, В.М. Треушников, Ю.В. Чечет, В.К. Черкасов, О.Н. Мамышева // Высокомолек. соед. Серия А. 2008. Т. 50, № 3. С. 456–466. DOI: 10.1134/S0965545X08030073.
39. Треушников В.М., Молодняков В.В., Семенов В.В. Основные приемы увеличения разрешающей способности фотополимеризующихся композиций // Микроэлектроника. 2018. Т. 47, № 1. С. 56–71. DOI: 10.7868/S0544126918010064.

40. Треушников В.М., Треушников В.В., Семенов В.В. Теоретические основы и промышленная реализация фронтальной фотополимеризации с предельно малой шириной фронта реакции // Микроэлектроника. 2021. Т. 50, № 4. С. 1–21. DOI: 10.31857/S0544126921030091.
41. Кинетические особенности радикальной полимеризации в тонких слоях фотополимеризующихся композиций / В.М. Треушников, С.А. Есин, Т.А. Зуева, Ю.Д. Семчиков, Т.А. Князева, А.М. Янин, О.М. Семенова // Высокомолек. соед. Серия А. 1995. Т. 37, № 12. С. 1973–1980.
42. Чесноков С.А. Полимеризация мономеров (мет)акрилового ряда под действием видимого света, инициируемая *o*-хинонами: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Н. Новгород, 2014. 44 с.
43. Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. Основы химической кинетики. М.: Мир, 1981. 820 с.
44. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа, 1978. 367 с.
45. Маршелл Э. Биофизическая химия. М.: Мир. 1981. 820 с.
46. Феллер В. Введение в теорию вероятностей и ее приложения. М.: Мир. Том 1. 1967. 498 с.
47. Треушников В.М., Зеленцова Н.В., Олейник А.В. Кинетические закономерности протекания фотохимических реакций в слоях фоторезиста и их светочувствительность // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1988. Т. 33, № 2. С. 146–157.
48. Сканлан Дж. Циклизация. В книге «Химические реакции полимеров», Том 1. Под ред. Е. Феттиса. М.: Мир, 1967.
49. О связи скорости химической реакции в полимерной матрице и подвижности в ней реагентов / В.М. Треушников, Т.В. Телепнева, Ю.Д. Семчиков, В.В. Коршак, Е.С. Кронгауз, Н.М. Беломоина // Докл. АН СССР. 1986. Т. 287, № 3. С. 685–689.
50. Треушников В.М., Телепнева Т.В., Олейник А.В. О характере молекулярных движений низкомолекулярных веществ в слоях полифениленов // Высокомол. соед. Серия Б. 1983. Т. 25, № 9. С. 538–642.
51. Зуева Т.А., Треушников В.М., Олейник А.В. Об особенностях фотохимического сшивания силоксановых каучуков ароматическими азидами // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1986. Т. 31, № 1. С. 35–39.
52. Биофизика. Под ред. Б.Н. Тарусова и О.Р. Кольс. М.: Высшая школа, 1968. 467 с.
53. Кубасова Н.А., Цатурян А.К. Молекулярный механизм работы актин-миозинового мотора в мышце // Успехи биологической химии. 2011. Т. 51. С. 233–282.
54. Бэгшоу К. Мышечное сокращение. М.: Мир. 1985.
55. Гусев Н.Б. Молекулярные механизмы мышечного сокращения // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 8. С. 24–32.
56. Тихонов А.Н. Молекулярные моторы. Часть 2. Молекулярные основы биологической подвижности // Соросовский образовательный журнал. 1999. Т. 3. С. 18–24.
57. О воздействии поверхностных акустических волн на скрытое изображение в светочувствительных слоях системы полимер-азид / Д.Г. Волгунов, С.А. Есин, Н.В. Зеленцова, С.Г. Петров, В.М. Треушников // Журнал научной и прикладной фотографии и кинематографии. 1987. Т. 32, № 2. С. 87–91.
58. Мембраны: ионные каналы. Под ред. Ю.А. Чизмадзе, М.: Мир, 1981. 320 с.
59. Антонов В.Ф. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран. Соросовский образовательный журнал. 1998. Т. 10. С. 10–17.
60. Антонов В.Ф., Смирнова Е.Ю., Шевченко Е.В. Липидные мембраны при фазовых превращениях мембранных липидов. М.: Наука, 1992. 123 с.
61. Харакоз Д.П. О возможной физиологической роли перехода «жидкое–твёрдое» в биологических мембранах // Успехи биологической химии. 2001. Т. 41. С. 333–364.
62. Фердман Д.Л. Биохимия. М.: Высшая школа, 1966. 643 с.

Исследования выполнены в рамках госзадания (Тема № 45.4 «Химия функциональных материалов», рег. № 0094-2016-0012) с использованием оборудования центра коллективного пользования «Аналитический центр ИМХ РАН» в Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН при поддержке гранта «Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием» (Уникальный идентификатор RF 2296.61321X0017, номер соглашения 075-15-2021-670).

Треушников Валерий Михайлович – директор «ООО Предприятие Репер» (Нижний Новгород). E-mail: treushnikov@yandex.ru

Семенов Владимир Викторович – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук (Нижний Новгород). E-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

Поступила в редакцию 15 сентября 2022 г.

DOI: 10.14529/chem230111

ON CHEMICAL REACTIONS, WHICH RATES DEPEND ON VISCOSITY IN REACTION MEDIA BY THE TYPE OF CRITICAL PHENOMENA

V.M. Treushnikov¹, treushnikov@yandex.ru

V.V. Semenov², vvsemenov@iomc.ras.ru

¹ ООО “Enterprise Reper”, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry RAS,
Nizhny Novgorod, Russian Federation

Issues related to the control of the rates of chemical reactions in living systems are discussed. A common, though practically unknown, kinetic pattern for both plants and animals is the presence of dependences of their rates on the nature of the molecular movements of reagents in reaction media. Reactions in them can take place either in the kinetic mode or in the mode with limited mobility of the reagents, the transitions between which are due to a change in viscosity. The possibility to control chemical reactions due to these transitions is due to the fact that their rates in these two modes can differ by many orders of magnitude, namely, $10^{1.5}$ – 10^8 times or more. The most typical mechanism for controlling the rates of chemical reactions in the case of polymer chemistry is frontal photopolymerization with an extremely small reaction front width (FFP) in highly viscous media. FFP leads to the formation of a defect-free transparent product, when the release of quasi-particles of free volume from a thin layer of the polymerizable composition is ensured. Such a mechanism for controlling the rates of chemical reactions is most typical in the case of insulin synthesis in the islet of the pancreas. Exceeding the glucose concentration in blood leads to a liquefaction of the gland and the course of reactions in it in a kinetic mode at a rather high rate. A drop of its concentration in blood leads to the hardening of the gland and the course of the reaction in a mode with limited mobility of the reagents at a negligibly low rate. Viscosity in the membrane matrix can be changed as a result of either the ratio of lipids with saturated and unsaturated fatty acids in it, or temperature change. The latter is excluded in the case of warm-blooded animals, but is not excluded in systems that are in thermal equilibrium with the environment. In higher plants, all reactions take place in a kinetic mode and can switch to the mode with limited mobility of reagents only when the temperature in the external environment decreases. This transition causes all reactions in them to stop, but there is an exception. Cooling to 5–6 °C leads to a decrease in the rates of all processes in the cell, including active transport of ions, but to the “revival” of desaturases in membranes, causing catalysis of the conversion of lipids with saturated fatty acids into unsaturated fatty acids until a return to the kinetic course of this reaction, due to an increase in lipids with unsaturated fatty acids in the membrane. Paradoxically, the initiation of this reaction is not due to the liquefaction of the membrane matrix, but, on the contrary, its hardening in the case of temperature decreasing to 5–6 °C. Theoretical possibility of the conversion of lipids with saturated fatty acids into unsaturated ones has been shown for the mode with limited reagent mobility. The “revival” of desaturases in membranes is similar to the process of muscle contraction in the sarcoplasm: the formation of an actin-myosin complex due to an increase in viscosity in it and the transition of this process to the mode with limited mobility of reagents. The only difference is that the viscosity in the membrane matrix increases as a result of a decrease in temperature in the external environment, while in the sarcoplasm it is a result of the flow of calcium ions into it from the external environment. Calcium ions lead to

the formation of a three-dimensional network in it, and, consequently, to an increase in viscosity in the sarcoplasm. Muscle contraction in the sarcoplasm occurs spontaneously in a result of such a transition, without the introduction of any chemical energy into it from external sources. With the exception of reactions associated with the “revival” of desaturases in membranes and the synthesis of insulin in the islet of the pancreas, the nervous system is involved in their regulation. The execution of the functions intended for tissues is carried out after the arrival of nerve impulses to them, which allow the exchange of certain water-soluble compounds and ions between cells and the external environment for a limited time due to the destruction of the “order” in the orientation of lipids in the membrane.

Keywords: viscous media, rates of chemical reactions, phospholipids, lipid layer, ion transport, membranes, permeability

Received 15 September 2022

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Треушников В.М., Семенов В.В. О химических реакциях, скорости которых зависят от вязкости в реакционных средах по типу критических явлений // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2023. Т. 15, № 1. С. 105–130. DOI: 10.14529/chem230111

FOR CITATION

Treushnikov V.M., Semenov V.V. On chemical reactions, which rates depend on viscosity in reaction media by the type of critical phenomena. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry.* 2023;15(1):105–130. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem230111
