

Если характерное время сигнала велико ( $\Omega T_0 > 1$ ), то эффективность возбуждения гармоник (2) зависит от длительности и формы падающих видеоимпульсов.

II. Для анализа негармонического сигнала в среде без дисперсии целесообразно разложить огибающую сигнала по функциям Эрмита в интервале  $-\infty < t < \infty$ , так как эти функции представляют собой единственную систему функций, ортонормированную во всем интервале  $-\infty < t < \infty$ . Функции Эрмита обладают рядом преимуществ сигналов Уолша [8], не имея их недостатков, связанных с возникновением бесконечных производных при обработке таких сигналов. Огибающие многих сигналов пикосекундной радиофизики и фемтосекундной оптики близки к огибающим, описываемым простейшими нечетными и четными функциями Эрмита

$$\Psi_1 = C_1 x \exp(-x^2), \quad \Psi_2 = C_2(2x^2 - 1) \exp(-x^2).$$

Такое же представление широкополосных негармонических сигналов может быть использовано и в задачах рассеяния видеоимпульсов на макроскопических телах.

III. Представляя короткие сигналы, падающие на границу диспергирующей среды, с помощью функций Эрмита, а преломленные — с помощью гармоник (2), можно построить дискретную оптику импульсов, зависящих от их длительности  $T_0$  через параметр  $\Omega T_0$  (см. рис. 2), а при фиксированной длительности — зависящих от формы. Коэффициенты отражения таких импульсов, определяемые из граничных условий, зависят от угла падения и поляризации импульса.

Возможные применения дискретной оптики негармонических сигналов [9]:

1. Контролируемое формирование фемтосекундных импульсов, выходящих из оптического компрессора.
2. Селекция сигналов пикосекундной радиофизики и фемтосекундной оптики по длительности.
3. Дискриминация отраженных импульсов по форме огибающей.
4. Фильтрация негармонических сигналов по поляризации.
5. Неразрушающий контроль нестационарных изменений поверхностных параметров диспергирующих сред.

Следует отметить, что импульсная электродинамика негармонических сигналов, развитая здесь вне рамок концепции бегущих волн, не содержит ряда традиционных электродинамических параметров: частоты и длины волны, показателя преломления и фазовой скорости. Нестационарные процессы быстрой деформации импульсов, взаимодействующих с диспергирующей средой, описаны здесь в модели линейной задачи. В то же время прямые точные аналитические решения уравнения Клейна–Гордона [1] представляют интерес и для ряда задач инфракрасной физики плазмы и волноводных систем различной физической природы.

## Список литературы

1. Russell C.T. et. al. *J. Geophys. Res.* **76**, 845 (1971).
2. Pastol Y. et. al. *Electron. Lett.* **26**, 112 (1990).
3. Curley et. al. *Opt. Lett.* **18**, 54 (1993).
4. Shvartsburg A.B. *Non-linear Pulses in Integrated and Waveguide Optics* (Oxford: Oxford University Press, 1993).
5. Шварцбург А.Б. *ДАН* **333** (3), 211 (1993).
6. Гинзбург В.Л., Рухадзе А.А. *Волны в магнитоактивной плазме* (М.: Наука, 1975).

7. Shvartsburg A.B. *Phys. Vibrations* **57** (suppl. No.1), 149 (1993).
8. Хармут Х. *Теория секвентного анализа* (М.: Мир, 1980).
9. Shvartsburg A.B. *Physica Scripta* **45**, 683 (1993).

PACS numbers: 87.22.Fy

**М.В. Фок, А.Р. Зарицкий, Г.А. Зарицкая, Е.В. Переведенцева.** Биофизическая кинетика переноса кислорода кровью. В настоящее время принято считать, что кислород удерживается в эритроцитах благодаря присоединению к гемоглобину, а мембрана эритроцита хорошо проницаема и не является препятствием для кислорода. Однако анализ данных физиологии позволяет предположить, что мембрана участвует в регулировании потока кислорода через нее. Для проверки этой гипотезы была создана установка, в которой оксигенацию и деоксигенацию крови можно исследовать количественно в условиях, когда диффузия кислорода поддается расчету. В этой установке степень оксигенации определялась с помощью оптического оксигенометра в каждый момент времени. Предварительные результаты опубликованы в [1–5].

Согласно нашим расчетам, зависимость степени оксигенации крови  $\alpha$  от времени  $t$  в нашей установке описывается формулой

$$\int_{\alpha_0}^{\alpha} \frac{d\alpha}{P_0 - P_{\text{эп}}(\alpha)} = St, \quad (1)$$

где  $P_0$  — парциальное давление кислорода в атмосфере,  $P_{\text{эп}}$  — его напряжение в цитоплазме эритроцита,  $\alpha_0 = \alpha(0)$  и  $S$  — постоянная, зависящая от параметров установки, количества крови и кислородной проницаемости  $\rho$  мембраны эритроцита. Зависимость  $P_{\text{эп}}(\alpha)$  известна из литературы. Поэтому левую часть в (1) можно вычислить теоретически и получить зависимость  $\alpha(t)$ . Если вычертить ее в логарифмическом масштабе по оси  $t$ , то найденную на опыте зависимость  $\alpha(t)$  можно совместить с ней простым сдвигом по оси абсцисс (рис. 1, а). Как видно, они хорошо совпадают. Найдя  $S$  из (1), можно вычислить и кривую деоксигенации, например, при  $P_0 = 0$ . Она должна совпасть с экспериментальной уже без всякого сдвига (рис. 1, б). Но хорошее совпадение наблюдается лишь при малых скоростях оксигенации  $\dot{\alpha}$ . При больших  $\dot{\alpha}$  в конце оксигенации экспериментальная кривая  $\alpha(t)$  отклоняется от расчетной. Это особенно заметно в координатах  $\dot{\alpha}(t)$ . На рис. 2 эта зависимость представлена для трех величин площади соприкосновения крови с воздухом  $\sigma$ . В начале оксигенации, как и ожидалось, большей  $\sigma$  соответствует и большая  $\dot{\alpha}$ , но затем кривые пересекаются, и  $\dot{\alpha}$  оказывается наименьшей при наибольшей  $\sigma$ . Отсюда следует, что при большой начальной  $\dot{\alpha}$  возникает дополнительное препятствие, мешающее кислороду проникать в эритроцит. Так как остальные условия остаются неизменными, им может быть только уменьшение кислородной проницаемости мембраны эритроцита.

Измерив концентрацию кислорода в плазме крови и скорость его потребления в эритроците, мы оценили величину  $\rho$ . Оказалось, что при оксигенации  $\rho$  уменьшалась в среднем в 70 раз, причем наибольшая  $\rho$  в нашей установке была почти на два порядка меньше, чем по нашей оценке в венозной крови в легких, т.е. общий диапазон изменения проницаемости превышал 3

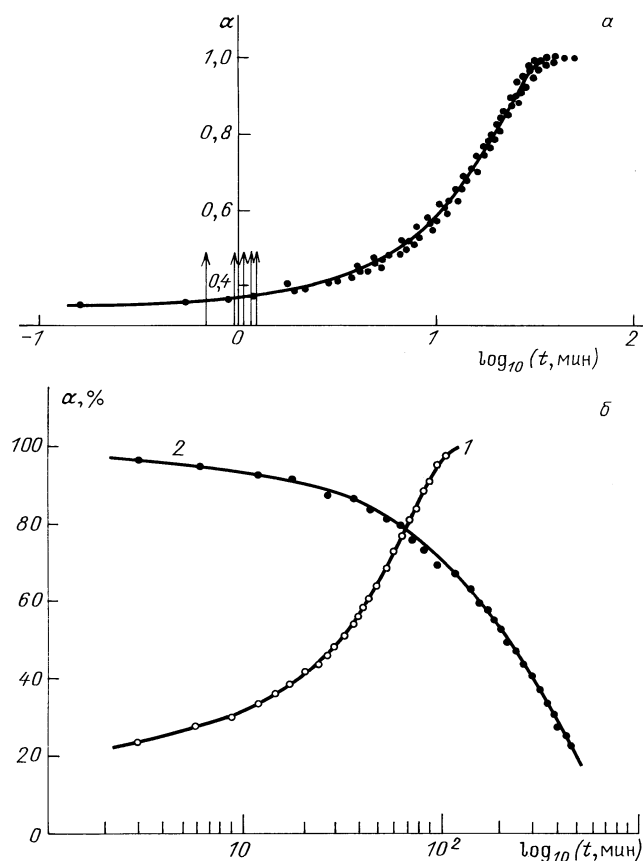


Рис. 1. Кинетика оксигенации и деоксигенации донорской крови в установке;  $\alpha$  — степень оксигенации, %;  $t$  — время, мин (масштаб по оси абсцисс логарифмический). Точки — экспериментальные, сплошные кривые — теоретические. *a* — Совмещение экспериментальных кривых с теоретической при сдвиге по оси  $\log_{10} t$ . Вертикальными стрелками обозначены точки  $t = 1$  мин для разных экспериментальных кривых. Расстояние между ними характеризует различие в величине  $S$  в формуле (1). *б* — Проверка теории по кривой деоксигенации. 1 — теоретическая кривая оксигенации, наилучшим образом совпадающая с экспериментальной. По ней найдена величина  $S$ , использованная для вычисления кривой деоксигенации (2), на которую экспериментальные точки должны лечь без всякого сдвига

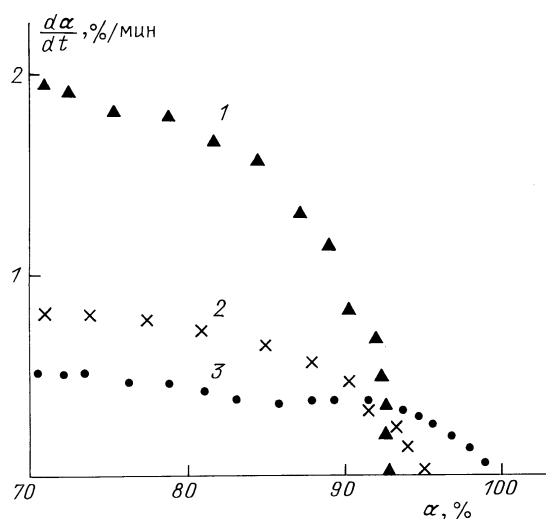


Рис. 2. Зависимость скорости оксигенации  $d\alpha/dt$  от степени оксигенации  $\alpha$  для трех величин площади соприкосновения крови с воздухом  $\sigma$ . Возрастание номера кривой соответствует уменьшению площади соприкосновения

порядка. В таком же диапазоне различаются проницаемости для воды разных биологических мембран [6].

Рассмотрим возможный молекулярный механизм этого эффекта. Значительная часть поверхности мембраны клеток занята бислоем липидной мембраной, в которой молекулы липидов обращены дипольными концами ("головками") наружу, а углеводородными цепочками — "хвостами" — внутрь мембраны. Мы предполагаем, что мелкие молекулы —  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$ , а возможно, и глюкоза — проходят через бислой по сквозным порам в липидном бислое, количеством которых и определяется неспецифическая проницаемость мембраны, а количество этих пор определяется наличием или отсутствием дальнего порядка в упаковке липидных молекул в одном или обоих монослоях. Если в монослое нет дальнего порядка (он представляет собой "двумерную жидкость"), то поры возникают и исчезают в нем независимо от пор во втором слое и лишь случайно совпадают с ними. Но если в одном из монослоев дальний порядок установился (он представляет собой "двумерный кристалл"), то этот монослой будет действовать как упорядочивающая матрица при установлении дальнего порядка в другом монослое, и в результате расположение молекул в обоих слоях будет согласовано. Образуется кристалл толщиной в два мономолекулярных слоя. Все поры, бывшие в первом монослое, повторяются и во втором, т.е. станут сквозными. Если при отсутствии дальнего порядка поры занимали 0,1% поверхности монослоя, то сквозной была одна пора из 1000. Тогда даже при неизменном общем количестве пор переход в состояние двумерного кристалла увеличит проницаемость мембраны в 1000 раз. Но она может стать и больше, так как в кристалле поры образуются главным образом не в результате флуктуации, а по краевым дислокациям на границах микрокристаллических блоков — доменов.

Мы считаем, что дальний порядок в монослое возникает из-за электростатического взаимодействия дипольных головок липидов. Если они параллельны нормали к поверхности слоя, то одноименные заряды на соседних диполях ближе друг к другу, чем разноименные, и диполи отталкиваются. Их удерживает вместе притяжение к диполям воды и взаимодействие "хвостов". Если же они наклонены, то притяжение разноименных зарядов соседних диполей может превзойти отталкивание одноименных, так как при наклоне разноименные заряды сближаются, а одноименные остаются на прежнем расстоянии друг от друга и от молекул воды (рис. 3). Размеры головок таковы, что независимо друг от друга они могут наклоняться лишь на  $10$ – $15^\circ$ , а все вместе — более чем на  $45^\circ$ . При сильном наклоне расстояние между соседними головками становится строго фиксированным, так как оно соответствует минимуму потенциальной энергии их электростатического взаимодействия. Так возникает дальний порядок. Исчезает он вследствие теплового латерального движения молекул после того, как все диполи снова выпрямились.

Рассмотрим, каким образом мембрана переходит из состояния с выпрямленными головками к состоянию с наклонными. При наклоне и выпрямлении головки изменяется не только электростатическая энергия их взаимодействия, но и упругая энергия, связанная с деформацией ковалентных связей между головками и "хвостами" липидов, а также энергия взаимного оттал-

кивания, ответственная за несжимаемость конденсированной фазы. Как показывает расчет, их сумма может иметь два минимума, отвечающих большому и малому наклону головки. Глубина и относительное положение минимумов зависят также от напряженности электрического поля в бислое. Когда оно мало, минимум, отвечающий наклонным головкам, на обеих сторонах бислоя глубже минимума для выпрямленных. Тогда в обоих монослоях головки большую часть времени наклонены и в расположении липидов есть дальний порядок, а проницаемость велика.

Внутренняя среда эритроцита всегда заряжена отрицательно. В венозной крови трансмембранная разность потенциалов 8 мВ, причем из них на липидный бислой приходится около половины, так как деоксигемоглобин сорбируется на внутренней стороне мембраны и образует слой примерно такой же толщины, что и сам бислой. Поэтому дальний порядок существует в обоих монослоях. При быстрой оксигенации, напротив, мембрана несимметрична, так как разность потенциалов на липидном бислое может, по нашим оценкам, достигать 40—50 мВ, а гемоглобин десорбируется с него. Поле в бислое оказывается большим и углубляет потенциальный минимум поднятых головок на его внутренней поверхности. В результате головки дольше задерживаются в поднятом положении. Но в таком несимметричном состоянии бислоя разности потенциалов, имеющиеся внутри расположенных с обеих сторон мембраны слоев дипольных головок не компенсируют друг друга (из-за возникшей разницы в их толщине). На поверхности несимметричного домена возникает дополнительная локальная разность потенциалов, и туда устремляются свободные заряды из плазмы. Они компенсируют эту разность потенциалов и своим полем фиксируют головки в поднятом положении. После этого тепловое движение разрушает дальний порядок в этом монослое и, соответственно, поры в нем перестают совпадать с порами в наружном монослое, а мембрана становится практически непроницаемой для мелких молекул.

Чтобы проверить, действует ли электрическое поле на проницаемость мембраны, нами была создана установка, в которой переменное напряжение 50 Гц прикладывалось к тонкому слою крови. Над ним проходил поток углекислого газа, который, как считается в литературе [7], способствует разрушению связи кислорода с гемоглобином. Напряжение было таким, чтобы на один эритроцит приходилось 15—50 мВ. Поскольку проводимость плазмы крови и внутренней среды эритроцита много больше проводимости липидного бислоя, то вся эта разность потенциалов падала на мембране эритроцита. С одной стороны эритроцита она складывалась с трансмембранной, а с другой вычиталась из нее. Так как амплитуда приложенного напряжения достаточно велика, то в каждый полупериод то на одном, то на другом краю каждого эритроцита суммарная разность потенциалов оказывается малой. В это время возможно возникновение дальнего порядка, а значит, и сквозных пор. Поэтому ожидалось, что внешнее поле будет способствовать деоксигенации крови. Оказалось, что без поля кровь не деоксигенировалась за полтора часа, а под действием поля она за то же время теряла весь кислород (рис. 4). Расчет показывает, что полтора часа — время, необходимое, чтобы весь запасенный кислород продиффундировал сквозь толщу исследуемого слоя, т.е.

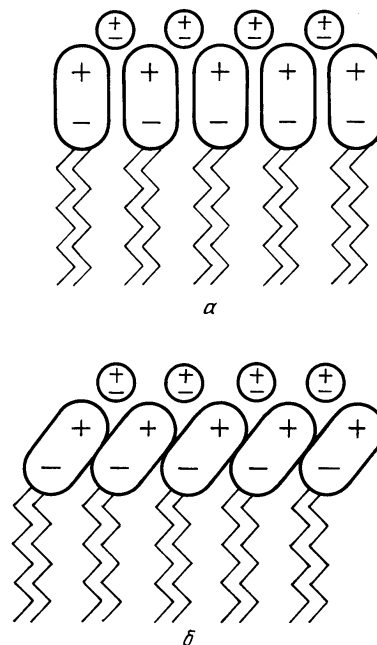


Рис. 3. Взаимное расположение дипольных головок молекул липидов и молекул вода. *а* — Головки ориентированы по нормали к поверхности слоя. *б* — Головки наклонены

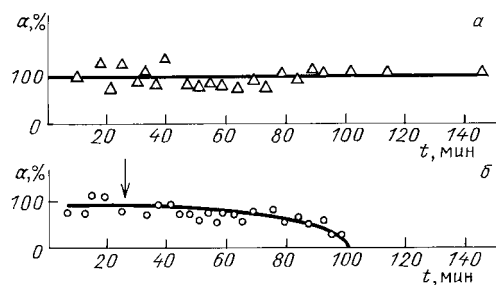


Рис. 4. Влияние электрического поля на скорость деоксигенации крови. Прямая на рис. *а* и экспериментальные точки вокруг нее — без поля, кривая на рис. *б* и точки вокруг нее — с полем

под влиянием приложенного поля мембраны эритроцитов действительно переставали удерживать кислород.

К причинам, изменяющим поле в мембране *in vivo* относится кроме десорбции и адсорбции гемоглобина возрастание разности потенциалов на мембране эритроцита в легких. Это происходит, во-первых, вследствие того, что оксигемоглобин — более сильная кислота, чем деоксигемоглобин. Из-за этого при деоксигенации повышается концентрация протонов внутри эритроцита, они диффундируют наружу, унося положительный заряд и увеличивая избыточный отрицательный заряд цитоплазмы. Вторая причина — удаление углекислоты. Из крови она может удаляться только в виде нейтральной  $\text{CO}_2$ , а содержится в ней, главным образом, в виде ионов  $\text{HCO}_3^-$ . Реакция же  $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  идет в основном внутри эритроцита, так как только там находится фермент, ускоряющий ее в сотни раз. Поэтому в легких в эритроцит входят ионы  $\text{HCO}_3^-$ , а выходят нейтральные молекулы  $\text{CO}_2$ , что еще увеличивает его отрицательный заряд, а значит, и трансмембранную разность потенциалов. В дальнейшем она поддерживается ионными насосами, которые перебрасывают в каждом такте по 3 иона  $\text{Na}^+$  наружу и по 2 иона  $\text{K}^+$  внутрь эритроцита, поддерживая тем самым отрицатель-

льный заряд эритроцитов.

В капиллярах тканей эти процессы идут в обратную сторону, но для их начала проницаемость мембраны эритроцита должна возрасти, чтобы ионные насосы не смогли больше удерживать разность потенциалов на прежнем уровне. В начале поле в мембране несколько уменьшается из-за прижатия к наружной поверхности эритроцита отрицательных зарядов на нитях гликофорина — одного из мембранных белков. Пока диаметр сосуда больше диаметра эритроцита, эти нити свободно плавают в плазме и их заряды экранированы ионами плазмы. Но при соприкосновении эритроцита со стенкой капилляра плазма вытесняется, и заряды на нитях гликофорина частично нейтрализуют положительный заряд в дебаевском слое на внешней поверхности эритроцита. Поле в мембране уменьшается, в ней начинают возникать цепочки сквозных пор, через которые выходит  $O_2$  и входит углекислота, что еще сильнее уменьшает разность потенциалов и т.д. В результате проницаемость мембраны еще более увеличивается.

В заключение остановимся на труднообъяснимых с обычной точки зрения особенностях кровеносной системы, которые объясняются наличием описанных выше свойств эритроцитов:

1. Существование самих эритроцитов. Ничем не отделенный от стенок сосудов раствор гемоглобина отдавал бы кислород в неограниченном количестве и повсюду, в том числе там, где его избыток вреден, например в мозгу (по этой причине могут быть опасны искусственные кровезаменители).

2. Малый диаметр капилляров, в полтора-два раза меньший диаметра эритроцитов, — для начала восстановления проницаемости их мембраны необходимо тесное взаимодействие со стенками сосуда.

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

4. Резкие изгибы капилляров в мозге и сетчатке глаза и внутренние выступы в капиллярах глаз. Кислород необходим для питания нервных клеток и клеток, выра-

батывающих родопсин, но его избыток может его окислить и повредить нервные клетки. Поэтому здесь диаметр капилляра больше диаметра эритроцитов и они "приоткрывают" свои мембраны только при контакте с выступом или стенкой сосуда в месте ее изгиба и выпускают немного кислорода точно там, где он нужен, а потом мембрана снова "закрывается".

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

6. Разрушение в селезенке эритроцитов, лишенных отрицательных зарядов на гликофоре. Такие эритроциты бесполезны, так как не могут выпускать кислород в капиллярах.

Все это подтверждает как само "открытие" — "закрывание" мембраны эритроцита, так и предложенный нами в общих чертах молекулярный механизм этого явления. Но предстоит большая работа по установлению его подробностей и количественных характеристик. Это тем более важно, что из данных нормальной физиологии вытекает наличие подобного механизма и у других клеток, позволяющего им адаптироваться к недостатку кислорода.

## Список литературы

1. Фок М.В., Архангельский Н.Б., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А., Фадеев В.Б. *Роль мембраны эритроцита в снабжении тканей кислородом*. Препринт ФИАН № 41 (М., 1985).
2. Фок М.В., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А., Грачев В.И. Динамика оксигенации эритроцитов *in vitro*. *Биофизика* **33**, 622 (1988).
3. Фок М.В., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А. Калибровка оксиметров и нахождение кривой диссоциации гемоглобина по кинетике оксигенации и деоксигенации крови. *Биофизика* **34**, 508 (1989).
4. Фок М.В., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А. Эффект уменьшения проницаемости мембран эритроцитов для кислорода. *Биофизика* **34**, 901 (1989).
5. Фок М.В., Грачев В.И., Зарицкий А.Р., Прокопенко Г.А. *Эритроцит как физическая система*. Препринты ФИАН №№ 50, 51 (М., 1991).
6. Антонов В.Ф. *Липиды и ионная проницаемость мембран* (М.: Наука, 1982), с. 7.
7. Hess W. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins — ihre Bedeutung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (Übersichten). *Anaesthesist* **36** (9), 455 (1987).