

УДК 57.043

## ФИЗИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЭНДОЦИТОЗА

Е.В. Тимофеева, Е.А. Гордиенко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, 61015, Харьков ул. Переяславская, 23

Поступила в редакцию 5 июля 2003 г.

В данной работе представлена физическая модель неспецифического эндоцитоза, которая опирается на представление о периодическом изменении объема клеток, возникающем за счет внутриклеточных метаболических процессов. Оводнение клетки влечет за собой образование домена, состоящего из интегральных белков с собственной отрицательной спонтанной кривизной. Последующее обезвоживание клетки в силу принципа минимума свободной энергии приводит к образованию внутриклеточного мембранного пузырька, отшнуровывающегося от клеточной мембраны.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндоцитоз, физическая модель, свободная энергия, деформация, мембрана.

Как известно, эндоцитоз является одним из распространенных механизмов транспорта внеклеточных веществ внутрь специализированных клеток, таких, например, как гепатоцит [1]. Механизм эндоцитоза до настоящего времени не установлен, тогда как экспериментальное изучение этого процесса в настоящее время происходит очень интенсивно [2-4]. Вызывает удивление тот факт, что первоначально сферическая клетка образует впячивание части мембраны внутрь клетки, которое затем отщепляется от мембраны в виде внутриклеточной везикулы, содержащей внеклеточный раствор. Экспериментально установлено, что эндоцитоз является метаболически зависимым процессом и сопровождается кластеризацией мембранных белков. Из теоретических соображений предполагается, что важную роль в этом процессе играют кривизна мембраны и ее упругость [5]. Высказывалось предположение, что образующиеся при эндоцитозе домены обладают подходящей спонтанной кривизной, которая способствует зарождению и развитию мембранного пузырька [6]. Однако, причина химически индуцированного таким образом в мембране момента до сих пор не известна.

Целью данной статьи является формулировка физической модели основной стадии эндоцитоза на основе простых физических представлений.

Суть предлагаемой модели заключается в следующем. В цитоплазме специализированной клетки протекает периодический биохимический процесс, в результате которого количество растворенных в цитоплазме молекул то увеличивается, то уменьшается, приводя к периодическим колебаниям осмотического давления цитоплазмы. При этом объем клетки изменяется со временем примерно так, как показано на рис.1. Это предположение согласуется с современными представлениями о ведущей роли биохимических колебательных процессов во многих биологических явлениях [7].

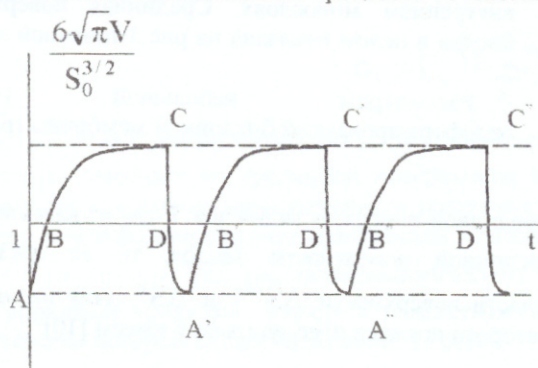


Рис.1. Периодические колебания объема  $V$  специализированной клетки, возникающие в результате нелинейного автоволнового биохимического процесса внутри клетки за счет химических процессов соединения и распада

( $S_0$  — площадь поверхности клеточной мембраны в недеформированном состоянии).

Хотя такой колебательный биохимический процесс внутри клетки в первом приближении является пространственно однородным, он может протекать в захват внеклеточного раствора клеткой путем эндоцитоза благодаря термодинамическим процессам, которые протекают при этом в мембране. Оводнение клетки на стадиях BCD, B'C'D', B''C''D'' приводит к изотропному растяжению мембраны, которое, как показано в работе [8], может повлечь за собой образование доменов, обогащенных одним из мембранных компонентов, например, интегральным белком (рис.2, a, b).

Если интегральный мембранный белок из которого состоит образовавшийся домен имеет отрицательную собственную спонтанную кривизну, то в процессе последующего обезвоживания клетки (DA'D'A'' на рис.1) термодинамически выгодным становится образование внутриклеточного мембранного



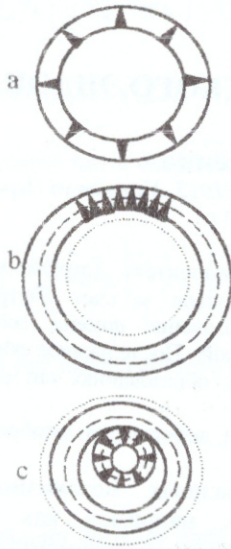


Рис.2. Схематическое изображение латеральной сепарации мембранного белка и образования внутриклеточного мембранного пузырька при оводнении и последующем обезвоживании клетки.

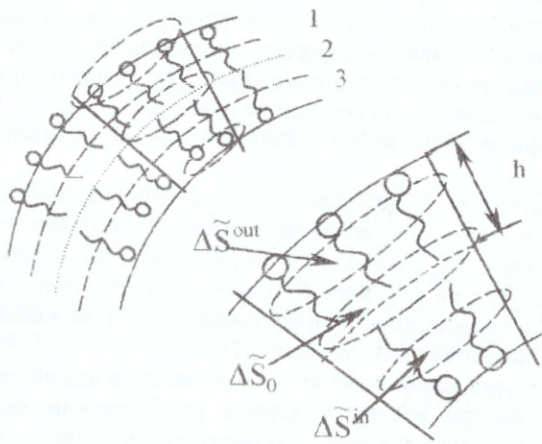


Рис.3. Схематическое изображение участка бислоевой мембраны

Пусть  $\Delta\tilde{S}_0$  - физически элементарная область срединной поверхности бислоя. Если из каждой точки границы этой области провести нормаль к срединной поверхности бислоя, то на срединных поверхностях обоих монослоев будут выделены области поверхности  $\Delta\tilde{S}^{out}$  и  $\Delta\tilde{S}^{in}$  (так называемое соответствие по нормальям). С точностью до членов второго порядка относительно  $h$  имеем [10]:

$$\frac{1}{h} \frac{\Delta\tilde{S}^{out} - \Delta\tilde{S}_0}{\Delta\tilde{S}_0} = \tilde{H} = - \frac{1}{h} \frac{\Delta\tilde{S}^{in} - \Delta\tilde{S}_0}{\Delta\tilde{S}_0} \quad (1)$$

где  $\tilde{H}$  - средняя кривизна срединной поверхности бислоя в рассматриваемой точке мембраны.

Площадь, занимаемую молекулой липида  $k$ -го сорта на срединных поверхностях внешнего и внутреннего монослоев недеформированной бислоевой мембраны обозначим через  $\tilde{s}_k^{out}$  и  $\tilde{s}_k^{in}$ , площадь, занимаемую этой молекулой на срединной поверхности бислоя - как  $\tilde{s}_k^0$ . Пусть  $n_k^{out}$  и  $n_k^{in}$  -

пузырька (рис.2с), который в дальнейшем отщепляется от мембраны за счет тепловых флуктуаций. При этом предполагается, что стадия оводнения клетки является значительно более длительной, чем стадия обезвоживания, то есть что колебания объема клетки имеют релаксационный характер. Длительность стадий оводнения ВС, В'С', В''С'' достаточно велика для того, чтобы в мембране успел произойти процесс латерального разделения мембранных компонентов. Напротив, стадии обезвоживания настолько коротки, что деформация мембраны на этих стадиях происходит при заданном в начальный момент распределении мембранных компонентов.

Рассмотрим теперь процесс эндоцитоза детальнее. Поскольку свободная энергия изотропно растянутого монослоя бислоевой мембраны значительно превосходит свободную энергию деформации изгиба и сдвига в плоскости монослоя [9], будем считать, что свободная энергия деформации мембранного монослоя равна только энергии его изотропного растяжения, пренебрегая вкладом в нее остальных типов

деформации. Монослой бислоевой мембраны будем рассматривать как поверхность, которая проходит посередине между его внешней и внутренней поверхностями (пунктирные линии 1 и 3 на рис.3). В соответствии с этим, если толщину бислоя обозначить через  $2h$ , то расстояние между монослоями в бислоевой мембране равно  $h$ . Физически элементарные элементы поверхности внешнего и внутреннего монослоя бислоевой мембраны обозначим как  $\Delta\tilde{S}^{out}$  и  $\Delta\tilde{S}^{in}$  соответственно. Верхние индексы  $out$  и  $in$  в дальнейшем будем относить ко всем соответствующим величинам во внешнем и внутреннем монослоях. Срединная поверхность бислоя в целом показана на рис.3 точечной линией 2.

Рассмотрим небольшой участок недеформированной бислоевой мембраны (рис.3).



количество липидных молекул  $k$ -го сорта во внешнем и внутреннем монослоях соответственно, отнесенное к единице площади срединной поверхности недеформированного бислоя и  $n_p$  - концентрация молекул интегрального белка, то есть количество белковых молекул, отнесенное к единице площади срединной поверхности бислоя в отсутствие его деформации. Пусть также  $\tilde{s}_p^{out}$ ,  $\tilde{s}_p^{in}$  и  $\tilde{s}_{p0}$  - соответственно площадь, которую занимает молекула интегрального белка на срединной поверхности внешнего монослоя, на срединной поверхности внутреннего монослоя и на срединной поверхности бислоя в целом. Тогда в отсутствие деформации

$$\Delta \tilde{S}^{out} = \sum_k n_k^{out} \tilde{s}_k^{out} + n_p \tilde{s}_p^{out}, \quad \Delta \tilde{S}^{in} = \sum_k n_k^{in} \tilde{s}_k^{in} + n_p \tilde{s}_p^{in} \quad (2)$$

где суммирование по  $k$  есть суммирование по всем липидным компонентам. Следовательно,

$$\tilde{H} = \frac{1}{2h} \sum_i [n_i^{out} \tilde{s}_i(n_1^{out}, n_2^{out}, \dots) - n_i^{in} \tilde{s}_i(n_1^{in}, n_2^{in}, \dots)] - n_p \tilde{s}_{p0} K_p \quad (3)$$

где  $K_p = \frac{1}{h} \frac{\tilde{s}_p^{out} \tilde{s}_{p0}}{\tilde{s}_{p0}}$  - спонтанная кривизна молекулы  $i$ -го сорта (рис. 4).

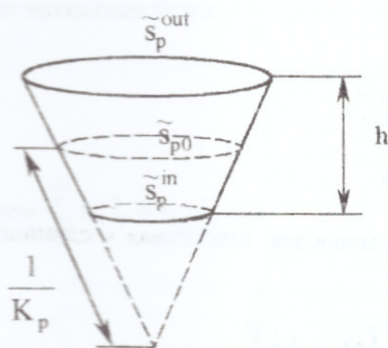


Рис 4 Схематическое изображение асимметричной интегральной белковой молекулы

Это определение согласуется с концепцией, изложенной в [12], согласно которой форму молекул мембранных липидов и белков можно приближенно считать конической.

В рассматриваемом приближении спонтанная кривизна бислоя, создаваемая молекулами липидов, обусловлена только неодинаковой поверхностной концентрацией липидов во внешнем и внутреннем монослоях, а интегральные белковые молекулы, занимающие оба монослоя, влияют на спонтанную кривизну  $\tilde{H}$  бислоемной мембраны за счет наличия у них собственной спонтанной кривизны. В отсутствие асимметрии в

распределении липидов между внешним и внутренним монослоями бислоемной мембраны спонтанная кривизна бислоя определяется только собственной спонтанной кривизной интегральных белков и пропорциональна их поверхностной концентрации.

В соответствии с двумерным аналогом закона Гука изотропное натяжение липидной молекулы  $i$ -го компонента монослоя  $\sigma_i$  равно

$$\sigma_i = \Gamma_i \frac{(s_i - \tilde{s}_i)}{\tilde{s}_i} \quad (4)$$

где  $\Gamma_i$  - модуль изотермического растяжения  $i$ -го компонента мембранного монослоя,  $s_i$  и  $\tilde{s}_i$  - площадь, которую занимает на срединной поверхности монослоя молекула  $i$ -го сорта в изотропно растянутом монослое и в отсутствие изотропного растяжения соответственно. Площадь, занимаемая молекулой  $i$ -го сорта в недеформированном мембранном монослое, зависит от концентраций мембранных компонентов:  $\tilde{s}_i = \tilde{s}_i(n_1, n_2, \dots)$ . Условие термодинамического равновесия между компонентами, из которых состоит мембранный монослой, наряду с равенством их химических потенциалов и температуры требует и равенства поверхностных натяжений, то есть

$$\sigma_i = \sigma \quad (i=1, 2, \dots).$$

Таким образом имеем

$$\Gamma_1 \frac{(s_1 - \tilde{s}_1)}{\tilde{s}_1} = \Gamma_2 \frac{(s_2 - \tilde{s}_2)}{\tilde{s}_2} = \dots \quad \text{или} \\ s_k - \tilde{s}_k = \frac{\tilde{s}_k}{\Gamma_k} \sigma \quad (5)$$



и аналогично для интегрального белка во внешнем и внутреннем монослоях

$$s_p - \tilde{s}_p = \frac{\tilde{s}_p}{\Gamma_p} \sigma \quad (6)$$

С помощью равенств (2), (5) и (6) получаем

$$\sigma = \frac{1}{\sum_i \frac{n_i \tilde{s}_i}{\Gamma_i} + \frac{n_p \tilde{s}_{p0}}{\Gamma_p}} \frac{\Delta S - \Delta \tilde{S}}{\Delta \tilde{S}}$$

Таким образом, закон Гука для многокомпонентной мембраны совпадает с законом Гука для однокомпонентной мембраны, если под изотропным модулем растяжения многокомпонентной мембраны понимать величину

$$\Gamma_{\text{эфф}} = \frac{1}{\sum_i \frac{n_i \tilde{s}_i}{\Gamma_i} + \frac{n_p \tilde{s}_{p0}}{\Gamma_p}}$$

Свободная энергия деформации изотропно растянутого монослоя, отнесенная к единице площади срединной поверхности недеформированного монослоя, равна

$$F_m = \frac{1}{2} \sigma \frac{(\Delta S - \Delta \tilde{S})}{\Delta \tilde{S}} = \frac{1}{2} \frac{1}{\sum_i \frac{n_i \tilde{s}_i}{\Gamma_i} + \frac{n_p \tilde{s}_{p0}}{\Gamma_p}} \frac{(\Delta S - \Delta \tilde{S})^2}{\Delta \tilde{S}^2} \quad (7)$$

Полная свободная энергия деформации бислоистой мембраны равна сумме свободных энергий деформации внешнего и внутреннего монослоев

$$F_{\text{д}} = \frac{1}{2} \int_{\Sigma_m} \left[ \Gamma_{\text{эфф}}^{\text{out}} \frac{(\Delta S^{\text{out}} - \Delta \tilde{S}^{\text{out}})^2}{\Delta \tilde{S}^{\text{out}^2}} + \Gamma_{\text{эфф}}^{\text{in}} \frac{(\Delta S^{\text{in}} - \Delta \tilde{S}^{\text{in}})^2}{\Delta \tilde{S}^{\text{in}^2}} \right] d\Sigma_m \quad (8)$$

Так как  $\sum_{i=1}^m n_i \tilde{s}_i + n_p \tilde{s}_p = 1$ , для  $m$ -компонентного монослоя получаем

$$\Gamma_{\text{эфф}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{m-1} n_i \tilde{s}_i \left( \frac{1}{\Gamma_i} - \frac{1}{\Gamma_p} \right) + \frac{1}{\Gamma_p}}$$

С учетом  $\Delta S^{\text{out}} = \Delta S^0 \left( 1 + \frac{h\tilde{H}}{2} \right)$ ,  $\Delta \tilde{S}^{\text{out}} = \Delta \tilde{S}^0 \left( 1 + \frac{h\tilde{H}}{2} \right)$ ,  $\Delta S^{\text{in}} = \Delta S^0 \left( 1 - \frac{h\tilde{H}}{2} \right)$ ,

$\Delta \tilde{S}^{\text{in}} = \Delta \tilde{S}^0 \left( 1 - \frac{h\tilde{H}}{2} \right)$ , можно представить (8) в виде

$$F_{\text{д}} = \frac{1}{2} \int_{\Sigma_m} \left[ (\Gamma_{\text{эфф}}^{\text{out}} + \Gamma_{\text{эфф}}^{\text{in}}) \frac{(\Delta S^0 - \Delta \tilde{S}^0)^2}{\Delta \tilde{S}^0{}^2} + \frac{1}{2} (\Gamma_{\text{эфф}}^{\text{out}} + \Gamma_{\text{эфф}}^{\text{in}}) h^2 (\tilde{H} - \tilde{H})^2 \right] d\Sigma_m \quad (9)$$

Таким образом, свободная энергия деформации бислоя состоит из двух частей. Первая из них, соответствующая первому слагаемому под интегралом, связана с изотропным растяжением срединной поверхности бислоя, а вторая часть – с изгибанием бислоя, при котором площадь срединной поверхности



бислоя не изменяется, а изменяется кривизна мембраны. Поскольку второе слагаемое под интегралом пропорционально малому параметру  $h^2$ , в случае изотропного растяжения можно пренебречь вторым слагаемым под интегралом в (9) по сравнению с первым слагаемым. Если же при заданных внешних условиях мембрана допускает изгиб, то в силу термодинамического принципа минимума свободной энергии именно такая деформация и будет осуществляться в действительности. Свободная энергия деформации в этом последнем случае будет определяться вторым слагаемым под интегралом в (9). Очевидно, в этом случае форма клетки будет такой, что ее кривизна будет слабо отличаться от спонтанной кривизны.

Рассмотрим двухкомпонентный бислой, который содержит  $N_1$  липидных молекул и  $N_p$  интегральных белковых молекул, равномерно распределенных по поверхности мембраны. В недеформированном состоянии этот бислой занимает площадь

$$\tilde{\Sigma}_0 = \tilde{s}_1(c_0)N_1 + \tilde{s}_p(c_0)N_p \quad (10)$$

где  $c_0 = \frac{N_1}{N_1 + N_p}$ ,  $\tilde{s}_1$  и  $\tilde{s}_p$  - площадь, которую занимает на срединной поверхности мембраны в

рассматриваемом случае молекула липида и белка соответственно. Растянем бислой до площади  $\Sigma$ . Тогда изотропное натяжение будет

$$\sigma_0 = \frac{1}{\frac{N_1 \tilde{s}_1(c_0)}{\tilde{\Sigma}_0 \Gamma_1} + \frac{N_p \tilde{s}_p(c_0)}{\tilde{\Sigma}_0 \Gamma_p}} \frac{\Sigma - \tilde{\Sigma}_0}{\tilde{\Sigma}_0}$$

или с учетом  $\sum_{i=1}^m n_i \tilde{s}_i + n_p \tilde{s}_p = 1$

$$\sigma_0 = \frac{1}{\frac{N_1 \tilde{s}_1(c_0)}{\tilde{\Sigma}_0 \Gamma_1} \left( \frac{1}{\Gamma_1} - \frac{1}{\Gamma_p} \right) + \frac{1}{\Gamma_p}} \frac{\Sigma - \tilde{\Sigma}_0}{\tilde{\Sigma}_0}$$

где  $\Gamma_1$  и  $\Gamma_p$  - модули изотропного растяжения для молекул липида и белка соответственно. Свободная энергия деформации этого бислоя равна

$$F_0 = \frac{1}{\frac{N_1 \tilde{s}_1(c_0)}{\tilde{\Sigma}_0 \Gamma_1} \left( \frac{1}{\Gamma_1} - \frac{1}{\Gamma_p} \right) + \frac{1}{\Gamma_p}} \left( \frac{\Sigma - \tilde{\Sigma}_0}{\tilde{\Sigma}_0} \right)^2 \quad (11)$$

Допустим, что те же количества молекул  $N_1$  и  $N_p$  образуют бислой, который имеет область  $\tilde{\Sigma}_p$ , занятую только  $N_{p1}$  белковыми молекулами, и область  $\tilde{\Sigma}_1$ , в которой оставшиеся количества молекул  $N_p - N_{p1}$  и  $N_1$  распределены равномерно. Растянем такой бислой до такой же величины  $\Sigma$ , как и в предыдущем случае. В растянутом состоянии домен, состоящий только из белковых молекул, занимает площадь  $\Sigma_p = N_{p1} \tilde{s}_p(1)$ , а остальная часть бислоя занимает площадь

$$\Sigma_1 = (N_p - N_{p1}) \tilde{s}_p(c) + N_1 \tilde{s}_1(c). \text{ Очевидно, } \Sigma = \Sigma_1 + \Sigma_p \text{ и } c = \frac{N_p - N_{p1}}{N_p - N_{p1} + N_1} - \text{ концентрация}$$

белковых молекул в области  $\Sigma_1$ . Поскольку изотропное натяжение постоянно вдоль поверхности бислоя,

$$\sigma_1 = \Gamma_p \frac{\Sigma_p - \tilde{\Sigma}_p}{\tilde{\Sigma}_p} = \frac{1}{\frac{(N_p - N_{p1}) \tilde{s}_p(c)}{\tilde{\Sigma}_1} \left( \frac{1}{\Gamma_p} - \frac{1}{\Gamma_1} \right) + \frac{1}{\Gamma_1}} \frac{\Sigma_2 - \tilde{\Sigma}_2}{\tilde{\Sigma}_2}$$

где  $\tilde{\Sigma}_p = N_{p1} \tilde{s}_p(1)$ ,  $\tilde{\Sigma}_1 = (N_p - N_{p1}) \tilde{s}_p(c) + N_1 \tilde{s}_1(c)$

Обратим внимание, что в общем случае  $\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2 \neq \tilde{\Sigma}_0$ , поскольку средняя площадь, приходящаяся на молекулу в монослое, зависит от концентрации компонентов мембраны в рассматриваемой точке.



В этом случае свободная энергия деформации мембраны будет равна

$$F_1 = \Gamma_p \frac{(\Sigma_p - \tilde{\Sigma}_p)^2}{\tilde{\Sigma}_p} + \frac{1}{\frac{c\tilde{s}_p(c)}{\tilde{s}(c)} \left( \frac{1}{\Gamma_p} - \frac{1}{\Gamma_1} \right) + \frac{1}{\Gamma_1}} \left( \frac{\Sigma - \tilde{\Sigma}_2}{\tilde{\Sigma}_2} \right)^2 \quad (12)$$

или

$$F_1 = \Gamma_p \frac{(\Sigma - \tilde{\Sigma}_1 - \tilde{\Sigma}_2)^2}{\tilde{\Sigma}_p + \tilde{\Sigma}_1 \Gamma_p \left[ \frac{c\tilde{s}_p(c)}{\tilde{s}(c)} \left( \frac{1}{\Gamma_p} - \frac{1}{\Gamma_1} \right) + \frac{1}{\Gamma_1} \right]}$$

Ради простоты рассмотрим частный случай  $\Gamma_1 = \Gamma_2 = \Gamma$ . В этом случае свободная энергия деформации растянутого бислоя при равномерном распределении компонентов вдоль мембраны равна

$$F_0 = \Gamma \frac{(\Sigma - \tilde{\Sigma}_0)^2}{\tilde{\Sigma}_0}$$

Во втором случае, при наличии домена, содержащего только молекулы интегрального белка, свободная энергия деформации станет равной

$$F_1 = \Gamma \frac{(\Sigma - \tilde{\Sigma}_1 - \tilde{\Sigma}_2)^2}{\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2}$$

Если  $\tilde{\Sigma}_0 < (\tilde{\Sigma}_1 + \tilde{\Sigma}_2)$ , то  $F_0 > F_1$ , то есть термодинамически выгодным становится образование домена, обогащенного одним из компонентов при изотропном растяжении. Для осуществления латерального разделения мембранных компонентов может потребоваться сравнительно большой промежуток времени (порядка нескольких минут).

$\tilde{s}$

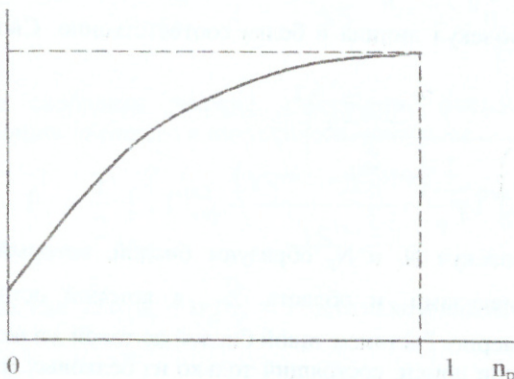


Рис. 5 Зависимость площади, приходящейся в среднем на одну молекулу бислоя от концентрации белка в нем

Если при однородном распределении мембранных компонентов вдоль монослоев бислоевой мембраны площадь ее поверхности зависит от концентрации одного из мембранных компонентов так, как показано на рис. 3, то площадь поверхности мембраны с неравномерно распределенными вдоль нее компонентами в отсутствие деформации будет больше, чем соответствующая равномерному распределению. С другой стороны, отклонение распределения мембранных компонентов от равномерного приведет к уменьшению энтропии смешения двухкомпонентного бислоя, и, вследствие этого, к увеличению свободной энергии мембраны. В зависимости от того, какой из указанных эффектов

превалирует, свободная энергия, соответствующая неравномерному распределению компонентов вдоль растягиваемой мембраны, может оказаться меньшей или большей, чем свободная энергия мембраны с равномерно распределенными вдоль нее компонентами при том же растяжении. В первом из указанных случаев неоднородное распределение мембранных компонентов вдоль растянутых монослоев мембраны будет термодинамически выгодным, во втором – нет.

Таким образом, изотропное растяжение мембраны, которое возникает, например при ее оводнении может быть причиной образования мембранных доменов (рис. 1b). Если домен образован интегральными белками, то спонтанная кривизна мембраны в области домена будет совпадать с собственной спонтанной кривизной белковых молекул, из которых состоит этот домен. Если эта спонтанная кривизна отрицательна, то при последующем за оводнением обезвоживании клетки термодинамически выгодной становится форма клетки, представленная на рис. 4с, при которой часть мембраны, образующей домен, формирует замкнутое впячивание, связанное с остальной частью мембраны тонкой перемычкой. В дальнейшем эта перемычка за счет тепловых флуктуаций может разорваться и мембранный пузырек, содержащий внеклеточный раствор, попадает внутрь клетки, что и



составляет суть эндоцитоза. Ранее при формулировке физико – математической модели эндоцитоза [12] в качестве движущей силы эндоцитоза рассматривался химически индуцированный в мембране момент, однако механизм образования этого момента не рассматривался. С точки зрения развиваемых нами представлений указанный химически индуцированный момент возникает при оводнении клетки за счет латерального перераспределения мембранных белков и концентрирования белков с отрицательной спонтанной кривизной в небольшой части мембраны.

Последующее обезвоживание клетки в силу принципа минимума свободной энергии мембраны приводит к такому преобразованию ее формы. Точный расчет энергетически наиболее выгодной формы мембраны обезвоженной клетки на основании подхода, изложенного нами в [13] будет представлен в дальнейшем. Однако, и без детального расчета ясно, что эта форма лишь не намного будет отличаться от формы, при которой спонтанная кривизна внутримембранной везикулы практически совпадает со спонтанной кривизной составляющих мембранный домен белков.

В соответствии с выдвинутыми нами представлениями метаболическая энергия при эндоцитозе расходуется на попеременное оводнение и обезвоживание клетки, например за счет связывания и освобождения части внутриклеточных веществ. Объем специализированной клетки, осуществляющей спонтанный эндоцитоз, периодически изменяется со временем качественно так, как показано на рис.1. Площадь поверхности мембранного пузырька, образующегося при эндоцитозе, примерно совпадает с площадью мембранного домена, обогащенного интегральными белками с отрицательной спонтанной кривизной.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kamps J. A., Morselt H. W., Scherphof G. L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. V.256. P. 57-62.
2. Dini L., Ruzitti M., Carla E. C., Falasca L. // *Liver*. 1998. V.18. P. 99-109.
3. Dini L., Pagliara P., Carla E. C // *Microsc. Res. Tech.* 2002. V.57. P. 530-540.
4. Allen T. M., Austin G. A., Chonn A., Lin I., Lee K. C. // *Biochem. Biophys. Acta*. 1991. V.1061. P. 56-64.
5. Будкер В. Г., Соколов А. В., Вайнер Л. М., Крайнев А. Г. // *Биол. мембраны*. 1987. Т.4. N.1. С. 55-66.
6. Будкер В. Г., Соколов А. В. // *Биол. мембраны*. 1987. Т.4. N.6. С. 639-647.
7. Дж. Марри. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. - М.: Мир. 1983.- 397с.
8. Гордиенко Е. А. // *Криобиология*. 1987. N3. С. 23-27.
9. Ивенс И., Скейтак Р. Механика и термодинамика биологических мембран. - М.: Мир. 1982.-304с.
10. Смирнов В. И. Курс высшей математики. Т.2.- М.: Наука. 1974.- 656с.
11. Israelachvili J. N., Marčelja S. and Horn R. G. // *Quart. Rev. Biophys.* 1980. V.13. N.4. P. 121-183.
12. Сериков В. Б., Гибянский Л. В., Малинин Ю. М., Черкаев А. В., Серикова Н. В. // *Биол. мембраны*. 1990. Т. 7. N3. - С. 326-334.
13. Гордиенко Е. А., Тимофеева Е. В. // *Вісн. Харк. ун-ту. N.560. Біофізичний вісник*. 2002. Вип.1(10). С. 58-61.