

Лекция 3. Функциональная морфология биологических мембран.



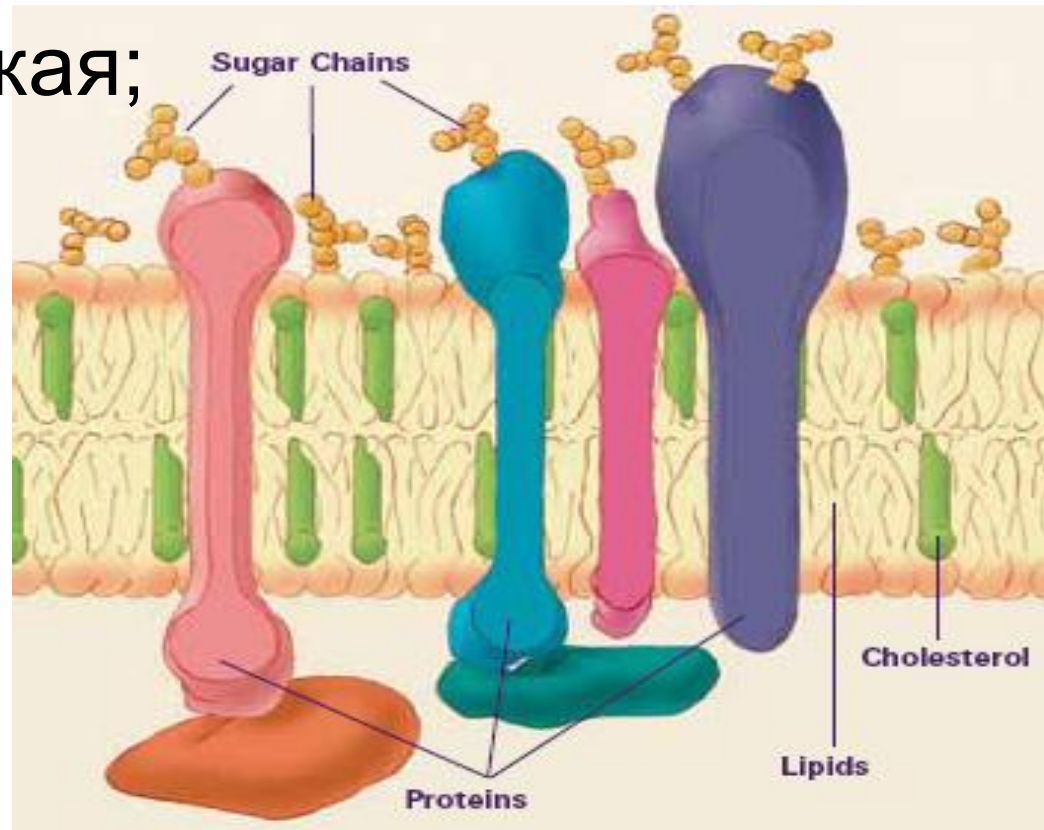
Биологическая мембрана

- ультратонкая пленка, состоящая из двойного слоя липидных молекул, с которым связаны белки и полисахариды.

– Цитоплазматическая;

– Плазматическая;

Лежит в основе барьерных, механических и матричных свойств живого организма.

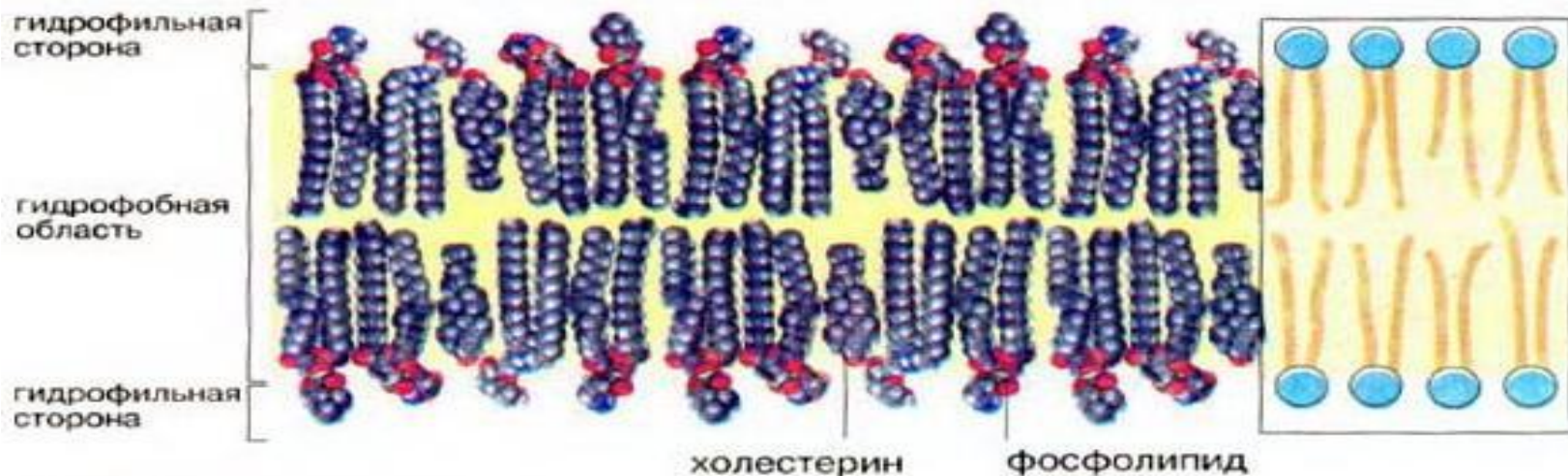


Строение биологической мембраны

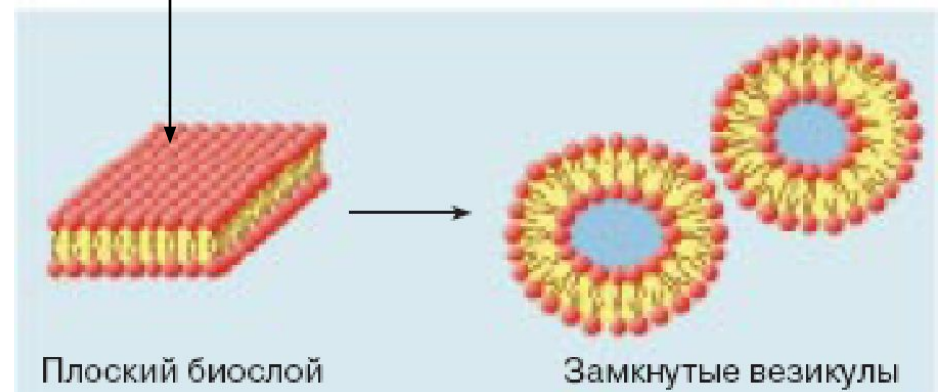
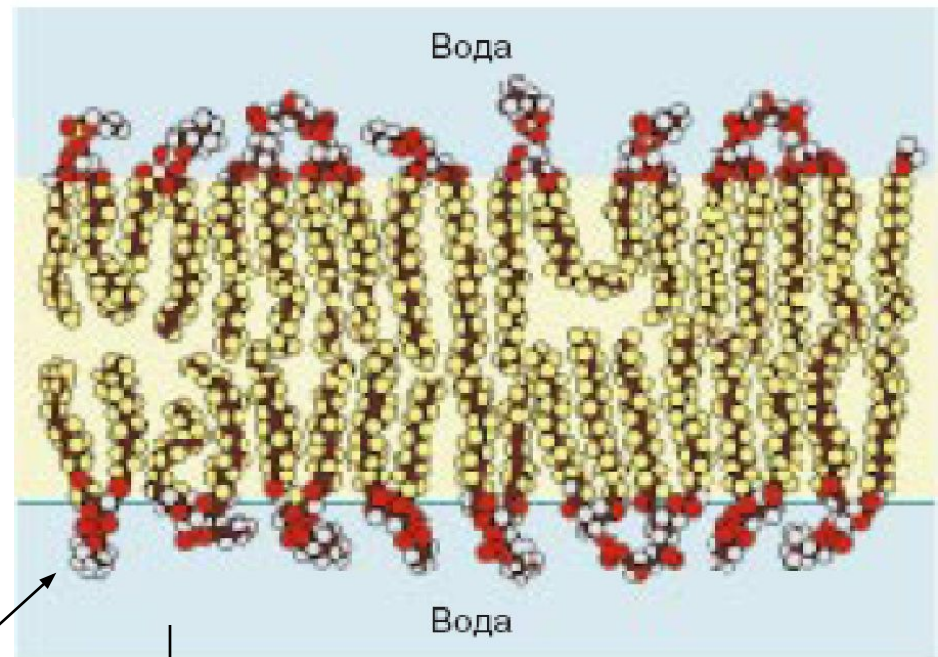
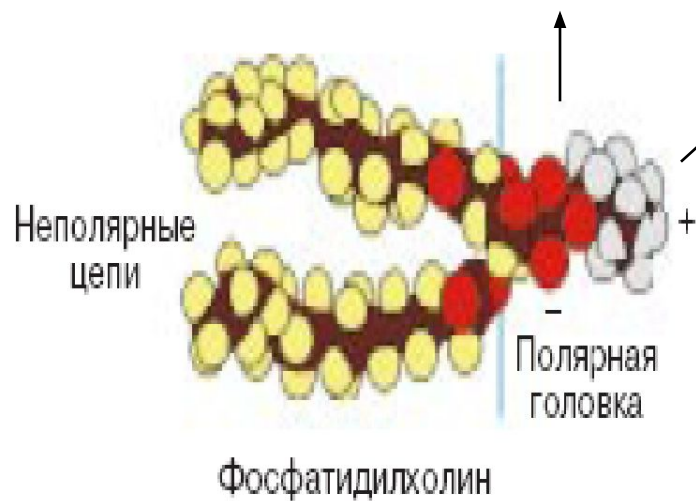
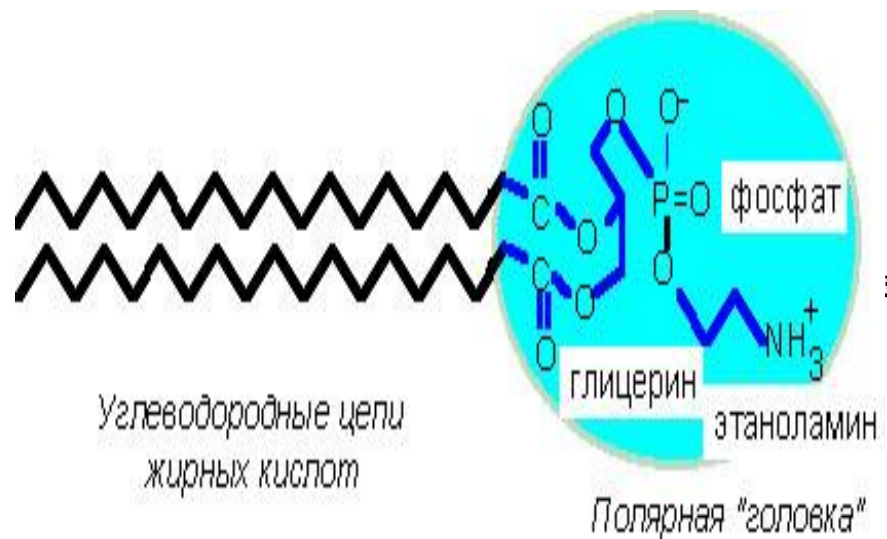
Молекулы мембранных липидов – амфифильные молекулы, т.е. имеют полярную («головку») и неполярную («хвост») части.

В мембране гидрофобные хвосты обращены друг к другу и располагаются внутри бислоя.

Мембрана представляет собой жидкий кристалл.



Структура мембран



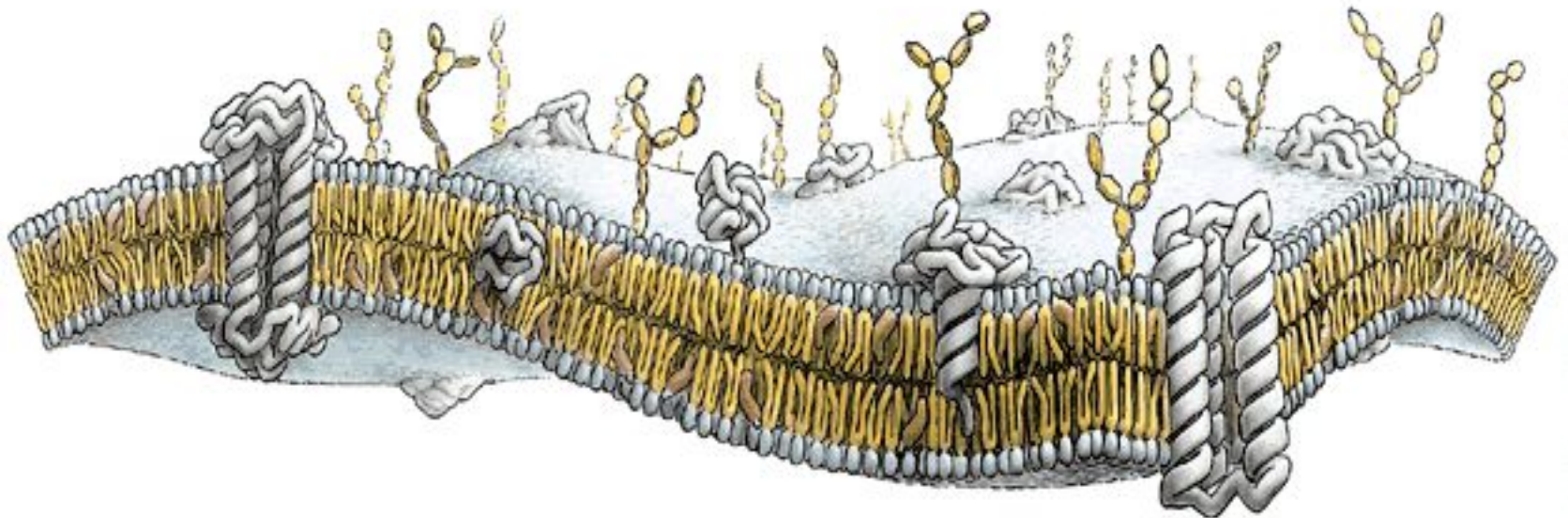
Сборка липидного бислоя

Находящиеся в водной фазе фосфолипиды формируют двухслойные структуры, объединяя свои гидрофобные участки. Когда площадь липидного бислоя достигает критической величины, происходит замыкание слоя самого на себя, в результате образуются замкнутые структуры, окружённые оболочкой из двойного слоя, ориентированных определённым образом липидов.

Плазматическая мембрана

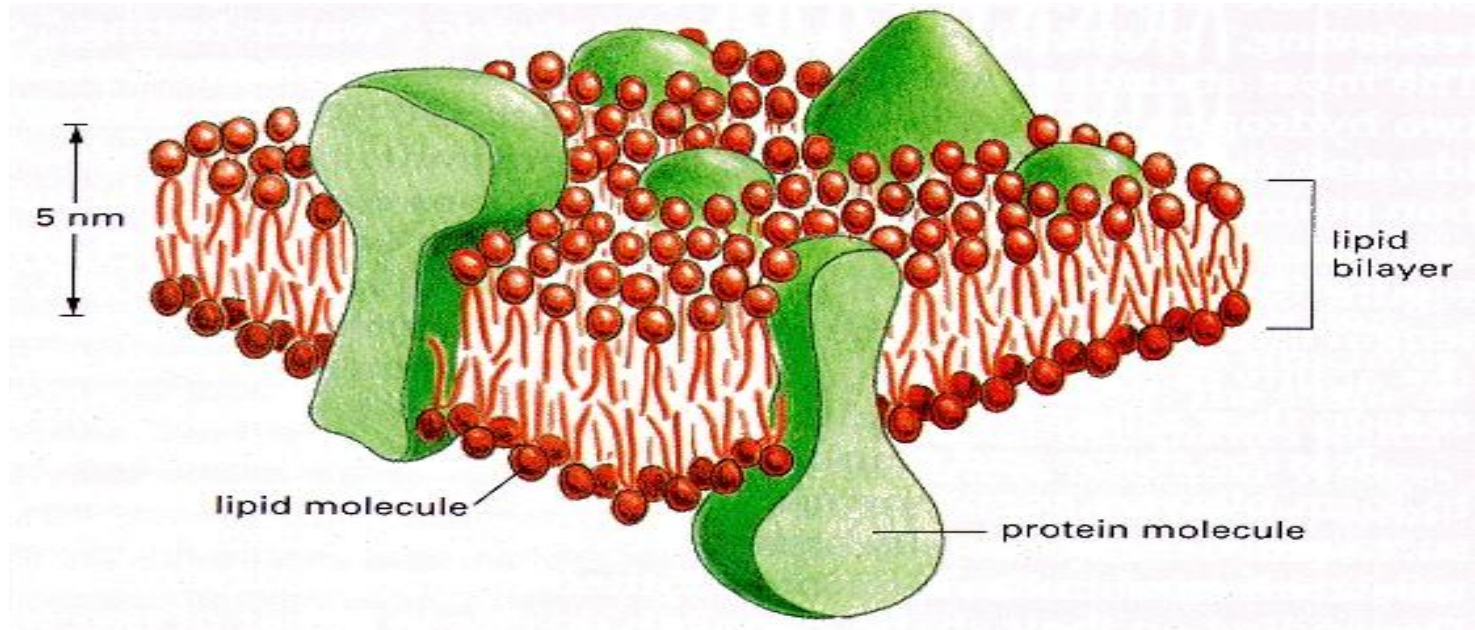
(внешняя клеточная мембрана, цитолемма, плазмолемма)

- основной, постоянный, универсальный для
всех клеток компонент системы
поверхностного аппарата.



Плазматическая мембрана

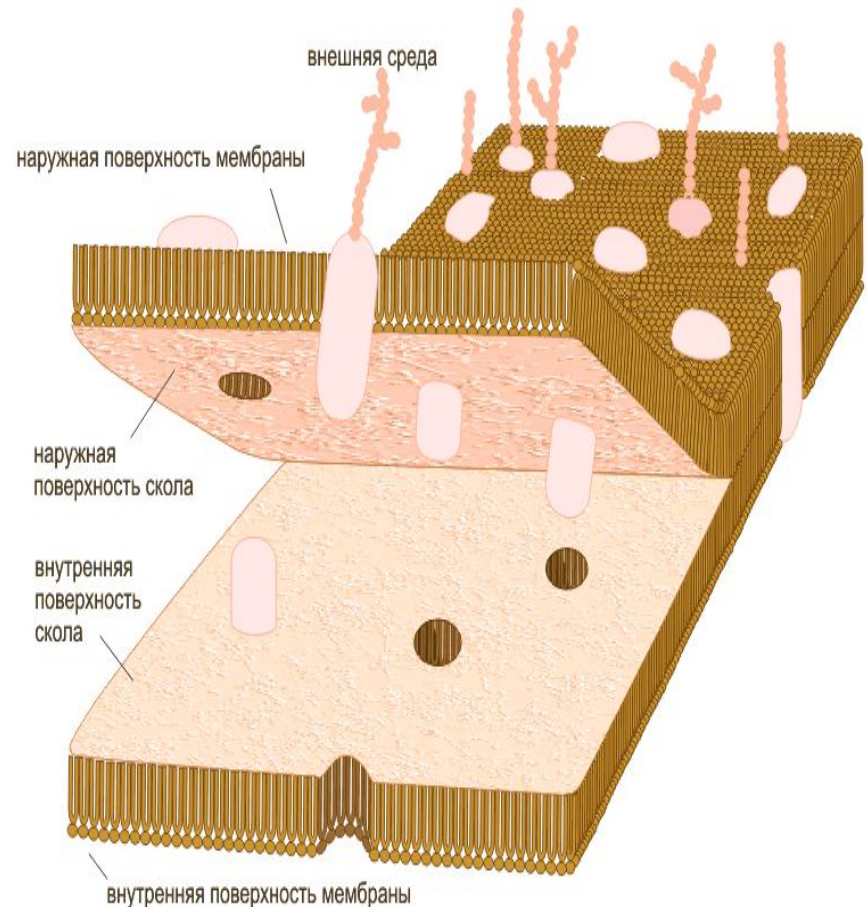
Структура толщиной 7-10 нм, образованная, главным образом, липидами и белками. Молекулярное строение плазмолеммы описывается жидкостно-мозаичной моделью.



Поверхности плазматической мембраны

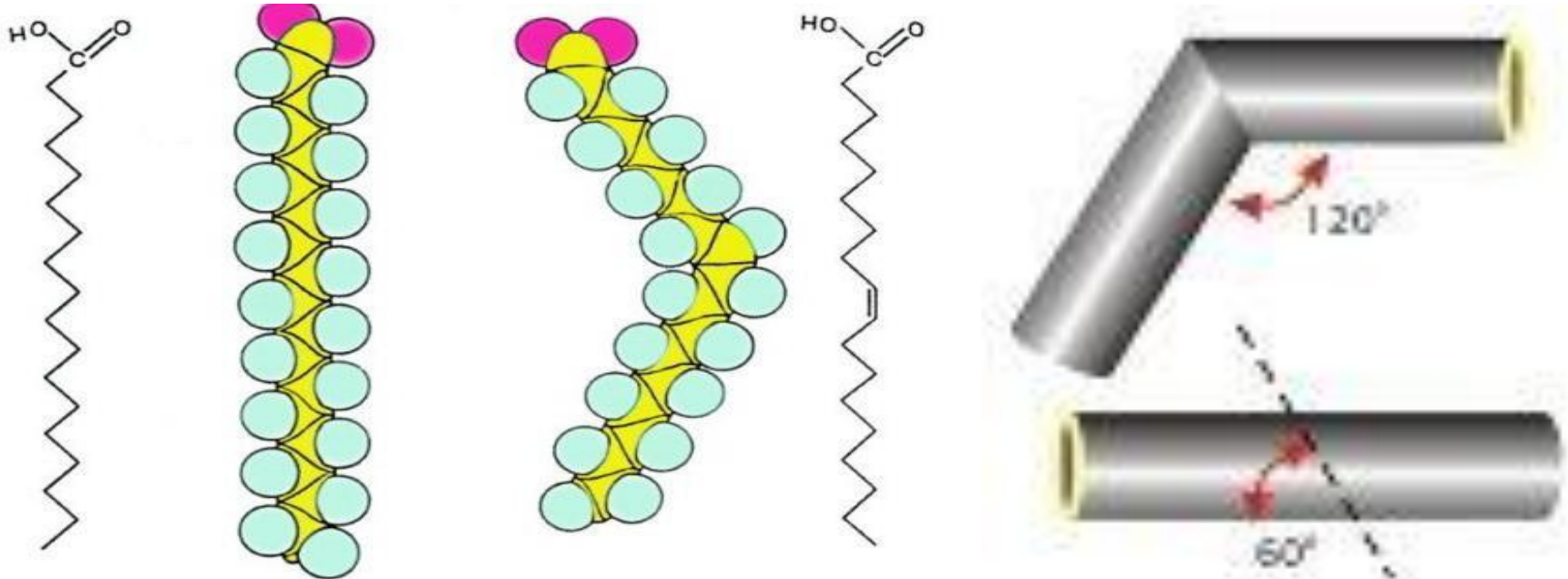
Биологическая мембрана имеет 2 листка наружный и внутренний, каждый из которых имеет по 2 поверхности.

- наружная (внешняя);
- Е-поверхность (от англ. external);
- Р-поверхность (от англ. protoplasmic);
- цитоплазматическая (внутренняя);



Жирные кислоты и свойства мембраны

1. Чем длиннее алифатический радикал, тем толще липидный бислой (opt-16-20).
2. Чем больше в составе мембраны насыщенных жирных кислот, тем она более жёсткая и менее проницаема (opt-40:60).



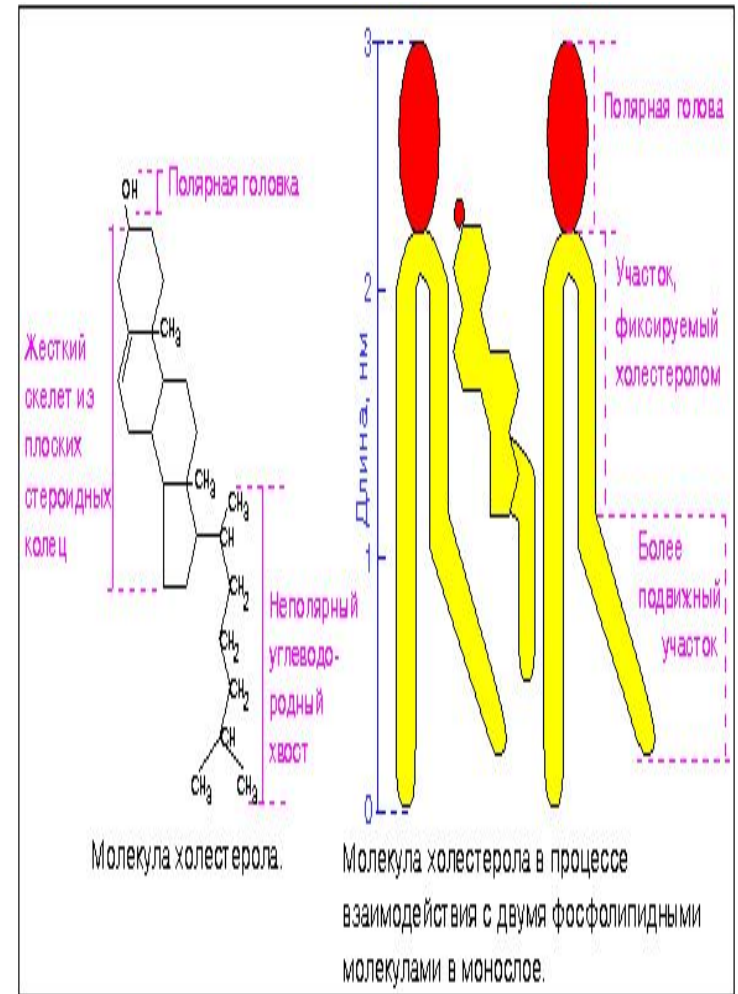
Содержание фосфолипидов в плазматической мембране

Вид фосфолипида	Доля (от общего количества),%
Фосфатидилхолин (лецитин)	39
Фосфатидилэтаноламин (цефалин)	23
Сфингомиелин	16
Фосфатидилсерин	9
Фосфатидилинозитол	8
Фосфатидная кислота	1
Кардиолипин	1
Прочие	<3

Холестерин и проницаемость биологической мембраны

В мембране с преобладанием насыщенных жирных кислот («жесткая» мембрана), молекула холестерина нарушает плотную упаковку хвостов, делая мембрану более текучей.

В мембранах с преобладанием ненасыщенных жирных кислот холестерол, встраиваясь между цепями (имеющими цис-конформацию) уплотняет бислой, делая мембрану более жесткой.

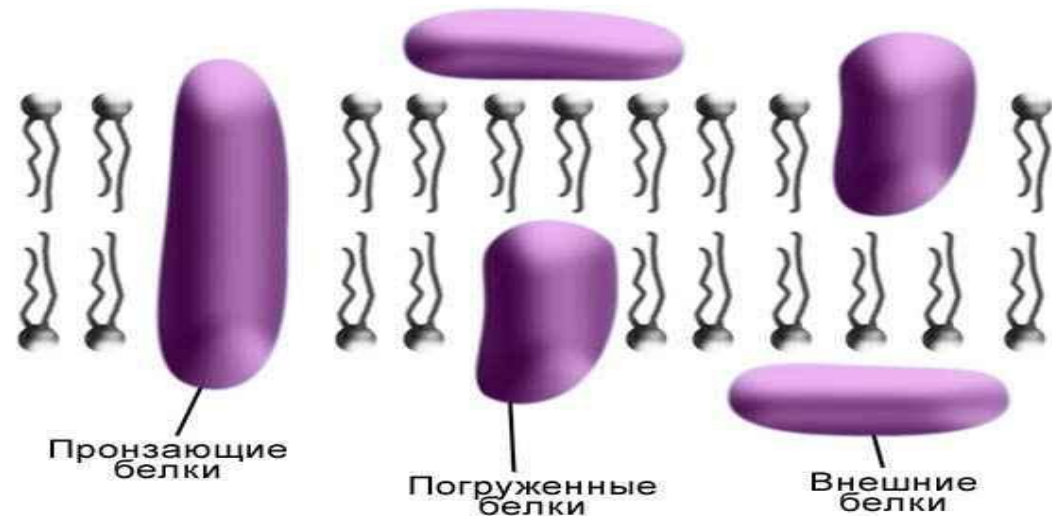


Мембранные белки

- функционально гетерогенная группа белков (рецепторы, ферменты, переносчики, каналы и др.), обеспечивающая специфические свойства мембраны. Белки удерживаются в липидном бислое гидрофобными и электростатическими силами.

По своему расположению относительно липидного бислоя мембранные белки разделяют на:

- Интегральные (трансмембранные и полуинтегральные).
- Периферические.



Соотношение белков и липидов в мембранах

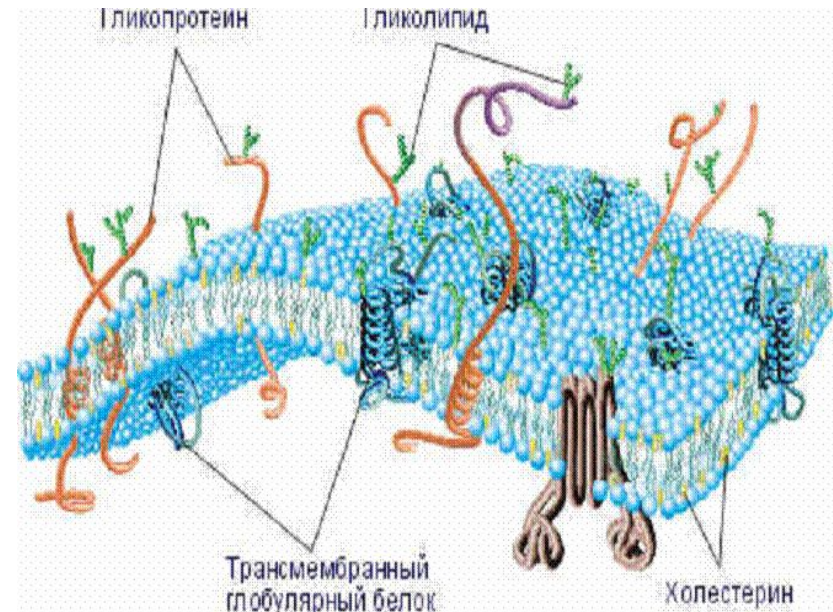
Мембраны	Белки	Липиды
Бычий миелин	22%	78%
Эритроциты человека	49%	44%
Плазматические мембраны клеток печени	60%	40%
Наружные митохондриальные мембраны	55%	45%
Внутренние митохондриальные мембраны	78%	22%
Микросомы из печени крыс	62%	32%

(Котьяк А. и Яначек К. "Мембранный транспорт, Москва, "Мир", 1980 г., стр.. 33)

Химическая модификация мембранных липидов и белков

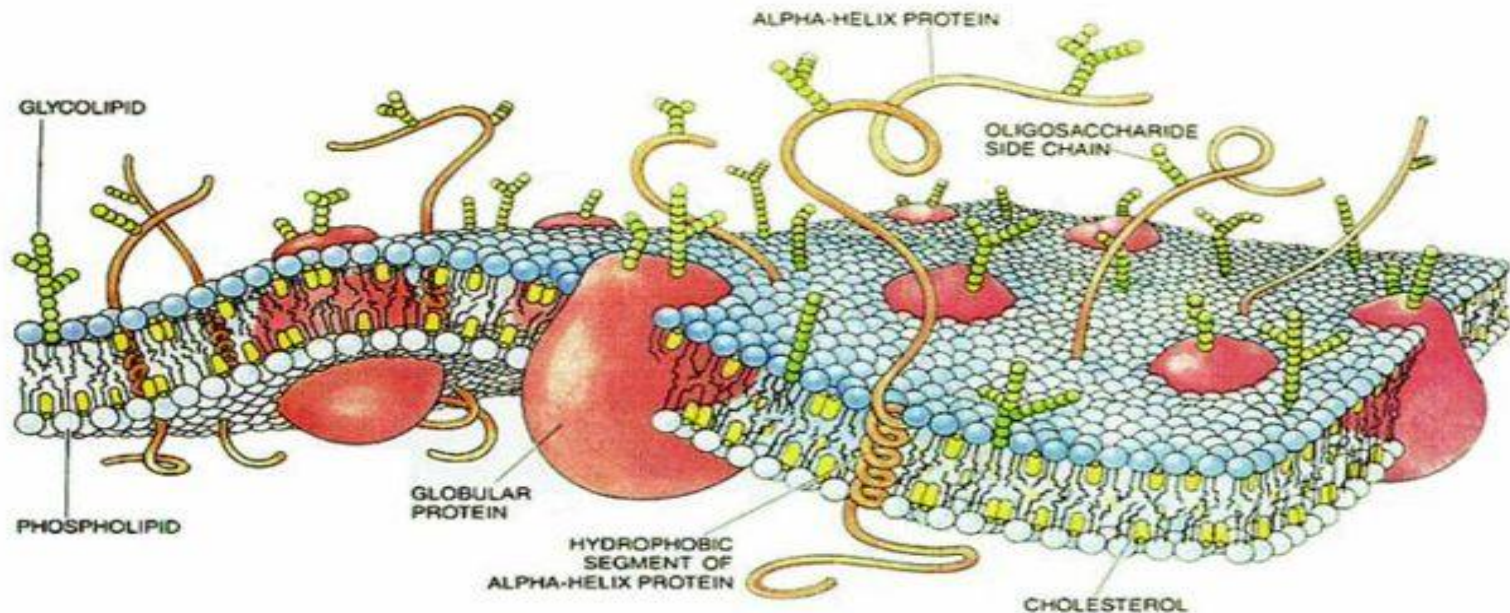
Молекулы олигосахаридов связываются с липидами (гликолипиды) и мембранными белками (гликопротеины).

Углеводные участки гликолипидов и гликопротеинов придают поверхности клетки отрицательный заряд и образуют гликокаликс.



Гликокаликс

С наружной стороны плазмолеммы имеется надмембранный слой - гликокаликс (3-4 нм). Он образован углеводными фрагментами гликопротеинов и гликолипидов.

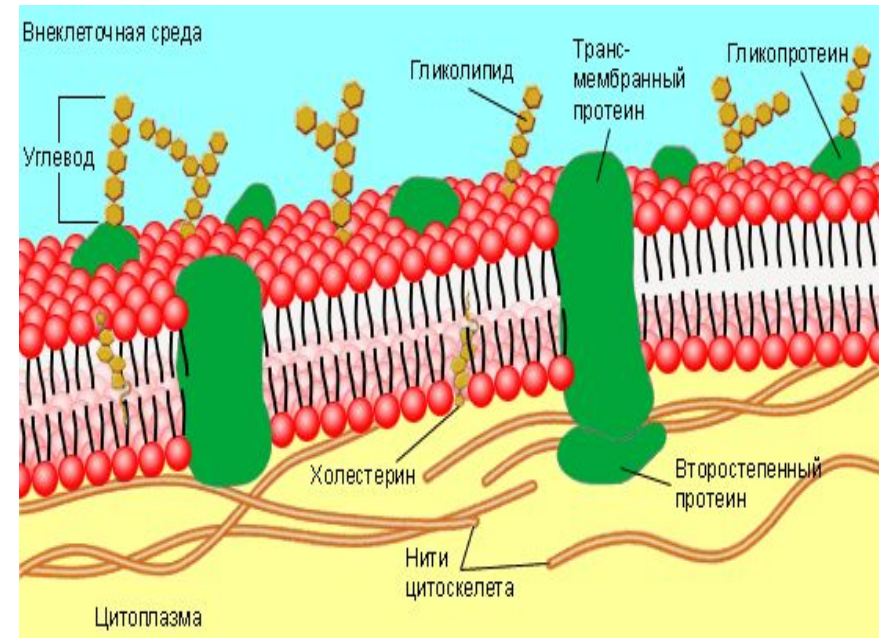


Субмембранный комплекс

- кортикальный слой
цитоплазмы с высоким
содержанием
элементов
цитоскелета.

Функции:

- Участвует в поддержании формы клетки.
- Участвует в формировании межклеточных контактов.
- Обеспечивает мембранные процессы.



Мобильность липидов

При температуре тела мембрана текуча и липиды свободно перемещаются в ней.

- Латеральная подвижность, то есть свободная миграция в пределах монослоя.
- Ротационная подвижность характерна для гидрофобных радикалов жирных кислот вращение вокруг σ -связи C-C.
- Вертикальная мобильность связана со сменой бислоя (flip-flop-переход).

Перемещение мембранных белков

Белковые молекулы мозаично распределены в липидном бислое и перемещаться в его плоскости. Перемещение части белков в плоскости мембраны носит случайный характер, а часть строго упорядоченный. Направленное перемещение белковых молекул в плоскости мембраны обеспечивается их связью с цитоскелетом. Кроме того мембранные белки способны к вертикальным перемещениям: смена липидного монослоя для полуинтегральных белков.

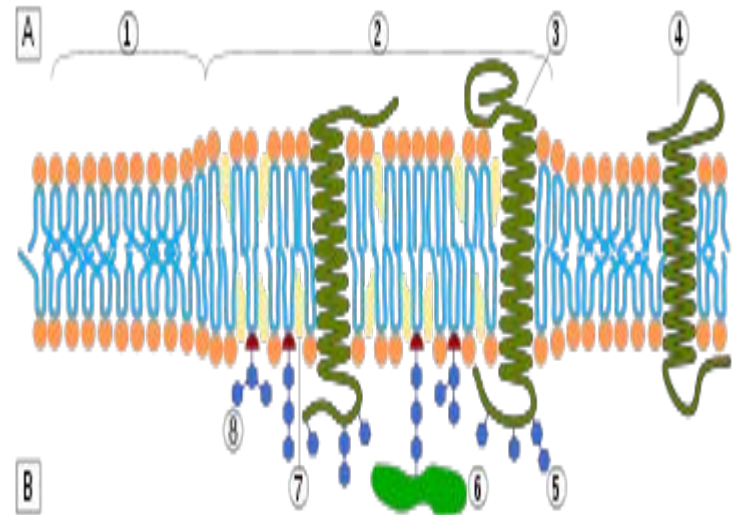
Асимметрия биологических мембран

Липидный состав монослоев различен. Например, в плазматической мембране фосфатидилхолин преобладает в наружном слое, а фосфатидилсерин во внутреннем слое. Углеводные части белков и липидов располагаются на наружной части мембраны. Кроме того, поверхности мембраны отличаются по составу белков.

Степень такой асимметрии мембран различна у разных типов мембран и может меняться в процессе жизнедеятельности клетки и ее старения.

Липидные рафты

- домены липидного бислоя клеточной мембраны, обогащённые холестерином, и насыщенными фосфолипидами. Это участок плотно упакованного липида, перемещающийся в плоскости мембраны.

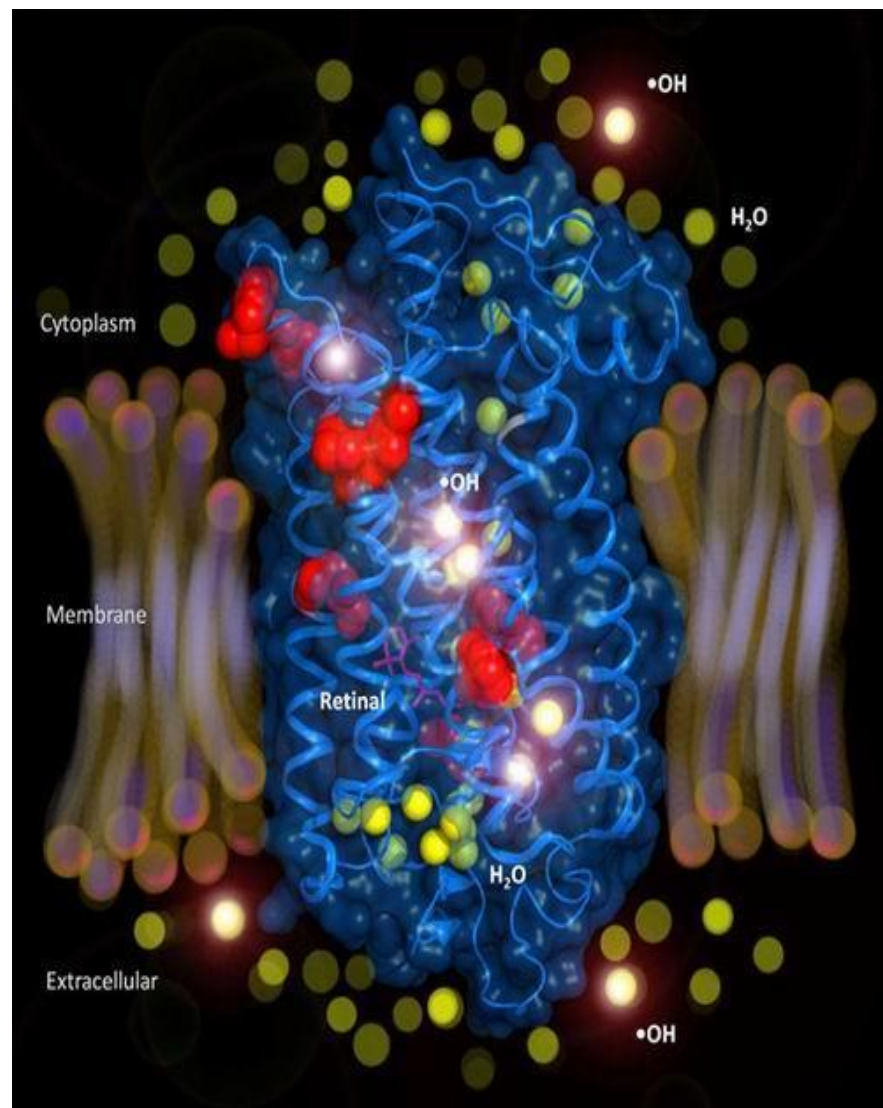


Эффект молекулярной памяти липидов (эф-т Л.Д.Бергельсона)

Краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии лиганда на мембранный белок-рецептор конформация последнего изменяется, что индуцирует изменение белок-липидных взаимодействий и состояние липидов, окружающих белок. Это состояние липидов сохраняется после отщепления лиганда от рецептора и служит способом закрепления рецептора в «возбужденной» конформации. Таким образом, "память" липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану.

Эффект Л.Д. Бергельсона

Анулярные липиды – липиды, окружающие молекулу мембранного белка и взаимодействующие с ним.



Заряд биологической мембраны

Определяется совокупностью зарядов входящих в их состав молекул липидов, белков и углеводов, а также их соотношением в каждом конкретном случае.

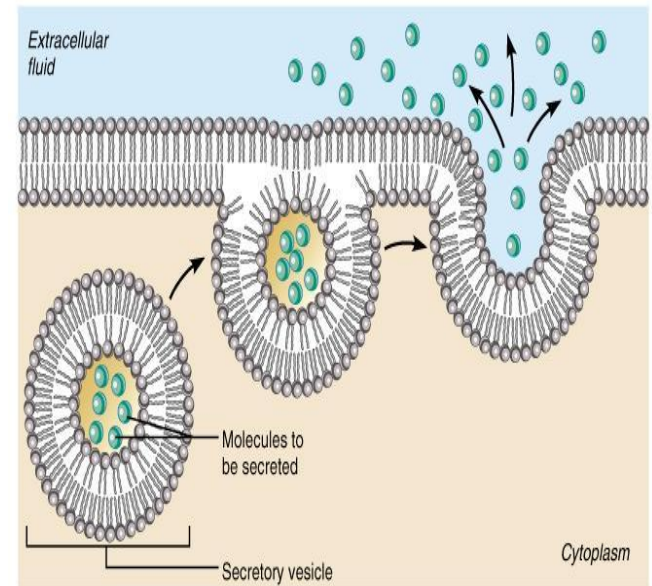
Липиды могут быть либо нейтральными, либо нести отрицательный заряд.

Белки могут быть: нейтральными, положительно и отрицательно заряженными.

Углеводы имеют выраженный отрицательный заряд.

Обновление мембран в клетке

- Баланс эндоцитоз/экзоцитоз для плазмолеммы.
- Обмен везикулами между органеллами.
- Синтез de novo компонентов мембран ферментами агранулярного ЭПР и комплекса Гольджи.
- Перенос молекул липидов (фосфатидилсерина, фосфатилихолина) в мембрану специальными белками.



(a)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

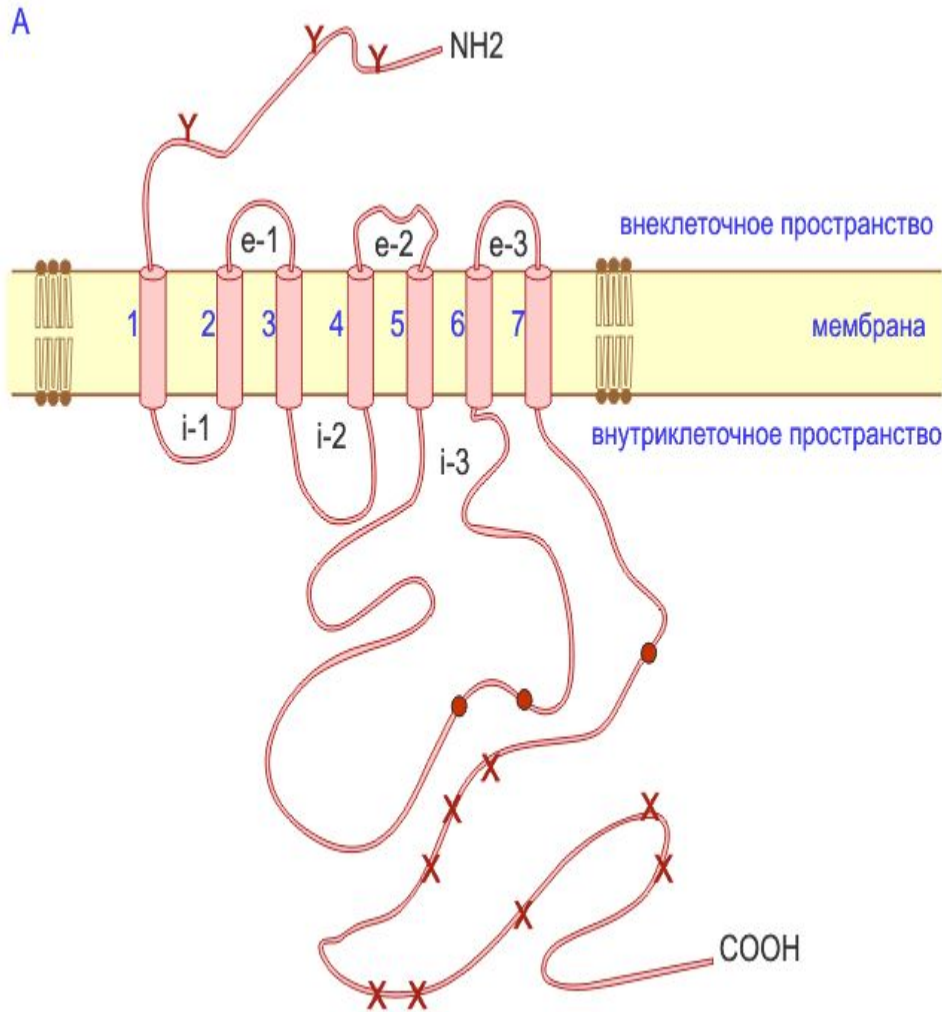
Функции плазмолеммы:

- барьерная;
- транспорт веществ в клетку и из клетки;
- взаимодействие с сигнальными молекулами;
- взаимодействие с адгезивными молекулами (присоединение клетки к субстрату, межклеточному веществу, к другим клеткам);
- создание и поддержание трансмембранного потенциала;
- формообразующая;
- движение клетки;

Рецепторы

- гликопротеины, способные высокоселективно связываться с определенными молекулами - лигандами (гормон, медиатор).
- Регулируют проницаемость плазмолеммы.
- Передают сигнал с плазмолеммы внутрь клетки.
- Связывают клетки между собой.
- Связывают клетки с компонентами межклеточного вещества.
- **Рецепторы, ассоциированные с мембраной** (плазмолеммой или цитоплазматическими мембранами).
- **Растворимые рецепторы** (цитоплазматические и ядерные).

Каталитические рецепторы

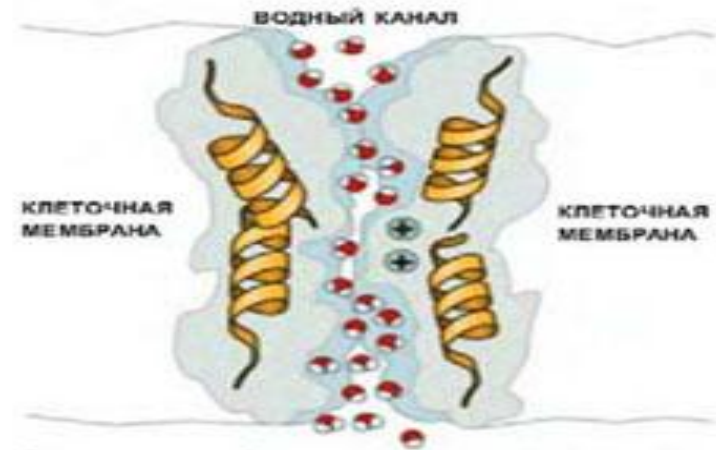


- цитоплазматический домен обладает ферментативной активностью.

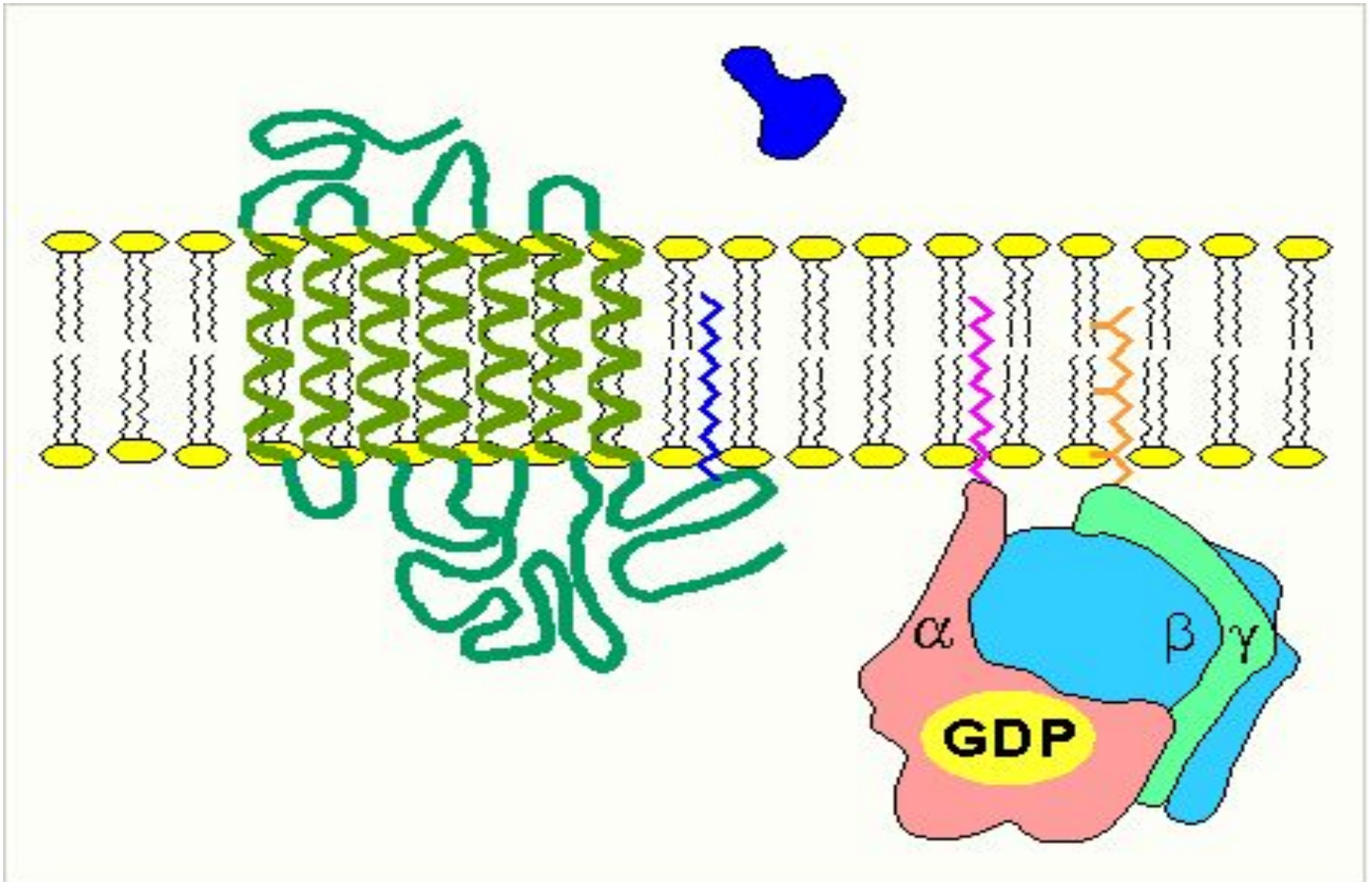
При связывании лиганда внеклеточным доменом активируется протеинкиназная или гуанилатциклазная активность цитоплазматического домена, которая активирует внутриклеточные белки, вызывая клеточный ответ.

Рецепторы-каналы

После связывания с лигандом, изменяют свою конформацию, что ведет к возникновению в мембране гидрофильного канала через который внутрь клетки проникают вещества по концентрационному градиенту.



Рецепторы, связанные с G-белками



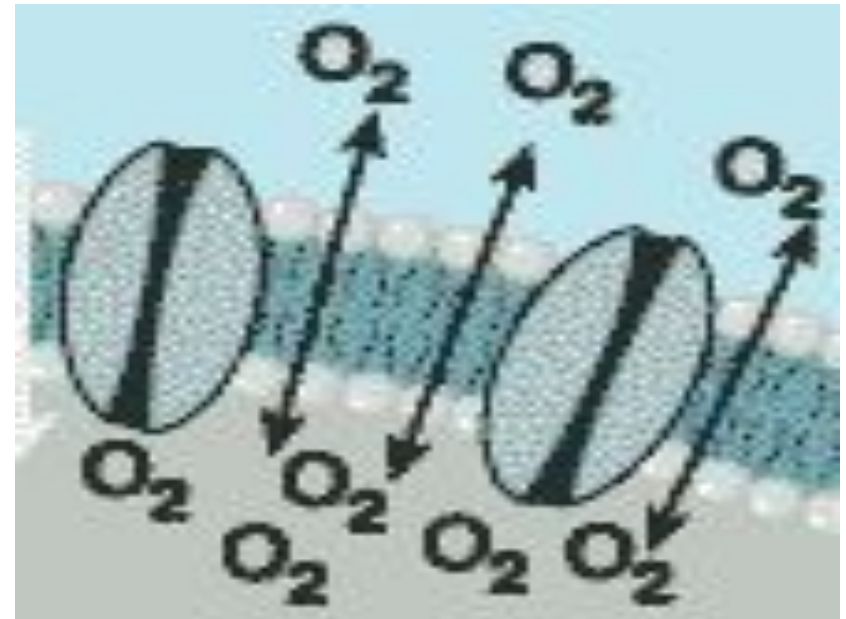
Трансмембранный транспорт веществ

- прямой (диффузия, осмос, фильтрация);
- опосредованный:
 1. пассивный (с участием белка-переносчика или с участием канала);
 2. активный:
 - 2.а. С затратой мембранного материала (эндоцитоз, экзоцитоз, трансцитоз, регургитация)
 - 2.б. Без затраты мембранного материала (первично и вторично активный)

Простая диффузия

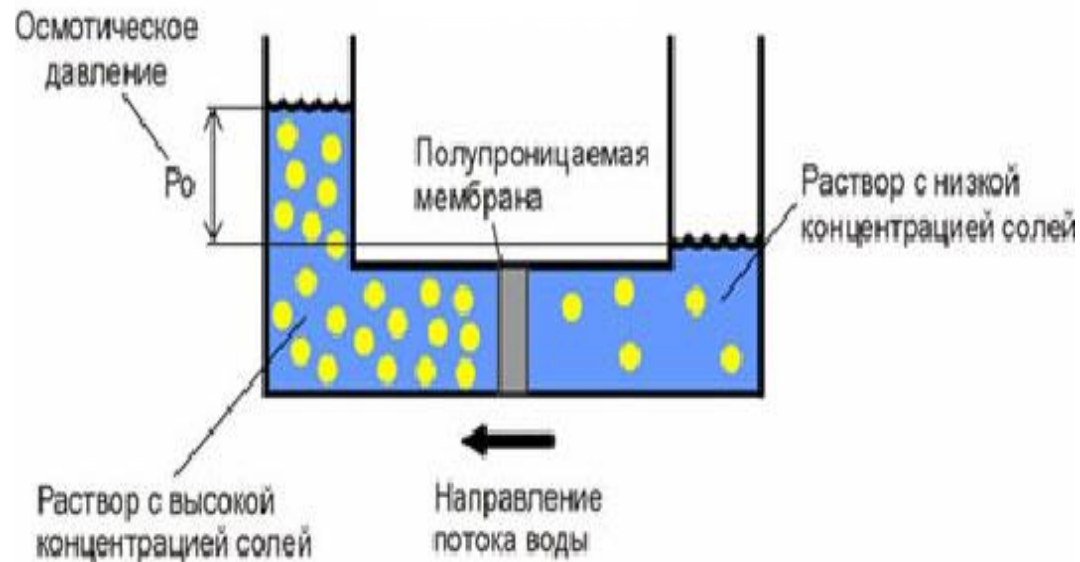
- переход вещества из области более высокой концентрации в область меньшей.

Небольшие нейтральные молекулы (H_2O , CO_2 , NH_3 , O_2) и низкомолекулярные гидрофобные органические вещества (жирные кислоты, мочевины, стероиды, этанол, тиреоидные гормоны).



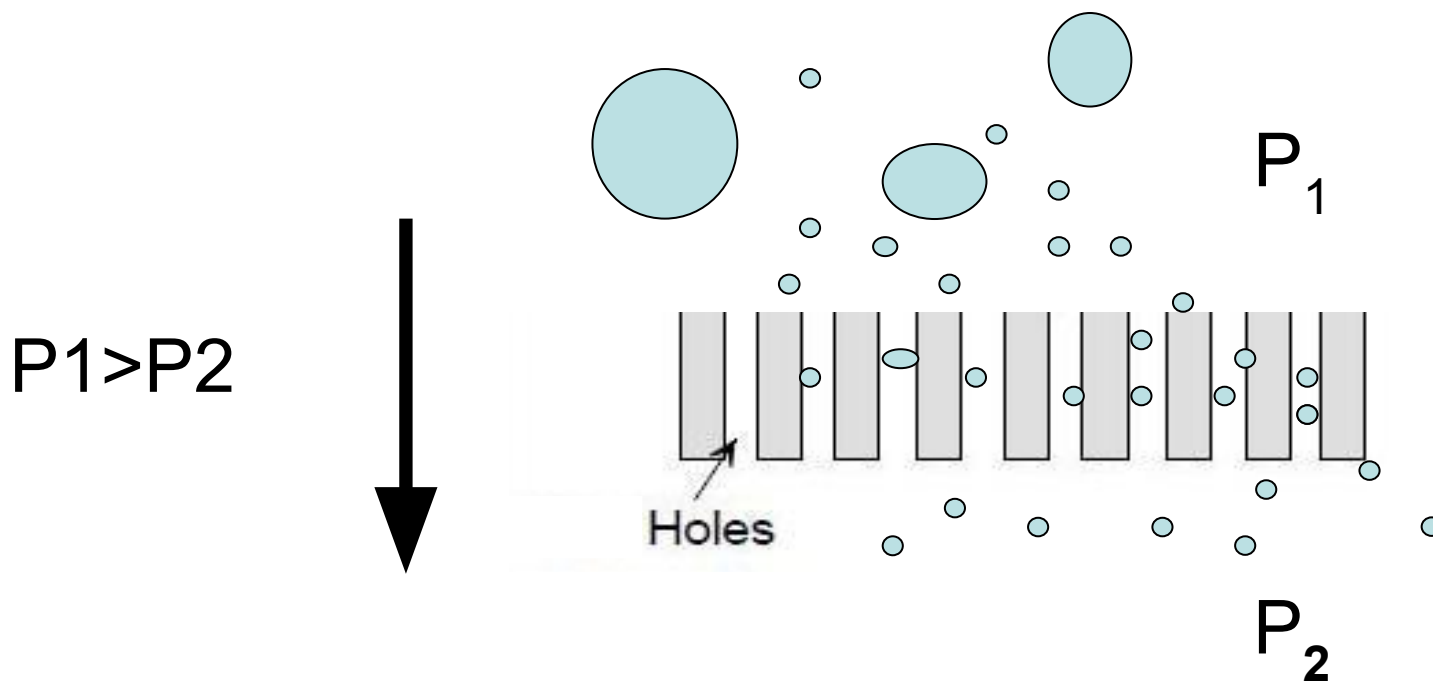
Осмос

- движение молекул растворителя через полупроницаемую мембрану из области с низкой концентрацией растворенного вещества в область высокой концентрации.



Фильтрация

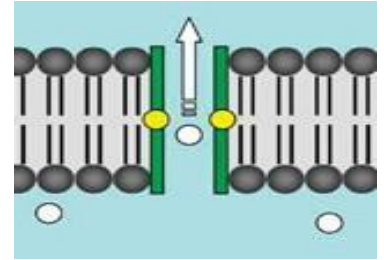
- движение веществ через поры под действием избыточного давления.



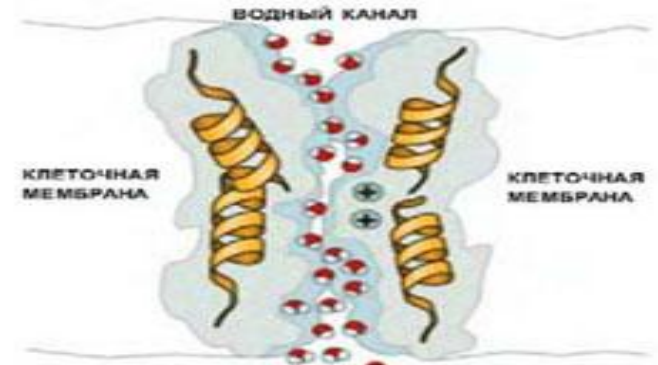
Облегчённая диффузия

- транспорт веществ через мембрану с помощью специальных белков.

- **Поры** – отверстия в мембране, образованные интегральными белками.



- **Каналы** - отверстия в мембране, образованные интегральными белками и имеющие воротный механизм, проводимость через которые регулируется.

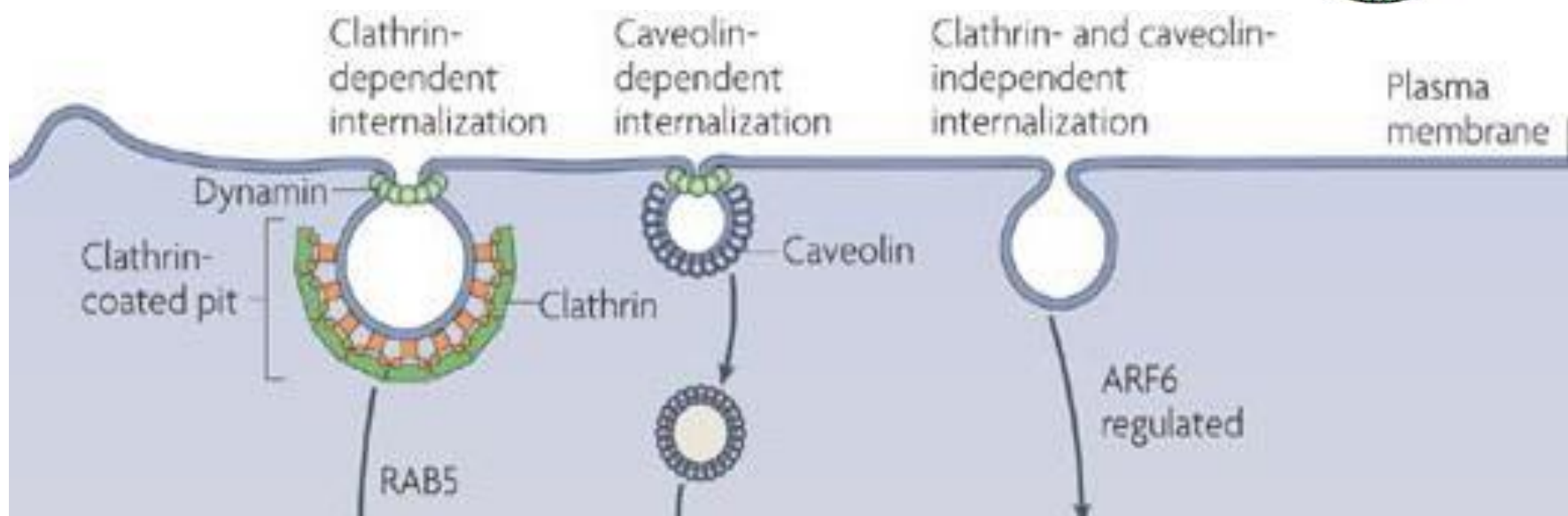
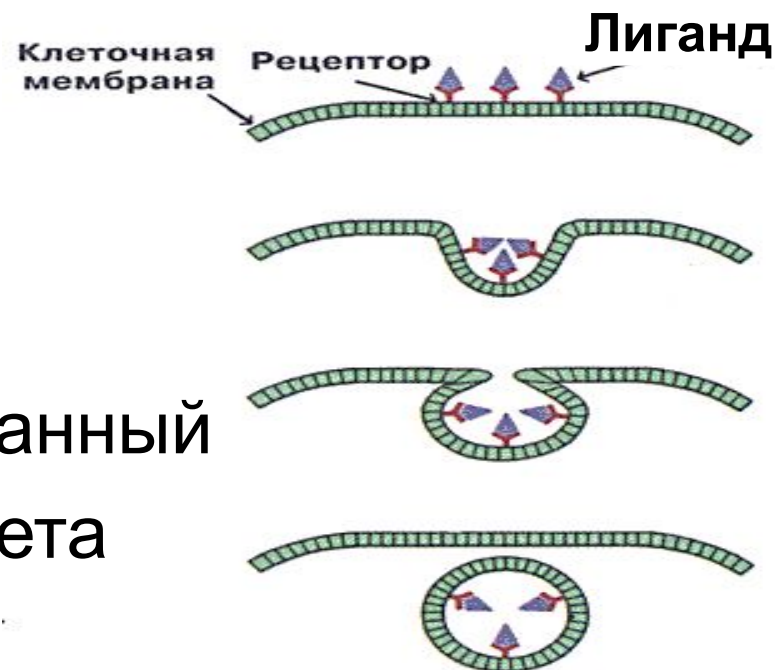


- **Белки-переносчики** – белки, избирательно связывающиеся с лигандом на одной стороне мембраны, после чего изменяют конформацию с переносом лиганда на противоположную сторону мембраны и освобождение лиганда.

Эндоцитоз

- вид активного транспорта,
с формированием
эндоцитозной везикулы.

- Всегда рецептор-опосредованный
- Всегда с участием цитоскелета



Виды эндоцитоза

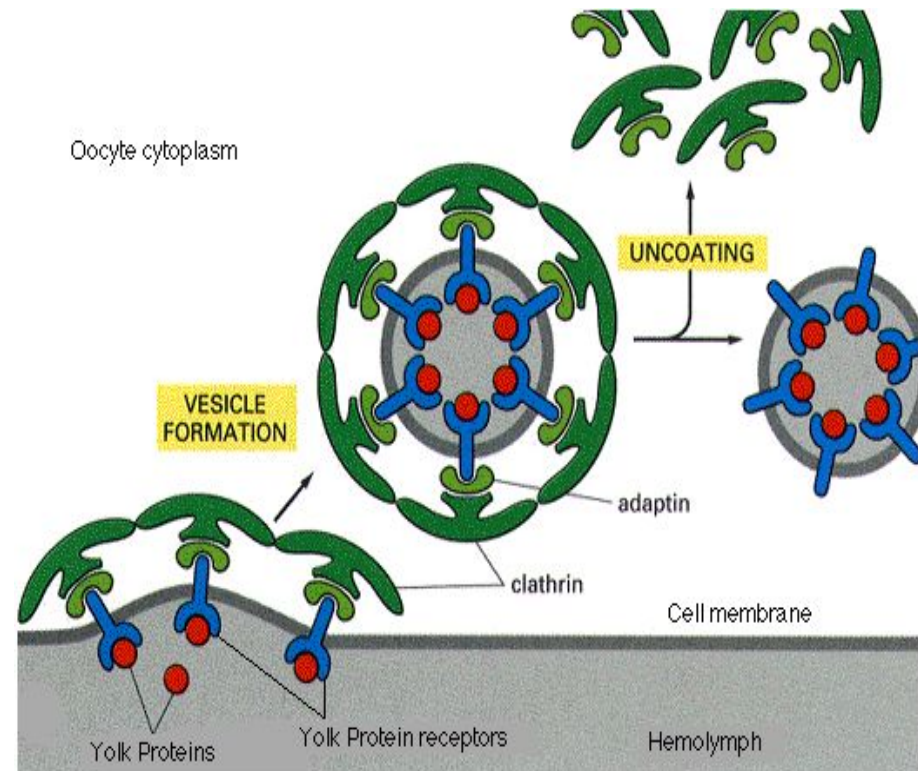
- **Фагоцитоз** - процесс поглощения клеткой объектов размером $>10^{-6}$ м, таких как бактерии, вирусы, остатки мёртвых клеток и т. п.
- **Рофеоцитоз** - процесс поглощения клеткой объектов размером в диапазоне 10^{-9} м- 10^{-6} м.
- **Пиноцитоз** - процесс поглощения клеткой жидкой фазы из окружающей среды, содержащей растворимые вещества размером $<10^{-9}$ м (белки, полисахариды и др.).

Окаймленные ямки

- эндоцитозная ямка, на цитоплазматической стороне которой полимеризовался клатрин.

Адаптин – белок, связывающий рецепторы с клатрином. AP-1, AP-2, AP-3 и AP-4.

Клатрин —
внутриклеточный белок
молекулы, которого
формируют тримеры.
В результате
полимеризации
тримеров клатрина
формируется замкнутая
трёхмерная сеть.



Кавеолы

- углубление плазмолеммы, покрытое с цитоплазматической стороны кавеолинами.

Кавеолины — группа мембранных белков рецептор-независимого эндоцитоза. У позвоночных животных существует 3 типа кавеолина со сходной структурой: кавеолин -1, -2 и -3. В клетке кавеолин собирается в олигомеры и связывается с холестерином и сфинголипидами клеточной мембраны, что приводит к формированию кавеолы.

Динамин

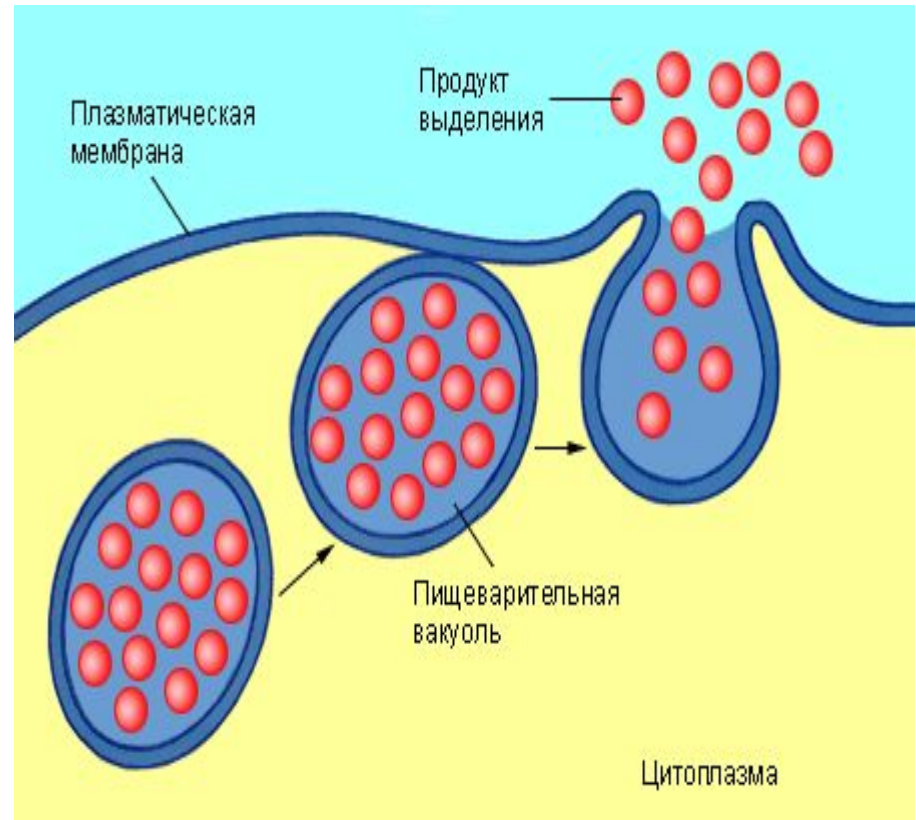
- эукариотическая клеточная ГТФ-аза, участвующая в эндоцитозе. Динамин необходим для отделения сформировавшейся везикулы от плазмолеммы или мембраны органеллы.

У млекопитающих существует 3 типа фермента: динамин 1, **динамин 2** и динамин 3.

На поверхности липидов клеточной мембраны динамин организуется в спиральные комплексы, локализующиеся вокруг окаймленных ямок или кавеол. При гидролизе ГТФ комплексы динамина с микротрубочками способствуют образованию везикулы.

Экзоцитоз

- процесс слияния экзоцитозного пузырька с плазматической мембраной клетки в результате которого его содержимое освобождается в межклеточное пространство.



Трансцитоз	- вид транспорта объединяющий признаки эндо- и экзоцитоза.	[	противоположная сторона
Регургитация			

Первично-активный транспорт

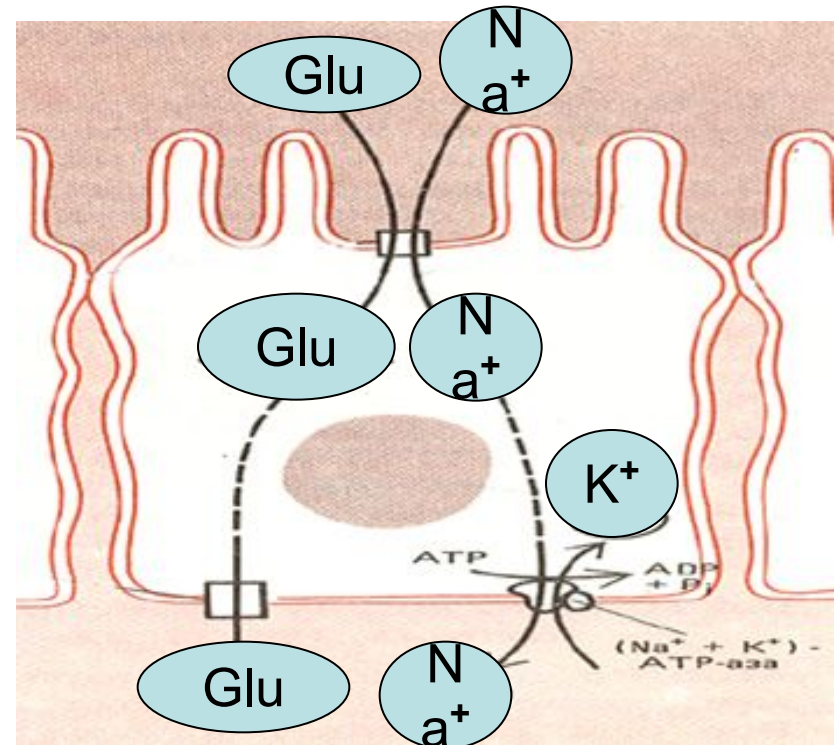
- перенос веществ через мембрану против градиента концентрации при участии транспортных АТФ-аз.

- Na^+/K^+ -АТФ-аза,
- Ca^{++} -АТФ-аза,
- H^+/K^+ -АТФ-аза.



Вторично-активный транспорт

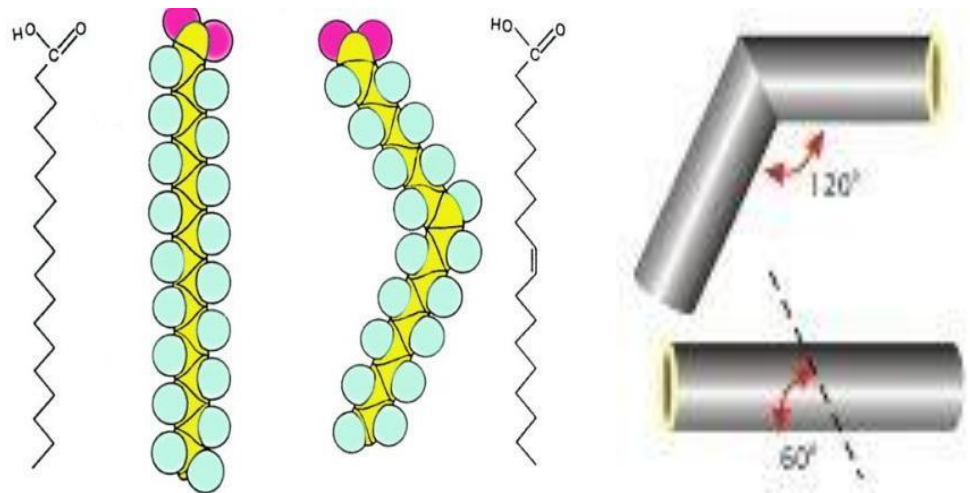
- перенос веществ против градиента концентрации сопряжен с одновременным переносом другого вещества по градиенту концентрации в том же (симпорт) или противоположном (антипорт) направлении. После чего вещество, которое переходило по градиенту концентрации возвращается назад с затратой энергии АТФ. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -обменник; глюкоза/ Na^+ симпортёр.



Кинки

Проницаемость липидного бислоя зависит от степени ненасыщенности жирных кислот мембранных липидов. В липидном бислое имеются конформационные изомеры-кинки, появление которых связано с образованием небольших подвижных объемов в углеводородной фазе бислоя.

Этот объем может заполняться водой и другими НМС.



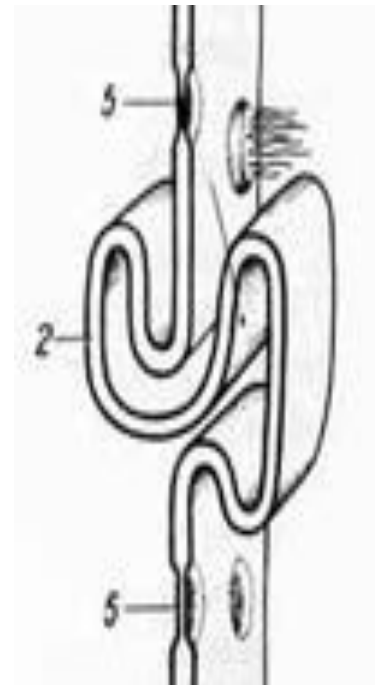
Межклеточные контакты

- **Механические** — контакты, которые обеспечивают механическую связь клеток друг с другом (интердигитации, десмосомы, промежуточные и плотные соединения).
- **Коммуникационные** — контакты, которые обеспечивают структурно-функциональную связь между эпителиоцитами (нексусы).

Интердигитации

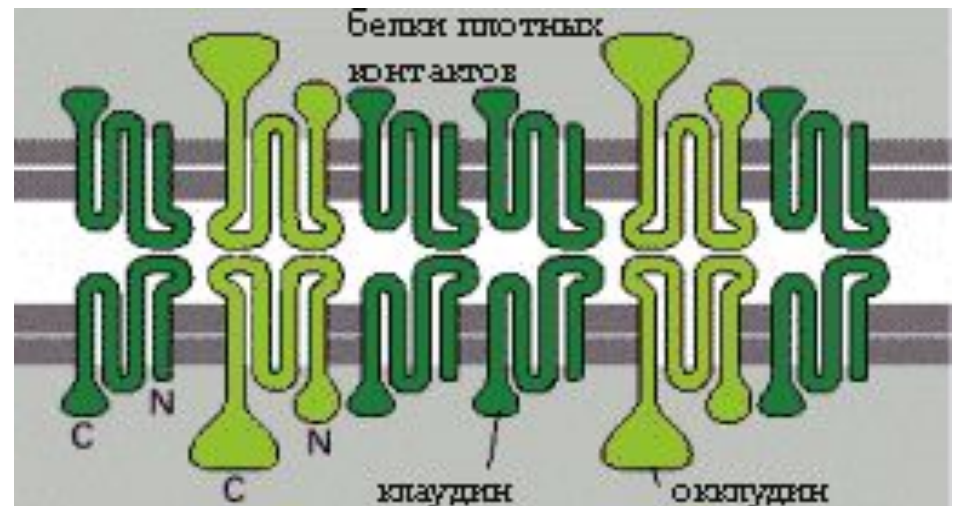
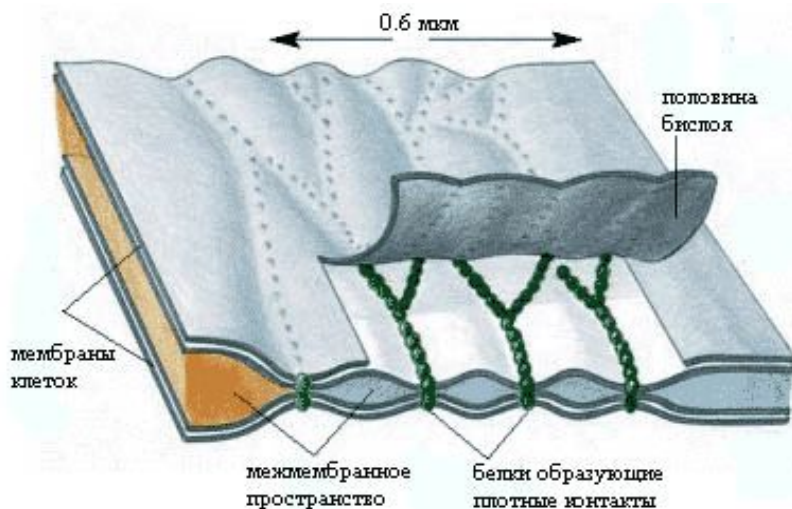
Наиболее просто устроенный вид взаимодействия мембран смежных клеток. Представлены выпячиваниями цитоплазмы через плазмолемму одной клетки, которые вдаются в цитоплазму другой клетки, которая имеет соответствующую инвагинацию на своей поверхности.

За счет интердигитаций происходит не только соединение клеток, но и увеличение площади мембраны последних.



Плотное соединение

- соединение наружных листков плазмолемм взаимодействующих клеток, опосредованное трансмембранными белками-окклюдинами. Окклюдины мембраны одной клетки взаимодействуют с окклюдинами мембраны другой клетки. Окклюдины взаимодействуют друг с другом в плоскости мембраны и формируют протяженные ветвящиеся белковые структуры. Этот вид соединения препятствуют смешиванию мембранных белков апикальной и базолатеральной мембран.

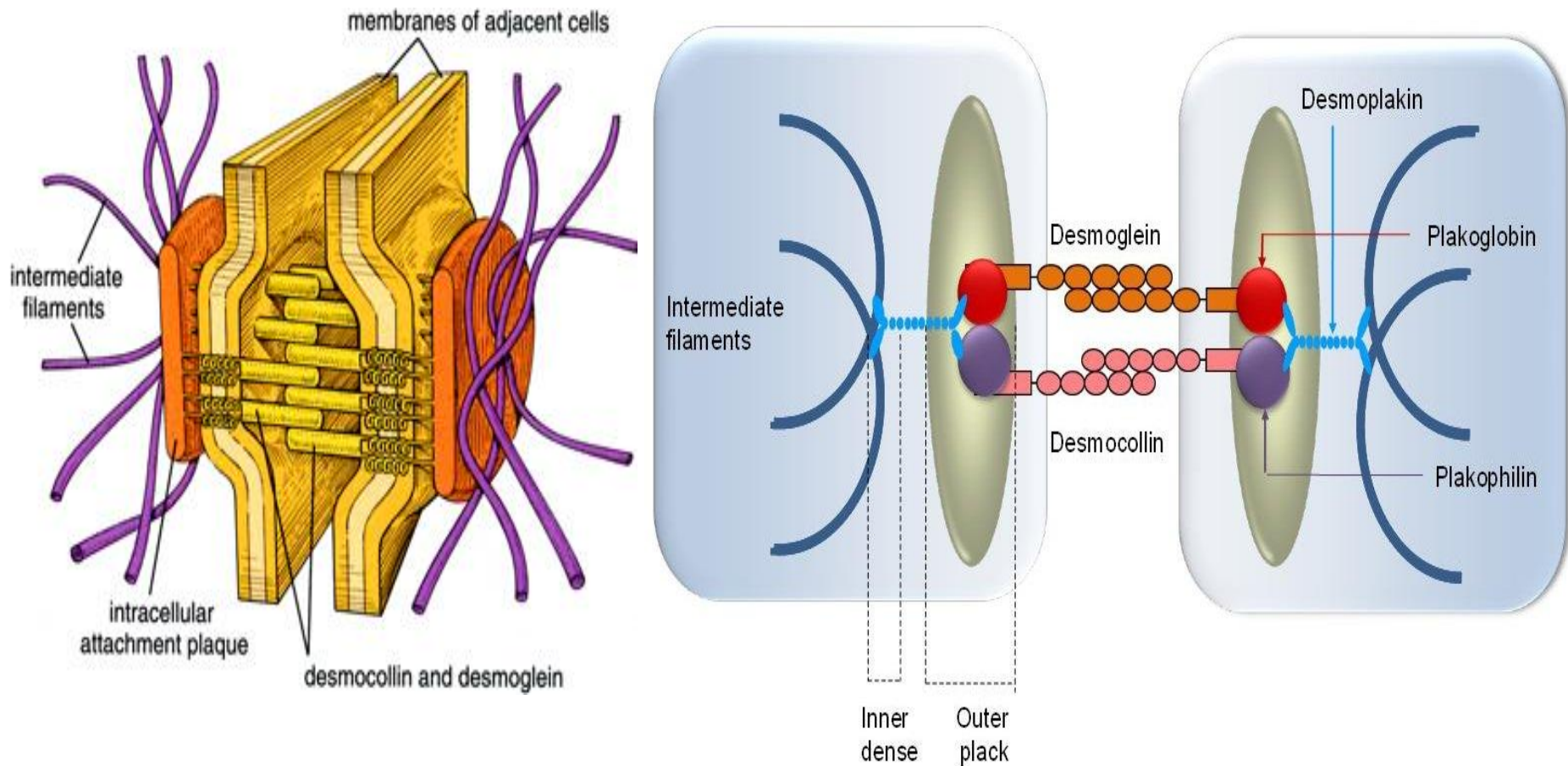


Промежуточное соединение, опоясывающая десмосома

Охватывают клетку по периметру в виде пояса. С цитоплазматической стороны плазмолеммы в области ПС имеются пластинки прикрепления, которые образованы винкулином, α -актенином, плакоглобином. К этим пластинкам прикрепляются - актиновые микрофиламенты. Межклеточная щель расширена (15-20 нм). Контакт образован взаимодействием трансмембранных белков кадхеринов.

Десмосома (пятно сцепления)

Межклеточная щель расширена (25 нм).



Кадхерины

- суперсемейство молекул межклеточной адгезии, обеспечивающее кальций-зависимое гомофильное и гетерофильное соединение клеток.

Кадхерины «зоны слипания»:

- Е-кадхерин (эпителиальный кадхерин, увоморулин, L-CAM).
- N-кадхерин (нейральный кадхерин, A-CAM).
- Р-кадхерин (плацентарный кадхерин).

α -катенины, β -катенины и γ -катенины связывают кадхерины с актиновыми микрофиламентами.

Кадхерины десмосом:

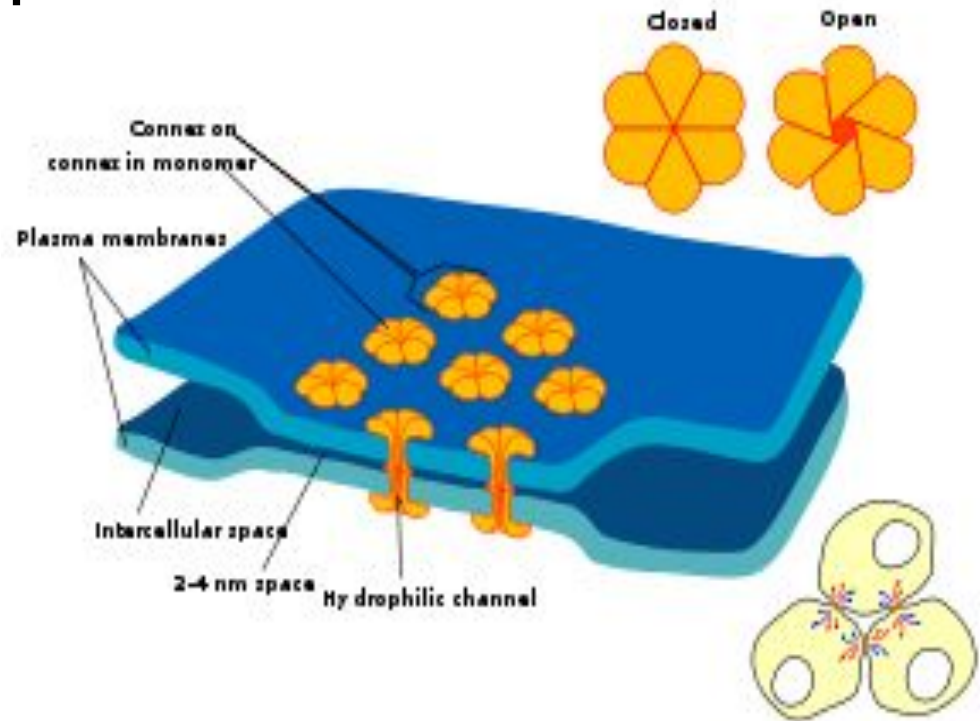
- десмоколлин I и II;
- десмоглеин.

Кадхерины десмосом связываются с промежуточными филаментами плакоглобином и десмоплакином.

Нексус (щелевое соединение)

Образован соединением трансмембранных гексамеров – коннексонами (10 нм) одной клетки, с аналогичными структурами другой клетки. Каждый коннексон представлен 6 субъединицами, образованными белком-коннектином.

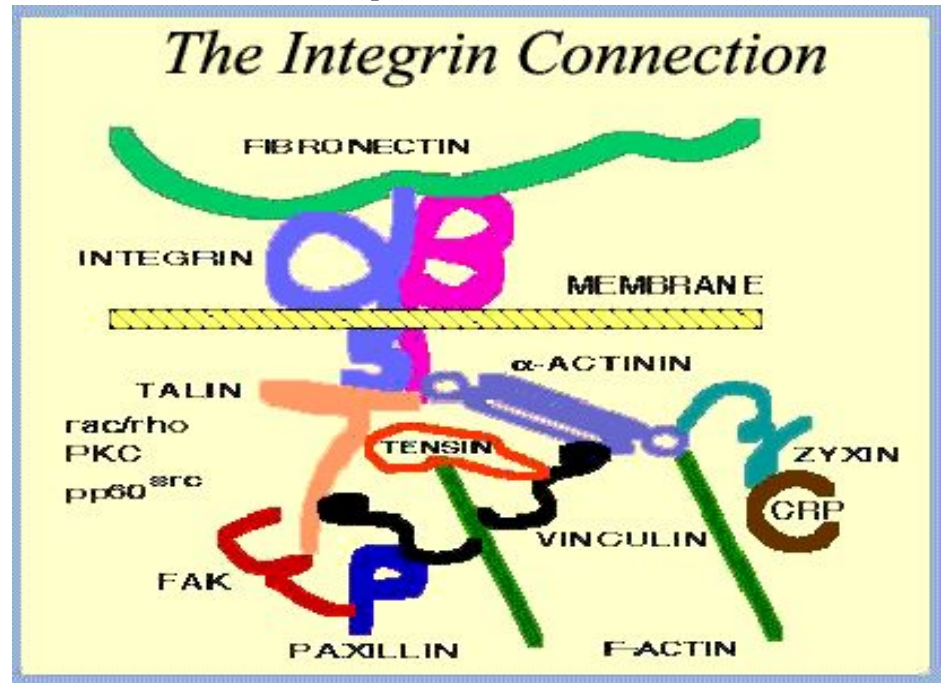
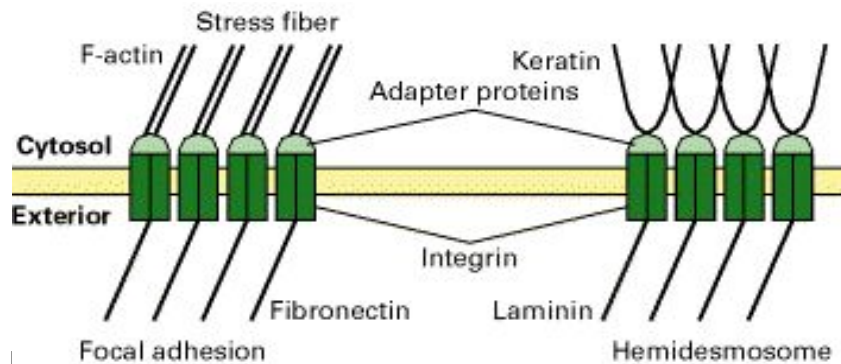
Каждый коннексон в центральной части имеет канал (1,5-2 нм), который допускает прохождение низкомолекулярных соединений (до 2 кД), между клетками.



Интегрины

- суперсемейство молекул адгезии к молекулам межклеточного матрикса:

- Коллаген.
- Фибронектин.
- Ламинин.



Все интегрины гетеродимерные трансмембранные белки, внутриклеточный домен, которых связан с элементами цитоскелета.

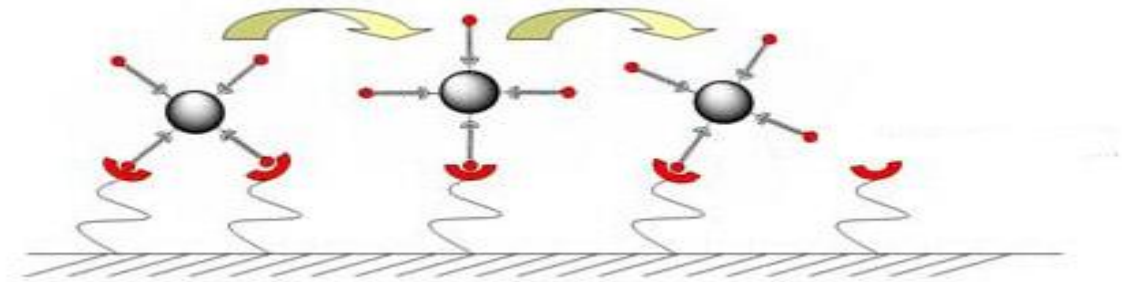
Селектины

- семейство трансмембранных мономерных гликопротеинов, участвующих в межклеточной адгезии. Каждый рецептор имеет один трансмембранный домен.

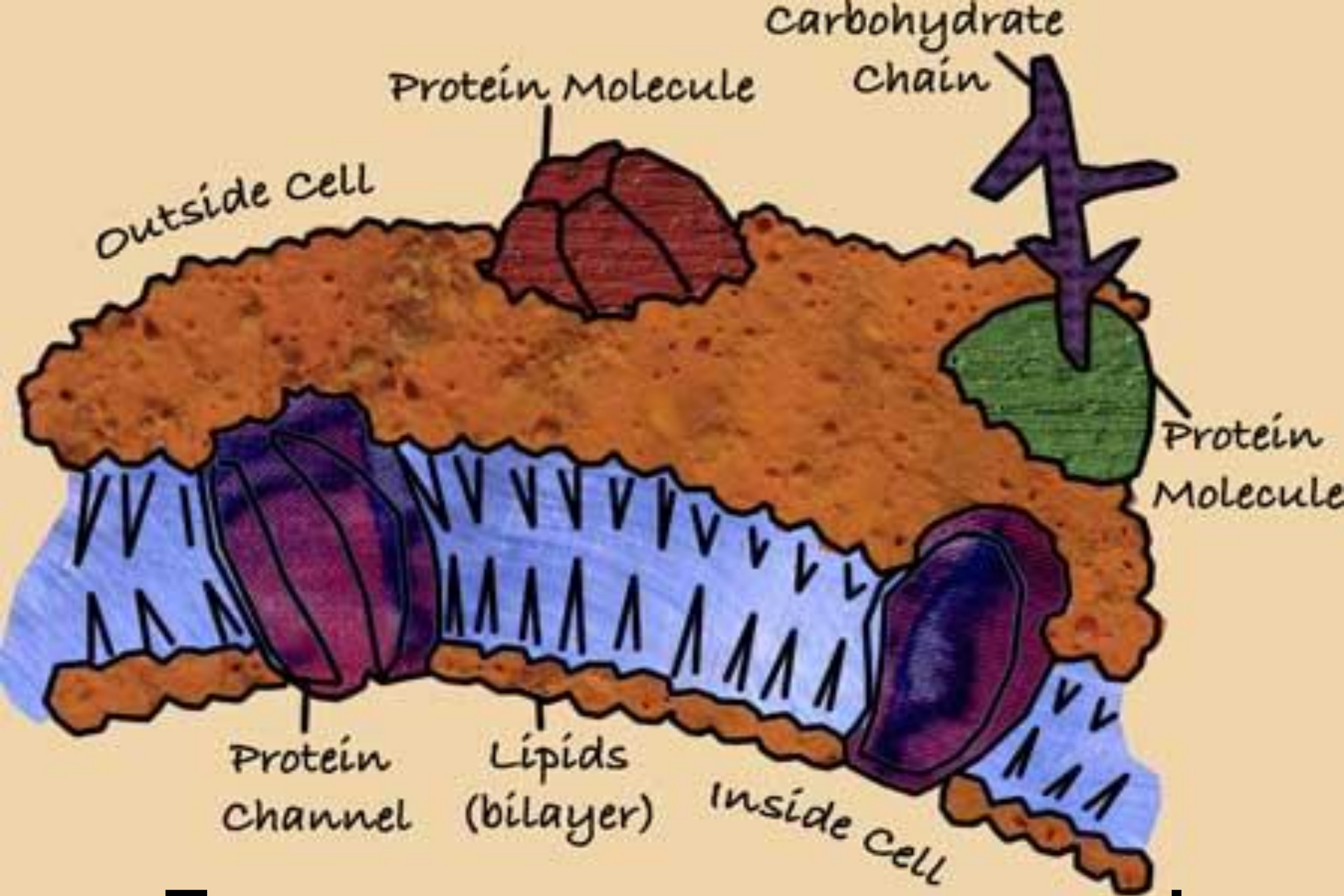
L-селектин.

P-селектин.

E-селектин.



Лектины - белки, специфически взаимодействующие с углеводными последовательностями, гликопротеинов, гликолипидов и протеогликанов.



Благодарю за внимание!