

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ И ОСНОВЫ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ.

**Лекция для студентов медико-профилактического
факультета, обучающихся по специальности 32.05.01
«Медико-профилактическое дело»**

Дисциплина «Биологическая химия»

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ:

- Механизмы взаимодействия клеток друг с другом и с окружающей средой (гормоны, лекарственные препараты) невозможно изучать без базовых знаний о строении и функционировании клеточных мембран.

ЦЕЛИ ЛЕКЦИИ

Знать:

- 1. Строение биологических мембран и их роль в обмене веществ и энергии.
- 2. Основные способы переноса веществ через мембраны.
- 3. Молекулярные механизмы действия гормонов и других сигнальных молекул на органы-мишени.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- 1. Общая характеристика мембран. Строение и состав мембран.
- 2. Транспорт веществ через мембраны.
- 3. Трансмембранная передача сигналов.

ФУНКЦИИ МЕМБРАН:

- • отделяют клетки от окружающей среды и делят ее на компартменты (отсеки);
- • регулируют транспорт веществ в клетки и органеллы и в обратном направлении;
- • обеспечивают специфику межклеточных контактов;
- • воспринимают сигналы из внешней среды.

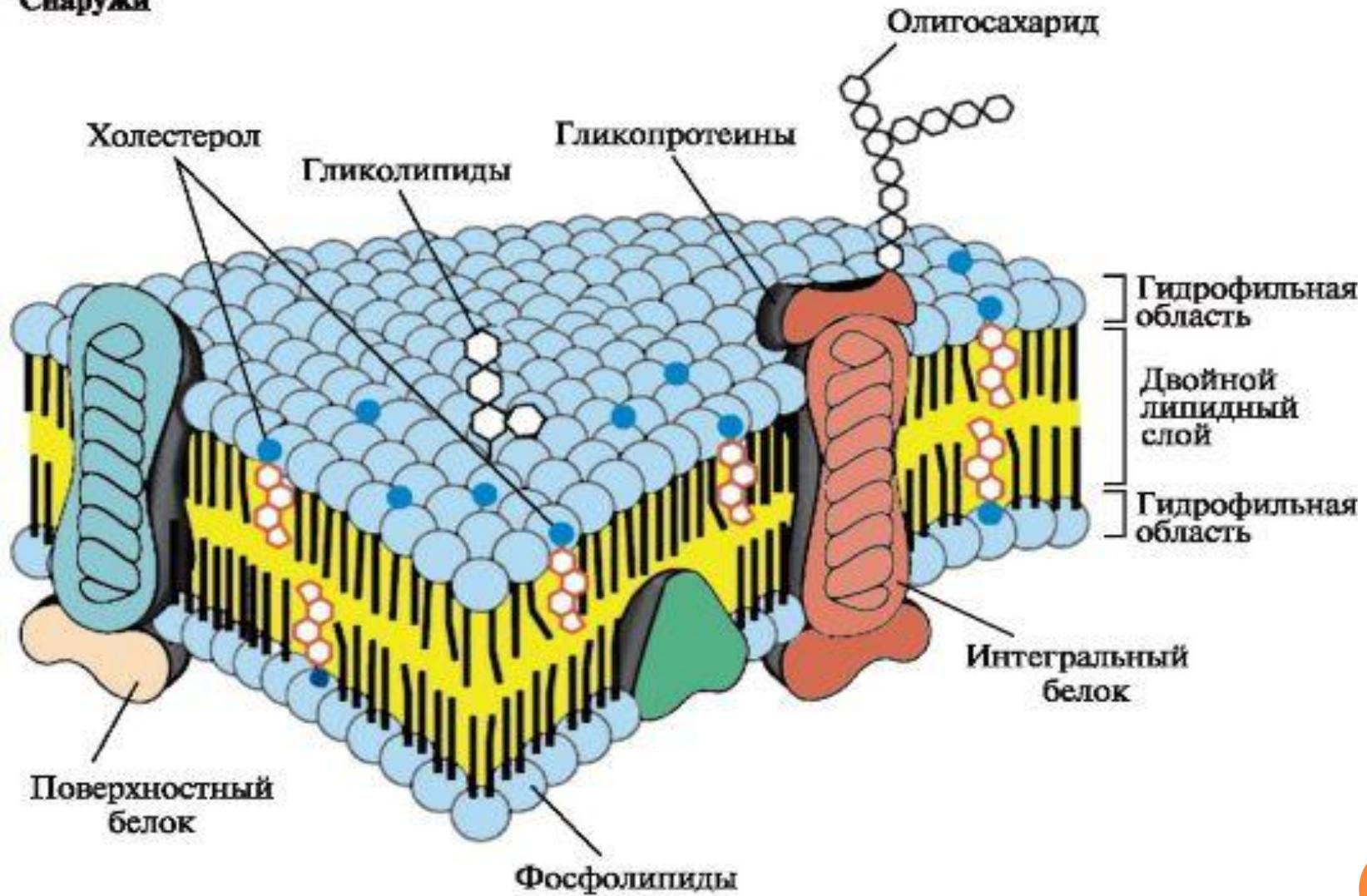


СТРОЕНИЕ МЕМБРАН

- Биологические мембраны построены из липидов и белков, связанных друг с другом с помощью **нековалентных** взаимодействий.
- Основу мембраны составляет **двойной липидный слой**, в состав которого включены белковые молекулы.
- Липидный бислой образован двумя рядами **амфифильных** молекул, гидрофобные «хвосты» которых спрятаны внутрь, а гидрофильные группы - полярные «головки» обращены наружу и контактируют с водной средой.



Снаружи



Внутри



ЛИПИДЫ МЕМБРАН.

- В мембранах присутствуют липиды трех главных типов - *фосфолипиды, гликолипиды и холестерол.*
- Чаще всего встречаются **глицерофосфолипиды - производные фосфатидной кислоты.**



- Существуют также липиды - производные **аминоспирта сфингозина.**
- В зависимости от строения полярной «головки» эти производные разделены на две группы - фосфолипиды и гликолипиды.
- В зависимости от строения углеводной составляющей различают цереброзиды и ганглиозиды.



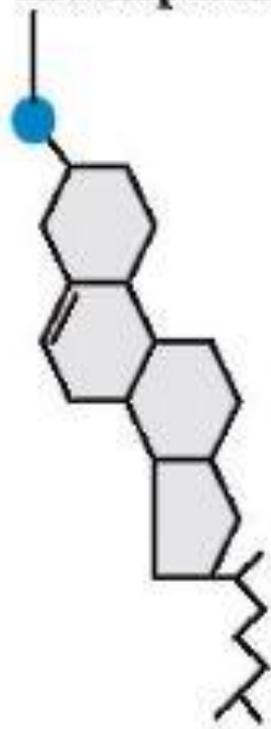
- **Холестерол** содержится в мембранах всех животных клеток, он придает мембранам жесткость и снижает их **жидкость** (текучесть). Молекула холестерина располагается в гидрофобной зоне мембраны параллельно гидрофобным «хвостам» молекул фосфо- и гликолипидов. Гидроксильная группа холестерина, как и гидрофильные «головки» фосфо- и гликолипидов.



Фосфолипид



Полярная ОН-группа



Холестерол



РОЛЬ ХОЛЕСТЕРОЛА В МЕМБРАНАХ

- Молярное соотношение холестерина и других липидов в мембранах равно 0,3-0,9. Самое высокое значение имеет эта величина для цитоплазматической мембраны.
- Увеличение содержания холестерина в мембранах уменьшает **латеральную диффузию**.
- При повышении текучести мембран, вызванном действием на них липофильных веществ или перекисным окислением липидов, доля холестерина в мембранах возрастает.



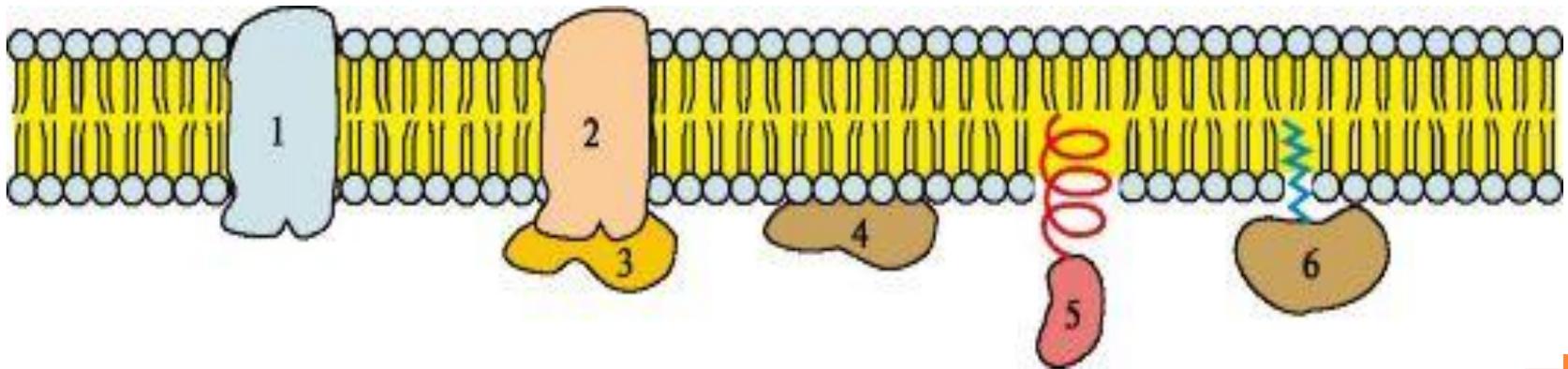
ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ МЕМБРАН

- • формируют липидный бислой - структурную основу мембран;
- • обеспечивают необходимую для функционирования мембранных белков среду;
- • участвуют в регуляции активности ферментов;
- • служат «якорем» для поверхностных белков;
- • участвуют в передаче гормональных сигналов.



БЕЛКИ МЕМБРАН (ПОЛОЖЕНИЕ В МЕМБРАНЕ)

- По расположению белки мембраны делят на *интегральные (трансмембранные)* и *периферические (поверхностные)*.
- 1, 2 - интегральные белки; 3, 4, 5, 6 - поверхностные белки.



ПОВЕРХНОСТНЫЕ БЕЛКИ РАЗНЫМИ СПОСОБАМИ ПРИКРЕПЛЯЮТСЯ К МЕМБРАНЕ:

- 3 - связанные с интегральными белками;
- 4 - присоединенные к полярным «головкам» липидного слоя;
- 5 - «заякоренные» в мембране с помощью короткого гидрофобного концевых домена;
- 6 - «заякоренные» в мембране с помощью ковалентно связанного ацильного остатка.



БЕЛКИ МЕМБРАН (ФУНКЦИИ)

- • избирательный транспорт веществ в клетку и из клетки;
- • передача гормональных сигналов;
- • образование «окаймленных ямок», участвующих в эндоцитозе и экзоцитозе;
- • иммунологические реакции;
- • ферментативные реакции;
- • организация межклеточных контактов, обеспечивающих образование тканей и органов.



ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

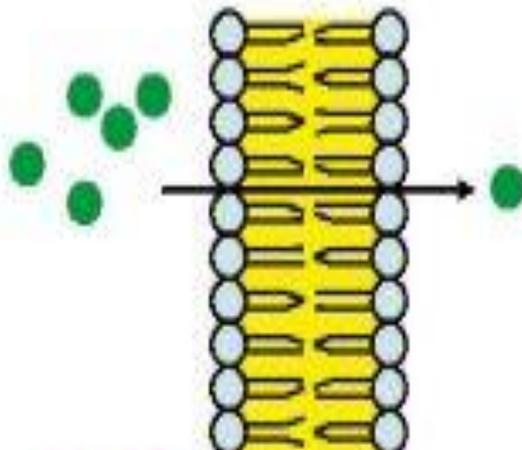
- Транспорт ионов или органических молекул через каналы или белки-переносчики может проходить
- *по градиенту концентрации - пассивный транспорт*
- *против градиента концентрации - активный транспорт.*
- Функционирование большинства каналов регулируется специфическими лигандами или изменением трансмембранного потенциала.



ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

Наружная
поверхность
мембраны

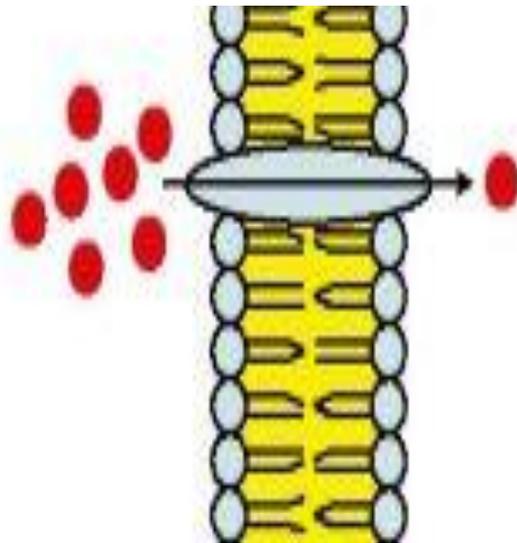
Внутренняя
поверхность
мембраны



Простая диффузия без участия белков-переносчиков, например O_2 , NH_3 , H_2O , CO_2 , мочевины, спирт, гидрофобные низкомолекулярные вещества (●)



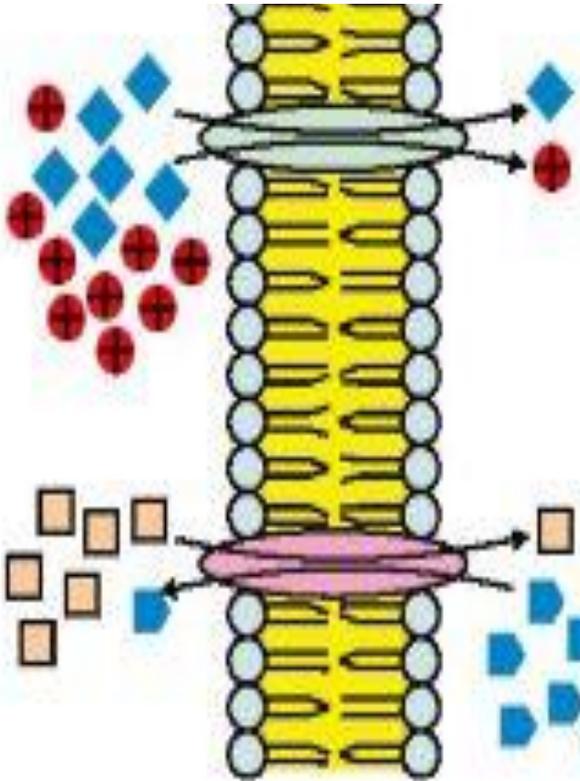
ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ



Облегченная диффузия при участии белков-переносчиков, например, перенос глюкозы (●) в клетки тканей с помощью переносчиков ГЛЮТОВ



ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ



Пассивный симпорт – перенос двух ионов по градиенту концентрации в одном направлении, например HPO_4^{2-} (◆) и H^+ (●)

Пассивный антипорт – перенос ионов по градиенту концентрации, в противоположных направлениях, например HCO_3^- и Cl^-



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

- ▣ **Первично-активный** транспорт происходит против градиента концентрации с затратой энергии АТФ при участии транспортных АТФаз, например Na^+ , K^+ -АТФаза, H^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза.
- ▣ H^+ -АТФазы функционируют как протонные насосы, с помощью которых создается кислая среда в лизосомах клетки.
- ▣ С помощью Ca^{2+} -АТФазы цитоплазматической мембраны и мембраны эндоплазматического ретикулума поддерживается низкая концентрация кальция в цитозоле клетки и создается внутриклеточное депо Ca^{2+} в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме.

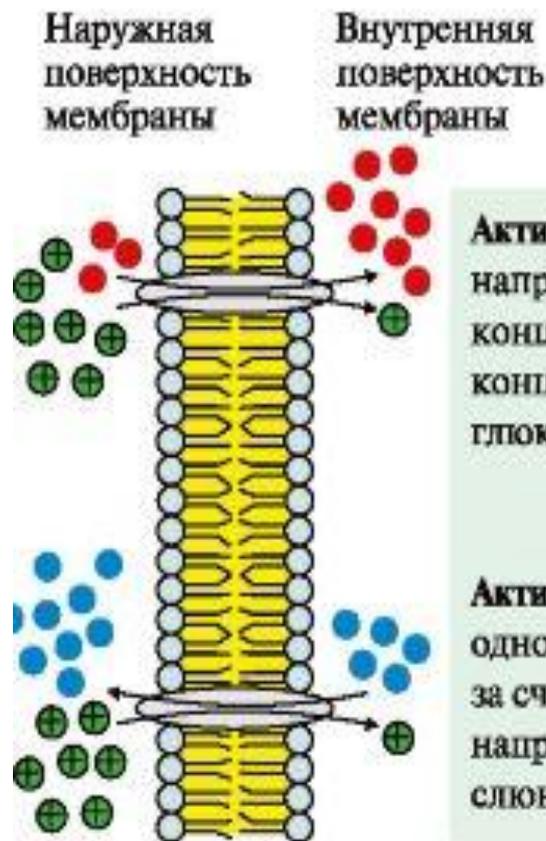


АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ

- ▣ **Вторично-активный** транспорт происходит за счет градиента концентрации одного из переносимых веществ который создается чаще всего Na^+ , K^+ -АТФазой, функционирующей с затратой АТФ.
- ▣ Вторично-активный транспорт бывает двух типов: *активный симпорт и антипорт.*



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ



Активный симпорт — перенос одновременно двух веществ в одном направлении, одно из них перемещается против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации, например Na^+ (⊕) — зависимый транспорт глюкозы (●) в клетки кишечника

Активный антипорт — перенос в противоположных направлениях, одно из них перемещается против градиента концентрации за счет перемещения другого вещества по градиенту концентрации, например Na^+ (⊕) — зависимый переносчик Ca^{2+} (●) в клетках слюнных желез

АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (ЭНДО- И ЭКЗОЦИТОЗ)

- Перенос из внеклеточной среды в клетку макромолекул, например белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов или еще более крупных частиц, происходит путем *эндоцитоза*.
- Связывание веществ или высокомолекулярных комплексов происходит в определенных участках плазматической мембраны, которые называются *окаймленными ямками*.
- Эндоцитоз, происходящий с участием рецепторов, встроенных в окаймленные ямки, позволяет клеткам поглощать специфические вещества и называется *рецептор-зависимым эндоцитозом*.



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ (ЭНДО- И ЭКЗОЦИТОЗ)

- Макромолекулы, например пептидные гормоны, пищеварительные ферменты, белки внеклеточного матрикса, липопротеиновые комплексы, секретируются в кровь или межклеточное пространство путем *экзоцитоза*.
- Этот способ транспорта позволяет выводить из клетки вещества, которые накапливаются в секреторных гранулах.
- В большинстве случаев экзоцитоз регулируется путем изменения концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток.



ТРАНСМЕМБРАННАЯ ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ

- Важное свойство мембран - способность воспринимать и передавать внутрь клетки сигналы из окружающей среды. Восприятие клетками внешних сигналов происходит при их взаимодействии с рецепторами, расположенными в мембране клеток-мишеней.
- Рецепторы, присоединяя сигнальную молекулу, активируют внутриклеточные пути передачи информации, это приводит к изменению скорости различных метаболических процессов.



ПЕРВИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

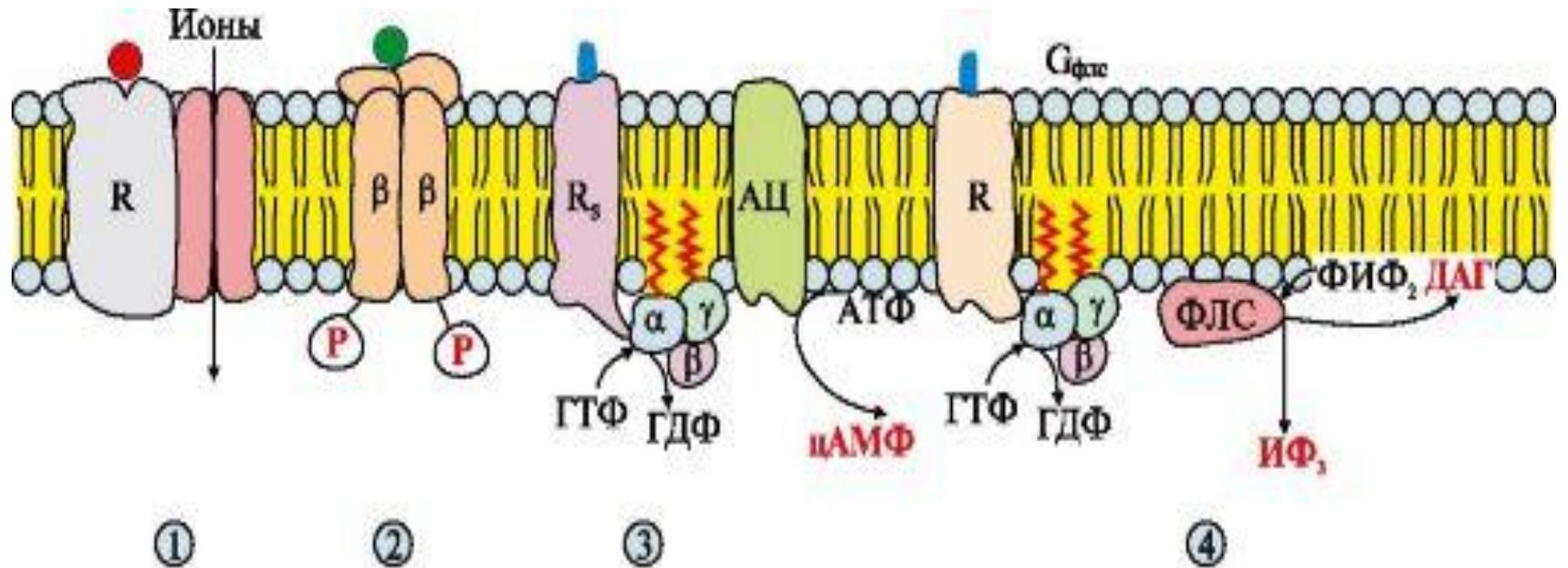
- ▣ *Сигнальная молекула, специфически взаимодействующая с мембранным рецептором, называется **первичным мессенджером**.*
- ▣ В качестве первичных мессенджеров выступают различные химические соединения - *гормоны, нейромедиаторы, эйкозаноиды, ростовые факторы или физические факторы, например квант света.*



- Рецепторы клеточной мембраны, активированные первичными мессенджерами, передают полученную информацию системе белков и ферментов, которые образуют ***каскад передачи сигнала***, обеспечивающий усиление сигнала в несколько сот раз.
- Время ответа клетки, заключающееся в активации или инактивации метаболических процессов, мышечного сокращения, транспорта веществ из клеток-мишеней, может составлять несколько минут.



ВИДЫ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ



МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА ТРИ ГРУППЫ:

- 1 - содержащие субъединицу, связывающую сигнальную молекулу и ионный канал, например рецептор ацетилхолина на постсинаптической мембране;
- 2 - проявляющие каталитическую активность после присоединения сигнальной молекулы, например рецептор инсулина;
- 3, 4 - передающие сигнал на фермент аденилатциклазу (АЦ) или фосфолипазу С (ФЛС) при участии мембранных G-белков, например разные типы рецепторов адреналина, ацетилхолина и других сигнальных молекул.



ВТОРИЧНЫЕ МЕССЕНДЖЕРЫ

- Вторичные мессенджеры имеют небольшую молекулярную массу, быстро изменяют активность соответствующих белков, быстро расщепляются или удаляются из цитозоля.

Роль *вторичных мессенджеров* выполняют:

- • цАМФ (циклический аденозин-3',5'-монофосфат);
- • цГМФ (циклический гуанозин-3',5'-монофосфат);
- • ИФ₃ (инозитол-1,4,5-трифосфат);
- • ДАГ (диацилглицерол);
- • Ca²⁺.



АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ

- Существуют гормоны (стероидные и тиреоидные), которые, проходя липидный бислой, **проникают в клетку** и взаимодействуют с **внутриклеточными рецепторами**.
- Ответ на поступающий сигнал будет медленным, но длительным.



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ПЕРВИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ С ПОМОЩЬЮ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ

- Взаимодействие активатора аденилатциклазной системы, например гормона с рецептором (R_s), приводит к изменению конформации рецептора.
- Увеличивается сродство рецептора к G-белку.
- Присоединение ГТФ вызывает изменение конформации субъединицы α и снижение ее сродства к субъединицам $\beta\gamma$. Отделившаяся субъединица α латерально перемещается в липидном слое мембраны к ферменту **аденилатциклазе**.



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ПЕРВИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ С ПОМОЩЬЮ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ

- Взаимодействие α -субъединицы с регуляторным центром аденилатциклазы приводит к его активации и увеличению скорости образования вторичного мессенджера - циклического аденозин- 3',5'-монофосфата (цАМФ) из АТФ.
- В клетке повышается концентрация цАМФ.



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ПЕРВИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ С ПОМОЩЬЮ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ

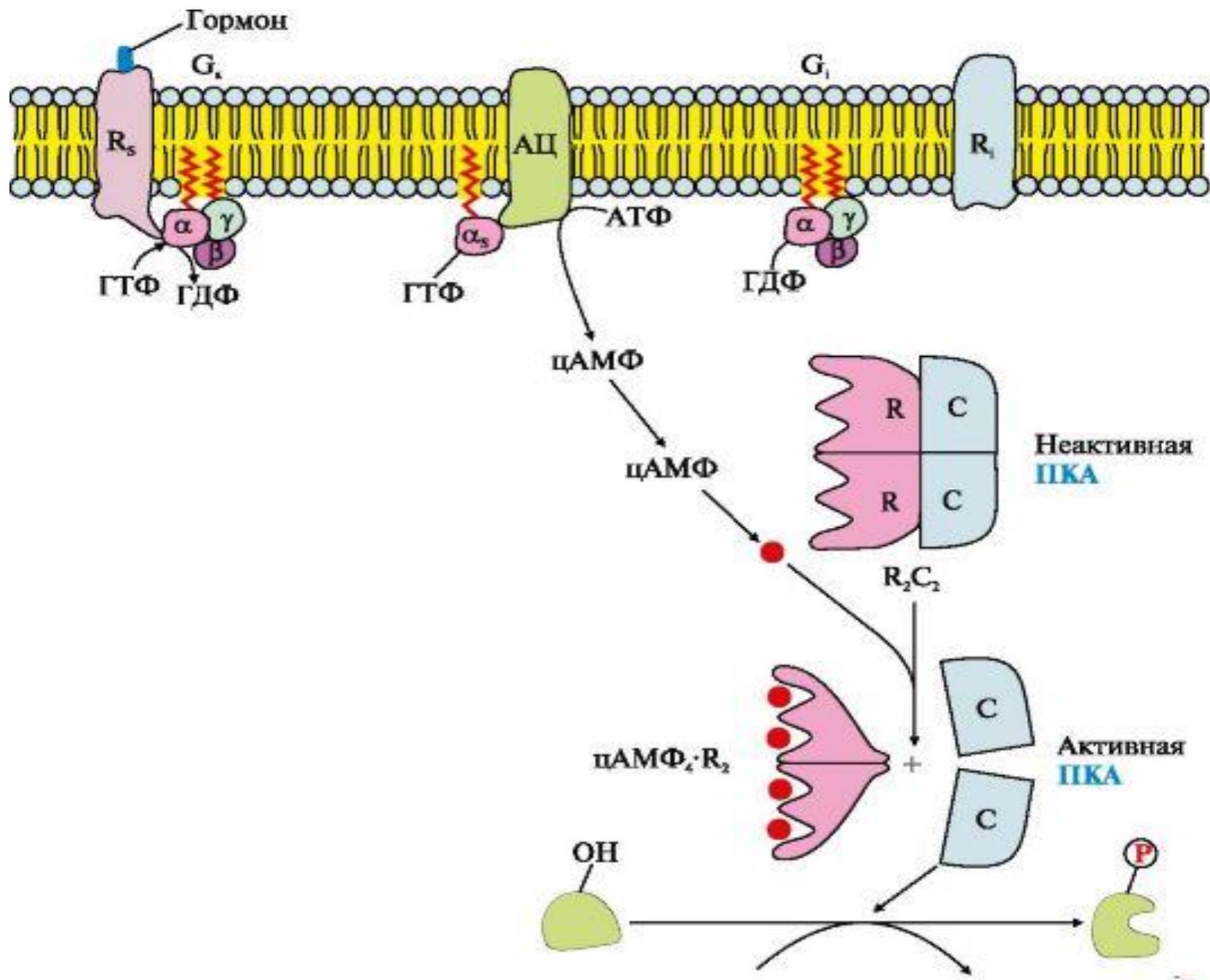
- Молекулы цАМФ могут обратимо соединяться с регуляторными субъединицами протеинкиназы А (ПКА), которая состоит из двух регуляторных (R) и двух каталитических (C) субъединиц - (R_2C_2).
- Комплекс R_2C_2 ферментативной активностью не обладает. Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам вызывает изменение их конформации и потерю комплементарности к C-субъединицам. Каталитические субъединицы приобретают ферментативную активность.



ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА ПЕРВИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ С ПОМОЩЬЮ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ

- Активная протеинкиназа А с помощью АТФ фосфорилирует специфические белки по остаткам серина и треонина.
- Фосфорилирование белков и ферментов повышает или понижает их активность, поэтому изменяется скорость метаболических процессов, в которых они участвуют.





ИНАКТИВАЦИЯ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ И ПРОТЕИНКИНАЗЫ А

- α -субъединица в комплексе с ГТФ при взаимодействии с аденилатциклазой начинает проявлять ферментативную (ГТФ-фосфатазную) активность, она гидролизует ГТФ.
- Образующаяся молекула ГДФ остается в активном центре α -субъединицы, изменяет ее конформацию и уменьшает сродство к АЦ.
- Комплекс АЦ и α -ГДФ диссоциирует, α -ГДФ включается в G-белок. Отделение α -ГДФ от аденилатциклазы инактивирует фермент и синтез цАМФ прекращается.



ИНАКТИВАЦИЯ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ И ПРОТЕИНКИНАЗЫ А

- **Фосфодиэстераза** - «заякоренный» фермент цитоплазматической мембраны гидролизует образовавшиеся ранее молекулы цАМФ до АМФ. Снижение концентрации цАМФ в клетке приводит к инактивации ПКА.
- Фосфорилированные ферменты и белки под действием **фосфопротеинфосфатазы** переходят в дефосфорилированную форму, изменяется их конформация, активность и скорость процессов, в которых участвуют эти ферменты.



ИНОЗИТОЛФОСФАТНАЯ СИСТЕМА

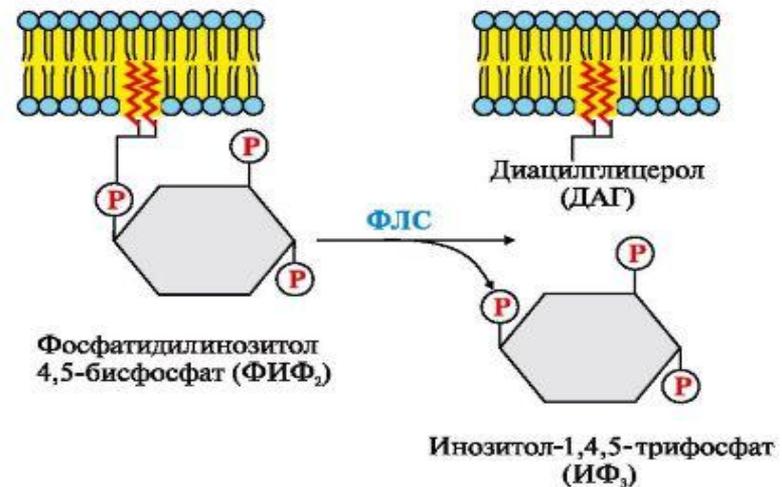
- Связывание активатора инозитолфосфатной системы с рецептором (R) приводит к изменению его конформации. Повышается сродство рецептора к $G_{\text{лс}}$ -белку.
- Отделившаяся субъединица $\alpha_{\text{лс}}$ -ГТФ латерально перемещается по мембране к ферменту **фосфолипазе С**.
- Взаимодействие $\alpha_{\text{лс}}$ -ГТФ с центром связывания фосфолипазы С изменяет конформацию и активность фермента, возрастает скорость гидролиза фосфолипида клеточной мембраны - фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ₂)



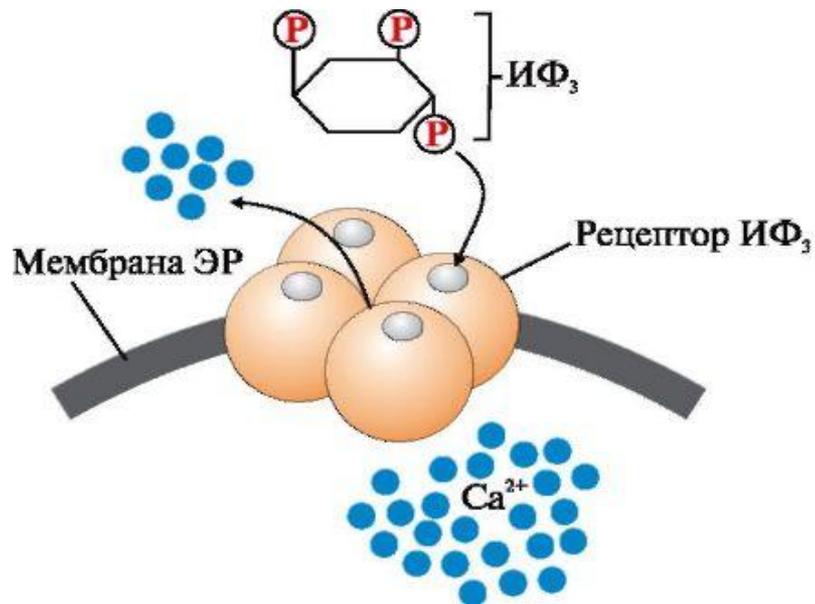
ИНОЗИТОЛФОСФАТНАЯ СИСТЕМА

В ходе реакции образуются два продукта:

- ▣ **диацилглицерол**, который остается в мембране и участвует в активации фермента протеинкиназы С,
- ▣ **инозитол-1,4,5-трифосфат** (ИФ₃), который, будучи гидрофильным соединением, уходит в ЦИТОЗОЛЬ.



- ИФ₃ связывается специфическими центрами Ca²⁺-канала мембраны эндоплазматического ретикулума, что приводит к изменению конформации белка и открытию Ca²⁺-канала.



- Ca^{2+} по градиенту концентрации поступает в цитозоль. В отсутствие ИФ_3 в цитозоле канал закрыт.
- При повышении концентрации кальция он активно присоединяется к белку кальмодулину, образуя комплекс 4Ca^{2+} -кальмодулин.
- Этот комплекс взаимодействует с Ca^{2+} -кальмодулинзависимыми протеинкиназами и повышает их активность.

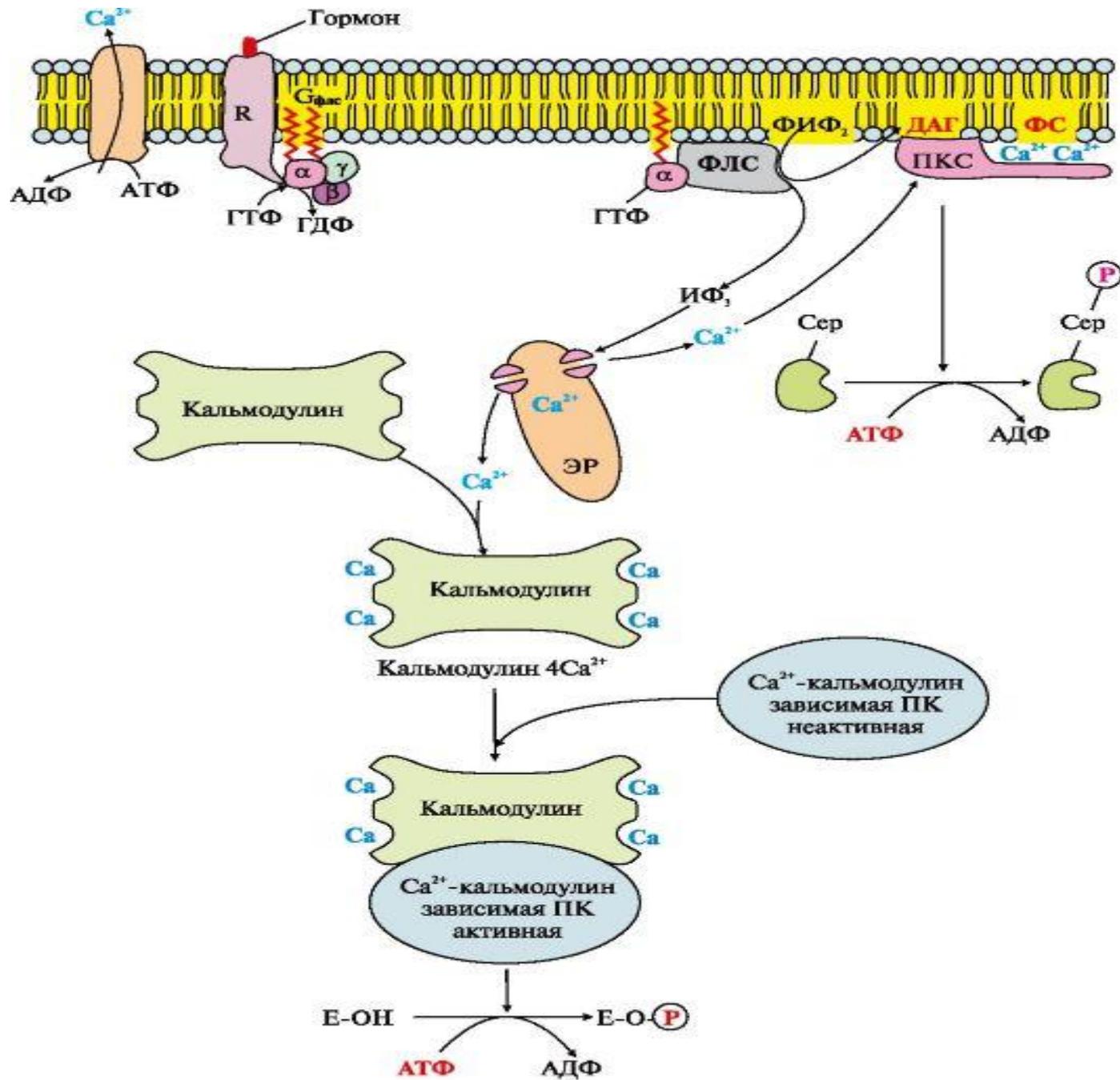


- Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клетки увеличивает скорость взаимодействия Ca^{2+} с неактивным цитозольным ферментом **протеинкиназой С (ПКС)**.
- Связывание ПКС с ионами кальция стимулирует перемещение белка к плазматической мембране и позволяет ферменту вступить во взаимодействие с отрицательно заряженными «головками» молекул фосфатидилсерина (ФС) мембраны.



- Диацилглицерол, занимая специфические центры в протеинкиназе С, в еще большей степени увеличивает ее сродство к ионам кальция. На внутренней стороне мембраны образуется активная форма ПКС (ПКС Ca^{2+} ФС ДАГ), которая фосфорилирует специфические ферменты, в результате чего изменяется их активность и скорость метаболических процессов, в которых они участвуют.

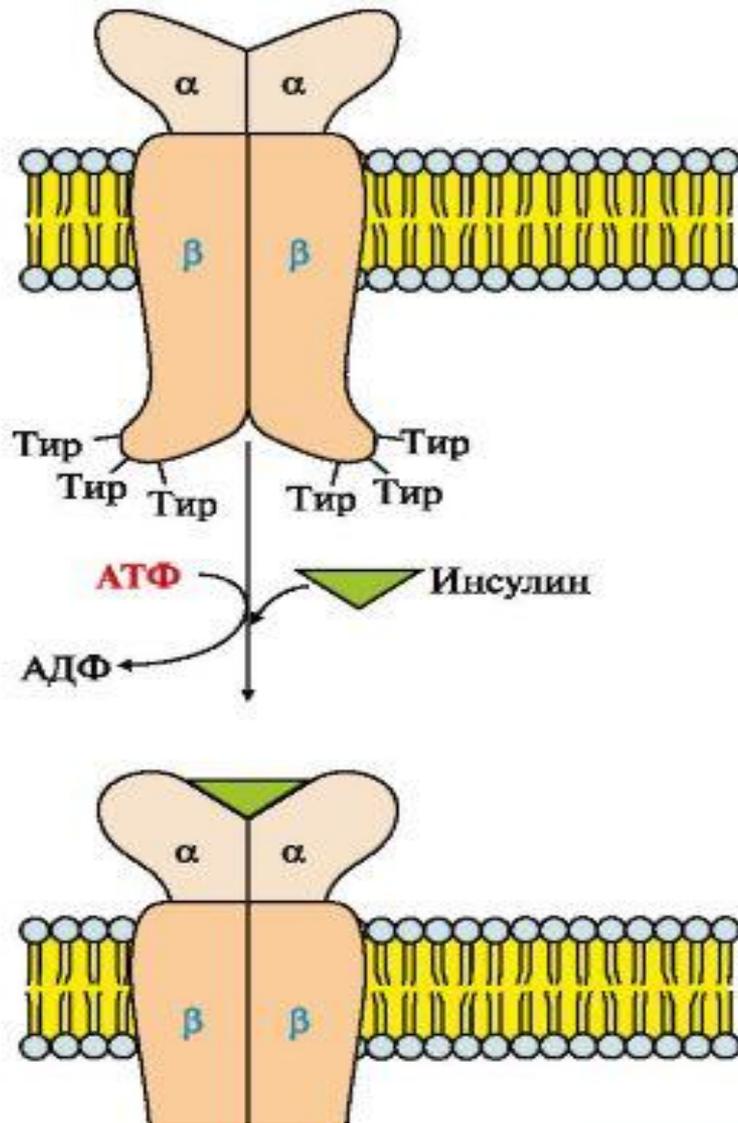




КАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ.

- Каталитические рецепторы являются ферментами. Активаторами этих ферментов могут быть гормоны, ростовые факторы, цитокины. В активной форме - рецепторы-ферменты фосфорилируют специфические белки по -ОН-группам тирозина, поэтому их называют тирозиновыми протеинкиназами .
- Примером каталитического рецептора может служить **рецептор инсулина.**

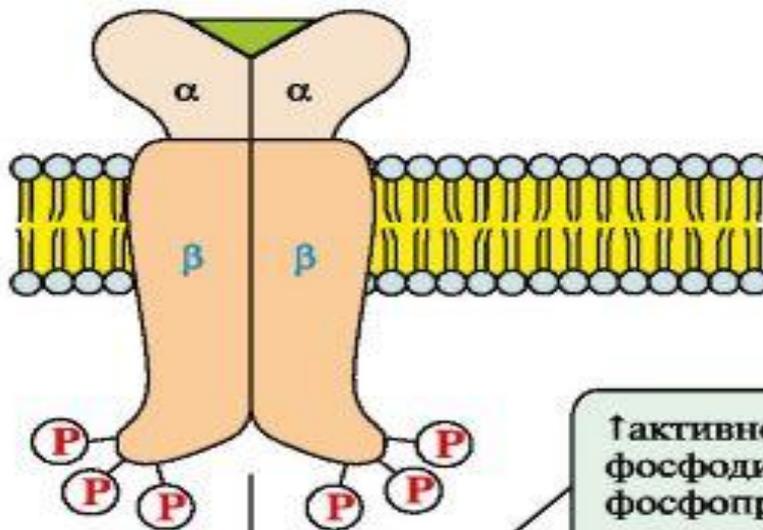
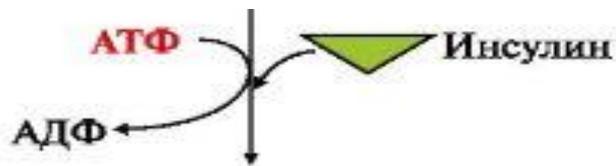




СТРОЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА

- в состав рецептора входят две α - и две β -субъединицы. α -Субъединицы расположены на наружной поверхности клеточной мембраны, β -субъединицы пронизывают мембранный бислой.
- Центр связывания инсулина образован N-концевыми доменами α -субъединиц.
- Каталитический центр рецептора находится на внутриклеточных доменах β -субъединиц.
- Цитозольная часть рецептора имеет несколько остатков тирозина, которые могут фосфорилироваться и дефосфорилироваться.





Фосфорилированный по тирозину белок

↑ активность:
фосфодиэстеразы
фосфопротеинфосфатазы
тирозиновой протеинфосфатазы

стимулирует встраивание
ГЛЮТ-4 в плазматическую
мембрану клеток мышц
и жировой ткани

вызывает репрессию синтеза
и деградацию определенных
ферментов, индуцирует синтез
ферментов анаболических
процессов



МЕХАНИЗМ РАБОТЫ ИНСУЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

- Присоединение инсулина в центр связывания, образованный α -субъединицами, вызывает кооперативные конформационные изменения рецептора.
- β -Субъединицы проявляют тирозинкиназную активность и катализируют трансавтофосфорилирование (первая β -субъединица фосфорилирует вторую β -субъединицу, и наоборот) по нескольким остаткам тирозина.
- Тирозиновая-ПК фосфорилирует определенные клеточные белки, которые получили название субстратов рецептора инсулина.



ПРОИСХОДИТ АКТИВАЦИЯ

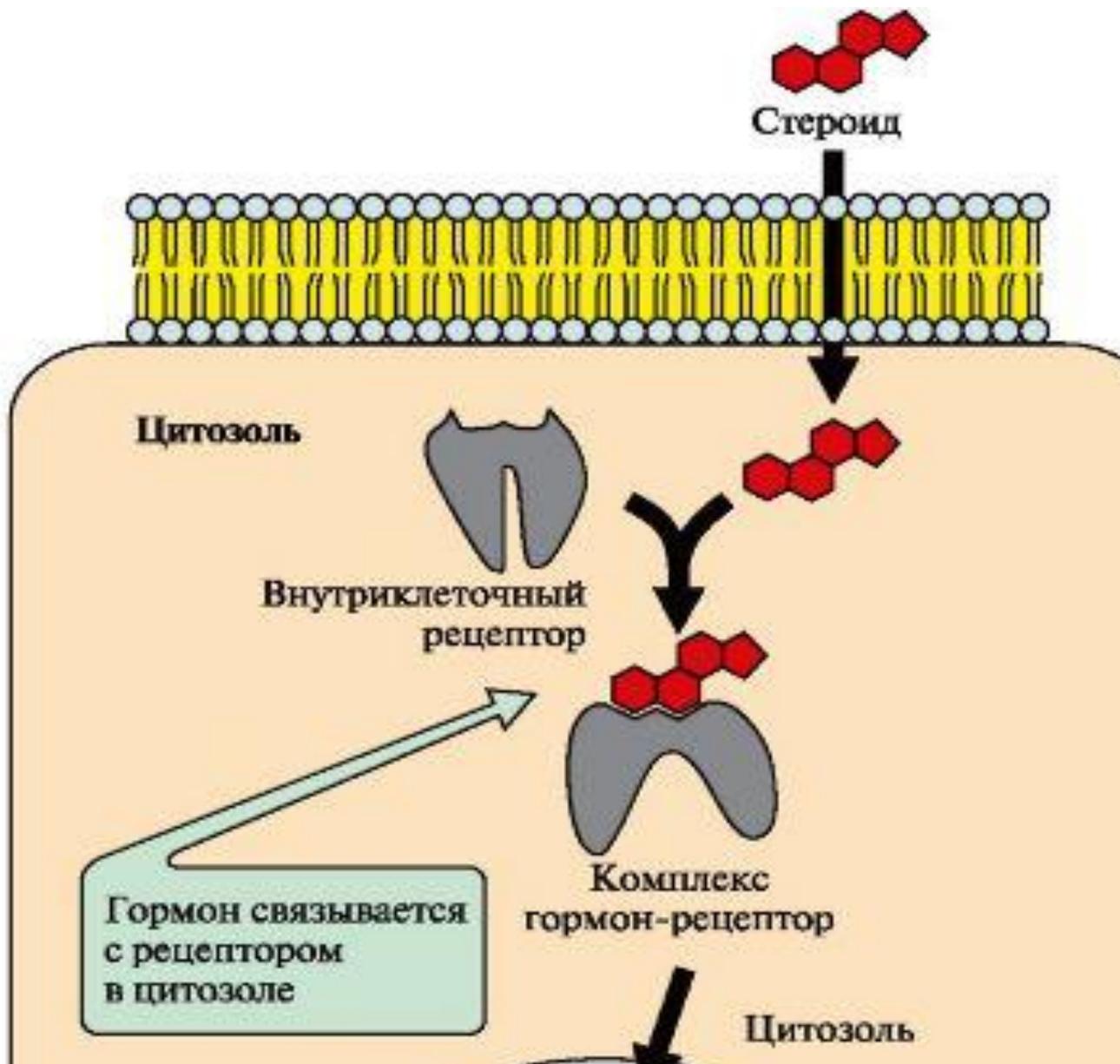
- • **фосфопротеинфосфатазы (ФПФ)**, которая дефосфорилирует специфические фосфопротеины;
- • **фосфодиэстеразы**, которая превращает цАМФ в АМФ и цГМФ в ГМФ;
- • **ГЛЮТ 4** - переносчиков глюкозы в инсулинзависимых тканях, поэтому повышается поступление глюкозы в клетки мышц и жировой ткани;
- • **тирозиновой протеинфосфатазы**, которая дефосфорилирует β -субъединицы рецептора инсулина;
- • **регуляторных белков ядра, факторов транскрипции**, повышающих или снижающих экспрессию генов определенных ферментов.



ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

- Гидрофобные по химической природе гормоны (стероидные гормоны и тироксин) могут диффундировать через мембраны, поэтому их рецепторы находятся в цитозоле или ядре клетки.
- Гормон проходит через двойной липидный слой клеточной мембраны. В цитозоле или ядре гормон взаимодействует с рецептором.



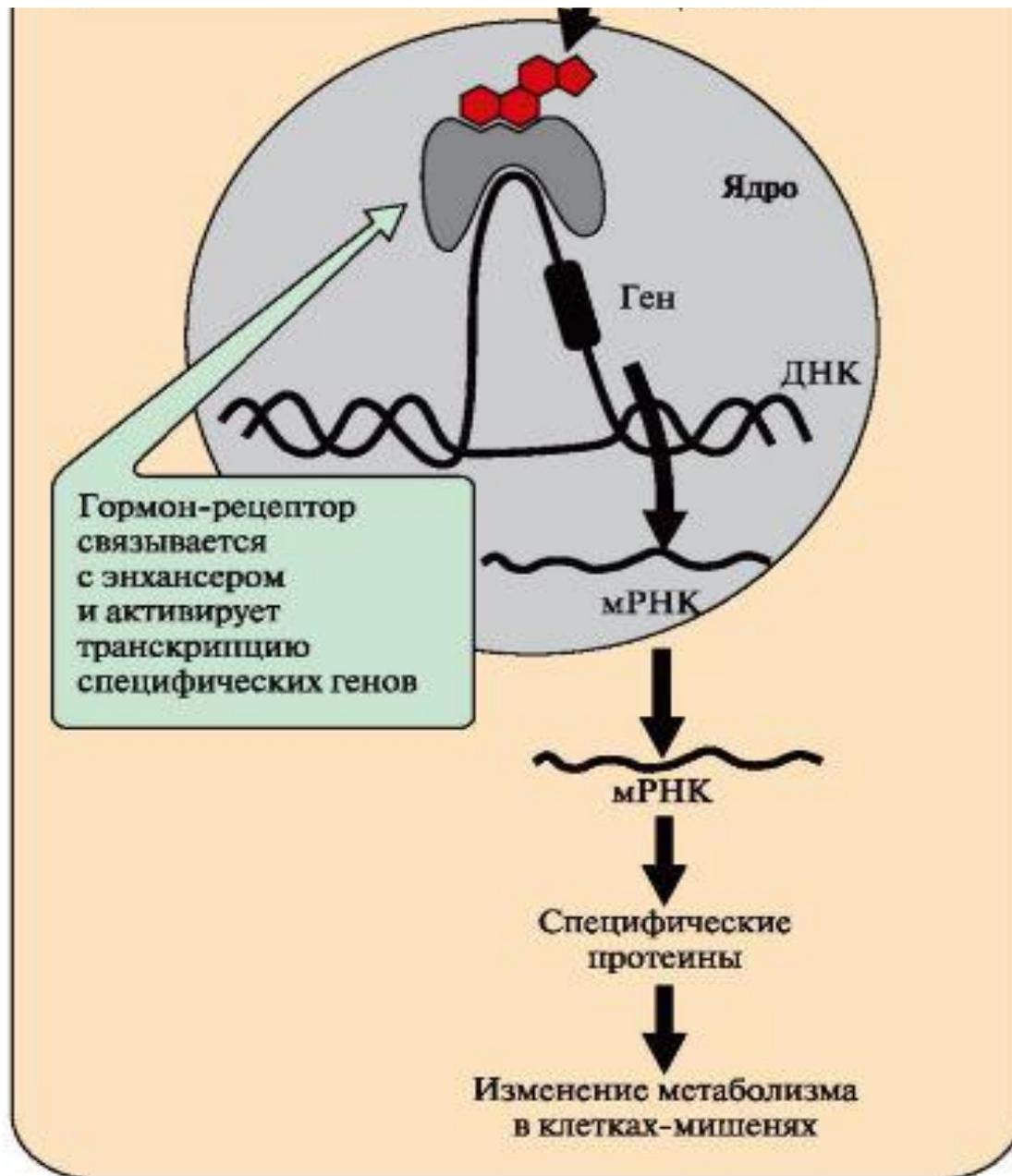


- Комплекс гормон-рецептор проходит в ядро и присоединяется к регуляторной нуклеотидной последовательности ДНК – **энхансеру** или **сайленсеру**.
- Доступность промотора для РНК-полимеразы увеличивается при взаимодействии с энхансером или уменьшается при взаимодействии с сайленсером.
- Соответственно увеличивается или уменьшается скорость транскрипции определенных структурных генов.



- Зрелые мРНК выходят из ядра. Увеличивается или уменьшается скорость трансляции определенных белков.
- Изменяется количество белков, которые влияют на метаболизм и функциональное состояние клетки.





САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА

- Зарисуйте и опишите в рабочих тетрадях механизм работы гуанилатциклазной системы



Вывод:

- Согласованное функционирование мембранных систем, включающих рецепторы, ферменты, транспортные системы, помогает поддерживать гомеостаз клетки и быстро реагировать на изменения состояния внешней среды путем регуляции метаболизма внутри клеток.



ЛИТЕРАТУРА

□ **Список основной литературы**

- Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / ред. С. Е. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.

□ **Список дополнительной литературы**

- Биохимия : учебник для вузов / ред. Е. С. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 784 с.
- Биологическая химия : учебник для студ.мед.вузов / А. Я. Николаев. - М. : Мед.информ.агентство, 2007. - 568 с.
- Клиническая биохимия : электронное учебное издание / сост. И. В. Пикалов, Э. Я. Журавская, В. В. Кузьмина [и др.]. - Новосибирск : Центр очно-заочного образования ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, 2008
- Вторично-активный транспорт [Электронный ресурс] / Ю. И. Савченков, Ю. И. Савченков. - б/м : б/и, 2012
- Биохимия / Г. Е. Осипова, . Г. Осипова. - Новосибирск : НГПУ, 2014. - 182 с.

