

МОЛЕКУЛЯРНАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
КЛЕТОЧНЫХ
МЕМБРАН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Биологические мембраны — сложные высокоорганизованные липопротеиновые структуры, окружающие клетку и внутриклеточные органеллы. Они отделяют содержимое клетки от окружающей среды или отграничивают внутриклеточные компартменты друг от друга. Образуют разветвленную, четко организованную сеть, благодаря чему внутри клетки и в ее органеллах постоянно поддерживаются неравновесные концентрации необходимых веществ, осуществляется их контролируемое поступление и выведение. Разделение внутреннего содержимого клетки позволяет независимо осуществлять различные, иногда противоположно направленные реакции метаболизма и их регуляцию.

По современным представлениям биологические мембраны представляют жидкомозаичные липопротеиновые структуры, основным липидным компонентом которых являются фосфолипиды.

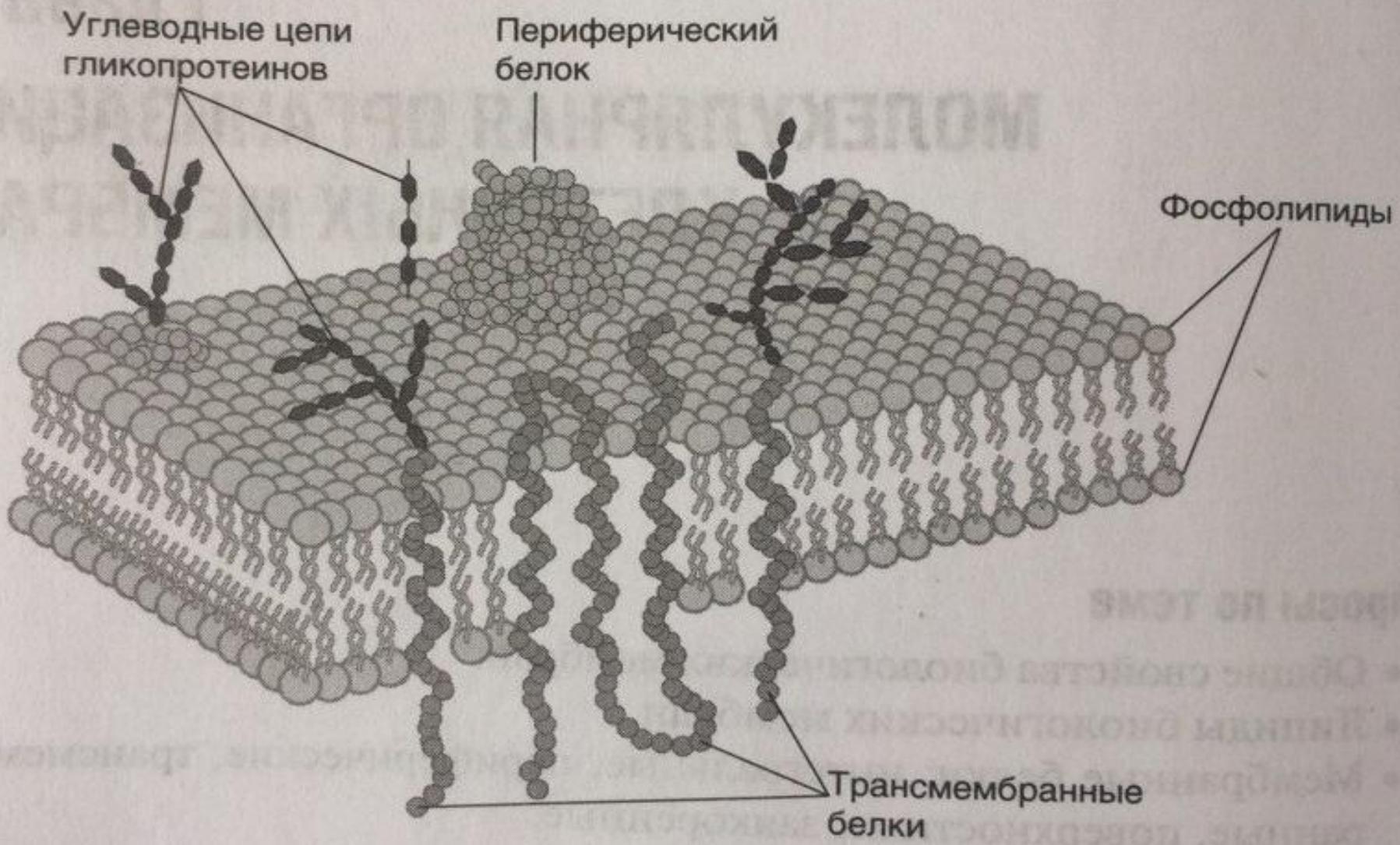


Рис. Мозаичная структура мембран

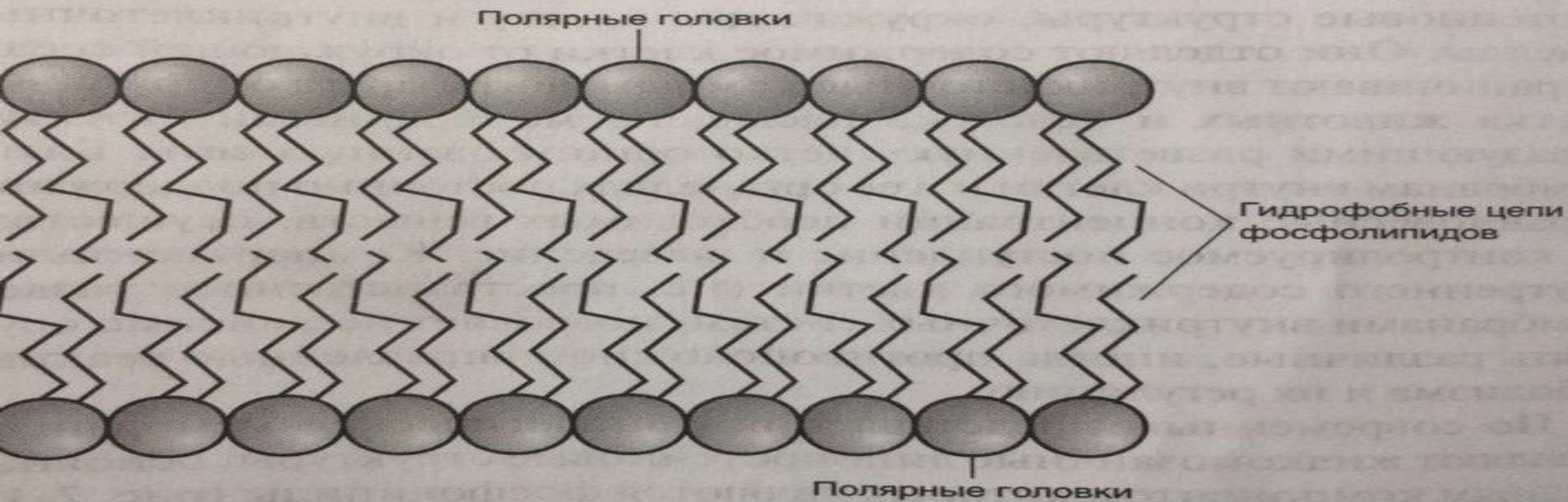


Рис. Структура липидного бислоя.

Мембранные фосфолипиды расположены в форме бислоя, который образует жидкокристаллическую матрицу.

Каждый фосфолипидный слой обращен жирнокислотными цепями внутрь бислоя, образуя гидрофобную фазу. Полярные гидрофильные головки фосфолипидов обращены наружу и внутрь клетки. Белки могут прошивать всю мембрану или плавать на ее поверхности, обеспечивая мембране определенную *текучесть и гибкость*.

Отдельные молекулы фосфолипидов могут перемещаться между наружным и внутренним монослоем мембраны. В этом процессе участвуют особые белки-переносчики. Известны два вида АТФ-зависимых белков переносчиков липидов:

Флиппазы-осуществляют транспорт фосфолипидов из внешнего монослоя на внутреннюю цитоплазматическую поверхность плазматической мембран

Флоппазы- транспортируют липиды в противоположном направлении.

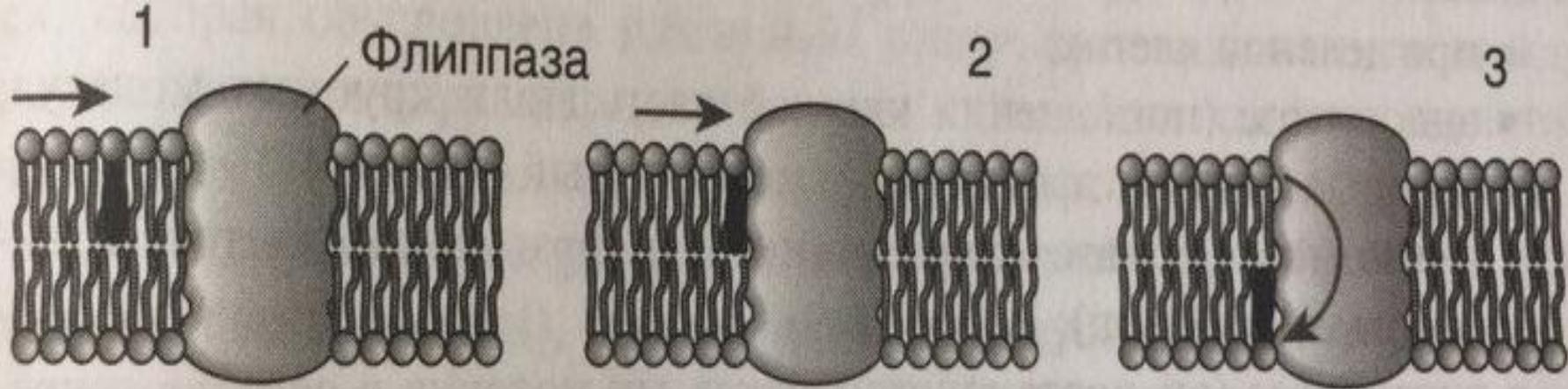


Рис. Перенос молекулы фосфолипида из внешнего монослоя во внутренний с помощью флиппазы (схема): 1 - молекула фосфолипида (выделена черным цветом) диффундирует к белку-переносчику; 2 - связывается с ним, после чего происходит ее перенос во внутренний монослой; 3 - расположение молекулы фосфолипида во внутреннем монослое.

Помимо фосфолипидов и белков, важнейшим компонентом мембран клеток является холестерол. Он встраивается между молекулами фосфолипидов и препятствуют плотной упаковке углеводородных цепей ацильных групп, способствуя тем самым увеличению текучести мембран.

ЛИПИДНЫЙ БИСЛОЙ

Образно говоря, липиды биологических мембран представляют собой море, в котором плавают мембранные белки. Благодаря особенностям структуры, липидные бислои могут смыкаться. Это свойство и определяет способность самопроизвольного восстановления липидных бислоев при повреждениях и разрывах.

Основной движущей силой образования липидных бислоев считают гидрофобные взаимодействия. *Ван-дер-ваальсовы силы* способствуют упаковке углеводородных цепей мембранных липидов, а *электростатические взаимодействия* и *водородные связи* между полярными «головками» фосфолипидов и молекулами воды стабилизируют бислойную структуру в водном окружении. При тесном контакте липидные бислои могут сливаться.

Мембранные фосфолипиды

Пространственная структура и размер полярной области фосфолипидов влияют на плотность и пространственное расположение в мембране ацильных цепей фосфолипидных молекул. Например, этаноламин занимает конформационно меньший объем, чем холин, в котором атомы водорода в аминогруппе заменены большими по объему метильными группами. Это способствует более плотной упаковке ацильных групп в бислое, содержащем фосфатидилэтанолламин по сравнению с фосфатидилхолином. Кроме того, фосфатидилэтанолламин может образовывать обширную сеть водородных связей, которые дополнительно повышают плотность упаковки жирнокислотных цепей.

Ассимметрия фосфолипидов в мембране

Биологические мембраны характеризуются структурной асимметрией, которая обусловлена различным распределением липидов между внутренними и наружными монослоями. Фосфолипиды, содержащие в своем составе холин (фосфатидил-холин, сфингомиелин), расположены преимущественно на внешней стороне плазматической мембраны. Фосфолипиды, содержащие свободную аминогруппу (фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин), расположены в основном на цитоплазматической стороне мембраны.

Другие фосфолипиды, такие, как фосфатидная кислота, фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитол-4-монофосфат и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, могут располагаться как на внешней, так и на внутренней стороне мембраны.

Ряд фосфолипидов обнаружены в мембранах внутриклеточных структур. Например, кардиолипин локализован главным образом во внутренней мембране митохондрий, холестерол преимущественно находится во внешнем монослое плазматической мембраны. Кроме асимметричного расположения фосфолипидов и холестерина, жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов, также распределяются асимметрично. Ненасыщенные жирные кислоты в основном присутствуют в составе фосфолипидов наружного монослоя мембраны.

Помимо асимметрии монослоя, фосфолипиды могут ассиметрично располагаться в пределах одного и того же монослоя мембраны, образуя домены различного состава.

Эти домены характеризуются определенной избирательностью к некоторым компонентам мембраны, например к белкам.

Мембранные белки

На состояние мембранных липидов влияет и их белковый состав. В зависимости от локализации и взаимодействия с мембраной различают, в основном, два типа мембранных белков: периферические и интегральные.

Периферические мембранные белки могут располагаться на полярной поверхности мембраны или частично погружены в ее монослой как с наружной, так и с внутренней стороны.

Гидрофильные периферические белки мембран удерживаются на поверхности мембраны за счет водородных связей и ионных взаимодействий. Ряд белков может быть заякорен в мембране путем образования ковалентных связей между N-концевым остатком глицина и миристиновой кислотой:



Кроме того, некоторые жирные кислоты (C_{14} , C_{16} , C_{18}) могут образовывать сложноэфирные связи с гидроксильными группами остатков серина и треонина белков.

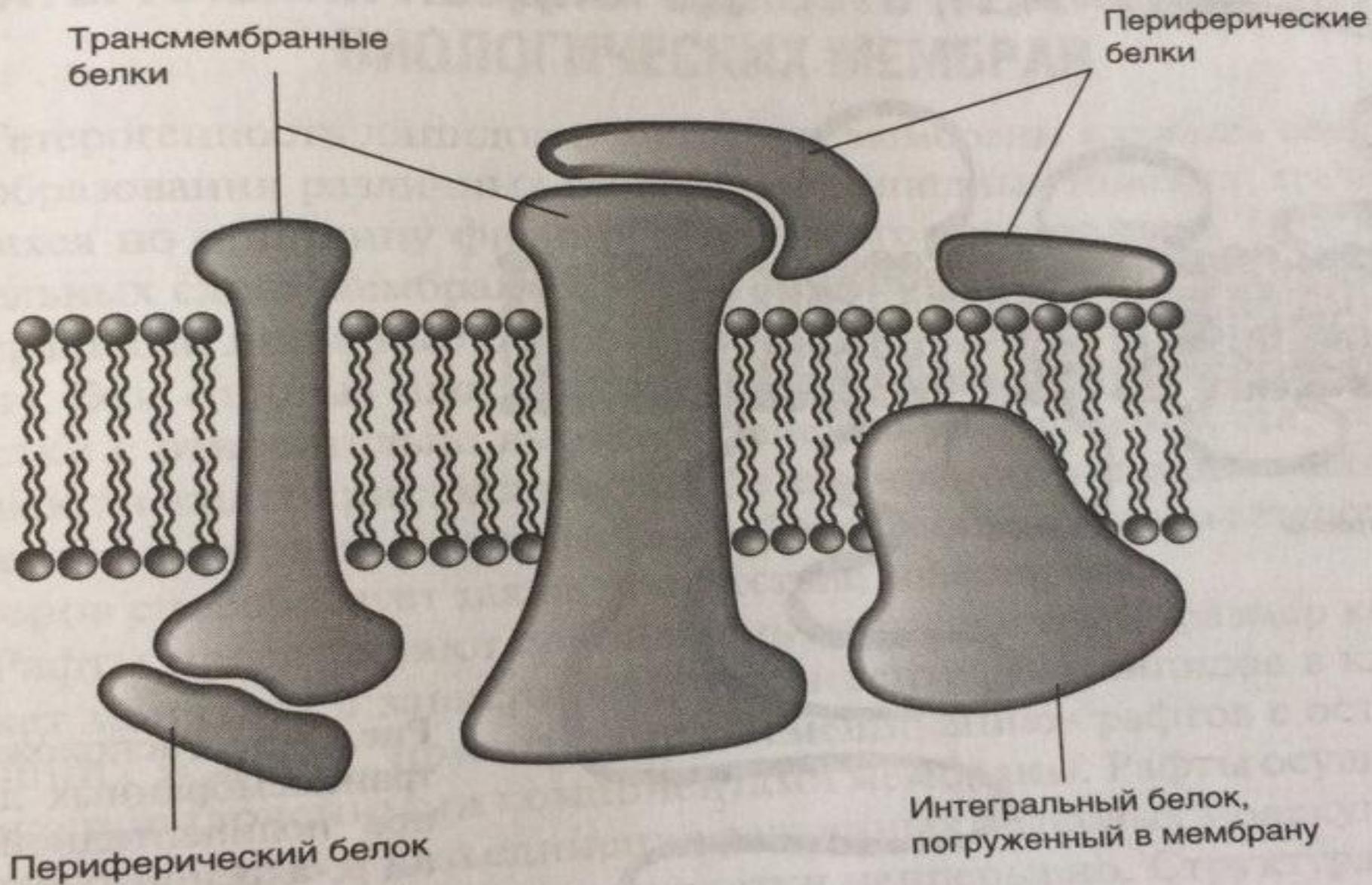


Рис. Мембранные белки

Интегральные белки могут прошивать всю толщину мембраны (в этом случае их называют *трансмембранными*) или же быть глубоко в нее погруженными. В интегральных белках остатки гидрофобных аминокислот образуют внутримембранные сегменты, взаимодействующие с гидрофобными углеводородными цепями фосфолипидного бислоя, а остатки гидрофильных аминокислот располагаются на внутренней и (или) наружной поверхности мембраны.

Известно немало интегральных белков, полипептидные цепи которых прошивают мембрану несколько раз. Многие рецепторы гормонов, сопряженные с G-белками, пронизывают мембрану 7 раз. К их числу относят, например, β_2 адренорецептор, который участвует в передаче сигнала катехоламинов.

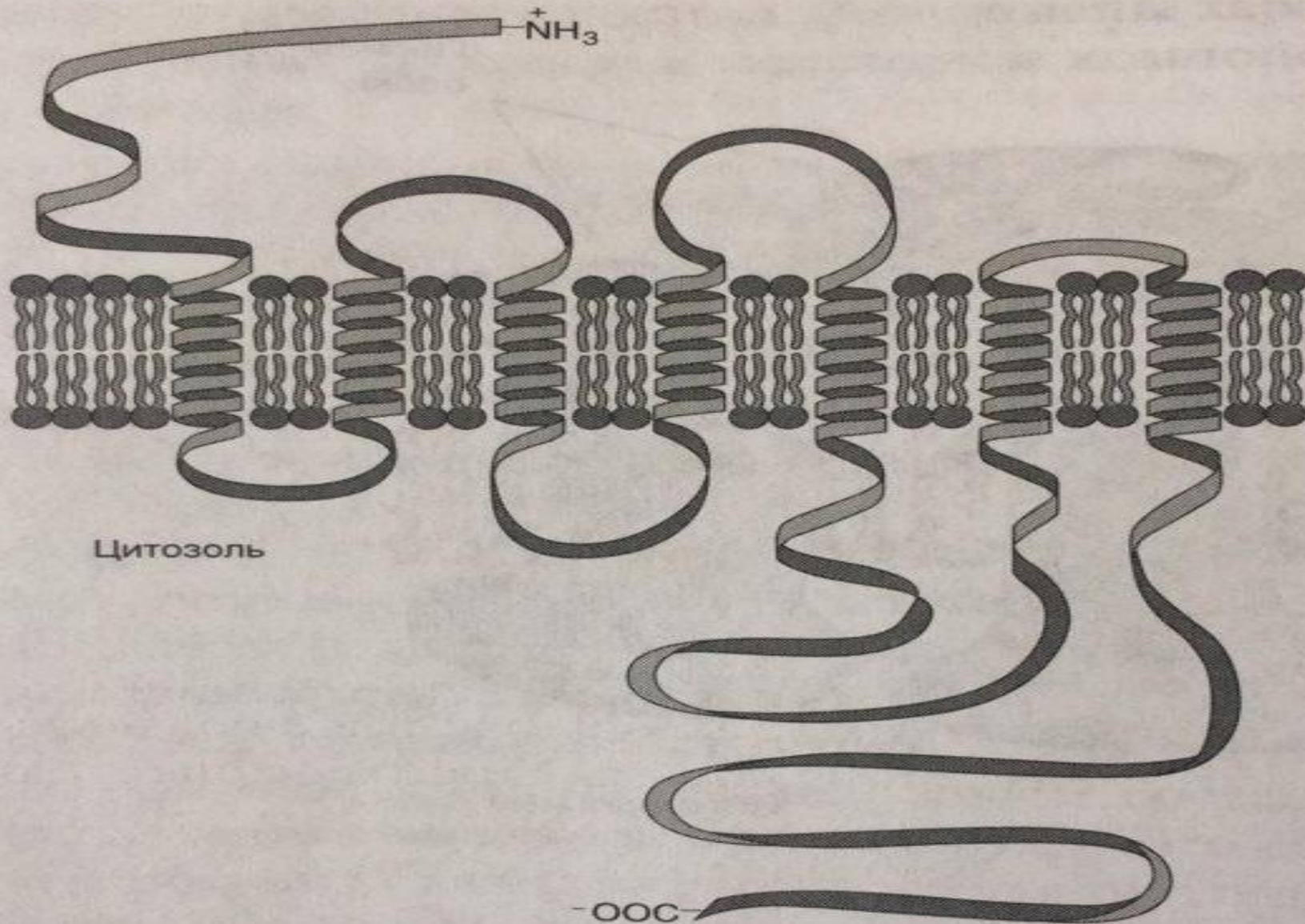


Рис. Расположение трансмембранных доменов пол и пептидной цепи β_2 -адренорецептора в плазматической мембране клетки (схема)

Некоторые липиды являются эффективными аллостерическими регуляторами мембранных ферментов. Например, фосфатидилсерин способствует связыванию протеинкиназы С с внутренним монослоем мембраны и ее активации, а креатинкиназа проявляет свою активность при связывании с кардиолипином митохондрий. Часть мембранных липидов, прочно связанных с молекулами белка, образуют вокруг их гидрофобных доменов липидное кольцо (называемое также «аннулюс»), которое участвует в регуляции активности белка. Такие липидные кольца, прочно связанные с молекулами белка, обнаружены у многих важных мембранных ферментов, таких, как Na⁺/K⁺-АТФаза, Ca²⁺-АТФаза, цитохромоксидаза и др.

Мембранные липиды образуют вокруг мембраносвязанных белков гидрофобную область, которая способствует взаимодействию мембранных ферментов со своими субстратами.

Мембранные липиды образуют бислойные комплексы, обладающие определенной кривизной и ориентацией. Некоторые мембранные белки асимметрично распределяются в них, что способствует проявлению их специфической активности

Латеральная неоднородность (гетерогенность) биологических мембран

Гетерогенность липидов в плоскости мембраны является следствием образования различных ассоциаций липидных молекул, группирующихся по принципу физико-химического соответствия. При этом в отдельных слоях мембраны (главным образом в наружном) возникают латеральные липидные домены, называемые рафтами (от англ, *raft* - плот). Эти «плоты» плотно упакованных молекул образуют отдельные участки с относительно высокой степенью упорядоченности, которые плавают в жидкокристаллической фазе основного липидного матрикса. Латеральному разделению фаз в мембране и образованию гетерогенных доменов способствует также присутствие холестерина.

ФУНКЦИИ МЕМБРАН

Мембраны выполняют разнообразные функции, которые определяются типом клеток и той ролью, которую они играют в организме человека. В наиболее общем виде мембраны: формируют системы внутри- и межклеточного транспорта; обеспечивают преобразование и проведение различных регуляторных сигналов; участвуют в поддержании формы и подвижности клеток; формируют межклеточные контакты.

Разнообразие функций во многом определено тем, что в клеточную мембрану встроено большое количество транспортных, рецепторных белков, ферментов и ферментных систем/комплексов. Часть этих ферментов катализируют трансмембранные реакции или осуществляют транспорт молекул, расположенных как на внутренней, так и на внешней стороне мембраны. Другие ферменты вовлечены в серию последовательных реакций, которые протекают на поверхности мембраны, что обеспечивает высокую избирательность и эффективность метаболических превращений.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Главной функцией биомембран является избирательный транспорт различных веществ и ионов. Обмен между клеткой и внешней средой, а также между субклеточными компартментами предполагает трансмембранный перенос транспортируемых молекул. Липидная фаза мембран хорошо проницаема для ограниченного числа неполярных молекул, к числу которых относят стероиды, тиреоидные гормоны, жирные кислоты, а также газы O_2 , и N_2 . Такие вещества пересекают мембрану в результате *простой диффузии* по концентрационному градиенту. Подавляющее большинство полярных и заряженных молекул переносится через мембрану с помощью различных транспортных белков. Различают пассивные, которые осуществляют трансмембранный перенос веществ за счет концентрационного градиента и активные транспортные системы. В этом процессе транспортные белки играют роль своеобразных пор или каналов, по которым гидрофильные молекулы проходят через мембрану, такой перенос веществ называют *облегченной диффузией*. Так функционирует анионный канал в мембране эритроцита, обеспечивающий движение анионов Cl^- и HCO_3^- в противоположных направлениях .

Мембранный белок,
осуществляющий
транспорт анионов

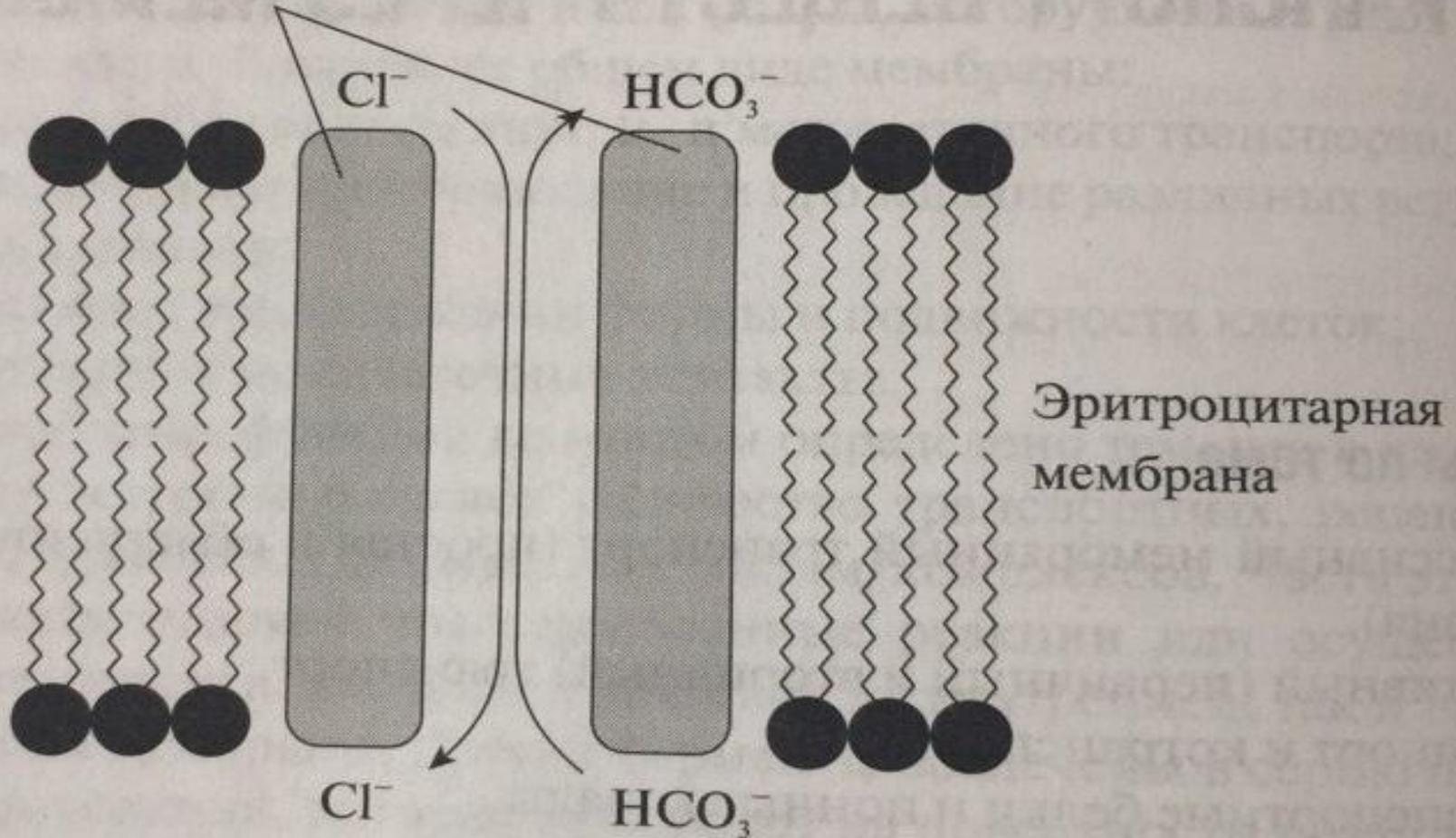
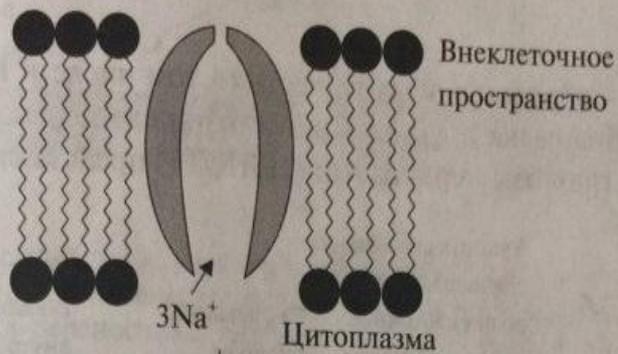


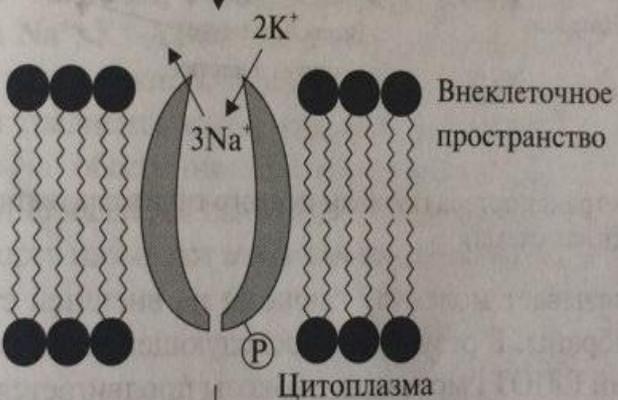
Рис. Анионный канал мембраны эритроцитов. Хлорид- и бикарбонат-ионы движутся в противоположных направлениях по градиентам концентраций.

Другой вид трансмембранного переноса веществ против градиента концентраций совершается за счет внешнего источника энергии, которым является гидролиз АТФ. Его называют *активным транспортом*. Примером системы активного транспорта может быть $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -АТФаза плазматических мембран клеток животных и человека. Этот фермент, состоящий из двух пар идентичных субъединиц $(\alpha\beta)_2$, осуществляет трансмембранный перенос ионов Na^+ из клетки наружу, а ионов K^+ — в противоположном направлении:

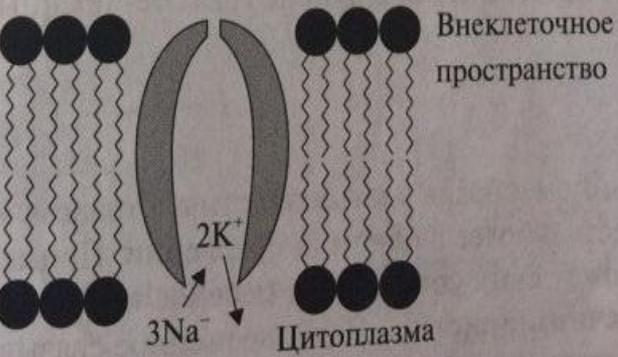
Каталитический цикл начинается со связывания трех ионов натрия с Na^+ , K^+ -АТФазой на цитоплазматической стороне мембраны (рис. 8-2а). После этого происходит фосфорилирование фермента и изменение его конформации. В результате вход с цитоплазматической стороны закрывается, а выход с наружной стороны мембраны открывается. В этот момент происходит высвобождение трех ионов натрия во внеклеточное пространство и связывание двух ионов внеклеточного калия. Связывание K^+ активирует дефосфорилирование фермента. Это приводит к закрытию наружного выхода и открытию с цитоплазматической стороны мембраны, которое приводит к высвобождению K^+ в цитоплазму.



АТФ
АДФ



Фн



Каталитический цикл начинается со связывания трех ионов натрия с Na^+ , K^+ -АТФазой на цитоплазматической стороне мембраны. Далее происходит фосфорилирование фермента и изменение его конформации. В результате вход с цитоплазматической стороны закрывается, а выход с наружной стороны мембраны открывается. В этот момент происходит высвобождение трех ионов натрия во внеклеточное пространство и связывание двух ионов внеклеточного калия. Связывание K^+ активирует дефосфорилирование фермента. Это приводит к закрытию наружного выхода и открытию с цитоплазматической стороны мембраны, которое приводит к высвобождению K^+ в цитоплазму.

Особенности функционирования мембранных транспортеров

Унипорт - перенос любых веществ (в том числе ионов) с одной стороны мембраны на другую. Принцип такого переноса на примере транспортера глюкозы первого типа (ГЛЮТ1).

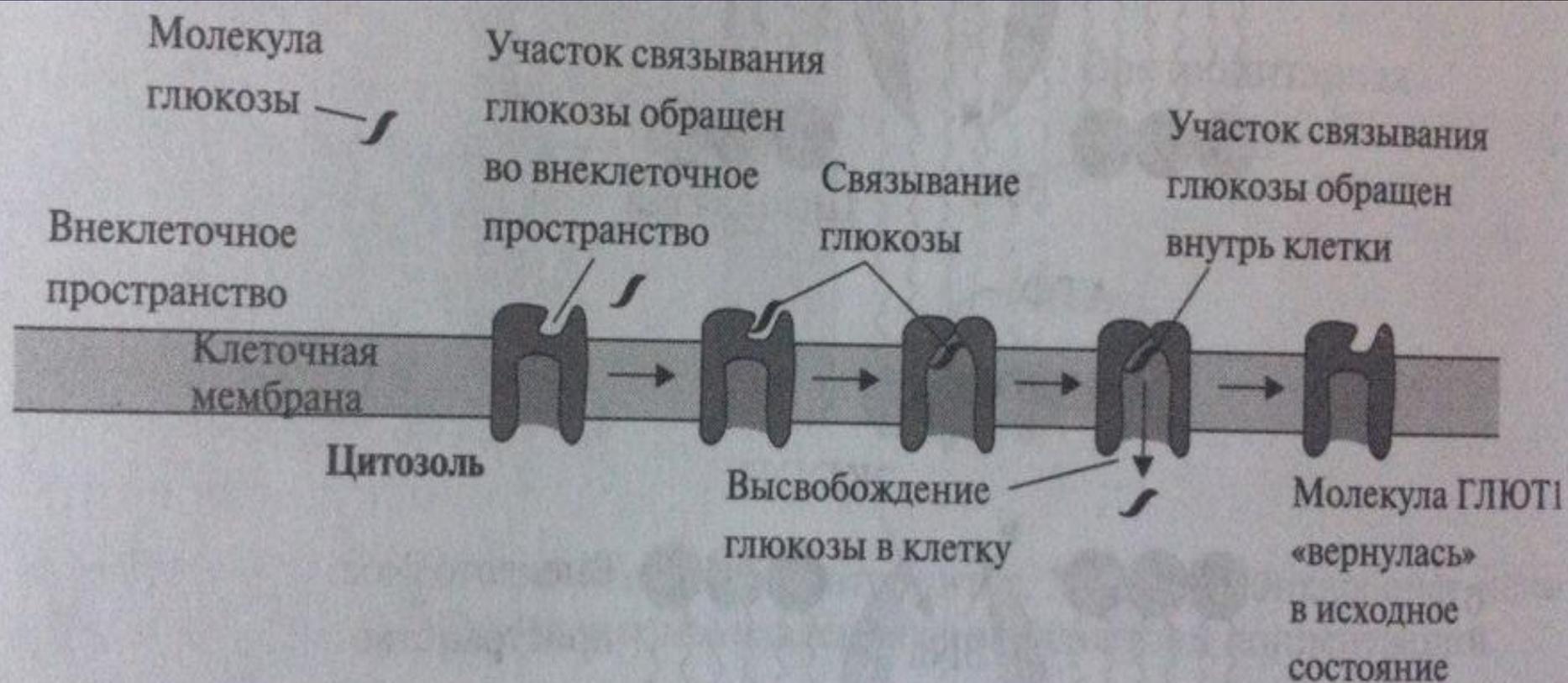


Рис. Работа транспортера глюкозы первого типа в плазматической мембране клеток

ГЛЮТ1 связывает молекулу глюкозы на внешней стороне плазматической мембраны. В результате последующей серии конформационных изменений ГЛЮТ1 молекула глюкозы продвигается по этому белку ко внутренней поверхности мембраны и в конце концов оказывается в цитозоле клетки. Считают, что по такому принципу действуют многие белки-переносчики, осуществляющие трансмембранный транспорт веществ.

Симпорт

Этим термином обозначают совместный трансмембранный перенос двух веществ и более в одном направлении. Примером такого рода транспорта может быть совместный перенос глюкозы и ионов натрия* в клетки кишечника. Одновременное связывание глюкозы к ионам натрия на внешней стороне мембраны вызывает такое изменение конформации молекулы белка-переносчика, которое способствует поступлению этих веществ в цитозоль клетки. После высвобождения глюкозы и ионов Na^+ молекула переносчика возвращается в исходное состояние.



Рис. Совместный транспорт глюкозы и ионов натрия в клетку.

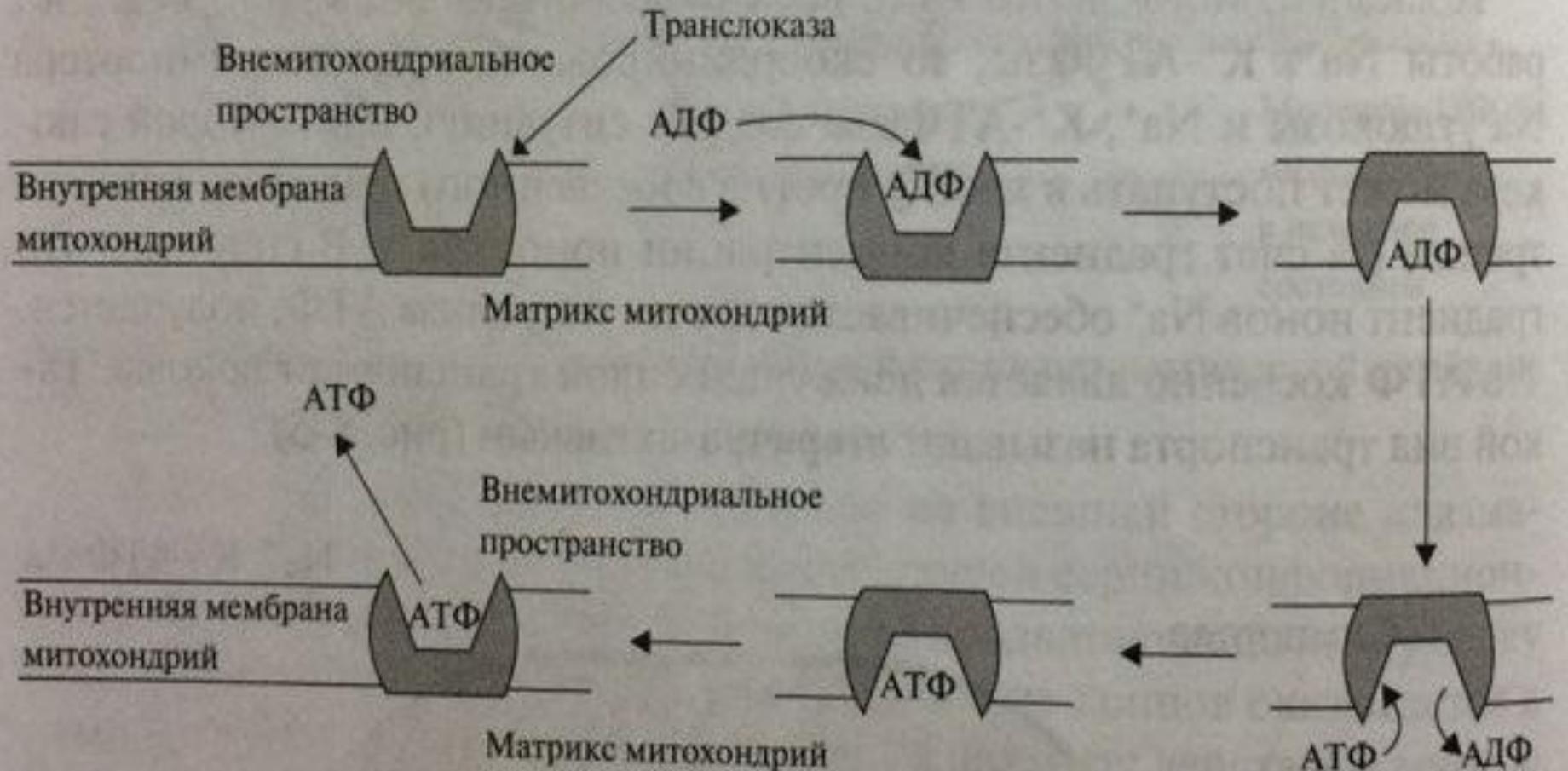
Поскольку ионы натрия все время выкачиваются из клетки за счет работы Na^+ , K^+ - АТФазы, то скоординированная работа симпортера Na^+ /глюкозы и Na^+ , K^+ - АТФазы создает ситуацию, при которой глюкоза может поступать в клетку против собственного градиента концентрации (за счет градиента концентрации ионов Na^+). В силу того что градиент ионов Na^+ обеспечивается за счет гидролиза АТФ, получается, что АТФ косвенно является движущей силой транспорта глюкозы. Такой вид транспорта называют вторично-активным.



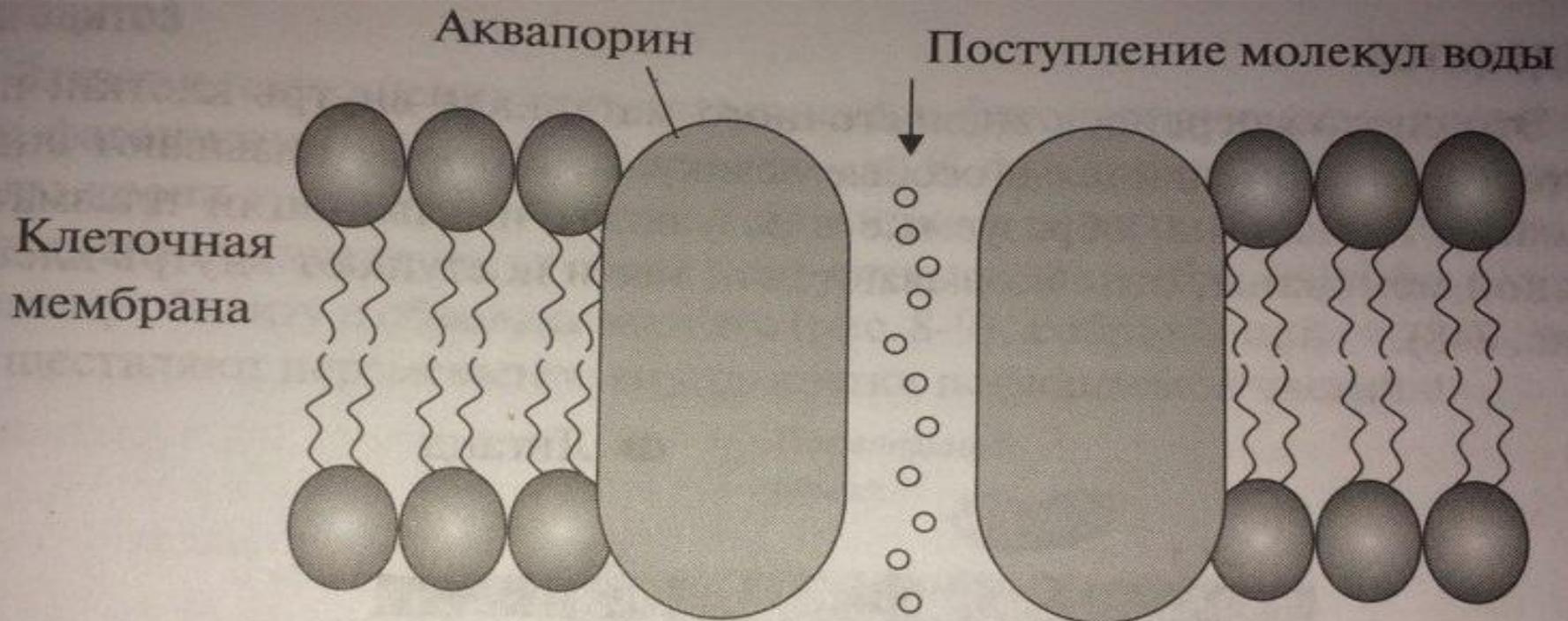
Рис. Система совместного транспорта глюкозы и ионов натрия

Подобный механизм функционирует и в случае Na^+ -зависимого всасывания аминокислот в кишечнике. Это способствует более эффективному, всасыванию аминокислот, образовавшихся в ходе переваривания пищевых белков в желудочно-кишечном тракте.

Антипорт — совместный трансмембранный перенос двух веществ и более в противоположном направлении. Примером антипорта, который осуществляется без затрат энергии АТФ, может служить работа транслоказы адениновых нуклеотидов внутренней мембраны митохондрий



Каналы – важный класс систем пассивного транспорта. В их образовании могут участвовать белки, специфичные для определенного типа клеток (например, анионный канал эритроцитов), водные и ионные каналы. Водные каналы позволяют клетке регулировать свой объем и внутреннее осмотическое давление. В их образовании участвует особый мембранный белок *аквапорин*, который и определяет проницаемость мембран клеток для воды.



У человека обнаружено не менее 11 аквапориноподобных белков. Физиологическая важность аквапоринов наиболее заметна в почках, где в течение суток при их непосредственном участии происходит реабсорбция воды из первичной мочи. Аквапорины также присутствуют в клетках слюнных желез.

Важными системами пассивного транспорта являются регулируемые каналы, пропускная способность которых зависит от поступления внешнего сигнала. В зависимости от типа сигнала различают *лиганд-* и *потенциал-зависимые ионные каналы*.

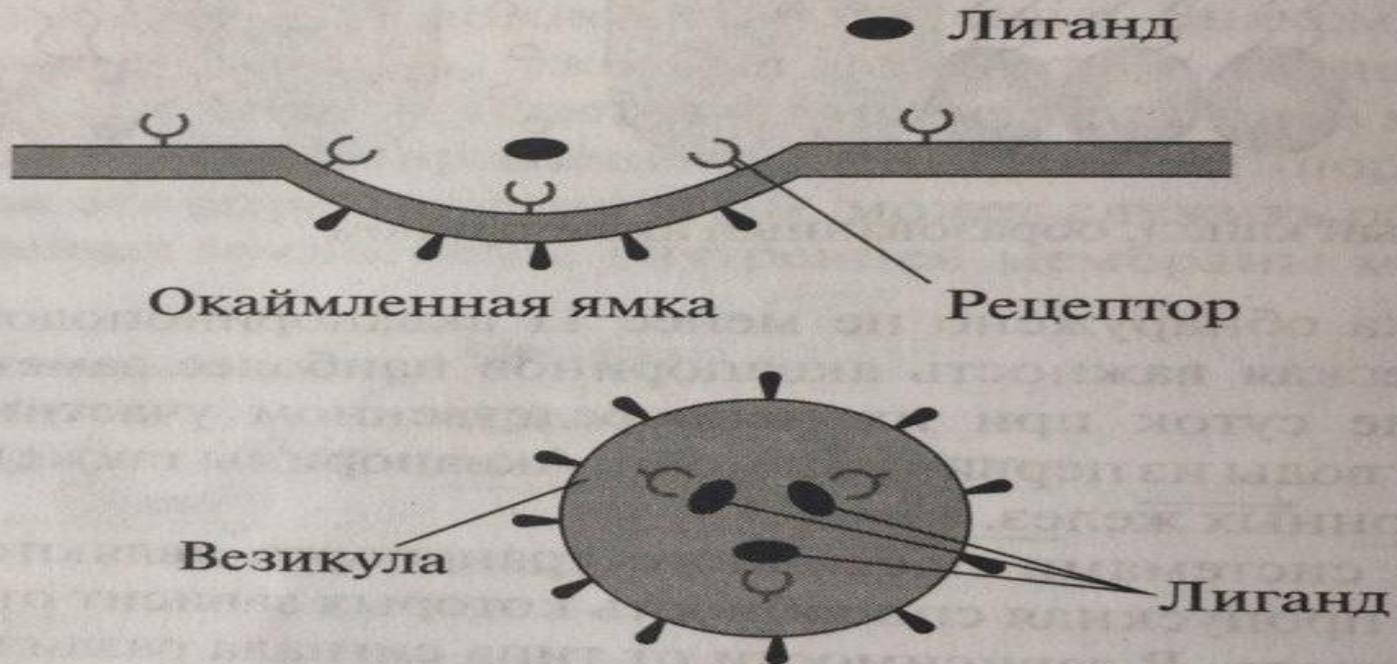
В первом случае сигналом для открытия канала служит лиганд (лигандом в биохимии называют различные по структуре молекулы, которые специфически связываются со своим рецептором.) Связывание лиганда со своим мембранным рецептором способствует открытию канала в мембране. Так действует, например, ацетилхолиновый рецептор, представляющий собой лигандзависимый ионный канал.

ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС МАКРОМОЛЕКУЛ, НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ЧАСТИЦ

Помимо транспорта низкомолекулярных веществ, биологические мембраны осуществляют перенос различных макромолекул и крупных частиц. В зависимости от направления их движения различают *эндоцитоз*, т. е. поглощение веществ или частиц клеткой, и *экзоцитоз* – выделение веществ

Эндоцитоз

Это способ переноса внеклеточного материала внутрь клетки, при котором он помещается в особые везикулы, которые называют эндосомами. Эндосомы образуются в результате инвагинации плазматической мембраны, отпочковываются от нее и поступают внутрь клетки.

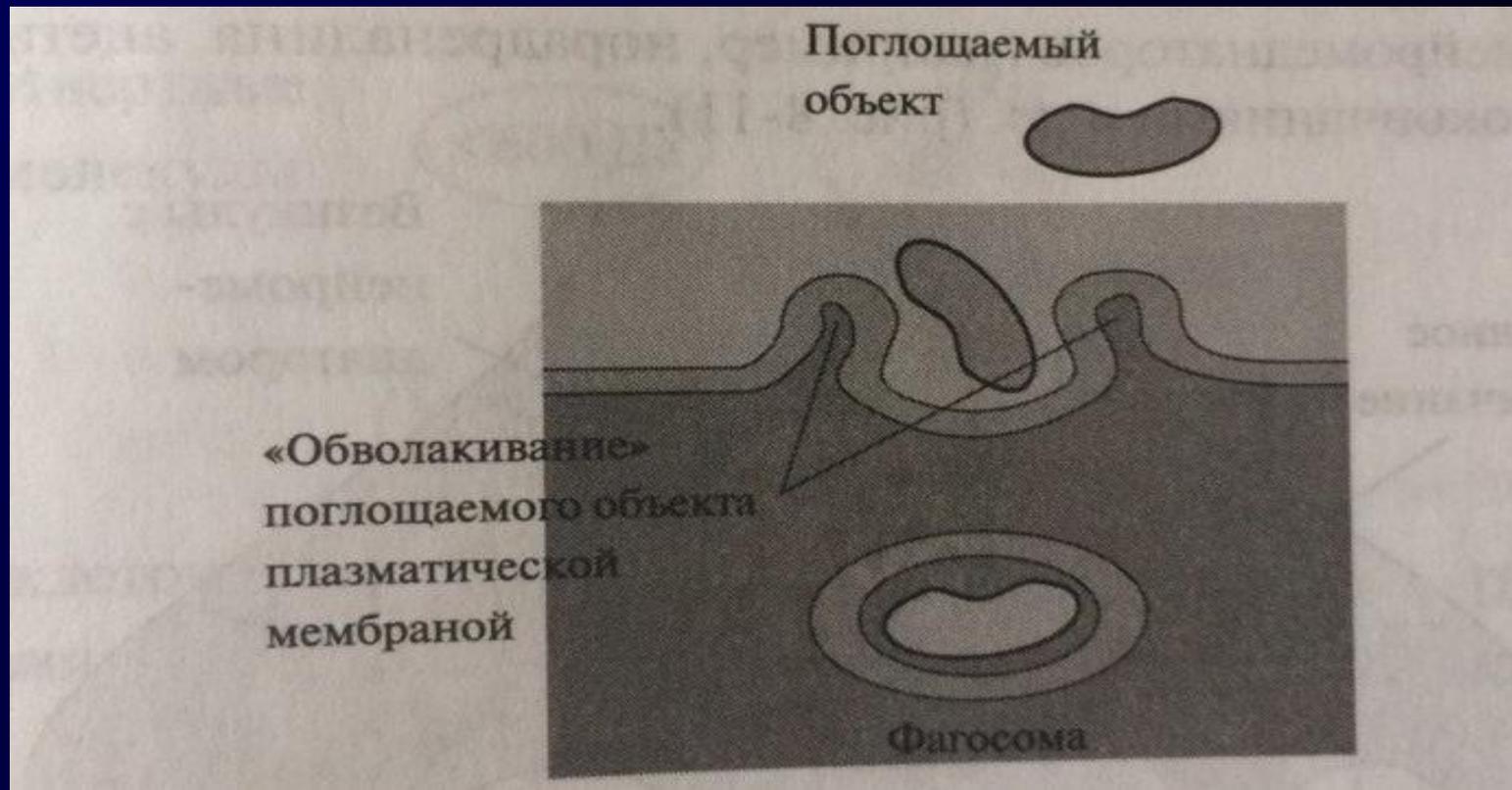


Выделяют несколько вариантов эндоцитоза: рецептор – опосредованный эндоцитоз, фагоцитоз и пиноцитоз.

Рецептор-опосредованный эндоцитоз - специфический способ переноса макромолекул внутрь клетки, при котором транспортируемое вещество взаимодействует со своим рецептором, расположенным на плазматической мембране. Образование лиганд-рецепторного комплекса сопровождается втягиванием (инвагинацией) этого участка мембраны и формированием везикулы (эндосомы), которая отпочковывается от плазматической мембраны и поступает внутрь клетки. В образовании эндосом участвуют особые участки плазматической мембраны, называемые окаймленными ямками. В них находится белок клатрин, который отвечает за формирование покрытых клатрином везикул и импорт рецепторов внутрь клетки. Специфичность такого вида эндоцитоза определяется наличием соответствующих рецепторов на плазматической мембране.

Фагоцитоз

Захват и поглощение инородных частиц фагоцитирующими клетками или фагоцитами называют *фагоцитозом*. К фагоцитам относят нейтрофилы крови и макрофаги, присутствующие в разных тканях организма. Фагоциты прикрепляются своей плазматической мембраной к фагоцитируемому объекту и обволакивают его, а образующиеся эндосомы осуществляют перемещение внутрь клетки поглощаемой частицы.

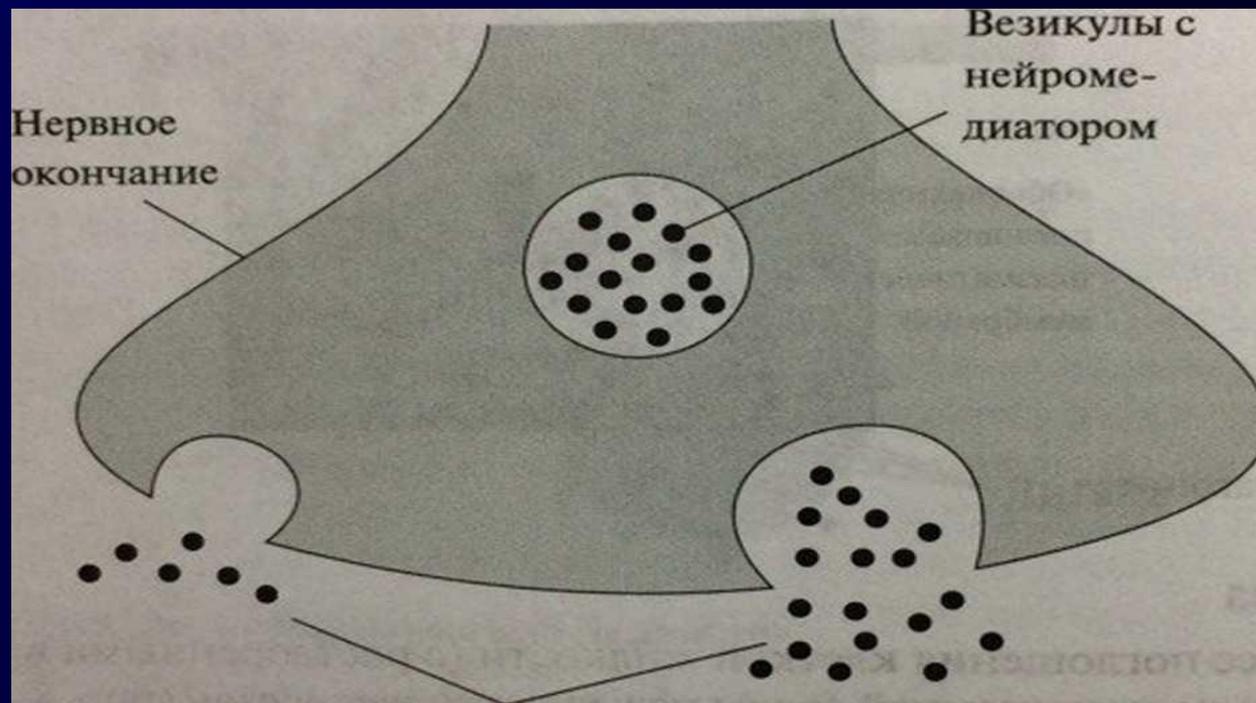


Пиноцитоз

Процесс поглощения клеткой жидкости (с растворенными в ней веществами) из окружающей среды называют *пиноцитозом*. Он во многом сходен с фагоцитозом, и в фагоцитирующих клетках осуществляется теми же участками мембраны, которые участвуют в фагоцитозе.



Экзоцитоз — выведение веществ из клетки. В ходе этого процесса экспортируемые молекулы упаковываются в секреторные везикулы гранулы, которые двигаются по направлению к плазматической мембране, сливаются с ней, высвобождая содержимое во внеклеточное пространство. Таким образом осуществляются секреция пищеварительных ферментов, вырабатываемых клетками поджелудочной железы, высвобождение нейромедиаторов (например, норадреналина, ацетилхолина) нервными окончаниями и др.



Молекулы нейромедиатора поступившие в синаптическую щель

ПАРАКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ

Помимо трансклеточного транспорта веществ, в котором задействованы различные клеточные поры, каналы и переносчики, электролиты, вода, а также некоторые другие низкомолекулярные вещества (например, мочевины) могут проникать через межклеточные контакты. Так вид транспорта получил название *параклеточного*. Он играет особенно важную роль в эпителиальных тканях. Параклеточная проницаемость определяется состоянием многочисленных белков клеточной поверхности.

Они образуют плотные контакты (за это отвечают такие как окклюдины, клаудины), щелевые контакты (коннексины) и осуществляют межклеточную адгезию (кадгерины), участвуют в связывании с белками внеклеточного матрикса (интегрины) и белками цитоскелета. Эти белки связывают эпителиальные клетки друг с другом и контролируют проникновение веществ через межклеточное пространство.

Инертные
молекулы

<600 Да

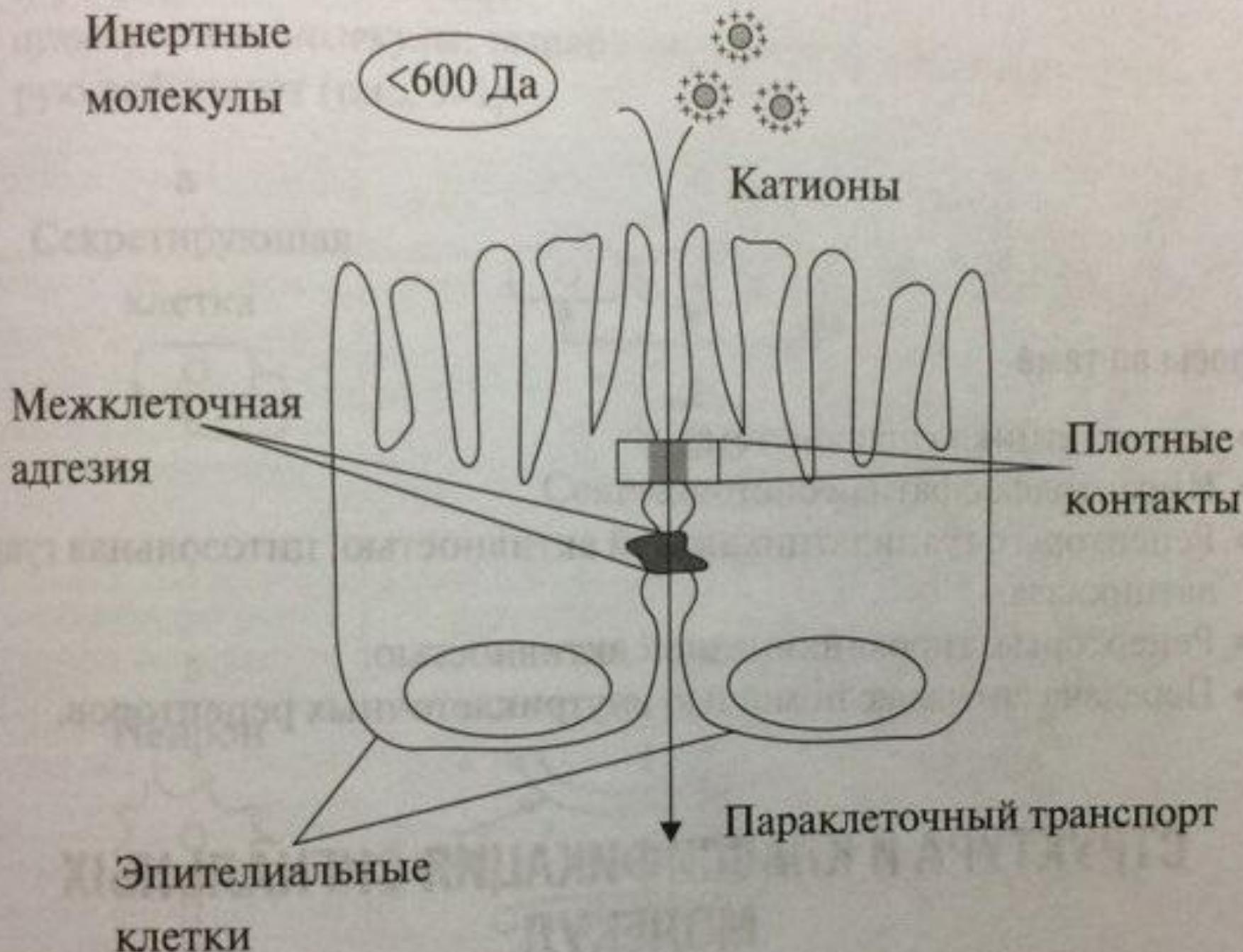
Катионы

Межклеточная
адгезия

Плотные
контакты

Эпителиальные
клетки

Параклеточный транспорт



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**