

- С Т А Т Т І -

Погляд на проблему

УДК 612.014

Веснина Л.Э.

ЛИПИДНЫЕ РАФТЫ: РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

В статье приведены данные литературы, посвященные изучению роли липидных рафтов - микродоменов липидного бислоя клеточной мембраны, обогащенных гликофинголипидами, стеринами и липидами с насыщенными жирными кислотами в регуляции состояния клеточных мембран. Показана роль различных компонентов липидных рафтов, особенностей их взаимодействия в процессах клеточной сигнализации, возможность наличия как положительного, так и отрицательного контроля передачи сигнала. Показана перспективность дальнейших исследований особенностей функционирования липидных микродоменов мембраны, их участия в клеточной сигнализации, регуляции функционального состояния клеточных мембран, что станет теоретической основой не только для раскрытия определенных звеньев патогенеза, но и разработки эффективных средств патогенетической терапии и полноценной профилактики целого ряда заболеваний.

Ключевые слова: липидные рафты, клеточная мембрана, регуляция, сигнальная трансдукция

Вопрос выяснения роли мембранных липидов в процессах клеточной сигнализации остается актуальной проблемой биологии и физиологии клетки. Исследования последних десятилетий показали, что липидный компонент мембраны — не просто пассивный носитель белков, которые реализуют определенные функции, а равноправный участник большинства биохимических процессов.

Согласно самой старой, но до сих пор остающейся в силе молекулярной модели клеточных структур двойной липидный слой является основным составом всех клеточных мембран [10]. Однако эта теория в последующие десятилетия подверглась значительной трансформации. Также не менее значительные изменения коснулись известной модели Зингера-Никольсона, согласно которой в однородном липидном море «плавают» белки [41].

Работы последних десятилетий четко определили, что плазматическая мембрана не является случайным морем липидов. Напротив, в этом море липиды «упаковываются» вставочными трансмембранными белками [5,8,15] с формированием структур, которые определяют организацию презентации белковых молекул в липидном бислое.

Согласно современному представлению концепция строения клеточной мембраны отражает динамическую реструктуризацию с формированием молекулярных высокоуровневых кластеров, необходимых клетке для выживания [46].

Как стало понятно, в реализации целого спектра клеточных функций важную роль играет именно гетерогенность биологических мембран

[20,37]. Белки и липиды мембраны обладают билатеральной композиционной асимметрией, формирование которой требует потребления значительного количества АТФ [44].

Важной особенностью оказалась возможность образования вокруг определённых белков специфических областей, обогащенных гликофинголипидами, стеринами и липидами с насыщенными жирными кислотами. Эти микродомены липидного бислоя клеточной мембраны, участки плотно-упакованного липида, плавающего на поверхности жидкого фосфолипида, получили название липидный рафт (от англ. lipid raft - липидный плот).

Концепция липидных рафтов была введена для объяснения механизмов образования богатых гликолипидами апикальных мембран эпителиальных клеток [40]. В последствие гипотеза о существовании липидных рафтов получила новые подтверждения, дорабатывалась и была обобщена как принцип мембранной субкомпартиментализации, который присущ не только пост-Гольджи трафику протеинов, но также и процессам эндоцитоза, сигнализации и многим другим функциям мембраны [37,38].

В настоящее время понятие «мембранные рафты» определяют как динамическую наноразмерную, обогащенную стеролом и сфинголипидами, упорядоченную ассоциацию специфических белков, в которой метастабильное состояние покоя может быть активировано объединением специфических липид-липидных, белково-липидных и белок-белковых взаимодействий [11,20,36].

Будучи относительно нерастворимым в ок-

ружающих липидах, рафт является достаточно гетерогенной и нестабильной структурой размером от 50 до 200 нм. Встраивание специфических мембранных белков в липидный рафт приводит к его стабилизации, а последующее связывание лигандов с рецепторами или гликофинголипидами, локализующимся в таких рафтах, приводит к их слиянию и запускает передачу внутриклеточного сигнала. Такие домены стабильны, способны существовать длительное время и перемещаются в мембране как единое целое. Они отличаются от основной части мембраны как по белковому и липидному составу, так и по функциям, которые они выполняют [21].

Мембранные рафты, которые характеризуются высокой концентрацией холестерина, сфинголипидов и насыщенных жирных кислот можно найти во всех типах клеток.

Интерес к рафтам вызван тем, что появляется всё больше экспериментальных данных, подтверждающих, что эти липидные структуры придают боковое разделение мембранным белкам, способствуя тем самым пространственной организации и регулированию мембранных протеинов, вовлеченных во многие жизненно важные клеточные процессы, такие как сортировка белков, их доставка в мембраны, клеточная пролиферация, апоптоз и клеточная сигнализация.

Плавающая на поверхности липидного бислоя, рафты могут взаимодействовать друг с другом, регулируя проведение сигнала снаружи внутрь клетки. Ответы при этом могут быть самые разнообразные: от активации клеточного деления до апоптоза.

Впервые липидные рафты были обнаружены как лёгкая фракция клеточной мембраны, устойчивая к неионному детергенту Тритону X-100 при низкой температуре (+4 °C), когда липидная мембрана, находящаяся в жидкой неупорядоченной фазе, растворялась, а липиды в жидкой упорядоченной фазе сохраняли свою целостность [21].

Существуют различные мнения, доказывающие существование наноразмерных рафтов. Последние исследования показывают, что состав плазматических мембран определяется критической точкой смешивания [14].

В живых клетках рафты могут быть стабилизированы олигомеризацией белков или липидов практически без участия энергии. Таким образом более крупные и стабильные рафты образуются введением протеинов в определенный рафтовый домен лигацией и/или путем скаффолдинга. Аффинитет рафта может быть в дальнейшем расширен путем олигомеризации [19,34].

В некоторых случаях рафты могут стабилизироваться за счет белок-белковых и белок-липидных взаимодействий, формируя более крупные «рафтовые платформы» [15,36]. Слияние специфических наноразмерных рафтов в

более крупные и более стабильные платформы представляет функционализацию специфических рафтов в мембранном трафике как в биосинтетических и эндоцитозных сигнальных путях, так и в сигнальной трансдукции и других рафт-ассоциированных процессах [11,20,36].

Большинство рафтовых протеинов находится в отдельных пространственно различных наноразмерных рафтах. Важно, что размер рафта и его состав будет зависеть от клеточного окружения. Например, рафт в апикальной мембране эпителиальных клеток в состоянии покоя [24] будет отличаться от таких же в плазматической мембране фибробластов или иммунцитов. Функционализация покоящегося состояния рафтов будет приводить к другой организации, в зависимости от того, каким образом будет опосредовано слияние специфических наноразмерных рафтов [11].

Недавние исследования с использованием современных спектроскопических методов выявили интересные нюансы того, как липиды и белки ведут себя в сверхнасыщенных двухслойных мембранах [35]. Эти исследования подтвердили существование микродоменов, образующих специфические области в плазматической мембране живых клеток и богатых холестерином и гликолипидами, особенно сфинголипидами, такими как GM1 [25] и GPI-заякоренными протеинами. Широко представленные сфинголипиды, примером которых является ганглиозид GM1, в целом являются характерным признаком рафтов.

Определяющее значение для структуры и целостности липидных микродоменов, которые характеризуются более плотной упаковкой, имеет уровень мембранного холестерина [3,20,30].

Важность холестерина для образования рафтов была показана при обработке мембраны циклодекстраном. Циклодекстран, специфически связывая холестерин и удаляя его из липидной мембраны, приводит к растворению рафта в окружающих фосфолипидах.

Высказываются многочисленные гипотезы о роли холестерина и рафтов в передаче сигнала с поверхности мембраны к внутриклеточным структурам и, в частности, в процессах реорганизации и динамики актинового цитоскелета. Известно, что липидные рафты тесно связывают плазматическую мембрану с цитоскелетом и участвуют в клеточной поляризации [2,28].

Протеомный анализ выявил включение в состав рафтов различных актин-связывающих белков [28]. Было предположено, что липидные рафты обладают способностью регулировать активацию, передачу сигнала и перестройку цитоскелета, что делает их чрезвычайно важными для механизмов, управляющих клеточной локомоцией, включая направленную миграцию, а также для поддержания формы и размера клеток и связанного с ними транспорта. Цитоскелет,

кроме того, має важке значення для внутріклеточного переносу компонентів клітки і для восприяття динамічної і статичної навантаження на клітку.

Нарушення структури ліпідних рафтів, помітним, можуть ініціювати різні процеси реорганізації цитоскелета, включаючи полімеризацію примембранного актина [32]. Результати досліджень, отриманих на культивованих остеобластах МС3Т3, клітках аденокарциноми РС3 і асцитних клітках, показали, що зниження рівня мембранного холестерину ініціює полімеризацію актина і збирання філаментів [17,32].

Нормальне вміст мембранного холестерину необхідно для TNFR1-опосередованої передачі сигналу в остеобластических МС3Т3 [47]. Істощення холестерину може руйнувати ліпідні рафти, які мають важке значення для TNFR1-опосередованого фосфорилування кинази АКТ.

Повредження ліпідного рафта видаленням холестерину з кліток в суспензії з використанням метил- β -циклодекстрини порушує сигналізацію через NF- κ B-сигнальний шлях і транскрипцію провоспалительного цитокіну IL-1 β , але не впливає на адгезію кліток, поширення або морфологію. Отримані результати дозволили передбачити єдиний механізм, за допомогою якого топографія поверхні модулює активацію сигнального шляху NF- κ B через холестерол-обогачені рафт-асоційовані адгезивні/сигнальні структури [48].

Відкриття рафтів в складі мембран дозволило по-новому поглянути на відому проблему сучасної мембранології - залежність функціонування мембранних білків від ліпідного складу мембран.

Ліпідний склад мембрани збалансований таким чином, що дозволяє створити необхідні умови для коректної і ефективною роботи мембранних білків. Структура і функції мембранних протеїнів тісним чином пов'язані з їх ліпідним оточенням [31,33]. Через гетерогенності кліткової мембрани, білки розділені між різними ліпідними доменами збираються в певних місцях і утворюють функціональні комплекси [12,43,45]. Ця латеральна організація дуже важка для різних кліткових процесів, таких як зливання мембран [4,18], трафік протеїнів [1] і сигнальна трансдукція [16,26,39].

Ряд даних свідчить про те, що асоціація з рафтами може бути вирішальним фактором, що визначає активність інтегральних мембранних білків, в тому числі іонних каналів [2,7]. З ліпідними рафтами і кавеолами тісно пов'язано розподіл і концентрація ключового для контролювання активності кліток іона Ca^{2+} . В значній мірі в ліпідних

рафтах присутні кальцієві канали і переносчики, які грають важку роль в регуляції кліткових взаємодій і виконанні функцій [42]. Руйнування ліпідних рафтів ускладнює або навіть виключає здатність пропускати переміщення хвиль Ca^{2+} в клітках. Крім того, сплески іонів кальцію значно впливають на ключові функції нормальних кліток і в патологічно змінених клітках, наприклад, на кліткове ділення, кліткове виживання і кліткову смерть.

Ліпідні рафти багаті білками, які мають суттєве значення для когезії і передачі сигналу, такими як рецептори, білки зв'язування кліток, іонні переносчики і комплекси іонних каналів, включаючи, наприклад, аквапори, а також рецептори хемокинів, нейротрансмітерів, рецептори гормонів і факторів росту. Згадані білки і білкові комплекси взаємодіють з внутріклеточними системами G-білків, які передають сигнал, отриманий рецепторами, в цитоплазму і ядро клітки [13,23,25].

Відомо, що ліпідні рафти грають ключову роль в внутріклеточному транспорті білка, активності рецепторів і ліпідів [13]. Фізичне стан ліпідних рафтів сприяє локалізації і обмеженню подвижності множини білків, що сприяє функціональному формуванню відповідних сигнальних комплексів.

В ліпідних рафтах закріплені додаткові білки, такі як коннексини, CD38, CD19, Thy-1 і CD59 за допомогою білків і рецепторів, пов'язаних з глікозилфосфатидилінозитолом (GPI), які дозволяють їм взаємодіювати з клітковими функціями.

Роль ліпідних рафтів важка як на етапі передачі сигналів при диференціюванні Т-лімфоцитів так і при презентації чужорідного антигену, забезпеченні зв'язі між Т-кліткою рецептором TCR і цитоскелетом [36]. Рецептори Т-кліток, які розпізнають навантажений антигеном головний комплекс гістосоматимості на поверхні клітки антигенпрезентуючої клітки (АПК), кластеризуються саме в рафтовій фазі і додатково скріплюються актиновими нитями з боку цитоплазми. Це скоплення рецепторів обох кліток формує область щільного контакту - імунний синапс між Т-лімфоцитом і АПК.

Участь рафтової фази в формуванні імунного синапсу принципово: втрата холестеролу або модифікація учасників в презентації білків з втратою зв'язування з рафтами призводить до порушення презентації антигену.

Деякі кліткові білки специфічно локалізуються в ліпідних рафтах. Серед них білки з гліцерофосфатидилінозитолом, ацетилювані тирозинкінази родини Src і трансмембранні білки. Протеїномітна ідентифікація

фикация липидных рафтов позволила выявить в липидных рафтах и/или кавеолах рецепторные тирозинкиназы (RTK), G-протеин-связанные рецепторы (GPCR), G-протеины, киназы и фосфатазы [9]. Другие белки присоединяются к рафту только после активирования (рецепторы Т-клеток, рецепторы В-клеток, CD39 и др.).

Такое богатое представительство сигнальных белков в рафтовой фазе подтверждает участие рафтов в регуляции мембранных процессов. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможном существовании нескольких различных механизмов, посредством которых рафты контролируют клеточную сигнализацию. Например, рафты могут содержать неполные компоненты сигнальных путей, которые активируются, когда рецептор или другие необходимые молекулы рекрутируются в рафт. Рафты могут также играть важную роль в ограничении сигналов или путем физического поглощения сигнальных компонентов для блокирования неспецифических взаимодействий, или ингибированием внутренней активности сигнальных белков, присутствующих в рафтах [29].

Особенности такого взаимодействия можно рассмотреть на примере ограничения активности ядерного фактора транскрипции NF-κB. В условиях теплового стресса при сепсисе в Т-клетках в первую очередь реагирует CARD-содержащий белок CARD11 - Carma1, без привлечения TCR, что приводит к мембранному рекрутированию протеинкиназы Cθ (PKCθ) и секвестрации серин-специфичной киназы IκB (IKK) и NF-κB комплексов в липидных рафтах. В противоположность TCR-направленного мембранного рекрутирования PKCθ и IKK, что приводит к активации NF-κB, гипертермический стресс вызывает немедленное подавление NF-κB в Т-клетках. IKK и NF-κB-IκBα комплексы в липидных рафтах находятся вдали от цитоплазматической протеасомы, что повышает их стабильность для поддержания неактивной формы. В совокупности эти согласованные действия вносят свой вклад в гипертермически-ассоциированную репрессию NF-κB и апоптотическую потерю Т-клеток при сепсисе [49].

В целом, липидные рафты, несмотря на свои маленькие размеры могут составлять относительно большую долю плазматической мембраны. Различаясь по составу и свойствам липидных композиций и белков, рафты могут быть пространственно разделены в мембране для выполнения конкретных функций. Общая картина, которая возникает при анализе результатов исследования роли липидных рафтов в регуляции мембранных процессов, свидетельствует о наличии как положительного, так и отрицательного контроля передачи сигнала. В случае позитивного контроля рафт, содержащий различные сигнальные протеины, может кластеризоваться или наоборот, выступать в роли предохранителя, приводя к передвижению и смешиванию

компонентов и, в результате, активации путей передачи сигнала. При выполнении негативной регуляторной роли рафты могут пространственно разделять взаимодействующие компоненты для блокирования неспецифической активации сигнальных путей или непосредственно подавлять активность сигнальных белков.

Накопленный значительный объем результатов экспериментальных исследований подтверждает важность и необходимость полноценного функционирования липидных микродоменов мембраны. Значимость этих данных во многом предопределяется возможностью их эффективного использования для раскрытия механизмов патогенеза целого спектра заболеваний. Так мембранные рафты проливают новый свет на происхождение метаболических нарушений и распространенных патологий, таких как рак, резистентность к инсулину, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания и болезнь Альцгеймера [22]. Рафты стали недостающим звеном в общей структуре механизмов развития атеросклероза [27].

Согласно мнению современных исследователей, функциональность клеточной мембраны зависит от тщательно спланированных и взаимозависимых свойств липидов и белков, образующих ансамбли, биология и физиология которых остается проблемой и источником для новых идей на будущие годы [6].

Полученные к сегодняшнему дню результаты раскрывают перспективу дальнейших исследований особенностей функционирования липидных микродоменов мембраны, их участия в клеточной сигнализации, регуляции функционального состояния клеточных мембран. Эти исследования станут теоретической основой не только для раскрытия определенных звеньев патогенеза, но и разработки эффективных средств патогенетической терапии и полноценной профилактики целого ряда заболеваний.

Литература

1. Bretscher M.S. Cholesterol and the Golgi apparatus / M.S. Bretscher, S. Munro // *Science*. – 1993. – V. 261. – P. 1280–1281.
2. Brown D. A. Lipid rafts, detergent-resistant membranes, and raft targeting signals / D. A. Brown // *Am. J. Physiol.* – 2006. – V. 21. – P. 430–439.
3. Brown D. A. Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts / D.A. Brown, E. London // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 17221–17224.
4. Chamberlain L.H. SNARE proteins are highly enriched in lipid rafts in PC12 cells: Implications for the spatial control of exocytosis / L.H. Chamberlain, R.D. Burgoyne, G.W. Gould // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – V. 98. – P. 5619–5624.
5. Coskun Ü. Membrane rafting: From apical sorting to phase segregation / Ü. Coskun, K. Simons // *FEBS Lett.* – 2010. – V. 584. – P. 1685–1693.
6. Coskun U. Cell membranes: the lipid perspective / U. Coskun, K. Simons // *Structure*. – 2011. – V. 19(11). – P. 1543–1548.
7. Edidin M. The state of lipid rafts: from model membranes to cells / M. Edidin // *Biophys. Biomol. Struct.* – 2003. – V. 32. – P. 257–283.
8. Engelman D.M. Membranes are more mosaic than fluid / D.M. Engelman // *Nature*. – 2005. – V. 438. – P. 578–580.
9. Foster L.J. Unbiased quantitative proteomics of lipid rafts reveals high specificity for signaling factors / L.J. Foster, C.L. De Hoog, M. Mann // *PNAS*. – 2003. – V. 100. – P. 5813–5818.

10. Gorter E. On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood / E. Gorter, F. Grendel // *J. Exp. Med.* – 1925. – V. 41. – P. 439–443.
11. Hancock J.F. Lipid rafts: Contentious only from simplistic standpoints / J.F. Hancock // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. – V. 7. – P. 456–462.
12. Hanzal-Bayer M.F. Lipid rafts and membrane traffic / M.F. Hanzal-Bayer, J.F. Hancock // *FEBS Lett.* – 2007. – V. 581. – P. 2098–2104.
13. Helms J.B. Lipids as targeting signals: lipid rafts and intracellular trafficking / J.B. Helms, C. Zurzolo // *Traffic.* – 2004. – V. 5(4). – P. 247–254.
14. Honerkamp-Smith A.R. An introduction to critical points for biophysicists; observations of compositional heterogeneity in lipid membranes / A.R. Honerkamp-Smith, S.L. Veatch, S.L. Keller // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – V. 1788. – P. 53–63.
15. Jacobson K. Lipid rafts: At a crossroad between cell biology and physics / K. Jacobson, O.G. Mouritsen, R.G.W. Anderson // *Nat. Cell Biol.* – 2007. – V. 9. – P. 7–14.
16. Kawabuchi M. Transmembrane phosphoprotein Cbp regulates the activities of Src-family tyrosine kinases / M. Kawabuchi [et al.] // *Nature.* – 2000. – V. 404. – P. 999–1003.
17. Klausen T.K. Cholesterol modulates the volume-regulated anion current in Ehrlich-Lettre ascites cells via effects on Rho and F-actin / T.K. Klausen, C. Hougaard, E.K. Hoffmann, S.F. Pedersen // *Am. J. Physiol.* – 2006. – V. 291. – P. 757–771.
18. Lang T. SNAREs are concentrated in cholesterol-dependent clusters that define docking and fusion sites for exocytosis / T. Lang [et al.] // *EMBO J.* – 2001. – V. 20. – P. 2202–2213.
19. Levental I. Palmitoylation regulates raft affinity for the majority of integral raft proteins / I. Levental, D. Lingwood, M. Grzybek [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010. – V. 107. – P. 22050–22054.
20. Lingwood D. Lipid rafts as a membrane-organizing principle / D. Lingwood, K. Simons // *Science.* – 2010. – V. 327. – P. 46–50.
21. London E. Insolubility of lipids in triton X-100: physical origin and relationship to sphingolipid/cholesterol membrane domains (rafts) / E. London, D.A. Brown // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – V. 1508(1-2). – P. 182–195.
22. Ma D.W.L. Lipid mediators in membrane rafts are important determinants of human health and disease / D.W.L. Ma // *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.* – 2007. – V. 32(3). – P. 341–350.
23. Mahmutefendić H. Constitutive internalization of murine MHC class I molecules / H. Mahmutefendić, G. Blagojević, N. Kucić, P. Lucin // *J. Cell Physiol.* – 2007. – V. 210(2). – P. 445–455.
24. Meder D. Phase coexistence and connectivity in the apical membrane of polarized epithelial cells / D. Meder, M.J. Moreno, P. Verkade [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2006. – V. 103. – P. 329–334.
25. Michael H. Ross, Wojciech Pawlina *Histology: A Text And Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology* / M.H. Ross, W. Pawlina // Lippincott Williams&Wilkins, 2006. – 906 p.
26. Moffett S. Lipid-dependent targeting of G proteins into rafts / S. Moffett, D.A. Brown, M.E. Linder // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 2191–2198.
27. Mongrand S. Lipid rafts in higher plant cells: purification and characterization of Triton X-100-insoluble microdomains from tobacco plasma membrane / S. Mongrand, J. Morel, J. Laroche [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279(35). – P. 36277–36286.
28. Nebl T. Proteomic analysis of a detergent-resistant membrane skeleton from neutrophil plasma membranes / T. Nebl, K.N. Pestonjamas, J.D. Leszyk [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 43399–43409.
29. Pike L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos / L.J. Pike // *The Journal of Lipid. Research.* – 2003. – V. 44. – P. 655–667.
30. Pike L.J. The challenge of lipid rafts / L.J. Pike // *J. Lipid Res.* – 2009. – V. 50. – P. 323–328.
31. Phillips R. Emerging roles for lipids in shaping membrane-protein function / R. Phillips, T. Ursell, P. Wiggins, P. Sens // *Nature.* – 2009. – V. 459. – P. 379–385.
32. Qi M. Cholesterol-regulated stress fiber formation / M. Qi, Y. Liu, M.R. Freeman, K.R. Solomon // *J. Cell Biochem.* – 2009. – V. 106. – P. 1031–1040.
33. Sachs J.N. Introduction to the membrane protein reviews: The interplay of structure, dynamics, and environment in membrane protein function / J.N. Sachs, D.M. Engelman // *Annu Rev. Biochem.* – 2006. – V. 75. – P. 707–712.
34. Sengupta P. Structural determinants for partitioning of lipids and proteins between coexisting fluid phases in giant plasma membrane vesicles / P. Sengupta, A. Hammond, D. Holowka, B. Baird // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – V. 1778. – P. 20–32.
35. Sezgin E. Fluorescence techniques to study lipid dynamics / E. Sezgin, P. Schwille // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2011. – doi:10.1101/cshperspect.a009803.
36. Simons K. Revitalizing membrane rafts: New tools and insights / K. Simons, M.J. Gerl // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2010. – V. 11. – P. 688–699.
37. Simons K. Functional rafts in cell membranes / K. Simons, E. Ikonen // *Nature.* – 1997. – V. 387. – P. 569–572.
38. Simons K. Membrane organization and lipid rafts / K. Simons, J.L. Sampaio // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2011. – V. 3(10):a004697. doi: 10.1101/cshperspect.a004697.
39. Simons K. Lipid rafts and signal transduction / K. Simons, D. Toomre // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2000. – V. 1. – P. 31–39.
40. Simons K. Lipid sorting in epithelial cells / K. Simons, G. Van Meer // *Biochemistry.* – 1988. – V. 27. – P. 6197–6202.
41. Singer S.J. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes / S.J. Singer, G.L. Nicolson // *Science.* – 1972. – V. 175, № 4023. – P. 720–731.
42. Spät A. Calcium microdomains and the fine control of cell function: an introduction / A. Spät // *Cell Calcium.* – 2006. – V. 40(5-6). – P. 403–404.
43. Sprong H. How proteins move lipids and lipids move proteins / H. Sprong, P. van der Sluijs, G. van Meer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – V. 2. – P. 504–513.
44. Van Meer G. Dynamic transbilayer lipid asymmetry / G. Van Meer // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2011. – V. 3. – a004671.
45. Van Meer G. Membrane lipids: Where they are and how they behave / G. van Meer, D.R. Voelker, G.W. Feigenson // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – V. 9. – P. 112–124.
46. Vereb G. Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model / G. Vereb, J. Szöllösi, J. Matkó [et al.] // *PNAS.* – 2003. – V. 100, № 14. – P. 8053–8058.
47. Wang H.F. The role of lipid raft in TNFR1-mediated signal transduction in osteoblasts / H.F. Wang, M.P. Fredrick, Q.B. Mei // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – V. 27(2). – P. 131–134.
48. Waterfield J.D. The effect of surface topography on early NFκB signaling in macrophages / J.D. Waterfield, T.A. Ali, F. Nahid [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2010. – V. 95(3). – P. 837–847.
49. Yan G. Sequestration of NF-κB Signaling Complexes in Lipid Rafts Contributes to Repression of NF-κB in T Lymphocytes under Hyperthermia Stress / G. Yan, J. Huang, N.R. Jarbadan [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2008. – V. 283. – P. 12489–12500.

Реферат

ЛІПІДНІ РАФТИ: РОЛЬ У РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КЛІТИННИХ МЕМБРАН (огляд літератури)

Весніна Л.Е.

Ключові слова: ліпідні рафти, клітинна мембрана, регуляція, сигнальна трансдукція

В статті наведено дані літератури, присвячені вивченню ролі ліпідних рафтів – мікродоменів ліпідного бішару клітинної мембрани, збагачених глікофінголіпідами, стеринами і ліпідами з насиченими жирними кислотами в регуляції стану клітинних мембран. Показано роль різних компонентів ліпідних рафтів, особливостей їх взаємодії в процесах клітинної сигналізації, можливість наявності як позитивного, так і негативного контролю передачі сигналу. Показано перспективність подальших досліджень особливостей функціонування ліпідних мікродоменів мембрани, їх участі в клітинній сигналізації, регуляції функціонального стану клітинних мембран, що стане теоретичною основою не тільки для розкриття певних ланок патогенезу, а й розробки ефективних засобів патогенетичної терапії та повноцінної профілактики цілого ряду захворювань.

Summary

LIPID RAFTS: THEIR ROLE IN REGULATION OF CELL MEMBRANE FUNCTIONING

Vesnina L.E.

Key words: lipid rafts, cell membrane, regulation, signal transduction.

This review presents the latest conceptions devoted to the role of lipid rafts – these specialized microdomains of lipid bilayer of the plasma membrane of the cell which are enriched with glycosphingolipids, sterols and lipids with saturated fatty acids – in the regulation of the plasma membrane conditions. We demonstrate the role of different components of lipid rafts, and especially their interaction in the processes of cell signalling, the possibilities in both positive and negative control of signal transmission. It seems to be promising to study the peculiarities of functioning of the lipid microdomains of membranes, their role in cell signalling, in the regulation of functional condition of cell membranes, that may serve not only as theoretical grounds for studying the primary links of pathogenesis, but may contribute to the design of effective agents for pathogenetic therapy and valuable prevention of the wide range of the diseases.

УДК 616.316-092.9 : 615.916'172.6

Костенко В.О., Єлінська А.М., Ляшенко Л.І., Нагорняк І.В., Стасюк О.А.

РОЛЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У МЕХАНІЗМАХ АУТОРЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ ТА ЇХ ПОРУШЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті проаналізовано шляхи утворення оксиду азоту, взаємозв'язок NO-синтазних, аргіназних та нітрат- і нітрит-редуктазних реакцій. Підкреслюється зв'язок циклів NO і супероксидного аніон-радикала, провідна роль слинних залоз (СЗ) та феномену ентеро-саліварної циркуляції нітратів у забезпеченні функціонування циклу NO за фізіологічних умов. На підставі результатів власних досліджень показано, що надлишкове надходження неорганічних сполук у організм ссавців порушує функціонування механізму ауторегуляції рівню NO, роз'єднує спряженість функціонування NOS та нітрат- і нітритредуктазної ланок циклу NO, а також NOS і аргіназ. Показано, що порушення механізму ауторегуляції кількості NO в організмі може бути наслідком дисфункції СЗ.

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтази, аргінази, нітрат- і нітрит-редуктази, цикл оксиду азоту, ауторегуляція, слинні залози.

В основі уявлення про механізм ауторегуляції рівня NO в організмі ссавців лежить концепція "циклу оксиду азоту" [5-8,10,17,19].

Головні шляхи утворення оксиду азоту пов'язані з активністю NOS, а також ферментативними та неферментативними реакціями відновлення нітрат- та нітрит-іонів. Наявність NO-синтазного механізму забезпечує ендогенний синтез NO, який в кінцевому результаті окиснюється до нітрит- та нітрат-іонів.

У той же час нітрат-іони за участю нітратредуктаз (мікрофлори та власних) можуть досить ефективно перетворюватись у нітрит-іони, а ті, у свою чергу (особливо за умов дефіциту кисню), – у NO.

Нітрат- та нітрит-редуктазний шлях вважається постачальником найбільшої кількості NO. Активність нітритредуктазних систем може бути в 10^2 - 10^3 разів вища, ніж NO-синтаз [8].

Висока активність нітритредуктазних систем створює умови для функціонування ланцюга L-

аргінін \rightarrow NO \rightarrow NO² \rightarrow NO³ по замкненому циклу (рис. 1), який В.П. Реутов та співавт. назвали циклом оксиду азоту [5-8,10].

У 2009 р. на Nobel Forum (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden) концепція циклу NO отримала широку міжнародну підтримку [17].

За нормальних фізіологічних умов NO синтезується тільки тоді, коли він необхідний, і в такій кількості, яка є необхідною в кожний конкретний час. При дефіциті O₂ (наприклад, при функціональній гіпоксії, пов'язаній з посиленням споживанням кисню, або при патологічних процесах, що протікають на тлі гіпоксії / ішемії) роль NO-синтазного (NOS) механізму може знижуватися і активується більш потужна нітритредуктазна компонента, яка є майже на три порядки ефективнішою, ніж NOS [8].

Активізація цієї потужної компоненти в умовах ішемії / гіпоксії може бути однією зі складових ушкодження клітин у період реоксигенації. Проте за фізіологічних умов сила "слабкої" NOS-компоненти полягає в тому, що саме вона лімітує надходження субстрату NO² для "сильної" нітритредуктазної компоненти.

Таким чином, взаємозв'язок двох компонент, що беруть участь в утворенні NO в присутності O₂ і за умов гіпоксії, визначає універсальну цілісність циклу NO. У цьому, вочевидь, полягає парадокс циклу NO: в кожній окремій компоненті максимально повно реалізується одна з природних закономірностей, властивих саме цій компоненті.

С.С. Лохова [3] наводить точку зору, що в основі циклу NO лежить не тільки механізм регенерації NO при відновленні нітрат- та нітрит-іонів, а і реакція диспропорціонування радикала NO, що генерується NOS, за механізмом: NO[•] \rightarrow

NO + NO² / NO³.

Є підстави вважати, що ключову роль у механізмі ауторегуляції кількості NO у органах системи травлення грають слинні залози (СЗ).