

Липиды биомембран продолжают открывать свои «секреты»

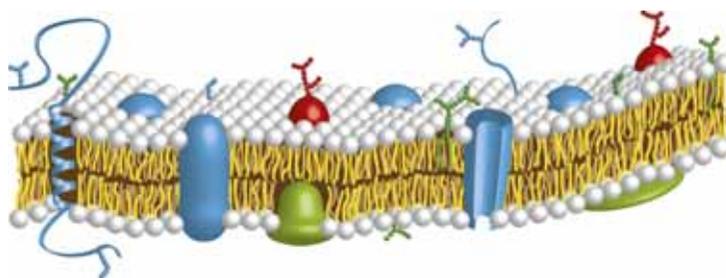
Проанализировав огромный массив результатов биохимических и биофизических исследований по изучению биомембран, накопившийся за последние два десятилетия, ученые пришли к выводу, что состав их липидного матрикса эволюционно подобран так, чтобы в физиологических условиях способствовать образованию липидных доменов, получивших название «рафты». Несмотря на свой малый размер и динамическую природу, на эти образования возложена важная (хотя и не до конца изученная) функциональная роль, результаты дальнейших исследований которой обещают стать весьма интересными не только для биологии, но и для медицины

СМЕНА КОНЦЕПЦИИ

Концепция жидкостно-мозаичной модели биологической мембраны, предложенная С.Д. Сингером и Г.Л. Николсоном в 70-е годы прошлого столетия [1], где липидам отводилась пассивная роль «океана», в котором «айсберги» белковых комплексов играли предназначенные им биологические роли, устарела. Согласно современным представлениям тщательно подобранный и оптимизированный эволюцией липидный состав мембран, состоящий отнюдь не из одного типа молекул липидов, играет роль не менее важную, а, возможно, даже более фундаментальную.

Режим функционирования мембраны в значительной степени зависит от вязкости липидного бислоя и подвижности фосфолипидных молекул в мембране, а также фазового состояния мембранных липидов. Отклонения биофизических характеристик липидного бислоя от нормы связано с различными патологиями. Важную роль в физиологии клетки играют фазовые переходы в биологических мембранах. Липидная фаза биологических мембран при физиологических условиях (температуре, давлении, химическом составе окружающей среды) находится в жидком агрегатном состоянии. Это доказано с помощью методов флуоресцентного анализа (с использованием флуоресцентных зондов и меток); электронного парамагнитного резонанса с использованием спиновых зондов и меток; магнитно-резонансной томографии.

Ученые пришли к выводу, что липидный компонент мембраны — это не просто пассивный носитель белков, которые и выполняют всю работу, а равноправный участник большинства биохимических процессов, позволяющий создать необходимые условия для корректной и эффективной работы мембранных белков. Например, частичное взаимное несмешивание липидных компонентов мембраны эукариотической клетки приводит к появлению микроскопических неоднородностей, называемых также мембранными рафтами (от *англ.* raft — «плот»). Такое сложное фазовое поведение липидного матрикса мембраны активно используется клеткой: рафты, предположительно, образуют функциональные платформы, в которых комплексы мембранных белков выполняют свои разнообразные функции, причем одни белки предпочитают находиться в рафтовых областях, тогда как другие — в областях между ними.



Высказано предположение, что липидные рафты играют ключевую роль во внутриклеточном транспорте белка, активности рецепторов и липидов

«ПЛОТ» ИЗ ЛИПИДОВ

Гипотеза о существовании рафтов возникла на основании того факта, что гликофинголипиды в комплексе Гольджи распределены не равномерно, а кластеризуются вместе, перед тем как направляться к полюсам поляризованных эпителиальных клеток. Лабораторное изучение этих кластеров показало, что в отличие от «обычных» участков мембран они не растворяются в таком детергенте,

как тритон X-100. Согласно данным химического анализа эти кластеры состоят преимущественно из холестерина и сфингомиелина, а основные белки, неизменно попадающие в них, — это гликозилфосфатидилинозитол-заякоренные белки (GPI-anchored proteins). Высказано предположение, что эти плотные кластеры образуют стабильные «плоты» (размером примерно 50 нм), в которые встроены определенные типы белков. Дополнительно в пользу этой концепции свидетельствовал и тот факт, что синтетические мембраны, содержащие холестерин и гликофинголипиды, демонстрируют примерно те же свойства: липиды разделяются на две несмешивающиеся фазы, которые можно разглядеть даже в обычный микроскоп.

Однако с течением времени стало понятно, что рафты далеко не столь стабильны, как это предполагалось изначально. По всей видимости, это динамические структуры, постоянно обменивающиеся молекулами липидов и белков с остальной частью мембраны. При этом липиды в рафтах упакованы гораздо более плотно и структурированно, нежели в окружающей «жидкой» мембране. На сегодня определение рафтов звучит так: «Мембранные рафты — это маленькие (10–200 нм), гетерогенные и очень динамичные липидные кластеры (или домены), обогащенные холестерином и сфинголипидами, и принимающие участие в клеточной компартментализации». Под компартментализацией в данном случае следует понимать существование обособленных областей, никогда не сближающихся друг с другом, несмотря на то что в целом мембрана имеет текучую природу. В некоторых случаях рафты могут стабилизироваться за счет белок-белковых и белок-липидных взаимодействий, формируя более крупные «рафтовые платформы» [2].

НЕМАЛОВАЖНАЯ РОЛЬ

Роль такого сложного фазового поведения липидного матрикса мембран еще только предстоит изучить в полной мере. Тем не менее уже на сегодня она надежно установлена для некоторых биологических процессов [3]. Так, например, в лабораторных экспериментах подтверждено, что участие рафтовой фазы в формировании иммунологического синапса принципиально: изъятие из мембран холестерина или модификация некоторых участвующих в процессе белков, чтобы они потеряли сродство к рафтам, приводит к тому, что презентирования антигена не происходит, и иммунитет не обрывается.

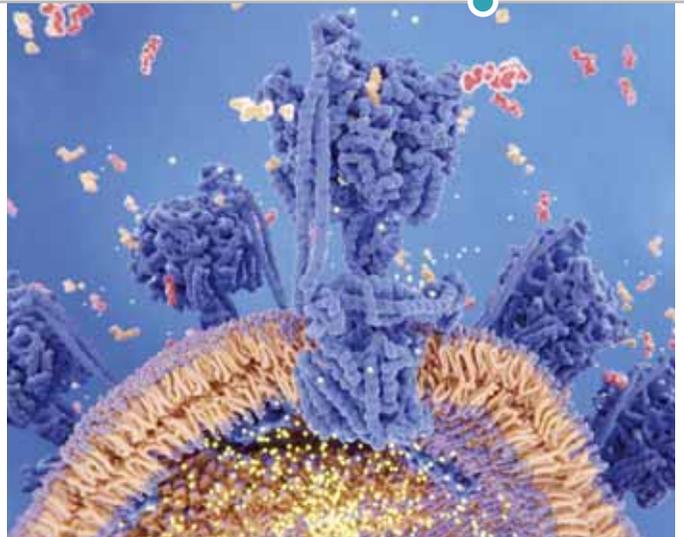
Кроме того, установлено, что многие вирусы, покидая зараженную ранее клетку, облачаются в липидную оболочку — часть мембраны клетки-хозяина. Некоторые из них, в частности ВИЧ и вирус гриппа, «отпочковываются» от рафтовых участков мембраны, приводя к тому, что вокруг их собственного нуклеокапсида образуется липидная «скорлупа», состоящая целиком из рафтовых липидов. Происходит это, видимо, для того, чтобы в оболочку попали вирусные гликопротеины и не проникли ненужные вирусу мембранные белки клетки-хозяина [3].

Выяснилось, что некоторые рафтовые липиды можно рассматривать в качестве «троянского коня» для бактериальных токсинов и вирусов. В частности, токсин бактерий, вызывающих дизентерию, а также холерный токсин, формируя пентамерный «бублик», захватывают рафтовые гликофинголипиды под названием «ганглиозиды Gb3 и GM1», провоцируя образование «впячиваний» мембраны в виде трубочек, что лежит в основе токсического действия этих микроорганизмов.

Липидные рафты богаты белками, имеющими существенное значение для когезии и передачи сигнала, такими как рецепторы, белки связывания клеток, ионные переносчики и комплексы ионных каналов, включая, например, аквапорины, а также рецепторы хемокинов, нейротрансмиттеров, рецепторы гормонов и факторов роста. Указанные белки и белковые комплексы взаимодействуют с внутриклеточными системами G-белков, которые передают сигнал, полученный рецепторами, в цитоплазму и ядро клетки [4, 5].

Высказано предположение, что липидные рафты играют ключевую роль во внутриклеточном транспорте белка, активности рецепторов и липидов [4]. Физическое состояние липидных рафтов способствует локализации и ограничению подвижности множества белков, что облегчает функциональное образование соответствующих сигнальных комплексов.

Накопленные результаты экспериментальных исследований подтверждают важность и необходимость полноценного функционирования липидных микродоменов мембраны. Значимость этих данных



Ученые пришли к выводу, что липидный компонент мембраны — это не просто пассивный носитель белков, которые и выполняют всю работу, а равноправный участник большинства биохимических процессов, позволяющий создать необходимые условия для корректной и эффективной работы мембранных белков

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 [6]. Рафты стали недостающим звеном в общей структуре механизма развития атеросклероза [7].

ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

На сегодня исследователи не до конца представляют себе все молекулярные тонкости образования кластеров в липидах. Точно так же далек от понимания и механизм «сортировки» одних белков в рафтовую фазу, а других — в более жидкую область мембраны. Между тем это понимание дало бы возможность создать стратегию рафт-селективной доставки в клетку различных веществ, в том числе лекарств.

Все вышесказанное относится прежде всего к мембранам эукариот, но это еще не значит, что у бактерий нет чего-то подобного (поскольку в их мембранах отсутствует холестерин). Не исключено, что изучение латеральной неоднородности бактериальных мембран может привести к созданию новых поколений антибиотиков, избирательно уничтожающих патогенные микроорганизмы и лишенных риска развития резистентности, давно уже нависшего над традиционными антибактериальными средствами.

Таким образом, имеющиеся на сегодня результаты раскрывают перспективу дальнейших исследований особенностей функционирования липидных микродоменов мембраны, их участия в клеточной сигнализации и регуляции функционального состояния клеточных мембран. Эти исследования станут теоретической основой не только для изучения определенных звеньев патогенеза, но и для разработки эффективных средств патогенетической терапии и профилактики целого ряда заболеваний.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук

Список литературы находится в редакции