«НАУКА | RASTUDENT.RU»

Электронный научный журнал

График выхода: ежемесячно
Языки: русский, английский
ISSN: в процессе присвоения
Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 - 46865 06.10.2011
Учредитель: ИП Соколова А.С.
Издатель: компания INFLASH
Место издания: г. Уфа, Российская Федерация

Халиков Р.М. Зависимость наноструктуры биомембран от стабилизирующего влияния полиеновых липидов // Наука-RASTUDENT.RU. – 2014. – No. 1(1) / [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: http://rastudent.ru/nauka/1/1139/

© Р.М. Халиков, 2014
© ИП Соколова А.С., 2014
© INFLASH, 2014

УДК 541.69: 678.1

Халиков Рауф Музагитович
доцент кафедры химии
Башкирского государственного педагогического университета
г. Уфа, Российская Федерация

Зависимость наноструктуры биомембран от стабилизирующего влияния полиеновых липидов

Аннотация: Рассмотрены наноструктурные особенности самосборки и функционирования биологических мембран в рамках конструирования высокоэффективных мембранных технологий. Проанализированы синергетические взаимодействия полиеновых молекул липидов с макромолекулами мембранных белков, вызывающие усиление стабильности наноструктуры.

Ключевые слова: биологические мембраны, наноструктура, фосфолипиды, мембранные протеины, окисление липидов, синергетика, мембранные технологии.

DEPENDENCE ON NANOSTRUCTURES BIOMEMBRANES STABILIZING EFFECT OF POLYENE LIPID

Khalikov Rauf Muzagitovich,
associate professor of chemistry department of the Bashkir State Pedagogical University, Ufa, Russian Federation

Abstract: Are considered nanostructure features of self-assemblage and functioning of biological membranes under construction high-performance membrane technologies. Analyzed the synergistic interaction of polyene lipid molecules with macromolecules membrane proteins, causing increased stability of nanostructures.

Keywords: biological membranes, nanostructure, phospholipids, membrane proteins, oxidation lipids, synergetic, membrane technology.

Исследование принципов наноструктурной самосборки биомембран, а также процессов избирательного транспорта в живой клетке (*in vivo)* можно рассматривать в качестве ориентира конструирования экоэффективных мембран *XXI* века. Разнообразие над(супра)молекулярных ассоциатов, образуемых биомолекулами, позволяет использовать такие биомиметические структуры для создания биосенсоров и разработки наномембранных технологий. Многообразие производственных и экологических проблем, способных быть разрешенными с использованием нанокомпозиционных мембран: разделение газовых токсикантов и жидких отходов, рекреация зараженных территорий и др. [1], вызывает постоянный интерес к функционированию биологических мембран.

Цель настоящей статьи – это анализ комплементарных взаимодействий полиеновых молекул липидов с макромолекулами мембранных белков, вызывающие повышение устойчивости наноструктуры биомембран.

Нативным биомембранам принадлежит ключевая роль в структурной организации живых клеток, их взаимодействии друг с другом и с окружающей средой. Природные биомембраны представляют собой естественный «надмолекулярный композит» липидов, белков и незначительного количества (1-10% от массы) углеводов в виде гликолипидов и гликопротеинов. Несмотря на то, что каждый тип природных мембран уникален по химическому составу, биомембраны построены по единой схеме [2]. Ассоциаты липидных молекул и мембранных протеиновых макромолекул образуют *in vivo* динамичные структуры – «нанокомпозиты» в результате нековалентных взаимодействий. Во внутриклеточной водной среде термодинамически наиболее выгодно формирование фосфолипидного бислоя приблизительной толщиной 6 нм, в которые встроены («погружены») макромолекулы белков (рис.1):

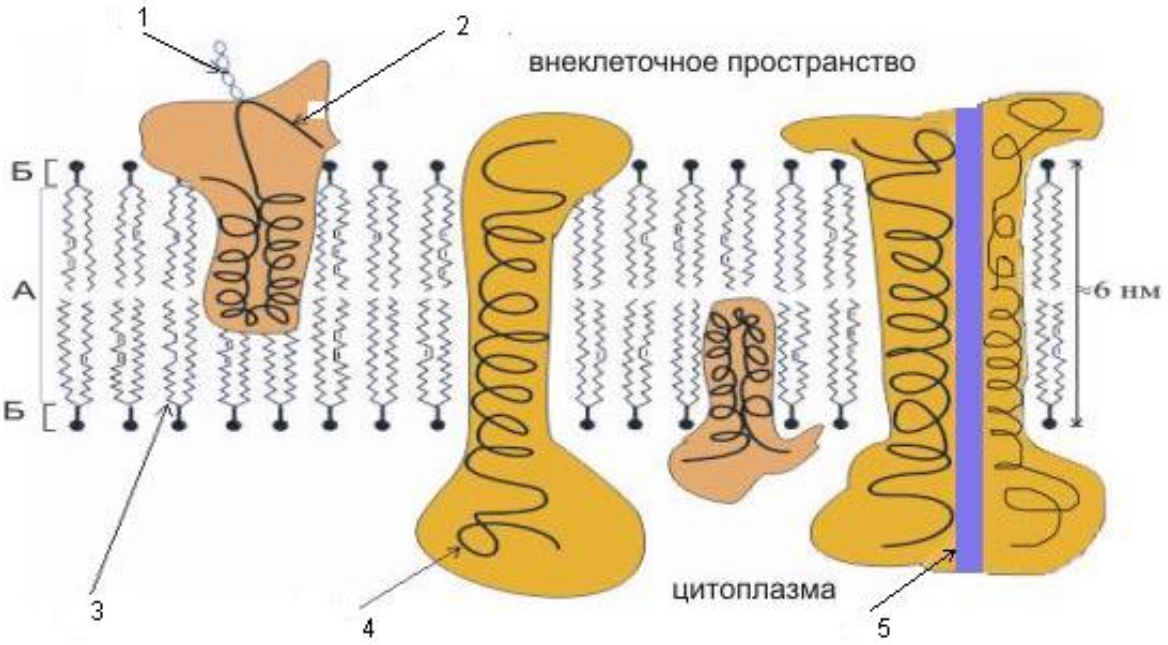

Рис. 1. Наноструктура биологических мембран

(**1** – *олигосахарид,* **2** – *макромолекула периферического гликопротеина,*

3 –*молекула фосфолипида,* **4** – *интегральный белок,* **5** – *канал;*

А – *гидрофобная зона,* Б – *гидрофильная поверхность)*

Применение компьютерного моделирования (*in silico)*, а также экспериментальных биофизических методов (электронного парамагнитного резонанса, комбинационного рассеивания) и технологий флуоресцентных изображений доказывает, что состав и структура биомембран представляет собой постоянно модифицирующуюся систему. Мозаичная наноструктура биомембран не является строго фиксированной, что позволяет различным молекулам фосфолипидов и других компонентов при латеральной (плоскостной) диффузии формировать кластеры: микрогетерогенные участки поверхностного монослоя.

Неоднородность биомембран усиливается за счет ассоциации фосфолипидов в пределах монослоя в «домены» различного состава. В монослоях биомембраны возникают «рафты»: упорядоченные ансамбли молекул фосфолипидов. «Рафты» представляют собой наночастицы диаметром ≈ 50–150 нм со временем существования не более 1 мин. [3]. Встраивание специфичных мембранных белков приводит к их стабилизации.

Вследствие подвижности фосфолипидов, составляющих 70-80% липидного бислоя, возможны фазовые превращения в биомембранах: т.е. взаимные переходы жидкокристаллического в гелеобразное состояние. Такие фазовые переходы зависят от температуры, присутствия в цитоплазме ионов Ca^{2+}. Для явлений, происходящих при взаимопревращении фаз, типичны фрактальные (самоподобные, с дробной размерностью) структуры и поэтому биологические мембраны представляет собой двухмерную мульти-фракталоподобную конструкцию [4]. Структурная динамика бислоя (фазовые переходы, поддержание асимметрии, текучесть, «флип–флоп» и др.) поддерживается межмолекулярными липид–липидными и липид–белковыми взаимодействиями.

В состав мембранных липидов наряду с фосфолипидами входят холестерин (количество сильно варьирует) и другие минорные компоненты. В эту естественную многокомпонентную «супрамолекулярную композицию» включены (вплетены) молекулы нативных антиоксидантов (витамина *E,* убихинона). Полиизопреноидные цепи иногда выступают в роли липидного «якоря», с помощью которого гидрофильные фрагменты макромолекулы периферических белков и других соединений удерживаются за счет межмолекулярных гидрофобных сил на биомембране. Устойчивость биологической мембране придает и цитоскелет (трехмерная сетка белковых макромолекул фактически в виде нанокомпозитов с глико- и липопротеидами), имеющие комплементарные связи с интегральными белками [5].

Липидные молекулы являются компонентом, стабилизирующим функционирование мембраносвязанных ферментов. Локализованные в биомембранах ферменты участвуют в транспорте ионов и молекул, а полиэнзимные комплексы катализируют важнейшие биохимические реакции. Существенный вклад мембранные липиды вносят в процессы адаптации

клеток к экстремальным факторам среды. Изменение «микроокружения» мембранных липидов (делипидирование, воздействие энзимов и др.) ведет к снижению каталитической активности [6].

Компонентный состав бислоя биологических мембран, обращенные к внеклеточному пространству и цитоплазме, различаются по составу белков, липидов и углеводов. Асимметричность и микрогетерогенность распределения белков и липидных молекул в биомембране заложена в самой наноструктуре. Другим механизмом появления различий в составе липидов является трансмембранный перенос молекул. Наноструктуру рафтов определяют мембранные белки, в частности, в присутствие специфических протеинов образуются «кавеолы» с полостями. Кавеолы способны «импортировать» или «экспортировать» молекулы через биомембраны [7].

Рассмотрим более подробно транспортные и рецепторные функции биологических мембран. Избирательная проницаемость биомембран обеспечивает регуляцию транспорта в клетку необходимых молекул, а также удаления из внутриклеточного пространства продуктов метаболизма, т.е. гомеостаза цитоплазмы. Проникновение веществ: молекул, ионов через биологические мембраны может осуществляться разнообразными способами. По механизму градиента концентрации диффузии осуществляется трансмембранный перенос газов ($\boldsymbol{O_2}$ и $\boldsymbol{CO_2}$), воды и других низкомолекулярных соединений. В случае биологических мембран эритроцитов проницаемость для различных веществ может варьировать от 10^{-12} до 10^{-2} $см^2/с$.

В качестве побочных продуктов метаболизма *in vivo* могут накапливаться активные формы кислорода, которые вызывают пероксидное окисление полиеновых липидов мембран. Ксенобитики, как и другие стрессорные воздействия могут усиливать образование реакционноспособных супероксид–радикалов. Неэнзимная защита от активных форм кислорода осуществляется с помощью антиоксидантов, ингибирующих процессы свободнорадикального окисления.

Высокомолекулярные антиоксиданты: трансферритин, церулоплазмин и др. – это белки, содержащие ионы металлов с переменной валентностью: железо, медь, кобальт. Церулоплазмин, нейтрализуя активные формы кислорода на поверхности эритроцитов, предотвращает разрушение биомембран. Ферменты супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др. дезактивируют радикальные микрочастицы кислорода [8].

Взаимное стабилизирующее влияние липидных и белковых компонентов биомембран проявляется и на рецепторных функциях. Расположенные в плазматической (окружающую клетку от внешней среды) мембране рецепторы воспринимают сигналы из внеклеточного пространства и преобразуют их во внутриклеточный ответ. Интегрированные в биомембраны рецепторы адгезии способствуют межклеточному узнаванию. Рецепторная функцию природных биомембран наглядно проявляется на примере механизма действия метаболитов полиеновых кислот мембранных липидов – простаноидов.

Простаноиды в качестве биорегуляторов действуют по мембранно–опосредованному механизму и индуцируют биосинтез циклического аденозинмонофосфата (*ц-АМФ).* Рецептор (интегральный гликопротеин) плазматической мембраны «узнает» гормональный сигнал простаноида. Простаноид, комплементарно взаимодействуя со специфическим рецептором биомембраны, изменяет его супрамолекулярную конформацию. При этом происходит диссоциация комплекса: протеина стимулятора аденилатциклазы (G_{st}-белок) с гуанозиндифосфатом [(G_{st}-белок)–*ГДФ*]. Тример G_{st}-белок распадается на β,γ-димер и α-субъединицу. К α-субъединице присоединяется *ГТФ* и этот комплекс активирует энзим аденилатциклазу. Активизированная аденилатциклаза осуществляет биосинтез из *АТФ ц-АМФ.*

В цитоплазме *ц-АМФ* (внутриклеточный вторичный посредник) взаимодействует ферментом протеинкиназой и активируют субъединицы энзима. Протеинкиназа осуществляет фосфорилирование белков–ферментов,

что вызывает усиление метаболических реакций. Таким образом, активные *G*-белки, модифицируя функционирование определенных ферментов и каналов биомембраны, модулируют внутриклеточные процессы в качестве физиологического ответа на действие молекул простаноидов.

В работе [9] был предложен оригинальный подход синтеза устойчивых аналогов левугландинов. Такие инновационные циклоаналоги можно рассматривать в качестве своеобразной «транспортной» формы «доставки» реакционноспособных левугландинов до рецепторов биомембран. Следовательно, основные циклы взаимодействия простаноидных молекул с биомембранами связаны с узнаванием и трансформацией гормонального сигнала наноструктурой плазматической мембраны.

Таким образом, изучение биохимических процессов, протекающих при самосборке и функционировании биомембран, является инновационным направлением в разработке наномембранных технологий. Мембранные технологии разделения и очистки используются в энергетике, разных отраслях промышленности. Компьютерное моделирование (*in silico*) является эффективным методом при дизайне нанокомпозитов с широким спектром требуемых характеристик.

Перспективные «интеллектуальные» наноструктуры востребованы при создании многофункциональных материалов, используемых в качестве оболочек лекарственных средств, при кондиционировании воздуха в космических кораблях и др. Взаимовлияние полиеновых фрагментов молекул липидов с макромолекулами мембранных белков вызывают усиление стабильности наноструктуры биомембран. Рациональное использование мембранных технологий уменьшает антропогенную нагрузку промышленности на окружающий ландшафт и служит одним из инновационных методов безотходных производств.

Список литературы:

1. Свитцов А.А. Введение в мембранные технологии. – М.: ДеЛи принт, 2007. - 280 с.
2. Зайцев С.Ю. Супрамолекулярные наноразмерные системы на границе раздела фаз: Концепции и перспективы для бионанотехнологий. – М.: ЛЕНАНД, 2010. – 208 с.
3. Pike L.J. Lipid rafts: bringing order to chaos // J. Lipid Res. – 2003. – V. 44. – N. 4. – P.655–667.
4. Халиков Р.М., Машуков Н.И. Особенности стабилизации природных и синтетических молекулярных структур. – Нальчик, 2010. – 149 с.
5. Родионова Н.Н., Браже Н.А., Даринская Е.В. и др. Изучение белок–липидных взаимодействий в мембранах миелинового нервного волокна при действии оксида азота // Биологические мембраны. – 2009. – Т.26. – № 3. – С.217-223.
6. Шамратова В.Г. Основы мембранологии. – Уфа: РИО БашГУ, 2005. – 96 с.
7. Zajchowski L.D., Robbins S.M. Lipids rafts and little caves. Compartmentalized signaling in membrane microdomains // Eur. J. Biochem. – 2002. – V. 269. – N. 4. – P.737-752.
8. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно–клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 29-36.
9. Халиков Р.М. Комплементарные взаимодействия левугландиновых метаболитов полиеновых кислот и токоферолов биомембран // Тез. докл. VIII Междунар. конф. «Биоантиоксидант». – М.: ИБХФ, 2010. - С.489-490.

2014 © Халиков Р.М