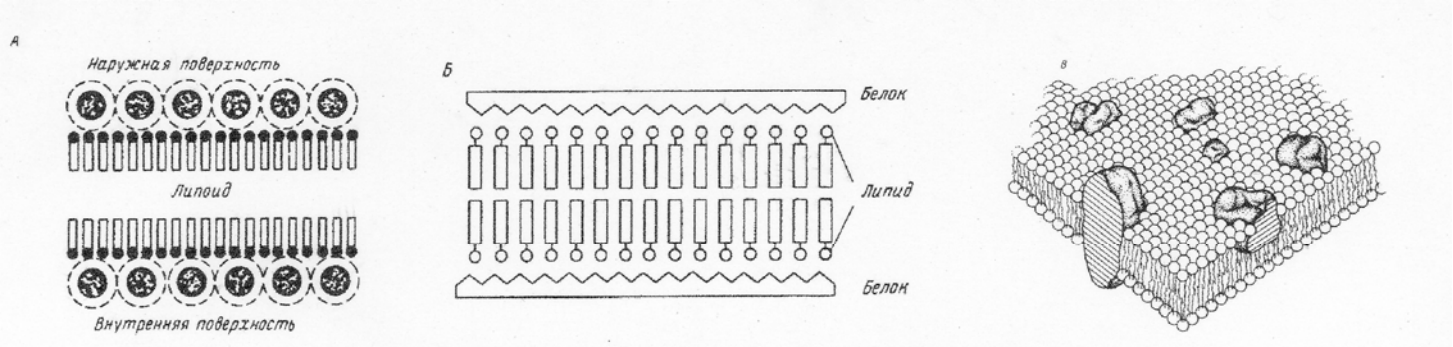
ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕМБРАН



Три модели структурной организации биологических мембран, оказавшие влияние на развитие всей науки о мембранах . *А*. Модель Дэвсона—Даннелли. *Б*. Модель унитарной мембраны Робертсона. *В*. Модель жидкостно-мозаичной мембраны Сингера и Николсона.

Тот факт, что плазматическая мембрана, окружающая клетки, представляет собой вполне определенную структуру, был осознан в середине XIX столетия. На исходе этого столетия Овертон обратил внимание на корреляцию между скоростью, с которой небольшие молекулы проникают в растительные клетки, и их коэффициентом распределения между маслом и водой; это привело его к мысли о липидной природе мембран. В 1925 г. Гортер и Грендел предположили, что липиды в мембране эритроцитов образуют биомолекулярный слой (липидный бислой). Эта идея возникла на основе результатов элегантного и простого эксперимента. Липиды эритроцитов экстрагировали ацетоном и затем в кювете Лэнгмюра получали из них тонкую пленку на поверхности воды. С помощью поплавка сжимали слой липидных молекул на границе раздела вода-воздух до тех пор, пока этот слой не начинал оказывать сопротивление дальнейшему сжатию; это явление было объяснено образованием плотноупакованной мономолекулярной липидной пленки. Измерение площади, занимаемой липидами, и сравнение ее с площадью поверхности эритроцитов, из которых эти липиды были экстрагированы, дали соотношение 2:1. Отсюда был сделан вывод о том, что мембрана эритроцитов состоит из липидных молекул, расположенных в два слоя. В историческом плане эта работа имела большое значение, поскольку с тех пор концепция липидного бислоя как структурной основы биологических мембран стала доминирующей и на самом деле оказалась верной.

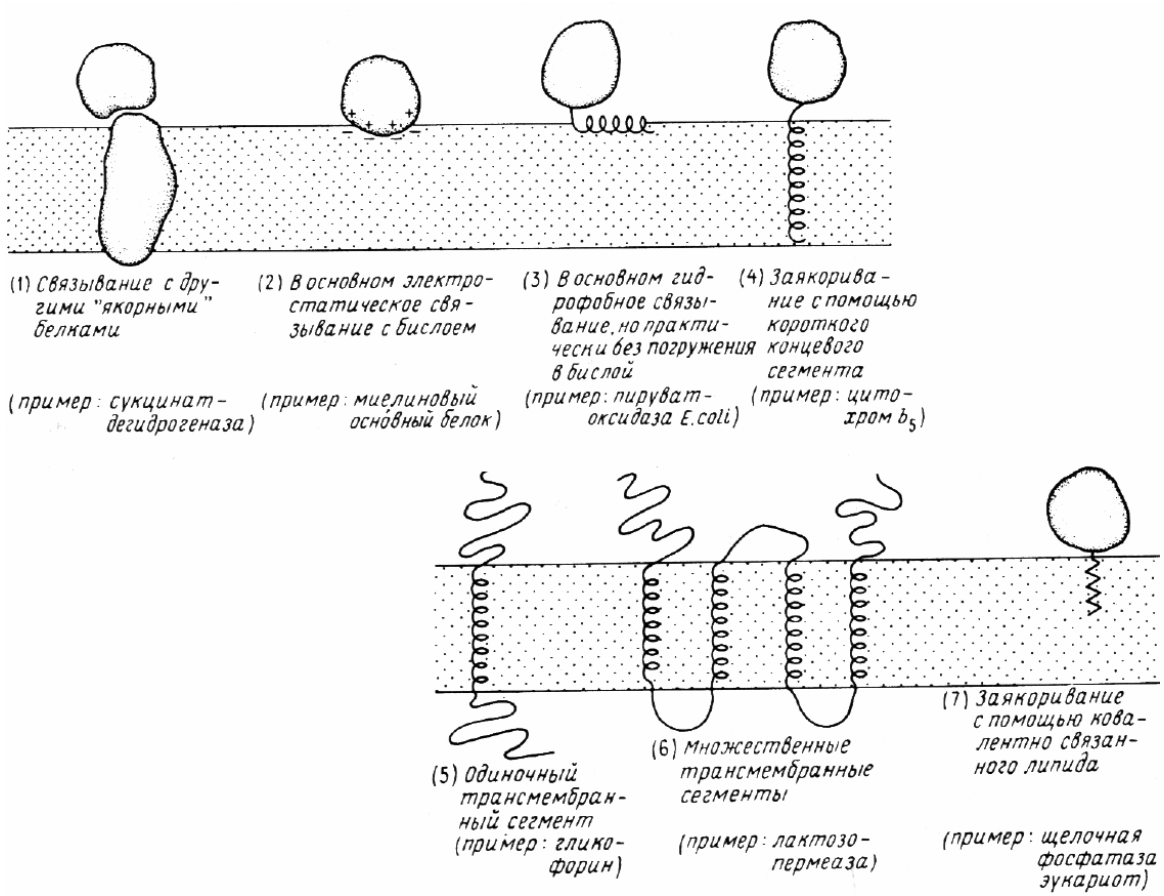
Концепция бимолекулярной липидной мембраны получила дальнейшее развитие в предложенной в 1935 г. **модели Дэвсона-Даниелли**, или модели «сэндвича», в которой предполагалось, что белки покрывают поверхность липидного бислоя. Это была необыкновенно удачная модель, и в течение последующих 30-ти лет многочисленные экспериментальные данные, особенно полученные с помощью дифракции рентгеновских лучей и электронной микроскопии, полностью подтвердили ее адекватность. Однако тогда же обнаружилось, что мембраны выполняют огромное множество функций, и чтобы объяснить этот феномен, исходная модель Дэвсона-Даниелли неоднократно подвергалась модификациям.

Быстрый прогресс в мембранологии, в результате которого сформировались современные представления, достигнут, в значительной мере, благодаря успехам в изучении свойств мембранных белков. Электронно-микроскопические исследования с применением метода замораживания-скалывания показали, что в мембраны встроены глобулярные частицы. Тем временем биохимикам с помощью детергентов удалось диссоциировать мембраны до

состояния функционально активных «частиц». Данные спектральных исследований указывали, что для мембранных белков характерно высокое содержание α-спиралей и что они, вероятно, образуют глобулы, а **не распределены в виде монослоя на поверхности липидного бислоя**. Неполярные свойства мембранных белков наводили на мысль о наличии гидрофобных контактов между белками и внутренней неполярной областью липидного бислоя. Тогда же были разработаны методы, позволившие выявить текучесть липидного бислоя. Сингер и Николсон свели воедино все эти идеи, создав **жидкостно-мозаичную модель**. В рамках этой модели мембрана представляется как текучий фосфолипидный бислой, в который погружены свободно диффундирующие белки. Прежняя модель Дэвсона-Даниелли была статичной и успешно объясняла имевшиеся в то время структурные данные, полученные с довольно низким разрешением. В то же время, начиная с 1970 г. большое внимание стало уделяться изучению динамических свойств и их взаимосвязи с мембранными функциями. В последние годы жидкостно-мозаичная модель тоже подвергается модификации, и этот процесс будет продолжаться. В частности, теперь стало ясно, что не все мембранные белки свободно диффундируют в жидком липидном бислое. Имеются данные о существовании латеральных доменов в самой мембране. Тщательно изучается также роль цитоскелета. Становится все очевиднее, что некоторые участки мембран отличаются по своей структуре от классического липидного бислоя. Тем не менее, в обозримом будущем жидкостно-мозаичная модель в ее разных модификациях будет служить в качестве концептуальной основы для многих мембранных исследований.

Основным функциональным компонентом мембраны являются, по-видимому, белки, тогда как роль липидов в составе мембран заключается в стабилизации бислойной структуры. На заре развития мембранологии полагали, что мембранные белки по своей структуре довольно гомогенны и уложены (как мы уже говорили) по поверхности бислоя в виде β-слоев. Сейчас скорее склонны считать, что, по крайней мере у трансмембранных белков те их участки, которые погружены в мембрану, содержат α-спирали. Конечно, очень хотелось бы сделать какие-то однозначные выводы по этому поводу, но они должны основываться на фактических данных. Перед лицом огромного структурного разнообразия растворимых белков ученые приходят к заключению, что интегральные мембранные белки могут оказаться гораздо сложнее, чем сейчас представляется. Классификация растворимых белков по типам структур была проведена только после того, как установили с высоким разрешением структуру более 100 различных белков. Что касается трансмембранных белков, то это удалось сделать только в одном случае - для белка фотосинтетического реакционного центра бактерий. Вместе с электронно-микроскопическими данными низкого разрешения о структуре бактериородопсина это единственный источник, на котором может основываться построение моделей для большинства других трансмембранных белков.

ЕЩЕ ОДНИМ ВАЖНЫМ МОМЕНТОМ ЯВЛЯЕТСЯ ВОПРОС **СПОСОБОВ ПРИКРЕПЛЕНИЯ БЕЛКОВ** К МЕМБРАНЕ.



1. Связывание с белками, погруженными в бислой. В качестве примеров можно привести F_1-часть H^+-АТФазы, которая связывается с Fo-частью, погруженной в мембрану; можно упомянуть также некоторые белки цитоскелета.
2. Связывание с поверхностью бислоя. Это взаимодействие имеет в первую очередь электростатическую природу (например, основный белок миелина) или гидрофобную (например, поверхностно-активные пептиды и, возможно, фосфолипазы). На поверхности некоторых мембранных белков имеются гидрофобные домены, образующиеся благодаря особеностям вторичной или третичной структуры. Указанные поверхностные взаимодействия могут использоваться как дополнение к другим взаимодействиям, например к трансмембранному заякориванию.
3. Связывание с помощью гидрофобного "якоря"; эта структура обычно выявляется как последовательность неполярных аминокислотных остатков (например, у цитохрома b5). Некоторые мембранные белки используют в качестве якоря ковалентно связанные с ними жирные кислоты или фосфолипиды.
4. Трансмембранные белки. Одни из них пересекают мембрану только один раз (например, гликофорин), другие - несколько раз (например, лактозопермеаза, бактериородопсин). Различиями между наружными (или периферическими) и внутренними (или интегральными) мембранными белками не задается способ их прикрепления к бислою; эти различия определяют лишь относительную силу связывания белков.