

УДК 612.826

З. А. Сорокина

ФИЛОСОФСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕМБРАННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

В совокупности биологических наук особое место занимает физиология мембран или мембранология. Клетки всех животных и растительных организмов представляют собой по существу систему мембран, ограничивающих участки внутриклеточного пространства, сообщающиеся между собой посредством трансмембранной диффузии определенных веществ. Это наружная плазматическая мембрана, сеть внутренних мембран (эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи) и мембраны органелл — ядра, митохондрий и лизосом. По имеющимся оценкам, мембраны составляют от одной трети до трех четвертей всей массы клетки.

Роль мембран чрезвычайно сложна и отнюдь не исчерпывается обеспечением анатомической целостности клетки и ограничением цитоплазмы от окружающей среды с целью сохранения необходимых концентраций ионов, коферментов, ферментов и других ингредиентов. Не без основания Дж. Бернал [2] писал, что «только после образования мембраны вокруг всей клетки мы действительно имеем то, что с полным правом может быть названо организмом». Мембраны — активные биологические структуры, осуществляющие все процессы жизнедеятельности: поддержание осмотического, концентрационного и электрического градиентов, транспорт ионов и метаболитов, процессы биосинтеза важнейших химических компонентов цитоплазмы и превращение энергии. Эти фундаментальные процессы, относясь к «простейшим» свойствам и состояниям, сохраняют силу во всех сложных физиологических актах, поскольку сложное составлено из простого.

Те же обстоятельства, которые делают мембранологию фундаментом всей физиологии, определяют и ее тесную связь с философией. Это и понятно, ибо фундаментальность и общность мембранных процессов приводят к необходимости постоянно решать онтологические и гносеологические вопросы, требующие серьезного знания философской литературы, и обуславливают внутреннюю диалектизацию физиологии.

Диалектико-материалистическое осмысливание важнейших открытий и проблем в области фундаментальных мембранных процессов невозможно без методологической ориентации на философские принципы, законы и категории. Особую роль играют здесь категории материалистической диалектики. Категории имеет любая конкретная наука. В них обобщаются специфические свойства и процессы. Категориями мембранной физиологии являются «возбудимость», «раздражимость», «проводимость», «адаптация» и другие. В отличие от них в философских категориях обобщены данные всех наук. Поэтому в них зафиксированы свойства, связи и отношения, присущие всем процессам, явлениям и предметам объективного мира. К ним относятся такие категории, как форма и содержание, часть и целое, сущность и явление, причина и следствие, внешнее и внутреннее и многие другие. Будучи всеобщими свойствами и отношениями действительности, философские категории давно вошли в плоть и кровь понятийной системы физиологии.

Философские категории имеют весьма сложный характер. Прежде всего они обладают так называемым онтологическим содержанием, т. е. раскрывают универсальные, предельно общие свойства, присущие данному материальному объекту. Они имеют, далее, методологическое значение, являясь способом, методом получения новых научных данных. Философские категории обнаруживают гносеологический смысл, поскольку служат общим определением того, что подлежит познанию в изучаемых объектах. Они имеют, наконец, логическое содержание, т. е. представляют собой определенную форму мышления.

Содержание и количество наших знаний. Поэтому, леньки выделения, т. е. познание и овладеть ею» (с. 81).

Одно из центральных мест занимают категории формы и мембранной физиологии, ибо о них роли исследований, ставящих в единстве с их структурой. Понимание фундаментальных мембранных образований, обладающих высшими элементами, находящимися

С точки зрения диалектики взаимосвязанные и взаимообусловленные. Их единство имеет всеобщий характер. Физиологи это означает, что живые существа имеют свое взаимодействие функций. С другой стороны, структура живой материи и ее

Под структурой в физиологии пространственное расположение, субклеточные образования митохондрии, рибосомы, ядра, тельность. Пространственную гически активном) состоянии является наиболее стабильной ей. В свою очередь, ионы и структуры, а представляют и свойств. Функция — это объективно активности, в основе процессы.

Последние достижения в функцию с конкретными особенностями мембран и молекулярной произвольная модификация терии, обусловленная теми условиями сведения об ультраструктуре, поскольку речь идет о структуре плазматических мембран, основных компонентов — с альный характер и коррелиру различия демонстрируют новые примененные методов замораживания. Эти методы позволяют наблюдать избежать всевозможных артефактов ткани. Например, на тонких мембранах миелиновой специализированные белки и тора, выглядя как гладкие частицы. Плотность и характерных максимальную физиологии тонкого кишечника [12]

Любая биологическая мембрана. Прежде всего, она функционирует поддерживает значительный потенциал ганических ионов (K^+ , Na^+).

* По данным электронного микроскопа мембрана составляет в среднем 11 нм.

ПРОБЛЕМЫ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

место занимает физиология мембран. Клеточные организмы представляют собой участки внутриклеточного пространства, ограниченного трансмембранной диффузией определенной мембраны, сеть внутренних мембран (митохондрии и мембраны органелл — ядра, мембраны составляют от одной трети

и не исчерпывается обеспечением цитоплазмы от окружающей среды ионов, коферментов, ферментов. Бернал [2] писал, что «только мы действительно имеем то, что с мембранами — активными биологическими объектами: поддержание осмотического давления, транспорт ионов и других компонентов цитоплазмы и т. д., относясь к «простейшим» своим биологическим актам, по-

ложно фундаментом всей физиологии. Это и понятно, ибо фундаментальность к необходимости постоянно требующие серьезного знания и диалектизации физиологии. Живейших открытий и проблем в биологии без методологической ориентации. Особую роль играют здесь имеет любая конкретная наука. Эссе. Категорией мембранной «проводимость», «адаптация» — обобщены данные всех наук. Физические, присущие всем процессам относятся также категории, явление, причина и следствие, с которыми свойствами и отношениями в плоть и кровь понятий-

характер. Прежде всего они, т. е. раскрывают универсальность объекту. Они имеют, методом получения новых физиологический смысл, по познанию в изучаемых объектах, представляют собой опреде-

Содержание и количество философских категорий изменяется в зависимости от уровня наших знаний. Поэтому В. И. Ленин [1] характеризовал их как «суть ступеньки выделения, т. е. познания мира, узловые пункты в сети, помогающие познать ее и овладеть ею» (с. 81).

Одно из центральных мест в системе категорий материалистической диалектики занимают категории формы и содержания. Наиболее важны они и для современной мембранной физиологии, ибо одной из основных особенностей ее является возрастание роли исследований, ставящих своей задачей изучение функций клеточных мембран в единстве с их структурой. Подобная тенденция обусловлена тем, что за осуществление фундаментальных мембранных процессов ответственны сложные молекулярные образования, обладающие высоким уровнем организованности и состоящие из множества элементов, находящихся в определенных связях и определенных отношениях.

С точки зрения диалектического материализма, форма и содержание — это взаимосвязанные и взаимообусловленные стороны явлений и процессов действительности. Их единство имеет всеобщий, универсальный характер [9]. Применительно к мембранной физиологии это означает, что живая материя, обладающая определенной структурой, осуществляет свое взаимодействие с окружающей ее средой при помощи соответствующих функций. С другой стороны, функция возможна лишь при наличии определенной структуры живой материи и не может быть обособлена от нее.

Под структурой в физиологии принято понимать характер связи молекул и ионов, их пространственное расположение в рамках какого-либо устойчивого целого (клетка, субклеточные образования — плазматическая мембрана, сеть внутренних мембран, митохондрии, рибосомы, ядра, — отдельные макромолекулы) и временную последовательность. Пространственную структуру органических молекул в нативном (биологически активном) состоянии часто называют конформацией. Нативная конформация является наиболее стабильной формой, т. е. обладает наименьшей свободной энергией. В свою очередь, ионы и макромолекулы, как и материя вообще, также не бесструктурны, а представляют собой органическое единство определенной организации и свойств. Функция — это обусловленная спецификой структуры способность к проявлению активности, в основе которой лежат определенные химические и физические процессы.

Последние достижения в области мембранной физиологии позволяют сопоставить функцию с конкретными особенностями структуры. Так, ультраструктура различных клеточных мембран и молекулярная организация ее компонентов — не случайная и не произвольная модификация, а необходимая и существенная сторона движения материи, обусловленная теми условиями, в которых они функционируют. Наши сегодняшние сведения об ультраструктуре плазматических мембран еще довольно ограничены, поскольку речь идет о расшифровке молекулярной организации объекта, толщина которого составляет всего лишь 7–11 нм*. Тем не менее уже совершенно ясно, что структура плазматических мембран, а также качественный и количественный состав их основных компонентов — белков и фосфолипидов придают мембранам индивидуальный характер и коррелируют с выполняемыми функциями. Весьма отчетливо эти различия демонстрируют новейшие данные электронной микроскопии, полученные с применением методов замораживания — скалывания и замораживания — травления. Эти методы позволяют наблюдать структуры, существующие в живом организме, и избежать всевозможных артефактов, которые возникают вследствие химической фиксации ткани. Например, на препаратах, полученных методом замораживания — травления, мембраны миелиновой оболочки нерва, потерявшей в процессе эволюции все специализированные белки и играющей лишь роль инертного электрического изолятора, выглядят как гладкие листы. В других мембранах видны погруженные в них частицы. Плотность и характер распределения наиболее высоки в мембранах, проявляющих максимальную физиологическую активность. Таковы, например, микроворсинки тонкого кишечника [12].

Любая биологическая мембрана представляет собой микрогетерогенное образование. Прежде всего, она функционально асимметрична, поскольку создает и активно поддерживает значительный электрический градиент и градиенты концентраций неорганических ионов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , H^+), аминокислот и сахаров. Эта функциональная

* По данным электронной микроскопии, толщина большинства плазматических мембран составляет в среднем 7 нм, а по данным малоуглового рассеяния рентгеновских лучей, — около 11 нм.

векторность или направленность обусловлена структурной асимметрией основных компонентов мембран — белков и липидов. Большинство исследованных ферментов и рецепторов строго в них ориентировано. Так, например, на внешней стороне мембраны эритроцитов человека находятся ацетилхолинэстераза и НАДаза, а на внутренней, обращенной к цитоплазме, — НАДН-диафораза, протеникиназа и рецептор цикло-АМФ. Интегральные мембранные белки, «прошивающие» мембраны, имеют полярные и неполярные области (домены). Полярные области образованы ионизированными остатками аминокислот и ковалентно связанными углеводными остатками и контактируют с окружающими мембрану водными фазами. Неполярная область располагается всегда между полярными участками и погружена в гидрофобную внутреннюю часть мембраны.

Пространственная асимметрия присуща и липидному остоу мембраны. В наружном монослое липидов содержатся преимущественно фосфатидилхолины, сфингомиелины, холестерин и гликолипиды, а во внутреннем — аминофосфатиды, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилинозитолы. Асимметрия затрагивает, по-видимому, и гидрофобную область молекул липидов, главным образом ненасыщенные жирные кислоты с дис-двойными связями. Сейчас уже есть все основания говорить и о планарной гетерогенности состава и упаковки липидов и белков, выражающейся в существовании отдельных блоков белков, содержащих разные их наборы и отдельных кластеров или доменов липидов, различающихся физико-химическими свойствами.

Подавляющее большинство природных органических и неорганических соединений проникает через плазматические мембраны через посредство особых дискретных структур — пор или каналов. Эти структуры могут быть уподоблены туннелям, имеющим, по-видимому, форму воронки с большим наружным диаметром. Внешняя часть такого туннеля в месте его контакта с углеводной областью мембраны гидрофобна, а внутреннее пространство полярно и может быть обводнено. Набор каналов неодинаков у разных мембран, что определяет различную их проницаемость. Каналы образованы белковыми молекулами, находящимися в непосредственной связи с липидным матриксом. Есть натриевые, калиевые, кальциевые и хлорные каналы, различающиеся размерами и спецификой молекулярного строения. Более того, имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные свидетельствуют о том, что существует несколько популяций каждого вида каналов. Одни каналы управляют изменением напряженности электрического поля в мембране и служат для распространения электрического импульса вдоль поверхности возбудимой мембраны. Другие каналы проводят в действие химическими веществами, медиаторами и обеспечивают передачу влияний с мембраны одной клетки на другую [6, 11].

Специфический ионный состав цитоплазмы создается ионными насосами плазматических мембран. Аналогия этих процессов с механическими насосами оправдана в том смысле, что они осуществляют активный перенос Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ , а в некоторых клетках (мышечные волокна млекопитающих и ряд эпителиальных тканей, как например, восходящий отдел петли Генле) также и хлора против градиента концентрации, т. е. из области с более низкой концентрацией в область с более высокой концентрацией. Этот процесс сопровождается увеличением свободной энергии, которая составляет $5,71 \text{ Ig } C_2/C_1 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, где C_1 и C_2 — соответственно более высокая и более низкая концентрации. Источником энергии для такого рода работ является реакция гидролиза АТФ, точнее, гидролиз связи АДФ-О-Ф. Исключение составляет лишь протонный насос галофильных бактерий, живущих в сильно засоленных водоемах, переносящий ионы водорода за счет энергии света.

Насосы представляют собой особым образом организованные мембранные ферментные системы. В последние годы все более популярным становится представление о таких системах, где происходит преобразование энергии, как о молекулярных машинах. За перенос Na^+ и K^+ через мембраны клеток всех эукариот ответственны Na^+ , K^+ -АТФаза (молекулярная масса 250 000—300 000 Дальтон). Ca^{2+} транспортирует Ca^{2+} -АТФаза (молекулярная масса 102 000 Дальтон) и H^+ — H^+ -АТФаза (молекулярная масса 380 000 Дальтон). Транспортные белки-ферменты имеют глобулярное строение и располагаются в мембранах анизотропно. Основная их масса полностью погружена в липидный бислой мембраны и находится в сложном взаимодействии с липидами. Рецепторные же участки (центры связывания ионов, АТФ, ингибиторов) выходят на наружную и внутреннюю гидрофильные поверхности мембраны. Молекулярный механизм пространственного перемещения ионов насосами пока неясен. Предполагается, что субъединицы ферментов могут образовывать в мембранах гидрофильные

селективные каналы, по которым для приведения в действие вор для продвижения ионов по каналам [3].

Таким образом, любая мембрана связана с определенной молекулярной организацией, обеспечивающей ее функции.

В свое время Гегель [4] у добным же образом надмолекулярными процессами, в которых действуют как законы тех процессов,

Мембранным надмолекулярным образованиям живого, при этом они представляют собой диалектической нитивной конформации, и турной и функциональной лаби или мобильности. Для обеспечения полагается три ограничительных компонентов; 2) образование во и 3) ограничение подвижности с трубочки и микрофиламенты, рас мембраны, периферийные белки позволяют полипептидным цепям быть в виде неупорядоченного и имеющей определенной трехмерной под действием броуновского движения представляющую собой вытянутую цепью одной и той же цепи. П направлении (так называемая «спиральная» («антипараллельная» формации в другую сопровождаемых связей и гидрофобных взаимодействий. В мембране белки могут о ний: 1) трансглобулярный обмен в аминокислотах и предпептидной цепи; 2) вращательную браны, и 3) латеральную диффузию и липидные компоненты мембран.

Высокая подвижность обеспечивает скорость протекающих в них биологических процессов. Кроме того, структура мембраны в настоящее время могут обуславливаться разнообразием, изменениями химического ганглиозидами, циклическим АМ

Объединение в категории образований не дает никаких категорий формы, как это делают

Вторая важная особенность основных структурно-функциональных мембранных надмолекулярных функций, представляющих еще недавно, а олигомерный белком мембраны. Олигомерные полипептидных цепей — при множестве слабых нековалентных (Ван-дер-Ваальса, гидрофобных), возник функционально активных участков. Основные из них следующие: очень компактно, что допускают, что на 1 мкм^2 плазматической (ки) до 300 (гигантский аксон

структурной асимметрии основных компонентов исследованных ферментов и, например, на внешней стороне мембраны — аденилатциклаза и рецептор цикло-АМФ. Мембраны, имеющие полярные и неполярные участки, имеют полярные и неполярные участки. Полярная область располагается все-гда в гидрофобную внутреннюю часть

липидному остову мембраны. В параж-менно фосфатидилхолина, сфингомие-ин — аминофосфатиды, фосфатидилсе-ритолы. Асимметрия затрагивает, по-тому, главным образом ненасыщенные и уже есть все основания говорить о липидов и белков, выражающейся в различных их наборах и отдель-ных физико-химических свойствах, различиях в неорганических соедине-ниях посредством особых дискретных быть уподоблены туннелям, имею-щим диаметр. Внешняя часть и область мембраны гидрофобна, обводнено. Набор каналов неоднороден их проницаемость. Каналы обра-зуются посредством связей с липидным и хлорные каналы, различающиеся. Более того, имеющиеся на сегод-няшний день о том, что существует не-которые каналы управляются изменением служат для распространения элект-рической мембраны. Другие каналы при-надлежат и обеспечивают передачу

ионы являются насосами плазма-тическими насосами оправдана в осе Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ , а в неко-торых эпителиальных тканей, как хлора против градиента концен-трации в область с более высокой энергией свободной энергии, кото-рая соответственно более высокая для такого рода работ является АТФ-О-Ф. Исключение составляет в сильно засоленных водое-мах.

организованные мембранные фер-менты становятся представлением энергии, как о молекулярных ма-шинах всех эукариот ответственны (Дальтон). Ca^{2+} транспортирует и H^+ — H^+ -АТФаза (молекуляр-ные имеют глобулярное строе-ние их масса полностью погру-жена во взаимодействие с липи-дами, АТФ, ингибиторов) выхо-дит из мембраны. Молекулярный насос пока неясен. Предполага-ется в мембранах гидрофильные

селективные каналы, по которым транспортируются ионы, а энергия АТФ необходима для приведения в действие воротного механизма, контролирующего вход в каналы, для продвижения ионов по каналам и, возможно, для выталкивания их из кана-лов [3].

Таким образом, любая мембранная функция может осуществляться только в связи с определенной молекулярной структурой. В мембранах нет структур, не пе-сущих каких-либо функций.

В свое время Гегель [4] указывал, что развитая форма является законом. По-добным же образом надмолекулярные мембранные образования могут рассматри-ваться как законы тех процессов, которые они осуществляют.

Мембранным надмолекулярным структурам, как и вообще всем надмолекуляр-ным образованиям живого, присущ ряд специфических особенностей. Прежде всего они представляют собой диалектическое единство статики, т. е. постоянства опреде-ленной нативной конформации, и динамики, выражающейся, с одной стороны, в струк-турной и функциональной лабильности, а с другой — в значительной подвижности или мобильности. Для обеспечения нативной конформации мембранных белков пред-полагается три ограничительных механизма: 1) ассоциация или агрегация мембранных компонентов; 2) образование вокруг них специфического липидного микроокружения и 3) ограничение подвижности с помощью особых структурных образований (микро-трубочки и микрофиламенты, располагающиеся в цитоплазме у внутренней поверхности мембраны, периферийные белковые компоненты). В то же время структура мембраны позволяет полипептидным цепям белков сворачиваться в правовращающую α -спираль, быть в виде неупорядоченного клубка, точнее, развернутой полипептидной цепи, не имеющей определенной трехмерной структуры, поскольку она непрерывно изменяется под действием броуновского движения, либо вытягиваться в β -складчатую форму, представляющую собой вытянутую конформацию с водородными связями между уча-стками одной и той же цепи. При этом цепи могут идти либо в одном и том же на-правлении (так называемая «параллельная складчатая β -структура»), либо в проти-воположных («антипараллельная складчатая β -структура»). Переход из одной кон-формации в другую сопровождается соответствующей перестройкой системы водород-ных связей и гидрофобных взаимодействий между боковыми группами.

В мембране белки могут осуществлять следующие виды молекулярных движе-ний: 1) трансглобулярный конформационный переход, проявляющийся в виде H^+ -Д обмена в аминокислотах и представляющий собой перистальтические движения поли-пептидной цепи; 2) вращательную диффузию вокруг оси, нормальной плоскости мем-браны, и 3) латеральную диффузию. Довольно большой свободой движения обладают и липидные компоненты мембран, особенно их алифатические цепи.

Высокая подвижность основных компонентов мембран обеспечивает большую скорость протекающих в них ферментативных и других химических и физико-химиче-ских процессов. Кроме того, структурные перестройки мембранных компонентов рас-сматриваются в настоящее время как эффективный механизм регуляции функций. Они могут обуславливаться разнообразными факторами: электрическим полем, температу-рой, изменениями химического состава внутри- и внеклеточной среды, гормонами, ганглиозидами, циклическим АМФ и другими мембраноактивными соединениями [5].

Объединение в категории структуры статики и динамики строения мембранных образований не дает никаких оснований рассматривать ее как частное выражение категории формы, как это делается в некоторых философских работах [7].

Вторая важная особенность организации живого заключается в унифицирован-ности основных структурно-функциональных принципов организации и движения мате-рии. Мембранные надмолекулярные образования, ответственные за осуществление ка-кой-либо функции, представляют собой не сложную иерархию молекул, как полагали еще недавно, а олигомерный белок, находящийся во взаимодействии с липидным мат-риксом мембраны. Олигомерные белки — это белки, состоящие из нескольких отдель-ных полипептидных цепей — протомеров, — связанных друг с другом и с липидами множеством слабых нековалентных связей (водородных, электростатических, ван-дер-Ваальса, гидрофобных), возникающих на каждом из контактов. Такая структура функционально активных участков мембран имеет ряд определенных преимуществ. Основные из них следующие: 1) полипептидные цепи олигомерных белков свернуты очень компактно, что допускает большую плотность их упаковки. Расчеты показыва-ют, что на 1 мкм^2 плазматической мембраны находится от 3 (обонятельный нерв шу-ки) до 300 (гигантский аксон кальмара) и даже 2000—30 000 (нервные волокна ля-

гушки) натриевых каналов, $5,2-5,7 \cdot 10^4$ (моторное и сенсорное волокна миелинизированного нерва лягушки) калиевых каналов и от 1—2 (эритроциты) до 1000 (клетки *Hela**) и даже 1600 (скелетная мышца лягушки) — 10 000 (гигантский аксон кальмара) натриевых насосов. Кроме того, имеются и многочисленные специфические белковые рецепторы, с которыми связываются мембраноактивные соединения. Если все эти надмолекулярные образования распределены по мембране равномерно, то расстояния между ними не должны превышать нескольких нм; 2) олигомерные белки состоят из взаимодействующих друг с другом функционально активных частей — субъединиц. Многие из них построены из димеров, агрегированных в тетрамеры, гексамеры и т. д. Белок активен только при строго упорядоченной упаковке всех субъединиц (ее иногда называют четвертичной структурой). У некоторых белков, например у ацетилхолинового рецептора, субъединицы структурно зависят друг от друга. Вследствие этого модификация одной из них обуславливает изменения структуры остальных. Такая организация олигомерных белков позволяет осуществлять регуляцию свойственных им функций через посредство изменения характера ассоциации субъединиц, т. е. через изменение конформации молекулы белка; 3) высокая степень стабильности нативной конформации, создаваемая множеством слабых взаимодействий, а также их кооперативной природой, обуславливает способность олигомерных белков к самосборке и самоорганизации. Самопроизвольно принимаемая полипептидными цепями специфическая конформация определяется размерами, формой и полярностью R-групп аминокислотных остатков, а также самой аминокислотной последовательностью.

Третья особенность организации надмолекулярных образований касается высокой специфичности их структуры. Специфичность в данном случае имеет по меньшей мере двойной смысл. Прежде всего она относится к особенностям структуры. Надмолекулярные образования обладают строго определенным пространственным строением, зависящим от природы составляющих их компонентов. Любые, даже незначительные их изменения влекут за собой определенные изменения функций, и наоборот. Известно, например, что изменение критического размера молекулы всего лишь на десятки долей может привести к утрате ее активности как субстрата фермента. Молекулам белка присуща еще видовая, возрастная и тканевая специфичность структуры, а также химического состава. Так, например, калиевые каналы плазматической мембраны гигантского аксона кальмара, перехватывающие Ранвье нервных волокон амфибий и сомы нервных клеток моллюсков выполняют одинаковые функции, но различаются по структуре. Это различие заключается в том, что первые блокируются ТЭА** только при его воздействии на внешнюю сторону мембраны, а вторые — как при наружном, так и при внутриклеточном применении. Кроме того, в гигантском аксоне этот блокатор тормозит только выходящий калиевый ток, а в миелинизированном нервном волокне и соматических нейронов он тормозит ток калия в обоих направлениях. Более того, различаются калиевые каналы разных плазматических мембран одного и того же животного, например моторного и сенсорного миелинизированных нервных волокон лягушки. Если проводимость первых составляет 4,6 пСм, то вторых лишь 2,7 пСм. Структурные различия присущи и другим мембранным надмолекулярным образованиям. У натриевых каналов они проявляются в различии фармакологических свойств, а у натриевого насоса — в различиях удельной активности, кинетических параметров, оптимума pH, термостабильности, чувствительности к детергентам, ацетилхолину и SH-блокаторам и, наконец, в неодинаковом родстве, а также в количестве участков связывания специфических ингибиторов — сердечных гликозидов (строфантин-К, убаин, дигитоксин).

Второй смысл специфичности организации надмолекулярных образований касается стереохимической избирательности или, как ее теперь называют, структурной комплементарности. Она заключается в точном соответствии пространственной организации взаимодействующих друг с другом с образованием водных связей молекул. Принцип структурной комплементарности лежит в основе специфичности всех типов межмолекулярных взаимодействий. Благодаря ему достигается высокая избирательность ферментативного катализа, рецептивных систем и процессов трансмембранного переноса ионов и метаболитов.

Наконец, четвертая особенность структуры мембранных надмолекулярных образований заключается в неравнозначности отдельных их частей и строгой их детерминированности.

* Клетки *Hela* — широко используемая в лаборатории всего мира линия раковых клеток человека, растущих в культуре ткани на протяжении многих лет.
** ТЭА — тетраэтиламмоний — блокатор калиевых каналов.

нированности. Разные части и ступени присущей структуре (части, основные и производные для мембранных надмолекулярных образований) несет определенную функциональную нагрузку в процессе формирования. Возьмем в качестве примера натриевый насос. Наиболее узкой частью канала, касающейся электрической возбудимости, являются «воротами», образованные субъединицами, и расположение в канале зависит от их взаимодействия. Еще более сложны в строении натриевый насос представляет собой молекулярный насос, в который входит от 2 до 4 субъединиц, молекулярным весом 84—139 кДа, протенд с молекулярным весом 100 кДа, а также молекулярным весом около 100 кДа, который получен фермент. В центре — один с высоким, а с α-СЕ с внутренней стороны мембраны, а с β-СЕ с внешней. В центре, как полагают, является центром связывания убаина, K⁺ и Na⁺, находясь в аллостерическом состоянии фосфорилирования фермента. В различных стадиях ферментативного связывания Na⁺ мембраны, по-видимому, в фермента, а Na⁺ — в нескольких типов участков, причем селективность одних по [3, 13, 14].

Все сказанное позволяет предположить, что функция является более сложной, чем в настоящее время.

Разработка категорий с помощью позволяет вскрыть многие из их внутреннюю структуру и функции. магнитные и люминесцентные и ЯМР-спектроскопия, дифференциально-сканирующая калориметрия, что любая мембрана деленные изменения структуры очень много. Весьма демонстрация насосов — это целая область. Механизмы действия натриевого насоса менее их объединяет ряд процессов строго последовательной формирования этих систем. Функциональная структура системы АТФ и катионов с образованных фосфорилированных комплексов дефосфорилированных комплексов. В белках при этом уменьшается упаковка и конфигурация, так и за их пределами отсоединение ионов воды. Полагают, что наиболее важными являются слабые меж- и внутридипольные, электростатические

ное и сенсорное волокна миелинизируются 1—2 (эритроциты) до 1000 (клетки) — 10 000 (гигантский аксон кальмаров) многочисленными специфическими белково-липидными соединениями. Если все эти белки равномерно, то расстояния между ними; 2) олигомерные белки состоят из нескольких частей — субъединиц, связанных в тетрамеры, гексамеры и т. д. Упаковка всех субъединиц (ее изменение) регулирует свойства белков, например у ацетилхолинэстеразы, а также их кооперативность, а также их кооперативность к субстрату и салицилату. Любые, даже незначительные изменения структуры, а также химического строения белков к самосборке и салицилату. Любые, даже незначительные изменения структуры, а также химического строения белков к самосборке и салицилату.

Вспомогательная роль белков в формировании структуры. Молекулы белков в пространстве имеют по меньшей мере одну из трех функций: 1) структурную, 2) функциональную, 3) регуляторную. Структурная функция белков заключается в том, что они образуют каркас для других молекул, обеспечивая им определенную форму. Функциональная функция белков заключается в том, что они участвуют в катализе, транспорте ионов, передаче энергии и т. д. Регуляторная функция белков заключается в том, что они участвуют в регуляции активности других молекул. Белки могут быть структурными, функциональными или регуляторными. Структурные белки образуют каркас для других молекул, обеспечивая им определенную форму. Функциональные белки участвуют в катализе, транспорте ионов, передаче энергии и т. д. Регуляторные белки участвуют в регуляции активности других молекул.

Вспомогательная роль белков в формировании структуры. Молекулы белков в пространстве имеют по меньшей мере одну из трех функций: 1) структурную, 2) функциональную, 3) регуляторную. Структурная функция белков заключается в том, что они образуют каркас для других молекул, обеспечивая им определенную форму. Функциональная функция белков заключается в том, что они участвуют в катализе, транспорте ионов, передаче энергии и т. д. Регуляторная функция белков заключается в том, что они участвуют в регуляции активности других молекул.

ирированности. Разные части или звенья структуры играют различную роль в осуществлении присущей структуре функции. Разделение структуры на главные и неглавные части, основные и производные, как это делается в философской литературе [7, 10], для мембранных надмолекулярных образований не имеет смысла, ибо любая их часть несет определенную функциональную нагрузку и необходима для нормального протекания процесса. Возьмем в качестве примера каналы возбудимых мембран. Их селективность определяется стерическими характеристиками и свойствами лигандных групп наиболее узкой части канала, получившей название селективного фильтра. Что же касается электрической возбудимости, то она обусловлена воротным механизмом или просто «воротами», образованными заряженной группировкой, конформация которой и расположение в канале зависят от электрического поля на мембране.

Еще более сложны взаимоотношения между различными частями насосов. Так, натриевый насос представляет собой Na^+, K^+ -АТФазный белково-липидный комплекс, в который входит от 2 до 4 α -СЕ (большая субъединица фермента — гликопротеид с молекулярным весом 84—139 кДальтон), 2—4 β -СЕ (малая субъединица — сialogликопротеид с молекулярным весом около 13—85 кД) и одна-две γ -СЕ (протеолипиды с молекулярным весом около 13 и 22 кД). Количество СЕ зависит от источника, из которого получен фермент. В этом олигомерном ансамбле имеется 2 АТФ-связывающих центра — один с высоким, а второй — с низким сродством к АТФ, расположенные на α -СЕ с внутренней стороны мембраны. Поэтому способностью фосфорилироваться обладает лишь один из них. Что же касается второго АТФ-связывающего центра, то он, как полагают, является аллостерическим активатором как реакции фосфорилирования, так и всего процесса гидролиза АТФ. На α -СЕ расположены также центры связывания уабаина, K^+ и Na^+ . Последние локализуются по разные стороны мембраны, находятся в аллостерической зависимости и, кроме того, определяют уровень фосфорилирования фермента. Данные последних лет позволяют считать, что на различных стадиях ферментативного цикла имеет место как одновременное, так и последовательное связывание Na^+ и K^+ . K^+ -центры расположены на внешней поверхности мембраны, по-видимому, в гидрофобной области белково-липидного комплекса фермента, а Na^+ -центры — в полярной области внутренней стороны мембраны. Имеется несколько типов участков связывания, различающихся константами равновесия. Причем селективность одних постоянная, а у других изменяется под влиянием АТФ [3, 13, 14].

Все сказанное позволяет заключить, что в плазматических мембранах структура и функция являются более активно и более многообразно взаимодействующими противоположностями, чем в неорганической природе.

Разработка категорий структуры и функции на конкретных мембранных процессах позволяет вскрыть многие важные диалектические стороны или аспекты, характеризующие их внутреннюю природу, а именно органическое единство и тождественность структуры и функции. С помощью разнообразных физических методов (парамагнитные и люминесцентные зонды, круговой дихроизм (АНС), флуоресценция, ИК- и ЯМР-спектроскопия, дифференциальный термический анализ и другие) было установлено, что любая мембранная функция представляет собой не что иное, как определенные изменения структурной организации. Такого рода примеров можно привести очень много. Весьма демонстративны в этом отношении ионные насосы. Функционирование насосов — это целый каскад пространственных и энергетических изменений. Механизмы действия натриевого, кальциевого и протонного насосов различны. Тем не менее их объединяет ряд общих принципов. Аполярные группы насосов вводятся в процесс строго последовательно и обуславливают последовательные изменения конформации этих систем. Функционирование их начинается именно с изменения пространственной структуры системы, первой стадией которой является присоединение АТФ и катионов с образованием у натриевого и кальциевого насосов переходных фосфорилированных комплексов. Следующее изменение структуры сопровождается дефосфорилированием комплексов, что приводит к переносу ионов через мембрану. В белках при этом уменьшается спиральзация и увеличивается доля β -структур, меняется упаковка и конфигурация молекул как в липидном микроокружении ферментов, так и за их пределами (так называемый эффект дальнего действия). И, наконец, отсоединение ионов восстанавливает исходную конформацию транспортных систем. Полагают, что наиболее важную роль в этих перестройках играют гидрофобные и другие слабые меж- и внутримолекулярные силы — водородные связи, ион-ионные, диполь-дипольные, электростатические и дисперсионные взаимодействия.

Пространственные и внутримолекулярные изменения сопровождают все мембранные ферментативные процессы. Начинаются они быстрой перестройкой активного центра ($\tau \sim 10^{-12}$ с), вслед за которой происходят медленные, продолжающиеся вплоть до секунд, изменения белковой глобулы. Сейчас известны ферменты, и число их непрерывно растет, которые помимо каталитических субъединиц, несущих активные центры, имеют и регуляторные субъединицы, играющие роль аллостерических модификаторов (активаторов или ингибиторов). Типичным примером такого рода ферментов являются цАМФ-зависимые протенинкиназы, оказывающие активирующее влияние на мембранные процессы (проницаемость, активный перенос ионов, высвобождение в синапсах нейромедиаторов), а также на целый ряд ферментов, связанных с энергетическим обменом, синтезом белка и синтезом и высвобождением гормонов. Протенинкиназы состоят из двух субъединиц — каталитической (α) и регуляторной (β) и в клетках находятся в неактивной форме холофермента, представляющей собой димер $\alpha_2\beta_2$. цАМФ присоединяется к регуляторным (их еще называют фиксирующими) субъединицам, отделяет их и высвобождает каталитически активные мономеры, осуществляющие фосфорилирование разнообразных белков.

Конформационные перестройки в структуре ионных каналов лежат в первооснове процессов возбуждения. Они сопровождают синаптические процессы, проведение ионного импульса, процессы транспорта. Посредством изменения структуры осуществляют влияние на мембранные процессы физиологически активные вещества — местные анестетики (кокаин, прокаин, бутакан и др.), катехоламины, гормоны, не проникающие в клетки, а связывающиеся со специфическими белковыми рецепторами (инсулин, глюкагон, АКТГ-адренокортикотропный гормон, — эпинефрин) и др. Сейчас становится все более очевидным, что начальным этапом многих патологических процессов в организме являются структурные изменения плазматических мембран. Установлено, например, что плазматические мембраны опухолевых клеток уже на ранних стадиях канцерогенеза утрачивают специфичность фосфолипидного состава.

К сожалению, изменения структурной организации мембранных компонентов изучены еще недостаточно, особенно перестройки в липидном матриксе. Структурные перестройки белков играют обычно роль триггера. Между тем есть все основания предполагать многообразие и липидных преобразований, охватывающих как мезоморфные превращения в жидкой фазе (различная конфигурация и упаковка алкильных радикалов, различное расположение полярных головок), так и изменения упаковки квазикристаллического состояния (кубическая, гексагональная и т. д.).

Мембранные надмолекулярные образования способны, как оказалось, к разнотипным структурным перестройкам в зависимости от их исходного состояния, от характера присутствующих лигандов (например, АТФ или АДФ, катионный состав среды) и природы вызывающего перестройку фактора. В качестве примера можно взять снова-таки натриевый насос. Эта макромолекулярная мембранная машина может осуществлять разнообразные виды переноса ионов: сопряженный с гидролизом АТФ противогradientный перенос K^+ и Na^+ , сопряженный с ресинтезом АТФ обратный перенос K^+ и Na^+ , эквивалентный обмен $Na^+ - Na^+$ и $K^+ - K^+$, несопряженный перенос Na^+ из клетки в среду, а в некоторых клетках, как нейроны спинного мозга кошки, несопряженный перенос K^+ в цитоплазму. Ингибирование насоса может быть осуществлено путем воздействия на белковую глобулу (уабанин) либо на ее липидное микроокружение (вазоактивный аминспирт сулостидил, хлорпромазин и др.).

Взаимообусловленность структуры и функции стоит в главе угла современных электрофизиологических экспериментов. Особенно большое внимание этой проблеме уделяется в наше время при изучении механизмов фундаментальных мембранных процессов и функциональной архитектуры надмолекулярных образований, ответственных за их осуществление.

Итак, рассмотренные через призму категорий структуры и функции фундаментальные мембранные процессы предстают перед нами во всем многообразии, сложности и специфичности молекулярных образований, имеющих строго определенную структуру, соответствующую той роли, которую они играют в живых клетках. Фундаментальные мембранные процессы являются благодатным полем для изучения не только ключевых событий, происходящих в клетках, но и для решения общепроblemных проблем, в решении которых существенную роль играют категории марксистской диалектики. Именно категории диалектики позволяют всесторонне охватить изучаемые процессы, привести их в стройную систему знания и выявить роль новых фактов для дальнейшего научного прогресса.

1. Ленин В. И. Конспекты и ф...
2. Бернал Дж. Д. Молекулярна...
3. Болдырев А. А. На, К-завис...
4. Гессель Г. В. Ф. Наука логики...
5. Конев С. В., Аксентьев С. Л. 42, № 2, с. 185—199.
6. Костюк П. Г. Основные при...
7. Мамзин А. С. О форме и с...
8. Розова Л. И. О единстве ест...
9. Сви́дeрский В. И. О диалект...
10. Современные проблемы мат...
11. Ходоров В. И. Общая физи...
12. Henderson R. Membrane pr...
13. Jorgenson P. L. Protein stru...

Отд. физ.-хим. биологии клеток
Ин-та физиологии им. А. А. Ба...

менения сопровождают все мембранные процессы, продолжаясь вплоть до перестройки активного центра ферментов, и число их неограниченно. Несущие активные роли аллостерических модификаций примером такого рода ферментов являются активизирующие влияние переносчиков ионов, высвобождение ферментов, связанных с энергетическим высвобождением гормонов. Протеин-ингибиторы (α) и регуляторной (β) и вата, представляющей собой димер (называют фиксирующими) субъединицы активные мономеры, осущес-

ствляющие каналы лежат в первооснове мембранных процессов, проведение ионного транспорта осуществляют активные вещества — местные агенты, гормоны, не проникающие через мембраны рецепторами (инсулин, адреналин) и др. Сейчас становится очевидным, что патологических процессов в мембранах. Установлено, на клеточном уровне на ранних стадиях заболевания.

Мембранные компоненты мембран лежат в первооснове мембранных процессов, проведение ионного транспорта осуществляют активные вещества — местные агенты, гормоны, не проникающие через мембраны рецепторами (инсулин, адреналин) и др. Сейчас становится очевидным, что патологических процессов в мембранах. Установлено, на клеточном уровне на ранних стадиях заболевания.

Мембранные компоненты мембран лежат в первооснове мембранных процессов, проведение ионного транспорта осуществляют активные вещества — местные агенты, гормоны, не проникающие через мембраны рецепторами (инсулин, адреналин) и др. Сейчас становится очевидным, что патологических процессов в мембранах. Установлено, на клеточном уровне на ранних стадиях заболевания.

Мембранные компоненты мембран лежат в первооснове мембранных процессов, проведение ионного транспорта осуществляют активные вещества — местные агенты, гормоны, не проникающие через мембраны рецепторами (инсулин, адреналин) и др. Сейчас становится очевидным, что патологических процессов в мембранах. Установлено, на клеточном уровне на ранних стадиях заболевания.

Список литературы

1. Ленин В. И. Конспекты и фрагменты. — Полн. собр. соч., т. 29, с. 77—218.
2. Бернал Дж. Д. Молекулярная структура, биохимическая функция и эволюция. — В кн.: Теоретическая и математическая биология. — М.: Мир, 1968, с. 110—153.
3. Болдырев А. А. Na, K-зависимая АТФаза как олигомерная система. М., 1982, с. 75—146. (Итоги науки и техники / ВИНТИ. Биол. химия; Т. 17).
4. Гегель Г. В. Ф. Наука логики. — Соч., М.; Л.: 1937, т. 1, с. 137—226.
5. Конев С. В., Аксенов С. Л. Структурная лабильность мембран. — Биохимия, 1977, 42, № 2, с. 185—199.
6. Костюк П. Г. Основные принципы структурной организации ионных каналов, обеспечивающих деполяризацию возбудимых клеточных мембран. — Докл. АН СССР, 1982, 266, № 6, с. 1491—1494.
7. Мамзин А. С. О форме и содержании в живой природе. — Л.: Наука, 1968, — 267 с.
8. Розова Л. И. О единстве структуры и функции в биологии и философии. — В кн.: Философские проблемы естествознания. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1967, с. 236—265.
9. Свидерский В. И. О диалектике элементов и структуры в объективном мире. — М.: Госполитиздат, 1962, — 275 с.
10. Современные проблемы материалистической диалектики. — М.: Мысль, 1971, — 318 с.
11. Ходоров В. И. Общая физиология возбудимых мембран. — М.: Наука, 1975, — 406 с.
12. Henderson R. Membrane protein structure. — In: Membranes et commun. intercell: 33rd sess. ec. ele. phys. theor., Les Houches, 30 Juill. — 30 Aout, 1979. Amsterdam etc., 1981, p. 229—249.
13. Jorgenson P. L. Protein structure and conformations of the pure renal Na, K-pump. — Eur. J. Cell Biol., 180, 22, N 1, p. 469—473.

Отд. физ.-хим. биологии клеток, мембран
Ин-та физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила
12.07.83