

Лекція 2

ФІЗІОЛОГІЯ КЛІТИНИ. ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КЛІТИННОЇ МЕМБРАНИ

Елементарною біологічною одиницею є клітина. На рівні клітини забезпечується самостійне існування і виконання всіх основних біологічних функцій. Більшість фізіологічних процесів у клітині відбуваються за участі мембран. Мембрани у клітині виконують такі функції :

1. Структурну. Створюють структуру клітини та її органодів.
2. Ізолюючу. Забезпечують вибіркочу проникність клітини до речовин.
3. Створюють градієнти концентрації речовин між відповідними структурами та середовищем, що їх оточує.
4. Регулюють активність процесів, що відбуваються у певних структурах і клітині в цілому.

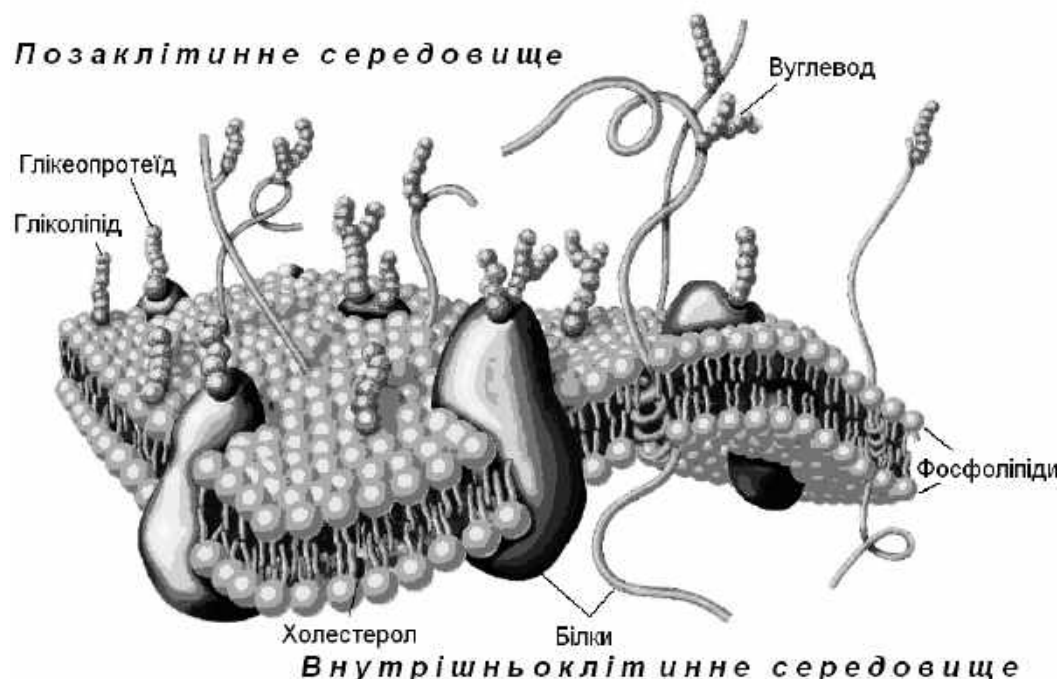
Клітинна мембрана (плазмалема) – це мембрана, що відділяє вміст клітини від позаклітинної рідини. Її товщина 7,5 - 10 мкм.

Будова клітинної мембрани

Сучасною моделлю клітинної мембрани є *рідинно-мозаїчна модель*, запропонована у 1972 році Зінгером і Ніколсоном. Автори моделі називали мембрану «ліпідним морем, в якому плавають білкові айсберги».

Отже, відповідно до мозаїчної моделі мембрана складається з таких компонентів :

- ліпідного компонента (42%);
- білкового компонента (55%);
- вуглеводного компонента (3%).



Рідинно-мозаїчна модель клітинної мембрани

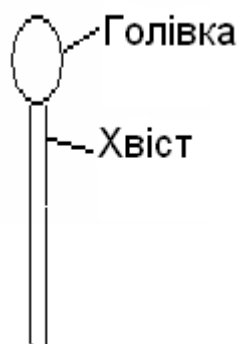
Ліпідний компонент складає основу мембрани. Він виконує дві основні функції :

1 бар'єрну функцію (розмежування внутрішньоклітинного вмісту клітини від її мікрооточення, транспорт речовин);

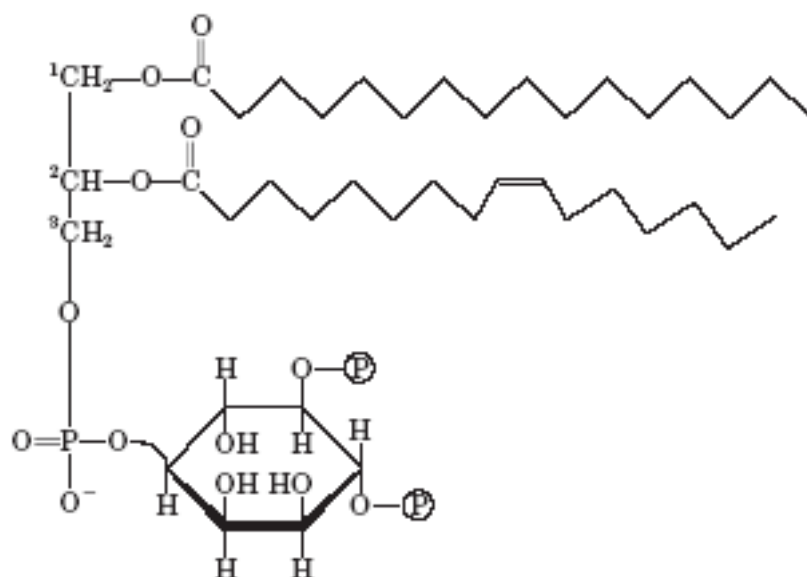
2 матричну функцію (служить матрицею, в якій перебувають численні мембранні білки).

Ліпідна плівка являє собою подвійний шар ліпідів, так званий бішар, який представлений фосфоліпідами і холестеролом.

Молекула фосфоліпідів складається з гідрофільної голівки і гідрофобних хвостів. Голівка становить $\frac{1}{4}$ молекули фосфоліпиду. Вона може бути негативно зарядженою або нейтральною (частіше нейтральна, оскільки нейтральні голівки легше упаковуються у плівку, а негативні відштовхуються). До складу голівки входять азотиста основа і фосфорна кислота. Хвости становлять $\frac{3}{4}$ довжини фосфоліпиду. Одна молекула фосфоліпиду має два хвости. До складу хвостів входять вищі жирові кислоти - насичені (пальмітинова, стеаринова) і ненасичені (лінолева, ліноленова, арахідонова).

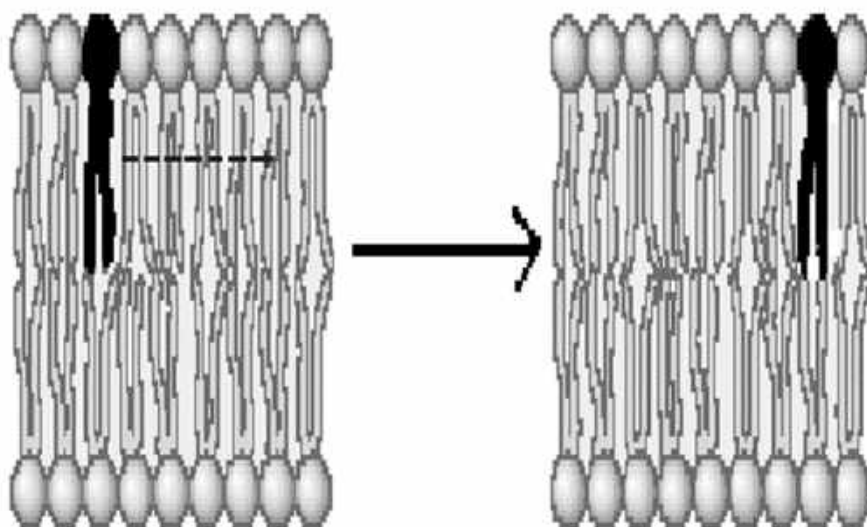


Схематичне зображення молекули фосфоліпиду



Фосфоліпідна плівка – це рідина, яка для нормального функціонування повинна мати певну в'язкість. У нормі в'язкість мембрани дорівнює в'язкості оливкової олії. Нормальна в'язкість забезпечується певним співвідношенням насичених і ненасичених жирових кислот : насичені збільшують в'язкість, ненасичені зменшують.

Фосфоліпіди у складі клітинної мембрани не закріплені жорстко. Вони рухаються або у межах одного моношару (латеральна дифузія), або із одного моношару в інший (фліп-флоп).



А

Б

Види рухів фосфоліпідів у мембрані : А – латеральна дифузія, Б – фліп-флоп.

Холестерол – одноатомний спирт, похідне циклопентанпергідрофенантрени. Його молекула не містить довгих прямих ланцюгів, а складається із 4 кілець. Молекула холестеролу, як і інші ліпідні молекули має полярну і неполярну частини, тому добре вбудовується в ліпідні ансамблі клітинних мембран. Плазматичні мембрани містять досить значну кількість холестеролу. Наприклад, у плазматичних мембранах клітин печінки він становить близько 30% усіх мембранних ліпідів.

Значення холестеролу для функціонування мембран дуже різнобічне.

- Холестерол регулює агрегатний стан біліпідної плівки. Якщо щільність клітинної мембрани зростає, він розріджує її. Якщо мембрана стає рідкою, він, навпаки, робить її більш густішою.
- Холестерол є мембранним амортизатором. Ліпідні ланцюги бішару знаходяться в упорядкованому стані, тому випадкові рухи одного з них неминуче передаються іншим. Холестерол, вбудовуючись між фосфоліпідами, блокує цю передачу, тому кооперативні рухи швидко затухають, і в мембрані зберігається порядок.
- Холестерол надає мембрані електроізоляційних властивостей.

Білковий компонент. Молекули мембранних білків наче айсберги плавають у ліпідній матриці мембрани. Їх поділяють на 2 групи :

- 1 Інтегральні білки – це білки, які проходять наскрізь мембрани (за хімічною структурою це переважно глікопротеїни).

2 Периферичні білки – це білки, які не проникають в середину мембрани, а лише прикріплюються до її внутрішньої чи зовнішньої поверхні.

Функції мембранних білків :

- транспортна. Здійснення транспорту речовин через мембрану забезпечується білками-каналами, білками-переносниками і білками-насосами;
- каталітична. Каталіз біохімічних реакцій виконується, як правило, периферичними білками: ендоферментами, які діють на внутрішній поверхні мембрани, і ектоферментами, які діють на зовнішній її поверхні;
- рецепторна. В її основі лежить специфічна взаємодія мембранних білків з різними лігандами : медіаторами, біологічно активними речовинами, гормонами, імуноглобулінами, компонентами комплементу та ін;
- антигенна. Полягає у здійсненні імунних реакцій;
- структурна. Білки забезпечують підтримання певної структури клітин. Наприклад, спектрин, глікофорин та ін.;
- здійснення міжклітинних взаємодій забезпечується адгезивними білками, інтегрином, селектином та ін.

Вуглеводний компонент клітинної мембрани представлений глікокаліксом, який складається з вуглеводних залишків мембранних глікопротеїдів і гліколіпідів, а також позаклітинними протеогліканами. Товщина глікокаліксу становить приблизно 50 нм. Вуглеводи глікокаліксу мають велику кількість аніонних груп, що і обумовлює їх основні функції.

Функції глікокаліксу :

- створює назовні клітини негативний заряд. Завдяки такому заряду між клітинами, що перебувають у рідині (наприклад, у крові), діють сили відштовхування, і вони не прилипають одна до одної;
- забезпечує міжклітинні взаємодії. У тканинах глікокалікс однієї клітини може зливатися з глікокаліксом іншої, утворюючи міжклітинні контакти;
- депонування позаклітинних катіонів, зокрема, Ca^{2+} . Завдяки поліаніонному характеру глікокаліксу, він може зв'язувати великі кількості Ca^{2+} і, таким чином, служити його депо.

Основні відмінності хімічного складу вмісту клітини і позаклітинної рідини.

Існують істотні відмінності у хімічному складі внутрішньоклітинного середовища і позаклітинної рідини:

	Позаклітинна рідина	Внутрішньоклітинна рідина
Na ⁺	142 мекв/л	10 мекв/л
K ⁺	4 мекв/л	140 мекв/л

Ca ²⁺	2,4 мекв/л	0,0001 мекв/л
Mg ²⁺	1,2 мекв/л	58 мекв/л
Cl ⁻	103 мекв/л	4 мекв/л
HCO ₃ ⁻	28 мекв/л	10 мекв/л
PO ₄ ³⁻	4 мекв/л	75 мекв/л
SO ₄ ²⁻	1 мекв/л	2 мекв/л
білки	5 мекв/л	40 мекв/л
глюкоза	90 мг%	від 0 до 20 мг%
амінокислоти	30 мг%	200 мг%
pO ₂	35 мм рт. ст.	20 мм рт. ст.
pCO ₂	46 мм рт. ст.	50 мм рт. ст.
pH	7,4	7,0

Через клітинну мембрану здійснюється постійний обмін речовин між внутрішньоклітинним та позаклітинним секторами. Основу цього обміну складають механізми транспорту речовин через клітинну мембрану.

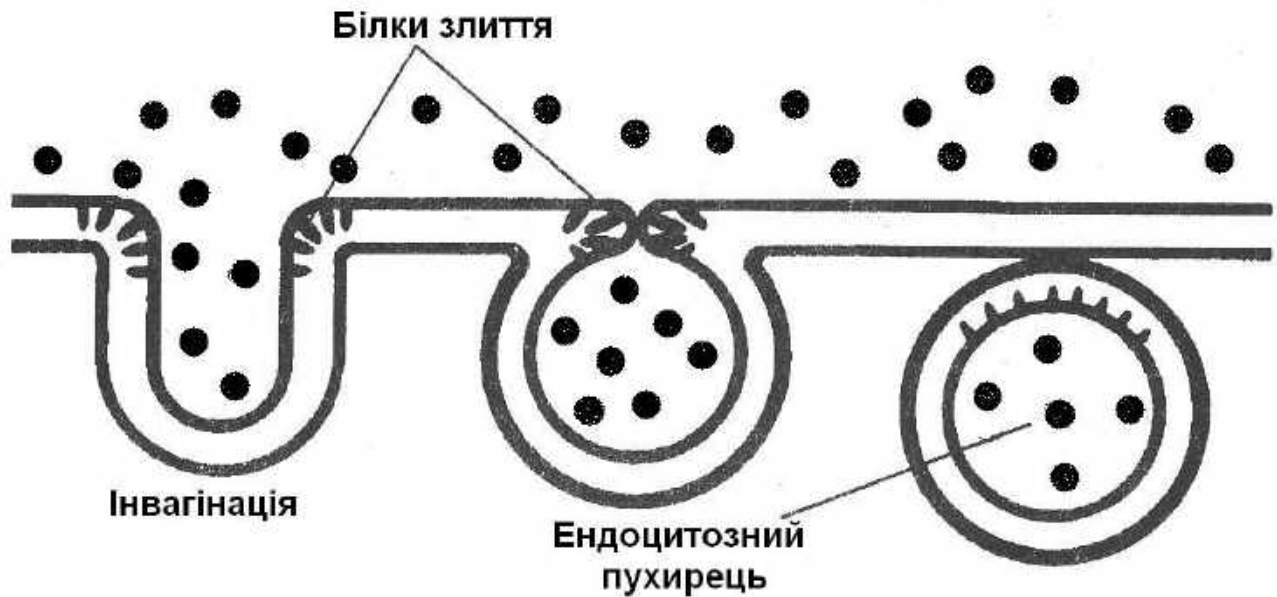


Везикулярний транспорт – це транспорт речовин за допомогою везикул. У залежності від напрямку він буває двох видів :

- ендоцитоз (транспорт у клітину);
- екзоцитоз (транспорт із клітини).

Розрізняють два види ендоцитозу :

- фагоцитоз (поглинання твердих речовин);
- піноцитоз (поглинання рідких речовин у вигляді крапель).



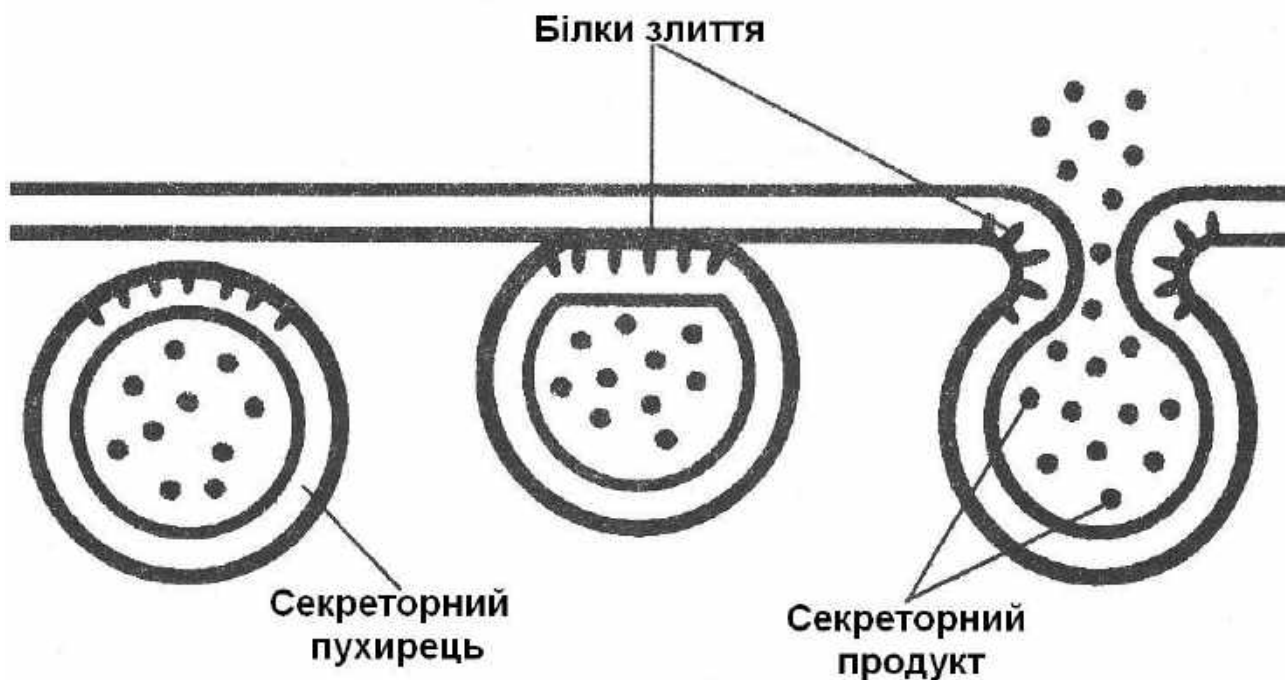
Ендоцитоз

Речовина, що поглинається, наближається до поверхні клітинної мембрани і абсорбується на ній. Потім мембрана втягується всередину і її краї змикаються. У результаті утворюється ендоцитозний пухирець, який відривається від мембрани і мігрує всередину клітини (рис.2.7). Найчастіше ендоцитозні пухирці об'єднуються в один великий пухирець і зливаються з лізосоною, яка містить ферменти для перетравлення речовин, що транспортуються. Продукти гідролізу використовуються клітиною для власних потреб. Перші два етапи ендоцитозу відбуваються без затрат енергії, тоді як наступні потребують енергії АТФ.

Більшість клітин синтезують макромолекули (гормони, білки крові, ферменти) "на експорт". Крім того, у процесі обміну речовин в них утворюються метаболіти, яких треба позбавитися. Виведення цих секретів і екскретів здійснюється за допомогою везикул і називається екзоцитозом.

Розрізняють два види екзоцитозу :

- секреція (виділення із клітини гормонів, білків, ферментів);
- екскреція (виділення із клітини продуктів обміну).



Екзоцитозні пухирці підходять до внутрішньої поверхні клітинної мембрани і контактують з нею за допомогою спеціальних білків. Оболонка пухирця зливається з мембраною і його вміст опиняється у позаклітинному просторі.

Трансмембранний транспорт – це транспорт речовини крізь мембрану через всі її шари.

Трансмембранний транспорт буває двох видів :

- пасивний;
- активний.

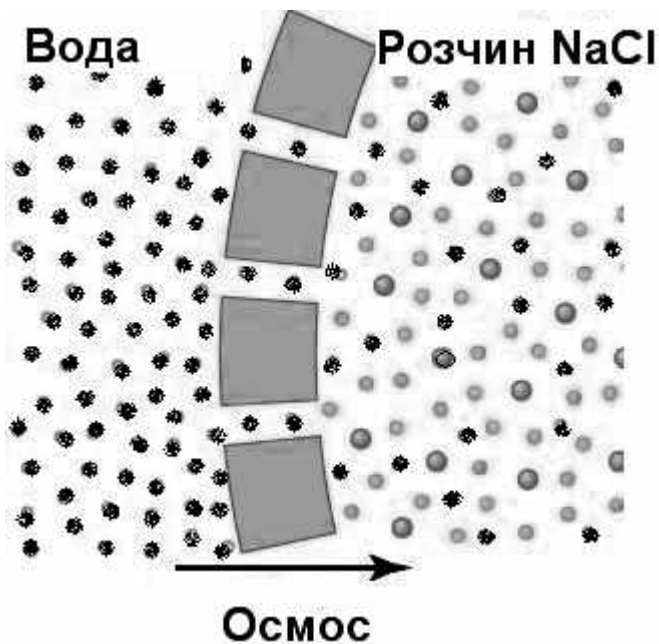
Пасивний транспорт – це енергонезалежний вид транспорту, який здійснюється відповідно до градієнтів, що існують в клітині.

Розрізняють такі види пасивного транспорту:

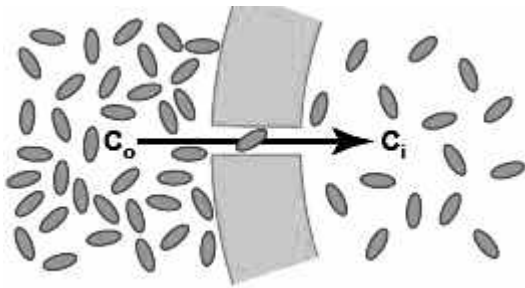
- *фільтрацію* (транспорт за градієнтом гідростатичного тиску)



- *осмос* (транспорт за градієнтом осмотичного тиску)



- *дифузію* (транспорт за градієнтом концентрації, електричних зарядів та ін.)



Основними видами дифузії є полегшена і проста.

Проста дифузія – це дифузія без використання переносників. Вона може здійснюватися через ліпідний бішар і через білки-канали.

Через ліпідний бішар добре дифундують жиророзчинні сполуки (спирти, кисень, вуглекислий газ, азот) і вода. Вода не є жиророзчинною сполукою, але вона добре дифундує через ліпідну плівку, оскільки її молекула має малий розмір і високу кінетичну енергію. Інтенсивність дифузії води через клітинні мембрани дуже велика. Наприклад, через мембрану еритроцита кожен секунду дифундує в обидва боки об'єм води, який у 100 разів перевищує об'єм самого еритроцита. Транспорт води через ліпідний бішар пояснюється «теорією тимчасових пустот». Згідно з нею через постійний рух хвостів фосфоліпідів в мембрані утворюються тимчасові пустоти, через які й проходять молекули води.

Погано дифундують через ліпідний бішар жиронерозчинні сполуки, діаметр яких більший за діаметр молекули води, та іони. При збільшенні розміру молекули дифузійна здатність речовини різко зменшується. Так, діаметр молекули глюкози більший за діаметр молекули води у 3 рази, а швидкість дифузії глюкози менша порівняно з водою у 100 тисяч разів. Іони практично не дифундують через ліпідний бішар, оскільки у водному середовищі мають гідратну оболонку, що суттєво збільшує їх діаметр. Дифузії запобігає й наявність заряду іонів, який взаємодіє з електричним зарядом полярних головок фосфоліпідів.

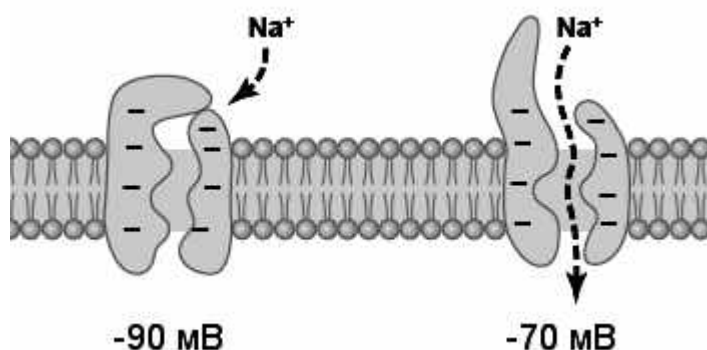
Для транспорту іонів у мембрані служать білки-канали (інтегральні білки, що вмонтовані у мембрану).

Білки-канали мають такі *властивості*:

1 *Селективність* – здатність вибірково пропускати через себе ті чи інші сполуки. Залежно від цієї характеристики білки-канали бувають неселективні (можуть пропускати різні речовини) і селективні (пропускають переважно один тип молекул). Селективність каналу може бути абсолютною, коли через канал проходить один тип молекул, і відносною, коли через канал можуть проходити й деякі інші види молекул. Селективними є натрієві, калієві, кальцієві, хлорні та деякі інші канали.

2 *Наявність та стан ворітних механізмів*. Ворота каналу – це структури, від стану яких залежить стан каналу (ворота зачинені – канал закритий, ворота відчинені – канал відкритий). Основу відкривання і закривання каналу складають конформаційні зміни білкової молекули. Причиною цих змін можуть бути 2 типи регуляторних впливів (електричний потенціал та хімічні речовини). Відповідно до цього розрізняють 2 типи контролю стану воріт.

1 Потенціалозалежний механізм. Стан ворітного механізму каналу контролюється мембранним електричним потенціалом. Наприклад, коли мембрана нервового волокна має заряд -90 мВ, натрієві і калієві канали закриті, коли ж цей заряд починає зменшуватись, названі канали відкриваються.

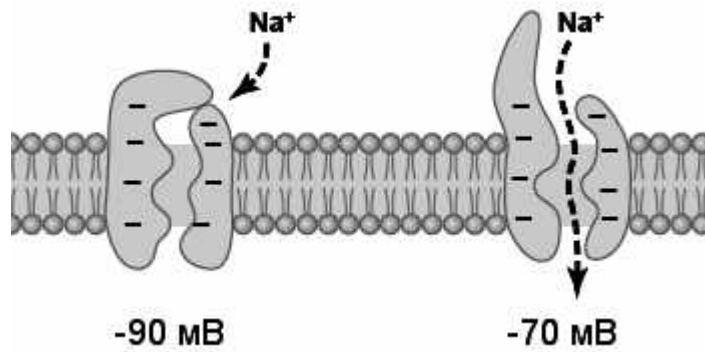


Потенціалозалежний механізм контролю стану воріт

Канали, в яких стан воріт залежить від потенціалу на мембрані, називаються потенціалозалежними

2 Лігандозалежний механізм. Стан ворітного механізму каналу контролюється певними хімічними сполуками – лігандами.

При взаємодії каналу з хімічними речовинами змінюється конформація білка, і канал відкривається. Наприклад, при взаємодії ацетилхоліну з натрієвими каналами м'язового волокна ці канали відкриваються

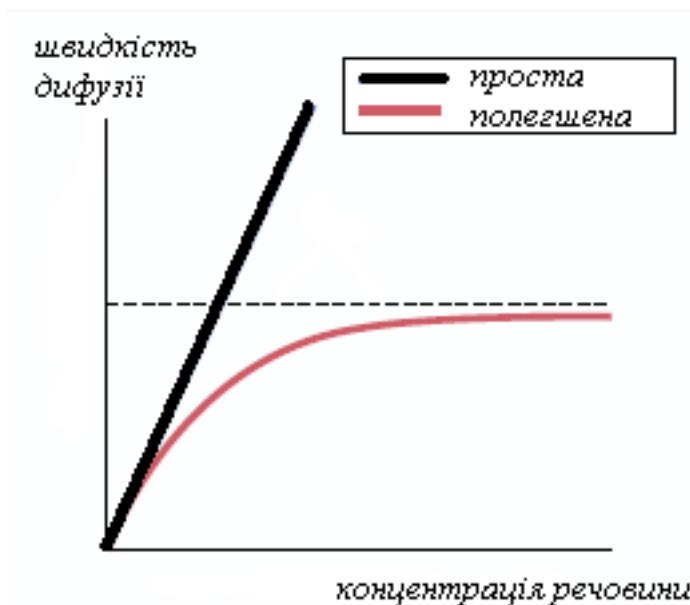


Лігандозалежний механізм контролю стану воріт

Канали, в яких стан воріт залежить від наявності певних хімічних речовин, називаються лігандозалежними (хемочутливими).

З *Кінетика каналів*, яка характеризується швидкістю проходження речовин через канал. Залежно від цієї характеристики канали поділяють на швидкі і повільні.

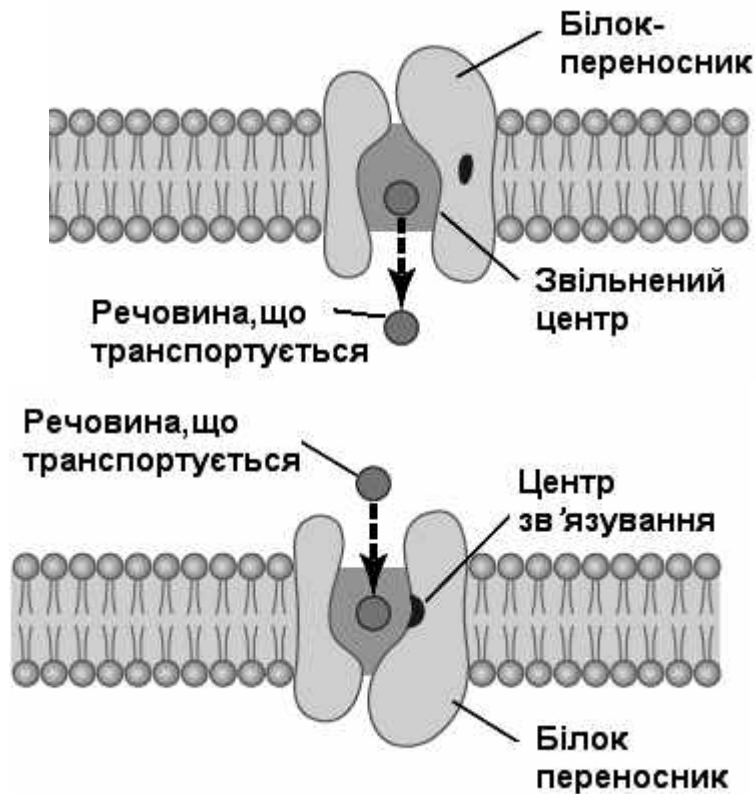
Полегшена дифузія – це рух речовин за градієнтом їх концентрації за участі білків-переносників. Інтенсивність полегшеної дифузії лімітується кількістю молекул білків-переносників та кінетикою їх зв'язування із речовинами, що переносяться..



Залежність інтенсивності полегшеної дифузії від кількості переносника

Етапи полегшеної дифузії :

- специфічне зв'язування молекули речовини з білком-переносником;
- конформаційні зміни білка-переносника;
- внаслідок цих змін порушується зв'язок молекули речовини з місцем її зв'язування і вона вільно переходить на інший бік мембрани.



Механізм полегшеної дифузії

Механізмом полегшеної дифузії транспортуються глюкоза і більшість амінокислот.

Фактори, що впливають на інтенсивність дифузії речовин через клітинну мембрану

1 Фактори, пов'язані із мембраною, через яку здійснюється дифузія:

а) проникність мембрани для певної речовини - це швидкість дифузії цієї речовини через одиницю площі мембрани на одиницю різниці концентрації речовини (за відсутності електричного градієнта чи градієнтів тисків).

Проникність мембрани залежить від:

товщини мембрани (чим більша товщина, тим менша проникність);

фізико-хімічного стану ліпідного шару мембрани. Цей стан визначається хімічним складом ліпідів мембрани : вмістом насичених і ненасичених жирних кислот. Ненасичені жирні кислоти надають мембрані рідкого стану і збільшують проникність. Фізико-хімічний стан мембрани є дуже чутливим до температури. При гіпотермії мембрани «твердіють» і їх проникність зменшується, а при гіпертермії навпаки;

кількості білків-каналів та білків-переносників на одиниці площі мембрани та їх функціонального стану (закриті вони чи відкриті);

б) загальна площа мембрани, через яку здійснюється дифузія.

2 Фактори, пов'язані з властивостями і станом речовини, яка дифундує через мембрану:

а) розчинність у ліпідах;

б) температура;

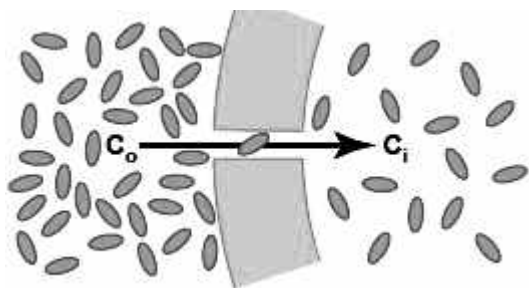
в) наявність електричного заряду;

г) молекулярна маса.

Вплив молекулярної маси на швидкість дифузії неоднозначний. З одного боку, чим більша молекулярна маса речовини, тим більша швидкість руху молекул, тим більша інтенсивність дифузії. З іншого боку, зростання діаметра молекул ускладнює дифузію через білки-канали (якщо діаметр молекули більший за діаметр каналу, дифузія через канал припиняється).

3 Фактори, які є рушійною силою дифузії.

- градієнт концентрацій речовин по обидва боки мембрани;



- градієнт гідростатичних тисків. Транспорт речовин, який здійснюється за градієнтом гідростатичного тиску, називається фільтрацією. Оскільки цей тиск у середині клітини і позаклітинному середовищі майже однаковий, то фільтрація не відіграє істотної ролі у транспорті речовин через клітинну мембрану, але має суттєве значення, коли йдеться про транспорт через судинну стінку;

- градієнт осмотичних тисків. Цей градієнт має велике значення для транспорту розчинників, особливо води. Транспорт за градієнтом осмотичного тиску називається осмосом.

Активний транспорт – це енергозалежний вид транспорту, який здійснюється проти існуючих градієнтів (концентрації, електричного заряду, тисків).

Залежно від джерела енергії, що використовується на здійснення активного транспорту, його поділяють на первинний і вторинний.

Первинний активний транспорт – це механізм активного транспорту, що використовує енергію АТФ або інших макроергічних сполук. Він здійснюється за допомогою білків-насосів.

Кожен білок-насос складається з двох компонентів :

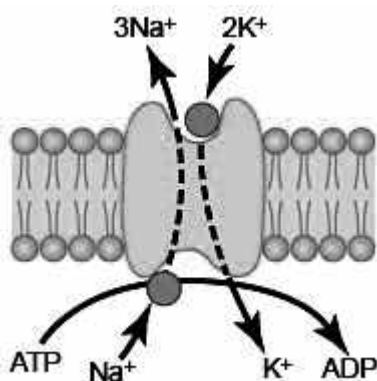
білка-переносника, що зв'язує речовину і переносить її через мембрану;

білка-фермента – АТФ-ази, що здатна вивільнювати енергію АТФ і використовувати її для конформаційних змін білка-переносника.

Прикладами первинного активного транспорту є Na^+ - K^+ -насос, Ca^{2+} -насос; H^+ -насос. Розглянемо принцип роботи насоса на прикладі Na^+ - K^+ -насоса.

Натрій-калієвий насос – білок, що здійснює транспорт Na^+ із клітини назовні і транспорт K^+ у клітину. Цей механізм працює в усіх клітинах організму.

Na^+ - K^+ -насос складається з двох субодиниць: великої (100 000) і малої (55 000). Велика субодиниця має 3 рецепторні місця для зв'язування іонів Na^+ на внутрішній поверхні мембрани, 2 рецепторні місця зв'язування іонів K^+ на зовнішній поверхні мембрани і АТФ-азу на внутрішній поверхні. Як тільки відбувається зв'язування 3 іонів Na^+ і 2 іонів K^+ , внутрішня частина набуває АТФ-азної активності. Енергія, яка вивільнюється при розщепленні АТФ, іде на конформаційні зміни білка-переносника, і Na^+ виноситься з клітини, а K^+ йде у клітину.



Натрій-калієвий насос

Значення Na^+ - K^+ -насоса :

1 Забезпечує різницю концентрацій іонів Na^+ і K^+ в клітині

і позаклітинному середовищі.

2 Створює електричний потенціал на клітинній мембрані. Електрогенність насоса пов'язана з нееквівалентним перенесенням зарядів під час його роботи (із клітини виносяться 3 позитивні заряди (3Na^+), а вносяться 2 (2K^+)). За один цикл роботи насоса клітина втрачає один позитивний заряд.

3 Дотримання сталості об'єму клітини. Як би цей насос не

працював, то більшість клітин набрякла б.

Вторинний активний транспорт (котранспорт) – це механізм активного транспорту, що безпосередньо використовує для транспорту речовин енергію

градієнта концентрації деяких іонів (найчастіше іонів Na^+). Цей градієнт, у свою чергу, створюється механізмами первинного активного транспорту, а отже, теж залежить від енергії АТФ.

Вторинний активний транспорт поділяється на два види:

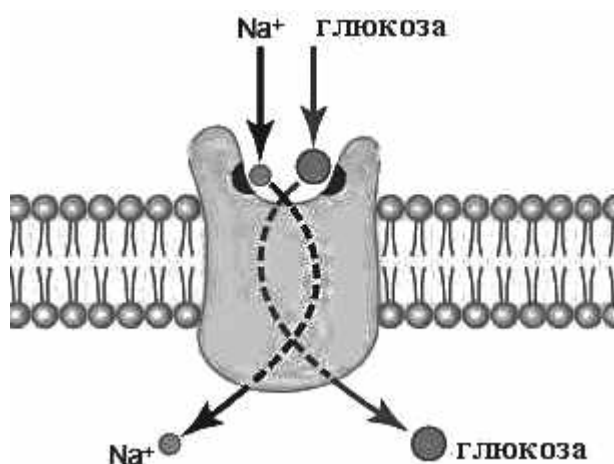
- симпорт (транспорт двох речовин в одному напрямку);
- антипорт (транспорт речовин у протилежних напрямках).

Вторинний активний транспорт здійснюється за допомогою специфічних білків-переносників.

Симпорт. Розглянемо механізм симпорту на прикладі натрієвого котранспорту глюкози. Білок-переносник, який здійснює цей транспорт, має два специфічних місця зв'язування – для Na^+ і для глюкози. При приєднанні одного іона Na^+ і однієї молекули глюкози білок зазнає конформаційних змін, у результаті чого і Na^+ , і глюкоза опиняються у клітині.

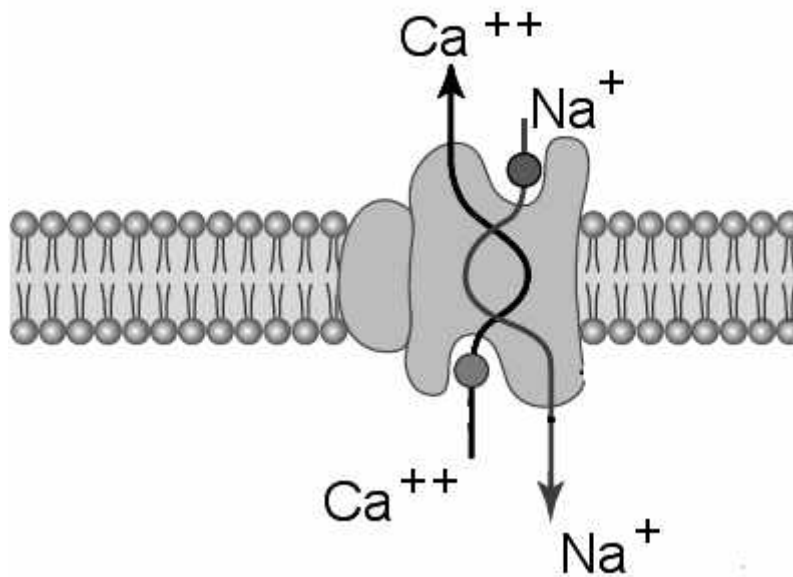
За аналогічним механізмом відбувається і натрієвий котранспорт амінокислот. Існує 5 типів білків-переносників для транспорту амінокислот. Натрієвий котранспорт глюкози і амінокислот особливо інтенсивно відбувається в епітеліальних клітинах кишок і тубулярному епітелії нирок.

Крім названих механізмів котранспорту, у клітинах поширені й інші форми симпорту. Наприклад, Na^+ - K^+ - Cl^- котранспорт, K^+ - Cl^- котранспорт. У деяких клітинах існує симпорт іонів йоду, заліза, урат-іонів.



Механізм симпорту

Антипорт (іонообмінний механізм). Розглянемо механізм антипорту на прикладі Na^+ - Ca^{2+} -обмінного механізму, який здійснюється майже в усіх клітинах. Білок-переносник, який здійснює цей транспорт, має два специфічних місця зв'язування – на зовнішній поверхні для Na^+ , на внутрішній - для Ca^{2+} . При приєднанні цих іонів білок зазнає конформаційних змін, у результаті яких Na^+ опиняється у клітині, а Ca^{2+} - поза клітиною.



Механізм антипорту

За аналогічним механізмом відбувається $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обмінний механізм, який здійснюється в епітеліальних клітинах ниркових каналців, а також $\text{Na}^+\text{-K}^+$, $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$, $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$, $\text{Cl}^-\text{-SO}_4^{2-}$ - обмінні механізми.