

Молекулярная биология движения

А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования факультета химико-биологических и географических наук Витебского государственного университета имени П. М. Машерова, доктор биологических наук, профессор

(Окончание. Начало в № 3, 4 за 2021 год.)

Аннотация. В статье изложены современные представления о поддержке структуры клеток, об обеспечении внутриклеточного транспорта и биосигналинга, процессов сократимости и подвижности и пространственной организации клетки.

Средние филаменты — нитеобразные структуры диаметром 10 нм. Состоят из симметричных тетрамерных субъединиц, которые собираются в филаменты, лишённые полярности. Устойчивы к значительным усилиям, относительно нерастворимы, но являются динамичными структурами. Сборка и разборка средних филаментов зависят от фосфорилирования-дефосфорилирования белков. Обеспечивают механическую стабильность клеток и необходимы для тканеспецифических функций (рис. 16).

Актиновые филаменты (микрофиламенты) диаметром 8 нм состоят из дважды скрученного полимера белка актина и играют ключевую

роль во всех видах сократимости и подвижности в пределах клетки. В разных клетках образуют высокоупорядоченные структуры, сети или пучки. Актиновые филаменты часто связываются с S1 головками миозина (имеют полярность). С плюс-конца присоединяют субъединицы, с минус-конца теряют. Присоединяющаяся субъединица должна быть связанной с АТФ, которая гидролизует в процессе присоединения новой субъединицы. В клетке поддерживается равновесие между мономерной и полимерной формами актина. Цитохалазин способствует *деполимеризации* филаментов, а фаллоидин препятствует *деполимеризации* (рис. 17).

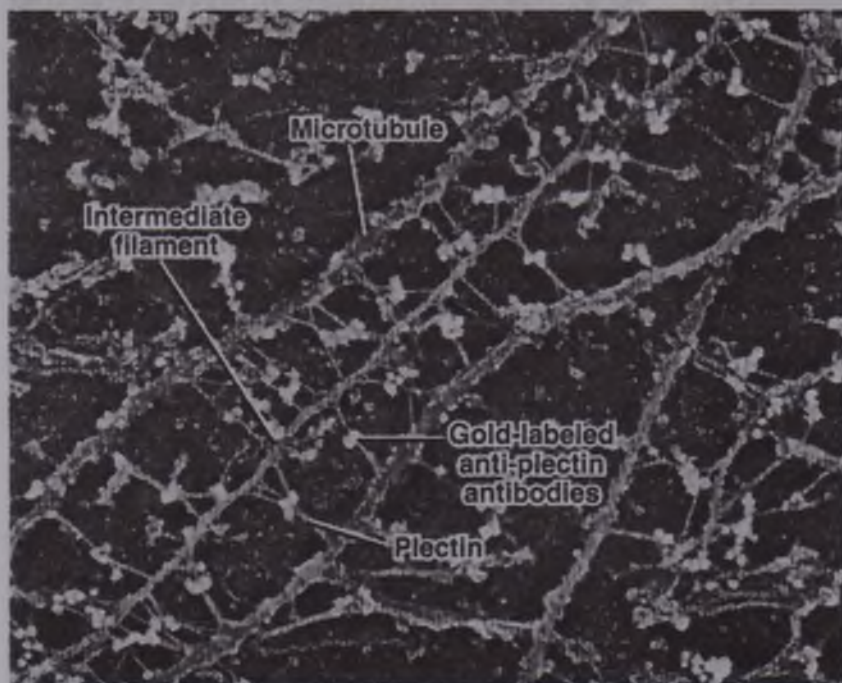


Рисунок 16 — Элементы цитоскелета связаны поперечными сшивками (белок плектин). Промежуточные филаменты подвешивают «дороги» митротрубочки в цитоплазме клеток [4]

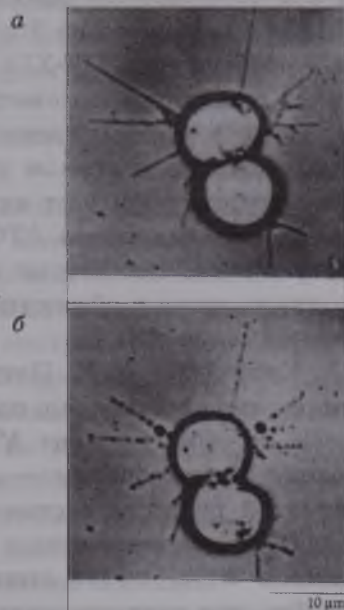


Рисунок 17 — Цитохалазин разрушает структуры, содержащие актиновые филаменты (филоподии мезенхимальных клеток): *a* — до обработки цитохалазином; *b* — после обработки цитохалазином [4]

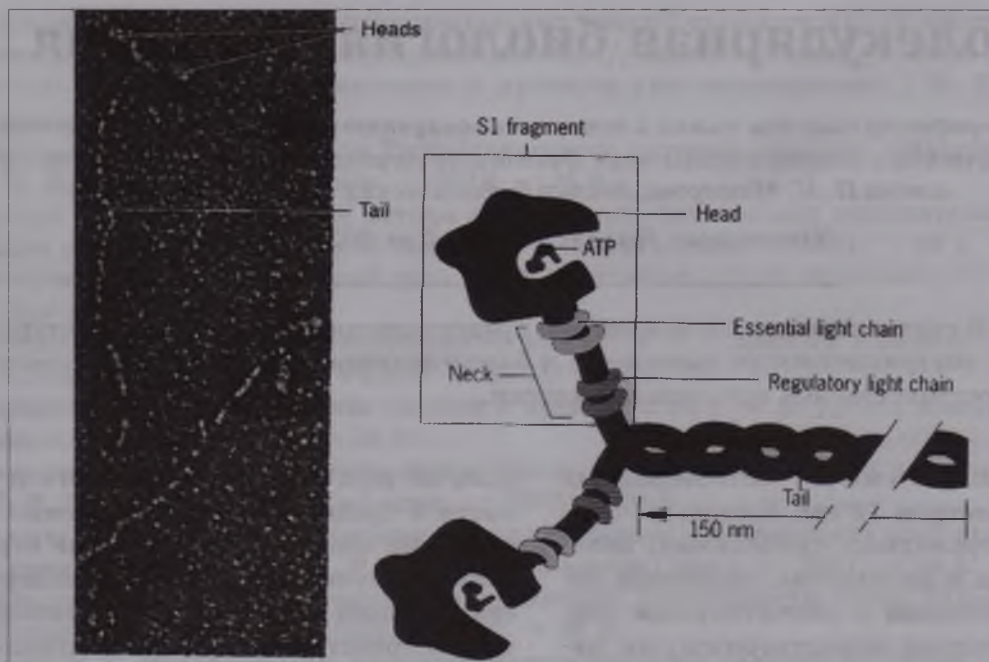


Рисунок 18 — Миозин (обычный II тип: слева — электронно-микроскопическая картина, справа — модель молекулы с обозначением фрагментов: S1 фрагмент (головка, шея, эссенциальные лёгкие цепи, регуляторные лёгкие цепи); хвост молекулы [4]

Микрофиламент-зависимые процессы реализуются при соединении актиновых филаментов или чаще при взаимодействии с моторным белком миозином. Перемещение фагоцитированной бактерии через мембрану макрофага определяется полимеризацией актина. Миозины делятся на 2 класса: обычные II типа и необычные I, III–XIV типов. Миозин II типа — в мышцах и может быть в немышечных активностях (цитокинезы); их действие рассмотрено в первом разделе статьи. Головка миозина связывает актиновый филамент, и за счёт гидролиза АТФ обеспечивает его перемещение. Необычные миозины могут иметь одну головку и обеспечивать перемещение органелл (рис. 18).

Н. А. Кубасова и А. К. Цатурян (2011) отметили на первый взгляд парадоксальный факт: сам по себе гидролиз АТФ в S1 головке миозина легко обратим — константа равновесия этой реакции составляет около 10, т. е. на 10 гидролизованных молекул АТФ приходится одна, вновь синтезируемая из АДФ и Фн, что соответствует разности свободных энергий всего в $kBT \ln(10) = 10^{-20}$ Дж, где kB — константа Больцмана, а T — абсолютная температура. Свободная энергия гидролиза АТФ в 10 раз больше, около 10^{-19} Дж. Куда же расходуется остальная

энергия? Она запасается внутри миозиновой головки, мотор «заряжается» и готов «выстрелить» — произвести механическую работу при взаимодействии с актином. Перемещения отдельных деталей S1 при связывании АТФ невелики. Однако внутренние напряжения в молекуле S1, по-видимому, весьма значительны.

На рисунке 19 представлена схема функционирования необычного внутриклеточного миозина, обеспечивающего перемещение внутриклеточных структур.

Миозин V — это белок внутриклеточного транспорта. Он доставляет везикулы по длинным актиновым тяжам от центра клетки к периферии. Как и миозин II, он двуглавый, только его «шейка» гораздо длиннее, поэтому он может двигаться большими шагами, равными полному периоду спирали актина 36 нм. В отличие от миозина II миозин V — процессивный белок, т. е. молекула способна двигаться по актину так, что в любой момент хотя бы одна из её головок присоединена к актину, и поэтому она способна в одиночку перемещать груз вдоль нити на значительное расстояние. С биохимической точки зрения это значит, что даже после связывания АТФ или АДФ и фосфата S1 миозина V прочно связан с актином [2].

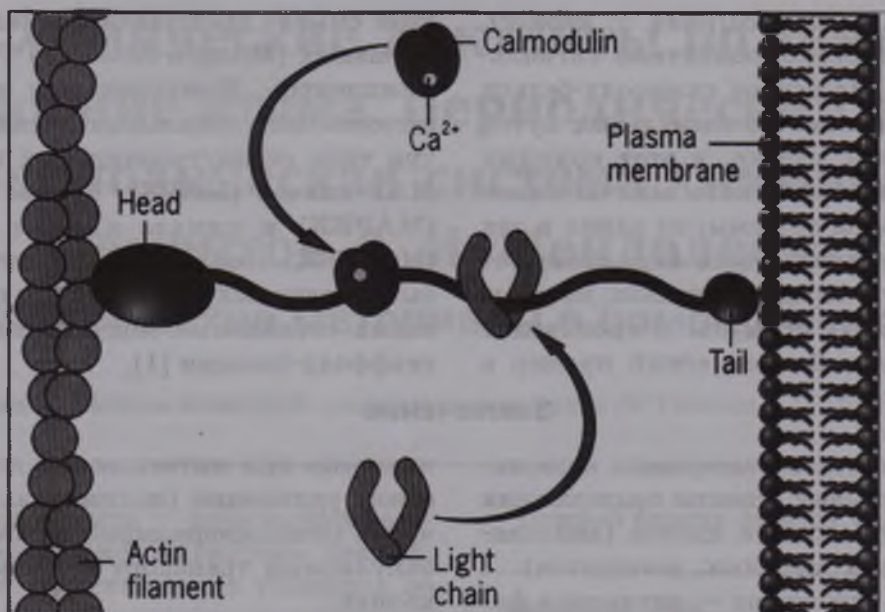


Рисунок 19 — Миозин I имеет головку, связывающуюся с актиновыми филаментами, и хвост, связанный с фосфолипидным бислоем мембраны. Регуляторами являются Ca^{2+} через кальций-связывающий белок кальмодулин и лёгкие цепи миозина [4]

Приведём некоторые примеры немышечной подвижности.

1. Перемещение клеток через среду. Переползание клеток сопровождается формированием уплощённой вуалеподобной формы на движущемся конце клетки, обогащённой молекулами РНК. Выдающиеся вперёд выросты за счёт временной фиксации к поверхности обеспечивают переползание. Этот процесс

связан с нуклеацией и полимеризацией актиновых филаментов и их ассоциацией с различными актин-связывающими белками. Энергия для этого исходит от процесса полимеризации актина.

2. Аксональный рост. Кончик растущего аксона представляет собой перемещающийся конус, имеет несколько типов подвижных выростов и определяет предпочтительный путь роста.

Внутриклеточные моторные белки и система биосигналинга в клетке

Сведения о внутриклеточной сигнальной системе были представлены недавно на страницах этого журнала [3]. Сигнальная и транспортная системы эукариотической клетки тесно связаны: внутриклеточный транспорт по микротрубочкам и микрофиламентам необходим для обеспечения локализации компонентов сигнальных путей, а сигнальные молекулы регулируют активность моторных белков и их взаимодействие с треками и грузом. Для проведения сигнала в виде сложных многокомпонентных сигнальных комплексов клетка может использовать активный транспорт с помощью моторных белков — средство гораздо более эффективное, чем простая диффузия. Рецепторы внеклеточных лигандов синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме и доставляются к плазматической мембране в

составе мембранных везикул, а после связывания лиганда интернализуются и, если не деградируют, то восстанавливаются и возвращаются на плазматическую мембрану. Кроме того, сами экстраклеточные сигнальные молекулы также доставляются к мембране и выделяются в межклеточное пространство из производящей их клетки путём экзоцитоза. Эти процессы, необходимые для поддержания сигнальной системы в рабочем состоянии, обслуживаются с помощью транспорта, осуществляемого моторными белками.

В последнее время были идентифицированы некоторые белки, осуществляющие связь между внутриклеточным моторным белком и каким-нибудь его грузом. Примечательно, что такими адаптерами часто оказываются уже известные белки, например так называемые

скаффолд-белки (англ. «*scaffold*» — каркас), организующие многокомпонентные сигнальные комплексы. На основе скаффолд-белков организуется большинство сигнальных путей в эукариотической клетке, и этот принцип организации может объяснить замечательное свойство сигнальной системы: из одних и тех же ферментов клетки разного вида собирают независимые пути передачи сигнала, которые отвечают на разные стимулы и производят различные ответы. Классический пример в

этом смысле представляет организация МАР-киназных (Mitogen-Activated Protein Kinase) комплексов. Компонентами активируемых митогенами сигнальных каскадов являются три типа серин/треониновых протеинкиназ: МАР-киназа (МАРК), киназа МАР-киназы (МАРКК) и киназа киназы МАР-киназы (МАРККК). Киназы объединяются в комплексы в различных сочетаниях, и специфичность таких сигнальных модулей поддерживается скаффолд-белками [1].

Заключение

Изложенные в статье материалы позволяют выделить ключевые аспекты поддержания структуры и подвижности клеток (эпителиальных, мышечных, нервных, делящихся):

1. Поддержка структуры — актиновые филаменты ворсинок, актиновые филаменты растущего аксона, промежуточные филаменты для поддержки сети микротрубочек, цитоскелет клеток.

2. Внутриклеточный транспорт — направленный перенос везикул и субклеточных структур биохимическими моторами по микротрубочкам, перенос гомологичных

хромосом при митотическом делении посредством удлинения (полимеризации) и укорочения (деполимеризации) микротрубочек; везикулярный транспорт и клеточный биосигналинг.

3. Сократимость и подвижность — мышечное сокращение и расслабление при функционировании актин-миозиновых комплексов, аксональный рост, цитокinesis делящихся клеток актиновыми филаментами.

4. Пространственная организация — поддержка отделов аппарата Гольджи, формирование центриолей и митотического веретена.

Список использованных источников

1. Гюева, Ф. К. Роль моторных белков в передаче сигнала / Ф. К. Гюева // Биохимия. — 2014. — Т. 79. — Вып. 9. — С. 1061–1069.
2. Кубасова, Н. А. Молекулярный механизм работы актин-миозинового мотора в мышце / Н. А. Кубасова, А. К. Цатурян // Успехи биологической химии. — 2011. — Т. 51. — С. 233–282.
3. Чиркин, А. А. Внутриклеточный сигналинг и протеолиз / А. А. Чиркин // Біялогія і хімія. — 2019. — № 4 (76). — С. 6–17.
4. Karp, G. Cell and molecular biology. Concepts and experiments / G. Karp. — John Wiley and Sons, 2005. — 780 p.

Материал поступил в редакцию 22.02.2021ю

Информация для подписчиков и авторов!

Информируем вас, что с 1 января 2019 года изменилась периодичность выхода нашего издания. Журнал «Біялогія і хімія» выходит 1 раз в 2 месяца.