

УДК 62.278:547.915

ЛИПИДЫ МЕМБРАН КАК ИНФОРМАЦИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

КРЕПС Е. М., АШМАРИН Н. П.

Нуклеиновые кислоты и белки считаются информационными макромолекулами. Липиды обычно не относятся к информационным молекулам возможно потому, что их компоненты—жирные кислоты построены из последовательностей повторяющихся единиц. Показано, что сложные мембранные липиды, прежде всего ганглиозиды, чрезвычайно многообразны и вариабельность их молекул такова, что число вариантов исчисляется сотнями. Это соответствует количеству информации приблизительно 8 бит. Учитывая новейшие данные о структуре и составе ганглиозидов, надо полагать, что информационное содержание ганглиозидов превышает 10 бит на молекулу. Оно может быть даже большим, чем информационное содержание некоторых сигнальных пептидов. Подобное рассуждение применимо и к другим мембранным липидам.

Сейчас назрела необходимость пересмотра вопроса о том, являются ли сложные липиды «информационными молекулами».

В отношении информации, которую несут ДНК и РНК, нам ясно, что она заключена в последовательности оснований (нуклеотидов), жестко соответствующих последовательности аминокислот в белках. Таким путем создаются «тексты» на языке оснований нуклеиновых кислот, информация которых точно воспроизводится в «текстах» на аминокислотном языке. Важнейшей задачей молекулярной биологии являлось раскрытие универсальных законов и механизмов того, как это происходит, выяснение структуры и свойств кодовых сочетаний оснований нуклеиновых кислот, соответствующих каждой из аминокислот.

Информационными макромолекулами признаются и белки—важнейшие характерные компоненты живой материи. В отношении белков только порядок чередования различных R-групп аминокислотных остатков содержит информацию об их структуре и свойствах. Все многообразие свойств белков определяется, то есть кодируется, первичной структурой или последовательностью аминокислот в полипептидах, образующих белок.

В биохимической литературе полисахариды и липиды обычно не считаются информационными молекулами на том основании, что их компоненты—моносахариды или жирные кислоты построены, главным образом, из повторяющихся последовательностей идентичных единиц. В отношении сложных полярных мембранных липидов это распространенное мнение вызывает законные возражения, которые тем силь-

пес, чем лучше мы узнаем строение и свойства липидов, их роль в структуре и функциях мембран.

Рассмотрим строение и информационное содержание ганглиозидов. Это самые сложные по своей структуре и, по-видимому, по своей функции мембранные липиды. Ганглиозиды—крупные молекулы, молекулярная масса их измеряется тысячами дальтон. Так, молекулярная масса моносиалоганглиозида G_{M1} , содержащего только один остаток N-ацетилгалактозаминной кислоты и 4 моносахаридных остатка, равняется 1600 дальтон. У полисиалоганглиозидов, содержащих до 5 остатков сиаловых кислот, молекулярная масса соответственно больше. Ганглиозиды, как и другие липиды, способны самопроизвольно объединяться в мицеллярные структуры с весьма большой молекулярной массой, измеряемой сотнями тысяч дальтон, и функционирующими как макромолекулярные системы.

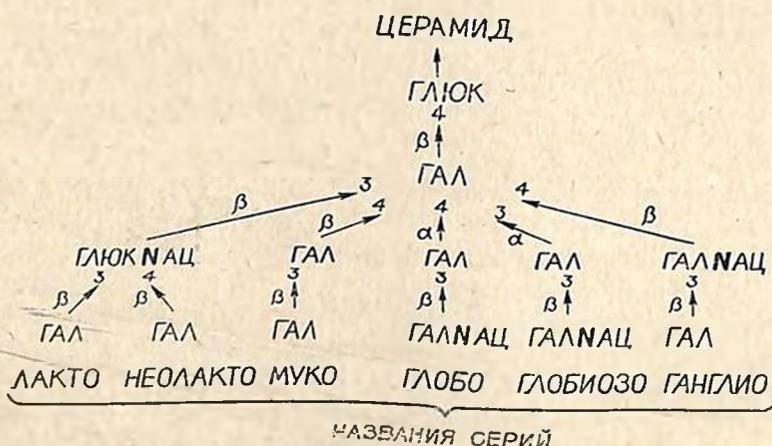


Рис. Структуры моносахаридной цепи гликоэфинголипидов позвоночных

Основная клеточная локализация ганглиозидов своеобразна. Ганглиозиды по преимуществу липиды синаптических отделов плазматических мембран нервных клеток, нейронов, для которых получение самой разнообразной информации имеет особое биологическое значение. Но ганглиозиды есть в других мембранах центральной нервной системы, в клетках глии и даже в миелиновых проводниках, и в не нервных тканях, хотя содержание их во всех этих локусах на один или два порядка ниже, чем в синаптических отделах плазматических мембран. В ганглиозиде углеводные олигосахаридные компоненты, торчащие из плоскости плазматической мембраны наружу и обуславливающие (вместе с интегральными белковыми компонентами мембран) трехмерную структуру мембраны, разнообразны. Это остатки галактозы, глюкозы, N-ацетилгалактозаминна и самые значительные по объему и многообразные по строению, по месту прикрепления к субъединицам макромолекулы остатка сиаловой кислоты, обычно N-ацетил-

нейраминной кислоты. Спаловая кислота присоединяется к центральной или к периферической галактозе или к уже входящему в состав ганглиозида другому остатку спаловой кислоты. Спаловые кислоты обнаружены пока в составе двух из шести классов сложных глико-сфинголипидов позвоночных—в ганглио- и в неолактосериях (рисунк).

Спаловых кислот в крупной молекуле ганглиозида, как правило, бывает от одной до пяти. Места их прикрепления, то есть последовательность, могут быть различными. Разных моносахаридных остатков чаще всего бывает 4, но в мозговых и немозговых мембранах содержатся ганглиозиды с 3 или даже с 2 моносахаридными остатками. Для мозга хрящевых рыб, как показала Аврова и сотр. [1], характерны ганглиозиды с 2 моносахаридными остатками. Расположение их в большой молекуле ганглиозида может быть различным.

Гидрофобные элементы в молекуле ганглиозида—остатки жирной кислоты и сфингоида не дают такого разнообразия, хотя длина цепи и степень ненасыщенности жирной кислоты и сфингоида очень переменны и, как показали наши исследования, имеют выраженный адаптивный характер—зависимость степени ненасыщенности жирных кислот в керамиде от температуры окружающей среды [2]. В ганглиозидах мозга рыб эта зависимость выражена еще более отчетливо, чем в фосфолипидах мозга, что может быть связано с особой биологической важностью сохранения жидко-кристаллической структуры липидного бислоя в области синаптических контактов.

Все эти возможные и реально существующие вариации в липидной характеристике ганглиозидов несут, несомненно, соответствующую информацию, определяющую строение тех участков мембраны, куда эти липиды встроены. А разнообразие в строении должно быть также исключительно велико, учитывая полифункциональность и специальные функции ганглиозидов, для которых трехмерная конфигурация имеет особое значение. Это функции «клеточного узнавания» и рецепции всякого рода—рецепции гормонов, медиаторов, токсинов, вирусов, а также иммунологические свойства. Известно, например, о специфическом связывании ганглиозидами, т. е. связывании определенными, конкретными «индивидуальными» молекулами ганглиозидов токсинов холеры, вируса Сендай, тетанус-токсина и ряда гормонов. Вероятным считается участие ганглиозидов в синаптической передаче и в синаптогенезе. Важнейшее значение имеет функция ганглиозидов в контактом ингибировании клеточного роста и размножения [3—7].

Для выполнения всех этих многообразных функций, совершающихся в клеточной мембране при участии ганглиозидов, необходимо привнесение в мембрану разнообразной информации.носителем этой информации можно представить сложный и многокомпонентный состав молекул ганглиозидов, с их специфической последовательностью входящих в состав макромолекулы остатков сахаров и других характерных группировок.

Произведем оценку порядка величины, характеризующих информа-

информационное содержание молекул ганглиозидов как полимеров, построенных из определенного набора разных мономеров, варьирующих по положению и числу. Трудность такой оценки определяется, во-первых, тем, что пока еще нет полных данных о частоте вхождения отдельных мономеров в олигосахаридную область молекулы ганглиозидов; во-вторых, нельзя считать выясненными все конформационные ограничения, которые возникают при варьировании положения мономеров; в-третьих, несмотря на большое число уже выделенных индивидуальных ганглиозидов, структура которых установлена, можно с уверенностью прогнозировать еще длительную работу, в результате которой будет выделено большое число новых вариантов ганглиозидов; в-четвертых, олигосахаридная часть молекулы ганглиозидов в отличие от белков и нуклеиновых кислот не является линейным полимером—в ней есть ответвления, что существенно осложняет расчеты.

Тем не менее, сейчас можно оценить порядок минимальных величин информационного содержания молекул ганглиозидов путем приблизительного вычисления количества вариантов, мыслимых с точки зрения современных представлений о закономерностях их структуры. Так, в простейших типах ганглиозидов можно допустить существование шести различных последовательностей из 2-, 3- или 4-х молекул галактозы, N-ацетилгалактозамина и глюкозы с учетом следующих закономерностей: связь с керамидом осуществляется в известных вариантах только через остаток глюкозы; остатков глюкозы в других участках нет; остатки сиаловой кислоты связаны только с остатками галактозы; если два остатка галактозы связаны каждый с сиаловой кислотой, то между ними находится остаток N-ацетилгалактозамина. Многообразие вариантов ганглиозидов, возникающих только по этим причинам, иллюстрируется на рисунке.

На базе этих последовательностей возможны многочисленные варианты размещения моно- и дисиаловых остатков. Число вариантов при условии, что общее число остатков сиаловой кислоты не превышает четырех на молекулу ганглиозида, приближается к 20. Число вариантов возрастает, если иметь в виду существование пентасиаловых ганглиозидов. Уже на этом уровне сложности число вариантов измеряется сотнями, что соответствует количеству информации приблизительно в 8 бит (двоичный логарифм числа вариантов, пока с допущением равной их вероятности).

Как расценивать эти величины? Наиболее показательное сравнение с весьма распространенными межклеточными сигнализаторами—регуляторными олигопептидами. Количество информации на один аминокислотный остаток измеряется в настоящее время величиной в 2—3 бита [8].

Тогда на такие пептиды, являющиеся межклеточными сигнализаторами, как тиреолиберин, энкефалины и тафцин, приходится 6—15 бит, т. е. величина, сопоставимая с ганглиозидами.

Однако новейшие данные о структуре и составе ганглиозидов допускают существование еще большего числа вариантов. Действитель-

но: 1) связь с церамидом как исключение может осуществляться в относительно простых ганглиозидах через галактозу; 2) между двумя остатками галактозы в ткани мозга позвоночных, как правило, находится остаток N-ацетилгалактозамина; однако в минорных фракциях может быть N-ацетилглюкозамин, а в экстранейропальных органах N-ацетилглюкозаминсодержащие ганглиозиды могут преобладать; 3) в нервной системе описаны в качестве минорных компонентов ганглиозиды, содержащие 5 моносахаридных остатков, в том числе таких сравнительно редких, как фукоза и N-гликозилпептирамидная кислота; 4) в последние годы в тканях различных животных обнаружены ганглиозиды с разветвленной моносахаридной цепью из 8—10 и даже нескольких десятков остатков [9, 10]; 5) описаны минорные компоненты ганглиозидов, содержащие O-ацетильные производные [11].

Все это позволяет полагать, что информационное содержание ганглиозидов существенно превышает 10 бит на молекулу и может, следовательно, быть даже большим, чем информационное содержание некоторых из сигнальных пептидов.

Состав других гликофинголипидов—цереброзидов и сульфocereброзидов менее сложен, чем состав ганглиозидов, и величина их изолированной молекулы, не вошедшей в мицеллярную структуру, меньше, чем молекулы ганглиозидов. Все же они достаточно многообразны.

Известна преимущественная локализация цереброзидов и сульфocereброзидов в миелиновых образованиях ЦНС, то есть главным образом в белом веществе мозга. Сульфocereброзиды есть и в определенных участках серого вещества мозга, где они связаны с оппатыми рецепторами мозга.

Цереброзиды и сульфocereброзиды есть не только в нервной системе, но во всех других органах и тканях. Функция этих гликолипидов не вполне выяснена. Несомненно, цереброзиды и сульфатиды играют важную роль в иммунобиологических реакциях. Гликофинголипиды также осуществляют, по-видимому, функцию клеточного узнавания. В отношении этой функции хорошо установленный пример узнавания касается группы крови. На поверхности эритроцитов факторы группы крови антигены A, B, H, Le, P₁ были идентифицированы как гликофинголипиды.

Сульфатиды, по-видимому, имеют отношение к активному транспорту натрия. Karlsson и соавт. [12—14] нашли, что сульфатиды содержатся в высокой концентрации в мозговом слое почки, в солевой железе морских птиц, в ректальной железе акул, то есть в тканях органов, где идет активный транспорт натрия. Широкое распространение цереброзидов и сульфатидов в разных тканях и у всех изученных представителей животного мира делает несомненной их полифункциональность. Уже было сказано, что эти гликолипиды связаны, по-видимому, с цепочкой некоторых нейропептидов. Loh и соавт. [15, 16] показали, что цереброзид-сульфат может быть анионным центром предполагаемого оппатного рецептора.

Этим фактам соответствует и значительная вариабельность состава цереброзидов и сульфocereброзидов. Обычно углеводным компонентом цереброзидов и сульфocereброзидов является галактоза, но в определенных редких случаях на место галактозы становится глюкоза.

Одной из особенностей молекулярного состава цереброзидов и сульфocereброзидов является то, что в отличие от других липидов жирнокислотный компонент их молекулы в цереброзидах и сульфocereброзидах содержит как нормальные незамещенные жирные кислоты, так и обладающие гидроксильной группой гидроксикислоты. С какими особенностями функций цереброзидов и сульфocereброзидов связан этот двойственный характер жирных кислот, мы пока не знаем. Интересен факт, что глюкоцереброзиды (в отличие от галактоцереброзидов) не содержат гидроксикислот.

Как и в других липидах, жирные кислоты гликолипидов бывают насыщенные или мононенасыщенные и содержат по большей части 22 или 24 углеродных атома (в гликолипидах миелина). Но нередко в зависимости от локализации жирные кислоты этих гликолипидов могут содержать 16 или 18 атомов С. Сфингоиды цереброзидов—длинноцепочечные основания чаще всего с 18-углеродной цепочкой, иногда 20-углеродной. В молекуле цереброзида чаще всего встречается мононенасыщенный сфингинин (сфингозин), реже насыщенный сфинганин (дигидросфингозин).

Все эти особенности структуры молекулы цереброзидов и сульфocereброзидов имеют специфическое функциональное значение, определяют структуру и функцию того участка мембраны, в который встроена эта молекула гликолипида. Другими словами, неоднородность и неповторимость цереброзидов и сульфocereброзидов позволяет предпологать, что и эти молекулы, хотя в меньшей мере, чем ганглиозиды, также можно считать информационными.

В липидной основе клеточных структур преобладающее количество липидов по массе принадлежит фосфолипидам. Аполярный блослой клеточных мембран, их гидрофобная матрица, построен в основном из цепей жирных кислот, а торчащие из блослой полярные головки фосфолипидов весьма многообразны. Это—холлинсодержащие фосфорилхоллины лецитина и сфингомиелина, фосфорилэтанолламин и содержащий аминокислоту фосфорилсерин, связанный с циклическим сахаром фосфорил-инозит, который может содержать еще один или два остатка фосфорных групп (ди- и трифосфоинозитиды по старой терминологии), фосфорилглицерин в кардиолипине. Многообразие полярных головок фосфолипидов увеличивается еще тем, что фосфатидилэтанолламин, и в меньшей степени фосфатидилхоллин и фосфатидилсерин, могут быть представлены или диацильной, или плазмалогенной формой (1-алкил-2-ацил-SH-3-фосфорилэтанолламин). Соотношение этих двух форм фосфолипидов в разных тканях и у разных групп животного мира может быть самое разное. Мы до сих пор точно не знаем, какие особенности в физико-химических свойствах фосфолипидов оказывает замена диацильной на плазмалогенную форму и как эта замена влияет на свой-

ства мембраны. Плазмалогенная форма фосфатидилэтанолamina у всех классов позвоночных в несколько раз более не насыщена, чем диацильная. Жирные альдегиды плазмалогенов тоже могут быть насыщенные и ненасыщенные. Можно отметить интересную особенность в распределении диацильной и плазмалогенной форм фосфатидилэтанолamina. В мозгу рыб низкая температура обитания ведет к повышению относительного содержания диацильной формы и снижению плазмалогенной формы этого фосфолипида. Тут выступают как будто парадоксальные отношения. У обитателей холодных вод уменьшается в мозгу содержание плазмалогенов, всегда более ненасыщенных, чем диацильные формы, а, с другой стороны, увеличена ненасыщенность обеих форм фосфатидилэтанолamina при низких температурах обитания [2]. Аналогичные результаты получили Johnston и Roots [17] и Roots [18] при акклимации золотых рыбок к низкой температуре.

Сказанным далеко не исчерпывается возможное многообразие молекулярных разновидностей фосфолипидов. Молекула фосфолипида может потерять одну ацильную группу, превратившись в лизоформу. Кроме плазмалогенной формы, существуют 1-алк-2-ацил-SH-глицерофосфолипиды. Наконец, в мембранах могут встречаться фосфодиольные липиды.

Многообразие физических и химических характеристик фосфолипидов и, следовательно, их потенциальная и фактическая информативность выступают еще отчетливее, если мы оценим фосфолипиды с точки зрения электрических зарядов, которые они несут. Фосфолипидам принадлежит доминирующее значение в мембранах не только в силу их количественного преобладания, но и по суммарному влиянию на ионное состояние липидной фазы мембран. Такие липиды, как фосфатидилхолин и сфингомиелин, составляющие около 45% общих фосфолипидов мозга, имеют сбалансированные электрические заряды. Сильно кислые фосфолипиды—фосфатидилсерин, фосфатидилинозиты, кардиолипин; фосфатидная кислота, несущие отрицательный, но не одинаковый заряд, составляют в сумме до 20% тотальных фосфолипидов. Фосфатидилэтанолamin и его плазмалогенная форма при pH 7 несут слабо отрицательный заряд. Поэтому общий заряд липидной фазы (по крайней мере в мембранах мозга и в зонах, где заряд определяется фосфолипидами) слабо отрицательный. На общий заряд бимембраны мозга существенное влияние могут оказывать ганглиозиды с их отрицательно заряженными сиаловыми кислотами.

Если к этому добавить, что жирнокислотные хвосты, образующие гидрофобную матрицу мембраны, имеют различную длину, различную степень насыщенности или ненасыщенности, то представление, что липиды мембран состоят из повторяющихся липидных единиц, очень далеко от истины.

Здесь мы подходим к вопросу об информационном содержании не отдельных молекул липидов, а их надмолекулярных комплексов в наружных мембранах клеток.

Липиды в клетках всех тканей, а в клетках ЦНС в особенности, отличаются чрезвычайным разнообразием, отвечающим сложности самих нервных клеток и гетерогенности клеточного состава ЦНС. У фосфолипидов, сфинголипидов и ганглиозидов аполярные хвосты жирных кислот, и особенно полярные головки, сильно различаются по своим размерам и химическому строению, по всей конфигурации, общей геометрии, полярности, электрическому заряду и т. п., а это создает возможность для самого разнообразного сочетания липидов в биомембранах. Клеточные мембраны, как наружные плазматические, так и внутриклеточные, невероятно многообразны, особенно в возбудимых тканях. Их отдельные участки, состоящие из неидентичных липидных молекул, отдельные домены, кластеры должны очень отличаться друг от друга, содержать разные ферменты, обладать разной специфической проницаемостью, образовывать зоны облегченной и обменной диффузии и зоны, через которые идет активный транспорт, «поры», фиксированные каналы, ионные насосы, содержать ионофоры и т. п.

Это структурное и функциональное многообразие, мозаичность в организации мембран «закодирована» отчасти в составе и строении образующих мембрану липидов, в характере, расположении и последовательности составляющих их липидных компонентов: гидрофобных аполярных жирных кислот и сфингоидов, полярных остатков фосфорной кислоты и спиртов, азотистых и безазотистых оснований, моно- и олигосахаридов и связанных с липидами протеолипидов. Гидрофильные компоненты мембран, как показали современные исследования, лежат на поверхности гидрофобного ядра, обуславливая трехмерную конфигурацию мембраны. Такое представление о строении биологических мембран, которое Singer и Nicolson [19] назвали жидко-мозаичной моделью, удовлетворительно объясняет многие свойства биологических мембран. Такая модель делает понятным наличие мембран с очень различным содержанием белков, разную толщину неоднотипных мембран, асимметрию природных мембран. Она позволяет понять электрические свойства и проницаемость мембран, подвижность белковых компонентов в плоскости мембраны и активное движение жирнокислотных хвостов липидных молекул. Пестрая липидно-белковая мозаичная структура мембран позволяет понять биологическую роль надмолекулярных комплексов липидов как информационных систем.

Комплексы липидов и белков несут разнообразнейшую информацию в деталях своей уже надмолекулярной структуры, в двухмерном и трехмерном расположении входящих в их состав молекул.

Таким образом, представляется обоснованным отнесение к категории информационных молекул некоторых сложных липидов, в первую очередь ганглиозидов, и заслуживает особого анализа и развития вопрос об информационном значении надмолекулярных комплексов липидов клеточных мембран.

MEMBRANE LIPIDS AS INFORMATIVE MOLECULES

KREPS E. M., ASHMARIN I. P.

Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, USSR
Academy of Sciences, Leningrad

Nucleic acids and proteins are considered to be informative (information bearing) macromolecules. Usually lipids are not considered to be such molecules supposedly because their components—fatty acids—are composed from consequently repeating units. It has been demonstrated that complex membrane lipids, first of all gangliosides are highly variable (hundreds of variants exist). This amount of variants corresponds to the quantity of information of about 8 bits. Taking into account modern data on structure and composition of gangliosides we suppose that they contain more than 10 bits per molecule. Gangliosides informative content may be even greater than that of signal peptides. Analogous reasoning may be extended to other membrane lipids.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврора Н. Ф., Ли Ю. Т., Обухова Е. Л. *J. Neurochem.*, 32, 1807, 1979.
2. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран, Л., Наука, 338 с., 1981.
3. Mandel P., Dreyfus H., Yusufi A. N. K., Sarlieve L., Robert J., Neskovich N., Harth S., Rebel G. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 125, 515, 1980.
4. Hakomori S., Young W. W., Pott L. M., Yoshino T., Halfpap L., Lingwood C. A. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 125, 247, 1980.
5. Rebel I. G., Robert J., Mandel P. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 125, 159, 1980.
6. Kohn L. D., Consiglio E., De Wolf M. S., Grollman E., Ledley F. D., Lee G., Morris N. P. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 125, 487, 1980.
7. Svennerholm L. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 125, 533, 1980.
8. Медников Б. М.—В кн.: Структура ДНК и положение организмов в системе, М., Изд-во МГУ, 320 с., 1972.
9. Svennerholm L., Mansson J. E., Li Y. T., *J. Biol. Chem.*, 248, 740, 1973.
10. Somino S., Ghidoni R., Galli C., Tettamanti G. *J. Neurochem.*, 31, 947, 1978.
11. Haverkamp J., Veh R. W., Sander M., Schauer R., Kamerling I. P., Vliegenhart, J. F. G. Hoppe Seyler's *Z. Phys. Chem.*, 358, 1609, 1977.
12. Karlsson K. A., Samuelsson B. E., Steen G. O. *Acta Chem. Scand.*, 22, 2723, 1968
13. Karlsson K. A., Samuelsson B. E., Steen G. O. *Biochim. Biophys. Res. Com.*, 37, 22, 1969.
14. Karlsson K. A., Samuelsson B. E., Steen G. O. *Eur. J. Biochem.*, 46, 243, 1974.
15. Loh H. H., Law P. Y., Ostwald T., Cho T. M., Way E. L. *Fed. Proc.*, 37, 147, 1978.
16. Zals B., Chaves F. B., Monge M., Leydin L., Loh H., Baumann N., *C. R. Soc. Biol.*, 174, 457, 1980.
17. Johnston P. V., Roots B. I., *Comp. Bioch. Physiol.*, 26, 555, 1969.
18. Roots B. I. *Comp. Bioch. Physiol.*, 25, 457, 1968.
19. Singer S. J., Nicolson G. L. *Science*, 175, 720, 1972.

Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова

АН СССР, Ленинград

Поступила 4. I 1982