

Теоретическая модель эндоцитоза

Е. В. Тимофеева

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины
Ул. Переяславская, 23, Харьков, 61015, Украина

Сформулированы основные положения теоретической модели эндоцитоза, основанной на представлении о периодическом изменении объема клеток, возникающем как результат протекающей в цитоплазме нелинейной биохимической реакции типа соединение—распад. Исходя из построенной модели объяснены и предсказаны некоторые закономерности этого явления.

Биохимические реакции в цитоплазме живых клеток протекают вдали от термодинамического равновесия. Уравнения биохимической кинетики в общем случае представляют собой систему нелинейных автономных дифференциальных уравнений

$$\frac{dx}{dt} = F(x, y, \lambda), \dots, \frac{dy}{dt} = G(x, y, \lambda),$$

где x и y являются концентрациями субстратов и продуктов нескольких ферментативных реакций; $F(x, y)$ и $G(x, y)$ — нелинейные функции относительно концентраций x , y , λ — так называемый управляющий параметр. Нелинейность функций F и G в биологии тесно связана с особой структурой и реакционной способностью ферментов. Вдали от термодинамического равновесия такая система уравнений допускает автоколебательные решения в виде нескольких устойчивых предельных циклов, описываемых замкнутыми траекториями на фазовой плоскости (x, y) [1].

При переходе рассматриваемой биохимической системы на предельный цикл с более высоким порядковым номером амплитуда колебаний концентраций субстратов и продуктов реакций увеличивается, и форма фазовой траектории изменяется от эллиптической до почти треугольной [2]. Предельному циклу треугольной формы соответствуют колебания релаксационного типа.

Активация метаболических процессов в клетках, соответствующая переходу автоколебательной системы на предельный цикл с более высоким порядковым номером, приводит к увеличению амплитуды колебаний на порядок и выше. Переключе-

ние системы с одного предельного цикла на другой происходит за счет изменения управляющего параметра системы λ . В случае эндоцитоза это, по-видимому, связано с актом соединения со специфическим рецептором на внешней стороне клеточной мембраны, в результате которого цитоплазматический конец этого рецептора индуцирует сигнал, соответствующий изменению управляющего параметра λ .

В данной работе предполагается, что адсорбция определенных внесклеточных веществ на соответствующих рецепторах мембраны активирует метаболические процессы в клетках и соответственно переводит автоколебательную систему на предельный цикл с более высоким порядковым номером, что вызывает увеличение амплитуды колебаний на порядок и выше.

Если биохимическая реакция представляет собой реакцию типа распад—соединение или сопровождается изменением конформации участвующих в реакции веществ и, следовательно, степени их гидратации и сольватации, то осмотическое давление внутриклеточного раствора периодически либо увеличивается, либо уменьшается. Поскольку при этом состав внесклеточной среды не меняется, это приводит к пульсациям объема клетки со временем под действием периодически изменяющегося перепада осмотического давления на мембране. При автоколебаниях релаксационного типа фаза оводнения клетки в метаболически активированном состоянии может быть значительно более длительной, чем фаза обезвоживания, как это показано на рис. 1.

Одним из исходных положений разрабатывае-

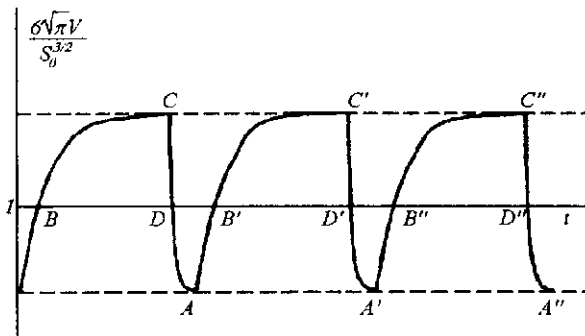


Рис. 1. Периодические колебания объема V специализированной клетки, возникающие в результате нелинейного автоволнового биохимического процесса внутри клетки за счет химических процессов соединения и распада (S_0 — площадь поверхности клеточной мембраны в недеформированном состоянии)

мой нами модели эндоцитоза является предположение о том, что объем специализированных клеток в готовом к эндоцитозу состоянии осуществляет релаксационные колебания под действием описанного выше биохимического автоколебательного процесса. Это предположение согласуется с высказанным в литературе предположением о возможности регуляции клеточного объема специфическим внутриклеточным «водителем» ритма [3, 4].

Вторым положением, лежащим в основе нашей модели, является следующий эффект: изотропное растяжение клеточной мембраны, происходящее при оводнении клетки (BC, B'C', B''C'', рис. 1), приводит к латеральному разделению мембранных компонентов, в результате которого на небольшом участке мембраны за счет латеральной диффузии скапливаются интегральные белки-рецепторы с отрицательной спонтанной кривизной [5]. Считается, что указанные белки предварительно связывают молекулы веществ или частицы, которые должны подвергнуться эндоцитозу, на внешней стороне мембраны, что, как указано выше, и приводит к запуску этого процесса.

На стадии последующего обезвоживания клетки (DA', D'A'', рис. 1) при таком периодическом процессе свободная энергия деформации клеточной мембраны, как показано в [6], определяется только ее кривизной, поскольку в этом случае мембрана может деформироваться вследствие не изотропного растяжения, а изгибания поверхности мембраны. Поэтому на этапе обезвоживания клетки энергетически выгодной становится такая ее форма, при которой кривизна мембраны в области белкового домена почти совпадает с собственной кривизной молекул, составляющих этот домен. Таким обра-

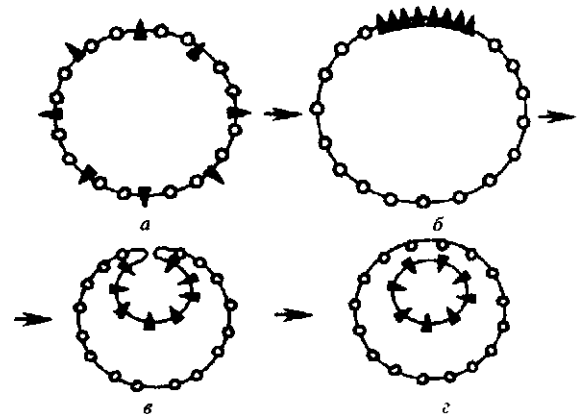


Рис. 2. Схематическое изображение образования белкового домена в изотропно растянутой мембране и формирование внутриклеточного мембранного пузырька при последующем обезвоживании клетки

зом, в области белкового домена на мембране образуется инвагинация, которая соединена с мембраной клетки небольшим перешейком (рис. 2, в). Далее из-за тепловых флуктуаций образовавшийся таким образом перешеек разрывается, и от мембраны отделяется внутримембранный пузырек, содержащий связанные с белком-рецептором внеклеточные вещества (рис. 2, г).

Отделившийся от мембраны пузырек содержит внеклеточный раствор, осмотическое давление которого является изотоническим. Поскольку осмотическое давление цитоплазмы после отщепления пузырька от мембраны увеличивается относительно изотонического раствора, объем мембранного пузырька, отделившегося от мембраны, уменьшается вплоть до последующей фазы обезвоживания. На стадии обезвоживания (DA', D'A'', рис. 1), очевидно, объем мембранного пузырька увеличивается до значений, при которых в его мембране возникает соответствующее изотропное натяжение. Если к этому моменту времени образовавшийся мембранный пузырек уже находится в контакте с лизосомой, то изотропное растяжение мембраны пузырька способствует его слиянию с лизосомой, так как при таком слиянии, как известно [7], уменьшается их суммарная свободная энергия деформации.

После обработки протеолитическими ферментами захваченных внутрь клетки веществ мембранный пузырек разрушается и белки-рецепторы попадают в цитоплазму. Поскольку их молекулы являются амфифильными, термодинамически выгодным становится их самопроизвольное встраивание в клеточную мембрану. Более того, термодинамически выгодным становится такое внедрение этих белков в бислой клеточной мембраны, при

котором более обширное гидрофильное основание белковой молекулы обращено внутрь цитоплазмы. В противном случае потребовалась бы затрата большей энергии на перенос гидрофильной части белка-рецептора через гидрофобную сердцевину бислоя.

Сформулированная нами качественная модель эндоцитоза предсказывает, что образующийся при эндоцитозе внутриклеточный пузырек содержит повышенную концентрацию белков, имеющих отрицательную спонтанную кривизну и что осмотическое давление цитоплазмы клетки, совершающей эндоцитоз, периодически меняется со временем. Модель предсказывает также, что независимо от размера поглощаемых путем эндоцитоза частиц радиус отщепляющихся от основной части клеточной мембраны пузырьков остается постоянным. Частота поглощения внеклеточных веществ одной клеткой путем эндоцитоза является вполне определенной, что лимитирует скорость указанного процесса при постоянном количестве клеток, совершающих эндоцитоз. Поэтому в экстремальных ситуациях скорость поглощения внеклеточных веществ посредством эндоцитоза может быть увеличена только за счет роста числа осуществляющих этот процесс клеток.

Разработанная модель эндоцитоза позволяет объяснить некоторые известные из литературы экспериментальные данные об этом явлении. Изменение осмотического давления внеклеточного раствора как в сторону его понижения, так и повышения ингибирует эндоцитоз, поскольку, очевидно, исчезает необходимое для осуществления этого процесса чередование изотропного натяжения клеточной мембраны с ее изгибом. Изменение объема вакуолей, отделившихся от основной части мембраны при эндоцитозе, объясняется изменением осмотического давления цитоплазмы, которое лежит в основе нашей модели.

В соответствии с выдвинутыми нами представлениями метаболическая энергия при эндоцитозе расходуется на попеременное оводнение и обезвоживание клетки, например, за счет связывания и освобождения части внутриклеточных веществ. Площадь поверхности мембранного пузырька, образующегося при эндоцитозе, примерно совпадает с площадью мембранного домена, обогащенного интегральными белками, имеющими отрицательную спонтанную кривизну.

В рамках построенной модели эндоцитоза роль

специализированных белков, участвующих в опознавании захватываемого клеткой объекта, его фиксации на мембране и в образовании сигнала для начала эндоцитоза, в общем виде описывается управляющим параметром λ , изменение которого переводит функционирование клетки на более высокий метаболический уровень, соответствующий переходу на более удаленный от равновесия предельный цикл.

E. V. Timofeyeva

Theoretical model of endocytosis

Summary

The author formulates the main principles of an endocytosis theoretical model, based on the idea of periodical changes in cell volume as a result of nonlinear biochemical reactions of integration-disintegration occurring in cytoplasm. On the basis of the endocytosis model proposed we have explained and predicted some mechanisms of this phenomenon.

О. В. Тимофеева

Теоретична модель ендоцитозу

Резюме

Сформульовано основні положення теоретичної моделі ендоцитозу, яка ґрунтується на уявленні про періодичну зміну об'єму клітин у результаті біохімічної реакції на кшталт з'єднання—розпаду, що протікає в цитоплазмі. Виходячи з побудованої моделі, пояснено і передбачено деякі закономірності цього явища.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Николіс Г., Пригожин И. Самоорганізація в неравновесних системах.—М.: Мир, 1979.—512 с.
2. Романовський Ю. М., Степанова Н. В., Чернавський Д. С. Математичне моделювання в біофізиці.—М.: Наука, 1975.—344 с.
3. Ашофф Ю. Обзор биоритмов // Биологические ритмы / Под ред. Ю. Ашоффа.—М.: Мир, 1984.—Т. 1.—С. 12—21.
4. Selkov E. E. Stabilization of energy charge, generation of oscillation and multiple steady states in energy metabolism as a result of purely stoichiometric regulation // Eur. J. Biochem.—1975.—59.—P. 151—157.
5. Гордиенко Е. А., Тимофеева Е. В. Физическая модель неспецифического эндоцитоза // Біофіз. вісн.—2003.—Вип. 1(12)—С. 79—85.
6. Гордиенко Е. А., Пушкар Н. С. Физические основы низкотемпературного консервирования клеточных суспензий.—К.: Наук. думка, 1994.—143 с.
7. Kozlov M. M., Markin V. S. On the theory of membrane fusion. The adhesion-condensation mechanism // Gen. Physiol. Biophys.—1984.—3, N 5.—P. 379—402.

УДК 57.043

Надійшла до редакції 15.01.04