

РОЛЬ МЕЖМЕМБРАННЫХ КОНТАКТОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ

Н.В. Озолина

ФГБУН Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН,
Иркутск, e-mail: ozol@sifibr.irk.ru

Впервые зоны контакта между органеллами были обнаружены с помощью электронной микроскопией в 1950-х годах на препаратах печени крыс (Bernhard, Rouiller, 1956). В 1990–1997 гг. был опубликован ряд статей, в которых обсуждалось присутствие в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) растительной клетки большого количества разных типов доменов. Так, в обзоре (Staehein, 1997) показано 16 типов доменов, образованных ЭР совместно с органеллами и элементами цитоскелета, основанное на электронных микрофотографиях, приготовленных методом замораживания-скалывания (high pressure frozen/freeze-fractured). Большая часть этих доменов представляет собой зоны контакта между ЭР и органеллами клетки.

Успешное развитие таких методов как трансмиссионная электронная микроскопия, электронная томография, конфокальная микроскопия позволило выявить большое количество межмембранных контактов, которые обеспечивают взаимодействие между всеми органеллами клетки. Изучение структуры, биохимического состава и функций межмембранных контактов в настоящее время являются предметом интенсивного изучения. Выявлены центры взаимодействия между ЭР и органеллами, между разными органеллами, между ЭР и плазматической мембраной (ПМ), между органеллами и ПМ (рис. 1). Результаты исследования этих центров показывают различия в биохимических характеристиках не только в зависимости от местоположения в клетке, но и от объектов исследования. Так, обнаружены существенные различия в составе белков, входящих в зоны контакта между ЭР и митохондриальной мембраной в клетках животных и дрожжей (Herrera-Cruz, Simmen, 2017). Значительно меньше информации о липидах, участвующих в образовании разных межмембранных контактов. На сегодня известно, что контактные центры между митохондриями и ЭР в клетках животных принадлежат к рафтовым структурам и упорядоченность липидов в зонах межмембранных контактов выше, чем в мембранах органелл, взаимодействие между которыми они обеспечивают. Но рафтовые структуры разных контактных центров могут иметь достаточно существенные различия по составу сфинголипидов, ганглиозидов, стеринных и липидов с насыщенными жирными кислотами, которые образуют эти структуры. Пока существенные различия выявлены только между белками, входящими в состав контактных центров. Именно белки обеспечивают большое разнообразие функций, в выполнении которых принимают активное участие межмембранные контактные центры. Особый интерес к изучению этих межмембранных структур связан с тем, что, как недавно было показано, они играют важную роль в регуляции жизнедеятельности клетки. В 2017 году вышла монография, посвящённая роли нарушений в зонах межмембранных контактов в клетках человека и животных в связи с такими серьёзными патологиями как диабет, онкология, инфекционные и нейродегенеративные заболевания (Tagaya M., Simmen T., 2017).

Функции, в выполнении которых принимают участие межмембранные контактные центры, очень разнообразны. Доказано их участие в таких жизненно важных для клетки процессах, как транспорт липидов, кальциевый обмен, тирозинкиназный сигналинг, образование аутофагосом, динамика органелл, рост нейритов и т. д. (Eden 2016). В настоящее время наиболее полно изучено участие межмембранных контактов в транспорте липидов. Перенос липидов в межмембранных контактных центрах обеспе-

чивает невезикулярный транспорт этих соединений, и связан, главным образом, с липид-переносящими белками (LTP, lipid-transport proteins). Наличие этих белков установлено в зонах внутриклеточных контактов (Stefan et al., 2011). Во многих мембранных контактах идентифицированы белки высоко консервативного семейства, осуществляющие транспорт стерина (Ltc/Lam). В переносе стерина также могут принимать участие гомологи оксистерин-связывающих белков (Osh-белки), которые выявлены в разных межмембранных контактах (Schultz et al., 2009). Кроме транспорта липидов хорошо доказанной функцией зон контакта является участие в транспорте ионов, и, что особенно важно, ионов кальция. В контактных центрах поток Ca^{2+} может регулироваться: выделены два белка (MICU1 и MICU2), которые регулируют поток Ca^{2+} из ЭР в митохондрии (Antony et al., 2016). Недавно выяснено, что межмембранные контакты ЭР-митохондрия принимают участие в таких процессах, как деление митохондрий, разделение митохондриальной ДНК и митофагия (Bockler, Westermann, 2014). Динамика архитектуры и формы органелл также является одной из функций межмембранных контактов, поскольку в их состав могут входить белки, которые обеспечивают взаимодействие между мембраной и цитоскелетом – мембран-актиновые адапторы. Межмембранные контакты принимают активное участие в защитных механизмах при стрессовых воздействиях. Известно, что строение и структура межмембранных контактов изменяется при стрессе (Bravo et al., 2011). Через межмембранные контакты происходит перенос сигнальных молекул и генетического материала (Helle et al., 2013).

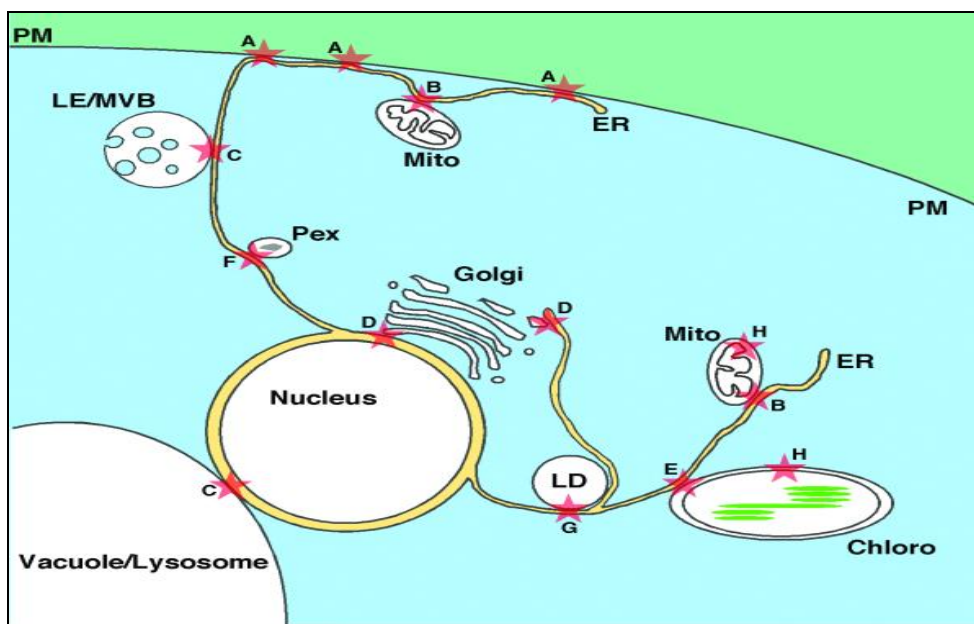


Рис. 1. Расположение мембранных контактных центров в клетках дрожжей.

А. Эндоплазматический ретикулум (ER) – плазматическая мембрана (PM) В. ER – Митохондрия (Mito) С. ER–Зрелаяэндосома (LE) / мультивезикулярные тела (MVB) и ER – лизосома. D. ER – комплекс Гольджи. E. ER и хлоропласт. F. ER – пероксисома (Pex) G. ER и липидные капли (LD). H. контактные центры между внутренней и внешней мембранами у митохондрий и хлоропластов (Tourlmay, Prinz, 2011).

Проведённые исследования по изучению строения и функционирования межмембранных контактов привели к изменению наших представлений о внутриклеточных органеллах как изолированных мембранных структурах. В соответствии с полученными в последние годы результатами, органелла определяется как динамический мембранный компартмент, который функционирует в тесном координированном взаимодействии с другими органеллами. Благодаря большим функциональным возможностям межмембранные контакты в значительной мере могут регулировать работу органелл и всей клетки в целом. Присутствие в этих межмембранных контактах элементов цито-

скелета обеспечивает координированную регуляцию всех процессов во время нормального функционирования клетки и при стрессовых воздействиях. Координация клеточной активности происходит с использованием сети контактных центров между мембранами разных органелл. Эта сеть не только динамично объединяет все органеллы, но и тесно связана с метаболизмом клетки. Высказано предположение о том, что контактные центры между различными органеллами являются «сердцем» координации клеточной физиологии (Honscher et al., 2014). Понимание механизмов функционирования межмембранных контактов даст возможность управлять метаболизмом клетки и эффективно формировать защиту при стрессе.

Литература

Antony A.N., Paillard M., Moffat C., Juskeviciut E., Correnti J., Bolon B., Rubin E., Csordas G., Seifert E.L., Hoek J.B. MICU1 regulation of mitochondria Ca^{2+} uptake distates survival and tissue regeneration // Nat. Commun. – 2016. – V. 7. – P. 10995.

Bernhard W., Rouiller C. Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1956. – V. 2. – P. 73–78.

Bockler S., Westermann B. ER-mitochondria contacts as sites of mitophagosome formation // Autophagy. – 2014. – V. 10. – P. 1346–1347.

Bravo R., Vicencio C., Parra V., Troncoso R., Munoz J.P., Bui M., Quiroga C., Rodriguez A.E., Verdejo H.E., Ferreira J. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress // J. Cell Sci. – 2011. – V. 124. – P. 2143–2152.

Eden E.R. The formation and function of ER-endosome membrane contact sites // Biochem. Biophys. Acta. – 2016. – V. 1861 (8 Pt B). – P. 874–879.

Helle S.C., Kanfer G., Kolar K., Lang A., Michel A.H., Kornmann B. Organization and function of membrane contact sites // Biochem. Biophys. Acta. – 2013. – V. 1833. – P. 2526–2541.

Herrera-Cruz M., Simmen T. 2017. Over six decades of discovery and characterization of the architecture at mitochondria-associated membranes (MAMs) // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – V. 997. – P. 13–31.

Honscher C., Mari M., Auffarth K., Bohnert M., Griffith J., Geerts W., van de Laan M., Cabrera M., Reggiori F., Ungermann C. Cellular metabolism regulates contact sites between vacuoles and mitochondria // Dev. Cell. – 2014. – V. 30 (1). – P. 86–94.

Schultz T.A., Choi M.-G., Raychaudhuri S., Mears J.A., Ghirlando R., Hinshaw J.E. Lipid-regulated sterol transfer between closely apposed membranes by oxysterol-binding protein homologues. // J. Cell Biol. – 2009. – V. 187. – P. 889–903.

Staehelein L.A. The plant ER: a dynamic organelle composed of a large number of discrete functional domains // Plant J. – 1997. – V. 11 (6). – P. 1151–1165.

Stefan C.J., Manford A.G., Baird D., Yamada-Hanff, Mao Y., Emr S.D. Osh proteins regulate phosphoinositide metabolism at ER-plasma membrane contact sites. // Cell. – 2011. – V. 144. – P. 389–401.

Tagaya M., Simmen T. Organelle contact sites. From molecular mechanism to disease. – Springer, 2017. DOI 10.1007/978-981-10-4567-7_1

Toulmay A., Prinz W.A. 2011. Lipid transfer and signaling at organelle contact sites: the tip of the iceberg // Curr. Opin. Cell Biol. – 2011. – V. 23 (4). – P. 458–463.