

ОГЛЯДИ

УДК 581.196

С.Й. Фенік

Ірнопільський державний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
46027 Тернопіль, вул. М.Кривоноса, 2

УЧАСТЬ СРх-АТРаЗ У ТРАНСПОРТІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНИ РОСЛИННИХ КЛІТИН

Р-АТРаза СРх-АТРаза рослин важких металів, мембранний транспорт

Дослідження шляхів і способів транспорту ВМ у рослинні організми є актуальним у зв'язку із зростаючим забрудненням довкілля важкими металами (ВМ). Однак особливості транспорту металів через мембрани рослинних клітин на молекулярному рівні залишаються недостатньо вивченими. Розуміння таких особливостей на генетичному рівні є важливим для розробки схем генетичної інженерії рослин з метою отримання гіперакумуляторів того чи іншого металу. Такі рослини можуть бути використані для фіторе mediaції – застосування рослин для виведення ВМ із забруднених ґрунтів та вод [20].

У даний час не вирішено ряд питань щодо нагромадження рослинами ВМ. Не відомо, яким чином в організмі рослин регулюються фізіологічні норми ВМ та попереджується надмірне їх нагромадження до токсичних рівнів. Іони Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} є важливими для метаболізму рослин мікроелементами, однак вони ж в надмірних кількостях, як і іони Cd^{2+} , Hg^{2+} , Ag^{2+} , Pb^{2+} можуть бути надзвичайно токсичними [13].

На клітинному рівні токсичність може реалізуватися через зв'язування іонами ВМ сульфгідрильних груп білків, що в свою чергу може призводити до зміни активності ферментів, порушення функцій білків, викликати дефіцит іонів інших металів [14, 27]. Можливі також порушення транспортних процесів у клітині, активізація шкідливих окислювальних процесів [14].

Очевидно, що ключову роль у гомеостазі ВМ відіграють транспортні білки. Толерантність до високих концентрацій ВМ рослин, які ростуть на забруднених ґрунтах, ймовірно досягається виключенням механізмів проникнення іонів цих ВМ через кореневу систему, а також включенням механізмів детоксифікації та компартменталізації або ж виведення іонів ВМ з клітин [28]. АТРази СРх-типу є ключовими “транспортерами” ВМ через мембрани рослинних клітин. Вважається, що ці АТРази одночасно беруть участь і у підтриманні гомеостазу основних мікроелементів, і у формуванні стійкості до надмірних кількостей металів [28].

АТРази Р-типу виявлені в усіх типах організмів. Такі АТРази беруть участь у транспорті через мембрани необхідних мікроелементів та токсичних ВМ (наприклад Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}). Деякі автори відносять більшість АТРаЗ Р-типу до СРх-АТРаЗ, оскільки першим припущенням загальної особливості консервативних внутрішньомембранних залишків: цистеїн-пролін-цистеїн, цистеїн-пролін-гистидин і цистеїн-пролін-серин (СРх-залишки), які ймовірно виконують функцію трансдукції іонів ВМ [22]. У вищих рослин вперше СРх-АТРазу було виявлено у *Arabidopsis thaliana* [24]. При скануванні бази даних генів *Arabidopsis* виявлено

гени інших СРх-АТРаз — AC002392. Z99707 [28]. У ході такого пошуку в сої також виявлено послідовності кДНК, що кодують “неповний” білок, який відповідає С-термінальному кінцю СРх-АТРази. Нуклеотидні послідовності цього білка є на 76% гомологічними до Z99707. Подібні гени виявлені і у *Mimulus guttatus* [28].

Встановлено, що сигнальний шлях етилену в рослин потребує функціонування СРх-АТРази RAN1 (responsive to antagonist 1) [9]. У дріжджів RAN1 відповідає за транспорт міді, яка є необхідною для функціонування рецептора етилену [9].

У *Saccharomyces cerevisiae* існує АТРаза DRS2, з великою кількістю гідрофобних залишків та містить іон-транспортний домен [2]. Цей ген бере участь у прямому транспорті ВМ та в підтриманні їх гомеостазу в дріжджів [21]. Мутанти із дефектним геном DRS2 є гіперчутливими до цинку і кобальту, тому не виключено, що цей ген бере участь у зменшенні токсичного впливу цих металів [21]. Принаймні дві подібні АТРази виявлено у геномі *Arabidopsis* [16], що може свідчити про їх аналогічну роль у рослин.

Структура СРх-АТРаза має багато спільних характеристик із АТРазами Р-типу, однак їм характерні й унікальні особливості [22]. Спільні риси є типовими для більшості великих і малих цитоплазматичних доменів pomp (включно тих, що знаходяться безпосередньо в цитоплазмі). Більшість СРх-АТРаза містять N-термінальний цитоплазматичний домен, який, можливо, зв'язує іони металів. Основні відмінності у структурі СРх-АТРаза і АТРазами Р-типу, характерні для кількості і топології мембранно-зв'язаних доменів [28].

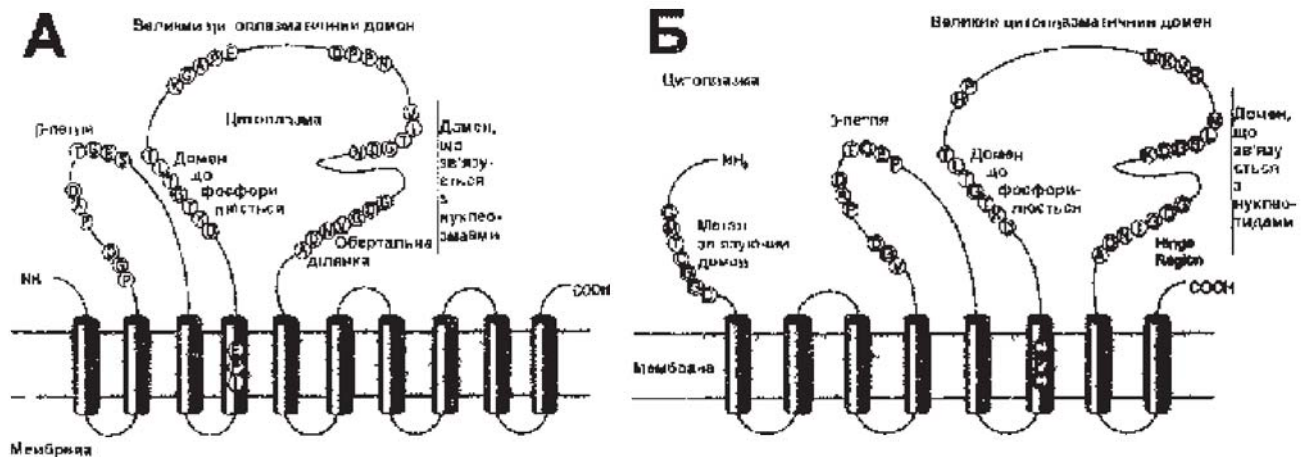


Рис. Порівняння двох АТРаза Р-типу з *Arabidopsis*: А — Ca²⁺-АТРаза (AtECA1); Б — АТРаза СРх-типу (RAA1). Показані консервативні ділянки амінокислотних послідовностей [28].

Порівняння структур АТРаза Р-типу та СРх-АТРаза Порівняно з АТРазами, які не зв'язують ВМ, СРх-АТРази мають відмінності у будові чотирьох трансмембранних доменів, розміщених перед першим цитоплазматичним доменом. Крім цього, після другого цитоплазматичного домену, у СРх-АТРаза ймовірно є два трансмембранні домени, тоді як у інших АТРаза Р-типу у цій ділянці здебільшого є чотири і більше трансмембранних доменів. СРх-залишки здебільшого розміщені у шостому трансмембранному домені [28]. Крім цього велика цитоплазматична петля у СРх-АТРаза є меншою, ніж у інших АТРаза Р-типу. У СРх-АТРаза *Arabidopsis* між доменом, що фосфорилується і ділянкою петлі, є на майже 150 амінокислотних залишків менше, ніж, наприклад, у Ca²⁺-АТРази (AtECA1) [24].

Як і для більшості АТРаза, для СРх-АТРаза характерна послідовність амінокислот DKIGTLI, що містить залишок аспартату, який фосфорилується АТР [1, 15]. СРх-АТРази також містять консервативну ділянку в ділянці петлі GDGxNDx. Ці найбільш консервативні ділянки АТРаза Р-типу практично не змінювалися в ході еволюції [2]. Ділянка GDGxNDx бере участь у зв'язуванні АТР і є ключовою для функціонування АТРаза [15]. Два консервативні залишки аспартату цієї ділянки, ймовірно беруть участь у гідролізі ацилфосфатного посередника [1]. Обидва цих залишки виявлені у великому цитоплазматичному домені, що має вигляд петлі. Цей домен також містить іншу консервативну ділянку — IGD. Ця ділянка (особливо залишки гліцину і аспартату) ймовірно бере участь у фосфорилуванні [1].

Одночасно у СРх-АТРаз відсутні ділянки KGARF і DPPR, характерні для інших АТРаз Р-типу. Однак залишок аспартату, що присутній у ділянці DPPR, наявний в усіх АТРаз Р-типу, включаючи і СРх-АТРази. Ділянка RxxK, консервативна для усіх АТРаз Р-типу, включаючи і СРх-АТРази [1,2]. Не виключено, що присутній у цій ділянці залишок лізину відіграє роль стабілізації заряду [1].

У СРх-АТРаз ділянки мачої цитоплазматичної петлі (петля В-домену) PGD, PAD і TGES є менш консервативними ніж у АТРаз Р-типу. Ділянки PGD, PAD ймовірно задіяні у перетворенні енергії [15], ділянка TGES і у *Arabidopsis* (RAN1), і у дріжджів бере участь у транспорті іонів Cu^{2+} [9].

Усі АТРази Р-типу містять консервативні послідовності проліну в трансмембранному домені, який передує великій цитоплазматичній петлі. Ця петля знаходиться на відстані 43 амінокислотних залишків від фосфорильованого аспартату в бік N-кінця [15]. У Ca^{2+} -АТРази (AtECA1) амінокислотні залишки, що оточують пролін, очевидно відповідають за іонспецифічність. У СРх-АТРаз на N-кінці присутній залишок цистеїну, а на C-кінці — цистеїну, серину або гістидину [22]. Не виключено, що у СРх-АТРаз ця ділянка виконує ключову роль у переміщенні іонів ВМ [15]. У великій цитоплазматичній петлі СРх-АТРаз є консервативний локус HP, якого немає в інших АТРази Р-типу, що не транспортують ВМ. Крім цього, на C-кінці біля фосфорильованого залишку аспартату виявлено ділянку із 30-50 амінокислотних залишків, яка, можливо, відіграє ключову структурну роль у функціонуванні СРх-АТРаз (як сайт взаємодії між білками) [18].

Отже, у різних видів рослин висоток ідентичності між амінокислотними послідовностями є не дуже високим, однак усі вони містять консервативні для усіх АТРаз Р-типу ділянки а також HP локус.

Характеристика ділянок, що зв'язують іони металів. Окрім СРх-залишку унікальною особливістю усіх СРх-АТРаз є наявність декількох метал-зв'язуючих ділянок біля N-кінця першого трансмембранного домену. У багатьох випадках вони містять один або декілька багатих цистеїном (CxxC) ділянок [28]. У генах PAA1 і RAN1 з *Arabidopsis* є відповідно, одна і дві ділянки GMTCxxC які також виявлені у інших метал-зв'язуючих білках, що не є СРх-АТРазами [28].

СРх-АТРаза 799707 з *Arabidopsis* практично не містить CxxC ділянок, однак біля N-кінця містить ряд залишків гістидину, які, можливо, беруть участь у зв'язуванні металів [28]. Залишки гістидину здебільшого наявні у білках із "цинковим пальцем" у ділянках, що зв'язують цинк [4]. Ділянки, багаті на гістидин (особливо HxHxH), також виявлені у інших білках, що транспортують цинк, включаючи ZIP (Zrt- and Irt-related protein) білки [6] та CDF білки [17]. Це може свідчити про те, що цинк є можливим субстратом для цих АТРаз. Однак послідовності HxHxH також виявлені у білків, які зв'язують і інші метали. Тому вважається, що такі ділянки можуть бути задіяні у метал-залежній регуляції взаємодії між білками [6]. У гена AC002392 відсутня типова метал-зв'язуюча ділянка біля N-кінця. Замість цього біля C-кінця міститься декілька багатих на гістидин та цистеїн ділянок (декілька пар CC, що закінчуються довгою послідовністю залишків гістидину), які, ймовірно, зв'язують метали [28].

На прикладі гену АТР7В показано, що послідовність GMTCxxC відіграє ключову роль у зв'язуванні атома міді. Продемонстровано стехіометрію такого зв'язку [12]. Функціональна роль метал-зв'язуючих доменів в СРх-АТРаз не зовсім зрозуміла. Можливо такі домени захоплюють іони і переміщують їх до асоційованого з мембраною транслокаційного домену, або ж виконують зберігаючу чи регуляторну функції [7]. Cu^{2+} -АТРаза з *Arabidopsis* має один або два GMTCxxC домени. Це може свідчити про те, що саме вони виконують основну функцію — транспорт іонів міді через мембрану [28].

При дослідженні структури четвертого метал-зв'язуючого домена Cu^{2+} -АТРази людини (втрата функції транспорту Cu^{2+} цєю АТРазою є причиною розвитку хвороби Менкеса) було встановлено, що дві ділянки GMTCxxC⁵⁰² взаємодіють з одним іоном металу [7]. Метал-зв'язуюча "кишеня" утворюється з двох цистеїнових залишків (з одного боку) та тирозину¹⁹⁸ і серину⁵⁰¹ (з другого боку). У генах аналогічних АТРаз *Arabidopsis* (PAA1 і RAN1) залишки тирозину і серину в цих положеннях замінені на гліцин і аланін [28]. Залишки гліцину і аланіну

є короткими, однак їх здатність зв'язувати іони Cu^{2+} зберігається (можливо це впливає на спорідненість зв'язування) [28].

GM(CxxC) ділянки присутні у мідь-, кадмій- і цинк-зв'язуючих доменах [7, 22]. Тому у формуванні метал-специфічності чи метал-спорідненості можливо задіяні залишки цих амінокислот. Залишок лейцину, розміщений на відстані 21 залишку від CxxC ділянки, присутній в усіх шести метал-зв'язуючих доменах Cu^{2+} -АТРази Менкеса та в усіх мідь-транспортуючих АТРазах [7]. Цей залишок розміщений нижче метал-зв'язуючої петлі і можливо бере участь у формуванні субстратної специфічності метал-зв'язуючого домену. У мідь-, кадмій- і цинк-зв'язуючих доменах у цьому місці замість лейцину знаходиться залишок фенілаланіну або тирозину [7]. У АТРазах РАА1 і RAN1 з *Arabidopsis* в цьому положенні знаходиться залишок лейцину (він розміщений безпосередньо за метал-зв'язуючою ділянкою) [28]. Отриманий мутант *lan1-2 Arabidopsis*, у якого відбулася заміна лише однієї амінокислоти гліцину¹⁷³ на глутамін, що призвело до втрати функцій транспорту міді Cu^{2+} -АТРазаю [9]. Висувається припущення, що в результаті цієї мутації була порушена цілісність другого метал-зв'язуючого домену [9].

Аналіз амінокислотних послідовностей чотирьох СРх-АТРах *Arabidopsis* (РАА1, RAN1, Z99707 і AC002392) показав, що їх не можна віднести до однієї групи, тому не виключено, що вони виконують різні транспортні функції. РАА1 і RAN1 є білками подібними на АТРази, що транспортують мідь (показано, що RAN1 є Cu^{2+} -АТРазаю [9]). Z99707 і AC002392 мають більший відсоток гомології із Cd^{2+} -АТРазами, однак їх функції транспортування кадмію ще не доведені [28].

Функції. Очевидно, СРх-АТРази не лише виконують функції транспорту деяких металів у клітину, але й забезпечують їх гомеостаз (тобто попереджують нагромадження цих металів до токсичних рівнів). Показано, що в стійких до цинку *Synechocystis* та *E. coli* СРх-АТРаза РСС 6803 транспортує цинк з цитоплазми цитозольної клітини [3, 25]. Можливо фізіологічною роллю СРх-АТРах вищих рослин є саме транспорт ВМ (особливо це стосується субстрат-специфічності таких АТРах). Рослинні СРх-АТРази, що транспортують один і той же метал, в цілому характеризуються низькою гомологією (30-40%), хоча і містять ряд консервативних ділянок. Показано, що в *Arabidopsis* експресується АТРаза АМА1 [16], яка транспортує молібден. Найвищі концентрації цієї АТРази виявлені у коренях і квітках. Автори припускають, що АМА1 виконує роль транспорту молібдену в киселемі паренхіми коренів.

Оскільки більшість СРх-АТРази *Arabidopsis* за амінокислотними послідовностями не є подібними одна на одну, не виключено, що вони транспортують різні субстрати. Такі АТРази можуть знаходитися у плазматичній мембрані і функціонувати як помпи, що викачують метали з клітини і знижують токсичний вплив ВМ. Вони також можуть знаходитися і у внутрішньоклітинних мембранах і відповідати за компартменталізацію ВМ, наприклад, їх секвестрацію у вакуолях, апараті Гольджі чи ендоплазматичному ретикулумі [28].

Висувається припущення, що у вищих рослин існують шляхи транспорту міді, подібні до таких у дріжджів [10]. Відомо, що іони міді транспортуються через плазматичну мембрану дріжджів білками СТР1 та СТР2 і далі зв'язуються із специфічними мідь-"провідниками". Одним із таких білків є АТХ1, що містить один CxxC домен біля N-кінця [11]. Взаємодіючи з АТХ1, а згодом з везикулярною СРх-АТРазаю ССС2, іони міді транспортуються до секреторної системи і включаються в склад багатовалентної мідь оксидази FET3. FET3 є неіонним мембранним білком, що опосередковує процес окислення заліза [5]. Після зв'язування із FET3 іон заліза взаємодіє з пермеазою FFR1 і транспортуються через плазматичну мембрану [5, 23, 26]. В *Arabidopsis* виявлено декілька білків, які, можливо, є аналогами білків-транспортерів міді у дріжджів. Наприклад виявлено білок ССН, який є гомологом АТХ1 і, ймовірно, відповідає за високоспоріднений транспорт іонів заліза [8]. Також виявлено білок СОР11, який за послідовністю амінокислот є дуже подібним до СТР1 дріжджів і, очевидно, також є транспортером міді. Не виключено, що у вищих рослин існує й СРх-АТРаза, яка виконує функції, аналогічні ССС2 [10]. Такою АТРазаю може бути RAN1 з *Arabidopsis*, яка бере участь у транспорті іонів Cu^{2+} , необхідних для функціонування рецептора етилену [9].

Регуляція. Внутрішньоклітинні концентрації іонів ВМ дуже точно контролюються, однак невідомо, яким чином здійснюється регуляція надходження таких іонів в клітину. У даний час немає доказів того, що білки-транспортери беруть участь у здійсненні такої регуляції у клітинах вищих рослин. У більшості організмів регуляція функціонування білків, що транспортують ВМ, здійснюється на посттрансляційному рівні зовнішньоклітинними концентраціями ВМ через фактори транскрипції [19].

Одже СРХ-АТРази, потенційно можуть бути ключовими елементами транспорту ВМ в рослинній клітині, брати участь у підтримці гомеостазу ВМ та у формуванні стійкості рослин до ВМ.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Aravind L, Galperin MY, Koonin EV. The catalytic domain of the P-type ATPase has the haloacid dehalogenase fold // *Trends Biochem Sci* — 1998 — Vol 23, N 1 — P 127-129
- 2 Axelsen K B, Palmgren M G. Evolution of substrate specificities in the P-type ATPase superfamily // *J Mol Evol* -- 1998 — Vol 46, N 1 — P 84-101
- 3 Beard S J, Haslun R, Membrillo-Hernandez J, et al. Zinc(II) tolerance in *Escherichia coli* K-12: evidence that the *zntA* gene (*o732*) encodes a cation transport ATPase // *Mol Microbiol* — 1997 — Vol 25, N 1 — P 883-891
- 4 Berg J M, Godwin H A. Lessons from zinc-binding peptides // *Annu Rev Biophys Biomol Struct* — 1997 — Vol 26, N — P 357-371
- 5 de Silva DM, Askwith C C, Kaplan J. Molecular mechanisms of iron uptake in eukaryotes // *Physiological Reviews* -- 1996 — Vol 76, N 1 — P 31-47
- 6 Eng B H, Guermot M L, Eide D, et al. Sequence analyses and phylogenetic characterization of the ZIP family of metal ion transport proteins // *Journal of Membrane Biology* — 1998 — Vol 166, N 1 — P 1-7
- 7 Gitschier J, Moffat B, Reilly D, et al. Solution structure of the fourth metal-binding domain from the Menkes copper-transporting ATPase // *Nat Struct Biol* — 1998 — Vol 5, N 1 — P 47-54
- 8 Hameelblau F, Mira H, Lin S, et al. Comparative biochemistry of iron assimilation: Iron transport in microbes, plants and animals // *Plant Physiol* — 1998 — Vol 117 — P 1227-1234
- 9 Hirayama T, Kieber J J, Hirayama N, et al. Responsive-to-antagonist1, a Menkes/Wilson disease-related copper transporter, is required for ethylene signaling in *Arabidopsis* // *Cell* — 1999 — Vol 97, N 3 — P 383-393
- 10 Kampfenkel K, Kushnir S, Babychuk E, et al. Developmental and Environmental Regulation of the *Nicotiana Plumbaginifolia* Cytosolic Cu/Zn-Superoxide Dismutase Promoter in Transgenic Tobacco // *J Biol Chem* — 1993 — Vol 270 — P 28479-28486
- 11 Lin S, J, Putalo R A, Dancis A, et al. A role for the *Saccharomyces cerevisiae* ATX1 gene in copper trafficking and iron transport // *J Biol Chem* — 1997 — Vol 272, N 14 — P 9215-9220
- 12 Lutsenko S, Petrukhan K, Cooper M J, et al. N-terminal domains of human copper-transporting adenosine triphosphatases (the Wilson's and Menkes disease proteins) bind copper selectively in vivo and in vitro with stoichiometry of one copper per metal-binding repeat // *J Biol Chem* -- 1997 — Vol 272, N 30 — P 18939-18944
- 13 Marschner H. Mineral nutrition of higher plants — London: Academic Press 325 p
- 14 Meharg A A. Integrated tolerance mechanisms: Constitutive and adaptive plant responses to elevated metal concentrations in the environment // *Plant Cell Environ* — 1994 -- Vol 17 — P 989-993
- 15 Moller J V, Junil B, le Maire M. Structural organization, ion transport and energy transduction of P-type ATPases // *Biochim Biophys Acta* — 1996 — Vol 1286, N 1 — P 1-51
- 16 Palmgren M G, Axelsen K B. Evolution of P-type ATPases // *Biochim Biophys Acta* — 1998 — Vol 1365, N 1-2 — P 37-45
- 17 Paulsen I G, Saier M H. A novel family of ubiquitous heavy metal ion transport proteins // *J Membr Biol* — 1997 -- Vol 156, N 2 — P 99-103
- 18 Payne A S, Gitlin J D. Functional expression of the menkes disease protein reveals common biochemical mechanisms among the copper-transporting P-type ATPases // *J Biol Chem* — 1998 — Vol 273, N 6 — P 3765-3770
- 19 Radisky D, Kaplan J. Regulation of transition metal transport across the yeast plasma membrane // *J Biol Chem* — 1999 — Vol 274, N 8 — P 4481-4484
- 20 Salt D F, Smith R D, Raskin J. Phytoremediation // *Annual Review Of Plant Physiology And Plant Molecular Biology* — 1998 — Vol 49 — P 643-668

- 21 Siegmund A, Grant A, Angelotti C, et al. Loss of Drs2p does not abolish transfer of fluorescence-labeled phospholipids across the plasma membrane of *Saccharomyces cerevisiae* // *J Biol Chem* 1998 Vol 273, N 51 — P 34399-34405
- 22 Solioz M, Vulpe C. CPx-type ATPases: a class of P-type ATPases that pump heavy metals // *Trends Biochem Sci* 1996 — Vol 21, N 7 — P 237-241
- 23 Stearns R, Yuan D S, Yamaguchi-Iwai Y, et al. A permease-oxidase complex involved in high-affinity iron uptake in yeast // *Science* — 1996 — Vol 271, N 5255 — P 1552-1557
- 24 Iabata K, Kasuwagi S, Moti H, et al. Cloning of a cDNA encoding a putative metal-transporting P-type ATPase from *Arabidopsis thaliana* // *Biochim Biophys Acta* — 1997 — Vol 1326, N 1 — P 1-6
- 25 Thelwell C, Robinson N J, Turner-Cavet J S. An SmfB-like repressor from *Synechocystis* PCC 6803 regulates a zinc exporter // *Proc Natl Acad Sci USA* — 1998 — Vol 95, N 18 — P 10728-10733
- 26 Tsai K J, Yoon K P, Lynn A R. ATP-dependent cadmium transport by the cadA cadmium resistance determinant in everted membrane vesicles of *Bacillus subtilis* // *J Bacteriol* — 1992 — Vol 174, N — P 116-121
- 27 Vangronsveld J, Vanassche F, Cluytens H. Reclamation of a bare industrial area contaminated by non-ferrous metals: in situ metal immobilization and revegetation // *Environmental Pollution* 1995 Vol 87, N 1 — P 51-59
- 28 Williams I E, Pittman J K, Hall J I. Emerging mechanisms for heavy metal transport in plants // *Biochimica et Biophysica Acta* — 2000 — Vol 1465, N 1-2 — P 104-126

Надійшло 09.02.2001

УДК 611-018.7.61:45

О.С. Волошин¹, Ю.С. Сморшок², С.І. Галагюк¹

¹Тернопільський державний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
46027 Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2

²Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
46001 Тернопіль, Майдан Воиц 3

АНТИОКСИДАНТИ І ПРОБЛЕМА СТИМУЛЯЦІЇ РЕГЕНЕРАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ

антиоксиданти мембрани зупиняють аерексивне окислення ліпидів, обмежують вільні радикали, деструкція регенерація

У сучасній морфології активно досліджується проблема порушення структурно-метаболических систем на субклітинному та молекулярному рівнях. У цих дослідженнях виключно важлива роль належить вивченню системи біологічних мембран. До останніх відносяться плазматичні та ядерні мембрани, структурні компоненти мітохондрій, сидоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, лізосом, велика кількість мікроміхурців та везикул цитоплазми [11, 24]. Плазмолемні та мембрани органел виконують бар'єрну та обмежуючу функції, відокремлюючи вміст клітин та органел від навколишнього середовища і захищаючи клітини від проникнення негативних чинників. Характерною особливістю мембран є вибіркова проникність і підтримання іонного гомеостазу клітин і тканин [25]. Ця особливість мембран забезпечується великою кількістю ферментів, які впорядковано вмонтовані на їх поверхні, завдяки чому з біомембранами пов'язані такі важливі процеси як вискоєфективний катализ метаболічних реакцій, біоенергетика, синтез білків, ліпопротеїдів, активація гідролітичних процесів та ін. [11, 14, 21].

Тонку будову біологічних мембран остаточно ще не встановлено, про що свідчить існування численних моделей, найприйнятнішою серед яких є рідинно-мозаїчна, запропонована S. Singer і G. Nicolson (1972) [27]. Відповідно до неї, біомембрани становлять собою орієнтований двовірний в'язкий розчин амфпатичних білків та ліпопротеїдів і ліпідів, що знаходяться у термодинамічній рівновазі. Основою мембрани становить ліпідний бішар. Структурні білки мембран поділяються на периферійні, внутрішні та інтегральні. Ділянки білків та ліпідів, що чергуються, створюють мозаїчну картину клітинних мембран. Біологічні