

# ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ

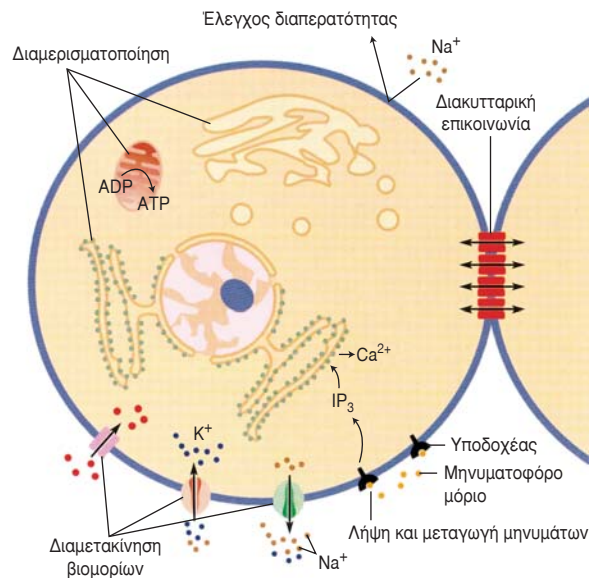
## Ρύθμιση οργάνωσης και λειτουργίας των μεμβρανών

# 1

Οι βιολογικές μεμβράνες έχουν ως κύρια αποστολή την οργάνωση και τη διατήρηση του κυττάρου ως μιας ξεχωριστής οντότητας. Ταυτόχρονα οργανώνουν και διατηρούν στο εσωτερικό του κυττάρου διακριτά μοριακά μικροπεριβάλλοντα, σχηματίζοντας τα υποκυτταρικά οργανίδια, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους λειτουργικά αλλά και δομικά. Οι διακυτταρικές επαφές, η οργάνωση και η κυτταρική επικοινωνία διευκολύνονται από τη βιολογική μεμβράνη. Οι πρωτεΐνες μεταφέρονται σε ειδικές κυτταρικές θέσεις μέσω ενός φανταστικού δικτύου βιολογικών μεμβρανών και της διαδικασίας της μεμβρανικής σύντηξης. Η **πλασματική μεμβράνη**, η οποία περιβάλλει κάθε κύτταρο, αποτελεί το σημείο συνάντησης δύο κόσμων (του ενδοκυτταρικού και του εξωκυτταρικού) και αποτελείται από λιπίδια, πρωτεΐνες, και υδατάνθρακες, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τις περισσότερες ενδοκυτταρικές μεμβράνες. Όλες οι βιολογικές μεμβράνες είναι δυναμικές ρευστές δομές μέσα στις οποίες οι πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα περιορισμένης μετακίνησης στο επίπεδο της μεμβράνης.

Μια από τις βασικότερες λειτουργίες των βιολογικών μεμβρανών είναι ο ρόλος που διαδραματίζουν ως φραγμός ανάμεσα στα κύτταρα και στα διάφορα υποκυτταρικά οργανίδια. Η ιδιότητα αυτή των μεμβρανών ήταν κρίσιμος παράγοντας για την εξέλιξη της ζωής στη γη, καθώς επέτρεψε στα κύτταρα και τα υποκυτταρικά οργανίδια να σχηματίσουν και να διατηρήσουν το εσωτερικό τους περιβάλλον ("milieu interne"), το οποίο διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από το εξωτερικό μέσο στο οποίο βρίσκονται τα κύτταρα και τα υποκυτταρικά οργανίδια. Άλλες σπουδαίες λειτουργίες των βιολογικών μεμβρανών είναι η εκλεκτική διαπερατότητα (στις περισσότερες περιπτώσεις επιτυγχάνεται μέσω μεμβρανικών πρωτεϊνών) και η μεταγωγή σήματος (με τη συμμετοχή πρωτεϊνών ή ειδικών λιπιδίων) (Εικ. 1.1).

Κατά τη διάρκεια των 3-3,5 δισεκατομμυρίων ετών εξέλιξης, οι βιολογικές μεμβράνες διατήρησαν το χαρακτηριστικό να αποτελούνται από λιπιδιακή διπλοστιβάδα στην οποία έχουν "βυθιστεί" ή συνδέονται διάφορες πρωτεΐνες. Η λιπιδιακή σύσταση των βιολογικών



**Εικόνα 1.1.** Λειτουργίες των κυτταρικών μεμβρανών. (Από Μαρμάρα και Λαμπροπούλου-Μαρμάρα, 2000).

μεμβρανών άλλαξε δραματικά από τις μεμβράνες των αρχαιοβακτηρίων (η μεμβράνη αποτελείτο από μια στιβάδα λιπιδίων τα οποία είχαν δύο υδρόφιλες κεφαλές στα άκρα του μορίου και δύο πολύ μακριές υδρογονανθρακικές αλυσίδες) μέχρι τα ευβακτήρια (η μεμβράνη έχει ως βασική δομή τη λιπιδιακή διπλοστιβάδα). Στα ευβακτήρια ο αριθμός και η ποικιλία των λιπιδίων της μεμβράνης είναι μικρός, ενώ στις μεμβράνες των κυττάρων θηλαστικών υπάρχουν περισσότερα από 2.000 είδη λιπιδίων, περιλαμβανομένων των σφιγγολιπιδίων και των στερολών.

Η εμφάνιση των στερολών στις βιολογικές μεμβράνες είναι ένα από τα πιο σημαντικά βήματα στην εξέλιξη των μεμβρανών. Οι μεγάλες περιβαλλοντικές αλλαγές στις οποίες ζουν τα κύτταρα, η εμφάνιση πολυκύτταρων οργανισμών, στους οποίους τα κύτταρα που τους αποτελούν αντιμετωπίζουν διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες, καθώς επίσης και οι περιβαλλοντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια ζωής ενός κυττάρου, τα οδήγησε στην ανάπτυξη ικανότητας αλλαγής της λιπιδιακής σύστασης των μεμβρανών, για να επιβιώσουν ή/και για

να βελτιώσουν τις συνθήκες αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον τους.

## 1. ΔΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

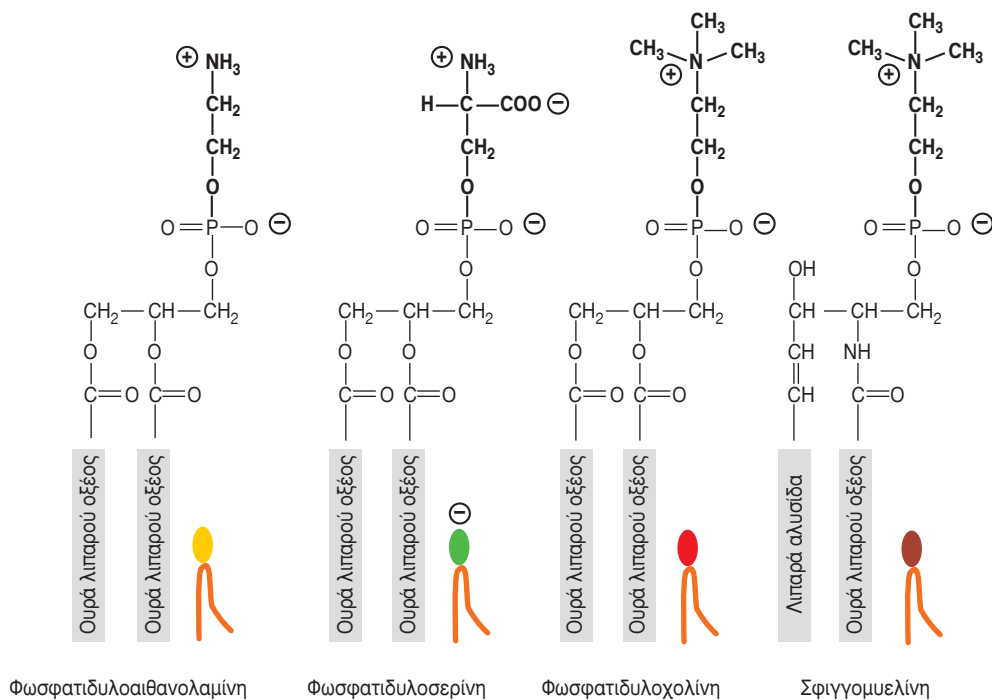
Όλες οι βιολογικές μεμβράνες περιέχουν λιπίδια και πρωτεΐνες. Τα σχετικά ποσά των λιπιδίων και των πρωτεϊνών στις διάφορες βιολογικές μεμβράνες κυμαίνονται σημαντικά: από 80% λιπίδια και 20% πρωτεΐνες (στην περίπτωση της μυελίνης) μέχρι 25% λιπίδια και 75% πρωτεΐνες (στην περίπτωση της εσωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου). Ορισμένες βακτηριακές μεμβράνες, όπως αυτές των φωτοσυνθετικών βακτηρίων, μπορεί να περιέχουν μέχρι και 75% πρωτεΐνη. Στις μεμβράνες, και κυρίως στην πλασματική μεμβράνη, υπάρχουν ακόμη μικρά ποσά υδατανθράκων. Οι πλασματικές μεμβράνες των βακτηρίων αποτελούνται από έναν κύριο τύπο φωσφολιπιδίων και δεν περιέχουν χοληστερόλη. Αντίθετα, οι πλασματικές μεμβράνες των περισσότερων ευκαρυωτικών κυττάρων περιέχουν μεγάλα ποσά χοληστερόλης και διαφορετικά φωσφολιπίδια.

### 1.1. ΛΙΠΙΔΙΑ

Στη λιπιδιακή σύσταση των βιολογικών μεμβρανών συμβάλλουν 500 περίπου διαφορετικά είδη λιπιδίων. Σ'

αυτά περιλαμβάνονται ουδέτερα γλυκερολιπίδια, γλυκεροφωσφολιπίδια, γλυκοσφιγγολιπίδια και σφιγγομελίνες. Βασικό συστατικό των μεμβρανών είναι επίσης η χοληστερόλη και η εργοστερόλη. Στα λιπίδια των μεμβρανών υπάρχουν δύο αλειφατικές αλυσίδες λιπαρών οξέων (αδιάλυτες στο νερό), ενώ η τρίτη θέση του μορίου καταλαμβάνεται από υδρόφιλη ομάδα. Ανάλογα με το είδος της υδρόφιλης ομάδας, καθώς επίσης και το μήκος και τη δομή των αλειφατικών αλυσίδων σχηματίζονται διαφορετικά είδη λιπιδίων. Τα φωσφολιπίδια που σχηματίζονται με βάση τη γλυκερόλη ονομάζονται γλυκεροφωσφολιπίδια και εκείνα που σχηματίζονται με βάση τη σφιγγοσίνη ονομάζονται σφιγγολιπίδια. Τα γλυκολιπίδια περιέχουν και υδατανθρακικές ομάδες. Ορισμένα από αυτά περιέχουν γλυκερόλη, ενώ τα περισσότερα περιέχουν σφιγγοσίνη και ονομάζονται γλυκοσφιγγολιπίδια.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, οι μεμβράνες των διαφόρων ενδοκυτταρικών οργανιδίων έχουν διαφορετική λιπιδιακή σύσταση και παρατηρείται ασύμμετρη λιπιδιακή κατανομή των λιπιδίων στη λιπιδιακή διπλοστιβάδα. Η οργάνωση των λιπιδίων της μεμβράνης αντανακλά τη δυναμική ισορροπία των λιπιδίων που κινούνται στη λιπιδιακή διπλοστιβάδα και προς τις δύο κατευθύνσεις. Το γεγονός της διαφορετικής λιπιδιακής σύστασης αντανακλά και το λειτουργικό ρόλο τον οποίον διαδραματίζουν τα λιπίδια, ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο.



Εικόνα 1.2. Δομή ορισμένων τυπικών λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. (Από Alberts και συν., 2002).

Στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων θηλαστικών κυριαρχούν τέσσερις τύποι φωσφολιπιδίων: η φωσφατιδυλοχολίνη, η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, η φωσφατιδυλοσερίνη και η σφιγγομυελίνη. Από τα φωσφολιπίδια αυτά, μόνο η φωσφατιδυλοσερίνη έχει αρνητικό φορτίο. Τα άλλα τρία φωσφολιπίδια είναι ηλεκτρικά ουδέτερα σε φυσιολογικό pH. Τα τέσσερα αυτά φωσφολιπίδια αποτελούν πάνω από τη μισή μάζα λιπιδίων στις περισσότερες μεμβράνες. Άλλα φωσφολιπίδια, όπως τα φωσφολιπίδια ινοσιπόλης (ή φωσφοϊνοσιπίδια), βρίσκονται σε μικρότερες ποσότητες και διαδραματίζουν σημαντικό λειτουργικό ρόλο, όπως π.χ. στη μεταγωγή σήματος (Εικ. 1.2).

Τα κύτταρα χρησιμοποιούν άμεσα τα φωσφοϊνοσιπίδια για ρυθμιστικές λειτουργίες, τα οποία σχηματίζουν θέσεις μεμβρανικής σύνδεσης για διαλυτές πρωτεΐνες, προσελκύνοντας στις θέσεις αυτές κυταροπλασματικές πρωτεΐνες, σταθεροποιώντας πρωτεϊνικά σύμπλοκα ή ενεργοποιώντας μεμβρανικές πρωτεΐνες. Τα φωσφοϊνοσιπίδια συμμετέχουν στη μεταγωγή σήματος, στις αλληλεπιδράσεις μεμβράνης-κυτταρικού σκελετού και στην εκβλάστηση και σύντηξη μεμβρανικών κυστιδίων. Η εξειδίκευση κάθε φωσφοϊνοσιπιδίου βασίζεται στη δομή του, στη θέση που βρίσκεται, τη χρονική περίοδο σύνθεσής του, στην τροποποίηση που υφίσταται και στην υδρόλυση. Τα φωσφοϊνοσιπίδια είναι προϊόντα διαφόρων κινασών, φωσφατασών και των φωσφολιπασών C και D, ενώ ταυτόχρονα αποτελούν υπόστρωμα για τις πρωτεΐνες αυτές. Οι φωσφολιπάσες C και D μπορούν γρήγορα να μεταβάλλουν τα επίπεδα συγκεκριμένων φωσφοϊνοσιπιδίων σε συγκεκριμένες περιοχές της μεμβράνης. Η ρυθμιζόμενη δράση των ενζύμων αυτών αποτελεί τη βάση για την αποτελεσματική, τοπικά και χρονικά, κυστιδιακή μεταφορά.

Τα επίπεδα της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιπόλης (PI4,5P2), π.χ., στην πλασματική μεμβράνη ελέγχουν την προσκόλληση της λιπιδιακής διπλοστιβάδας με το μεμβρανικό κυτοσκελετό, ρυθμίζοντας άμεσα τη σύνδεση της PI4,5P2 στις πρωτεΐνες του μεμβρανικού κυτοσκελετού και/ή επηρεάζοντας έμμεσα τη δομή του. Ακόμη η PI4,5P2 συμμετέχει στη μεταγωγή σημάτων και μπορεί να δημιουργήσει 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιπόλη (PI1,4,5P3) και διακυλ-γλυκερόλη (DAG) μετά την ενεργοποίηση της ειδικής για την PI4,5P2 φωσφολιπάσης C (PLC). Είναι φανερό ότι η PI4,5P2 μπορεί να ρυθμίσει άμεσα τη δραστηριότητα πολλών ενζύμων και αρκετών πρωτεϊνών του μεμβρανικού κυτοσκελετού αλληλεπιδρώντας με το μοτίβο πλεκστρίνης (PH) των πρωτεϊνών αυτών και άλλα μοτίβα με ικανότητα σύνδεσης στην PI4,5P2 (π.χ. ελέγχει την έκταση και τη δομή του κυτταρικού σκελετού ακτίνης αλληλεπιδρώ-

ντας με πρωτεΐνες που επηρεάζουν τις δύο αυτές παραμέτρους). Έχει βρεθεί ότι η PI4,5P2 συνδέεται με την περιοχή PH της β-σπεκτρίνης, ενεργοποιεί τη δράση της α-ακτινίνης, και προκαλεί την αποδίπλωση της βινκουλίνης με αποτέλεσμα να εκτεθούν οι θέσεις σύνδεσης για την ταλίνη στην πλασματική μεμβράνη, συμβάλλοντας έτσι στη συγκρότηση των εστιακών προσκολλήσεων (focal adhesions). Η PI4,5P2 επίσης επάγει την αποδίπλωση και την ενεργοποίηση των "ERM" πρωτεϊνών (ezrin, radixin, moesin), οδηγώντας έτσι σε αύξηση σχηματισμού μικρολαχνών, φιλοποδίων και ινιδίων stress. Οι ενεργοποιημένες από την PI4,5P2 ERM πρωτεΐνες παρουσιάζουν αυξημένη ικανότητα σύνδεσης με τη F ακτίνη και τα κυταροπλασματικά τμήματα διαμεμβρανικών πρωτεϊνών.

Ακόμη τα λιπίδια (χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιπίδια) αλληλεπιδρούν άμεσα με τις ιντεγκρίνες και επηρεάζουν τη μεταγωγή σήματος μέσω των ιντεγκρινών. Επίσης οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες έχουν μεγάλη εξειδίκευση εκλεκτικής επιλογής των φωσφολιπιδίων που τις περιβάλλουν, ενώ τα λιπίδια των βιολογικών μεμβρανών με την οργανωμένη κατανομή που έχουν, επηρεάζουν την καμπυλότητα της μεμβράνης, τις διαφορές στο πάχος της μεμβράνης και τις αλλαγές σχήματος.

Γιατί όμως οι μεμβράνες των ευκαρυωτικών κυττάρων περιέχουν τόσα πολλά διαφορετικά φωσφολιπίδια; Μια πρώτη προσέγγιση στην ερώτηση αυτή είναι το γεγονός ότι τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια αποτελούν ένα διασπασίμο "διαλύτη" για τις μεμβρανικές πρωτεΐνες. Ορισμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες είναι λειτουργικές μόνο όταν υπάρχει ένα συγκεκριμένο φωσφολιπίδιο. Επιπλέον, μερικά κυταροπλασματικά ένζυμα συνδέονται με τις υδρόφιλες κεφαλές συγκεκριμένων φωσφολιπιδίων που βρίσκονται στην κυταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης και συνεπώς προσελκύονται και συγκεντρώνονται σε ορισμένες μεμβρανικές περιοχές.

Η ετερογένεια της λιπιδιακής σύστασης στις μεμβράνες των ενδοκυτταρικών οργανιδίων διατηρείται λόγω της δυναμικής ανταλλαγής βιομορίων, με μια ποικιλία μηχανισμών μεμβρανικής μεταφοράς. Π.χ., η πλασματική μεμβράνη των περισσότερων ευκαρυωτικών κυττάρων είναι εμπλουτισμένη σε χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιπίδια, ενώ η μεμβράνη του ΕΔ περιέχει πολύ μικρά ποσοστά αυτών των συστατικών. Επιπλέον υπάρχει ασυμμετρία ως προς τη λιπιδιακή σύσταση ανάμεσα στις λιπιδιακές μονοστιβάδες μιας λιπιδιακής διπλοστιβάδας. Η ετερογένεια σε λιπιδιακή σύσταση των λιπιδιακών μονοστιβάδων έχει σημαντικές λειτουργικές επιπτώσεις. Π.χ., η φωσφατιδυλοσερίνη συγκεντρώνεται στην εξωτερική λιπιδιακή μονοστιβάδα, αντί

της εσωτερικής, και σηματοδοτεί τη διαδικασία της απόπτωσης.

## 1.2. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι πρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν το κυριότερο συστατικό των βιολογικών μεμβρανών διότι ανάλογα με το είδος της πρωτεΐνης εκφράζεται η βιολογική δράση των μεμβρανικών συστημάτων. Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες διακρίνονται σε εσωτερικές και περιφερειακές. Οι εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες που διασχίζουν ολόκληρη τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα ονομάζονται *διαμεμβρανικές*. Το τμήμα των διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που διασχίζει τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα έχει συνήθως τη μορφή α-έλικας. Όλες σχεδόν οι εσωτερικές πρωτεΐνες είναι διαμεμβρανικές. Οι περιφερειακές πρωτεΐνες βρίσκονται και στις δύο πλευρές της βιολογικής μεμβράνης και μπορούν να απομονωθούν από τη μεμβράνη πολύ πιο εύκολα απ' ό,τι οι εσωτερικές πρωτεΐνες. Ορισμένες διαλυτές κυταροπλασματικές πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα να αντιδρούν εκλεκτικά με τα λιπίδια και να συνδέονται άμεσα και αντιστρεπτά με το υδρόφοβο τμήμα της μεμβράνης. Έτσι, οι πρωτεΐνες αυτές (ονομάζονται *αμφίτροπες* ή *αμφίφιλες πρωτεΐνες*), έχουν ιδιότητες κυταροπλασματικών και μεμβρανικών πρωτεϊνών. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ένζυμα, ογκογονιαδικά προϊόντα και συνδεδεμένες με τον κυτταρικό σκελετό πρωτεΐνες. Φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες αυτές έχουν διαφορετικές μορφές, μπορούν να βρίσκονται σε διαφορετικά ενδοκυτταρικά διαμερίσματα του ίδιου κυττάρου και

ανάλογα με τις φυσιολογικές συνθήκες εκφράζουν τις ιδιότητες κυταροπλασματικών ή μεμβρανικών πρωτεϊνών. Για την εκδήλωση της αμφίφιλης δράσης τους φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες αυτές πρέπει να ενωθούν με συγκεκριμένα μεμβρανικά λιπίδια.

## 1.3. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Οι υδατάνθρακες αποτελούν ένα μικρό μόνο ποσοστό (2-10%) των μεμβρανικών συστατικών. Προς το εξωτερικό τμήμα της πλασματικής μεμβράνης οι υδατάνθρακες είναι συνδεδεμένοι είτε με τις πρωτεΐνες (*γλυκοπρωτεΐνες*), είτε με τα λιπίδια (*γλυκολιπίδια*) και σχηματίζουν ένα υδατανθρακικό κάλυμμα που ονομάζεται *γλυκοκάλυκας*. Μια γλυκοπρωτεΐνη μπορεί να έχει αρκετές πλευρικές ολιγοσακχαρικές ομάδες, ενώ κάθε γλυκολιπίδιο έχει μόνο μία. Πιστεύεται ότι οι υδατανθρακικές αλυσίδες συμμετέχουν στα φαινόμενα κυτταρικής αναγνώρισης (Εικ. 1.3).

## 2. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΔΟΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

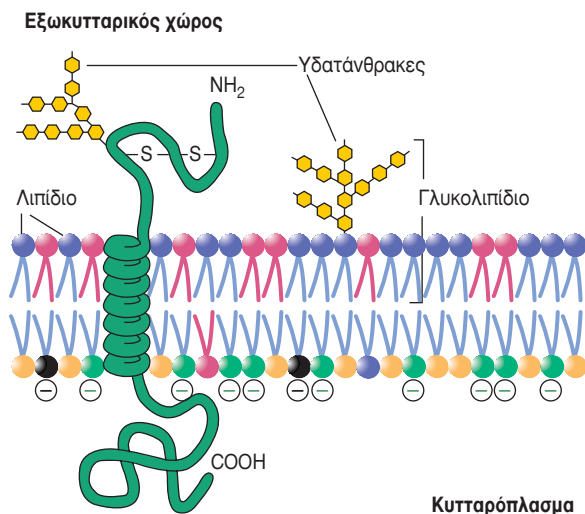
Οι μεμβράνες είναι δυναμικές δομές οι οποίες συγκροτούνται και αποδιοργανώνονται πολύ γρήγορα. Έτσι, το κύτταρο συνεχώς συνθέτει λιπίδια και πρωτεΐνες τα οποία από τη θέση σύνθεσής τους μετακινούνται στις συγκεκριμένες μεμβράνες.

### 2.1. ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες των περισσότερων υποκυτταρικών οργανιδίων (με εξαίρεση τις μεμβρανικές πρωτεΐνες των μιτοχονδρίων, των υπεροξειδισμούτων και των χλωροπλαστών) και της πλασματικής μεμβράνης σχηματίζονται με τη συνεργασία του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου (ΑΕΔ) και της συσκευής Golgi. Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως συμβαίνει επίσης με τις εκκριτικές και τις λυσοσωμικές πρωτεΐνες, έχουν στο αμινοτελικό τους άκρο μια ειδική ακολουθία αμινοξέων, το πεπτιδίο σήματος, που τις καθοδηγεί στον αγωγό του ΑΕΔ. Στη θέση αυτή αρχίζει η γλυκοσυλίωση (δηλ. η προσθήκη ολιγοσακχαρικών ομάδων) των πρωτεϊνών η οποία ολοκληρώνεται στη συσκευή Golgi. Οι διάφορες κατηγορίες των πρωτεϊνών διαχωρίζονται, λόγω της ύπαρξης ειδικών σημάτων αναγνώρισης, στο *trans*-Golgi δίκτυο (TGN), εισέρχονται σε ειδικά μεταφορικά κυστίδια και μετακινούνται προς τη συγκεκριμένη θέση τους.

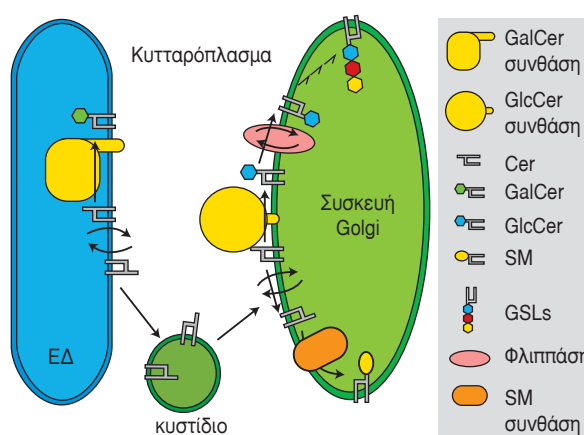
### 2.2. ΛΙΠΙΔΙΑ

Η σύνθεση σχεδόν όλων των μεμβρανικών λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης, που απαιτούνται για τη δημιουργία νέων μεμβρανών γίνεται στο



**Εικόνα 1.3.** Οι υδατανθρακικές αλυσίδες των γλυκολιπιδίων και των γλυκοπρωτεϊνών βρίσκονται στην εξωκυτταρική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης. Τα μπλε φωσφολιπίδια αντιπροσωπεύουν φωσφατιδυλοχολίνη, τα κόκκινα σφιγγομυελίνη, τα κίτρινα φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, τα πράσινα φωσφατιδυλοσερίνη και τα μαύρα φωσφατιδυλική ινοσιτόλη. (Από Μαρμάρια και Λαμπροπούλου-Μαρμάρια, 2000).

**Εικόνα 1.4.** Σύνθεση κεραμιδίου (Cer) και γλυκοσφιγγολιπιδίων (GSLs). Τα τρία ένζυμα που συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή (συνθάση του γαλακτοσουλ-κεραμιδίου, συνθάση του γλυκοσουλ-κεραμιδίου και συνθάση της σφιγγομυελίνης) βρίσκονται σε διαφορετικούς ενδοκυτταρικούς χώρους. Το γαλακτοσουλ-κεραμίδιο (GalCer) συντίθεται στο ΕΔ και η σφιγγομυελίνη (SM) στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης των σάκων της συσκευής Golgi. Μόνο το γλυκοσουλ-κεραμίδιο (GlcCer) συντίθεται στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των σάκων της συσκευής Golgi και κατόπιν μετατοπίζεται στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης για παραπέρα γλυκοσυλίωση. Το βήμα μετατόπισης επιτυγχάνεται με τη βοήθεια της συνθάσης του γλυκοσουλ-κεραμιδίου ή από μια φλιππάση. (Από Ichikawa και Hirabayashi, 1998).



ΕΔ. Η φωσφατιδυλοχολίνη, π.χ., σχηματίζεται σε τρία βήματα από χολίνη, δύο λιπαρά οξέα και φωσφορική γλυκερόλη. Κάθε βήμα καταλύεται από ένζυμα που βρίσκονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης του ΕΔ. Στο πρώτο βήμα, ακυλ-τρανσφεράσες προσθέτουν διαδοχικά δύο λιπαρά οξέα στη φωσφορική γλυκερόλη και παράγεται φωσφατιδικό οξύ, το οποίο είναι επαρκώς αδιάλυτο στο υδατικό περιβάλλον για να παραμείνει στη λιπιδιακή διπλοστιβάδα μετά τη σύνθεσή του. Στο βήμα αυτό γίνεται και η αύξηση της λιπιδιακής διπλοστιβάδας. Τα επόμενα δύο βήματα καθορίζουν το είδος του μορίου της κεφαλής και συνεπώς τις χημικές ιδιότητες της λιπιδιακής διπλοστιβάδας. Τα υπόλοιπα φωσφολιπίδια συντίθενται με παρόμοιο τρόπο.

Στις μεμβράνες του ΕΔ, τα φωσφολιπίδια ισορροπούν ανάμεσα στις δύο μονοστιβάδες σε μικρό χρονικό διάστημα. Αυτή η ταχύτατη μετακίνηση των νεοσχηματιζομένων φωσφολιπιδίων από τη μια μονοστιβάδα στην άλλη και η ισορροπία των λιπιδίων επιτυγχάνεται λόγω της ύπαρξης μιας φωσφολιπιδιακής τρανσλοκάσης που ονομάζεται *scramblase* και μπορεί να διεγερθεί από το κυτταροπλασματικό  $Ca^{2+}$ . Έτσι, οι διάφοροι τύποι των φωσφολιπιδίων ισοκατανέμονται στις δύο λιπιδιακές μονοστιβάδες. Όμως, στις πλασματικές μεμβράνες υπάρχει εκτός από τη *scramblase* και ένα άλλο είδος φωσφολιπιδιακής τρανσλοκάσης που ανήκει στην οικογένεια των ABC μεταφορέων. Τα μόρια αυτά ονομάζονται φλιππάσες (*flippases*), αφαιρούν εκλεκτικά φωσφολιπίδια με ελεύθερες αμινικές ομάδες (φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη) από την εξωτερική λιπιδιακή μονοστιβάδα και, με την καταπόνηση ενέργειας από την υδρόλυση της ATP, επιτυγχάνουν τη μετακίνηση των φωσφολιπιδίων αυτών στην εσωτερική λιπιδιακή μονοστιβάδα. Έτσι, οι μεμβράνες παρουσιάζουν ασυμμετρία στην κατανομή των φωσφολιπιδίων η οποία επιτυγχάνεται με τη βοήθεια των φλιπ-

πασών.

Η κολληστερόλη και το κεραμίδιο συντίθενται επίσης στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Το κεραμίδιο δημιουργείται από τη συνένωση της σερίνης μ' ένα λιπαρό οξύ, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της αμινικής αλκοόλης σφιγγοσίνης. Κατόπιν, για το σχηματισμό του κεραμιδίου προστίθεται ένα δεύτερο λιπαρό οξύ. Το κεραμίδιο μεταφέρεται στη συσκευή Golgi και αποτελεί το πρόδρομο μόριο για το σχηματισμό δύο ακόμη λιπιδίων: των γλυκοσφιγγολιπιδίων (γλυκολιπίδια), που σχηματίζονται με την προσθήκη ολιγοσακχαρικών αλυσίδων και της σφιγγομυελίνης, η οποία σχηματίζεται με τη μεταφορά φωσφορυλιωμένης χολίνης από τη φωσφατιδυλοχολίνη στα μόρια του κεραμιδίου. Συνεπώς, τα γλυκολιπίδια και η σφιγγομυελίνη δημιουργούνται σχετικά αργά κατά τη μεμβρανική σύνθεση. Η διαδικασία σύνθεσης των λιπιδίων αυτών γίνεται στη λιπιδιακή μονοστιβάδα των μεμβρανών της συσκευής Golgi που βρίσκεται στον αγωγό του οργανιδίου (Εικ. 1.4).

Η διαλογή των σφιγγολιπιδίων και της κολληστερόλης γίνεται στους σάκους της συσκευής Golgi. Καθώς οι σάκοι της συσκευής Golgi ωριμάζουν, η συνεχιζόμενη σύνθεση των σφιγγολιπιδίων προσελκύει τη κολληστερόλη που συντίθεται στο ΕΔ και καθοδηγεί το σχηματισμό διακριτών λιπιδιακών φάσεων που διαχωρίζουν τα σφιγγολιπίδια και τις στερόλες από τα ακόρεστα γλυκολιπίδια. Ενώ οι περιοχές που περιέχουν σφιγγολιπίδια προχωρούν, τα ακόρεστα γλυκολιπίδια προσλαμβάνονται από ανακυκλούμενα κυστίδια τα οποία εκβλαστάνουν από μεμβρανικές περιοχές που δεν έχουν σχεδόν καθόλου σφιγγολιπίδια. Με το μηχανισμό αυτό αλλάζει η σύσταση των περιοχών που περιέχουν σφιγγομυελίνη καθώς επίσης και η σύσταση της περιβάλλουσας μεμβράνης κατά μήκος του άξονα *cis-trans*. Την ίδια χρονική περίοδο αυξάνεται και το πάχος της μεμβράνης. Οι αλλαγές αυτές αναγνωρίζονται από ορι-

σμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες και ως αποτέλεσμα του διαχωρισμού των διαφόρων περιοχών που περιέχουν συγκεκριμένα μόρια, επιτυγχάνεται η έγκλειση των μορίων αυτών σε ανακυκλούμενα κυστίδια για την παραπέρα μετακίνησή τους.

### 2.3. ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

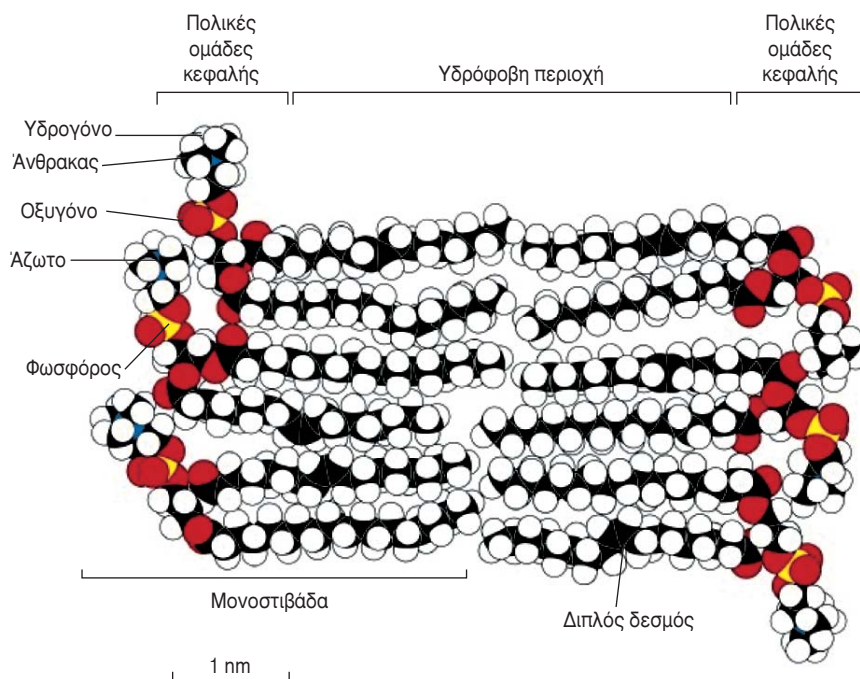
Η σύνθεση των γλυκοπρωτεϊνών απαιτεί την προσθήκη ολιγοσακχαριτικής αλυσίδας (γλυκοσυλίωση) στις πρωτεΐνες οι οποίες συντίθενται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ΑΕΔ). Ανάλογα με τον τρόπο σύνδεσης των ολιγοσακχαριτικών ομάδων στην πολυπεπτιδική αλυσίδα υπάρχουν διάφορες κατηγορίες γλυκοπρωτεϊνών, κυριότερες από τις οποίες είναι οι N- και οι O-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες. Στις **N-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες** η ολιγοσακχαριτική ομάδα είναι συνδεδεμένη στην  $\text{NH}_2^+$  μιας Asn της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, ενώ στις **O-συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες** η ολιγοσακχαριτική ομάδα προστίθεται στο  $\text{OH}^-$  μιας Ser ή Thr ή  $\text{OH-Lys}$ .

Η *βιοσύνθεση των N-συνδεδεμένων γλυκοπρωτεϊνών* αρχίζει στο ΑΕΔ με την προσθήκη της ολιγοσακχαριτικής ομάδας  $\text{Glc}_3\text{Man}_9(\text{ClcNAc})_2$  από τη φωσφορική δολιχόλη στην πολυπεπτιδική αλυσίδα και ολοκληρώνεται στη συσκευή Golgi, ενώ η *βιοσύνθεση των O-συνδεδεμένων γλυκοπρωτεϊνών* αρχίζει και ολοκληρώνεται στη συσκευή Golgi. Με την εξαίρεση της προσθή-

κης της ολιγοσακχαριτικής ομάδας  $\text{Glc}_3\text{Man}_9(\text{ClcNAc})_2$  στην πολυπεπτιδική αλυσίδα, η προσθήκη όλων των υπολοίπων μονοσακχαριτών γίνεται βαθμιαία με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων που βρίσκονται στους σάκους της συσκευής Golgi και ονομάζονται γλυκοσυλ-τρανσφεράσες.

### 3. ΛΙΠΙΔΙΑΚΗ ΔΙΠΛΟΣΤΙΒΑΔΑ

Βασική δομή κάθε βιολογικής μεμβράνης είναι η λιπιδιακή διπλοστιβάδα. Κάθε τύπος βιολογικής μεμβράνης έχει ιδιαίτερη λιπιδιακή και πρωτεϊνική σύσταση, και λόγω αυτής της ποικιλομορφίας επιτελεί διαφορετικές λειτουργίες. Η δομική ποικιλομορφία των λιπιδίων είναι μεγάλη και υπολογίζεται ότι σε ορισμένες βιολογικές μεμβράνες μπορεί να υπάρχουν περισσότεροι από εκατό διαφορετικοί τύποι λιπιδίων. Η χημική σύσταση των μεμβρανών είναι δυναμική, λόγω της κυστιδιακής μεταφοράς, του μεταβολισμού των λιπιδίων και της προσθήκης ή αφαίρεσης λιπιδίων στις μεμβράνες. Τα μεμβρανικά λιπίδια δεν είναι απλά δομικά στοιχεία των βιολογικών μεμβρανών, αλλά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στις βιολογικές ιδιότητες της μεμβράνης. Η λιπιδιακή σύσταση της μεμβράνης μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα συγκεκριμένων μεμβρανικών πρωτεϊνών, να καθορίσει τη φυσική κατάσταση της μεμβράνης και να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην υγεία και τις ασθένειες των οργανισμών (Εικ. 1.5).



Εικόνα 1.5. Οργάνωση λιπιδιακής διπλοστιβάδας. (Από Lodish και συν., 2000).

Οι τρεις κύριες τάξεις των μεμβανικών λιπιδίων είναι τα γλυκεροφωσfolιπίδια, τα σφιγγολιπίδια και οι στερόλες (περιλαμβανομένης της χοληστερόλης). Οι στερόλες είναι τα κύρια “εργαλεία” με τα οποία τα ευκαρυωτικά κύτταρα διαμορφώνουν και βελτιώνουν τις ιδιότητες της μεμβράνης. Οι ιδιότητες φραγμού των μεμβρανών καθώς και οι άλλες φυσικοχημικές ιδιότητες της λιπιδιακής διπλοστιβάδας επηρεάζονται σημαντικά από τα επίπεδα χοληστερόλης στις μεμβράνες. Στερόλες μ’ αυτές τις ιδιότητες ονομάζονται ενεργές μεμβρανικές στερόλες. Όλες οι ενεργές μεμβρανικές στερόλες έχουν παρόμοια (αλλά όχι ταυτόσημα) δομικά και φυσικοχημικά αποτελέσματα στις μεμβράνες. Η χοληστερόλη είναι το κυριότερο μέλος της ομάδας αυτής. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μιας στερόλης και ενός γειτονικού φωσfolιπιδίου είναι εκλεκτικές και επιτρέπουν τη σύνδεσή της με φωσfolιπίδια που έχουν πιο μακριές αλυσίδες. Π.χ., μια μορφή χοληστερόλης έχει την ικανότητα να “έλξει” δύο ή περισσότερα φωσfolιπίδια με μακριές αλυσίδες (τα οποία έχουν υψηλότερο σημείο τήξης) από τη θάλασσα των τυχαία αναμεμιγμένων φωσfolιπιδίων. Έτσι, πιστεύεται ότι και στις λιπιδιακές σχεδίες η χοληστερόλη συνδέεται εκλεκτικά με φωσfolιπίδια με μακριές αλυσίδες (π.χ. τα σφιγγολιπίδια).

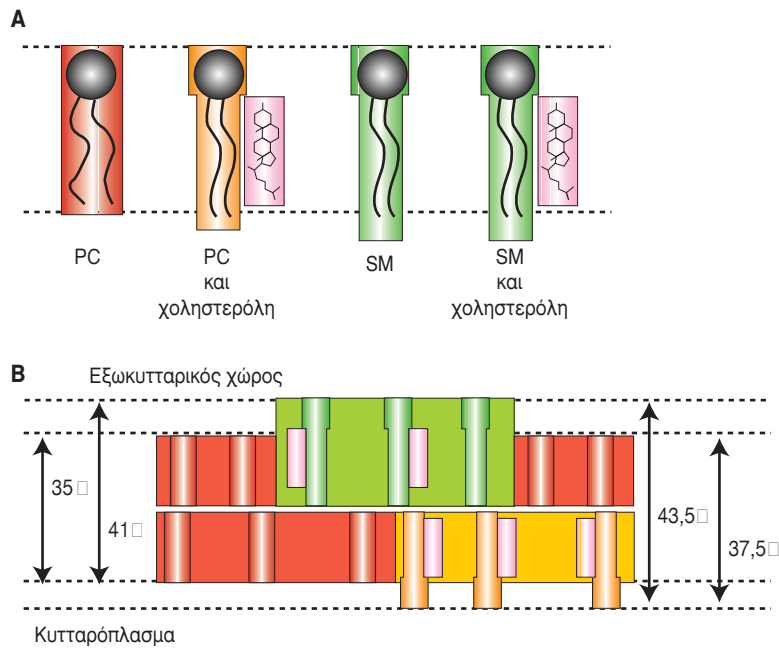
Η λιπιδιακή σύσταση της μεμβράνης των υποκυτταρικών οργανιδίων είναι διαφορετική από οργανίδιο σε οργανίδιο και συνεπώς πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί διαχωρισμού οι οποίοι δημιουργούν και διατηρούν τη συγκεκριμένη λιπιδιακή σύσταση κάθε οργανιδίου. Η μεγάλη ποικιλία των ομάδων των κεφαλών των λιπιδίων και οι διαφορετικές ακυλικές αλυσίδες τους, οδηγούν σε διαφορετικές ασθενείς αλληλεπιδράσεις (ιοντικοί και υδρογονικοί δεσμοί), υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και αλληλεπιδράσεις van der Waals που βασίζονται στην πυκνότητα συσσωμάτωσης. Ακόμη και μέσα στην ίδια μεμβράνη, η λιπιδιακή σύσταση διαφέρει μεταξύ της εσωτερικής και της εξωτερικής λιπιδιακής μονοστιβάδας, ενώ και στην ίδια λιπιδιακή μονοστιβάδα η λιπιδιακή σύσταση είναι ετερογενής και εξόχως δυναμική. Η διαφοροποιημένη συσσωμάτωση των λιπιδίων (και των πρωτεϊνών) οδηγεί στο σχηματισμό μικροπεριοχών που ονομάζονται **λιπιδιακές σχεδίες**.

Ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό της λιπιδιακής διπλοστιβάδας είναι η ικανότητα αυτοσυγκρότησης που παρουσιάζει σε υδατικό περιβάλλον. Αν, π.χ., ένα μικρό ποσό φωσφατιδυλοχολίνης βρεθεί σε υδατικό περιβάλλον, σχηματίζονται σφαιρικά κυστίδια που ονομάζονται **λιποσώματα**. Τα τοιχώματα των λιποσωμάτων αποτελούνται από μια απλή, συνεχή λιπιδιακή διπλοστιβάδα η οποία οργανώνεται με τον ίδιο τρόπο οργάνωσης των λιπιδιακών διπλοστιβάδων των φυσικών

μεμβρανών. Στα λιποσώματα μπορεί να εισαχθούν μεμβρανικές πρωτεΐνες, φάρμακα ή μόρια DNA. Οι αρχικές κλινικές μελέτες με τα λιποσώματα ήταν αποτυχημένες, διότι τα λιποσώματα καταστράφηκαν γρήγορα από τα φαγοκύτταρα. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίστηκε με τη δημιουργία των “stealth λιποσωμάτων” τα οποία καλύπτονται από ένα συνθετικό πολυμερές που προστατεύει τα κυστίδια από την καταστροφή. Τα λιποσώματα αυτά μεταφέρουν εκλεκτικά αντικαρκινικά φάρμακα σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων.

Τα κύτταρα χρησιμοποιούν τις δομικές ιδιότητες των λιπιδίων καθώς επίσης και την ικανότητά τους να συμμετέχουν στη μεταγωγή σήματος για να ελέγχουν τη μεμβρανική κυκλοφορία, εξασφαλίζοντας έτσι τη μοναδική μοριακή σύσταση των ενδοκυτταρικών διαμερισμάτων κατά μήκος των μονοπατιών εξωκύτωσης και ενδοκύτωσης. Η δραστικότητα κάθε λιπιδίου καθορίζεται από την τοπική συγκέντρωση του λιπιδίου αυτού, σε καθορισμένη χρονική στιγμή. Η παράμετρος αυτή καθορίζεται από μια δυναμική ισορροπία ανάμεσα στη σύνθεση, την υδρόλυση και τη μεταφορά του λιπιδίου.

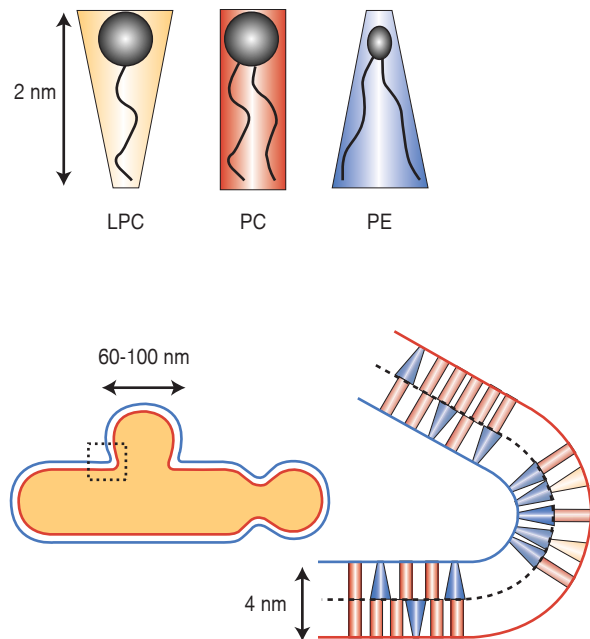
Το **πάχος της λιπιδιακής διπλοστιβάδας** είναι περίπου 60 Å. Η παρουσία αμφίφιλων λιπιδιακών μορίων έχει μεγάλη σημασία για τη δομή και τη λειτουργία του κυττάρου. Οι βιολογικές μεμβράνες σχηματίζουν πάντα κλειστά διαμερίσματα. Λόγω της ελαστικότητας της λιπιδιακής διπλοστιβάδας, οι μεμβράνες μπορεί να “παραμορφωθούν” και να αλλάξει το σχήμα τους, π.χ. κατά την κυτταρική κίνηση και την κυτταρική διαίρεση. Η σύντηξη και η σχάση των μεμβρανών διευκολύνεται από τις ιδιότητες της λιπιδιακής διπλοστιβάδας. Το διαφορετικό ύψος των λιπιδιακών περιοχών που είναι πλούσιες σε φωσfolιπίδια ή σφιγγολιπίδια, δημιουργεί διαφορετική πυκνότητα στη μεμβράνη και θεωρητικά θα μπορούσε να επιτευχθεί διαλογή εσωτερικών μεμβρανικών πρωτεϊνών ανάλογα με το μήκος της διαμεμβρανικής τους περιοχής. Μια μεμβράνη που περιέχει κυρίως σφιγγομυελίνη, με ή χωρίς χοληστερόλη, είναι παχύτερη από μια μεμβράνη που περιέχει φωσφατιδυλοχολίνη και χοληστερόλη, η οποία με τη σειρά της είναι πιο παχιά από μια μεμβράνη που περιέχει μόνο φωσφατιδυλοχολίνη. Αυτό υποδηλώνει ότι οι περιοχές σφιγγολιπιδίων-χοληστερόλης είναι παχύτερες από την περιβάλλουσα την περιοχή αυτή μεμβράνη. Τα κύτταρα πιθανόν χρησιμοποιούν αυτό το χαρακτηριστικό για να επιτύχουν τη διαλογή μεμβρανικών πρωτεϊνών των οποίων τα διαμεμβρανικά τμήματα έχουν διαφορετικό μήκος. Π.χ., οι διαμεμβρανικές περιοχές των πρωτεϊνών της πλασματικής μεμβράνης αποτελούνται από 20 αμινοξέα, ενώ οι αντίστοιχες πρωτεΐνες της συσκευής Golgi έχουν διαμεμβρανικά τμήματα με 15 αμινοξέα. Δια-



**Εικόνα 1.6.** Η προσθήκη χοληστερόλης σ' ένα μίγμα σφιγγολιπιδίων και γλυκεροφωσfolιπιδίων μπορεί να προκαλέσει διαχωρισμό των λιπιδίων και δημιουργία δύο ή περισσότερων φάσεων. Οι φάσεις που περιέχουν χοληστερόλη είναι πιο οργανωμένες και βρίσκονται στη φάση υγρού κρυστάλλου. Δύο μεμβρανικές περιοχές διαφορετικής σύστασης μπορεί να βρίσκονται πάρα πολύ κοντά η μια με την άλλη. **A.** Η χοληστερόλη αυξάνει το μήκος της φωσφατιδυλοχολίνης (PC) αλλά όχι της σφιγγομυελίνης (SM). Η σφιγγομυελίνη, με ή χωρίς χοληστερόλη, σχηματίζει διπλοστιβάδες πάχους 46-47 Å (C18:0) μέχρι 52-56 Å (C24:0). Αντίθετα το πάχος της διπλοστιβάδας που σχηματίζει η φωσφατιδυλοχολίνη (C16:0/C18:1) είναι 35 Å και αυξάνεται στα 40 Å μετά την προσθήκη χοληστερόλης. **B.** Ανάλογα με τη θέση που έχουν οι περιοχές διαφορετικής σύστασης στις δύο λιπιδικές μονοστιβάδες μπορούν να σχηματιστούν λιπιδικές διπλοστιβάδες με διαφορετικό πάχος και ασυμμετρία. (Από Sprong και συν., 2001).

φορητική αύξηση στο πάχος της μεμβράνης μπορεί να συμβάλει στη διαλογή διαφορετικών ομάδων μεμβρανικών πρωτεϊνών (Εικ. 1.6).

Το μοριακό σχήμα ενός μεμβρανικού λιπιδίου εξαρτάται από το σχετικό μέγεθος της κεφαλής και των αλυσίδων των λιπαρών οξέων του, και μπορεί να καθορίζει τις φυσικές ιδιότητες των μεμβρανών. Η φωσφατιδυλοχολίνη και η φωσφατιδυλοσερίνη έχουν κυλινδρικό σχήμα. Λιπίδια με μικρή ομάδα κεφαλής, όπως η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη έχουν κωνικό σχήμα. Όταν το υδρόφοβο τμήμα του λιπιδίου καταλαμβάνει μικρότερη επιφάνεια έχει σχήμα ανεστραμμένου κώνου (π.χ. η λυοφωσφατιδυλοχολίνη και, σε μικρότερο βαθμό, η σφιγγομυελίνη). Αυτός ο “λιπιδικός πολυμορφισμός” έχει κάποιο φυσιολογικό ρόλο στη δημιουργία καμπυλότητας της μεμβράνης. Η κυτταροπλασματική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης περιέχει 40% φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, 60% φωσφατιδυλοσερίνη και φωσφατιδυλοχολίνη, ενώ η εξωκυτταροπλασματική πλευρά περιέχει 60% φωσφατιδυλοχολίνη, 30% σφιγγομυελίνη και 10% φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη. Η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη προσλαμβάνει τη μορφή εξαγωνικής φάσης, και η διαμόρφωση αυτή μπορεί να



**Εικόνα 1.7.** Το μοριακό σχήμα των λιπιδίων καθορίζει τις φυσικές ιδιότητες των μεμβρανών. LPC = λυοφωσφατιδικό οξύ, PC = φωσφατιδυλοχολίνη, PE = φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη. (Από Sprong και συν., 2001).



προκαλέσει αναδίπλωση της μεμβράνης. Η εκβλάστηση προς τον αγωγό του ενδοσώματος απαιτεί λυοφωσφατιδικό οξύ (που έχει σχήμα ανεστραμμένου κώνου) στην εσωτερική λιπιδιακή μονοστιβάδα και φωσφατιδυλική ινοσιτόλη-3-P. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για την εκβλάστηση των συναπτικών κυστιδίων που έχουν διάμετρο 40-50 nm. Η χοληστερόλη και η σφιγγομυελίνη παίζουν σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση της μεμβράνης κατά τη μεμβρανική σύντηξη, ενώ η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη διεγείρει την αποτελεσματικότητα της σύντηξης. Έτσι, διακριτές μεμβρανικές περιοχές θα μπορούσαν, εκ κατασκευής, να καθοδηγήσουν την κύρτωση ή την καμπυλότητα της μεμβράνης με αποτέλεσμα την εκβλάστηση ή την εγκόλπωση της συγκεκριμένης μεμβρανικής περιοχής (Εικ. 1.7).

#### 4. ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ – ΛΙΠΙΔΙΑΚΑ ΚΕΛΥΦΗ

Μια βιολογική μεμβράνη είναι ουσιαστικά μια δισδιάστατη υγρή δομή, μέσα στην οποία πολλά δομικά συστατικά κινούνται ελεύθερα στο επίπεδο της μεμβράνης και μπορεί να περιγραφεί ως ένα *μη ιδανικό μίγμα μορίων με διάφορο βαθμό ικανότητας για αμοιβαία ανάμιξη*. Η βιολογική μεμβράνη περιέχει μια ποικιλία μοριακών συμπλόκων και περιοχών, που καταλαμβάνουν μεγάλο τμήμα της κυτταρικής επιφάνειας, έχουν διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και μετακινούνται συνεχώς. Τα μόρια των βιολογικών μεμβρανών παρουσιάζουν το φαινόμενο της πλευρικής διάχυσης, το οποίο, πολλές φορές, περιορίζεται μόνο μέσα σε συγκεκριμένες λιπιδιακές περιοχές. Η πλευρική διάχυση έχει μεγάλη σημασία για πολλές βιολογικές διεργασίες επειδή, πολύ συχνά, η λειτουργία εξαρτάται από την πλευρική σύνδεση ή συσσωμάτωση αρκετών δομικών συστατικών. Στις περισσότερες βιολογικές λειτουργίες που σχετίζονται με τις μεμβράνες συμμετέχουν διάφορες πρωτεΐνες, π.χ. εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες (ιοντικά κανάλια και πολυάριθμες πρωτεΐνες μεταγωγής ενέργειας, όπως η φωτοσυνθετική συσκευή και το κυτόχρωμα c) και πρωτεΐνες συνδεδεμένες στη μεμβράνη (συνδέονται μόνιμα ή παροδικά με την προσθήκη ενός λιπαρού οξέος ή GPI – π.χ. οι Ras πρωτεΐνες, οι πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος και οι πρωτεΐνες grion). Οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες συγκρατούνται στη μεμβράνη με μια διαμεμβρανική έλικα και συχνά έχουν μεγάλες και πολύπλοκες περιοχές και από τις δύο πλευρές της μεμβράνης.

Κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η πλασματική μεμβράνη εμφανίζεται ως μια τριστρωμη δομή, που έχει τη μορφή σιδηροδρομικής γραμμής. Οι δύο σκοτεινές γραμμές που παρατηρούνται αντιστοιχούν στα

πρωτεϊνικά μόρια, ενώ η ανοικτόχρωμη κεντρική περιοχή στη λιπιδιακή διπλοστιβάδα. Την εμφάνιση αυτή όμως δεν παρουσιάζει μόνον η πλασματική μεμβράνη, αλλά όλα τα είδη των ενδοκυτταρικών μεμβρανών που έχουν εξεταστεί. Παρά το γεγονός ότι το μοντέλο αυτό (**Μοντέλο μονάδος μεμβράνης**) δείχνει τη σωστή μορφολογική εικόνα των βιολογικών μεμβρανών, παρουσιάζει μερικές αδυναμίες ως προς την εξήγηση ορισμένων ιδιοτήτων της μεμβράνης. Κυριότερο μοντέλο για τη δομή των βιολογικών μεμβρανών θεωρείται το **μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού**, σύμφωνα με το οποίο οι πρωτεΐνες δεν βρίσκονται στην επιφάνεια των λιπιδίων, αλλά σχηματίζουν ένα είδος μωσαϊκού καθώς παρεμβάλλονται ανάμεσα στα λιπίδια. Τα λιπίδια σχηματίζουν λιπιδιακές διπλοστιβάδες, οι οποίες, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, είναι ημίρρευστες. Οι περισσότερες πρωτεΐνες βρίσκονται σαν “παγόβουνα” μέσα στη “θάλασσα” των λιπιδίων. Τόσο τα λιπίδια όσο και οι πρωτεΐνες παρουσιάζουν ασύμμετρη κατανομή, κάνοντας έτσι τις δύο πλευρές της μεμβράνης να έχουν διαφορετική μοριακή σύσταση μεταξύ τους.

Το μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού είναι γενικά αποδεκτό. Όμως, η μεγάλη ποικιλία των λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες φανερώνει ότι τα λιπίδια παίζουν και άλλους ρόλους εκτός από τη λειτουργία τους ως απλά φυσικά όρια των κυτταρικών δομών και των κυττάρων. Π.χ., τα φωσφολιπίδια έχουν μια τρομακτική ποικιλία ομάδων κεφαλής και ακυλικές αλυσίδες διαφορετικής δομής και μήκους. Επιπλέον, στις μεμβράνες των ευκαρυωτικών κυττάρων υπάρχουν σφιγγολιπίδια και στερόλες. Μια από τις συνέπειες της χημικής ετερογένειας των λιπιδίων είναι η πιθανότητα της μη τυχαίας ανάμιξής τους. Όλες οι βιολογικές μεμβράνες δεν είναι ομοιόμορφες από την άποψη της χημικής σύστασης και της κατανομής των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Επίσης, στις κυτταρικές μεμβράνες παρατηρείται διαχωρισμός φάσεων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μικροσκοπικών περιοχών με διαφορετικούς χρόνους ημιζωής. Υποστηρίζεται ότι οι περιοχές αυτές συμμετέχουν σε φυσιολογικά σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως π.χ. η μεταγωγή σήματος ή η εξωκύτωση, καθώς μπορούν να επηρεάσουν τη δομή της μεμβράνης συγκεντρώνοντας βιολογικά μακρομόρια στις συγκεκριμένες περιοχές ή αποκλείοντας άλλα. Πρόσφατα περιγράφηκε μια ακόμη διαφοροποίηση της οργάνωσης των κυτταρικών μεμβρανών: οι ζώνες παροδικού εγκλεισμού (transient confinement zones – TCZs) που έχουν διάμετρο 100-300 nm. Οι TCZs είναι σχετικά σταθερές δομές και πιθανόν συνδέονται με πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού. Το μέγεθος των TCZs είναι μεγαλύτερο των λιπιδιακών σχεδίων. Πιθανόν οι TCZs είναι σχετικά μεγάλοι