

Слайд 1

Волгоградский государственный медицинский университет  
Кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии

## Биомембраны

Проф. О.В. Островский  
Материалы лекций по биохимии, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 2

### ФУНКЦИИ МЕМБРАН

Важнейшее свойство биологической мембраны состоит в её способности пропускать в клетку и из неё различные вещества. Это имеет большое значение для саморегуляции и поддержания постоянного состава клетки. Такая функция клеточной мембраны выполняется благодаря избирательной проницаемости, то есть способности пропускать одни вещества и не пропускать другие

- ❖ Барьерная –
  - Компартиментализация
- ❖ Коммуникативная
  - транспорт веществ
  - передача, преобразование и усиление сигналов
  - межклеточные коммуникации
- ❖ Формообразующая

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 3

### Мембраны

– это структуры с высокой вязкостью и пластичностью.

- Плазматические мембраны образуют замкнутые компартменты, в которые заключено *содержимое* отдельной клетки. Они отделяют одну клетку от другой, что приводит к возможности проявления «индивидуальности» клетки.
- Плазматические мембраны действуют как барьеры и имеют селективную проницаемость. Это свойство позволяет поддерживать постоянные различия между условиями среды и композицией внутри и вне клетки.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 4

**Мембраны**

– в настоящее время принято представлять в виде жидкостно-кристаллической модели.

- Модель (fluid mosaic model) предложена в 1972 г. Сингером и Никольсоном.
- Мембрана представляется в виде океана молекул липидной природы (*преимущественно – фосфолипидов*), в котором плавают «айсберги» белков.
  - Proteins. Integral proteins are shown; peripheral proteins may be loosely attached to the surface

---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 5

**Жидкостно-кристаллическая модель Сингера-Никольсона (1972)**

**Белки -**  
• Интегральные  
• Периферические

**Липидный бислой, состоящий из фосфолипидов, сфинголипидов и холестерина**

---

---

---

---

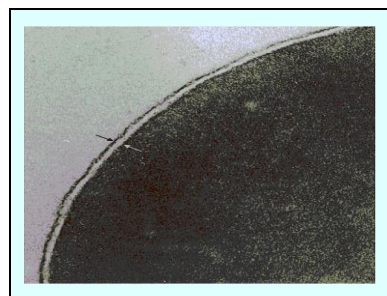
---

---

---

---

## Слайд 6



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 7

Компоненты мембраны различны по химической структуре и физико-химическим свойствам

- Липиды –
  - фосфолипиды
  - сфинголипиды
  - стеролы
- Белки
- Углеводы
  - гликопротеины
  - гликолипиды

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 8



---

---

---

---

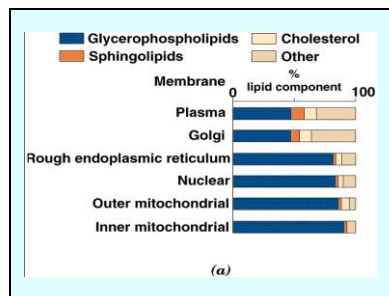
---

---

---

---

Слайд 9



---

---

---

---

---

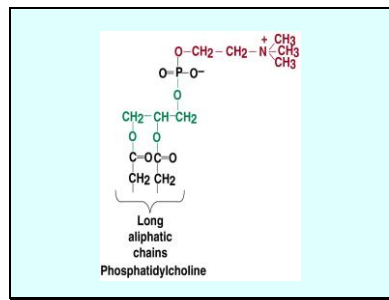
---

---

---



Слайд 13



---

---

---

---

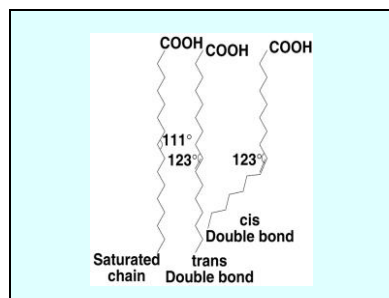
---

---

---

---

Слайд 14



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 15



---

---

---

---

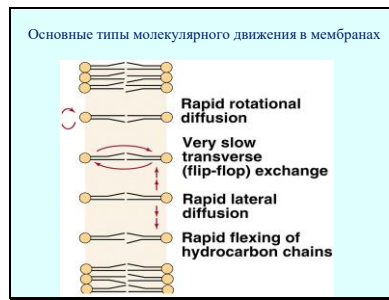
---

---

---

---

Слайд 16



---

---

---

---

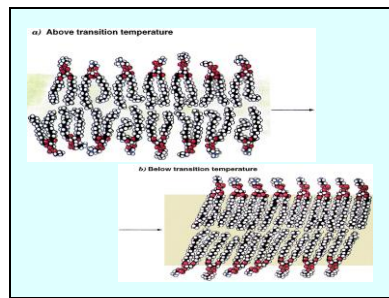
---

---

---

---

Слайд 17



---

---

---

---

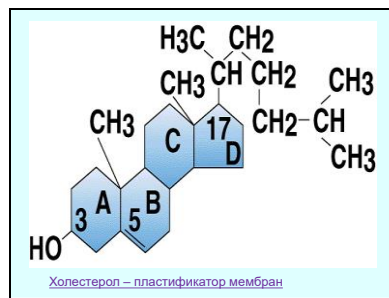
---

---

---

---

Слайд 18



---

---

---

---

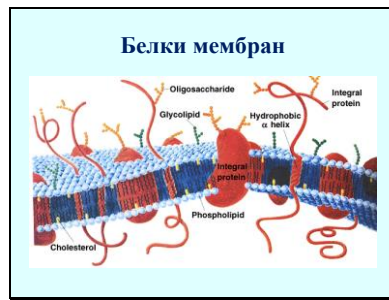
---

---

---

---

Слайд 19



---

---

---

---

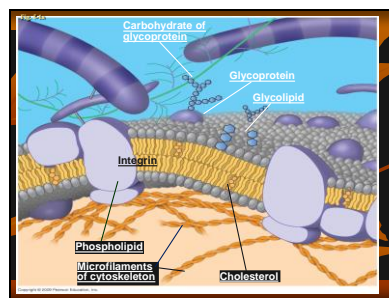
---

---

---

---

Слайд 20



---

---

---

---

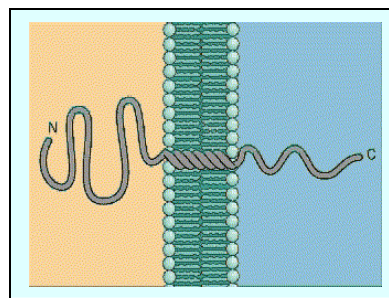
---

---

---

---

Слайд 21



---

---

---

---

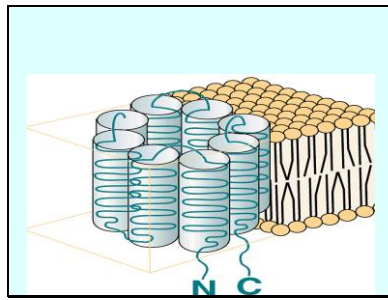
---

---

---

---

Слайд 22



---

---

---

---

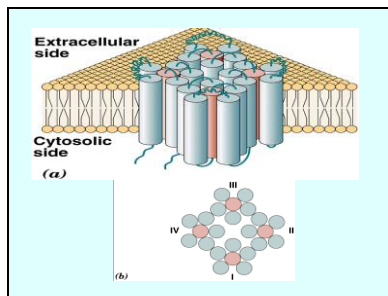
---

---

---

---

Слайд 23



---

---

---

---

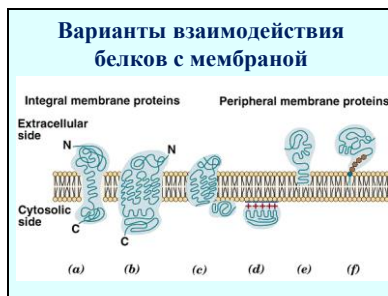
---

---

---

---

Слайд 24



---

---

---

---

---

---

---

---





Слайд 28

Углеводы в мембранах присутствуют в виде гликолипидов и гликопротеинов

- Типичными углеводами является глюкоза, галактоза, манноза, фукоза и N-ацетилированные сахара типа N-acetylglucosamine, N-acetylgalactosamine and N-acetylneuraminic acid (sialic acid).
- Мембранные углеводы важны для идентификации и распознавания тканей.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 29

### Мембрана эритроцита

Взаимодействие интегральных белков и цитоскелета

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 30

### Схема строения липидного рафта

1 — мембрана вне рафта;  
2 — липидный рафт;  
3 — трансмембранный белок, ассоциированный с рафтом;  
4 — не-рафтовый мембранный белок;  
5 — модификация гликолипидов или гликопротеинов путём гликозилирования;  
6 — GPI-закоренный белок;  
7 — холестерин;  
8 — гликолипид

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 31

**Мембранный транспорт**

— транспорт веществ сквозь клеточную мембрану в клетку или из клетки, осуществляемый с помощью различных механизмов:

- простая диффузия,
- облегченная диффузия
- активный транспорт

	цитозоль	вне клетки	
Na <sup>+</sup>	140 mM	10 mM	14-fold
K <sup>+</sup>	4 mM	140 mM	35-fold
Ca <sup>++</sup>	2.5 mM	0.1 microM	25000-fold
Cl <sup>-</sup>	100 mM	4 mM	25-fold:

---

---

---

---

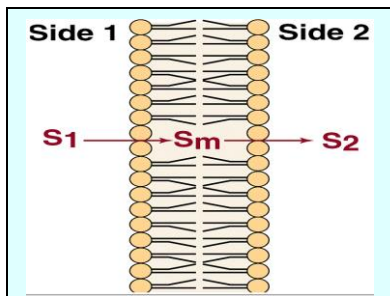
---

---

---

---

Слайд 32



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 33

**Энергия пассивного транспорта создается различными градиентами:**

- ▣ **концентрационным**
- ▣ **осмотическим**
- ▣ **электрическим**
- ▣ **градиентом гидростатического давления жидкости**
- ▣ **электрохимическим (совокупность концентрационного и электрического)**

---

---

---

---

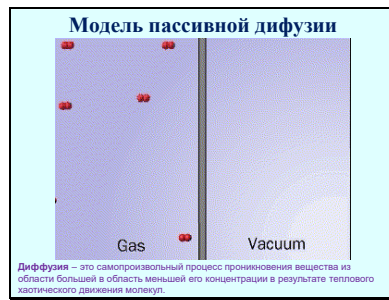
---

---

---

---

## Слайд 34



---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 35

**Простая диффузия**

- Легче всего проходят через липидный бислой неполярные молекулы с малой молекулярной массой (**кислород, азот, бензол**).
- Достаточно быстро проникают сквозь липидный бислой также мелкие полярные молекулы, как **углекислый газ, оксид азота, вода, мочевины**.
- С заметной скоростью проходит через липидный бислой **этанол и глицерин**, а также **стероиды и тиреоидные гормоны**.
- Для более крупных полярных молекул (глюкоза, аминокислоты), а также для ионов липидный бислой практически непроницаем

Для воды коэффициент проницаемости (см/с) составляет около  $10^{-2}$ , для глицерина —  $10^{-5}$ , для глюкозы —  $10^{-7}$ , а для одновалентных ионов — меньше  $10^{-10}$ .

---

---

---

---

---

---

---

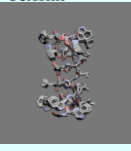
---

## Слайд 36

**Облегченная диффузия осуществляется при помощи белка-переносчика или каналаобразующего белка.**

Примером подвижного переносчика может служить **валиномицин**, транспортирующий  $K^+$ .

Примером каналаобразующего белка может служить **граммицидин**, осуществляющий трансмембранный перенос  $Na^+$  по градиенту концентрации.



---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 37

### Акваторины - водные неионные каналы мембраны

- Пространственная структура канального белка-акваторина представляет собой цилиндрический канал, по которому движутся молекулы воды.
- Через него проходит только вода, но не ионы.



Аминокислоты в этом белке расположены так, что полярность создаваемого ими электростатического поля переключается в центре канала на обратную. Поэтому молекулы воды, дойдя до середины канала, переориентируются так, что их дипольные моменты в верхней и нижней части канала оказываются направленными в противоположные стороны.

Это переориентирование предотвращает просачивание через канал заряженных ионов, аквапорин не пропускает даже ионы гидроксония H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (то есть гидратированные протоны, или ионы водорода), от концентрации которых зависит кислотность среды. При этом клеточный мембранный "водопровод" обладает потрясающей пропускной способностью: он пропускает до миллиарда молекул воды в секунду.

Сейчас известно уже около 200 разновидностей белков-водных каналов у растений и животных, в том числе 11 - у человека. Большинство аквапоринных клеток не только регулируют свой объем и внутреннее давление, но и выполняют такие важные функции, как всасывание воды в почках животных и корнях растений.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 38

### Виды ионных каналов:

- Неуправляемые (независимые).
- Потенциал-управляемые (потенциал-чувствительные, потенциал-зависимые, voltage-gated).
- Лиганд-управляемые (хемо-управляемые, хемочувствительные, хемозависимые, лиганд-зависимые, рецептор-активируемые).
- Опосредованно-управляемые (вторично-управляемые, не-активируемые, не-зависимые, мессенджер-управляемые, управляемые метаботропными рецепторами).
- Совместно-управляемые (NMDA-рецепторно-канальный комплекс). Они открываются одновременно как лигандами, так и определенным электрическим потенциалом мембраны. Можно сказать, что у них двойное управление. Пример NMDA-рецепторно-канальный комплекс, входящий сложную систему управления, включающую в себя 8 рецепторных участков-сайтов, с которыми могут связываться различные лиганды.
- Стимул-управляемые (механо-чувствительные, механосенситивные, активируемые растяжением (stretch) липидного бислоя, протон-активируемые, температурно-чувствительные).
- Актин-управляемые (актин-регулируемые, actin-regulated, actin-gated channels).
- Комплексы (двойные поры).

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 39

По структуре выделяют три семейства лиганд-активируемых ионных каналов сходных:

- с пуриновыми рецепторами (АТФ-активируемые);
- с никотиновыми АХ-рецепторами, ГАМК-, глицин- и серотонин-рецепторами;
- с глутаматными рецепторами.

При этом в одно и то же семейство попадают ионные каналы с разной ионной селективностью, а также с рецепторами к разным лигандам. Но зато образующие эти каналы белки имеют большое сходство в строении и происхождении.

---

---

---

---

---

---

---

---

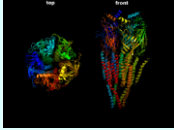
---

---

## Слайд 40

**По селективности в зависимости от проходящих через них ионов:**

- натриевые,
- калиевые,
- кальциевые,
- хлорные,
- протонные (водородные)



Канальные белки состоят из субъединиц, образующих структуру со сложной пространственной конфигурацией, в которой кроме поры обычно имеются молекулярные системы открытия, закрытия, избирательности, инактивации, рецепции и регуляции. Ионные каналы могут иметь несколько участков (сайтов) для связывания с управляющими веществами.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Слайд 41

**Регулируемый перенос ионов через гидрофильные поры мембраны с помощью управляемых ИК является важнейшим свойством живых к**

**Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (никотиночувствительный холинорецептор, н-холинорецептор, (англ. nACh-receptor))** — подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется ацетилхолином, а также никотином. Этот рецептор вместе с ГАМКА-, ГАМКС-глициновым и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторами образует семейство лиганд-зависимых ионных каналов с цистеиновой петлей.



Трансмембранная часть рецептора образует ионный канал, стенки которого сформированы сегментами M2 всех пяти субъединиц. Было доказано, что относительно небольшие пертурбации, а именно поворот на 4° двух алоност-связывающих субъединиц, приводит к значительному смещению сегментов M2 и открытию поры ионного канала, что является основным возниконовоей катионного тока через рецептор.

---

---

---

---

---

---

---

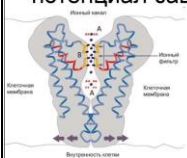
---

---

---

## Слайд 42

**потенциал-зависимые каналы**



- Состояние потенциал-зависимых каналов зависит от мембранного потенциала. Большинство их активируется при деполяризации, однако некоторые активируются при гиперполяризации.
- Как правило, потенциал-зависимые каналы пропускают какой-либо один ион (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> или Ca<sup>2+</sup>). Рядом исключение представляют неспецифические каналы из семейства цАМФ (цГМФ)-зависимых катионных каналов.

Состояние некоторых ионных каналов зависит (помимо потенциала) от связывания с различными внутриклеточными лигандами – АТФ, Ca<sup>2+</sup>, комплексом Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин, цАМФ (цГМФ) и G-белками.

Каналы, пропускающие ионы Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> внутрь клетки по концентрационным градиентам, обеспечивают деполяризацию мембраны, приводящую к генерации потенциала действия. Каналы, пропускающие ионы K<sup>+</sup> из клетки по концентрационному градиенту, обеспечивают деполяризацию мембраны и возвращение потенциала клетки к уровню потенциала покоя.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 43



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 44

### Белки переносчики

различаются по направлению перемещения и количеству переносимых данным переносчиком веществ:

- **Унипорт** — транспорт одного вещества в одном направлении в зависимости от градиента
- **Симпорт** — транспорт двух веществ в одном направлении через один переносчик.
- **Антипорт** — перемещение двух веществ в разных направлениях через один переносчик.

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 45

Completion and analysis of various genomes revealed that about 10% of all proteins function in transport (in E.coli -427 transporters)

In eucaryotic cells, 2/3 of cellular energy at rest is used to transport ions (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>)

About 200 families of transporters are recognized

The largest family: ABC-transporters

---

---

---

---

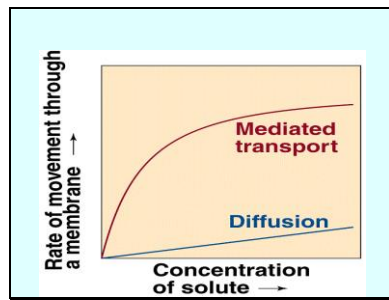
---

---

---

---

Слайд 46



---

---

---

---

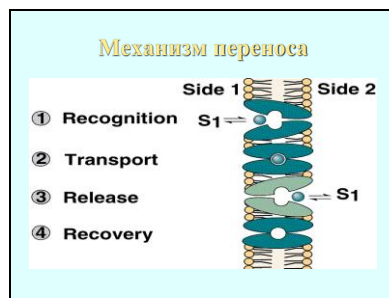
---

---

---

---

Слайд 47



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 48

**Терминология:**

Carriers are also variously called «porters», «porting systems», «translocases», «transport systems» and «pumps»

---

---

---

---

---

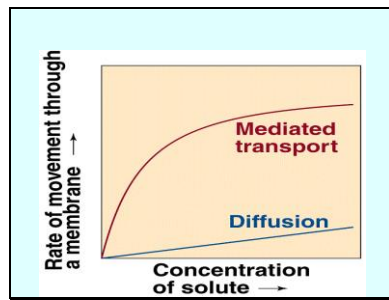
---

---

---



Слайд 49



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 50

Перенос описывается уравнением **Михэлиса-Ментен**

Поток вещества  $M$  равен возможной максимальной скорости  $V_{\max}$  реакции в условиях насыщения фермента и концентрации субстрата  $C$ .

$$M = V_{\max} \frac{C}{k + C}$$

где  $k$  - константа

Из уравнения следует, что при повышении концентрации субстрата скорость потока веществ реакции возрастает и приближается к некоторому постоянному значению, характерному для полного связывания с субстратом.

---

---

---

---

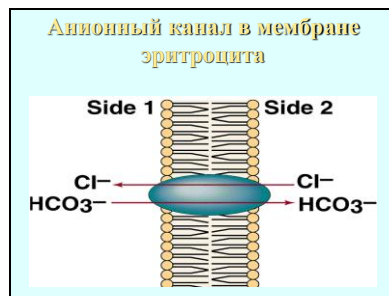
---

---

---

---

Слайд 51



---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 52




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 53

**GLUT**

- Система унипортов может быть продемонстрирована тем фактом, что добавление веществ со структурами, которые напоминают структуру глюкозы, может препятствовать специфиче транспорта глюкозы. Он специфичен для глюкозы.
- Km для глюкозы составляет 6,2 мМ (значение в окрестности концентрации глюкозы в крови, 5,5 мМ).
- Km для фруктозы составляет 2000 мМ.
- Процесс переноса включает присоединение глюкозы вне клетки. Конформационное изменение белка-носителя. Выделение глюкозы внутри клетки.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Слайд 54

Активный транспорт — перенос вещества через клеточную мембрану (трансмембранный активный транспорт) или через слой клеток (трансцеллюлярный активный транспорт), протекающий из области низкой концентрации в область высокой, т. е. с затратой свободной энергии организма.

- Два источника энергии АТФ и градиент Na<sup>+</sup>.
- Энергия Na<sup>+</sup> градиента используется в симпорте
- Градиент Na<sup>+</sup> создается Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазой

The diagram shows a membrane with transporters S1 and S2. S1 is an ATP-driven transporter that moves Na<sup>+</sup> from Side 1 to Side 2, consuming ATP and releasing ADP + Pi. S2 is a Na<sup>+</sup>-driven transporter that moves a substance from Side 1 to Side 2, utilizing the Na<sup>+</sup> gradient. The Na<sup>+</sup> gradient is maintained by ATP.

---

---

---

---

---

---

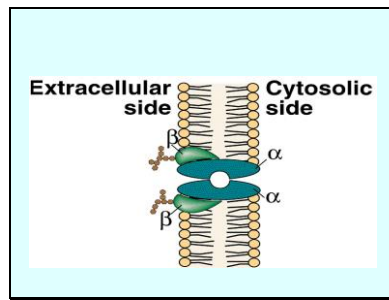
---

---

---

---

Слайд 55



---

---

---

---

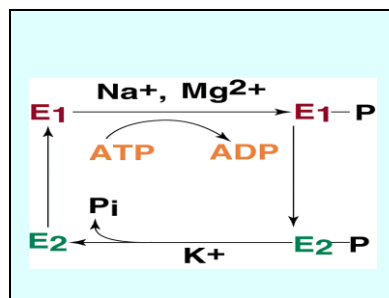
---

---

---

---

Слайд 56



---

---

---

---

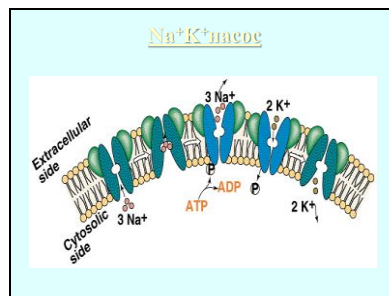
---

---

---

---

Слайд 57



---

---

---

---

---

---

---

---





**Врожденная патология мембранного транспорта**

- **Cystic Fibrosis and CFTR** (the most common fatal childhood disease in Caucasian populations). Inadequate secretion of pancreatic enzymes leading to nutritional deficiencies, bacterial infections of the lung and respiratory failure, male infertility.
- **Bile Salt Transport Disorders** Several ABC transporters, specifically expressed in the liver, have a role in the secretion of components of the bile, and are responsible for several forms of progressive familial intrahepatic cholestasis, that leads to liver cirrhosis and failure.
- **Retinal Degeneration** The ABCA4 gene product transports retinol (vitamin A) derivatives from the photoreceptor outer segment disks into the cytoplasm. A loss of ABCA4 function leads to retinitis pigmentosa and to macular dystrophy with the loss of central vision.
- **Mitochondrial Iron Homeostasis** ABCB7 has been implicated in mitochondrial iron homeostasis. Two distinct missense mutations in ABCB7 are associated with the X-linked sideroblastic anemia and ataxia.
- **Multidrug Resistance** ABC genes have an important role in MDR and at least six different ABC transporters are associated with drug transport.

---

---

---

---

---

---

---

---