**" ТРАНСПОРТ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАННЫ "**

 ПЛАН ДОКЛАДА

 1. Основные факты о строении клеточной мембраны.

 2. Перенос малых молекул через мембрану. Введение.

 3. Пассивный транспорт с помощью белковых каналов и

 белков переносчиков. Диффузия через мембрану.

 4. Активный транспорт. ( Na + K )-насос.

 5. Роль ( Na + K )-насоса в поддержании допустимого

 осмотического давления в клетке.

 6. Транспорт за счет ионных градиентов.

 Симпорт, антипорт.

 7. Транспорт путем векторного переноса групп.

 8. Обменники. Регулировка pH.

 9. Сквозной транспорт через клетки кишечника.

 10. Механизм действия некоторых гармонов.

 11. Перенос макромолекул и частиц.

 12. Заключение.

 1. ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ О СТРОЕНИИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

 Плазматическая мембранна окружает каждую клетку, определяет

 ее размер и обеспечивает сохранение различий между содержимым

 клетки и внешней средой. Мембрана служит высокоизбирательным

 фильтром и отвечает за активный транспорт веществ, то есть, пос-

 тупление в клетку питательных веществ и вывод наружу вредных про-

 дуктов жизнедеятельности. Наконец, мембрана ответственна за восп-

 риятие внешних сигналов, позволяет клетке реагировать на внешние

 изменения. Все биологические мембраны представляют собой ансамбли

 липидных и белковых молекул, удерживаемых вместе с помощью неко-

 валентных взаимодействий.

 1.1. Основу любой молекулярной мембраны составляют молекулы

 липидов, образующих бислой. Первые опыты, подтверждающие это, бы-

 ли проведены в 1925 году. Формирование бислоя является особым

 свойством молекул липидов и реализуется даже вне клетки (рис.

 1.1.). Указанные на данной схеме структуры реализуются самопроиз-

 вольно. Важнейшие свойства бислоя:

 - способность к самосборке - текучесть - ассиметричность.

 1.2. Хотя основные свойства биологических мембран определя-

 ются свойствами липидного бислоя, но большинство спецефических

 функций обеспечивается мембранными белками. Белки выступают в ка-

 честве рецепторов и ферментов. С их помощью осуществляется транс-

 порт через мембрану многих веществ. Большинство из них пронизыва-

 ют бислой в виде одиночной альфа-спирали, но есть и такие, кото-

 рые пересекают его несколько раз (рис. 1.2.). Некоторые белки

 связываются с мембраной, не пересекая бислой, а прикрепляясь к

 той или иной ее стороне. Их называют периферическими мембранными

 - 2 -

 белками. Многие из перефирерических белков связаны нековалентными

 взаимодействиями с трансмембранными белками, но есть и такие, ко-

 торые имеют ковалентную связь с молекулами липидов.

 Большинство мембранных белков, так же как и липидов, способ-

 ны свободно перемещаться в плоскости мембраны. Вообще говоря,

 возможен переход молекул белков и липидов с одной стороны мембра-

 ны на другую, известный как "флип-флоп" перескок, но он происхо-

 дит гораздо реже, чем латеральная диффузия (рис. 1.3.). Известно,

 что одна молекула липида совершает "флип-флоп" раз в две недели,

 в то время, как та же молекула диффундирует в плоскости липидного

 слоя за 1 секунду на расстояние равное длине большой бактериаль-

 ной клетки.

 1.3. На поверхности всех клеток имеются углеводы. Это поли-

 сахаридные и олигосахаридные цепи, ковалентно присоединенные к

 мембранным белкам и липидам. Углеводы всегда распологаются на той

 стороне мембраны, которая не контактирует с цитозолем. То есть,

 на внешних (плазматических) мембранах они присоединяются снаружи

 клетки.

 Функция углеводов клеточной поверхности пока неизвестна, но

 представляется вероятным, что некоторые из них принимают участие

 в процессах межклеточного узнавания.

 2. ПЕРЕНОС МАЛЫХ МОЛЕКУЛ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ

 Так как внутренняя часть липидного слоя гидрофобна, он

 представляет собой практически непроницаемый барьер для большинс-

 тва полярных молекул. Вследствие наличия этого барьера, предотв-

 ращается утечка содержимого клеток, однако из-за этого клетка бы-

 ла вынуждена создать специальные механизмы для транспорта раство-

 римых в воде веществ через мембрану. Перенос малых водораствори-

 мых молекул осуществляется при помощи специальных транспортных

 белков. Это особые трансмембранные белки, каждый из которых отве-

 чает за транспорт определенных молекул или групп родственных мо-

 лекул. В клетках существуют также механизмы переноса через мемб-

 рану макромолекул (белков) и даже крупных частиц. Но к ним мы

 вернемся позднее.

 - 3 -

 2.1. При опытах с искусственными липидными бислоями было ус-

 тановлено, что чем меньше молекула и чем меньше она образует во-

 дородных связей, тем быстрее она дифундирует через мембрану (рис.

 2.1.). Итак, чем меньше молекула и чем более она жирорастворима

 (гидрофобна или неполярна), тем быстрее она будет проникать через

 мембрану.

 Малые неполярные молекулы легко растворимы и быстро диффун-

 дируют. Незаряженные полярные молекулы при небольших размерах

 также растворимы и диффундируют. Важно, что вода очень быстро

 проникает через липидный бислой несмотря на то, что она относи-

 тельно нерастворима в жирах. Это происходит из-за того, что ее

 молекула мала и электрически нейтральна. Итак, мембраны могут

 пропускать воду и неполярные молекулы за счет простой диффузии.

 Но клетке необходимо обеспечить транспортировку таких ве-

 ществ как сахара, аминокислоты, нуклеотиды, а также многих других

 полярных молекул.

 Как уже говорилось, за перенос подобных веществ ответственны

 специальные мембранные транспортные белки. Каждый из них предназ-

 начен для определенного класса молекул а иногда и для определен-

 ной разновидности молекул. Первые доказательства спецефичности

 транспортных белков были получены, когда обнаружилось, что мута-

 ции в одном гене у бактерий приводят к потере способности транс-

 портировать определенные сахара через плазматическую мембрану. У

 человека есть болезнь цистинурия, при которой отсутствует способ-

 ность транспортировать некоторые аминокислоты, в частности цис-

 тин, из мочи или кишечника в кровь, - в результате в почках обра-

 зуются цистиновые камни.

 Все изученные транспортные белки являются трансмембранными

 белками, полипептидная цепь которых пересекает липидный бислой

 несколько раз. Все они обеспечивают перенос молекул через мембра-

 ну, формируя в ней сквозные проходы. В основном, транспортные

 белки делятся на белки-переносчики и каналообразующие белки. Пер-

 вые взаимодействуют с молекулой переносимого вещества и каким-ли-

 бо способом перемещают ее сквозь мембрану. Каналообразующие бел-

 ки, напротив, формируют в мембране водные поры, через которые

 (когда они открыты) могут проходить вещества (обычно неорганичес-

 кие ионы подходящего размера и заряда).

 - 4 -

 2.2. Если молекула не заряжена, то направление ее диффузии

 определяется разностью концентраций по обеим сторонам мембраны

 или градиентом концентрации. В то же время на направление движе-

 ния заряженной молекулы будет влиять еще и разность потенциалов

 на сторонах мемраны или мембранный потенциал (обычно внутренняя

 сторона мембраны заряжена отрицательно относительно наружной).

 Учитывая концентрационный и электрический градиенты Все каналооб-

 разующие белки и многие белки-переносчики позволяют растворенным

 веществам проходить через мембраны только пассивно, то есть, в

 направлении электрохимического градиента. Такой вид транспорта

 называется пассивным (облегченная диффузия), и не требует затрат

 энергии.

 2.3. Рассмотрим подробнее работу белка переносчика, обеспе-

 чивающего пассивный транспорт веществ через клеточную мембрану.

 Процесс, с помощью которого белки-переносчики связывают и транс-

 портируют растворенные молекулы, напоминает ферментативную реак-

 цию. В белках-переносчиках всех типов имеются участки связывания

 для транспортируемой молекулы. Когда белок насыщен, скорость

 транспортировки максимальна. Связывание может быть блокируемо как

 конкурентными ингибиторами, (конкурирующими за тот же участок

 связывания), так и не конкурентными ингибиторами, связывающимися

 в другом месте и влияющими на структуру переносчика. Молекулярный

 механизм работы белков переносчиков пока не известен. Предполага-

 ется, что они переносят молекулы, претерпевая обратимые конформа-

 ционные изменения, которые позволяют их участкам связывания рас-

 полагаться попеременно то на одной, то на другой стороне мембраны

 (рис. 2.2.). На данной схеме представлена модель, показывающая,

 как конформационные изменения в белке могли бы обеспечить облег-

 ченную диффузию растворенного вещества. Белок переносчик может

 состоять в двух конформационных состояниях "пинг" и "понг". Пере-

 ход между ними осуществляется случайным образом и полностью обра-

 тим. Однако, вероятность связывания молекулы транспортируемого

 вещества с белком гораздо выше в состоянии "пинг". Поэтому моле-

 кул, перемещенных в клетку, будет гораздо больше чем тех, которые

 ее покинут. Происходит транспорт вещества по электрохимическому

 градиенту.

 - 5 -

 2.4. Некоторые транспортные белки просто переносят какое-ли-

 бо растворенное вещество с одной стороны мембраны на другую. Та-

 кой перенос называется унипортом. Другие белки являются контранс-

 портными системами. В них происходит:

 а) перенос одного вещества зависит от одновременного / последо-

 вательного / переноса другого вещества в том же направлении

 (симпорт).

 б) перенос одного вещества зависит от одновременного / последо-

 вательного / переноса другого вещества в противоположном

 направлении (антипорт).

 Например, большинство животных клеток поглощает глюкозу из

 внеклеточной жидкости, где ее концентрация высока путем пассивно-

 го транспорта осуществляемого белком, который работает как уни-

 порт. В то же время, клетки кишечника и почек поглощают ее из лю-

 менального пространства кишечника и из почечных канальцев, где ее

 концентрация очень мала, с помощью симпорта глюкозы и ионов Na.

 (рис. 2.3.)

 Итак, мы рассмотрели осноаные виды пассивного транспорта ма-

 лых молекул через биологические мембраны.

 2.5. Часто бывает необходимым обеспечить перенос через мемб-

 рану молекул против их электрохимического градиента. Такой про-

 цесс называется активным транспортом и осуществляется белками-пе-

 реносчиками, деятельность которых требует затрат энергии. Если

 связать белок-переносчик с источником энергии, можно получить ме-

 ханизм, обеспечивающий активный транспорт веществ через мембрану.

 (рис. 2.4.).

 Одним из главных источников энергии в клетке является гидро-

 лиз АТФ до АДФ и фосфата. На этом явлении основан важный для жиз-

 недеятельности клетки механизм (Na + K)-насос (рис. 2.5). Он слу-

 жит прекрасным примером активного транспорта ионов. Концентрация

 K внутри клетки в 10-20 раз выше, чем снаружи. Для Na картина

 противоположная. Такую разницу конценраций обеспечивает работа

 (Na + K)-насоса, который активно перекачивает Na из клетки, а K в

 клетку. Известно, что на работу (Na + K)-насоса тратится почти

 треть всей энергии необходимой для жизнедеятельности клетки. Вы-

 шеуказанная разность концентраций поддерживается со следующими

 целями:

 - 6 -

 1) Регулировка объема клеток за счет осмотических эффектов.

 2) Вторичный транспорт веществ (будет рассмотрен ниже).

 Опытным путем было установлено, что:

 1) Транспорт ионов Na и K тесно связан с гидролизом АТФ и

 не может осуществляться без него.

 2) Na и АТФ должны находиться внутри клетки, а K снаружи.

 3) Вещество уабаин ингибирует АТФазу только находясь вне

 клетки, где он конкурирует за участок связывания с K.

 (Na + K)-АТФаза активно транспортирует Na наружу а K внутрь

 клетки. При гидролизе одной молекулы АТФ три иона Na выкачиваются

 из клетки а два иона K попадают в нее (рис. 2.6.).

 1) Na связывается с белком.

 2) Фосфорилирование АТФазы индуцирует конформационные

 изменения в белке, в результате чего ъ

 3) Na переносится на внешнюю сторону мембраны и высвобо-

 ждается.

 4) Связывание K на внешней поверхности.

 5) Дефосфорилирование.

 6) Высвобождение K и возврат белка в первоначальное состо-

 яние.

 По всей вероятности в (Na + K)-насосе есть три участка свя-

 зывания Na и два участка связывания K. (Na + K)-насос можно зас-

 тавить работать в противоположном направлении и синтезировать

 АТФ. Если увеличить концентрации ионов с соответствующих сторон

 от мембраны, они будут проходить через нее в соответствии со сво-

 ими электрохимическими градиентами, а АТФ будет синтезироваться

 из ортофосфата и АДФ с помощью (Na + K)-АТФазы.

 2.6. Если бы у клетки не существовало систем регуляции осмо-

 тического давления, то концентрация растворенных веществ внутри

 нее оказалась бы больше их внешних концентраций. Тогда концентра-

 ция воды в клетке была бы меньшей, чем ее концентрация снаружи.

 Вследствие этого, происходил бы постоянный приток воды в клетку и

 ее разрыв. К счастью, животные клетки и бактерии контролируют ос-

 мотическое давление в своих клетках с помощью активного выкачива-

 ния неорганических ионов таких как Na. Поэтому их общая концент-

 рация внутри клетки ниже чем снаружи.

 - 7 -

 Клетки растений имеют жесткие стенки, которые предохраняют

 их от набухания. Многие простейшие избегают разрыва от поступаю-

 щей внутрь клетки воды с помощью специальных механизмов, которые

 регулярно выбрасывают поступающую воду.

 2.7. Другим важным видом активного транспорта является ак-

 тивный транспорт с помощью ионных градиентов (рис. 2.7.). Такой

 тип проникновения через мембрану осуществляют некоторые транс-

 портные белки, работающие по принципу симпорта или антипорта с

 какими-нибудь ионами, электрохимический градиент которых доста-

 точно высок. В животных клетках контранспортируемым ионом обычно

 является Na. Его электрохимический градиент обеспечивает энергией

 активный транспорт других молекул. Для примера рассмотрим работу

 насоса, который перекачивает глюкозу. насос случайным образом ос-

 циллирует между состояниями "пинг" и "понг". Na связывается с

 белком в обоих его состояниях и при этом увеличивает сродство

 последнего к глюкозе. Вне клетки присоединение Na, а значит и

 глюкозы, происходит чаще чем внутри. Поэтому глюкоза перекачива-

 ется в клетку.

 Итак, наряду с пассивным транспортом ионов Na происходит

 симпорт глюкозы. Строго говоря, необходимая энергия для работы

 этого механизма запасается в ходе работы (Na + K)-насоса в виде

 электрохимического потенциала ионов Na. У бактерий и растений

 большинство систем активного транспорта такого вида используют в

 качестве контранспортируемого иона ион H. К примеру, транспорт

 большей части сахаров и аминокислот в бактериальные клетки обус-

 ловлен градиентом H.

 2.8. Один из самых интересных способов активного транспорта

 состоит в том, чтобы каким-либо образом удержать внутри клетки

 молекулу, вошедшую туда в соответствии со своим электрохимическим

 потенциалом.

 Так, некоторые бактерии фосфорилируют молекулы отдельных са-

 харов, в результате чего они заряжаются и не могут выйти обратно.

 Такой вид транспорта называется векторным переносом групп.

 2.9. Для сквозного транспорта веществ через клетку существу-

 ют особые механизмы. Например, в плазматической мембране клеток

 - 8 -

 эпителия кишечника белки-переносчики распределены ассиметрично.

 (рис. 2.8.). Благодаря этому, обеспечивается транспорт глюкзы

 сквозь клетку во внеклеточную жидкость откуда она поступает в

 кровь. Глюкоза проникает в клетку с помощью симпорта, контранс-

 портным ионом в котором является Na, и выходит из нее путем об-

 легченной диффузии с помощью другого транспортного белка.

 2.10. Рассмотрим некоторые дополнительные функции транспор-

 теров работающих по принципу антипорта. Почти все клетки позво-

 ночных имеют в составе своей плазматической мемраны (Na + H) пе-

 реносчик-обменник. Этот механизм регулирует pH внутри клетки. Вы-

 вод ионов H из клетки сопряжен с транспортировкой в нее ионов Na.

 При этом увеличивается значение pH внутри клетки. Такой обменник

 имеет особый регуляторный участок, который активизирует его рабо-

 ту при уменьшении pH. Наряду с этим , у многих клеток есть меха-

 низм, обеспечивающий обратный эффект. Это (Cl + HCO)-обменник,

 который уменьшает значение pH.

 2.11. Одним из самых интересных примеров транспорта веществ

 через биологические мембраны является взаимодействие гормонов с

 клеткой. Как известно, гормонами называют спецефические химичес-

 кие соединения, которые оказывают значительное влияние на процес-

 сы обмена веществ и функционирование органов. В отличие от фер-

 ментов или витаминов гормоны не изменяют скорость отдельных реак-

 ций, а существенно влияют на некие фундаментальные процессы в ор-

 ганизме, которые затем сказываются на самых различных сторонах

 жизнедеятельности организма.

 Некоторые виды гормонов проникают в клетку и регулируют в

 ней синтез информационных РНК. Другие гормоны, называемые пептид-

 ными (инсулин, гормон роста) взаимодействуют со специальными

 мембранными белками, которые, в свою очередь, продуцируют в клет-

 ке вещества, влияющие на некоторые происходящие в ней процессы.

 3. ПЕРЕНОС ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ МАКРОМОЛЕКУЛ И ЧАСТИЦ

 В заключение рассмотрим основные механизмы транспортировки

 через биологические мембраны крупных частиц и макромолекул.

 - 9 -

 Процесс поглощения макромолекул клеткой называется эндоцито-

 зом. В общих чертах механизм его протекания таков : локальные

 участки плазматической мембраны впячиваются и замыкаются, образуя

 эндоцитозный пузырек (рис. 2.9.), затем поглощенная частица обыч-

 но попадает в лизосомы и подвергается деградации.

 \* \* \*

 Нельзя преувеличить роль транспорта веществ через плазмати-

 ческую мембрану в жизнедеятельности клетки. Большинство процес-

 сов, связанных с обеспечением клетки энергией и избавлением ее от

 продуктов распада, основаны на вышеописанных механизмах. Кроме

 того, специальные функции клеточной мембраны заключаются в полу-

 чении клеткой внешних сигналов (примером этому могут служить опи-

 санные взаимодействия клетки с гормонами).

 Л И Т Е Р А Т У Р А

 Албертс Б., Брэй Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология

 клетки. В 3-х томах. Том 1. М., Мир, 1994.

 Зоммер К. Аккумулятор знаний по химии. М., Мир, 1985.

 Химия. Курс для средней школы. Пер. с англ. под ред.

 Г.Д.Вовченко. М., Мир, 1971.

 Филлиппович Ю.Б. Основы биохимии. М., Высшая школа, 1985.