

Структура биологических мембран.

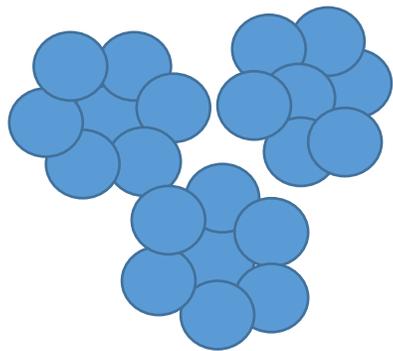
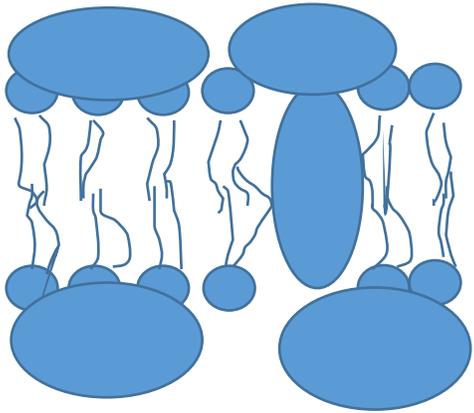
**Пассивный мембранный транспорт. Активный
мембранный транспорт. Сопряженный
транспорт. Перенос заряженных частиц через
мембрану**

Биологические мембраны – надмолекулярные системы, имеющие толщину около 10 нм.

Мембраны обеспечивают:

- **барьерную функцию**
- **транспортную (активный и пассивный транспорт)**
- **матричную функцию (являются матрицей для многих ферментов)**

Структура биологических мембран

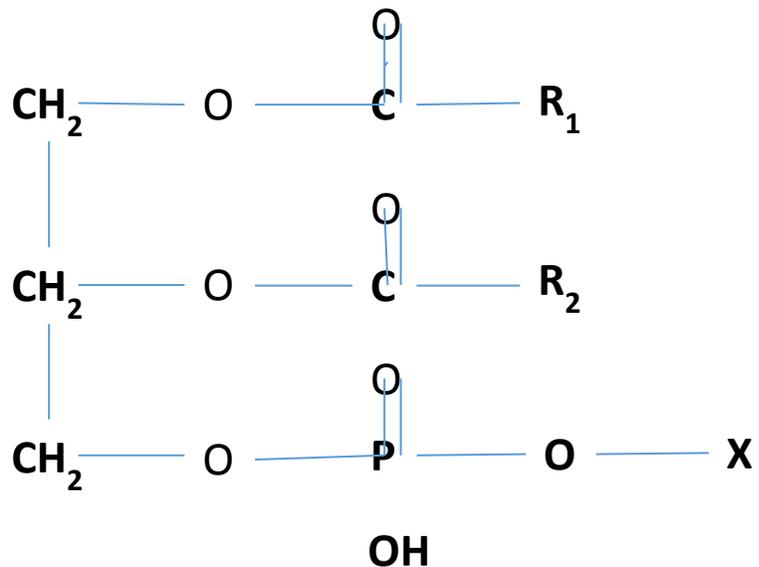


В 1935 году Даниэлли и Давсон предложили унитарную модель биологической мембраны: липидный бислой, где липиды гидрофобными хвостами обращены внутрь, а гидрофильными головы взаимодействуют с белковыми монослоями. Эти данные основаны на химическом анализе компонентов мембраны.

Электронная микроскопия показала правильность этого представления. Но белки оказались двух типов: имеющие гидрофильную поверхность и контактирующие с гидрофильными головками липидов, и имеющие гидрофобную поверхность. Последние расположены внутри липидного бислоя, контактируя с липидами. Белки как бы плавают в липидном море. Они погружены в него на различную глубину. Значительная часть поверхности мембраны свободна от белков (30% поверхности эритроцита, 20% поверхности микросомы). С интегральными белками связывают наличие каналов, по которым происходит транспорт малых молекул и ионов.

Фосфолипиды в монослоях сохраняют ближний порядок и свободно перемещаются по монослою. Связи – ван-дер ваальсовские. Но сама мембрана сохраняет форму, имеет упорядоченную структуру (жидкий

Структура биологических мембран



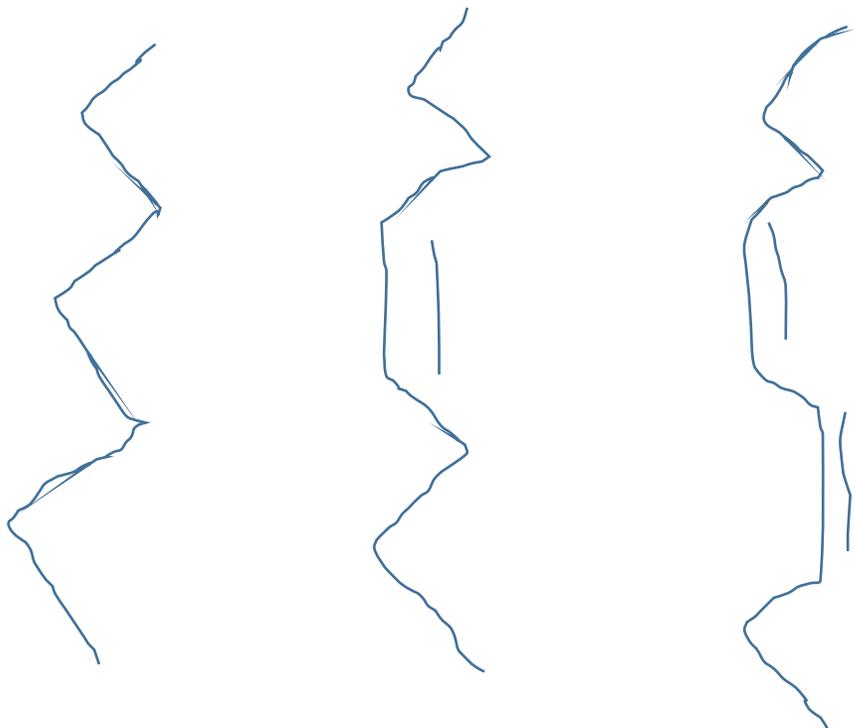
Липиды — обширная группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества. Молекулы простых липидов состоят из спирта и жирных кислот, сложных — из спирта, высокомолекулярных жирных кислот и других компонентов. Содержатся во всех живых клетках.

Фосфолипиды R — алифатические хвосты жирных кислот.

X-азотистое (холин) или безазотистое (инозит, глицерин) основание.

Структура биологических мембран

Конформация углеводородных цепей



**тран
с**

**ци
с**

**го
ш**

Благодаря образованию *гош*-конформаций, образуются *кинки* – петли, в которых может проникать через мембрану, например, вода.

Цис- и *гош*- конформации делают мембрану более рыхлой.

Сравнение свойств двуслойных и биологических мембран (из Волькенштейн М. В. Биофизика, М. Наука, 1981)

Свойства	Биологические мембраны при 25 ⁰ С	Двуслойные мембраны при 36 ⁰ С
Толщина, нм	6-10	6,7-7,5
Ёмкость, пф/мм ²	0,5-1,3	0,38-1,0
Сопротивление, ом•см ²	10 ² -10 ⁵	10 ⁶ -10 ⁹
Напряжение пробоя, мв	100	150-200
Поверхностное натяжение, н/см ²	0,03-1,0•10 ⁻⁵	0,5-2,0•10 ⁻⁵
Проницаемость для воды, мкМ/с	0,37-400	31,7

Модельные мембраны создают при помощи нанесения раствора липида в органическом растворителе на отверстие тефлонового стакана, либо выпаривая растворитель и суспензируя в полученные липиды в воде. В обоих случаях модели приобретают двуслойную структуру как наиболее энергетически выгодную. Такие мембраны лишены белков и лишены возможности специфического пропускания каких-то ионов и молекул.

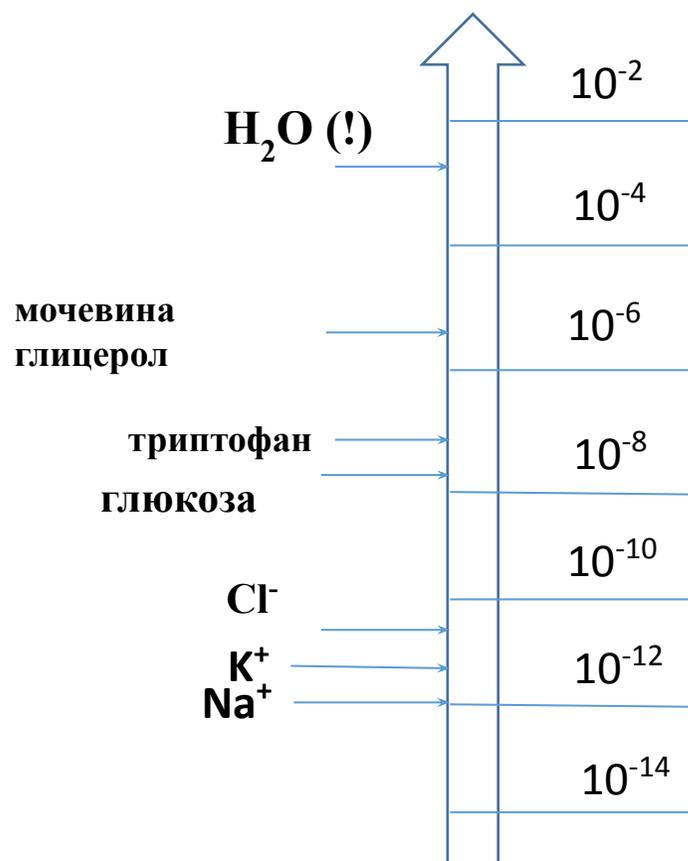
Физические модели – искусственные мембраны и контроль за составом внутренней и внешней среды клеток при различных условиях.

Из данных таблицы следует, что **ёмкость, поверхностное натяжение, напряжение пробоя** обусловлены липидным бислоем мембраны. А **проницаемость** для молекул и ионов и, соответственно, **сопротивление**, обусловлены белковой компонентой

Пассивный мембранный транспорт

P искусственного липидного бислоя (см/с)

для:



Идёт под действием градиента концентрации и без затраты энергии. Для процесса диффузии выполняется закон Фика:

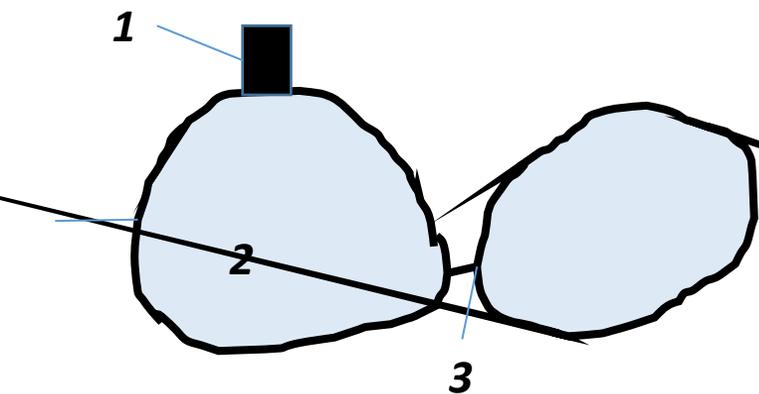
$$dm = -D \frac{d\rho}{dr} dS_{\perp} dt,$$

где D – коэффициент диффузии, который имеет размерность: m^2/c .

Коэффициент проницаемости (P) зависит от свойств мембраны и переносимого вещества:

$P = D\beta/d$, где D – коэффициент диффузии, β – коэффициент распределения вещества между водным раствором и мембраной, d – толщина мембраны.

Пассивный мембранный транспорт ионов через селективные каналы



Ионные каналы – интегральные гликопротеиды, способные

в результате внешних воздействий изменять проницаемость

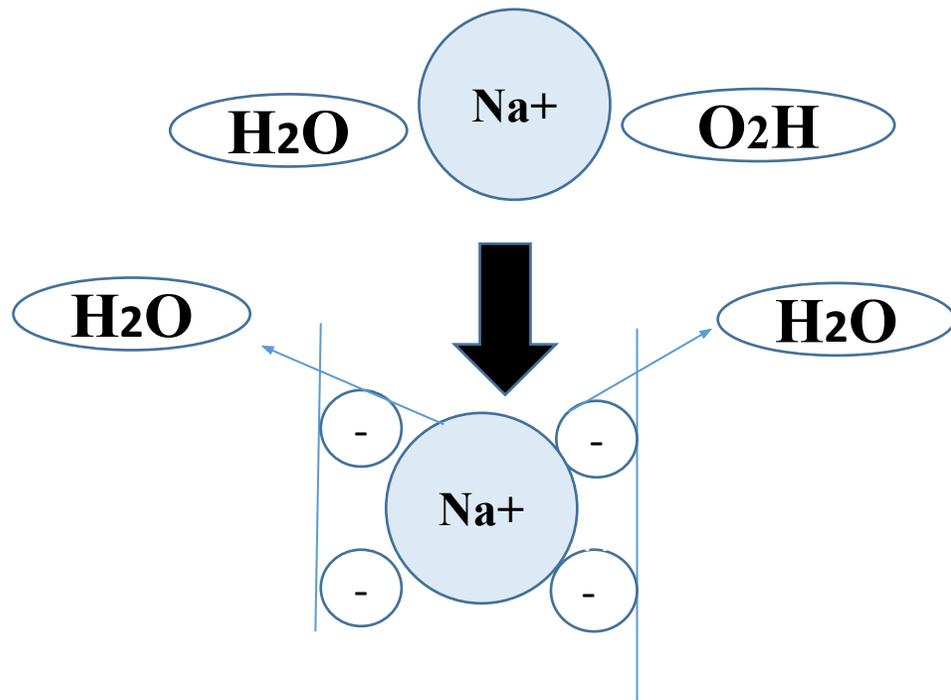
мембраны для различных ионов. Внешними воздействиями

могут быть изменение потенциала на мембране, действие гормона, медиатора.

Ионным каналам свойственна избирательная проницаемость для ионов и воротная функция: способность открываться и закрываться при различных воздействиях на мембрану.

В любом случае канал имеет воспринимающий сенсор – первичный посредник (1) рецептор первичного

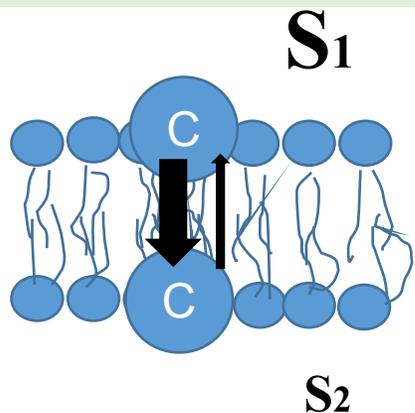
Пассивный мембранный транспорт ионов через селективные каналы



Движение иона по каналу рассматривается как последовательное замещение молекул воды гидратной оболочки иона на полярные группы, выстилающие полость канала. Константа связывания иона с этими группами должна быть выше, чем с молекулами воды.

Пассивный мембранный транспорт

Облегченная диффузия



$$K = \frac{[S][C]}{[SC]}$$

Т.н. переносчики являются амфифильными молекулами, способными мигрировать с одной стороны мембраны на другую. Переносчик (С) образует с транспортируемым веществом (S) комплекс CS. Происходит обратимая реакция – ассоциация и диссоциация комплексов CS.

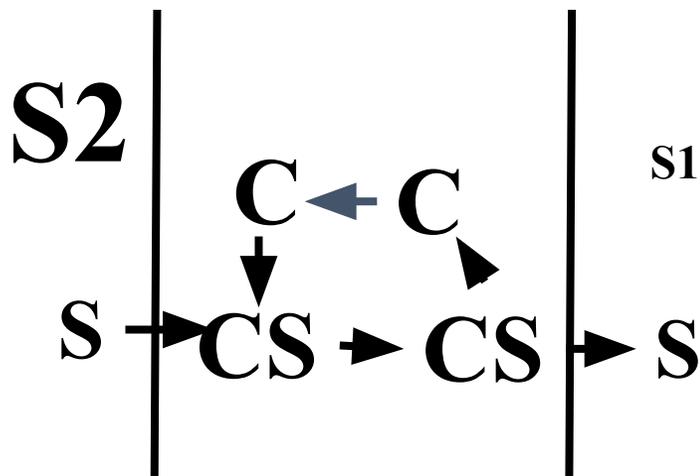
Поток вещества (Φ) через мембрану (количество молекул, проходящих через единицу поперечного сечения за единицу времени) можно выразить, используя уравнение Михаэлиса – Ментен,

$\Phi = \Phi_M \left(\frac{[S_1]}{K + [S_1]} - \frac{[S_2]}{K + [S_2]} \right)$, где $\Phi_M = C_0 P / 2$, C_0 – концентрация переносчика, P – коэффициент проницаемости мембраны.

При $\Phi = 0$ $[S_1] = [S_2]$. $\Phi = \Phi_M$ при $[S_2] = 0$ и $[S_1] \gg K$

Пассивный мембранный транспорт

Облегченная диффузия



Работа, совершаемая при переносе 1 моля в процессе диффузии

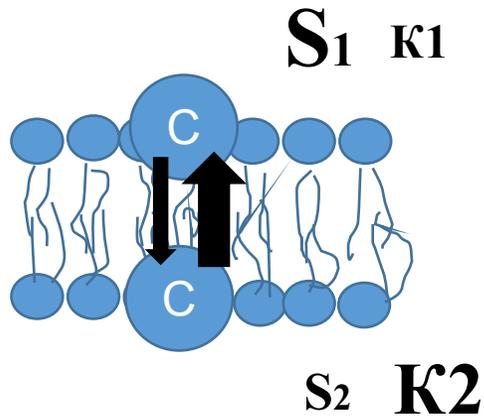
$$A = - \Delta G = RT \ln ([S2]/[S1]).$$

Если переносятся частицы, имеющие заряд:

$$A = - dG = RT \ln ([S2]/[S1]) + zF\Delta\phi, \text{ где } z - \text{ заряд ионов.}$$

Поток вещества с учетом коэффициента проницаемости $P = D\beta/d$ можно представить как $\Phi = P([S2] - [S1])$

Активный мембранный транспорт — против градиента концентрации

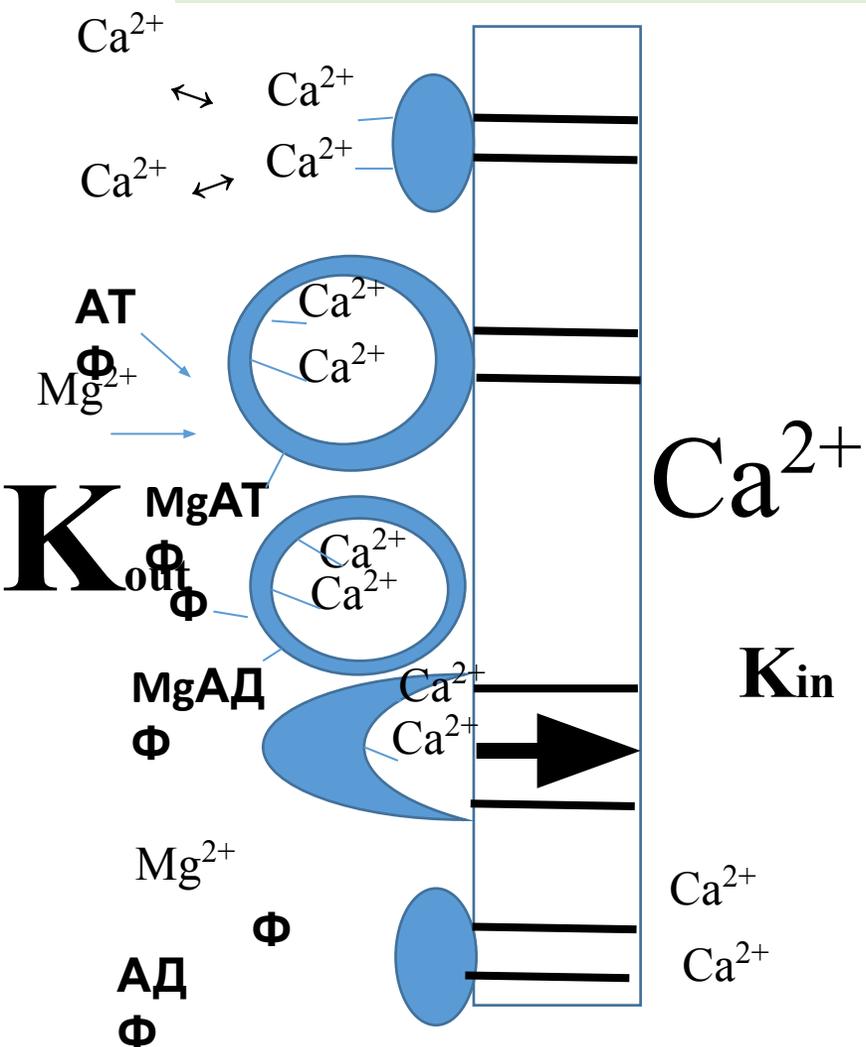


$$K = \frac{[S][C]}{[SC]}$$

Сопряжен с затратой энергии, депонируемой в АТФ. В изображенной на рисунке системе можно обеспечить поток от меньшей концентрации к большей при использовании переносчика, когда константа связывания на нижней границе мембраны будет выше таковой у верхней ее границы.

$$K_2 > K_1$$

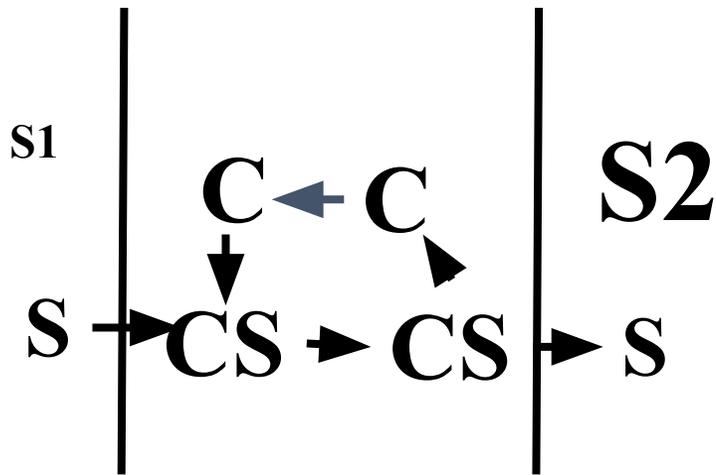
Активный мембранный транспорт



Изменение константы связывания осуществляется путем изменения конформации переносчика, которая идёт с затратой АТФ. При связывании иона Ca^{2+} высвобождается 37,4 кДж/М ($\Delta G = -37,4$ кДж). При его связывании внутри везикулы $\Delta G = -17,8$ кДж. Таким образом, для этого процесса необходима затрата $\Delta G = -17,8 + 37,4 = 19,6$ кДж/М. Энергия гидролиза АТФ равна 40 кДж/М. То есть ее хватит для переноса двух молекул

Активный мембранный транспорт

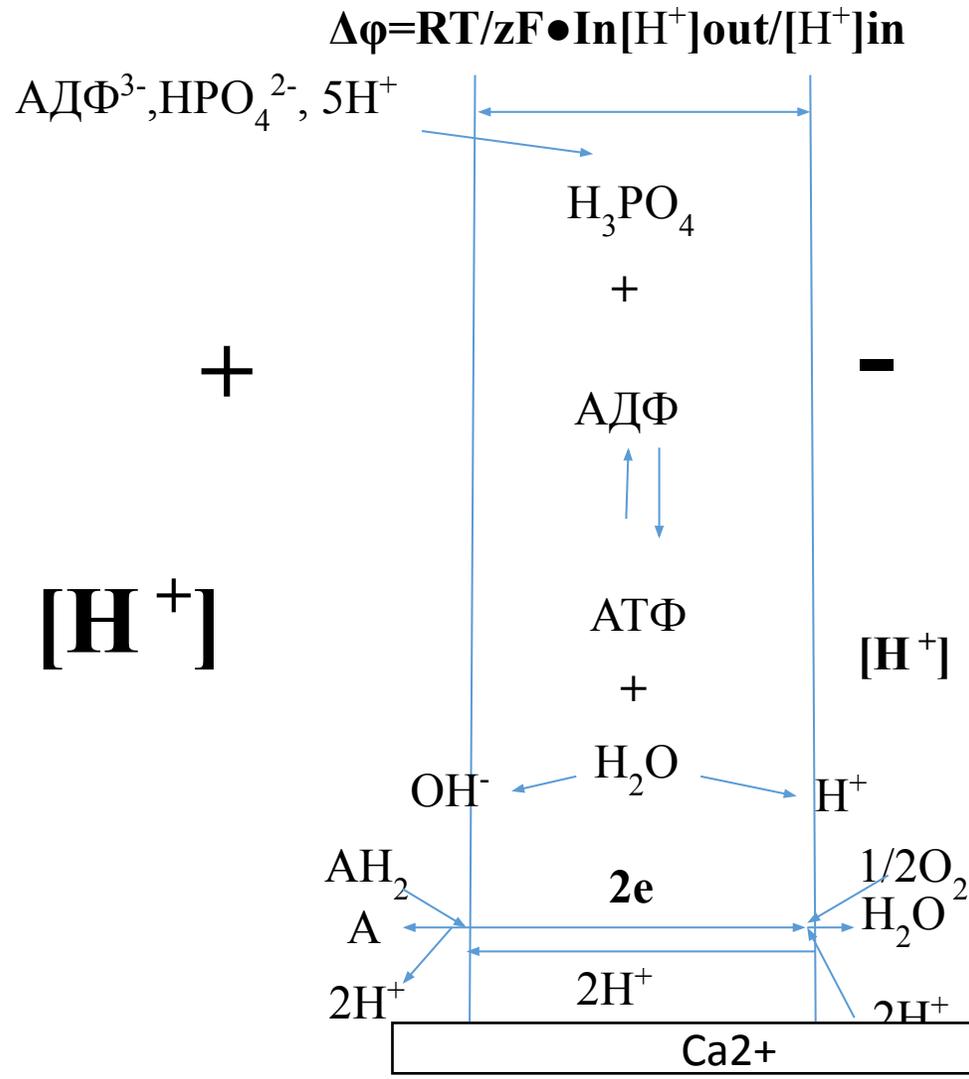
Кинетика активного транспорта.



$\Phi = \Phi_M \frac{([S1]/K1 + [S1])}{([S2]/K2 + [S2])}$, где $\Phi_M = C_0 P / 2$, где C_0 – концентрация переносчика, P – коэффициент проницаемости мембраны.

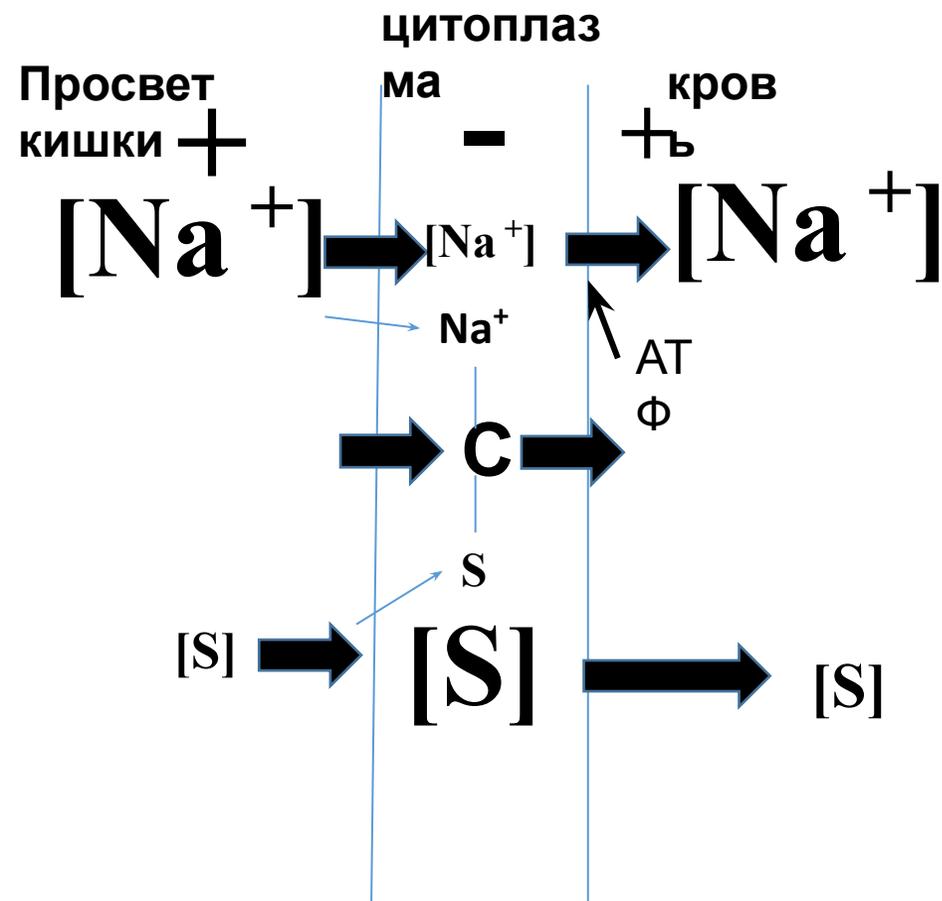
Таким образом, $\Phi = 0$ при выполнении соотношения $K1[S2] = K2[S1]$ или $K1/K2 = [S1]/[S2]$

Сопряженный мембранный транспорт



Сопряженным транспортом называют пассивный перенос какого-то вещества через мембрану, ставший возможным вследствие условий, создаваемых переносом другого вещества. Так градиент концентрации протонов в митохондриях индуцирует транспорт в матрикс ионов кальция.

Сопряженный мембранный транспорт сахаров, аминокислот и ионов натрия в тонком кишечнике



Натрий транспортируется из просвета кишки в энтероциты пассивно по градиенту концентрации и электрического потенциала. Из энтероцита в кровь Na^+ транспортируется активно – против градиента концентрации и электрического потенциала:

$$A = RT \ln \frac{[\text{Na}^+]_{\text{ц}}}{[\text{Na}^+]_{\text{к}}} + zF \Delta\phi.$$

Сахара и аминокислоты транспортируются тем же переносчиком, что и натрий. Их концентрация в просвете кишки ниже, чем в цитоплазме энтероцита. Движущей силой является градиент концентрации натрия между просветом кишки и цитоплазмой, создаваемый работой АТФ-азы, транспортирующей натрий из цитоплазмы в кровь. Сахара и

аминокислоты в кровь переходит пассивно

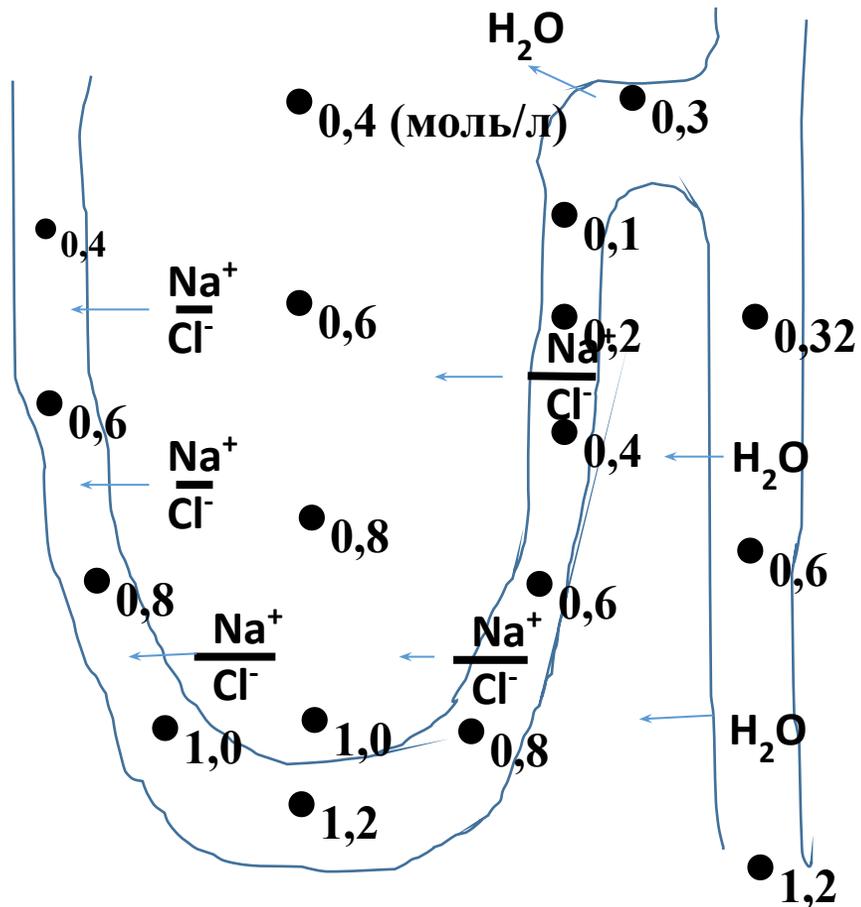
Роль переносчиков в транспорте сахаров и аминокислот в кишечнике.

Переносчики обеспечивают:

- 1. Стереоспецифичность:** L-аминокислоты переносятся быстрее D-аминокислот; D-сахара – быстрее L-сахаров.
- 2. Взаимное конкурентное ингибирование:** вещества одного класса тормозят транспорт друг друга.
- 3. Эффект насыщения:** при большой концентрации скорость переноса не возрастает при дальнейшем росте концентрации в связи с насыщением переносчика.

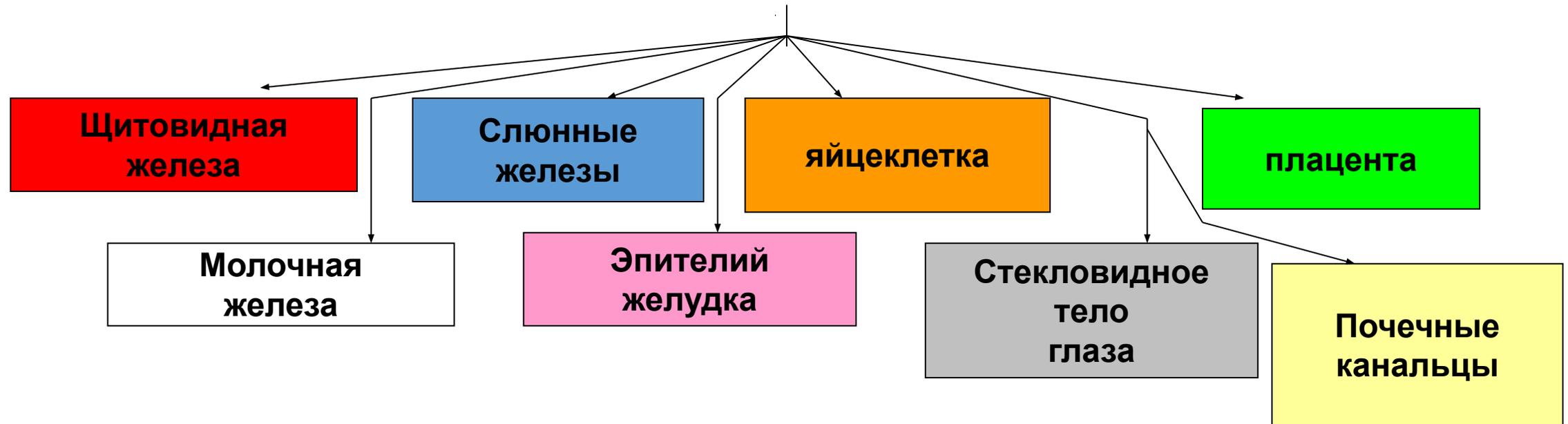
Трансэпителиальный перенос воды.

Механизм осмотического концентрирования мочи.



Благодаря активному транспорту ионов натрия, и сопряженному с ним транспорту ионов хлора из канала восходящей ветви петли Генле, а также слабой проницаемости стенок петли для воды, в тканях, окружающих петлю, образуется повышенная концентрация осмотически активных частиц. Это обуславливает выход из канала воды и концентрирование мочи.

АКТИВНЫЙ (АТР-зависимый) ТРАНСПОРТ ЙОДА



АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ I⁻ В ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ: главная лимитирующая стадия.

Активируется:
ТТГ, аденозин

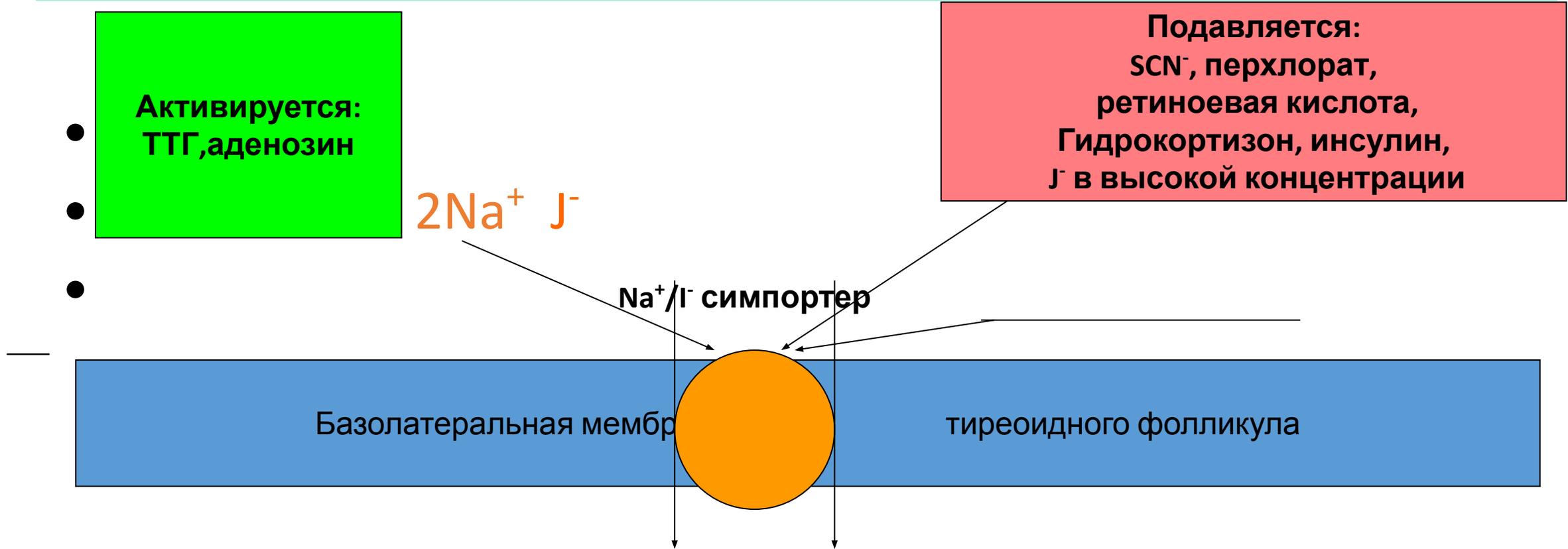


Подавляется:
SCN⁻, перхлорат,
ретиноевая кислота,
Гидрокортизон, инсулин,
I⁻ в высокой концентрации

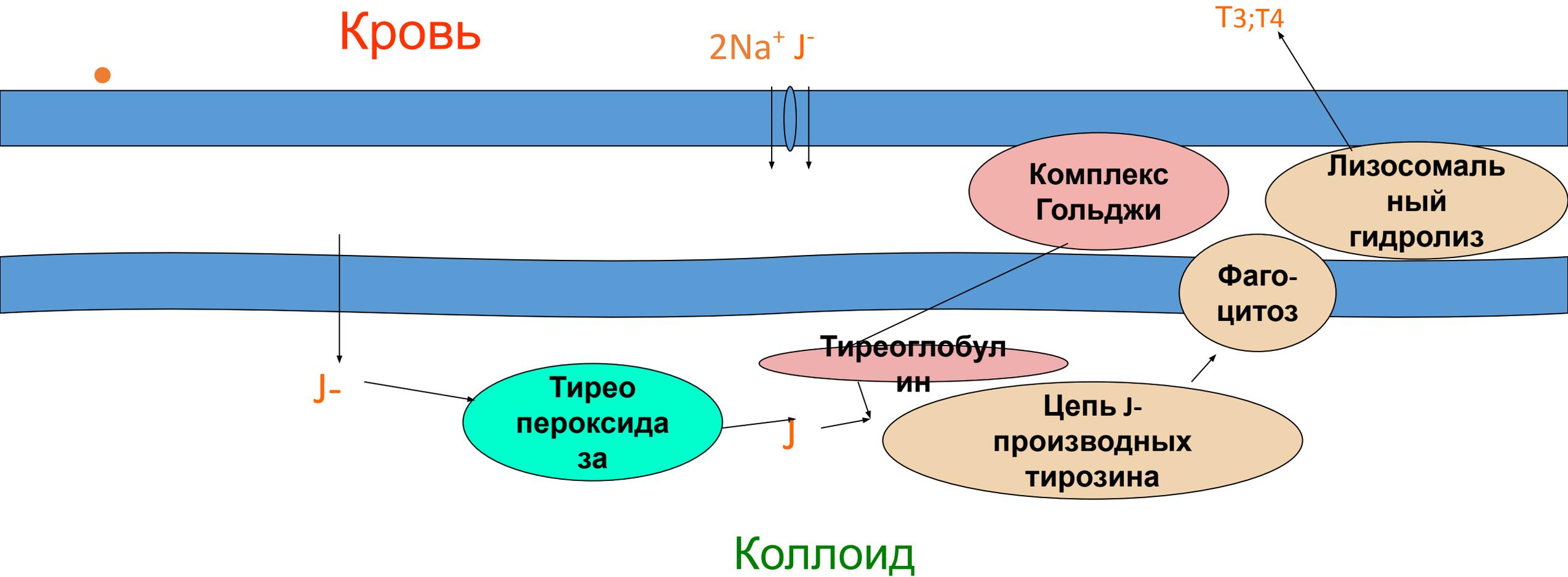
Na⁺/I⁻ симпортер

Базолатеральная мембрана

тиреоидного фолликула



**АКТИВНЫЙ ТРАНСПОРТ I В ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ:
ВЫХОД I⁻ В КОЛЛОИД ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СИНТЕЗ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ.**



ДЕФИЦИТ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

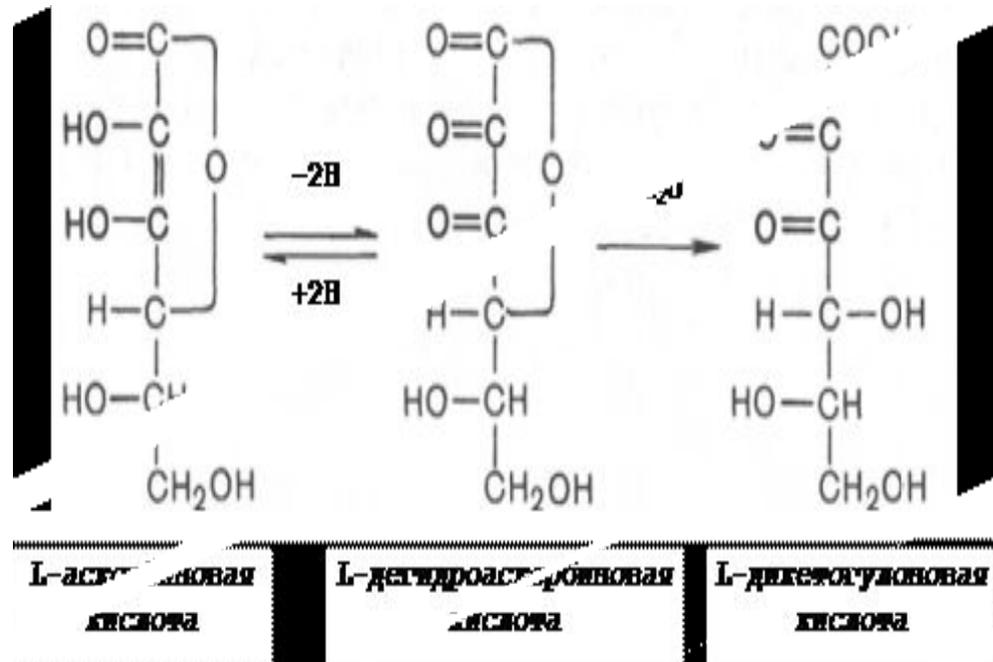
• ПРИЧИНЫ

- 1) Недостаточное поступление йода в организм;
- 2) Препятствие накоплению йода в щитовидной железе:
 - Повышенное содержание тиоцианата (бобовые, кукуруза, просо);
 - Перхлорат, фтор.
- 3) Препятствие синтезу тиреоидных гормонов (блокада тиреопероксидазы):
 - Тяжелые металлы, фенол.

• ПУТИ РЕШЕНИЯ

- 1) Увеличение поступления йода в пищу;
- 2) Увеличение йода в пище и снижение содержания в ней факторов, препятствующих усвоению йода;
- 3) Улучшение экологической обстановки (здесь увеличение концентрации йода в пище не поможет)

Транспорт аскорбата через мембрану.



Аскорбат – универсальный восстановитель в организме.

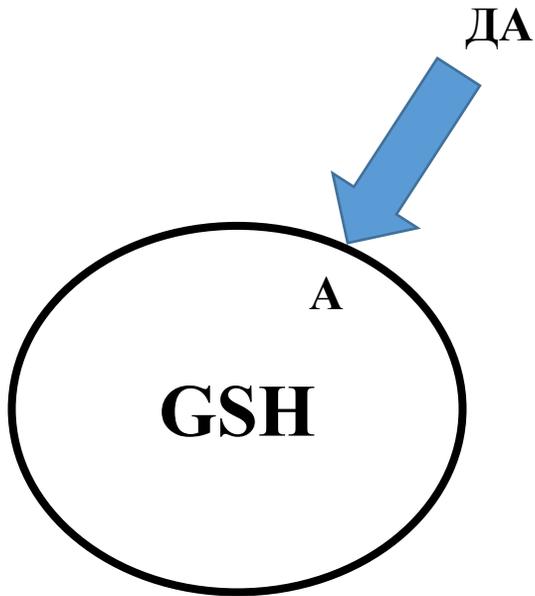
Аскорбат – $2e^-$ дегидроаскорбат + H_2O
дикетогулоновая кислота.

Дегидроаскорбат можно восстановить до аскорбата, дикетогулоновую кислоту – нельзя. Это основная причина потери аскорбата в организме.

При pH 7,4 за 10 минут 60% дегидроаскорбата необратимо гидролизуется до дикетогулоновой кислоты.

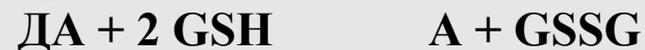
Следовательно, задача организма – как можно быстрее восстановить дегидроаскорбат до аскорбата, чтобы избежать его потерь. Особенно у животных, у которых аскорбат не синтезируется: приматы, морские свинки.

Транспорт аскорбата через мембрану.



Стандартный восстановительный потенциал Дегидроаскорбат (ДА)/Аскорбат (А) при рН7,4 = -174 мв. Стандартный восстановительный потенциал системы глутатион окисленный /глутатион восстановленный при рН7,0 = -230 мв.

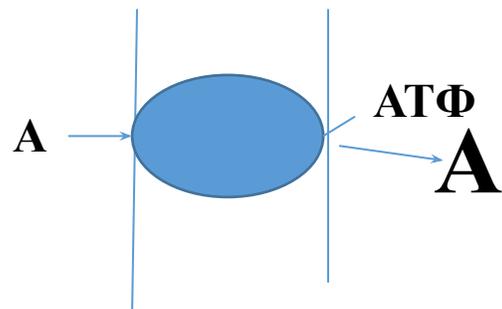
Глутатион (GSH) – эффективный восстановитель аскорбата в организме. \longrightarrow



Но он находится исключительно в клетках в конц. несколько миллимоль.

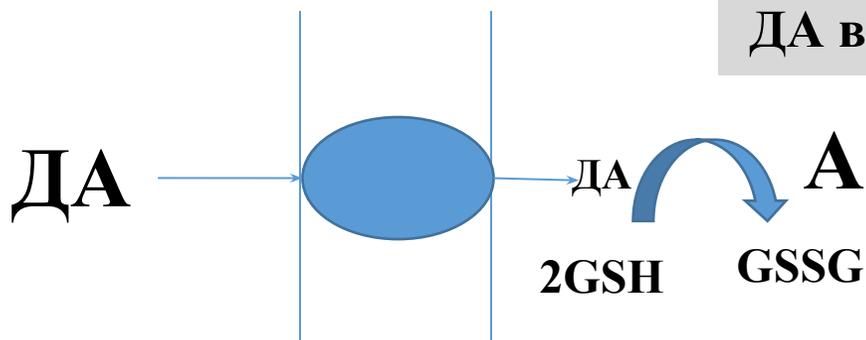
Следовательно, для сохранения пула аскорбата необходимо, чтобы ДА, оказавшийся вне клеток, был как можно быстрее перемещен в клетки и восстановлен.

Транспорт аскорбата через мембрану.

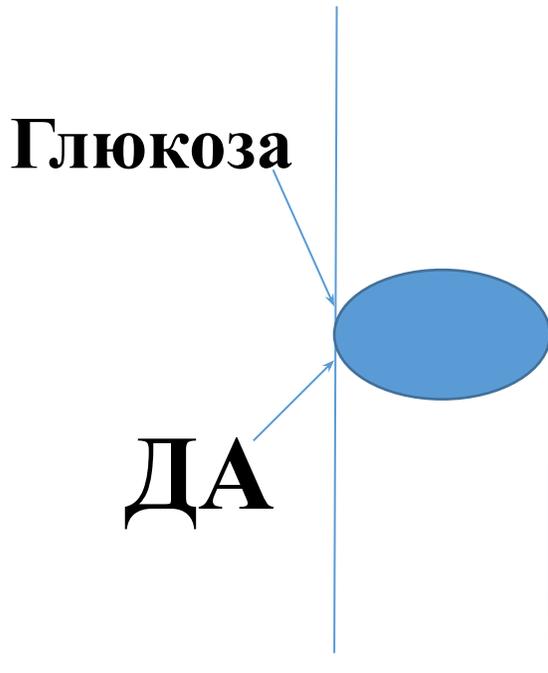


У приматов и морских свинок аскорбат активно транспортируется из просвета кишки в энтероциты. Процесс ингибируется Динитрофенолом и цианидом.

Дегидроаскорбат транспортируется пассивно под действием Градиента концентрации, создаваемого восстановлением ДА в клетке.

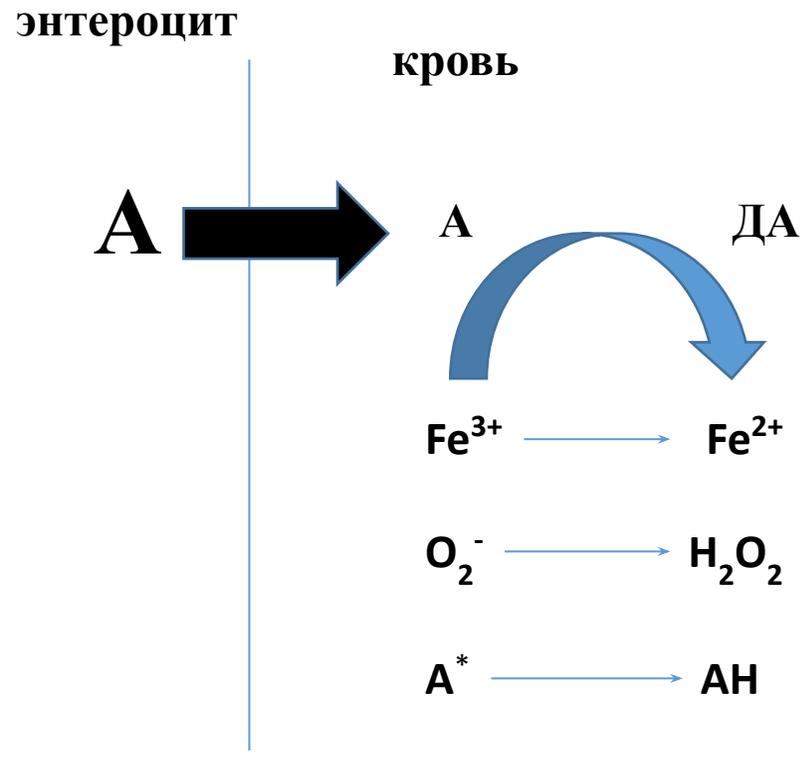


Транспорт аскорбата через мембрану.



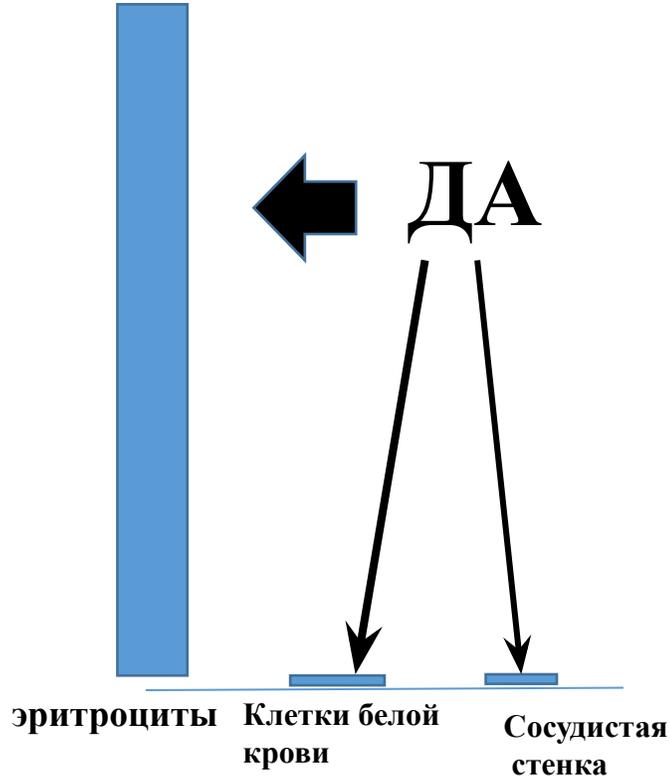
Глюкоза конкурирует с переносчиком ДА через мембрану. В связи с этим при сахарном диабете наблюдается снижение содержания аскорбата в крови и повышение содержания дегидроаскорбата. В норме содержание ДА в крови – не более 2 мкМ, а у диабетиков – 10-12 мкМ. Восстановленного аскорбата в крови содержится в норме от 20 до 150 мкМ, а у диабетиков – 5-15 мкМ

Транспорт аскорбата через мембрану.



Аскорбат выходит из энтероцитов в кровь в восстановленной форме пассивно. Но в крови он быстро окисляется: за 2 ч окисляется 50% введенного в кровь аскорбата. Основные причины: восстановление железа, восстановление кислородных радикалов и иных продуктов окисления. Как эффективнее восстановить окисленный аскорбат?

Транспорт аскорбата через мембрану.



Площадь поверхности

Наибольшей площадью поверхности мембран в крови обладают эритроциты. В эритроцитах концентрация аскорбата такая же, как и в плазме – ок. 50 мкМ. То есть в эритроцитах аскорбат не накапливается. Эритроциты содержат глутатион в концентрации ок. 2мМ. Следовательно, внутри эритроцитов ДА может эффективно восстатавливаться. Учитывая их колоссальную площадь поверхности, восстановление ДА в крови, в основном, происходит в них.