



<http://www.cella.cn>

第五章 跨膜运输



MEMBRANE TRANSPORT



Dr Tian 2008

内容提要

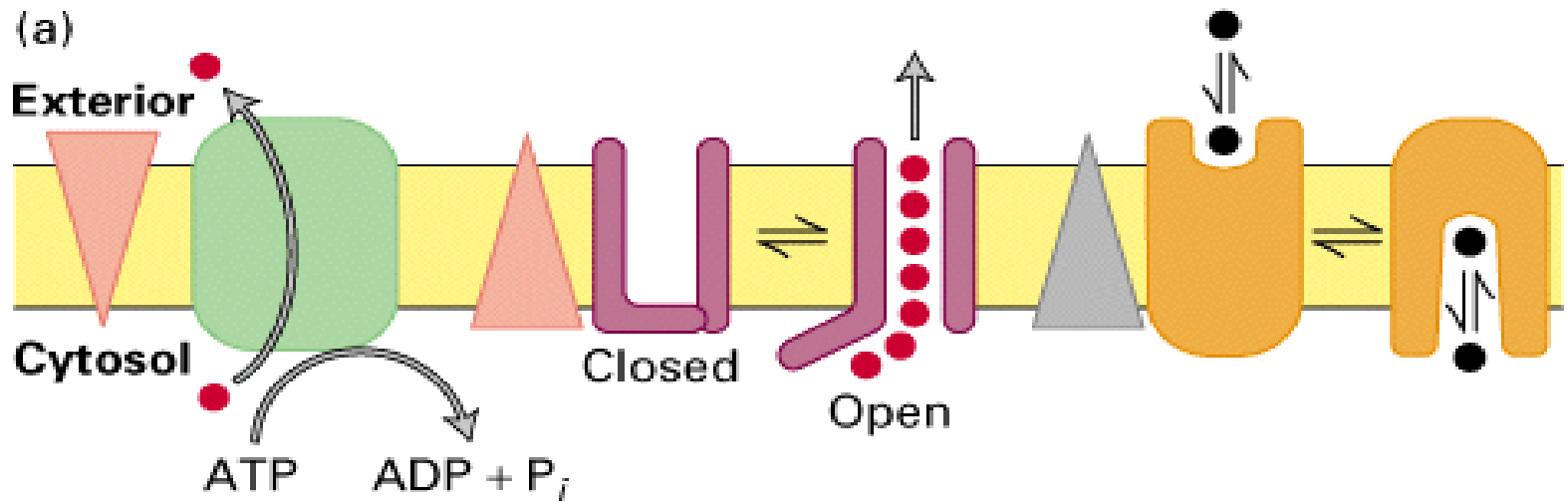
- 第一节、被动运输
 - 一、简单扩散
 - 二、协助扩散
- 第二节 主动运输
 - 一、钠钾泵
 - 二、钙离子泵
 - 三、质子泵
 - 四、ABC 转运器
 - 五、协同运输
- 第三节、膜泡运输的基本概念
 - 一、吞噬作用
 - 二、胞饮作用
 - 三、外排作用
 - 四、穿胞运输
 - 五、胞内膜泡运输



- 估计细胞膜上与物质转运有关的蛋白占**核基因编码蛋白的15~30%**，细胞用在物质转运方面的能量达细胞**总消耗能量的2/3**。
- 两类主要转运蛋白：
 - 载体蛋白：又称做载体、**通透酶**和**转运器**。
 - 通道蛋白：能形成亲水的通道，允许特定的溶质通过。



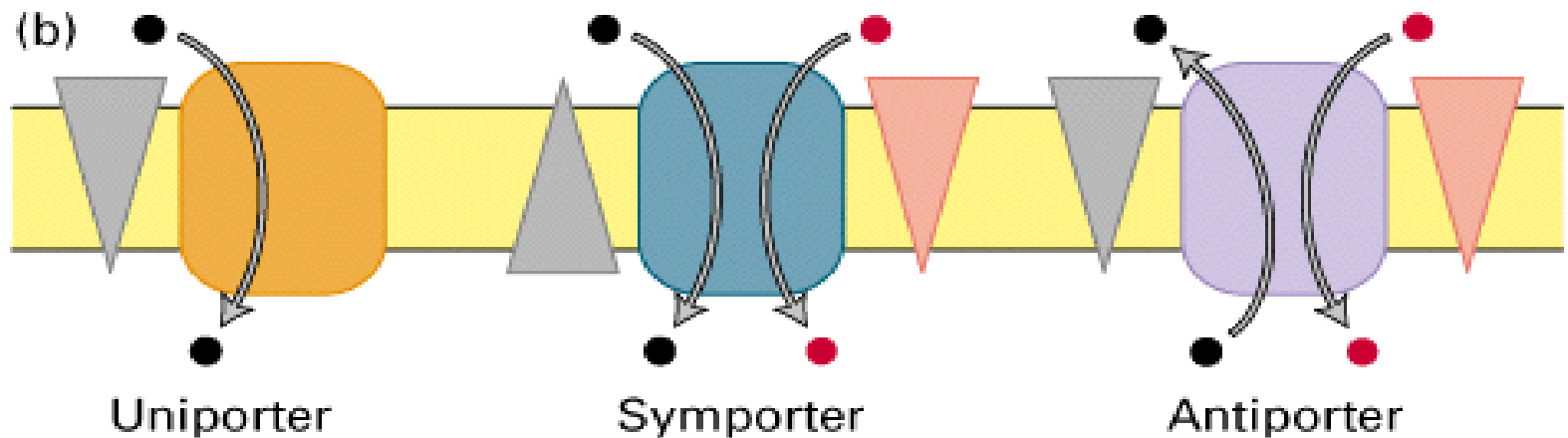
Membrane Transport Proteins



ATP-powered pump
(10⁰ – 10³ ions/s)

Ion channel
(10⁷ – 10⁸ ions/s)

Transporter
(10² – 10⁴ molecules/s)





<http://www.cella.cn>

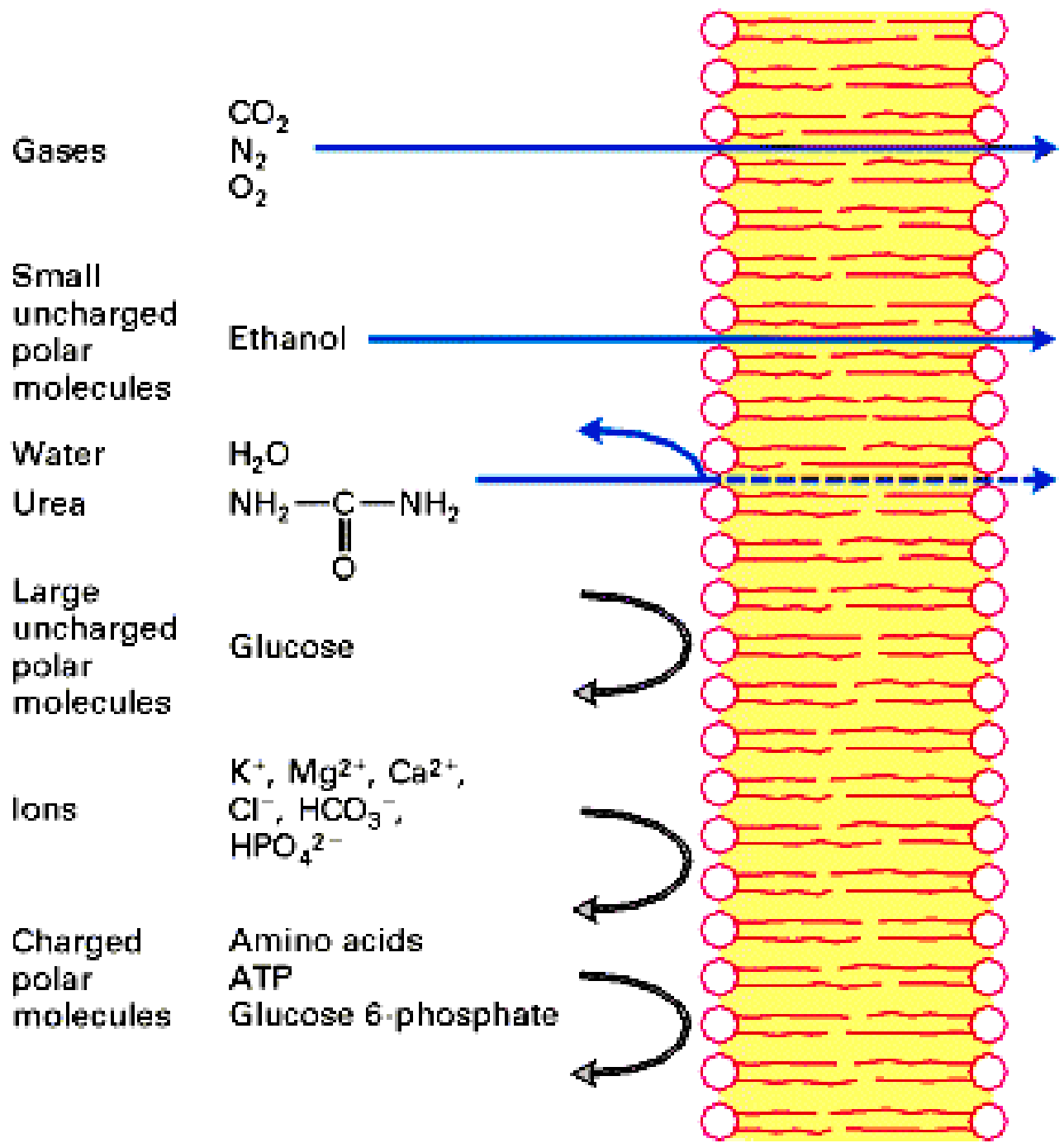
第一节 被动运输



一、简单扩散

- 也叫自由扩散（free diffusion）：
 - ①沿浓度梯度（或电化学梯度）扩散；
 - ②不需要提供能量；
 - ③没有膜蛋白协助。
- 通透性 $P=KD/t$ ， K 为分配系数， D 为扩散系数， t 为膜的厚度。



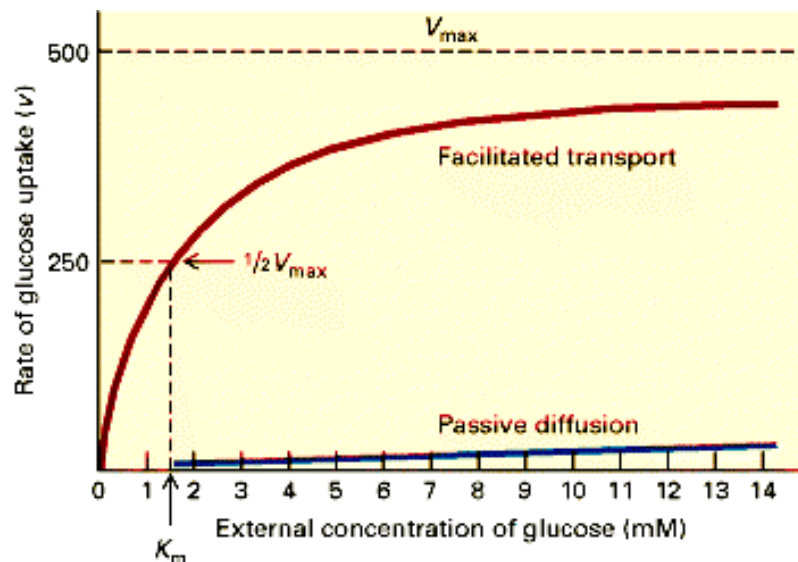


- 人工膜对各类物质的通透率：
- 脂溶性越高通透性越大；
- 小分子比大分子易透过；
- 非极性分子比极性容易透过；
- 极性不带电荷的小分子可透过人工脂双层；
- 人工膜对带电荷的物质，如离子是高度不通透的。



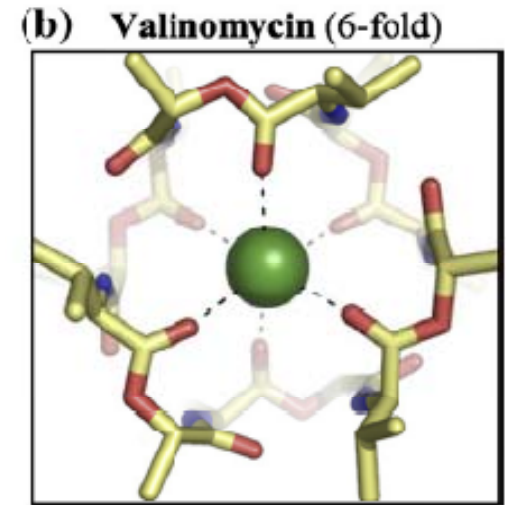
二、协助扩散

- 也称促进扩散（facilitated diffusion）。
- 特点：①转运速率高；②运输速率同物质浓度成非线性关系；③特异性；④饱和性。
- 载体：离子载体、通道蛋白。

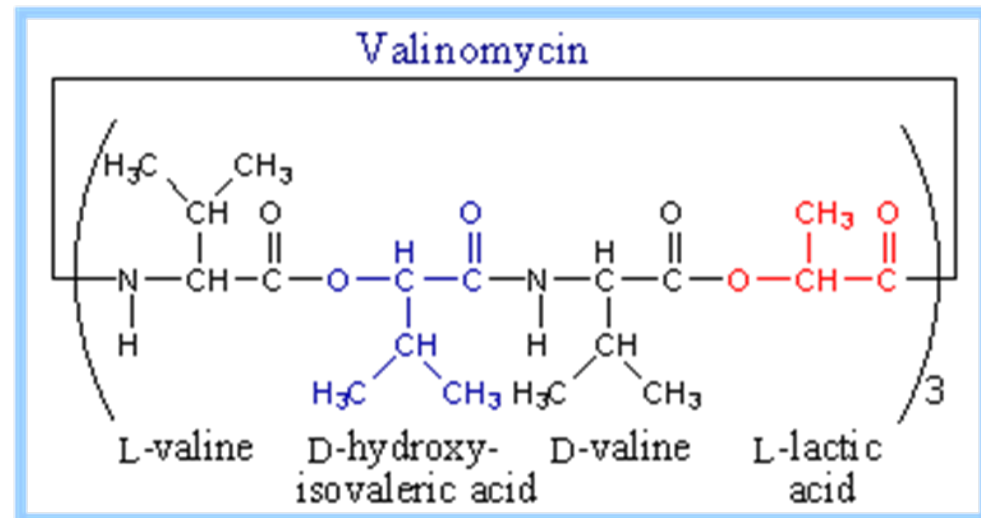


(一) 离子载体 (ionophore)

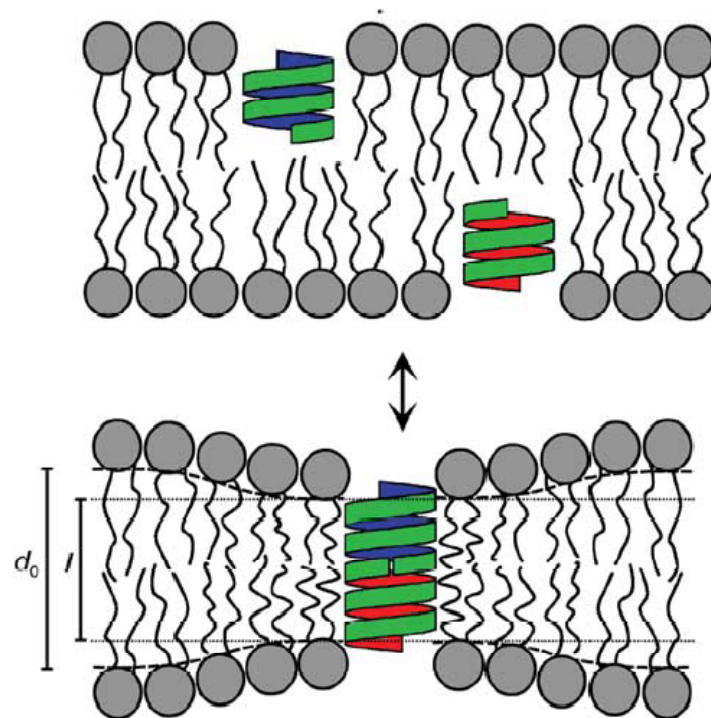
- 疏水性小分子，可溶于双脂层。分为：可动离子载体和通道离子载体。



- 缬氨霉素能转运K⁺；DNP和FCCP可转运H⁺；离子霉素、A23187可转运钙离子。



•短杆菌肽**A**，15个疏水氨基酸构成，2分子形成一跨膜通道，有选择的使单价阳离子如H⁺、Na⁺、K⁺按化学梯度通过。



Formyl-L-Val---Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-
 -D-Val-L-Val-D-Val-L-Trp-D-Leu-L-Trp-
 -D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-ethanolamine

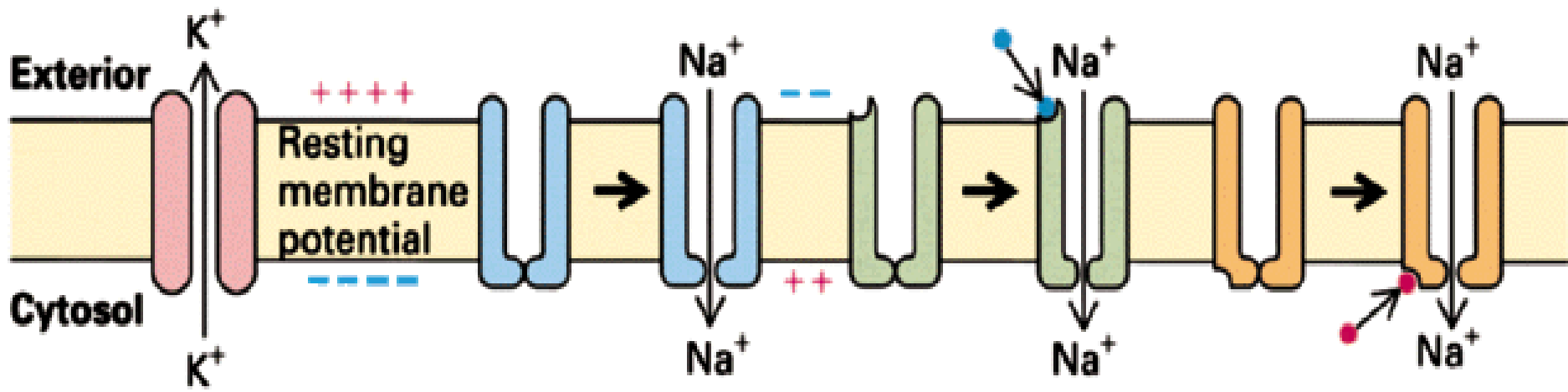
Gramicidin A an antibiotic that acts as an ion pore.

（二）通道蛋白（channel protein）

- 跨膜亲水性通道，允许特定离子顺浓度梯度通过，又称离子通道。
- 有些通道长期开放，如钾泄漏通道；
- 有些通道平时处于关闭状态，仅在特定刺激下才打开，称为**门通道**（**电位门通道、配体门通道、环核苷酸门通道、机械门通道**）。



Ion Channels



Resting channel—
always open —

Voltage-gated channel—opens (transiently) in response to change in the membrane potential

Ligand-gated channel—opens in response to a specific extracellular signal

-----or-----

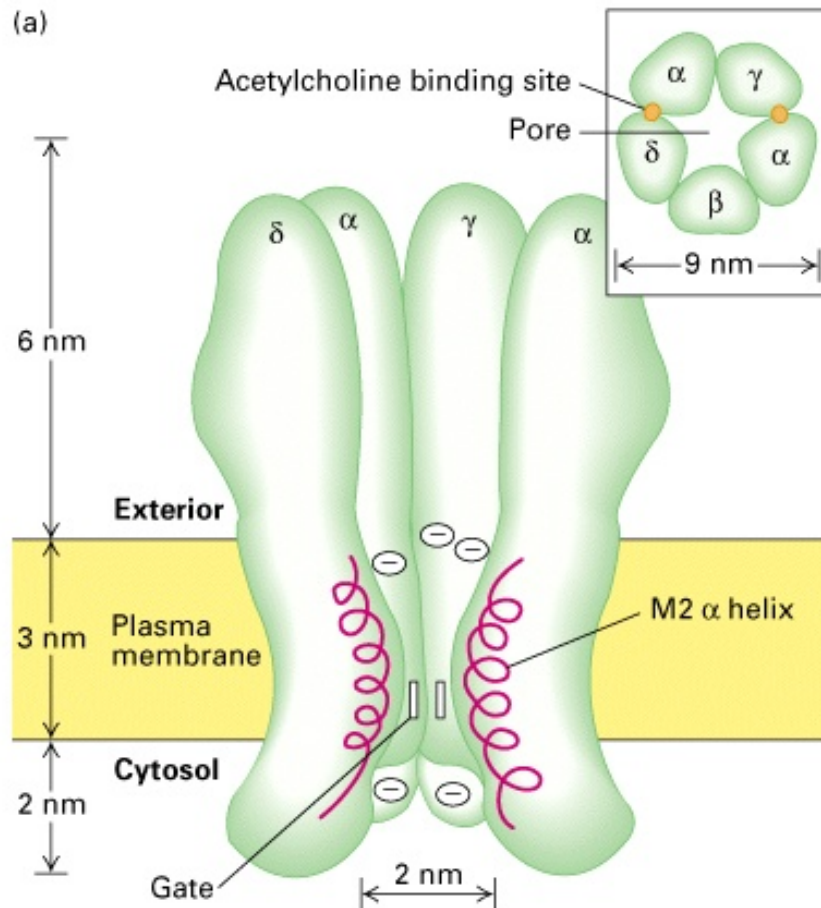
Signal-gated channel—opens or closes in response to a specific intracellular molecule

1、配体门通道(ligand gated channel)

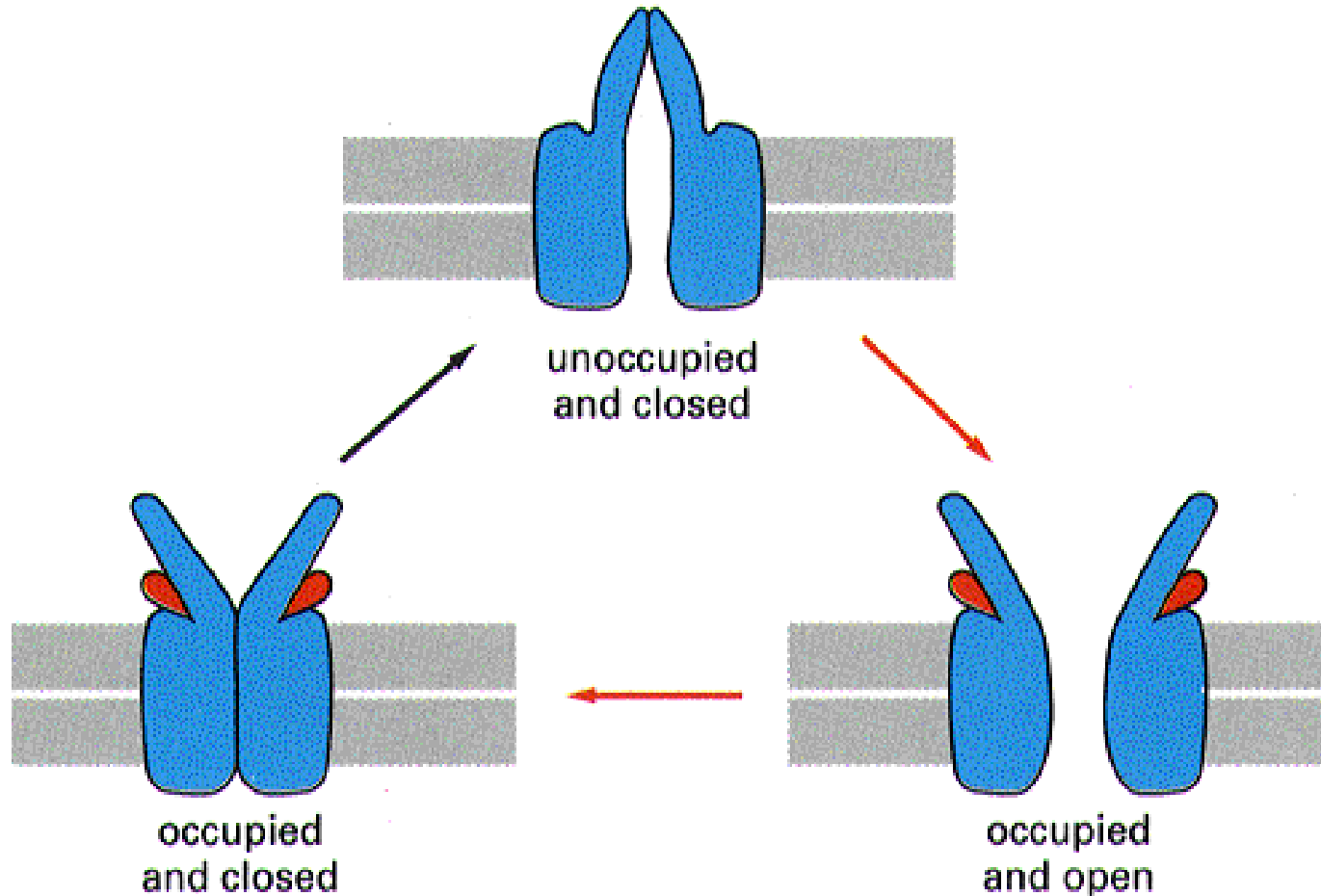
- 特点：受体与细胞外的配体结合，引起通道构象改变，“门”打开，又称**离子通道型受体**。
- 分为**阳离子通道**，如乙酰胆碱受体；和**阴离子通道**，如 γ -氨基丁酸受体。
- **Ach受体**由4种亚单位（ $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ）组成。



Nicotinic acetylcholine receptor



Three conformation of the acetylcholine receptor

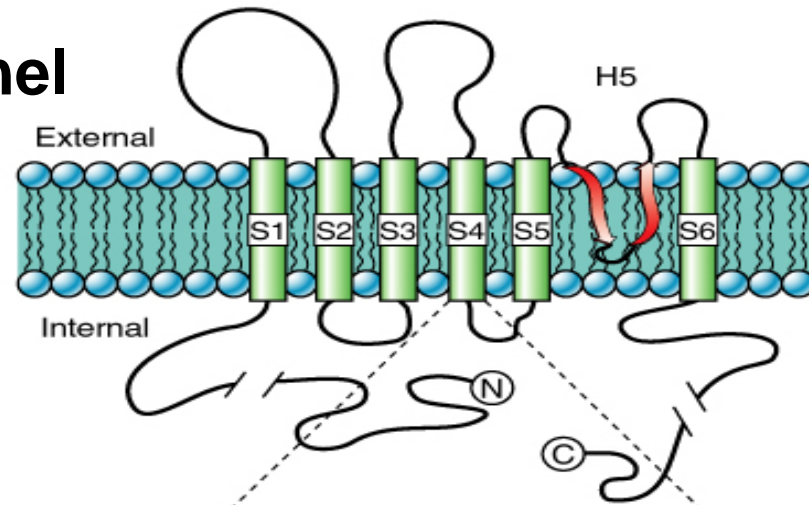


2、电位门通道(voltage gated channel)

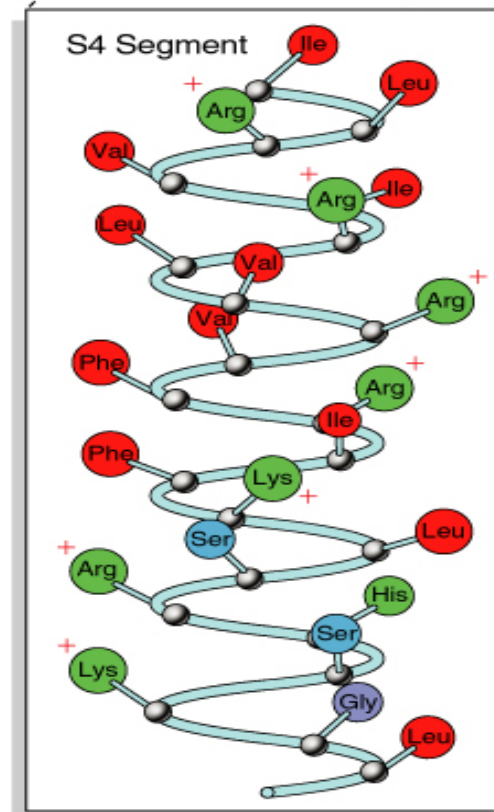
- 特点：膜电位变化可引起构象变化，“门”打开。
- 结构：四聚体，每个单体跨膜6次。
- Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 电压门通道结构相似，由同一个远祖基因演化而来。



Voltage gated K⁺ channel

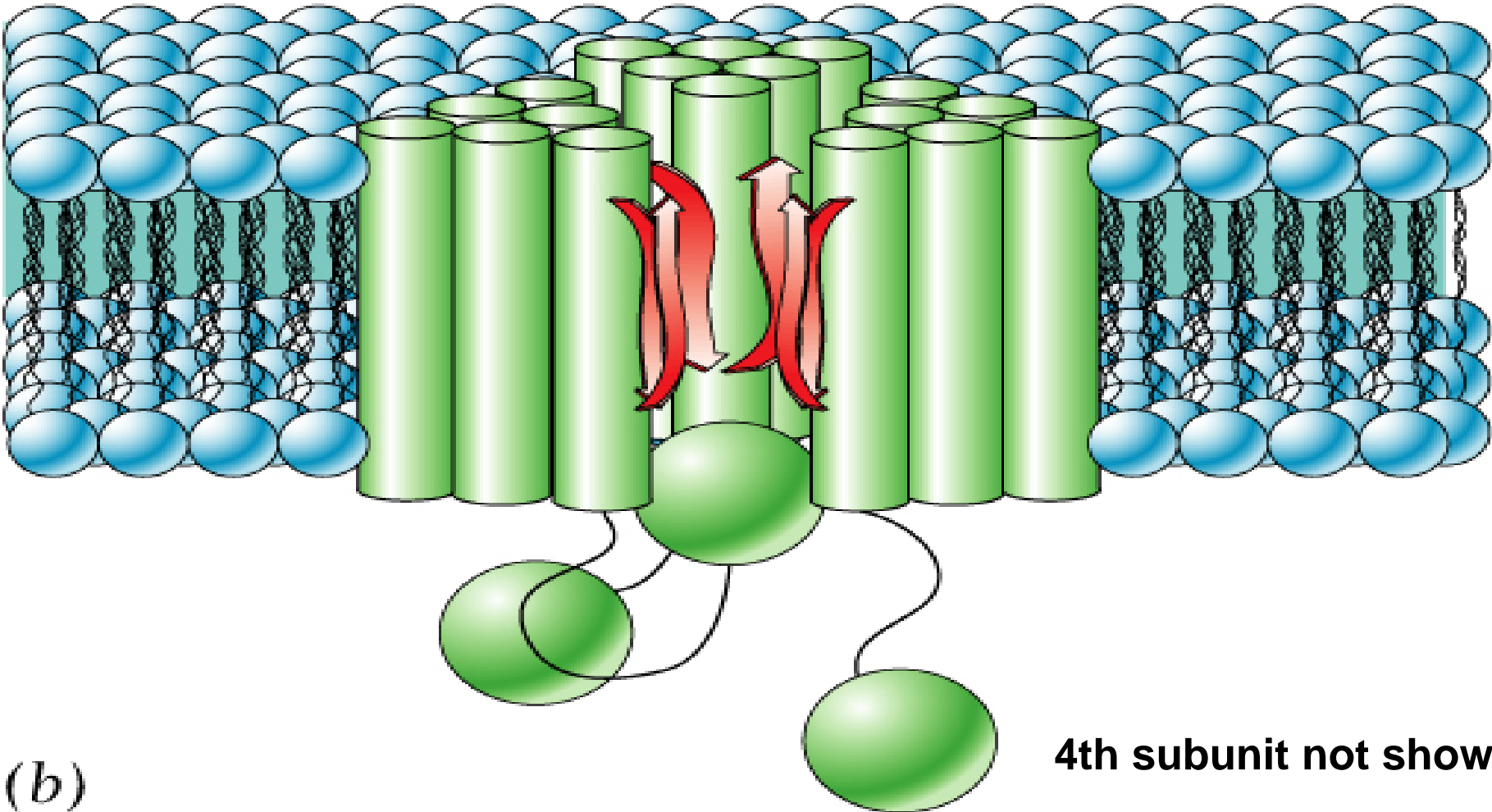


K⁺电位门有四个亚单位，每个亚基有6个跨膜 α 螺旋(S1-S6)，N和C端均位于胞质面。连接S5-S6段的发夹样 β 折叠 (P区或H5区)，构成通道内衬，大小允许K⁺通过。目前认为S4段是电压感受器



(a)

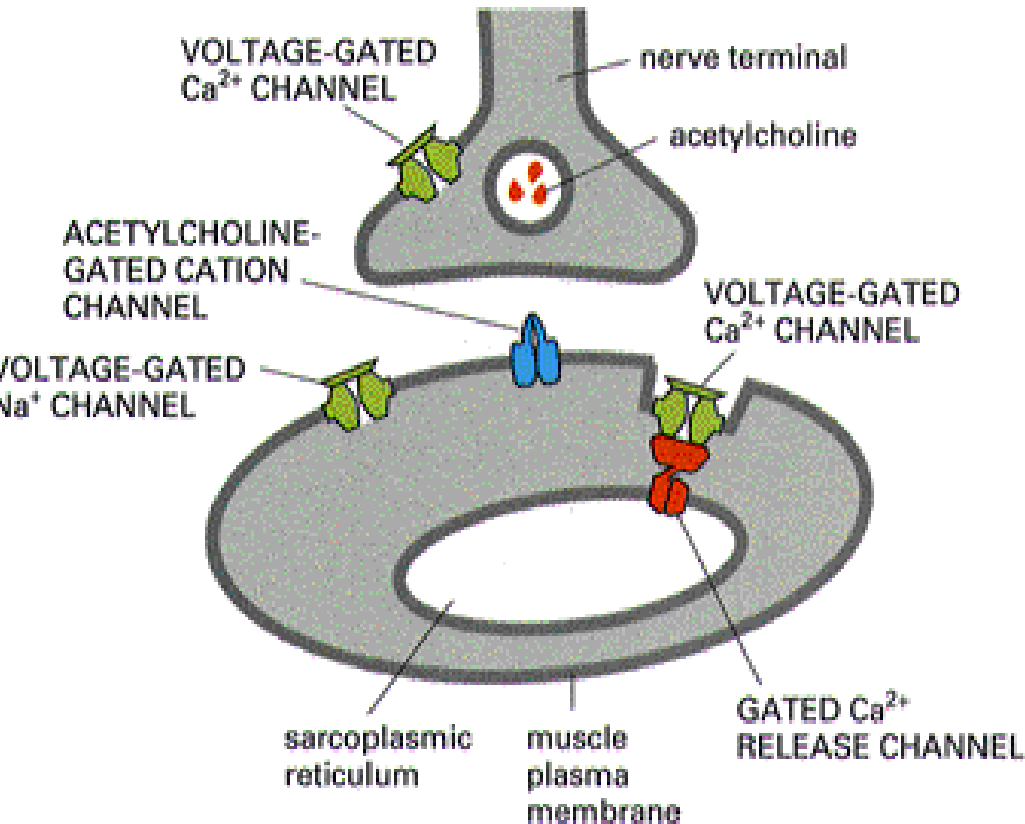
K⁺ channel



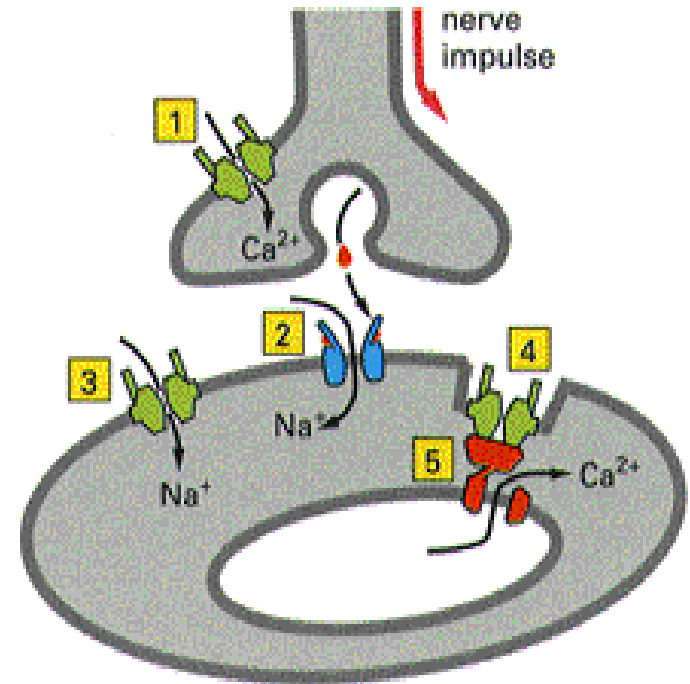
(b)

Ion-channel linked receptors in neurotransmission

RESTING NEUROMUSCULAR JUNCTION



ACTIVATED NEUROMUSCULAR JUNCTION



神经肌肉接点由ACh门控通道开放而出现终板电位时，可使肌细胞膜中的电位门 Na^+ 通道和 K^+ 通道相继激活，出现动作电位；引起肌质网 Ca^{2+} 通道打开， Ca^{2+} 进入细胞质，引发肌肉收缩。

3、环核苷酸门通道

- CNG结构与钠电位门通道相似。细胞内的C末端较长，有环核苷酸的结合位点。
- 分布于化学和光感受器中。
 - 如气味分子与化学感受器中的G蛋白偶联型受体结合，激活腺苷酸环化酶，产生cAMP，开启cAMP门控阳离子通道，引起钠离子内流，膜去极化，产生神经冲动，最终形成嗅觉或味觉。



4、机械门通道

- 感受摩擦力、压力、牵拉力、重力、剪切力等。
- 目前比较明确的有两类机械门通道，一类对牵拉敏感，为2价或1价的阳离子通道，有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} ，以 Ca^{2+} 为主，几乎存在于所有的细胞膜。另一类对剪切力敏感，仅发现于内皮细胞和心肌细胞。

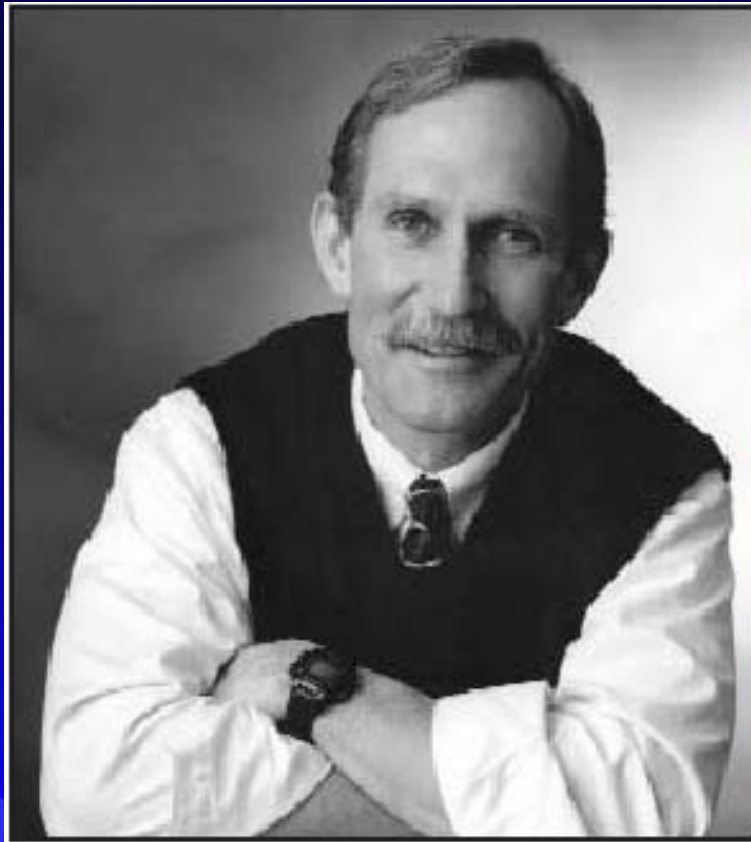


5、水通道

- 1991年Agre发现第一个水通道蛋白CHIP28（28 KD），CHIP28的mRNA能引起非洲爪蟾卵母细胞吸水破裂，已知这种吸水膨胀现象会被 Hg^{2+} 抑制。
- 目前在人类细胞中已发现至少11种此类蛋白，被命名为水通道蛋白（Aquaporin, AQP）。



2003年，美国科学家彼得·阿格雷和罗德里克·麦金农，分别因对细胞膜水通道，离子通道结构和机理研究而获诺贝尔化学奖。



Peter Agre



Roderick MacKinnon



第二节 主动运输

- 特点：
 - ①逆浓度梯度（逆化学梯度）运输；
 - ②需要能量；
 - ③都有载体蛋白。
- 能量来源：
 - ①协同运输中的离子梯度动力；
 - ② ATP驱动的泵通过水解ATP获得能量；
 - ③光驱动的泵利用光能运输物质，见于细菌。

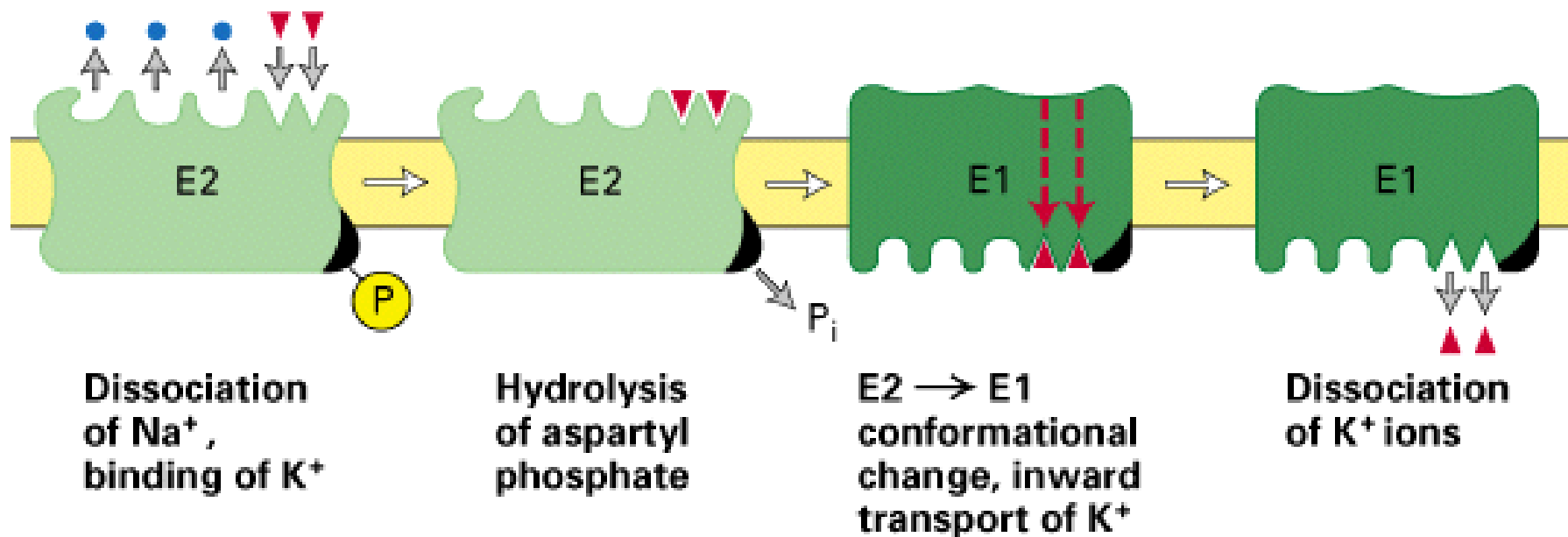
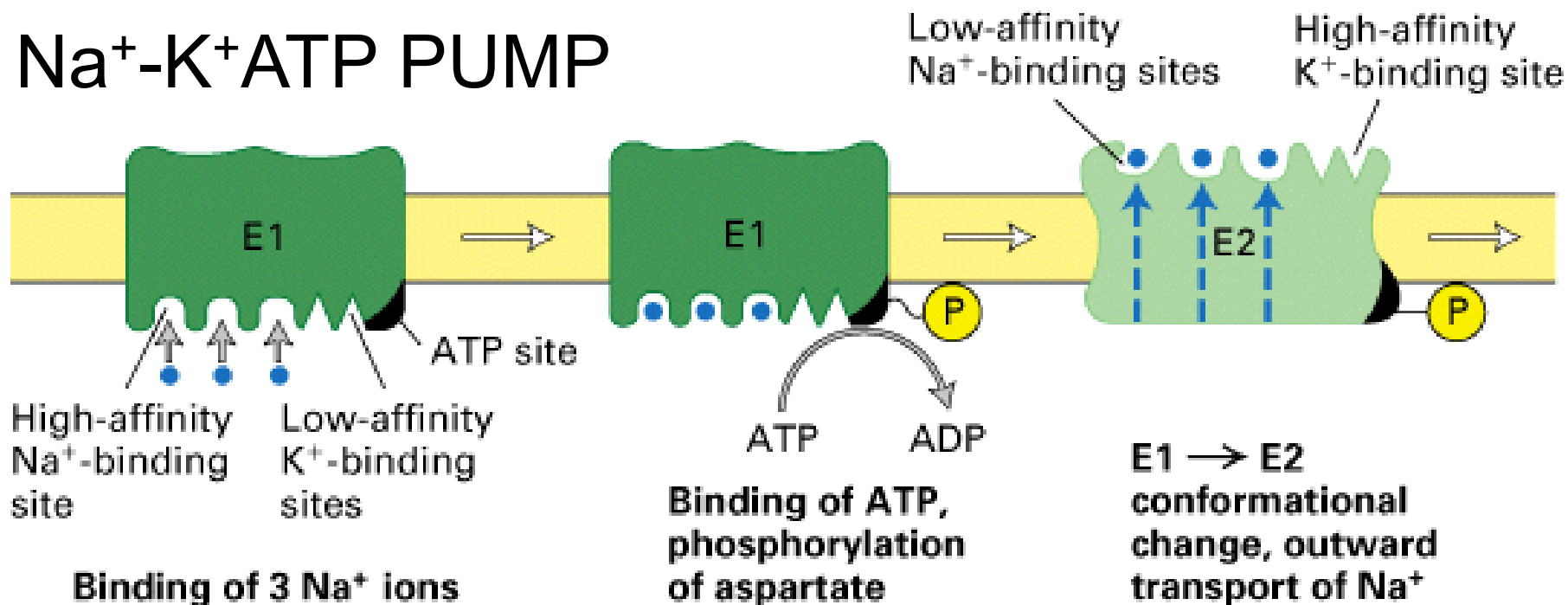


一、钠钾泵

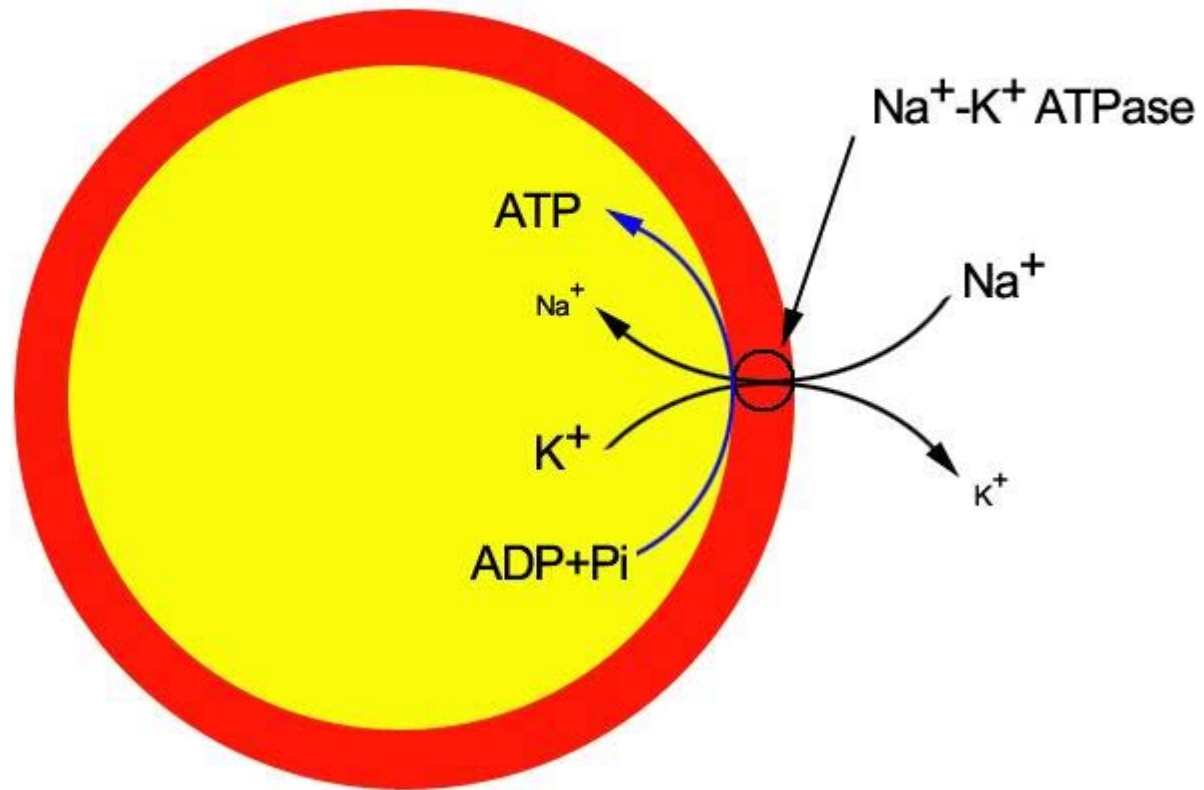
- **构成**：由2个大亚基、2个小亚基组成的4聚体，也叫**Na⁺-K⁺ATP酶**，分布于动物细胞的质膜。
- **工作原理**：
 - 对离子的转运循环依赖自磷酸化过程，所以叫做**P-type**离子泵。每个周期转出 3 个钠离子， 2 个钾离子。



Na⁺-K⁺ATP PUMP



Na⁺-K⁺ATP pump can catalyze the formation of ATP under laboratory condition



- 钠钾泵的作用：
- ①维持细胞的渗透性，保持细胞体积；
- ②维持低Na⁺高K⁺的细胞内环境；
- ③维持细胞的静息电位。
- 地高辛、乌本苷等强心剂抑制其活性；Mg²⁺和少量膜脂有助提高其活性。



二、钙离子泵

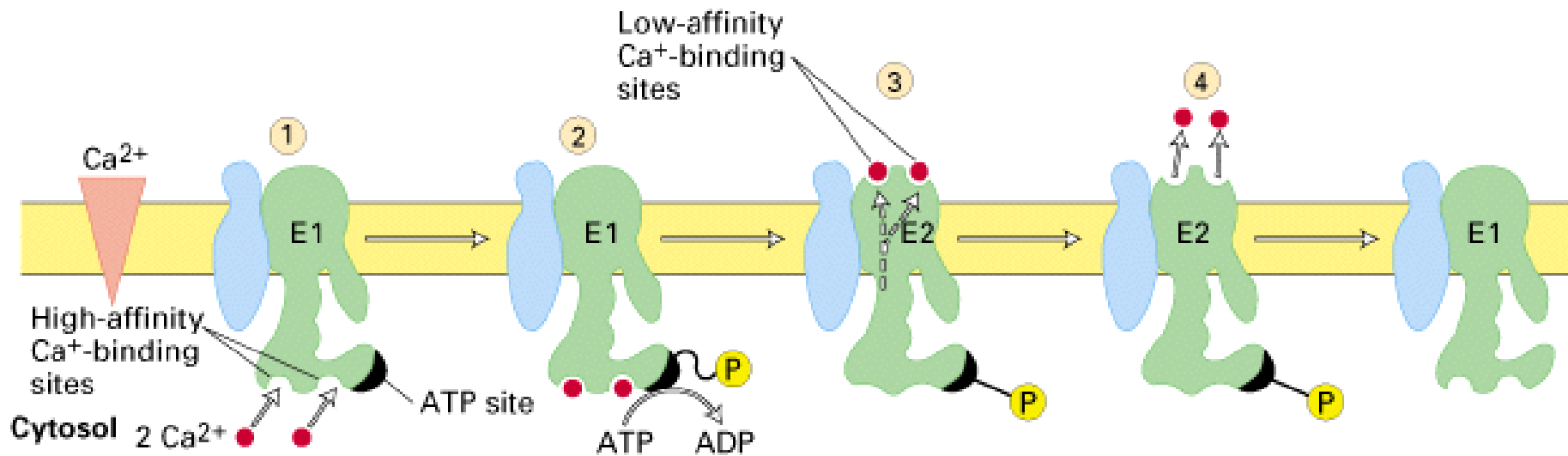
- 作用：维持细胞内较低的钙离子浓度（胞内钙浓度 10^{-7}M ，胞外 10^{-3}M ）。
- 位置：质膜、内质网膜。
- 类型：
 - **P型离子泵**，每分解一个ATP分子，泵出2个 Ca^{2+} 。位于肌质网上的钙离子泵占肌质网膜蛋白质的90%。
 - **钠钙交换器**（ $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$ exchanger），属于反向协同运输体系，通过钠钙交换来转运钙离子。



Ca⁺⁺ ATPase

Maintains low cytosolic [Ca⁺⁺]

Present In Plasma and ER membranes



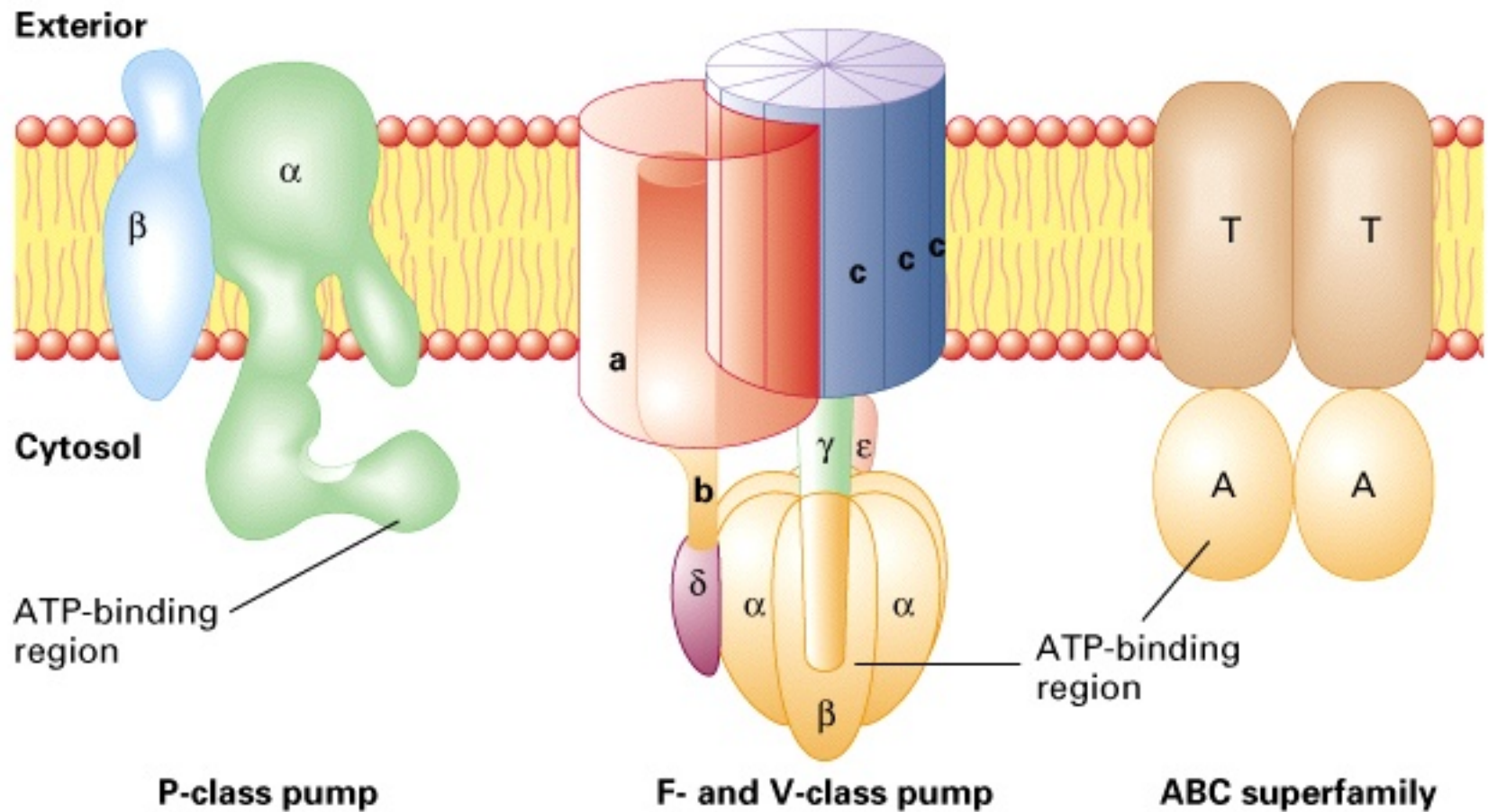
Model for mode of action for Ca⁺⁺ ATPase
Conformation change

三、质子泵

- 1、**P-type**: 如植物细胞膜上的 H^+ 泵、动物胃表皮细胞的 H^+-K^+ 泵（分泌胃酸）。
- 2、**V-type**: 存在于各类小泡膜上，水解ATP产生能量，但不发生自磷酸化，位于**溶酶体膜、内体、植物液泡膜**上。
- 3、**F-type**: 利用质子动力势合成ATP，即ATP合酶，位于**细菌质膜、线粒体内膜、类囊体膜**上。



Four types of ATP-powered pumps

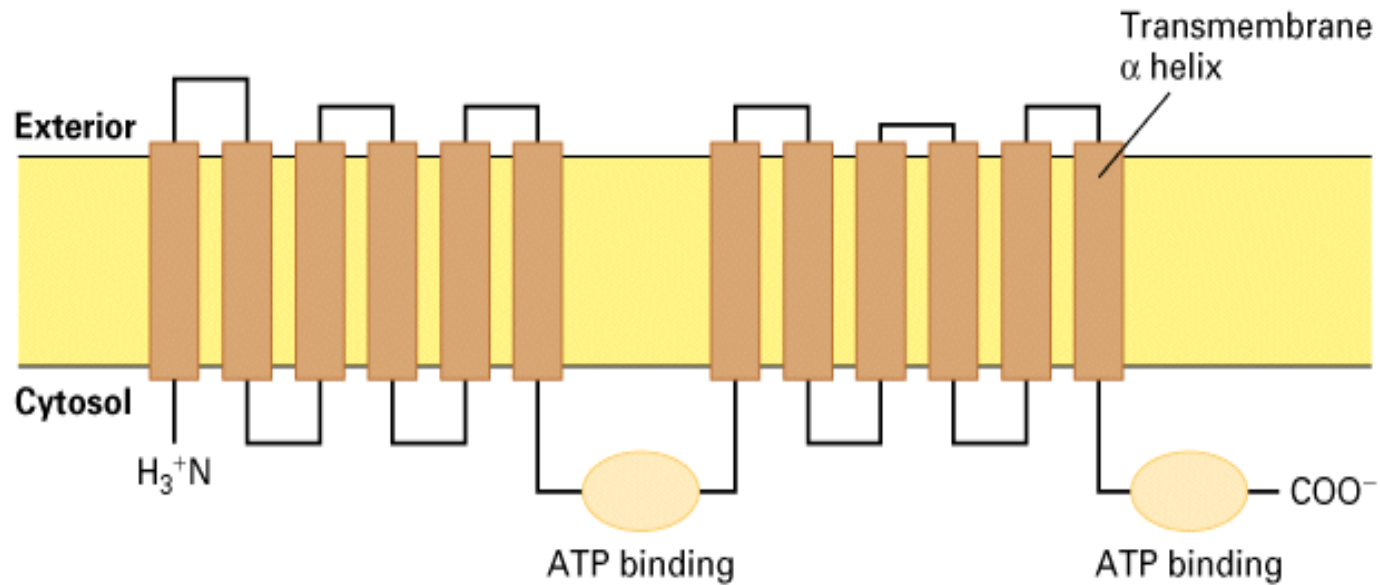


四、ABC 转运器 (ABC transporter)

- 最早发现于细菌，是一庞大的蛋白家族，都有两个高度保守的ATP结合区 (ATP binding cassette)，故名。
- 一种ABC转运器只转运一种或一类底物，不同成员可转运离子、氨基酸、核苷酸、多糖、多肽、蛋白质；可催化脂双层的脂类在两层之间翻转。



Mammalian MDR1 protein



ABC 转运器与病原体对药物的抗性有关。MDR（multidrug resistance protein）是第一个被发现的真核细胞ABC转运器，是多药抗性蛋白，约40%患者的癌细胞内该基因过度表达。

五、协同运输cotransport

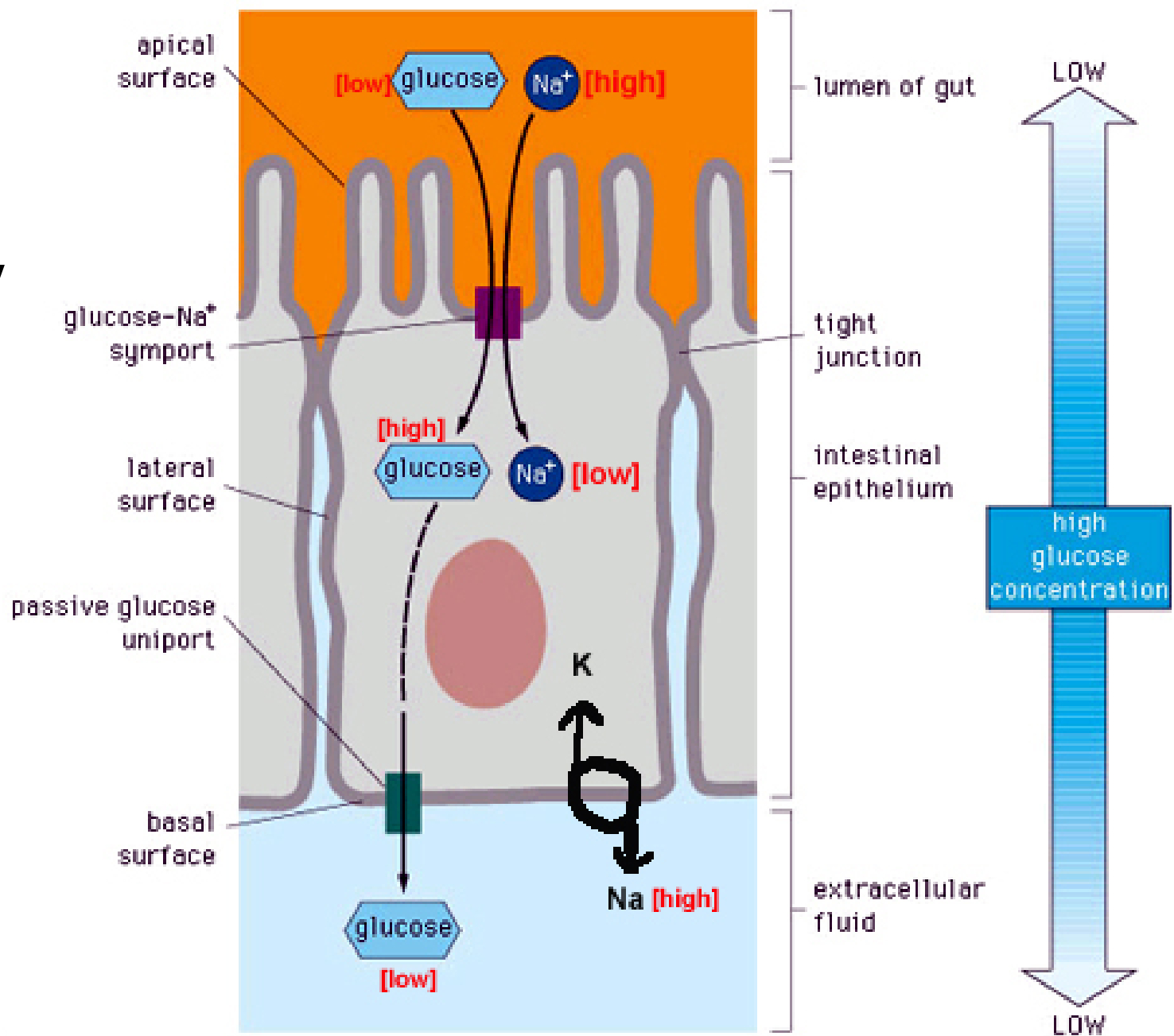
- 靠间接提供能量完成主动运输。所需能量来自膜两侧离子的浓度梯度。
 - 动物细胞中常常利用膜两侧 Na^+ 浓度梯度来驱动。
 - 植物细胞和细菌常利用 H^+ 浓度梯度来驱动。
- 分为：同向协同（symport）和反向协同（antiport）。



- **1、同向协同 (symport)**
- 如小肠细胞对葡萄糖的吸收伴随着 Na^+ 的进入。某些细菌对乳糖的吸收伴随着 H^+ 的进入。
- **2、反向协同 (antiport)**
- 如 Na^+ 驱动的 Cl^- - HCO_3^- 交换，即 Na^+ 与 HCO_3^- 的进入伴随着 Cl^- 和 H^+ 的外流，如存在于红细胞膜上的带3蛋白。



Glucose is absorbed by symport



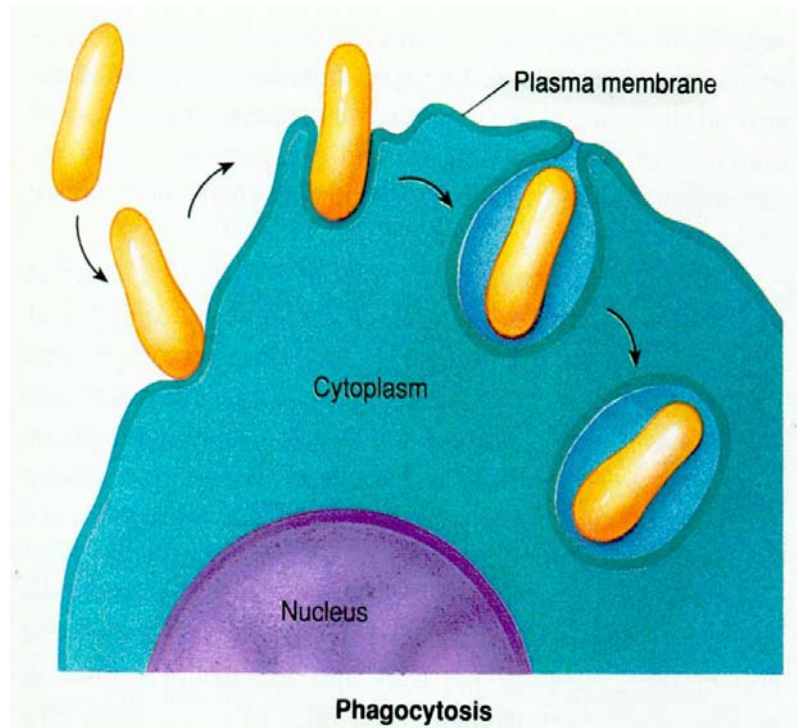
第三节 膜泡运输的基本概念

- 真核细胞通过**内吞作用**（endocytosis）和**外排作用**（exocytosis）完成大分子与颗粒性物质的跨膜运输。
- 因货物包被在囊泡中，又称**膜泡运输**。



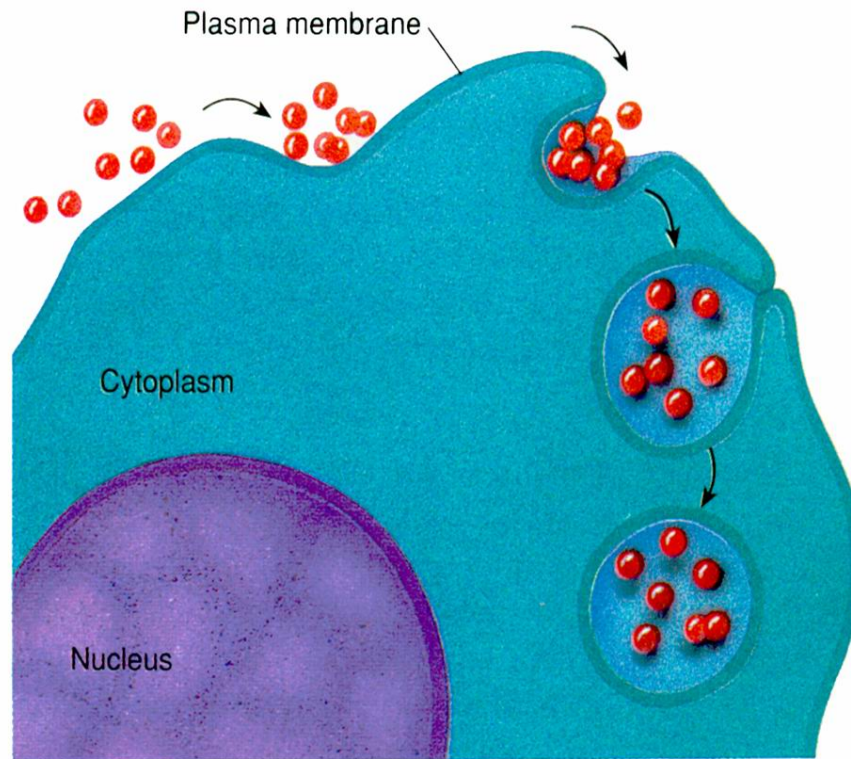
一、吞噬作用

- 细胞内吞较大的固体颗粒物质，如细菌、细胞碎片等。



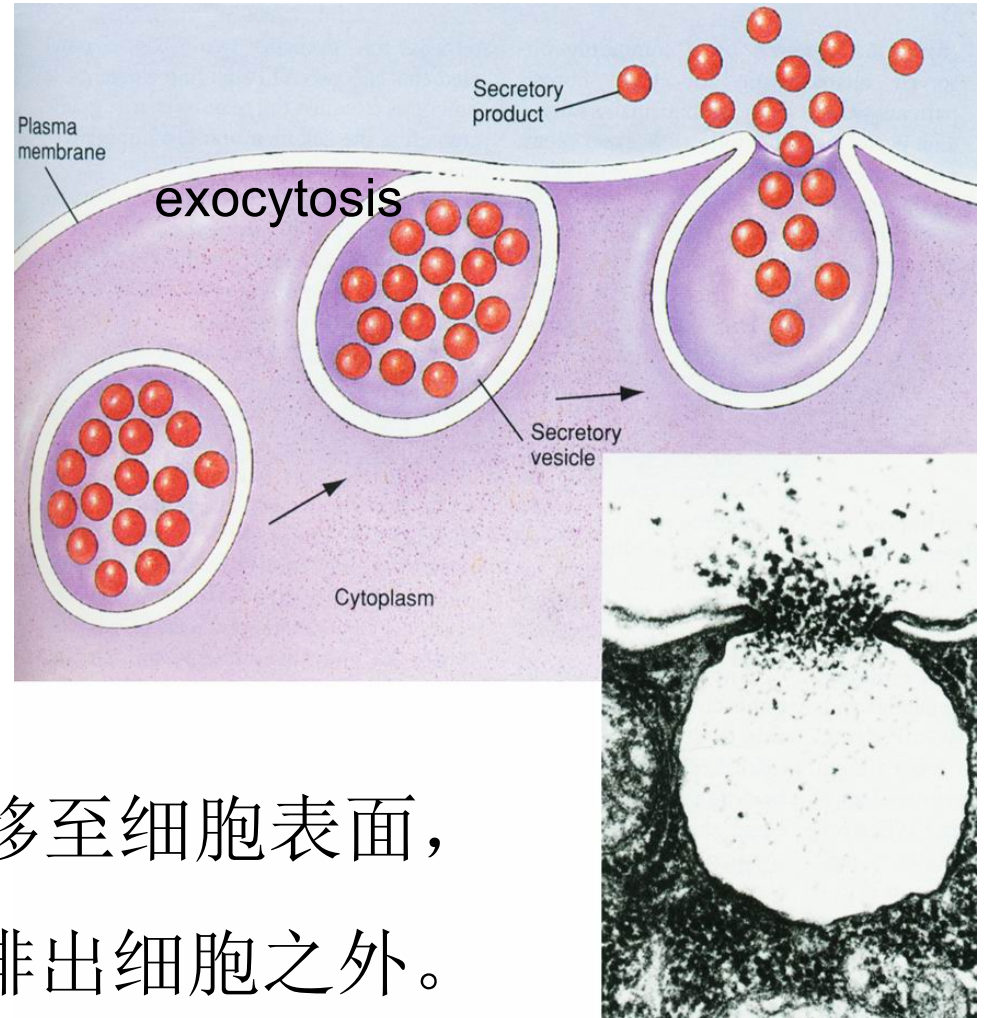
•二、胞饮作用

- 细胞吞入液体或极小的颗粒物质。



Pinocytosis

三、外排作用



- 包含内容物的囊泡移至细胞表面，与质膜融，将物质排出细胞之外。

- **四、穿胞运输**

- 在细胞的一侧形成胞饮小泡穿越细胞质，另一侧使小泡中的物质释放出去。如：母鼠血液中的抗体经穿胞运输进入乳汁。

- **五、胞内膜泡运输**

- 细胞内膜系统各个部分之间的物质传递也通过膜泡运输方式进行。如从内质网到高尔基体；高尔基体到溶酶体等。

