

Транспорт через мембрану

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

- **отграничить живое от неживого**
- **организовать внутри клетки компартменты с различными свойствами**
- **контролировать проникновение в клетку и выход из нее метаболитов**
- **служить запасом ряда биологически активных соединений (арахидоната, холестерина, сфингозина, инозитол-трис-фосфата)**
- **реагировать на внешние сигналы (хемо-, электро- и механорецепторы)**

Полупроницаемый барьер.

Small uncharged polar molecules

CO₂
N₂
O₂

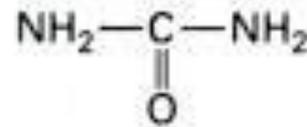


Ethanol



Water
Urea

H₂O



Large uncharged polar molecules

Glucose



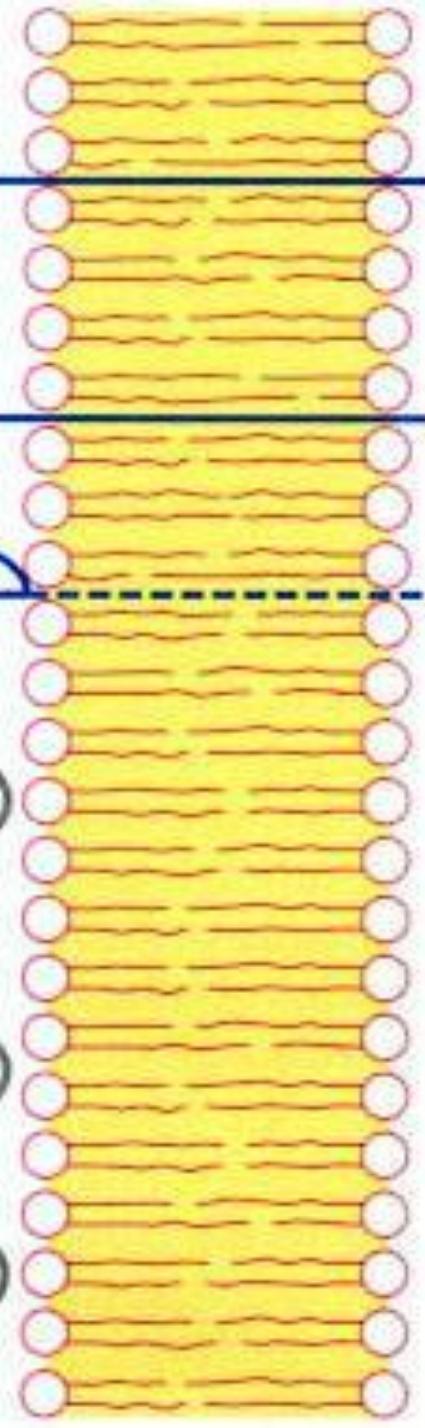
Ions

K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺,
Cl⁻, HCO₃⁻,
HPO₄²⁻

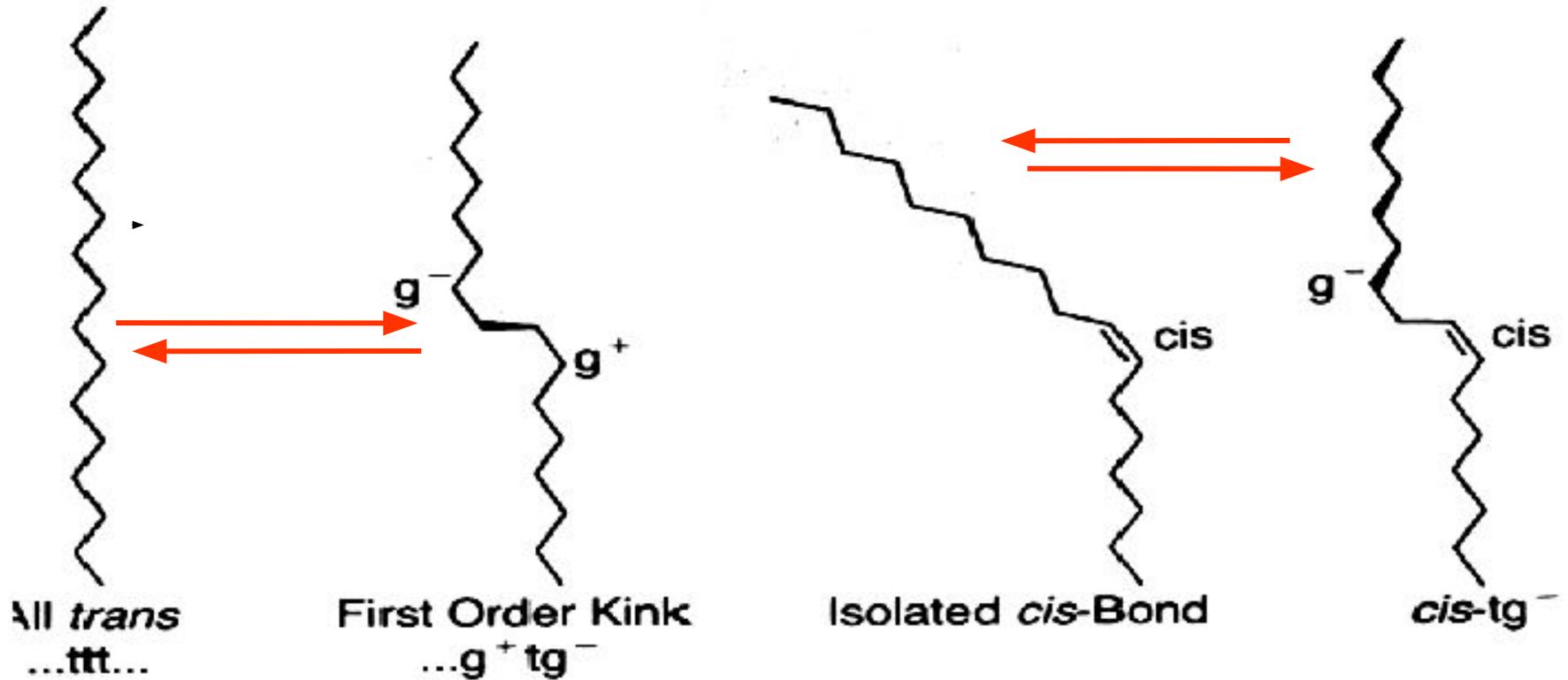


Charged polar molecules

Amino acids
ATP
Glucose 6-phosphate



Формирование дефектных зон в липидном бислое лежит в основе неспецифической диффузии



Полупроницаемый барьер.

Small uncharged polar molecules

CO_2
 N_2
 O_2

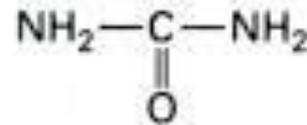


Ethanol



Water
Urea

H_2O



Large uncharged polar molecules

Glucose



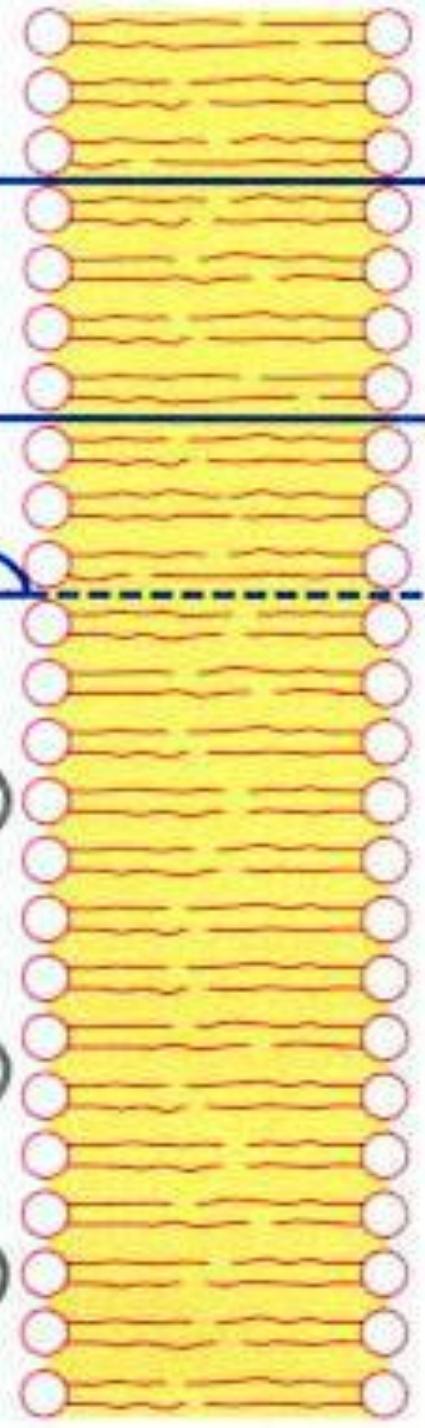
Ions

K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ,
 Cl^- , HCO_3^- ,
 HPO_4^{2-}



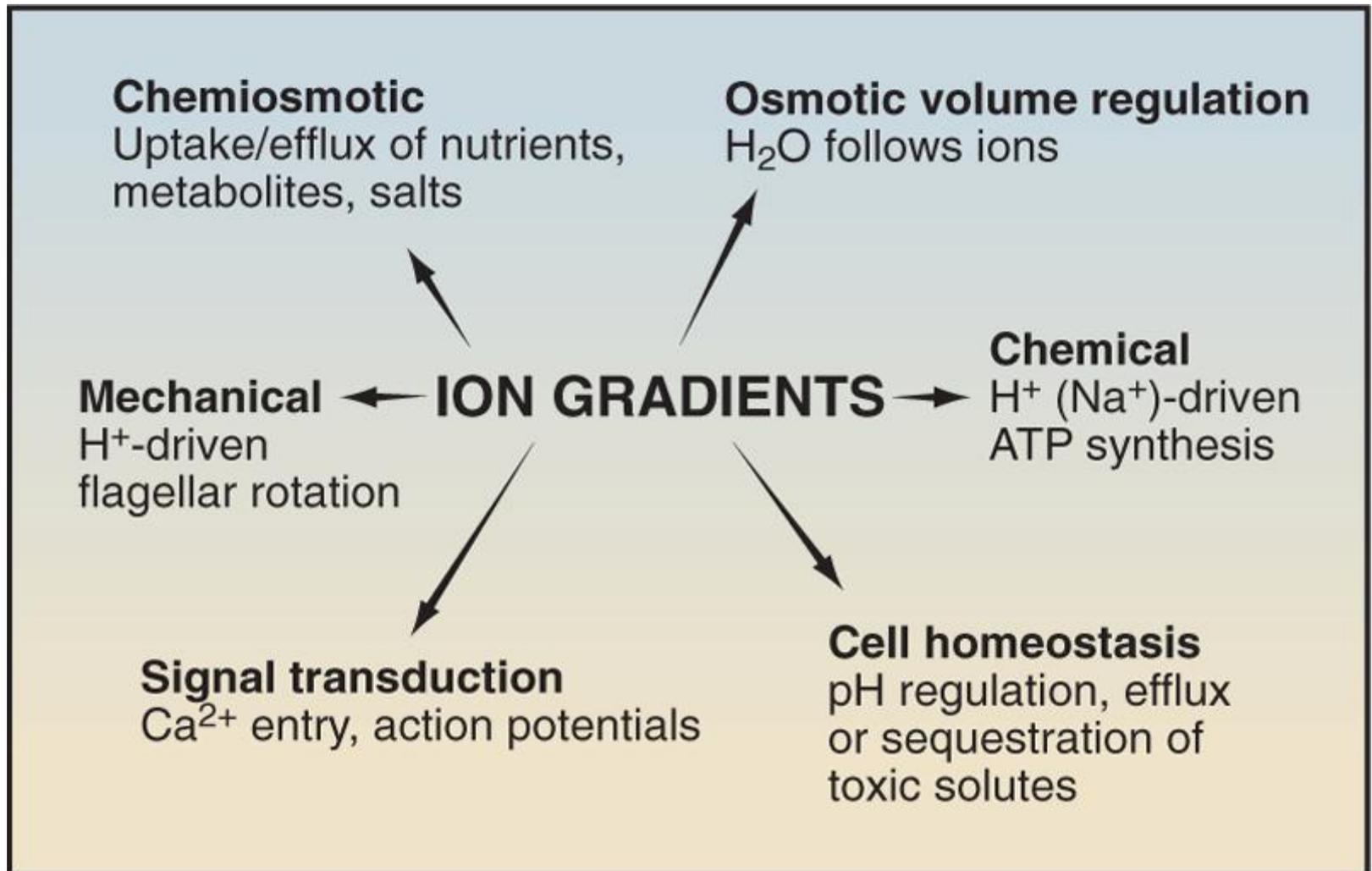
Charged polar molecules

Amino acids
ATP
Glucose 6-phosphate



Содержание основных ионов (мМ) в клетках и внеклеточной жидкости различных животных, в сравнении с составом морской воды

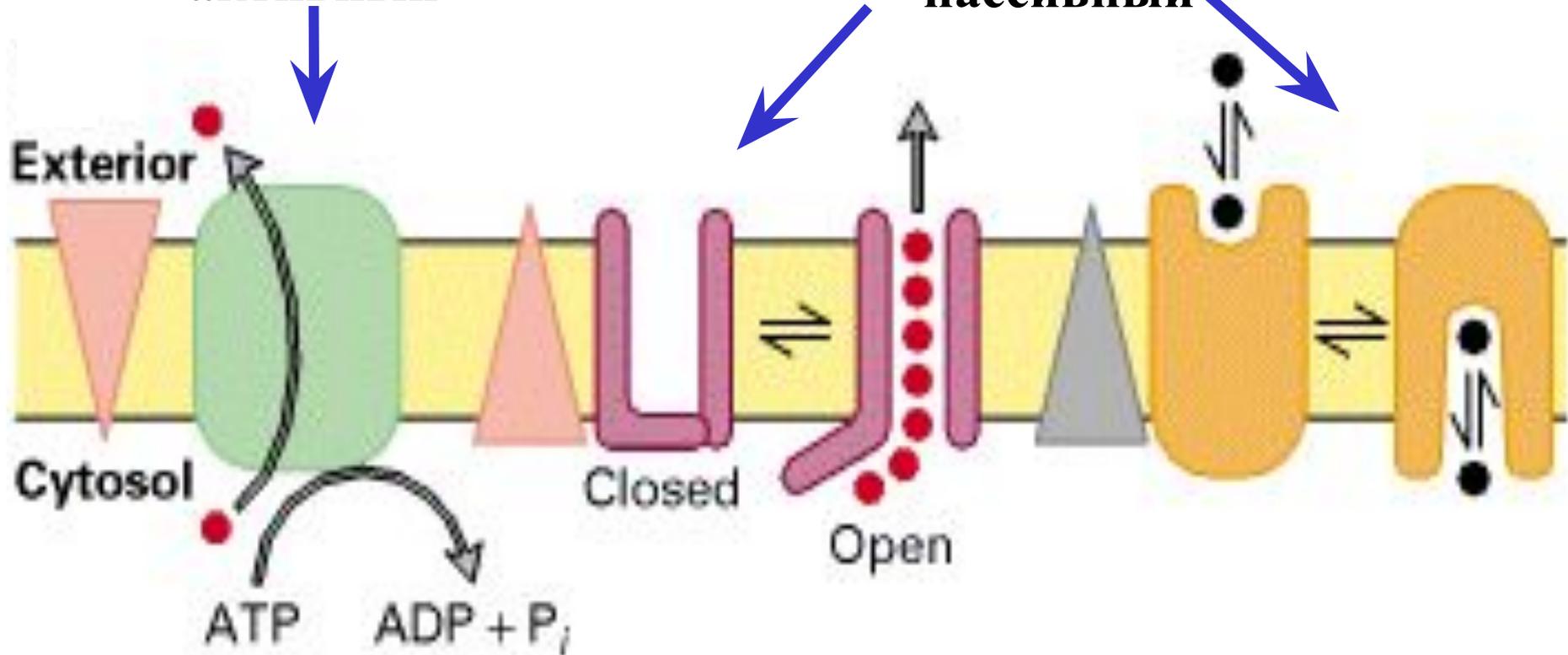
Объект	Натрий	Калий	Кальций	Магний	Хлор
<i>Крыса</i>					
мышцы	27	101	1,5	11,0	16
плазма крови	145	6,2	3,1	1,6	116
<i>Лягушка</i>					
мышцы	24	85	2,5	11,3	10
плазма крови	104	2,5	8,5	1,2	74
<i>Осьминог</i>					
мышцы	81	101	3,7	12,7	93
плазма крови	525	12,2	11,6	57,2	480
<i>Морская вода</i>	440	9,5	9,6	56,0	535



Транспортные белки: помпы, каналы, транспортеры

Первичный,
активный

Вторичный,
пассивный



ATP-powered pump

($10^0 - 10^3$ ions/s)

Ion channel

($10^7 - 10^8$ ions/s)

Transporter

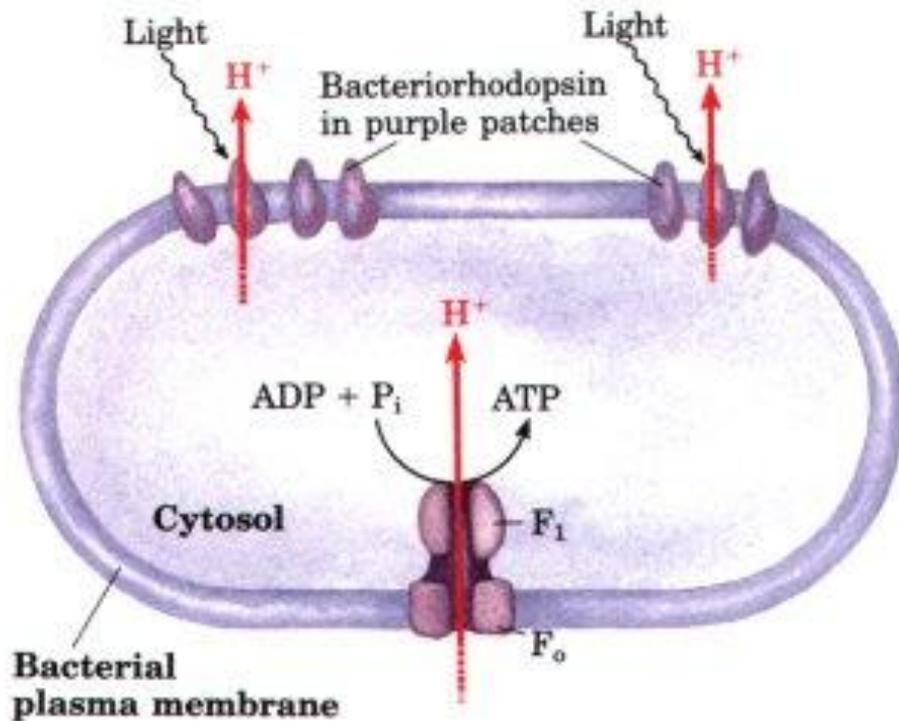
($10^2 - 10^4$ molecules/s)

Мембранные помпы

Источник энергии	название	ион	распространение
Свет	Bacteriorhodopsin	H⁺	Halobacteria
	Halorhodopsin	Cl⁻	Halobacteria
Свет	Photoredox	H⁺	Фотосинтезирующие организмы
Потенциал	Electron transport chain NADH oxidase	H⁺	Митохондрии, бактерии
		Na⁺	Alkalophilic bacteria
Декарбоксилирование	Ion-transporting decarboxylases	Na⁺	Бактерии
Пирофосфат	H⁺-pyrophosphatase	H⁺	Вакуоли растений, грибы, бактерии
АТФ	Транспортные АТФ азы	Ионы, соли	универсальные

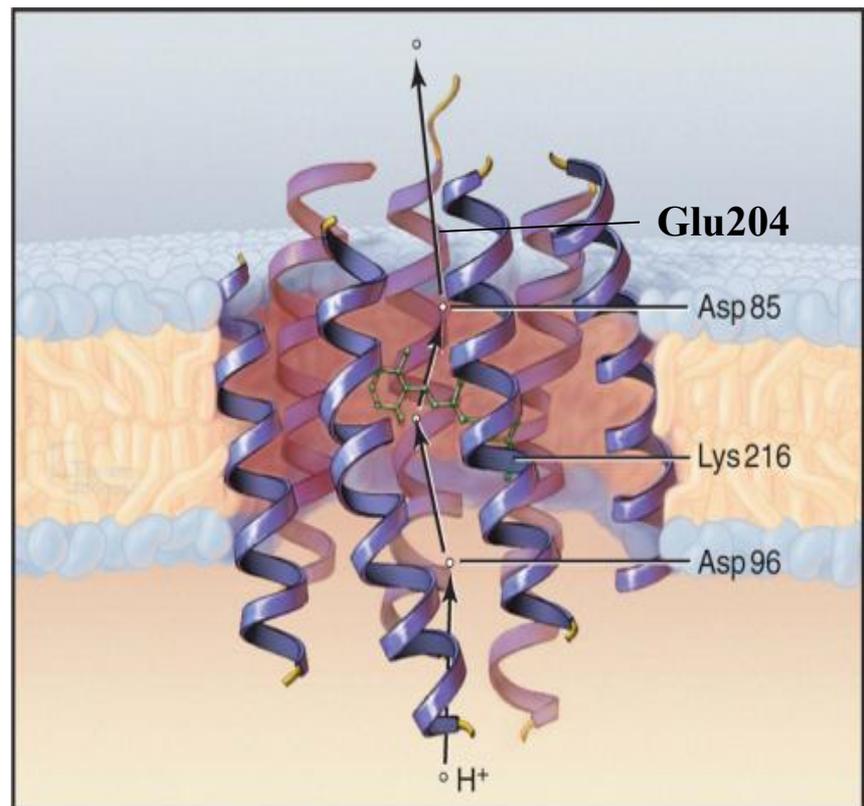
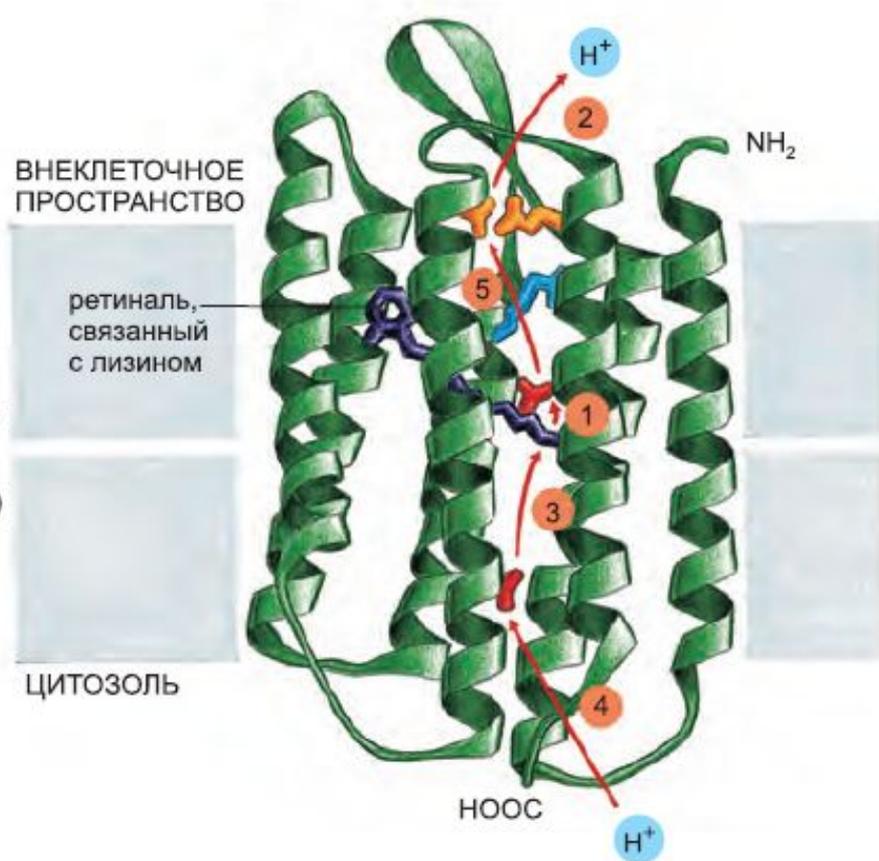
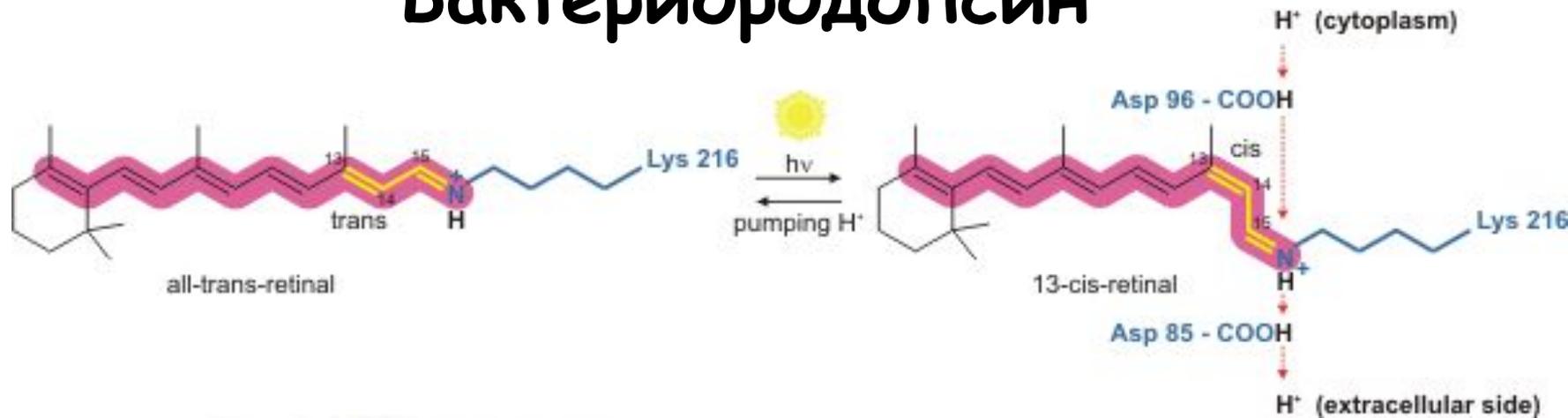
Бактериородопсин

Энергия света

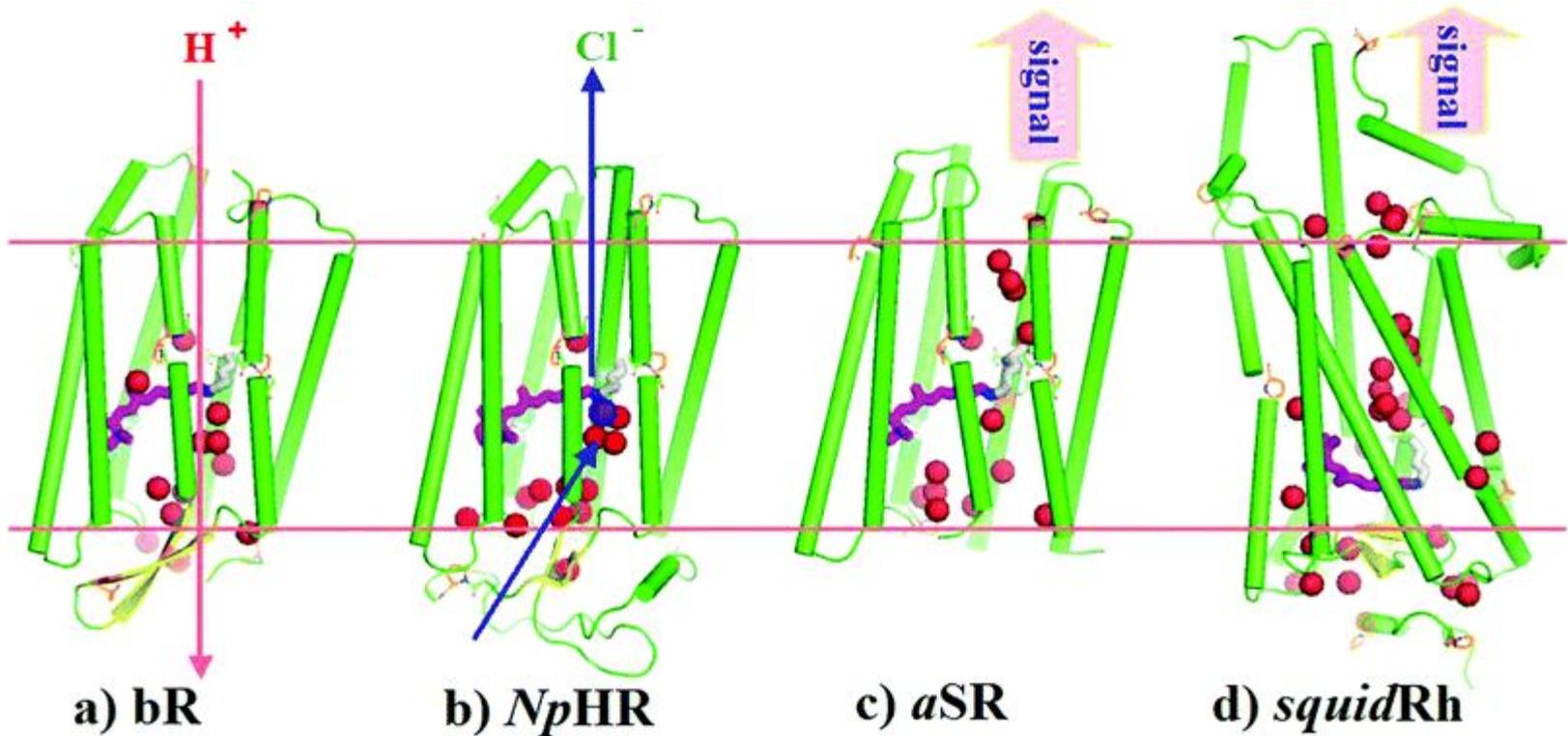


Halobacterium halobium

Бактериородопсин



Родопсины.



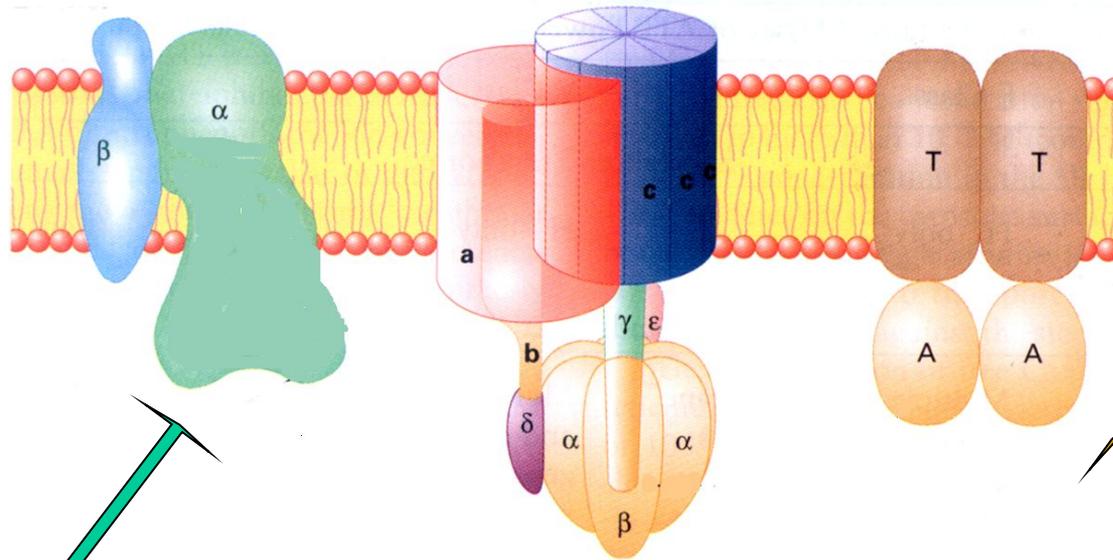
bacteriorhodopsin

halorhodopsin

sensory rhodopsin

squid rhodopsin

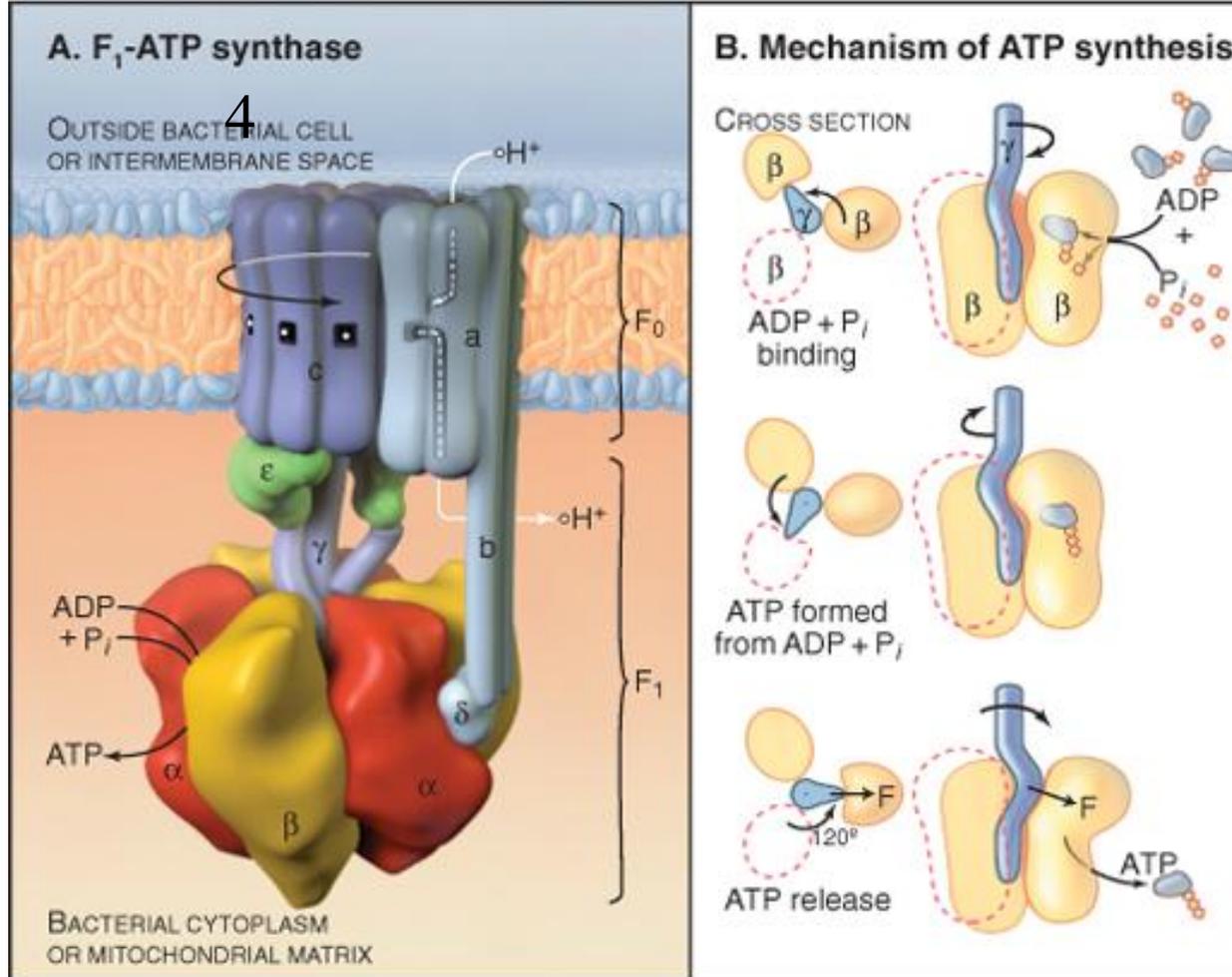
Типы насосов (транспортных АТФаз)



**Семейство
АТФаз
Р-типа**

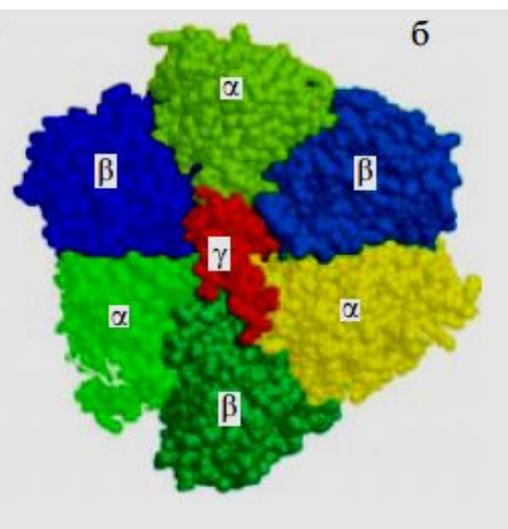
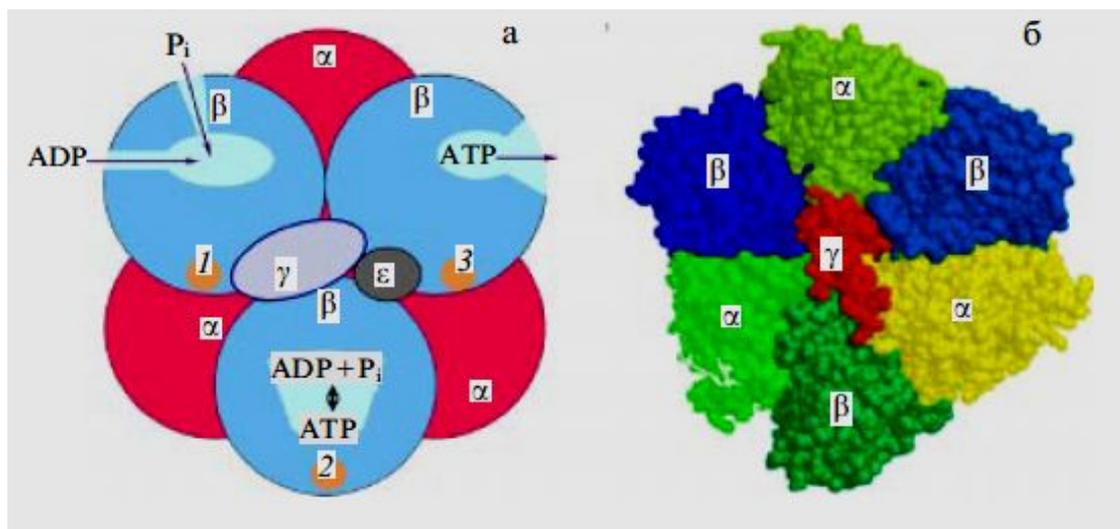
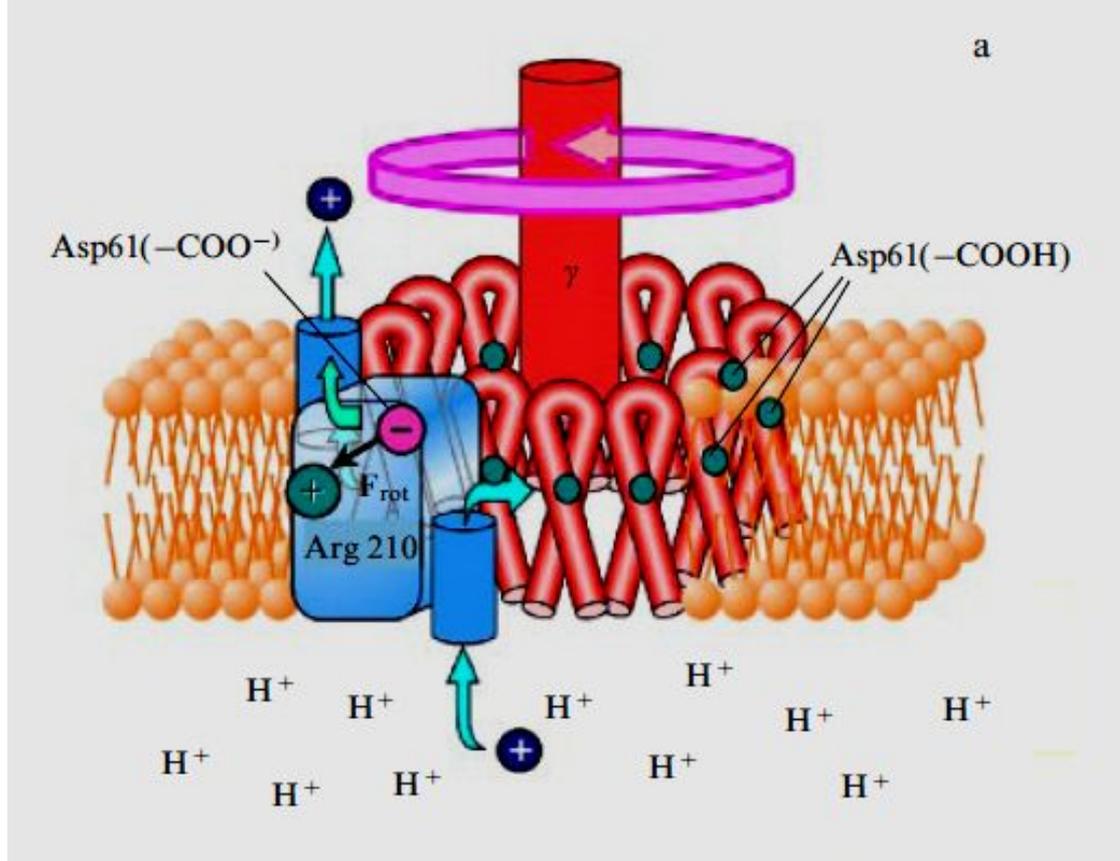
**Семейство
АТФаз F- и
V-типа**

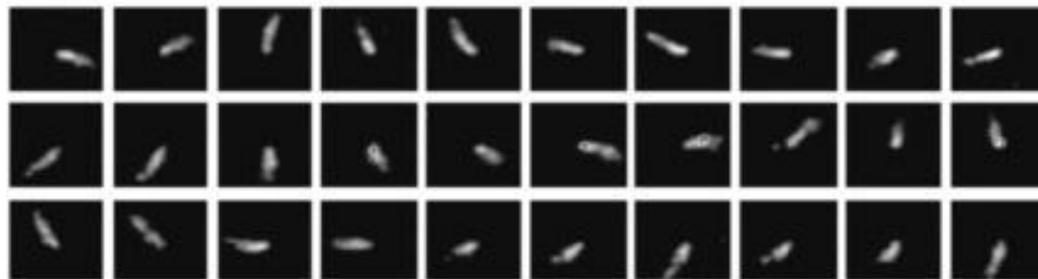
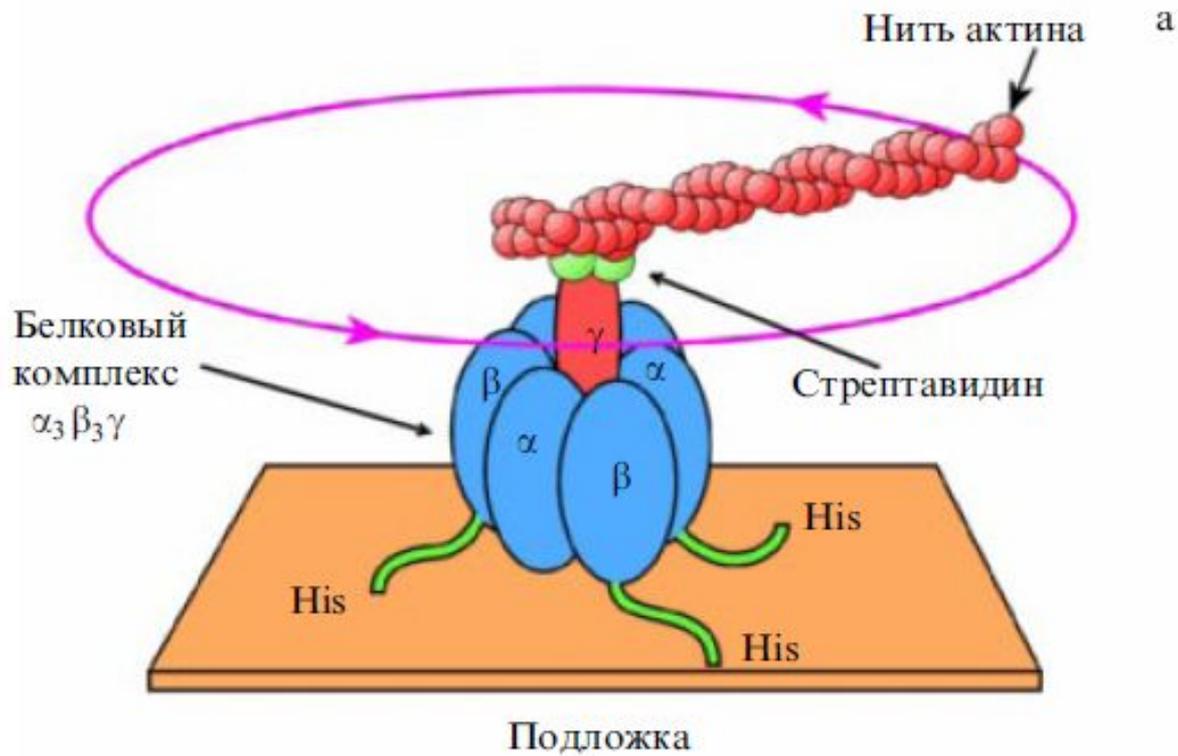
**Семейство
АТФаз ABC**



Аспарагиновая кислота

1. Конформация O – связывающий центр доступен для АДФ и Φ_{H}
2. Конформация L – связывание АДФ и Φ_{H} с низким сродством
3. Конформация T – связывание АДФ и Φ_{H} с высоким сродством

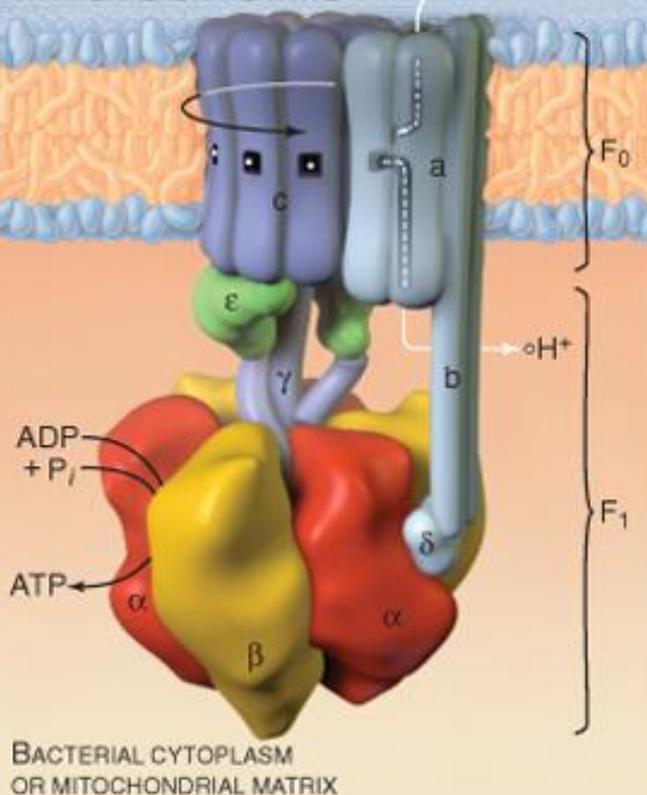




A. F₁-ATP synthase

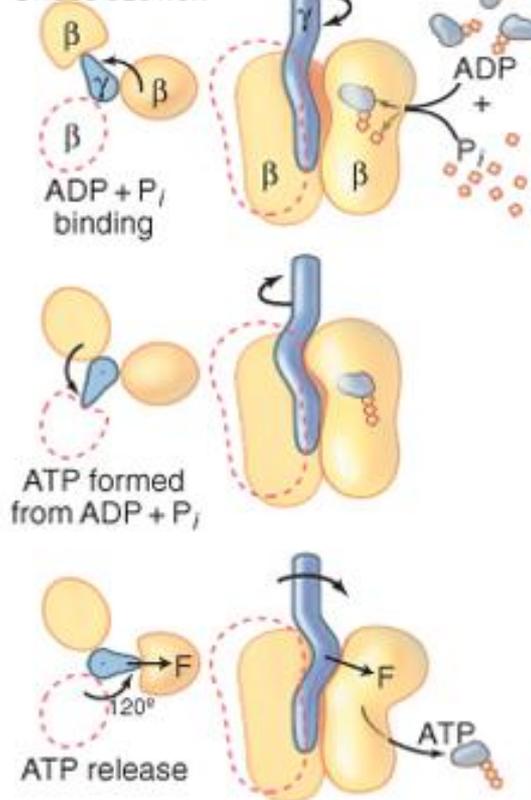
4

OUTSIDE BACTERIAL CELL
OR INTERMEMBRANE SPACE



B. Mechanism of ATP synthesis

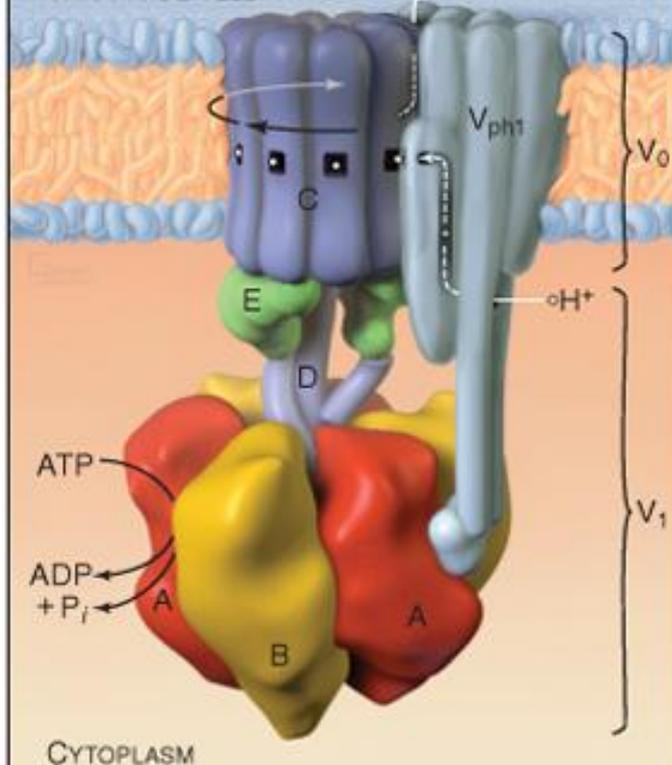
CROSS SECTION



C. V₁-ATPase

2

VACUOLE LUMEN
OR OUTSIDE CELL



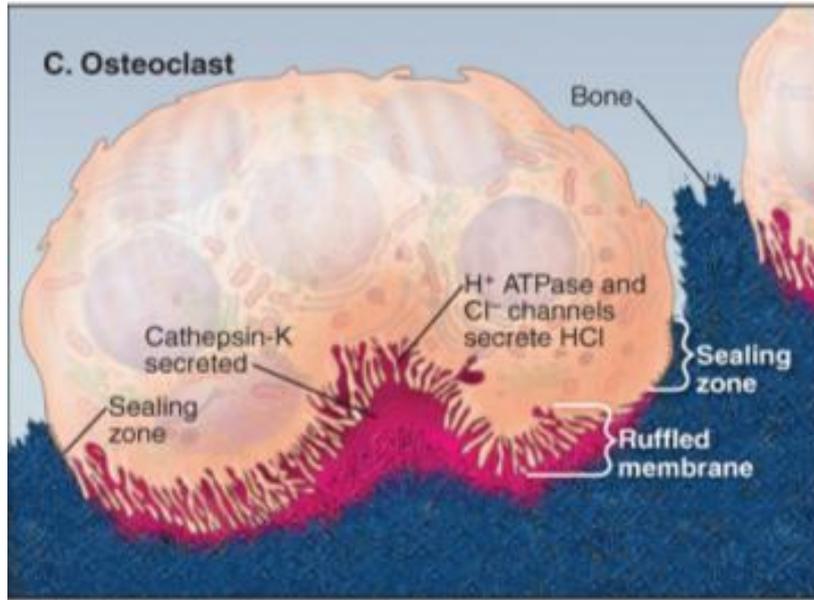
© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

Аспарагиновая кислота

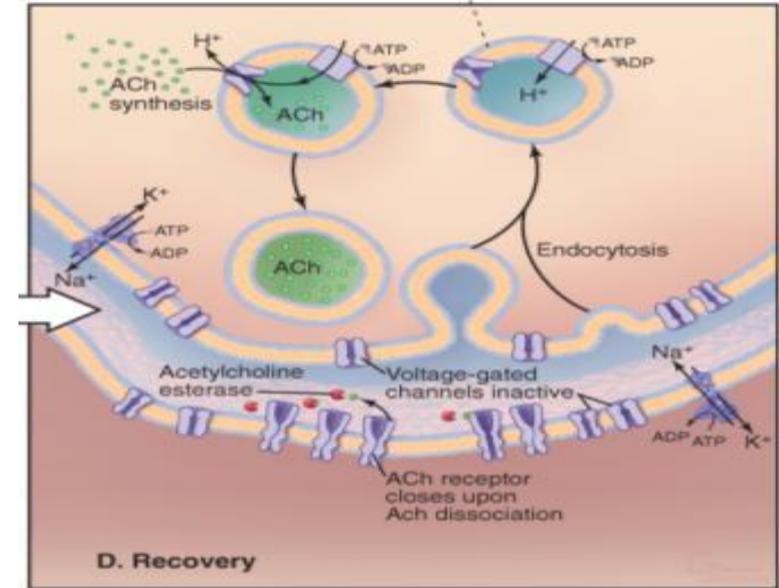
Глутаминовая к-та

1. Конформация O – связывающий центр доступен для АДФ и Ф_н
2. Конформация L – связывание АДФ и Ф_н с низким сродством
3. Конформация T – связывание АДФ и Ф_н с высоким сродством

Роль АТФаз V-типа в обеспечении функций различных клеток

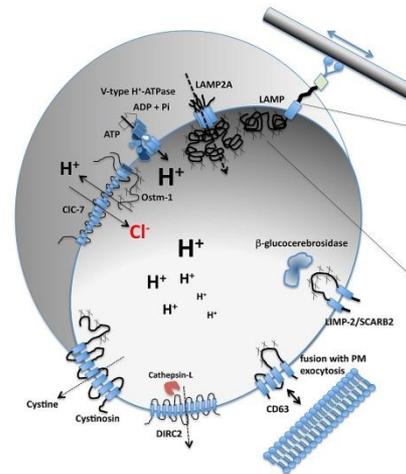
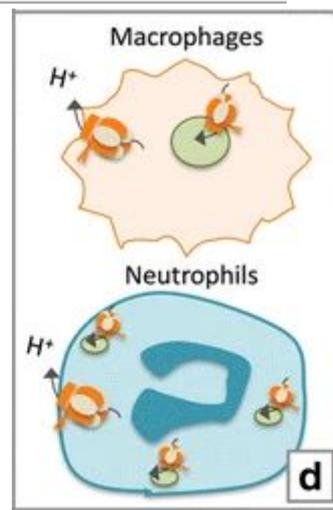
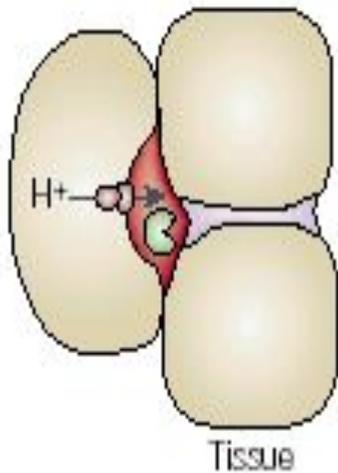


Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com



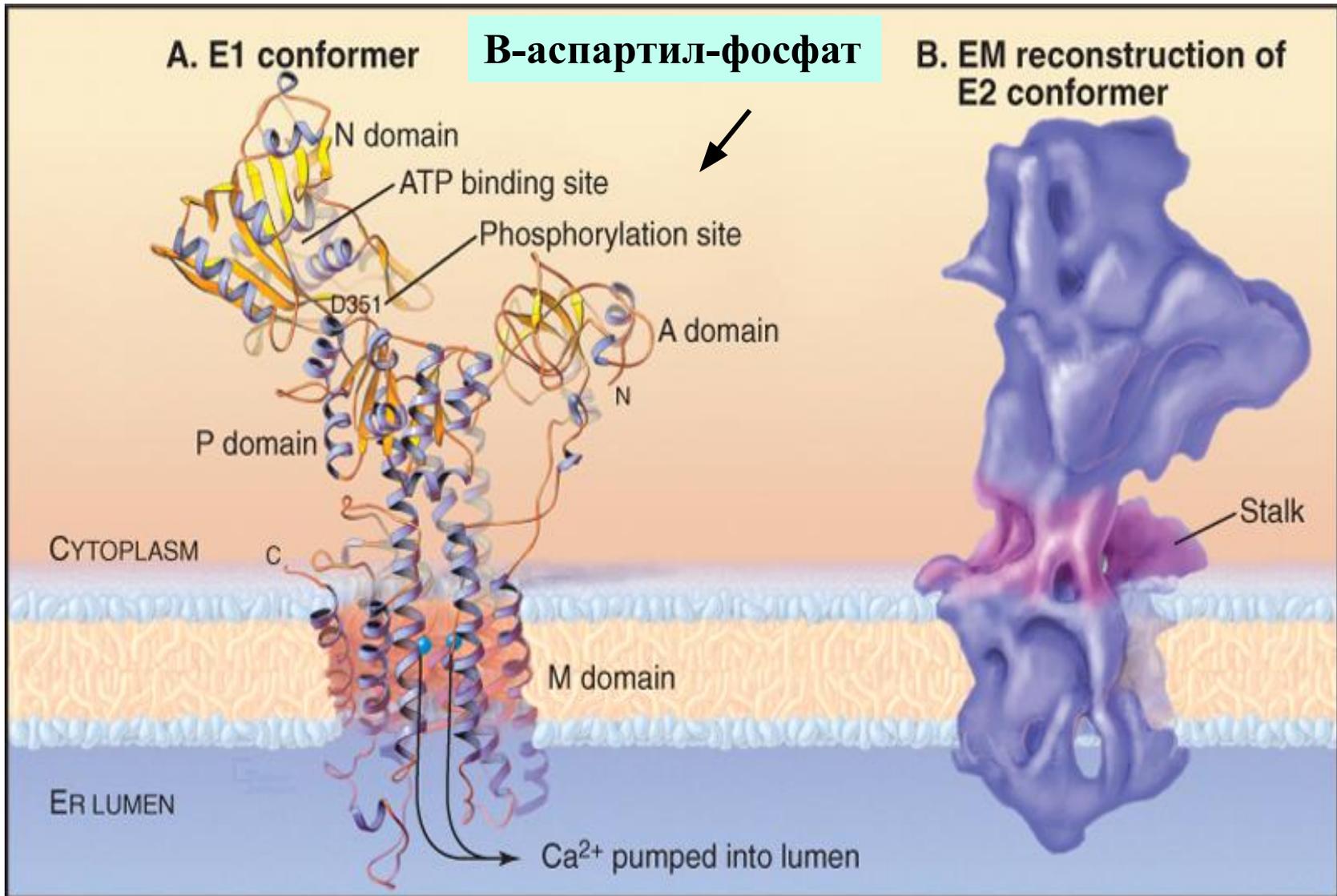
gy 2e - www.studentconsult.com

Tumour cell



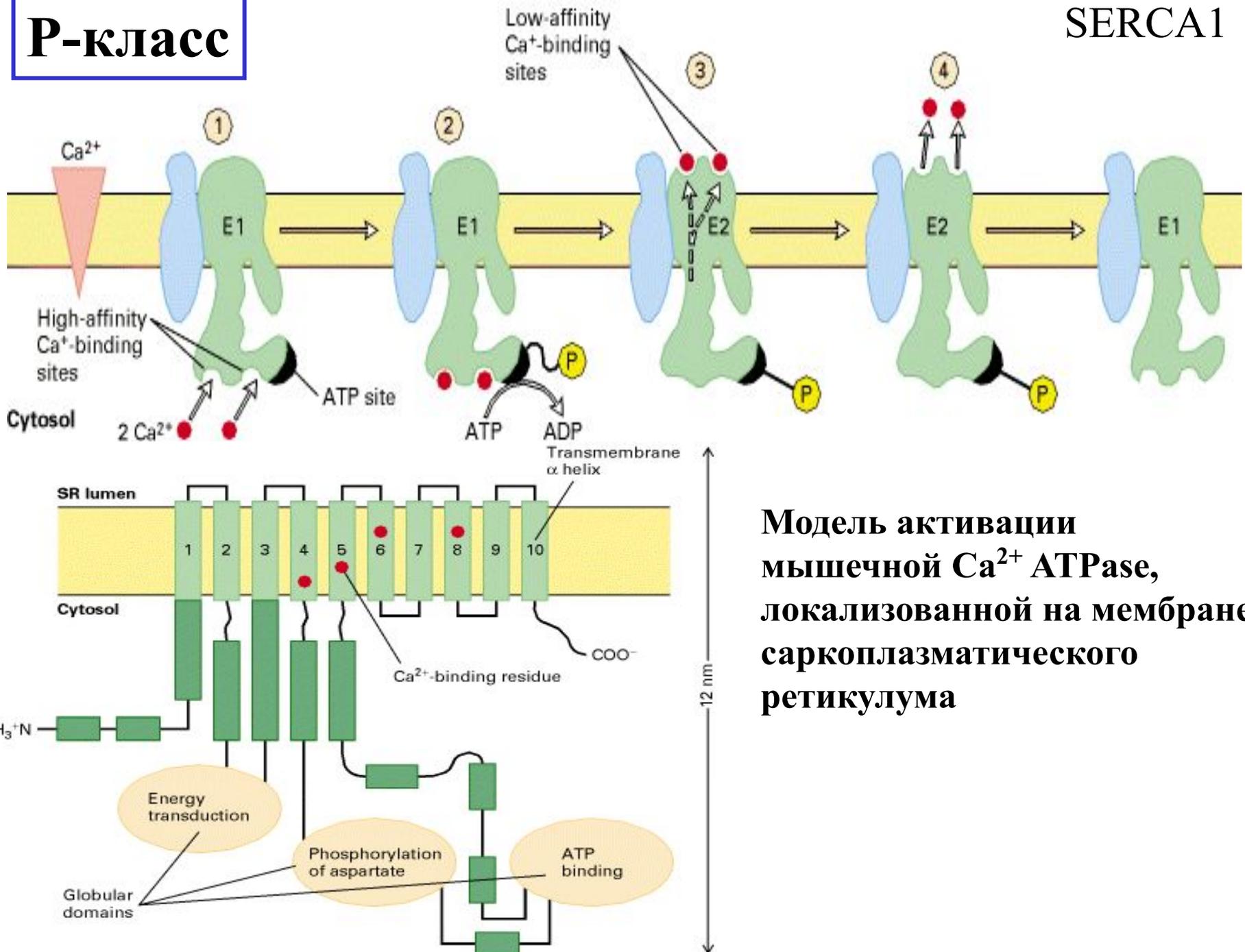
Передача сигнала, рецепторы

Помпы	Субъединицы	Расположение	Субстрат	Функции
Семейство P- АТРаз (E1E2)				
Na ⁺ K ⁺ -ATPase	2	Плазматическая мембрана	3 Na ⁺ на 2 K ⁺	Создание Na ⁺ , K ⁺ градиента
H ⁺ K ⁺ -ATPase	2	Плазматическая мембрана клеток кишечника и желудка	1 H ⁺ на 1 K ⁺	Защита среды
SERCA Ca-ATPase	1	Саркоплазматический ретикулум, ЭПР	2 Ca ²⁺ на 2 H ⁺	Снижение концентрации Ca ²⁺ в цитоплазме
PMCA Ca-ATPase	1	Плазматическая мембрана	1 Ca ²⁺ на 1 H ⁺	Снижение концентрации Ca ²⁺ в цитоплазме
H ⁺ -ATPase	1	Плазматическая мембрана дрожжей, растений, протозоа	1 H ⁺	Создание протонного градиента

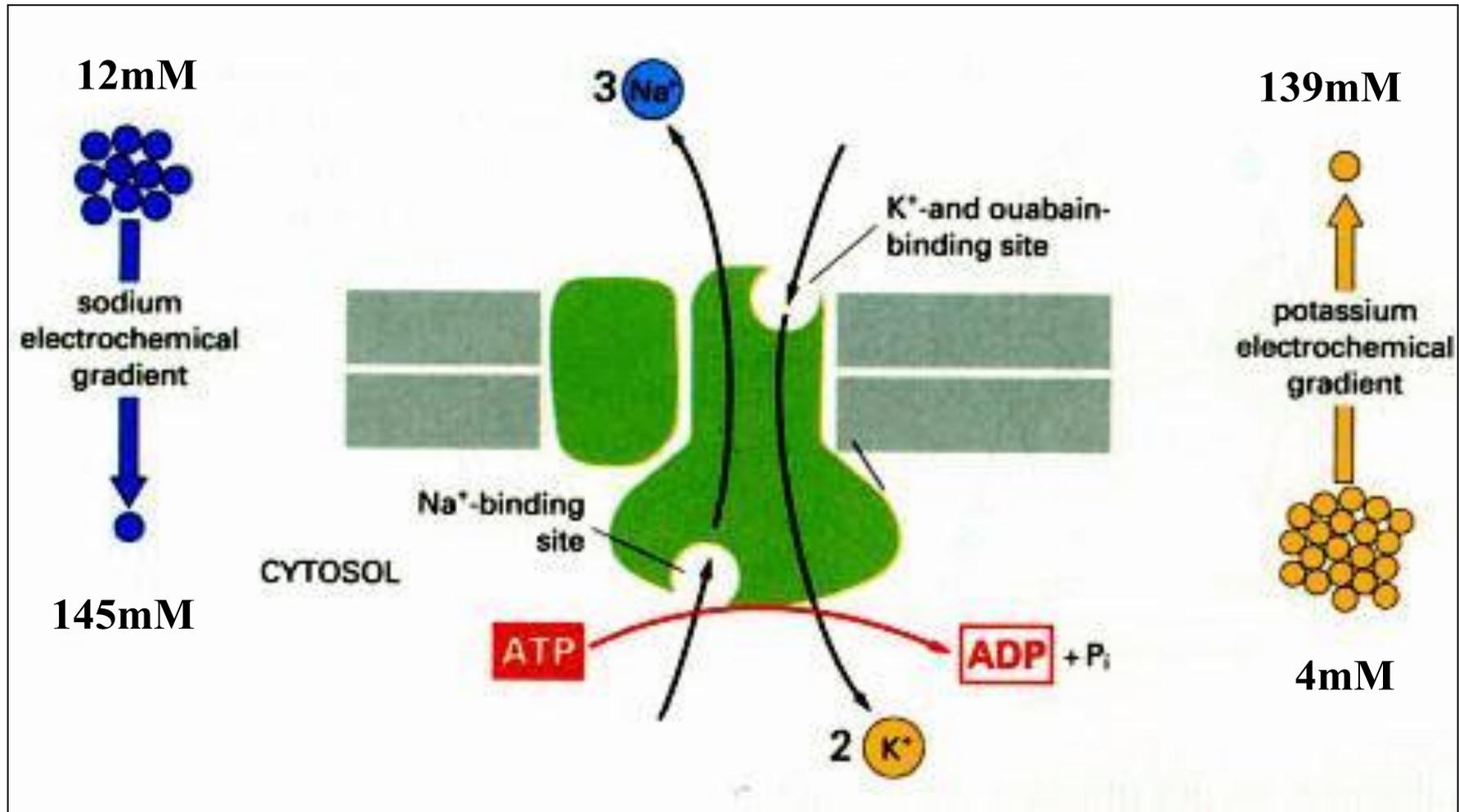


P-класс

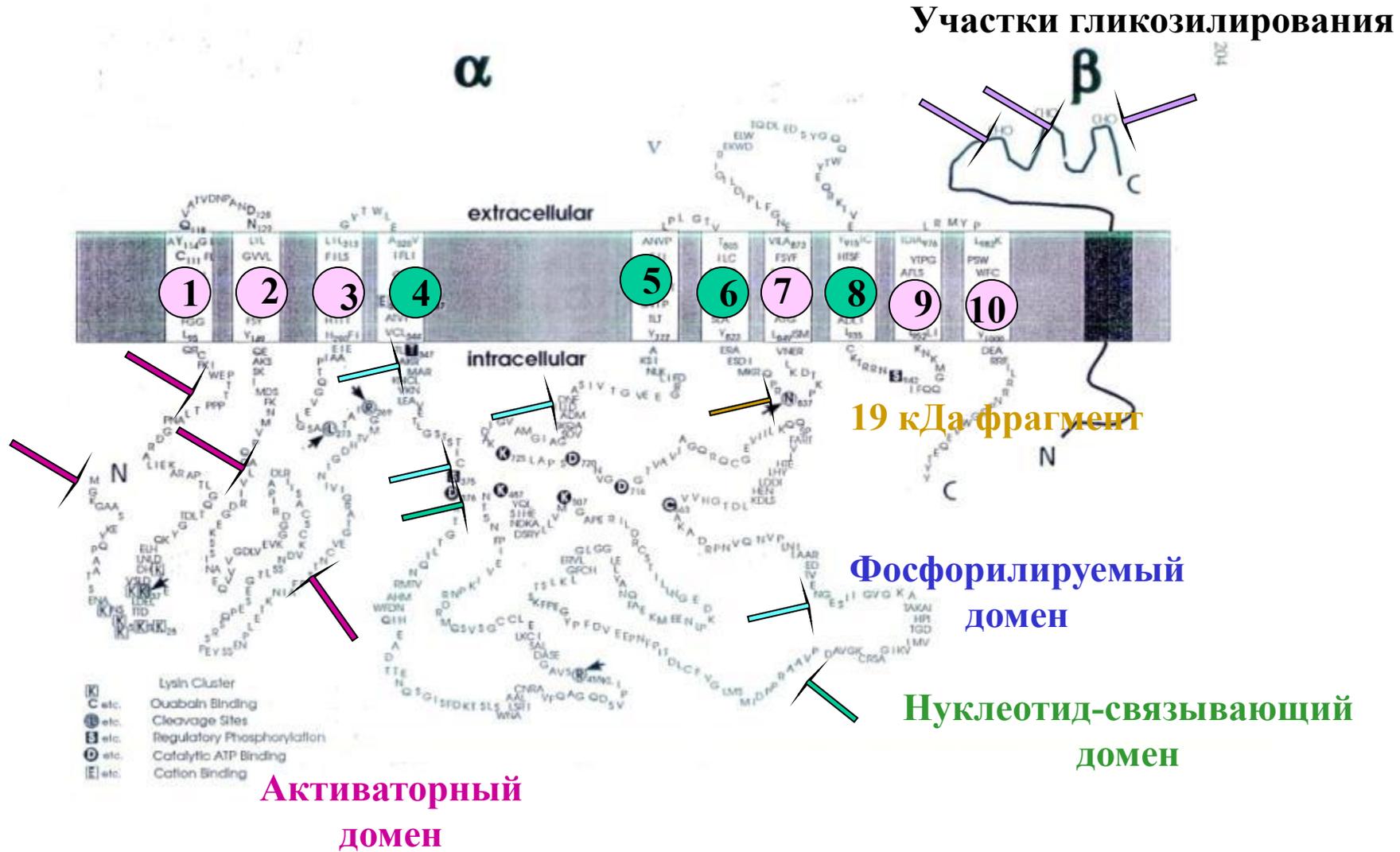
SERCA1



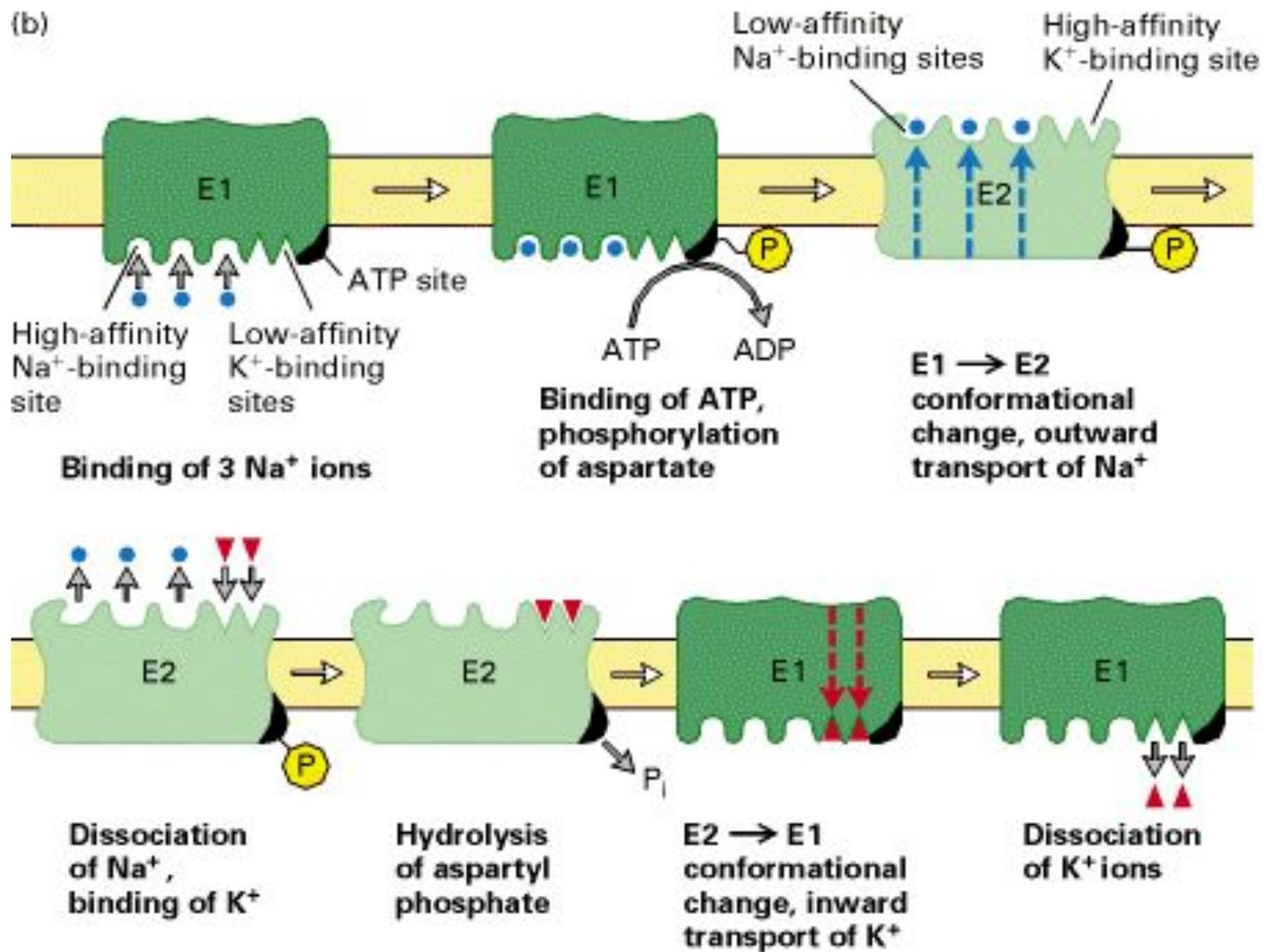
**Модель активации
мышечной Ca²⁺ АТРase,
локализованной на мембране
саркоплазматического
ретикулула**



Структура Na,K-АТФазы

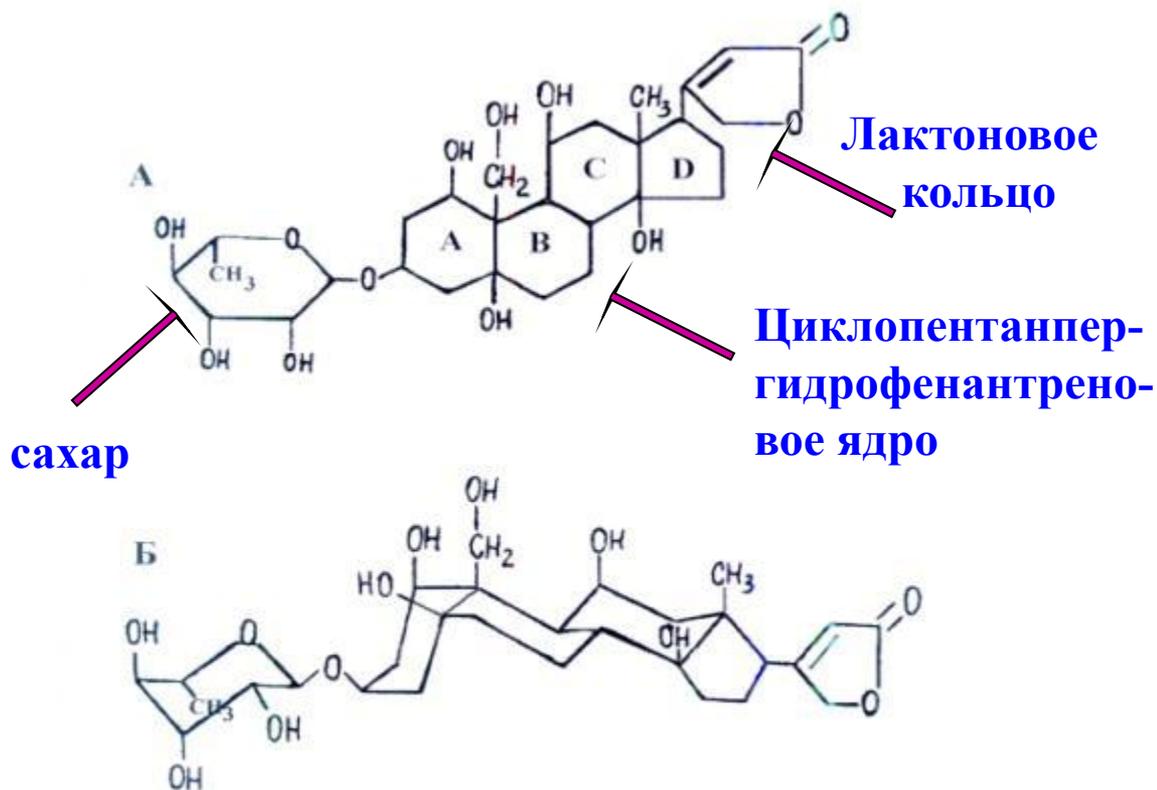


Модель работы Na^+/K^+ АТФазе на плазматической мембране.

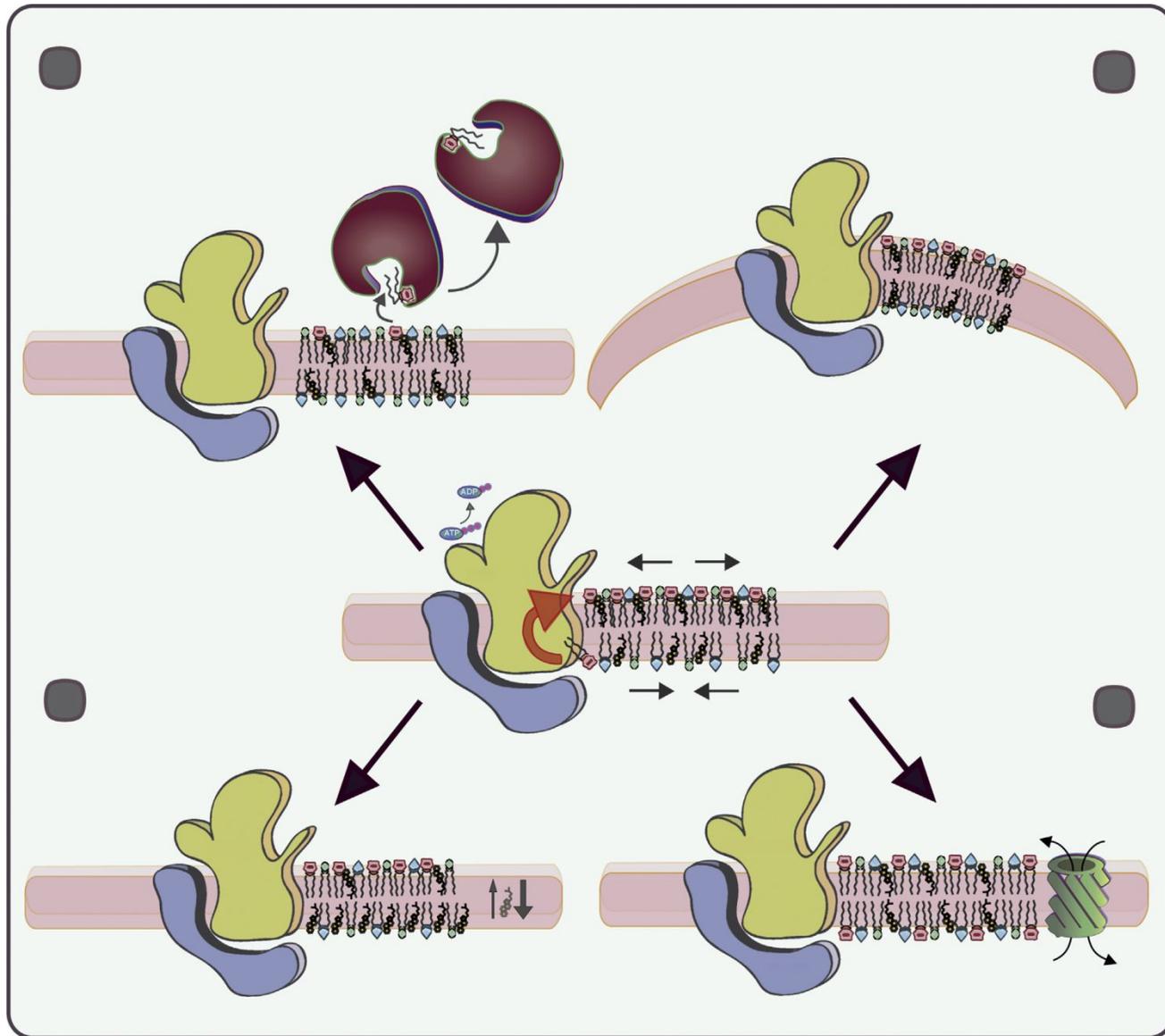


Na,K –АТФаза ингибируется убаином

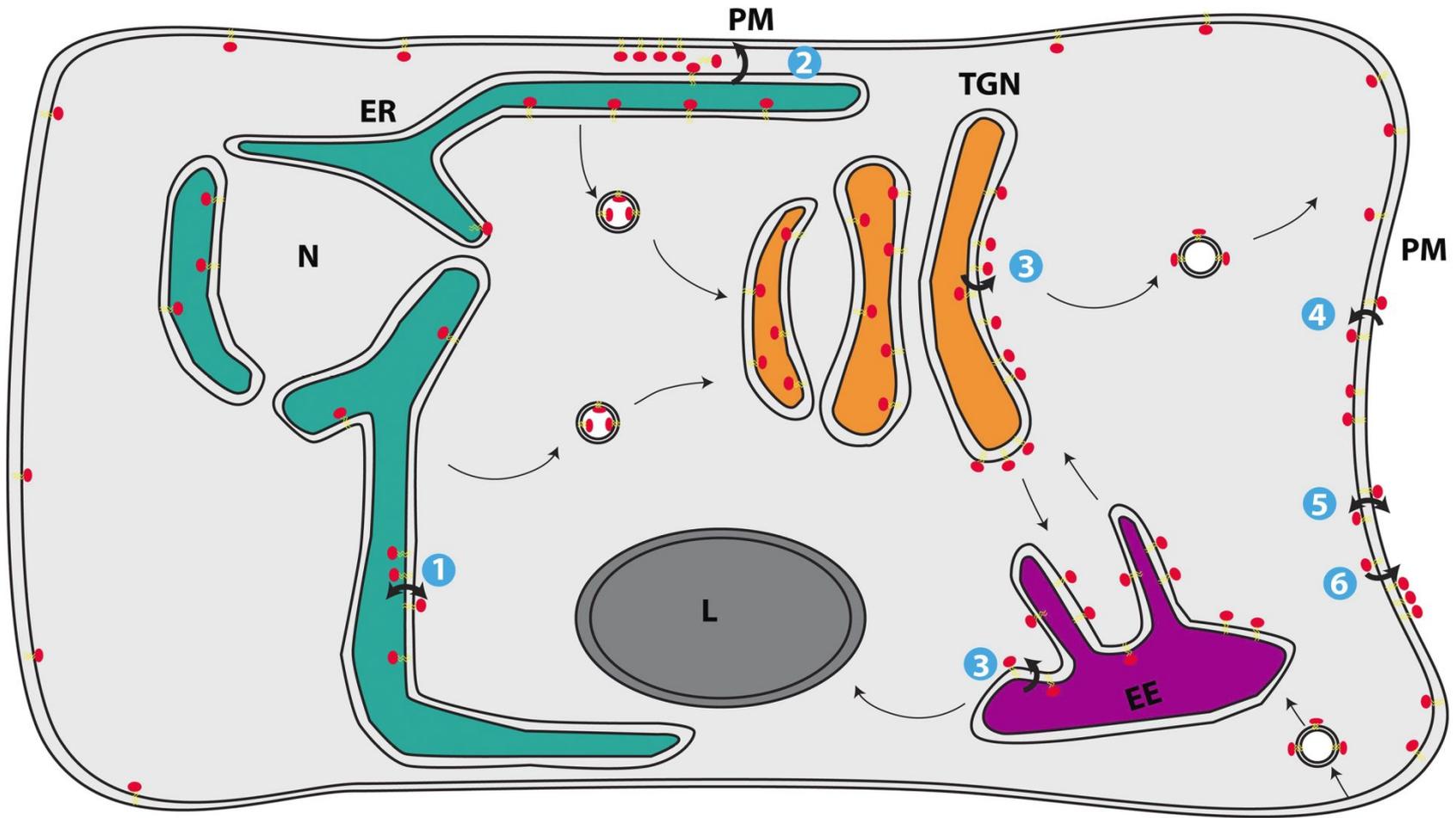
В 1785 году Визеринг начал использовать листья наперстянки для лечения сердечной недостаточности. Действующим началом являлся дигитоксин, соединение, относящееся к сердечным гликозидам – группе стероидных О-гликозидов. Наиболее известным соединением этого ряда является убаин



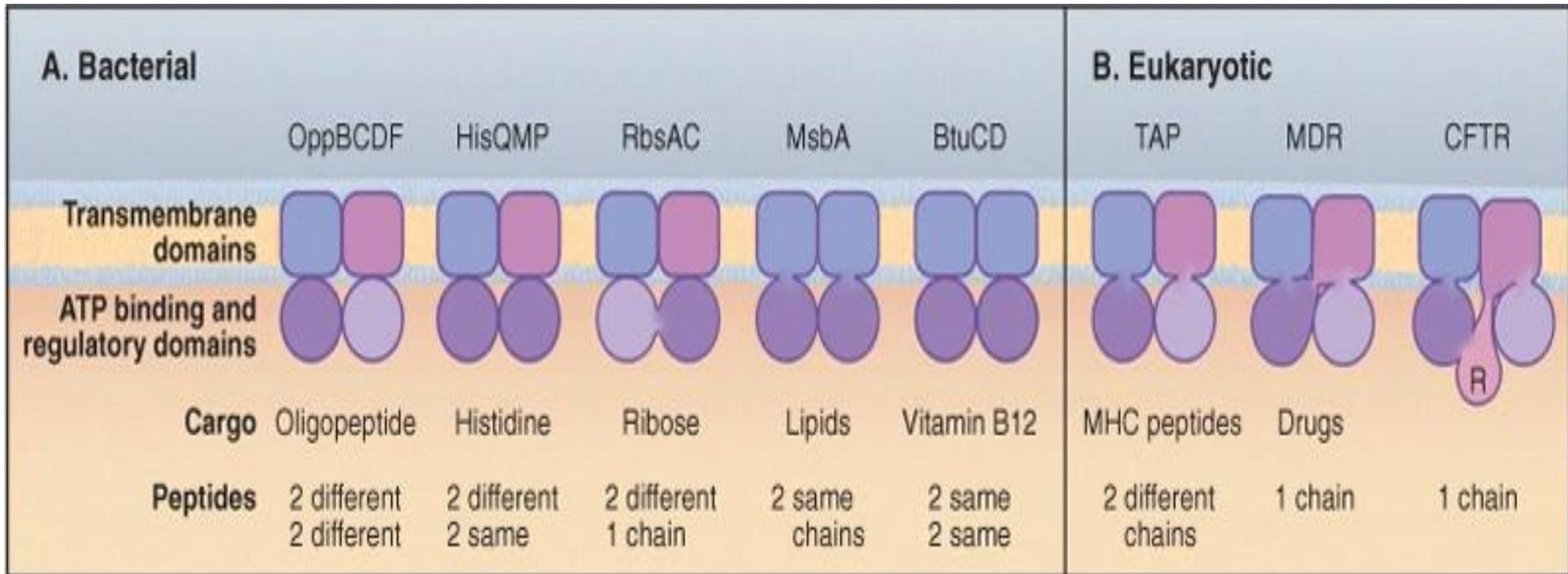
P4-ATPase, флиппаза



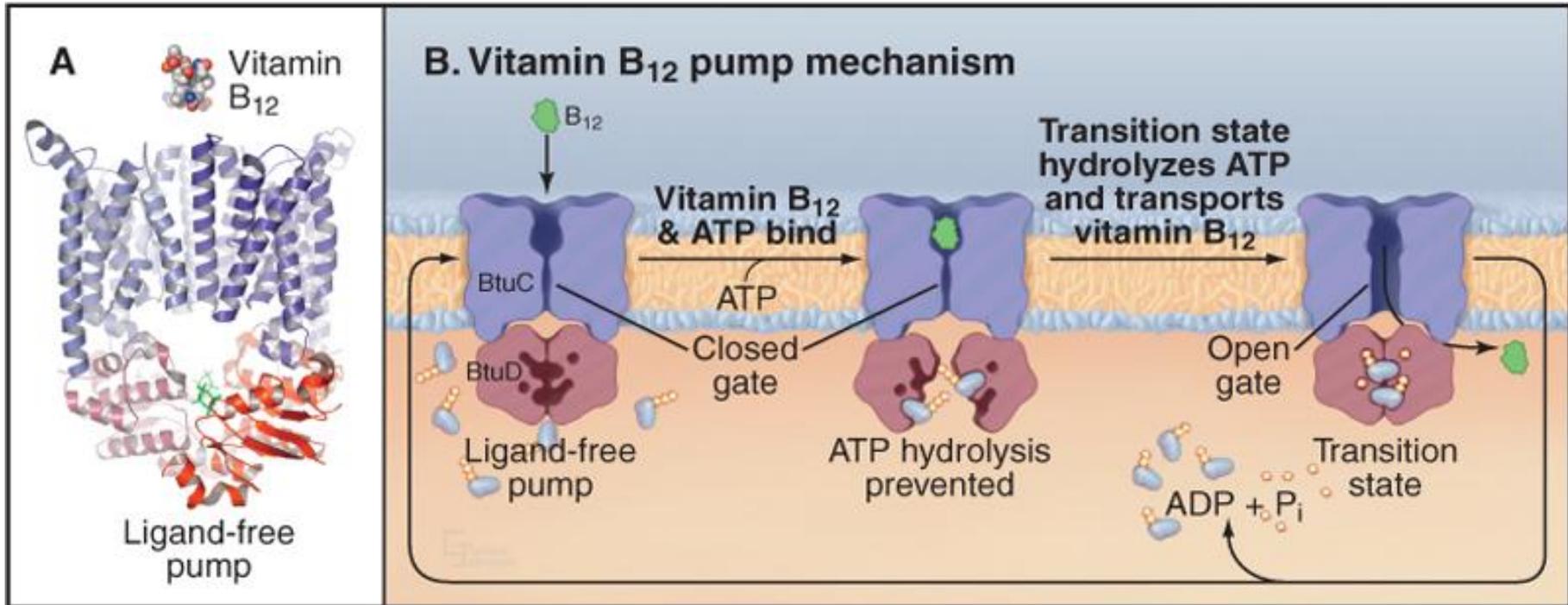
Distribution of PS throughout the cell.



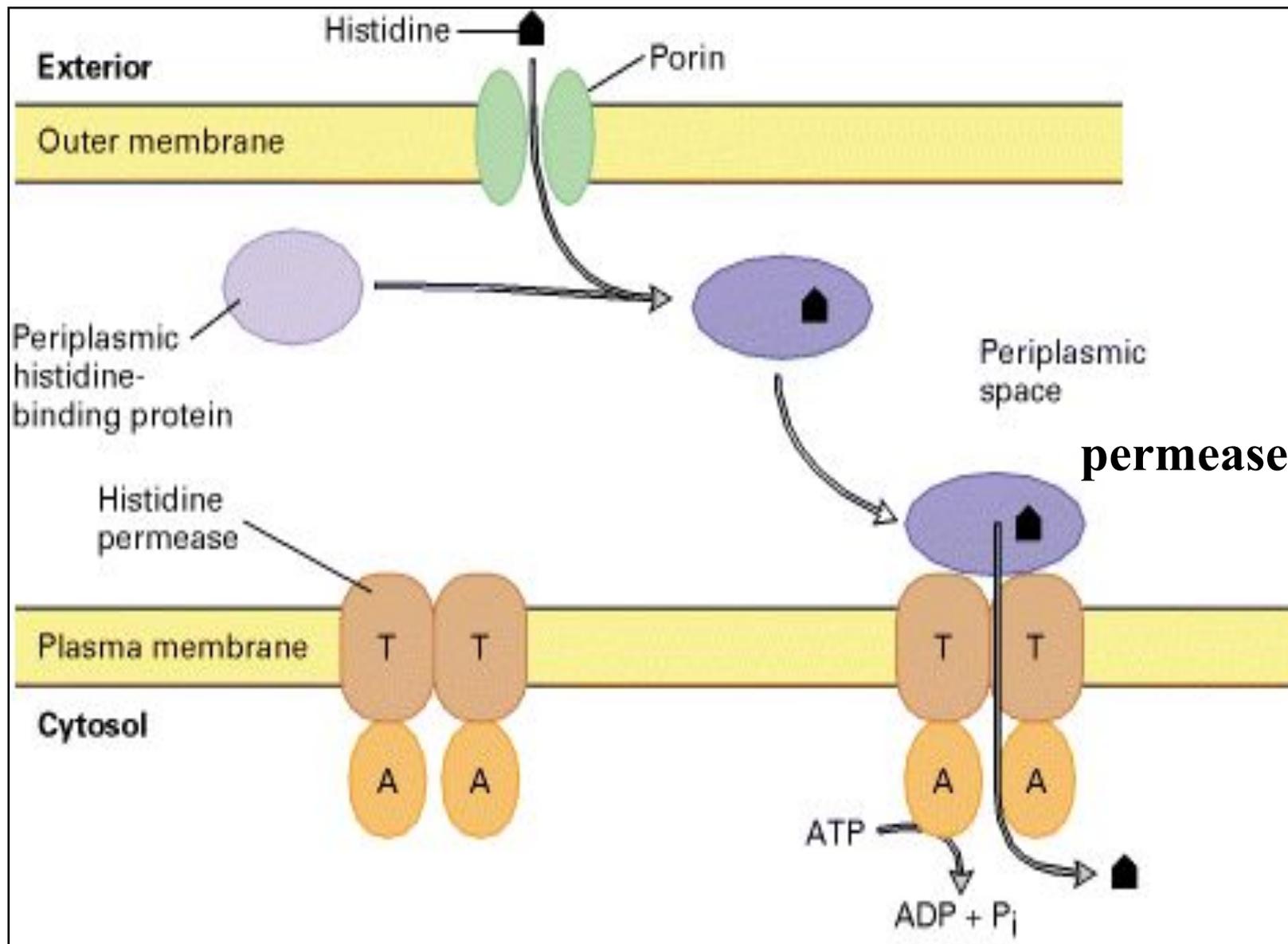
ABC транспортеры (ATP-Binding “Cassette”)



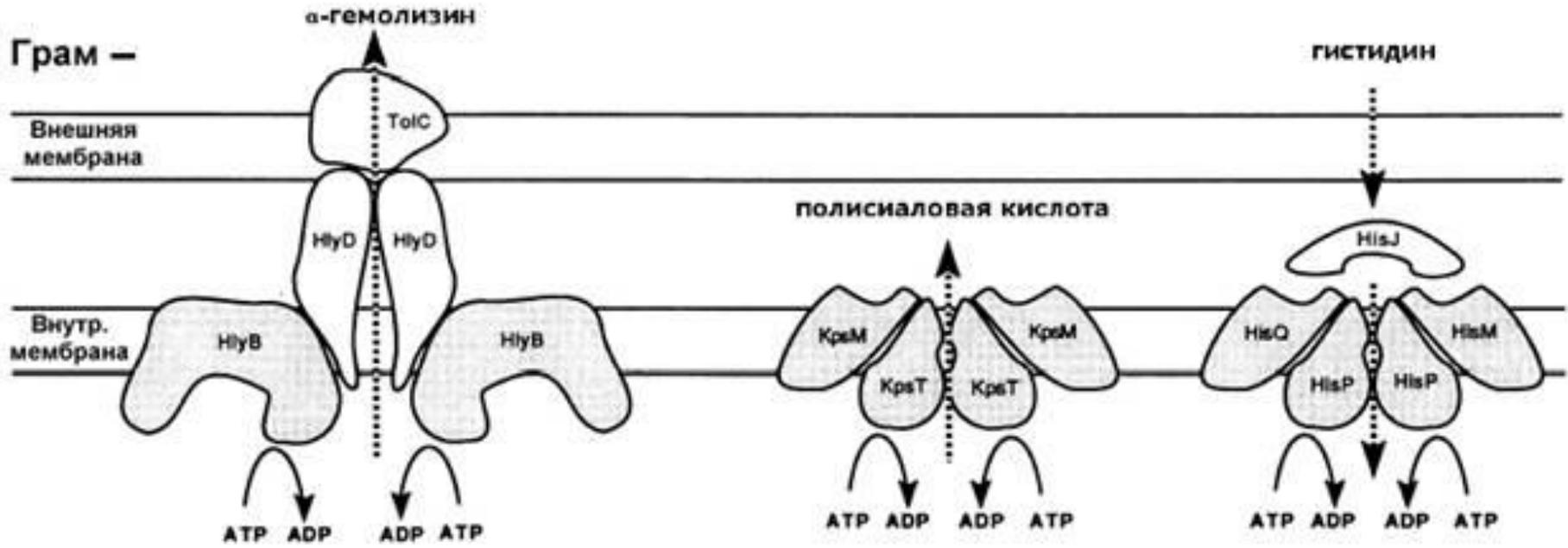
ABC транспортеры (ATP-Binding “Cassette”)



Захват гистидина грамм-отрицательными бактериями

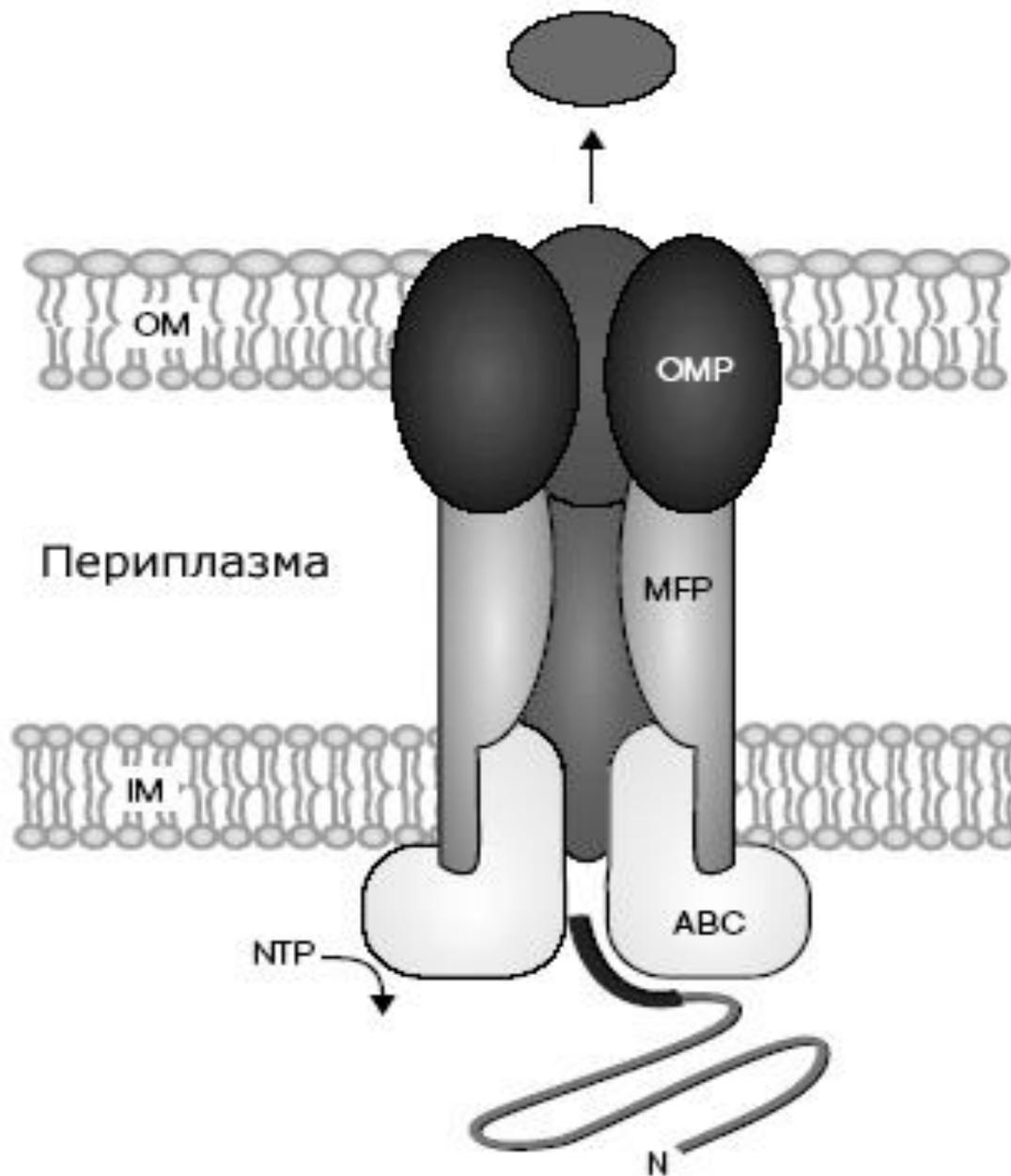


ABC транспортеры



Субстрат	ABC транспортер	MFP	OMP	Организм
Белки				
HlyA (альфа-гемолизин)	HlyB	HlyD	TolC	<i>Escherichia coli</i>
HlyA (альфа-гемолизин)	HlyB	HlyD	TolC	<i>Proteus vulgaris</i>
HlyA (альфа-гемолизин)	HlyB	HlyD		<i>Morganella morganii</i>
AppA (гемолизин)	AppB	AppD		<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
AshA (гемолизин)	AshB	AshD		<i>Actinobacillus suis</i>
LktA (лейкотоксин)	LktB			<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
LktA (лейкотоксин)	LktB	LktD		<i>Pasteurella haemolytica</i>
CyaA (циклолизин)	CyaB	CyaD	CyaE	<i>Bordetella pertussis</i>
PrtA, B, C (протеазы A, B, C)	PrtD	PrtE	PrtF	<i>Erwinia chrysanthemi</i>
AprA (щелочная протеаза)	AprD	AprE	AprF	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Пептиды				
CvaC (колицин V)	CvaB	CvaA	TolC	<i>Escherichia coli</i>
CylL (гемолизин)	CylB			<i>Enterococcus faecalis</i>
SpaS (субтилин)	SpaB	SpaD		<i>Bacillus subtilis</i>
NisA (низин)	NisT			<i>Lactococcus lactis</i> 6F3
EpiA (эпидермин)	EpiT			<i>Staphylococcus epidermidis</i>
CF (ф-р компетентности)	ComA	ComB		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
PedA (педиоцин PA-1)	PedD			<i>Pediococcus acidilactici</i>
LcnA (лактококцин)	LcnC	LcnD		<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>
McbA (микроцин B17)	McbEF			<i>Escherichia coli</i>
Небелковые субстраты				
Капсулярный полисахарид	KpsMT			<i>Escherichia coli</i> K5
Капсулярный полисахарид	KpsMT			<i>Escherichia coli</i> K1
β -1,2-глюкан	NdvA			<i>Rhizobium meliloti</i>
β -1,2-глюкан	ChvA			<i>Agrobacterium tumefaciens</i>
Доксирубицин	DrrAB			<i>Streptomyces peucetius</i>
Капсулярный полисахарид	BexABC			<i>Haemophilus influenzae</i>
Капсулярный полисахарид	CtrBCD			<i>Neisseria meningitidis</i>
Гем цитохрома c	CycVWX			<i>Bradyrhizobium japonicum</i>
Гем цитохрома c	HelABC			<i>Rhodobacter capsulatus</i>
Уст. к эритромицину	MsrA			<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Уст. к тилозину	TlrC			<i>Streptomyces fradiae</i>
Уст. к макролидным антибиотикам	SrmB			<i>Streptomyces ambofaciens</i>
	CarA			<i>Streptomyces thermotolerans</i>

Импорт



Оперон

α -гемолизин *E. coli*



протеазы *E. chrysanthemi*



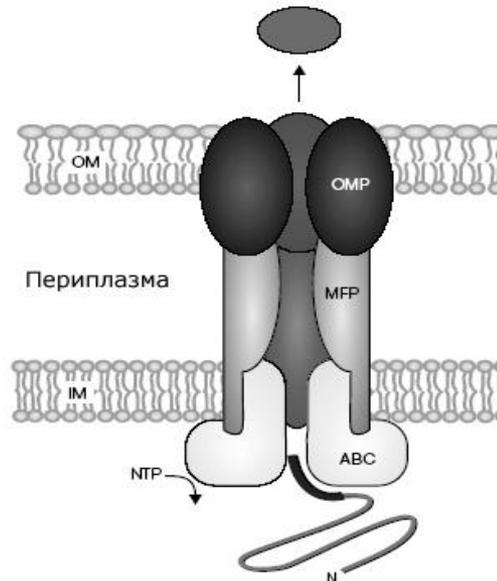
колицин V *E. coli*



субтилин *B. subtilis*



капсулярный полисахарид *E. coli*



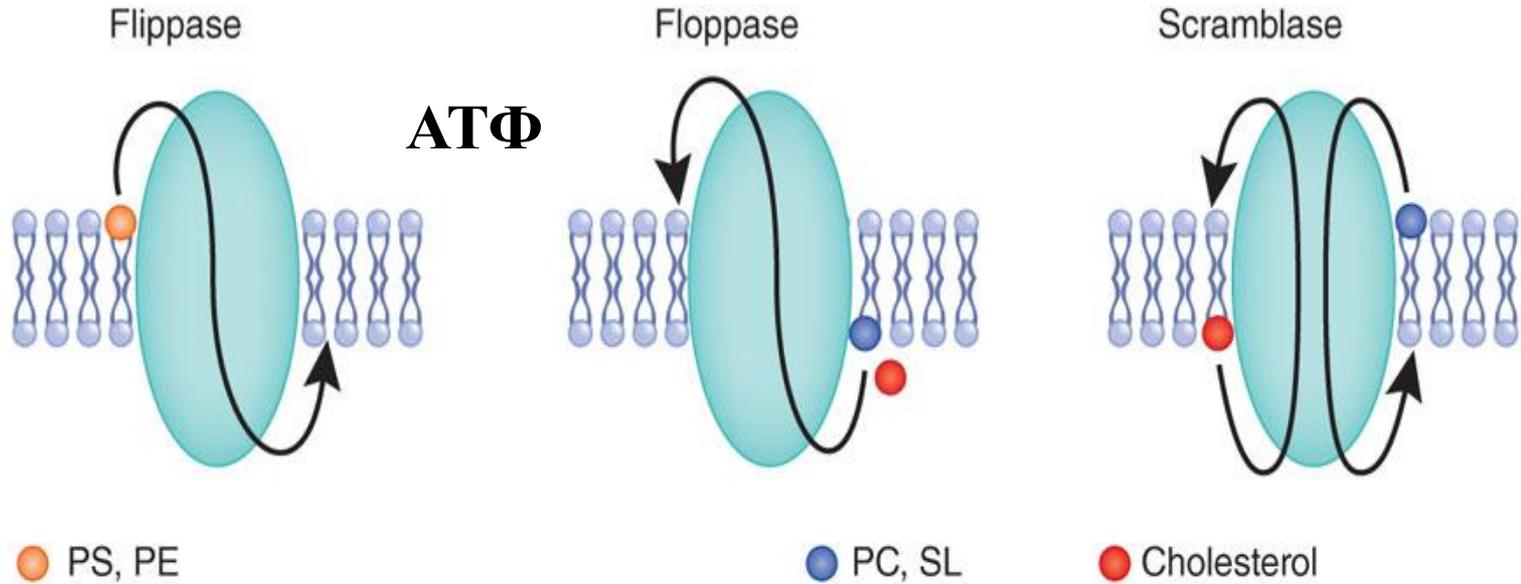
помпа	субъединицы	распределение	субстрат	функция
ABC транспортеры (ATP-Binding "Cassette")				
MDR1 P-glycoprotein	1	ПМ	Лекарственные препараты	Секреция ЛП
CFTR	1	ПМ эпителиальных клеток воздухоносных путей и поджелудочной железы	ATP, Cl⁻	Секреция Cl⁻
TAP1, 2	2	ЭПР	антигены	Транспорт антигенов из ЦП в ЭПР
MDR2	1	Апикальная ПМ гепатоцитов	фосфатидилхолин	Фосфолипиды, секретируемые в желчь?
ABC-A1		ПМ	Фосфатидилинозитол, холестерин, фосфолипиды	Формирование внеклеточных ЛП
STE6	1	ПМ дрожжей	феромон	Половое размножение
HisQMP	4 + pp	ПМ бактерий	гистидин	Захват гистидина
PstSCAB	4 + pp	ПМ бактерий	фосфат	Захват фосфата
OppDFBCA	4 + pp	ПМ бактерий	олигопептиды	Захват белков
HlyB	2	ПМ Escherichia coli	Гемолизин A(107-kD protein)	Захват гемолизина A

ABC транспортеры эукариот

АТФ-аза Р типа

ABC

a



ABC-A1 и транспорт холестерина

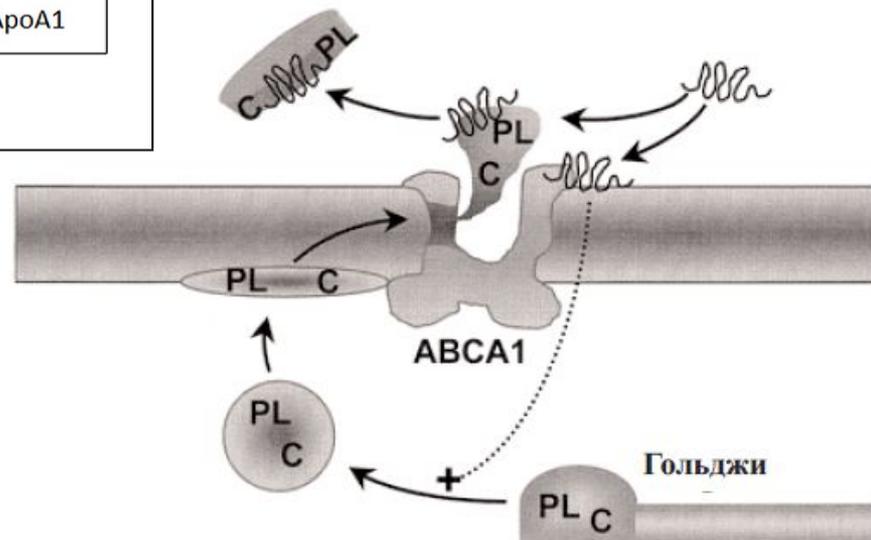
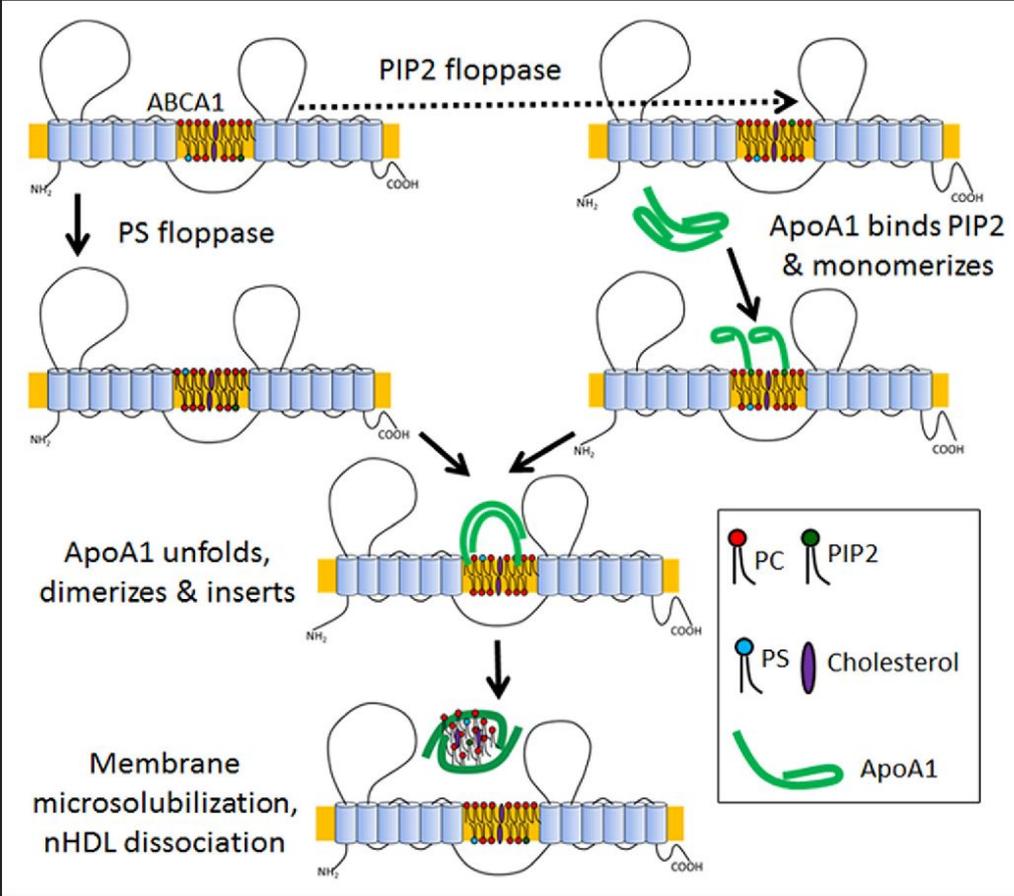
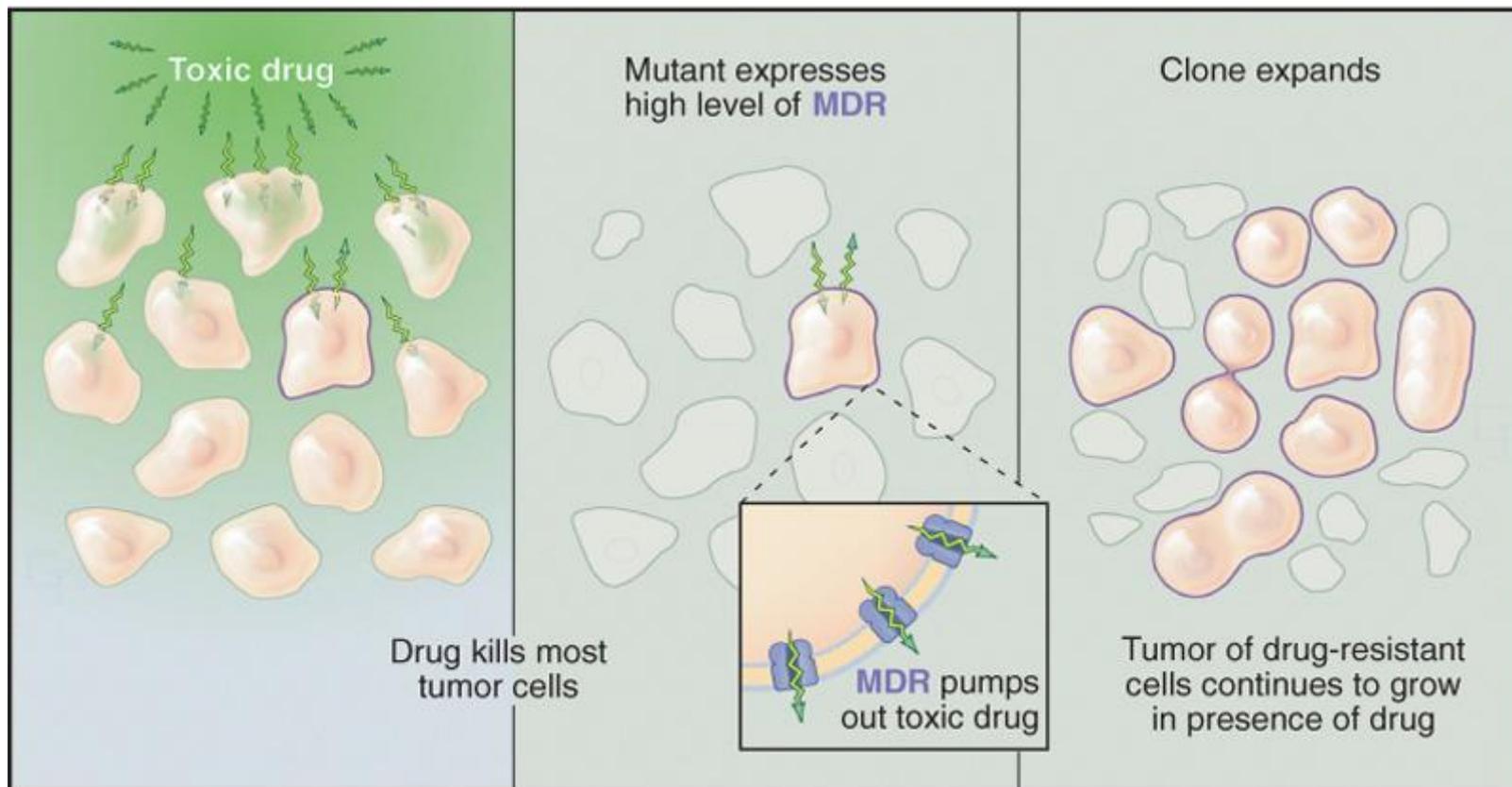


Рисунок 3.

Модель секреторного пути выхода фосфолипидов и холестерина из клетки с участием ABC-A1 транспортера (по [29] с изменениями) (PL – фосфолипиды, C - холестерин).

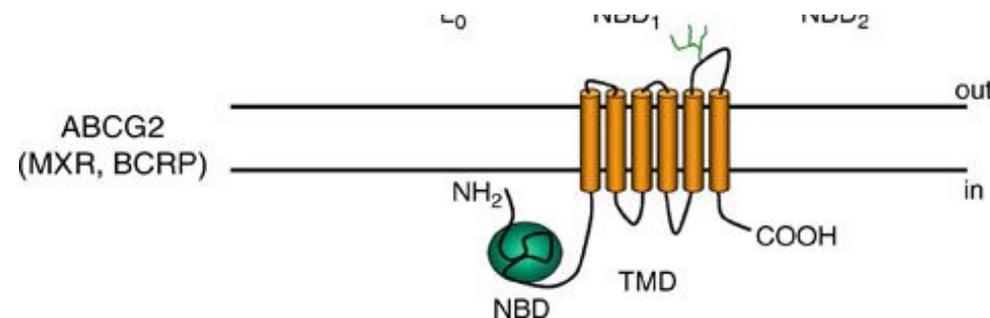
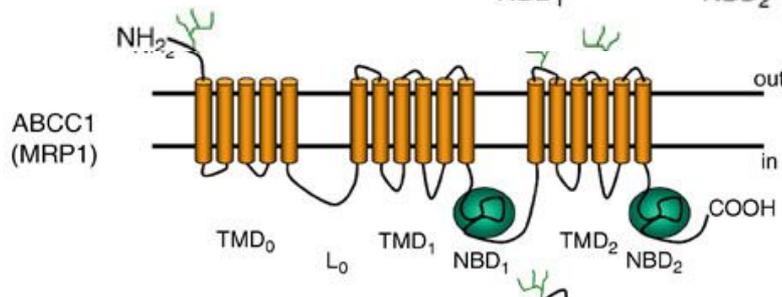
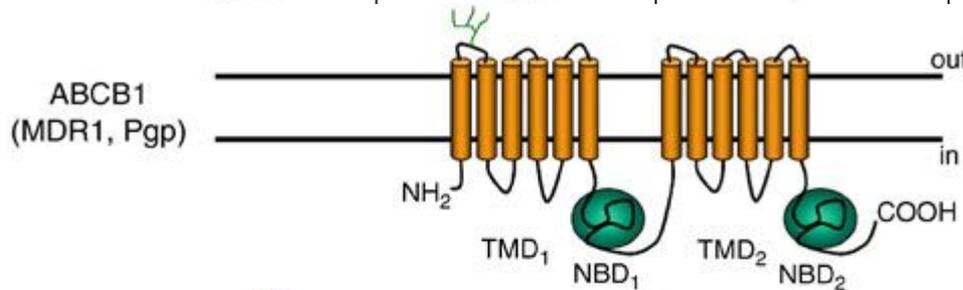
Множественная лекарственная устойчивость

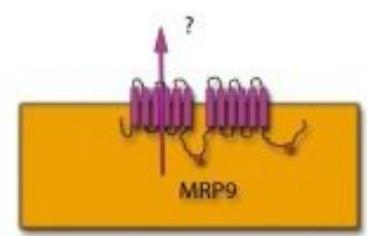


Множественная лекарственная устойчивость

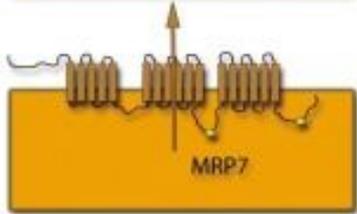
Таблица 1. Классификация белков человека семейства ABC и белков семейства, определяющих множественную лекарственную устойчивость

Subfamily	Alternative name	Number of proteins	Proteins that confer drug resistance	
			name	number
ABCA	ABC1	12	ABCA2	1
ABCB	MDR	11	ABCB1 (P-gp) ABCB4 (MDR2) ABCB11 (BSEP, SPGP)	3
ABCC	MRP	13	ABCC1 (MRP1) ABCC2-6 (MRP2-6) ABCC10 (MRP7) ABCC11 (MRP8)	8
ABCD	ALD	4		
ABCE	OABP	1		
ABCF	GCH20	3		
ABCG	White	5	ABCG2 (BCRP)	1





E_2 , $17\beta G$, LTC₄,
paclitaxel, docetaxel, vincristine,
epothilone-B



Taurocholate, cholate,
 E_2 , $17\beta G$, LTC₄, MTX,
teniposide, etoposide

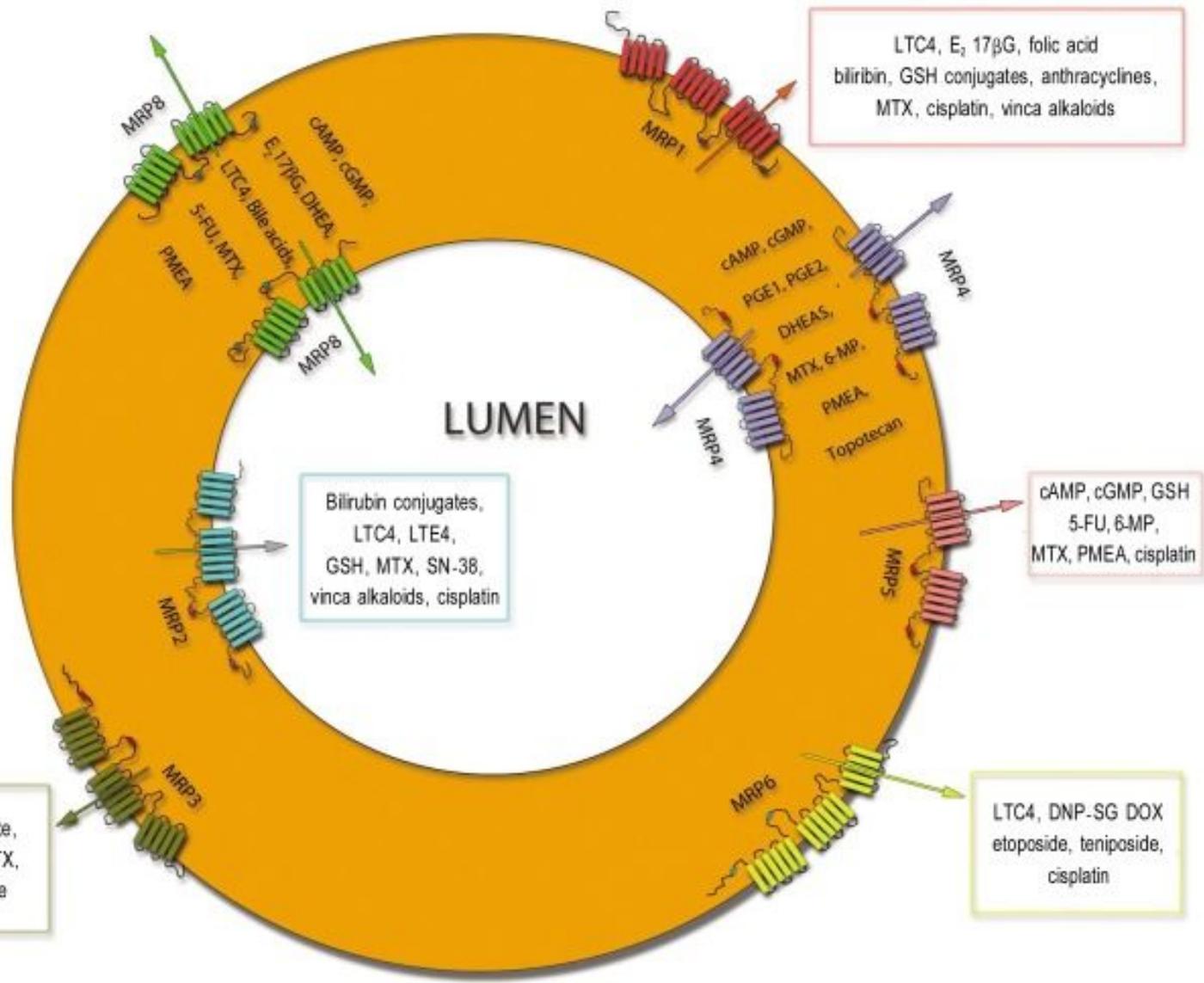
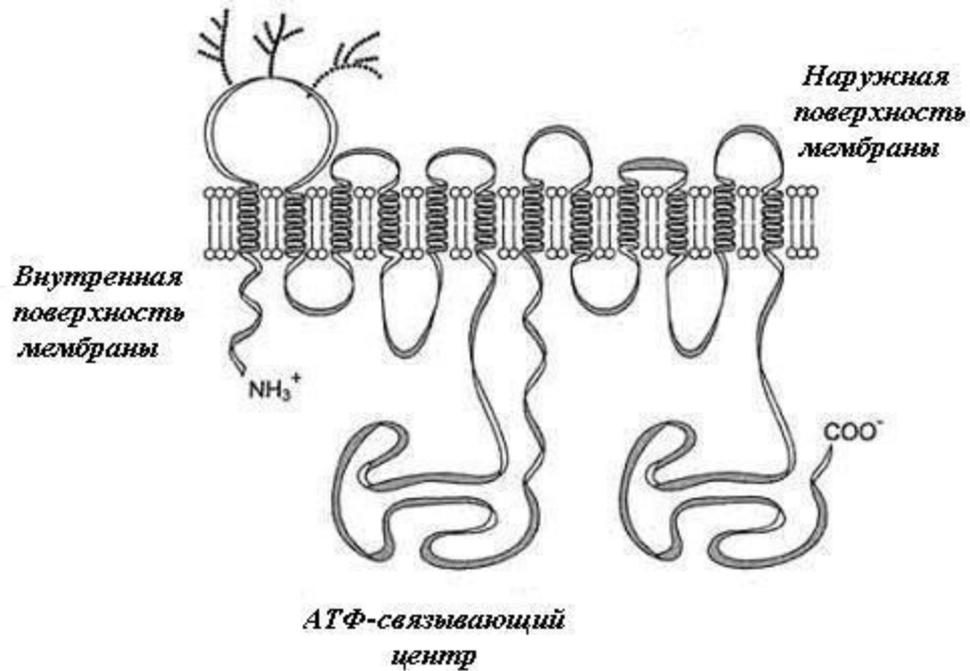


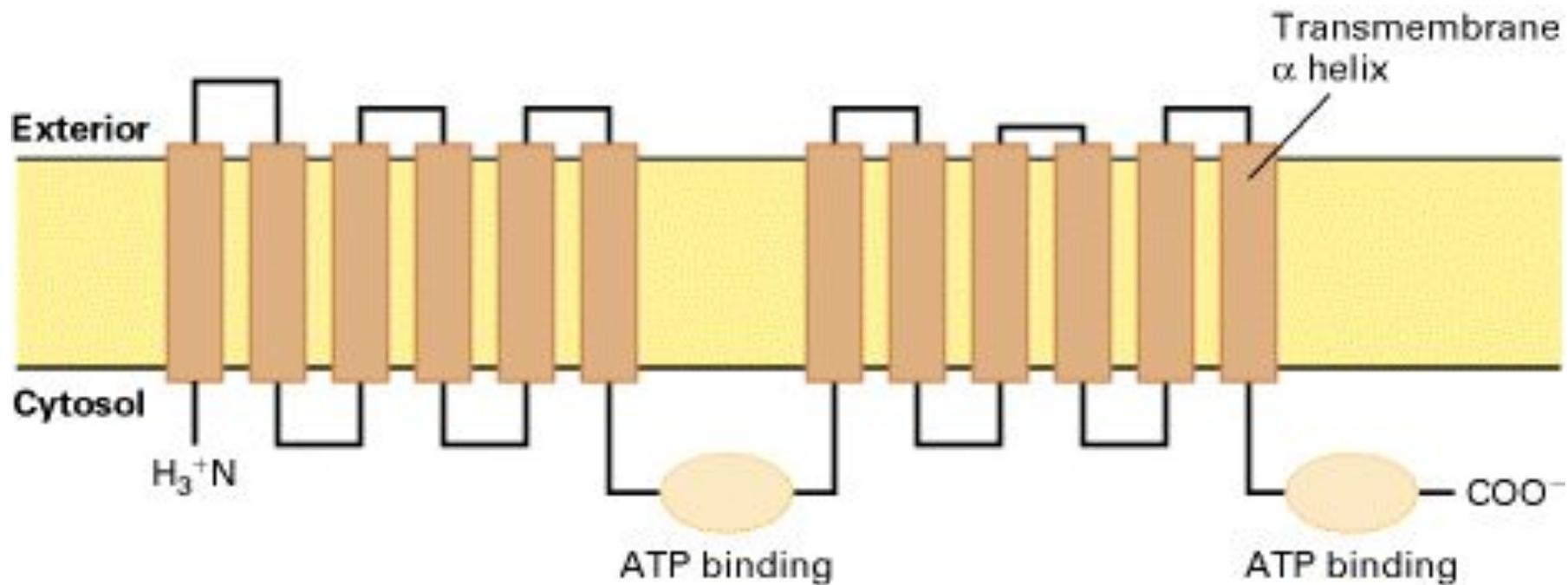
Таблица 2. Противоопухолевые препараты и их переносчики ABC

Class	Drug	Proteins
Anthracyclines	doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin	ABCB1, ABCC1, ABCC2*, ABCG2
Epipodophyllo- toxins	etoposide, teniposide	ABCB1, ABCC1*, ABCC2*, ABCG2
Vinca alkaloids	vincristine, vinblastine, vinorelbine	ABCB1, ABCC1, ABCC2
Taxanes	paclitaxel, docetaxel	ABCB1, ABCC2
Kinase inhibitors	imatinib, flavopyridol	ABCB1, ABCC2, ABCG2
Other preparations	mitoxantrone, tamoxifen, mitomycin, actinomycin D, methotrexate	ABCB1, ABCC1*, ABCC2*, ABCG2*

Pgp

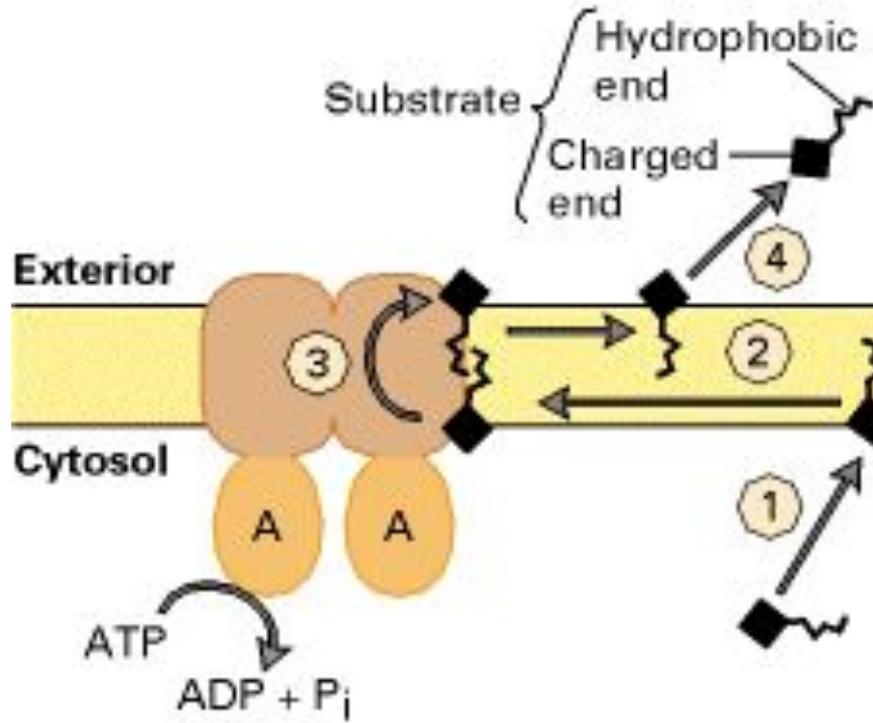


MDR1

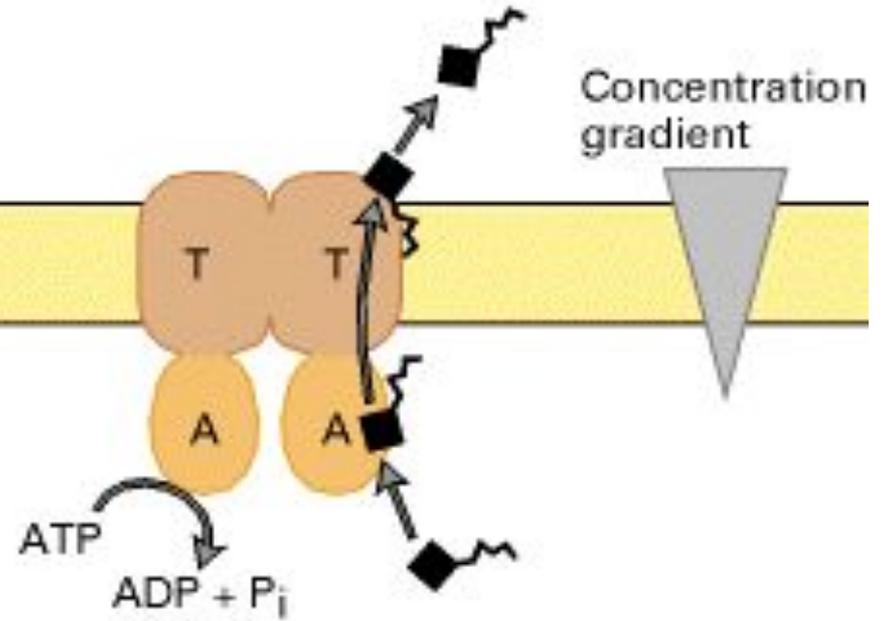


MDR1

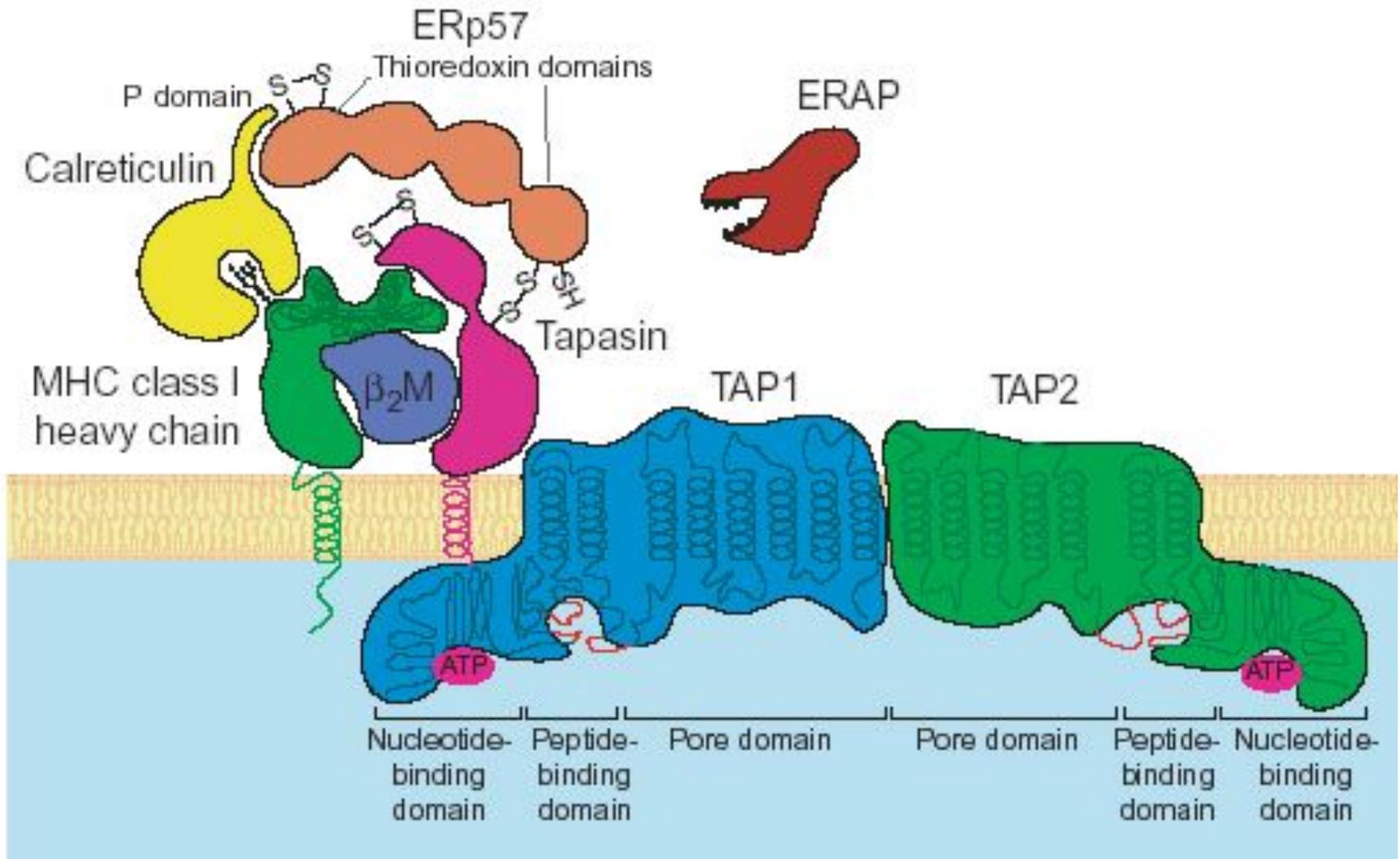
(a) Flippase model



(b) Pump model

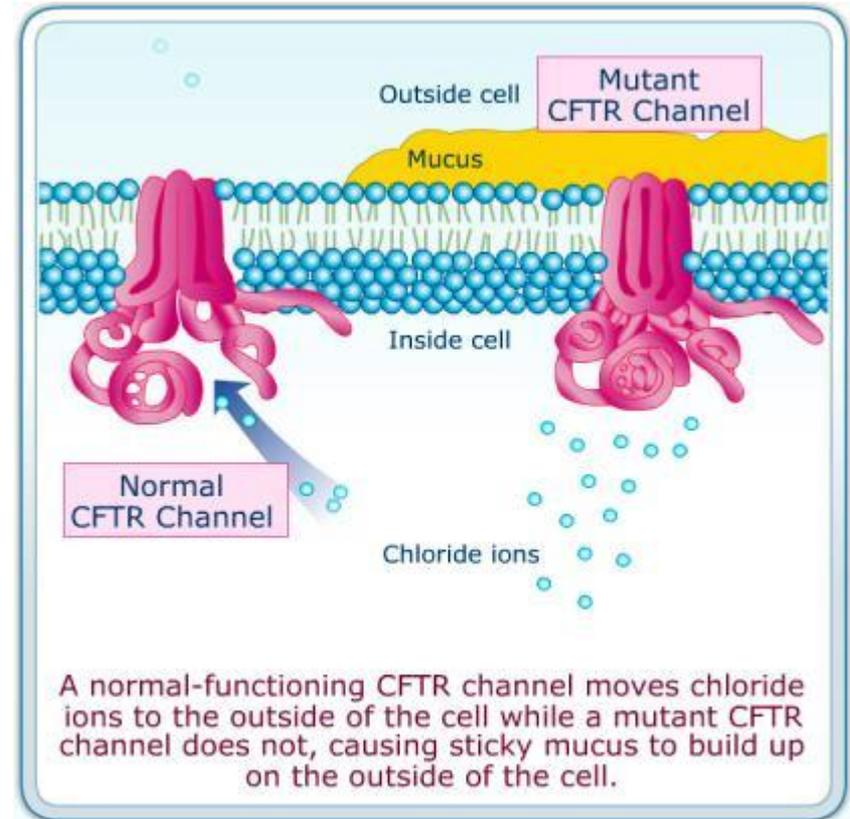
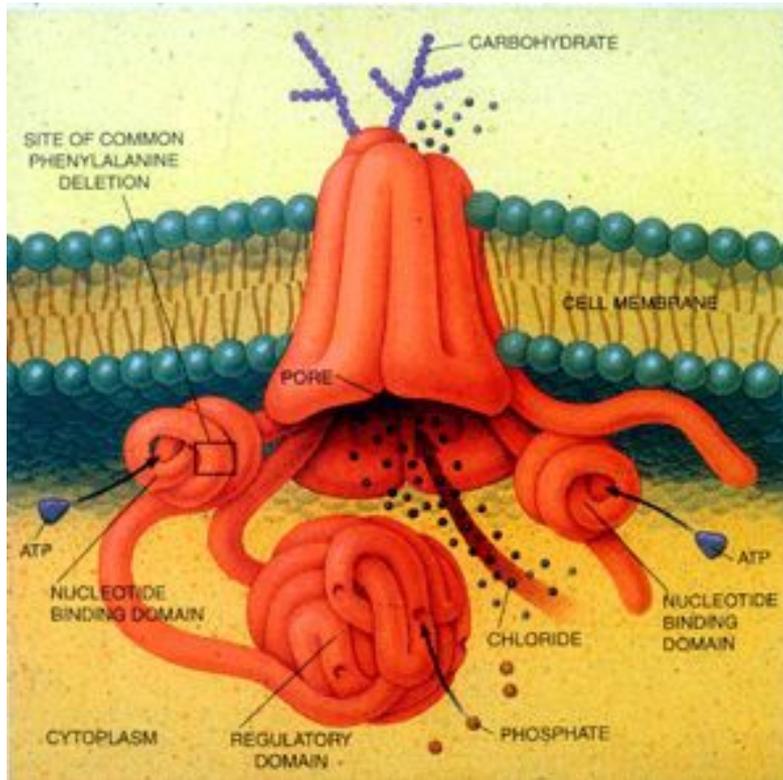


MHC I



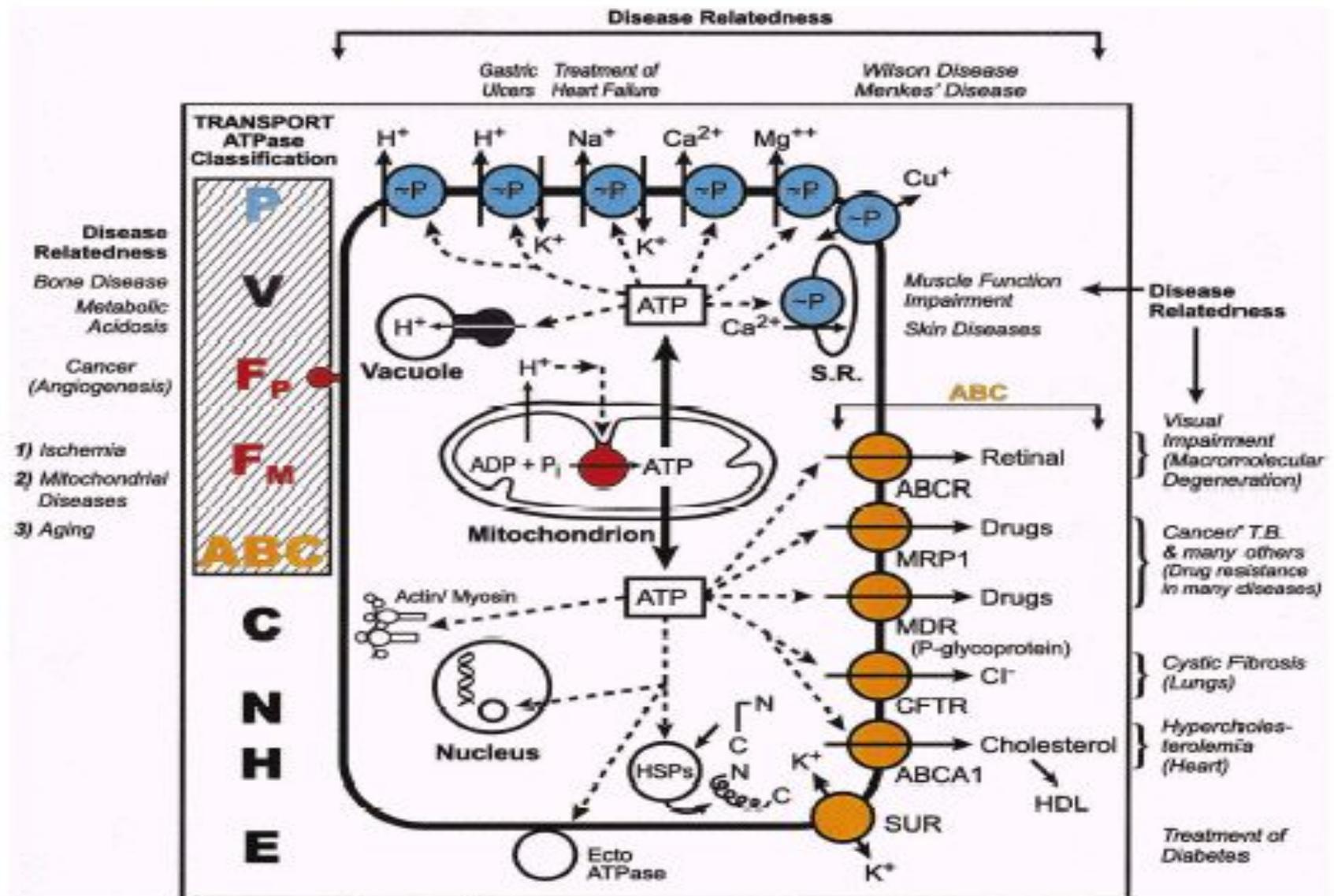
Трансмембранный регулятор муковисцидоза

CFTR-cystic fibrosis transmembrane regulator



транспортер

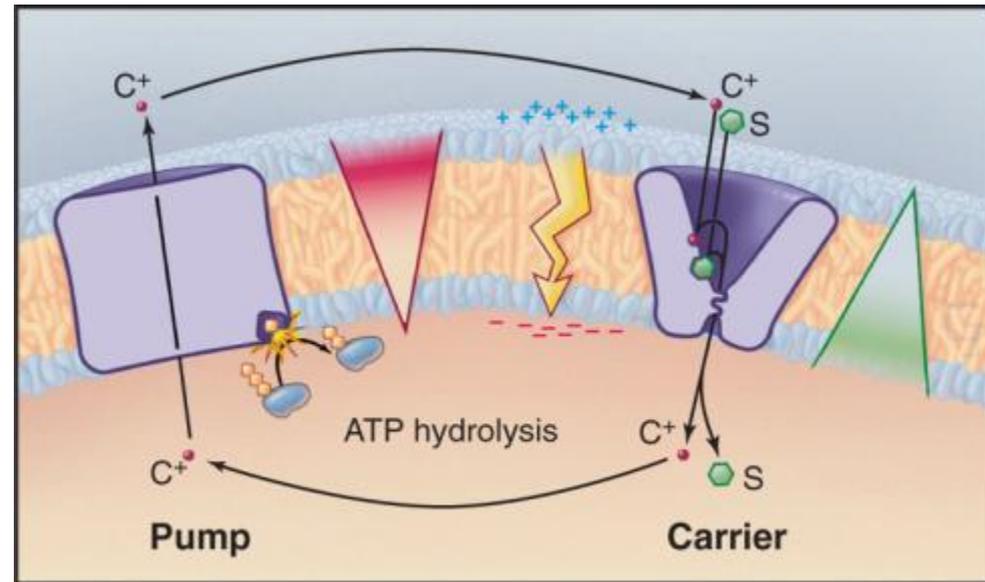
Основные классы АТФаз в клетках и болезни, связанные с нарушением их функционирования



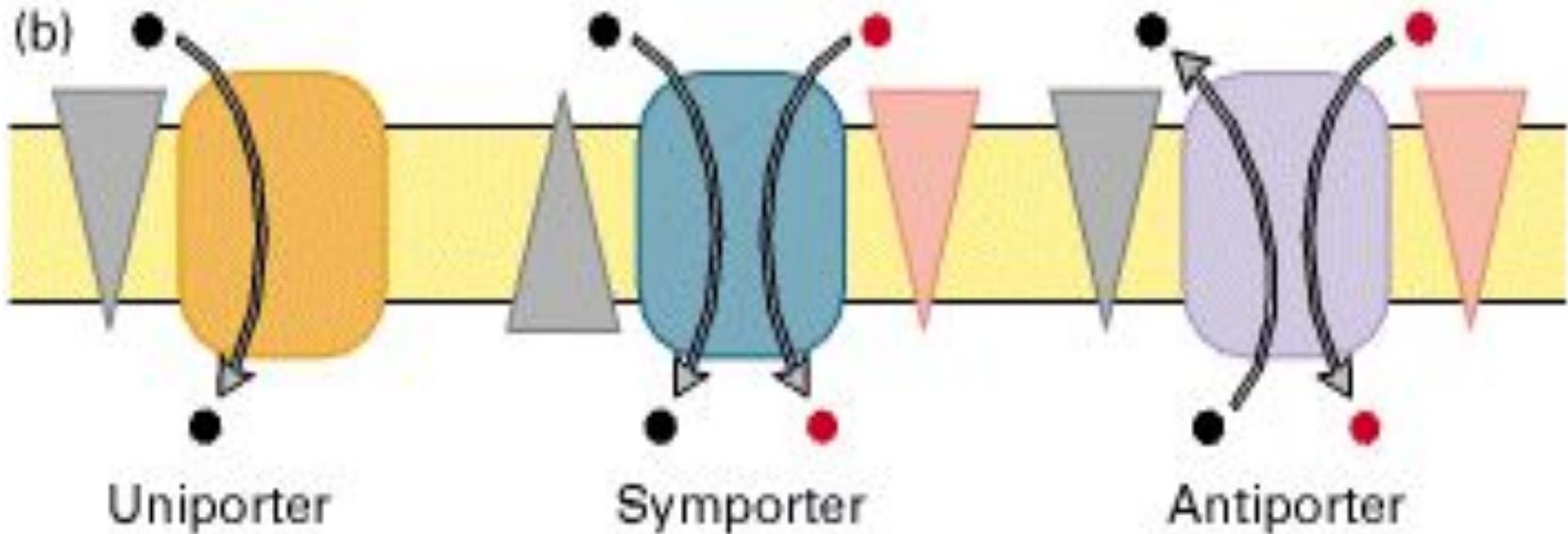
Белки-переносчики

Движущими силами пассивного транспорта могут служить следующие градиенты:

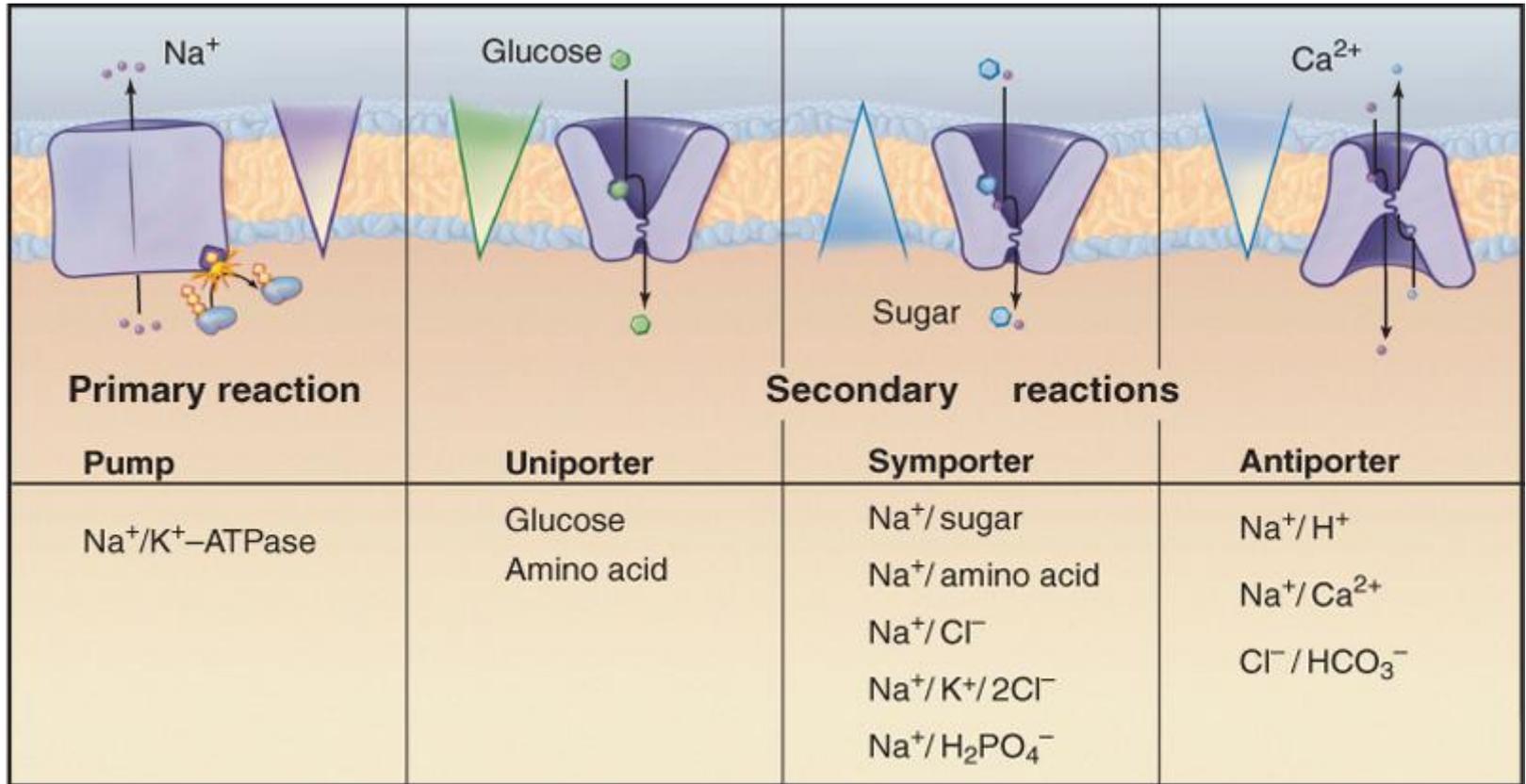
- концентрационный* – для нейтральных молекул
- электрохимический* – для ионов
- градиент гидростатического давления и осмотический градиент* – для воды



© Elsevier, Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

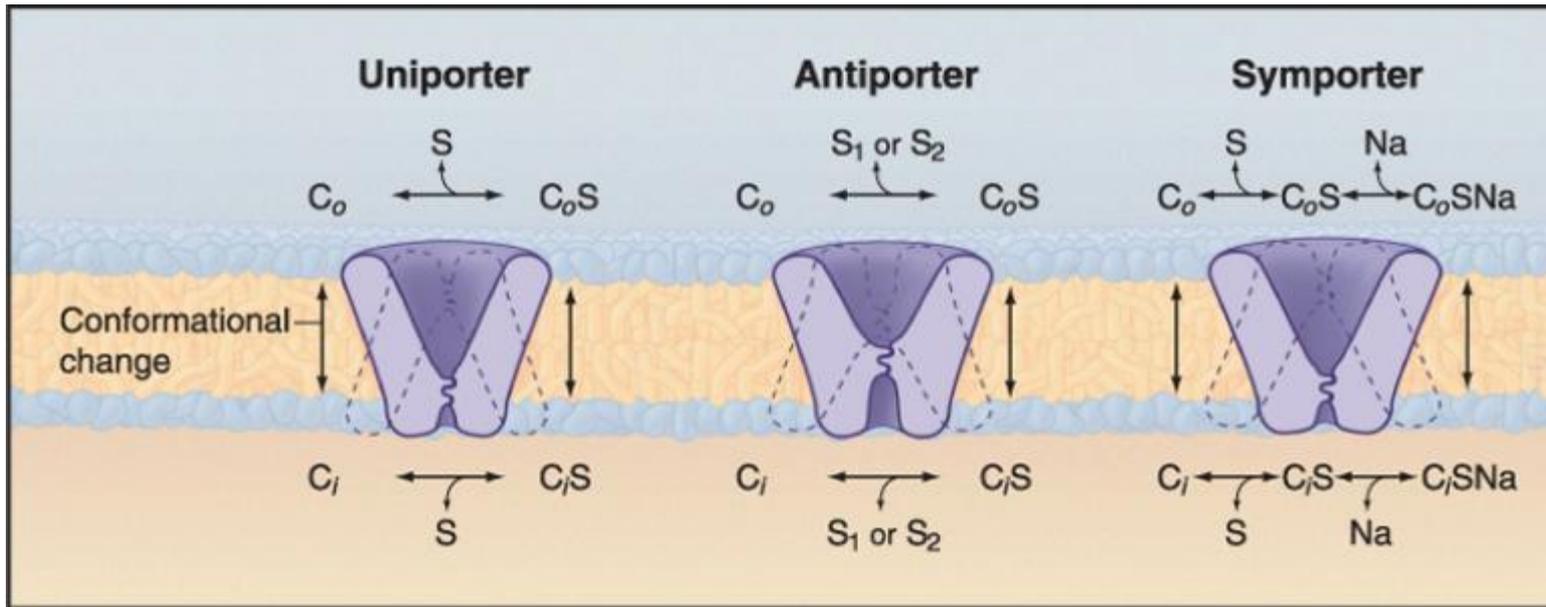


Мембранные переносчики



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

major facilitator superfamily (MFS)



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

Концентрация S определяет скорость связывания и освобождения.

Лимитирующая стадия – скорость конформационного изменения.

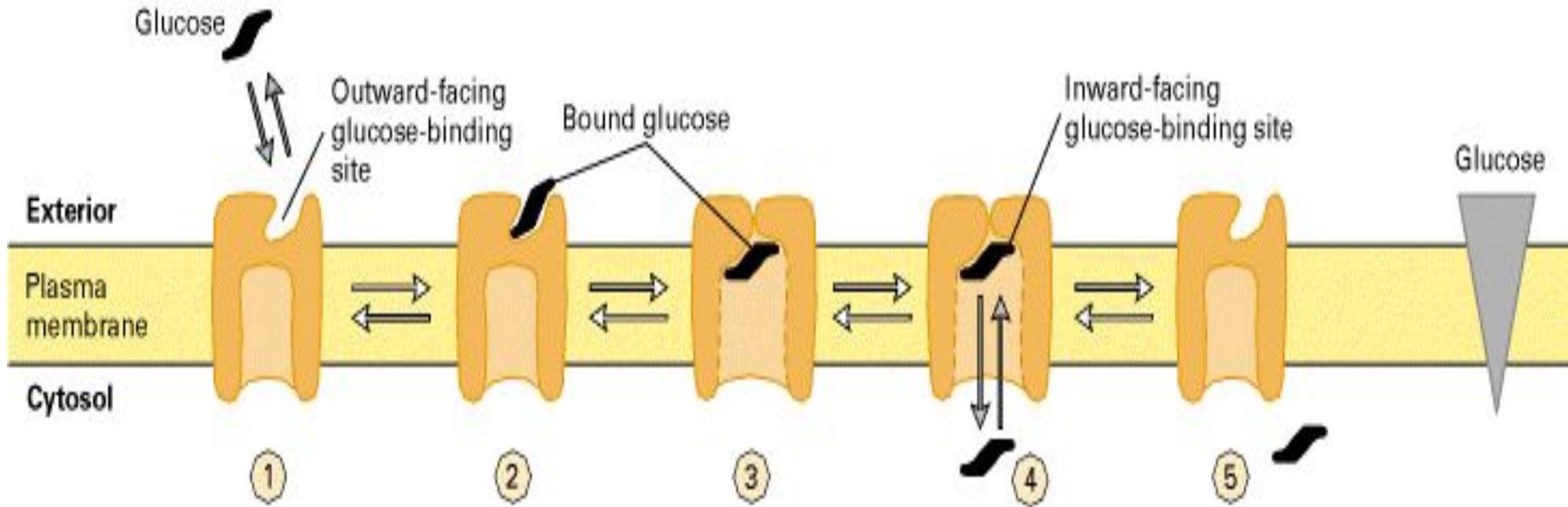
+заряд

**10^2-10^4
мол/сек**

Carrier	Subunits	Distribution	Substrate	Function
Uniporters				
GLUT1	1 × 12 helix	эритроциты	Glucose	Glucose uptake
GLUT4	1 × 12 helix	Адиipoциты, мышцы	Glucose	Insulin-responsive glucose uptake
UCP	2 × 6 helix	митохондрии	H ⁺	Uncoupling protein, thermal regulation
Antiporters				
NHE-1	1 or 2 × 12 helix	Почка желудок	Na ⁺ /H ⁺	Acid-base balance
Band 3	1 × 14 helix	эритроциты	HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻	Acid-base balance
UhpT	1 × 12 helix	<i>E. coli</i>	P _i /glucose 6-phosphate	Glucose 6-phosphate uptake
NCE	1 × 12 helix	Мышцы	3 Na ⁺ /Ca ²⁺	Ca ²⁺ homeostasis; regulation of heart contractility
ANC	2 × 6 helix	митохондрии	ADP/ATP	ATP, ADP exchange
TPE	2 × 7 helix	хлоропласты	P _i /2 PGA	ATP generation
Symporters				
LacY	1 × 12 helix	<i>E. coli</i>	H ⁺ /lactose	Lactose uptake
NKC1	1 × 12 helix	Почка, желудок, легкие	Na ⁺ /K ⁺ /2 Cl ⁻	NaCl regulation, fluid secretion
SGLT1	1 × 14 helix	желудок	Na ⁺ /glucose	Glucose uptake
Various	1 × 12 helix	нейроны	Na ⁺ /Cl ⁻ /γ-gamma-aminobutyric acid (GABA)	Neurotransmitter reuptake

Унипорт

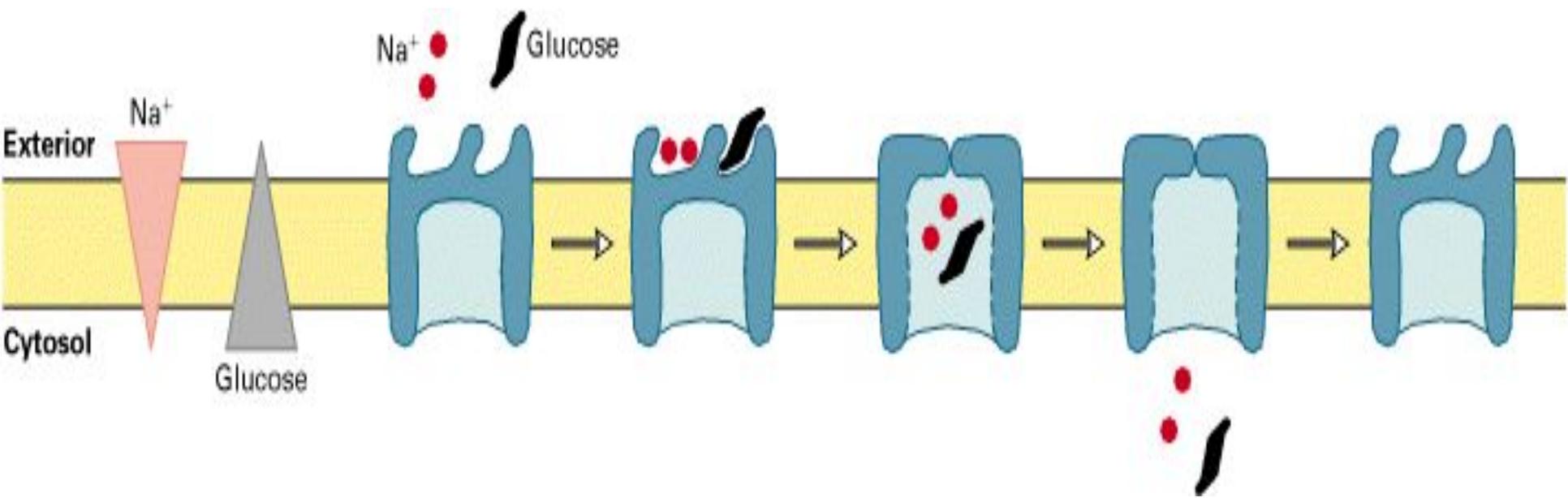
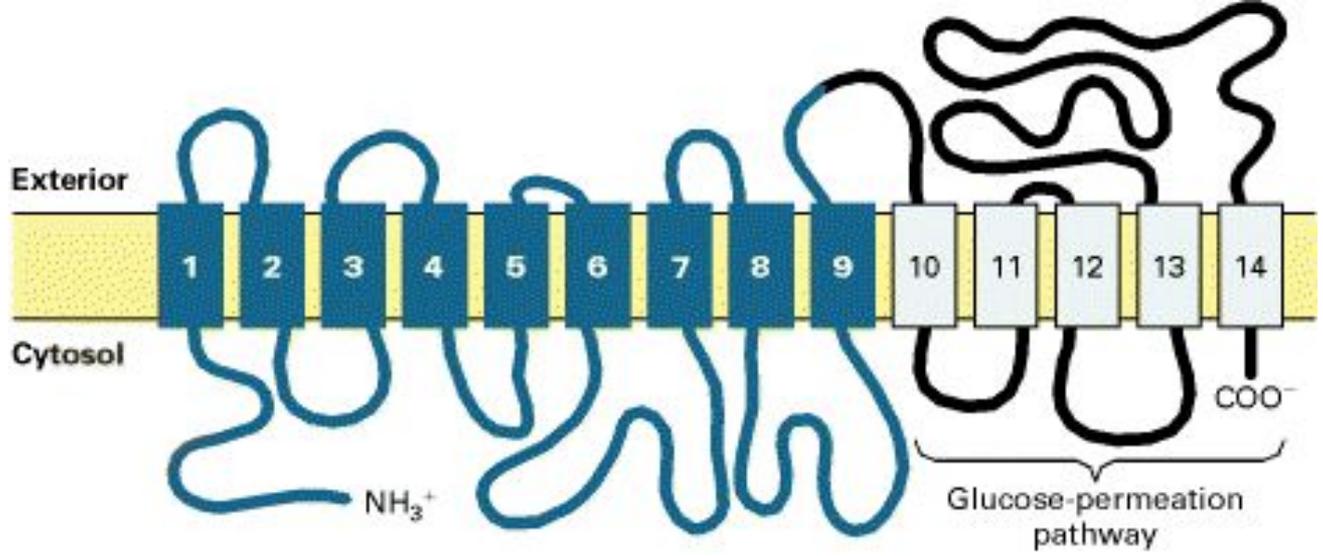
GLUT1 эритроциты



Симпорт

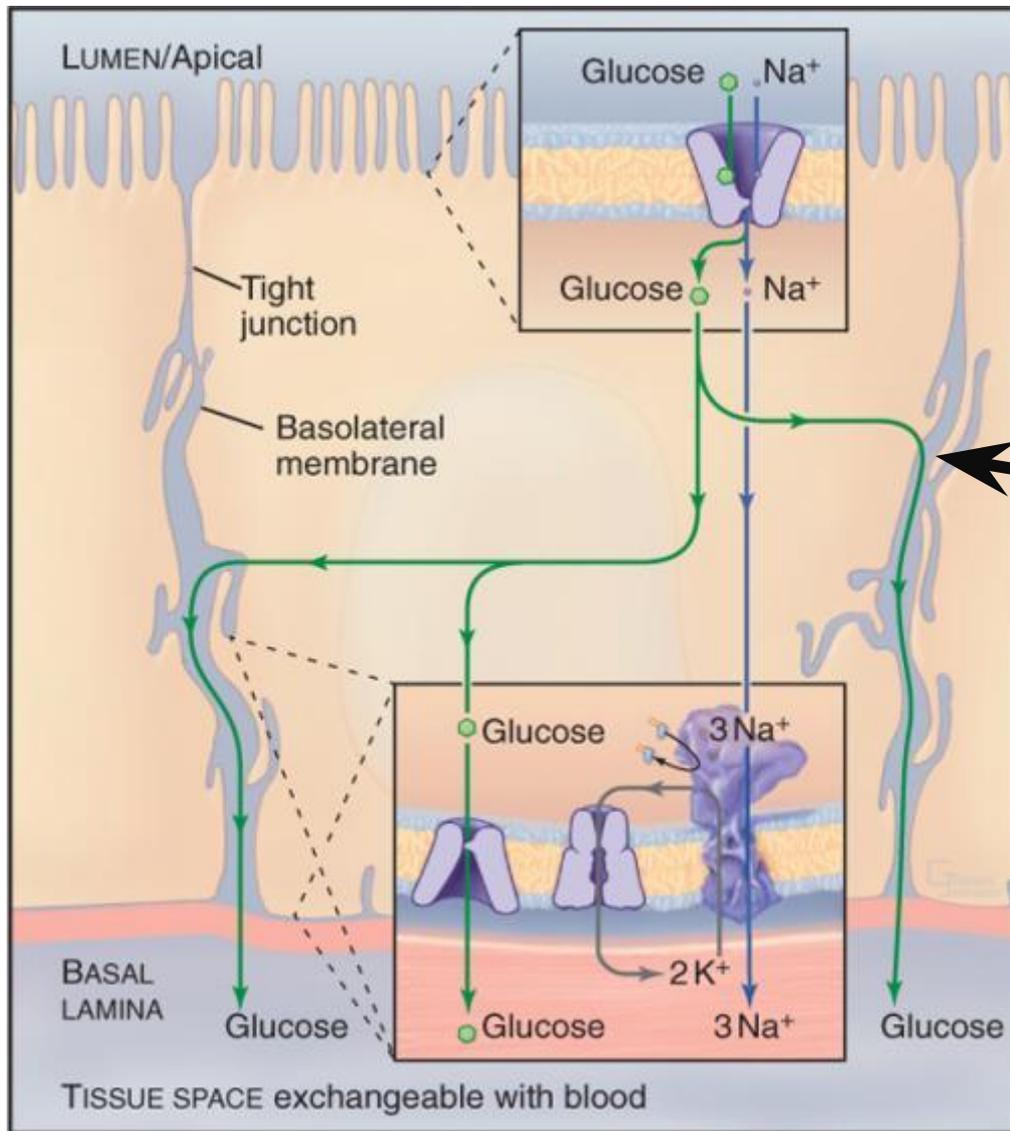
SGLT1

желудок



Симпорт

SGLT1

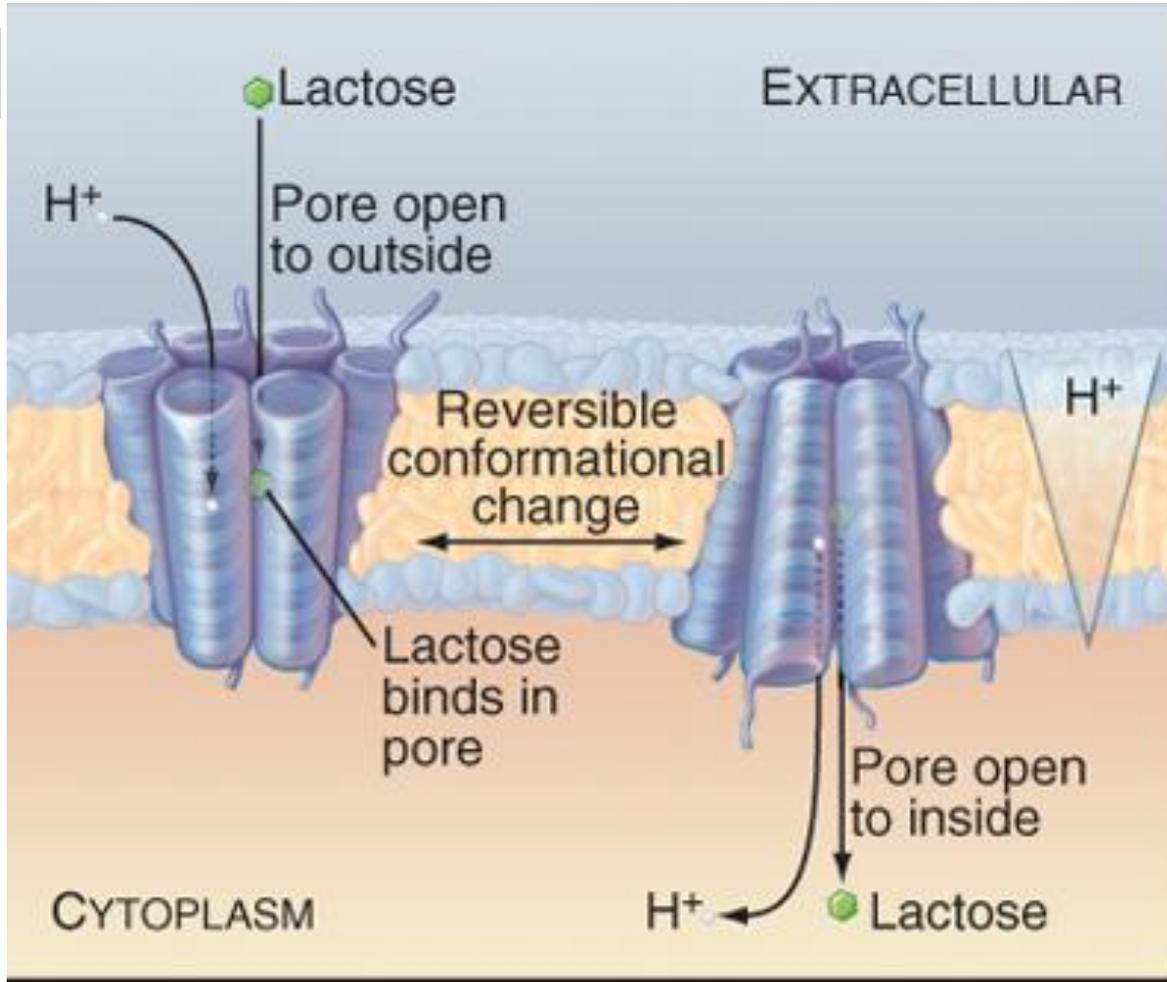


GLUT2

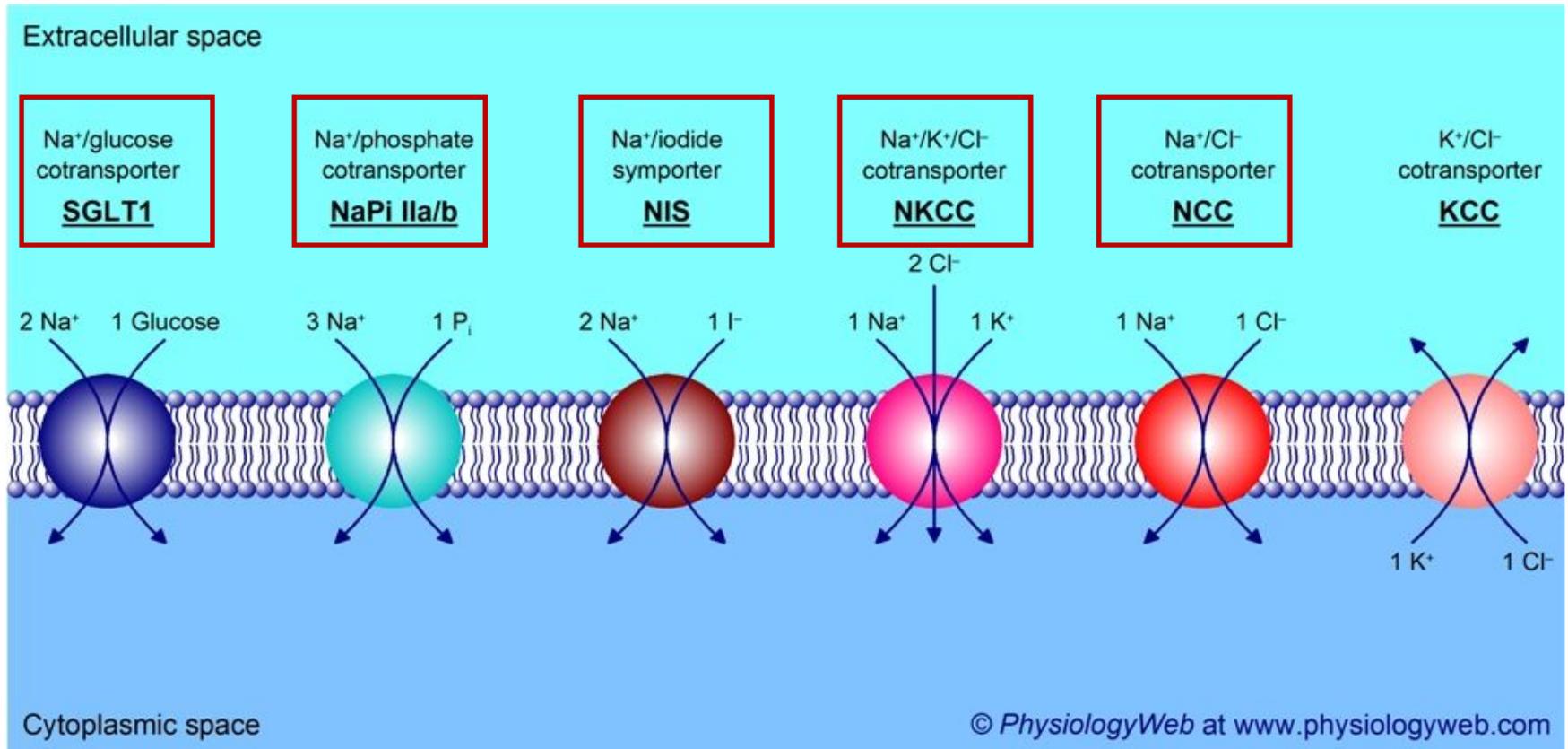
Унипорт

Симпорт

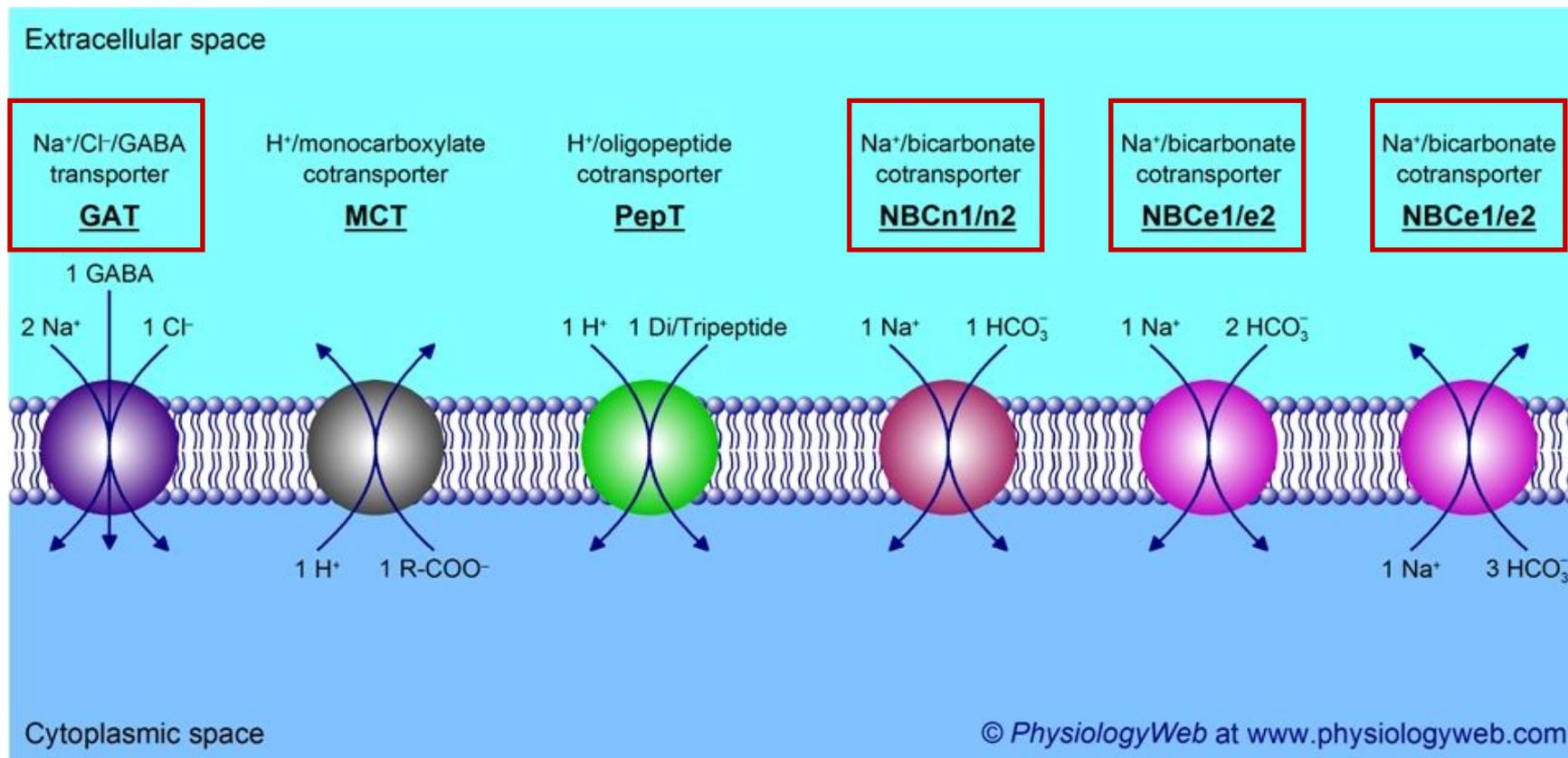
A. LacY symporter



Примеры транспортеров симпортеров

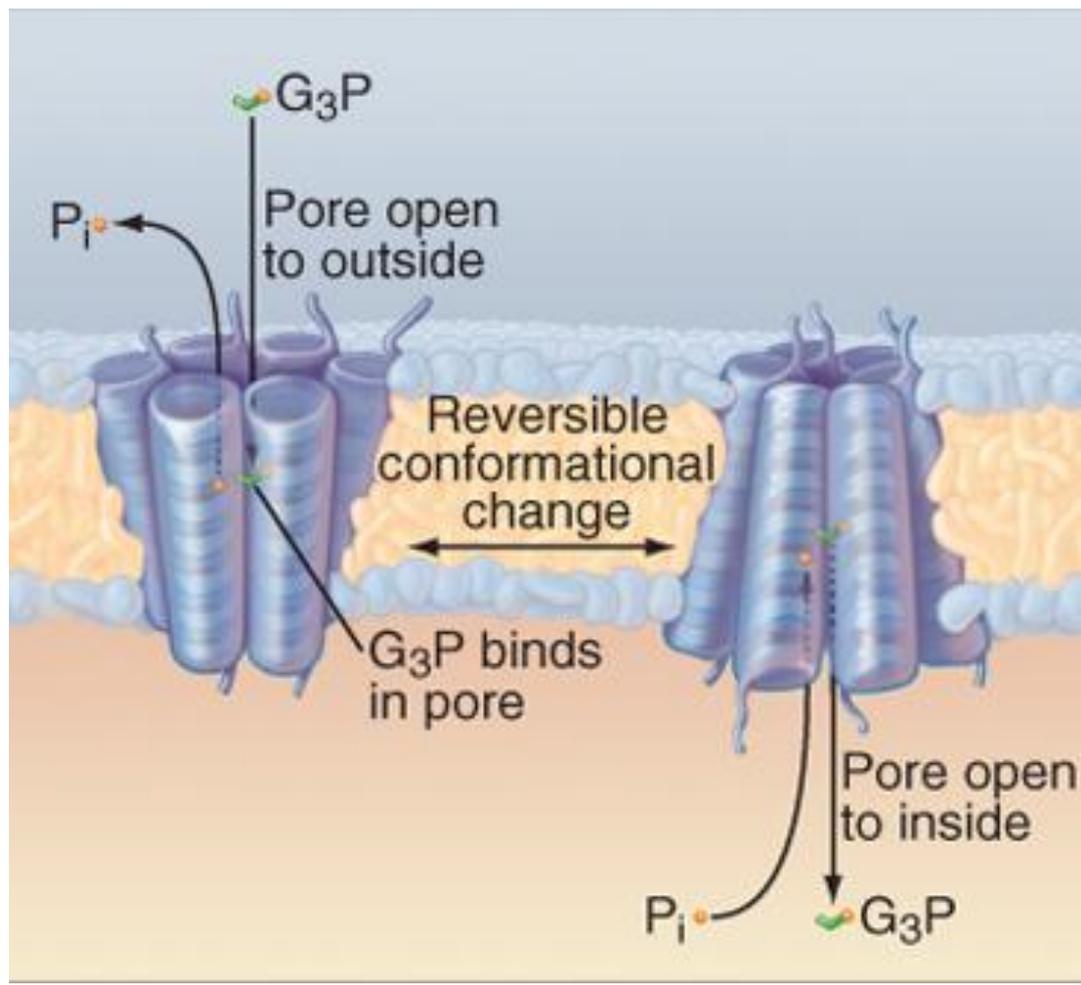


Примеры транспортеров симпортеров



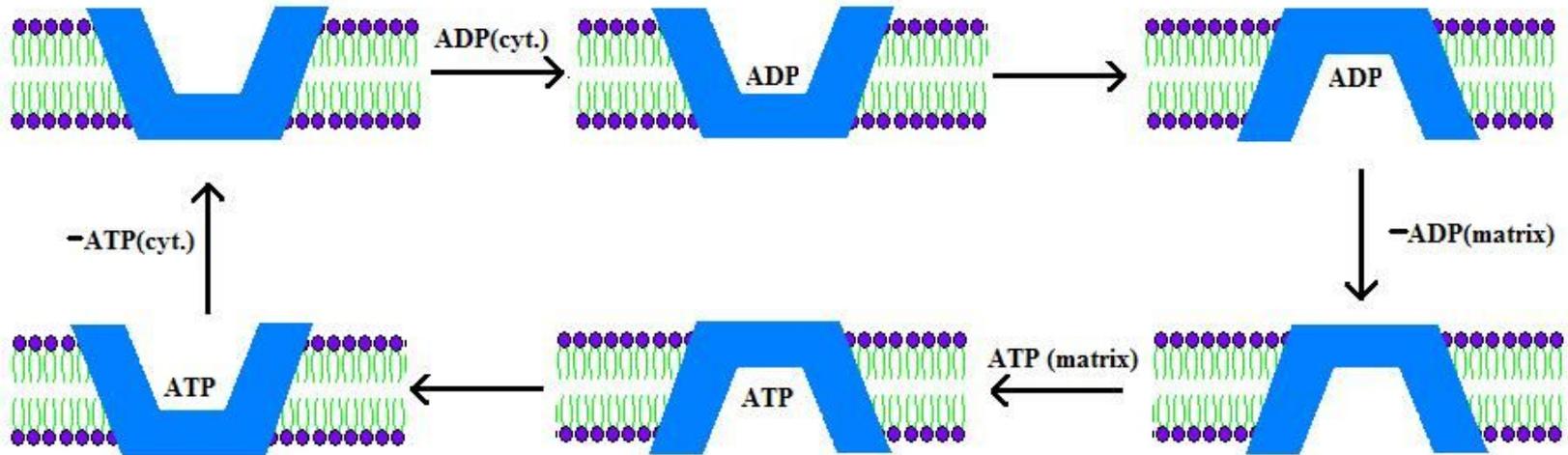
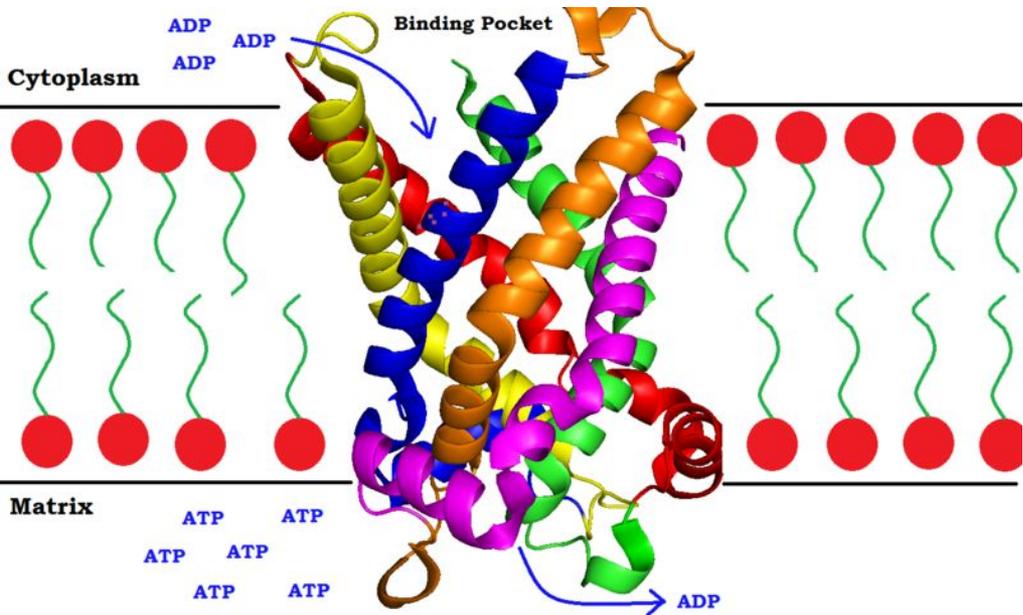
Антипорт

B. GlpT antiporter

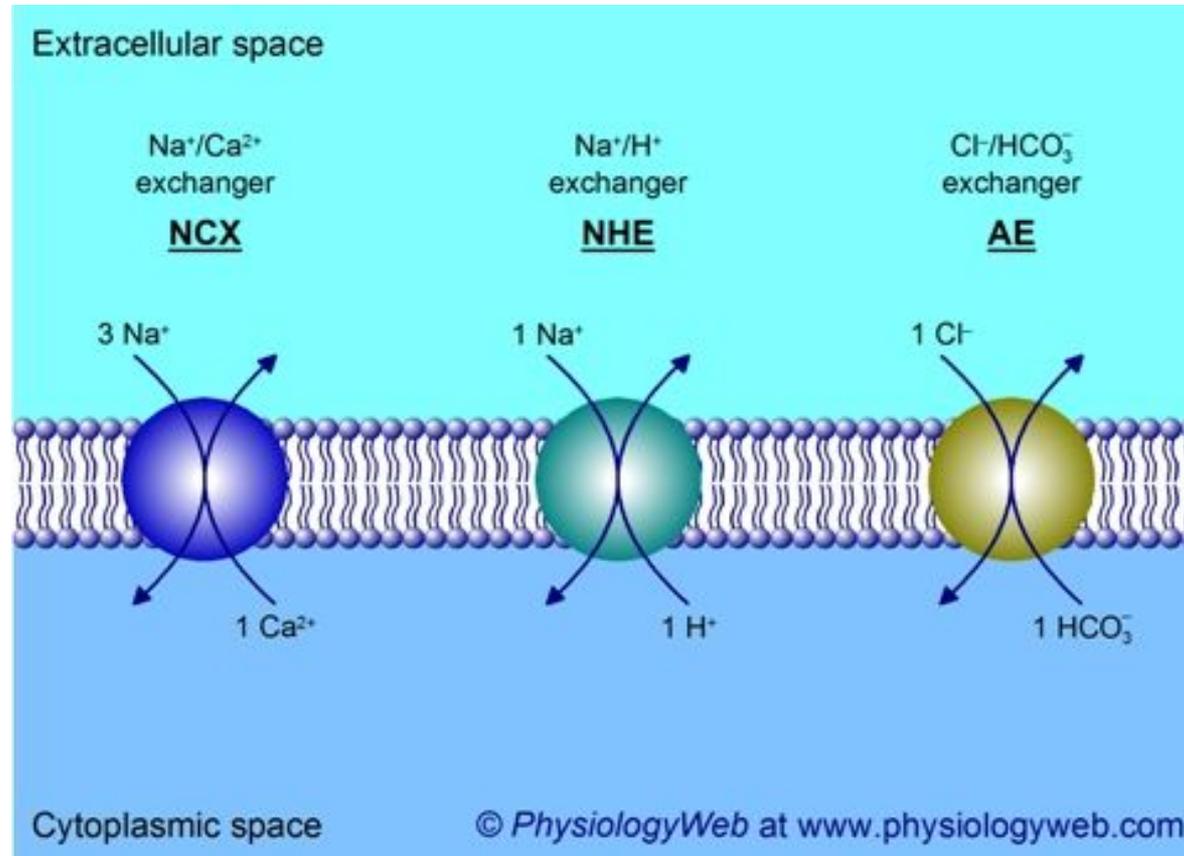


Антипорт

АТФ/АДР Транслоказа



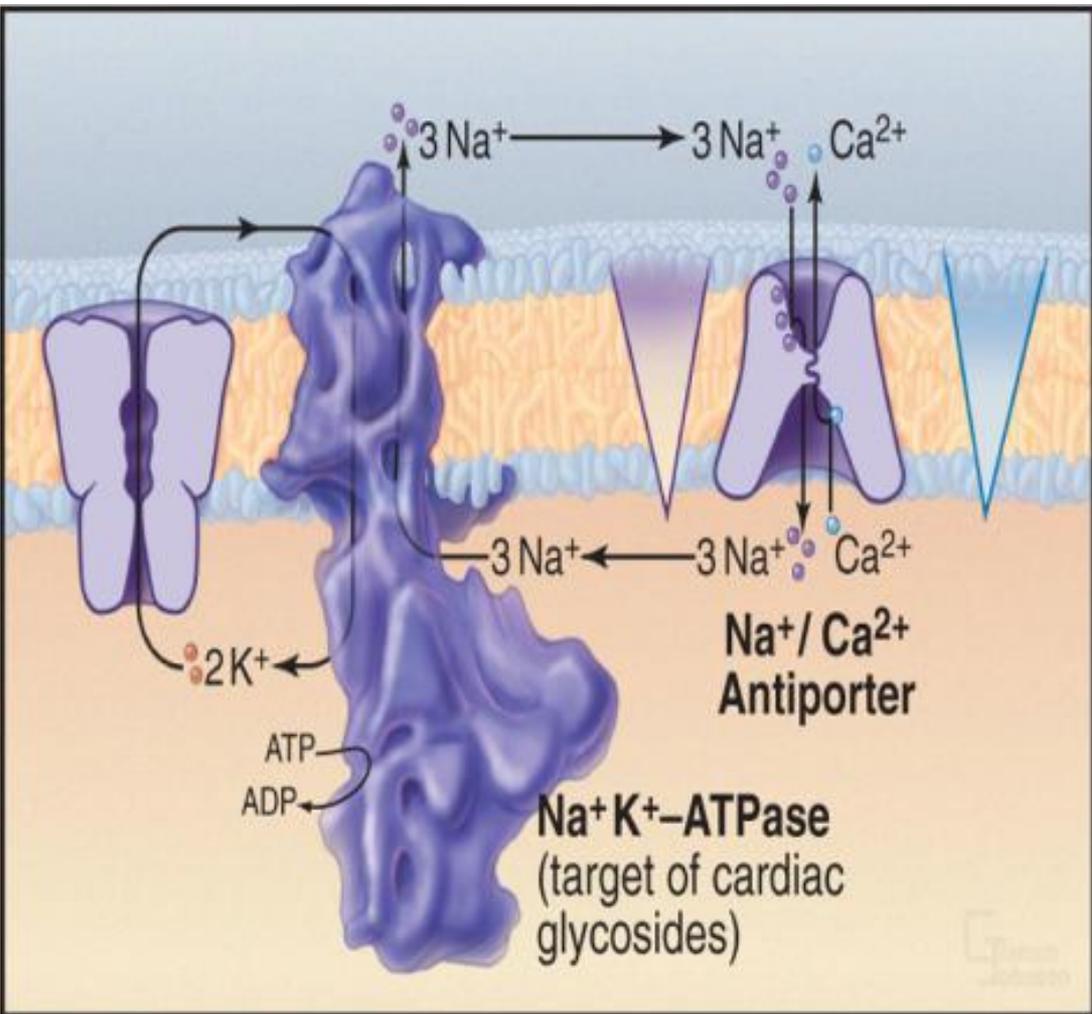
Примеры транспортеров антипортеров



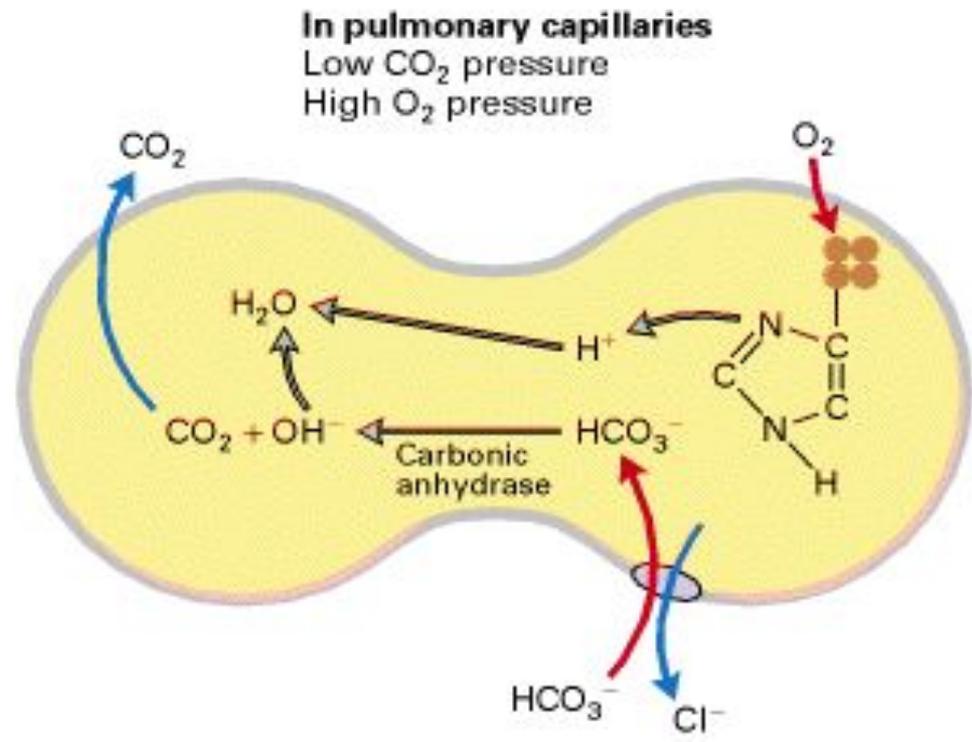
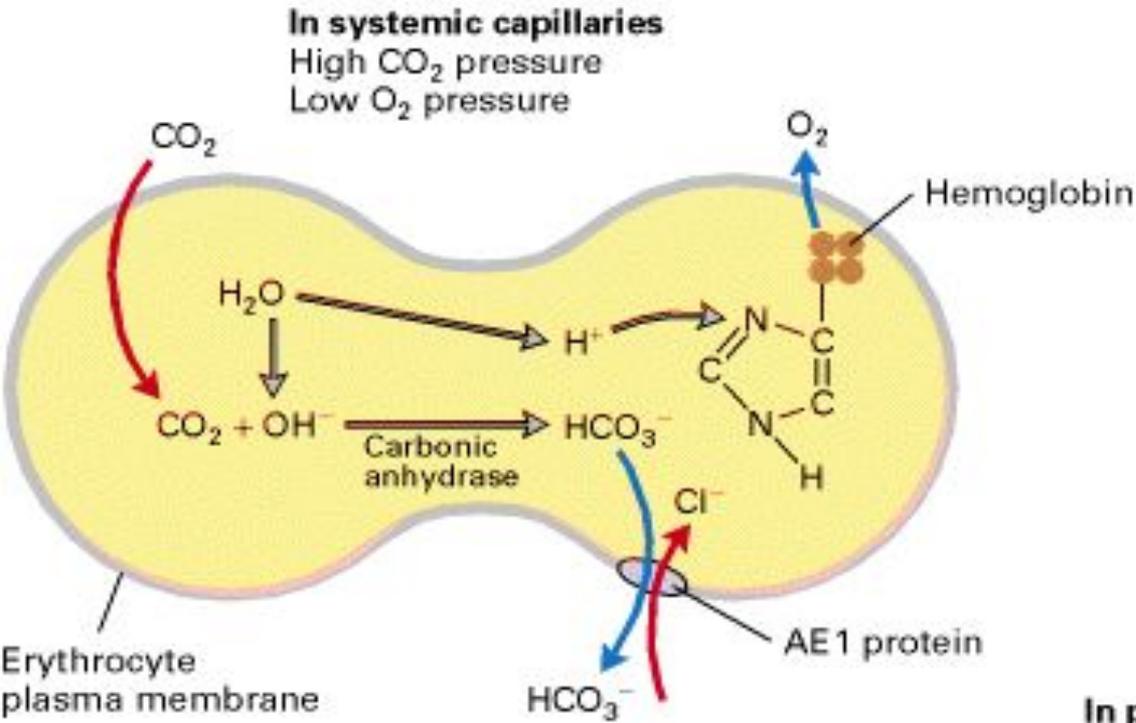
Антипорт

Na-Ca antiport

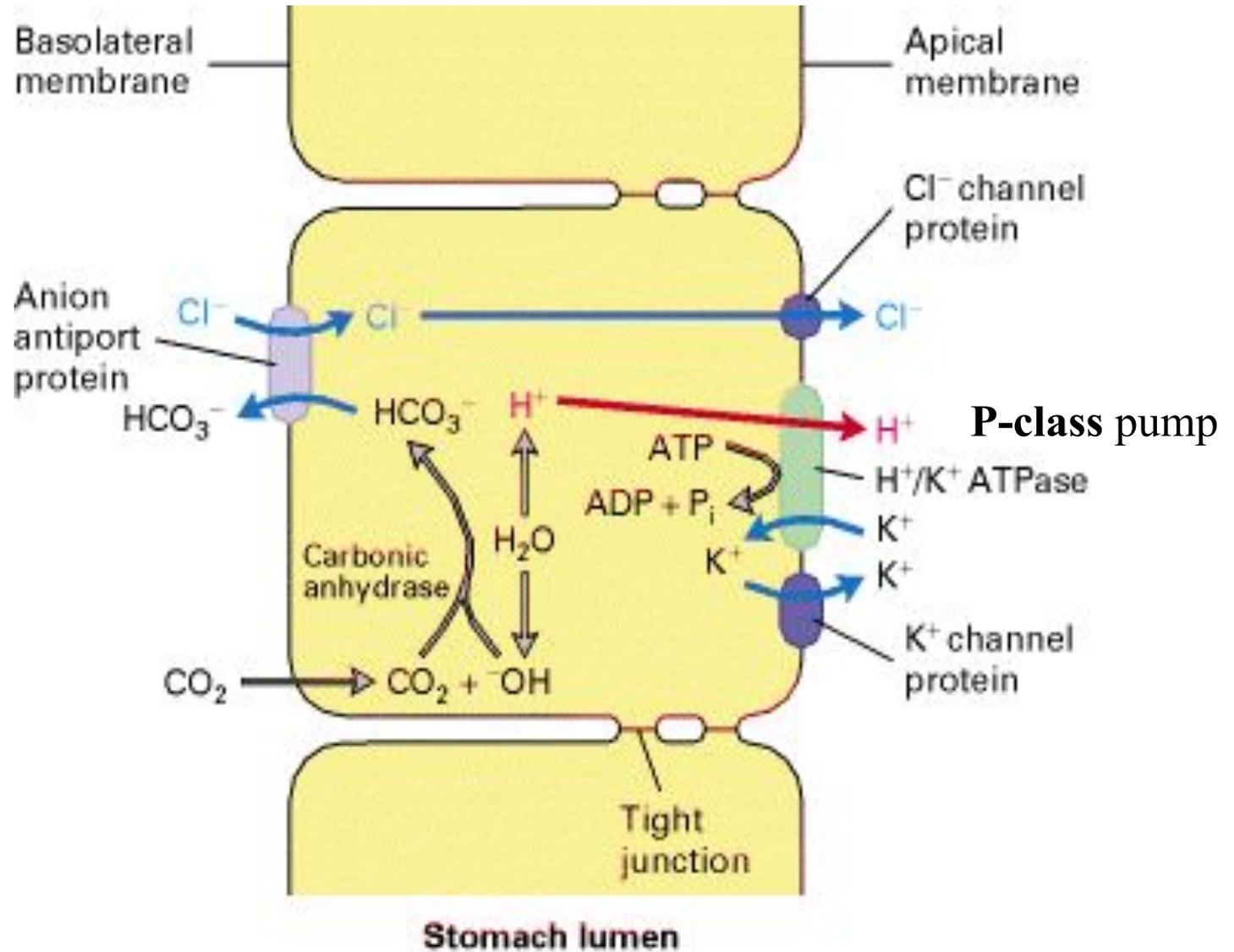
Кардиомиоциты



Анионный транспорт через мембрану эритроцита в системном и легочном капиллярах.

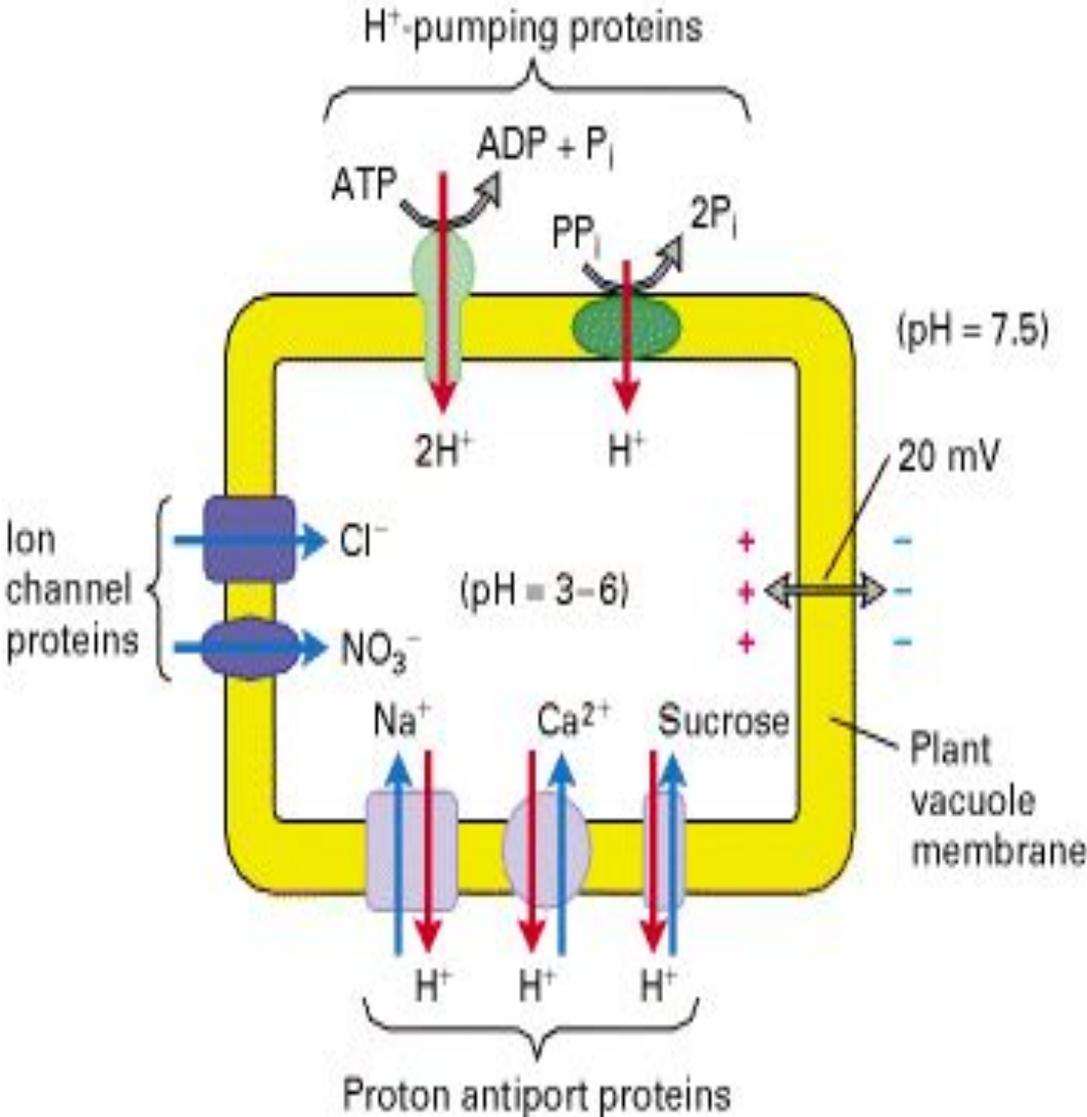


Закисление полости желудка париетальными клетками.



Транспорт ионов и сахарозы в растительной вакуоли.

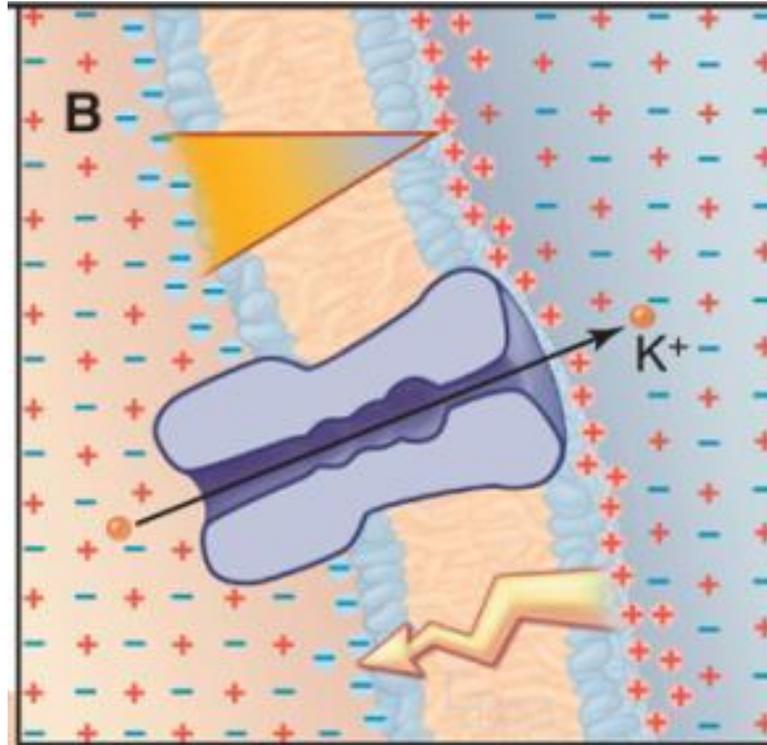
Мембрана вакуоли содержит 2 типа протонных помп:
V-class H^+ АТРаза и уникальную pyrophosphate-hydrolyzing proton pump.



Ингибиторы белков-переносчиков

Agent	Target
Furosemide*	Na ⁺ /K ⁺ /2 Cl ⁻ symporter
Amiloride*	Na ⁺ /H ⁺ antiporter
SITZ, DITZ	HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ antiporter
Cytochalasin B	GLUT isoforms
Phloretin	GLUT isoforms
Phlorizin	SGLT isoforms

Каналы



Функции йонных каналов:

1. Регуляция водного обмена клетки: объём и тургор.

2. Регуляция pH: закисление и защелачивание.

3. Регуляция ионного обмена (обмен солей): изменение внутриклеточного ионного состава и концентрации.

4. Создание и изменение мембранных потенциалов: потенциал покоя; в возбудимых клетках - локальные потенциалы, потенциал действия.

5. Проведение возбуждения в возбудимых клетках: обеспечение движения нервных импульсов.

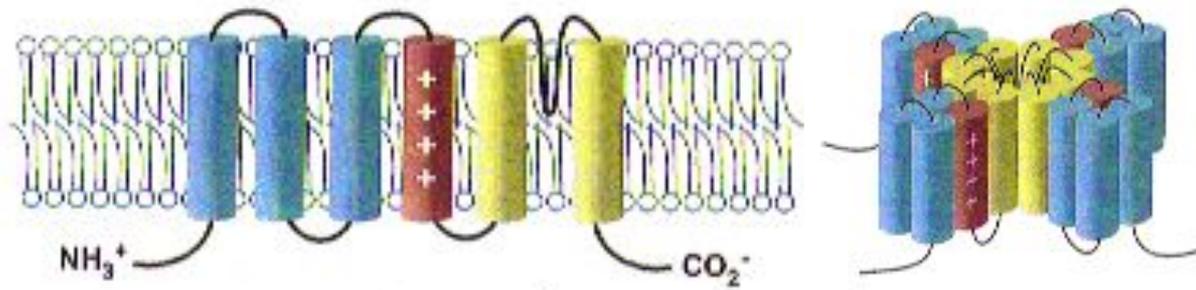
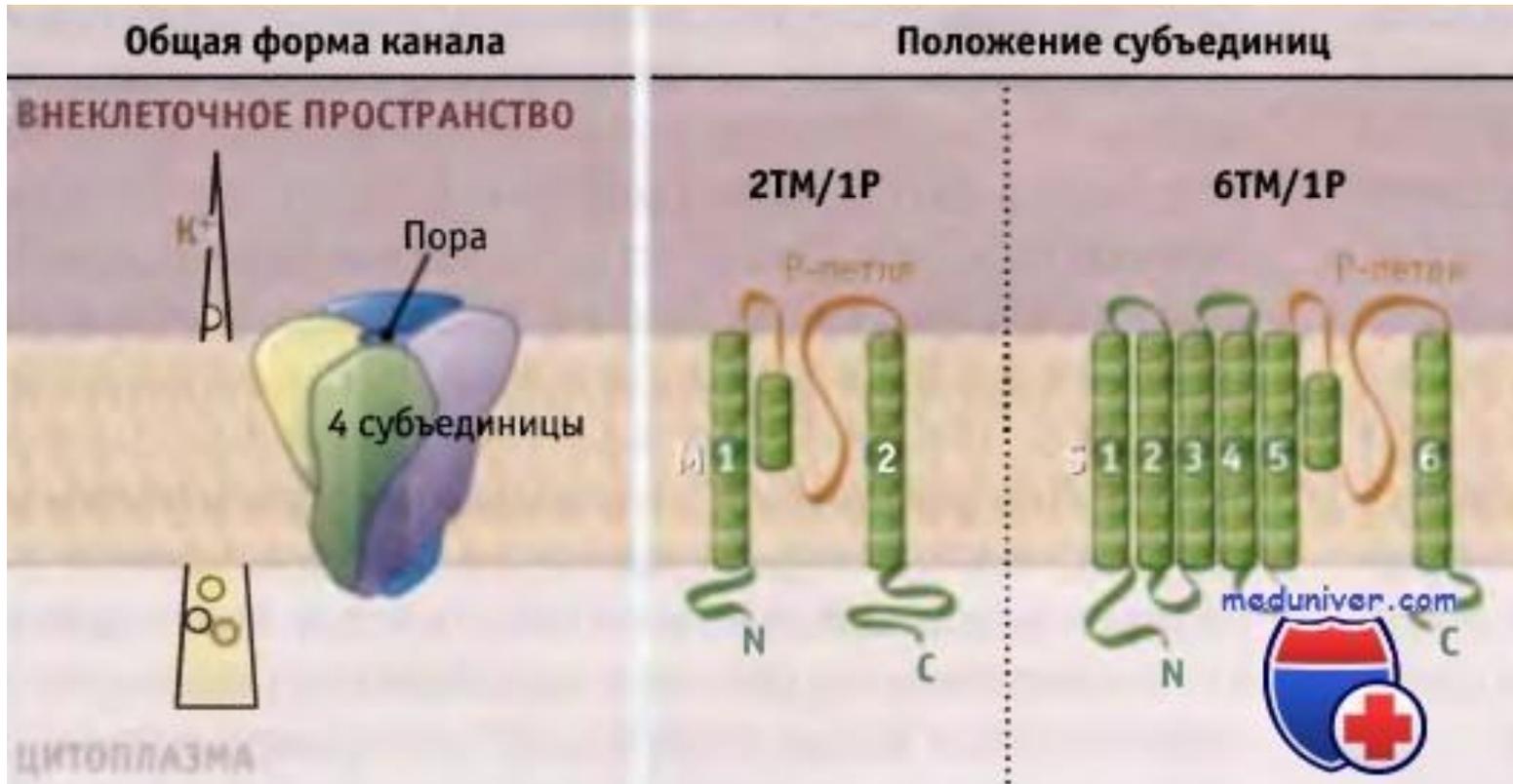
6. Трансдукция в сенсорных рецепторах: преобразование раздражения (стимула) в возбуждение.

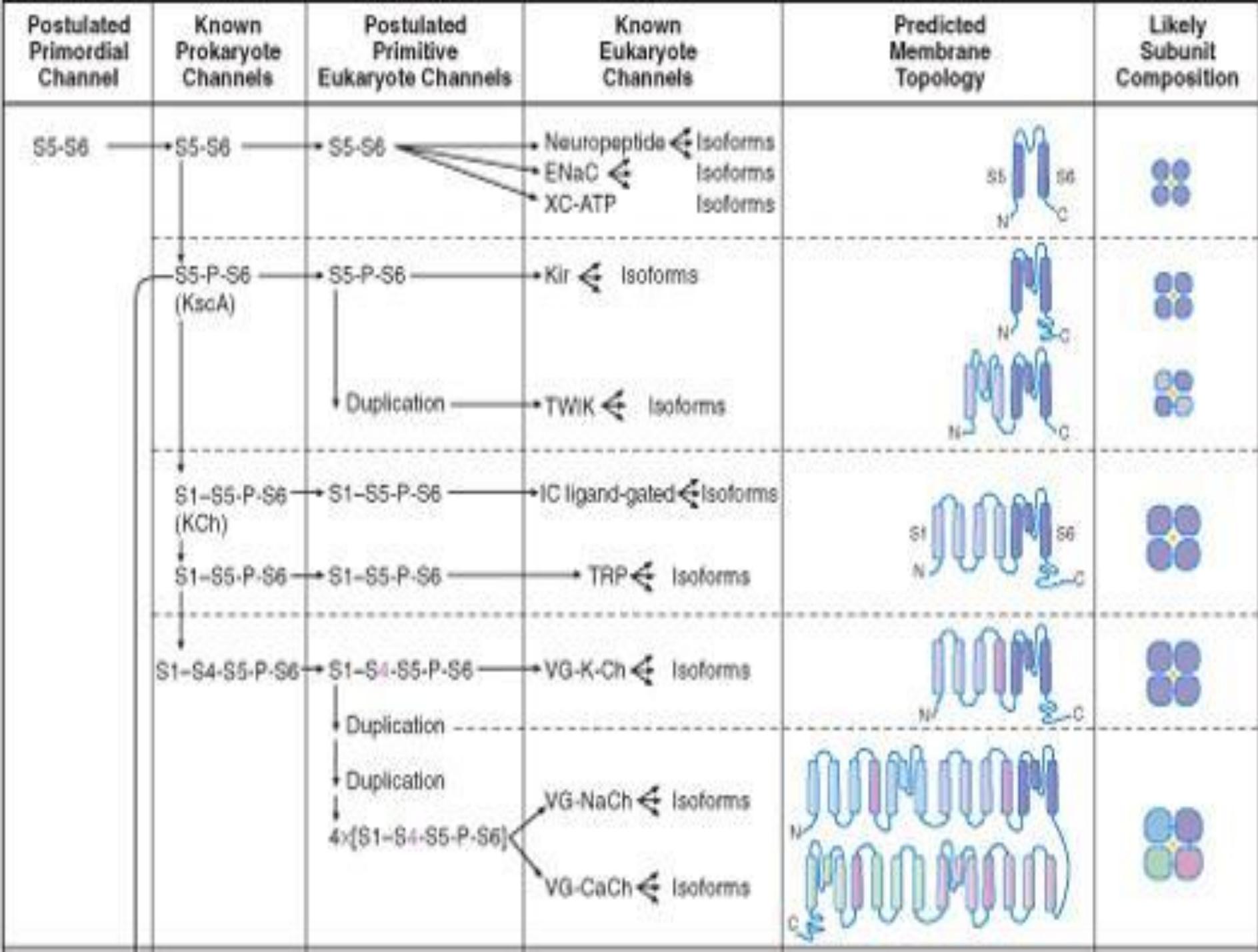
7. Управление активностью клетки: за счёт обеспечения потоков вторичного мессенджера - Ca^{2+} .

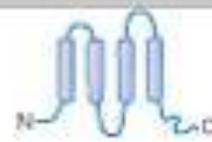
Классификации каналов

1. *По строению* (родству их химического строения и происхождения образующих их белков). По строению (структуре) и по происхождению от однотипных генов различные ИК объединяются в отдельные семейства.
2. *По селективности* (степени избирательной проницаемости к определённым ионам). Натриевые, калиевые, хлорные и т.п.
3. По способу управления их состоянием. Потенциал-управляемые, хемо-управляемые и т.д.
4. По связывающимся с ними лигандам (в том числе веществам-маркерам) и т.д. Выделяют три семейства лиганд-активируемых ИК: 1) семейство с пуриновыми рецепторами (АТФ-активируемые), 2) с никотиновыми АХ-рецепторами, ГАМК-, глицин- и серотонин-рецепторами, 3) с глутаматными рецепторами.

Строение канала.





Glutamate-binding protein	Glutamate R M1-P-M2	Glutamate R	Glutamate R	Isoforms			
	?	?	5HT3R	Isoforms			
			nAChR	Isoforms			
			GABA _A R	Isoforms			
	?	S1-S12 (eeCIC)	S1-S12	CIC	Isoforms		
3-segment ↓ Duplication ↓ 6-segment	Aquaporin	Aquaporin	Aquaporin	Isoforms			
11 helix	Ammonia ch	Ammonia ch	Ammonia ch	Isoforms			
		?	Connexins	Isoforms			
		?	IP ₃ -R				
			Ryanodine-R				

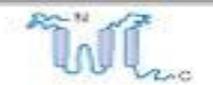
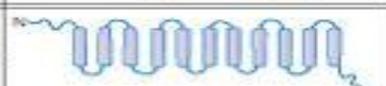
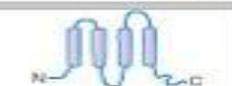
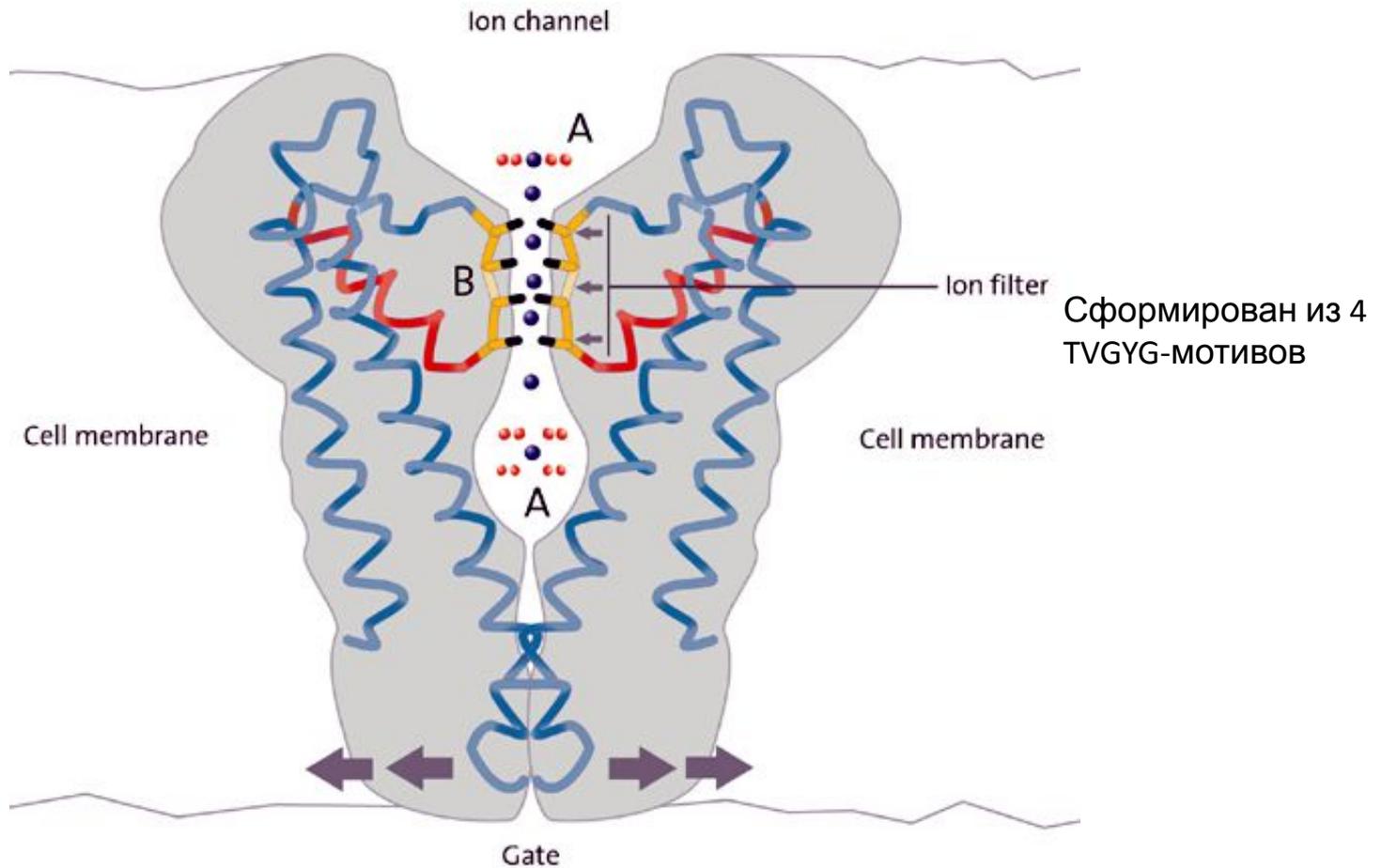
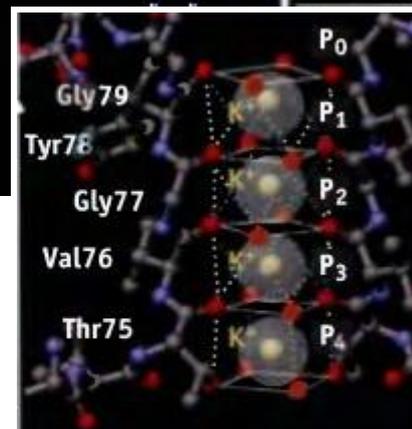
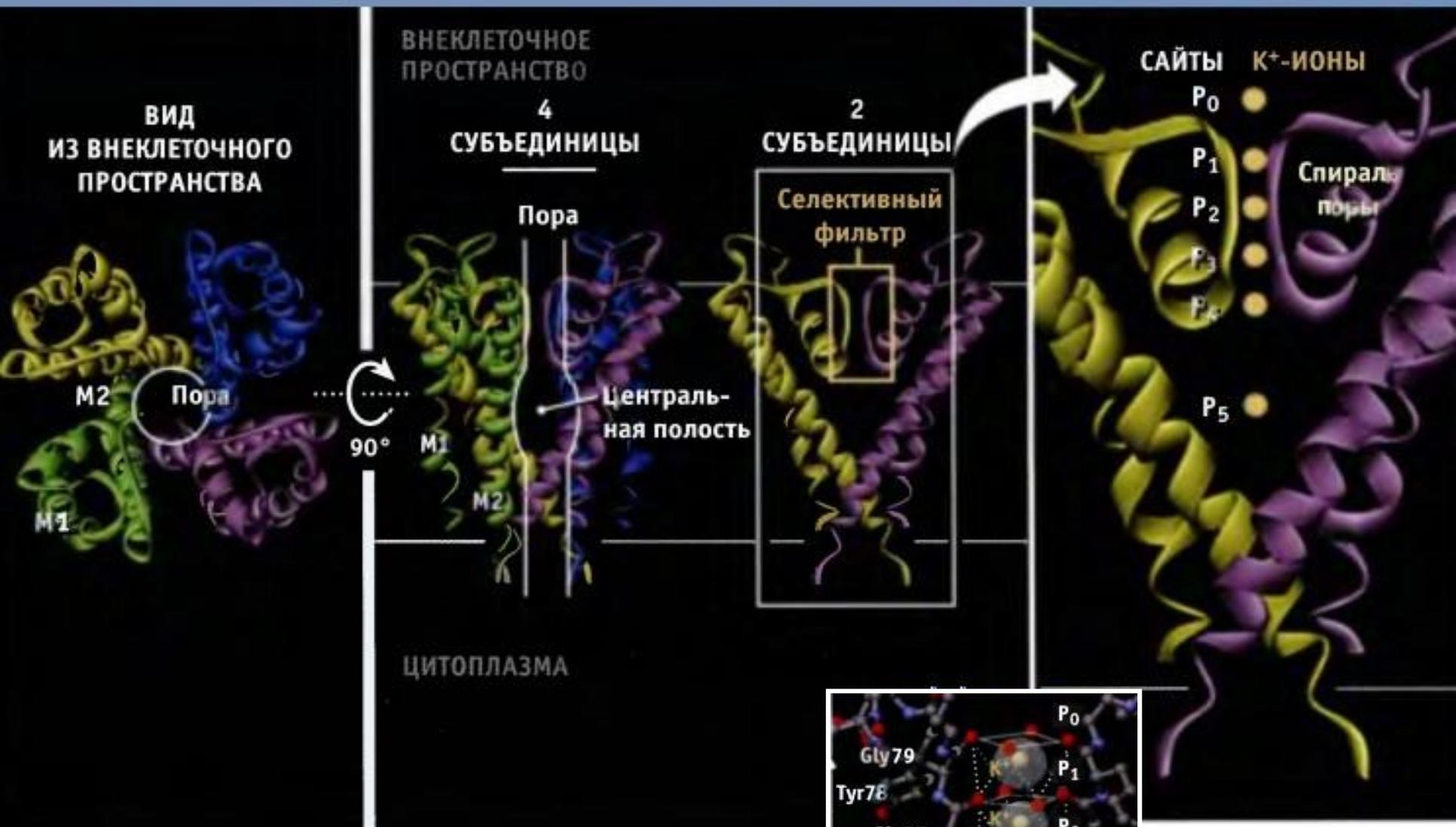
Postulated Primordial Channel	Known Prokaryote Channels	Postulated Primitive Eukaryote Channels	Known Eukaryote Channels	Predicted Membrane Topology	Likely Subunit Composition		
S5-S6	S5-S6	S5-S6	Neuropeptide ENaC XC-ATP	Isoforms Isoforms Isoforms			
	S5-P-S6 (KscA)	S5-P-S6	Kir	Isoforms			
		Duplication	TWIK	Isoforms			
	S1-S5-P-S6 (KCh)	S1-S5-P-S6	IC ligand-gated	Isoforms			
	S1-S5-P-S6	S1-S5-P-S6	TRP	Isoforms			
	S1-S4-S5-P-S6	S1-S4-S5-P-S6	VG-K-Ch	Isoforms			
		Duplication					
		Duplication	4x[S1-S4-S5-P-S6]	VG-NaCh VG-CaCh	Isoforms Isoforms		
Glutamate-binding protein	Glutamate R M1-P-M2	Glutamate R	Glutamate R	Isoforms			
	?	?	5HT3R nAChR GABA-R	Isoforms Isoforms Isoforms			
	S1-S12 (eeCIC)	S1-S12	CIC	Isoforms			
3-segment ↓ Duplication 6-segment	Aquaporin	Aquaporin	Aquaporin	Isoforms			
11 helix	Ammonia ch	Ammonia ch	Ammonia ch	Isoforms			
		?	Connexins	Isoforms			
		?	IP3-R Ryanodine-R				
							

Схема строения ионного канала (на примере K^+ -канала *Streptomyces lividans*)



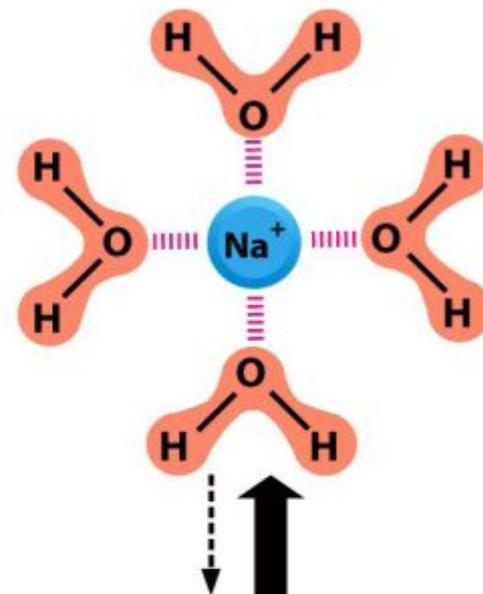
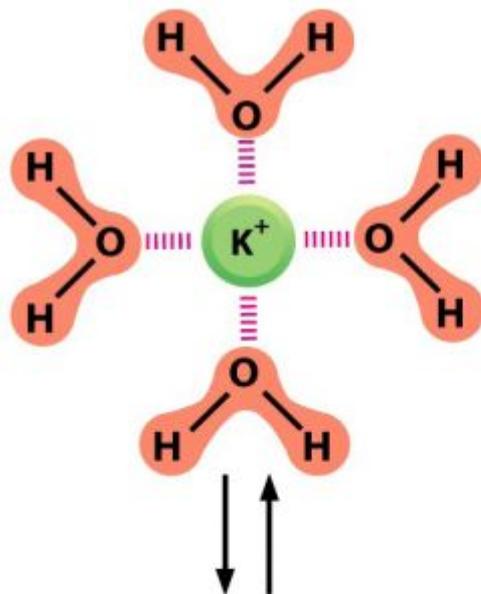
Открытие канала регулируется
внутриклеточным pH

Строение 2ТМ/1Р К⁺-канала



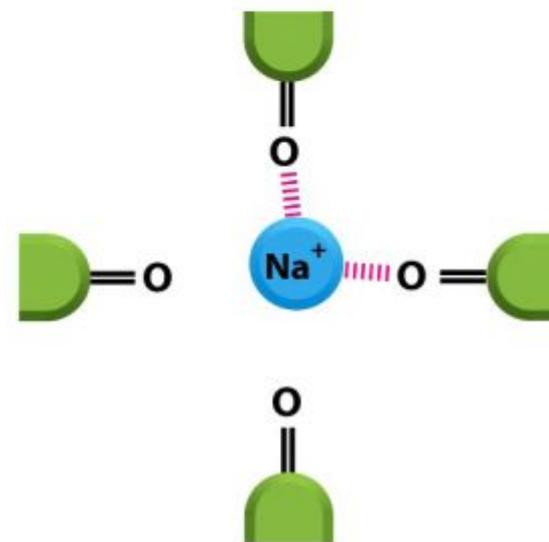
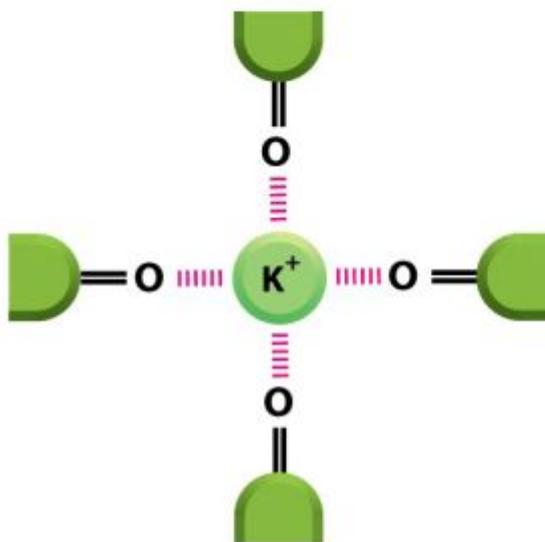
Селективность

(A) ion in vestibule



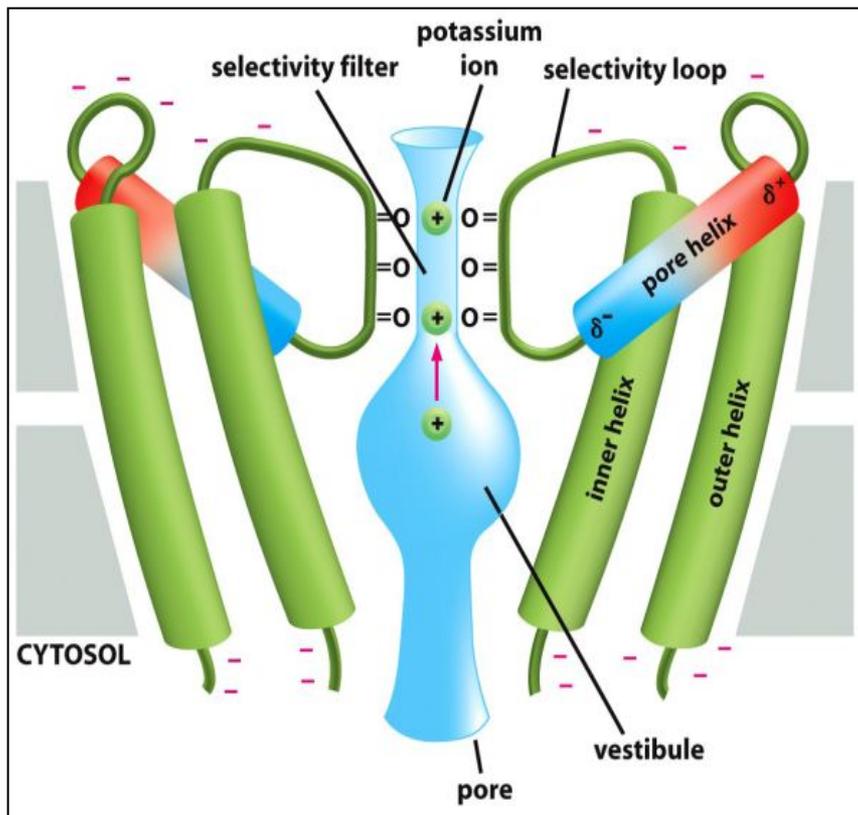
Na 0,095HM
K 0,13HM

(B) ion in selectivity filter

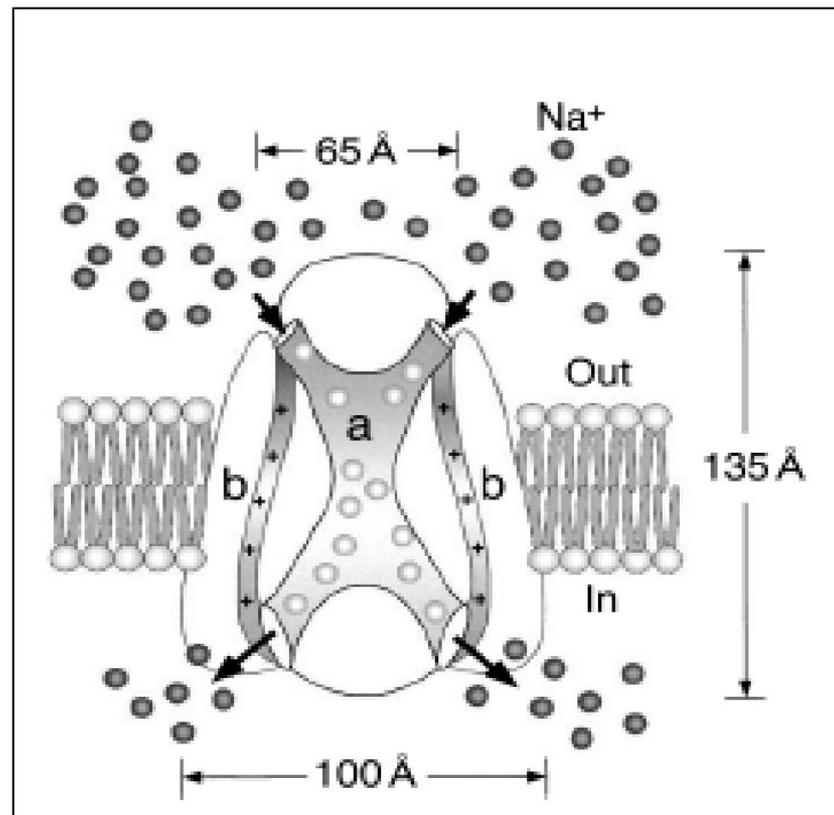


Селективность

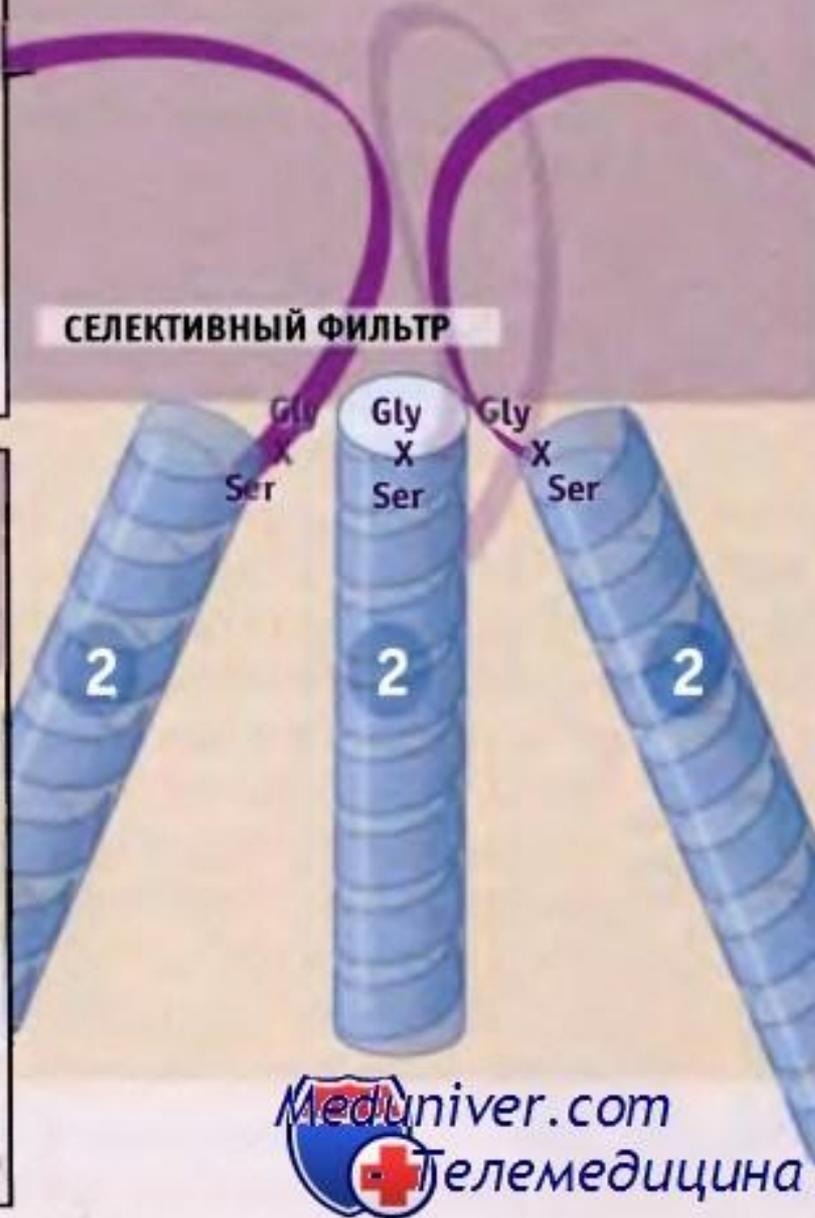
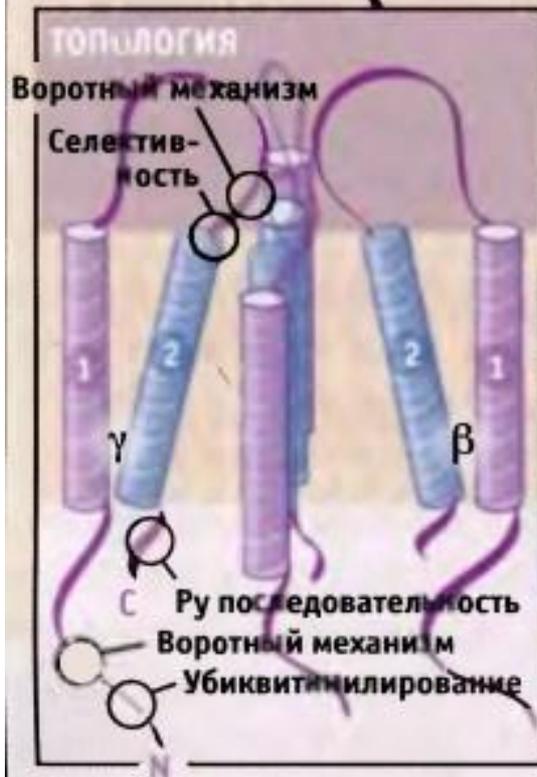
Калиевый канал



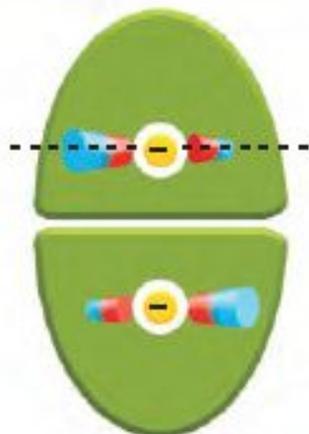
Натриевый канал



Строение эпителиальных Na^+ -каналов

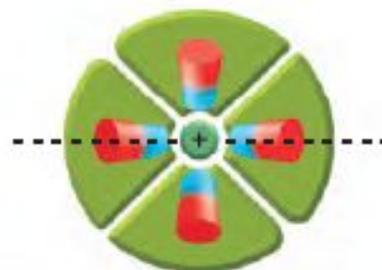


а) ИОННЫЙ КАНАЛ ХЛОРА



две субъединицы

б) ИОННЫЙ КАНАЛ КАЛИЯ



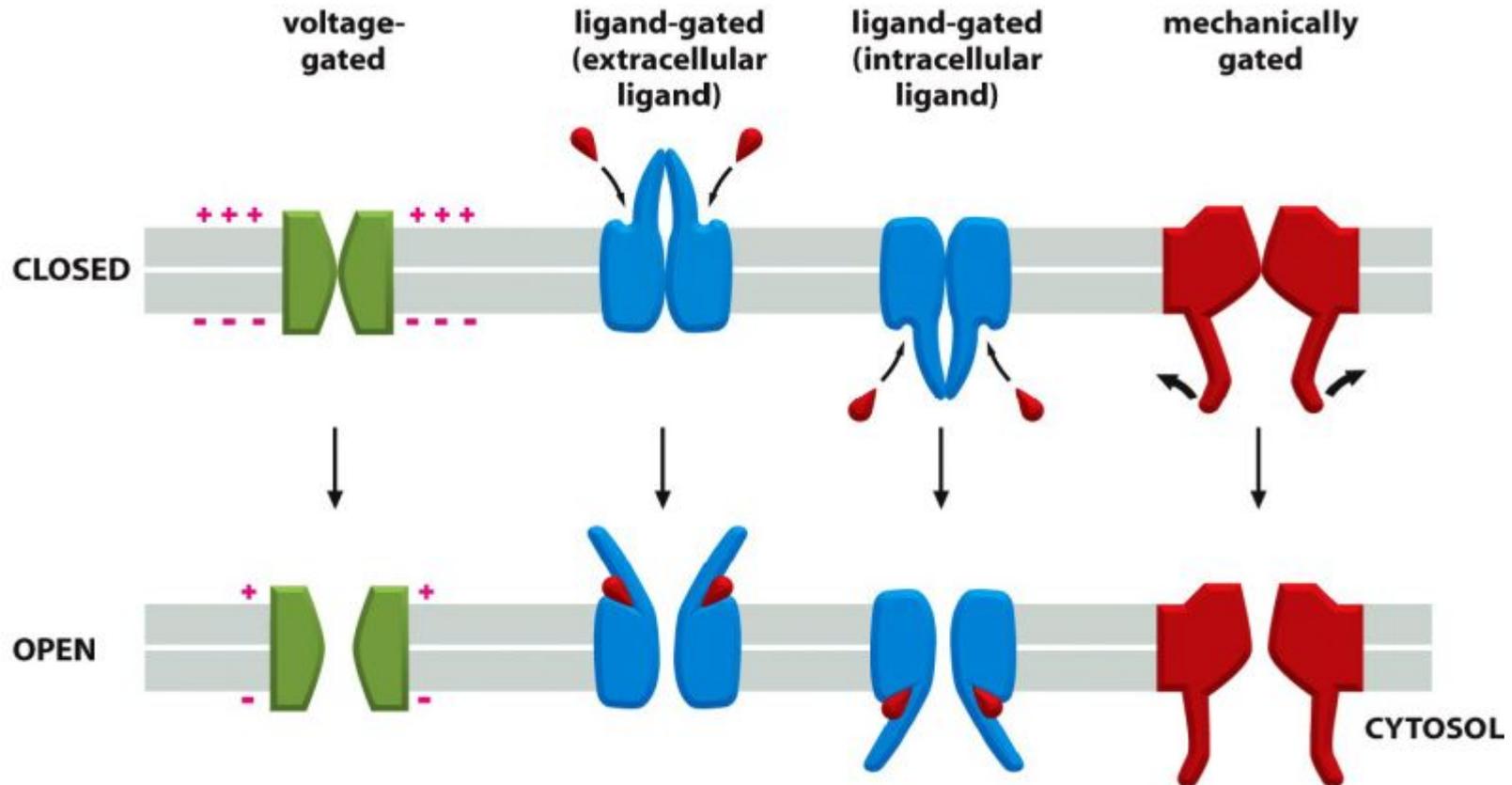
четыре субъединицы



Управляемость

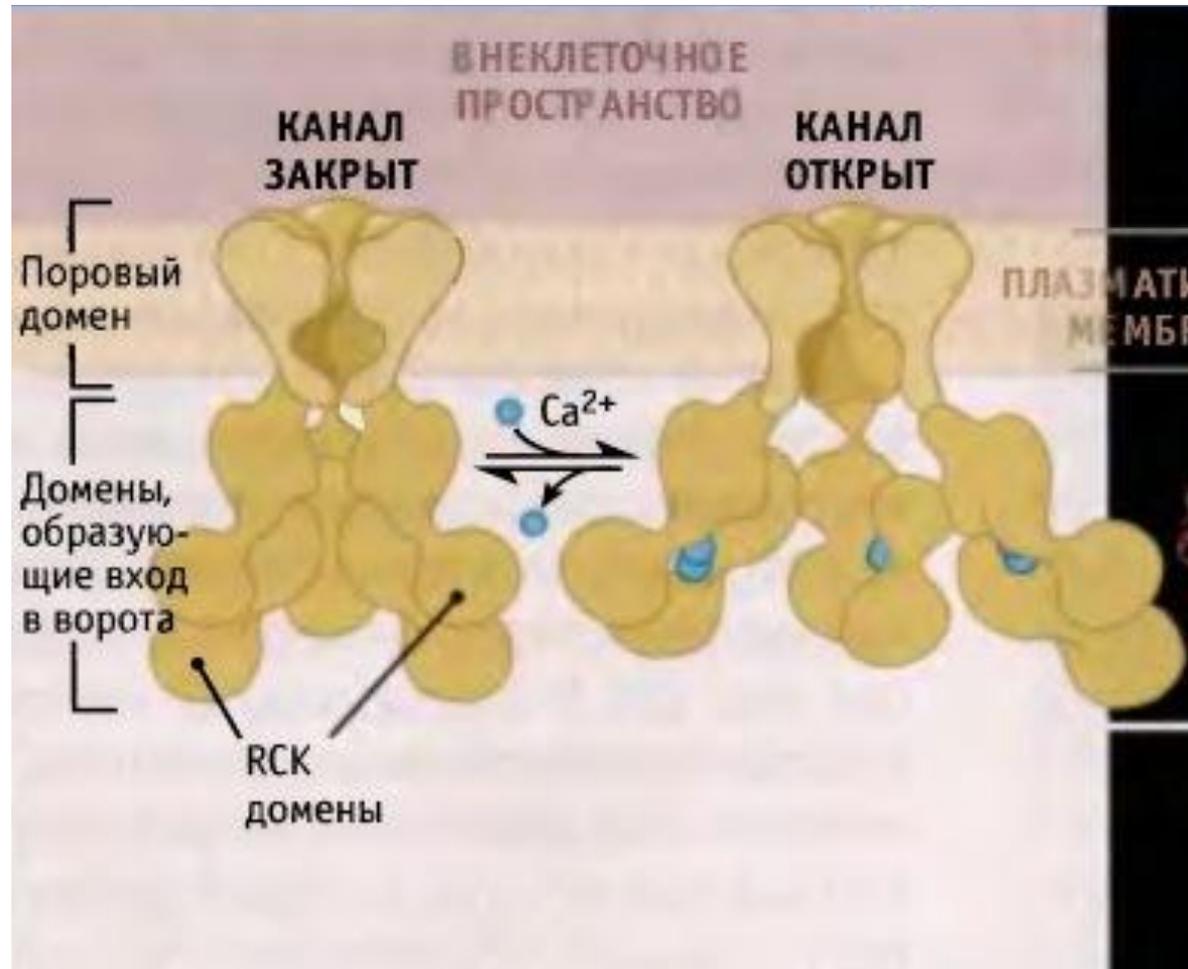
Каналы покоя

Воротные каналы

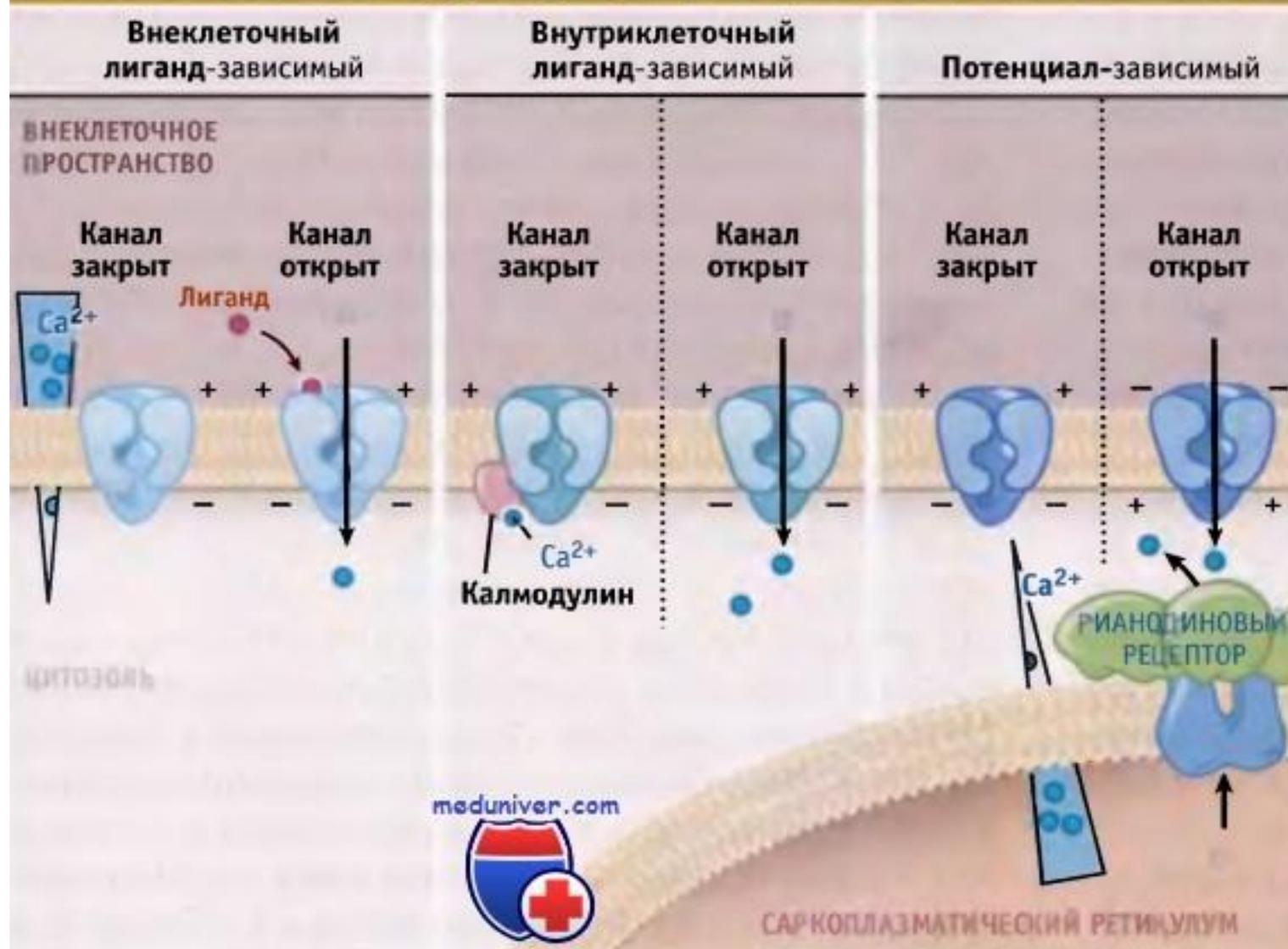


Неуправляемые, потенциал-управляемые, хемоуправляемые, стимул-управляемые, опосредованно-управляемые, актин-управляемые

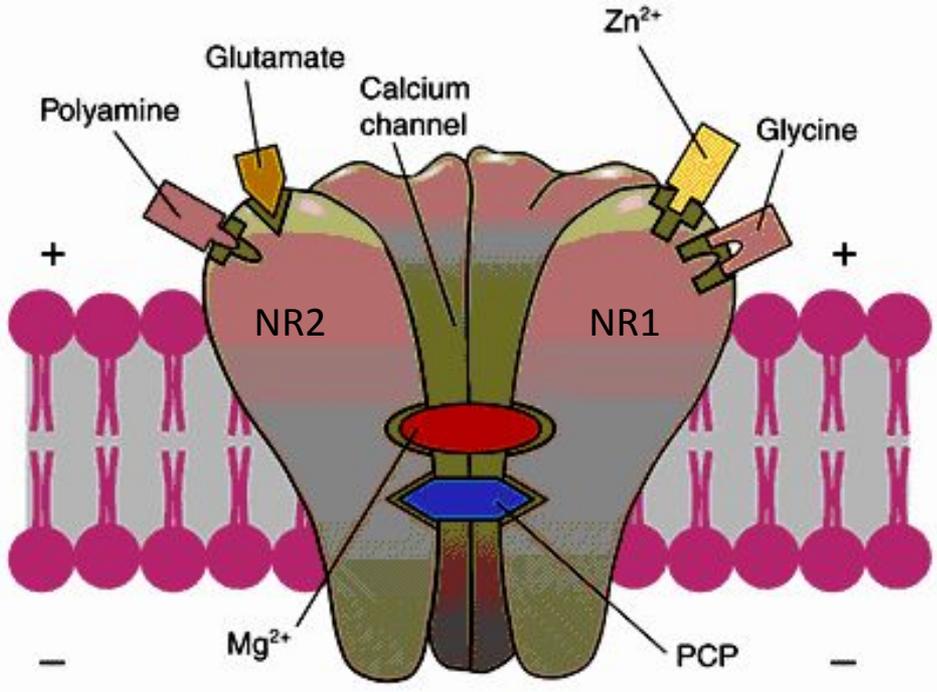
Ca-активируемый K канал



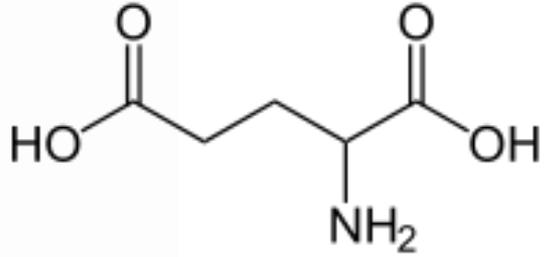
Типы каналов, участвующих в транспорте Ca^{2+} в цитозоль



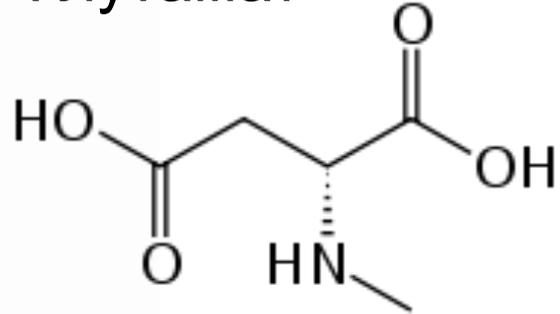
NMDA-рецептор – пример лиганд-управляемого ионного канала



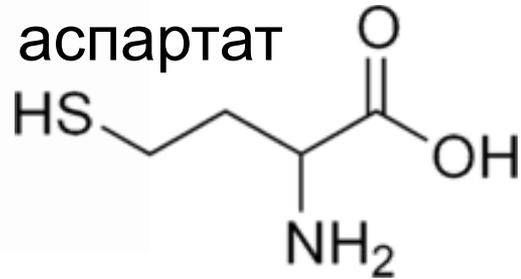
(Carlson, 1998)



Глутамат



N-метил-D-аспартат



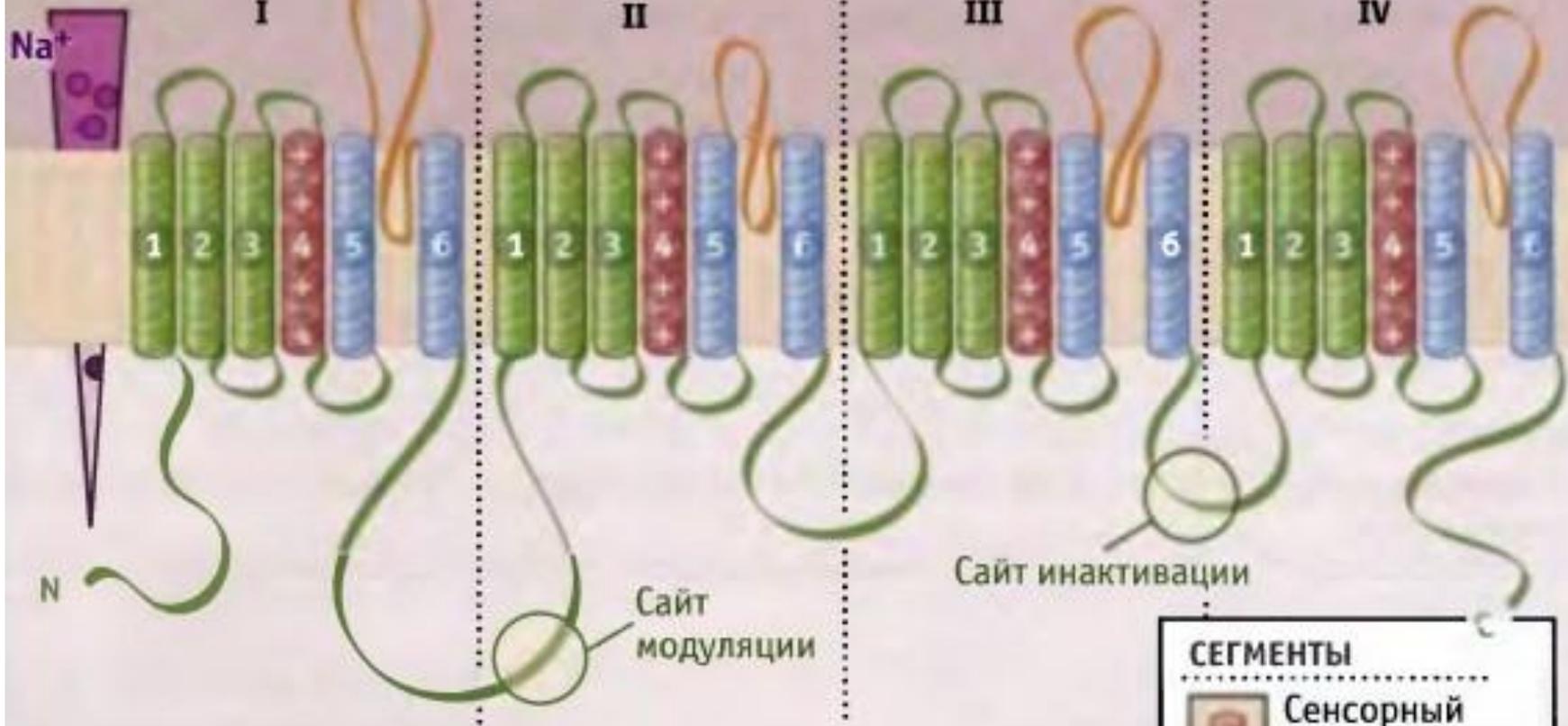
Гомоцистеин

Топология потенциал-зависимых Na⁺-каналов

meduniver.com

ВНЕКЛЕТОЧНОЕ ПРОСТРАНСТВО

СУБЪЕДИНИЦА α



ЦИТОПЛАЗМА

СЕКМЕНТЫ



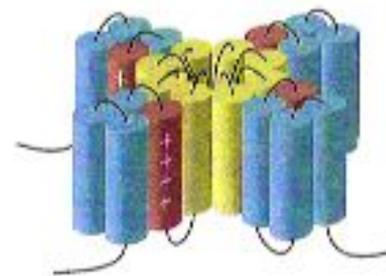
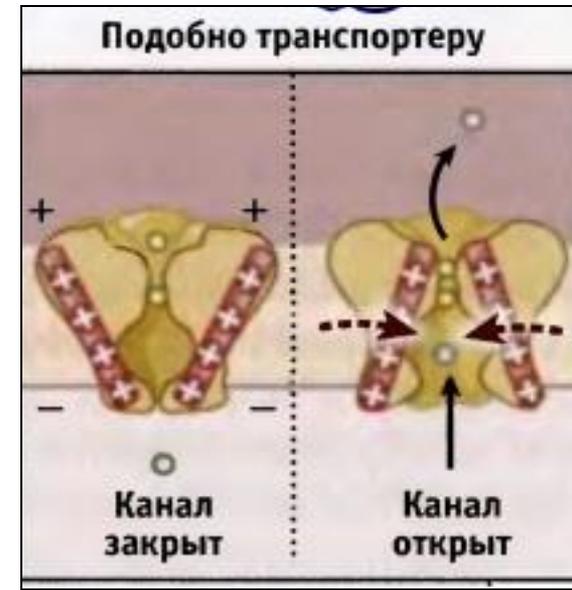
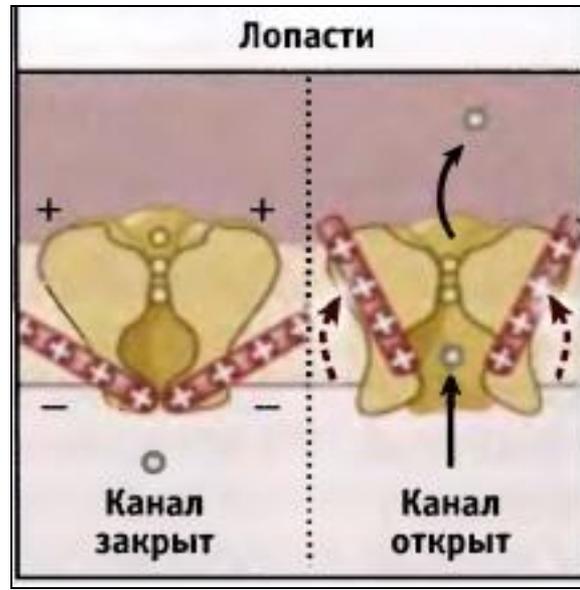
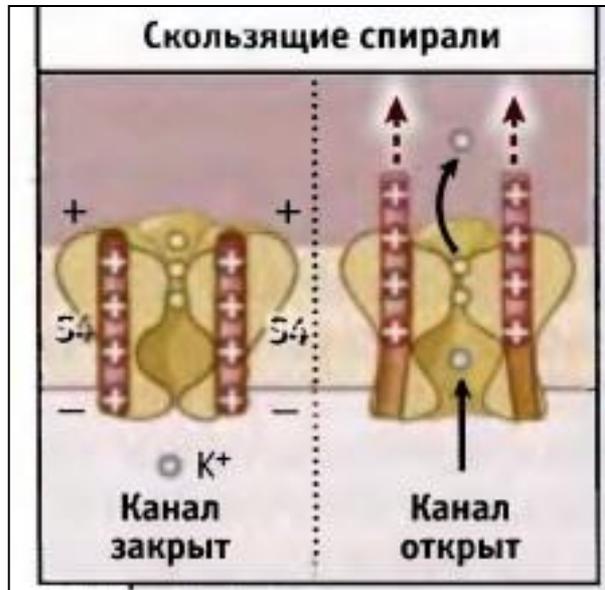
Сенсорный



Поро-образующий

+2b субъединицы

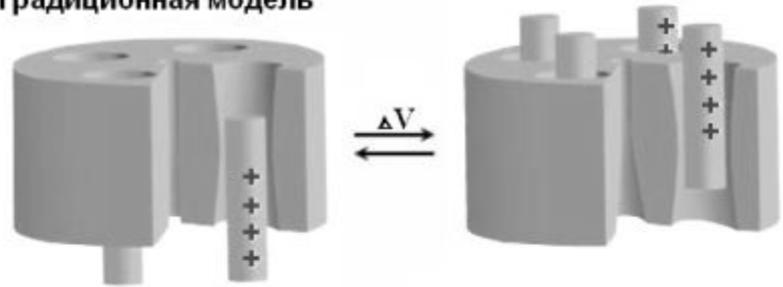
Потенциал-управляемый К канал



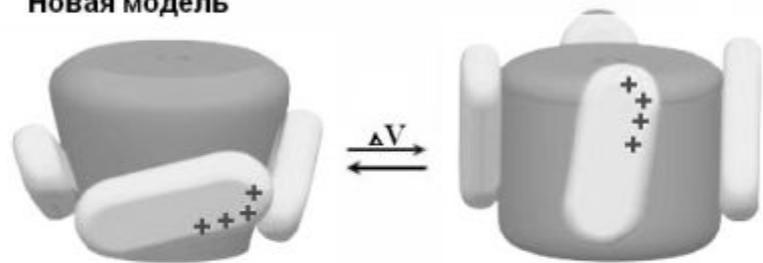
1. **Открытое.** Канал открыт и через него происходит перемещение ионов.
2. **Закрытое.** Канал закрыт и ионы не проходят через него.
3. **Активированное.** Канал может выполнять свои функции, т.е. открываться и закрываться под действием его регуляторов (управляющих веществ или электрических потенциалов).
4. **Инактивированное.** Канал не может выполнять свои функции, т.е. открываться и закрываться, он "фиксируется" в каком-то одном состоянии.
5. **Блокированное.** Канал перекрыт, инактивирован веществом-антагонистом (блокатором), занявшем место управляющего вещества.
6. **Модулированное .** Канал изменяет свои обычные свойства под действием фосфорилирования - присоединения к какому-то его участку фосфатного остатка.

Активация

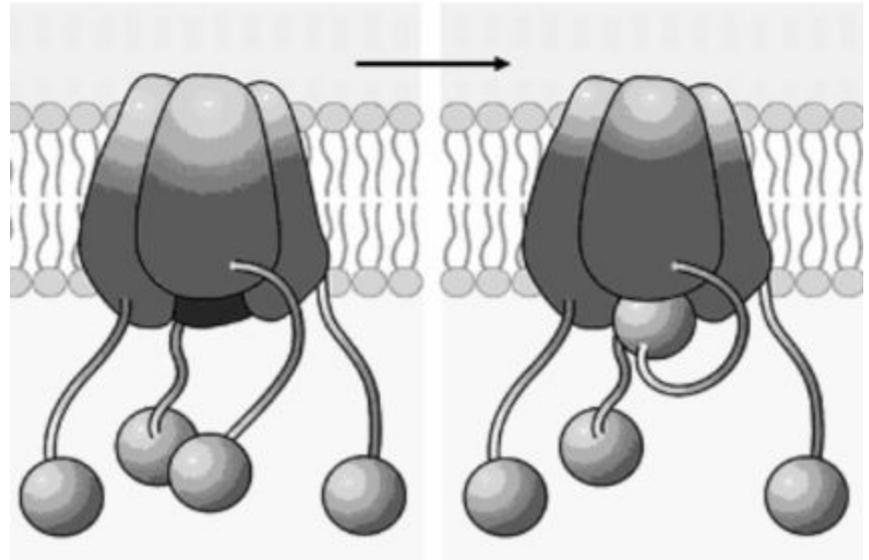
Традиционная модель



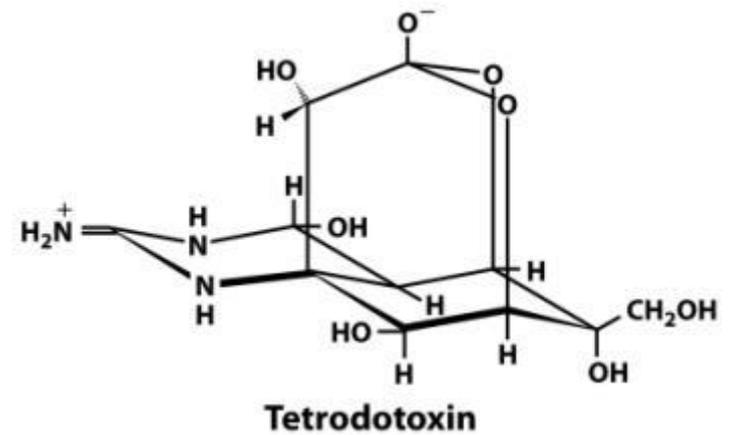
Новая модель



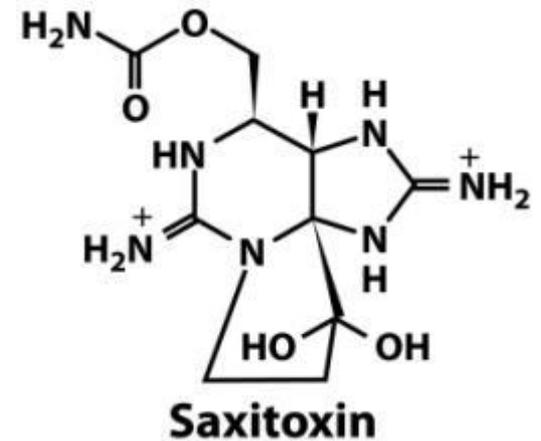
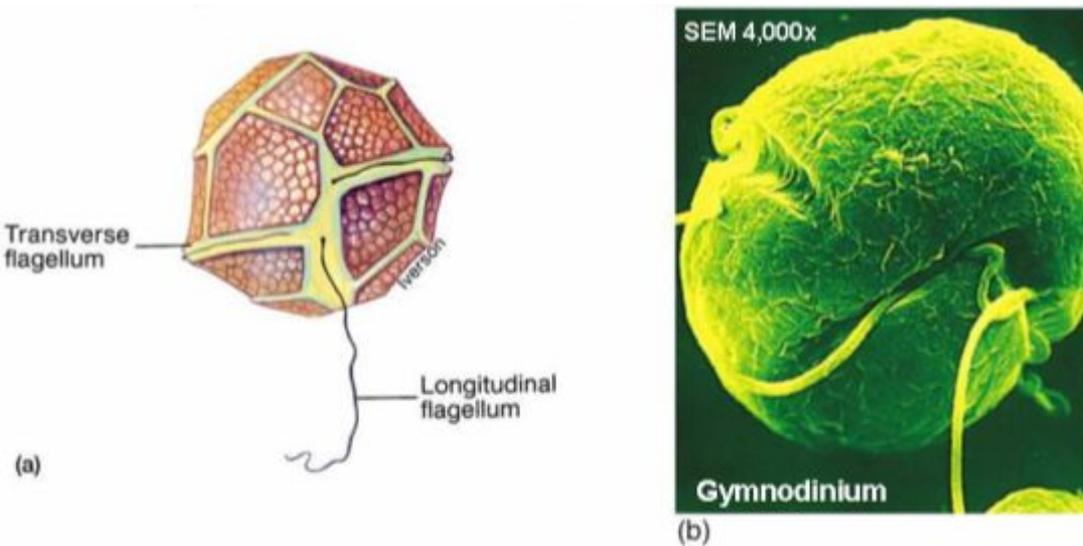
Инактивация:
Быстрая
Медленная



Тетродотоксин: токсин рыбы фугу. Блокатор Na-каналов

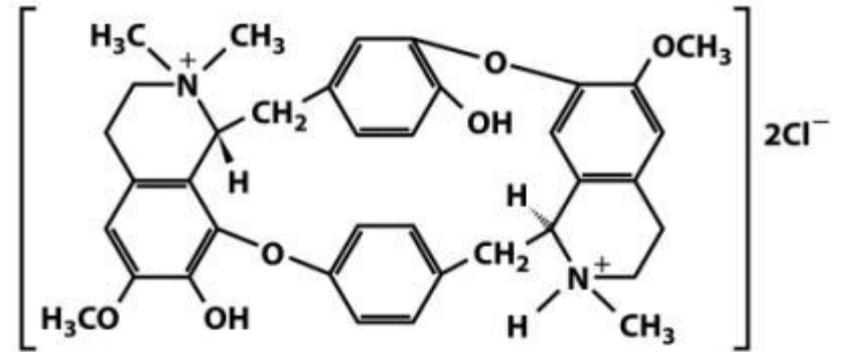


Динофлагелляты: водоросли, ответственные за образование «красных приливов»



Сакситоксин блокирует потенциал-зависимые Na-каналы

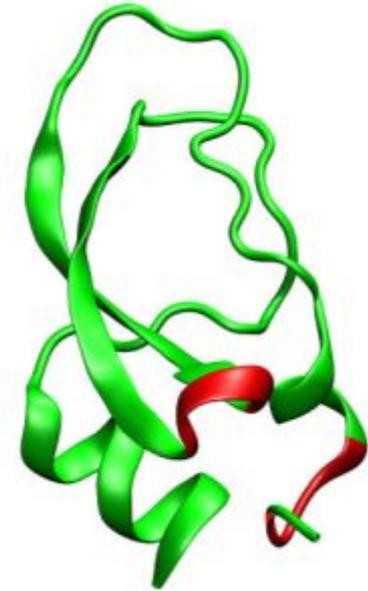
Тубокурарин (кураре)



D-Tubocurarine chloride

**Тубокурарин – блокирует натриевый канал,
чувствительный к ацетилхолину**

Дендротоксин из яда черной мамбы



Дендротоксин – блокатор потенциал-зависимых калиевых каналов

Ингибиторы каналов

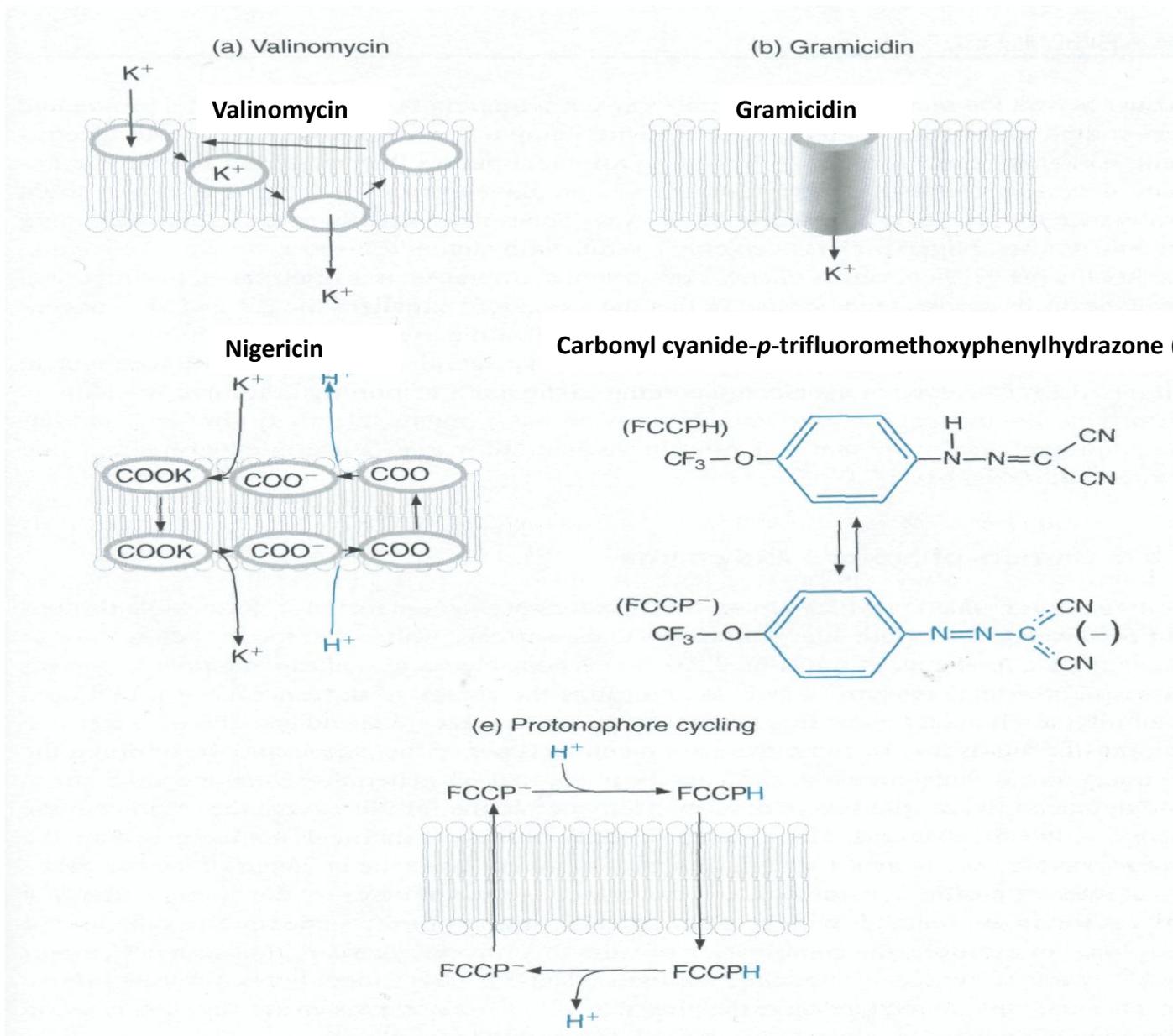
Compound (Chemical Class)	Source	Physiological Effect
Sodium Channel Blockers		
Tetrodotoxin (alkaloid)	Japanese puffer fish	Paralyzes skeletal muscle
Saxitoxin (alkaloid)	Dinoflagellates	Paralyzes skeletal muscle
μ -Conotoxins (peptide)	Maine snails	Paralyzes skeletal muscle
Batrachotoxin (alkaloid)	Arrow poison frogs	Opens Na-channels, paralyzes skeletal muscle
Lidocaine	Chemical synthesis	Reduces cardiac and nerve excitability
Potassium Channel Blockers		
Quaternary amino alkanes	Chemical synthesis	Blocks K-currents, increases nerve excitability
Scorpion toxin	Scorpions	Blocks K-currents, increases nerve excitability
Calcium Channel Blockers		
Dihydropyridines	Chemical synthesis	Reduces excitability of L-type channels of striated muscles
ω -conotoxin (peptide)	Pacific cone snail	Inhibits nervous system N-type channels; blocks synaptic transmission
Nicotinic Acetylcholine Receptor		
α -Bungarotoxin (peptide)	Snake, Bungaris multicinctus	Blocks neuromuscular transmission; paralyzes skeletal muscle
α -Cobra toxin	Cobra	Blocks neuromuscular transmission; paralyzes skeletal muscle
Curare	Plant, strychnos toxifera	Blocks neuromuscular transmission; paralyzes skeletal muscle

Мутации в генах, кодирующих каналы, вызывают заболевания

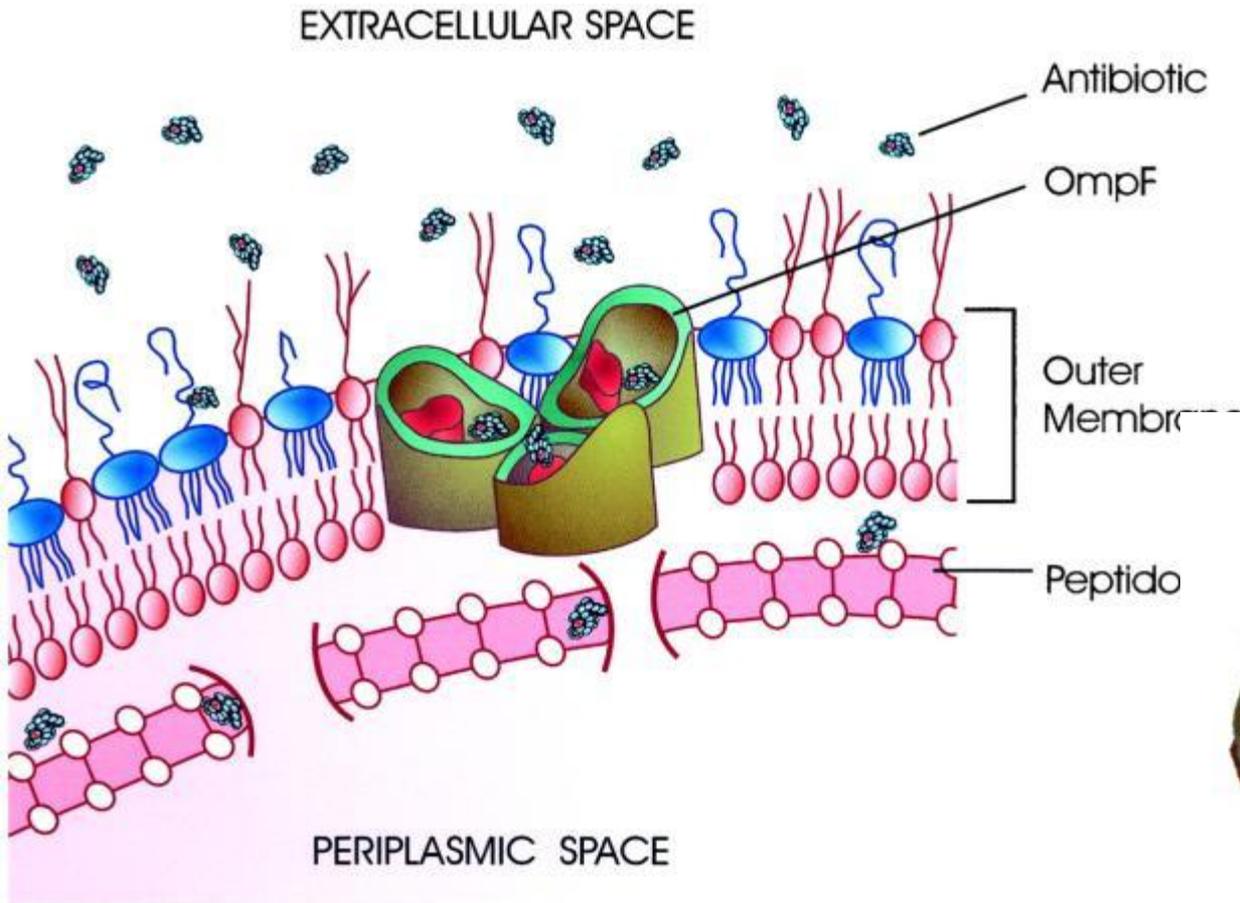
TABLE 11-7 Some Diseases Resulting from Ion Channel Defects

Ion channel	Affected gene	Disease
Na ⁺ (voltage-gated, skeletal muscle)	<i>SCN4A</i>	Hyperkalemic periodic paralysis (or paramyotonia congenita)
Na ⁺ (voltage-gated, neuronal)	<i>SCN1A</i>	Generalized epilepsy with febrile seizures
Na ⁺ (voltage-gated, cardiac muscle)	<i>SCN5A</i>	Long QT syndrome 3
Ca ²⁺ (neuronal)	<i>CACNA1A</i>	Familial hemiplegic migraine
Ca ²⁺ (voltage-gated, retina)	<i>CACNA1F</i>	Congenital stationary night blindness
Ca ²⁺ (polycystin-1)	<i>PKD1</i>	Polycystic kidney disease
K ⁺ (neuronal)	<i>KCNQ4</i>	Dominant deafness
K ⁺ (voltage-gated, neuronal)	<i>KCNQ2</i>	Benign familial neonatal convulsions
Nonspecific cation (cGMP-gated, retinal)	<i>CNCG1</i>	Retinitis pigmentosa
Acetylcholine receptor (skeletal muscle)	<i>CHRNA1</i>	Congenital myasthenic syndrome
Cl ⁻	<i>CFTR</i>	Cystic fibrosis

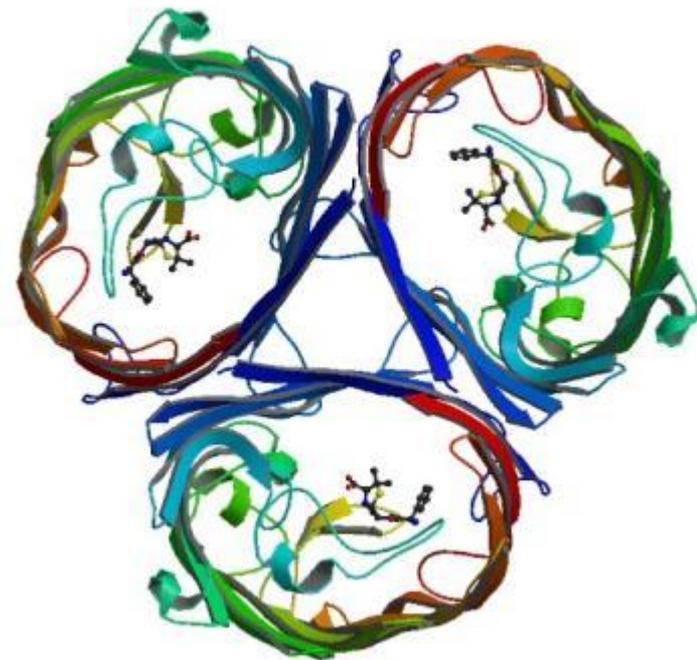
Ионофоры



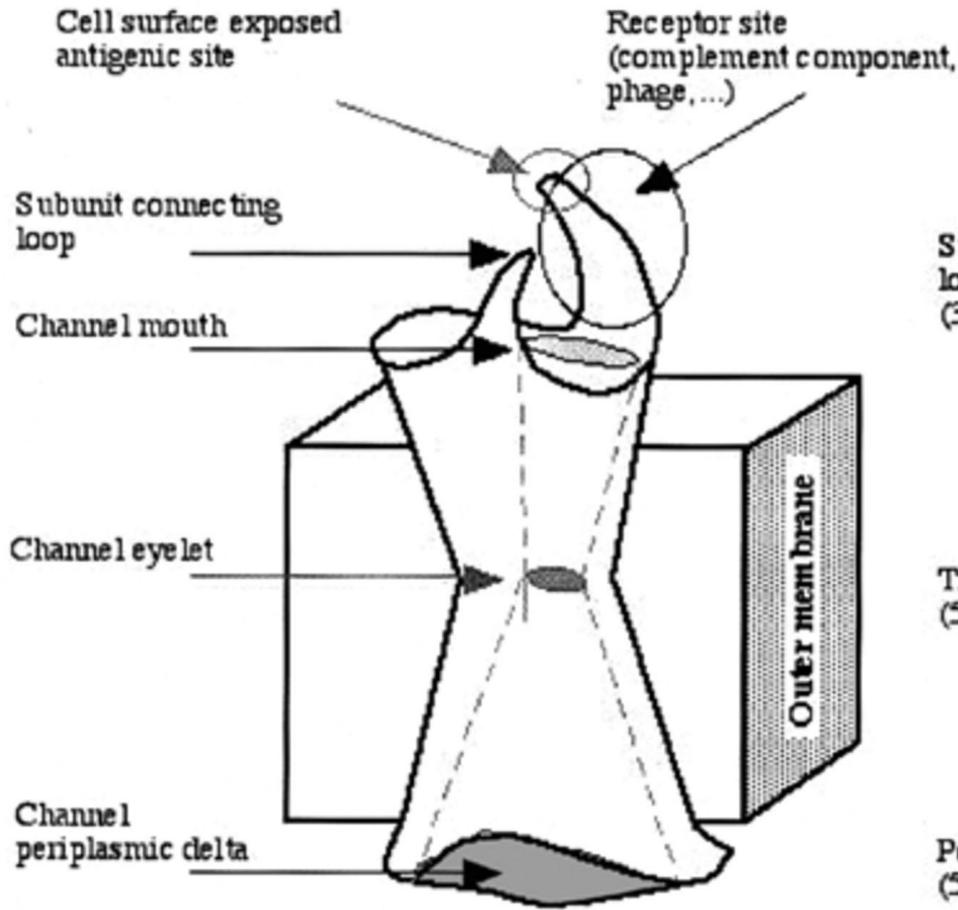
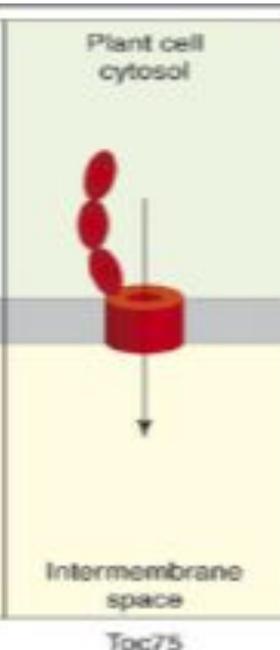
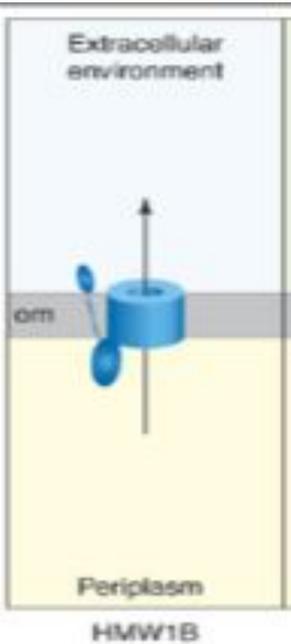
Порины



OmpF, OmpC, PhoE



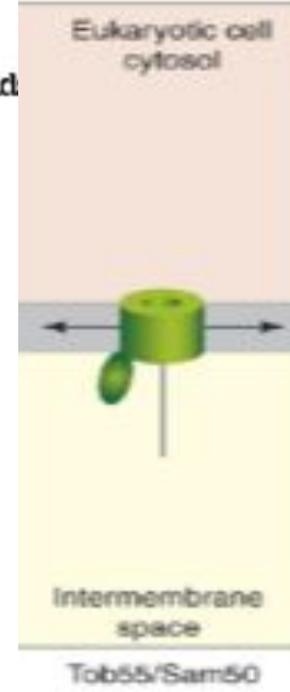
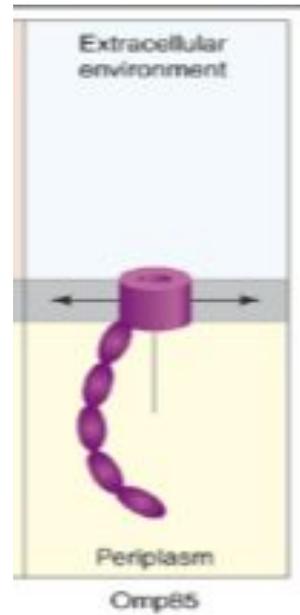
Порины



Surface-exposed loops (30-40%)

Transmembrane β -strand (50-60%)

Periplasmic turns (5-10%)



Порины

Porin superfamily I

The mitochondrial and plastid porin (MPP)

Porin Superfamily II (MspA Superfamily)

1.B.24 - The Mycobacterial Porin (MBP) Family

1.B.58 - Nocardial Hetero-oligomeric Cell Wall Channel (NfpA/B) Family

Porin Superfamily III

1.B.28 - The Plastid Outer Envelope Porin of 24 kDa (OEP24) Family

1.B.47 - The Plastid Outer Envelope Porin of 37 kDa (OEP37) Family

Porin Superfamily IV

(Tim17/OEP16/PxMPL (TOP) Superfamily)

This superfamily includes protein that comprise pores in multicomponent protein translocases as follows:

3.A.8 - [Tim17 Tim22 Tim23; 1.B.69 - PXMP4 PMP24 ; 3.D.9 - NDH 21.3 kDa component

1.B.30 - The Plastid Outer Envelope Porin of 16 kDa (OEP16) Family

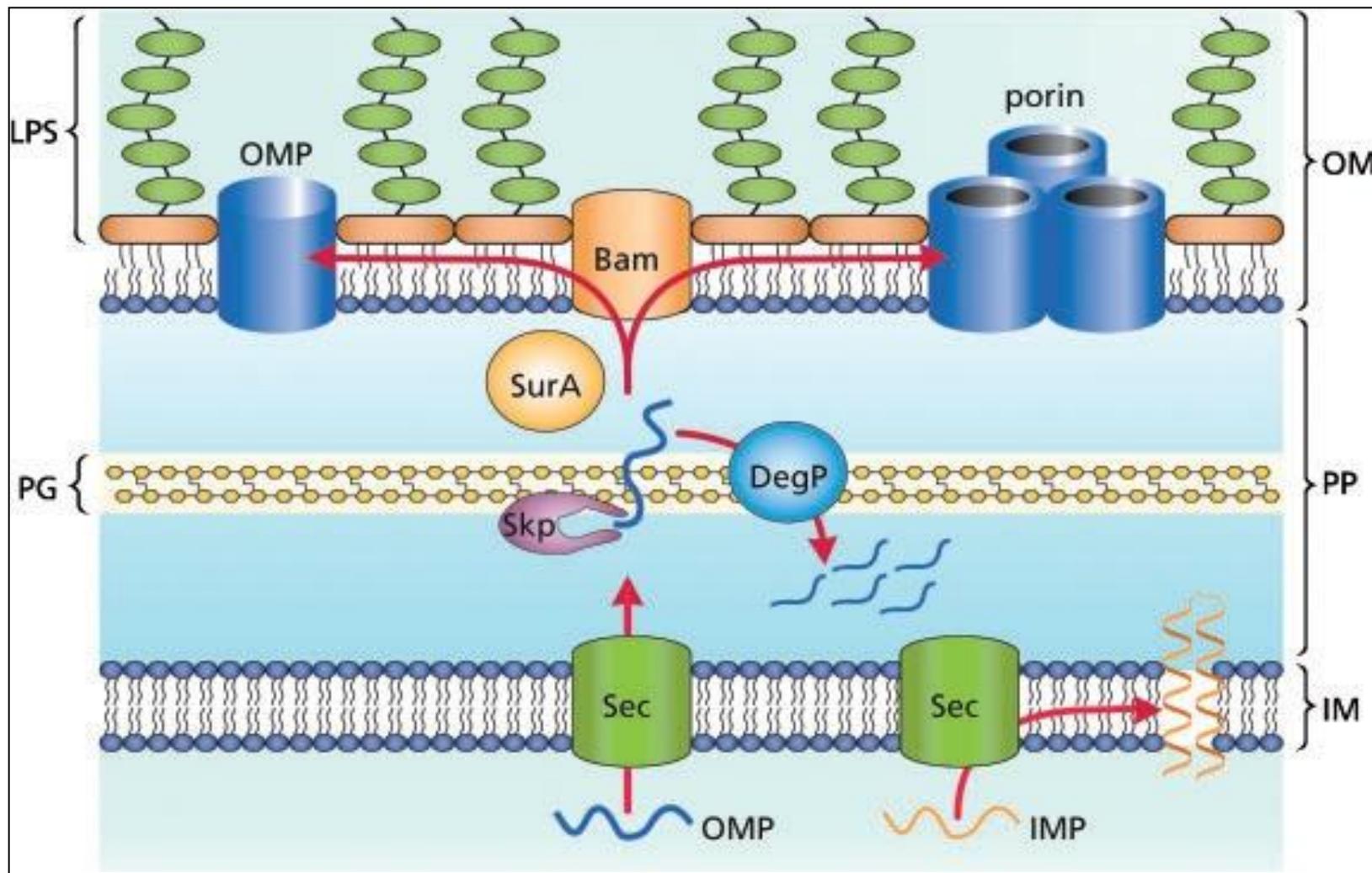
1.B.69 - The Peroxysomal Membrane Porin 4 (PxMP4) Family

3.A.8 - The Mitochondrial Protein Translocase (MPT) Family

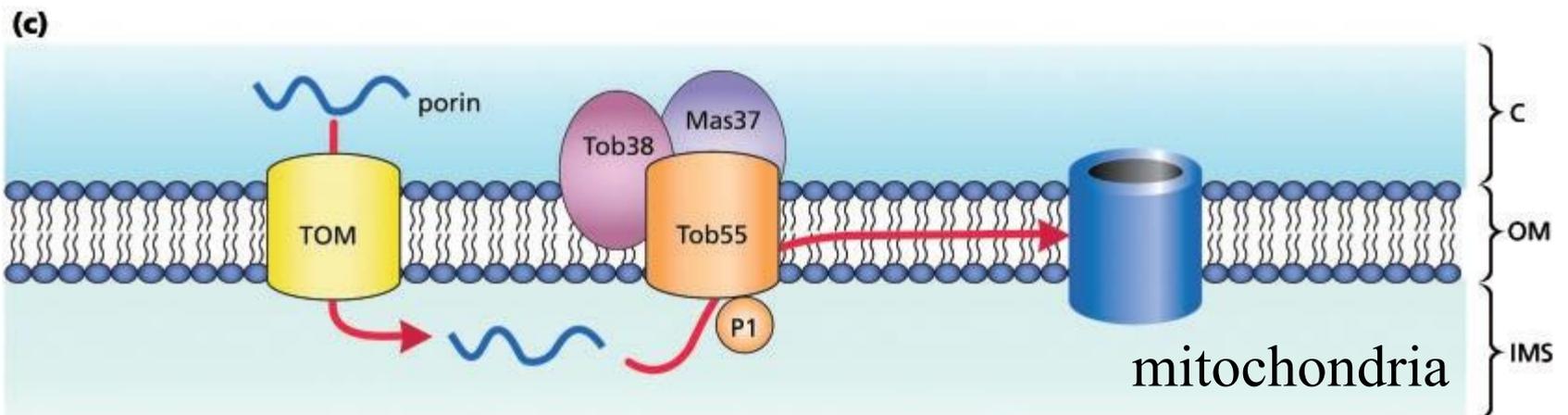
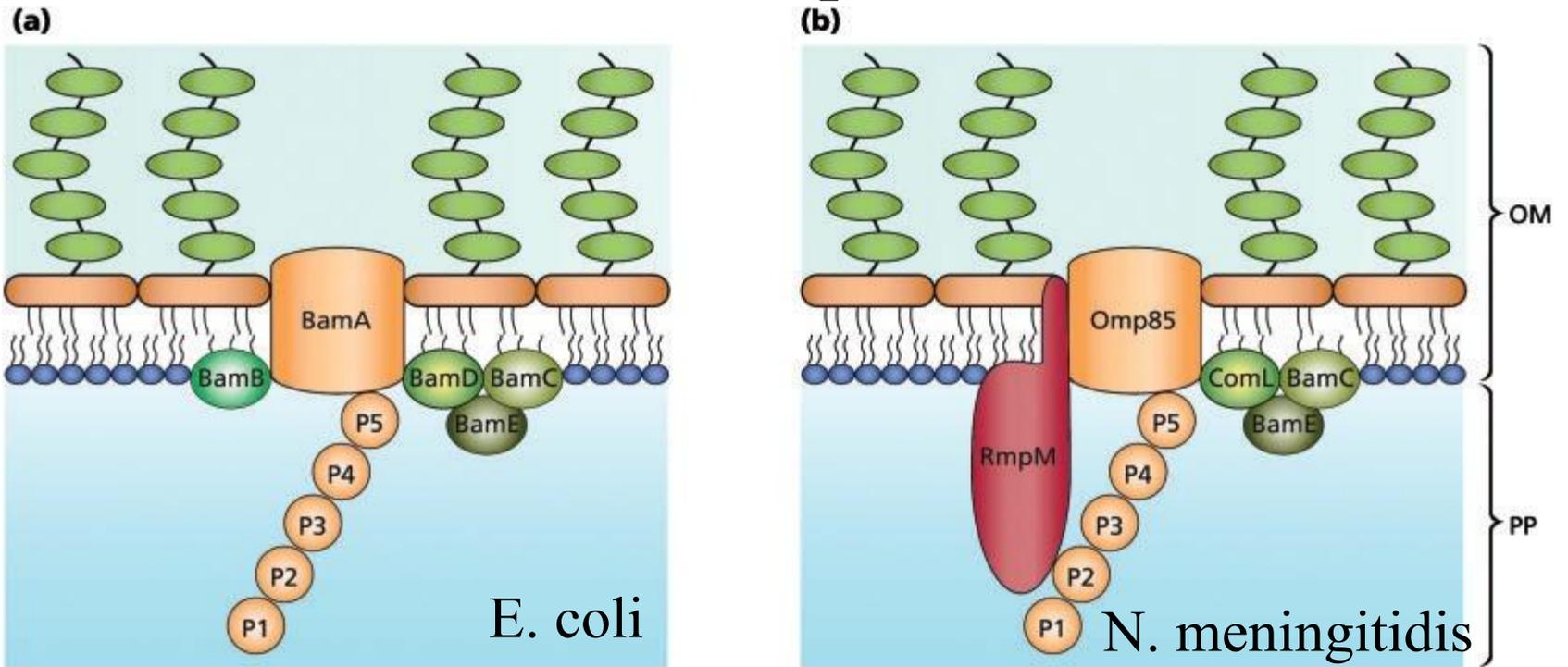
Porin Superfamily V (Corynebacterial PorA/PorH Superfamily)

1.B.34 - The Corynebacterial Porin A (PorA) Family 1.B.59 - The Outer Membrane Porin, PorH (PorH) Family

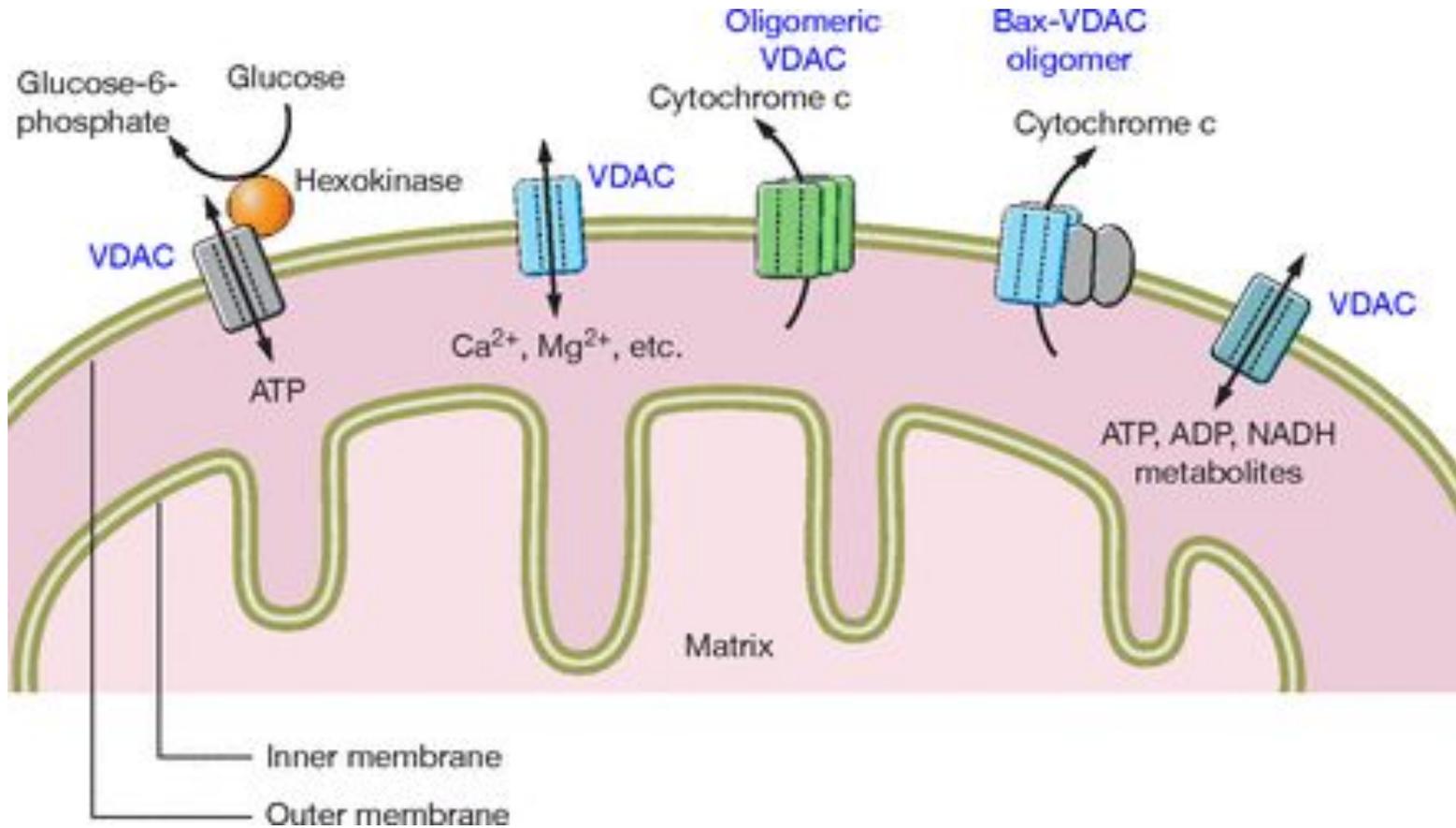
Биогенез поринов.



Биогенез поринов.

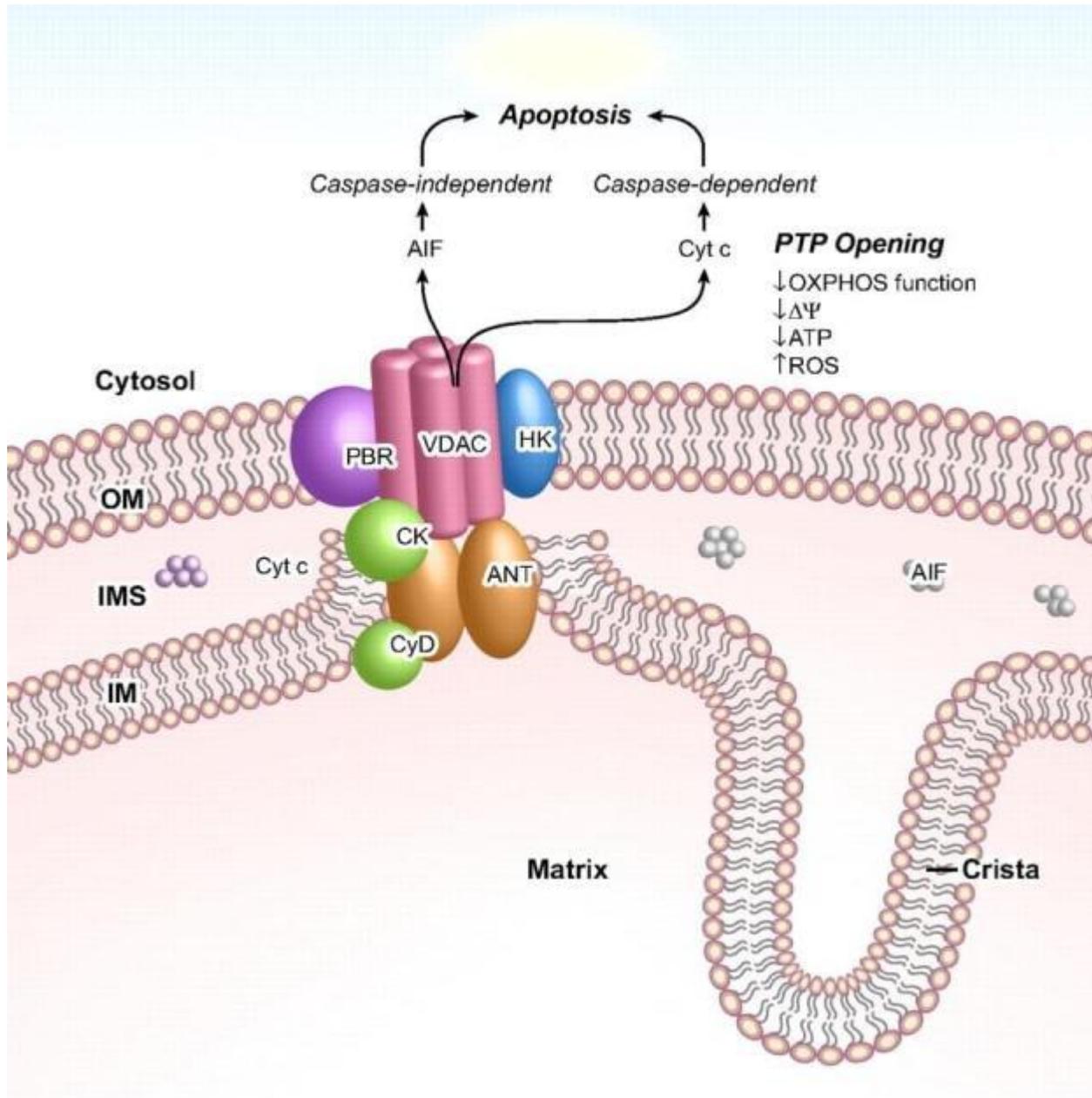


Порины в митохондриях

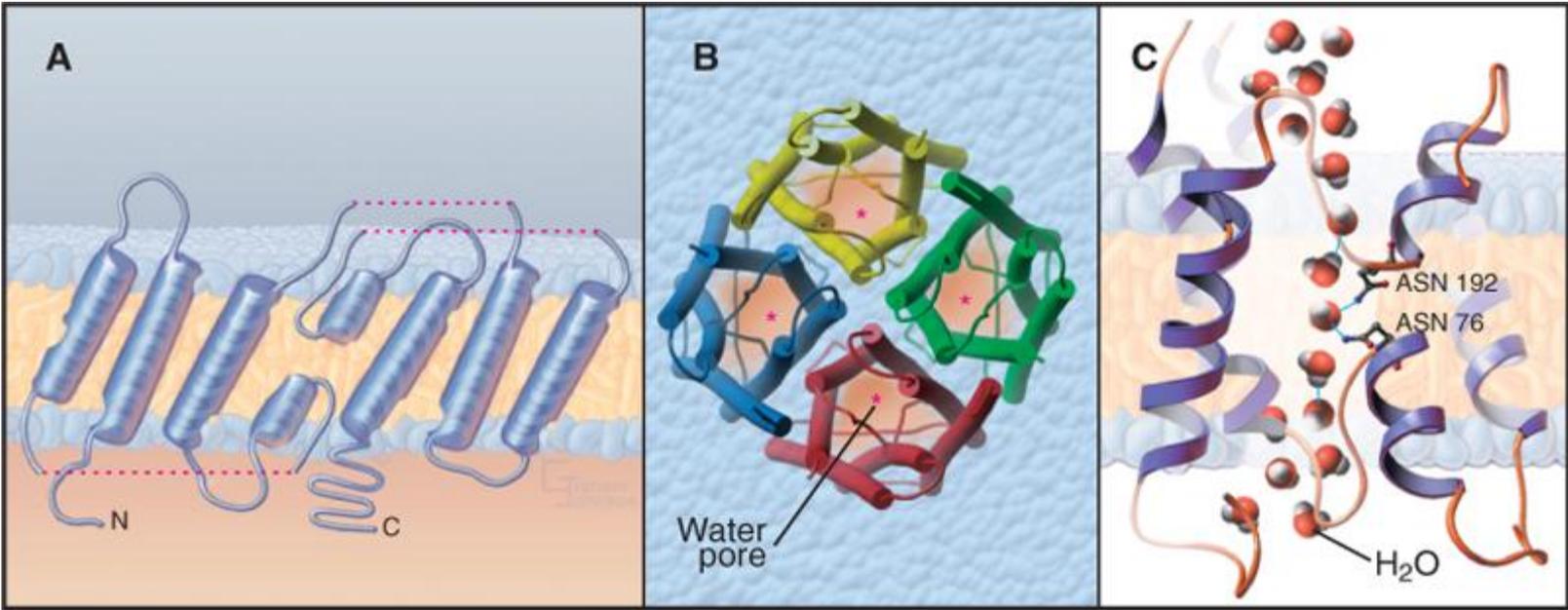


voltage-dependent anion channel (VDAC)

Порины в митохондриях

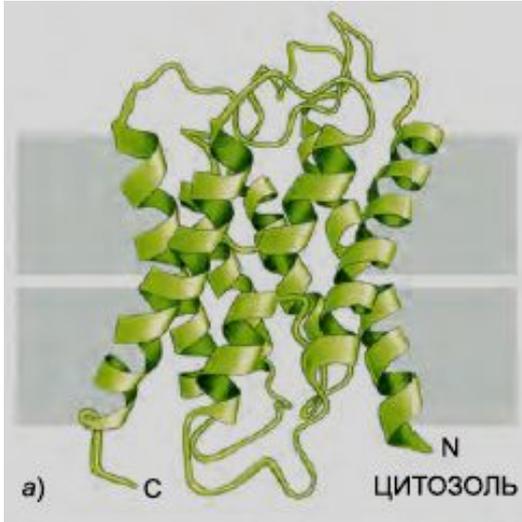
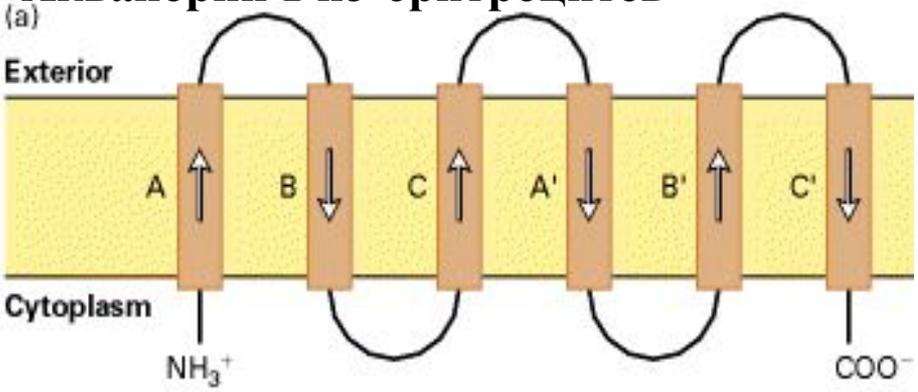


Акваторин



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

Акваторин 1 из эритроцитов



Молекулярная масса ~30 kDa
В мембране в виде тетрамеров

The end