

Chapter X Biological Membranes and Transport

脂质聚集形成的结构

- 分子从少到多，可以形成微团、脂双层、微囊

生物膜

基本概念

- 一种复杂的柔性脂质层，包含多种脂质和蛋白质

功能

- 物质转运
- 真核生物内细胞器膜可以区室化
- 信号转导，产生神经信号
- 通过质子浓度梯度储存能量
- 合成ATP

主要特点

- 主要由两层的磷脂分子构成（除了一些古菌是单层的）
- 在水溶液中能自发形成
- 具有不对称性：两层的组成不同，外层更多正电；外层含有的**磷脂酰丝氨酸PS**有重要的作用（凝血、标记需要凋亡的细胞）

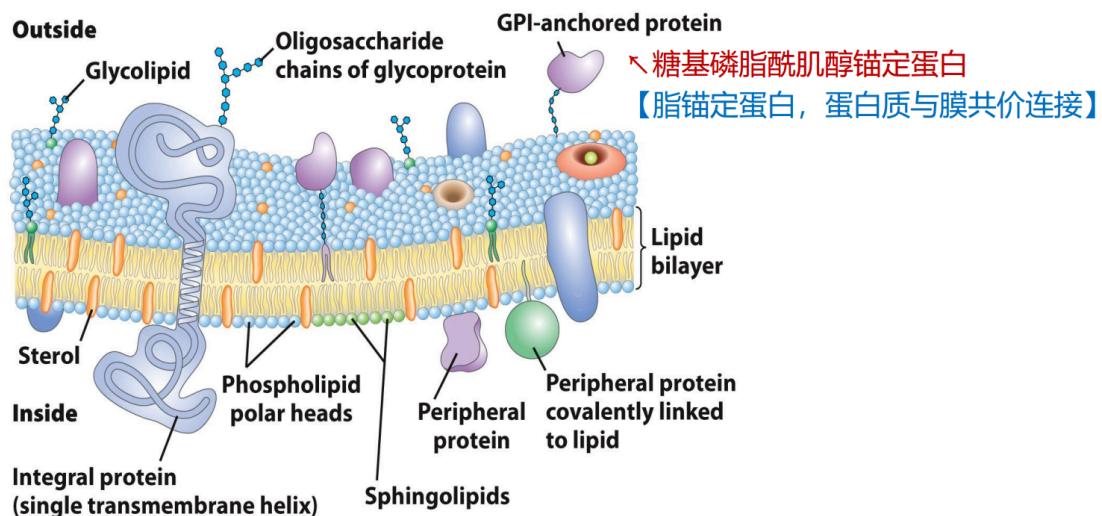
膜的共同特征

- 片状柔性结构**: 厚度为30-100 Å。
- 双层结构**: 主要结构由两个脂质小叶组成。
- 非共价组装**: 在水溶液中自发形成，主要由疏水效应稳定。
- 蛋白质分子跨越脂双层**
- 不对称性 (Asymmetric)**:

- 内外两层脂质和蛋白质的种类和分布不同。
- 糖基通常连接在外侧小叶。
- **流动性 (Fluid)**: 膜是一种二维的、有序的脂质溶液。

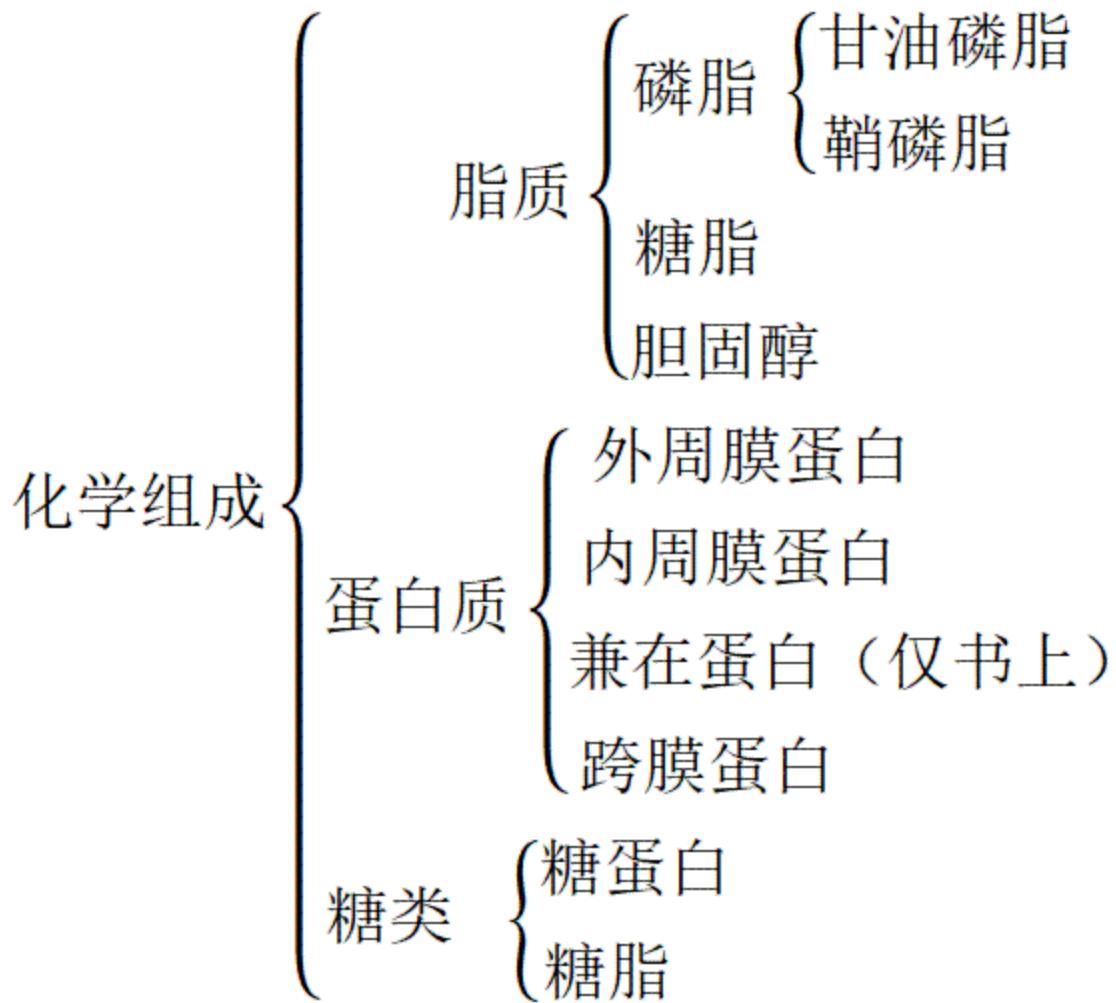
流动镶嵌模型 (Fluid Mosaic Model)

- 1972年由Singer和Nicholson提出。
- 脂质形成一个粘性的二维溶剂，蛋白质或多或少地嵌入其中。
- **膜蛋白类型**:
 - **内在膜蛋白 (Integral proteins)**: 牢固地与膜结合，通常跨越整个膜。
 - **外周膜蛋白 (Peripheral proteins)**: 与膜弱结合，易于移除。
 - **脂锚定蛋白 (Lipid-anchored proteins)**: 通过共价键连接到膜脂上。



组成

- 主要是三种甘油磷脂**卵磷脂PC**、**磷脂酰丝氨酸PS**和**脑磷脂PE** + 一种鞘磷脂
- 每种膜都有独特的脂质和蛋白质组成，不同细胞器、细胞、组织的膜成分都不同
- **甾醇的丰度和类型各异**:
 - 原核生物缺乏甾醇。
 - **胆固醇 (Cholesterol)** 主要存在于质膜，线粒体中几乎没有。
 - **半乳糖脂 (Galactolipids)** 在植物叶绿体中丰富，而动物中几乎没有。



膜运输

- 生物膜不是静态的，通过囊泡运输来完成，从内质网运到高尔基体，再运到细胞膜或溶酶体

膜蛋白

主要功能

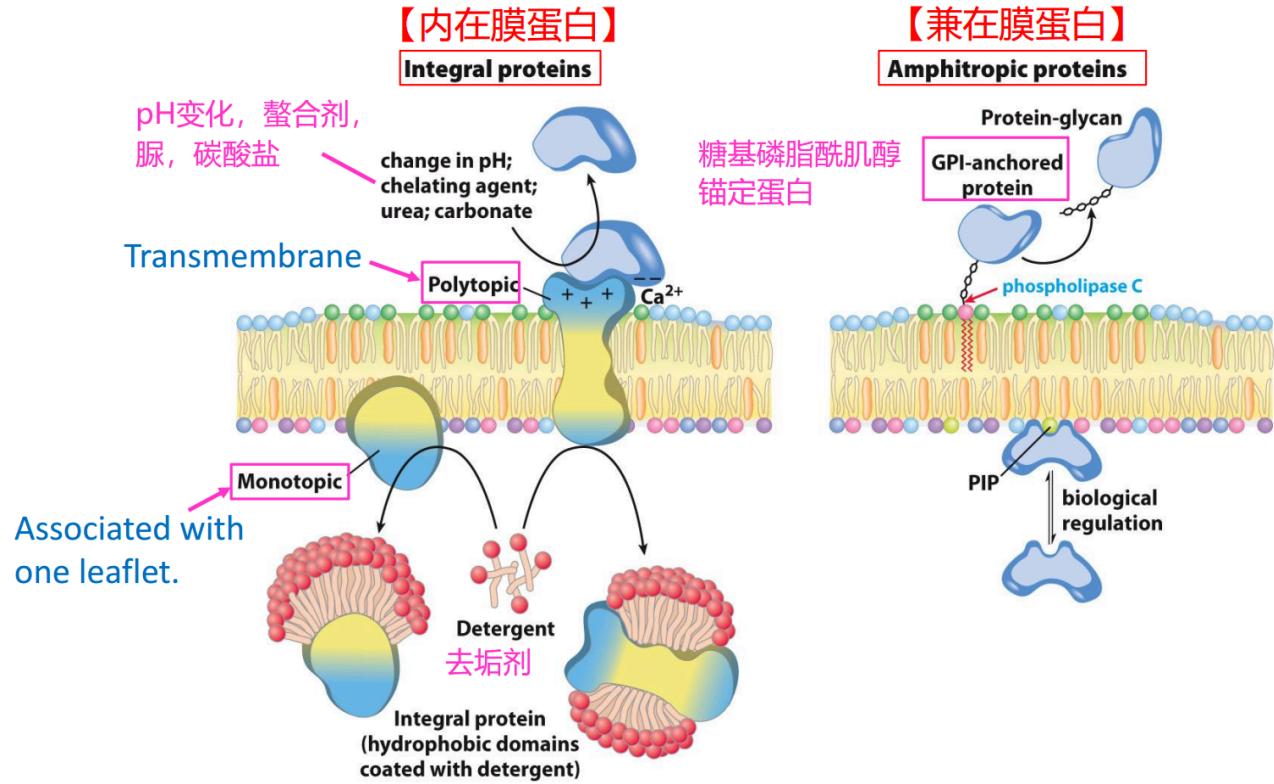
- 受体：感知外界信号
- 通道、门、泵：运输物质
- 酶：催化合成

主要类型

- 外周膜蛋白：**与膜脂的极性头部非共价相互作用，松散连接，可以通过高盐或pH改变被去除
- 兼在膜蛋白：**通过某种特定的生物调控信号被磷脂或糖脂共价锚定，可逆去除

- 膜内常见的是蛋白法尼基化锚定，该类蛋白有一个特征序列CaaX, C是半胱氨酸，a是有脂肪链的氨基酸，X是甲硫、丝、谷或丙氨酸，需要法尼基转移酶参与
- 膜外常见的是GPI锚定，即糖基磷脂酰肌醇

3. 内在膜蛋白：嵌在膜里面，有疏水区和亲水区，连接紧密

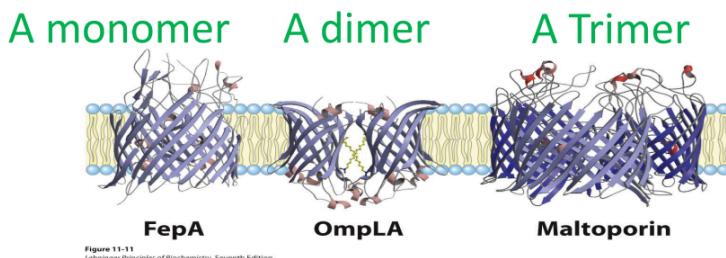


膜蛋白的构象

1. 氨基酸的分布：

- 带电氨基酸分布在亲水端
- Tyr酪氨酸和Trp色氨酸分布在亲水疏水界面
- 膜内部分主要是有脂肪链的氨基酸

3. 三维构象：常见的是 β 折叠形成的 β 桶



膜的物理性质

- 动态、灵活性好
- 多相、可以发生相变
- 半透性，且透过性可被人为改变

膜的物理相

- 低于生理温度：有序液态（类晶态/凝胶态）
- 高于生理温度：无序液态（液晶态）
- 温度是引起相变的主要因素

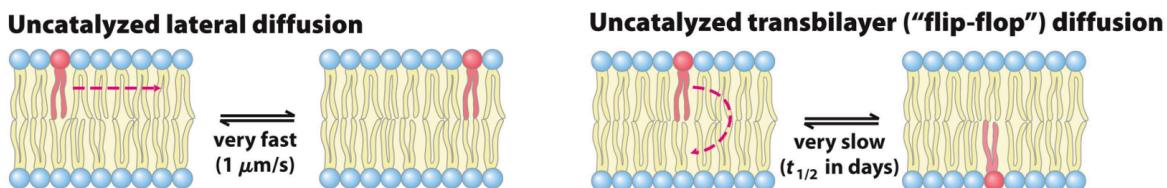
机体可以调节膜的组成来改变物理性质

- 膜的流动性主要由脂肪酸组成和熔点决定
- 适应高温：更多长链、饱和脂肪酸，流动性差
- 适应低温：更多短链、不饱和脂肪酸，流动性好
- 固醇可以增加膜的刚性和渗透性

膜的动态变化

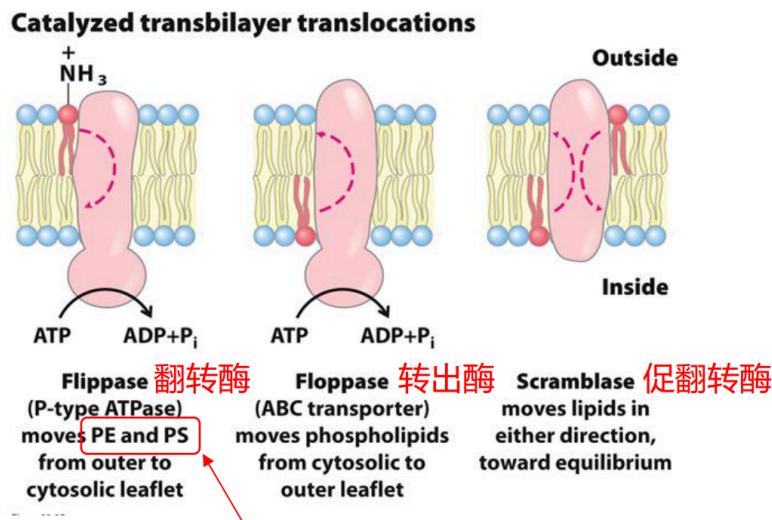
1. 侧向扩散：无需催化、非常快 ($1\mu\text{m/s}$)、单个的脂质分子或蛋白质在单层上位移

- 研究方法：**FRAP光漂白荧光恢复法**——标记荧光探针，用激光漂白，一段时间后测量漂白区域又出现了多少荧光，这些荧光来自于未漂白区域的扩散



2. 翻转扩散：需要催化、非常慢、从一层膜转移到另一层膜

- **翻转酶：**将外层磷脂转入内层，消耗ATP
- **转出酶：**内层转到外层，消耗ATP
- **促翻转酶：**双向，不用ATP



膜筏 Membrane Rafts

- 富含**胆固醇**和**鞘脂类**的区域，更加有序
- 固定了许多特定的双或三酰基化蛋白质，使得膜蛋白能够功能分区
- 一类常见的膜筏会在膜上形成一个凹陷的小窝，由小窝蛋白caveolin二聚体固定

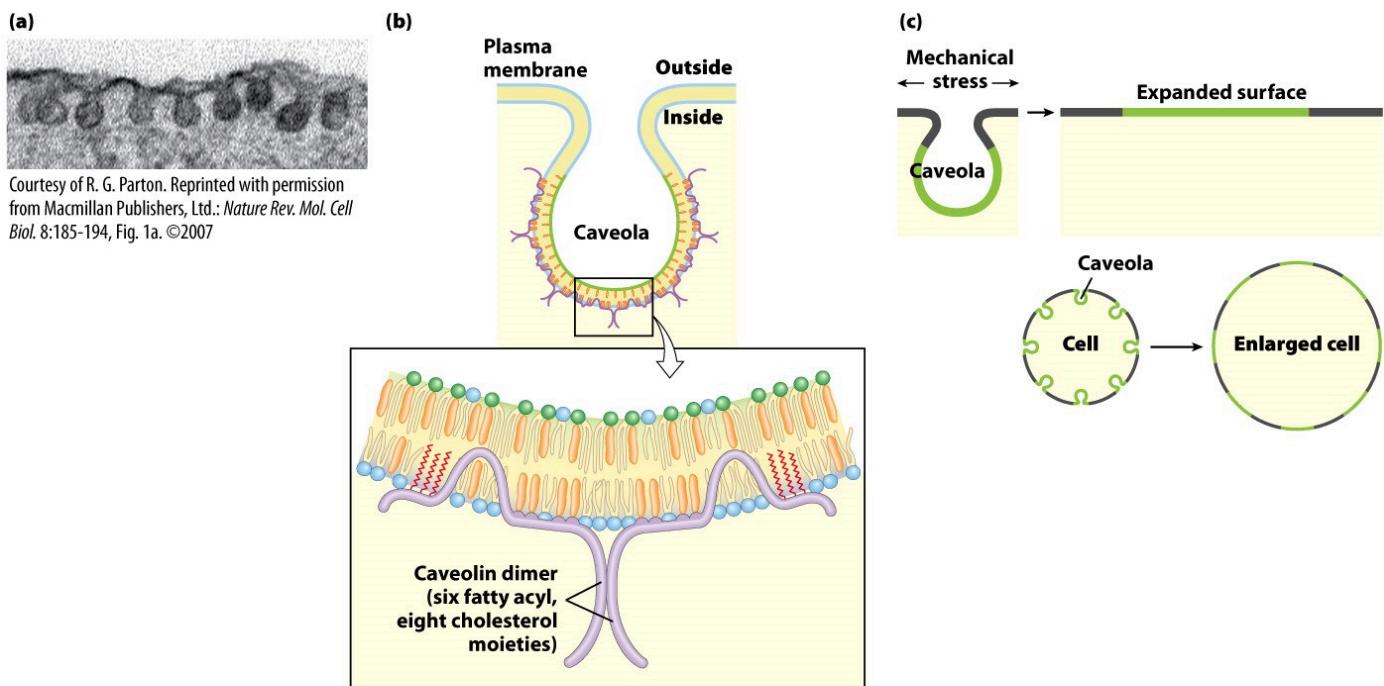


Figure 11-20

Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

- 有**融合蛋白**的膜筏是膜融合的关键：膜融合经历了识别、接近、扭曲膜结构形成半融合、完成融合（神经递质的释放）

跨膜运输

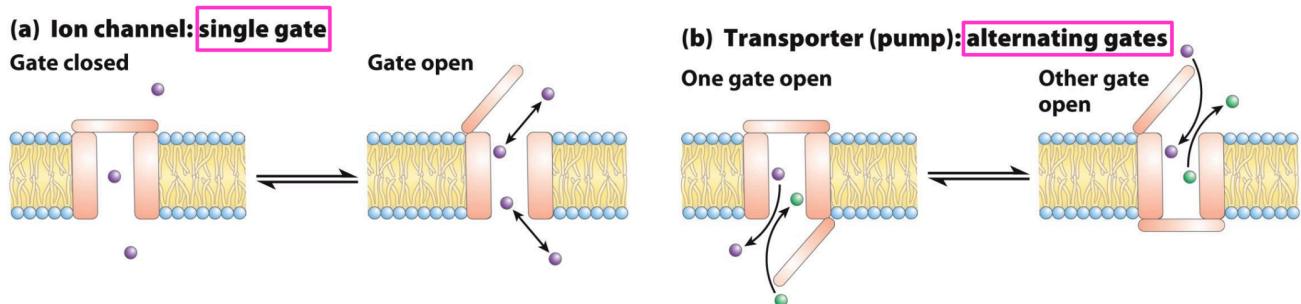
膜转运蛋白

1. 载体蛋白transporter:

- 通过构象改变使溶质分子穿过细胞膜
- 既可介导被动运输，也可介导主动运输
- 结构是双门，交替开门，又称离子泵
- **转运速度较慢，有最大速率**

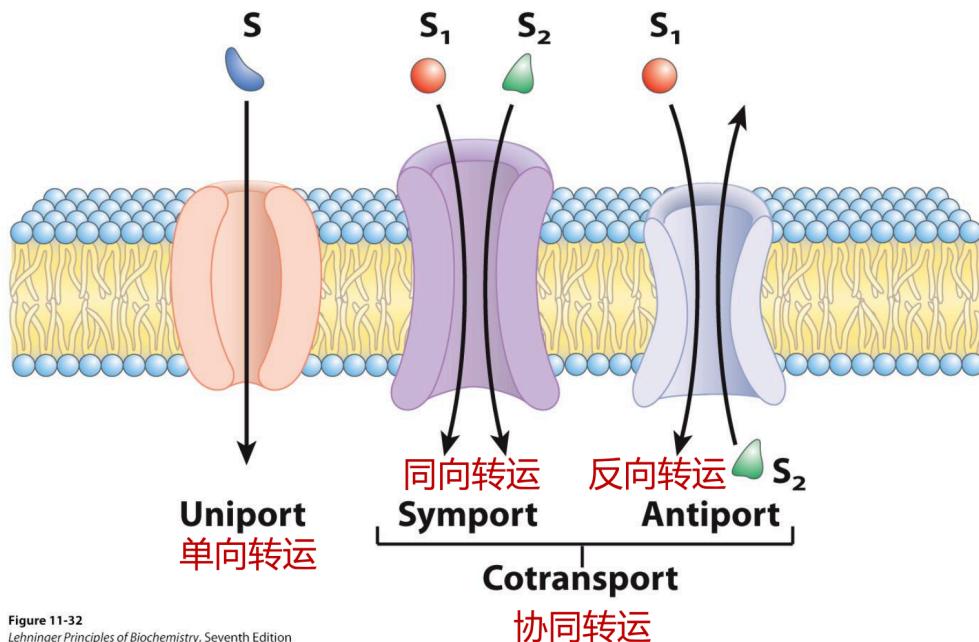
2. 通道蛋白channel:

- 中间形成亲水性通道，转运特定的溶质
- 只能被动转运
- 结构是单门，开放即可转运物质，关闭就不转运
- 依据门的开关调控可以分为电压门（膜电压改变，引起带电蛋白质构象改变，从而开关门）和配体门（和信号分子结合或移除，结构改变，从而开关门）
- 转运**速度极快**，通常是载体蛋白的成百上千倍，**无最大速率，不会被饱和**



3. 转运方向

- 单向转运
- 协同转运：
 - 同向转运：两个物质流向相同
 - 反向转运：两个物质流向相反



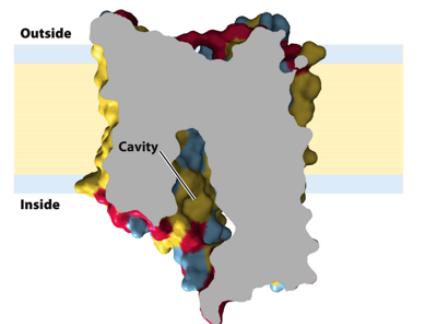
被动运输

- 简单扩散：顺浓度梯度，直接透过磷脂层【氧气、二氧化碳、氮气、水、尿素、甘油等小分子】
- 协助扩散：又称易化扩散，顺浓度梯度，需要蛋白协助

- 载体蛋白transporter介导：

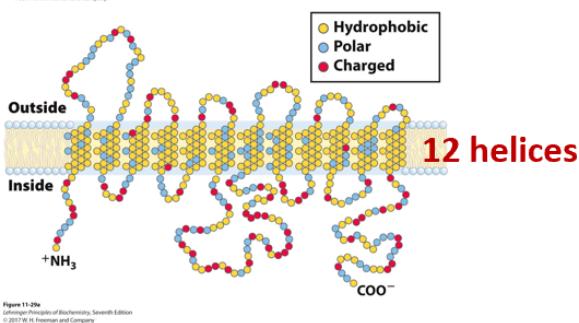
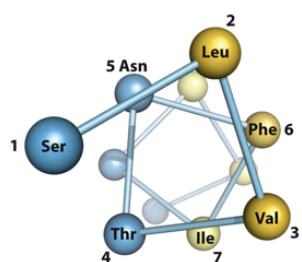
实例1：葡萄糖转运蛋白GLUT1/2，单向转运，12个两性α螺旋组成一个桶，中心亲水，外周疏水。上端开口时葡萄糖进入，沿疏水通道向下，下端开口时向胞内释放，如小肠上皮细胞将葡萄糖转入血液

Membrane Topology of the Glucose Transporter GLUT1.

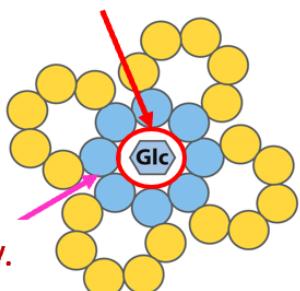


● An Amphipathic Helix

—Ser—Leu—Val—Thr—Asn—Phe—Ile



● A Transmembrane Channel



Each with its polar face oriented toward the central cavity.

- 通道蛋白channel介导：

实例2：水通道蛋白AQPs，中心孔径只允许水通过，通道中的天冬酰胺Asn带正电，排除质子通过，AQP7能使甘油通过

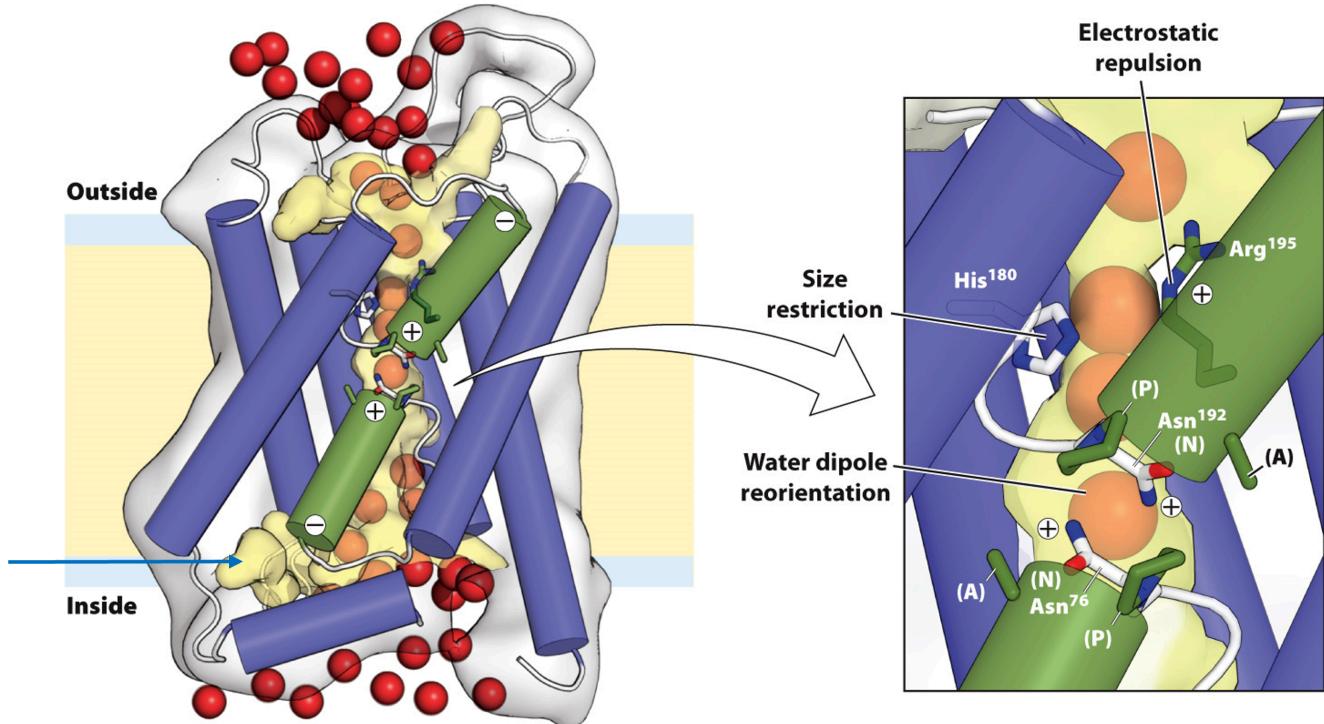


Figure 11-43
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

主动运输

1. ATP驱动泵：直接利用水解ATP提供的能量

- P型泵：自身被磷酸化，引起构象改变，运输阳离子，如钠钾泵（排3钠入2钾）

The General Structure of the P-type ATPase

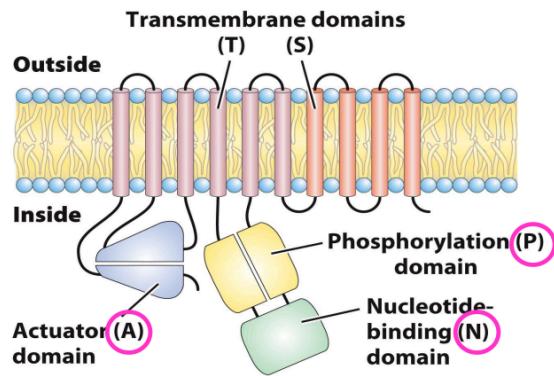


Figure 11-34a
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

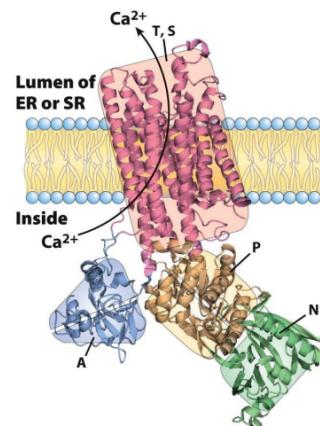
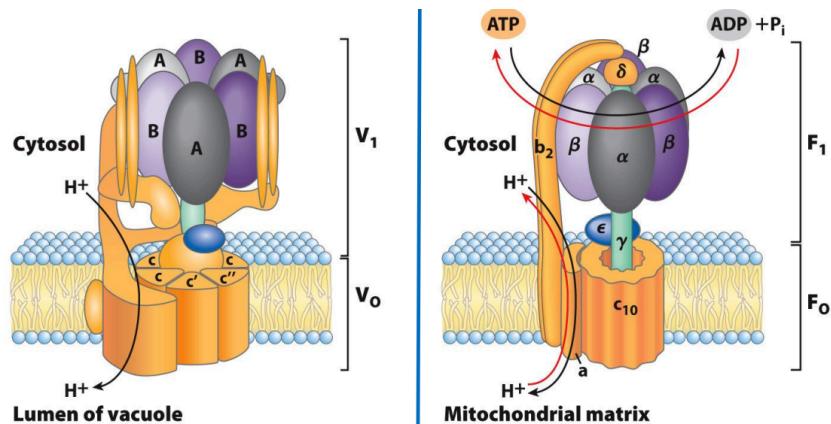
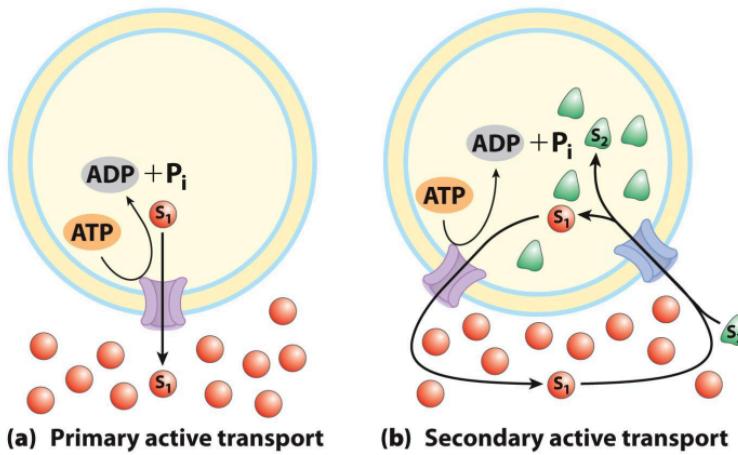


Figure 11-34b
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

- V型质子泵：不能被磷酸化，单向，存在于溶酶体膜、液泡膜上，将氢离子泵入细胞器，保持内部酸性
- F型质子泵：不能被磷酸化，双向，存在于线粒体内膜、类囊体膜、细菌质膜上，既可以水解ATP泵入质子，也可以用质子浓度梯度合成ATP



- ABC转运蛋白超家族：主要转运小分子或阴离子，人类的氯离子转运蛋白CRTF就是一种ABC转运蛋白，异常会导致囊性纤维化



2. 协同转运蛋白：间接消耗能量，即消耗用ATP水解能量建立起来的一种离子的电化学梯度来转运另外一种物质

- 实例1：小肠上皮细胞吸收葡萄糖，钠离子—葡萄糖同向转运，用钠离子的浓度梯度驱动，两个钠离子转运一个葡萄糖，从肠道中吸收葡萄糖到胞内
- 实例2：碳酸氢盐转运，氯离子-碳酸氢盐反向转运，肺部组织从血液转入碳酸氢根离子，转出氯离子，再转化成二氧化碳排出体外；肌肉组织相反，将二氧化碳转化为碳酸氢盐，转入血液

