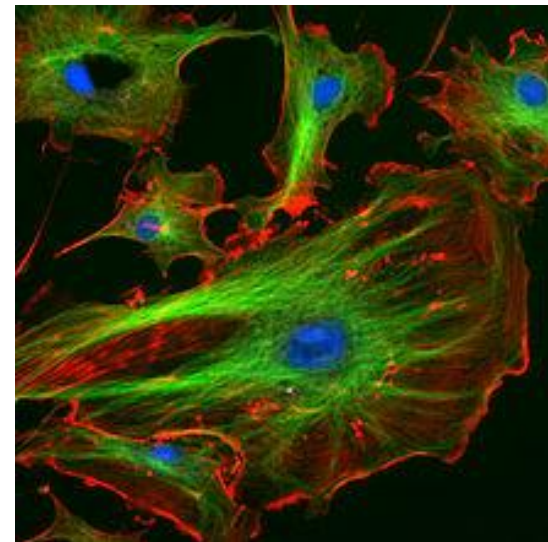


第五章 跨膜运输

Chapter 5 Membrane Transport

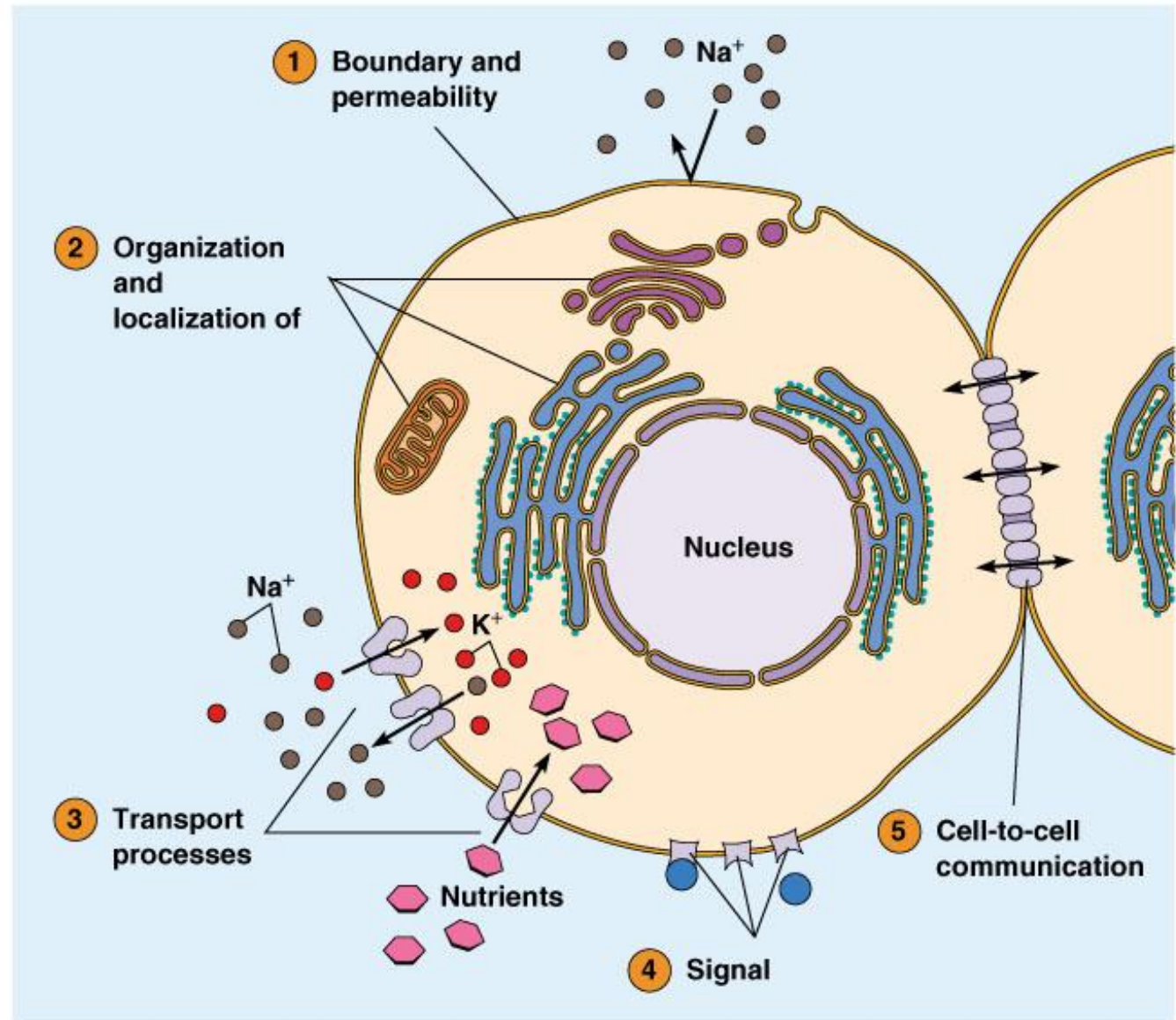


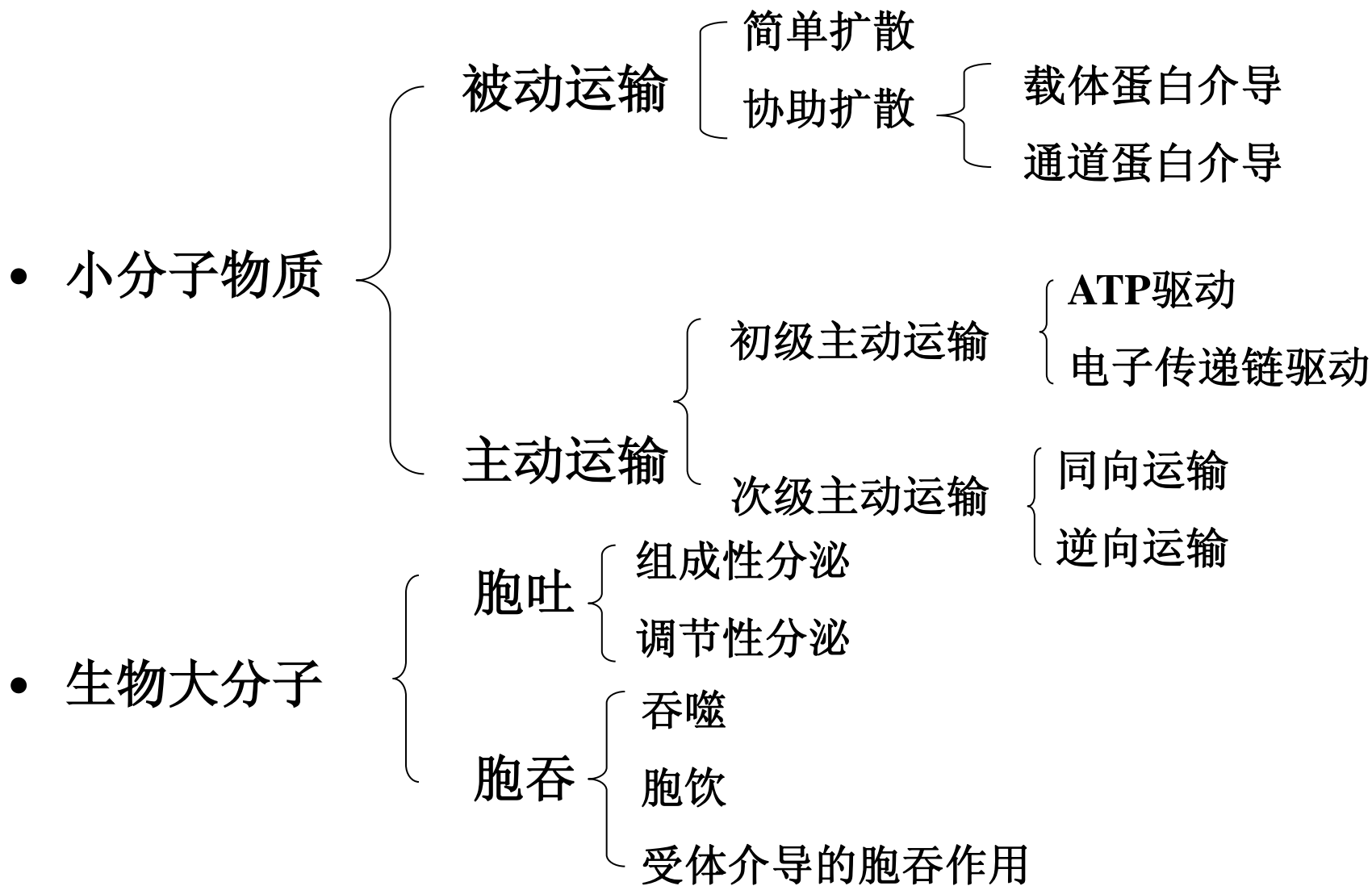
导 言

- 细胞通过细胞膜与环境或通过细胞内膜与胞浆进行物质交换称物质跨膜运输
- 跨膜运输的意义
 - 维持细胞内成分与外界的差别
 - 保持细胞内生理环境的稳定
- 跨膜运输具有选择性
 - 营养物质进入细胞
 - 中间产物留在细胞
 - 废物排出细胞

生物膜的功能

物质的跨膜
运输是细胞
维持正常生
命活动的基
础之一





小分子物质的跨膜运输

- 小分子

离子： 阴离子 Cl^-

阳离子 Na^+ , K^+ , Mg^+ , Ca^{2+} , H^+

非极性小分子： O_2 , CO_2 , 苯

极性小分子： 水， 乙醇， 尿素， 甘油

其他： 葡萄糖， 氨基酸

小分子物质的跨膜运输

细胞内外各种化学物质是不均匀的，有一定**浓度梯度**。
根据物质跨膜运输的方向，可以将其分为两类：

被动运输 (passive transport)： **顺**着浓度梯度， **不消耗能量**

主动运输 (active transport)： **逆**着浓度梯度， **消耗能量**

第五章 跨膜运输

Chapter 5 Membrane Transport

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 转运蛋白

五、协同运输

第三节 胞吞与胞吐作用

一、胞吞作用

二、胞吐作用（外排作用）

第一节 被动运输

- 被动运输是顺浓度梯度(或电化学梯度方向)的运输 (downhill)

1. 简单扩散跨膜运输

2. 由蛋白质分子介导协助扩散

载体蛋白 (carrier protein)

又称作载体、通透酶和转运器

通道蛋白 (channel protein)

能形成亲水的通道，允许特定的溶质通过

1.1 简单扩散

simple diffusion



疏水的小分子或小的不带电荷的极性分子
通过简单扩散跨膜运输

- 也叫自由扩散 (free diffusion) :
 - ①沿浓度梯度扩散;
 - ②不需要提供能量;
 - ③没有膜蛋白协助。

简单扩散 (simple diffusion)

影响因素：

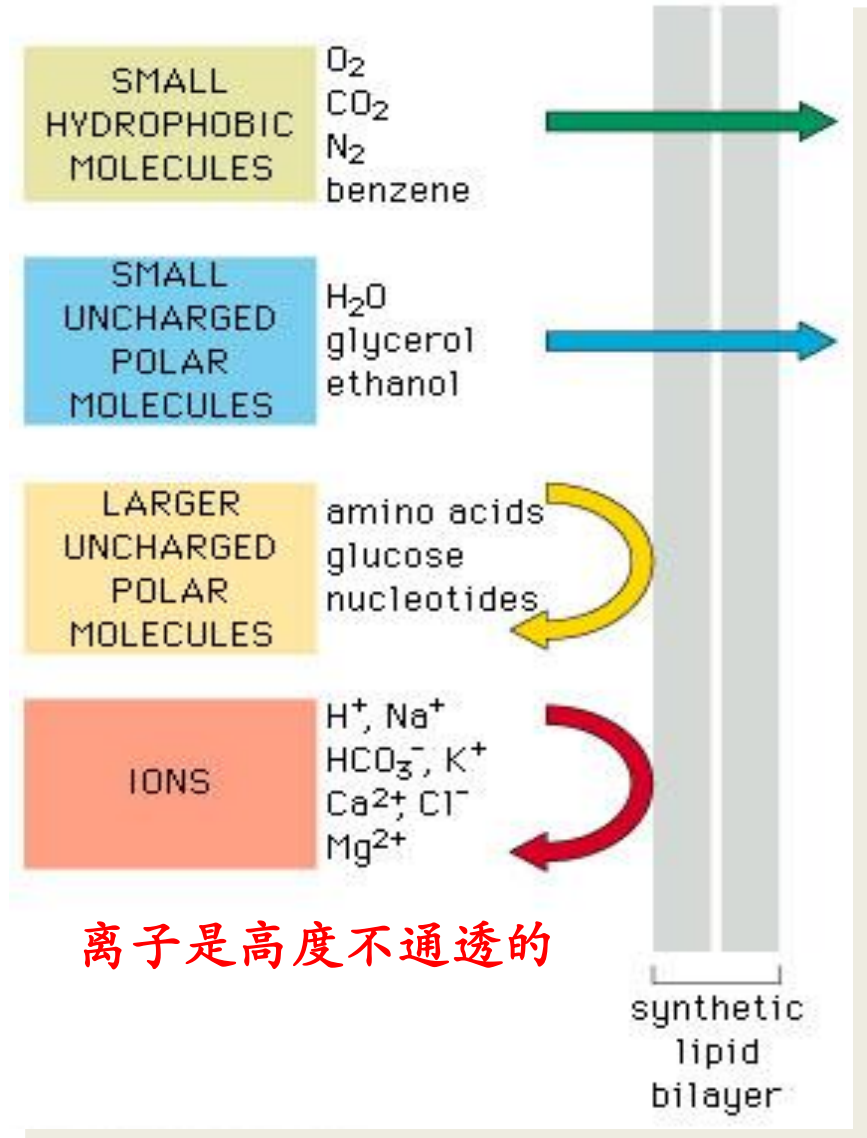
分子量越小

脂溶性越强

非极性比极性分子

→ 过脂双层膜速率越快

水分子如何能够不破坏细胞结构？



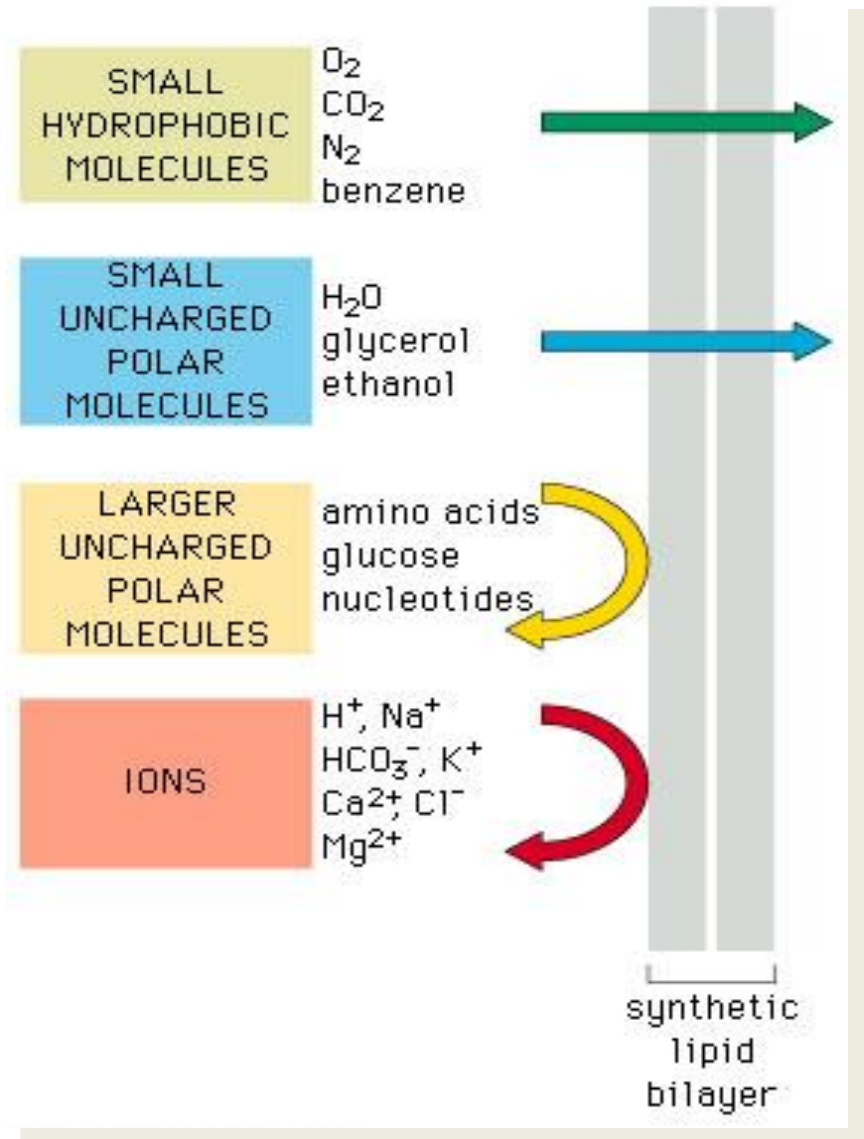
离子是高度不透透的

1.2 协助扩散 facilitated diffusion

Permeability

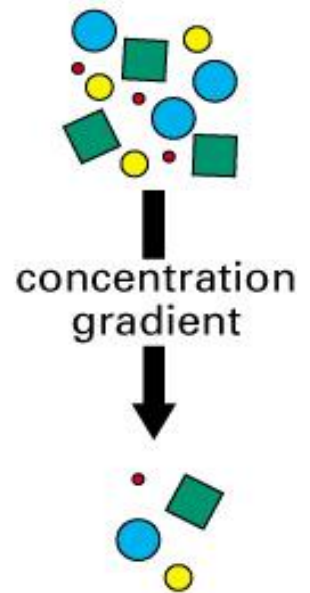
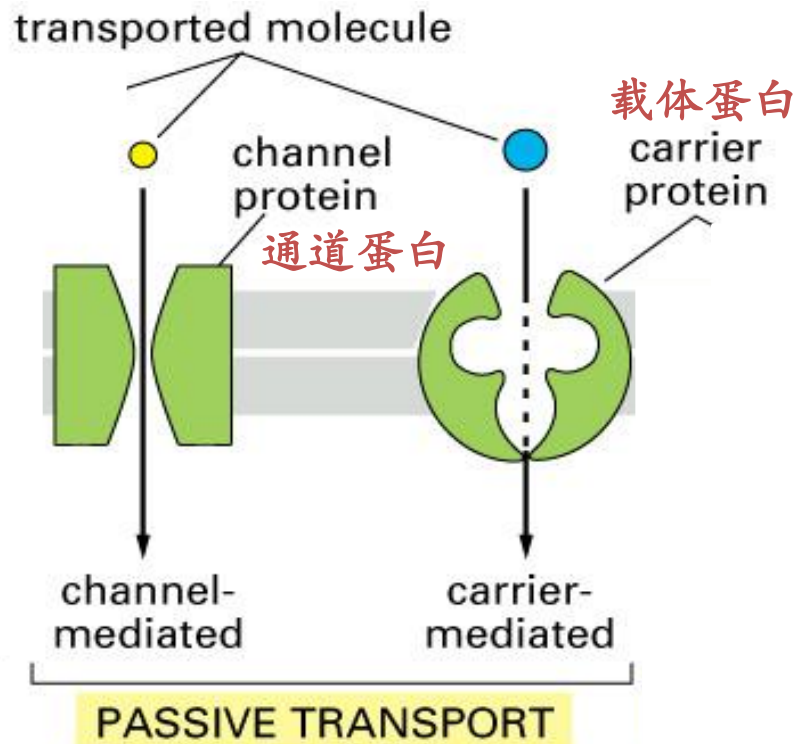
Membranes are impermeable to certain molecules.

How do these molecules enter the cell?



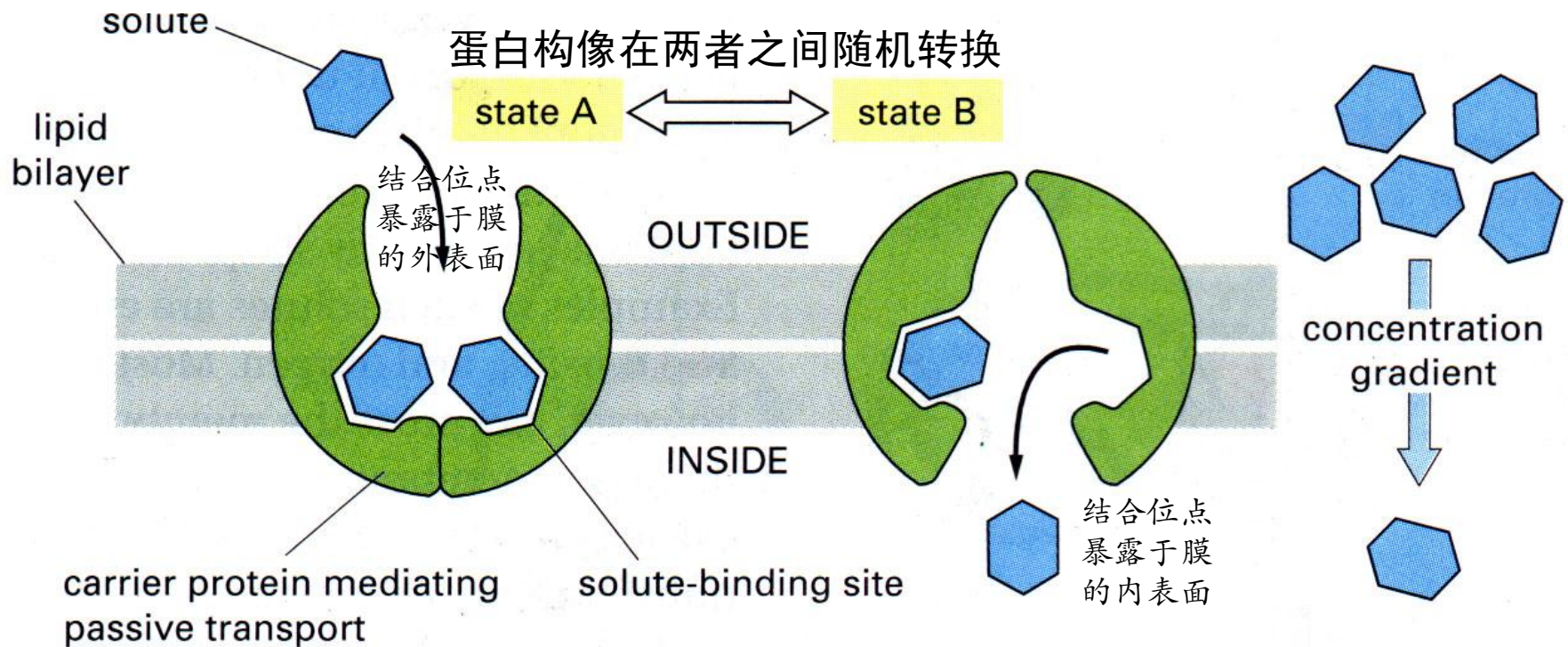
蛋白质介导的跨膜运输

Na^+ , K^+ , Glucose, AA等离子或极性分子, 简单扩散通透系数很小, 难以透过生物膜, 而实际通透性很大, 这需要膜上**特异的膜蛋白**的协助, 称为协助扩散/促进扩散 (facilitated diffusion)。



1.2.1 载体蛋白 (carrier proteins) 及其功能

生物膜上普遍存在的多次跨膜蛋白分子，能与特定的溶质分子结合，通过构象改变介导溶质的**主动**和**被动**跨膜运输。

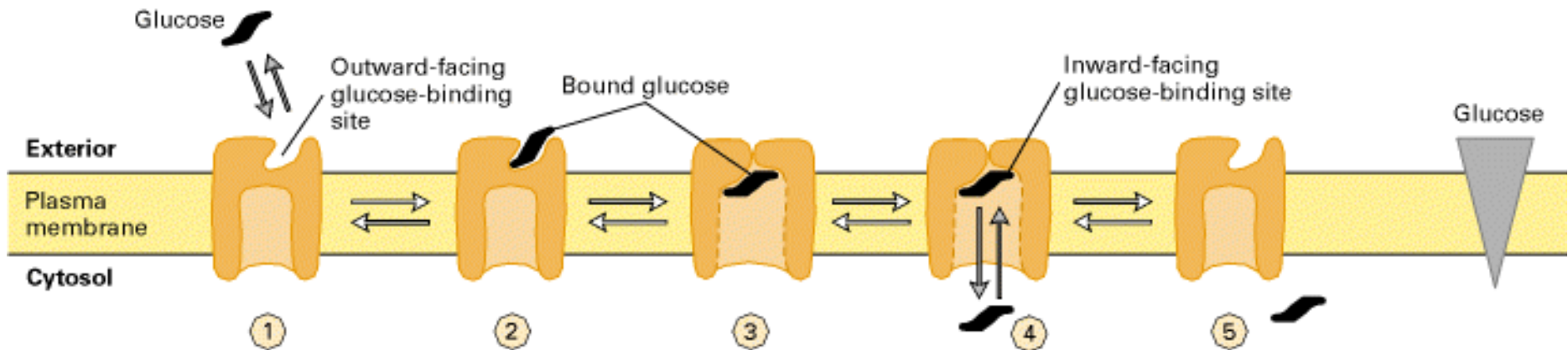


载体蛋白介导的被动运输（协助扩散）工作方式
运输方向决定于浓度梯度或电化学梯度

载体蛋白介导的被动运输

- Glut (glucose transporter)

- **Glut1 是一个葡萄糖运输载体** : GLUT1 facilitates the transport of glucose across the plasma membranes of mammalian cells
 - 运输沿浓度梯度进行
 - 运输过程可逆
 - 血液到细胞
 - 细胞到血液
- 例：饥饿时，肝细胞合成葡萄糖，输送到血液



载体蛋白介导的协助扩散

特点——类似于酶-底物反应

①结合溶质分子具有**特异性**

②结合溶质分子具有**饱和性**

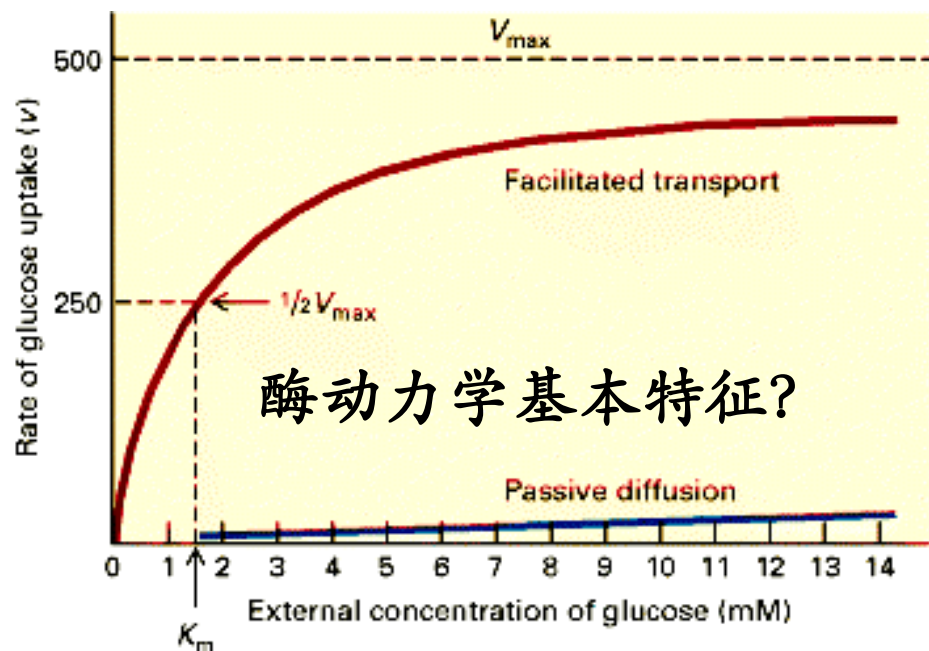
达到饱和状态时转运速率最大(V_{\max})

③每种载体对各自溶质均有一**结合常数**(K_m)

即 $V = 1/2 V_{\max}$ 时溶质的浓度

④结合可被竞争性或非竞争性抑制剂**阻断**

不同点:载体蛋白对被转运溶质**无共价修饰**



载体蛋白介导的协助扩散

- 哺乳动物存在多种载体系统
 - 糖
 - 氨基酸
 - 碱基
 - 甘油
- 分子经代谢被消耗以保证浓度梯度
- 代谢中间产物没有载体系统
 - 保证代谢中间体的合成、利用仅限于特定区域
- 代谢产物的排出由载体承担

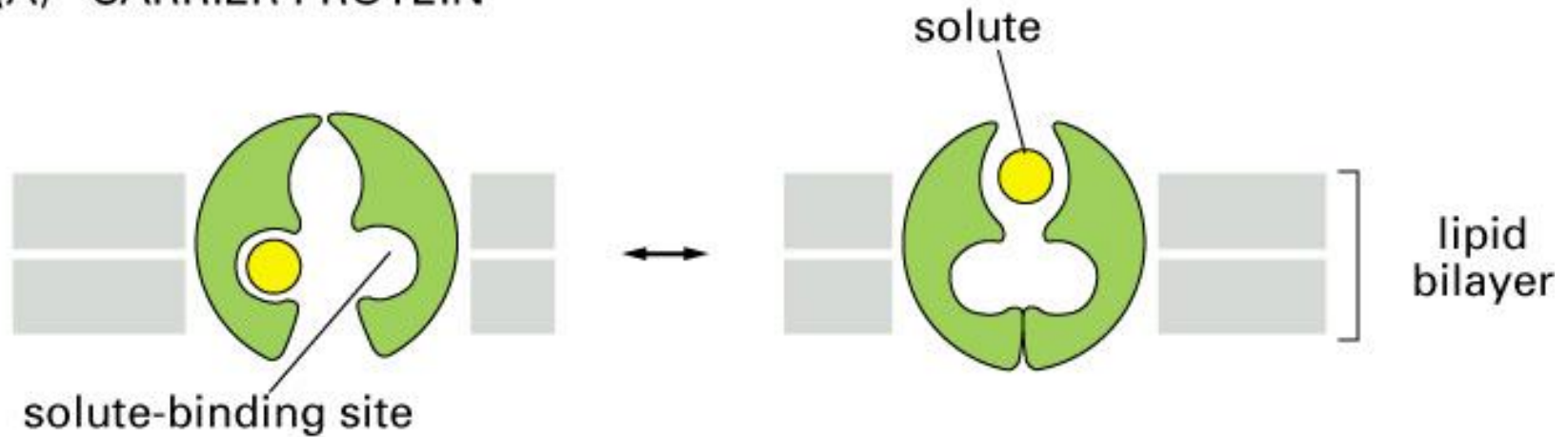
如何确保足够的溶质进入呢？

1.2.2 通道蛋白 (channel proteins) 介导的协助扩散

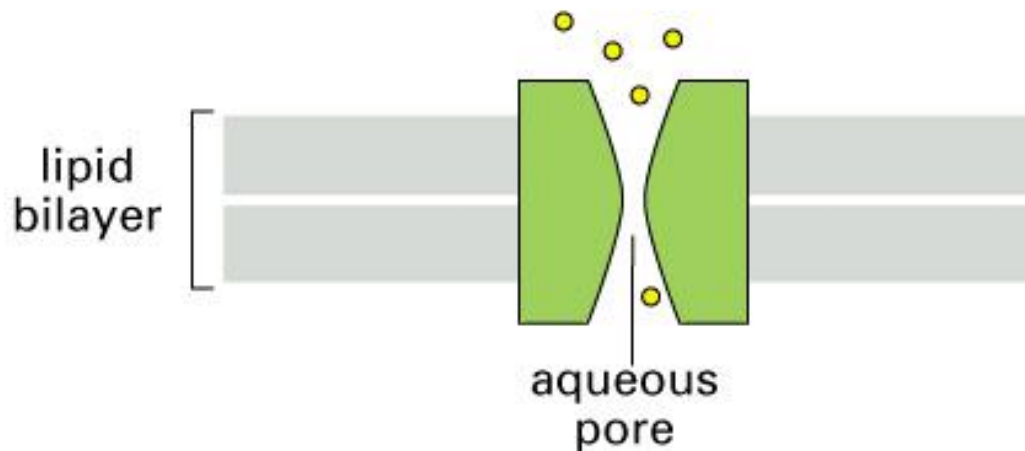
通道蛋白是横跨质膜的亲水性通道，允许适当大小的分子和带电荷的离子顺梯度通过，又称为离子通道 (ion channel)。

- 形成跨越脂双层的充水性孔道
- 当孔道开启时，允许特定大小和特定电荷的溶质通过
- 与待转运物质的相互作用较弱
 - 无机离子
 - H_2O

(A) CARRIER PROTEIN



(B) CHANNEL PROTEIN 通道蛋白

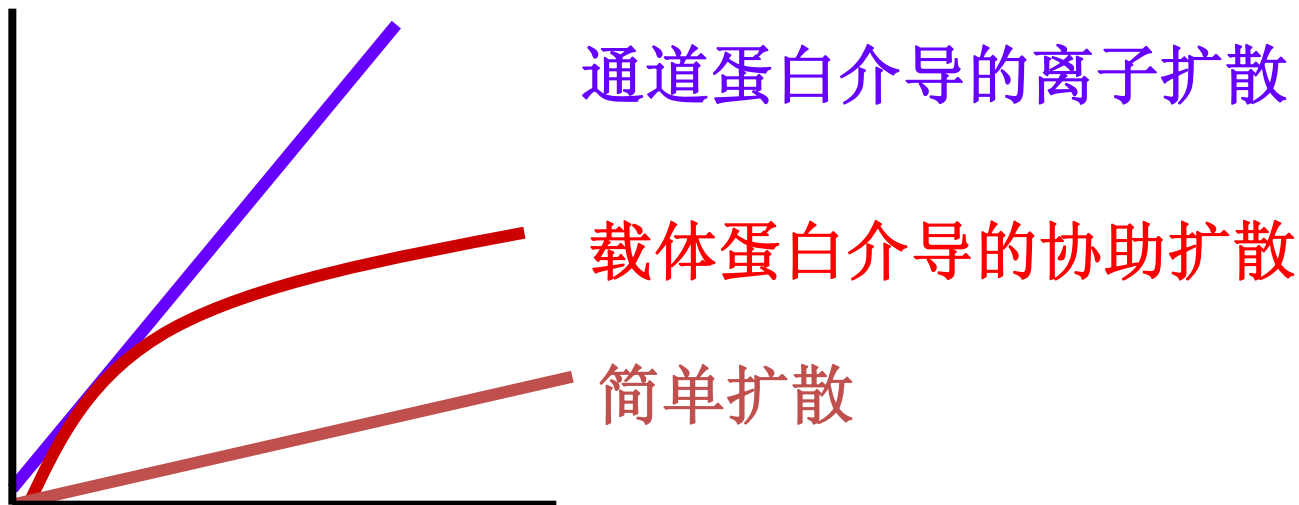


Water-filled pore that allows ions of certain charge and size to pass through

特点:

驱动力 来自于溶质的浓度梯度和跨膜电位差的合力，即跨膜的电化学梯度

1. 离子选择性高（大小/电荷）；
2. 转运速率高；
3. 运输方向顺电化学梯度；
4. 门控性；
5. 无饱和现象



门控机制

在膜上特异性刺激控制下，闸门短暂地开放，随即关闭。

例如

电压门控通道（voltage-gated channel）：跨膜电位变化

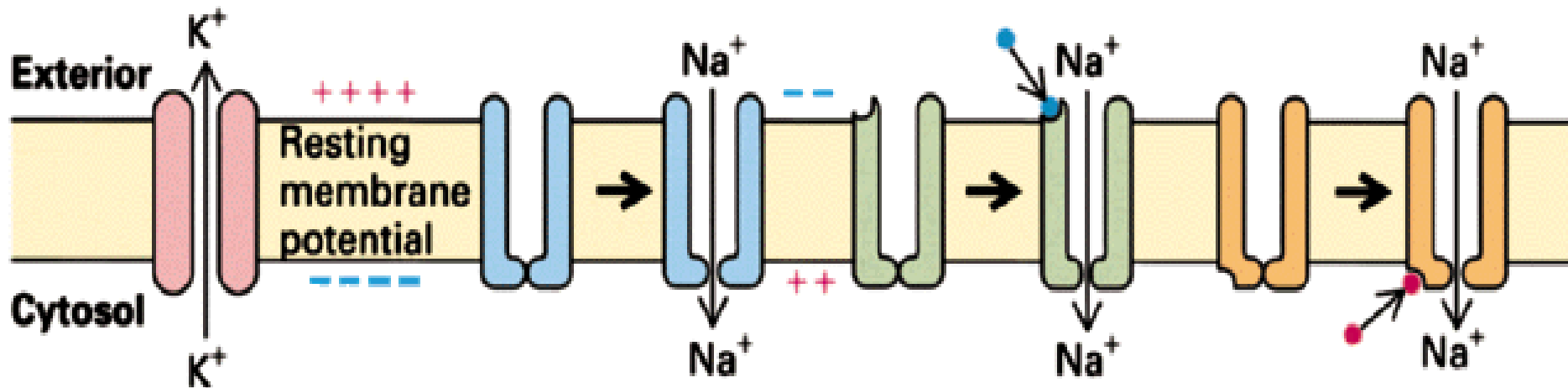
配体门控通道（ligand-gated channel）：信号分子

环核苷酸门控通道

机械门控通道

特例：钾泄漏通道

Ion Channels



Resting
channel—
always open —

特例:钾泄漏通道

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

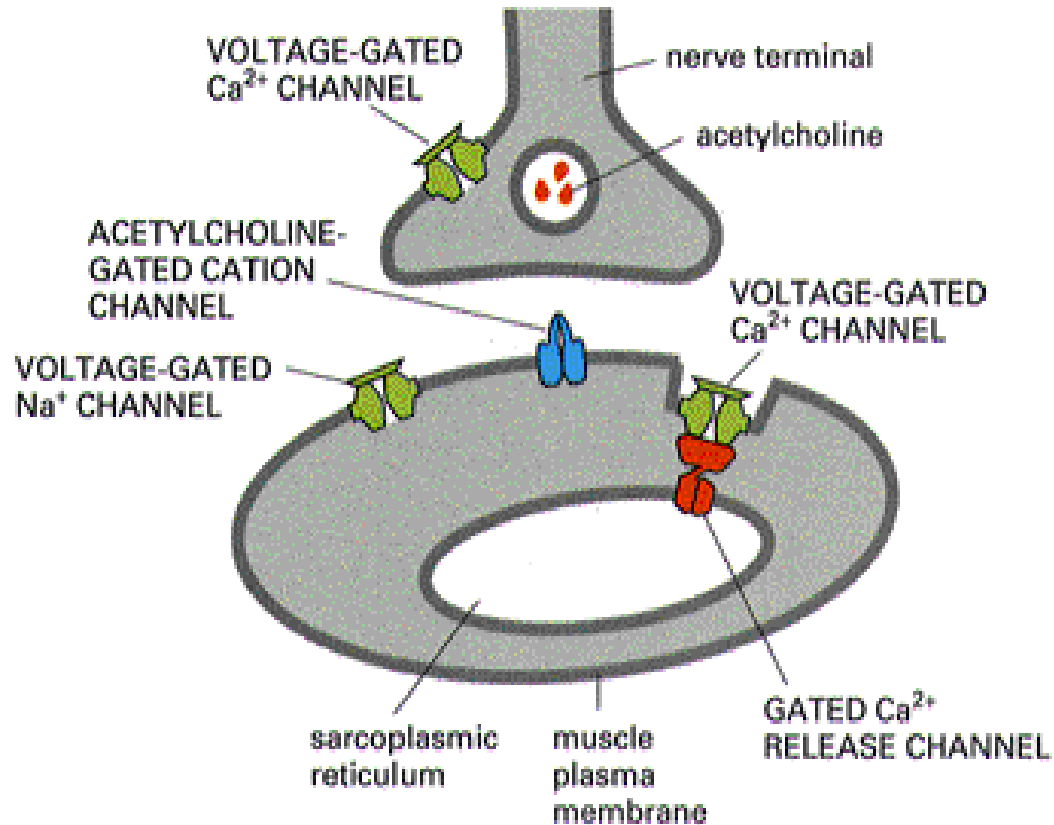
Ligand-gated
channel—opens
in response —or—
to a specific
extracellular
signal

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

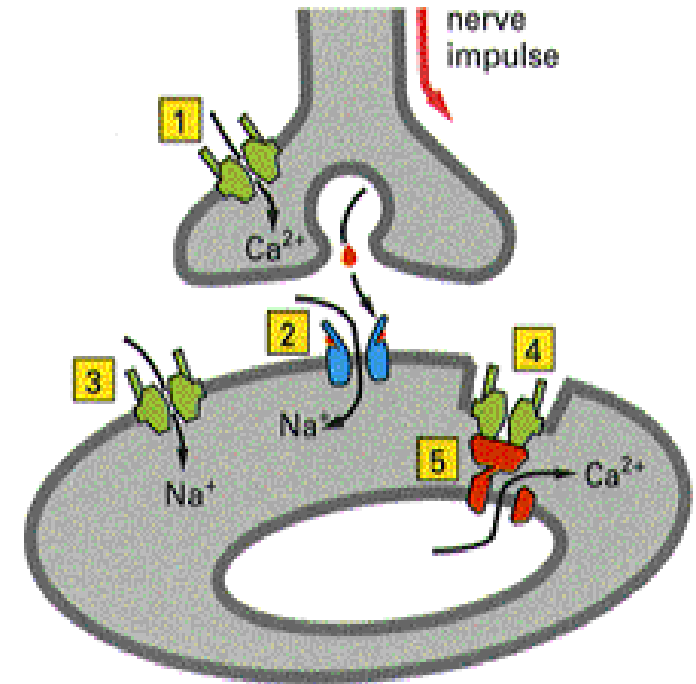
环核苷酸门控通道

Ion-channel linked receptors in neurotransmission

RESTING NEUROMUSCULAR JUNCTION

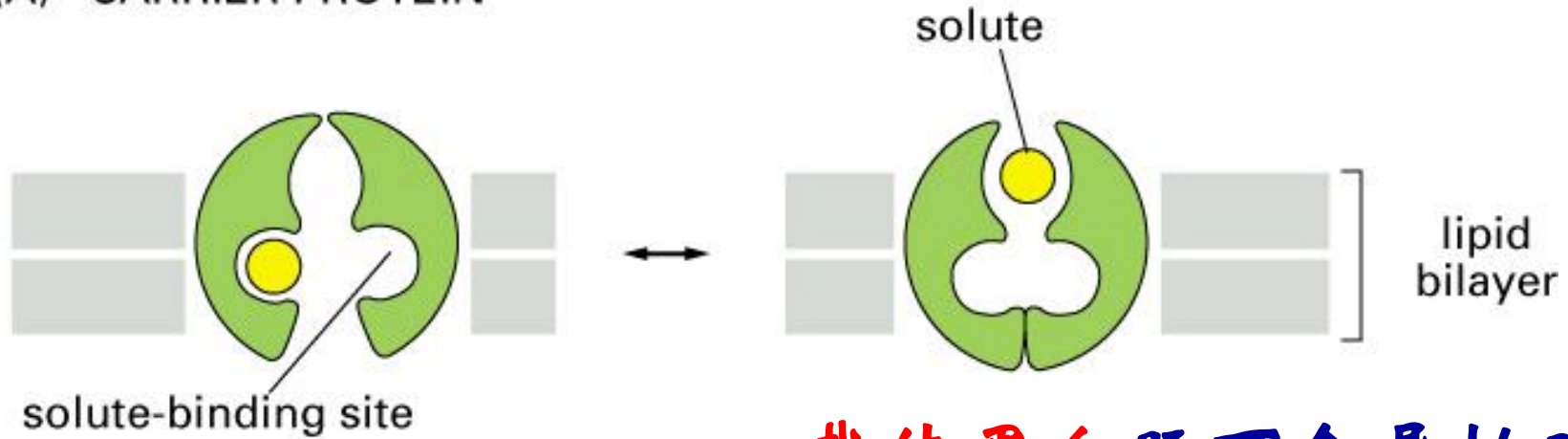


ACTIVATED NEUROMUSCULAR JUNCTION

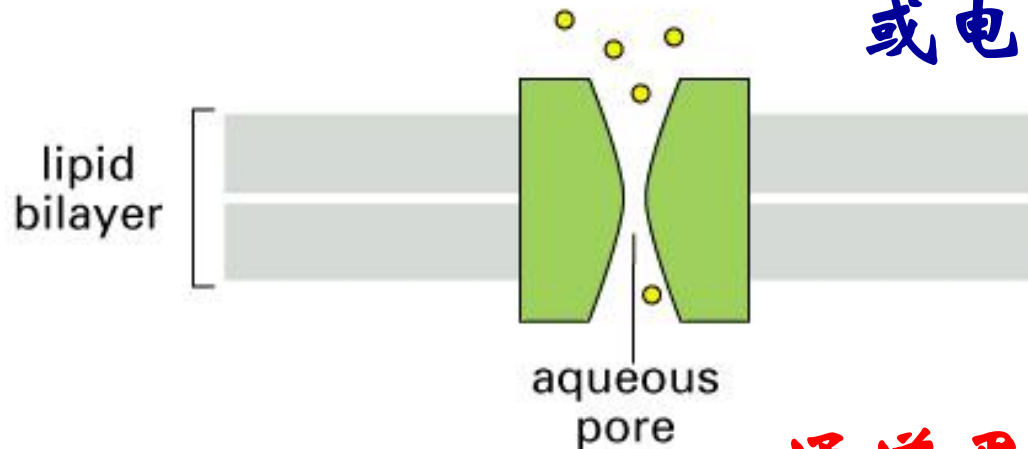


神经肌肉接点由ACh门控通道开放而出现终板电位时，可使肌细胞膜中 Na^{+} 通道相继激活，出现动作电位；引起肌质网 Ca^{2+} 通道打开， Ca^{2+} 进入细胞质，引发肌肉收缩。

(A) CARRIER PROTEIN



(B) CHANNEL PROTEIN



- **载体蛋白**既可介导协助扩散，也可介导逆浓度梯度或电化学梯度的主动运输。

- **通道蛋白**只能介导顺浓度梯度或电化学梯度的被动运输。

第五章 跨膜运输

Chapter 5 Membrane Transport

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 转运蛋白

五、协同运输

第三节 胞吞与胞吐作用

一、胞吞作用

二、胞吐作用（外排作用）

第二节 主动运输

生物膜两侧的环境往往维持着不对称性，从而建立一定浓度梯度，而以上**被动运输过程**都是顺着浓度梯度进行，其结果**使这种不对称性消除**。故而需要一种**逆浓度梯度的运输**来将其平衡，从而**不对称性得以维持**。这种逆浓度梯度的运输就是主动运输。

如同协助扩散，**主动运输也需要蛋白质的参与**；与协助扩散不同，**主动运输需要消耗能量**。

	细胞内			细胞外		
	K^+	Na^+	Cl^-	K^+	Na^+	Cl^-
人红细胞	136	13	83	5	164	154
胃肠平滑肌细胞	162	22	40	5.9	137	134
蛙骨骼及细胞	155	12	4	4	145	120
枪乌贼轴突	369	44	39	13	498	520

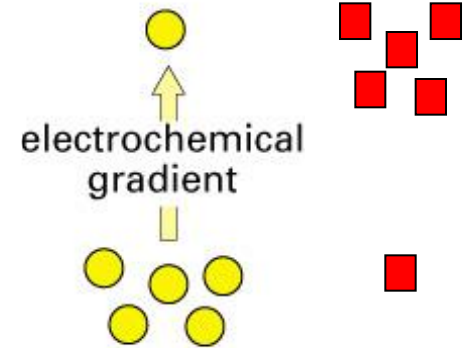
细胞内呈电中性，细胞内含有其他阴离子、蛋白核酸磷酸等等代谢产物；

此外结合蛋白的存在降低游离阳离子浓度。

主动运输特点

- 逆电化学梯度方向的运输
- 由载体蛋白称为泵 (pumps) 介导
- 与代谢能紧密耦联
 - ATP
 - 跨膜离子梯度
 - 物理能，如光能

注意：载体(carrier)有被动运输，也有主动运输方式；
通道总是被动运输方式



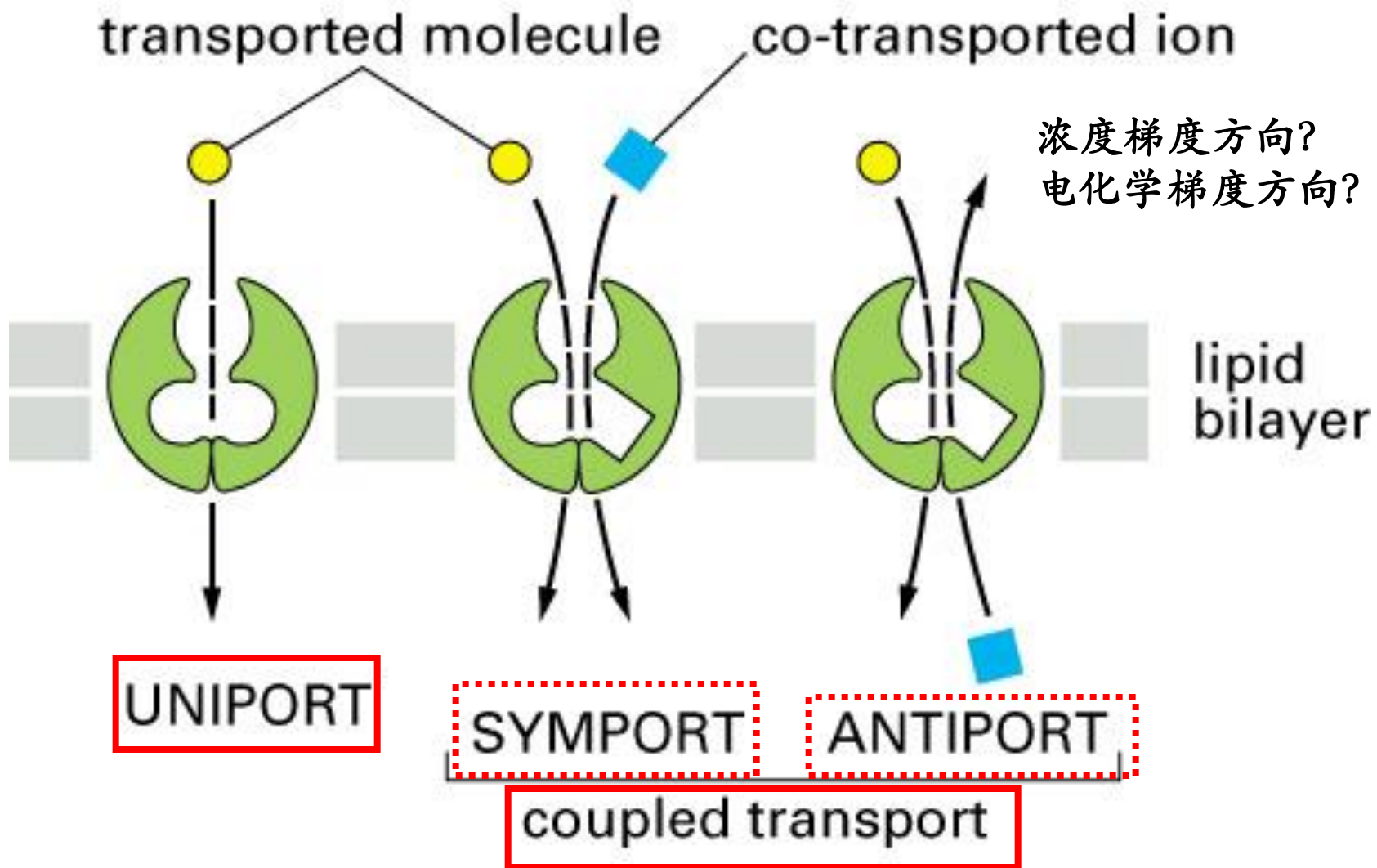
将一个溶质的上坡运输与另一个溶质的下坡运输耦联

将上坡运输与**ATP**水解耦联

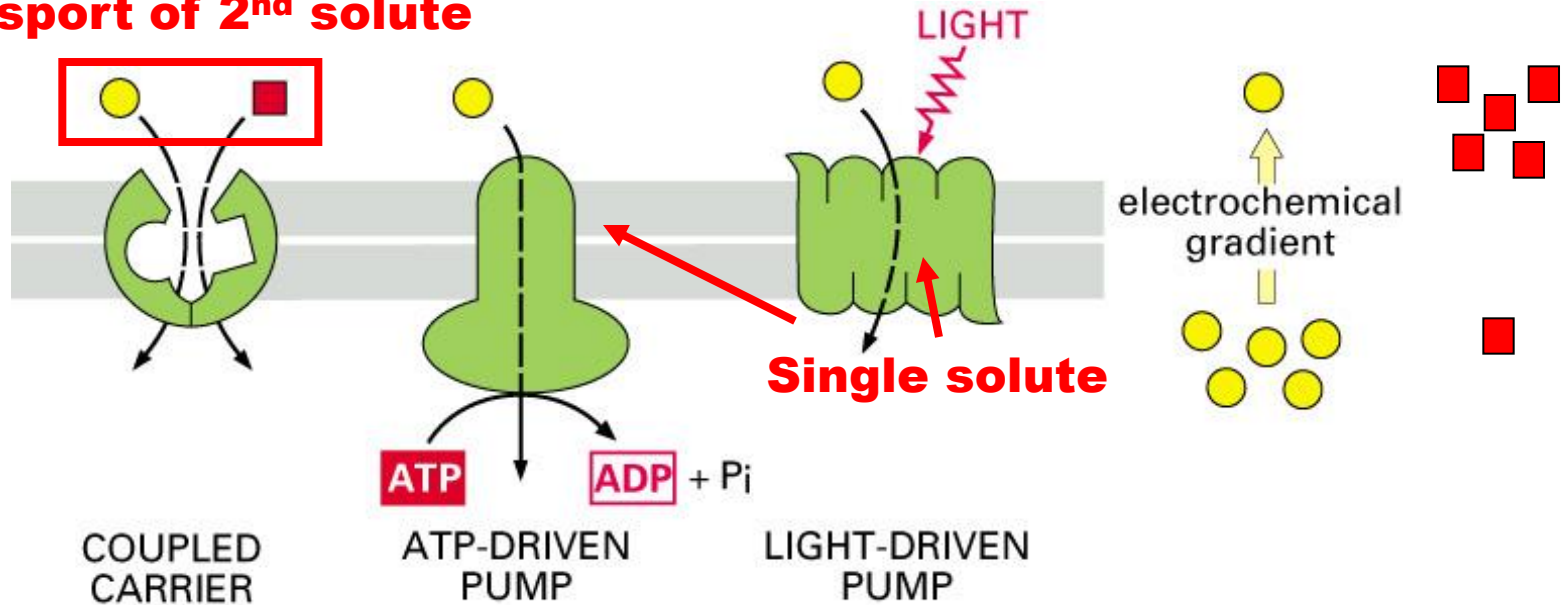
将上坡运输与物理能（如光能）耦联

载体的工作方式

- 载体可以下列方式工作:
 - 单载体 (Uniporters) : 将单一溶质从膜的一侧运输到另一侧
 - 耦联载体 (Coupled carriers) : 介导协同运输
 - 同向运输 (Symport) 同时沿同一方向运输第二个溶质
 - 反向运输 (Antiport) 沿相反方向运输第二个溶质



Simultaneous transport of 2nd solute



将一个溶质的上坡运输与另一个溶质的下坡运输耦联

将上坡运输与**ATP**水解耦联

将上坡运输与物理能（如光能）耦联

ATP驱动的主动运输 (ATP-driven active transport)

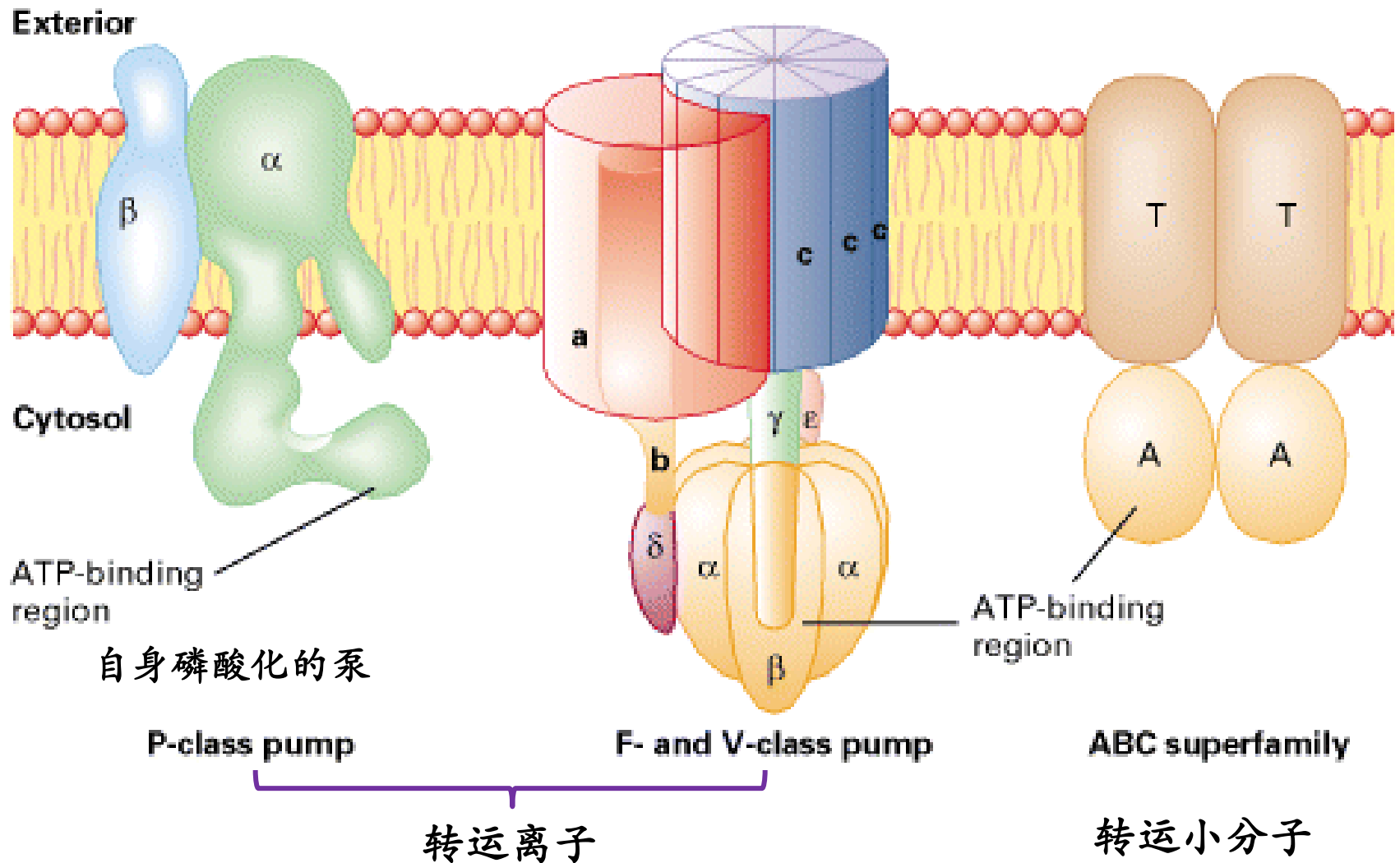
— 初级主动运输

此类主动运输都需要水解ATP来为物质的逆浓度梯度运输提供能量，**推动此类运输的蛋白质本身都是ATPase**，这些ATPase又被称为**离子泵**。

Such pumps maintain the low calcium (Ca^{2+}) and sodium (Na^+) ion concentrations inside virtually all animal cells relative to that in the medium, and generate the low pH inside animal-cell lysosomes, plant-cell vacuoles, and the lumen of the stomach.

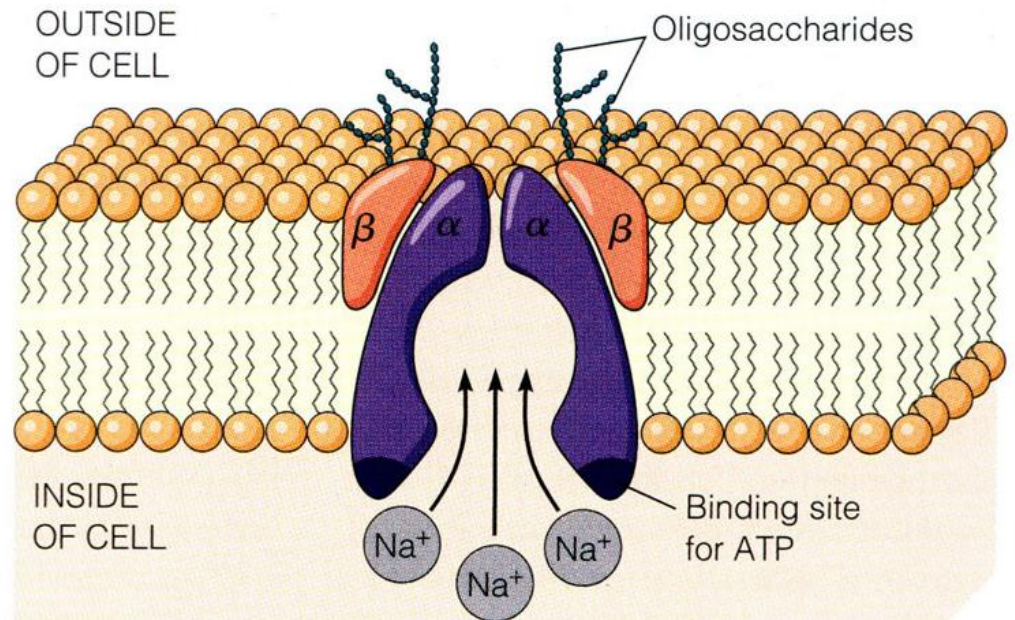
ATP-驱动的运输

Active Transport by ATP-Powered Pumps



2.1 P型离子泵-质膜 Na^+ - K^+ 泵

- 细胞内 K^+ 比细胞外高 10 -20 倍
- 细胞外 Na^+ 比细胞内高 10 - 20 倍
- 这些浓度梯度是由质膜Na-K泵 (Na^+ - K^+ pump) 来维持的



乌本苷: Na^+ - K^+ pump 抑制剂

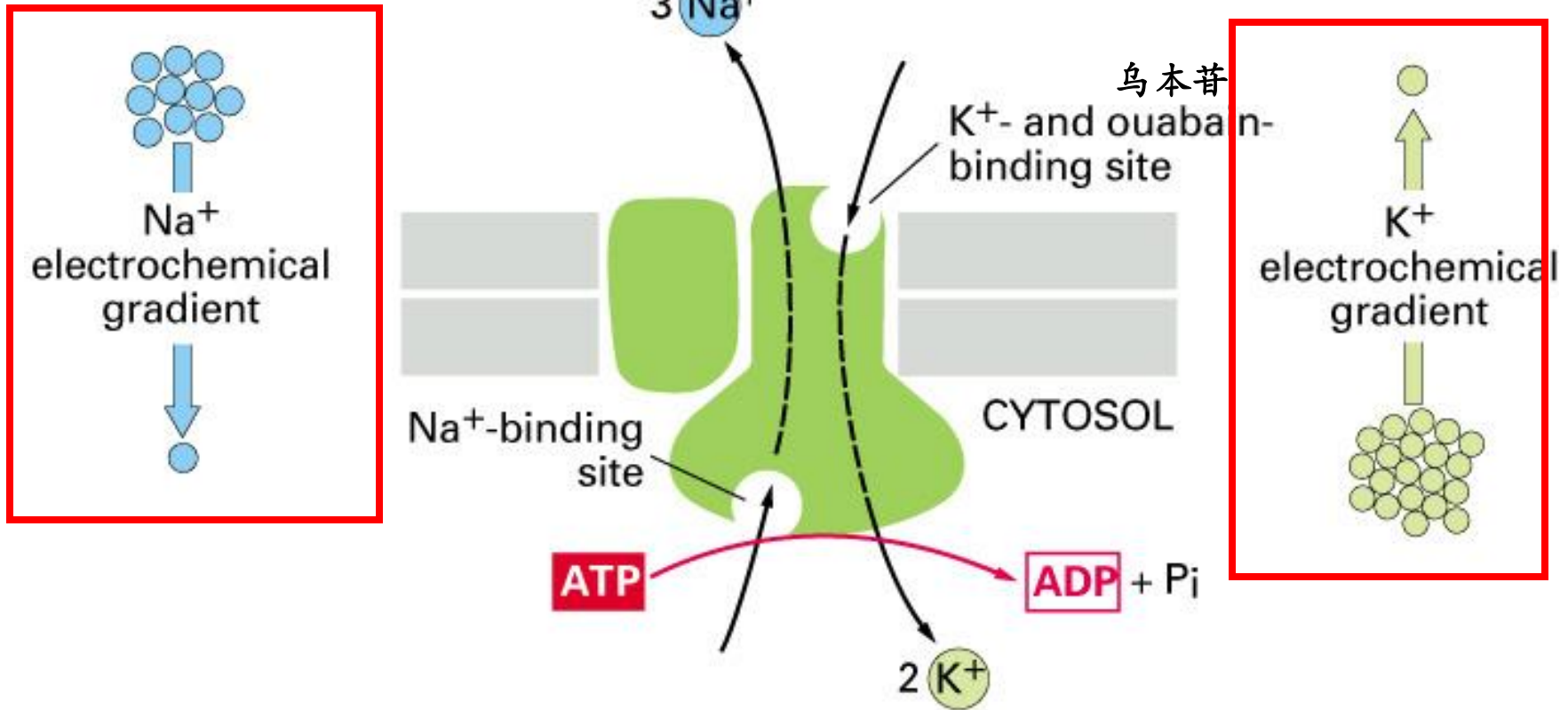
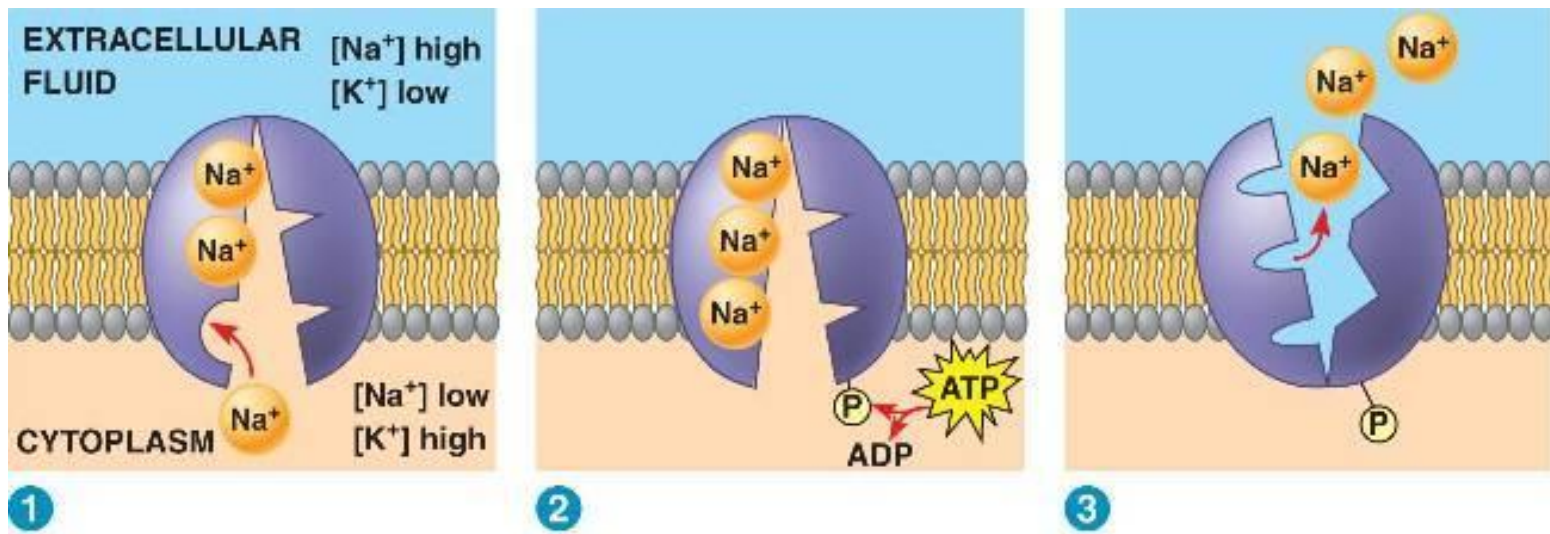


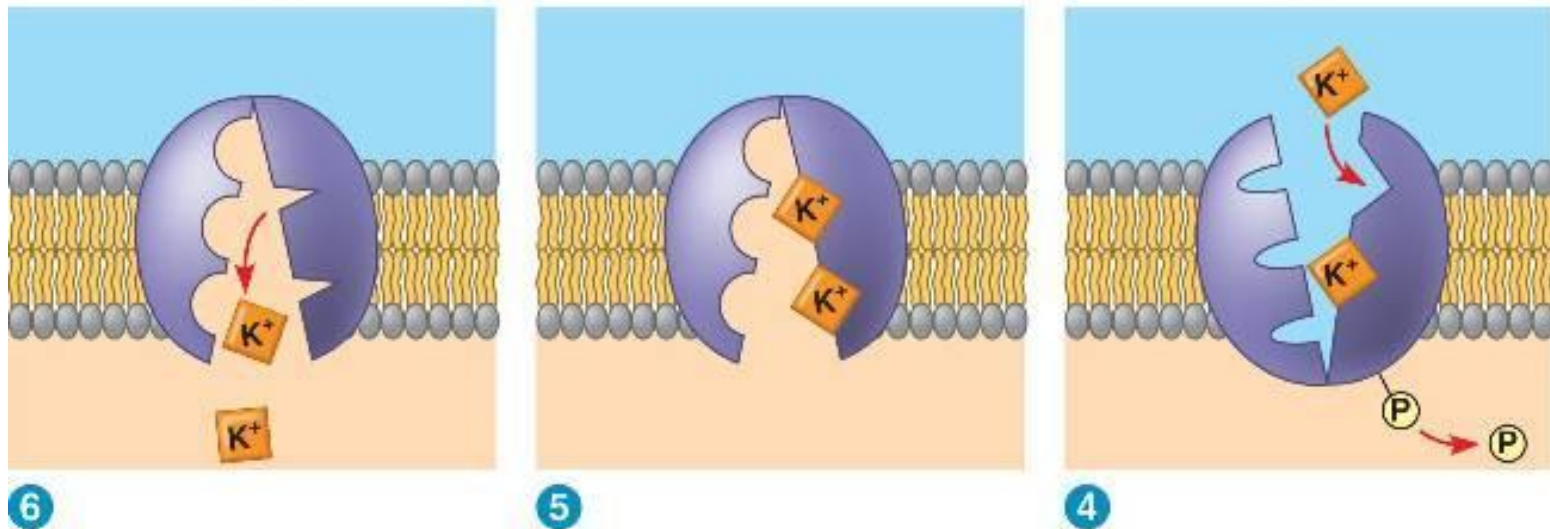
Figure 11-13. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

These gradients are maintained by the Na,K -ATPase

Na⁺- K⁺ Pump的工作机制



↑ Na⁺依赖的磷酸化和K⁺依赖的去磷酸化
引起的构象变化有序交替发生



质膜 Na^+ - K^+ Pump

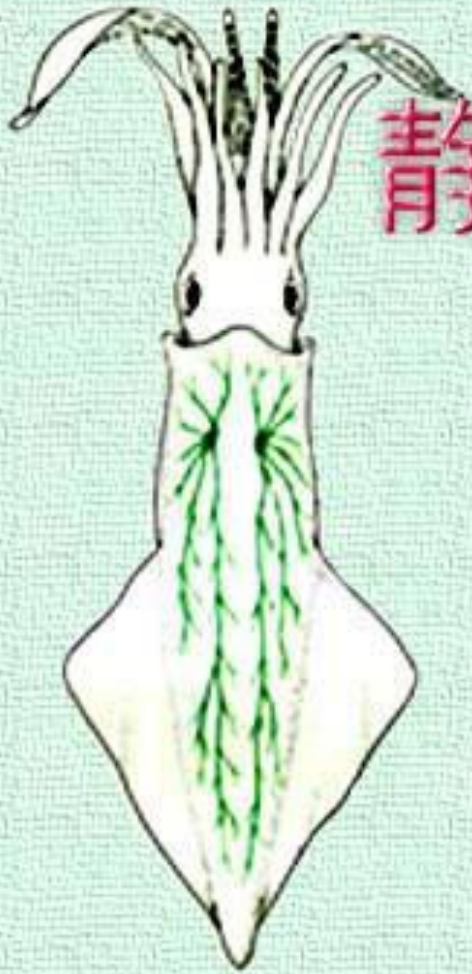
- 质膜 Na^+ - K^+ pump 导致跨膜电位(membrane potential)的产生：
 - 每一循环泵出3 Na^+ 泵入2 K^+
 - 导致细胞电位内负外正
- 对调节动物细胞的渗透性起关键作用
 - 水通过渗透作用可沿浓度梯度慢慢进入细胞(osmosis)
- 吸收营养： Na^+ 是常用的协同转运离子，其电化学梯度为耦联转运蛋白介导的主动运输提供驱动力

植物细胞、真菌和细菌质膜上没有 Na-K 泵，但具有P型 H^+ 泵将 H^+ 泵出细胞，建立和维持跨膜的 H^+ 电化学梯度

静息电位的大小

静息电位一般为 $-10 \sim -100\text{mV}$
但在不同的细胞中
其大小不同。

哺乳动物肌肉细胞
 $-70 \sim -90\text{mV}$



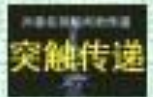
枪乌贼
巨大神经轴突
 $-50 \sim -70\text{mV}$



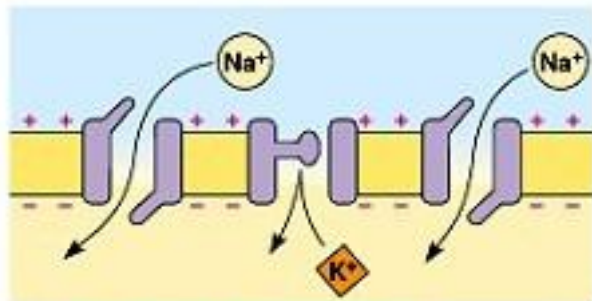
心室肌细胞
 -90mV



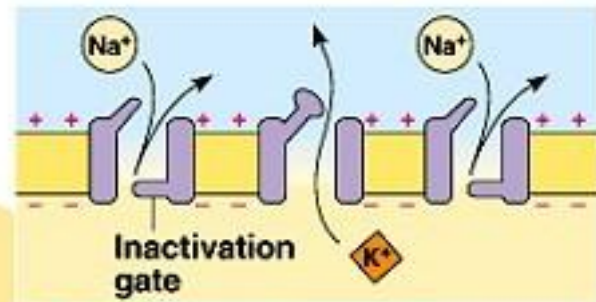
人红血球细胞
 -10mV



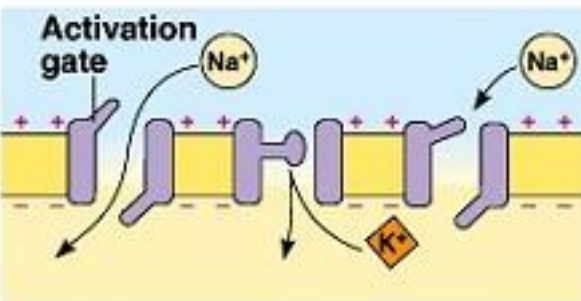
动作电位 active potential



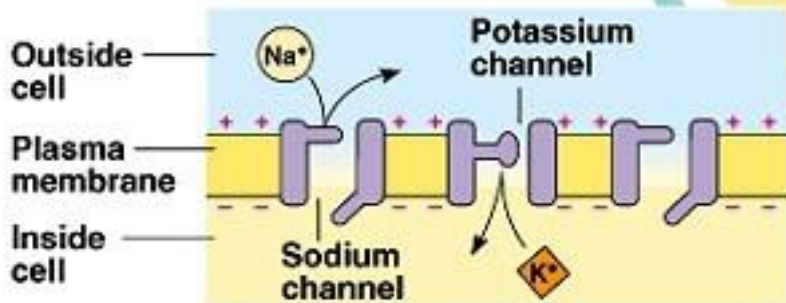
3 Depolarization phase of the action potential



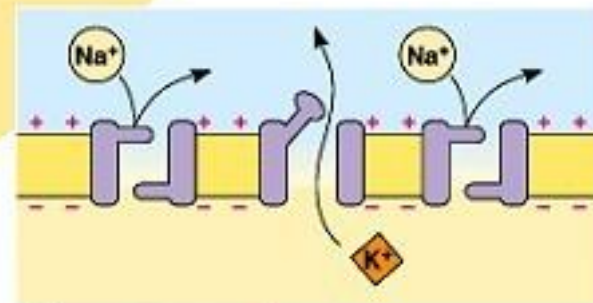
4 Repolarizing phase of the action potential



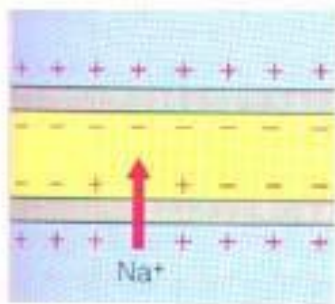
2 Threshold 阈电位



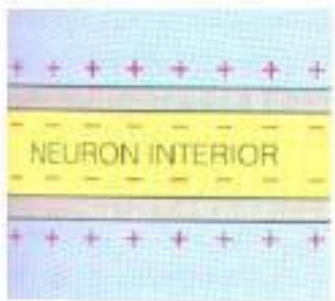
1 Resting state



5 Undershoot

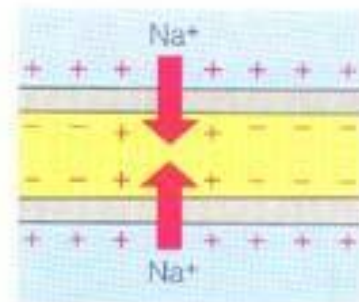
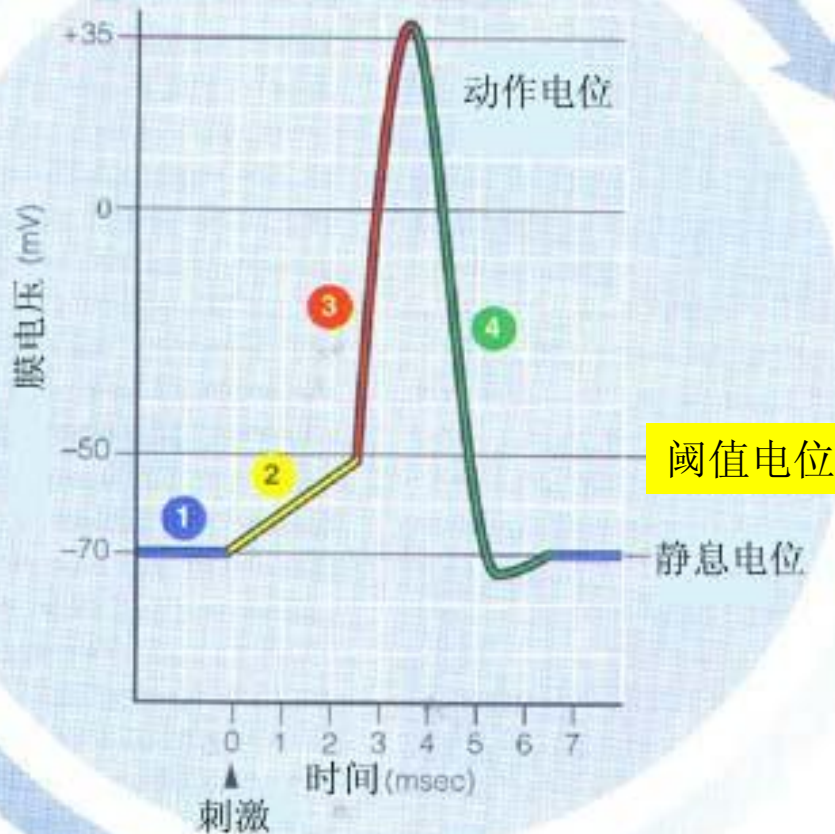
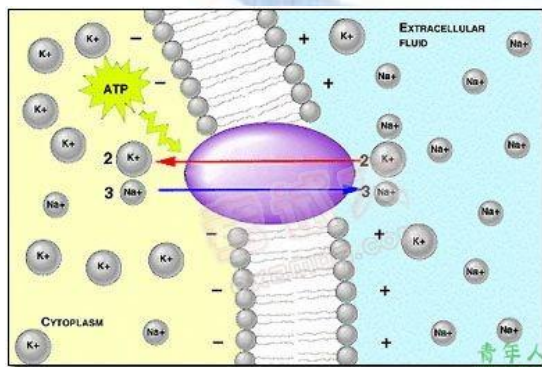


2 Na⁺通道开始打开, Na⁺进入神经元

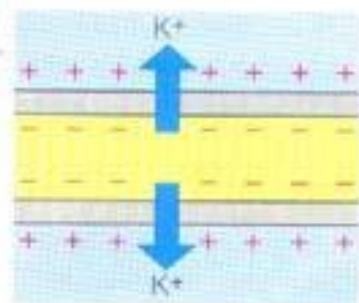


1 静息状态:

Na⁺-K⁺泵
K⁺泄漏通道



3 更多Na⁺通道打开, Na⁺涌入 (K⁺通道关闭)



4 Na⁺通道关闭并失活, K⁺通道打开,

超级化时膜电位
使K⁺通道关闭

2.2 P型离子泵---Ca²⁺ pumps

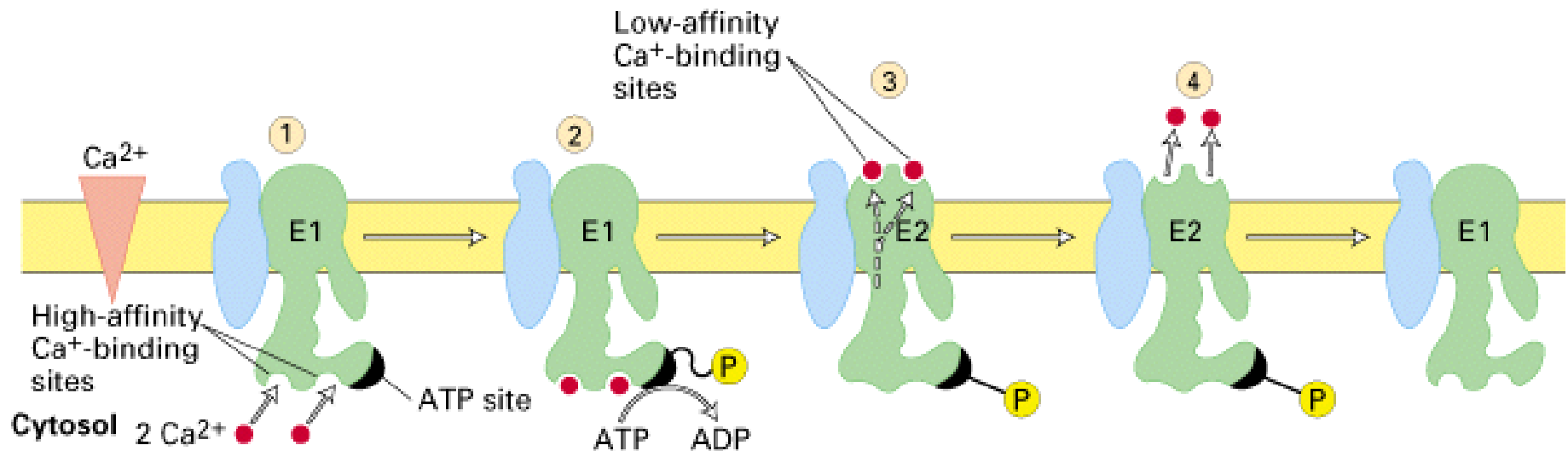
- Ca²⁺ pumps 在信号转导之后将 Ca²⁺ 运出细胞浆
 - 胞浆[Ca²⁺]=10⁻⁷ M , 胞外 [Ca²⁺]=10⁻³M
 - 维持Ca²⁺ 梯度是细胞信号转导的必要因素
 - Ca²⁺ pump起非常关键的作用

肌质网 Ca^{2+} pump

- 肌质网 (Sarcoplasmic reticulum) 是肌肉细胞的内质网 (endoplasmic reticulum)
 - 由管状膜叠成网状结构
- 是胞内贮存 Ca^{2+} 的场所
- 当肌肉收缩时, Ca^{2+} 通过 Ca^{2+} 释放通道 (Ca^{2+} release channels) 从肌质网中释放出来
- Ca^{2+} 泵将 Ca^{2+} 泵回肌质网, 肌肉回到松弛状态

Ca⁺⁺ ATPase

Maintains low cytosolic [Ca⁺⁺]
Present In Plasma and ER membranes



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

2.3 V型质子泵与F型质子泵 —仅运输质子

The structures of *F-class* and *V-class proton pumps* are similar to each other but unrelated to and more complicated than P-class pumps.

V型质子泵:

利用ATP水解释放的能量，但不发生自磷酸化，将质子从细胞质基质中逆电化学梯度泵入细胞器，用于维持植物细胞液泡和动物细胞溶酶体及其它膜泡内较低的PH值。

F型质子泵:

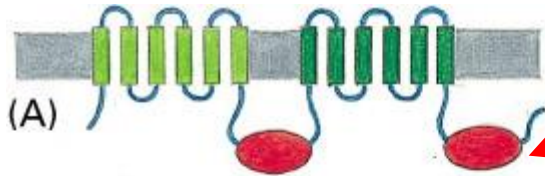
存在于细菌质膜、线粒体内膜和叶绿体类囊体膜上；质子顺跨膜的电化学梯度运动，一般释放的自由能被利用来合成ATP，也叫H⁺-ATP合成酶。

2.4 ABC 转运蛋白

- **ABC transporter = ATP binding cassette transporter**
- **是一个膜运输蛋白大家族**
 - *E coli*, 78 基因 (基因组的5%) 编码 ABC transporter
 - 动物细胞则更多, 称为 ABC transporter superfamily

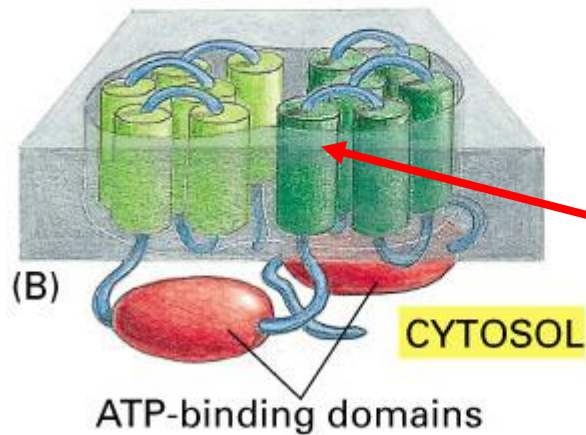
ABC转运蛋白

- 利用ATP水解产生的能量来驱动多种小分子的跨膜运输：
 - Amino acids, sugars, inorganic ions, peptides, **drugs**
- ABC transporters 也催化脂质的跨膜翻转运动(flip-flop)
- 所有ABC transporters 都含有2 个高度保守的ATP-结合结构域 (ATP-binding domains)



ATP 结合导致2个ATP结合域二聚化

ATP 水解导致二者解聚



Influx/Efflux transporters

- ATP水解引起ATP结合结构域结构变化
- 导致跨膜区域构象变化驱动物质跨膜运输

Figure 11-19. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

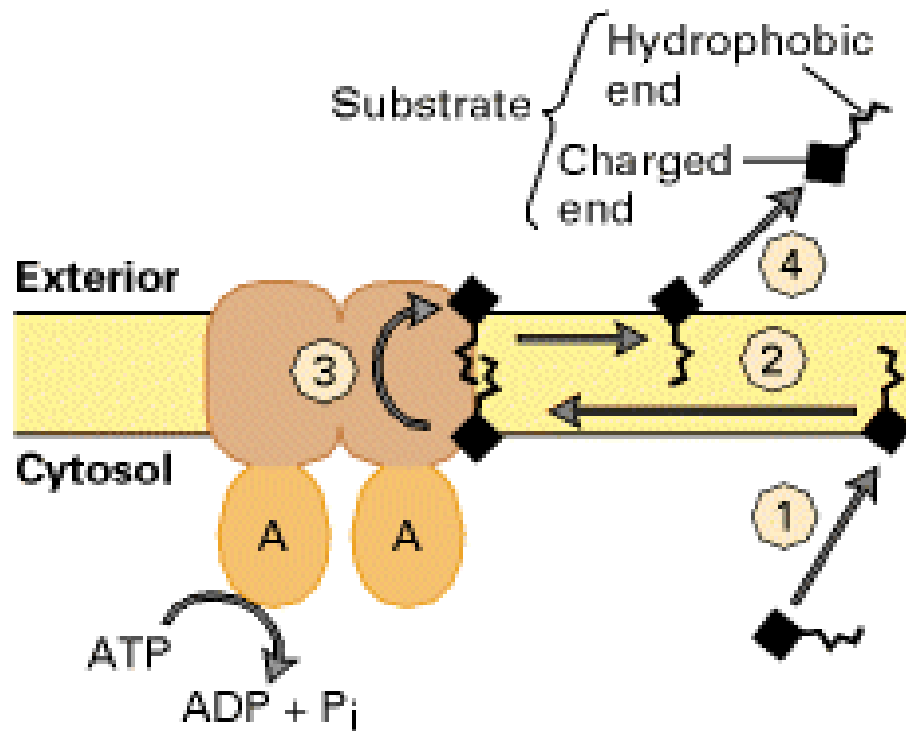
A, Cross-sectional diagram

B, diagrammatic arrangement of polypeptide chains

ABC转运蛋白工作模型

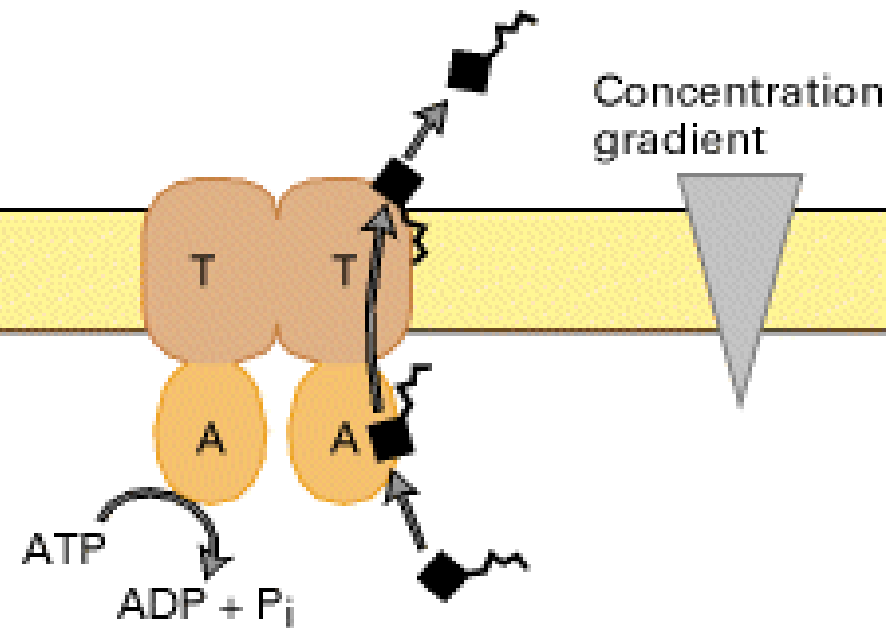
翻转酶

(a) Flippase model

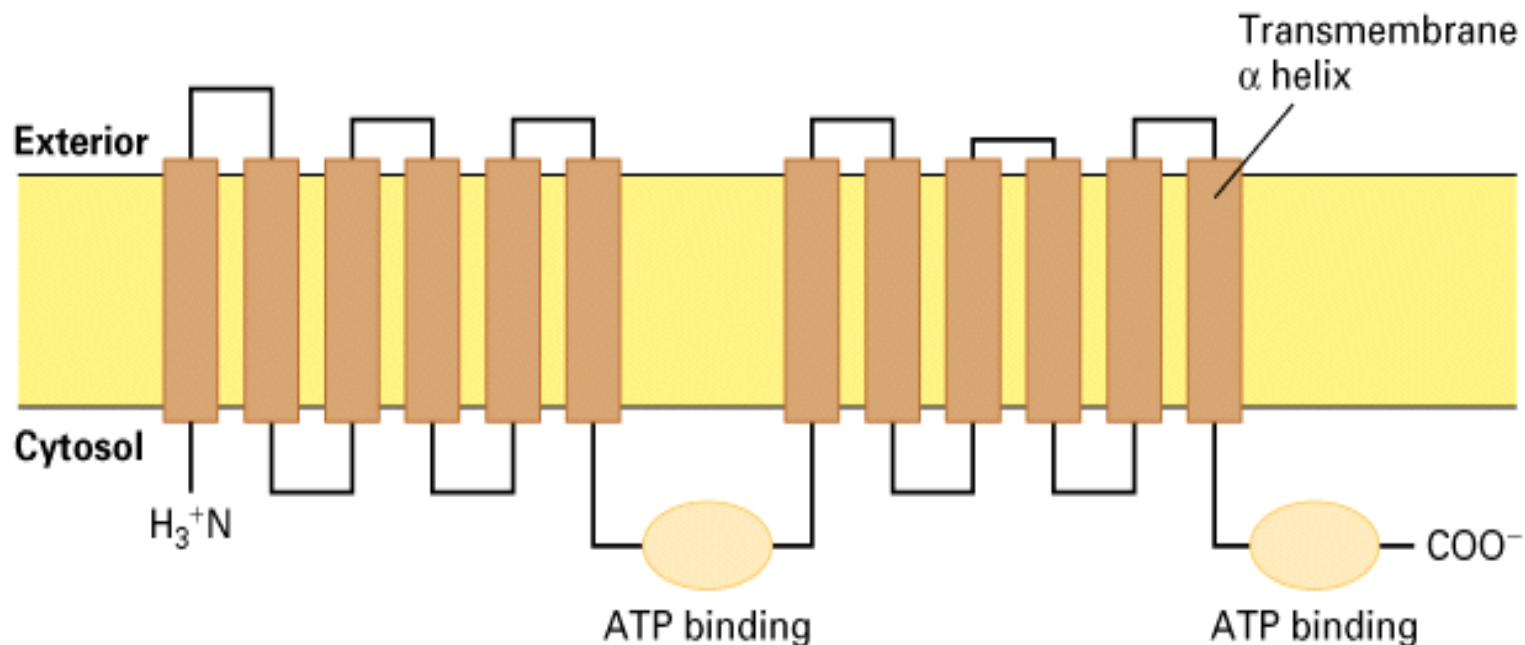


泵

(b) Pump model



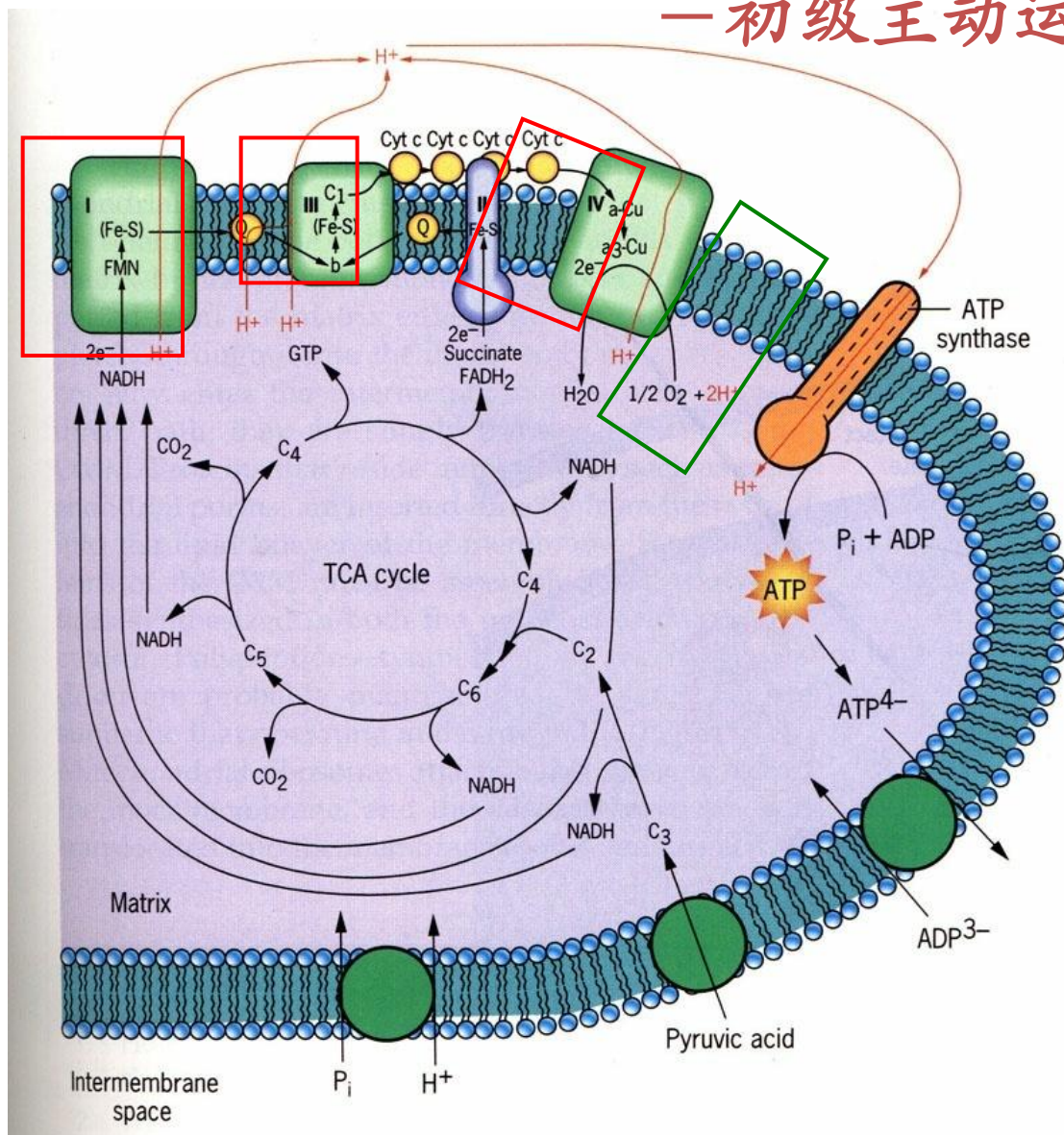
多药抗性蛋白 (MDR) 是一个 ABC transporter



第一个被发现的真核细胞的ABC转运器是多药抗性蛋白 (multidrug resistance protein, MDR)，约40%患者的癌细胞内该基因过度表达。ABC转运器还与病原体对药物的抗性有关。**MDR**在人类癌细胞的过量表达驱使癌细胞对化疗使用的药物产生抗药性。

电子传递链驱动的主动运输

—初级主动运输



电子沿着线粒体内膜呼吸链传递过程中，释放出来的**自由能驱动**质子从基质逆浓度梯度跨膜进入膜间隙，这是线粒体氧化磷酸化耦联作用的关键环节。

第五章 跨膜运输

Chapter 5 Membrane Transport

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 转运蛋白

五、协同运输

第三节 胞吞与胞吐作用

一、胞吞作用

二、胞吐作用（外排作用）

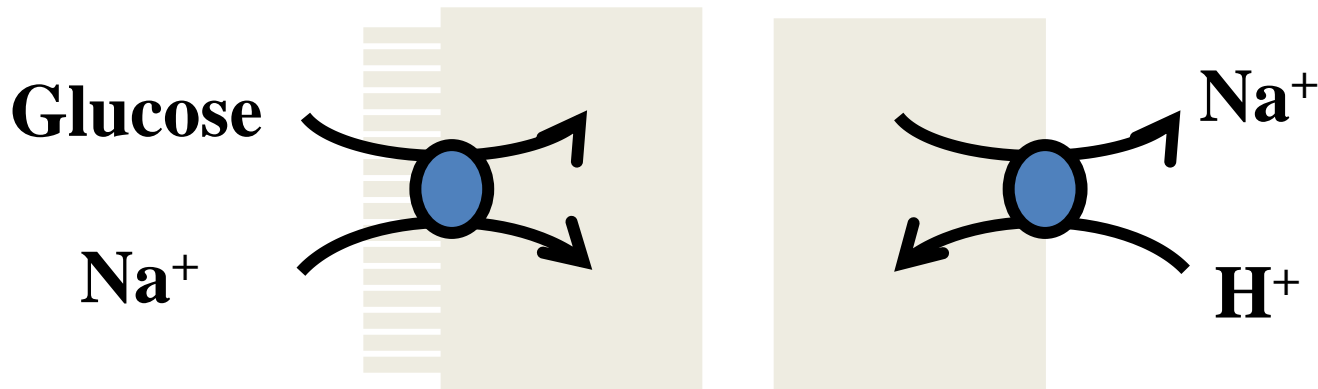
2.5 协同运输 (Cotransport)

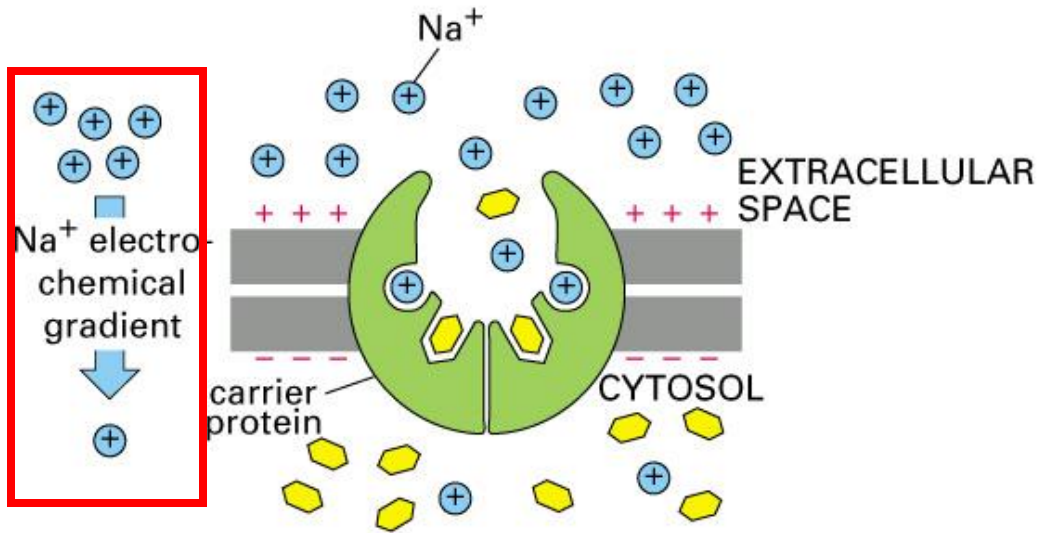
— 次级主动运输

主动运输与离子梯度的耦联： 能量来自膜两侧的离子浓度梯度。一种离子顺浓度梯度运输，释放出来的自由能驱动另一种离子或分子逆浓度梯度运输。

同向转运 (symport)： 物质运输方向与离子移动方向相同，如小肠上皮细胞吸收葡萄糖和氨基酸。

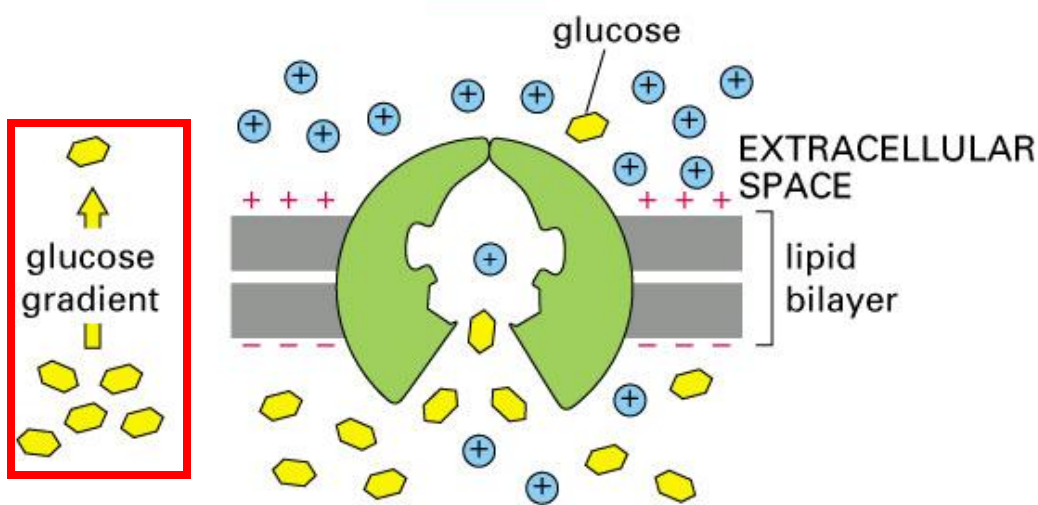
逆向转运 (antiport)： 物质运输方向与离子移动方向相反，如线粒体内 H^+ 电化学梯度驱动下， Na^+ 由内膜基质一侧转运出来。





Na⁺ 梯度驱动糖的主动运输

Na⁺ 由ATP驱动泵出细胞，形成梯度



载体在state A and state B 之间随机转换

对Na⁺ 和glucose协同结合
(结合其中一个引起构像变化，促进对另一个的结合)

由于Na⁺ 在胞外浓度高，使Glucose 易于与A state结合

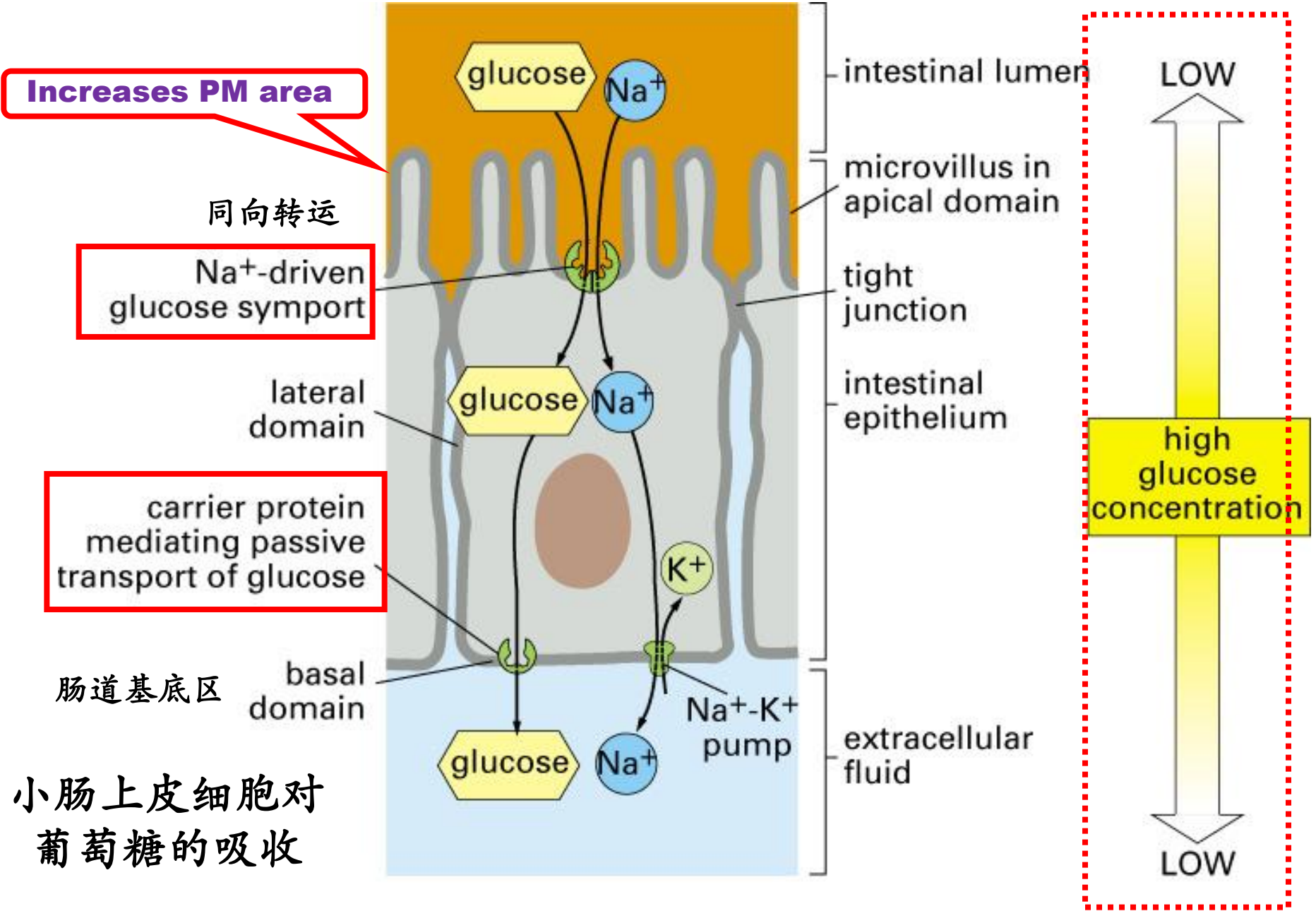
Na⁺ 和glucose 进入细胞的机会 (通过A↔B 转换) 远大于它们离开细胞的机会

结果是Na⁺ 和 glucose 进入细胞

Figure 11-10. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

载体蛋白的不对称分布

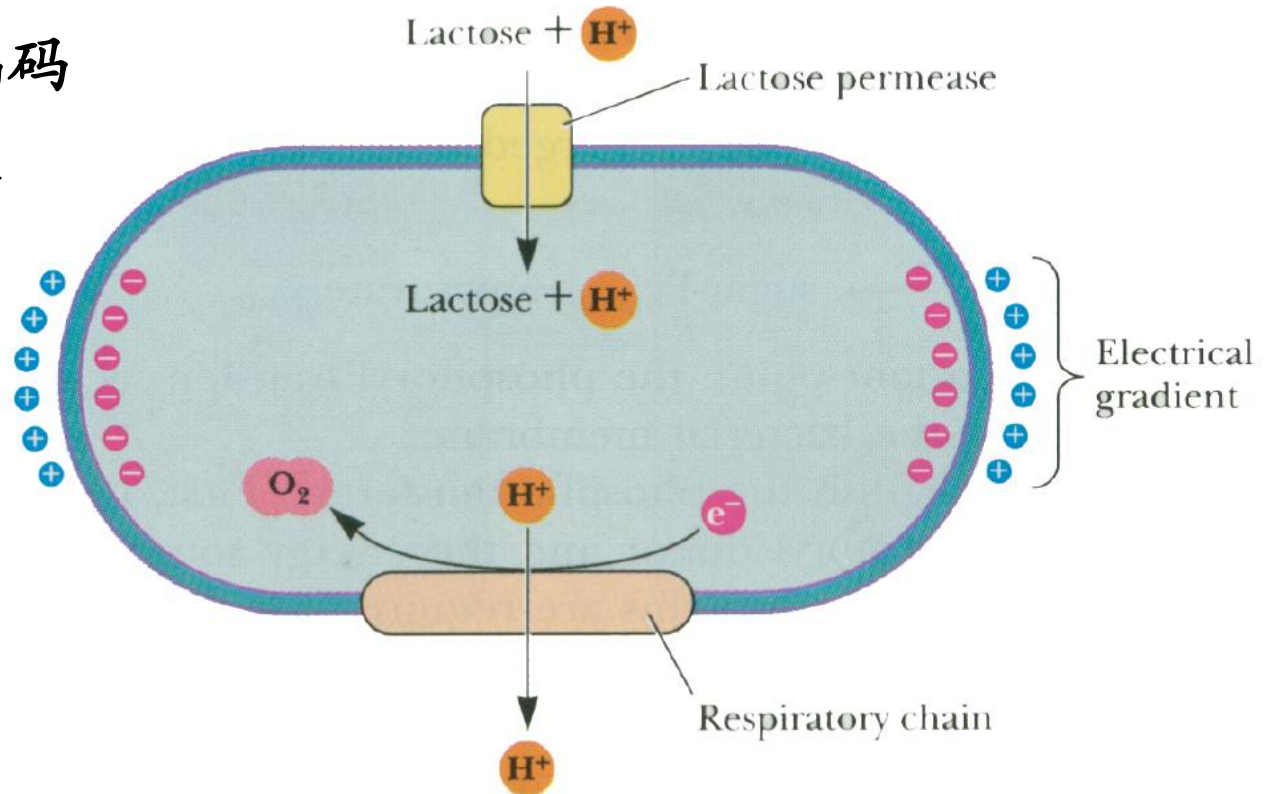
- 小肠上皮细胞 (epithelial cells) , 从肠道吸收营养的细胞, 载体蛋白在质膜上是不对称分布的, 这种分布使得被吸收溶质能跨细胞运输 (transcellular transport)
- Na^+ 依赖性运输蛋白分布于肠道表面区域 负责将营养物质运进细胞, 被转运的 Na^+ 与葡萄糖摩尔比是 2:1
 - 建立营养物的跨细胞膜梯度
- Na^+ 不依赖性运输蛋白分布于肠道基底区 (basolateral domains) , 负责将营养沿浓度梯度运出细胞到细胞外液中。



小肠上皮细胞对葡萄糖的吸收

离子梯度驱动的运输 (2)

- 细菌乳糖通透酶 (lactose permease)
 - 利用质子电化学梯度运输乳糖
 - 是一个乳糖/ H^+ 同向运输蛋白
 - 乳糖/ $\text{H}^+ = 1:1$
 - 由LacY基因编码
 - 含12跨膜螺旋

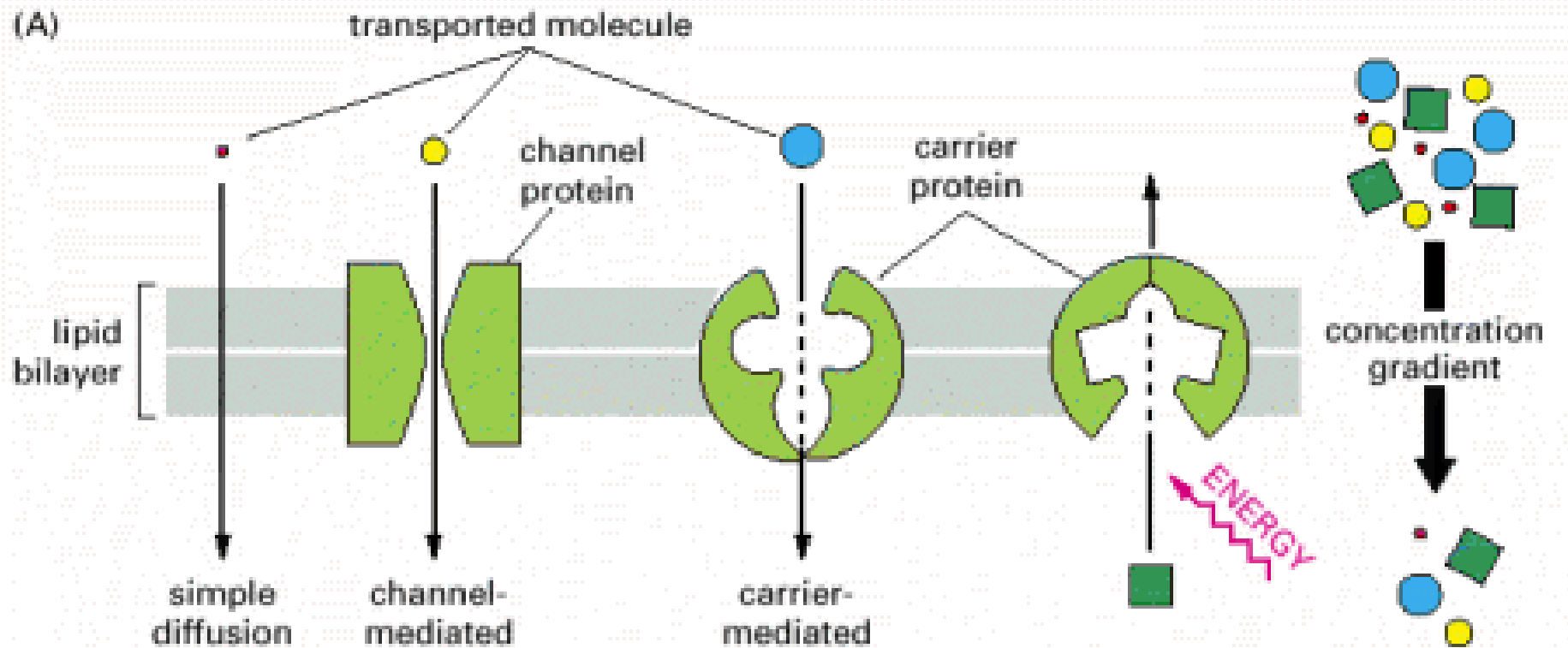


主动运输与被动运输的比较

运输方向

能量消耗

跨膜动力



第五章 跨膜运输

Chapter 5 Membrane Transport

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 转运蛋白

五、协同运输

第三节 胞吞与胞吐作用

一、胞吞作用

二、胞吐作用（外排作用）

第三节 胞吞与胞吐作用

- 真核细胞通过胞吞作用（endocytosis）和胞吐作用（exocytosis）完成大分子与颗粒性物质的跨膜运输。
- 转运过程中，物质包裹在脂双层膜包被的囊泡中，
又称膜泡运输。

涉及膜的融合与膜泡分离，因此也需要消耗能量，属于主动运输。这种运输方式常常可同时转运一种或一种以上数量不等的大分子和颗粒性物质。因此也有人称之为批量运输（bulk transport）。

3.1 胞吞作用

细胞胞吞作用的两种形式:

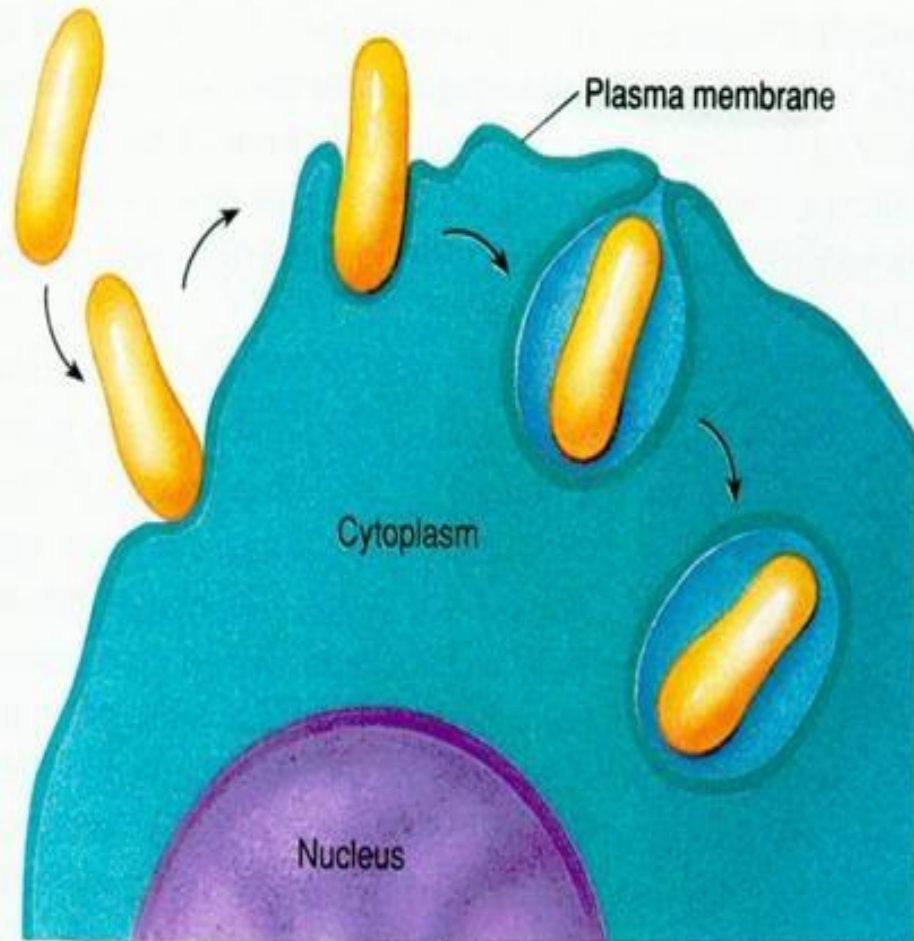
胞吞作用消耗能量,属于细胞膜的主动运输

胞饮作用 (pinocytosis)

胞吞物为液体和小溶质分子,胞吞泡 (胞饮泡) 直径 $<150\text{nm}$

吞噬作用 (phagocytosis)

由专门的吞噬细胞完成,胞吞物为大的颗粒性物质,胞吞泡 (吞噬泡) 直径 $>250\text{nm}$

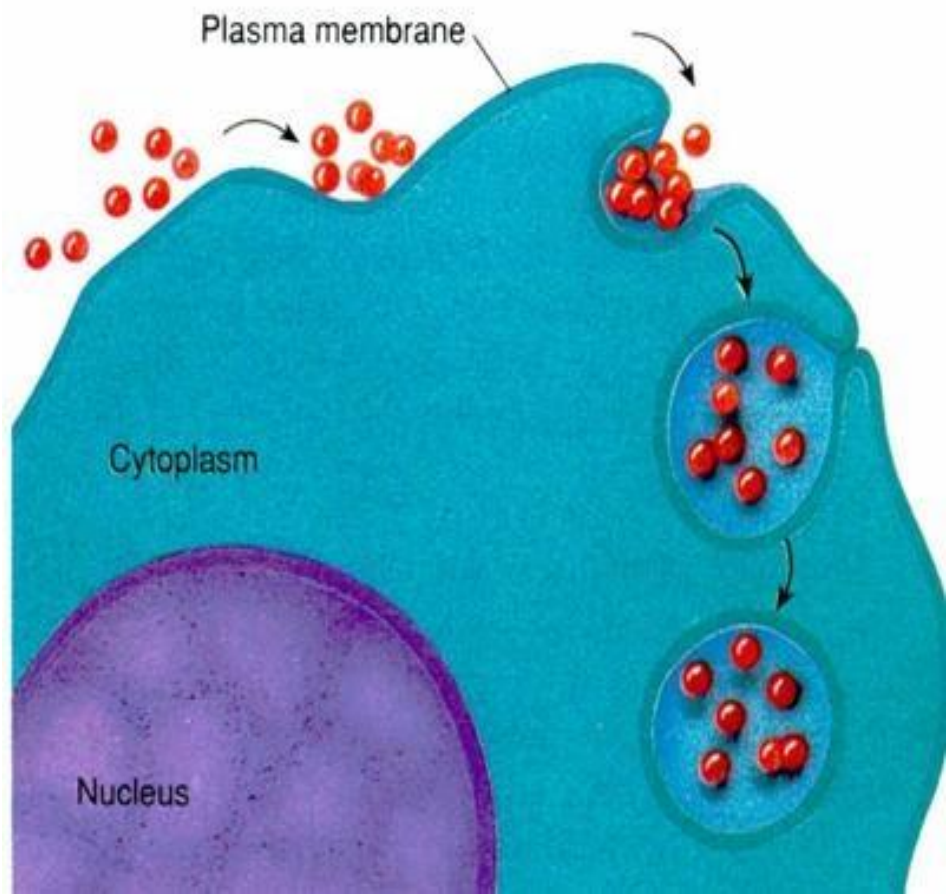


← 吞噬过程

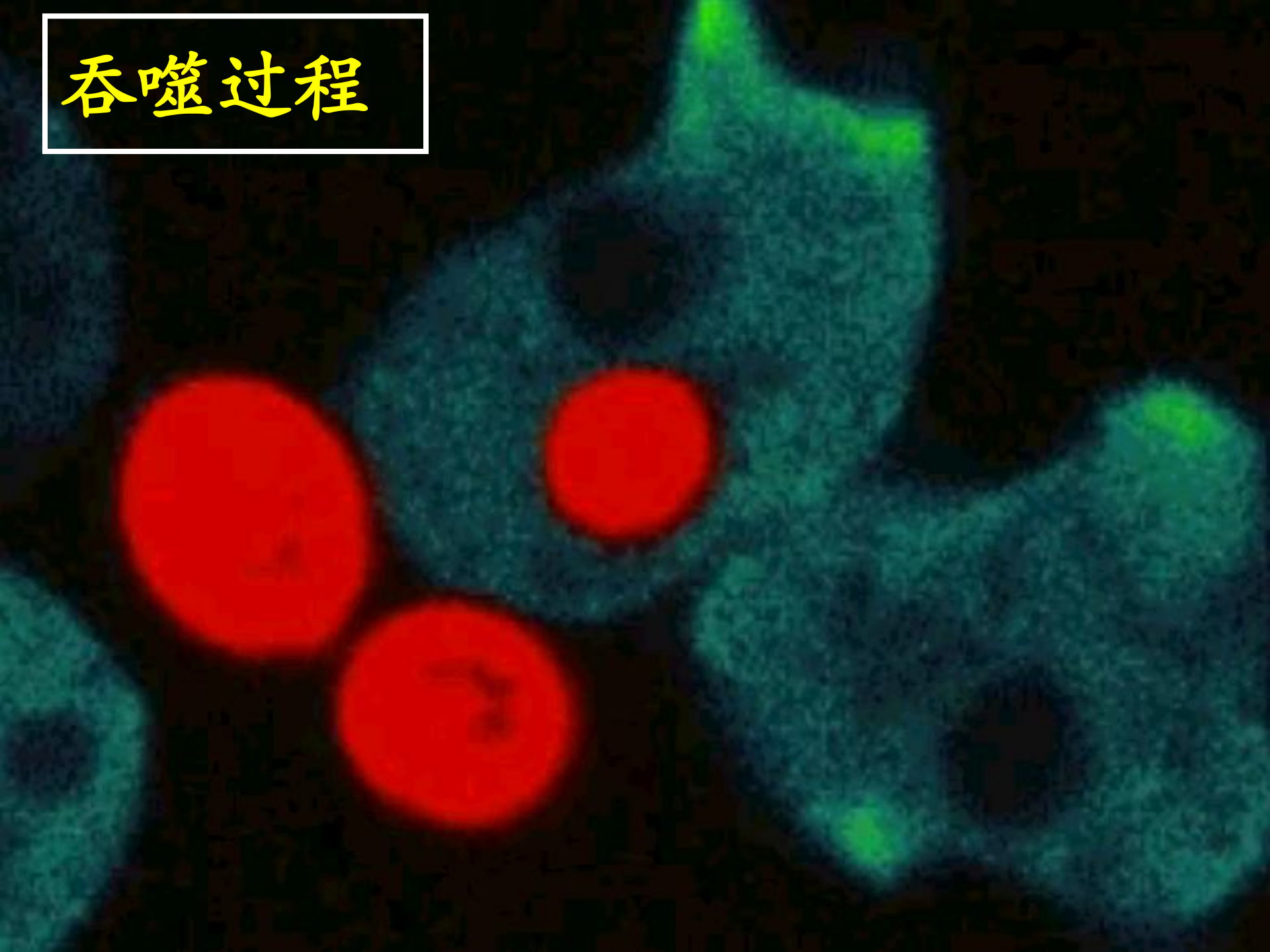
吞噬泡

胞饮过程

胞饮泡



吞噬过程



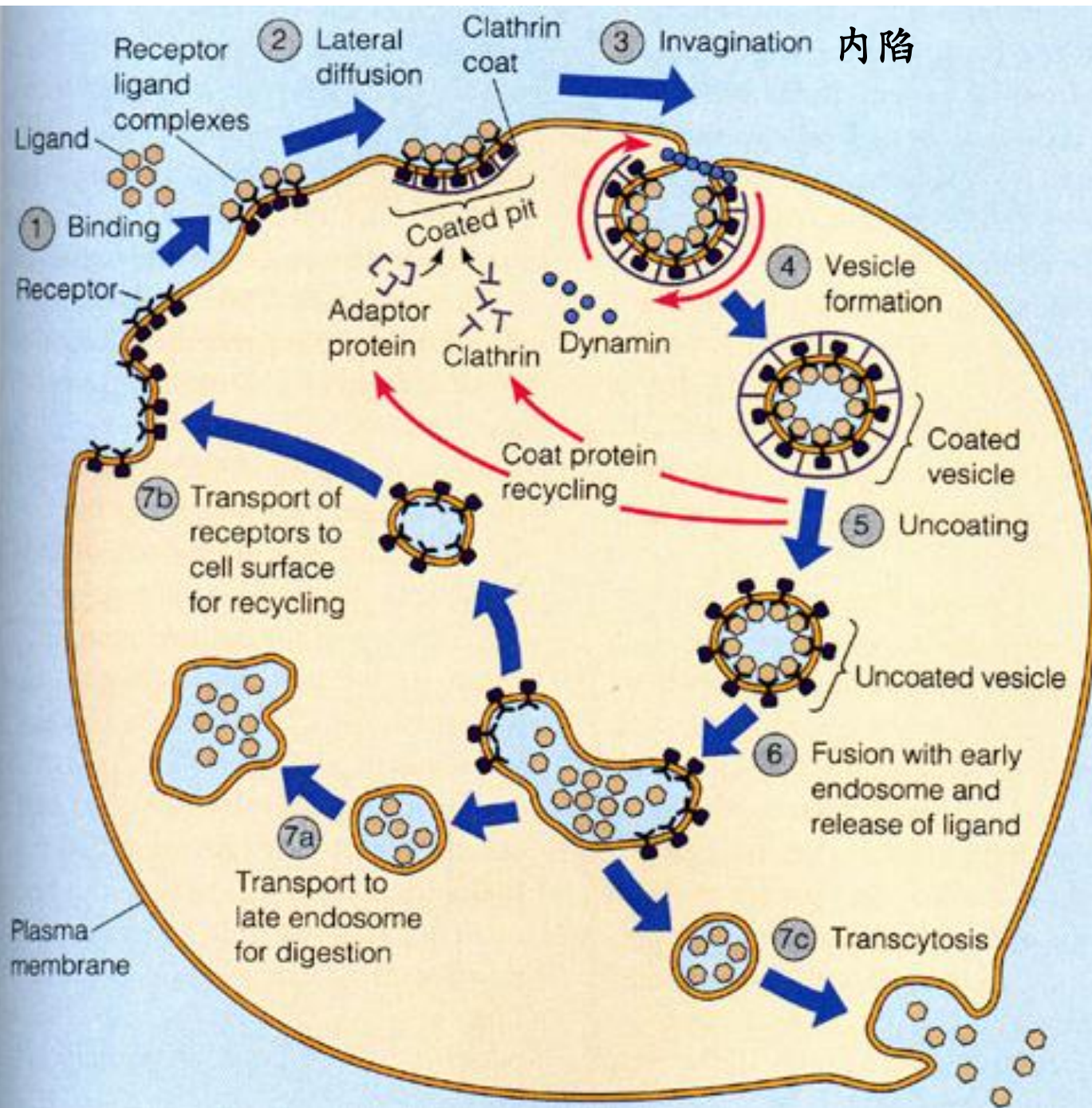
★受体介导的胞吞作用

特点

- ①所摄入的大分子在质膜上有**特异受体**
- ②内吞由大分子配体与其受体的**识别、结合而激发**
- ③受体配体复合物聚集于质膜的**有被小窝 (coated pit)** 内，由**有被小泡 (coated vesicle)** 送至胞内体**(endosome)** 。

大多数动物细胞通过网格蛋白有被小泡从胞外摄取特定大分子

受体介导的 胞吞作用



Clathrin
网格蛋白

Dynamin
动力蛋白

Coated pit
有被小窝

Coated vesicle

有被小泡

Uncoated vesicle

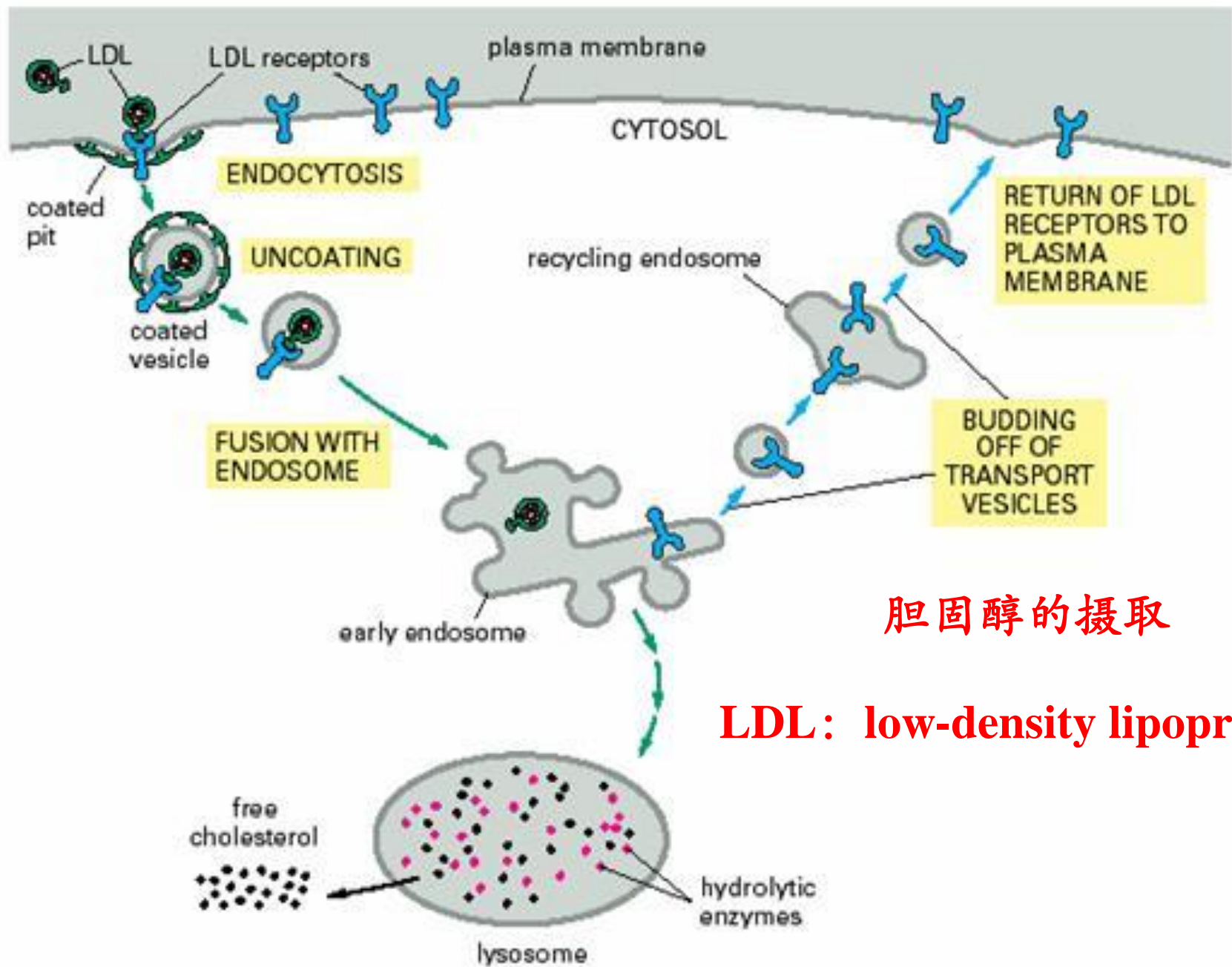
去被的囊泡

Endosome
胞内体

不同类型受体在胞内体的分选途径

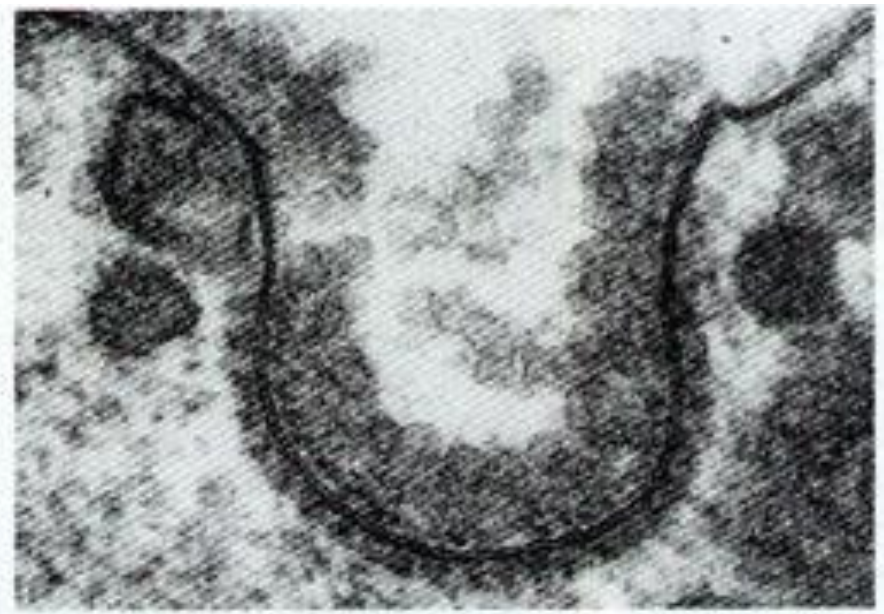
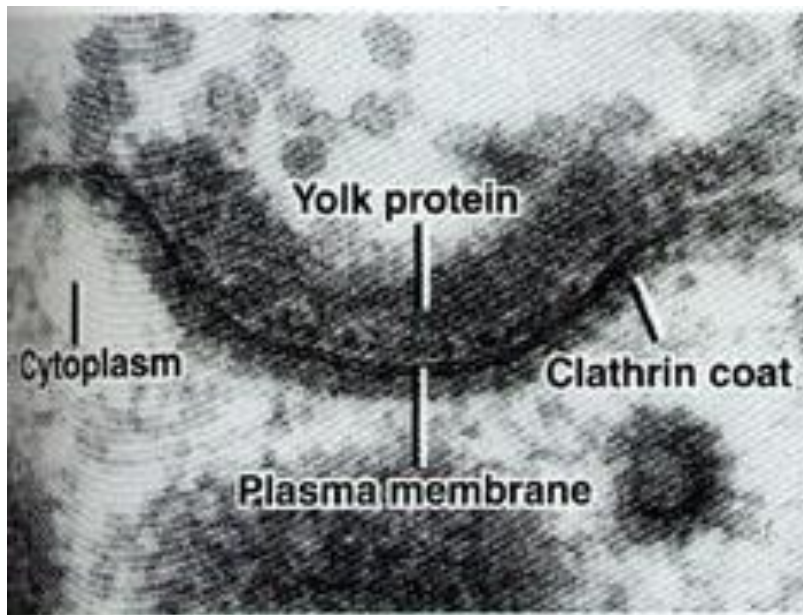
胞内体 (endosome) 是动物细胞内由膜包围的细胞器

- (1) 返回原来的质膜结构域，重新发挥受体的作用；
- (2) 进入溶酶体中被消化掉，称为受体下行调节；
- (3) 被运至质膜的不同区域，称为跨细胞的转运（穿胞运输）。



胆固醇的摄取

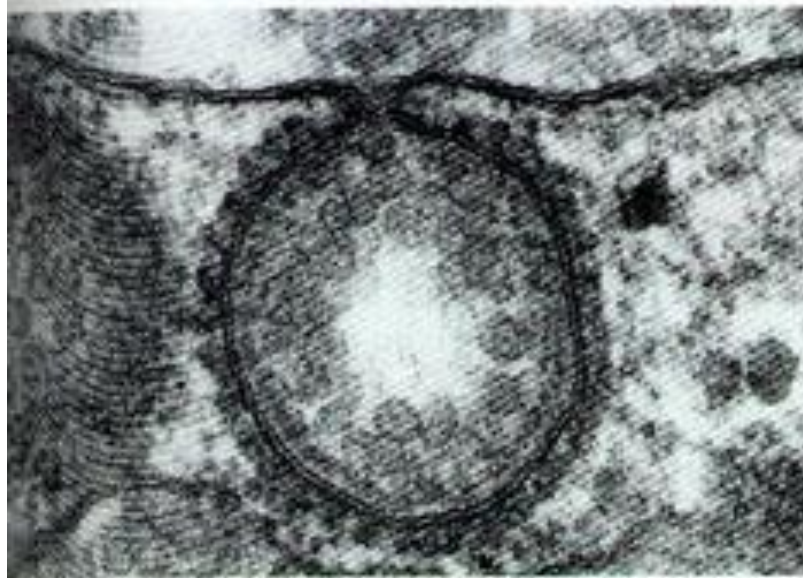
LDL: low-density lipoprotein



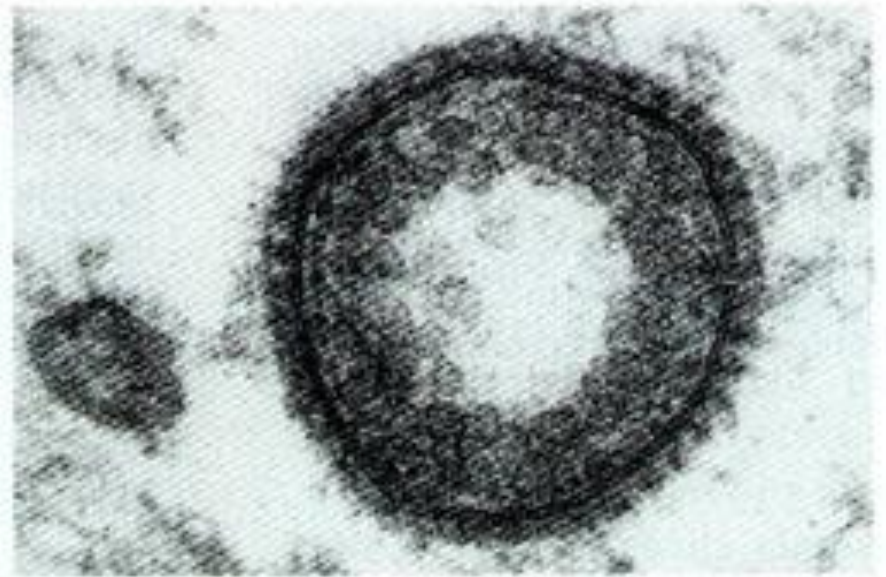
(a)

(b)

卵细胞摄取卵黄蛋白

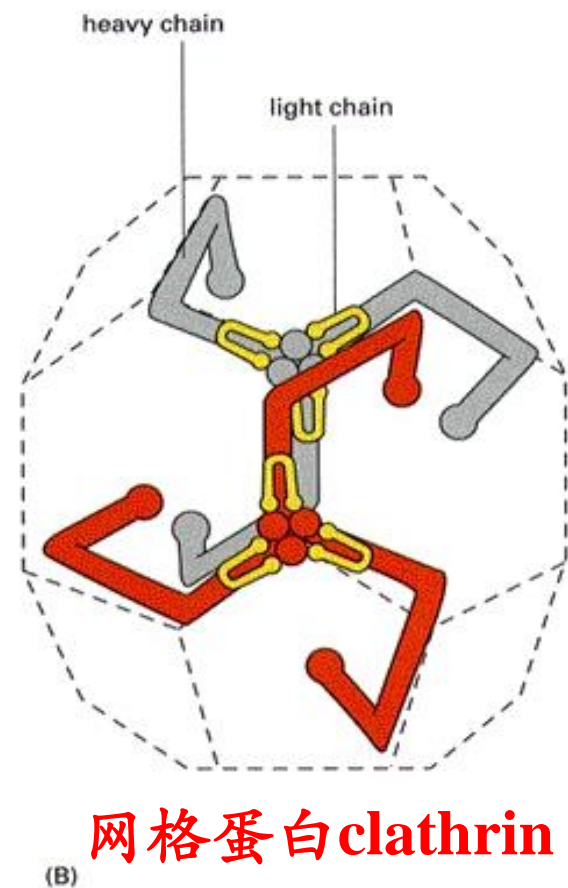
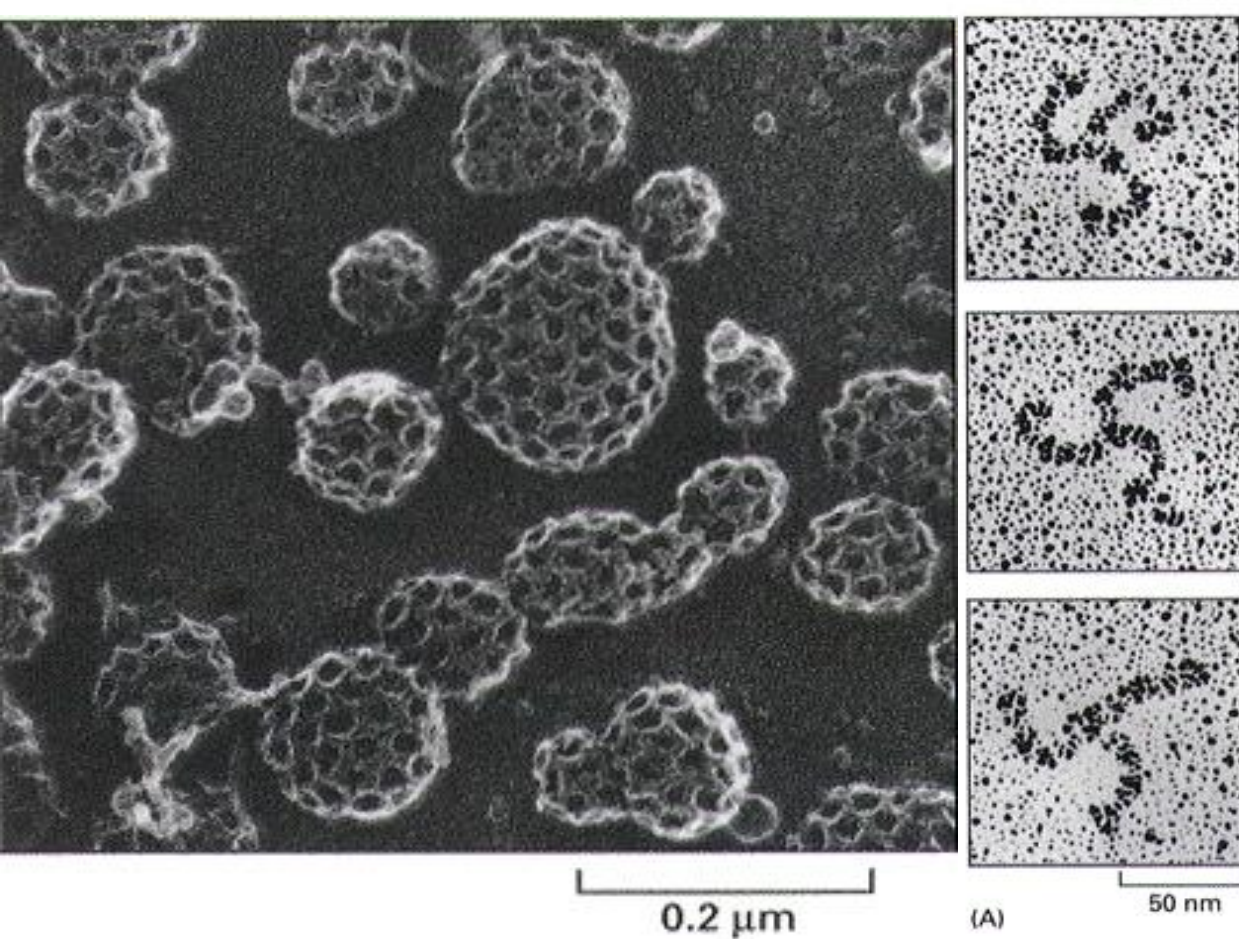


(c)



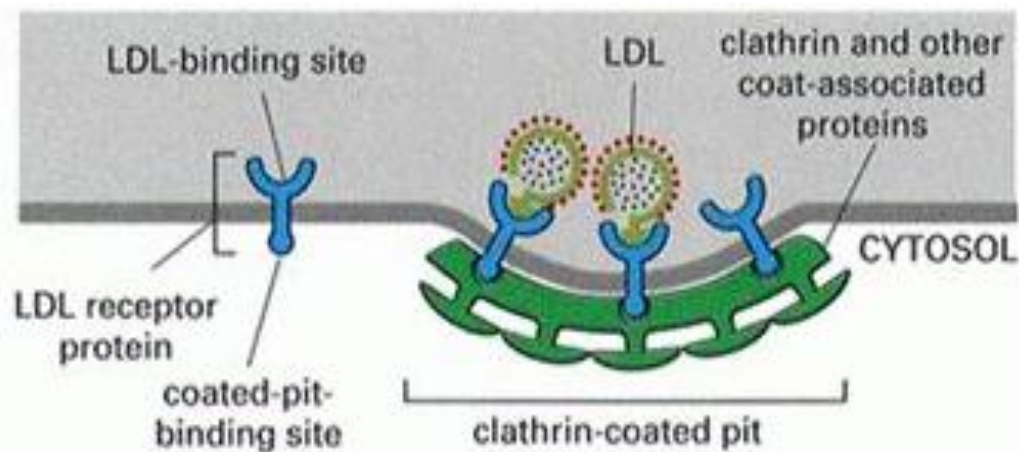
(d)

0.1 μm

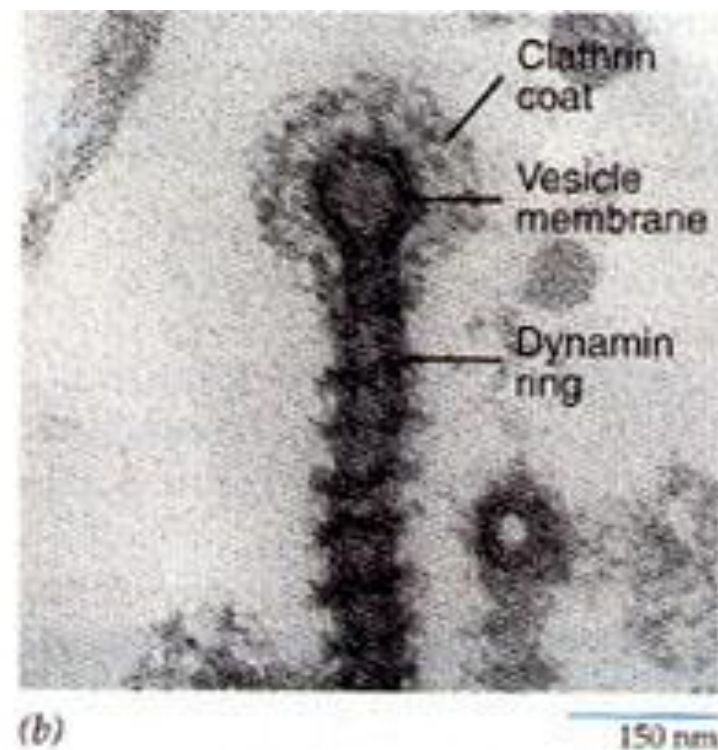
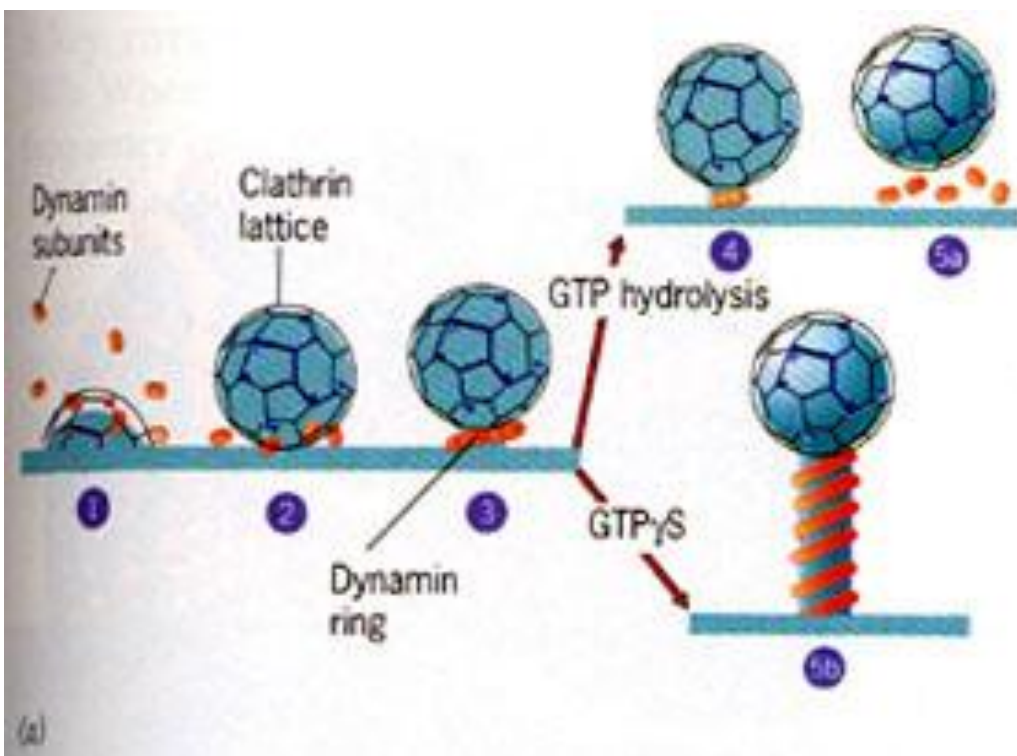


网格蛋白clathrin

冷冻蚀刻技术发现，
有被小窝和有被小泡
的外被呈**网格样结构**

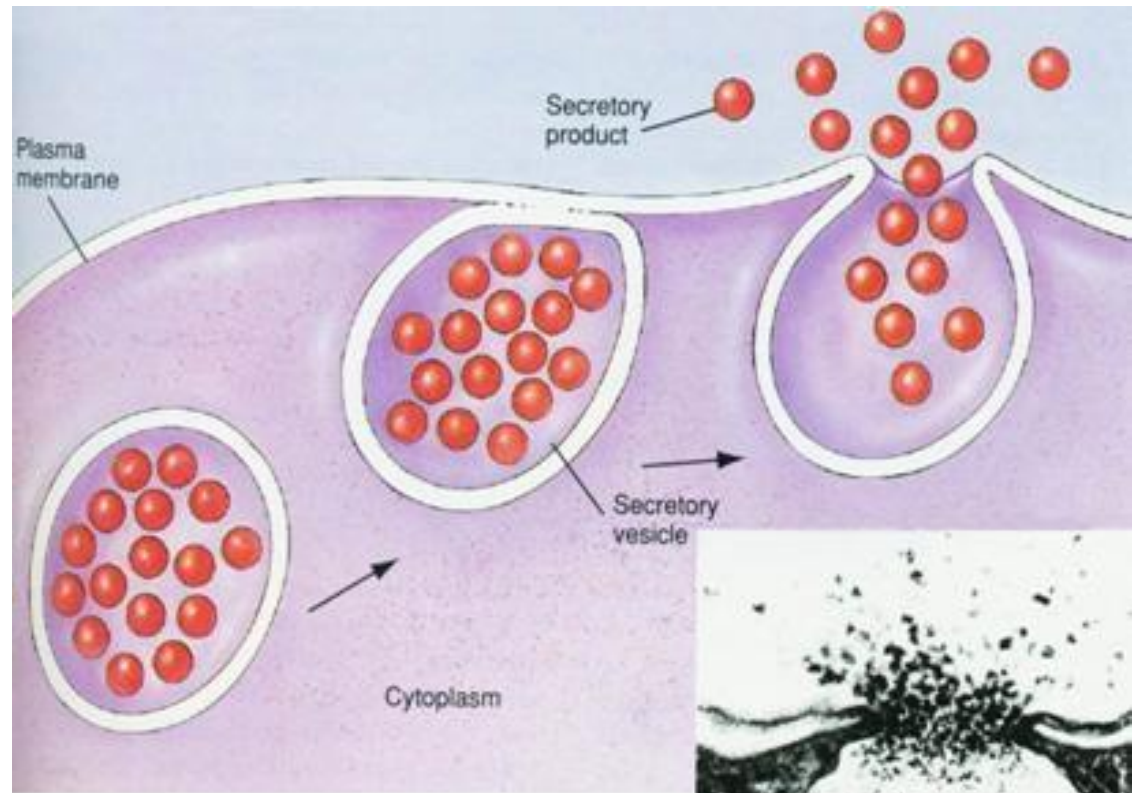


包被的组装



3.2 胞吐作用 exocytosis

某些大分子物质通过形成小囊泡从细胞内部移至细胞表面，小囊泡与质膜融合，将物质排出胞外的过程



细胞内合成的分泌蛋白及代谢废物等都是通过这种途径排出的



3.2 胞吐作用 exocytosis

● 组成型的外排途径 (constitutive exocytosis pathway)

所有真核细胞

连续分泌过程

用于质膜更新和分泌各种分子（膜脂、膜蛋白、胞外基质组分、营养分子等）

除某些有特殊标志的蛋白驻留在内质网或高尔基体中或选择性进入溶酶体和可调节性分泌泡外，其余蛋白的转运途径：

粗面内质网→高尔基体→分泌泡→细胞质膜或细胞外

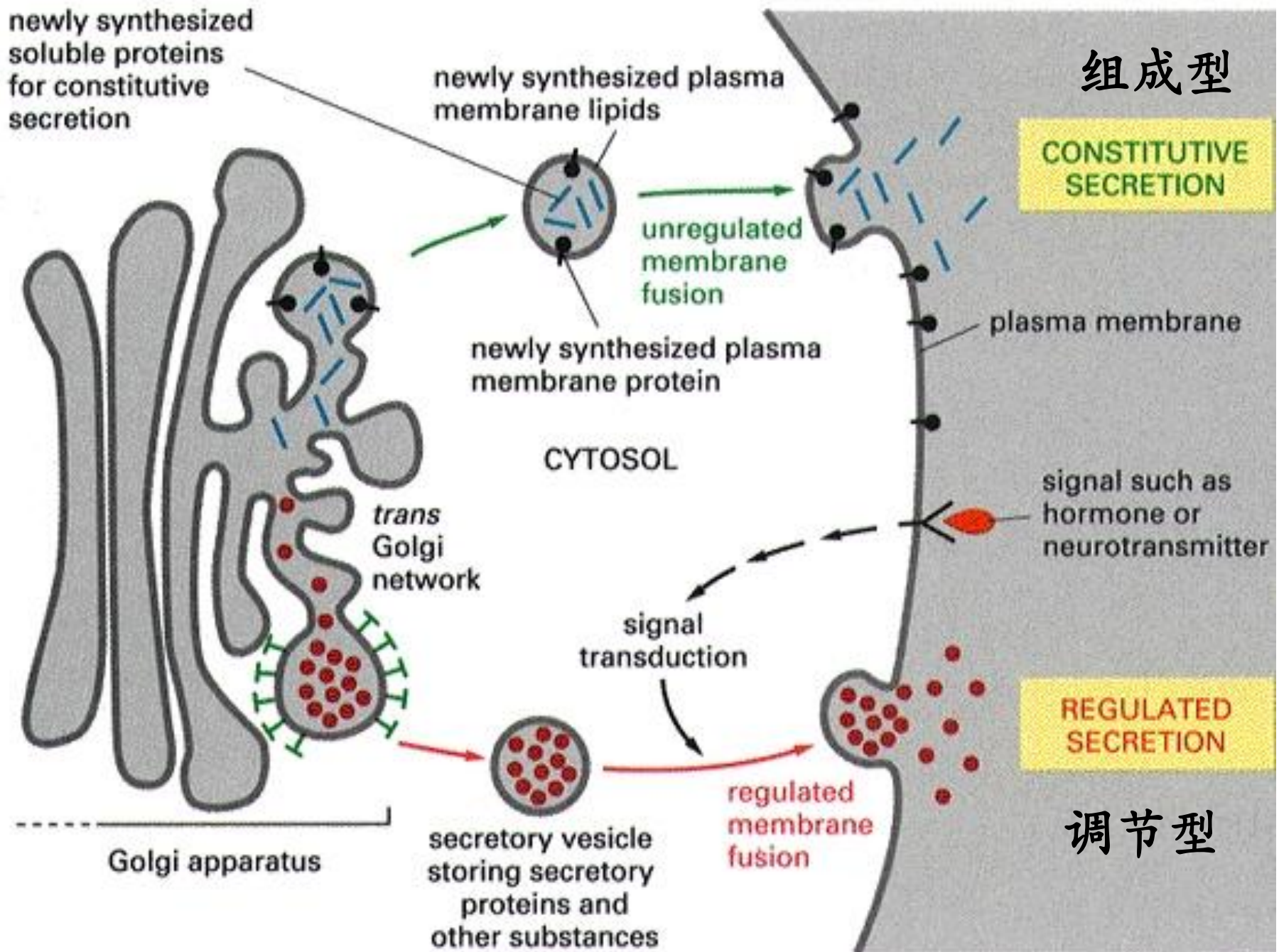
3.2 胞吐作用 exocytosis

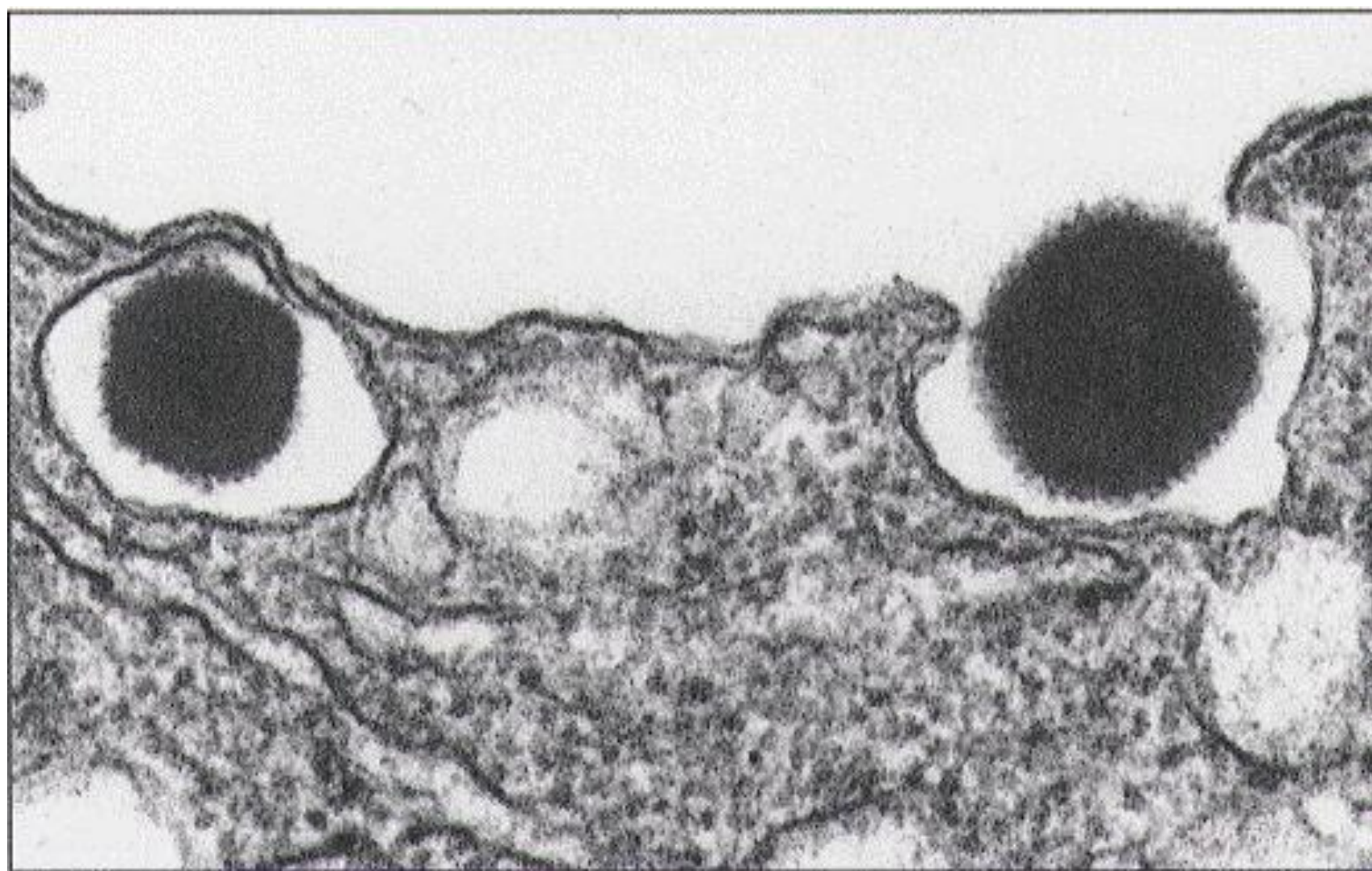
● 调节型外排途径 (regulated exocytosis pathway)

特化的分泌细胞

储存——刺激——释放

产生的分泌物（如激素、粘液或消化酶）储存于特定的分泌囊泡中，只有当接受细胞外信号（如激素）时，分泌囊泡才移至细胞膜处，与其融合将分泌物排出

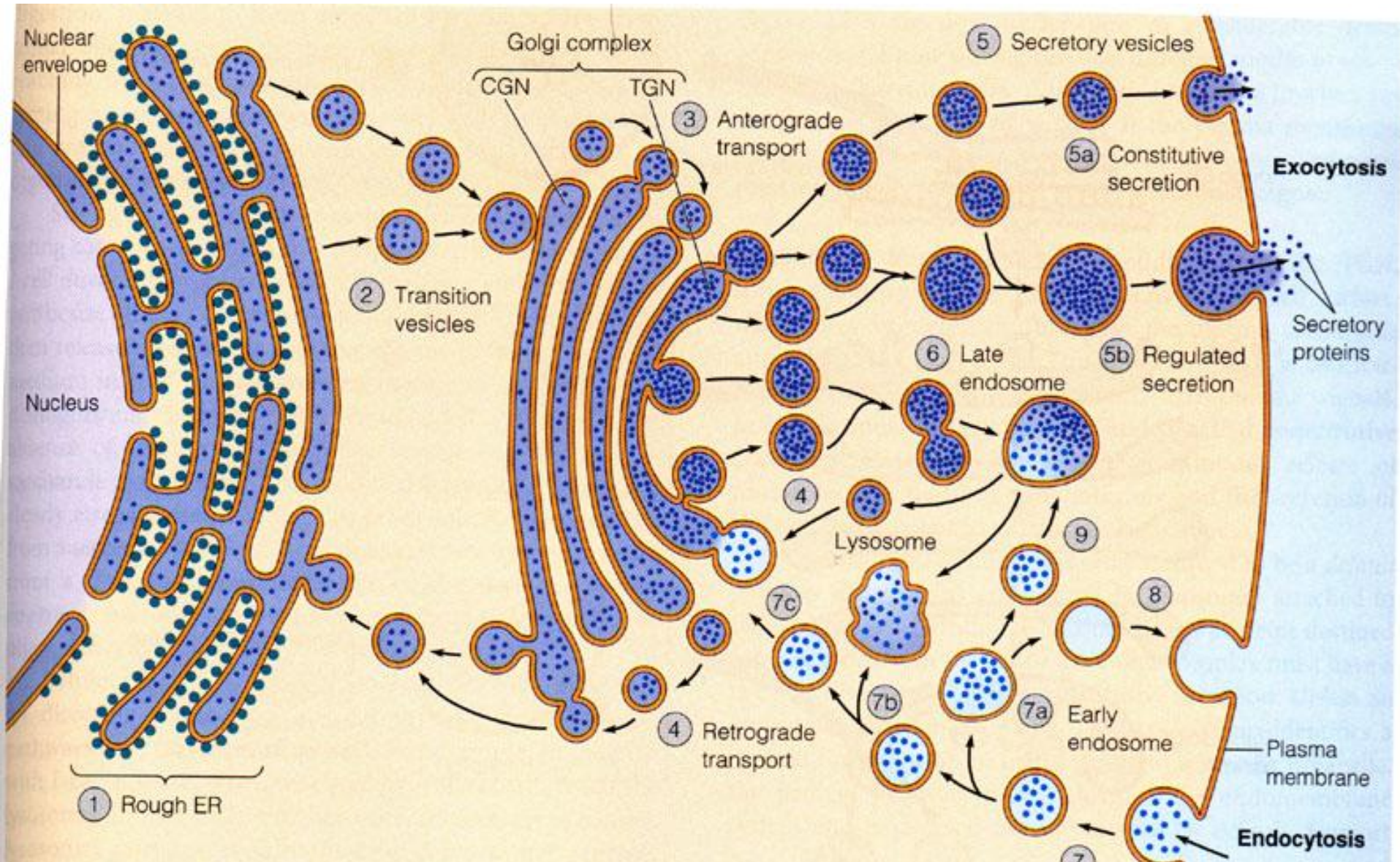




0.2 μm

膜流与质膜更新和细胞的生命活动

Vesicular traffic through endomembrane system



本章思考题

1. 两类膜转运蛋白工作原理的主要差别？
2. 比较主动运输与被动运输的特点及其生物学意义。
3. 小肠上皮细胞膜上的载体蛋白转运葡萄糖，什么时候是协同运输，什么时候是协助扩散？
4. 说明 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵的工作原理及其生物学意义。
5. 以动物细胞摄入LDL为例，概述受体介导胞吞的运行过程及生理意义。

THE END