

А. И. АРЧАКОВ, А. В. КАРЯКИН,
член-корреспондент АН СССР В. П. СКУЛАЧЕВ

ТРАНСПОРТНЫЕ ПРОЦЕССЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ ВДОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН (ЛАТЕРАЛЬНЫЙ ПЕРЕНОС)

Большинство белков, локализованных в биологических мембранах, составляют ферменты, катализирующие те из стадий метаболизма, которые происходят в мембранах или на их поверхности. Другая группа мембранных белков включает целый ряд переносчиков, обеспечивающих транспорт через мембраны различных метаболитов, ионов, а также электронов, протонов и атомов водорода.

Наряду с этими двумя типами белков, чьи функции достаточно очевидны, в мембранах обнаружены некоторые ферменты, катализирующие реакции, которые выглядят тупиковыми на карте метаболизма. Эти ферменты не участвуют ни в метаболических цепях или циклах, ни в процессах трансмембранного переноса веществ. Примером такой «дороги в никуда» может быть система НАД-Н — цитохром b_5 — оксидоредуктаза — цитохром b_5 . Эта редокс-цепь, найденная в целом ряде биологических мембран, обрывается, не достигая кислорода. Флавопротеид — НАД-Н — цитохром b_5 — оксидоредуктаза (ФП₅) относится к самым активным окислительно-восстановительным ферментам. Его окислитель — цитохром b_5 содержится в некоторых типах клеток в больших количествах (в печени его больше, чем любого цитохрома митохондриальной дыхательной цепи (¹)). Функция ФП₅ и цитохрома b_5 остается неизвестной.

В исследовании, проведенном нашей группой (²⁻⁴), показано, что система ФП₅ — цитохром b_5 может осуществлять перенос электронов между двумя различными мембранами. Опыты ставили следующим образом. Смешивали две порции микросом, одна из которых была предварительно обработана мерсалилом — ингибитором, блокирующим активность ФП₅. Затем добавляли НАД-Н и измеряли степень восстановления цитохрома b_5 . Оказалось, что НАД-Н в такой системе вызывает восстановление цитохрома b_5 не только интактных, но и отравленных мерсалилом микросом. Многократная промывка микросом не предотвращала этот эффект, что свидетельствует против участия каких-либо водорастворимых переносчиков электронов в перераспределении восстановительных эквивалентов между интактными и ингибированными микросомами.

Данное наблюдение можно объяснить, приняв, что ФП₅ или цитохром b_5 способны перемещаться вдоль мембраны. Такая латеральная диффузия может приводить к межмембранному переносу электронов в момент, когда два мембранных пузырька пришли в соприкосновение в результате случайного столкновения. Альтернативная возможность состоит в том, что ФП₅ и цитохром b_5 неподвижны и межмембранный перенос ограничивается только теми белками, которые оказались в точке соприкосновения пузырьков. Однако в этом случае межмембранный перенос протекал бы чрезвычайно медленно ввиду огромной разницы в размерах молекул белка и микросомальных пузырьков или митохондрий, для которых удалось показать межмембранный перенос электронов.

Указание на латеральную подвижность цитохрома b_5 и ФП₅ получено ранее Стриттматтером и др. (⁵⁻⁷), изучавшими скорость переноса электро-

нов в этой редокс-цепи при различных концентрациях цитохрома b_5 и ФП₅ в мембранах микросом.

Молекулы цитохрома b_5 и ФП₅ имеют вид как бы специально приспособленных для латеральной диффузии по мембране. Они состоят из гидрофильной части ($\frac{3}{4}$ молекулы фермента), несущей гем или соответственно ФАД, и «хвоста», построенного из гидрофобных аминокислот и ответственного за связь фермента с мембраной (^{7, 8}). В целом молекула ФП₅ или цитохрома b_5 напоминает поплавков и располагается на поверхности раздела мембрана/вода таким образом, что большая ее часть находится в воде, а меньшая — в мембране. Совершая броуновское движение в плоскости мембраны, молекулы ФП₅ и цитохрома b_5 могли бы служить переносчиками водорода и электронов вдоль мембран эндоплазматического ретикулума и внешней митохондриальной мембраны, где локализованы эти два белка.

По расчету Адама и Дельбрюка (⁹), а также Сампера и Тройбля (¹⁰), транспорт вещества из одной точки клетки в другую может быть ускорен, если заменить диффузию в объеме на диффузию в плоскости мембраны. При этом, конечно, необходимо, чтобы вещество, перемещаясь по поверхности мембраны, не встречало столь большого сопротивления, которое свело бы на нет преимущества плоскостной диффузии перед объемной. Подобная опасность, по-видимому, исключена для обычных типов биомембран. Так, по данным (¹¹), спин-меченное низкомолекулярное соединение, распределяющееся примерно поровну между водой и липидом, перемещается преимущественно по липиду в клетках самых различных типов.

Проблема транспорта того или иного компонента посредством латеральной диффузии решается проще всего тогда, когда транспортируемое соединение имеет достаточно высокое сродство к мембране. В этом случае, по-видимому, не требуется специальных веществ-переносчиков. Так дело обстоит с транспортом стероидов, которые перемещаются внутри клетки по мембранам, растворяясь в мембранных липидах (^{12, 13}). Подобным образом может перемещаться и палмитонил-КоА, несущий гидрофобный остаток жирной кислоты (¹⁰). Хорошо известны случаи переноса энергии вдоль мембран. У фотосинтезирующих организмов возбужденное состояние, вызванное световым квантом, мигрирует вдоль мембраны, перемещаясь по локализованным в ней молекулам хлорофилла (см. обзор (¹⁴)). Энергия, накопленная в форме разности электрических потенциалов, должна передаваться вдоль внутренней мембраны митохондрий, мембраны тилакоида или бактерий в силу их хороших электроизолирующих свойств и высокой электропроводности клеточного сока (¹⁵).

Для латерального переноса полярных веществ требуются специальные вещества-переносчики. Эту роль могли бы играть «белки-поплавки» типа ФП₅ и цитохрома b_5 . ФП₅ характеризуется редокс-потенциалом порядка $-0,3$ в и мог бы служить переносчиком восстановительных эквивалентов между фондами никотинамидадениндинуклеотидов в различных концах клетки. Так, если в одной области клетки имеется избыток субстратов окисления, а в другой — их дефицит, то диффузия ФП₅ и ФП₅-Н₂ вдоль внутриклеточных мембран обеспечила бы доставку водорода из первой области во вторую. Этот механизм может иметь преимущества перед диффузией НАД-Н или НАД-зависимых субстратов, которые хотя и мельче, чем ФП₅, но перемещаются в трехмерном пространстве гялоплазмы вместо двумерного пространства мембраны. Другое и весьма важное ограничение движения жиронерастворимых молекул по гялоплазме связано с тем, что гялоплазма пересечена внутриклеточными мембранами и «свободная» диффузия, например НАД-Н, из конца в конец клетки может оканзаться на деле движением в лабиринте.

Что касается цитохрома b_5 , то он подобно ФП₅ мог бы быть латеральным переносчиком восстановительных эквивалентов, но с редокс-потенциалом около 0 вместо $-0,3$ в. Неясным остается вопрос, кого «обслужив-

вает» цитохром b_5 , транспортируя электроны вдоль мембраны. Это, по-видимому, какой-то акцептор электронов, поддержание которого в полностью восстановленном состоянии имеет большое значение для жизнедеятельности клетки. Можно полагать, что восстановленный цитохром b_5 как бы сканирует мембрану в поисках этого акцептора и, отдав ему электрон, тотчас вновь восстанавливается посредством $\text{ФП}_5\text{-H}_2$, чтобы быть готовым к встрече со следующей молекулой акцептора. В эритроцитах показан перенос электронов с цитохрома b_5 на метгемоглобин (¹⁶). В клетках других тканей надо искать иные акцепторы. Может быть, цитохром b_5 служит восстановителем окислившихся сульфгидрильных групп мембранных белков или участвует в регенерации аскорбиновой кислоты из семидегидроаскорбиновой. Существенно, что система ФП_5 — цитохром b_5 способна к межмембранному переносу восстановительных эквивалентов. Тем самым оказывается возможным преодолеть ограничение латерального транспорта водорода и электронов пределами одной цистерны эндоплазматического ретикулума или одной митохондрии.

Заманчиво предположить, что список компонентов, транспортируемых белками — латеральными переносчиками, не ограничивается водородом и электроном. Фосфорилированная форма какой-либо мембранной фосфопротеинкиназы (E), катализирующей реакцию $\text{АТФ} + \text{E} \rightleftharpoons \text{АДФ} + \text{E} \sim \text{P}$, могла бы переносить $\sim \text{P}$, а ацетилированная форма ацетилпротеинкиназы — ацетильные остатки. Другая возможность состоит в том, что фосфорил переносится в виде комплекса АТФ-белок, а ацетил — $\text{CH}_3\text{CO} \sim \text{KoA}$ (или $\text{CH}_3\text{CO} \sim \text{карнитин}$)-белок.

Итак, рассмотрена возможная роль биологических мембран как структур, вдоль которых осуществляется транспорт веществ посредством латеральной диффузии транспортируемых компонентов. Высказано предположение о существовании особых белков-переносчиков, специализированных на транспорте тех или иных компонентов вдоль мембран.

Второй Московский государственный медицинский институт им. Н. И. Пирогова

Поступило
26 III 1975

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. И. Арчаков, Усп. совр. биол., т. 12, 136 (1971). ² А. И. Арчаков, А. В. Карякин, В. П. Скулачев, ДАН, т. 209, 221 (1973). ³ А. И. Archakov, A. V. Karyakin, V. P. Skulachev, FEBS Letters, v. 39, 239 (1974). ⁴ А. И. Арчаков, А. В. Карякин, В. П. Скулачев, ДАН, т. 217, 1423 (1974). ⁵ P. Strittmatter, M. J. Rogers, L. Spatz, J. Biol. Chem., v. 247, 7488 (1972). ⁶ M. J. Rogers, P. Strittmatter, J. Biol. Chem., v. 249, 895 (1974). ⁷ M. J. Rogers, P. Strittmatter, J. Biol. Chem., v. 249, 5565 (1974). ⁸ L. Spatz, P. Strittmatter, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., v. 68, 1042 (1971). ⁹ D. Adam, M. Delbrück, In: Structural Chemistry and Molecular Biology, San Francisco, Calif., 1968, p. 198. ¹⁰ M. Sumper, H. Träuble, FEBS Letters, v. 30, 29 (1973). ¹¹ A. D. Keith, W. Snipes, Science, v. 183, 666 (1974). ¹² E. Sackman, H. Träuble, J. Am. Chem. Soc., v. 94, 4482 (1972). ¹³ E. Sackman, H. Träuble, J. Am. Chem. Soc., v. 94, 4492 (1972). ¹⁴ А. Ю. Борисов, В. И. Годик, Biochim. et biophys. acta, v. 301, 227 (1973). ¹⁵ В. П. Скулачев, Аккумуляция энергии в клетке, «Наука», 1969. ¹⁶ F. Kuma, Federat. Proc., v. 33, 828 (1974).