

# Зачем организму ионные насосы?

Одним из важнейших условий поддержания нормальной жизнедеятельности нашего организма является бесперебойное функционирование ионных насосов в клетках. Об особенностях работы таких насосов, а также о воздействии на них некоторых лекарств рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии, руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», дважды лауреат Государственной премии Украины



Анатолий Соловьев

— **Когда появилось такое понятие, как «ионный насос»?**

— Пожалуй, следует начать с того, что ионные каналы, о которых мы писали ранее, пропускают ионы в клетку (входящие токи) и из клетки (выходящие токи) по градиенту концентраций, в отличие от ионных насосов, работающих против концентрационных градиентов. Собственно говоря, само существование мембранного потенциала возможно только благодаря работе этих насосов. В 50-х годах прошлого столетия английские исследователи Ричард Кейнс и Алан Ходжкин обнаружили, что при возбуждении нерва катион натрия проникает в клетку и этот процесс сопровождается последующим усилением расхода энергии, а также, что перенос катиона натрия из клетки замедляется, если синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) ингибируется, например, с помощью цианидов. Это дало толчок развитию представлений о ферменте, специальной АТФазе, катализирующей отщепление от АТФ одного или двух остатков фосфорной кислоты с освобождением энергии, используемой в процессах мышечного сокращения, транспорта веществ через мембраны и биосинтеза различных соединений. АТФаза была обнаружена в хлоропластах и мембранах митохондрий, а также в цитоплазматических мембранах бактерий.

В 1957 г. датчанин Йенс Скоу, работая в Орхусском университете над диссертацией, посвященной изучению обезболивающего и токсического механизма действия местных анестетиков, нашел такую разновидность АТФазы, которая активируется катионами натрия и калия (на другие АТФазы эти ионы влияния не оказывали). Так был обнаружен первый ионный насос — фермент, который обеспечивает транспорт ионов через клеточную мембрану против градиента концентраций. Таким образом, Й. Скоу открыл  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу, которая поддерживает баланс ионов натрия и калия в клетке (калия должно быть больше внутри клетки, а натрия — больше снаружи) —  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза переносит ионы  $\text{K}^+$  внутрь клетки, в то время как ионы  $\text{Na}^+$  выбрасываются во внешнюю среду. За это открытие он был удостоен Нобелевской премии.

— **Каковы современные воззрения на работу ионных насосов?**

— Ныне принято полагать, что энергозависимые переносчики ионов, называемые насосами (или, если угодно, помпами), являются ферментами, которые, благодаря своей локализации и ориентации в клеточной мембране, обладают способностью транслоцировать ионы и другие молекулы через центральную пору за счет последовательности конформационных изменений, происходя-

В 1957 г. датчанин Йенс Скоу, работая в Орхусском университете над диссертацией, посвященной изучению обезболивающего и токсического механизма действия местных анестетиков, нашел такую разновидность АТФазы, которая активируется катионами натрия и калия (на другие АТФазы эти ионы влияния не оказывали). Так был обнаружен первый ионный насос — фермент, который обеспечивает транспорт ионов через клеточную мембрану

щих при ферментном гидролизе АТФ. Хотя транспортные АТФазы и называют ионными насосами, от корабельной помпы их отличает то, что они не перекачивают жидкость, а переносят дискретные частицы — ионы.

Такого рода системы активного транспорта обеспечивают перенос ионов против градиента электрохимического потенциала за счет энергии АТФ ( $\text{Na}^+$ -насос плазматических мембран,  $\text{Ca}^{2+}$ -насос мембран саркоплазматического ретикулаума) или энергии окислительно-восстановительных реакций ( $\text{H}^+$ -насос митохондрий, хлоропластов и других энергосопрягающих мембран). Не вызывает сомнений, что активный транспорт  $\text{Na}^+$  в нервных клетках осуществляется  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой, локализованной в плазматических мембранах.

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -зависимая аденозинтрифосфатаза представляет собой мембранный насос с четко установленными характеристиками, действие которого заключается в предотвращении накопления ионов  $\text{Na}^+$  в нервных и мышечных клетках и усилении потери  $\text{K}^+$ , чтобы компенсировать последствия открытия ионных каналов, генерирующих электрическую активность в этих клетках. Как только открывается  $\text{Na}^+$ -канал (формируется потенциал действия),  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза начинает переносить  $\text{Na}^+$  через мембрану во внеклеточную жидкость в обмен на ионы  $\text{K}^+$  из внеклеточной жидкости. Стехиометрия данного насоса характеризуется обменом двух  $\text{Na}^+$  на три  $\text{K}^+$ , следовательно, этот насос является электрогенным. Энергия образуется за счет гидролиза АТФ.

Что касается кальциевых АТФаз, входящих в состав цитоплазматических и внутриклеточных мембран, то они различаются по ряду свойств. Все  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы представляют собой мономерные белки, то есть состоят из единственной полипептидной цепи, но несколько различаются по молекулярной массе. Так, молекулярная масса  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулаума составляет 108 кДа, а плазматической Са-АТФазы — 120 кДа. Лучше всего изучена  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза саркоплазматического ретикулаума поперечнополосатых мышц.

— **Что может служить причиной недостаточно эффективной работы Са-АТФазы и чем это чревато?**

— У пациентов с артериальной гипертензией, например, снижена активность кальциевых АТФаз в гладких мышцах стенок кровеносных сосудов, что приводит к повышению содержания внутриклеточного кальция. Поскольку ионы  $\text{Ca}^{2+}$  запускают

# Троксерутин -Дарниця

Легкість  
кожного кроку  
без варикозу!

- Зменшення болю
- Ангіопротекторна дія
- Поліпшення станів, пов'язаних із венозною недостатністю

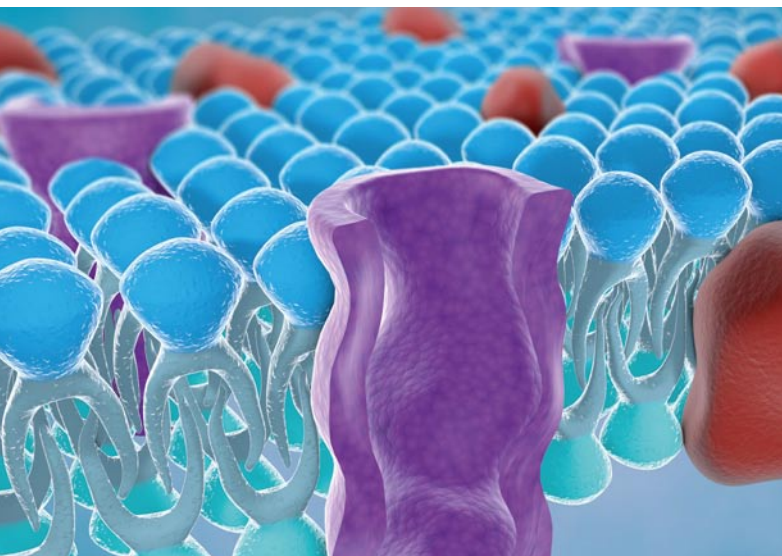


ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/4933/01/01 від 26.10.2011. Відпускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб. Зберігати у недоступному для дітей місці





**Превращение Ca-АТФазы из помпы в канал предопределено ее структурой. Подобно велосипедному насосу, Ca-АТФаза состоит из трубки, поршня и клапанов. Трубка — это ионный канал, состоящий из сравнительно небольшого фрагмента полипептидной цепи, который удалось отделить от остальной части АТФазы путем обработки фермента протеазами**

механизм мышечного сокращения, тонус сосудистой стенки усиливается, что приводит к повышению артериального давления в организме.

В числе причин поражения Ca-АТФазы при артериальной гипертензии называют активацию процессов с участием свободных радикалов. Действительно, в модельных опытах с изолированными везикулами саркоплазматического ретикулама было обнаружено, что Ca-АТФаза очень чувствительна к перекисному окислению липидов, при котором происходит окисление SH-групп, входящих в активный центр фермента. Мало того, что «подпорченная» таким образом Ca-АТФаза перестает «качать» ионы кальция, из насоса она превращается в канал для кальция, через который эти ионы начинают переноситься не из цитозоля в ретикулум, как полагается, а, наоборот, из ретикулама, где их концентрация выше, в миоплазму, где их концентрация ниже.

Превращение Ca-АТФазы из помпы в канал предопределено ее структурой. Подобно велосипедному насосу, Ca-АТФаза состоит из трубки, поршня и клапанов. Трубка — это ионный канал, состоящий из сравнительно небольшого фрагмента полипептидной цепи, который удалось отделить от остальной части АТФазы путем обработки фермента протеазами, выделить и очистить. При встраивании этих фрагментов в липосомы их мембраны становятся проницаемыми для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . При перекисном окислении липидов, окружающих АТФазу, ее поршень и клапаны, по-видимому, ломаются, и ионы кальция начинают беспрепятственно течь по трубке в сторону более низкой концентрации.

Подобного типа повреждения кальциевых насосов происходят нередко. Хорошо известна роль свободных радикалов в развитии большого количества так называемых дегенеративных болезней, включая рак, многие интоксикации, болезни, связанные с атеросклерозом и иммунными нарушениями. Во многих случаях повреждение Ca-АТФаз свободными радикалами может играть не последнюю роль в формировании и развитии заболевания.

**— Можно ли воздействовать на работу ионных насосов с помощью ЛС?**

— Да, можно. Так, например,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза является молекулярной мишенью для очень важных препаратов, применяемых в целях восстановления насосной функции сердца при лечении пациентов с сердечной недостаточностью (получается, что один насос нужно заблокировать, чтобы усилить работу другого). Это так называемые кардиотоники, например, препараты наперстянки (строфантин G, убаин), которые ингибируют  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу и

приводят к накоплению ионов натрия в клетках, что, в свою очередь, вызывает деполяризацию мембран и вход ионов кальция. Применение таких средств в качестве ЛС повышает активность сердечной мышцы. Плохо то, что данные соединения весьма токсичны и имеют массу побочных эффектов, главным образом именно из-за перегрузки клетки ионами кальция. Мы уже много раз писали о необходимости создания так называемых истинных кардиотоников, которые действуют благодаря усилению сродства миофиламента к ионам кальция, а не за счет повышения его внутриклеточной концентрации. Кстати, существуют данные о том, что организм сам способен синтезировать некое убаин-подобное вещество. Остается только научиться влиять на его синтез.

В организме содержится большое количество ферментов, каждый из которых является потенциальной молекулярной мишенью для ЛС, которые могут либо имитировать натуральный субстрат фермента (связывание с субстратом активного центра фермента), либо связываться с аллостерическим центром. Обычно такое молекулярное действие приводит к снижению активности фермента. Ингибирование фермента имеет характеристики, сходные с рецепторным антагонизмом. ЛС, которые связываются с ферментом в связывающем центре, обычно являются конкурентными ингибиторами (по аналогии с конкурентными антагонистами — препаратами, связывающимися конкурентным образом с рецепторами). Однако другие ЛС связываются в иных центрах. Это может приводить к подавлению фермента через аллостерические механизмы или посредством разрыва его биохимической целостности, что соответствует неконкурентоспособному и неконкурентному рецепторному антагонизму.

**— Каких результатов, по вашему мнению, можно ожидать от дальнейшего изучения ионных насосов?**

— Ферменты, являющиеся ионными насосами, представляют собой чрезвычайно сложные белковые образования. Несмотря на впечатляющие успехи в их изучении, полного понимания как строения, так и механизмов действия данных ферментов до настоящего времени не существует. Поэтому дальнейшее исследование этих непростых объектов, которое осуществляется фундаментальной наукой, рано или поздно приведет к получению новых фактов об их функционировании, что, безусловно, будет использовано для разработки как новых ЛС, так и новых технологий лечения многих заболеваний.

**Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук**