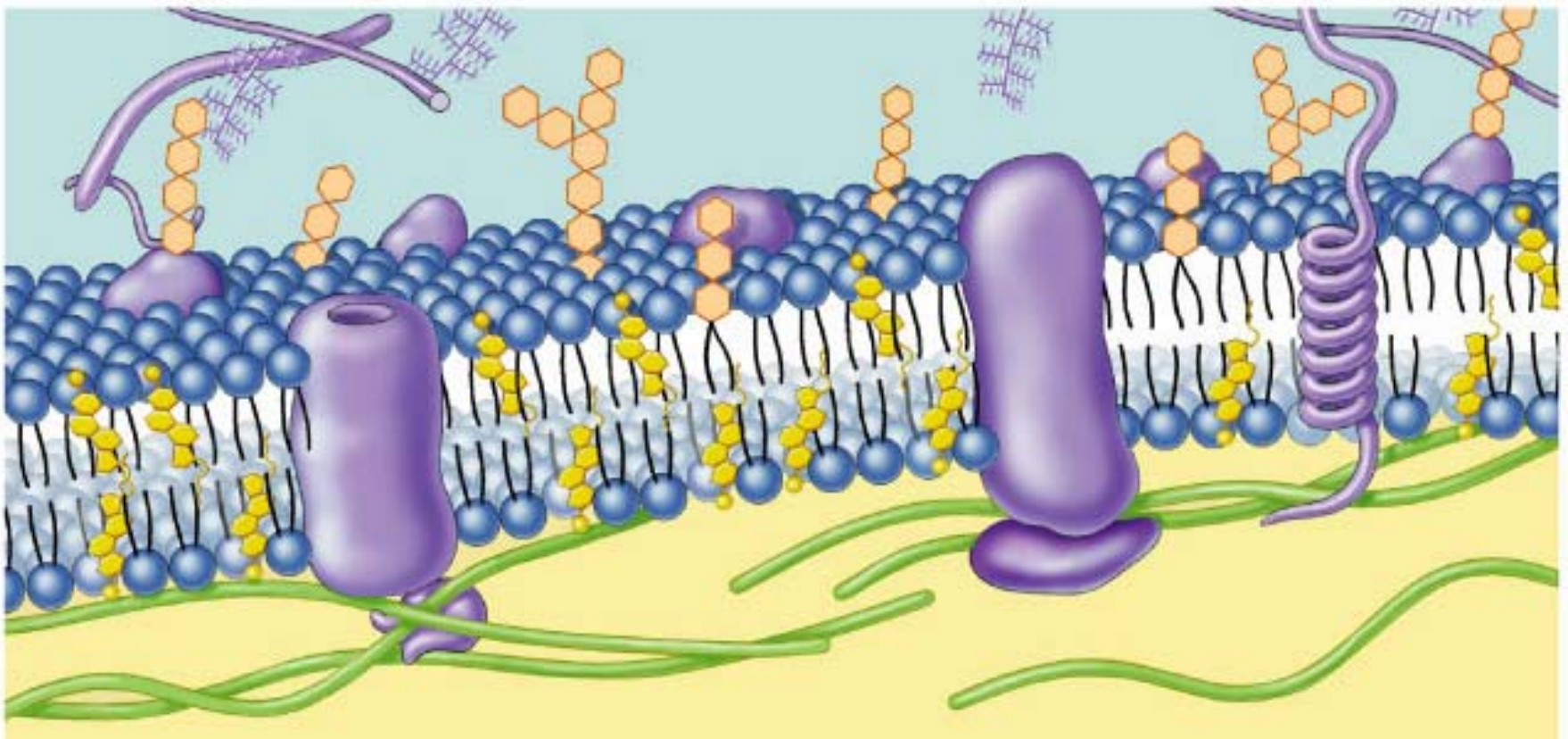
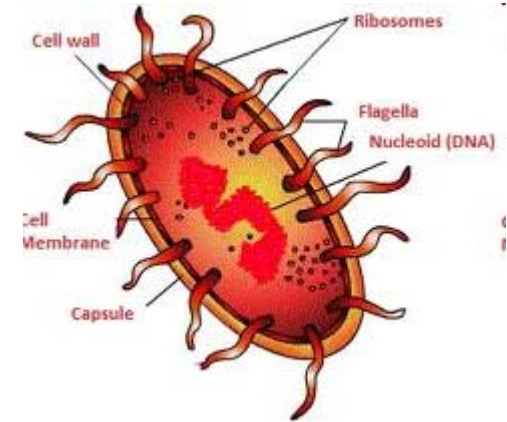
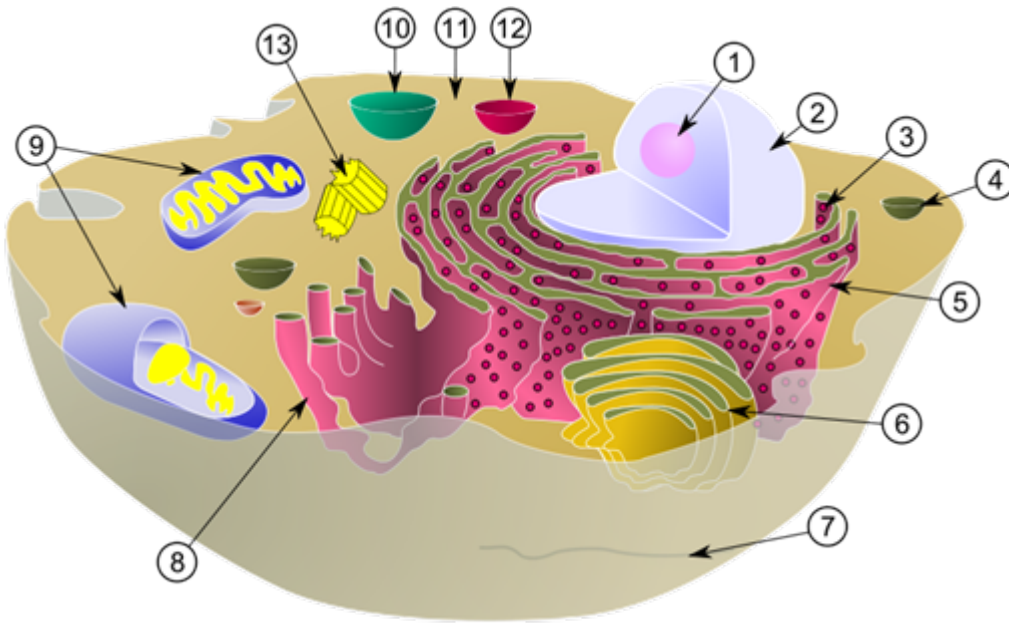


Biomembránok, membránon keresztüli transzport

SZTE ÁOK Biokémiai I.



Sejtmembrán és sejtorganelum-membránok - kompartmentek



- 1-2. sejtmagvacská - sejtmag nucleus
 3-5. riboszóma, rER
 4. vezikulum
 6. Golgi-apparatus
 (7. sejtmembrán alatti citoszkeleton)
 8. sER
 9. mitokondriumok
 10. vezikulum
 11. citoplazna
 12. lizoszóma
 (13. centriolum)

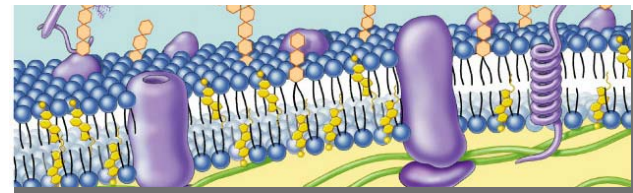
- az eukarióta sejt száraz tömegének 80%-a biomembrán
- szelekciós előny a prokariótákkal szemben az evolúció során

--- **kompartmentalizáció jelentősége**

- egységes vastagság: 6-10 nm
(kivéve: sejtmagm., mitokondrium m.)
- egységes összetétel: *„unit membrane”*

- lipidek (40-60 %)
- fehérjék (60-40 %)
- szénhidrátok (2-10 %) és víz (!)

Biomembránok **funkciói** (A)



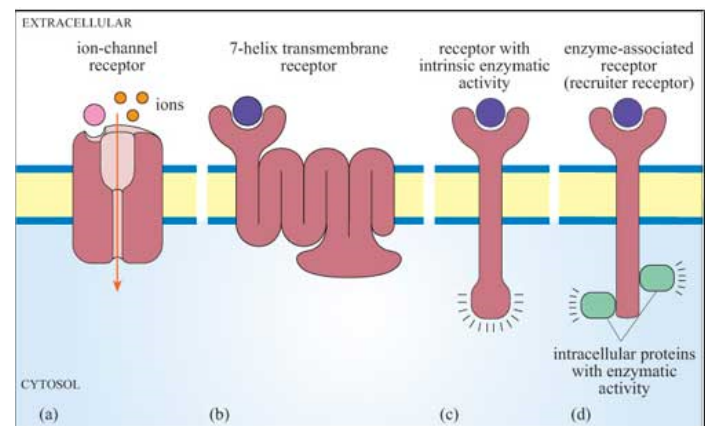
- **szemipermeábilis hártya** (közel impermeábilis)
 - elválasztó membrán
(permeabilitás: pl. SCFA, szteroid hormonok)
 - **szelektív (szabályozott) transzport (transzporterek)**
- **szabályozott információáramlás/kommunikáció**
 - **anyagcsere hatások:**
 - szolubilis ligandok receptorai /sejtmembrán/
(hormonok, GF-k, neurotranszmitterek – metabotróp receptorok)
jelátvitelben résztvevő membránfehérjék (pl. G fehérjék)
 - **ingerlékenység:**
(ionotróp neurotranszmitter receptorok; ioncsatornák, ionpumpák)
 - **adhéziós receptorok** /sejtmembrán - citoskeleton/
(sejt-sejt adhézió, sejt-ECM adhézió)
 - **antigenitás („énazonosság”) közvetítése** /sejtmembrán/
- **enzimfunkció**
 - anyagcsere enzimek (pl. sER – koleszterin szintézis egyes lépései)
 - részvétel jelátvitelben (pl. PLA2, PLC – sejtmembrán)
 - energiatermelés (mitokondrium)
 - speciális sejtek: NADPH oxidáz (légzési robbanás)

Biomembránok funkciói (B) endo- és exocitózis, fagocitózis

- Endo-, exocitózis; fagocitózis, pinocitózis
- Receptor mediált endocitózis (pl. LDL-R; burkolt vezikulum, klatrin)
- sejtpolaritás, sejtalak, sejtmotilitás: kemotaxis, sejtosztódás, sejtfúzió

Sejtmembránfehérje funkciók

- transzporter
- enzim
- receptor
(ionotrop, 7-TM, Tyr-kináz, enzim-asszociált R)
- antigén
- sejt-sejt adhézió
- citoszkeleton kapcsoló



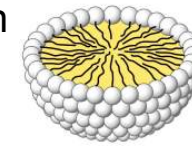
Membránlipidek:

1. Foszfolipidek kettős rétege:

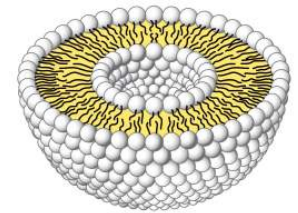
Foszfoglicerid fajták: *foszfatidil-kolin*, *-etanolamin*, *-szerin*, *-inozitol* (és *kardiolipin*)
poláros csoportok (vízköpeny): foszfát, N-tart. csoport vagy cukor (inozitol),
/glicerin/

Foszfolipid kettősréteg vagy micellák- liposzómák

- kialakulás vizes közegben: spontán, szabadenergia minimumon
- **önzáró rétegek** (lyuk energetikailag kedvezőtlen)
- **tömött rétegek**: víz „kiszorítása” az apoláros lipidkörnyezetből
- **mobilis, nem rigid rendszer**
- **gyenge kötőerők**:
 - „hidrofób kölcsönhatás”
 - elektrosztatikus kölcsönhatások
 - H hidak
 - van der Waals erők
- micellák jelentősége:
 - pl. zsíremésztés: epesavas micellák
 - gyógyszerbevétel



Micelle



Liposome

Figure 10-4c
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

2. Szfangolipidek

Alapváz: Szfingozin, ceramid -> szfingomielin; A cerebrozid, A gangliozid (glükolipidek)

3. Koleszterin

- **poláros 3-OH csoport**: a foszfolipidek poláros csoportjához kapcsolódik
- **apoláros gyűrű és lánc**: a foszfolipidek zsírsav oldalláncaihoz kapcs.
- a membránban jellemzően **nem észterezett koleszterin** található
(*koleszterin felvétele membránból: HDL!*)

Lipid-horgonyzott membránfehérjék

Kovalens kapcsolódás (horgonyzás) típusai:

A/ **zsírsav acil csoport** – N-terminális Gly
(pl. /C14 telített/ mirisztiláció: Ras (p21))

B/ **preniláció** :
farnezil vagy geranil kapcsolódása -
C-terminálishoz vagy Cys-hez
(pl. Ras, Rab – kis G fehérjék)

C/ **GPI- horgonyzás:**
**membrán glikozil-foszfatidilinozitolon,
cukrokon, és foszfoetanolaminon át**
C-terminálishoz
(pl. acetilkolinészteráz)

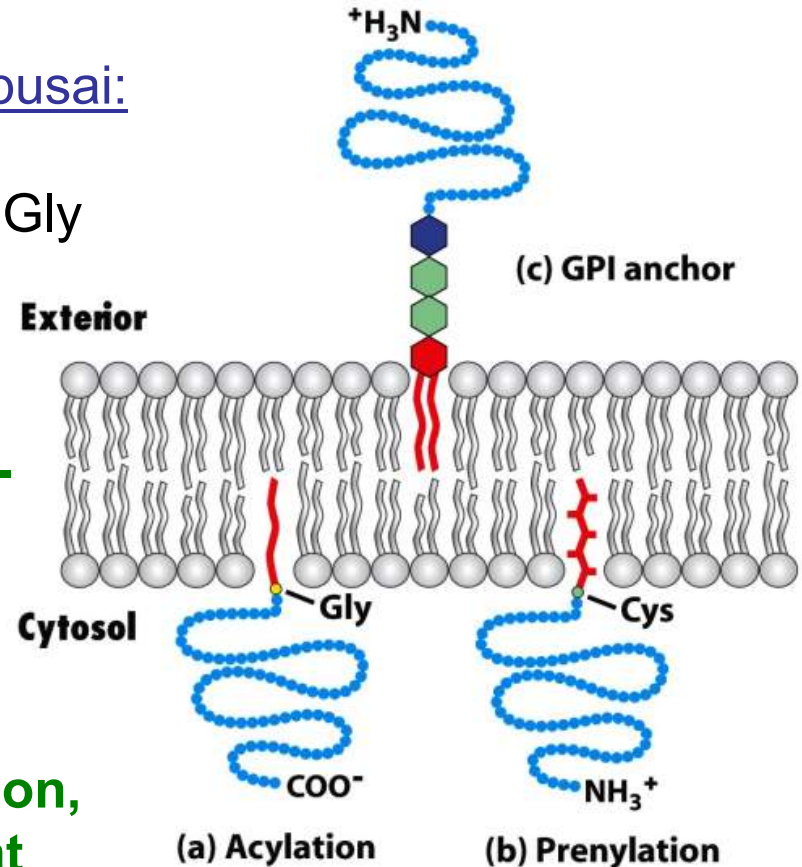


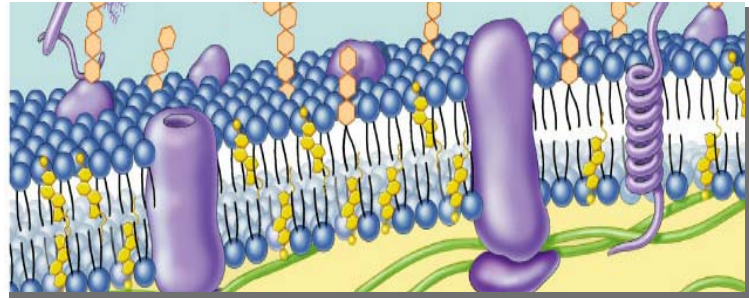
Figure 10-19
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Biomembránok szerkezete: **mozaik jelleg**

(folyékony mozaik modell)

- **fehérje és lipid dinamikus mozaik szerkezete**

- fehérjék elhelyezkedése:



- **integráns (intrinsic) membránfehérjék (főleg glükoproteinek)**

- transzmembrán régió/domén: apoláros, globuláris középső α -helikális szerkezet (25 aminosav elég) vagy többszörös β -kanyarok (hidrofób aminosavak: Ala, Val, Leu, Ile)
- a membrán belsejében kölcsönhatás a zsírsav láncokkal
- erős kezeléssel vonhatók ki (pl. detergenssekkel, szerves oldószerekkel, amelyekkel a membránt tönkretesszük)

- **perifériás (extrinsic) membránfehérjék**

- vízben oldékonyak
- integráns m.fehérjékhez vagy lipidekhez elektrosztatikus kölcsönhatással rögzülnek

- **lipid-horgonyzott perifériás membránfehérjék**

- kovalensen kötődnek a membránlipidekhez

Biomembránok szerkezete: **membrán aszimmetria**

➤ a két réteg összetétele nem azonos

- eltérő perifériás membránfehérjék, eltérő kötődések
- eltérő integráns membránfehérje domének
- a eltérő glikoziláltság (sejtmembrán, ER, Golgi)
- eltérő lipidösszetétel

➤ **foszfolipid aszimmetria**

- **külső réteg:**

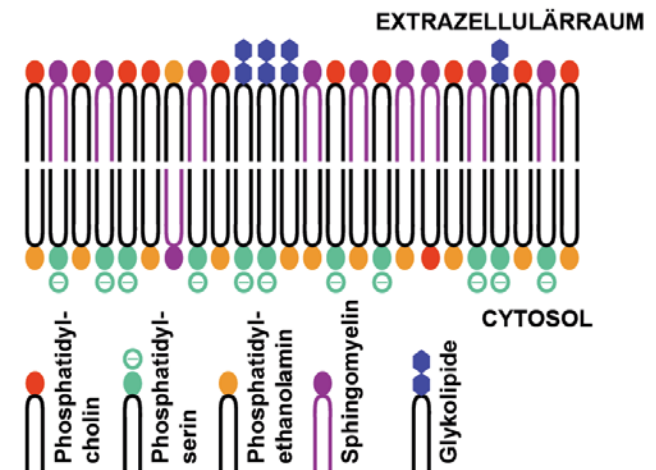
**foszfatidilkolin, szfingomyelin
(+ töltés)**

- **belső réteg:**

**foszfatidiletanolamin,
-szerin, -inozitol**

aszimmetria megváltozása:

- ❖ trombocita aktiválódás
- ❖ apoptózis (foszfatidilszerin a külső felszínen)

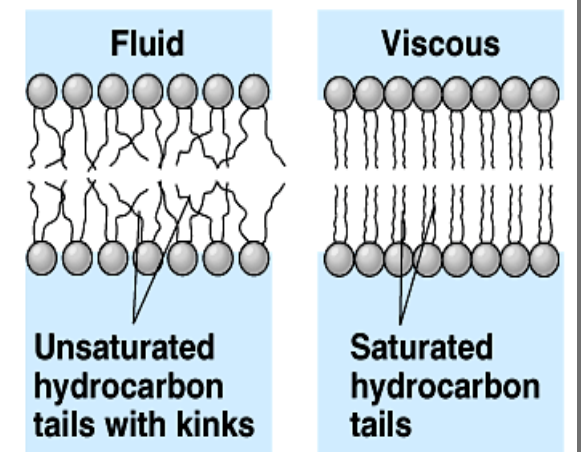


Biomembránok szerkezete: **folyékony jelleg**

- folyékonyág foka testhőmérsékleten: mint olívaolaj
- folyékonyág mértéke befolyásolja a membránfehérjék működését

- **befolyásoló tényezők:**

- zsírsavláncok hossza (hossz: viszkozitás \uparrow)
- telített zsírsavak aránya (viszkozitás \uparrow)
/van der Waals kölcsönhatások – „tömöttebb” membrán/
- telítetlenség foka, transz-cisz konfiguráció (transz: viszkozitás \uparrow)
/hideg-adaptáció: több telítetlen zsírsav/
- koleszterin előfordulási aránya (testhőm: viszkozitás \uparrow)
/szterikusan gátolja a zsírsavláncok mozgását,
kölcsönhatás velük/
/eukariótákra jellemző
- hőmérséklet
emelése: lassú fázisátalakulás
viszkózus „gél”---- „folyékony”
/fokozott zsírsavláncmotilitás/

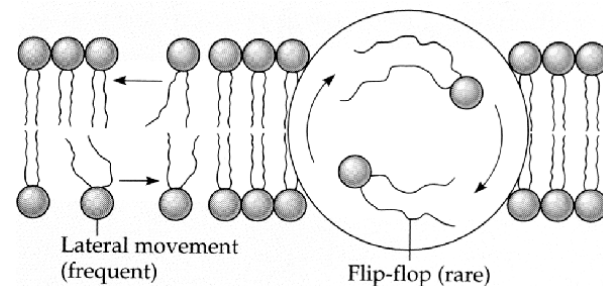


Biomembránok dinamizmusa:

1. lipidmozgások a membránban

Foszfolipidek

- zsírsav oldalláncok elmozdulása (rezgés)
- **rotáció** (tengely körül)
- **laterális diffúzió** (a membrán síkjában)
/átlag: $2\mu/s$ /
- **flip-flop** (a membrán egyik rétegéből a másikba)
/ez energetikailag nem kedvező/
/egy lecitin molekula több óra alatt 1x jut át!
/ 10^9 x lassabb, mint az előző mozgás/



2. fehérjemozgások a membránban

- **rotáció** (tengely körül)
- **laterális diffúzió** – nagy különbség az egyes fehérjék között
pl. nagyfokban mozgékony: rodopszin (DHA!)
közepes mozgékony: adhéziós receptorok
(capping, clustering: receptorok csoportosulása – aktin-citoszkeleton segítségével)

Mikrodomének a membránban

speciális lipidkörnyezetek fehérjék körül

- „**bulk lipid**” – átlagos membránlipid összetétel

VS

- „**annuláris lipid**” – az integráns membránfehérjét körülvevő, rel. állandó „lipidgyűrű”

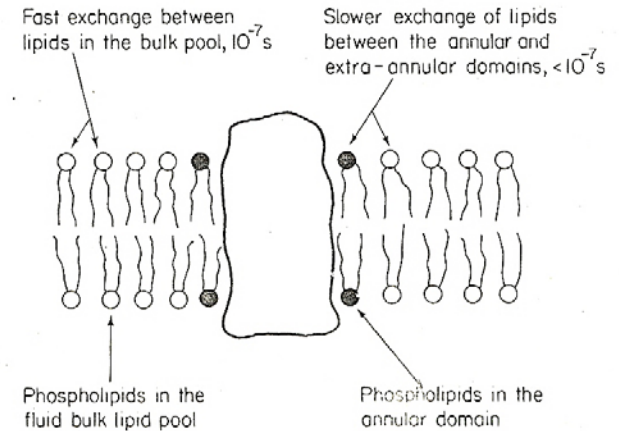


Figure 3.1 Annular and bulk lipid domains. The immediate ring of lipids that provide the interface between the protein and the bulk lipid pool has been termed the annular lipid domain. By virtue of the interaction of annular lipid with the protein, the rate of exchange of annular lipid with lipid in the bulk lipid pool is rather slower than the exchange between adjacent lipids within the bulk lipid pool

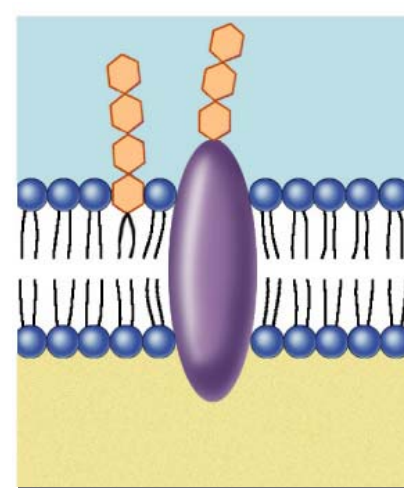
Mikrodomének a membránban: lipidraftok (tutajok)

- lipidkomponensek: koleszterin és szfingomielin
- sokfajta sejtmembránreceptort, jelátvivő fehérjét tartalmazhatnak → jelátvivő komplexek
- bizonyítás: hisztokémiai jelöléssel kolokalizáció kimutatása

Membránszénhidrátok: glükokalix

PI. ABO vércsoport

- alapvető szerep az antigenitásban
/immunrendszer működésének alapja
/malignus tu. sejtek és elhalt/apoptotikus sejtek felszínén megváltozik!
- alapvető szerep a sejtadhézióban
és a receptorfunkcióban
- alapvető szerep az embriogenezisben
- az oligoszacharidok hordozói:
 - glükoproteinek
(O- és N-glikozidos kapcs.)
 - glükolipidek



Az oligoszacharid-szekvencia nagyfokban specifikus lehet.

Membrán Transzport: Csatornák és karrier (hordozó) fehérjék

Passzív Transzport

Passzív transzport olyan membránon keresztüli transzport, mely

- energiát nem igényel
- a molekulák a **koncentráció grádiens** irányában transzportálódnak

A passzív diffúziót befolyásoló tényezők:

- Koncentráció grádiens
- Molekulák lipidoldékonysága
- Molekulák mérete
- Molekulák töltése

Egyszerű Passzív Diffúzió a biológiai membránokon keresztül:

- víz
- Kis lipidoldékony anyagok
- Gázok
- Koleszterin, zsírsavak

Szelektív permeabilitás: integráns membránfehérjék teszik lehetővé a szelektivitást a membránon átjutó anyagokra.

Csatorna fehérjék poláros belső felszínt képezve biztosítják az átjutást.

Karrier proteinek megkötik a specifikus molekulát és elősegítik átjutását a membránon.

Karrier proteinek segítségével:

Facilitált diffúzió anyagmozgatás a magas koncentrációjú hely felől az alacsony koncentrációjú hely irányába

-specifikus

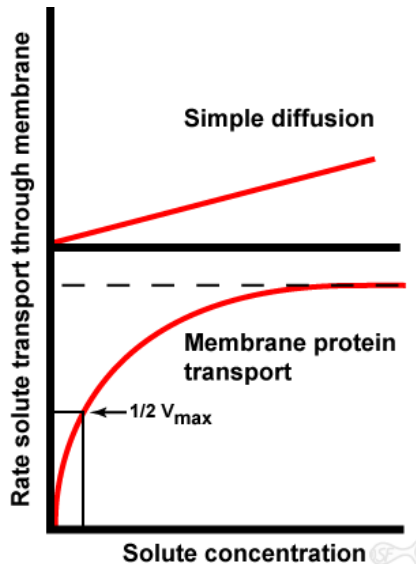
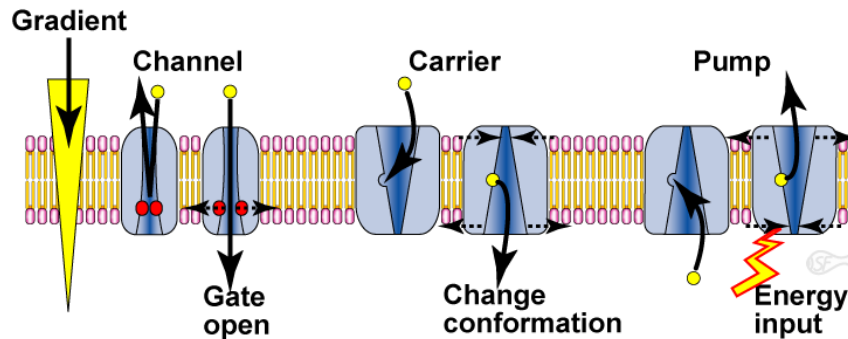
-passzív

-telíthető, abban az esetben ha minden csatornaféhrje ligandot köt

Membrán protein transzporter típusok

Csatornák: elősegítik a diffúziót egy vizes, poláris póruson keresztül, mely konformáció változást indukál és nyitja a csatornát

Karrierek: egy részük facilitált diffúziót tesz lehetővé cc. gradiens irányában, más részük pumpaként működve energiát használ és a cc. gradiens ellenében szállít



- **Egyszerű diffúzió**
 - Limitált mennyiségű molekula transzportálható így
 - Lassú, lineáris kinetikát mutat
- **Membrán transzport**
 - Nem limitált
 - Specifikus a szállítandó molekulára
 - Gyors, telítési kinetikát mutat

Aktív Transzport

- energiát igényel – ATP direkt vagy indirekt felhasználásával jár
- a molekulák koncentráció grádiens ellenében mozognak
- karrier proteinek igényel a működéséhez

karrier proteinek csoportosítása:

- uniporterek** – egy molekula egy időben
- szimporterek** – két molekula egy irányba
- antiporterek** – két molekula ellentétes irányba

Másodlagos aktív transzport

Kapcsolt transzport

- másik transzport energiáját használja fel az egyik anyag koncentráció grádiens ellenében történő transzportjához
- a szimporter vagy antiporter mechanizmus
 - glükóz-Na⁺ szimporter (**cholera!!**)
 - Na-H antiporter (ic. pH szabályozás)
 - Na-Ca antiporter

Karrier fehérjék csoportosítása:

1. Uniport (facilitált diffúzió) egy anyag egyirányú transzportja

pl. **GLUT1** glükóz transzporter

Ionofór **valinomycin**

2. Szimport (kotranszport) esetén a karrier két szubsztrátot köt egyidőben és együtt juttatja őket a membrán másik oldalára

A két molekula transzportja **szükségszerűen kapcsolt**.

Az egyik molekula gradiens irányú transzportja (ion) lehetővé teszi a másik molekula gradiens ellenében történő transzportját: **másodlagos aktív transzport**.

Pl. ♦ **glükóz-Na⁺ szimport**, epitelsejtek plazma membránjában

♦ bakteriális **laktóz permeáz**, egy **H⁺ szimport** karrier.

3. Antiport (cseretranszport) ellentétes irányban végzi két molekula transzportját (pl. Band3 – vvt Cl⁻/HCO₃⁻)

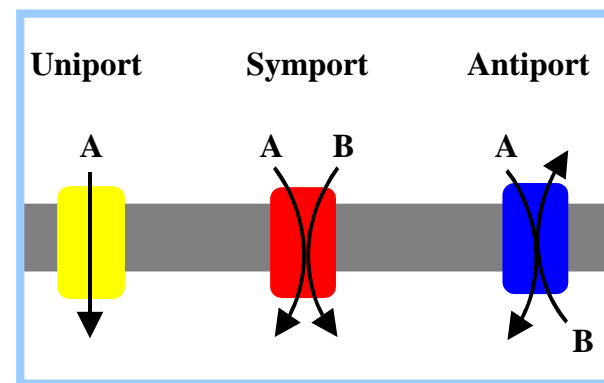
♦ Az antiporterek "ping pong" kinetikát mutatnak.

A szubsztrát 1 kötődik és transzportálódik

A szubsztrát 2 kötődik és transzportálódik az ellentétes irányban

Cseretranszport történhet kizárólag

A karrier fehérje konformációváltozása nem történhet meg a szubsztrát bekötődése nélkül



Pumpák

F-típusú H⁺-ATPázok

belső mitokondriális membrán

- a proton-pumpáló elektrontranszport-láncok a redoxpotenciált használva pmf-t állítanak elő
- a pmf hajtja a H⁺ áramlást az F-típusú ATPázon keresztül → ATP szintetizálódik

P-típusú H⁺-ATPázok

gomba PM H⁺-ATPáz

növény PM H⁺-ATPáz

Na⁺ / K⁺ ATPáz (állati sejtek): 3 Na⁺ iont kipumpál & 2 K⁺ iont bepumpál; Na⁺ & K⁺ sejt membrán gradiens szabályozása

Ca²⁺-ATPázok (növény és állat PM és endomembránok): Ca²⁺-ot pumpálnak ki a citoszolból (pl. SERCA)

H⁺ / K⁺ cserélő ATPáz (emlős gyomor mucosa réteg): H⁺-t pumpál a gyomor lumenébe (pH=0,8)

Közös tulajdonságok:

- ortovanadáttal (H₂VO₄⁻) való gátolhatóság
- domén struktúra azonossága (főleg az ATP-kötő domén konzervált a különböző pumpák között)

V-típusú H⁺-ATPázok (tonoplaszt, ER, Golgi, burkolt vezikulumok membránja)

Funkciója: a vakuoláris tér savanyítása kb. pH 5,5-ös értékre (tonoplaszt, ER, Golgi, burkolt vezikulumok membránja)

nemcsak a hordozók számára energizálja a membránt, de sok vakuoláris enzim (proteázok, glükozidázok, foszfatázok, nukleotidázok) pH optimuma savas

Vakuoláris proton pirofoszfatáz (H⁺-PPáz)

ABC-típusú pumpák: ATP binding cassette (pl. MDR1, CFTR)

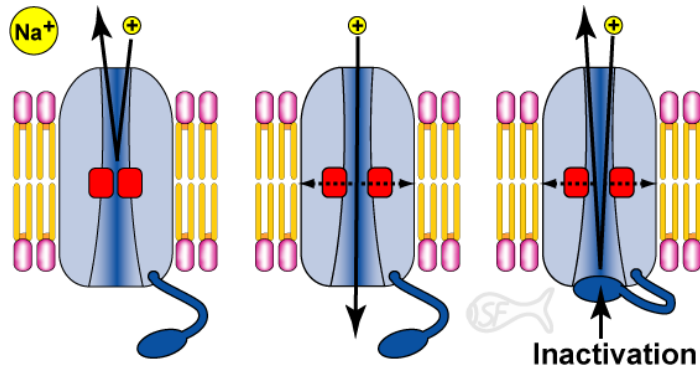
Az amfipatikus molekulák vakuoláris membránon való átjutását katalizálják

pl. flavonoidok, antocianinok, a klorofill lebontási melléktermékei, xenobiotikumok (herbicidek).

Ioncsatornák

- Változó mértékben szelektívek az ionokra nézve (a specificitást az ion mérete és töltése határozza meg)
1. Kapu mechanizmussal működő csatorna (nyitott és zárt állapot változik)
- Ligand-vezérelt: a ligand receptorhoz kapcsolódása a csatorna konformációváltozásához vezet
 - Feszültségfüggő: a membrán két oldala közötti feszültség változására
 - Mechanikai: belső fül szőrsejtjei
 - Egyéb

Több ioncsatorna más, eltérő úton inaktiválódik.



2. Szivárgó csatorna (mindig nyitva van): pl. K⁺-csatorna, amelyen keresztül a K⁺ elhagyja a sejtet

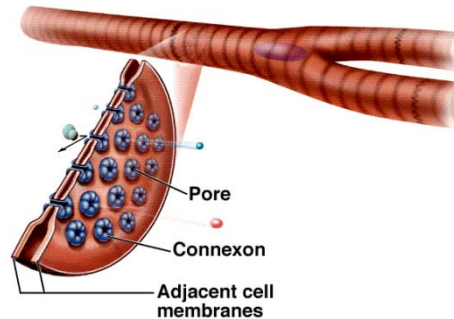
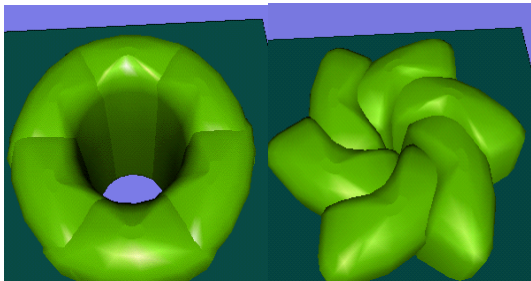
Porinok

- pórust képeznek a membránban, amelyen keresztül különböző specifikus molekulák passzív diffúzióval átjuthatnak a membránon
- Gram– és Gram+ baktériumokban
mitokondriumban
kloroplasztban található

Junkciók

- Adhéziós junkció
- Tight junction. Sejtek közötti szoros kapcsolat, amely megakadályozza a sejtek közötti passzív diffúziót
- Gap junction: sejtek közötti kommunikációs csatorna

Gap junction szerkezete



- embriogenezis-morfogenezis
- szívkontrakciók szinkronizálása
- sejt proliferáció és differenciáció szabályozása (tumor szupresszió)
- avaszkuláris szövetek tápanyagellátása (szemlencse)