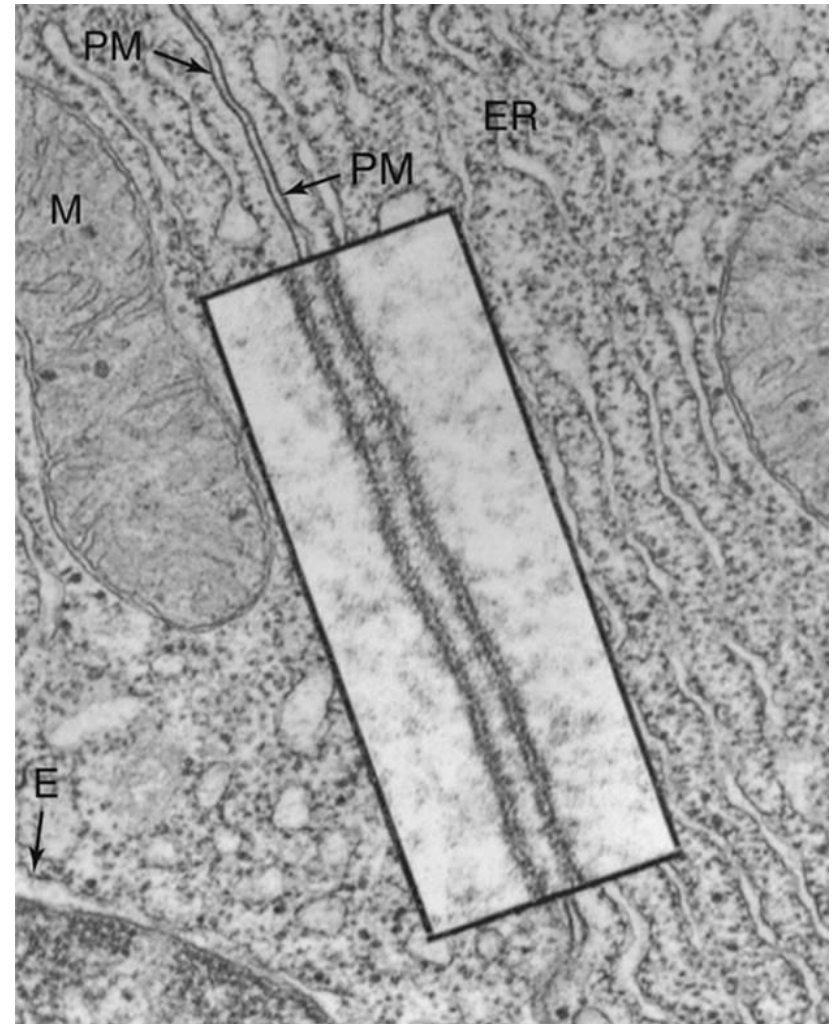


Budowa błon biologicznych

Transport przez błony

SEMINARIA Z CYTOFIZJOLOGII
dla studentów medycyny, weterynarii i
biologii
red. prof. J. Kawiak i prof. M. Zabel
rozdział 6

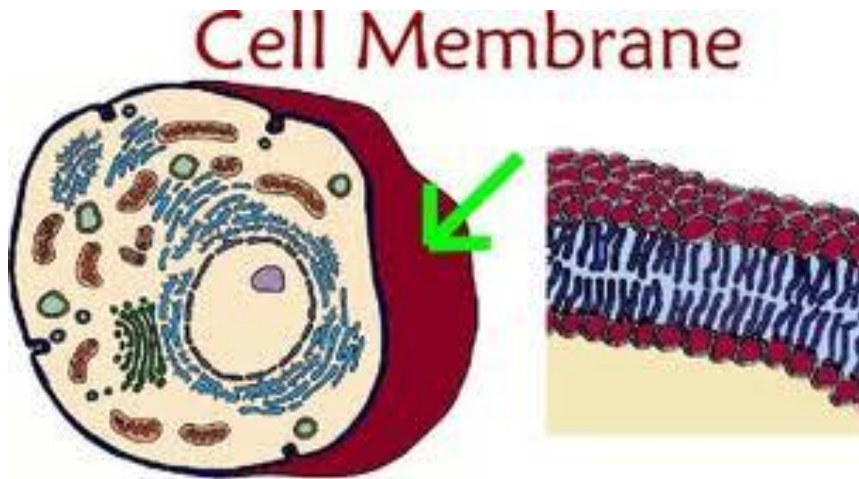


<https://doctorlib.info/physiology/medical/3.html>

Błony biologiczne w komórkach eukariotycznych

Błona komórkowa

Błony wewnątrzkomórkowe



Siateczka śródplazmatyczna

Aparat Golgiego

Lizosomy

Peroksosomy

Endosomy

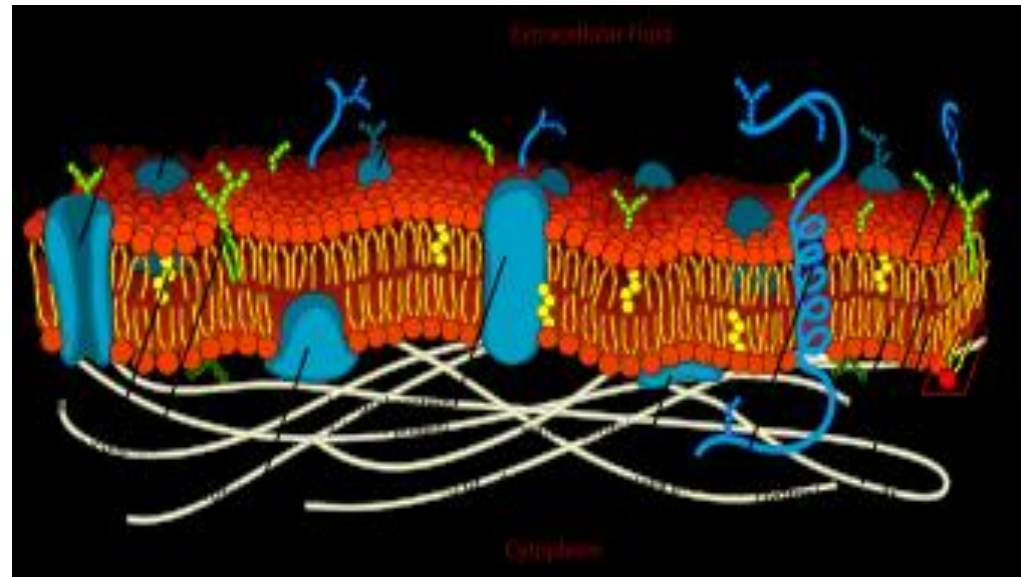
Pęcherzyki transportowe

Otoczka jądrowa

Błony mitochondrialne

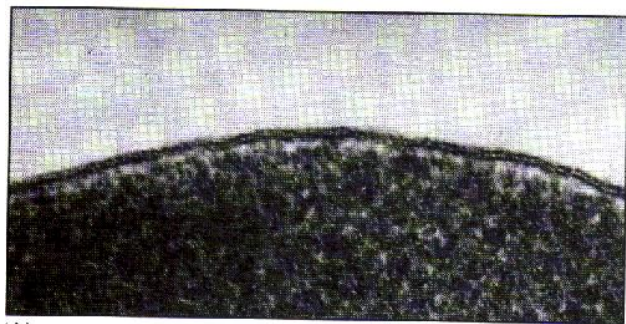
Błona biologiczna - inaczej biomembrana, kompleks białkowo-lipidowy będący jedną z podstawowych struktur budowy komórki

- Oddzielenie wnętrza komórki od środowiska
- Transport cząsteczek do i z komórki
- Wytwarzanie i gromadzenie energii
- Oddziaływania komórka-komórka, komórka -macierz
- Wytwarzanie różnicy stężeń
- Transmisja sygnałów
- Transdukcja sygnałów
- Utworzenie przedziałów wewnątrzkomórkowych
- Transport wewnątrzkomórkowy

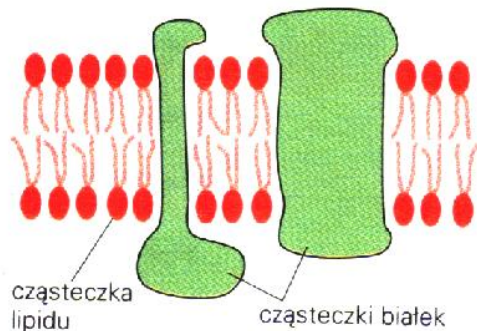


Schemat ogólnej budowy błony biologicznej

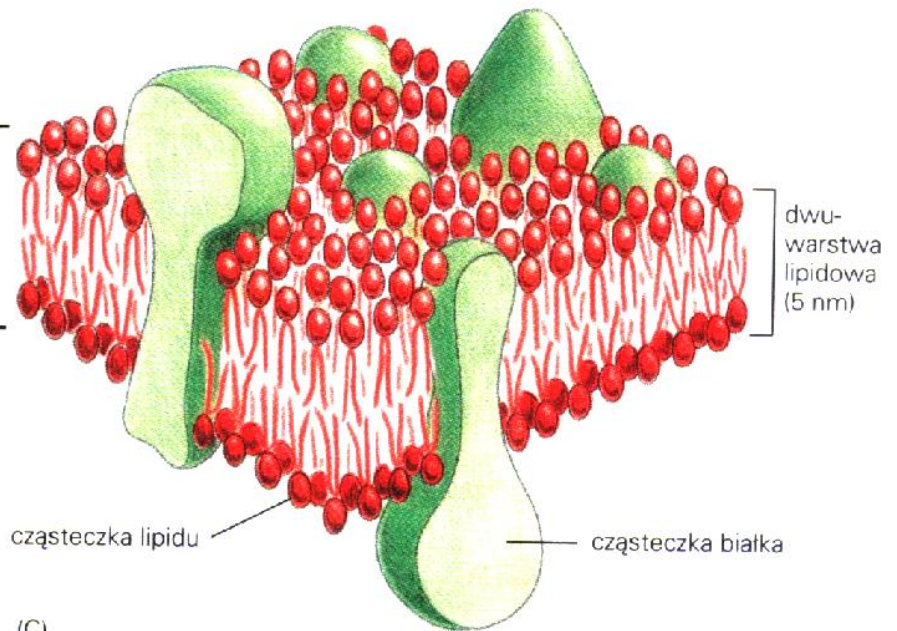
Model płynnej mozaiki



(A)



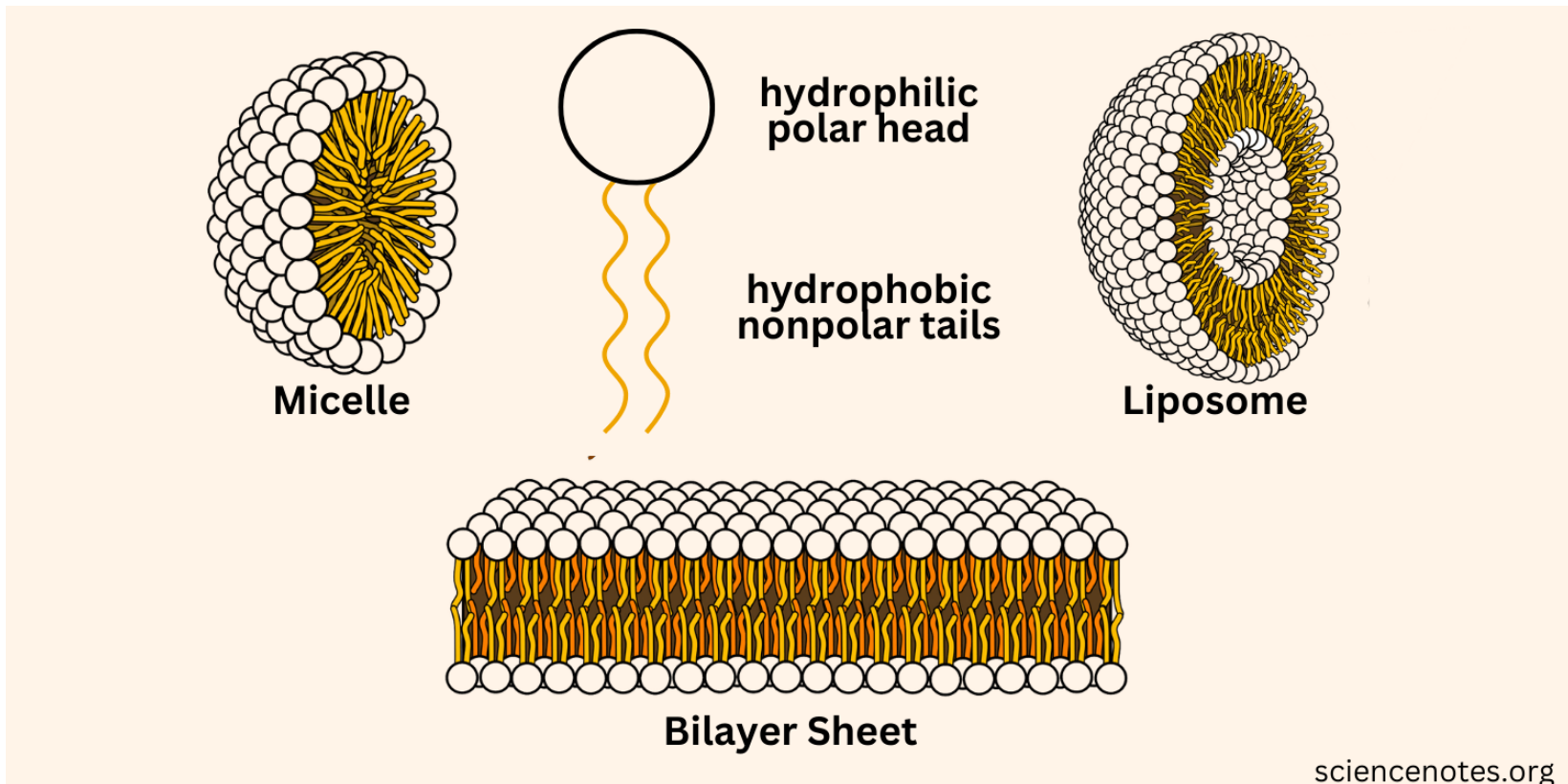
(B)



(C)

PŁYNNOŚĆ, ASYMETRIA, PÓŁPRZEPUSZCZALNOŚĆ

Charakterystyczną budowę błony zapewnia amfipatyczność cząsteczek **lipidów** - zbudowane są z niepolarnego ogona węglowodorowego oraz polarnej głowy, dzięki czemu lipidy układają się w **dwuwarstwę** lub sferyczne pęcherzyki (liposomy, micelle).



Lipidy błon komórkowych

Fosfolipidy

Estry glicerolu lub sfingozyny

Fosfatydylocholina (lecytyna)

Fosfatydyloseryna

Fosfatydyloetanoloamina

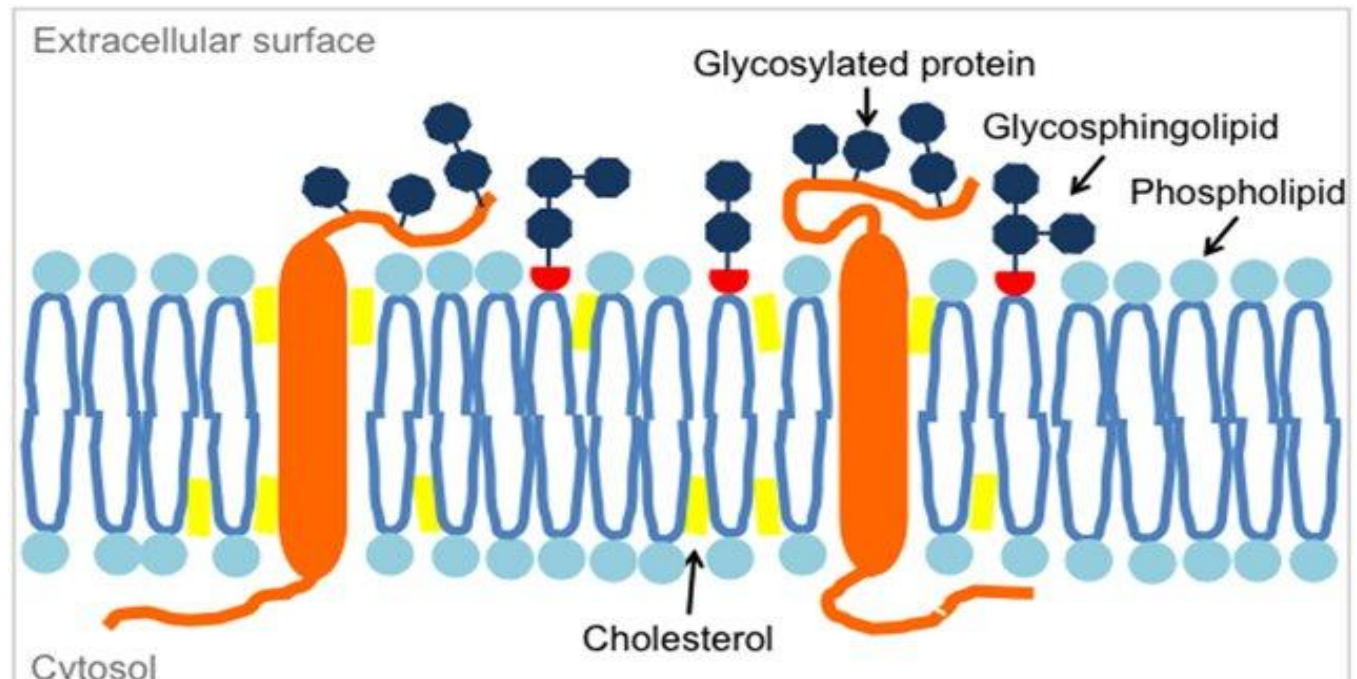
Fosfatydyloinozytol

Sfingomielina

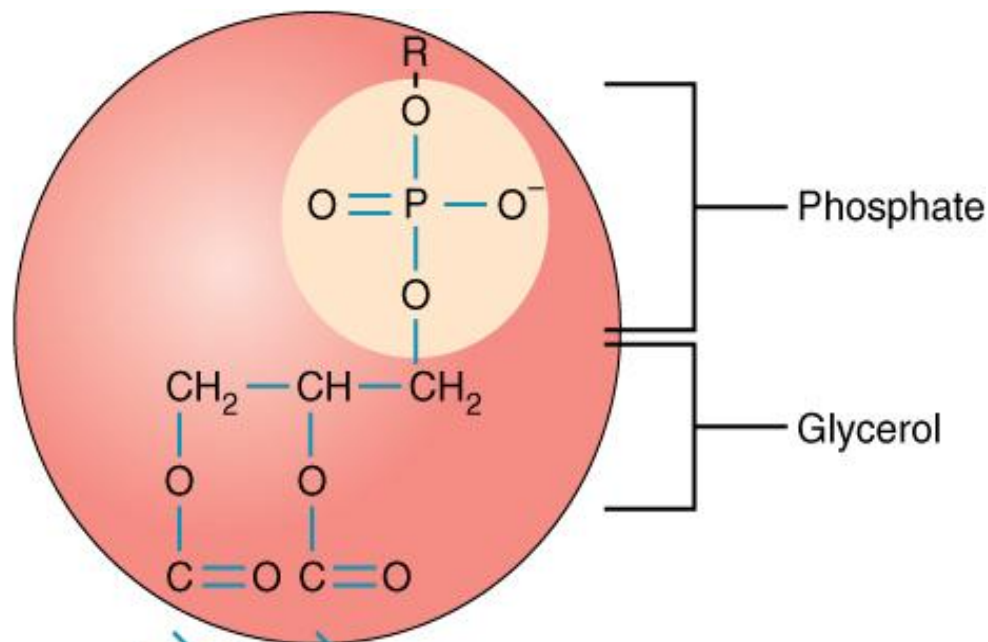
Sterole

Cholesterol

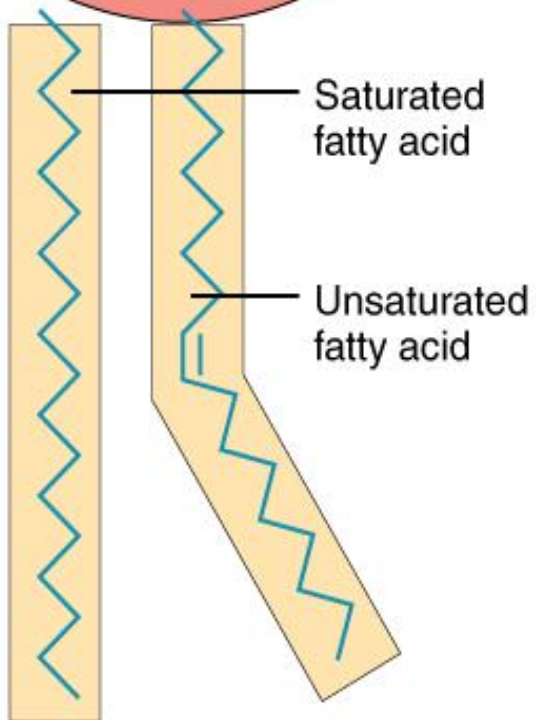
Glikolipidy
(glikosfingolipidy)



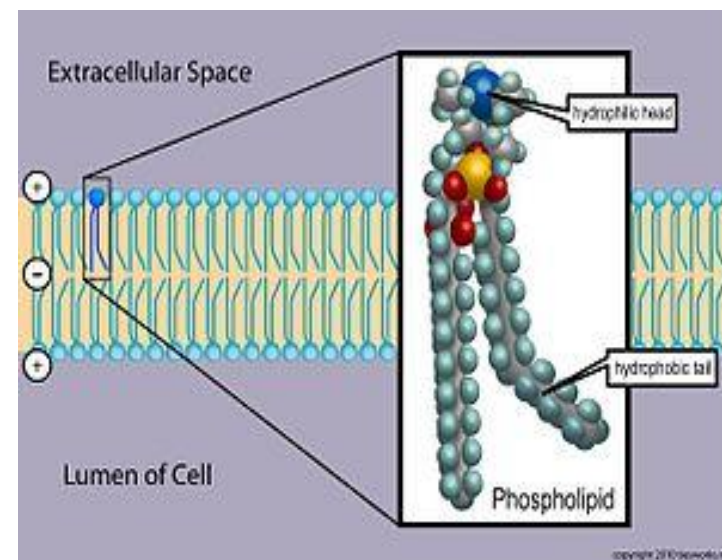
Hydrophilic head



Hydrophobic tails

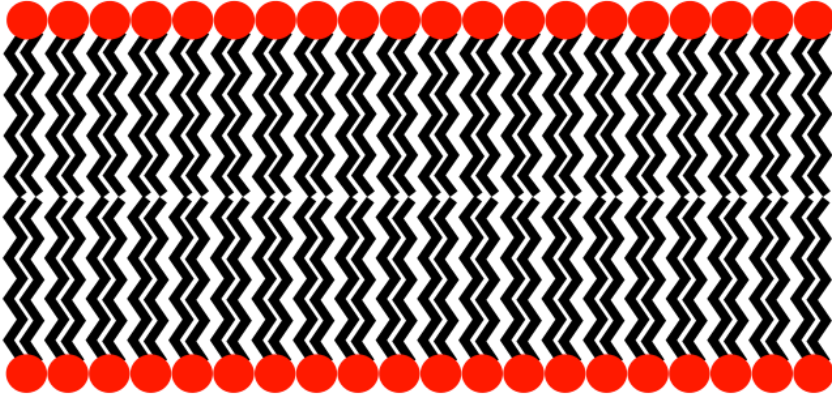


R – cholina,
seryna,
etanoloamina,
inozytol



Każdy fosfolipid składa się z
hydrofilowej główki i
hydrofobowego ogona –
cząsteczka amfipatyczna

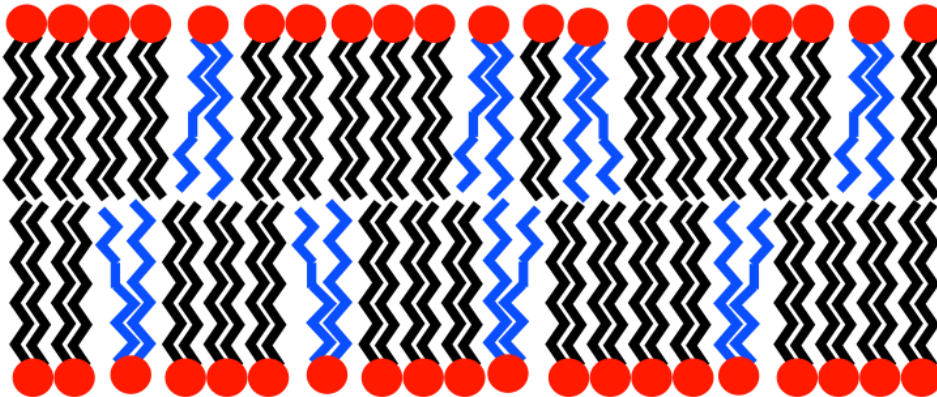
Płynność błon



Saturated lipids only



Saturated



Mixed saturated and unsaturated

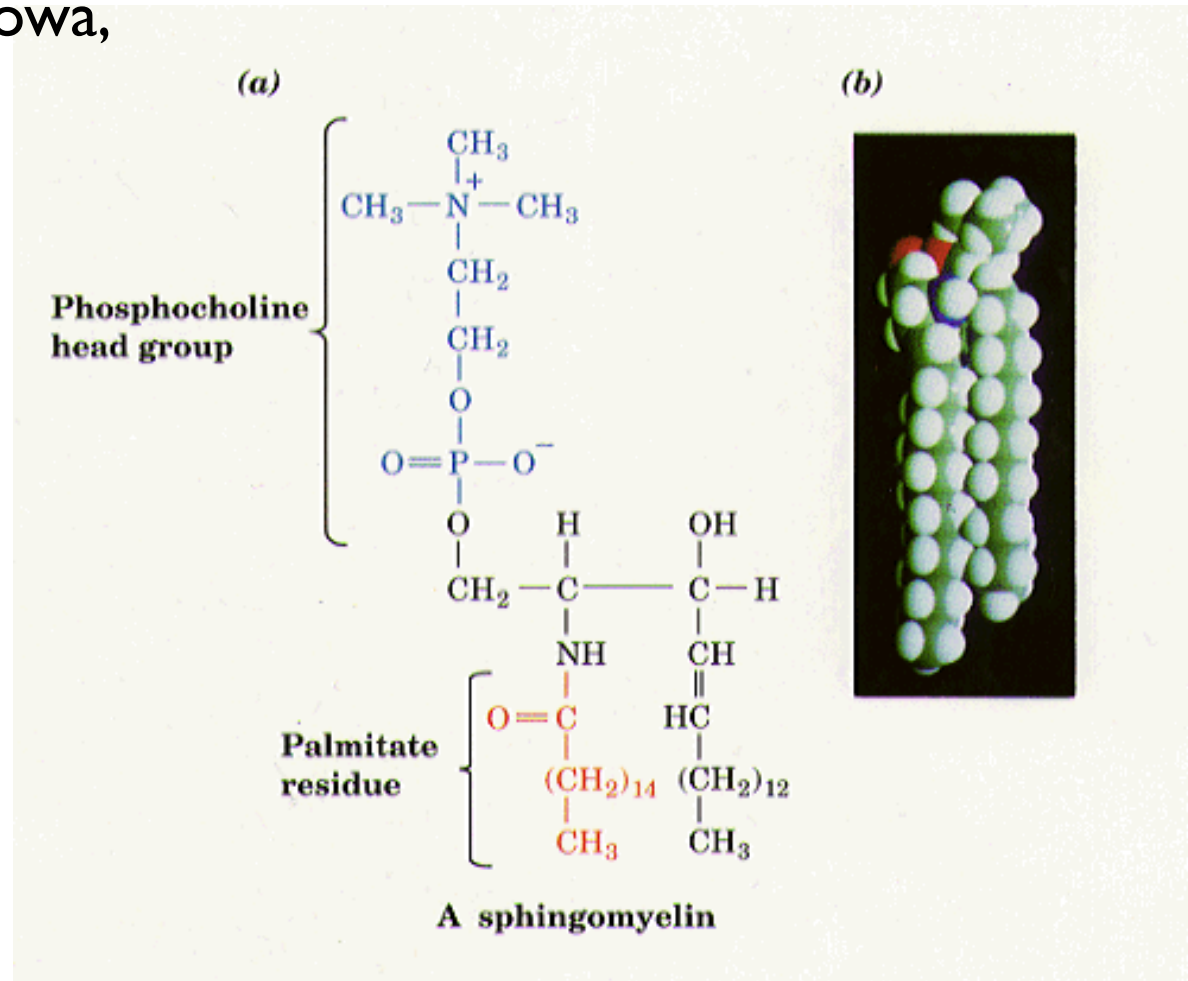


Double
bond

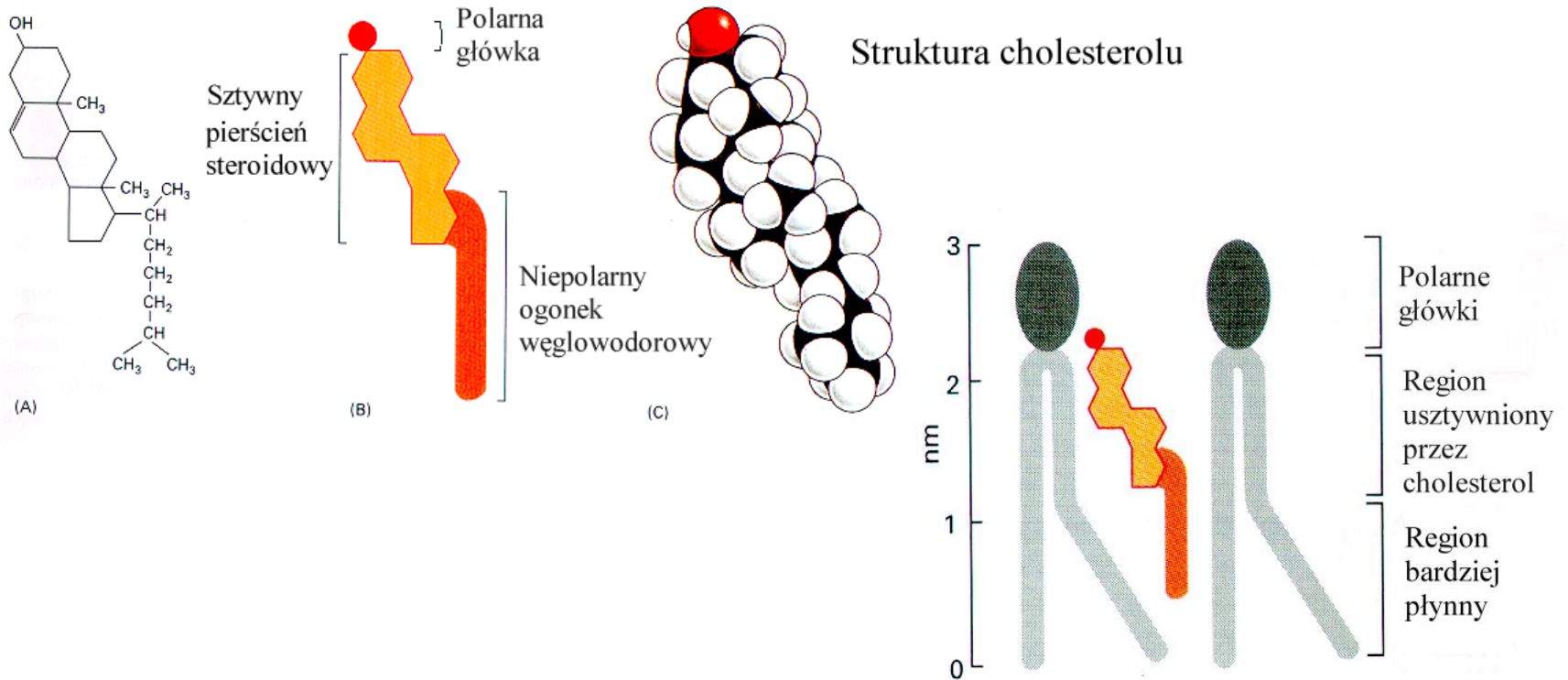
Monounsaturated

Sfingomielina

sfingozyna,
kwas tłuszczowy,
reszta fosforanowa,
cholina



Schemat cholesterolu i jego wpływ na płynność błon

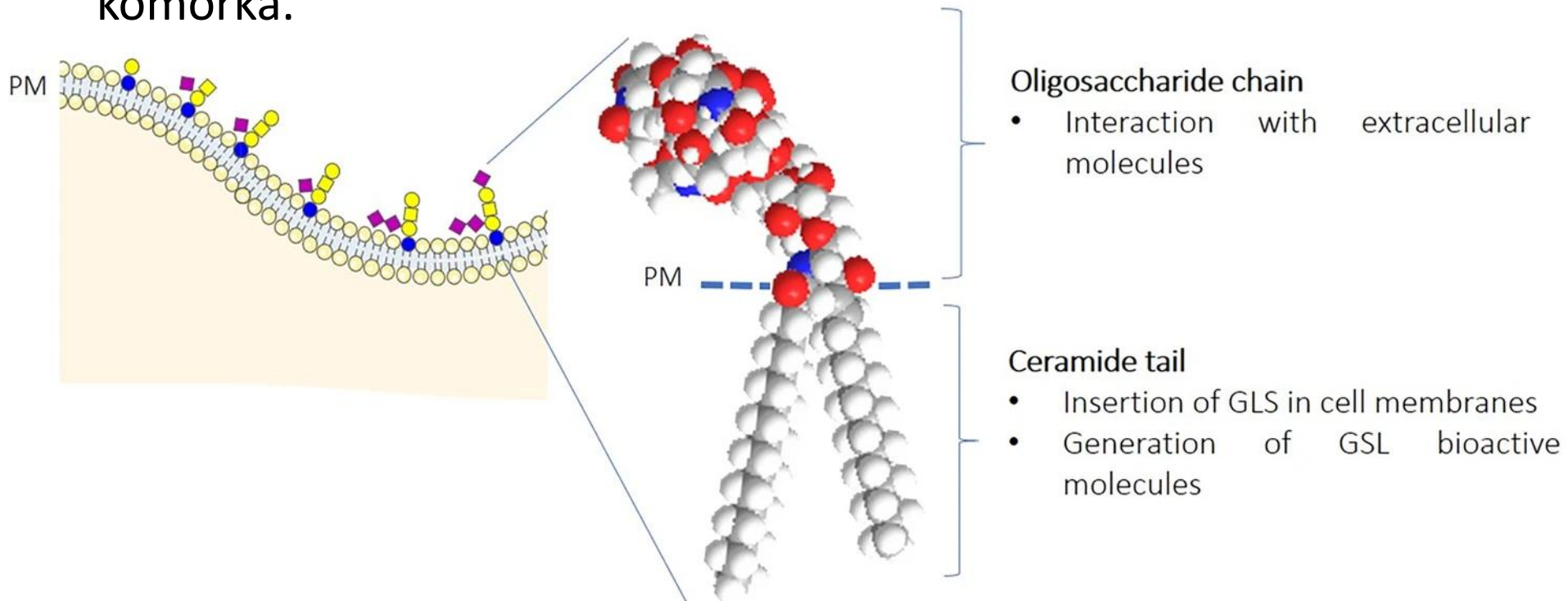


Cholesterol w dwuwarstwie lipidowej

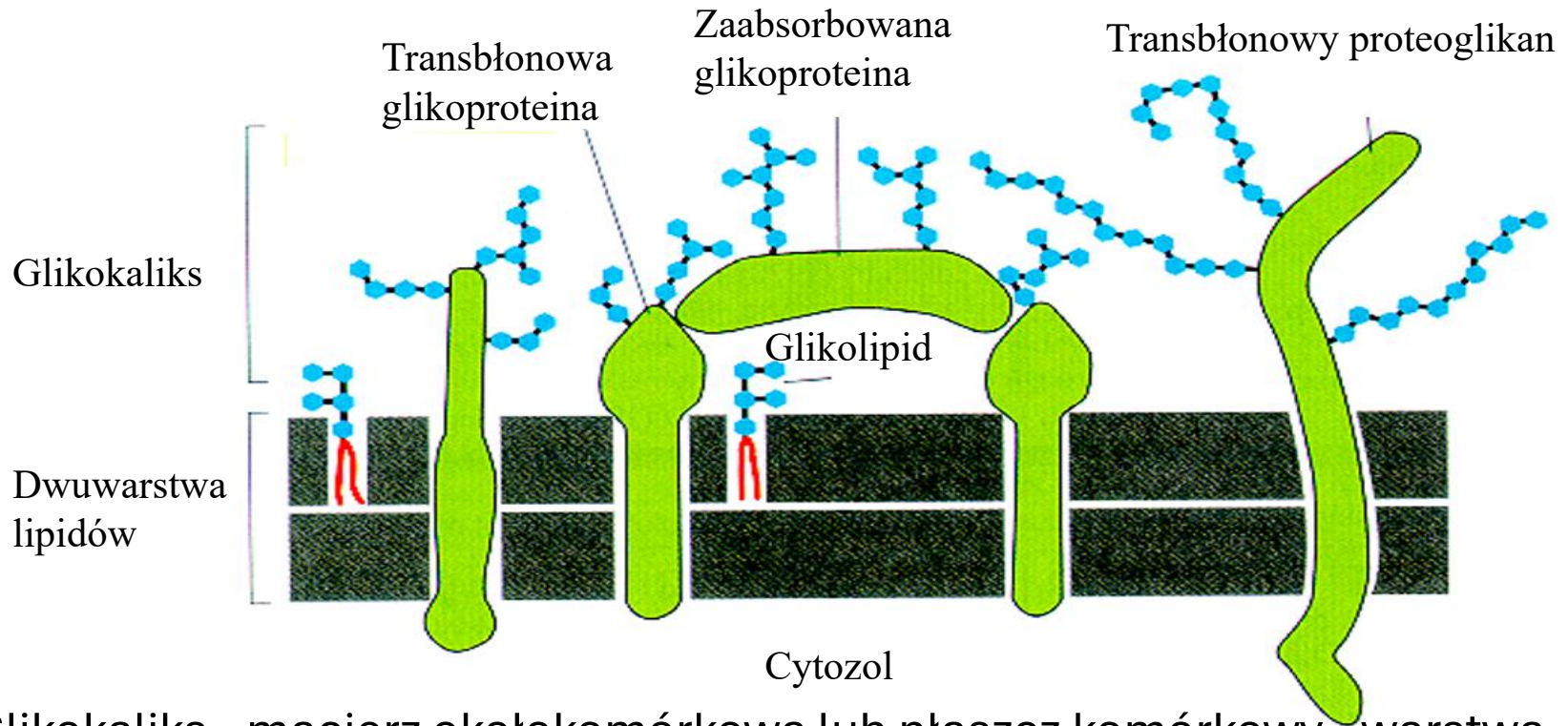
Schemat pokazuje jak cząsteczka cholesterolu oddziałuje z dwoma cząsteczkami fosfolipidów w jednej warstwie dwuwarstwy lipidowej

Glikosfingolipidy

- sfingolipidy z dołączonym węglowodanem, wchodzące w skład błony komórkowej. Składają się z hydrofobowej części ceramidowej i części węglowodanowej związanej glikozydowo. Oligosacharydy pozostają na zewnątrz błony komórkowej, gdzie pośredniczą w adhezji komórek lub interakcjach komórka-komórka.



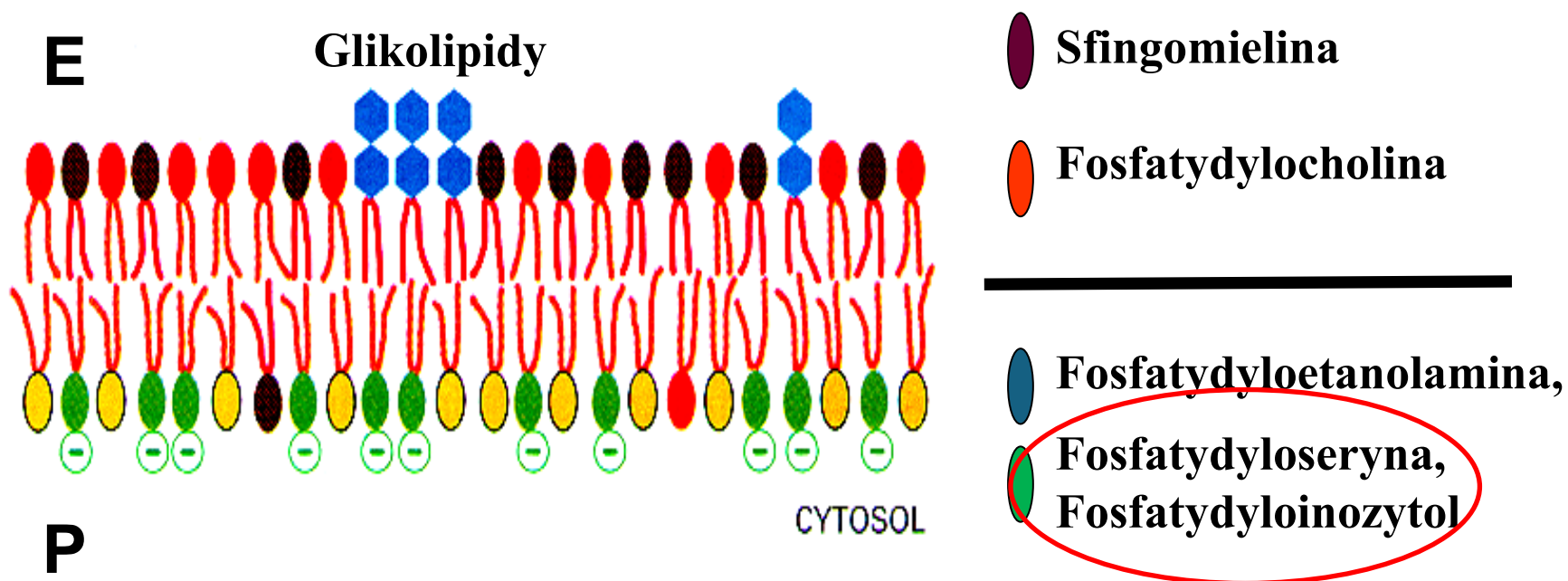
Asymetria - schemat budowy glikokaliksu



Glikokaliks - macierz okołokomórkowa lub płaszcz komórkowy - warstwa glikoprotein i glikolipidów, które otaczają błonę komórkową (glikofosfolipidy i glikoproteiny).

- chroni komórkę przed urazami chemicznymi i fizycznymi
- odpowiada za rozpoznawanie i adhezję komórka-komórka, komórka-macierz

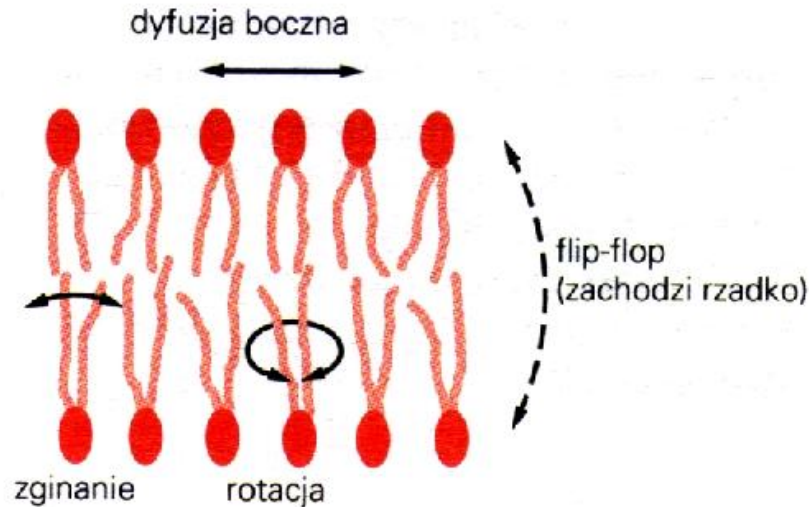
Asymetria - rozmieszczenie fosfolipidów



Asymetria błony komórkowej

Lipidy	%(całkowity)	Warstwa E	Warstwa P
Cholesterol	23%	50%	50%
Fosfatydyloinozytol	1%	-	100%
Fosfatydyloetanolamina	18%	20%	80%
Fosfatydylocholina	17%	80%	20%
Fosfatydyloseryna	7%	-	100%
Sfingomielina	18%	90%	10%
Glikolipidy	3%	100%	-

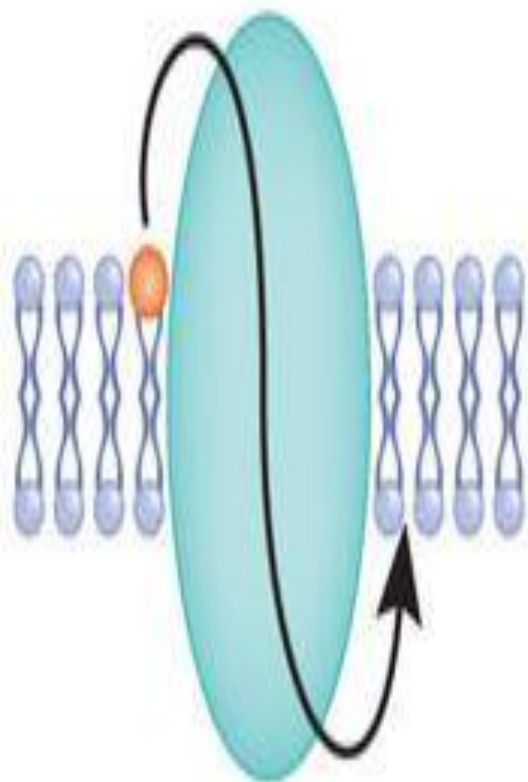
Ruchy lipidów w błonach



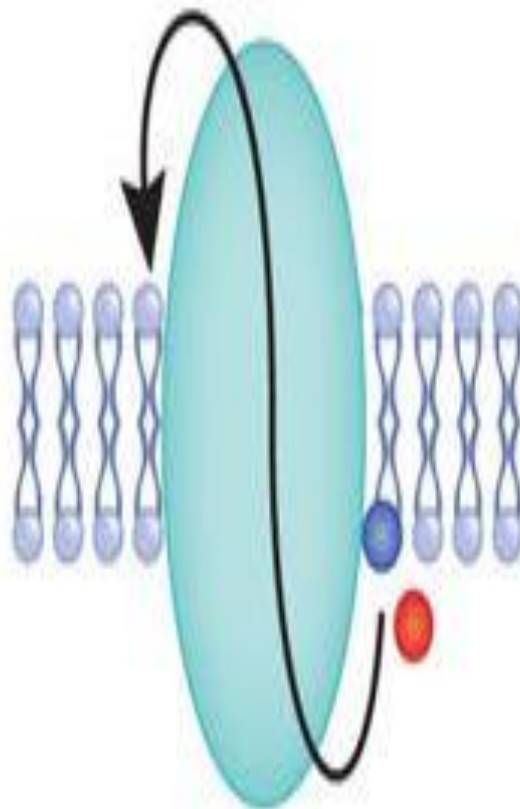
Ruchy **flip-flop** katalizowane są przez **enzymy – flipazę, flopazę, skramblazę**

Rys. 11-15. Fosfolipidy mogą się poruszać w obrębie płaszczyzny błony. Rysunek przedstawia możliwe typy ruchów cząsteczek fosfolipidów w obrębie dwuwarstwy lipidowej

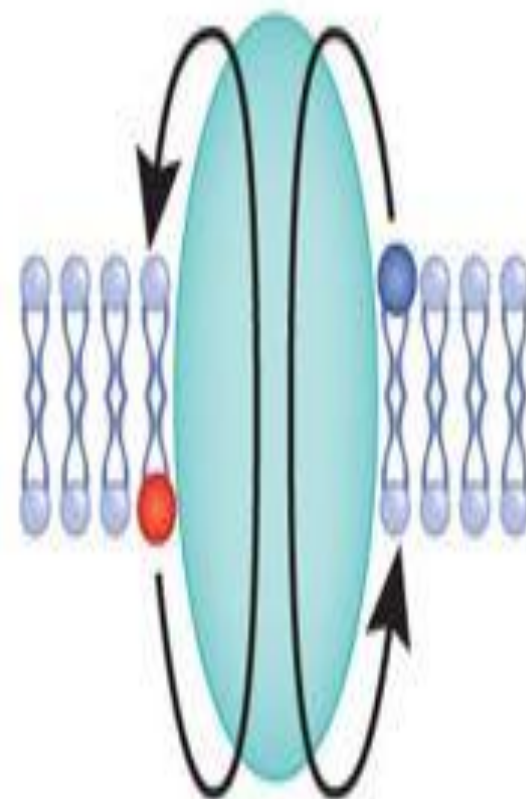
Flippase



Floppase



Scramblase



Transportery ABC

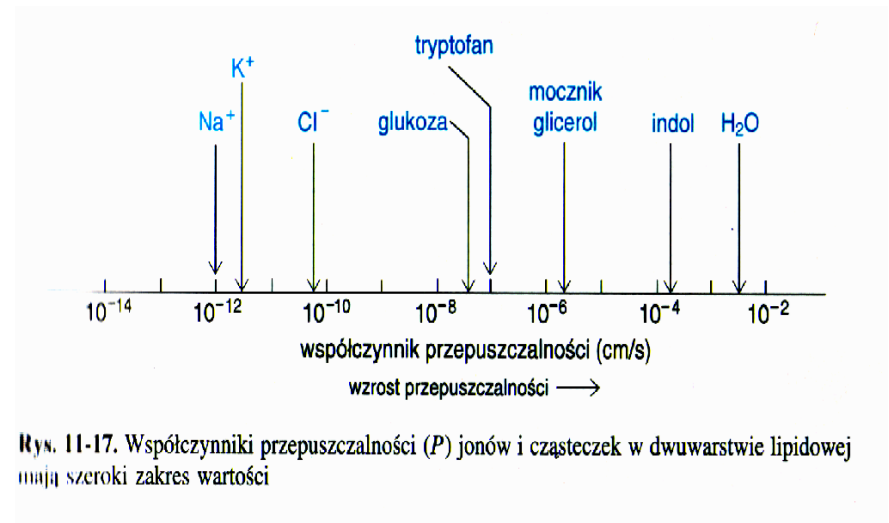
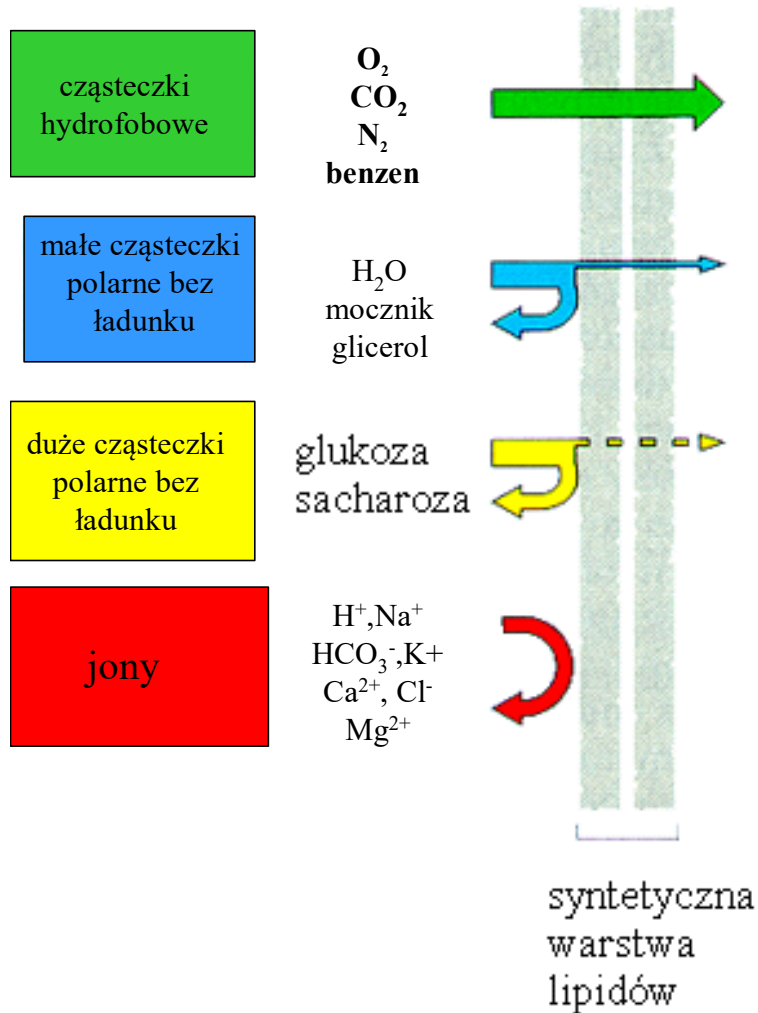
● PS, PE

● PC, SL

Aktywowana przez jony wapnia

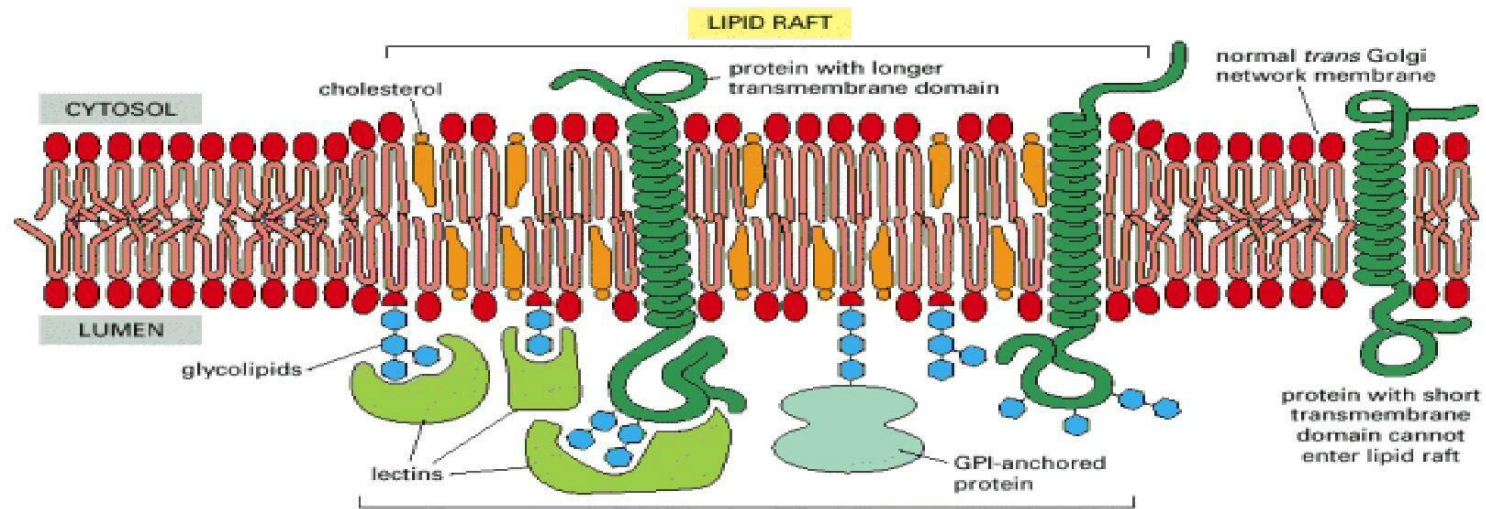
● Cholesterol

Przepuszczalność błon



Błona komórkowa nie jest homogenna

Tratwa lipidowa - miejsce o zmniejszonej dyfuzji bocznej



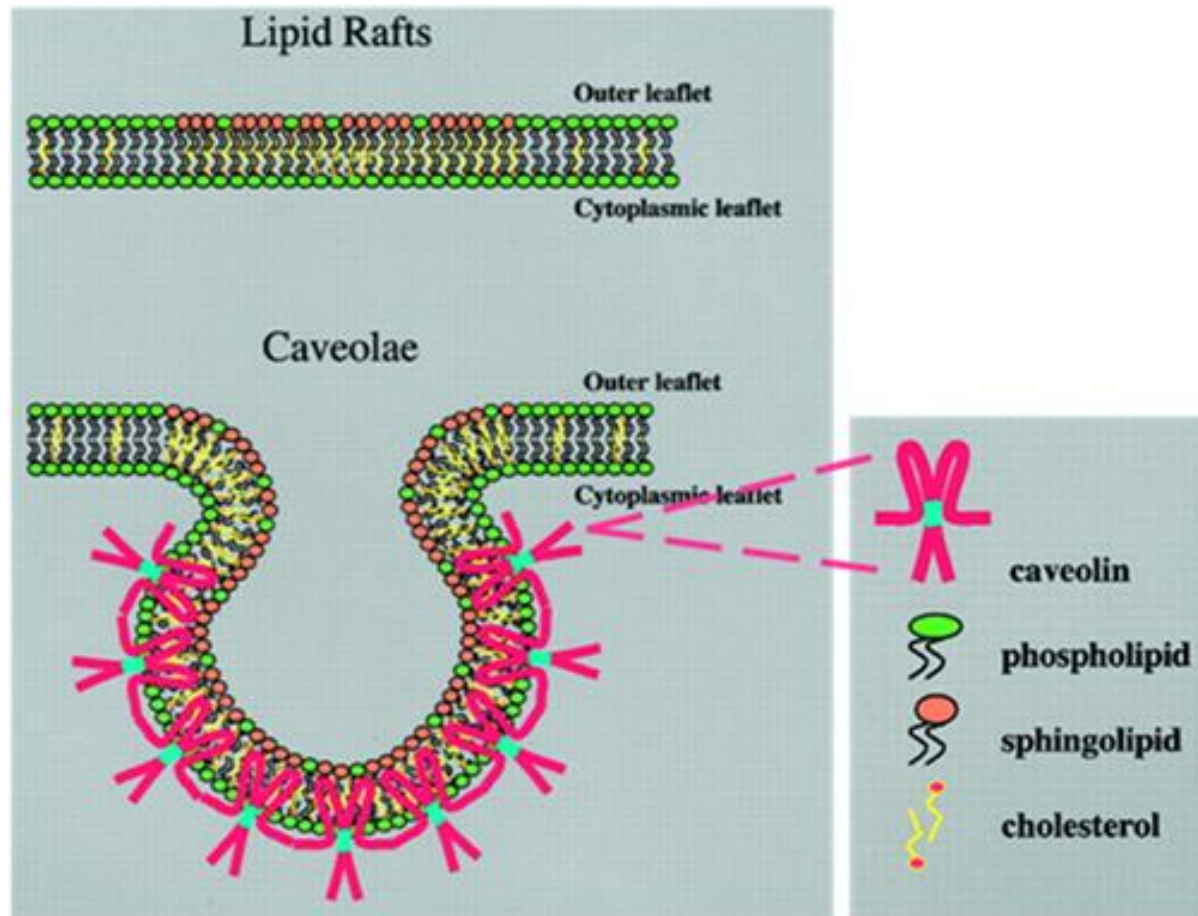
- Tratwy lipidowe są to małe, wyspecjalizowane miejsca w błonie, w których dochodzi do skoncentrowania nasyconych fosfolipidów, **sfingolipidów i cholesterolu** oraz białek
- Tratwy lipidowe charakteryzują zmniejszoną płynnością w obrębie tratwy.

W tratwach lipidowych dochodzi do nagromadzenia niektórych białek, szczególnie receptorowych i kaweoliny. Umożliwia ona wytwarzanie **kaweoli** - małych, podobnych do jamek zagłębień w błonie komórkowej, w których gromadzą się różne receptory.

KAWEOLE (CAVEOLAE)

Małe (50–100 nanometrów) wgłębienia błony plazmatycznej w tratwach lipidowych w wielu typach komórek, zwłaszcza w komórkach śródbłónka i adipocytach.

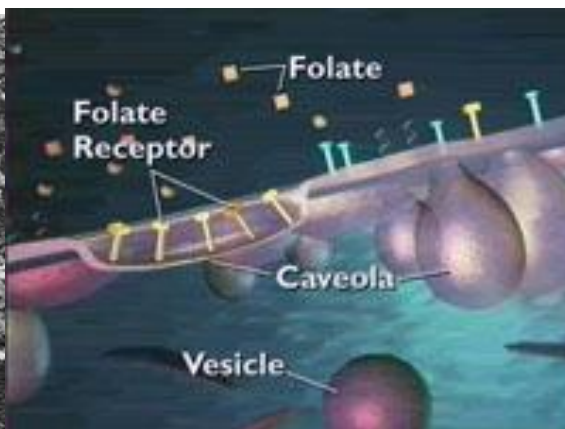
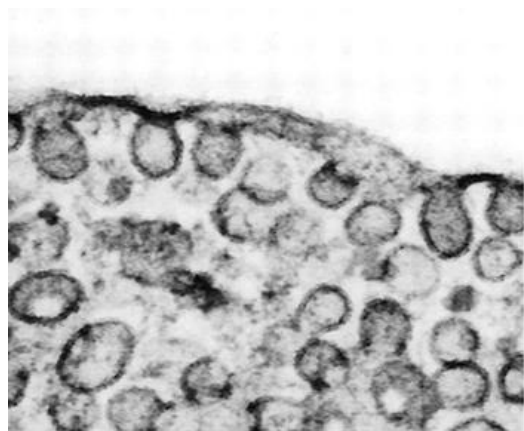
Są bogate w cholesterol i sfingolipidy i pełnią funkcję transdukcji sygnału. Odgrywają również rolę w endocytozie oraz wychwytywaniu bakterii i wirusów.



Kaweole są odpowiedzialne za endocytozę zależną od kaweoliny. Mogą łączyć się z wczesnymi endosomami lub kawesomami. Kaweosom jest przedziałem komórkowym o neutralnym pH.

Ten typ endocytozy służy do transcytozy albuminy w komórkach śródbłónka lub do internalizacji receptora insuliny w pierwotnych adipocytach.

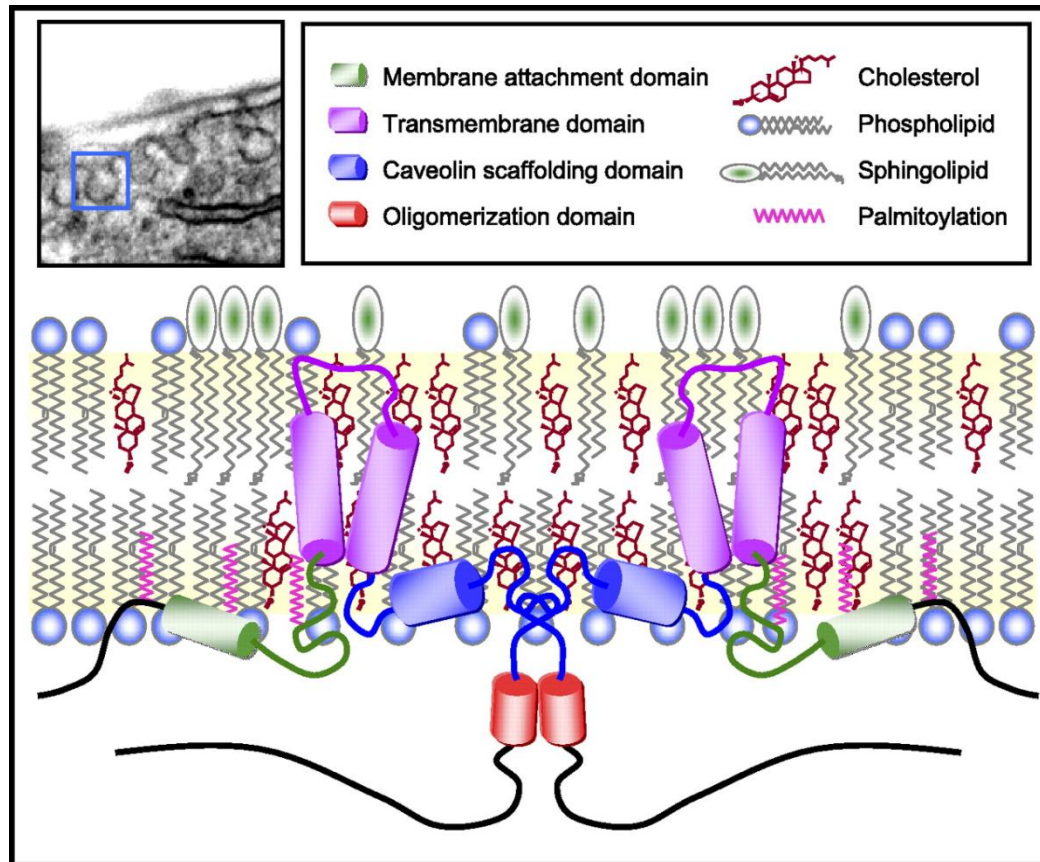
Jest to również rodzaj endocytozy za pośrednictwem receptora, w której cząsteczki kwasu foliowego są transportowane przez błonę plazmatyczną komórki. Cząsteczki, które są transportowane przez kaweole, mogą zostać zdeponowane w cytozolu.



KAWEOLINA

Powstawanie i utrzymywanie kaweoli jest uwarunkowane przez białka kaweoliny - Cav1, Cav2 i Cav3.

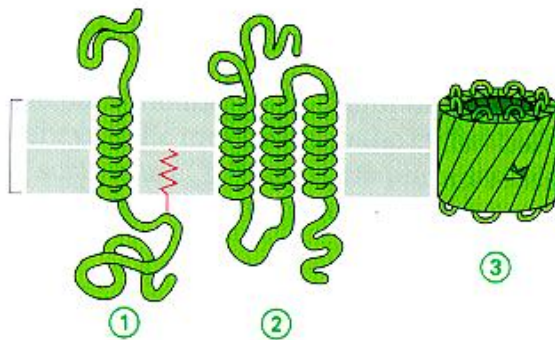
Kaweoliny łączą się z tratwami lipidowymi i tworzą oligomery (14-16 cząsteczek). Te oligomeryzowane białka tworzą kaweole.



Białka błon komórkowych

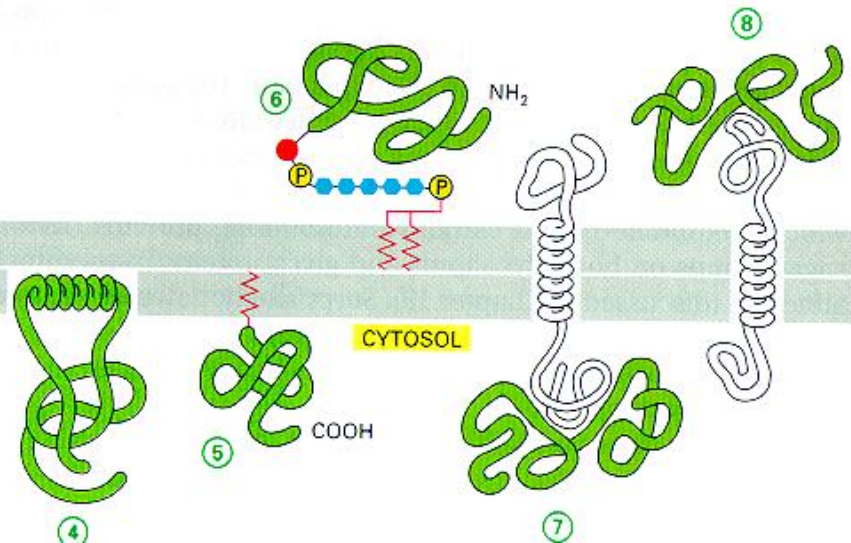
Transportujące, kotwiczące, receptory, enzymy

Białka transbłonowe



- (1) Pojedyncza α helisa (dodatkowo czasami związane kwasy tłuszczowe)
- (2) Jako wielokrotne α helisy,
- (3) Jako zwinięta β kartka.

Białka powierzchniowe

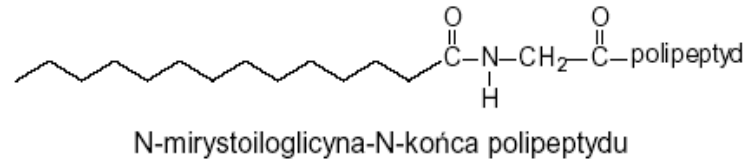


- (4) Hydrofobowa część α helisy.
- (5) Kowalencyjnie związany łańcuch tłuszczowy
- **kwas mirystynowy lub reszty izoprenylowe**
- (6) Oligosacharyd łączący się z fosfatydyloinozytolem
- (7, 8) Niekowalencyjne interakcje z innymi białkami błony

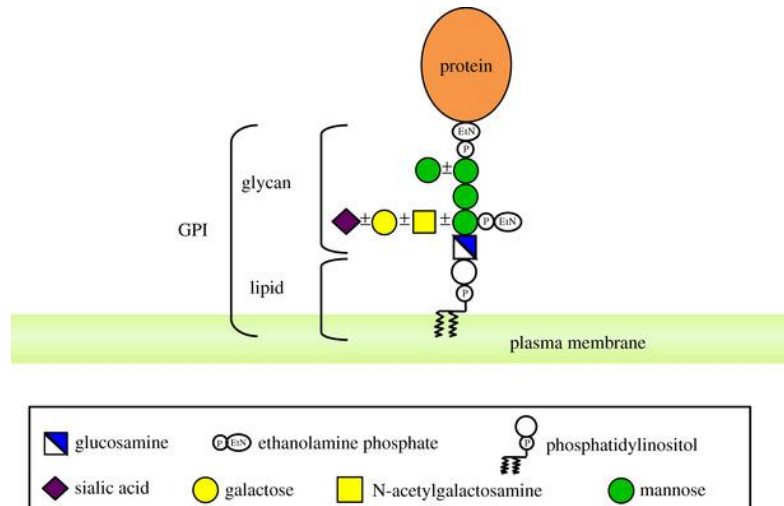
Modyfikacje lipidowe pozwalające na zakotwiczenie białka

Białka zakotwiczone resztą lipidową charakteryzują się dużą ruchliwością w błonie

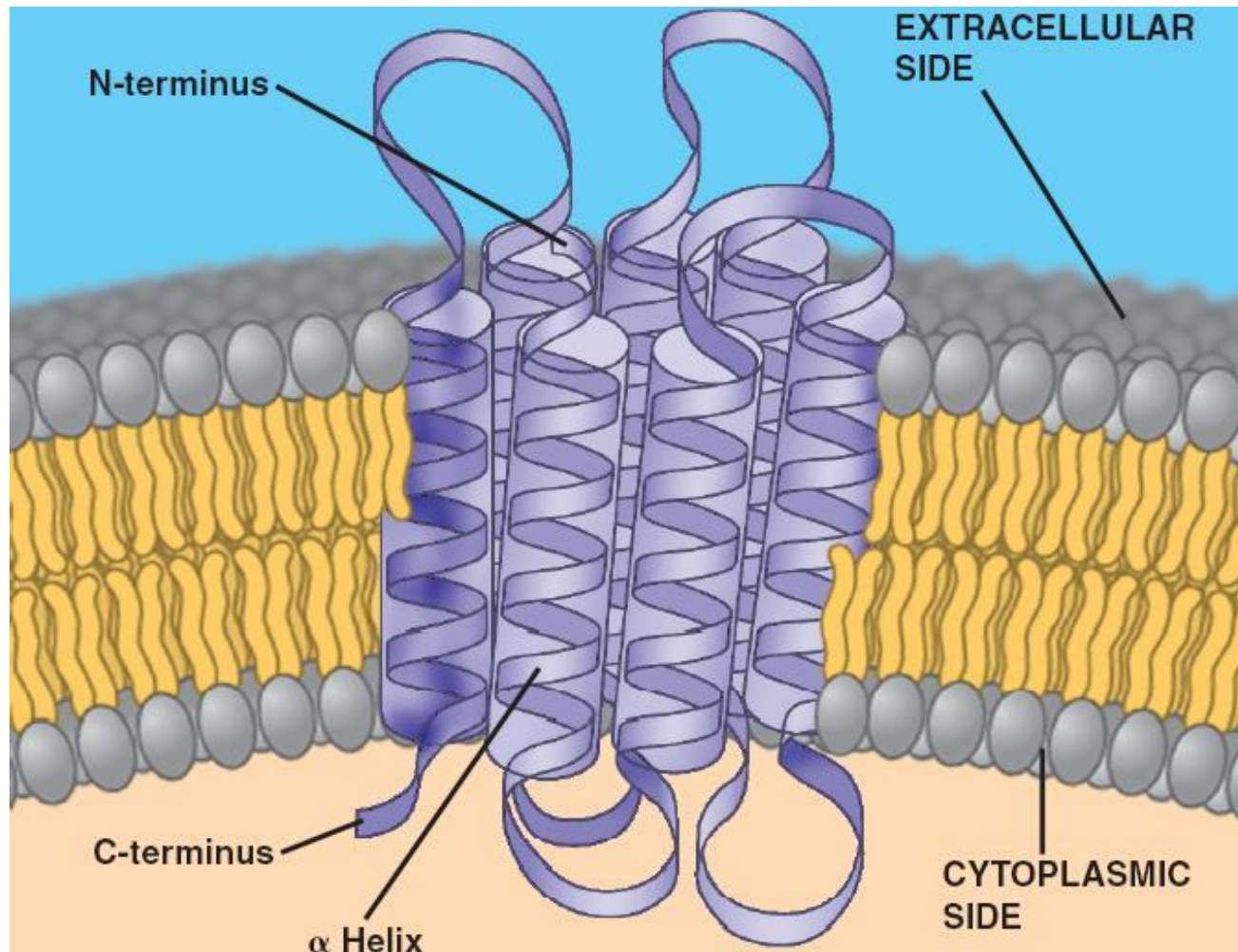
Mirystylacja, prenylacja, farnezylacja – modyfikacje postranslacyjne białek, polegające na przyłączaniu kilkunastowęglowych reszt lipidowych, co umożliwia kotwiczenie białek w błonie komórkowej (powierzchnia P)



Glikozylofosfatydylinozytol, glikofosfatydylinozytol, GPI – glikolipid służący w komórce do postranslacyjnej modyfikacji białek. Umożliwia zakotwiczenie białek w błonie komórkowej (strona E, tratwy lipidowe)

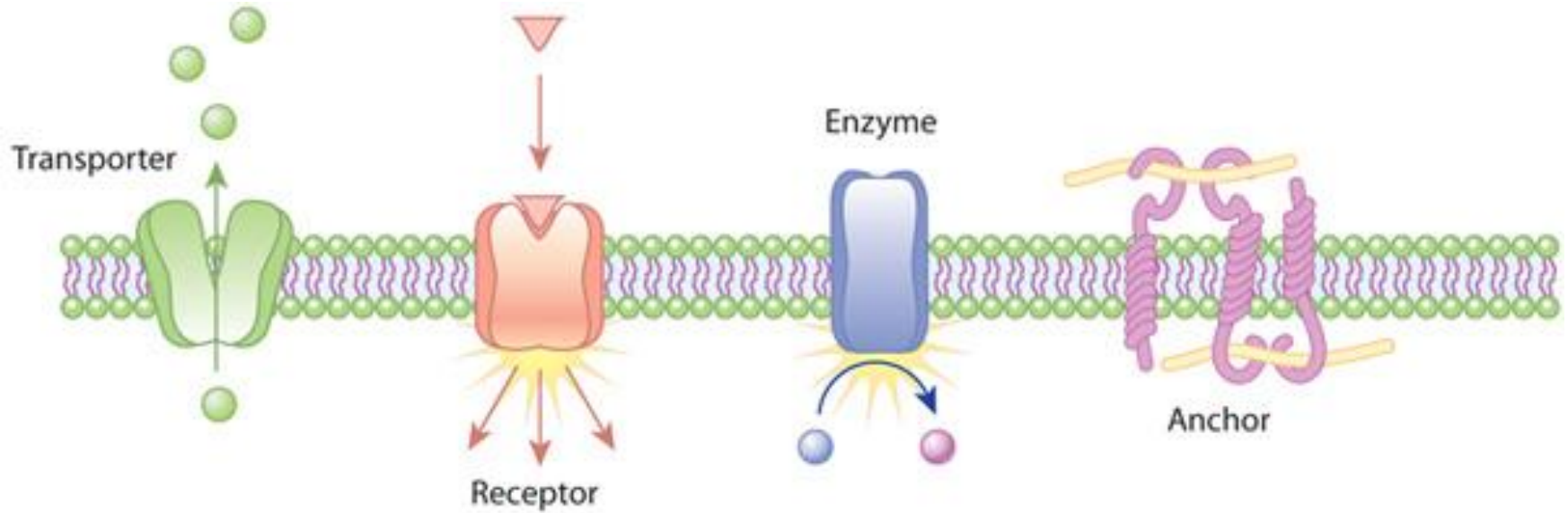


Białka integralne



- przechodzą kilka razy przez błonę
- mają miejsca wiążące dla cząsteczek sygnałowych

FUNKCJE BIAŁEK TRANSBŁONOWYCH



Transportery – przenoszą cząsteczkę z jednej strony błony plazmatycznej na drugą

Receptory – wiążą cząsteczkę zewnątrzkomórkową i aktywują proces wewnątrzkomórkowy

Enzymy – przekształcają cząsteczkę w inną formę

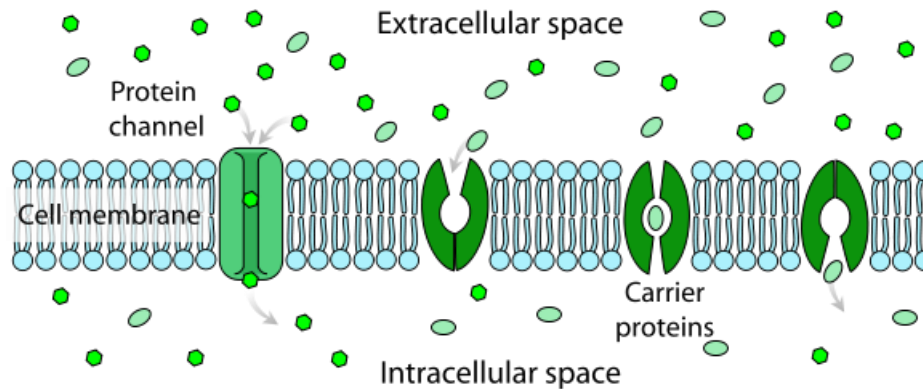
Białka kotwiczące – łączą struktury wewnątrzkomórkowe ze strukturami zewnątrzkomórkowymi

BIAŁKA TRANSPORTUJĄCE

ułatwiają przenoszenie cząsteczek hydrofilowych przez błonę komórkową

- Białka kanałowe
- Białka nośnikowe

Transport jonów i małych cząsteczek przez błonę plazmatyczną



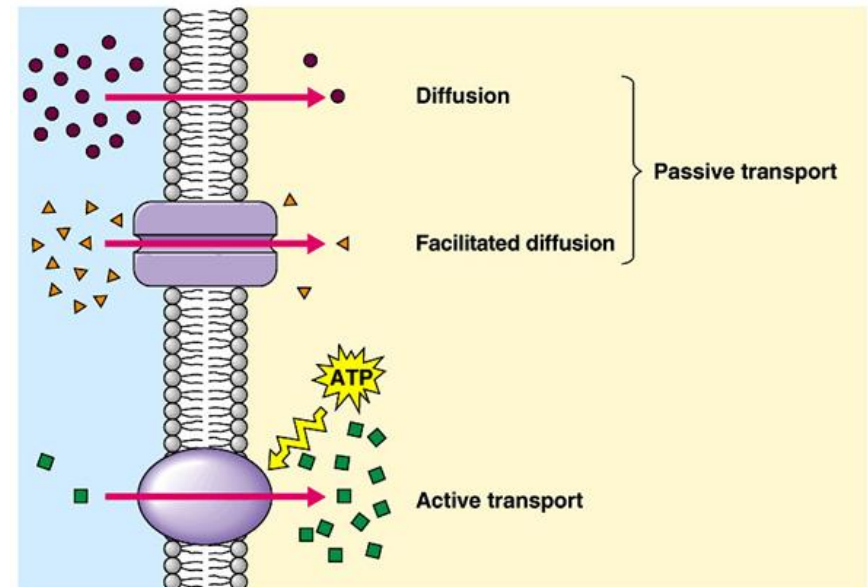
Rodzaje transportu:

1. Transport bierny –

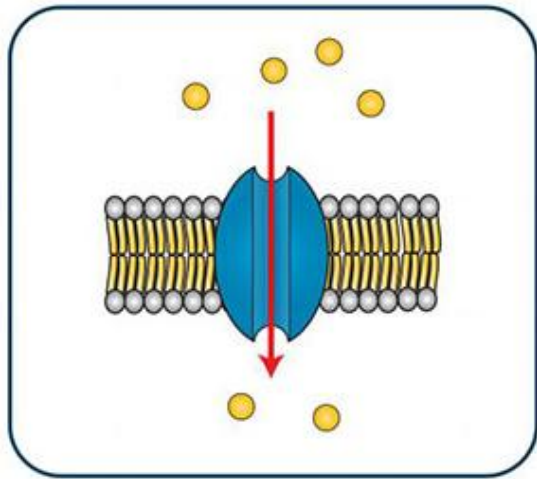
Dyfuzja prosta (O_2 , CO_2 , N_2 , H_2O , glicerol, etanol)

Dyfuzja ułatwiona (białka kanałowe i nośnikowe)

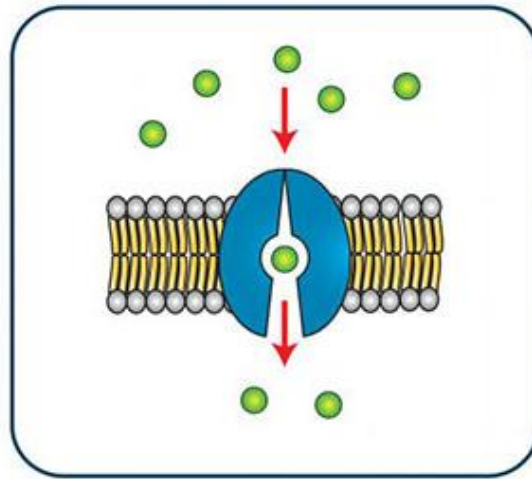
2. Transport aktywny - energochłonny transport (tylko białka nośnikowe)



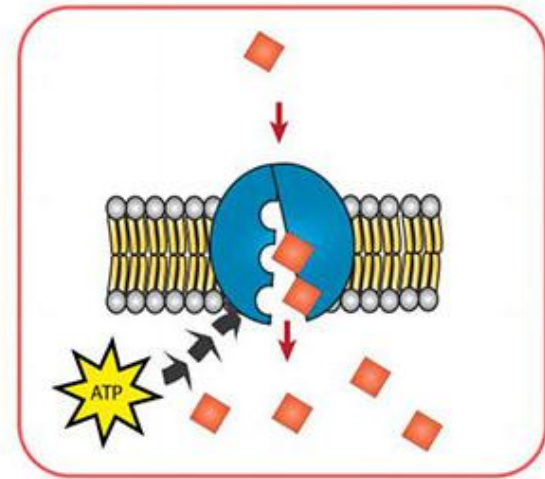
MEMBRANE TRANSPORTER



Channel protein



Carrier protein



Active transport

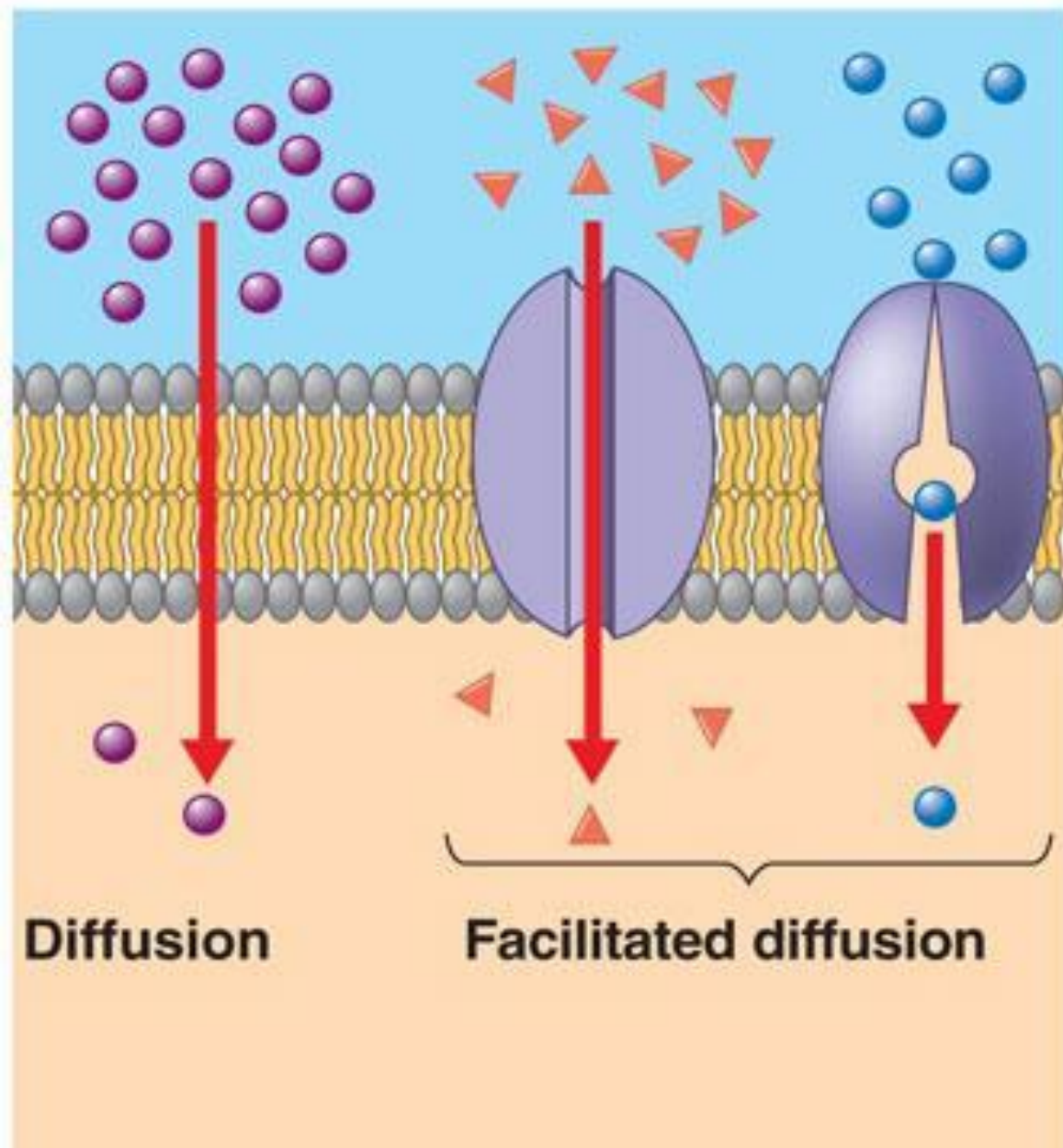
BIAŁKA KANAŁOWE

- Kanały bramkowane
- Kanały niebramkowane
- Transport zgodnie z gradientem stężeń (dyfuzja ułatwiona)

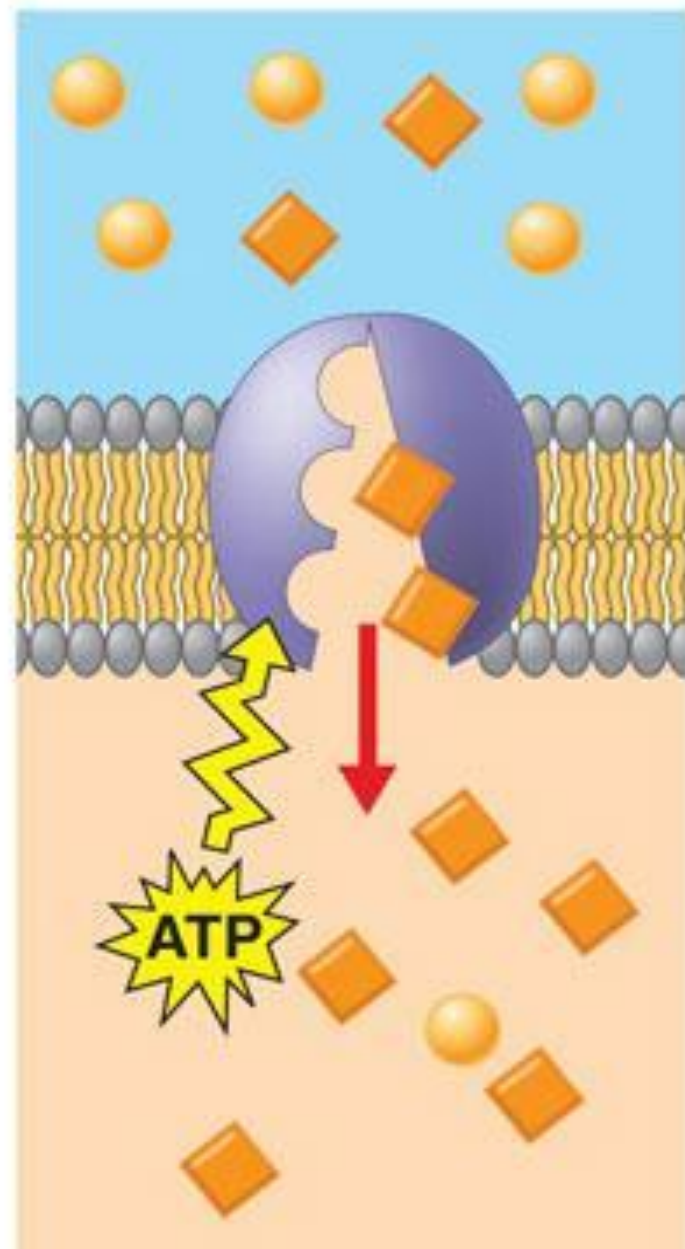
BIAŁKA NOŚNIKOWE

- to głównie politopowe białka, które ulegają odwracalnym zmianom konformacyjnym
- Transport bierny i aktywny

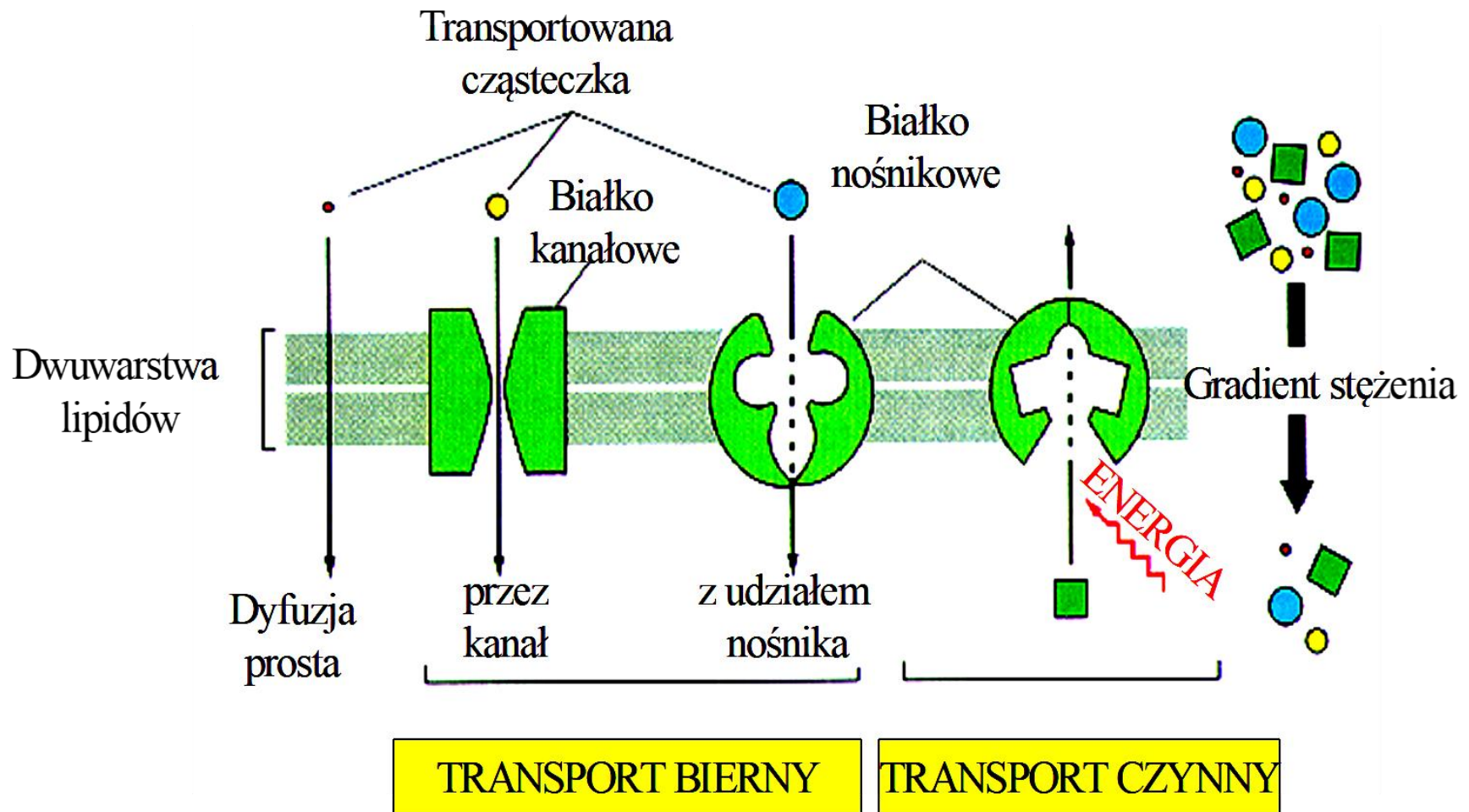
Passive transport



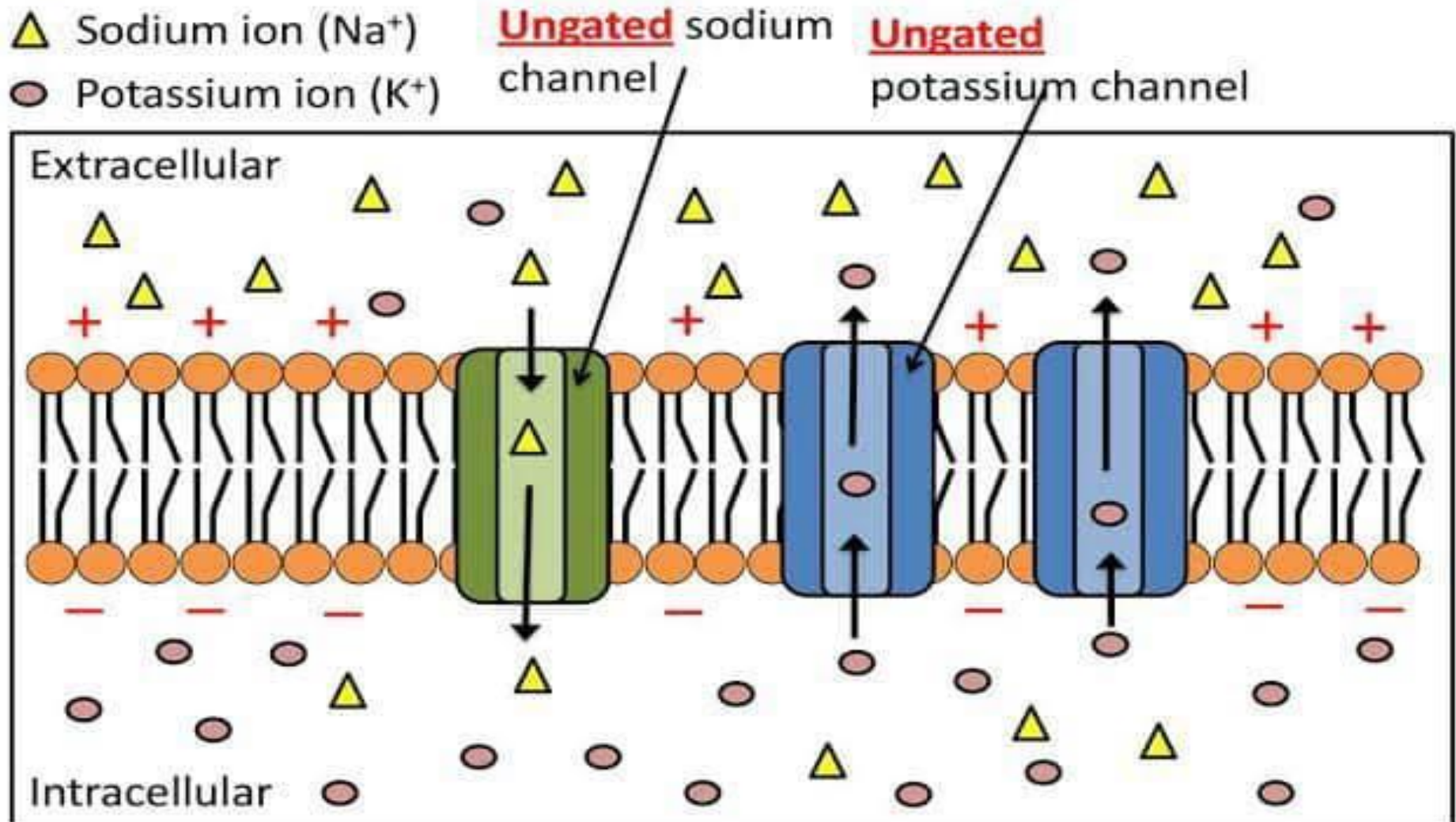
Active transport



Porównanie biernego i czynnego transportu



Kanały jonowe niebramkowane - kanały przeciekowe
dla jonów Na^+ i K^+ (1:100). Potencjał spoczynkowy



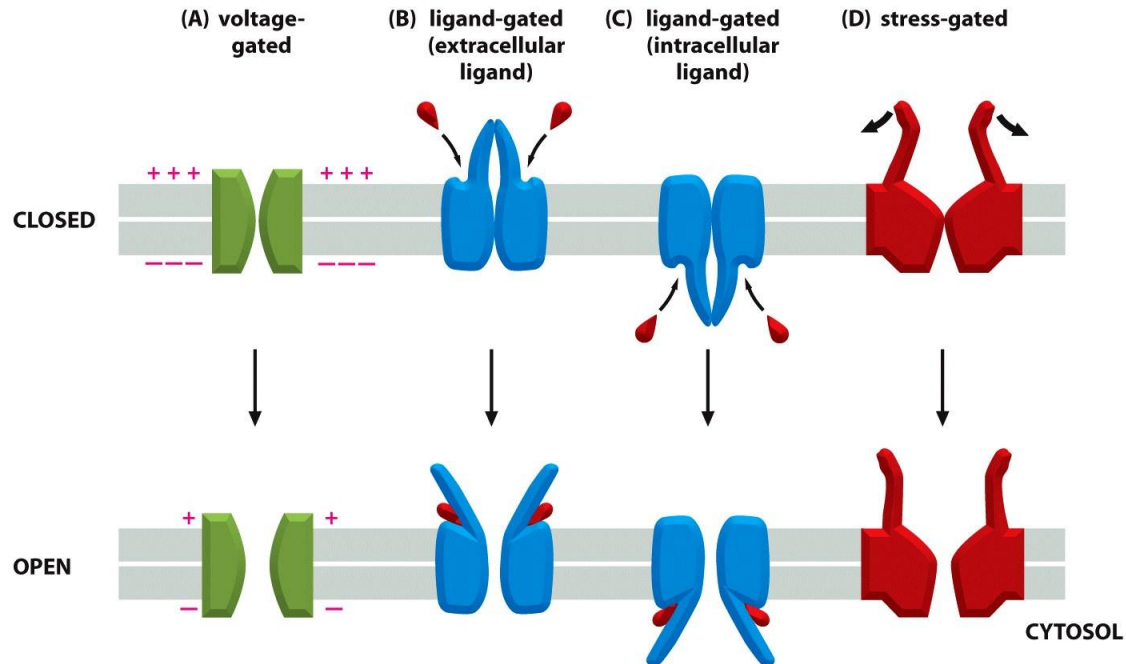
Kanały jonowe bramkowane

BRAMKOWANE:

ELEKTRYCZNIE

CHEMICZNIE

MECHANICZNIE

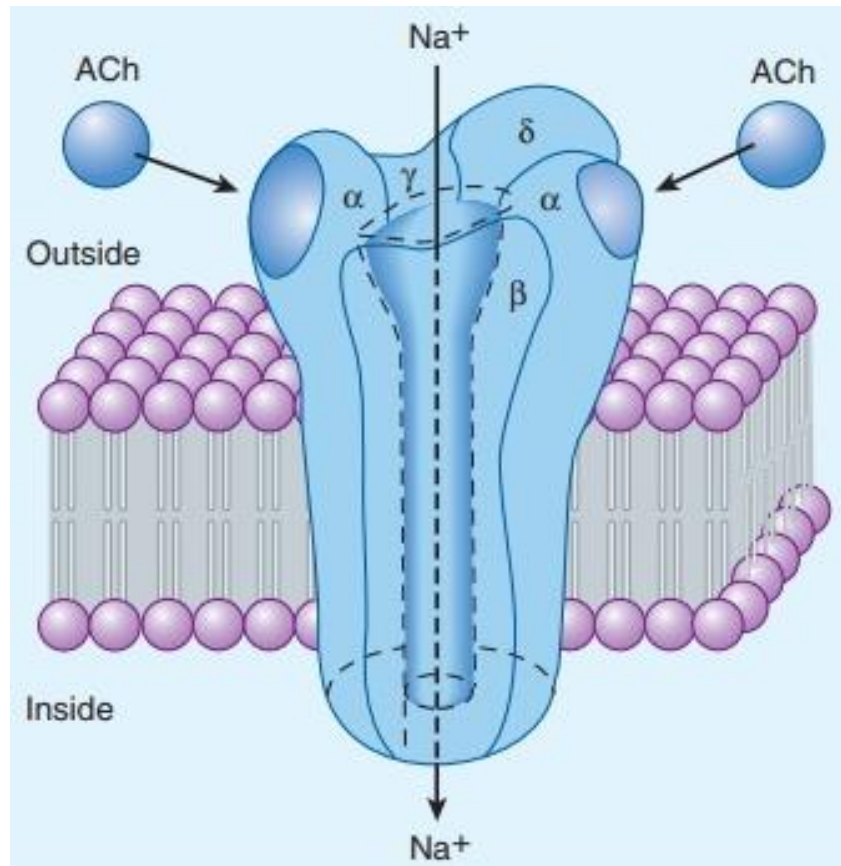


A) Kanały sodowe, wapniowe, potasowe

B) Receptor dla acetylocholiny, GABA, glutaminianu, serotoniny

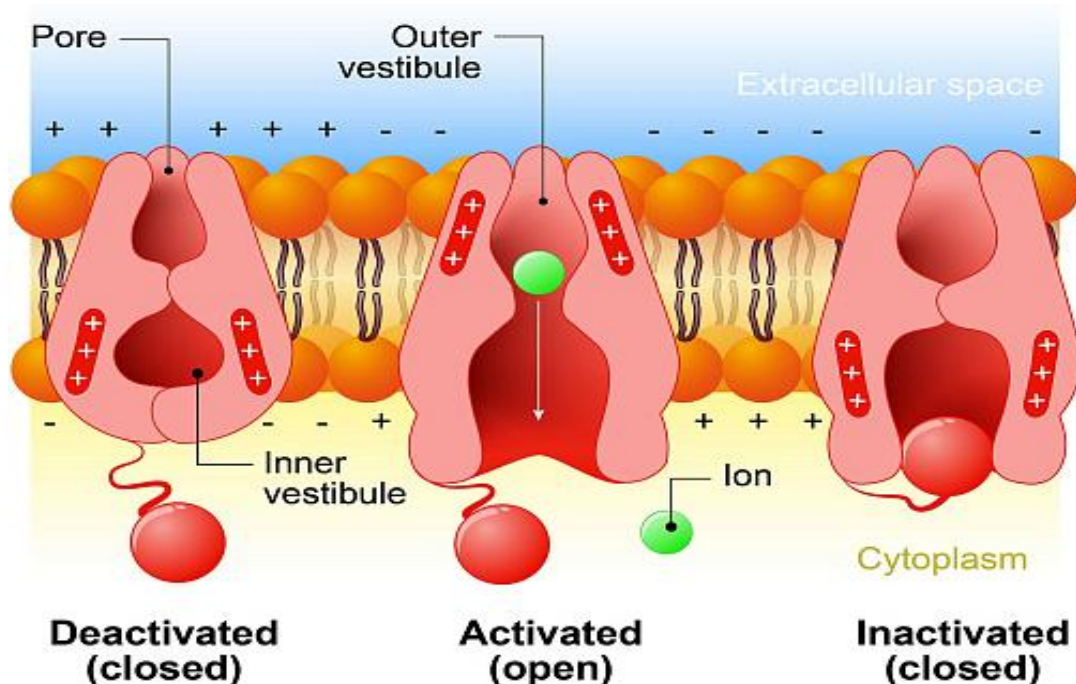
C) Receptory bólu, wibracji, kom. włoskowe aparatu przedsionkowego i narządu Cortiego

Kanały jonowe bramkowane ligandem



Receptor nikotynowy dla acetylocholiny – kanał jonowy bramkowany ligandem. Po przyłączeniu neurotransmitera (ACh) kanał obecny w błonie postsynaptycznej otwiera się i jony Na^+ wpływają do cytozolu komórki, zmieniając potencjał spoczynkowy komórki w potencjał czynnościowy (fala depolaryzacji)

Kanały jonowe bramkowane napięciem



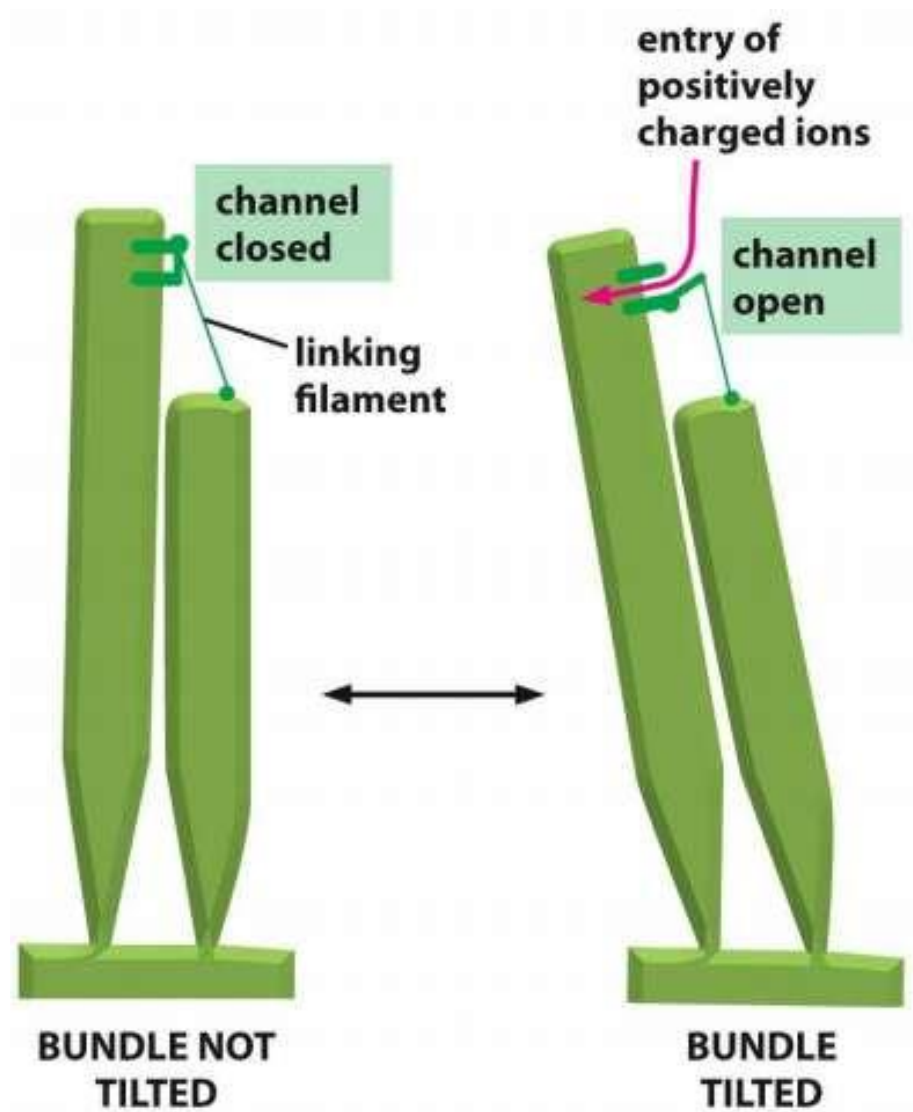
Otwierane przez falę depolaryzacji, jony Na^+ wpływają do cytozolu i fala depolaryzacji rozchodzi się wzdłuż błony komórkowej.

Po przejściu fali depolaryzacyjnej kanał jest chwilowo zainaktywowany (nieczynny) – okres refrakcji, fala depolaryzacji nie może zmienić kierunku.

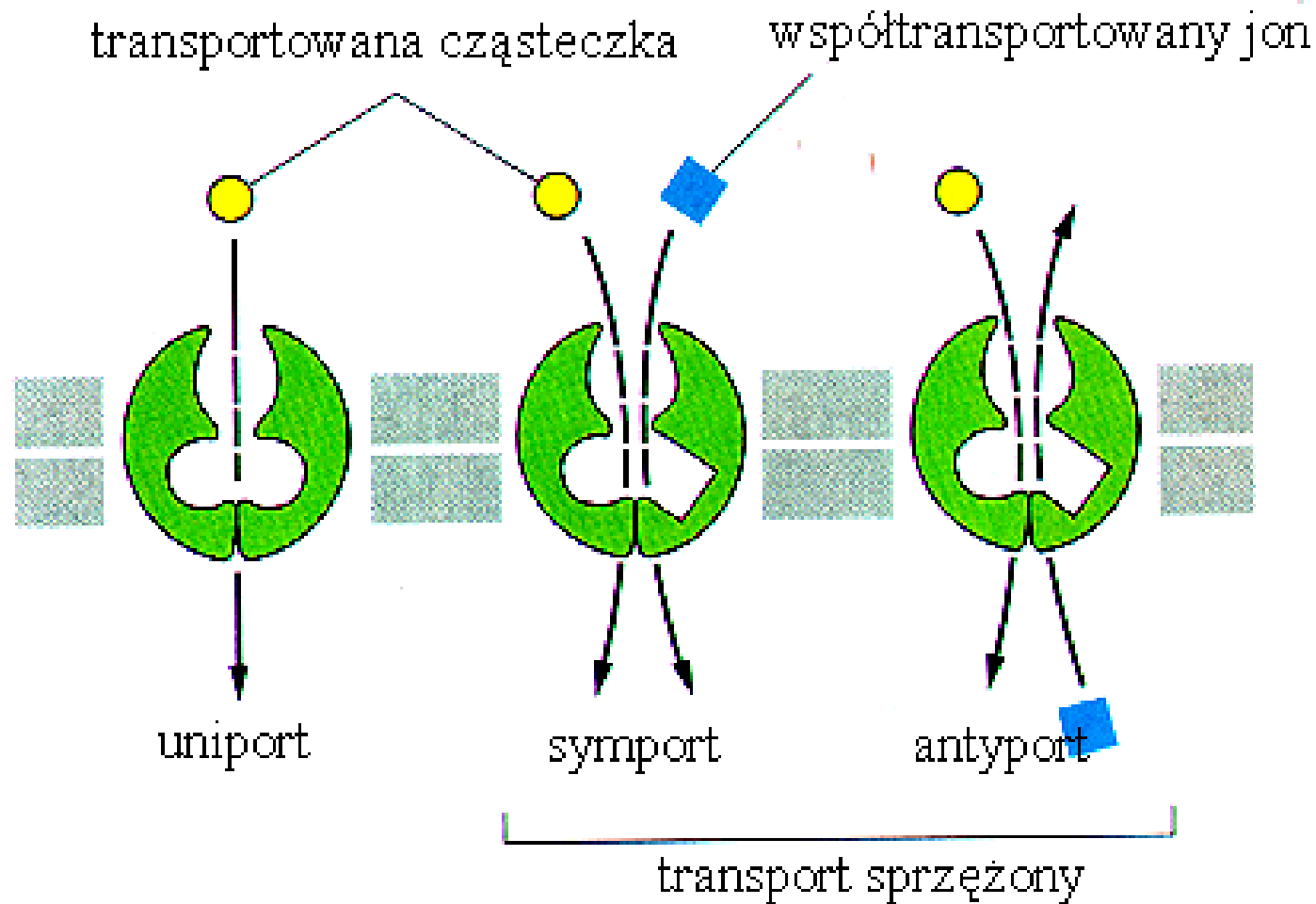
Dopiero po okresie refrakcji (milisekundy) kanał zostaje zamknięty, ale może już ulec aktywacji.

Komórki włoskowe narządu Cortiego (stress-gated)

Pod wpływem impulsu mechanicznego następuje zgięcie stereocyliów i otwarcie kanałów potasowych, a następnie wapniowych i egzocytoza neuroprzekaźników



Trzy sposoby transportu z zastosowaniem nośnika



Transport z białkiem nośnikowym

Uniport

Kanał sodowy, potasowy, pompa wapniowa (transport jonów wapnia z cytozolu do ER), pompa protonowa w błonie lizosomów, akwaporyny, transportery glukozy

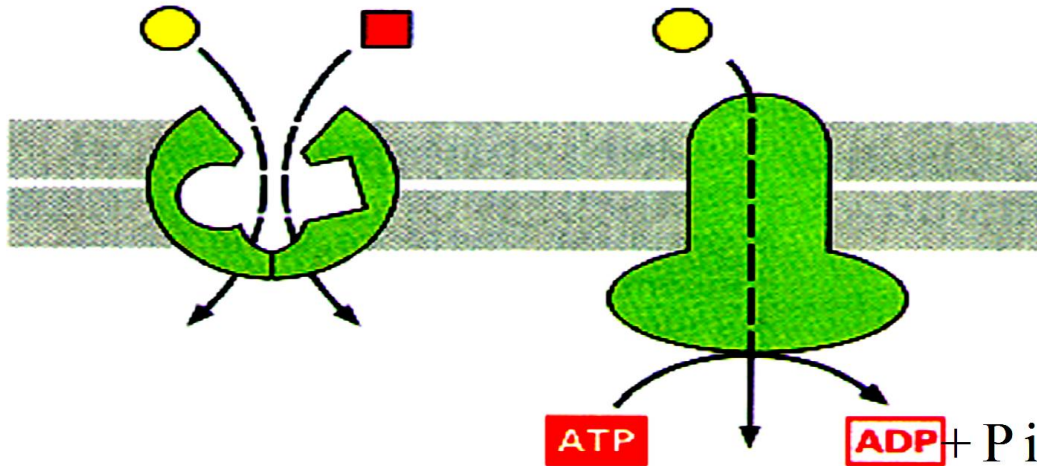
Symport

Transport glukozy z jonami sodu do enterocytów
 Na^+ : glukoza - 2:1

Antyport

Wymienniki jonowe: Na^+/H^+ (pętla Henlego); $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (serce), pompa sodowo-potasowa (potencjał spoczynkowy)

Formy aktywnego transportu

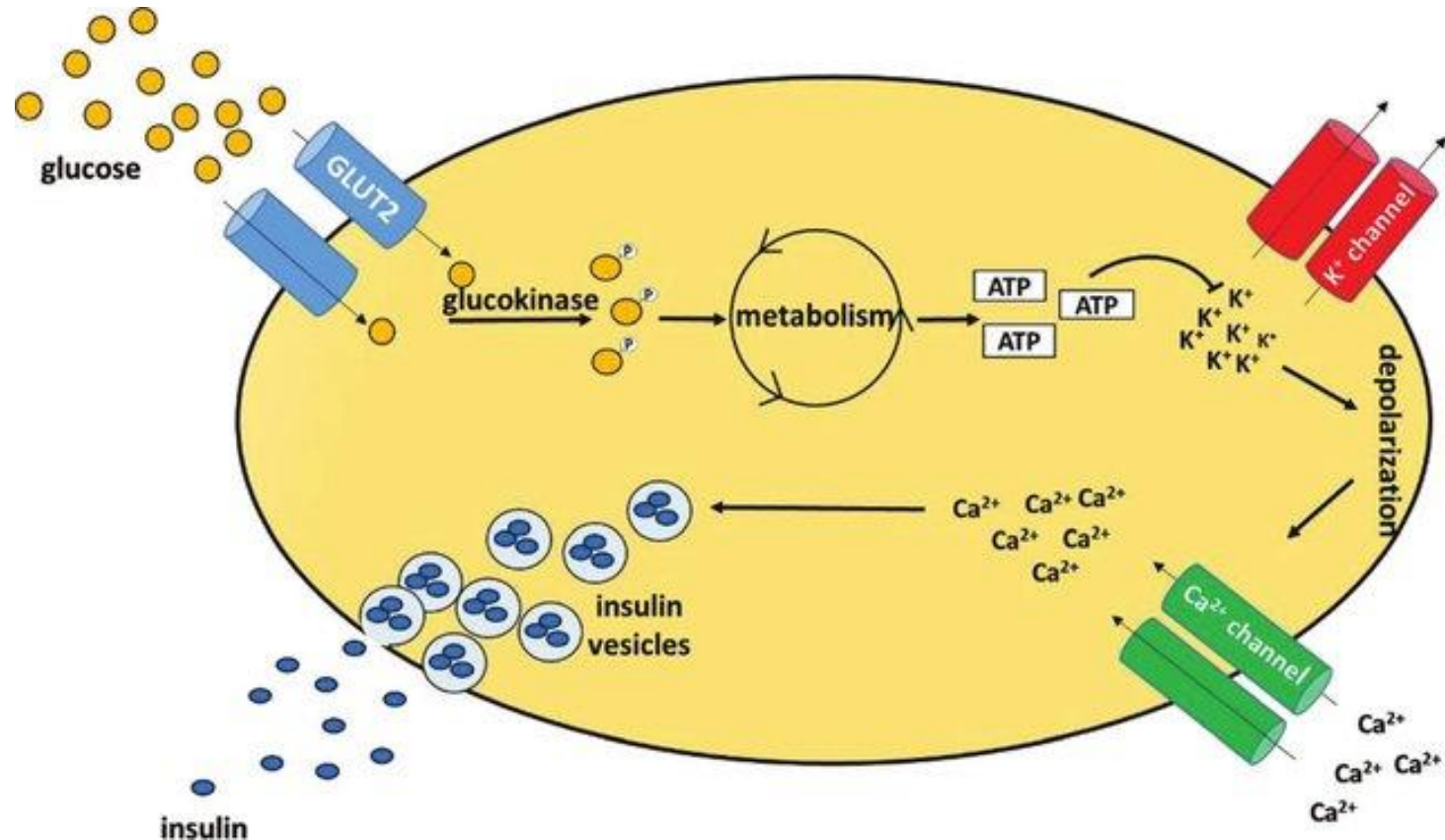


Transport wtórny
energia z wytworzenia
gradientu
elektrochemicznego.

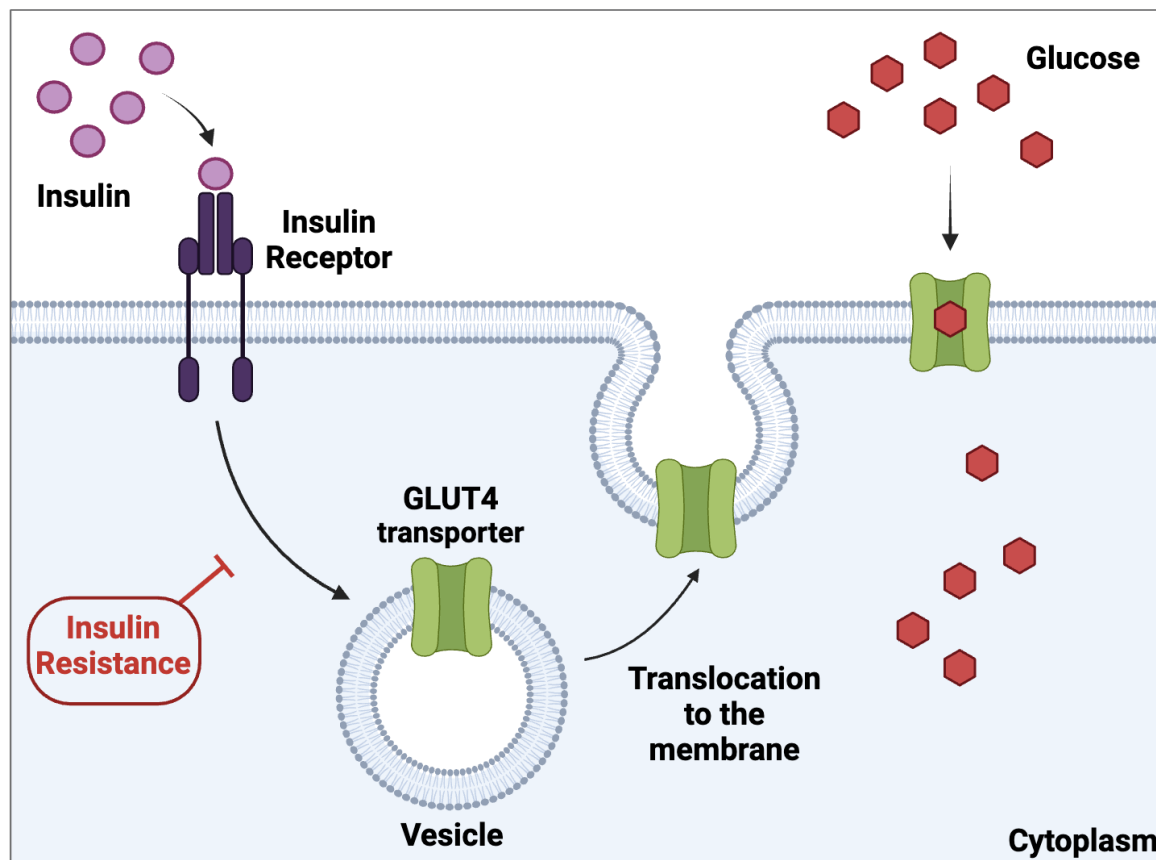
Transport pierwotny
energia z hydrolizy
ATP

GLUT1	- w tkankach płodu. u dorosłych - w erytrocytach i komórkach śródbłónka - wysokie powinowactwo - insulinoniezależność
GLUT2	- transporter dwukierunkowy. - kanalikuli nerkowe, wątroba, komórki beta trzustki i nabłonek jelita cienkiego - wychwyt i uwalnianie glukozy przez komórki wątroby - glikoliza, glukoneogeneza - Niezależna od insuliny izoforma o niskim powinowactwie
GLUT3	- Neurony (główny transporter glukozy w mózgu), łożysko, plemniki - Niezależna od insuliny izoforma o wysokim powinowactwie
GLUT4	- tkanka tłuszczowa i mięśnie poprzecznie prążkowane (mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy) - transporter glukozy regulowany insuliną.
GLUT5	- transporter fruktozy w enterocytach w jelicie cienkim, a także w mięśniach szkieletowych, jądrach, nerkach, adipocytach i mózgu

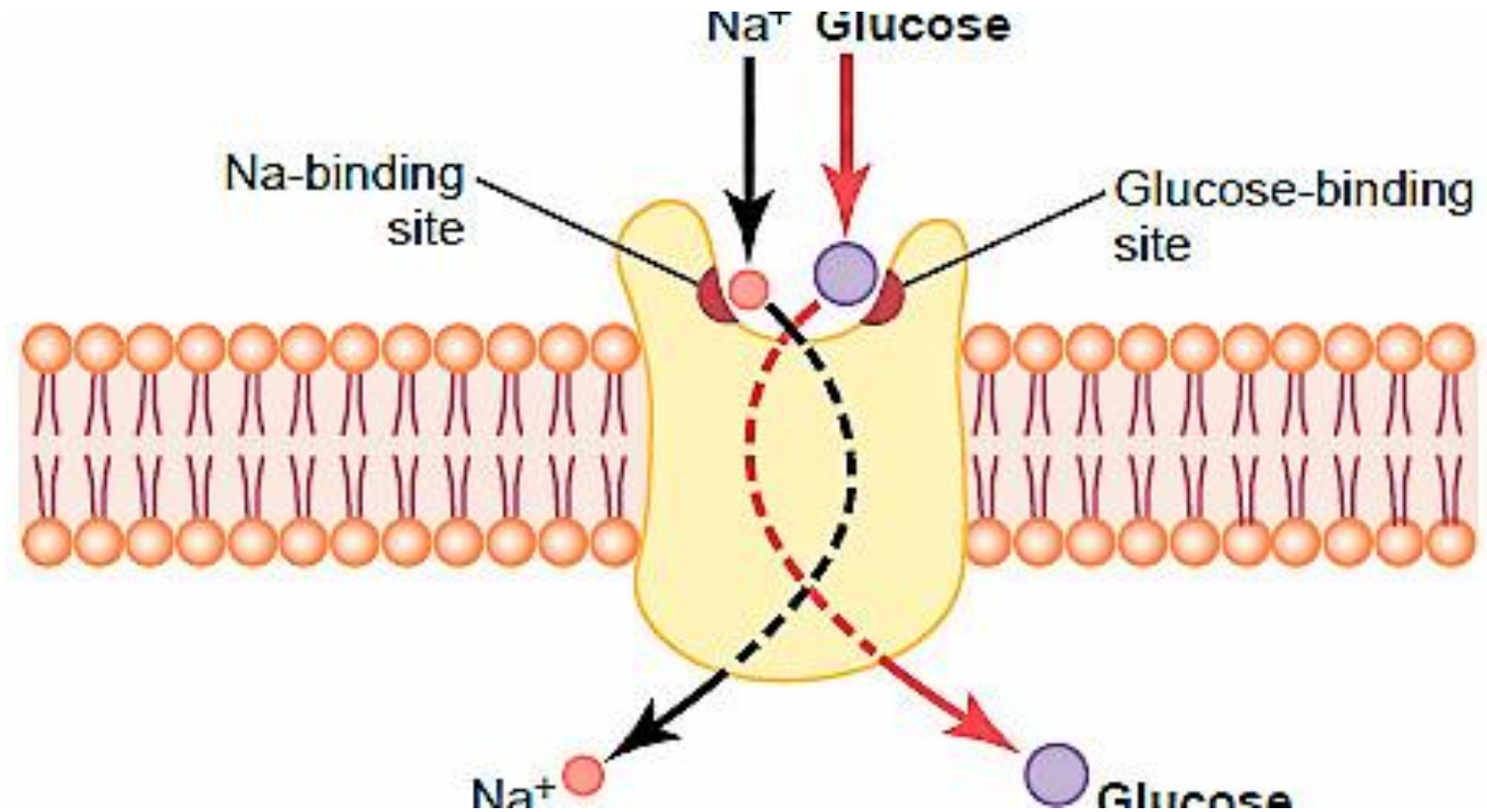
GLUT 2 i komórki beta wysp trzustkowych



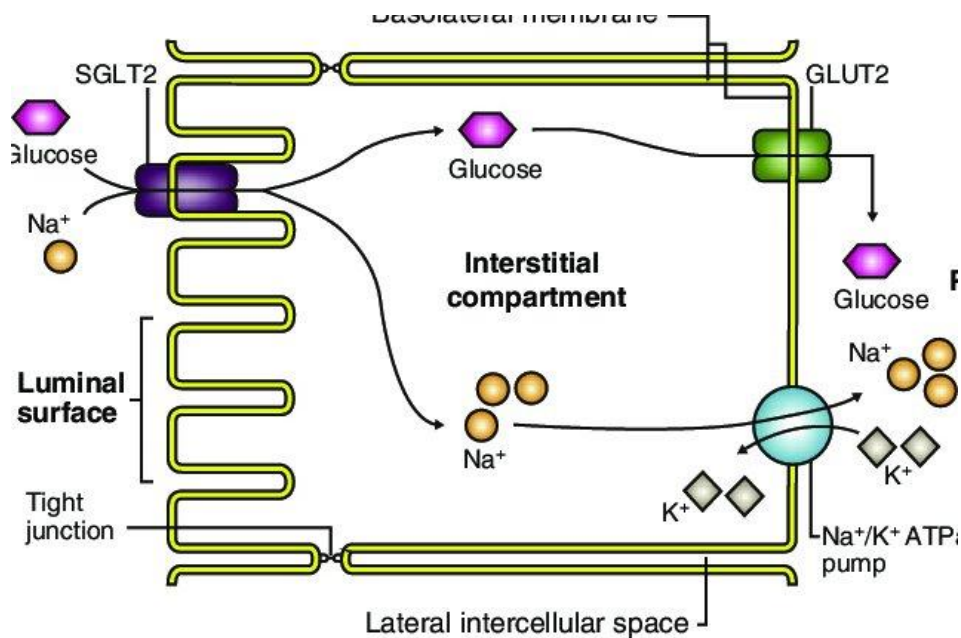
GLUT 4 jest wrażliwy na insulinę



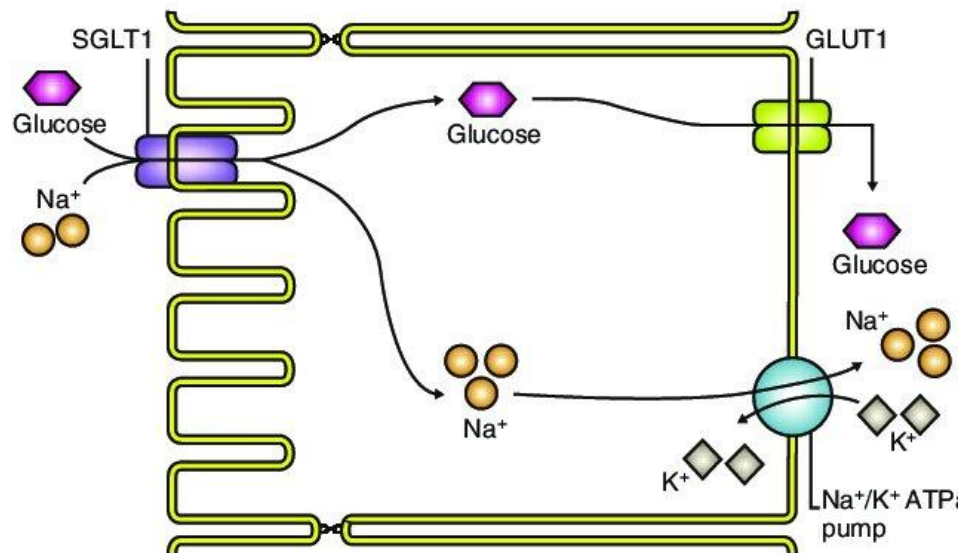
SGLT



Kotransportery glukozy zależne od sodu (lub transportery sprzężone z sodem i glukozą, SGLT) znajdują się w enterocytach (SGLT1) i kanalikule proksymalnym nefronu (SGLT2 w PCT i SGLT1 w PST). Uczestniczą w reabsorpcji glukozy. W nerkach 100% przefiltrowanej glukozy musi zostać ponownie wchłonięte przez nefron (98% w PCT, przez SGLT2).



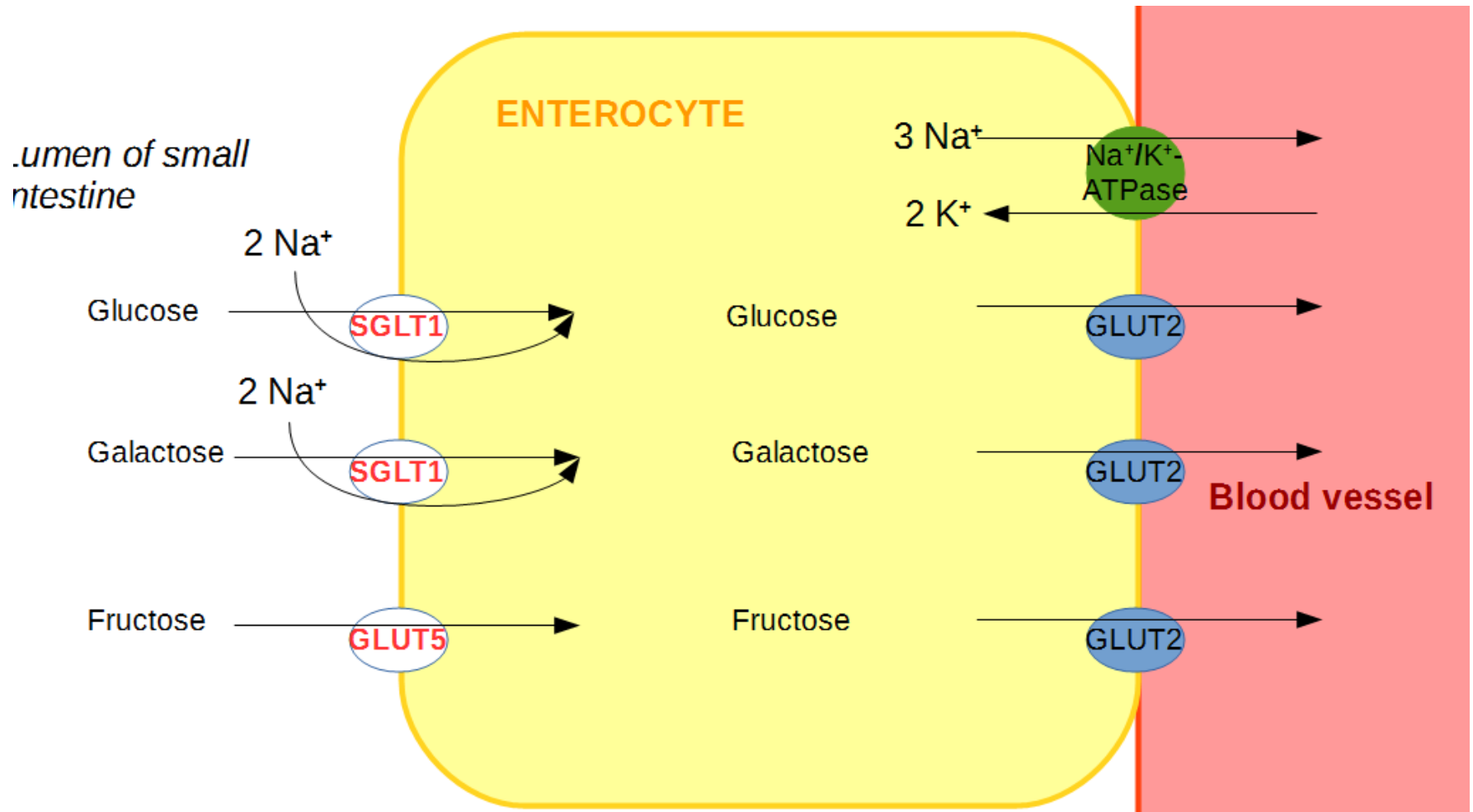
Distal proximal tubule



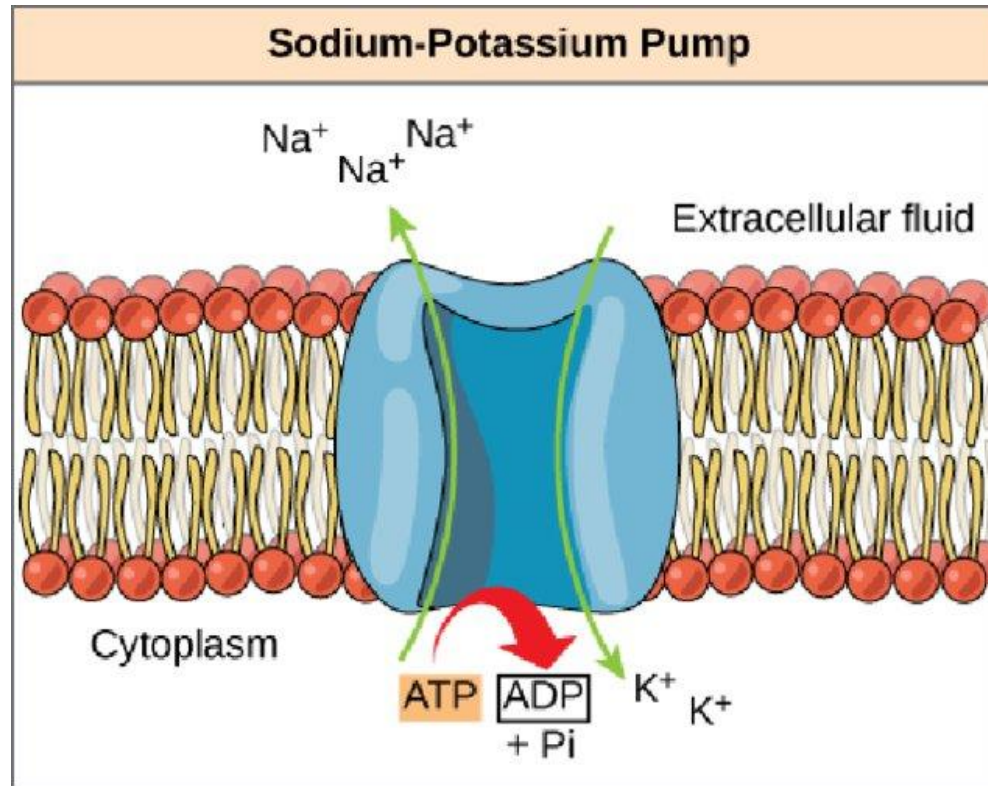
2 typy transporterów współpracują w komórkach kanalików proksymalnych nerki, przy czym kotransporter sodowo-glukozowy transportuje glukozę do komórki przez błonę wierzchołkową, a uniporter glukozy transportuje glukozę przez błonę podstawno-boczną do krwi.

Sprężony transporter sodowo-glukozowy, SGLT I

- transporter glukozy znajdujący się w błonie śluzowej jelita (enterocytach) jelita cienkiego



POMPA SODOWO-POTASOWA – ANTYPORT



Pojedyncza ATP-aza kosztem hydrolizy jednej cząsteczki ATP transportuje do 300 jonów Na⁺ i 200 jonów K⁺ w ciągu sekundy.

Wytwarzanie potencjału spoczynkowego, wraz z kanałami przeciekowymi dla jonów sodu i potasu

Pompa wapniowa

Uniportalny, aktywny transport jonów wapnia z cytozolu do światła siateczki śródplazmatycznej

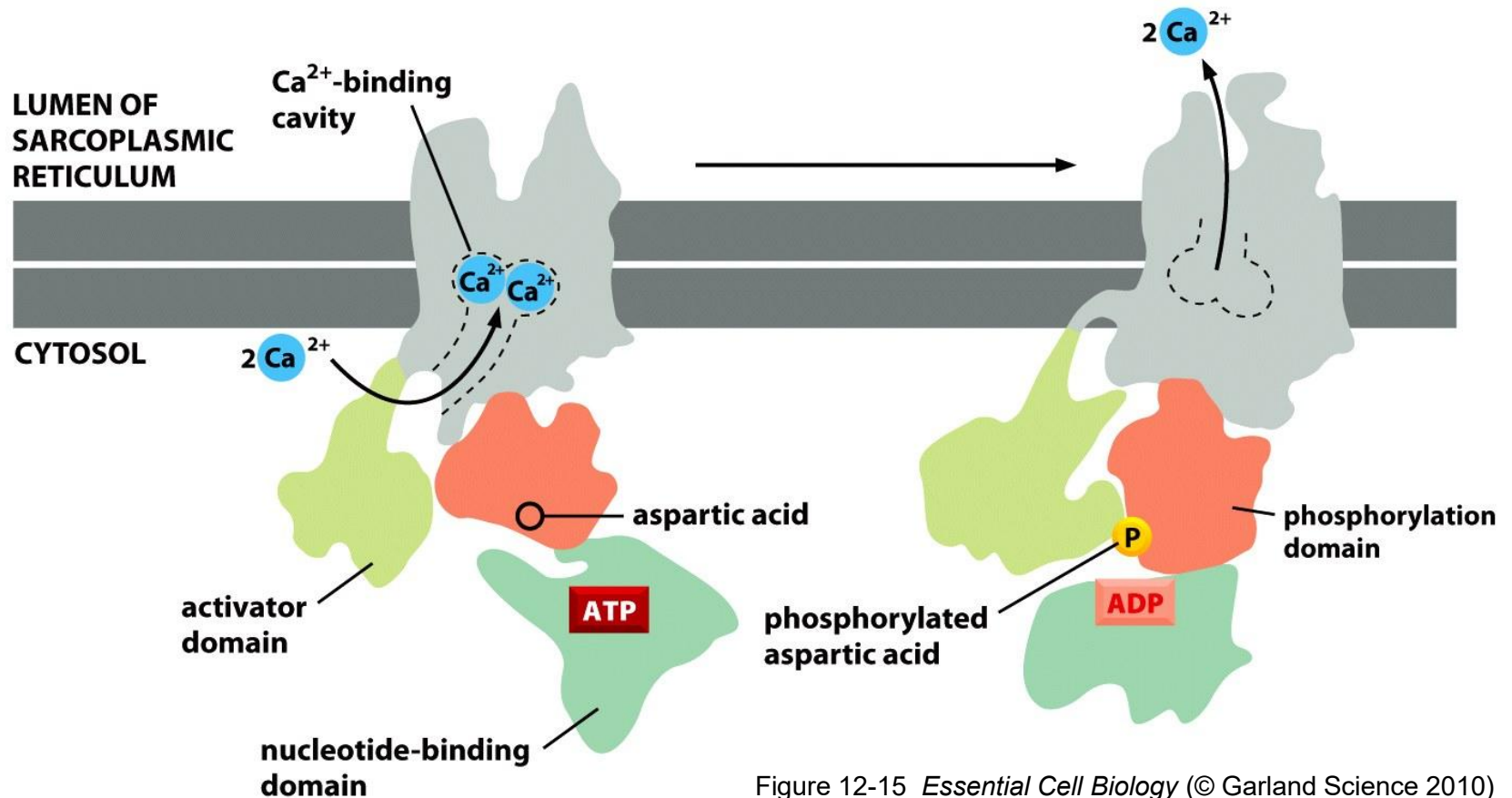
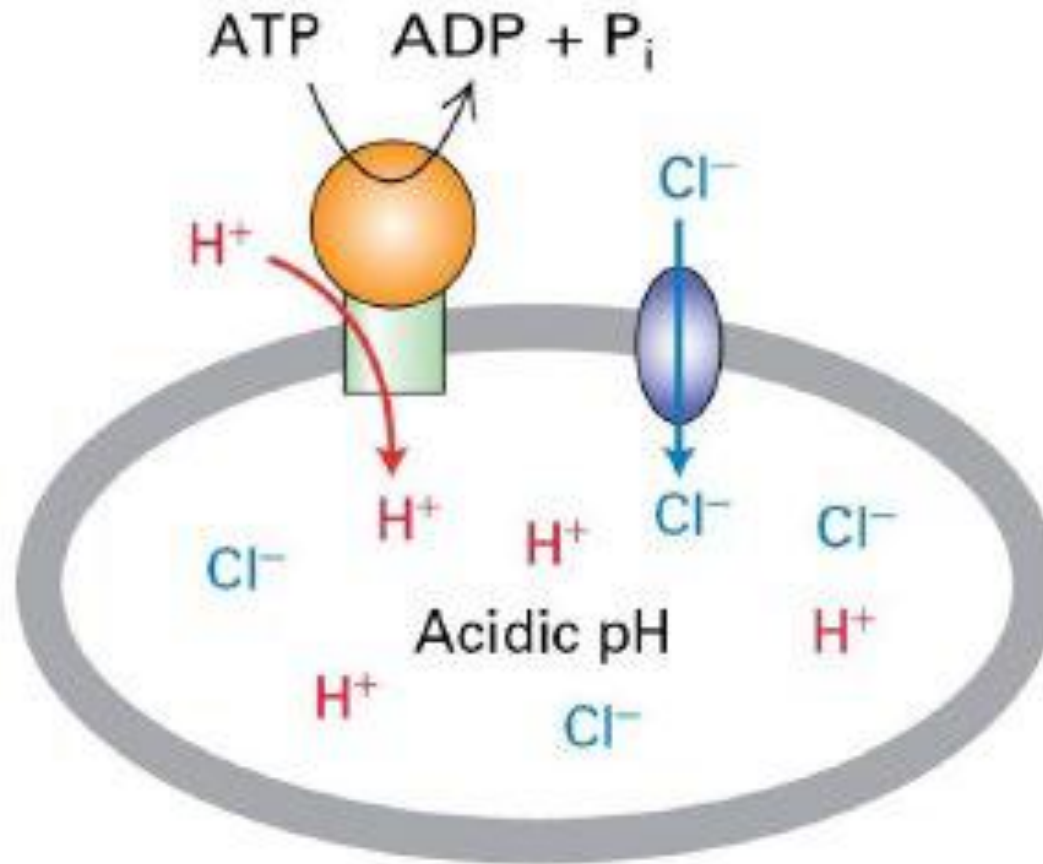


Figure 12-15 *Essential Cell Biology* (© Garland Science 2010)

* W sarkolemie kardiomiocytów antyport $3 \text{Na}^+ \downarrow / \text{Ca}^{2+} \uparrow$

Pompa protonowa v-ATPaza obecna w błonach lizosomów i endosomów



Mukowiscydoza - zwłóknienie torbielowate, cystic fibrosis.

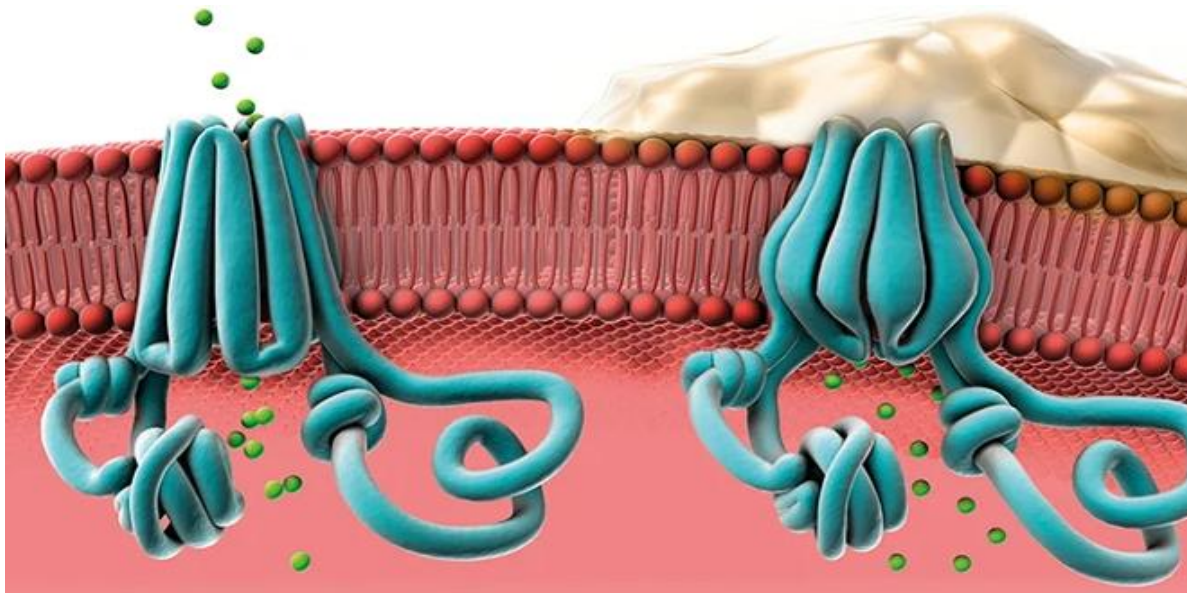
Choroba uwarunkowana genetycznie polegająca na zaburzeniu wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze.

Objawy:

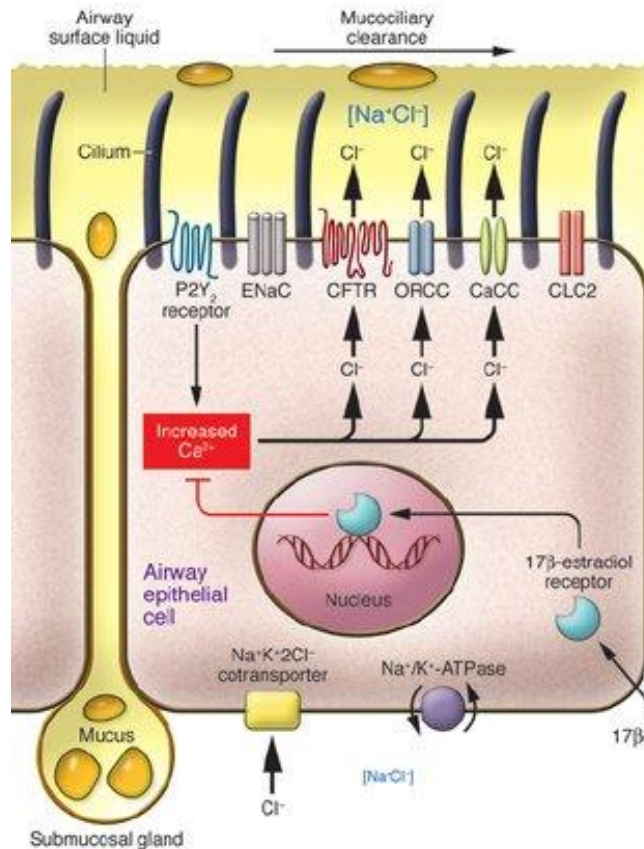
układ oddechowy – nawracające zakażenia, które prowadzą do uszkodzenia płuc i niewydolności oddechowej

przewód pokarmowy – przewlekły stan zapalny trzustki, prowadzi do niewydolności

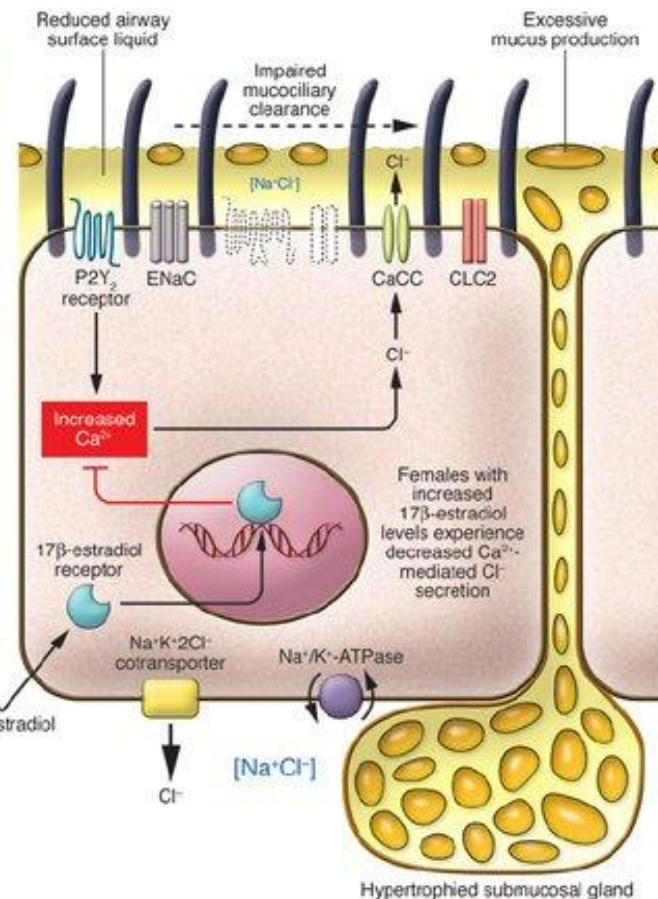
Mutacje genu dla błonowego kanału chlorkowego CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)



A Normal airway (hydration)



B Cystic fibrosis airway (dehydration)

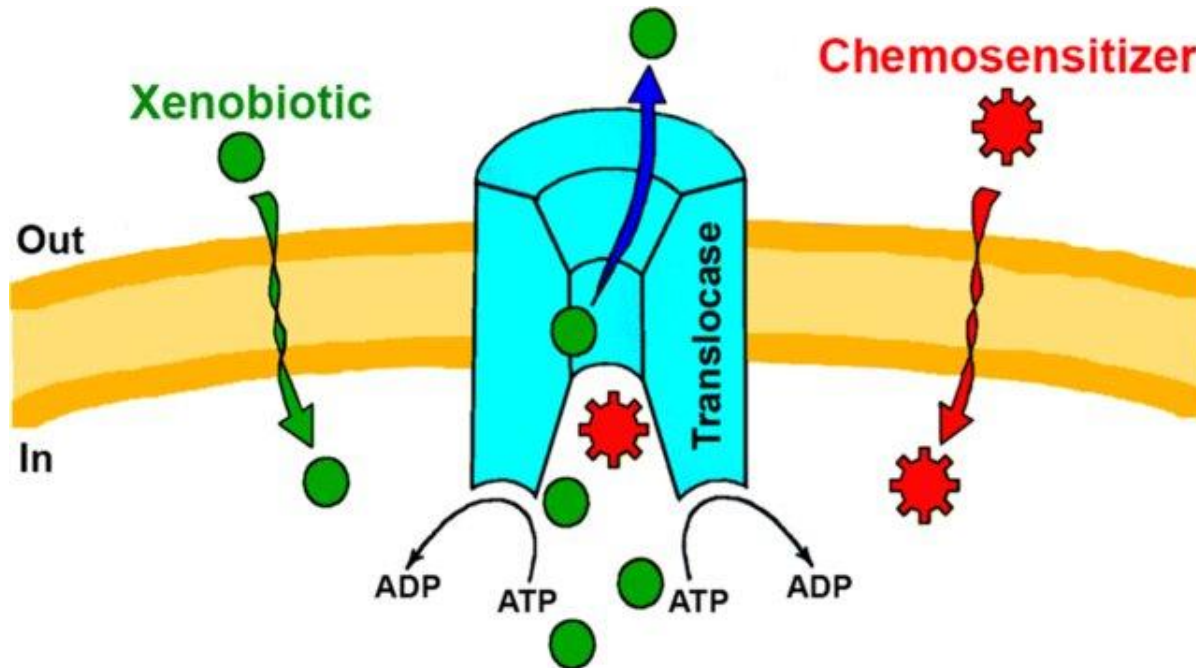


ENaC - epithelial sodium channel - nabłonkowy kanał sodowy, którego aktywność w warunkach prawidłowych jest hamowana przez aktywny CFTR.

Glikoproteina-P

ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) multidrug resistance protein 1 (MDR1) - **białko oporności wielolekowej**, transporter ABC - translokaza, o zróżnicowanej dystrybucji tkankowej u człowieka.

Nadekspresja P-gp (amplifikacja genu) prowadzi do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia wielu chemioterapeutyków. Inhibitory transportera ABC mogą być stosowane w połączeniu z lekami chemioterapeutycznymi w celu zwiększenia ich skuteczności



ATP-binding cassette super-family G member 2 is a protein, **transporter ABC**, breast cancer resistance protein (**BCRP**).

Białko to pełni funkcję transportera ksenobiotyków, który powoduje wielolekową oporność komórek na chemioterapeutyki

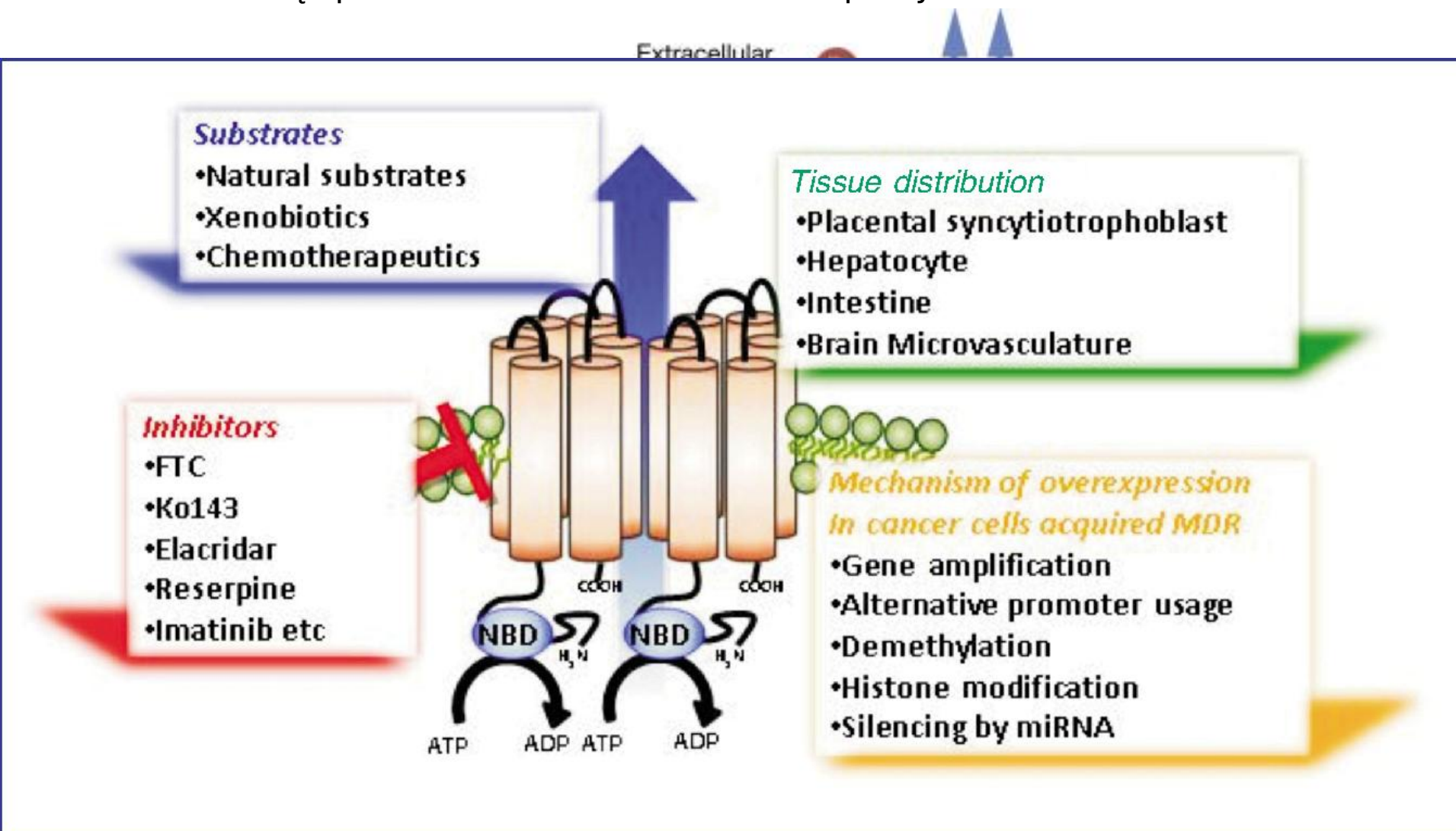


Figure 1. Summary of BCRP function, tissue distribution, and mechanism of overexpression in drug-resistant cancer cells. BCRP consists of 6 transmembrane helices and homodimerizes to function at the plasma membranes. It pumps natural substrates, including folate, steroid hormones,

