

Funcționarea membranei celulare ca sistem integrativ

*Cum să înțelegem cooperarea componentelor
moleculare în funcționarea biomembranelor
(fie ele membrane celulare sau endomembrane)*

Privire asupra funcțiilor metabolice ale membranelor

1. Schimbul de substanțe
 - Transportul membranal
2. Schimbul de informație
 - Semnalizarea transmembranară/ semnalizarea celulară

Întrebări

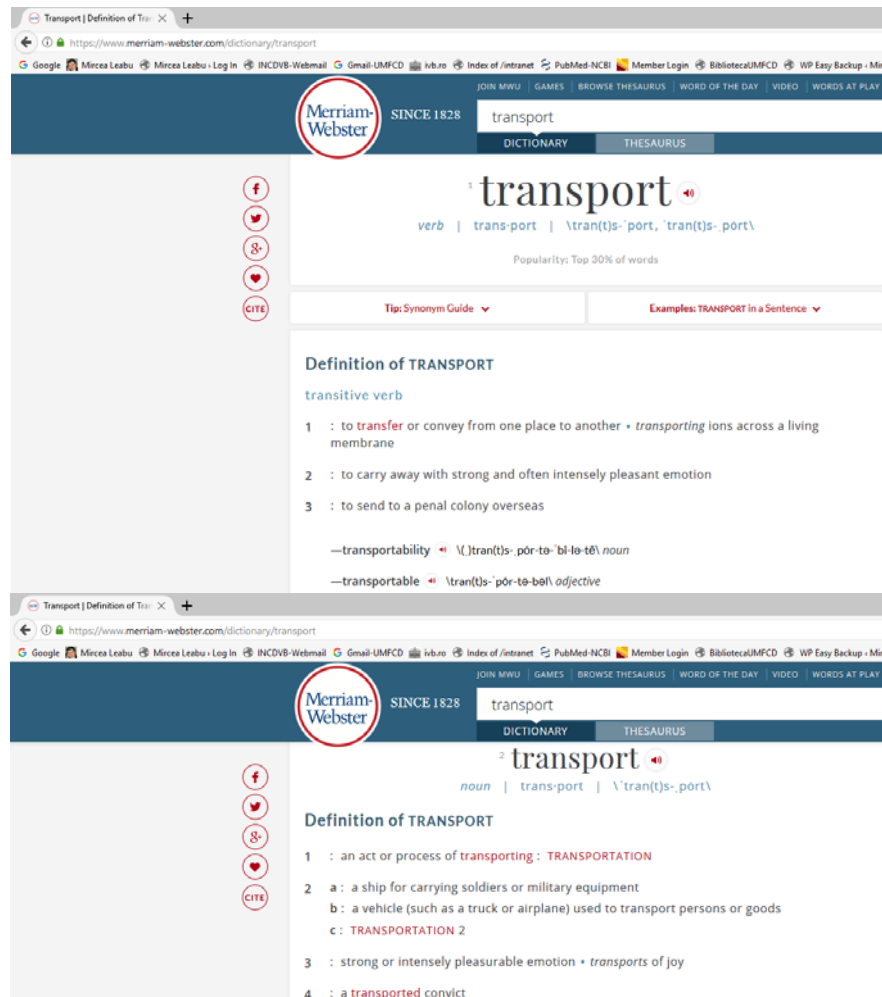
asupra conceptului *transport membranelor*

- Ce este transportul?
- Ce se transportă?
- În ce direcții?
- Pe ce trasee?
- Cu ce ritmicitate?
- În ce cantități?
- Când?
- De ce?
- Unde?
- Cât costă?
- Cu ce implicații?

Definiția noțiunii transport

The image shows two screenshots of the Dexonline website. The top screenshot shows the search results for the word "transport". It lists 29 definitions, with the first one being: **TRANSPŎRT, transporturi, s. n.** 1. Faptul de a transporta. (La pl.) Ramură a economiei naționale cuprinzând totalitatea mijloacelor rutiere, aeriene și navale care asigură circulația bunurilor și a persoanelor. 2. Totalitatea bunurilor sau a persoanelor care sunt transportate la un moment dat și în condiții determinate. 3. Fig. (Livr.) Uitare de sine cauzată de emoție, de entuziasm, de plăcere; stare de contemplație. - Din fr. **transport**. The bottom screenshot shows the search results for the word "transporta". It lists 13 definitions, with the first one being: **TRANSPŎRTĂ, transport, vb. I.** 1. Tranz. A deplasa (cu un vehicul) bunuri sau persoane dintr-un loc în altul; a căra, a duce, a purta. 2. Refl. A se duce la fața locului (pentru o constatare judiciară, pentru o anchetă, o inspecție etc.); a se deplasa. 3. Tranz. Fig. (Livr.) A aduce pe cineva într-o stare de uitare de sine, în urma unei emoții profunde, a entuziasmului, a plăcerii. - Din fr. **transporter**, lat. **transportare**.

Definiția noțiunii transport

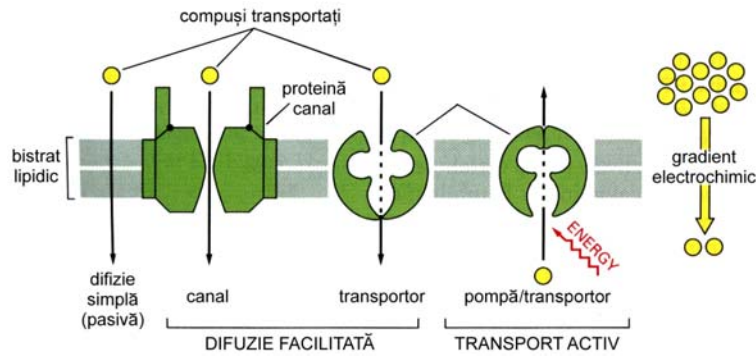


Transportul membranar

O multitudine de tipuri de fenomene de transport

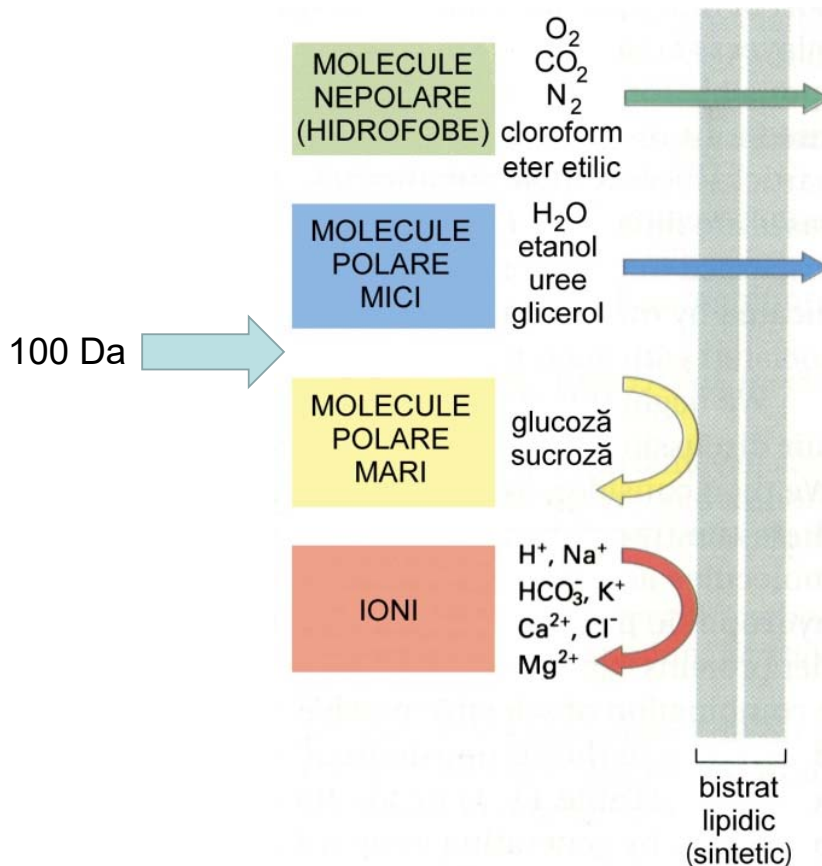
- Transport prin membrană (străbaterea planului membranei)
pentru ioni și molecule mici ($\phi < 10\text{Å}$, $M < 800\text{Da}$)
- Transport cu membrană (prin vezicule/vacuole)
pentru molecule mari, macromolecule (dizolvate, în volume de ordinul attolitrilor) și pentru particule (material insolubilizat, indiferent de volum)

Transportul prin membrană

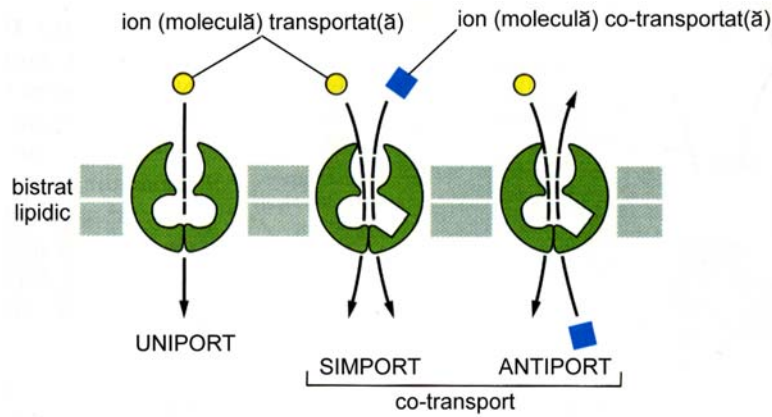


- **Pasiv** (entropic, disipativ) – fără consum (concomitent) de energie (transport la vale – “downhill”)
 - prin bistrat, (printre lipide) – molecule nepolare, molecule polare mici (<100Da) – difuziune simplă
 - prin proteine – ioni, molecule polare mari (100-800Da) – difuziune facilitată
 - canale (ionice)
 - transportori
- **Activ** (antientropic) – cu consum de energie (transport la deal – “uphill”)
 - primar (consum concomitent de energie)
 - secundar (consum anterior de energie)

Difuziunea simplă



Difuziunea facilitată



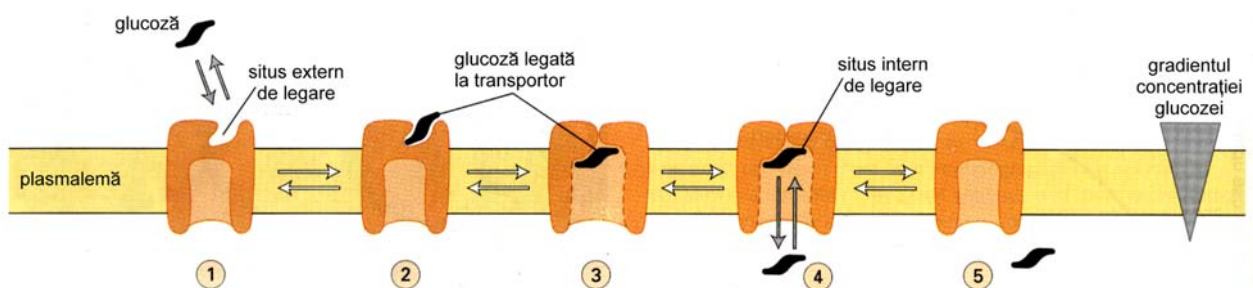
1. Transport uniport – o singură entitate (bio)chimică (ion, moleculă) transportată;
2. Transport cuplat (co-transport) – mai multe entități (bio)chimice transportate simultan
 - simport – toate entitățile transportate în același sens (de regulă, transport activ secundar)
 - antiport – cel puțin o entitate transportată în sens opus

Glut1

exemplu de transportor uniport

Prezent în membrana eritrocitelor și a celor mai multe celule animale

În eritrocit: ~45 kDa, 12 α -helixuri cu aa hidrofobi, dar și cu Ser, Thr, Asn, Gln

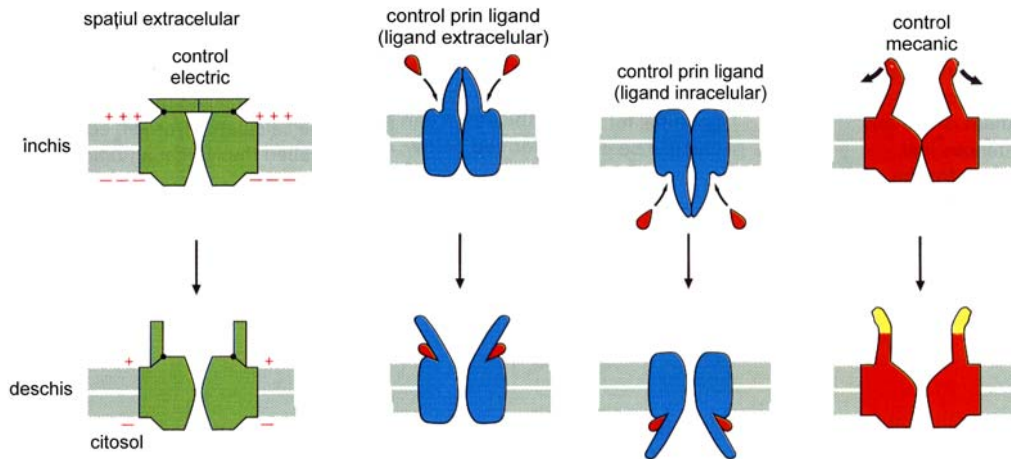


Canale (ionice)

(i) fără poartă — canalul pentru scurgerea potasiului

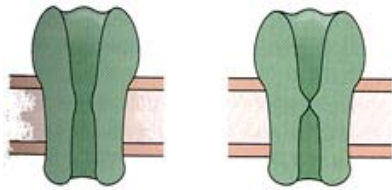
(ii) cu poartă:

- controlate (operate) electric;
- controlate (operate) chimic (prin liganzi)
- controlate mecanic

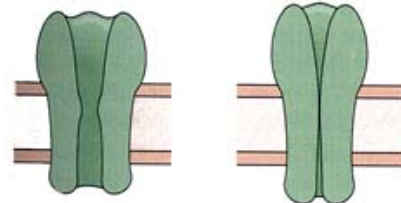


Controlul activității canalelor

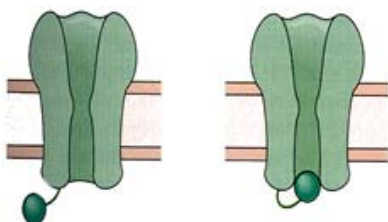
1. Schimbare locală a conformației



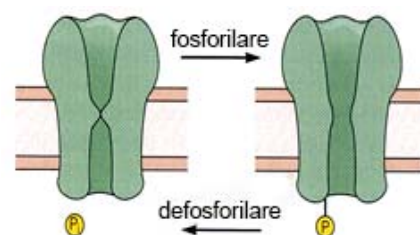
2. Schimbare amplă a conformației



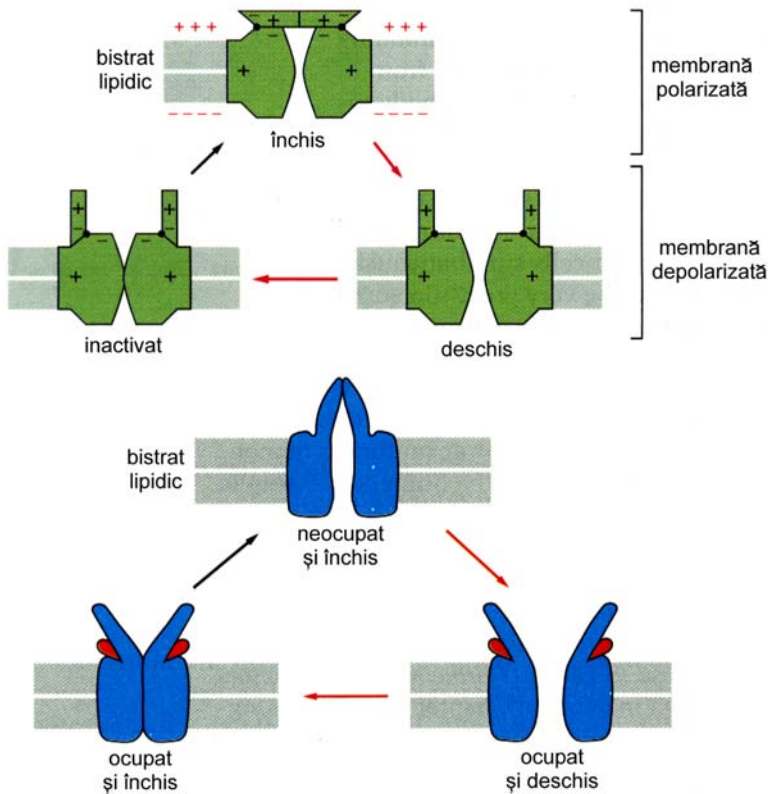
3. Blocare a canalului cu un element structural al proteinei



4. Modificări chimice ale proteinei



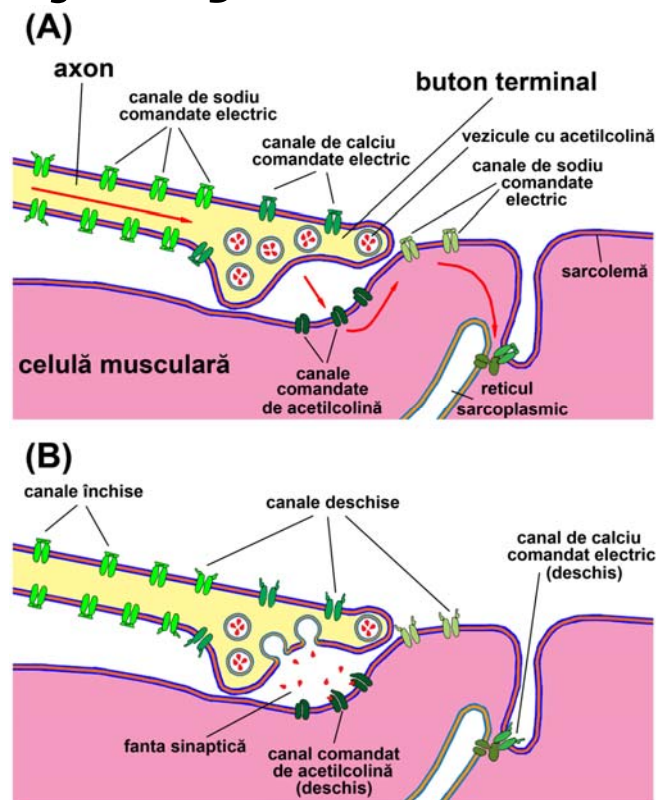
Ciclul activității canalelor cu poartă



Ciclul implică 3 stări:

1. închis în absența stimulului (stare de repaus)
2. deschis în prezența stimulului (stare activă)
3. închis în prezența stimulului (stare inactivă)

Cooperarea canalelor la nivelul joncțiunii neuro-musculare



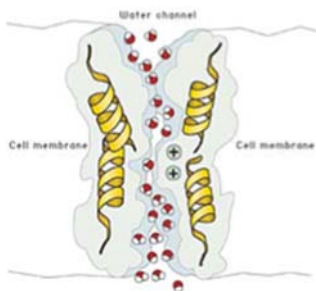
Transportul apei prin membrana celulară

- Osmoză (nimic despre mecanism)
- Apa, singura substanță ce trece prin membrane pe două căi (dublu mecanism): difuziune simplă + difuziune facilitată (aquaporine)
- Semnificația clinică
 - **Hipertonice** – mai multe substanțe dizolvate, mai puțină apă
 - **Hipotonic** – mai puține substanțe dizolvate, mai multă apă
 - **Izotonic** – substanțe dizolvate (ioni) în concentrații egale, apa în concentrație egală

Aquaporine

- Apa trece rapid dintr-o parte în alta a membranelor (în ambele sensuri, în funcție de presiunea coloidosmotică)

Premiul Nobel pentru chimie în 2003: "for discoveries concerning channels in cell membranes"



Peter Agre
John Hopkins

"for the discovery of water channels"



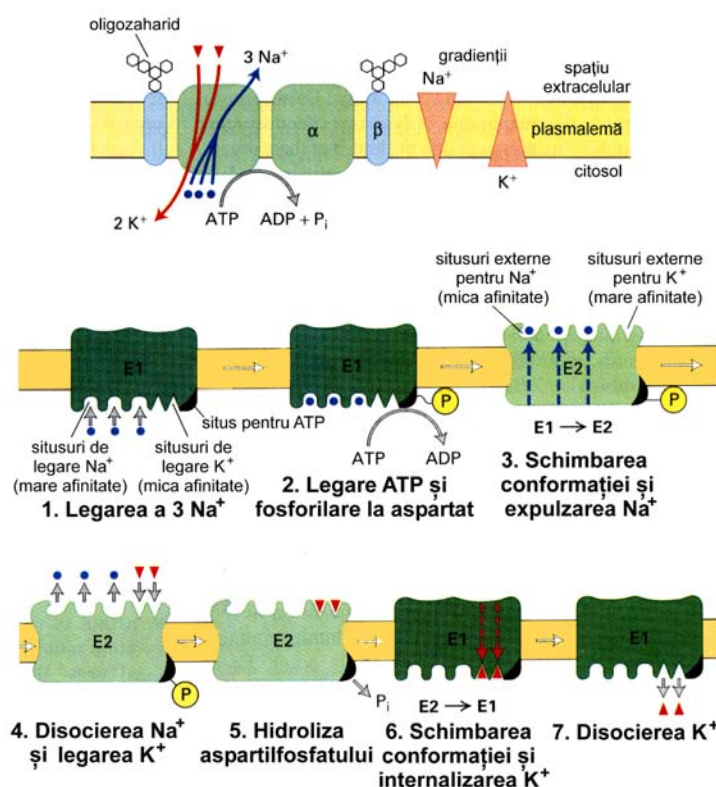
Roderick MacKinnon
Rockefeller

"for structural and mechanistic studies of ion channels"

Transportul activ prin membrană

- Primar
 - Transportori ATP-azici
 - Pompe ATP-aze
 - P-ATP-aze (5 tipuri, P1 – P5; N.B. P4-ATP-azele sunt flipaze)
 - V-ATP-aze
 - F-ATP-aze
 - E-ATP-aze
 - Transportori ABC (unii dintre ei sunt flopaze)
 - Transportori cu alte surse de energie (vezi mitocondria)
- Secundar
 - disipează gradientul de sodiu
 - Transportorul de sodiu-glucoză – simport
 - Transportorul de sodiu-potasiu-clor (1Na^+ , 1K^+ , 2Cl^-) – simport

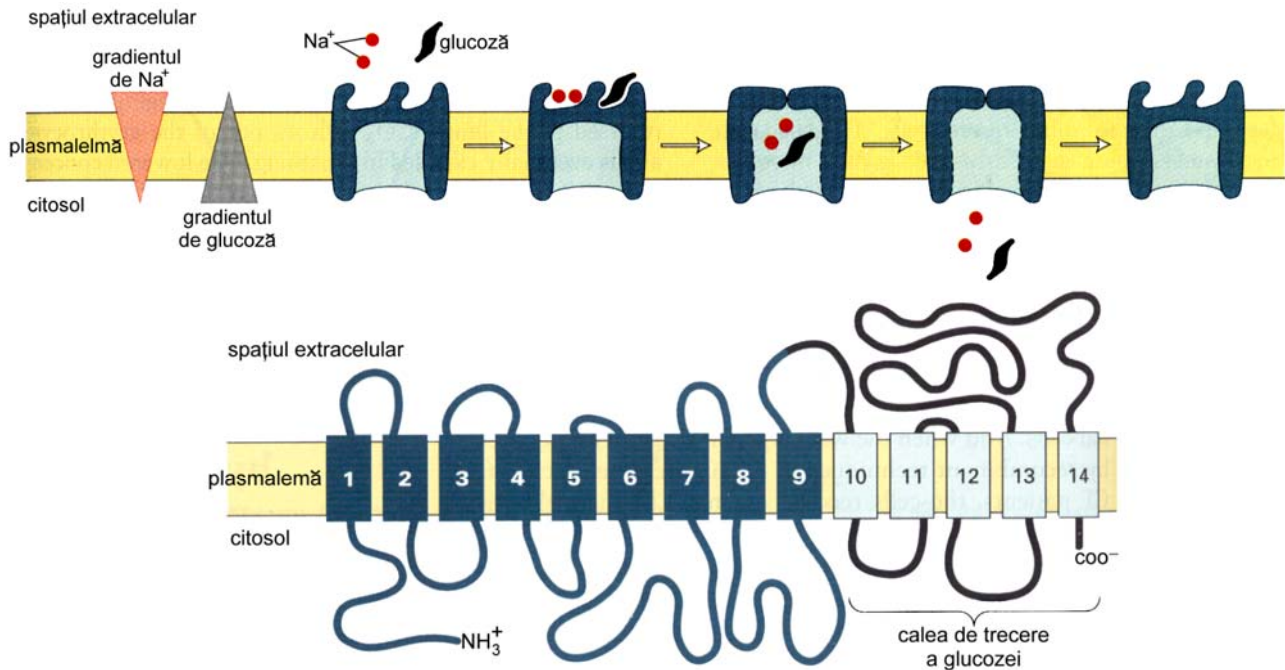
Na^+/K^+ ATPaza (pompa de Na^+ și K^+) exemplu de transport activ primar



SGLT1

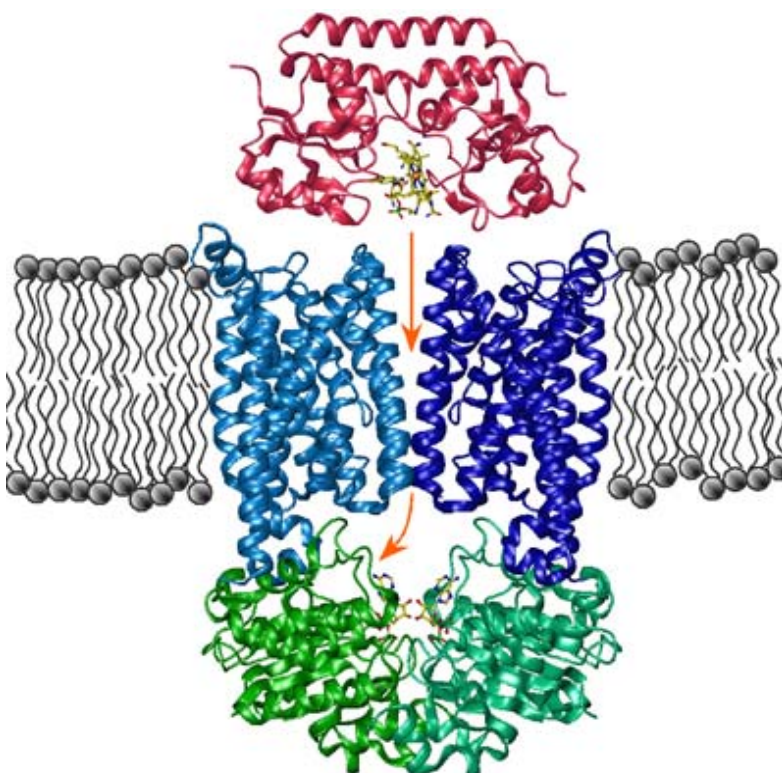
(co-transportorul de sodiu și glucoză din enterocite)

exemplu de transport simport, activ secundar



Transportorii ABC

ABC de la *ATP-Binding Cassette*



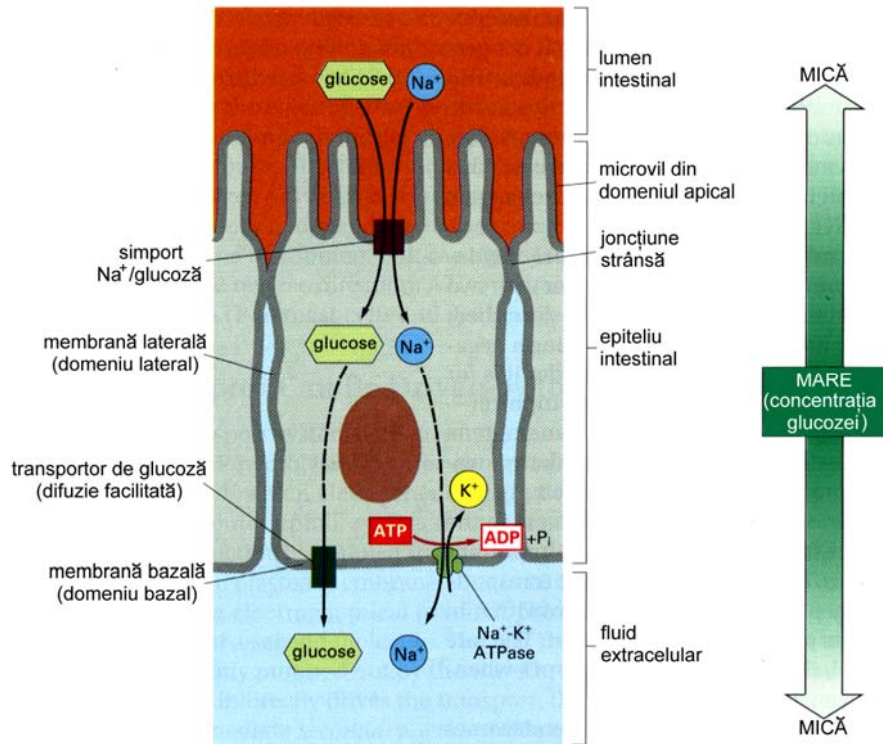
Clasificare:

- sisteme importatoare
 - mici
 - mari
- sisteme exportatoare
 - flopaze
 - de rezistență multiplă la medicamente

Elemente ale organizării:

- domenii transmembranare (TMD)
- domenii legare nucleotide (NBD)
- domenii legare solut (SBD)

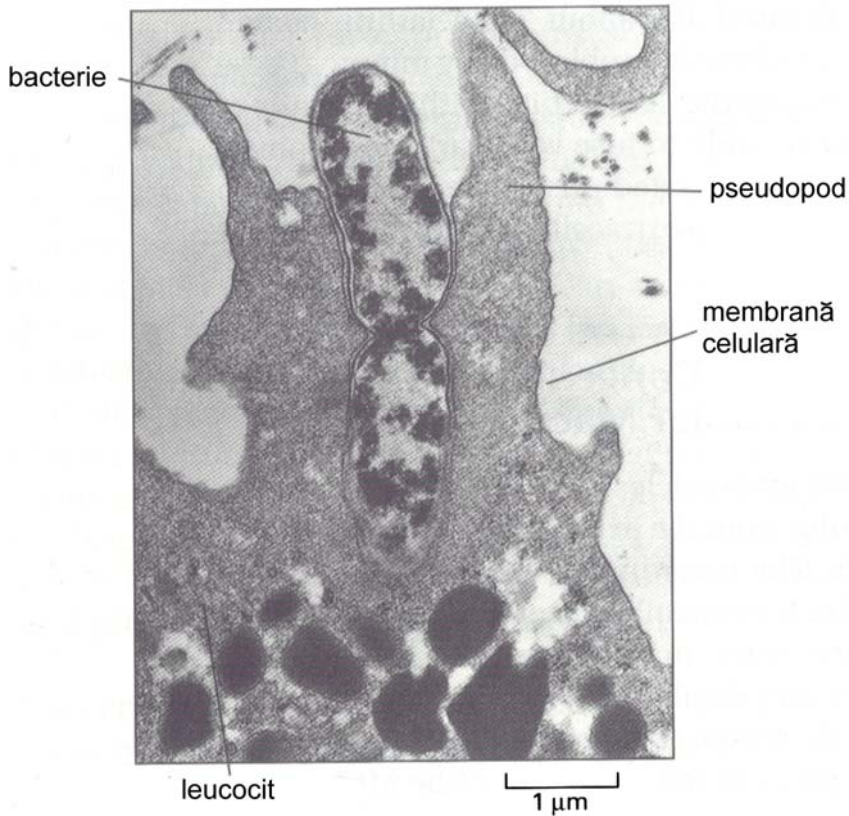
Cooperarea proteinelor de transport prin membrană (la nivelul enterocitelor)



Transportul cu membrană

- Endocitoză:
 - Fagocitoză (material insolubilizat)
 - Pinocitoză (material solubilizat)
 - » Constitutivă
 - » Mediată de receptori
 - » Potocitoză
- Exocitoză
- Transcitoză

Fagocitoza

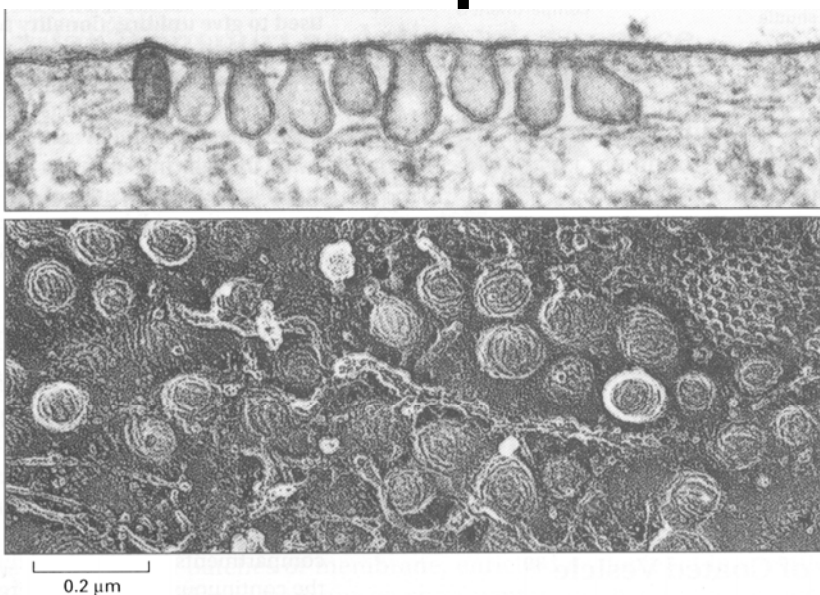


Forma materialului endocitat:
particule (insolubil)

Pregătirea procesului:
opsonizare

Destinația materialului:
lizozomi

Pinocitoza constitutivă/ potocitoza



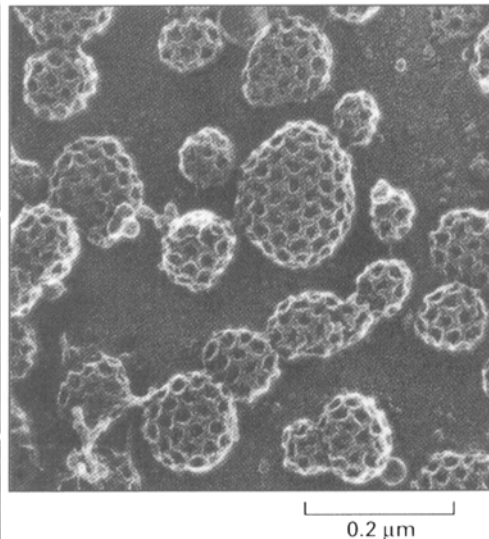
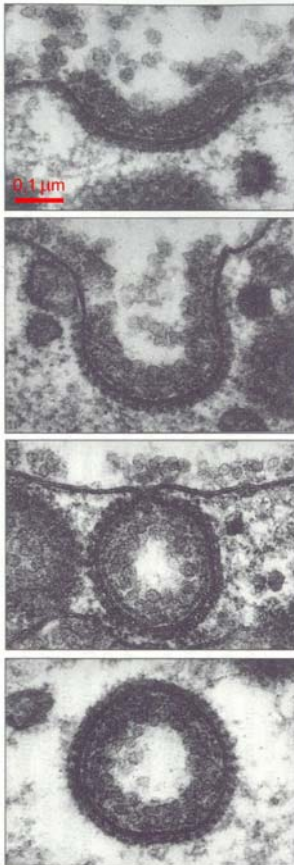
Materialul endocitat:
macromolecule solubilizate

Destinația materialului preluat prin pinocitoză – lizozom

Destinația materialului internalizat prin potocitoză:

- Citosol – acid folic (transport pasiv din caveolă)
- Alte destinații intracelulare (transport direct către RE)
- Transcitoză (albumina serică în celule endoteliale)
- Reciclare la același domeniu membranar

Endocitoza mediată de receptori



Materialul endocitat:
macromolecule solubilizate cu
receptori pe suprafața celulară

- LDL
- transferină
- unii factori de creștere (EGF)

Destinația materialului internalizat:

- LDL – lizozom; receptorul reciclat la suprafața celulei
- Transferina (apotransferina) cu receptorul – reciclare
- EGF cu receptorul – lizozom
- Unii liganzi – transcițiți (dimer de IgA în hepatocite)

Structura învelișului de clatrină

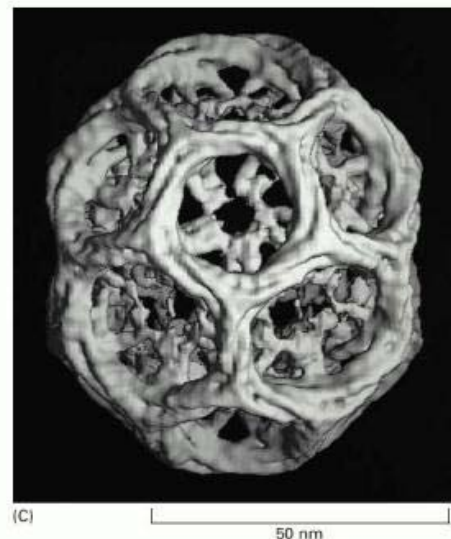
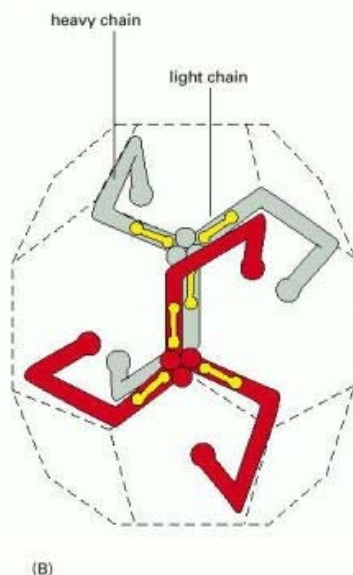
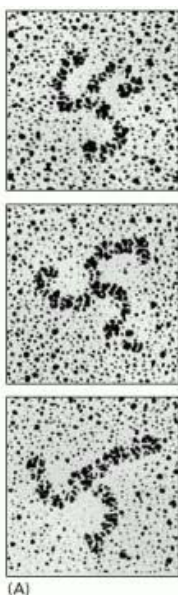
Clatrina organizează structuri denumite “trischelioni”

Trischelionul conține trei lanțuri polipeptidice mari și trei mici

Trischelioanele se assemblează într-o rețea în coș, ca o cușcă

Cușca ajută la invaginarea membranei și desprinderea veziculei

Interacțiunea cu complexele ligand-receptor, prin proteine adaptor (AP)



Rezumat (I)

- Membrana celulară – sistem integrat (colaborare între componentele moleculare) – schimb de substanță cu mediul
- Schimbul de substanță – fenomene de transport membranar
 - Transport prin membrană (străbaterea planului membranelor)
 - Transport cu membrană (transport vezicular)

Rezumat (II)

- Transport prin membrană
 - Transport pasiv (disiparea unui gradient de concentrație)
 - Difuziune simplă (molecule nepolare, molecule polare mici) – printre lipide
 - Difuziune facilitată (ioni, molecule polare mari) – prin intermediul proteinelor
 - Transport activ (împotriva unui gradient de concentrație, consum de energie) - întotdeauna prin intermediul proteinelor
 - Primar (consum concomitent de energie)
 - Secundar (consum anterior de energie)
- Transport cu membrană (transport vezicular)
 - Endocitoză (macromolecule solubilizate și material insolubilizat)
 - Fagocitoză (material insolubil – bacterii, particule, fragmente/detritusuri celulare)
 - Pinocitoză
 - Potocitoză
 - Endocitoză mediată de receptori
 - Exocitoză
 - Transcitoză