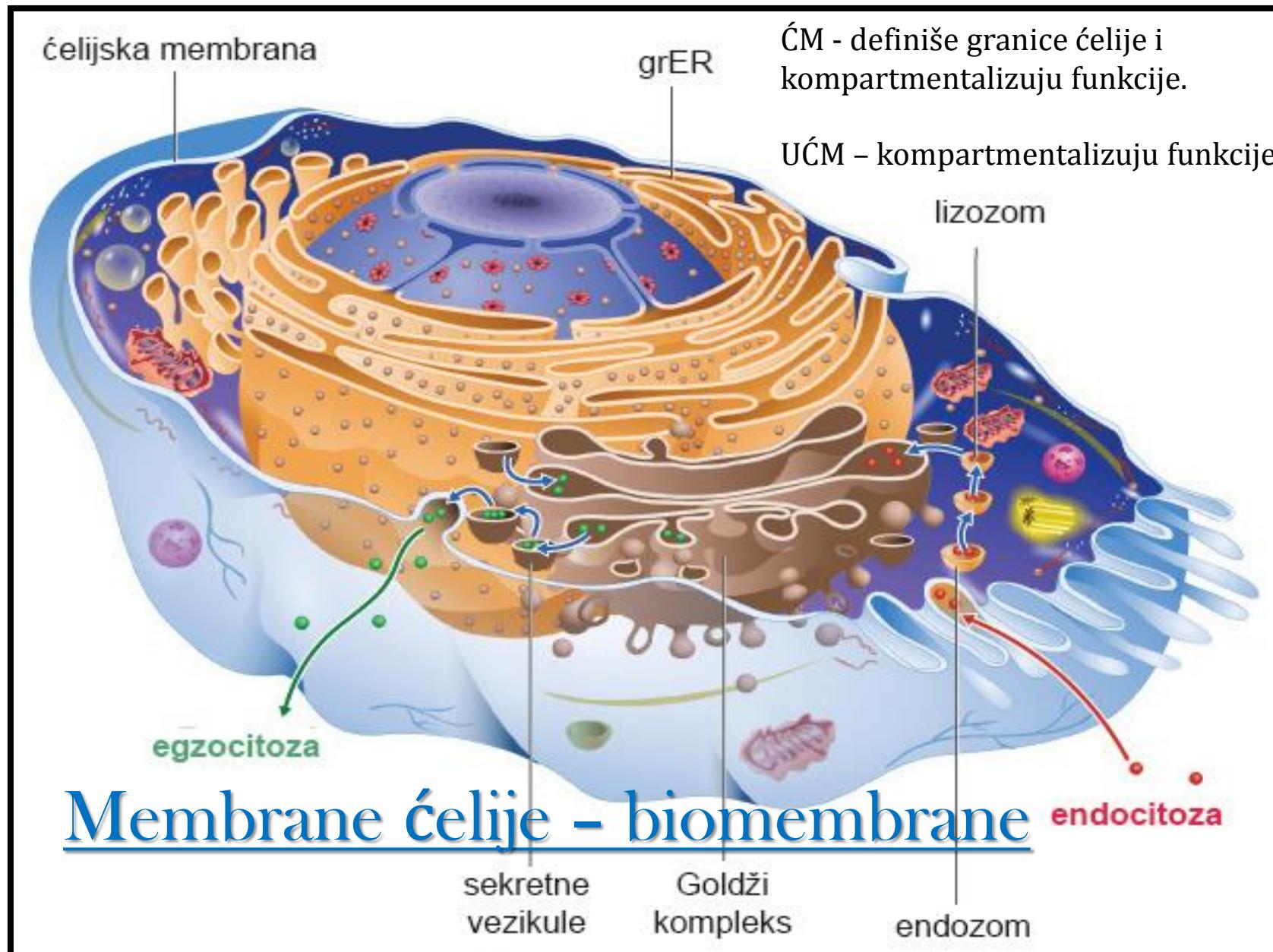


Struktura i funkcija ĆELIJSKE MEMBRANE



MODEL ZA IZUČAVANJE MEMBRANA – ERITROCITI ČOVEKA

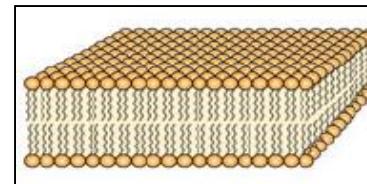
Razlozi:

- odsustvo ćelijskih organela
- dostupnost

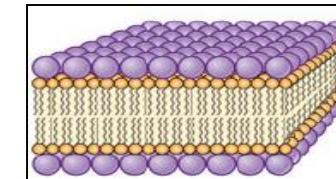


kratak ISTORIJAT PROUČAVANJA MEMBRANE

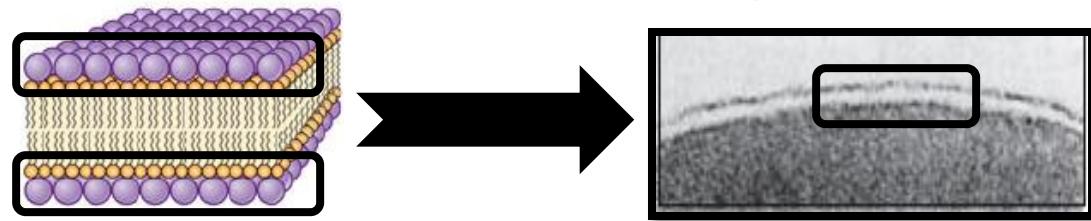
- **1925 – Gorter & Grendel** - membrana je lipidni dvosloj



- **1935 – Davson & Danielli** – membrane sadrže lipide i proteine
 - Sloj na površini lipidnog dvosloja („sendvić model“)



- **1952 – Palade** - prva elektron mikrografiia membrane sa visokom rezolucijom (prividna troslojnost)



- **1954 – Robertson** – sve membrane poseduju istu osnovnu strukturu

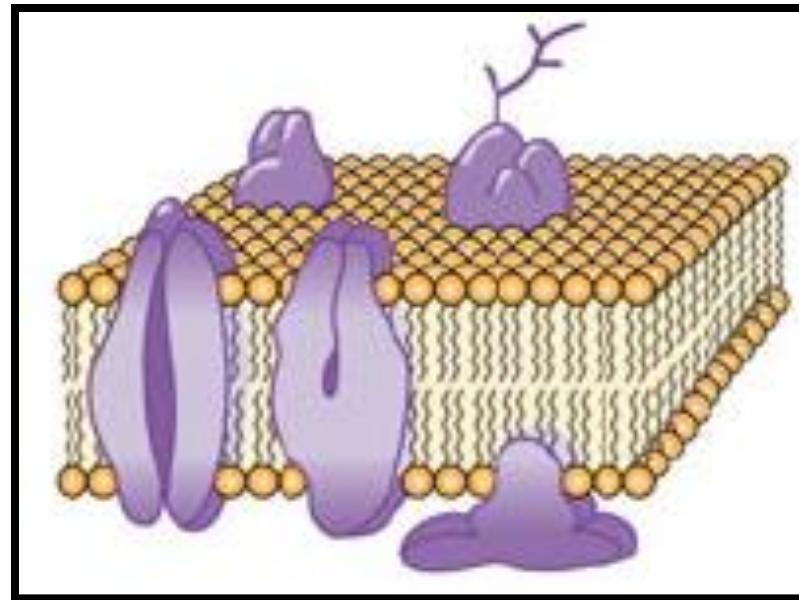
Ispravnost modela ???

- debljina membrane (6-8 nm)
- odnos lipida i proteina se razlikuje – izgled na TEM isti

- **1972 – Singer, Lenhard & Nicolson** – fluidno-mozaični model membrane

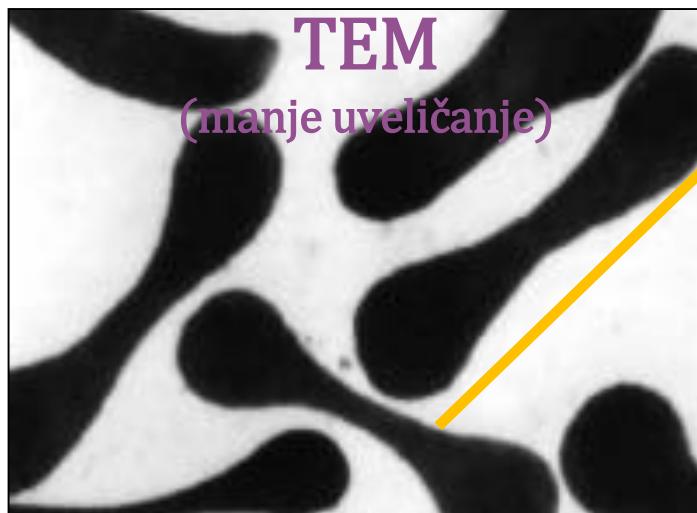
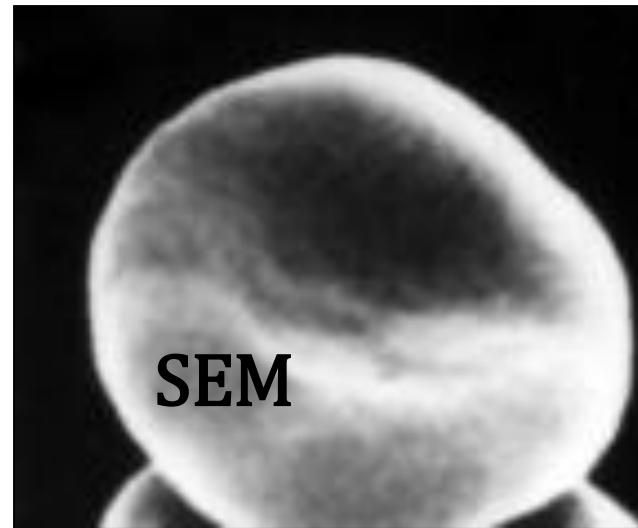
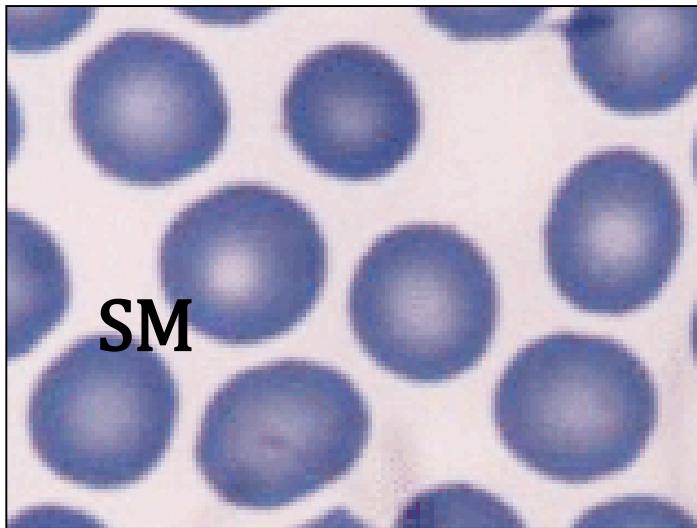
- 1972 - Singer, Lenhard & Nicolson - fluidno-mozaični model membrane
- SAVREMENI MODEL ORGANIZACIJE MEMBRANE:

✓ fluidna
✓ mozaična
✓ asimetrična



ČM na nivou SM, TEM i SEM

- eritrocit -



Zašto „prividno troslojna“ ?

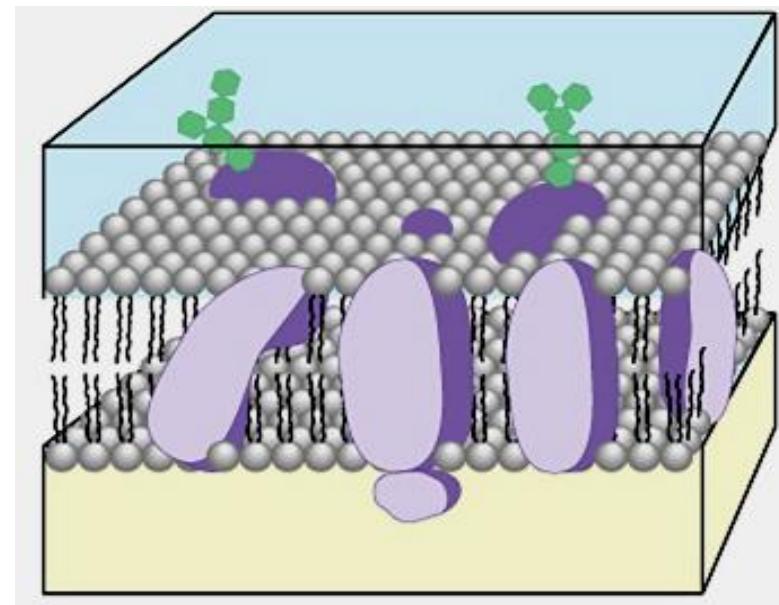
STRUKTURA BIOMEMBRANA

- **LIPIDI**

- Polarni lipidi
- Steroli

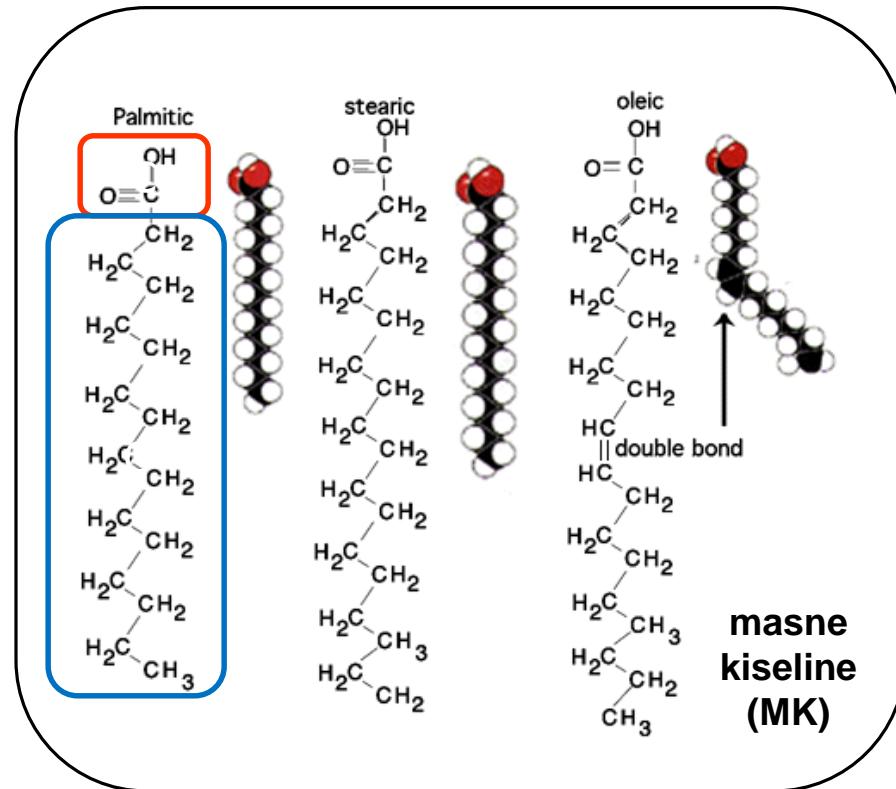
- **PROTEINI**

- **UGLJENI-HIDRATI**

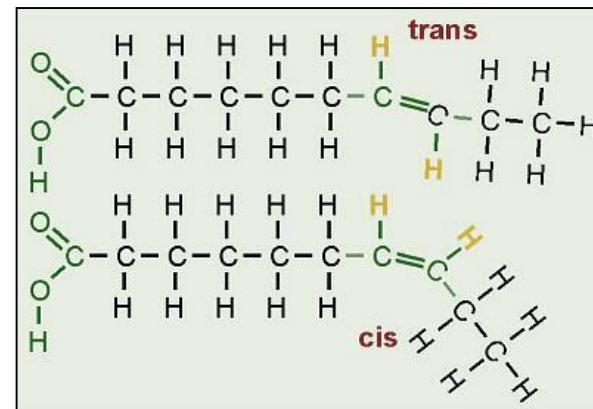


1. LIPIDI MEMBRANE

- osnova strukture membrana -



- Zasićene (jednostrukе veze)
- Nezasićene (1 ili više dvostrukih veza)
- *cis i trans* konfiguracija



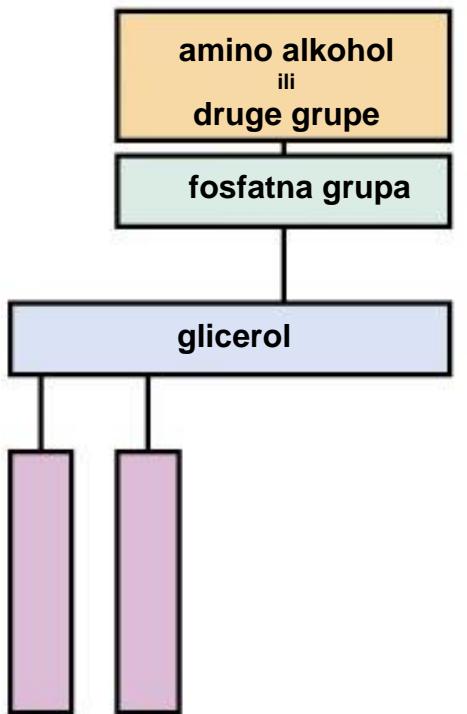
- Većina MK poseduje 12-20 C atoma
- Sve manje/više od toga umanjuje sposobnost formiranja stabilnog dvosloja
- Održana debljina membrana (6-8 nm)

DUŽINA uglj.vod. lanca i
PRISUSTVO nezasićenih MK

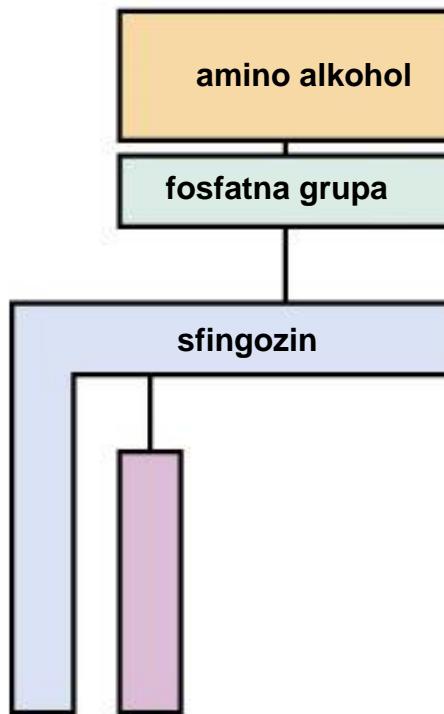
uticaj na fluidnost membrana

POLARNI LIPIDI

FOSFOLIPIDI

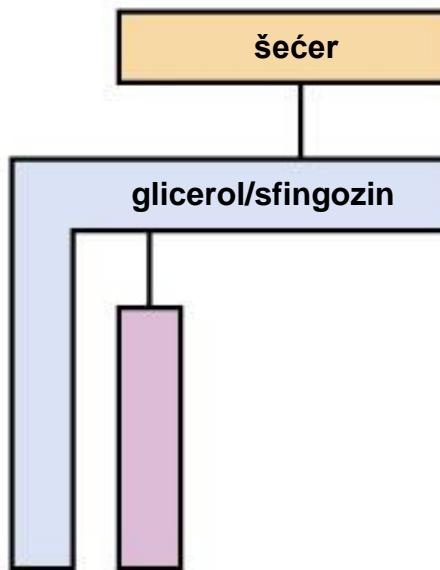


GLICEROFOSFOLIPIDI



SFINGOLIPIDI

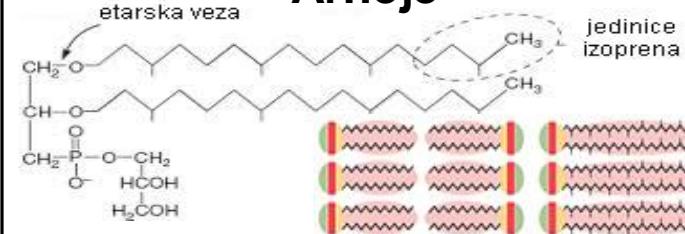
GLUKOLIPIDI



GLUKOSFINGOLIPIDI

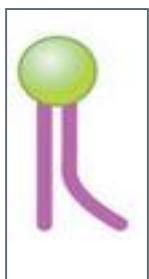
fosfatidilholin

Arheje

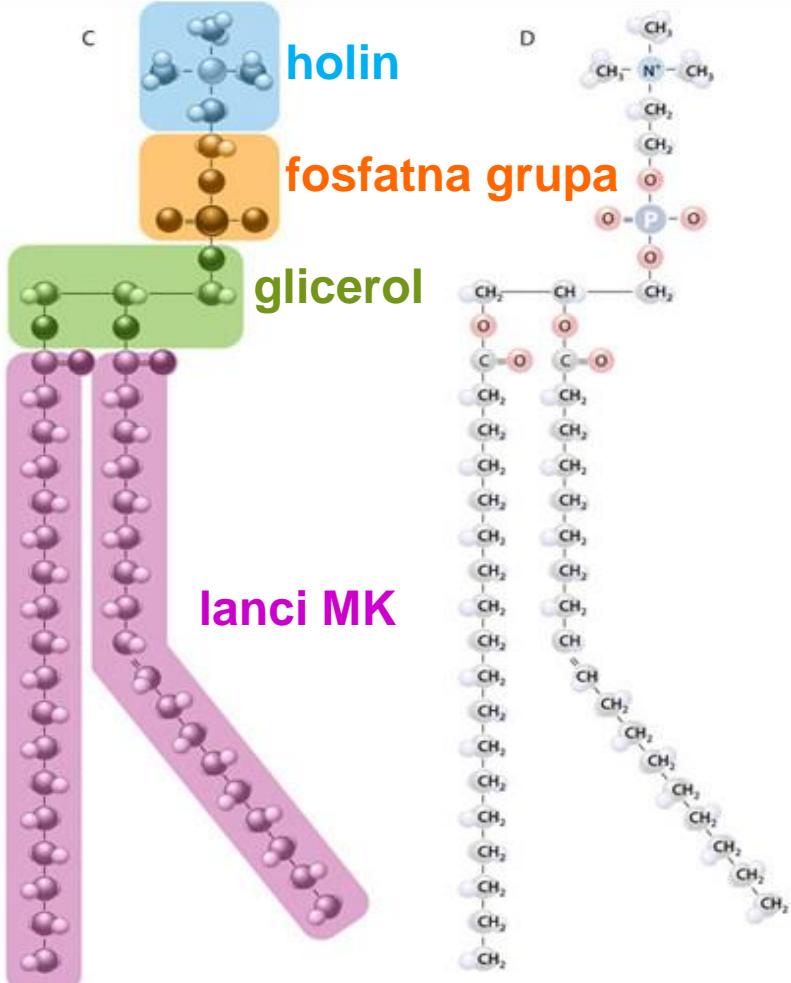


1. Etarska veza umesto estarske
2. Nemaju lance MK već ponavljajuće jedinice izoprena

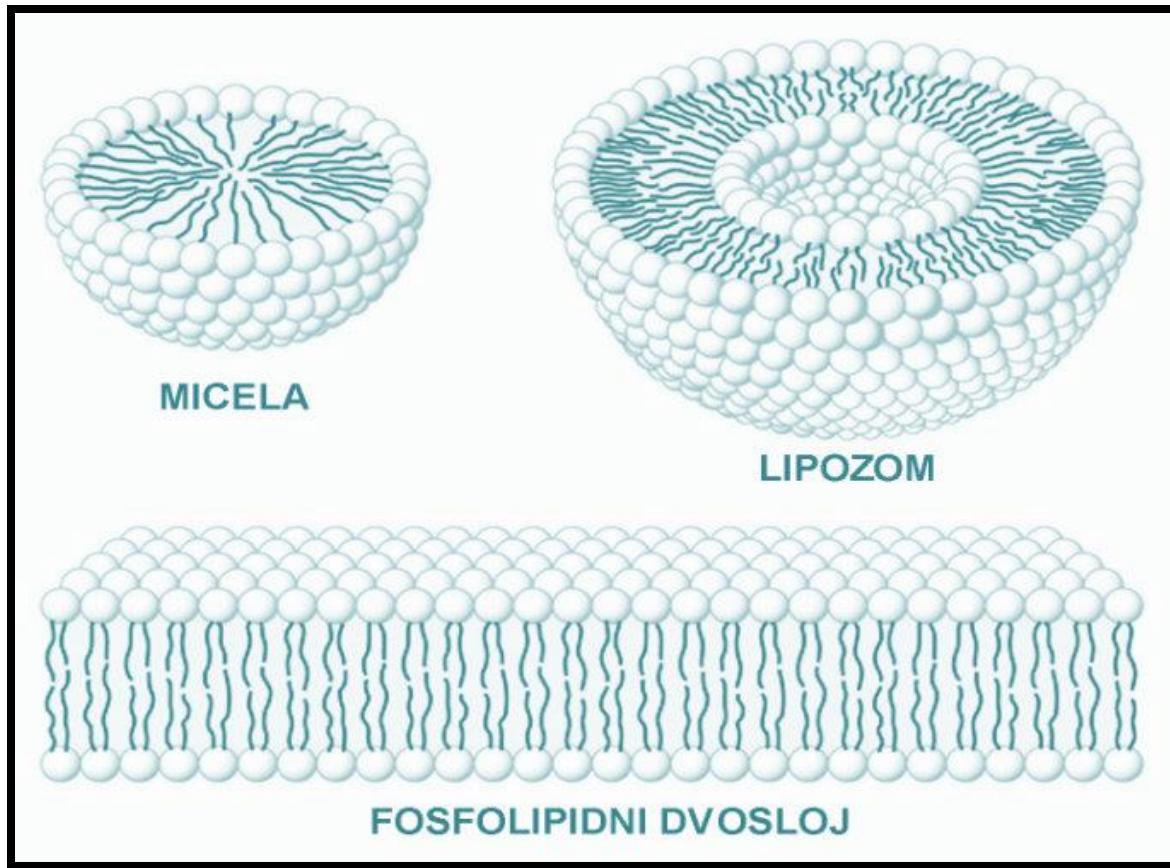
polarna
glava
(hidrofilna)



nepolarni
repovi
(hidrofiobni)



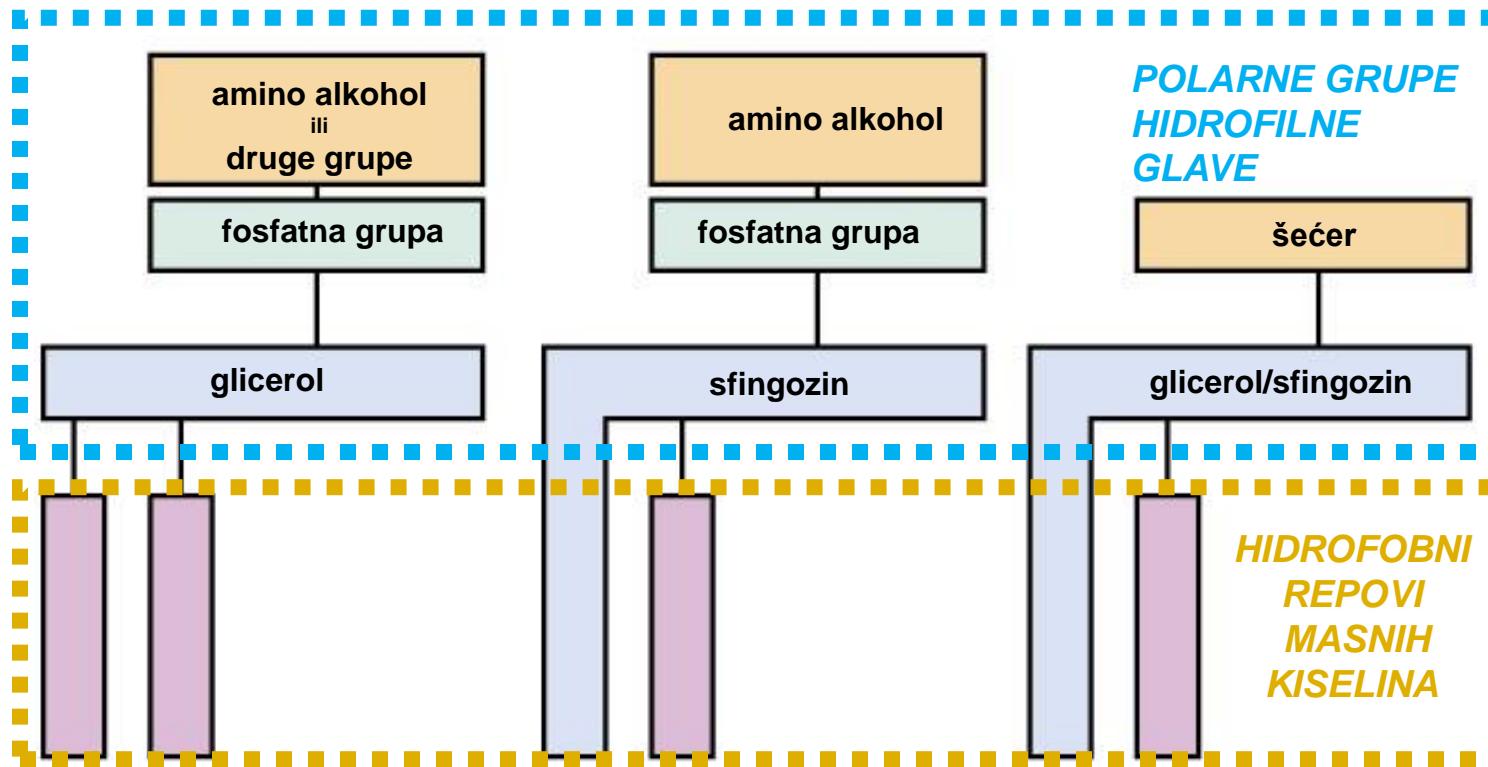
Organizacija lipida u vodenoj sredini



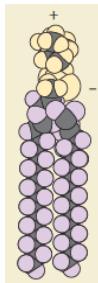
POLARNI LIPIDI

FOSFOLIPIDI

GLUKOLIPIDI

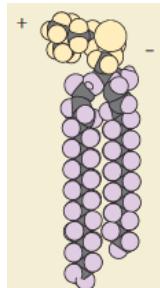


GLICEROFOSFOLIPIDI



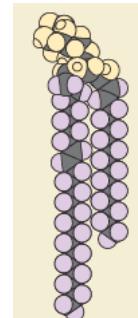
- FOSFATIDILHOLIN
- FOSFATIDILSERIN
- FOSFATIDILETANOLAMIN
- FOSFATIDILINOZITOL

SFINGOLIPIDI

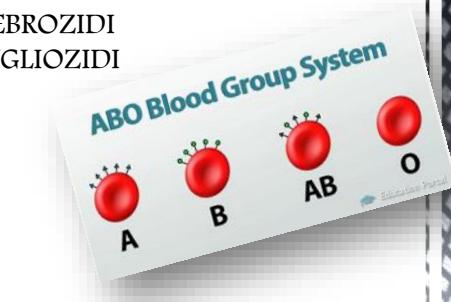


- SFINGOMIJELIN

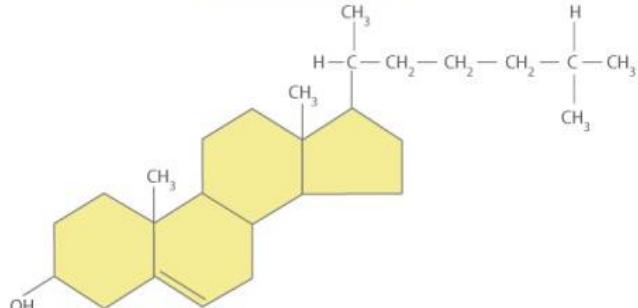
GLUKOSFINGOLIPIDI



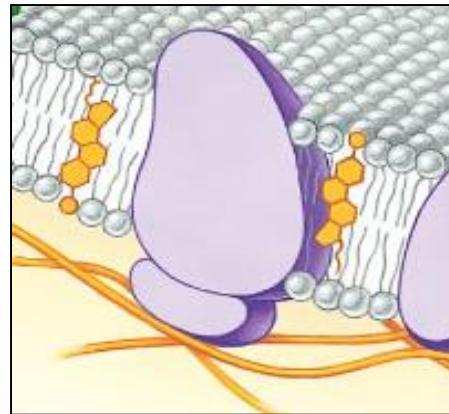
- CEREBROZIDI
- GANGLIOZIDI



holesterol

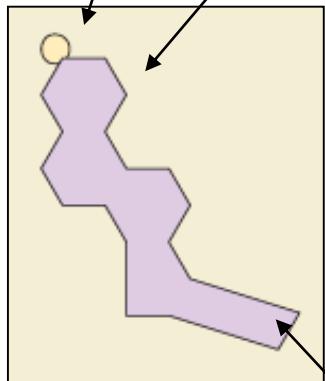


STEROLI

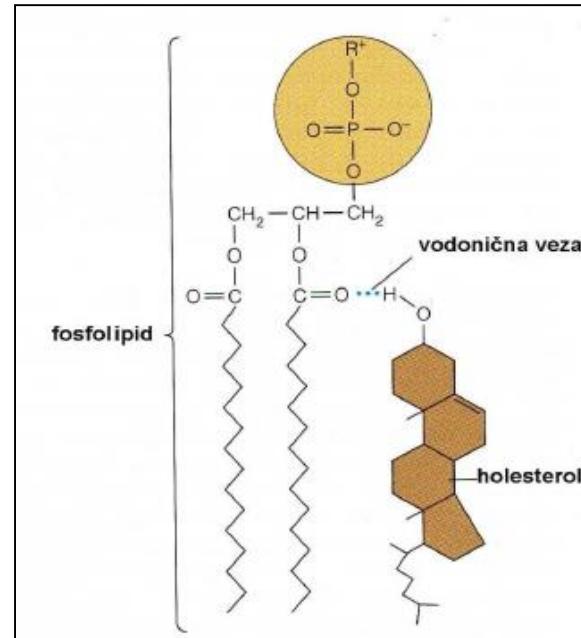


polarna hidroksilna grupa

rigidna struktura prstena

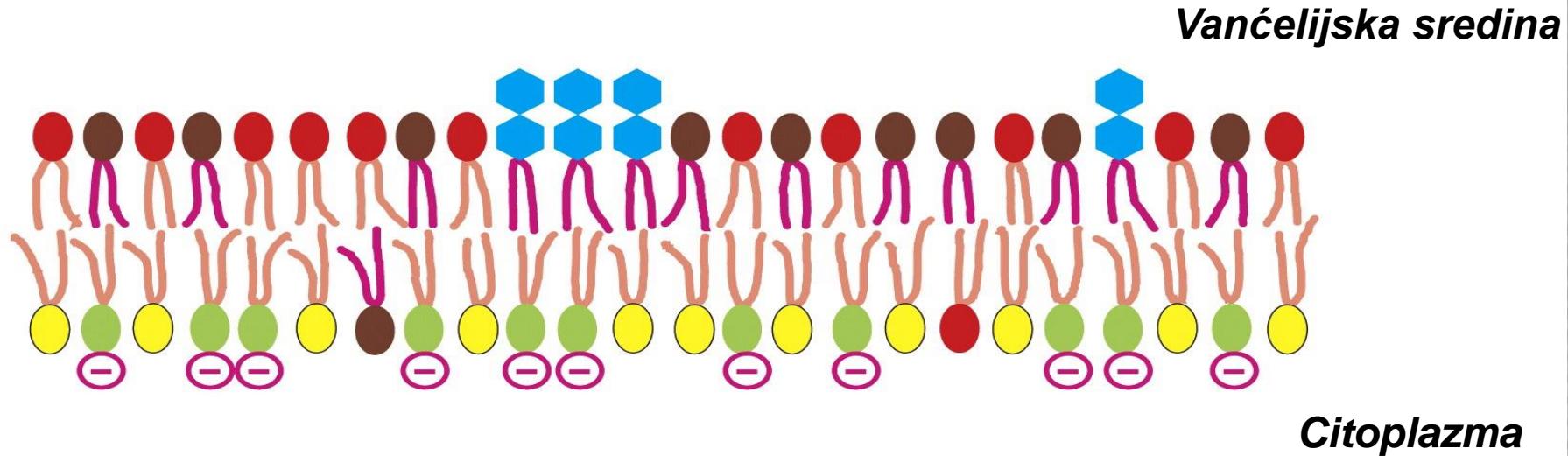


hidrofobni ugljovodonični lanac

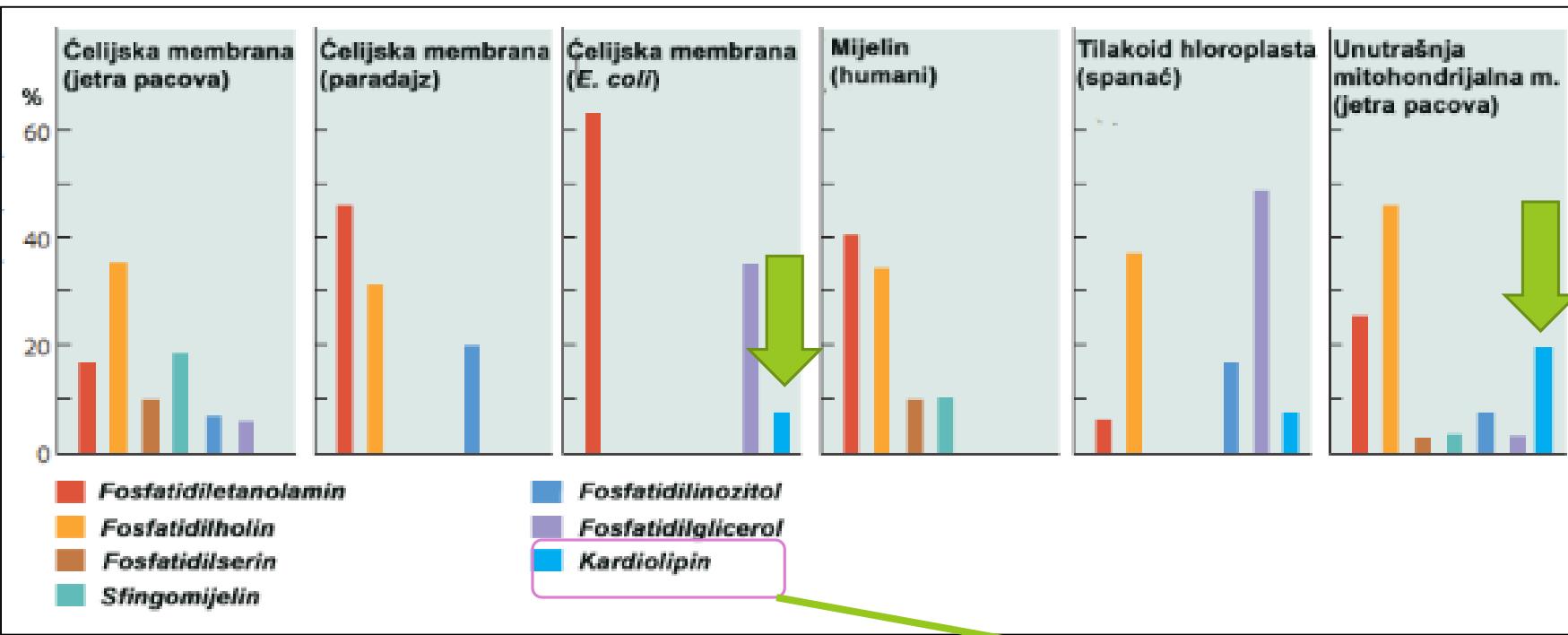


- **HOLESTEROL** – ćelije životinja i biljaka (manja količina)
- **FITOSTEROLI** – ćelije biljaka
- **ERGOSTEROL** – ćelije gljiva (nije prisutan kod čoveka – antifugalni lekovi)
- (Sterolu-slična jedinjenja – HOPANOIDI – bakterijske ćelije)

ASIMETRIJA LIPIDA MEMBRANE

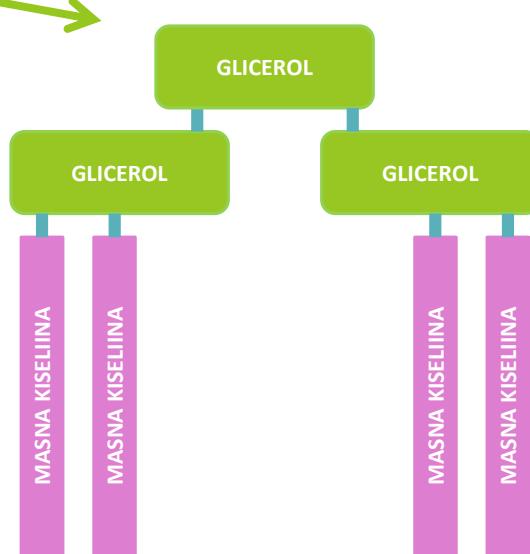


- **FE, FI, FS** – uglavnom u citoplazmatskom monosloju ćelijske membrane
- Razlike u prisustvu različitih lipida
- Asimetrija se uspostavlja tokom biogeneze membrane
- **Raspored lipida po slojevima se razlikuje među različitim membranama različitih ćelija**
- **Glukolipidi** – uglavnom u spoljašnjem sloju ćelijske membrane



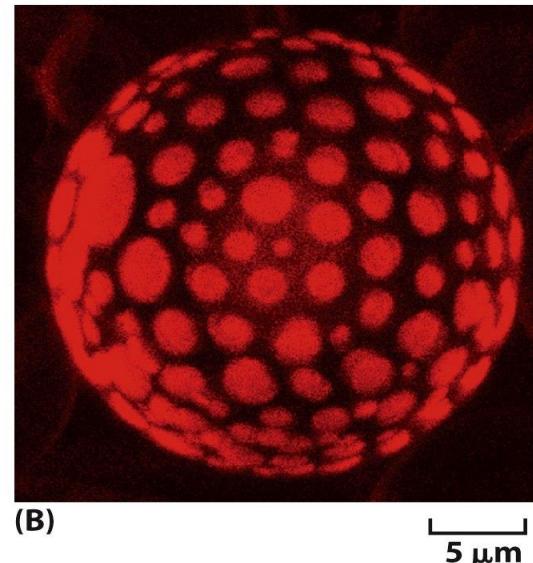
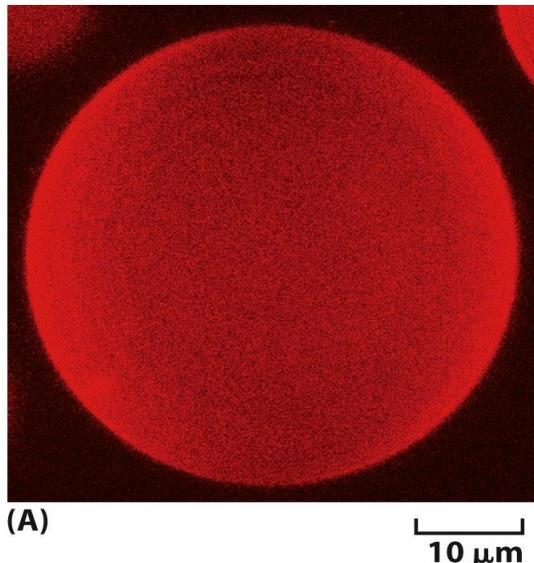
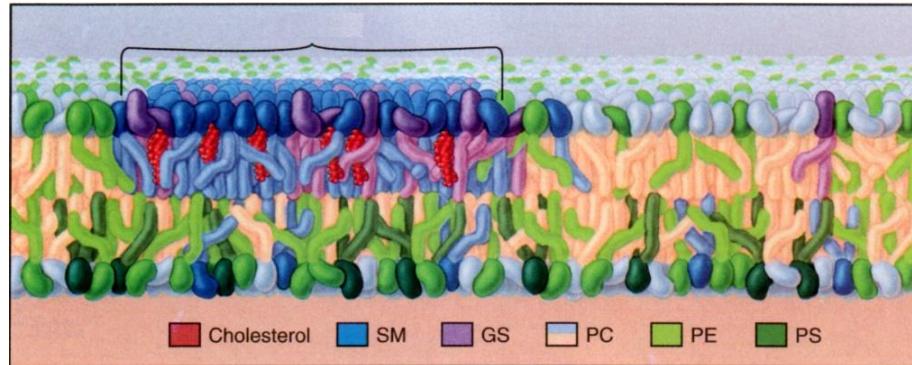
Kardiolipin

- Unutrašnja m. mitohondrija gde čini 20% svih lipida
- Membrana bakterija
- Naziv – prvi put izolovan iz srca
- Difosfatidilglicerol – dimerna struktura
- Uloga u pravilnom funkcionisanju određenih enzima
- Translokacija holesterola
- Apoptoza (ćelijska smrt)



LIPIDNA OSTRVCA

- Mikrodomeni ĆM (ali i drugih biomembrana – membrane oranela biosintetskog puta) bogati holesterolom, glukosfingolipidima i specifičnim proteinima.
- Veća rigidnost- manja fluidnost, veća debljina
- Uključeni su u prijem signala (receptori, kinaze), imuni odgovor, endocitozu i regulaciju organizacije citoskeleta.
- Poremećaji u pozicioniranju i razgradnji lipidnih raftova – neurodegenerativna oboljenja.

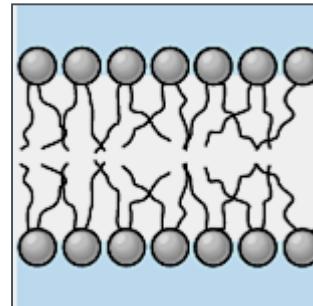
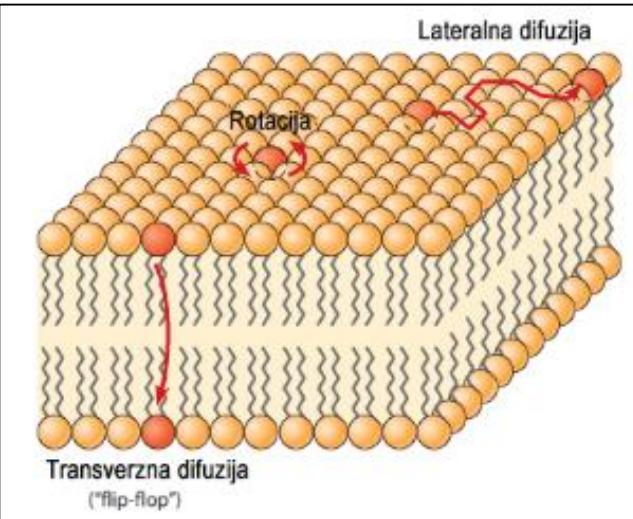


FLUIDNOST MEMBRANE

- Lipidi membrane se kreću

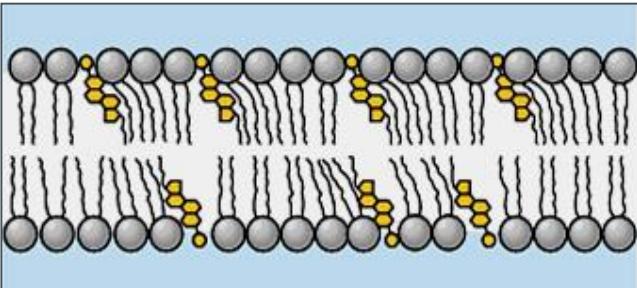
- rotaciono kretanje
- fleksiono kretanje
- lateralno kretanje
- transverzalno kretanje (“flip-flop”)

- brzina kretanja direktno zavisi od veličine – lipidi su mnogo manji od proteina

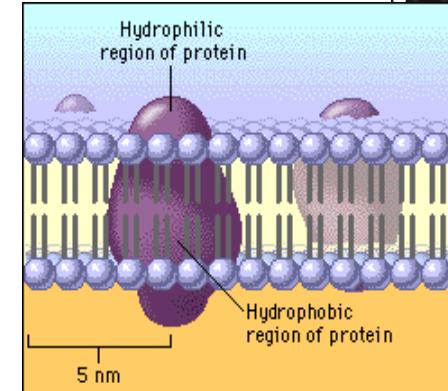


Fleksija

- Steroli povećavaju rigidnost membrane



FLUIDNOST MEMBRANE



- TRANZICIONA TEMPERATURA - temperatura tranzicije lipida membrane iz tečnog u čvrsto (gel) stanje

- Većina membranskih lipida je na fiziološkim temperaturama u fluidnom stanju

- Faktori koji utiču na fluidnost membrane:

- VRSTA LIPIDA:
- Udeo zasićenih/nezasićenih masnih kiselina
- Cis/trans konfiguracija
- Dužina masnih kiselina
- Temperatura
- Steroli (na višim T ne dozvoljavaju preterano kretanje lipida, na nižim T ne dozvoljavaju previše gusto pakovanje)



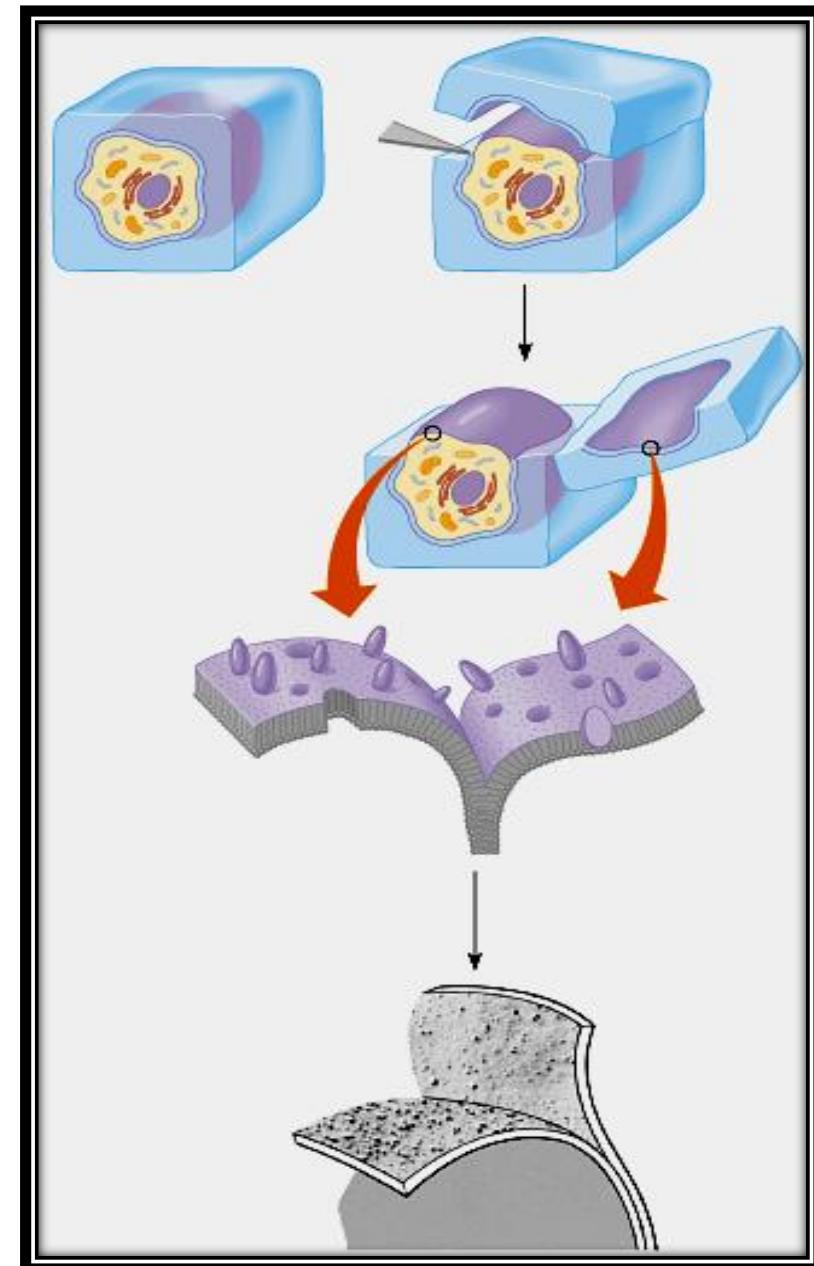
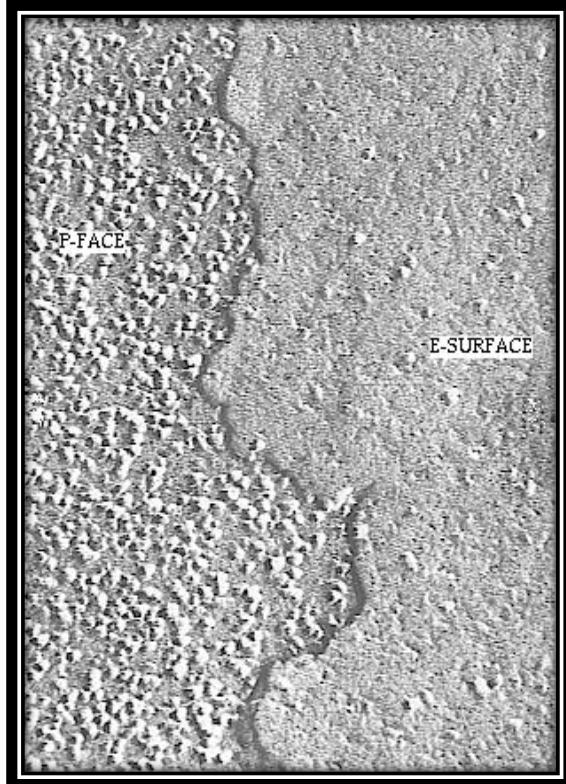
- Održavanje fluidnosti membrane - poikilotermni organizmi i hibernatori

2. PROTEINI MEMBRANE

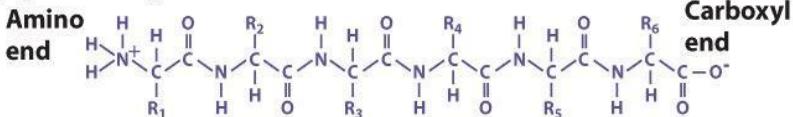
– nosioci funkcija

Metod zamrzavanja i lomljenja

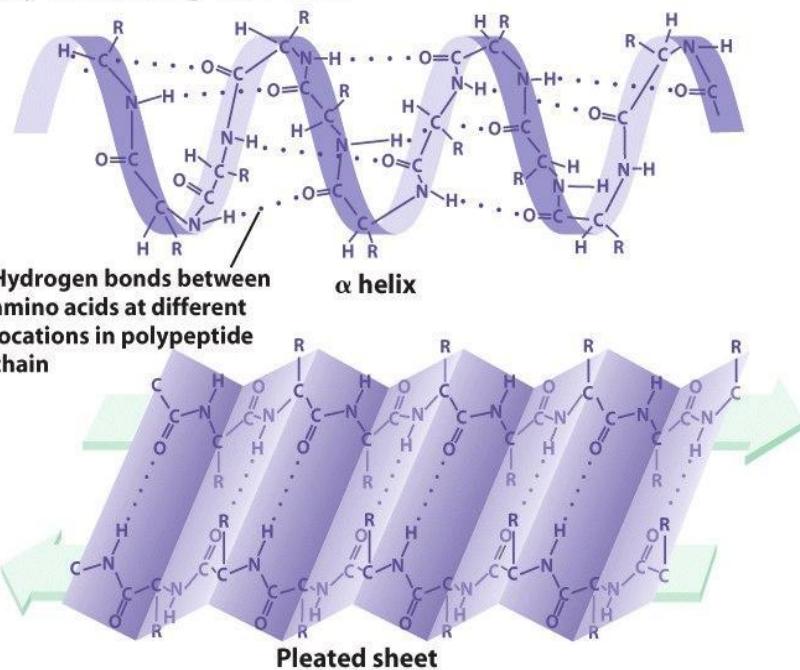
*- Dokaz mozaičnog rasporeda proteina
unutar membrane*



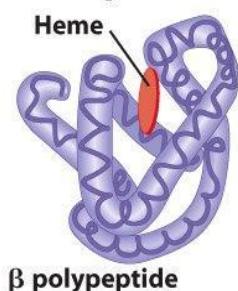
(a) Primary structure



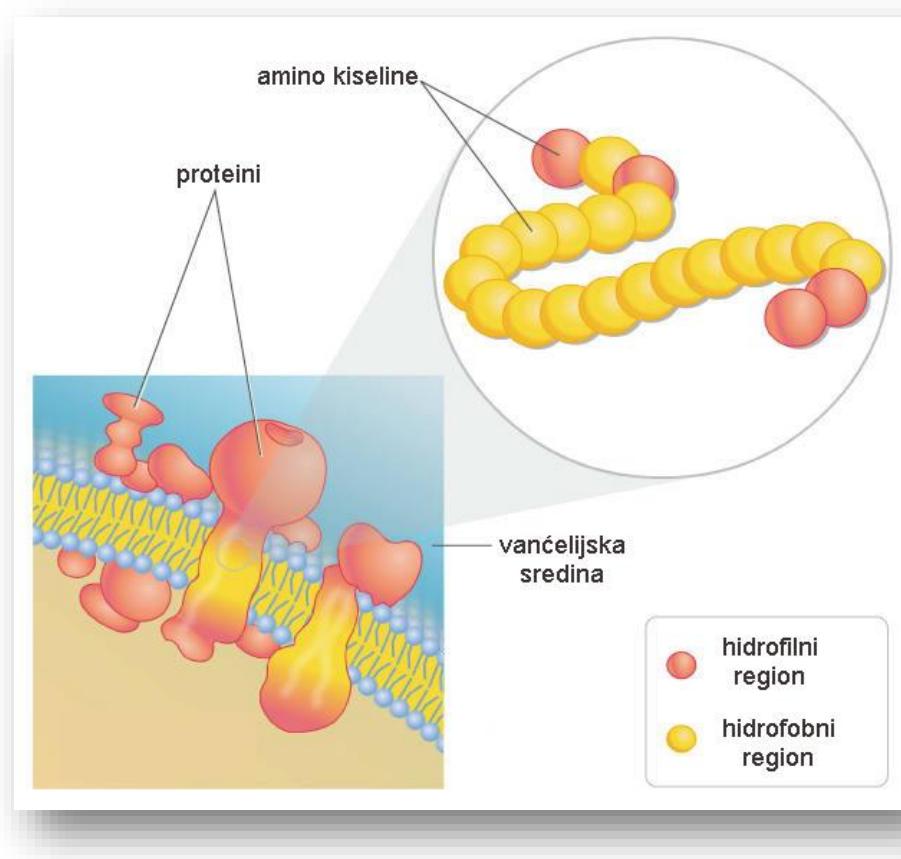
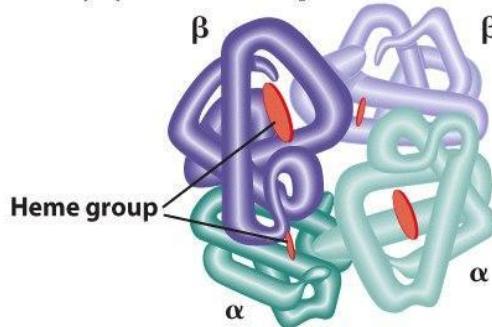
(b) Secondary structure



(c) Tertiary structure



(d) Quaternary structure

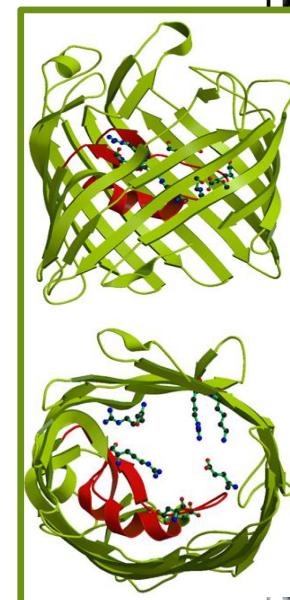
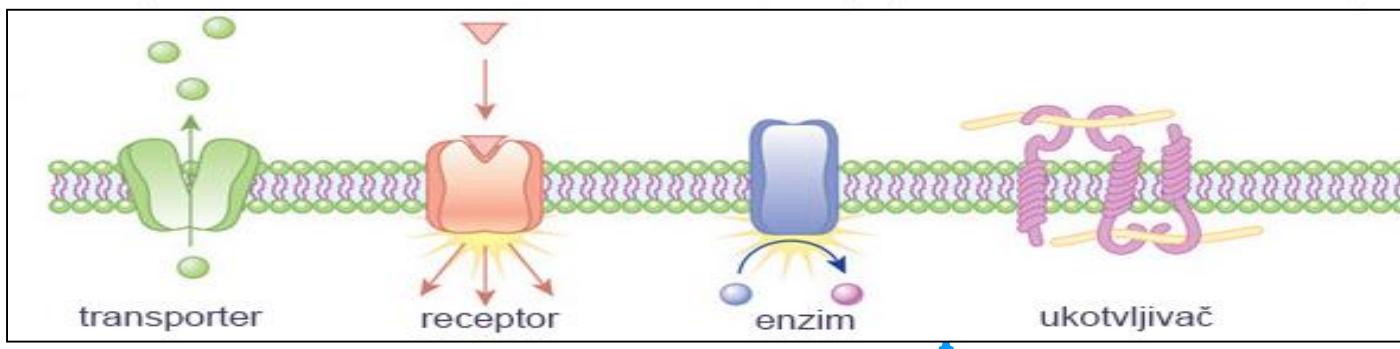
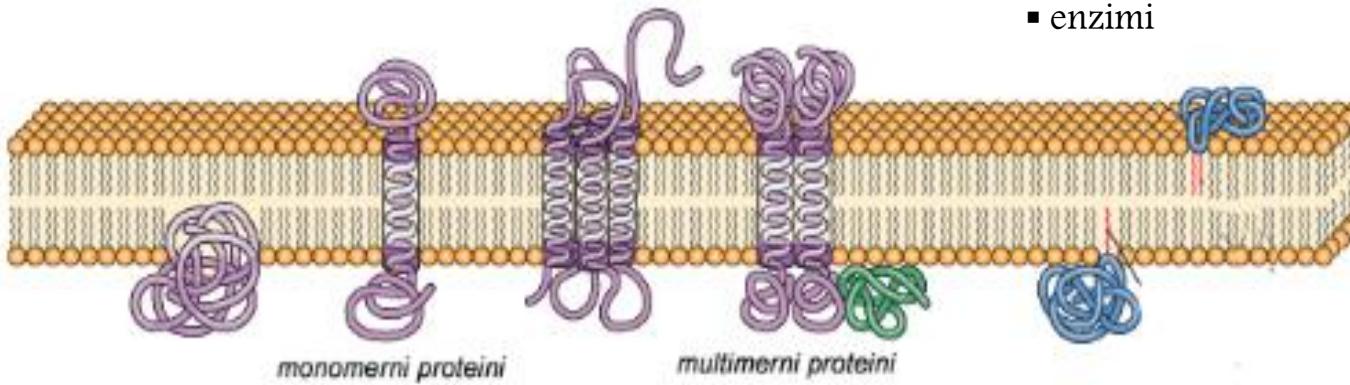


Većina membranskih proteina je amfipatična
(1 ili više hidrofobnih domena)

• Integrисани proteini

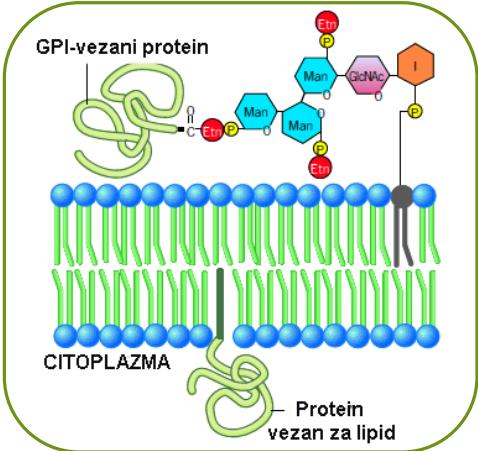
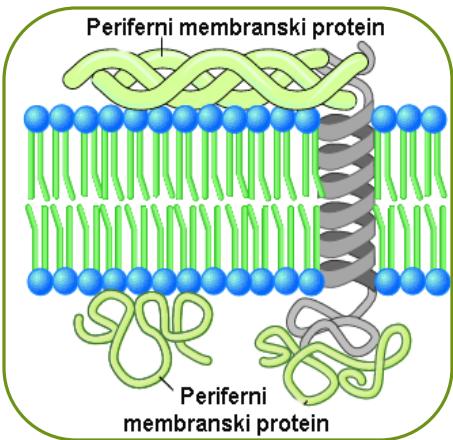
- Monotopni integralni proteini
- Transmembranski proteini

- amfipatični molekuli
(hidrofobni delovi su u obliku alfa-heliksa ili beta-ploča)
- teško se izoluju
- jednom (singlepass) ili više puta (multipass)
- multipass proteini – od 1 subjedinice (monomerni) ili od više subjedinica (multimerni)
- Funkcije:
 - transport (kanali i transporteri)
 - receptori
 - adhezionalni proteini – veza sa okolinom
 - povezujući (linker) proteini – veza sa citoskeletom
 - enzimi

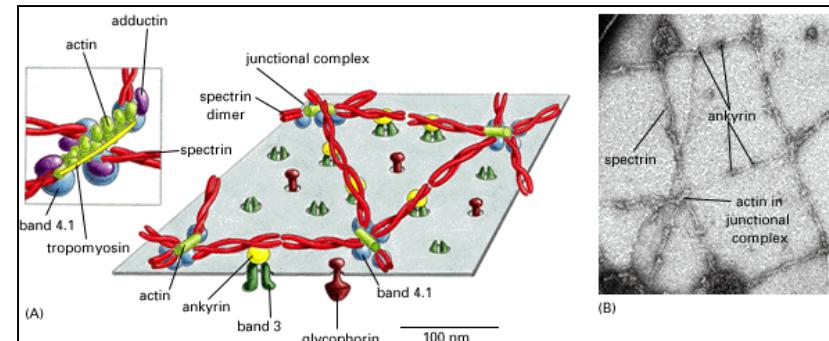


porini

• Periferni (pridruženi) proteini



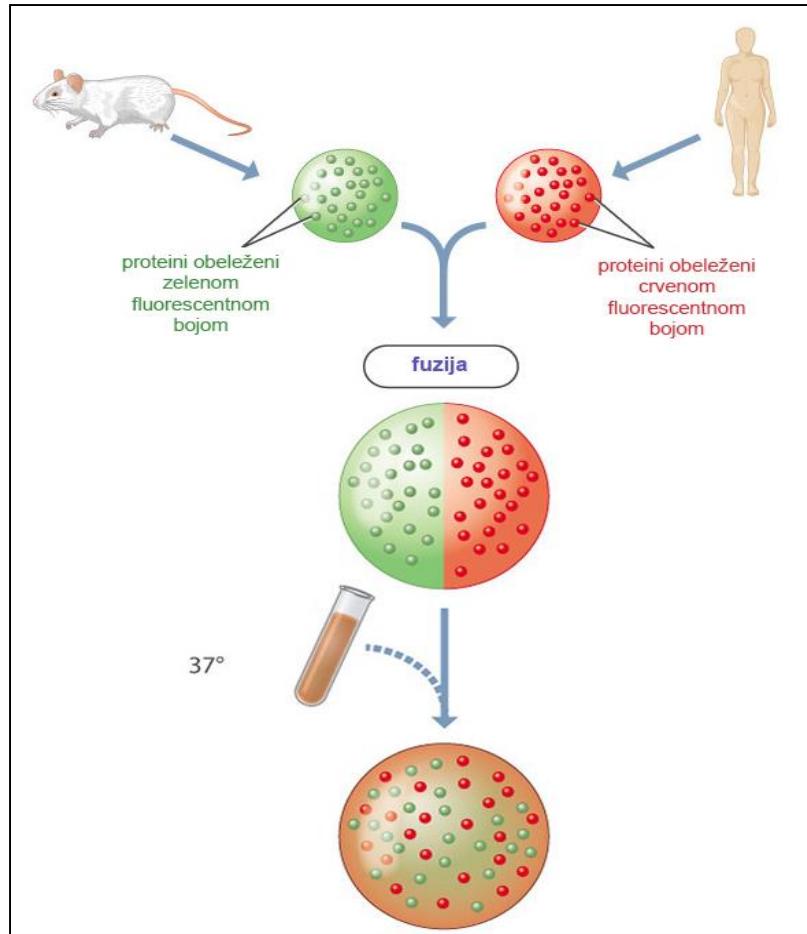
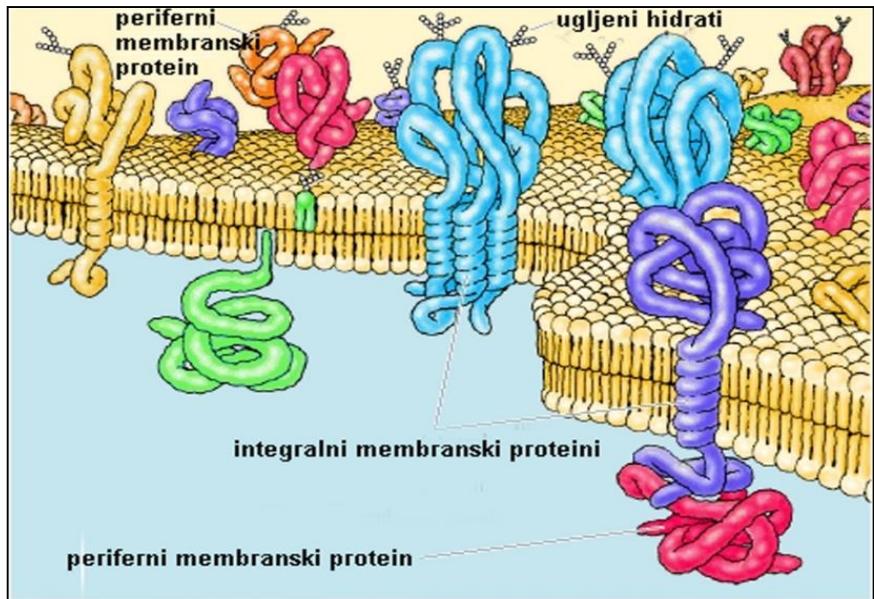
- lako se izoluju – dinamična veza sa membranom
- vezani za integralne membranske proteine ili polarne glave lipida
- sa citoplazmatske ili spoljašnje strane membrane
- Funkcije:
 - ukotvljuju integralne proteine
 - grade fibrilarni “skelet” ispod membrane (ankirin, spektrin)
 - enzimi
 - koatomeri



- nekoliko mehanizama povezivanja
 - masne kiseline – sa citoplazmatske strane
 - za GPI (glikozilfosfatidilinozitol) – sa spoljašnje strane membrane
- Funkcije: enzimi, receptori, signalna transdukcija

• Proteini kovalentno vezani za lipide membrane

- *Kretanje membranskih proteina –*
 - *lateralna difuzija*



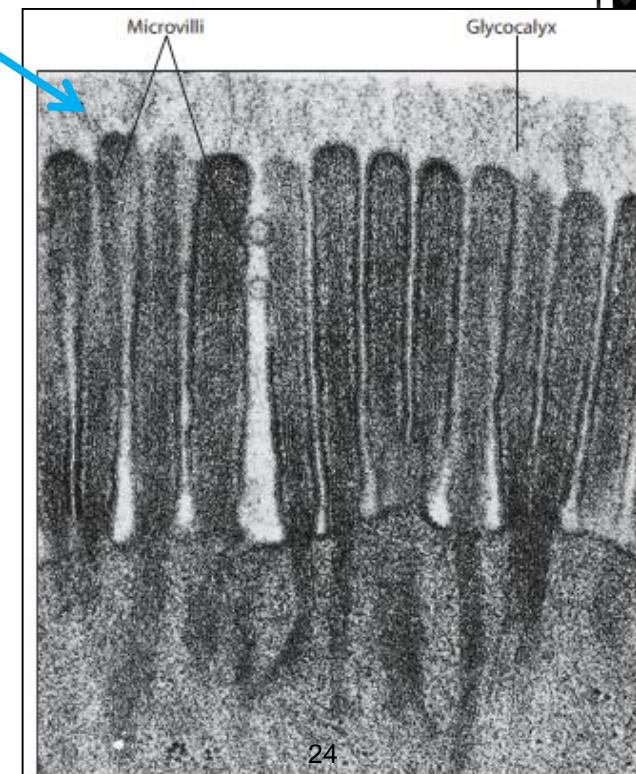
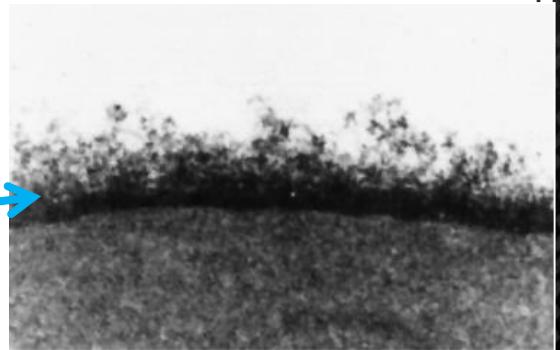
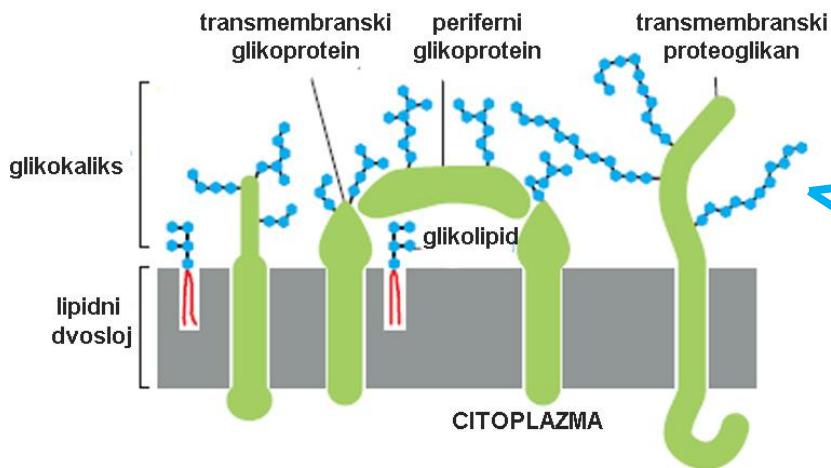
- Restrikcija nasumičnog kretanja lipida i proteina
- Asimetričan raspored membranskih proteina

- ❖ vezani za submembranski citoskelet
- ❖ ograničeni submembranskim citoskeletom
- ❖ vezani za komponente vanćelijskog matriksa
- ❖ ograničeni adhezivnim vezama dveju ćelija (ZO)

RAZLIČITE MEMBRANE IMAJU RAZLIČIT ODNOS PROTEINA I LIPIDA

Unutrašnja mitohondrijalna membrana	3.6:1
Mijelinski omotač	0.25:1
Ćelijska membrana eritrocita	1.1:1

3. UGLJENI HIDRATI MEMBRANE

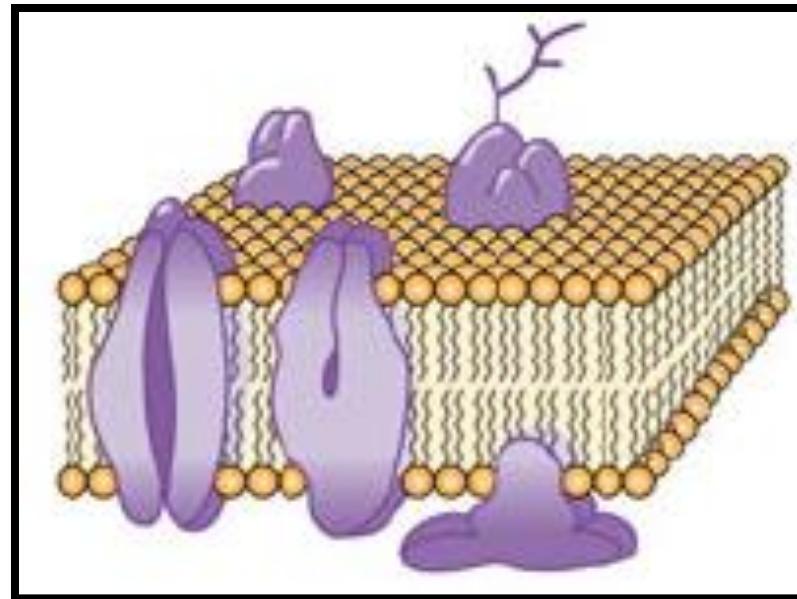


- **GLIKOLIPIDI (10%)**
- **GLIKOPROTEINI (90%)**

- sa spoljašnje strane ćelijske membrane
- kovalentno vezivanje – glikozilacija (u ER i GK)
- oligosaharidi (uglavnom)
 - Do 15 monosaharidnih jedinica
 - Granati
 - Velika raznovrsnost
- Funkcije:
 - Ćelijsko prepoznavanje
 - Zaštita od mehaničkih i hemijskih oštećenja
 - Privlačenje vode i hranjivih materija...

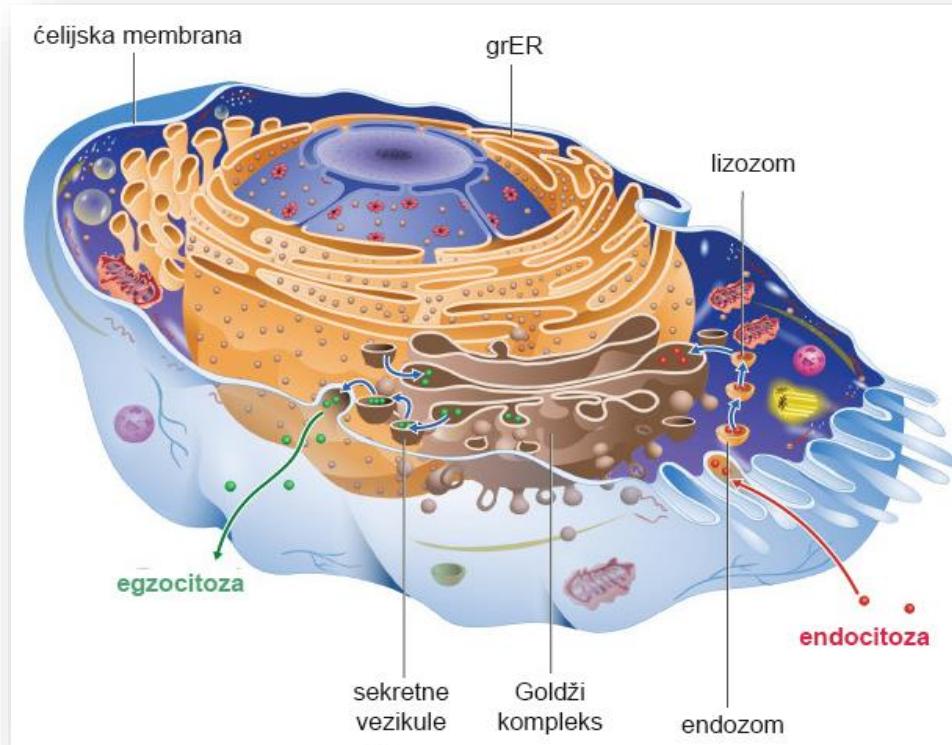
- SAVREMENI MODEL ORGANIZACIJE MEMBRANE:

- ✓ fluidna
- ✓ mozaična
- ✓ asimetrična



Sinteza komponenata ćelijske membrane?

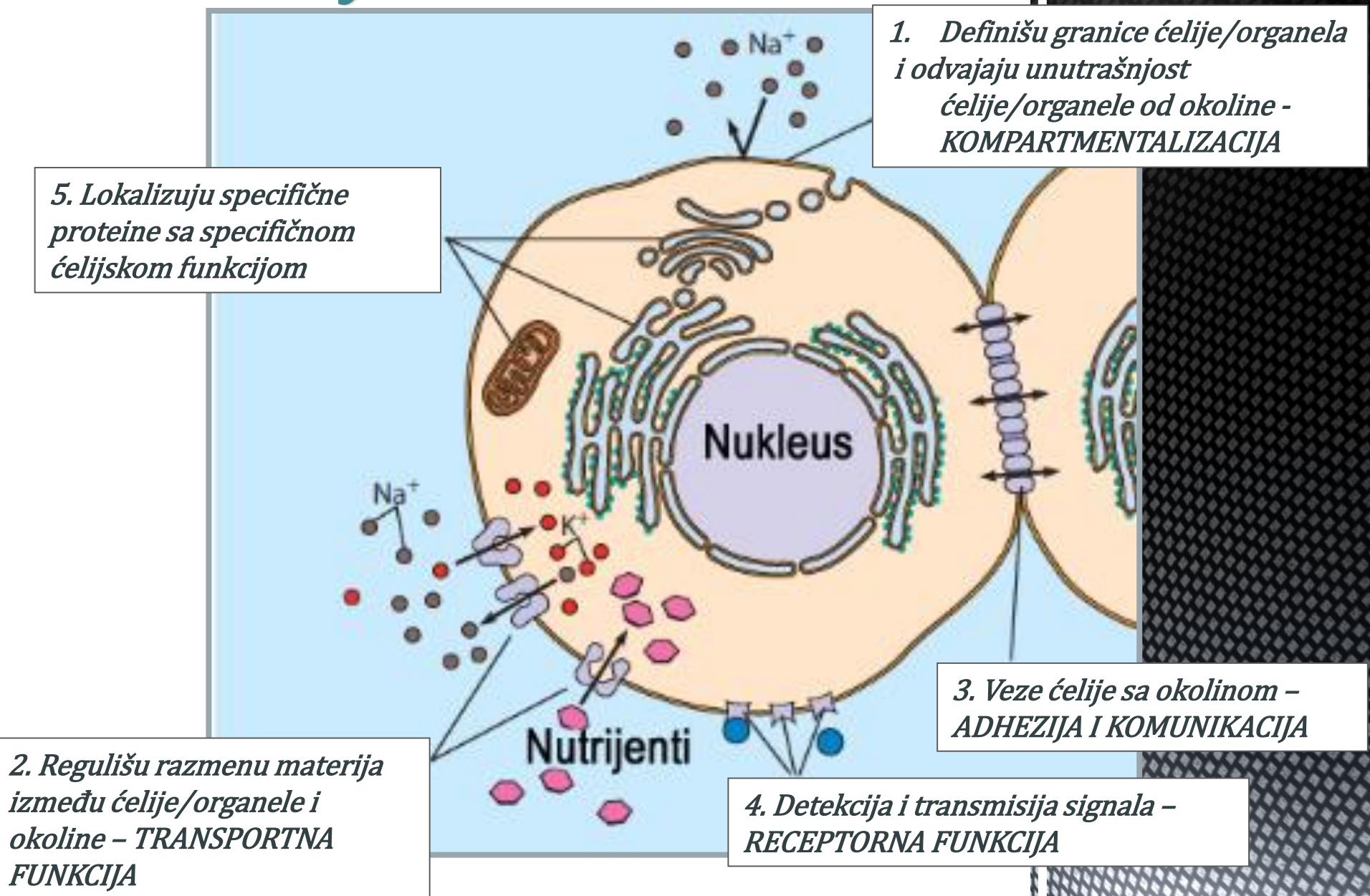
Nastanak ćelijske membrane



Biomembrane ne nastaju *de novo* već od postojećih membrana ćelije.

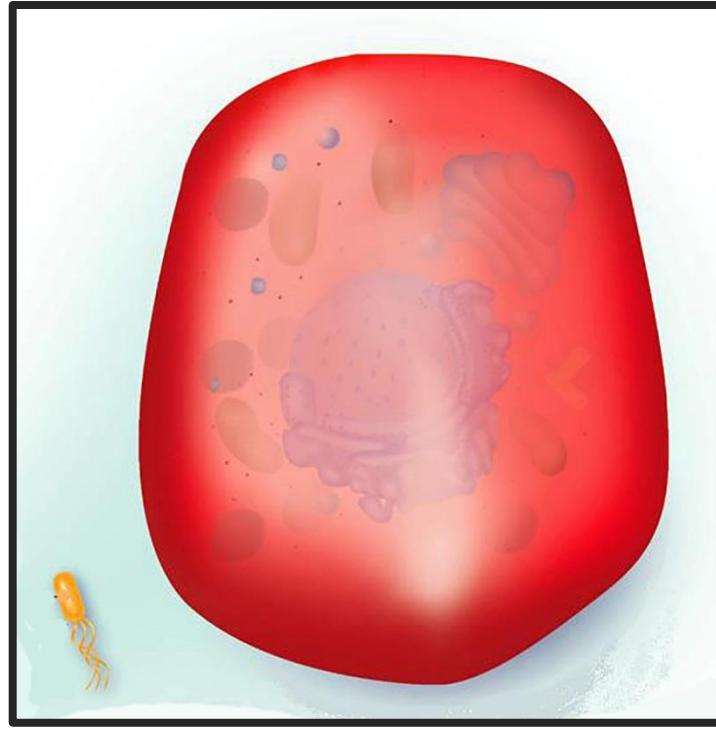
- Glatki endoplazmatični retikulum – ugradnja lipida u membranu
- Granulisani endoplazmatični retikulum – sinteza proteina membrane
- Goldžijev kompleks – sortiranje i obrada proteina i lipida membrane, pakovanje u transportne vezikule i transport do ćelijske membrane

FUNKCIJE BIOMEMBRANA



FUNKCIJE BIOMEMBRANA:

Kompartimentalizacija ćelije



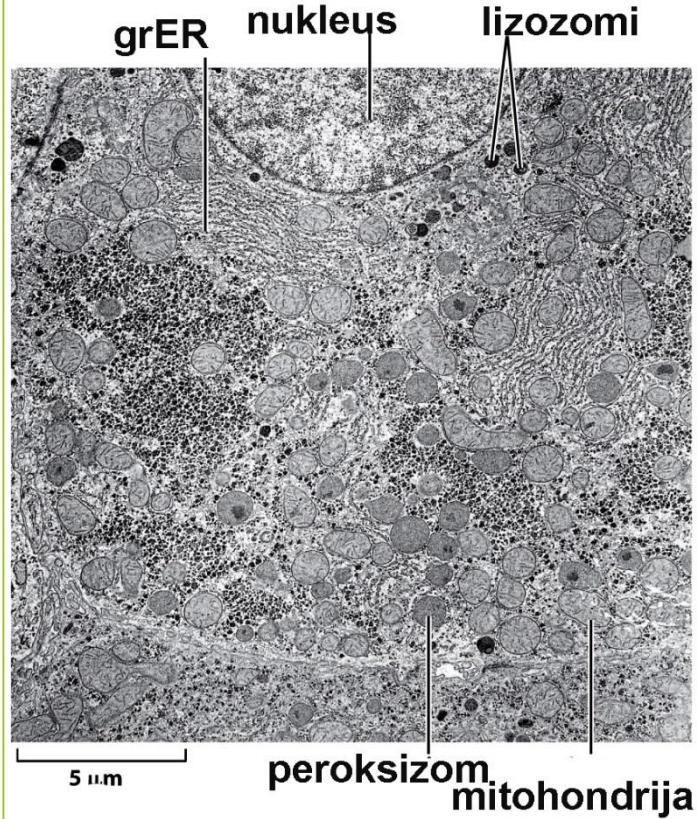
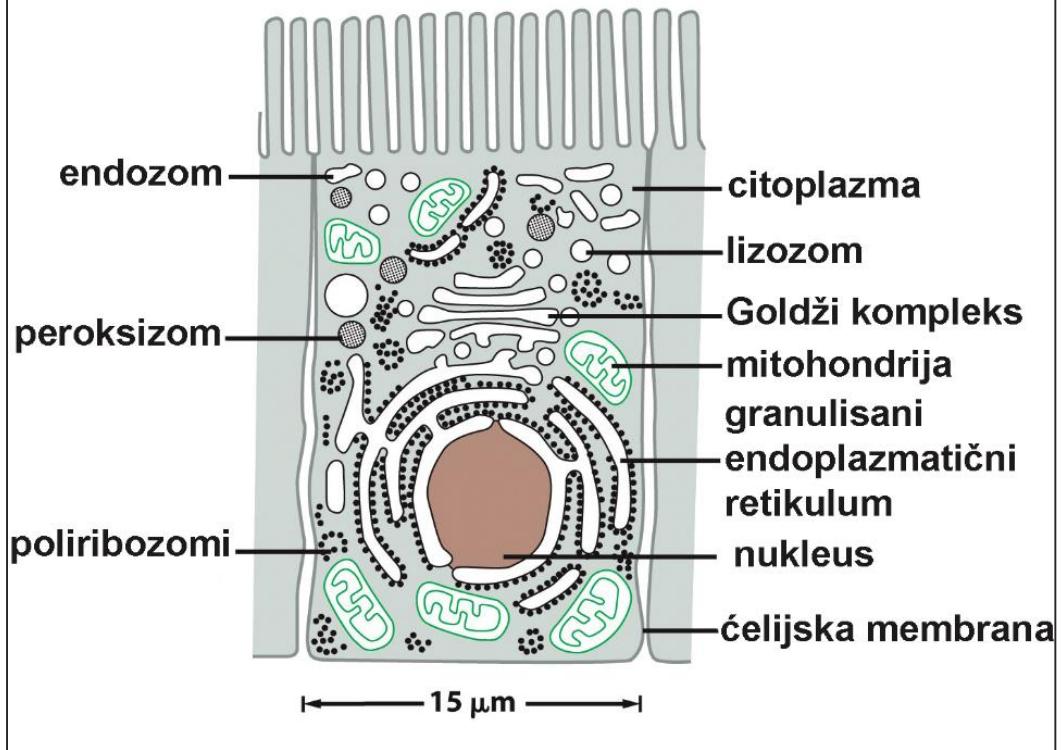
PROKARIOTSKA ĆELIJA

- Veliki odnos P:V
- Male dimenzije
- Mnogi vitalni biohemijski procesi se odvijaju na CM

EUKARIOTSKA ĆELIJA

- Mali odnos P:V
- Velike dimenzije (10-30x veće)
- Membranska kompartmentalizacija biohemijskih procesa

Membranski kompartimenti - MEMBRANSKE ORGANELE



KOMPARTIMENT	% ZAPREMINE ĆELIJE (hepatocit)
Citoplazma	54
Mitochondrije	22
grER	9
glER i Goldžijev kompleks	6
Nukleus	6
Peroxizomi	1
Lizozomi	1
Endozomi	1

A yellow bracket on the right side of the table groups the first five rows (Citoplazma, Mitochondrije, grER, glER i Goldžijev kompleks, Nukleus) and is labeled ~50%.

- Pozicija organela
- Odvajanje specifičnih procesa
- Koncentrisanje specifičnih molekula – zahteva postojanje specifičnih transportnih proteina na membrani
- Set osnovnih funkcija – svi ćelijski tipovi

Specifičnosti različitih ćelijskih tipova

% od ukupne površine svih membrana u ćeliji		
	Hepatocit	Egzokrina ćelija pankreasa
Ćelijska membrana	2	5
grER	35	60
gIER	16	<1
Goldži	7	10
Mitochondrije		
- Spoljašnja membrana	7	4
- Unutrašnja membrana	32	17
Nukleus (unutrašnja nukleusna membrana)	0.2	0.7
Sekretne vezikule	?	3
Lizozomi	0.4	?
Peroksizomi	0.4	?
Endozomi	0.4	?

FUNKCIJE BIOMEMBRANA:

Receptorna funkcija ćelijske membrane

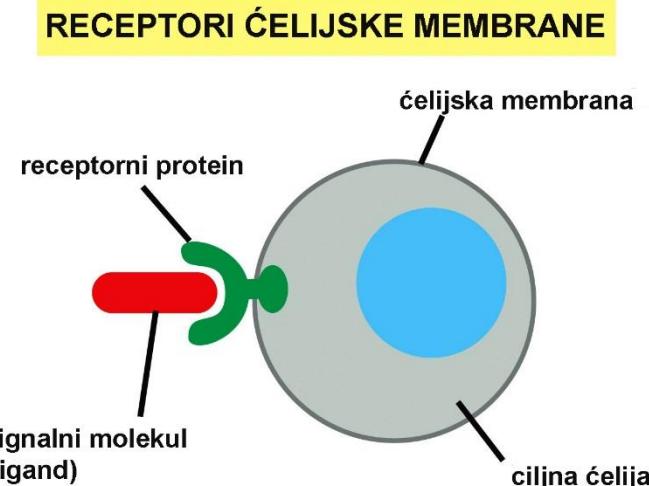
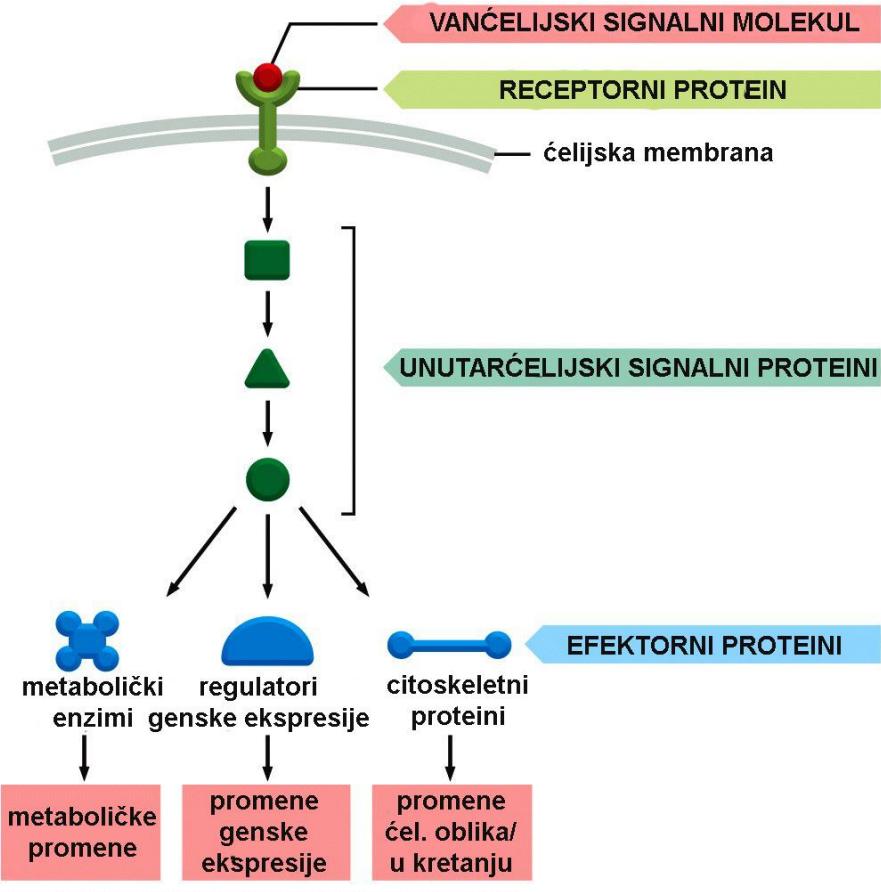


Figure 15-3a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- Uloga u međućelijskoj signalizaciji
- Receptori ćelijske membrane – transmembranski proteini koji specifično prepoznaju i vezuju određeni vanćelijski signalni molekul (ligand)



TRANSPORT KROZ ĆELIJSKU MEMBRANU



**NEPOLARNI
HIDROFOBNI
MOLEKULI**

O₂
CO₂
N₂
steroidi

**MALI
POLARNI
MOLEKULI**

H₂O
urea
glicerol
etanol

**VELIKI
POLARNI
MOLEKULI**

glukoza
saharoza
aminokiseline

JONI

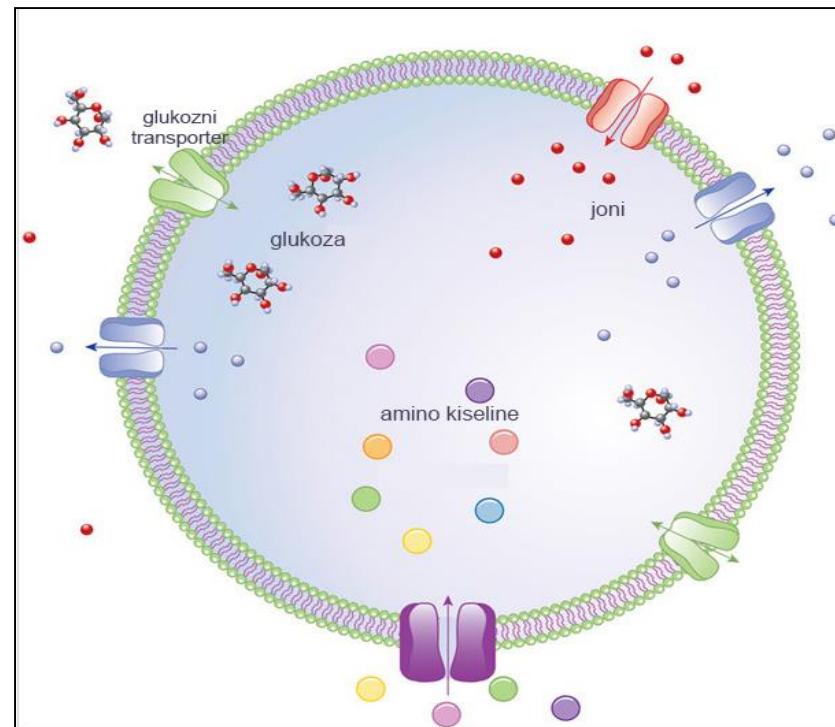
H⁺, Na⁺
HCO₃⁻, K⁺
Ca²⁺, Cl⁻
Mg²⁺

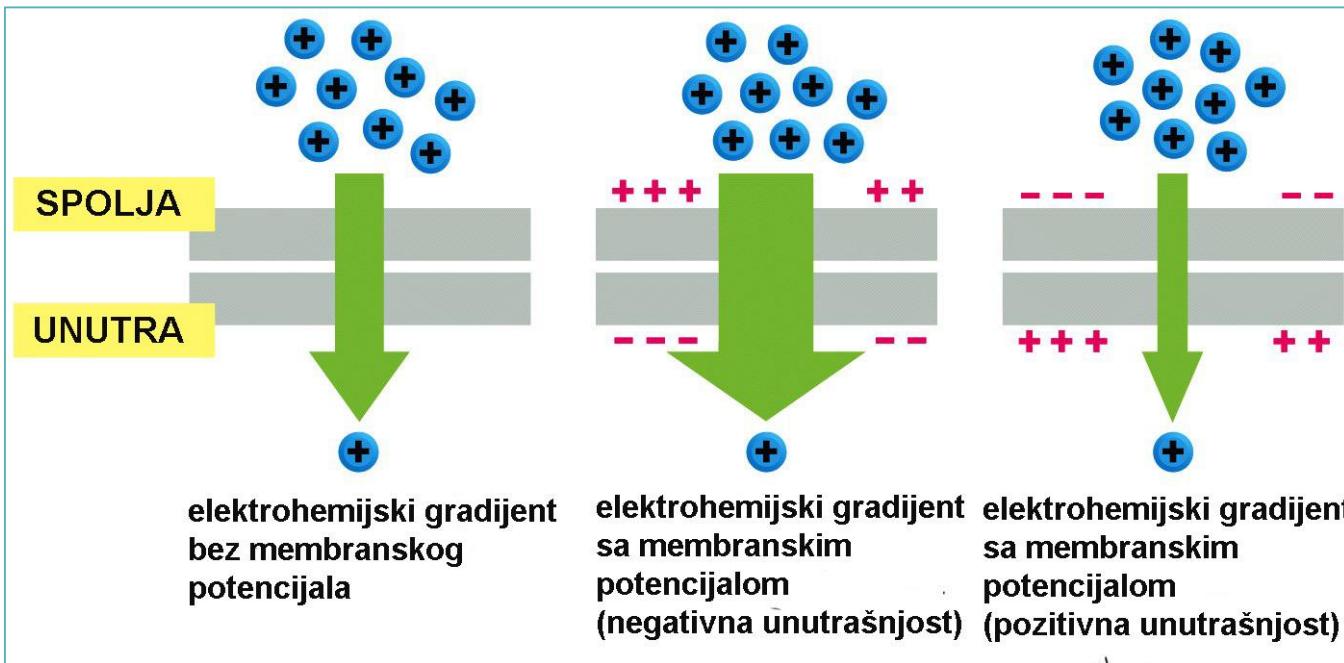
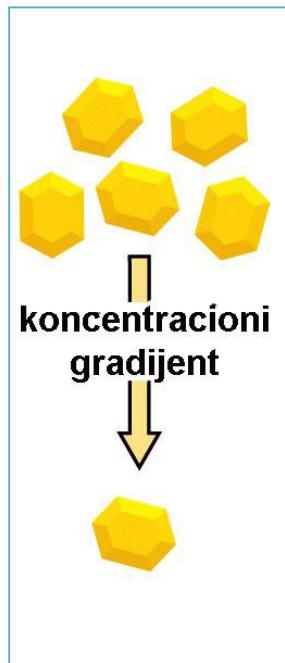
lipidni
dvosloj

- Priroda lipidnog dvosloja ne dozvoljava prolazak krupnih i polarnih molekula
- Transport je strogo kontrolisan, uslovjen potrebama ćelije

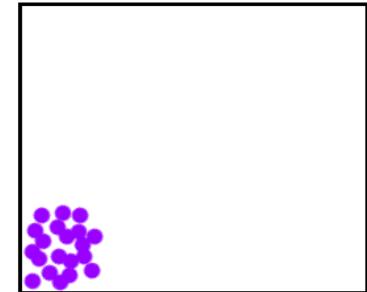


**Membrana je SELEKTIVNO PROPUSTLJIVA
(ne polupropustljiva)**





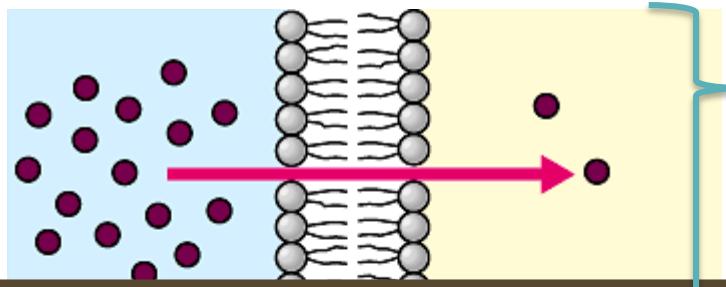
- Kretanje nenaelektrisanih molekula određeno je koncentracionim gradijentom
- Kretanje nenelektrisanih – elektrohemijijskim gradijentom (suma konc. gradijenta i gradijenta nenelektrisanja)



MEHANIZMI TRANSPORTA KROZ MEMBRANE

KROZ LIPIDNI DVOSLOJ

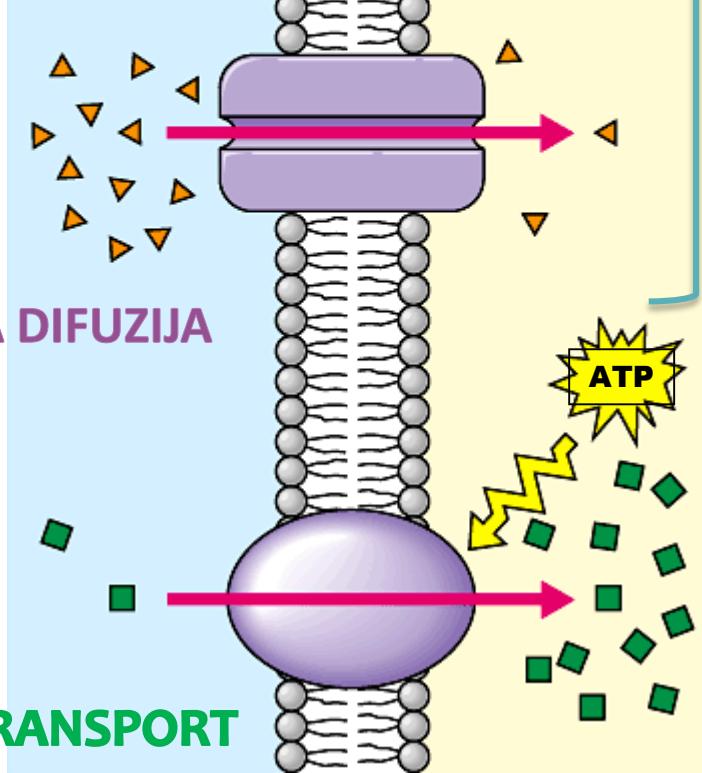
DIFUZIJA



(PASIVAN TRANSPORT)

KROZ TRANSPORTNE PROTEINE

OLAKŠANA DIFUZIJA



AKTIVAN TRANSPORT

Kretanje molekula niz koncentracioni ili el. hem. gradijent, posredovano kanalima ili transporterima

Kretanje molekula kroz membranu nasuprot koncentracionom ili el.hem. gradijentu, posredovano transporterima

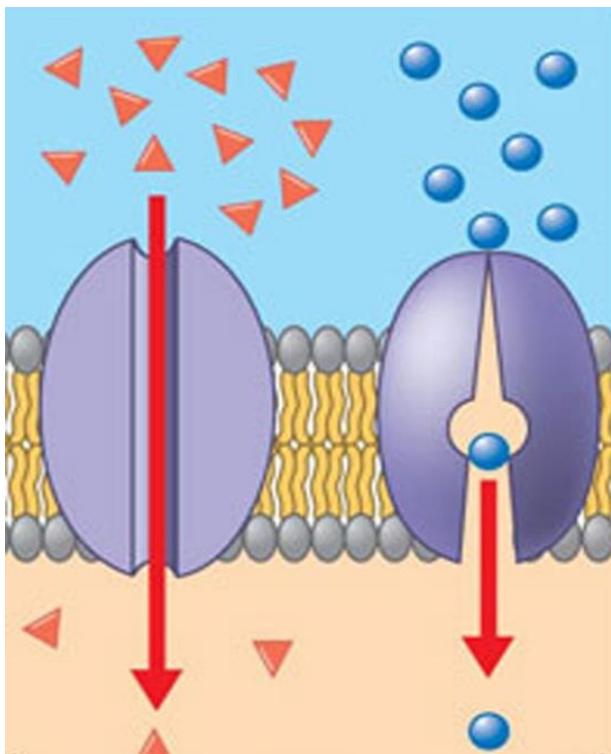
2 TIPA TRANSPORTNIH PROTEINA membrane:

- Multipass transmembranski proteini (višestruko prolaze kroz membranu)
- Formiraju proteinom-ograničenu putanju kroz membranu

KANALNI PROTEINI

(kanali)

- Grade kanal kroz lipidni dvosloj koji omogućava transport specifičnih jona ili malih molekula
- Brz transport

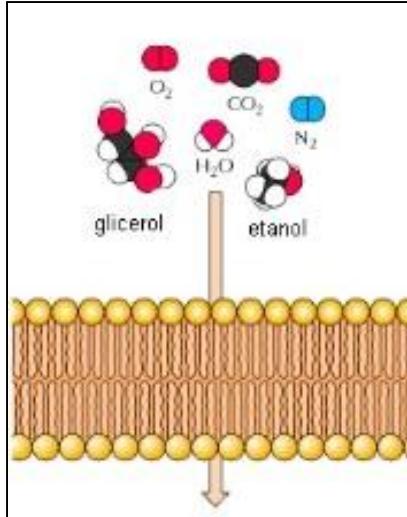


TRANSPORTERI

(nosači)

- Vezuju određeni molekul i prolaze kroz konformacionu promenu kojom se dati molekul prebacuje na drugu stranu membrane
- Visoko specifični

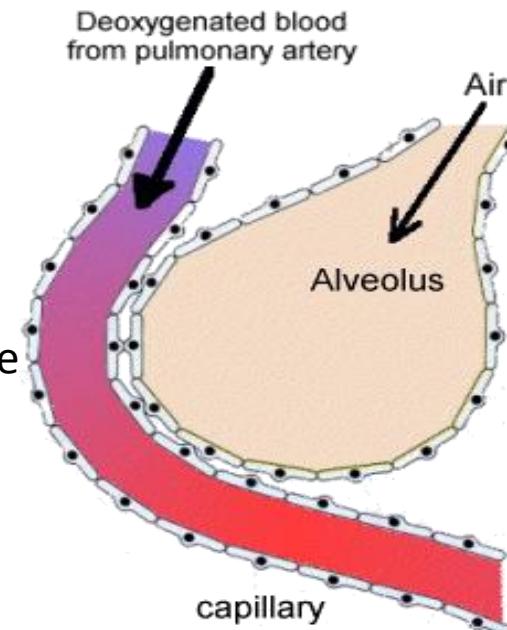
1. Difuzija



- Neasistirano kretanje molekula sa mesta više na mesto niže koncentracije
- Spontan proces – u cilju izjednačavanja koncentracija sa jedne i druge strane membrane
- Gasovi (O₂, CO₂, N₂), nepolarni molekuli, mali polarni molekuli (voda, glicerol, etanol)

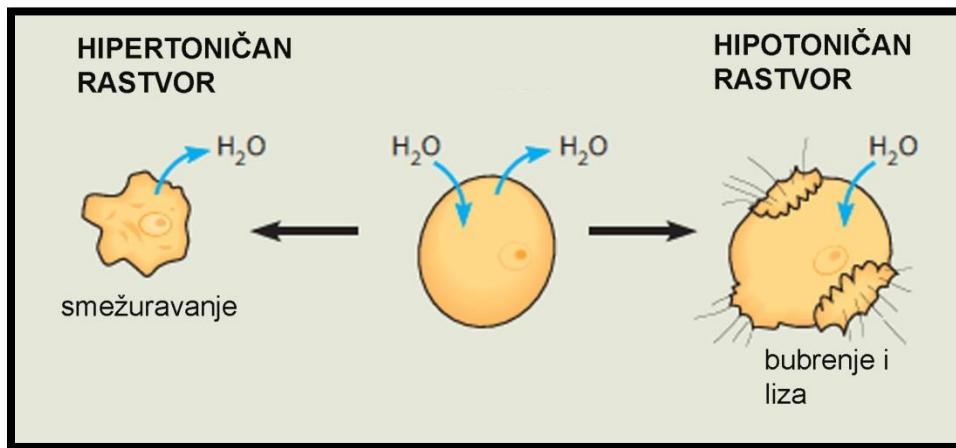
O₂ sa mesta veće koncentracije (pluća) na mesto manje koncentracije (krv)

CO₂ sa mesta veće koncentracije (krv) na mesto manje koncentracije (pluća)



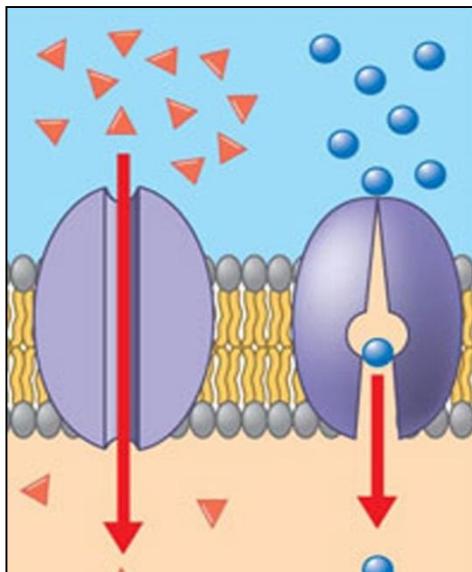
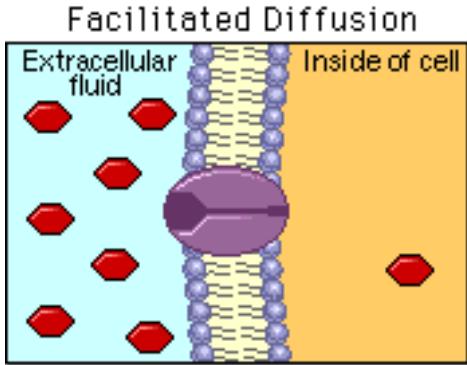
1. Difuzija - OSMOZA

- Difuzija vode kroz selektivno propustljivu membranu
- Sa mesta niže koncentracije rastvorenih materija na mesto njihove više koncentracije

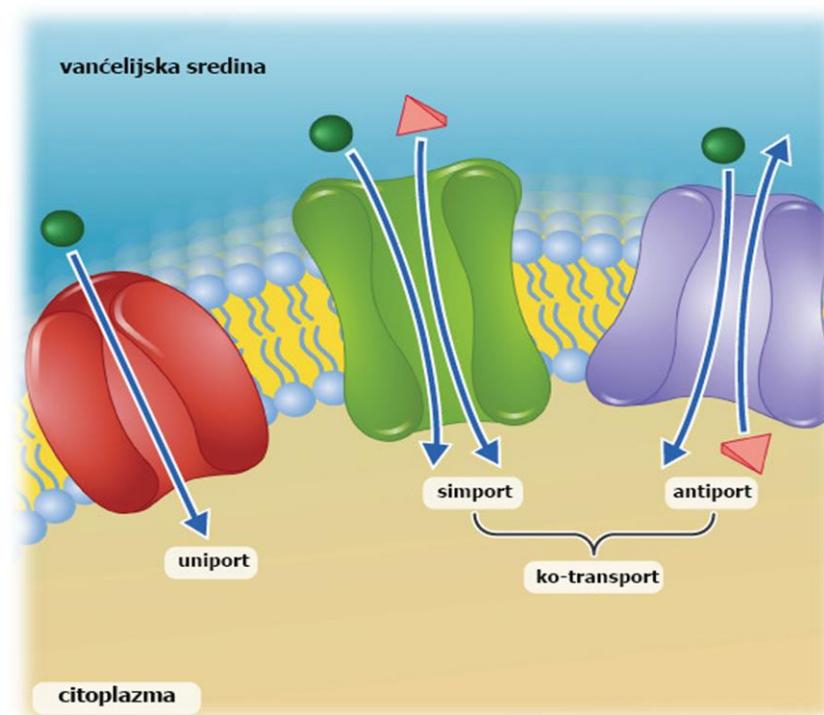


1. Olakšana difuzija

- Kretanje molekula kroz membranu niz koncentracioni ili elektrohemski gradijent, posredovano transportnim proteinima:
 - **TRANSPORTERI (PROTEINI NOSAČI)** – podležu konformacionoj promeni pri vezivanju molekula koji prenose; visoko specifični. Primer – **GLUT1**
 - **KANALNI PROTEINI** – grade hidrofilne kanale kroz membranu



KANALI TRANSPORTERI

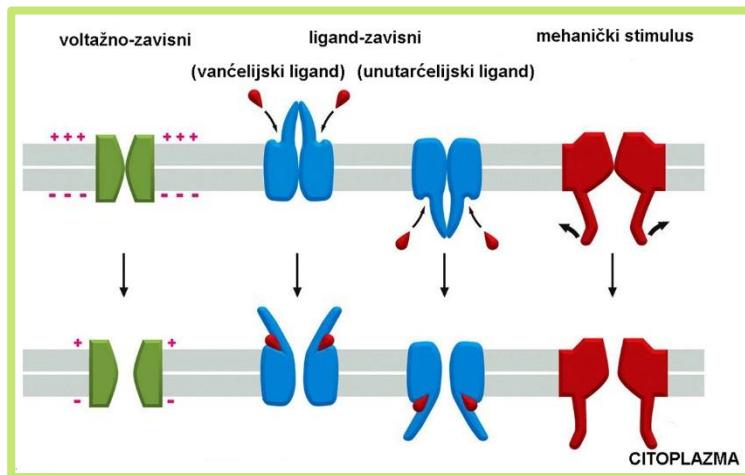


OLAKŠANA DIFUZIJA

PUTEM KANALA

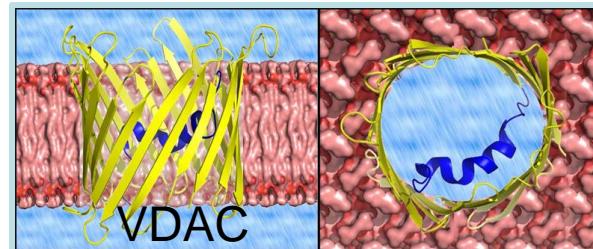
1. JONSKI KANALI

- specifično transportuju određeni jon(e) (Na, K, Ca, Cl)
- Stalno otvoreni
- Otvaranje delovanjem određenog stimulusa



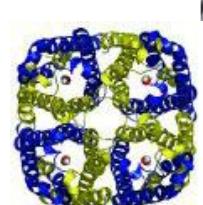
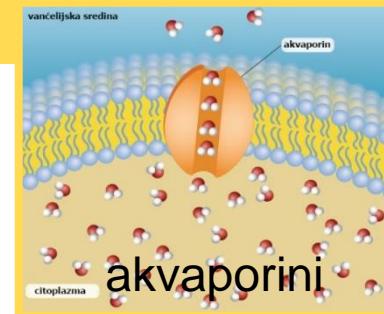
2. PORINI

krupni, nespecifični kanali koji prenose mnoge hidrofilne materije (spoljašnja membrana mitohondrija i hloroplasta, membrana ćelijskog zida bakterija).



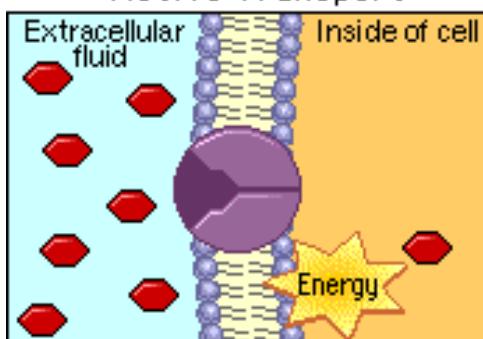
3. AKVAPORINI

kanalni proteini za brz transport vode (ćelije proksimalnih tubula bubrega, eritrociti, ćelije korena biljaka)

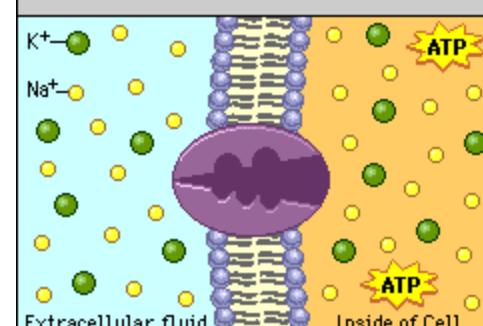


AKTIVAN TRANSPORT

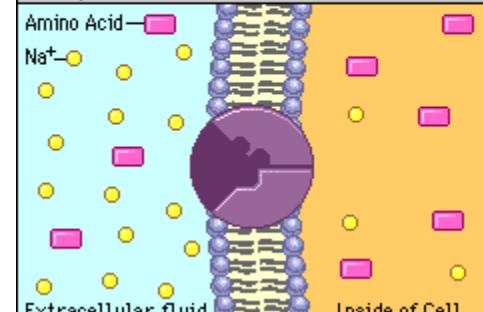
A



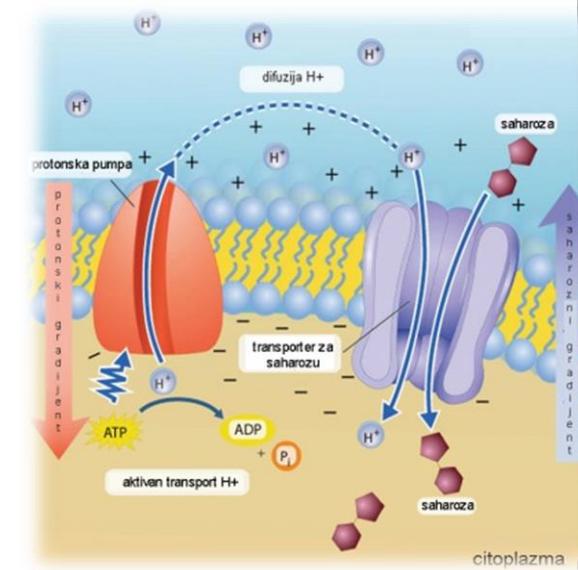
Step 1. Three Na^+ ions bind to cytoplasmic high-affinity binding sites.



Step 1. Two substrates bind to the extracellular side of the transporter. One substrate (Na^+ ion) is traveling "downhill", and will energize transport of the other substrate (amino acid).

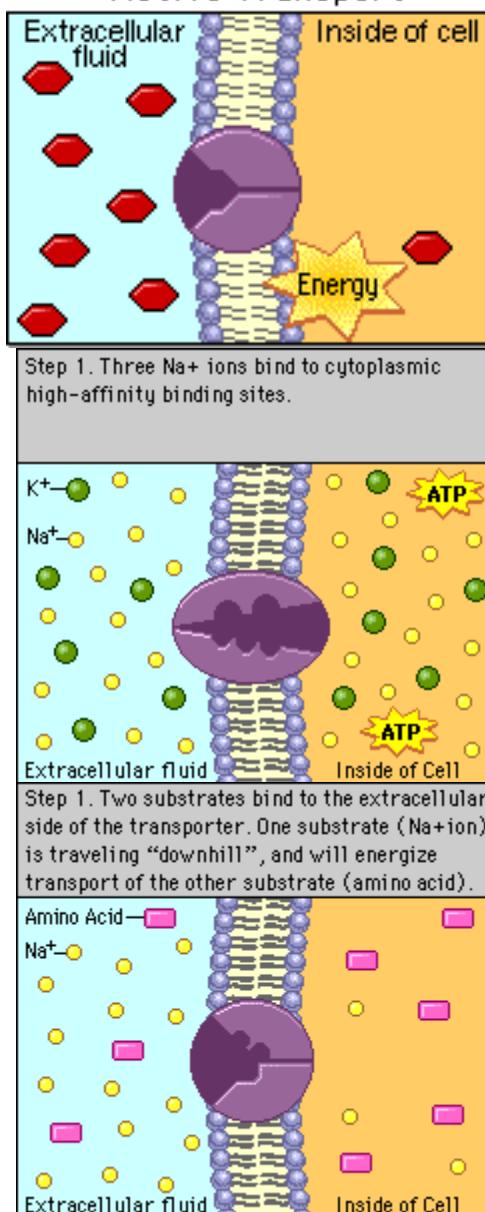


- Kretanje molekula kroz membranu uz koncentracioni ili elektrohemski gradijent, posredovano transportnim proteinima
- Termodinamički nepovoljan proces – zahteva utrošak energije
- Uloge aktivnog transporta:
 - Unos esencijalnih hranljivih materija u ćeliju,
 - Izbacivanje otpadnih i sekretnih produkata iz ćelije,
 - Održavanje konstantne razlike u koncentraciji specifičnih jona između ćelije i njene okoline, odnosno organele i citoplazme.
- **DIREKTAN (PRIMARNI) AKTIVNI TRANSPORT** – ATPzne pumpe; primer – Na/K ATPaza ćelija životinja (održavanje membranskog potencijala i uloga u indirektnom aktivnom transportu)
- **INDIREKTAN (SEKUNDARNI) AKTIVNI TRANSPORT** – primer – Na/glukozni simport u enterocitama

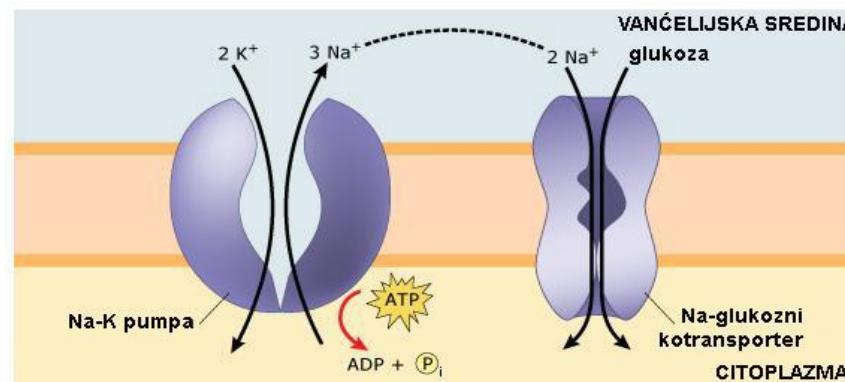


AKTIVAN TRANSPORT

A



- Kretanje molekula kroz membranu uz koncentracioni ili elektrohemski gradijent, posredovano transportnim proteinima
- Termodinamički nepovoljan proces – zahteva utrošak energije
- Uloge aktivnog transporta:
 - Unos esencijalnih hranljivih materija u ćeliju,
 - Izbacivanje otpadnih i sekretnih produkata iz ćelije,
 - Održavanje konstantne razlike u koncentraciji specifičnih jona između ćelije i njene okoline, odnosno organele i citoplazme.
- **DIREKTAN (PRIMARNI) AKTIVNI TRANSPORT** – ATPazne pumpe; primer – Na/K ATPaza ćelija životinja (održavanje membranskog potencijala i uloga u indirektnom aktivnom transportu)
- **INDIREKTAN (SEKUNDARNI) AKTIVNI TRANSPORT**-primer– Na/glukozni simport u enterocitama



DIREKTAN
TRANSPORT

INDIREKTAN
TRANSPORT

- INDIREKTAN (SEKUNDARNI) AKTIVNI TRANSPORT - primer - Na/glukozni simport u enterocitama

- Glukoza – olakšana difuzija kod većina ćelija
- Enterociti – indirektan AT

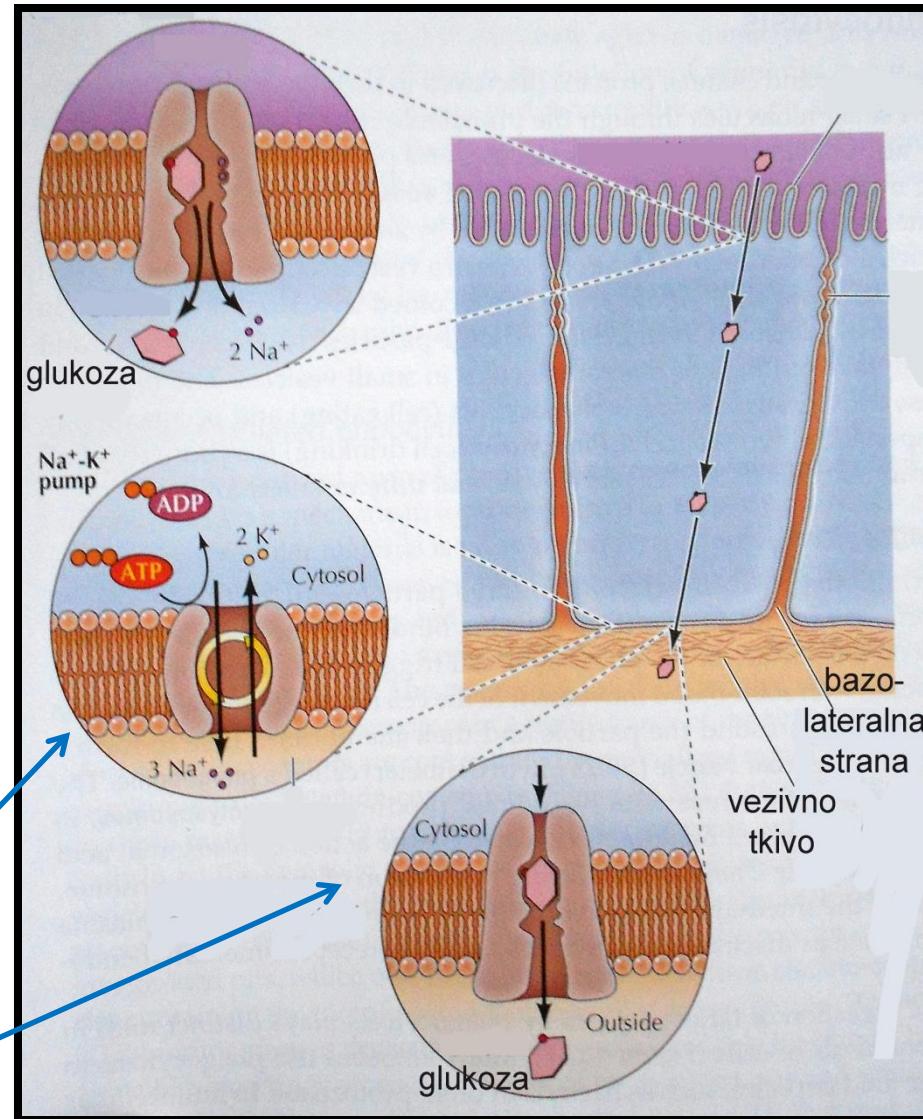
Koordinisan unos glukoze i Na^+ je primer transporta - SIMPOR, olakšana difuzija glukoze na bazolateralnoj strani je primer UNIPORT

_____, a primer ANTIPOR Na/K pumpe

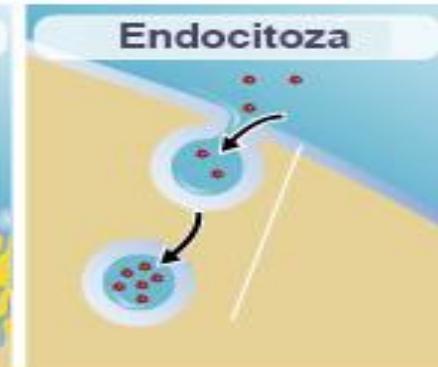
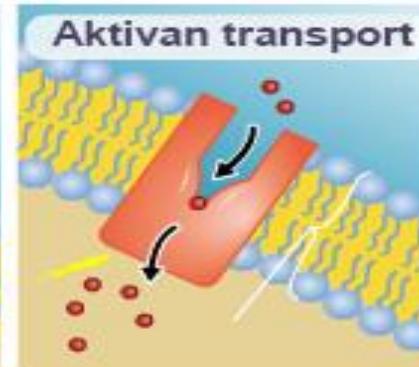
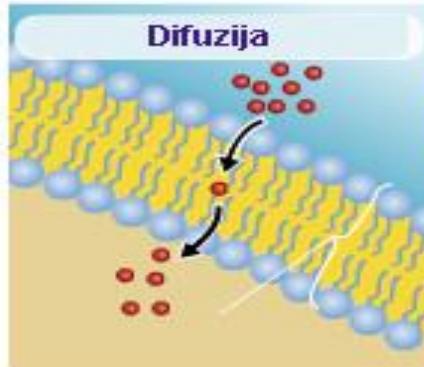
transporta

aktivan
transport

olakšana
difuzija



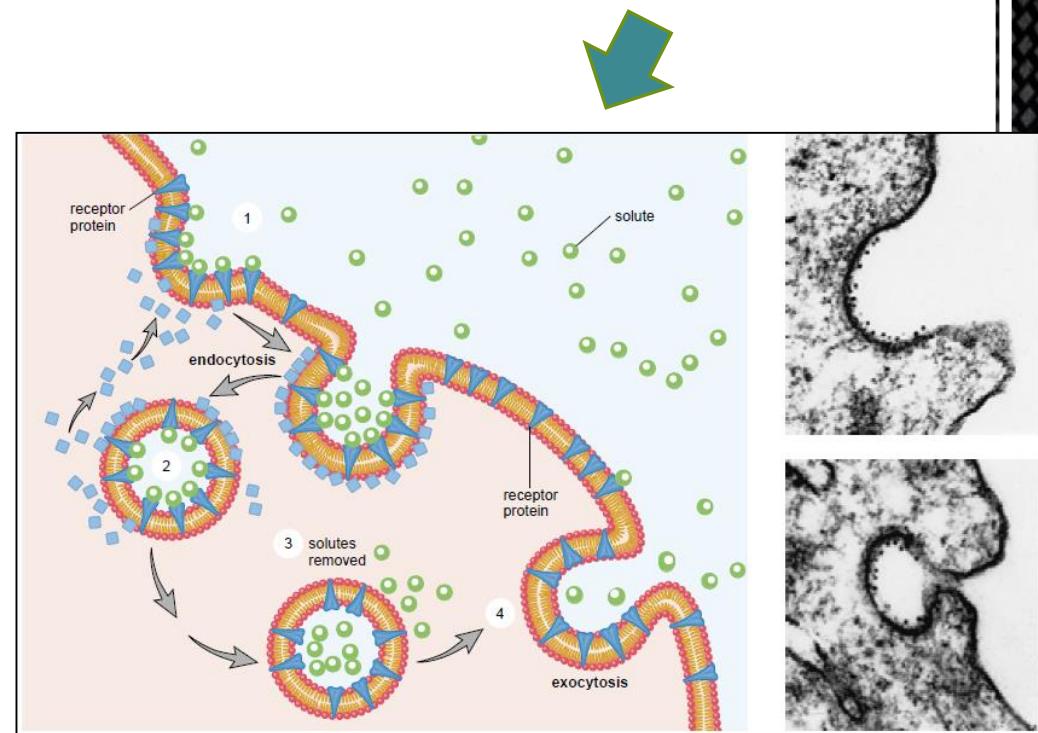
NAČINI TRANSPORTA KROZ ČM



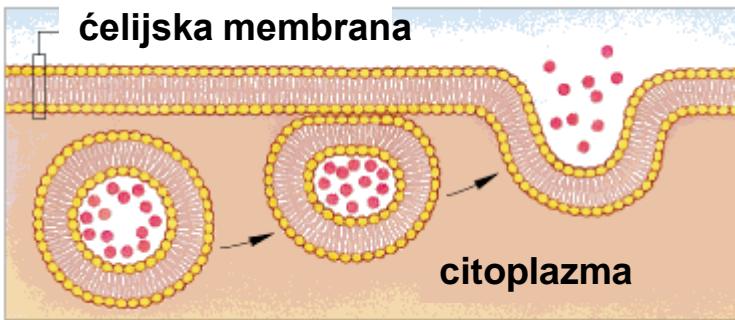
KROZ LIPIDNI DVOSLOJ

PUTEM TRANSPORTNIH PROTEINA MEMBRANE

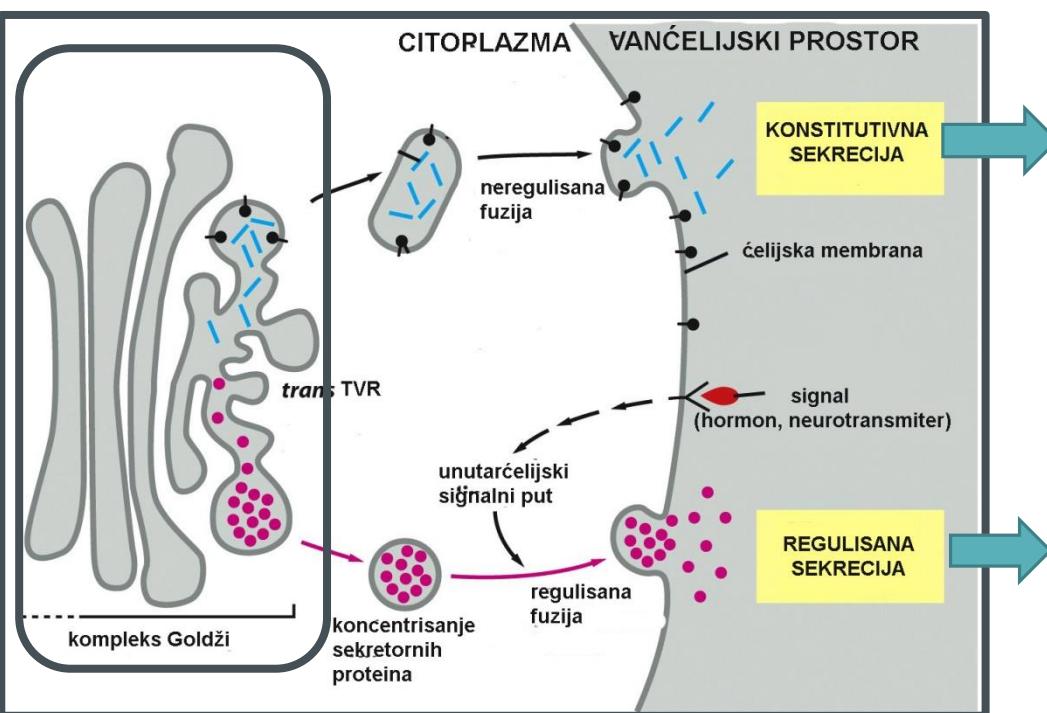
VEZIKULARNI TRANSPORT



EGZOCITOZA



1. UKOTVLJAVANJE VEZIKULE
2. FUZIJA SA ĆELIJSKOM MEMBRANOM
3. OSLOBAĐANJE SADRŽAJA U VĆM
4. ENDOCITOTSKO UKLANJANJE membranskih komponenti vezikule iz ćelijske membrane



- kontinuirana, kod svih ćelija
- ne zahteva poseban signal
 - Proteini i lipidi ćelijske membrane
 - Komponente vanćelijskog matriksa
- specijalizovane sekretne ćelije
- prethodno koncentrisanje u sekretornim vezikulama
- Oslobođanje u odgovoru na određeni signal (hormon, akcioni potencijal) koji pokreće unutarćelijsku signalizaciju (povećanje koncentracije Ca u citosolu) koja dovodi do fuzije vezikule sa ćelijskom membranom
 - Primeri:
 - Oslobođanje neurotransmitera
 - Oslobođanje histamina iz mastocita
 - Oslobođanje proenzima egzokrinog pankreasa
 - u svrhu povećanja površine ćelijske membrane (tokom citokineze, fagocitoze i oštećenja ćelijske membrane)

ENDOCITOZA

