**2. MEMBRÁN SZERKEZET**

**Írták: Marton Zoltán, Matejka Judit és Merczel Kinga biomérnök hallgatók,**

**Dr. Sveiczer Ákos egyetemi docens előadásai alapján**

 A sejtmembránok (biológiai membránok) kb. 5 nm vastag zárt felületek, melyek fő szerepe a külvilágtól való elhatárolás. Az elhatárolás mellett a sejtmembránok feladatai közé tartozik a transzportfolyamatok lebonyolítása, információ juttatása a sejt belsejébe, valamint a mozgás és a növekedés lehetővé tétele.

**A biológiai membránok kémiai szerkezete**

 Alapvető alkotóelemei a foszfolipid molekulák, melyek amfipatikusak: hidrofil fejjel és hidrofób farki résszel rendelkeznek. Egy foszfolipid molekula alapja az ún. foszfatidsav: egy glicerin és foszforsav alkotta fejből és két hosszú szénatomláncú (14-24 C atom, legjellemzőbben 18-20 C atom) észterkötéssel a glicerinhez csatlakozó zsírsavmolekulából áll. A zsírsavakban előforduló kettős kötések cisz konfigurációt és ezáltal törést eredményeznek az egyenes láncban, ami hatással van a foszfolipid molekula és a membrán egyéb tulajdonságaira is. A foszforsav nem csak negatív töltést ad a fejrésznek, de szabad oxigénatomján keresztül észterkötéssel magához köthet egy nitrogéntartalmú szerves kismolekulát (pl. kolin → foszfatidil-kolin), ami kifelé semlegessé teszi a foszfolipidet (ikerionos szerkezet, kivétel: foszfatidil-szerin).

 A legfontosabb membrán foszfolipidek:

* + foszfatidil-kolin
	+ foszfatidil-szerin (a szerin önmagában ikerionos, így ez a foszfolipid negatívan töltött)
	+ foszfatidil-etanolamin (a baktériumok membránját egyedül ez alkotja).

 További membrán összetevők között vannak fehérjék, valamint eukariótáknál szteroid lipidek és glikolipidek. A szteroidok szintén amfipatikusak és szteránvázasok, ilyen például a koleszterin molekula állati sejtekben. A baktériumok membránja nem tartalmaz szteroidokat. A glikolipidek is amfipatikusak, foszforsavat nem tartalmaznak, de oligoszacharidokat igen. A membránok jelentős mennyiségű membránfehérjével rendelkeznek (állatokban a plazmamembrán tömegének akár 50%-a). Feladataik változatosak, ezeket a feladatokat jelentős részben térszerkezetük és elhelyezkedésük határozza meg.

**A membránok fizikai tulajdonságai és viselkedése vizes közegben**

 Vizes közegben a membránalkotó foszfolipidek hidrofób/apoláris farki részei egymás felé rendeződnek és kitaszítják a vizet maguk közül. Poláris közegben két termodinamikailag stabil forma jöhet létre: az egyik a micella, amely lényegében egy foszfolipid gömb. Szerkezete miatt vizet nem tartalmaz, így nem tud benne élet sem kialakulni. A másik forma a kettősréteg, amely igen hajlékony. Sejtek plazmamembránjánál a két réteg neve E réteg (exoplazmás, a külvilág felé néző) és P réteg (protoplazmás, a sejt belseje felé néző). Mesterségesen létrehozható forma a liposzóma (gömbbé összezárult foszfolipid kettősréteg belül vizes közeggel). A liposzómákat a gyógyszeripar is kiterjedten használja hatóanyag csomagolására.

 A membránok 4 jellemző tulajdonsága:

- önhegedés (lipidek újra összetapadása sérülés után)

- sarjadzás (kiszakadnak részek újabb zárt teret létrehozva)

- fúzió (vezikulumok beolvadnak más sejtalkotókba, sejtmembránba, stb.)

- fagyasztva törhetőség (elválaszthatóvá válik az E és P réteg, membránfehérjék vizsgálata).

**A membránlipidek mozgásformái, a membrán fluiditása és fázisátmenete**

 Az egymással párhuzamos foszfolipid rétegek 2-dimenziós folyadéklapokként viselkednek. A membrán rétegei közötti mozgás nagyon ritka; ezt a „flip-flop”-nak is nevezett eseményt gátolja az, hogy a hidrofil fejeknek át kell jutniuk a membrán hidrofób belső részén. Ez a mozgás flippáz enzim segítségével azonban lehetségessé válik. A lapok síkjában történő laterális diffúzió és a molekulák saját hossztengelye körüli (a fej - hosszú láncok tengelye) hajlás és forgás tartoznak a jellemző molekulamozgások közé, melyeket - és így a membrán fluiditását - erőteljesen befolyásolnak a hőhatások. Megfelelően hideg környezetben ez a molekulamozgás fagyott állapotig lassulhat. A fluiditás a hő mellett összetételfüggő is: mértékét növelik a telítetlen és a rövidebb oldalláncok. A fluiditás szabályozására a baktériumok képesek változtatni a membránalkotó foszfolipidjeik telítettségét és lánchosszúságát, hideg környezetben például több kettős cisz kötés fordul elő a foszfolipid oldalláncokban. Állati sejteknél a merevítés inkább több koleszterin beépítésével történik, amelyből különösen a plazmamembrán tartalmaz sokat. A koleszterin molekulák amfipatikus tulajdonságú szteroidok: beékelődnek a foszfolipidek közé, és ezáltal egyrészt merevítik a membránt, másrészt pedig gátolják a fagyását.

**A membránok lipid összetétele és annak aszimmetriája**

 A baktériumok membránja szinte csak foszfatidil-etanolaminból áll. Ezzel szemben az eukarióták plazmamembránja többféle foszfolipidet, valamint glikolipideket és szteroid lipideket is tartalmaz. Utóbbiak két rétege kémiai összetétel szempontjából aszimmetrikus. A P réteg összetételére a foszfatidil-szerin és a foszfatidil-etanolamin jellemző, ellenben az E rétegben nagyobb arányban van a foszfatidil-kolin és a glikolipidek. Ez az aszimmetria a membrán foszfolipidek felépítésére és flippázok általi mozgásukra vezethető vissza. Az ER SER részénél zajlik a lipid bioszintézis, ide érkeznek a membránt alkotó egységek, amelyek beépülnek az ER külső (citoszol felé eső) oldalára. A flippáz enzimeknek különböző lehet az affinitásuk az egyes alkotókra, így miközben a foszfolipidek kb. felét átviszik a másik oldalra (a SER lumenje felőli rétegbe), nem azonos eséllyel szállítják a különböző fajta foszfolipideket. Flippázok nemcsak a SER-nél, hanem a Golginál és a plazmamembránnál is vannak, és az aszimmetria valójában a Golgi készüléknél alakul ki. Ugyanitt képződnek a glikolipidek is a lumen felé eső rétegben. A Golgiból vezikulumokkal jutnak el a sejthártyáig a foszfo- és glikolipidek. Amelyik molekula a Golgi lumenje felé nézett, az a sejthártya E rétegébe „fordul ki”, míg amelyik a citoszol felé nézett, az a P rétegbe kerül. Ezért a glikolipidek mindig a sejt felszínére kerülnek (E réteg).

**A membránfehérjék csoportosítása**

 A membránfehérjéket csoportosíthatjuk kapcsolódásuk vagy betöltött funkciójuk szerint. Kapcsolódásuk alapján az alábbi két csoport különböztethető meg:

* + Integráns fehérjék (membránba ágyazódva rögzülnek) → 3 típus: teljesen átérnek a membránon az ún. transzmembrán fehérjék; lipidrésszel beágyazottak bizonyos lipoproteinek; csak az egyik réteghez kapcsoltak (belenyúlnak a membránba, de nem érik át, hanem visszafordulnak).
	+ Perifériás fehérjék (nem kovalens kölcsönhatással kapcsolódnak más integráns fehérjékhez kívülről vagy belülről, de a foszfolipid rétegbe nem nyúlnak bele) → pl. a sejtfelszíni receptorokhoz (integráns) csatlakozhat perifériás fehérje; előbbi térszerkezete megváltozik a külvilágból érkezett jel hatására, emiatt lelökődik a perifériás fehérje, és a citoszolba kerül. A perifériás fehérje a folyamat alatt a membránba egyszer sem ágyazódik be.

Integráns fehérjékre jellemző az alábbi funkció szerinti felosztás:

- transzportfehérjék (szállítás lebonyolítása a membránon keresztül, pl. Na+ pumpa)

- horgonyfehérjék (pl. aktin vagy egyéb fonalas szerkezetű molekulák rögzítése)

- enzimfehérjék (citoszol felőli oldalon aktívak, pl. ATP szintáz)

- receptorok (feladatuk kémiai információátvitel, kívülről érkező szignál (jel) csatlakozásakor a receptor konformáció változása indít jelet a membrán belső oldalán).

**A transzmembrán fehérjék szerkezete**

 A membránba ágyazott integráns fehérjék rögzítése az ún. transzmembrán doménnel történik, mely a fehérjét a kettős rétegben tartja. A rögzítést hidrofób oldalláncú aminosavak (pl. leucin, valin, stb.) végzik: ezekben a helikális struktúrájú doménekben a hidrofób oldalláncok kifelé állnak és hidrofób kötéseket létesítenek a foszfolipidek apoláris részeivel. A peptidkötések ennek ellenére hidrofilek maradnak, de az apoláris közegben a fehérjeláncon belül formálódó hidrogén kötések „befelé” állnak. Ennek a leghatékonyabb formája az α-hélix struktúra, éppen ezért a fehérjék transzmembrán részeinek többsége ilyen szerkezetű. Egy másik megoldás, hogy a fehérjék α-hélix helyett β-redős szerkezetet vesznek fel, és hordószerű vizes csatornákat alakítanak ki (pl. porinok), melyek többszörösen is átszelik az adott membránt. Ezekben a β-hordókban a belső csatorna felé néznek a hidrofil oldalláncok, és a csatorna meglehetősen széles, mivel a β-redő az α-hélixszel összehasonlítva kevésbé hajlékony.

**A membránfehérjék diffúziója és annak korlátai: fehérje tömörülés a membrán egyes régióiban**

A transzmembrán fehérjék a viszonylagos rögzítettség ellenére mozoghatnak (emberi sejt és egér sejt fúziója, különböző színű fluoreszcens jellel kapcsolt felszíni fehérjékkel → a „színek” egyenletes eloszlása alakul ki a fuzionált felszínen megfelelő idő elteltével). A laterális diffúzió sebessége függ a fehérjék méretétől is. A laterális diffúziót azonban a fehérjék és más egységek közötti kapcsolódások és rögzülések gátolhatják az alábbi esetekben:

* kapcsolódás extracelluláris térben levő más fehérjékkel
* kapcsolódás sejten belül (fonalas) fehérjékkel
* két sejt transzmembrán fehérjéinek összekapcsolódása (sejtkapcsolatok)
* szignál-receptor kölcsönhatás, illetve ennek következtében receptorok kapcsolódása

 Az ún. szoros kapcsolat példa a sejtkapcsolatokra. Az okkludin fehérje egy övet hoz létre a bélhámsejtek között, ami diffúziós gátat alkot és így polarizált sejtek alakulhatnak ki. Ezen sejtek apikális (vagyis bélcsatorna belseje felé néző) oldalára más transzportfehérjék kellenek, mint a bazolaterális (oldalsó és szövetek felé néző) oldalára. A megfelelő fehérjék a sejt megfelelő felszíneire kerülnek, majd az „öv” meggátolja összekeveredésüket.

**A membránok szolubilizálása (vízoldhatóvá tétele)**

 Membránfehérjék vízoldhatóvá tehetőek detergensekkel, melyek a fehérje és a foszfolipidek közé férkőzve körülveszik és hidrofillá teszik a fehérje transzmembrán doménjét. A detergensek kisméretű, amfipatikus molekulák, amelyek a membrán foszfolipidekhez hasonlóan hidrofil és hidrofób résszel is rendelkeznek. Ám azoktól eltérő módon a detergenseknek csak egy hidrofób farki részük van, kisebbek, ezért vizes közegben kettősréteg helyett inkább micellákat alkotnak. A detergensek membránokkal kapcsolatba kerülve hidrofób végükkel kapcsolódnak a transzmembrán fehérjék hidrofób részéhez és a membrán foszfolipidek szintén hidrofób farki részéhez. Mivel a detergensek amfipatikusak, ezért a velük kapcsolatba kerülő fehérje-lipid komplexek oldatba vihetőek lesznek. Ilyen detergensek például a Triton X-100 (enyhébb hatású, nem ionos), vagy az SDS (Sodium Dodecyl Sulfate, erősebb hatású, ionos, pl. gélelektroforézisnél használják).

**A sejtburok és funkciói**

 A sejtek felszínén a plazmamembrán külső rétegéből glikoproteinek oligoszacharid részei nyúlnak az extracelluláris térbe, melyek elsődlegesen markerként funkcionálhatnak. Ezeket a specifikus oligoszacharidokat ismerhetik fel más sejtek receptorai, pl. immunológiai reakciók során. Sok extracelluláris térbe nyúló szénhidrát (valójában glikoproteinek és glikolipidek) esetén külön rétegként is lehet értelmezni ezek összességét, melyeknek kiterjesztett funkciói a kiszáradás elleni védelem és egy nyálkás, csúszós réteg létrehozása a sejt felszínén. Gyulladás esetén az érfal sejtjeinek felszínén ún. lektinek képződnek, amelyek receptorként felismerik egyes fehérvérsejtek felszíni oligoszacharidjait. Ezek után a fehérvérsejtek ott letapadnak, aztán eldeformálódva átjuthatnak az érfalon, így végül a gyulladt szövetekbe kerülnek, ahol felvehetik a küzdelmet a kórokozókkal.

**A sejtkortex szerepe a vörösvértestekben**

 A sejtkortex nem a sejtmembrán, hanem valójában a citoszolnak az a része, amely közel helyezkedik el a sejthártya P rétegéhez. Hálózatos fehérjékből áll (pl. aktin és spektrin fonalak), amelyeket ún. tapadási proteinek tartanak a helyükön, a plazmamembrán közelében. Befolyásolja a sejtek alakját (a spektrinben sérült vörösvérsejt gömb alakú lehet) és kapcsolódhatnak egyéb fehérjékhez is, így pl. a mozgásban is lehet szerepük.