**3. MEMBRÁN TRANSZPORT**

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

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

**A membrán transzport jelentősége**

Bár a biológiai membránok elsődleges szerepe az elhatárolás, az élettani folyamatok fenntartásához gyakran van szükség arra, hogy különböző méretű poláris molekulák vagy szervetlen ionok a membrán másik oldalára kerüljenek át, ami egyszerű diffúzióval nem következne be a sejt szükségleteinek megfelelő sebességgel. Ezt a feladatot membrán transzport proteinek oldják meg, amelyek megtalálhatók a plazmamembránban éppúgy, mint eukarióta sejtek esetében a belső organellumok membránjaiban.

**A foszfolipid kettősrétegek átjárhatósága**

A foszfolipid kettősréteg nem azonos módon képes átereszteni az összes molekulát és iont. A sejtek határfelülete a kisméretű hidrofób molekulák (O2, N2, CO2) számára könnyen átjárható (permeabilitás = áteresztő képesség). Ezek a molekulák segítség nélkül, egyszerű diffúzióval jutnak spontán át a membránon, ami a koncentráció gradiens kiegyenlítődéséig tarthat. Hasonlóan képesek átjutni a kisebb, töltés nélküli poláris molekulák, mint például a víz vagy az etanol, és a diffúzió mértéket befolyásolja a molekulaméret és a polaritás mértéke. Összességében a membránon áthaladó diffúzió mértéke elégtelen lehet. Nagyméretű molekulák, mint például a glükóz és töltött részecskék gyakorlatilag nem képesek átjutni diffúzióval, pontosabban annak sebessége a sejt szempontjából nem kielégítő. Ezekre az anyagokra a membrán impermeábilis, összességében tehát a membránt szemi-permeábilisnek tekinthetjük (van amire permeábilis, másokra impermeábilis). Azokat az anyagokat, amelyekre a membrán impermeábilis, transzportfolyamatokkal képes a sejt a membrán két oldala között mozgatni, aminek a lebonyolításáért a membránokon átnyúló membrán transzport fehérjék a felelősek. Ilyen fehérjék segítségével táplálkozhatnak a sejtek a külvilágból pl. cukrokkal, de hasonlókat találhatunk a belső sejtalkotók határán is, például a mitokondriumnál ATP kijuttatását végzik a citoszolba, vagy a lizoszómánál a pH lecsökkentéséhez szükséges H+ ionok bepumpálását végzik a lumenbe.

**Az ionofórok módosító hatása**

Az ún. ionofórok hatására a membránon keresztül jelentősen megnő egyes ionok diffúziós sebessége, azonban ezek káros élettani folyamatokat eredményeznek (sejtmérgek), és ezt például az antibiotikumok egy része ki is használja. Az ionofórok két fő típusát a mobilis ionkarrierek és a csatornaképzők alkotják. Előbbiek flip-flop mozgással szállítanak, utóbbiak hidrofil csatornát nyitnak a membránban.

- valinomicin (ionkarrier, K+ ionokat szállít)

- 2,4-dinitrofenol (ionkarrier, protonokat szállít)

- gramicidin (csatornaképző, egyszeres töltésű kationokat szállít).

**A membrán transzport proteinek típusai**

Alapvetően két felépítés típus jellemző a membrán transzport fehérjékre:az ioncsatornák (mindkét irányba nyitott hidrofil pórusok, ionok könnyített diffúziójának megvalósítása) és **a** transzporterek (régies néven permeázok vagy karrierek, térszerkezet változással visznek át). A transzporterek szelektív módon és szabályozottan képesek a megfelelő anyagokat átvinni a membrán túloldalára úgy, hogy sosem nyitottak egyszerre mindkét irányba. Az ioncsatornák nyitott állapotban rengeteg iont képesek átjuttatni rövid idő alatt. Többek közt a Na+, K+, Ca2+, Cl− és H+ ionok megfelelő koncentrációjának alakulása a plazmamembrán két oldalán és ezek eredőjeként egy membránpotenciál létrehozása kiemelkedően fontos az élettani jelentőségek szempontjából. Az extracelluláris térben (sejten kívül) Na+ és Cl− található nagyobb koncentrációban, melyeket a sejten belül K+ és egyéb negatív töltésű intracelluláris (sejten belüli) ionok „ellensúlyoznak”. Alapállapotban a plazmamembrán P rétege negatívabb az E rétegnél, azaz a membránpotenciál negatív értékű.

**A membrán transzport folyamatok típusai**

Energetikai szempontból a transzport fehérjék kétféle folyamatot valósíthatnak meg, ezek pedig a következők:

- passzív transzport (más néven könnyített diffúzió, a koncentráció gradienssel egy irányba, energia befektetés nélkül történő folyamat, kiegyenlítősig tarthat, pl. glükóz permeáz a plazmamembránban)

- aktív transzport (koncentráció gradiens ellenében, termodinamikailag kedvezőtlen irányba történő szállítás, energia befektetés kell hozzá, hatására nő a koncentráció gradiens, pl. Na+-K+ pumpa a plazmamembránban).

A csatornák csak passzív transzportot végeznek, míg a transzporterek között vannak passzív és aktív működésűek is, utóbbiakat nevezik pumpáknak. Ionok szállítása esetén nemcsak a koncentráció gradiens számít, hanem a membránpotenciál is, és a kétféle (kémiai és elektromos) hajtóerő eredőjeként beszélünk az ún. elektrokémiai gradiensről az egyes ionok esetében.

**A transzporterek működésének alapelve. A kapcsolt transzport típusai**

A karriereknél a molekulák vagy ionok közötti megkülönböztetés kötőhelyhez való illeszkedés alapján történik. Passzív működés esetében a transzporter szerkezete két konformáció között változik annak függvényében, hogy a membrán melyik oldala felé nyitott éppen. A térszerkezet megváltozásának hatására a szállított anyag átkerül a membrán másik oldalára és lelökődhet a transzporterről. Ezután a transzporter visszaalakulhat a korábbi állapotba, és várja a következő átvitelre készülő molekulákat vagy ionokat. Ezt a térszerkezet váltogatást nevezzük ping-pong mechanizmusnak. Ezen az elven működik például a passzív transzportnál említett glükóz permeáz. Egyszerre egyféle anyag átvitele esetén uniportnak nevezzük a folyamatot. Más esetekben a konformáció változásnak feltétele lehet többféle molekula egyszerre történő kötődése, ez az ún. kotranszport, más néven kapcsolt transzport (a kapcsoltság itt mechanikai értelmű!). A különböző molekulák kapcsolt szállítása lehet egyirányú (szimport), vagy ellentétes irányú (antiport).

**Az aktív transzport hajtóereje; a Na+-K****+ és a Ca2+ pumpa működése**

Mind ionoknál, mind pedig egyéb molekuláknál a fiziológiailag kedvező körülmények kialakításához gyakran termodinamikailag kedvezőtlen folyamatok szükségesek, vagyis a sejtek aktív transzportra is képesek kell legyenek. Ez gyakran egyszerűen a kisebbtől a magasabb koncentráció felé történő transzportot jelenti, melynek megvalósításához speciális transzporterek (karrierek) szükségesek. Ezek az ún. pumpák, és a folyamathoz szükséges hajtóerőt 3 módon nyerhetik: ATP-ből, fényből (elsődleges), vagy a kotranszport eredő energiájából (másodlagos aktív transzport).

Az ún. Na+-K+ pumpa egy ATP segítségével működő, „kétszeresen” is aktív antiporter. Működésének eredménye az, hogy a citoszolban a kifelé pumpált Na+ koncentrációja 10-30-szor alacsonyabb, a K+ koncentrációja pedig 10-30-szor magasabb, mint a sejten kívül. A pumpa kezdetben a citoszol felé nyitott és 3 Na+ iont képes megkötni. A transzport kétféle konformáció közötti átalakulással valósul meg, melyhez az energiát egy molekula ATP hidrolízise biztosítja (egy specifikus kináz enzim foszforilálja a pumpát ATP terhére). A konformáció változással a pumpa affinitása csökken a Na+ ionokra nézve, és az ionok így távoznak az extracelluláris térbe. Ebben az állapotban viszont a pumpának nagyobb a K+ ionra vonatkozó affinitása, ezekből kettőt visz be a citoszol irányába. A konformáció változás ekkor egy foszfatáz enzim defoszforiláló hatása miatt történik meg. A Na+-K+ pumpa működtetésére akár a sejt által megtermelt ATP 1/3-át is felemésztheti, de működése nélkülözhetetlen a sejt ozmotikus egyensúlyának kialakításához és a membránpotenciál szinten tartásához is. Az ozmotikus egyensúly felborulása például „híg” közegben a sejt káros megduzzadásához vezetne, de a pumpa működése ezt képes gátolni.

A Ca2+ pumpa a Na+-K+ pumpához hasonló működésű, és ebből az izomszövet sejtjeiben találhatunk különösen sokat. A pumpa célja ebben az esetben a szabad Ca2+ szint alacsonyan tartása a citoszolban. A Ca2+ pumpa egyszerre két Ca2+ iont képes a külső térbe kijuttatni vagy pedig az ER-be bejuttatni egy ATP hidrolízisének terhére, és szemben a Na+-K+ pumpával, ez egy uniporter.

**A bakteriorodopszin működése**

A bakteriorodopszin a halobaktériumok plazmamembránjában található transzmembrán fehérje. A retinal nevű bíbor színű A-vitamin származék kapcsolódik kovalensen a fehérje transzmembrán doménjéhez, ami által az egész struktúra fényérzékeny és proton pumpálásban vesz részt. A beérkező fotonok gerjesztő hatására történő konformáció változás miatt a retinal elhalványodik, és lead egy protont egy aszparaginsavnak a rodopszinban, amely továbbítja a protont a membránon keresztül a külvilágba. A ciklus zárásaként a retinal egy aszparaginsavon keresztül a citoszolból nyert protonnal reprotonálódik, és újra bíbor színű lesz. A protonok kipumpálásának értelme az, hogy a baktériumok a proton gradiens segítségével állítják elő a létfenntartásukhoz szükséges energiát, illetve táplálkozásukhoz is szükséges ez a pH különbség.

**Másodlagos aktív transzport. A bélhámsejtek glükóz felszívása és leadása**

A másodlagos aktív transzport mindig egy olyan kotranszport, ahol az egyik molekula/ion kedvezőtlen irányba megy, a másik pedig kedvezőbe, de a kettő eredője kedvező. Például ilyen a Na+ és glükóz szimportja a bélhámsejtek apikális felszínén: a Na+ gradiense a citoszol felé mutat, a glükózé a bél felé, és a Na+ gradiense mentén történő passzív szállítás hajtja a glükóz aktív felvételét. Természetesen ez a transzport is csak egy bizonyos szintig képes a gradienssel szemben dolgozni, de képes közel 200-szoros glükóz koncentráció különbséget létrehozni a bélhámsejt hártyájának két oldala között. A bélhámsejtek bazolaterális felszínén passzív transzporttal távozik a glükóz, a két oldal közötti folyadékkeveredést (a sejten kívüli térben) pedig a korábban említett okkludin övek (szoros kapcsolat) gátolják meg. A kétféle (aktív és passzív) glükóz transzporternek az apikális és bazolaterális felszínek közti összekeveredését is az okkludin öv akadályozza meg. Mindezek eredményeképpen megvalósul a szervezet számára a glükóz egyirányú, ún. transzcelluláris transzportja a bélből a bélhámsejteken keresztül a szövetek irányába.

**A csatornafehérjék szerepe a membrán transzportban**

A csatornák szabályozott működésű, szelektív transzport proteinek, amelyek alapvetően két formában létezhetnek (nyitott és zárt). Nyitott állapotban specifikusan és passzívan szállítanak egyes ionokat, míg zárt állapotukban nem jutnak át az ionok rajtuk. A csatornafehérjék főként méret és töltés alapján döntik el, mi mehet át rajtuk (ionszelektivitás), így nem csupán egy membránon kialakult „lyukról” beszélhetünk, hanem egy kontrollálható kapuról, amely egy meghatározott jelre kinyílik. A szelektivitás oka a csatornák mérete (mekkora ion mehet át?) és a csatorna belseje felé néző aminosavak oldalláncai (milyen töltésű ion mehet át?). Ilyen például a K+ csatorna, amely alapállapotban zárt, megfelelő inger hatására nyílik csak ki, és teszi lehetővé a könnyített diffúziós áramlást. A csatornafehérjék nem mennek keresztül konformációs változáson a transzport során, így nyitáskor egyszerre sokkal több ion átvitelére (kb. 1000-szeres sebesség) képesek, mint a karrierek. A nyitás-zárás folyamataiban a sztochasztikának is fontos szerep jut, de azért első közelítésben elmondható, hogy a nyitás feltételei a következők lehetnek:

- a membránpotenciál megváltozása

- ligandum bekötése a csatornafehérjéhez kívülről vagy belülről, pl.: neurotranszmitter idegsejtek közötti kommunikáció során

- mechanikai stressz (vibrációk vagy nyomás: pl. a fül csigájában a szőrsejtek vagy a húsevő növények légycsapója)

A csatornáknak kiemelt szerepük van a membránpotenciál kialakításában. Nyugalmi potenciál akkor alakul ki, amikor a szelektív csatornáknak köszönhetően a K+ ion koncentrációja a membrán belső oldalán jóval nagyobb, mint kívül. Az anionokkal együtt azonban így is több negatív töltésű ion marad a membrán belső oldalán, vagyis a nyugalmi potenciál −20 és −200 mV közötti értéket vesz fel, sejt és szövettípustól függően. Amikor azonban valamilyen jel (pl. elektromos) hatására a Na+ iont átengedő aktív csatornák is hirtelen kinyílnak, akkor az akadály megszűnésével a Na+ koncentrációja is egyensúlyra törekszik, és elkezd emelkedni a membránpotenciál értéke. A keletkező csúcs neve akciós potenciál, amelynek során egy adott potenciál értéknél a Na+ csatornák szállítása leáll. Mindez a folyamat milliszekundumok alatt lezajlik, ami karrierekkel nem lenne lehetséges, ilyen gyors ionszállítási folyamatok csak csatornákkal történhetnek. Az akciós potenciál (és térbeli terjedése) az alapja az idegi szabályozásnak, így érthető módon fontos a csatornák biztosította gyorsaság.