

Transzporterek vizsgálata lipidmembránokban 2016.

Sarkadi Balázs

MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport,

MTA-TTK

Budapest



A sejtekben:

Mindenütt membránok!

- Membrántranszport fehérjék – típusok, lipid-kapcsolatok
- Membrán-utazás (trafficking) a sejtekben
- Transzporter fehérjék beépülése membránokba
- Membránfehérjék szerkezete és rekonstitúciója lipid környezetbe
- ABC membrán transzporterek
- Membrán toxinok - mesterséges membrán komplexek

Membrántranszport fehérjék – típusok, lipid-kapcsolatok

A membránok szerkezete – membrán modellek

Singer – Nicolson, 1972



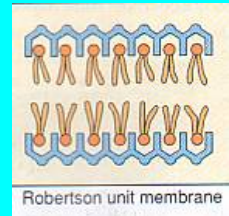
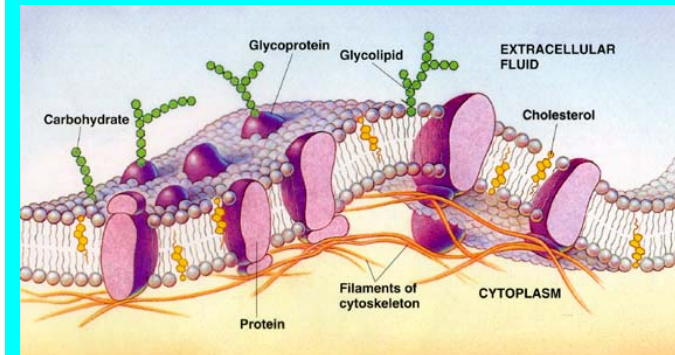
1925: E. Gorter and G. Grendel - phospholipid bilayer

1935: J.R. Danielli and H. Davson – fehérjék is részei!

Sandwich Model

1950's: J.D. Robertson – **Unit Membrane Model**

1972: S.J. Singer and G.L. Nicolson – **Fluid Mosaic Model**

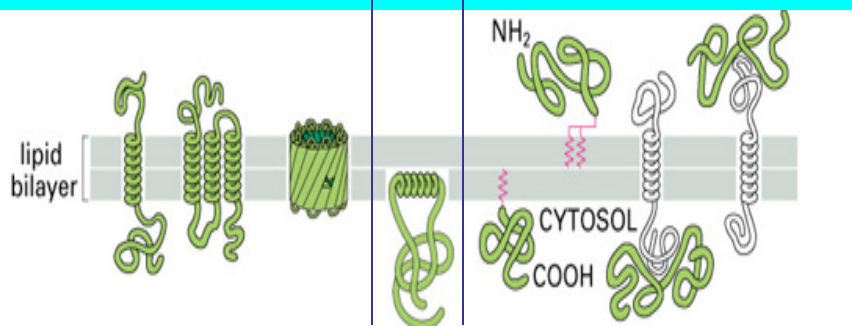


Membránfehérjék

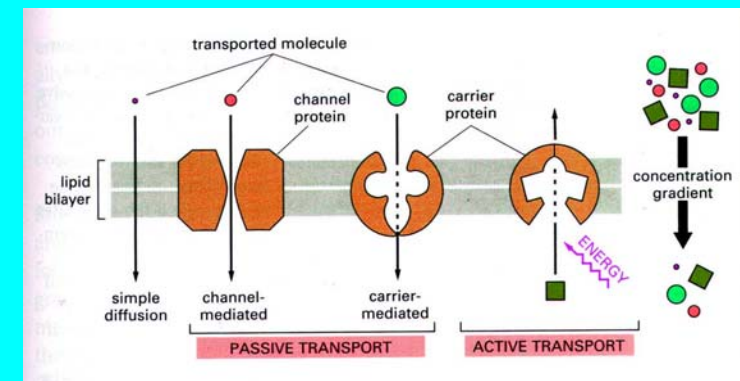
Transzmembrán (intergráns)
Single-pass Multi-pass

Membrán-asszociált (perifériás)

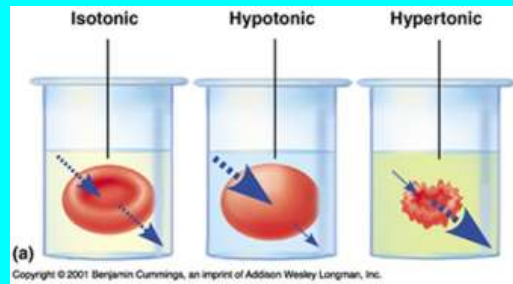
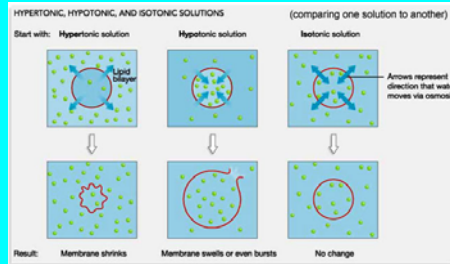
???



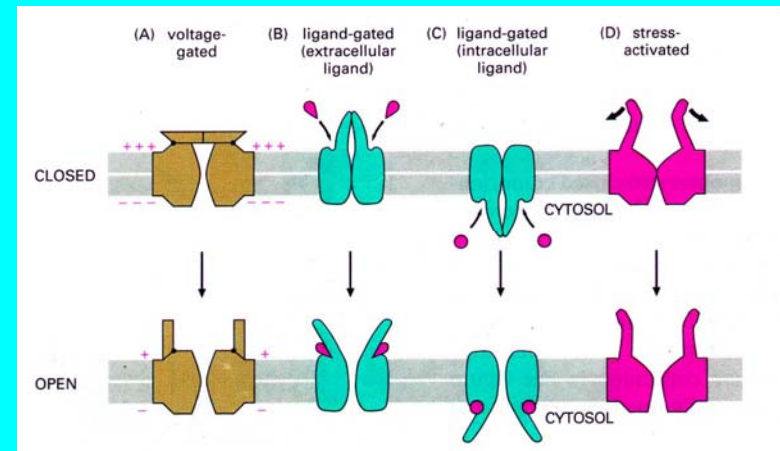
A membrántranszporterek főbb típusai



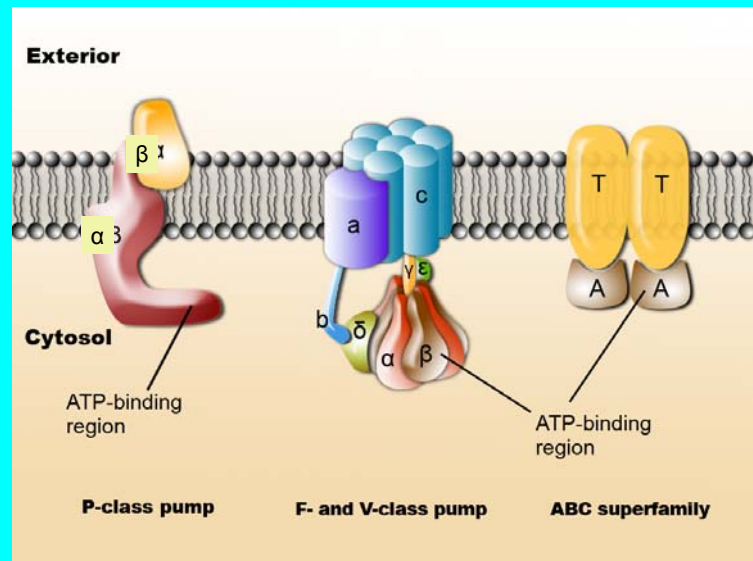
A passzív transzport és az ozmotikus hatások



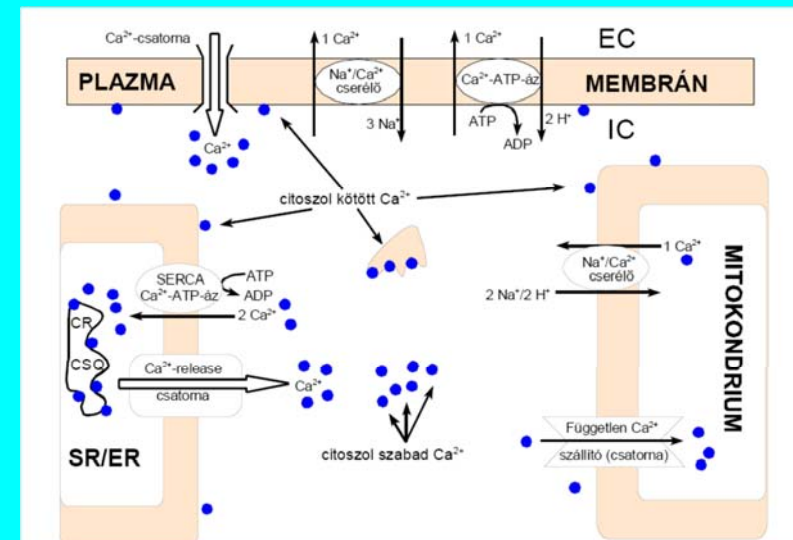
Az ioncsatornák főbb típusai



A transzport ATPázok alaptípusai

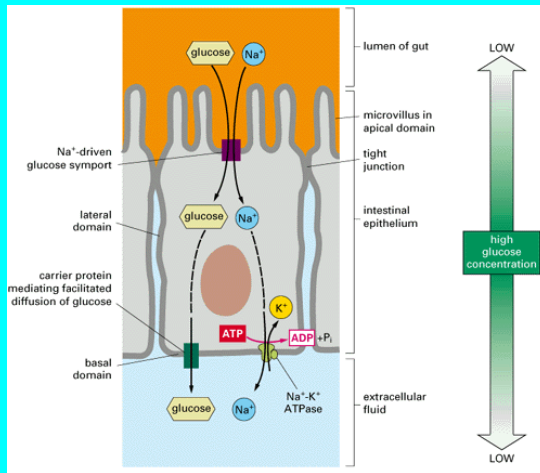


Kalcium transzporterek a sejtben

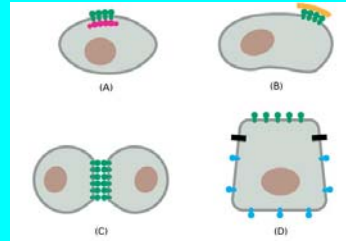


A membrán-transzporterek elhelyezkedése a sejtekben

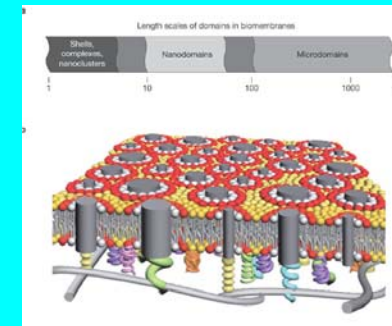
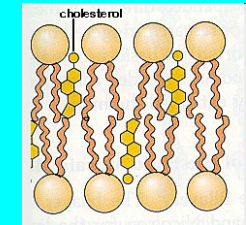
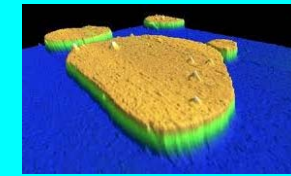
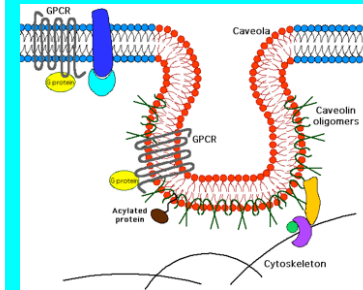
Polarizált sejtek, speciális lokalizáció!



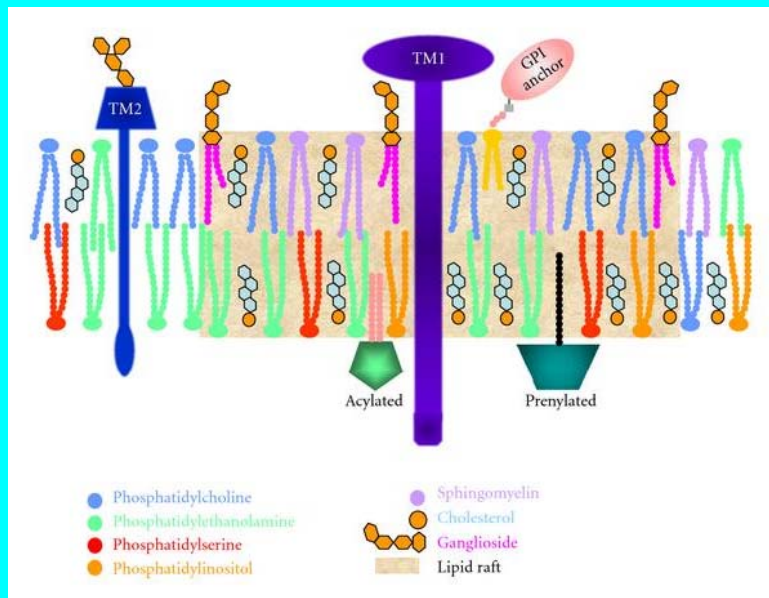
Fehérjék együttes elhelyezkedésben, pl. lipid-tutajokban



Lipid tutajok („rafts”) a membránokban

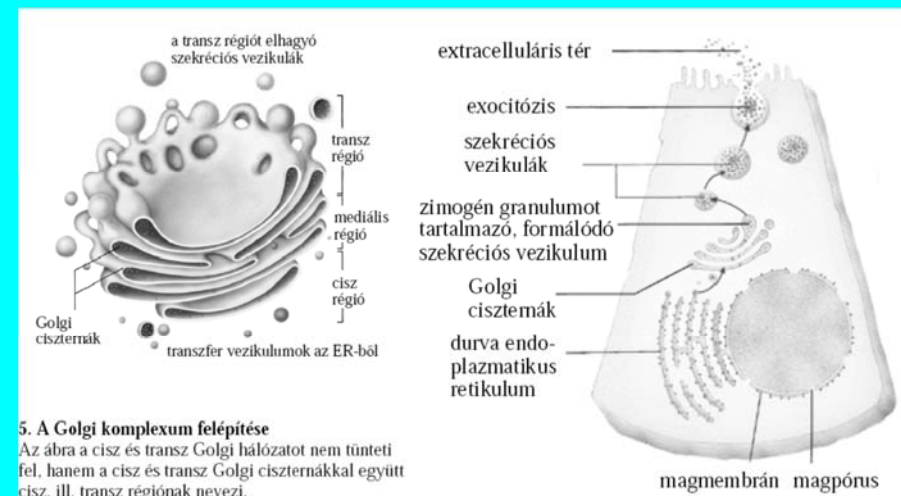


Lipid tutajok („rafts”) a membránokban



Vezikuláris transzportfolyamatok

Membrán-fehérjék utazása (trafficking) a sejtekben

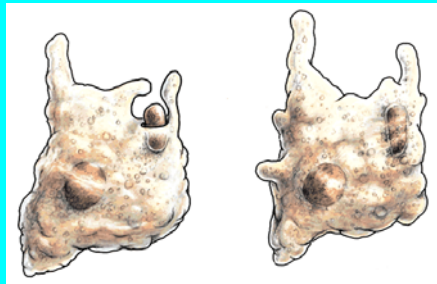
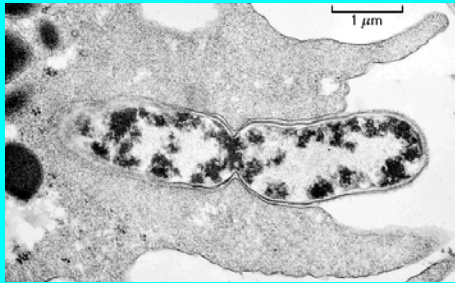


5. A Golgi komplexum felépítése

Az ábra a cisz és transz Golgi hálózatot nem tünteti fel, hanem a cisz és transz Golgi cisztemákkal együtt cisz, ill. transz régióknak nevezi.

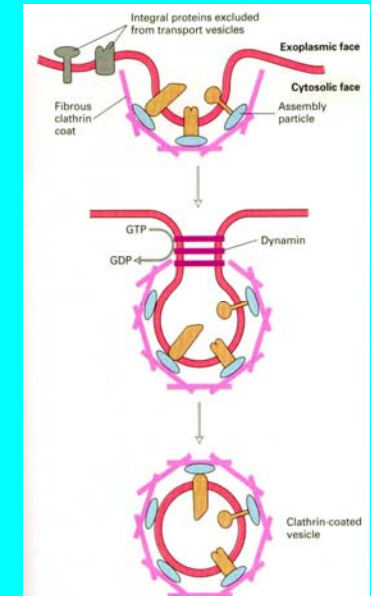
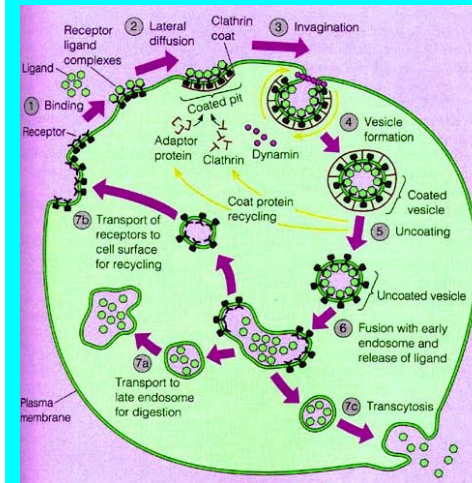
Endocitózis – exocitózis - transzcitózis

Makrofágok – fagocitózis (endocitózis)

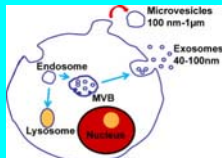
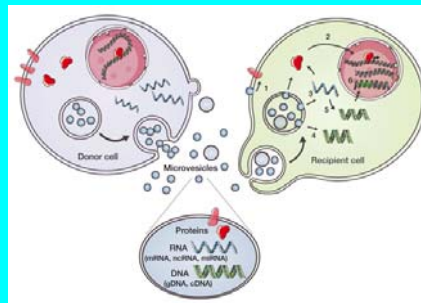
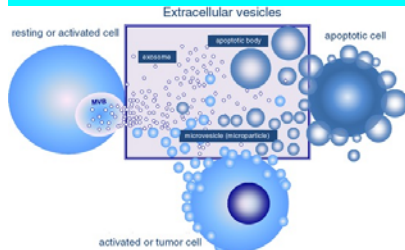


Endocitózis – exocitózis - transzcitózis

Membránfehérjék – mindig membránokban!

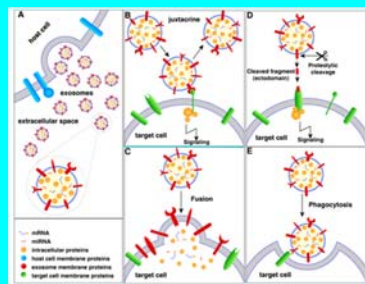


Mikrovezikulák képződése a sejtekből - exoszómák

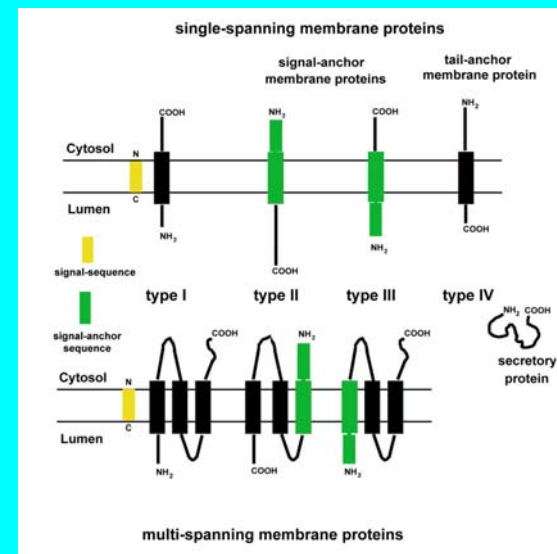


Normál és aktivált (immun)sejtek,
apoptotikus sejtek,
daganatsejtek...

Fontos fiziológiai szabályozó
szerep!

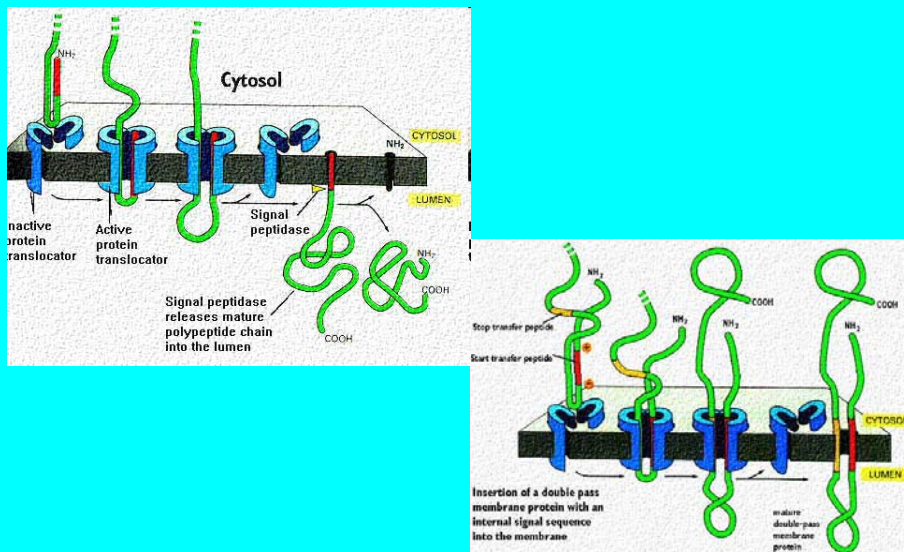


Membránfehérjék szintézise – mindig lipidmembránokban készülnek!



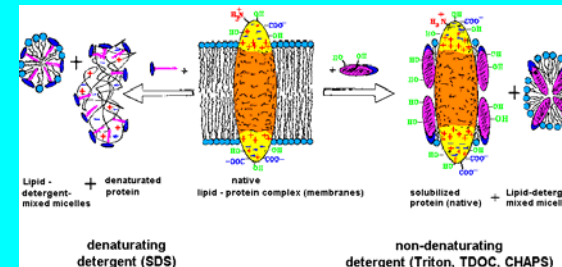
Transzporter fehérjék beépülése membránokba

Membránfehérjék

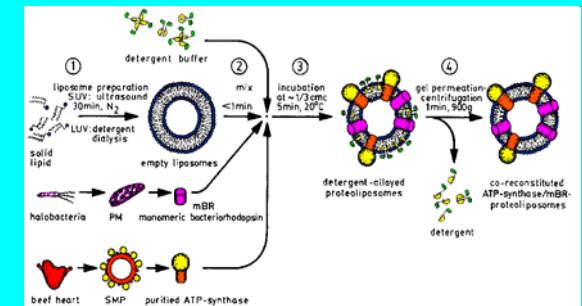


Membránfehérjék szerkeztvizsgálata és beépítése lipidbe

Membránfehérjék izolálása

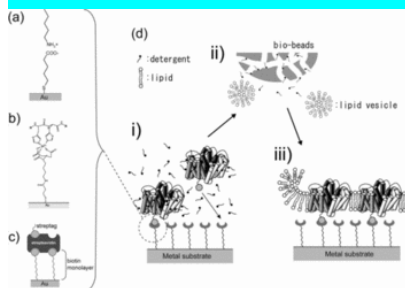


Membránfehérjék rekonstitúciója

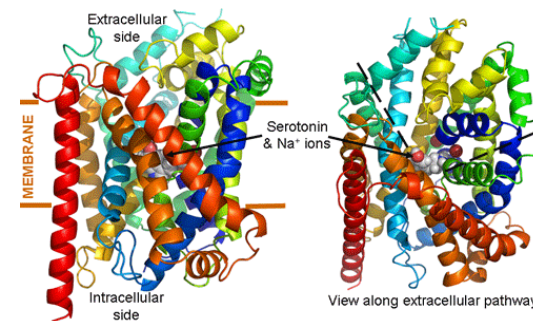
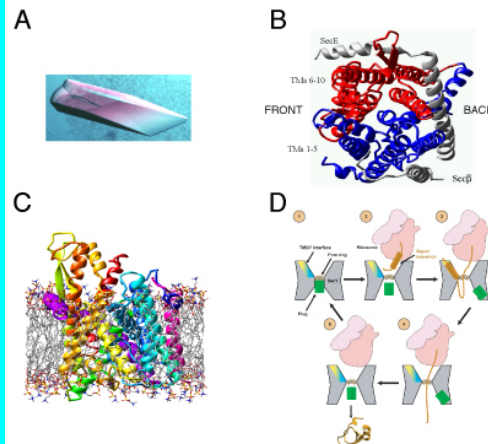


Membránfehérjék rekonstitúciója – atomi szintű szerkezet meghatározása

Membránfehérjék kristályosítása – lipid rétegben



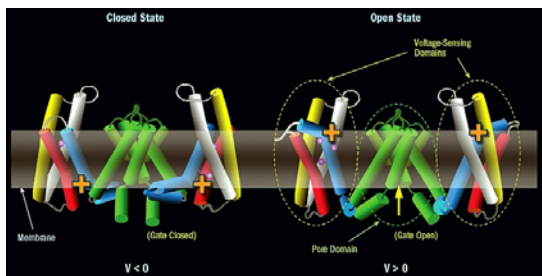
Membránfehérjék kristályosítása – háromdimenziós szerkezet!



Szerotonin transzporter Na-függő transzport

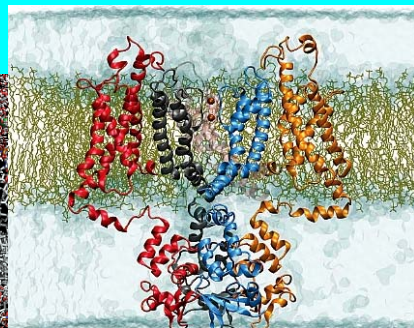
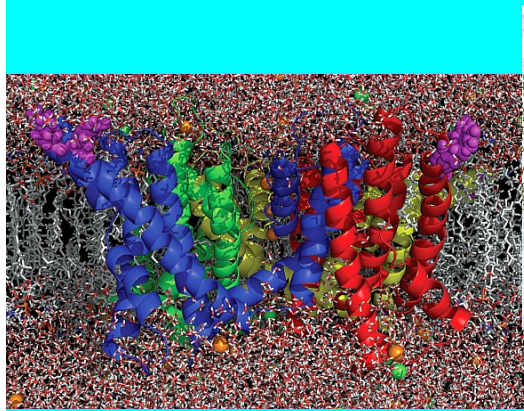
Leucin transzporter (Science, 2008)



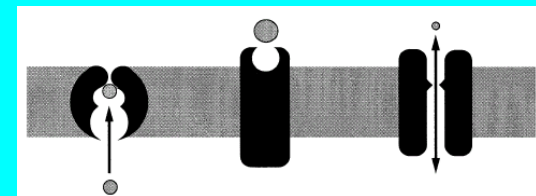


Feszültségfüggő
K⁺ ion csatorna (Kv1.2)

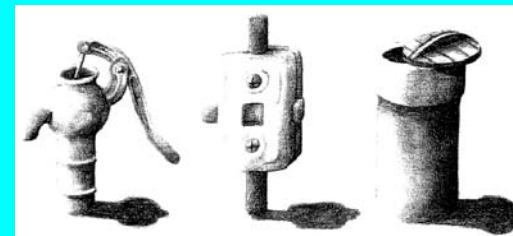
Molekuláris szerkezet
és modellek



ABC transzporterek

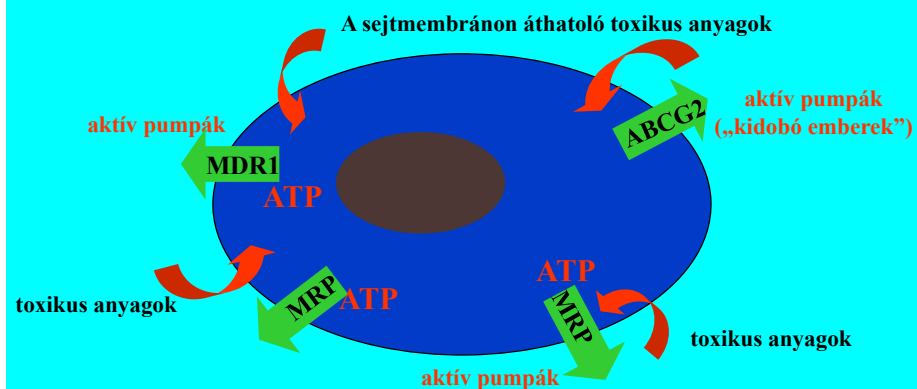


pumpák receptorok csatornák

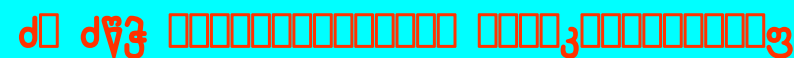


Az ABC transzporterek: mindezt egyszerre tudják?

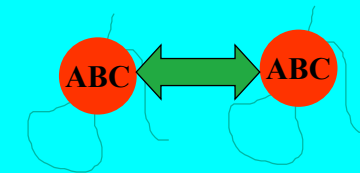
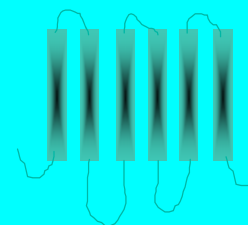
A gyógyszer (multidrog)-rezisztencia pumpák – ABC transzporterek



A sejtek és a szervezet védelméért felelős aktív pumpák
az ATP energiájával működnek –
a rákos sejtek az ABC fehérjéket a saját védelmükre használják fel



6 TMH membrán
domén (TMD)



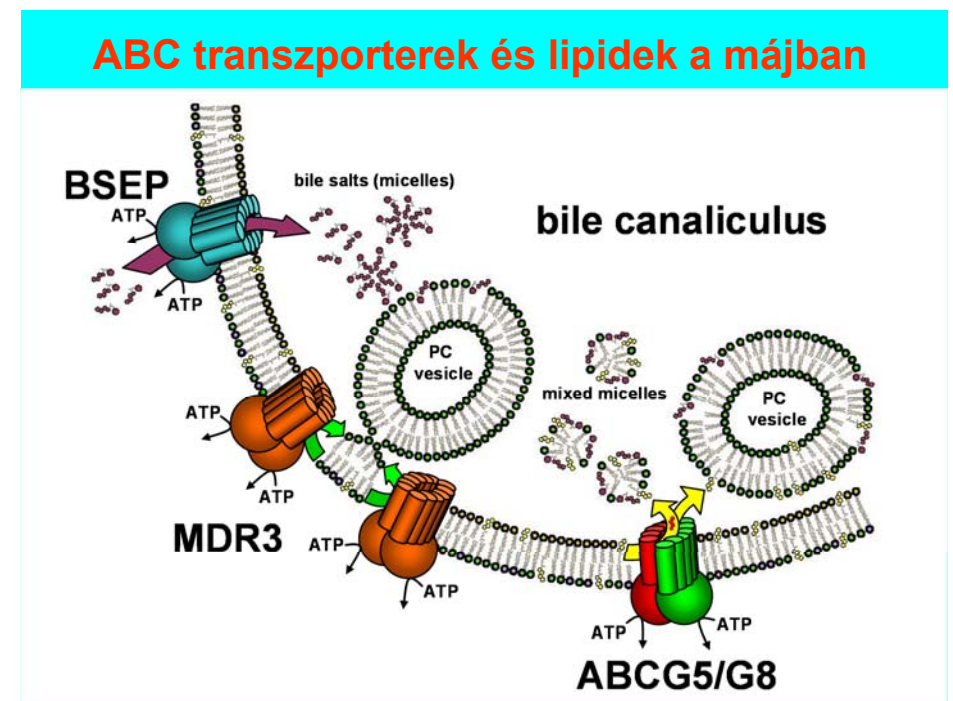
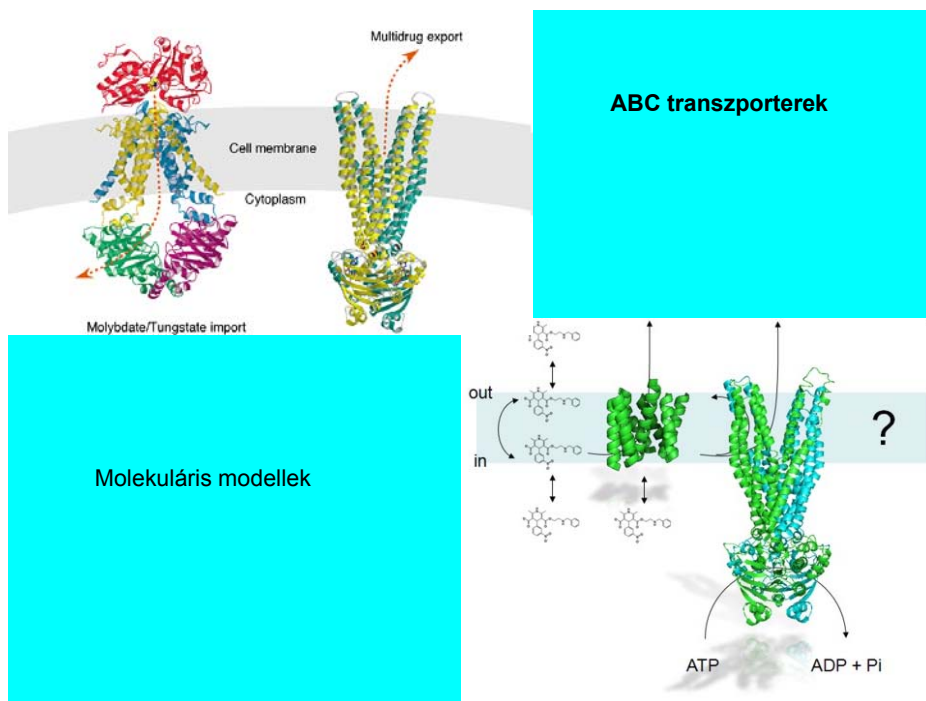
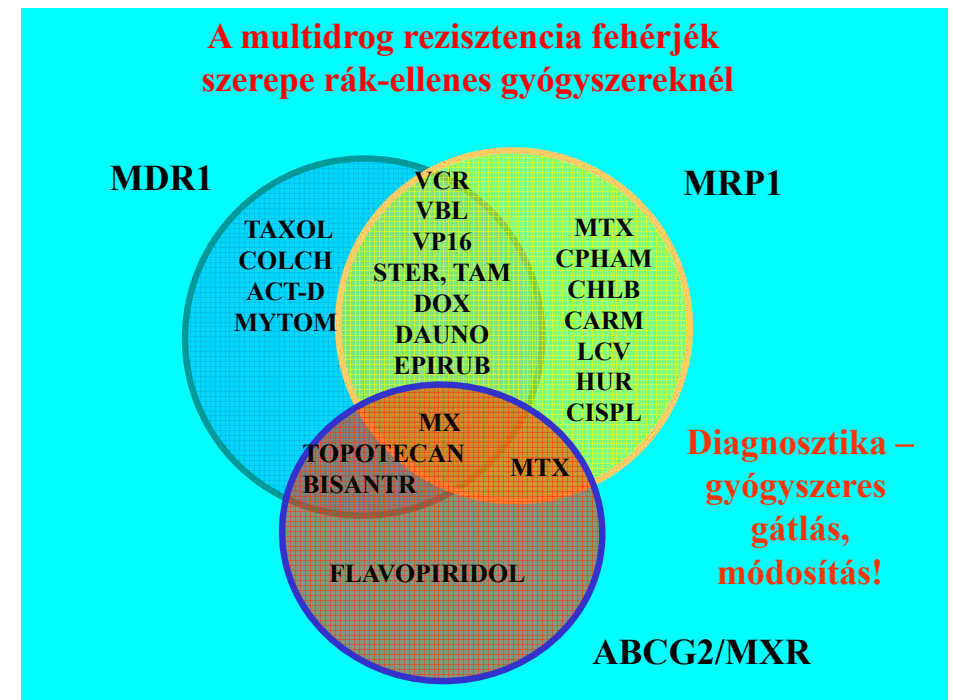
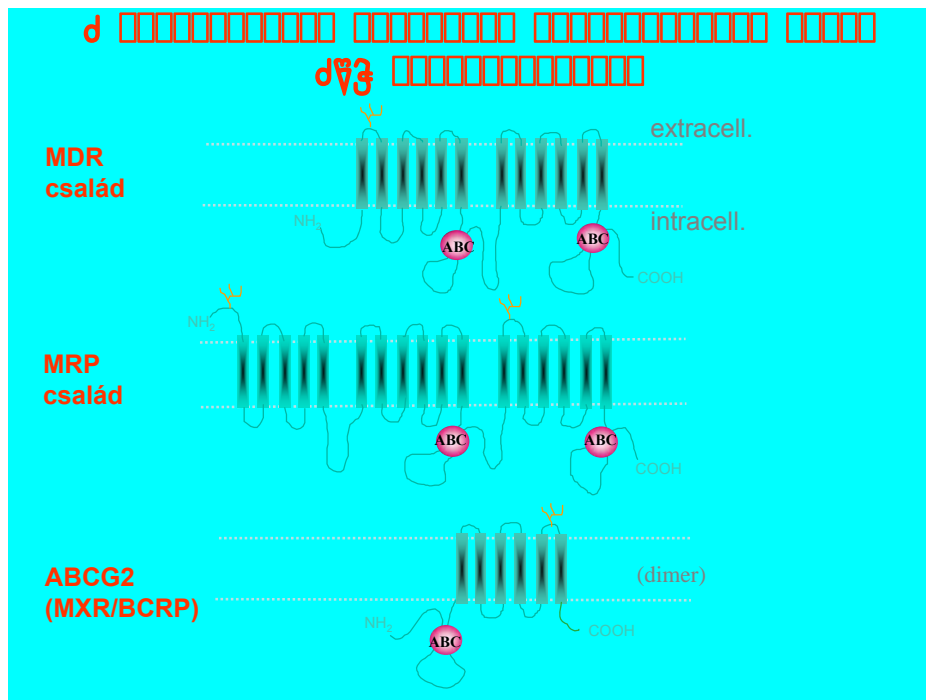
Kooperáló ABC domének

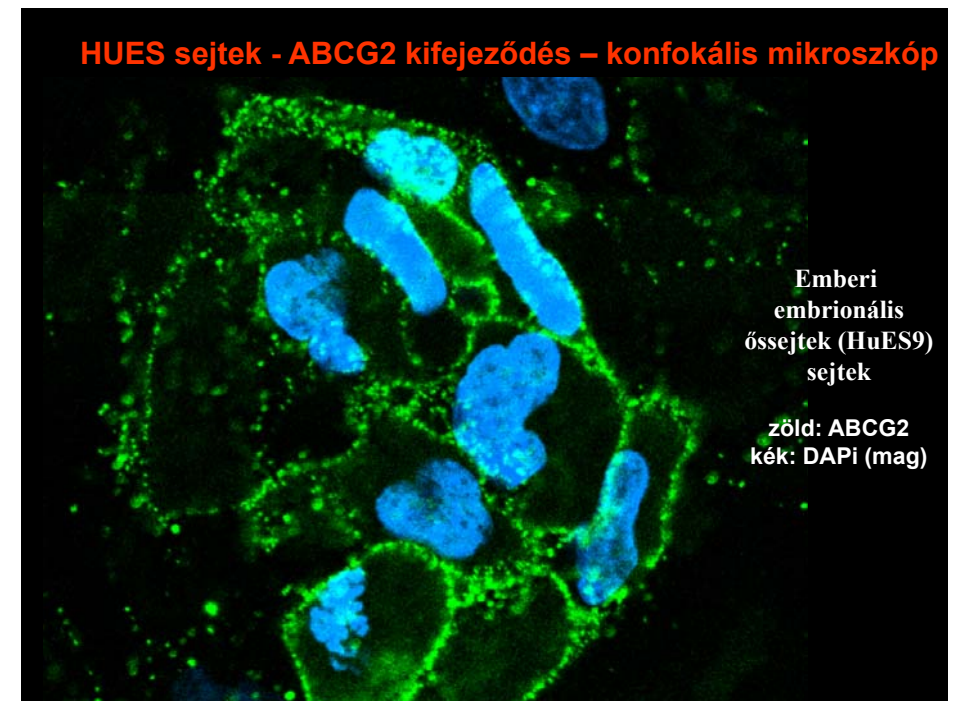
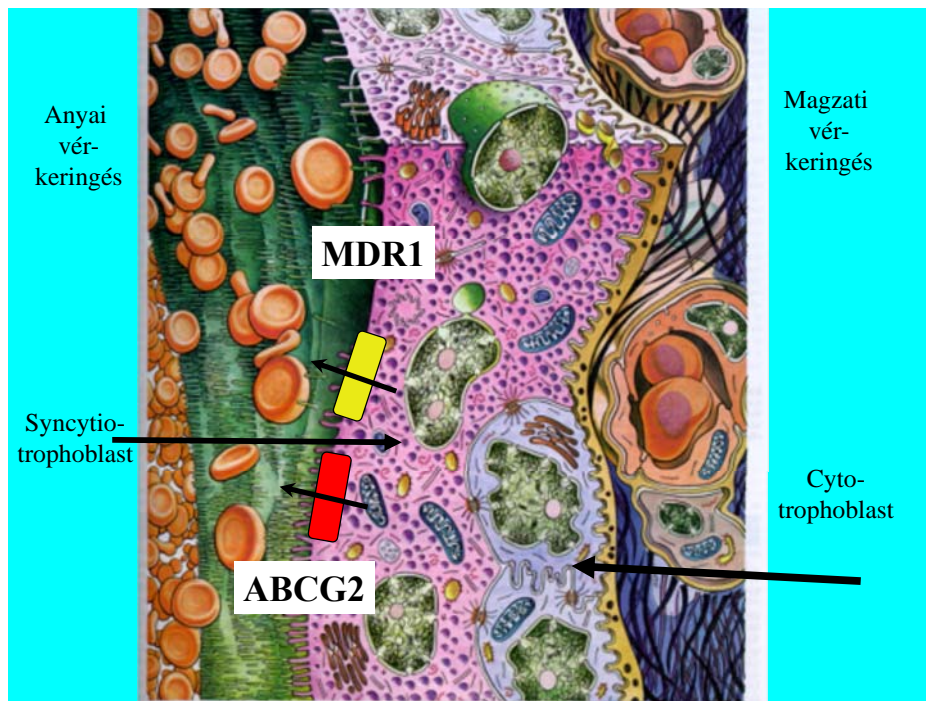
Az ABC doménekben:

Walker A

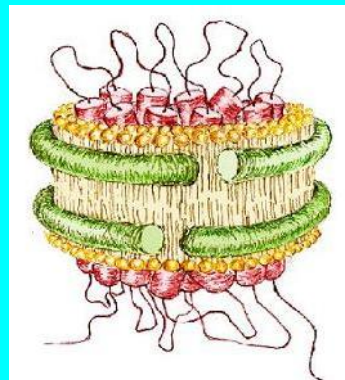
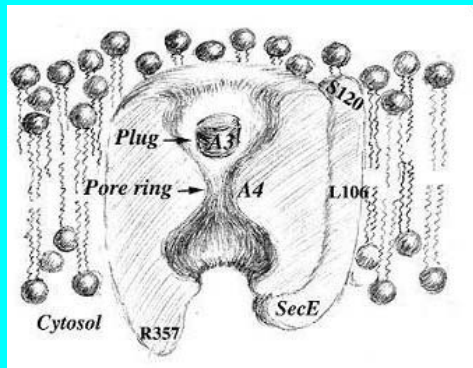
Signature (C)
(egyedi az ABC
transzportereknél!)

Walker B



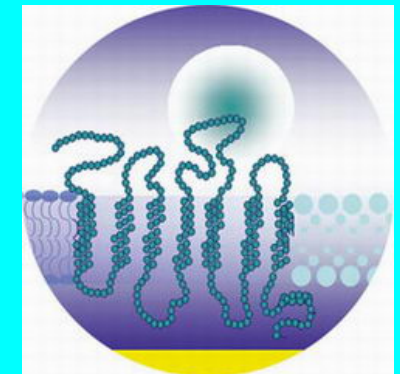
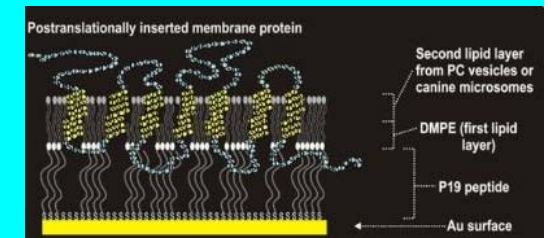
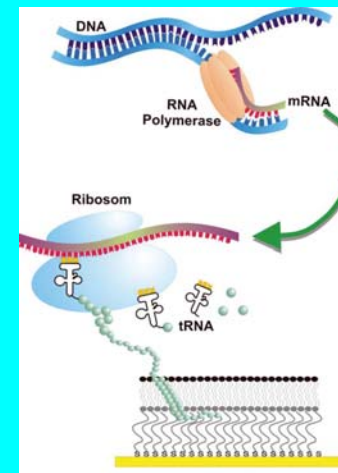


Mesterséges fehérje-membrán komplexek – új biotechnológiai lehetőségek

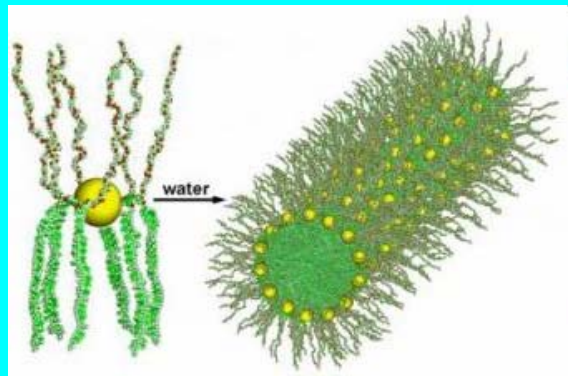


Fehérje-beépítés mesterséges membránokba:
Egy példa a „Nanodisc” technológia:
Tanszlokon beépítése lipid membránba - "sushi-szerű",
részecskék, nanoméretű fehérjekorongok!

Mesterséges membrán komplexek



Mesterséges szagérzékelő receptor:
Szintetikus lipid membrán szenzor-alapon
– in vitro szintetizált szag-receptor
fehérje beillesztése:
In vitro szenzor készítése!



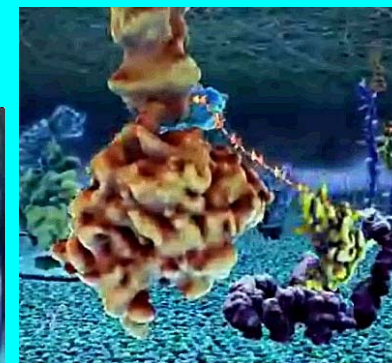
Fém (pl. Arany) részecskék kötése lipidek poláris
oldalláncához – új nanostruktúrák létrehozása

Művészet vagy tudomány – művészet a tudományért

BioVisions
at Harvard University



Membránfehérjék utazása lipid
tutajokban a foszfolipid-tengerben



Membránreceptorok
találkozás a lipid-
medencében

https://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=Pfu1DE9PK2w