

## **Transmembranski transport iona i malih molekula**

B. Mildner

## **Transmembranski transport iona i malih molekula**

- Plazmatska membrana regulira promet molekula.
- Osim plinova ( $O_2$  i  $CO_2$ ) i malih hidrofobnih molekula, većina molekula ne može čistom difuzijom prolaziti dovoljno brzo kroz fosfolipidni dvosloj kako bi se zadovoljile stanične potrebe.
- U membrani različiti transporter i zajednički funkcioniraju te omogućavaju transport tvari.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

Relativna permeabilnost različitih molekula kroz "čisti" fosfolipidni dvosloj. Dvosloj je permeabilan za male hidrofobne molekule i male nenabijene polarne molekule, slabo je propustan za vodu i ureju a gotovo nepropustan za ione i velike polarne molekule.

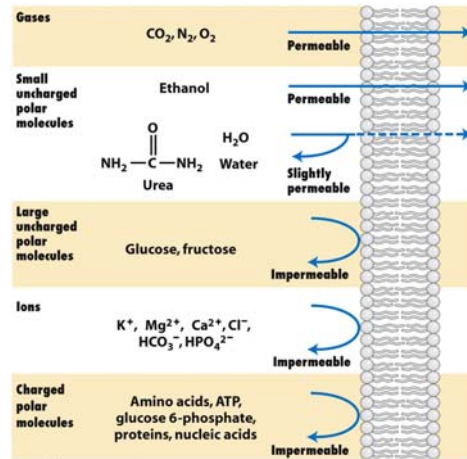


Figure 11-1  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## TRANSPORT NEUTRALNIH MOLEKULA KROZ PERMEABILNU MEMBRANU

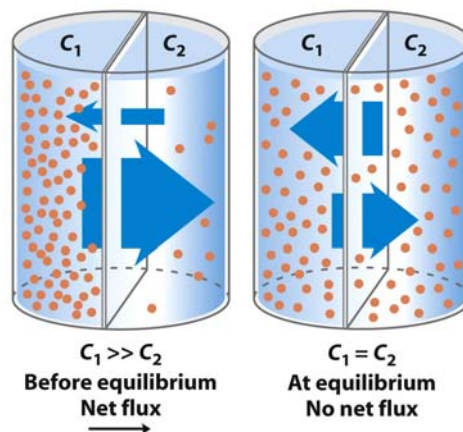


Figure 11-26a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

### KOLIČINA ENERGIJE POTREBNE ZA TRANSPORT NEUTRALNE SUPSTANCIJE MOŽE SE IZRAČUNATI IZ GRADIJENTA KONCENTRACIJA

- Opća jednađba za promjenu slobodne energije u kemijskom procesu za pretvorbu supstrata **S** u produkt **P** je:  
$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln([P] / [S])$$
- Kod transporta supstancije iz koncentracijskog područja  $c_1$  u koncentracijsko područje  $c_2$ ,  $\Delta G^{\circ'} = 0$  (nije došlo do kemijske reakcije!) pa je:

$$\Delta G_t = RT \ln (c_2/c_1)$$

R = plinska konstanta =  $8,315 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$

### TRANSPORT IONA KROZ PERMEABILNU MEMBRANU

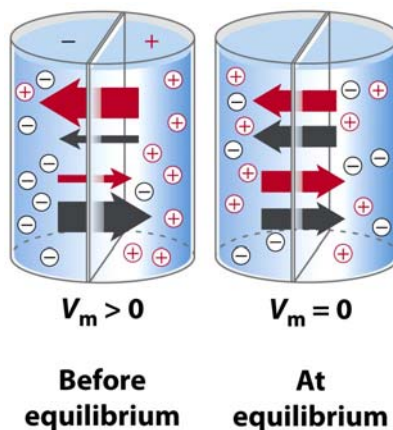


Figure 11-26b  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## KOLIČINA ENERGIJE POTREBNE ZA TRANSPORT IONA

Energija potrebna za transport **iona** ovisi o membranskom (elektrokemijskom) potencijalu, a to je suma slobodnih energija koncentracijskog i električnog gradijenta

$$\Delta G_t = RT \ln (c_2/c_1) + ZF\Delta V$$

Pri čemu je Z = naboj iona,

F = Faradayeva konstanta,  $96\,480 \text{ J}\cdot\text{V}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\Delta V$  = transmembranski električni potencijal, obično mV

## Biološke membrane

- Fosfolipidni dvosloj je osnovna struktura svih bioloških membrana. To je dvodimenzionalni lipidni dvosloj koji se sastoji od dvije vanjske hidrofilne strane i hidrofobne unutrašnjosti. "Čisti" lipidni dvosloj **slabo je propustan** za supstancije i ione topljive u vodi.

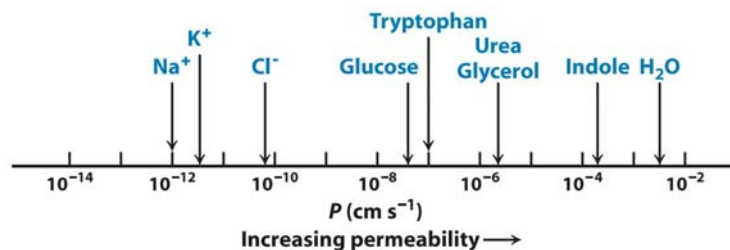


Figure 12-15  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

### Povećanje permeabilnosti

Brzina difuzije, permeabilnost (propusnost) kroz membranu u jedinici vremena:  $V = P[\Delta A]$ , gdje P koeficijent permeabilnost, a  $\Delta A$  razlika u koncentracijama između tvari koje su odijeljene membranom.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

- Tri vrste transmembranskih proteina omogućavaju transport iona, šećera, aminokiselina i drugih metabolita kroz staničnu membranu a to su transporteri, ATP pumpe i kanali.
- U olakšanoj difuziji, transporter ili specifični ionski kanal, pomažu u kretanju specifičnog supstrata (molekule ili iona) niz njegov koncentracijski gradijent.
- U aktivnom transportu hidroliza ATP je povezana s prijenosom supstrata suprotno njegovom gradijentu koncentracije.
- U sekundarnom aktivnom transportu, tzv. ko-transport, transporter povezuje kretanje supstrata suprotno njegovom gradijentu koncentracije s kretanjem drugog supstrata niz njegov gradijent koncentracije.

## VRSTE TRANSPORTA RAZLIČITIH SUPSTANCIJA KROZ MEMBRANU

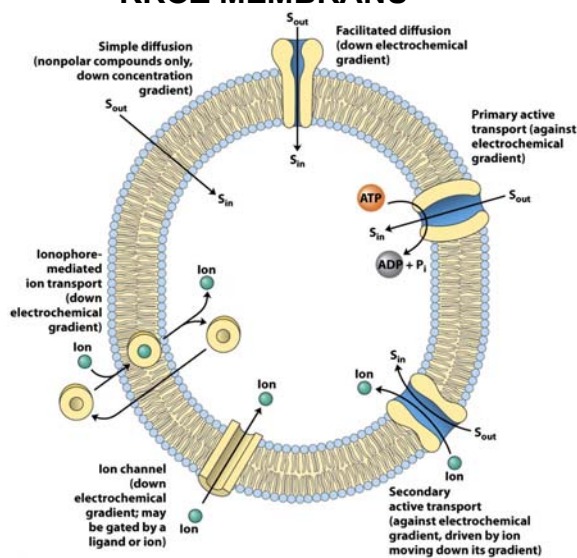


Figure 11-25  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Sumarni prikaz mehanizma transporta

PROPERTY	SIMPLE DIFFUSION	FACILITATED TRANSPORT	ACTIVE TRANSPORT	COTRANSPORT*
Requires specific protein	–	+	+	+
Solute transported against its gradient	–	–	+	+
Coupled to ATP hydrolysis	–	–	+	–
Driven by movement of a cotransported ion down its gradient	–	–	–	+
Examples of molecules transported	O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , steroid hormones, many drugs	Glucose and amino acids (uniporters); ions and water (channels)	Ions, small hydrophilic molecules, lipids (ATP-powered pumps)	Glucose and amino acids (symporters); various ions and sucrose (antiporters)

\*Also called *secondary active transport*.

Table 11-1  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

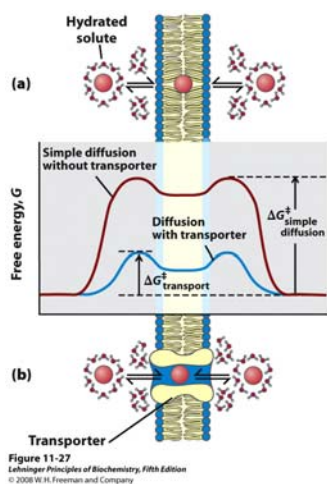
## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Uniportni prijenos glukoze

Transport supstancija uniporterima, olakšana difuzija, razlikuje se od jednostavne difuzije molekula kroz lipidni dvosloj:

- 1) Brzina prijenosa supstancije uniporterima daleko je brža od prijenosa supstancija jednostavnom difuzijom.
- 2) Transportirana molekula nikada ne ulazi u hidrofobni dvosloj, pa koeficijent particije nije bitan.
- 3) Transport se odvija pomoću ograničenog broja molekula uniportera. Postoji maksimalna brzina transporta,  $V_{max}$ , koja se postiže kada je gradijent koncentracije kroz membranu vrlo velik i tada uniporter radi maksimalnom brzinom.
- 4) Transport je specifičan. Svaki transporter prenosi samo jednu vrstu molekula ili vrlo srodnih molekula. Mjera afiniteta uniportera za molekulu koja se prenosi (supstrat) je  $K_m$ , a to je koncentracija supstrata kod koje je brzina  $\frac{1}{2} V_{max}$ .

## PROMJENA SLOBODNE ENERGIJE TIJEKOM PROLASKA HIDROFILNIH SUPSTANCIJA KROZ BIOLOŠKU MEMBRANU



## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Uniportni prijenos glukoze

- Uniporteri kao što su transporteri glukoze (GLUT) vjerojatno postoje u dvije različite konformacije – u jednoj u kojoj su mjesta vezanja supstrata okrenuta na egzoplazmatsku stranu i jednu u kojoj su vezna mjesta okrenuta na citosolnu stranu.
- Svi članovi GLUT porodice uniportera, prenose šećere i imaju slične strukture. Razlike u njihovim  $K_m$  vrijednostima, ekspresija u različitim vrstama stanica, te specifičnost prema supstratima važni su za metabolizam šećera.
- Dva su uobičajena eksperimentalna sustava za proučavanje transportnih proteina – liposomi koji sadrže purificirani transporter ili stanice koje ekspimiraju veću količinu određenog transportnog proteina.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Uniportni prijenos glukoze

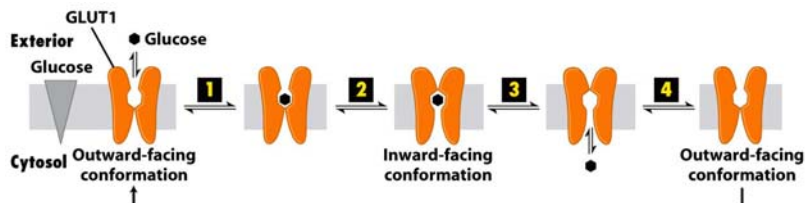


Figure 11-5  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

Model transporta glukoze pomoću GLUT1. U jednoj konformaciji mjesto koje veže glukoze orijentirano je na egzoplazmatski prostor, a u drugoj konformaciji vezno mjesto glukoze orijentirano je prema citosolu. Vezanjem glukoze na mjesto koje je orijentirano prema staničnom okolišu (1) potiče se konformacijska promjena tako da dolazi do promjene orijentacije veznog mjesta i vezno mjesto je orijentirano prema citosolu (2). Glukoza se otpušta u unutrašnjost stanice (3). Na kraju, transporter podliježe konformacijskoj promjeni kojom regenerira početna konformacija veznog mjesta (4). Ako je koncentracija glukoze veća unutar stanice nego u izvanstaničnom okolišu promjene konformacije transportera mogu se odvijati u obratnom smjeru (od 4 → 1) pa se transport glukoze odvija iz stanice u stanični medij. Stvarne konformacijske promjene vjerojatno su manje nego što je to prikazano na shemi.

## PRETPOSTAVLJENA STRUKTURA GLUT1 (PASIVNI TRANSPORTER)

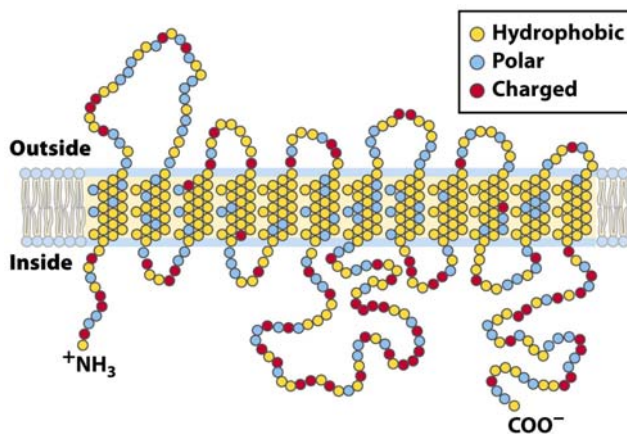


Figure 11-29a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company



## DISTRIBUCIJA POLARNIH I NEPOLARNIH BOČNIH ORGANAKA U JEDNOJ $\alpha$ -UZVOJNICI (AMFIPATSKA UZVOJNICA GLUT1)

—Ser—Leu—Val—Thr—Asn—Phe—Ile—

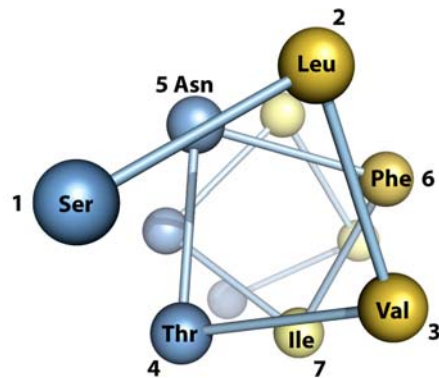


Figure 11-29b  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## POVEZIVANJE ČETIRIJU AMFIPATSKIH UZVOJNICA GLUT1

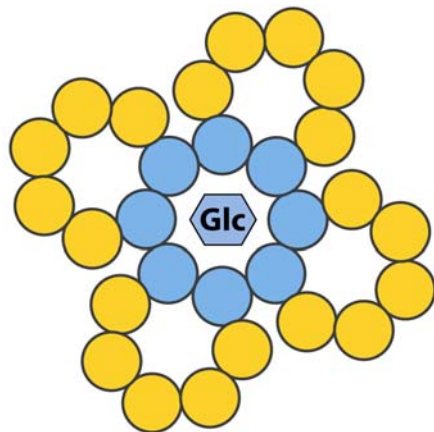
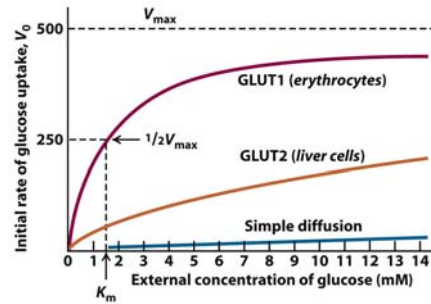


Figure 11-29c  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Uniportni prijenos glukoze

Prijenos glukoze u stanicu odvija se pomoću GLUT proteina za koje vrijedi jednostavna enzimski kinetika. U ovom prikazu, pretpostavka je da je početna koncentracija glukoze u stanici jednaka nuli. GLUT1 kojeg eksprimiraju eritrociti i GLUT2 koji se nalazi u stanicama jetara jako povećavaju brzinu ulaska glukoze (crvena i smeđa krivulja) u odnosu na ulazak glukoze jednostavnom difuzijom (plava crta). Kao i kod enzimski kataliziranih reakcija, GLUT olakšava ulazak glukoze i dostiže se maksimalna brzina ( $V_{max}$ ).  $K_m$  je koncentracija kod koje je brzina prijenosa glukoze polovica maksimalne brzine.



$$v = \frac{V_{max} C}{C + K_m}$$

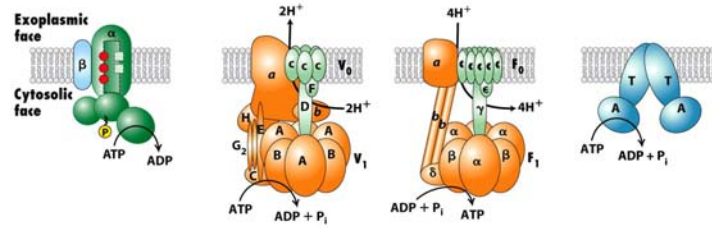
C = koncentracija glukoze u staničnom okolišu

## Transmembranski transport iona i malih molekula - aktivni transport

- Ako se molekula kreće suprotno svom gradijentu koncentracije, te je za to potrebna dodatna energija, ovaj transport se naziva aktivnim transportom.
- Aktivni transport često se vrši na račun hidrolize ATP.
- Četiri vrste membranskih proteina povezuju energiju koja se dobiva hidrolizom ATP s energijom koja je potrebna za transport supstanci suprotno njihovom gradijentu koncentracije: P-, V-, F-pumpe i ABC proteini.

## Transmembranski transport iona i malih molekula- aktivni transport

Pumpe koje pokreće hidroliza ATP i unutarstanična koncentracija iona



### P-class pumps

Plasma membrane of plants, fungi, bacteria ( $H^+$  pump)  
 Plasma membrane of higher eukaryotes ( $Na^+/K^+$  pump)  
 Apical plasma membrane of mammalian stomach ( $H^+/K^+$  pump)  
 Plasma membrane of all eukaryotic cells ( $Ca^{2+}$  pump)  
 Sarcoplasmic reticulum membrane in muscle cells ( $Ca^{2+}$  pump)

### V-class proton pumps

Vacuolar membranes in plants, yeast, other fungi  
 Endosomal and lysosomal membranes in animal cells  
 Plasma membrane of osteoclasts and some kidney tubule cells

### F-class proton pumps

Bacterial plasma membrane  
 Inner mitochondrial membrane  
 Thylakoid membrane of chloroplast

### ABC superfamily

Bacterial plasma membranes (amino acid, sugar, and peptide transporters)  
 Mammalian plasma membranes (transporters of phospholipids, small lipophilic drugs, cholesterol, other small molecules)

Figure 11-9  
 Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

(Opis pumpi je na narednom dijapozitivu)

## Transmembranski transport iona i malih molekula- aktivni transport

Pumpe koje pokreće hidroliza ATP i unutarstanična koncentracija iona

- P-pumpe su izgrađene od dvije katalitičke  $\alpha$ -podjedinice koje se fosforiliraju tijekom transporta iona. Dvije  $\beta$ -podjedinice prisutne su kod nekih P-pumpi i one reguliraju transport. Na prethodnom dijapozitivu, prikazane su samo po jedna  $\alpha$ - i jedna  $\beta$ - podjedinica.
- V- i F-pumpe ne fosforiliraju se tijekom transporta. Obje vrste pumpi transportiraju samo protone. Strukture ovih pumpi su slične, pa tako i sadrže slične proteine, ali niti jedna podjedinica V- ili F-pumpe nije srodna podjedinicama P-pumpi. V-pumpe povezuju hidrolizu ATP s transportom protona suprotno njegovom gradijentu koncentracije, a F-pumpe uobičajeno rade u suprotnom smjeru budući da koriste gradijent koncentracije protona i elektrokemijski gradijent kako bi sintetizirale ATP.
- Svi članovi superporodice ABC transportera sadrže dvije transmembranske domene (T) i dvije citoplazmatske domene koje povezuju domenu za hidrolizu ATP sa domenama odgovornim za prijenosom tvari. Ove osnovne domene kod nekih ABC pumpi prisutne su kao odvojene podjedinice, dok su kod nekih drugih ABC proteina sve tri domene nalaze u jednom polipeptidu.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

Pumpe koje pokreće hidroliza ATP i unutarstanična koncentracija iona  
**P-pumpe-aktivni transport**

### P-pumpe:

fosforilacijom  $\alpha$ -(katalitičke)-podjedinice i promjenom konformacije dolazi do hidrolize ATP, a oslobođena energija omogućava transport  $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  ili  $Ca^{2+}$  iona.

TABLE 11-2 Typical Intracellular and Extracellular Ion Concentrations

ION	CELL (mM)	BLOOD (mM)
<b>SQUID AXON (INVERTEBRATE)*</b>		
$K^+$	400	20
$Na^+$	50	440
$Cl^-$	40–150	560
$Ca^{2+}$	0.0003	10
$X^-$	300–400	5–10
<b>MAMMALIAN CELL (VERTEBRATE)</b>		
$K^+$	139	4
$Na^+$	12	145
$Cl^-$	4	116
$HCO_3^-$	12	29
$X^-$	138	9
$Mg^{2+}$	0.8	1.5
$Ca^{2+}$	< 0.0002	1.8

\*The large nerve axon of the squid has been widely used in studies of the mechanism of conduction of electric impulses.  
<sup>†</sup> $X^-$  represents proteins, which have a net negative charge at the neutral pH of blood and cells.

Table 11-2  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula

Pumpe koje pokreće hidroliza ATP i unutarstanična koncentracija iona  
**P-pumpe (aktivni transport)**

Zajedničkim radom P-pumpi,  $Na^+/K^+$  ATPaza u plazmatskoj membrani te homolognom  $Ca^{2+}$  ATPazom u membrani sarkoplazmatskog retikula stvara se uobičajena koncentracija iona u životinjskoj stanici – velika  $K^+$ , mala  $Ca^{2+}$  i mala  $Na^+$  koncentracija u citosolu, te mala  $K^+$ , ali velike  $Ca^{2+}$  i  $Na^+$  koncentracije u staničnom okolišu.

Uloga  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  transportera (aktivni transport). U stanicama životinja uloga aktivnih transportera je da se održe intracelularne koncentracije iona i da se istovremeno održava membranski potencijal. Električni potencijal kroz membranu bitan je za signalizaciju u neuronima, a gradijent  $\text{Na}^+$  iona koriste mnogi transporteri za "uzvodni" kotransport mnogih spojeva.

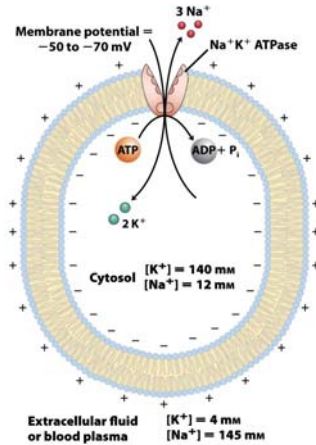


Figure 11-38  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula

Pumpe koje pokreće hidroliza ATP i unutarstanična koncentracija iona  
**P-pumpe-aktivni transport**

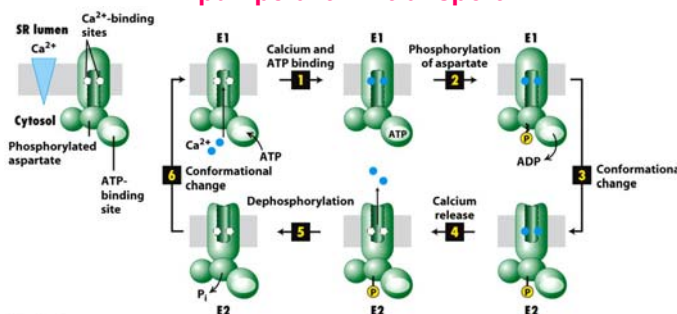


Figure 11-10  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

Shema rada  $\text{Ca}^{2+}$  ATPaze u sarkoplazmatskom retikulu (SR) stanica mišića. Samo je jedna katalitička  $\alpha$ -podjedinica P-pumpe prikazana. E1 i E2 su dvije različite konformacije u kojima se  $\text{Ca}^{2+}$  može vezati na vezna mjesta koja su dostupna ili s citoplazmatske ili s egzoplazmatske strane. Slijed reakcija 1- 6, nužan je za povezivanje hidrolize ATP i transporta  $\text{Ca}^{2+}$  kroz membranu. Na slici  $\sim\text{P}$  označava energijom bogatu aspartil-fosfatnu vezu, a  $-\text{P}$  označava energijom siromašnu vezu. Kako je afinitet  $\text{Ca}^{2+}$  za citoplazmatsko vezno mjesto u E1 tisuću puta veći od afiniteta vezanja  $\text{Ca}^{2+}$  na egzoplazmatsko mjesto u E2, ova pumpa prenosi  $\text{Ca}^{2+}$  u jednom smjeru, tj. iz citoplazme u lumen SR.

## Ionski kanali

- U stanicama, plazmatske membrane imaju i kanalne proteine koji omogućavaju da se većina iona ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , i  $\text{Cl}^-$ ) kreće niz koncentracijski gradijent.
- U životinjskim stanicama membranski potencijal nastaje uglavnom zbog kretanja  $\text{K}^+$  iona kroz nepobuđene, otvorene  $\text{K}^+$  kanale u izvanstanični medij. Za razliku od mnogobrojnih ionskih kanala koji su zatvoreni i imaju "vrata" koja otvaraju kada se pobude različitim signalima, nepobuđeni ("mirujući")  $\text{K}^+$  kanali nemaju vrata te su oni stalno otvoreni.

## Usporedba primarnih struktura ionskih kanala

Shaker – ime dobiveno po mutantu Drosophile – mušica se tresu kad se anestezira eterom

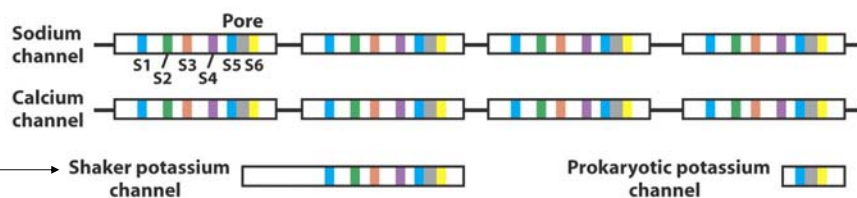


Figure 13-16  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Jednake boje ukazuju na strukturno slične sekvence natrijevog, kalijevog i kalcijevog kanala. Svaki od ovih proteina četiri puta prolazi kroz membranu (natrijevi i kalcijevi kanali) ili grade tetramere (kalijev kanal).

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Otvoreni ionski kanali i potencijal nepobuđene membrane

- $K^+$  kanali izgrađeni su od četiri identične podjedinice od kojih su barem dvije transmembranske domene, i od P segmenta, koji obavlja ionsku poru i izgrađuje selektivni filter.
- Specifičnost kalijevih kanala nastaje zbog toga što  $K^+$  ioni selektivno reagiraju s karbonilnim kisikovim ionima specifičnih aminokiselina koje se nalaze u P segmentu i time se smanjuje energija aktivacije koja je potrebna za prolaz  $K^+$  iona u odnosu na druge ione.

## Shematski prikaz strukture $K^+$ kanala

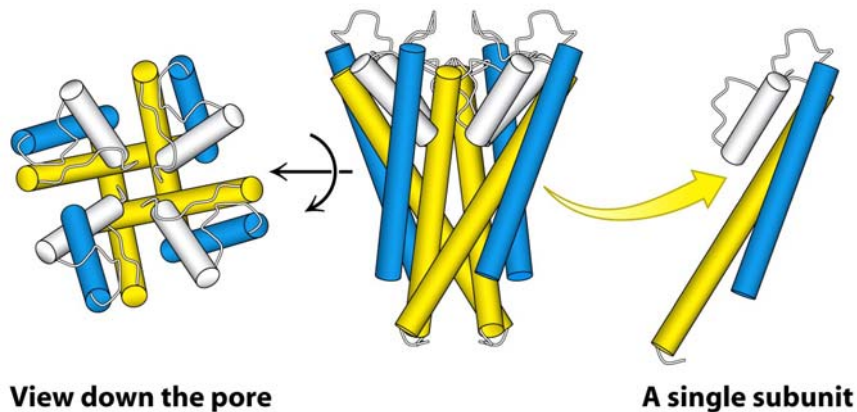
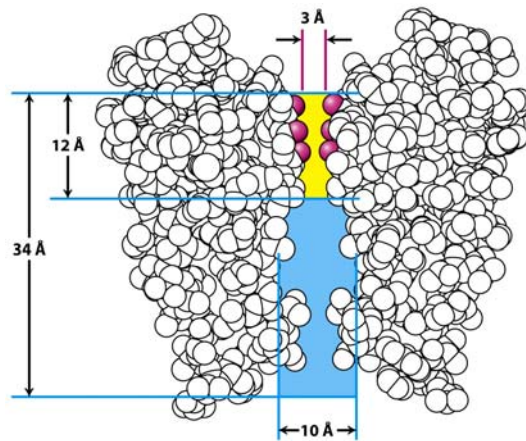


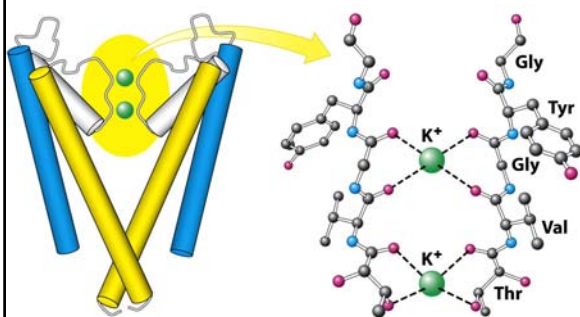
Figure 13-17  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

## Put K<sup>+</sup> iona kroz kanal



Solvatizirani K<sup>+</sup> može ući 22 Å u kanal (plavo). Nakon toga pora se sužava (žuto) tako da se uklanja hidratni sloj kako bi K<sup>+</sup> mogao reagirati s karbonilnim skupinama aminokiselina (crveno) selektivnog filtera (P segment).

## Selektivni filter K<sup>+</sup> kanala (prikazane su dvije od četiri podjedinice)



K<sup>+</sup> reagira s karbonilnim skupinama sekvencija TVGYG (selektivni filter) koji je širine 3 Å u pori kanala.



## Karakteristike alkalnih kationa

**TABLE 13.1 Properties of alkali cations**

Ion	Ionic radius (Å)	Hydration free energy in $\text{kJ mol}^{-1}$ ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )
$\text{Li}^+$	0.60	-410 (-98)
$\text{Na}^+$	0.95	-301 (-72)
$\text{K}^+$	1.33	-230 (-55)
$\text{Rb}^+$	1.48	-213 (-51)
$\text{Cs}^+$	1.69	-197 (-47)

Table 13-1  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Osnove za selektivnost iona

### Kalijev ion

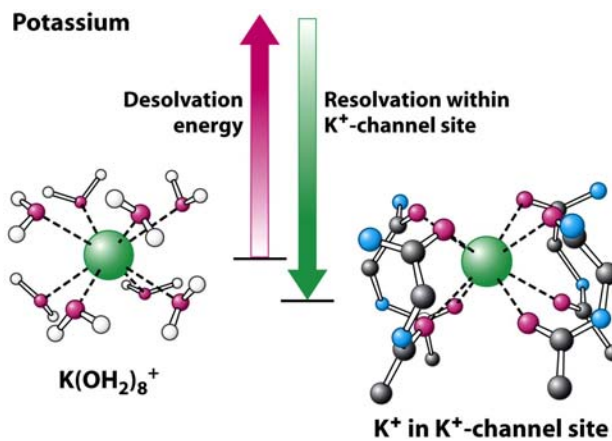


Figure 13-20 part 1  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Energetske osnove za selektivnost iona Natrijev ion

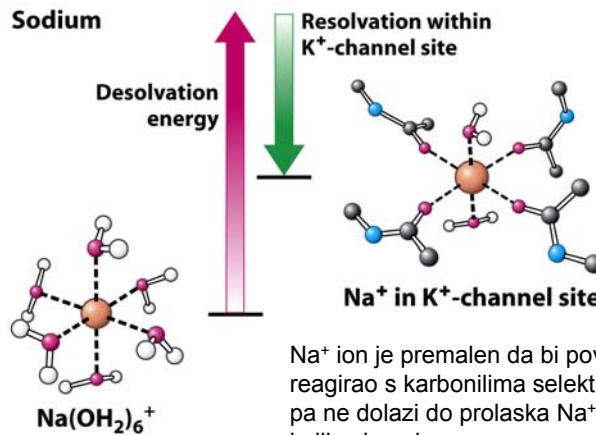


Figure 13-20 part 2  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Na<sup>+</sup> ion je premalen da bi povoljno reagirao s karbonilima selektivnog filtera pa ne dolazi do prolaska Na<sup>+</sup> iona kroz kalijev kanal.

## Model prolaza K<sup>+</sup> kroz kanal i specifično elektrostatsko odbijanje K<sup>+</sup> iona u selektivnom filteru

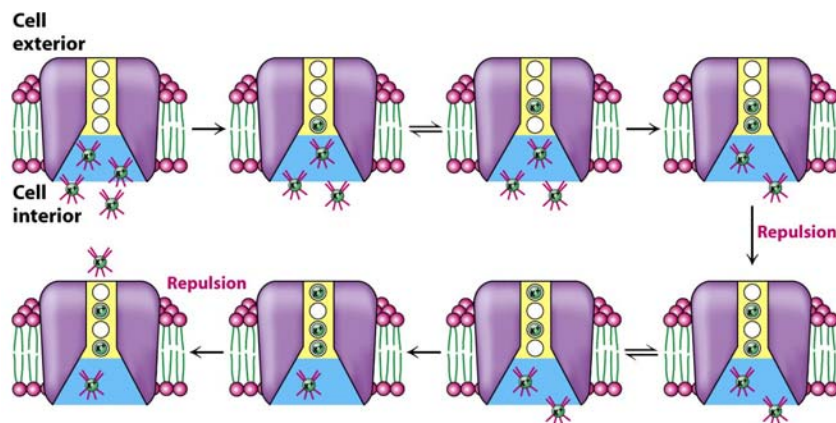


Figure 13-21  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Zbog elektrostatskog odbijanja pojedinih K<sup>+</sup> iona u selektivnom filteru dolazi do pomicanja iona.

## K<sup>+</sup> kanali kontrolirani naponom

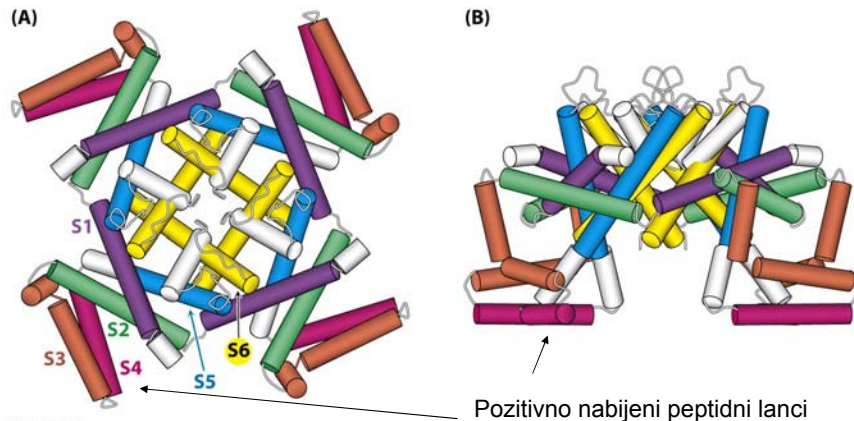


Figure 13-22  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Model ionskog kanala kontroliranog naponom (voltage gating)

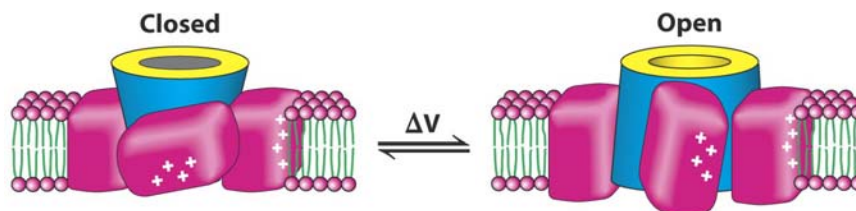


Figure 13-23  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Model strukture acetilkolinskog receptorskog kanala – primjer Na<sup>+</sup> kanala kontroliranog ligandom

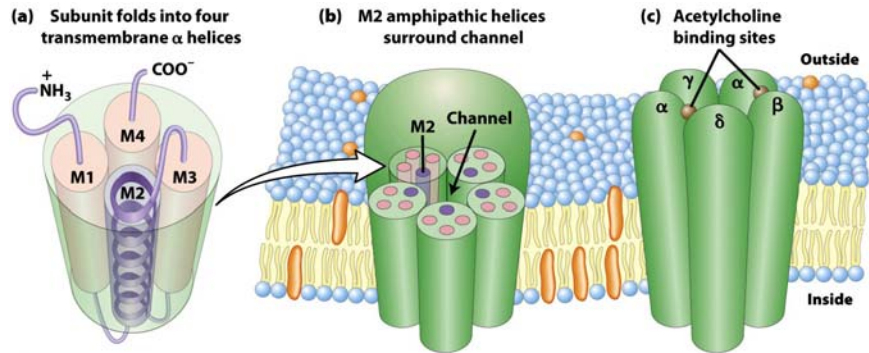
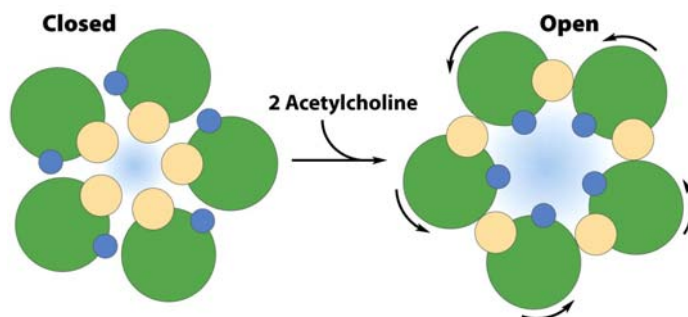


Figure 12-27a-c  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Shematski prikaz kako acetilkolin kontrolira otvaranje i zatvaranje kanala



**Bulky, hydrophobic Leu side chains of M2 helices close the channel.**

**Binding of two acetylcholine molecules causes twisting of the M2 helices.**

**M2 helices now have smaller, polar residues lining the channel.**

Figure 12-27d  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Sekundarni aktivni transporteri

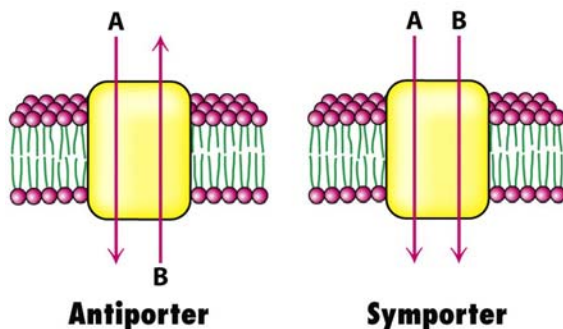


Figure 13-10  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula – održavanje elektrokemijskog gradijenta na plazmatskim membranama

Različiti transportni proteini prisutni su u membranama te istovremeno obavljaju transport različitih molekula i iona. Gradijenti su prikazani kao trokuti, a vrhovi trokuta označavaju manju koncentraciju.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza u plazmatskoj membrani koristi energiju dobivenu hidrolizom ATP da pumpa  $\text{Na}^+$  iz stanice, a  $\text{K}^+$  u stanicu. Ovaj transport stvara gradijent koncentracije  $\text{K}^+$ , budući da je koncentracija  $\text{K}^+$  veća u stanici. Izbacivanje pozitivno nabijenih  $\text{K}^+$  iona

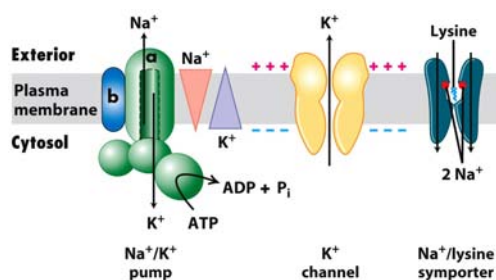


Figure 13-2  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

iz stanice putem  $\text{K}^+$  kanala stvara električni potencijal – citosolna strana membrane je negativno nabijena u odnosu na egzoplazmatsku stranu membrane. Transporter  $\text{Na}^+$  i lizina, tipični simporter  $\text{Na}^+$  i aminokiselina, unosi  $\text{Na}^+$  i lizin u stanicu. Kretanje aminokiseline, lizina, suprotno gradijentu njihove koncentracije, omogućava kretanje  $\text{Na}^+$  iona niz gradijent koncentracije kao i negativni potencijal koji je na unutarnjoj staničnoj membrani te privlači pozitivno nabijene  $\text{Na}^+$  ione. Glavni izvor energije koji omogućava ulazak aminokiseline u stanicu dolazi od hidrolize ATP što provodi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza. Kako ova pumpa stvara gradijente  $\text{Na}^+$  koncentracije, a putom  $\text{K}^+$  kanala nastaje i gradijent električnog potencijala, ulazak  $\text{Na}^+$  iona u stanicu značajno je olakšan.

Gradijenti iona ko-transportirane tvari (koja se uvijek prenosi niz gradijent) daju energiju sekundarnim aktivnim transporterima za prijenos druge tvari (prenosi se suprotno svom koncentracijskom gradijentu)

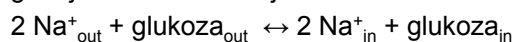
TABLE 11-4		Cotransport Systems Driven by Gradients of Na <sup>+</sup> or H <sup>+</sup>	
Organism/ tissue/cell type	Transported solute (moving against its gradient)	Cotransported solute (moving down its gradient)	Type of transport
<i>E. coli</i>	Lactose	H <sup>+</sup>	Symport
	Proline	H <sup>+</sup>	Symport
	Dicarboxylic acids	H <sup>+</sup>	Symport
Intestine, kidney (vertebrates)	Glucose	Na <sup>+</sup>	Symport
	Amino acids	Na <sup>+</sup>	Symport
Vertebrate cells (many types)	Ca <sup>2+</sup>	Na <sup>+</sup>	Antiport
Higher plants	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Antiport
Fungi ( <i>Neurospora</i> )	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Antiport

Table 11-4  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Kotransport pomoću simportera i antiportera

- Kotransporteri koriste energiju koja se oslobađa prijenosom iona (obično H<sup>+</sup> ili Na<sup>+</sup>) niz njihov elektrokemijski gradijent kako bi omogućili ili ulazak ili izlazak supstrata (malih molekula ili iona) suprotno njihovom gradijentu koncentracije.
- Stanice koje okružuju tanko crijevo i tubule bubrega eksprimiraju simportere koji povezuju energetski povoljan ulazak Na<sup>+</sup> kako bi u stanicu prenijeli glukozu ili aminokiseline suprotno njihovom gradijentu koncentracije.



$$\Delta G = RT \ln[\text{glukoza}_{\text{in}}]/[\text{glukoza}_{\text{out}}] + 2RT \ln[\text{Na}^+_{\text{in}}]/[\text{Na}^+_{\text{out}}] + 2F\Delta E$$

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Kotransport pomoću simportera

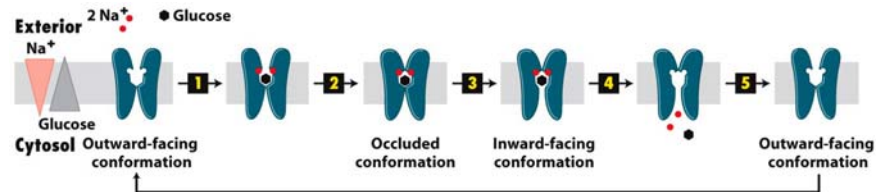


Figure 11-25  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**Schema rada 2Na<sup>+</sup>/1glukoza simportera.** Simultano vezanje 2Na<sup>+</sup> i glukoze odvija se u konformaciji koja je orijentirana u egzoplazmatski prostor (1) i to vezivanje uzrokuje konformacijsku promjenu koja ne dozvoljava da vezani supstrati disociraju s proteina (2). U (3), protein zauzima treću konformaciju i u ovoj konformaciji vezna mjesta supstrata orijentirana su prema citosolu. (4) Disocijacija vezanih Na<sup>+</sup> i glukoze u citosol, omogućava da se protein vrati u početnu konformaciju (5) koja omogućava da protein započne s prijenosom novih supstrata.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

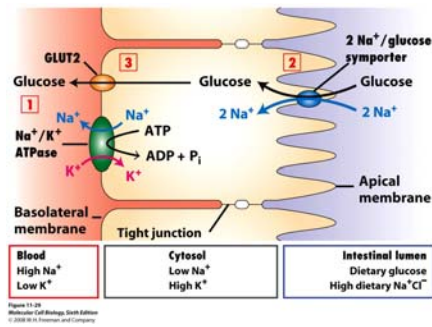
### Kotransport pomoću simportera i antiportera

- Osim simportera, stanica ima različite antiportere.
- U stanicama srčanog mišića, 3Na<sup>+</sup>/1Ca<sup>2+</sup> antiporter održava nisku razinu Ca<sup>2+</sup> u citosolu, a ne Ca<sup>2+</sup>ATPaza kao što je to u drugim stanicama. Niska koncentracija Ca<sup>2+</sup> u stanicama mišića je potrebna za relaksaciju mišića, a visoke koncentracije Ca<sup>2+</sup> dovode do kontrakcije mišića.
- U stanicama kotransporter reguliraju pH citosola. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter iz stanice izbacuje višak protona, a drugi, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> kotransporter u stanicu unosi HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> koja u citosolu disocira i time stvara HO<sup>-</sup> ione koji podižu pH citosola.
- Prema pokusima s prugastim ribicama (zebra fish) kao i utvrđivanjem polimorfizma u humanom genomu, ustanovilo se da mutacije u Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> kotransporteru određuje boju kože.

## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Transepitelni transport – zajednički rad različitih transportera

Transcelularni prijenos glukoze iz crijevne šupljine (lumena) u krv.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaza nalazi se na bazolateralnoj strani membrane te stvara koncentracijski gradijent  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  iona (1). Dodatno,  $\text{K}^+$  se iz stanice izbacuje otvorenim kanalom (nije prikazano na shemi) te na citosolnoj strani membrane nastaje negativni membranski potencijal. Koncentracijski gradijent  $\text{Na}^+$  i membranski potencijal koriste se za unos glukoze iz lumena crijeva pomoću  $2\text{Na}^+/\text{glukoza}$  simportera koji se nalazi na apikalnoj strani membrane (2). Glukoza se iz stanice prenosi olakšanom difuzijom koju katalizira GLUT2 koji se nalazi na bazolateralnoj strani membrane.



## Transmembranski transport iona i malih molekula

### Transepitelni transport – zajednički rad različitih transportera

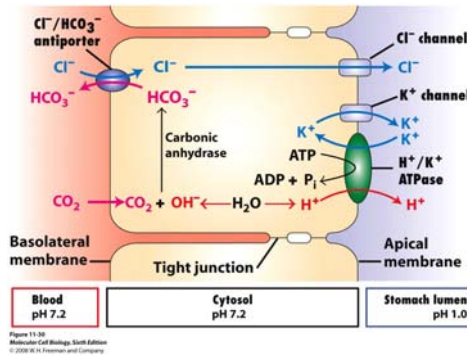
- Zajedničkim djelovanjem ugljične anhidraze i četiri druga transportera omogućava se da parietalne stanice želuca izlučuju HCl u lumen želuca a da pri tome pH u citosolu parietalnih stanica bude oko pH 7.



# Transmembranski transport iona i malih molekula

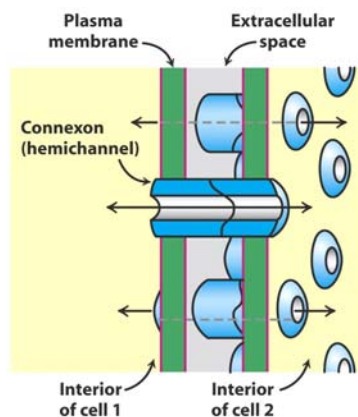
## Transepitelni transport – zajednički rad različitih transportera

Zakiseljavanje lumena želuca provode parietalne stanice. Apikalne membrane ovih stanica sadrže  $H^+/K^+$  ATPazu ( $P$ -pumpu) kao i  $Cl^-$  i  $K^+$  kanalne proteine. U stanici na apikalnoj membrani postoji kružni tok  $K^+$  iona. U stanicu  $K^+$  ione unosi  $H^+/K^+$  ATPaza a iz stanice  $K^+$  ioni odlaze putem kanala. Na bazolateralnoj strani membrane nalazi se antiporter koji izbacuje  $HCO_3^-$  i  $Cl^-$  ione. Zajedničkim djelovanjem četiri različita transportera i ugljične anhidraze zakiseljava se lumen želuca a da pri tome citosol parietalne stanice ostaje neutralnog pH. U stanici tijekom ovog procesa ne nastaje električni potencijal.



## Shematski prikaz tijesnog spoja (gap junction)

6 molekula koneksina čine molekulu koneksona. Koneksin je član transmembranskih proteina, tako da lanac četiri puta prolazi kroz membranu.

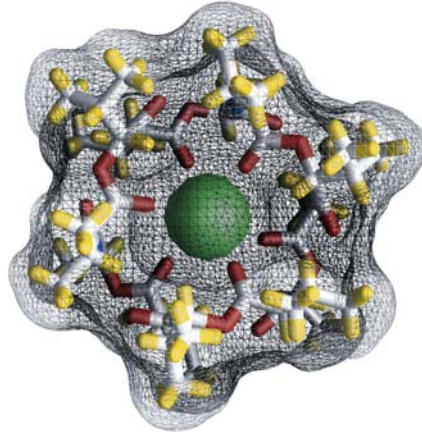


Tijesni spoj između dvije stanice čine 2 koneksona (ukupno 12 molekula koneksina).

**U slojevima stanica i organima moguća je brza izmjena malih spojeva (do 1000 Da) pomoću tzv. tijesnih spojeva.**

## VALINOMICIN – IONOFOR KOJI PRENOSI K<sup>+</sup> IONE KROZ MEMBRANU

Prijenosom iona ionofori narušavaju gradijent iona u stanici te time sprečavaju sekundarni aktivni transport drugih supstancija.



**Figure 11-45**  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company