

Cytoskeleton

Cellens evne til at bevæge og skabe forskellige former afhænger af dens **cytoskeleton**. Det er netværk af protein filament, der er udbredt i cytoplasma. I modsætning til vores skelet, er den meget dynamisk, og hele tiden kan reorganisere sig. Den har mange funktioner såsom transport af organeller, deling af kromosomer til to datterceller m.m.

Der er tre typer af cytoskeleton: **intermediære filament**, **microtubules** og **aktin filament**. Hver af dem består af forskellige protein subunit. F.eks. tubulin er subunits i mikrotubuli, og aktin er subunits i aktin filament, og fibrøse proteiner former intermediære filament.

Intermediære filament er omkring 10 nm og er mellem tynd aktin og tyk myosin filament af muskler. De er de stærkteste af alle tre. De er ofte forankret på plasmamembranen, og sætter to celler i kontakt med hinanden via desmosomer. Inden i kernen ligger den som netværk, nuklear lamina, og styrker kernen. Den har en N-terminus hoved og en C-terminus hale og en central rod domain, der består af en alfa-helix region, hvor to af dem former coiled-coil dimer. Disse to dimer igen snører sig sammen via nonkovalente bindinger og danner en tetramer, og de så binder til hinanden forskudt via nonkovalente bindinger og danner et reb struktur, protofilamenter. Intermediære filament kan undergruppe i 4 alt efter hvor de findes i kroppen: keratin filament i epitelceller, vimentin og vimentin relateret filament i muskel celler og støttceller i nervesystemet, neurofilament i nerveceller og nuclear lamins som styrker kernens membran.

Keratin er den hovedsagelig subsnit der er i cellerne. Keratinfilamenter sætter også cellerne sammen via deres forbindelser desmosomer. Hvis der opstår fejl i generne, der påvirker keratin-funktion, kan man udvikle epidermolysis bullosa simplex, hvor skin er meget sårbar for mekanisk påvirkning og kan gå i stykker. Et andet protein der sætter epitelceller i cross-linking, stabiliserer og forstærker, er plectin (også årsag til denne sygdom og muskeldystrofi, neurodegeneration, man dør kort efter fødsel med denne gendefekt). Plectin og vimentin lænker intermediære filament til mikrotubuli, til aktin filament og til adhansive struktur i desmosomer. Intermediære filament i nuclear membranen, Lamins, kan blive fosforyleret af protein kinases, der får filamenter til at gå i stykker, når cellen er i gang med at dele sig under mitose, men ved defosforylering finder de sammen igen i hver dattercelle.

Microtubuli har en vigtig rolle i cellerne. De er meget tykke rumlige rør af proteiner, 25 nm, der kan deorganisere i det ene sted i cellen, og reorganisere igen et andet sted. De er dannet af tubulin, der er en heterodimer bestående af to relaterede og meget tæt bundne globulære polypeptidkæder kaldet alfa-tubulin og beta-tubulin. De er sammensat igen af nonkovalent bindinger til at forme en væg af cylinder microtubuli, hvor tubulinmolekylerne er pakket rundt som en central del, der i elektronmikroskopet synes at være tom. De er cylinder af 13 protofilamenter med skiftevis alfa-tubuli og beta-tubuli. De har hver deres ende, beta ende kaldes for plusenden, og alfa for minus. Denne polaritet er vigtigt for f.eks. retning af intercellulær transport. De gror fra centrosomer beliggende i nærheden af kernen. Når cellen skal dele sig, mikrotubuli reorganisere sig til mitotic spindel. De er med til at dele kromosomer i to og trækker dem i hver sin ende. Centrosomer er placeret på den ene side af kernen, når cellen er ikke under delingen. Dens overflade indeholder 100 af ringformede struktur af en anden slags tubulin, gamma-tubulin. Centrosomer kan ikke ses i mikroskopi, men

centriole par (hver af dem lavede af cylinder af kort mikrotubuli, indeholder et sæt på 9 triplet tubuli, funktionen kendes ikke) besidder sig der og tubuli vokser ud fra gamma-tubuli, hvor den minus ende sidder i nucleation site eller starting point, som er vigtigt da det ellers er meget svært at starte tubulin fra bunden. Den plus ende er mod cytoplasma. De nye tubuli kan vokse ved at tilføje subunits, men uden advarsel kan de også skrumpes igen ved at tabe subunits. De frie tubulin indeholder også molekyler af GTP, hver gang subunits tilføjes det nye voksende tubuli, vokser tubuli, men ved GDP er de ikke bundet så tæt, og kan sendes ud til cytosol og tubuli vil skrumpes. Når de frie tubuli bliver tilført med GTP, bliver der dannet en GTP-cap. Så længe er der hurtigere tilføjelse af subunits end hydrolysering af GTP, vil tubuli vokse. Hvis tubuli er langsomt, og hydrolysen er hurtigere end tilføjelse af subunits, vil tubuli begynde at tabe subunits og skrumpes.

Mitotisk spindel er kun bevaret, hvis der hele tiden bliver tilføjet og fjernet tubulinsubunits. Medikamenter som taxol og colchicine er brugt til netop hæmme celledelingen hhv. ved at binde kraftigt til tubulisubunits og forhindrer dem i sætte sammen med voksende tubuli og forhindrer dem ved at miste subunits, så de kan ikke skrumpes og dele sig til to datterceller. De bruges til cancerbehandling.

De frie plus ende er altid ustabile, fordi der kan blive fjernet og tilført subunits. Tubuli kan dog sætte sig fast på celle cortex i plasmamembranen og dermed stabiliserer den.

Man siger, at alle celler er polariseret, dvs. har en plus ende og en minus. F.eks. en nervecelle har en plus ende mod axon.

Mitokondrier og andre organeller vil altid bevæge sig i nogle ryk. Man kalder denne form for bevægelse for **saltatory movement**, som leder mere korrekt end kontinuerlig bevægelse. Denne bevægelse er generet af motor protein, som binder til aktin filament eller microtubuli og bruger energien fra hydrolyse af ATP til at transportere organeller og vesikler. Motor protein der bevæger langs cytoplasmisk mikrotubuli, f.eks. i axonet, tilhører to familier: **kinesins**, som bevæger sig mod plus ende af microtubuli, væk fra centrosomet, og **dyneins**, som bevæger sig mod minus ende, mod centrosomet. De begge har globulære hoveder og haler. De hoveder er enzymer med ATP-hydrolyse aktivitet og sørger for at transporten går den rigtig vej. Halen på motor protein bestemmer hvilken cargo den transporterer.

ER er fordelt i hele cellen, grunden til den er at kinesin sørger for at trække ER fra midten til enden af cellen, så den er strakt i cellen, hvor dyneins sørger for at transportere golgi-apparat til midten nær kernen.

De kan også danne permanente struktur som cilia og flagella. Cilier er hårlignende struktur på ca. 0.25 µm. Den består af 9 dobbelt mikrotubuli arrangeret i en ring med et par af single mikrotubuli, og er på den måde anderledes end cytoplasmisk mikrotubuli. Flagella er meget længere end cilier. De slår en gentagende firbevægelse og får derved cellen til at flytte sig (og flytter væske langs celleoverflade). Bøjningen af trådene er forårsaget af et motorprotein ciliary dynein protein.

Mennesket har flageller på spermatozo og vi har cilier i lungebronkier der danner en "børste" til at fjerne skidt og slimsekreter (mucus) og kvinder har cilier i æggeleder til at transportere ægget frem mod livmoderen.

Bakterie flagel er meget anderledes og har ikke en 9 + 2 struktur og indeholder kun et protein nemlig flagellin og er ikke omgivet af cellemembran.

Aktin filament er helixal polymer af aktin filament, findes i mikrovilli, kontraktile ring under celledelingen og findes på overfladen af cellen, når den bevæger sig. De er ustabile og kan forme mange strukturer. De er tyndere og mere fleksible og kortere end mikrotubuli, 7 nm i diameter, men der er flere af aktin filamenter end mikrotubuli, derfor har en længde 30 gange længere end alle mikrotubuli. De har ligesom mikrotubuli strukturelt polaritet, en plus og en minus ende. De findes sjældent isoleret i cellen, men mere som netværk eller bundter, og er derfor meget stærkere samlet end single. De vokser hurtigere ved plus ende end minus ende. Også her binder de faster ved ATP end ved ADP, hvor aktin filament reduceres i sin styrke af binding og bliver ustabil i polymer. Medikamenter som cytochalasins forhindrer aktin polymerizationen, hvor jasplakinolides stabiliserer polymerizationen, således bevægelsen er inaktiveret.

I animalske celler er der $\frac{1}{2}$ af aktin findes i filamenter, og resten i cytosol. Der er især thymosin og profilin der er bundet til aktin monomerer, der forhindrer aktin i polymerization, holdes dem frie og dermed er med til at regulere.

Selvom aktin er i hele cytoplasmaet, associeret med protein motor og danner bundter, ligger den meste af aktin lige under plasmamembran, kaldes cell cortex, der støtter overfladen af cellen, og giver denne styrke. F.eks. det røde blodlegeme, der indeholder spectrin og ankyrin, og indeholder også et netværk af aktin filamenter, de sammen cross-linked danner et 3-dimensionalt netværk.

Aktin afhængig motor protein tilhører myosin familien, de binder til aktin filament og hydrolyserer ATP, der skaffer energien til deres bevægelse fra minus ende til plus ende. Der er 2 familier af myosin: myosin-1 og myosin-2. Myosin-1 er meget mere simpel end 2, har et domain hoved og hale. Hovedet har ATP hydrolysering motor aktivitet, der gør den i stand til at bevæge langs aktin filament og en hale som det binder det, der skal fragtes. I muskelceller er kontraktion stimuleres af calcium, og hæmmes af tropomyosin. Aktin er vigtig for struktur og for fremskydning af amøbe eukaryoter, hvilket også er bevægelsesform for flere celletyper i vores immunsystem. Fremskydning af cytoplasma kaldes en pseudopodia = amøbefod hvorefter cytoplasma flyder frem i den angivne retning.