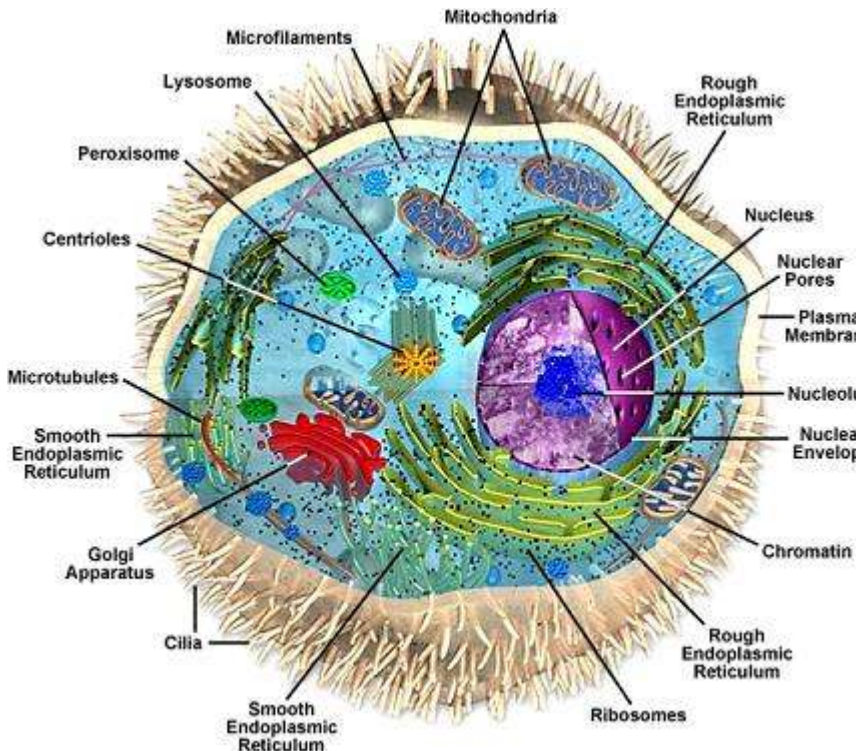


## Intercellulær komponenter og transport

En eucaryotic celle har mange funktioner, men det kræver at alle komponenter i cellen er adskilt af endomembraner, hvor i procaryotic celle har kun en komponent, cytosol og DNA. Alle celler har cytosol, som er omringet af cellemembranen (plasmamembranen). Når et protein bliver dannet af ribosomer i cytosol, og transporteres til et andet sted, kaldes denne transfer for protein sorting, fordi der er indbygget et signal i aminosyrens sekvens. Vesicular transport er komponent holdige vesikel der transporteres fra en membran til en anden membran, hvor de smelter sammen med vært komponent.

(kilde: <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/animals/images/animalcell.jpg>)



Organeller er betegnelsen for de specifikke strukturer i eukaryotiske celler, der varetager bestemte funktioner. Hver struktur har sit eget miljø.

Kernen er den vigtigste organel i cellen, som kommunikerer med cytosol via sine nuklear porer (består af ca. 100 forskellige hydrophile proteiner), og er omgivet af en dobbelt membran. Den indeholder kromosomer, histonproteiner og nuklear lamina, en bevægeligt netværk af filamenter og bidrager til strukturen. Gennem porer kan der

syntetiseres proteiner, RNA og ribosomal subunits.

Den ydre membran er en fortsættelse af ER, endoplasmatiske reticulum, et system af sække og poser, der fortsætter derudad i den meste af cellen. Ru ER har ribosomer på membranen og syntetiserer proteiner fra cytosol (vandopløselige proteiner og transmembranproteiner), mens uden ribosomer kaldes glatte ER, som syntetiserer steroider og lipider. F.eks. leverceller indeholder glatte ER, der detoxificerer alkohol. Den bruges også til at opbevare  $Ca^{2+}$ , adskilt fra cytosol. De frie ribosomer syntetiserer proteiner og er til cellens eget brug. Arealet af ER er ca. 20-30 gange større end plasmamembranens.

Golgi-apparat, der ligger tæt på kernen, modtager lipider og proteiner fra ER, modificerer dem dvs. ændring af oligasaccharider, og sender dem videre til den anden side af cellen.

Lysosomer er med til at opløse de ødelagte organeller samt makromolekyler der er kommet ind i cellen via endocytose. Men først må de fremmede stoffer forbi en serie af komponenter, endosomer, som indtager de fremmede stoffer og sender nogle af dem tilbage til membranen.

Peroxisomes er nogle pakket molekyler af enkelte membranstykker. De indeholder enzymer der oxiderer lipider og destruerer giftige stoffer.

Mitokondrier og kloroplast består af dobbelt membraner, og er med til oxidativ fosforylering og fotosyntese og producerer ATP.

ER, Golgi-apparat, mitokondrier og kloroplast sidder fast på deres pladser i cellen via mikrotubulus. Nutidens eucaryotic celler er 1000 til 10.000 gange større end bakterierne f.eks. E.coli. Hvis den ikke havde andre intermembraner omkring organeller end plasmamembranen udenpå, vil cellen ikke kunne overleve. Man kalder disse indre membraner også for endomembran system. Man har en teori om hvorfor kernen er omgivet af to membraner. Fortidens procaryotic cellens plasmamembran afsnører noget af membranen og langsomt omgiver vedhæftet DNA og til sidst afsnører sig fri af plasmamembranen som en selvstændig organel (kerne) med DNA i cellen og derfor indeholder dobbelt membran. Den bliver til anaerobisk eucaryotisk celle. Senere sluger den en fotosyntetisk procaryotisk celle/bakterie, og lever symbiotisk, og bliver til aerobisk eucaryotisk celle. Derfor indeholder mitokondrier også en dobbelt membran. Mitokondrier og kloroplast er forskellige fra de andre organeller fordi de besidder deres eget genom. Kloroplast har også en 3 membran, thylakoid.

Før en eucaryotic celle deler sig, må den duplikere alle sine membranomgivne organeller. Cellen laver ikke organeller fra bunden, men former fra de tidligere organeller. Når organeller skal dele sig, bryder de sig ned i små vesikler, og dannes igen når datterceller er dannet. Selvom cellerne ikke deler sig, proteinerne bliver hele tiden syntetiseret til cellens eget brug eller udenfor. Proteinerne kommer enten fra ribosomer i cytosol eller via ER, hvor efter de sendes videre til golgi-apparatet. Proteinets skæbne er afhængig af aminosyre sekvens, som kan indeholde en sorting signal (15-60 aminosyrer lang), der vejleder proteinet til en bestemt organel. Det protein der mangler denne sorting signal, forbliver i cytosol.

Alle proteiner der skal transporteres til ER, sker via hjælp af ER signal sequence, sidder altid ved N-terminus og åbner translokation kanal gennem membranen. Der er to ting der er tilføjet: a signal-recognition (SRP) findes i cytosol, der binder til ER signal sequence når den kommer frem til ribosomer og SRP receptor i ER membranen.

Makromolekyler, som normalt ikke kan komme ind i kernen, skal transporteres af sorting signal på deres N-terminus, hvis de skal ind. Den signal der transporterer et protein fra cytosol til kernen, kaldes a nuklear localization signal (indeholder positive lysines og arginines). Proteinets receptor, nuclear transport receptor, binder sig til nuclear localization, og hjælper det nye lavede protein ind i pore. Bagefter er der brug for GTP hydrolyse, dvs. aktive energifrigørelse for at transportere proteinet ind i pore.

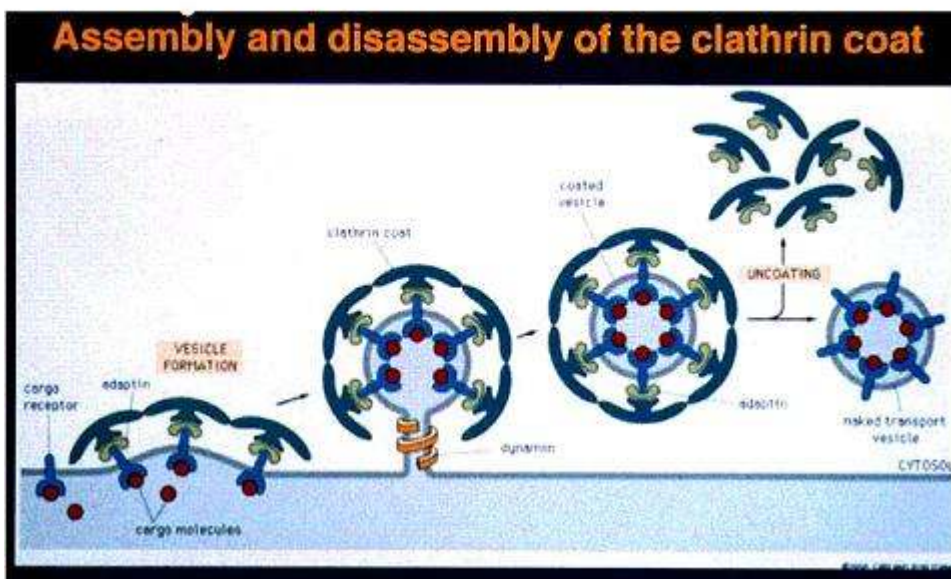
Når proteiner skal til ER, mitokondrier, kloroplast eller peroxisomer, bliver de transporteret gennem organellen af protein translokators lokaliseret i membranen. Når proteiner skal til organellen, folder de ud for at snoe sig ind gennem membranen, hvilket er anderledes end nuklear porer. Bakterierne har den samme slags.

Proteiner fra ER til en anden organel, er de transporteret af transport vesikler, som er fuldt med Cargo af proteinmolekyler fra plasmamembranen, som de afsnører fra membranen og giver videre til en anden membran, når den smelter sammen med den. Transporten sker under forskellige stop.

Transport fra ER til golgi-apparat og videre til en anden organel sker via transport vesikler. Hver vesikel er omgivet af protein på deres cytosolisk side, kaldes for coated vesicles, som hjælper vesikler til at forme formen og sørger for at den kommer kun i kontakt med den membran, som den har tænkt sig at smelte sammen med. Den mest studeret protein coated er clathrin. Når clathrin coated vesikel skal ind i cytosol fra plasmamembranen, endocytose, eller exocytose fra golgi-apparat, er en lille GTP-binding protein, dynamin, med til at afsnøre clathrin coated vesikel fra plasmamembranen. Men clathrin spiller ingen rolle i sig selv.

Adaptin (en anden klasse af coated protein) er med til at fange Cargo molekyler fra plasmamembranen vha. cargo receptor, og samtidig sikre clathrin coated til vesiklen. Der er to typer af Adaptin: en der hjælper med at fange cargo receptor fra plasmamembranen og den anden der binder cargo receptor fra golgi-apparat. Der er også COP-coated vesikler, der er involveret i transport af molekyler fra ER til golgi og fra et sted i golgi til et andet sted i golgi. Når vesiklen er fri, går clathrin coat af, og den nøgne vesikel kan hæfte sig fast på den udsete membran. Hver vesikel har et mærke pga. sin cargo og origen, der kan blive genkendt af de komplementære receptorer på udsete membraner. Familier af transmembran proteiner kaldet V-SNAREs på vesiklen, som er genkendt af t-SNAREs på udsete membranen. Dvs. hver organel har en specifik SNAREs, der sikrer at vesikler havner på de rigtige membraner, hvorefter sker der membranfusion, og samtidig frigør sit indhold af cargoer. Når membranerne skal smelte sammen, skal der være 1.5 nm afstand før membraner kan mikse med hinanden.

(kilde: [http://www.sp.uconn.edu/~bi107vc/images/cell/clathrin\\_diagram.jpg](http://www.sp.uconn.edu/~bi107vc/images/cell/clathrin_diagram.jpg))



Exocytose (outward path) er når proteiner bliver transporteret fra organeller til plasmamembranen. Mange proteiner i ER får formet disulfide-bindinger ved oxidation af et par cysteine sidekæder. De er med at bevare strukturen på proteinet, hvis det møder pH forandringer eller nedbrydende

enzymen uden for cellen. Mange proteiner i ER lumen omdannes til glycoproteiner ved at kovalent binde en oligosaccharidkæde (14-sugars) der sidder på en speciel lipid, dolichol. Når proteinet dukker op i ER, vil oligosaccharid sidekæden hæfte sig fast på aminogruppen af asparagine på proteinet gennem translokation

af en oligosaccharid protein transferase. Oligosaccharidkæden er med til at hjælpe proteinet mod degradering, folde proteinet helt eller guide det til de rigtige organeller som transport signal. Processen hvor proteinet får oligosaccharidkæden, kaldes for glycosylation. I cytosol er der kun mulighed for at hæfte en 1-sugars.

De proteiner der er foldet ukorrekt eller der er noget galt med dem, forbliver i ER ved at binde sig til chaperone proteiner til de er foldet korrekt igen. Cystisk fibrose er en genetisk sygdom, hvor et plasmamembran transport protein er foldet ukorrekt, hvor det kan godt fungere ok som Cl- kanal hvis den kom til plasmamembranen, men det får ikke lov af cellen, og forbliver i ER.

Hvis proteiner indeholder ER retention signal ved C-terminus, vil de vende tilbage til ER og aldrig komme til golgi-apparatet.

Golgi-apparat har en cis (entry) ansigt til ER og en trans (exit) ansigt til plasmamembranen. Den er altid lokaliseret tæt ved centrosomes. Den er opbygget som cisternae, hvor proteiner transportere fra en ene cisterne til den anden som vesikler og bliver igen modificeres. Efter golgi-apparat skal de videre enten til lysosomes eller celleoverfladen.

Constitutive exocytose pathway fra golgi-apparat sørger for hele tiden at skaffe nye lipider og proteiner til plasmamembranen for at gøre den større inden celledelingen. Processen kaldes også for sekretion (exocytose), hvor proteiner hele tiden skaffes til cellen eller udenfor cellen. Disse proteiner er ikke aggregated i vesikler.

Der er også regulated exocytosis pathway, som er specialiserede for sekretion, f.eks. insulin. Disse proteiner er aggregated i vesikler, dvs. høj koncentration af proteinet og venter på et signal før exocytose. Når indholdet er udskilt uden for cellen, bliver vesikelmembranen en del af plasmamembranen. Man skulle tro, at membranen vil på den måde øge sin overflade, men den bliver modvirket ved endocytose. Endocytose er når cellen modtager store og små molekyler fra plasmamembranen, hvor de forskellige materialer bliver afsløret til de indre organeller bl.a. lysosomerne, som fordøjer dem. Der er to typer af endocytose; Pinocytose: fordøjelse af væske eller mindre vesikler og molekyler (<150 nm). Phagocytose: fordøjelse af større molekyler, mikroorganismer eller store vesikler (>250 nm). Phagocytisk celler er ikke bare vigtigt for at fordøje ernæringen men også andre ting, f.eks. makrofager eller de hvide blodlegemer, der optager fremmede mikroorganismer ved at forlænge deres projektioner af deres membraner kaldes pseudopods og former pseudosome og beskytter mod infektioner. Mycobacterium tuberculosis agent sørger for at bebo sig i membranfusion der forener phagosom med lysosom. I stedet for blive ødelagt, kan den formere sig videre med makrofagerne.

De store makromolekyler bliver bundet til receptor, hvorefter de bliver optaget i cellen, processen kaldes receptor-mediated endocytosis (HIV-virus kan komme ind i cellen på den måde). F.eks. kolesterol er bundet til proteinet i form af low-density lipoprotein LDL, som binder sig til receptor på cellen, og via endocytose leveret ind i cytosol til endosomerne (mere sur end cytosol), hvor den bliver dissociert fra receptoren og sendes videre til lysosomer, som nedbryder LDL via hydrolyse og udskilles i cytosol, hvorefter den er klar til membran syntese. LDL når til endosomerne, er clathrin coat kommet af. Hvis LDL receptor protein er ikke

fungerende, kan det forårsage hjertesygdomme og hjerteslag, da LDL ikke bliver optaget i cellerne og sætter sig fast på indersiden af arterierne.

Endosomerne skelnes mellem early endosomer og late endosomer. Early endosom udvikles til late endosom med tiden. pH er ca. 5-6 ved en ATP-drivende proton pumping fra cytosol. Deres sure pH spiller en rolle, når receptorerne skal slippe deres cargo. De cargo der bliver dissocieret fra deres receptorer, er dømt til at blive opløst af lysosomerne. Man ved ikke hvordan molekylerne kommer fra endosomerne til lysosomerne. Nogle mener, at endosomer udvikles til lysosomer med tiden. Men noget af endocytisk vesikel vender tilbage til, recycle, membranen. Hvis vesiklen bliver sendt til en anden domain, kaldes for transcytosis.

I lysosomerne er der ca. 40 slags enzymer, der degraderer proteiner, nukleotider, oligosaccharider og phosphorlipider. Og den har en H-pumpe, der sørger for at pH bliver sure. Den er også glycosylaret. Autophagosom betyder organeller går sammen med lysosomer og bliver destrueret.