

## ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ & ΜΕΤΑΦΟΡΑ

**Θέμις Αλυσάφη, PhD**

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας

Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Επιστημονική Υπεύθυνη Εργαστηρίου

Ανοσολογικής Ρύθμισης, Ίδρυμα

Ιατρολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

[talissafi@med.uoa.gr](mailto:talissafi@med.uoa.gr)

[www.alissafilab.com](http://www.alissafilab.com)

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Διαλογή των Πρωτεϊνών: **Σήματα Διαλογής, Μηχανισμοί Μεταφοράς, Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων, Διαμέσου Μembrανών, Μετάφορα με Κυστίδια**
2. Οδοί Έκκρισης: **Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση**
3. Οδοί Ενδοκυττάρωσης: **Φαγοκυττάρωση, Πινοκυττάρωση, Μέσω Υποδοχέων**

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής, Μηχανισμοί Μεταφοράς, Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων, Διαμέσου Μembrανών, Μετάφορα με Κυστίδια
2. Οδοί Έκκρισης: Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση
3. Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Φαγοκυττάρωση, Πινοκυττάρωση, Μέσω Υποδοχέων

# Παραγωγή Κυτταρικών Οργανιδίων

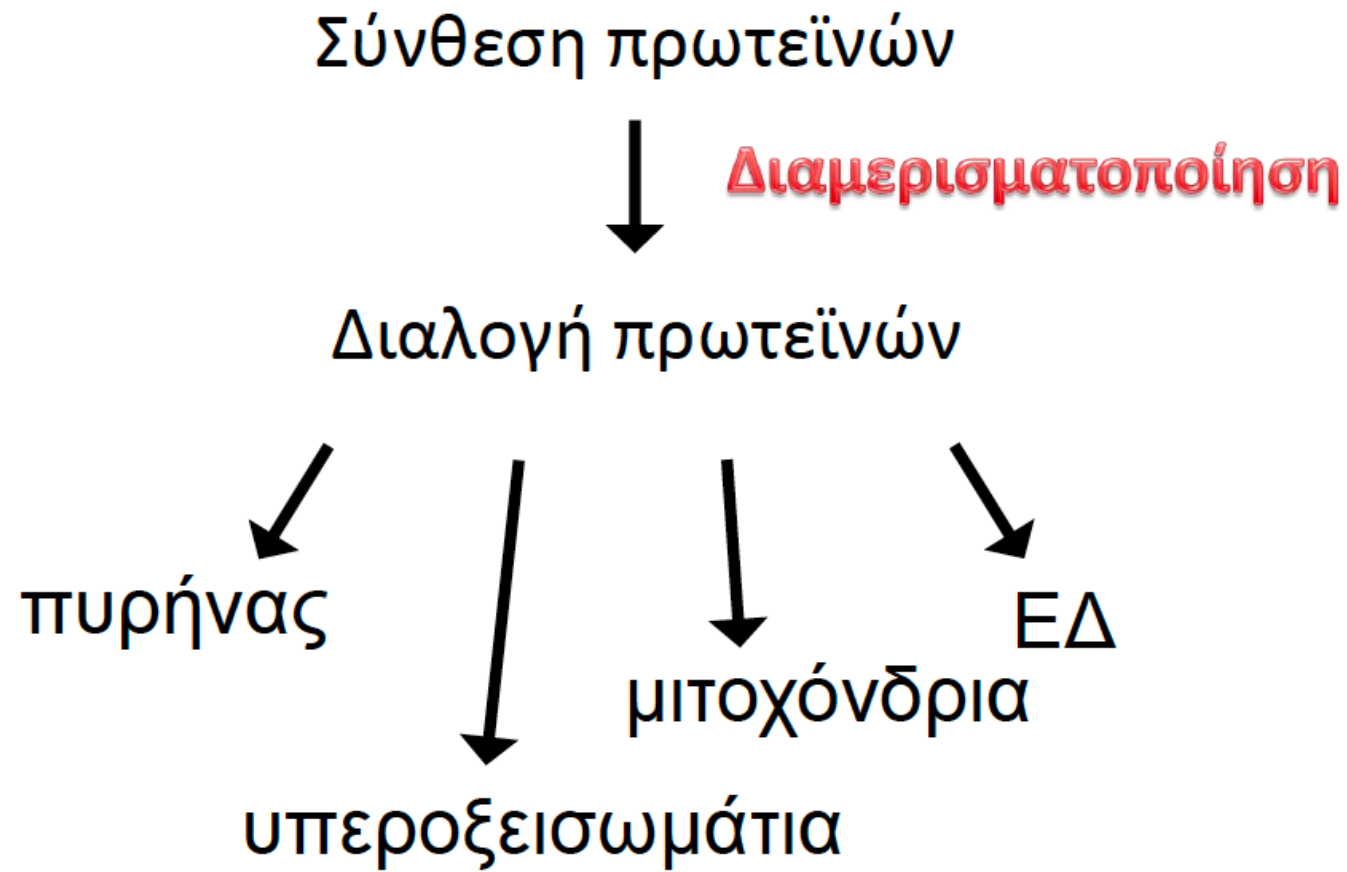
- **Κυτταρική αύξηση** => αύξηση μεγέθους οργανιδίων => προσθήκη νέων μορίων
- **Κυτταρική διαίρεση** => διπλασιασμό κυτταρικών μεμβρανών/ οργανιδίων
- **Παραγωγή & συντήρηση κυτταρικών οργανιδίων απαιτεί:**
  - ✓ Λιπίδια
  - ✓ Μεμβρανικές πρωτεΐνες
  - ✓ Διαλυτές πρωτεΐνες

## Ερώτηση κατανόησης

**Ποια είναι η σπουδαιότερη θέση σύνθεσης πρωτεϊνών στο κύτταρο?**

- Η σύνθεση πρωτεϊνών ξεκινά στα **ριβοσώματα**
  - Ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα
  - Δεμένα στη μεμβράνη του αδρού ΕΔ
  - Στα μιτοχόνδρια (στο στρώμα) και τους χλωροπλάστες

## 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών



## 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

- Ο προορισμός μιας πρωτεΐνης εξαρτάται από την **παρουσία σήματος διαλογής (sorting signal)**.
- Διαφορετικά σήματα διαλογής => μεταφορά σε διαφορετικά οργανίδια
- Απουσία σήματος διαλογής ???

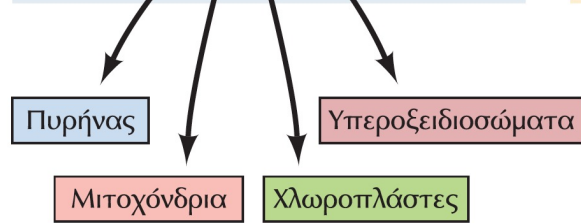
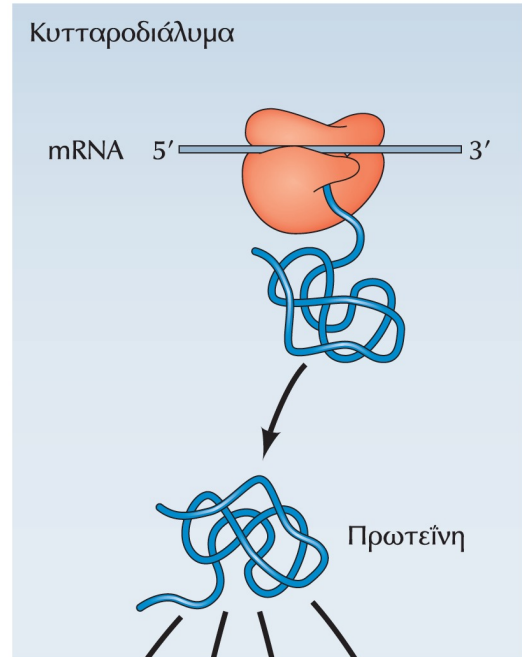
## 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

- Ο προορισμός μιας πρωτεΐνης εξαρτάται από την **παρουσία σήματος διαλογής (sorting signal)**.
- Διαφορετικά σήματα διαλογής => μεταφορά σε διαφορετικά οργανίδια
- Απουσία σήματος διαλογής => μόνιμα στο κυτταρόπλασμα

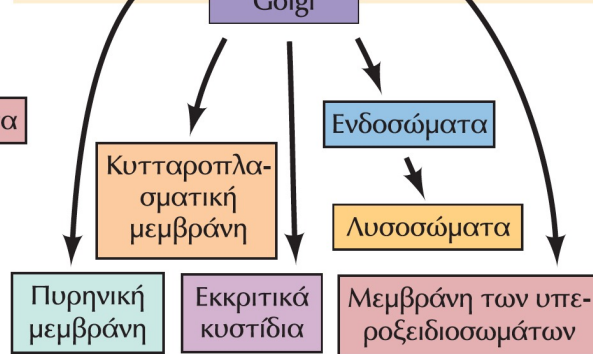
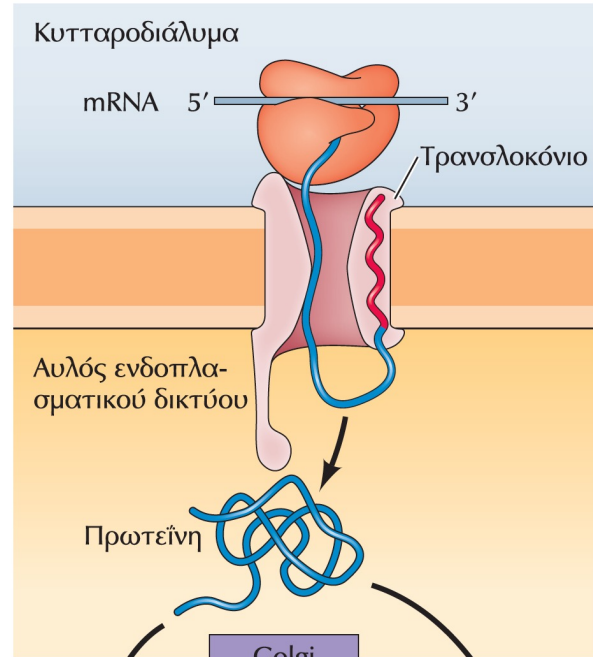


# 1.1 Σύνθεση - Διαλογή των Πρωτεϊνών

Ελεύθερα ριβοσώματα στο κυτταρόπλασμα



Μεμβρανοσύνδετα ριβοσώματα



## Σύνοψη της διαλογής πρωτεϊνών.

- Οι πρωτεΐνες που συντίθενται σε ελεύθερα ριβοσώματα είτε παραμένουν στο κυτταροδιάλυμα είτε μεταφέρονται στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια, στους χλωροπλάστες ή τα υπεροξειδισώματα (**μέτα-μεταφραστική μεταφορά**).
- Οι πρωτεΐνες που συντίθενται σε μεμβρανοσύνδετα ριβοσώματα μετάγονται άμεσα στο ΕΔ μέσω της πρωτεΐνης μετάθεσης (τρανσλοκόνιο). Η αρχική διαλογή πρωτεϊνών στο ΕΔ λαμβάνει χώρα όσο βρίσκεται σε εξέλιξη η μετάφραση (**συν-μεταφραστική μεταφορά**). Αυτές οι πρωτεΐνες φέρουν μια **αλληλουχία σήματος** (**κόκκινο χρώμα**) η οποία πέπτει κατά τη διαδικασία της μετατόπισης. Οι πρωτεΐνες είναι δυνατόν είτε να παραμείνουν στο ΕΔ είτε να προωθηθούν στη μεμβράνη του πυρήνα ή στη μεμβράνη των υπεροξειδισωμάτων ή στις συσκευές Golgi. Από το Golgi οδεύουν στη συνέχεια προς τα ενδοσώματα, τα λυσοσώματα, την κυτταροπλασματική μεμβράνη ή, μέσω εκκρινικών κυστιδίων, προς το εξωτερικό του κυττάρου.

## 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

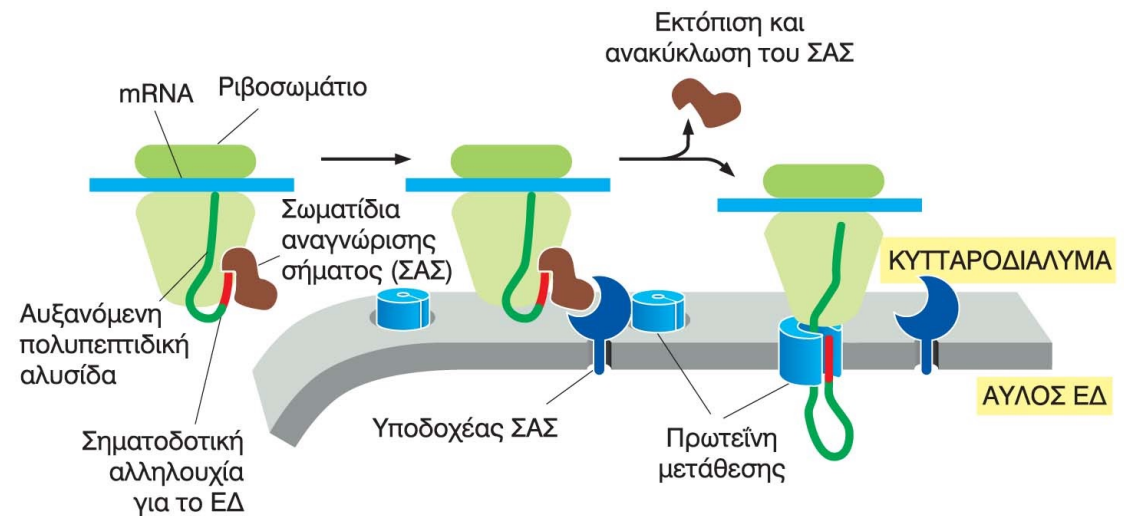
### Ερώτηση κατανόησης

Διαφέρουν δομικά τα μεμβρανοσύνδετα ριβοσώματα από τα ελεύθερα?

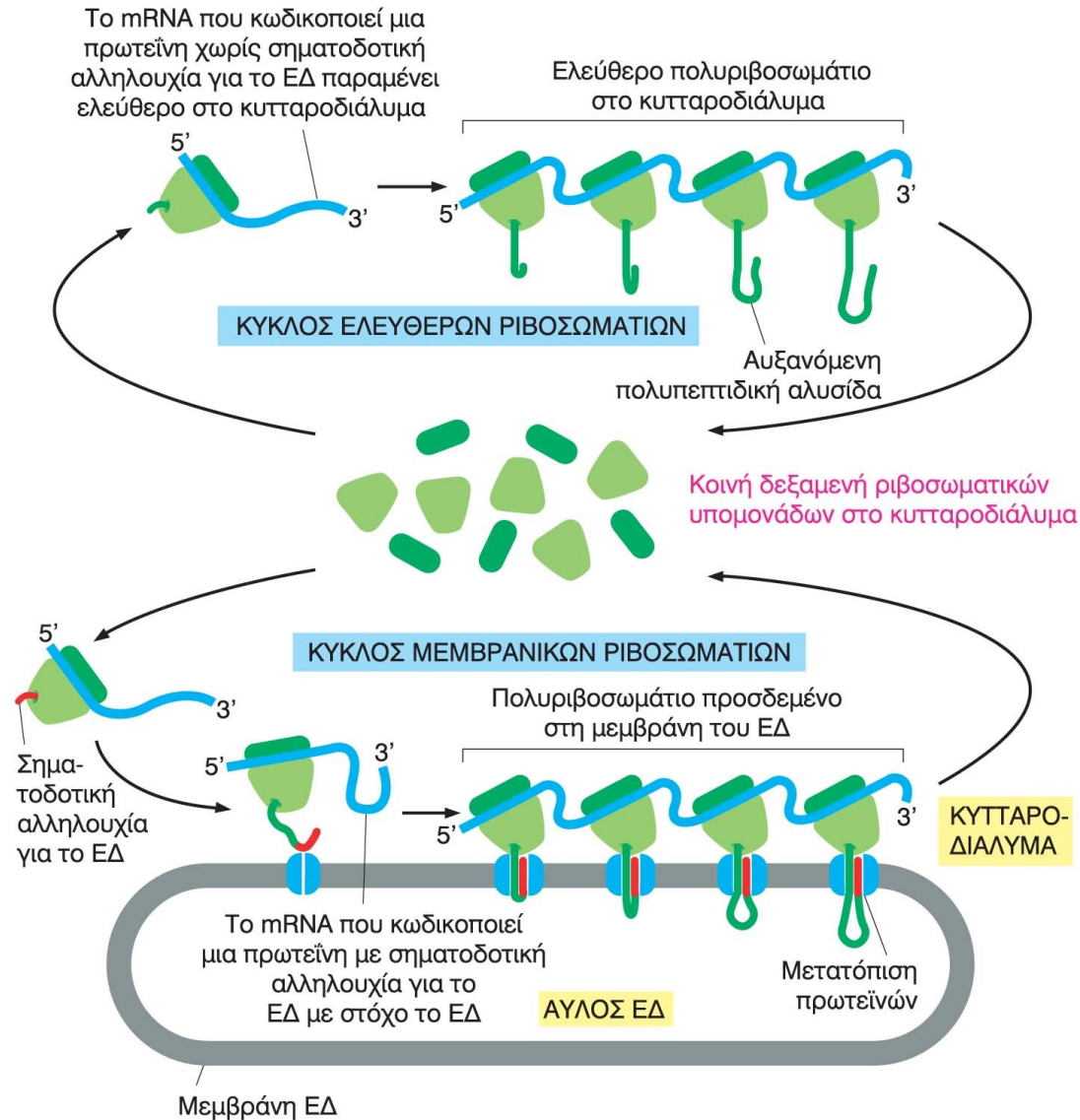
ΟΧΙ

Πως καταλήγουν στο ΕΔ ?

Από την παρουσία αλληλουχίας σήματος ΕΔ της πρωτεΐνης που συντίθεται.



# 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής



# 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

**Σήματα διαλογής** = Σηματοδοτικές αλληλουχίες

- Σήματα διαλογής (15-60 αμινοξέα)
- Απαραίτητες & επαρκείς για καθοδήγηση προς συγκεκριμένο οργανίδιο
- Συχνά εντοπίζονται στο N-τελικό άκρο

Είσοδος στο ΕΔ	+H <sub>3</sub> N-Met-Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Trp-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln-
Συγκράτηση στον αυλό του ΕΔ	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO
Είσοδος στα μιτοχόνδρια	+H <sub>3</sub> N-Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-
Είσοδος στον πυρήνα	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Είσοδος στα υπεροξεισωμάτια	-Ser-Lys-Leu-

Τα θετικά φορτισμένα αμινοξέα φαίνονται κόκκινα και τ' αρνητικά φορτισμένα μπλε. Τα σημαντικά υδρόφοβα αμινοξέα φαίνονται με πράσινο. Το <sup>+</sup>H<sub>3</sub>N υποδηλώνει το αμινοτελικό άκρο μιας πρωτεΐνης, το COO<sup>-</sup> υποδηλώνει το καρβοξυτελικό άκρο.

# 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

**Σήματα διαλογής** = Σηματοδοτικές αλληλουχίες

- Διαφορετικά σήματα διαλογής ακόμα και για τον ίδιο προορισμό
- **Οι φυσικές ιδιότητες (π.χ. υδροφοβικότητα) & η θέση των φορτισμένων αμινοξέων = πιο σημαντική για τη λειτουργία τους από την ακριβή αλληλουχία**
- Φτάνοντας στον προορισμό κόβεται το σήμα διαλογής (εξαίρεση πρωτεΐνες πυρήνα)

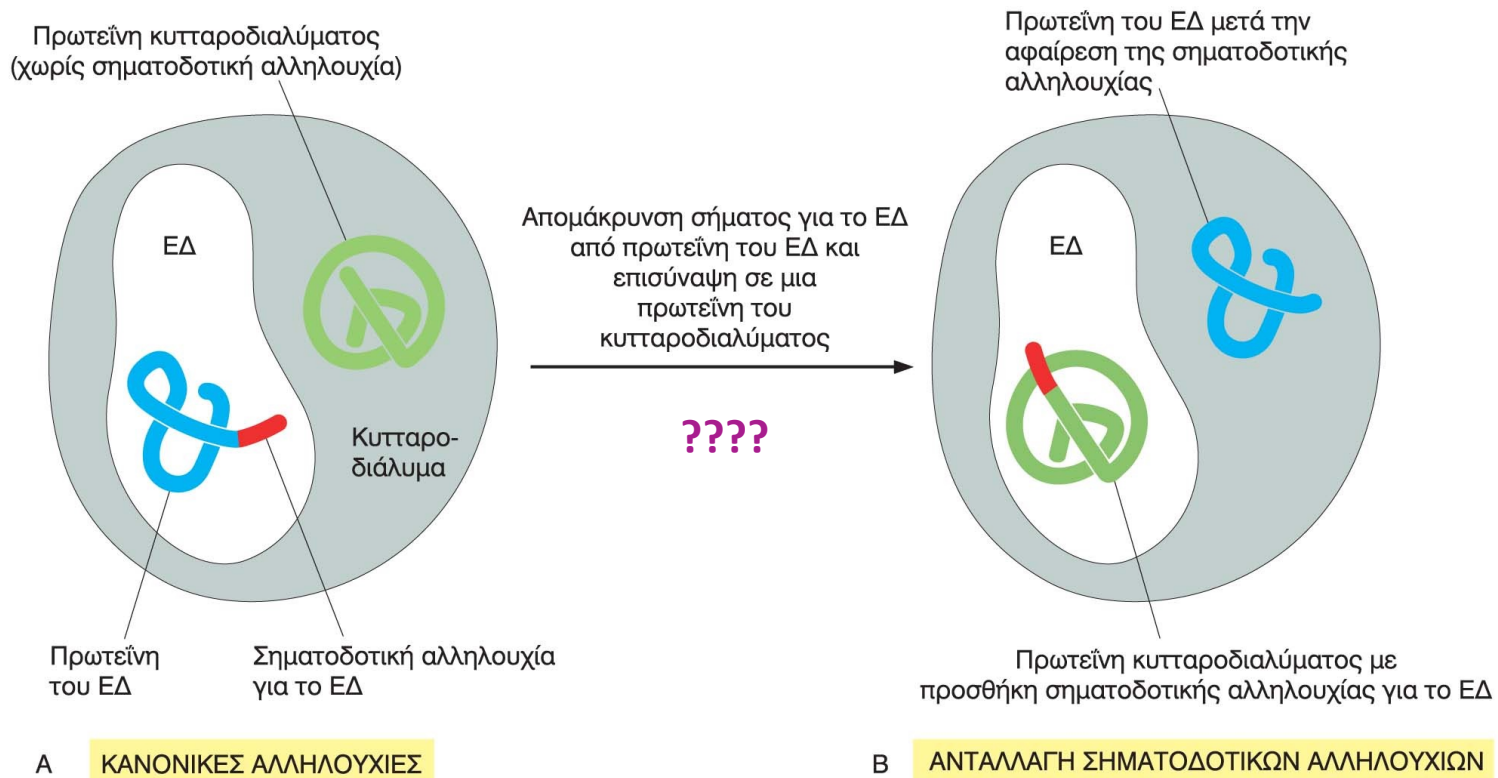
Είσοδος στο ΕΔ	$^+H_3N$ -Met-Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Trp-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln-
Συγκράτηση στον αυλό του ΕΔ	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO
Είσοδος στα μιτοχόνδρια	$^+H_3N$ -Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-
Είσοδος στον πυρήνα	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Είσοδος στα υπεροξεισωμάτια	-Ser-Lys-Leu-

Τα θετικά φορτισμένα αμινοξέα φαίνονται κόκκινα και τ' αρνητικά φορτισμένα μπλε. Τα σημαντικά υδροφοβα αμινοξέα φαίνονται με πράσινο. Το  $^+H_3N$  υποδηλώνει το αμινοτελικό άκρο μιας πρωτεΐνης. το  $COO^-$  υποδηλώνει το καρβοξυτελικό άκρο.

# 1.1 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Σήματα Διαλογής

## ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗΣ

- A) Τι πιστεύετε ότι θα συμβεί αν κόψουμε την σηματοδοτική αλληλουχία για ΕΔ από την μπλε πρωτεΐνη?
- B) Τι πιστεύετε ότι θα συμβεί αν ανταλλάξουμε τις σηματοδοτικές αλληλουχίες των δύο πρωτεϊνών (μπλε και πράσινη)?



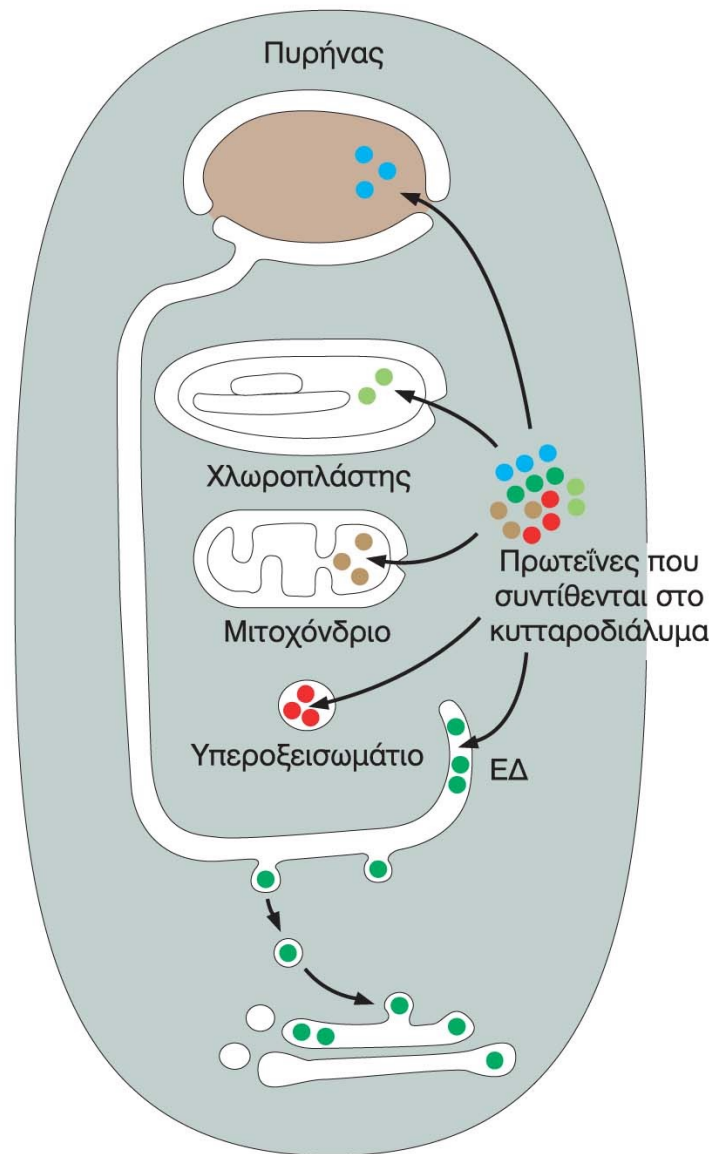
## 1.2 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μηχανισμοί Διαλογής

**ΠΡΟΒΛΗΜΑ:** ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΔΙΑ ΜΕΣΟΥ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΔΙΟΥ

Οι μεμβράνες είναι αδιαπέραστες από τα υδρόφιλα μακρομόρια

**Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτή η μεταφορά εξαρτάται από το οργανίδιο**

## 1.2 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μηχανισμοί Διαλογής



①

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΙΑΜΕΣΟΥ  
ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ

②

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΔΙΑΜΕΣΟΥ  
ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Με βοήθεια  
πρωτεϊνών  
μετατόπισης

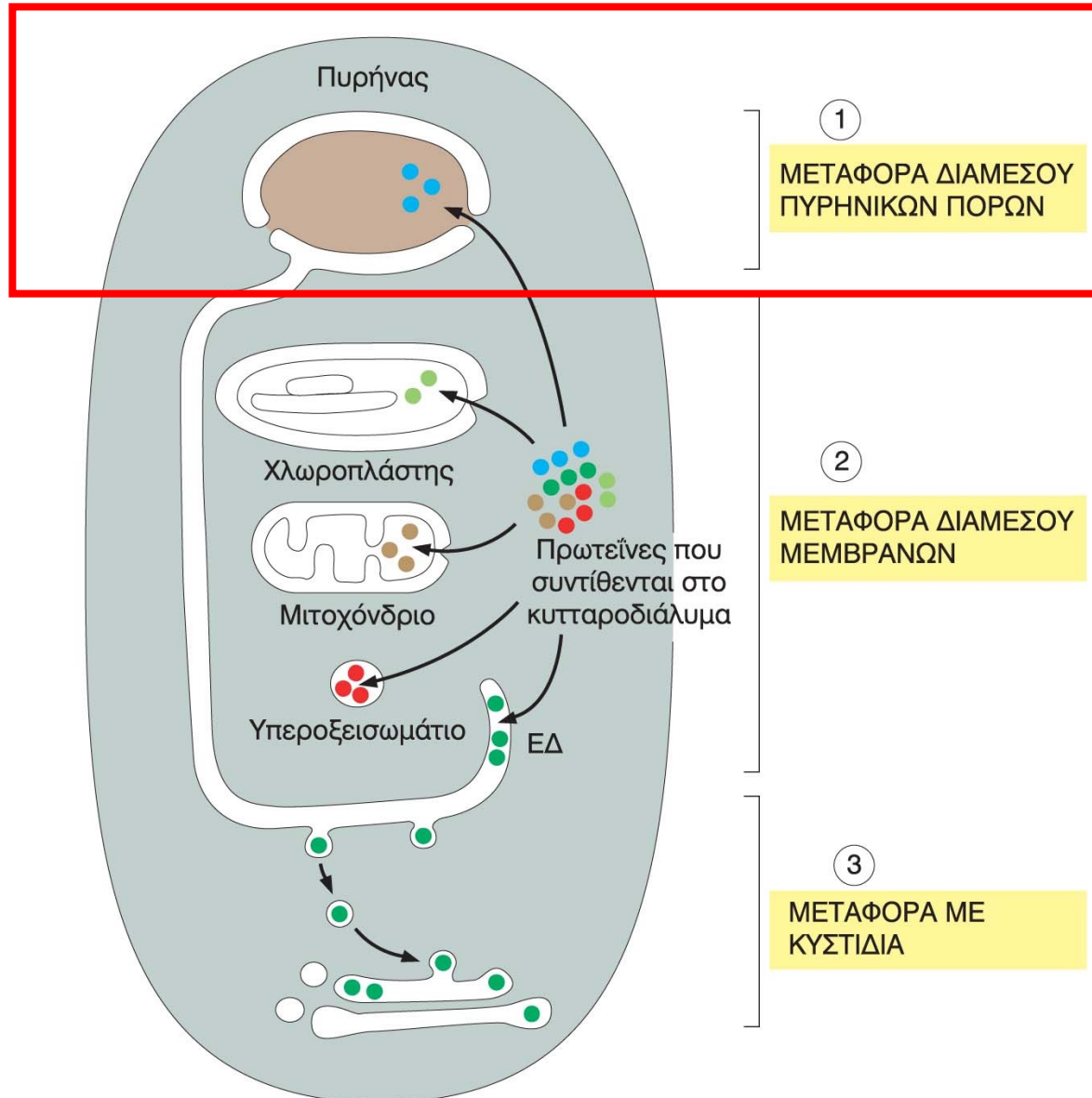
③

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΕ  
ΚΥΣΤΙΔΙΑ

- ✓ Τρεις κύριοι μηχανισμοί με τους οποίους εισάγουν πρωτεΐνες τα οργανίδια τα οποία περιβάλλονται από μεμβράνη.
- ✓ Οι πρωτεΐνες διατηρούν την διαμόρφωσή τους κατά τα στάδια μεταφοράς με τους μηχανισμούς **1** και **3**, αλλά συνήθως αποδιατάσσονται με τον μηχανισμό **2**
- ✓ Όλες αυτές οι διαδικασίες απαιτούν ενέργεια



# 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

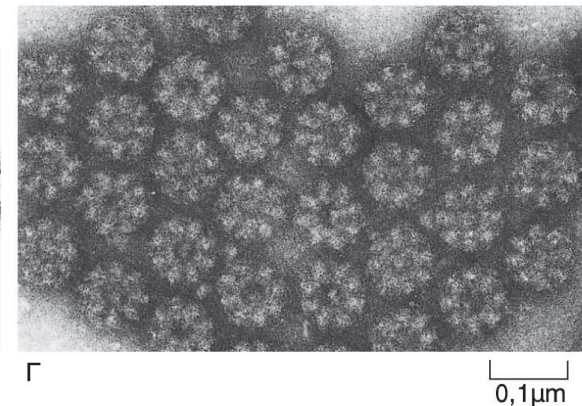
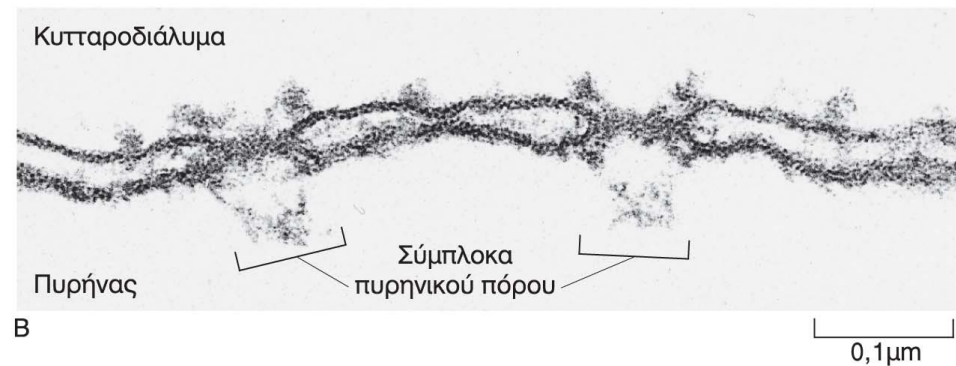
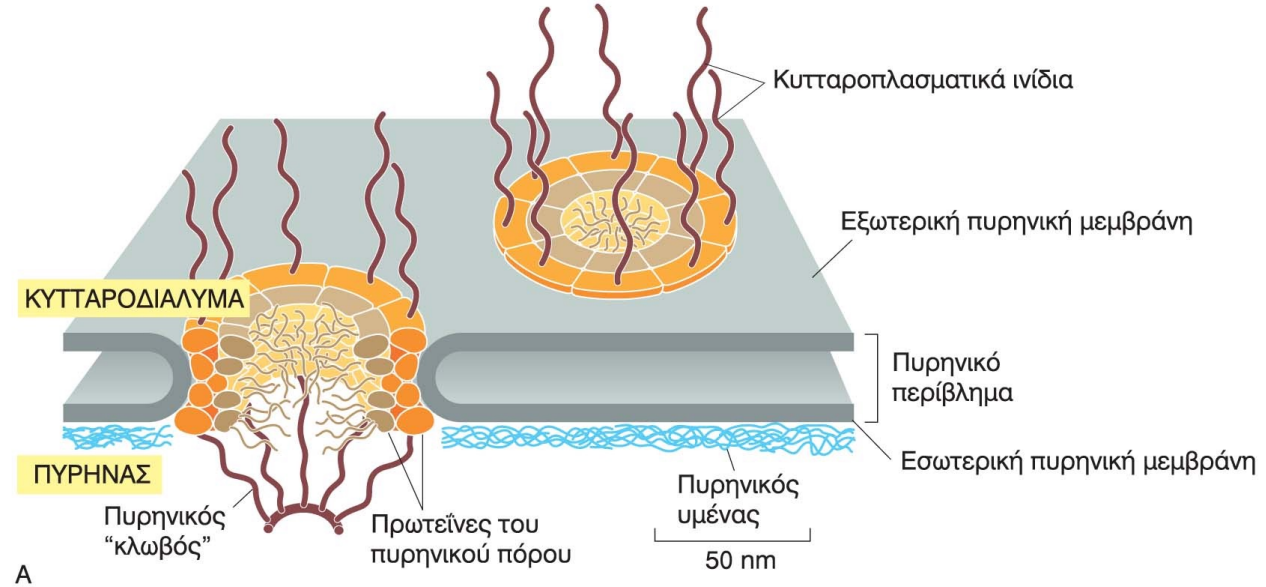


# 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

## Είσοδος / έξοδος από πυρήνα

- Πυρηνικοί πόροι – γεμάτοι από δίκτυο πρωτεϊνών που αλληλοεπιδρούν (30 διαφορετικές πρωτεΐνες)
- Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες περιέχουν εκτεταμένες περιοχές χωρίς συγκεκριμένη δομή, όπου οι πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι αποδιοργανωμένες και σχηματίζουν ένα μαλακό μπερδεμένο δίκτυο

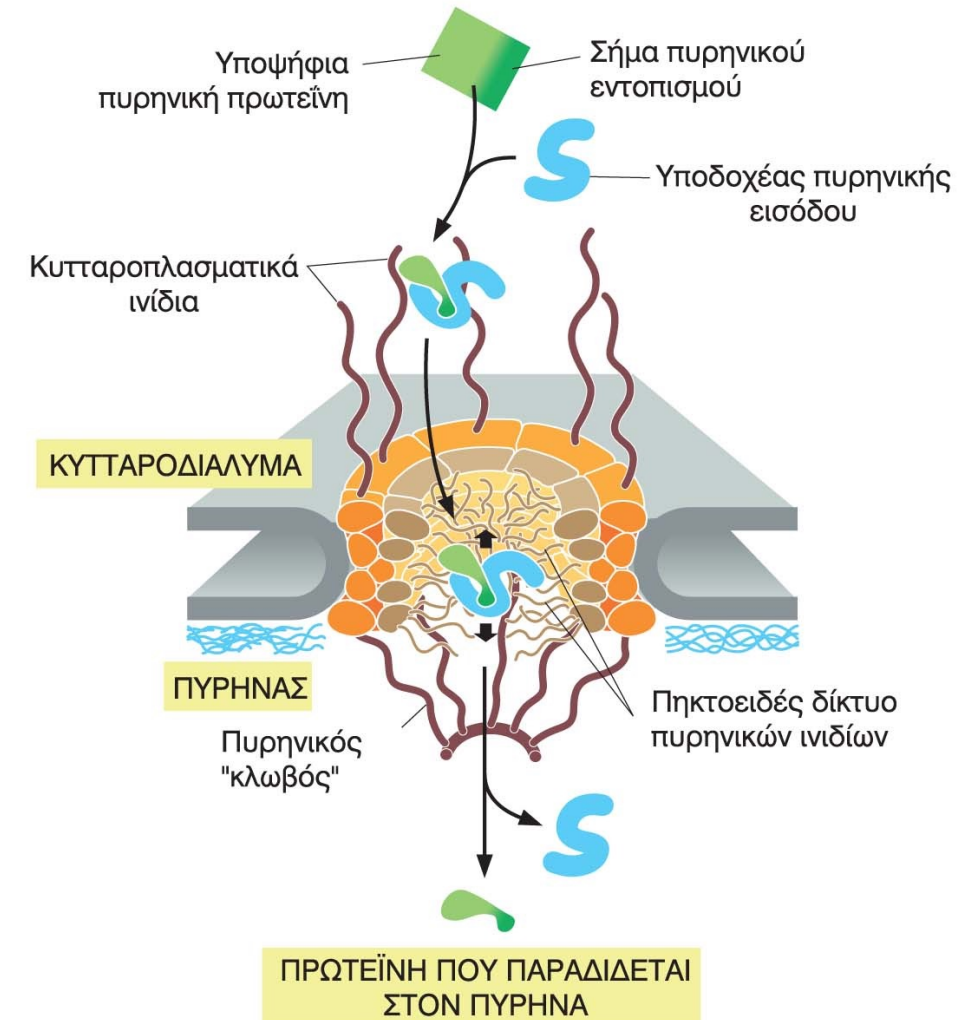
Αποτρέπει την διέλευση μεγάλων μορίων, αλλά επιτρέπει την ελεύθερη διέλευση μικρών υδατοδιαλυτών μορίων



# 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

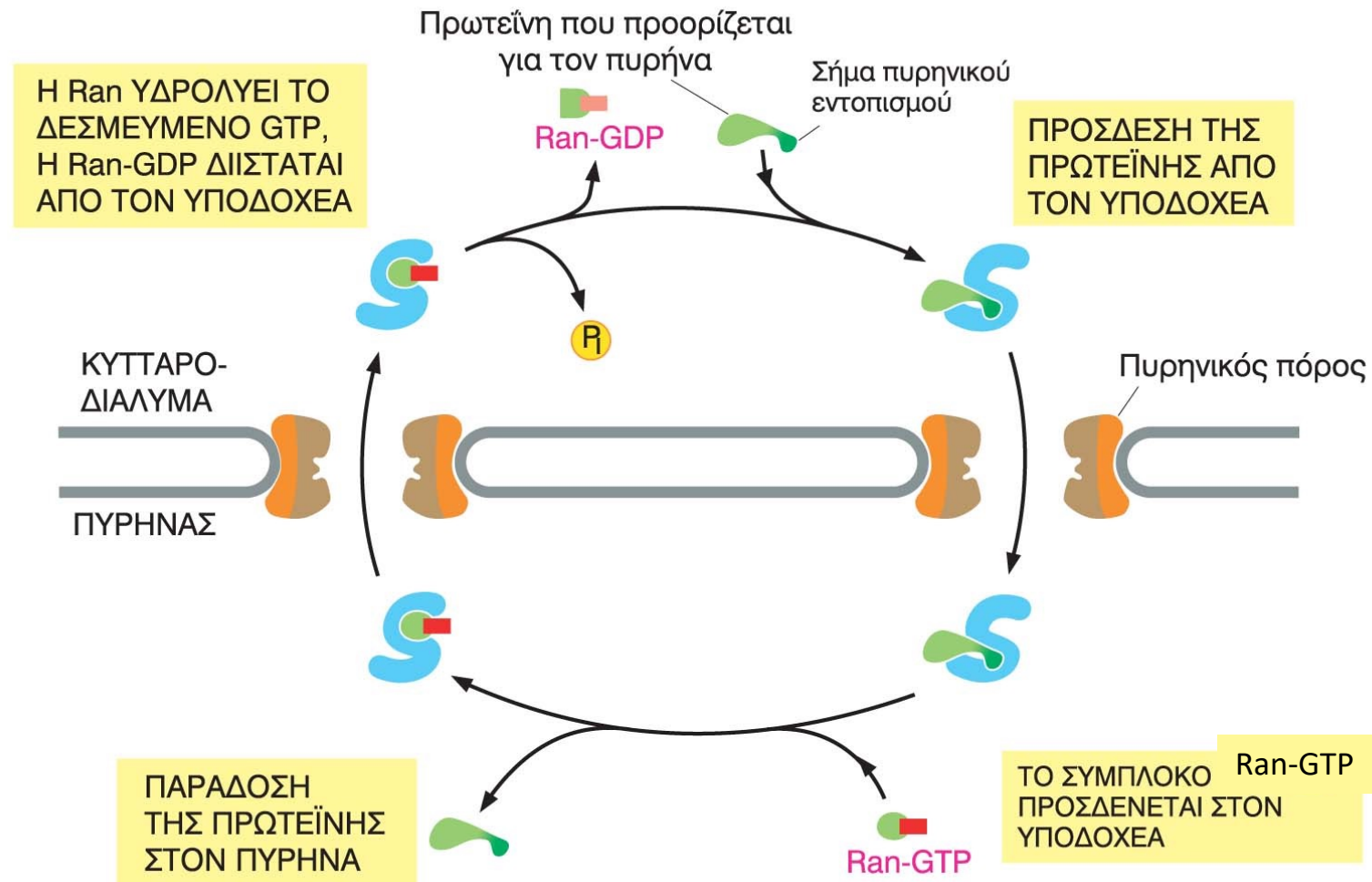
## Είσοδος / έξοδος από πυρήνα

- Πρόσδεση υποδοχέων => ανοίγουν τοπικό πέρασμα
- Είσοδος πρωτεϊνών & έξοδος mRNA
- Παρόμοια δομή των υποδοχέων εισόδου/εξόδου
- Πρωτεΐνες περνούν μόνο αν φέρουν **πυρηνικό σήμα εντοπισμού**



# 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

Η ενέργεια που απαιτείται για την πυρηνική μεταφορά προέρχεται από την υδρόλυση του GTP από την Ran GTPάση



## 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

### Σημαντικές παρατηρήσεις

- Εισέρχονται επιλεγμένα μακρομόρια
- Οι πρωτεΐνες μεταφέρονται μέσω των πυρηνικών πόρων πλήρως διπλωμένες
- Το σήμα πυρηνικού εντοπισμού 1-2 βραχείες αλληλουχίες, **πλούσιες σε θετικά φορτισμένες λυσίνες & αργινίνες**
- Το σήμα πυρηνικού εντοπισμού δεν αποκόπτεται

Οι **υποδοχείς εξαγωγής** από τον πυρήνα λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο, κατευθύνοντας την μετακίνηση πρωτεϊνών και RNA από τον πυρήνα στο κυτταροδιάλυμα

Αναγνωρίζουν **πυρηνικά σήματα εξόδου** τα οποία διαφέρουν από τα σήματα **εισόδου**

## 1.3 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων

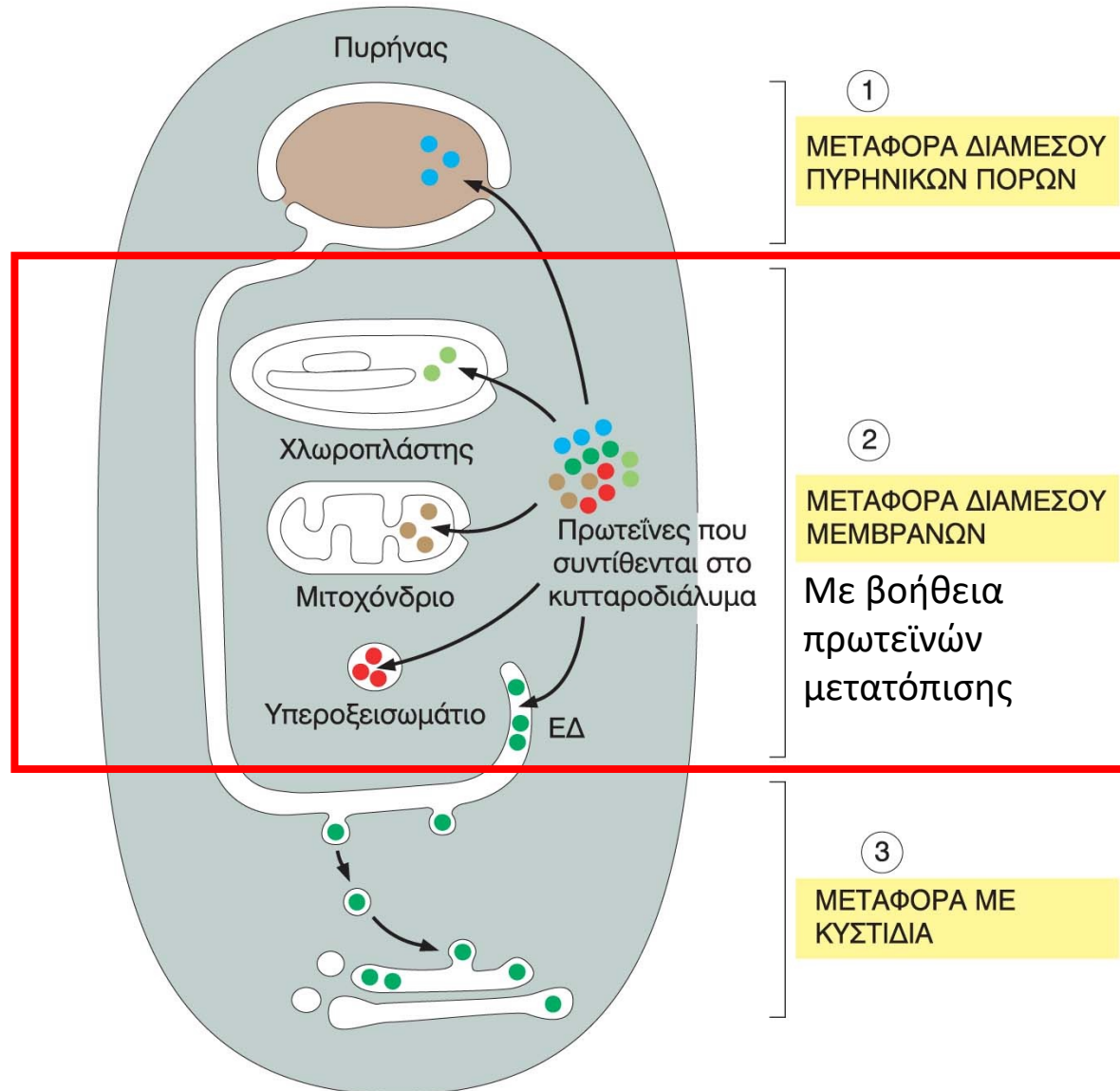
### Ερώτηση κατανόησης

Με ποιόν μηχανισμό γίνεται η είσοδος πρωτεϊνών στον πυρήνα?

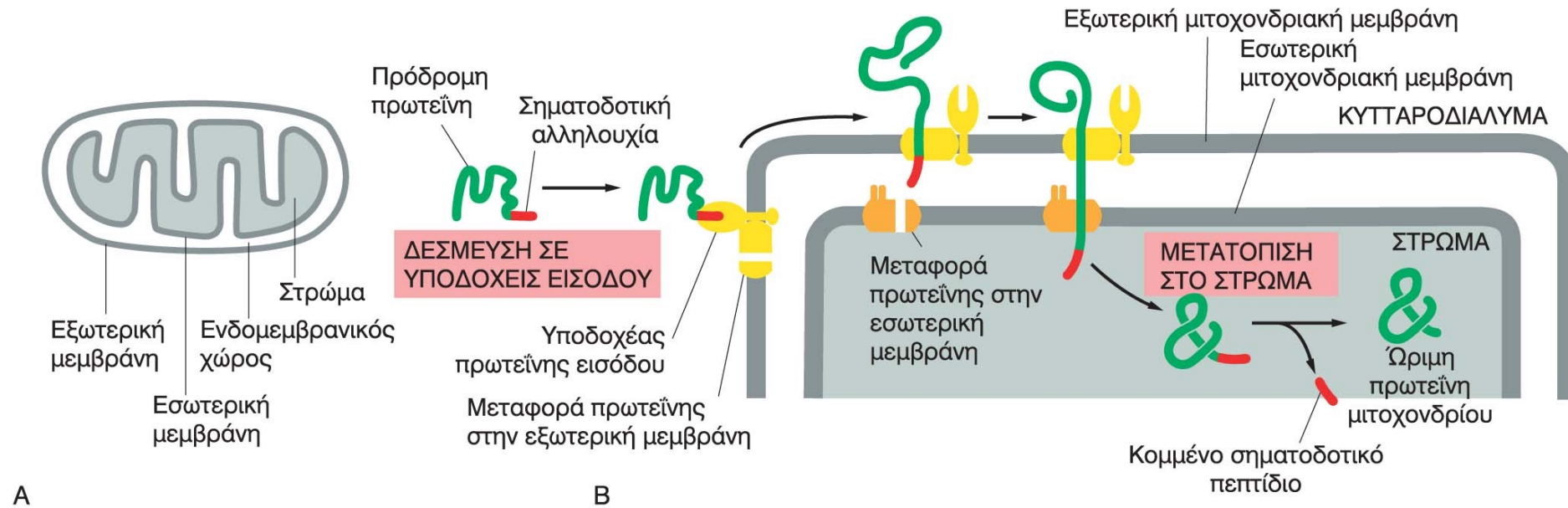
Λέξεις κλειδιά:

- α) Πυρηνικοί πόροι
- β) Πρωτεΐνη με σήμα πυρηνικού εντοπισμού
- γ) Υποδοχέας πυρηνικής μεταφοράς
- δ) Ενέργεια: Ran GTPase

# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μembrανών



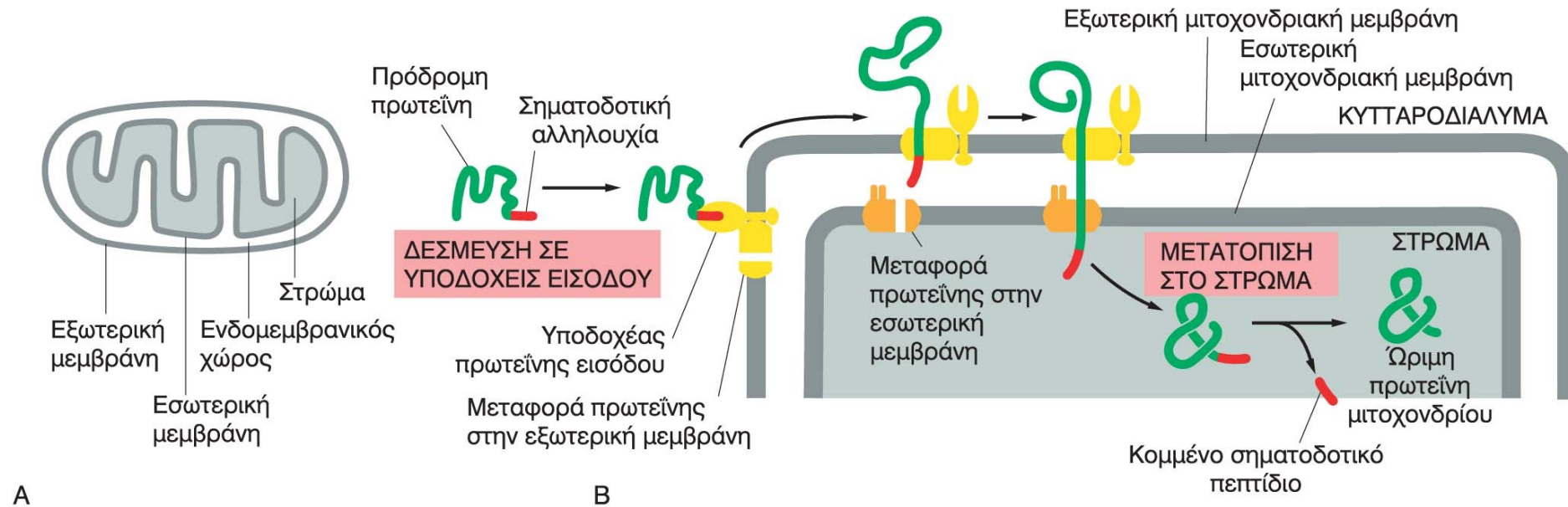
# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή στα Μιτοχόνδρια



- Σηματοδοτική αλληλουχία στο αμινοτελικό άκρο.
- Είσοδος από συγκεκριμένες θέσεις που η εξωτερική & εσωτερική μεμβράνη εφάπτονται.
- Κατά την μετατόπιση στα μιτοχόνδρια οι πρωτεΐνες **αποδιατάσσονται**.



# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή στα Μιτοχόνδρια



- Η αλληλουχία μιτοχονδριακού εντοπισμού **αποκόπτεται**.
- **Πρωτεΐνες συνοδοί** (chaperone proteins) εντός μιτοχονδρίου “τραβούν” την πρωτεΐνη στο εσωτερικό & βοηθούν στην επαναδιάταξη της.

## 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή από το κυτταρόπλασμα στα υπεροξεισωμάτια

### Εισαγωγή από το κυτταρόπλασμα στα υπεροξεισωμάτια

- Σήμα πρωτεϊνικού εντοπισμού για υπεροξεισωμάτια = αλληλουχία 3 αμινοξέων
- Αναγνώριση από πρωτεΐνες - υποδοχείς κυτταροπλάσματος που συνοδεύουν ως τα υπεροξεισωμάτια
- Πρωτεΐνες μετατόπισης στα υπεροξεισωμάτια βοηθούν με τη μεταφορά
- Οι πρωτεΐνες δεν ξεδιπλώνονται

## 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή από το ΕΔ στα υπεροξεισωμάτια

### Εισαγωγή από το ΕΔ στα υπεροξεισωμάτια

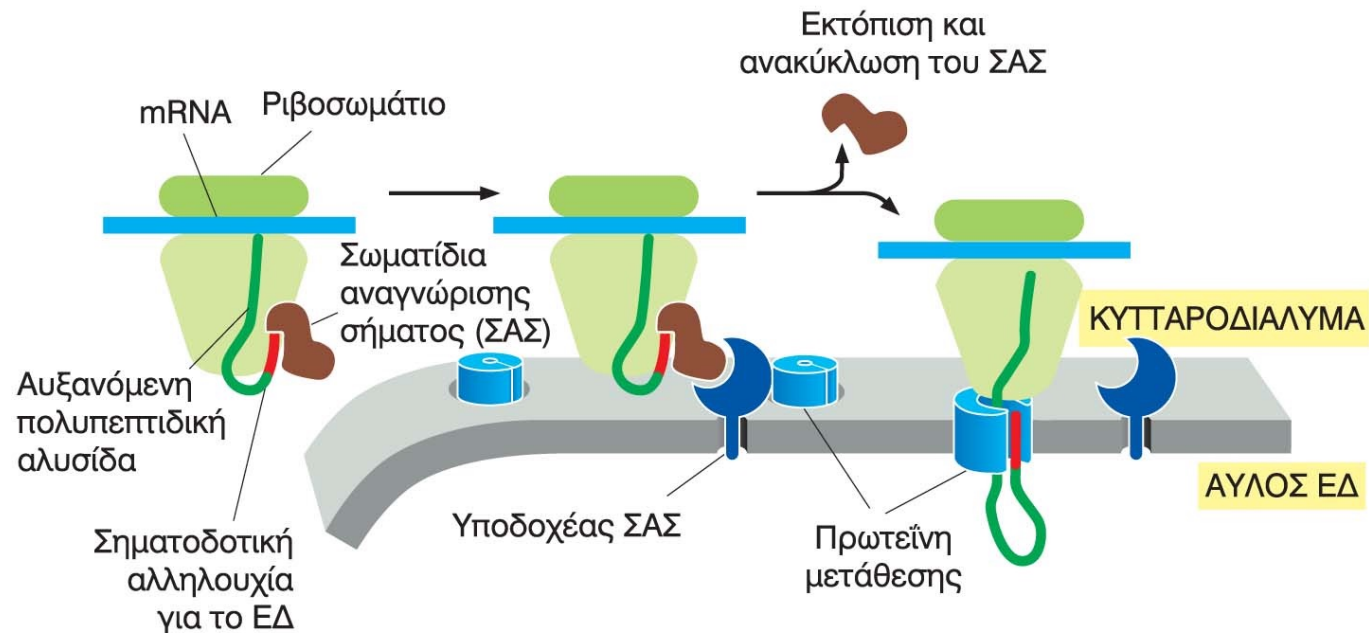
- Λίγες μεμβρανικές πρωτεΐνες προέρχονται από ΕΔ μέσω κυστιδίων
- Κυστίδια
  - Είτε συντήκονται με προϋπάρχοντα υπεροξεισωμάτια
  - Είτε εισάγουν πρωτεΐνες των υπεροξεισωματίων από κυτταρόπλασμα -> αναπτύσσονται σε νέα ώριμα υπεροξεισωμάτια

## 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή στο ΕΔ

- Είσοδος πρωτεϊνών που προορίζονται για ΕΔ ή άλλα οργανίδια (π.χ. Golgi, λυσοσώματα, ενδοσώματα, κυτταρική μεμβράνη) ή εξωκυττάριο χώρο
- Είσοδος σε μεμβράνη (διαμεμβρανικές) ή αυλό (υδατοδιαλυτές) του ΕΔ
- Φέρουν σηματοδοτική αλληλουχία για το ΕΔ
- **ΔΕΝ** θα επιστρέψουν στο κυτταρόπλασμα
- Αρχίζουν να διαπερνούν μεμβράνη ΕΔ **PIIN** ολοκληρωθεί η σύνθεση τους

# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή στο ΕΔ

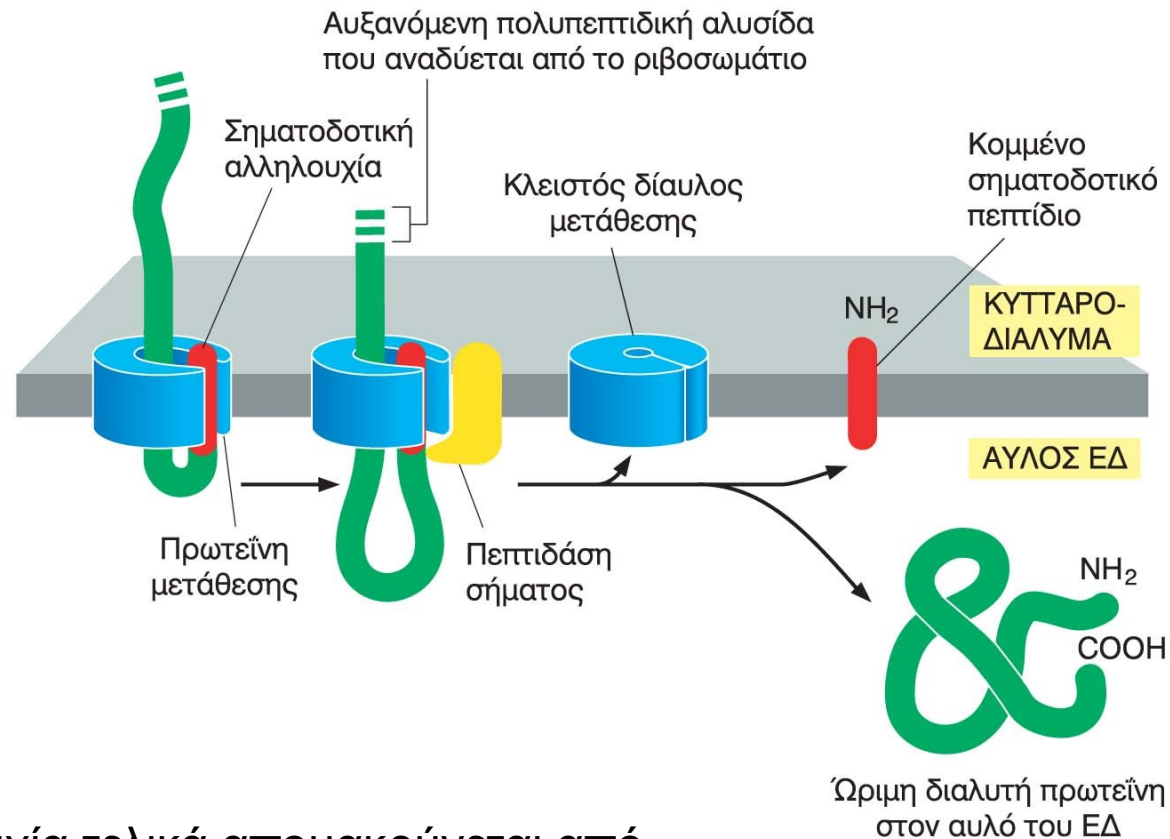
## Καθοδήγηση Ριβοσωματίου στο ΕΔ



- Η σηματοδοτική αλληλουχία:
- πρόσδεση σε ΣΑΣ
- ανοίγει διάυλο μετατόπισης και παραμένει προσδεσμένη εκεί όσο η υπόλοιπη πρωτεΐνη εισέρχεται στον αυλό ΕΔ

# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μembrανών - Εισαγωγή στο ΕΔ

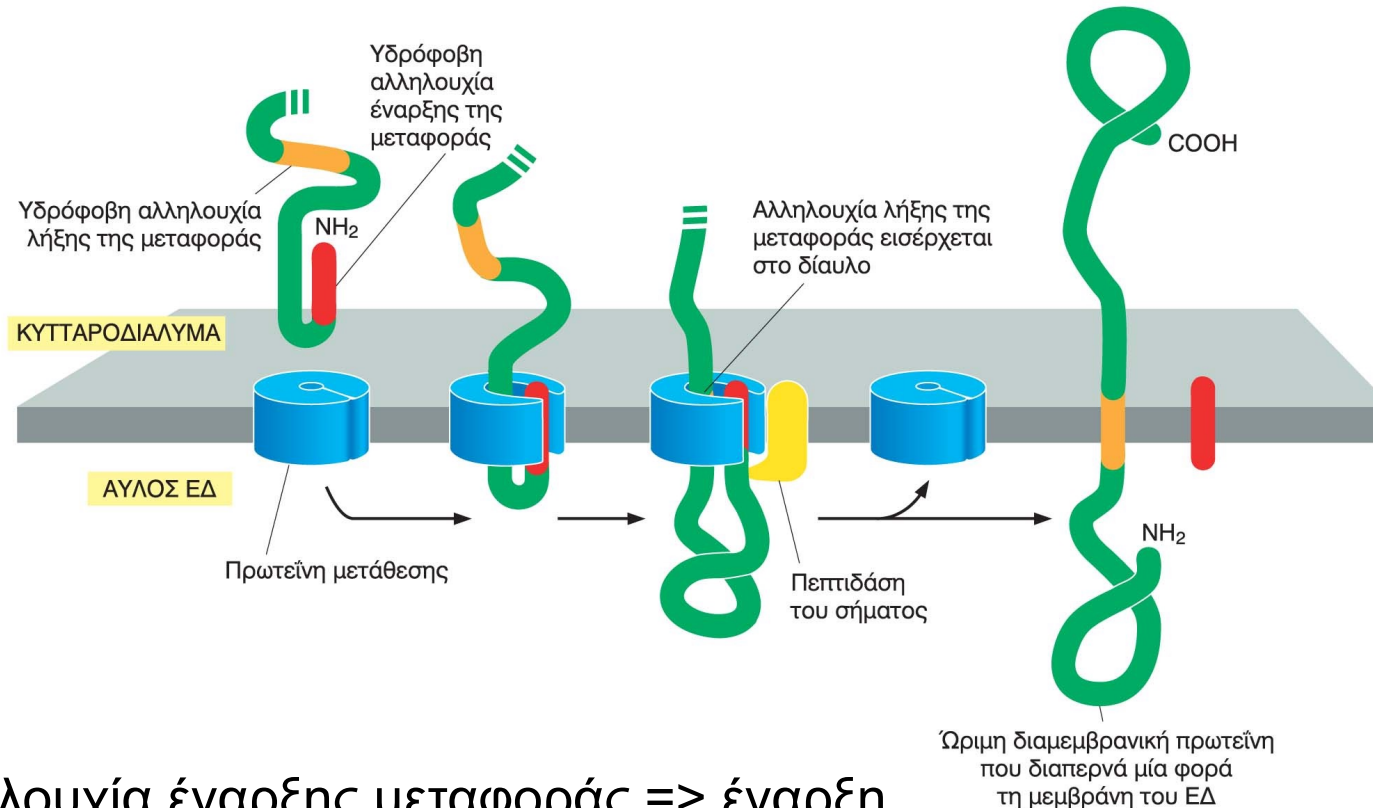
Οι διαλυτές πρωτεΐνες απελευθερώνονται στον αυλό του ΕΔ



- Η σηματοδοτική αλληλουχία τελικά απομακρύνεται από τη διαμεμβρανική πεπτιδάση & αποδομείται σε αμινοξέα

# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μεμβρανών - Εισαγωγή στο ΕΔ

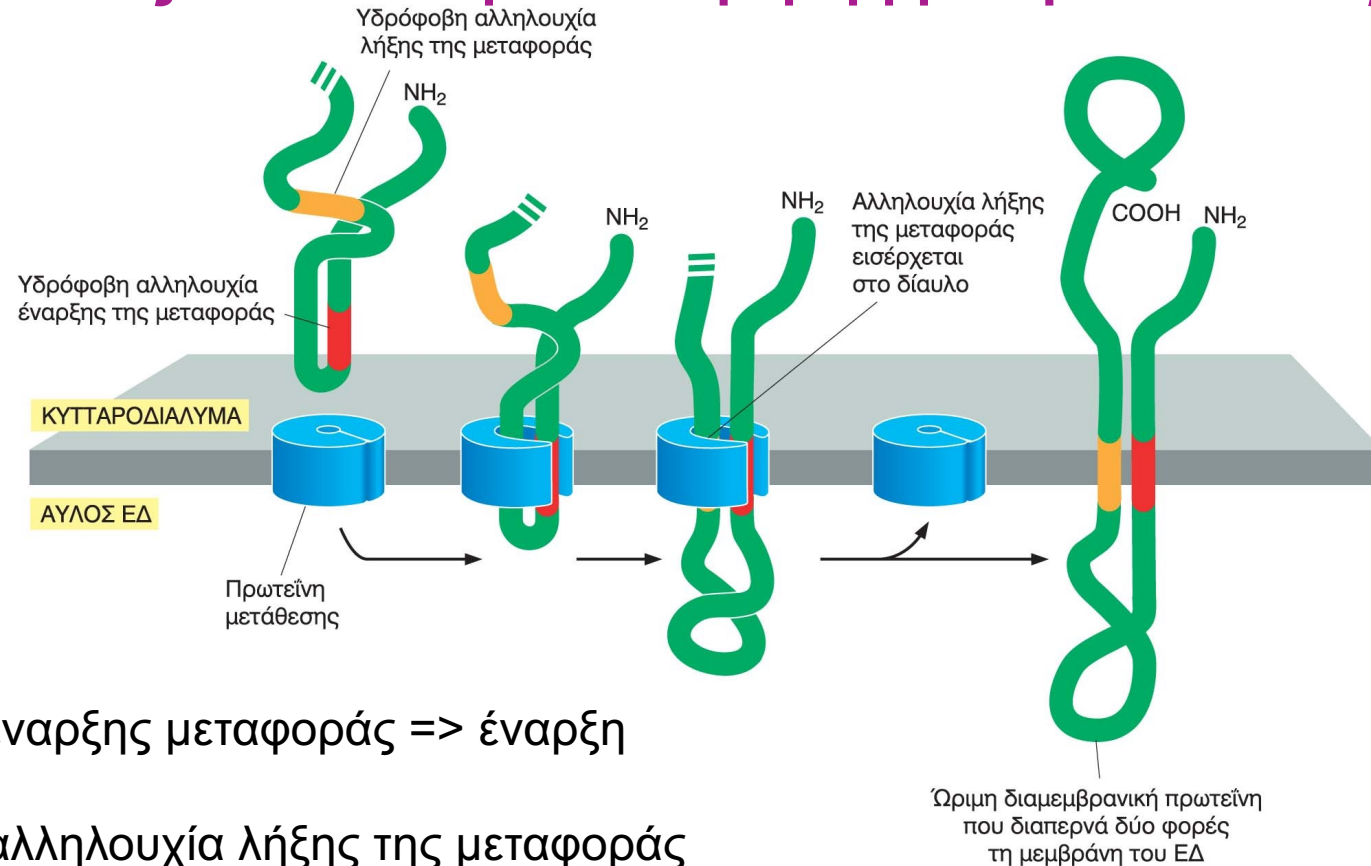
Οι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες διατηρούνται στη λιπιδική διπλοστιβάδα του ΕΔ



- Αμινοτελική αλληλουχία έναρξης μεταφοράς => έναρξη μετατόπισης
- Διακοπή μετατόπισης με αλληλουχία λήξης της μεταφοράς
- Αποκόπτεται η αμινοτελική σηματοδοτική αλληλουχία

# 1.4 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά Διαμέσου Μembrανών - Εισαγωγή στο ΕΔ

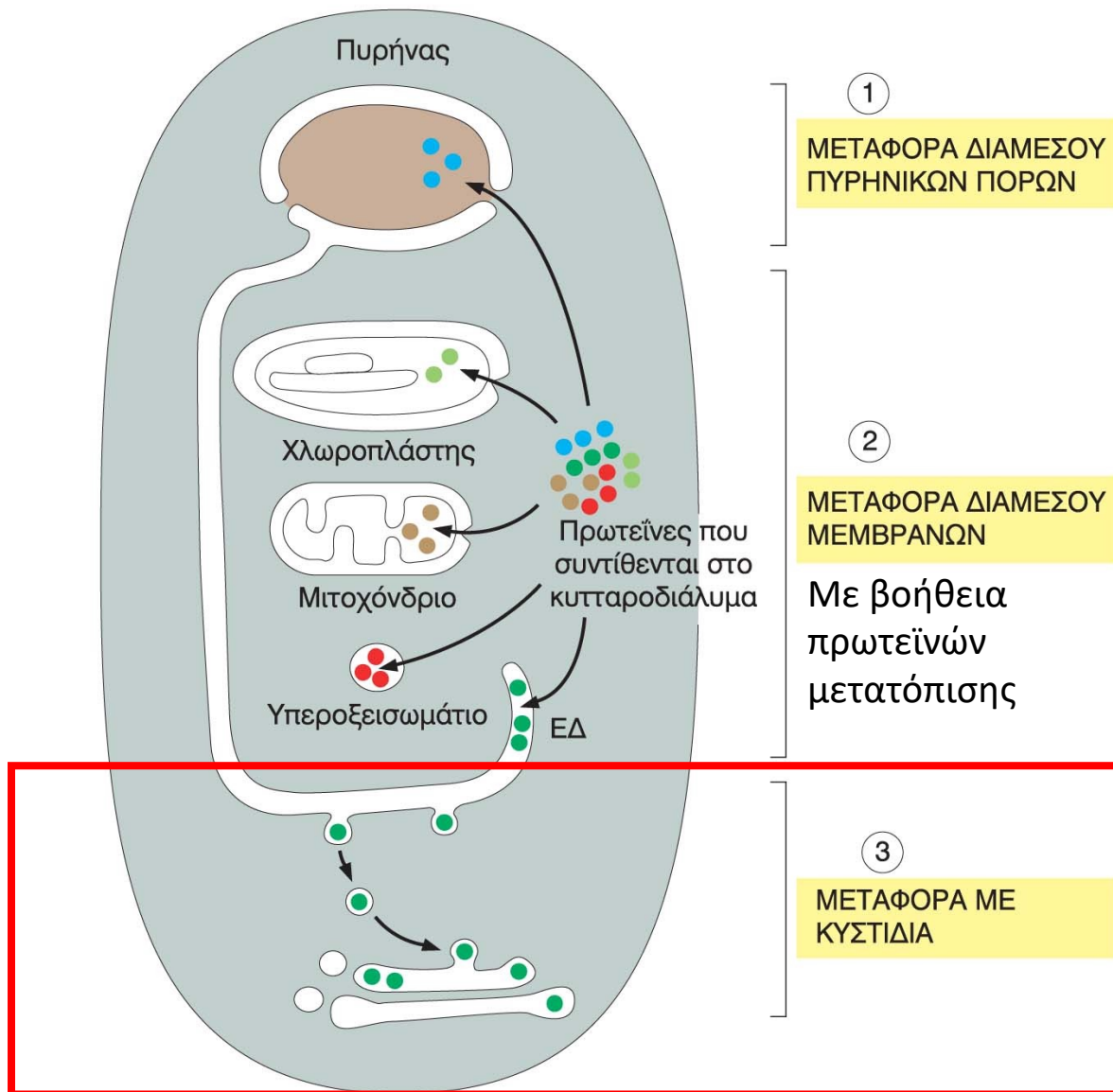
## Διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που διαπερνούν την μεμβράνη πολλαπλές φορές



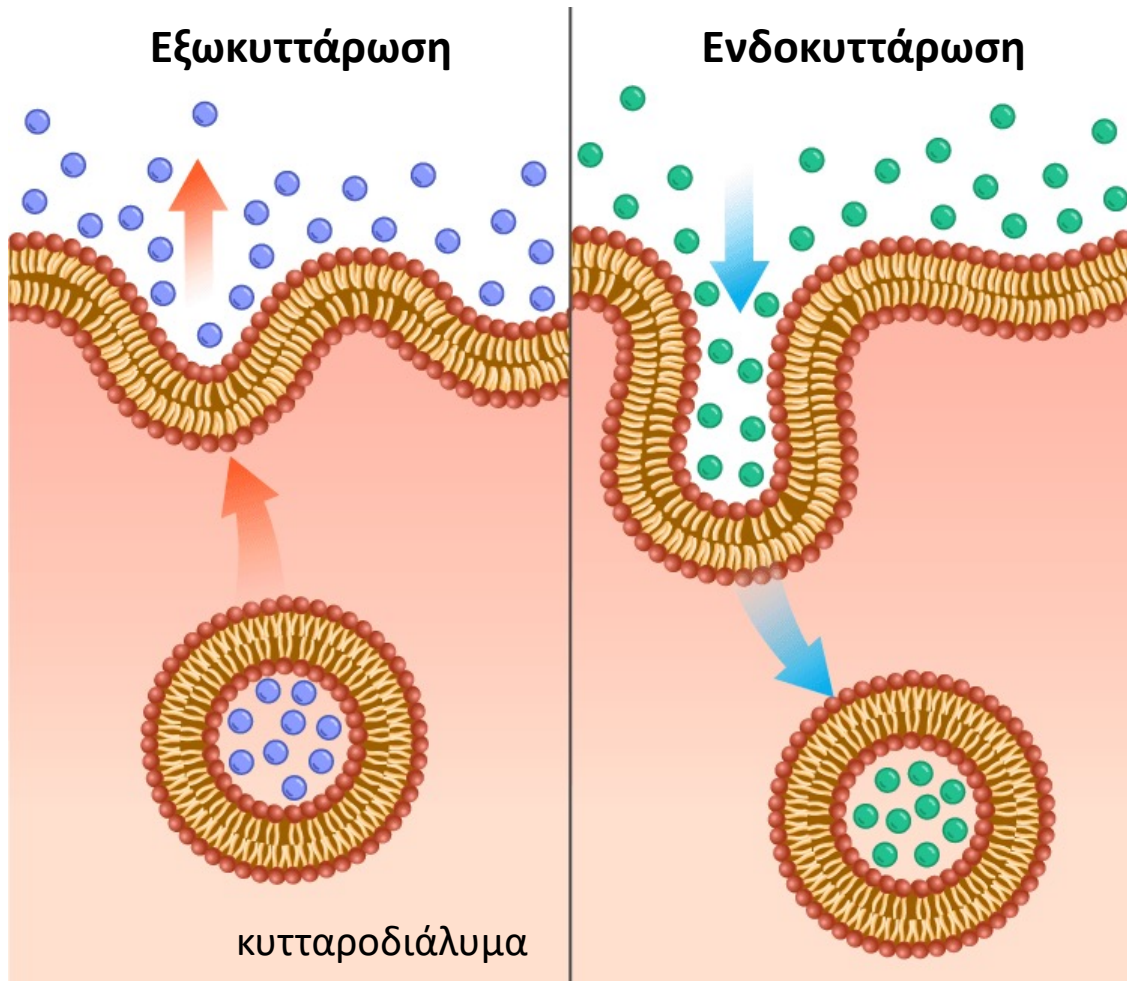
- Εσωτερική αλληλουχία έναρξης μεταφοράς => έναρξη μετατόπισης
- Διακοπή μετατόπισης με αλληλουχία λήξης της μεταφοράς
- Καμία αλληλουχία δεν αποκόπτεται (2 υδροφοβες α-έλικες μέσα στη λιπιδική διπλοστιβάδα)
- Πρωτεΐνη αγκυροβολημένη σε μεμβράνη με **συγκεκριμένο προσανατολισμό**



# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια



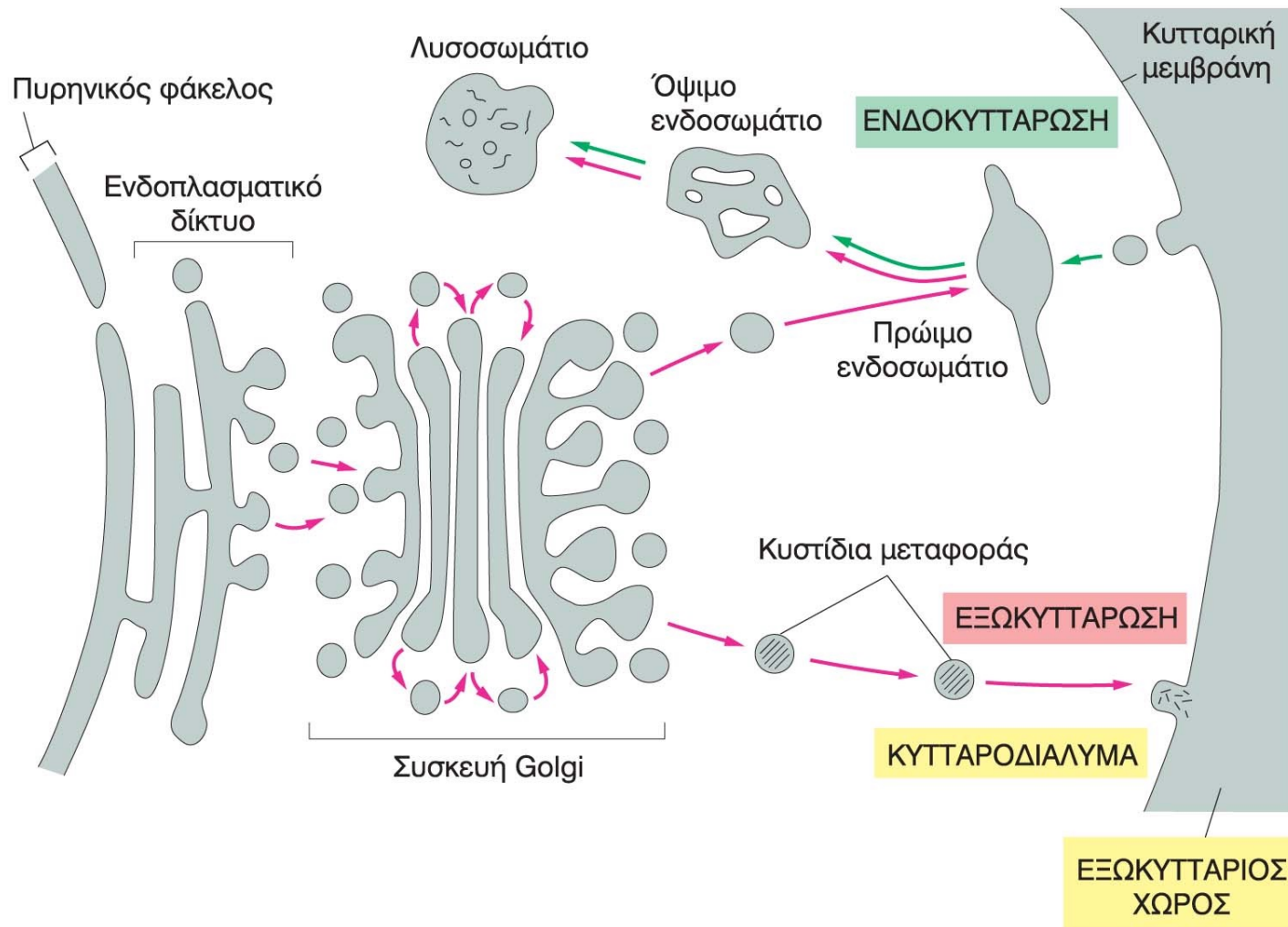
## 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια



@ CK12 Foundation

- Η μεταφορά από το ΕΔ προς τη συσκευή Golgi και από εκεί προς άλλα διαμερίσματα επιτυγχάνεται με την συνεχή **εκβλάστηση και σύντηξη κυστιδίων μεταφοράς (transport vehicles)**
- Οι διαδρομές μεταφοράς που ακολουθούνται από τα κυστίδια μεταφοράς:
  1. **Εξωκυττάρωση:** Προς τα έξω: από το ΕΔ προς την κυτταρική μεμβράνη, επιτρέποντας την έκκριση πρωτεϊνών
  2. **Ενδοκυττάρωση:** προς τα μέσα, από την κυτταρική μεμβράνη στα λυσοσωμάτια, επιτρέποντας την είσοδο εξωκυττάρων μορίων

# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια μεταξύ διαμερισμάτων



- Κυστίδια μεταφοράς που αποκόπτονται από μια μεμβράνη και συντήκονται με μια άλλη μεταφέρουν διαλυτές πρωτεΐνες και μεμβρανικά στοιχεία μεταξύ των κυτταρικών διαμερισμάτων και της κυτταρικής μεμβράνης

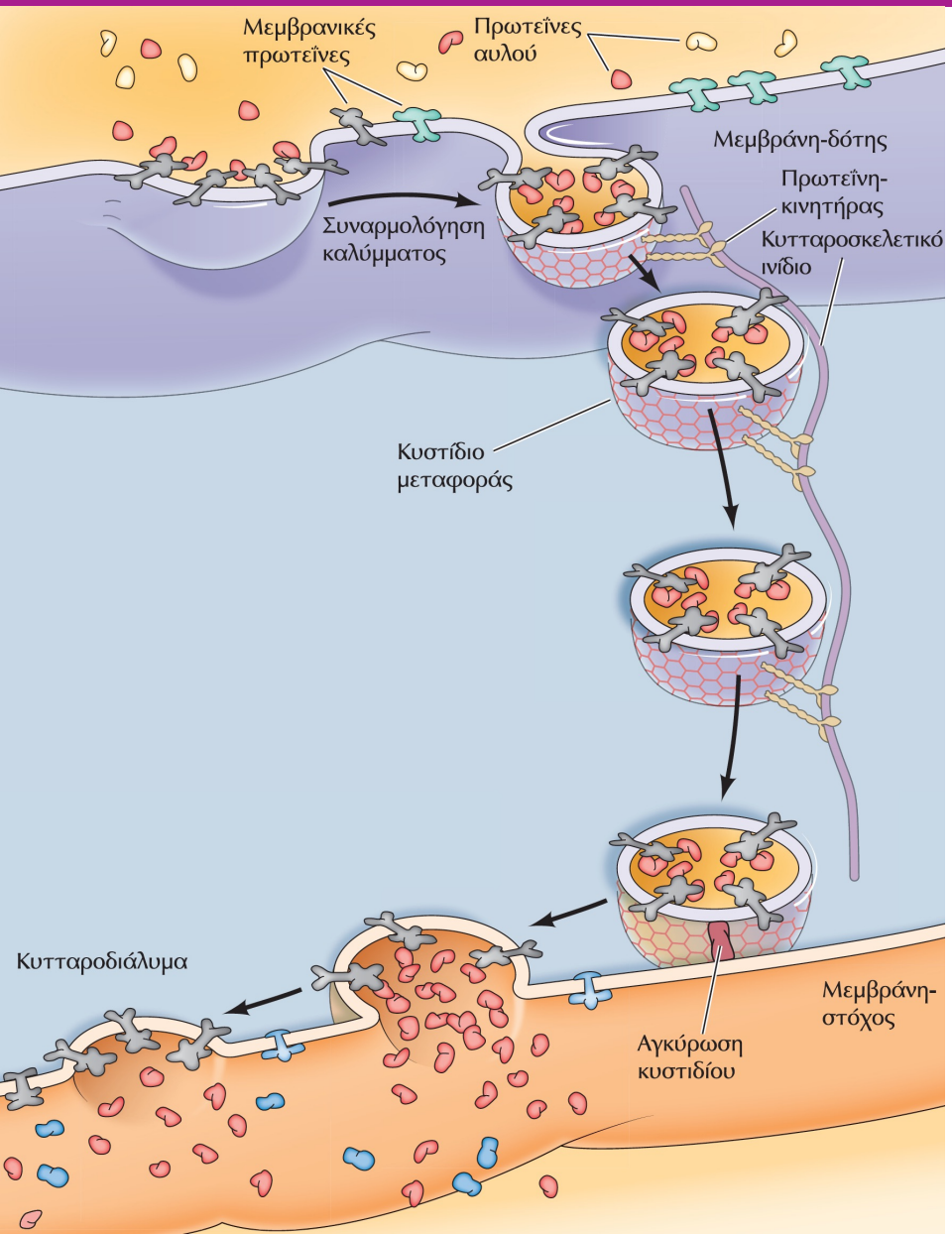
Για να επιτελεί σωστά την λειτουργία του κάθε κυστίδιο μεταφοράς πρέπει να πάρει μαζί του μόνο τις πρωτεΐνες που είναι κατάλληλες για τον προορισμό του και να συντηχθεί μόνο με την κατάλληλη μεμβράνη-στόχο

**Πως όμως επιτυγχάνεται αυτό?**

Κάθε οργανίδιο πρέπει να διατηρεί τη δική του διακριτή ταυτότητα: την δική του δηλαδή πρωτεϊνική και λιπιδική σύσταση.

Όλα αυτά τα συμβάντα αναγνώρισης εξαρτώνται από **πρωτεΐνες οι οποίες είναι συνδεδεμένες με τη μεμβράνη του κυστιδίου μεταφοράς**

## 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια



### Γενικές αρχές για εκβλάστηση και σύντηξη κυστιδίων

- Μεμβρανικές & διαλυτές πρωτεΐνες του ΕΔ μαζί με τους υποδοχείς τους **συσσωρεύονται** σε επιλεγμένες περιοχές της μεμβράνης δότη.
- **Συναρμολόγηση καλύμματος** από πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος.
- **Εκβλάστηση** κυστιδίου μεταφοράς.
- **Αποσυναρμολόγηση καλύμματος** κατά την μεταφορά.
- Πρόσδεση σε μεμβράνη στόχο & **σύντηξη**.

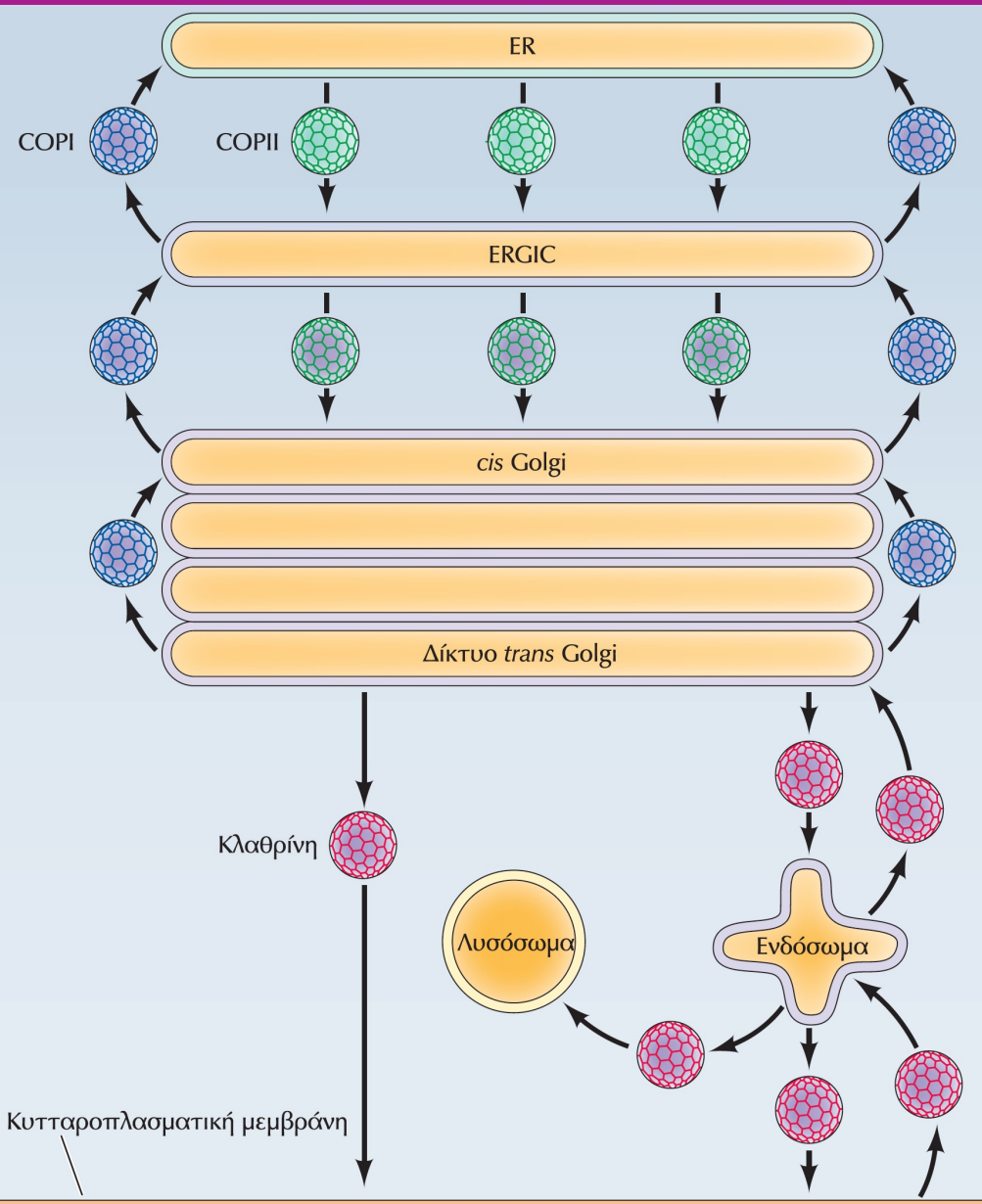
# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια

Διαφορετικά είδη κυστιδίων σε διαφορετικά μονοπάτια της κυστιδικής μεταφοράς



Είδος καλυμμένου κυστιδίου	Πρωτεΐνες κάλυψης	Προέλευση	Προορισμός
Κυστίδιο κλαθρίνης	Κλαθρίνη και ανταπτίνη 1	Συσκευή Golgi	Λυσοσωμάτιο (μέσω ενδοσωματίων)
Κυστίδιο κλαθρίνης	Κλαθρίνη και ανταπτίνη 2	Κυτταρική μεμβράνη	Ενδοσώματα
Κυστίδιο COP	Πρωτεΐνες COP	II. ΕΔ I. Δεξαμενή Golgi Συσκευή Golgi	Συσκευή Golgi Δεξαμενή Golgi ΕΔ

# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια



## Διαφορετικά είδη κυστιδίων σε διαφορετικά μονοπάτια της κυστιδικής μεταφοράς

Κυστίδια που εκβλασταίνουν από μεμβράνες περιβάλλονται από πρωτεϊνικό κάλυμμα= καλυμμένα κυστίδια (coated vesicles)

### Οικογένειες πρωτεϊνικών καλυμμάτων

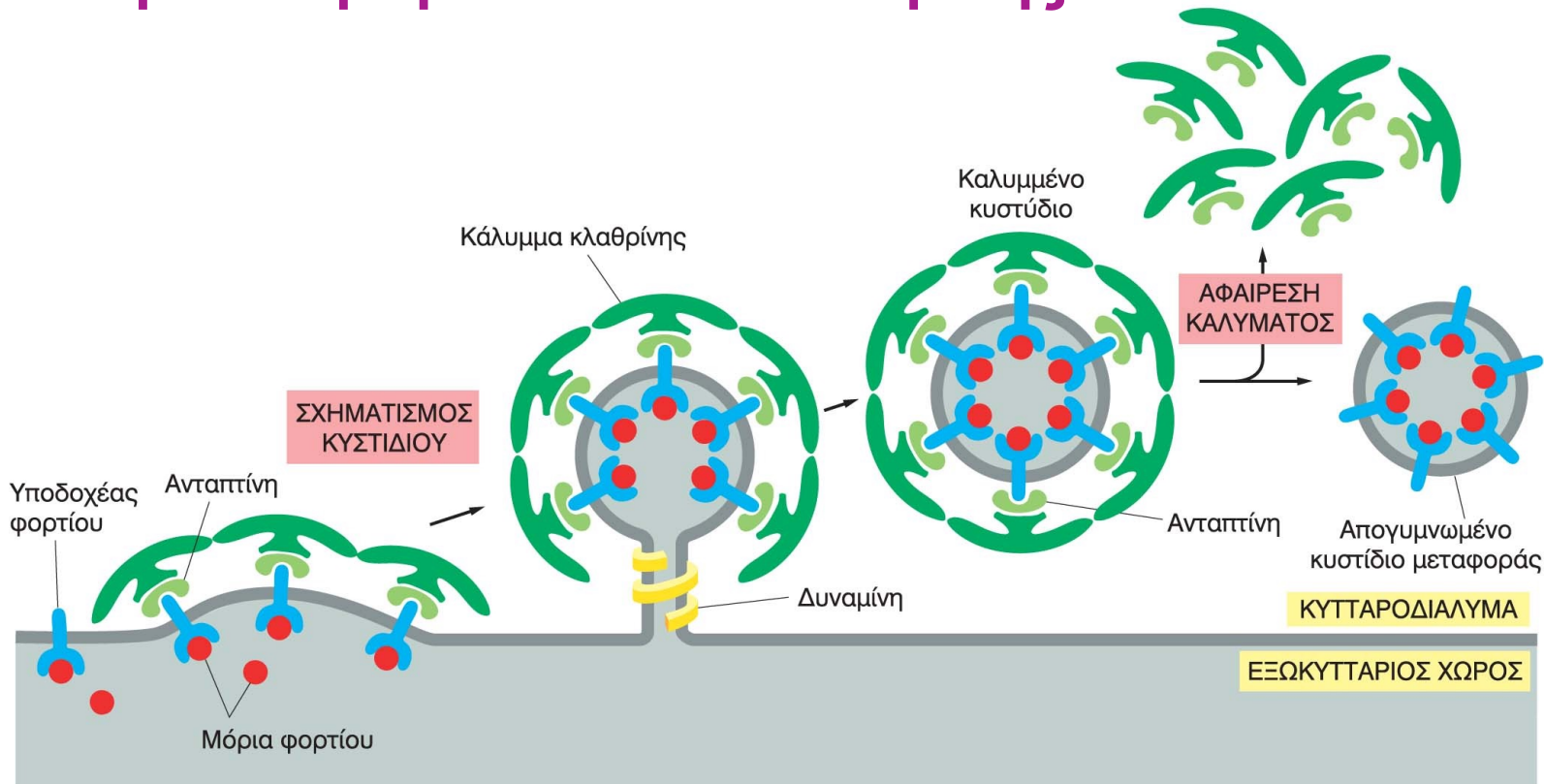
**Κλαθρίνης:** Μεταφέρουν πρωτεΐνες από το trans Golgi στα λυσοσώματα, ενδοσώματα & κυτταρική μεμβράνη

**COP I:** Από ενδιάμεσο διαμέρισμα ΕΔ-Golgi στο ΕΔ, από ενδιάμεσο διαμέρισμα ΕΔ-Golgi στο Golgi & μεταξύ διαμερισμάτων Golgi

**COP II:** Από το ΕΔ στο ενδιάμεσο διαμέρισμα ΕΔ-Golgi & από εκεί στο Golgi

# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια

## Εκβλάστηση κυστιδίων κλαθρίνης



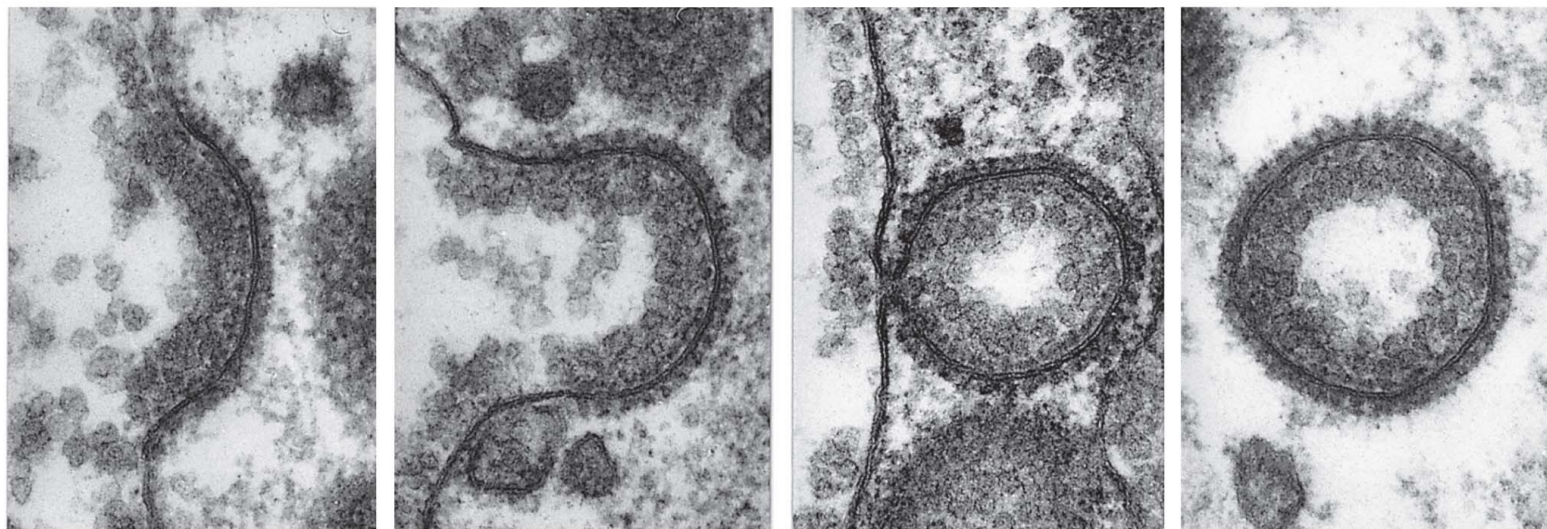
Essential Cell Biology, Fifth Edition  
Copyright © 2019 W. W. Norton & Company

- **Δικτυωτό από κλαθρίνες** στην πλευρά κυτταροδιαλύματος
- **Ανταπτίνες** προσδένουν το κάλυμμα στη μεμβράνη κυστιδίου & συμμετέχουν στην επιλογή μορίων προς μεταφορά, δεσμεύοντας του αντίστοιχους **υποδοχείς φορτίου** οι οποίοι αναγνωρίζουν τα **ειδικά σήματα μεταφοράς** στις πρωτεΐνες
- Διαφορετικές ανταπτίνες σε κυτταρική μεμβράνη & Golgi
- **Δυναμίνη** προσδένεται στην εγκόλπωση, προσδένει & υδρολύει GTP => αποκοπή κυστιδίου από μεμβράνη



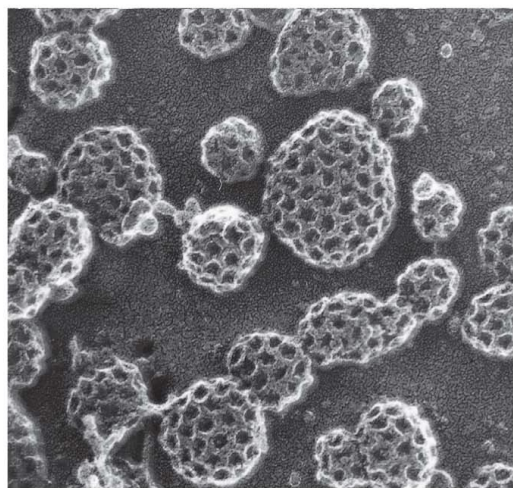
# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια

## Κυστίδια κλαθρίνης



A

0.1μm



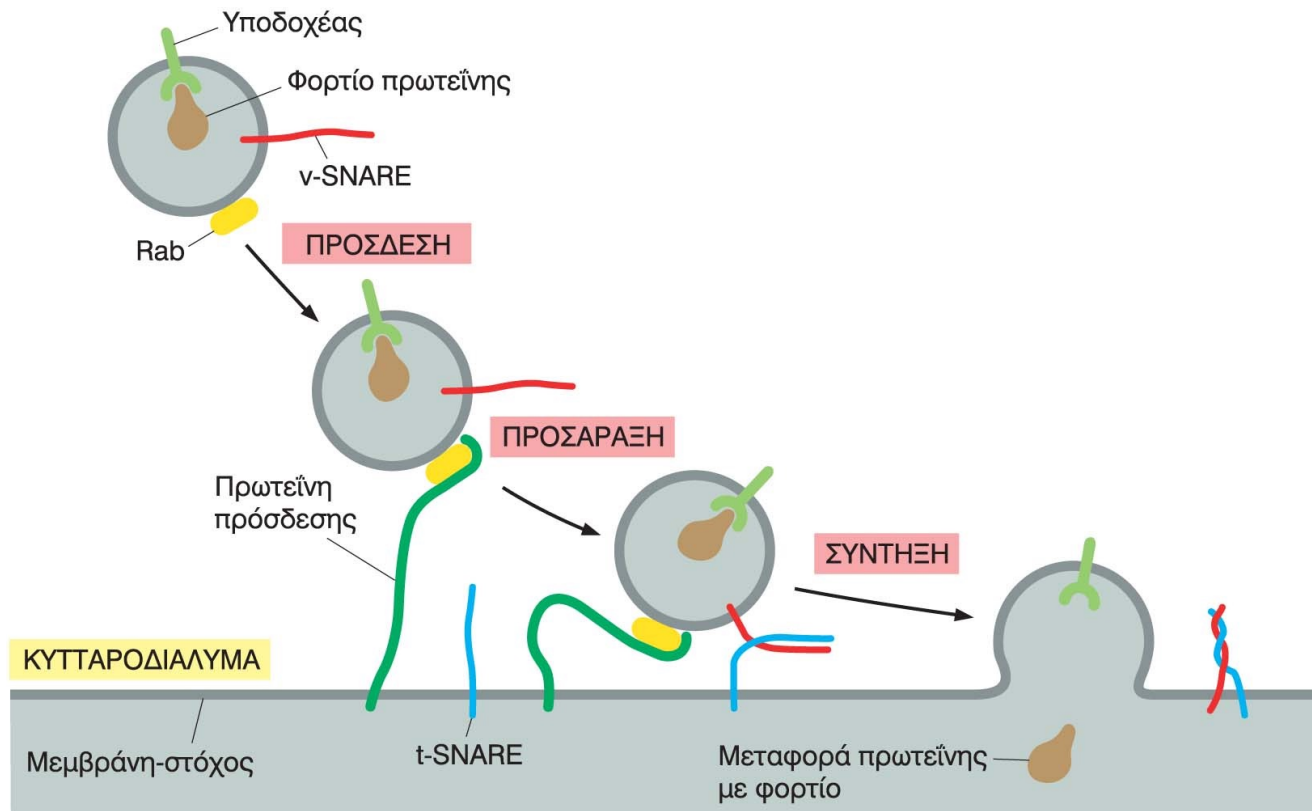
B

0,2μm

**Εικόνα 15-19. Εσοχές και κυστίδια καλυμμένα με κλαθρίνη. (A)** Ηλεκτρονιογραφία της αλληλουχίας των συμβάντων κατά το σχηματισμό ενός κυστιδίου καλυμμένου με κλαθρίνη από μια εσοχή που καλύπτεται με κλαθρίνη. Οι εσοχές και τα κυστίδια κλαθρίνης που φαίνονται στην εικόνα, είναι ασυνήθιστα μεγάλα και σχηματίζονται στη μεμβράνη του ωοκυττάρου της όρνιθας. Προσλαμβάνουν και φέρνουν μέσα στο κύτταρο σωματίδια από λιπίδια και πρωτεΐνες για την παρασκευή της λεκίθου. **(B)** Ηλεκτρονιομικρογραφία πολυάριθμων εσοχών και κυστιδίων κλαθρίνης που εκβλασταίνουν από την εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης επιδερμικών κυττάρων σε καλλιέργεια. (A. με την άδεια των M.M. Perry και A.B. Gilbert, J. Cell Sci. 39:257-272, 1979 και παραχώρηση από: The Company of Biologists. B. από J. Henser, J. Cell Biol. 84:560-583, 1980 με άδεια επανεκτύπωσης από το Rockefeller University Press).

# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια Μηχανισμός Αναγνώρισης

## Εξειδικευμένη πρόσδεση κυστιδίων μεταφοράς



- Το κάθε κυστίδιο περιέχει στην επιφάνεια του **εξειδικευμένες πρωτεΐνες (Rab)** που εμπλέκονται στην εκλεκτική πρόσδεση του σε **υποδοχείς (tethering proteins) της μεμβράνης-στόχο**

- Κάθε οργανίδιο & κάθε είδος κυστιδίου => **μοναδικό συνδυασμό πρωτεϊνών Rab**

Επιπρόσθετος μηχανισμός αναγνώρισης: οικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών **SNARE**

- Στη μεμβράνη-στόχο => μετά την πρόσδεση Rab, οι SNARE του κυστιδίου **vSNARE** αναγνωρίζονται ειδικά από συμπληρωματικές SNARE της μεμβράνης στόχου **tSNARE**

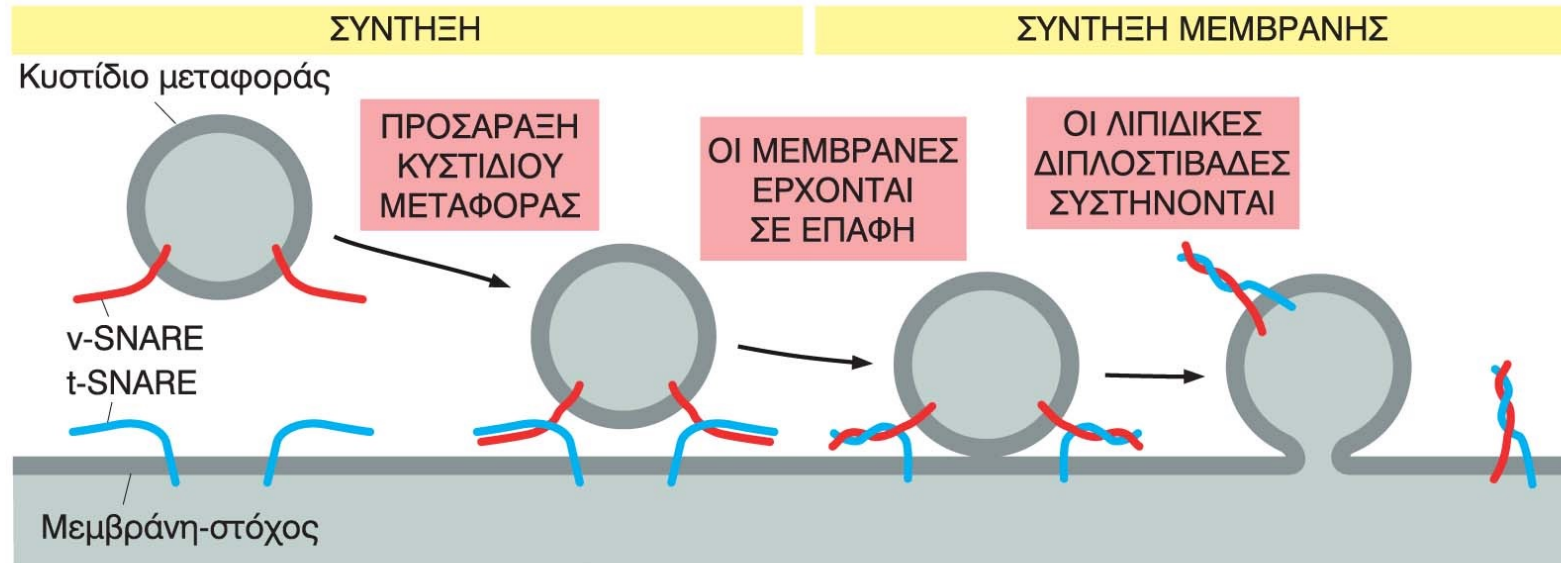
## 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 11.1** Παραδείγματα πρωτεϊνών Rab

Πρωτεΐνη Rab	Μεταφορά στην οποία εμπλέκεται
Rab1A, Rab1B	Από το ER στο Golgi, εντός του Golgi
Rab2A, Rab2B	Από το ER στο Golgi
Rab3A-D	Εξωκυττάρωση
Rab4A, Rab4B	Από το ενδόσωμα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη
Rab5A-C	Σύντηξη πρώιμων ενδοσωμάτων
Rab6A-C	Από το ενδόσωμα στο Golgi, εντός του Golgi, από το Golgi στο ER
Rab7A, Rab7B	Από το όψιμο ενδόσωμα στο λυσόσωμα
Rab8A, Rab8B	Από το δίκτυο <i>trans</i> Golgi και από τα ενδοσώματα ανακύκλωσης προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη
Rab10	Από το μεταβατικό ER στο Golgi Από το δίκτυο <i>trans</i> Golgi και από τα ενδοσώματα ανακύκλωσης προς τη βασηοπλευρική κυτταροπλασματική μεμβράνη
Rab14	Από το δίκτυο <i>trans</i> Golgi και από τα ενδοσώματα ανακύκλωσης προς την κορυφαία κυτταροπλασματική μεμβράνη
Rab22A	Από τα ενδοσώματα ανακύκλωσης προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη

# 1.5 Διαλογή των Πρωτεϊνών: Μεταφορά με Κυστίδια

## Οι πρωτεΐνες SNARE καταλύουν τη σύντηξη των κυστιδίων



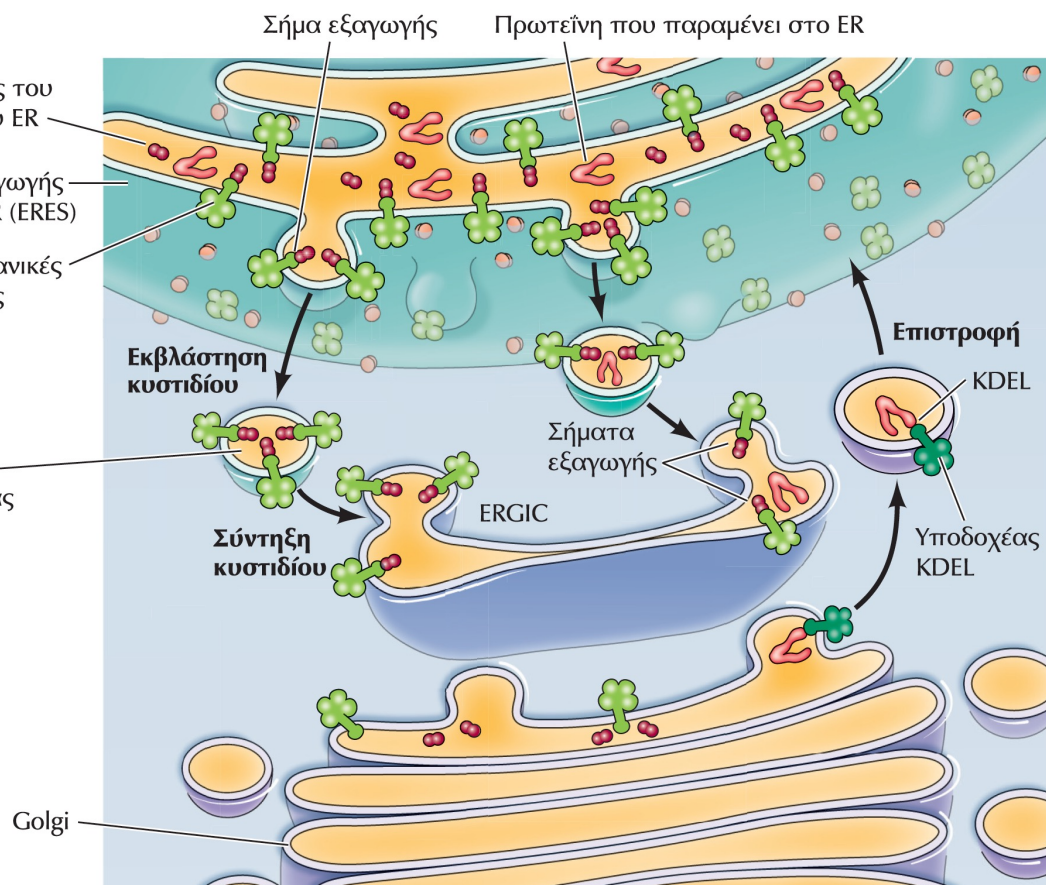
Essential Cell Biology, Fifth Edition  
Copyright © 2019 W. W. Norton & Company

- Όταν ένα κυστίδιο αναγνωρίσει την μεμβράνη στόχο και προσαράξει σε αυτήν πρέπει να συντηχθεί
- Το ζευγάρι των v-SNARE με τις t-SNARE εξαναγκάζει τις διλιπιδικές στιβάδες σε στενή επαφή και απομάκρυνση μορίων νερού (ενεργοβόρος διαδικασία).
- Για να συντηχθούν δύο μεμβράνες πρέπει να απέχουν μόλις 1,5 nm
- vSNARE τυλίγονται σφιχτά γύρω από tSNARE => σαν τροχαλία
- Ακολουθεί ανταλλαγή λιπιδίων και σύντηξη των δύο μεμβρανών

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Διαλογή των Πρωτεϊνών: **Μηχανισμοί Μεταφοράς, Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων, Διαμέσου Μεμβρανών, Μετάφορα με Κυστίδια**
2. **Οδοί Έκκρισης: Έξοδος από το ΕΔ, Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση**
3. Οδοί Ενδοκυττάρωσης: **Φαγοκυττάρωση, Πινοκυττάρωση, Μέσω Υποδοχέων**

## 2.1 Οδοί Έκκρισης: Μεταφορά με Κυστίδια

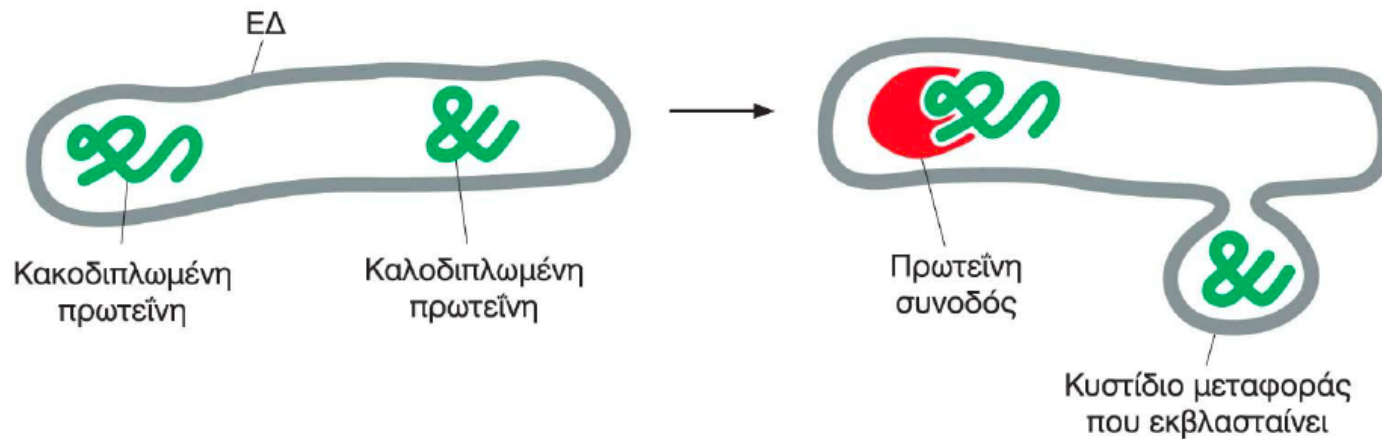


### Κυστιδιακή μεταφορά από το ΕΔ στο Golgi.

- Οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια μεταφέρονται από το ΕΔ στο Golgi μέσα σε κυστίδια, τα οποία εκβλαστάνουν από τη μεμβράνη στις θέσεις εξόδου από το ΕΔ (ERES, ER Exit Sites).
- Τα κυστίδια αυτά συντήκονται και στη συνέχεια μεταφέρονται στη συσκευή Golgi.
- Οι πρωτεΐνες του αυλού του ΕΔ που κατευθύνονται στο Golgi δεσμεύονται σε διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που πακετάρονται επιλεκτικά σε κυστίδια.
- Οι πρωτεΐνες του ΕΔ που συγκρατούνται σε αυτό και πρόκειται να παραμείνουν στον αυλό του ΕΔ φέρουν το σήμα συγκράτισης (πεπτίδιο KDEL) στο καρβοξυτελικό τους άκρο.
- Στην περίπτωση που αυτές οι πρωτεΐνες εξαχθούν από το ΕΔ στο Golgi, αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα ανακύκλωσης και επιστρέφονται στο ΕΔ.

## 2.1 Οδοί Έκκρισης: η έξοδος από το ΕΔ ελέγχεται για να διασφαλιστεί η ποιότητα των πρωτεϊνών

### Ποιοτικός έλεγχος στο ΕΔ



Μερικές φορές αυτός ο μηχανισμός ποιοτικού ελέγχου μπορεί να αποβεί επιβλαβής για τον οργανισμό.

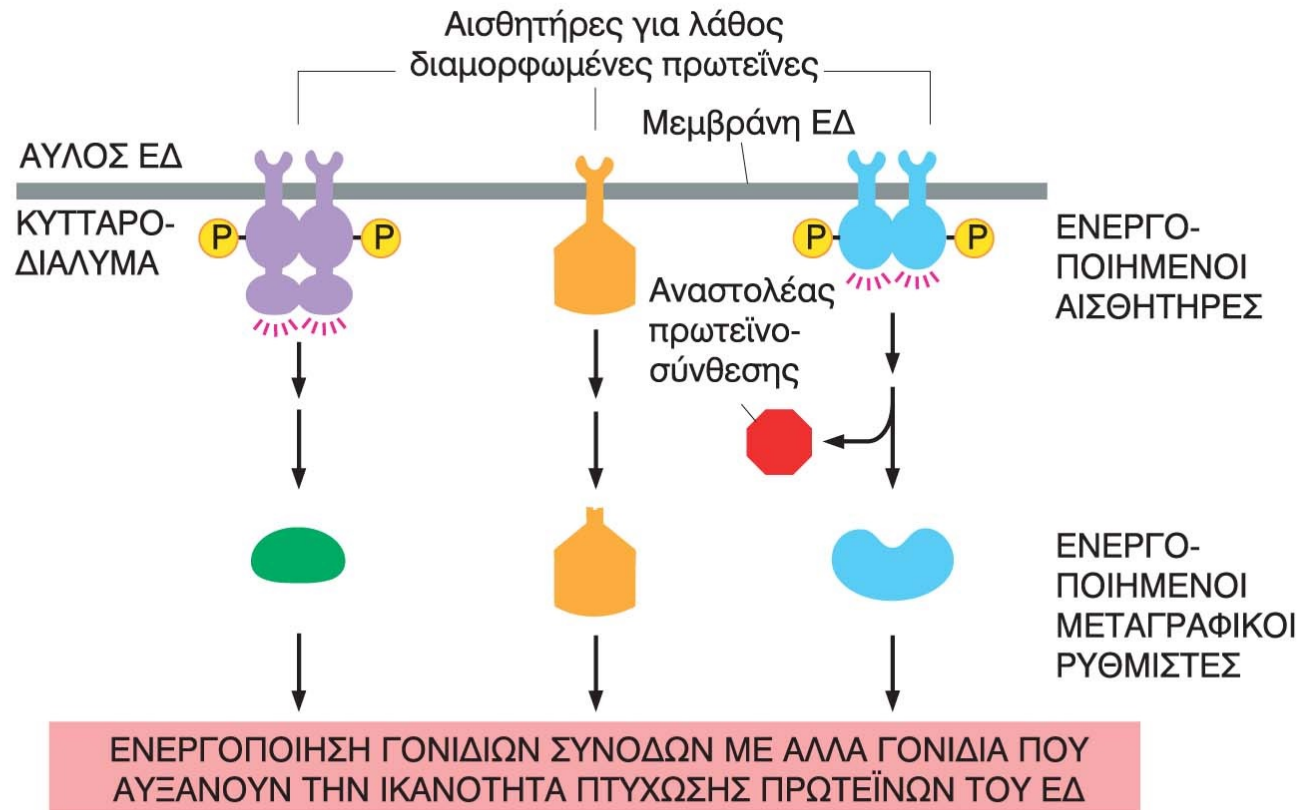
Π.χ. επικρατής μετάλλαξη που προκαλεί την *κυστική ίνωση*, παράγει πρωτεΐνη μεταφοράς με προορισμό την κυτταρική μεμβράνη αλλά είναι ελαφρά κακοδιπλωμένη. Παρότι η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη θα μπορούσε να λειτουργήσει κανονικά, συγκρατείται στο ΕΔ και αποδομείται με καταστροφικές συνέπειες.

- Πρωτεΐνες συνοδοί συγκρατούν τις πρωτεΐνες που δεν έχουν διπλωθεί ή συναρμολογηθεί σωστά μέχρι να γίνει η σωστή αναδίπλωση/συναρμολόγηση
- Απουσία σωστής αναδίπλωσης => αποβολή στο κυτταρόπλασμα & αποδόμηση

## 2.1 Οδοί Έκκρισης: η έξοδος από το ΕΔ ελέγχεται για να διασφαλιστεί η ποιότητα των πρωτεϊνών

### Απάντηση σε μη διπλωμένες πρωτεΐνες (UPR)

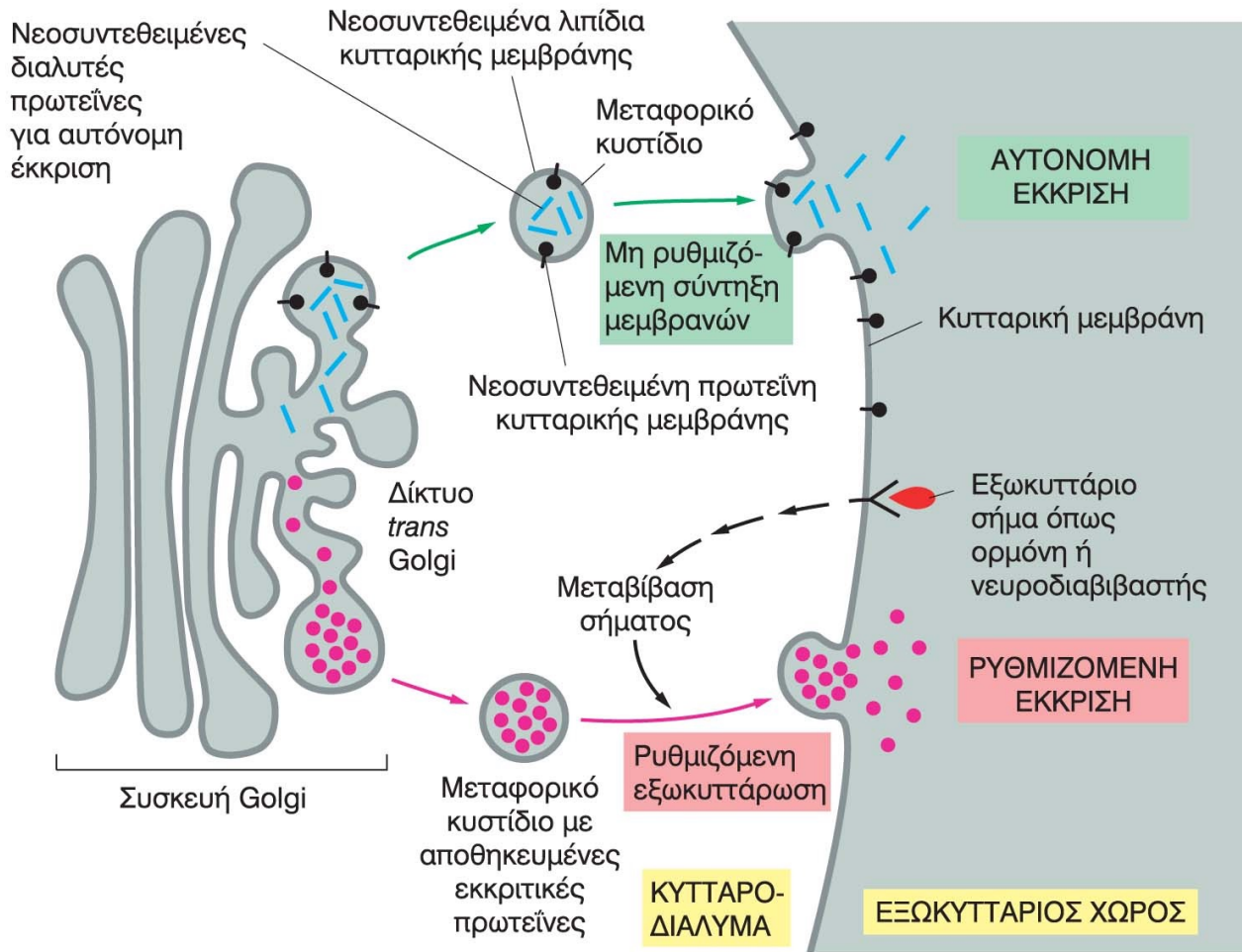
- Μεγάλη συσσώρευση μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών => επέκταση του ΕΔ, περισσότερες πρωτεΐνες-συναδούς & πρωτεΐνες ποιοτικού ελέγχου
- Αν επέκταση ανεπαρκής για διαχείριση φορτίου => προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος-απόπτωση



Εφαρμογή στον διαβήτη τύπου II



## 2.2 Οδοί Έκκρισης: Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση



- Και οι δύο οδοί έκκρισης αποκλίνουν από το δίκτυο *trans* Golgi.
- Πολλές διαλυτές πρωτεΐνες εκκρίνονται διαρκώς από το κύτταρο μέσω της **ιδιοσυστατής οδού εξωκυττάρωσης (αυτόνομη έκκριση)**.
- Η αυτόνομη έκκριση λειτουργεί σε **όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα** και τροφοδοτεί επίσης την κυτταρική μεμβράνη με νεοσυντεθειμένα λιπίδια και πρωτεΐνες.
- **Εξειδικευμένα εκκριτικά κύτταρα** διαθέτουν και μια **ρυθμιζόμενη οδό εξωκυττάρωσης** με την οποία επιλεγμένες πρωτεΐνες από το δίκτυο *trans* Golgi παροχεύονται σε εκκριτικά κυστίδια, στα οποία οι πρωτεΐνες **συγκεντρώνονται** και **αποθηκεύονται** έως ότου αφιχθεί ένα εξωκυττάριο σήμα που θα προκαλέσει την έκκρισή τους

## 2.2 Οδοί Έκκρισης: Ρυθμιζόμενη Έκκριση



0,2 μm

**Εικόνα 15-31.** Τα εκκριτικά κυστίδια αποθηκεύουν ινσουλίνη σ' ένα παγκρεατικό β-κύτταρο. Η ηλεκτρονιογραφία δείχνει την απελευθέρωση ινσουλίνης στον εξωκυττάριο χώρο ως απάντηση σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η ινσουλίνη σε κάθε εκκριτικό κυστίδιο αποθηκεύεται σε μια εξαιρετικά συγκεντρωμένη, συσσωματωμένη μορφή. Μετά την έκκριση, τα συσσωματώματα ινσουλίνης διαλύονται γρήγορα στο αίμα. (Ευγενική παραχώρηση του Lelio Orci από: L. Orci, J.-D. Vassalli, and A. Perrelet, *Sci. Am.* 256:85-94, 1988. Με την άδεια του Scientific American.)

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Διαλογή των Πρωτεϊνών: **Μηχανισμοί Μεταφοράς, Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων, Διαμέσου Μεμβρανών, Μετάφορα με Κυστίδια**
2. Οδοί Έκκρισης: **Έξοδος από το ΕΔ, Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση**
3. Οδοί Ενδοκυττάρωσης: **Φαγοκυττάρωση, Πινοκυττάρωση, Μέσω Υποδοχέων**

## 3 Οδοί Ενδοκυττάρωσης

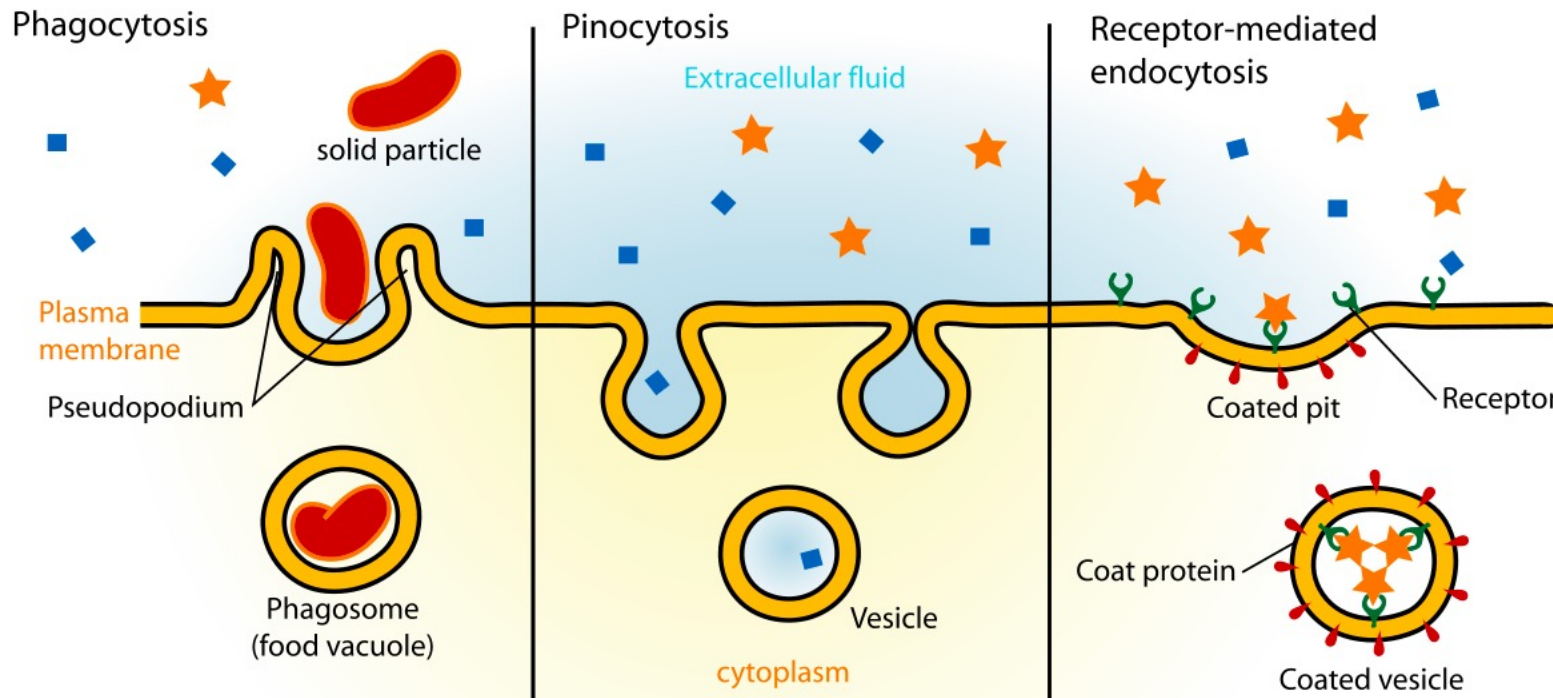
### Ενδοκυττάρωση:

- Εκλεκτική διαδικασία εγκόλπωσης ουσιών ή μικροοργανισμών, των οποίων η πρόσληψη μέσω κυτταρικής μεμβράνης είναι αδύνατη.
- Το υλικό προς πρόσληψη περικλείεται προοδευτικά από μικρό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης σχηματίζοντας ένα ενδοκυττάριο στοιχείο.

# 3 Οδοί Ενδοκυττάρωσης

## Τύποι ενδοκυττάρωσης:

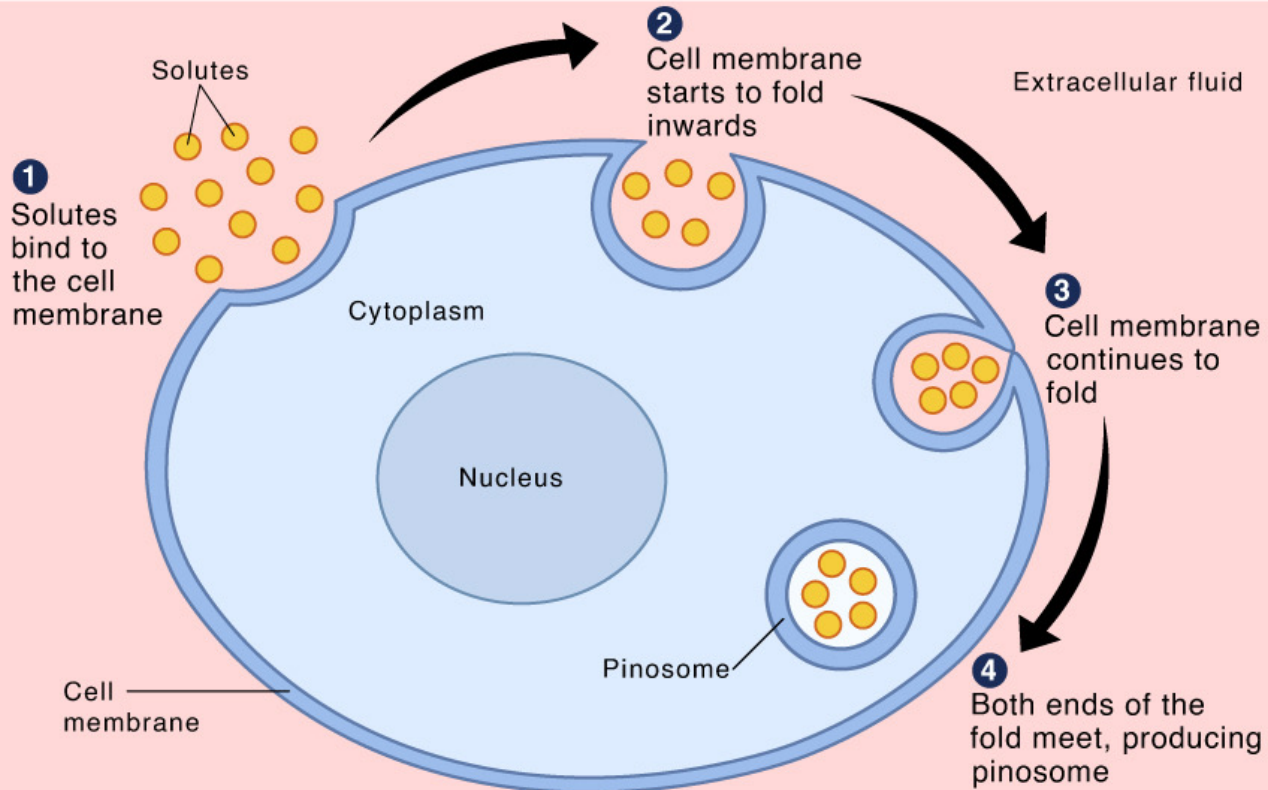
- **Πινοκυττάρωση:** Πρόσληψη υγρών και μορίων σε μικρά κυστίδια (<150 nm)
- **Φαγοκυττάρωση:** Πρόσληψη μεγάλων σωμάτων σε κυστίδια (=φαγοσωμάτια) (διάμετρο >250nm).  
–Εξειδικευμένα φαγοκύτταρα π.χ. μακροφάγα, εξειδικεύονται στην φαγοκυττάρωση
- **Φαγοκυττάρωση μέσω υποδοχέων**



## 3.1 Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Πινοκυττάρωση

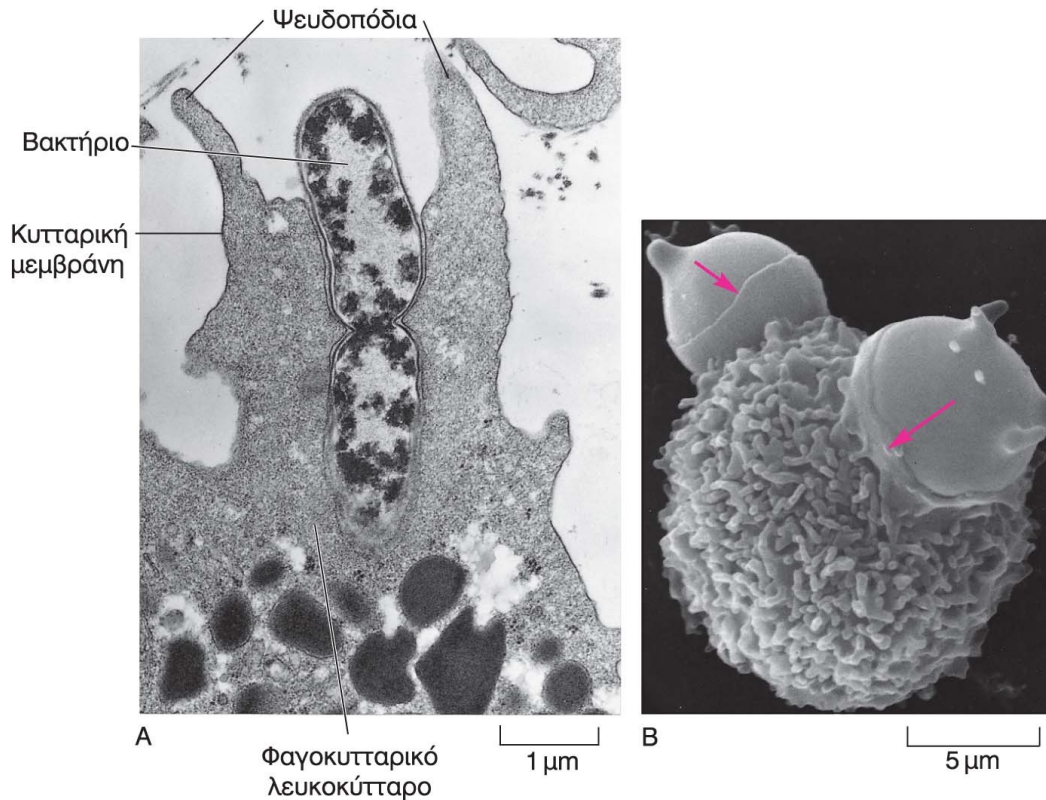
### Pinocytosis

ScienceFacts.net



- **Μη ειδική** διαδικασία Ενδοκυττάρωσης
- Σημαντική για: πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και λιπιδίων, μεταφορά αντισωμάτων από τον πλακούντα στο έμβryo, την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, την αποβολή υπολειμμάτων από τα νεφρά
- Συνεχής διαδικασία (ο ρυθμός ενδοκυττάρωσης διαφέρει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο)
- Διεκπεραιώνεται κυρίως από τις εσοχές και τα κυστίδια που καλύπτονται με κλαθρίνη
- Τα κυστίδια της κλαθρίνης συντήκονται με τα ενδοσωμάτια

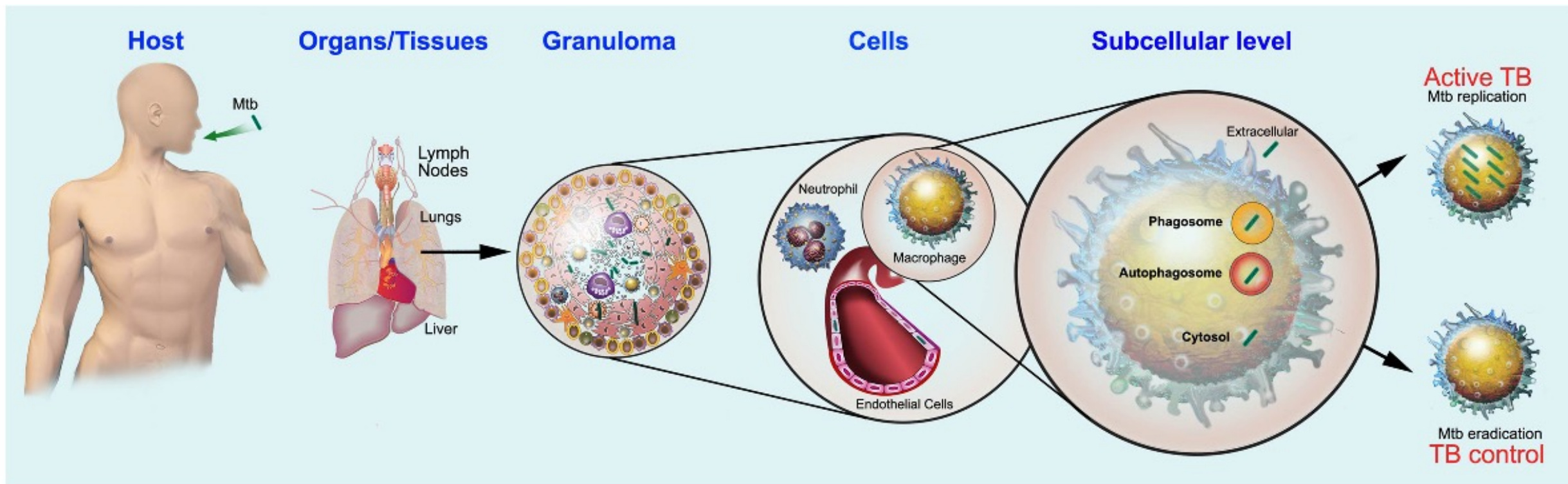
## 3.2 Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Φαγοκυττάρωση



- Στα πρωτόζωα: φαγοκυττάρωση=τρόπος διατροφής
- Σε πολυκύτταρους οργανισμούς=λίγα κύτταρα αποτελεσματική φαγοκυττάρωση
- Τα **εξειδικευμένα** φαγοκύτταρα π.χ. μακροφάγα: προστατεύουν από λοιμώξεις προσλαμβάνοντας/καταστρέφοντας μικροοργανισμούς, οι οποίοι έχουν αναγνωριστεί από ιδικά αντισώματα
- Απομακρύνουν νεκρά & φθαρμένα κύτταρα (π.χ. μακροφάγα χωνεύουν  $>10^{11}$  φθαρμένα ερυθροκύτταρα καθημερινά!!)

## 3.2 Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Φαγοκυττάρωση

Προβλήματα στην φαγοκυττάρωση οδηγούν σε ασθένειες: το παράδειγμα του *Mycobacterium tuberculosis*





### 3.3 Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Μέσω Υποδοχέων (ЕМΥ)

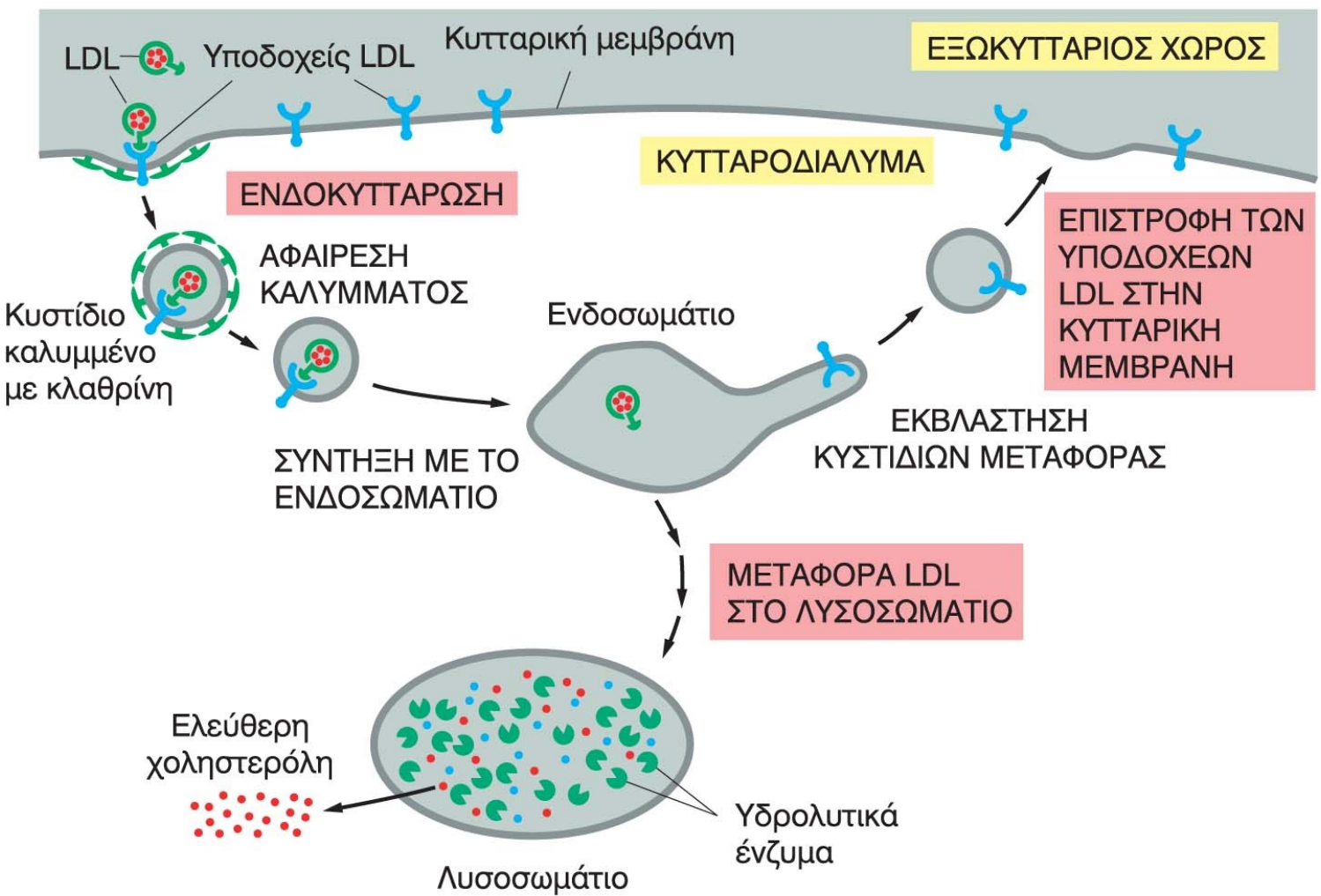
- Πρόσδεση μακρομορίων σε συμπληρωματικούς υποδοχείς & είσοδος στο κύτταρο ως σύμπλοκο με τον υποδοχέα
- **Επιλεκτικός μηχανισμός** => αυξάνει αποτελεσματικότητα & εξειδίκευση πρόσληψης συγκεκριμένων μορίων.
- Κύτταρα θηλαστικών προσλαμβάνουν με αυτόν τον τρόπο αναπτυξιακούς παράγοντες, πρωτεΐνες ορού, αντισώματα, γλυκοπρωτεΐνες.
- Οι υποδοχείς βρίσκονται σε χιλιάδες αντίγραφα στην κυτταρική μεμβράνη.
- Οι ιοί εισέρχονται στο κύτταρο μέσω ΕΜΥ.

# 3.3 Οδοί Ενδοκυττάρωσης: Μέσω Υποδοχέων (ЕМΥ)

## Παράδειγμα: Ενδοκυττάρωση της LDL μέσω υποδοχέων

### Στάδια ΕΜΥ

- Σύνδεση του μορίου με υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη.
- Ενσωμάτωση συμπλόκου μόριο-υποδοχέα σε κυστίδια με κλαθρίνη.
- Αποβολή καλύμματος κλαθρίνης & ενσωμάτωση κυστιδίου στα ενδοσώματα.
- Διάσπαση του συμπλόκου υποδοχέα-μόριο.
- Το μόριο μεταφέρεται στα λυσοσώματα και ο υποδοχέας ανακυκλώνεται (συνήθως) στην κυτταρική επιφάνεια.
- Αποικοδόμηση μορίου στα λυσοσώματα και επιστροφή προϊόντων αποικοδόμησης στο κυτταρόπλασμα.



## ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ & ΜΕΤΑΦΟΡΑ: τι πρέπει να γνωρίζετε ??

1. Διαλογή των Πρωτεϊνών: **Σήματα Διαλογής, Μηχανισμοί Μεταφοράς, Μεταφορά Διαμέσου Πυρηνικών Πόρων, Διαμέσου Μembrανών, Μετάφορα με Κυστίδια**
2. Οδοί Έκκρισης: **Αυτόνομη Έκκριση, Ρυθμιζόμενη Έκκριση**
3. Οδοί Ενδοκυττάρωσης: **Φαγοκυττάρωση, Πινοκυττάρωση, Μέσω Υποδοχέων**

### Για μελέτη:

- Alberts: Κεφ. 15
- Διαφάνειες στο e-class MED 1951