



Κυτταρική Βιολογία

Ενότητα **08** : Βιολογικές μεμβράνες, μεμβρανικά
διαμερίσματα, μεταφορά πρωτεϊνών

Παναγιωτίδης Χρήστος
Τμήμα Φαρμακευτικής ΑΠΘ



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.





Βιολογικές μεμβράνες, μεμβρανικά διαμερίσματα, μεταφορά πρωτεϊνών



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



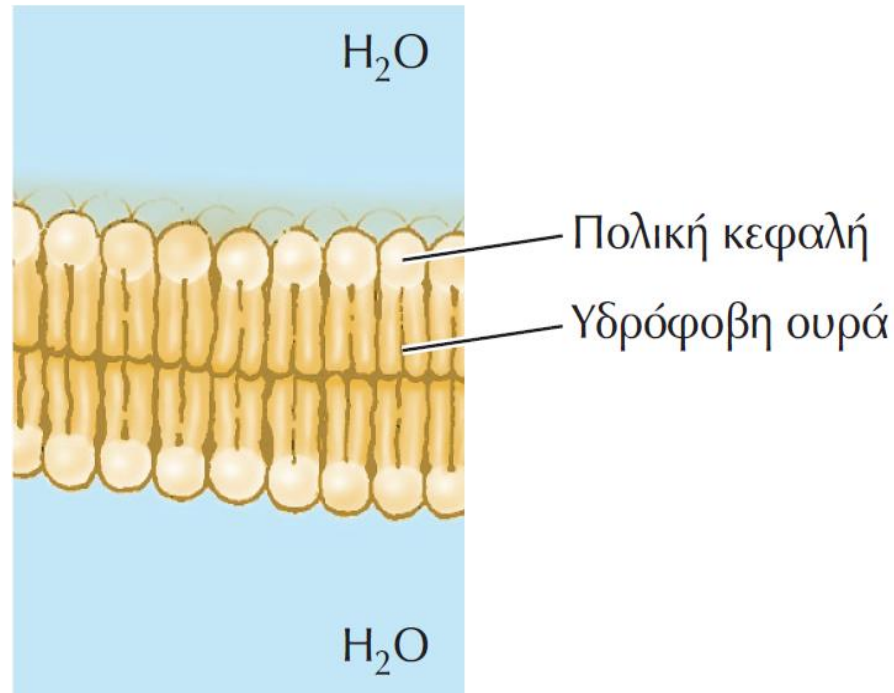
ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Σκοποί ενότητας

- Να περιγραφεί η δομή και οι λειτουργίες των κυτταρικών μεμβρανών.
- Να κατανοηθεί η μεταφορά των πρωτεϊνών σε διάφορα κυτταρικά οργανίδια, όπως στον πυρήνα, στο μιτοχόνδριο, στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) κλπ.



Οι λιπιδικές διπλοστιβάδες λειτουργούν ως φραγμοί



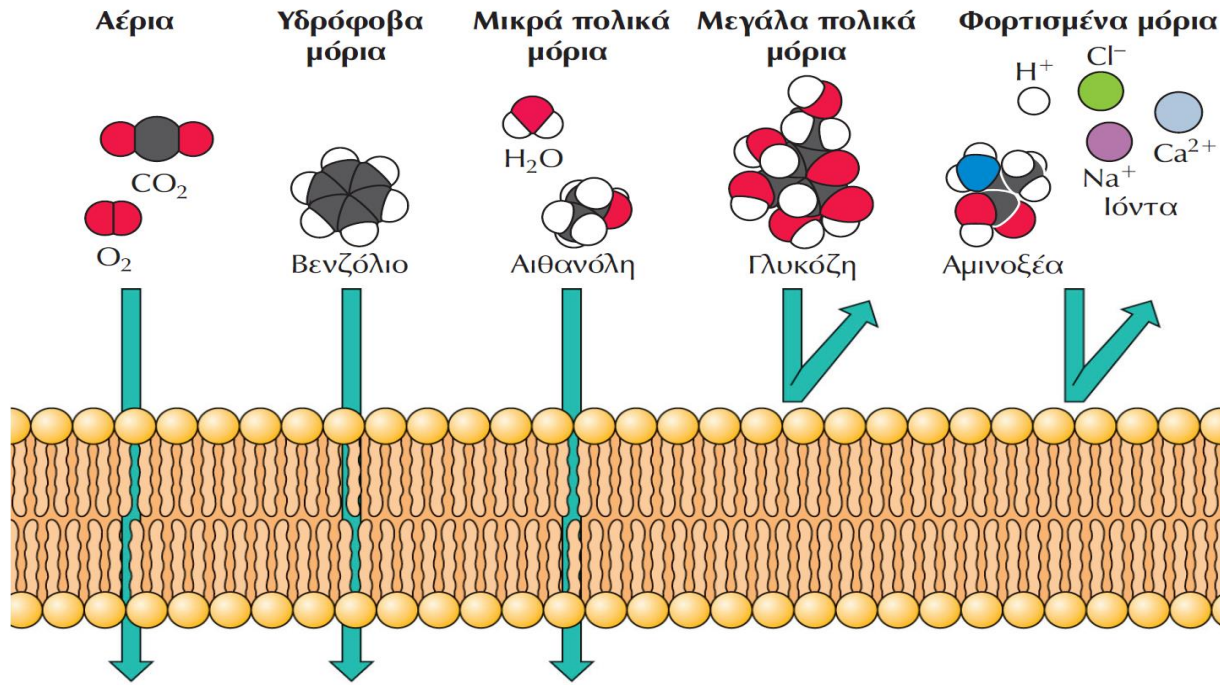
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Τα φωσfolιπίδια σχηματίζουν αυθόρμητα διπλοστιβάδες, με τις πολικές τους κεφαλές εκτεθειμένες στο νερό και τις υδρόφοβες ουρές τους κρυμμένες στο εσωτερικό της μεμβράνης.



Η διαπερατότητα των μεμβρανών



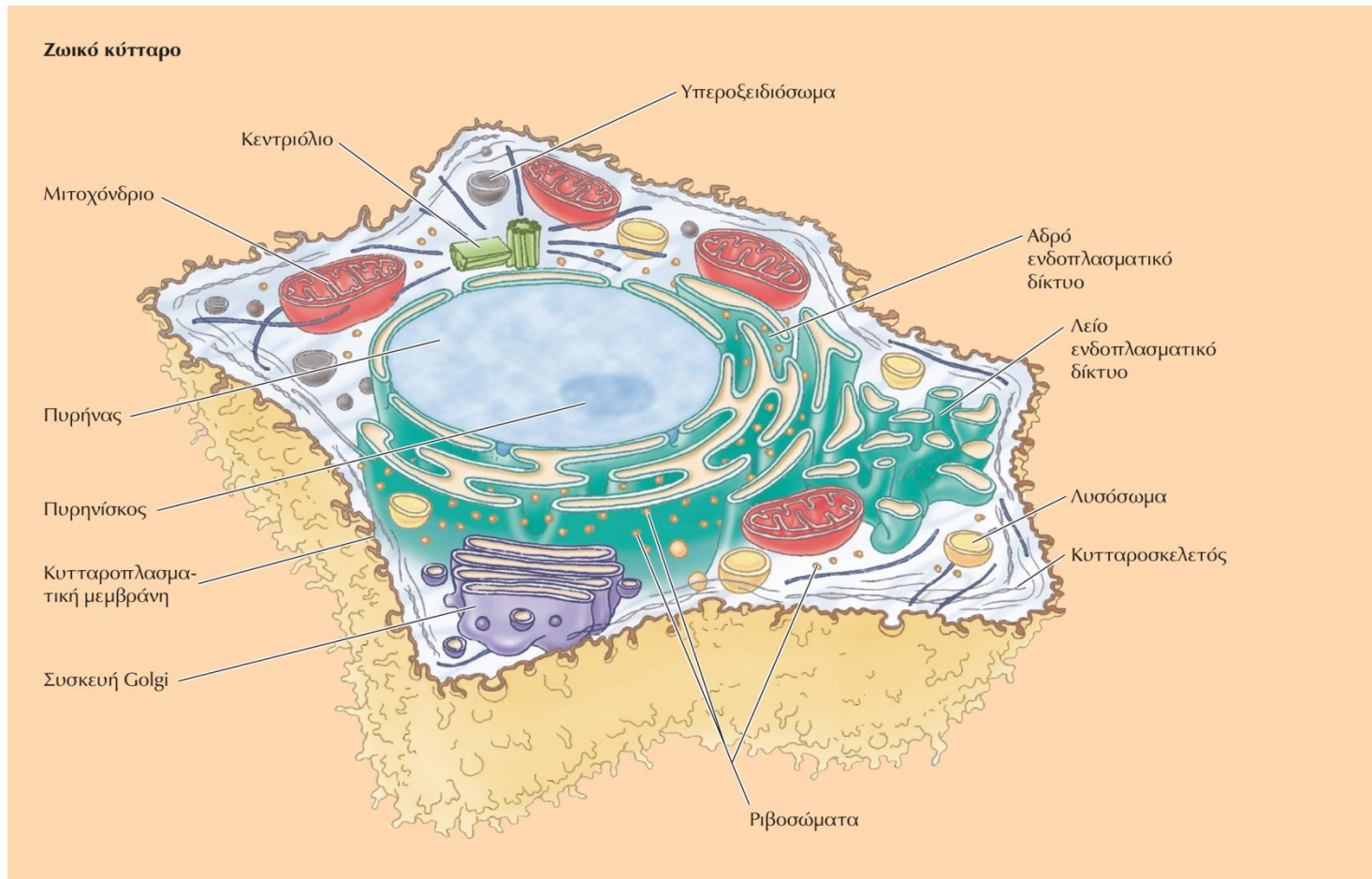
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Αέρια, υδρόφοβα μόρια καθώς και μικρά πολικά μη φορτισμένα μόρια μπορούν να διασχίσουν τη φωσfolιπιδική διπλοστιβάδα με παθητική διάχυση.
- Μεγαλύτερα βιομόρια καθώς και πολικά μόρια ή φορτισμένα μόρια δεν μπορούν να διαπεράσουν τις λιπιδικές διπλοστιβάδες.



Τα κυτταρικά διαμερίσματα οριοθετούνται από μεμβράνες

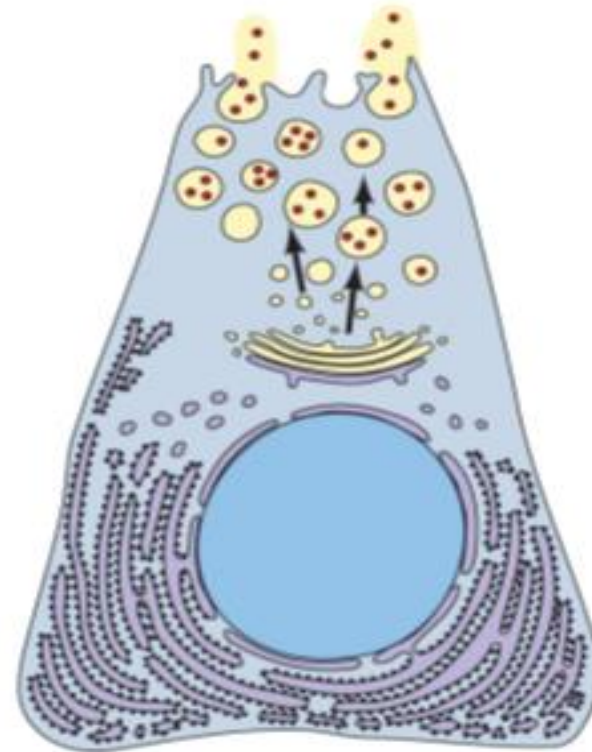


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Οι μεμβράνες λειτουργούν ως αγκυροβόλια αλλά και ως «φυλακές»

- Τα ριβοσωμάτια είναι αγκυροβολημένα στις μεμβράνες του Ενδοπλασματικού Δικτύου.
- Μembranικά κυστίδια <<φυλακίζουν>> μόρια.



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



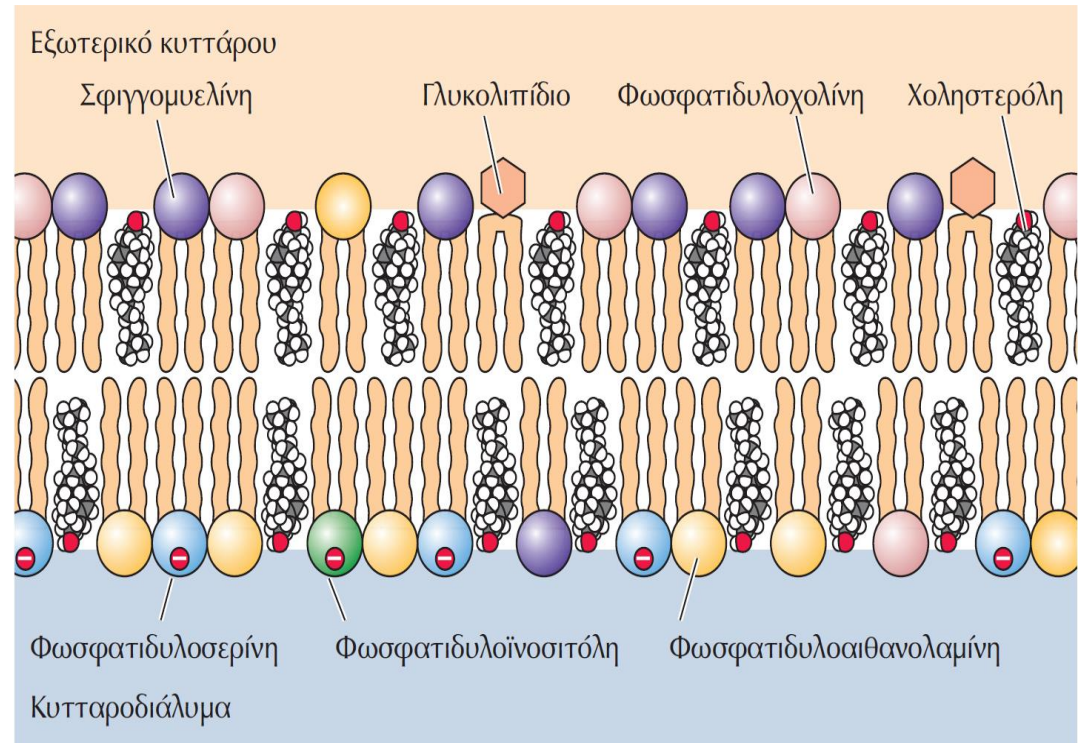
Μερικές ακόμη λειτουργίες των κυτταρικών μεμβρανών

- Οι κυτταρικές μεμβράνες συμμετέχουν σε μιά πλειάδα βιολογικών λειτουργιών όπως:
 - Λήψη πληροφοριών από το εξωτερικό του κυττάρου.
 - Είσοδος και έξοδος μορίων.
 - Κίνηση του κυττάρου και δυνατότητα επέκτασης του.



Η κυτταρική μεμβράνη είναι πολωμένη

- Η σύσταση της εξωτερικής πλευράς της πλασματικής (κυτταρικής) μεμβράνης διαφέρει από τη σύσταση της εσωτερικής (κυτταροπλασματικής πλευράς).
- Για παράδειγμα, τα γλυκολιπίδια εντοπίζονται μόνο στην εξωτερική πλευρά ενώ κάποια φωσφολιπίδια (π.χ. φωσφατιδυλοσερίνη) εντοπίζονται μόνο στην εσωτερική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης.

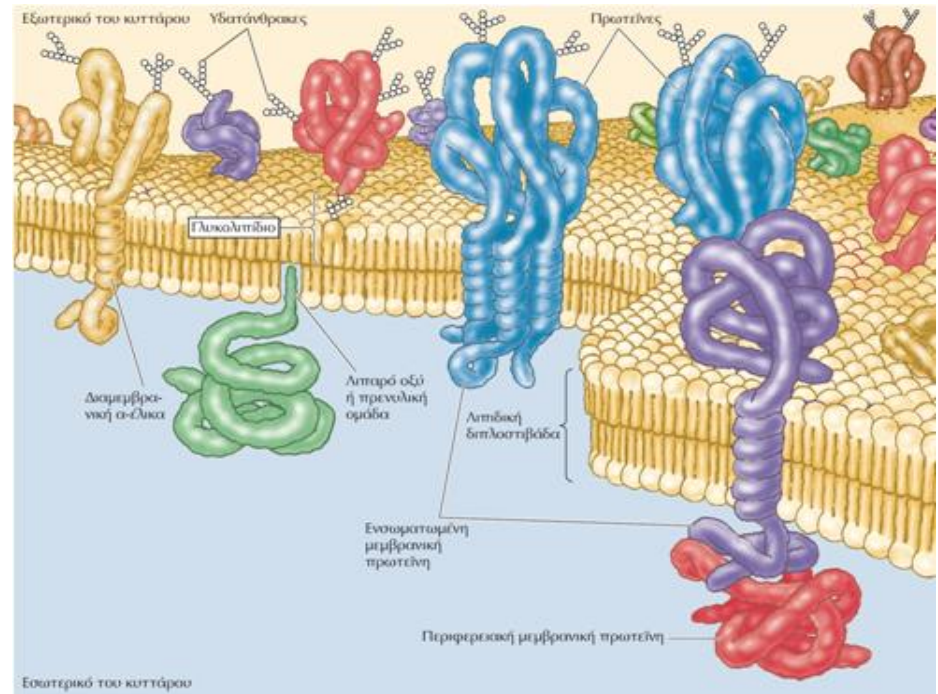


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Τρόποι σύνδεσης πρωτεϊνών με μεμβράνες

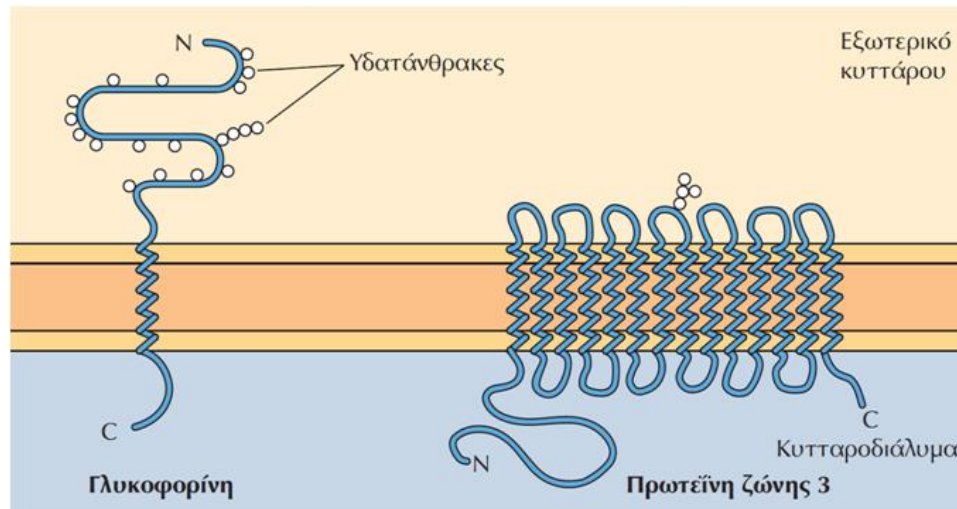
- Στις βιολογικές μεμβράνες εντοπίζονται πρωτεΐνες που διατρέχουν τη μεμβράνη μία φορά ή περισσότερες φορές, ανάλογα με το αν διαθέτουν μία ή περισσότερες περιοχές 20-25 υδρόφοβων αμινοξέων με δομή α -έλικας.
- Υπάρχουν μεμβρανικές πρωτεΐνες που δεν διαθέτουν τις ανωτέρω αναφερόμενες υδρόφοβες περιοχές αλλά προσδέονται στις μεμβράνες μέσω ομοιοπολικά συνδεδεμένων λιπιδίων ή γλυκολιπιδίων.
- Μερικές πρωτεΐνες που δεν συνδέονται άμεσα στις μεμβράνες, αλλά μέσω αλληλεπιδράσεων με ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες, ονομάζονται περιφερειακές μεμβρανικές πρωτεΐνες.



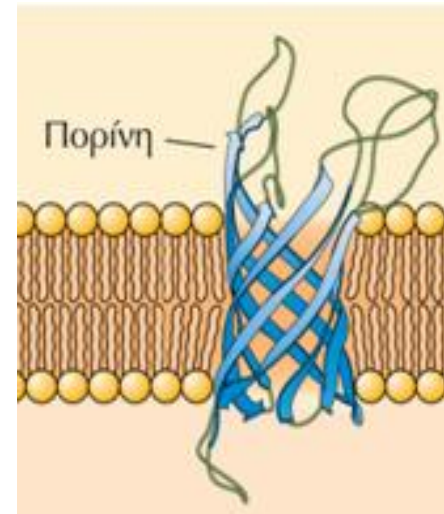
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Είδη διαμεμβρανικών πρωτεϊνών



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.



Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η γλυκοφορίνη (μια πρωτεΐνη 131 αμινοξέων) περιέχει μία μόνο διαμεμβρανική α -έλικα. Είναι έντονα γλυκοζυλιωμένη, καθώς φέρει ολιγοσακχαρίτες σε 16 θέσεις του εξωκυτταρικού τμήματος της πολυπεπτιδικής αλυσίδας της.
- Η πρωτεΐνη ζώνης 3 (μια πρωτεΐνη 929 αμινοξέων) περιέχει πολλές διαμεμβρανικές α -έλικες και θεωρείται ότι διασχίζει τη μεμβράνη 14 φορές.
- Η εξωτερική μεμβράνη περιέχει πορίνες, οι οποίες σχηματίζουν υδατικούς διαύλους που επιτρέπουν την ελεύθερη διέλευση ιόντων και μικρών μορίων. Οι πορίνες διασχίζουν τη μεμβράνη ως β -κυλινδρικά βαρέλια.



Βιολογικές λειτουργίες των μεμβρανικών πρωτεϊνών

Οι πρωτεΐνες των μεμβρανών επιτελούν πολλές και σημαντικές βιολογικές λειτουργίες, όπως:

- **Μεταφορείς**, για παράδειγμα τα κανάλια ιόντων.
- **Προσδέτες**, ως αγκυροβόλια άλλων πρωτεϊνών.
- **Υποδοχείς**, για τη μεταγωγή σημάτων.
- **Ένζυμα**

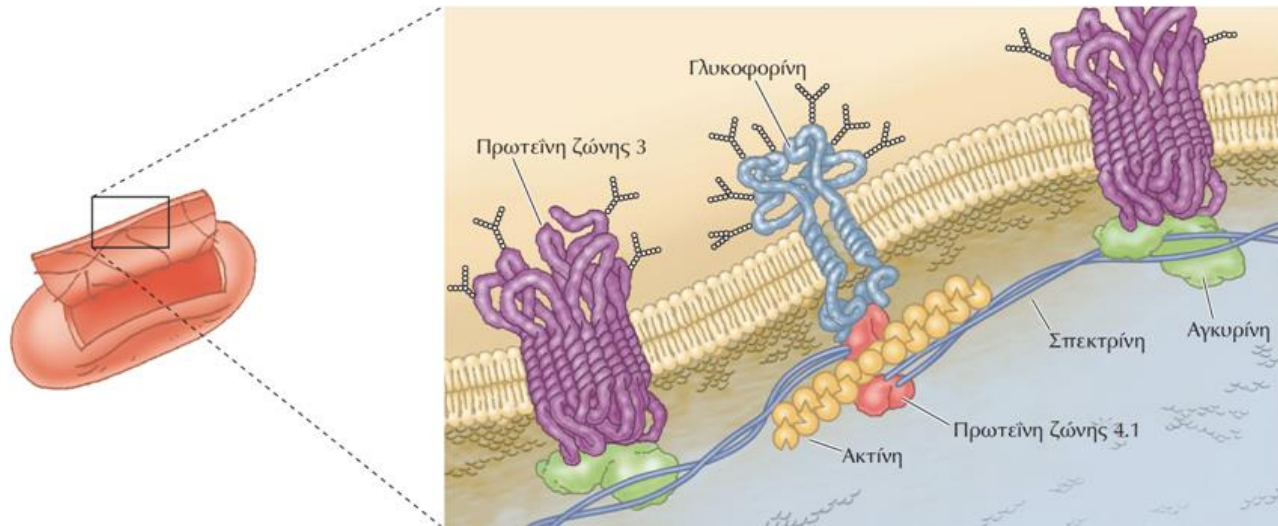


Ο μεμβρανικός φλοιός δίνει μηχανική σταθερότητα στην κυτταρική μεμβράνη

- Ο μεμβρανικός φλοιός είναι ένα δίκτυο ινωδών πρωτεϊνών (π.χ. της σπεκτρίνης) αλλά και κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών (π.χ. της ακτίνης) που εντοπίζεται κάτω από την εσωτερική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης.
- Η σύνδεση των πρωτεϊνών του φλοιού με την πλασματική μεμβράνη γίνεται με τη βοήθεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών (π.χ. πρωτεΐνη ζώνης 4.1) οι οποίες λειτουργούν ως «αγκυροβόλια».
- Το παραπάνω αναφερόμενο δίκτυο των ινωδών πρωτεϊνών του μεμβρανικού φλοιού προσδίδει μηχανική σταθερότητα στην κυτταρική μεμβράνη αλλά και συμβάλλει και στην κίνηση των κυττάρων, όπου αυτή είναι απαραίτητη.



Δομή και πρωτεΐνες του μεμβρανικού φλοιού

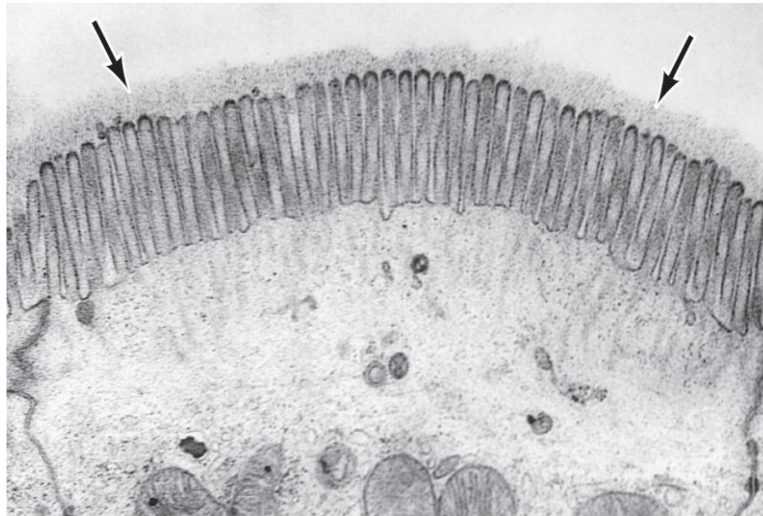


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

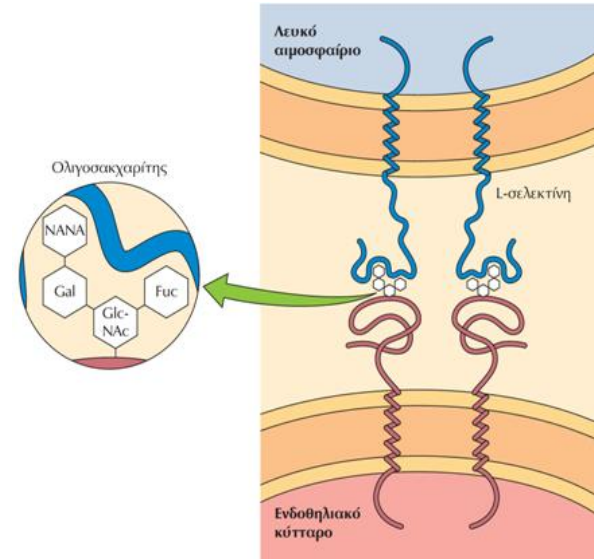
- Ο μεμβρανικός φλοιός αποτελείται από ένα δίκτυο τετραμερών σπεκτρίνης που είναι διασυνδεδεμένα μέσω ινιδίων ακτίνης μικρού μήκους σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη ζώνης 4.1.
- Το δίκτυο σπεκτρίνης-ακτίνης συνδέεται με τη μεμβράνη μέσω της αγκυρίνης, η οποία προσδένεται τόσο στη σπεκτρίνη όσο και στην πρωτεΐνη ζώνης 3, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που αφθονεί στα ερυθροκύτταρα.
- Ένας επιπλέον σύνδεσμος δημιουργείται μέσω της πρόσδεσης της πρωτεΐνης ζώνης 4.1 στη γλυκοφορίνη.



Ο γλυκοκάλυκας του ευκαρυωτικού κυττάρου



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.



Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Ο γλυκοκάλυκας, που εντοπίζεται στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης των ζωικών κυττάρων, αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες και γλυκολιπίδια της μεμβράνης, δηλαδή είναι το σύνολο των υδατανθρακικών ομάδων της εξωτερικής πλευράς της κυτταρικής μεμβράνης.
- Ο γλυκοκάλυκας συμμετέχει στην μοριακή αναγνώριση. Για παράδειγμα, η L-σελεκτίνη των λευκών αιμοσφαιρίων αναγνωρίζει κύτταρα με γλυκοκάλυκα που περιέχει N-ακετυλογλυκοζαμίνη (GlcNAc), φουκόζη (Fuc), γαλακτόζη (Gal) και σιαλικό οξύ (N-ακετυλονευραμινικό οξύ (NANA)).



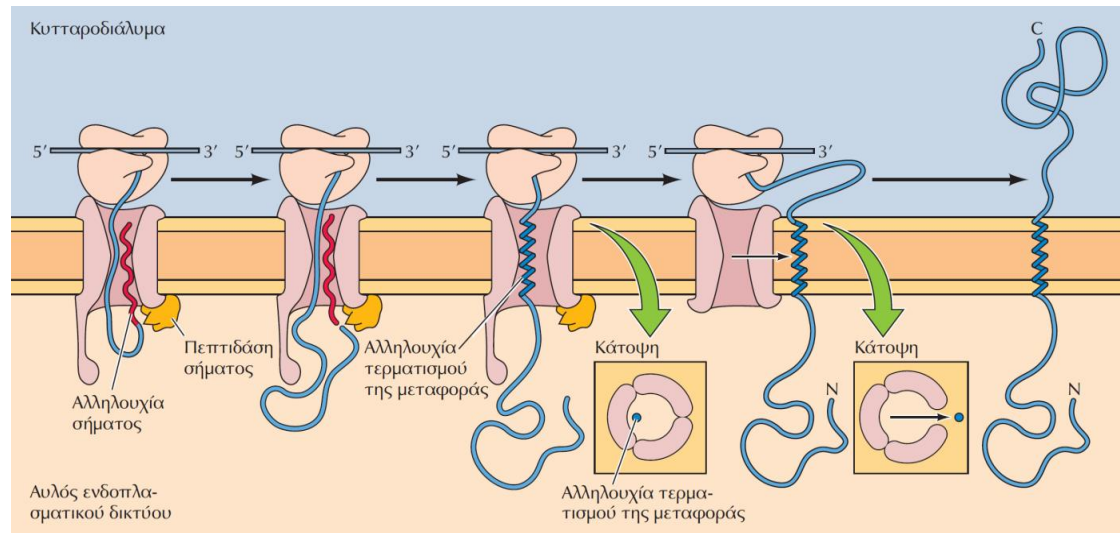
Πως μεταφέρονται οι πρωτεΐνες στα μεμβρανικά οργανίδια;

- Μεταφορά μέσω πυρηνικών πόρων.
- Μεταφορά διαμέσου μεμβρανών.
- Μεταφορά με κυστίδια.



Συν-μεταφραστική μεταφορά

- Συνμεταφραστική είναι η μεταφορά μίας πρωτεΐνης που λαμβάνει χώρα πριν ολοκληρωθεί η σύνθεση της.
- Συνμεταφραστικά μεταφέρονται όλες οι πρωτεΐνες οι οποίες θα πρέπει να διέλθουν από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ), δηλ. πρωτεΐνες του ΕΔ, εκκρινόμενες πρωτεΐνες, μεμβρανικές πρωτεΐνες κλπ).



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Μετα-μεταφραστική μεταφορά

- Ως μετα-μεταφραστική μεταφορά μιας πρωτεΐνης ορίζεται η μεταφορά μίας νεοσυντιθέμενης πρωτεΐνης στο οργανίδιο-στόχο, η οποία λαμβάνει χώρα μόνο μετά την ολοκλήρωση της μετάφρασης της (π.χ. στην περίπτωση των πυρηνικών ή των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών).
- Η πρωτεΐνες μπορεί να μεταφερθούν διαμέσου των μεμβρανών είτε πλήρως αναδιπλωμένες (π.χ. πυρηνικές πρωτεΐνες) ή αποδιπλωμένες (π.χ. πρωτεΐνες του μιτοχονδριακού στρώματος). Στην δεύτερη περίπτωση απαιτείται αναδίπλωση των πρωτεϊνών μετά την είσοδο τους στο οργανίδιο-στόχο.



Καθοδήγηση πρωτεϊνών από σηματοδοτικές αλληλουχίες

Κατά την μετα-μεταφραστική μεταφορά, οι πρωτεΐνες που συντίθενται στα ελεύθερα ριβοσωμάτια, μετά την απελευθέρωσή τους, κατευθύνονται προς τον ειδικό προορισμό τους χρησιμοποιώντας μικρού μήκους αμινοξικές αλληλουχίες ως σηματοδοτικά μοτίβα.



Οι σηματοδοτικές αλληλουχίες εντοπισμού συχνά αποκόπτονται

- Οι σηματοδοτικές αλληλουχίες εντοπισμού συχνά αποκόπτονται μετά τη μεταφορά στα οργανίδια-στόχους (π.χ. ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια, χλωροπλάστες).
- Τα σήματα πυρηνικού εντοπισμού δεν αποκόπτονται από τις πυρηνικές πρωτεΐνες μετά τη μεταφορά (σε αντίθεση με τις αλληλουχίες εντοπισμού σε άλλα μεμβρανικά οργανίδια όπως ΕΔ, μιτοχόνδρια κλπ).



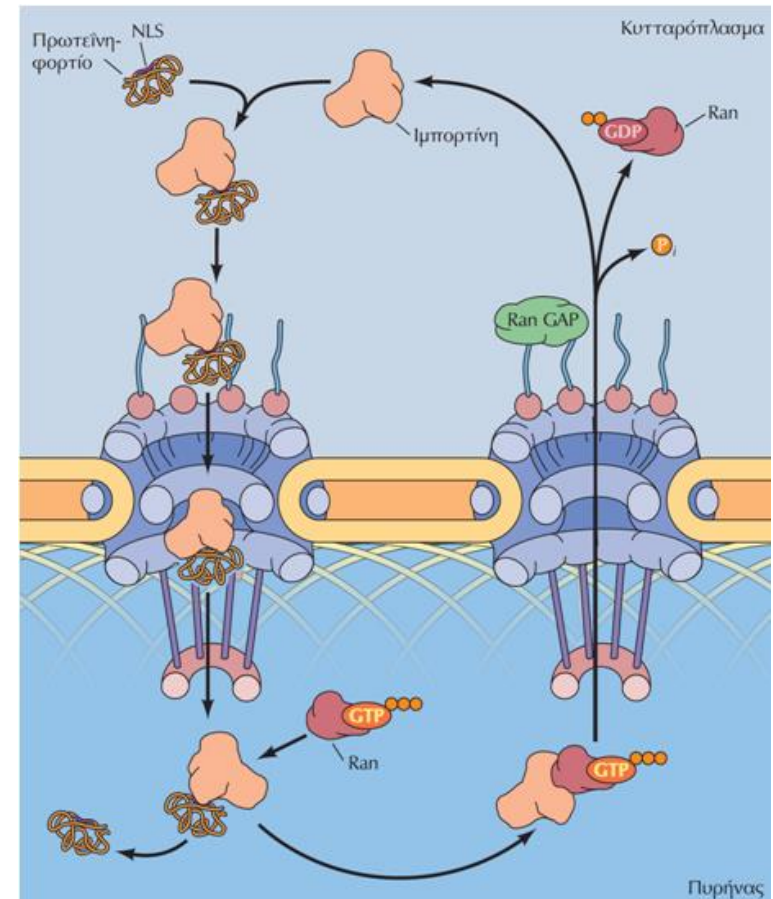
Σήματα πυρηνικού εντοπισμού

- Τα σήματα πυρηνικού εντοπισμού είναι μικρές αλληλουχίες βασικών αμινοξέων που εντοπίζονται στο εσωτερικό της πρωτοταγούς δομής των πυρηνικών πρωτεϊνών τις οποίες και καθοδηγούν στον πυρήνα μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης και αναδίπλωσης τους.
- Τα σήματα πυρηνικού εντοπισμού δεν αποκόπτονται από τις πυρηνικές πρωτεΐνες μετά τη μεταφορά τους, σε αντίθεση με αμινοτελικές αλληλουχίες εντοπισμού που καθοδηγούν πρωτεΐνες σε άλλα μεμβρανικά οργανίδια όπως το ΕΔ, τα μιτοχόνδρια κλπ.



Η είσοδος των πυρηνικών πρωτεϊνών απαιτεί πρωτεΐνες-μεταφορείς

- Η μεταφορά των πυρηνικών πρωτεϊνών γίνεται μέσω του συμπλόκου του πυρηνικού πόρου
- Αρχικά, ξεκινά με την αναγνώριση της αλληλουχίας πυρηνικού εντοπισμού που φέρουν οι πυρηνικές πρωτεΐνες (NLS, Nuclear Localization Sequences) από έναν υποδοχέα πυρηνικής μεταφοράς (ιμπορτίνη).
- Το σύμπλοκο της πρωτεΐνης-φορτίου/ιμπορτίνης προσδένεται σε ειδικές πρωτεΐνες του πυρηνικού πόρου στα κυτταροπλασματικά ινίδια και μεταφέρεται μέσω του πυρηνικού πόρου, προσδενόμενο διαδοχικά σε πρωτεΐνες που βρίσκονται όλο και βαθύτερα στο εσωτερικό του.
- Στην πυρηνική πλευρά του πόρου, το σύμπλοκο φορτίου/ιμπορτίνης διασπάται λόγω της πρόσδεσης Ran/GTP στην ιμπορτίνη.
- Η αλλαγή διαμόρφωσης της ιμπορτίνης εκτοπίζει την πρωτεΐνη-φορτίο και την απελευθερώνει στο εσωτερικό του πυρήνα.

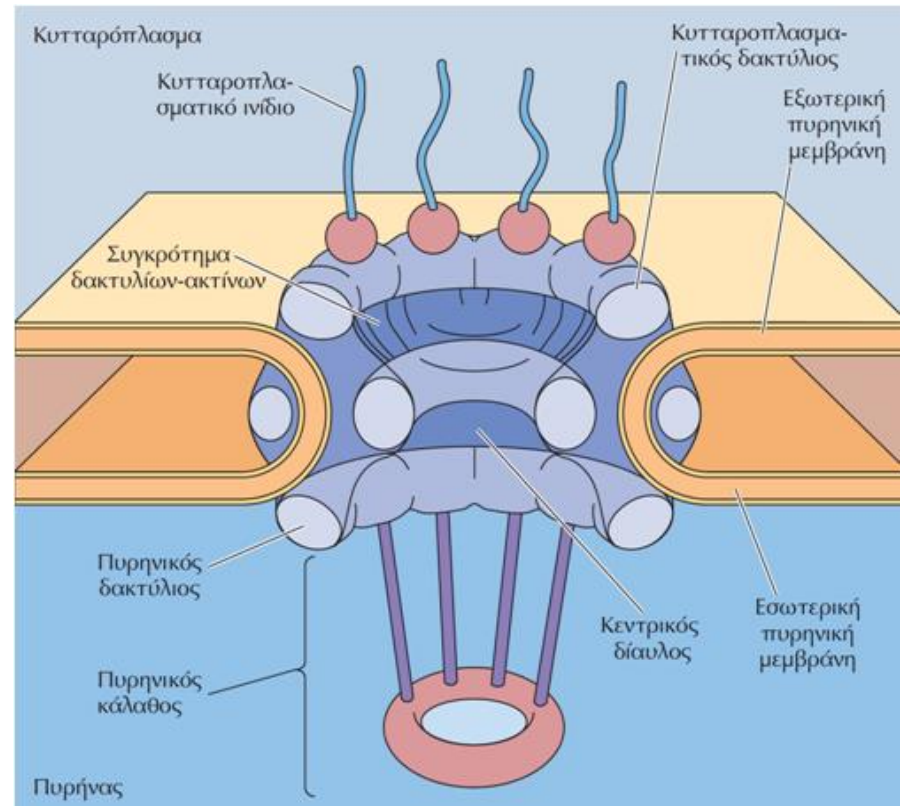


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Οι πυρηνικοί πόροι

- Το σύμπλοκο του πυρηνικού πόρου αποτελείται από ένα συγκρότημα οκτώ ακτίνων προσδεμένων σε δακτυλίους στην κυτταροπλασματική και στην πυρηνική πλευρά του πυρηνικού φακέλου.
- Το συγκρότημα δακτυλίων-ακτίνων περιβάλλει έναν κεντρικό διάυλο.
- Από τον κυτταροπλασματικό δακτύλιο εκτείνονται κυτταροπλασματικά ινίδια, ενώ από τον πυρηνικό δακτύλιο εκτείνονται ινίδια που σχηματίζουν τον πυρηνικό κάλαθο.
- **Οι πυρηνικοί πόροι χρησιμοποιούνται τόσο στην εισαγωγή όσο και στην εξαγωγή βιομορίων από τον πυρήνα.**

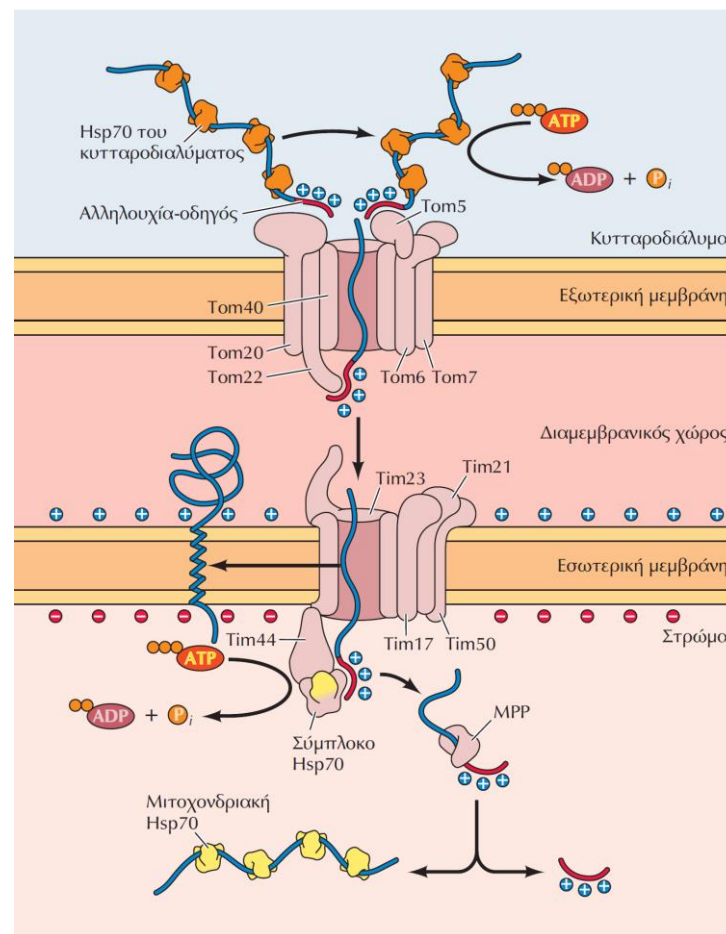


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Τα σήματα μιτοχονδριακού εντοπισμού βρίσκονται στο N-άκρο της πρωτεΐνης

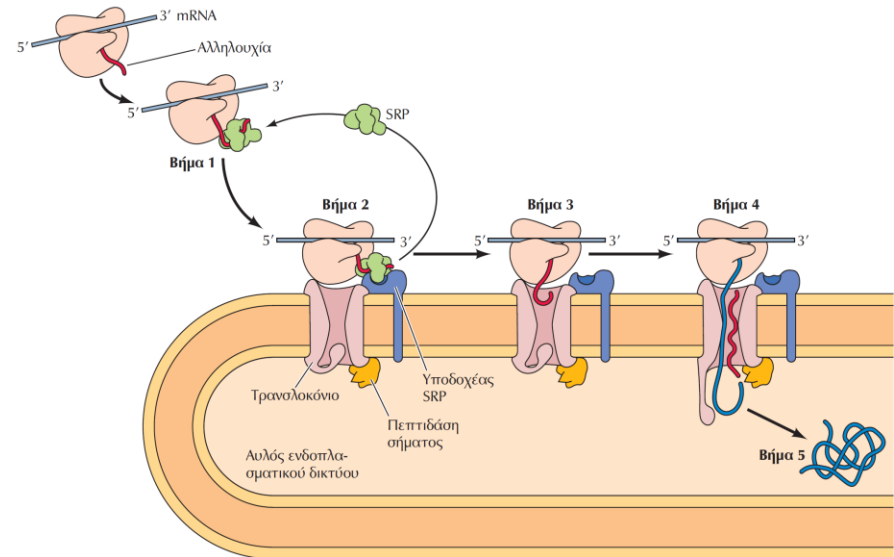
- Κατά τη μεταφορά μίας πρωτεΐνης από το κυτταρόπλασμα σε ένα μιτοχόνδριο (π.χ. στο μιτοχονδριακό στρώμα) η αλληλουχία εντοπισμού προσδένεται σε έναν υποδοχέα (υποδοχέας TOM) στην εξωτερική μεμβράνη του οργανιδίου.
- Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη διασχίζει την εξωτερική μεμβράνη και η αλληλουχία εντοπισμού αποκόπτεται.
- Αντίστοιχα, ο υποδοχέας TIM (της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης) μεταφέρει την πρωτεΐνη διαμέσου της εσωτερικής μεμβράνης το στρώμα του μιτοχονδρίου.
- Παρατηρήσατε ότι μοριακοί συνοδοί πρωτεΐνες της οικογένειας Hsp70 εμπλέκονται στην μεταφορά αλλά και την αναδίπλωση των πρωτεϊνών του μιτοχονδριακού στρώματος.
- Συγκεκριμένα, κυτταροπλασματικοί Hsp70 μοριακοί συνοδοί αποδιπλώνουν τις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες βοηθώντας στην μεταφορά τους, ενώ μιτοχονδριακοί Hsp70 μοριακοί συνοδοί βοηθούν στην αναδίπλωση μετά τη μεταφορά στο μιτοχονδριακό στρώμα.



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Το σωματίδιο αναγνώρισης σήματος κατά τη μεταφορά στο ΕΔ

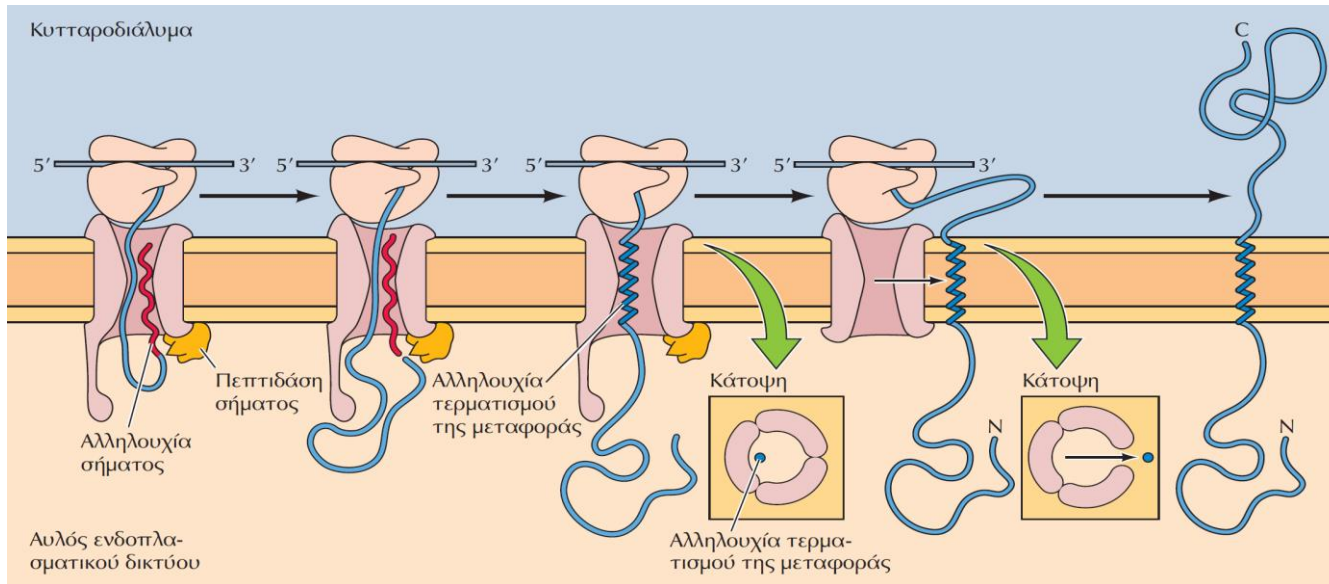
- Το σωματίδιο αναγνώρισης σήματος (ΣΑΣ, SRP) που εμπλέκεται στην μεταφορά πρωτεϊνών στο ΕΔ είναι ένα νουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλοκο αποτελούμενο από πρωτεΐνες και 7S RNA.
- Καθώς η αλληλουχία σήματος της νεοσυντιθέμενης πρωτεΐνης εξέρχεται από το ριβόσωμα, αναγνωρίζεται από το ΣΑΣ (SRP), στο οποίο και προσδένεται.
- Το ΣΑΣ συνοδεύει το σύμπλοκο στη μεμβράνη του ΕΔ, όπου προσδένεται στον υποδοχέα του ΣΑΣ.
- Το ΣΑΣ απελευθερώνεται, το ριβόσωμα προσδένεται στο τρανσλοκόνιο και η αλληλουχία σήματος εισάγεται στον διάυλο της μεμβράνης.
- Η αλληλουχία σήματος ανοίγει το τρανσλοκόνιο. Η μετάφραση ανακάμπτει και η νεοσυντιθέμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα, καθώς αυξάνεται, διασχίζει τη μεμβράνη.
- Η αποκοπή της αλληλουχίας σήματος από την πεπτιδάση σήματος απελευθερώνει το πολυπεπτίδιο στον αυλό του ΕΔ.



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



Ενσωμάτωση διαμεμβρανικών πρωτεϊνών στις μεμβράνες του ΕΔ



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η αλληλουχία σήματος αποκόπτεται καθώς η πολυπεπτιδική αλυσίδα διασχίζει τη μεμβράνη, με αποτέλεσμα το αμινοτελικό άκρο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας να εκτίθεται στον αυλό του ΕΔ.
- Ωστόσο, η διέλευση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας από τη μεμβράνη διακόπτεται όταν το τρανσλοκόνιο αναγνωρίσει μια διαμεμβρανική αλληλουχία τερματισμού της μεταφοράς. Τότε το τρανσλοκόνιο κλείνει και επιτρέπεται η πλευρική έξοδος της πρωτεΐνης από τον διάυλο και η αγκυροβόλησή της στη μεμβράνη του ΕΔ.
- Η συνέχιση της μετάφρασης οδηγεί στον σχηματισμό μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης με το καρβοξυτελικό της άκρο προς την πλευρά του κυτταροδιαλύματος.





Τέλος ενότητας

Επεξεργασία: Τσαχουρίδου Βασιλική
Θεσσαλονίκη, Εαρινό Εξάμηνο 2013-2014

