

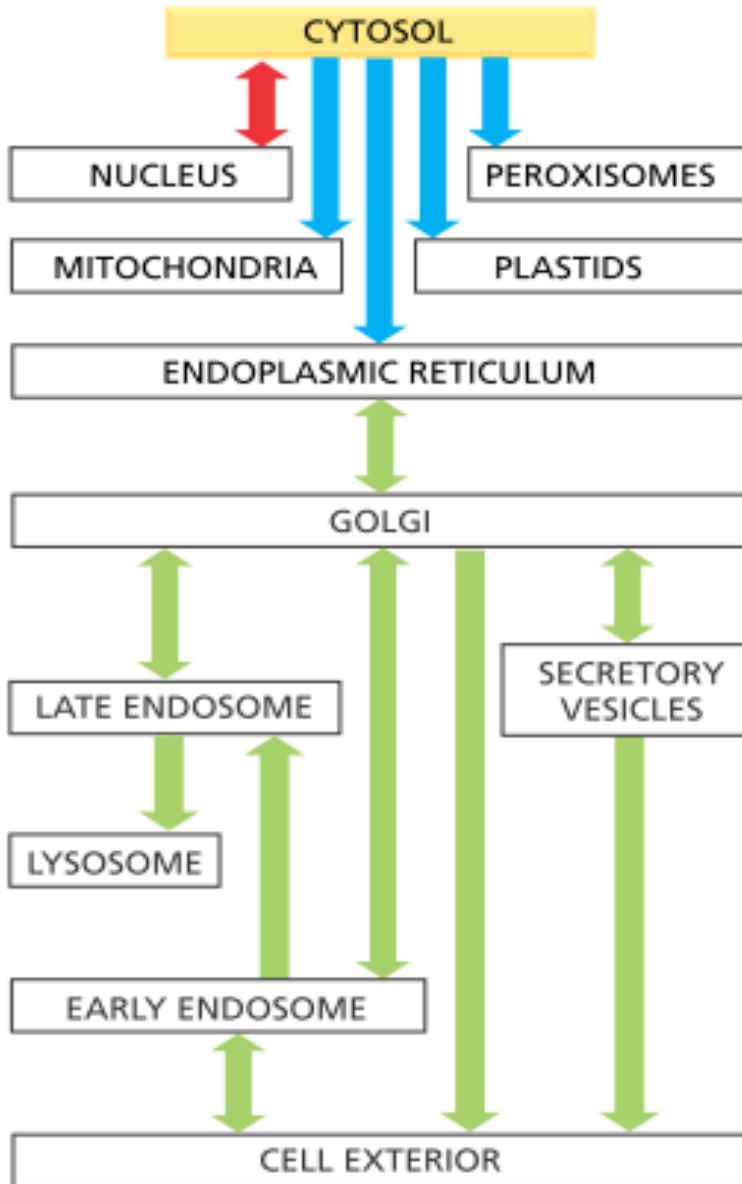
# Transzportfolyamatok a sejtben II.

## Vezikuláris transzport, szekréció, endocitózis

2016. március 17.

Lippai Mónika

# A fehérjeforgalom áttekintő térképe

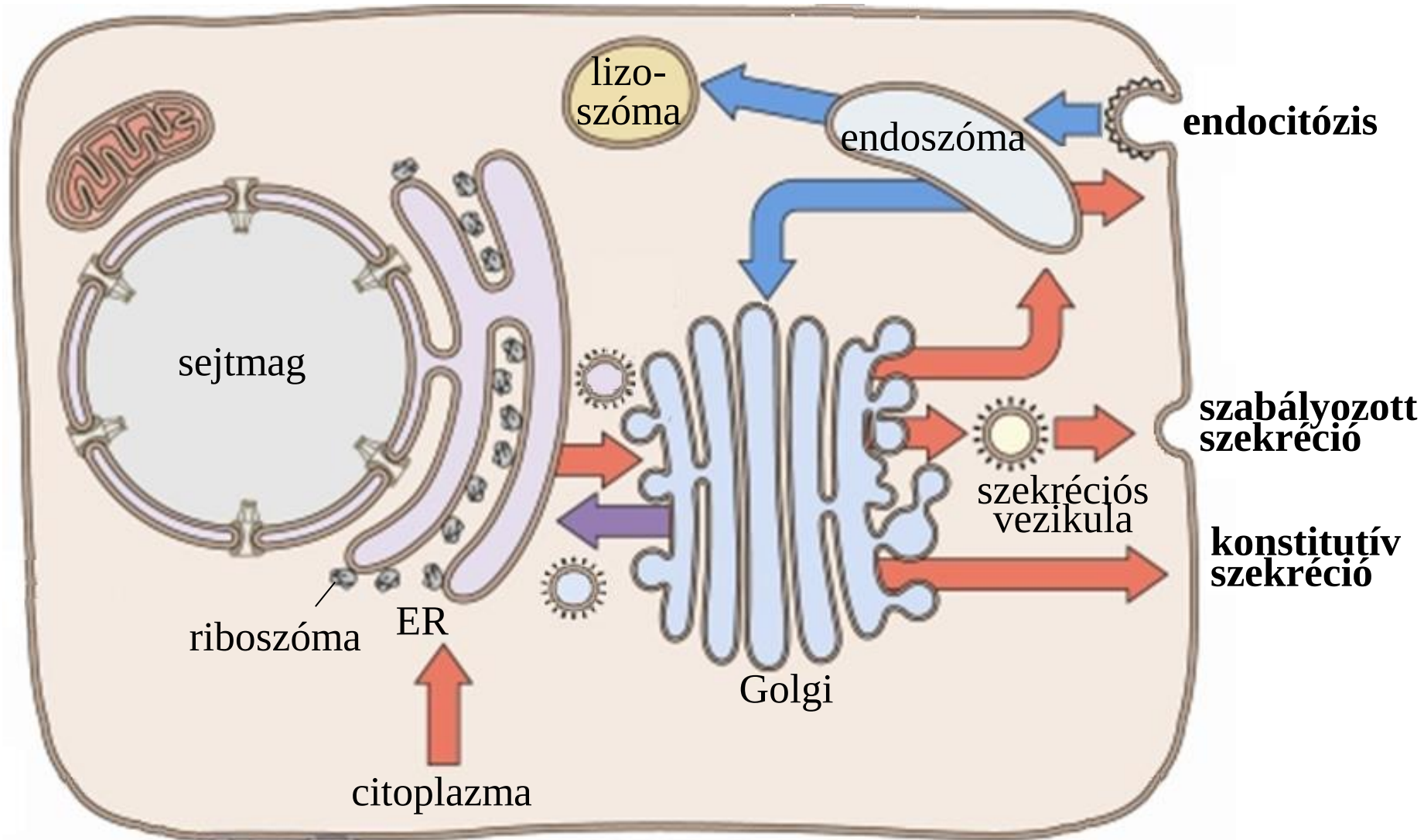


**„gated” (kapuzó) transzport:**  
**vizes póruson keresztül –**  
**ekvivalens terek között!**

**Transzmembrán transzport:**  
**integráns fehérje-transzlokátor**  
**által alkotott csatornán**  
**keresztül**

**Vezikuláris transzport:**  
**membrán határolta**  
**vezikulákba csomagolva**

# A vezikuláris transzporttal zajló anyagáramlás a sejtben



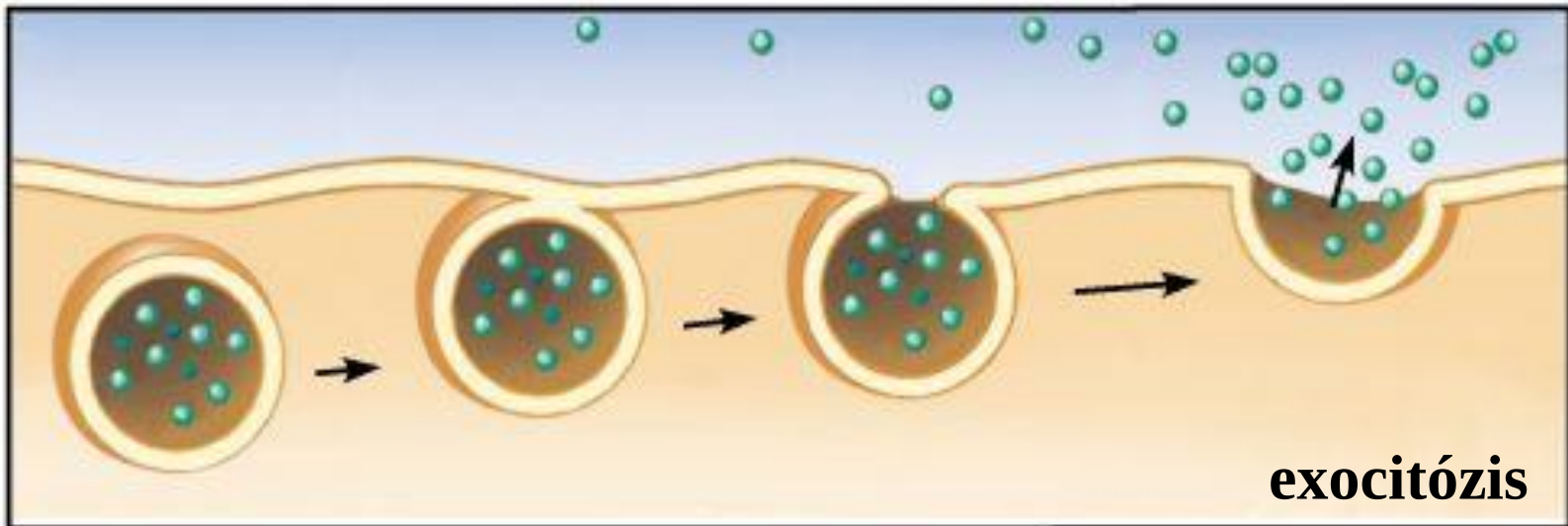
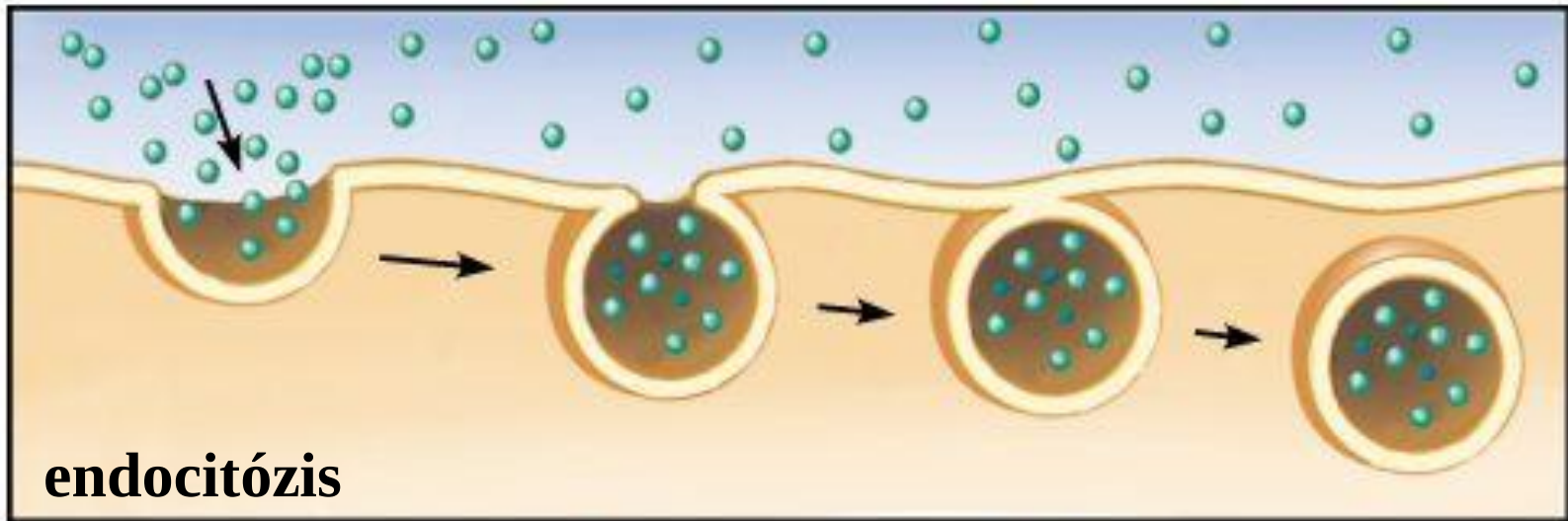
## szelekciós út

ER → külső tér/sejthártya  
ER → endoszóma/lizoszóma

## endocitózis

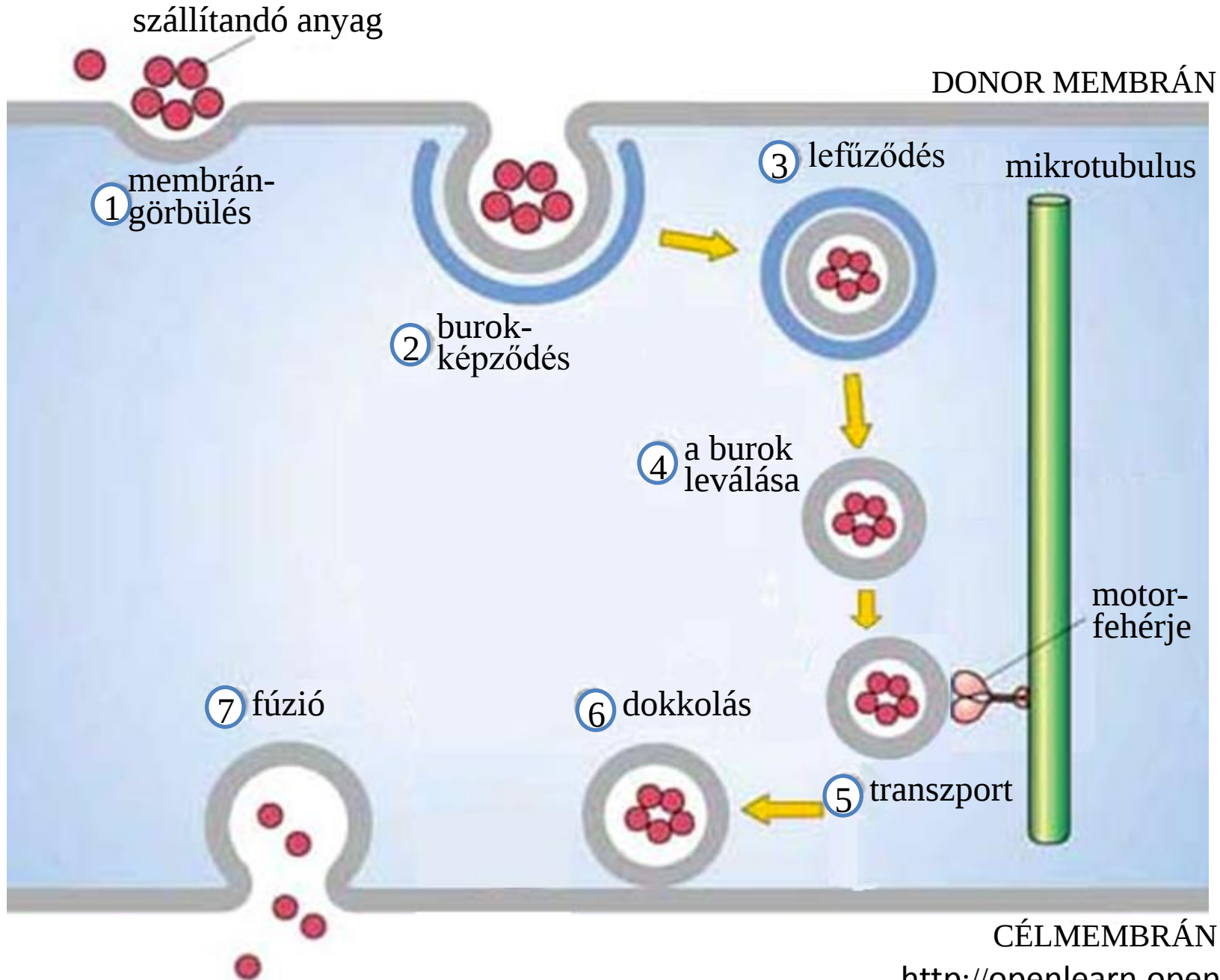
külső tér/sejthártya → endoszóma  
külső tér/sejthártya → lizoszóma

Anyagfelvétel a sejtbe vezikulaképződéssel: **endocitózis**  
Anyagleadás a sejten kívülre vezikulafúzióval: **exocitózis**

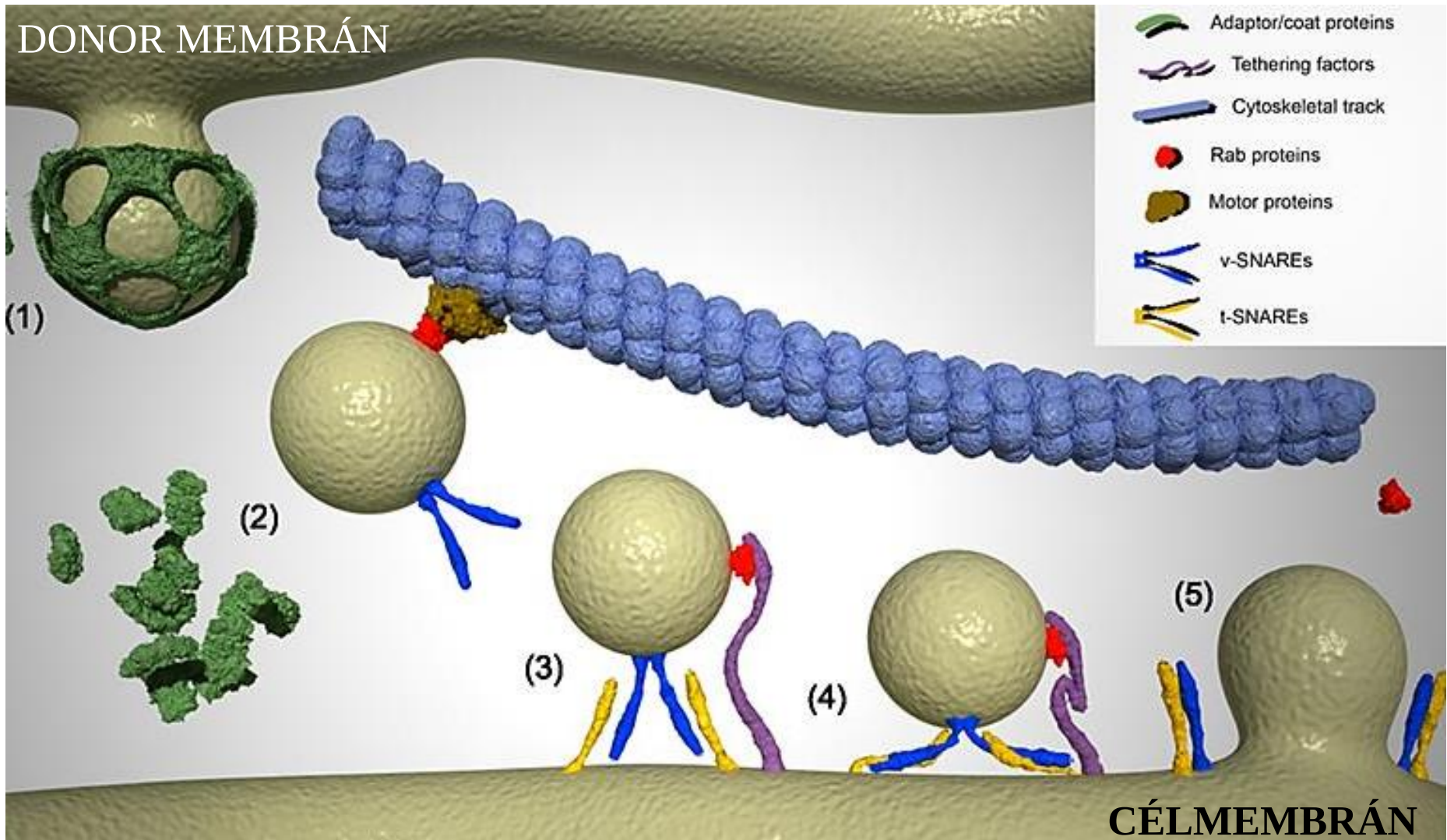


# A vezikuláris transzport lépései általában

# Két membránszín közötti vezikuláris transzport lépései

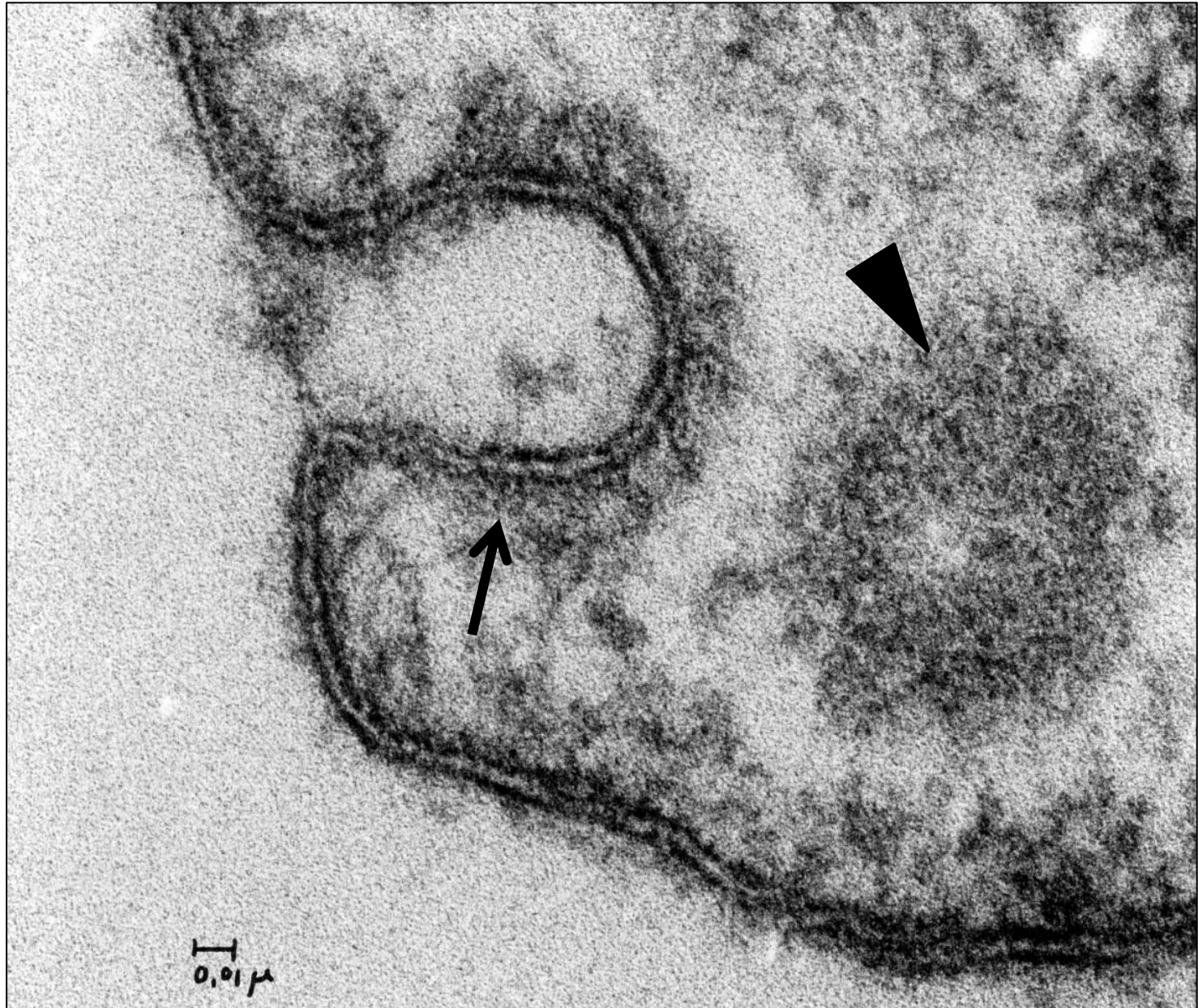


# Két membránszín közötti vezikuláris transzport lépései



A burokfehérjék a **membrán görbülését** segítik, és csak ott szerelődnek össze, ahol a szállítandó **fehérjéket felismerik**. A lefűződés után leválnak a vezikuláról, hogy az fuzionálhasson a fogadó kompartmentummal.

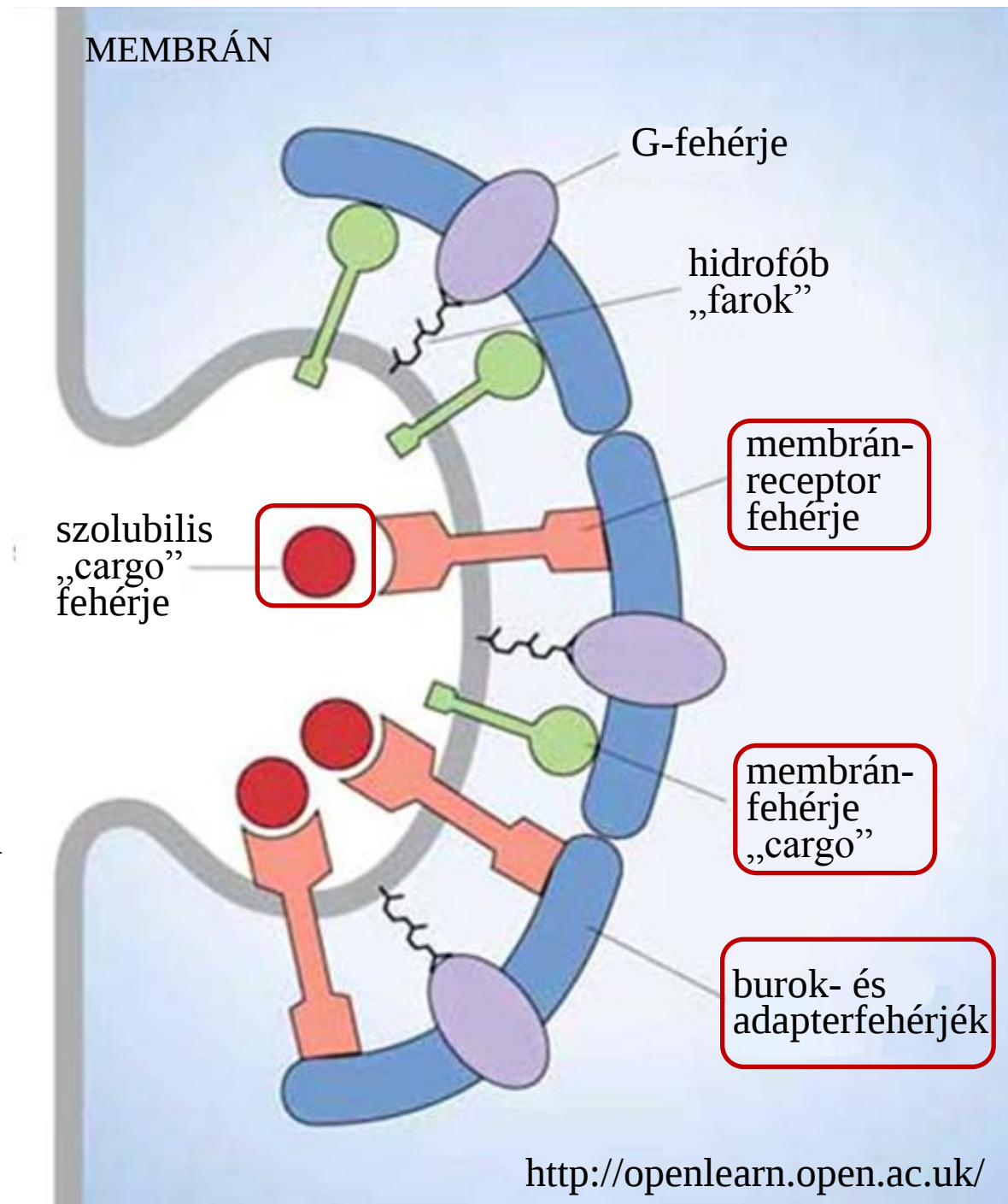
# Burkos vezikula elektronmikroszkópos képe



A képződő vezikula felszínén sok, eltérő szerepű fehérje gyűlik össze

A szállítandó membránfehérjék maguk hordozzák a transzport jelét, az oldott fehérjék receptorhoz kapcsolódva kerülnek a vezikulába.

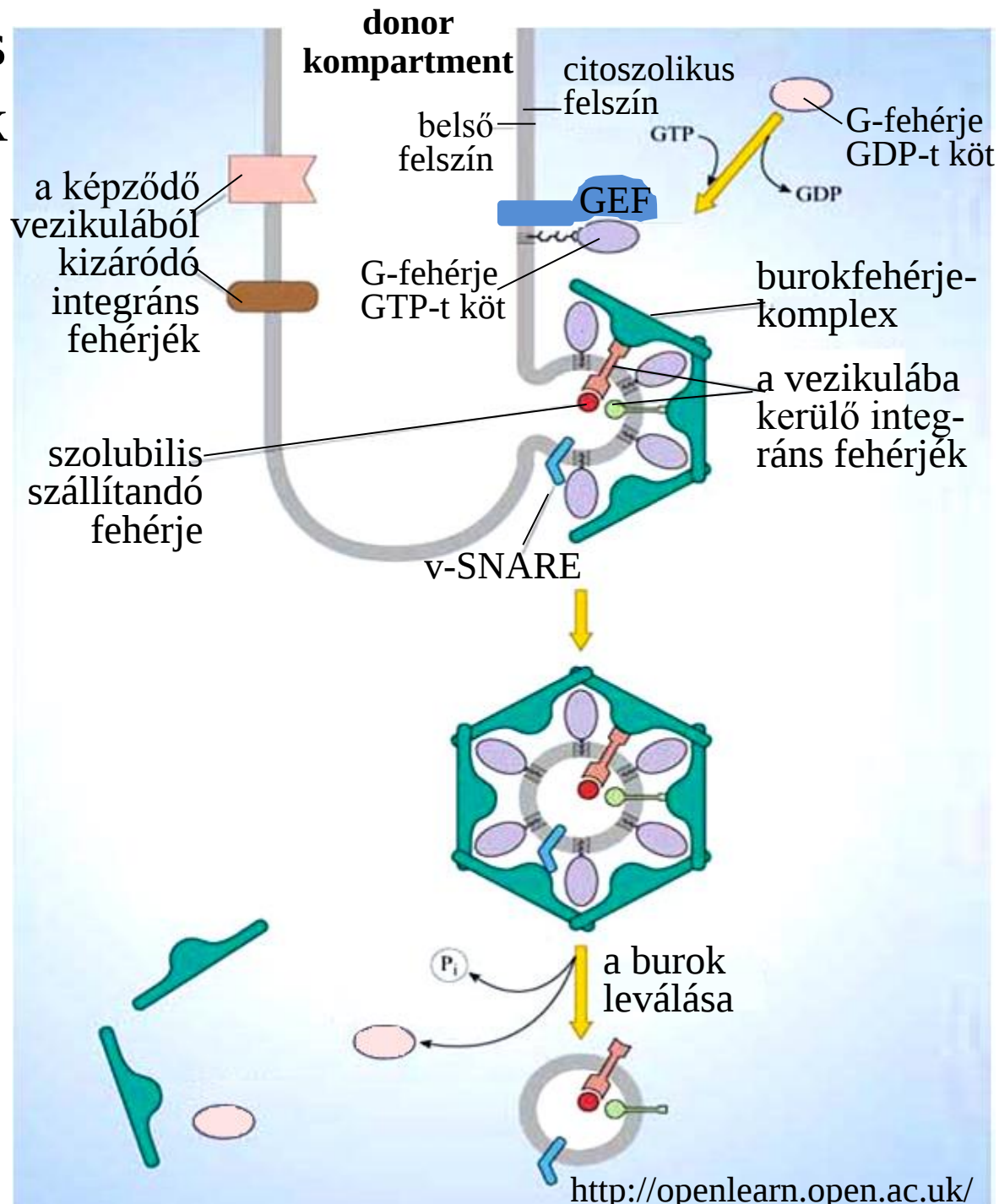
A "cargo" transzportjelét maguk a burokfehérjék, vagy közvetítő adapterek ismerik fel.



# A burok kialakulását kis G-fehérjék kontrollálják

A kis G-fehérjék inaktív, GDP-kötött formában a citoplazmában vannak. GEF általi **aktiválás** (GTP-kötés) hatására a membránba ékelődnek, és odatoborozzák a burok- és adaptor-fehérjéket, elkezdődik a vezikula kialakulása.

Miután a vezikula lefűződött, a benne levő G-fehérje hidrolizálja a GTP-jét → **inaktív** lesz, leválik a membránról, és szétesik a burok.



A burokfehérjék három fő kategóriába tartoznak

**COP II: ER → cisz-Golgi**

**COP I: Golgi → ER**

(COP: coat protein)

**klatrin:**

**Golgi → korai endoszóma**

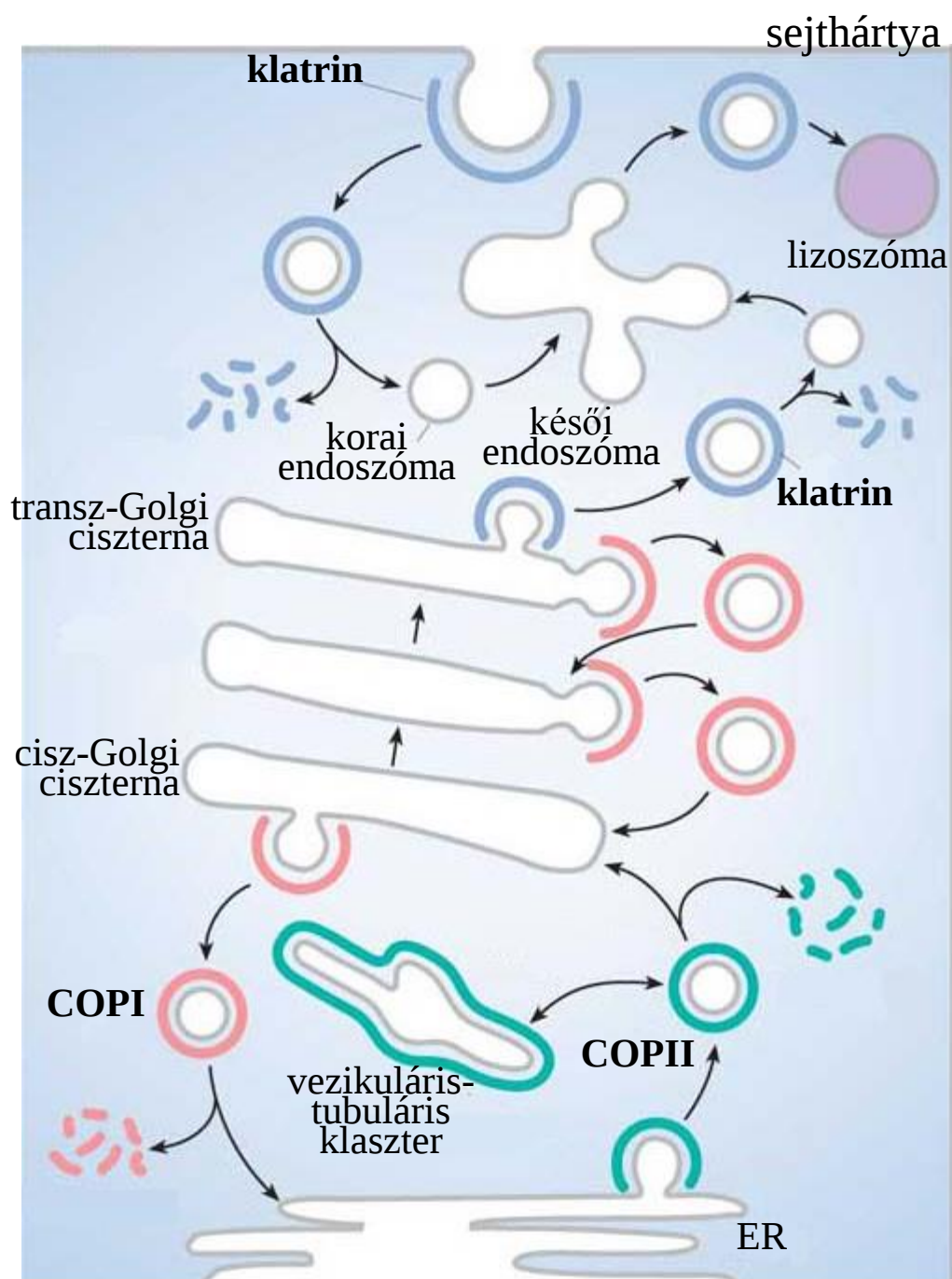
**késői endoszóma → lizoszóma**

**plazmamembrán →  
korai endoszóma**

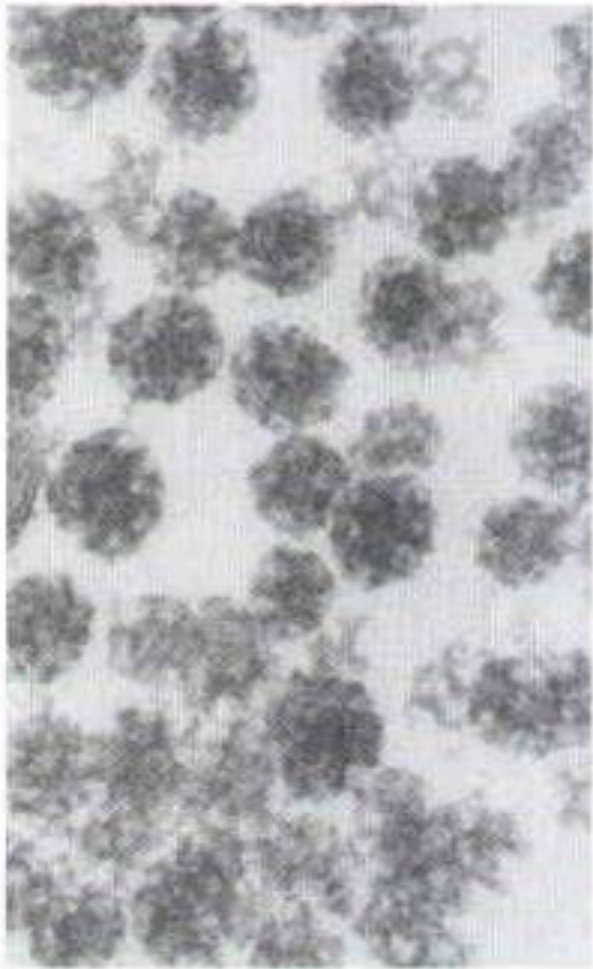
**A burok kialakulása**

megakadályozza a visszaolvadást,  
majd leválása lehetővé teszi az új  
helyre fűződést.

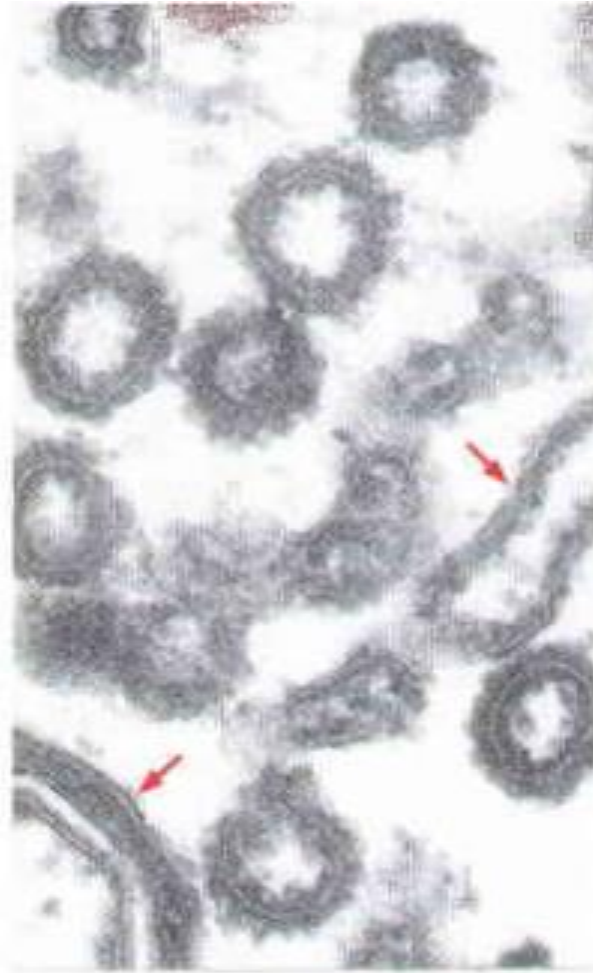
A szigorúan szabályozott vezikula-  
forgalom a **membránfelszín**  
**állandóságát** is biztosítja.



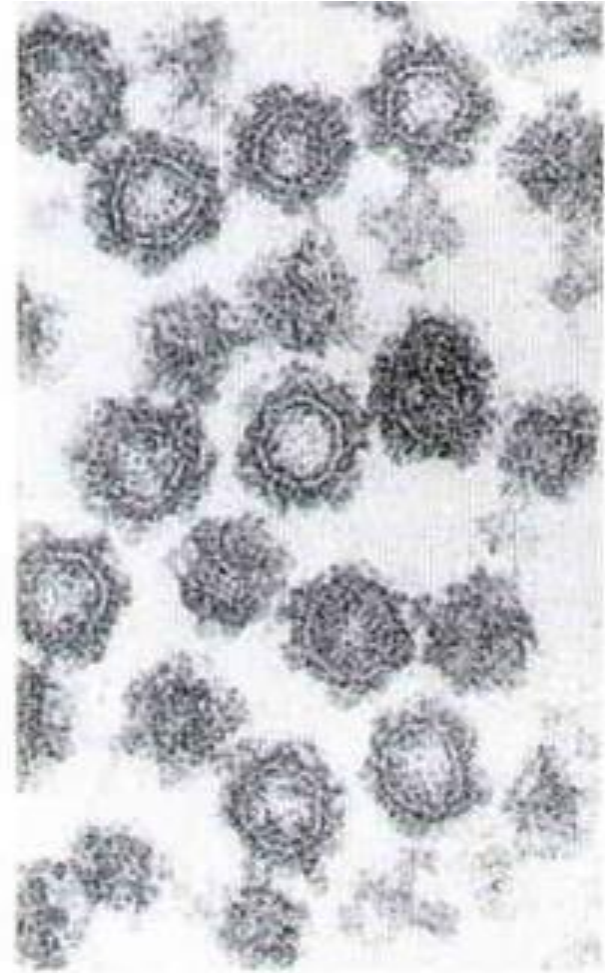
# A burokfehérjék három fő kategóriába tartoznak



(A) klátrin



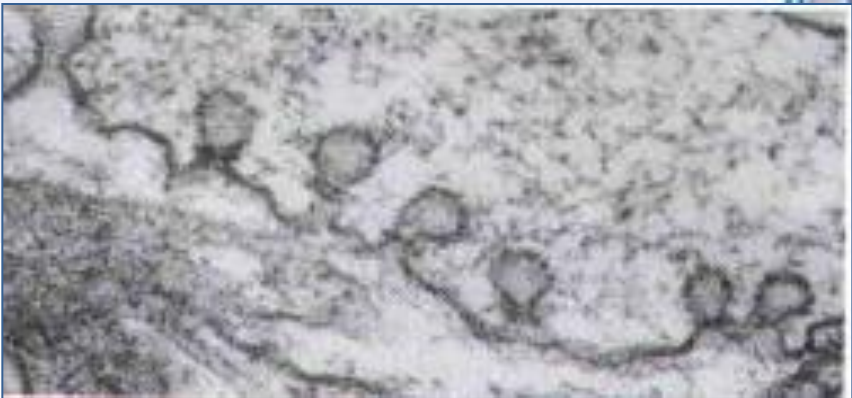
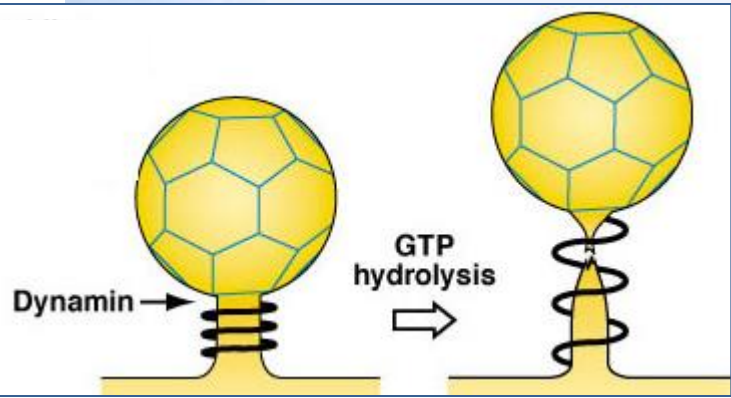
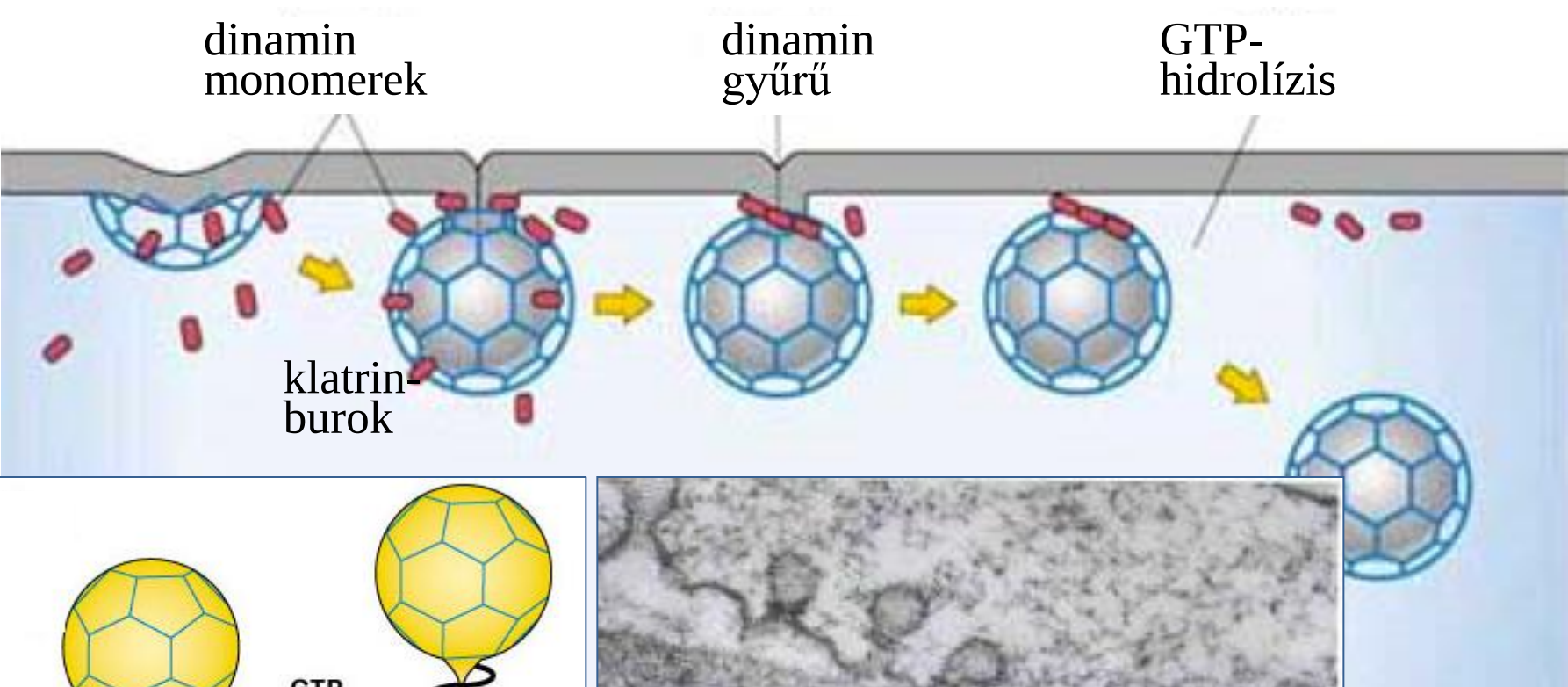
COP I



COP II

100 nm

# A burkos vezikulák lefűzését dinamin fehérjék végzik



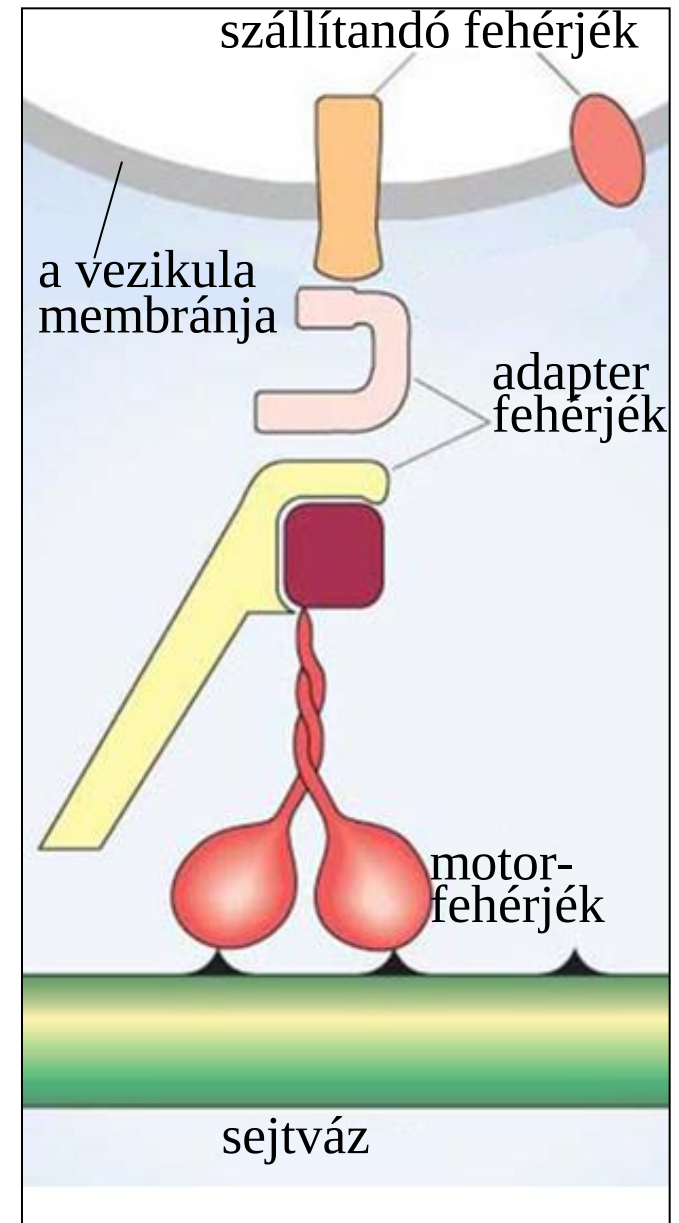
A GTP-hidrolízis hatása a dinamin-gyűrű szerkezetére

Drosophila dinamin mutáns (shibire)

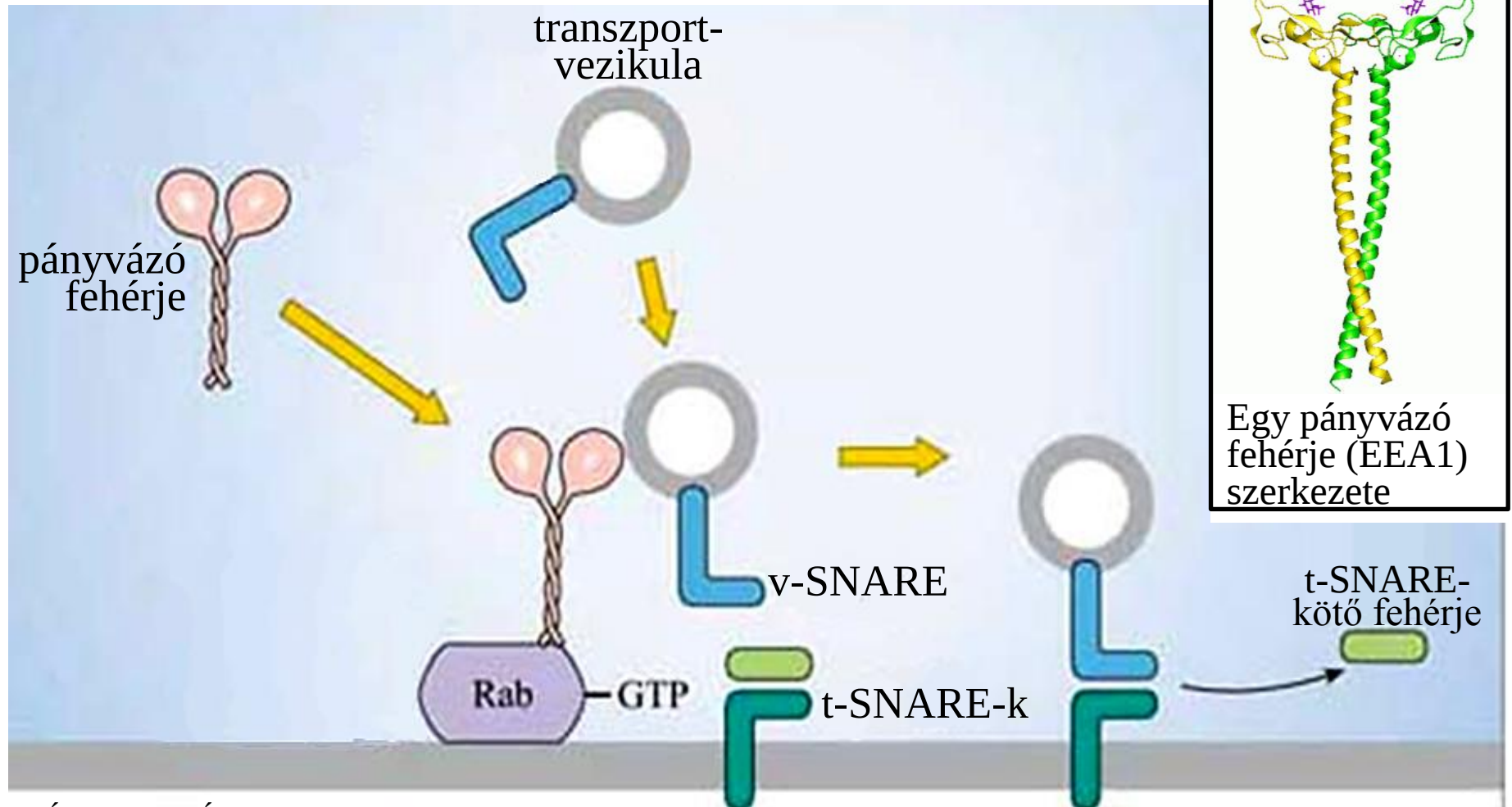
Sok dinamin gyűrűt formál a befűződés nyaka körül. GTP-hidrolízis hatására a gyűrű beszűkül, a lipidréteg egymásba épül és a vezikula lefűződik.

# A lefűződött vezikulák vándorlása a sejtvíz mentén történik

- Mind a mikrotubulus, mind az aktinváz, és a rajtuk “mozgó” motorfehérjék is részt vesznek benne
- A vándorlás irányát a motorfehérjék határozzák meg, a megfelelő motor kiválasztása azonban a vezikula membránösszetételében van kódolva.
- A motorfehérjék felismerhetik a membrán egyes lipid-összetevőit, valamely cargo-t vagy az őt kötő receptort, valamint a célmembrán felismerésében és a fúzióban szerepet játszó GTP-ázokat (Rab-okat) vagy effektorait is



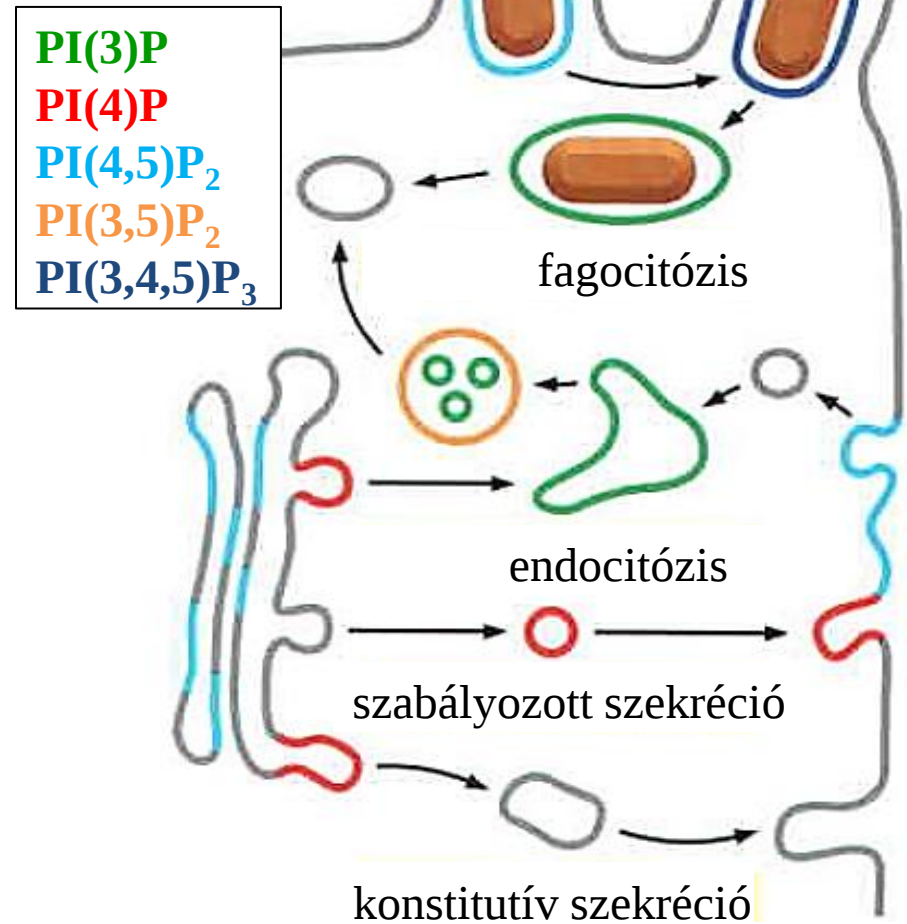
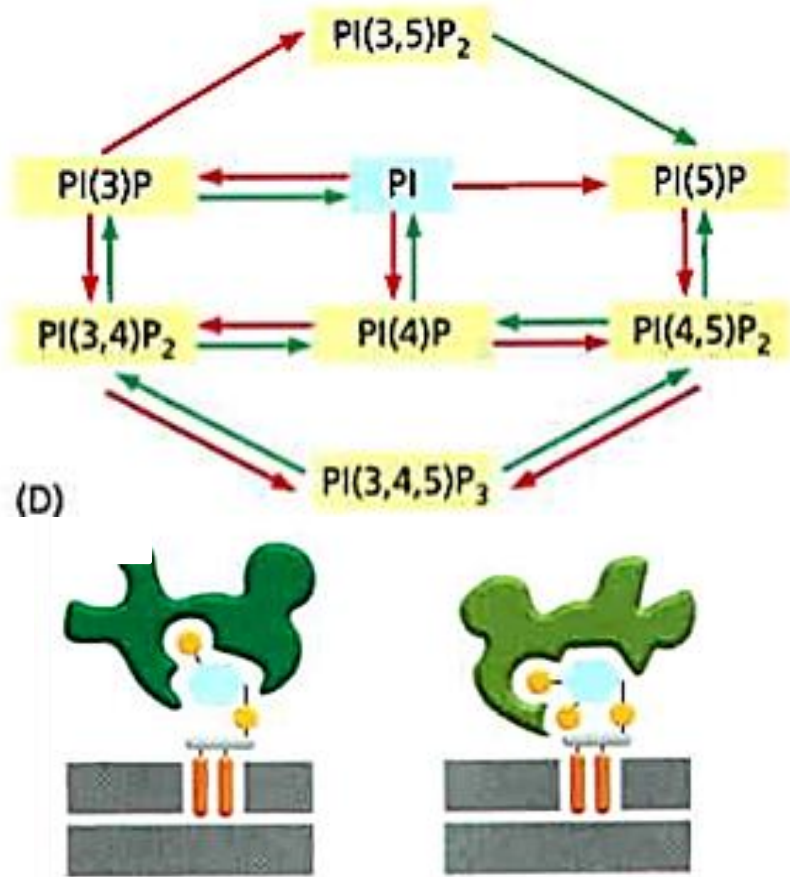
A vezikula és a **megfelelő** célmembrán kölcsönös “egymásra találását” és kapcsolódását szintén kis G-fehérjék (Rab-ok) segítik elő



CÉLMEMBRÁN

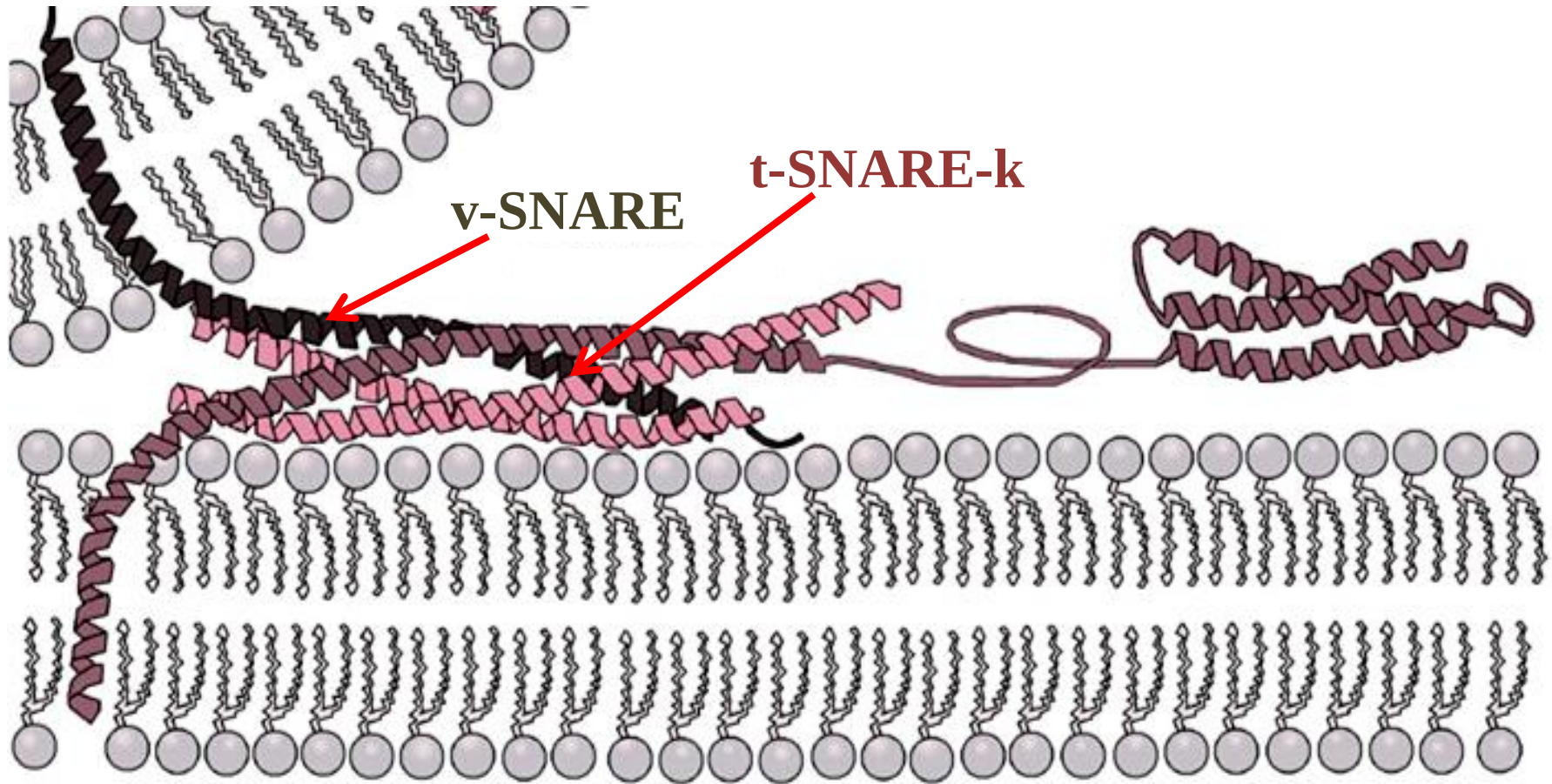
A kis G-fehérjék a különböző **membránok identitását is meghatározzák**, egyes lipidkomponensekkel együtt.

A foszfatidil-inozitolok jelként szolgálhatnak a membránhoz kötődő fehérjék számára, és meghatározzák a membrán identitását

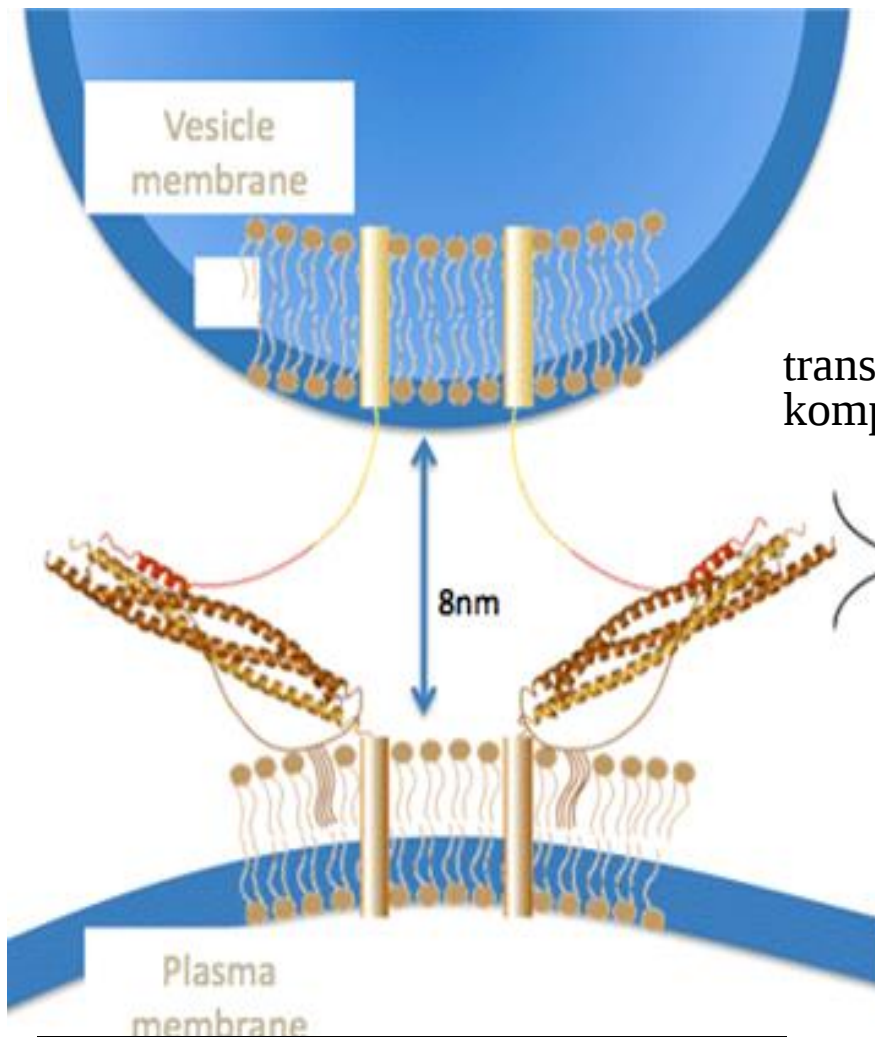


Az egyes foszfoinozítid „fejeket” megfelelő fehérjedomének szelektíven fel tudják ismerni. Ezen az elven bizonyos membránterületeken fehérjék specifikus csoportjai gyűlhetnek össze.

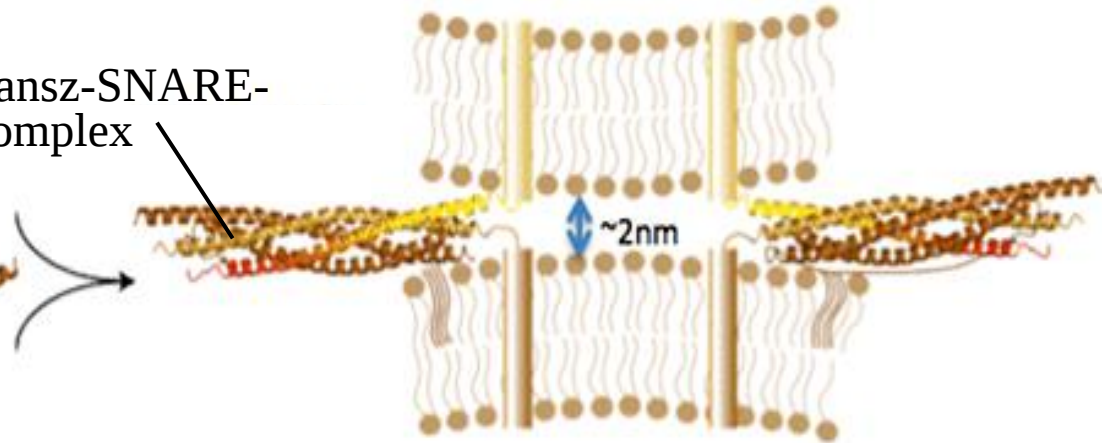
A két membrán összeolvadását specifikus vezikuláris (v-SNARE) és célmembrán (target; t-SNARE) fehérjék kölcsönhatása idézi elő



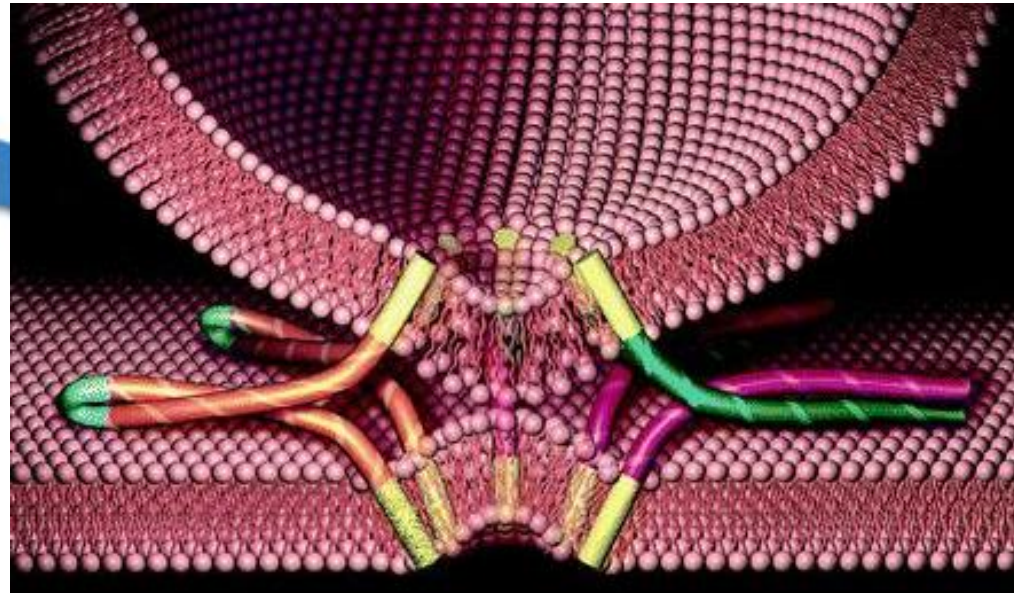
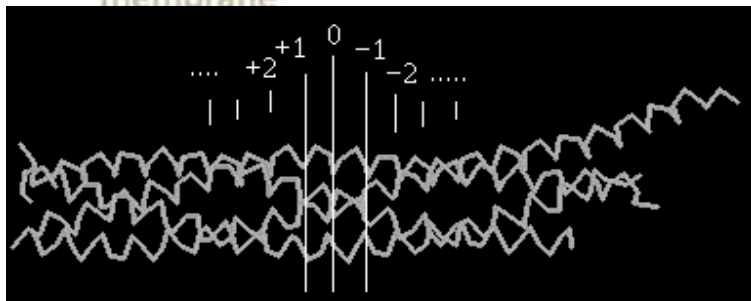
A SNARE-k segítségével a két kettős lipidréteg nagyon közel kerül egymáshoz



transz-SNARE-komplex



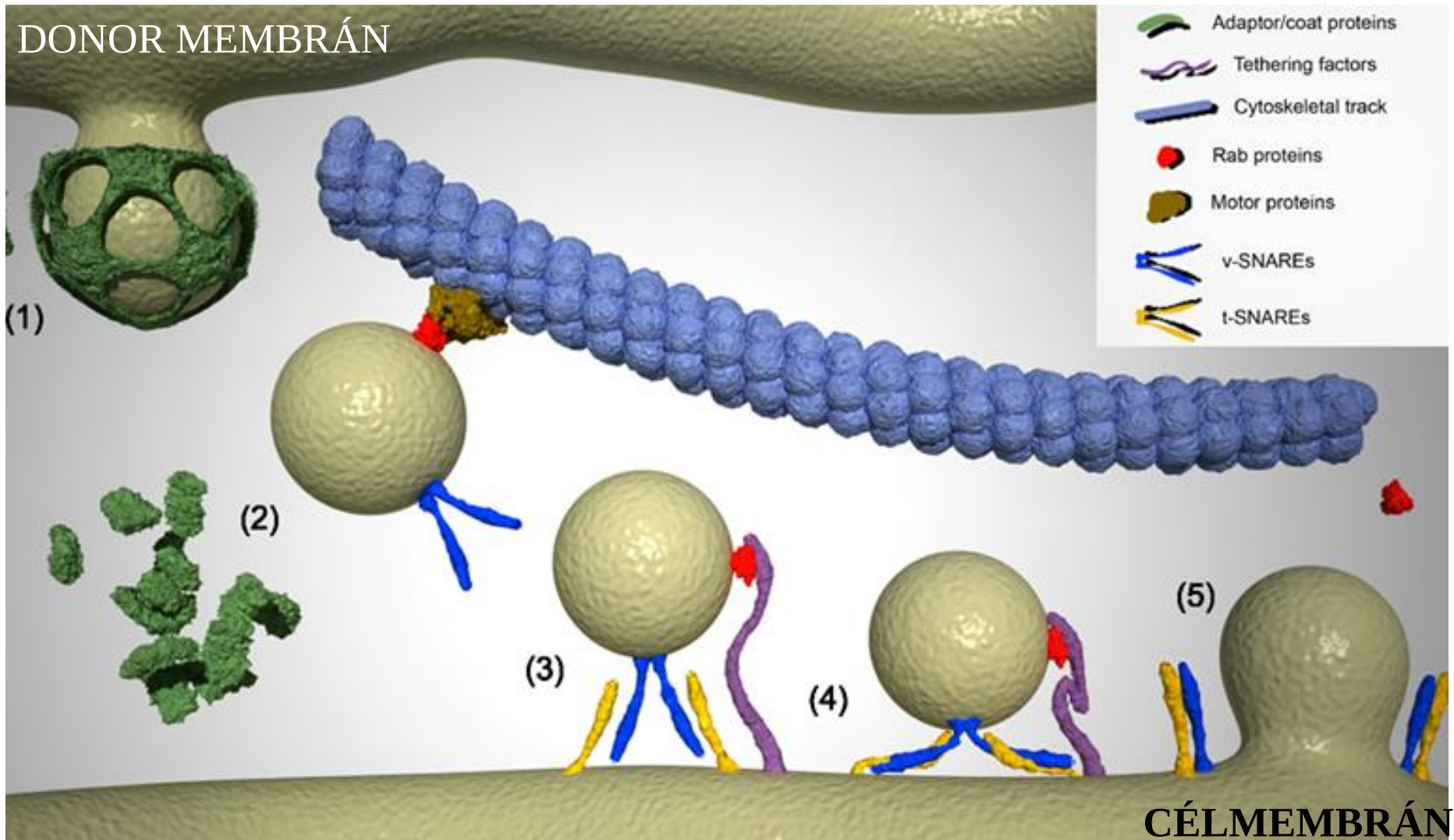
<http://www.endocytosis.org/Synaptotagmin/>



[http://en.wikipedia.org/wiki/SNARE\\_\(protein\)](http://en.wikipedia.org/wiki/SNARE_(protein))

<http://www.federica.unina.it/smf/citologia-ed-istologia/apparato-di-golgi-lisosomi/>

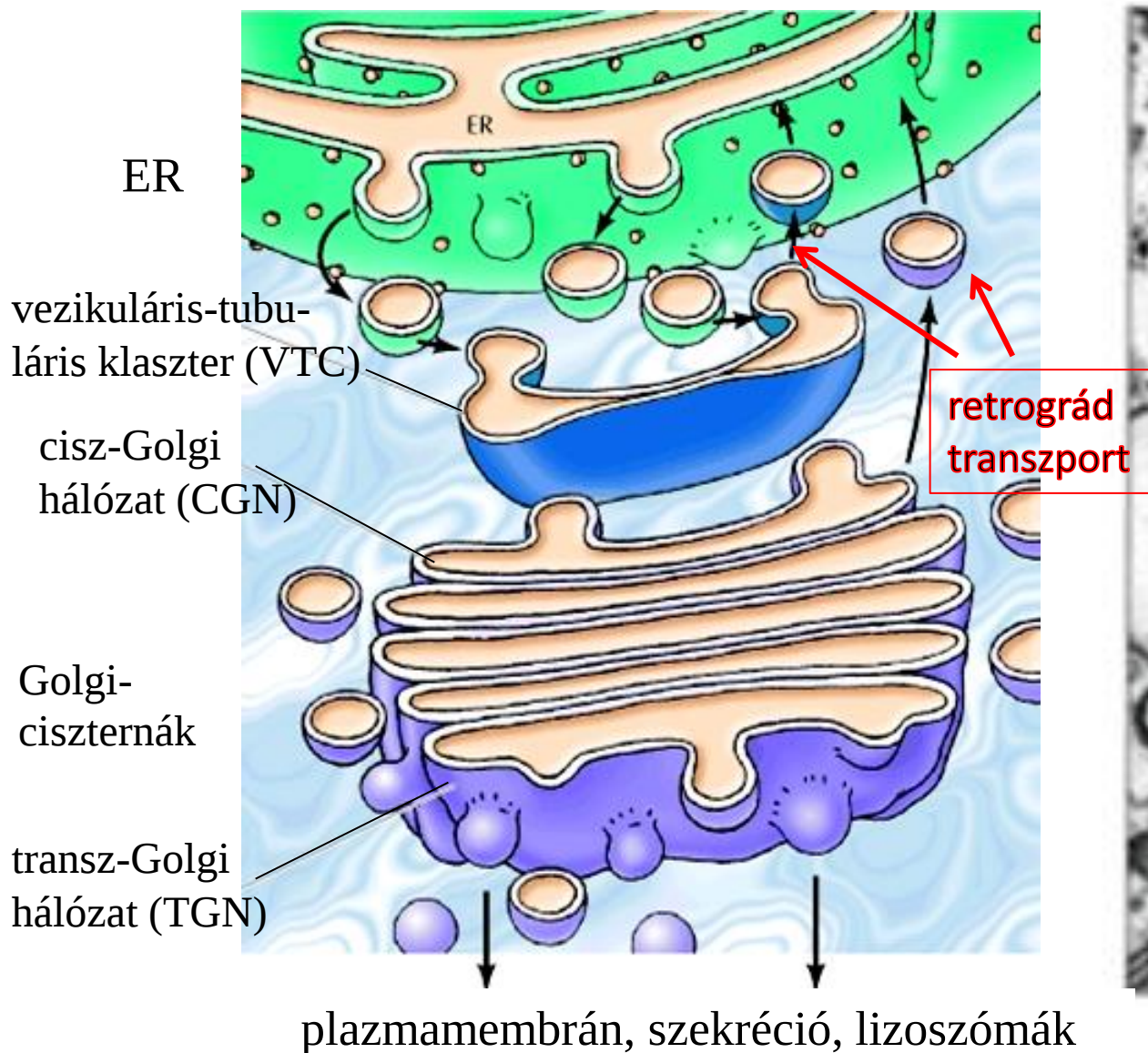
# A két membránfelszín közötti vezikuláris transzport lépései



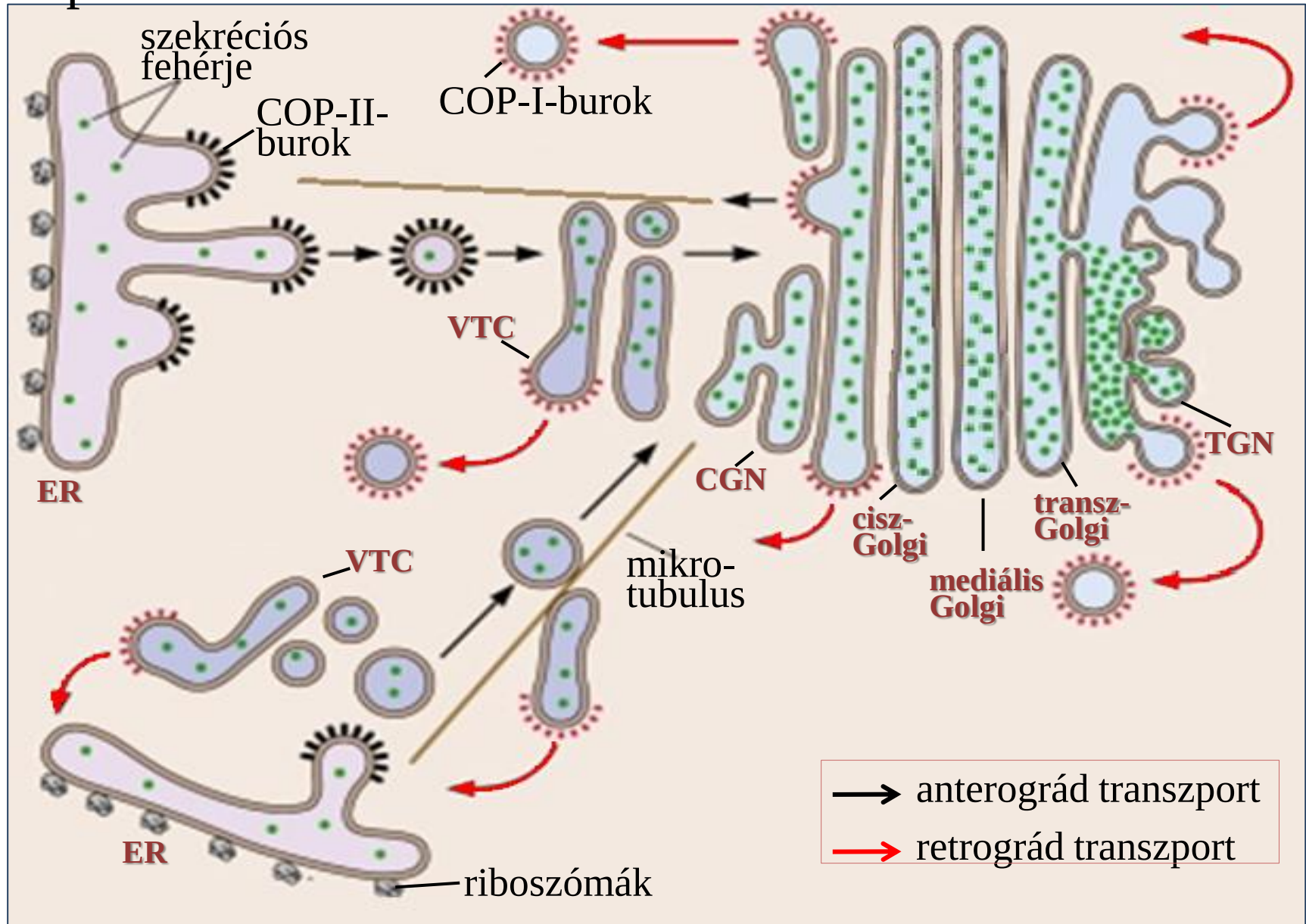
A membrán identitását tehát sokféle komponens határozza meg, a legfontosabbak: a burkot kialakító G-fehérjék, a Rab-ok, a SNARE-k és a foszfatidil-inozitolok.

# A szekréció lépései

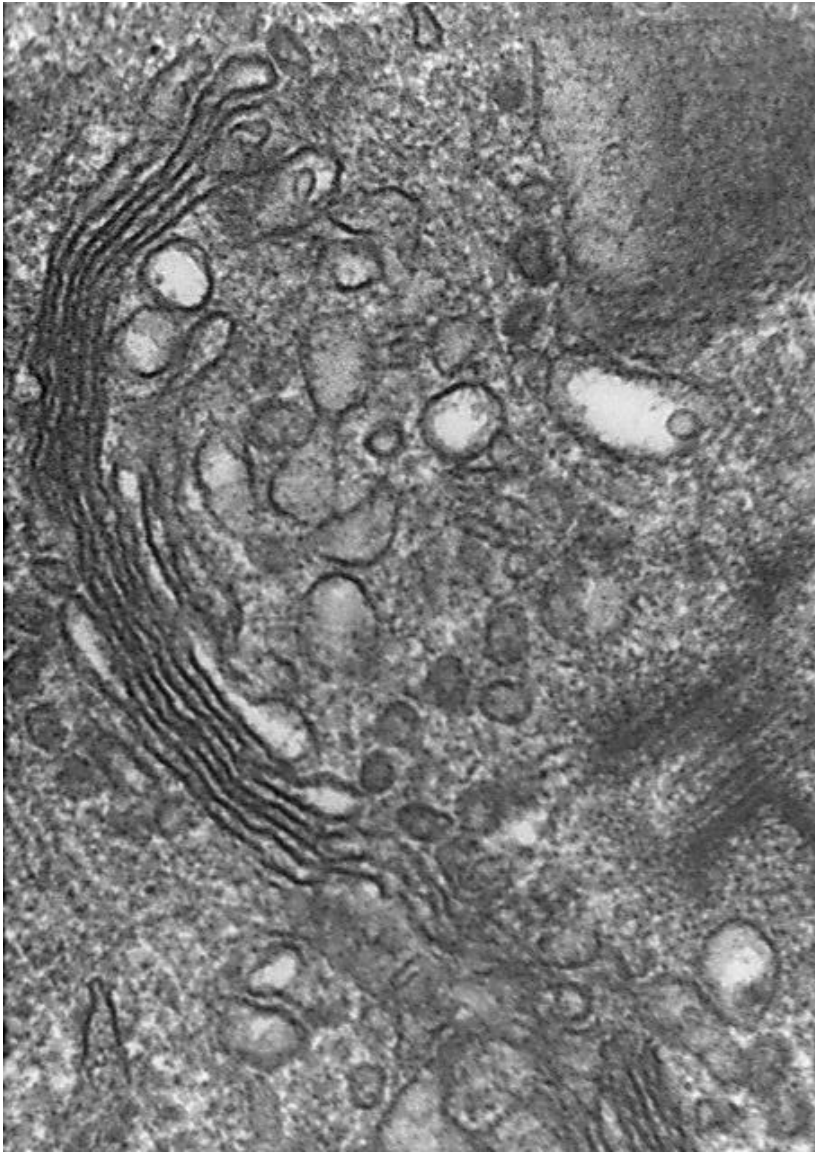
A Golgi-készülék cisz-felébe az ER-ből származó vezikulák olvadnak be, tartalmuk végighalad a Golgi-készüléken



Az ER-ből lefűződő vezikulák fuzionálva egy átmeneti kompartmentet alkotnak



# A Golgi-készüléken belüli anyagforgalomban vezikulák vesznek részt



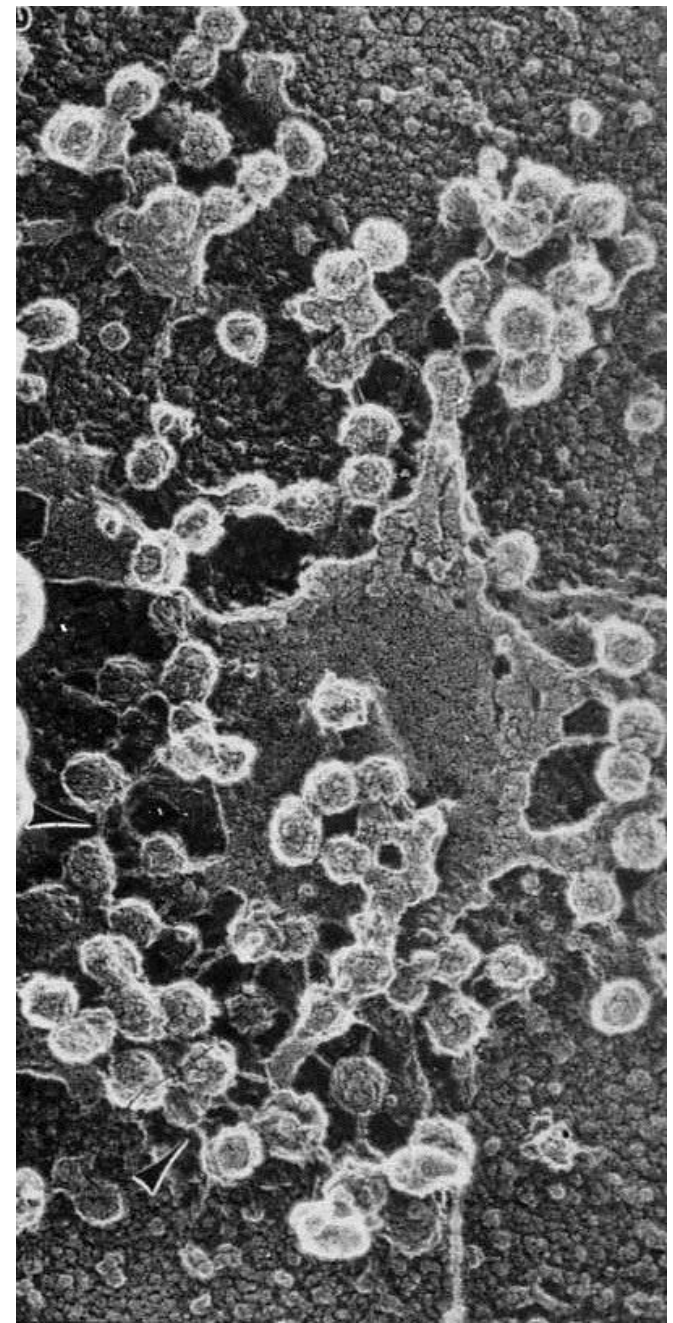
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Human\\_leukocyte,\\_showing\\_golgi](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Human_leukocyte,_showing_golgi)



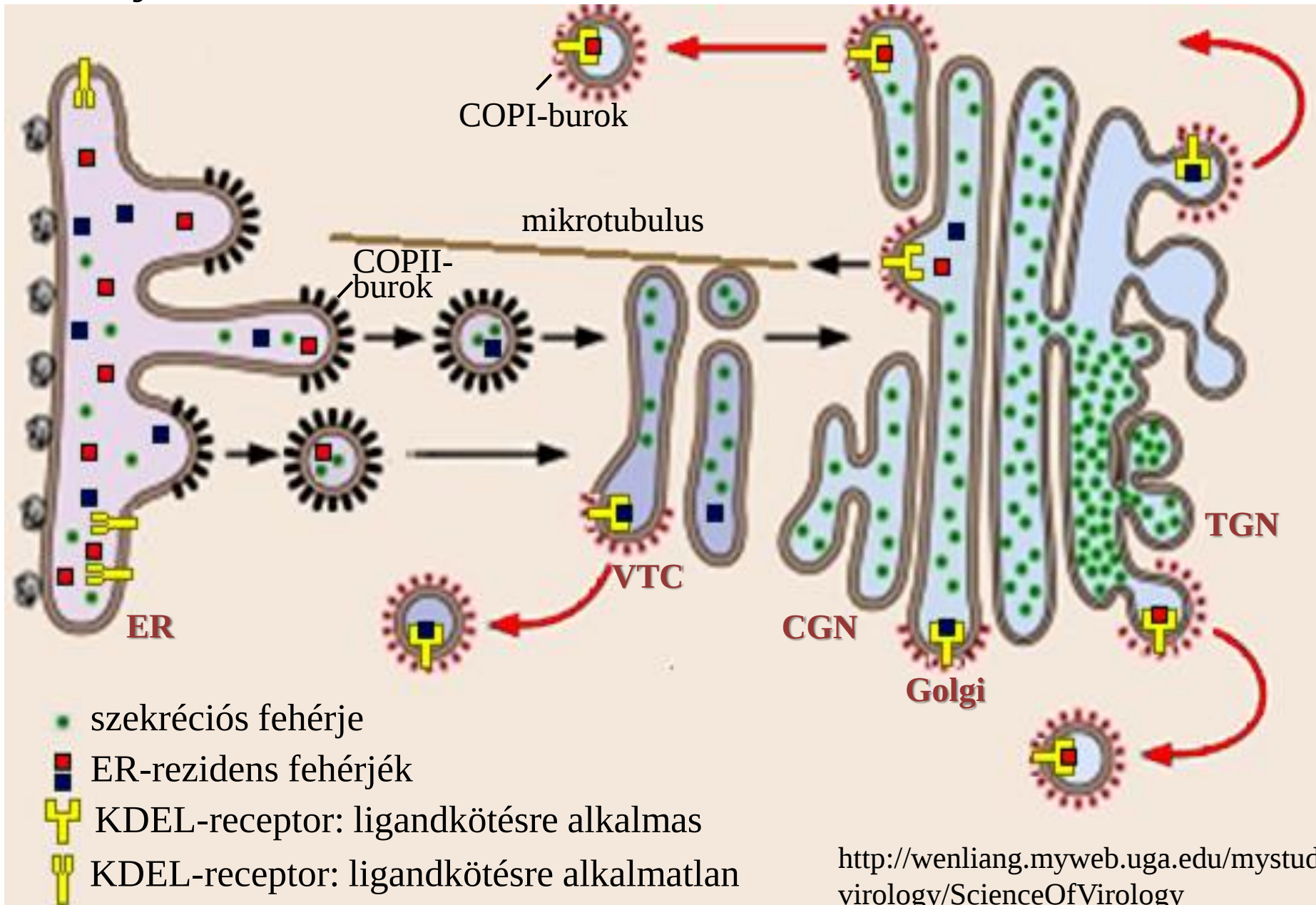
<http://www.cellimagelibrary.org/images/11358>

Don W. Fawcett Published ISBN 0721635849

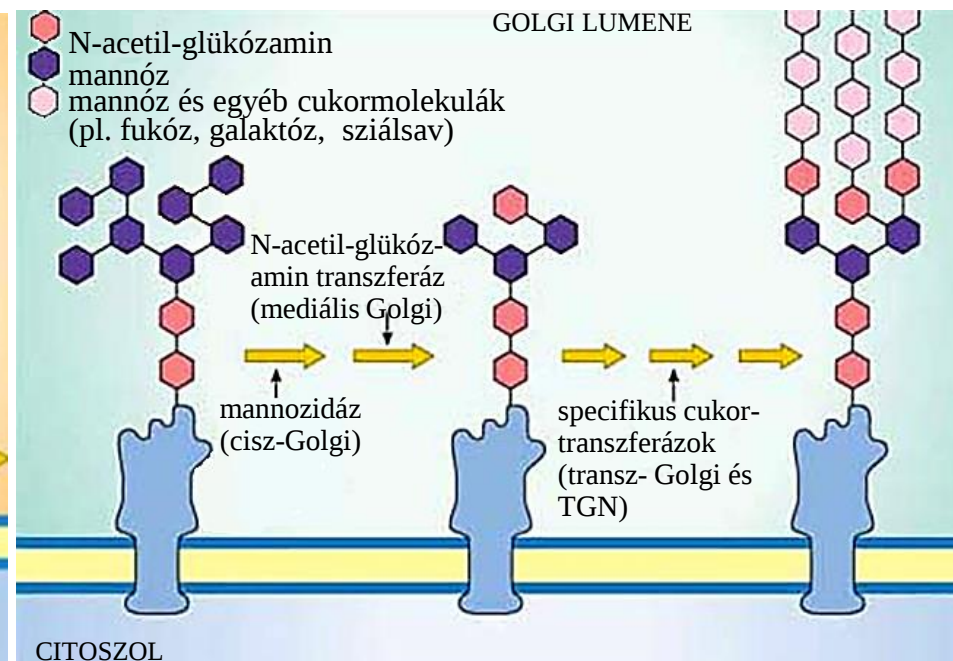
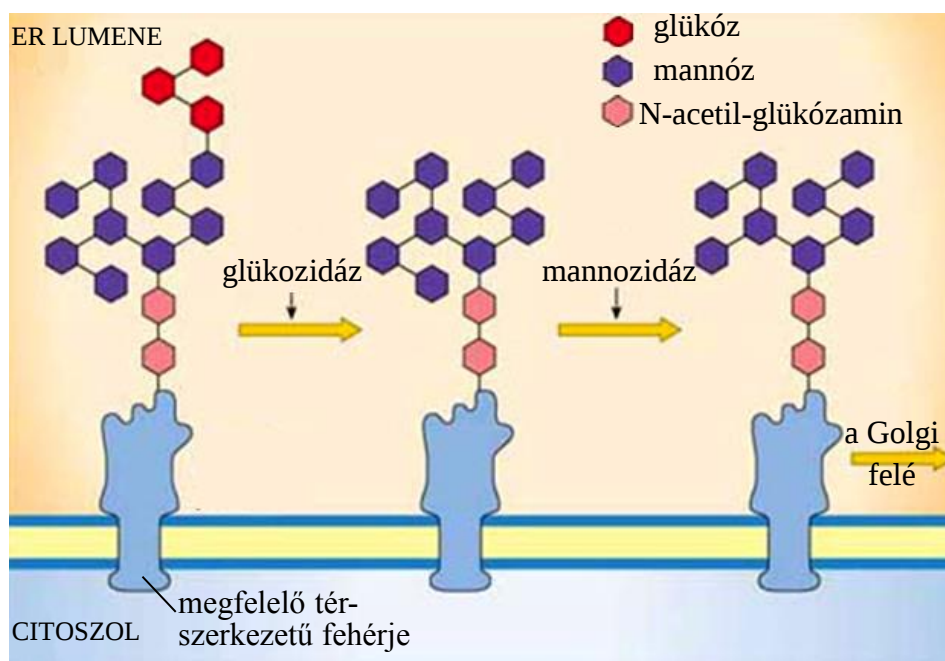
A Golgi-készülék egymás mellé rendeződött lapos zsákokból, ciszternákból áll. A vezikulák jellemzően a Golgi-ciszternák széléről fűződnek le



Az ER-rezidens fehérjét (KDEL-szignál!) receptorok szállítják vissza, COPI-burkos vezikulákban



# A Golgi-készülékben módosulnak a RER-ben a fehérjékre pakolódott cukorláncok

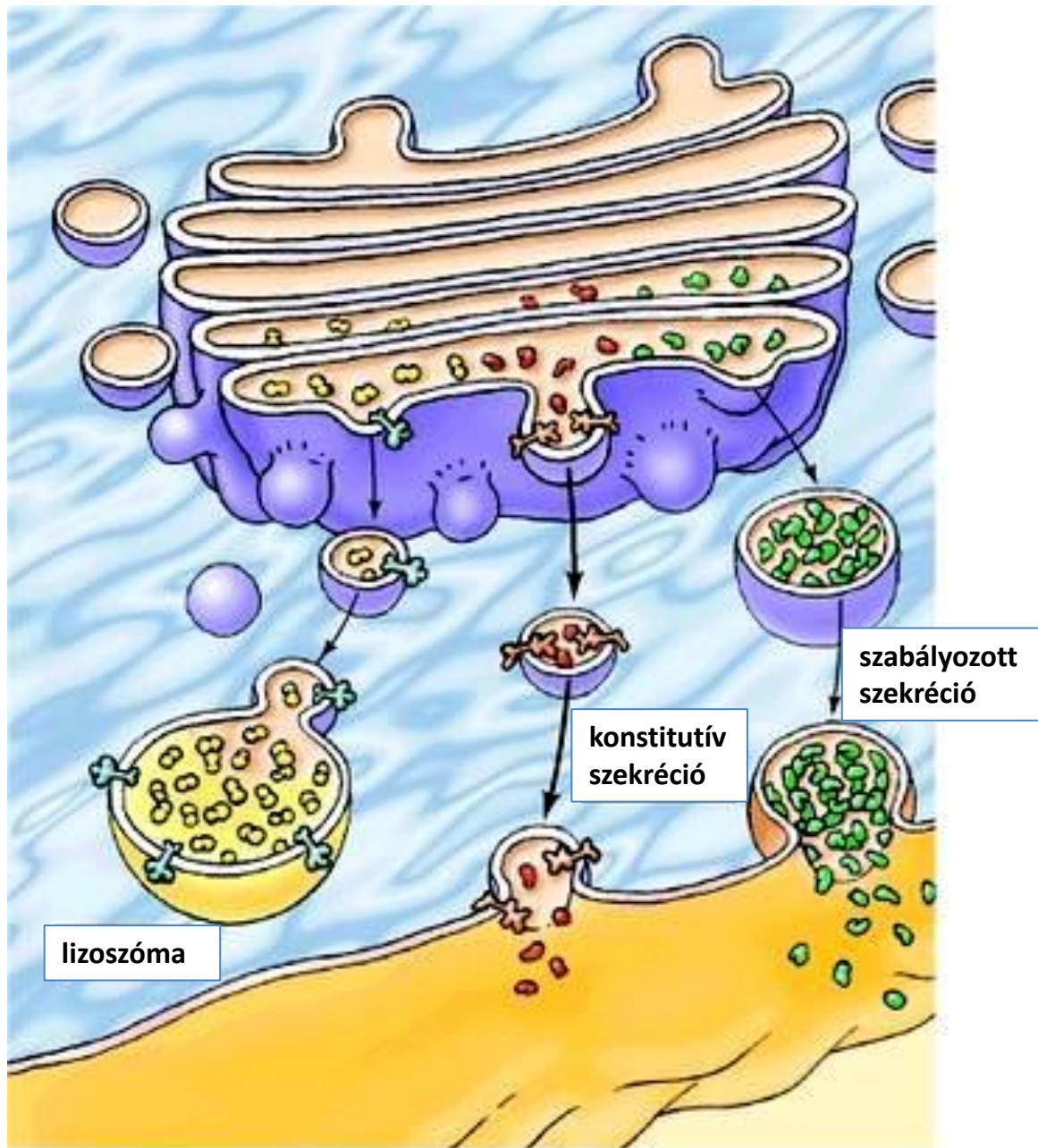


A fehérjéken **specifikus**, néha nagyon bonyolult szerkezetű cukoroldalláncok jönnek létre. Ezek jelként is szolgálhatnak a különböző kompartmentekbe kerüléshez. A **lipidek glikozilálódása** és a nagy poliszaharid-tartalmú **proteoglikánok és mucinok** is a Golgiban szintetizálódnak.

( A folyamatban résztvevő enzimcsaládokat, a sorrendet nem kell tudni! 😊)

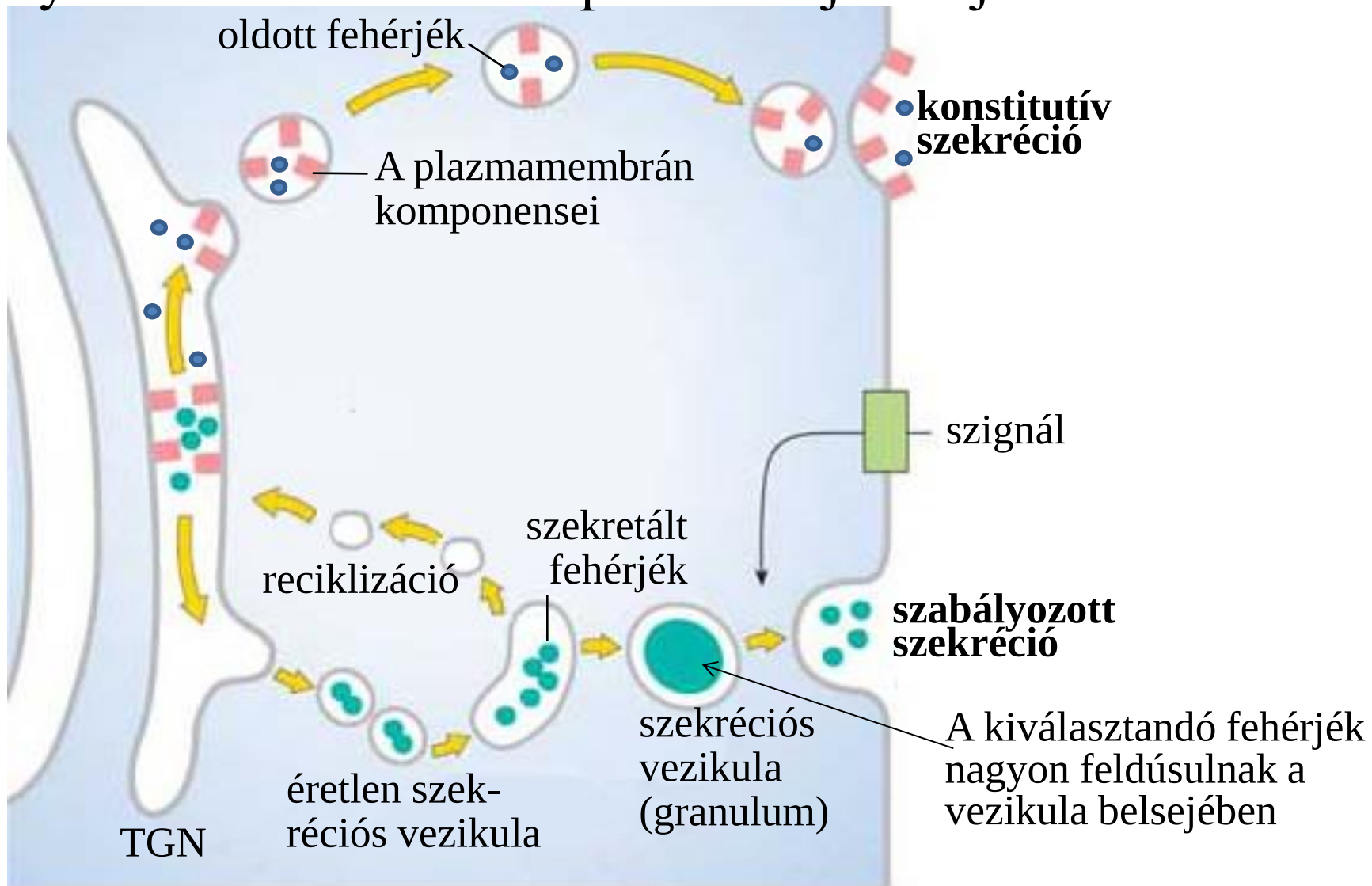
A Golgi-készülék transz-  
oldalán szelektálódnak a  
különböző célokra szánt  
fehérjék

- **lizoszomális** (az ott  
működő, és nem a  
lebontandó!) enzimek és  
membránfehérjék
- **konstitutív szekréció:**  
állandóan szekretált  
extracelluláris és  
membránfehérjék
- **szabályozott szekréció:**  
adott jelre, egyszerre nagy  
mennyiségben a sejten  
kívülre juttatott tartalom



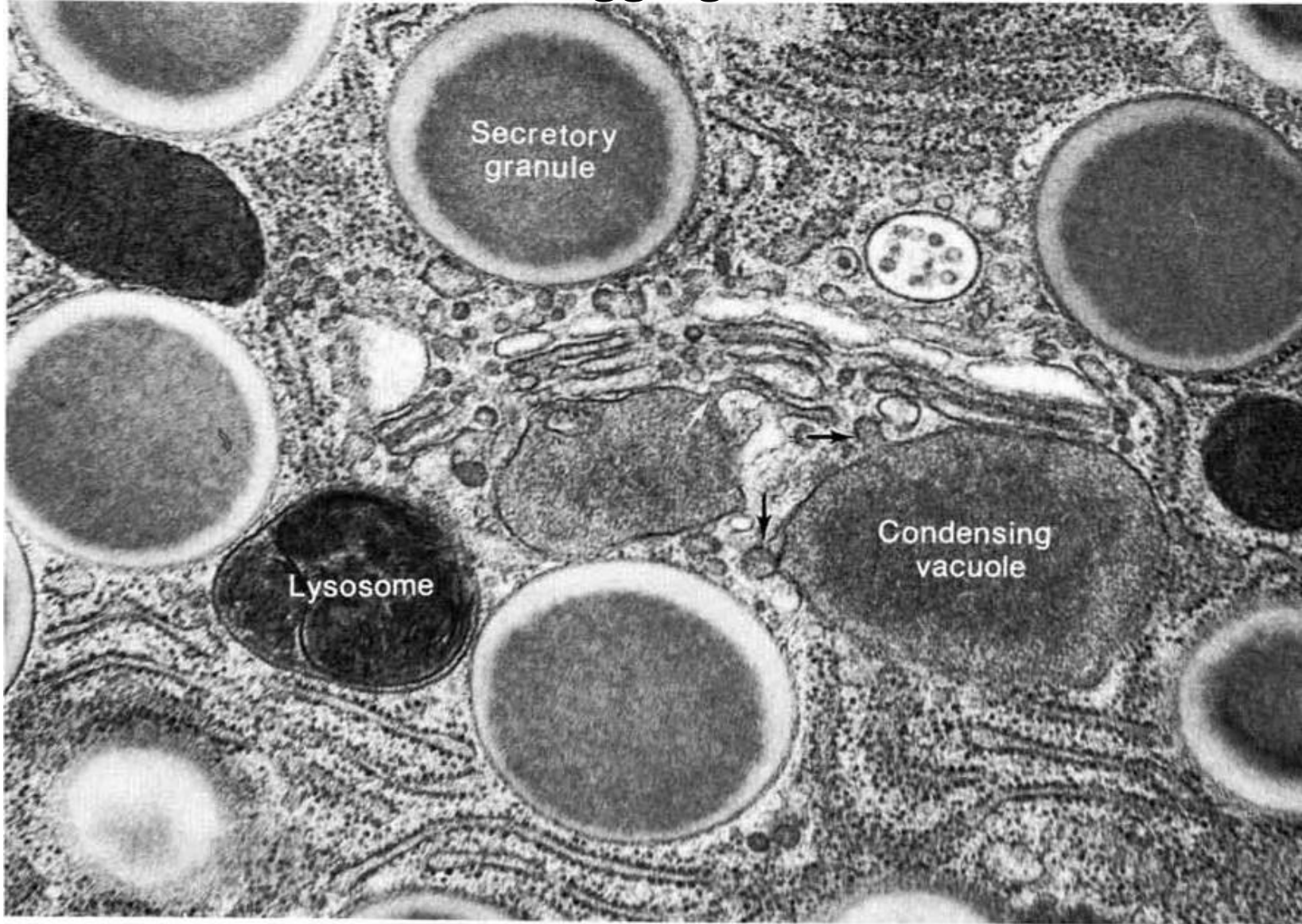
# A konstitutív és szabályozott szekréció

Konstitutív szekréciót valamennyi sejt végez, míg szabályozott szekréció csak speciális sejtekre jellemző

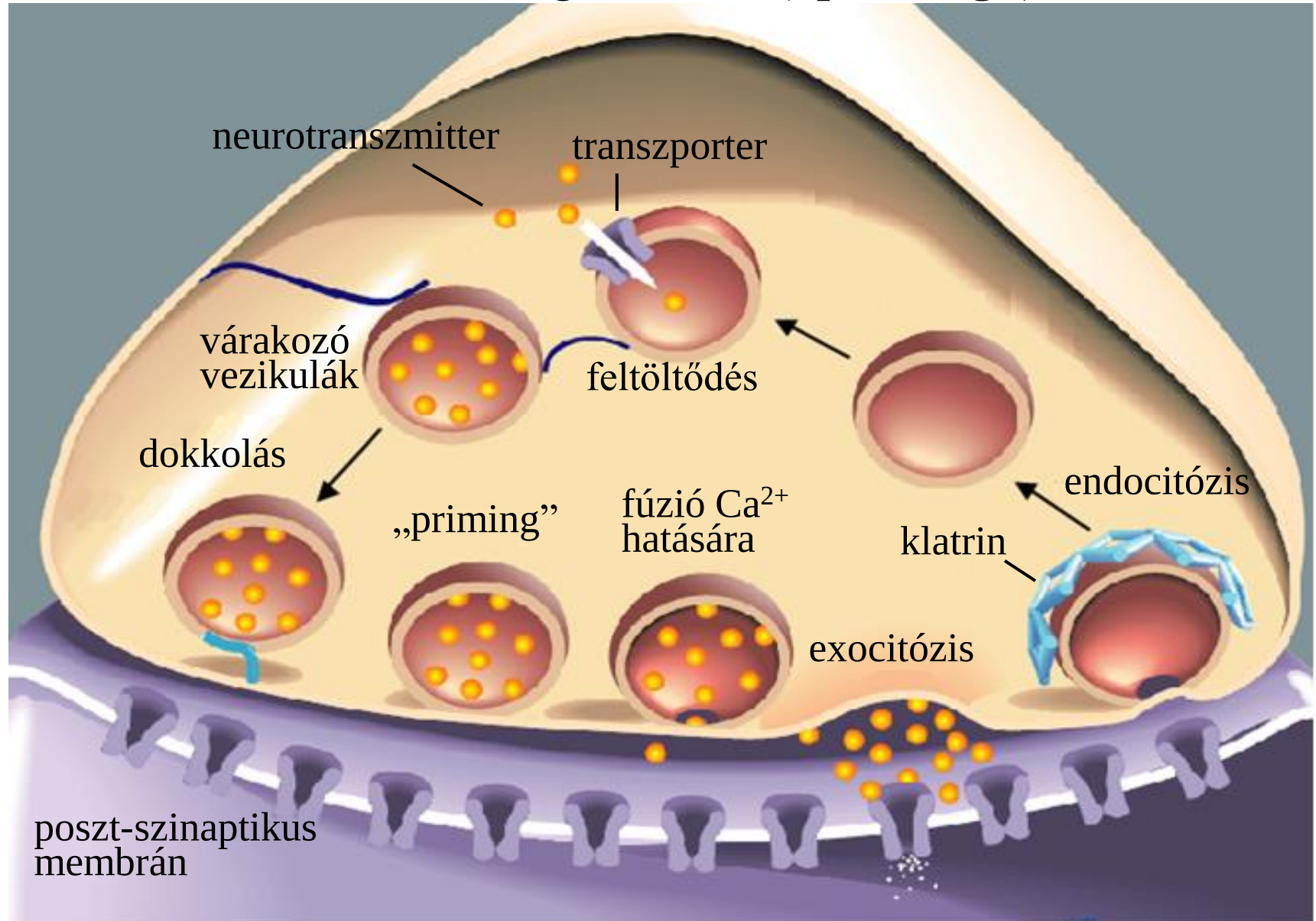


Az „éretlen” szekréciós vezikulák fuzionálnak és membrántartalmuk egy része visszajut a Golgiba, így a tartalom erősen koncentrálódik

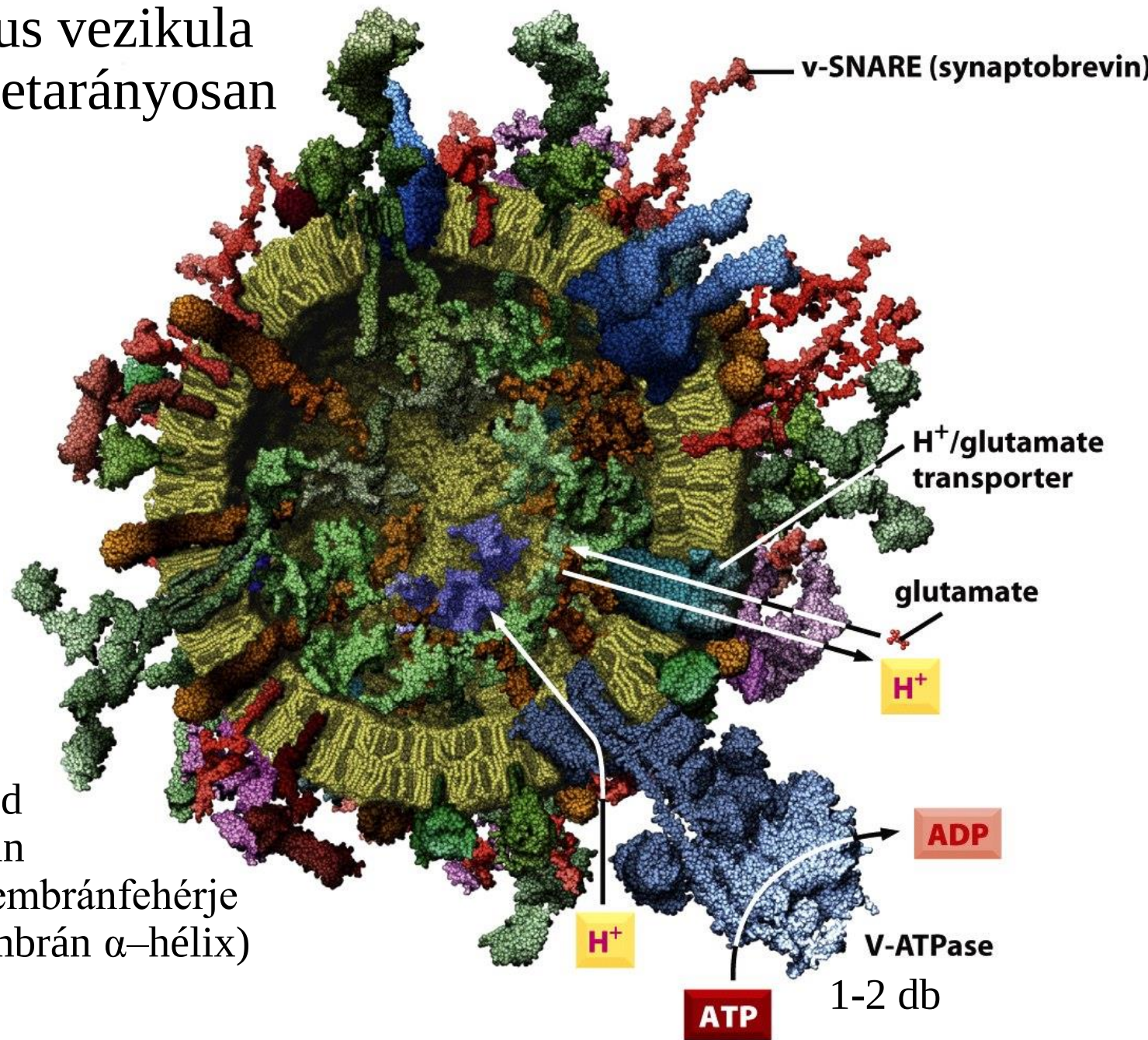
Érett szekréciós vezikulák (granulumok) mirigysejtben: erős koncentráció, szelektív aggregálódás



A szinaptikus vezikulumok  $\text{Ca}^{2+}$  hatására bekövetkező nagyon gyors exocitózist a részleges fúzió („priming”) teszi lehetővé



# Egy szinaptikus vezikula felépítése méretarányosan

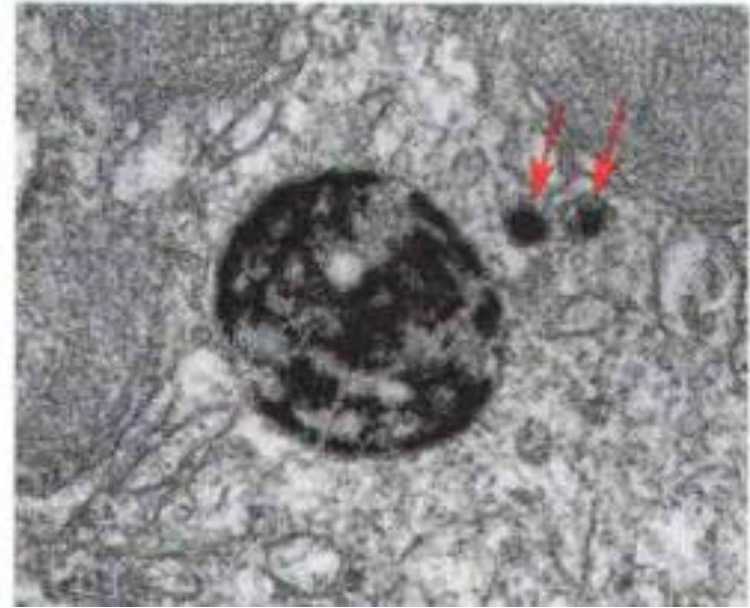
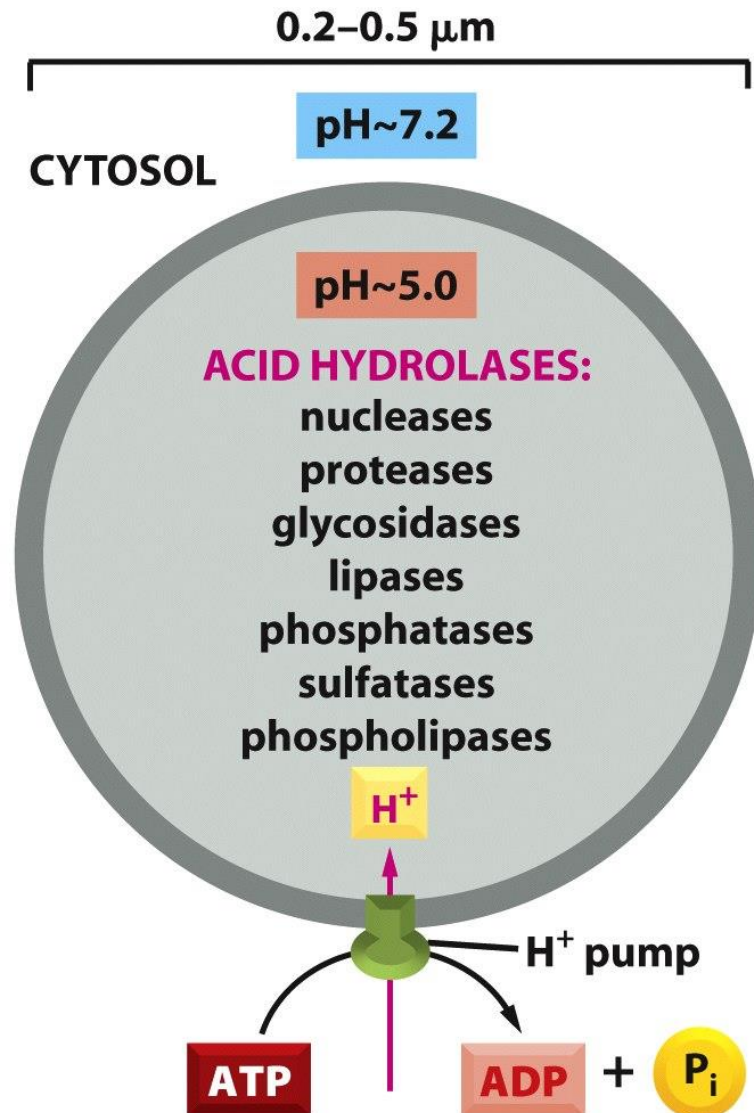


7000 db foszfolipid  
5700 db koleszterin  
~50 különböző membránfehérje  
(~600 transzmembrán  $\alpha$ -hélix)

A fehérjék 70%-a van csak feltüntetve.

Transzport a lizoszómakba

A lizoszóma emésztésre szakosodott, benne alacsony pH-n aktív bontóenzimek vannak. Savas foszfatazok kimutatásával azonosítható

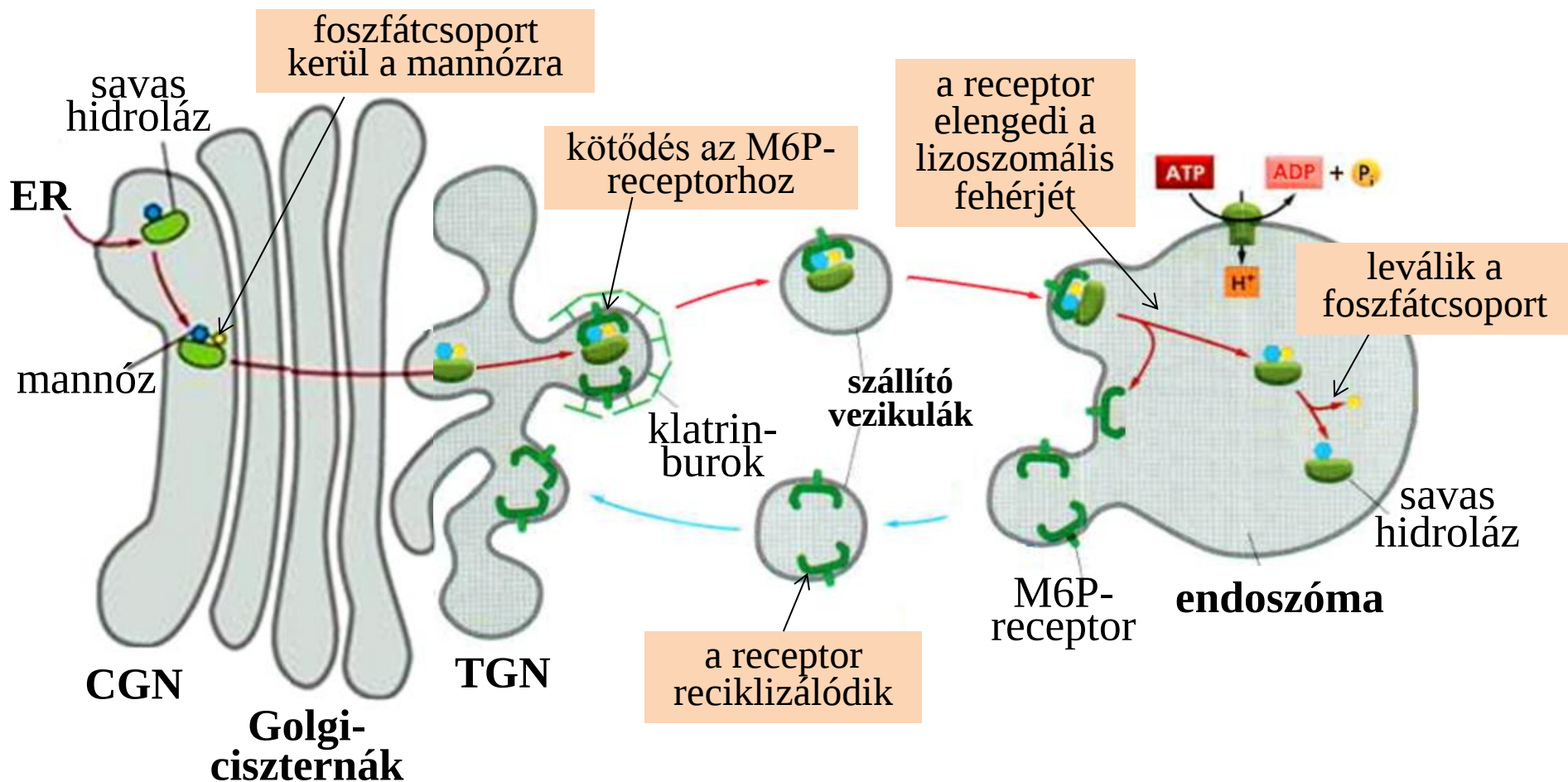


Savas foszfatazokat szállító vezikulák, útban a lizoszóma felé

A lizoszómák enzimmészletét folyamatosan pótolni kell. A savas hidrolázok transzportjának mechanizmusa régóta ismert folyamat egyes lizoszomális betegségek (ICD) révén.

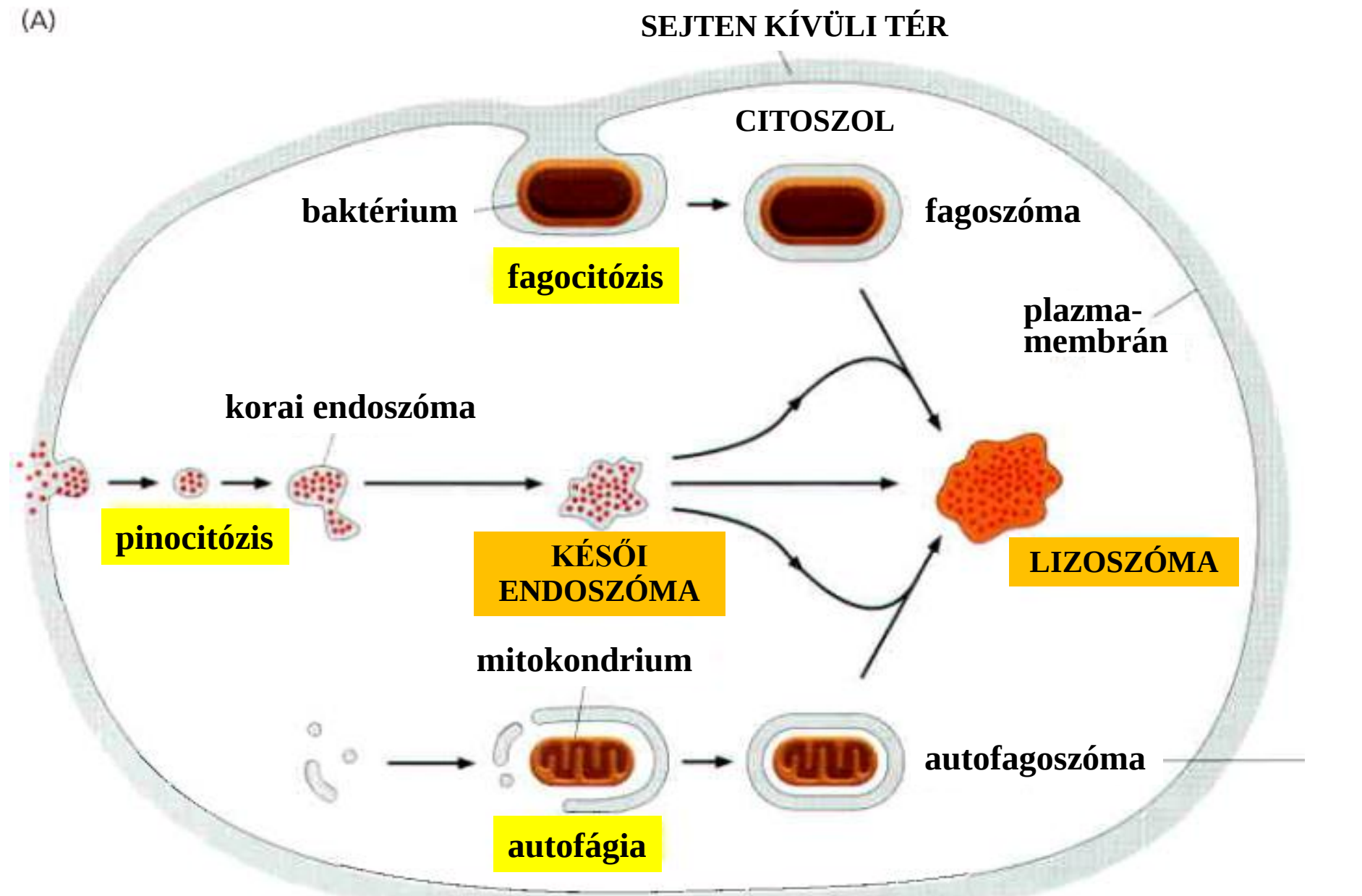
Alberts: Molecular Biology of the Cell, 2008

# A lizoszómába kerülő savas hidrolázok a cisz-Golgi ciszterna területén mannóz-6P jelet kapnak



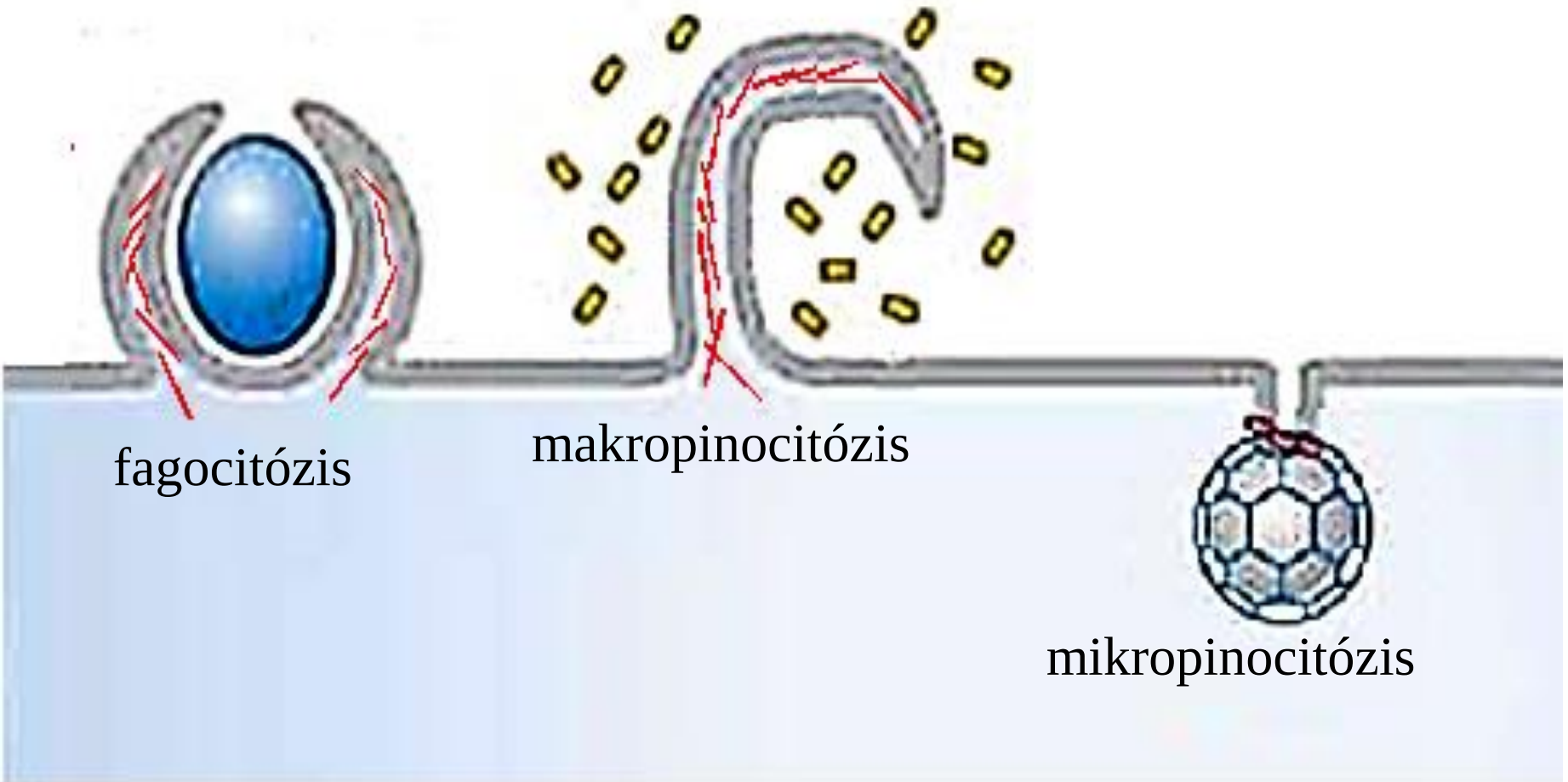
A mannóz-6P jelet a transz Golgi-hálózatban speciális receptor ismeri fel és továbbítja a fehérjét a késői endoszóma felé. Ott az enyhén savas pH hatására a lizoszomális fehérje leválk a receptorról, amely visszakerül a Golgiba.

# A lizoszómaiba lebontandó anyagot szállító útvonalak

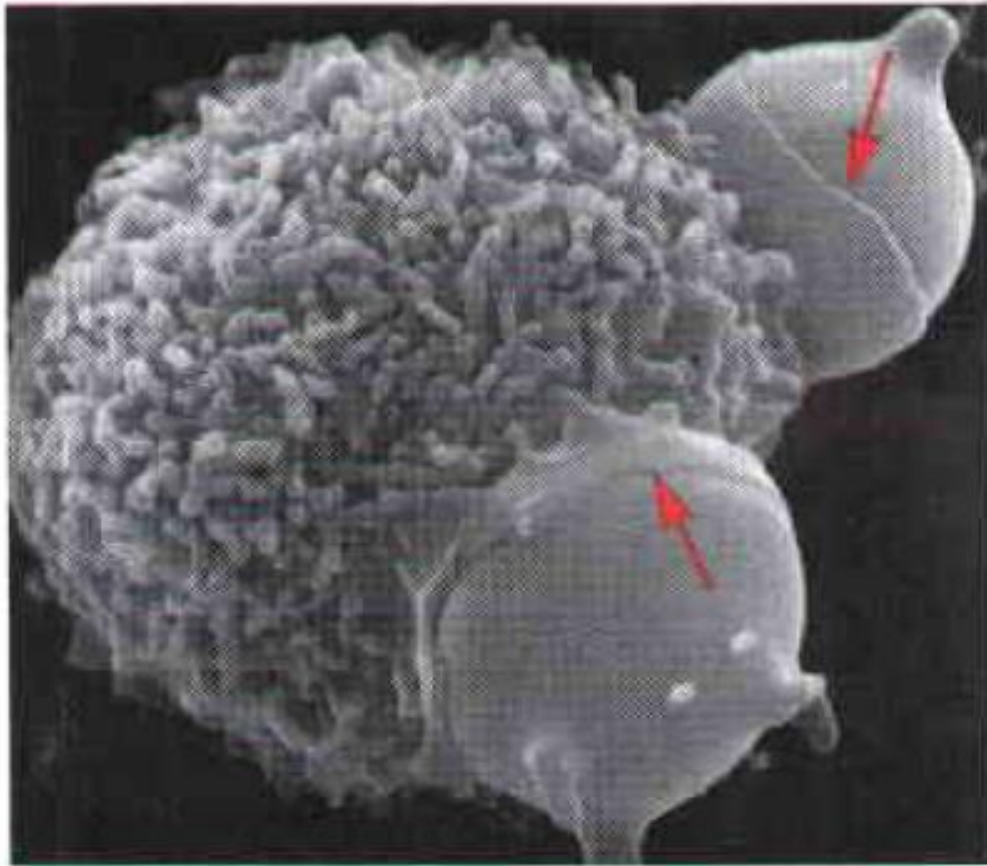


# Endocitózis

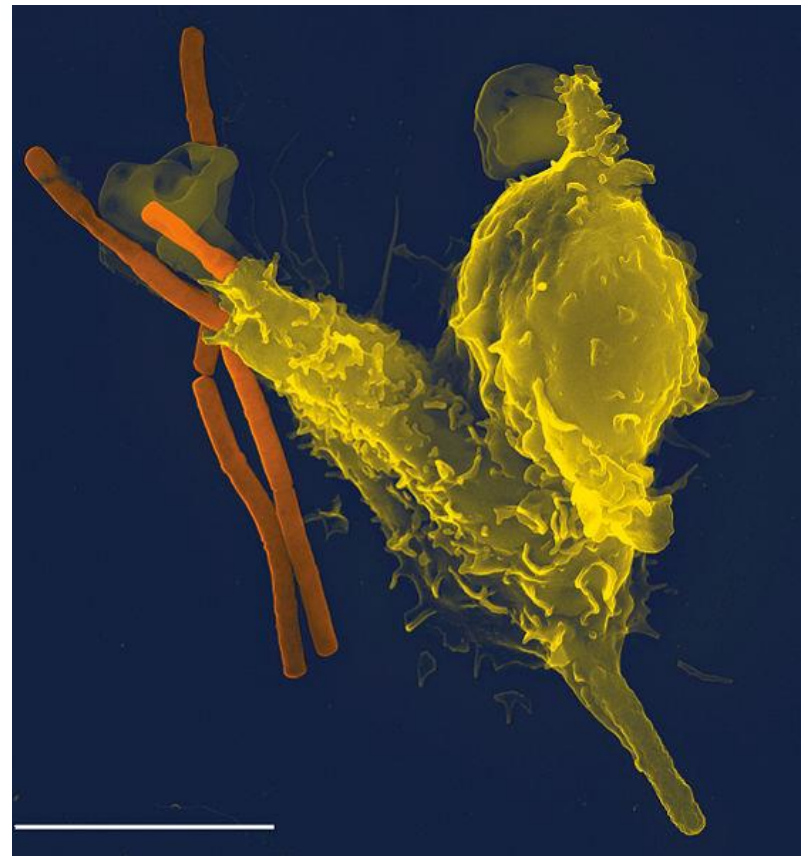
# Az endocitózis típusai



A fagocitózis során nagyméretű részecskéket, sejteket vesznek fel endocitózissal erre specializálódott sejtek

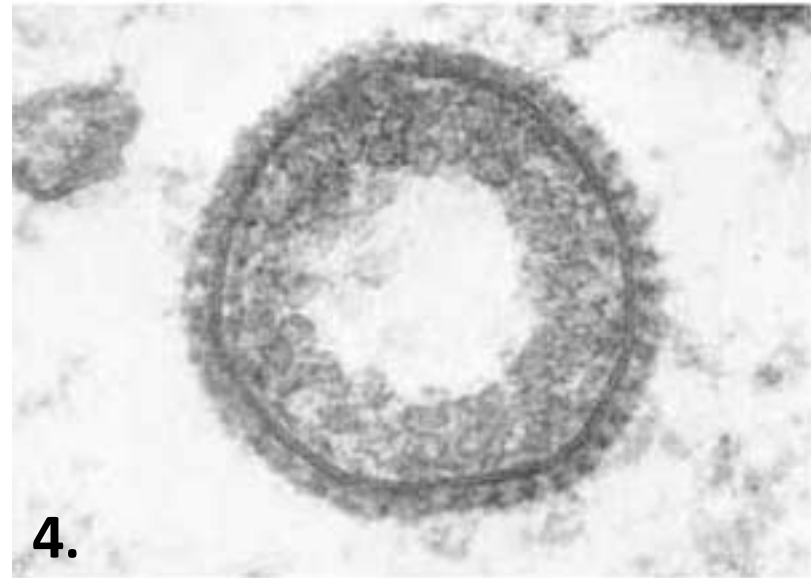
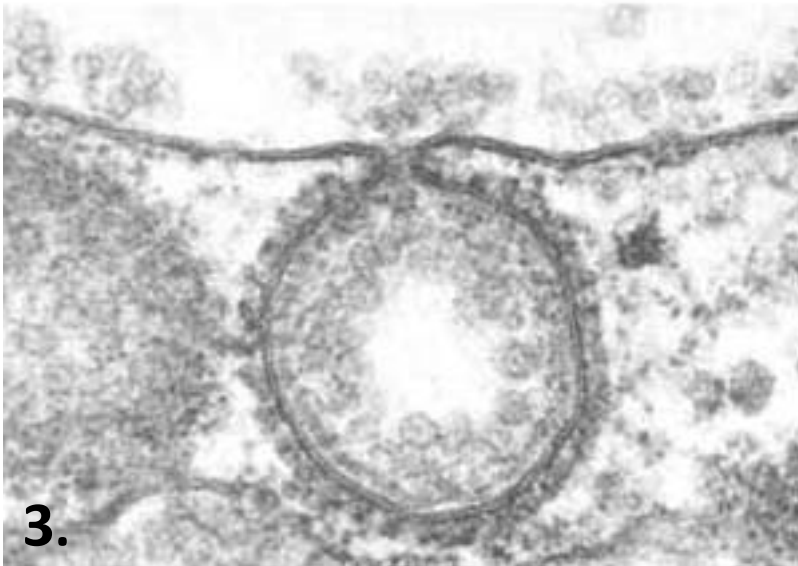


Idegen sejtet bekebelező makrofág



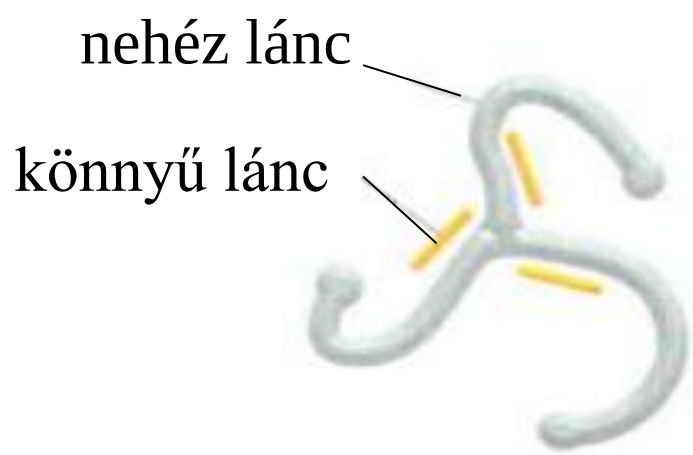
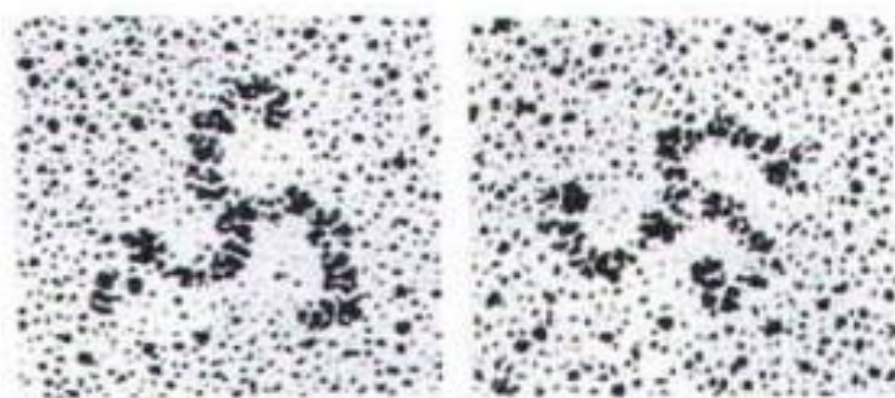
Anthrax bacillust bekebelező fagocita sejt

Endocitózis során gyakran klatrin-burkos vezikulák fűződnek le

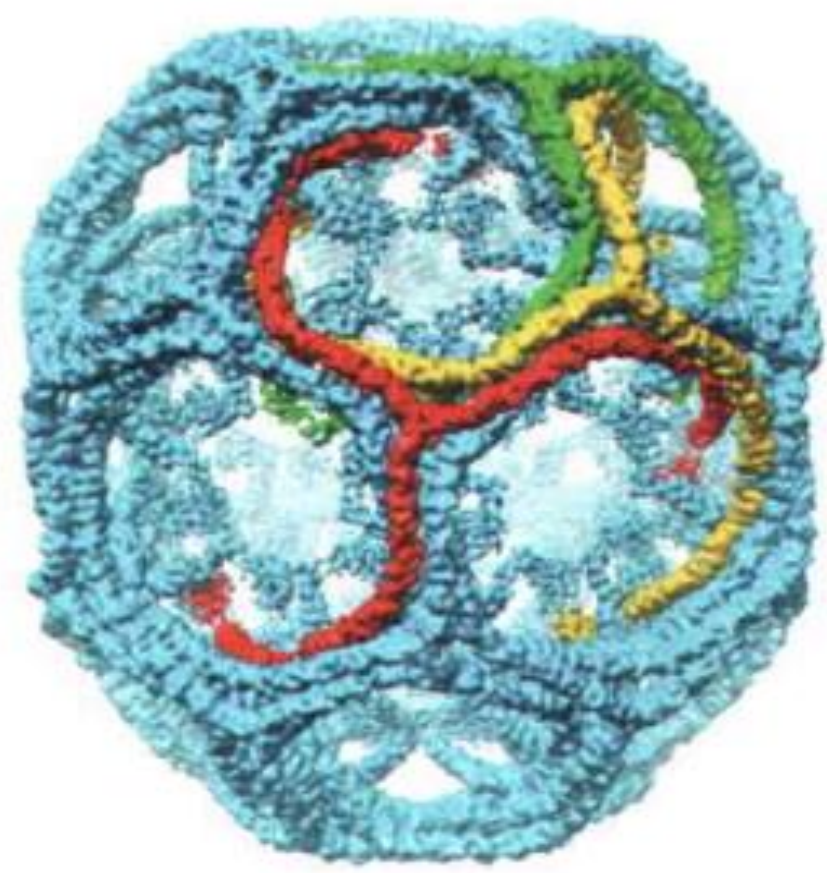


0.1  $\mu\text{m}$

# A klatrin-burok szerkezete

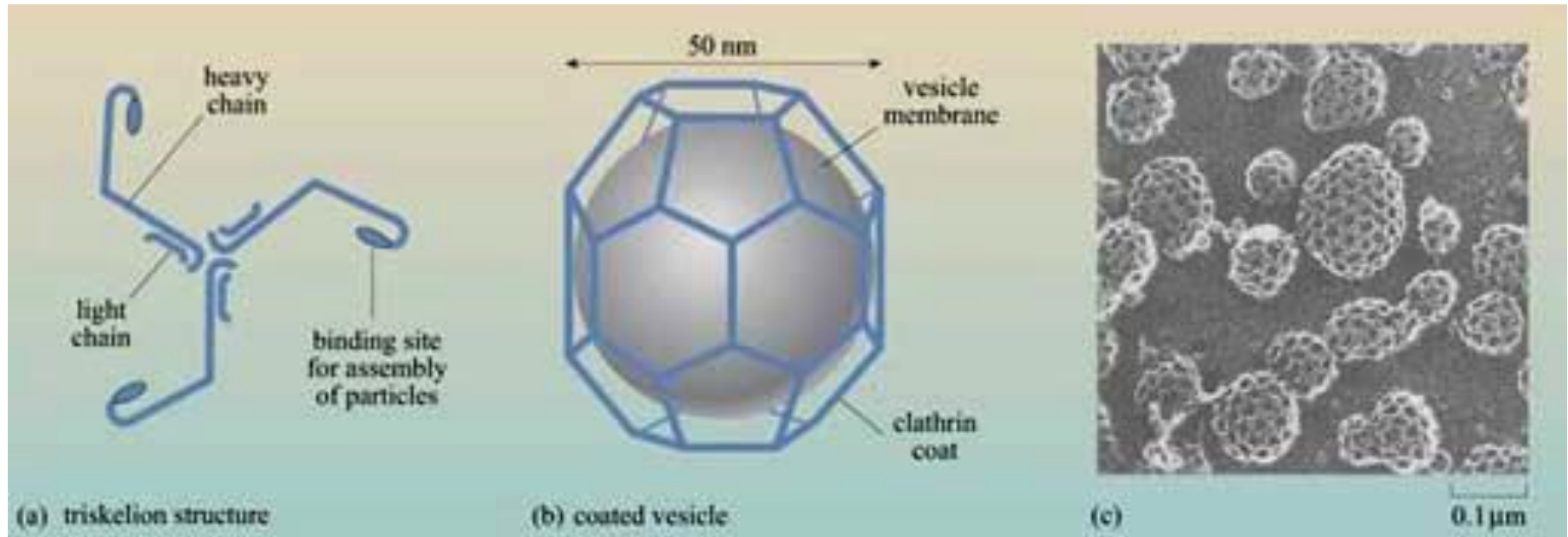


klatrin alapegység: „triszkelion”



A klatrin alapegységek polimerizációjával létrejött burok

Film: <http://www.youtube.com/watch?v=-ZFnO5RY1cU>



## Budding Vesicles Wear Coats

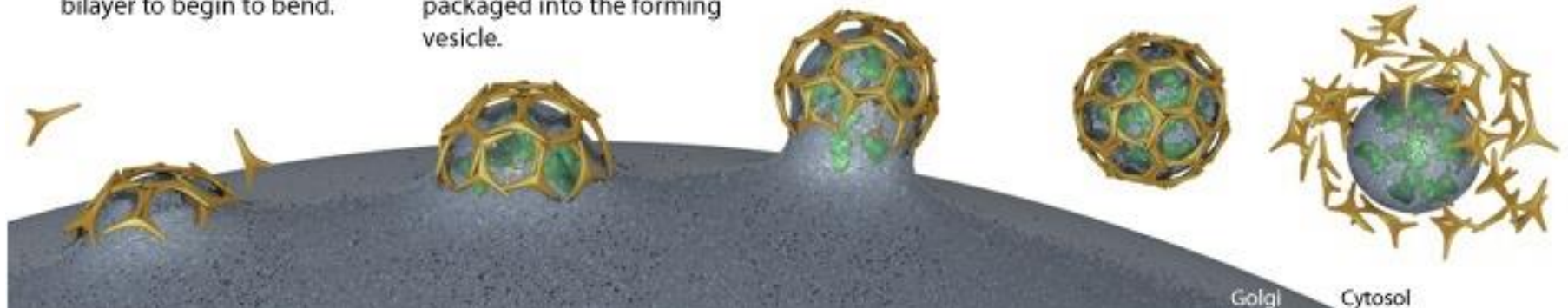
<http://openlearn.open.ac.uk/>

**1** When coat proteins assemble at the membrane, they force the lipid bilayer to begin to bend.

**2** As they gather at the membrane, coat proteins may also select the cargo that is packaged into the forming vesicle.

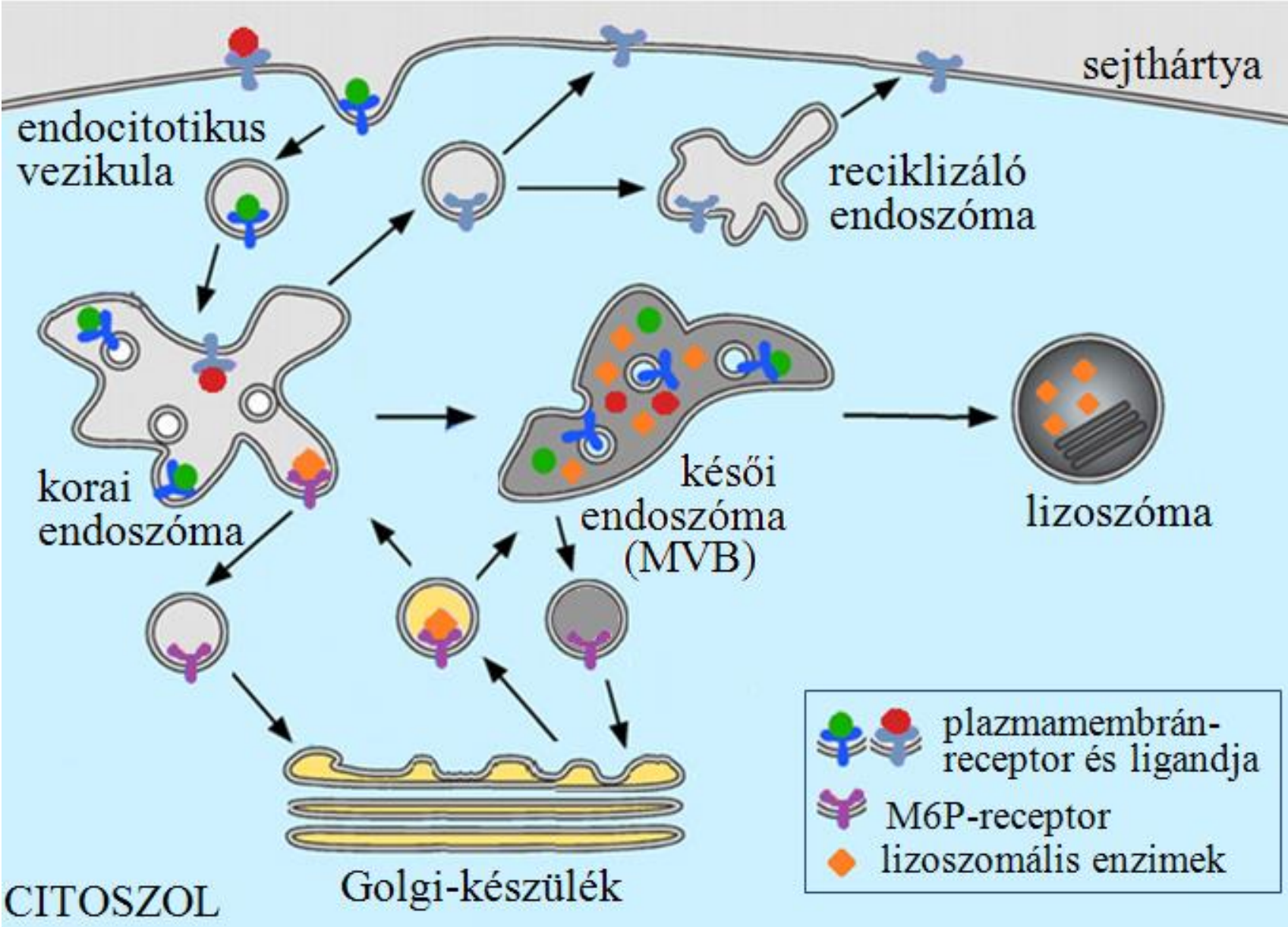
**3** As more coat proteins are added, they shape the surrounding membrane into a sphere.

**4** Once a coated vesicle pinches off, the coat falls off, and the cargo-filled vesicle is ready to travel to its destination.

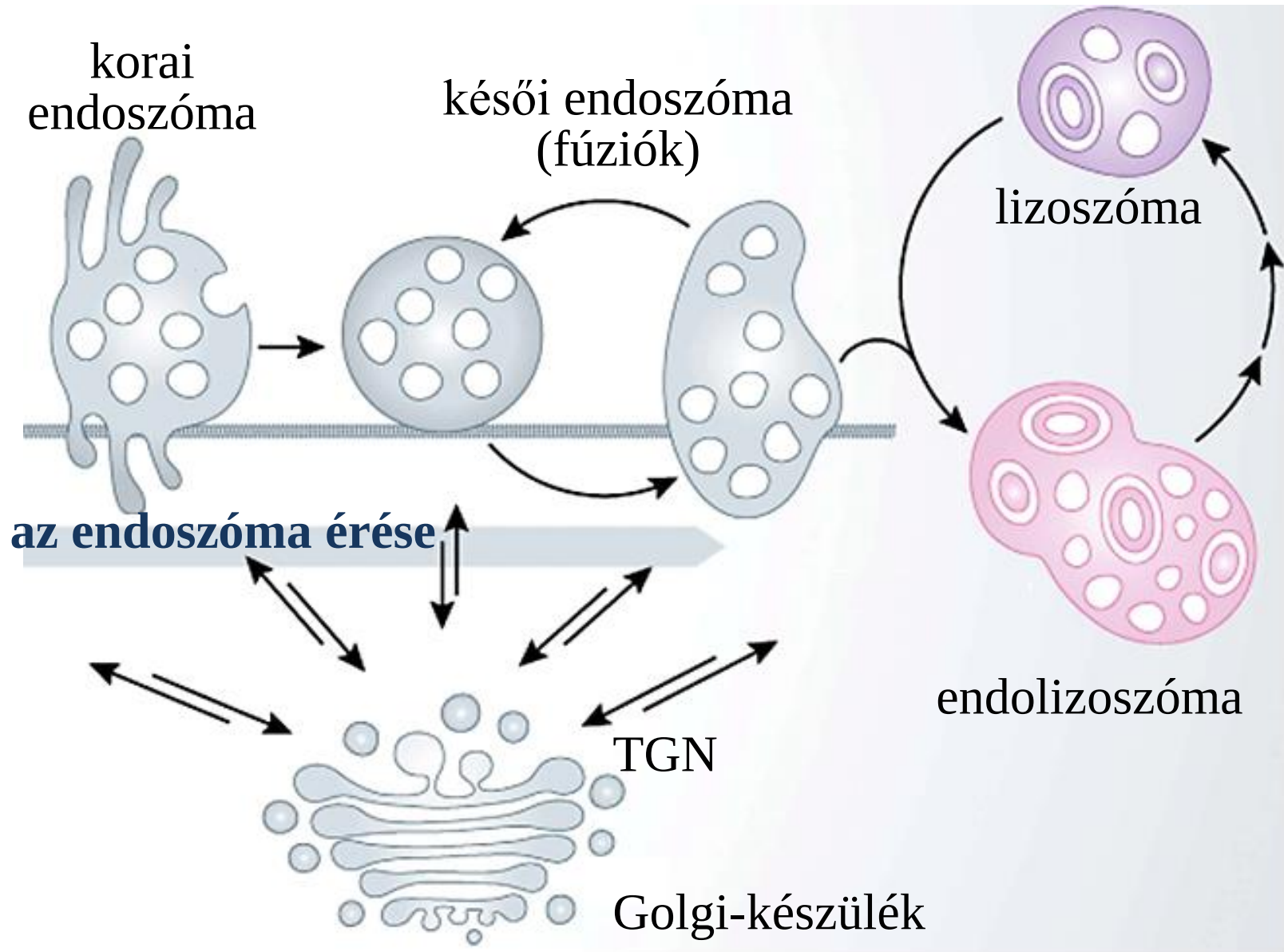


<http://middletownhighschool.wikispaces.com/2009-Golgi+Apparatus,+Vesicle,+Vacuole>

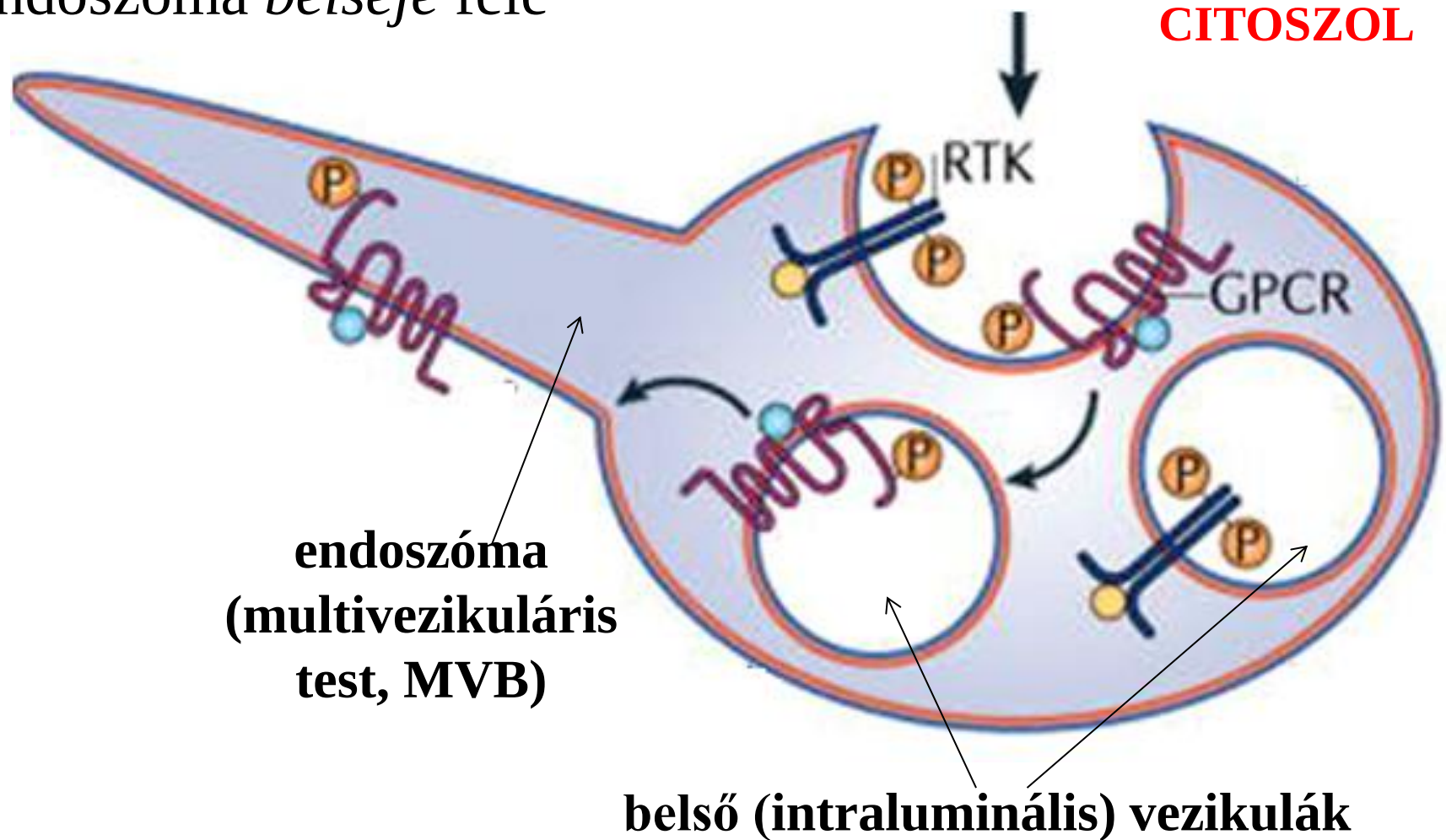
# Az endocitózis állomásai: a korai endoszóma *elosztóállomás*



A korai endoszóma átalakulások sorozata után alakul át késői endoszómává, amely már csak lizoszómával tud fuzionálni



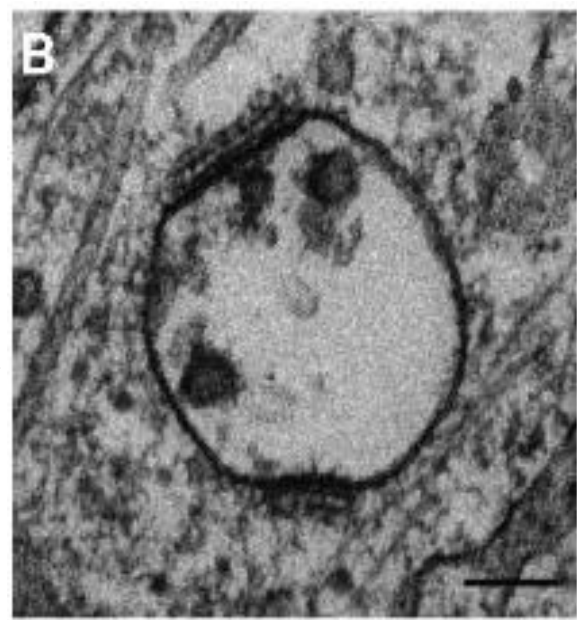
A multivezikuláris test kialakulása: befűződés az endoszóma *belseje* felé



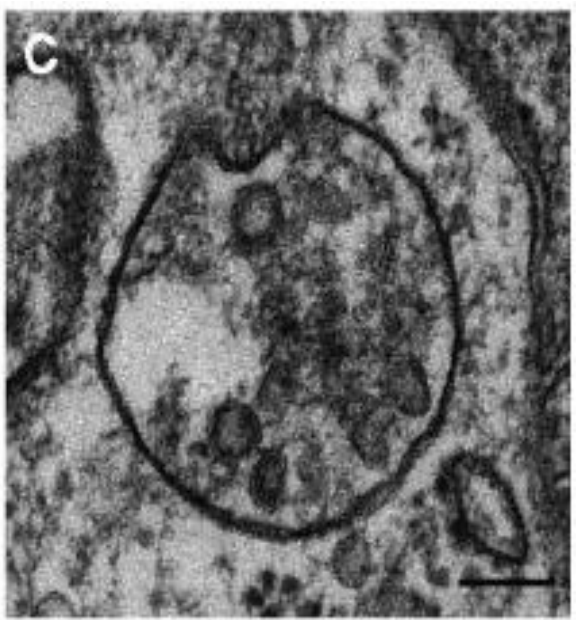
A lebontandó membránfehérjékhez csak az endoszóma belsejében férnek hozzá a bontóenzimek. (RTK: tirozin kináz receptor; GPCR: G-fehérje-kapcsolt receptor – a jelátvitel leállítása érdekében degradálódnak)

# Az endoszóma-éréssel morfológiai változások járnak együtt

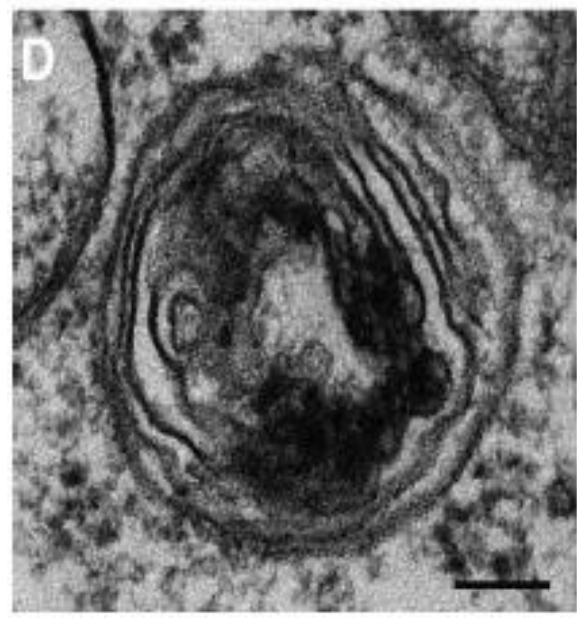
korai  
endoszóma



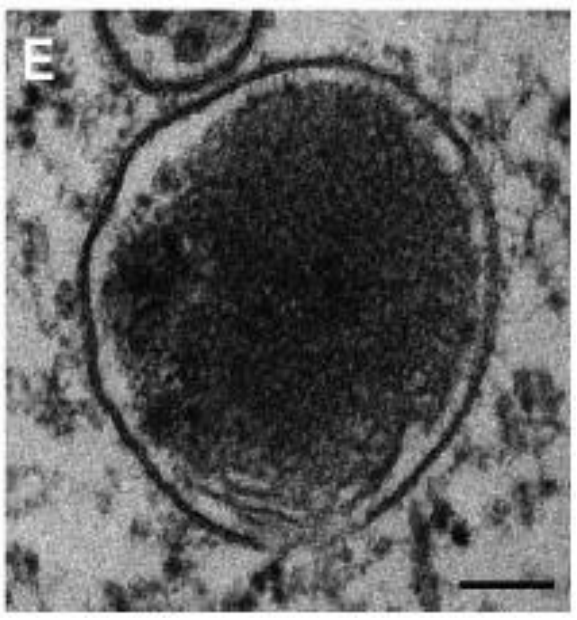
késői  
endoszóma



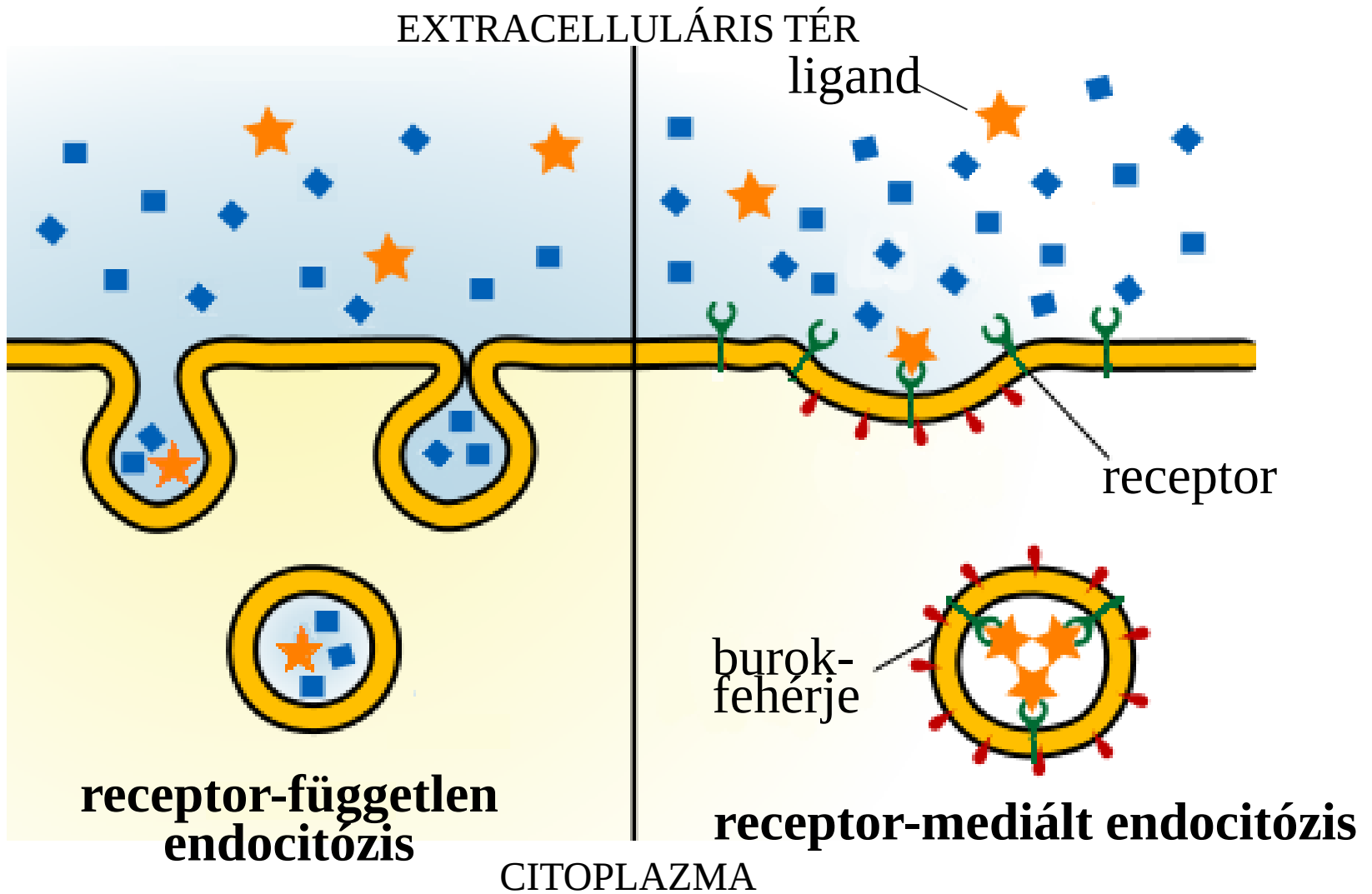
endolizoszóma



lizoszóma



A receptor-mediált endocitózis során a ligand-kötött (aktivált) receptor váltja ki a lefűződést.

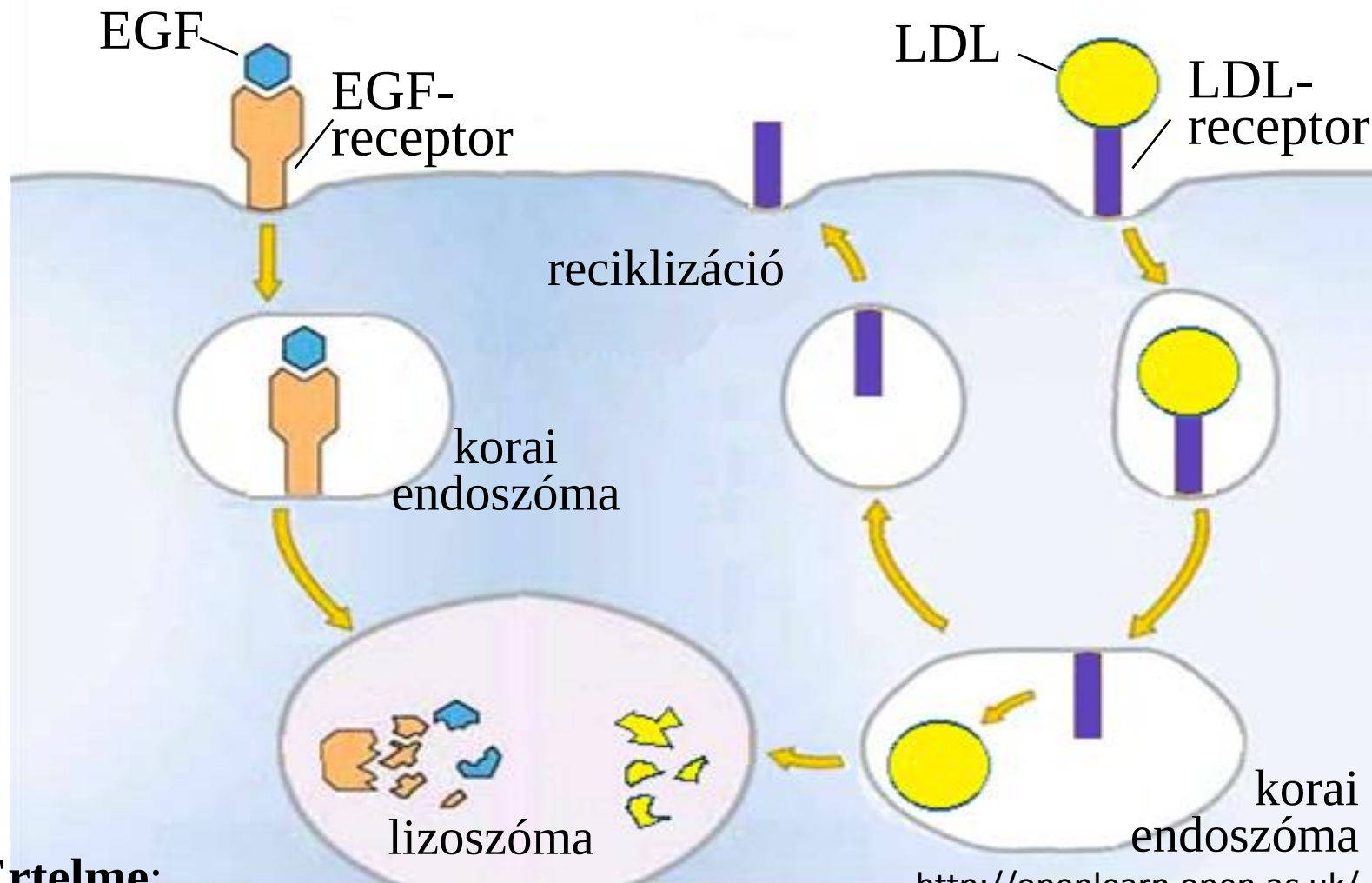


Értelme: - ligand felvétele nagy hatékonysággal  
- jelátvitel szabályozása

Az endocitózis során bejutott receptorok vagy a lizoszómaiba jutnak és lebomlanak, vagy visszajutnak a plazmamembránba.

**a receptor is lebomlik**

**a receptor visszajut a membránba**



**Értelme:**

- végleges vagy átmeneti eltüntetés a sejt felszínéről (pl. jelátviteli receptorok)
- a sejt számára szükséges ligand (pl. LDL) felvétele, majd reciklizáció

<http://openlearn.open.ac.uk/>