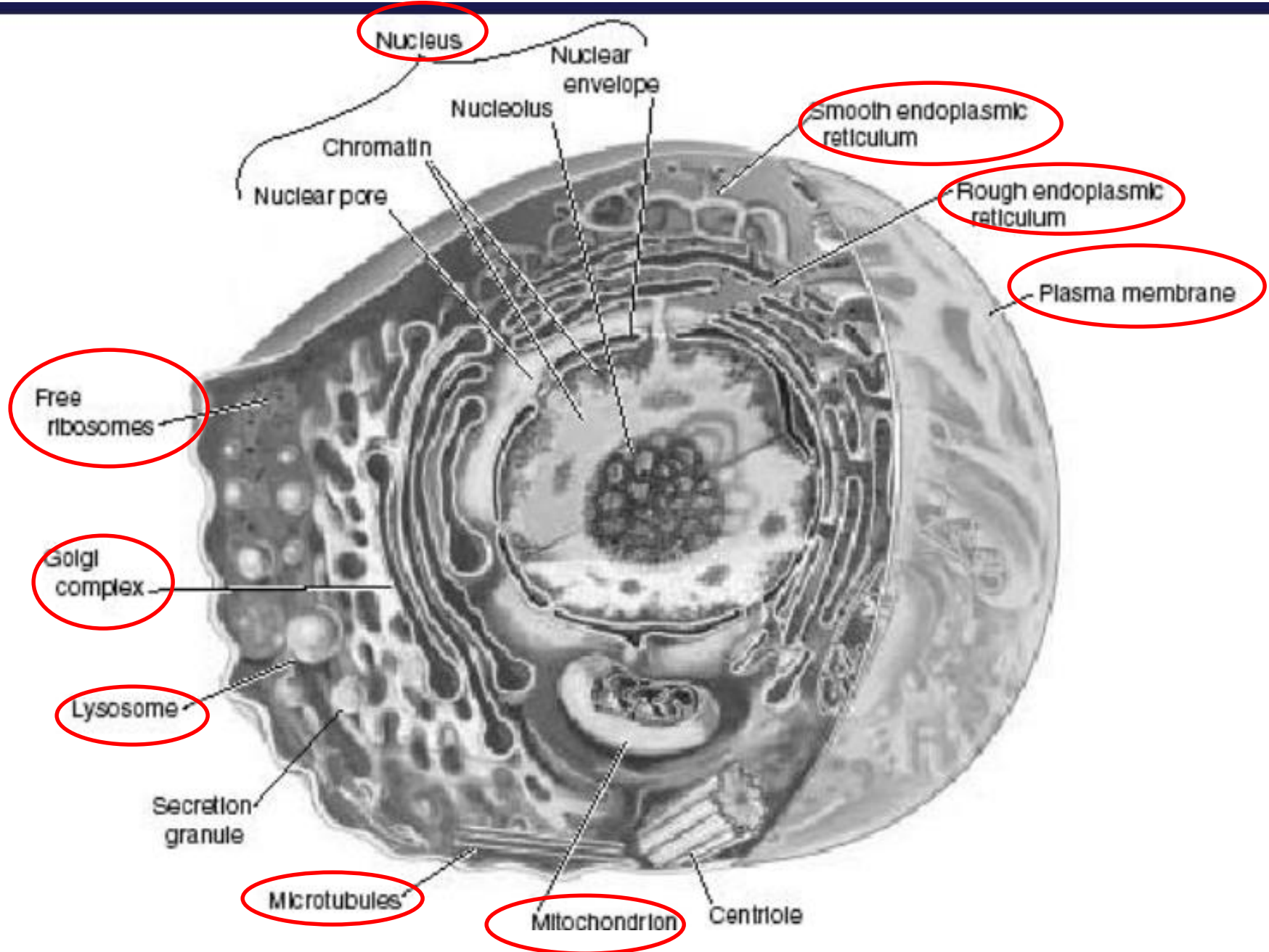


# ***ORGANIZACIJA ĆELIJSKIH STRUKTURA***



## Najvažniji unutarćelijski odeljci su:

- **Jedro** u kojem je sadržan genetski materijal i mesto je sinteze DNK i RNK
- **Citoplazma** se sastoji od citosola i citoplazmatskih organela.
- **Citosol**, je mesto sinteze i razgradnje proteina. U citosolu se odvijaju u mnoge biohemijske reakcije u kojima se razgrađuju mali molekuli ili sintetišu prekursori za makromolekule).
- Oko 1/2 ukupne površine membrana čini zatvoren lavirint **endoplazmatskog retikuluma (ER)**. Na površini ER se nalaze mnogi ribozomi; oni su uključeni u sintezu solubilnih i integralnih proteina membrane, od kojih je većina namenjena bilo sekreciji van ćelije ili drugim organelama. U ER se takođe sintetiše najvaći deo lipida potrebnih ostatku ćelije i služi za deponovanje  $\text{Ca}^{2+}$  jona.

- ER šalje mnoge od svojih proteina i lipida u **Goldži aparat**. *Goldži aparat* se sastoji od organizovanih gomilica različitih odeljaka - *Goldži cisterne*; on prihvata lipide i proteine iz ER i upućuje ih na različita odredišta, obično uz istovremenu kovalentnu modifikaciju.
- **Mitohondrije** proizvode najveći deo ATP-a koji ćelije koriste za odvijanje endergoničkih reakcija
- **Lizozomi** sadrže enzime varenja koji razgrađuju ostarele organele kao i makromolekule i čestice unete iz okoline endocitozom. Na putu do lizozoma, endocitovan materijal mora najpre proći kroz niz organela nazvanih **endozomi**. **Peroksizomi** su mali vezikularni odeljci koji sadrže enzime koji učestvuju u različitim reakcijama oksidacije.
- U proseku, odeljci oivičeni membranom zajedno zauzimaju skoro polovinu zapremine ćelije, i u njima je sadržan veliki deo membranskog sistema ćelije. U pogledu površine i mase, ćelijska membrana sačinjava manji deo ukupnog sadržaja membrana ćelije

**Ćelijske membrane** odvajaju unutrašnjost ćelije (unutarćelijski prostor) od njenog okruženja (vanćelijski prostor). **Izgrađene su od kontinuiranog lipidnog dvosloja u koji su ugrađeni proteini.**

**Membrane ćelijskih organela** (endoplazmatski retikulum, Goldži aparat, mitohondrije i druge membranom definisane organele) omogućavaju i garantuju održavanje razlike u sastavu sadržaja same organele i citoplazme.

U svim ćelijama, proteini deluju kao "senzori" koji su prisutni na plazma membrani. Oni primaju i odgovaraju na signale iz okoline; ovi proteini imaju ulogu u prenosu informacija ili signala kroz membranu.



Sve membrane imaju sličnu strukturu svaka se sastoji iz tankog lipidnog dvosloja (fosfolipidi i holesterol) i proteina koji su uronjeni u ovaj dvosloj. Strukture koje čine membranu su međusobno povezane sa **ne-kovalentnim vezama**.

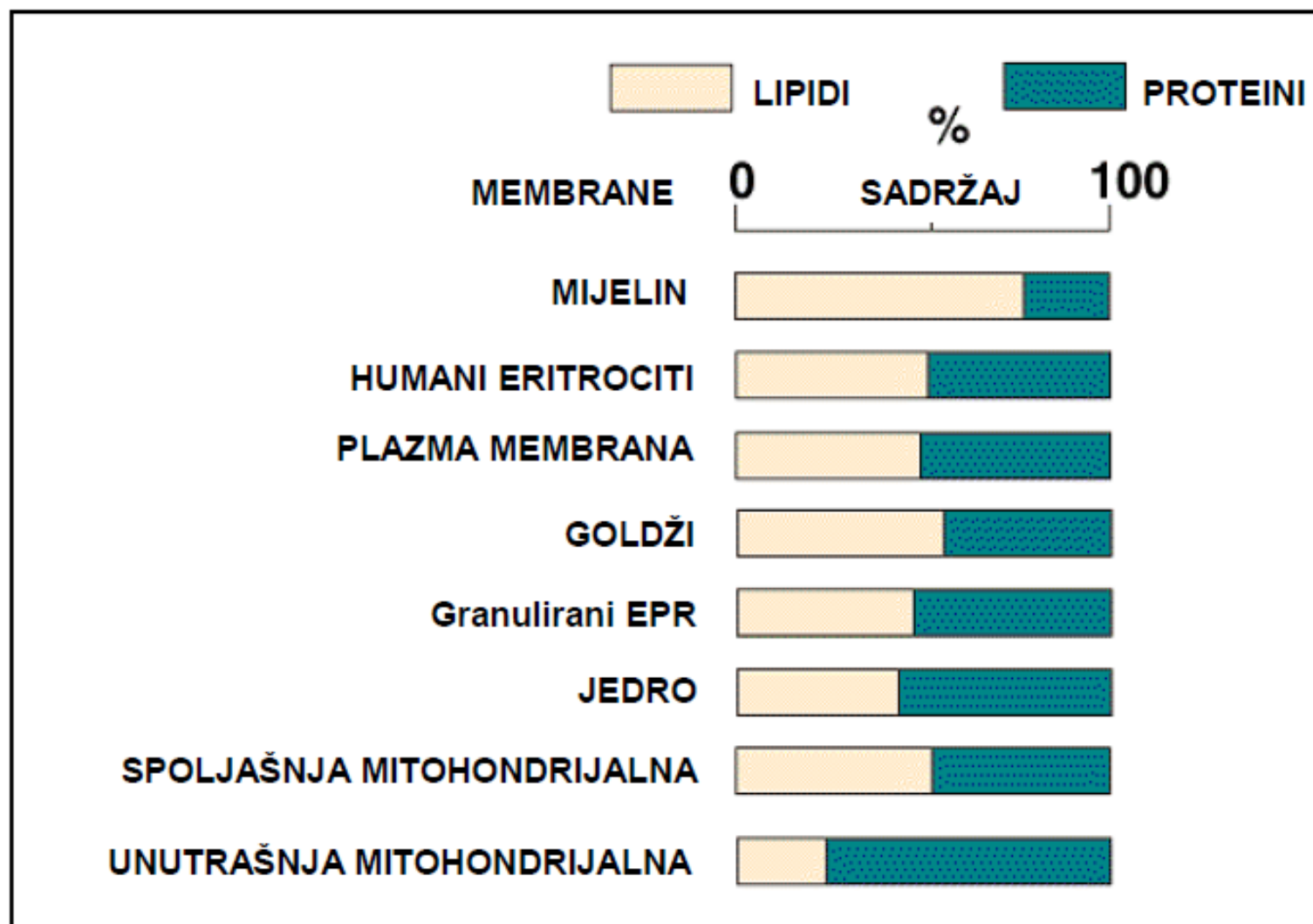
Ćelijske membrane su dinamične, fluidne, strukture (**fluidni mozaik**), obzirom da su izgrađene od mozaika lipida i proteina koji uglavnom mogu da se kreću u planarnoj ravni same membrane.

**Lipidni molekuli** izgrađuju kontinuirani lipidni dvosloj, debljine oko 5 nm. Ovaj lipidni dvosloj formira osnovu fluidne strukture membrane i deluje kao relativno nepropustljiva barijera za većinu hidrosolubilnih molekula.

**Molekuli proteina u membrani** su odgovorni za njene specifične uloge: oni predstavljaju transportere za specifične molekule, mogu biti katalizatori (sinteza ATP-a), imaju ulogu u povezivanju sa komponentama citoskeleta i vanćelijskog matriksa ili susednih ćelija, imaju funkciju receptora koji detektuju i prenose hemijske signale iz okoline...

Da bi mogli da vrše sve ove uloge, potrebno je mnogo međusobno različitih proteina. Procenjeno je da je oko 30% genoma uključenog u sintezu proteina aktivno u sintezi membranskih proteina.

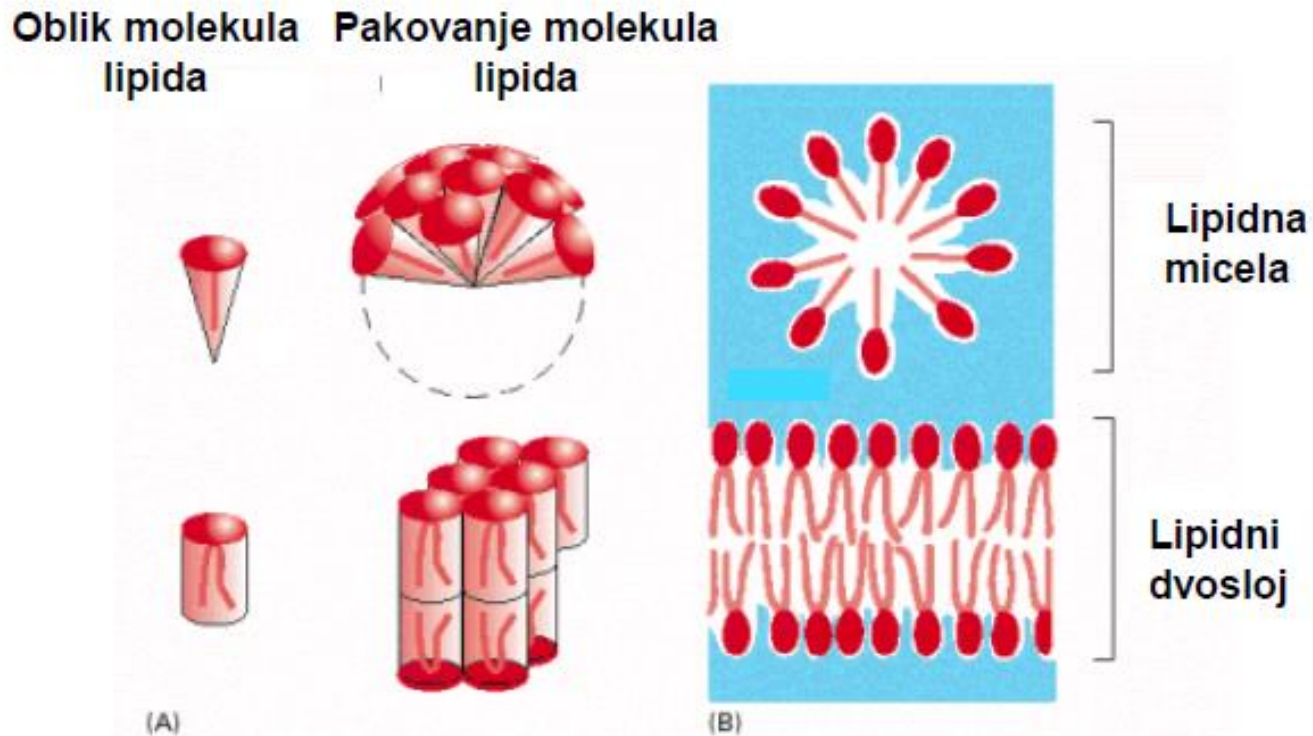
# PROCENAT LIPIDA I PROTEINA U RAZLIČITIM BIOLOŠKIM MEMBRANAMA





# LIPIDI U ĆELIJSKIM MEMBRANAMA

Osnovnu ćelijskih membrana čine složeni lipidi – fosfolipidi. To su amfipatični molekuli koji su izgrađeni od 2 lanca masnih kiselina (hidrofoban deo molekula) povezanih sa polarnom glavom (hidrofilan deo molekula) koja sadrži fosfat.



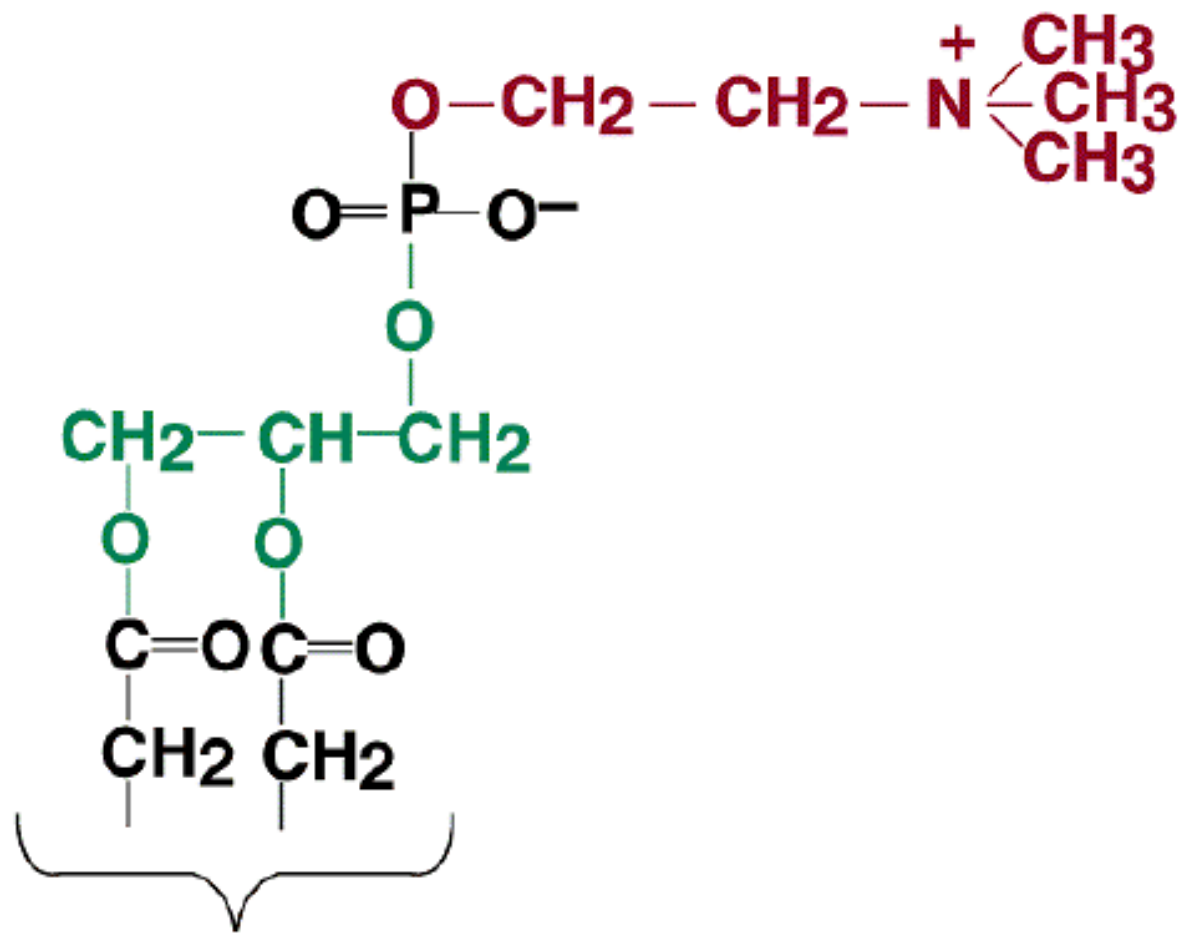
Lipidi čine približno oko 50% mase većine ćelijskih membrana, iako ovaj udeo zavisi od tipa membrane. Plazma membrane na primer sadrže približno oko 50% lipida i 50% proteina.

Unutrašnja membrana mitohondrija sadrži visoki udeo (oko 75%) proteina što odražava značaj proteinskih kompleksa koji čine elektron transportni lanac i koji su uključeni u oksidativnu fosforilaciju.

Sastav lipida između različitih membrana takođe varira.

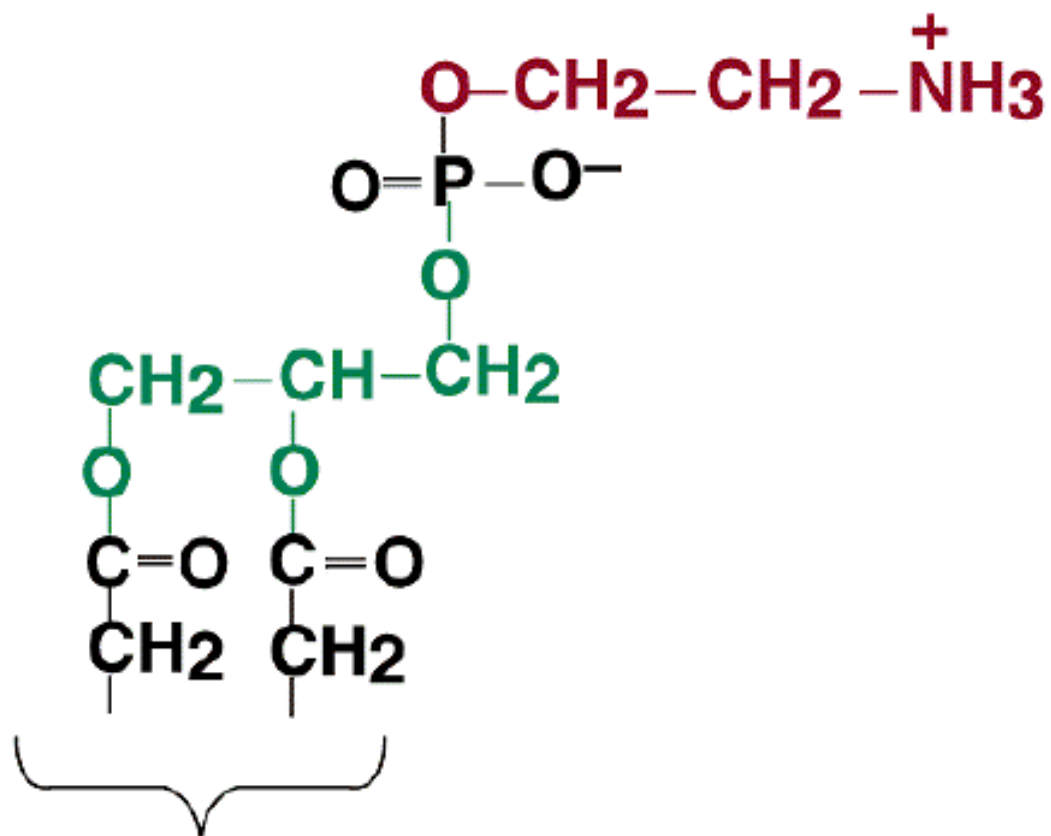
Plazma membrane sisara su složene, i sadrže četiri glavna fosfolipida - fosfatidilholin, fosfatidilserin, fosfatidiletanolamin i sfingomijelin koji čine oko 50 do 60% ukupnih membranskih lipida.

# Jedan od dva glavna glicerofosfolipida



Dugačak alifatični lanac  
**FOSFATIDILHOLINA**

## Drugi od dva glavna glicerofosfolipida



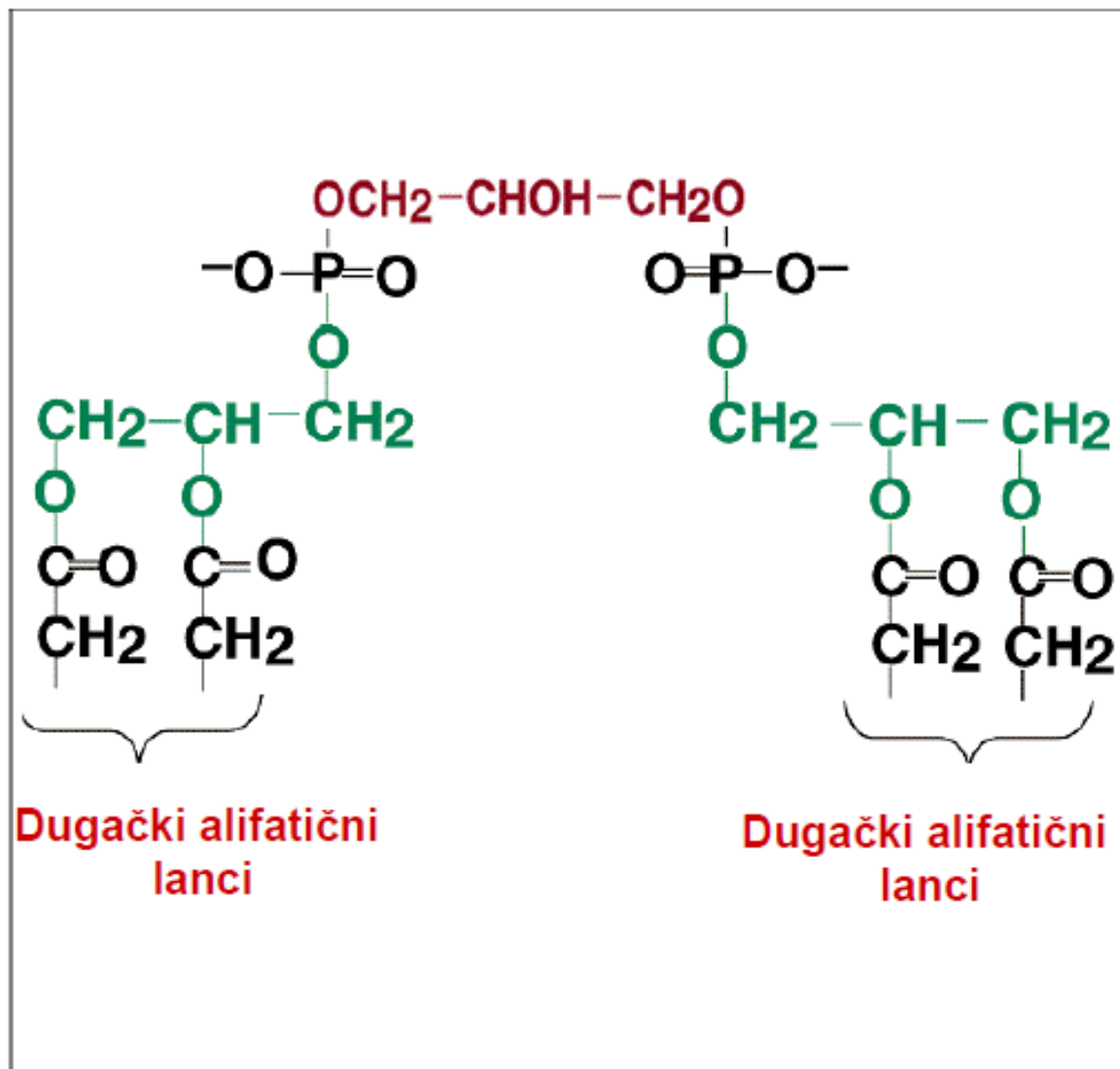
Dugačak alifatični lanac  
FOSFATIDILETANOLAMINA



# Fosfatidilglicerol-fosfoglicerid (kardiolipin)

Sadrži dve fosfatidne  
kisljine koje su  
povezane glicerolom.

Prisutan je gotovo  
isključivo u unutrašnjoj  
membrani mitohondrija i  
membrani bakterija.



## Fosfatidil inozitol

**Inozitol**-heksahidroksilni alkohol koji je esterifikovan fosfornom kiselinom.

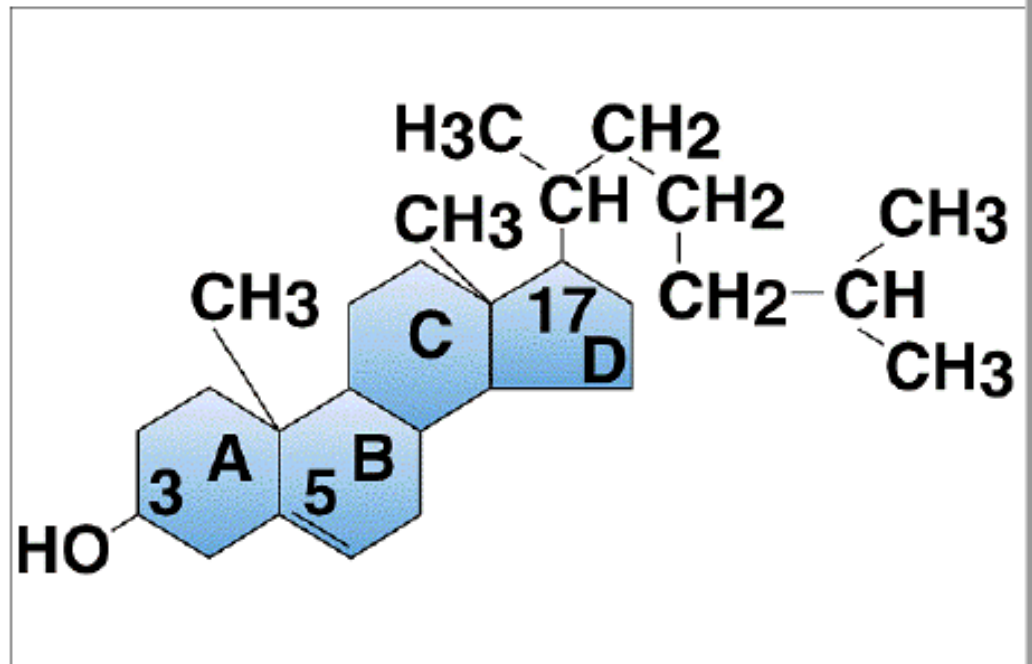
**4 fosfo i 4,5 bisfosfoinozitol glicerofosfolipidi** se nalaze u plazma membranama.

Diacilglicerol, sekundarni glasnik koji je uključen u prenos unutarćelijskih signala, može da bude izvor **inozitol trifosfata**.



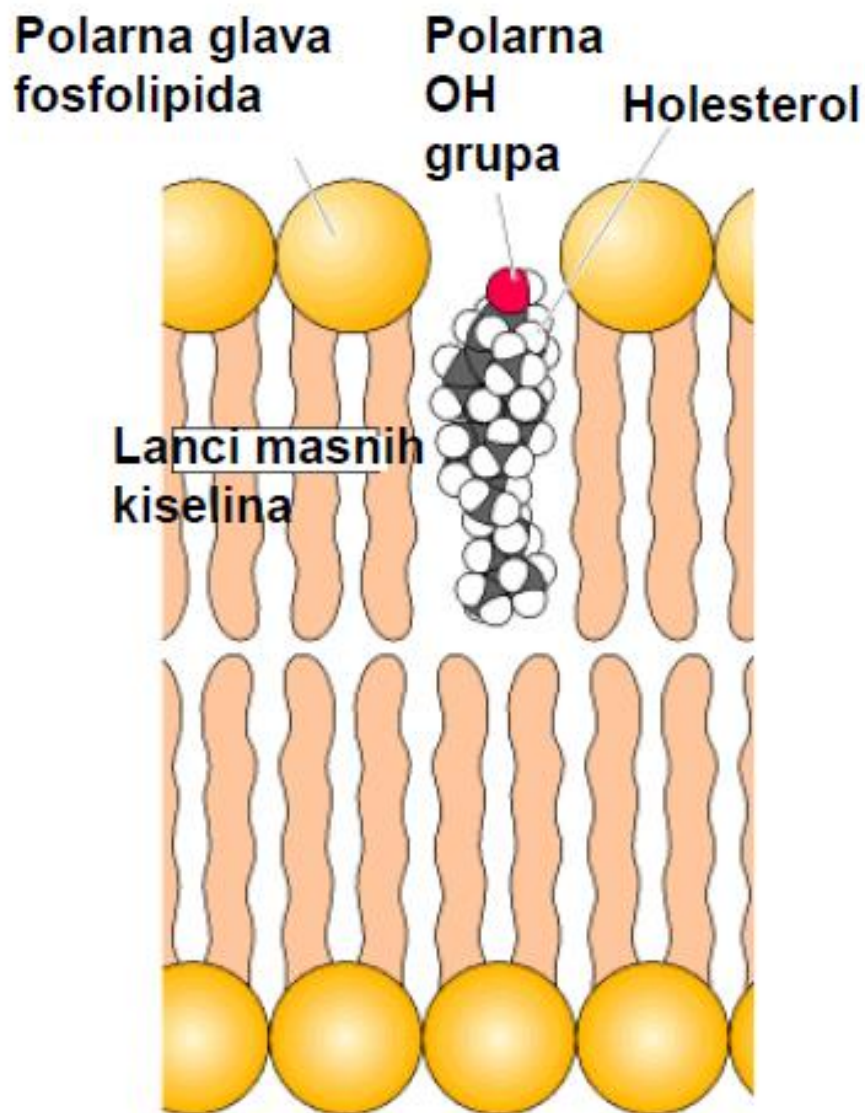
## Struktura holesterola

Pored glicerofosfolipida i sfingolipida u sastav membrana ulazi i holesterol. Prema svojoj strukturi, to je rigidan, kompaktan, hidrofoban molekul.





# UGRAĐIVANJE HOLESTEROLA U MEMBRANU



## MASNE KISELINE KOJE ULAZE U STRUKTURU GLICEROFOSFOLIPIDA

Najčešće su to:

Palmitinska kiselina; C16,

Palmitoleinska kiselina; C16, nezasićena (*cis* 9)

Stearinska kiselina; C18

Oleinska kiselina; C18, nezasićena (*cis* 9)

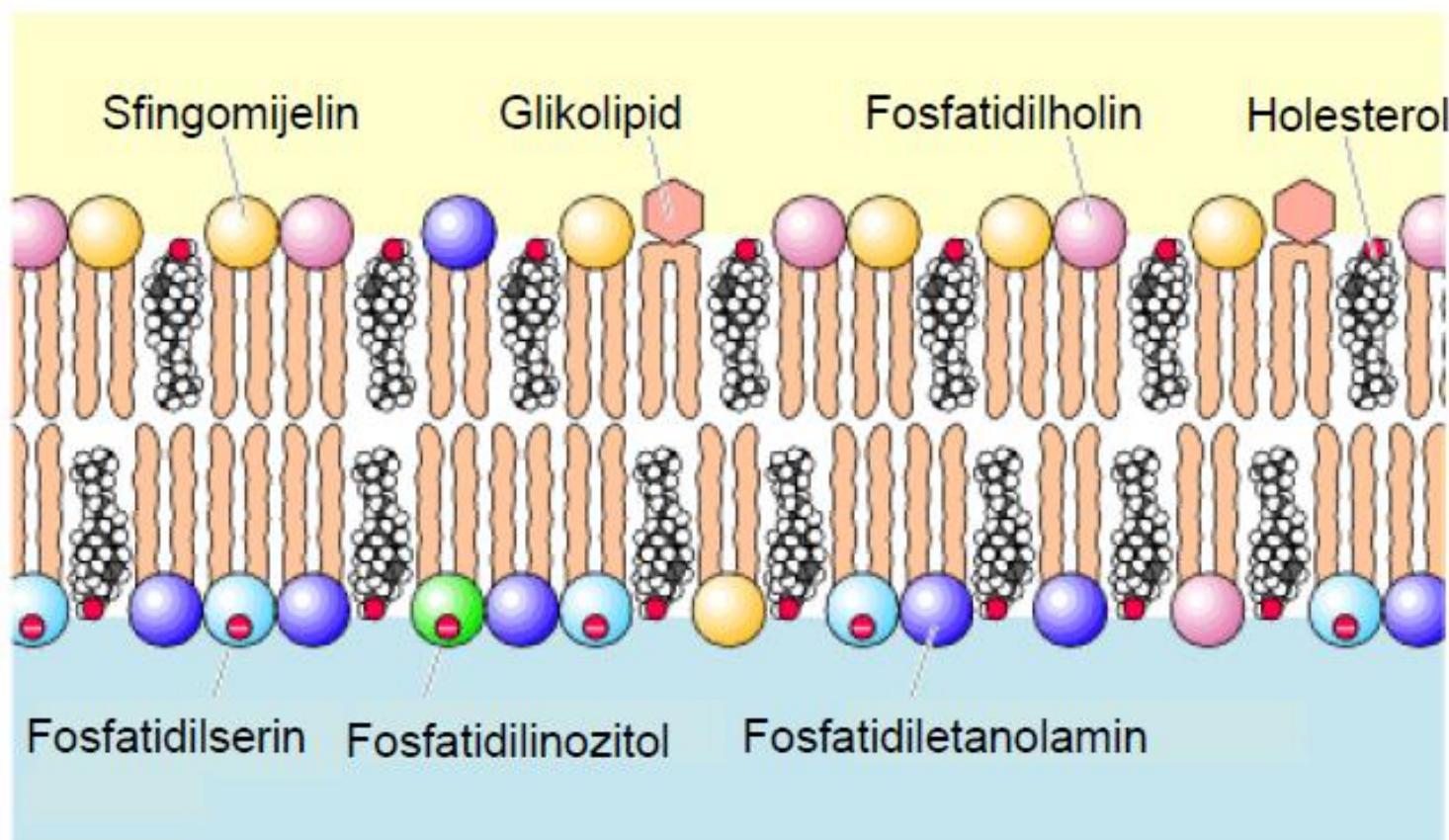
Linoleinska kiselina; C18, nezasićena (*cis, cis* 9,12)

Linolenska kiselina; C18, nezasićena (*cis, cis, cis* 9,12, 15)

Arahidonska kiselina; C20 (*cis, cis, cis, cis, cis* 5, 8, 12, 14)

# POLOŽAJ LIPIDA U ĆELIJSKOJ MEMBRANI

Van ćelije



Citosol

Fosfatidilserin

Fosfatidilinozitol

Fosfatidiletanolamin

# UGLJENI HIDRATI U MEMBRANAMA

Ugljeni hidrati u membrani su uglavnom **oligosaharidi** koji mogu biti kovalentno vezani za proteine membrane (**glikoproteini**) ili u manjoj mjeri za lipide (**glikolipidi**). Čelijski omotač (**glikokaliks**) čine oligosaharidni bočni lanci glikoproteina i polisaharidi integralnih proteoglikana. Ovaj omotač štiti ćeliju od mehaničkog i kemijskog oštećenja. Pored toga, ostaci ugljenih hidrata imaju ulogu u prepoznavanju ćelija.

Šećeri koji ulaze u sastav glikoproteina u glikolipida su **glukoza, galaktoza, manozna, fukoza, N-acetil glukozamin, N-acetil galaktozamin i sijalinska kiselina.**

Ugljeni hidrati se nalaze na spoljašnjoj strani plazma membrane ili na luminalnoj strani ER.

**Njihove uloge su adhezija ćelije, prepoznavanje ćelije sa ćelijom i uloga receptora.**



# MEMBRANSKI PROTEINI

Dele se prema lakoći kojom se uklanjaju iz membrane

**PERIFERNI PROTEINI** - uglavnom su enzimi i ne sadrže lipidnu komponentu. Labavo vezani za membranu i mogu se odvojiti procedurama u kojima se ne narušava lipidni dvosloj

**INTEGRALNI PROTEINI** - uglavnom sadrže lipidnu komponentu. Integralni proteini imaju hidrofobnu sekvencu AK koja formira hidrofobni domen na nivou tercijerne strukture. Ovi hidrofobni regioni reaguju sa hidrofobnim ugljovodoničnim delovima lipida i stabilizuju kompleks lipid-protein. Čvrsto su vezani za lipide membrane ili druge membranske proteine i teško se izdvajaju iz membrane.

**Uloge membranskih proteina: enzimi, receptori, transporteri, održavanje oblika ćelije (eritrociti), prepoznavanje drugih ćelija**

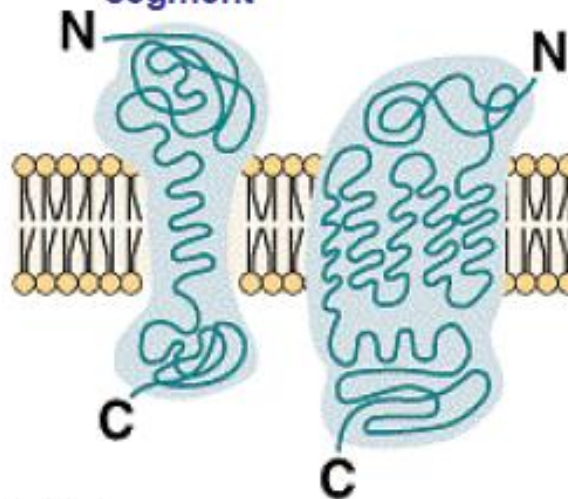
# INTERAKCIJE MEMBRANSKIH PROTEINA SA LIPIDINIM DVOSLOJEM

Integralni membranski proteini

Periferni membranski proteini

Vanćelijska strana

Pojedinačni transmembranski segment



Unutarćelijska strana

Multipli transmembranski segment

Vežan kratkom hidrofobnom sekvencom AK

Vežan kratkom hidrofobnom sekvencom AK

Vežan za integralni protein



Vežan elektrostatskim silama za lipidni dvosloj



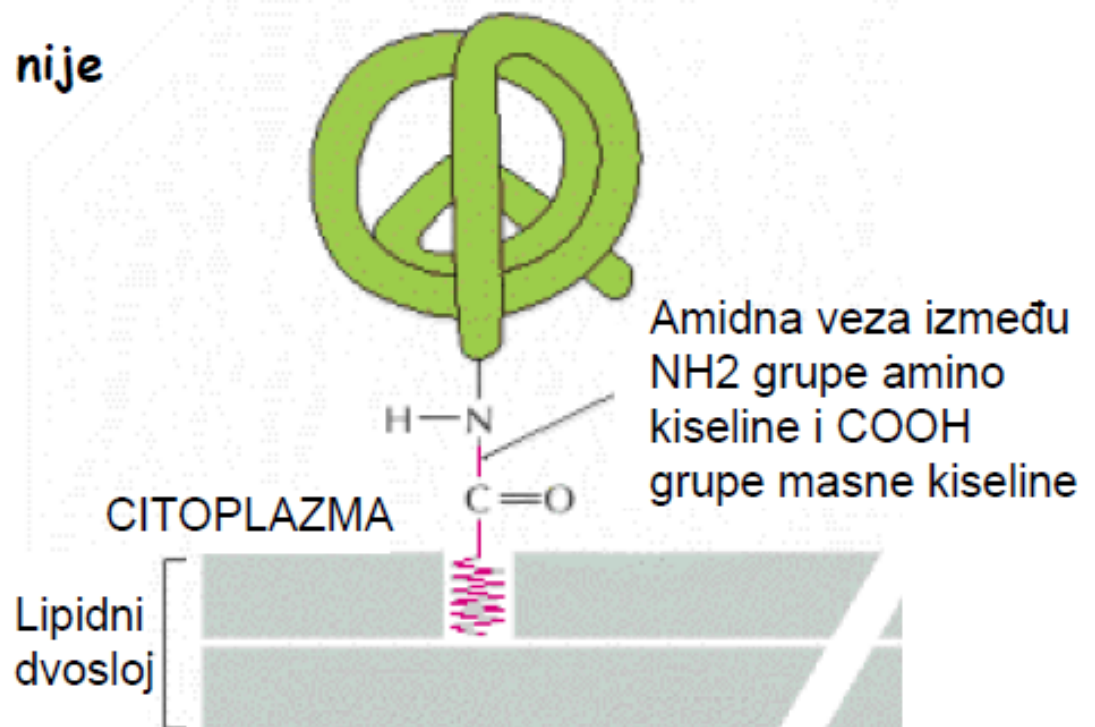
# PERIFERNI PROTEINI

Neki su vezani za integralne proteine

Neki preko fosfatidilinozitola koji ima ulogu sidra

Njihov položaj u membrani nije slučajan.

Protein usidren u membranu preko veze sa masnom kiselinom

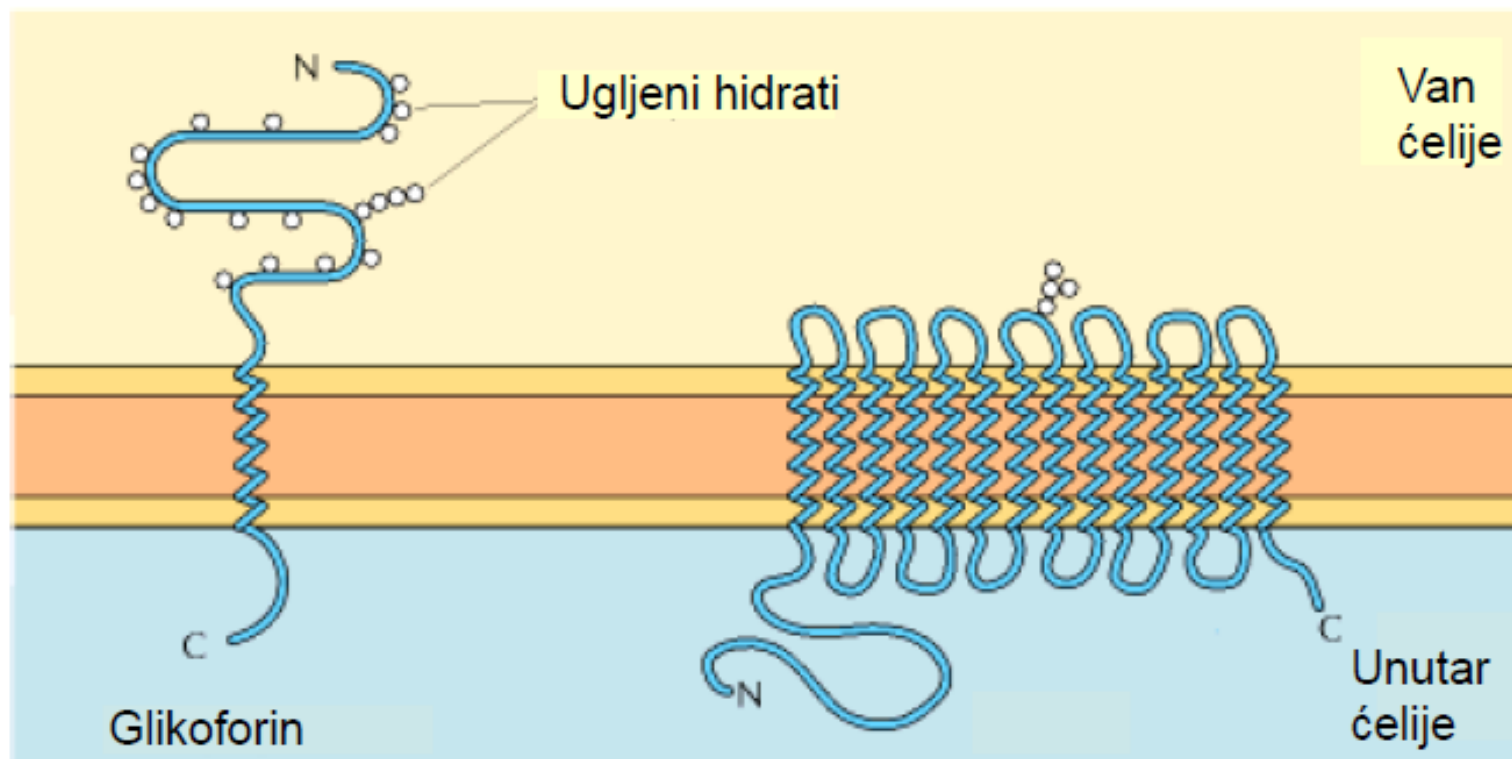


# INTEGRALNI MEMBRANSKI PROTEINI

Helikoidne transmembranske sekvence

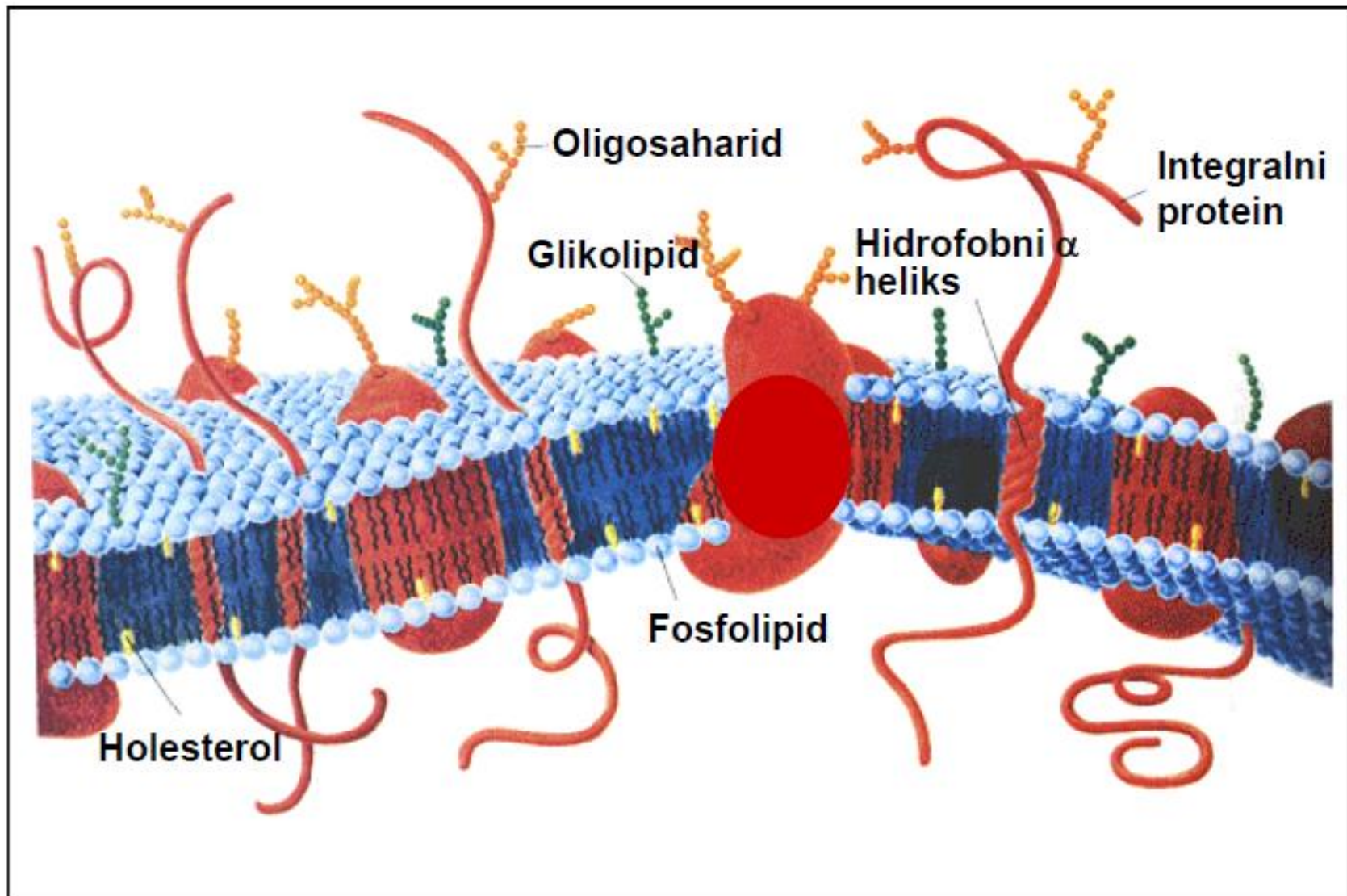
Imaju specifične domene, za vezivanje liganda, katalitičku aktivnost, vezivanje ugljenih hidrata ili lipida.

Mnogima je neophodno prisustvo membranskog lipida da bi ispoljili svoju aktivnost (npr jonske pumpe - prisustvo holesterola)





# Fluidno mozaični model bioloških membrana- asimetrična raspodela i lipida i proteina

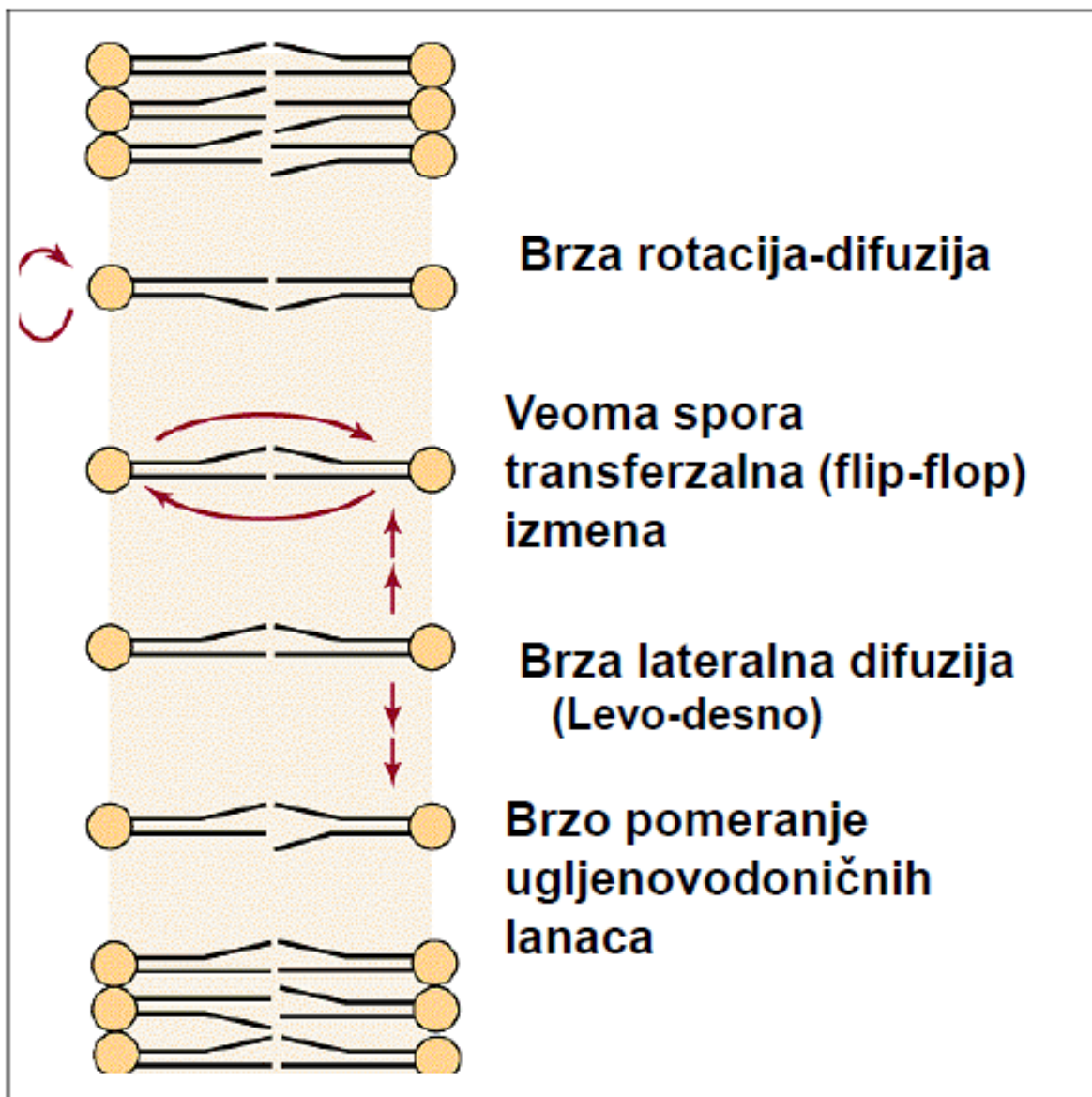




# Pokretljivost lipida u membrani

Membrane sadrže  
proteine koji  
katalizuju ovo  
kretanje:

1. U pravcu  
koncentracionog  
gradijenta-  
**FLIPAZE**
2. Nasuprot  
gradijentu  
koncentracije  
**TRANSLOKAZE**

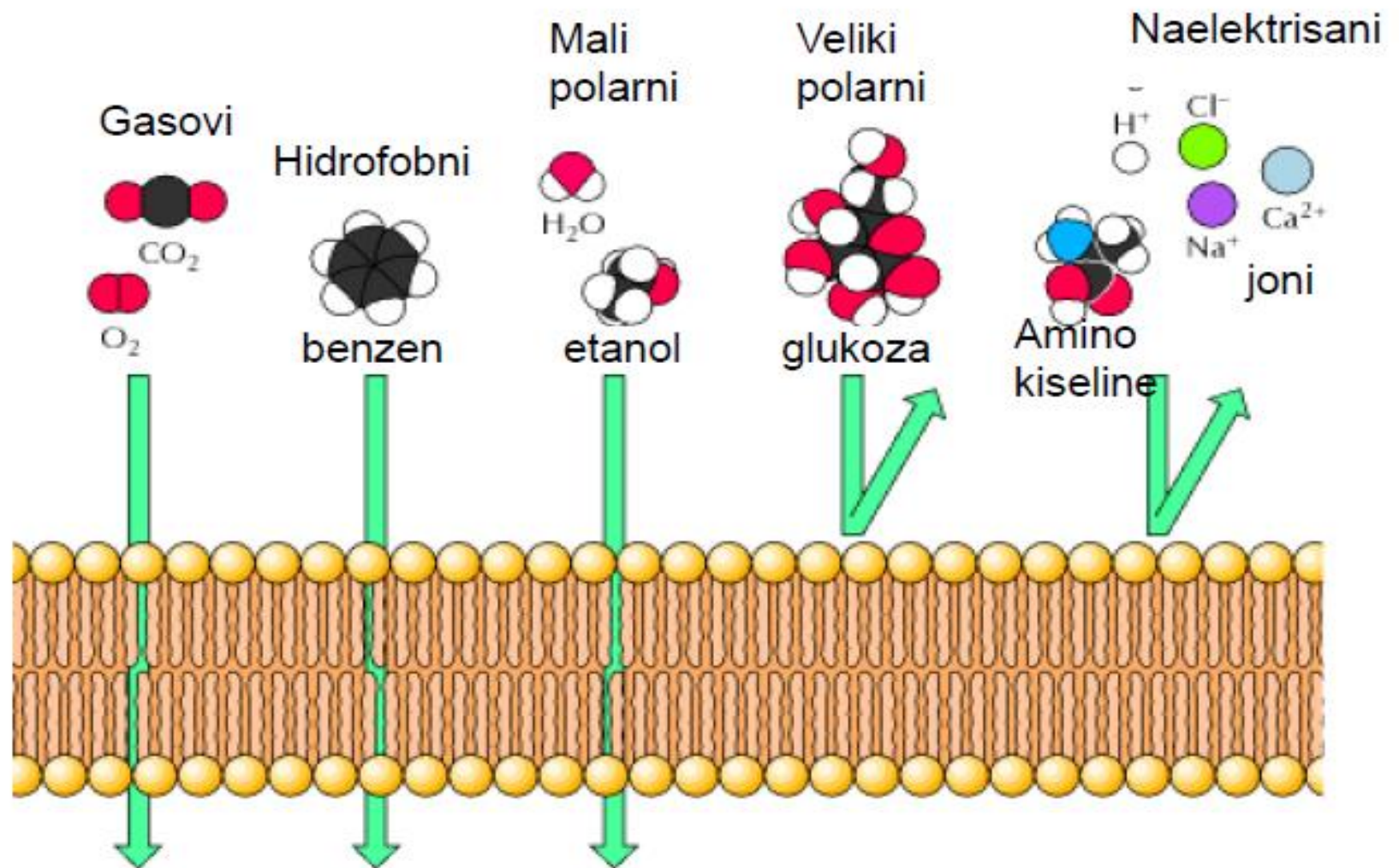


# MEHANIZMI TRANSPORTA MOLEKULA KROZ MEMBRANU

Transfer molekula kroz membranu obuhvata sledeće mehanizme:

- **Prostu** (slobodnu) **difuziju** (direktan prolaz kroz lipidni dvosloj)
- Transport koji se odigrava pomoću membranskih proteina:
  - **olakšana difuzija** (u smeru koncentracionog gradijenta, ne zahteva energiju)
  - **aktivan transport** (suprotno elektrohemijском ili koncentracionom gradijentu, zahteva energiju)
- Jonski kanali
- Endocitoza

# PERMEABILNOST FOSFOLIPIDNOG DVOSLOJA



# MEMBRANSKI KANALI I PORE

Kanali se razlikuju od pora po afinitetu prema supstratu.

Kanali su selektivni prema određenim neorganskim jonima dok pore nisu selektivne i omogućavaju transport i organskih i neorganskih molekula.

Ova razlika može da bude uzrokovana razlikom u veličini vodene sredine koju formiraju proteinske strukture kao i amino kiseline koje se nalaze uz lumen kanala.

$\text{Na}^+$  kanali omogućavaju transport jona na 10 puta brže nego jona  $\text{K}^+$ .

Otvaranje i zatvaranje kanala je kontrolisano-transmembranskim potencijalom (voltaž zavisni kanali), nekim agonistom (nikotin-acetilholin receptor)



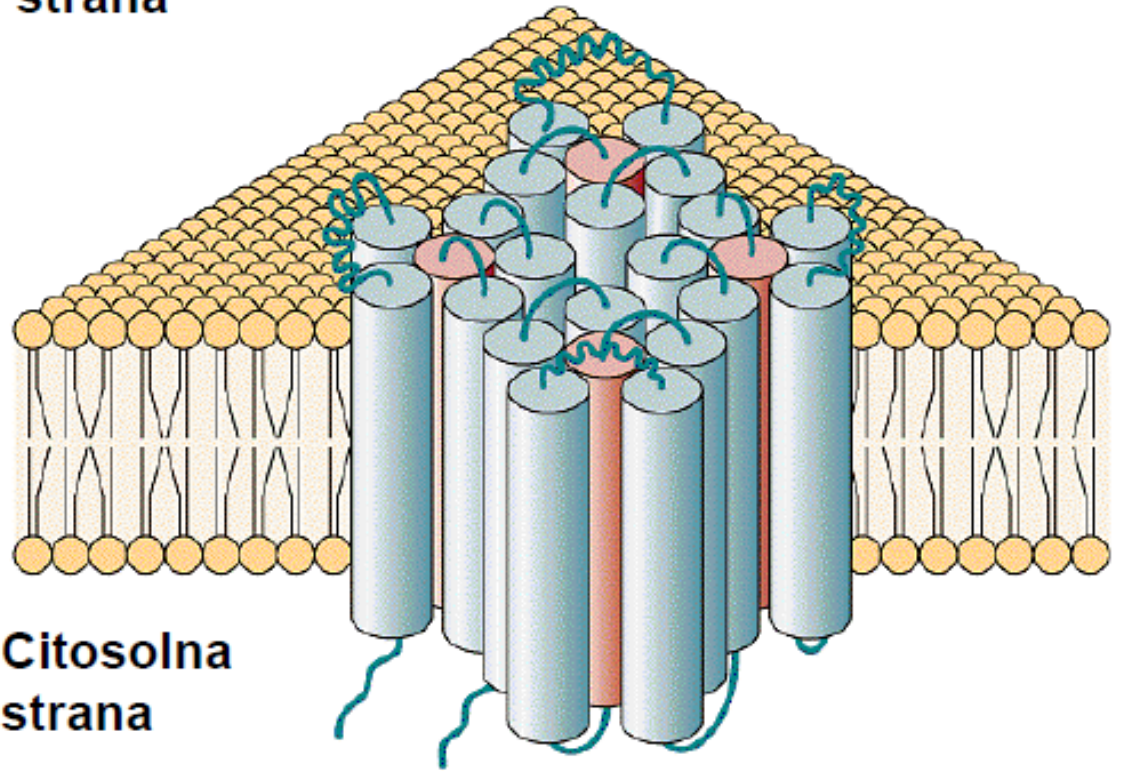
## Mogući model Na<sup>+</sup> kanala

Depolarizacija plazma membrane (nervna, mišićna ćelija) dovodi do brzog unosa Na<sup>+</sup> u ćeliju.

Sastoji se od jednog velikog glikopolipeptida u nekoliko malih glikoproteina.

Postoje 4 ponavljajuće homologe jedinice, svaka sa po 6  $\alpha$  heliksa.

Vanćelijska strana



Citosolna strana

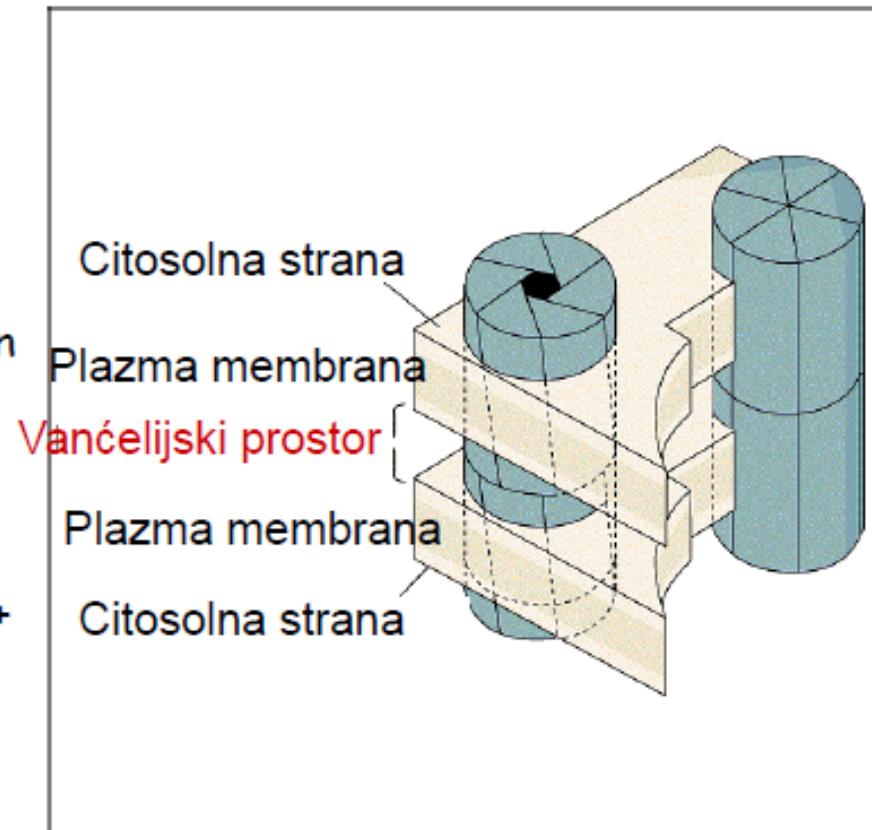


# Pore kao pukotinaste veze (gap junctions) i jedarne pore

Pukotinaste veze plazma membrane i pore jedarne membrane su relativno veliki vodeni prostori u membrani koje formiraju specifični proteini.

Pukotinaste veze su oblaci membranskih kanala koje ograničavaju proteini koji prolaze kroz dve plazma membrane i tako formiraju vodenu komunikaciju između dve ćelije (prečnik 12-20 Å). Koneksin je protein pukotinaste veze koji gradi ovaj kanal. 12 ovakvih monomera, po 6 sa svake ćelije formira heksamernu strukturu u obe membrane. Ovi kanali se otvaraju pri povećanju unutarćelijske koncentracije  $Ca^{++}$ , promenama metabolizma, padu transmembranskog potencijala.

Pore jedarne membrane takođe obuhvataju dve membrane i formiraju vodeni kanal. Prečnik pore je velik, oko 90 Å.



# OLAKŠANA DIFUZIJA

**Transportni proteini** - membranski proteini koji specifično prepoznaju odgovarajući molekul i omogućavaju ili ubrzavaju njihov transfer kroz membranu. Tokom ovog procesa dešavaju se reverzibilne konformacione promene membranskih proteina.

Transportni proteini su:

- **Specifični**
- **Mogu biti inhibirani**
- **Podležu saturacionoj kinetici**
- **Transportuju molekul u smeru koncentracionog gradijenta**
- **Nema utroška energije**

# AKTIVAN TRANSPORT

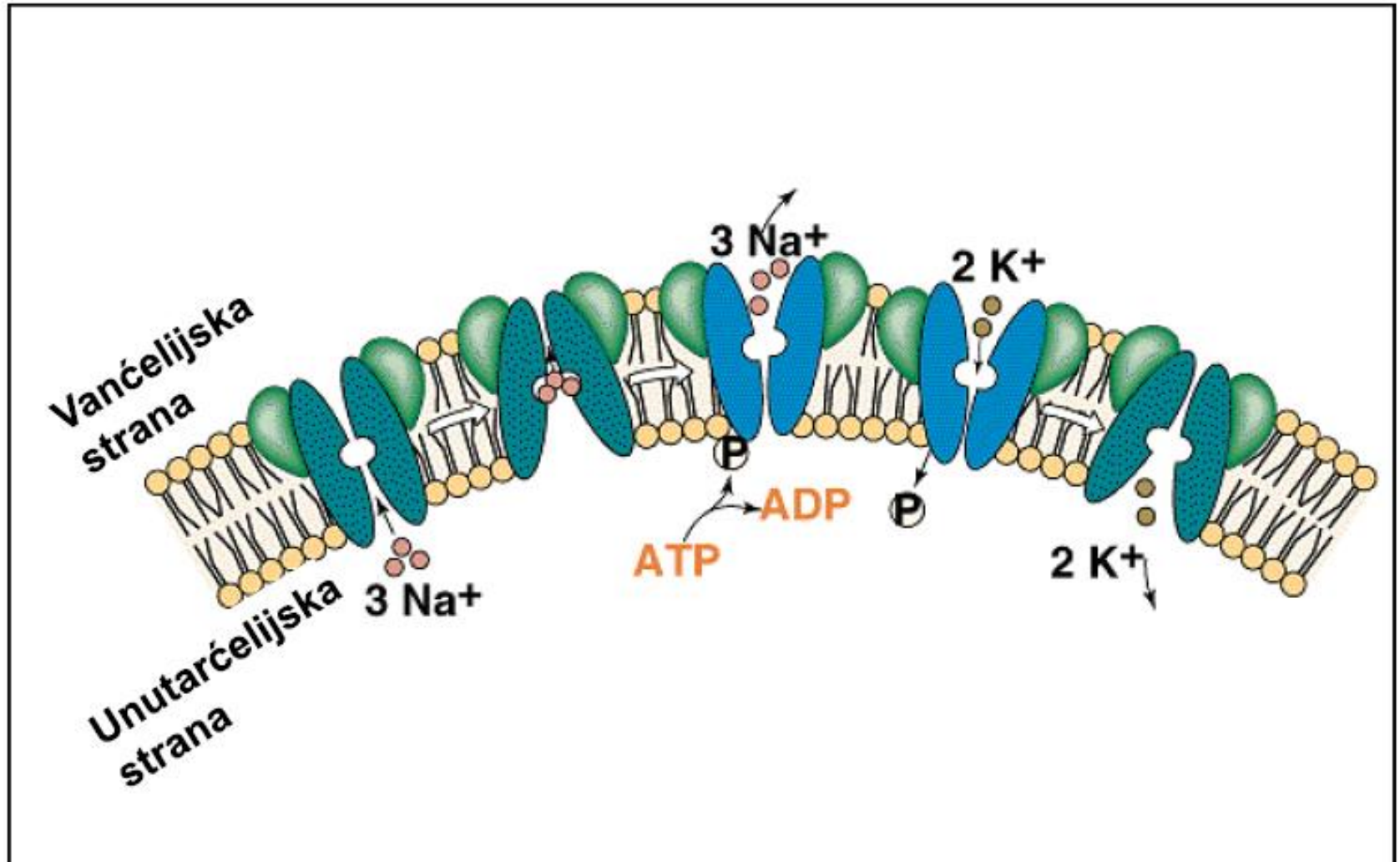
Ima sve osobine olakšane difuzije samo se odigrava suprotno koncentracionom gradijentu i zahteva potrošnju energije.

Aktivni transporteri se mogu podeliti na :

**Primarno aktivne transportere**-direktno koriste ATP (ATP-aze i to **tip P** (fosforilisane/defosforilisane), **tip V** (za vakuole u membrani lizozoma, endozoma, vezikula Golđi aparata i sekretornih vezikula) i **tip F** u mitohondrijama i hloroplastima a zadužen je za sintezu ATP-a)

**Sekundarno aktivni transporteri**- koriste transmembranski hemijski gradijent  $\text{Na}^+$  ili  $\text{H}^+$ . Za njihovo funkcionisanje je neophodno održavanje gradijenta jona što se postiže potrošnjom ATP-a.

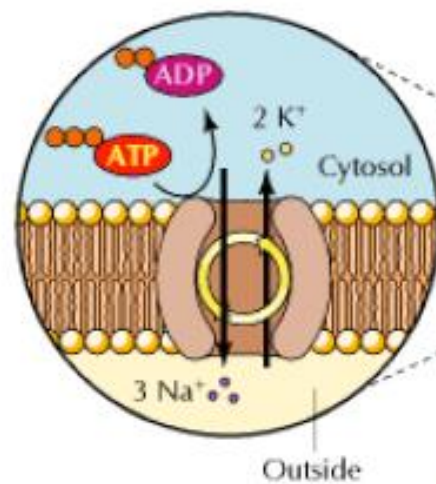
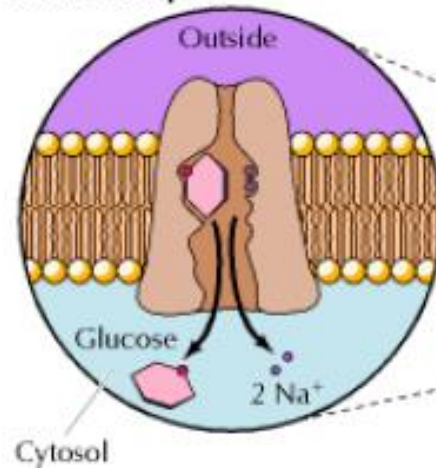
# Hipotetički model o kretanju $\text{Na}^+$ i $\text{K}^+$ (antiport) kroz plazma membranu aktivnošću $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ ATP-aze



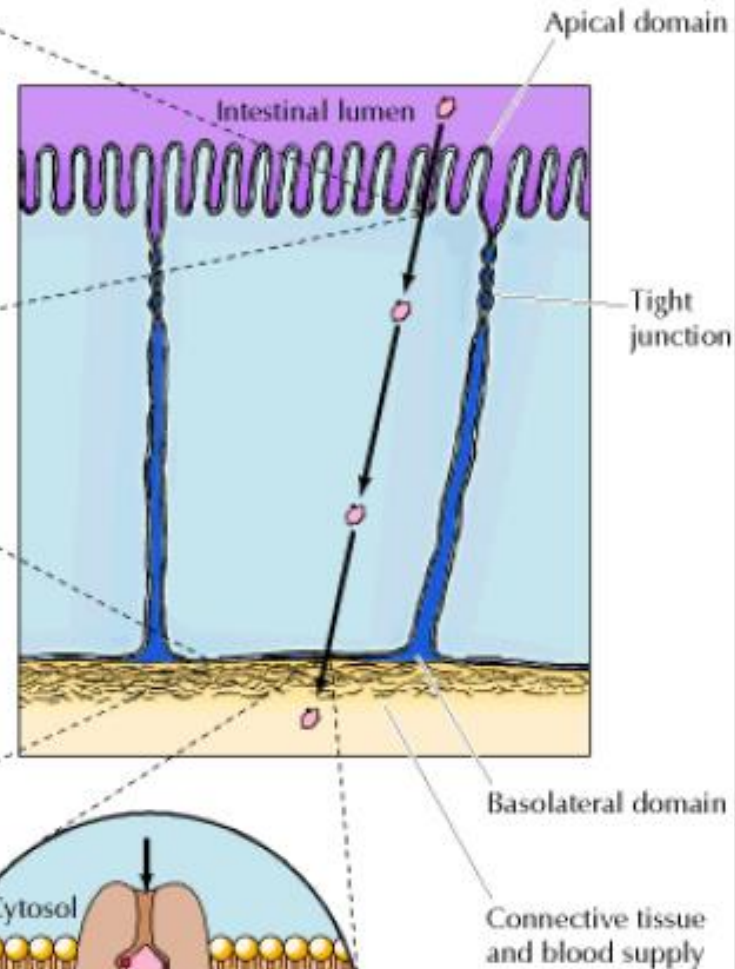
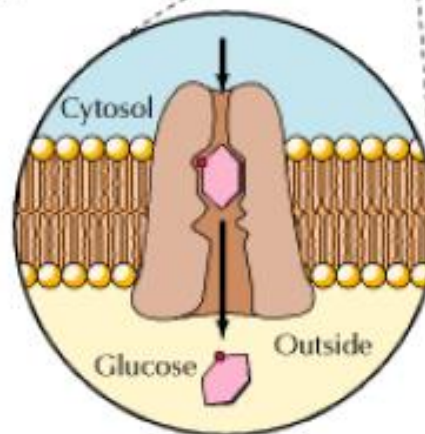


# TRANSPORT GLUKOZE U /IZ EPITELNIH ĆELIJA SREVA

Active transport



Facilitated diffusion





# Vezikularni transport kroz plazma membranu

Membrana potpuni okruži česticu i "zatvori" je u vezikulu.

**Egzocitoza** – vezikularni transport iz ćelije

**Endocitoza** – vezikularni transport u ćeliju

**Fagocitoza** – vezikula se formira oko čestice

**Pinocitoza** – vezikula se formira oko tečnog dela u kojem se nalaze rastvoreni molekuli

**Receptorom posredovana endocitoza** - nastajanje vezikula pokrivenih klatrinom koje učestvuju u internalizaciji receptora vezanih za membranu koje su sa unutrašnje strane porektivene subjedinicama proteina klatrina (receptori za hormone)

**Potocitoza** – endocitoza koja se odvija posredstvom kaveola (malih invaginacija membrane), koje su regioni membrane sa jedinstvenim lipidnim i proteinskim sastavom (uključujući protein kaveolin -1) (unos folata u ćeliju)

# Biohemijska organizacija ćelijskog jedra

Najveći deo genetskog materijala ćelije je smešten u hromozomima jedra, koji se sastoje od **DNK**, težinski podjednake količine malih, pozitivno naelektrisanih proteina, **histona**, i **ne-histonkih proteina**. Ovaj nukleoproteinski kompleks se zove hromatin.

Jedro je od ostatka ćelija odvojeno **jedarnim omotačem**, koji se sastoji od dve membrane koje su spojene na nivou jedarnih pora. Unutrašnja jedarna membrana sadrži proteine za koje se vezuje hromatin i proteine za koje se vezuje jedarna lamina, koje obezbeđuje potporu membrani. Spoljašnja membrana se nastavlja membranom ER, i na njoj se nalaze ribozomi.

**Nukleolus**, struktura unutar jedra, je mesto transkripcije i obrade rRNK, i udruživanja ribozoma.

Biohemijski događaji i jedru se odnose pre svega na  **sintezu DNK i RNK** : replikacija DNK, reparacija DNK (popravka grešaka), transkripcija DNK itd

Enzimi u jedru su enzimi koji učestvuju u ovim procesima:

- DNK polimeraze,
- DNK primaza,
- DNK ligaza,
- helikaza,
- fosfodiesteraze,
- restrikcione endonukleaze,
- topoizomeraze,
- telomeraze,
- RNK polimeraza I, II i III

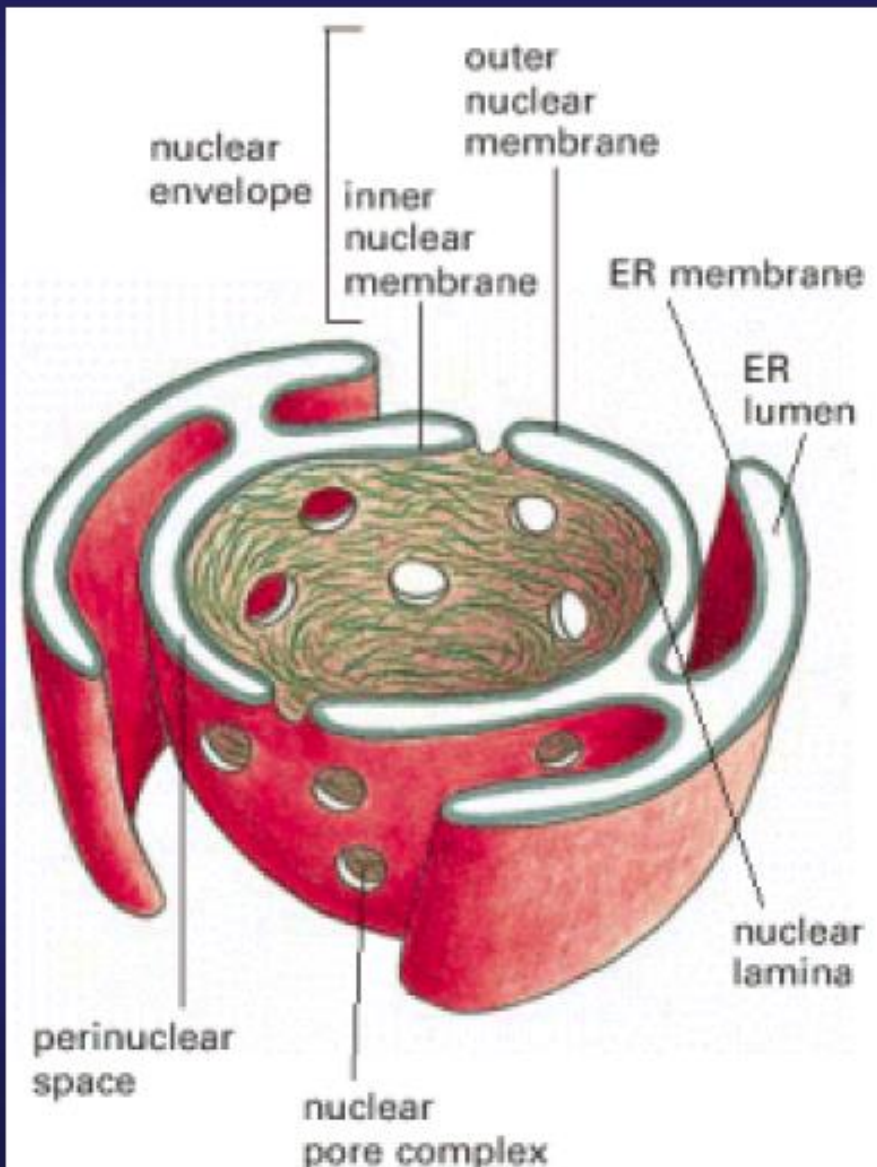


# Jedarni omotač

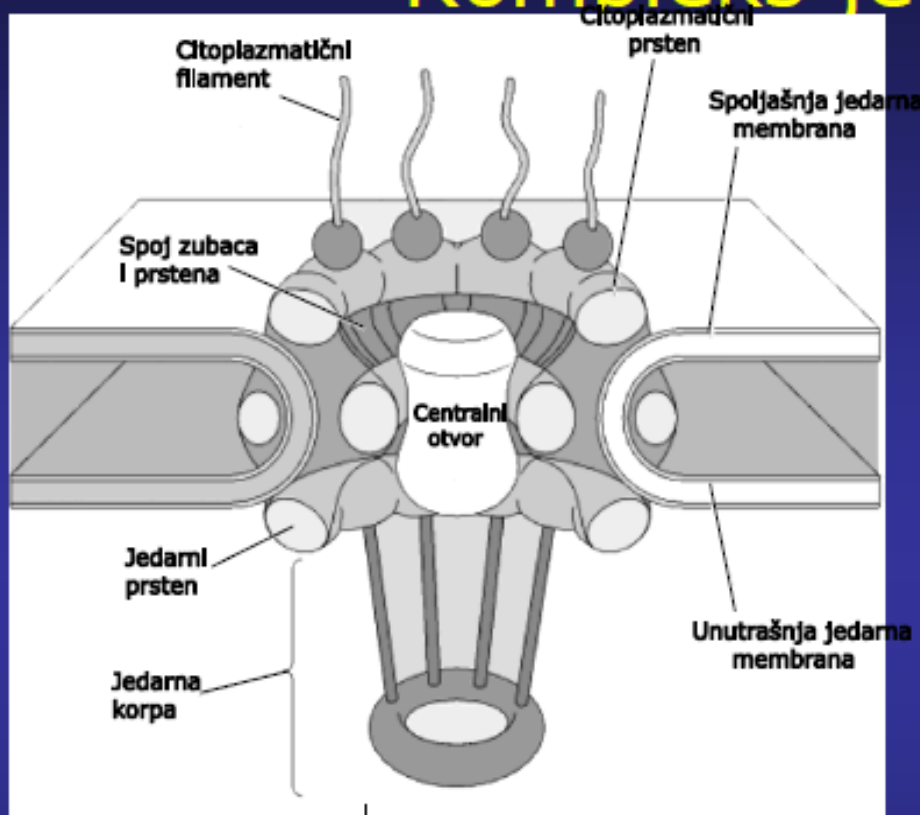
Jedarni omotač se sastoji od unutrašnje i spoljašnje jedarne membrane.

Spoljašnja membrana je u kontinuitetu sa membranom ER membrane, a prostor između membrana je u kontinuitetu sa lumenom ER. Iz jedra se u citosol "izvoze" molekuli RNK, i subjedinice ribozoma, koje se u jedru udružuju, dok se proteini koji svoju funkciju obavljaju u jedru (histoni, DNK i RNK polimeraze itd.) sintetisu u citosolu i potom "uvoze" u jedro.

Ovaj "saobraćaj" između jedra i citosola se obavlja posredstvom kompleksa jedarnih pora, koje obezbeđuju direktan prolaz kroz jedarni omotač.



# Kompleks jedarne pore

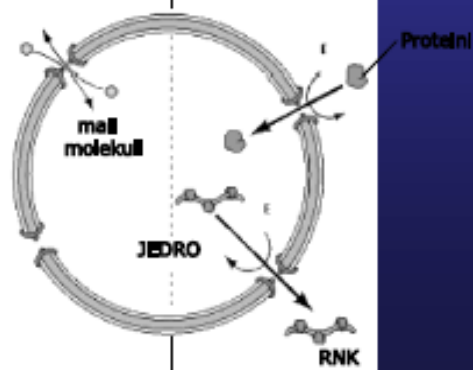


Približno 100 različitih polipeptidnih lanaca kompleksa jedarne pore sačinjava skup 8 zubaca vezanih za dva prstena (citolazmatični prsten u spoljašnjoj jedarnoj membrani i jedarni prsten kroz unutrašnju membranu) sa transporterskom “blendom” u centru, promera 9 nm.

Mali molekuli, joni, i proteini mase manje od 50 kDa pasivno difunduju kroz poru u oba pravca.

PASIVNA  
DIFUZIJA

USMEREN TRANSPORT  
KOJI ZAHTEVA ENERGIJU



RNK i većina proteina su suviše veliki za difuziju, i prenose se aktivnim transportom u procesu koji zahteva energiju, selektivan je za transportovani molekul, jednosmeran je, i podleže regulaciji.

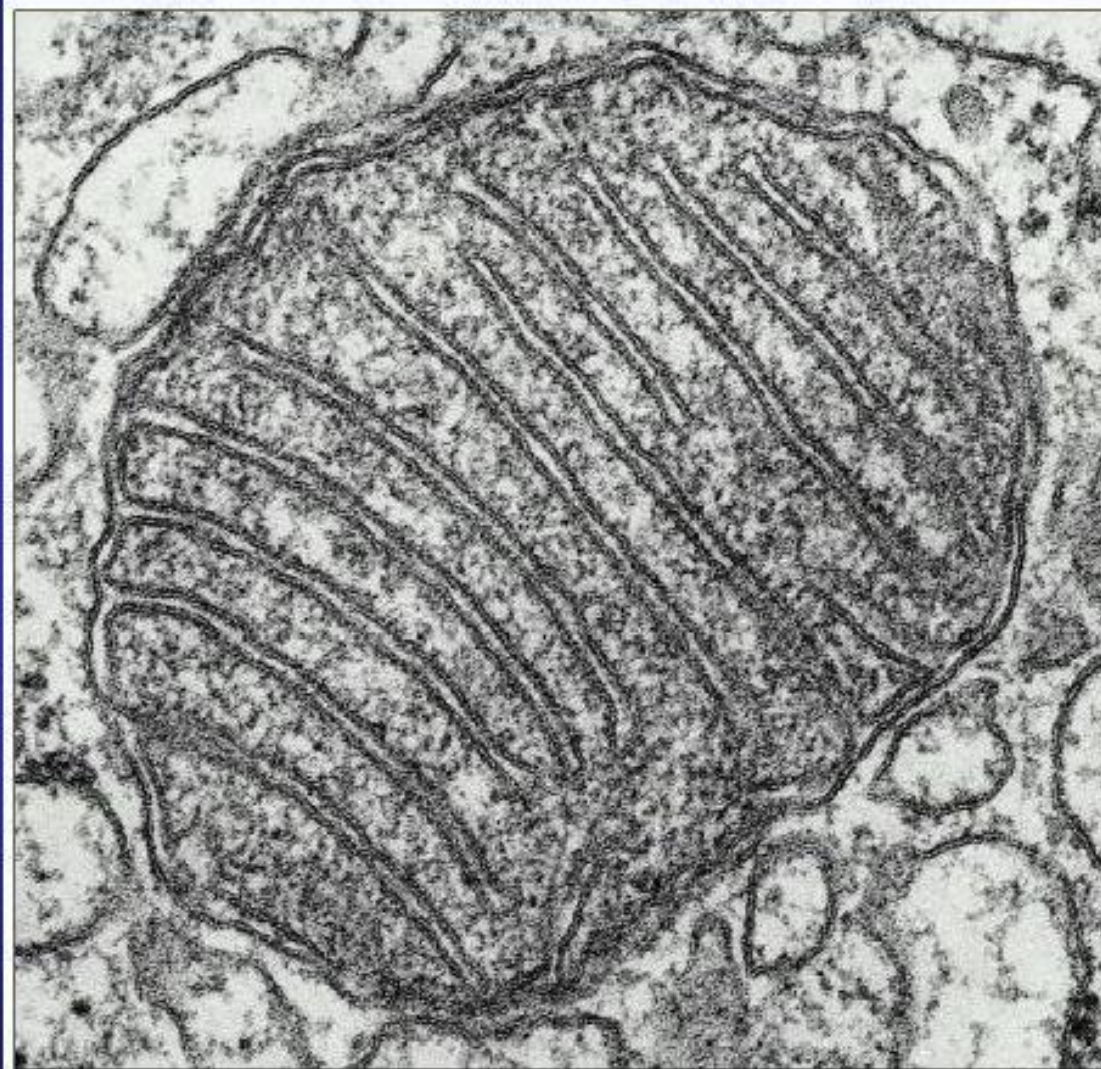


RNK se transportuju iz jedra u citoplazmu kao ribonukleoproteini, koji se namenjaju za izvoz specifičnom sekvencom amino kiselina (signal za izvoz iz jedra). Nukleoprotein gradi kompleks sa dodatnim proteinima nazvanim **eksportini** i sa **Ran proteinom**. Ovaj kompleks se transportuje kroz poru u citoplazmu, gde RanGAP aktivira hidrolizu vezanog GTP-a. U odsustvu GTP-a, kompleks se razdvaja uz oslobađanje RNK u citoplazmu, i eksportini i Ran se transportuju ponovo u jedro.

# MITOHONDRIJE

- Mitohondrije sadrže većinu enzima **metaboličkih puteva** u kojima se **oksiduju** hranjive materije i **oksidativne fosforilacije** i u ovim organelama nastaje najveći deo ATP-a proizvedenog u ćeliji.
- Broj mitohondrija u tkivu ukazuje na fiziološku ulogu i određuje kapacitet tkiva za proizvodnju energije
- Svaku mitohondriju okružuju **dve membrane**, spoljašnja (50% lipidi, 50% proteini) i unutrašnja (80% proteini), i tako odvajaju mitohondrijalni matriks od citosola.
- Unutrašnja membrana formira invaginacije – kriste, gde su smešteni enzimi lanca prenosilaca elektrona i ATP sintaza. Većina enzima **Krebsovog ciklusa** i drugih oksidacija koje se odvijaju u ćeliji smešteni su u mitohondrijalnom matriksu, odeljku ograničenim unutrašnjom mitohondrijalnom membranom.

# Organizacija mitohondrija



(A)

100 nm



(B)



(C)



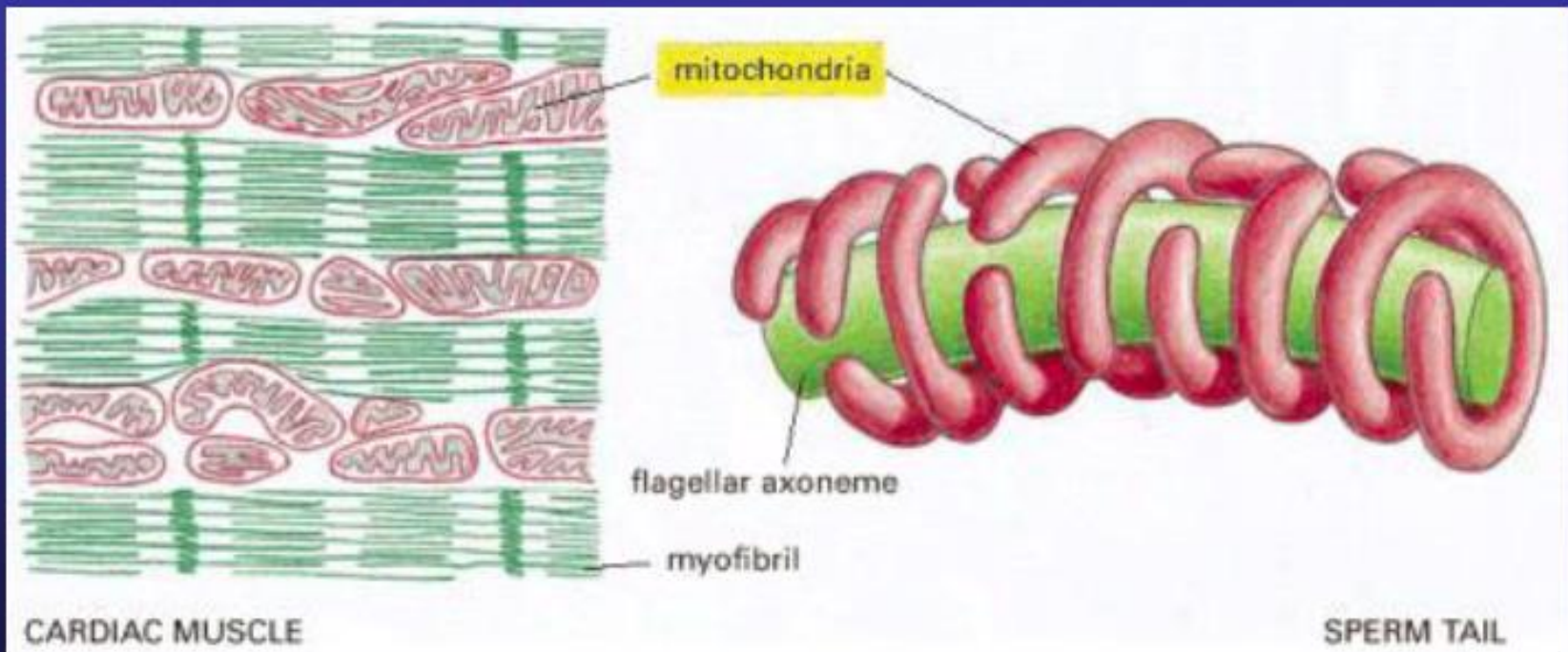
Mitochondrije su ograničene dvema membranama.

**Spoljašnja membrana** sadrži pore koje grade proteini porini i propusna je za molekule molekulske mase do oko 5000.

**Unutrašnja mitohondrijalna membrana** ima visok sadržaj proteina (70%) i sadrži kardiolipin, uz nizak sadržaj holesterola. Ona je praktično **nepropusna**. Gradijent protona koji nastaje tokom oksidativne fosforilacije je presudan za sintezu ATP-a iz ADP-a i fosfata.

Transport jona se odvija prevashodno posredstvom specifičnih proteina po tipu sekundarno aktivnog transporta za koji energiju obezbeđuje gradijent protona uspostavljen u lancu prenosilaca elektrona.

Unutrašnja membrana gradi pregradice - kriste





# Enzimski sastav mitohondrija

## **Spoljašnja membrana:**

NADH:citohrom c reduktaza, acil-CoA sintetaza, MAO, fosfolipaza A,  
karnitin:acil transferaza I, nukleozid difosfat kinaza, holin  
fosfotransferaza

## **Međumembranski prostor:**

adenilat kinaza  
nukleozid difosfat kinaza

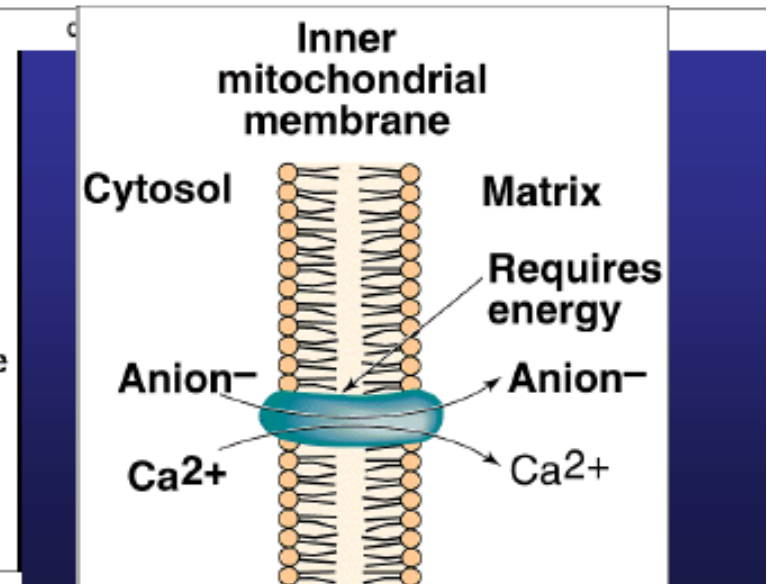
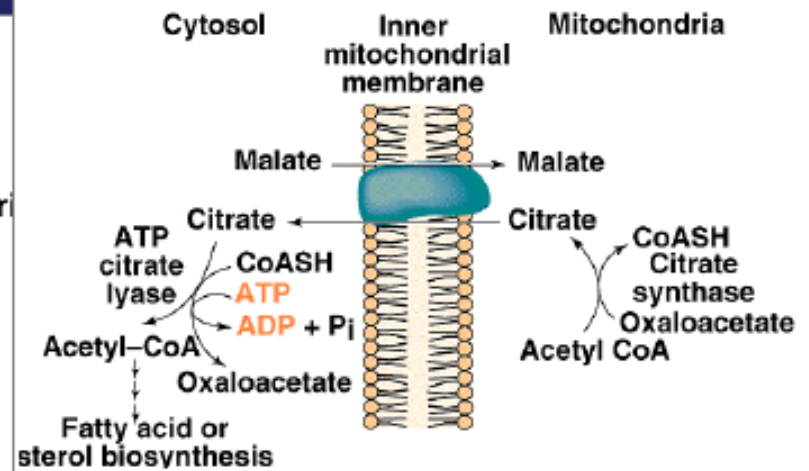
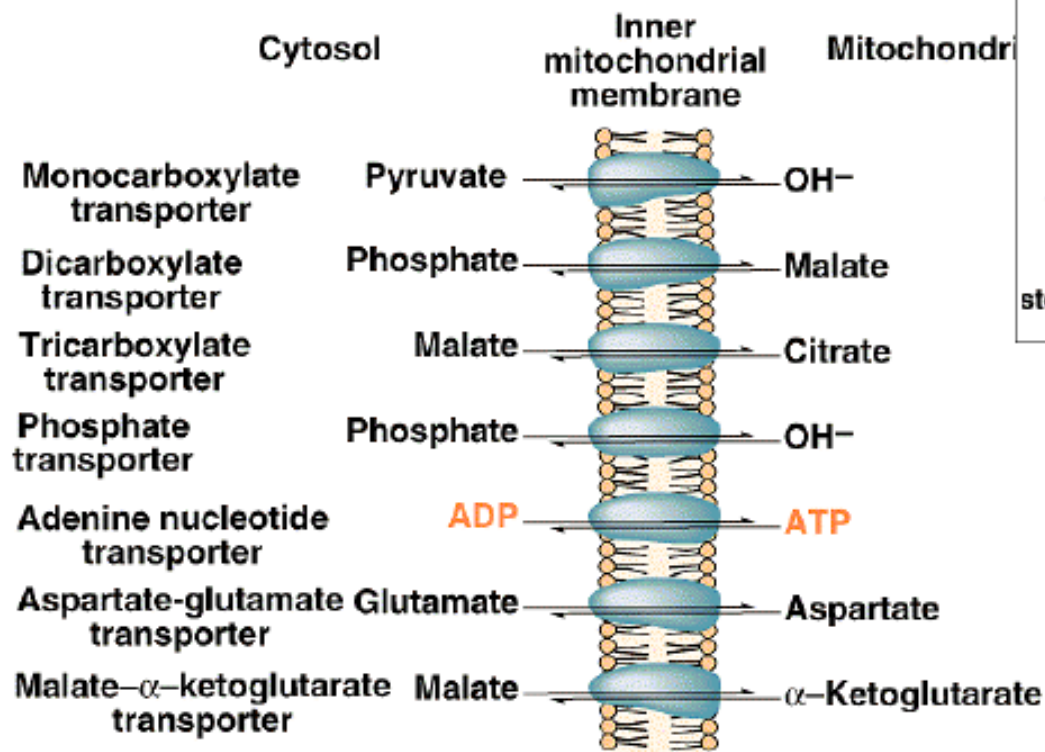
## **Unutrašnja membrana**

enzimi lanca prenisilaca elektrona i sinteze ATP-a  
sukcinat dehidrogenaza  
adenin nukleotid translokaza  
beta-hidroksi butirat dehidrogenaza,  
karnitin palmitoil transferaza II, translokaza  
mono-, di- i trikarboksilat translokaza,  
glutamat-aspartat translokaza  
Mitohondrijalna alfa-glicerofosfat dehidrogenaza

## **Mitosol:**

enzimi Krebsovog ciklusa i beta-oksidacije masnih kiselina  
aspartat aminotransferaza  
glutamat dehidrogenaza  
ornitin transkarbamoilaza

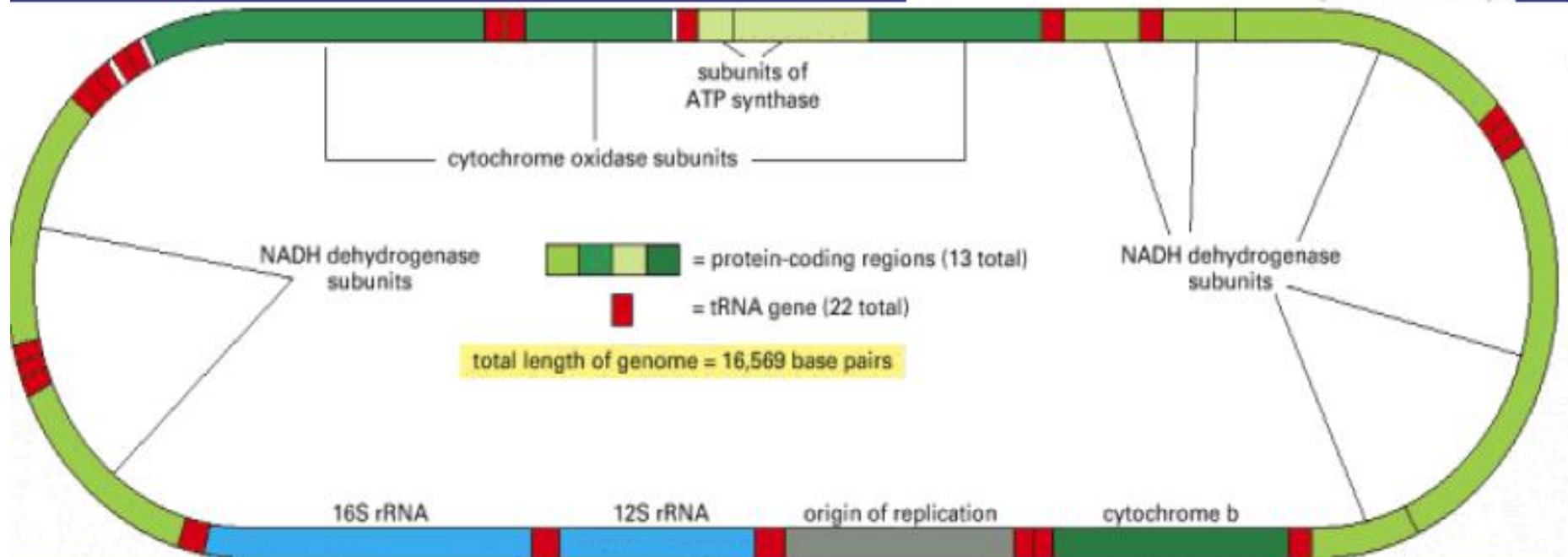
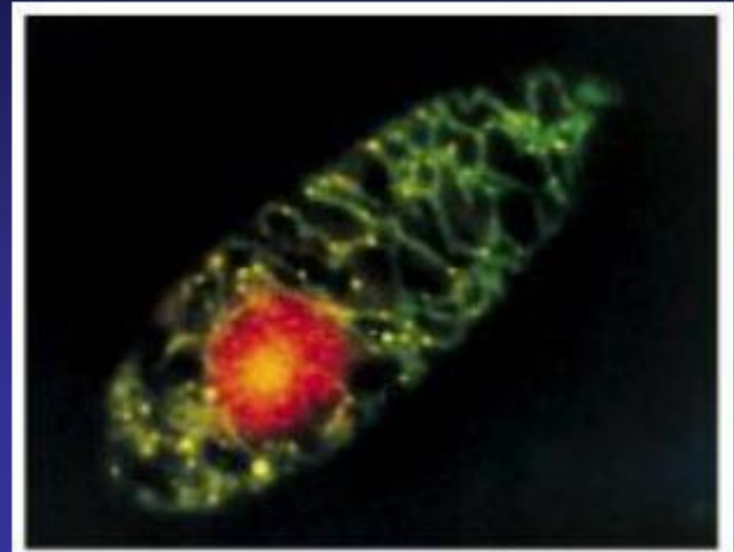
# Transportni sistemi na unutrašnjoj membrani mitohondrija



- Mitohondrije se mogu umnožavati deobom, nezavisno od deobe ćelije; ipak, većina njihovih proteina se mora "uvesti" iz citosola.
- Mitohondrije sadrže malu količinu DNK, koja kodira 13 različitih subjedinica proteina uključenih u oksidativnu fosforilaciju.
- Većinu enzima i proteina koji su smešteni i funkcionišu u mitohodrijama kodira jedarna DNK i sintetišu se na ribozomima u citosolu.
- Oni ulaze u mitohodrije kroz pore na membrani procesom posredovanim receptorom, što uključuje neke od proteina iz familije proteina toplotnog šoka.

# Mitochondrijalna DNK

Mitochondrije poseduju sopstvenu DNK (mtDNK) – kružna, dvolančana DNK sa 37 gena i oko 16500 bp. Kod sisara, čini oko 1% ukupne DNK





Mitochondrija sadrži više kopija mtDNK.

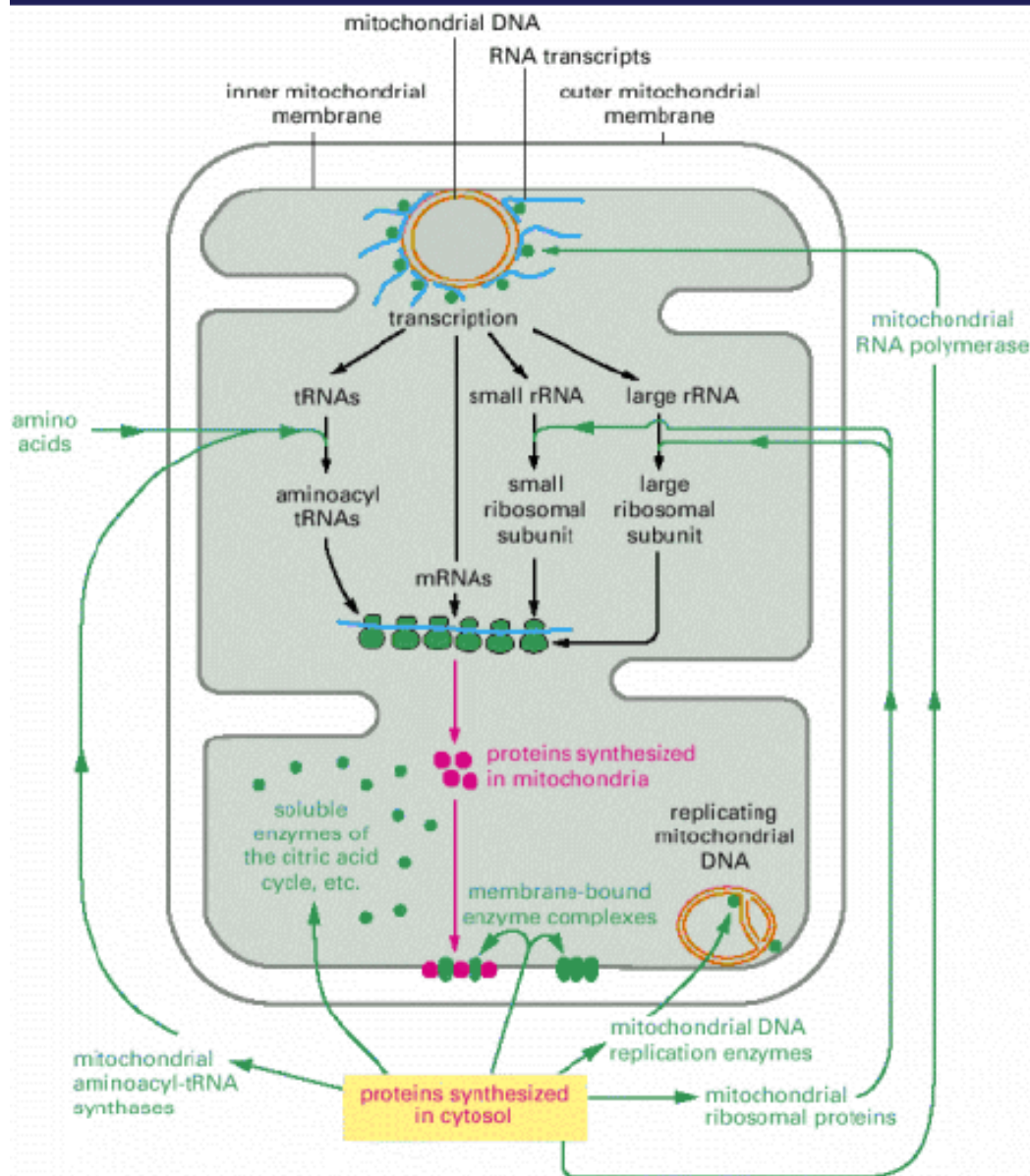
Sekvenca humane DNK kodira 37 gena. 13 gena kodira proteine koji su subjedinice lanca prenosilaca elektrona. U sastav respiratornog lanca ulaze i subjedinice kodirane jedarnim genima.

24 gena kodira specifične mitohondrijalne RNK (22tRNK i 2 rRNK)

Mitochondrije poseduju sopstveni aparat za sintezu proteina – sve enzime za replikaciju mtDNK, transkripciju, translaciju i sintezu proteina.

Transkripcija mtDNK se vrši na osnovu specifične RNK polimeraze mitohondrija, prepisivanjem celokupnog mt genoma. Zrela RNK nastaje obradom mtRNK prekursora i nastaju 13 iRNK, 2 rRNK i 22tRNK. Sinteza proteina na osnovu mt DNK se odvija na mitohondrijalnim ribozomima. (12S i 16S). Ribozomi su manji

# Poreklo mitohondrijalnih RNK i proteina



Proteini čija je sekvenca kodirana u jedru imaju veliki značaj u nastajanju genetskog sistema mitohondrija.

Takođe, mnogi proteini koji imaju značajnu ulogu u mitohondrijama kodirani su jedarnom DNK.

Neki proteini čija je sekvenca kodirana u jedru imaju regulatornu ulogu u ekspresiji pojedinih mitohondrijalnih gena.

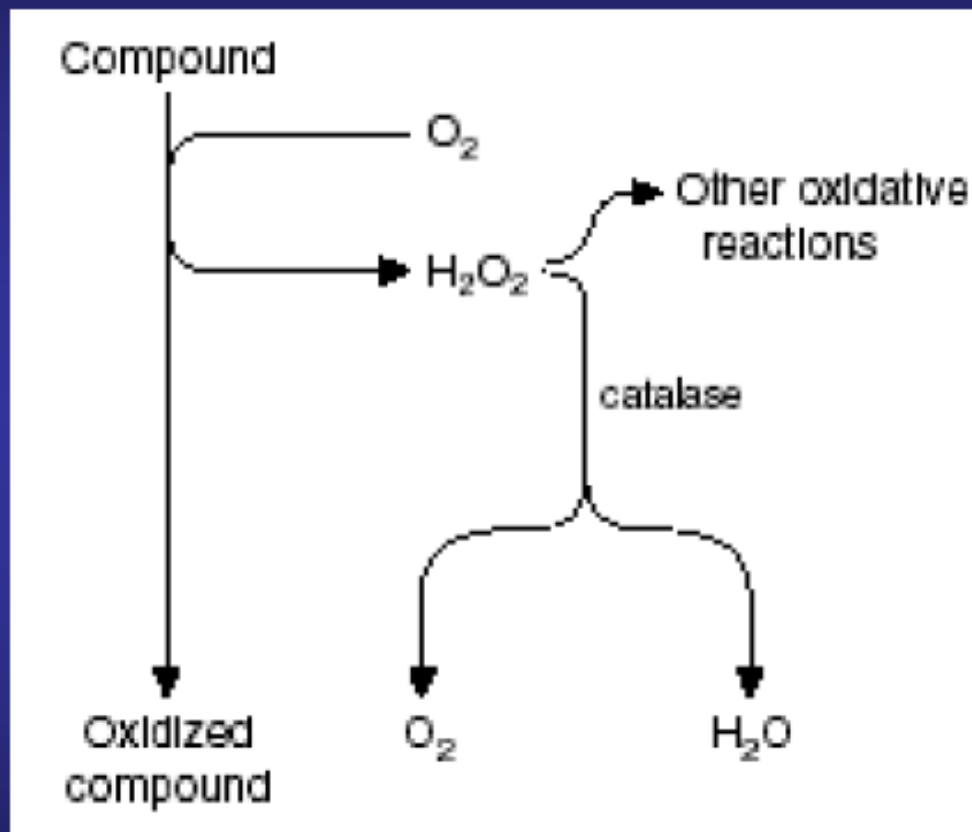
# Peroksizomi

Peroksizomi su citoplazmatičke organele, slične veličine kao lizozomi, i uključeni su u reakcije oksidacije u kojima učestvuje molekularni kisik.

U ovim reakcijama nastaje vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ), koji se potom može iskoristiti ili razgraditi unutar peroksizoma aktivnošću katalaze i drugih enzima.

Učestvuju u oksidaciji masnih kiselina veoma dugih lanaca (20 ili više C atoma) u MK kraćih lanaca, konverziji holesterola u žučne kiseline, i sintezi etarskih lipida plazmalogena. Ograničeni su jednostrukom membranom.

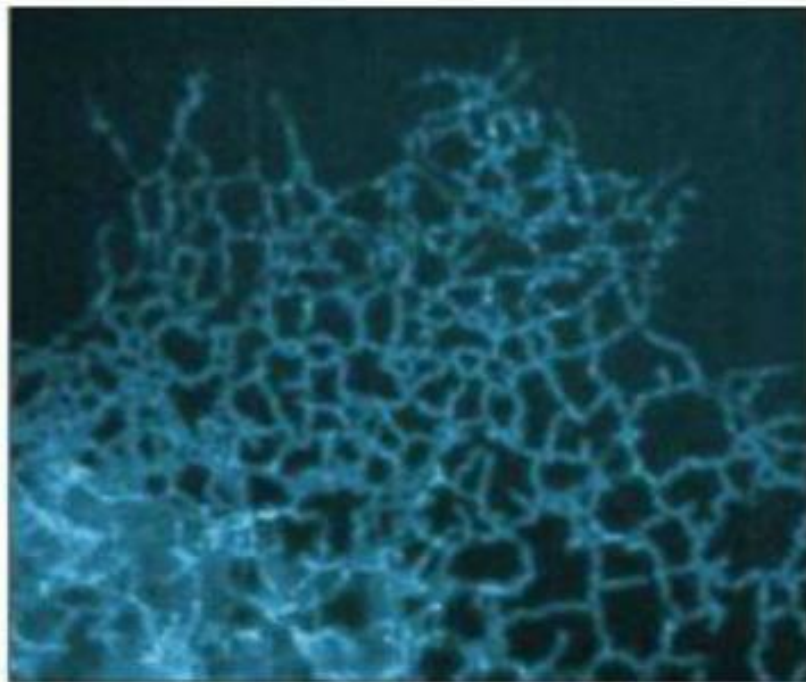
Slično mitohondrijama, peroksizomi se mogu umnožavati deobom. Za razliku od mitohondrija, ne "uvoze" proteine i ne sadrže DNK.





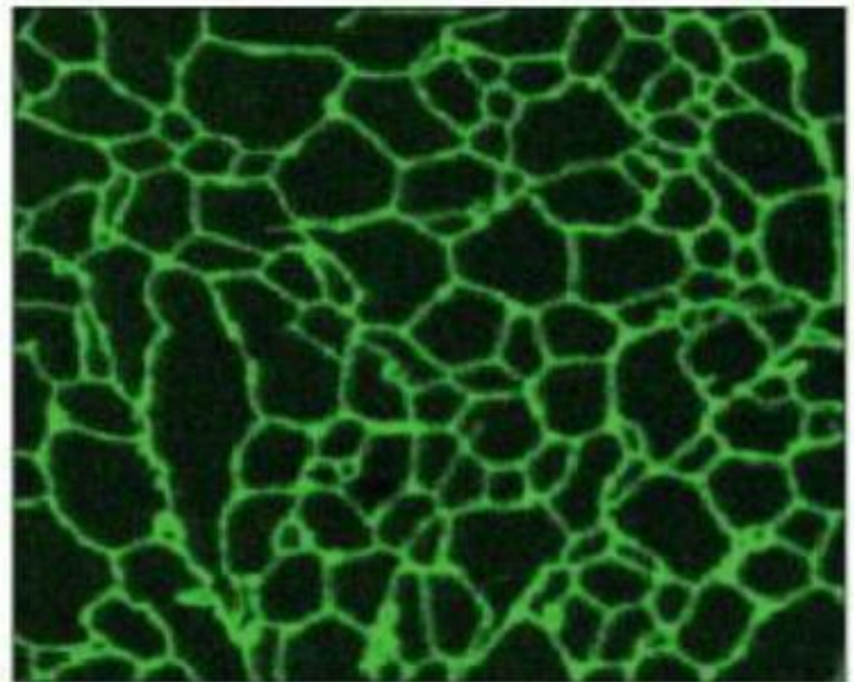
# Endoplazmatični retikulum

Endoplazmatični retikulum (ER) je mreža membranskih kanalića unutar ćelije. Može biti glatki endoplazmatični retikulum (GER), koji nema ribosome, i zrnasti endoplazmatični retikulum (ZER), na kojem se nalaze ribozomi.



(A)

2  $\mu\text{m}$



(B)

10  $\mu\text{m}$



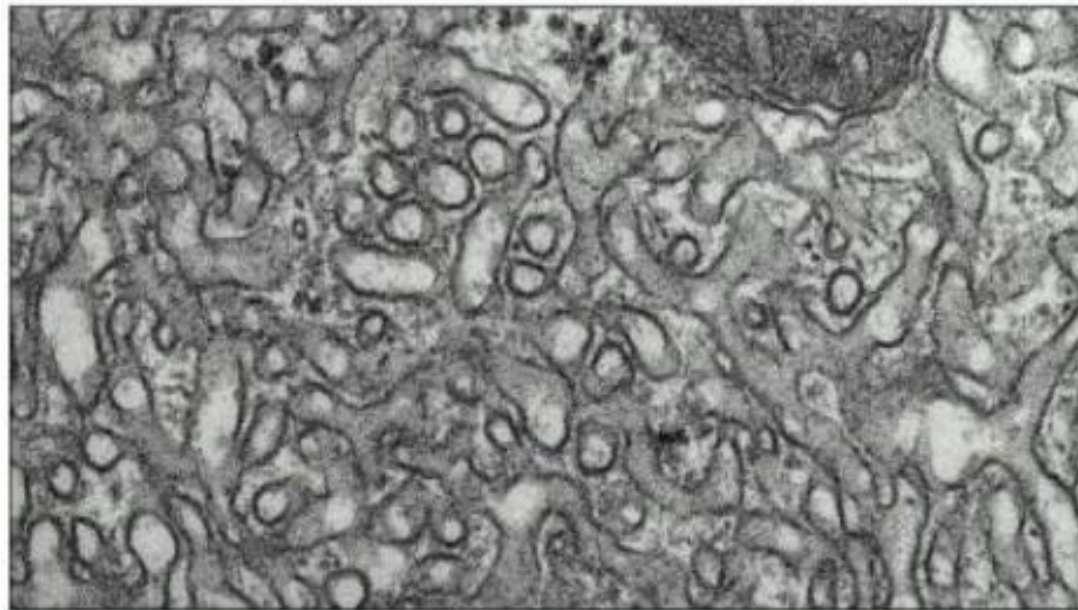
# Glatki endoplazmatski retikulum

GER ima mnoge uloge:

Sadrži enzime za sintezu mnogih lipida (triacilgliceroli i fosfolipidi).

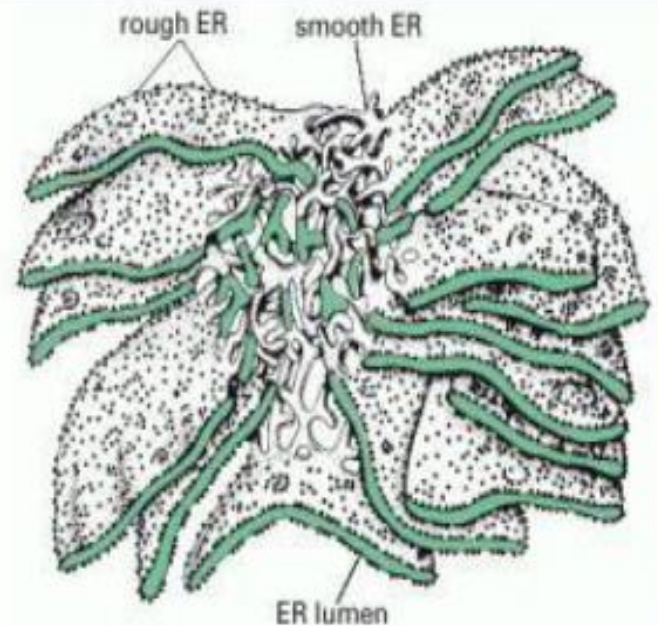
Sadrži oksidativne enzime citohroma P450 koji su uključeni u metabolizam lekova i štetnih materija (npr. etanol) i sintezu hidrofobnih molekula (npr. steroidni hormoni).

Glikogen se skladišti u delovima ćelija jetre koji su bogati u GER.



(A)

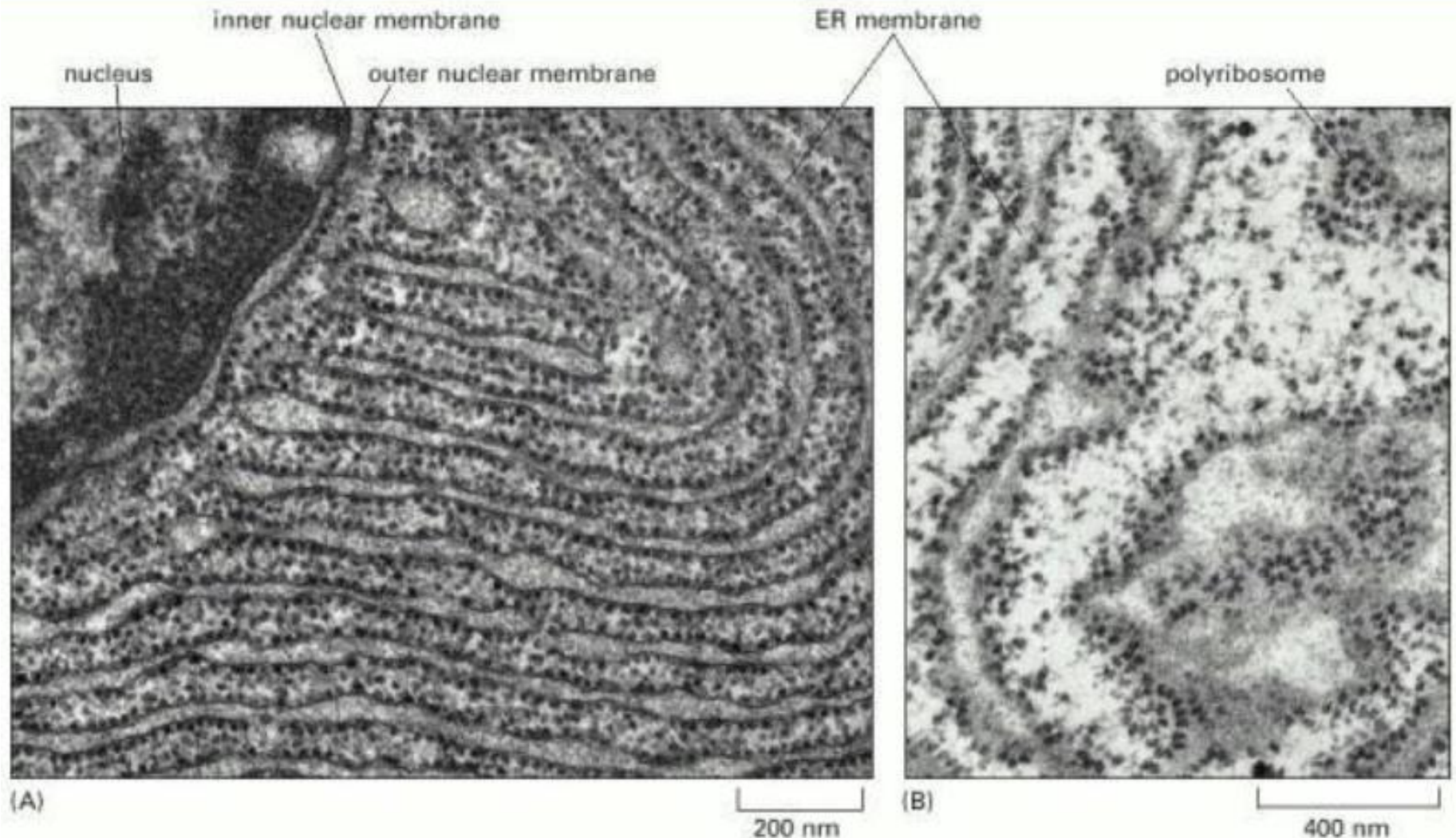
200 nm



(B)

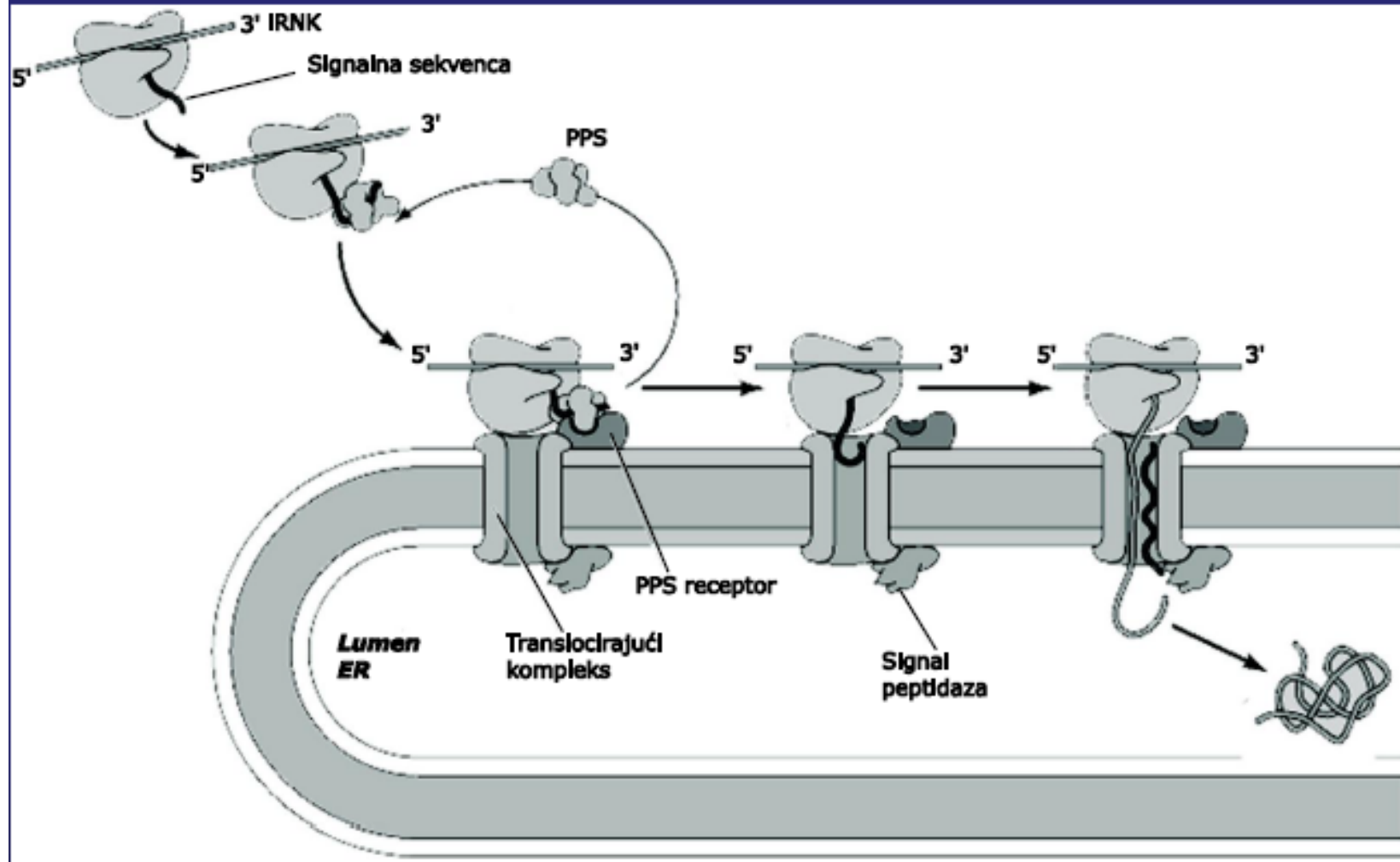
# Zrnasti endoplazmatični retikulum

ZER je uključen u sintezu nekih proteina. Ribozomi vezani za membrane ZER daju im "zrnast" izgled.

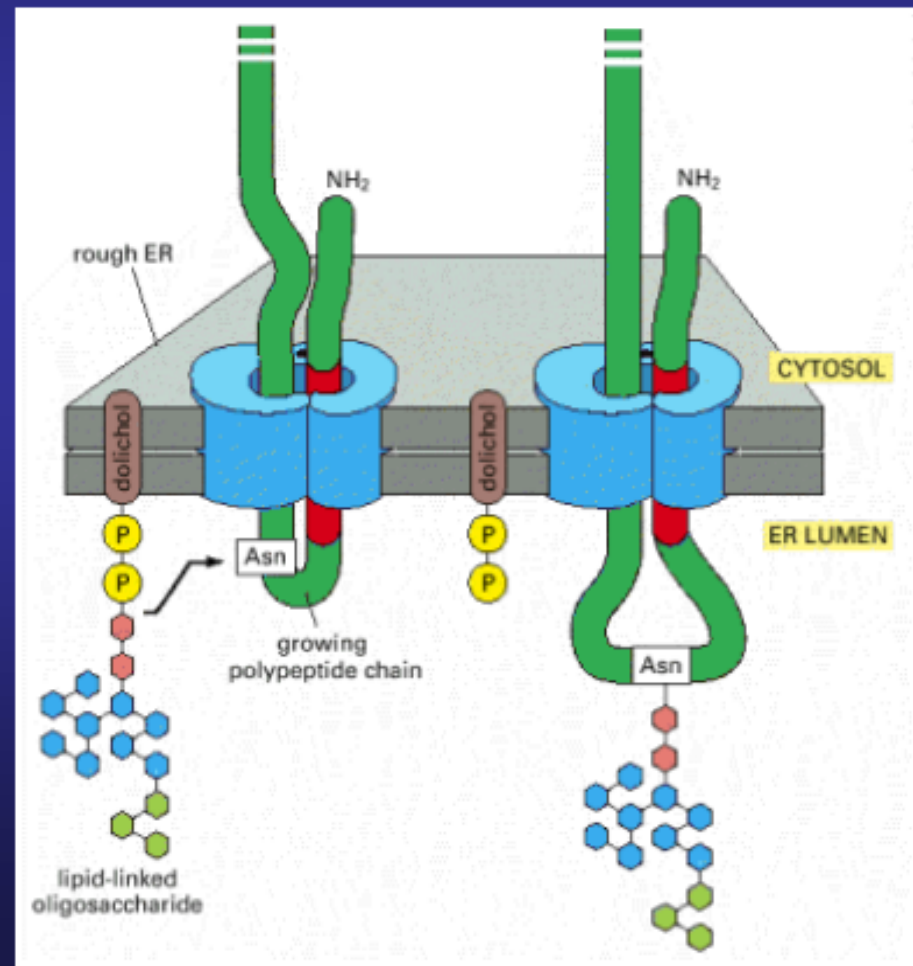
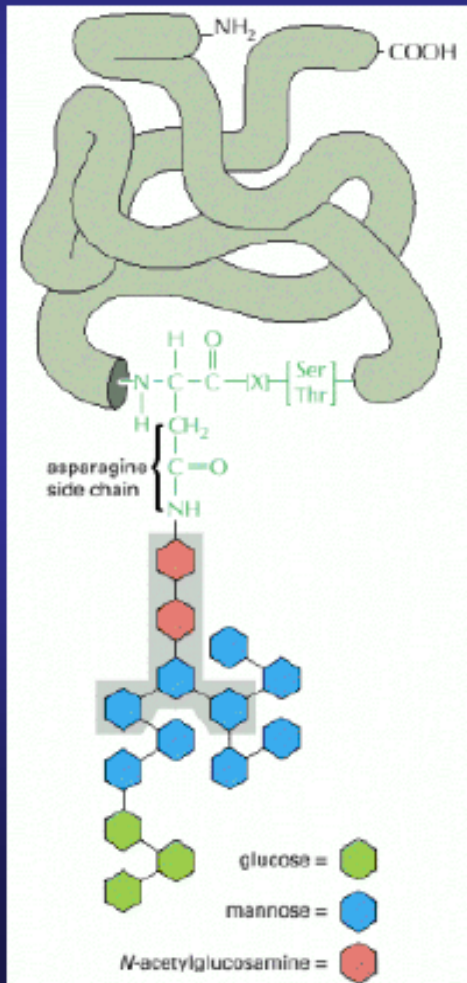




Proteini koji nastaju na ribozomima ZER ulaze u lumen ZER, dolaze do Goldži kompleksa u vezikulama, i potom se sekretuju iz ćelije, ili raspoređuju u organele ograničene membranom (lizozomi), ili se raspoređuju u plazma membranu.



Posttranslaciona obrada proteina u ER, (inicijacija N-vezane glikozilacije, dodavanja GPI sidra), odvija se u ZER. Nasuprot tome, proteini kodirani u jedru a koji se nađu u citosolu, peroksizomima, i mitohondrijama se sintetisju na slobodnim ribozomima u citosolu i retko podležu modifikaciji dodavanjem oligosaharidnih grupa.

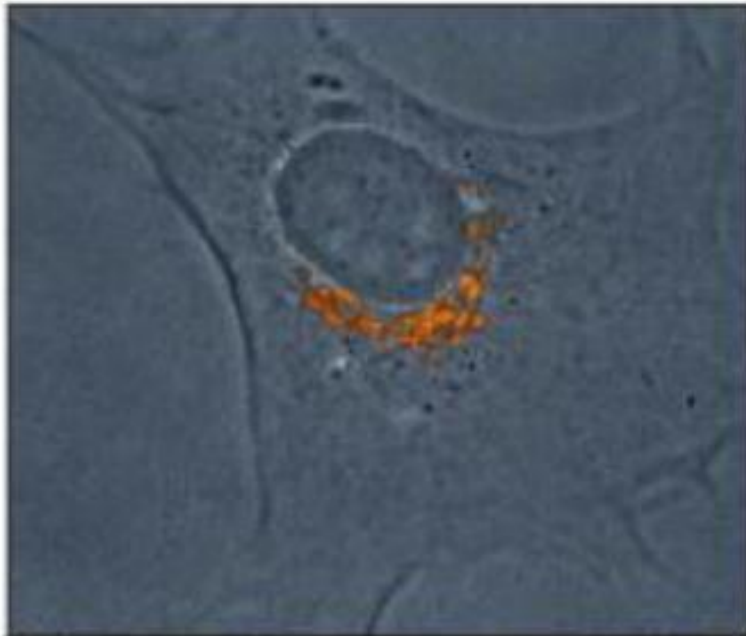




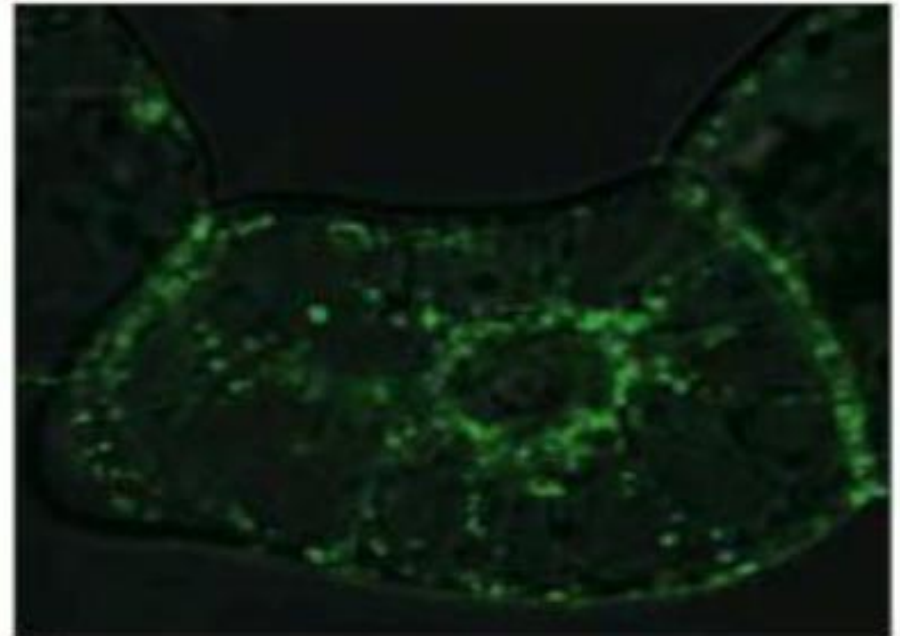
# Goldži kompleks

Goldži kompleks učestvuje u modifikaciji proteina nastalih u ZER i u sortiranju u raspoređivanju ovih proteina u lizosome, sekretorne vezikule, ili plazma membranu.

Naročito je zastupljen u ćelijama koje su specijalizovane za sekreciju



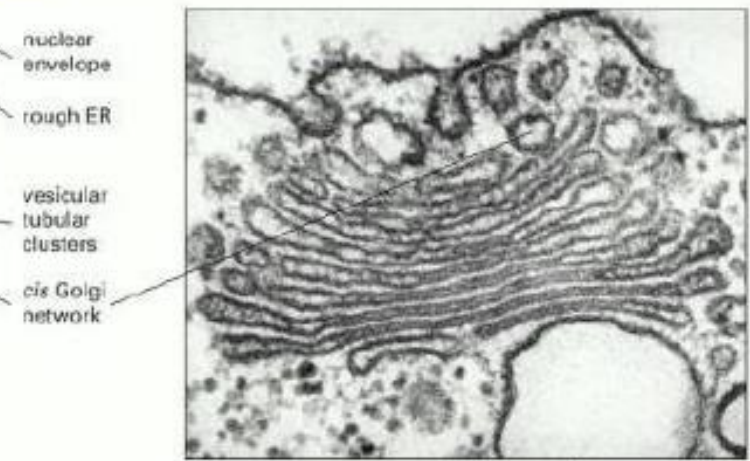
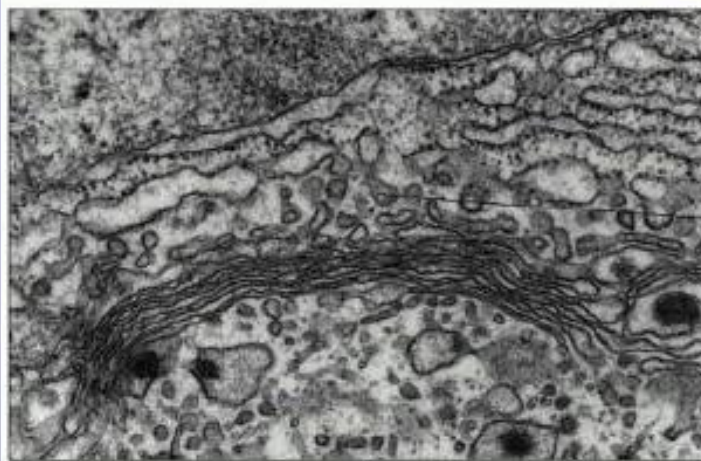
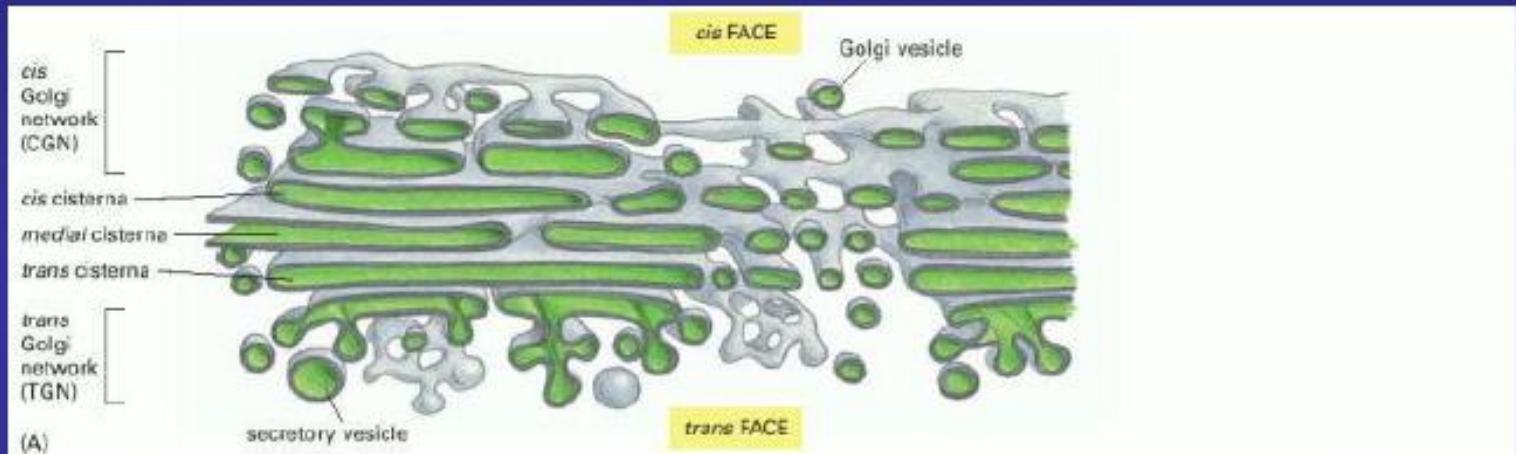
(A)



(B)

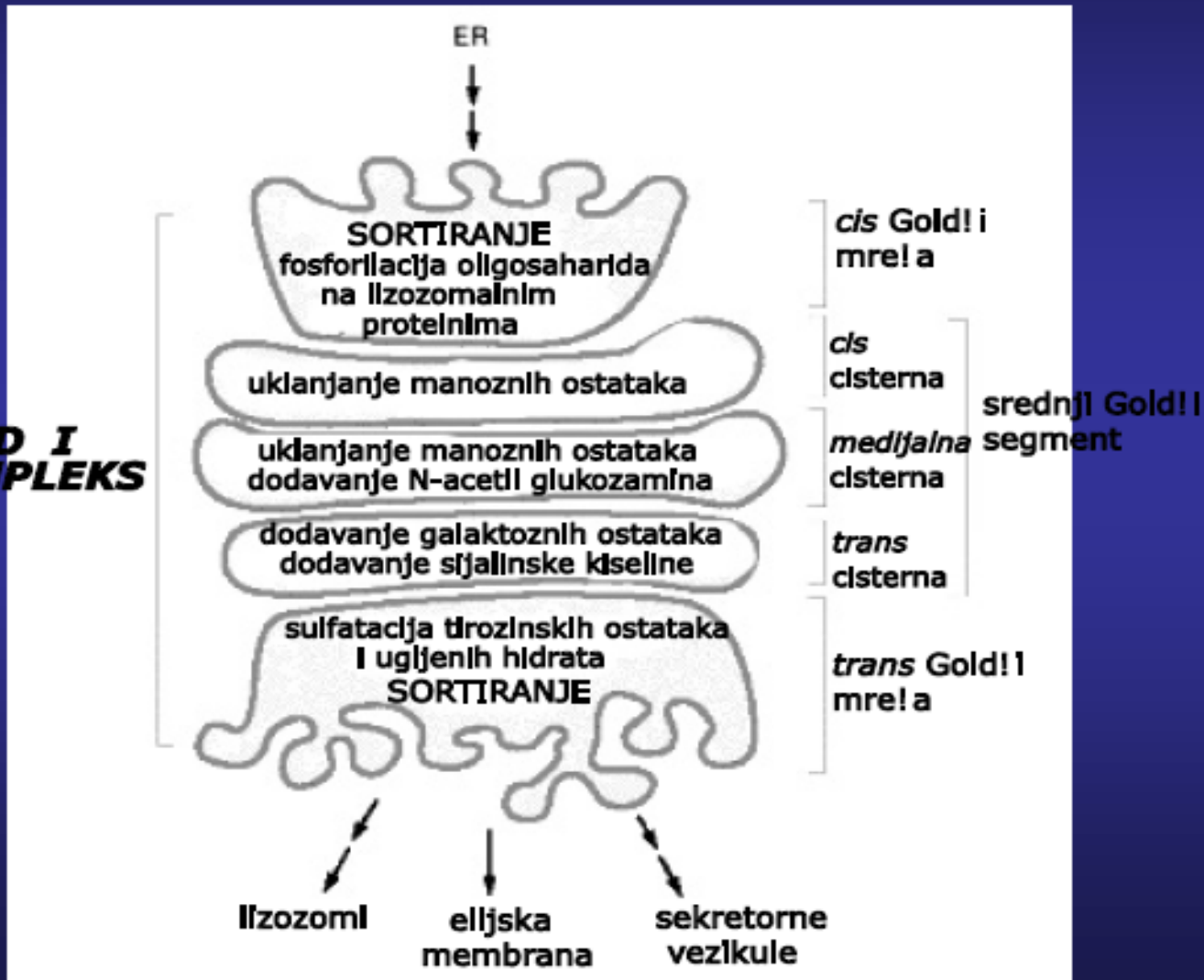
Sastoji se od izvijenih naslaganih spljoštenih vezikula (cisterni) u citoplazmi koji se, uopšteno, deli u tri odeljka :

- *cis*-Goldži mreža, često konveksna i okrenuta ka jedru;
- *medijalni* Goldži slog; i
- *trans* Goldži mreža, koja je okrenuta ka plazma membrani.



# Funkcionalna kompartmentalizacija Goldži aparata

## **GOLD I KOMPLEKS**





# Transport proteina u/iz Goldži kompleksa

Proteini se transportuju u i iz Goldži kompleksa u najmanje tri vrste vezikula:

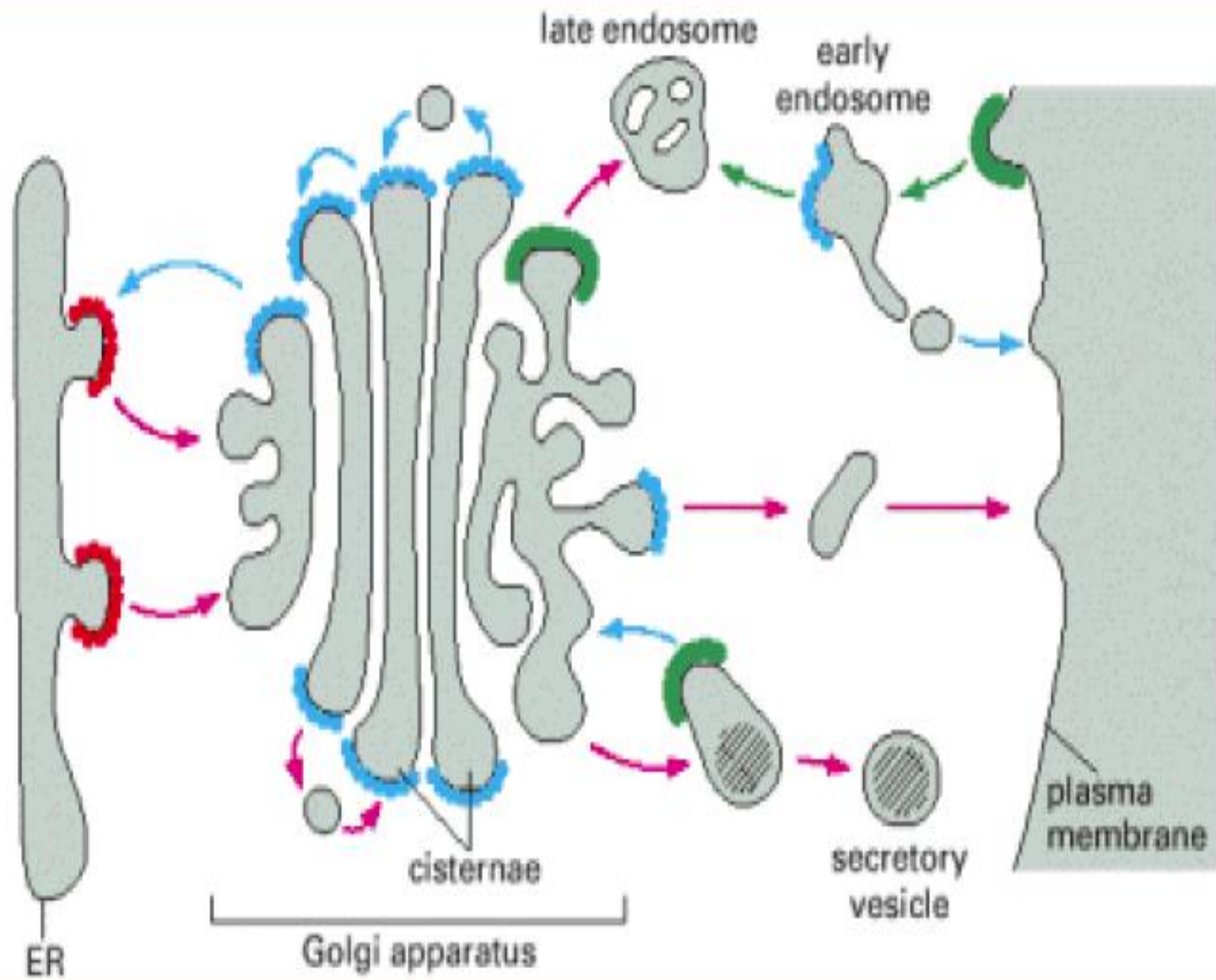
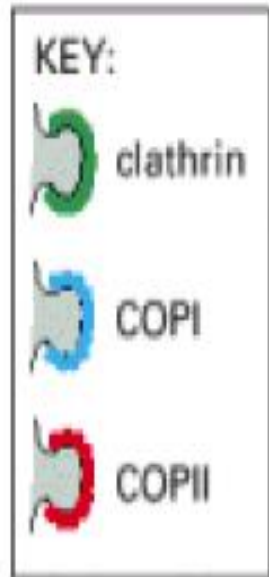
- *coatmer-coated* COP I vezikule, (vracanje proteina uz Goldži aparata u ER)
- *coatmer-coated* COP II vezikule, (proteini koji dolaze iz ER) i
- klatrinom prekrivene vezikule.

Proteini nastali u ZER putuju u COP II vezikulama do međuočeljka endoplazmatični retikulum-Goldži (ERGIC), a zatim u *cis*-Goldži mrežu, gde ulaze u lumen ove organele. Ovde se modifikuju N-vezani oligosaharidni lanci (koji su dodati proteinima u ZER), i dodaju O-vezani oligosacharidi.

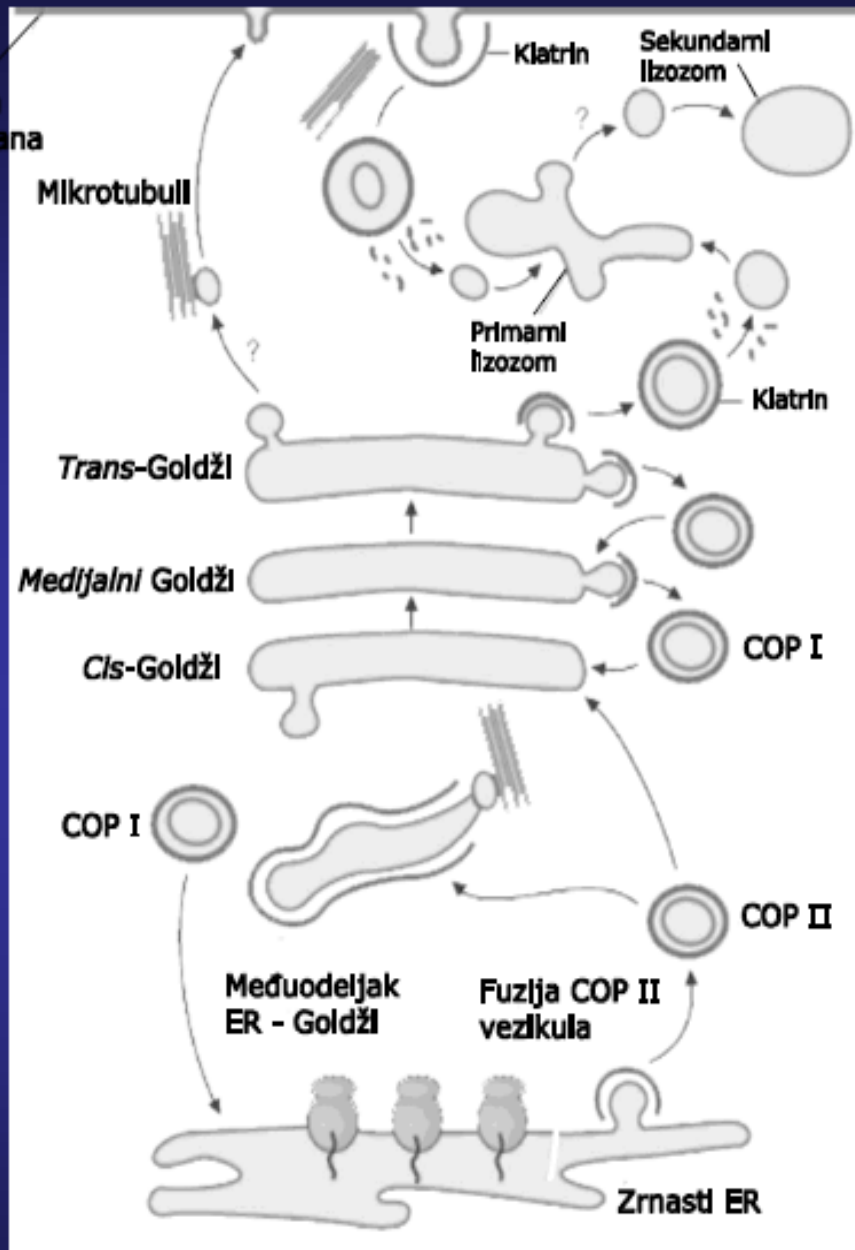
COP I vezikule recikliraju materijal iz Goldži kompleksa ponovo u ER i, moguće, transportuju materijal iz Goldži kompleksa na druga mesta.

Vezikule oslobođene sa *trans* strane Goldži kompleksa putuju do endozoma ili ćelijske membrane kao klatrinom-prekrivene vezikule.





Ćeljska membrana



Vezikularni transport u i iz Goldži kompleksa:

COP II vezikule nastaju u ZER i dolaze u Goldži.

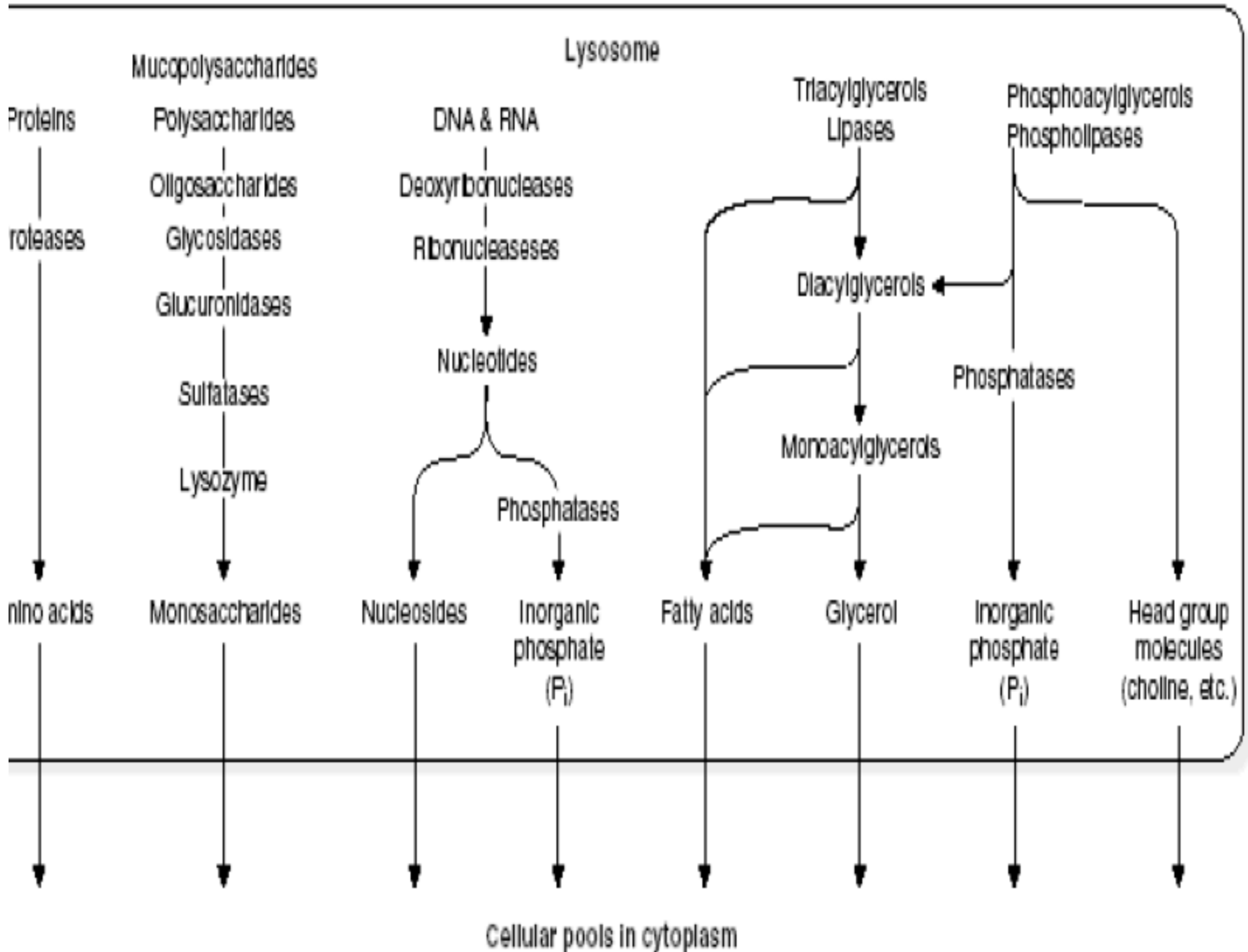
COP I vezikule uopšteno idu od trans do cis Goldži strane u ER.

Vezikule koje idu u kasne endosome (eventualno lizosome) iz Goldži aparata ili do plazma membrane su prekrivene klatrinom.

Transport vezikula, kao i transport organela i sekretornih proteina odvija se duž mikrotubula (struktura koje gradi protein tubulin).

# Lizozomi

Lizozomi su unutarćelijske organele varenja koje su ograničene jednostrukom membranom koja sprečava oslobađanje digestivnih enzima iz lizozoma u citosol. One imaju veliki značaj u mnogim procesima koji uključuju eliminaciju neželjenog materijala i "reciklažu" komponenti ćelije, što uključuje uništavanje infektivnih agenasa, oporavak od oštećenja, remodelovanje tkiva, involuciju tkiva tokom razvića, i normalan *turnover* ćelija i organela.



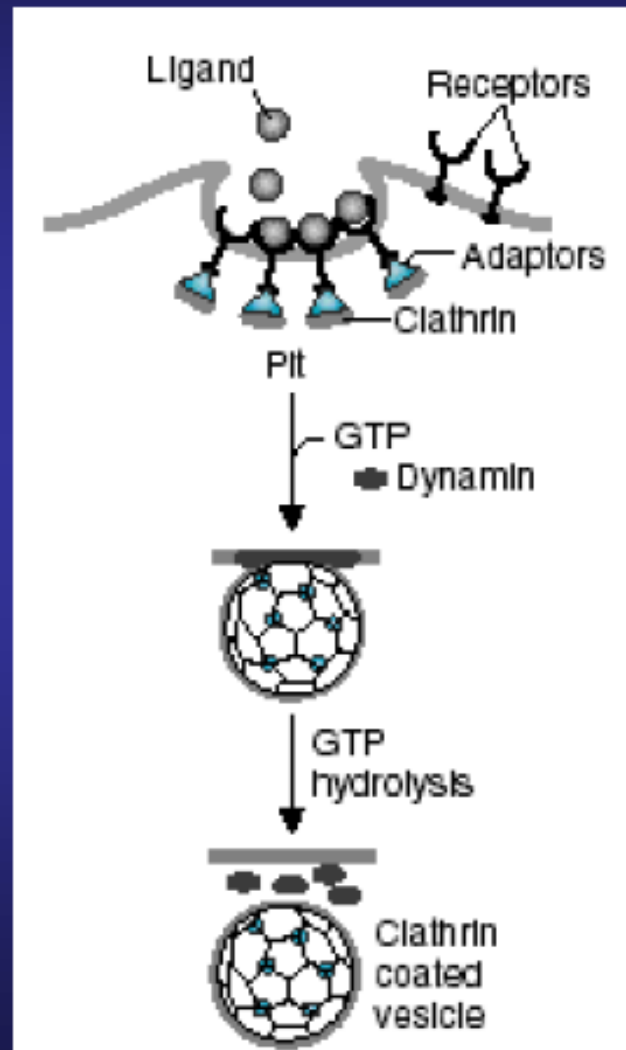


# A. Lizozomalne Hidrolaze

- Lizozomalni enzimi varenja
- Uključuju nukleaze, fosfataze, glikozidaze, esteraze, kao i proteaze nazvane katepsini.
- Svi ovi enzimi spadaju u klasu hidrolaza, enzima koji raskidaju amidne, estarske, i druge veze uz adiciju vode.
- Mnogi od proizvoda lizozomalne razgradnje, kao što su amino kiseline, vraćaju se u citosol. Lizozomi su tako uključeni i u recikliranje jedinjenja.
- Mnoge od ovih lizozomalnih hidrolaza imaju najveću aktivnost pri pH vrednosti od oko 5.5 (pH optimum). Unutarlizozomalni pH se održava oko 5.5 uglavnom dejstvom v-ATPaze (vezikularna ATPaza), koja aktivno pumpa protone u lizozom. Citosol i ostali odeljci ćelije imaju pH bliži 7.2 i tako su zaštićeni od digestije u slučaju da se lizozomalne hidrolaze nađu van lizozoma.

## B. Endocitoza, fagocitoza i autofagija

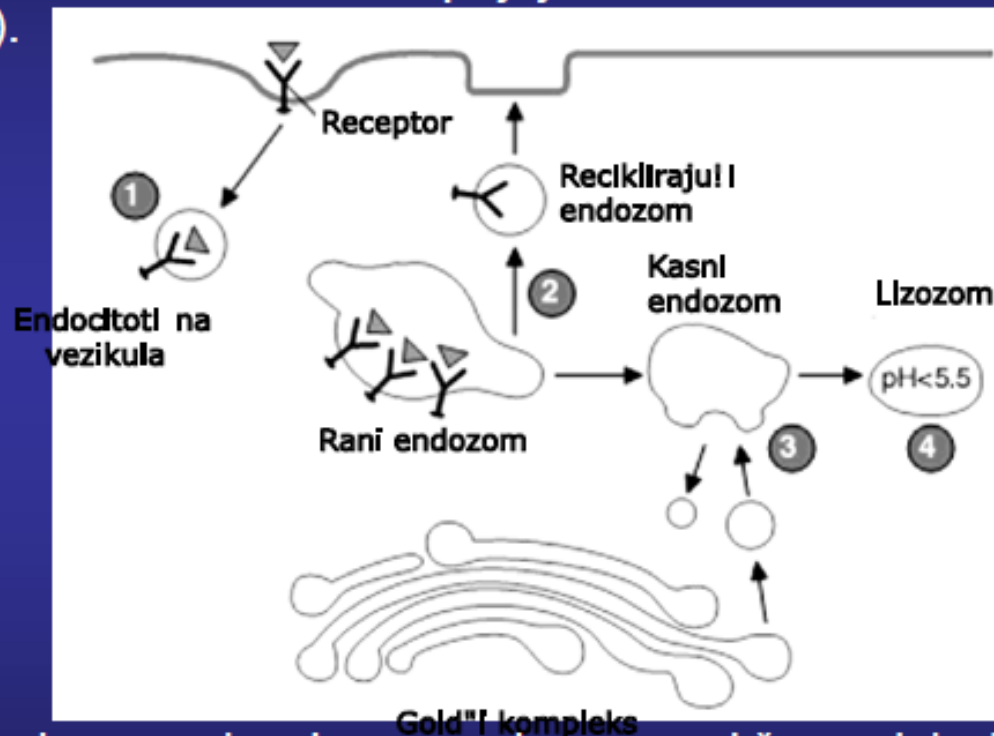
- Lizozomi nastaju od digestivnih vezikula koje zovemo endozomi, koji su uključeni u endocitozu posredovanu receptorom. Oni takođe učestvuju u digestiji ćelija stranih organizmu preko fagocitoze, i u digestiji unutrašnjeg sadržaja ćelija procesom autofagocitoze.



# ENDOCITOZA POSREDOVANA RECEPTOROM

## ULOGA LIZOZOMA U ENDOCITOZI POSREDOVANOJ RECEPTOROM

- Lizozomi su uključeni u proces razgradnje i recikliranja komponenti koje su endocitovane putem klatrinom-pokrivenih vezikula koje potiču od ćelijske membrane. Ove vezikule se spajaju sa multivezikularnim telima (rani endozomi).



Rani endozomi sazrevaju u kasne endozome, pri čemu dolazi do recikliranja klatrina, lipida i drugih komponenta membrane ponovo u ćelijsku membranu u reciklirajućim endozomima. Kasni endozomi sazrevaju u lizosome dok istovremenu akumuliraju novosintetisane kisele hidrolaze i vezikularne protonske pumpe koje do njih stižu u klatrinskim vezikulama poreklom iz Goldžij aparata. Tako, lizozomi postižu pun kapacitet za varenje tek pošto se odvoje proteini i lipidi koji će biti reciklirani u vezikula

## 2. FAGOCITOZA I AUTOFAGIJA

- Jrdna od najvažniji uloga lizozoma je fagocitoza). Neutrofili i makrofagi, najvažnij fagocitne ćelije, uklanjaju patogene mikroorganizme i “čiste” mrtve ćelije i zapaljenski sadržaj, čime dopšrinose zarastanju rane. Pošto se bakterije i druge čestice obuhvate u klatrinom-obložena udubljenja na ćelijskoj membrani, ove vezikule se odvoje i daju unutarćelijske fagozome. Fagozomi se spajaju sa lizozomima, gde kiselost sredine i enzimi varenja uništavaju sadržaj.

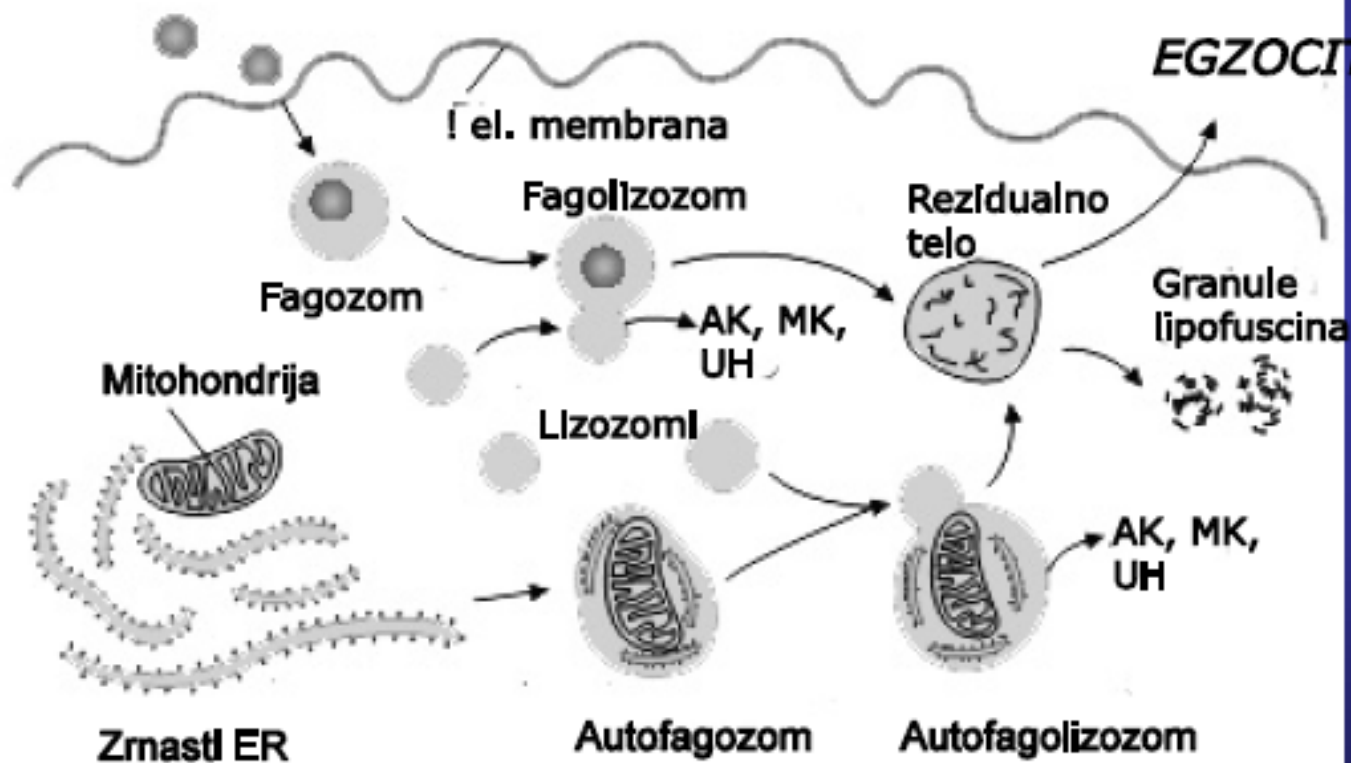
Kod autofagije (*self-eating*), initarćelijske komponente kao što su organele ili čestice glikogena se okružuju membranom poreklom od vezikula ER, i nastaje autofagozom. Autofagozom se spaja sa lizozomom, i sadržaj fagolizozoma obično razgrade lizozomalni enzimi. Organele se razgrađuju i zamenjuju novim mnogo brže od samih ćelija (npr., u ćelijama jetre se razgradi otprlike 4 mitohondrije na sat). Ćelije koje su oštećene, ali su još uvek žive se delom, mpgu oporaviti, korišćenjem autofagije da bi se uklonile oštećene komponente.

Ukoliko je nakon završenog procesa digestije u lizozomima ostala značajna količina nesvarenog materijala, lizozom se naziva rezidualno telo. Zavosno od tipa ćelije, rezidualna tela se mogu izbaciti (egzocitoza) ili ostati u ćeliji u obliku granula lipofuscina koje se sa godinama nagomilavaju.



# FAGOCITOZA

# EGZOCITOZA

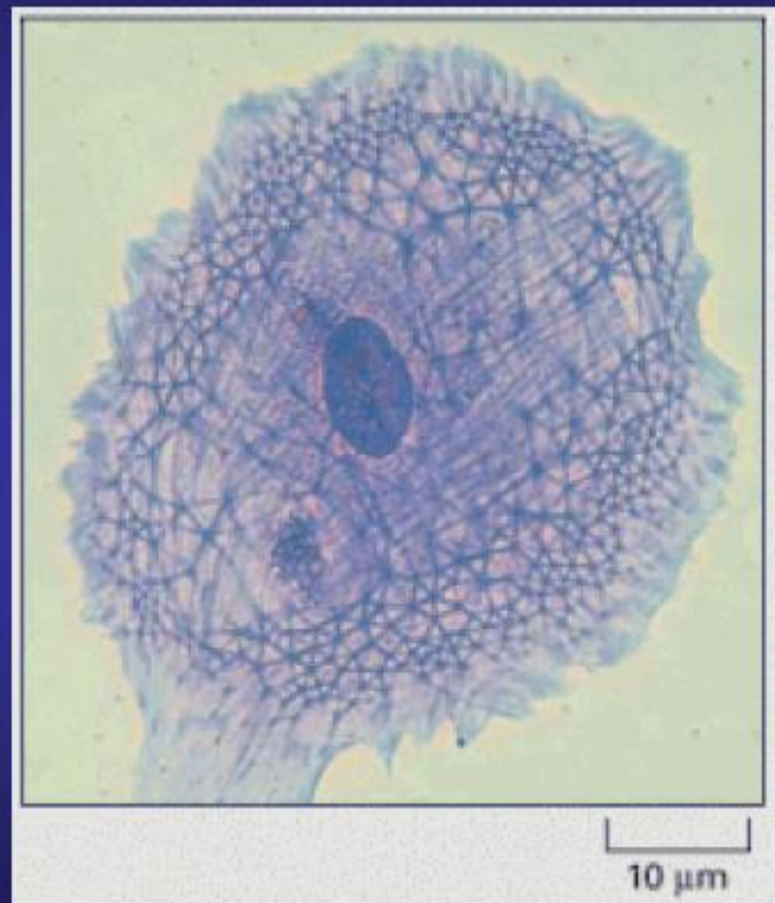


# AUTOFAGOCITOZA

# Citoskelet

Ćelije imaju određen oblik, određen stepen otpornosti na mehaničke agense i odgovarajuću unutrašnju strukturu. Mnoge od njih menjaju svoj oblik ili menjaju svoj položaj.

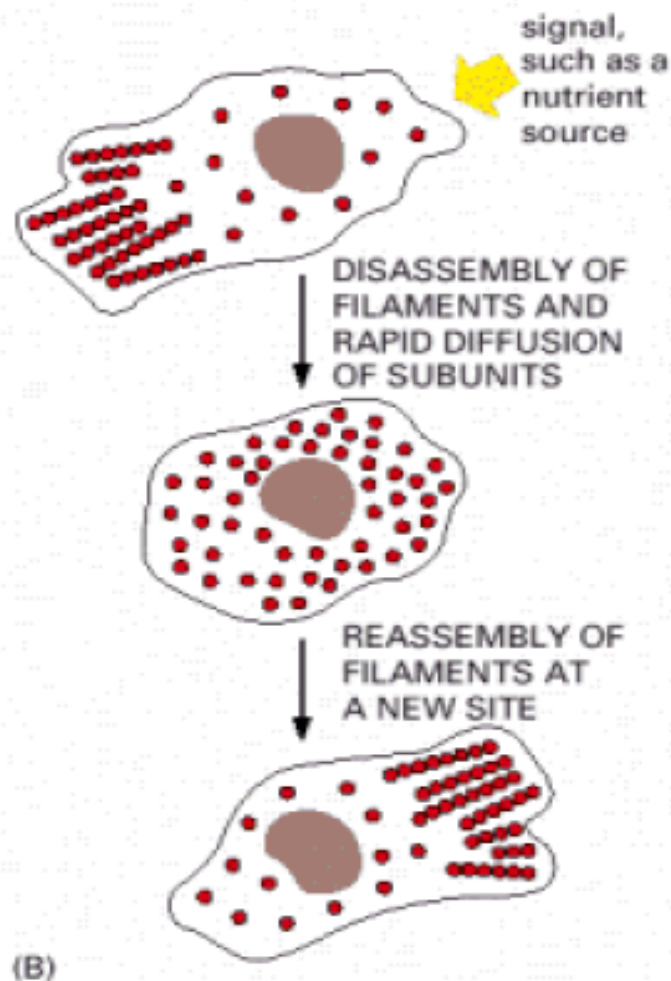
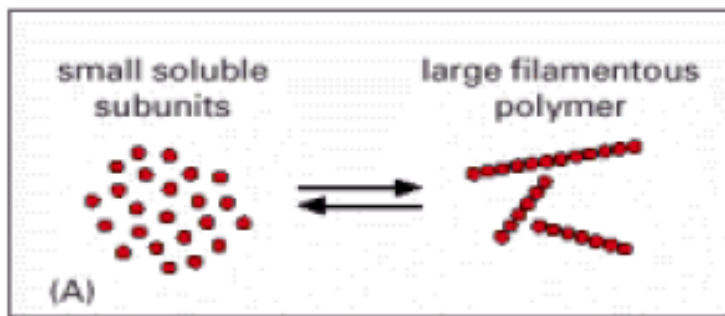
Da bi ispunila ove prostorne i mehaničke zahteve, ćelija ima unutrašnji sistem filamenata nazvan citoskelet



# Citoskelet

Struktura ćelije, oblik površine ćelije, i raspored subćelijskih organela su organizovani uz pomoć tri važne proteinske komponente:

- **Aktinskih filamenata** (mikrofilamenata) sastavljenih od aktina, koji grade citoskelet
- **mikrotubula** koji su izgrađeni od tubulina, koji pomera i raspoređuje organele i vezikule; i
- **intermedijernih filamenata** izgrađenih od različitih fibrilarnih proteina.



Aktin i tubulin, koji su uključeni u ćelijsko kretanje, su dinamične strukture koje sačinjavaju globularne subjedinice koje se stalno povezuju i razdvajaju. Intermedijerni filament, koji imaju strukturnu ulogu, sačinjeni su od stabilnih fibrilarnih proteina.



# Aktinski filamenti

Aktinski filamenti (mikrofilamenti) su dvolančani polimeri proteina aktina. U obliku su tankih, savitljivih niti, promera 5-9 nm koje grade mrežu. Ova mreža održava oblik ćelije i omogućava pokrete površine ćelije, tako omogućavajući ćelijama da se kreću, dele, uvlače čestice i da se kontrahuju.

Aktin se nalazi u svim ćelijama. Aktinski polimer, F-aktin, se sastoji od helikalno raspoređenih globularnih sugjedinica G-aktina. Unutar polimera, svaka G-aktinska subjedinica sadrži vezan ATP ili ADP koji obezbeđuje zatvorenu konformaciju.

Aktinski polimer je dinamičan. Nove subjedinice G-aktina koje sadrže ATP se stalno kombinuju sa organizovanim F-aktinskim polimerom na plus kraju.

Usmereno produžavanje ovog polimera može biti u osnovi nekih tipova kretanja ćelija i promene oblika: nastajanje pseudopodija, migracija ćelija tokom razvika ili kretanje leukocita kroz tkiva.

# Mikrotubuli

Mikrotubuli su duge, šuplje cilindrične cevčice sastavljene od subjedinica tubulina. Spoljašnji prečnik im je 25 nm, i mnogo su čvršći od aktinskih filamenata. Prisutni su u svim ćelijama koje imaju jedro i u trombocitima.

Odgovorni su za raspoređivanje organela u citoplazmi ćelije i kretanje vezikula, uključujući fagocitne vezikule, egzocitotične vezikule i transportne vezikule, između ER, Golđi aparata, i endozoma.

Izgrađuju deobno vreteno tokom deobe ćelije.

Mreža mikrotubula (tzv. minus kraj) počinje u jedru kao centriol (centar organizacije mikrotkubula) i širi se upolje do plazma membrane (obično plus kraj).

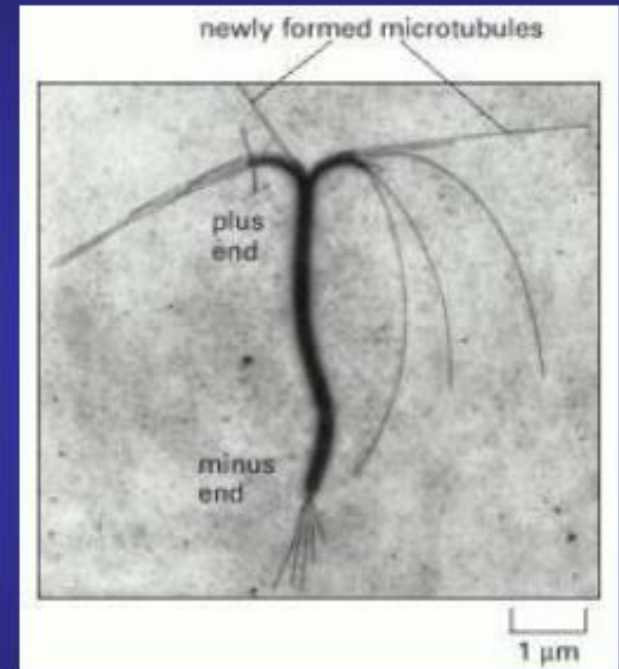
Proteini udruženi sa mikrotubulima (*microtubule-associated proteins*, MAPs) vezuju mikrotubule za druge komponente u ćeliji, i mogu određivati oblik ćelije i polarnost.

Motorni protein kinezini i citoplazmatski dineini koriste energiju ATP-a da pomeraju teret duž mikrotubula.

Kinezini pomeraju molekule, vezikule, i organele ka plus kraju mikrotubula, obično prema plazma membrani.

Citoplazmatski dineini su veliki proteini koji pomeraju vezikule i organele ka minus kraju, uopšteno ka jedru.

Mikrotubuli se sastoje od polimerizovanih nizova  $\alpha$  i  $\beta$  tubulinskih dimera koji grade 13 protofilamenata organizovanih oko šupljeg jezgra.  $\chi$ -tubulin se nalazi samo u centrozomu. Tubulinski dimeri sastavljeni od jedne  $\alpha$  i jedne  $\beta$  subjedinice vezuju GTP, što dovodi do konformacione promene u dimeru koja favorizuje dodavanje dimera na tubulinski polimer.





# Intermedijerna vlakna

Intermedijerni filamenti (IF) su vlakna nalik kanapu sa prečnikom od oko 10 nm. Izgrađeni od polimera fibrilarnih proteina i obezbeđuju strukturnu potporu membranama ćelija i oslonac za vezivanje drugih komponenti ćelije.

Svaka subjedinica IF se sastoji od dugačkog, štapu nalik, helikoidnog jezgra sa globularnim razdvajajućim domenima,

Postoji oko 50 različitih tipova ovih filamenata koji se sastoje od različitih proteina.

Nako od ovih filamenata, kao što su jedarna lamina, zajednički su za sve tipove ćelija. Drugi su specifični za tip ćelije (npr., epiteli imaju citokeratine, a neuroni neurofilamente). Oni obezbeđuju unutrašnju mrežu koja pomaže održanje oblika i povećava otpornost ćelije.



# Nastajanje citokeratinskog filameta

Centralno vlakno keratinskog monomera je uobičajeno  $\alpha$ -helikoidalne strukture. Specifični kiseli keratinski monomer se udružuje sa specifičnim baznim keratinskom monomerom i dobija se uvijeni heterodimer.

Dva dimera u antiparalelnoj organizaciji formiraju tetramer, a tetrameri se organizuju u smeru glava-rep i daju protofilamente. Otprilike 8 protofilamenata daje filament.

Filament je deblji od aktinskog vlakna, ali tanji od mikrotubula

