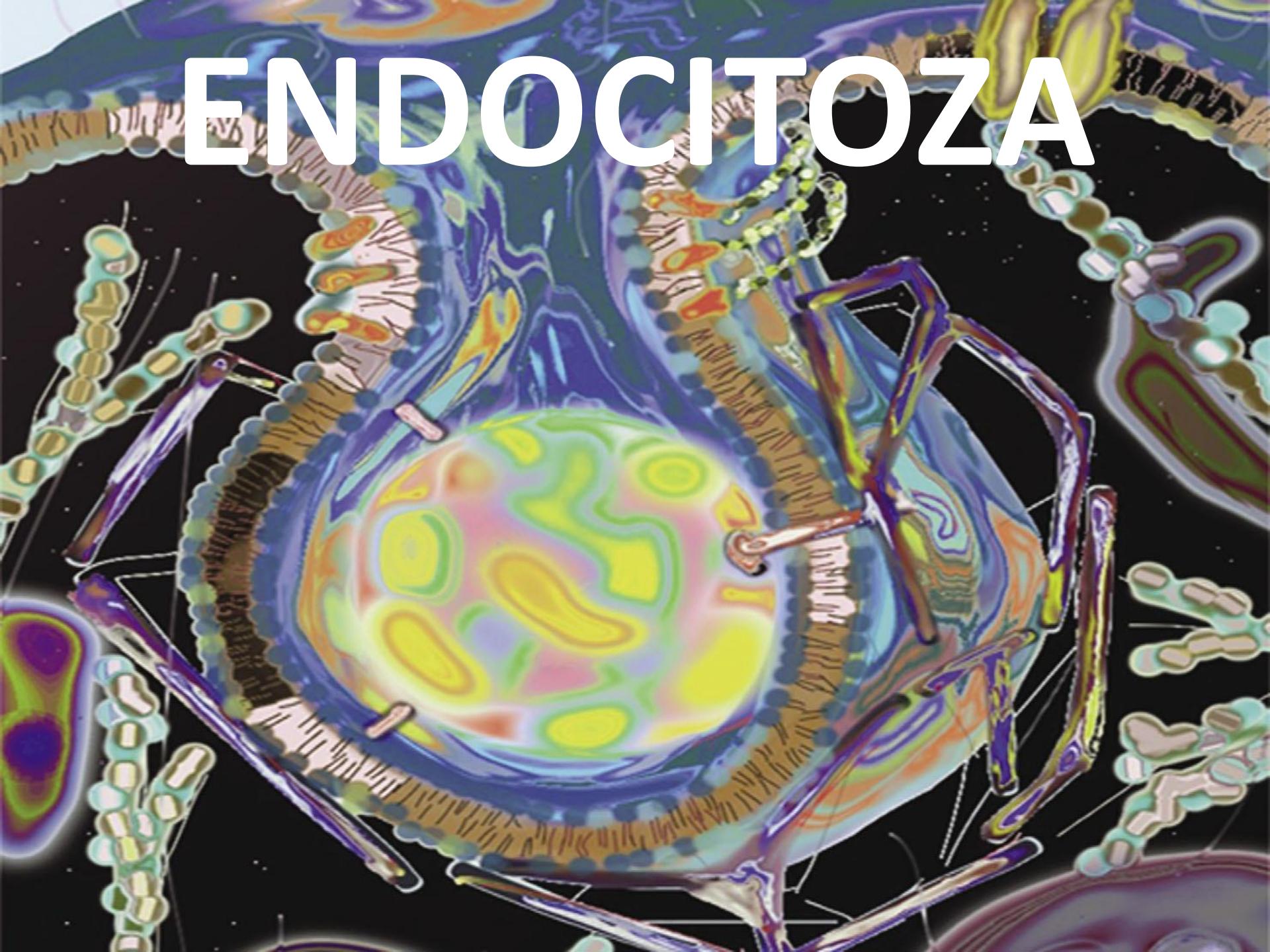
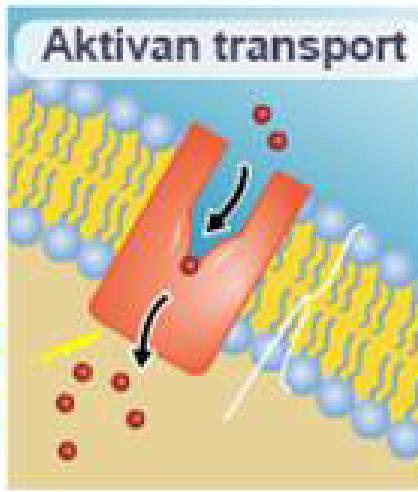
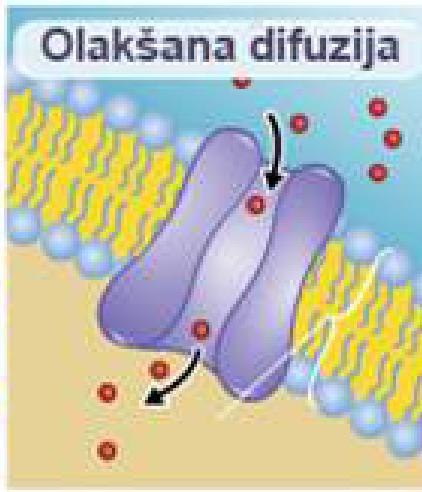
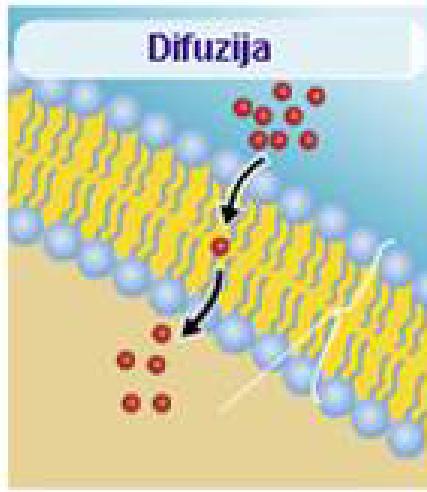


# ENDOCITOZA

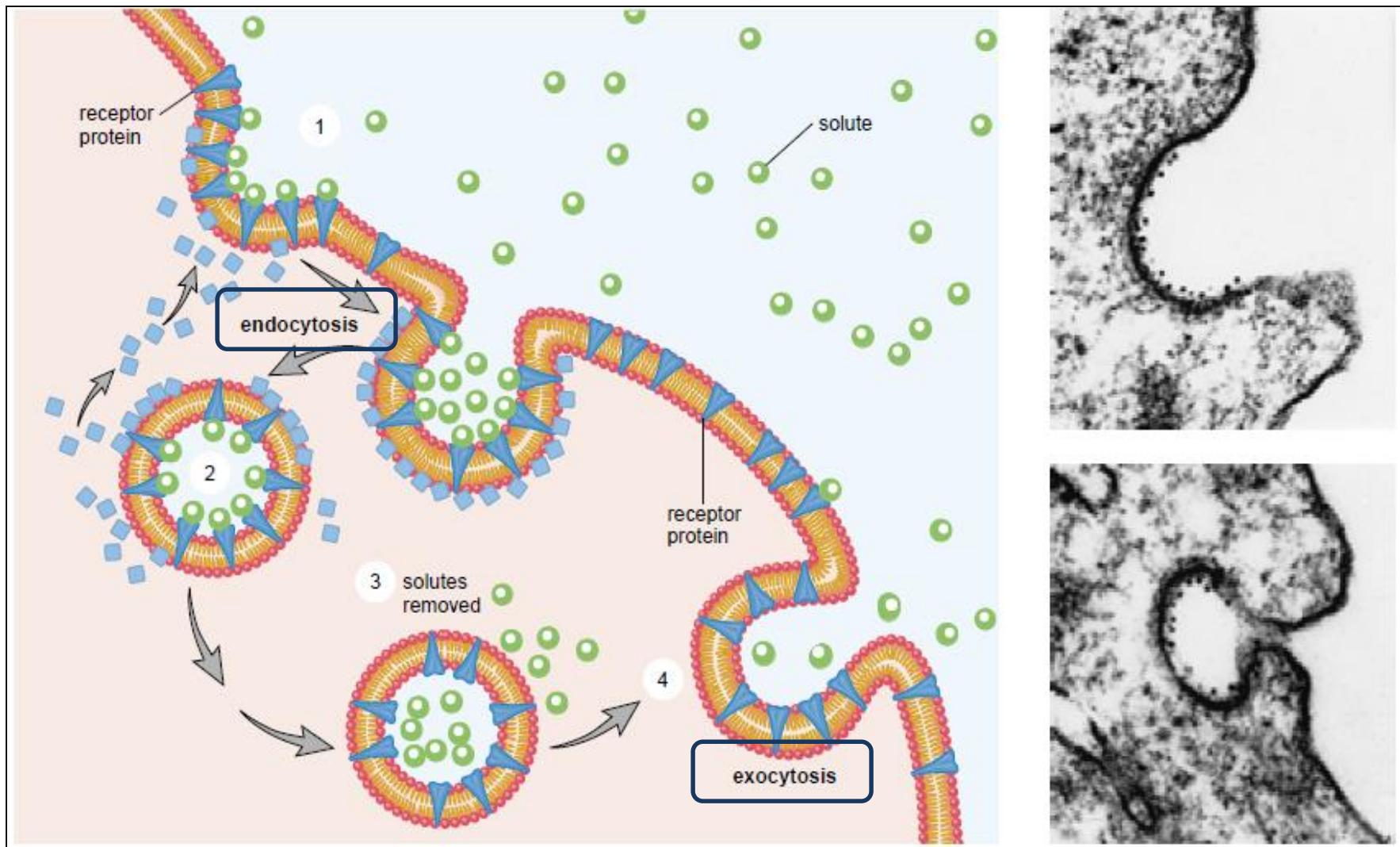


## NAČINI TRANSPORTA KROZ ĆM

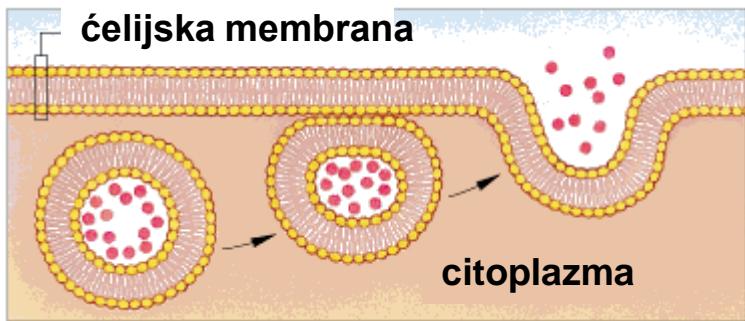


- aktivno učešće ĆM
- formiranje vezikula
- Unos velikih molekula
- Unos grupe istovrsnih molekula
- Unos ćelija

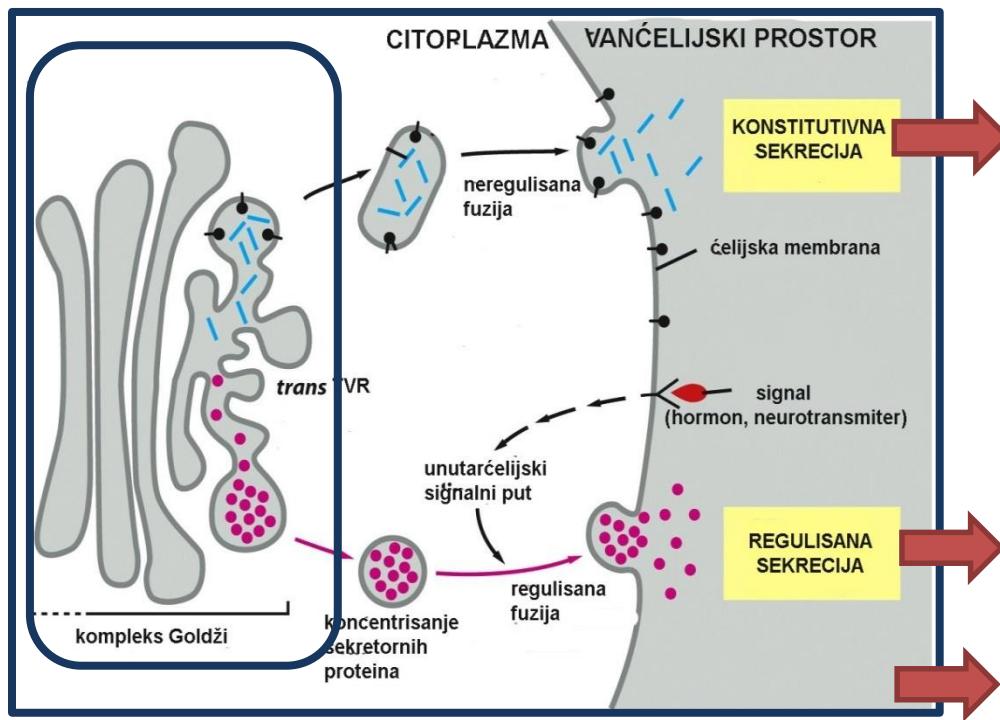
# ENDOCITOZA vs. EGZOCITOZA



# EGZOCITOZA



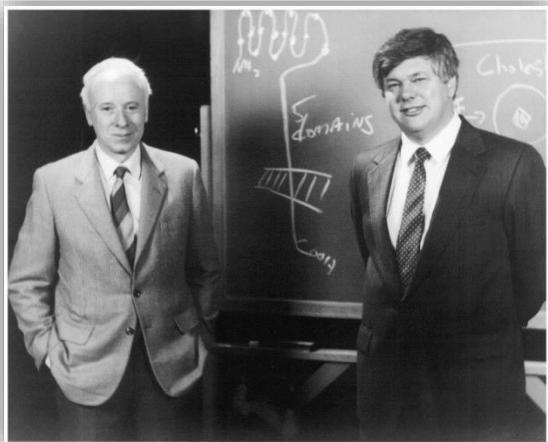
1. UKOTVLJAVANJE VEZIKULE
2. FUZIJA SA ĆELIJSKOM MEMBRANOM
3. OSLOBAĐANJE SADRŽAJA U VĆM
4. ENDOCITOTSKO UKLANJANJE  
membranskih komponenti vezikule iz  
ćelijske membrane



- kontinuirana, kod svih ćelija
- ne zahteva poseban signal
  - Proteini i lipidi ćelijske membrane („Nesekretorna egzocitoza“)
  - Komponente vanćelijskog matriksa
- specijalizovane sekretne ćelije
- prethodno koncentrisanje u sekretnim vezikulama
- Oslobođanje u odgovor na određeni signal (hormon, akcioni potencijal) koji pokreće unutarćelijsku signalizaciju (povećanje koncentracije Ca u citosolu) koja dovodi do fuzije vezikule sa ćelijskom membranom
- Primeri:
  - Oslobođanje neurotransmitera
  - Oslobođanje histamina iz mastocita
  - Oslobođanje proenzima egzokrinog pankreasa
- Nesekretorna egzocitoza ( u svrhu povećanja površine ćelijske membrane tokom citokineze, fagocitoze i oštećenja ćelijske membrane)

# Richard G.W. Anderson (1940–2011) and the birth of receptor-mediated endocytosis

Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein



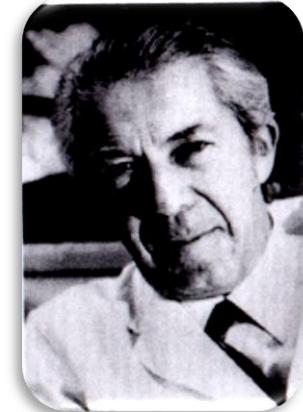
## A RECEPTOR-MEDIATED PATHWAY FOR CHOLESTEROL HOMEOSTASIS

Nobel lecture, 9 December, 1985

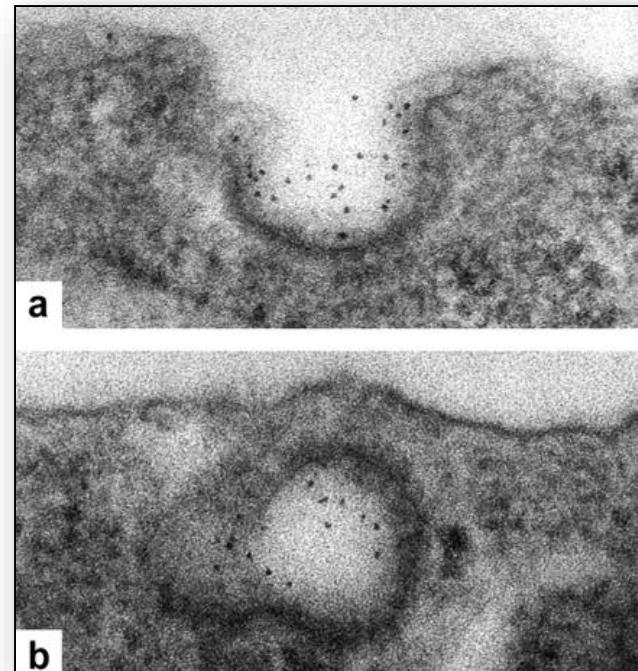
by

MICHAEL S. BROWN AND JOSEPH L. GOLDSTEIN

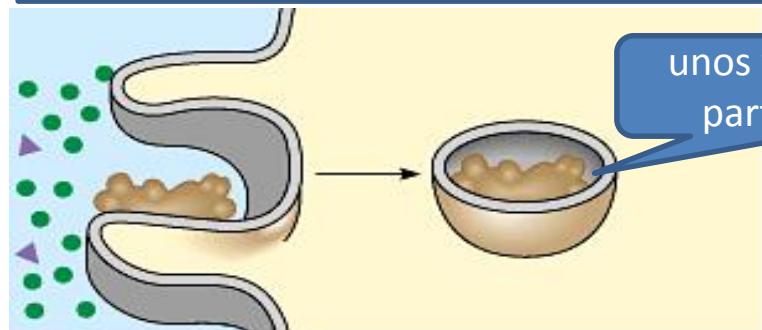
Department of Molecular Genetics, University of Texas Health Science Center, Southwestern Medical School, 5323 Harry Hines Blvd. Dallas, Texas, U.S.A.



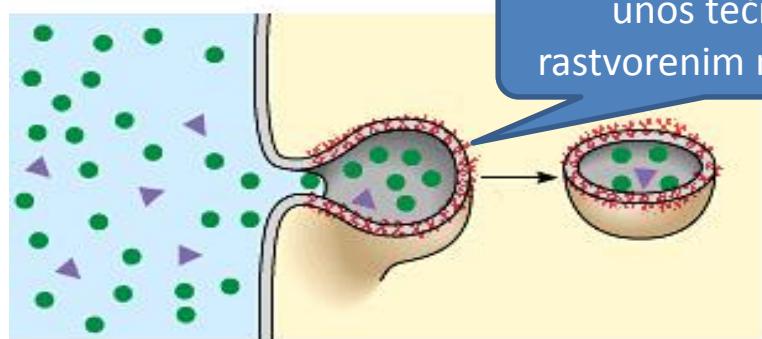
Christian de Duve



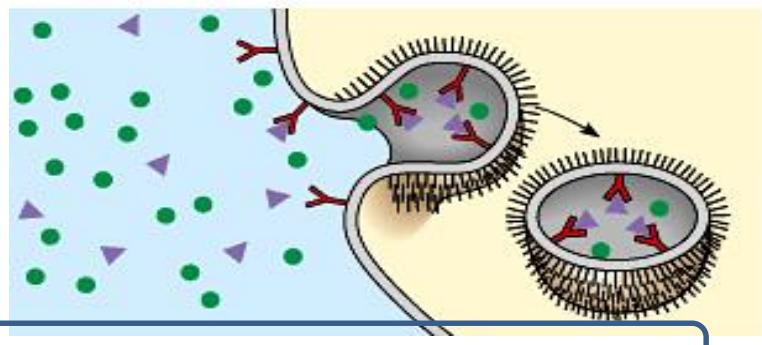
# ENDOCITOZA - tipovi



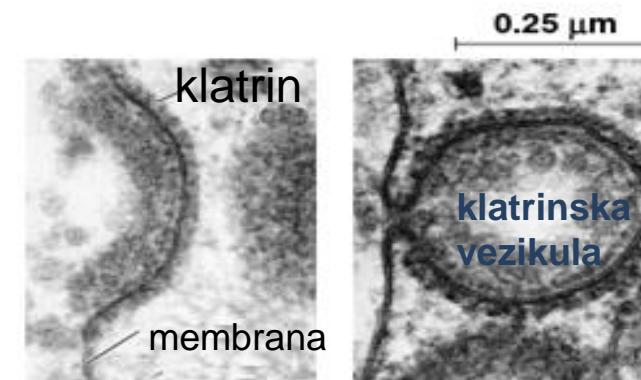
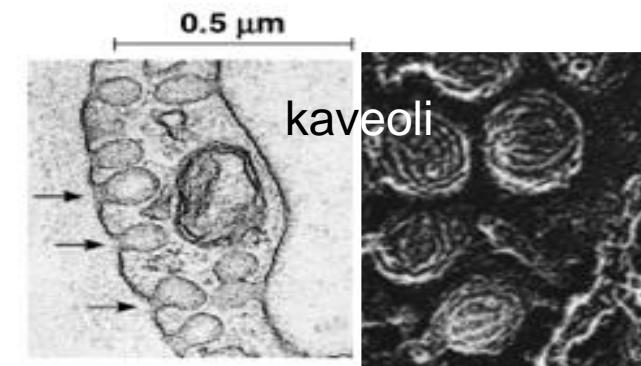
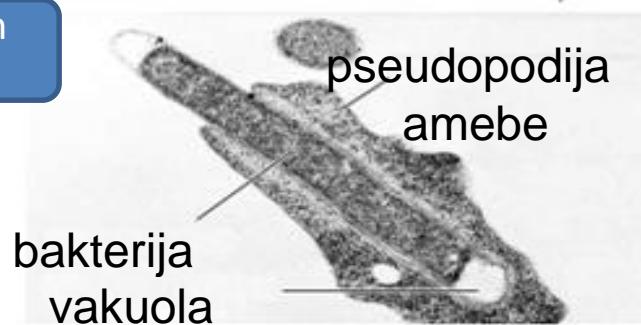
FAGOCITOZA



PINOCITOZA

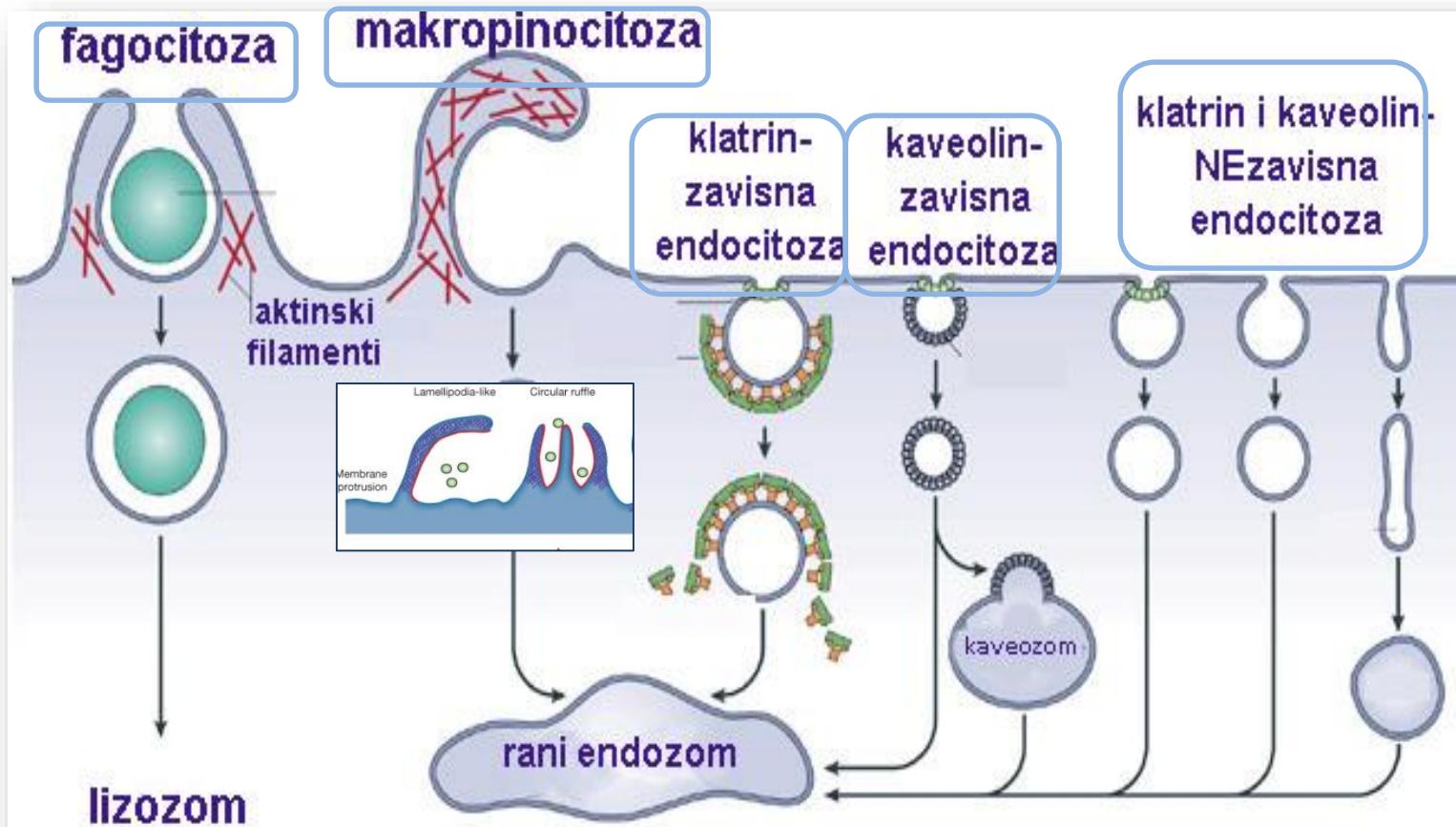


RECEPTORNA ENDOCITOZA



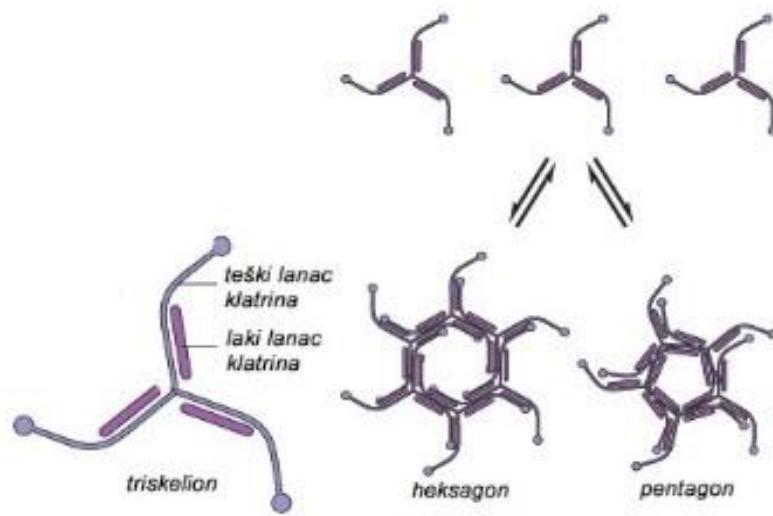
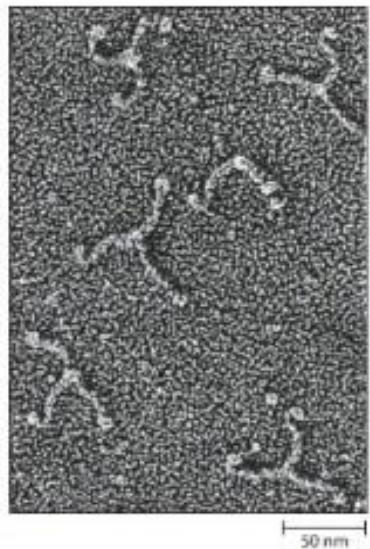
# ENDOCITOZA - tipovi

## RECEPTORIMA POSREDOVANA ENDOCITOZA



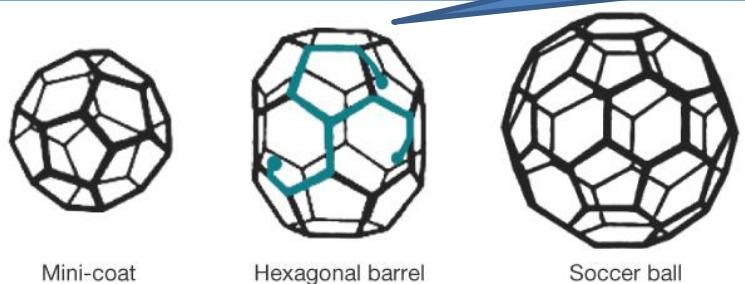
# KLATRINOM POSREDOVANA ENDOCITOZA

## Formiranje klatrinskog omotača



Formiranje različitih struktura : pentagonalne, heksagonalne... Za zatvaranje rešetke neophodan je minimum od 12 pentagonalnih i 2 heksagonalne strukture (mini-coat)

*claratus* = rešetka



Prvi i najbolje izučeni tip endocitoze karakterističan po formiranju tzv. ogrnutih vezikula oko čije se membrane nalazi rešetkast omotač izgrađen od proteina klatrina

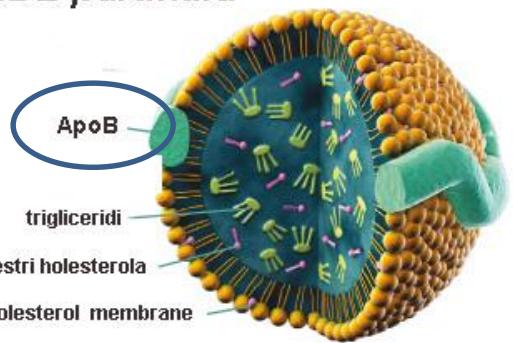
**KLATRIN** – koatomerni protein (engl. coat -ogrtač) sa ulogom u produbljivanju invaginacije ČM i formiranju endocitotske vezikule

**KLATRIN** – struktura triskeliona građena od 3 laka i 3 teška lanca; teški lanci obezbeđuju osnovu dok laci lanci imaju važnu ulogu u asamblirajući i disasamblirajući klatrinske rešetke

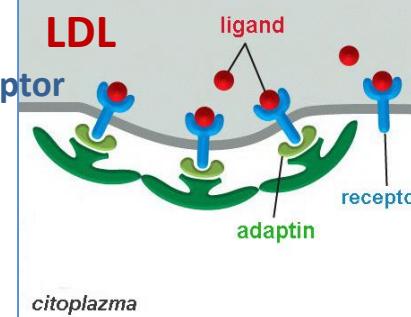
Nema sposobnost da direktno veže ČM, već to čini pomoću adaptorskih proteina (adaptini)

# Formiranje vezikule

LDL partikula



LDL receptor



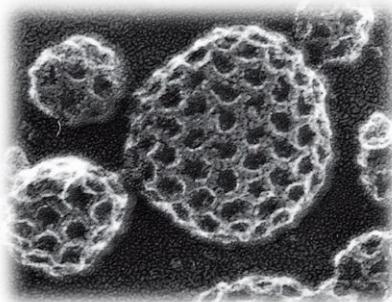
## A RECEPTOR-MEDIATED PATHWAY FOR CHOLESTEROL HOMEOSTASIS

Nobel lecture, 9 December, 1985

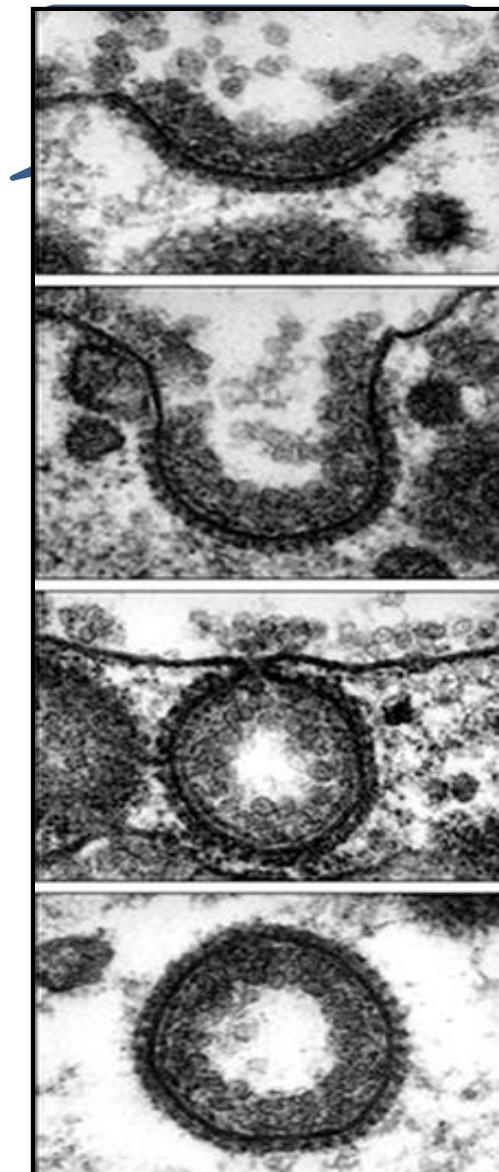
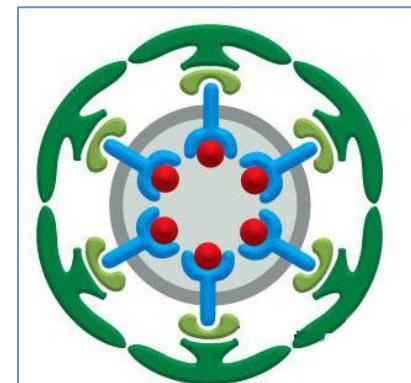
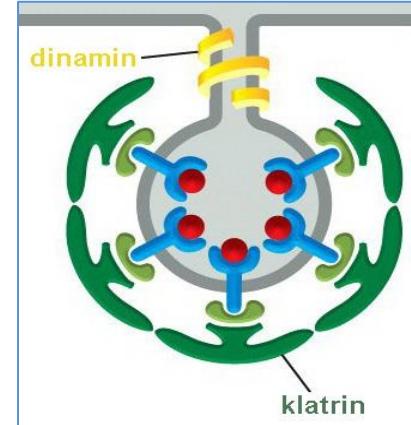
by

MICHAEL S. BROWN AND JOSEPH L. GOLDSTEIN

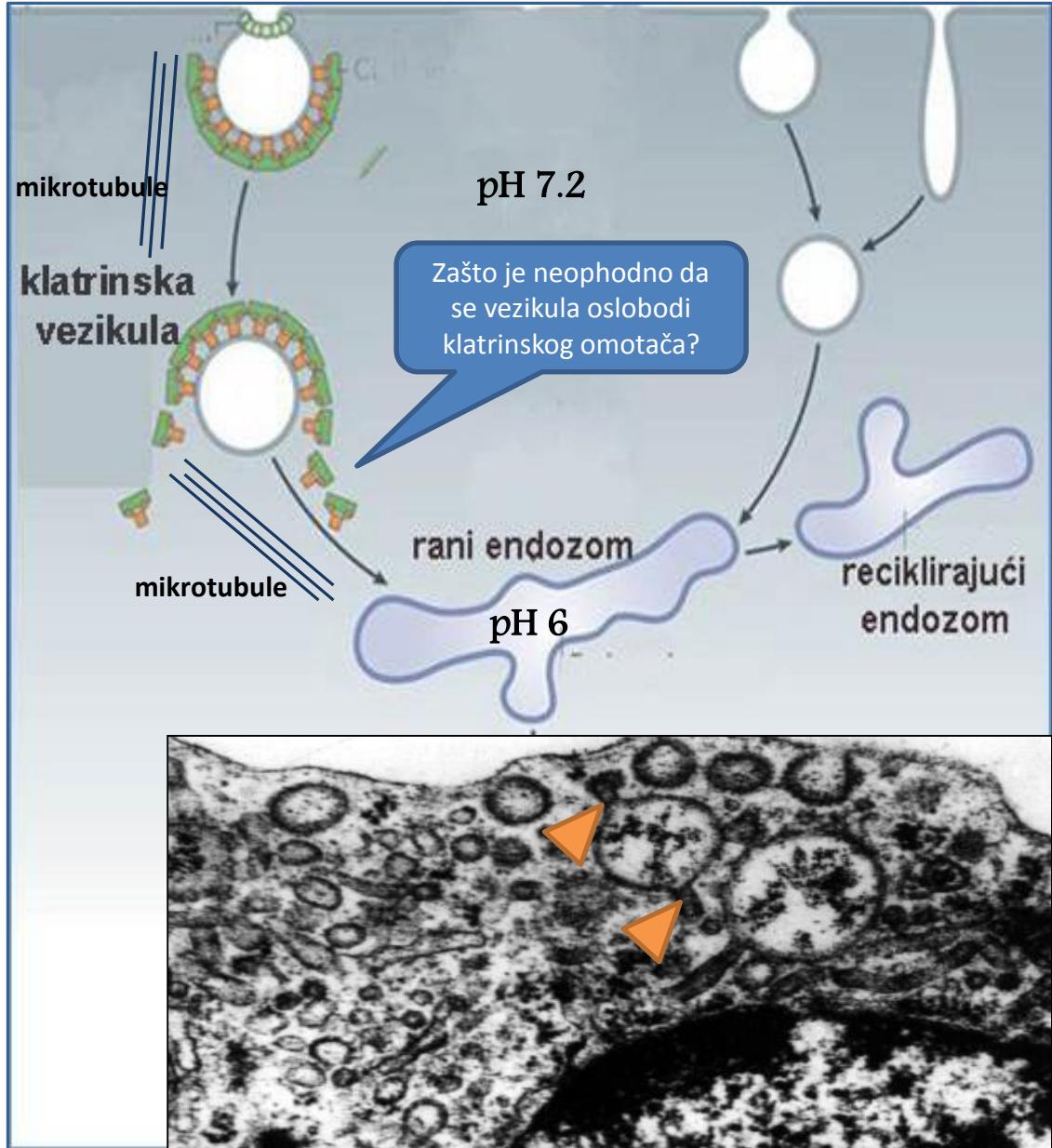
Department of Molecular Genetics, University of Texas Health Science Center, Southwestern Medical School, 5323 Harry Hines Blvd. Dallas, Texas, U.S.A.



Intezitet – u proseku ćelija za dva sata „potroši“ površinu ĆM



# Endozomski sistem



Ogrnuta vezikula putuje (mikrotubulama) do strukture koja se zove RANI ENDOZOM. Rani endozom najčešće nastaje fuzijom endocitotskih vezikula i zbog toga ima nepravilan oblik. Taj oblik se obično označava kao TVR (tubulo-vezikulo-retikularan).

Tome dodatno doprinosi formiranje RECIKLIRAJUĆEG ENDOZOMA i reciklirajućih vezikula.

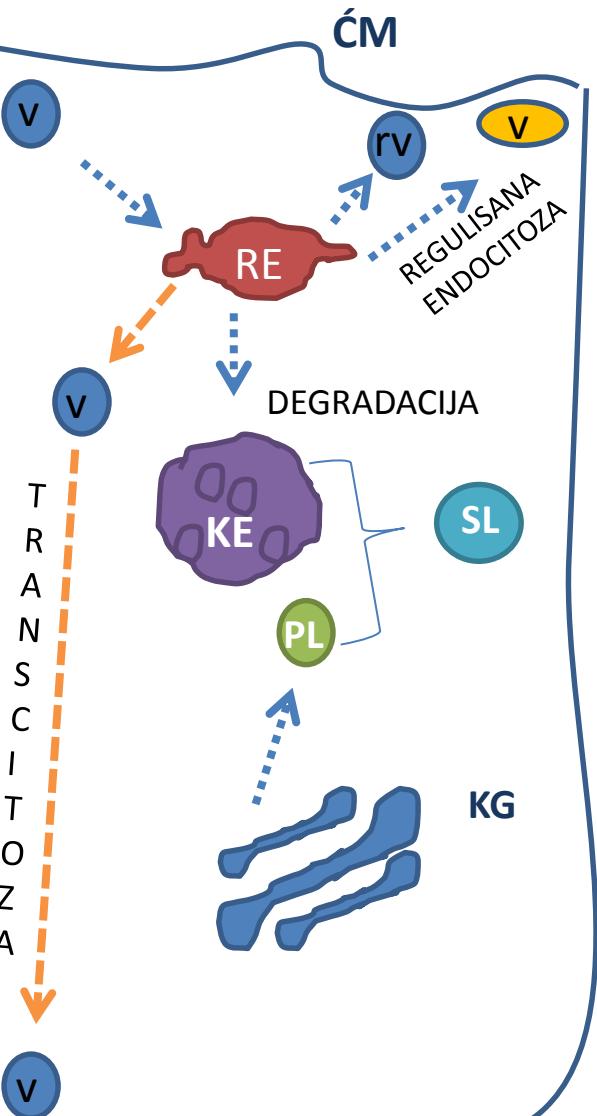
Promene nakon odvajanja endocitotske vezikule.

Recikliranje – najveći deo receptora i deo CM.

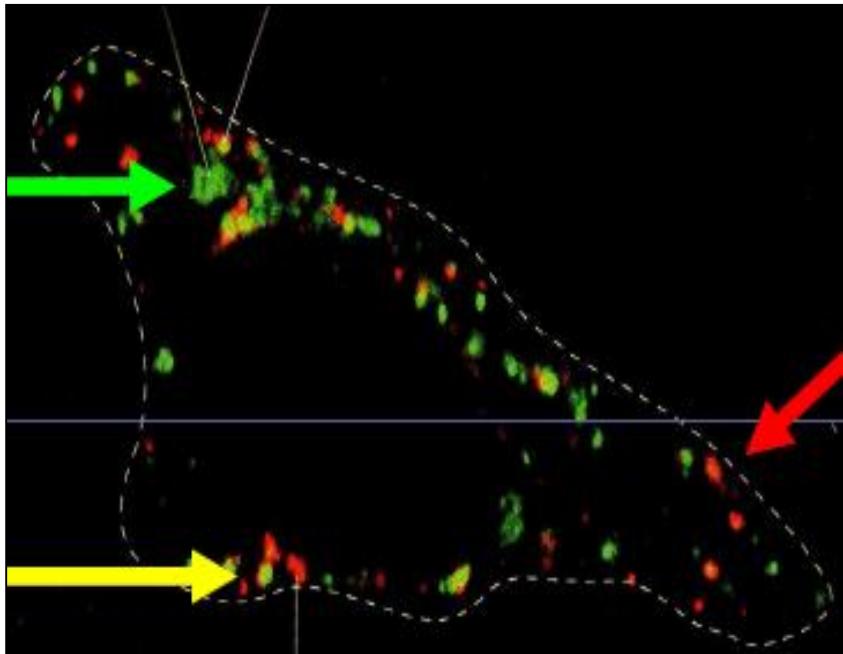
Rani endozom ima pH 6 - konformaciona promena receptora i otpuštanje karga.

Rani endozomi u vidu dve populacije: jedna dinamična populacija koja brzo menja lokaciju i kreće se ka kasnim endozomima i jedna statična populacija ranih endozoma

# *...od endocitotske vezikule do RANOG endozoma...*

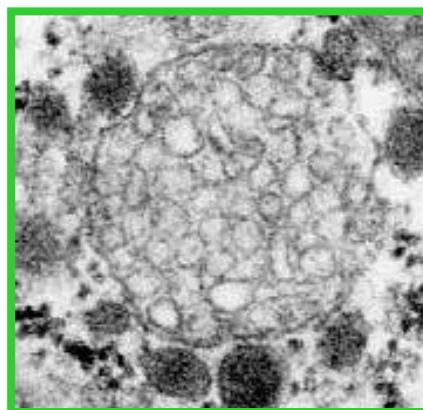


# Endozomski sistem = e. vezikule, rani, kasni i reciklirajući endozom

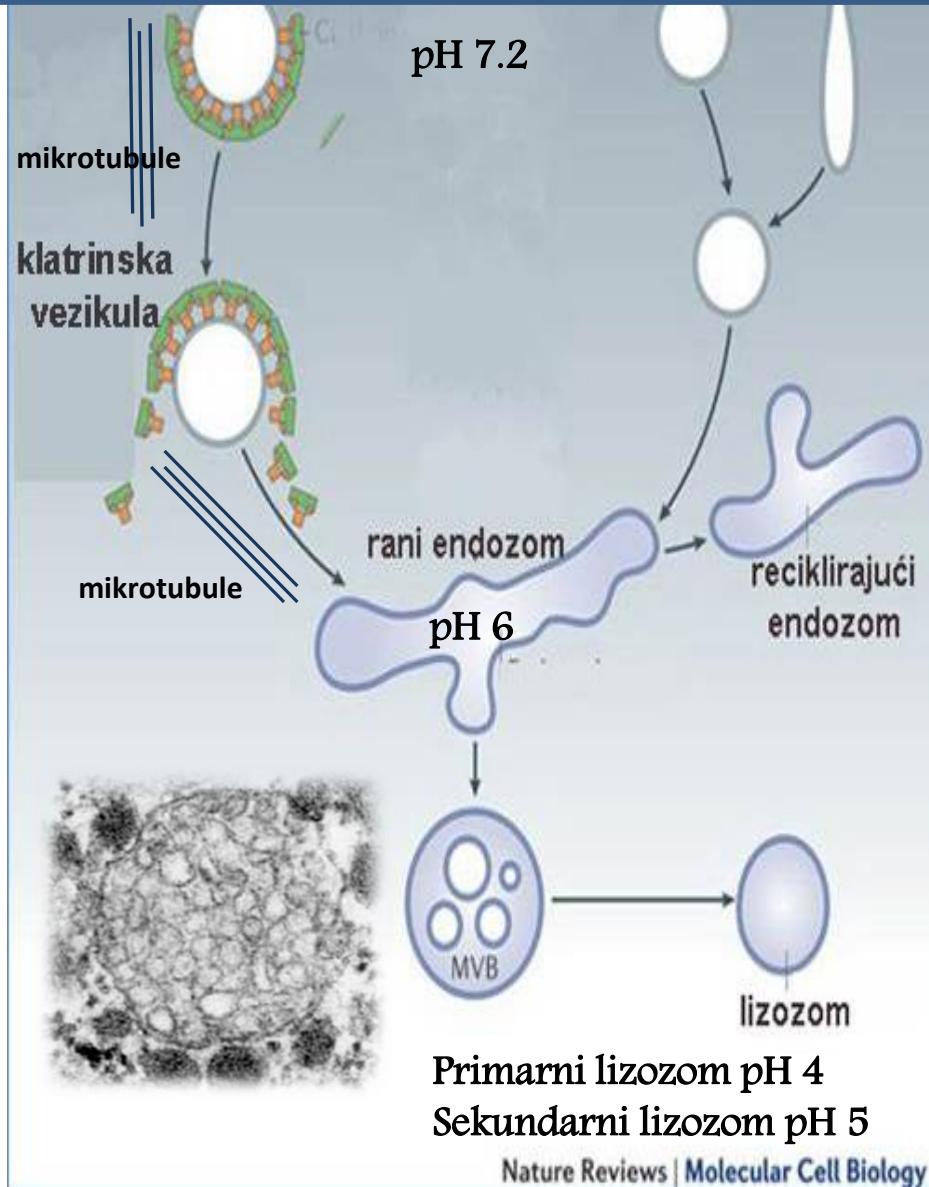


- kasni endozom
- rani endozom
- reciklirajuci endozom

Na koji način je obezbeđen odgovarajući pH u endozomima, odnosno kisela sredina u njihovoј unutrašnjosti?



# 1. Endozomski sistem – kasni endozom i ulazak u membranski degradativni kompartment (lizozomski sistem)



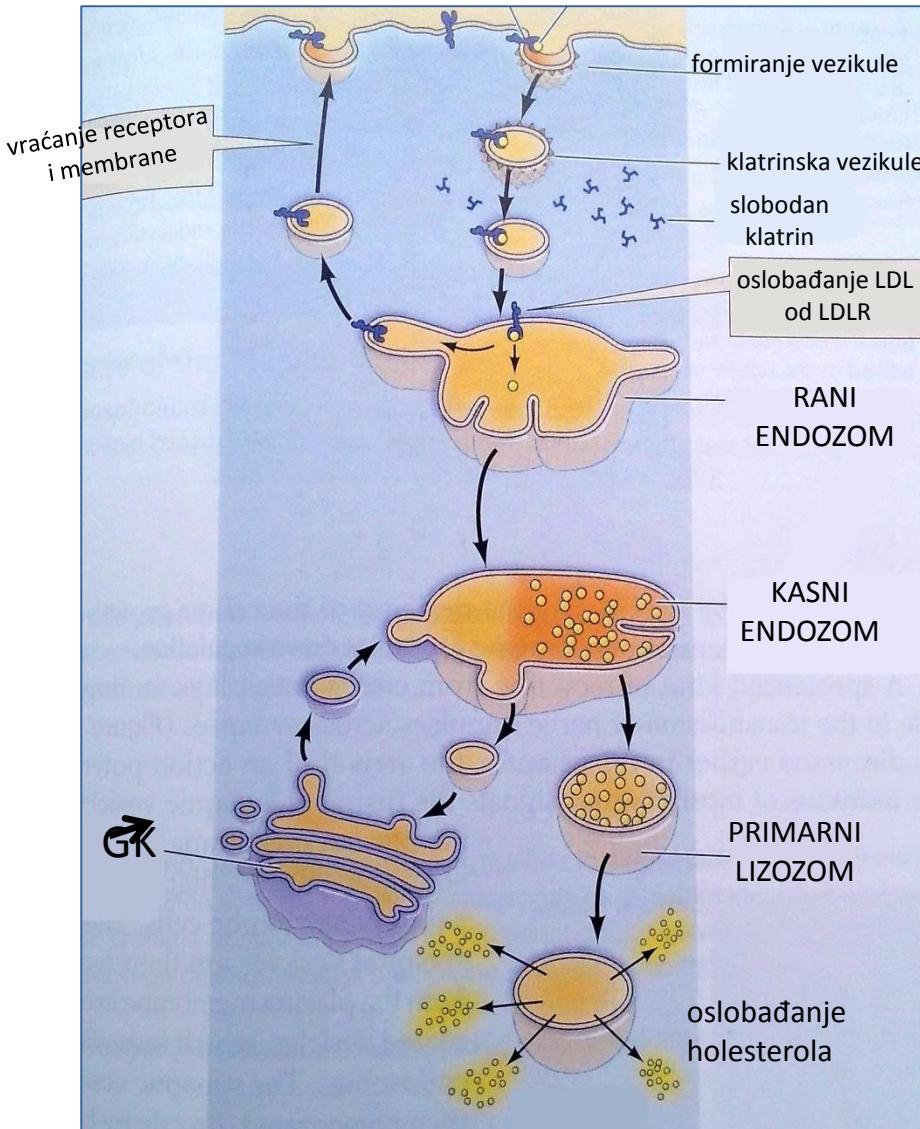
Rani endozom postepno sazreva u KASNI ENDOZOM ili fuzioniše sa već postojećim kasnim endozomom. U kasnom endozomu pH je još niži (5.5)

Sazrevanje ranog u kasni endozom podrazumeva promene u sastavu membrane, promenu pH vrednosti i pripreme za fuziju sa primarnim lizozomom.

Fuzijom kasnog endozoma i primarnog lizozoma nastaje organela u kojoj se vrši degradacija – SEKUNDARNI LIZOZOM.

Zašto se degradacija vrši u sekundarnom lizozomu?

# 1. Endozomski sistem – kasni endozom i ulazak u membranski degradativni kompartment (lizozomski sistem)



# 1. Endozomski sistem – kasni endozom i ulazak u membranski degradativni kompartment (lizozomski sistem)

\* i ligand i receptor se razgrađuju

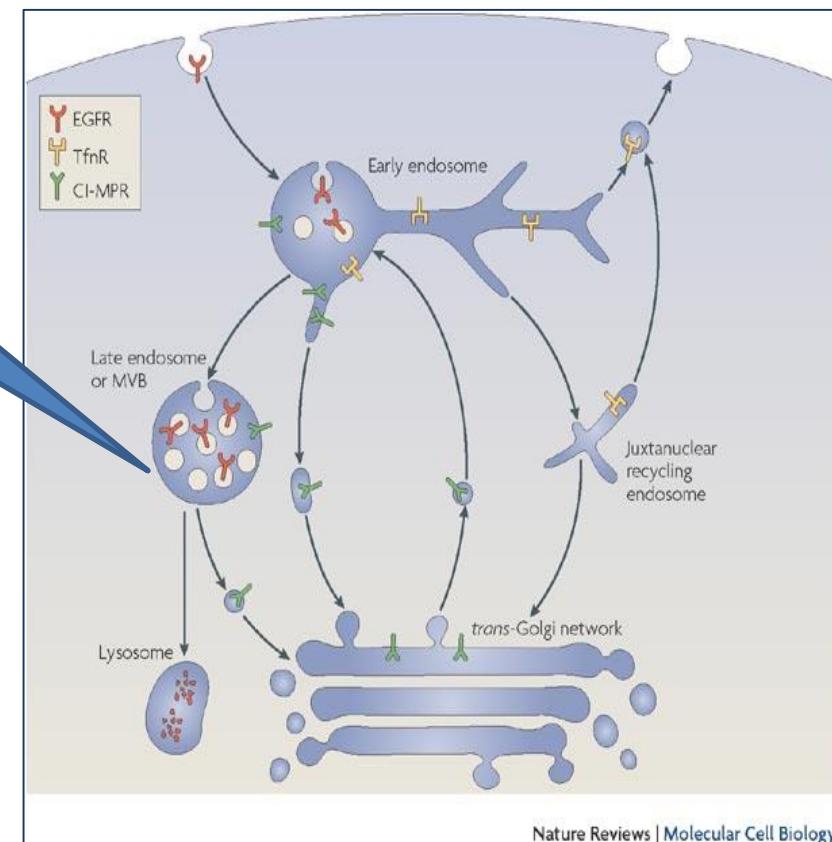
Primer: Receptori za EGF (*epidermal growth factor*) – vezivanje liganda za receptor pokreće unutarćelijske signalne puteve, a zatim se i ligand i receptor razgrađuju

*EGF – mali signalni molekul koji pokreće na deobu epitelne ali i druge ćelije*

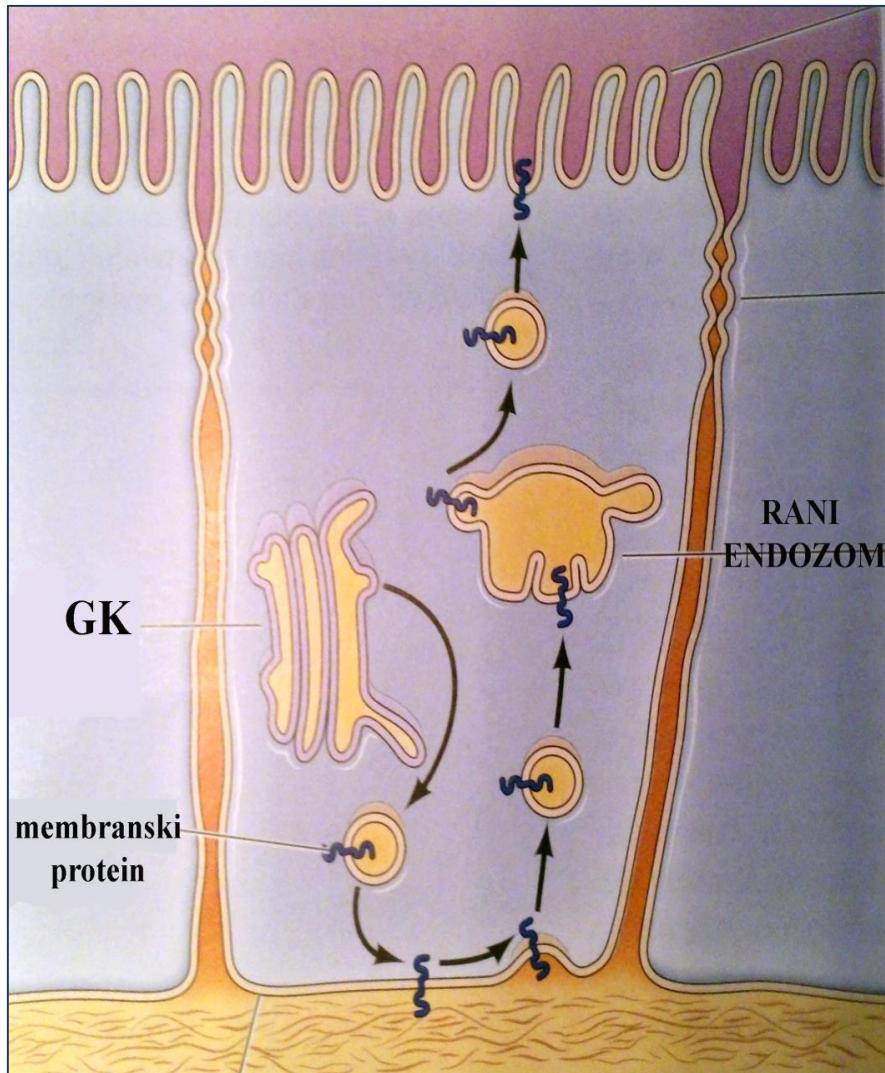
Nakon razgradnje receptora u sekundarnom lizozomu?



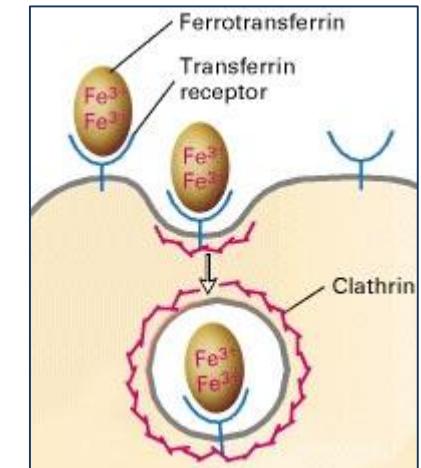
Ovaj primer je ujedno i primer kako je endocitoza uključena i u proces ćelijske signalizacije. Kad su EGF receptori internalizovani, ćelija postaje manje osetljiva za EGF (desenzitizacija). Poremećaj u endocitotskom putu može dovesti do prekomerne stimulacije EGF-om i time do povećane deobe ćelijai i kancera.



## 2. Prenos do drugog dela ćelijske membrane gde se izbacuje egzocitozom – transcitoza



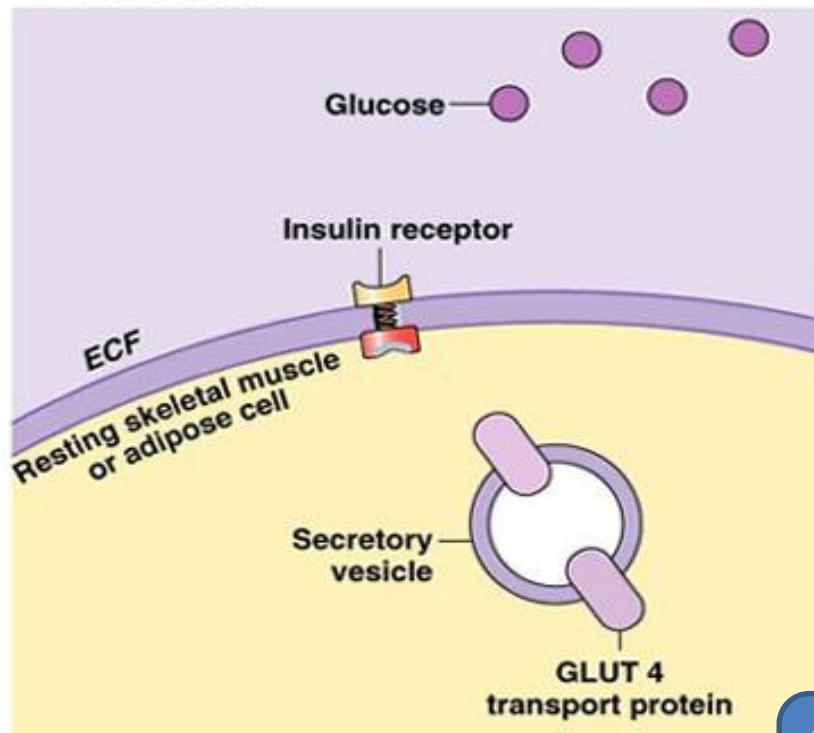
- Endotel kapilara – nutritijenti
- Novorođenčad - tanko crevo – antitela iz majčinog mleka
- Mikronutritijenti (izuzetak) poput vitamina B12 i gvožđa. Gvožđe se preuzima u formi sa transferinom, prepoznat receptorom za transferin i unosi endocitozom
- Neki membranski proteini



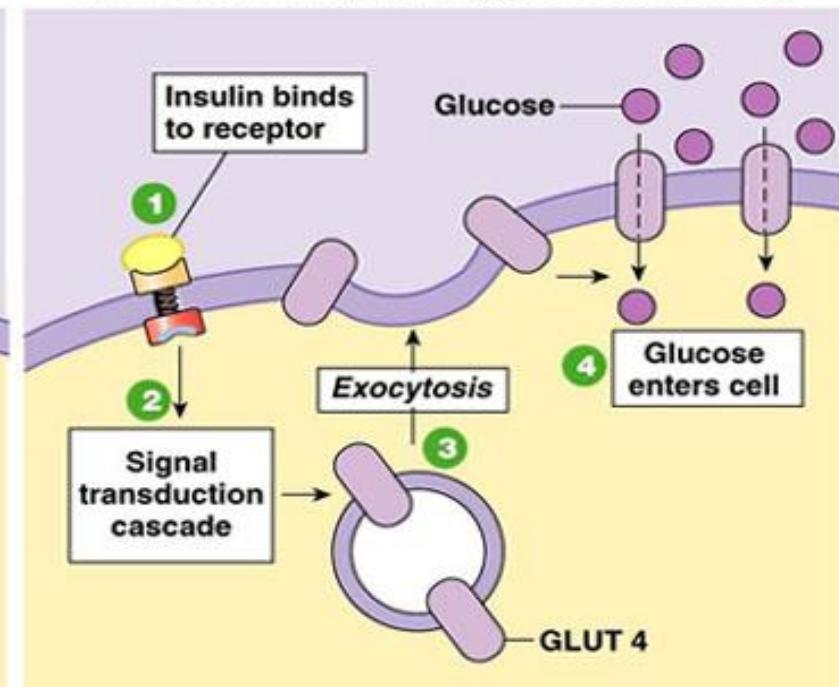
### 3. Regulisana endocitoza

Koji je tip transporta u pitanju?

Nema INS – nema unosa Glu u ćeliju



INS – inseriranje GLUT u ĆM - unos Glu u ćeliju

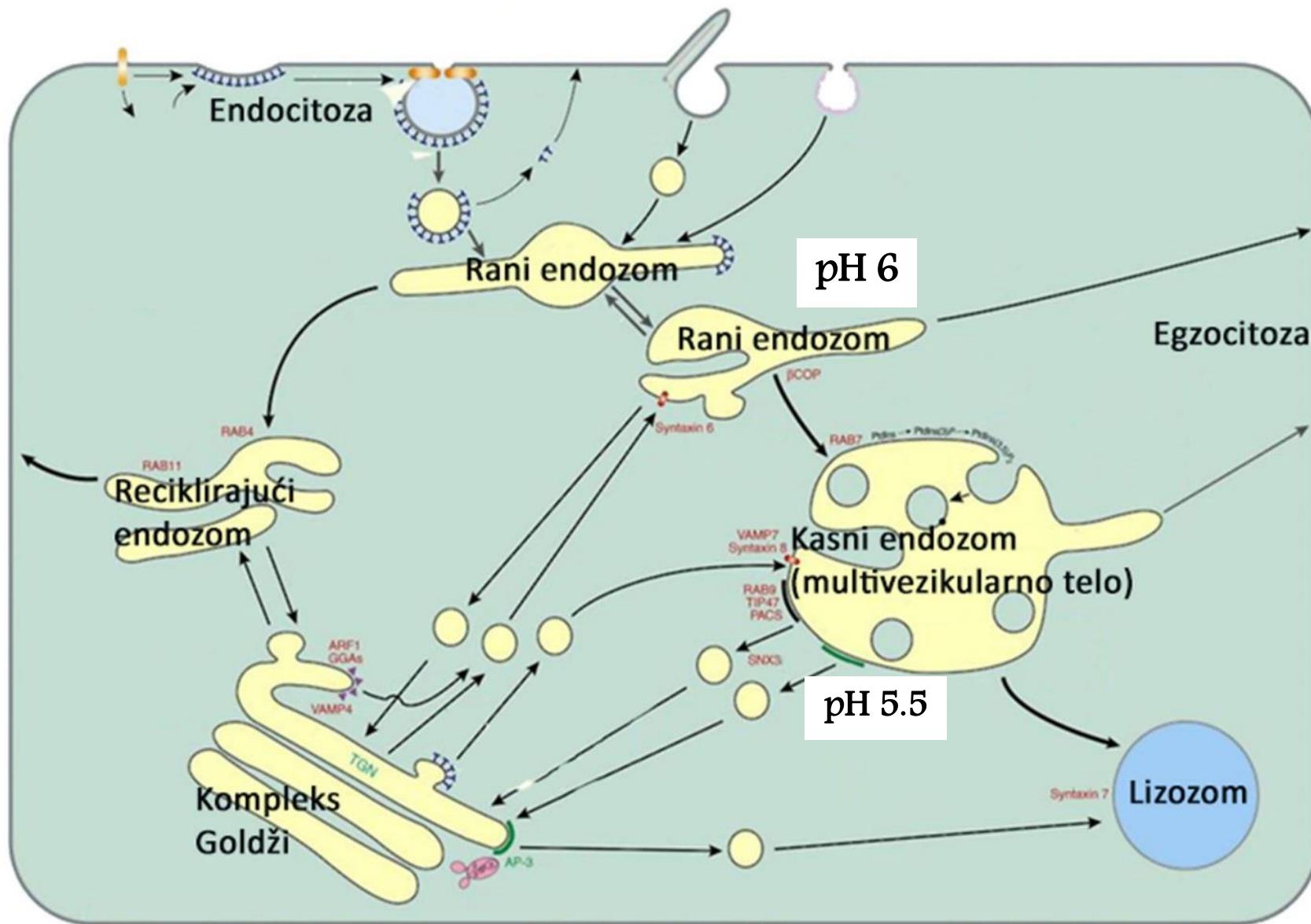


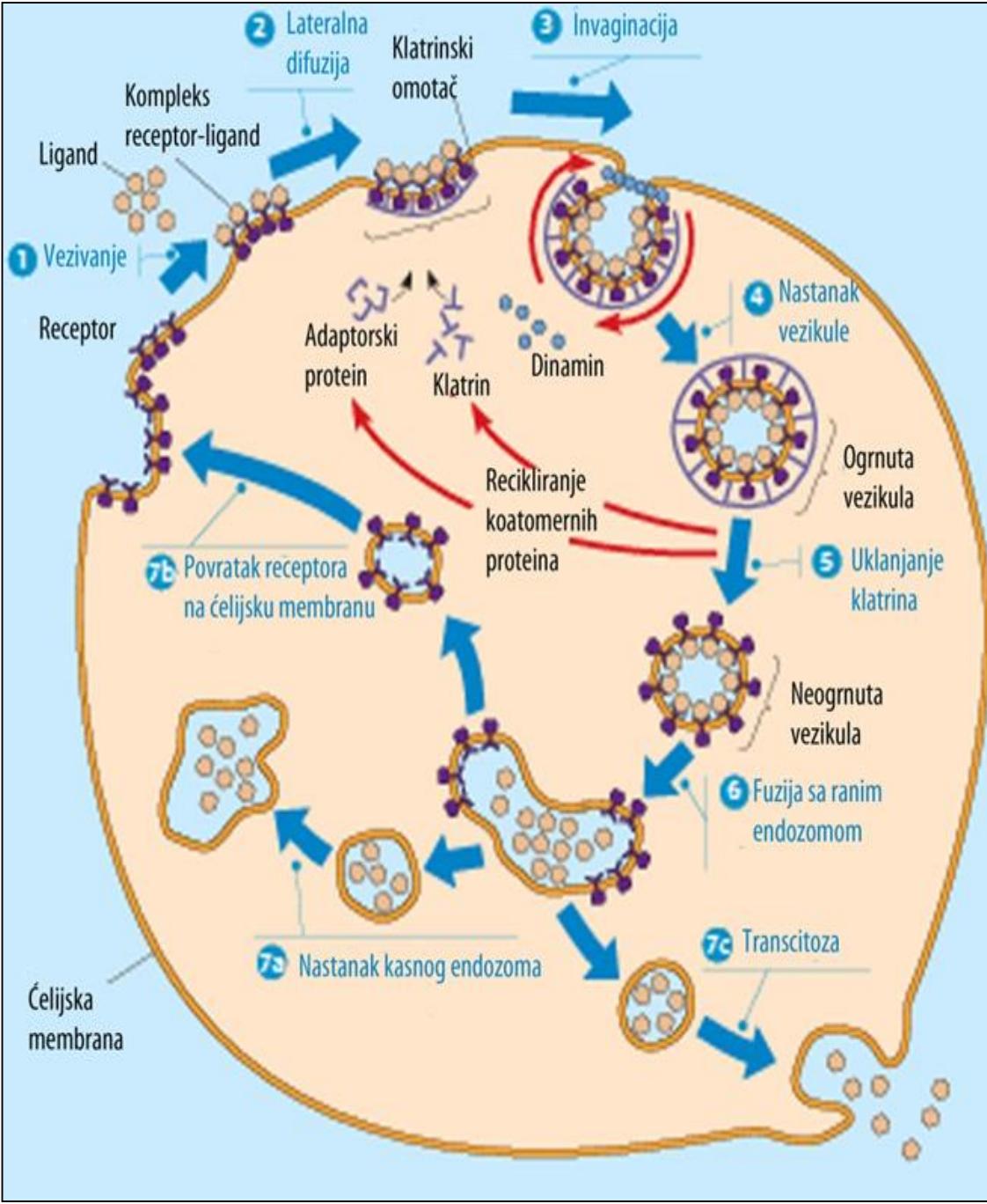
Copyright © 2007 Pearson Educa

Šta se dešava sa glukozom koja je u velikim količinama uneta u ćeliju?

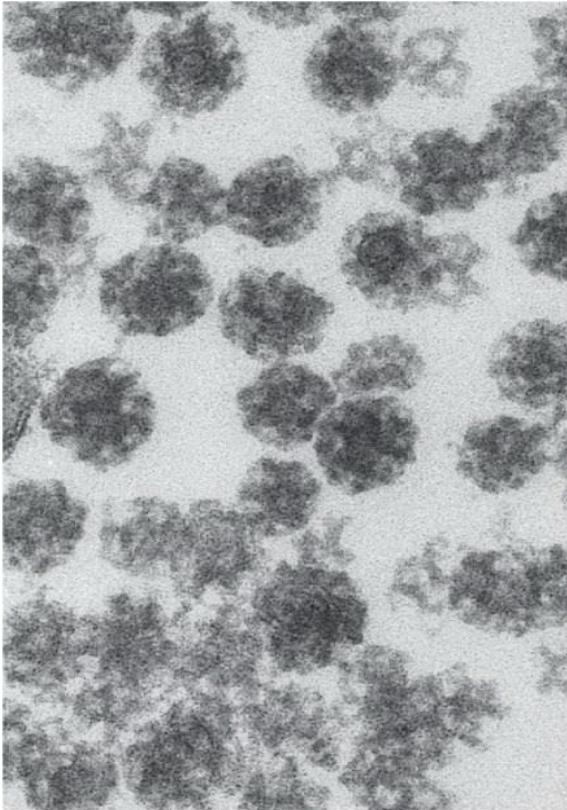
Fig. 22-12

# Endozomski sistem





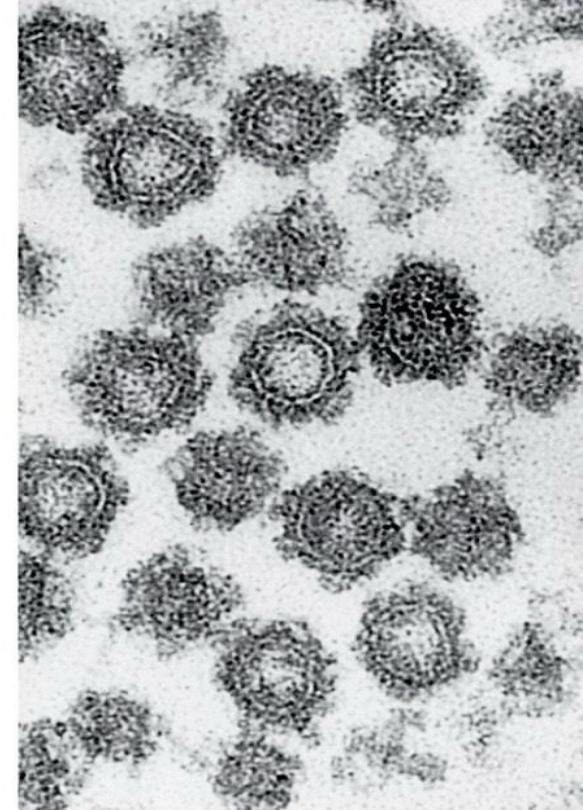
1. Vezivanje liganda za specifičan membranski receptor.
2. Lateralna difuzija kompleksa receptor-ligand do specijalizovanog ogrnutog membranskog regiona – *endocitotsko ulegnuće*.
3. Invaginacija ulegnuća – *endocitotski uvrat*
4. Odvajanje endocitotske, ogrnute vezikule (klatrinska vezikula)
5. Uklanjanje klatrinskog omotača
6. Kretanje vezikule ka unutrašnjosti i fuzija sa *ranim endozomom*, nastanak kasnog endozoma
7. Dalja sudbina unetog materijala:
  - Ulazak u membranski degradativni kompartiment (lizozomski sistem)
  - Prenos do drugog dela ćelijske membrane gde se izbacuje egzocitozom – **TRANSCITOZA**
  - **REGULISANA ENDOCITOZA**



(A) **clathrin**



(B) **COPI**



(C) **COPII** 100 nm

**ADAPTORNI** proteini - veliki broj proteina koji pripadaju GTPaznoj superfamiliji; vezivanje GTP za određeni adaptin dovodi do konformacione promene adaptina što za posledicu ima povezivanje sa membranom

klatrin + adaptin 1

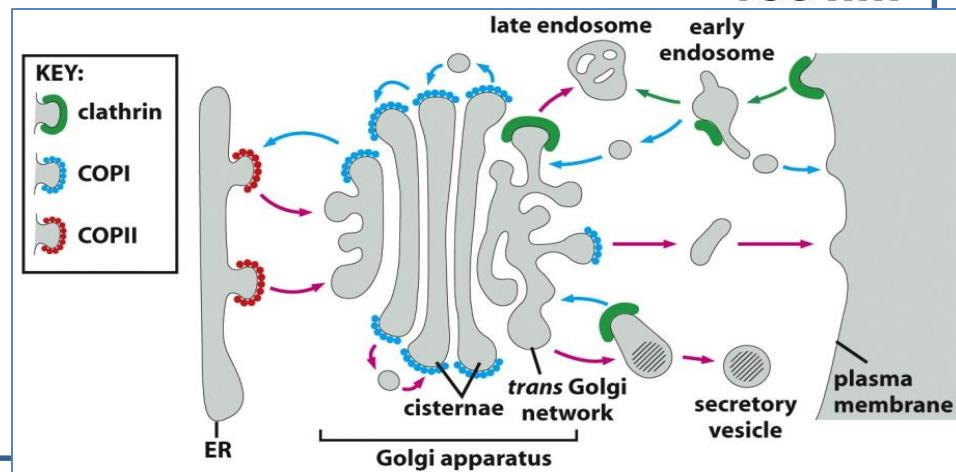
klatrin + adaptin 2

.....

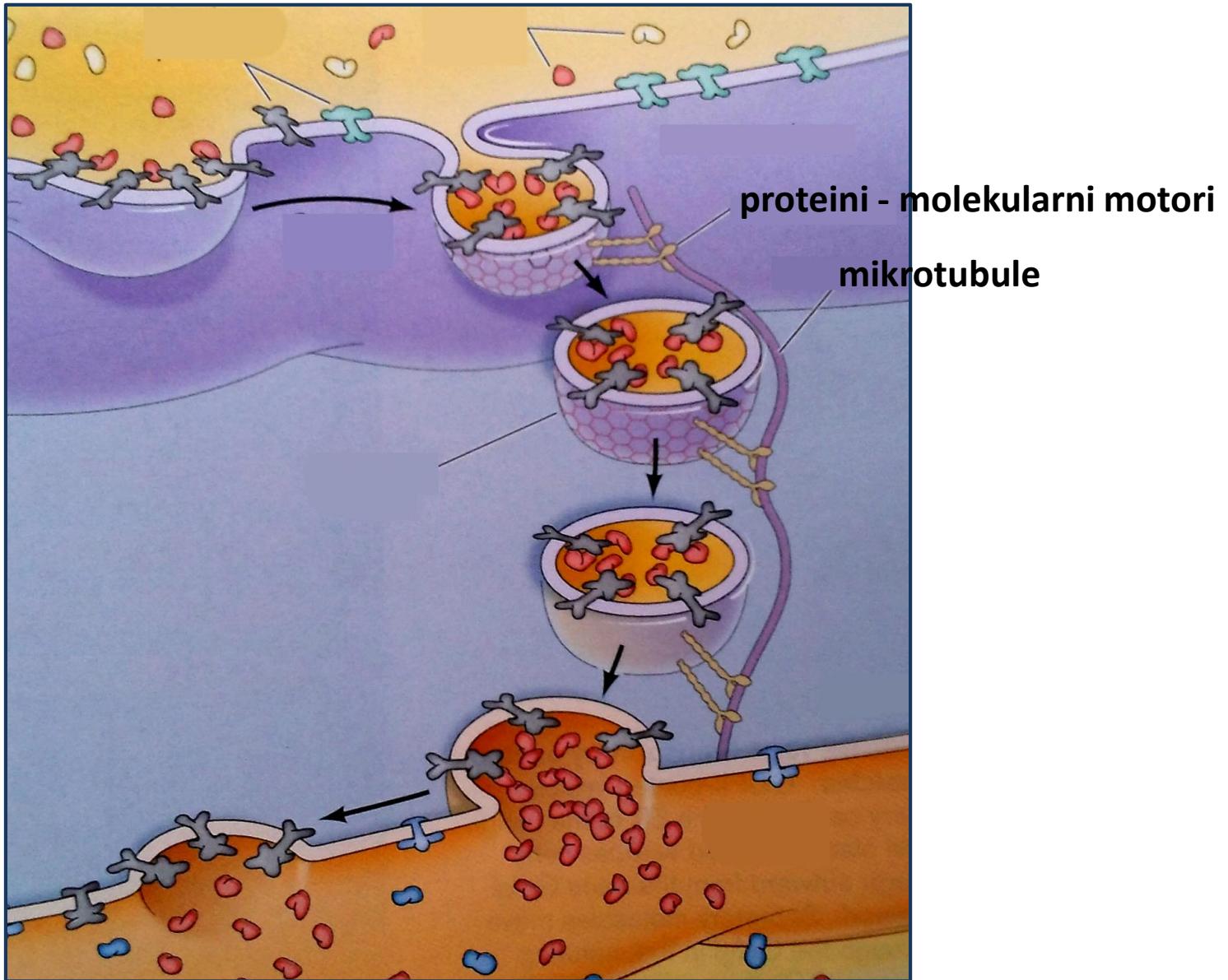
LIZOZOMI

ENDOZOMI

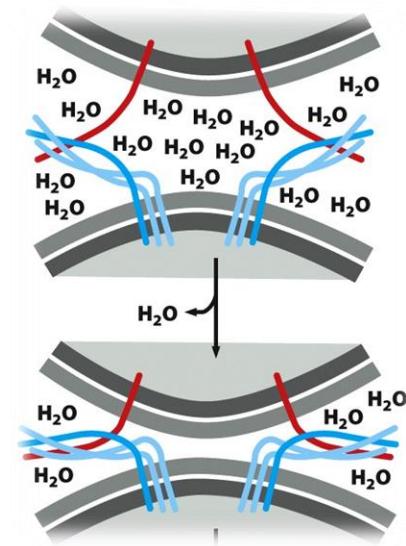
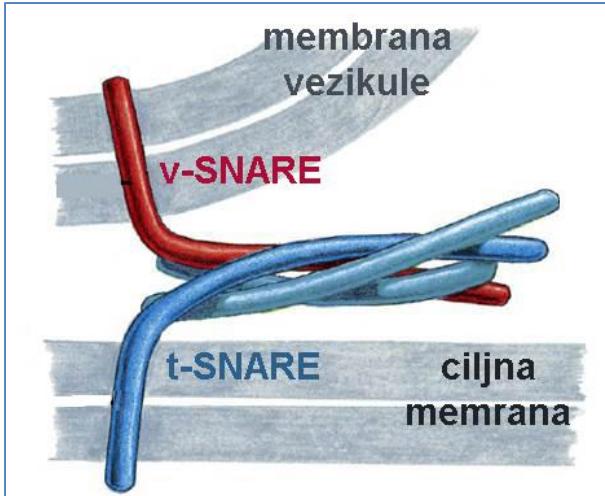
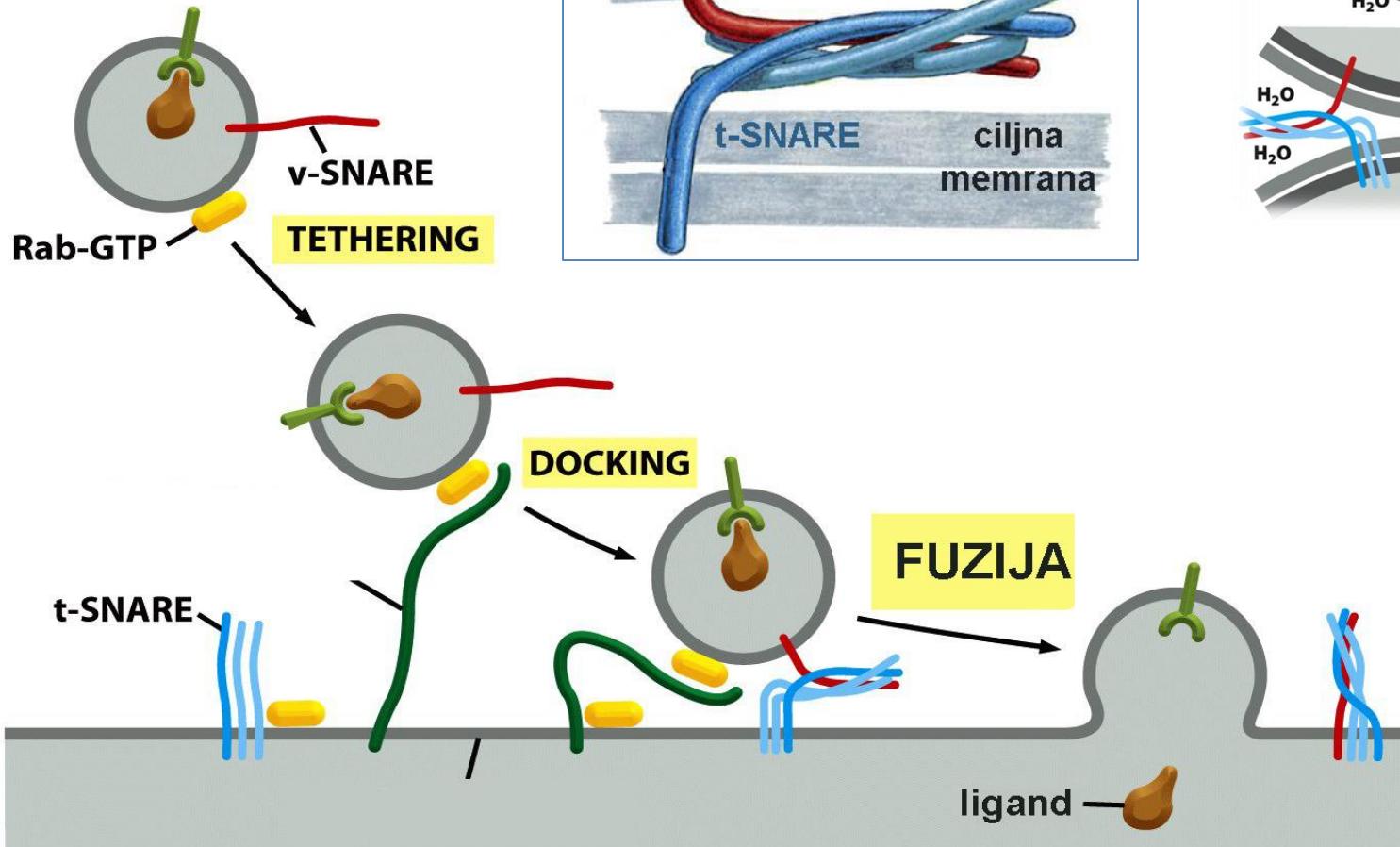
.....



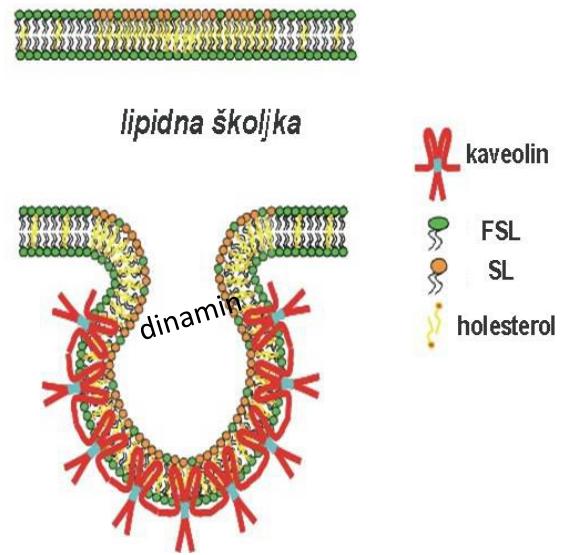
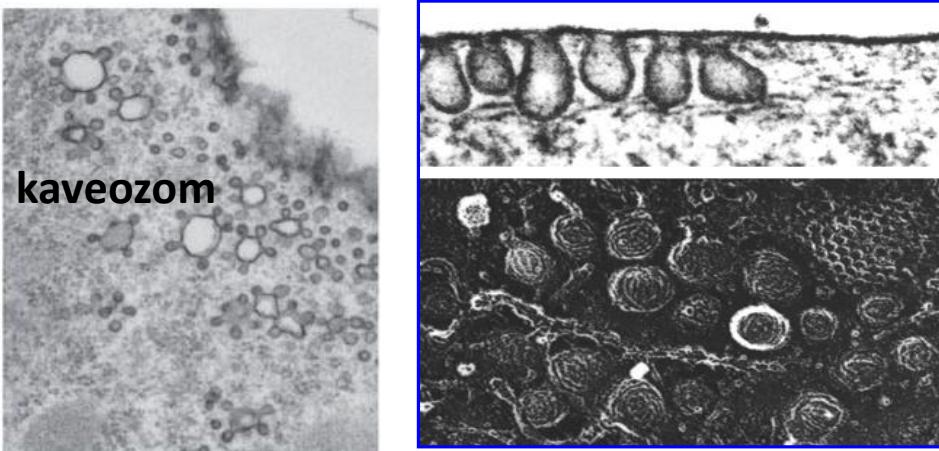
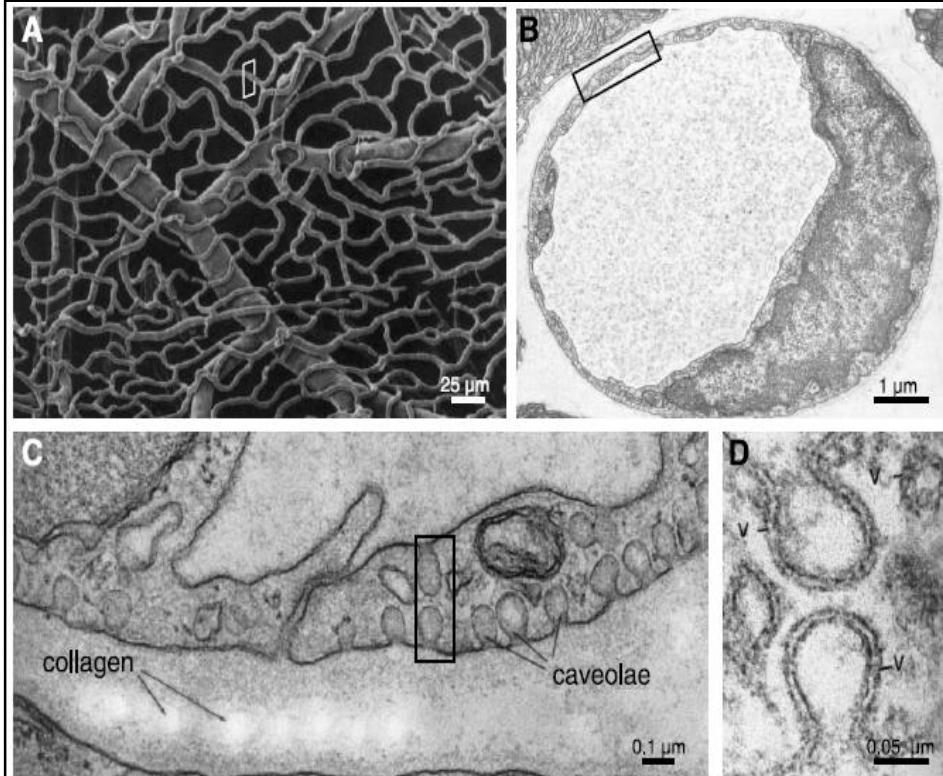
### 3. Transport vezikula



# Molekulska osnova fuzije vezikula



# Kaveole

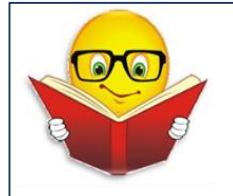


- Endotel kapilara – nutritijenti – kaveole
- Neki virusi – kaveozom - ER - nukleus

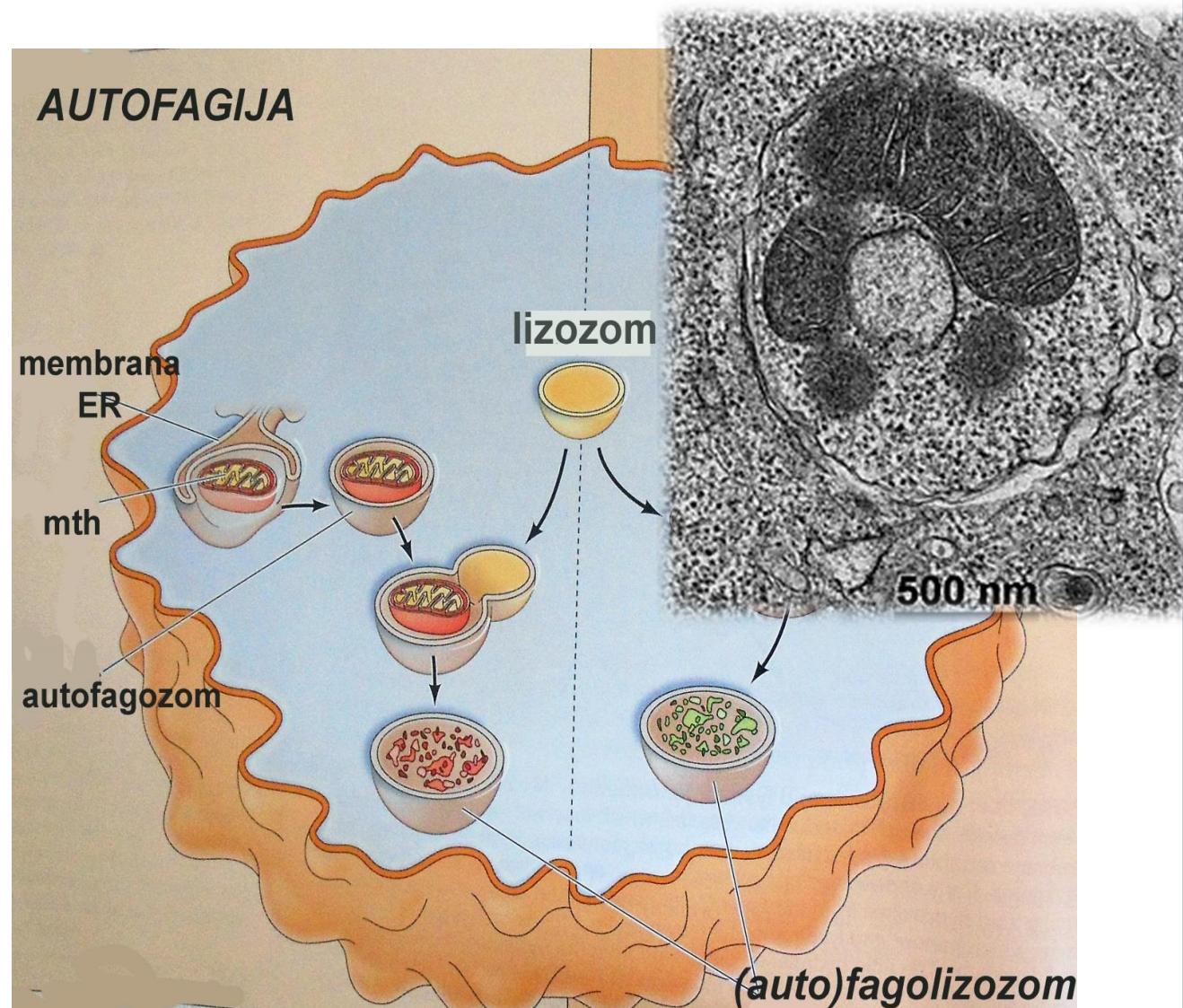
Da li očekujete recikliranje kaveolina putem reciklirajućih vezikula?

# AUTOFAGIJA I FAGOCITOZA

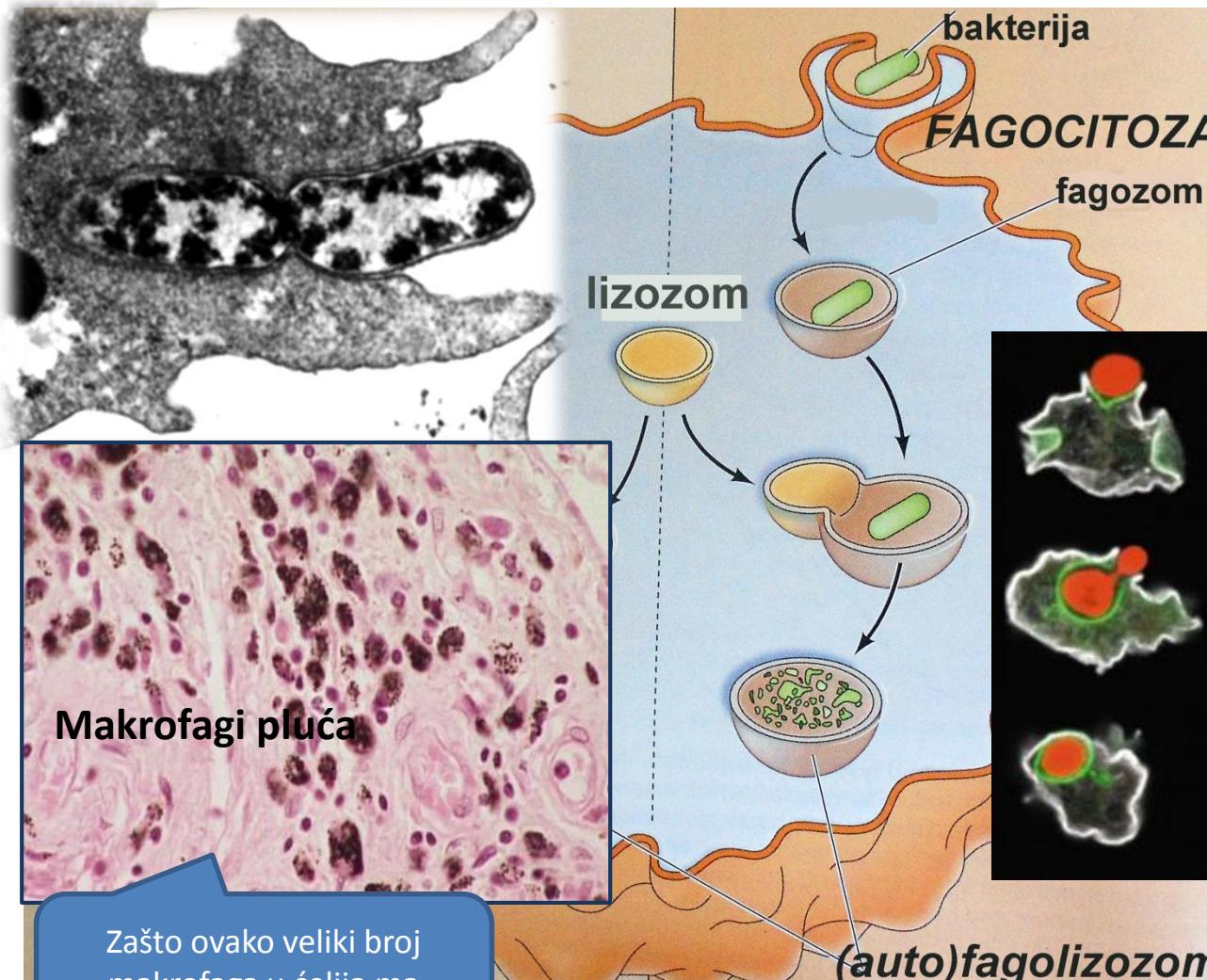
- Odstranjivanje starih, oštećenih organela
- Glatki ER i formiranje AUTOFAGOZOMA
- Fuzijom sa primarnim lizozomom nastaje AUTOFAGOLIZOZOM



Značaj u embrionalnom razviću



# AUTOFAGIJA I FAGOCITOZA



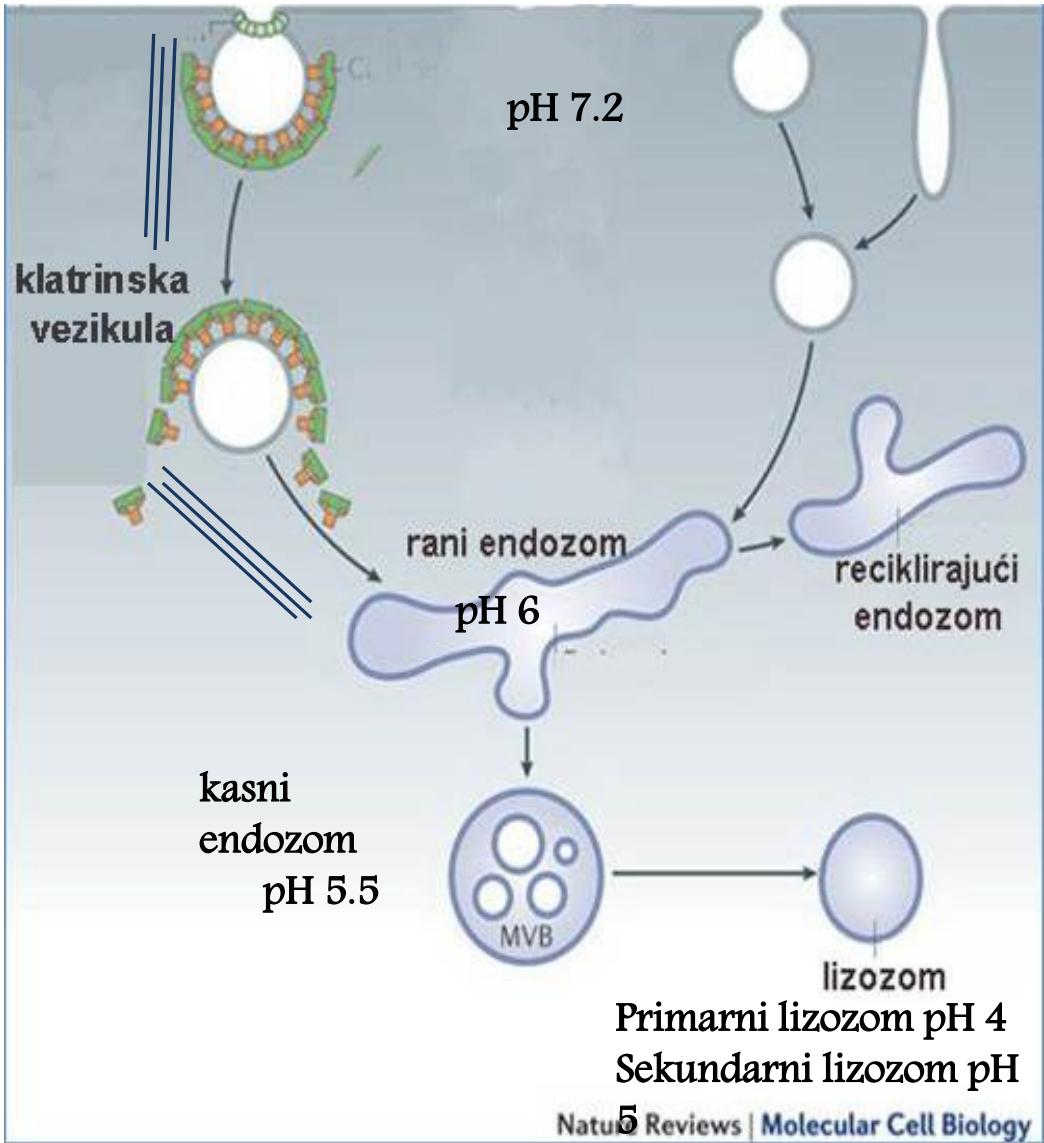
Zašto ovako veliki broj makrofaga u ćelija ma pluća?

- Kod protozoa je način ishrane
- Važan aspekt fagocitoze su ćelije specijalizovane za fagocitozu (makrofagi i heterofilni granulociti)
- Prepoznavanje bakterije i antitela koje je vezano za nju - pseudopodije - razgradnja

Šta je osnovna morfološka razlika fagocitoze u odnosu na druge tipove endocitoze ?

# Membranski degradativni kompartment - Lizozomski sistem

Christian de Duve



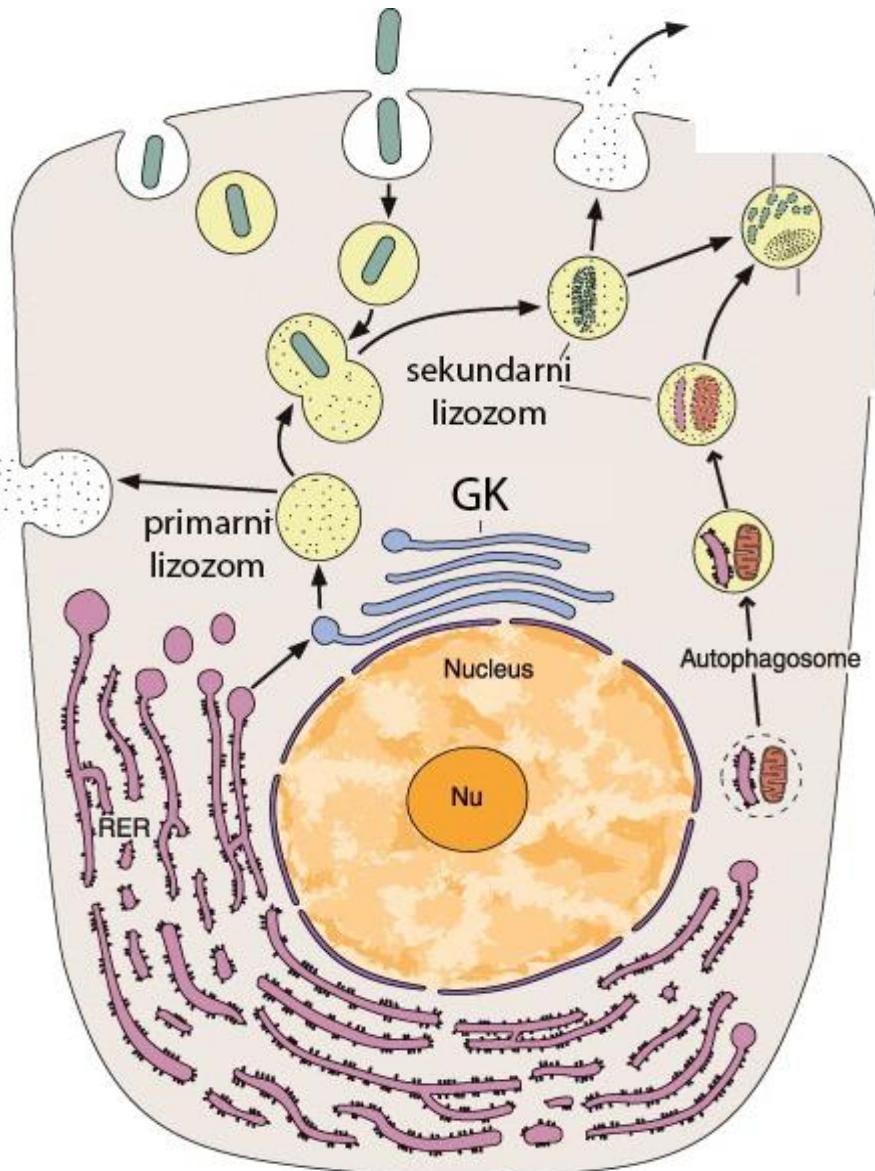
- Sadrže hidrolitičke enzime
- Poseduju jednu membranu - protonске pumpe
- Aktivacija enzima na pH oko 5



# Hidrolitički enzimi lizozoma

- nukleaze
  - hidroliza nukleinskih kiselina – DNK-aze i RNK-aze
- proteaze
  - vrše proteolizu – egzopeptidaze i endopeptidaze
- glikozidaze
  - razlažu polisaharide – egzoglikozidaze i endoglikozidaze
- Lipaze
  - razlažu lipide
- fosfataze
  - uklanjaju fosforne grupe
- sulfataze
  - uklanjaju sulfatne grupe sa različitih supstrata
- fosfolipaze
  - razlažu fosfolipide

# Lizozomski sistem

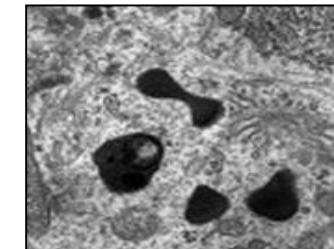
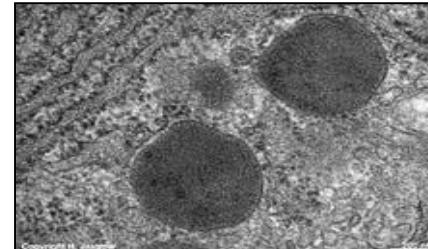


- Enzimi i transmembranski proteini lizozoma se sintetišu na grER, obraduju i sortiraju u KG. Sa KG se transportuju u vidu vezikula – **primarni lizozomi** koji fuzionišu sa kasnim endozomima. Spuštanjem pH u novonastalom kompartimentu na oko 5, aktiviraju se kisele hidrolaze – **sekundarni lizozom**.
- Rastvorljivi produkti razgradnje u sekundarnom lizozomu se transportuju kroz membranu lizozoma u citoplazmu i koriste za novu sintezu.
- Nerazgradljivi materijal ostaje u lizozomu, koji se po prekidu digestije označava kao **rezidualno telo**.

# Organele lizozomskog sistema

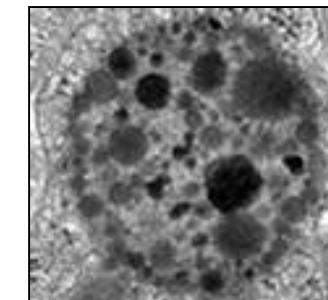
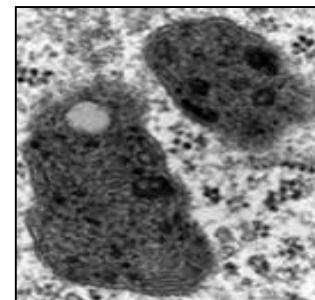
## • PRIMARNI LIZOZOMI

- Različite veličine (0.2 – 0.5 µm)
- Homogen matriks
- Neaktivni enzimi (pH ispod 5)



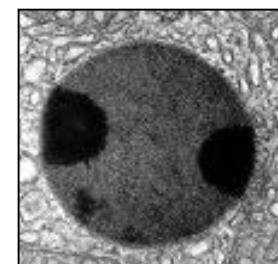
## • SEKUNDARNI LIZOZOMI

- Veći od primarnih lizozoma
- Heterogen matriks
- Aktivna razgradnja

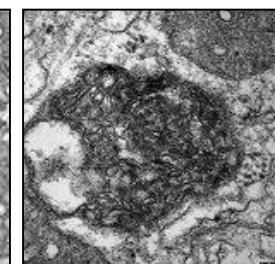


## • REZIDUALNA TELA

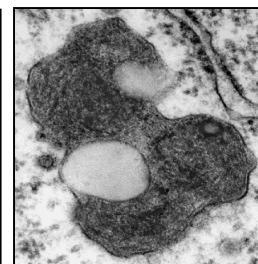
- Lizozomi u kojima je razgradnja završena a deo materijala ostao nerazgrađen
- 3 osnovne forme:



HOMOGENO-  
HETEROGENO  
REZIDUALNO T.



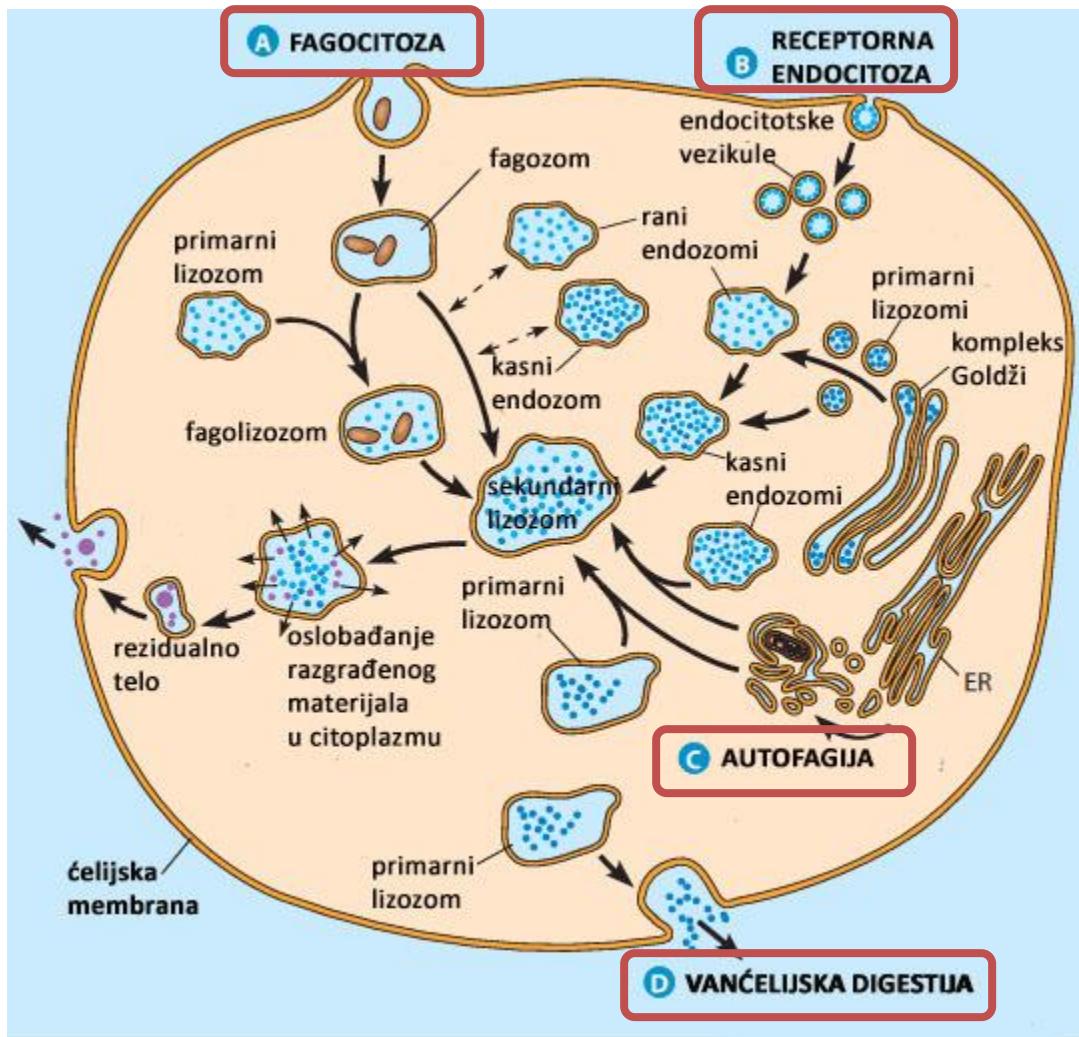
MIJELINU-  
SLIČNE  
FIGURE



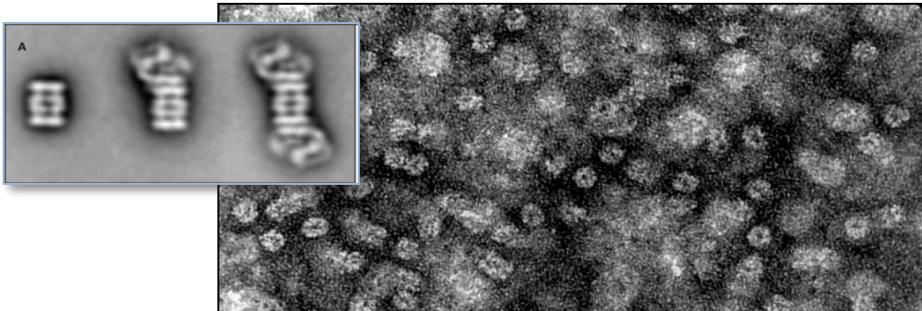
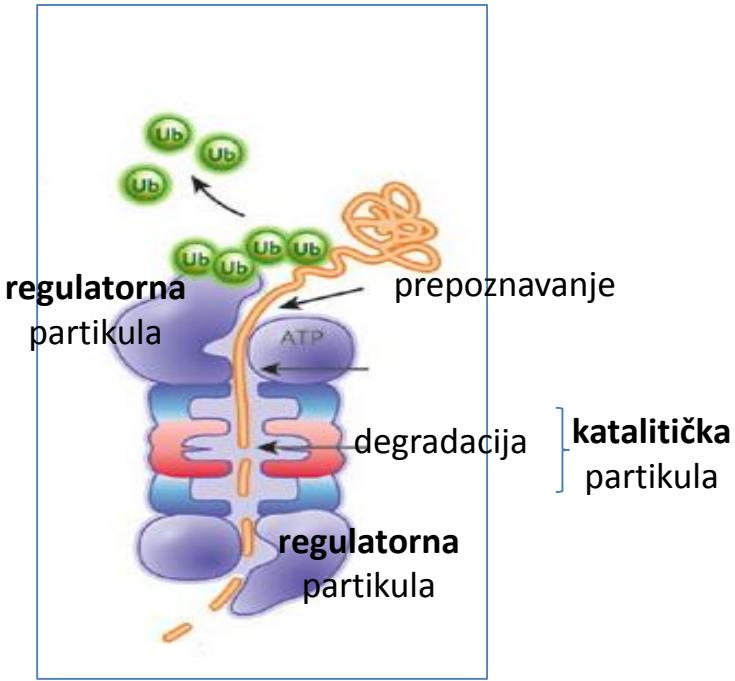
LIPOFUSCI-  
NSKE  
GRANULE

# Digestivni procesi u koje su uključeni lizozomi:

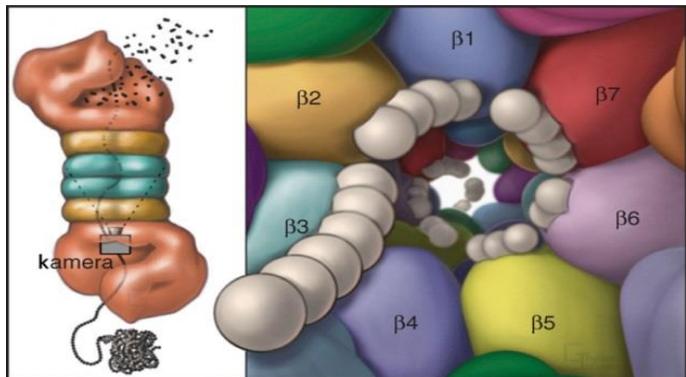
- Fagocitoza
- Receptorna endocitoza
- Autofagija
- Vanćelijska digestija (osteoklasti)
- U uslovima gladovanja ćelija ima mogućnost da „žrtvuje „ neke proteine kako bi obezbedila amino kiseline



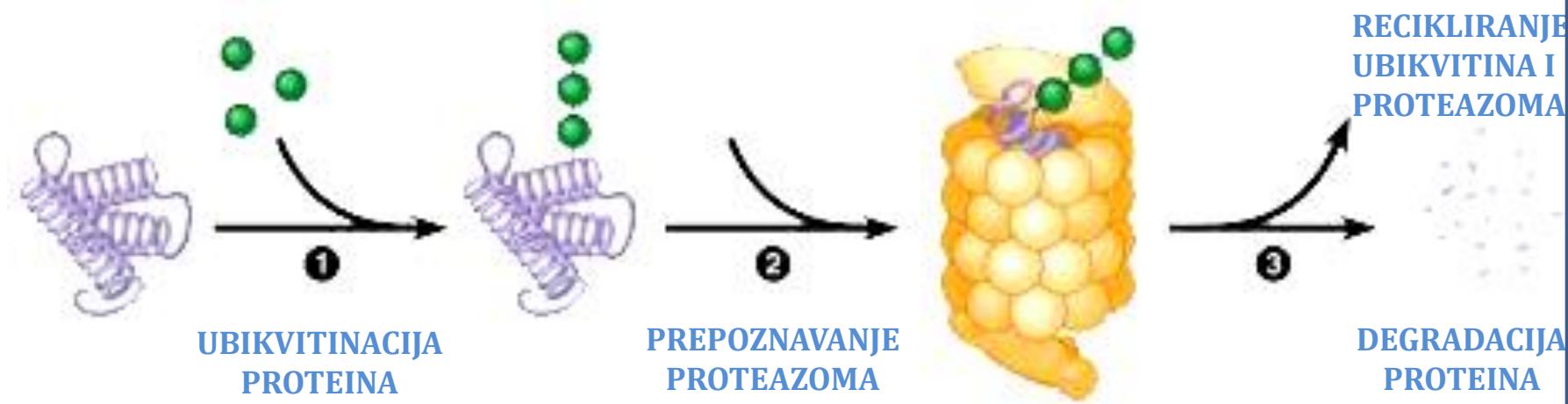
# Nemembranski degradativni kompartment - PROTEAZOM



- Ćelijski kompartment za razgradnju proteina.
- Vrlo brojni (1% svih ćelijskih proteina)
- Eukarioti, arheje i neke bakterije
- Prisutni i u citoplazmi i u nukleusu
- Veličine pola ribozoma
- Oblika kratkog cilindra
- Specifično prepoznaće proteine za koje je vezan mali protein – *ubikvitin*, i razgrađuje ih u centralnom kanalu na male peptide.
- Proteini koji se razgrađuju u proteazomu:
  - Nepravilno savijeni proteini,
  - Regulatorni proteini....



# Proteoliza u proteazomima



1. Aktivacija ubikvitina – enzim E1
2. Vezivanje ubikvitina za enzim E2
3. Vezivanje ubikvitina za ciljni protein – enzim E3 (ubikvitin ligaza)
4. Vezivanje dodatnih ubikvitinskih molekula – poliubikvitinacija
5. Razgradnja proteina u proteazomu.

