

Citoskelet

Stanično kretanje

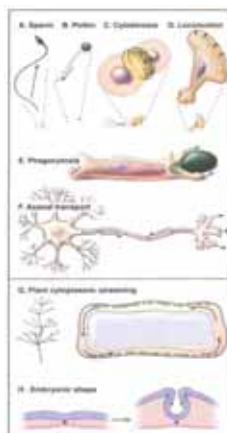
Citoskelet je proteinska konstrukcija koja stanici daje oblik i određuje raspored organela te omogućava pokretanje, a čine je tri tipa vlakana:

1. Aktinska vlakna (mikrofilamenti) (7 nm)
2. Intermedijarna vlakna (10 nm)
3. Mikrotubuli (25 nm)

+ pomoćni proteini

Funkcije citoskeleta

1. Strukturna potpora stanice (formiranje staničnih izdanaka npr. dendriti i aksoni)
2. Pokretljivost stanice (citoskelet bičeva i trepetljiki, migracija cijelih stanica pružanjem pseudopodija, fagocitoza)
3. Pokretanja unutar stanice (raspodjela organela, dioba stanice)



Uobičajena stanična raspodjela vlakana:

The Three Protein Fibers of the Cytoskeleton

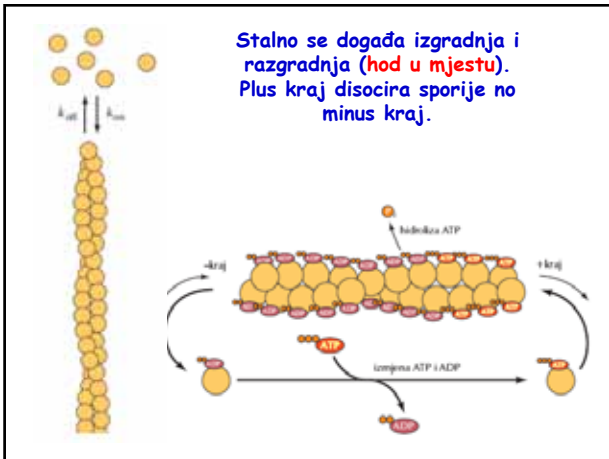
1. mikrofilamenti (najgušći ispod stanične membrane; fagocitoza, citokineza, migracija stanice)
2. intermediarna vlakna (specifično za tip stanice)
3. mikrotubuli (od centrosoma ka periferiji stanice ili poporanj bičevima i trepetljikama)

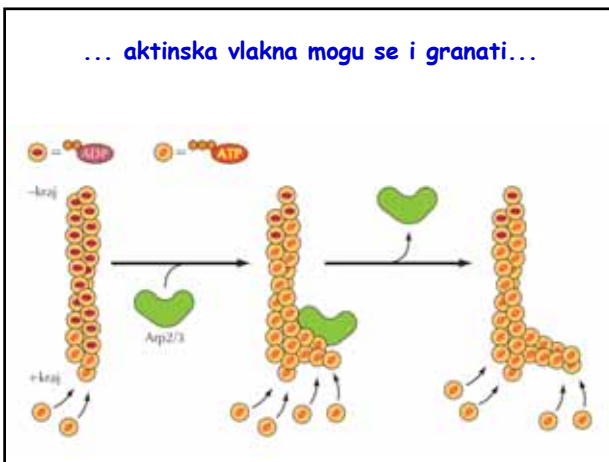
Aktinska vlakna nastaju polimerizacijom globularnih monomera G aktina: nastaje polarizirani, vlaknasti F aktin

Slika 11-2. Zbiranje i struktura aktinskih vlakana.
 (A) Monomeri aktina (G-aktin) polimeriziraju u stvarajući vlaknasti aktin (F-aktin). (B) Vlakno je stvaranje dimerne i tetramerne, koji dalje raste dodatnim monomerima na obje strane. (C) Struktura monomernog aktina. (D) Struktura vlakna F-aktina. (E) Konformacijske promjene pri stvaranju vlakna. (F) Sinteza i degradacija u citosolu. (G) Sinteza i degradacija u citosolu.

Evucija mikrofilamenata:

- MreB je prokariotski predak aktina nađen u štapićastih bakterija
 - bakterije nemaju ni organele ni citoskelet
- Kvasci imaju samo jedan gen za aktin koji je u 90% slijeda identičan sa genima sisavaca
- Sisavci imaju porodicu od 6 aktinskih gena od kojih se 4 ekspimiraju u mišićnim stanicama, a 2 u nemišićnim stanicama





Od aktinskih vlakana nastaju snopovi i mreže.

- paralelni snopovi gustih vlakana poravnatih **fimbrinom** podupiru stanične nastavke (filopodije, mikrovili)
- razmaknutiji kontraktilni snopovi imaju vlakna koja se udružuju pomoću dimera **alfa-aktinina** i omogućuju kontrakcije nakon vezanja miozina
- mreže od dugih savitljivih vlakana koje ukriženima drži **filamin** podupiru stanične membrane i čine stanično koru

ABD = domena koja veže aktin

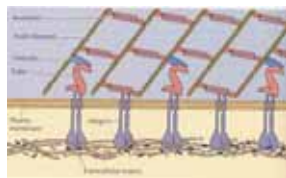
Eritrociti su dobar model za izučavanje funkcije aktina u održavanju stanične kore jer nemaju drugih vrsta vlakana citoskeleta



Spektrin pripada kalponinskoj porodici proteina koji vežu aktin (Ca^{2+}) kao i fimbrin, α -aktinin, ne-eritroidni spektrin-fodrin i distrofin koji rade povezuju aktin sa transmembranskim proteinima u drugim vrstama stanica.

Mreža spektrina i aktina usidrena je uz membranu pomoću ankirina koji se veže na transmembranski vrpca 3 protein i pomoću proteina 4.1 koji je vezan na transmembranski glikoforin.

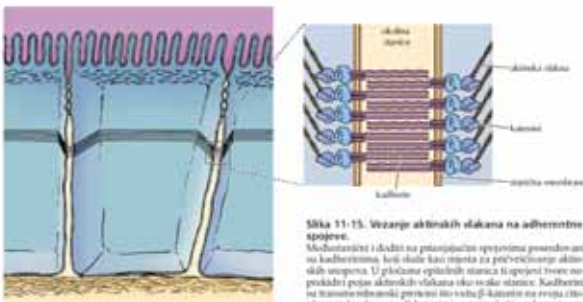
Aktin sudjeluje u nastanku međustaničnih spojeva



fibroblast

Transmembranski protein integrin na mjestima žarišnih adhezija usidruje mrežu tlačnih vlakana aktina vezanjem proteina koji usnopljuje aktin: α -aktinina.

Aktinski pojas u epitelnim stanicama usidren je na membrani transmembranskim kadherinima i pridruženim im kateninima na mjestu prijanjajućih spojeva



Slika 11-15. Vezanje aktinskih vlakana na adhezivne spojeve. Mehanizmi i detalji na prijanjajućim spojevima povezivani su kadherinima, koji služe kao mjesto za pričvršćivanje aktinskih snopova. U prijanjajućim epitelijalnim stanicama ti spojevi tvore nepropuski pojas aktinskih vlakana oko svake stanice. Kadherini su transmembranski proteini čiji su vidljivi β -katenini na vrhu citoplazmatične obojnice. β -katenin je u interakciji s α -kateninima, koji pak služi kao vezno za aktinska vlakna.

Od stanične kore pružaju se paralelni snopovi vlakana koji podržavaju različita izbočenja stanične površine



pseudopodiji tijekom fagocitoze

pseudopodiji amebe

lamelopodija (L) i filopodija (strelica) fibroblasta u kulturi

Interakcija aktina i motornog proteina miozina omogućava kontrakciju mišićnih vlakana

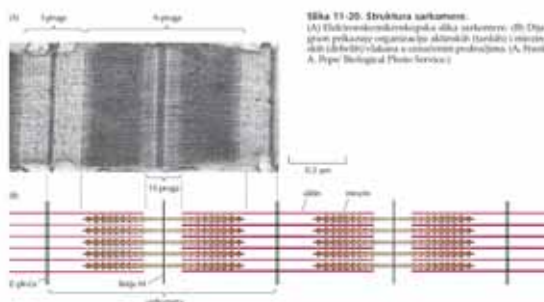


Ispruganost skeletnih mišića odgovora unutrašnjoj molekularnoj građi!

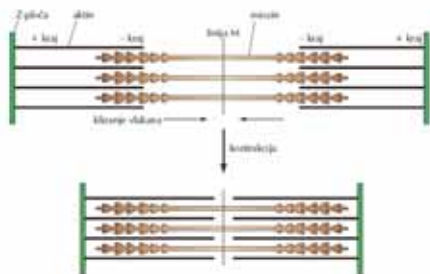


Mišićna vlakna nastaju stapanjem mišićnih stanica u sincicij. Najveći dio citoplazme zauzimaju miofibrile: snopovi aktina i miozina.

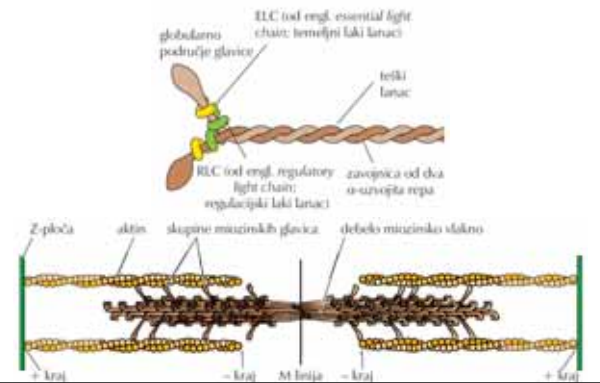
Sarkomere su snopovi aktinskih i miozinskih vlakana međusobno odvojeni Z-pločom u kojima se izotropna (I-pruge) izmjenjuju sa anizotropnim (A-prugama) područjima



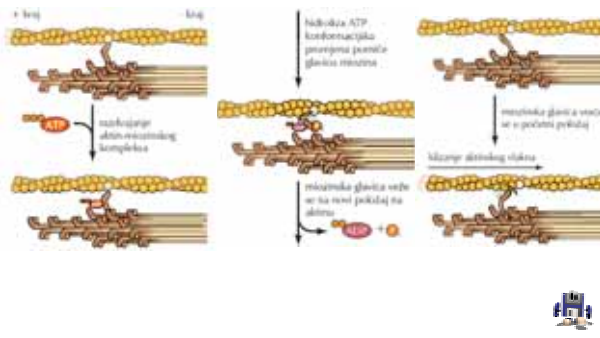
Za vrijeme kontrakcije miozinska vlakna klize po aktinu i skraćuju sarkomeru na račun zone H i I-pruge.



Debela miozinska vlakna nastaju združivanjem par stotina heksamera miozina II



Mehanizam mišićne kontrakcije



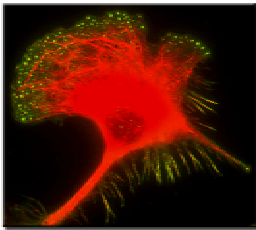
Epidermolysis bullosa

mutacija u genu za keratin (autosomska dominantna nasljedna bolest)



Na najmanji mehanički stres odvajaju se mjehuri kože

Vimentini

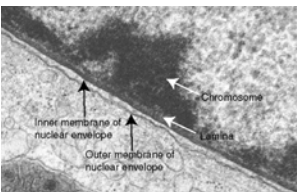


Fibroblasti - održavanje oblika stanice čvrsto vezan na mikrotubule

Neurofilamenti

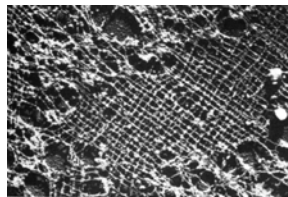


- protežu se duž aksona
- zajedno s mikrotubulima čine citoskelet živčane stanice
- mikrotubuli uzdužno, IF popreko - određuju debljinu aksona i brzinu prijenosa impulsa

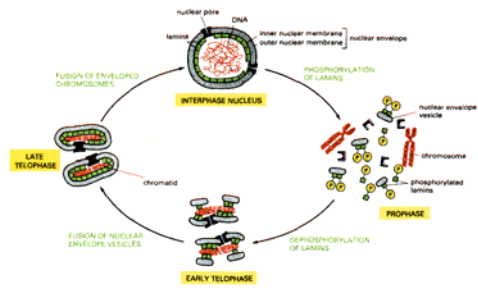


Lamini

tvore jezgrinu laminu na unutarnjoj strani jezgrine ovojnice



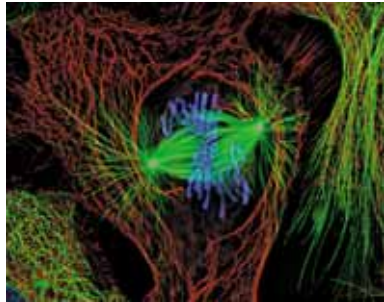
Lamini su važni tijekom mitoze



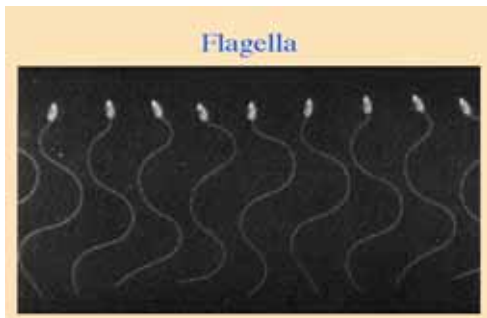
Fosforilacija lamina - signal za razgradnju jezgrine ovojnice

Mikrotubuli

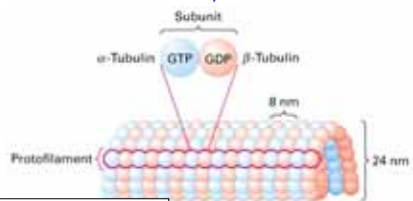
- pokretanje kromosoma tijekom diobe (izgrađuju diobeno vreteno)
- izgrađuju centriole
- sudjeluju u pokretanju organela
- sudjeluju u održavanju oblika stanice



- izgrađuju bičeve i trepetljike i omogućuju njihovo pokretanje



Mikrotubuli – polarne strukture izgrađene od globularnog tubulina = heterodimer α i β tubulina (kodiraju ih male porodice srodnih gena), koji za razliku od aktina veže GTP, a ne ATP.



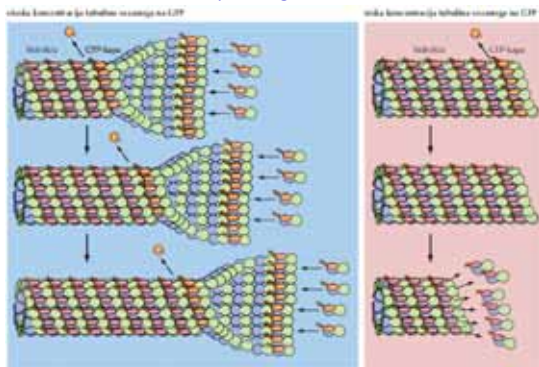
+ kraj
(završava α -tubulinom)
brzo rastući kraj

- kraj
(završava β -tubulinom)
spontano gubi podjedinice

Jedno vlakno mikrotubula
izgrađuje 13
protofilamenata koji
okružuju centralnu
šupljinu.



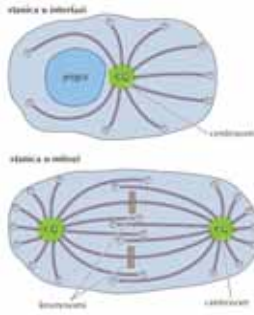
Mikrotubuli pokazuju fenomen 'hoda u mjestu' i dinamičke nestabilnosti (polimerizacija i depolimerizacija ovisna o količini raspoloživog GTP-tubulina)



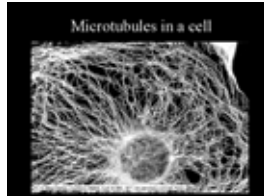
Poluživot mikrotubula je par minuta i može se modificirati djelovanjem nekih reagensija

- **Kolhicin i kolcemid** – inhibiraju polimerizaciju i zaustavljaju mitozu (koriste se u citogenetičkim analizama za zaustavljanje stanica u metafazi mitoze)
- **Vinkristin i vinblastin** su manje toksični od kolhicina i kolcemida pa se koriste u terapiji raka
- **Taksol** – stabilizira mikrotubule i koristi se u terapiji raka

Minus krajevi mikrotubula u interfaznoj stanici uloženi su u matriks centrosoma (središte mikrotubularnog ustrojavanja)

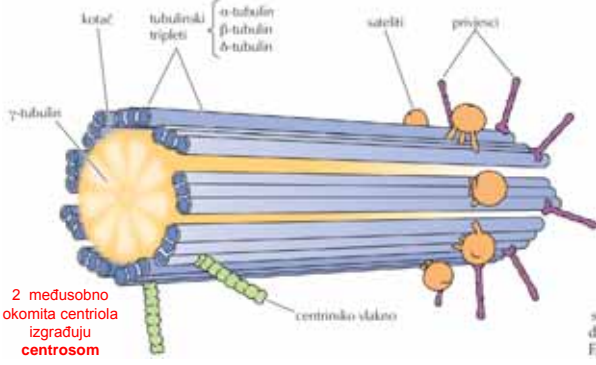


- centrosom je u interfaznoj stanici smješten uz jezgro
- jezgro združivanja mikrotubula u centrosomu tvori γ -tubulin
- stanice koje se više ne dijele (neuroni) otpuštaju mikrotubule iz centrosoma

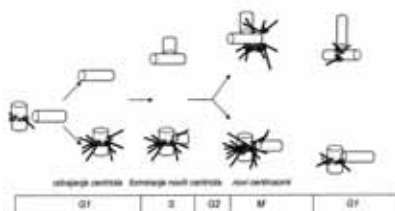


Plus krajevi su slobodni i rastu.

Centrioli su izgrađeni od tubulinskih tripleta ($\alpha\beta\delta$), γ -tubulin združuje cjevčice tripleta, a centrinska vlakna povezuju dva centriola



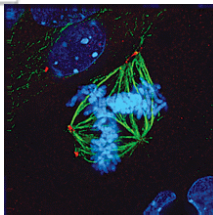
Udvajanje centrosoma - prije diobe stanice

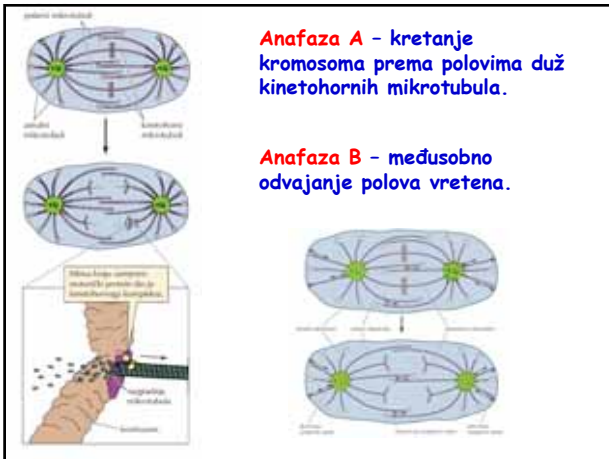


Važno pravilno udvajanje centrosoma

Stanica raka - 4 centrosoma (nepravilna mitoza)

aneuploidija





Proteini povezani s mikrotubulima (MAP) modificiraju njihovo dinamičko ponašanje

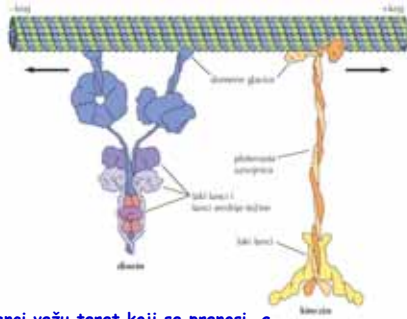
- **stratmin**
 - potiče razgradnju mikrotubula
- **proteini tragači plus kraja**
 - usmjeravaju plus kraj
- **tau**
 - karakterističan za Alzheimerovu bolest, uvijek u aksonima
- **MAP2**
 - karakterističan za piramidne neurone, uvijek u dendritima neurona

Unutarstanični mikrotubularni transport

Mikrotubuli tvore mrežu u citoplazmi

Transport vezikula i organela

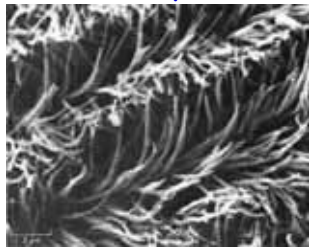
Kretanje duž mikrotubula omogućavaju motorički proteini iz porodice dineina (prema minus kraju) i kinezina (prema plus kraju)



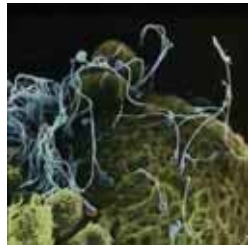
Laki lanci vežu teret koji se prenosi, a teški hidroliziraju ATP i vrše pokretanje.



Temeljna struktura trepetljike i bičeva je aksonema sastavljena od mikrotubula i njima pridruženih proteina



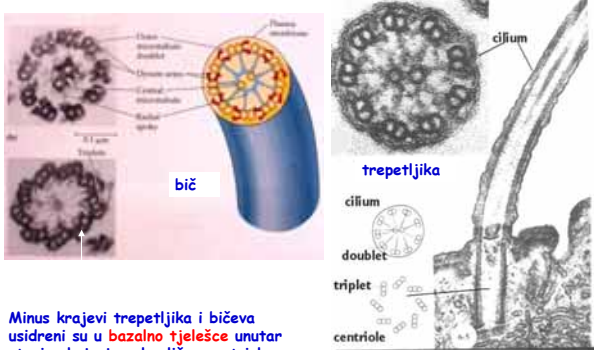
epitelne stanice respiratornih puteva, jajovod, stanice kože



spermiji

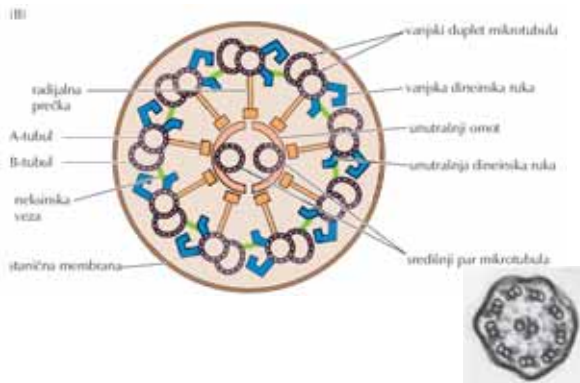


Treptljike i bičevi sastoje se od 9 dvostrukih cijevčica + 2 u sredini

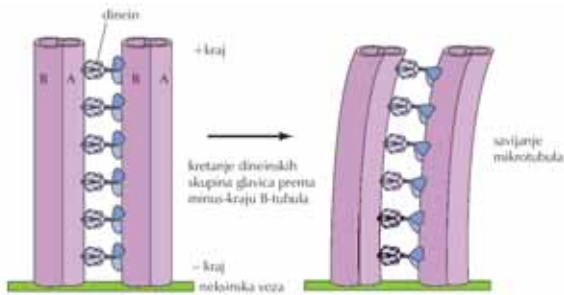


Minus krajevi treptljika i bičeva usidreni su u bazalno tjelešće unutar stanice koje je vrlo slično centriolu

Struktura aksoneme trepetljiki i bičeva



Kretanje dineinskih glavica prema minus kraju uzrokuje savijanje bičeva



Muškarci sa nefunkcionalnim dineinom imaju nepokretne spermije (neplodnost) i trepetljike respiratornog trakta (česti respiratorni infekti)
