

ZELLBIOLOGIE

PLASMAMEMBRAN

- Permeabilitätsbarriere für die meisten Moleküle durch spezielle Anordnung der Lipide im Lipidbilayer
- Abgabe von Sekretionsprodukten via Exozytose
- Aufnahme von Nährstoffen über Transportsysteme und Endozytose
- Signalübertragung von chem. oder el. Signalen aus dem Extrazellulären Raum ins Zellinnere über spezifische Rezeptoren (Proteine)
- Vermittlung von Kontakten zu anderen Zellen und zur extrazellulären Matrix durch spezielle Proteine

MEMBRANEN

- Lipidbilayer, aus zwei verschiedenen Monolayer, mit negativ geladenen Phosphatidylserin Lipiden im inneren Layer. Bricht die Assymetrie zusammen, bei toten Zellen, so erkennen Makrophagen die falsch lokalisierten Phosphatidylserine und phagozytieren die Zelle.
- Relativ beweglich (fluid mosaic model), Einschränkung durch Interaktion mit dem Zytoskelett (z.B. $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) oder mit der extrazellulären Matrix (z.B. Integrine)

LIPIDE

- Amphipathische Eigenschaften führen zur Bildung des Lipidbilayers oder einer Micelle in wässriger Umgebung
- hydrophile Kopfgruppe, hydrophober Schwanz aus mind. einer ungesättigten Fettsäure (Membranfluidität)
- Inositol-Phospholipide spielen eine wesentliche Rolle als second messengers in der Signalübertragung von verschiedenen Hormonen
- Sphingolipide ziehen sich gegenseitig an und bilden mit Cholesterinmolekülen Mikrodomänen, genannt Lipid Rafts, die mit GPI (Glykosylphosphatidylinositol) verankerten Proteinen assoziieren. Zellen mit Cholesterinmangel werden fragil. Lipid Rafts spielen eine wichtige Rolle im Transport von GPI-verankerten Proteinen vom Golgi an die Plasmamembran.
- Glykolipide kommen nur im äusseren Monolayer vor, sie assoziieren mit Lipid Rafts.

MEMBRANPROTEINE

- integrale Membranproteine; die meisten besitzen eine oder mehrere Transmembran α -Helizes aus etwa 20 hydrophoben Aminosäuren; andere sind im äusseren Monolayer über GPI (Glykosylphosphatidylinositol) verankert; wieder andere besitzen rolled-up β -sheets, auch β -barrel genannt
- GPI-verankerte Proteine werden im ER als Transmembranproteine synthetisiert, dann wird die Membrandomäne abgespaltet und das Protein an GPI gekoppelt.
- periphere Membranproteine; binden indirekt an Transmembranproteine und lassen sich daher meist mit hoher Salzkonz. oder bei pH 11 von der Membran lösen

PROTEINSORTIERUNG

- **Zytosol Weg: Synthese an Polyribosomen**
 - kein Signal = Zytosol
 - Signal = Zellkern, Peroxisomen, Mitochondrien
- **ER Weg: ER-, sekretorische-, Golgi-, lysosomale-, Plasmamembran Proteine**
 - besitzen ein N-terminales ER Signalpeptid, welches an den SRP (signal recognition particle) bindet. Dieser bindet seinerseits an den SRP Rezeptor in der ER Membran

KERNPOREN

- über 50 Nukleoporine bilden einen oktalsymmetrischen Kernporenkomplex, der sich erweitern kann
- wasserlösliche Proteine unter 6nm können frei diffundieren
- Importsequenz irgendwo in der Polypeptidkette, 4-6 aa lang, reich an Lysin, Arginin und Prolin
- die Energie für den Kerntransport wird von dem GTP bindenden Prot. Ran geliefert

IMPORT IN MITOCHONDRIEN

- Import durch Kontaktstelle der mitochondrialen Membranen in ungefaltetem Zustand
- 15-20 aa lange N-terminale Importsequenz (Matrixsequenz), wird in der Matrix proteolytisch abgespalten
- Matrixsequenz und Signal zur Verankerung in der inneren Membran (Proteine der inneren Membran), bei Proteinen des perimitochondrialen Spaltes (intramembranären Raumes) wird der Membrananker nachträglich durch Proteasen entfernt
- Matrixsequenz und Stop Signal für äussere Membran (Proteine der äusseren Membran)

PEROXISOME

- Entfernen von Wasserstoffatomen von organischem Substraten durch Verwendung von Molekularem Sauerstoff: $\text{RH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$
- Catalase verwendet Peroxid um organische Substrate wie Alkohol zu oxidieren (entgiften):
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{RH}_2 \rightarrow \text{R} + 2\text{H}_2\text{O}$ oder Abbau überschüssigen Peroxides: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
- eine der Hauptfunktionen der oxidativen Reaktionen in Peroxisomen ist der Abbau von Fettsäuren, wobei Acetyl-Coenzym A entsteht; wird im Zytosol für biosynthetische Reaktionen verwendet
- katalysieren den ersten Schritt in der Synthese von spezifischen Phospholipiden des Myelins
- Peroxisomenproteine besitzen eine 3 aa lange C-terminale Transportsequenz; Synthese an Polyribosomen im Zytosol

GOLGI

- Stapel aus 4 bis 20 Zisternen, meist nur einen pro Zelle, speziell gut ausgebildet bei sekretorischen Zellen (z.B. Darmepithelzellen, die einen aus Glykoproteinen bestehenden Schleim sezernieren)
- Cis-Zisterne: tubuläres Netzwerk
- Mittlere-Zisternen: definiert über Markerenzyme wie GlcNAc-Transferase (N-acetyl-glucosaminyl-transferase); nach dem Anhängen eines GlcNAc sind Glykoproteine Endo H resistent (Endoglykosidase H)
- Trans-Zisternen sind durch das Markerenzym Galaktosyltransferase definiert
- TGN (trans-golgi-network); Austrittsstelle für Proteine die den Golgi durchlaufen haben; Markerenzyme sind TGN-38 und Sialyltransferase

- Funktion des Golgi

- Sortieren von lysosomalen- und sekretorischen Proteinen die sich auf dem exozytotischen Weg befinden
- Modifikation von Proteinen: Glykosylierung; proteolytische Spaltung von Prohormonen (z.B. Proinsulin zu Insulin oder Spaltung von pro-opiomelanocortin in verschiedene Endorphine im Hirn) und Proenzymen; Sulfatierung; Phosphorylierung (wichtig für den Transport lysosomaler Enzyme, z.B. M6P)
- Lipidsynthese von z.B. Sphingomyelinen oder Glykolipiden aus Vorstufen die im ER synthetisiert werden

PROTEINGLYKOSYLIERUNG

- Zuckerseitenketten verleihen den Proteinen Stabilität; und sind notwendig, damit Lymphozyten durch Blutgefässwände durchtreten können
- N-Glykosylierung beginnt im ER (siehe weiter unten)
- O-Glykosylierung findet im Cis-Golgi statt, an Serin, Threonin oder bestimmten Zucker; besonders stark bei Schleimproteinen des Magen/Darmtraktes, als Schutz vor Verdauung

ENDOPLASMATISCHES RETIKULUM (ER)

- glattes ER ist meist spärlich vorhanden, ausser in Leberzellen, Steroidhormon-produzierenden Zellen
- sarkoplasmatisches Retikulum; spezialisiertes, Ca^{2+} speicherndes glattes ER in Muskelzellen
- ER Weg der Proteinsortierung; Transport mittels Vesikel an Golgi, Plasmamembran, Lysosomen

- Hauptaufgaben

- Proteinsynthese (raues ER)
- N-Glykosylierung von Proteinen
- Qualitätskontrolle neusynthetisierter sekretorischer Proteine
- Lipidsynthese
- Kalziumdepot (sarkoplasmatisches Retikulum)
- Entgiftung (Vor allem in der Leber durch die Cytochrom P450-Proteinfamilie des glatten ER)

- Import von Proteinen ins ER

- mRNA bindet an freie Ribosomenuntereinheiten im Zytosol
- N-terminales ER Signalpeptid wird gleich nach seiner Synthese von dem Ribonucleokomplex SRP (aus 6 Proteinen und einem kurzen RNA-Molekül) gebunden. Dies stoppt die Proteinsynthese vorübergehend
- mRNA-Ribosomen-SRP Komplex bindet an SRP Rezeptor (docking protein) der sich in der ER Membran befindet. Die Proteinsynthese wird nun wieder aufgenommen, wobei das Protein durch die hydrophile Translokationspore geschleust wird.
- sobald das Signalpeptid auf der luminalen Seite angelangt ist, wird es meist durch den Enzymkomplex Signalpeptidase abgespalten
- sekretorische Proteine treten ganz durch die ER Membran durch
- Membranproteine werden dank einer oder mehreren hydrophoben Transmembrandomainen (siehe integrale Membranprot.) in der Membran verankert
- Ribosomen dissoziieren nach Vollendung der Translokation wieder ins Cytosol
- Die Proteine müssen (im ER) ihre richtige Tertiärstruktur einnehmen: Disulfidbrücken zwischen Cysteinen (katalysiert durch das Enzym PDI = Proteindisulfidisomerase); Chaperone (vor allem BiP = immunoglobulin binding protein, ein spezielles hsp70 welches nur im ER wirkt) binden an hydrophobe Bereiche des noch ungefalteten Proteins, um eine korrekte Faltung zu sichern; teilweise findet auch die Oligomerisierung (Quartärstruktur) schon im ER statt
- falsch gefaltete, lösliche und membrangebundene, Proteine werden durch die Translokationspore wieder ausgeschleust und im Zytosol durch den Proteasekomplex Proteasom abgebaut

- Proteinglykosylierung (N-Glykosylierung, nur Beginn im ER)

- kovalente Bindung von Zuckern (Glykoproteine); bei den meisten PM-, Golgi, sekretorischen- und fast allen lysosomalen Proteinen
- an bestimmten Asparaginen: Asn-X-Ser oder Asn-X-Thr mit $X \neq$ Prolin = imino acid, die Seitenkette bindet an das α -C Atom und an das N; Thr = Threonin
- Oligosaccharyltransferase überträgt ein „Zuckerbaum“ aus 14 Zuckern von einem Dolichol-Lipid
- beim trimmen der Glukosen im ER (Qualitätskontrolle) spielen die Glukose-bindenden Lektine Calreticulin und Calnexin sowie das Enzym Glukosyltransferase eine wichtige Rolle
- wenn das Protein richtig gefaltet ist, wird es von der Glukosyltransferase nicht mehr erkannt und verlässt das ER; gewisse Glykoproteine benötigen jedoch für einen effizienten Austritt ein weiteres Lektin, das an Mannose bindende ERGIC-53

- Retention von ER Proteinen

- lösliche ER Prot. wie BiP oder PDI haben das C-terminale Tetrapeptidmotiv KDEL (Lys-Asp (aspartic acid)-Glu (glutamic acid)-Leu); für die Retention ist der im Cis-Golgi lokalisierte KDEL Rezeptor verantwortlich
- ER Membranproteine (z.B. docking proteins wie SRP Rezeptoren) besitzen ein C-terminales di-Lys Signal, welches sich im Cytosol befindet; -X-Lys-Lys-X-X-COOH oder -Lys-X-Lys-X-X-COOH kann als eigentliches Retentionssignal oder als Recyclingssignal dienen, wobei das Protein im Cis-Golgi von COP I erkannt wird und über deren Vesikel wieder ins ER gelangt

EXOZYTOSE

- **vesikulärer Transport** (Namen der bei COP I Vesikel beteiligten Prot.; Rücktransport vom Golgi ins ER)
 - Sprossung; unterstützt auf der cytoplasmatischen Seite durch Coatomer-Moleküle (bilden einen Coatomer) welche durch das GTP-bindende Protein ARF (ADP ribosylation factor) gebunden werden, es entstehen COP I Vesikel; der Coat fällt direkt nach der Sprossung wieder ab
 - Andocken ans Zielorganell; dazu dienen komplementären Membranproteine, die v-SNAREs und t-SNAREs, sowie für die Spezifität die Rab Proteine (kleine GTP bindende Proteine, GTPasen)
 - Fusion; Membranen müssen näher als 1,5nm sein, dies wird durch die Fusionsprot. (SNAREs) sowie (NSF = trennt v-SNARE – t-SNARE Komplexe, SNAP, ATP, GTP, CoA) erreicht
- An den transitional elements des rauhen ER sprossen COP II Vesikel (*nicht* verwandt mit COP I Vesikel), in die sekretorische Proteine verpackt werden; gemäss Maturationshypothese fusionieren die Vesikel dann zum tubulovesikulären ERGIC (die Hypothese der stabilen Membrankompartimente postuliert, dass COP II Vesikel mit dem vorhandenen ERGIC fusionieren)
- **Proteinsortierung im TGN**
 - konstitutive (nicht regulierte) Sekretion; in allen Zellen, durch Sprossung von Vesikeln die dann mit der Plasmamembran fusionieren
 - regulierte Sekretion; es werden Sekretgranula gebildet, welche erst nach einem (z.B. hormonellen) Stimulus mit der PM fusionieren; *nicht* in allen Zellen
 - via Endosomen zu den Lysosomen (lysosomaler Weg)

LYSOSOMEN

- in Pflanzen übernehmen Vakuolen dieselben Funktionen, spielen aber zudem eine wichtige Rolle als Speicherorganellen von Nährstoffen und Wasser (Turgor)
- pH = 5; daher sind die Membranproteine als Schutz stark Glykosyliert
- **Hauptaufgabe: Proteinverdauung**
 - Proteine gelangen durch den Endozytose Weg, durch Autophagie (Verdauung von Mitochondrien oder Teilen des ER in Leberzellen) oder durch Phagozytose (in spezialisierten Zellen) in die Lysosomen
- Die zur Synthese von Lysosomen notwendigen Membranprot. und löslichen lysosomalen Enzyme werden im TGN in Vesikel verpackt, die mit Endosomen fusionieren
- im ER synthetisierte lysosomale Enzyme (*nicht* Membranprot.) erhalten im Cis-Golgi ein Mannose-6-Phosphat (M6P) Signal durch die Enzyme Phosphotransferase (fehlt bei Mucopolidose II = I-Cell Disease, daher können die Prot. von M6P Rezeptoren nicht erkannt werden und fehlen so in den Lysosomen, wodurch entsprechende Makromolekül-Substrate angereichert werden) und Phosphodiesterase. Die Proteine werden dann im TGN von M6P Rezeptoren erkannt und in clathrin coated vesicles verpackt, wobei die M6P Rezeptoren auf der luminalen Seite das Protein binden und auf der cytosolischen von den Adaptinen der sich bildenden Clathrin-Hülle gebunden werden. Die Clathrin-Hülle wird nach der Vesikelbildung wieder abgeworfen.
- nach Verschmelzen mit einem späten Endosom (wird nun ein Lysosom) werden die freien M6P Rezeptoren recycelt

POLARISIERTE ZELLEN

- die meisten Zellen in unserem Körper sind polarisiert und haben 2 strukturell und funktionell unterschiedliche Plasmamembrandomainen die durch tight junctions getrennt sind; z.B. polarisierte Epithelzellen oder Endothelzellen (kleiden Blutgefässe); mit einer apikalen und einer basolateralen Membran
- apikale Membran: Schutz, Kontakt mit Umgebung; Na⁺-abh. Glukosetransporter in Dünndarm und Niere
- basolaterale Membran: entspricht PM *nicht* polarisierter Zellen; Endozytose; Na⁺-K⁺-ATPase, Na-unabh. Glukosetransporter
- apikale PM Proteine gelangen entweder direkt (z.B. Nierenepithelzellen) an ihr Zielort oder via basolaterale Transportvesikel in die basolaterale Membran und anschliessend via Transzytose in die apikale Zelloberfläche (z.B. Hepatozyten)
- basolaterale Proteine werden fast immer direkt transportiert

TRANSZYTOSE

- z.B. von sekretorischem Immunglobulin A (sIgA); wirkt in Körperflüssigkeiten wie Milch, Galle, Tränen und Darmsekret als Infektionsschutz
- sIgA wird von speziellen Lymphozyten sezerniert, dann von dem im ER synthetisierten Polyimmunglobulin Rezeptor von der Basolateralmembran der Epithelzelle in die apikale Membran transzytiert, wo ein Teil des Rezeptores proteolytisch abgespalten wird; der Rezeptor wird deshalb *nicht* recykliert
- Transzytose von mütterlichem IgG bei Ratten und Mäusen (unmittelbar nach der Geburt) von apikal nach basolateral (ungewöhnliche Richtung!); der unidirektionale Transport ist durch einen pH-sensitiven Rezeptor gesichert; bei Menschen geschieht dieser IgG Transport durch die durchlässige Plazenta, vor der Geburt

ENDOZYTOSE

- Pinozytose: max 150nm
- Phagozytose: max 250nm, Viren, Bakterien, alte Erythrozyten
- clathrin-abhängige, clathrin-unabhängige, caveolin-abhängige Endozytose
- man unterscheidet fluid phase endocytosis und rezeptorabhängige Endozytose (etwa 1000 mal schneller) bei welcher Liganden über Rezeptoren (z.B. Cholesterin: LDL Rezeptor in Clathrin-abh. Vesikeln; HDL Rezeptor in Caveolin-abh. Vesikeln) an die Membran gebunden werden
- als Endozytosesignale dienen 2 oder 4 aa in der zytosolischen Domäne der Rezeptoren, die oft ein kritisches Tyrosin oder ein Doppel-Leucin enthalten: NPXY oder YXXΦ oder LL oder LI (X = fast jede aa; Φ = hydrophobe aa; N = Asparagin; P = Prolin; Y = Tyrosin; L = Leucin; I = Isoleucin)
- Rezeptoren werden entweder an die Oberfläche recykliert (LDL Rezeptor, Transferin Rezeptor) oder in Lysosomen abgebaut (EGF Rezeptor = epidermal growth factor receptor, Insulinrezeptor)
- Caveolae (Einstülpungen der PM, durch Caveolin verursacht) finden sich vor allem in Fettzellen, Fibroblasten (Bindegewebszellen), Muskelzellen, Endothelzellen; Caveolae ermöglichen einen direkten Transport von der PM ins ER, ohne Beteiligung von Endosomen und Golgi
- **clathrin-abhängige Endozytose**
 - Einstülpung der coated pits, die sich zu coated vesicles abschnüren. Clathrin bildet dabei die Hülle und Adaptine binden das Clathrin an die Zellmembran (an die cytosolische Domäne der Rezeptoren, wenn vorhanden). Der Adaptorkomplex bildet sich aus Adaptintetrameren (unterschiedlich je nach Herkunft); Plasmamembran-assoziierte Adaptine bilden AP2 Komplexe, Golgi-assoziierte Adaptine bilden AP1 Komplexe
 - abfallen der Clathrinhülle (nach wenigen s) und Fusion mit frühen Endosomen (nach 5 min)
 - das Material gelangt danach via späte Endosomen in die Lysosomen (30-60 min nach Start)
 - recyclierung der Membranen

MIKROFILAMENTE ODER ACTINFILAMENTE

- Zellform, Zellwanderung und Zellkontraktion
- 6nm; lineare Bündel (Vernetzung der parallelen Filamente durch kurze Proteine, z.B. Mikrovilli der Epithelzellen im Darm und Niere), Netzwerke (Kreuzvernetzung durch lange Prot. wie Fodrin); flexibel
- treadmilling
- coiled-coil aus 2 α -Helizes, ihrerseits aus (G-Actin = globulärem Actin) Actinmonomeren aufgebaut; zur Polymerisierung braucht es ATP, Ca^{2+} , Mg^{2+} ; ATP-Aktin kann polymerisieren, ADP-Aktin dissoziiert hingegen von Mikrofilamenten
- **Kontrolle der Actinpolymerisierung**
 - Thymosin bindet G-Actin, antagonistisch dazu wirkt Profilin, welches die Polymerisierung unterstützt (wichtige Funktion z.B. bei Blutgerinnung)
 - Proteine die am plus Ende eine Kappe bilden verhindern weitere Polymerisierung
 - Aktinfilamente durchtrennende Proteine wie Gelsolin bauen Mikrofilamente ab
- motorische Funktionen durch Polymerisierung von Aktinmolekülen oder durch Interaktion mit Motorproteinen (z.B. ATP-abh. Myosin)
- wenn Troponin Ca^{2+} , das durch einen Nervenstimulus aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ausgeschüttet wird, bindet, so macht es eine Konformationsänderung durch und zieht Tropomyosin tiefer zwischen die beiden Actinstränge, so dass die Myosinbindungsstelle frei wird
- innert 30ms wird Ca^{2+} durch eine Ca^{2+} -ATPase wieder ins sarkoplasmatische Retikulum zurückgepumpt
- Integrine (z.B. Fibronectin Rezeptor): Membranproteine welche Mikrofilamente in der PM, z.B. durch fokale Kontakte, verankern und auch extrazelluläre Matrixproteine auf der Membranaussenseite binden; dies trägt zur Formstabilität bei

MIKROTUBULI

- Zellform; intrazellulärer Organelltransport (Mitochondrien, Lysosomen, Sekretgranula), Zilien und Flagella (9 + 2 Anordnung; ATP hydrolysierendes Dynein wirkt als Motorprotein), Mitosespindel
- 25nm Hohlzylinder (relativ steif) aus 13 Protofilamente aufgebaut aus globulären $\alpha\beta$ -Tubulin Heterodimeren; durch die charakteristische Anordnung entsteht eine Polarität mit dem plus Ende (höhere Neuanlagerungsrate) auf der β -Tubulin Seite
- dynamische Instabilität, sichert die Zelldynamik; Halbwertszeit eines Mikrotubuli liegt unter 10min, während Mitose 15s; GTP-Tubulin Kappen oder Bindung an Kinetochore (Proteinkomplexe am Zentromer) wirkt stabilisierend
- das minus Ende ist meistens an ein MTOC (microtubule organizing center), auch Centrosom genannt, gebunden; bei Cilie oder Flagellen an den Basalkörper; das Centrosom besteht aus 2 in eine Protein Matrix eingebetten, rechtwinklig zueinander stehenden Centriolen aus je 9 Mikrotubuli-Triplets
- **Motorproteine**
 - Kinesin; transportiert zum plus Ende (z.B. Ausbreitung des ER)
 - Dynein; transportiert zum minus Ende (z.B. Zusammenhalten des Golgi)
- **Heterodimer stabilisierende Substanzen**
 - Colchizin, ein Alkaloid der Herbstzeitlose
 - Vinblastin
 - Stathmin, wirkt in eukaryotischen Zellen um den Tubulin Pool aufrecht zu erhalten
- **Mikrotubuli destabilisierende Substanzen**
 - Catastrophin, beschleunigt in der Mitose den Abbau von Mikrotubuli
- **Mikrotubuli stabilisierende Substanzen**
 - Taxol, aus der Rinde der Eibe
 - die meisten MAPs (microtubule associated proteins; *keine* strukturelle Proteinfamilie, Strukturprot. wie MAP-2 oder MAP Tau in Neuronen; Motorproteine wie Dynein); lagern sich seitlich an Mikrotubuli an und verändern ihre Eigenschaften; helfen auch bei der nucleation von neuen Mikrotubuli

INTERMEDIÄR FILAMENTE

- Zellform, nur bei höheren, tierischen Eukaryoten, besonders in Zellen die starker mech. Belastung ausgesetzt sind, wie Epithelzellen (wo sie in Desmosomen verankert sind), Nervenfortsätzen, glatter oder quergestreifter Muskulatur
- 10nm; aus langgestreckten Tetrameren (staggered tetramer of two antiparallel coiled-coil dimers) die sehr schlecht löslich sind (daher existiert praktisch kein freier Pool); 8 Tetramere bilden ein Filament
- nuclear lamina innerhalb der inneren Kernmembran, dient der Stabilisierung des Nucleus und der Verankerung von Chromosomen

- 4 IF Klassen

- Lamine (nuclear lamina)
- Vimentin-artige Proteine (in cells of mesenchymal origin)
- Keratine (epithelial cells and their derivatives)
- neuronale IF (neurons)

- pro Zelltyp meist nur eine oder zwei IF-Klassen, deshalb lässt sich bei Tumormetastasen bestimmen in welchem Gewebetyp der Initialtumor entstand

GEWEBETYPEN

- Muskeln aus glatter oder quergestreifter Muskulatur
- Nerven
- Blut
- Lymphgewebe
- Bindegewebe (reich an extrazellulärer Matrix) aus Fibroblasten
- Epithel (in Schichten organisiert, Zellkontakte sind wichtig)

ZELLKONTAKTE

- tight junctions (Verschlusskontakte)

- vor allem in Epithelen; trennen die apikale Zellmembran von der basolateralen; in verschiedenen Epithelen unterschiedlich durchlässig für kleine Moleküle; Hauptmembranproteine für die Barrierefunktion sind Claudine und Occludin

- Verankerungskontakte

- von Aktinfilamenten
 - Zell zu Zell: Adhäsionsgürtel; ringförmige Kontaktstelle, die auch Aktinfilamente verankert; Cadherine (Calcium abhängige Proteine) als Anker-moleküle in der PM
 - Zell zu extraz. Matrix: z.B. fokale Kontakte; Verankerung über Integrine (Membranproteine, der Fibronectin Rezeptor bindet das extrazelluläre Matrixprotein Fibronectin)
- von intermediären Filamenten
 - Zell zu Zell: Desmosomen; Kontaktstellen in denen (andere) Cadherine IF verankern
 - Zell zu extraz. Matrix: Hemidesmosomen; Verankern Epithelzellen mit der Basallamina durch Integrine (Laminin Rezeptor bindet das extraz. Matrixprot. Laminin; Kollagen Rezeptor bindet Kollagen Typ IV)

- gap junctions (gap of 2-4nm)

- regulierter (z.B. hormonelle Stimuli) Austausch von Moleküle unter 1kD zwischen benachbarten Zellen; bestehen aus 6 Connexinen, welche ein Connexon bilden; 2 Connexone der benachbarten Zellen bilden dann einen interzellulär Kanal

- Plasmodesmen (nur in Pflanzenzellen)

- dienen der Zell-Zell Kommunikation für Moleküle von max 0,8kD
- tight junctions erübrigen sich, da Pflanzenzellen in starre Zellwände aus Zellulose gepackt sind

EXTRAZELLULÄRE MATRIX

- Netzwerk sezernierter Makromoleküle; Grundsubstanz in die Zellen eines Gewebes eingebettet oder auf der Zellen verankert sind
- bilden spezielle Strukturen wie Sehnen, Knorpel, Knochen
- **zusammengesetzt aus**
 - Proteine oder Glykoproteine; z.B. Kollagen, Elastin, Fibronectin, Laminin
 - Glykosaminoglykane (GAGs); hochgradig neg-geladene (binden viele Wassermoleküle), unverzweigte Zuckerketten aus repetitiven Disacchariden; Füllmaterial; z.B. Hyaluronsäure
 - Proteoglykane (Glykoproteine), Füllmaterial, Proteine mit GAG Seitenketten
- **Kollagene**
 - mengenmässiges Hauptproteine von Säugetieren (25% des Körperproteins); wobei Kollagen Typ I (Gelatine) 90% davon ausmacht
 - tragen wesentlich zur Stabilität bei; in Haut, Knorpel, Sehnen, Knochen ist Kollagen fibrillär angeordnet; in der Basallamina als Netzwerk in Verbindung mit anderen Proteinen
 - Synthese von Kollagen Typ I:
 - Wird im ER als pro- α Polypeptidkette synthetisiert. Jede 3. aa ist Glycin, eine der anderen beiden ist meist Prolin. Glycin und Prolin ermöglichen das Umeinanderwinden von Pro- α Ketten; Glycin ist immer im Zentrum, da es so klein ist (Seitenkette = H).
 - dann enzymatische Hydrolysierung gewisser Proline und Lysine in Anwesenheit von Ascorbinsäure (Hydroxyproline stabilisieren die Kollagentrimere)
 - Galaktose wird an einzelne Hydroxylysine gebunden; 3 pro- α Ketten bilden jetzt die Prokollagen Tripelhelix
 - konstitutive Sekretion
 - extrazelluläre, enzymatische Spaltung von Prokollagen zu Kollagentrimern, durch kovalente intermolekulare Bindungen zwischen Lysinen und Hydroxylysinen bilden sich Kollagenfibrillen
- **Basallamina**
 - Kollagen Typ IV; Unterbrüche in der Gly-X-Y repetitiven Tripeptidsequenz erhöhen die Flexibilität; eine C-terminale, globuläre Domäne ermöglicht die Netzwerkbildung
 - 40-120nm dicke Schicht
- **Elastin**
 - reich an hydrophoben aa, welche bei Dehnung durch Muskelkontraktion der wässrigen Umgebung exponiert werden; bei Relaxation der Muskeln geht Elastin in die energetisch günstigere Knäuelform zurück
- **Fibronectin**
 - wichtig für die Organisation der extrazellulären Matrix und für die Adhäsion der Zellen an die Matrix
 - jede Fibronectinuntereinheit des Dimers (die beiden Monomere sind am C-Terminus über 2 Disulfidbrücken verbunden) besitzt eine Bindungsstelle für Kollagen, Heparin und für den Fibronectinrezeptor (ein Integrin); die Bindungssequenz für den Fibronectinrezeptor ist Arg-Gly-Asp (RGD-Sequenz)