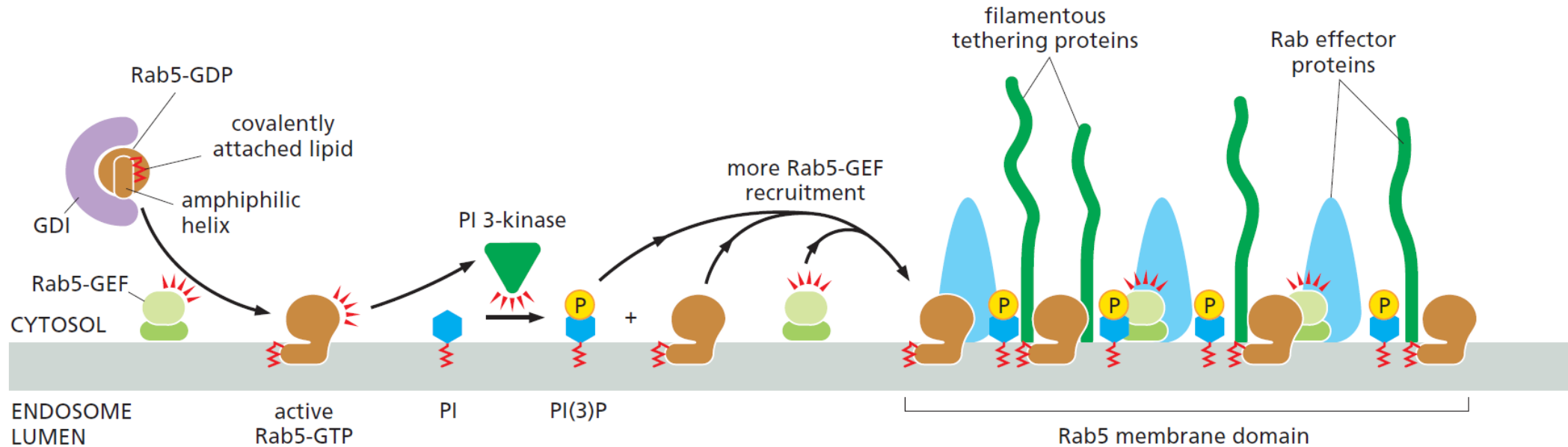


Rab Proteins Guide Transport Vesicles to Their Target Membrane



A Rab5 domain concentrates tethering proteins that catch incoming vesicles.

Its assembly on endosomal membranes begins when a Rab5-GDP/GDI complex encounters a Rab-GEF. GDI is released and Rab5-GDP is converted to Rab5-GTP.

Active Rab5-GTP becomes anchored to the membrane and recruits more Rab5-GEF to the endosome, thereby stimulating the recruitment of more Rab5 to the same site. In addition, active Rab5 activates a PI 3-kinase, which locally converts PI to PI(3)P, which in turn binds some of the Rab effectors including tethering proteins and stabilizes their local membrane attachment.

This type of positive feedback greatly amplifies the assembly process and helps to establish functionally distinct membrane domains within a continuous membrane.

مسیرهای اندوسیتوزی

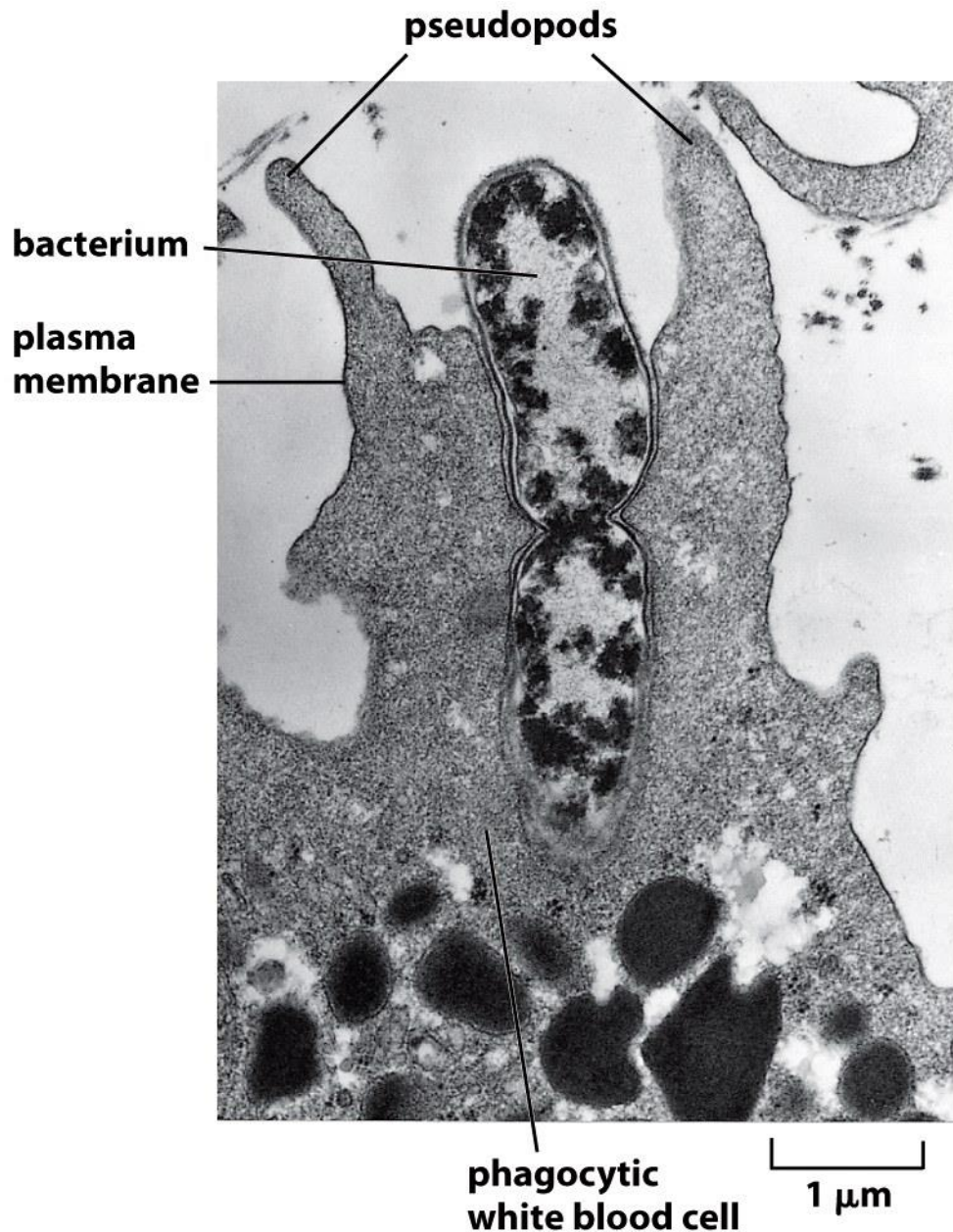
سلول‌های یوکاریوتی به‌طور مداوم مایعات و مولکول‌های ریز و درشت را توسط فرآیند اندوسیتوز جذب می‌کنند. سلول‌های تخصص‌یافته، همچنین قادر به درون‌بری (اندوسیتوز) ذرات بزرگ و حتی سایر سلول‌ها می‌باشند. ماده‌ای که قرار است بلعیده شود، توسط بخش کوچکی از غشای پلاسمایی به‌طور آرام و پیش‌رونده احاطه می‌شود. این بخش به‌سمت داخل جوانه می‌زند و سرانجام به‌صورت یک وزیکول اندوسیتوزی از غشای پلاسمایی جدا می‌شود. مواد خورده‌شده در نهایت به‌سوی لیزوزوم‌ها هدایت و در آن‌جا هضم می‌شوند. متابولیت‌هایی که در پی هضم مواد تولید می‌شوند، مستقیماً از لیزوزوم به سیتوزول منتقل می‌شوند تا مورد استفاده‌ی سلول قرار گیرند.

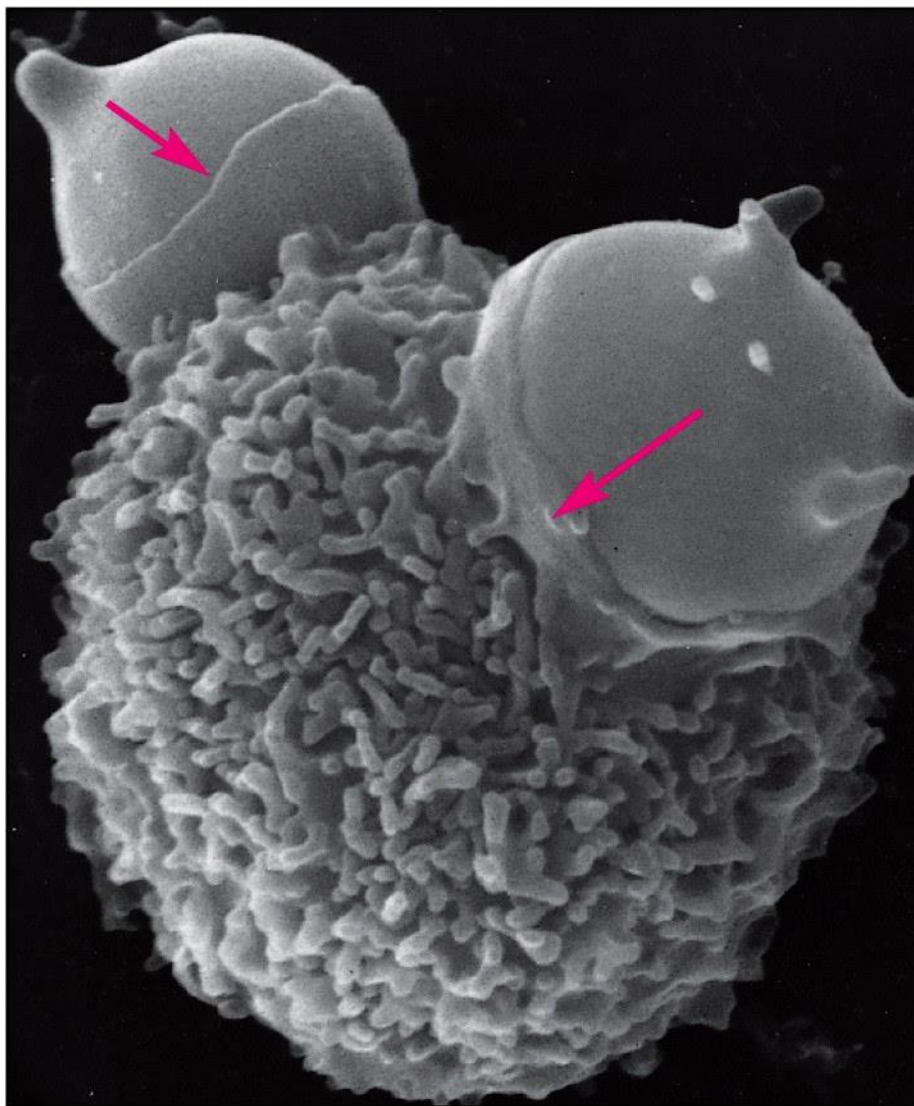
براساس اندازه‌ی وزیکول‌های اندوسیتوزی شکل‌گرفته، دو نوع اصلی اندوسیتوز قابل تشخیص است. پینوسیتوز (نوشیدن سلولی) که طی آن، مایعات و مولکول‌ها از طریق وزیکول‌های کوچک با قطر کم‌تر از 150 نانومتر خورده می‌شوند. و دوم فاگوسیتوز (خوردن سلولی) که طی آن، ذرات بزرگ نظیر میکروارگانیسم‌ها و ذرات سلولی از طریق وزیکول‌های بزرگی به‌نام فاگوزوم‌ها که بیش از 250 نانومتر قطر دارند، خورده می‌شوند. درحالی‌که تمام سلول‌های یوکاریوتی به‌طور مداوم مایع و مولکول‌ها را از طریق پینوسیتوز می‌بلعند، ذرات بزرگ، عمدتاً توسط سلول‌های فاگوسیتوزکننده‌ی تخصص‌یافته، خورده می‌شوند.

سلول‌های فاگوسیتوزکننده‌ی تخصص‌یافته، ذرات بزرگ را می‌بلعند

واضح‌ترین شکل اندوسیتوز، فاگوسیتوز است که برای اولین بار بیش از صد سال پیش مشاهده شد. در پروتوزوئن‌ها فاگوسیتوز نوعی مکانیسم تغذیه‌ای است که طی آن میکروارگانیسم‌ها ذرات بزرگی نظیر باکتری را با برداشت آنها توسط فاگوزوم‌ها می‌بلعند (فیلم ۹-۱۵). این فاگوزوم‌ها سپس با لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و ذرات غذایی در این اندامک‌ها هضم می‌شوند. تعداد کمی از سلول‌های موجودات چندسلولی قادرند که ذرات بزرگ را به‌راحتی بخورند.

فاگوسیتوز در بیشتر جانوران به‌منظور اهداف دیگری غیر از تغذیه انجام می‌شود. سلول‌های فاگوسیتوزکننده، نظیر ماکروفاژها که به فراوانی در بافت‌ها توزیع شده‌اند و بعضی از سلول‌های سفید خون، از ما در برابر عفونت‌ها دفاع می‌کنند و این کار را با بلعیدن میکروارگانیسم‌های مهاجم انجام می‌دهند. برای جذب توسط ماکروفاژ یا سلول سفید خون، در ابتدا ذرات باید به سطح سلول فاگوسیتوزکننده متصل شوند و یکی از انواع گیرنده‌های سطحی را فعال کنند. بعضی از این گیرنده‌ها، آنتی‌بادی‌ها را شناسایی می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها پروتئین‌هایی هستند که با اتصال به سطح میکروارگانیسم‌ها ما را در مقابل عفونت‌ها محافظت می‌کنند. اتصال باکتری‌های پوشیده‌شده از آنتی‌بادی به این گیرنده‌ها، سلول‌های فاگوسیتوزکننده را به ایجاد استتاله‌های ورقه‌مانندی از غشای پلاسمایی وادار می‌کند. این استتاله‌ها که پاهای کاذب نامیده می‌شوند، باکتری را احاطه می‌کنند (شکل ۳۲۸-۱۵) و پس از ادغام، در نهایت فاگوزوم را تشکیل می‌دهند. فاگوزوم با لیزوزوم ادغام و میکروب هضم می‌شود. برخی از باکتری‌های بیماری‌زا از حیل‌هایی برای گریز از این سیستم استفاده می‌کنند. به‌عنوان مثال، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که عامل بیماری سل (توبرکلوزیس) می‌باشد، می‌تواند ادغام غشایی را که عامل اتحاد فاگوزوم با لیزوزوم است، مهار کند. به‌جای





برخی از باکتری‌های بیماری‌زا از حیل‌هایی برای گریز از این سیستم استفاده می‌کنند. به‌عنوان مثال، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس که عامل بیماری سل (توبرکلوزیس) می‌باشد، می‌تواند ادغام غشایی را که عامل اتحاد فاگوزوم با لیزوزوم است، مهار کند. به‌جای تخریب شدن، ارگانسیم بلعیده‌شده زنده می‌ماند و در داخل ماکروفاژ تکثیر می‌شود. چگونگی انجام این کار توسط باکتری هنوز ناشناخته است. سلول‌های فاگوسیتوزکننده همچنین نقش مهمی در از بین بردن سلول‌های مرده و آسیب‌دیده و بقایای سلولی برعهده دارند. برای مثال، ماکروفاژها روزانه بیش از صد میلیارد سلول قرمز خونی پیر را می‌بلعند (شکل ۳۲B-۱۵).

5 μm

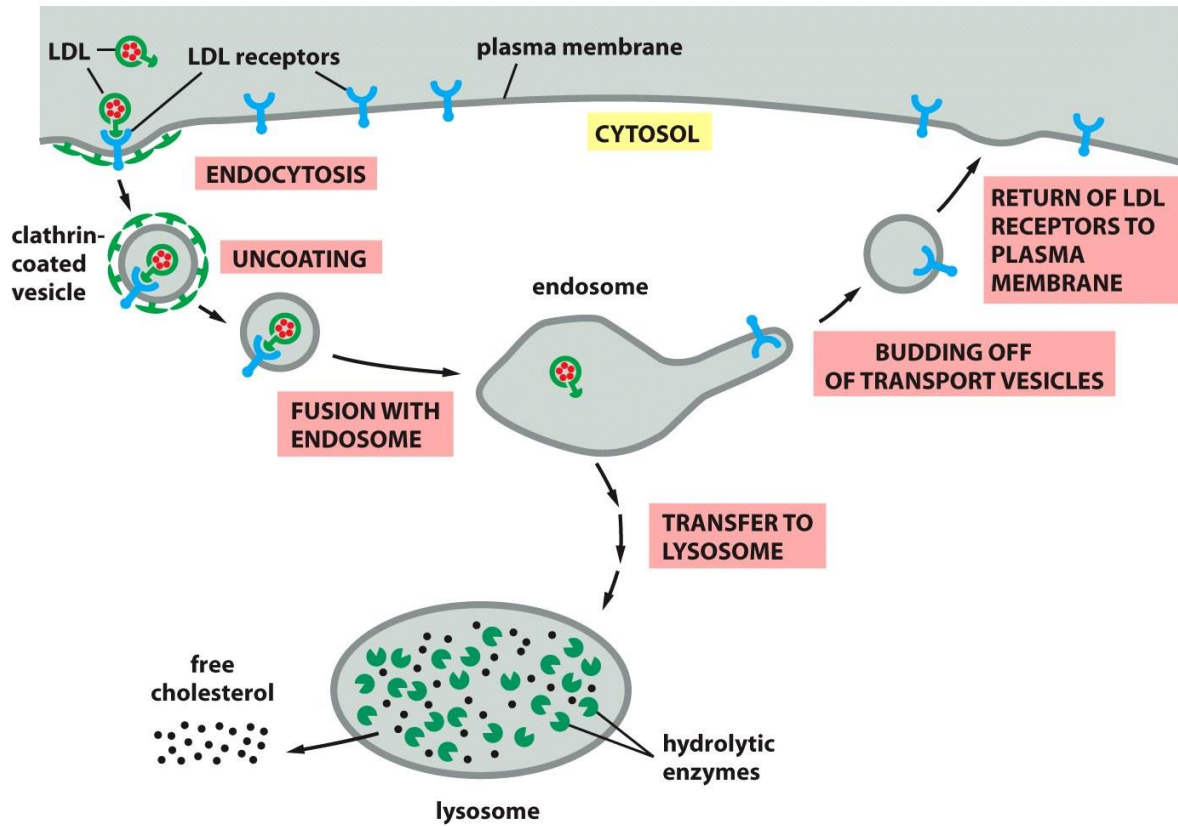
مایعات و ماکرومولکول‌ها از طریق پینوسیتوز جذب می‌شوند

سلول‌های یوکاریوتی به‌طور مداوم بخش‌هایی از غشای پلاسمایی خود را به‌صورت وزیکول‌های پینوسیتوزی کوچکی که بعداً به سطح سلول برمی‌گردند، می‌بلعند. سرعت درون‌روی غشای پلاسمایی توسط پینوسیتوز از سلولی به سلول دیگر فرق دارد. ولی معمولاً سرعت آن به‌طور حیرت‌آوری زیاد است. برای مثال، یک ماکروفاژ مقدار مایعی معادل ۲۵ درصد حجم خود را در یک ساعت می‌بلعد. این به آن معنی است که سلول مزبور هر دقیقه ۳٪ و در عرض حدود نیم ساعت، ۱۰۰٪ غشای خود را می‌بلعد. سرعت اندوسیتوز در فیبروبلاست‌ها کمتر است، درحالی‌که بعضی از آمیب‌های فاگوسیتوزکننده با سرعت بیشتری غشای پلاسمایی‌شان را می‌بلعند. از آن‌جا که مساحت و حجم کل سلول طی این فرآیندها تغییری نمی‌کند، مشخص است که به همان اندازه که اندوسیتوز از غشا می‌کاهد، ادغام وزیکولی (اگزوسیتوز) به آن می‌افزاید. پینوسیتوز به‌طور عمده توسط چاله‌ها و وزیکول‌های پوشیده‌شده از کلاترین انجام می‌گیرد که قبلاً در مورد آنها توضیح داده شد (شکل‌های ۱۵-۲۰ و ۱۵-۱۹). بعد از جدا شدن وزیکول‌ها از غشای پلاسمایی، به‌سرعت پوشش کلاترینی آنها برداشته می‌شود و وزیکول‌ها با اندوزوم‌ها ادغام می‌گردند. مایع برون‌سلولی با درون‌روی چاله‌ی پوشش‌دار به‌دام می‌افتد و وزیکول پوشش‌دار شکل می‌گیرد، بنابراین بسیاری از مواد محلول موجود در مایع برون‌سلولی به‌داخل کشیده می‌شوند و به‌سوی اندوزوم‌ها هدایت می‌شوند. جذب مایع عموماً با از دست دادن آن از طریق اگزوسیتوز به تعادل می‌رسد.

اندوسیتوز به واسطه گیرنده، مسیری اختصاصی را برای ورود به

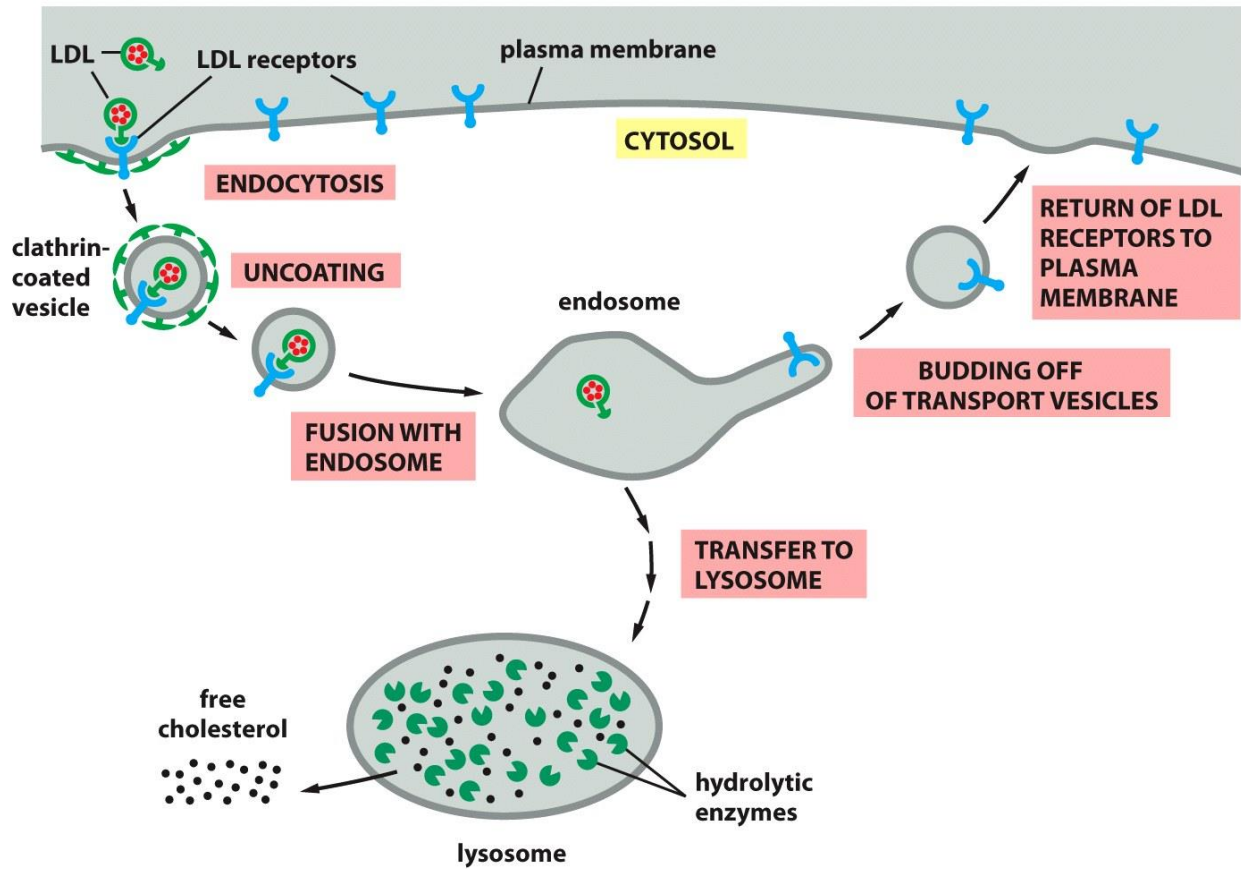
سلول‌های جانوری فراهم می‌کند

همان‌طور که بیان شد، پینوسیتوز به‌طور مداوم انجام می‌شود. وزیکول‌های اندوسیتوزی به‌سادگی هر مولکولی را که در مایع برون‌سلولی وجود دارد، به دام می‌اندازد و آنها را به‌داخل سلول هدایت می‌کنند. اما در بیشتر سلول‌های جانوری، پینوسیتوز از طریق وزیکول‌های پوشیده‌شده از کلاترین، مسیر کارآمدی برای جذب ماکرومولکول‌های خاص از مایع برون‌سلولی است. در اینجا ماکرومولکول‌ها به گیرنده‌های مکمل‌شان که در سطح سلول قرار دارند، متصل می‌شوند و به‌صورت کمپلکس‌های ماکرومولکول-گیرنده در وزیکول‌های پوشیده‌شده از کلاترین وارد سلول می‌شوند. این فرآیند که اندوسیتوز به‌واسطه گیرنده نامیده می‌شود، مکانیسم تغلیظی انتخابی است و در مقایسه با پینوسیتوز معمولی با کارایی بالاتر و هزار بار بیشتر، درون‌بری ماکرومولکول‌های خاص را افزایش می‌دهد. بنابراین، حتی وقتی که غلظت ترکیبات مایع برون‌سلولی کم است، مقدار زیادی از آنها بدون نیاز به جذب حجم زیادی از مایع برون‌سلولی، جذب می‌شوند. جذب کلاسترول مورد نیاز برای ساخت غشای جدید توسط سلول‌های جانوری، مثال مهمی از اندوسیتوز به‌واسطه گیرنده است.



اندوسیتوز به واسطه‌ی گیرنده، مسیری اختصاصی را برای ورود به

سلول‌های جانوری فراهم می‌کند

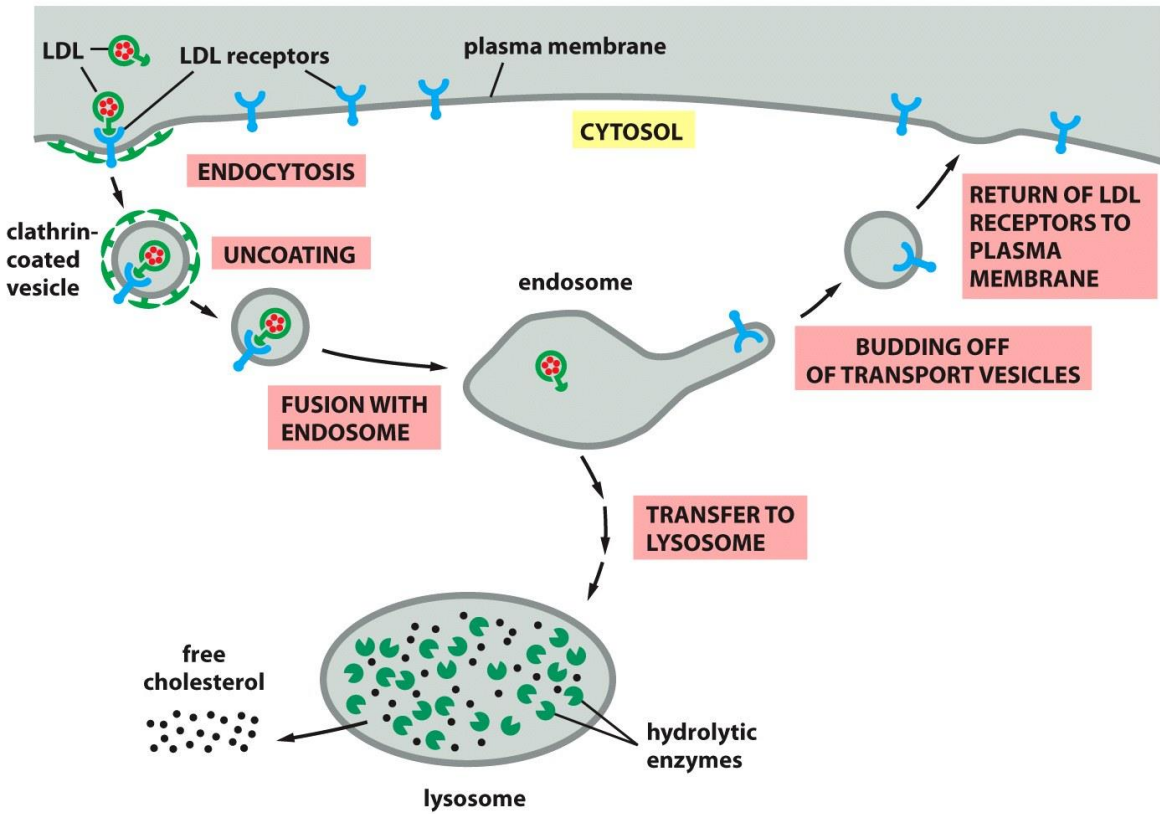


کلسترول فوق‌العاده نامحلول است و در جریان خون به صورت متصل به پروتئین و به شکل ذراتی به نام لیپوپروتئین‌های با چگالی کم یا LDL حمل می‌شود. LDL به گیرنده‌هایش که بر سطح سلول قرار دارند، متصل می‌گردد و کمپلکس‌های گیرنده-LDL توسط فرآیند اندوسیتوز به واسطه‌ی گیرنده، بلعیده می‌شوند و به سوی اندوزوم‌ها هدایت می‌شوند. داخل اندوزوم‌ها از سیتوزول یا مایع برون‌سلولی اطراف اسیدی‌تر است. در این محیط اسیدی، LDL از گیرنده‌اش جدا می‌شود و گیرنده‌ها در وزیکول‌های انتقالی برای استفاده‌ی مجدد به غشای پلاسمایی برمی‌گردند، در حالی که LDL به سوی لیزوزوم‌ها هدایت می‌شود. در لیزوزوم‌ها، LDL توسط آنزیم‌های هیدرولیتیک شکسته و کلسترول رها می‌شود و وارد سیتوزول می‌گردد و در آن‌جا برای سنتز غشای جدید در دسترس قرار می‌گیرد. گیرنده‌های واقع در سطح سلول، خواه به LDL متصل باشند و خواه نباشند، به‌طور مداوم به‌داخل سلول برده می‌شوند و دوباره به سطح سلول برگردانده می‌شوند (شکل ۲۳-۱۵).

این مسیر جذب کلسترول در افرادی که ژن رمزگذار پروتئین گیرنده‌ی LDL را به صورت معیوب به ارث می‌برند، دچار اختلال می‌شود. در بعضی موارد، گیرنده‌ها اصلاً تشکیل نمی‌شوند، در بعضی دیگر این گیرنده‌ها وجود دارند ولی فاقد عملکرد می‌باشند. در هر دو صورت، از آن‌جاکه سلول‌های این افراد در جذب LDL دارای نقص می‌باشند، کلسترول در خون انباشته می‌شود و زمینه‌ی ابتلاء افراد را به تصلب شرایین فراهم می‌آورد. بیشتر این افراد در سن کم به دلیل حمله‌های قلبی ناشی از بسته شدن سرخرگ‌های تغذیه‌کننده‌ی قلب می‌میرند، مگر این‌که داروهای بخورند (statins) که کلسترول خون‌شان را کاهش دهد.

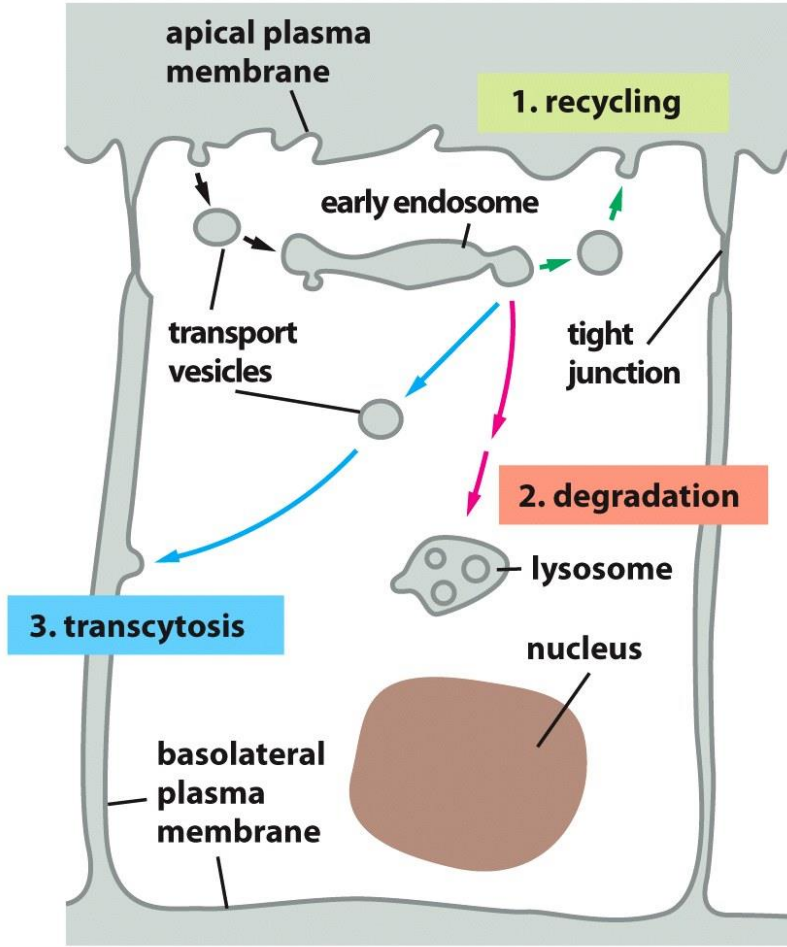
اندوسیتوز به واسطه گیرنده، مسیری اختصاصی را برای ورود به

سلول‌های جانوری فراهم می‌کند



اندوسیتوز به واسطه گیرنده، برای جذب بسیاری از متابولیت‌های ضروری دیگر نظیر ویتامین B₁₂ و آهن نیز استفاده می‌شود. سایر فرآیندهای انتقال غشایی که در فصل دوازده بیان شدند، نمی‌توانند این مواد را جذب کنند. برای مثال، ویتامین B₁₂ و آهن هر دو برای سنتز هموگلوبین که پروتئین اصلی در سلول‌های قرمز خونی است، لازم هستند. این متابولیت‌ها به صورت متصل به پروتئین وارد سلول‌های قرمز خونی نابالغ می‌شوند. بسیاری از گیرنده‌های سطح سلول که به مولکول‌های پیام‌رسان برون‌سلولی متصل می‌شوند، توسط این فرآیند بلعیده می‌شوند و بعضی به منظور استفاده‌ی مجدد به غشای پلاسمایی برگردانده می‌شوند و سایرین در لیزوزوم تخریب می‌گردند. متأسفانه اندوسیتوز به واسطه‌ی گیرنده، برای ورود ویروس‌ها به سلول نیز استفاده می‌شود، به طوری که ویروس آنفلوآنزا و HIV که عامل ایدز می‌باشد، می‌توانند از این طریق وارد سلول‌ها شوند.

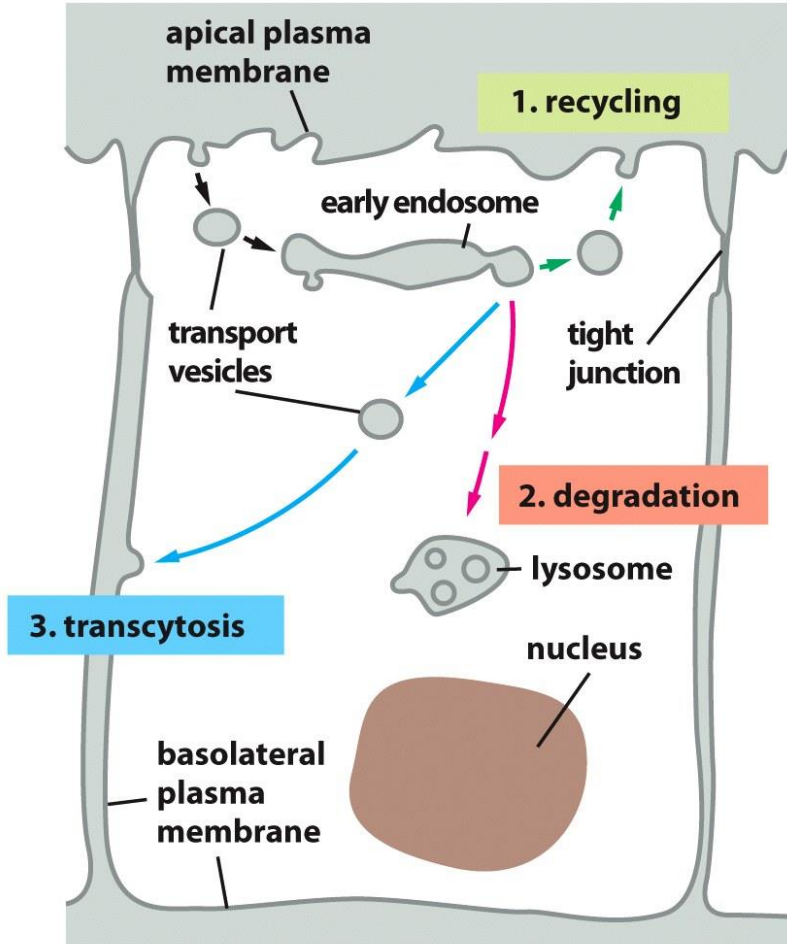
ماکرومولکول‌های اندوسیتوز شده در اندوزوم‌ها بسته‌بندی می‌شوند



از آنجاکه مواد برون سلولی جذب‌شونده توسط پینوسیتوز به سرعت به اندوزوم‌ها منتقل می‌شوند، اندوزوم‌ها را می‌توان با قرار دادن سلول‌های زنده در مایع دارای یک نشانگر که الکترون-چگال است و با کمک میکروسکوپ الکترونی رؤیت کرد. در این هنگام اندوزوم‌ها به صورت یک مجموعه‌ی پیچیده از لوله‌ها و وزیکول‌های غشادار بزرگ و مرتبط با هم دیده می‌شوند. دو مجموعه از اندوزوم‌ها به این طریق تشخیص داده می‌شوند. مولکول‌های نشانگر برای اولین بار در اندوزوم‌های ابتدایی دیده می‌شوند. این اندوزوم‌ها در زیر غشای پلاسمایی قرار دارند. پنج تا ده دقیقه بعد، مولکول‌های نشانگر مزبور در نزدیکی هسته و در اندوزوم‌های نهایی رؤیت می‌شوند (شکل ۱۸-۱۵). نهایتاً اندوزوم‌های ابتدایی هنگامی که وزیکول‌های داخل آنها با هم یا با اندوزوم‌های نهایی دیگر ادغام شوند، به اندوزوم نهایی تبدیل می‌شوند (فیلم ۱۱-۱۵). داخل اندوزوم توسط یک پمپ H^+ که ATP مصرف می‌کند، در حد اسیدی نگهداری می‌شود (pH ۵-۶). این پمپ که در غشای اندوزوم قرار دارد، H^+ را از سیتوزول به داخل اندوزوم پمپ می‌کند.

ماکرومولکول‌های اندوسیتوز شده در اندوزوم‌ها بسته‌بندی می‌شوند

اندوزوم محل اصلی دسته‌بندی در مسیر اندوسیتوزی است. به همین ترتیب، شبکه‌ی ترانس گلژی، این عمل را در مسیر ترشحی انجام می‌دهد. محیط اسیدی اندوزوم با جداسازی گیرنده‌ها و محموله‌ی متصل به آنها نقش مهمی در فرآیند دسته‌بندی برعهده دارد. مسیر ورود گیرنده‌ها به داخل سلول پس از اندوزوم‌ها برحسب نوع گیرنده منشعب خواهد شد: (۱) بیشتر گیرنده‌ها به همان ناحیه‌ای از غشای پلاسمایی که قبلاً از آن سرچشمه گرفته‌اند، برمی‌گردند، مثل گیرنده‌ی LDL که قبلاً بیان شد؛ (۲) بعضی گیرنده‌ها به سوی لیزوزوم‌ها می‌روند و در آن‌جا تخریب می‌شوند و (۳) بعضی به ناحیه‌ی متفاوتی از غشای پلاسمایی می‌روند و بدین‌وسیله مولکول‌های متصل به خود را از فضای برون‌سلولی خاصی به فضای برون‌سلولی دیگر منتقل می‌کنند که به این فرآیند ترانس‌سیتوز گویند (شکل ۳۴-۱۵).

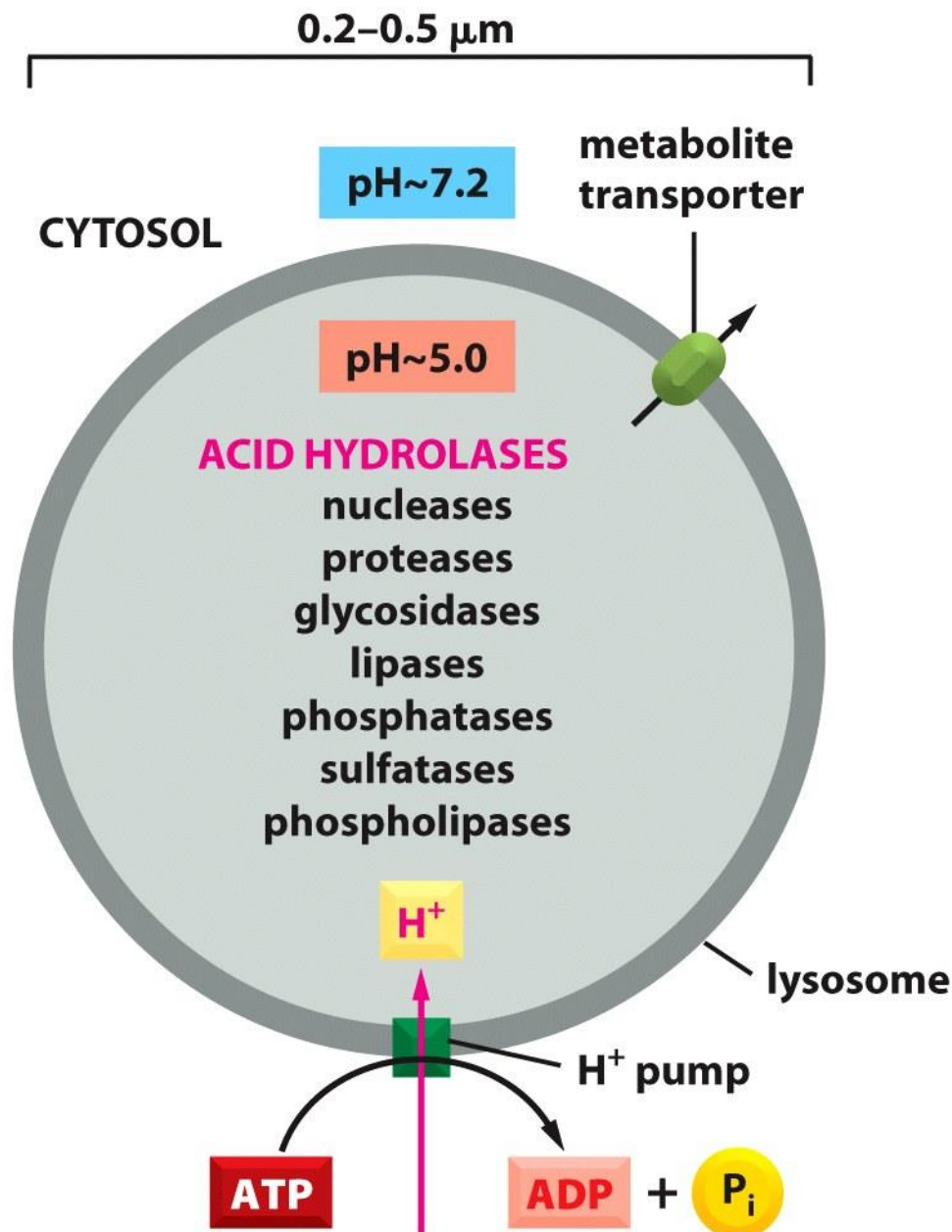


مولکول‌هایی که به گیرنده‌هایشان متصل باقی می‌مانند، سرنوشتی مانند گیرنده پیدا می‌کنند، اما آنهایی که در اندوزوم‌ها از گیرنده‌شان جدا می‌شوند، به‌همراه محتویات درون اندوزوم به سوی لیزوزوم‌ها انتقال داده می‌شوند تا در آنها تجزیه شوند. اندوزوم‌های نهایی حاوی چند آنزیم لیزوزومی هستند، بنابراین هضم پروتئین‌ها و دیگر ماکرومولکول‌ها در اندوزوم‌ها آغاز می‌شود و تا زمانی که اندوزوم‌ها به لیزوزوم تبدیل می‌شوند، ادامه می‌یابد.

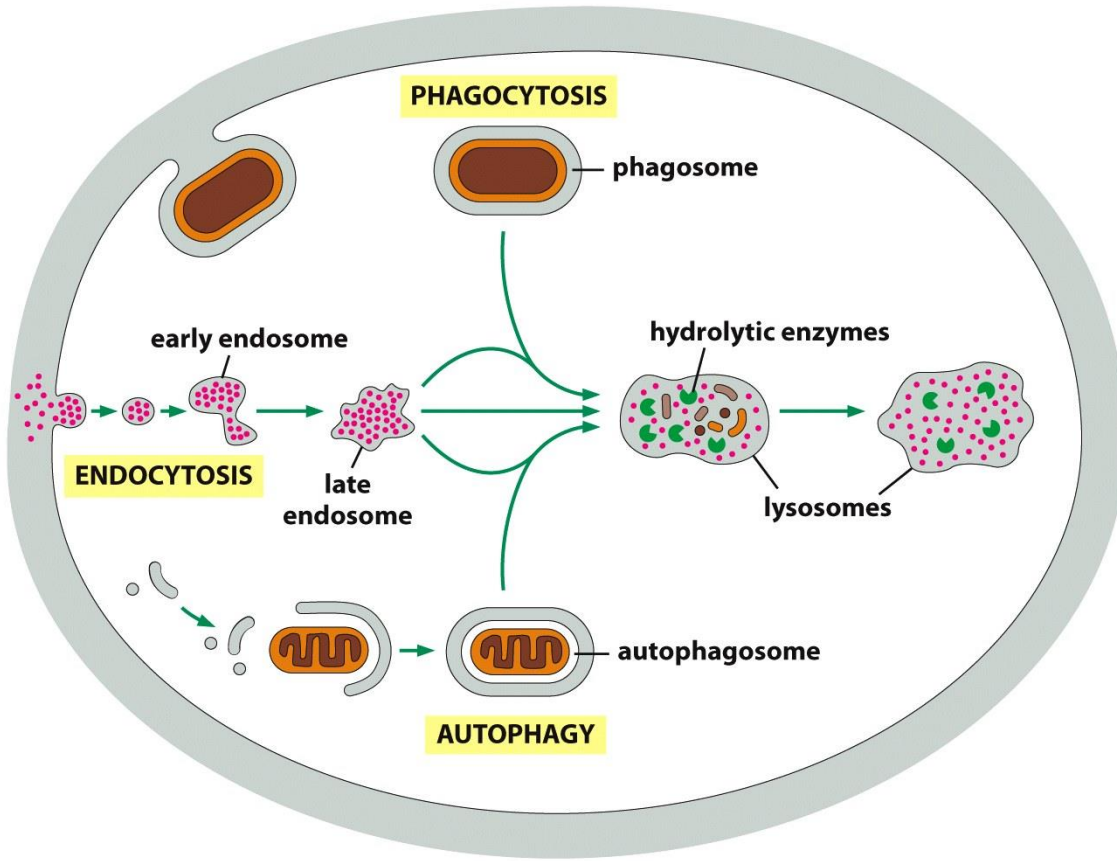
لیزوزومها، جایگاههای اصلی هضم درون سلولی هستند

بسیاری از ذرات و مولکولهای برون سلولی که توسط سلولها بلعیده می‌شوند، به لیزوزومها می‌روند که کیسه‌های غشاداری از آنزیمهای هیدرولیزکننده هستند، که هضم درون سلولی کنترل شده از مواد خارج سلولی و نیز اندامکهای فرسوده را به عهده دارند. آنها حاوی حدوداً ۴۰ نوع آنزیم هیدرولیزکننده، شامل تجزیه‌کننده‌های پروتئینها، اسیدهای نوکلئیک، الیگوساکاریدها و فسفولیپیدها هستند. تمام این آنزیمها در شرایط اسیدی درون لیزوزوم بهترین فعالیت را دارند (pH ~ 5). غشای لیزوزوم به‌طور طبیعی این آنزیمهای تجزیه‌کننده را از سیتوزول که pH حدود 7/2 دارد، دور نگه می‌دارد. البته در صورت نشت این آنزیمها از لیزوزوم، محتویات سیتوزولی به دلیل وابستگی فعالیت این آنزیمها به محیط اسیدی در مقابل آسیب‌های احتمالی محافظت می‌شوند.

لیزوزوم نه تنها دارای مجموعه‌ی خاصی از آنزیمهاست، بلکه همانند سایر اندامکهای درون سلولی دارای غشای منحصربه‌فردی نیز می‌باشد. غشای لیزوزومی دارای پروتئینهای انتقالی است که به محصولات نهایی هضم ماکرومولکولهایی نظیر آمینواسیدها، قندها و نوکلئوتیدها اجازه می‌دهند به سیتوزول منتقل شوند و در آنجا یا توسط سلول مصرف شوند و یا به خارج سلول ترشح گردند. غشای لیزوزومی، همچنین دارای پمپ H^+ است که با استفاده از ATP عمل می‌نماید و شبیه پمپ مزبور در غشای اندوزومی است و H^+ را به داخل لیزوزوم پمپ می‌کند و بدین‌وسیله محتویاتش را در pH اسیدی حفظ می‌کند (شکل ۱۵-۳۵). بیشتر پروتئینهای غشای لیزوزومی به‌طور غیرمعمولی گلیکوزیله هستند. قندهایی که بیشتر سطوح رو به مجرای پروتئینها را می‌پوشانند، از هضم پروتئینها توسط پروتئازهای لیزوزومی محافظت می‌کنند.

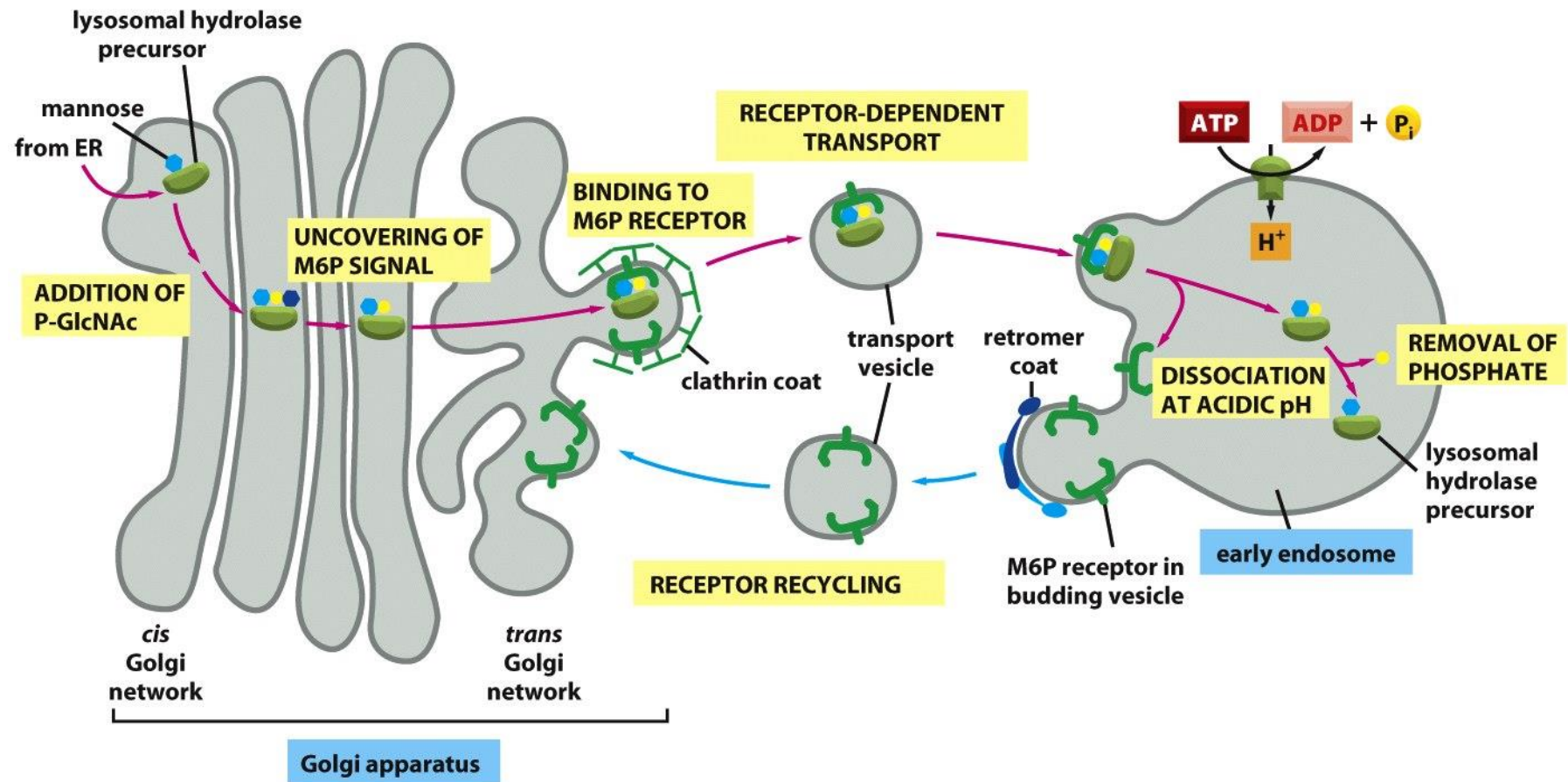


لیزوزومها، جایگاه‌های اصلی هضم درون سلولی هستند



آنزیم‌های هضم‌کننده‌ی تخصص‌یافته و نیز پروتئین‌های غشایی لیزوزومها، در ER سنتز می‌شوند و از طریق دستگاه گلژی به شبکه‌ی ترانس گلژی منتقل می‌گردند. آنزیم‌های لیزوزومی، زمانی که در ER و شبکه‌ی سیس گلژی به سر می‌برند، توسط یک قند فسفریله‌ی ویژه (مانوز ۶-فسفات) برچسب می‌خورند، به گونه‌ای که وقتی آنها به شبکه‌ی ترانس گلژی می‌رسند، توسط یک گیرنده‌ی مناسب به نام گیرنده‌ی مانوز ۶-فسفات شناسایی می‌شوند و بدین وسیله دسته‌بندی می‌شوند و به صورت وزیکول‌های انتقالی که از گلژی جوانه می‌زنند، از طریق اندوزوم‌های نهایی به لیزوزوم منتقل می‌گردند (شکل ۱۸-۱۵).

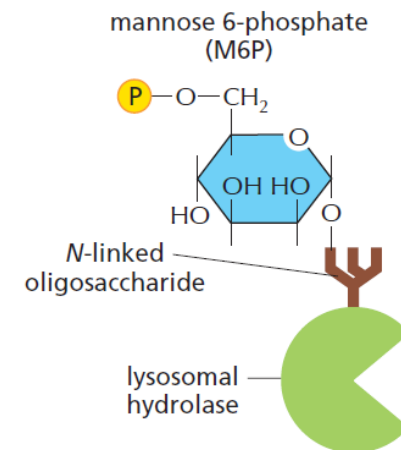
مواد مختلف با توجه به منشأ خود، مسیرهای مختلفی را به سوی لیزوزومها در پیش می‌گیرند. مشاهده شده است که ذرات برون سلولی، وارد فاگوزومها می‌شوند و فاگوزومها با لیزوزومها ادغام می‌گردند. از طرفی، مایع برون سلولی و ماکرومولکولها وارد وزیکول‌های اندوسیتوزی کوچک‌تری می‌شوند که محتویاتشان را از طریق اندوزومها به سوی لیزوزومها انتقال می‌دهند. اما سلولها دارای مسیر دیگری برای سوق دادن مواد به سوی لیزوزومها هستند که از آن مسیر برای تخریب بخش‌های فرسوده‌ی خود سلول استفاده می‌شود. برای مثال در تصاویر میکروسکوپ الکترونی سلول‌های کبدی، اغلب لیزوزومهایی را می‌بینیم که در حال هضم میتوکندری‌ها و سایر اندامکها می‌باشند. به نظر می‌آید که در ابتدا اندامک توسط دو غشا و یک اتوفاگوزوم ایجاد می‌شود و این مجموعه با لیزوزومها ادغام می‌شود (شکل ۳۶-۱۵). مشخص نیست که چه چیزی اندامکها را برای ورود به این مسیر علامت‌گذاری می‌کند.



The transport of newly synthesized lysosomal hydrolases to endosomes.

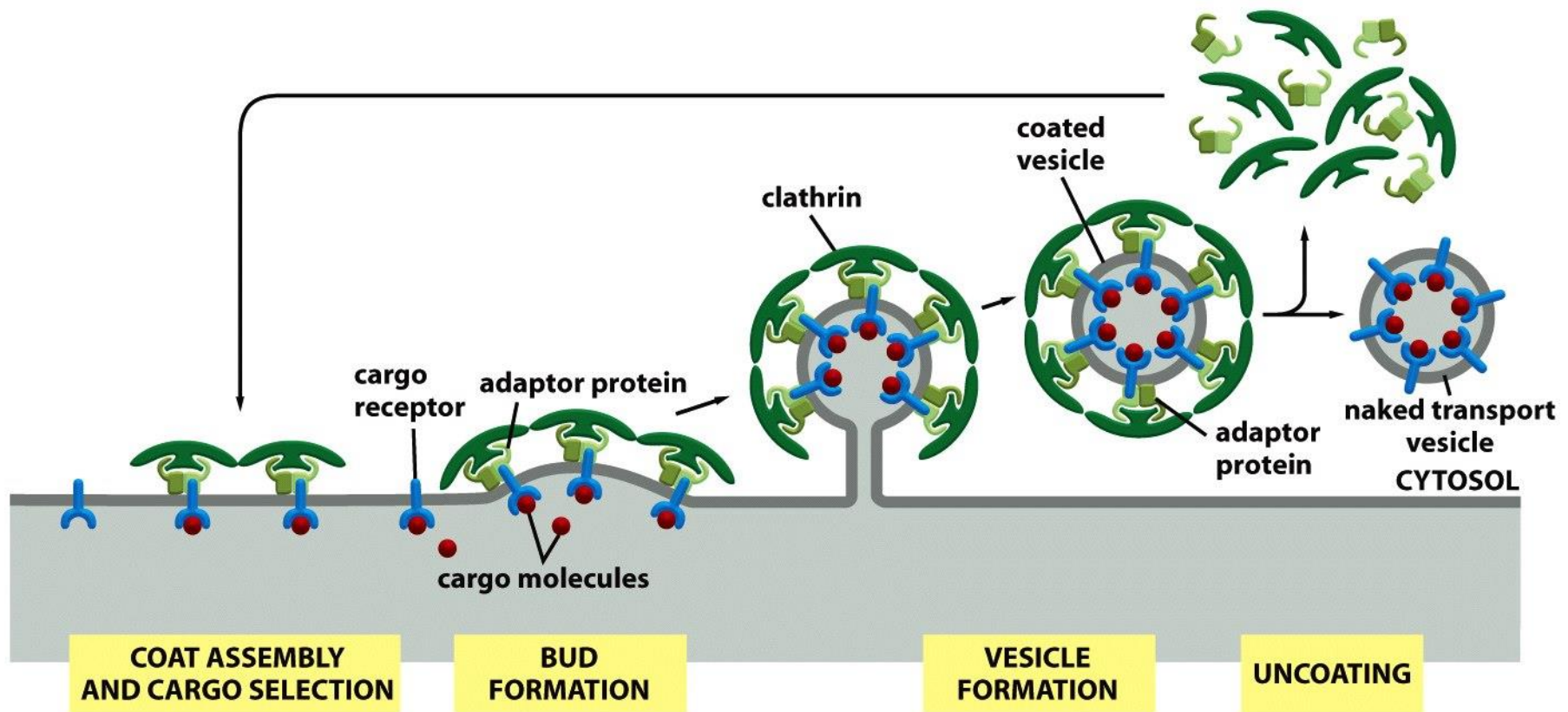
A Mannose 6-Phosphate Receptor Sorts Lysosomal Hydrolases in the *Trans* Golgi Network

- The enzymes are first delivered **to endosomes in transport vesicles that bud from the TGN**, before they move on to endolysosomes and lysosomes.
- The vesicles that leave the TGN incorporate the lysosomal proteins and exclude the many other proteins being packaged into different transport vesicles for delivery elsewhere.
- **How are lysosomal hydrolases recognized and selected in the TGN with the required accuracy?**
- In animal cells they carry a **unique marker** in the form of **mannose 6-phosphate (M6P) groups**, which are added exclusively to the **N-linked oligosaccharides** of these soluble lysosomal enzymes as they pass through **the lumen of the cis Golgi network**.



A Mannose 6-Phosphate Receptor Sorts Lysosomal Hydrolases in the *Trans* Golgi Network

- Transmembrane M6P receptor proteins, which are present in the TGN, recognize the M6P groups and bind to the lysosomal hydrolases **on the luminal side** of the membrane and to adaptor proteins in assembling clathrin coats **on the cytosolic side**.
- In this way, the receptors help package the hydrolases into **clathrin-coated vesicles** that bud from the TGN and deliver their contents **to early endosomes**.
- The M6P receptor protein binds to M6P at **pH 6.5–6.7** in the TGN lumen and releases it at **pH 6**, which is the pH in the lumen of endosomes. Thus, after the receptor is delivered, the lysosomal hydrolases dissociate from the M6P receptors, which are retrieved into transport vesicles that bud from endosomes.
- These vesicles are coated with **retromer**, a coat protein complex specialized for endosome-to-TGN transport, which returns the receptors to the TGN for reuse.
- Transport in either direction requires **signals in the cytoplasmic tail of the M6P receptor** that direct this protein to the endosome or back to the TGN.
- These signals are recognized by the retromer complex that recruits M6P receptors into transport vesicles that bud from endosomes.

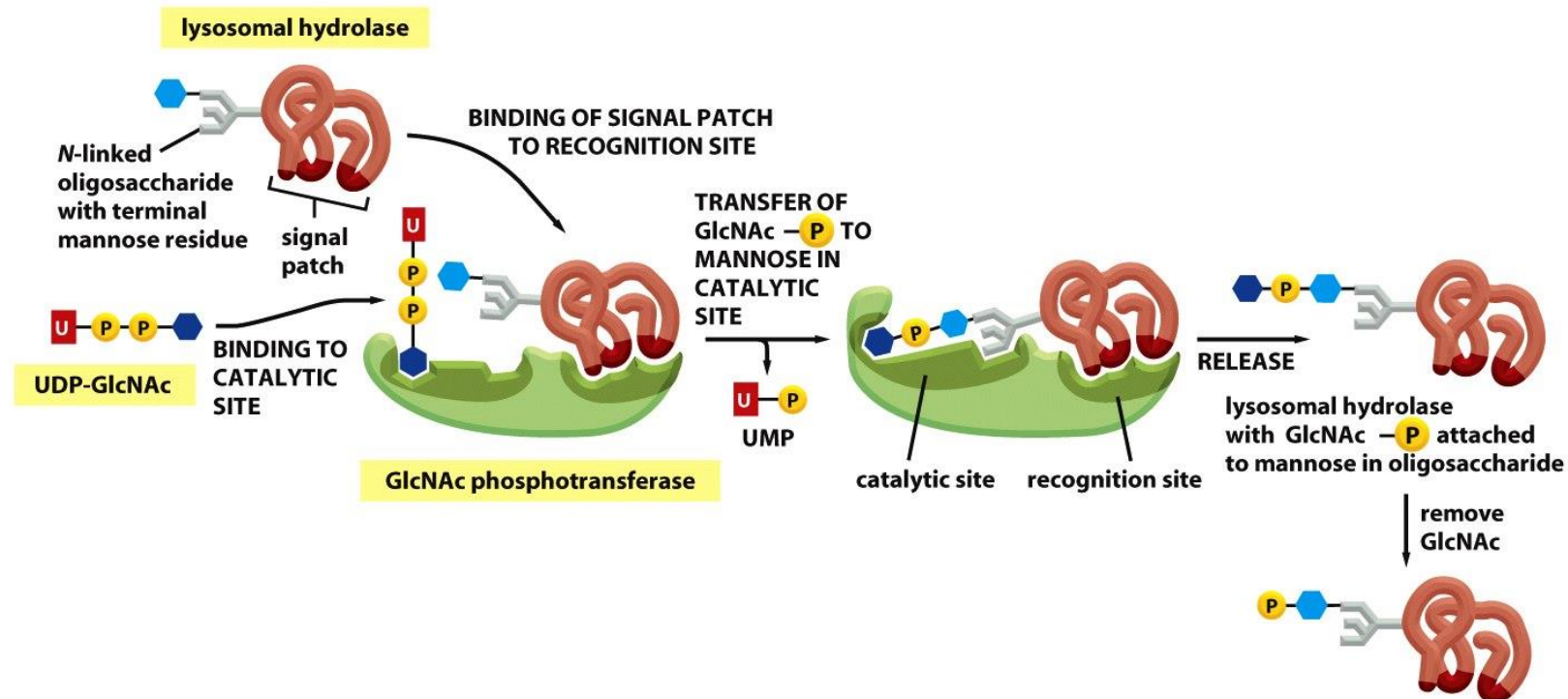


A Mannose 6-Phosphate Receptor Sorts Lysosomal Hydrolases in the *Trans* Golgi Network

- Not all the hydrolase molecules that are tagged with M6P get to lysosomes.
- Some escape the normal packaging process in the trans Golgi network and are transported “**by default**” to the cell surface, where they are secreted into the extracellular fluid.
- Some M6P receptors, however, also take a detour to the plasma membrane, where they recapture the escaped lysosomal hydrolases and return them by **receptor-mediated endocytosis to lysosomes via early and late endosomes.**
- As lysosomal hydrolases require an acidic milieu to work, they can do little harm in the extracellular fluid, which usually has a neutral pH of 7.4.
- For the sorting system that segregates lysosomal hydrolases and dispatches them to endosomes to work, the M6P groups must be added only to the appropriate glycoproteins in the Golgi apparatus.
- This requires **specific recognition of the hydrolases by the Golgi enzymes responsible for adding M6P.**

A Mannose 6-Phosphate Receptor Sorts Lysosomal Hydrolases in the *Trans* Golgi Network

- Since all glycoproteins leave the ER with identical N-linked oligosaccharide chains, the signal for adding the M6P units to oligosaccharides must reside **somewhere in the polypeptide chain of each hydrolase.**
- Genetic engineering experiments have revealed that the recognition signal is a cluster of neighboring amino acids on each protein's surface, known as a **signal patch.**
- Since most lysosomal hydrolases contain **multiple oligosaccharides**, they acquire **many M6P groups**, providing a high-affinity signal for the M6P receptor.



سؤال ۸-۱۵

آهن (Fe)، فلزی ضروری است که به مقدار کم مورد نیاز همه سلول‌هاست. برای مثال آهن در سنتز گروه‌های «هم» که بخشی از جایگاه فعال بسیاری از آنزیم‌های دخیل در واکنش‌های انتقال الکترون می‌باشند، لازم است. همچنین در ساختار هموگلوبین که پروتئین اصلی گلبول‌های قرمز است، نقش دارد. آهن، توسط اندوسیتوز به واسطه‌ی گیرنده جذب سلول می‌شود. سیستم جذب آهن دارای دو ترکیب است، یک پروتئین محلول به نام ترانسفرین که در جریان خون وجود دارد و یک گیرنده‌ی ترانسفرین که نوعی پروتئین سرتاسری غشای شبیه گیرنده‌ی LDL در شکل ۳۳-۱۵ است. گیرنده‌های مزبور به‌طور مداوم اندوسیتوز می‌شوند و دوباره به غشای برمی‌گردند. یون‌های آهن در pH خنثی به گیرنده‌ی ترانسفرین متصل می‌شوند. ترانسفرین به گیرنده‌ی ترانسفرین در pH خنثی زمانی متصل می‌شود که ترانسفرین دارای آهن باشد. اما در pH اسیدی، حتی اگر آهن به ترانسفرین متصل نباشد، ترانسفرین به گیرنده‌اش متصل می‌گردد. با استفاده از این مطالب توضیح دهید که آهن چگونه جذب می‌شود و مزیت این روش استادانه چیست؟