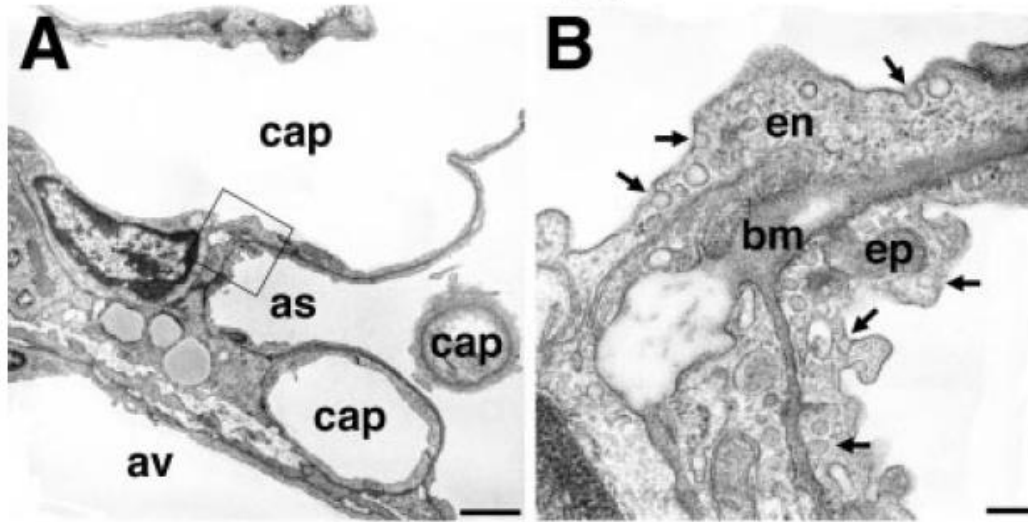


Funkcija lipidnih mikrodomen

V celicah $cav-1^{-/-}$ mišk NI kaveol:

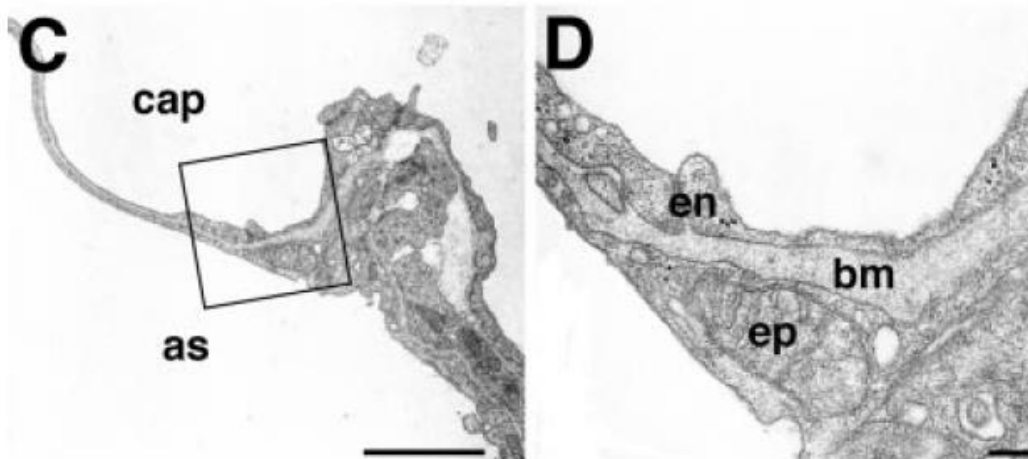
pljučno tkivo pod elektronskim mikroskopom

divji tip (WT)

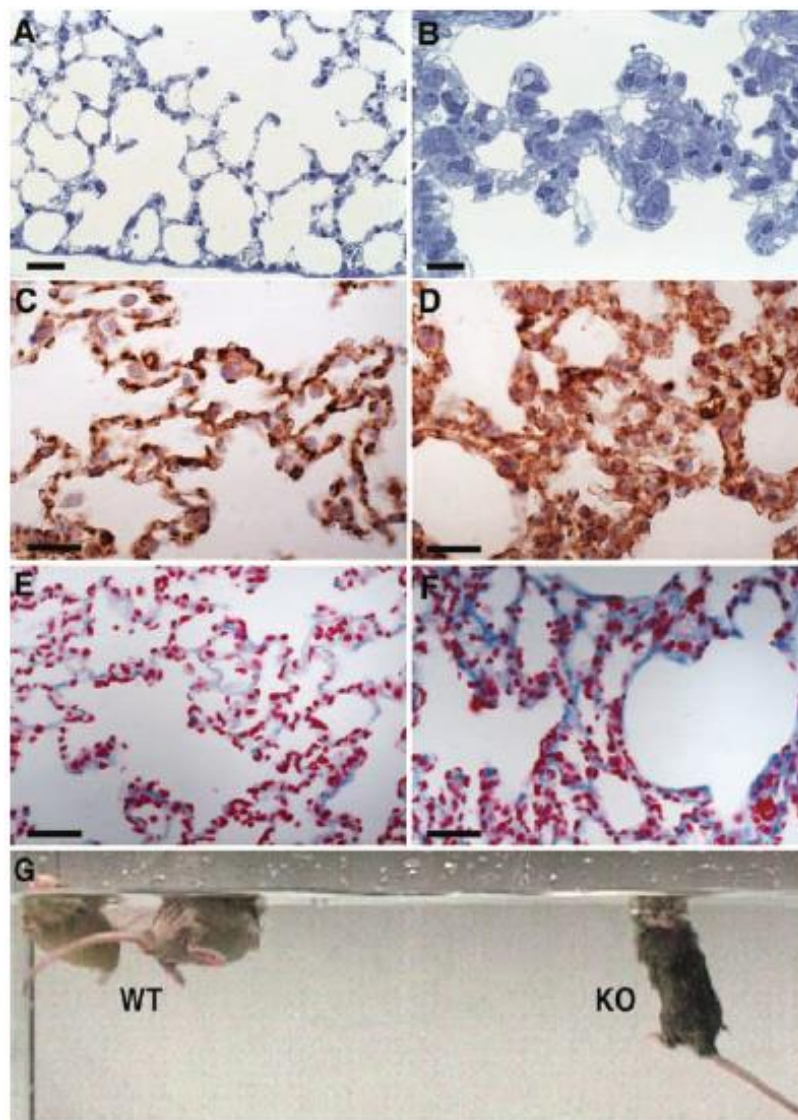


as – alveolarni prostor
cap – kapilara
av – arterija
en – endotelij
ep – epitelij
bm – bazalna membrana

$cav-1^{-/-}$ (KO)



Patomorfološke spremembe pljuč in fizična šibkost $cav-1^{-/-}$ miške



**Odebelitev
alveolarnih sten**

Povzroči jo:

**- nenadzorovana rast
endotelijskih celic
(Cav-1 je tumorski supresor)**

**- Povečana vsebnost
izvenceličnega
fibrilarnega
matriksa (fibroza)**

**Rezultat je
fizična šibkost**

Celični procesi, ki vključujejo lipidne rafte

- **Prenos signalov**
- **Transport in razvrščanje proteinov in lipidov**
- **Od klatrina neodvisna endocitoza:**
 - **keveolin-odvisna (potocitoza)**
 - **keveolin-neodvisna endocitoza**
- **Homeostaza Ca^{2+}**

Proteinske in lipidne signalne molekule v lipidnih raftih

Protein/lipid

Transmembrane receptors

EGF receptor

Bradykinin B2 receptor

Eph family receptors

TCR

BCR

FcεRI

β1 integrins

Lipid signalling molecules

Sphingomyelin

Ceramide

Phosphoinositides

Diacylglycerol

GPI-linked proteins

CD59

uPAR

EphrinA5

Signalling effectors

G_{α1}, G_{α2}, G_{α3}

Src-family kinases

Ras

PKC α

Shc

Adenylate cyclase

eNOS

PLCγ

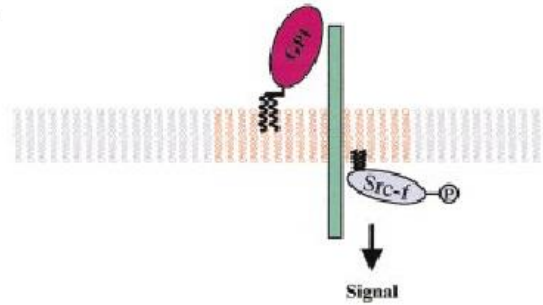
PI3K

SHIP

Cbp/PAG

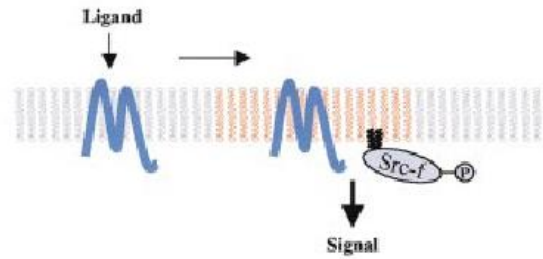
Predlagani načini za prenos signalov potom lipidnih raftov

A



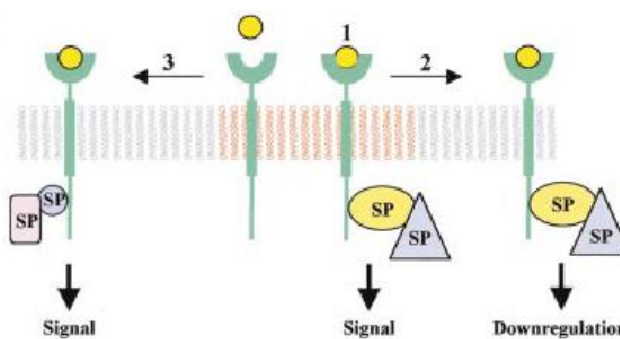
CD59, efrin A5

B



CD20, FcεRI

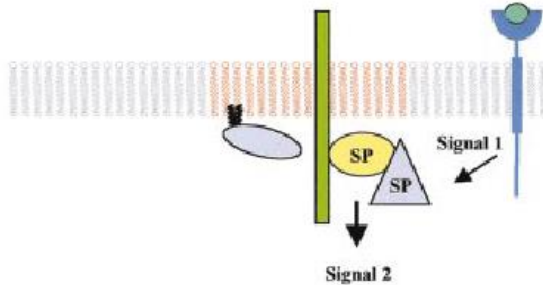
C



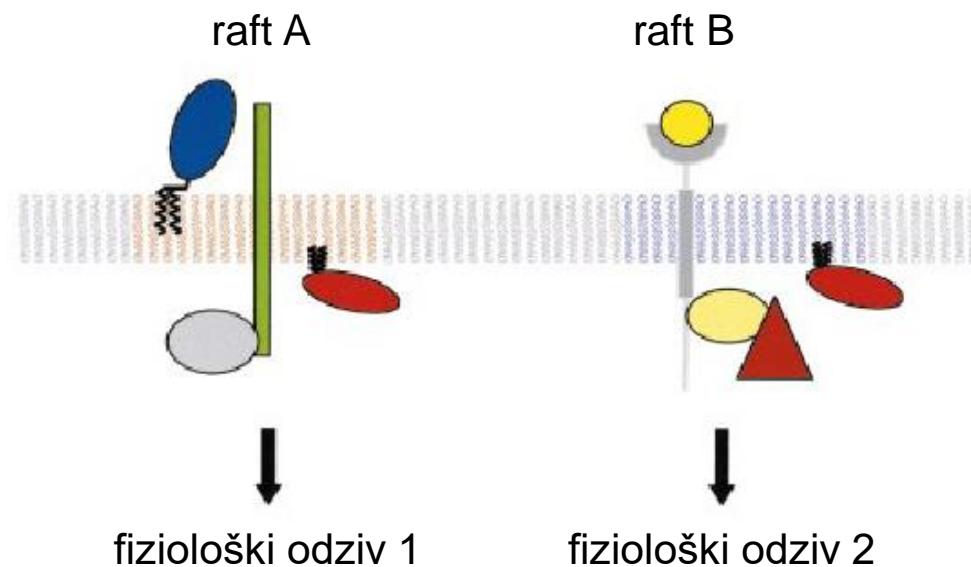
(1,2) EGFR, PDGFR

(3) IL-2R

D

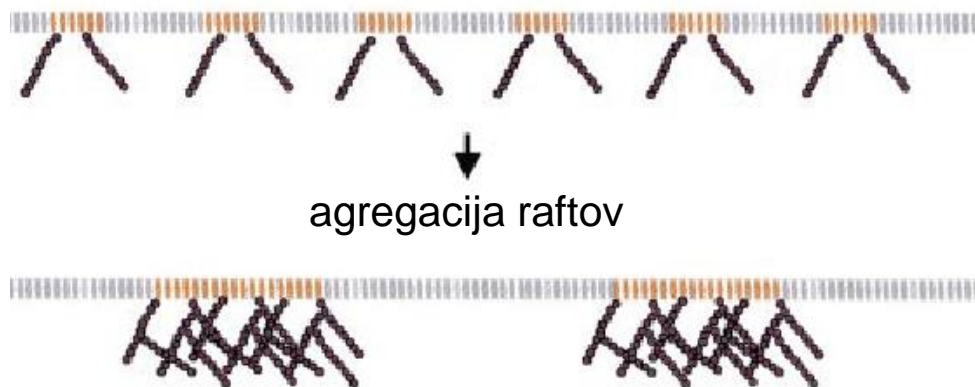


Signalna specifičnost različnih sub-populacij lipidnih raftov.

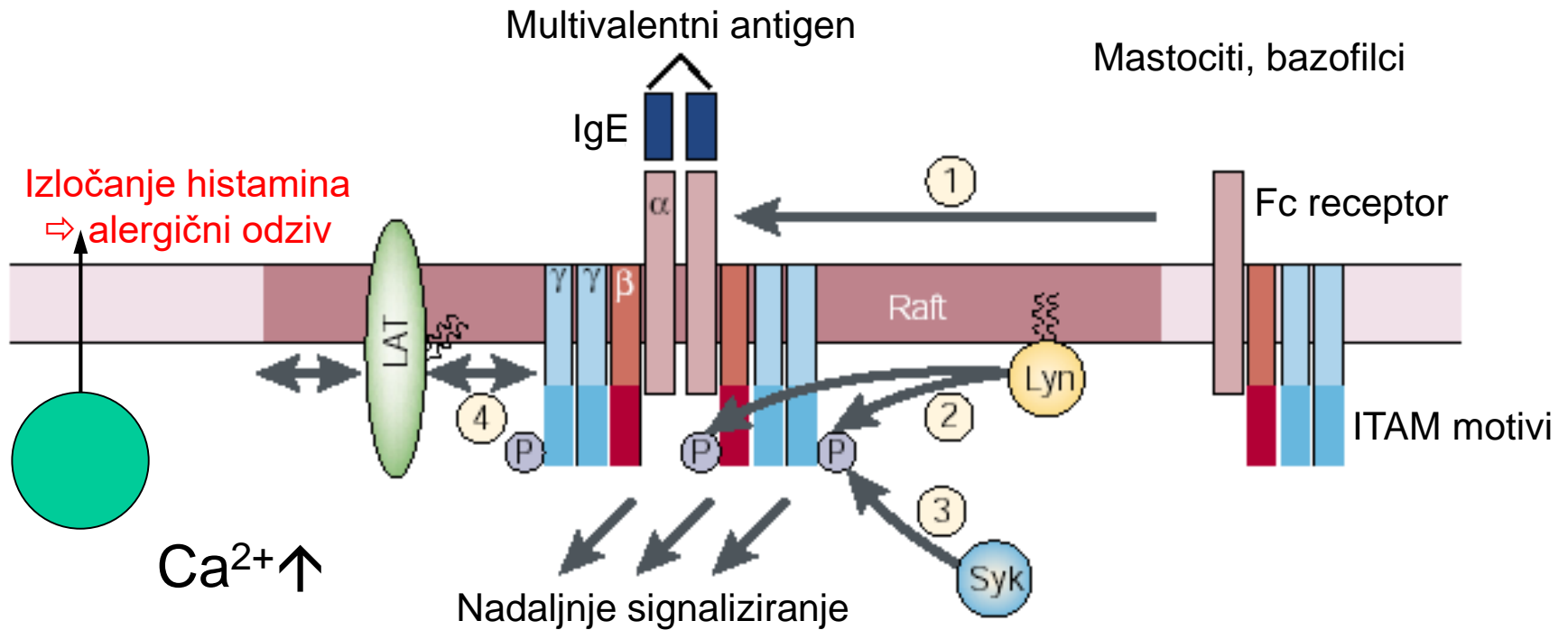


Tvorba signalnih kompleksov višjega reda z združevanjem lipidnih raftov:

- ojačitev signala
- povezovanje signalnih poti
- prostorska regulacija



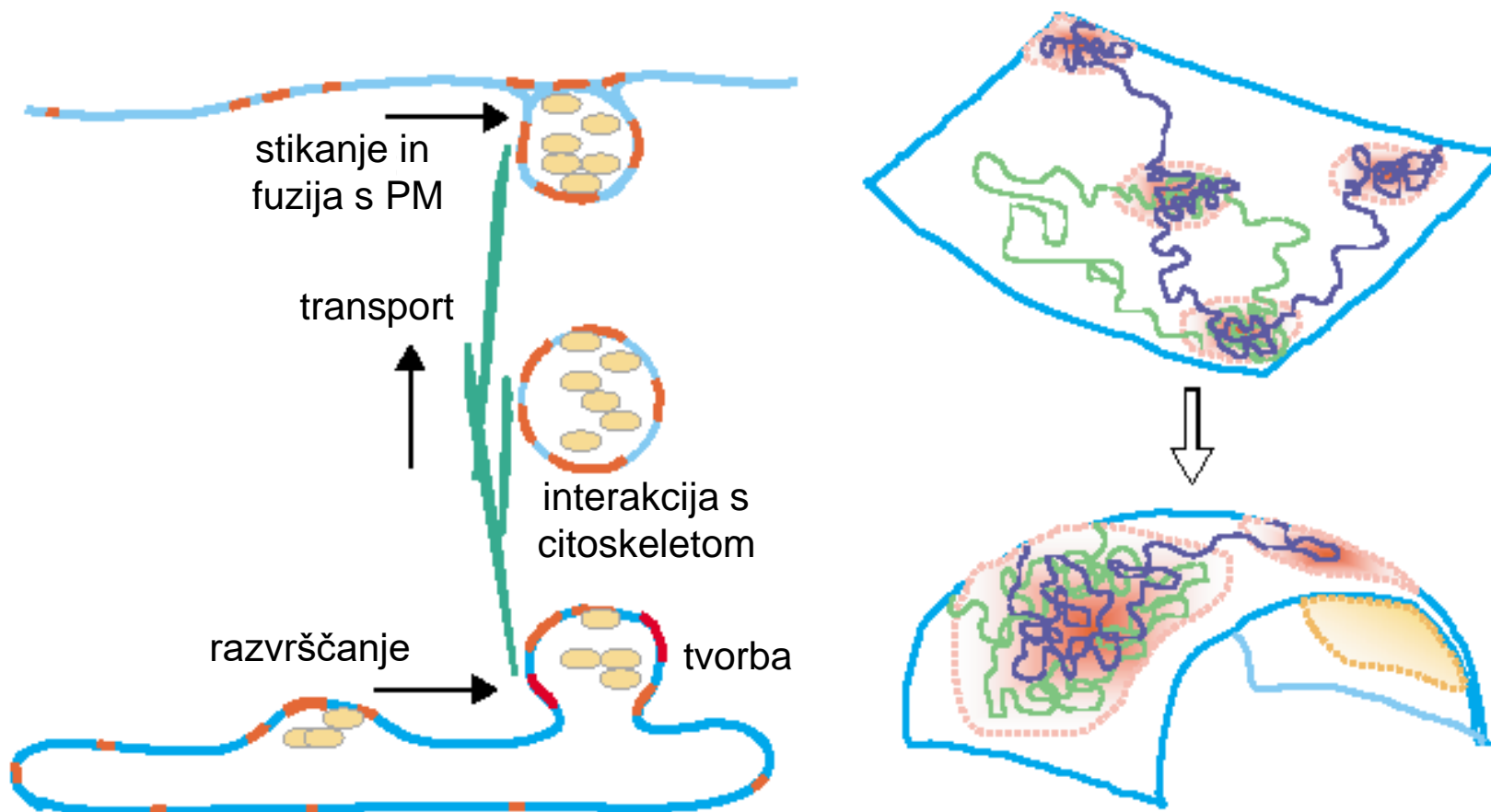
Alergični imunski odziv: signalizacija preko IgE receptorja (Fc ϵ RI)



Celični procesi, ki vključujejo lipidne rafte

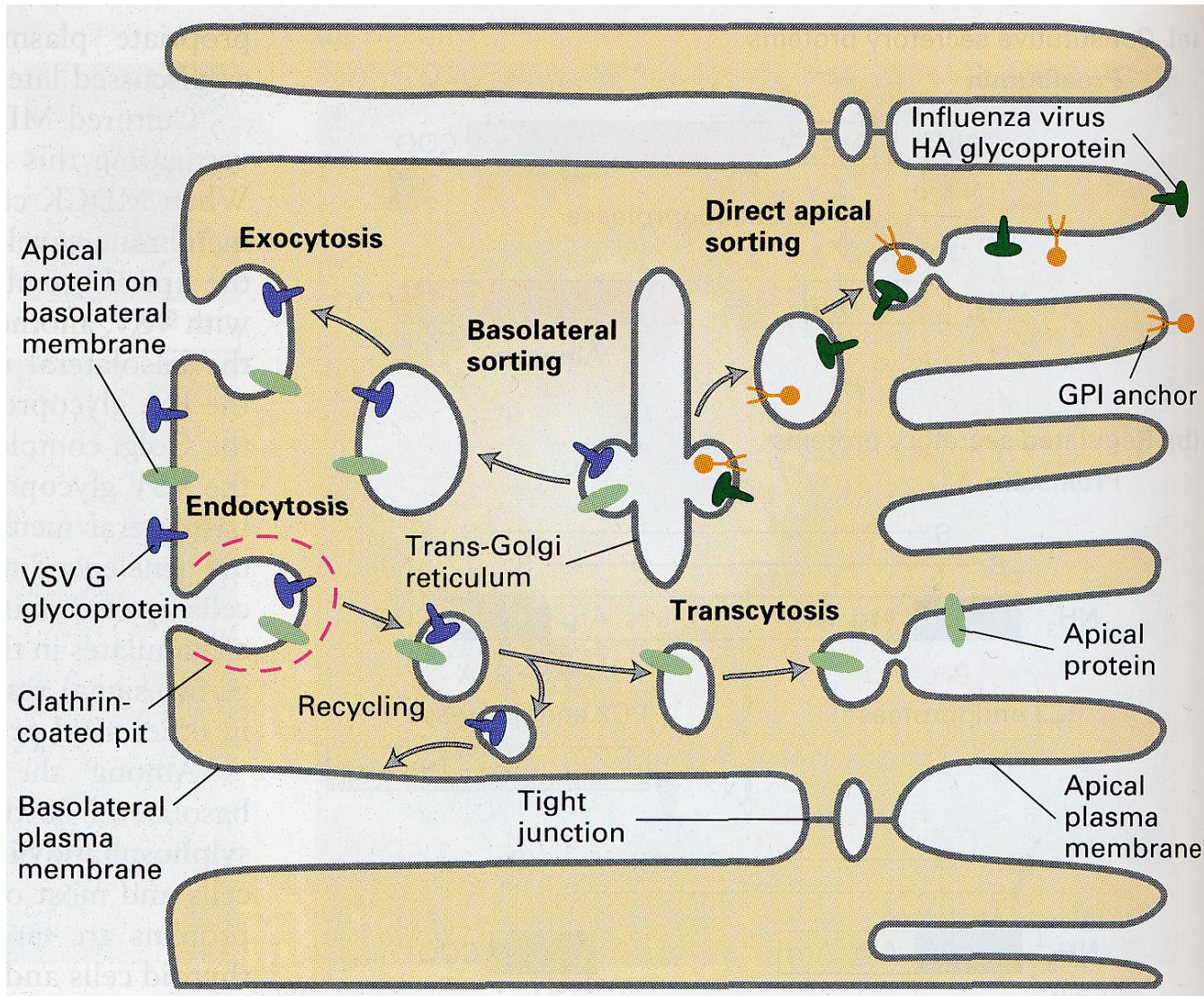
- Prenos signalov
- **Transport in razvrščanje proteinov in lipidov**
- Od klatrina neodvisna endocitoza:
 - keveolin-odvisna (potocitoza)
 - keveolin-neodvisna endocitoza
- Homeostaza Ca^{2+}

Funkcije lipidnih raftov v transportu mešičkov

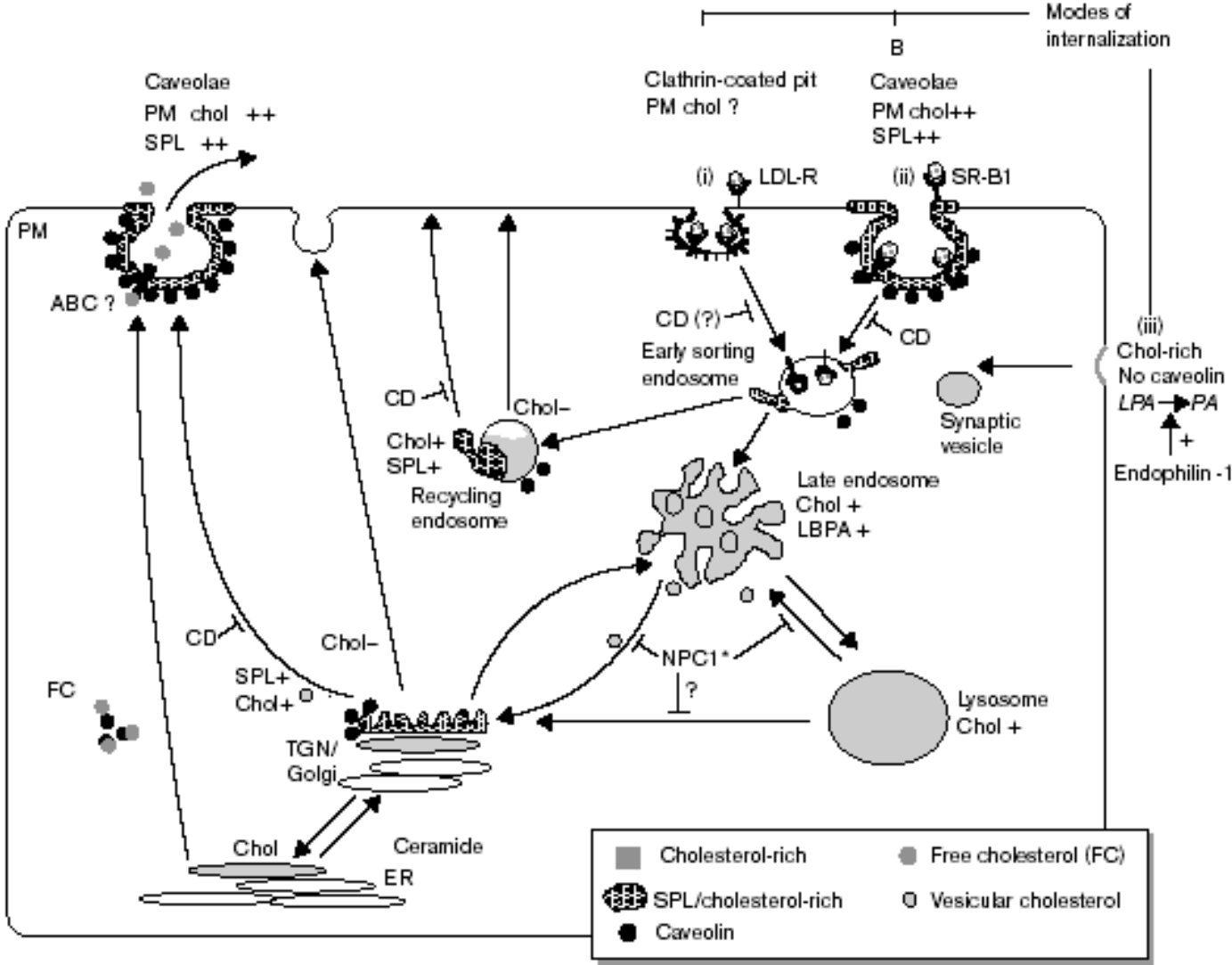


Razvrščanje proteinov v polariziranih celicah

(npr. v epiteljski celici)



Lipidni rafti sodelujejo pri transportu holesterola in sfingolipidov

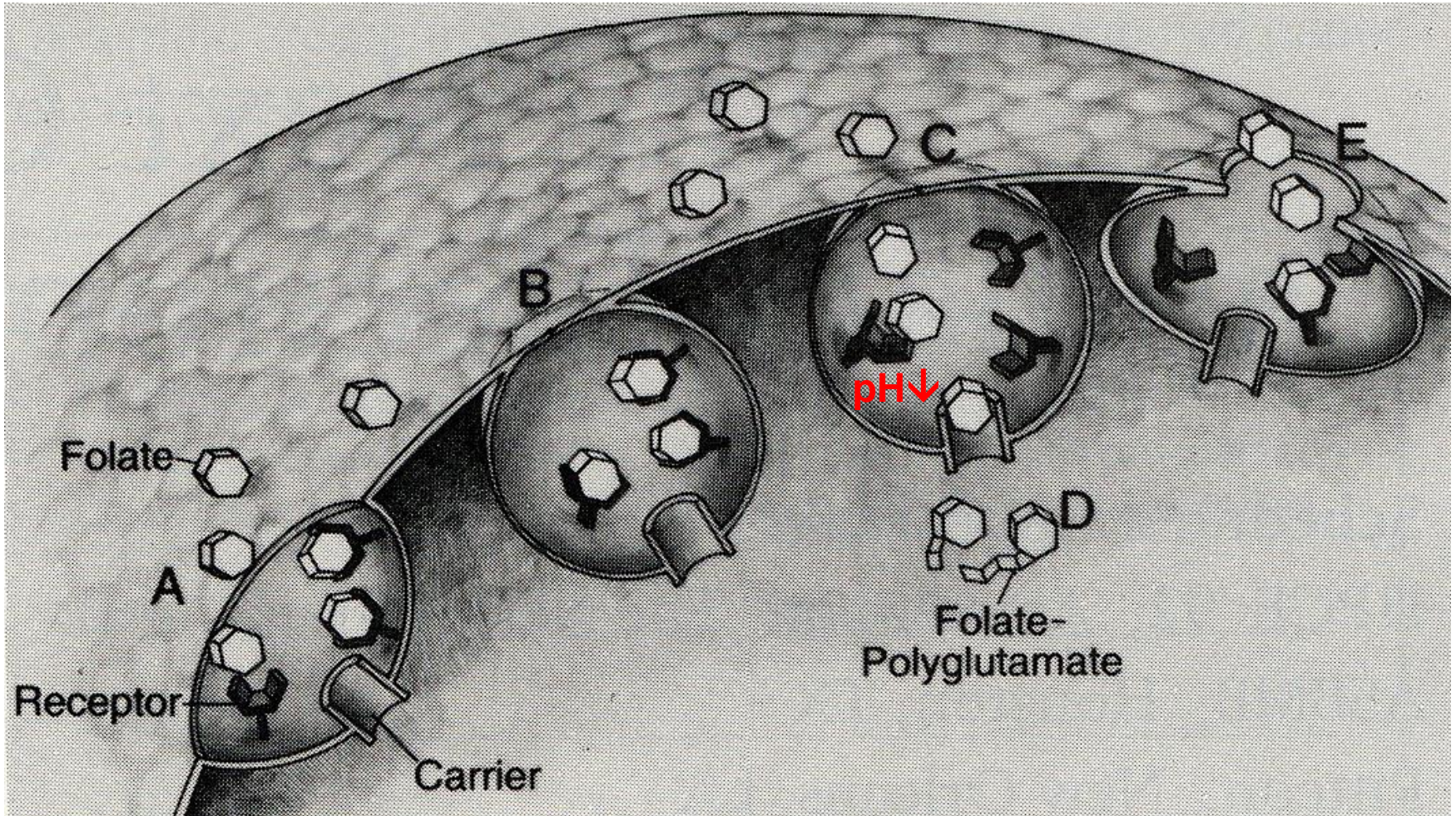


Celični procesi, ki vključujejo lipidne rafte

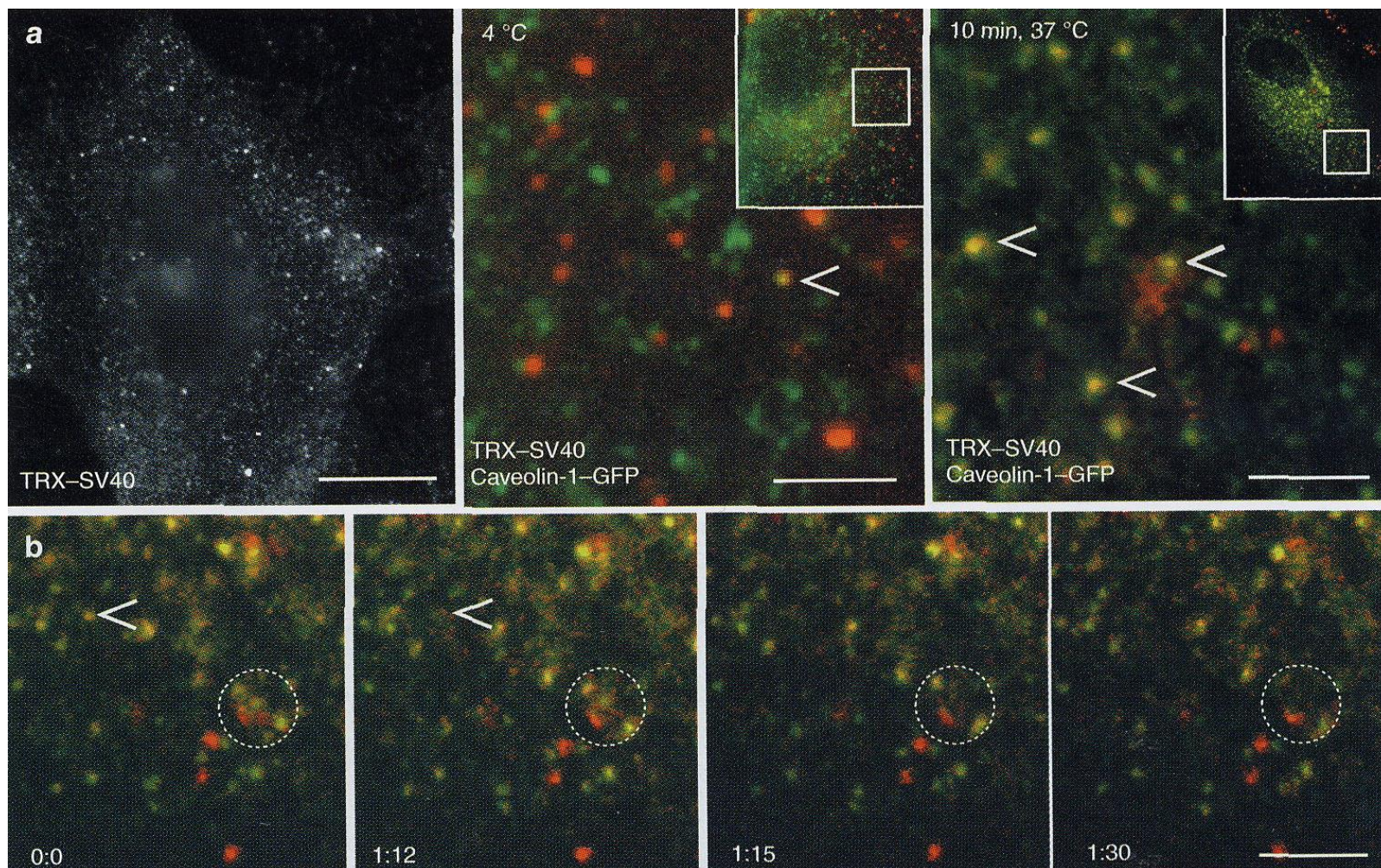
- Prenos signalov
- Transport in razvrščanje proteinov in lipidov
- **Od klatrina neodvisna endocitoza:**
 - **keveolin-odvisna (potocitoza)**
 - keveolin-neodvisna endocitoza
- Homeostaza Ca^{2+}

Potocitoza:

zajetje in vnos molekul/ionov v celico s kaveolo

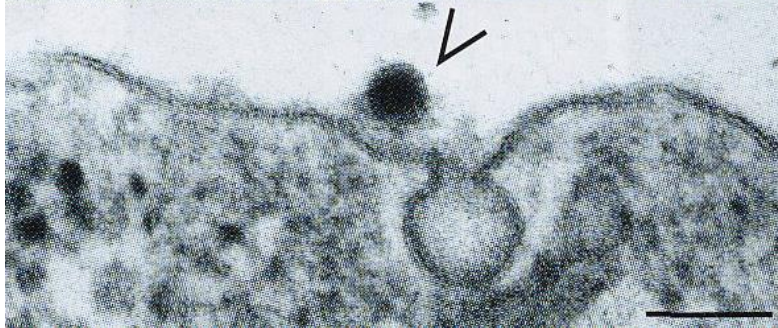
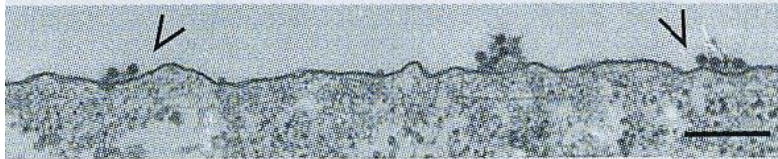


Kaveolarna endocitoza opičjega virusa 40 (SV40) v celicah CV-1



Kaveolarna endocitoza SV40 v celicah CV-1

4°C

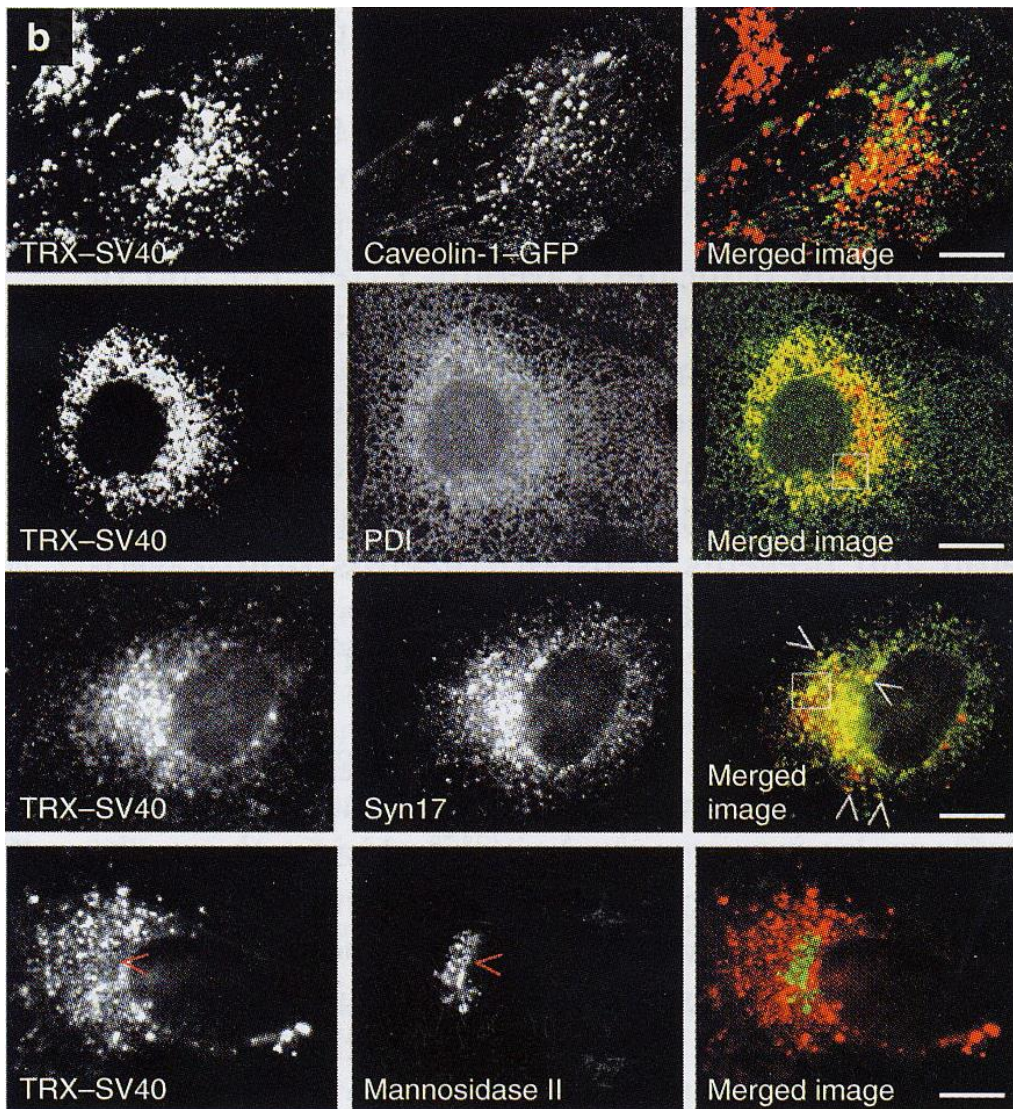


15 min, 37°C



Lokalizacija SV40 v celicah CV-1

(16h po izpostavitvi celic virusu pri 37°C)



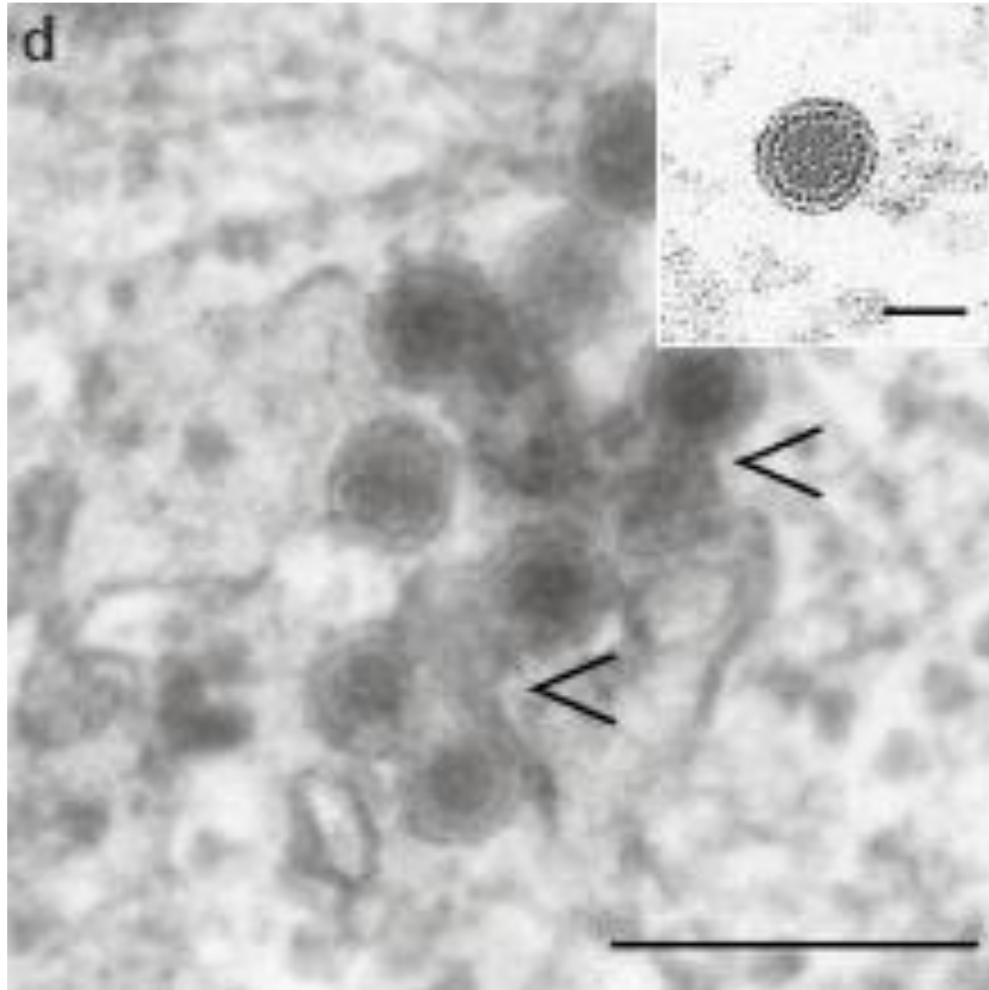
Cav-1+ organeli
9% prekrivanje

retikularni ER
70% prekrivanje

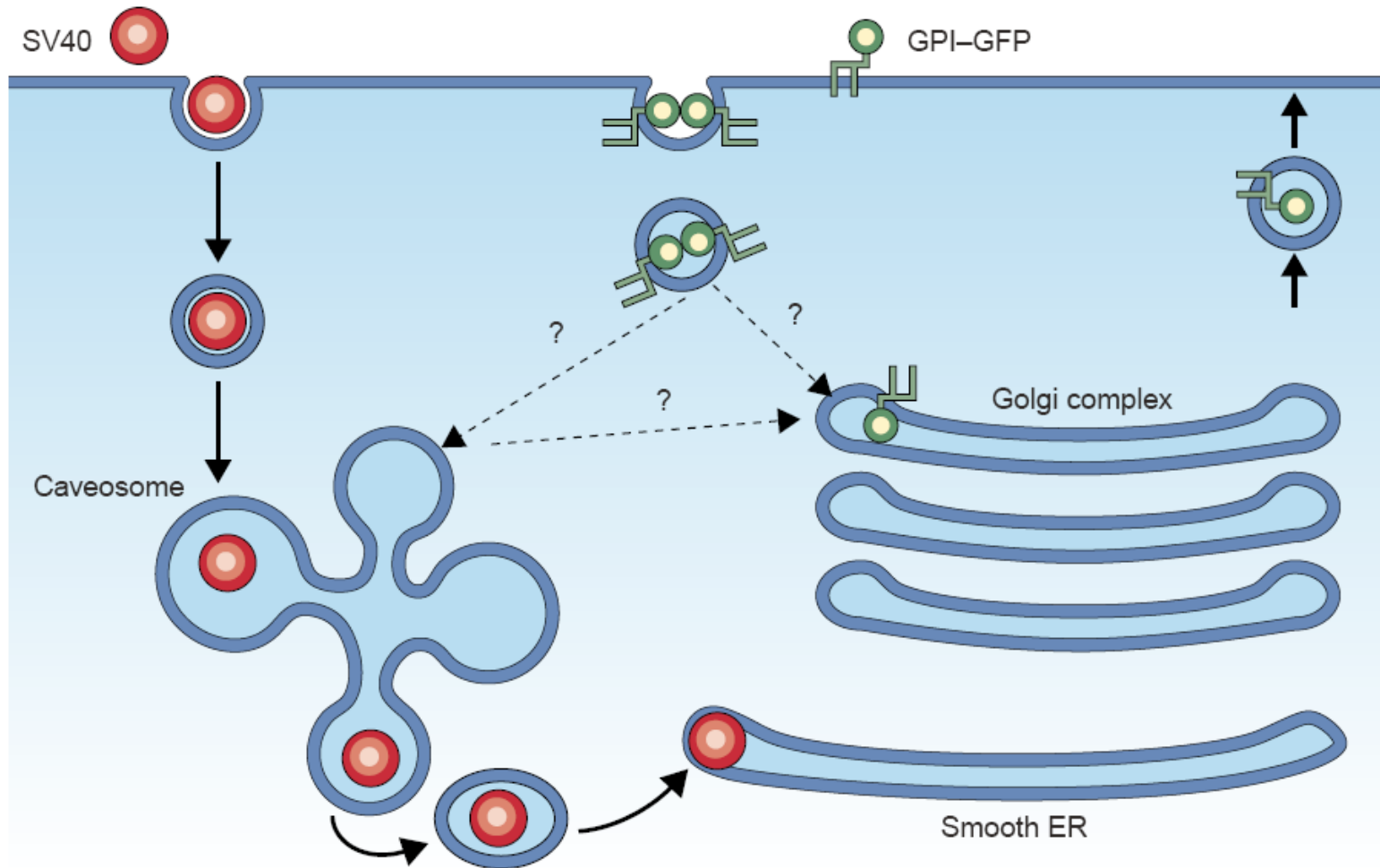
gladki ER
80% prekrivanje

Golgijev aparat
5% prekrivanje

**Transport od kaveole na PM do ER
poteka preko vmesnega organela – kaveosoma**



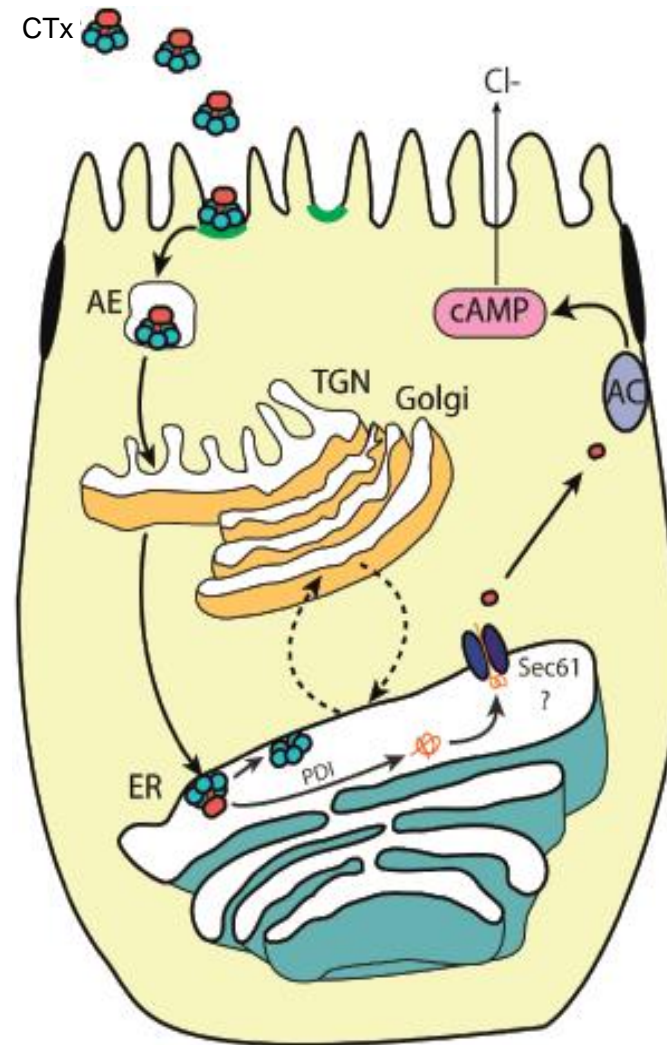
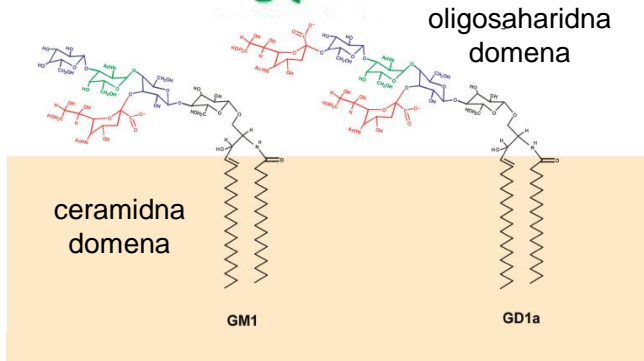
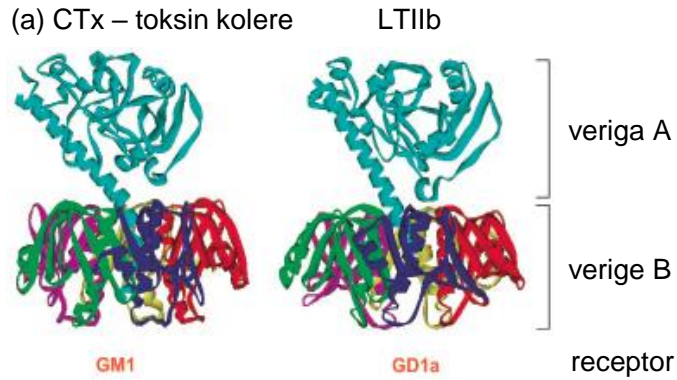
Transportne poti preko kaveol vodijo s PM do ER in Golgijevega aparata preko znotrajceličnih struktur brez endosomalnih markerjev



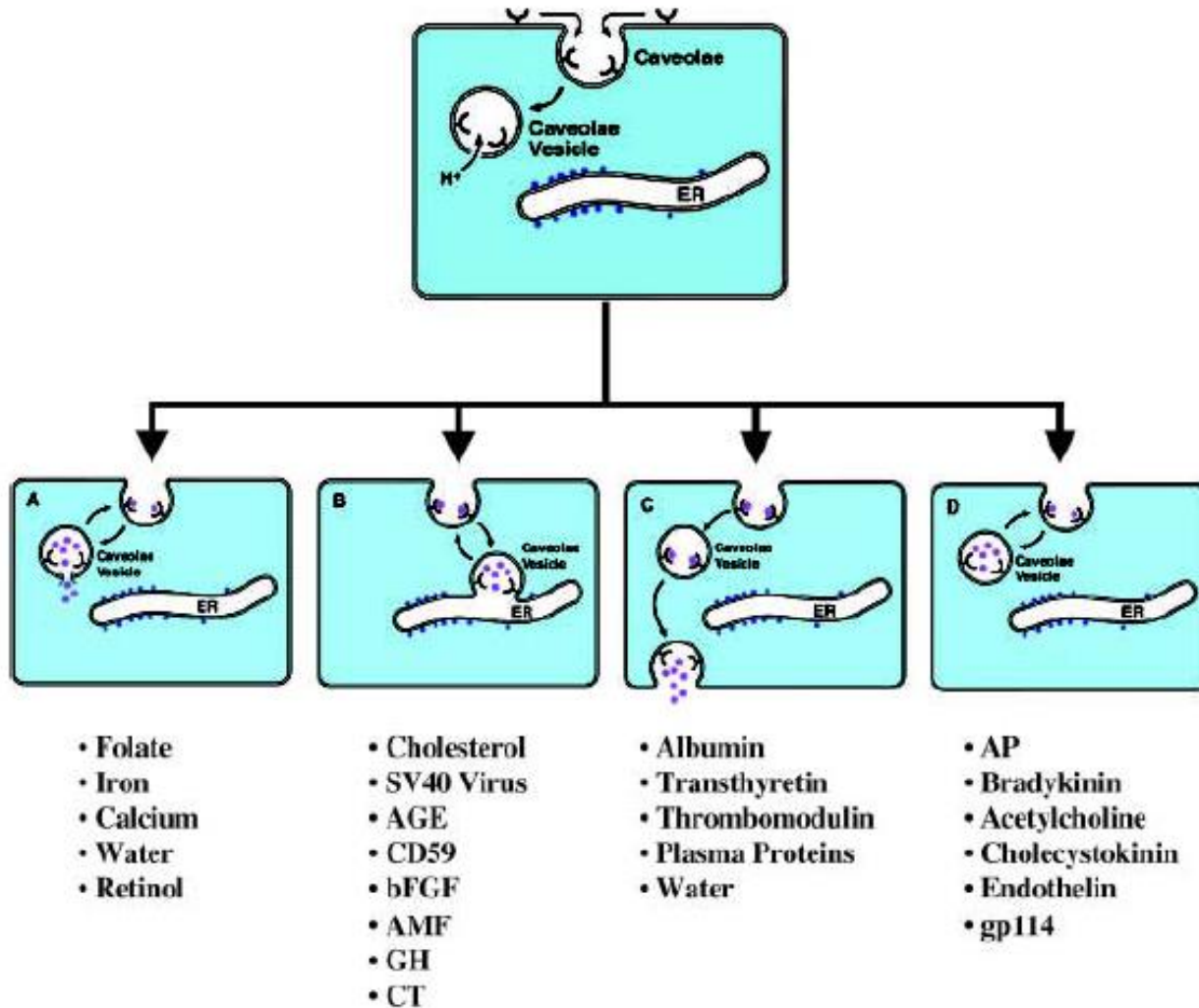
Kaveosom

- se ne nakisa (nevtren pH),
 - vsebuje kaveolin,
- ne vsebuje markerjev za endosome, lizosome, ER ali Golgijev aparat
- ligandi klattrin-posredovane endocitoze ne zaidejo vanj

Retrogradni celični transport preko kaveol



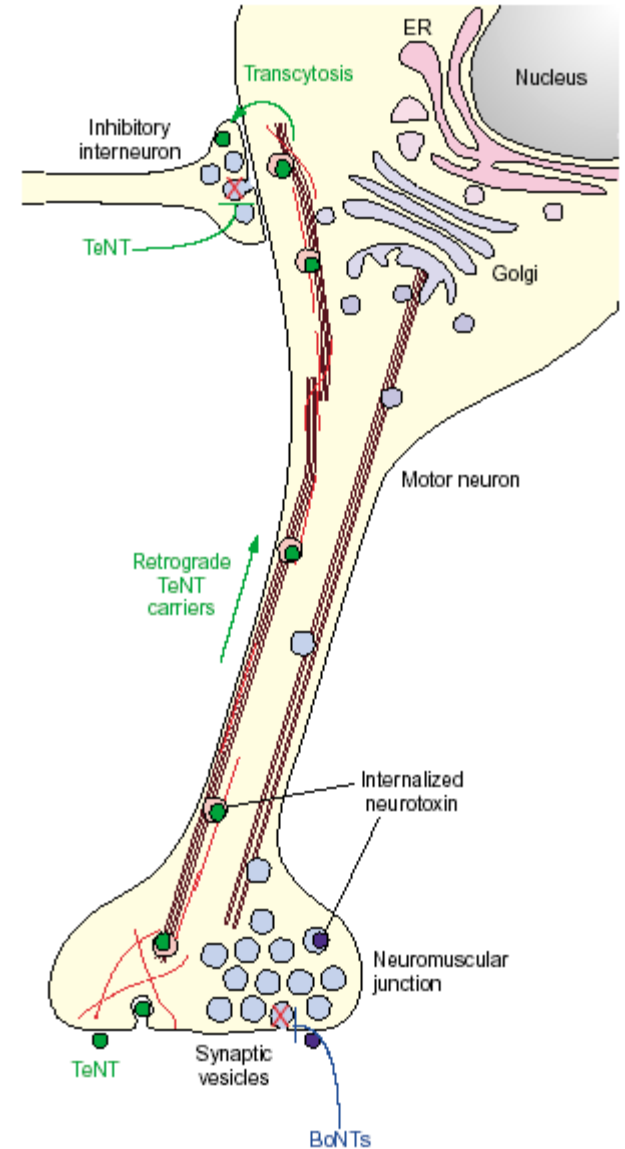
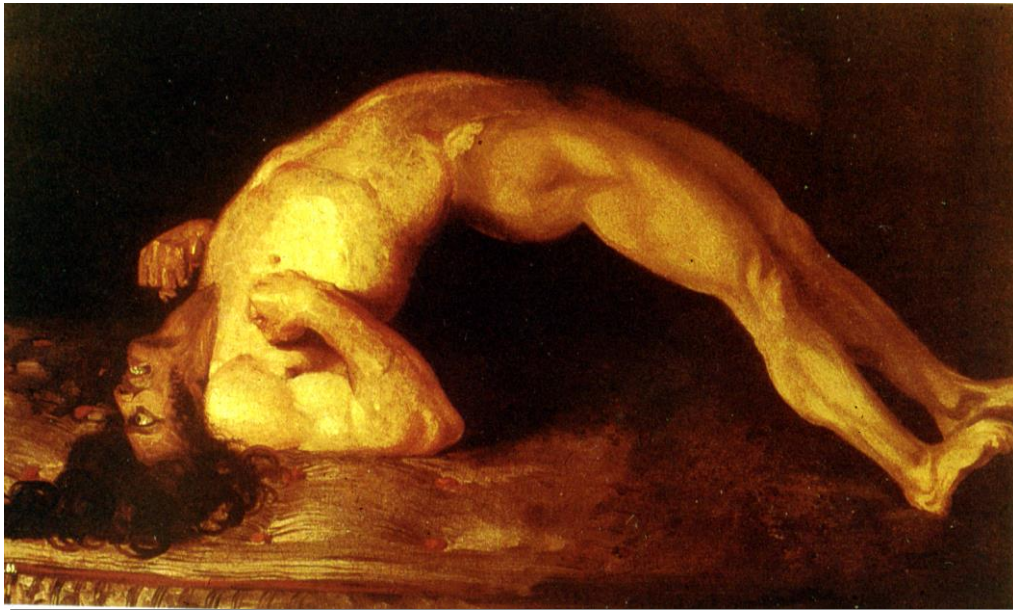
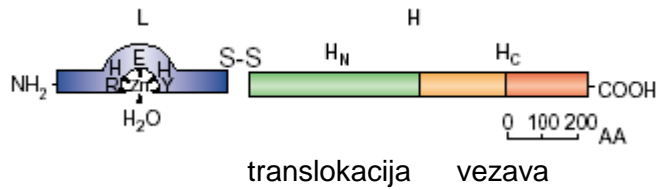
Štiri možne dostave molekul po potocitotskem vnosu v celico



Celični procesi, ki vključujejo lipidne rafte

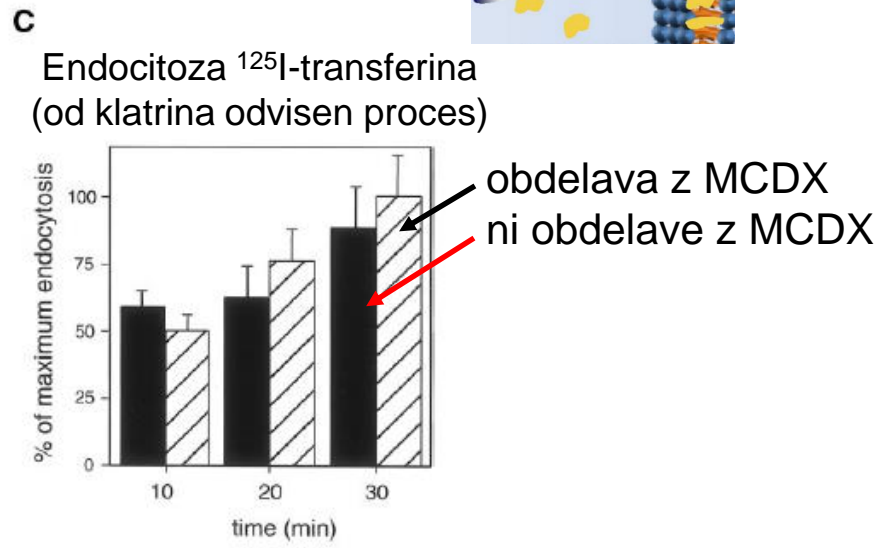
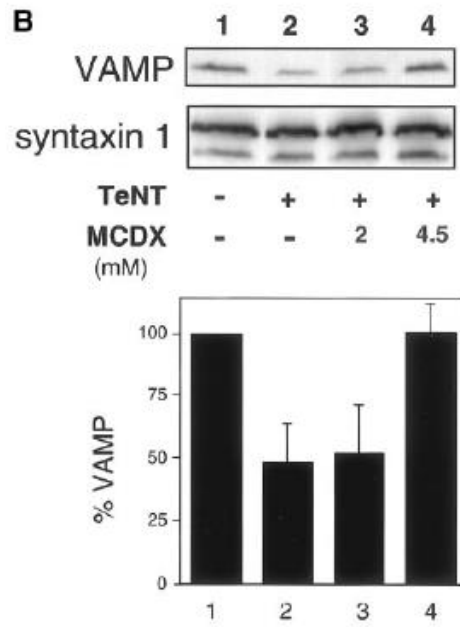
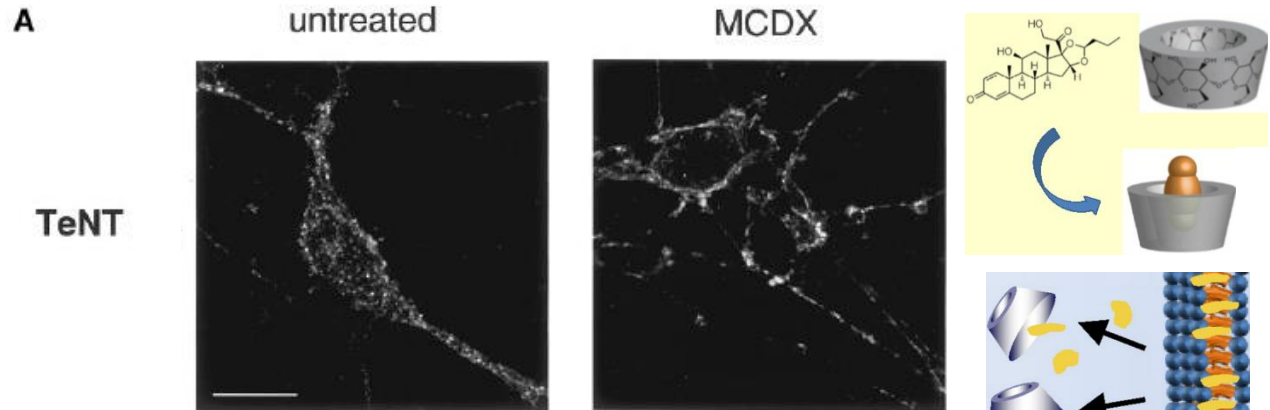
- Prenos signalov
- Transport in razvrščanje proteinov in lipidov
- **Od klatrina neodvisna endocitoza:**
 - keveolin-odvisna (potocitoza)
 - **keveolin-neodvisna endocitoza**
- Homeostaza Ca^{2+}

Od klatrina neodvisna receptor-posredovana endocitoza TeNT

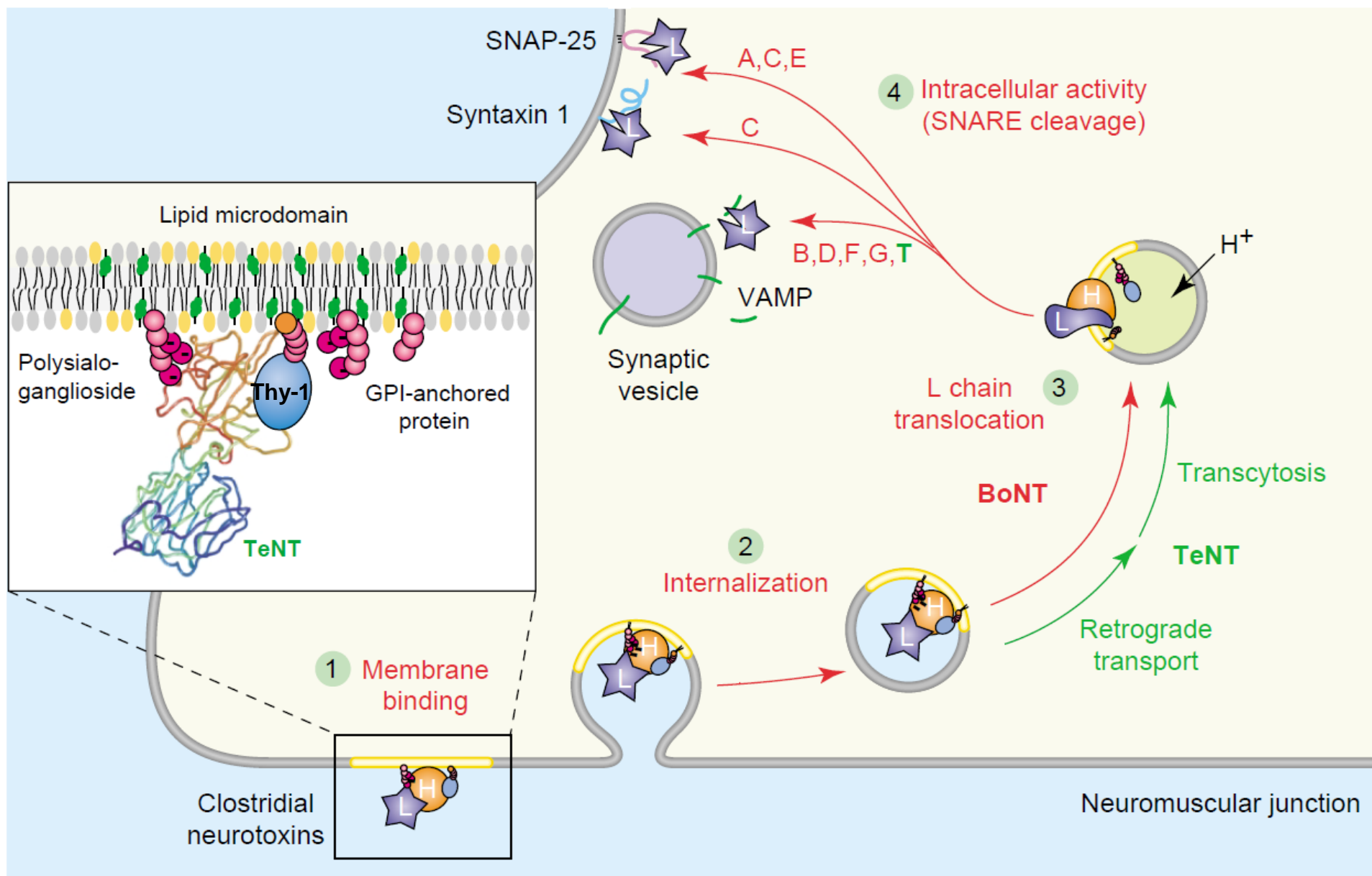


Ekstrakcija holesterola povzroči razbitje raftov in s tem prepreči vnos in znotrajcelično aktivnost TeNT

Nevroni hrbtenjače
(v nevronih ni kaveol)



ko-receptor za TeNT je
GPI-protein Thy-1



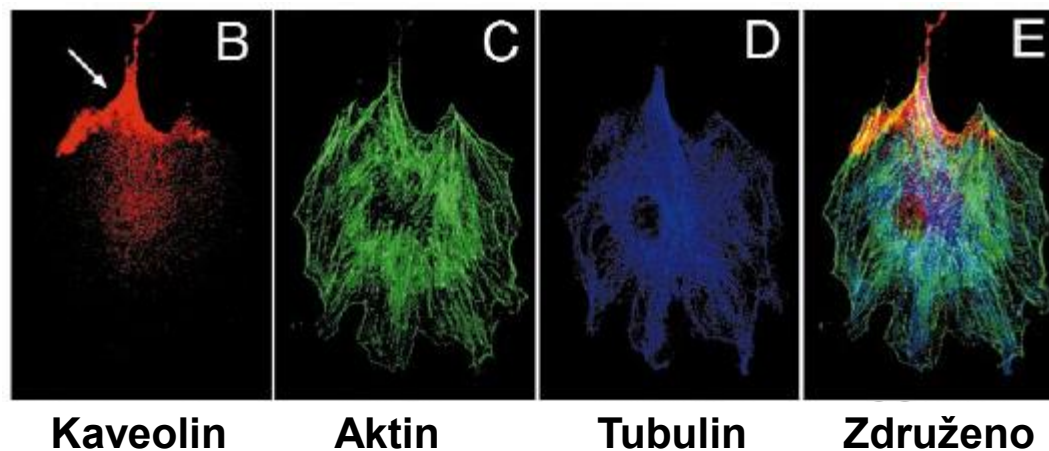
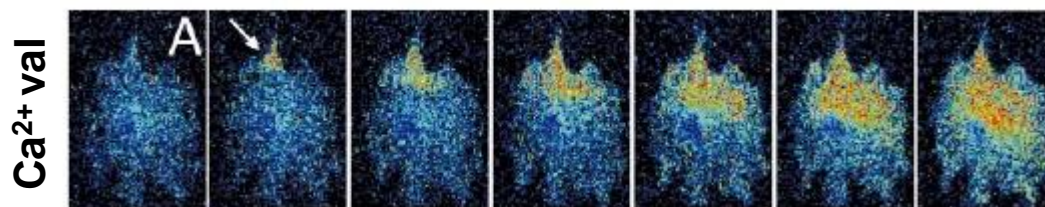
Celični procesi, ki vključujejo lipidne rafte

- Prenos signalov
- Transport in razvrščanje proteinov in lipidov
- Od klatrina neodvisna endocitoza:
 - keveolin-odvisna (potocitoza)
 - keveolin-neodvisna endocitoza
- Homeostaza Ca^{2+}

Val Ca^{2+} izvira z roba celice, ki je bogat s kaveolinom

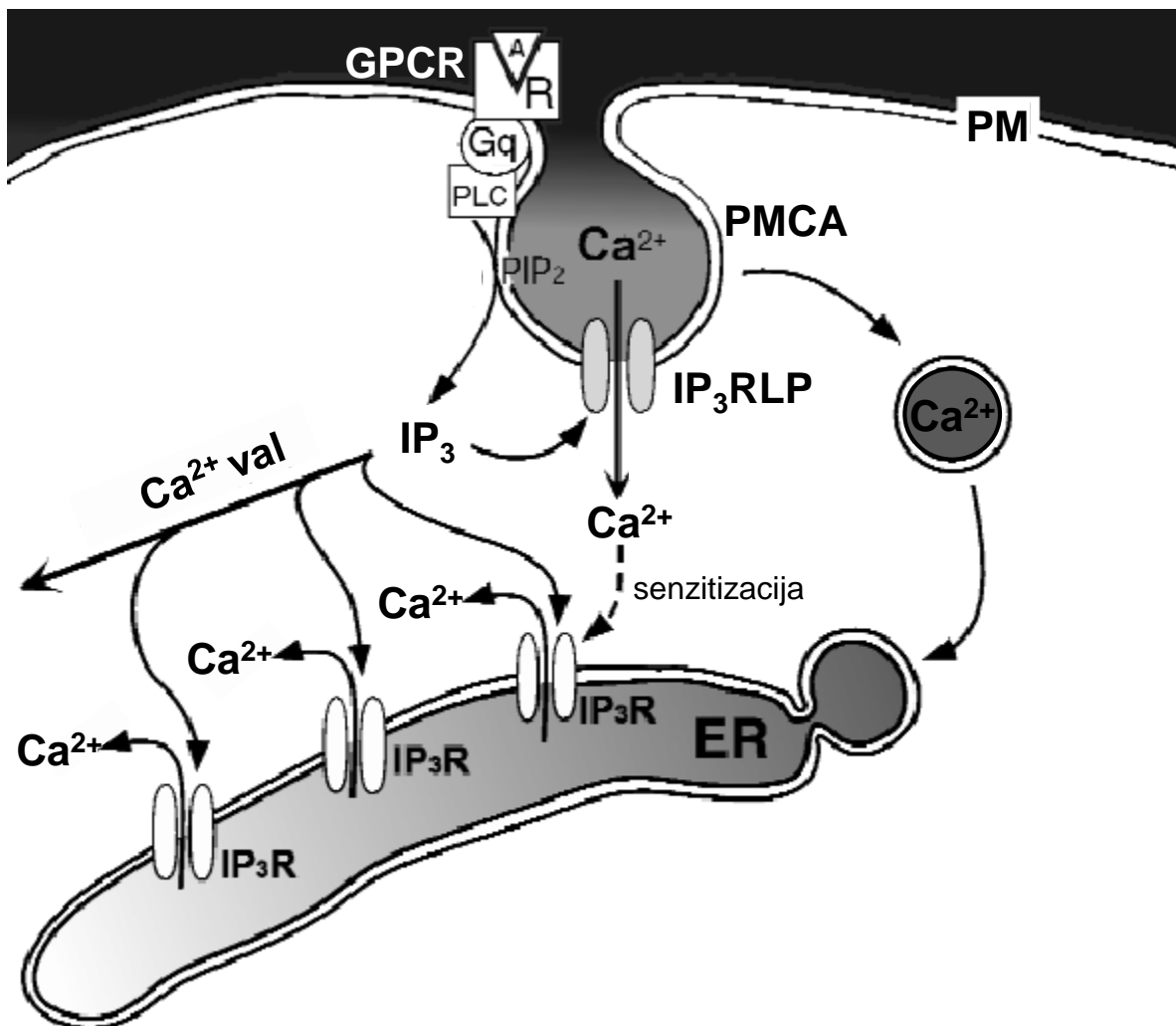
endotelijske celice
goveje aorte
napolnjene z Indo-1

stimulacija celic z ATP \Rightarrow mobilizacija IP_3



Kaveole so obogatene s proteini, ki so vključeni v regulacijo znotrajcelične $[Ca^{2+}]$

Trije načini, s katerimi lahko kaveola regulira nastanek in širjenje Ca^{2+} valov



Ključne naloge kaveol v zvezi s Ca^{2+}

- Regulacija prostorske organizacije vstopanja Ca^{2+} v celico.
- Nadzor količine Ca^{2+} , ki vstopa v celico.
- Tvorba Ca^{2+} valov (frekvenca).
- Regulacija signalnih poti, odvisnih od Ca^{2+} (npr. eNOS/CaM⁺/kaveolin⁻).

Lipidni rafti in bolezni pri ljudeh

- Mišična distrofija (mutacija Cav-3)
- Alzheimerjeva bolezen (tvorba β -amiloida)
- Encefalopatije (pretvorba Pr^C v Pr^{Sc} v kaveolah)
- Rak (izguba Cav-1 in s tem kaveol)
- Kardiovaskularne bolezni, npr. ateroskleroza (disfunkcija raftov)
- Patogeni (rafti so njihova vstopna točka v celice)

Dodatno branje

Bernardino de la Serna, J. et al. (2016): There is no simple model of the plasma membrane organization. *Front. Cell Dev. Biol.* 4: 106.

Sezgin E. et al. (2017): The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18, 361-374.

Filippini A. and D'Alessio A. (2020): Caveolae and lipid rafts in endothelium: valuable organelles for multiple functions. *Biomolecules* 10: e1218.

Levental I. et al. (2020): Lipid rafts: controversies resolved, mysteries remain. *Trends Cell Biol.* 30: 341-353.

Thematic Review Series - Biology of Lipid Rafts (8 člankov). *J. Lipid Res.* (2020) 61(5): 589-695.