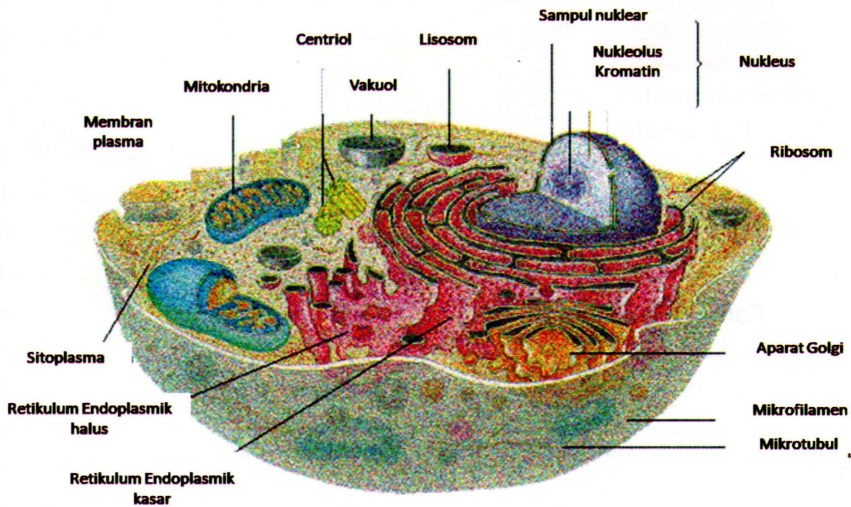


Bab 3

BIOLOGI SEL EUKARIOTIS

Adi Teruna Effendi, Naufal Muharam Nurdin, Rimbawan

Perbedaan antara sel eukarioti (alga, hewan dan tumbuh-tumbuhan) dengan prokaryoti (archaea dan bakteria) terletak dalam tata ruang selular. Eukarioti memiliki organ selular yang jelas, dengan nukleus, mitokondria, lisosom, dan peroksisom, masing-masing disekat oleh membran. Sitoplasma terbagi dalam beberapa ceruk organel mulai dari jaringan tubular di dalam sel, ribosom, retikulum endoplasmik, dan kompleks Golgi, melingkupi ruang yang saling berhubungan termasuk sisterne. Setiap ceruk memiliki struktur karakteristik, komposisi biokimiawi dan fungsi.



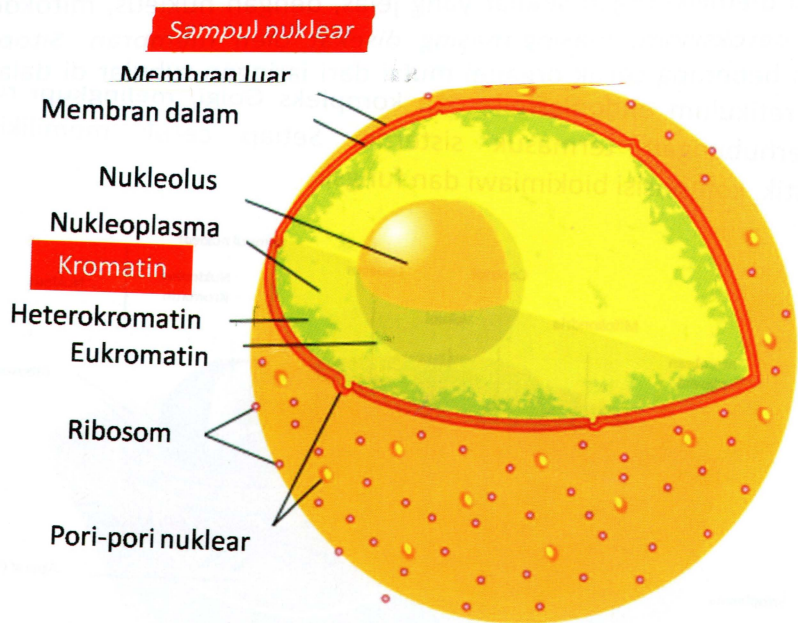
Gambar 3.1. Struktur sel. (Sumber: <http://www.tutorvista.com/biology/human-cell-structure>).

Nukleus

Nukleus adalah organel sel yang hanya dijumpai pada eukarioti, sedangkan prokaryoti tidak memilikinya. Nukleus berbentuk sferikal dan menempati sekitar 10% volume sel, sehingga menjadikannya sebagai corak sel yang prominen. Nukleus dipisahkan dari sitoplasma oleh membran berlapis ganda, yaitu membran

dalam dan membran luar, sehingga membentuk ruang antar membran akterpisah sekitar 10-50 nm.

Membran lapis ganda yang membungkus nukleus dinamai sebagai sampul nuklear. Sampul nuklear berfungsi menjaga materi genetik agar tidak keluar dari nukleus, namun sampul nuklear penuh dengan lubang pori-pori yang dapat dilalui oleh molekul spesifik dalam ukuran kecil secara bolak-balik antara nukleus dan sitoplasma. Melalui lubang pori-pori tersebut materi transkripsi dapat ditranslokasikan ke ribosom untuk proses sintesis.¹



Gambar 3.2. Nukleus dan nukleolus.

Di dalam nukleus terdapat matriks *semifluid* yang disebut sebagai **nukleoplasma**, dan di dalamnya terdapat material nuklear, terdiri atas kromatin dan materi genetik DNA. Proses transkripsi berlangsung di dalam nukleus, membentuk mRNA yang selanjutnya melalui pori-pori nuklear ditranslokasikan ke ribosom di sitoplasma.^{2,3}

Nukleus berhubungan dengan jaringan tubula dan kantong, yang lazim dikenal dengan nama retikulum endoplasmik, tempat protein disintesis, dan biasanya bertatah dengan ribosom (Gambar 3.1).

Ribosom

Ribosom adalah suatu organel (komponen internal sel biologis) yang dapat dijumpai terapung bebas atau terikat pada membran (retikulum endoplasmik kasar ~ ER kasar) eukarioti.⁴ Ribosom berfungsi merakit asam amino untuk membentuk molekul protein, dengan menggunakan sekuens nukleotida mRNA. Dalam operasionalnya ribosom berperan mengkatalisasi pembentukan molekul protein, dengan cara mendorong molekul protein yang baru dirakit memasuki lapisan ganda membran retikulum endoplasmik untuk kemudian menuju lumen ER guna menyintesis protein.

Retikulum endoplasmik

Retikulum endoplasmik (ER) adalah suatu organel eukariotis terdiri dari jaringan yang saling berhubungan antara tubula, vesikel dan sisterna di dalam sel. Retikulum endoplasmik terdiri atas 2 jenis, yaitu **ER kasar (RER)** dan **ER halus (SER)**. ER kasar bertatahkan ribosom pada permukaan sitoplasmiknya sehingga berfungsi menyintesis, melipat dan mendegradasi protein, sedangkan ER halus terdiri atas elemen tubular serta kekurangan ribosom sehingga diperuntukkan sebagai jalur enzim yang terlibat di dalam detoksikasi obat-obatan (sitokrom p-450 pada hepatosit), sintesis steroid (sel-sel endokrin), sintesis lemak, serta regulasi konsentrasi Ca^{2+} (retikula sarkoplasma).

ER kasar bertatahkan ribosom sehingga mengesankan tampilan kasar oleh sebab itu dinamai ER kasar.⁵ Pada dasarnya ribosom terdapat dalam bentuk bebas, dan baru terikat kepada ER kasar ketika akan menyintesis protein yang diperuntukkan untuk disekresi.⁶ Terikatnya ribosom kepada ER kasar terjadi akibat pelepasan sinyal sekuens oleh ribosom ketika 5-15 asam amino hidrofobik tercerap oleh asam amino bermuatan positif. Dengan terikatnya ribosom pada ER kasar secara sekuensial akan diikuti oleh sintesis protein yang akan disekresikan, misalnya insulin.

Aparat Golgi

Aparat Golgi merupakan organel yang dijumpai pada kebanyakan sel eukarioti. Aparat Golgi acap disebut sebagai badan Golgi atau kompleks Golgi, dibentuk oleh sistem endomembran yang dikenal dengan nama **sisterna**. Sel mamalia terdiri atas 40-100 kumpulan endomembran, dan sekitar 4-8 sisterna biasanya membentuk satu kumpulan.⁷

Setiap sisterna dibentuk oleh membran rata yang membungkus diskus, serta di dalamnya terdapat enzim Golgi yang berfungsi mengepak molekul protein agar dapat dikirim ke komponen sel lainnya.⁸ Protein sekretoris yang baru disintesis di retikulum endoplasmik terlebih dahulu ditransporasikan ke permukaan *cis* aparat Golgi di mana protein tersebut berfusi dengan membran Golgi. Begitu tiba di lumen, molekul protein tersebut dimodifikasi, dipilah, dan dibungkus dalam bentuk granula sebelum dikirim ke tempat destinasinya melalui **trans golgi network (TGN)**.^{9,10}

Lisosom

Di dalam **lisosom** terdapat suatu membran yang memisahkan enzim degradatif dari komponen selular lainnya. Protein lisosom disintesis di dalam ER kasar dan ditransportasikan melalui aparat Golgi ke lokasi sasaran. Lisosom berukuran antara 0,1-1,2 μm .¹¹

Lisosom adalah organel selular yang mengandung enzim hidrolase asam yang berfungsi memecah limbah selular. Lisosom mencerna organel yang telah usang, partikel makanan, virus serta bakteri. Membran yang melapis lisosom memungkinkan enzim bekerja pada suasana asam dengan pH 4,5, walaupun lingkungan di dalam sitosol berada dalam suasana alkali dengan pH 7,2. Lisosom mampu mempertahankan suasana asam dengan cara memompa proton (ion H^+) dari sitosol melalui membran ke dalam kantong lisosom. Dalam hal tersebut membran lisosom berfungsi sebagai pagar pelindung sitosol serta komponen selular lainnya dari efek merusak enzim degradatif yang terdapat di dalam lisosom. Walaupun sebenarnya suasana basa sitosol itu sendiri secara hakiki memiliki kemampuan melumpuhkan enzim degradatif yang tumpah ke sitosol.

Membran plasma

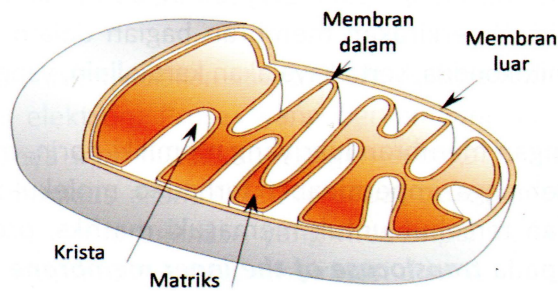
Membran plasma adalah sekat pelindung sel dari lingkungannya, yang pada umumnya terdiri atas 2 lapisan lemak. Bagian dalam terbuat dari **molekul lemak hidrofobik** yang tak dapat dilalui (*impermeable*) oleh ion-ion dan molekul larut air, sedangkan bagian luar terbuat dari molekul fosforus hidrofilik, sehingga lapisan tersebut dinamai pula sebagai lapisan ganda fosfolipid. Di dalam membran terpancang pelbagai molekul protein yang bertindak sebagai kanal dan pompa untuk memindahkan ragam molekul ke dalam dan ke luar sel.¹²

Permukaan sel mengandung mengandung protein yang memediasi interaksi sel-sel dengan lingkungannya. Lebih lanjut diketahui bahwa permukaan sel mengandung reseptor protein yang dapat mendeteksi lalu mengikat hormon

serta *growth factors*. Dampak pengikatan tersebut berlanjut menghidupkan transduksi pesinyalan kimiawi atau elektrik, sehingga akhirnya mempengaruhi aktifitas sel. Gangguan pada pesinyalan tersebut berpotensi mengembangkan penyakit-penyakit degeneratif bahkan kanker.

Mitokondria

Mitokondria merupakan organel yang terdiri atas ceruk-ceruk dengan fungsi-fungsi khusus, dan dibangun atas 2 sistem membran.¹³



Gambar 3.3. Mitokondria.

Ceruk tersebut termasuk membran luar, ruang antar membran, membran dalam, krista dan matriks. Pada mitokondria jantung manusia terdapat sebanyak 615 tipe protein yang berbeda.¹⁴

Membran luar mitokondria

Membran luar mitokondria terdiri atas lapisan ganda fosfolipid dan mengandung *porin (protein integral)*. Porin-porin tersebut membentuk kanal serta membolehkan molekul dengan berat < 5000 Dalton berdifusi melewati membran luar. Protein yang tergolong besar baru dapat menembus melewati membran luar apabila sekuens pada terminal-N protein tersebut dapat mengikatkan diri pada *translocase* yang terdapat pada membran luar.¹³ Gangguan pada membran luar menyebabkan protein yang terdapat di dalamnya bocor ke sitosol sehingga berpotensi menimbulkan kematian sel.¹⁵ Membran luar mitokondria apabila bergabung dengan retikulum endoplasmik akan membentuk struktur **MAM** (mitokondria yang berhubungan dengan ER), dengan demikian potensial mengaktifkan pesinyalan Ca^{2+} serta terlibat dalam transfer lipid antara retikulum endoplasmik dengan mitokondria.⁸

Ruang antar membran

Ruang antar membran adalah ruangan antara membran luar dengan membran dalam. Mengingat membran luar bersifat permeabel yang bebas bagi molekul kecil, konsentrasi molekul-molekul seperti ion dan gula di dalam ruang antar membran menjadi sama dengan sitosol. Namun, protein dengan berat molekul tinggi yang dapat dijumpai di dalam ruang antar membran hanyalah **sitokrom C**.¹⁵

Membran dalam mitokondria

Membran dalam mitokondria mengandung sekitar 151 polipeptida, dan memiliki rasio fosfat terhadap lipid >[3:1] (berat/berat), kira-kira setara 1 protein untuk 15 fosfolipid. Diperkirakan membran bagian dalam mengandung sekitar 1/5 total protein mitokondria, serta kaya akan **kardiolipin**, yang menjadi karakteristik mitokondria.¹⁶

Berbeda dengan membran luar yang memiliki porin, membran dalam tidak memiliki porin, sehingga impermeabel terhadap molekul-molekul. Agar dapat melewati membran tersebut untuk memasuki matriks, proteins harus mampu mengikatkan diri pada **translocase of the inner membrane (TIM)**.¹³ Lebih lanjut di dalam membran dalam terdapat **tegangan membran** yang dibentuk oleh enzim-enzim **rantai transportasi elektron**.

Membran dalam memiliki protein dengan 5 macam fungsi, yaitu (1) protein yang melakukan reaksi-reaksi redoks fosforilasi oksidatif, (2) sintetase ATP yang menghasilkan energi ATP di dalam matriks, (3) protein transpor spesifik yang mengatur pasase metabolit ke dan keluar dari matriks, (4) mesin pengimpor protein, dan (5) protein fusi dan fisi mitokondrial.

Krista

Membran dalam mitokondria mengandung banyak **krista**, sehingga memperluas areal permukaan membran dalam, akibatnya dapat menghasilkan energi ATP lebih banyak lagi. Dengan cara demikian areal mitokondria hepar menjadi lebih luas hingga mencapai 5 kali bila dibandingkan dengan membran luar. Rasio tersebut sebenarnya bervariasi, sebab bagi sel-sel yang membutuhkan energi ATP lebih besar, seperti sel-sel otot, mitokondria otot-otot tersebut membutuhkan lebih banyak krista.

Lipatan-lipatan penuh dengan substansi bulat yang dikenal dengan nama partikel F1 atau **oksosom**, sebenarnya adalah invaginasi membran dalam. Lipatan-lipatan tersebut dapat mempengaruhi fungsi kemiosmosis, yaitu pergerakan ion-ion melewati membran semipermeabel selektif. Pada pernafasan selular

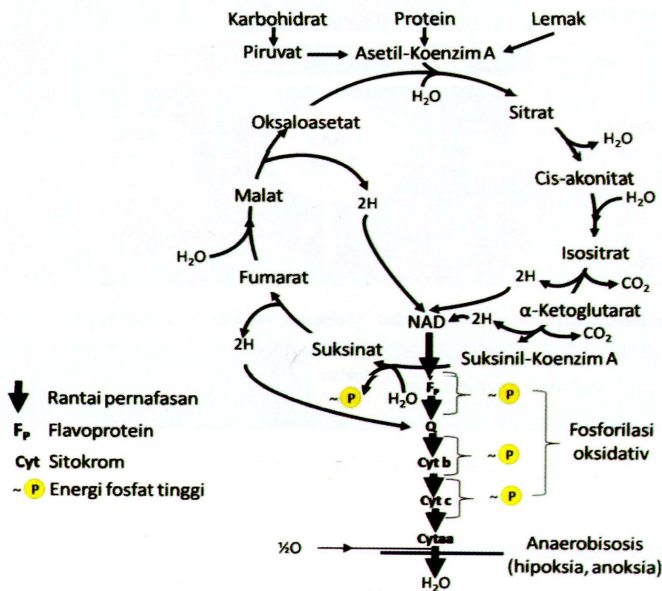
ketika pergerakan ion hidrogen bergerak melewati membran dalam menuju ke ruang antar membran secara partikular memproduksi energi ATP.¹⁷

Matriks

Matriks adalah ruang yang dilapisi oleh membran bagian dalam, dan mengandung konsentrasi tinggi campuran ratusan enzim, ribosom mitokondrial, tRNA, dan beberapa kopi genom DNA mitokondrial. Matriks merupakan tempat berlangsungnya **siklus asam sitrat (siklus Krebs atau siklus TCA)** dan **rantai transportasi elektron** dalam memproduksi ATP.

Siklus asam sitrat

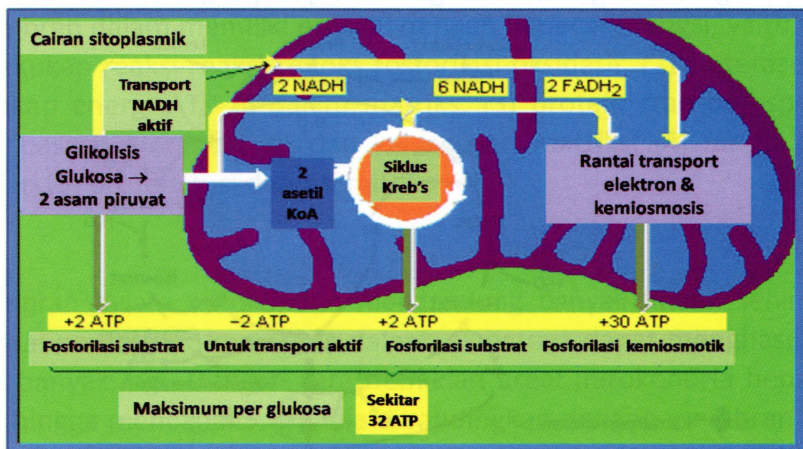
Siklus asam sitrat menyediakan substrat untuk keperluan rantai pernafasan atau rantai transpor elektron. Proses yang berkembang pada siklus tersebut bersifat **aerobik**, artinya membutuhkan oksigen sebagai oksidan final koenzim yang tereduksi. Enzim siklus asam sitrat terdapat dalam matriks mitokondria, kecuali enzim suksinat dehidrogenase yang menempel pada membran dalam mitokondria pada tempat enzim rantai respiratori dijumpai. Apabila terinaktivasi akan keluar untuk kemudian memasuki sitosol, sehingga menghambat hidrokisil prolin (PHD) yang belakangan ini ditengarai menjadi penyebab kanker.¹⁸



Gambar 3.4. Siklus Krebs.(Sumber: Bender DA, Mayers PA. *The citric acid acycle*. Harper's illustrated biochemistry. McGrawhill Lange. 27th ed, 2006: 146).

Reaksi siklus asam sitrat diawali dengan proses glikolisis, untuk membentuk **piruvat** melalui pemecahan glukosa yang dikatalisasi oleh enzim glukokinase. Molekul piruvat yang terbentuk dipindahkan secara aktif melewati membran dalam memasuki matriks, tempat proses oksidasi dan kombinasi dengan koenzim A berlangsung. Reaksi tersebut dikatalisasi oleh enzim piruvat dehidrogenase, diubah menjadi **asetil-koenzim A**.¹⁹ Di samping itu secara konkomitan terjadi pula proses pembentukan asetil-KoA dari oksidasi lemak dan protein. Kemudian asetil-KoA memasuki siklus asam sitrat untuk mengubah **oksaloasetat** menjadi **sitrat**. Selanjutnya secara berturut-turut enzim akonitase mengkatalisasi perubahan sitrat menjadi **cis-akonitat**, lalu oleh enzim isositrat dehidrogenase diubah menjadi **α -ketoglutarat**, oleh enzim α -ketoglutarat dehidrogenase diubah lagi menjadi **suksinil-koenzim A**, oleh enzim suksinil-koenzimA sintetase menjadi **suksinat**, oleh suksinik dehidrogenase menjadi **fumarat**, oleh fumarase menjadi **malat**, oleh malat dehidrogenase menjadi **oksaloasetat**, sehingga akhirnya lengkaplah satu siklus asam sitrat (Gambar 3.4).

Satu siklus asam sitrat yang lengkap menghasilkan 6 molekul CO_2 , 2 ATP, 2 ROS, serta 8 elektron (NADH). Mengingat setiap glikolisis menghasilkan 2 molekul asam piruvat, akibatnya setiap sebuah sel mengalami glikolisis, maka 2 putaran siklus asam sitrat yang terbangkit (Gambar 3.5).

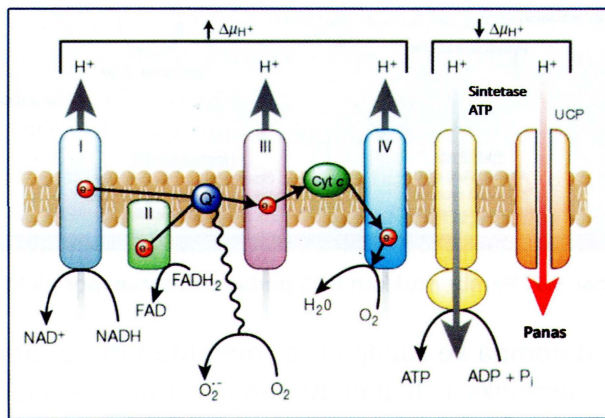


Gambar 3.5. Respirasi selular.

Rantai transportasi elektron

Rantai transportasi elektron berlangsung di dalam krista membran dalam mitokondria. Diawali dengan masuknya sejumlah 6 dari 8 elektron produksi siklus asam sitrat ke dalam rantai transpor elektron. Dari 6 elektron tersebut 3

diterima oleh molekul NAD^+ untuk membentuk NADH (**Kompleks I** rantai transpor elektron ~ NADH :ubiquinon oksidoreduktase) dalam reaksi redoks. Kemudian, 2 elektron terakhir diterima oleh **FAD** untuk membentuk FADH_2 dalam reaksi redoks (**Kompleks II** rantai transpor elektron ~ suksinat:ubiquinon oksidoreduktase). Lebih lanjut, satu elektron sisa dari yang diterima oleh Kompleks I beserta elektron Kompleks II ditransfer ke **Kompleks III** (ubiquinon:sitokrom c oksidoreduktase) melalui **siklus Q**. Reaksi ini ternyata mampu menghasilkan radikal bebas sebagai produk sampingan, mereduksi O_2 menjadi superoksida. Akhirnya elektron dari Kompleks III dibawa melalui sitokrom c ke **Kompleks IV** (sitokrom c oksidase), untuk mengubah O_2 menjadi H_2O (Gambar 3.6).

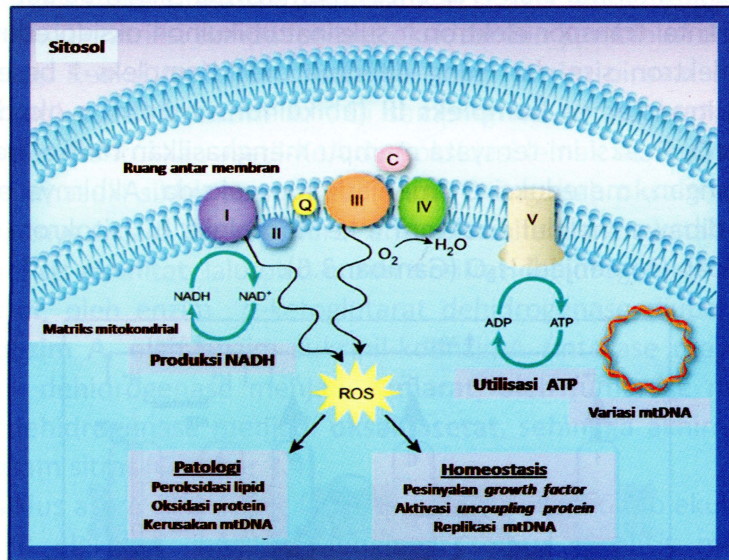


Gambar 3.6. Rantai transporasi elektron.

NADH dan FADH_2 yang dihasilkan oleh siklus asam sitrat di dalam matriks melepas satu proton dan elektron untuk meregenerasi NAD^+ dan FAD . Proton kemudian ditarik ke dalam ruang antar membran oleh energi elektron yang keluar melalui rantai transpor elektron. dua elektron akhirnya diterima oleh oksigen di dalam matriks untuk melengkapi rantai transpor elektron. Proton kembali ke matriks mitokondria melalui proses **kemiosmosis** enzim sintetase ATP membentuk ATP. Satu molekul tunggal ATP dibentuk melalui kombinasi ADP dengan fosforilasi substrat.

Kompleks protein di dalam membran bagian dalam (NADH dehidrogenase, sitokrom C reduktase dan sitokrom C oksidase) mendorong tranfer dan penganlepasan inkremental energi yang digunakan untuk memompa proton (H^+) ke dalam ruang antarmembran. Proses ini sangat efisien, namun elektron dalam prosentase kecil secara prematur mereduksi oksigen, membentuk **reactive oxygen species (ROS)** sebagai superoksida (Gambar 3.7). Proses tersebut berpotensi memicu terjadinya

stres oksidatif di mitokondria yang kemudian berkontribusi menekan fungsi mitokondria, seperti pada proses penuaan²⁰, atau pada terjadinya resistensi insulin.



Gambar 3.7. Pembentukan ROS pada rantai transpor elektron.

Proton yang dipompa ke ruang antar membran melewati membran dalam mitokondria oleh Kompleks I, II dan IV semasa transpor elektron berpeluang meningkatkan gradien proton. Akibatnya membangkitkan **tegangan membran mitokondria**, sehingga kemudian mendorong enzim sintetase ATP meningkatkan produksi energi ATP. Lebih lanjut dengan terbangkitnya tegangan membran, transpor elektron dihambat oleh Kompleks III, sehingga meningkatkan paruh hidup intermediet pembangkit superoksida pada siklus Q. Dampaknya meningkatkan **reactive oxygen species (ROS)**.

Mitochondria-associated ER membrane (MAM)

Mitochondria-associated ER membrane adalah elemen struktural lainnya yang kini mendapat perhatian lebih akibat peran kritikalnya dalam fisiologi selular dan homeostasis. Suatu vesikel yang secara konsisten tampak sebagai struktur membran pada permukaan yang berhadapan antara ER dan mitokondria, yang kini dikenal sebagai MAM,²¹ terbentuk dari sekitar 20% membran luar mitokondrial dan dipisahkan sejauh 10-25 nm serta diikat menjadi satu oleh protein pengikat. MAM kaya akan enzim-enzim yang terlibat di dalam pertukaran lipid, serta terkait dengan pesinyalan kalsium.^{22,23}

Transfer lipid

Enzim-enzim seperti fosfatidilserin sintetase terdapat pada permukaan sisi ER dan fosfatidilserin dekarboksilase pada sisi permukaan mitokondria,²⁴ dan enzim-enzim tersebut berperan dalam biosintesis insulin. Sedangkan mitokondria merupakan organel yang sangat dinamis, secara fungsional dan berkesinambungan tanpa lelah menggerakkan **siklus TCA atau Krebs**, baik proses fusi (penurunan tegangan membran) serta fisi (peningkatan tegangan membran) yang terjadi secara bergantian. Apabila siklus tersebut bekerja diluar kebiasaan, peluang terjadinya kerusakan oksidatif meningkat, sehingga memacu peningkatan depolarisasi mitokondrial, dengan konsekuensinya menimbulkan disfungsi mitokondria, serta akhirnya gangguan fungsi sel β .²⁵ Guna menjaga agar integritas membran tetap utuh mitokondria membutuhkan suplai yang kontinyu fosfolipid terkendali dengan baik.²⁶

MAM diketahui memainkan peran dalam lalu lintas antar organel khususnya mengenai zat-zat intermediet, berupa produk-produk biosintetik fosfolipid, seramid, hasil metabolisme kolesterol, serta anabolisme glikosfingolipid.^{24,26} MAM turut pula berperan dalam perakitan dan sekresi *very low-density lipoprotein* (VLDL), sehingga menempatkan MAM sebagai pusat induk utama dalam fungsi sintesis, metabolisme, transpor lipid.²⁷

Pesinyalan kalsium

Peran kritis ER dalam pesinyalan kalsium telah diakui jauh sebelum peran mitokondria mulai diterima, hal tersebut sebagian disebabkan oleh rendahnya afinitas kanal-kanal Ca^{2+} yang terdapat pada membran bagian luar mitokondria.²¹ Dengan adanya MAM masalah tersebut kini telah dapat dipahami jauh lebih baik.

Hubungan erat antara dua organel tersebut menyebabkan titik-titik kontak pada mikrodomin Ca^{2+} memfasilitasi transmisi Ca^{2+} dari ER ke mitokondria.³⁰ Transmisi Ca^{2+} baru terjadi setelah IP3R yang terdapat pada kanal Ca^{2+} membran ER teraktifasi.²⁹ Dalam kaitan tersebut dinamika MAM memainkan peran menentukan dalam regulasi Ca^{2+} , agar mitokondria dapat diselamatkan dari eksposur Ca^{2+} yang tinggi.^{27,28} Pembentukan saluran-saluran Ca^{2+} berkembang akibat rendahnya afinitas reseptor Ca^{2+} VDAC1 (protein pembentuk pori-pori yang dijumpai pada membran bagian luar mitokondria), yang belakangan ini diketahui terikat pada kumpulan (*clustering*) IP3R pada membran ER dan diperkaya oleh MAM. Kemampuan mitokondria mengendalikan Ca^{2+} disebabkan oleh gradien elektrokimiawi sewaktu proses fosforilasi oksidatif.³¹

Khasiat pompa Ca^{2+} SERCA (*sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase*) dan kanal IP3R pada ER memfasilitasi regulasi yang dikoordinasikan oleh MAM. Secara bersama MAM, VDAC dan IP3R/*ryanodine receptor* (RyR) meningkatkan efektivitas pesinyalan Ca^{2+} , yang sangat dibutuhkan untuk merangsang enzim dehidrogenase secara kritis berpartisipasi dalam siklus asam sitrat,³² sehingga akhirnya meningkatkan dinamika ER.

Peroksisom

Peroksisom adalah organel berbentuk membran yang mengandung enzim oksidatif, seperti oksidase asam amino-D, oksidase urat, dan katalase.¹³ Peroksisom diketahui dibentuk di dalam aparat Golgi, dan dapat dibedakan melalui bentuknya berupa struktur kristalin yang terdapat di dalam kantong yang mengandung material abu-abu. Peroksisom berupa lapisan ganda fosfolipid, yang membungkus materi oksidatif, dalam bentuk sferis. Peroksisom memiliki membran protein yang kritis, berfungsi menelan protein, berproliferasi serta mampu memisahkan sel-sel turunannya.

Secara fungsional bagaikan mitokondria layaknya, peroksisom mengoksidasi asam lemak, namun yang membedakannya peroksisom bukan penghasil energi ATP. Peroksisom terlibat dalam katabolisme *very long fatty acid* (VLFA), *branched chain fatty acids*, asam amino-D, poliamin dan biosintesis plasmalogen. Plasmalogen merupakan fosfolipid yang terbanyak pada mielin, pembungkus syaraf. Peroksisom berperan dalam pembuangan substansi toksik, seperti hidrogen peroksida atau metabolit lainnya. Di samping itu dijumpai melimpah di dalam hepar, tempat utama penggunaan oksigen, serta tempat berkumpulnya *toxic by products*. Defek genetik pada biogenesisnya dapat menyebabkan retardasi mental.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paine PL, Moore LC, Horowitz SB. Nuclear envelope permeability. *Nature*. 1975; 254(5496):109-14.
2. Pemberton LF, Paschal BM. Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export. *Traffic*. 2005;6(3):187-98.
3. Rodriguez MS, Dargemont C, Stutz F. Nuclear export of RNA. *Biol Cell*. 2004;96(8):639-55.
4. Ménétret JF, Schaletzky J, Clemons WM, et al., CW; Akey. Ribosome binding of a single copy of the SecY complex: implications for protein translocation. *Mol. Cell*. 2007; 28(6): 1083-92.
5. Campbell NA. *Biology* (4 ed.). Menlo Park, CA: Benjamin/Cummings. 1996: 122-3. ISBN 0805319573.
6. Harvey L et al. *Molecular Cell Biology* 5th Edition. Freeman WH. 2003:659-66. ISBN 0716743663
7. Duran JM, Kinseth M, Bossard C, Rose DW, Polishchuk R, Wu CC et al. The role of GRASP55 in Golgi fragmentation and entry of cells into mitosis. *Mol Biol Cell*. 2008;19(6):2579-87.
8. Becker, Kleinsmith, Hardin, Bertoni. *The World of the Cell*. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings. 2009:333-9. ISBN 0-321-55418-3.

9. Krieger M, Scott MP, Matsudaira PT, Lodish HF, Darnell JE, Lawrence Z et al. *Molecular cell biology* (5th edn ed.). New York: W.H. Freeman and CO. 2004. ISBN 0-7167-4366-3.
10. Swift LL. Role of the Golgi apparatus in the phosphorylation of apolipoprotein B. *J. Biol. Chem.* 1996;271(49):31491–5.
11. Kuehnel W. *Color Atlas of Cytology, Histology & Microscopic Anatomy* (4th ed.). Thieme. 2003: 34. ISBN 1-58890-175-0.
12. Iberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2002). *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). New York: Garland Science. ISBN 0-8153-3218-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.section.1864>.
13. Herrmann JM, Neupert W. Protein transport into mitochondria. *Curr Opin Microbiol.* 2000;3(2): 210–214.
14. Taylor SW, Fahy E, Zhang B, Glenn GM, Warnock DE, Wiley S et al. Characterization of the human heart mitochondrial proteome. *Nat Biotechnol.* 2003;21(3):281-6.
15. Chipuk JE, Bouchier-Hayes L, Green DR. Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: the innocent bystander scenario. *Cell Death and Differentiation.* 2006;13(8):1396–402.
16. McMillin JB, Dowhan W. Cardiolipin and apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1585(2-3):97–107.
17. Mannella CA. Structure and dynamics of the mitochondrial inner membrane cristae. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006;1763(5–6): 542-8.
18. King A, Selak MA, Gottlieb . Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene.* 2006;25 (34): 4675-82.
19. Wolfe, R. R.; Jahoor, F. Recovery of labeled CO₂ during the infusion of C-1- vs C-2-labeled acetate: implications for tracer studies of substrate oxidation. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):248-52.
20. Huang K, Manton KG. The role of oxidative damage in mitochondria during aging: A review. *Frontiers in Bioscience.* 2004;9: 1100-17.
21. Rizzuto R, Marchi S, Bonora M, Aguiari P, Bononi A, De Stefani D et al. Review. Ca²⁺ transfer from the ER to mitochondria: When, how and why. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1787(11):1342-51.
22. Hayashi T, Rizzuto R, Hajnoczky G, Su TP. MAM: more than just a housekeeper. *Trends Cell Biol.* 2009;19(2):81-8.
23. de Brito OM, Scorrano L. An intimate liaison: spatial organization of the endoplasmic reticulum–mitochondria relationship. *EMBO J.* 2010;29 (16): 2715-23.
24. Lebedzinska, M et al. Interactions between the endoplasmic reticulum, mitochondria, plasma membrane and other subcellular organelles. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(10):1805-16.
25. Twig G et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination autophagy. *EMBO J.* 2008;27(2):433-46.
26. Osman C, Voelker DR, Langer T. Making heads or tail phospholipids. *J Cell Biol.* 2011; 192(1):7-16
27. Rusiñol AE, Cui Z, Chen MH, Vance JE. A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-Golgi secretory proteins including nascent lipoproteins. *J Biol Chem.* 1994 269(44):27494-502.
28. Kornmann B, Currie E, Collins SR, Schuldiner M, Nunnari J, Weissman JS et al. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science.* 2009;325(5939):477-81.
29. Kopach O et al. Functional coupling between ryanodine receptors, mitochondria and Ca²⁺ ATPases in rat submandibular acinar cells. *Cell Calcium.* 2008;43(5):469-81.
30. Csordas G et al. Sorting of calcium signals at the junctions of endoplasmic reticulum and mitochondria. *Cell Calcium.* 2001;29(4): 249-62.
31. Hajnoczky G, Csordás G, Yi M. Old players in a new role: mitochondria-associated membranes, VDAC, and ryanodine receptors as contributors to calcium signal propagation from endoplasmic reticulum to the mitochondria. *Cell Calcium.* 2011;32(5-6):363-77.
32. Decuyper JP, Monaco G, Bultynck G, Missiaen L, Smedt HD, Parys JB. Review. The IP₃ receptor–mitochondria connection in apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):1003–13.
33. Wanders RJ, Waterham HR. Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu. Rev. Biochem.* 2006;75:295–332.