

Organuli cellulari

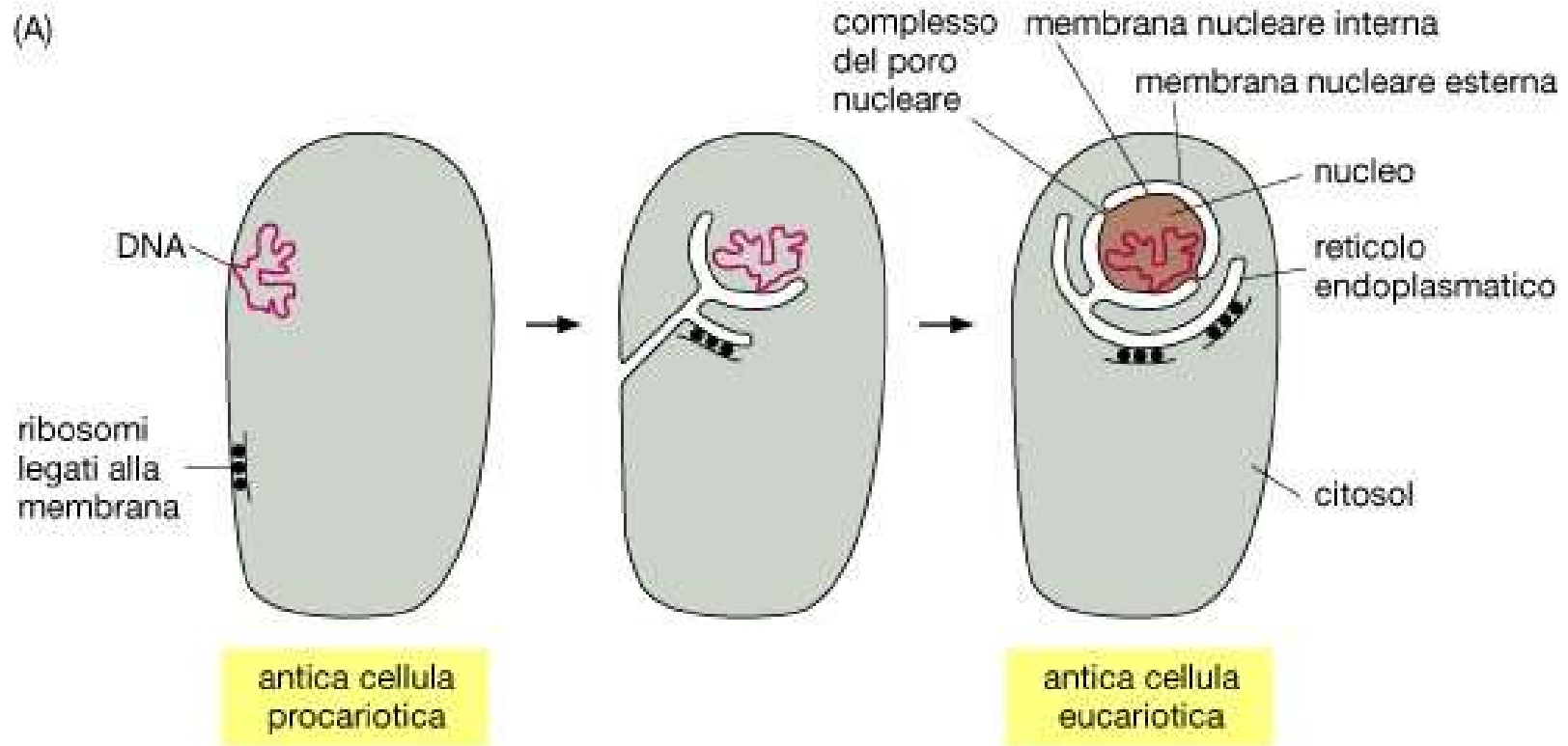
[Vietate copia riproduzione e modifica](#)

IMPORTANZA DEGLI ORGANULI MEMBRANOSI

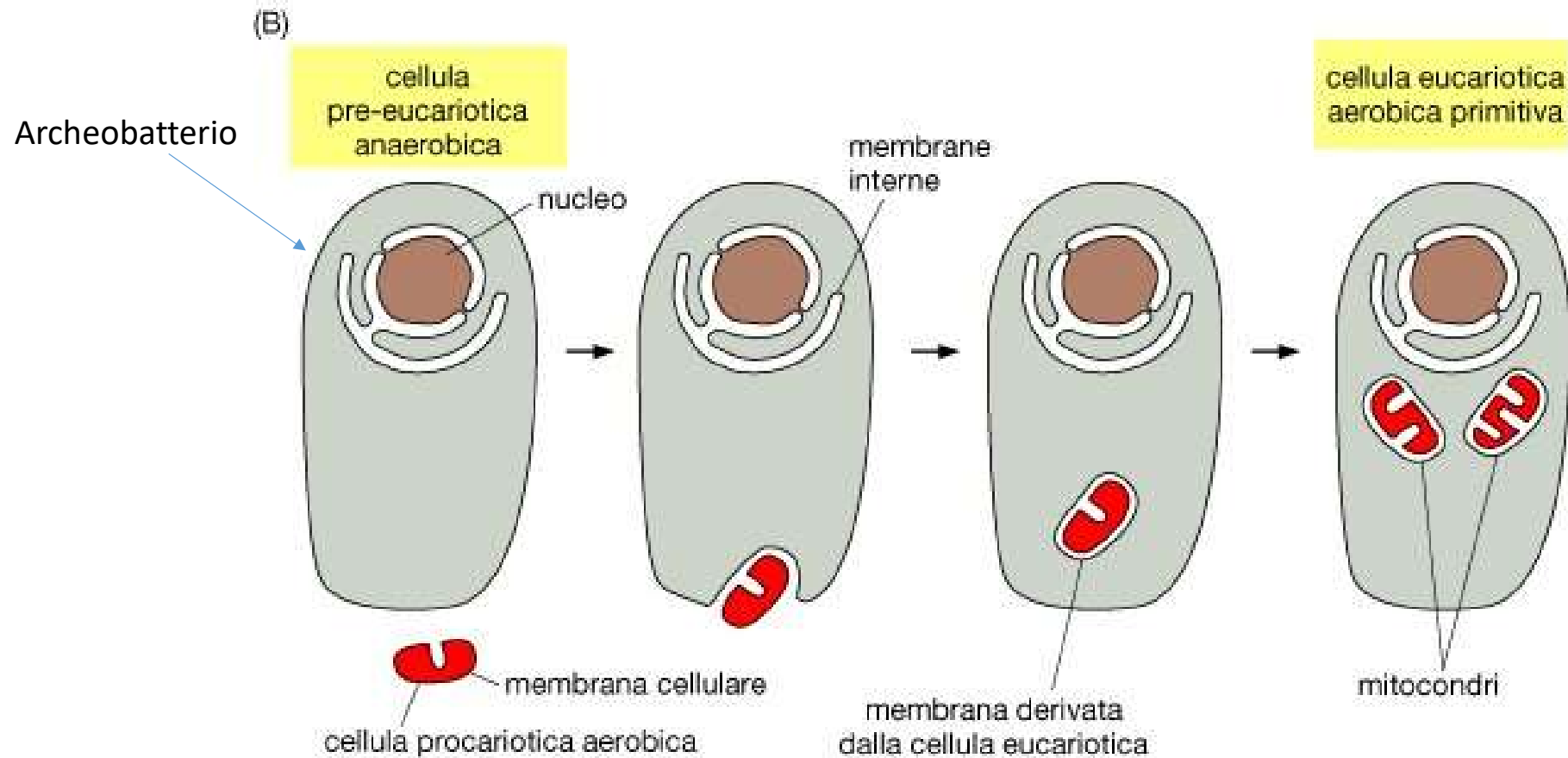
Compartimentazione di attività biochimiche

Incremento della superficie totale di membrana

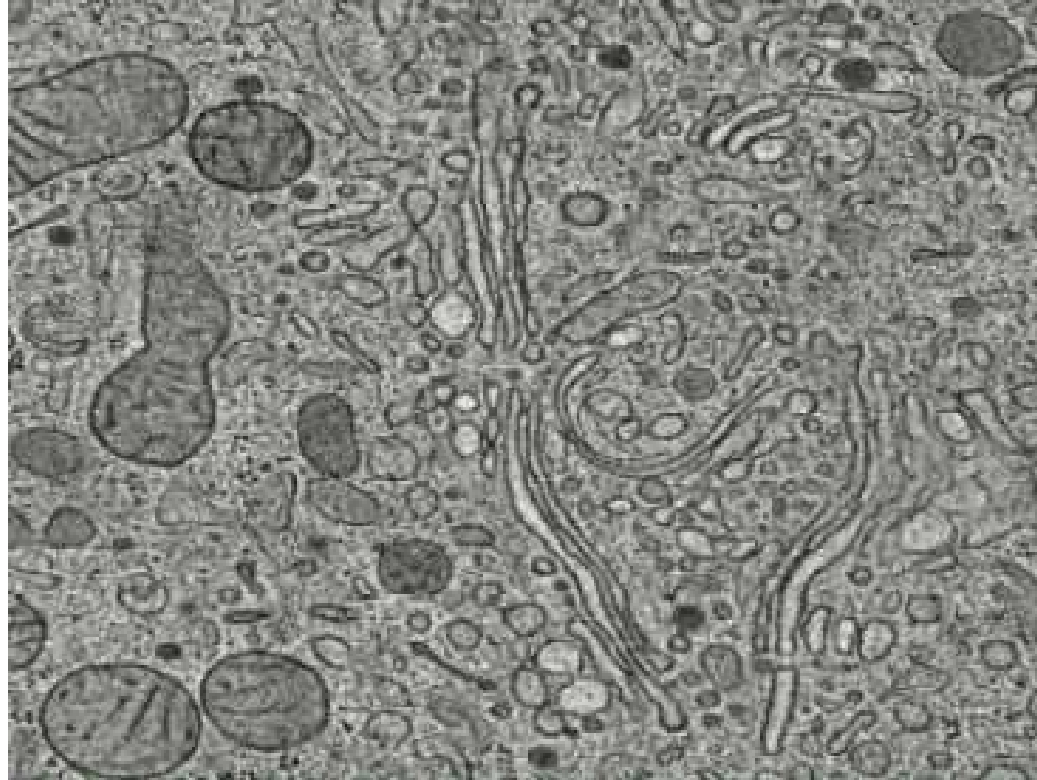
Possibile origine evolutiva del nucleo e del reticolo endoplasmatico



Possibile origine evolutiva dei mitocondri



Gli organelli sono strettamente stipati nel citosol



ORGANELLI MEMBRANOSI

Reticolo endoplasmatico

Complesso di Golgi

Lisosomi

Endosomi

Sistema di endomembrane
interconnesse da **vescicole di
trasporto**
deputato allo smistamento di
prodotti cellulari

Perossisomi

Nucleo

Mitocondri

Cloroplasti

BIOGENESI DEI COMPARTIMENTI CELLULARI

Ogni compartimento ha un suo corredo caratteristico di proteine, lipidi e altre molecole che determinano la sua funzione

La maggior parte delle molecole che costituiscono un compartimento non sono sintetizzate nel compartimento stesso e devono quindi esservi trasportate

Lo **smistamento delle proteine** è di importanza fondamentale per la creazione e il mantenimento dell'identità del compartimento

Le proteine vengono trasferite agli organelli tramite tre meccanismi fondamentalmente diversi

Trasporto attraverso pori (citoplasma → nucleo)

Importazione attraverso il doppio strato fosfolipidico (citoplasma → mitocondri, cloroplasti, perossisomi, reticolo endoplasmatico)

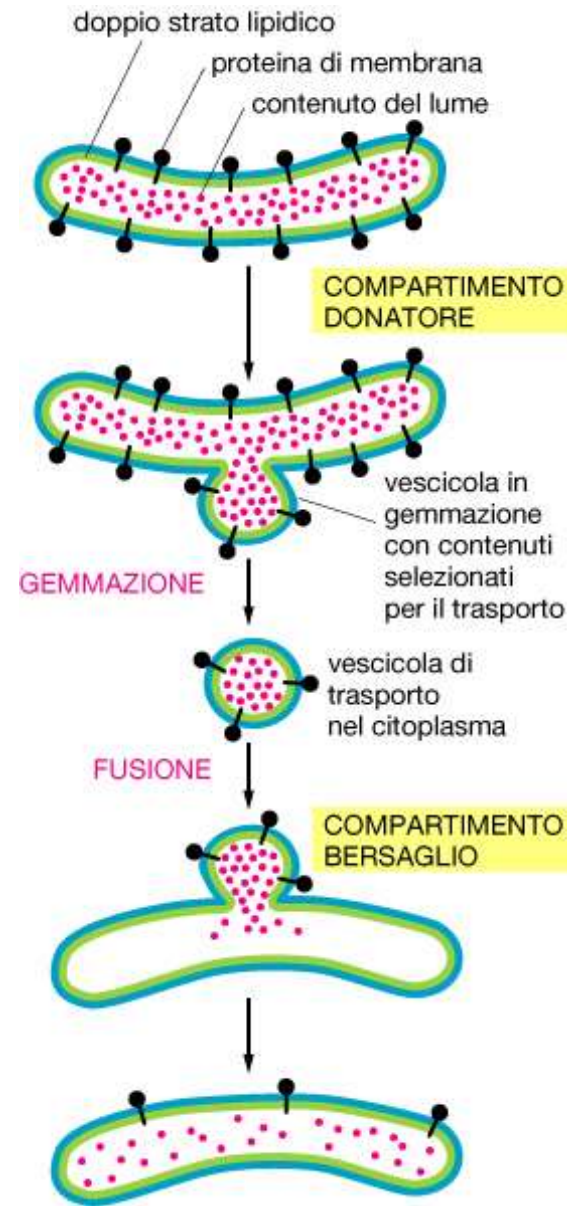
Trasporto vescicolare (Golgi, lisosomi, superficie cellulare)

Il trasporto attraverso pori e quello attraverso il doppio strato fosfolipidico dipende dal fatto che molte proteine hanno una sequenza segnale che guida la loro localizzazione

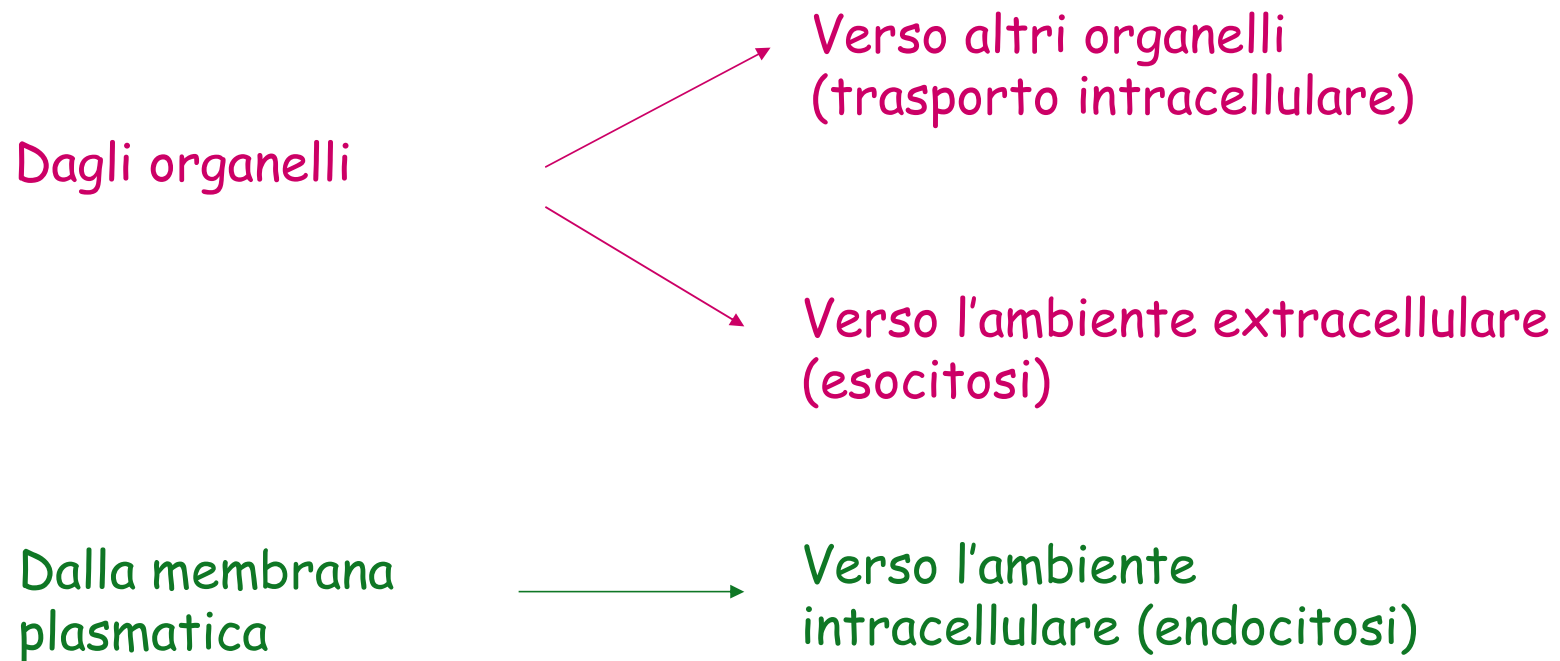
Alcune sequenze segnale tipiche

FUNZIONE DELLA SEQUENZA SEGNALE	ESEMPIO DI SEQUENZA SEGNALE
Importazione al nucleo Esportazione dal nucleo Importazione nei mitocondri	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val- -Leu-Ala-Leu-Lys-Leu-Ala-Gly-Leu-Asp-Ile-
Importazione nei plastidi	+H ₃ N-Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-
Importazione nei perossisomi Importazione nel RE	+H ₃ N-Met-Val-Ala-Met-Ala-Met-Ala-Ser-Leu-Gln-Ser-Ser-Met-Ser-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Ser-Asn-Ser-Phe-Leu-Gly-Gln-Pro-Leu-Ser-Pro-Ile-Thr-Leu-Ser-Pro-Phe-Leu-Gln-Gly-
Ritorno al RE	-Ser-Lys-Leu-COO ⁻ +H ₃ N-Met-Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Trp-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln- -Lys-Asp-Glu-Leu-COO ⁻

Il Trasporto vescicolare consiste nella gemmazione e nella fusione di vescicole che gli organuli del **sistema di endomembrane** usano per scambiarsi sia il contenuto che i componenti di membrana.

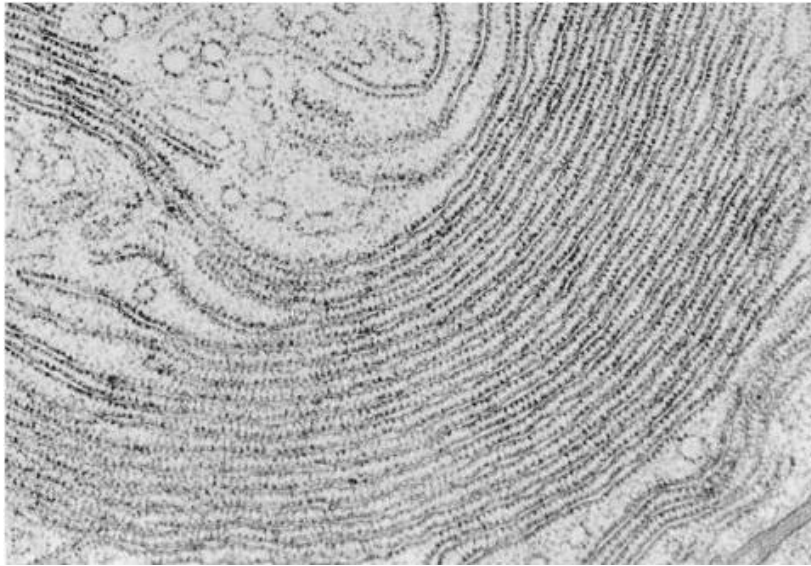


Il trasporto vescicolare muove il cargo

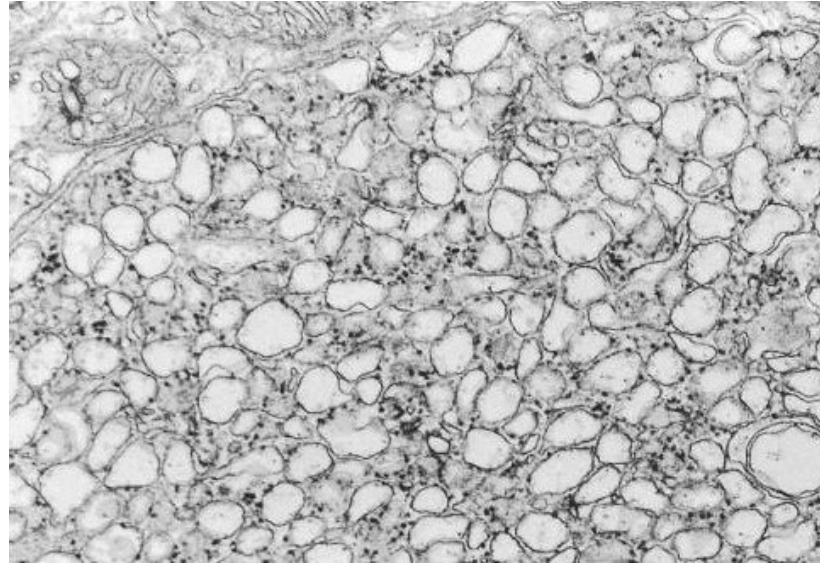


Le proteine che tramite il sistema vescicolare andranno a costituire il contenuto degli organelli, le proteine integrali di membrana degli organelli e della membrana plasmatica e quelle di secrezione partono dal

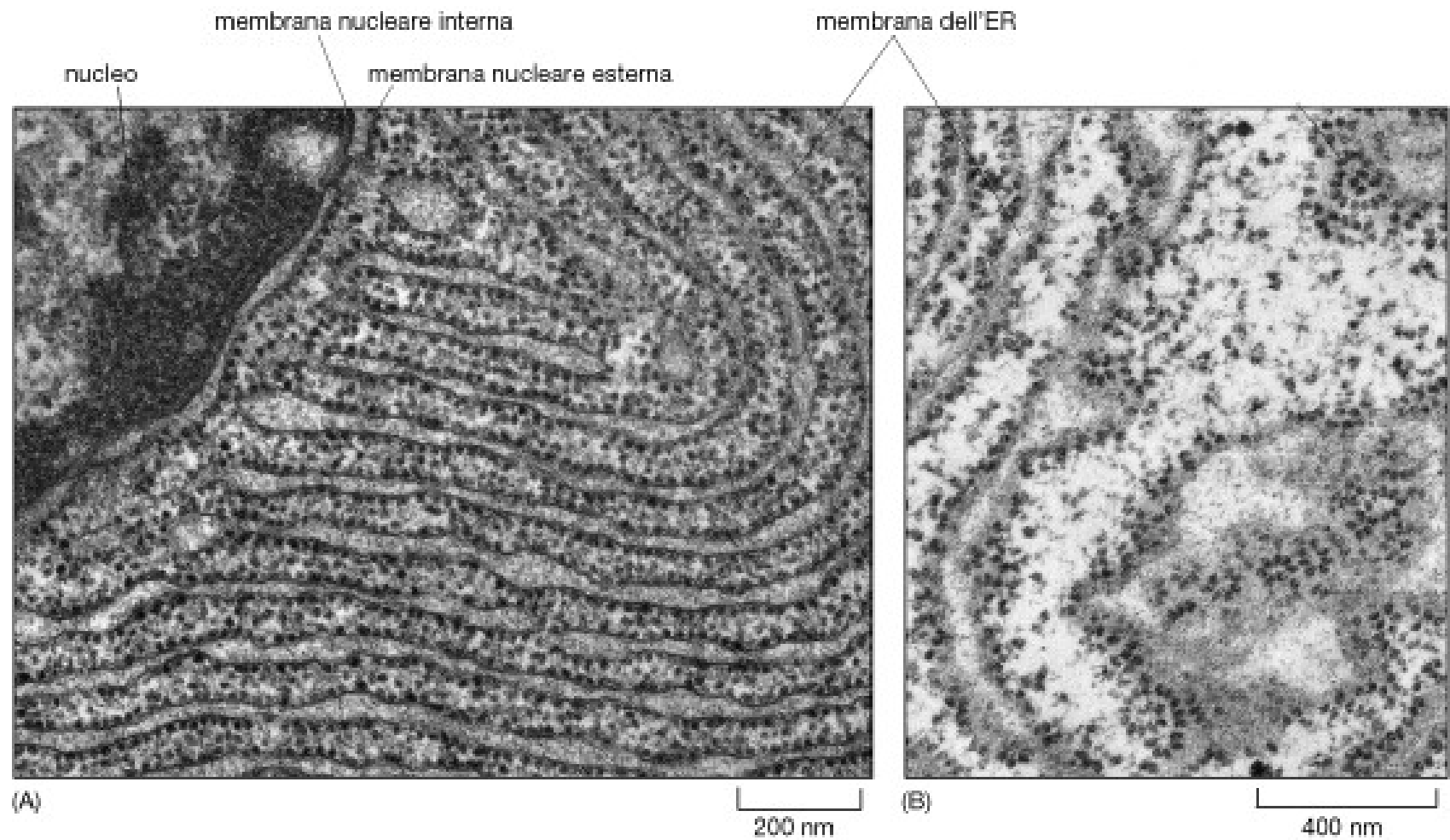
Reticolo Endoplasmatico



Reticolo endoplasmatico rugoso
(RER)

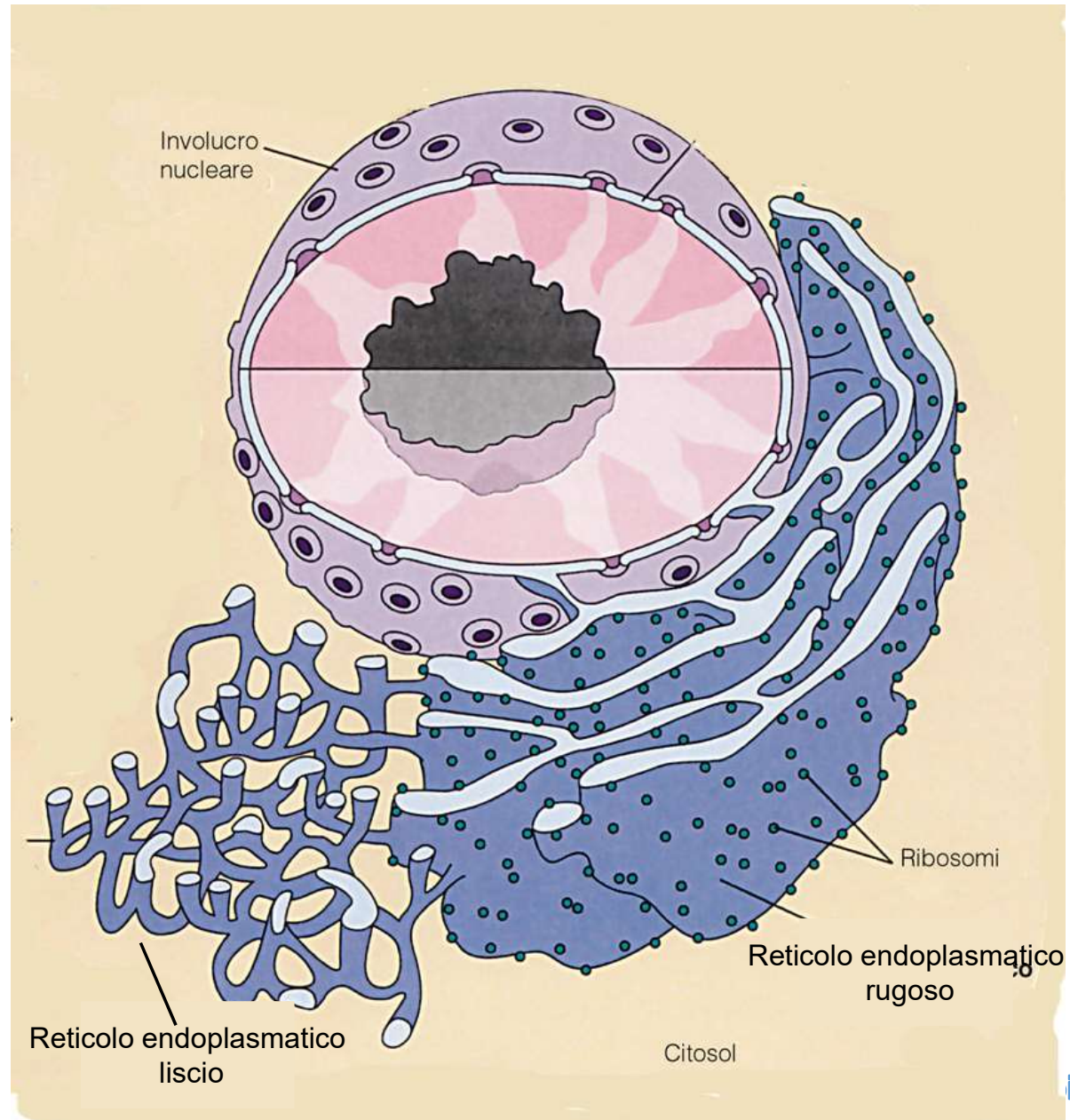


Reticolo endoplasmatico liscio
(REL)



Il Reticolo endoplasmatico ruvido di una cellula pancreatica esocrina

[Vietate copia riproduzione e modifica](#)



Lezione 15 dicembre 2022

Token 816069

[Vietate copia riproduzione e modifica](#)

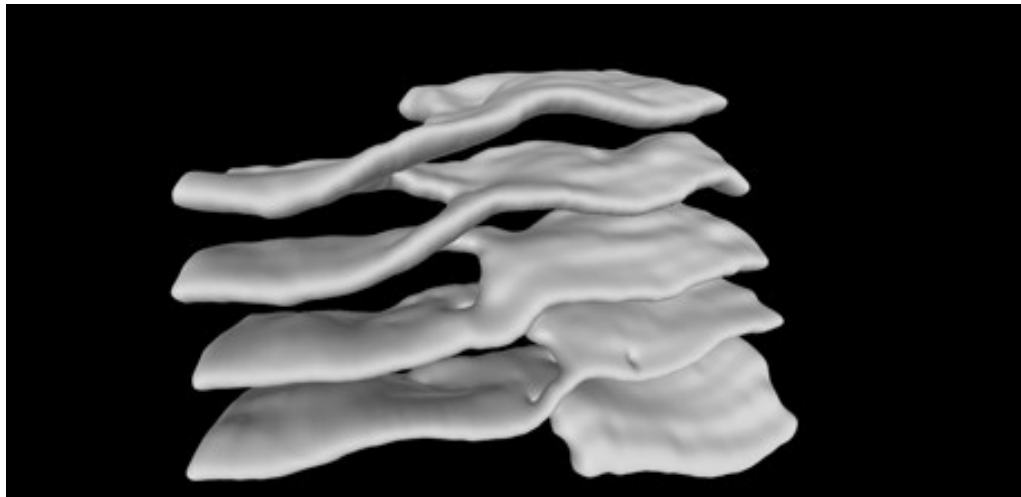
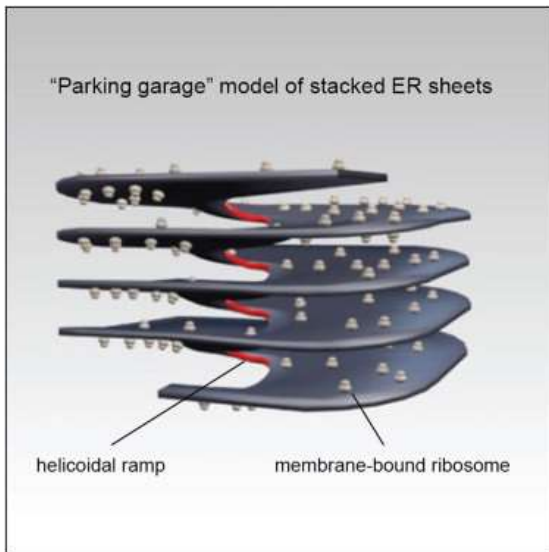
Stacked Endoplasmic Reticulum Sheets Are Connected by Helicoidal Membrane Motifs

Mark Terasaki, Tom Shemesh, Narayanan Kasthuri, Robin W. Klemm, Richard Schalek, Kenneth J. Hayworth, Arthur R. Hand, Maya Yankova, Greg Huber, Jeff W. Lichtman, Tom A. Rapoport, Michael M. Kozlov

Cell

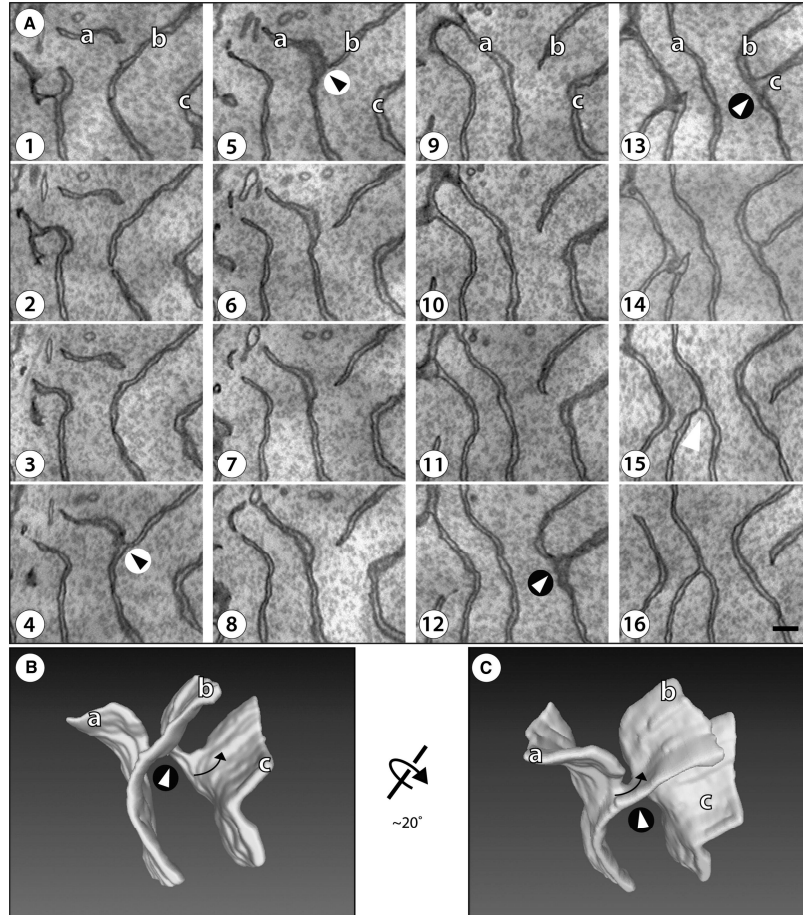
Volume 154 Issue 2 Pages 285-296 (July 2013)
DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.031

[Vietate copia riproduzione e modifica](#)



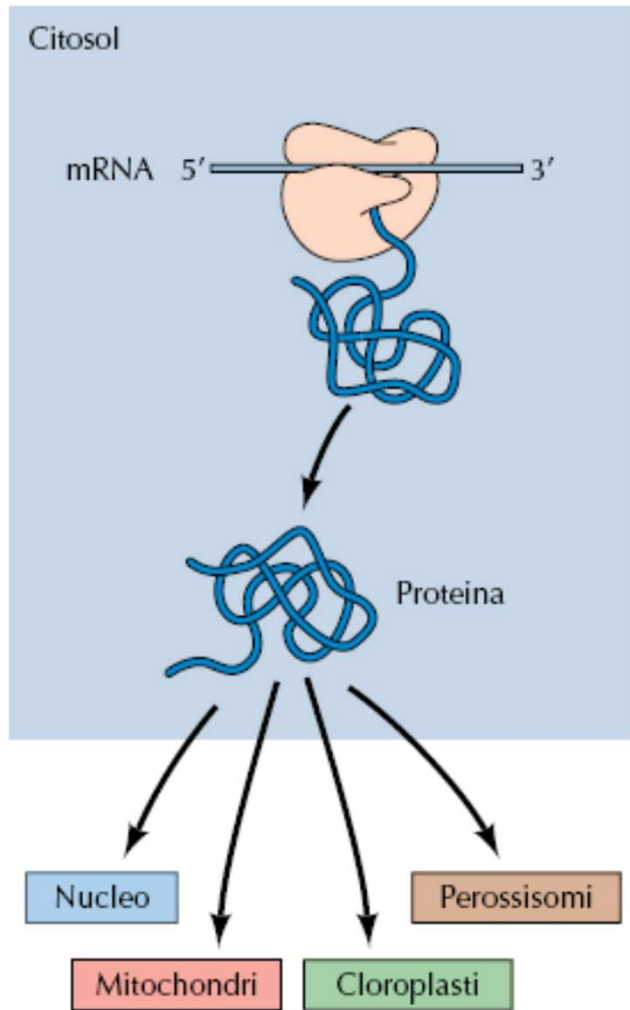
MODELLO A GARAGE MULTIPIANO DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO
Con piani interconnessi tramite rampe elicoidali

[Vietate copia riproduzione e modifica](#)



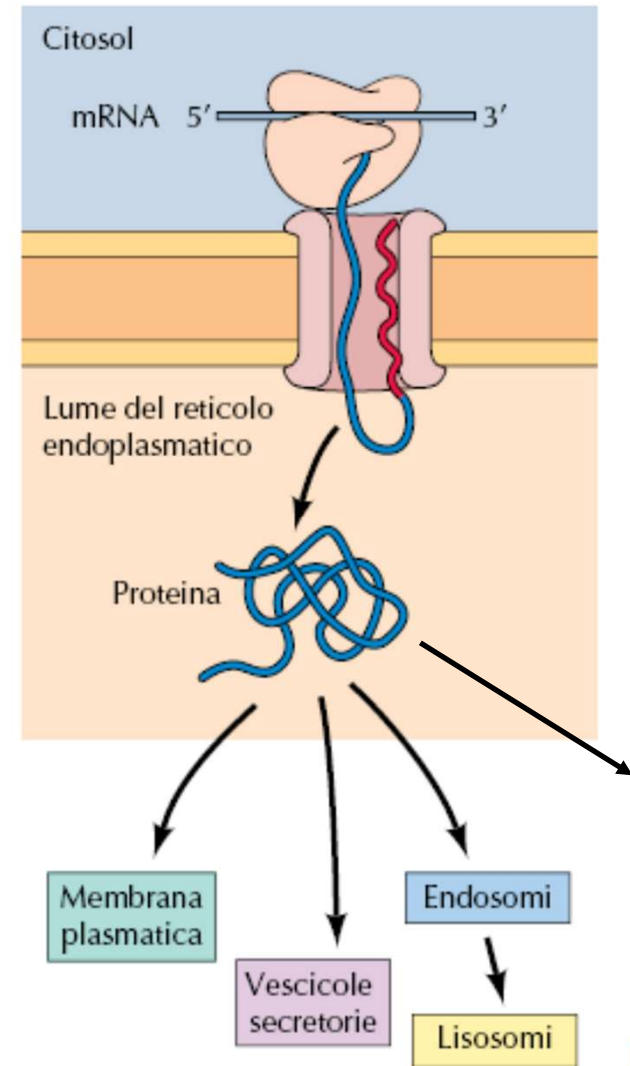
Ribosomi liberi nel citosol

Ribosomi liberi nel citosol



Ribosomi legati alla membrana del reticolo

Ribosomi legati a membrane



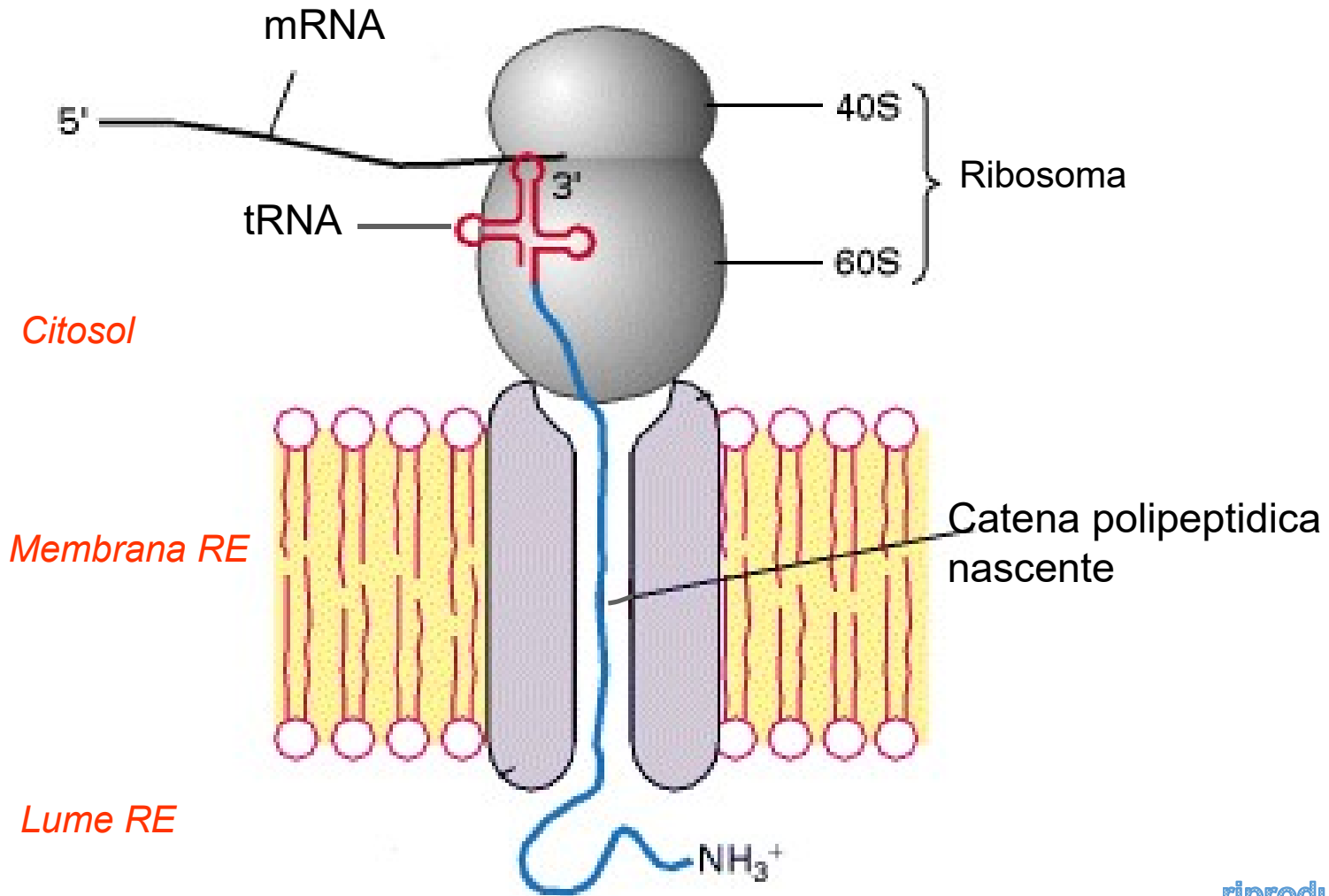
produzione e modifica

Le proteine conquistano il lume del RER attraverso

Traslocazione co-traduzionale

Traslocazione post-traduzionale

Traslocazione co-traduzionale

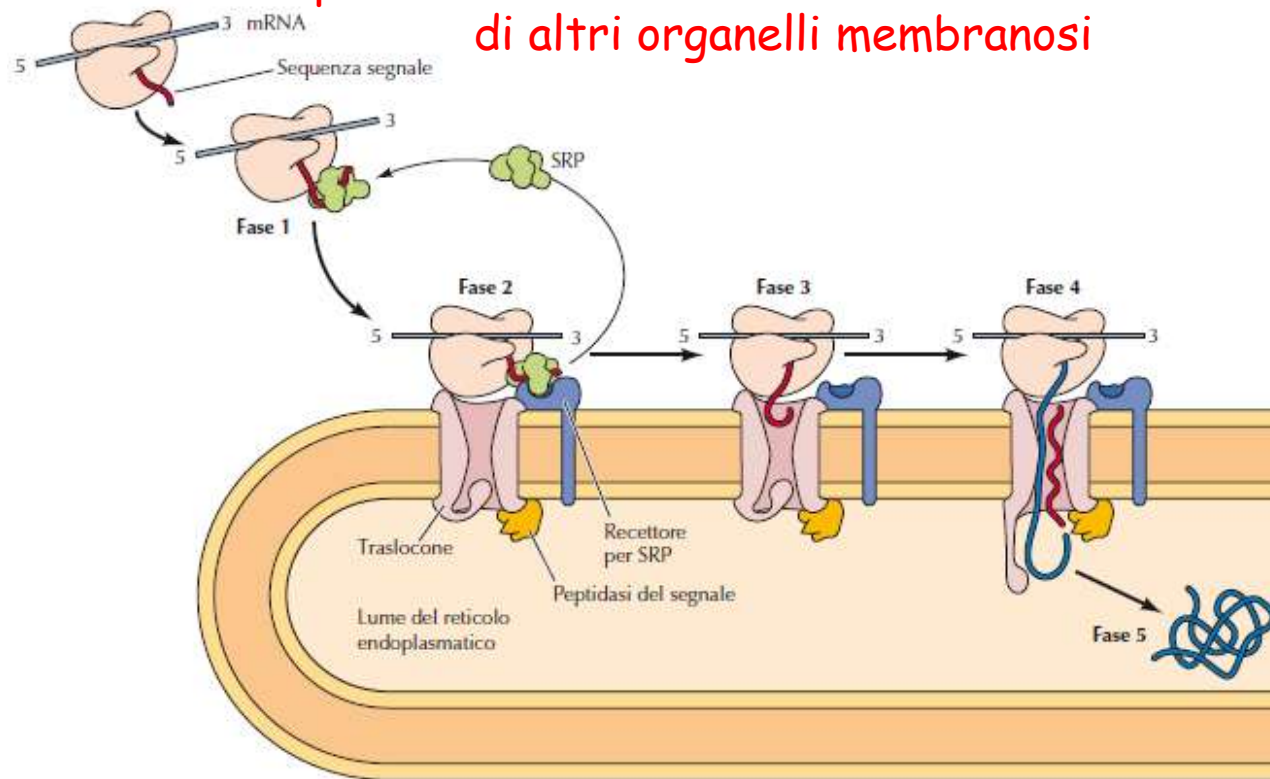


Le proteine destinate al RE contengono una **sequenza segnale** all'estremità N-terminale

La sequenza segnale, appena emerge dal ribosoma, viene riconosciuta da una **particella di riconoscimento del segnale (SRP)** nel citosol

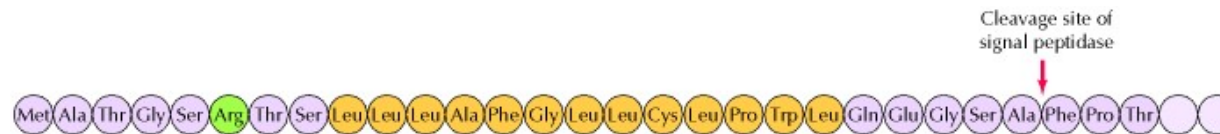
La SRP lega prima la sequenza segnale e poi un recettore presente sulla membrana del RE ancorandovi il complesso ribosoma-mRNA-polipeptide

Traslocazione co-traduzionale di una proteina destinata alla secrezione o al lume di altri organelli membranosi



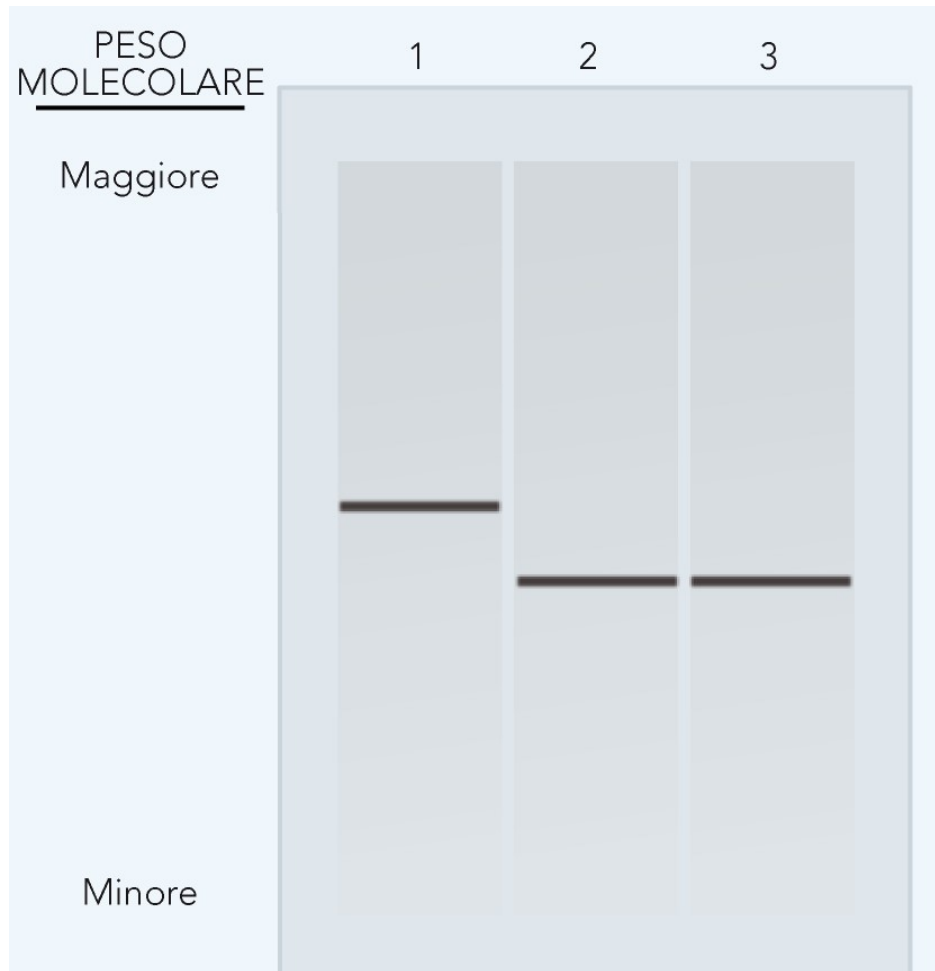
L'intera sequenza è coordinata dal **legame del GTP all'SRP** e al suo recettore, con conseguente idrolisi GTP-GDP e dissociazione dell'SRP dal recettore e dal ribosoma.
L'SRP dissociato viene riciclato.

Il peptide-segnaie delle proteine dirette al RER si trova all'estremità amino-terminale ed è ricco in amminoacidi idrofobici



Pre proalbumina	Met-Lys-Trp-Val-Thr- Phe-Leu-Leu-Leu-Phe-Ile-Ser-Gly-Ser-Ala-Phe-Ser Arg . . . ↓
Pre IgG catena leggera	Met-Asp-Met-Arg-Ala-Pro-Ala-Gln- Ile-Phe-Gly-Phe-Leu-Leu-Leu-Leu-Phe -Pro-Gly- Thr-Arg-Cys Asp . ↓
Pre lisozima	Met-Arg-Ser- Leu-Leu-Ile-Leu-Val-Leu-Cys-Phe-Leu -Pro-Leu-Ala-Ala-Leu-Gly Lys . ↓

Scoperta della sequenza segnale

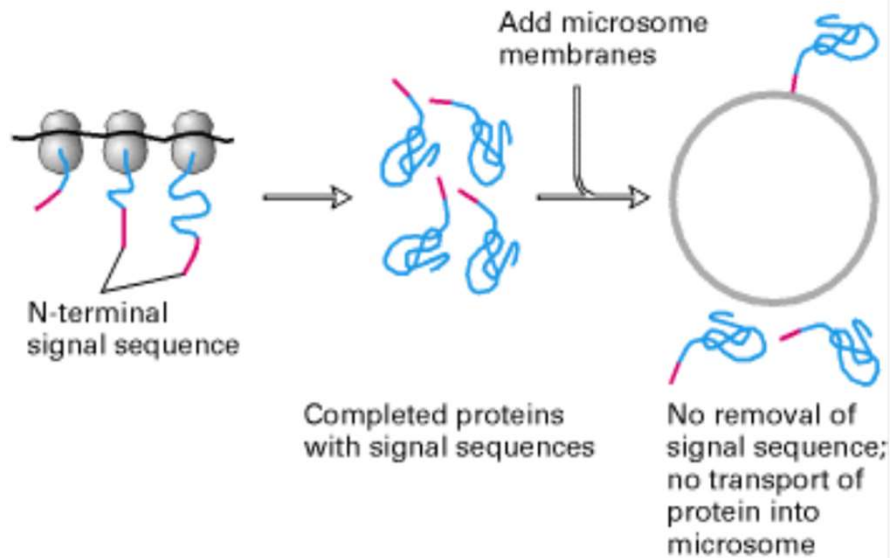


- 1) Proteina sintetizzata *in vitro*
- 2) Proteina sintetizzata *in vivo*
- 3) Proteina sintetizzata *in vitro* in presenza di vescicole microsomiali

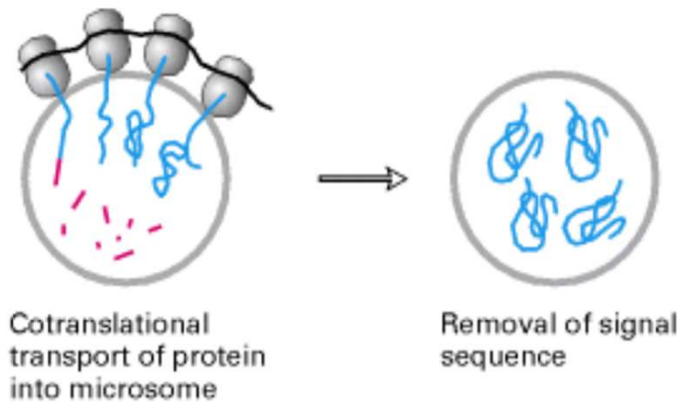
I **microsomi** sono artefatti vescicolari derivati dalla frammentazione in laboratorio del reticolo endoplasmatico. Per definizione non sono presenti nelle cellule viventi.

Vietata copia riproduzione e modifica

(a) Cell-free protein synthesis; no microsomes present



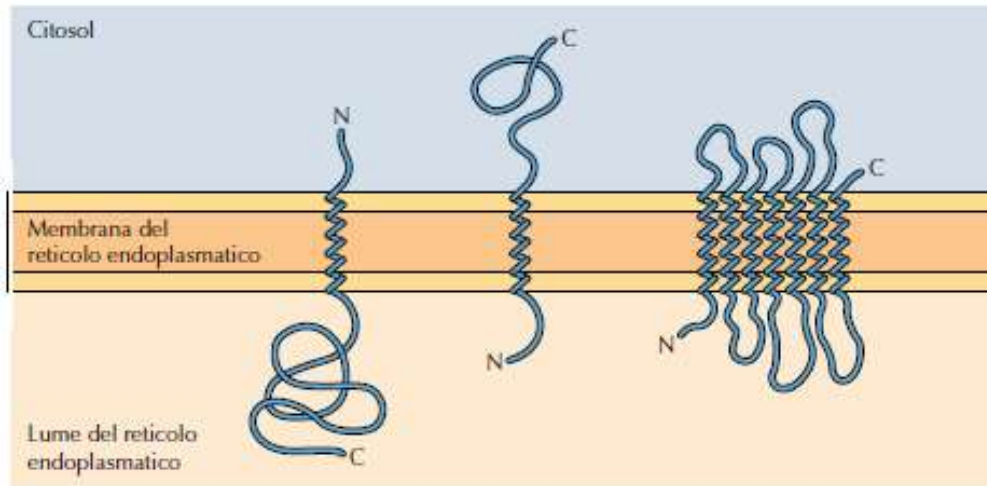
(b) Cell-free protein synthesis; microsomes present



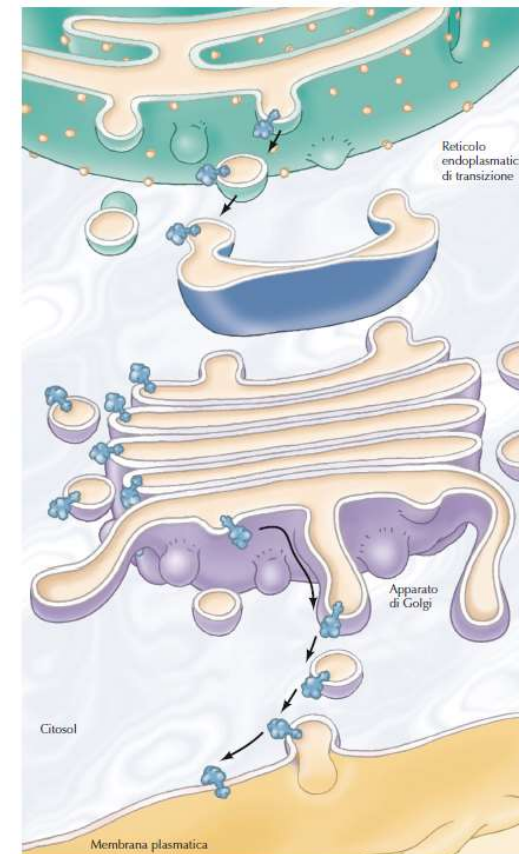
Scoperta della co-traduzionalità del trasporto intravescicolare

Per ottenere una proteina matura i microsomi devono essere presenti nella miscela di reazione fin dall'inizio: se aggiunti dopo che la proteina è stata sintetizzata non si verifica rimozione del peptide segnale né trasporto intravescicolare.

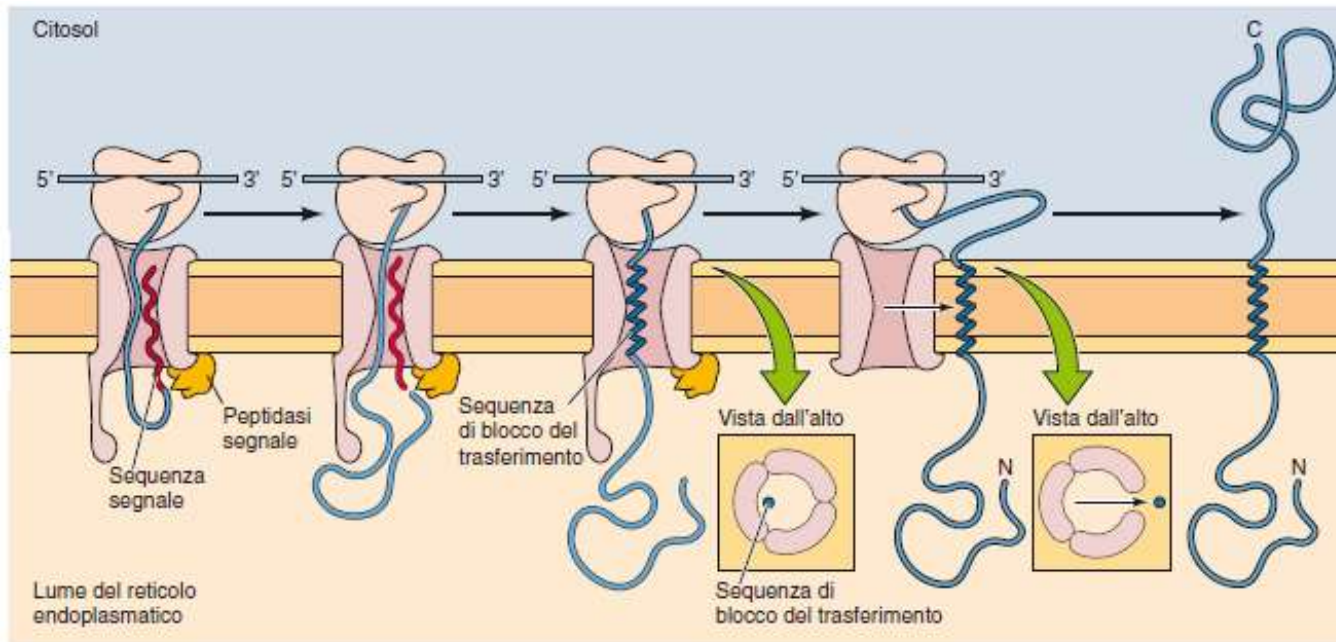
Traslocazione co-traduzionale di una proteina di membrana



Le **proteine integrali di membrana** (destinate alla membrana dello stesso reticolo, a quella di altri organelli e alla membrana plasmatica) sono inserite (con vari orientamenti) con meccanismi co-traduzionali

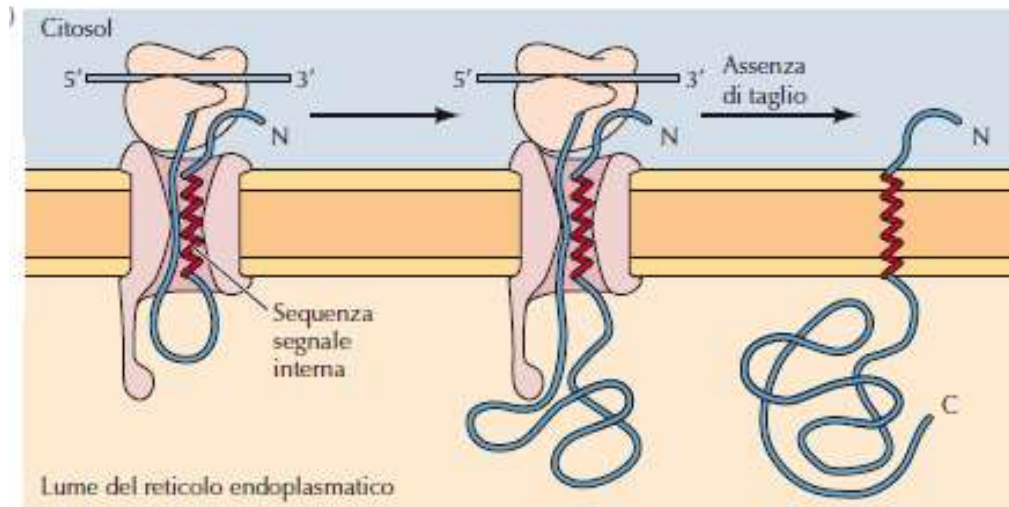


Vietata copia riproduzione e modifica

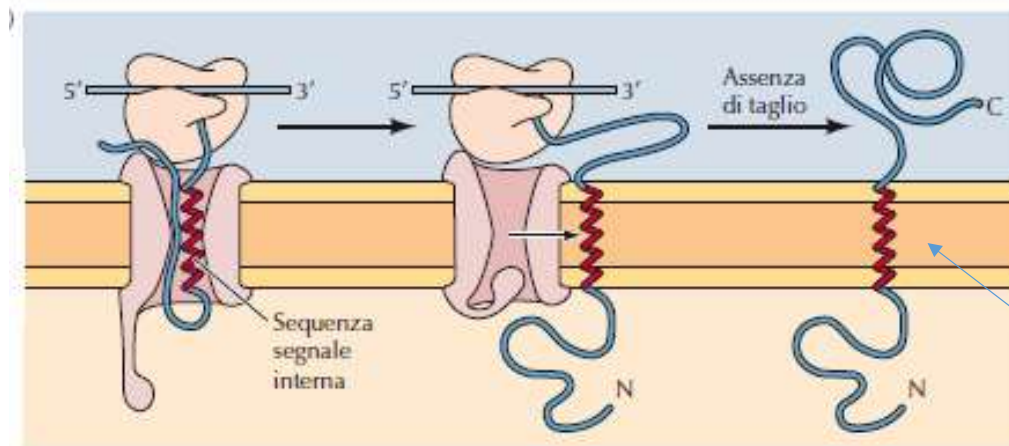


Inserimento di una proteina con **sequenza segnale rimovibile** e **segnale di blocco del trasferimento**.

Quando viene sintetizzata la sequenza di blocco (regione ad alfa elica) il traslocone subisce una modificazione conformazionale che chiude il canale in basso e lo apre lateralmente: la proteina passa in membrana, mentre continua la sintesi.

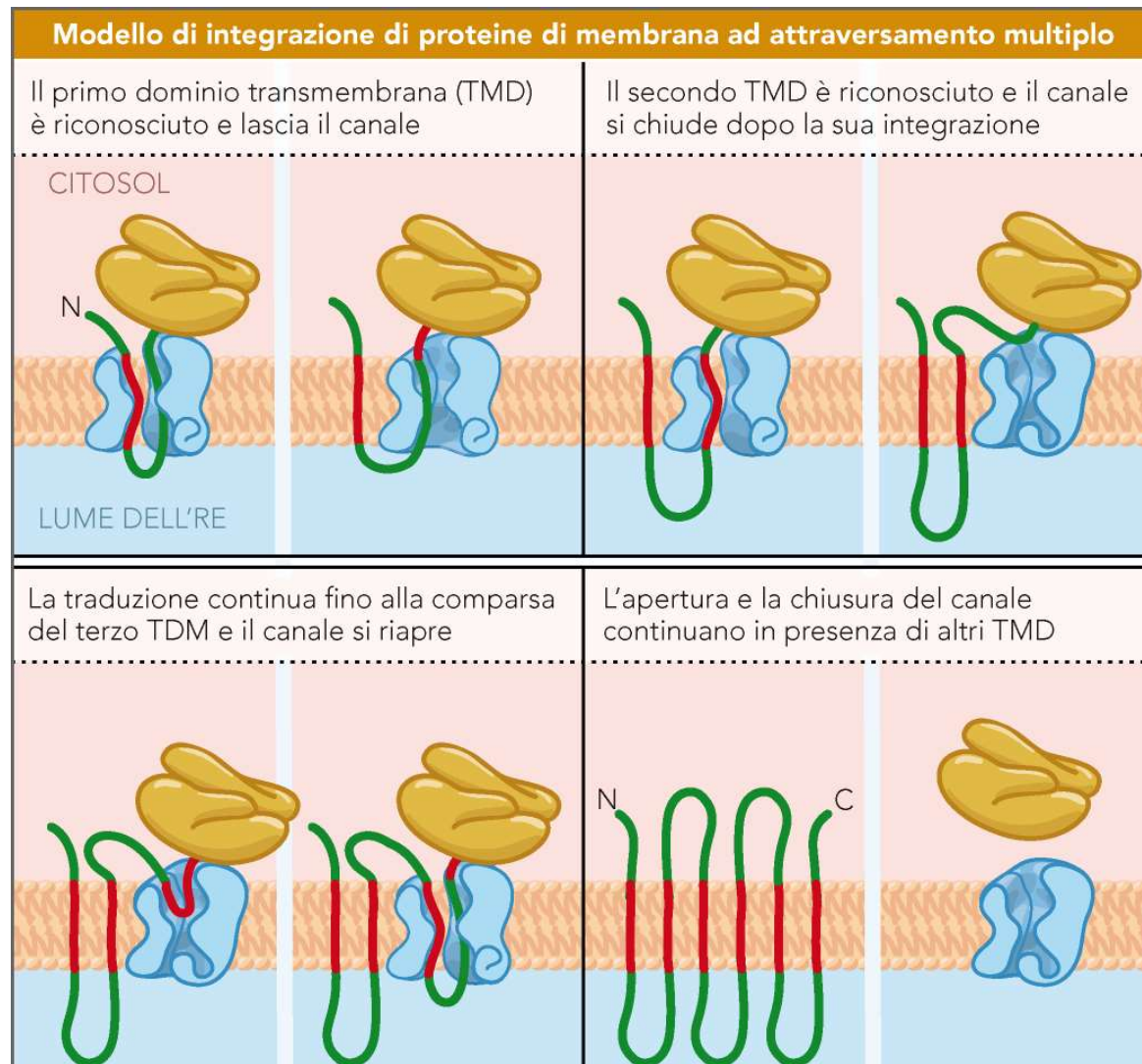


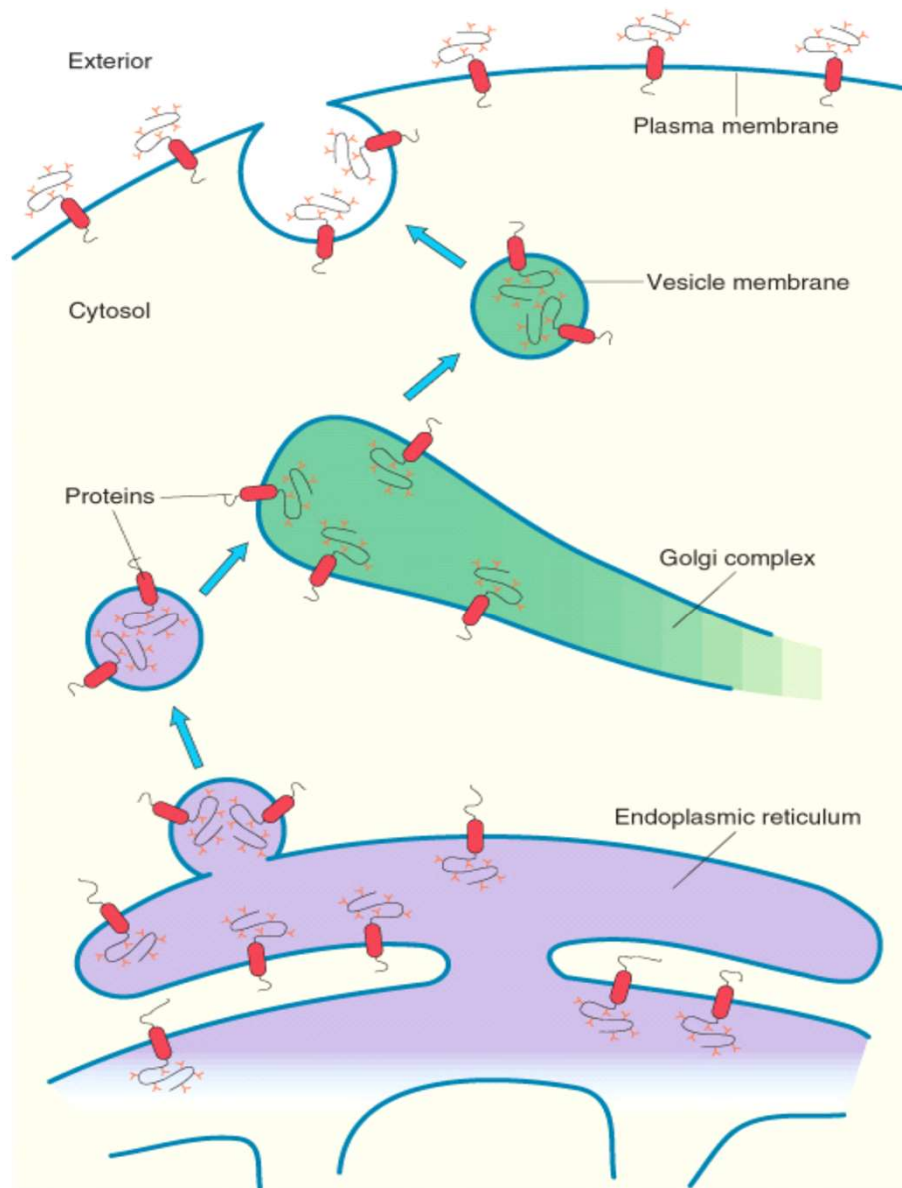
Inserimento di proteine di membrana con **sequenze di segnale interno non rimovibile** (che costituisce il tratto ad alfa elica che viene trasferito in membrana).



Segnale di localizzazione al rer e segnale di trasferimento in membrana coincidono

Integrazione in membrana di proteine multipasso





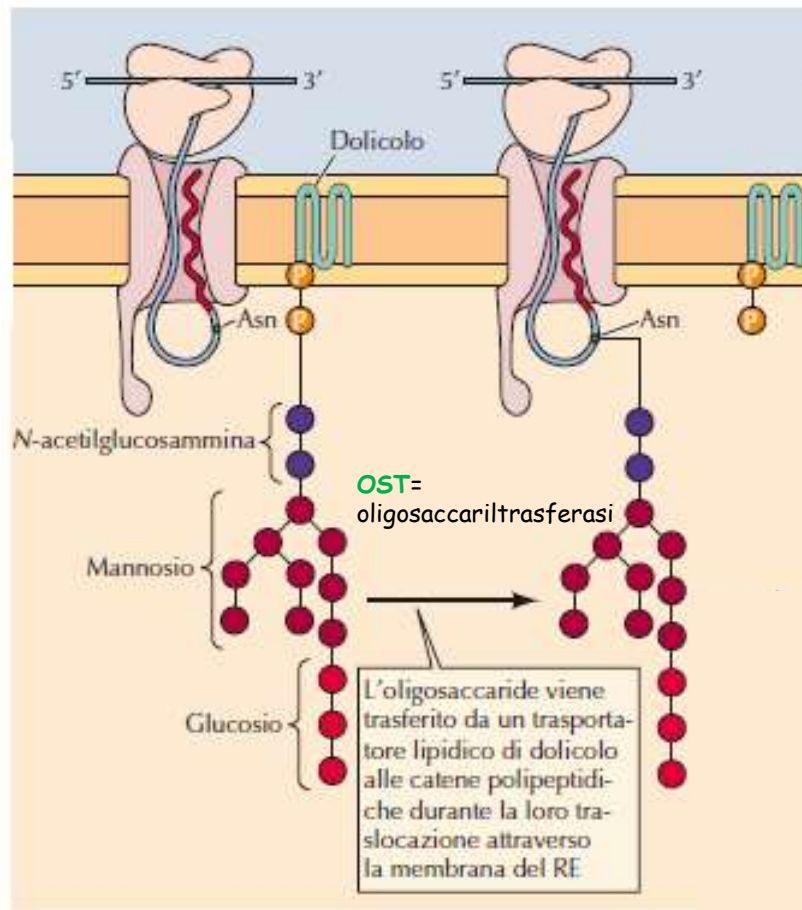
Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

La **polarità di una proteina integrale della membrana plasmatica** viene determinata al momento della sua inserzione nella membrana del RER.

Il dominio esposto nel lume del RER sarà il dominio extracellulare.

Vietata copia riproduzione e modifica

Durante la traslocazione co-traduzionale nel lume del RER
la proteina viene **GLICOSILATA**



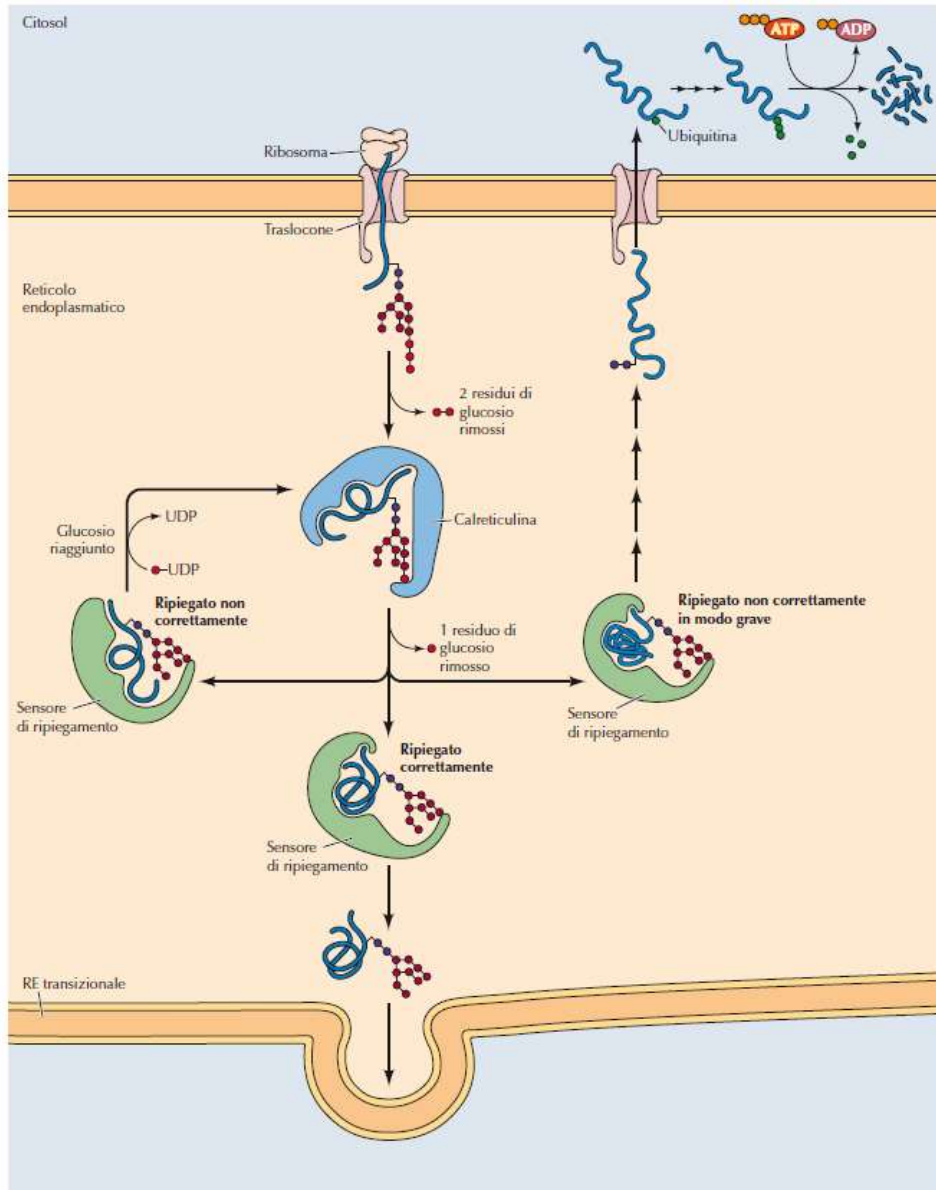
La N-glicosilazione* con una catena carboidratica standard avviene su tutte le proteine

(la O-glicosilazione**, specifica di ciascuna proteina ed essenziale per la sua funzione, avverrà nel Golgi)

* A livello dell'azoto della catena laterale dell'asparagina.

** a livello dell'atomo di ossigeno delle catene laterali di serina, treonina o idrossilisina

Vietata copia riproduzione e modifica



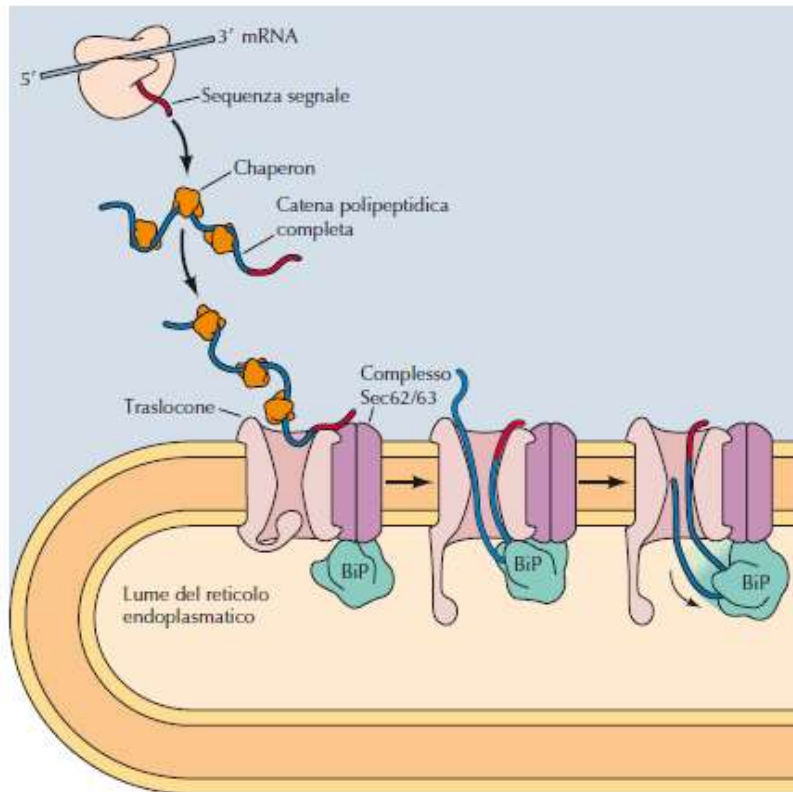
La N-glicosilazione serve per garantire l'assunzione di una corretta conformazione tridimensionale della proteina

La rimozione dei primi due residui di glucosio permette l'attacco della proteina chaperon calnexina/**calreticulina**. La rimozione dell'ultimo glucosio permette il rilascio della proteina conformata e la sua associazione con una proteina **sensore del ripiegamento**

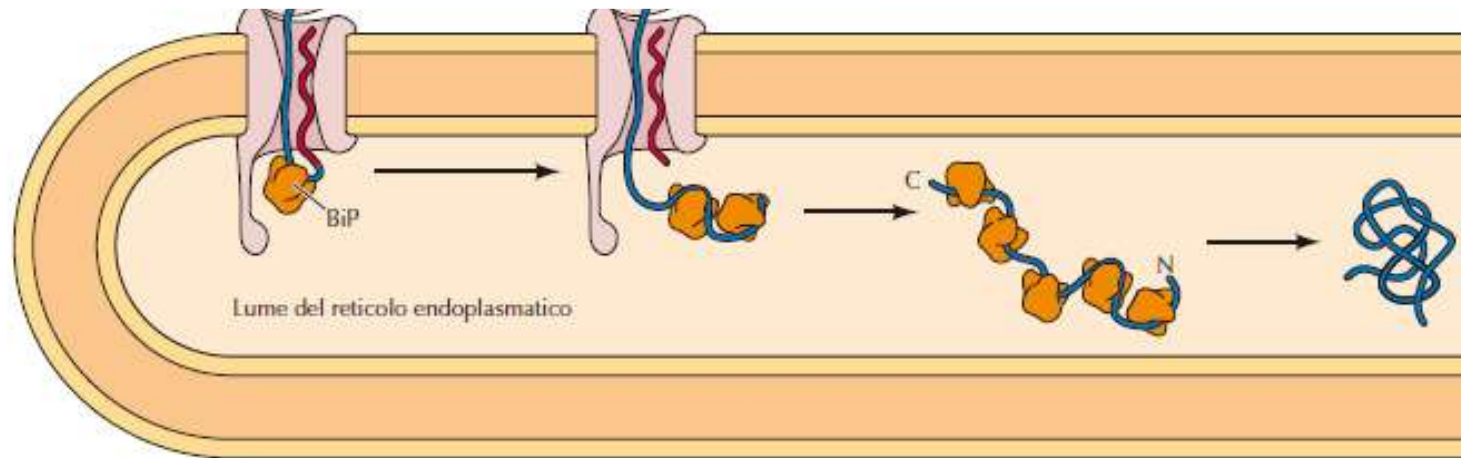
(UDP-G= uridin-difosfo-glucosio, nucleotide difosfato donatore di glucosio anche durante la sintesi del glicogeno)

Vietate copia riproduzione e modifica

Traslocazione post-traduzionale



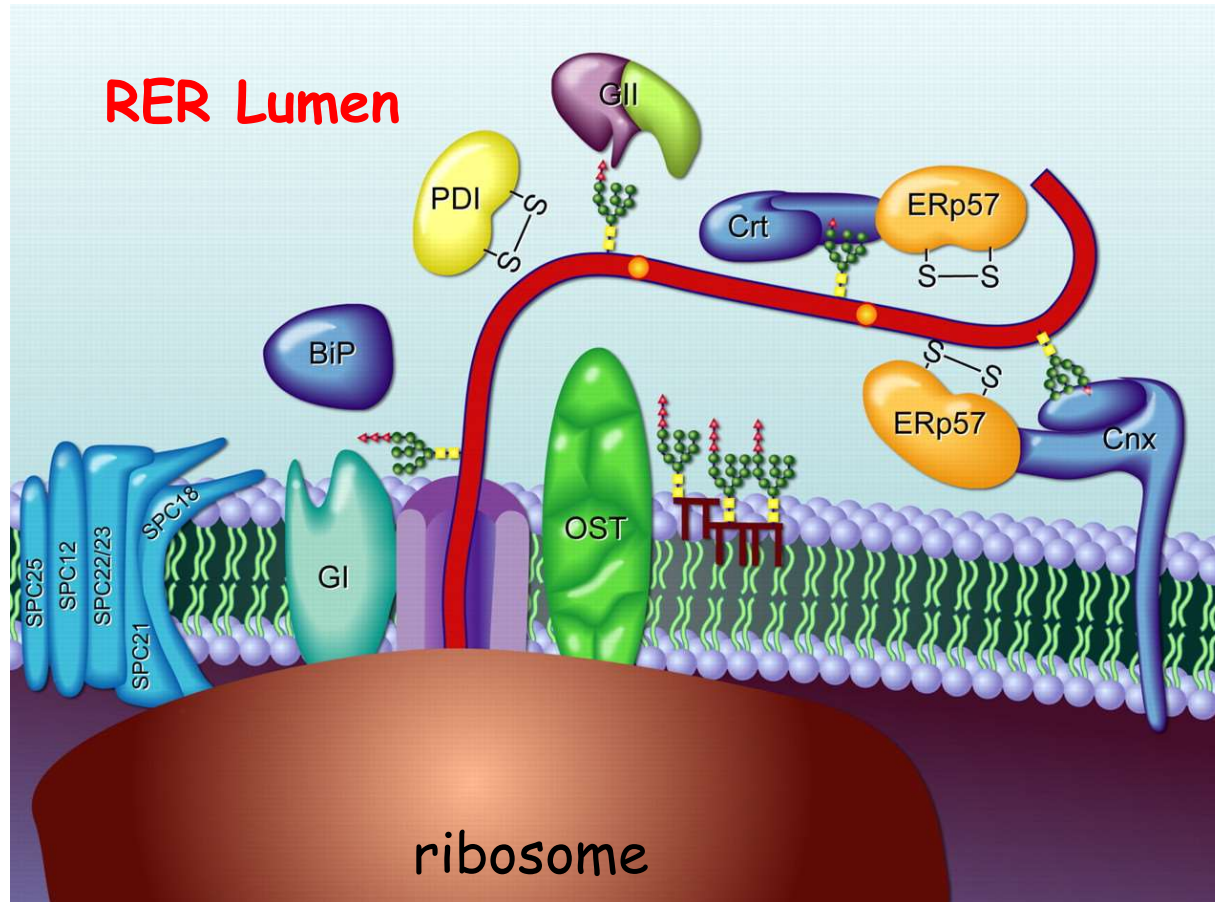
I chaperon citoplasmatici tengono la proteina in conformazione non ripiegata. **Il chaperon del reticolo Bip** trascina la proteina nel lume



La proteina Bip prima trascina poi aiuta l'assemblaggio della proteina nel lume del RER.

Gli enzimi **disolfuro isomerasi** collaborano con i chaperon nello stabilire la corretta conformazione. Essi catalizzano reazioni di scambio tra gruppi -S-H e gruppi S-S- e quindi la formazione o la rottura di ponti solfuro facilitando la formazione dei corretti legami solfuro tra le coppie di cisteina e garantendo così una maggiore stabilità e funzionalità della proteina. [Vietata copia riproduzione e modifica](#)

The translocon-associated environment encountered by the nascent polypeptide chain.



Hebert D N , Molinari M Physiol Rev 2007;87:1377-1408

SPC= complesso della peptidasi del segnale

OST= oligosaccariltrasferasi

GI= glucosidasi

PDI= proteina disolfuro isomerasi

Crt= calreticulina

Cnx= Calnexina

BiP

Proteine chaperon

Vietate copia riproduzione e modifica