

Corso di Biologia
Anno Accademico 2015/2016
Corso di Laurea in Scienze Motorie

RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO, APPARATO DEL GOLGI, LISOSOMI E PEROSSISOMI

Dott.
Andrea Puozzo

La Cellula Eucariotica

5-100 μm

Membrana
nucleare

Pori
nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato
del
Golgi

Lisosomi

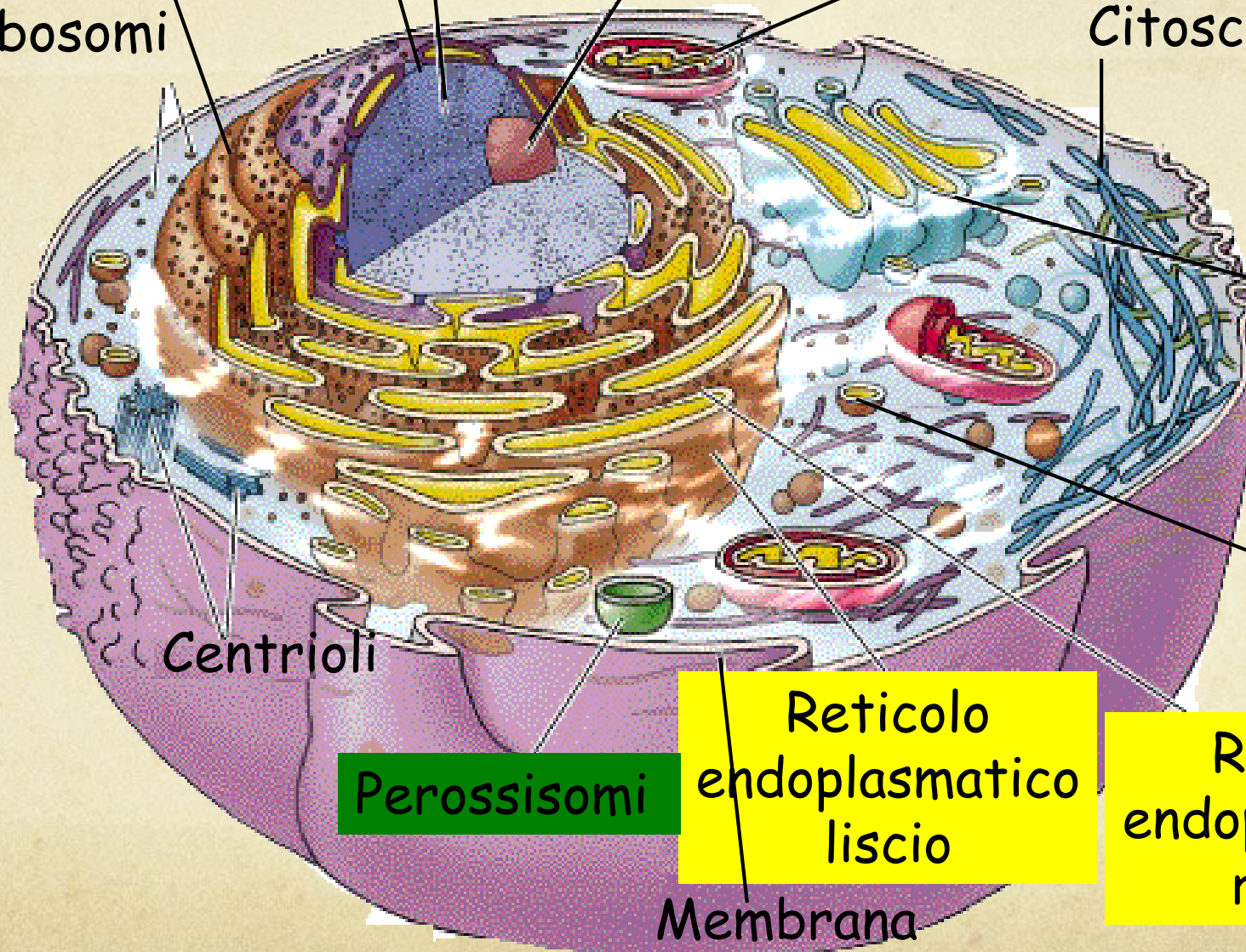
Centrioli

Perossisomi

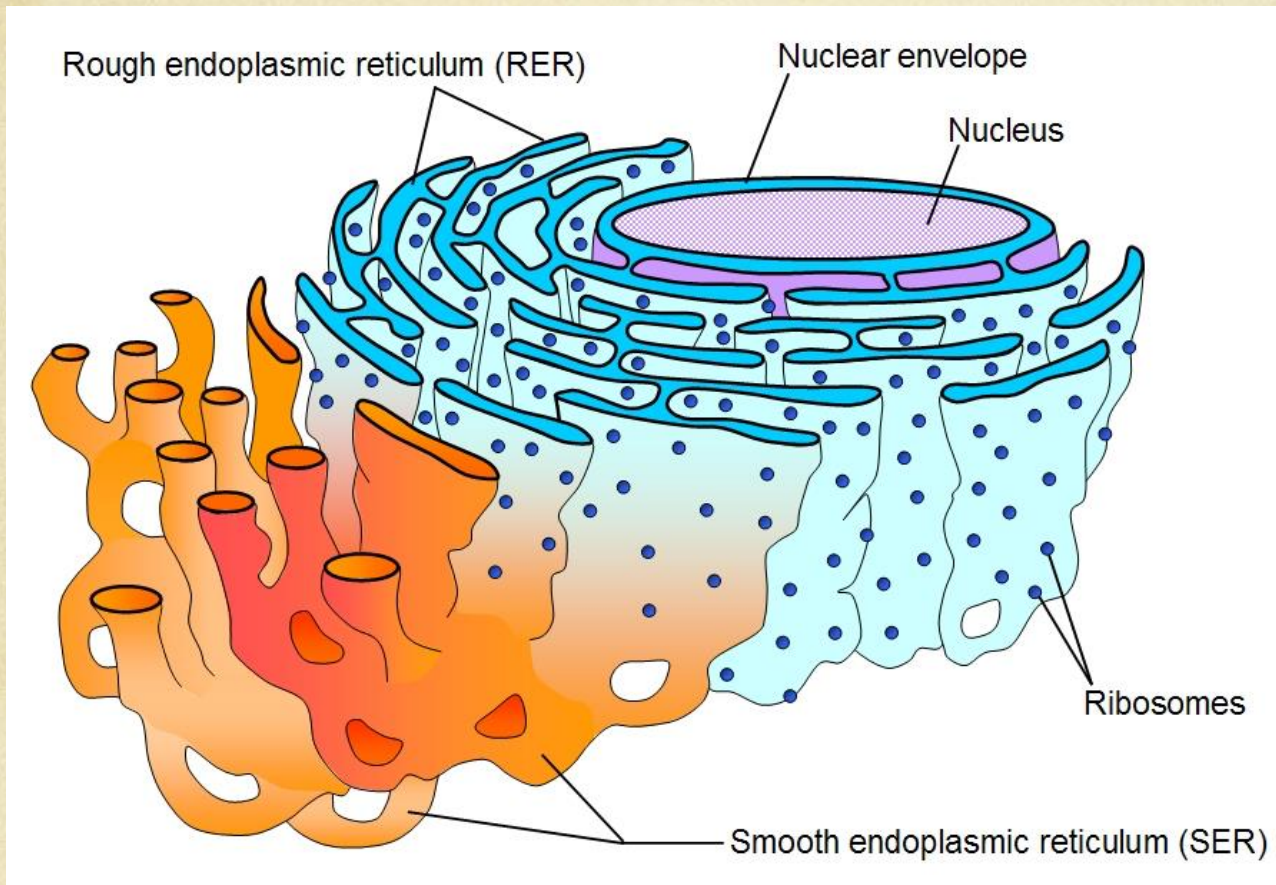
Reticolo
endoplasmatico
liscio

Reticolo
endoplasmatico
rugoso

Membrana
citoplasmatica



Reticolo Endoplasmatico (RE)



Sistema membranoso composto da **vescicole, cisterne, saculi, canalicoli** con un aspetto reticolare.

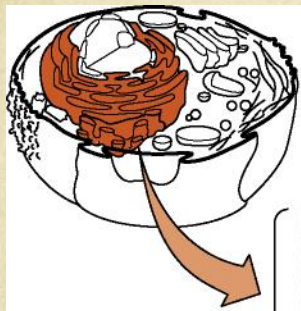
Tra i diversi compartimenti presenti all'interno delle cellule eucariotiche, le cisterne del RE rappresentano il complesso più esteso (50-90% della totalità delle membrane)

Il RE si suddivide in:

- Reticolo Endoplasmatico Ruvido (RER)
- Reticolo Endoplasmatico Liscio (SER)
- Reticolo Endoplasmatico Transizionale

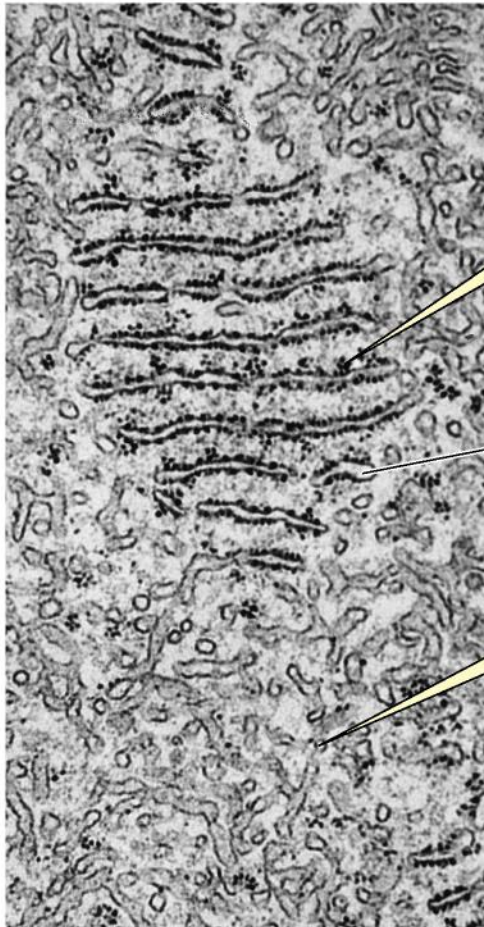
Reticolo Endoplasmatico Liscio e Rugoso

Lo strato esterno della membrana nucleare prosegue nella membrana del **RETICOLO ENDOPLASMATICO (RE)**, sistema ininterrotto di **concamerazioni e tubuli membranosi**, che spesso si estende a tutta la cellula e si divide in RER e REL:



RE ruvido

RE liscio



rugoso

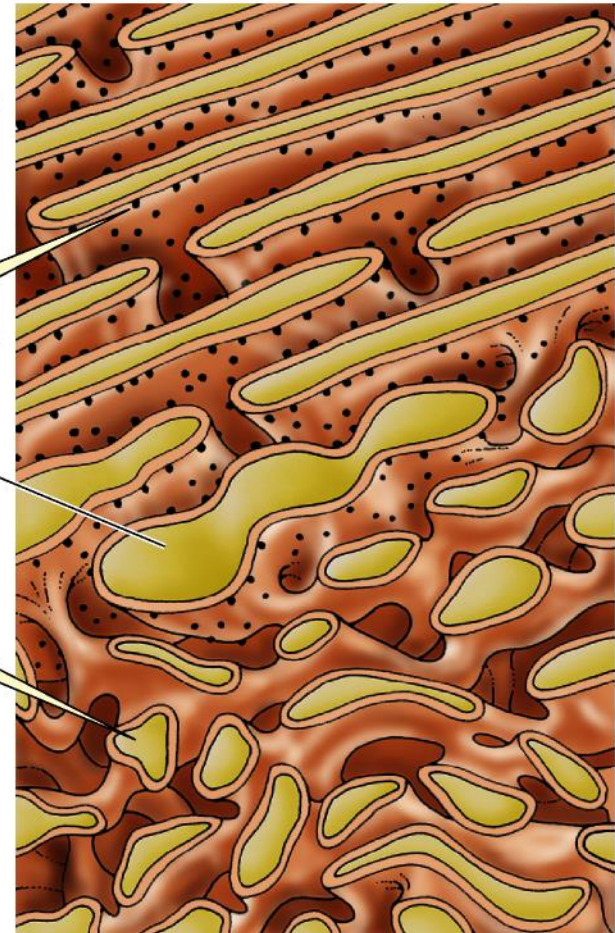
I ribosomi del reticolo endoplasmatico ruvido rappresentano i siti della sintesi proteica e sono responsabili dell'aspetto punteggiato che il reticolo assume al microscopio elettronico.

Lume

Nel reticolo endoplasmatico liscio avvengono la sintesi lipidica e le modifiche dei prodotti proteici cellulari.

liscio

0,5 μ m

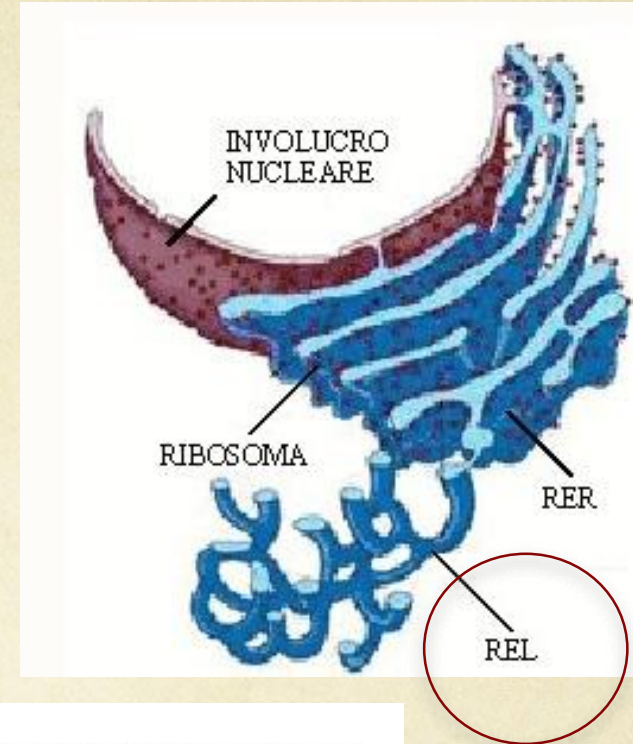


RE ruvido

RE liscio

Reticolo Endoplasmatico Liscio (SER): STRUTTURA

L'RE liscio è scarso nella maggioranza delle cellule, ma è molto sviluppato in alcune cellule che hanno particolari funzioni: es. cell delle ghiandole surrenali ed epatociti.

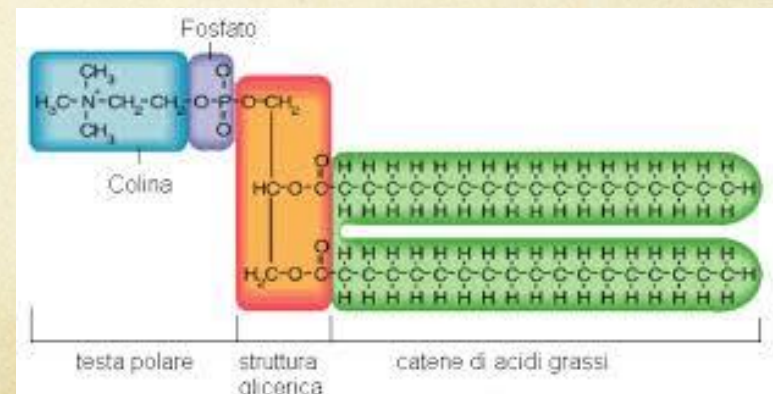
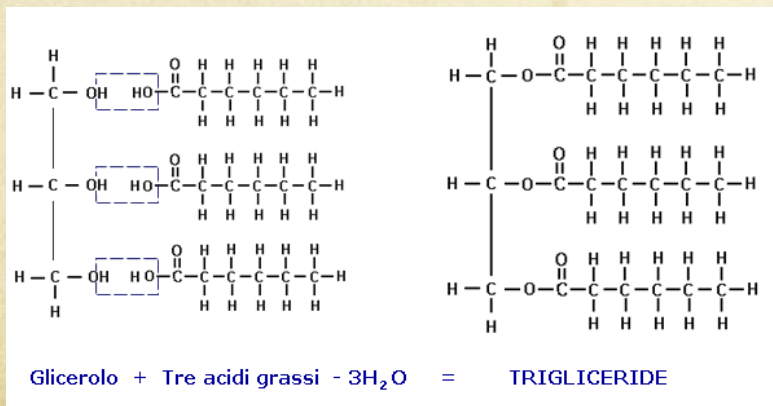
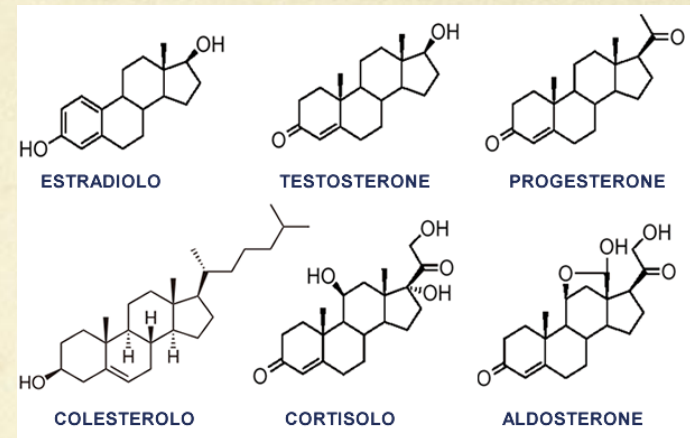
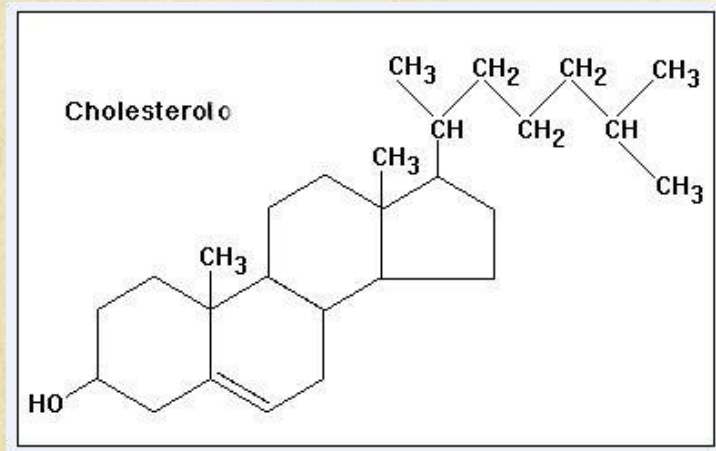


Sistema ininterrotto di **concamerazioni e tubuli membranosi** privi di ribosomi
Nelle sue membrane sono inclusi diversi enzimi deputati ad eseguire le funzioni di questo organulo.



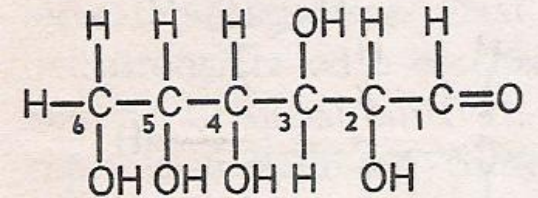
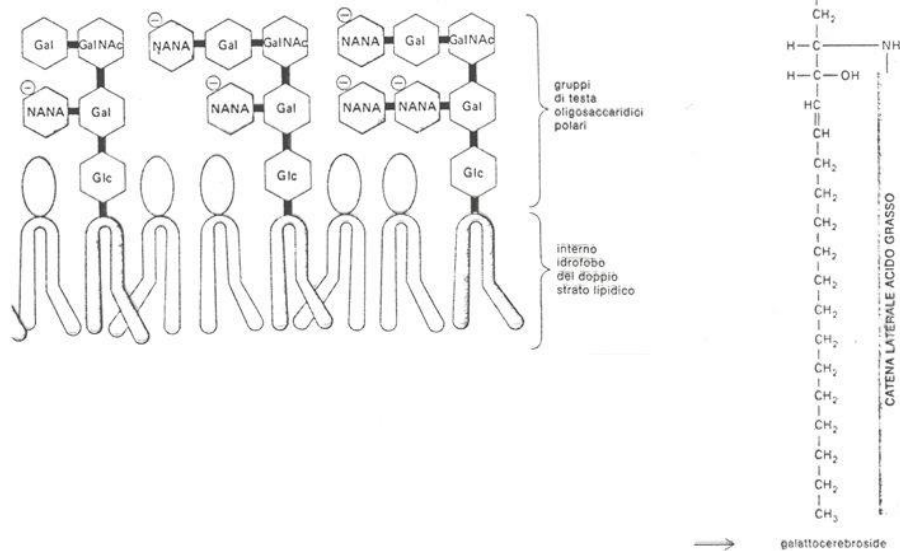
Reticolo Endoplasmatico Liscio (SER): FUNZIONI

1. **Sintesi di molecole lipidiche:** colesterolo, steroidi, trigliceridi e fosfolipidi che faranno parte di tutte le membrane cellulari, comprese quelle dello stesso reticolo

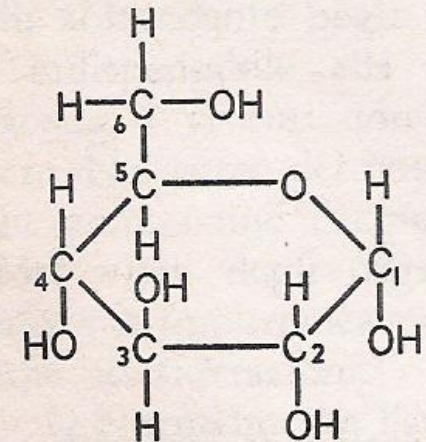


2. Sintesi di glicolipidi, carboidrati

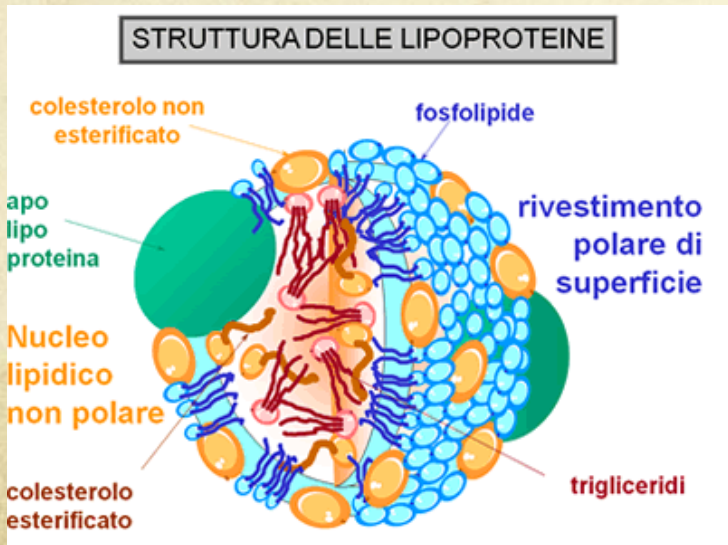
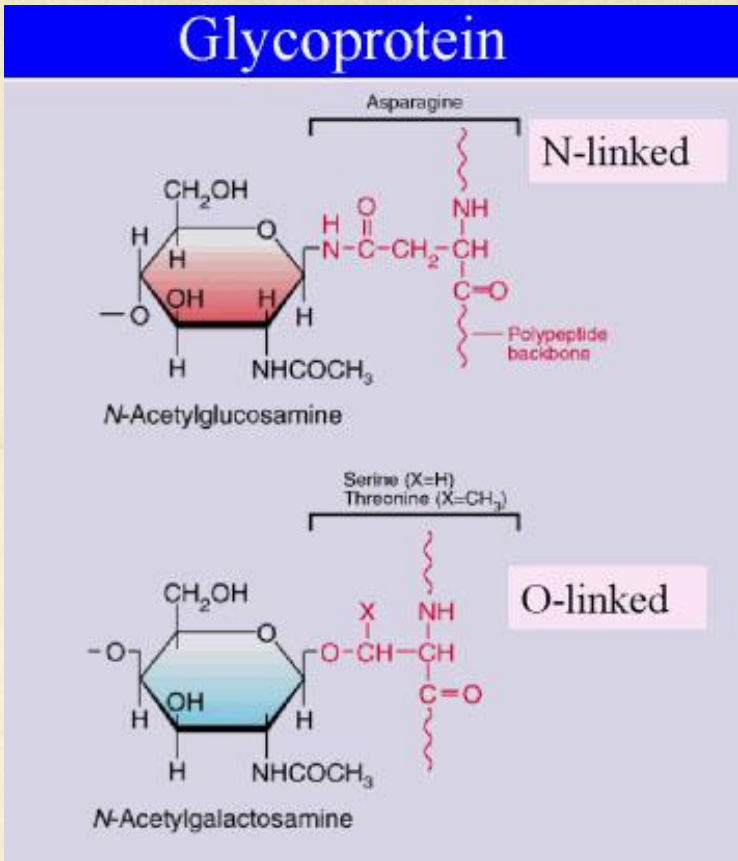
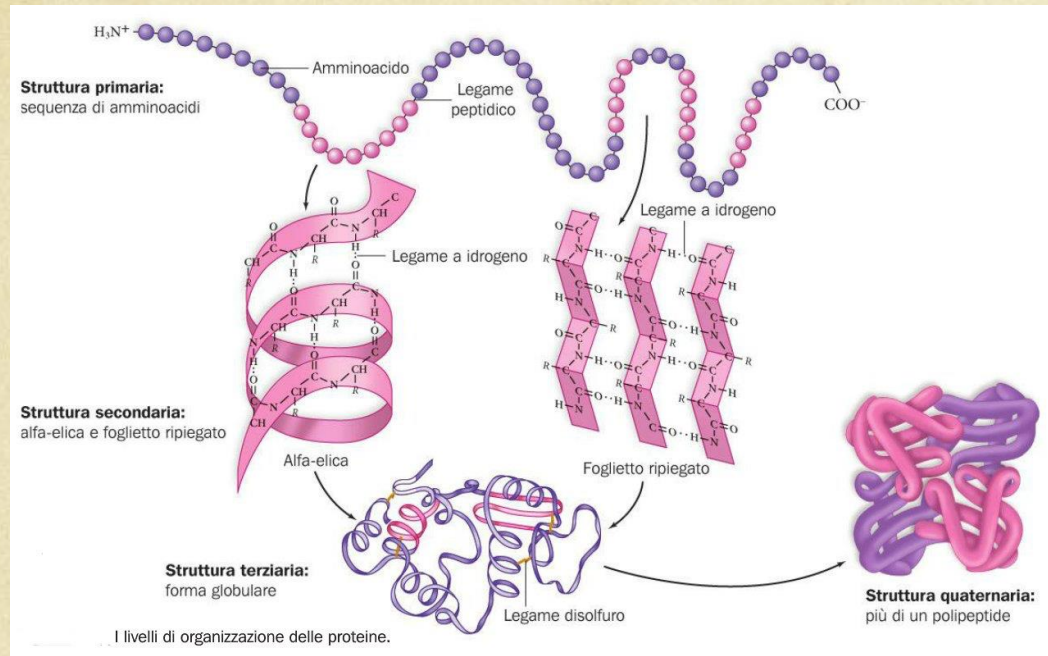
Struttura dei Glicolipidi



glucosio



3. Trasporto di proteine, glicoproteine e lipoproteine



4. Sede in cui avviene l' **idrolisi del glicogeno**

5. Sede in cui avviene la **detossificazione** di scorie metaboliche, sostanze nocive, farmaci (anfetamine, morfina, barbiturici, tossine, pesticidi, erbicidi).

DETOSSIFICAZIONE DA XENOBIOTICI

1. 1953 – Gerald Muller e James Miller : la cellula contiene un sistema enzimatico di ossidazione dei farmaci (coloranti cancerogeni ossidati in presenza di Ossigeno e NADPH)

2. Bernard Brodi – i farmaci sono ossidati nella frazione microsomale del fegato.

3. Ossidasi a Funzione Mista (per ogni molecola di substrato venga consumata una molecola di ossigeno molecolare con la conversione del NADPH in NADP^+)

4. La componente molecolare coinvolta è il **Citocromo P-450** integrato nella membrana del SER.

5. Il complesso P-450 è abbondante nel fegato e attua la idrossilazione di acidi grassi, steroidi e sostanze tossiche.

6. Fenobarbital – accrescimento del SER e del Citocromo P-450 – aumento della concentrazione del farmaco per ottenere l'effetto desiderato.

7. Ne consegue anche il fegato aumenta la capacità di degradare altri farmaci terapeuticamente utili.

8. In alcuni casi l'elevata attività del SER comporta la sintesi di prodotti più tossici di quelli assunti.

Stress del reticolo endoplasmico: un potenziale nuovo meccanismo di danno cellulare nel diabete 1

J Investig Med. 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]

ER Stress and Development of Type 1 Diabetes.

Engin F¹.

Author information

Abstract

Type 1 diabetes (T1D) results from an autoimmune-mediated destruction of pancreatic β cells. The incidence of T1D is on the rise globally around 3% to 5% per year and rapidly increasing incidence in younger children is of the greatest concern. Currently, there is no way to cure or prevent T1D; hence, a deeper understanding of the underlying molecular mechanisms of this disease is essential to the development of new effective therapies. The endoplasmic reticulum (ER) is an organelle with multiple functions that are essential for cellular homeostasis. Excessive demand on the ER, chronic inflammation, and environmental factors lead to ER stress and to re-establish cellular homeostasis, the adaptive unfolded protein response (UPR) is triggered. However, chronic ER stress leads to a switch from a prosurvival to a proapoptotic UPR, resulting in cell death. Accumulating data have implicated ER stress and defective UPR in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases, and ER stress has been implicated in β -cell failure in type 2 diabetes. However, the role of ER stress and the UPR in β -cell pathophysiology and in the initiation and propagation of the autoimmune responses in T1D remains undefined. This review will highlight the current understanding and recent in vivo data on the role of ER stress and adaptive responses in T1D pathogenesis and the potential therapeutic aspect of enhancing β -cell ER function and restoring UPR defects as novel clinical strategies against this disease.

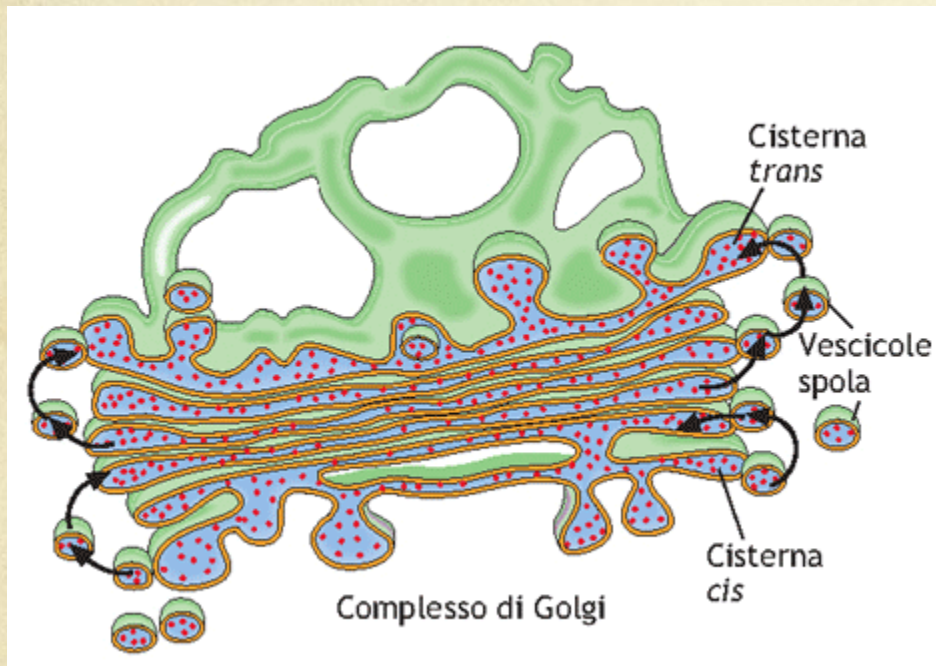
PMID: 26230493 [PubMed - as supplied by publisher]

Apparato di Golgi

1898 – Camillo Golgi

Compartimenti e sacculi membranosi appiattiti (3-8), ordinati a formare una pila leggermente ricurva.

Struttura dinamica caratterizzata da un turnover costante che è direttamente correlato all'ampio flusso di proteine e lipidi provenienti dal RE



Ha due lati: cis e trans

Il materiale viene trasportato da vescicole di transizione dal RE

alle cisterne cis

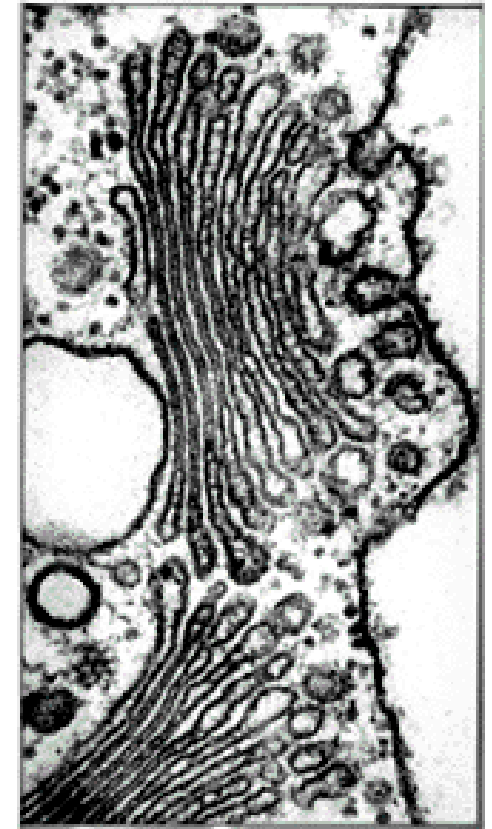
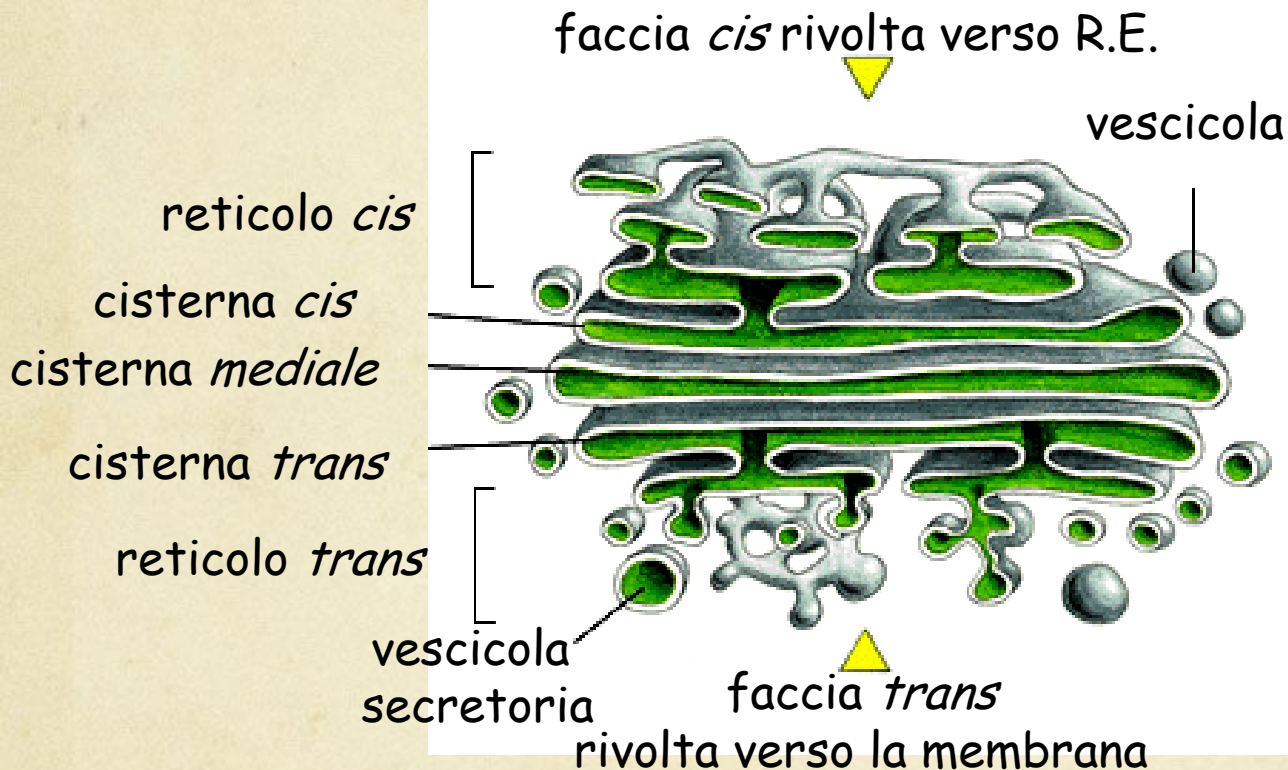
alle cisterne mediane

alle cisterne trans



Le cisterne sulle 2 facce si differenziano per forma, dimensioni, enzimi e contenuto delle vescicole associate

Apparato di Golgi: STRUTTURA



Apparato di Golgi: FUNZIONI

Immagazzina, impacchetta e distribuisce molecole già sintetizzate in diverse regioni della cellula

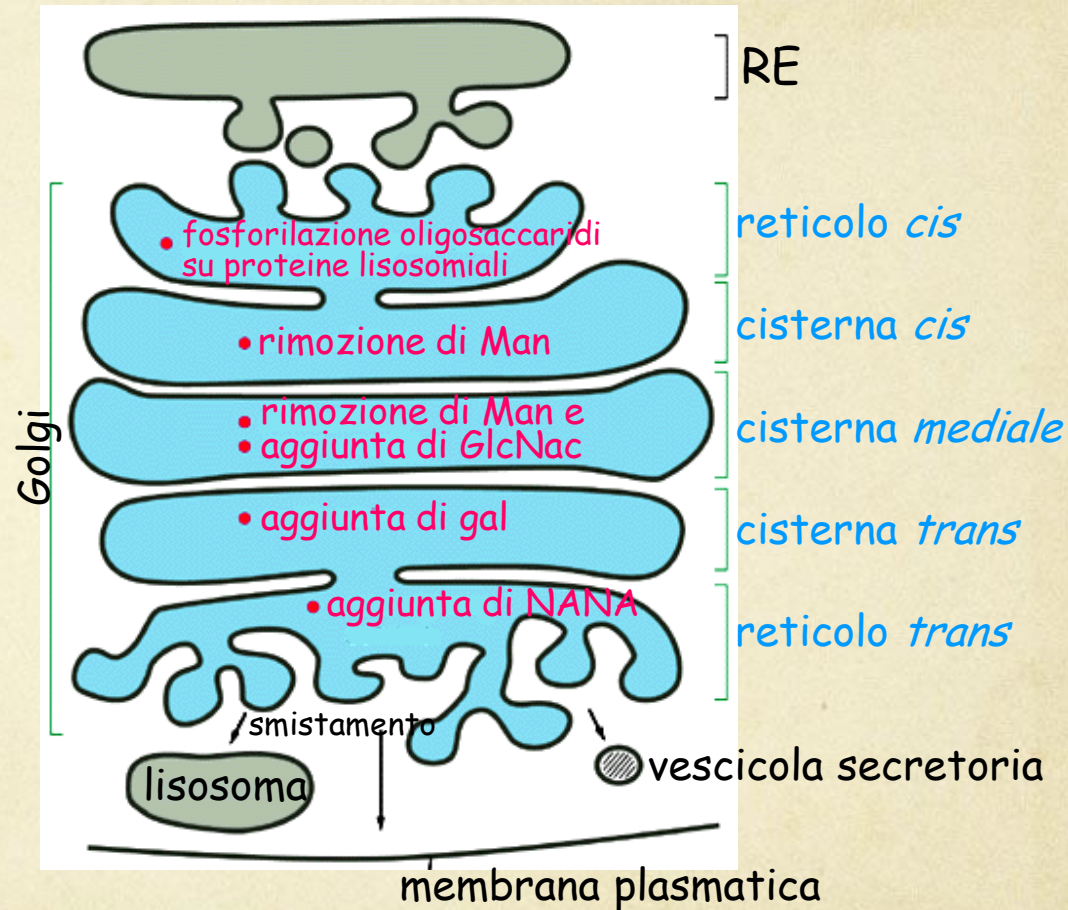
1. Apporta modifiche alle molecole che passano nelle sue cisterne:

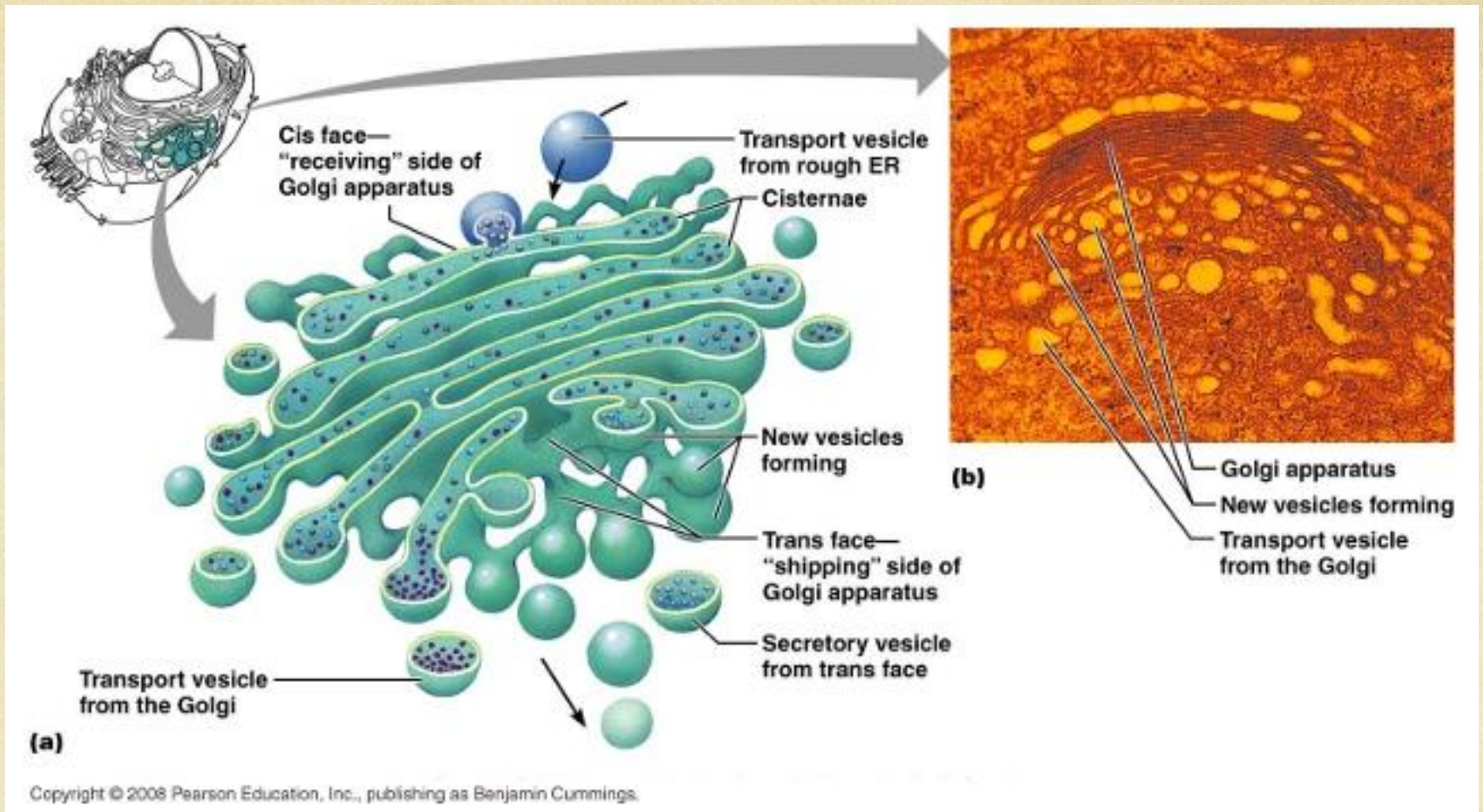
- modificazione di aa
- Glicosilazione: aggiunta di zuccheri per formare glicoproteine e glicolipidi
- Modifica di glicoproteine e glicolipidi sintetizzati altrove:

Solvatazione, Acetilazione, Deaminazione.

2. Rimaneggiamento dei lipidi: glicolipidi e sfingomieline

3. Sintesi di polisaccaridi complessi

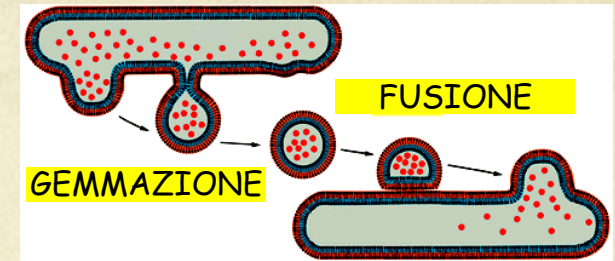
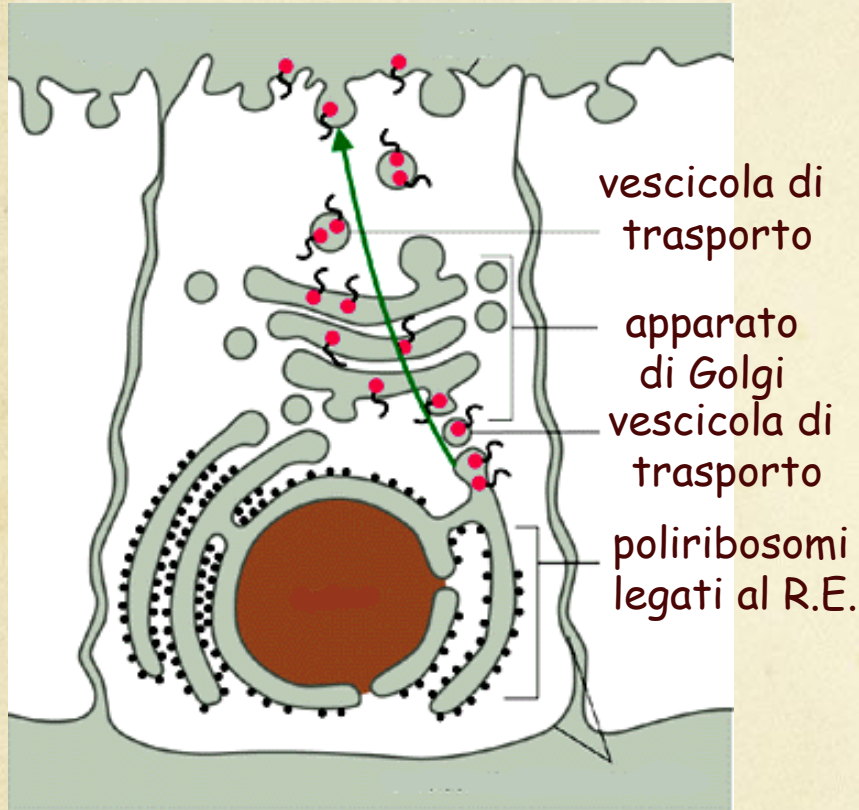




Le diverse cisterne hanno **diversi enzimi** che agiscono sulle molecole che mano a mano raggiungono le diverse cisterne, in maniera precisa secondo una sequenza determinata

Apparato di Golgi: TRASPORTO VESCICOLARE

Le molecole nuove vengono raccolte in **vescicole di trasporto** che si originano per gemmazione e si fondono alle cisterne successive o si avviano verso la membrana plasmatica



1. molecole dirette verso la **membrana plasmatica**, perché destinate a farne parte o seguono la via della **secrezione**

2. molecole destinate ad **altri comparti cellulari**

3. **proteine trattenute nel Golgi** perché residenti funzionalmente in esso

Numerosi meccanismi di smistamento perché numerose sono le **destinazioni** indicate da segnali molecolari



La Cellula Eucariotica

5-100 μm

Membrana
nucleare

Pori
nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato
del
Golgi

Lisosomi

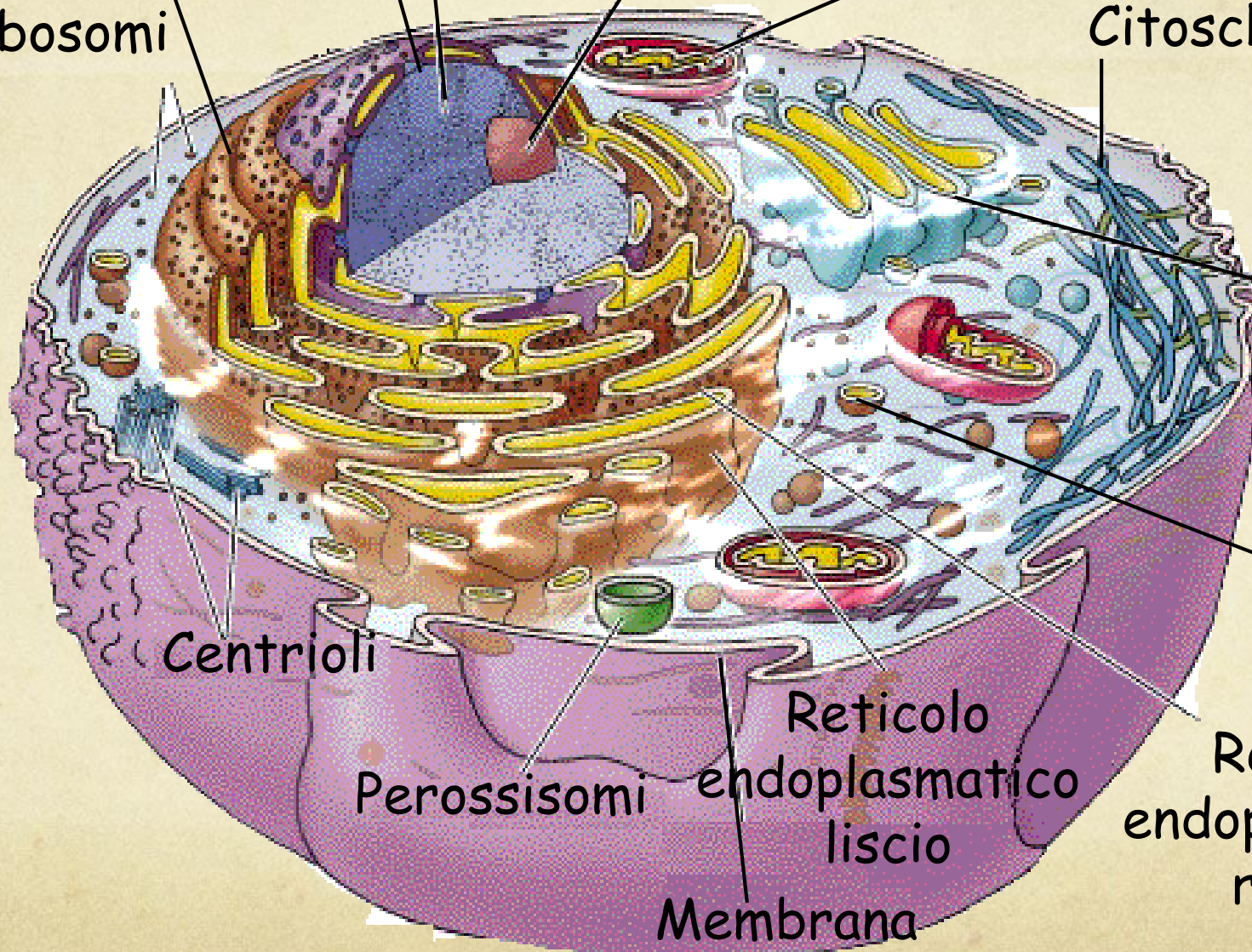
Centrioli

Perossisomi

Reticolo
endoplasmatico
liscio

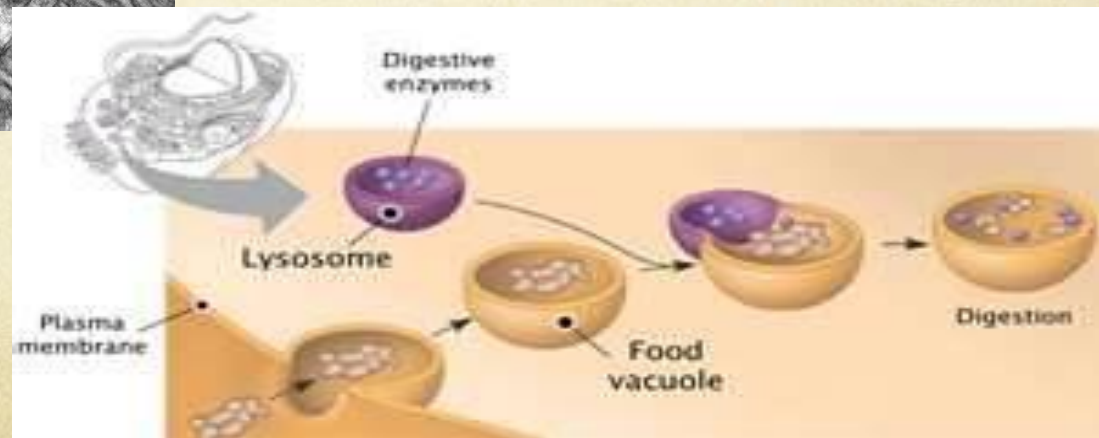
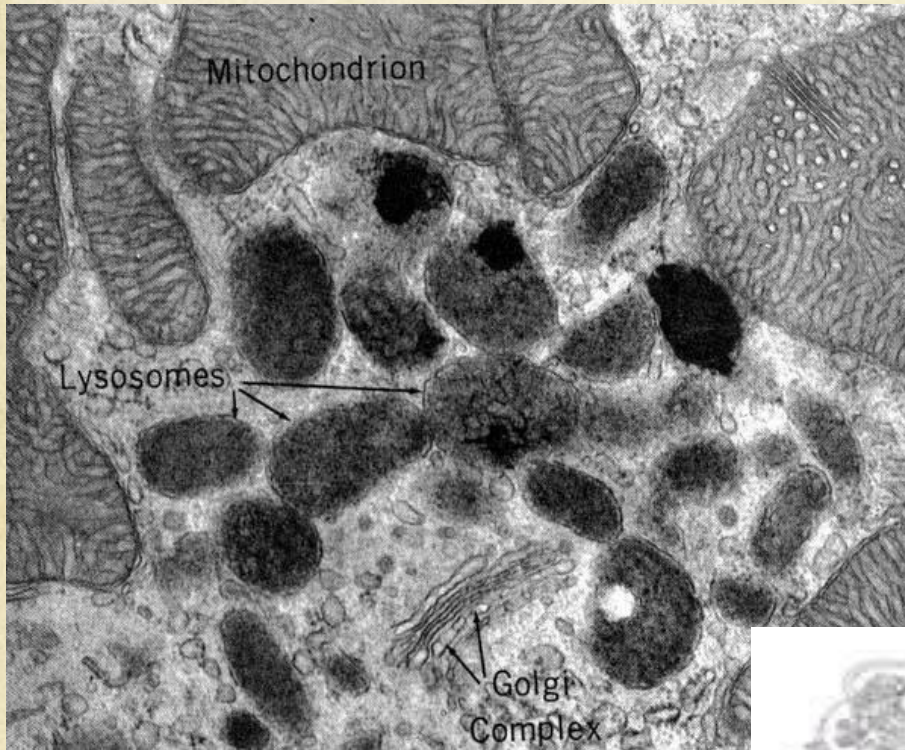
Reticolo
endoplasmatico
rugoso

Membrana
citoplasmatica



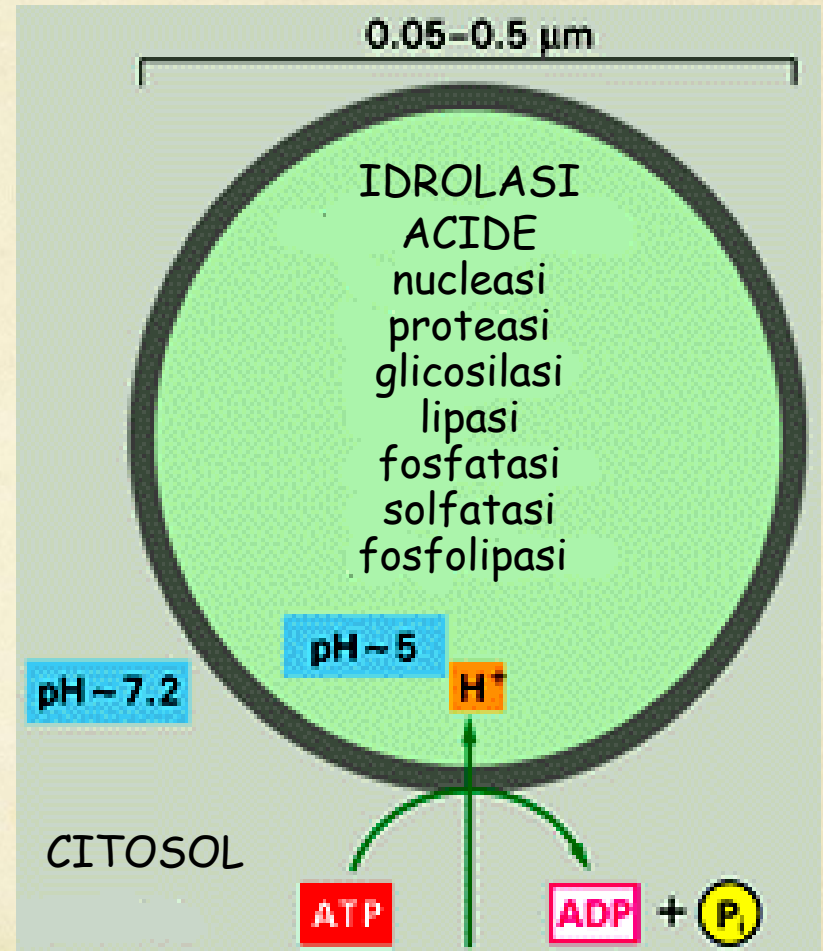
LISOSOMI

I lisosomi sono organuli con funzioni digestive, che degradano gli organelli non funzionali, le macromolecole e le particelle che la cellula assume per endocitosi.



LISOSOMI STRUTTURA

- I lisosomi appaiono come vescicole delimitate da singola membrana di dimensioni molto variabile .
- Contengono una quarantina di **enzimi idrolitici** di diverso tipo, tra cui quelli che degradano le proteine, gli acidi nucleici, gli oligosaccaridi e i fosfolipidi
- **ph acido** mantenuto dentro ai lisosomi da una **pompa per H⁺** alimentata ad ATP che trasloca protoni nel lume e ne mantiene il contenuto a ph acido
- Le proteine della membrana lisosomica sono fortemente **glicosilate** per proteggerle dall'autodigestione proteasica



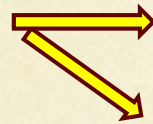
Membrana citoplasmatica

Doppio strato fosfolipidico in cui le proteine sono incluse come unità globulari individuali e discrete

Lipidi di membrana:

1. Fosfolipidi

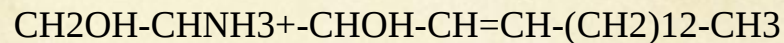
2. Sfingolipidi:



Sf-lpd che contengono P

Sf-lpd che non contengono P

3. Steroidi



Le proteine di membrana assicurano la specificità funzionale delle membrane:

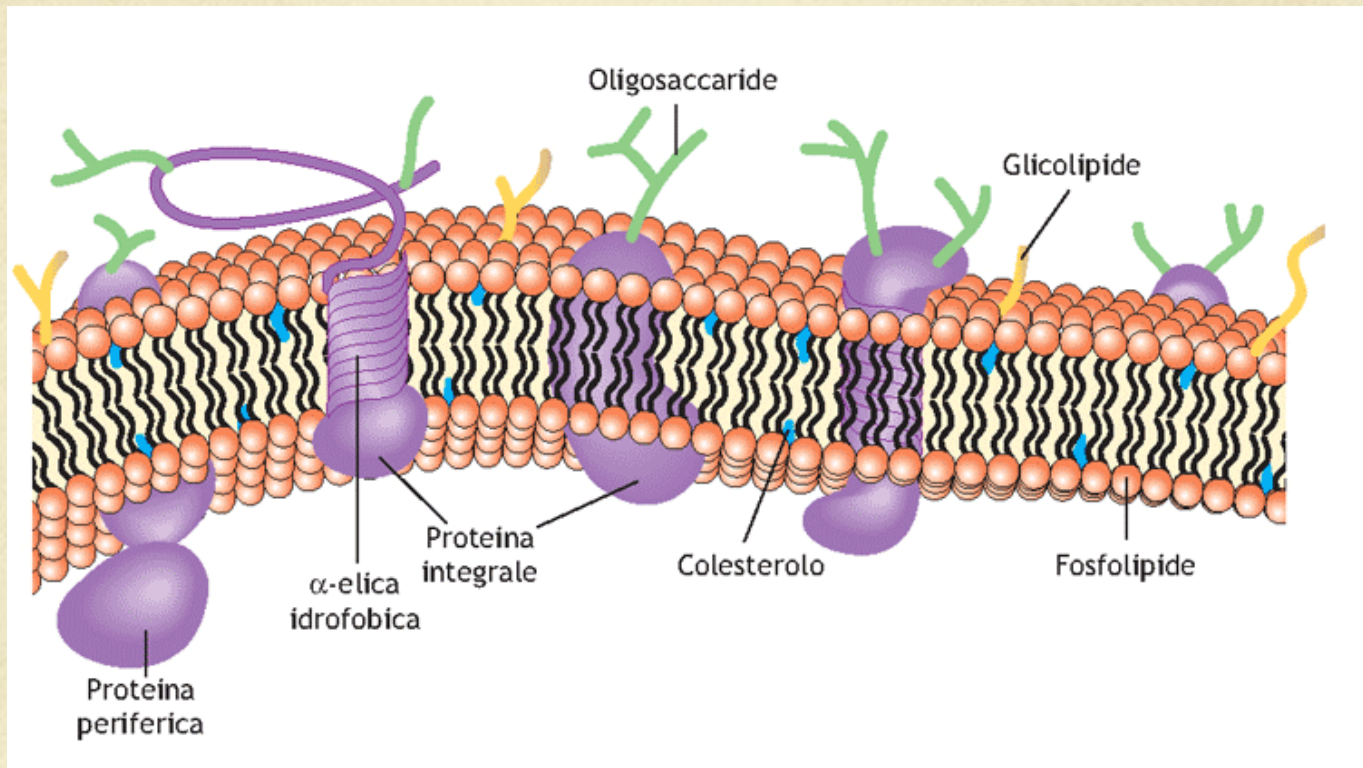
1. Proteine integrali o intrinseche

2. Proteine periferiche o estrinseche

3. Proteine ancorate ai lipidi

Carboidrati di
membrana

Carboidrati di membrana: catene oligosaccaridiche ramificate o lineari (2-60 residui)



La **superficie esterna** della membrana è caratterizzata dalla presenza di gruppi glucidici

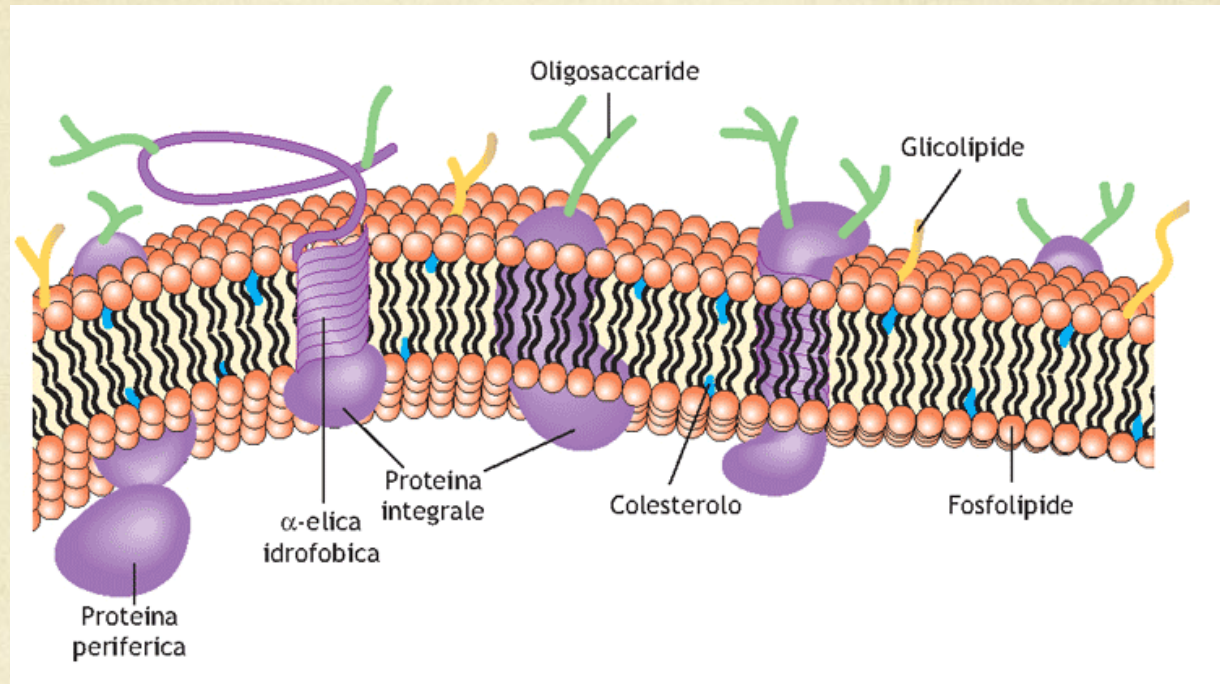
Questi carboidrati si **legano sia alle proteine che ai lipidi** della superficie esterna della membrana

Membrane cellulari interne hanno catene oligosaccaridiche esposte sul **versante opposto** a quello citoplasmatico

- Glicoproteine**: glucidi legati con legami covalenti a proteine

- Glicolipidi**: glucidi legati con legami covalenti a lipidi

Glicoproteine e glicolipidi sono talmente abbondanti sulla **superficie esterna** della membrana che la cellula risulta ricoperta da una sorta di rivestimento glucidico, detto **GLICOCALE**



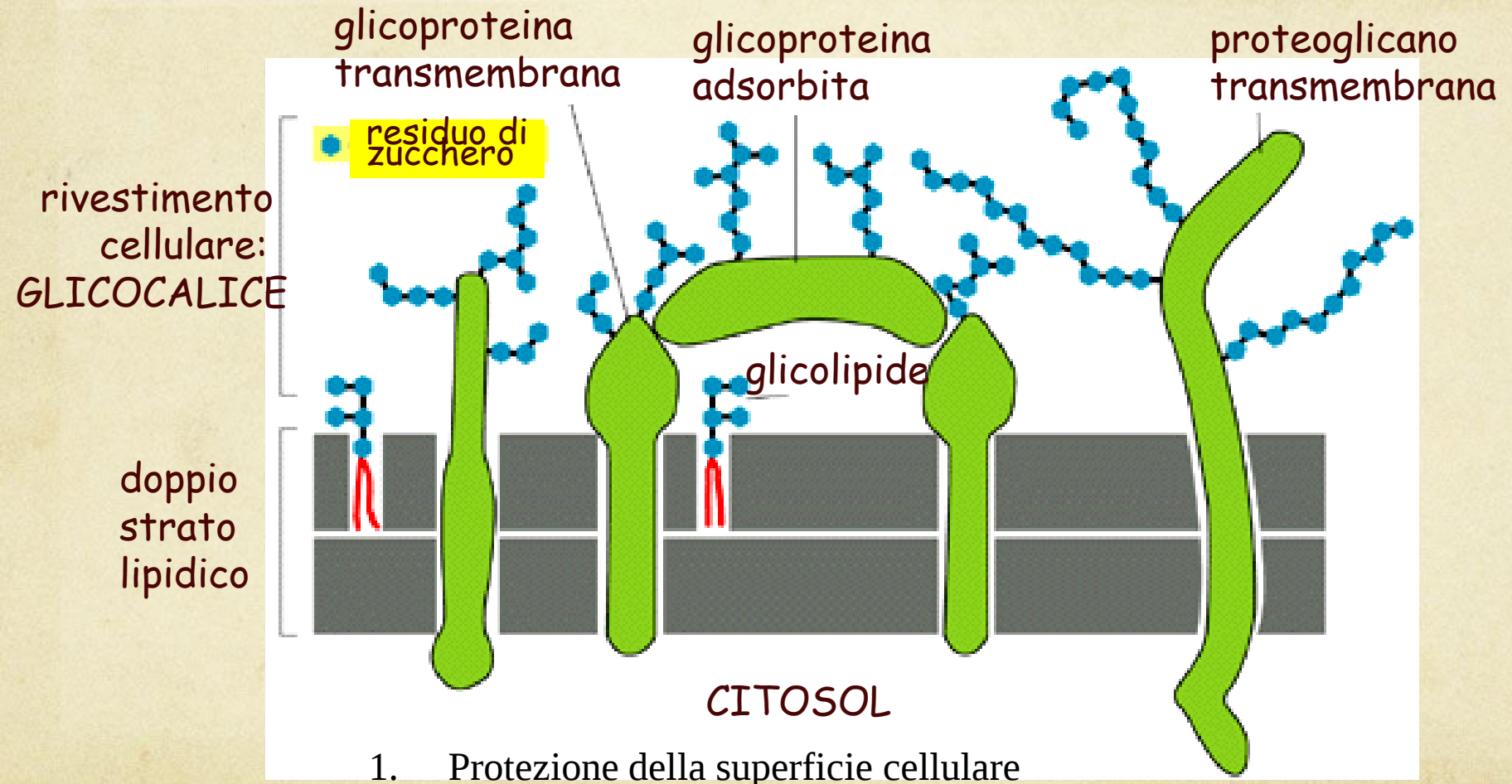
Funzioni dei glicolipidi e delle glicoproteine che costituiscono il glicocalice:

- 1.funzione meccanica
- 2.coinvolti nei meccanismi di riconoscimento recettore- ligando
- 3.coinvolti nei meccanismi di interazione cellula-cellula
- 4.ruolo antigenico
- 5.siti di riconoscimento e legame per diversi virus e batteri

GLICOCALICE (strato a glucidi)

Catene laterali oligosaccaridiche attaccate ai glicolipidi, glicoproteine, proteoglicani di membrana o secreti dalle cellule e riadsorbiti subito alla sua superficie.

Tutti i carboidrati si trovano dal lato extracellulare della membrana plasmatica

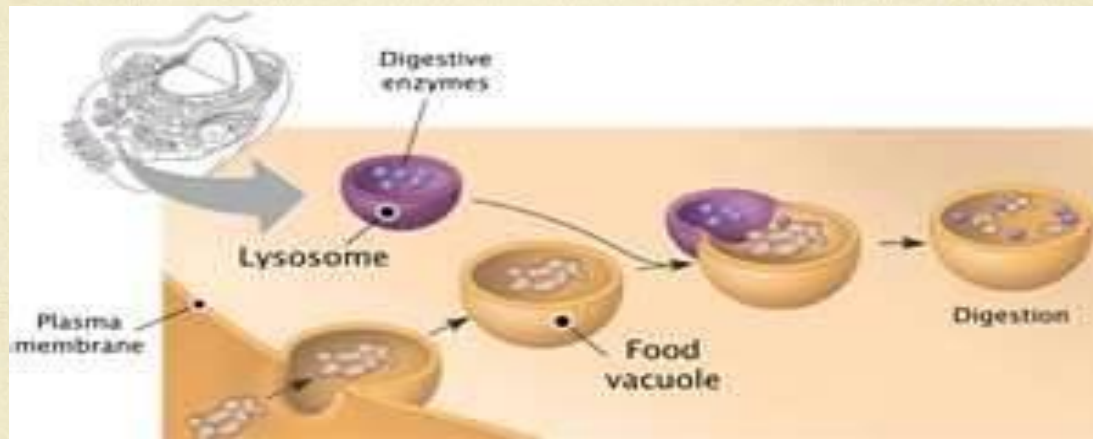


FUNZIONI

1. Protezione della superficie cellulare
2. Assorbendo acqua rende la superficie scivolosa (es. leucociti)
3. Ruolo nel riconoscimento e nell'adesione cellulare

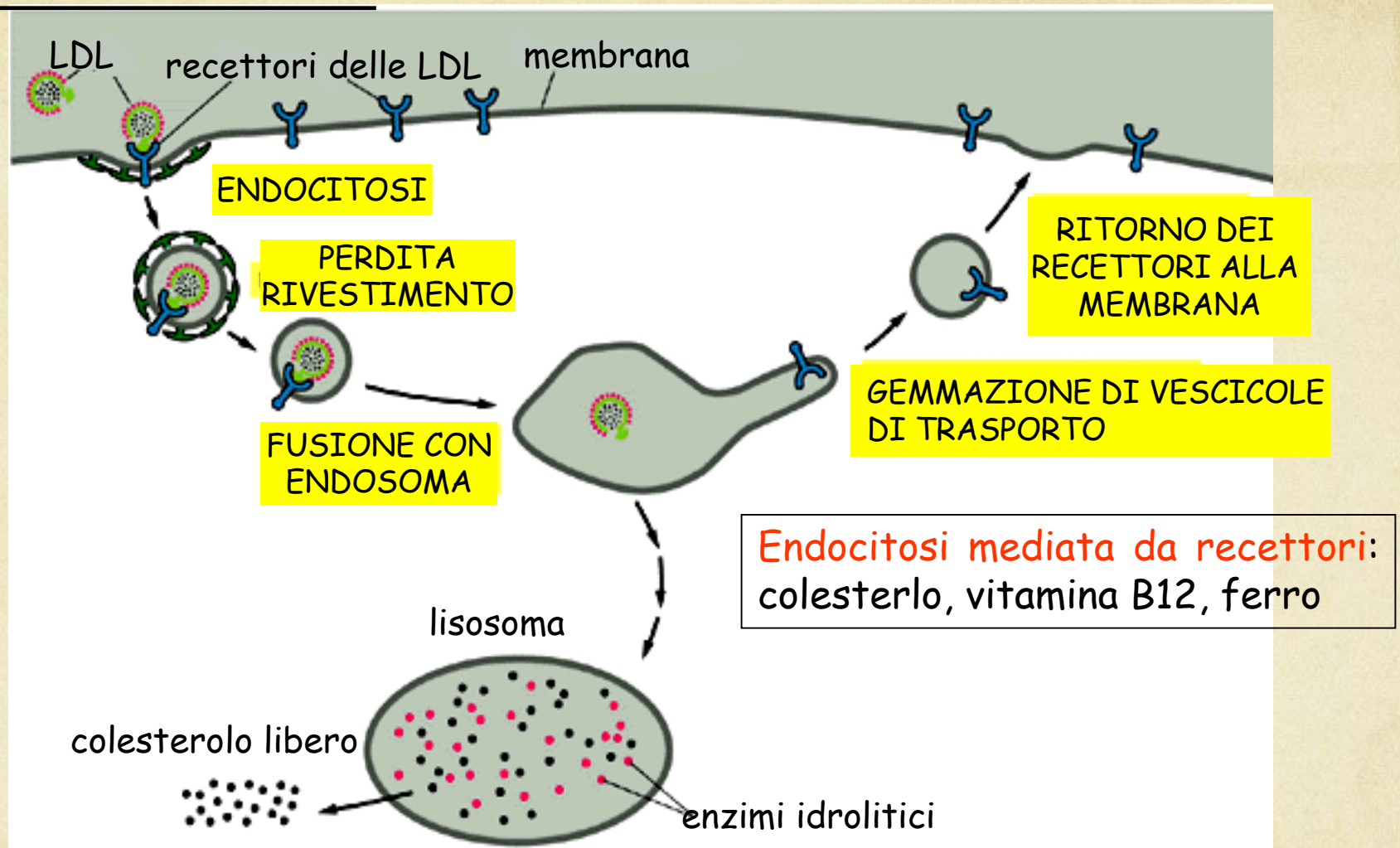
LISOSOMI FUNZIONI

I lisosomi funzionalmente inattivi, denominati **lisosomi primari**, non hanno ph acido fino a quando non fondono con un vacuolo alimentare o altro materiale da digerire.



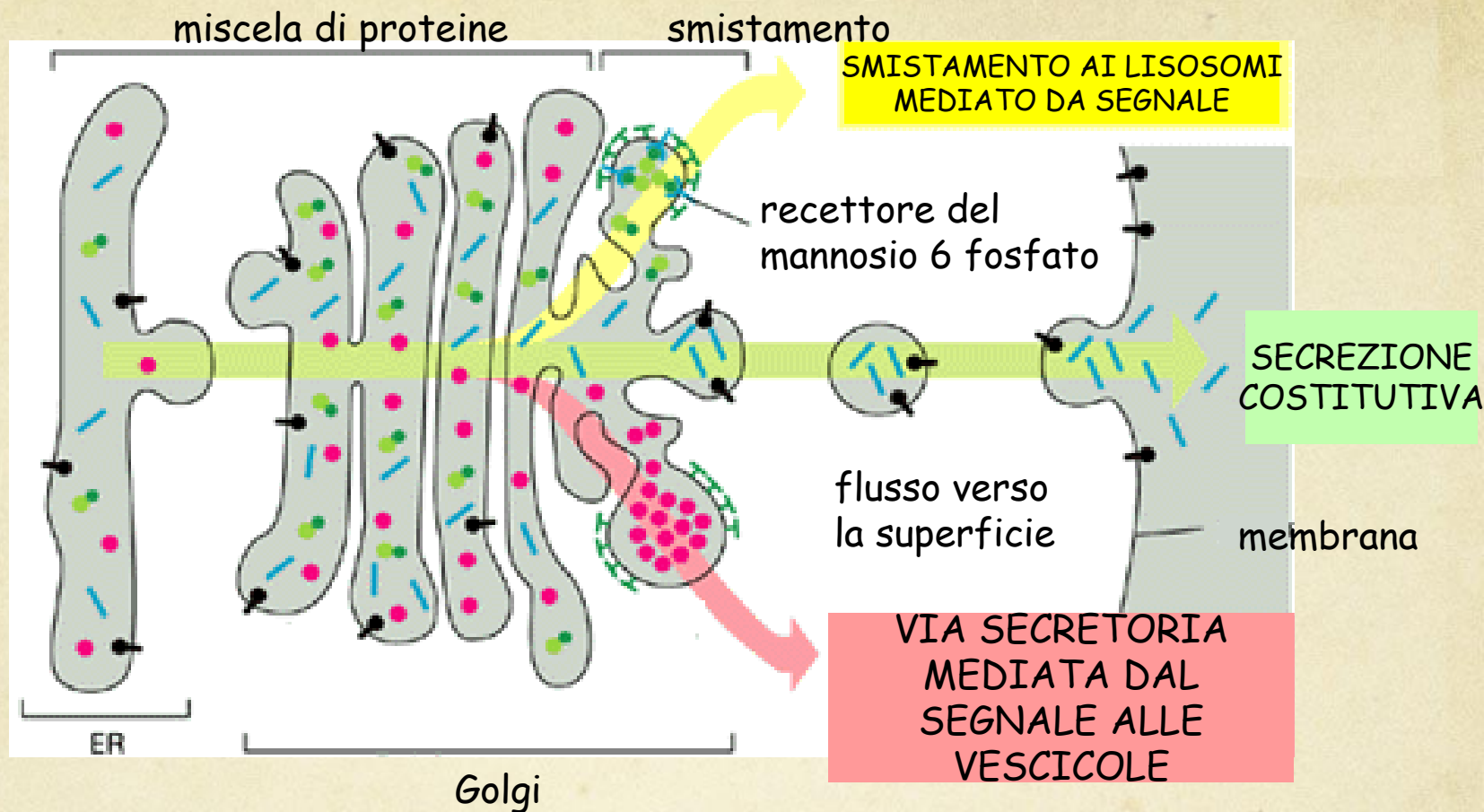
Nel caso di fusione con un vacuolo alimentare, per azione della pompa protonica diminuisce il ph ed il complesso di enzimi idrolitici viene attivato. In questa fase il lisosoma viene definito **lisosoma secondario**.

ENDOCITOSI



La molecola da internalizzare si lega a **recettori** situati sulla superficie cellulare e i **complessi recettore ligando** vengono internalizzati per endocitosi e recapitati agli **endosomi**. Quando il recettore rilascia il ligando, ritorna alla membrana plasmatica via vescicole di trasporto e viene **riutilizzato**. Il ligando viene invece riversato nei lisosomi dove viene digerito.

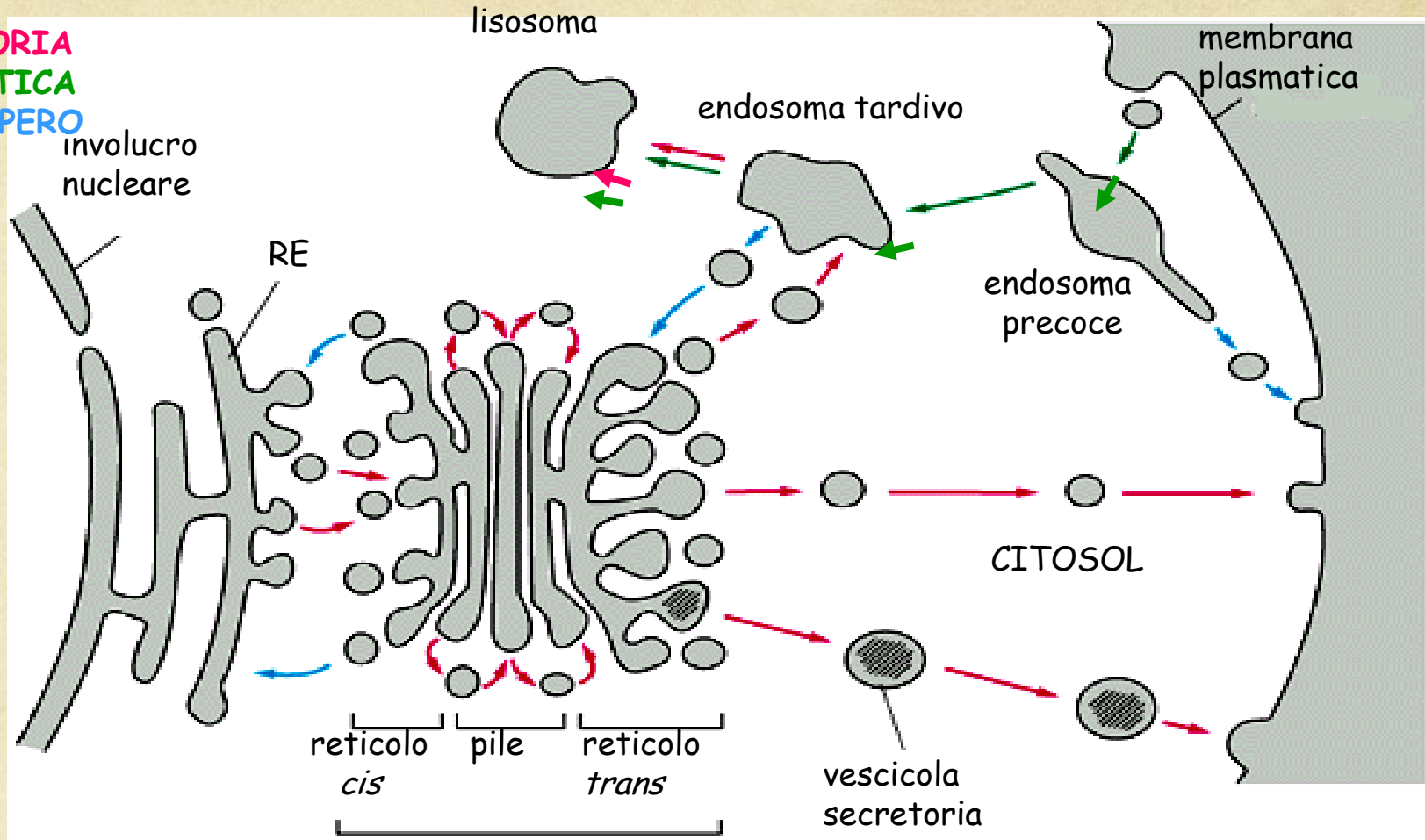
ESOCITOSI



La cellula secerne continuamente tramite **esocitosi costitutiva**, operante in tutte le cellule: proteine solubili, proteine e lipidi di nuova sintesi per la membrana plasmatica. Le cellule specializzate nella secrezione possiedono anche una via di **esocitosi regolata**: le proteine con questo destino, dal Golgi trans vengono deviate in **vescicole secretorie**: lì le proteine **si concentrano e si accumulano** finchè non arriva un segnale extracellulare a **indurre** la loro secrezione.

TRAFFICO VESCICOLARE NELLE VIE SECRETORIE ED ENDOCITICHE

VIA SECRETORIA
VIA ENDOCITICA
VIA DI RECUPERO



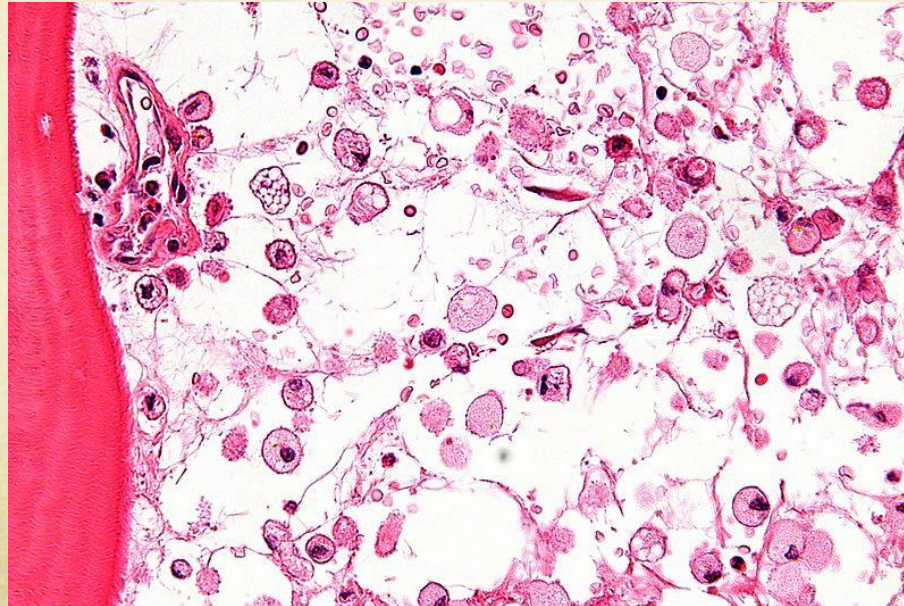
apparato di Golgi

Le vescicole **gemmano** da una membrana e vanno a **fondersi** con un'altra, **trasportando** componenti della membrana e proteine solubili da un comparto cellulare all'altro. Ogni comparto racchiude un volume interno o lume, **topologicamente equivalente** all'esterno della cellula. Lo spazio extracellulare e ciascuno dei compartimenti delimitati da membrana comunicano tra loro per mezzo di vescicole di trasporto.

Malattia da accumulo lisosomiale

Le **malattie da accumulo lisosomiale** o (**LSD** - Lysosomal Storage Disease) sono un'eterogenea famiglia di patologie, circa 50, dovute a diversi tipi di difetti genetici, accomunate dalla caratteristica di determinare un accumulo di metaboliti o sostanze nei lisosomi con conseguente perdita di funzionalità cellulare.

Le cause di queste patologie sono sempre da ricondurre ad un'anomalia genetica, trasmessa con modalità autosomica recessiva oppure di tipo X-linked recessivo.



Malattia da accumulo lisosomiale

- Di solito queste patologie sono dovute a disfunzioni lisosomiali da carenza di un singolo enzima necessario per il metabolismo di lipidi, glicoproteine (proteine contenenti zucchero) o dei mucopolisaccaridi.
- L'incidenza di ciascuna patologia, presa singolarmente, è inferiore a 1:100.000; complessivamente, però, questo gruppo di malattie ha un'incidenza di 1:5000 - 1:10.000.

La cellula eucariotica

5-100 μm

Membrana
nucleare

Pori
nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato
del
Golgi

Lisosomi

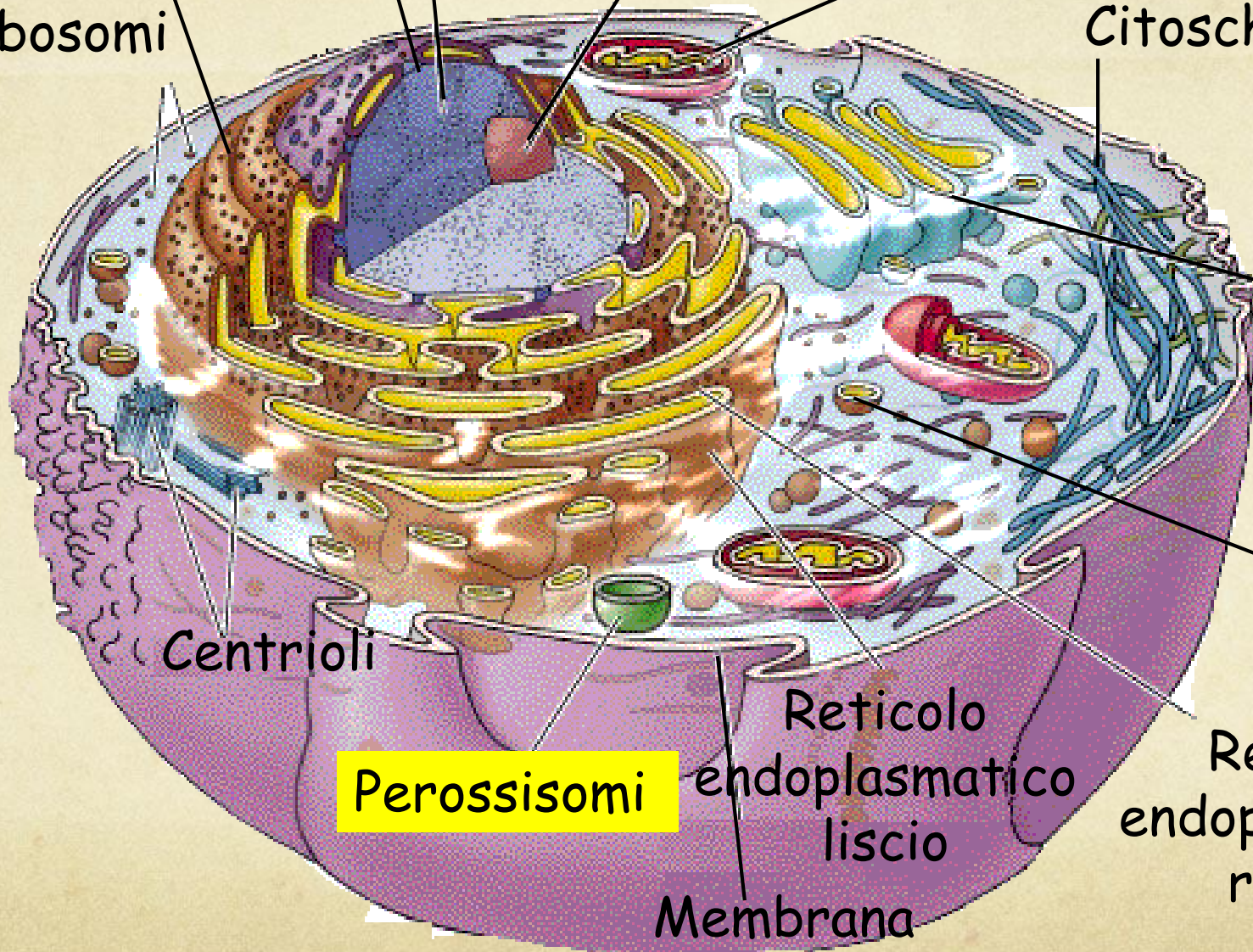
Centrioli

Perossisomi

Reticolo
endoplasmatico
liscio

Reticolo
endoplasmatico
rugoso

Membrana
citoplasmatica

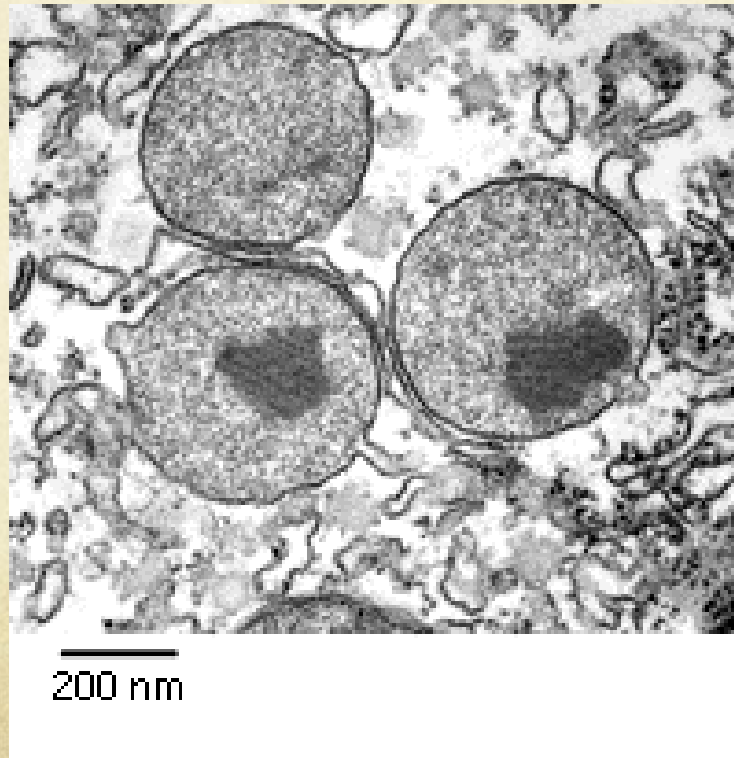


PEROSSIDISOMI

Contengono **enzimi ossidativi** come le

1. ***urato ossidasi*** che catalizzano le **ossidazioni** di substrati quali acido urico, acil-CoA ecc. partendo da ossigeno molecolare e ***producendo acqua ossigenata***
2. ***catalasi*** che **decompongono l'acqua ossigenata** (che è tossica per le cellule) in ossigeno e acqua.

Nel complesso questi enzimi intervengono nella **degradazione delle purine** e nella **beta-ossidazione degli acidi grassi** con la produzione di acetil-CoA.



- I perossisomi sono particolarmente abbondanti nelle cellule del Fegato e dei Reni dove svolgono azione detossificante nei confronti di alcoli ed altri composti tossici (formaldeidi, nitriti, fenoli)
- Sono assemblati a partire da proteine sintetizzate da ribosomi liberi nel citoplasma e quindi trasferite al perossisoma.
- La biogenesi dei perossisomi si attua con un meccanismo che prevede , dopo l'accrescimento (incorporazione di lipidi e proteine specifiche) una fase di divisione (appaiono quindi simili ai mitocondri e ai cloroplasti ma non posseggono acidi nucleici).

Adrenoleucodistrofia

- Malattia genetica rara dei **perossisomi**, contenenti vari enzimi utili per la β -ossidazione
- Legata al cromosoma X.
- Caratterizzata da una progressiva demielinizzazione cerebrale e atrofia delle ghiandole surrenali
- Il difetto biochimico provoca un indebolimento della capacità di degradare gli acidi grassi a catena molto lunga che risultano aumentati nel plasma e accumulati nei tessuti, danneggiando la mielina a causa di un effetto tossico diretto.
- Malfunzionamento dei **perossisomi** e più correttamente da un mancato collegamento fra questi e il **gene ABCD1**.
- Il gene **ABCD1** codifica per una proteina di trasporto implicata nel portare gli acidi grassi ai perossisomi.

Adrenoleucodistrofia: Terapia

L'olio di Lorenzo: miscela di trigliceridi, proposta nel trattamento dell'adrenoleucodistrofia per diluire la concentrazione, nel sangue e nei tessuti, dell'acido grasso saturo C26:0 (acido cerotico). La miscela fa abbassare la presenza di acidi grassi saturi, ma porta a un aumento della concentrazione dell'acido grasso insaturo C26:1, la cui tossicità ancora non è ben conosciuta.

La terapia proposta da Michaela e Augusto Odone, che l'hanno somministrata al proprio figlio Lorenzo, dal quale il preparato prende nome. (Fondazione del Progetto Mielina)

La somministrazione della miscela, in associazione a una dieta ipolipidica, ha mostrato buoni risultati, pur non arrestando la progressione neurologica, nonostante la normalizzazione dei livelli di C26:0.





Citologia

RE, lisosomi, perossisomi, inclusioni cellulari

Lezione
10



Grazie per l'Attenzione