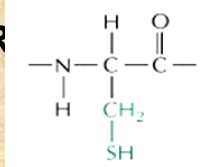


MOLTE PROTEINE VENGONO MODIFICATE ALL'INTERNO DEL RER

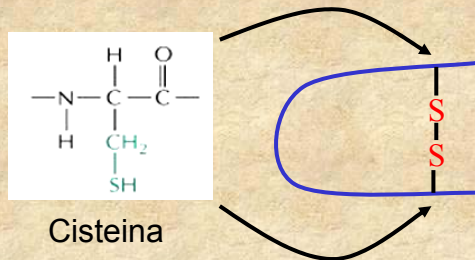
La formazione dei ponti disolfuro (S-S) tra due residui di CISTEINA, importante per il ripiegamento di molte proteine, avviene nel RER



Cisteina



MOLTE PROTEINE VENGONO MODIFICATE ALL'INTERNO DEL RER



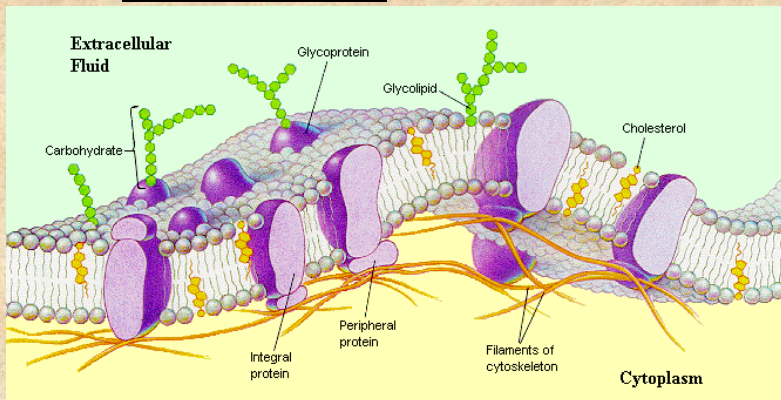
Cisteina

Nel Citosol la formazione dei ponti S-S non si verifica, per la presenza di elevate concentrazioni del tripeptide GSH, sostanza riducente che previene la ossidazione dei gruppi SH della cisteina

Glu-Cys-Gly

GSH

UNA DELLE MODIFICAZIONI PIÙ IMPORTANTI È LA AGGIUNTA DI OLIGOSACCARIDI SU PARTICOLARI AMINOACIDI (GLICOSILAZIONE), PER PRODURRE DELLE GLICOPROTEINE



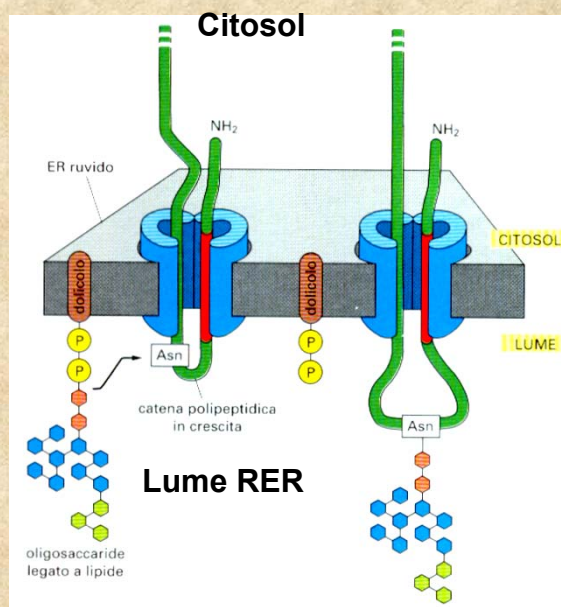
Molte proteine di membrana e molte proteine secretorie presentano catene oligosaccaridiche legate tramite legami covalenti: sono quindi GLICOPROTEINE:

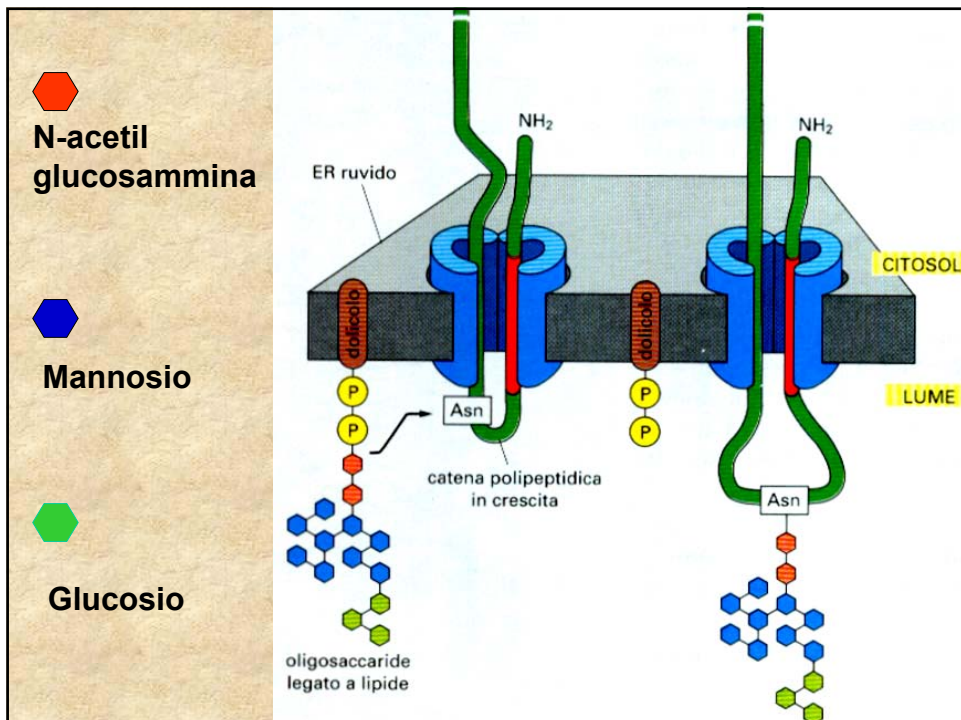
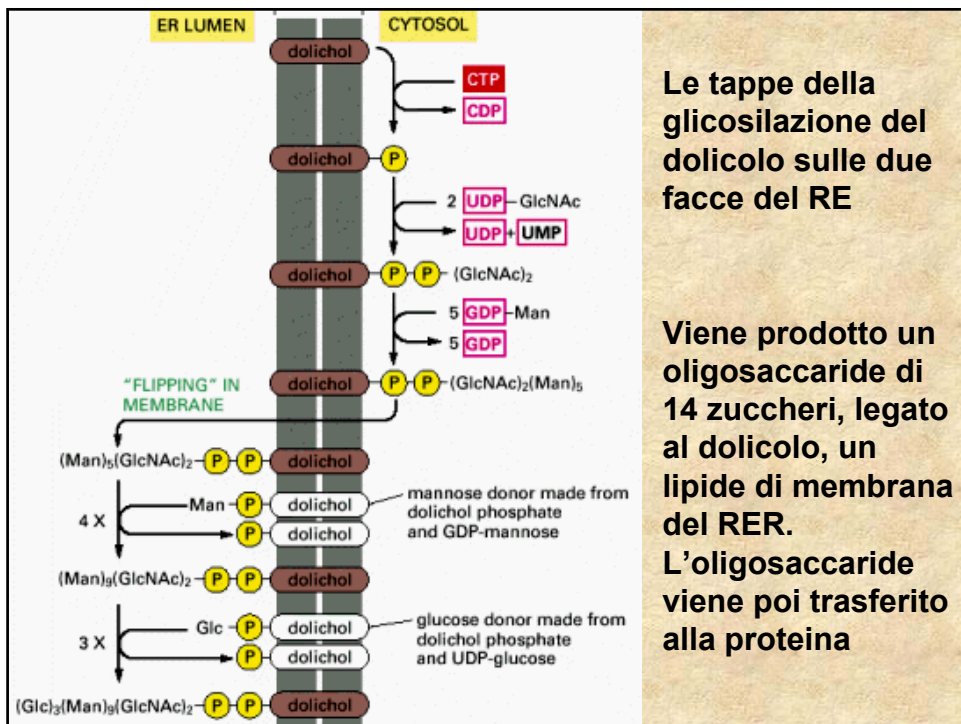
UNO DEI SISTEMI DI GLICOSILAZIONE: UN OLIGOSACCARIDE, PREFORMATO SU UN LIPIDE DI MEMBRANA (DOLICOLO), VIENE TRASFERITO ALLA PROTEINA.

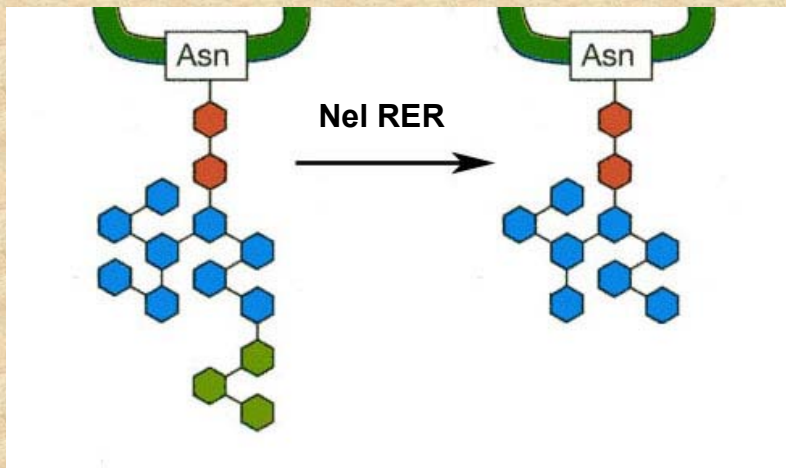
IL LEGAME AVVIENE SU UN AZOTO DI AMINOACIDI ASPARAGINA (GLICOSILAZIONE IN N).

L'OLIGOSACCARIDE VERRÀ IN SEGUITO MODIFICATO.

Glicosilazione in N







L'oligosaccaride viene semplificato nel RER

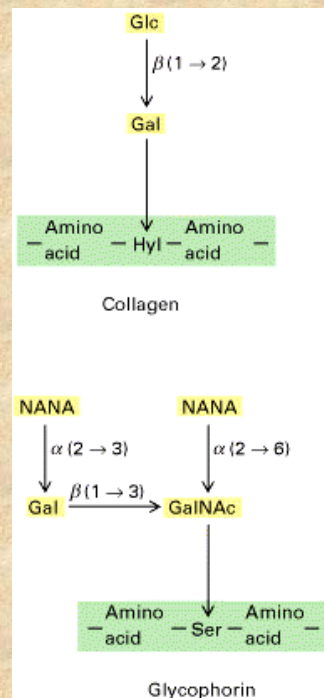
Altre modifiche si verificheranno nel Golgi

UN SECONDO SISTEMA DI GLICOSILAZIONE:

GLICOSILAZIONE IN O

LEGAME DI ZUCCHERI AD OSSIDRILE DI SERINA, TREONINA, IDROSSILISINA (nel COLLAGENE)

NELLA GLICOSILAZIONE IN O GLI OLIGOSACCARIDI VENGONO FORMATI DIRETTAMENTE SULLA PROTEINA E NON SU UN DONATORE COME NELLA GLICOSILAZIONE IN N



**IN AMBEDUE I SISTEMI DI GLICOSILAZIONE UNA
SERIE DI ENZIMI AGISCE IN CASCATA**

**UN ENZIMA (1) AGGIUNGE UNO ZUCCHERO
AD UN SUBSTRATO, LA MOLECOLA CHE SI
OTTIENE È SUBSTRATO PER UN ALTRO
ENZIMA (2), CHE AGGIUNGE UNO ZUCCHERO,
LA MOLECOLA CHE SI OTTIENE È
SUBSTRATO PER UN ALTRO ENZIMA (3)**

**SE L'ENZIMA (2) NON È PRESENTE, ALLORA
NON POTRÀ AGIRE L'ENZIMA (3), ANCHE SE È
PRESENTE.**

I GRUPPI SANGUIGNI A – B – 0

**L'ENZIMA FUCOSIL-TRANSFERASI AGGIUNGE
UN FUCOSIO AD UN PERCURSORE PRODOTTO
AD OPERA DI ALTRI ENZIMI**

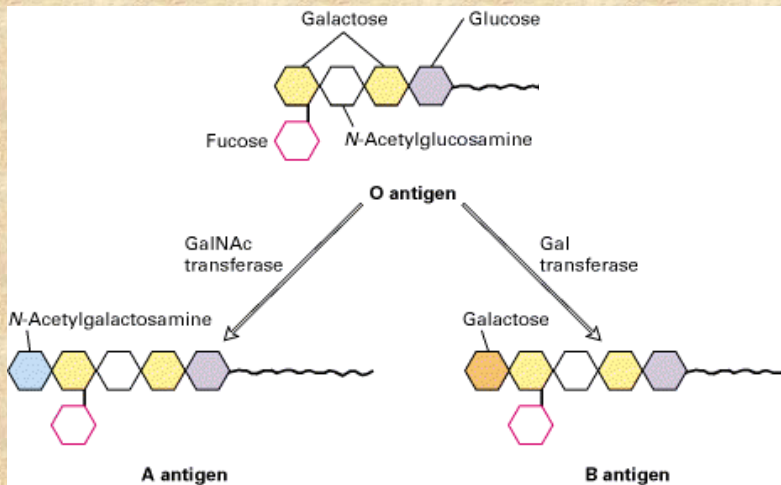


+ FUCOSIO

PRODUCENDO L'ANTIGENE 0 (ZERO)



SU QUESTO POSSONO AGIRE L'ENZIMA GalNAc-TRANSFERASI (CODIFICATO DAL GENE A) CHE PRODUCE L'ANTIGENE A OPPURE L'ENZIMA Gal-TRANSFERASI (CODIFICATO DAL GENE B) CHE PRODUCE L'ANTIGENE B.



UN GENE CON TRE FORME ALLELICHE: A, B, 0

GENOTIPI	FENOTIPI
AA – A0	A
BB – B0	B
AB	AB
00	0

SE SONO ATTIVI SIA IL GENE A CHE IL GENE B ESISTONO AMBEDUE GLI ENZIMI E AVREMO IL GRUPPO AB

SE MANCANO AMBEDUE RIMARRÀ IL PRECURSORE NON MODIFICATO : ANTIGENE 0

Gruppi sanguigni e trasfusioni

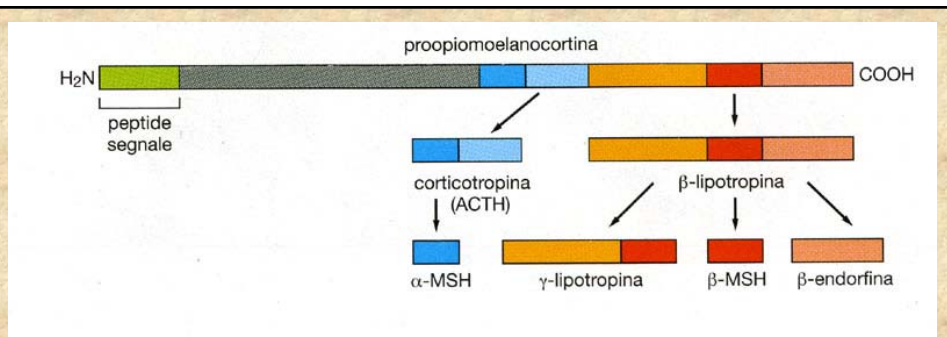
Sangue del ricevente		Reazioni con sangue del donatore			
Antigene dell'eritrocita	Anticorpo del plasma	Donatore di gruppo 0	Donatore di gruppo A	Donatore di gruppo B	Donatore di gruppo AB
Nessuno (gruppo 0)	Anti-A Anti-B				
A (gruppo A)	Anti-B				
B (gruppo B)	Anti-A				
AB (gruppo AB)	Nessuno				

“accettore universale”

“donatore universale”

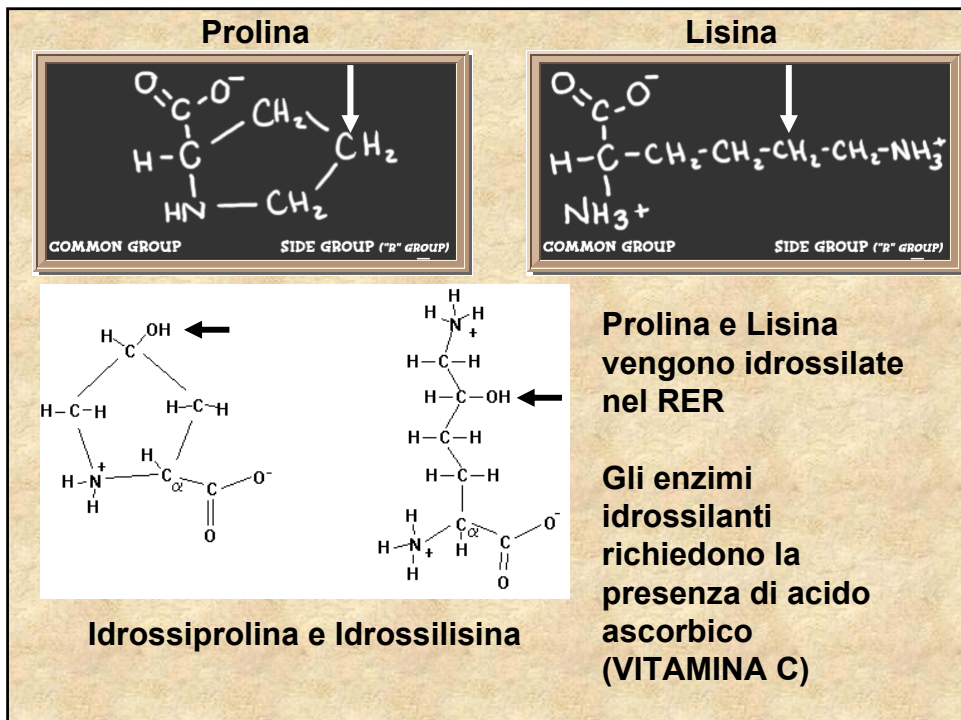
UN GENE CON TRE FORME ALLELICHE: A, B, 0

GRUPPI SANGUIGNI	ANTIGENI (agglutinogeni)	ANTICORPI	GENOTIPI
A	A	AntiB	AA – A0
B	B	AntiA	BB – B0
AB	A - B	-	AB
0	-	AntiA – AntiB	00



Alcuni peptidi sono troppo brevi per poter contenere le sequenze di indirizzamento

Molti peptidi secretori sono prodotti sotto forma di più grandi precursori che vengono tagliati al termine dello smistamento



L'idrossilazione della lisina è indispensabile per poter eseguire la glicosilazione in O nel COLLAGENE, la principale proteina del tessuto connettivo.

In carenza di vitamina C la idrossilazione della lisina non si verifica e il collagene non viene glicosilato.

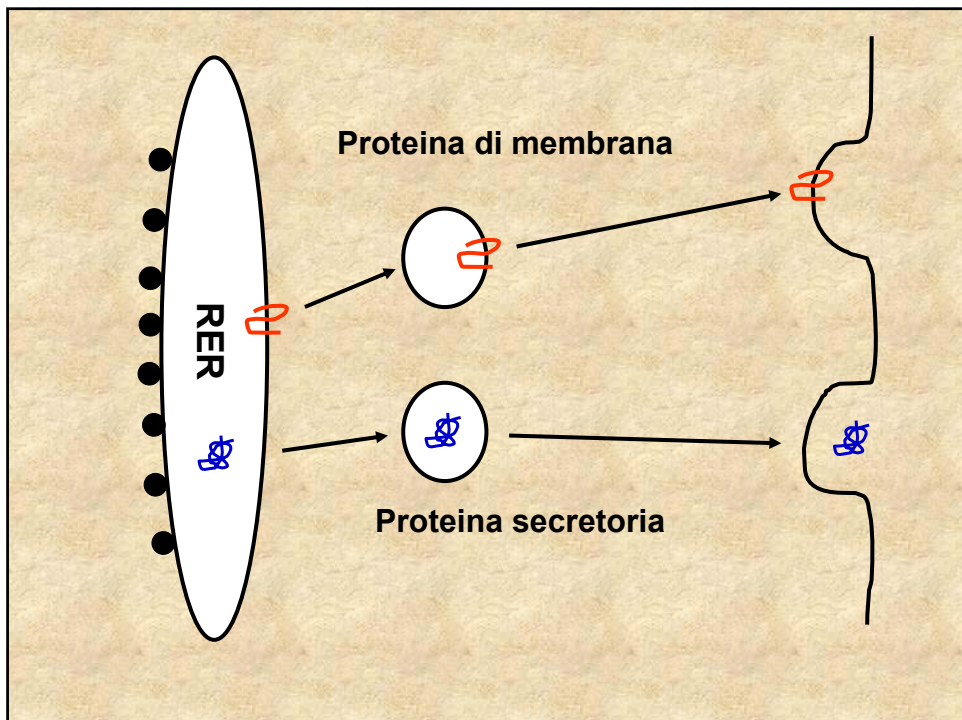
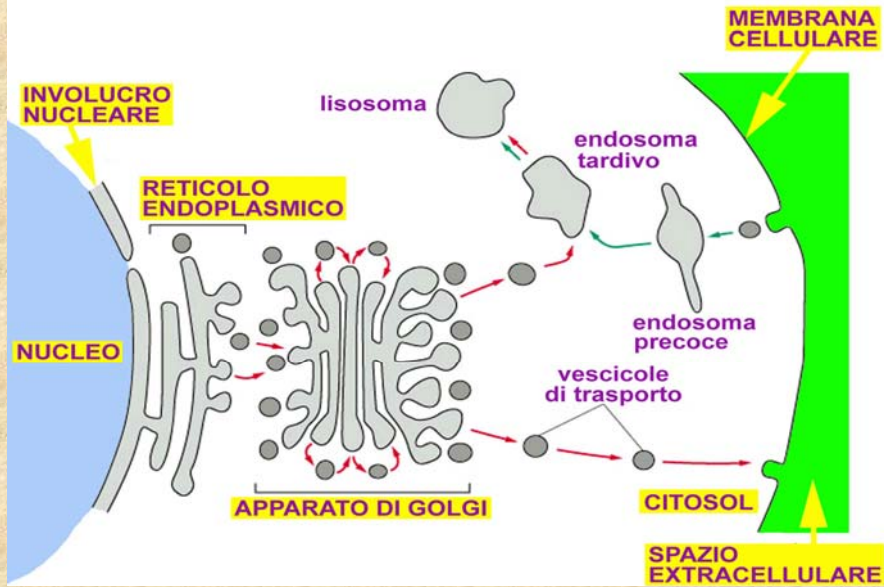
La mancata glicosilazione del collagene è causa dello SCORBUTO, una grave patologia del tessuto connettivo

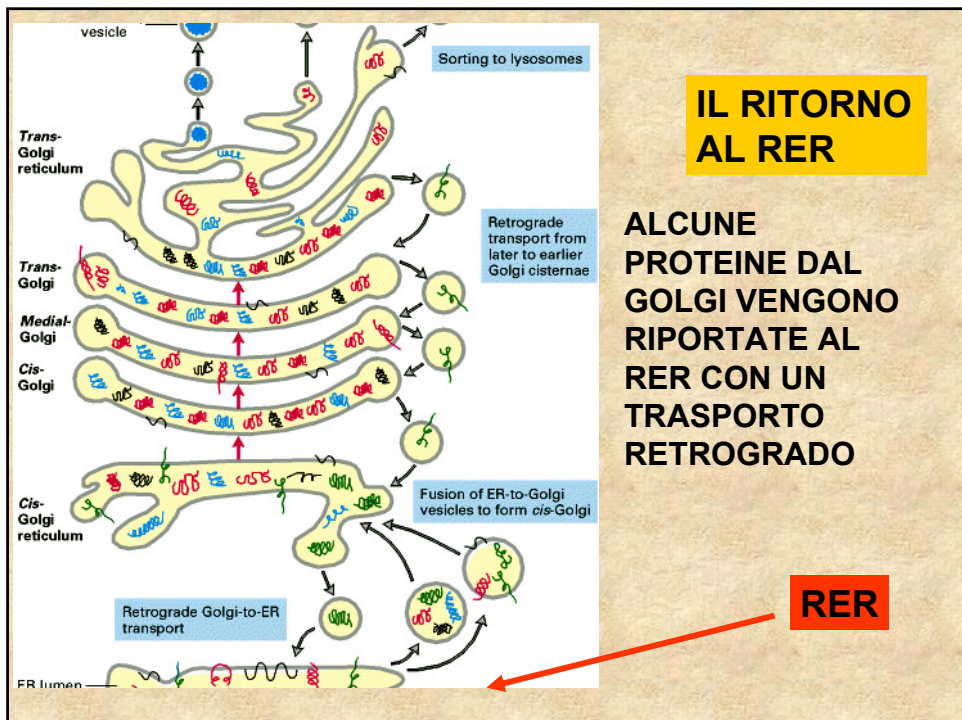
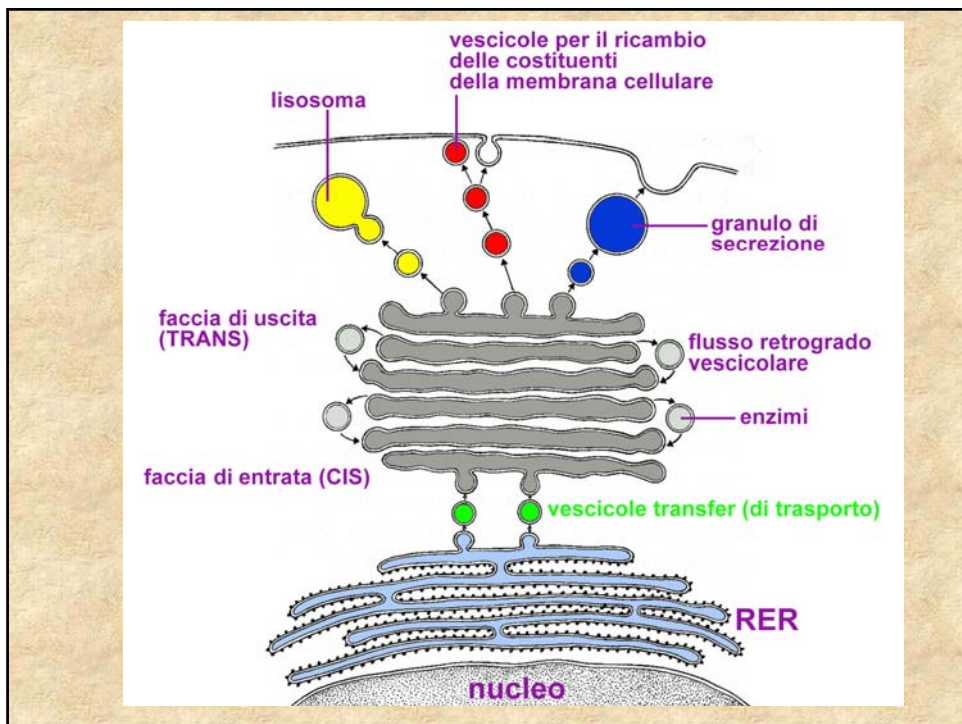
Traffico vescicolare

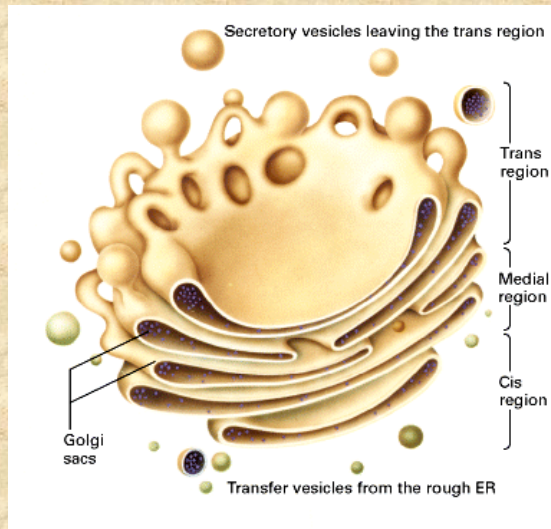
Le vie seguite dalle vescicole di trasporto si estendono verso l'esterno dal RE alla membrana passando per il Golgi, e verso l'interno dalla membrana ai lisosomi



IL TRAFFICO VESCICOLARE: LA VIA SECRETORIA E LA VIA ENDOCITICA





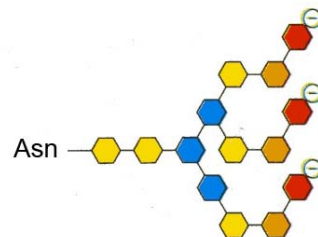
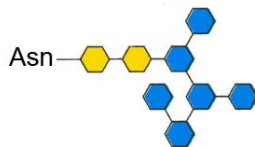


NEL GOLGI

→ Glicosilazione in O

Oligosaccaride ad alto contenuto di mannosio

Oligosaccaride complesso



● = N-acetilglucosammina (GlcNAc)

● = mannosio (Man)

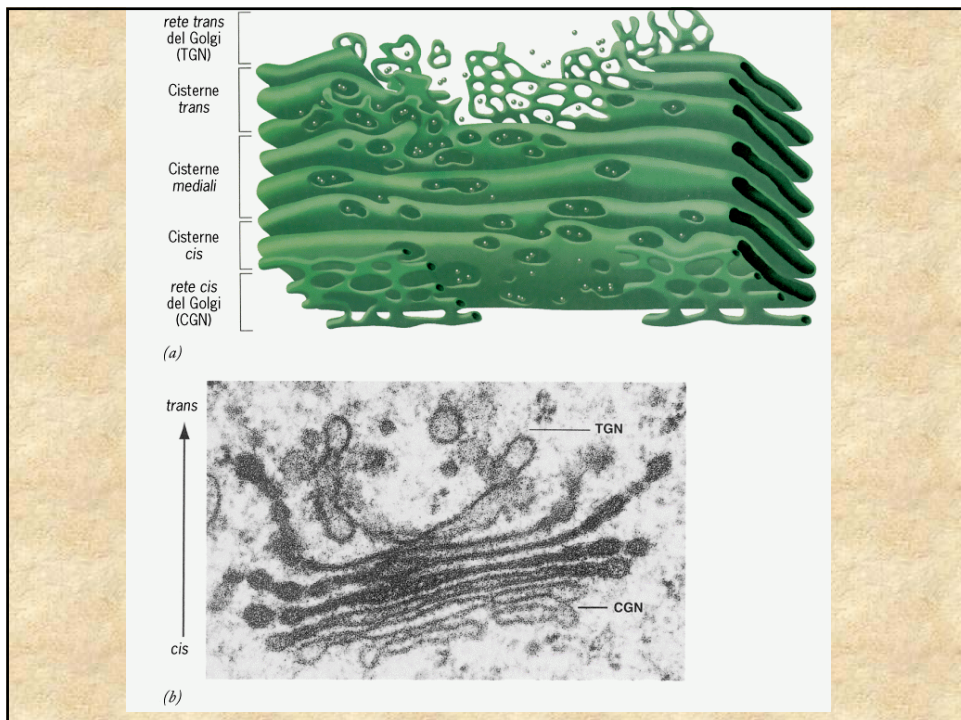
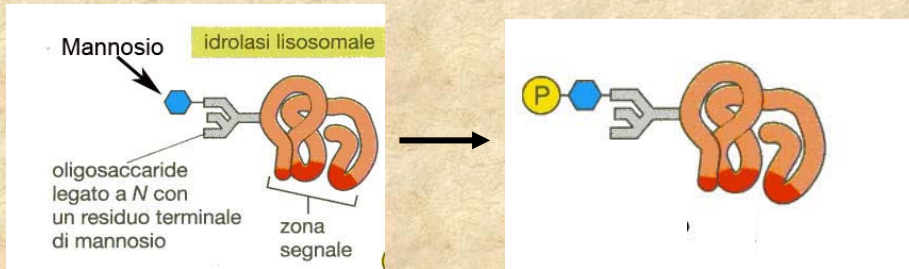
● = galattosio (gal)

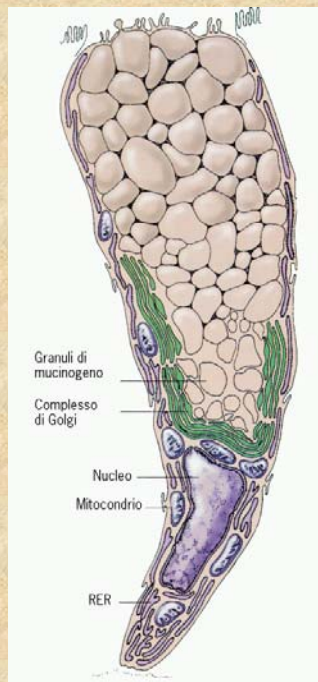
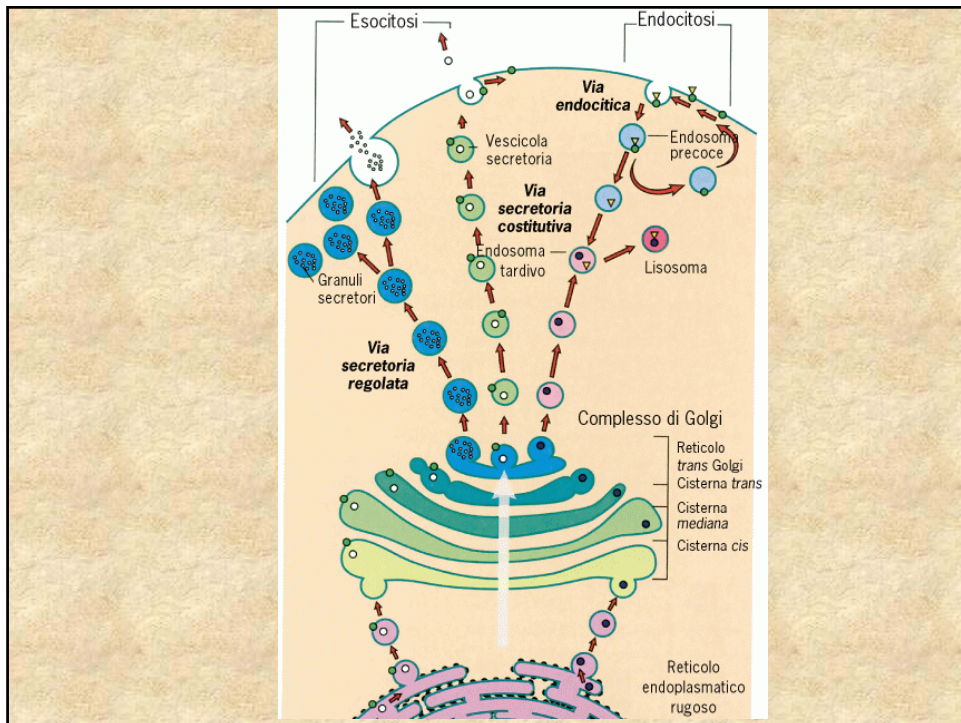
● = acido N-acetilneuraminico (acido sialico, o NANA)

Maturazione delle glicoproteine

NEL GOLGI

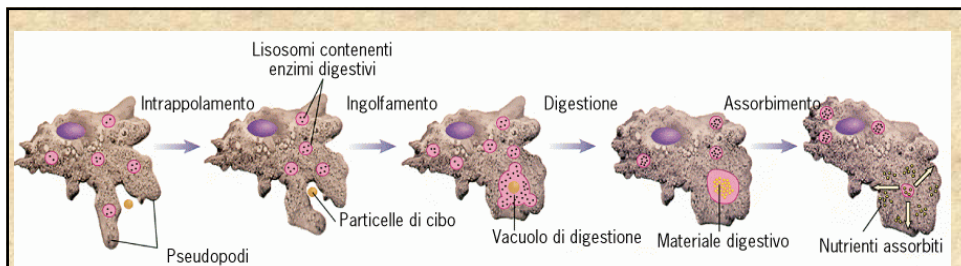
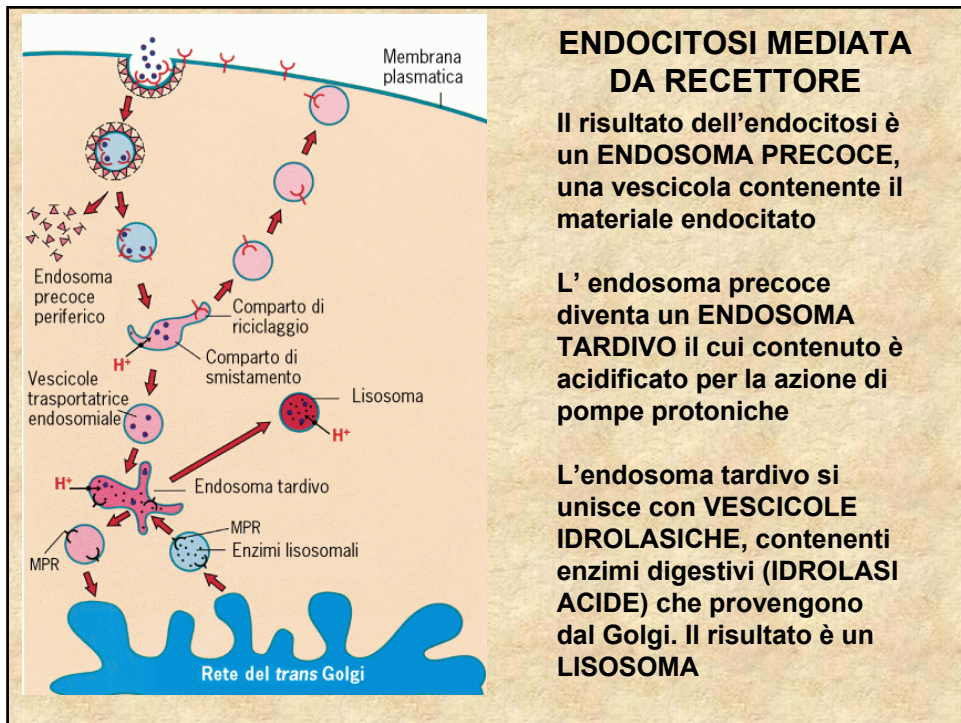
→ **Marcatura con Mannosio 6 fosfato
delle proteine destinate al LISOSOMI**



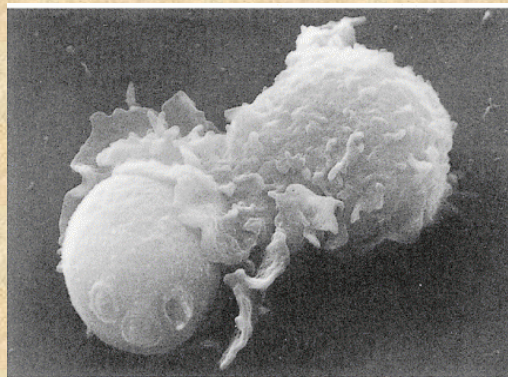


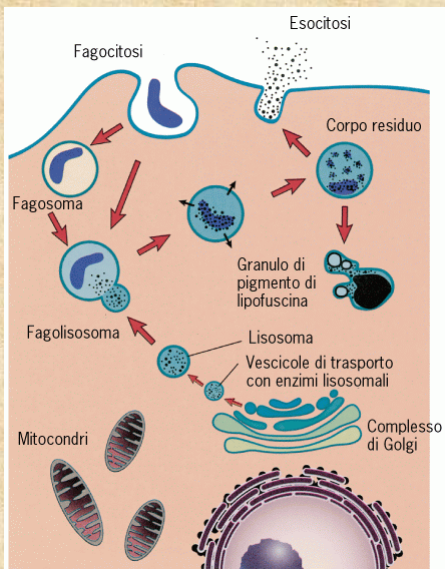
SECREZIONE REGOLATA

Le vescicole secretorie contenenti il materiale prodotto si accumulano nel citoplasma il loro contenuto verrà esocitato in seguito a uno stimolo, in genere rappresentato da un aumento della concentrazione di CALCIO (Es. ghiandole, sinapsi)

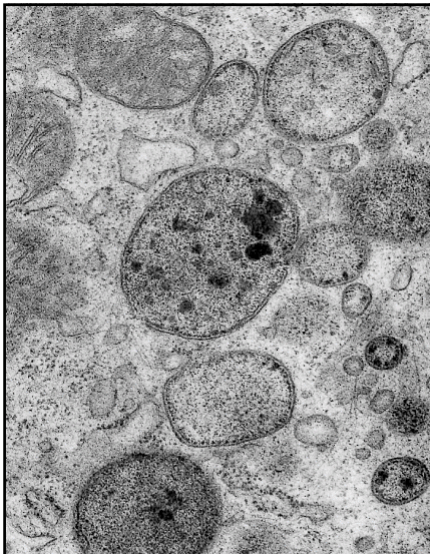


FAGOCITOSI





FAGOCITOSI



LISOSOMI: SACCHETTI DI ENZIMI DIGESTIVI

- FOSFATASI
- NUCLEASI
- PROTEASI
- POLISACCARIDASI
- OLIGOSACCARIDASI
- LIPASI

Le proteine destinate a far parte dei lisosomi vengono marcate con la fosforilazione di uno zucchero, il mannosio, che diviene mannosio-6-fosfato (M6P)

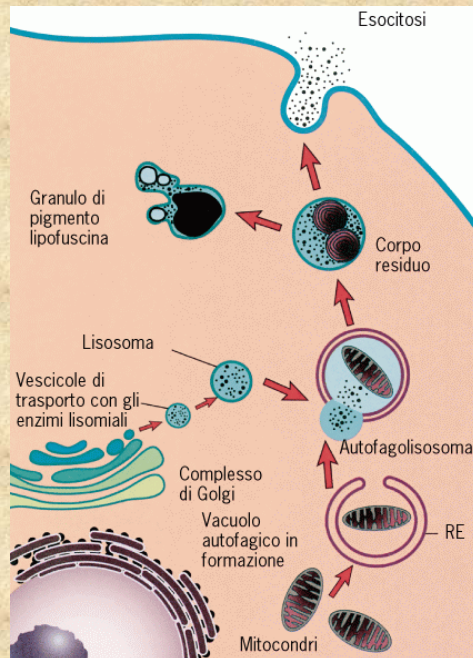
Patologie legate a deficit genetici di enzimi lisosomiali

La carenza di enzimi lisosomiali determina nelle cellule un accumulo potenzialmente dannoso di molecole non digerite. Questi fenomeni sono particolarmente gravi nelle cellule nervose, ma molti organi vengono coinvolti

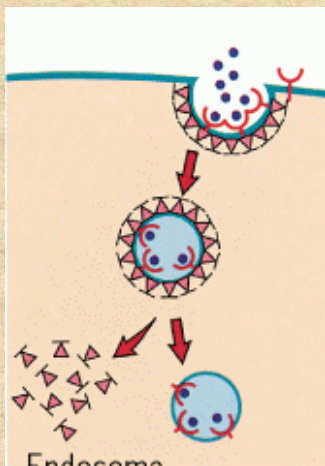
Qualche esempio

	Enzima carente	Molecole accumulate
Malattia di Pompe	α glucosidasi	glicogeno
M. Tay-Sachs	Esoaminidasi A	Ganglioside GM2
M. Gaucher	Glucocerebrosidasi	Glucocerebrosidi
M. Niemann-Pick	Sfingomielinasi	Sfingomielina

Individui carenti dell'enzima che fosforila il mannosio presentano malattie da deposito lisosomiale (Malattia delle cellule I) pur non essendo carenti dei geni per la sintesi degli enzimi lisosomiali

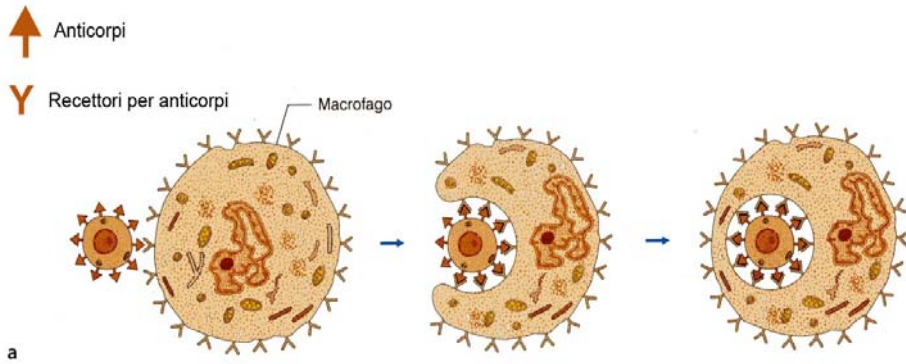


AUTOFAGIA
Organuli destinati ad essere eliminati vengono avvolti da membrana del reticolo e digeriti da enzimi lisosomiali



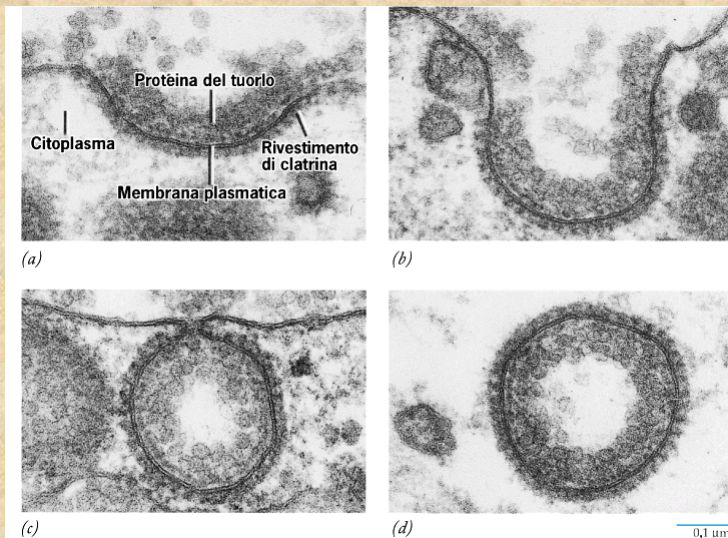
ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORE

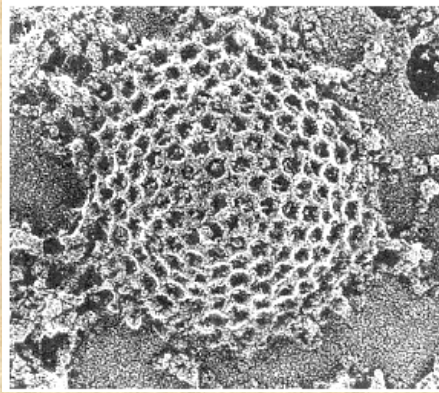
Nell'endocitosi mediata da recettore (il caso più comune) il legame della molecola da endocitare con un recettore di membrana scatena l'endocitosi



Anche la fagocitosi può essere attivata dal riconoscimento da parte di recettori:
I macrofagi fagocitano i batteri riconoscendo grazie a specifici recettori gli anticorpi che si sono legati alla loro membrana.

ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORE. LE VESICOLE RIVESTITE: la attivazione del recettore scatena la formazione della vescicola

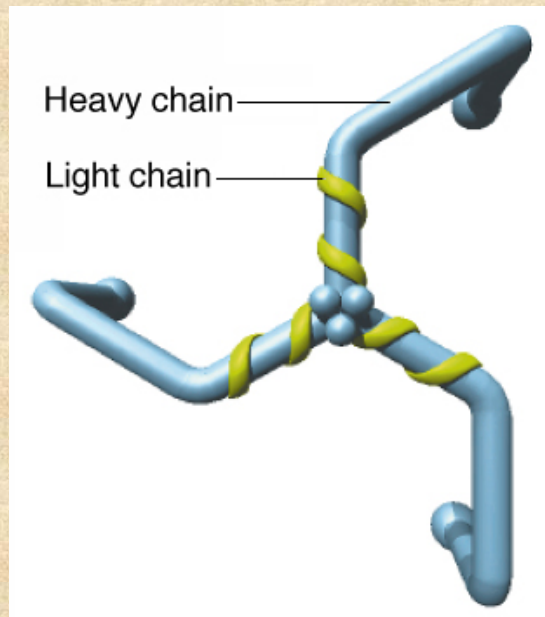


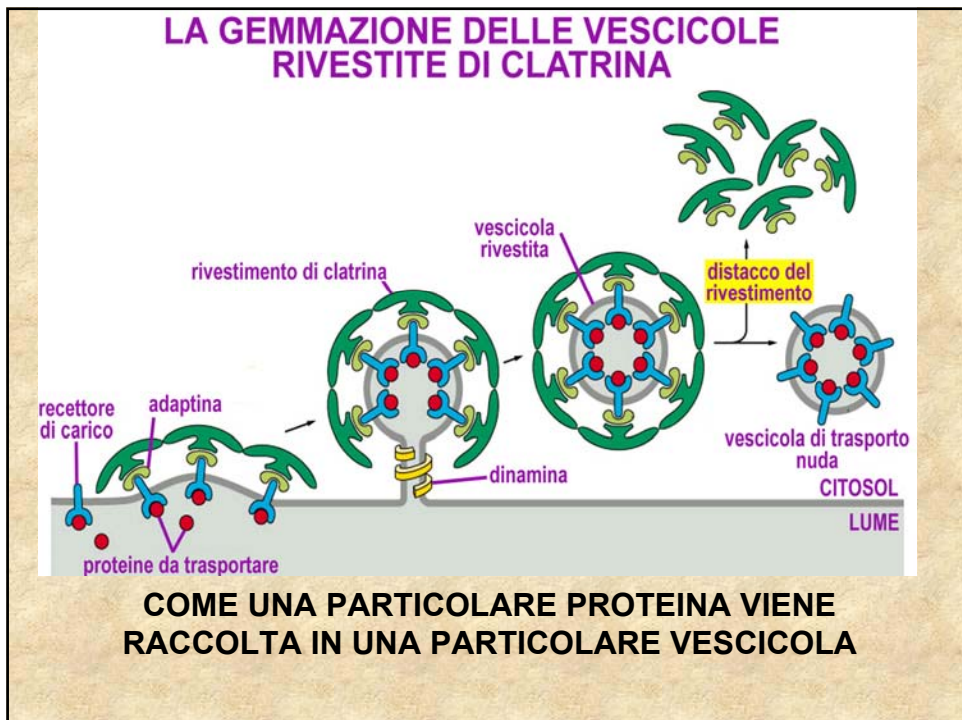
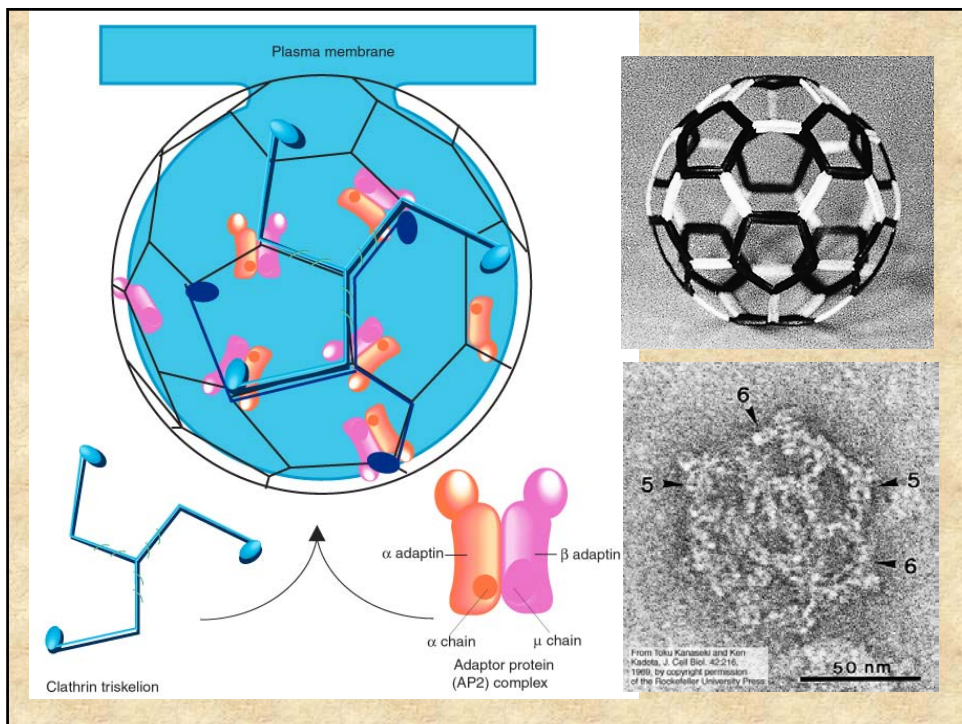


FOSSETTA RIVESTITA DI CLATRINA

**ALTRE PROTEINE, COME COP-1 E COP-2
SVOLGONO FUNZIONI SIMILI**

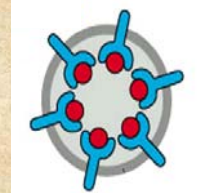
Clatrina



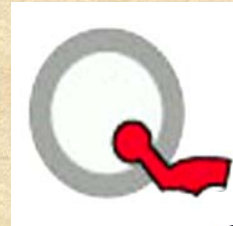


LA DESTINAZIONE DELLE VESCICOLE DI TRASPORTO

OGNI VESCICOLA DI TRASPORTO È CARATTERIZZATA DA UN RECETTORE DI CARICO CHE DETERMINA IL TIPO DI PROTEINE CONTENUTE.



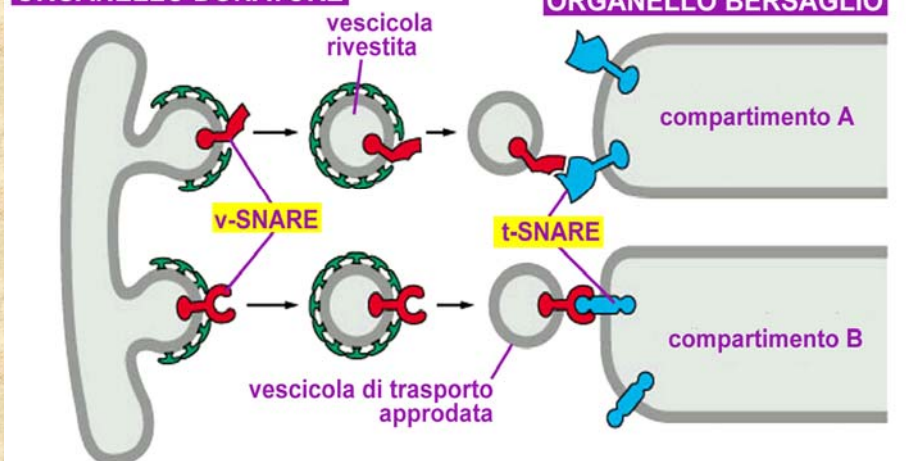
A OGNI RECETTORE DI CARICO CORRISPONDE, SULLA SUPERFICIE CITOSOLICA, UN SEGNALE DI DESTINAZIONE, CIOÈ UNA SPECIFICA v-SNARE



L'APPRODO DELLE VESCICOLE DI TRASPORTO

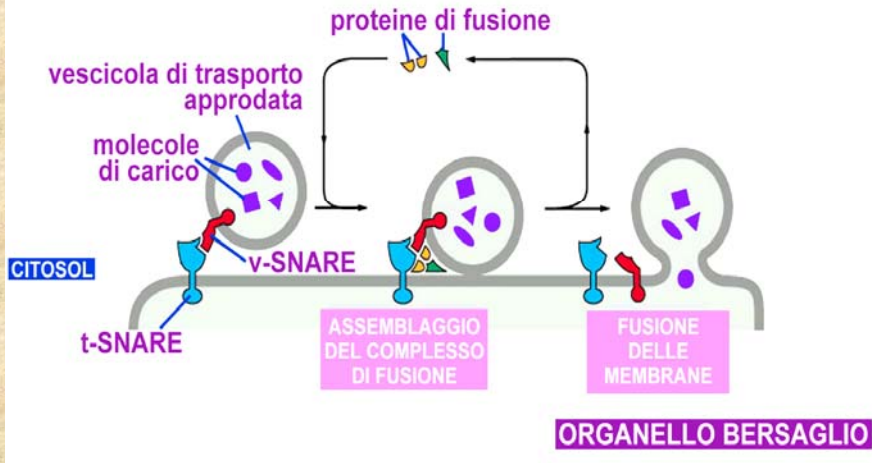
ORGANELLO DONATORE

ORGANELLO BERSAGLIO



LA DESTINAZIONE DELLE VESCICOLE È CONTROLLATA DAL RICONOSCIMENTO TRA COPPIE SPECIFICHE DI PROTEINE DI MEMBRANA: v-SNARE (v=vescicola) e t-SNARE (t=target=bersaglio)

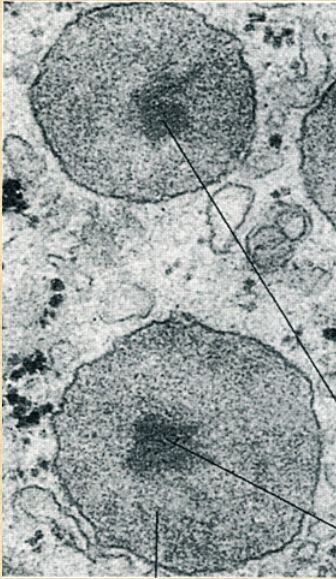
LA FUSIONE DELLE VESICOLE DI TRASPORTO



**IL LEGAME DI UNA v-SNARE CON LA
CORRISPONDENTE t-SNARE PROVOCA
L'ASSEMBLAGGIO DEL COMPLESSO DI FUSIONE**

La via citoplasmatica

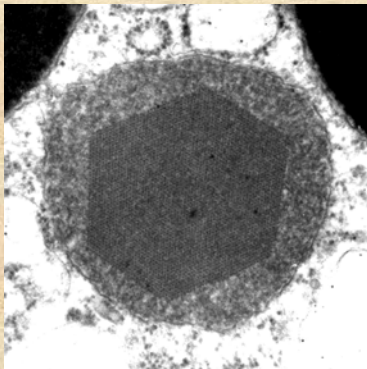
- Le proteine destinate al nucleo, ai perossisomi, ai mitocondri, ai cloroplasti e quelle destinate a rimanere nel citoplasma vengono sintetizzate da ribosomi liberi.
- Lo smistamento di queste proteine avviene quando la sintesi è completata



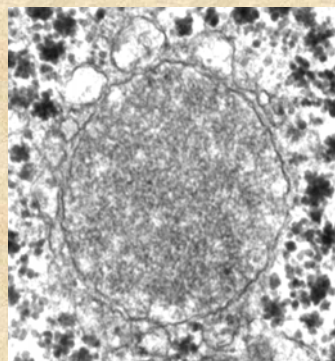
PEROSSIDISOMI

ALCUNE OSSIDAZIONI
 CELLULARI CHE SI SVOLGONO
 NEI PEROSSIDISOMI
 TRASFERISCONO ELETTRONI
 DIRETTAMENTE ALL'OSSIGENO,
 FORMANDO H_2O_2 , TOSSICA.
 LA CATALASI CONTENUTA NEI
 PEROSSIDISOMI DETOSSIFICA
 H_2O_2 TRASFORMANDOLA IN H_2O
 E OSSIGENO

Nota: le proteine dei perossisomi provengono in parte
 dalla via citoplasmatica e in parte da quella secretoria

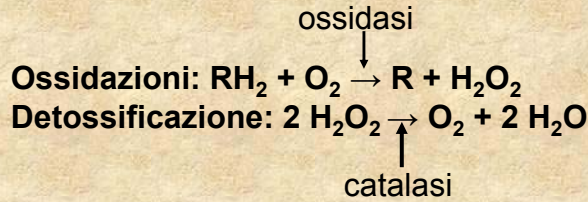


I perossisomi

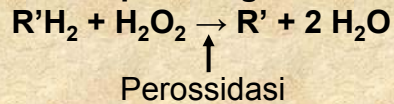


I PEROSSISOMI

- Ossidazioni che producono H_2O_2
- Detossificazione di H_2O_2

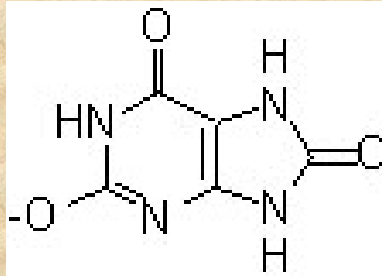


Trasferimento di elettroni da un donatore organico all'acqua ossigenata

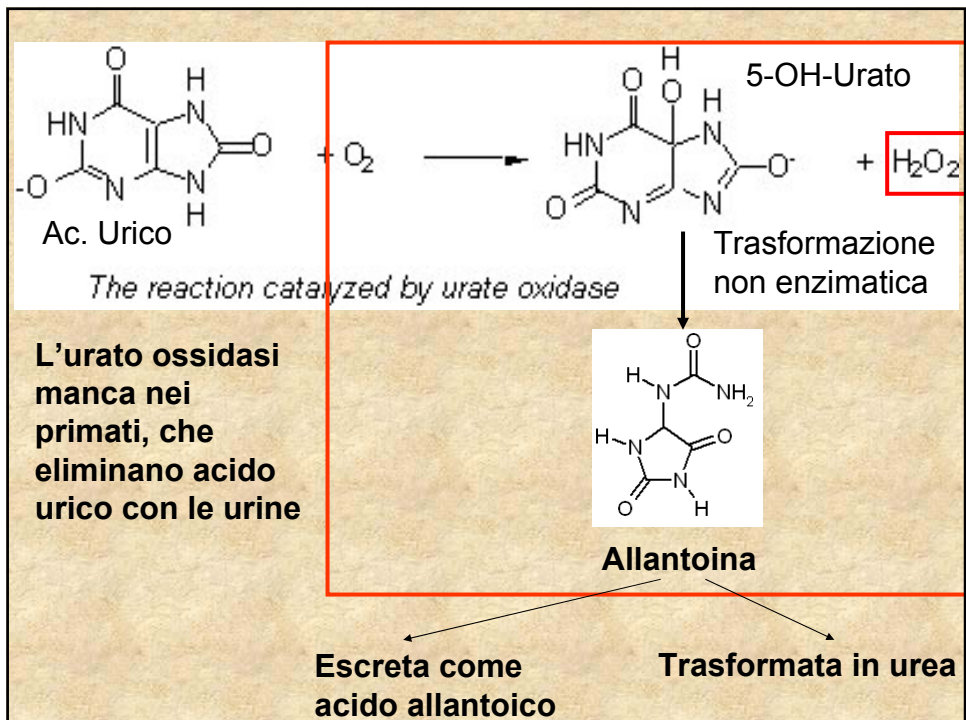


I PEROSSISOMI

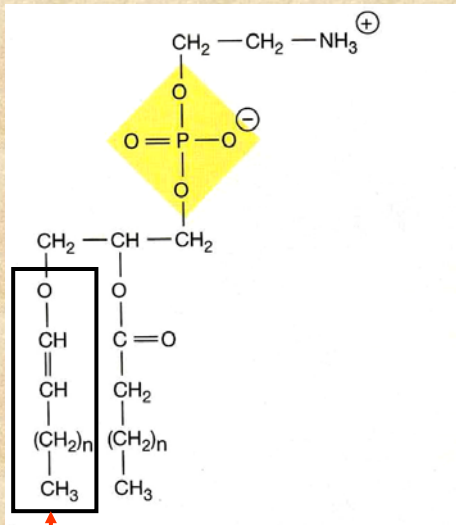
- Ossidazione di composti nocivi (es. metanolo, etanolo, formaldeide, fenoli)
- Ossidazione acidi grassi (soprattutto a lunga catena) con produzione di AcetilCoA che viene poi trasferito al citosol. Tra i substrati anche prostaglandine.
- Catabolismo delle purine (Es. ossidazione acido urico)
- Catabolismo sostanze insolite (D-amminoacidi, idrocarburi)
- Amminotransferasi (da aminoacidi a chetoacidi)



Dal metabolismo delle purine deriva l'acido URICO



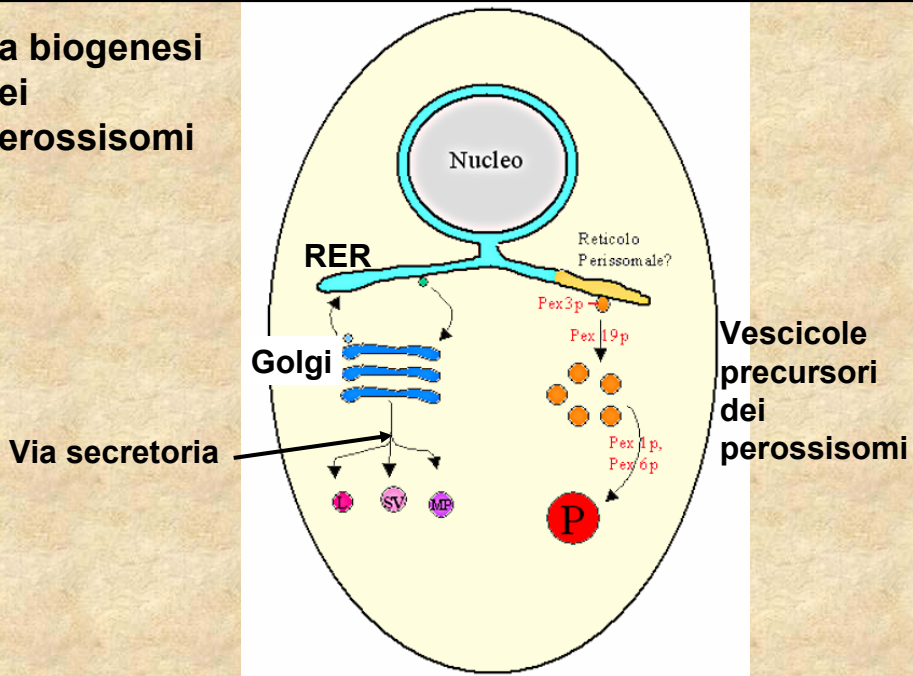
I PEROSSISOMI



La sintesi dei plasmalogeni, i principali fosfolipidi della mielina, viene iniziata nei perossisomi. Le anomalie dei perossisomi portano spesso a gravi danni neurologici

Alcool grasso legato con legame etere

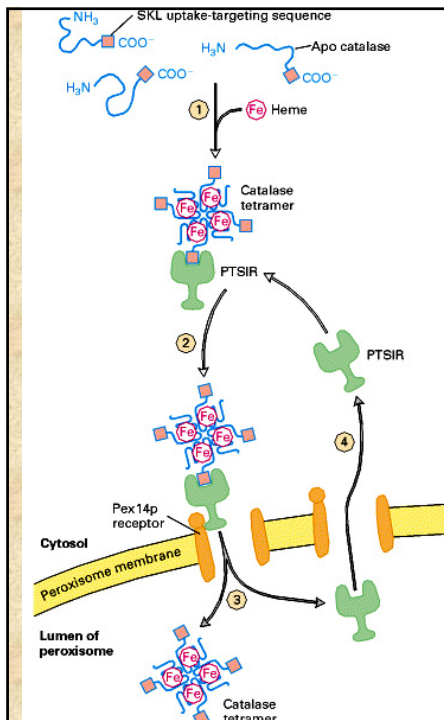
La biogenesi dei perossisomi



LE PROTEINE DELLA MATRICE DEI PEROSSISOMI

IL SEGNALE PER LA DESTINAZIONE AI PEROSSISOMI È SPESSO UNA SEQUENZA C-TERMINALE **Ser-Lys-Leu (SKL)** E NON VIENE RIMOSSO AL TERMINE DEL TRASFERIMENTO

ALCUNE PROTEINE CONTENGONO INVECE COME SEGNALE UNA SEQUENZA N-TERMINALE DI OLTRE 20 AMINOACIDI. IN QUESTO CASO IL SEGNALE AL TERMINE DEL TRASFERIMENTO VIENE RIMOSSO



La catalasi assume la propria conformazione definitiva e si assembla in tetramero già nel citoplasma.

L'intero tetramero viene legato da un fattore proteico **PTS1R (PEX 5P)** che riconosce **SKL** e veicola il complesso al recettore -trasportatore **PEX14P**.

Non è certo se **PTS1R** entri nell'organello insieme alla proteina e successivamente esca dopo averla liberata oppure se trasferisca la proteina al recettore **PEX14P**.

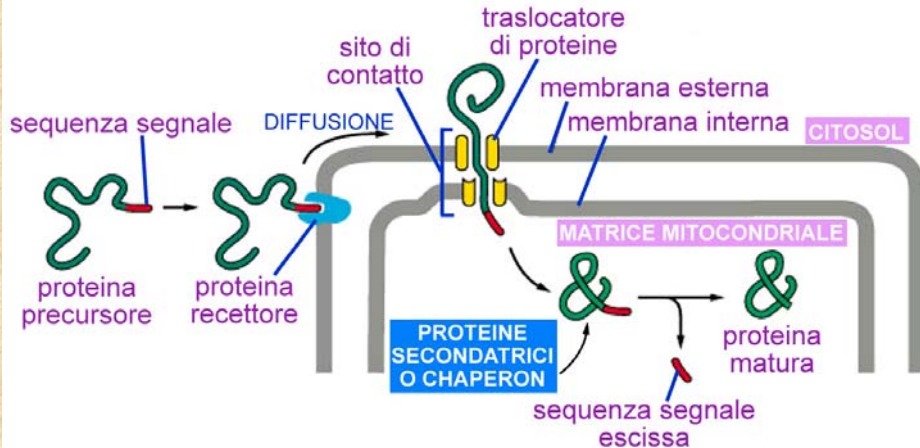
LE PROTEINE DESTINATE AI PEROSSISOMI CHE INVECE DI SKL CONTENGONO COME SEGNALE UNA **SEQUENZA N-TERMINALE** VENGONO LEGATE DA UNA PROTEINA **PTS2R** CHE, ANALOGAMENTE A PTS1R LE TRASPORTA A **PEX14P**.

AL TERMINE DEL TRASFERIMENTO IL SEGNALE VIENE RIMOSSO

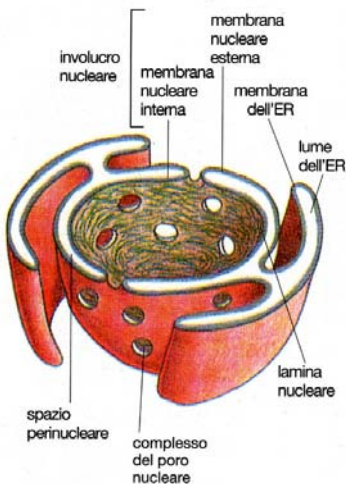
La sindrome di ZELLWEGER comporta una carenza funzionale dei perossisomi, pur essendo normalmente sintetizzati gli enzimi perossisomiali. Esistono numerose varianti genetiche, ciascuna delle quali sembra interessare una delle proteine implicate nel trasporto all'organello. La forma meglio conosciuta interessa **PTS1R (PEX 5P)**, il recettore di **SKL**.

Nella adrenoleucodistrofia (ADL), legata al cromosoma X, i perossisomi sono privi di Acil CoA sintetasi, che viene però normalmente sintetizzata. In questo caso la carenza sembra riguardare uno specifico trasportatore specializzato

IMPORTAZIONE DI PROTEINE IN UN MITOCONDRIO



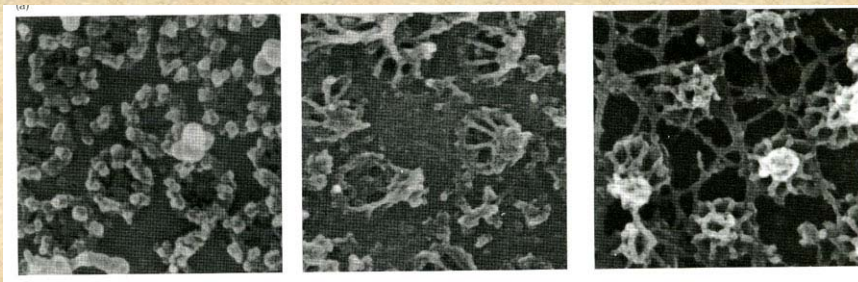
Per entrare nel RE, nei mitocondri, nei cloroplasti e nei perossisomi, attraverso traslocatori proteici, le proteine devono distendersi.



LE PROTEINE DEL NUCLEO

Vengono sintetizzate da ribosomi liberi nel citoplasma e in genere vengono importate nel nucleo dopo essersi ripiegate nella conformazione definitiva. I segnali di importazione nucleare in genere non vengono rimossi dopo l'importazione. L'importazione o l'esportazione avvengono attraverso i pori dell'involucro nucleare

In un nucleo di mammifero 3000- 4000 pori, più abbondanti nelle cellule con più attiva trascrizione

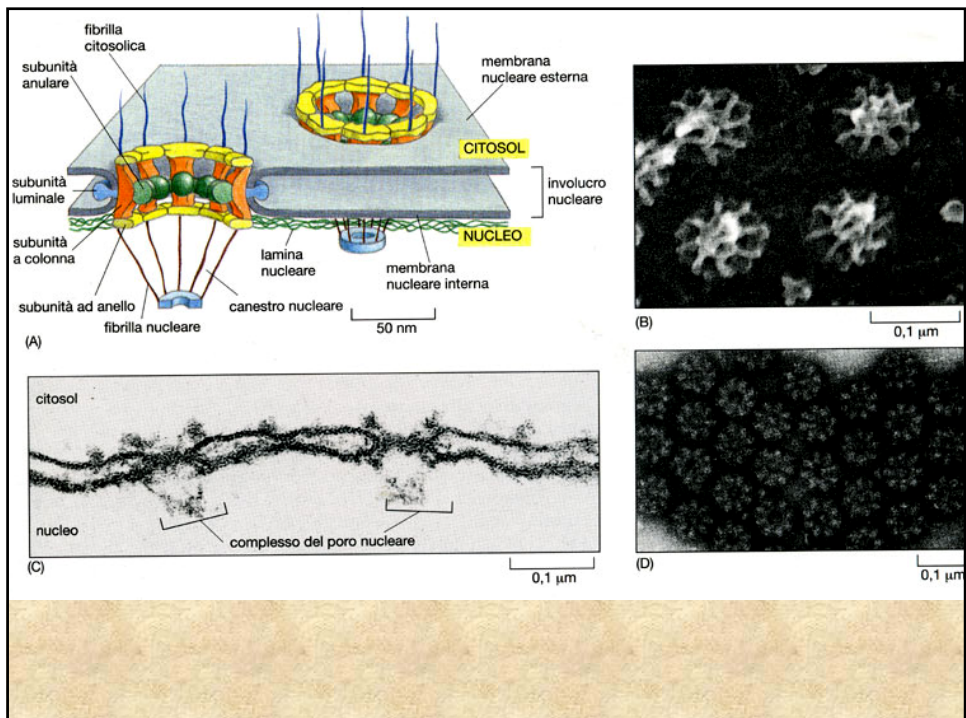


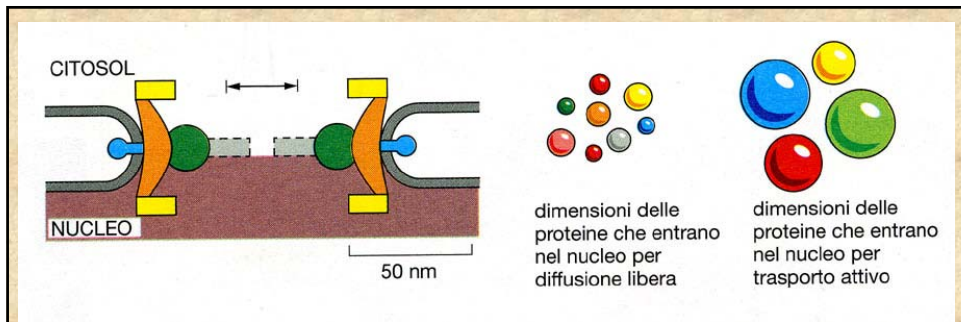
Faccia
citoplasmatica

Faccia
nucleoplasmatica

Faccia
nucleoplasmatica
dopo trattamento
con detergente

In ciascun poro circa 40 proteine (nucleoporine)
diverse, spesso in copie multiple. Massa
molecolare complessiva circa 125 milioni di dalton





Il poro è liberamente e passivamente permeabile a molecole con massa fino a 5000 dalton, il che fa stimare la presenza di canali acquosi di circa 9 nm di diametro. Attivamente possono passare molecole di dimensioni molto maggiori (polimerasi – circa 100.000 – 200.000 dalton) o intere subunità ribosomali (ma non ribosomi completi)

