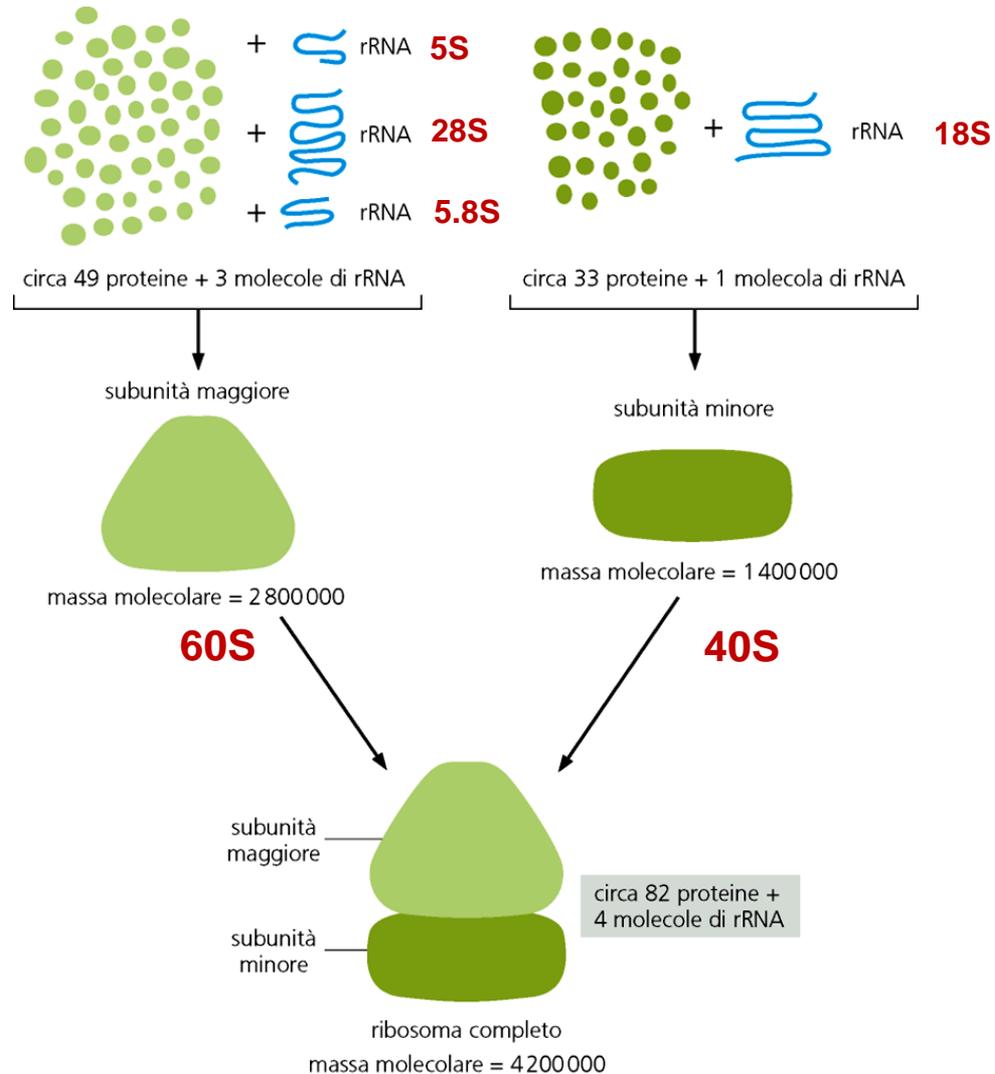
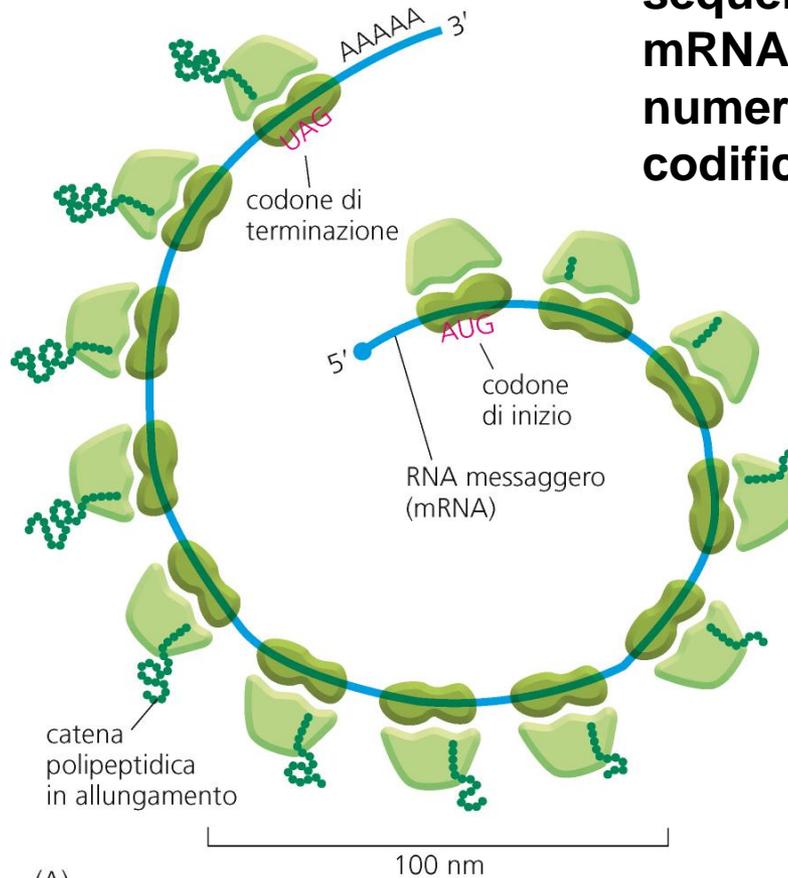


# Le due subunità ribosomali sono formate nel nucleolo dall'associazione tra rRNA e proteine

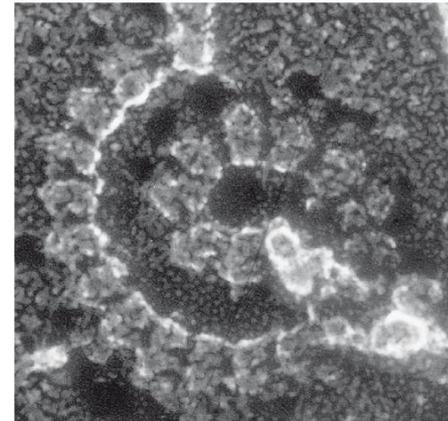


# I poliribosomi

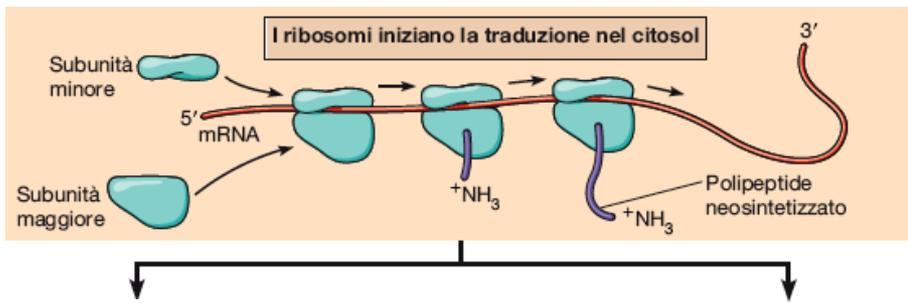
**Numerosi ribosomi possono legarsi in sequenza su una stessa molecola di mRNA e tradurre simultaneamente numerose copie della proteina codificata**



(A)



(B)

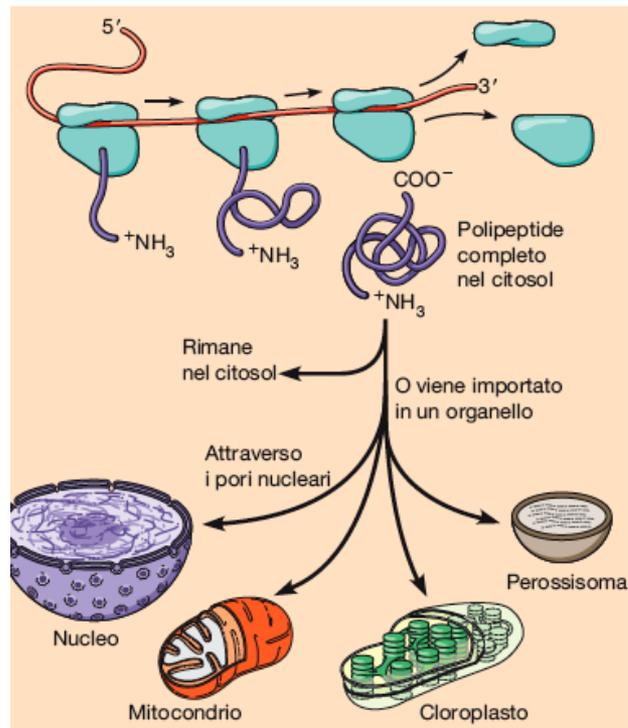
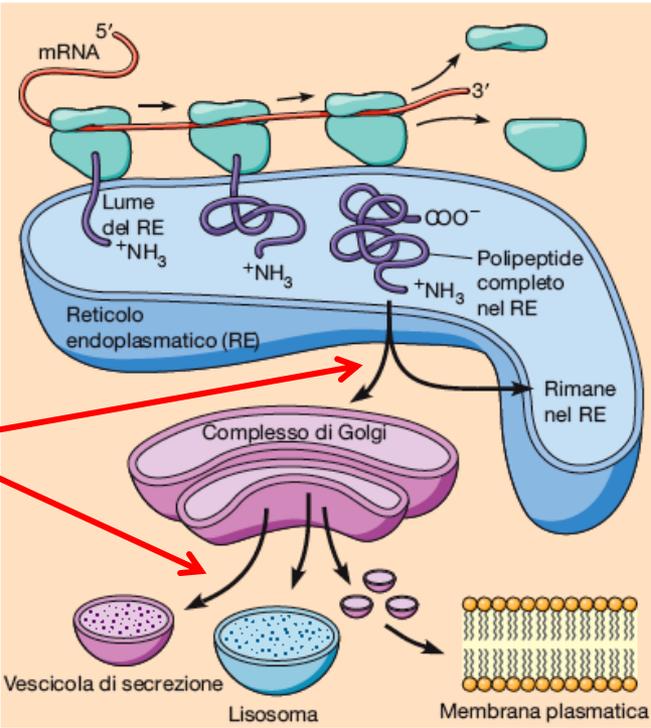


**(a) I ribosomi aderiscono alle membrane del RE se sintetizzano polipeptidi destinati a uno dei compartimenti del sistema di endomembrane o alla secrezione.** Il polipeptide in via di sintesi si associa con la membrana del RE e viene trasferito, mentre la sintesi continua, attraverso la membrana da un **IMPORTO COTRADUZIONALE**. Il polipeptide completamente sintetizzato può quindi rimanere nel RE o essere trasportato mediante varie vescicole a un'altra destinazione. (Le proteine integrali di membrana, invece di essere scaricate nel lume, sono inserite nella membrana del RE.)

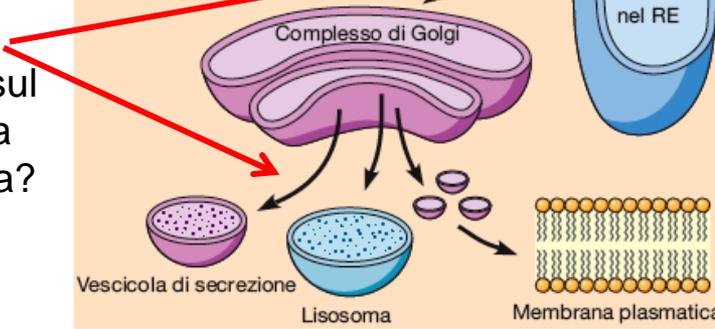
**(b) I ribosomi rimangono liberi nel citosol se il polipeptide è destinato al citosol o a essere importato nel nucleo, nei mitocondri, nei cloroplasti o nei perossisomi, la sua sintesi continua nel citosol.** Quando il polipeptide è completamente sintetizzato, viene rilasciato dal ribosoma e quindi, a seconda della destinazione, può rimanere nel citosol o essere trasportato nel corretto organello mediante **IMPORTAZIONE POST-TRADUZIONALE**. L'ingresso dei polipeptidi nel nucleo avviene attraverso i pori nucleari, utilizzando un meccanismo diverso da quello utilizzato per l'ingresso negli altri organelli.

**Via secretoria**

**Via citoplasmatica**

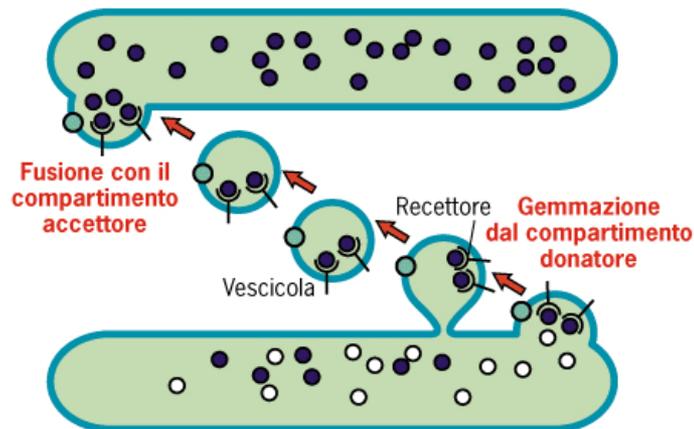
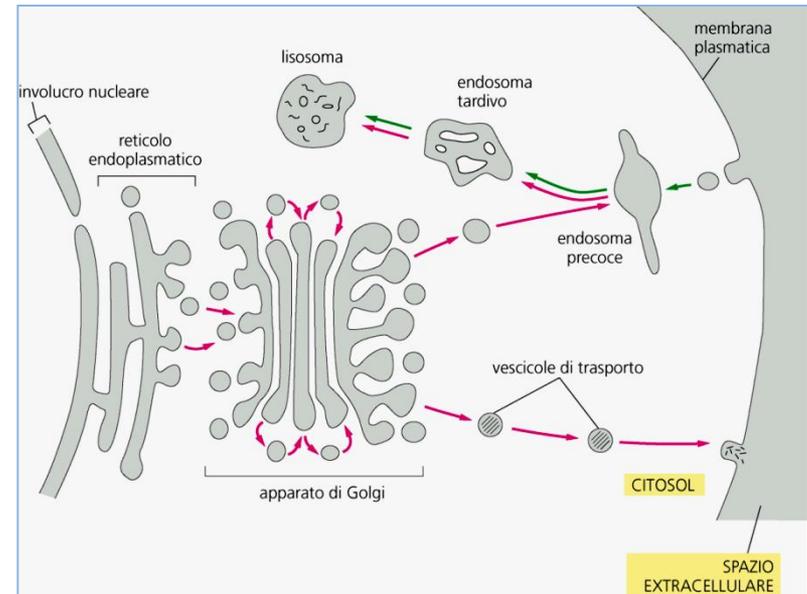


Come si muovono le proteine sintetizzate sul RER lungo la via secretoria?

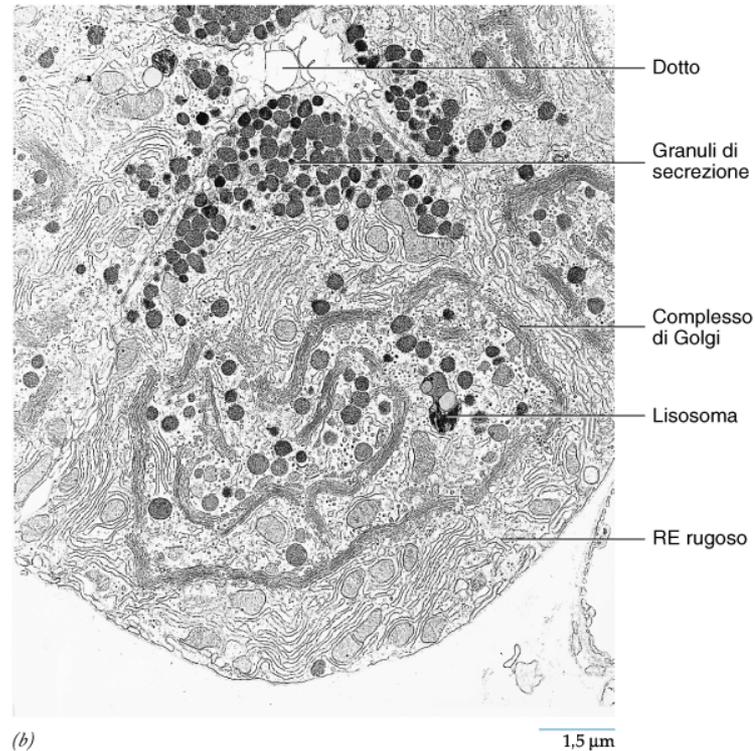
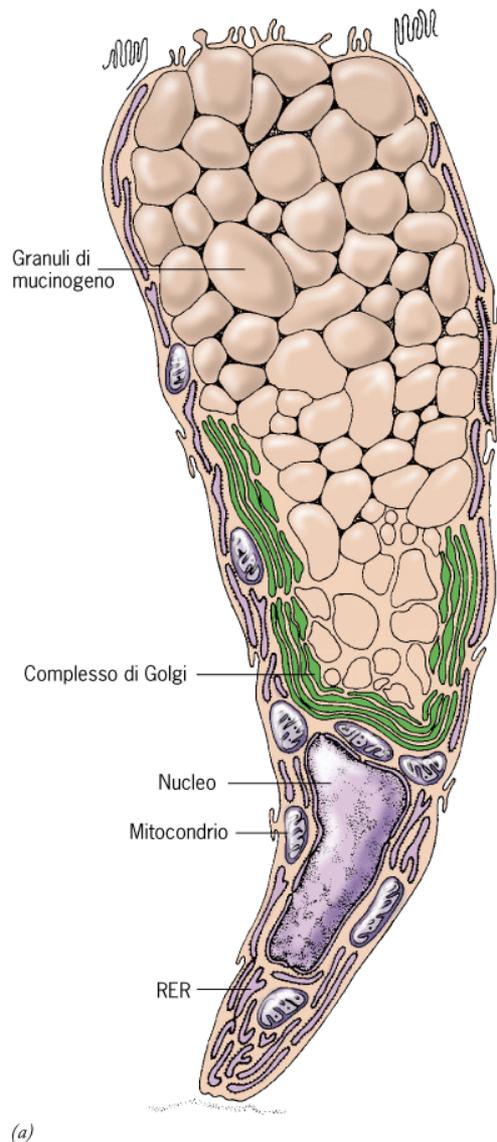


# Le endomembrane cellulari rappresentano un sistema dinamico e interconnesso. **Come si muovono le proteine in questo sistema?**

I vari compartimenti di membrana comunicano tra loro per mezzo di **vescicole di trasporto**. Nella **via di secrezione** diretta verso l'esterno (freccie rosse) le molecole proteiche sono trasportate dal RE > Golgi > membrana plasmatica (o lisosomi). Nella **via endocitica** (freccie verdi) molecole extracellulari vengono inglobate in vescicole, consegnate agli endosomi e infine ai lisosomi. In questo sistema vescicolare l'interno di vescicole e cisterne è "equivalente" allo **spazio extracellulare** (colore grigio).



**FIGURA 8.2** Le vie biosintetiche/secretorie ed endocitiche uniscono le endomembrane in una rete dinamica e interconnessa. (a) Diagramma schematico che illustra il processo di trasporto vescicolare attraverso cui i materiali sono trasferiti dal compartimento donatore al compartimento accettore. Le vescicole si formano per gemmazione dalla membrana, processo durante il quale le proteine della membrana donatrice possono essere incorporate nella membrana della vescicola e proteine solubili nel compartimento donatore sono legate a specifici recettori. Quando successivamente la vescicola di trasporto si fonde con un'altra membrana, le proteine della membrana della vescicola diventano parte della membrana accettrice e le proteine solubili vengono sequestrate nel lume del compartimento ricevente.

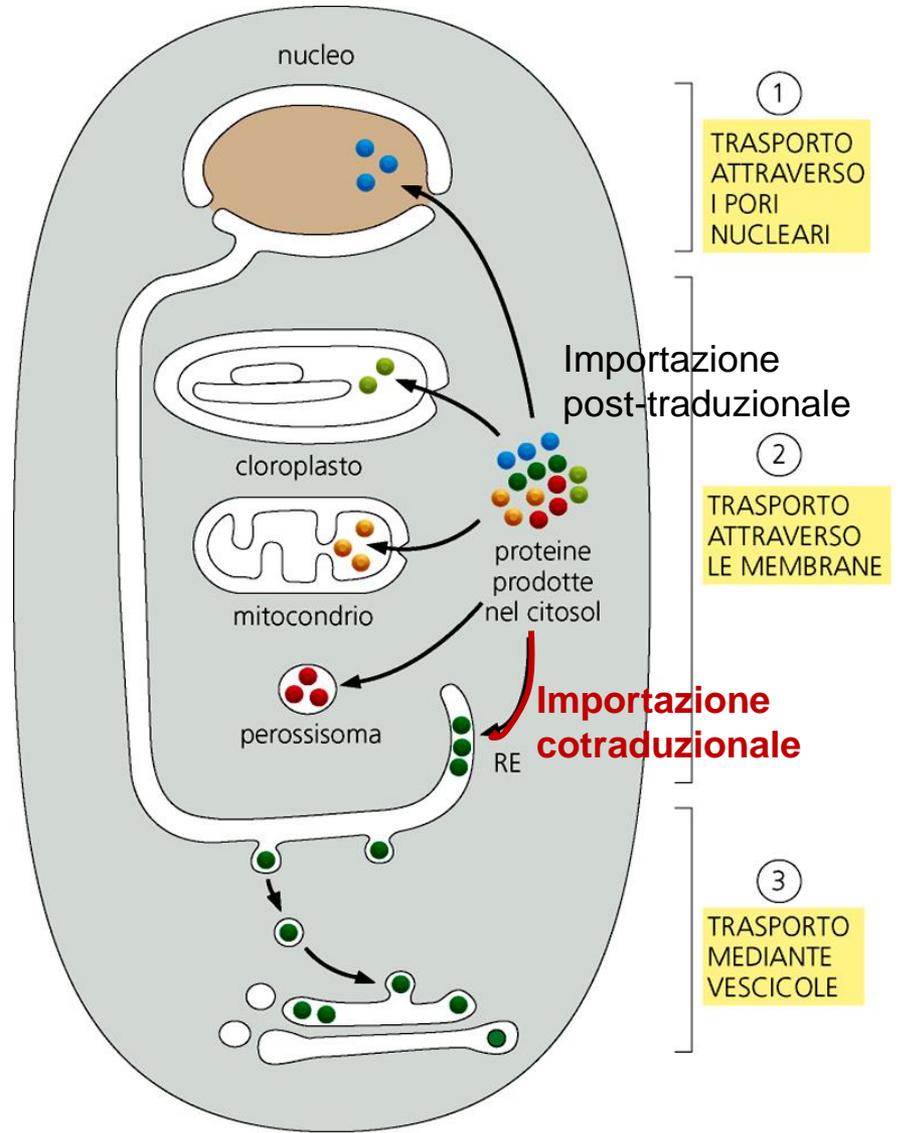
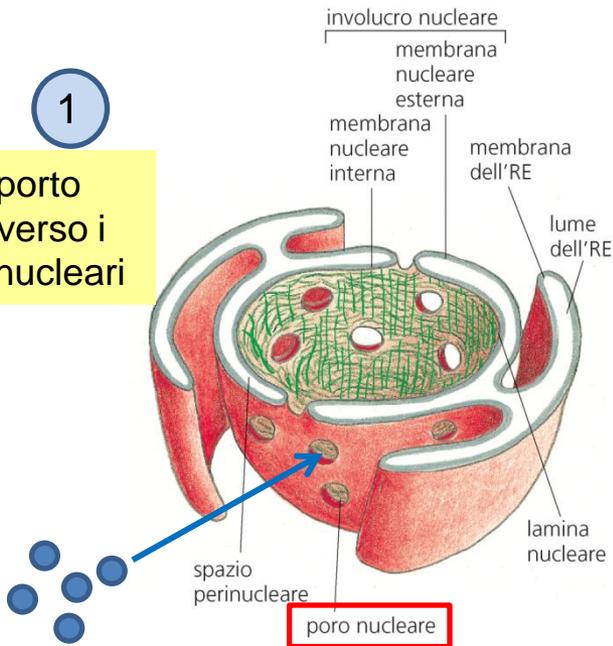


**FIGURA 8.11 La struttura polarizzata di una cellula secernente.** (a) Disegno di una cellula caliciforme del colon di ratto secernente muco. (b) Fotografia al microscopio elettronico a bassa risoluzione di una cellula secernente muco della ghiandola di Brunner dell'intestino di topo. Entrambi i tipi di cellule mostrano una chiara polarizzazione degli organelli che riflette il loro ruolo nella secrezione di grandi quantità di mucoproteine. Le estremità basali della cellula contengono il nucleo e il RE rugoso. Le proteine sintetizzate nel RE rugoso sono trasportate nel vicino complesso di Golgi e da lì nelle vescicole in cui il prodotto finale di secrezione viene concentrato. Le regioni apicali delle cellule sono riempite con granuli di secrezione contenenti le mucoproteine pronte per il rilascio. (A: DA MARIAN NEUTRA E C. P. LEBLOND, *J. CELL BIOL.* 30:119, 1966, PER GENT. CONC. DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS; B: DA ALAIN RAMBOURG E YVES CLERMONT, *EUR. J. CELL BIOL.* 51:196, 1990).

Come possono le proteine sintetizzate (interamente o almeno inizialmente) nel citosol superare le membrane (idrofobiche) per entrare negli organelli a cui sono destinate?

**Attraverso 3 modalità:**

1  
Trasporto attraverso i pori nucleari



In una cellula eucariota vengono sintetizzate oltre 10 000 proteine diverse, ciascuna delle quali deve raggiungere la propria corretta destinazione. Anomalie nella localizzazione delle proteine sono alla base di importanti patologie umane.

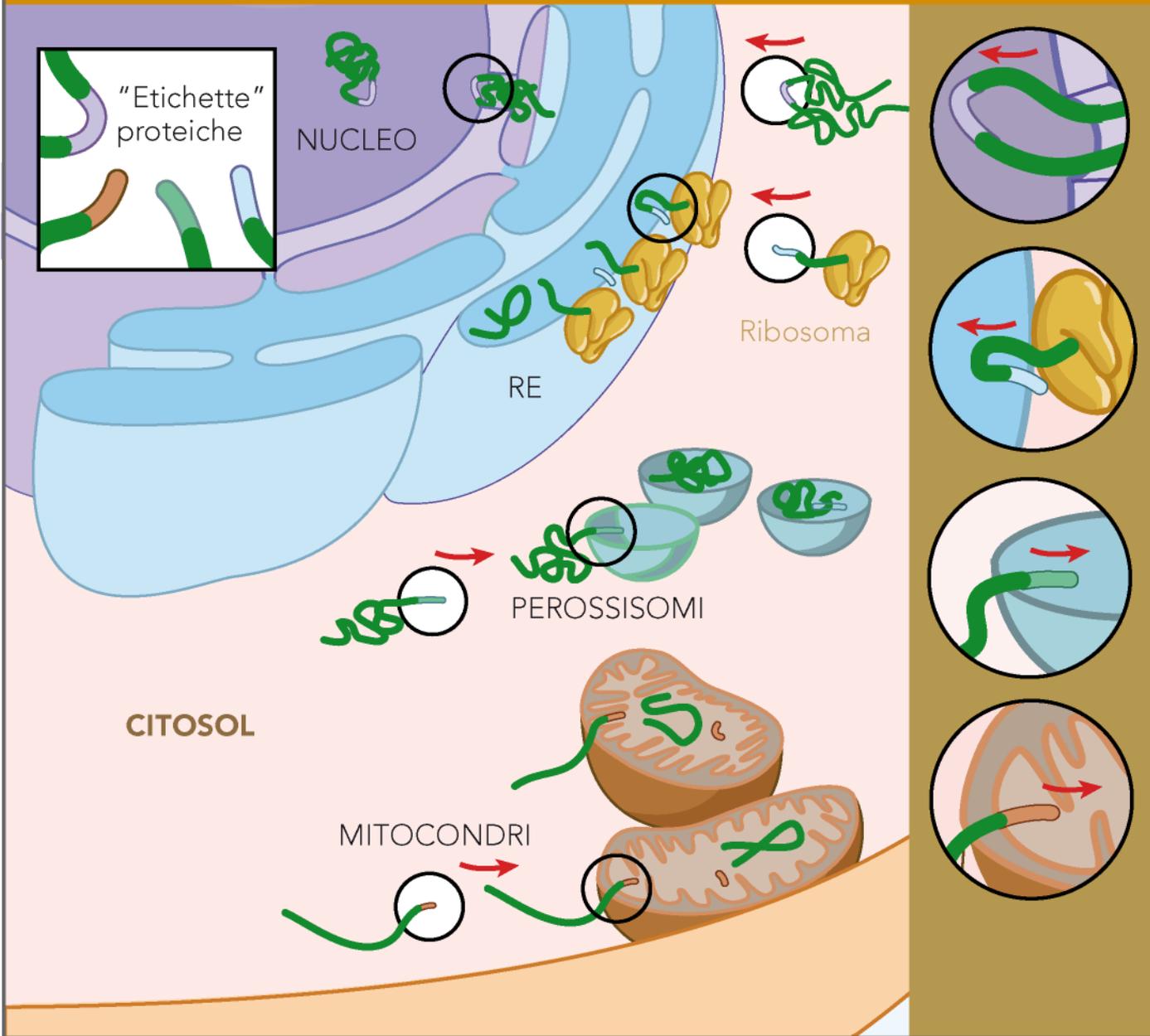
**In che modo ciascun organello acquisisce il suo corredo specifico di proteine?**

Tramite uno **smistamento (SORTING)** basato su indirizzi codificati, simili a quelli postali e aeroportuali

L' **indirizzo** delle proteine è contenuto in una parte della loro sequenza aminoacidica. Alcuni segnali entrano in funzione quando la proteina è completata, altri agiscono già durante la sintesi.



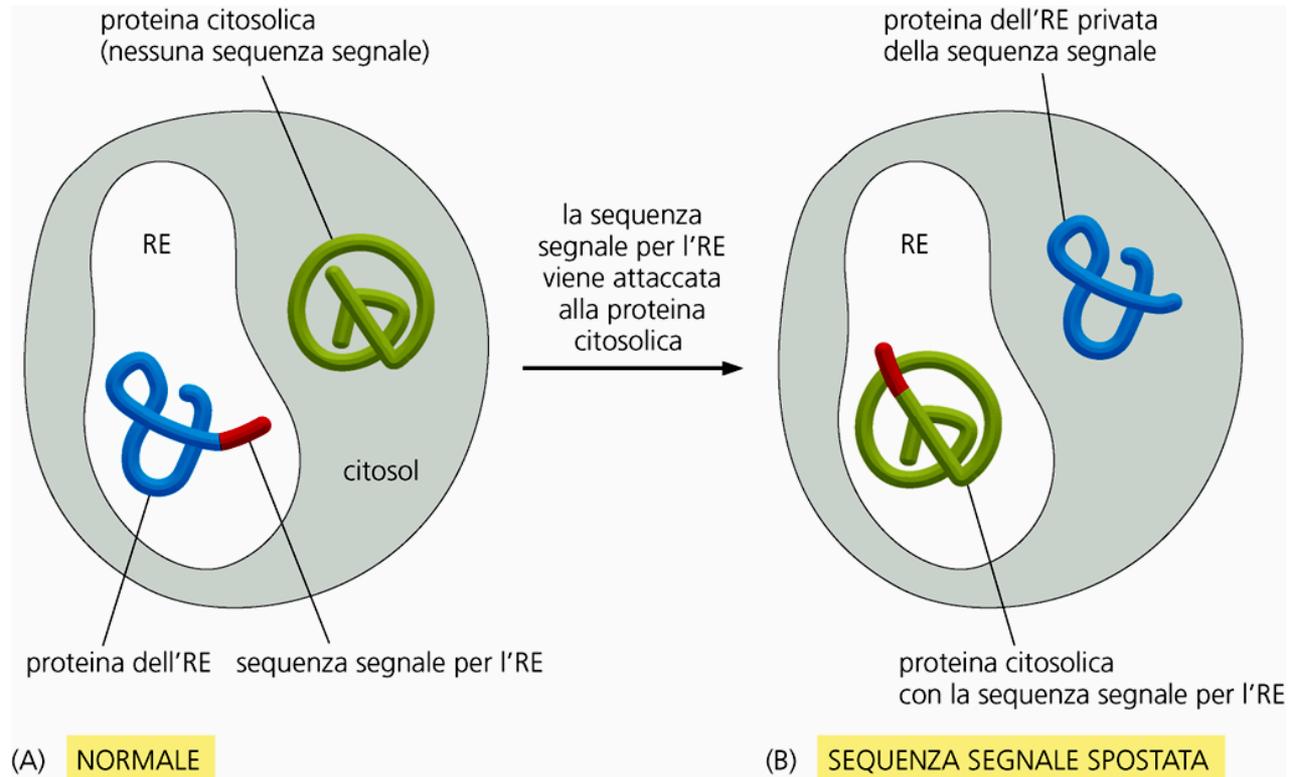
# Smistamento delle proteine mediato dalle sequenze segnale



## Le sequenze segnale delle proteine

Le **SEQUENZE SEGNALE** sono **NECESSARIE** e **SUFFICIENTI** per determinare il destino di una proteina

Proteine ingegnerizzate in modo tale da inserire sequenze segnale anomale, saranno smistate in sedi anomale



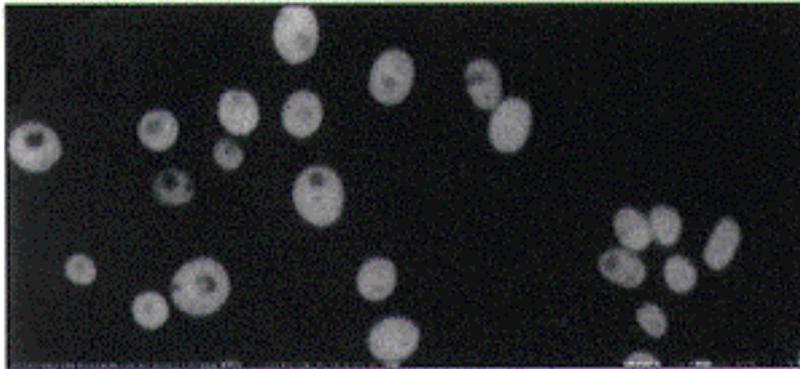
**Se la sequenza di LOCALIZZAZIONE NUCLEARE (NLS) è mutata, una proteina nucleare non viene più trasportata dal citoplasma al nucleoplasma.**

(A): sequenza NLS corretta: la proteina ha una localizzazione nucleare

(B): stessa proteina messa in evidenza in (A) ma con una mutazione puntiforme nella sequenza: la localizzazione è chiaramente citoplasmatica e non più nucleare perché la proteina mutata non è più riconosciuta dall'importina.

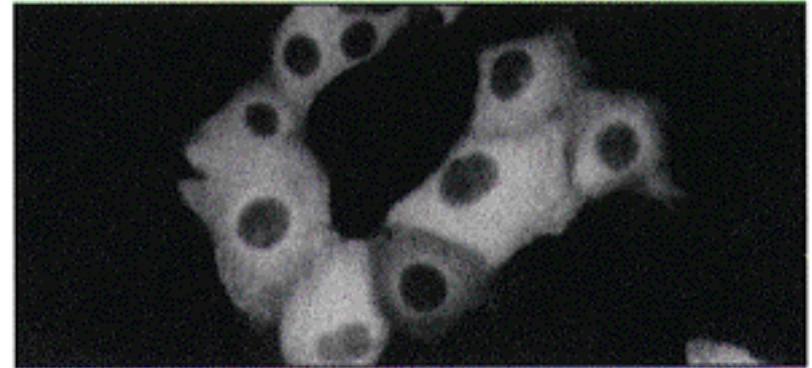
(A) LOCALIZATION OF T-ANTIGEN CONTAINING WILD-TYPE NUCLEAR IMPORT SIGNAL

Pro — Pro — Lys — Lys — Lys — Arg — Lys — Val —



(B) LOCALIZATION OF T-ANTIGEN CONTAINING A MUTATED NUCLEAR IMPORT SIGNAL

Pro — Pro — Lys — Thr — Lys — Arg — Lys — Val —



**TABLE 15-3 SOME TYPICAL SIGNAL SEQUENCES**

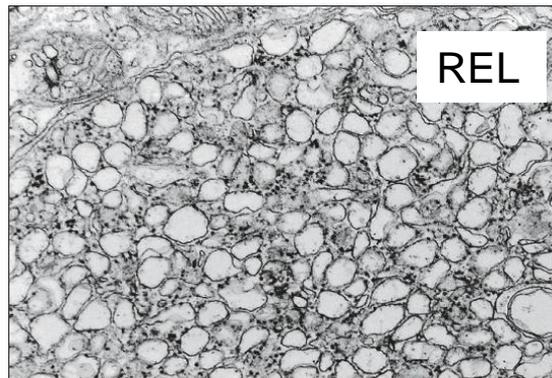
<b>FUNCTION OF SIGNAL</b>	<b>EXAMPLE OF SIGNAL SEQUENCE</b>
Import into ER	$^+\text{H}_3\text{N}$ -Met-Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Trp-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln-
Retention in lumen of ER	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO $^-$
Import into mitochondria	$^+\text{H}_3\text{N}$ -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-
Import into nucleus	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Import into peroxisomes	-Ser-Lys-Leu-

Positively charged amino acids are shown in *red*, and negatively charged amino acids in *blue*. An extended block of hydrophobic amino acids is shown in *green*.  $^+\text{H}_3\text{N}$  indicates the N-terminus of a protein;  $\text{COO}^-$  indicates the C-terminus. The ER retention signal is commonly referred to by its single-letter amino acid abbreviation, KDEL.

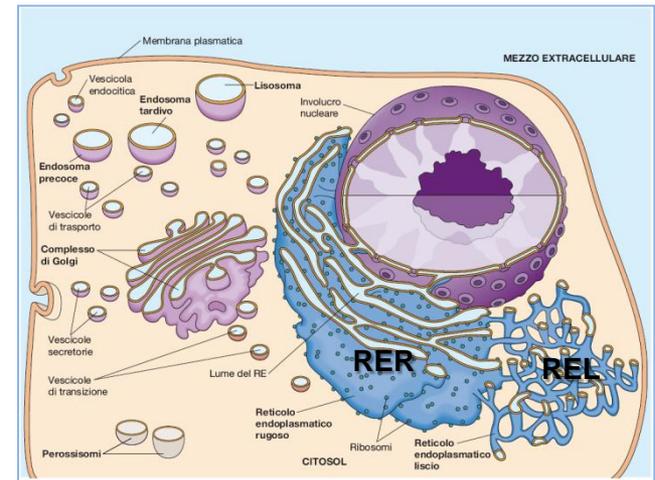
**Il reticolo endoplasmatico (RE) è un insieme di cisterne e tubi membranosi che delimitano un complesso di cavità ampiamente intercomunicanti.**



(a) Reticolo endoplasmatico rugoso 0,5  $\mu\text{m}$



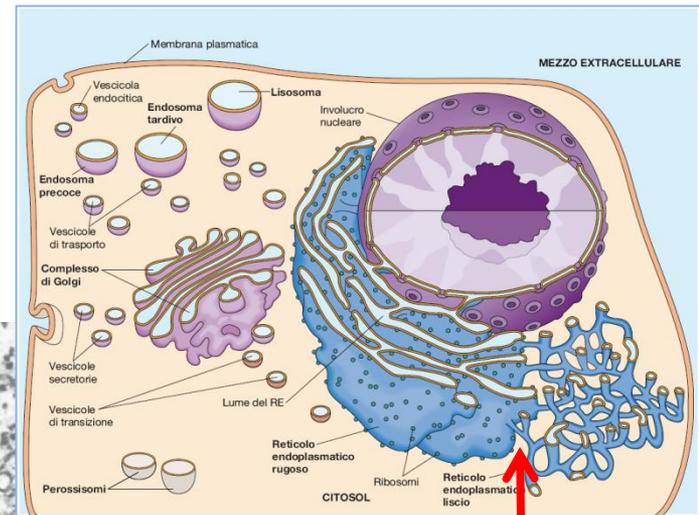
(b) Reticolo endoplasmatico liscio 0,5  $\mu\text{m}$



In microscopia elettronica si distinguono due tipi di reticolo endoplasmatico: il **reticolo endoplasmatico granuloso o rugoso (RER)** e il **reticolo endoplasmatico liscio (REL)**. I due tipi di RE svolgono funzioni diverse e differiscono per la loro composizione chimica.

Lo stesso involucro nucleare deve essere considerato come una specializzazione del RE.

Anche se strutturalmente e funzionalmente distinti, i due tipi di RE sono in continuità l'uno con l'altro.



Giunzione tra RER e REL

## Il RE svolge un ruolo centrale in numerosissime funzioni cellulari:

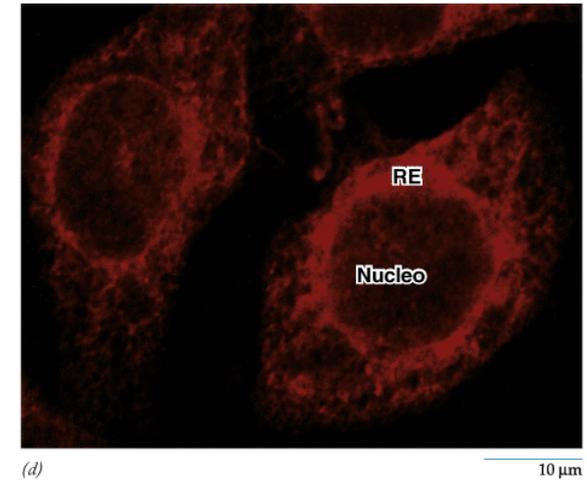
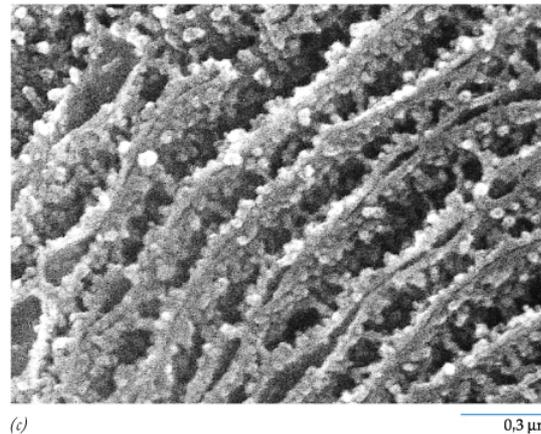
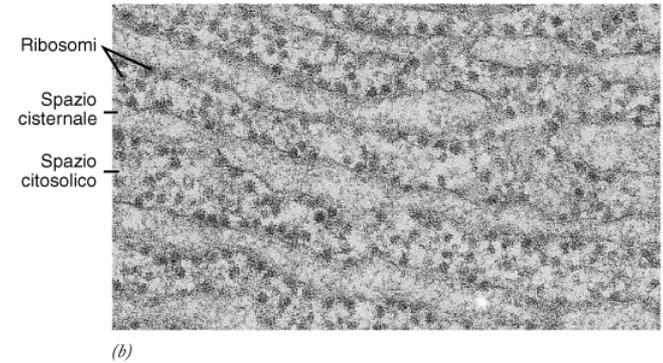
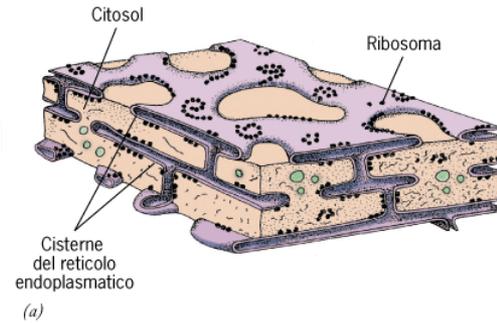
RE liscio  
(REL)

- Sintesi dei fosfolipidi (sul lato citoplasmatico del RE) e quindi biogenesi delle membrane
- Glicosilazione dei fosfolipidi
- Sintesi degli steroidi
- Detossificazione
- Immagazzinamento e rilascio di calcio intracellulare

RE rugoso  
(RER)

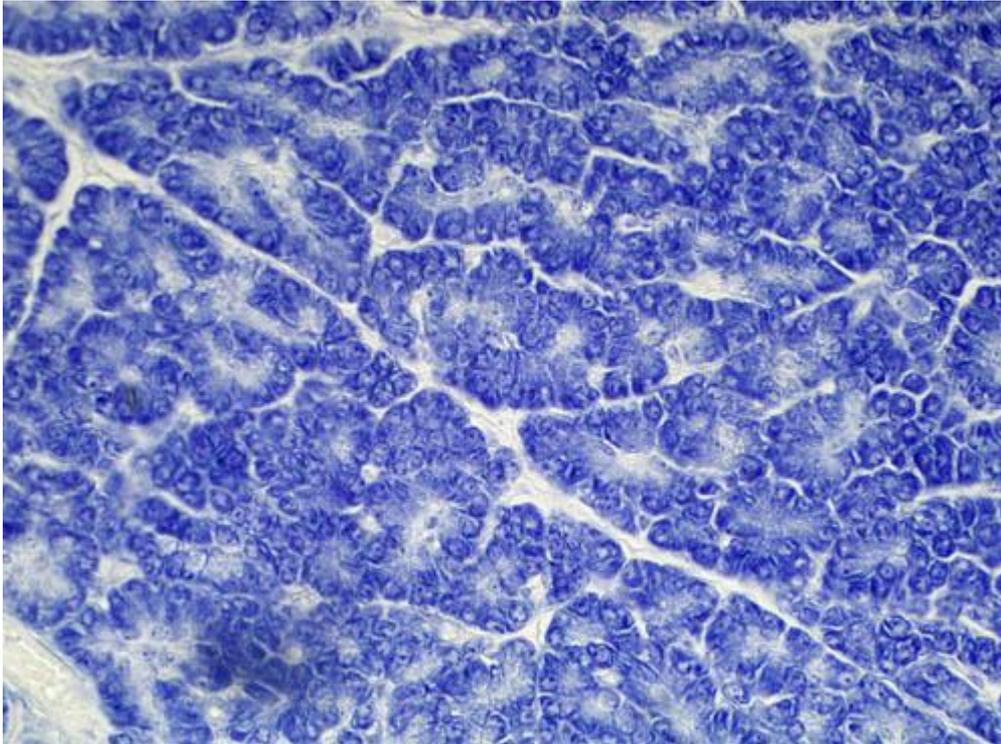
- Sintesi (sul lato citoplasmatico del RER) e maturazione delle proteine di membrana, delle proteine secretorie e di quelle destinate al Golgi e ai lisosomi.
- Modifiche post traduzionali delle proteine:
  - Taglio proteolitico del peptide segnale
  - Struttura (*folding*)
  - Modifiche covalenti a carico di aminoacidi
  - Realizzazione di eventuali legami disolfuro
  - Eventuale inserimento di un'àncora lipidica (GPI),
  - Aggiunta di una struttura glucidica complessa (glicosilazione N-terminale)

# Il reticolo endoplasmatico rugoso



**FIGURA 8.9 Il reticolo endoplasmatico rugoso (RER).** (a) Un disegno schematico che mostra pile di cisterne appiattite che formano il reticolo endoplasmatico rugoso. La superficie citosolica della membrana contiene ribosomi legati, che danno alle cisterne la loro apparenza rugosa. (b) Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione di una porzione del reticolo endoplasmatico rugoso di una cellula acinosa del pancreas. È evidente la divisione del RER in uno spazio cisternale (che è senza ribosomi) ed in uno spazio citosolico. (c) Im-

magine al microscopio elettronico a scansione del RER in una cellula acinosa del pancreas. (d) Visualizzazione del RE in una cellula intera in coltura mediante immunofluorescenza per l'enzima disolfuro isomerasi (PDI), una proteina residente nel RE. (B: PER GENT. CONC. DI S. ITO; C: DA K. TANAKA, INT. REV. CYTOL. 68:101, 1980; D: DA BRIAN STORRIE, RAINER PEPPERKOK E TOMMY NILSSON, TRENDS CELL BIOL. 10:388, 2000, COPYRIGHT 2000, CON IL PERMESSO DI ELSEVIER SCIENCE).



**Cellula di acino pancreatico (cellula ghiandolare esocrina a secrezione proteica).**

Il Reticolo Endoplasmatico Ruvido è particolarmente abbondante nelle ghiandole che producono una secrezione proteica (al microscopio ottico il citoplasma apparirà basofilo).