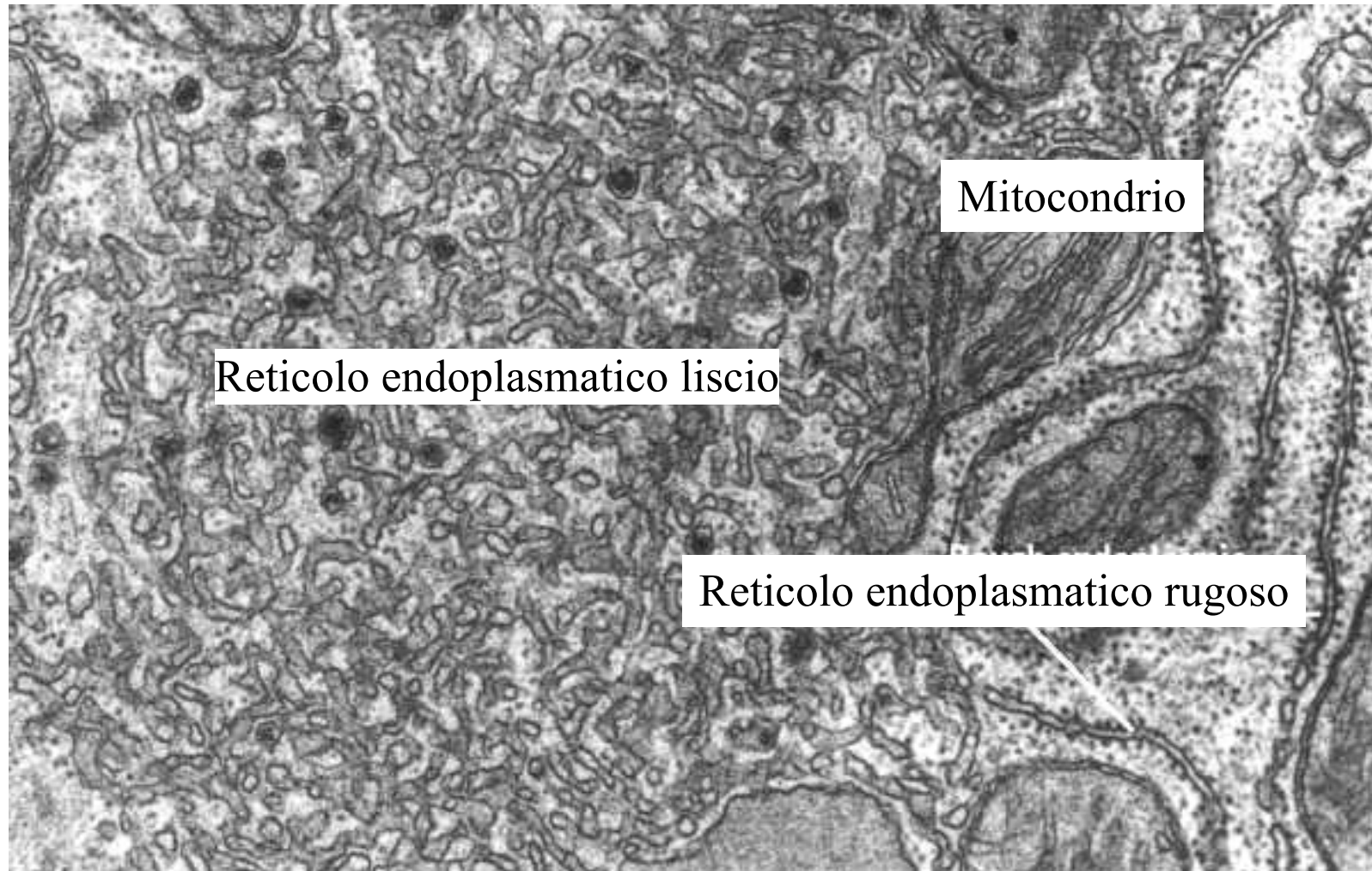


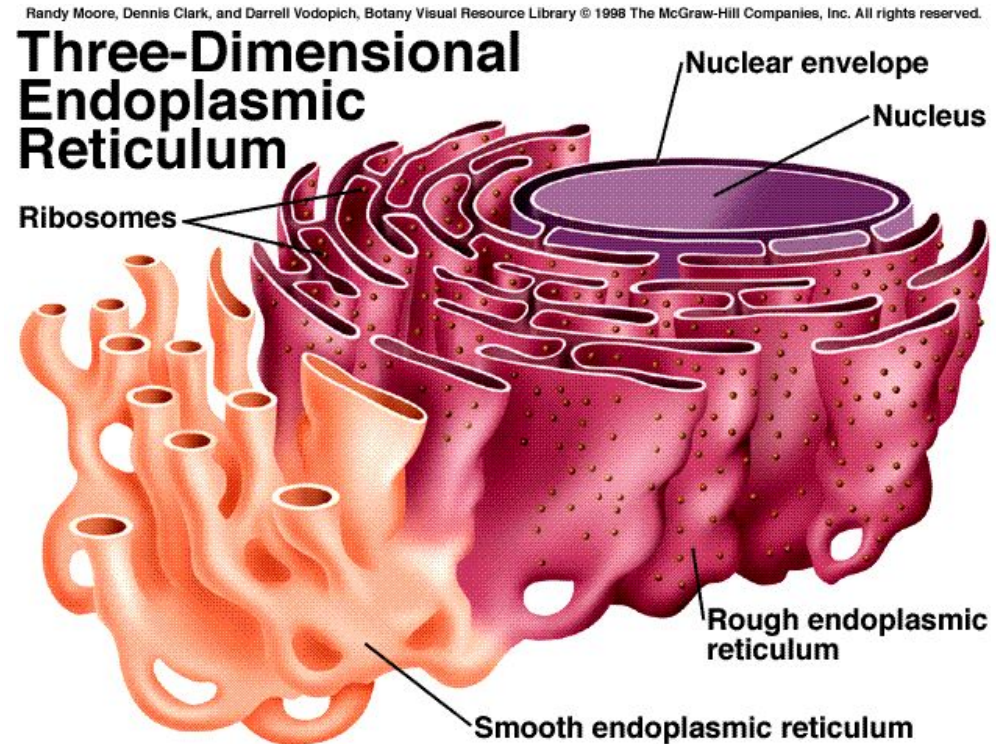
# Reticolo Endoplasmatico

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 diversi e differiscono per la loro composizione chimica



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

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

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

RE liscio  
(REL)

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

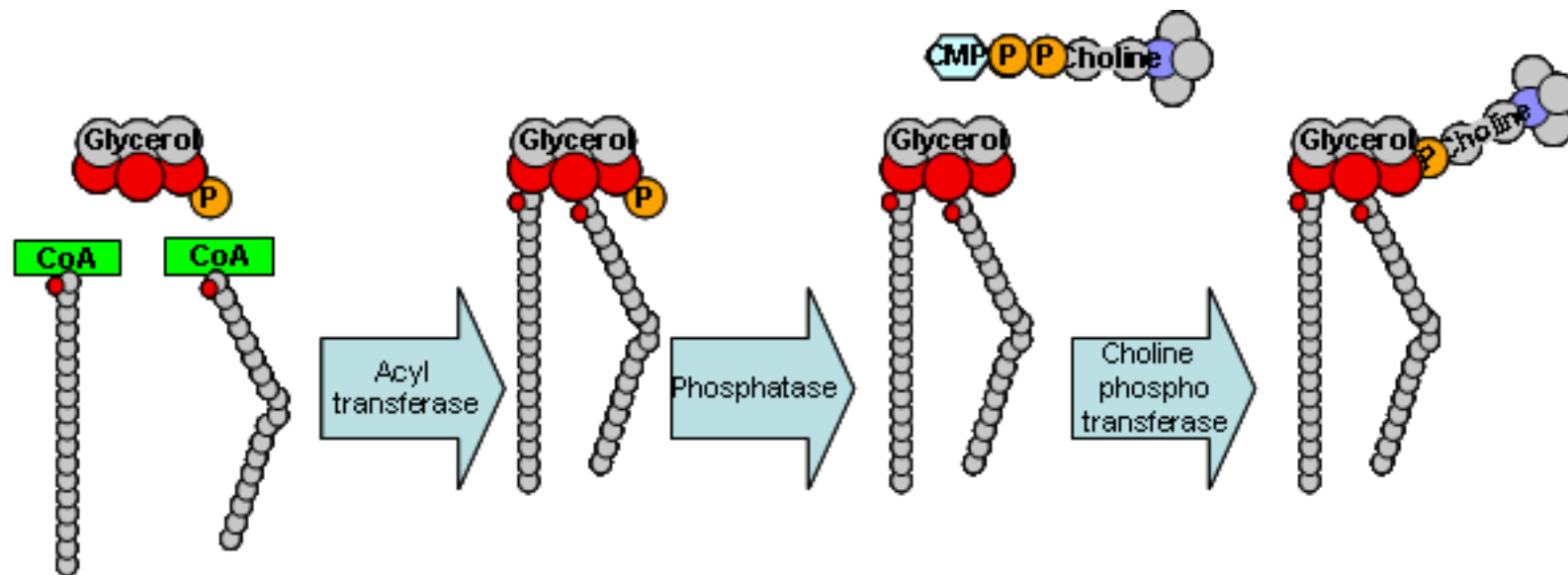
RE granuloso  
(RER)

- 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 disolfuri
  - Eventuale inserimento di un'ancora lipidica (GPI),
  - Aggiunta di una struttura glucidica complessa (glicosilazione N-terminale)

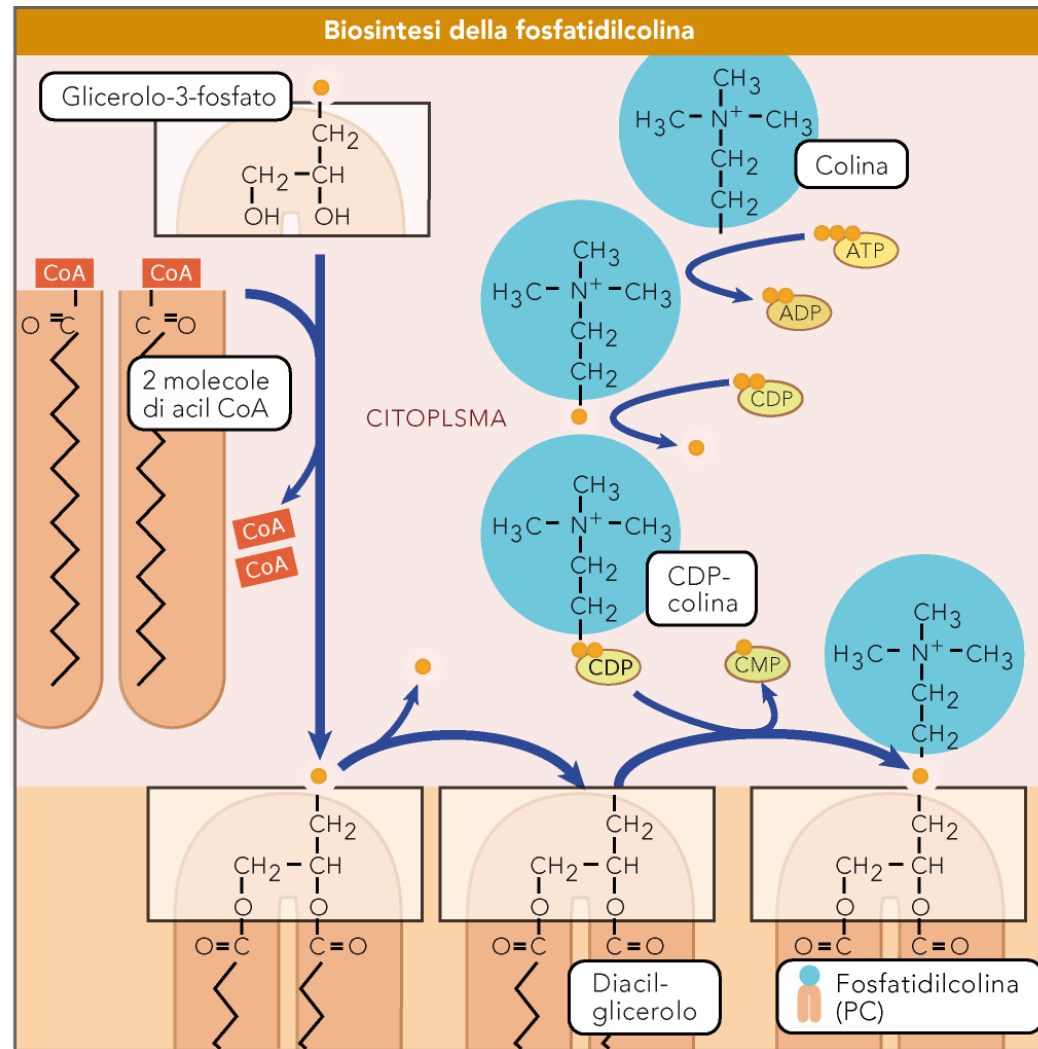
## Funzioni del REL

Il REL svolge numerose funzioni grazie agli enzimi presenti e ai sistemi di trasporto e di permeabilità della sua membrana.

REL: produzione della maggior parte delle componenti lipidiche delle membrane

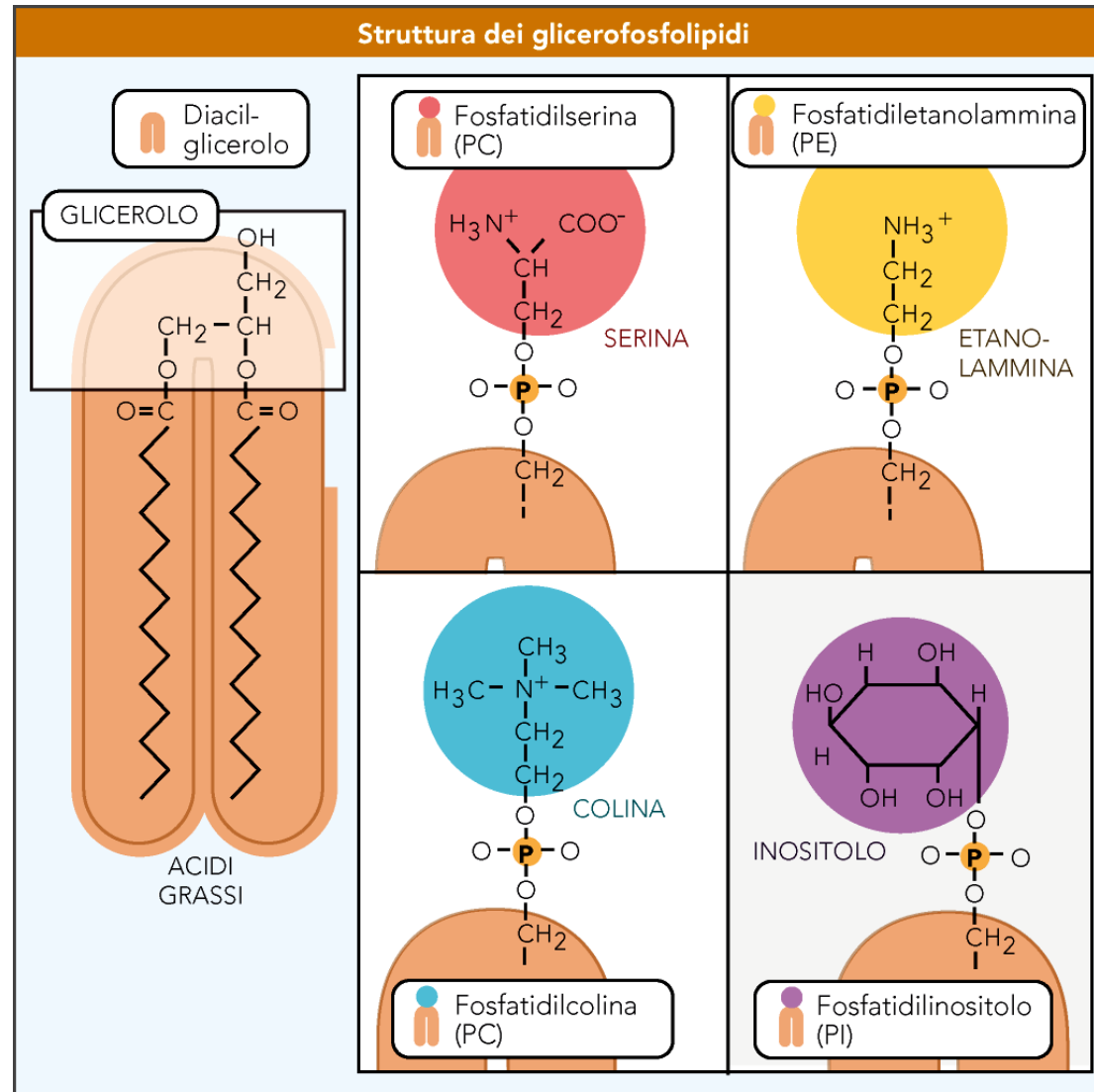


Gran parte degli enzimi coinvolti nella sintesi dei fosfolipidi è localizzata sulla membrana del REL, con il sito attivo rivolto verso il citosol

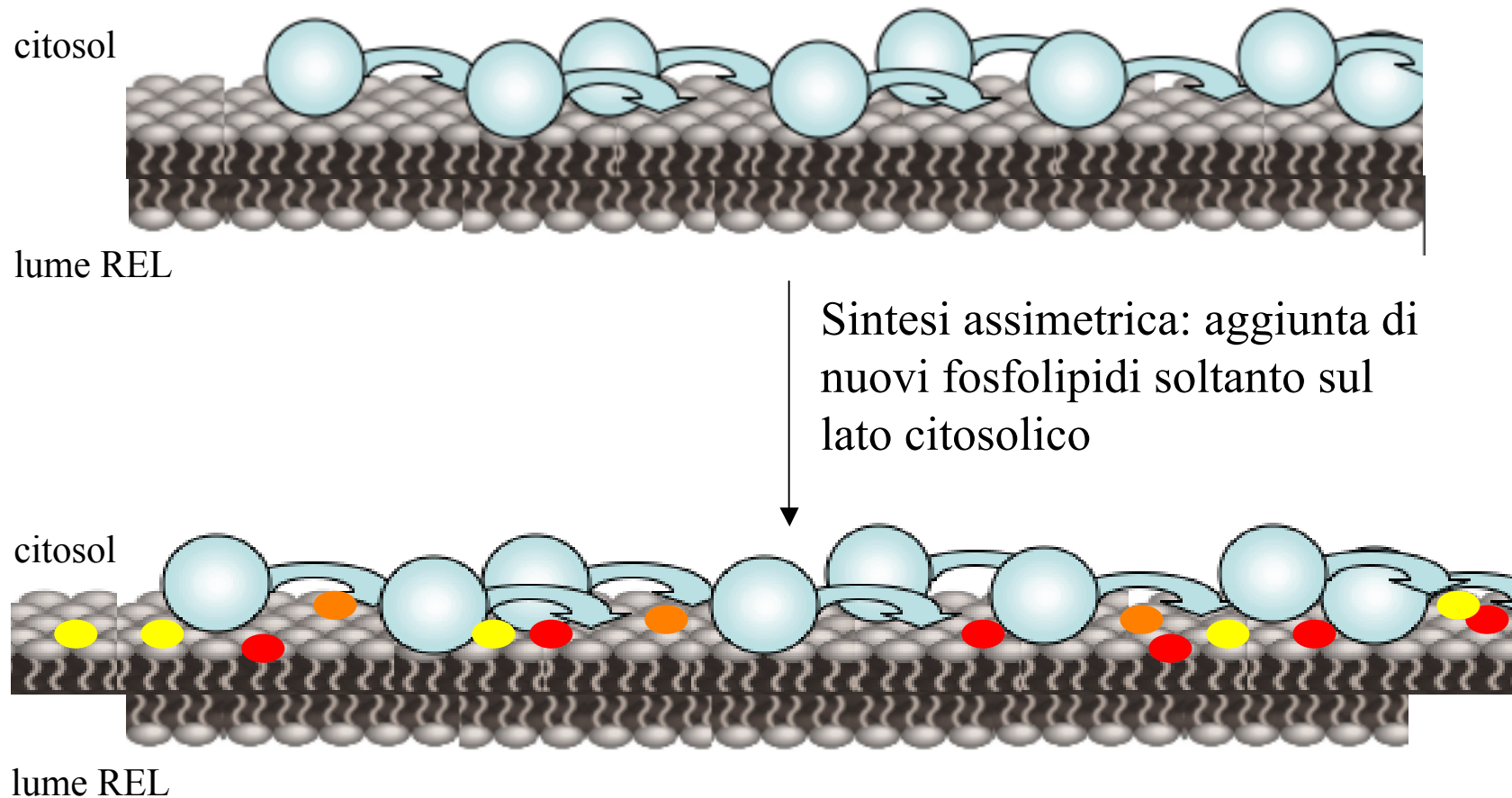


11\_bct\_2011

## Comuni fosfolipidi di membrana

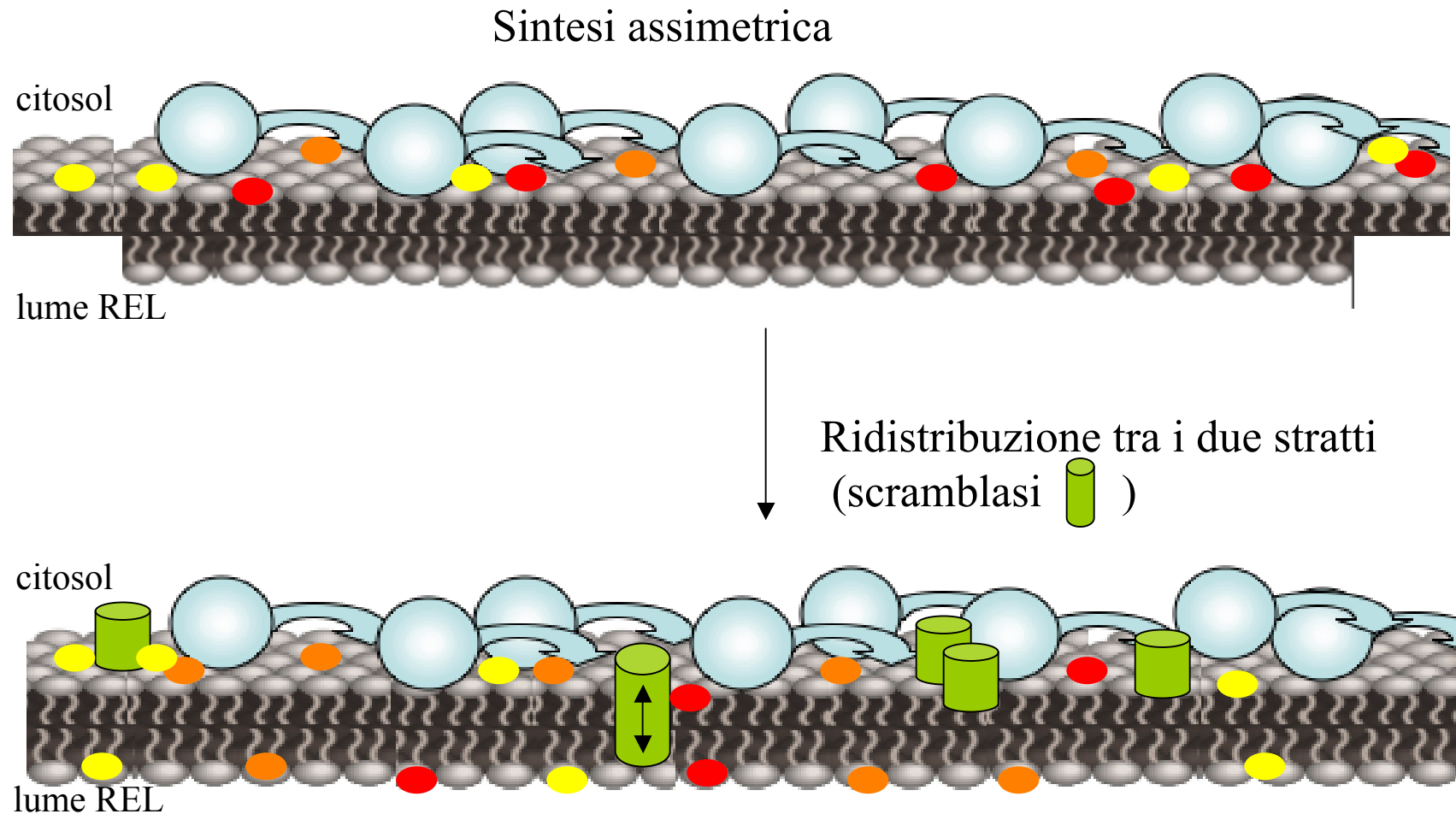


Sintesi e aggiunta di nuovi fosfolipi sul lato citosolico: accrescimento asimmetrico dei due strati fosfolipidici risolto dall'intervento di due famiglie di enzimi: scramblasi e flippasi

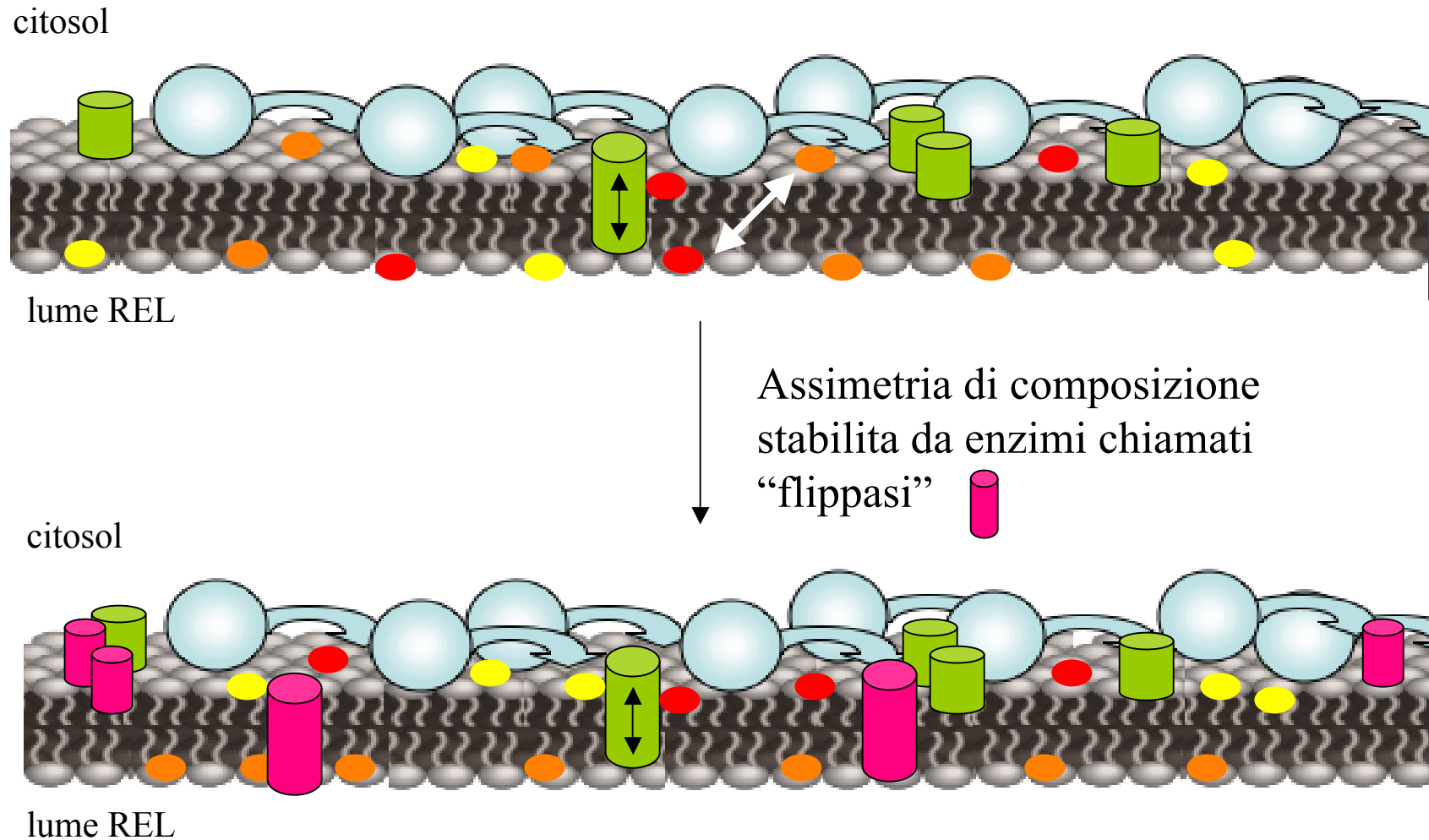




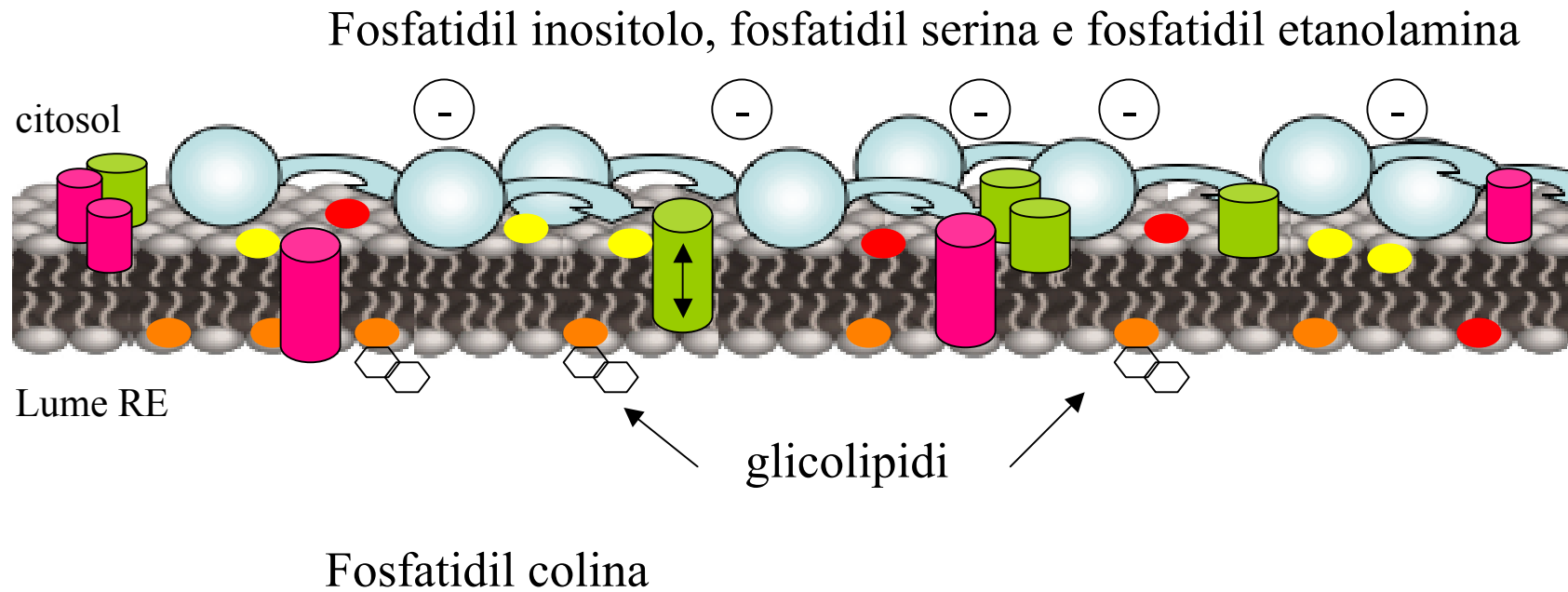
Gli enzimi flippasi spostano fosfolipidi da un lato all'altro "FlipFlop"  
Le "scamblasi" sono la sottofamiglia che mischia i fosfolipidi



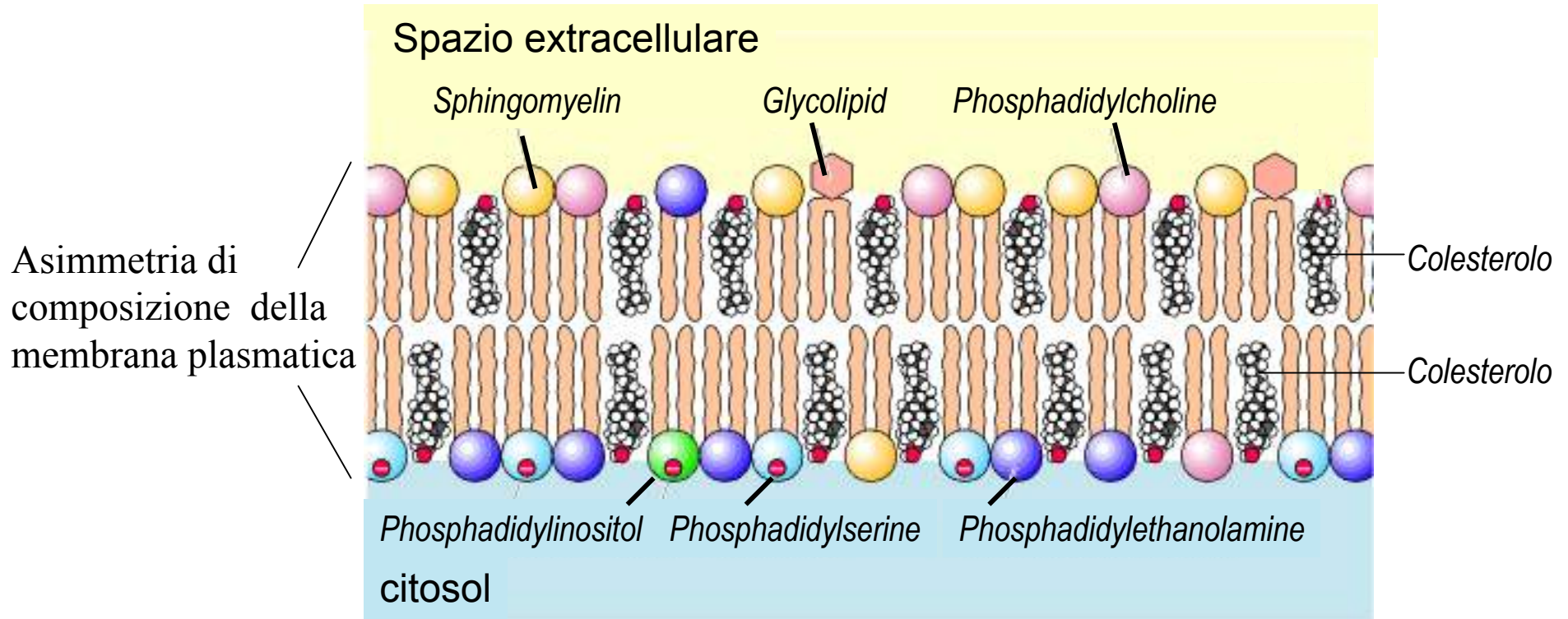
## Altre flippasi stabiliscono l'assimetria di composizione del doppio strato fosfolipidico



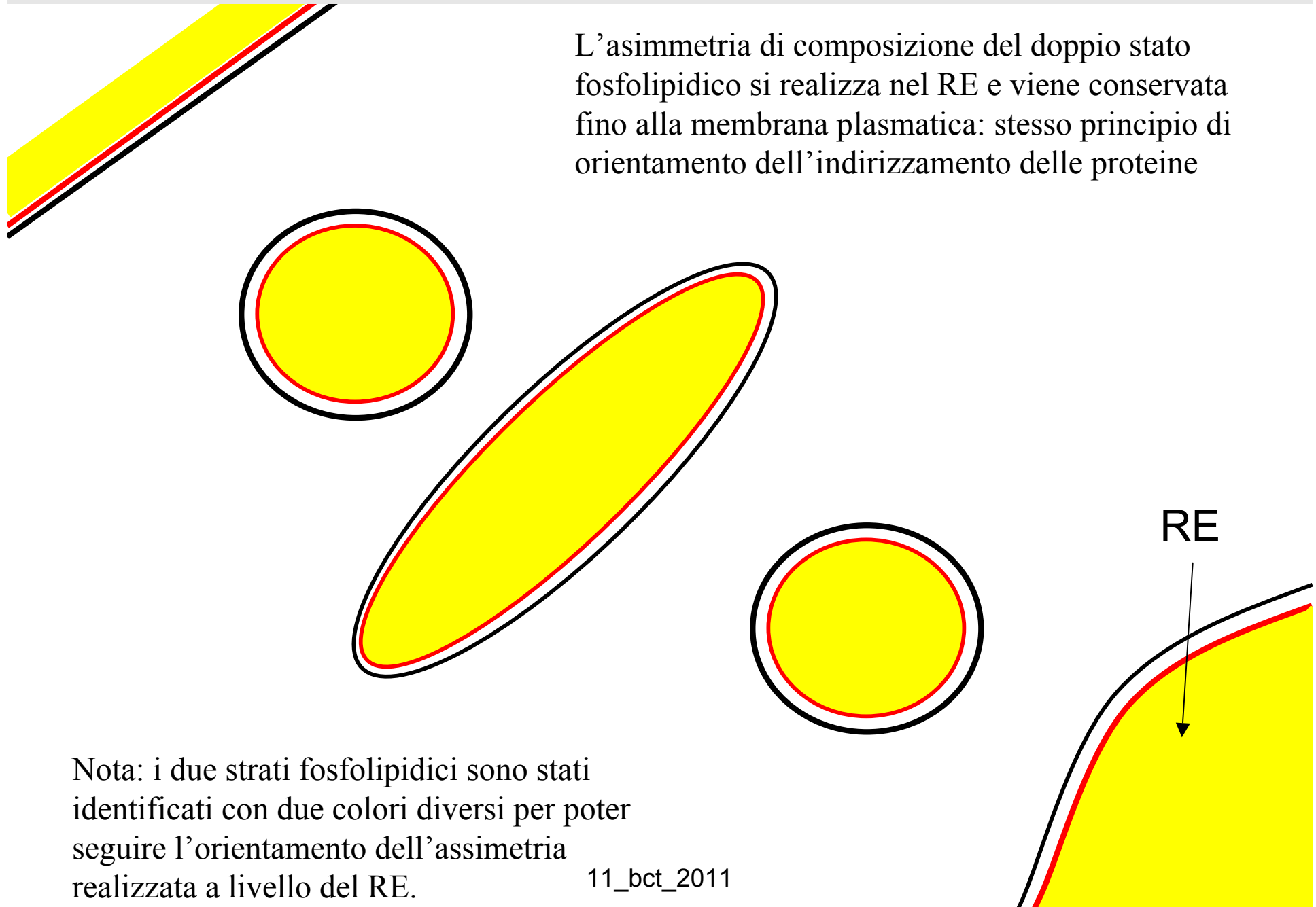
## Assimetria di composizione della membrana del RE



## Asimmetria di composizione del doppio strato fosfolipidico: dal RE alla membrana plasmatica



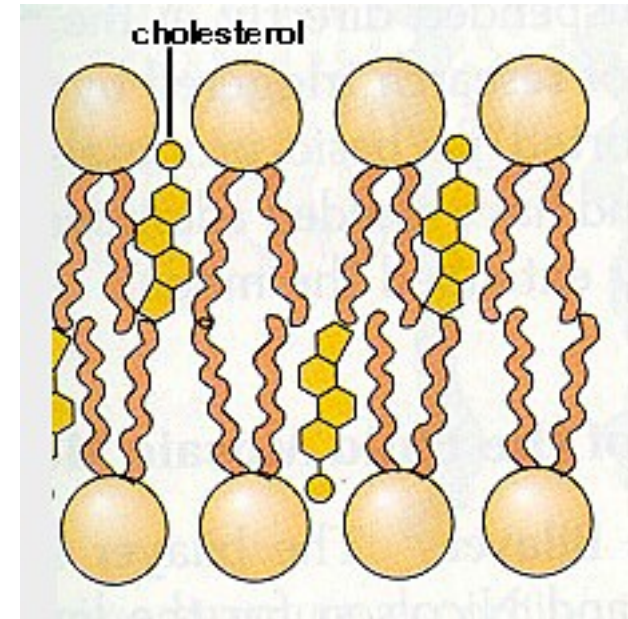
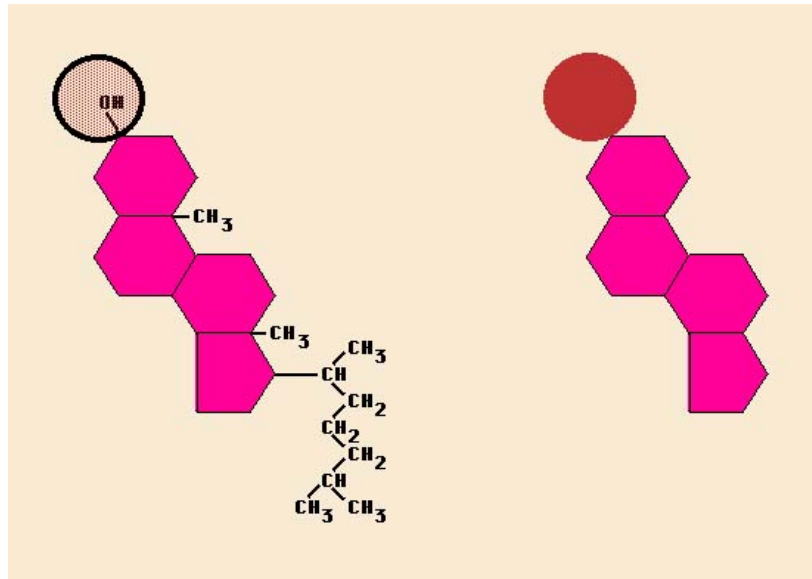
L'asimmetria di composizione del doppio strato fosfolipidico si realizza nel RE e viene conservata fino alla membrana plasmatica: stesso principio di orientamento dell'indirizzamento delle proteine



Nota: i due strati fosfolipidici sono stati identificati con due colori diversi per poter seguire l'orientamento dell'assimmetria realizzata a livello del RE.

11\_bct\_2011

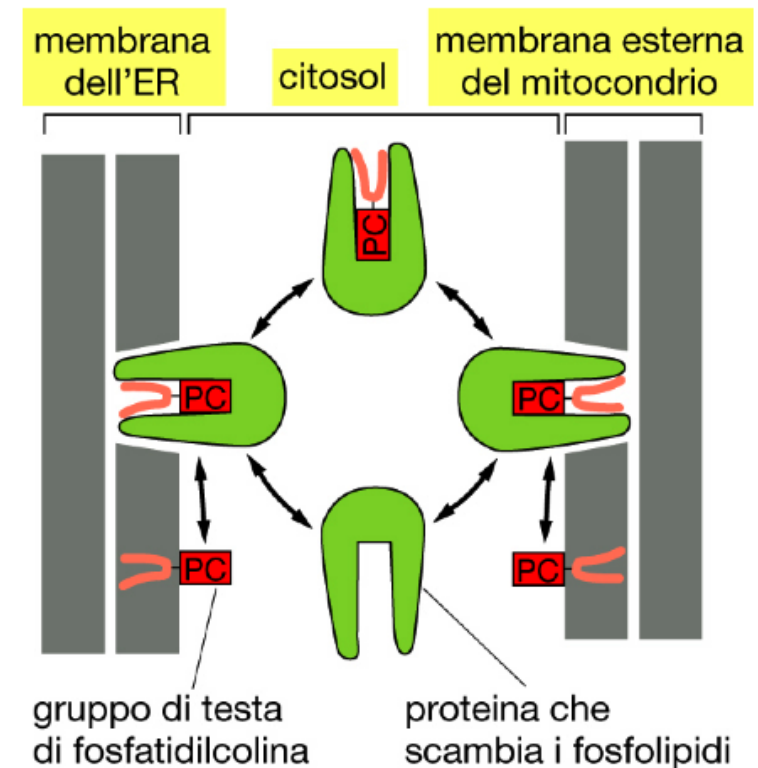
Funzioni del REL: Oltre alla produzione dei fosfolipidi, il REL svolge un ruolo essenziale nella sintesi del colesterolo e degli ormoni steroidei



Il REL è particolarmente sviluppato in cellule che producono gli ormoni steroidei (ghiandola surrenale, gonadi) ed è in stretto contatto con i mitocondri perché gli enzimi della sintesi degli ormoni steroidei sono suddivisi tra questi due organelli. La prima e l'ultima parte della sintesi degli ormoni steroidei avviene nella membrana dei mitocondri, mentre modifiche intermedie sono svolte da enzimi appartenenti alla membrana del REL.

La cooperazione tra REL e mitocondri nella sintesi degli ormoni steroidi richiede punti di contatto tra le membrane di questi organelli che si scambiano delle molecole senza l'intervento di vescicole, ma semplicemente grazie a dei trasportatori associati alle membrane.

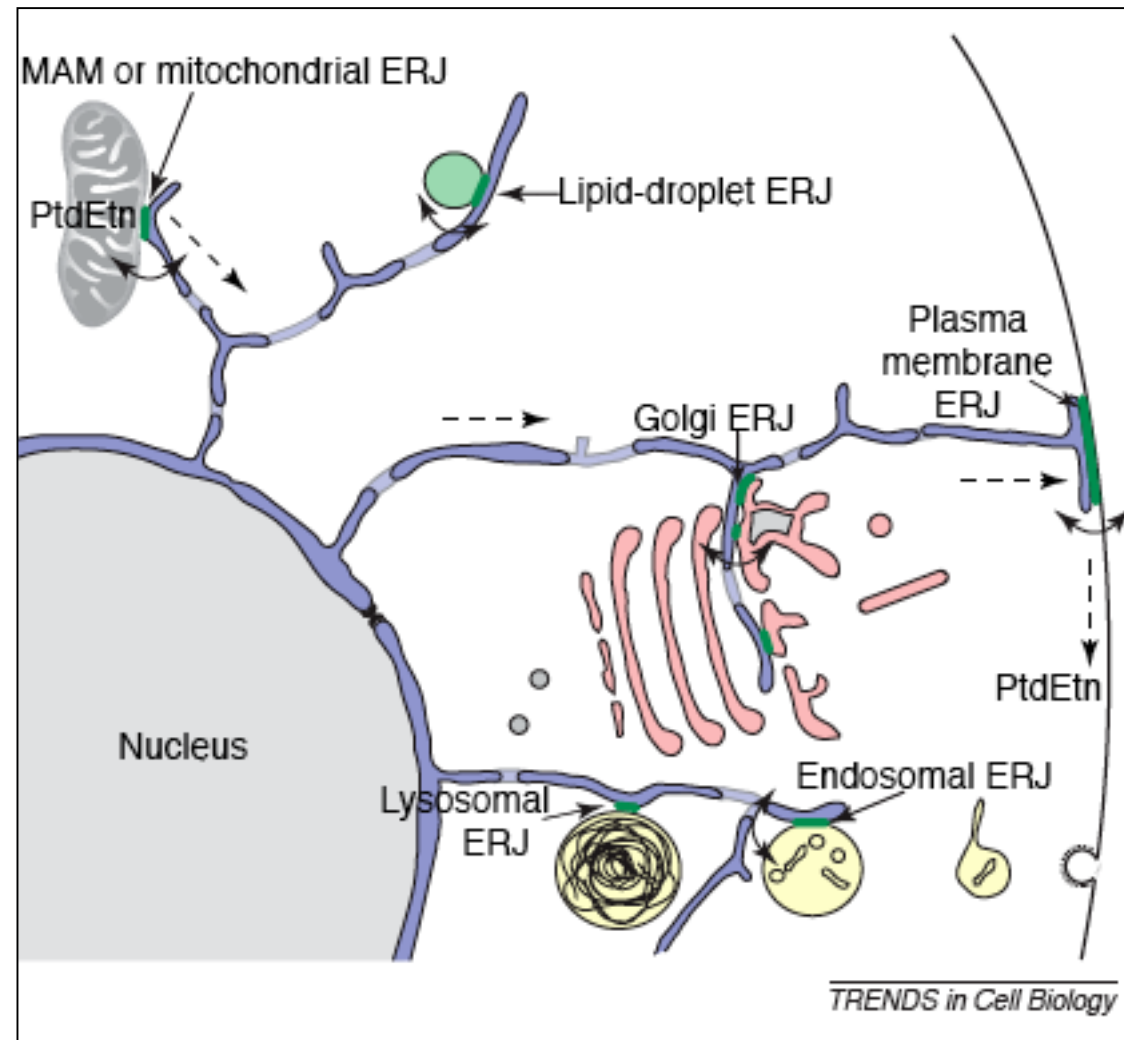
A fianco dello scambio di materiale attraverso la formazione di vescicole esistono probabilmente altri sistemi di scambio di molecole tra compartimenti. Punti di contatto tra il RE e altri organelli o la membrana plasmatica sono probabilmente più frequenti di quanto generalmente descritto e le interazioni metaboliche frequenti.



## A transport network based on the endoplasmic reticulum (ER).

Different membrane contact sites (MCSs) (green lines) can be categorized on the basis of the organelle that partners the ER, with each one forming a different type of ER junction (ERJ). Curved arrows indicate non-vesicular trafficking of small molecules at ERJs.

The universal involvement of the ER enables non-vesicular trafficking of molecules between two compartments that form ERJs. For example, phosphatidylethanolamine (PtdEtn) that is synthesized in the inner mitochondrial membrane efficiently accesses the plasma membrane by a non-vesicular route (broken arrows) that involves both mitochondrial ERJs [mitochondrial associated ER membrane (MAM)] and plasma membrane ERJs [plasma membrane-associated membrane (PAM)].

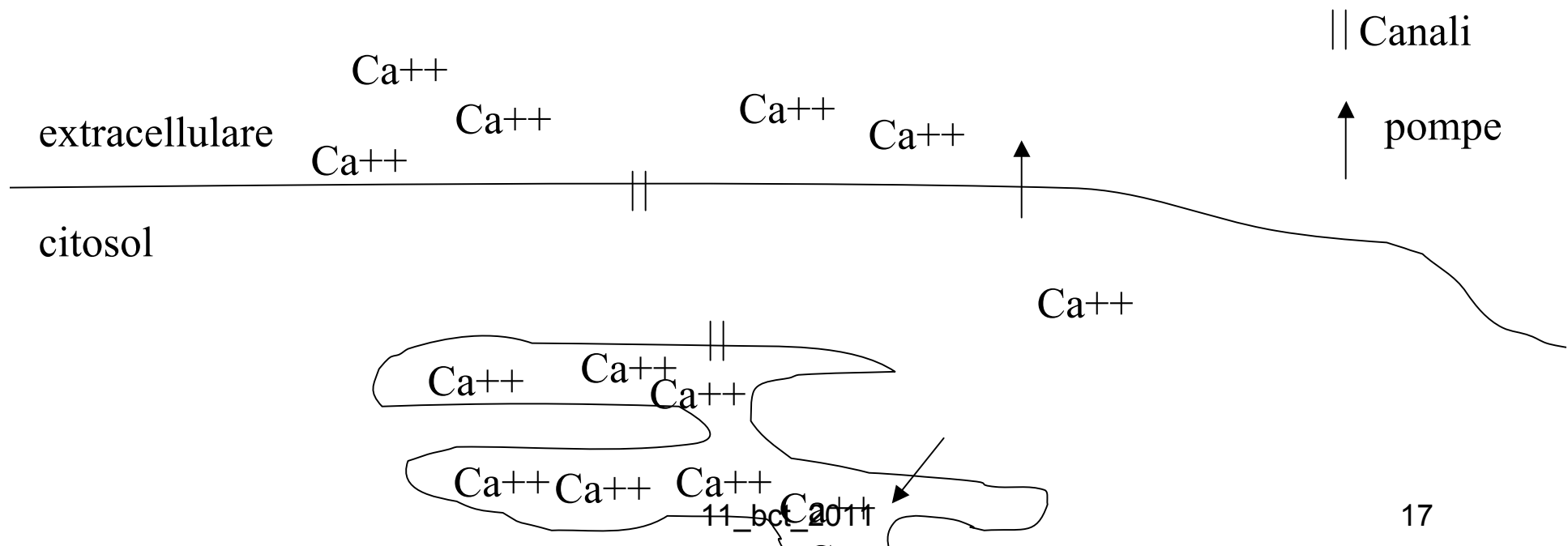




- Funzioni del REL: Detossificazione

Il REL dispone di enzimi che , catalizzando reazioni di idrossilazione, rendono molecole tossiche (compresi farmaci, inquinanti, droghe) più facilmente solubili nell'acqua e dunque più facilmente eliminabili (urine).

- Funzioni del REL: Immagazzinamento e rilascio di calcio intracellulare



RE granuloso  
(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:
  1. Taglio proteolitico del peptide segnale\*
  2. Struttura (Folding)
  3. Modifiche covalenti a carico di aminoacidi
  4. Realizzazione di eventuali legami disolfuri
  5. Eventuale inserimento di un'àncora lipidica (GPI),
  6. Aggiunta di una struttura glucidica complessa (glicosilazione N-terminale)

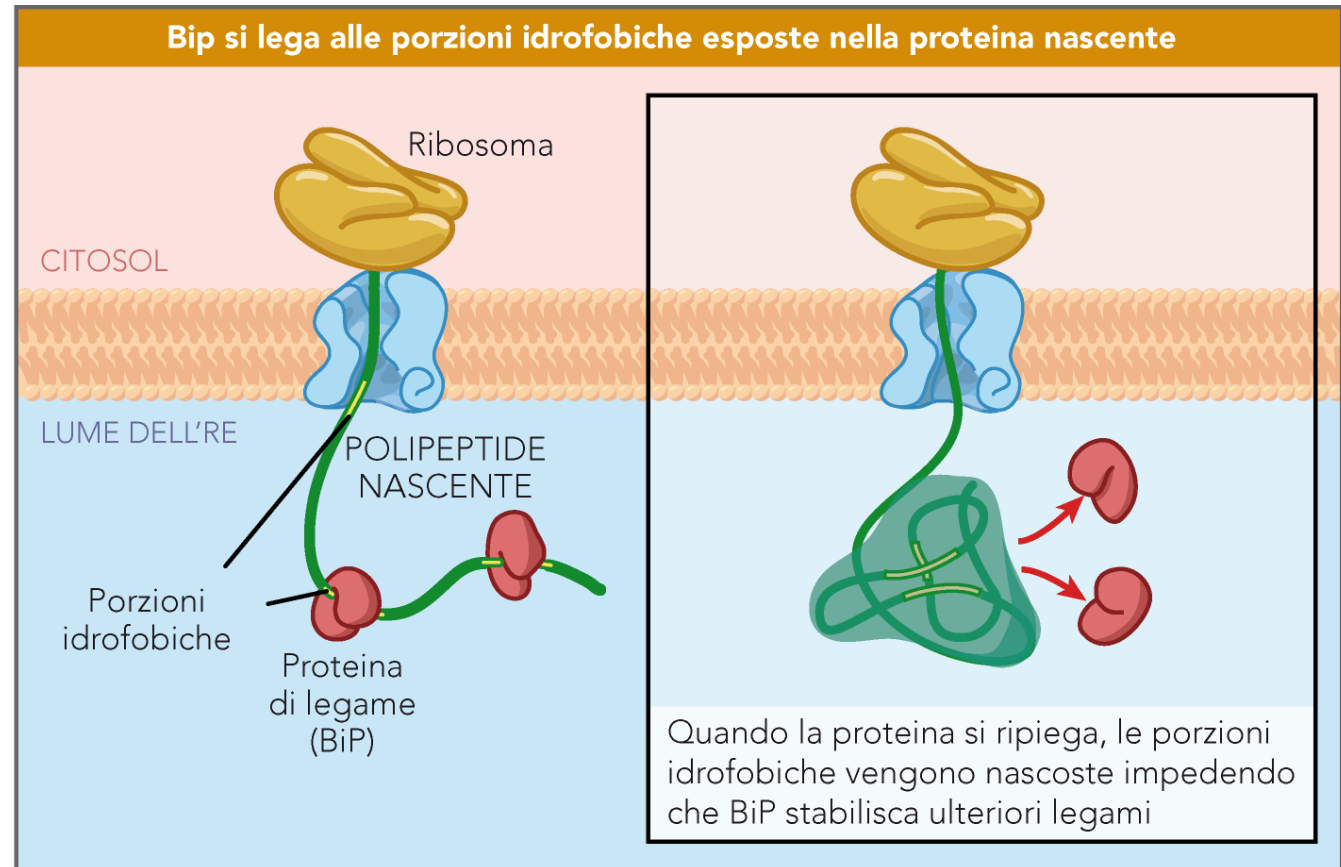
---

1- Taglio proteolitico del peptide segnale

vedi lezione precedente

## 2-Le molecole “chaperone” intervengono nel ripiegamento (folding) delle proteine appena traslocate.

Bip interagisce con i primi domini idrofobici del polipeptide nascente e l'interazione termina quando le porzioni idrofobiche interagiscono fra di loro e sono coperte dalle porzioni idrofiliche della proteina terminata



### 3- Modifiche covalenti a carico di aminoacidi: idrossilazioni

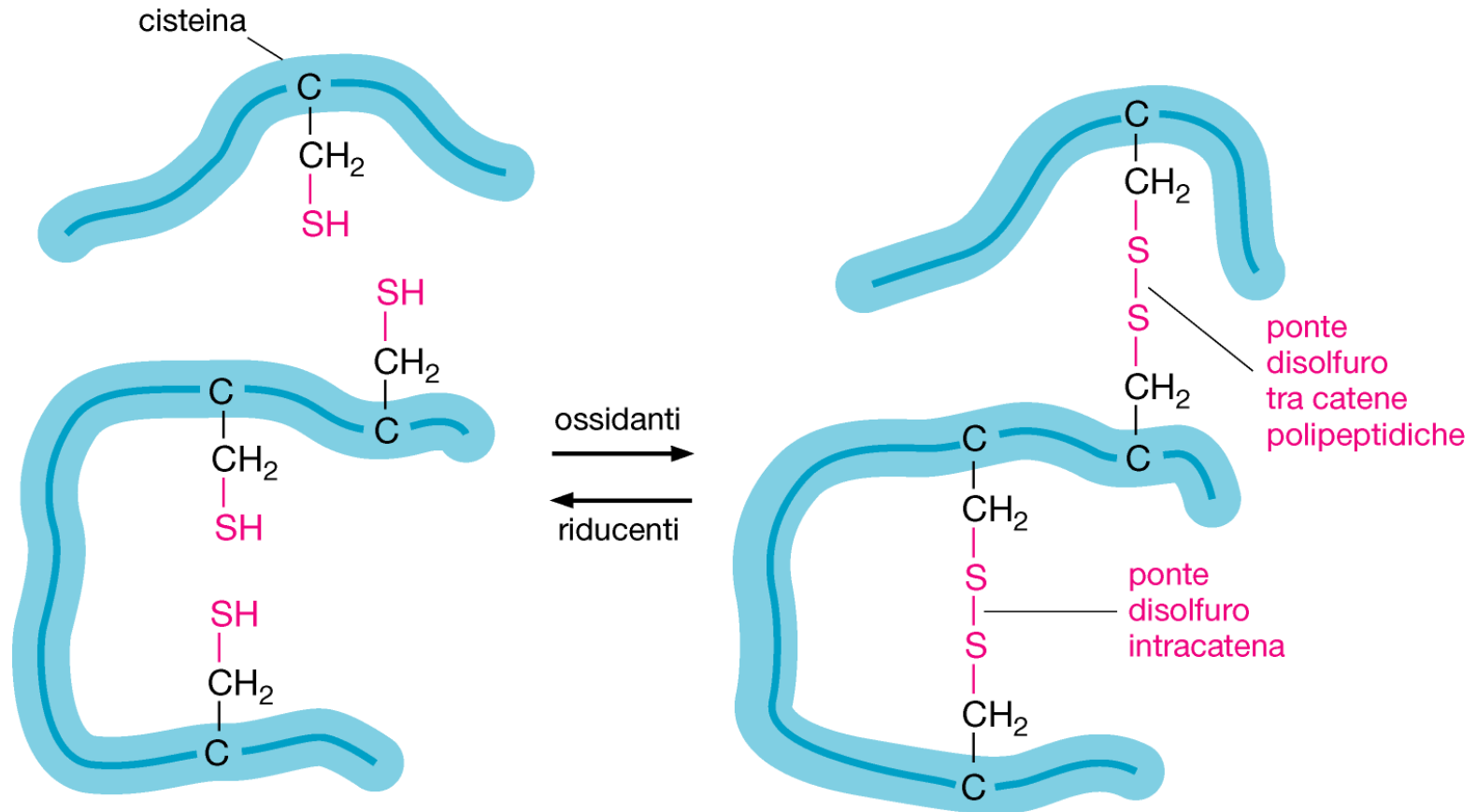
Tra le modifiche covalenti a carico di aminoacidi si può citare:

- idrossiprolina
- idrossilisina

Questi aminoacidi particolarmente abbondanti nel collagene dei tessuti connettivi umani, non fanno parte dei venti tipi compresi nel codice genetico, ma risultano dall'idrossilazione post-traduzionale della prolina e della lisina.

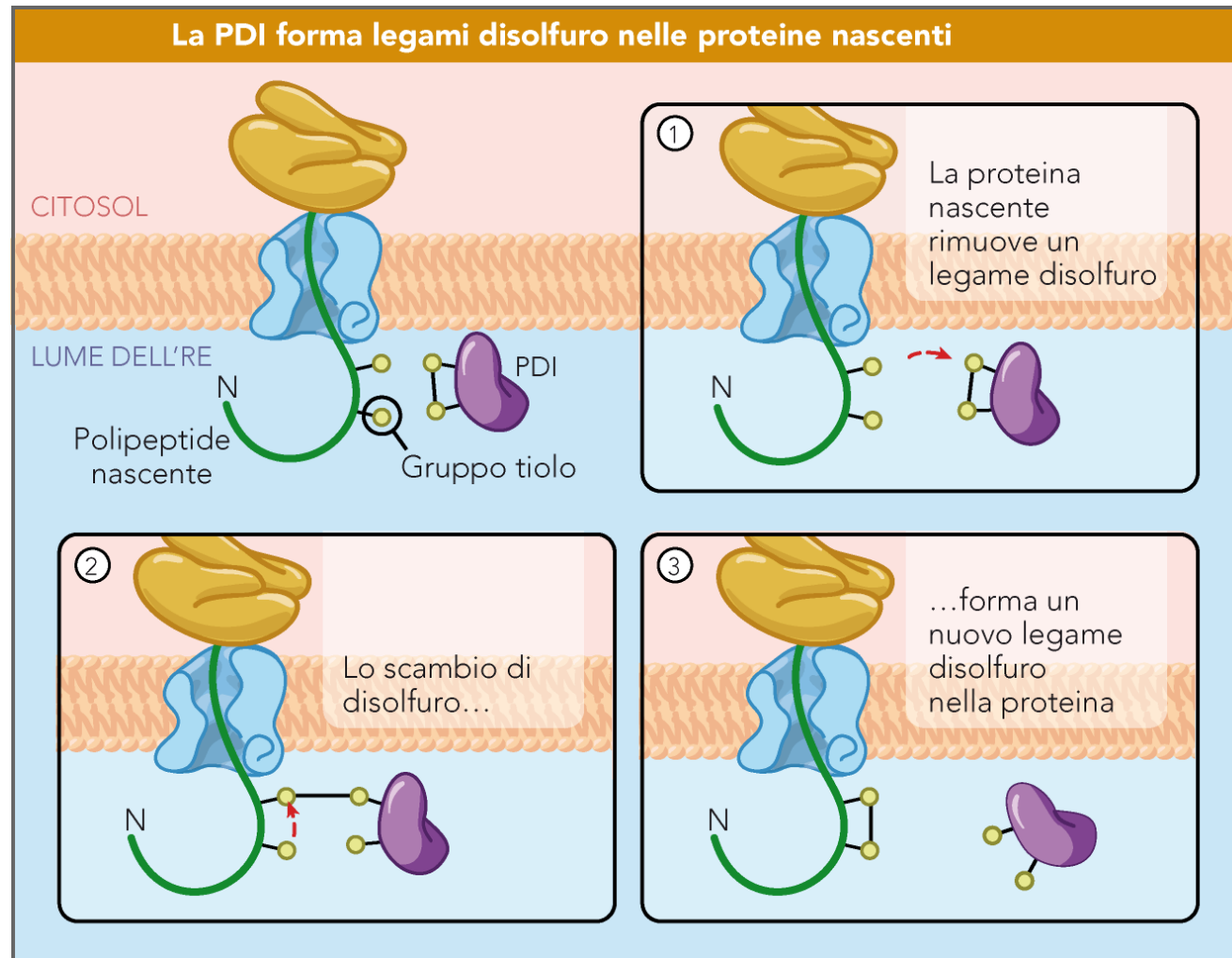
L'idrossilazione si verifica nel RER, grazie all'intervento di idrossilasi per la cui attività è indispensabile la presenza dell'acido ascorbico (vitamina C).

### 3- Modifiche covalenti a carico di aminoacidi: Ponti di zolfo



### 3- Modifiche covalenti a carico di aminoacidi: Ponti di zolfo

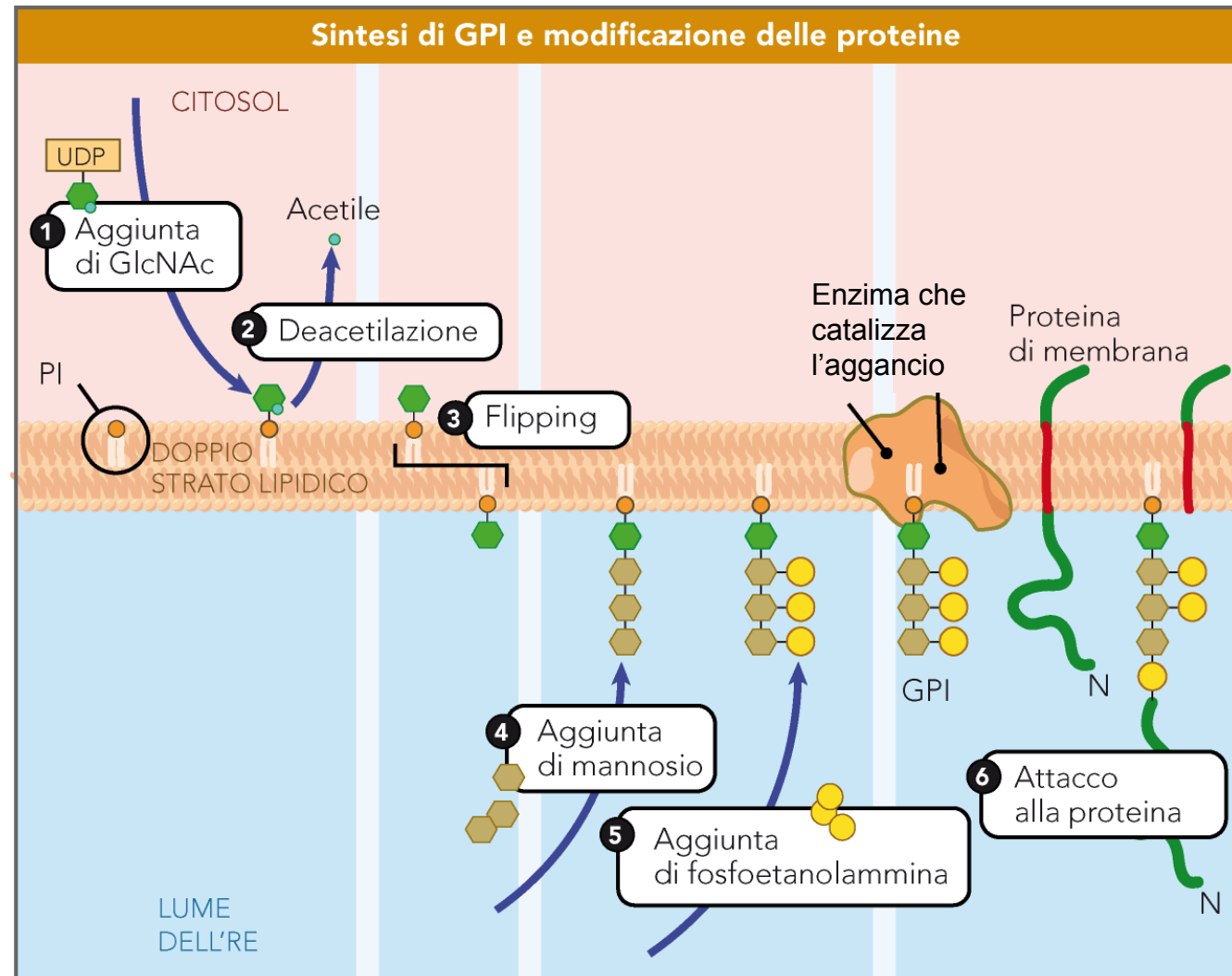
La proteina disolfuro isomerasi (PDI) è localizzata nel lume del RER e ha per funzione di catalizzare i legami disolfuri: legami covalenti tra residui di cisteine



### 3- inserimento di un'ancora lipidica. GPI: glicosilfosfatidilinositolo

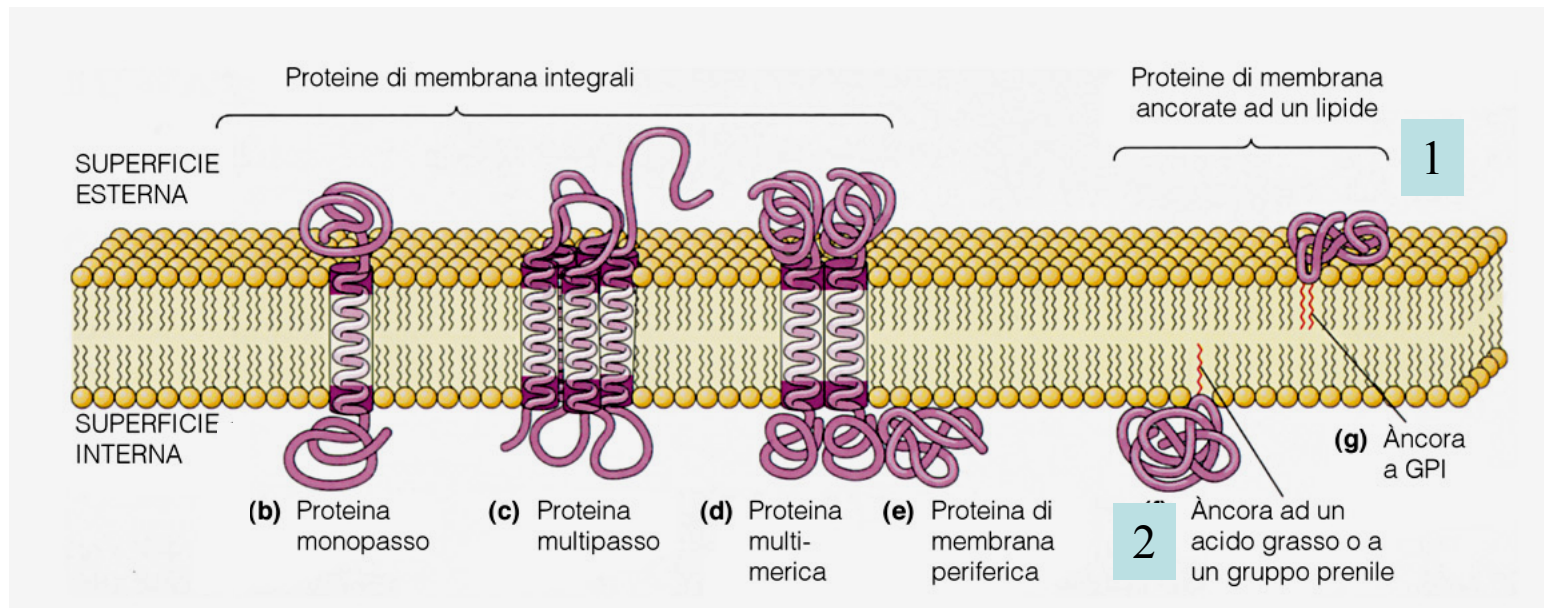
Un piccolo ma significativo gruppo di proteine traslocate all'interno del RE viene modificato per legame covalente a un fosfolipide.

**Notare** la localizzazione delle principali fasi della reazione. La proteina così ancorata sarà esposta alla superficie esterna della cellula



## Proteine di membrana (ma non transmembrana) ancorate a lipidi

- 1 Proteine extracellulari ancorate a lipidi sono sintetizzate da ribosomi associati al RE, traslocate in modo co-traduzionale nel lume del RER, agganciate a GPI, trasportate da vescicole attraverso il Golgi fino alla membrana plasmatica



- 2 Proteine intracellulari (citoplasmatiche) ancorate a lipidi sono sintetizzate da ribosomi liberi, ancorate alla membrana del RE sul lato citoplasmatico e trasportate fino alla membrana plasmatica associate a vescicole (vedi diapo successiva)

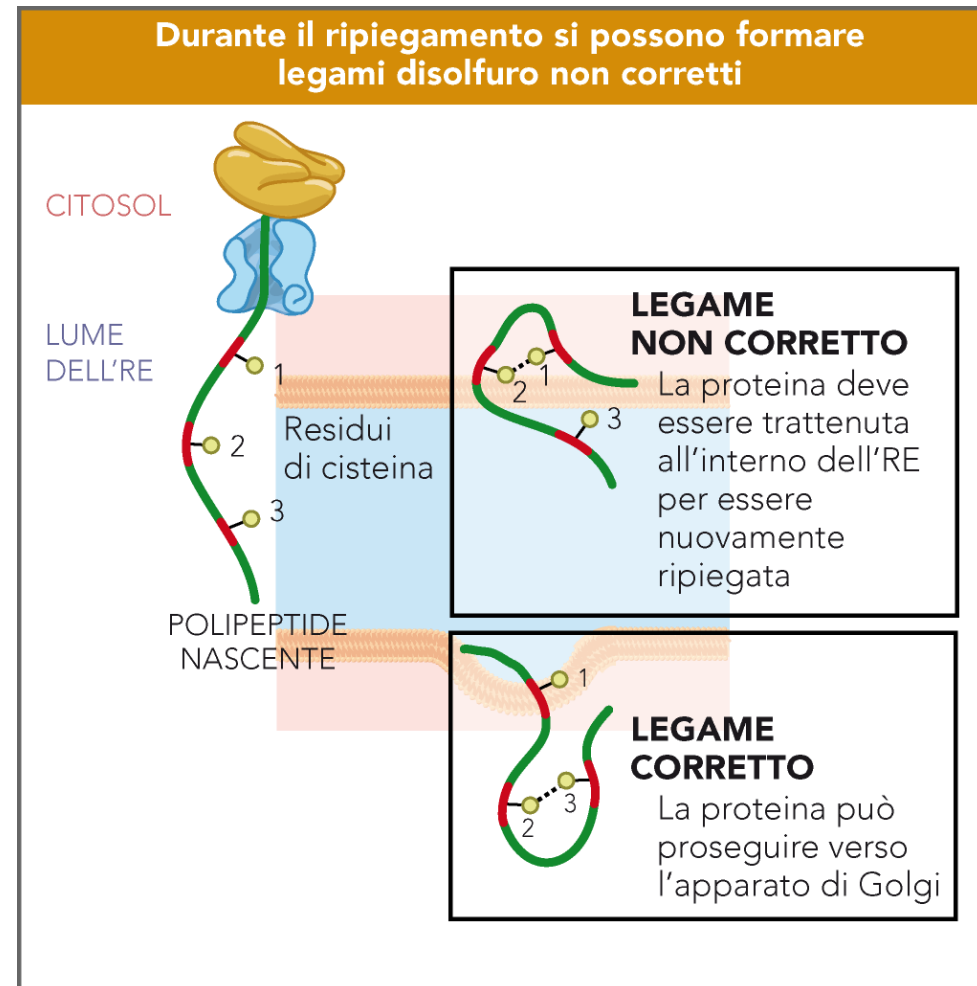


## **4- correzioni**

**I meccanismi cellulari non sono perfetti ma l'evoluzione ha selezionato efficienti meccanismi di identificazione e correzione degli errori.**

## La corretta struttura tridimensionale delle proteine è monitorata dall'interazione con proteine residenti nel RER.

Soltanto proteine correttamente ripiegate e con legami disolfuri corretti possono essere convogliate verso l'apparato di Golgi.



# La proteina disolfuro isomerasi svolge una funzione di correzione dei legami disolfuri non corretti.

