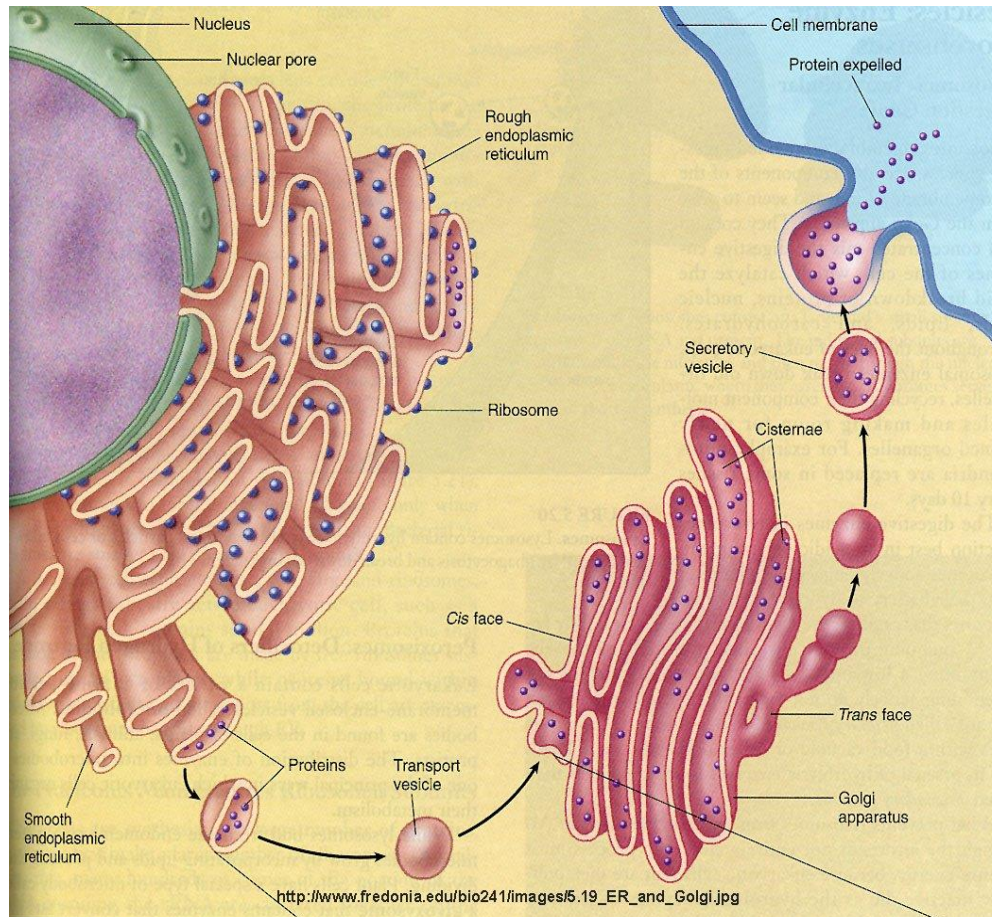


Ενδοπλασματικό Δίκτυο- Σύστημα Golgi



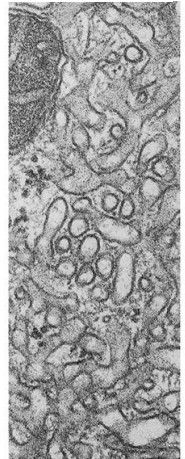
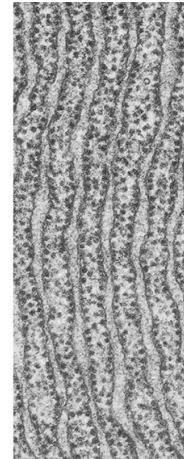
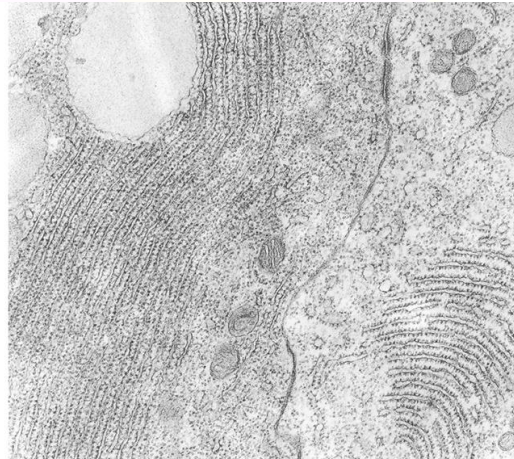
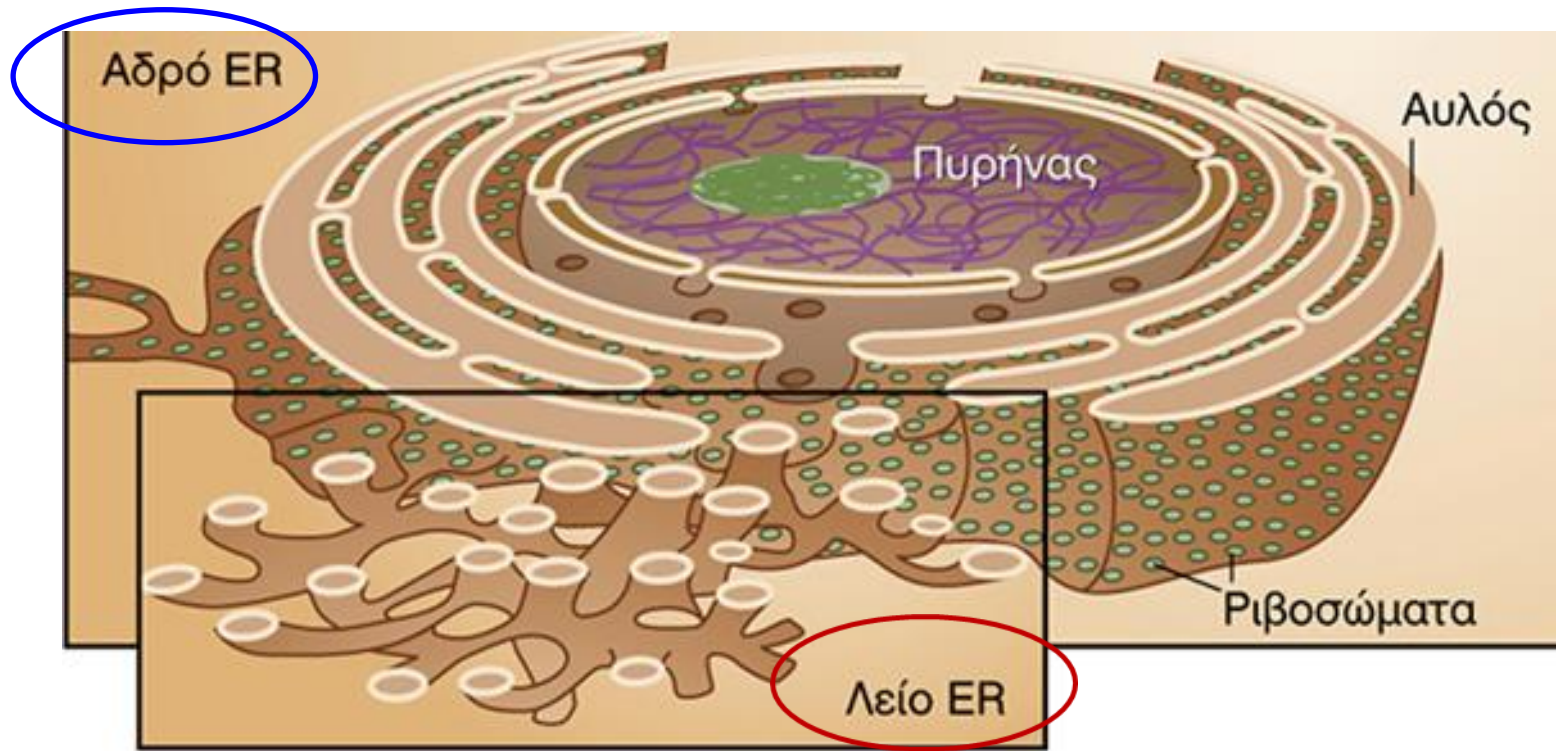
Ευθυμία Κιτράκη, Καθηγήτρια Βιολογίας Τμήμα Οδοντιατρικής ΕΚΠΑ

Εκπαιδευτικοί στόχοι:

ΘΕΜΑ: Ενδοπλασματικό Δίκτυο- Σύστημα Golgi

- Λείο και Αδρό ΕΔ. Λειτουργίες του ΛΕΔ
- Κατηγορίες πρωτεϊνών του ευκαρυωτικού κυττάρου που συντίθενται στα ελεύθερα ριβοσώματα και σε ριβοσώματα προσκολλημένα στο αδρό ΕΔ
- Η σημασία της αλληλουχίας σήματος
- Τι καθορίζει την είσοδο μιας πρωτεΐνης στον πυρήνα
- Διαδικασία για είσοδο μιας πρωτεΐνης α) στον αυλό του ΕΔ και β) ως ενσωματωμένη -απλής διέλευσης-στη μεμβράνη του).
- Κυριότερες μετασυνθετικές (μετα-μεταφραστικές) τροποποιήσεις μιας πρωτεΐνης εντός του ΕΔ & Golgi
- Αναδίπλωση των πρωτεϊνών στο ΕΔ και η σημασία της (στρες του ΕΔ), Πρωτεΐνες ‘μοριακοί συνοδοί’
- Δομή και ρόλοι του συστήματος Golgi

Αδρό και Λείο Ενδοπλασματικό Δίκτυο



Αδρό ER **Λείο ER**

Λειτουργίες Λείου ΕΔ

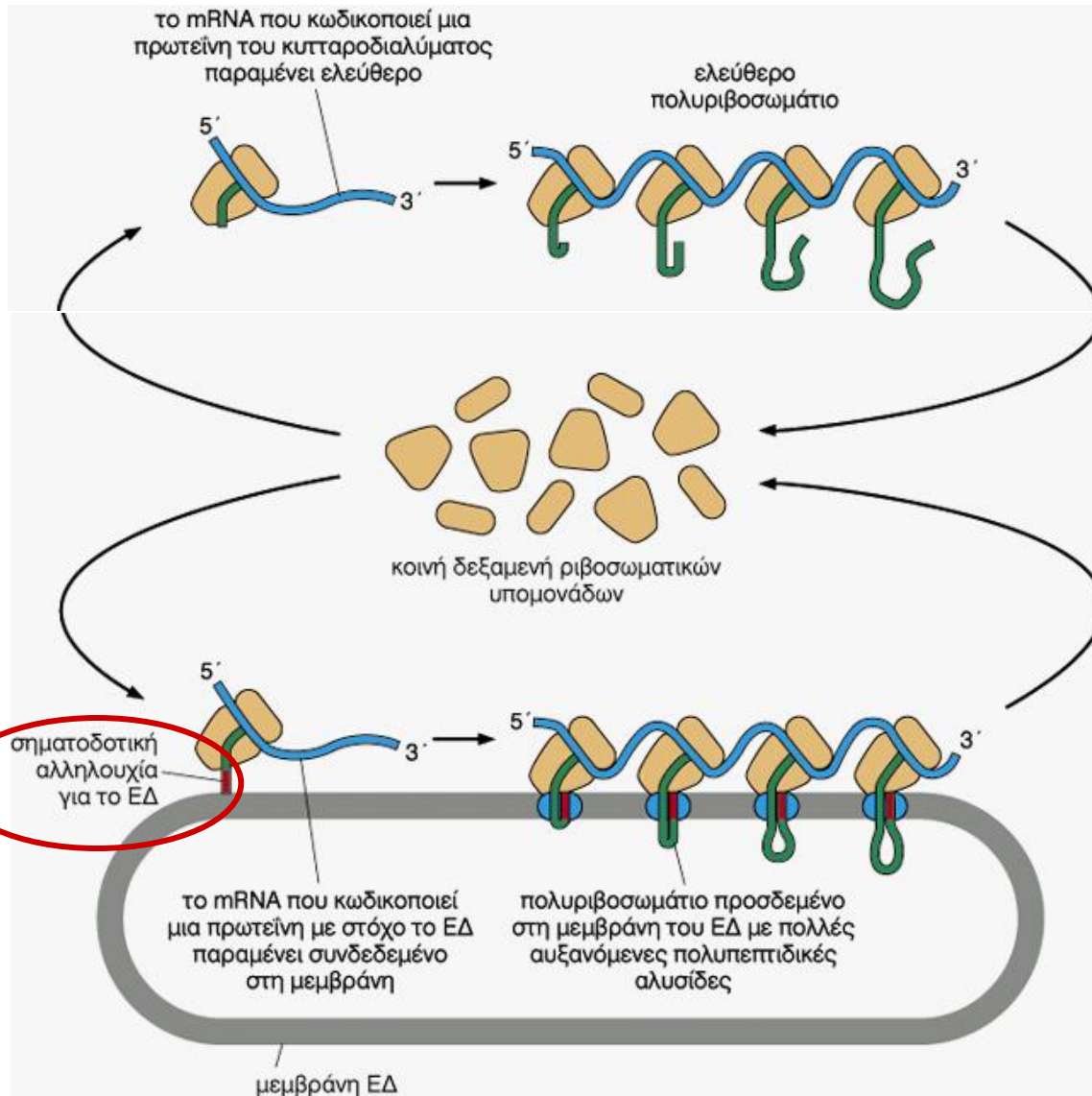
- Βιοσύνθεση λιπιδίων (φωσφολιπιδίων, χοληστερόλης & στεροειδών ορμονών)
- Αποτοξίνωση από τοξικά μόρια (ένζυμα που περιέχει το ΛΕΔ μετατρέπουν τα υδρόφοβα τοξικά μόρια σε υδατοδιαλυτά & έτσι αποβάλλονται)
- Ρύθμιση απελευθέρωσης Ca^{2+} (μέσω των διαύλων που ρυθμίζονται από την τριφωσφορική ινοσιτόλη, IP3)
- Απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ (το γλυκογόνο είναι αποθηκευμένο σε κοκκία στην επιφάνεια του ΛΕΔ των ηπατοκυττάρων και διασπάται (γλυκογονόλυση) σε γλυκόζη, όταν το απαιτούν οι ανάγκες του κυττάρου)

Λειτουργίες **Αδρού ΕΔ**

- **Σύνθεση πρωτεϊνών με προορισμούς:**
ΑΕΔ, Golgi, Μεμβράνες, Λυσοσώματα, Έκκριση
- **Μετασυνθετικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών**
- **Αναδίπλωση πρωτεϊνών**

Η σύνθεση όλων των πρωτεϊνών ξεκινάει στα ελεύθερα ριβοσώματα

• Ανάλογα με τον τελικό προορισμό των πρωτεϊνών:



τα ριβοσώματα:
είτε παραμένουν
στο κυτταροδιάλυμα
(ελεύθερα ριβοσώματα/
πολυριβωσώματα)

ή
προσκολλώνται
στο αδρό ΕΔ
(ριβωσώματα /
πολυριβωσώματα
στο αδρό ΕΔ)

Η σύνθεση ολοκληρώνεται στα
ελεύθερα ριβοσώματα
για πρωτεΐνες με προορισμό:



➤ κυτταροδιάλυμα

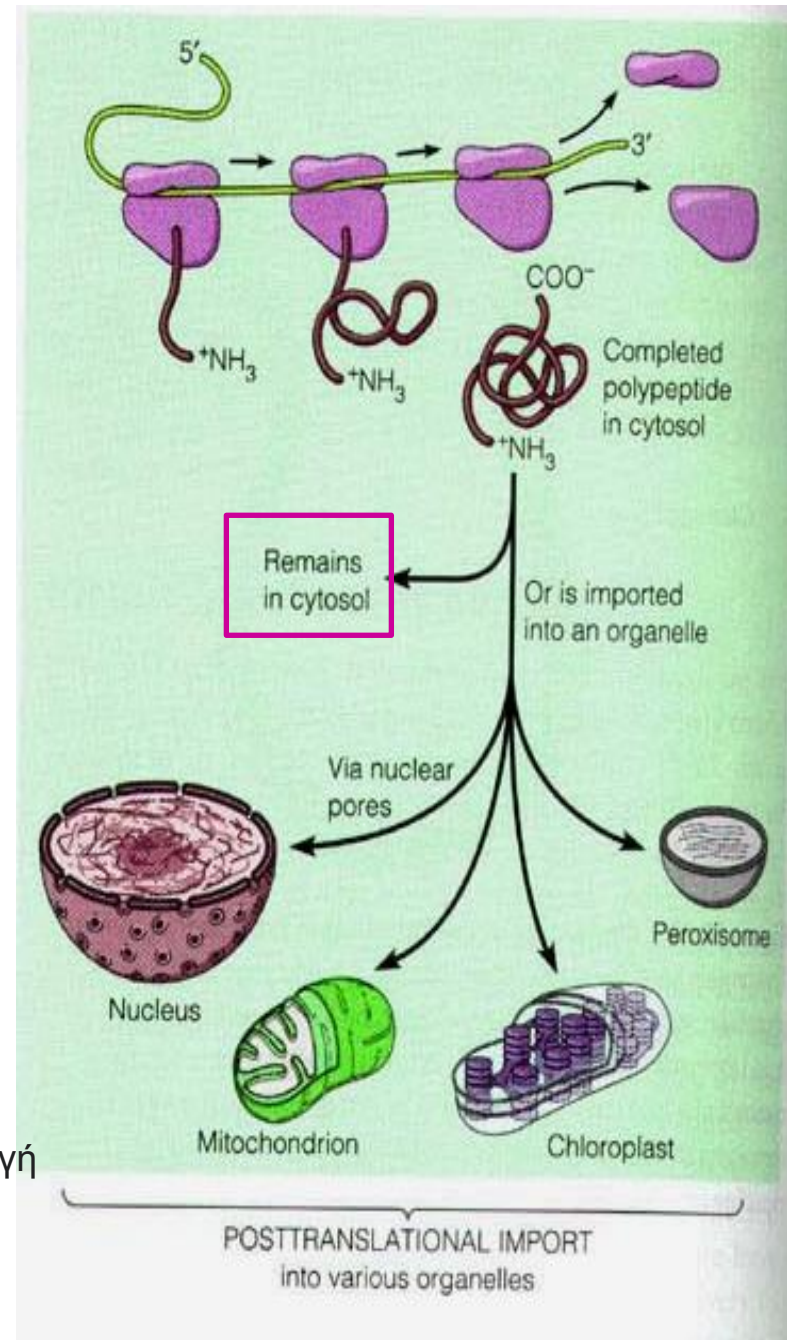
➤ εσωτερικό του πυρήνα

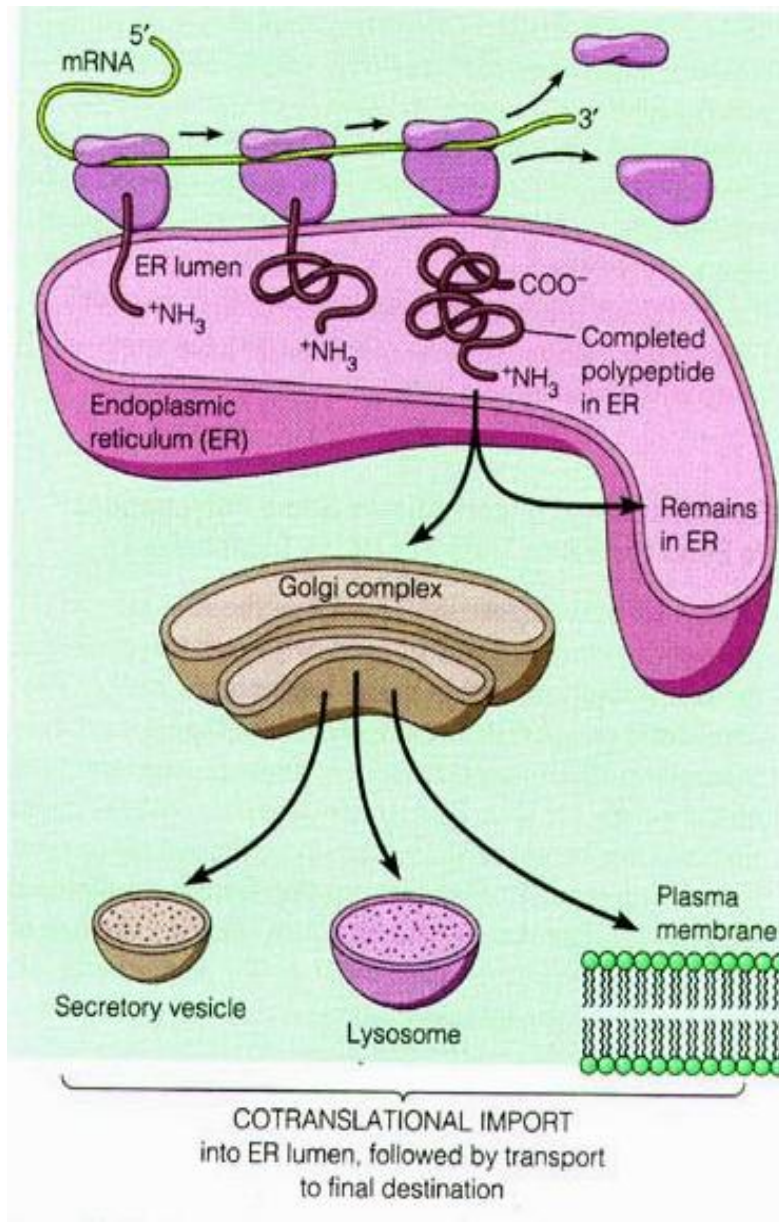
➤ μιτοχόνδρια

➤ χλωροπλάστες

➤ Υπεροξεισωμάτια*

*περιέχουν οξειδάσες, και καταλάσες για την παραγωγή και διάσπαση του H_2O_2 . Καταλύουν τη διάσπαση (β-οξείδωση) των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου





Η σύνθεση συνεχίζεται στο αδρό ΕΔ

για πρωτεΐνες με προορισμό:



➤ Το αδρό ΕΔ & το Golgi

➤ μεμβράνες * *όλες

➤ λυσοσώματα

➤ έκκριση

Ειδικές σηματοδοτικές αλληλουχίες

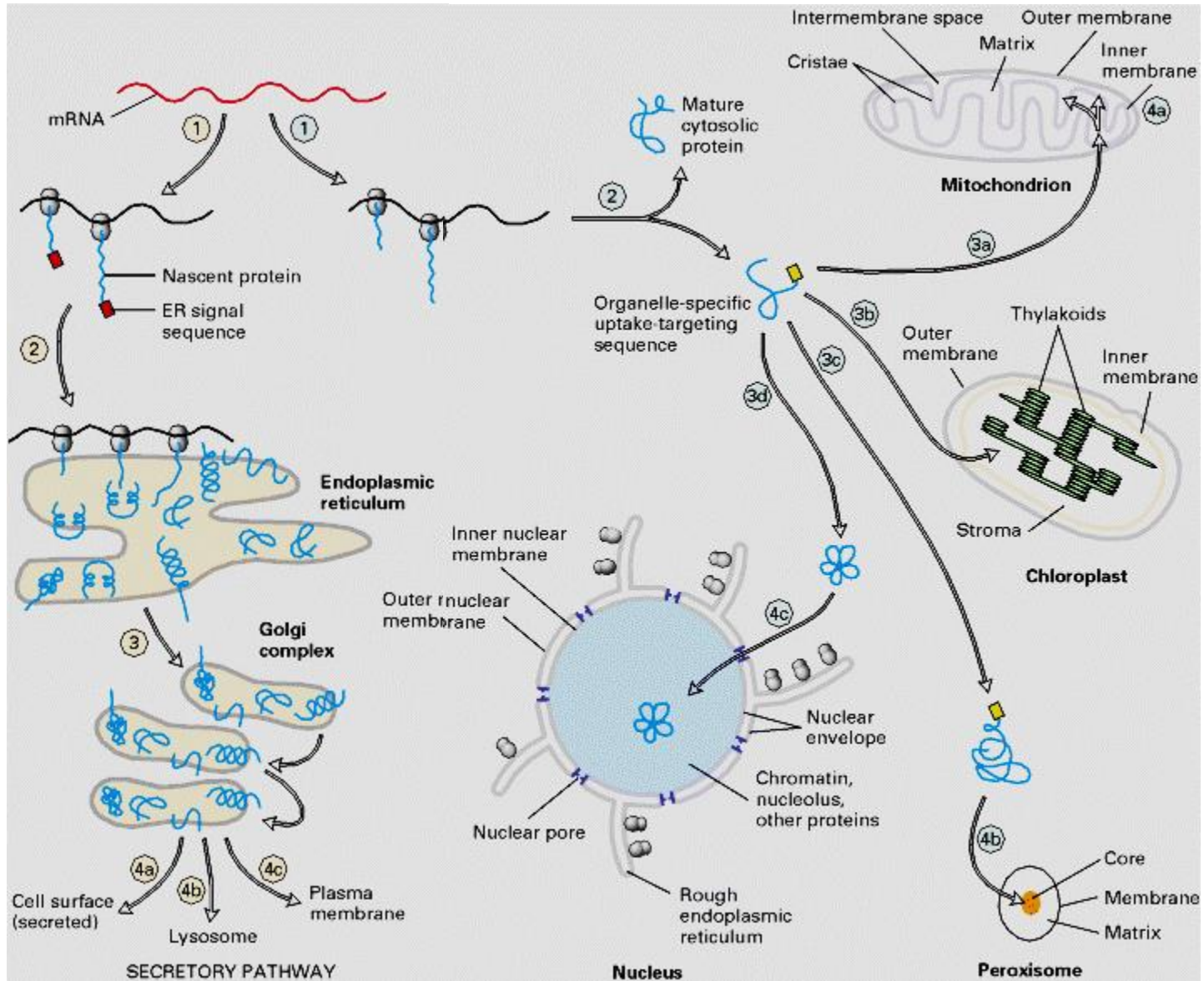
κατευθύνουν τις πρωτεΐνες στο σωστό προορισμό τους

Χαρακτηριστικές αλληλουχίες σήματος για είσοδο των πρωτεϊνών:

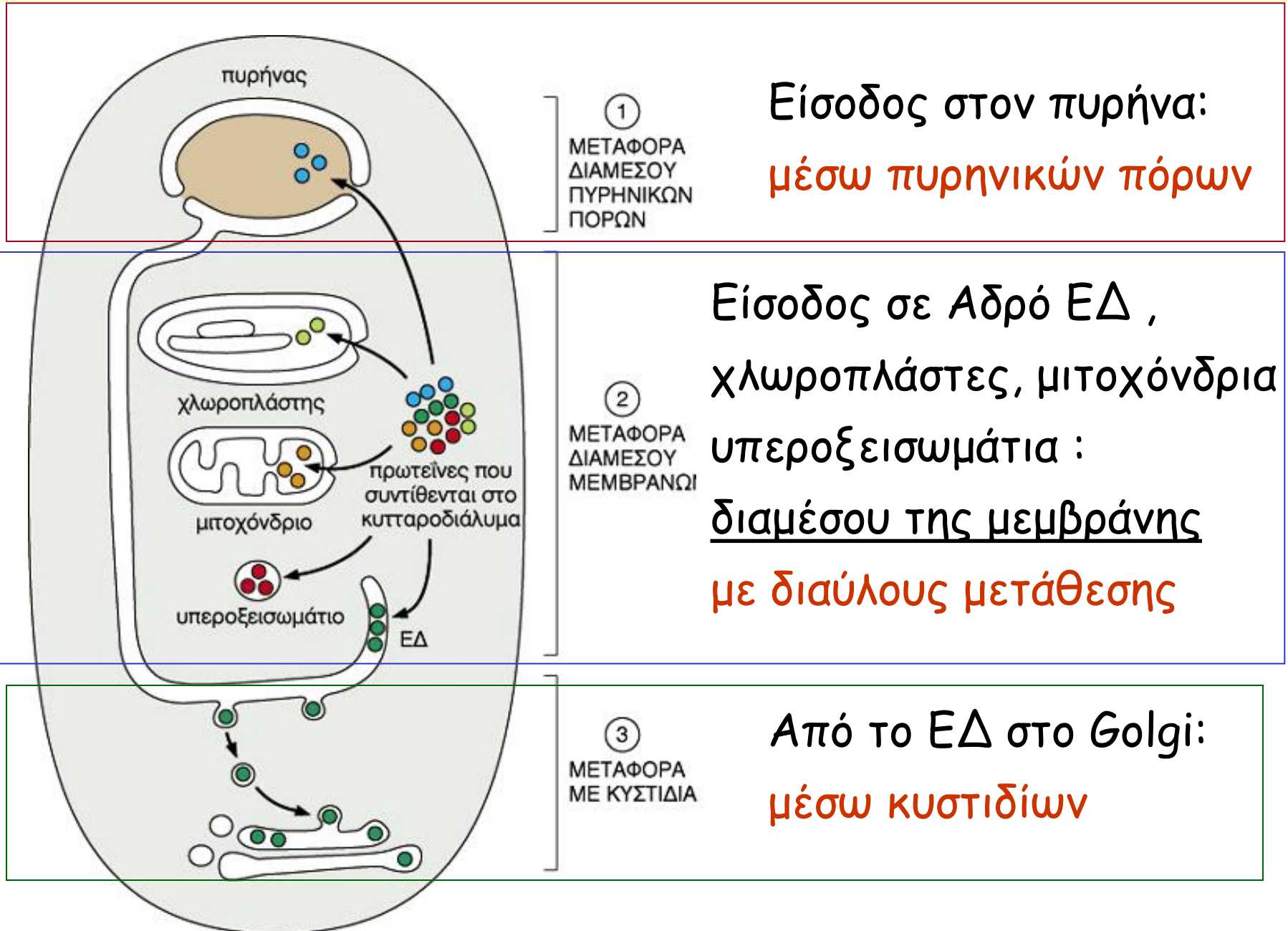
- Στον πυρήνα **-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-**
- Στα μιτοχόνδρια **+H3N-Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-**
- Στα υπεροξεισωμάτια **-Ser-Lys-Leu-**
- Στο αδρό ΕΔ (για είσοδο) **+H3N-Met -Met-Ser-Phe-Val-Ser-Leu-Leu-Leu-Val-Gly-Ile-Leu-Phe-Try-Ala-Thr-Glu-Ala-Glu-Gln-Leu-Thr-Lys-Cys-Glu-Val-Phe-Gln-**
- Στο αδρό ΕΔ (για παραμονή στον αυλό) **Lys-Asp- Glu-Leu-COO-**

Οι πρωτεΐνες που παραμένουν στο κυτταροδιάλυμα ΔΕΝ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ
σηματοδοτικές αλληλουχίες

συνολική εικόνα



Με ποιο **τρόπο** εισέρχονται στους προορισμούς τους οι πρωτεΐνες ?



①
ΜΕΤΑΦΟΡΑ
ΔΙΑΜΕΣΟΥ
ΠΥΡΗΝΙΚΩΝ
ΠΟΡΩΝ

Είσοδος στον πυρήνα:
μέσω πυρηνικών πόρων

②
ΜΕΤΑΦΟΡΑ
ΔΙΑΜΕΣΟΥ
ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Είσοδος σε Αδρό ΕΔ ,
χλωροπλάστες, μιτοχόνδρια
υπεροξεισωμάτια :
διαμέσου της μεμβράνης
με διαύλους μετάθεσης

③
ΜΕΤΑΦΟΡΑ
ΜΕ ΚΥΣΤΙΔΙΑ

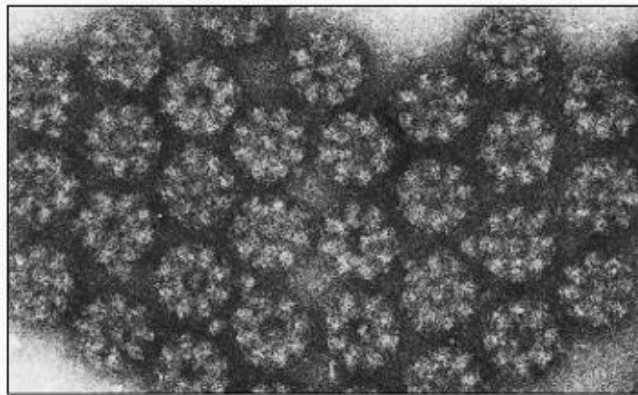
Από το ΕΔ στο Golgi:
μέσω κυστιδίων

Είσοδος πρωτεϊνών στον πυρήνα:

διαμέσου των **πυρηνικών πόρων**



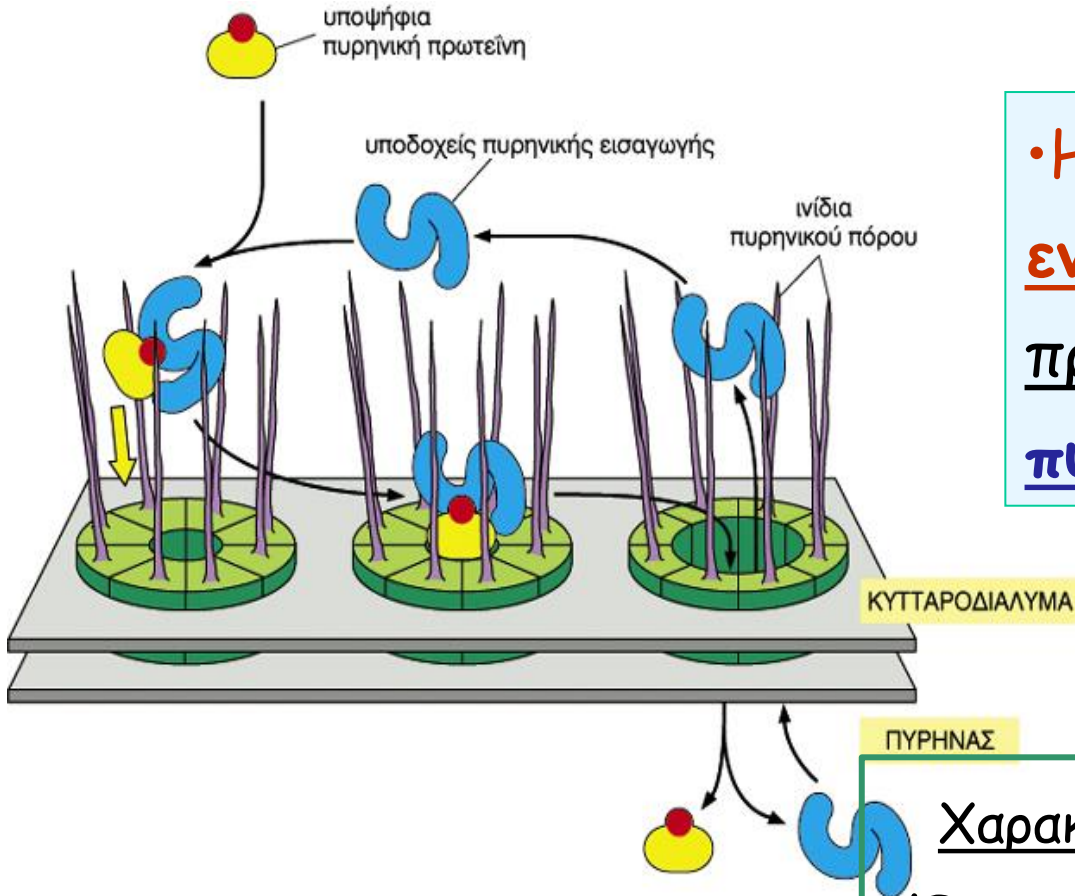
(B)



(Γ)

Ηλεκτρονιο-φωτογραφία
πυρηνικών πόρων σε διατομή

Είσοδος πρωτεϊνών στον πυρήνα

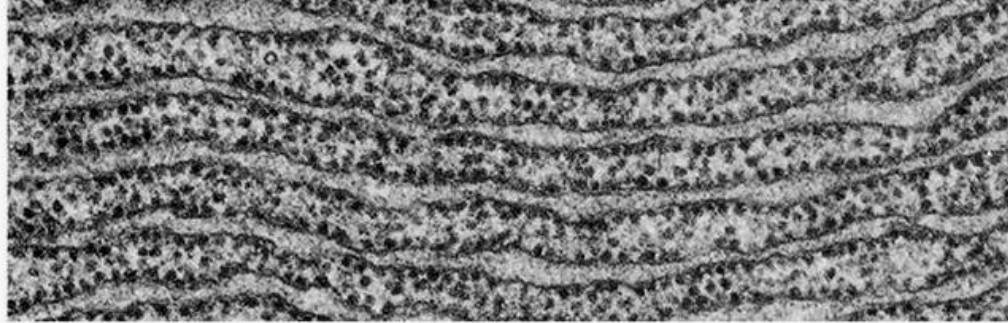


• Η αλληλουχία πυρηνικού εντοπισμού της πρωτεΐνης προσδένεται στον υποδοχέα πυρηνικής εισαγωγής

Χαρακτηριστικά της διαδικασίας:

- Όχι εκπτώχωση της πρωτεΐνης
- Αλληλεπίδραση με πυρηνικά ινίδια
- Ανακύκλωση του υποδοχέα
- Είσοδος με δαπάνη ενέργειας

Είσοδος πρωτεϊνών στο αδρό ΕΔ (ΑΕΔ)

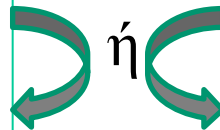


➤ Εισέρχονται οι πρωτεΐνες με σηματοδοτική αλληλουχία ΑΕΔ

➤ Η είσοδος των πρωτεϊνών στο αδρό ΕΔ γίνεται μέσω:
σωματιδίων αναγνώρισης σήματος, υποδοχέων & διαύλων μετάθεσης

A) Μετά τη σύνθεσή τους
απελευθερώνονται στον αυλό
του αδρού ΕΔ

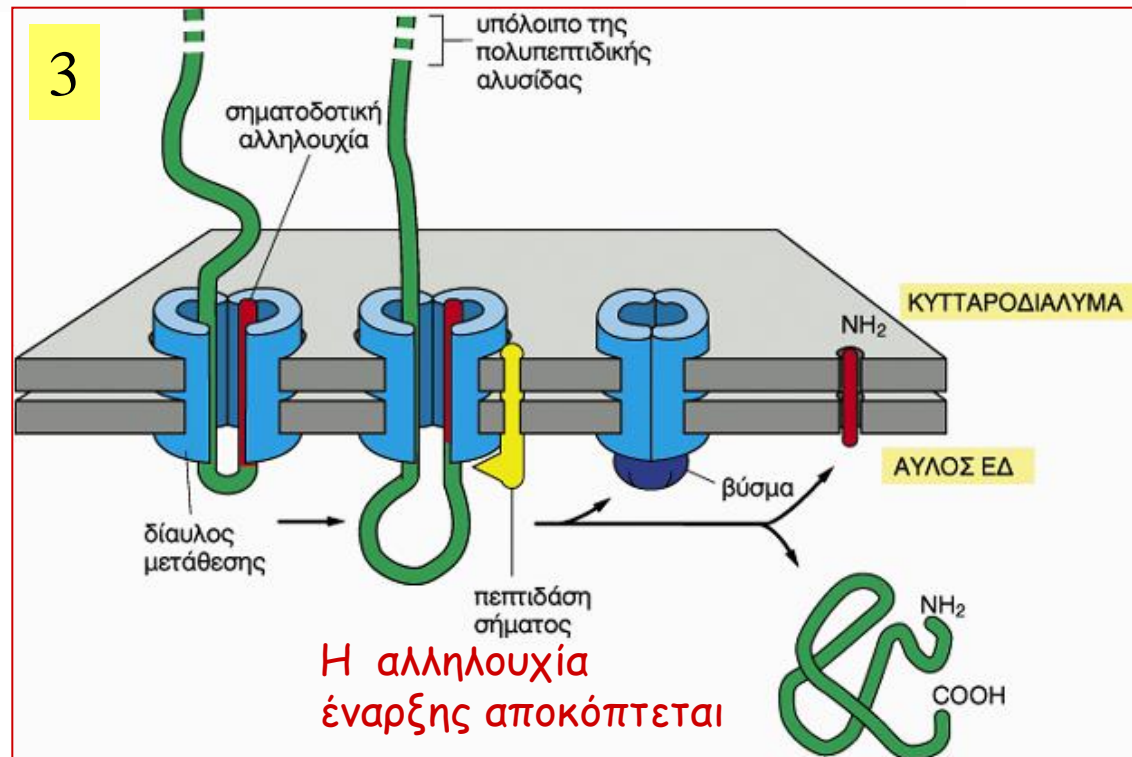
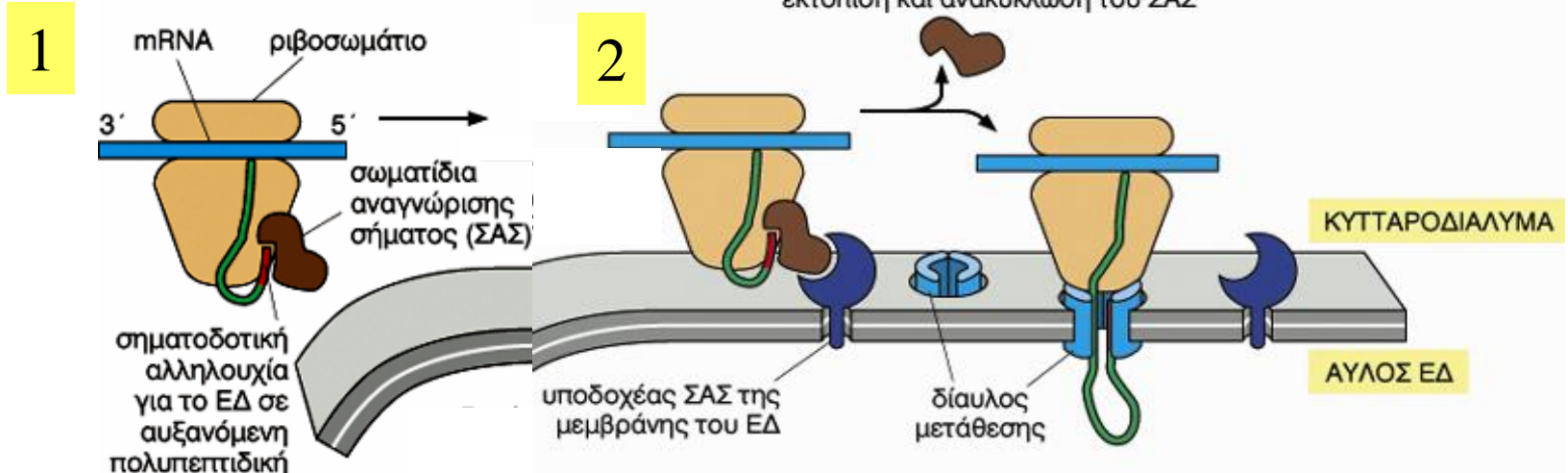
Τελικός προορισμός:
αυλός ΕΔ, λυσοσώματα
ή έκκριση



B) Κατά τη σύνθεσή τους
παραμένουν στη μεμβράνη
του αδρού ΕΔ

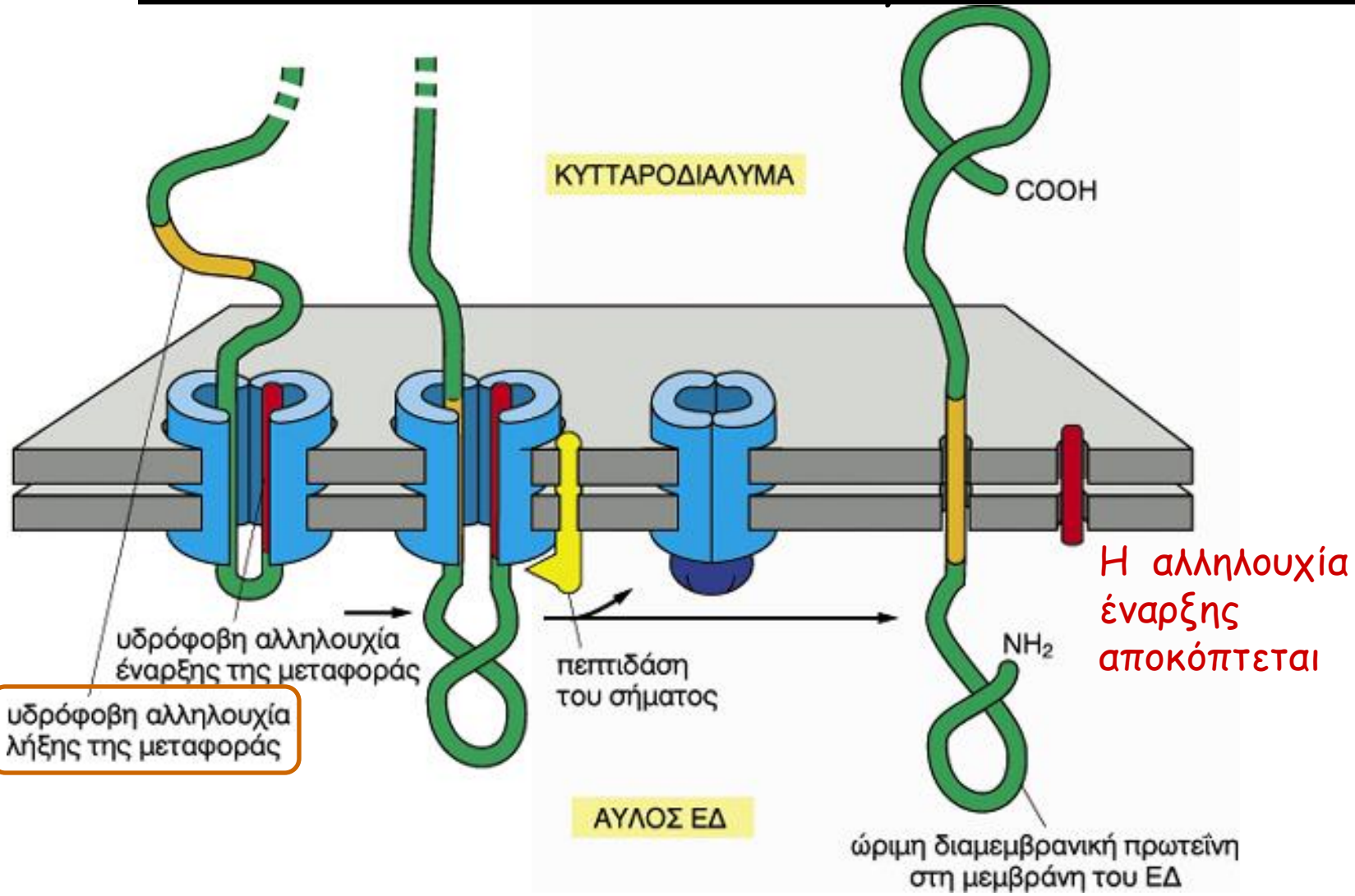
Τελικός προορισμός:
μεμβράνες

Πρωτεΐνες που Απελευθερώνονται στον αυλό του αδρού ΕΔ



Πρωτεΐνες που ενσωματώνονται στη μεμβράνη του αδρού ΕΔ

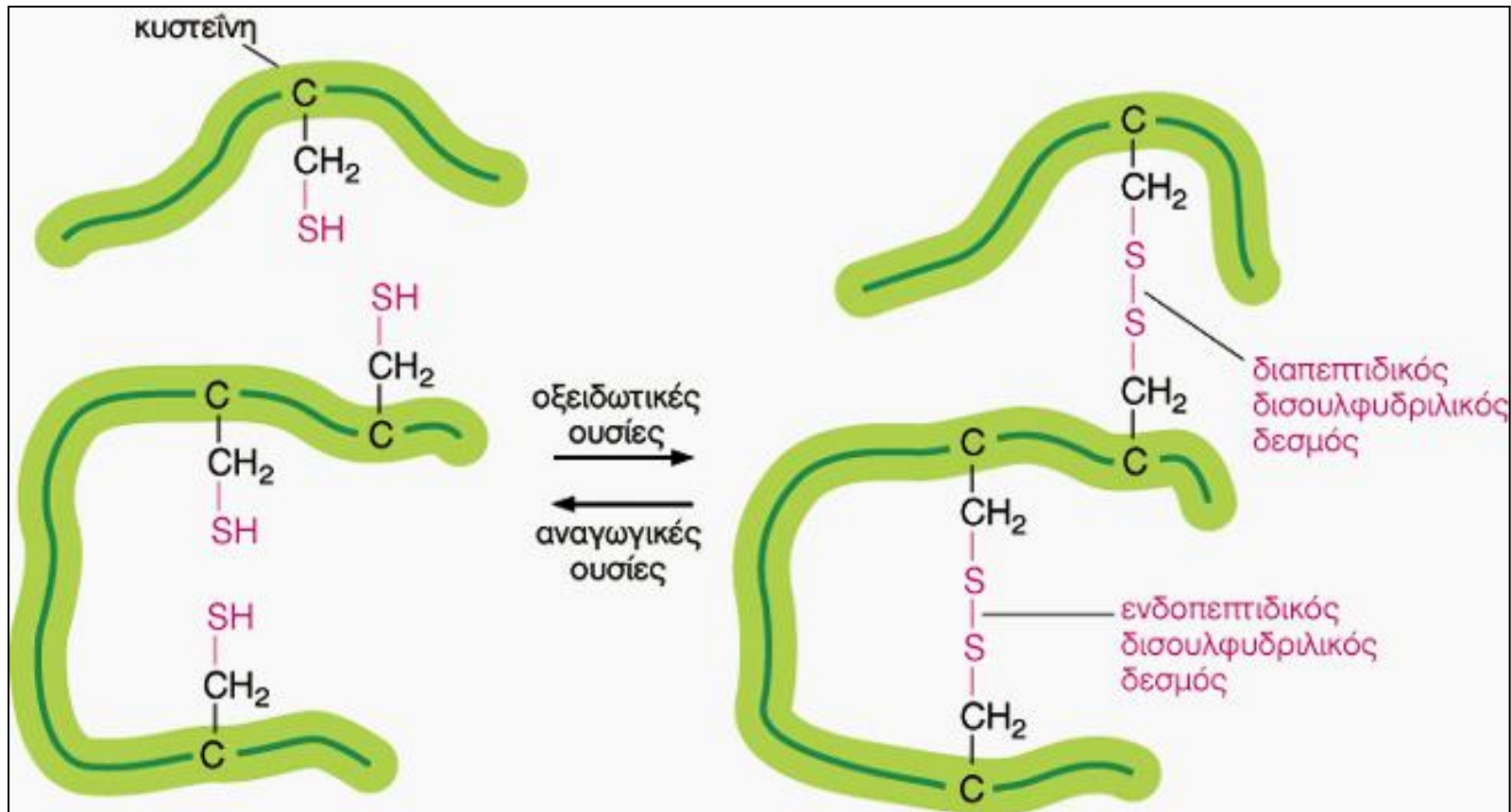
Η περίπτωση μιας απλής διαμεμβρανικής πρωτεΐνης



Μετα-συνθετικές (μετα-μεταφραστικές) ομοιοπολικές τροποποιήσεις πρωτεϊνών στο ΑΕΔ

• Δημιουργία δεσμών S-S με οξείδωση SH ομάδων των κυστεϊνών

↪ σταθεροποίηση δομής



Γλυκοσυλιώσεις:

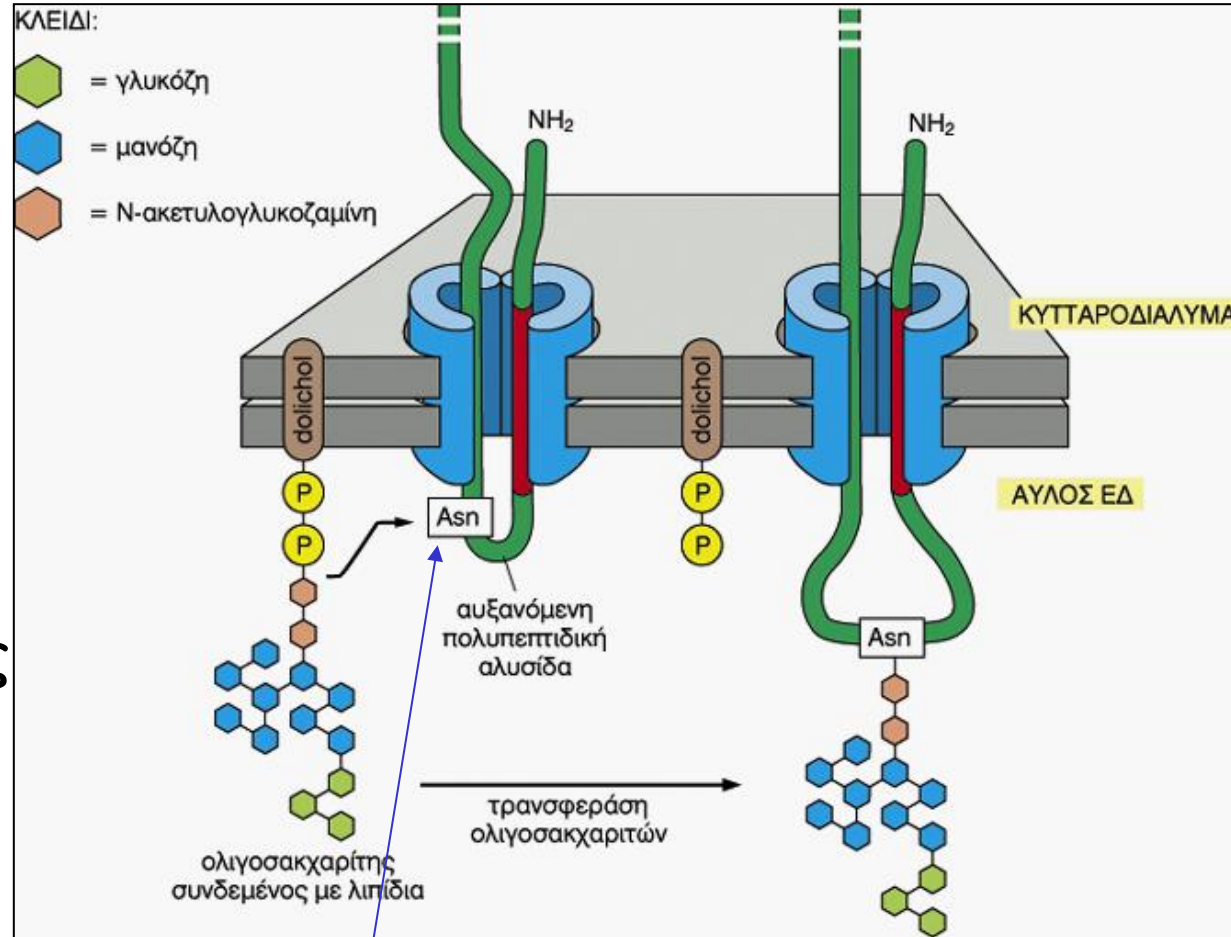
Το 14-μερές προστίθεται σε συγκεκριμένες αλληλουχίες αμινοξέων:

Ασπαραγίνη-Χ- Σερίνη ή Θρεονίνη

Οι γλυκοσυλιώσεις προσφέρουν:

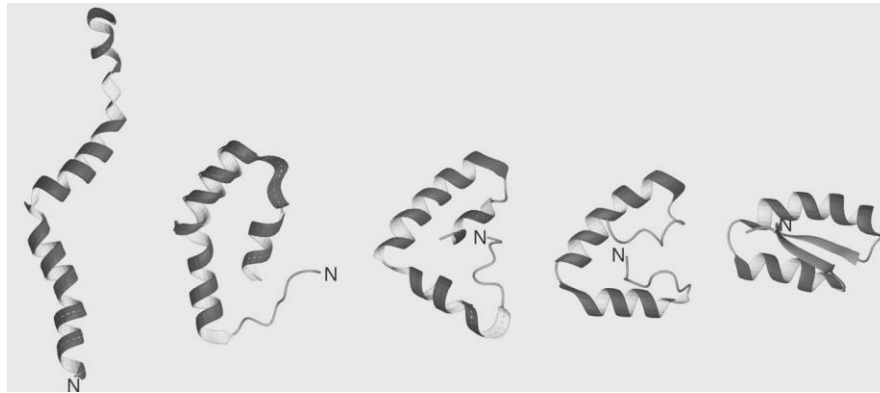


- προστασία από αποδόμηση
- καθοδήγηση μεταφοράς
- κεραίες αναγνώρισης

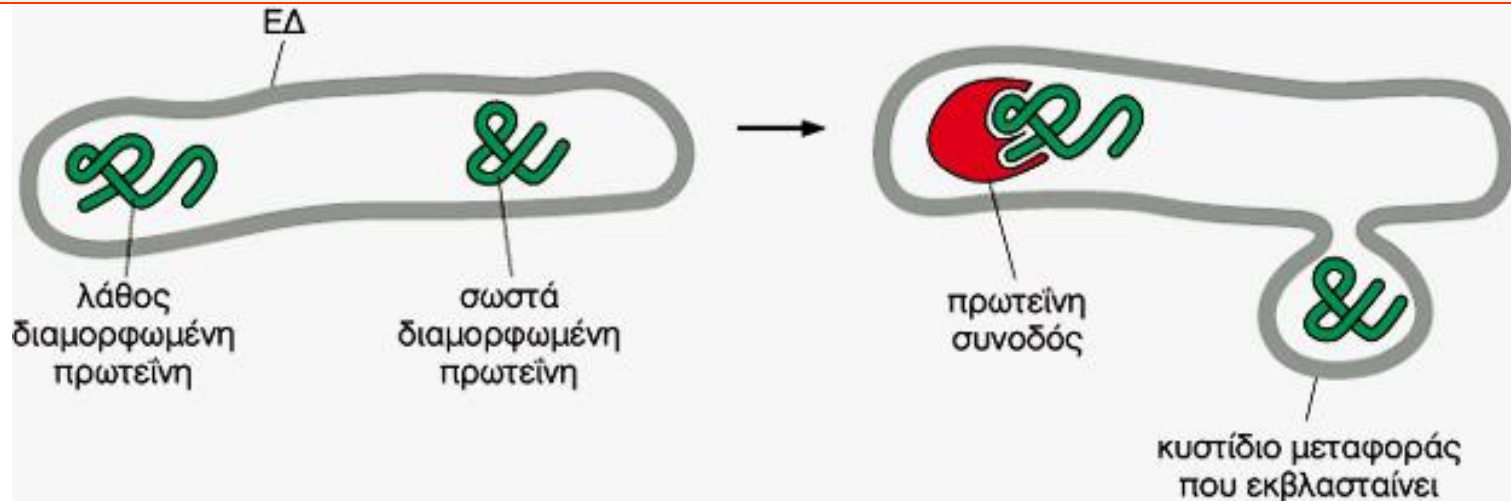


Ασπαραγίνη-Χ- Σερίνη ή Θρεονίνη

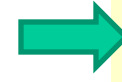
Αναδίπλωση των πρωτεϊνών στο ΑΕΔ & ποιοτικός έλεγχος της αναδίπλωσής τους πριν το Golgi



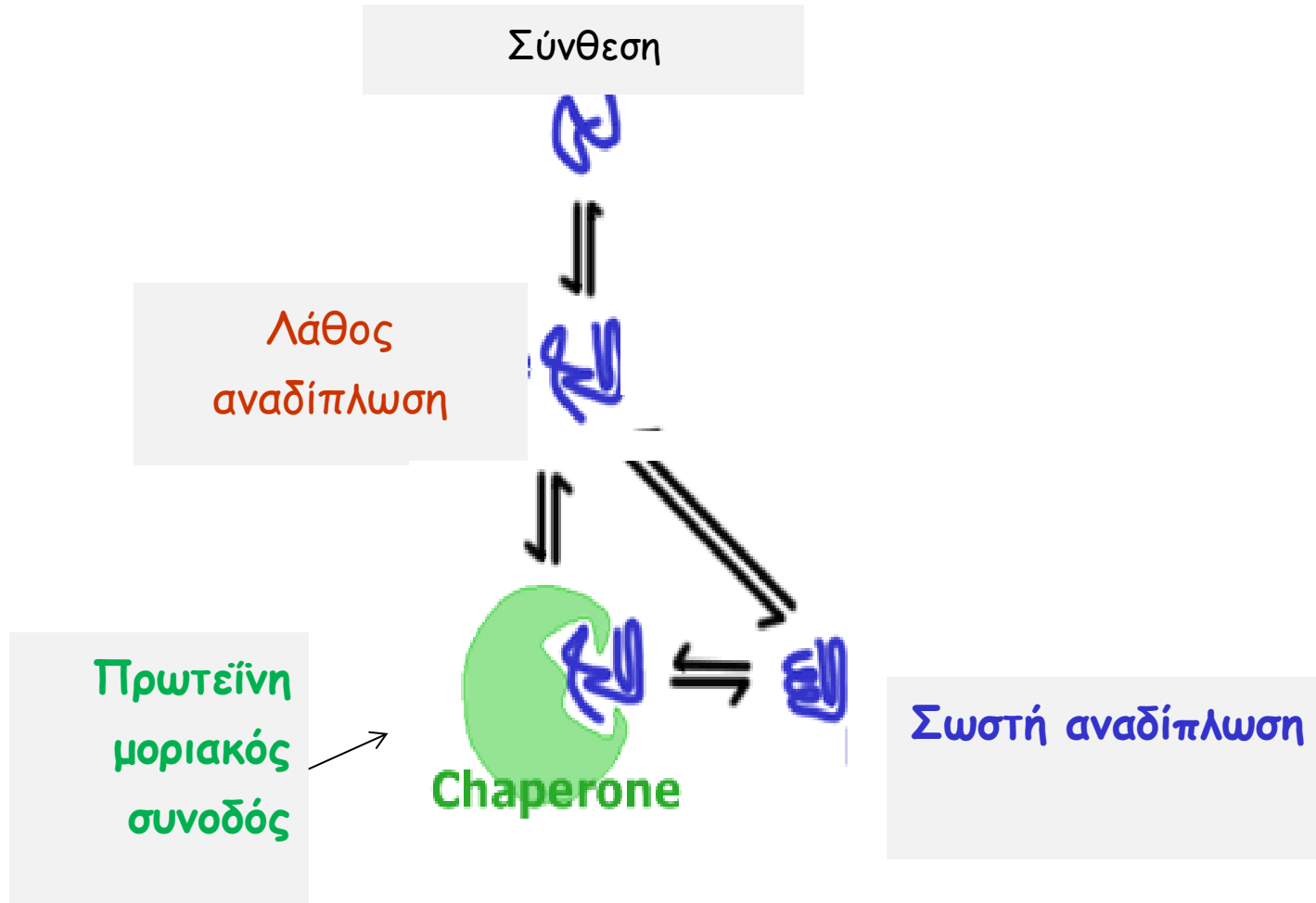
**Chaperones: πρωτεΐνες «μοριακοί συνοδοί»:
Βοηθούν στη σωστή αναδίπλωση μιας πρωτεΐνης**



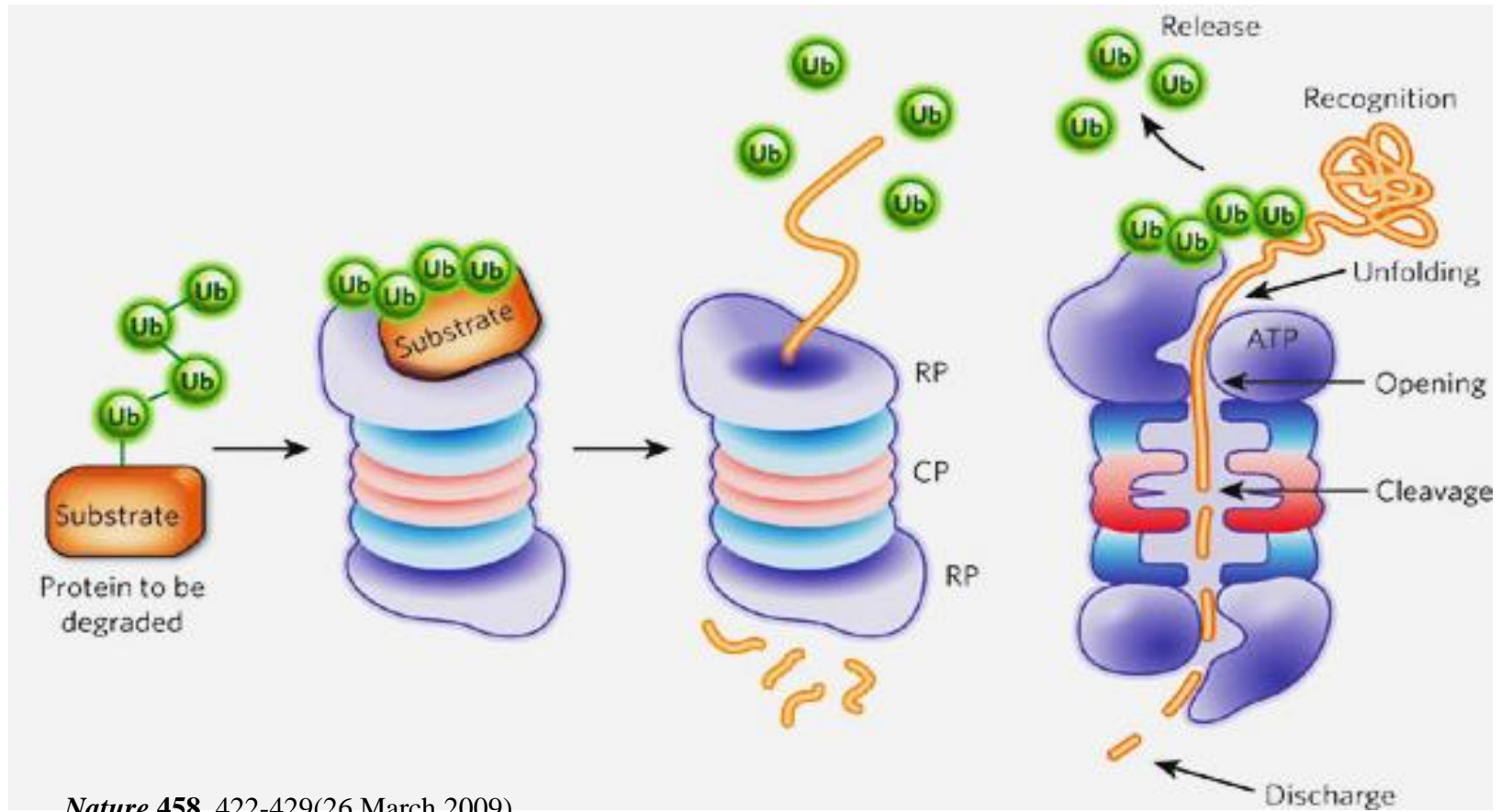
Όταν η αναδίπλωση των πρωτεϊνών δεν γίνεται σωστά



Οι πρωτεΐνες 'μοριακοί συνοδοί' την διορθώνουν

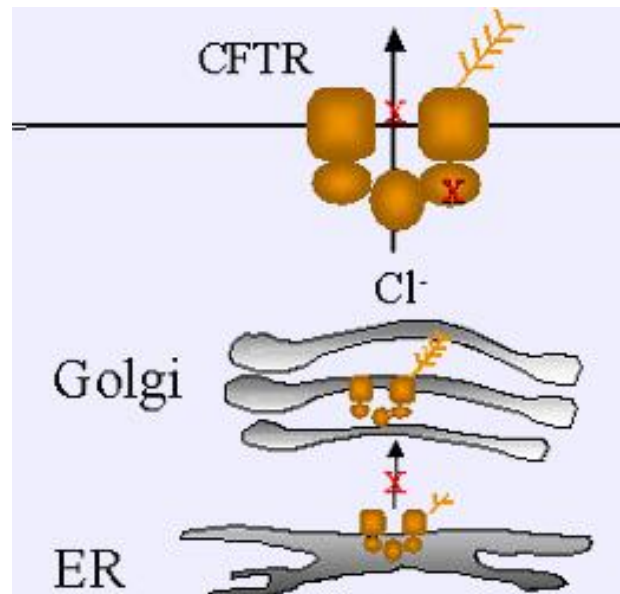
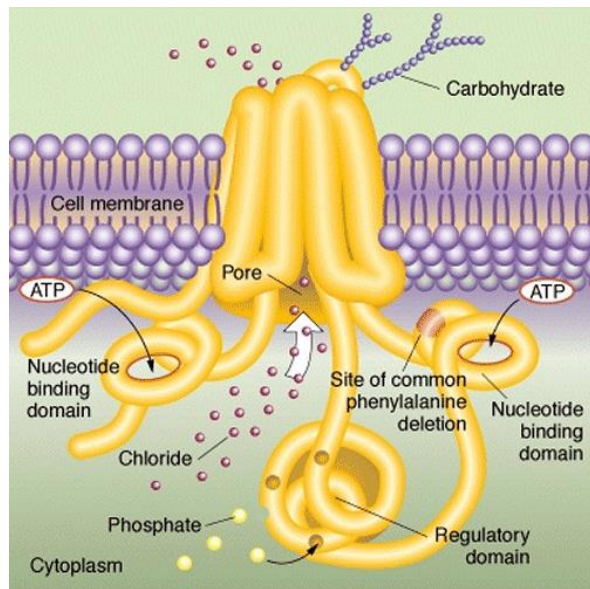


Οι κακοδιπλωμένες πρωτεΐνες του ΑΕΔ επισημαίνονται
και οδηγούνται για αποικοδόμηση στα πρωτεοσώματα
του κυτταροπλάσματος



Nature 458, 422-429(26 March 2009)

Όταν ο ποιοτικός έλεγχος της αναδίπλωσης των πρωτεϊνών στο ΑΕΔ μπορεί να έχει ...βλαπτικό αποτέλεσμα



Η CFTR πρωτεΐνη (ανεπαρκής στην **κυστική ίνωση**) είναι ένας διάυλος χλωρίου στην κυτταρική μεμβράνη.

Αν και οι συνηθέστερες μεταλλάξεις της δεν θα την καθιστούσαν μη-λειτουργικό διάυλο, δεν φτάνει στην μεμβράνη γιατί η –ελαφρά- κακοδιπλωμένη διαμόρφωσή της την συγκρατεί στο ΑΕΔ.

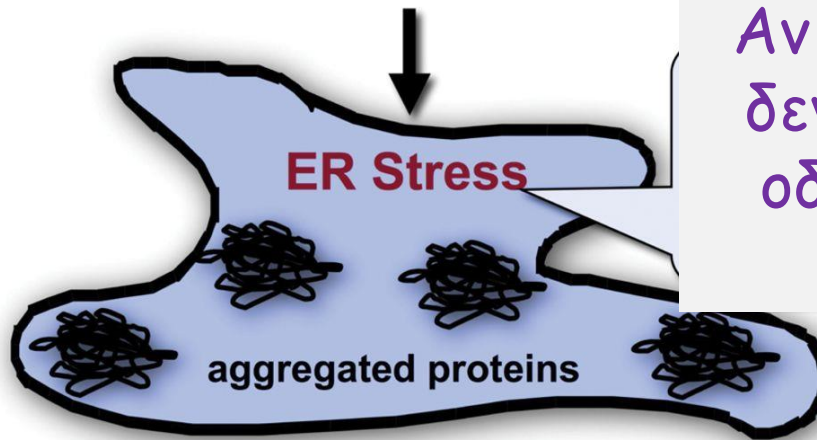
Stress του αδρού Ενδοπλασματικού δικτύου

Όταν το ΑΕΔ δεν προλαβαίνει την αναδίπλωση & έλεγχο όλων των πρωτεϊνών, παρατηρείται στρες του ΕΔ



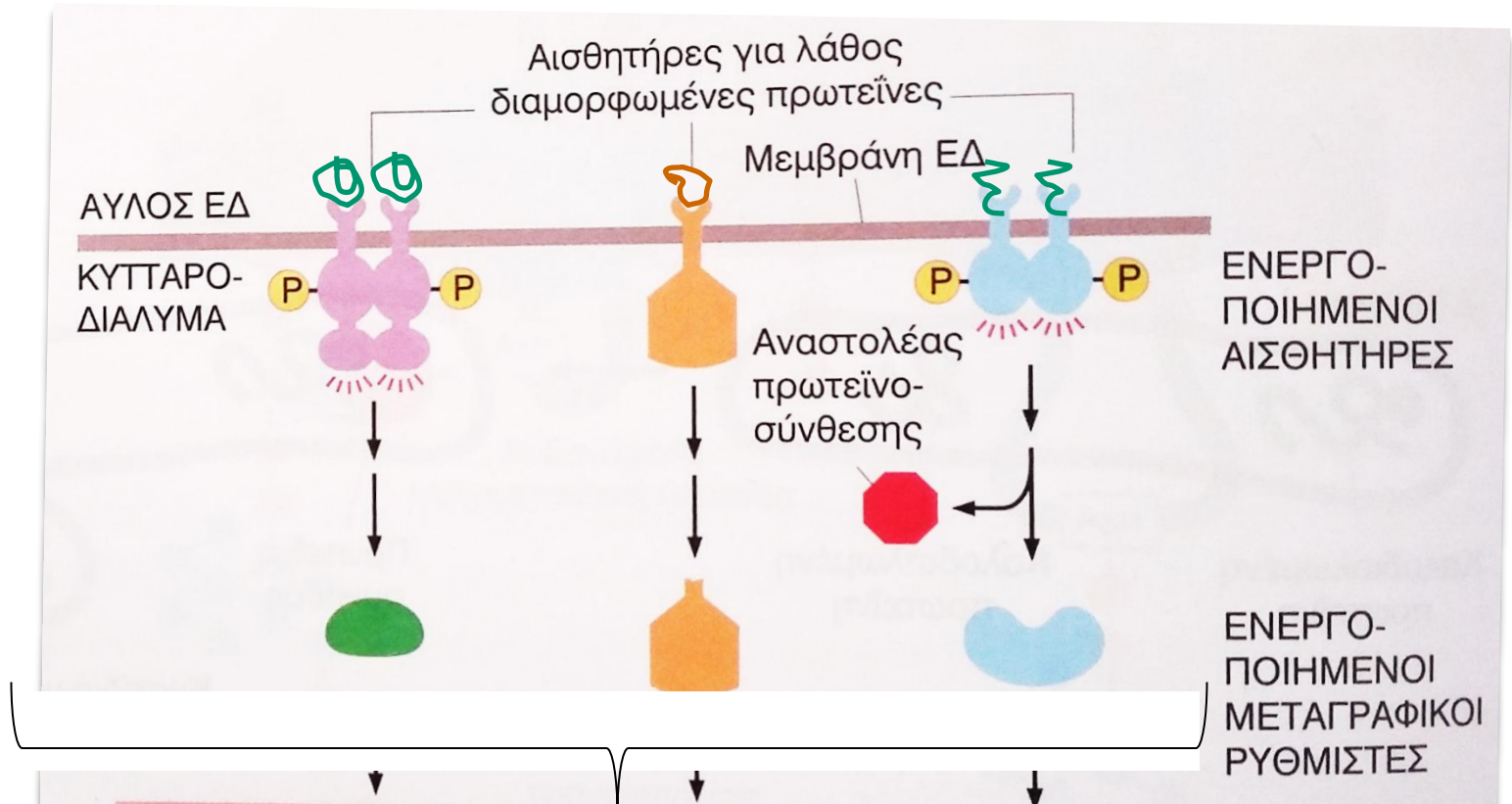
Συσσώρευση αδίπλωτων/κακοδιπλωμένων πρωτεϊνών στο ΑΕΔ, δημιουργεί συσσωματώματα, δυσχεραίνοντας τη λειτουργία του

Environmental or genetic factors



Αν το στρες του ΕΔ δεν αντιμετωπιστεί οδηγεί το κύτταρο σε **απόπτωση**

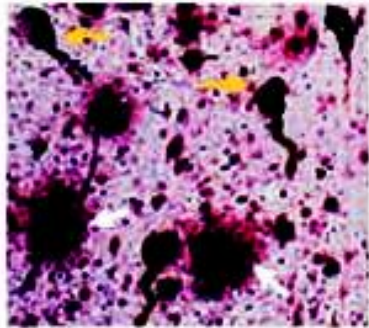
Κυτταρική απάντηση στη συσσώρευση αδίπλων πρωτεϊνών



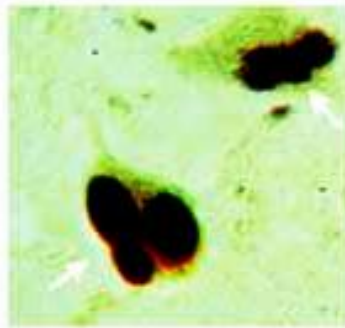
Ενεργοποίηση γονιδίων για:

- Αύξηση της αναδίπλωσης (πχ με αύξηση μοριακών συνοδών)
- Μείωση της πρωτεϊνοσύνθεσης
- Επέκταση του αδρού ΕΔ

Σημαντική παθολογία συνδέεται με την ανεπαρκή διαχείριση του στρες του ΕΔ

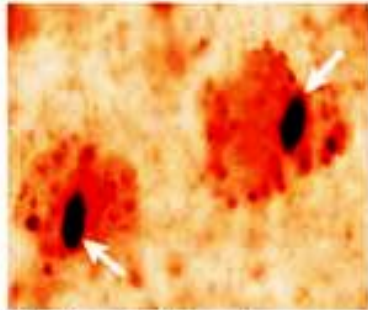


Alzheimer's plaques and tangles

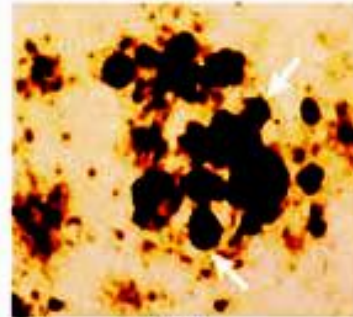
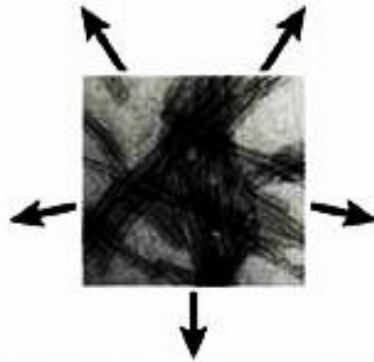


Parkinson's Lewy bodies

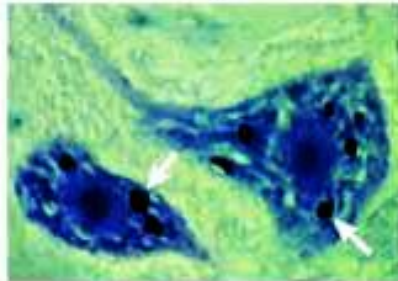
Συσσώρευση
κακοδιπλωμένων
πρωτεϊνών σε αρκετές
νευροεκφυλιστικές
νόσους



Huntington's intranuclear inclusions



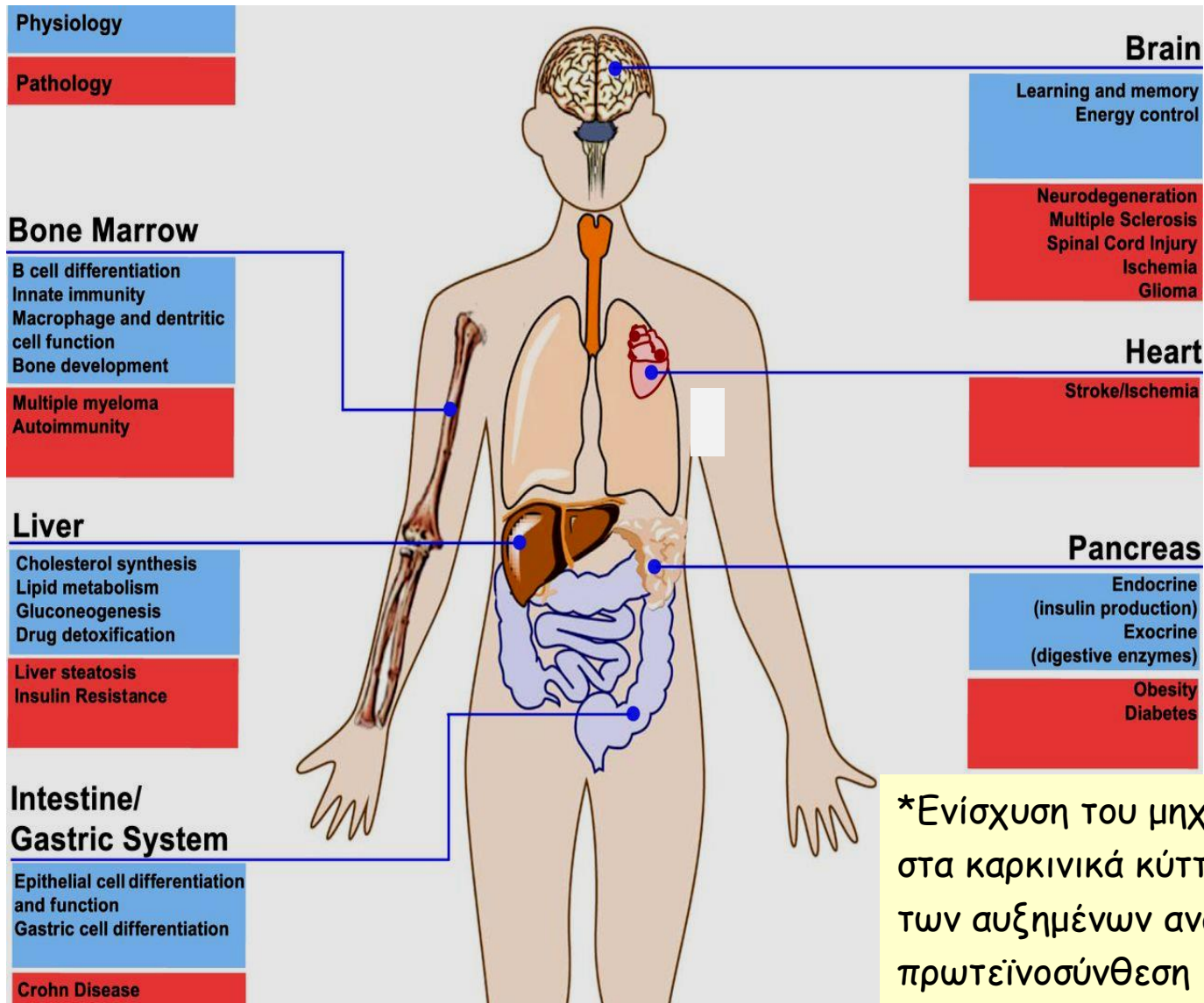
Prion amyloid plaques



Amyotrophic lateral sclerosis aggregates

Σημαντική παθολογία συνδέεται με τη διαχείριση του στρες του ΕΔ

και σε άλλα νοσήματα (πχ Καρκίνος*, Ηπατοπάθειες, Ισχαιμία, Διαβήτης, Αυτοάνοσα)

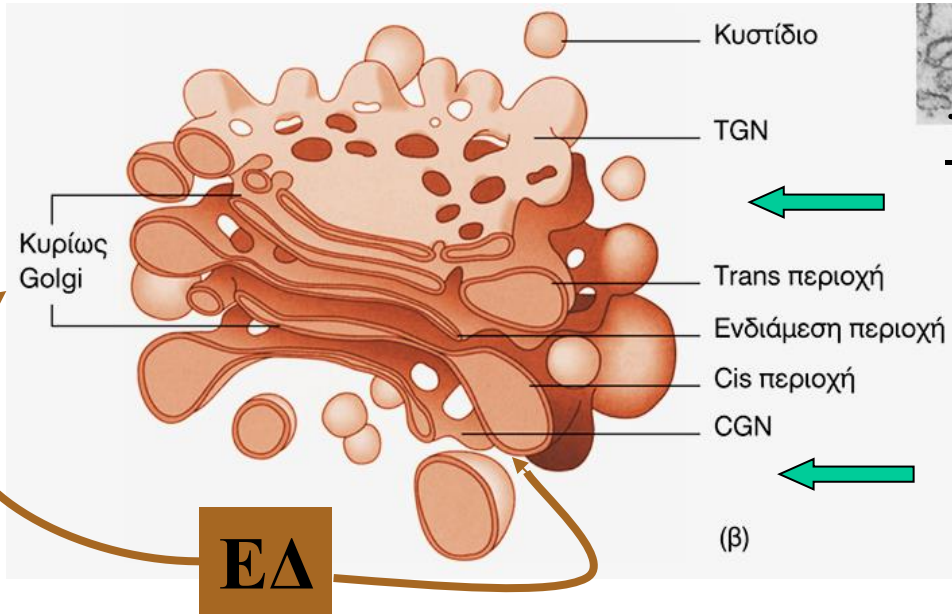
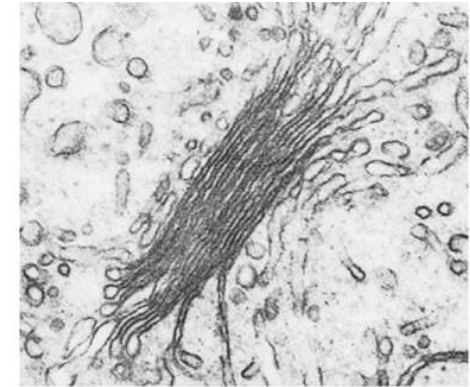


*Ενίσχυση του μηχανισμού αναδίπλωσης στα καρκινικά κύτταρα για εξυπηρέτηση των αυξημένων αναγκών τους για πρωτεϊνοσύνθεση



Camillo Golgi, 1843-1926
(Nobel for Physiology & Medicine 1906)

Από το ΑΕΔ στο Golgi



Trans: περιοχή εξόδου των κυστιδίων (προς την κυτταρική μεμβράνη)

Cis: περιοχή εισόδου των κυστιδίων (από το ΑΕΔ)

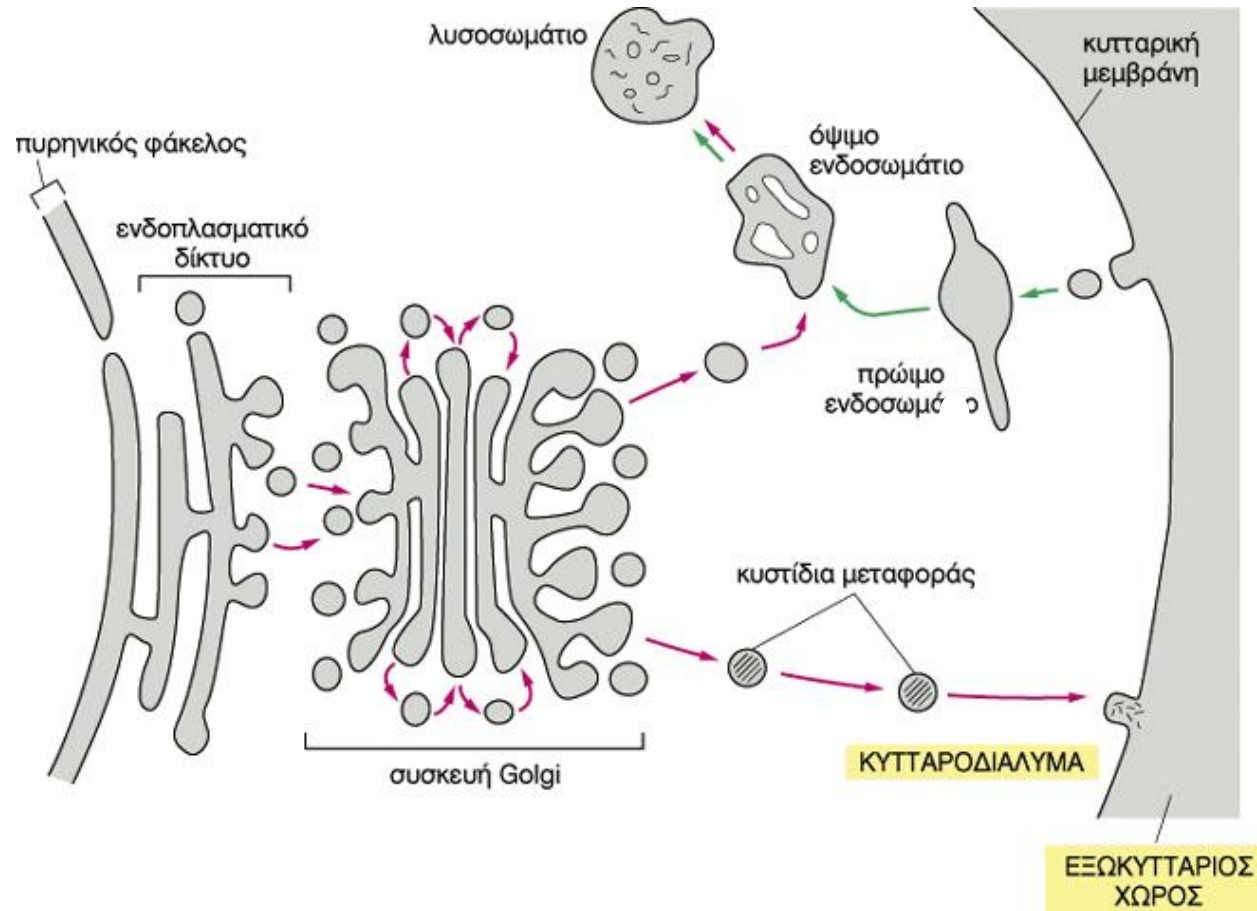


Σημασία της Γλυκοζυλίωσης των Πρωτεϊνών

- Στερεοδιαμόρφωση πρωτεϊνών
- Προστασία από πρωτεόλυση
- Κυτταρική αναγνώριση
- Δέσμευση τοξινών, ιών κλπ
- Επιλογή ενδοκυττάριου προορισμού πρωτεϊνών

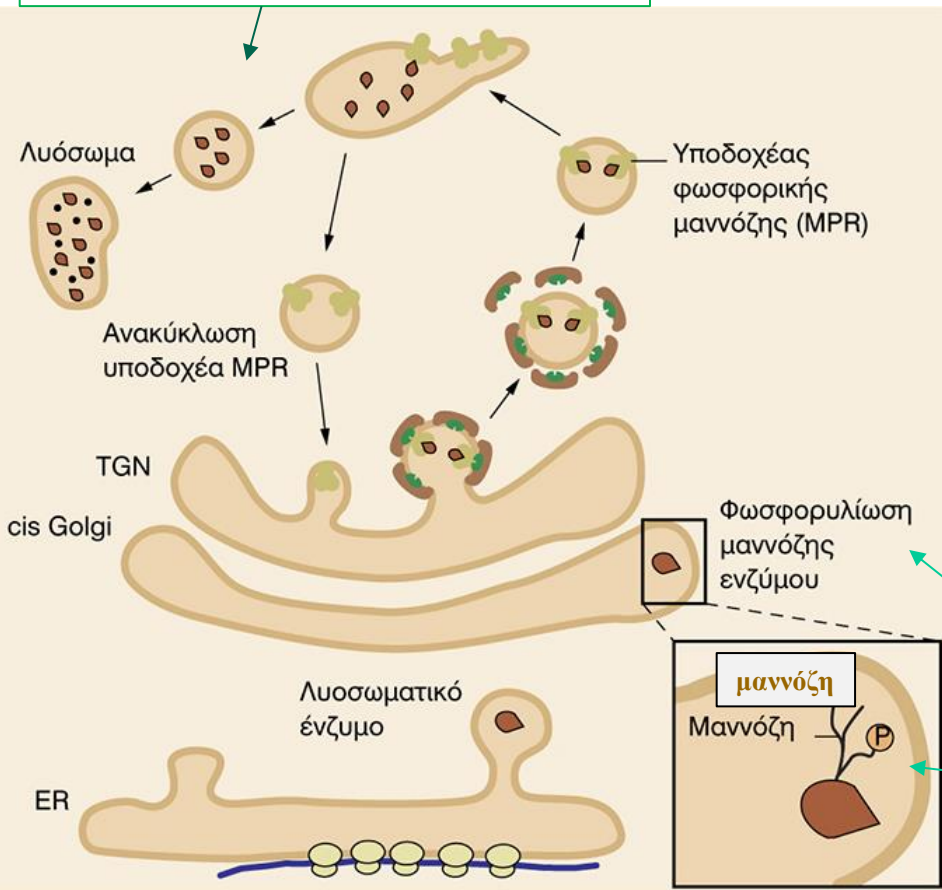
Ρόλοι του Golgi:

2. Διαλογή και διαμετακόμιση των πρωτεϊνών στους προορισμούς τους: Μεμβράνη, Έκκριση, Λυσοσώματα



Στο cis-Golgi γίνεται η Διαλογή πρωτεϊνών με προορισμό τα Λυσοσώματα, με ταυτόχρονη παρεμπόδιση της διακίνησής τους προς την εκκριτική οδό

3. Τα κυστίδια μεταφοράς καταλήγουν στα λυσοσώματα



2. Στο trans Golgi , η M6P προσδένεται στους υποδοχείς της (MPR).
• Σχηματίζονται **κυστίδια μεταφοράς καλυμμένα με κλαθρίνη**

1. Στο cis Golgi οι υδρολάσες, ενζυμα που προορίζονται για τα λυσοσώματα επισημαίνονται με 6-φωσφορική μαννόζη (M6P)

Σύνοψη Μετα-μεταφραστικών ομοιοπολικών Τροποποιήσεων των Πρωτεϊνών

- Σχηματισμός Δισουλφιδικών Δεσμών
- Φωσφορυλίωση (σε Ser, Thr, Tyr)
- Ειδική Πρωτεόλυση
- Γλυκοζυλίωση
- Υδροξυλίωση (Pro, Lys) σε κολλαγόνο & ελαστίνη
- Καρβοξυλίωση (γ-καρβοξυγλουταμινική ομάδα)
σε παράγοντες πήξης αίματος



Συνέχεια Μετα-μεταφραστικών Τροποποιήσεων

▪ Ειδική Πρωτεόλυση

για ωρίμανση προ-πρωτεϊνών (π.χ. Ινσουλίνης)

για πολλαπλά αντίγραφα ώριμης πρωτεΐνης (π.χ. Εγκεφαλίνες)

για διαφορετικές ώριμες πρωτεΐνες

(π.χ. Προ-οπιομελανοκορτίνη για ACTH & ενδορφίνες)

για ρύθμιση Ενεργότητας / Ποσότητας της πρωτεΐνης