

Traslocazione al reticolo endoplasmico

TABLE 12-2 Relative Amounts of Membrane Types in Two Kinds of Eukaryotic Cells.

Membrane Type	Percentage of total cell membrane	
	Liver hepatocyte*	Pancreatic exocrine cell*
Plasma membrane	2	5
Rough ER membrane	35	60
Smooth ER membrane	16	<1
Golgi apparatus membrane	7	10
Mitochondria		
Outer membrane	7	4
Inner membrane	32	17
Nucleus		
Inner membrane	0.2	0.7
Secretory vesicle membrane	Not determined	3
Lysosome membrane	0.4	Not determined
Peroxisome membrane	0.4	Not determined
Endosome membrane	0.4	Not determined

*These two cells are of very different sizes: the average hepatocyte has a volume of about 5000 μm^3 compared with 1000 μm^3 for the pancreatic exocrine cell. Total cell membrane areas are estimated at about 110,000 μm^2 and 13,000 μm^2 , respectively.

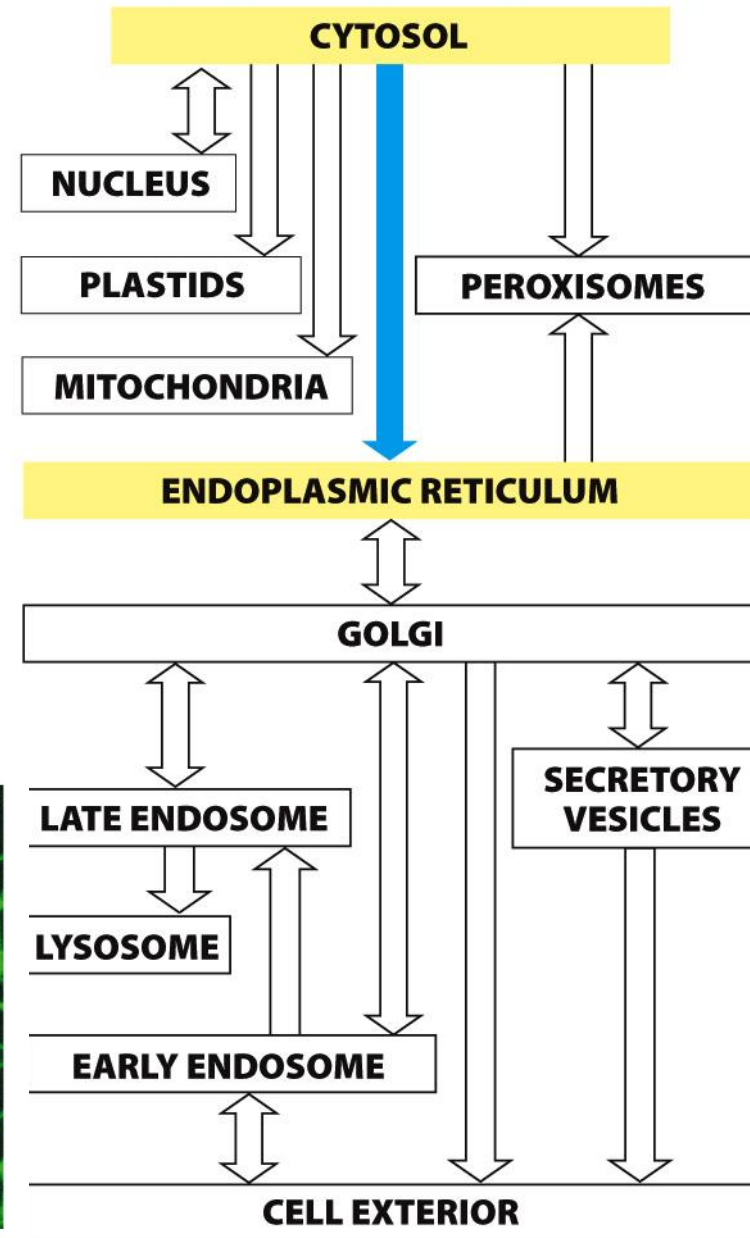
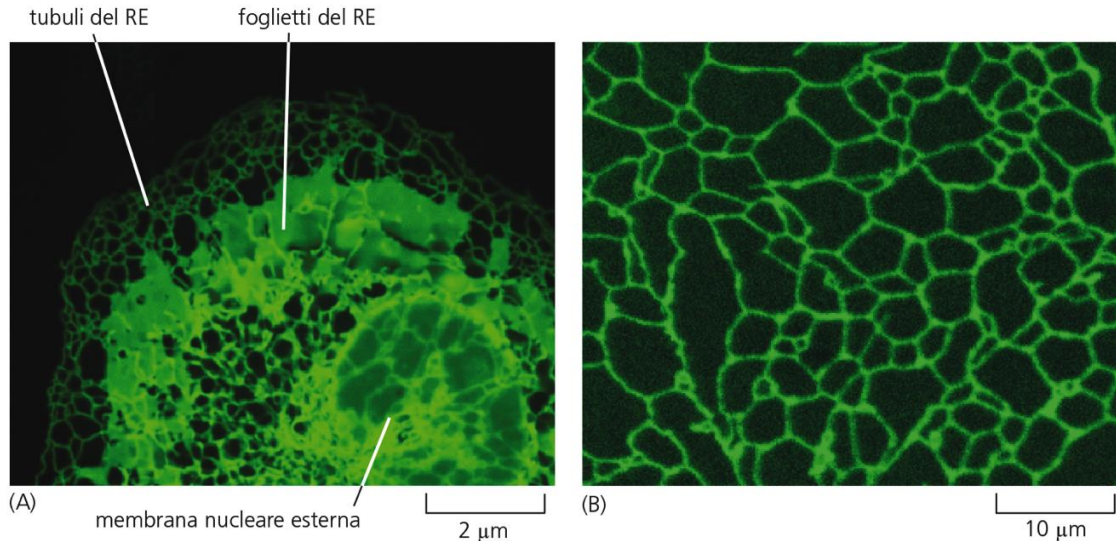
Table 12-2 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Circa metà delle membrane sono rappresentate da ER

Traslocazione proteica al RE

Il RE è un labirinto reticolare e di tubuli ramificati e sacchi appiattiti.

Il RE e le membrane nucleari formano un continuum che racchiude il lume del reticolo endoplasmico o spazio delle cisterne del RE.

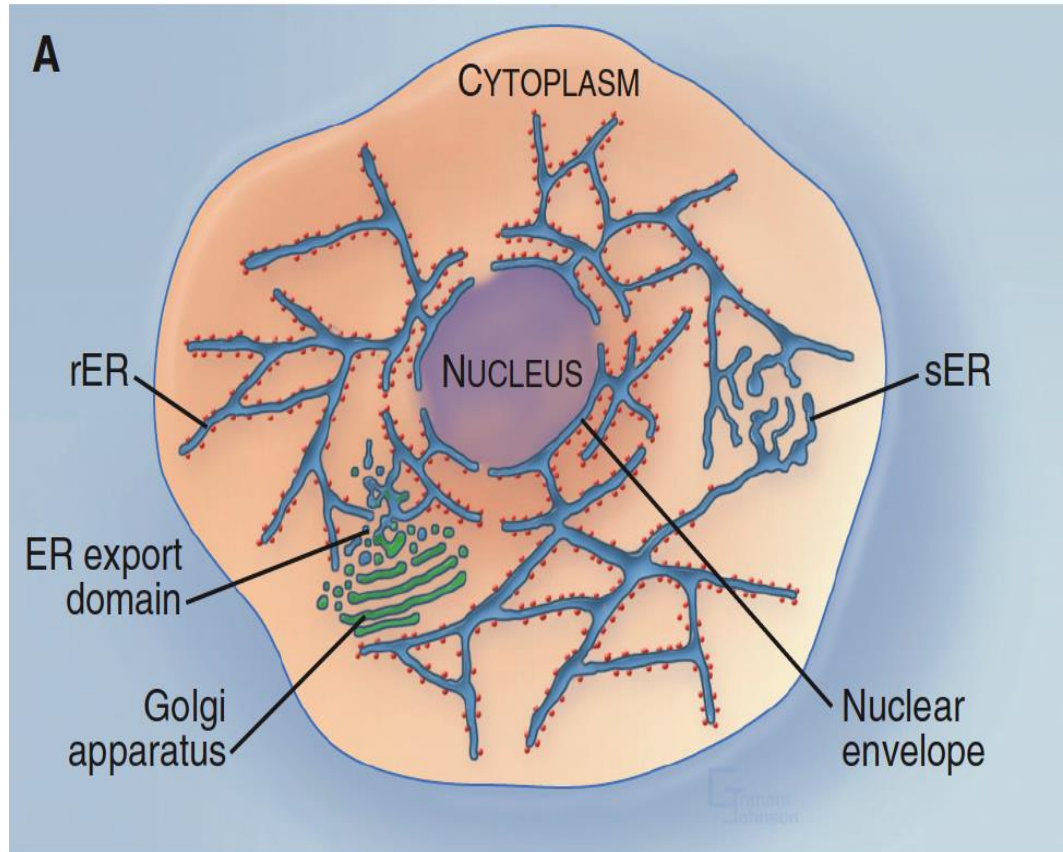


Innumbered 12 p669 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Sotto-domini del RE

Si distinguono diversi sotto-domini strutturali:

- **RE liscio**
- **RE rugoso**
- **Membrana nucleare esterna**
- **Siti di esportazione/RE di transizione**
- **Zone di contatto**



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

I diversi sotto-domini del RE hanno diverse funzioni:

- **Biosintesi di lipidi**
- **Biosintesi di proteine**
- **Detossificazione di xenobiotici**
- **Deposito di Ca^{2+}**

Il **RE ruvido**, con i ribosomi attaccati, è deputato alle sintesi delle proteine. L'importazione delle proteine nel RE è co-traduzionale: un'estremità della proteina viene inserita nel RE mentre il resto è ancora in fase di sintesi.

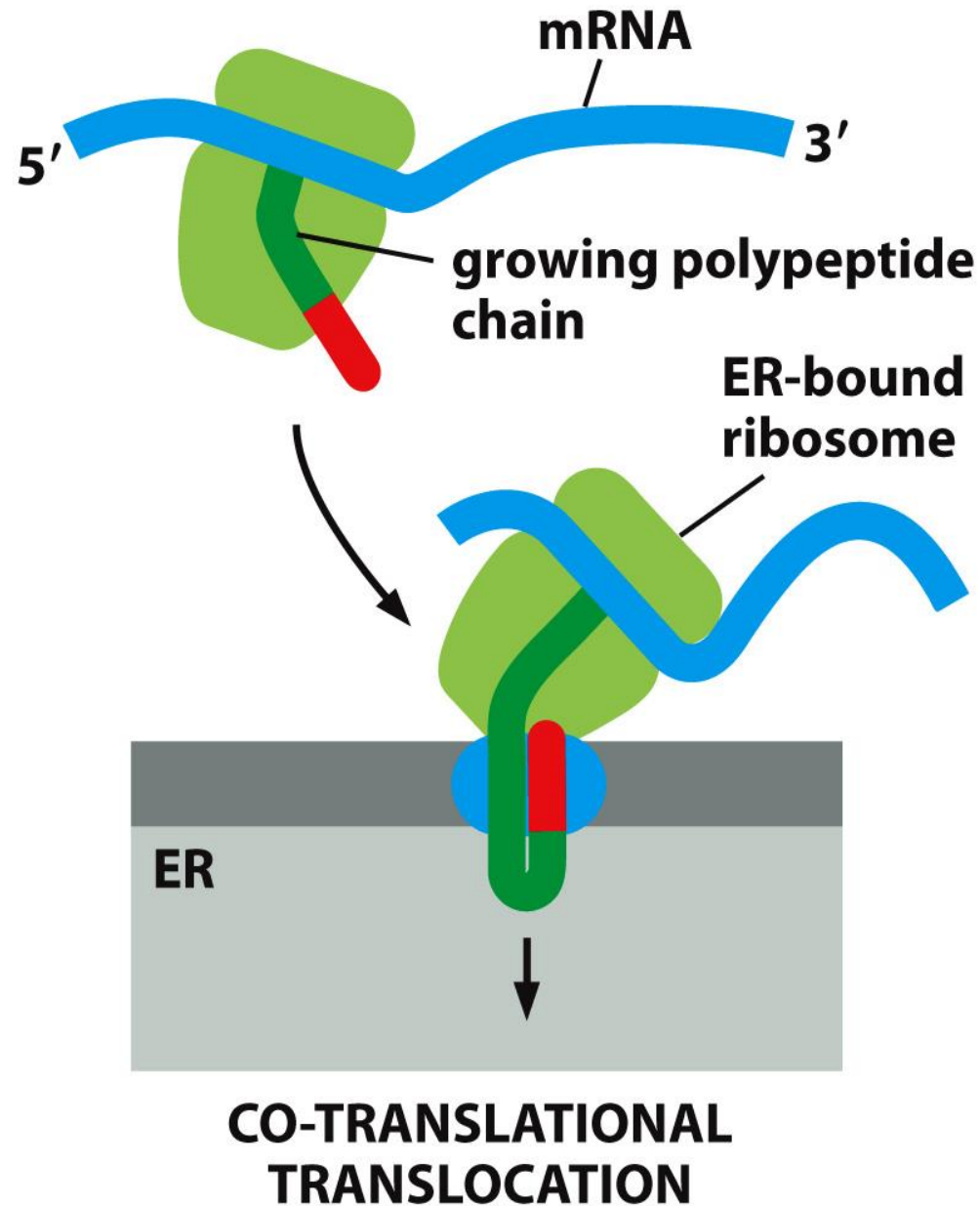


Figure 12-32a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

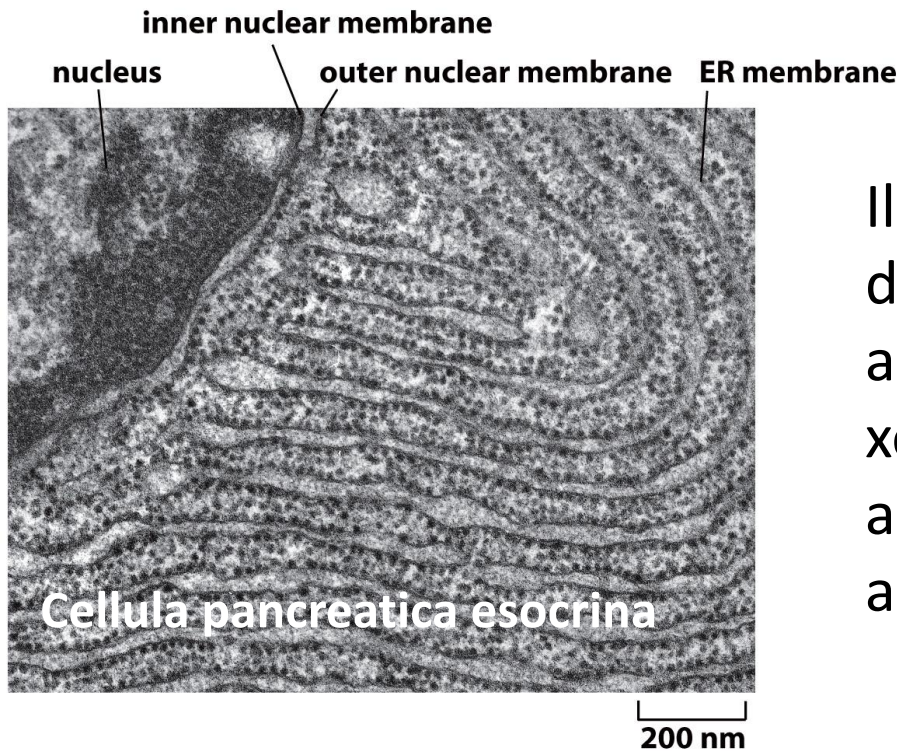


Figure 12-33a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Il **RE liscio**, senza ribosomi, è deputato alla detossificazione di xenobiotici, all'immagazzinamento del Ca^{2+} e alla sintesi dei lipidi.

Il **RE di transizione (siti di esportazione)** corrisponde alle aree di RE da cui gemmano vescicole per il trasporto di proteine e lipidi al Golgi.

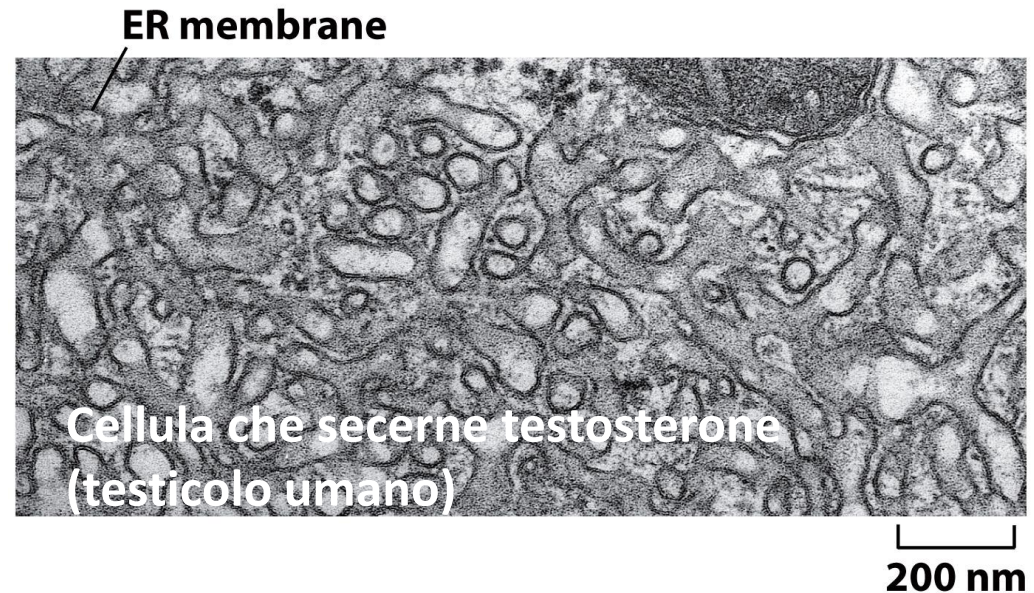
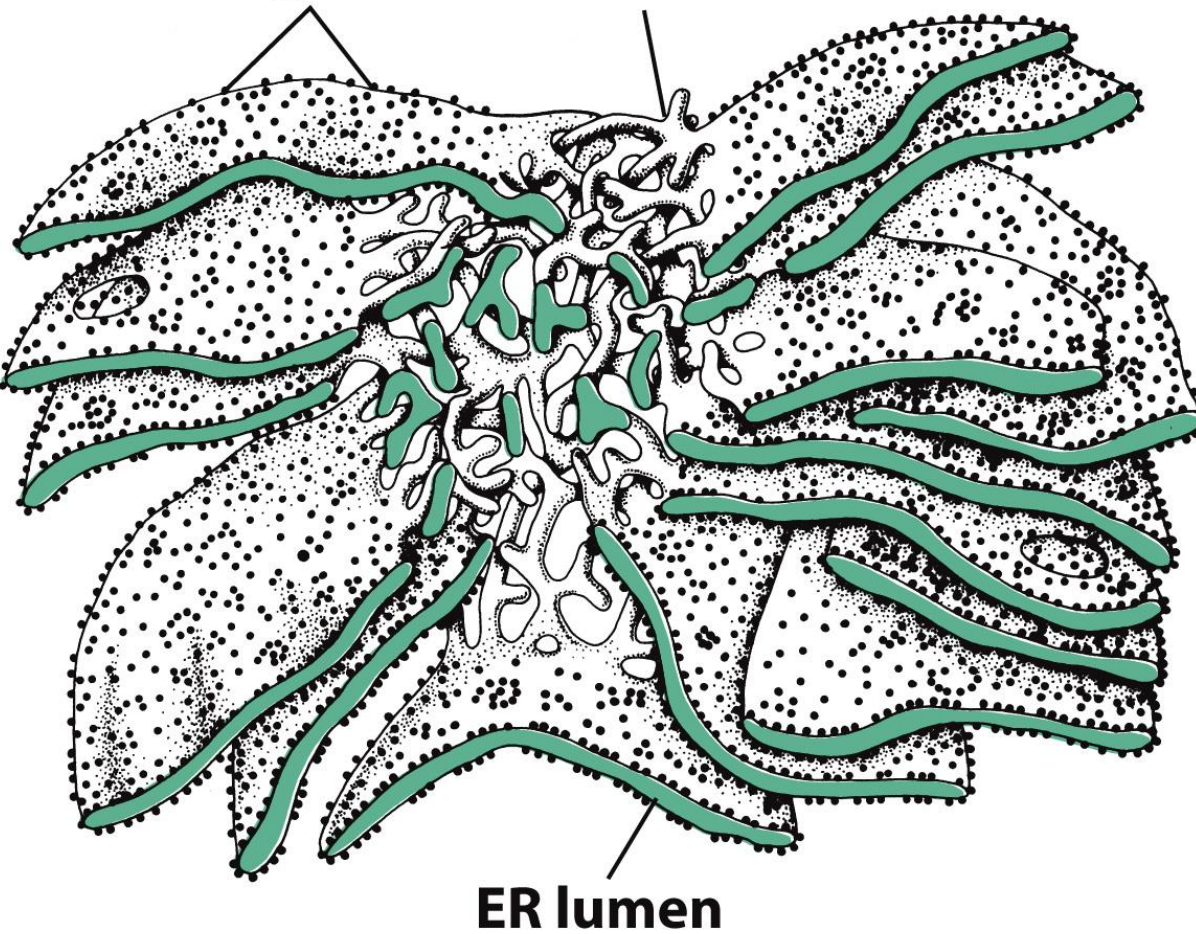


Figure 12-33b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

rough ER

smooth ER



Gli ioni Ca^{2+} vengono immagazzinati all'interno del lume del RE liscio (soprattutto nel **reticolo sarcoplasmico** delle cellule muscolari).

Il lume del RE è topologicamente equivalente allo spazio extracellulare.

Figure 12-33c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Zone di contatto

Il RE prende contatto con diversi organelli attraverso il **recettore VAP** (VAMP associated protein) sul suo lato citosolico.

Il dominio citosolico di VAP interagisce con proteine che hanno il **motivo FFAT** (PhePhe + tratto acido).

Mutazioni di VAP possono causare SLA e Parkinson.

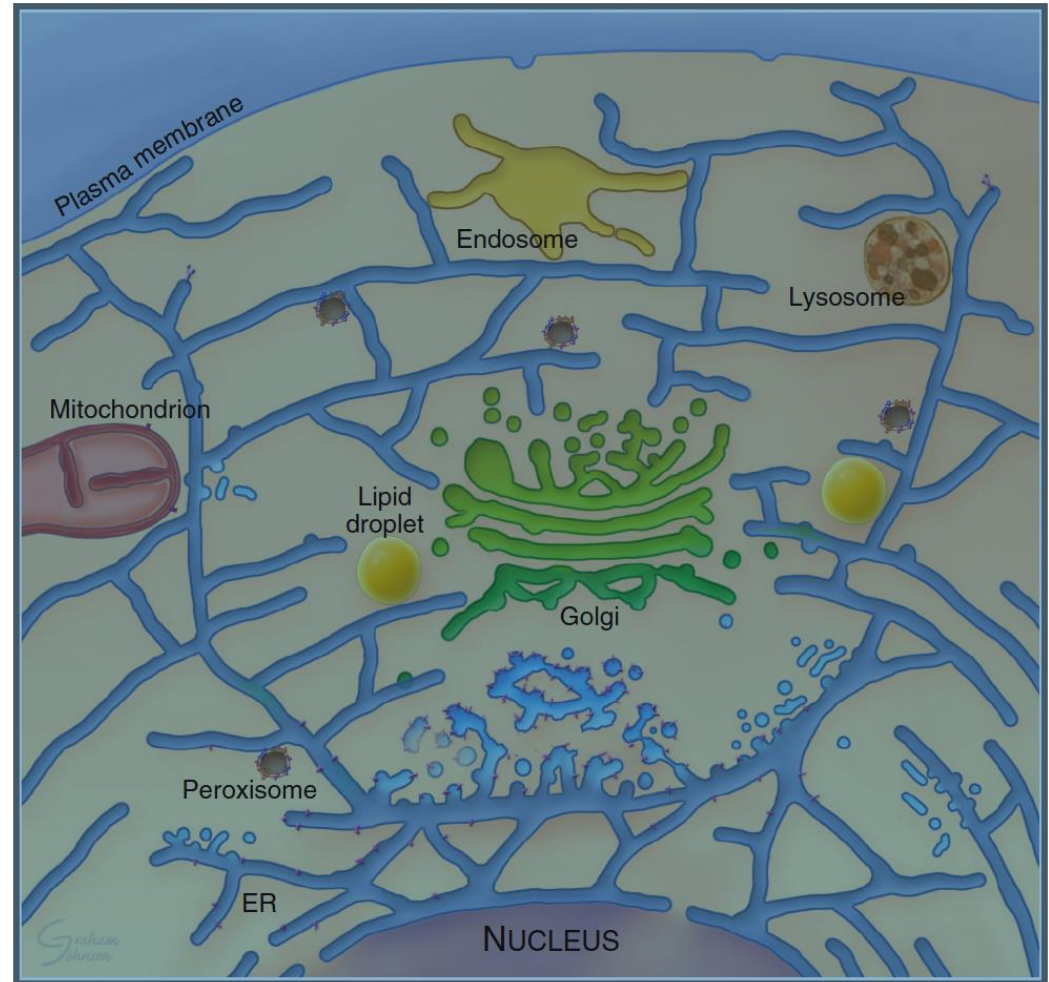


TABLE 20.1 Subdomains of the Endoplasmic Reticulum

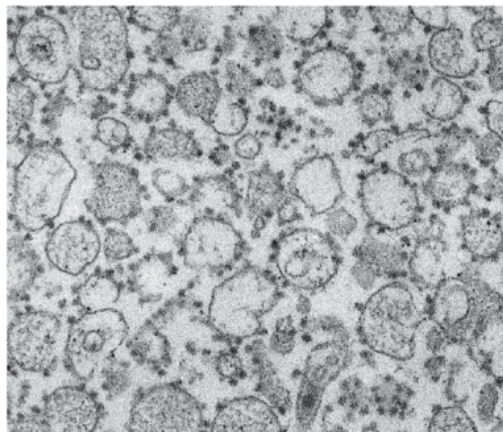
ER Domain	Function	Associated Proteins
Rough ER	Protein translocation Protein folding and oligomerization Carbohydrate addition ER degradation	Sec61 complex, TRAP, TRAM, BiP PDI, Calnexin, Calreticulin, BiP Oligosaccharide transferase EDEM, Derlin1
Smooth ER	Detoxification Lipid metabolism Heme metabolism Calcium release	Cytochrome P450 enzymes HMG-CoA reductase Cytochrome b ₅ IP ₃ receptors
Nuclear envelope	Nuclear pores Chromatin anchoring	POM121, GP210 Lamin B receptor
ER export sites	Export of proteins and lipids into secretory pathway	Sar1p, Sec12p, Sec16p
ER contact zones	Transport of lipids	LTPs

La sintesi delle proteine inizia sui ribosomi nel citosol, che poi vengono indirizzati al reticolo grazie alla presenza di una sequenza segnale.

Il reticolo endoplasmatico può rappresentare la **destinazione finale** delle proteine (proteine residenti nel ER, membrana o lume)

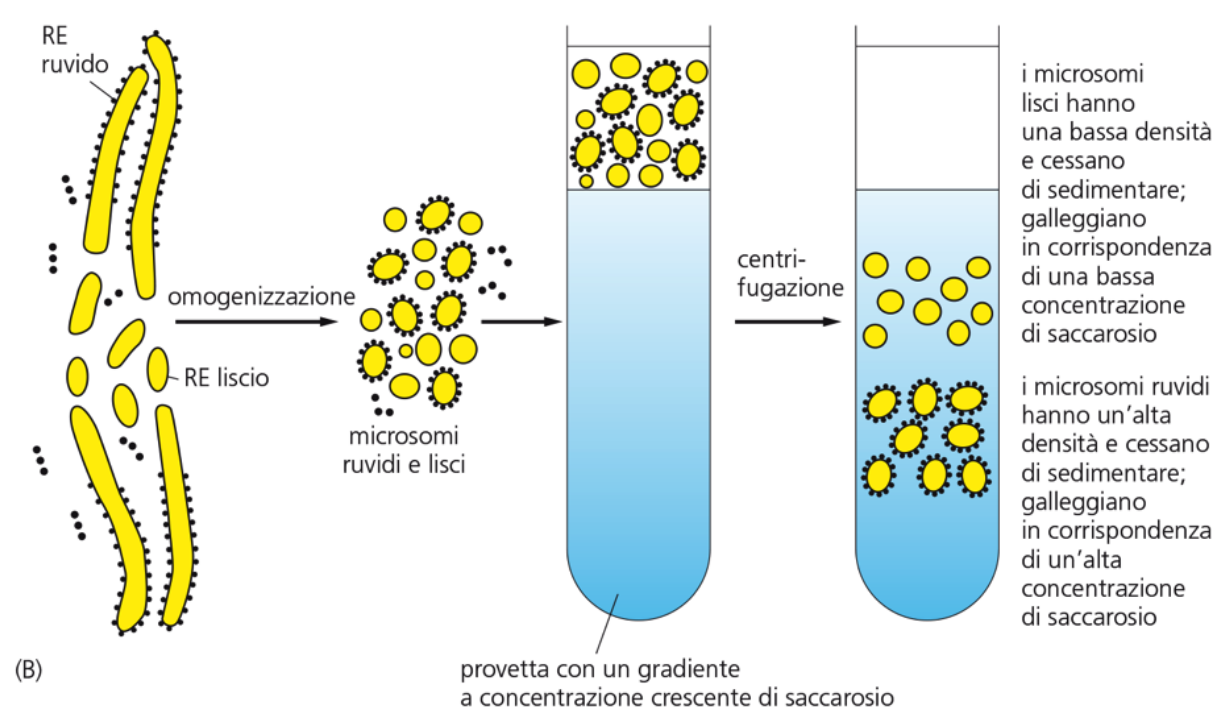
oppure

Può essere la **prima tappa** per un successivo trasporto vescicolare, che la indirizzerà ad altri organelli (Golgi, endosomi, membrana plasmatica etc.)



(A)

200 nm



(B)

Frazione microsomale

Isolamento del RE: durante l'omogenizzazione dei tessuti il RE si rompe in piccole vescicole dette **microsomi**, che mantengono le funzioni del RE.

I microsomi con attaccati i ribosomi sono detti microsomi ruvidi.

I ribosomi sono sempre all'esterno dei microsomi, il loro interno corrisponde quindi al lume del RE.

I microsomi lisci possono contenere parti della membrana plasmatica, del Golgi e degli endosomi.

Esperimento con microsomi ruvidi, in cui le proteine destinate alla secrezione sono state marcate con aminoacidi radioattivi (per riconoscere le proteine neosintetizzate).

I microsomi sono stati trattati con una proteasi in assenza o presenza di un detergente che solubilizza le membrane.

Solo in presenza di detergente le proteine indirizzate alla secrezione vengono digerite dalla proteasi → **le proteine che devono essere secrete entrano prima nel ER.**

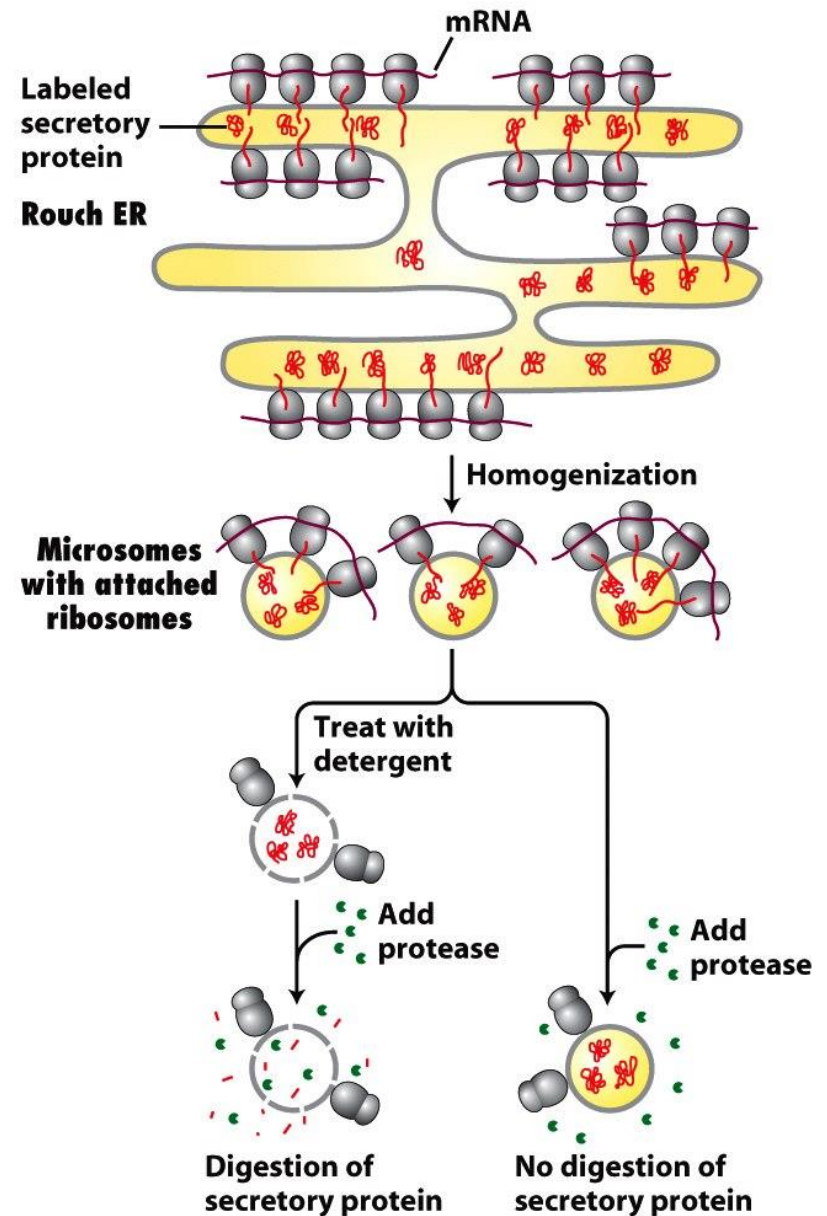
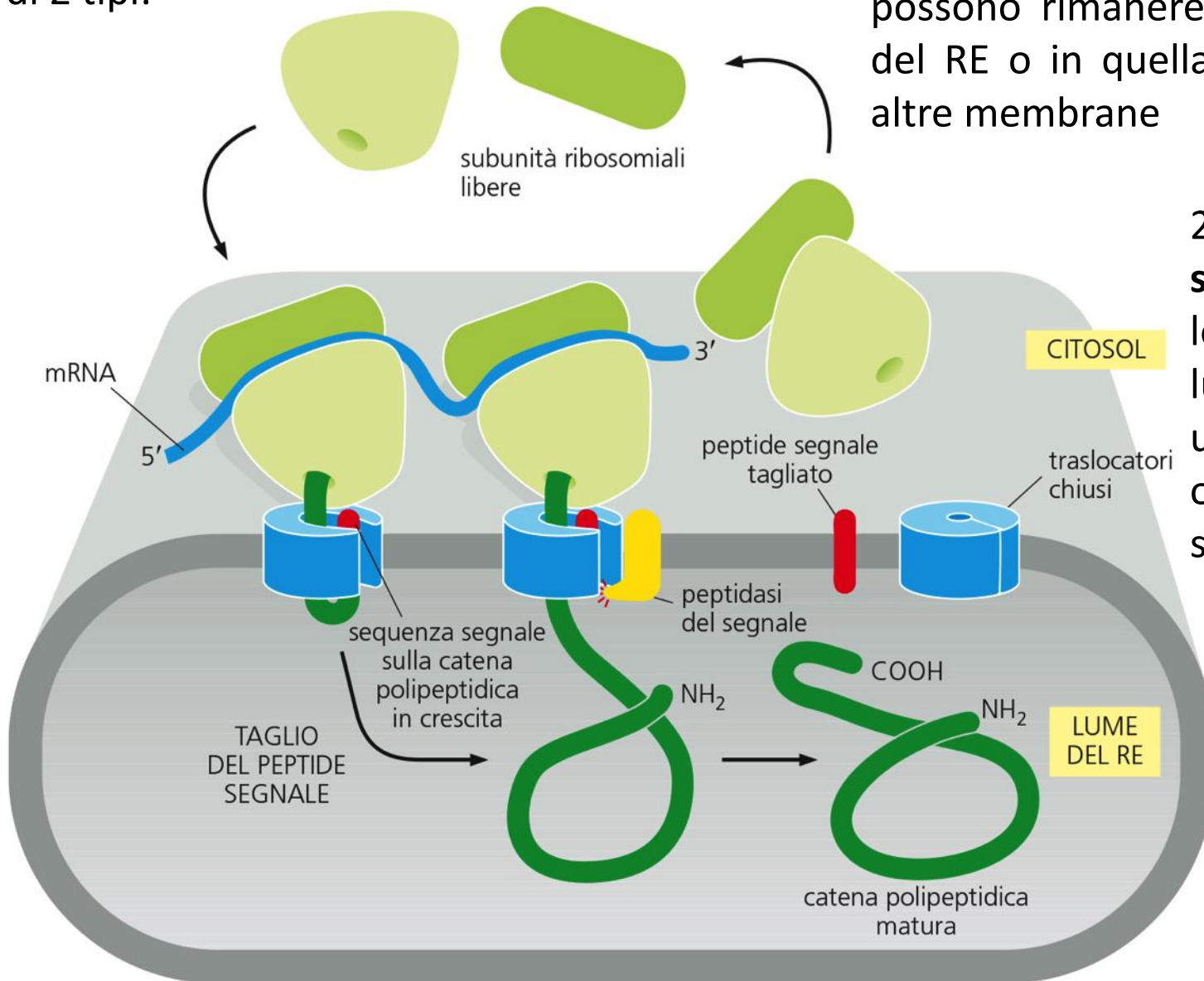


Figure 13-3
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Le proteine che vanno al RE sono di 2 tipi:

1. **Proteine transmembrana**, che possono rimanere nella membrana del RE o in quella plasmatica o ad altre membrane

2. **Proteine solubili** che localizzano nel lume del RE o di un altro organello oppure vengono secrete.



La **sequenza segnale** per l'import nel RE è una sequenza di 15-35 aa, tipicamente all'N-terminale, con un core di almeno **6-8 aa idrofobici** e uno o più aa carichi positivamente: viene tagliata dalla peptidasi del segnale, una proteina localizzata nelle membrane del RE.

TABLE 12-3 Some Typical Signal Sequences

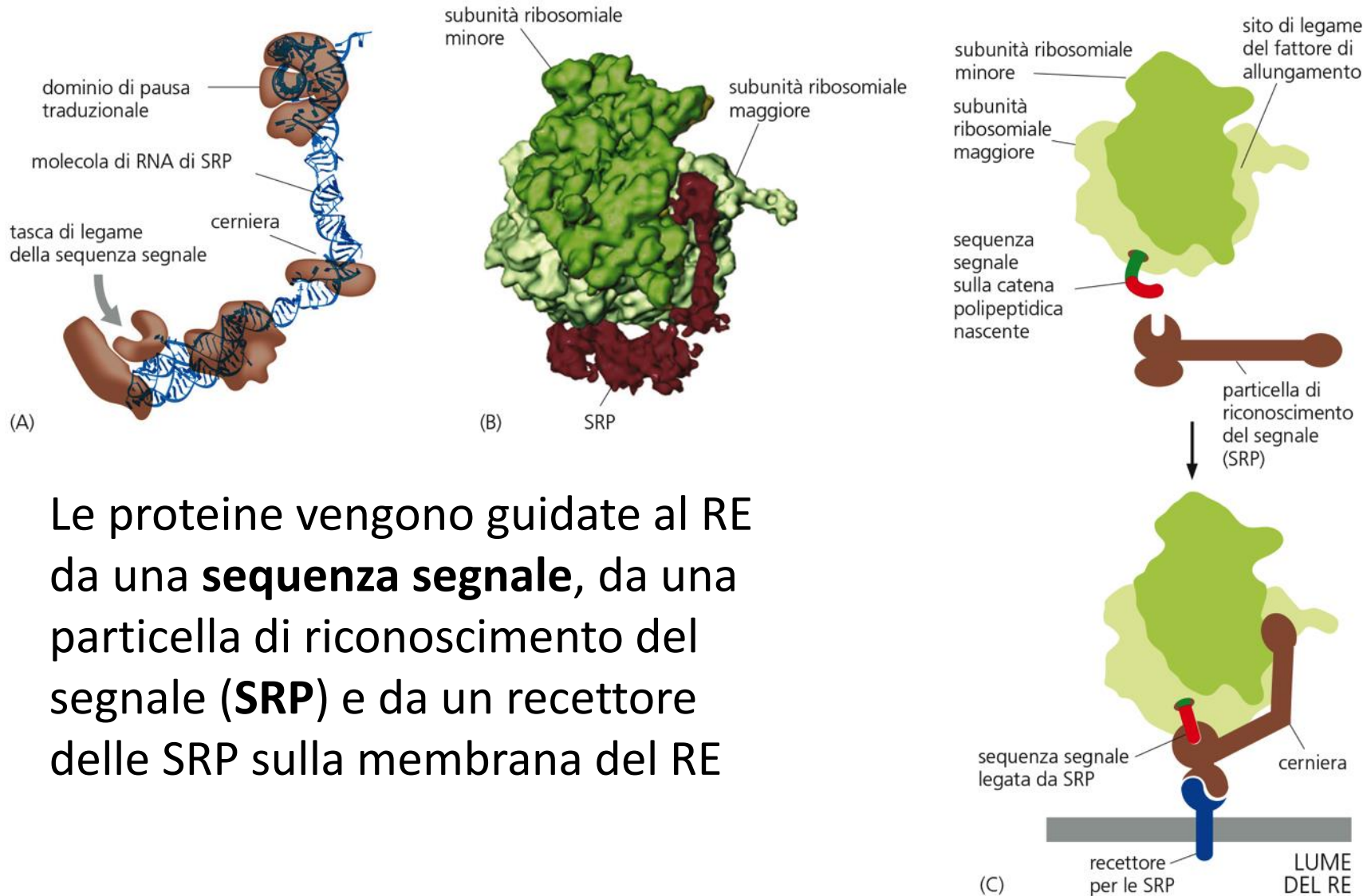
Function of signal sequence	Example of signal sequence
Import into nucleus	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Export from nucleus	-Met-Glu-Glu-Leu-Ser-Gln-Ala-Leu-Ala-Ser-Ser-Phe-
Import into mitochondria	+H ₃ N-Met-Leu-Ser-Leu-Arg-Gln-Ser-Ile-Arg-Phe-Phe-Lys-Pro-Ala-Thr-Arg-Thr-Leu-Cys-Ser-Ser-Arg-Tyr-Leu-Leu-
Import into plastid	+H ₃ N-Met-Val-Ala-Met-Ala-Met-Ala-Ser-Leu-Gln-Ser-Ser-Met-Ser-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Ser-Asn-Ser-Phe-Leu-Gly-Gln-Pro-Leu-Ser-Pro-Ile-Thr-Leu-Ser-Pro-Phe-Leu-Gln-Gly-
Import into peroxisomes	-Ser-Lys-Leu-COO ⁻
Import into ER	+H ₃ 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-
Return to ER	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO ⁻

Some characteristic features of the different classes of signal sequences are highlighted in color. Where they are known to be important for the function of the signal sequence, positively charged amino acids are shown in *red* and negatively charged amino acids are shown in *green*. Similarly, important hydrophobic amino acids are shown in *orange* and important hydroxylated amino acids are shown in *blue*. +H₃N indicates the N-terminus of a protein; COO⁻ indicates the C-terminus.

Table 12-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Proteine del lume del RE

La SRP (signal recognition particle)



Le proteine vengono guidate al RE da una **sequenza segnale**, da una particella di riconoscimento del segnale (**SRP**) e da un recettore delle SRP sulla membrana del RE

SRP

La SRP è formata da una molecola di RNA di 300 nt e da 6 subunità proteiche diverse.

Le sequenze segnale sono molto variabili, ma contengono sempre il **core idrofobico**.

Il sito di legame dell' SRP è una **tasca idrofobica ricca di Met**.

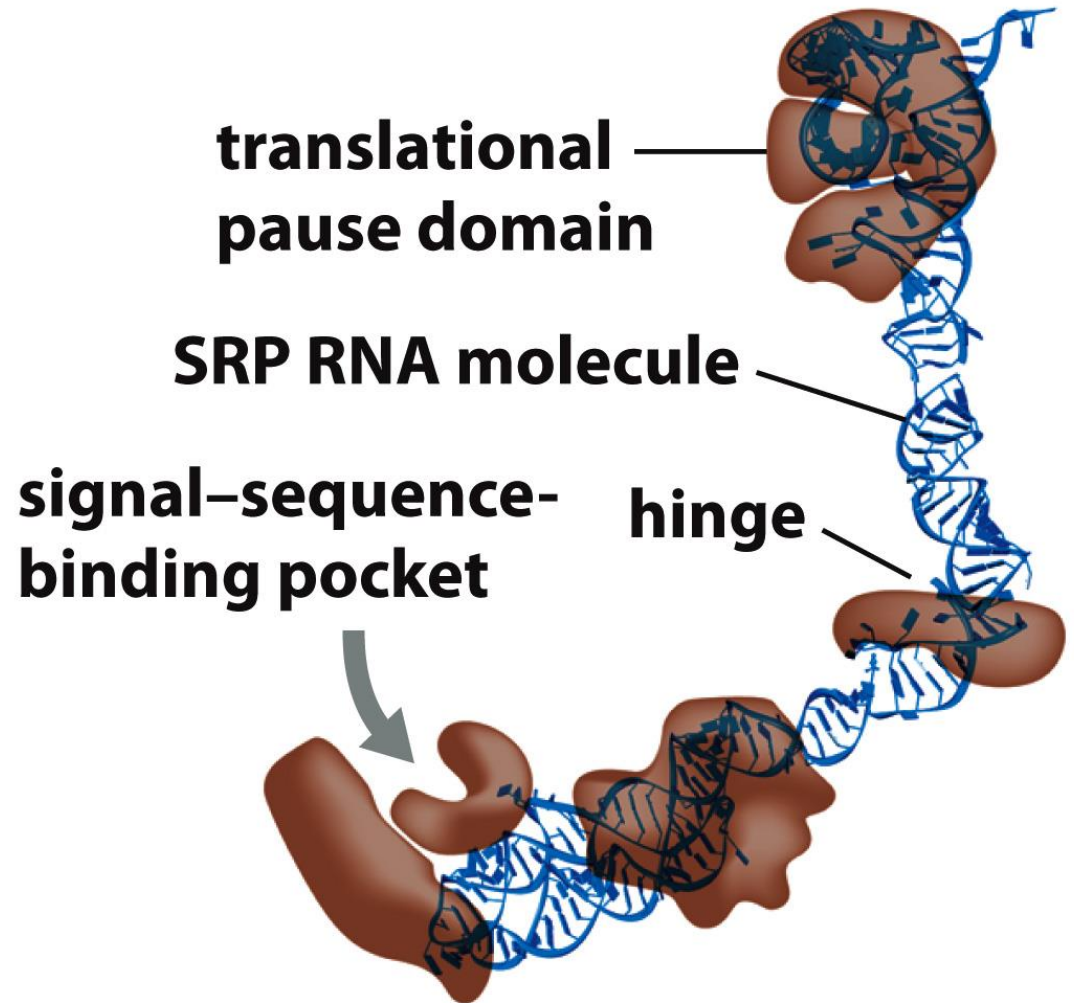
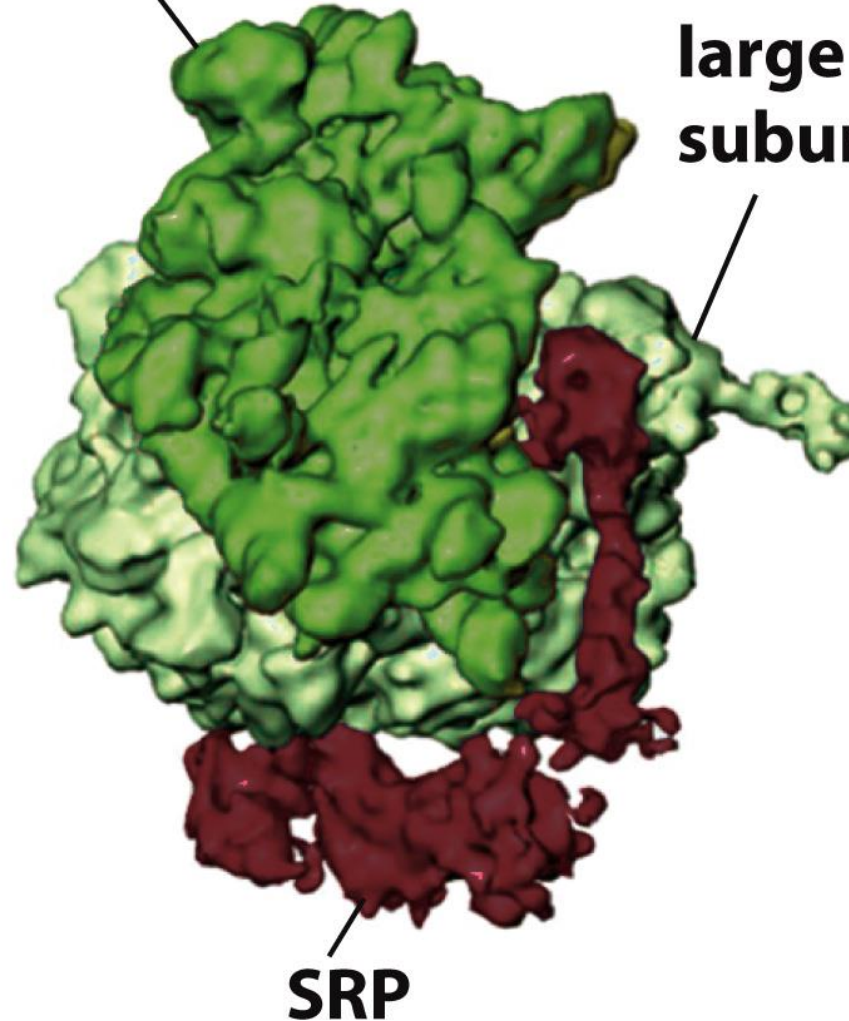


Figure 12-36a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

**small ribosomal
subunit**

**large ribosomal
subunit**



La SRP ha una struttura a bastoncino che si avvolge attorno alla subunità maggiore del ribosoma

Figure 12-36b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Il legame di SRP alla sequenza segnale porta la SRP ad esporre il sito di binding al recettore, che è una proteina della membrana del RE.
L'affinità tra SRP e recettore di SRP è alta quando entrambe sono legate a GTP.

In questo modo il ribosoma (con la proteina nascente) viene portato al reticolo.

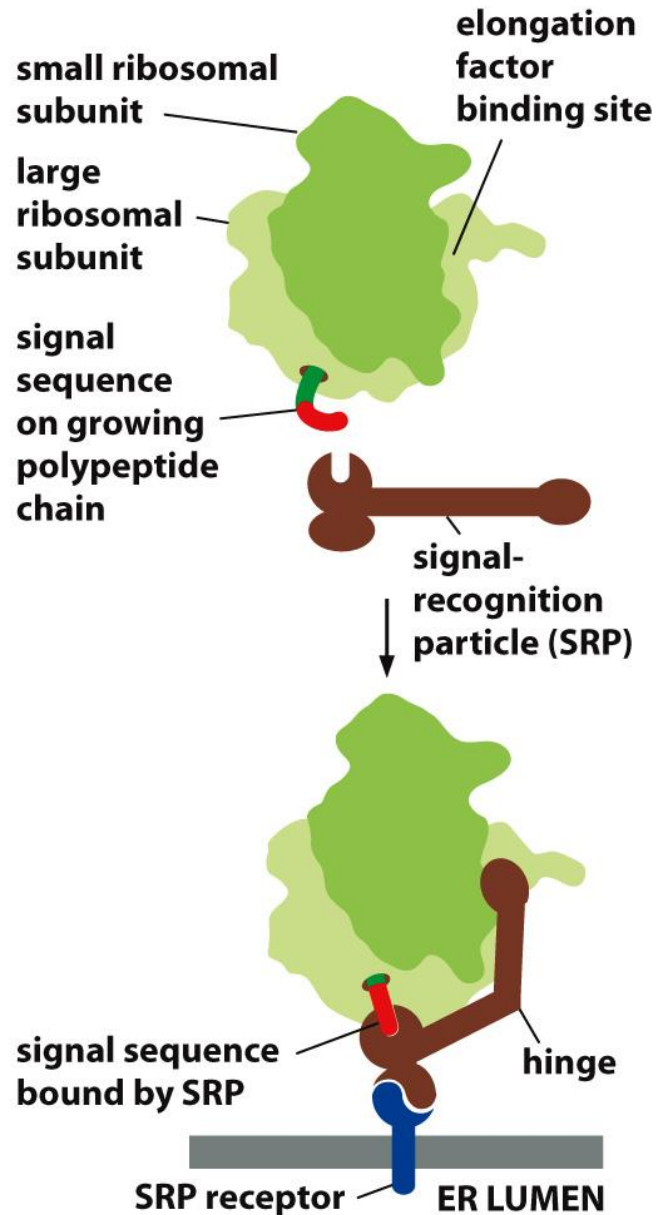
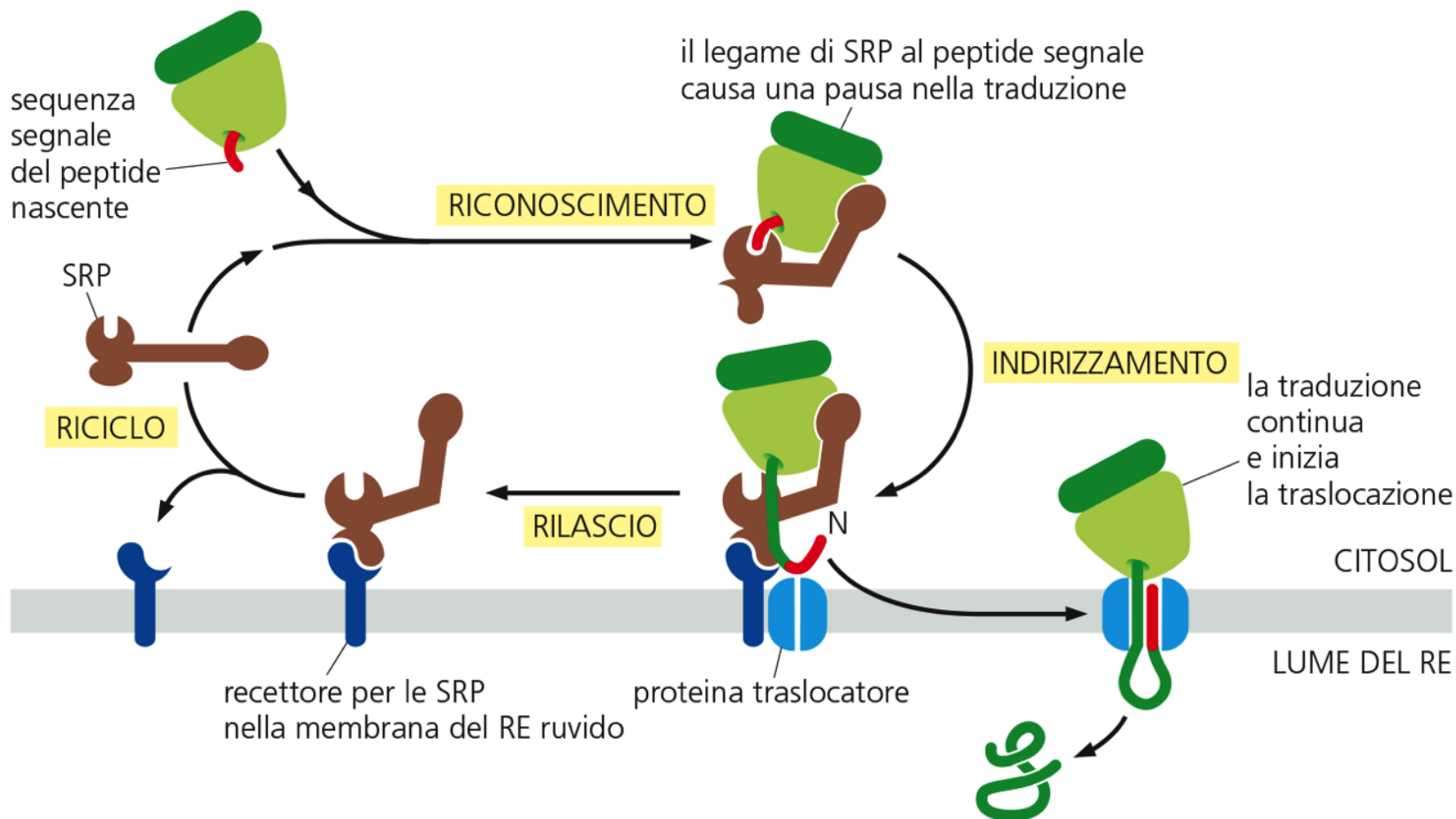
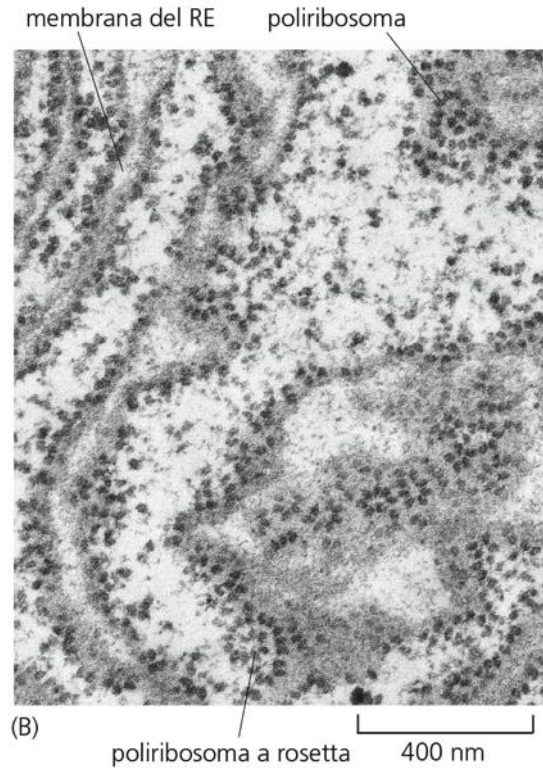
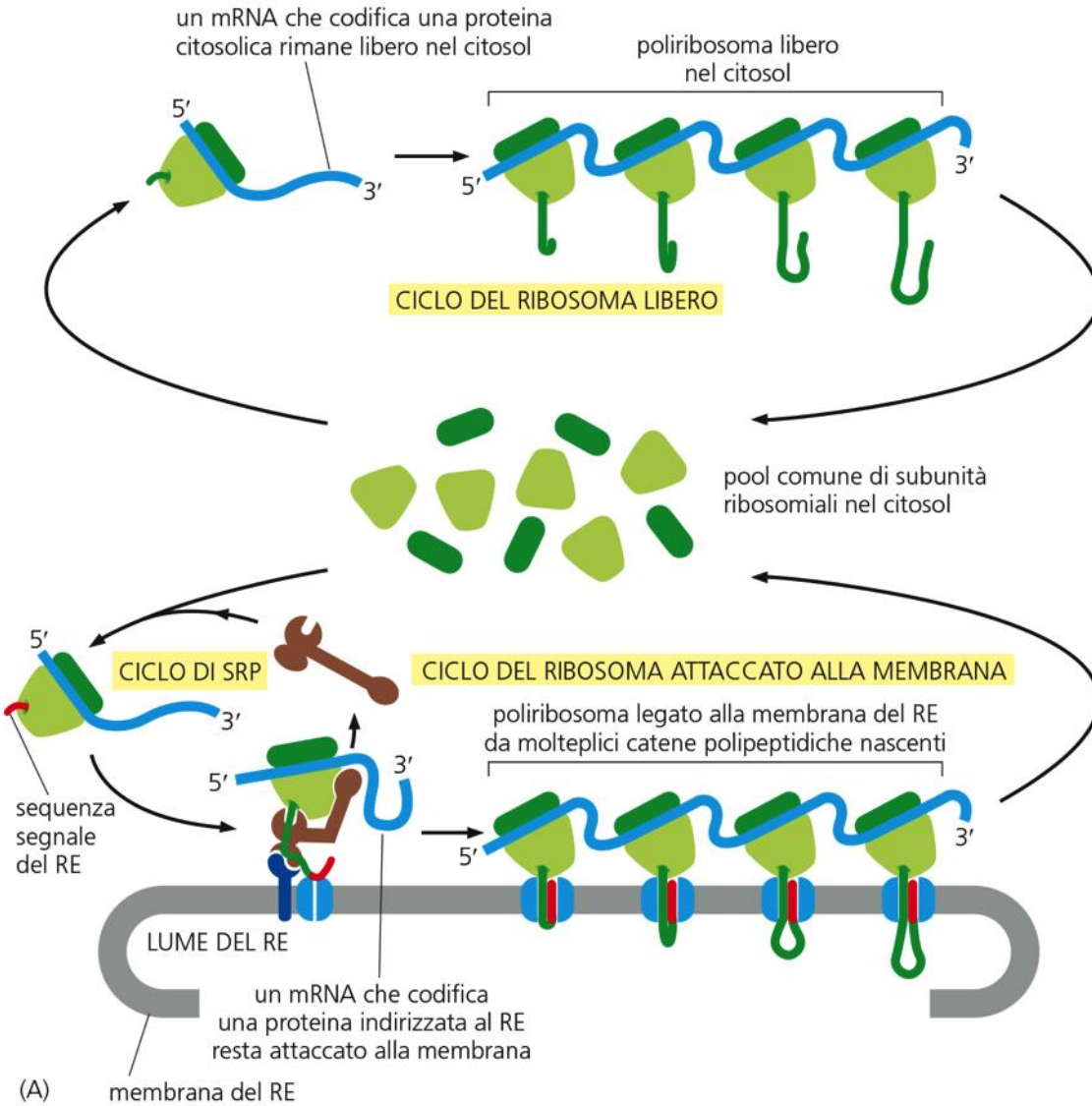


Figure 12-36c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Questo fa sì che il complesso SRP-ribosoma possa interagire con un traslocatore. SRP e il recettore vengono rilasciati, mentre il traslocatore trasferisce la proteina in crescita attraverso la membrana. **Nel rilascio è coinvolta l'idrolisi di GTP:** sia SRP che recettore per SRP hanno domini di legame per il GTP, quando si legano diventano in grado di idrolizzare il GTP e così il complesso si dissocia.



I ribosomi attaccati al RE rugoso sintetizzano proteine che traslocano al RE.
 I ribosomi liberi sintetizzano tutte le altre proteine. Ma queste due popolazioni di ribosomi sono equivalenti dal punto di vista funzionale e strutturale.



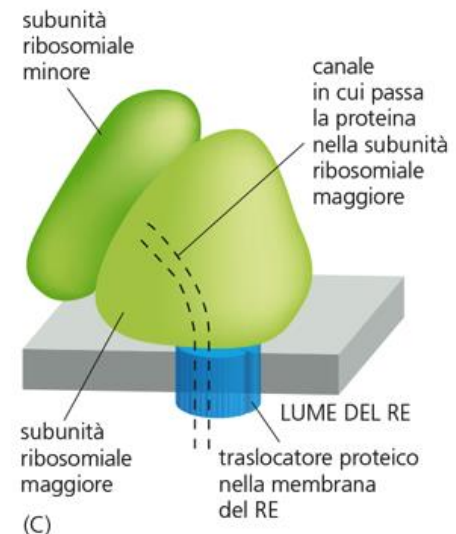
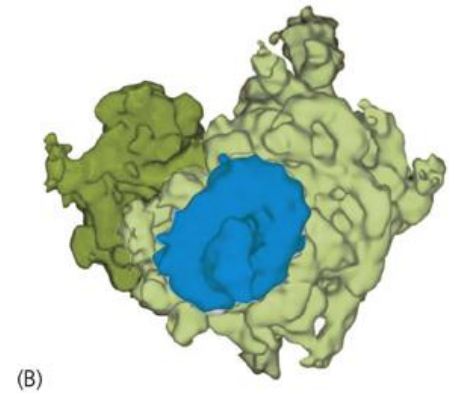
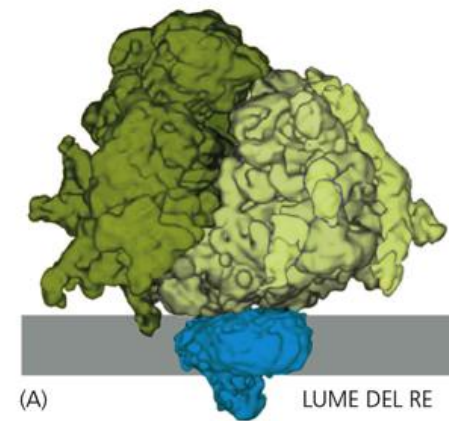
Spesso si formano dei polisomi (poli-ribosomi).

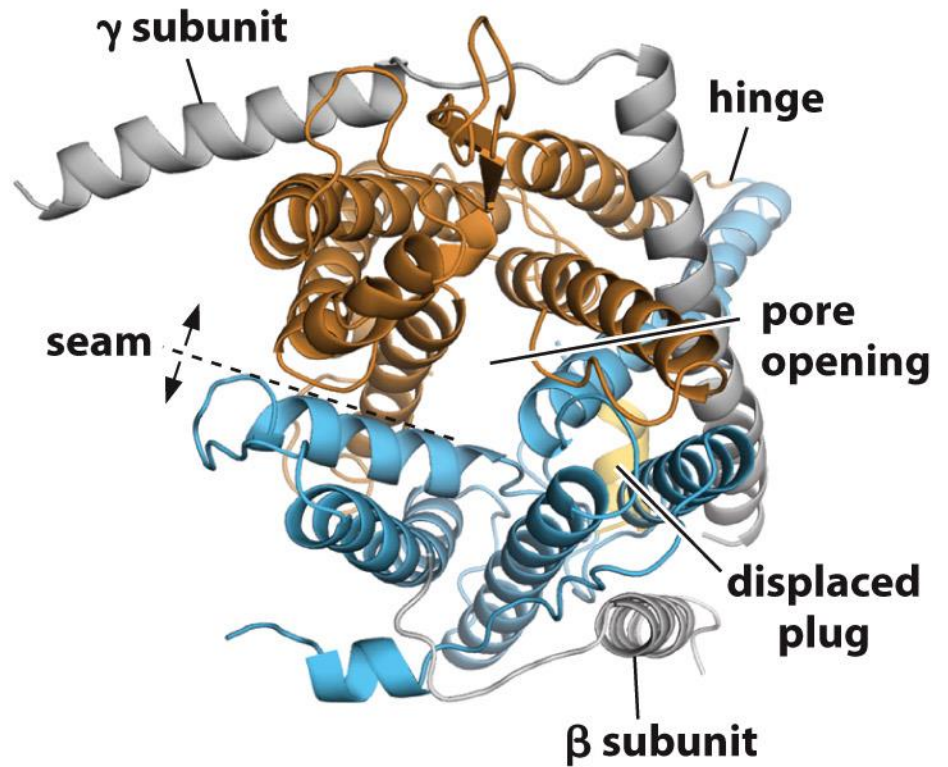
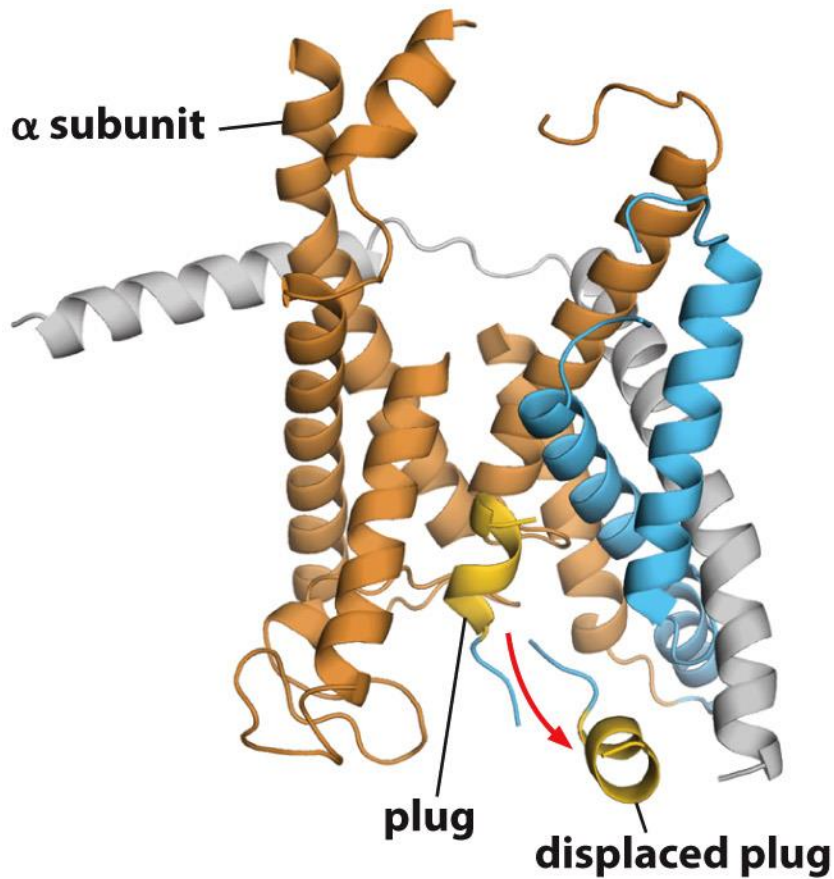
Il traslocone

Nelle cellule eucariotiche 4 complessi **Sec61** formano un grande traslocatore.

L'assemblaggio di questo complesso con altre proteine (es. enzimi che modificano la catena in crescita) costituisce il **traslocone**, un poro acquoso che consente la traslocazione delle proteine nel RE.

Il ribosoma si allinea con il traslocone in modo che la catena polipeptidica nascente non sia mai esposta al citosol.





Il traslocatore forma un poro acquoso attraverso la membrana.

Il **complesso Sec61** è formato da **3 subunità**: una subunità α formata da 10 eliche di transmembrana, e 2 subunità più piccole (β e γ , in grigio) con un'elica transmembrana.

Il canale che viene chiuso da un'elica della subunità maggiore (in giallo).

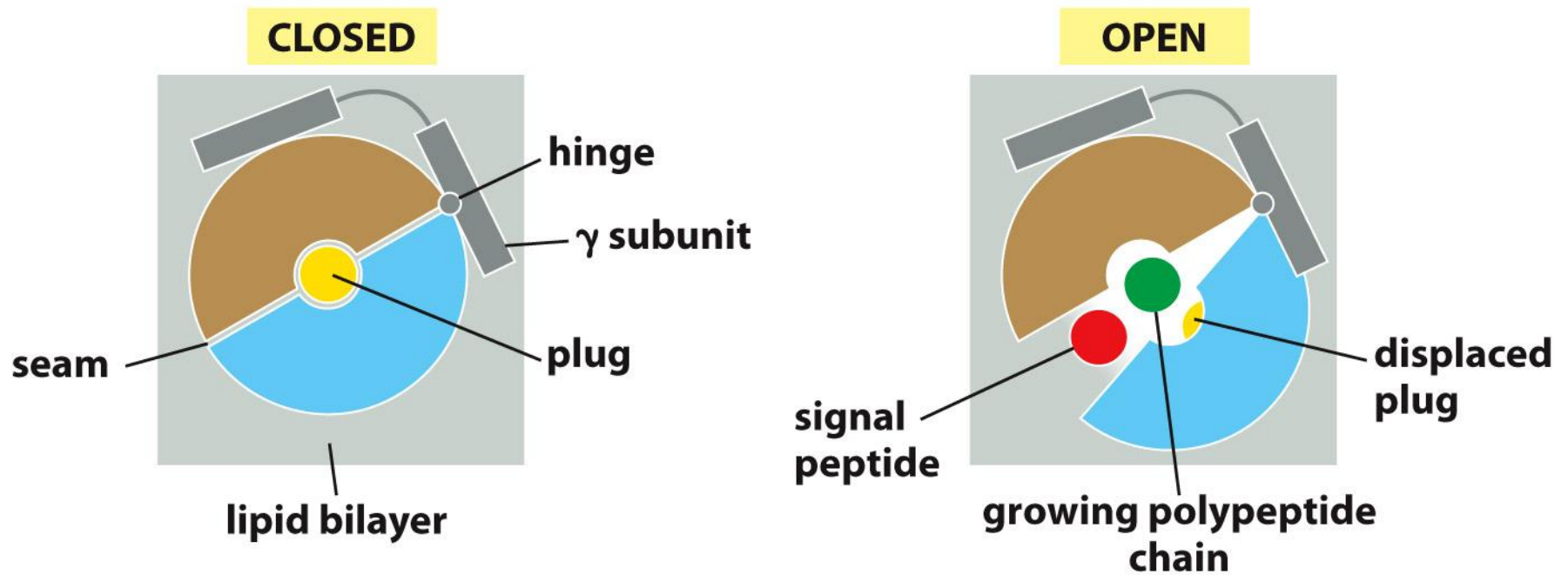


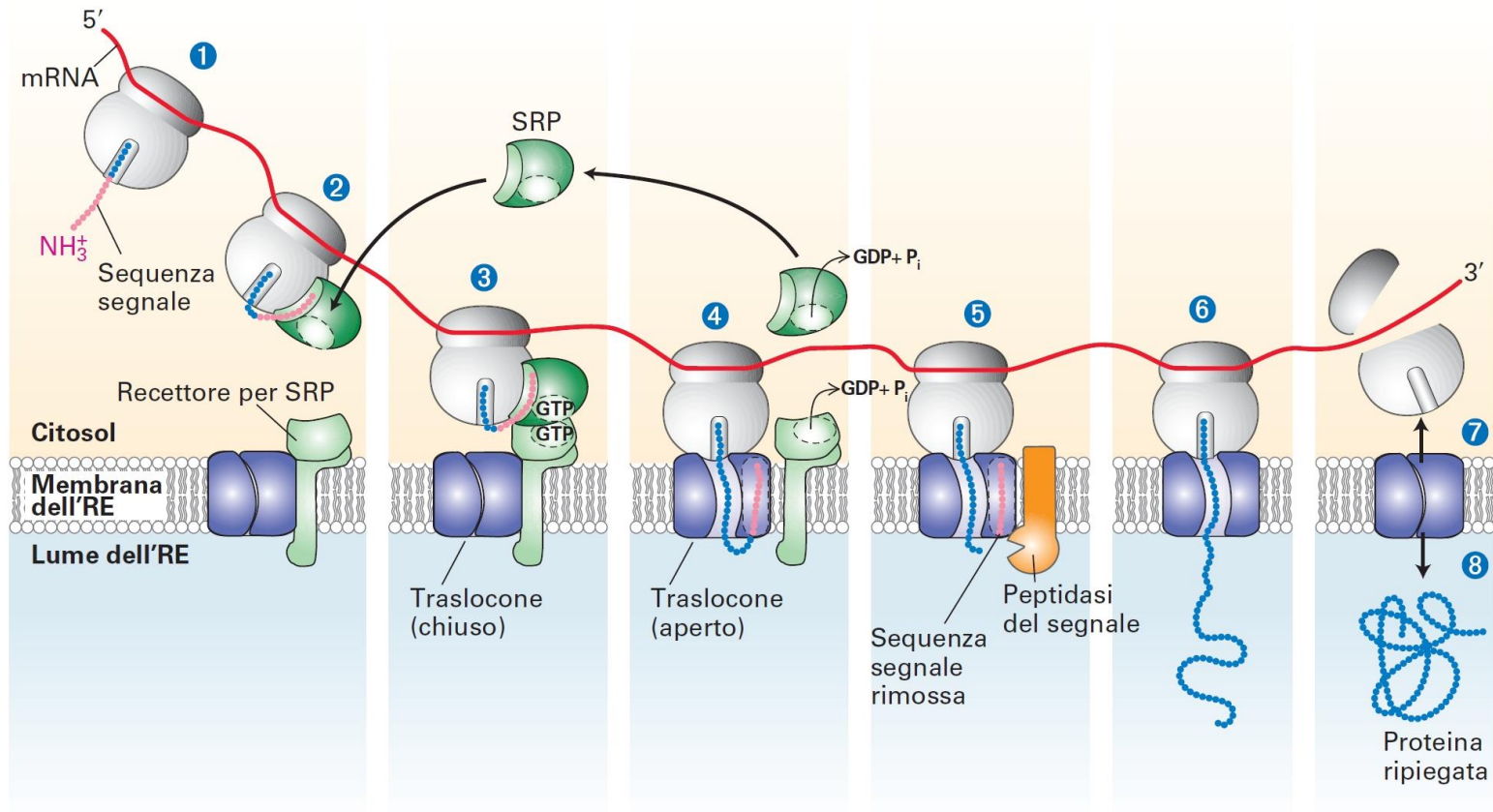
Figure 12-39b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Il poro è una struttura dinamica controllata che viene aperta solo al passaggio di una catena polipeptidica.

Un anello di aa idrofobici impedisce il passaggio di Ca^{2+} e altri ioni, che altrimenti uscirebbero dal RE, durante l'ingresso della proteina.

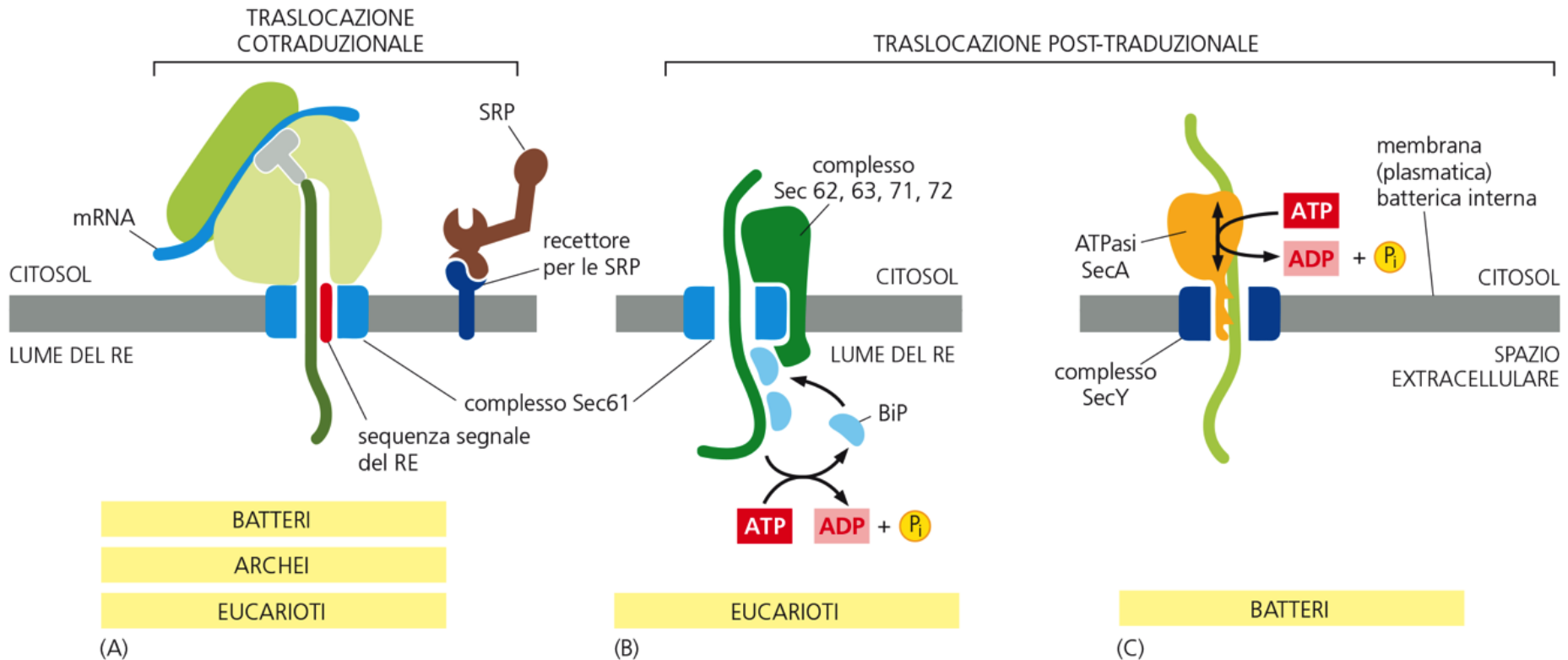
Il poro può aprirsi anche lateralmente in modo da rilasciare la proteina nel doppio strato lipidico (rilascio laterale).

Dopo il passaggio di circa 150 aa, una **peptidasi del segnale** associata al traslocone rimuove la sequenza segnale.



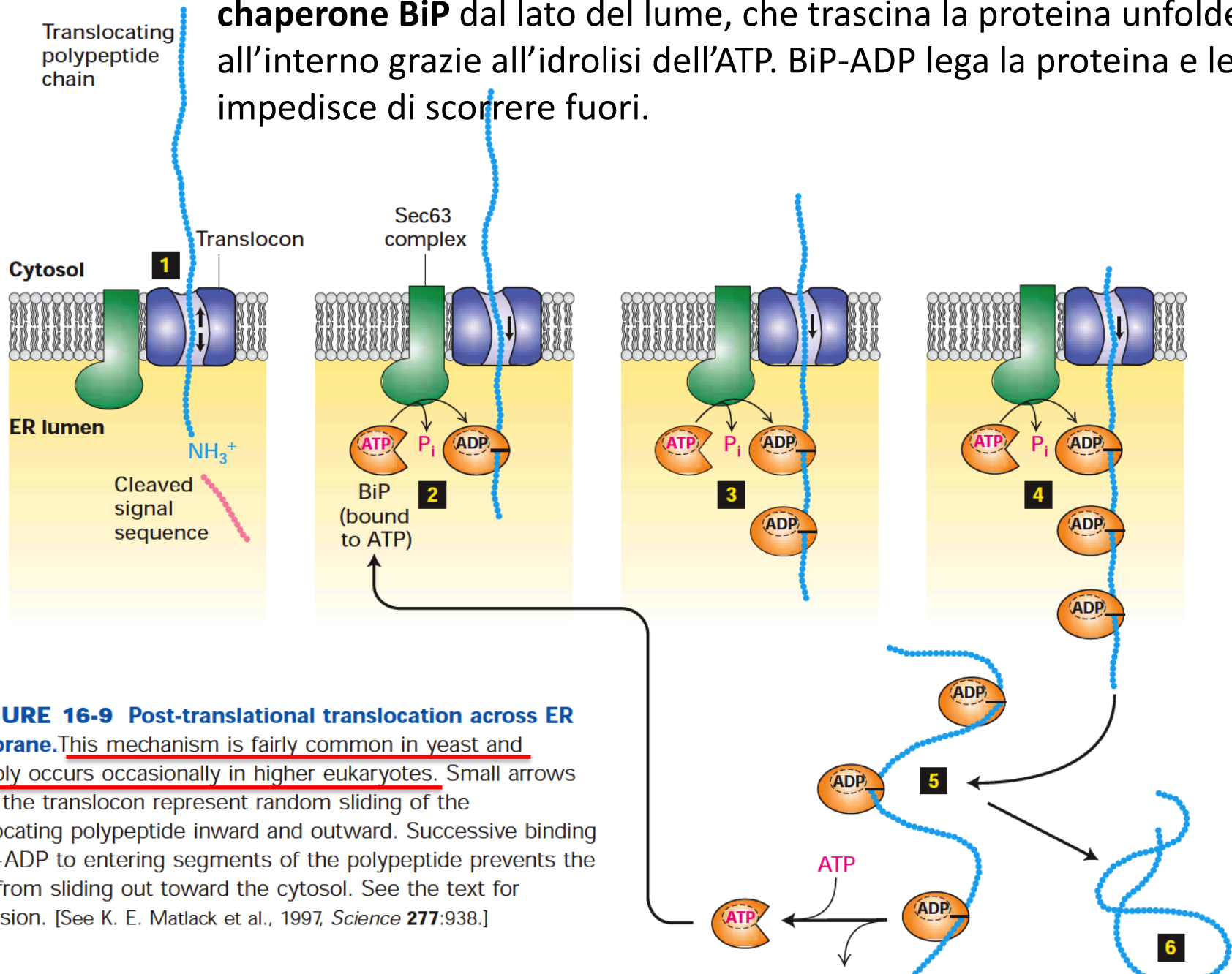
Alcune proteine sono importate nel RE dopo la sintesi

(abbastanza comune nelle cellule di lievito ad esempio)



In questo caso non è coinvolta la SRP e occorrono proteine accessorie (**complesso Sec63**) che si associano a Sec61 e lo chaperone **BiP** (Binding Protein). Cicli ATP-dipendenti di attacco e rilascio di BiP trascinano la proteina nel lume del RE (ricorda import mitocondriale).

Negli eucarioti il complesso Sec63 accessorio aggancia lo **chaperone BiP** dal lato del lume, che trascina la proteina unfolded all'interno grazie all'idrolisi dell'ATP. BiP-ADP lega la proteina e le impedisce di scorrere fuori.

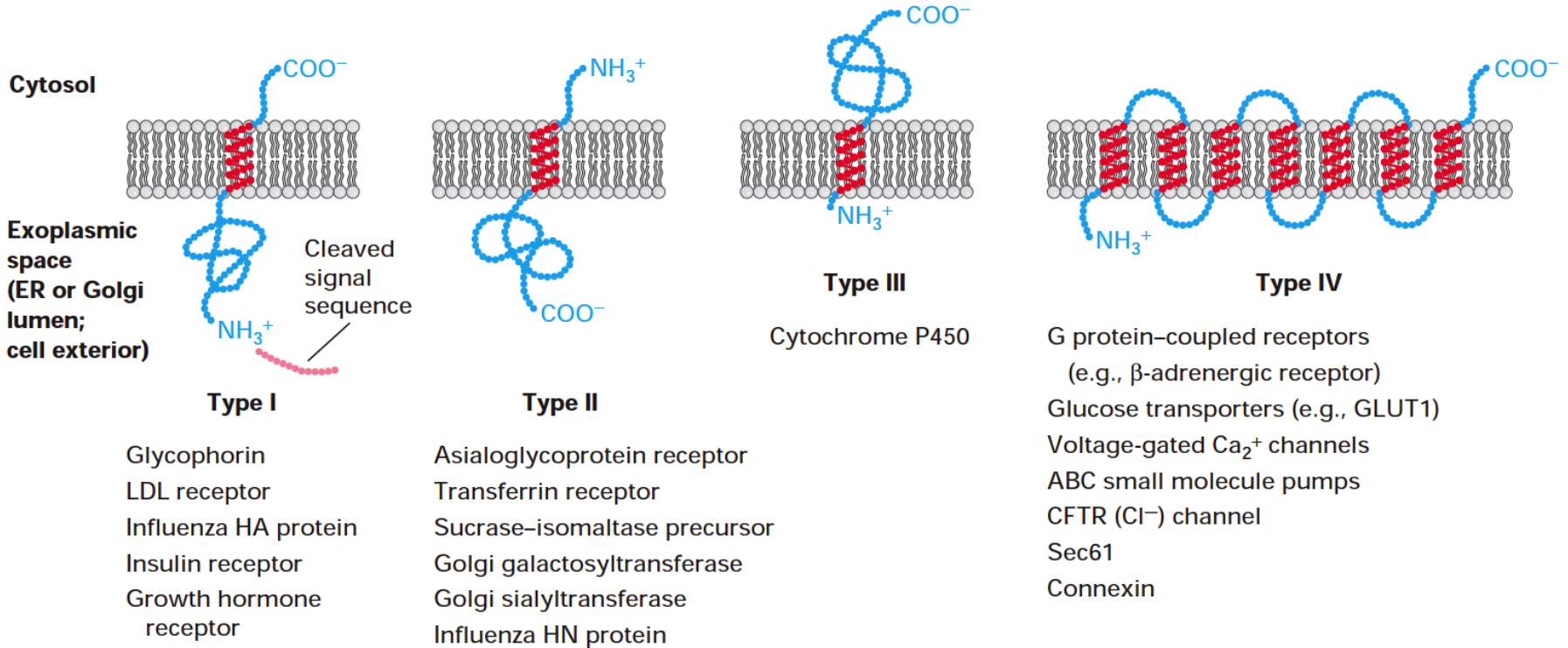


▲ **FIGURE 16-9 Post-translational translocation across ER membrane.** This mechanism is fairly common in yeast and probably occurs occasionally in higher eukaryotes. Small arrows inside the translocon represent random sliding of the translocating polypeptide inward and outward. Successive binding of BiP-ADP to entering segments of the polypeptide prevents the chain from sliding out toward the cytosol. See the text for discussion. [See K. E. Matlack et al., 1997, *Science* **277**:938.]

Proteine transmembrana del RE

Proteine TM a singolo passaggio

Proteine a passaggi multipli



Tipo I – sequenza segnale e N-terminale nel lume

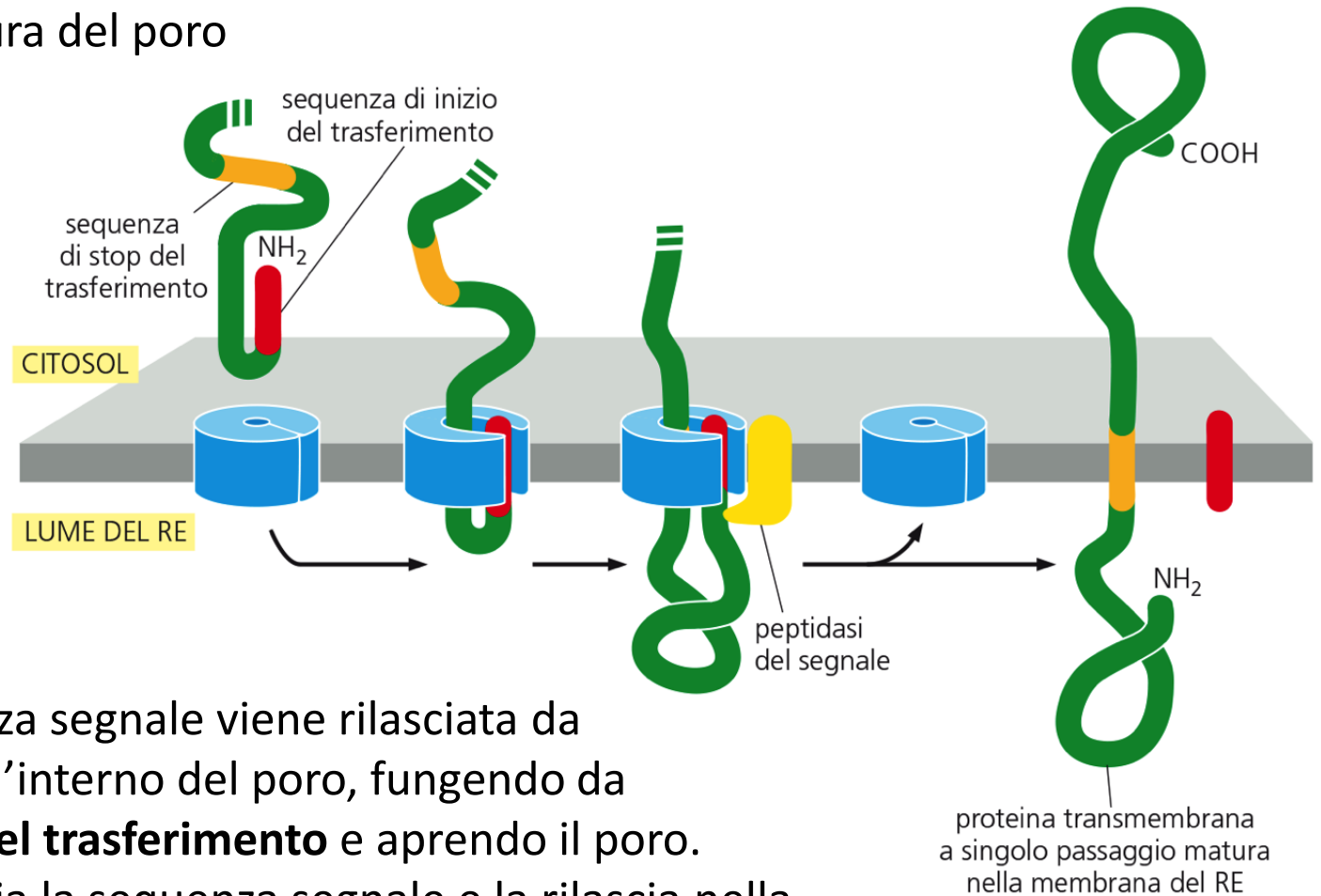
Tipo II e III– due orientamenti opposti, sequenza interna

Tipo IV – più domini trans-membrana

La topologia viene sempre mantenuta.

Tipo I. Sequenza segnale in N-terminale

Nelle proteine di transmembrana a singolo passaggio, la sequenza segnale determina l'apertura del poro



Quando la sequenza segnale viene rilasciata da SRP lega un sito all'interno del poro, fungendo da **segnale di inizio del trasferimento** e aprendo il poro.

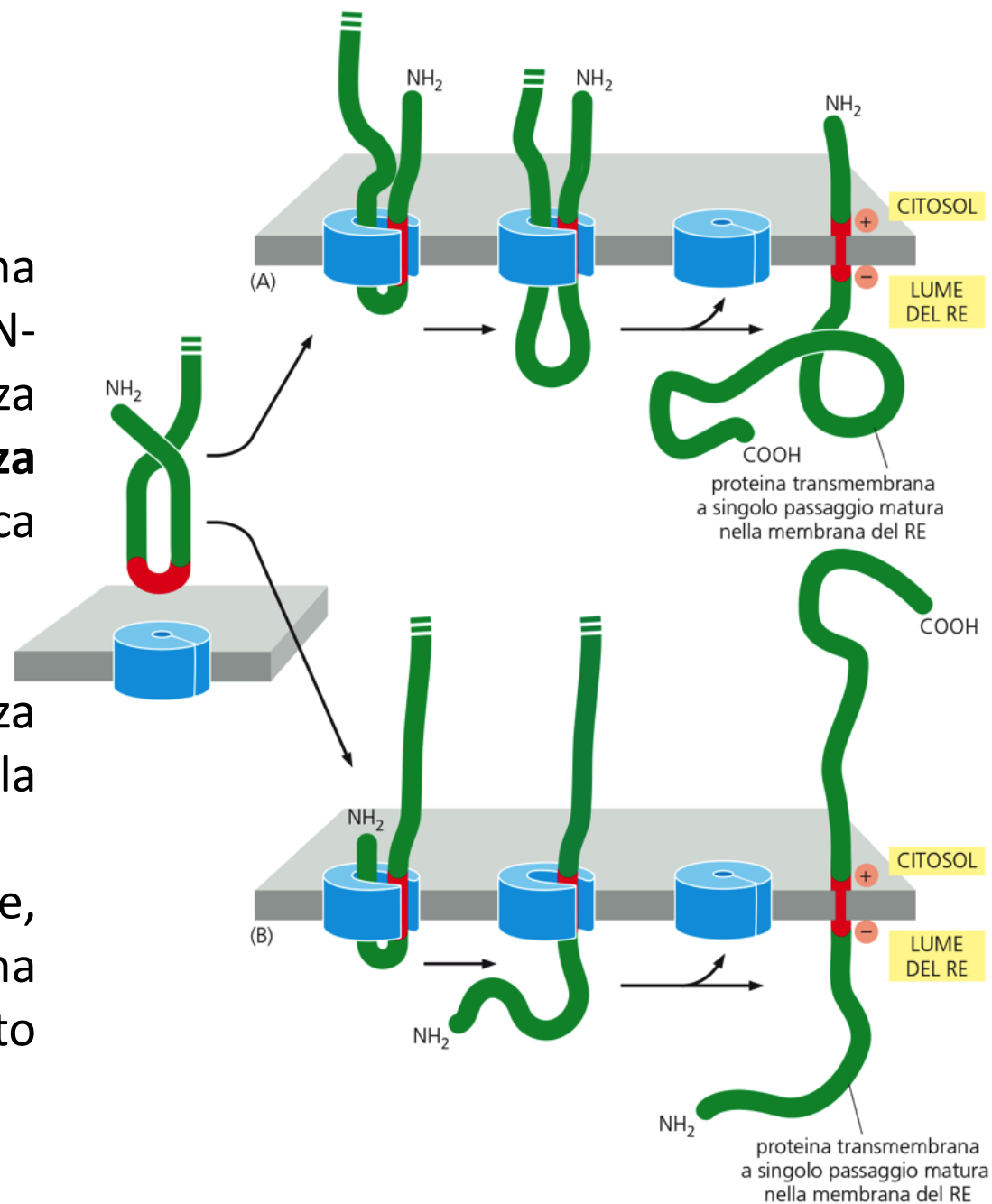
Una peptidasi taglia la sequenza segnale e la rilascia nella membrana dove viene idrolizzata. Un segmento idrofobico ancora la proteina alla membrana (**segnale di stop del trasferimento**).

Tipo II e III. Sequenza segnale interna

In questi casi non c'è una sequenza segnale in N-terminale, ma una sequenza interna che funge da **sequenza segnale di ancoraggio** (α -elica idrofobica).

Una SRP lega la sequenza segnale e porta il ribosoma alla membrana del RE.

Dopo il rilascio dal traslocatore, la sequenza segnale interna rimane nel doppio strato lipidico come α -elica.



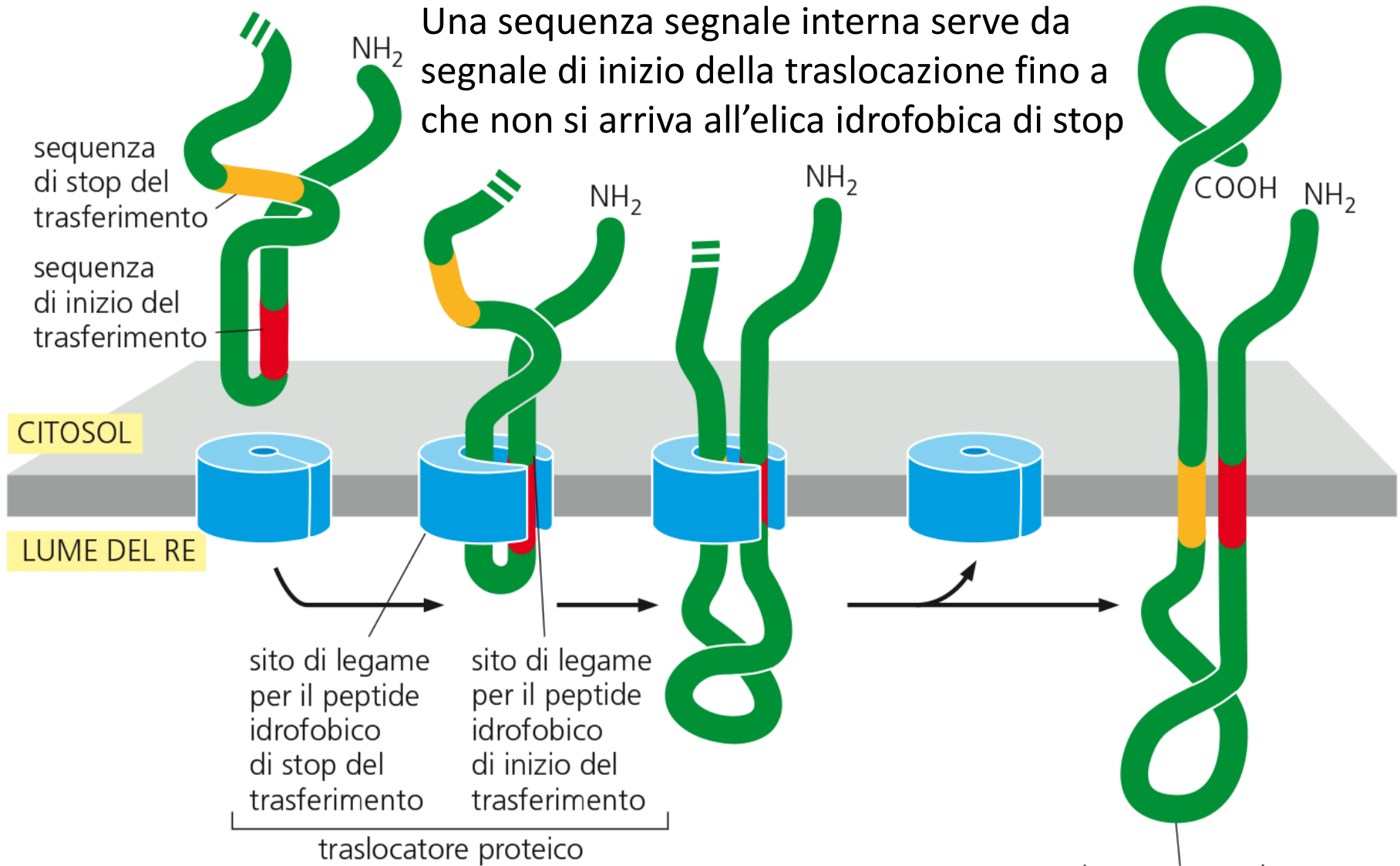
Cosa determina l'ORIENTAMENTO delle proteine con sequenza segnale interna?

Le sequenze interne possono legarsi al traslocatore con 2 orientamenti diversi, questi determinano l'orientamento della proteina (C-terminale o N-terminale nel lume).

Questo dipende dagli **amminoacidi carichi** che fiancheggiano il core idrofobico della sequenza di inizio del trasferimento. Gli amminoacidi carichi positivamente risulteranno sempre verso il lato citosolico.

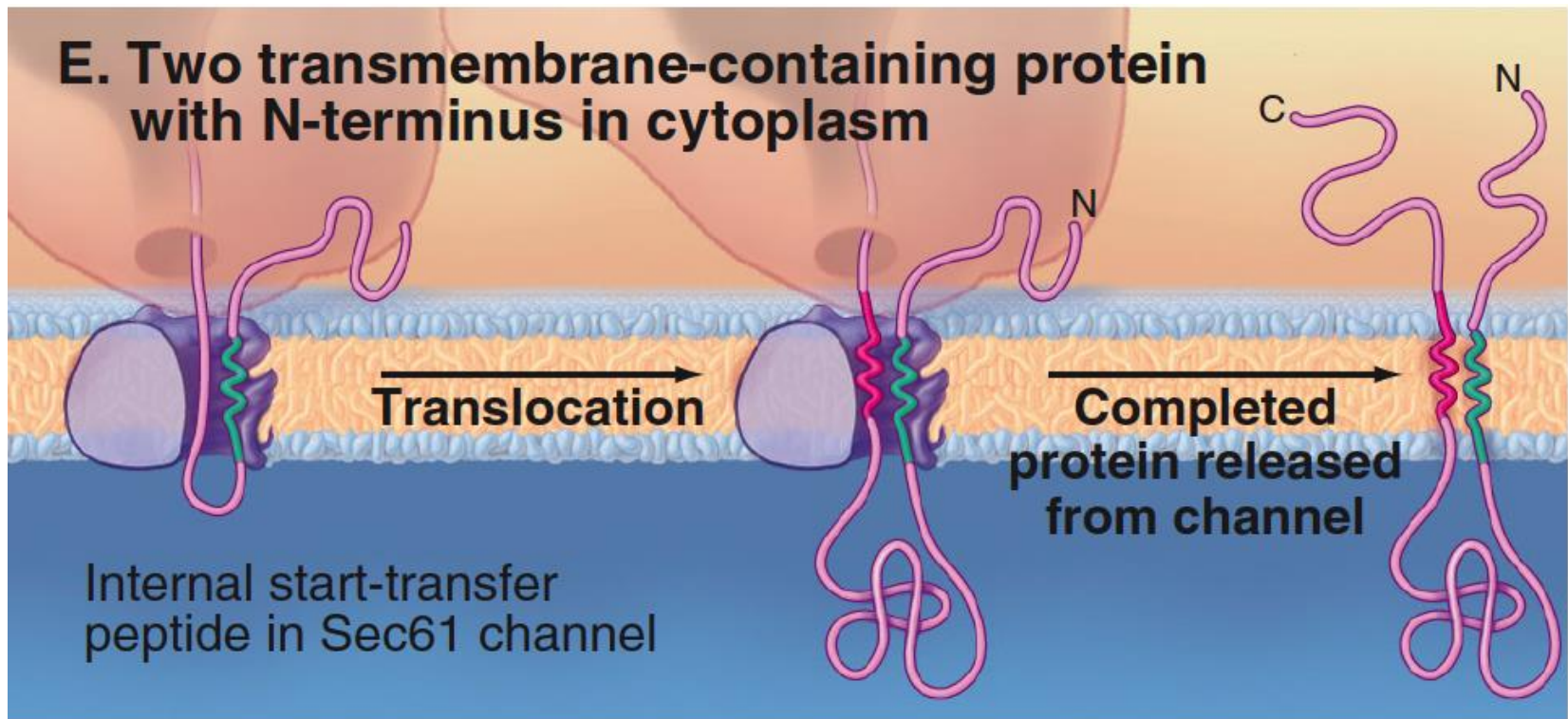
Mutazioni a carico di questi residui carichi possono invertire l'orientamento della proteina in membrana.

Tipo IV. Proteine transmembrana a passaggi multipli



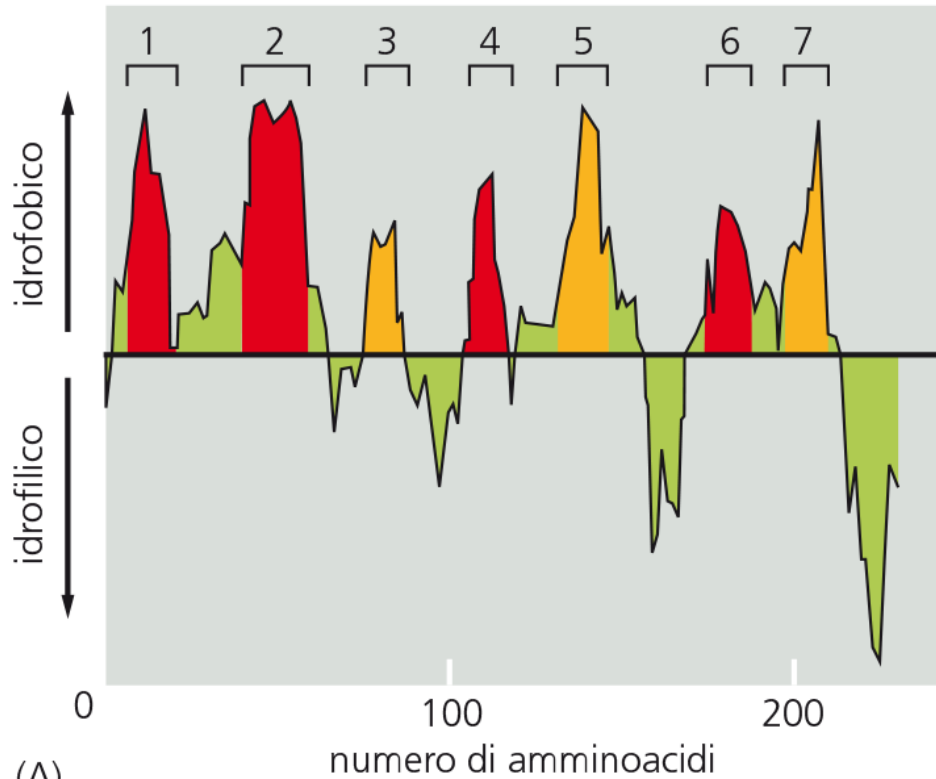
Nelle proteine a passaggi multipli ci sono più sequenze segnale interne seguite da tratti idrofobici.

proteina transmembrana a doppio passaggio matura nella membrana del RE



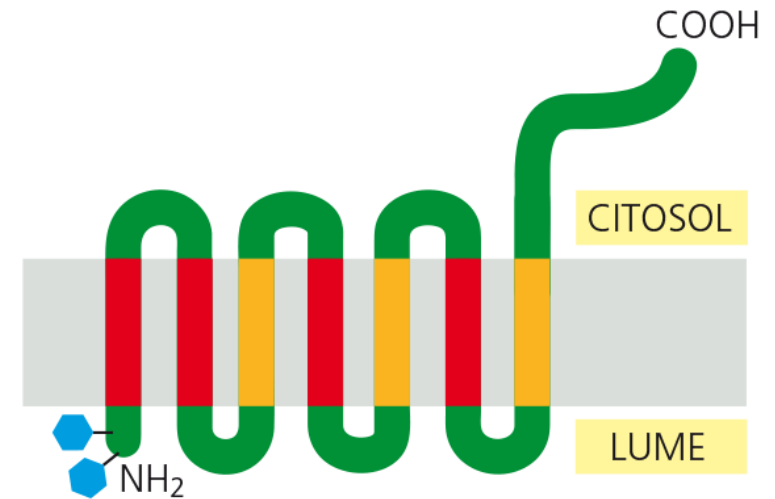
Il fatto che una sequenza idrofobica serva da inizio o da stop del trasferimento dipende dalla sua posizione nella catena polipeptidica (la sua funzione cambia spostandola).

Grafico di idrofobicità



(A)

L'inserimento della rodopsina nella membrana del RE



(C)



(B)

STA = Internal stop-transfer anchor sequence
SA = Internal signal-anchor sequence

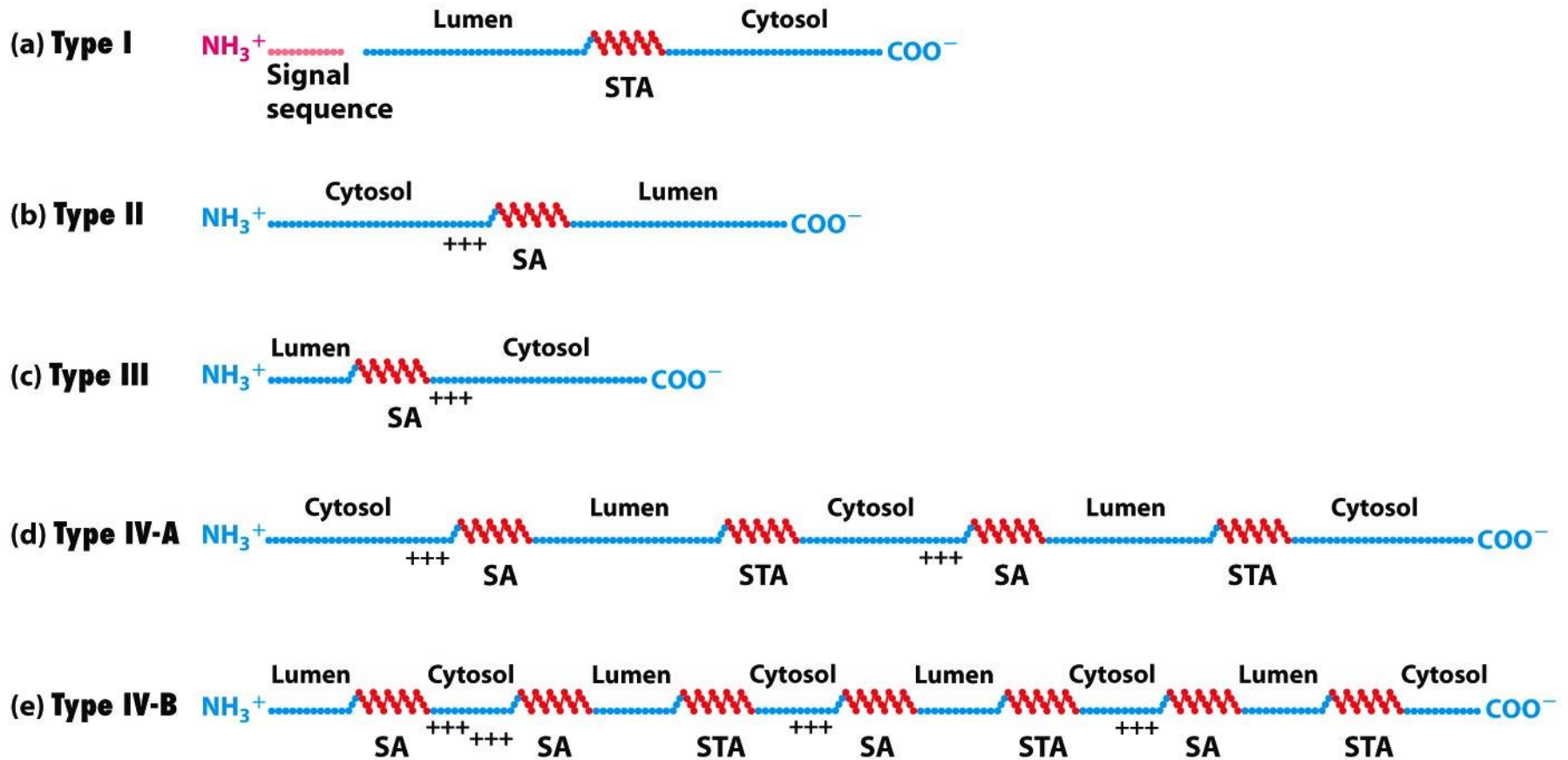
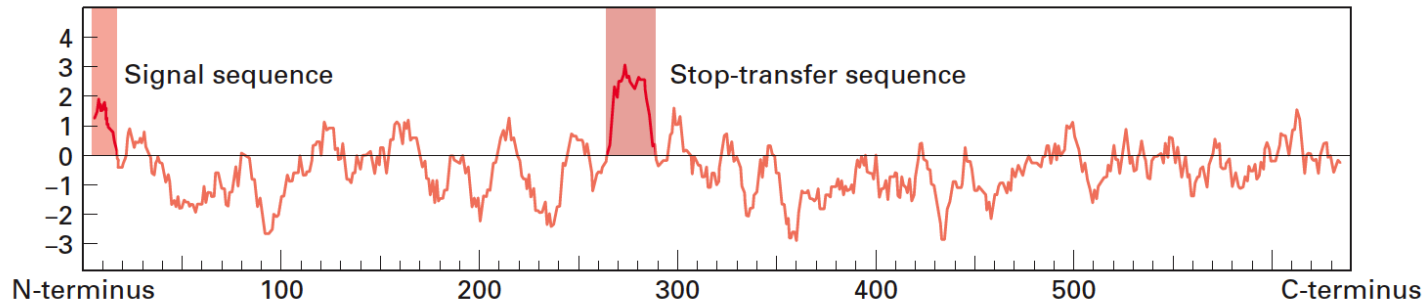


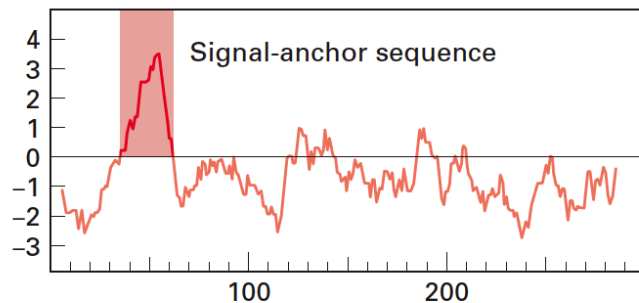
Figure 13-13
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Spesso si può dedurre la topologia delle proteine di membrana dall'analisi della loro sequenza primaria

(a) Human growth hormone receptor (type I)



(b) Asialoglycoprotein receptor (type II)



(c) GLUT1 (type IV)

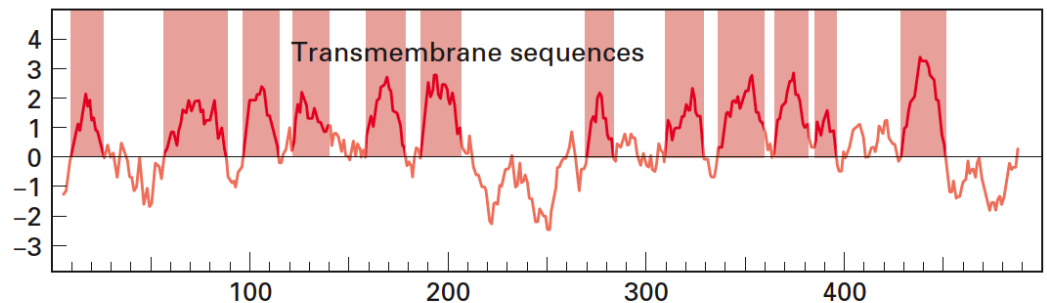
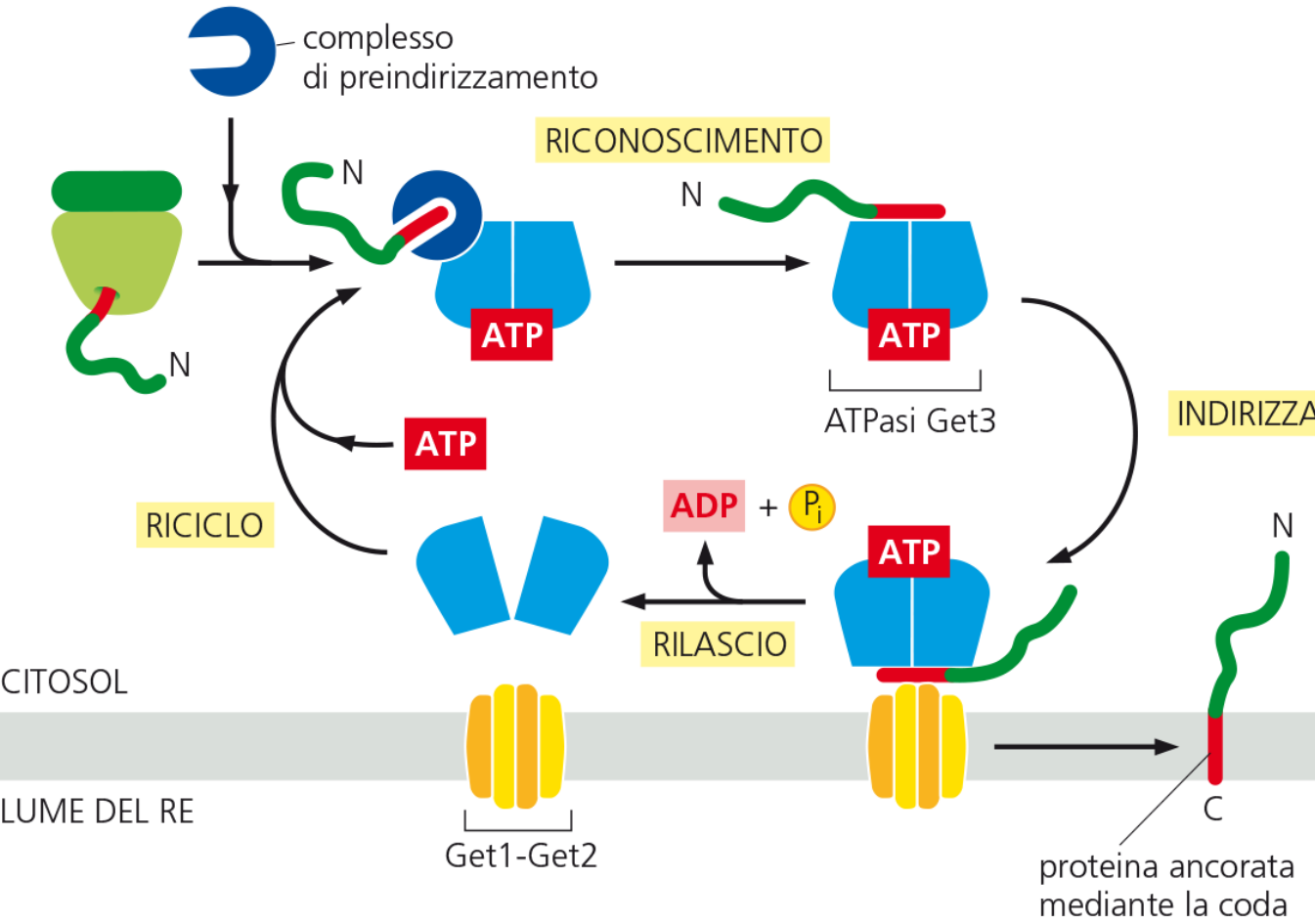


FIGURE 13-16 Hydropathy profiles. Hydropathy profiles can identify likely topogenic sequences in integral membrane proteins. They are generated by plotting the total hydrophobicity of each segment of 20 contiguous amino acids along the length of a protein. Positive values indicate relatively hydrophobic portions of the protein;

negative values, relatively polar portions. Probable topogenic sequences are marked. The complex profiles for multipass (type IV) proteins, such as GLUT1 in part (c), must often be supplemented with other analyses to determine the topology of these proteins.

Caso particolare: **Proteine ancorate mediante la coda**

Alcune proteine sono ancorate al RE mediante un'α-elica idrofobica C-terminale (ad esempio proteine SNARE del traffico vescicolare).

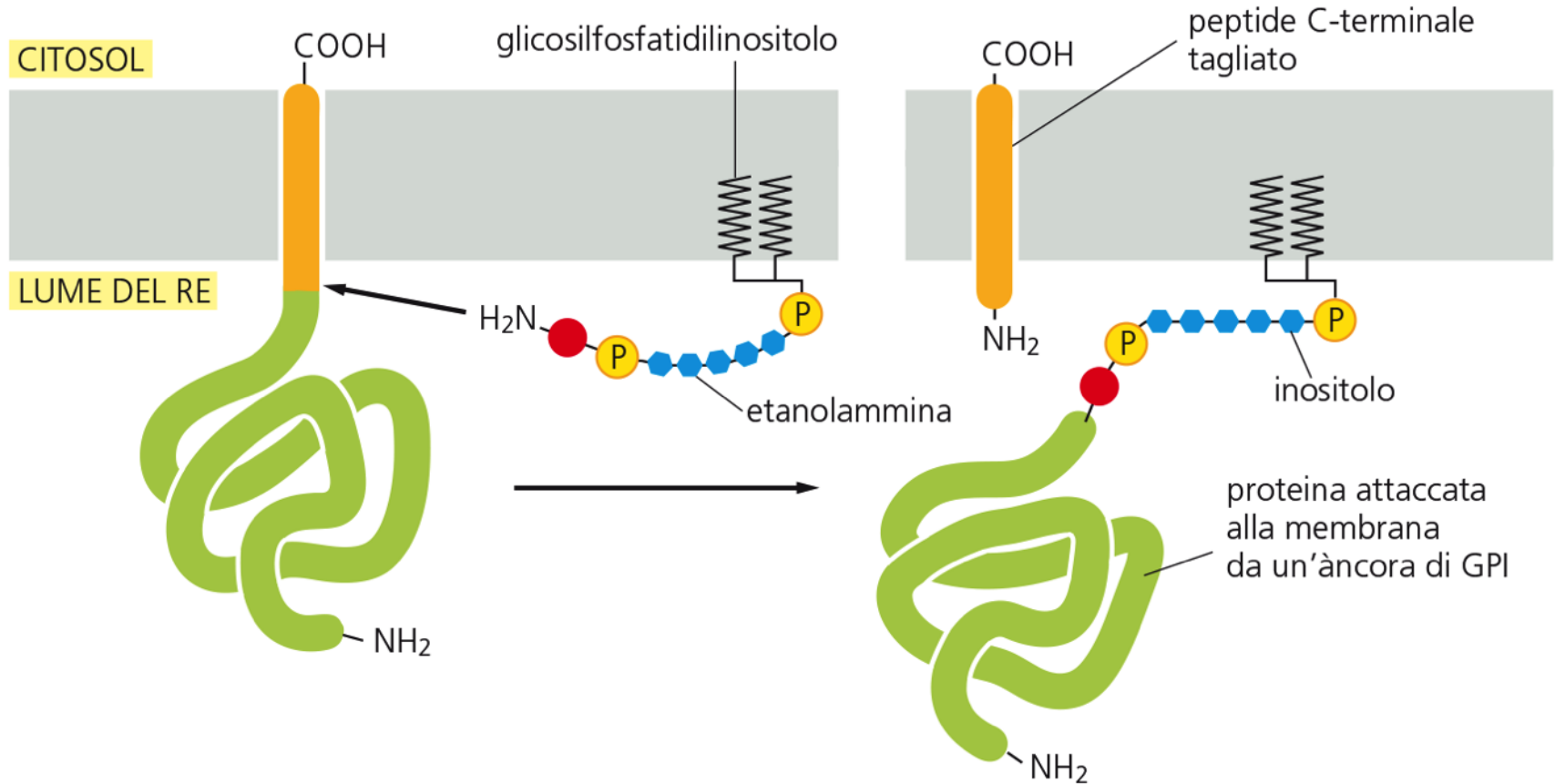


Pochi aa sporgono nel lume, il resto della proteina è nel citosol.

La traduzione termina quando il C-terminale non è ancora uscito dal ribosoma e quindi non viene riconosciuto dalle SRP.

L'attacco avviene con un meccanismo di indirizzamento che consuma ATP, ancora non del tutto chiarito: l'ATPasi **Get3** si associa al recettore **Get1-Get2**.

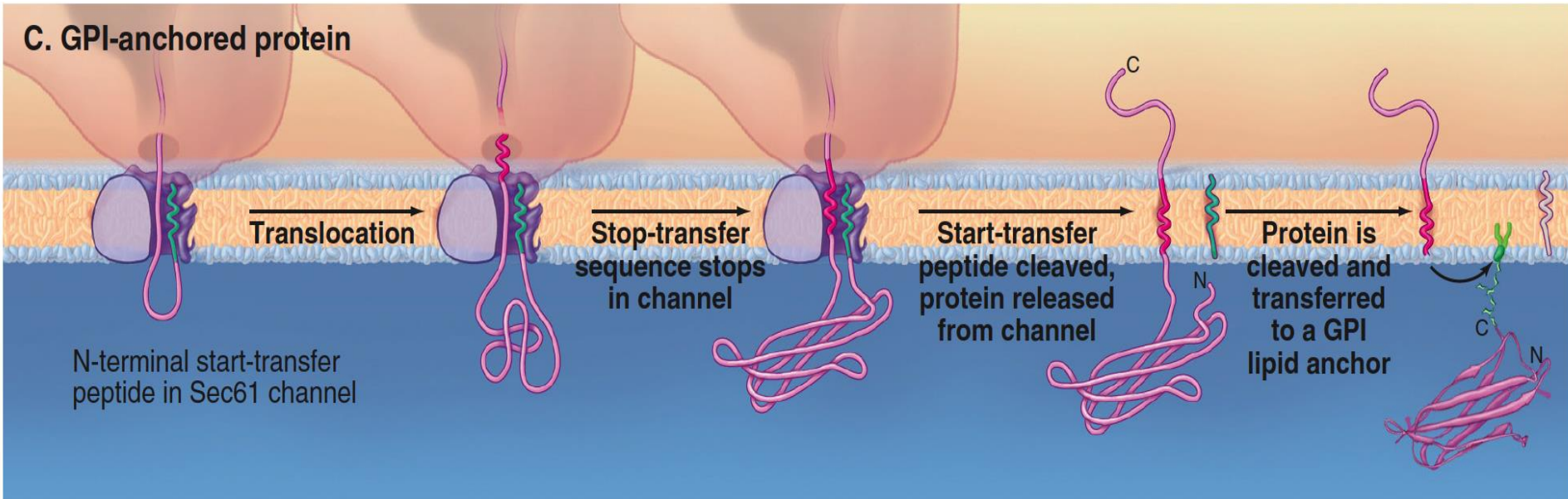
Caso particolare: **Proteine GPI-anchored**



Proteine destinate alla membrana plasmatica. Risulteranno ancorate verso il lato extracellulare. Vengono inserite in membrana come le proteine di tipo I. Viene rimosso il segmento transmembrana e la proteina è trasferita all'ancora di **glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI)**

Proteine GPI-anchored

C. GPI-anchored protein



Una transamidasi nel lume del RE excide il segmento transmembrana e trasferisce il nuovo C-terminale all'**ancora GPI** (glicosil-fosfatidil-inositolo).

Perché sostituire un' α -elica con un'ancora lipidica?

Le proteine con ancora GPI possono **spostarsi** lateralmente nel doppio strato fosfolipidico. Inoltre questa ancora indirizza le proteine sul **lato apicale** delle cellule polarizzate.

Il dominio extracellulare può essere rilasciato in risposta a segnali specifici che attivano una fosfolipasi della membrana plasmatica.

Proteine che rimangono nel lume del RE

Contengono un **segnale di ritenzione nel RE** di 4 aa al C-terminale (**sequenza KDEL** in C-terminale).

Queste proteine si ripiegano nel lume del RE; tra di esse:

- La **PDI** (proteina disulfuro isomerasi) che catalizza la formazione dei ponti S-S delle proteine del lume del RE. NOTA: I ponti disolfuro non si formano invece tra le cisteine esposte all'ambiente riducente del citosol.
- Il chaperone **BiP**, coinvolto nella traslocazione nel RE delle proteine importate post-traduzionalmente. BiP impedisce l'aggregazione di proteine non foldate nel ER; l'idrolisi di ATP gli permette di passare alternativamente tra stati di legame ad alta e bassa affinità, per consentire i cicli di legame e rilascio al substrato.

La sequenza segnale delle proteine residenti nel reticolo

TABLE 12-3 Some Typical Signal Sequences

Function of signal sequence	Example of signal sequence
Import into nucleus	-Pro-Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val-
Export from nucleus	-Met-Glu-Glu-Leu-Ser-Gln-Ala-Leu-Ala-Ser-Ser-Phe-
Import into mitochondria	+H ₃ 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 plastid	+H ₃ N-Met-Val-Ala-Met-Ala-Met-Ala-Ser-Leu-Gln-Ser-Ser-Met-Ser-Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Ser-Asn-Ser-Phe-Leu-Gly-Gln-Pro-Leu-Ser-Pro-Ile-Thr-Leu-Ser-Pro-Phe-Leu-Gln-Gly-
Import into peroxisomes	-Ser-Lys-Leu-COO ⁻
Import into ER	+H ₃ 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-
Return to ER	-Lys-Asp-Glu-Leu-COO ⁻

Some characteristic features of the different classes of signal sequences are highlighted in color. Where they are known to be important for the function of the signal sequence, positively charged amino acids are shown in red and negatively charged amino acids are shown in green. Similarly, important hydrophobic amino acids are shown in orange and important hydroxylated amino acids are shown in blue. +H₃N indicates the N-terminus of a protein; COO⁻ indicates the C-terminus.

Table 12-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

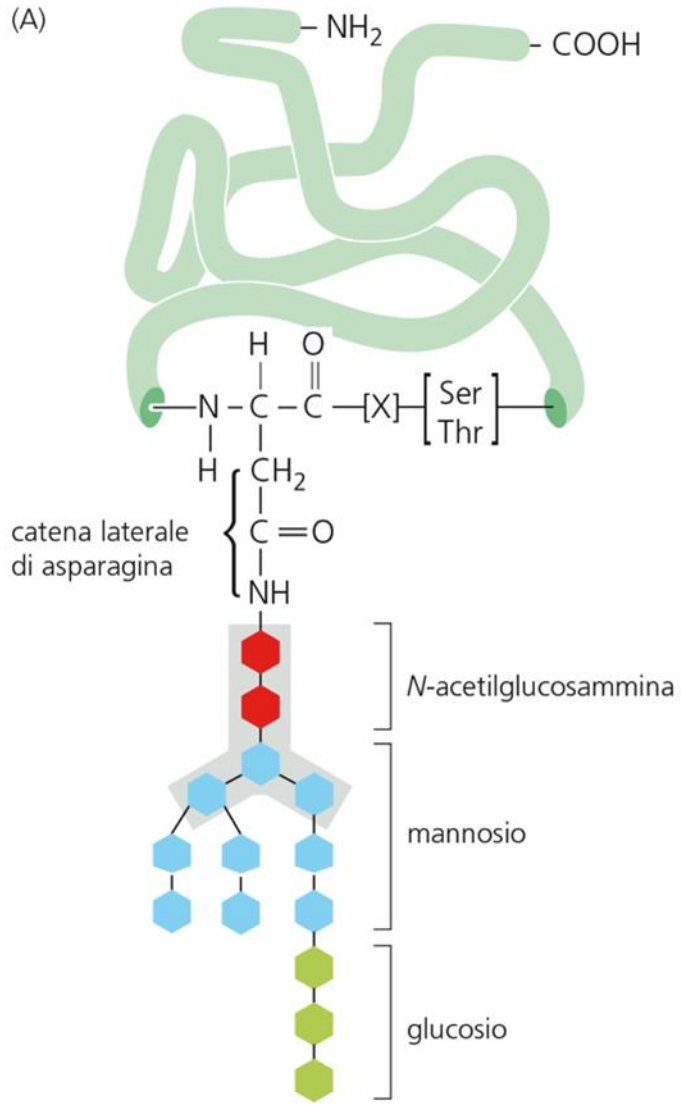
Modificazioni post-traduzionali, folding e controllo qualità nell RE

Le proteine sintetizzate sul RE ruvido vanno incontro a:

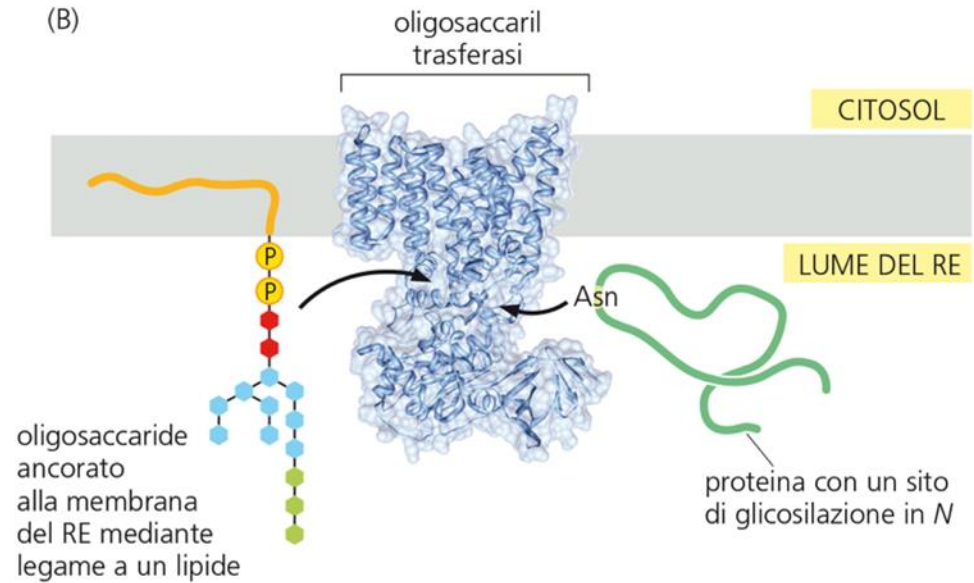
- **Glicosilazione.** Circa la metà delle proteine che passano dal ER sono glicosilate con gruppi oligosaccaridici.
 - **O-glicosilazioni:** su Ser o Thr, contengono da 1 a 4 unità di zuccheri, aggiunti da Glicosiltransferasi del Golgi
 - **N-glicosilazioni:** su Asn, oligosaccaridi più grandi e complessi, ramificati, inizia nel RE e prosegue nel Golgi
- **Formazione di ponti disolfuro**
- **Folding e assemblaggio proteine multimeriche**
- **Specifici tagli proteolitici**

N-glicosilazione nel RE

(A)



(B)



N-glicosilazione su residui di Asn (90% di tutte le glicosilazioni). **Sito bersaglio: N-X-S/T.**

La **oligosaccaride trasferasi**, associata al traslocatore, glicosila la proteina appena il sito emerge nel lume del RE.

Il precursore (legato al dolicolo in membrana) è formato da 14 residui e viene poi modificato: 3 glucosi e 1 mannosio rimossi nel RE, altre modifiche nel Golgi.

La N-glicosilazione è importante per il corretto ripiegamento

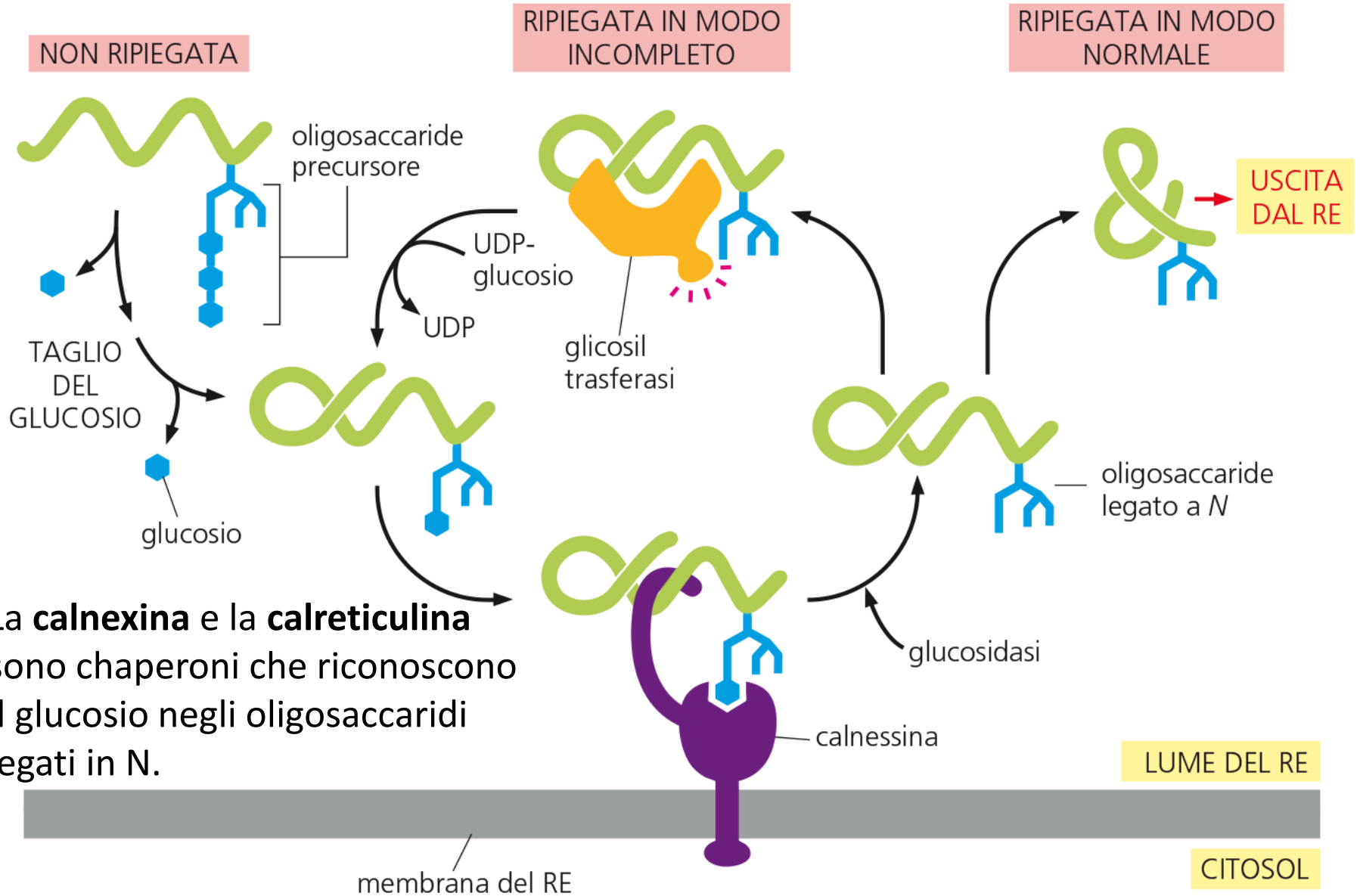
→ **Tunicamicina** che blocca la formazione del precursore oligosaccaridico, causa accumulo di proteine non correttamente foldate.

La **calnexina** (transmembrana) e la **calreticulina** (solubile), chaperoni che richiedono calcio per la loro attività, legano proteine che portano un solo glucosio terminale, quindi quando due delle tre unità di glucosio sono state rimosse (ad opera di **glicosidasi** del RE). Quando viene rimosso anche il terzo glucosio la proteina può lasciare il RE.

Tutto questo è possibile grazie ad una **glicosil transferasi** che continua ad aggiungere Glucosio sulle proteine non correttamente ripiegate.

Le proteine misfoldate nel RE attivano la unfolded protein response (UPR).

Gli oligosaccaridi segnalano lo stato del folding



La **calnexina** e la **calreticulina** sono chaperoni che riconoscono il glucosio negli oligosaccaridi legati in N.

Le proteine non correttamente ripiegate vengono esportate al citosol e degradate (retro-traslocazione)

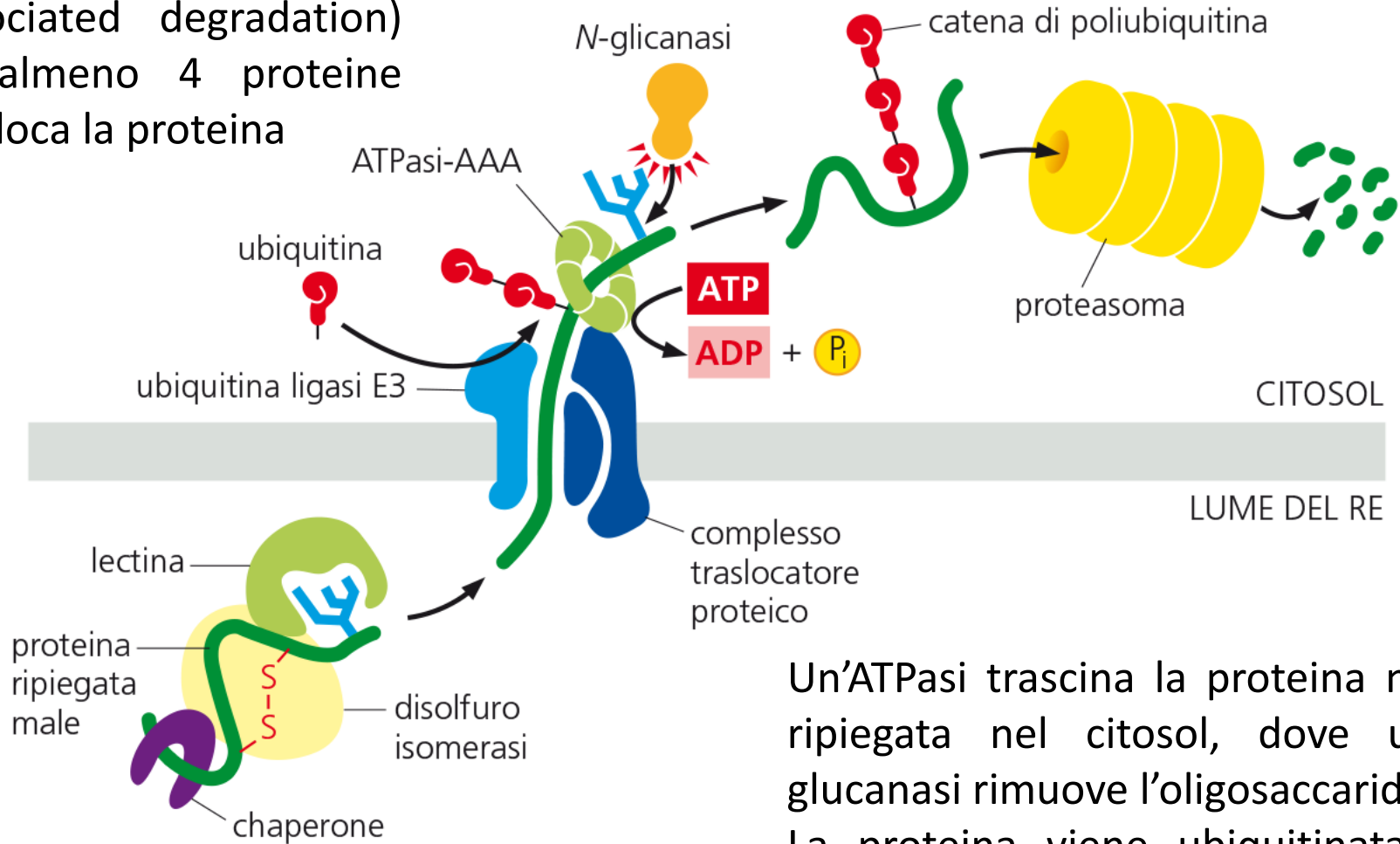
Le proteine mal ripiegate devono essere esportate nel citosol per essere degradate dal sistema ubiquitina-proteasoma.

Come distinguere proteine mal ripiegate da intermedi di ripiegamento? Una **mannosidasi del RE** funge da **timer**: rimuove un mannosio del nucleo oligosaccaridico, ma agisce molto lentamente. Questa nuova struttura (priva di un residuo di mannosio) è riconosciuta da **lectine** dell'apparato di retrotraslocazione.

→ Le proteine che si ripiegano ed escono dal RE più velocemente dell'azione della mannosidasi non vengono esportate e degradate.

Retro-traslocazione nel citosol

Un complesso (ERAD= ER associated degradation) di almeno 4 proteine trasloca la proteina



Un'ATPasi trascina la proteina non ripiegata nel citosol, dove una glucanasi rimuove l'oligosaccaride. La proteina viene ubiquitinata e degradata.

La proteina viene mantenuta unfolded

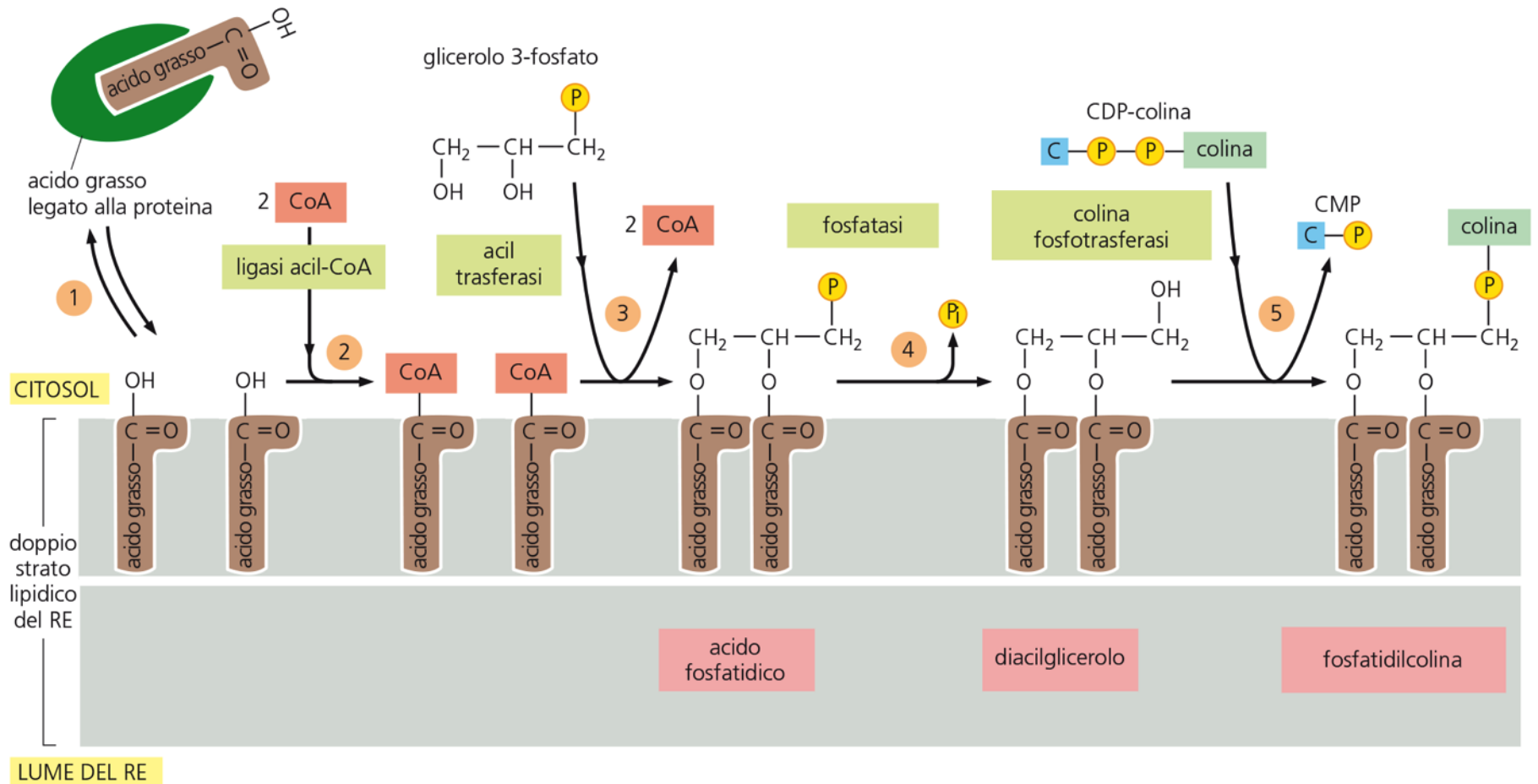
La maggior parte dei fosfolipidi di membrana è sintetizzata nel RE

Nel RE vengono sintetizzati tutte le classi principali di lipidi, compresi **fosfolipidi e colesterolo** che costituiranno le membrane.

Il fosfolipide principale è la **fosfatidilcolina**.

Gli enzimi coinvolti nella sintesi dei lipidi sono proteine di membrana rivolte verso il citosol, dove si trovano i metaboliti necessari per la sintesi. Quindi la sintesi avviene solo nel foglietto citosolico della membrana del RE

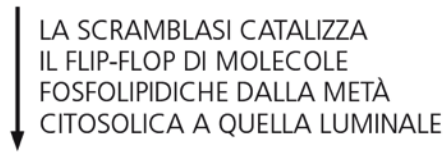
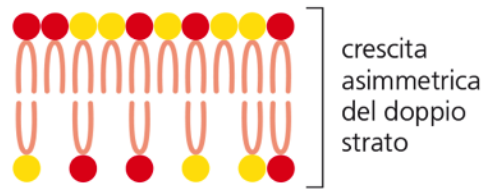
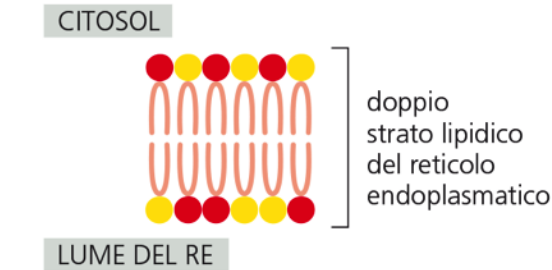
La maggior parte dei fosfolipidi di membrana è sintetizzata nel RE



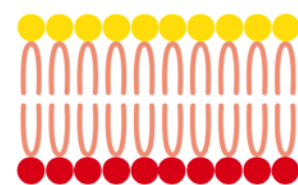
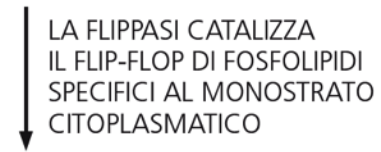
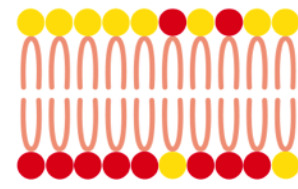
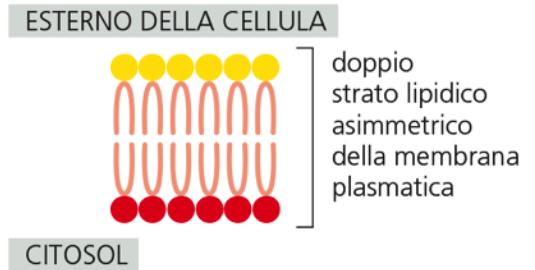
La sintesi avviene solo nel foglietto citosolico della membrana del RE

Una **scramblasi** equilibra i fosfolipidi nei due foglietti della membrana del RE in modo non selettivo.

(A) MEMBRANA DEL RE



(B) MEMBRANA PLASMATICA



Nella membrana plasmatica invece è presente una **flippasi** che sposta i fosfolipidi in maniera selettiva dal lato extracellulare a quello citosolico.

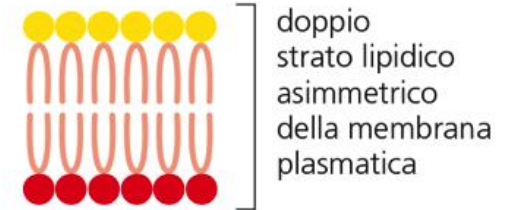
Asimmetria:

fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositolo lato citosolico, fosfatidocolina e sfingomieline lato esterno.

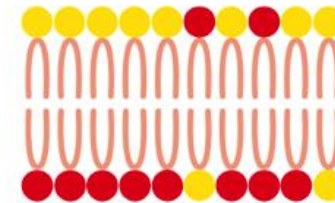
Durante l'apoptosi viene esposta la fosfatidilserina, inibendo la flippasi e attivando la scramblasi che normalmente è inibita nella membrana plasmatica. L'esposizione della fosfatidilserina consente il riconoscimento della cellula in apoptosi da parte delle cellule fagocitiche.

(B) MEMBRANA PLASMATICA

ESTERNO DELLA CELLULA



CITOSOL

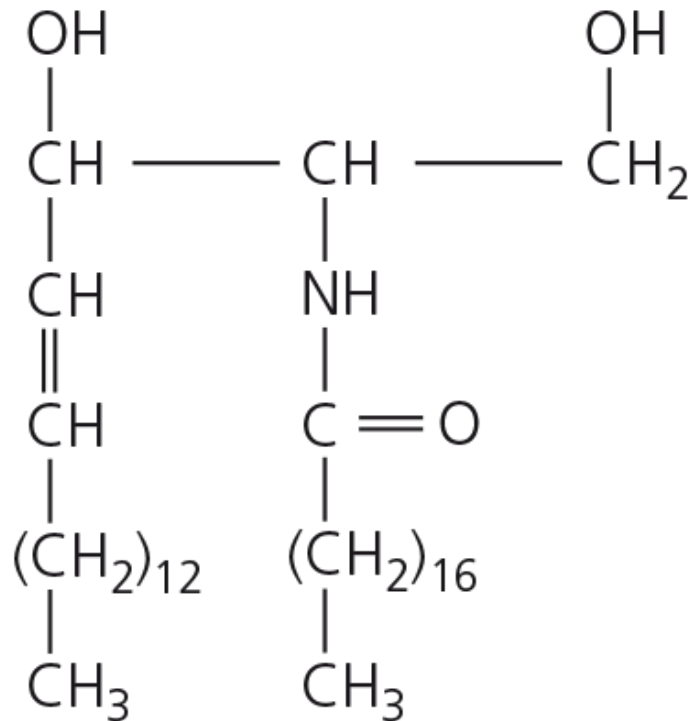


LA FLIPPASI CATALIZZA IL FLIP-FLOP DI FOSFOLIPIDI SPECIFICI AL MONOSTRATO CITOPLASMATICO



Il RE produce anche colesterolo e ceramide.

Il **ceramide** è sintetizzato a partire dalla serina e da un acido grasso. Viene mandato al Golgi dove funge da precursore per la sintesi delle sfingomieline e dei glicosfingolipidi.



CERAMIDE

Mitocondri e cloroplasti importano i lipidi dal RE (zone di contatto), attraverso proteine di scambio dei fosfolipidi.