

Одномембранные органойды клетки

ЭПС, аппарат Гольджи, пероксисомы

Органоиды клетки

- Органоиды, или органеллы, - постоянные специфические структуры цитоплазмы, выполняющие определенные функции, необходимые для поддержания жизнедеятельности клетки.
- Различают органоиды общего значения и специальные органоиды. Органоиды общего значения имеются во всех клетках и выполняют функции, общие для всех клеток – митохондрии, рибосомы, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы, цитоскелет и клеточный центр.
- Органоиды специального значения имеются только в клетках какого-то определенного типа и обеспечивают выполнение функций, присущих только этим клеткам.

Мембранные органоиды

- ядро;
- эндоплазматическая сеть (ЭПС);
 - аппарат Гольджи;
 - МИТОХОНДИИ;
 - ЛИЗОСОМЫ;
 - пероксисомы;
 - вакуоли.

Немембранные органоиды

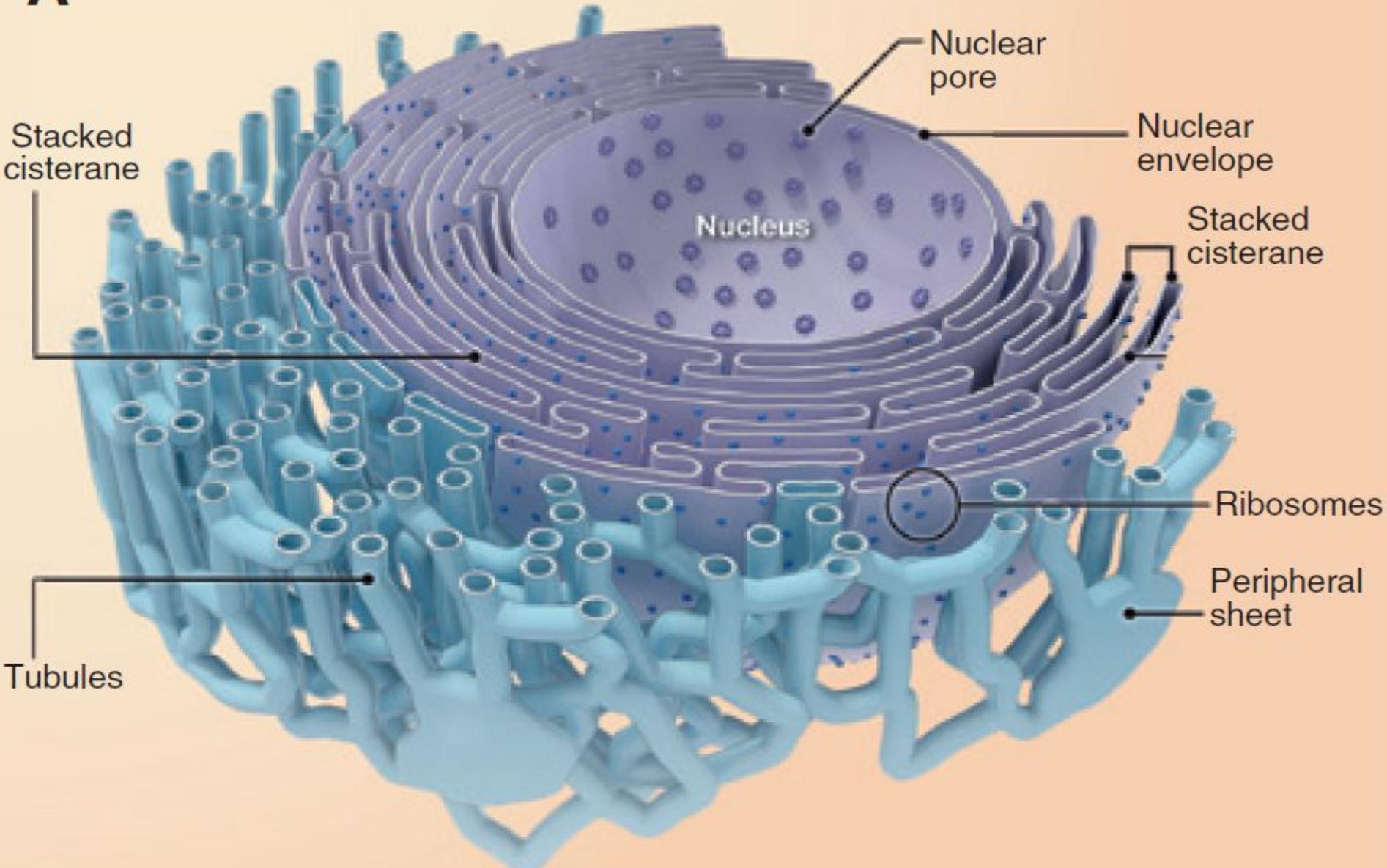
- рибосомы;
- клеточный центр;
- цитоскелет

Эндоплазматическая сеть

открыта Портером в 1945 году.

Морфология – сеть канальцев и цистерн сложенных мембранами. Различают гранулярную (шероховатую, зернистую) и гладкую ЭПС.

A



Шероховатая ЭПС

**Транслокация белка
Сворачивание белков
(фолдинг) и их
олигомеризация,
Добавление
олигосахарида
Деградация
несвернутых белков**

**Sec61-комплекс, TRAP,
TRAM, BiP
PDI, Calnexin,
Calreticulin, BiP
Олигосахарид
трансфераза
EDEМ, Derlin1**

Гладкая ЭПС

Детоксификация
Синтез липидов
Метаболизм гема
Депо кальция
Синтез
стероидных
гормонов

Cytochrome P450 enzymes
HMG-CoA reductase
Cytochrome b5
IP3 receptors

A. Protein released in lumen

CYTOPLASM

Sec61 channel

ER LUMEN

Signal sequence

Signal cleaved,
translocation
continues

Signal degraded,
peptide folded

Mature protein

Start-transfer sequence
Stop-transfer sequence

B. Single transmembrane protein with C-terminus in cytoplasm (type 1)

Translocation

Stop-transfer
sequence stops
in channel

Signal
peptide cleaved,
protein released
from channel

N-terminal start-transfer
peptide in Sec61 channel

Mature
transmembrane
protein

C. GPI-anchored protein

Translocation

Stop-transfer
sequence stops
in channel

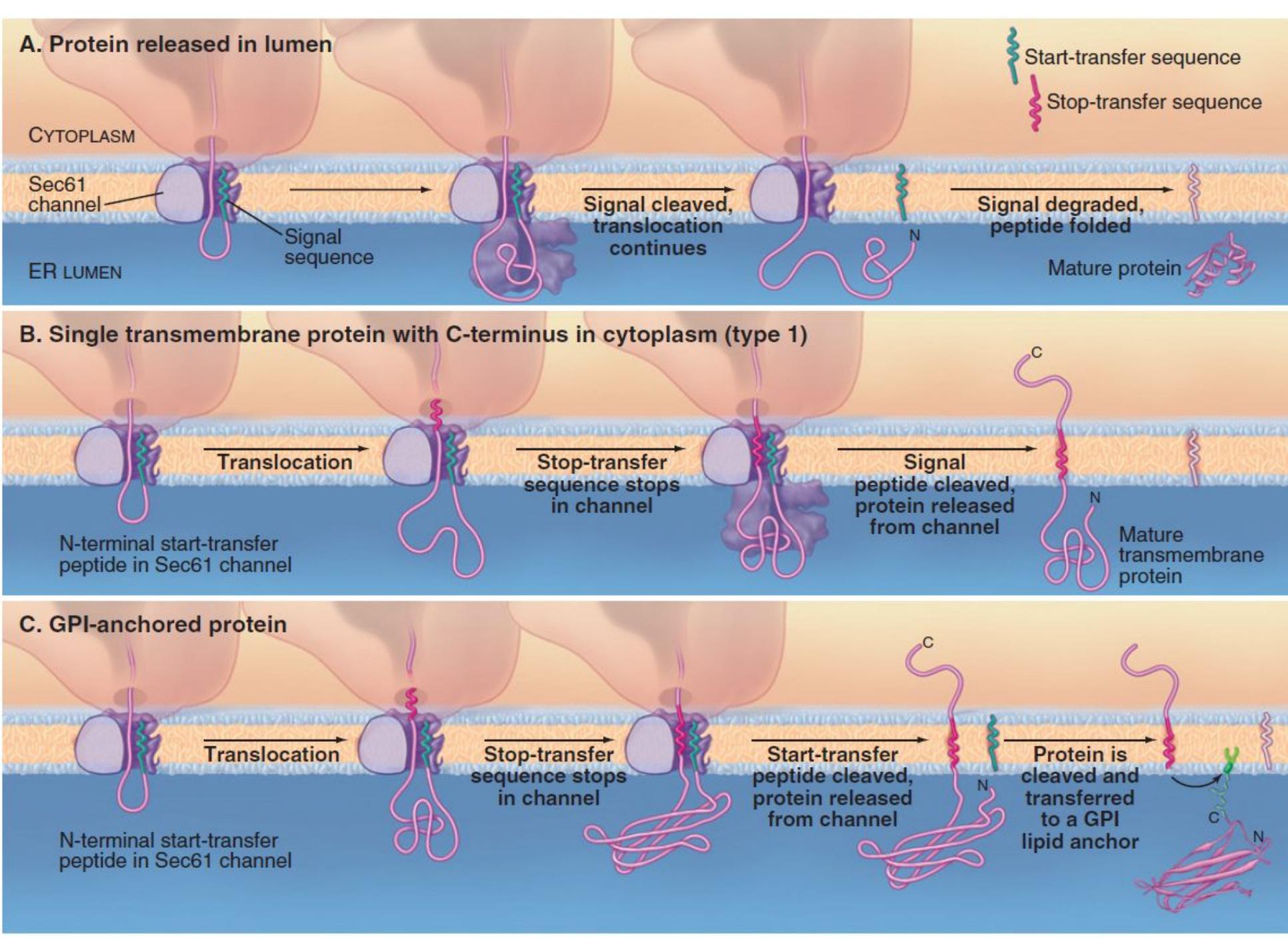
Start-transfer
peptide cleaved,
protein released
from channel

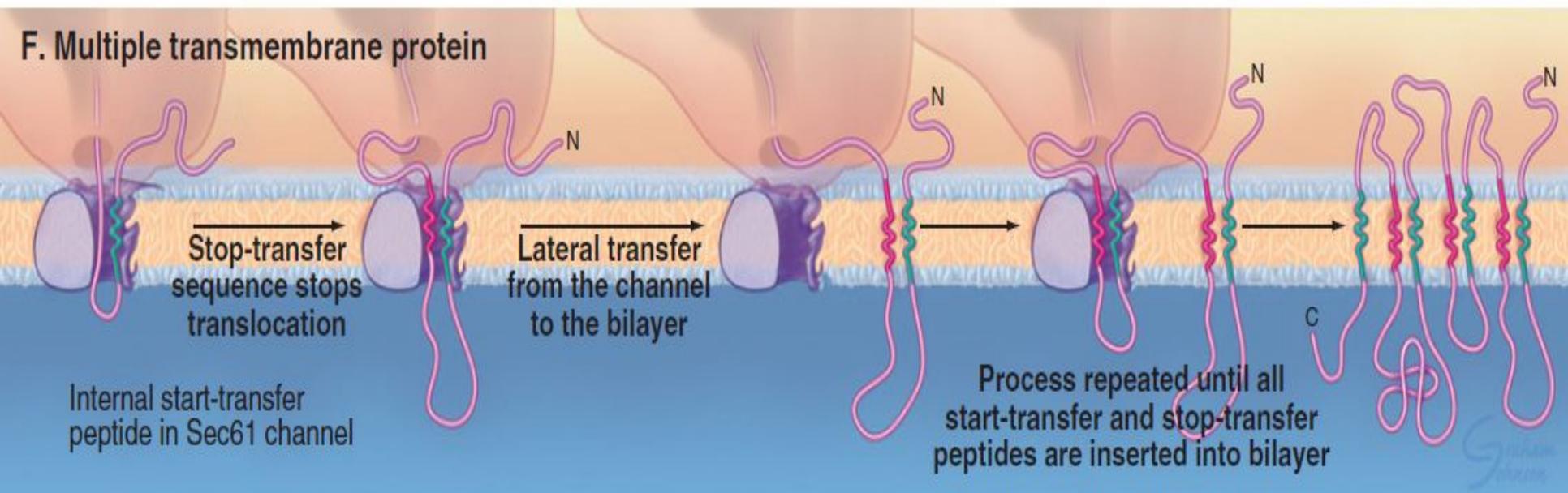
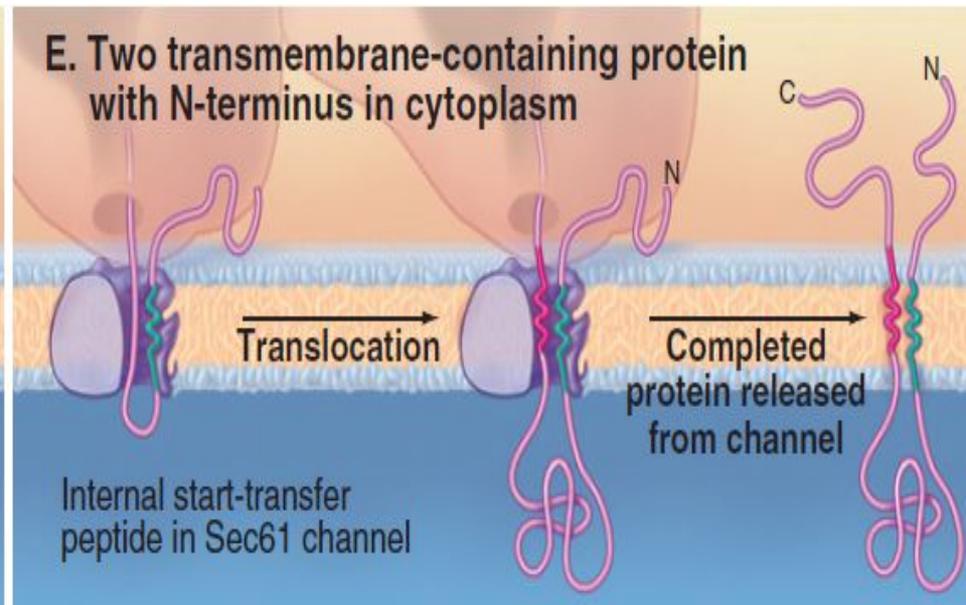
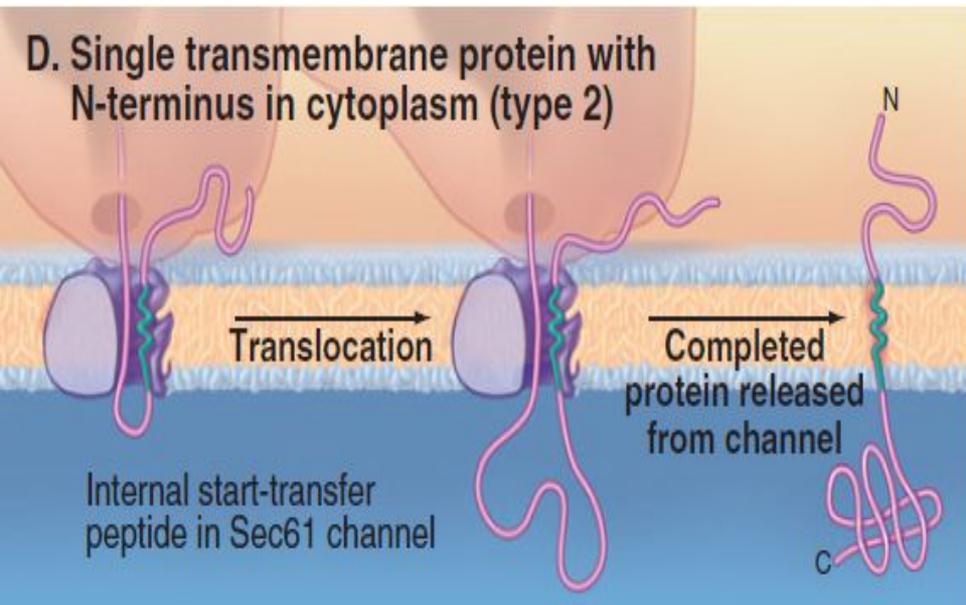
Protein is
cleaved and
transferred
to a GPI
lipid anchor

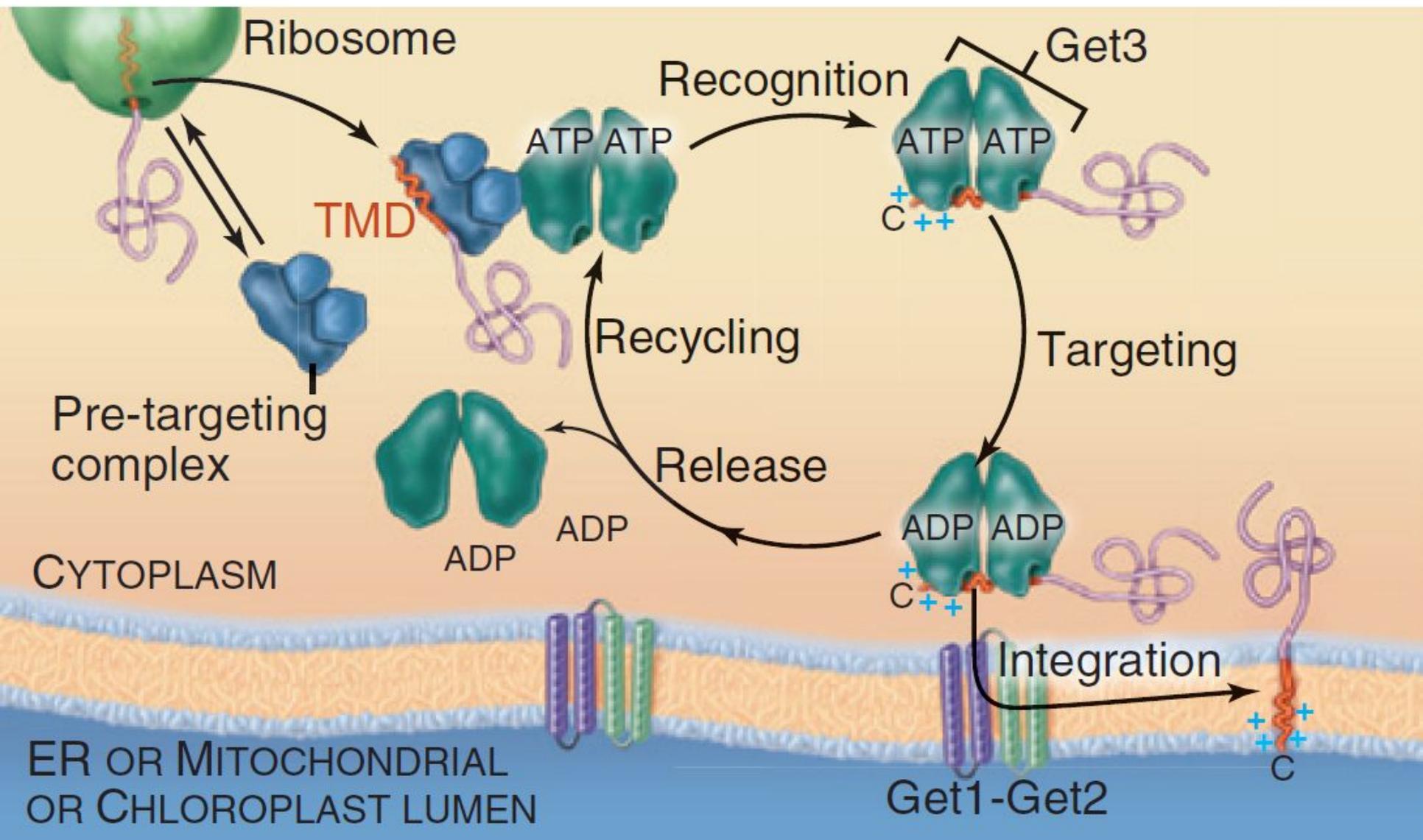
N-terminal start-transfer
peptide in Sec61 channel

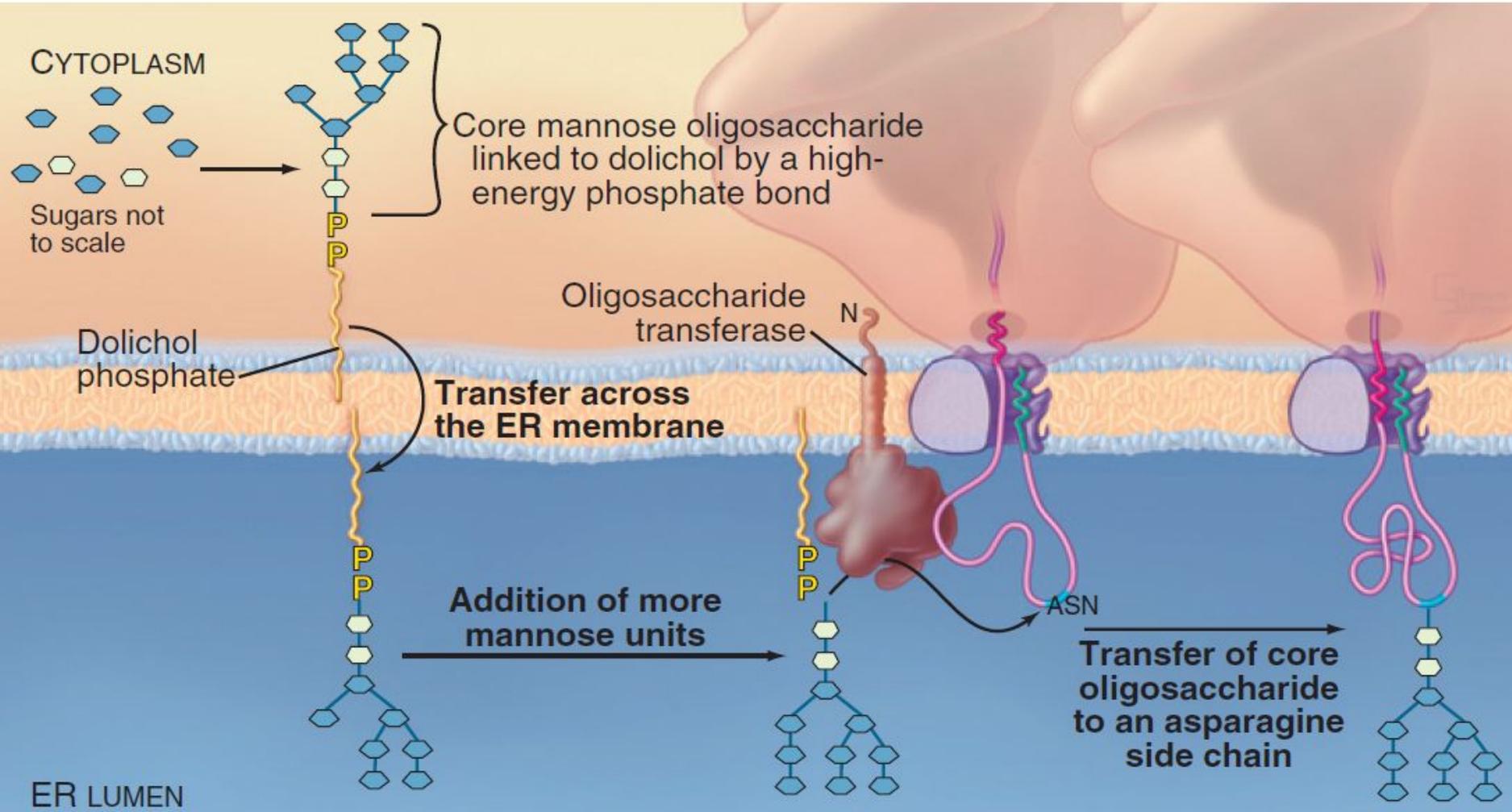
C

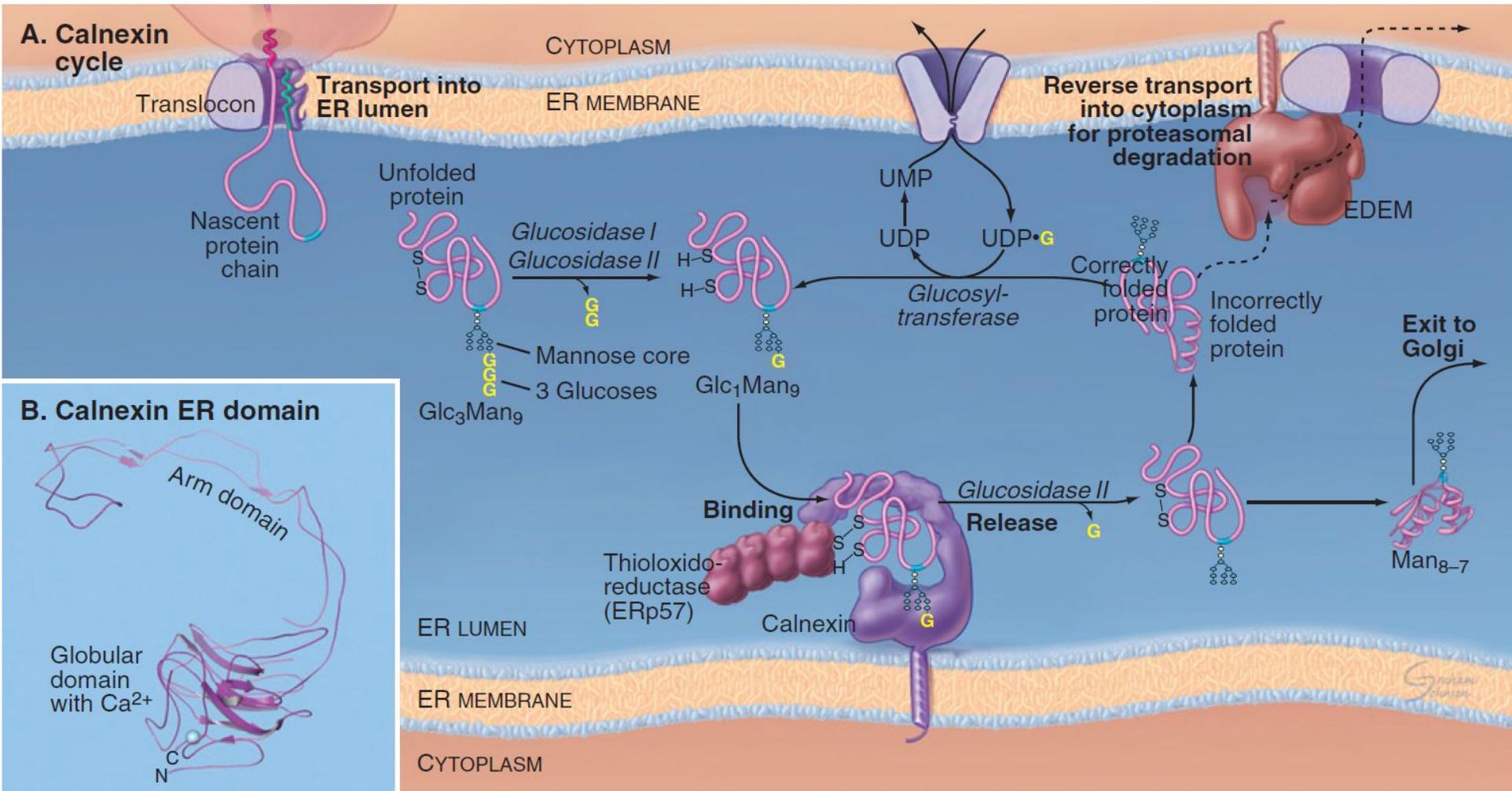
N





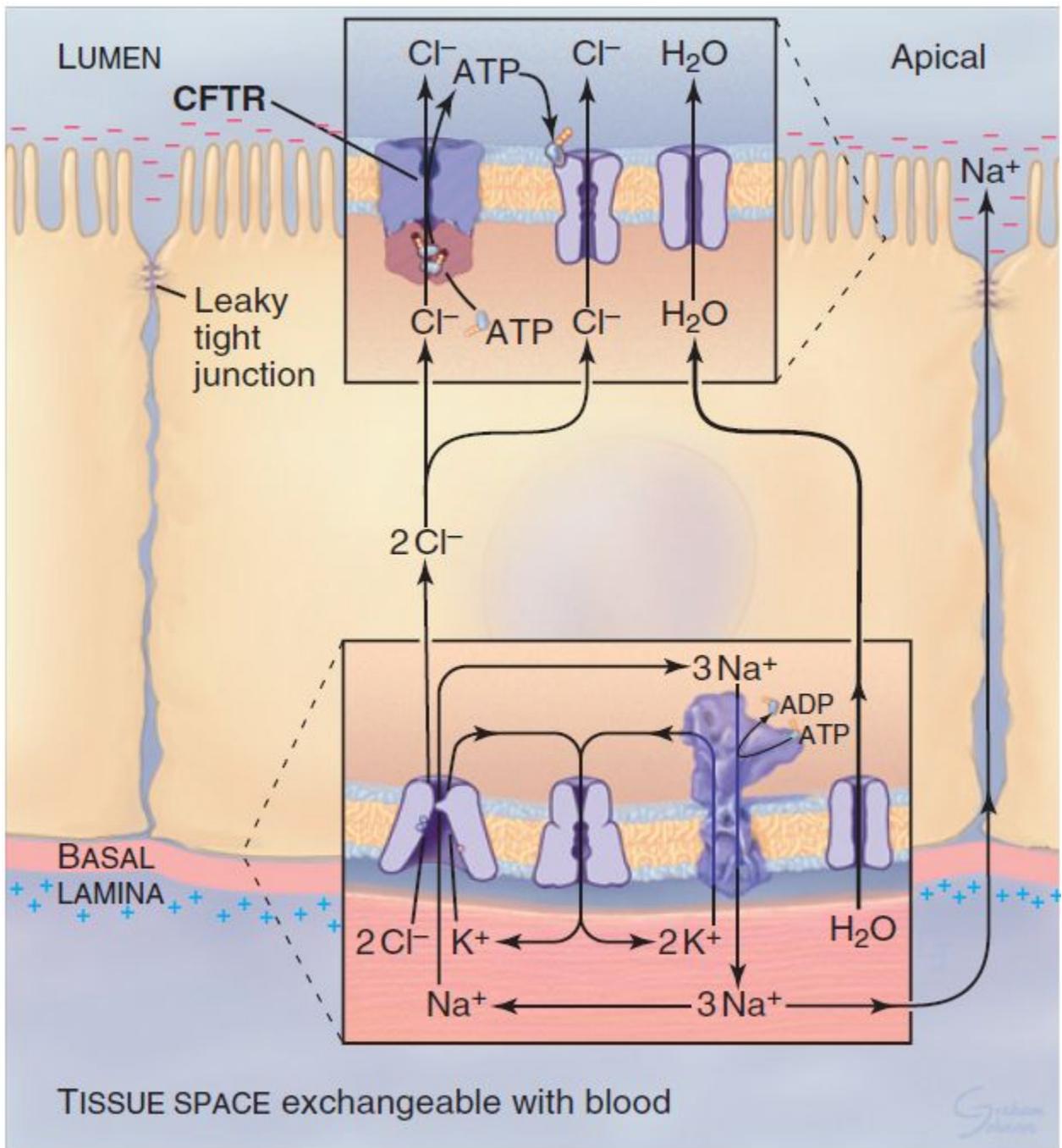






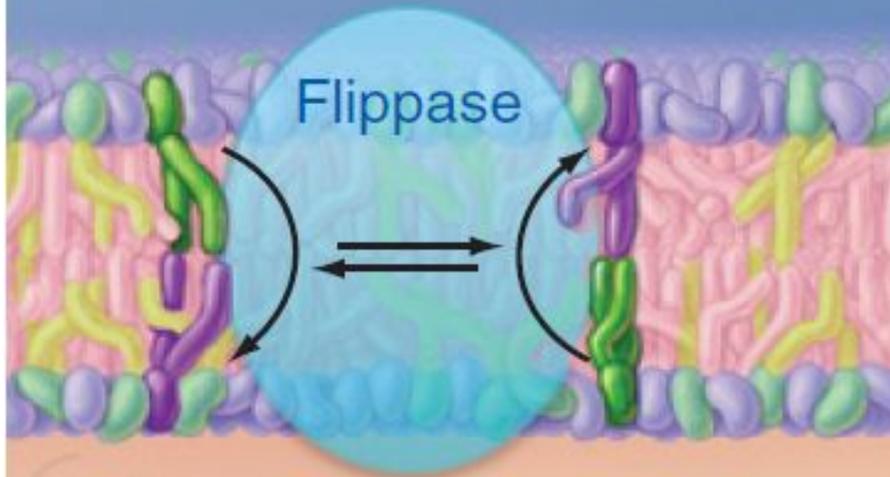
Болезни, связанные с фолдингом белка в ЭПС

- Наиболее часто встречающаяся форма **кистозного фиброза** является следствием невозможности экспортировать в клетке мутантного белка – мембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR) – на клеточную поверхность, где он должен работать в качестве хлоридного канала в респираторной системе и ПЖЖ.
- Невозможность секреции в печени мутантного α_1 -антитрипсина в кровь даёт предрасположенность к **эмфиземе**. Он блокирует эластазу, которая разрушает ткани, и если белок мутантный, то эластаза разрушает ткань легких, что приводит к эмфиземе.
- Также можно сюда отнести **гипотиреоз** (тиреоглобулин не экспортируется из ЭПС на должном уровне).
- При средней форме **несовершенного остеогенеза** остеобласты секретируют дефектные цепи проколлагенов, в результате чего костная ткань становится слабой.
- Нарушения в контроле фолдинга также приводят к болезням центральной и периферической нервной системы, включая **болезнь Альцгеймера**.



A. Flippase in ER

ER LUMEN



B. P₄-type ATPase

P₄-type
ATPase

CELL EXTERIOR



CYTOPLASM

ATP

ADP



PE or PS



PC

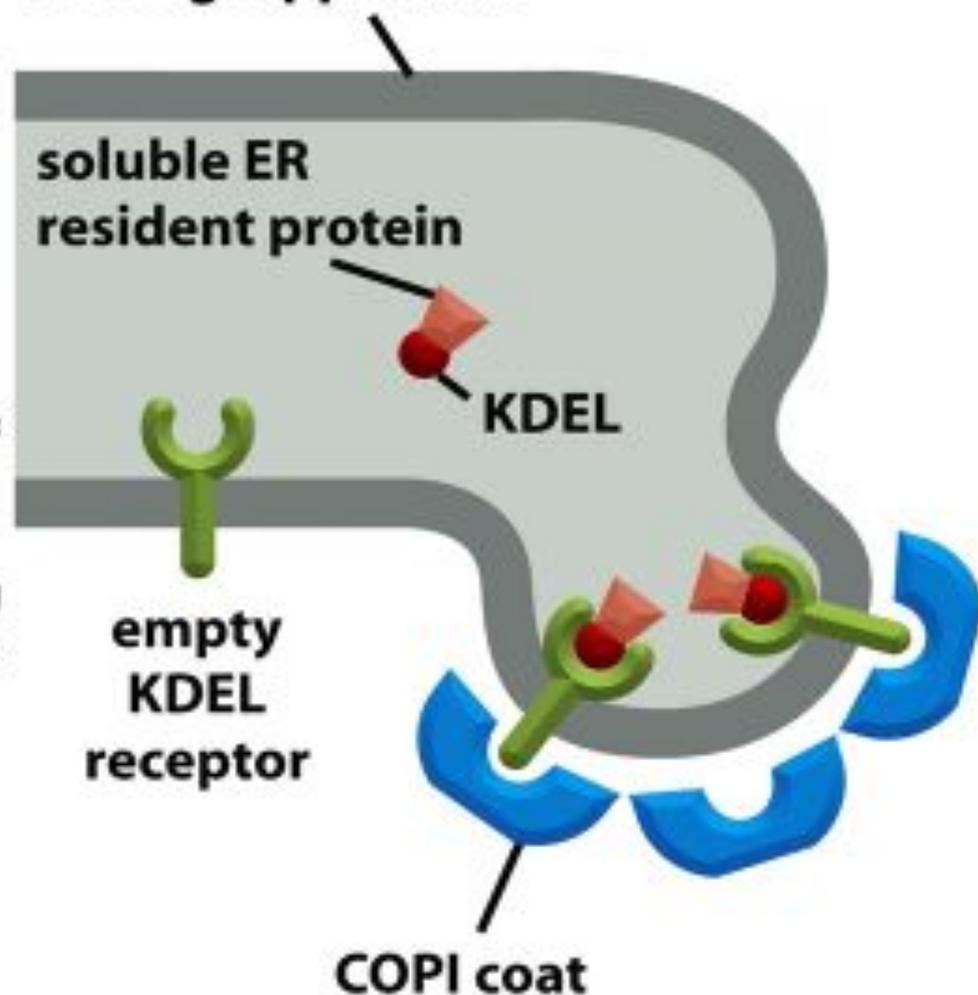


Cholesterol

Ретроградный путь в ER

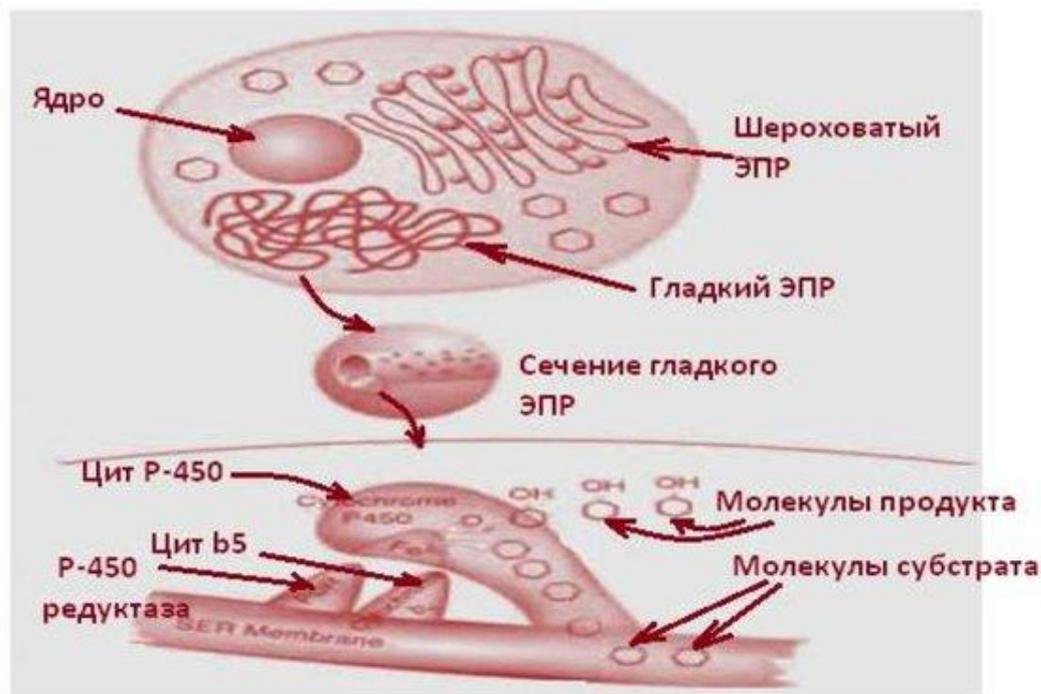
В качестве сигнала возвратного пути мембранных белков используется аминокислотная последовательность *KKXX* (два лизина с последующими двумя любыми аминокислотами). В качестве последовательности возврата для растворимых белков-резидентов ER используется последовательность KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu). Но для эффективного возврата растворимых белков они должны вначале провзаимодействовать с KDEL-рецепторами, которые затем инициируют сборку COPI-оболочки.

vesicular tubular cluster
or Golgi apparatus

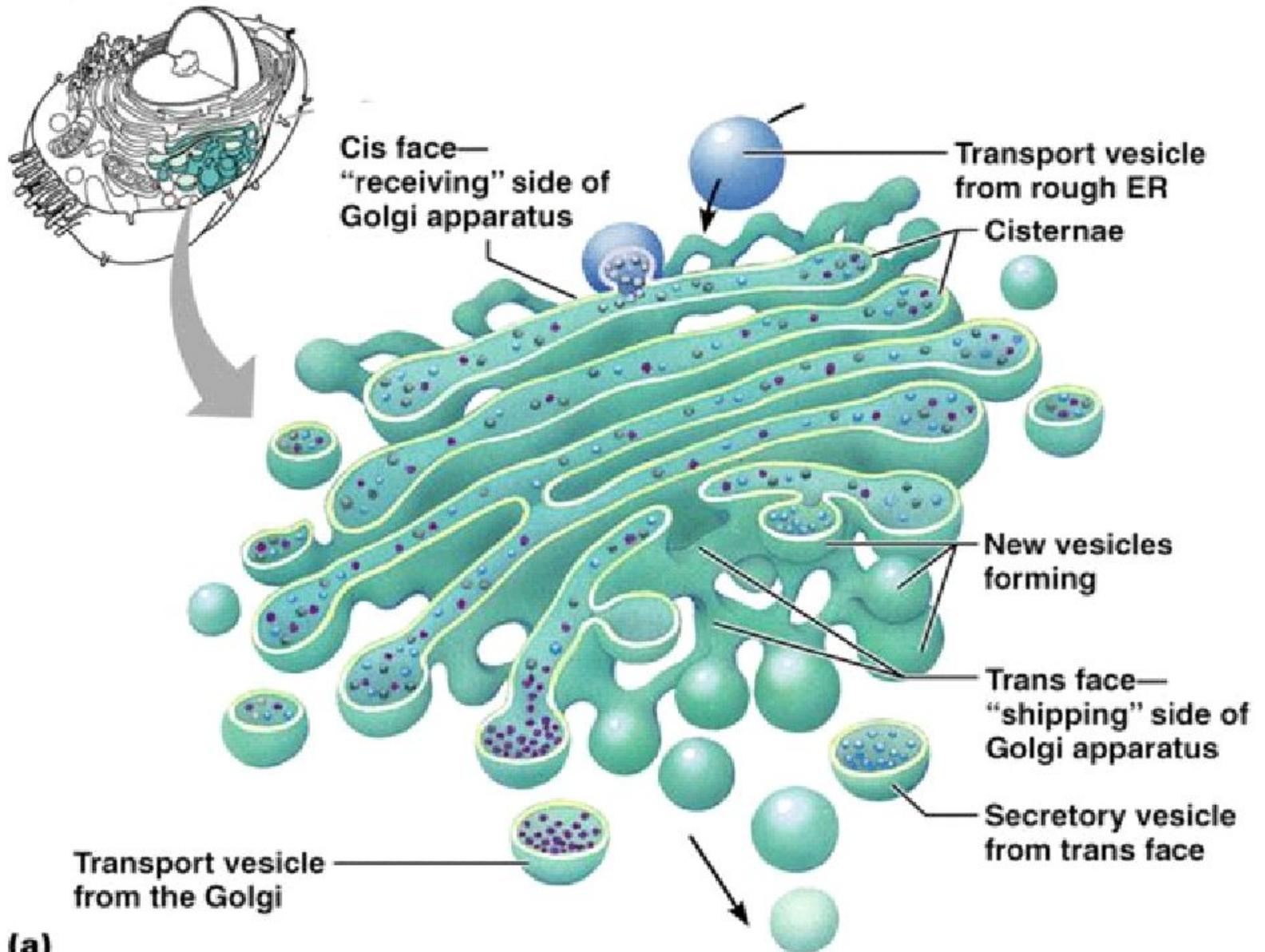


- *Агранулярная (гладкая) ЭПС* представляет собой замкнутую сеть трубочек, канальцев, цистерн и везикулярных образований размером 50 —100 нм и образуется, по-видимому, из гранулярной ЭПС.
- На цитоплазматической поверхности гладкой ЭПС синтезируются **жирные кислоты, холестерол** и большая часть **ЛИПИДОВ** клетки, в том числе почти все липиды, необходимые для построения клеточных мембран. Поэтому гладкую ЭПС нередко называют «**фабрикой липидов**». **В клетках печени** (гепатоцитах) с мембранами гладкого эндоплазматического ретикулума связан фермент, обеспечивающий **образование глюкозы** из глюкозо-6-фосфата. Эта реакция имеет большое значение в поддержании уровня глюкозы в организме человека.

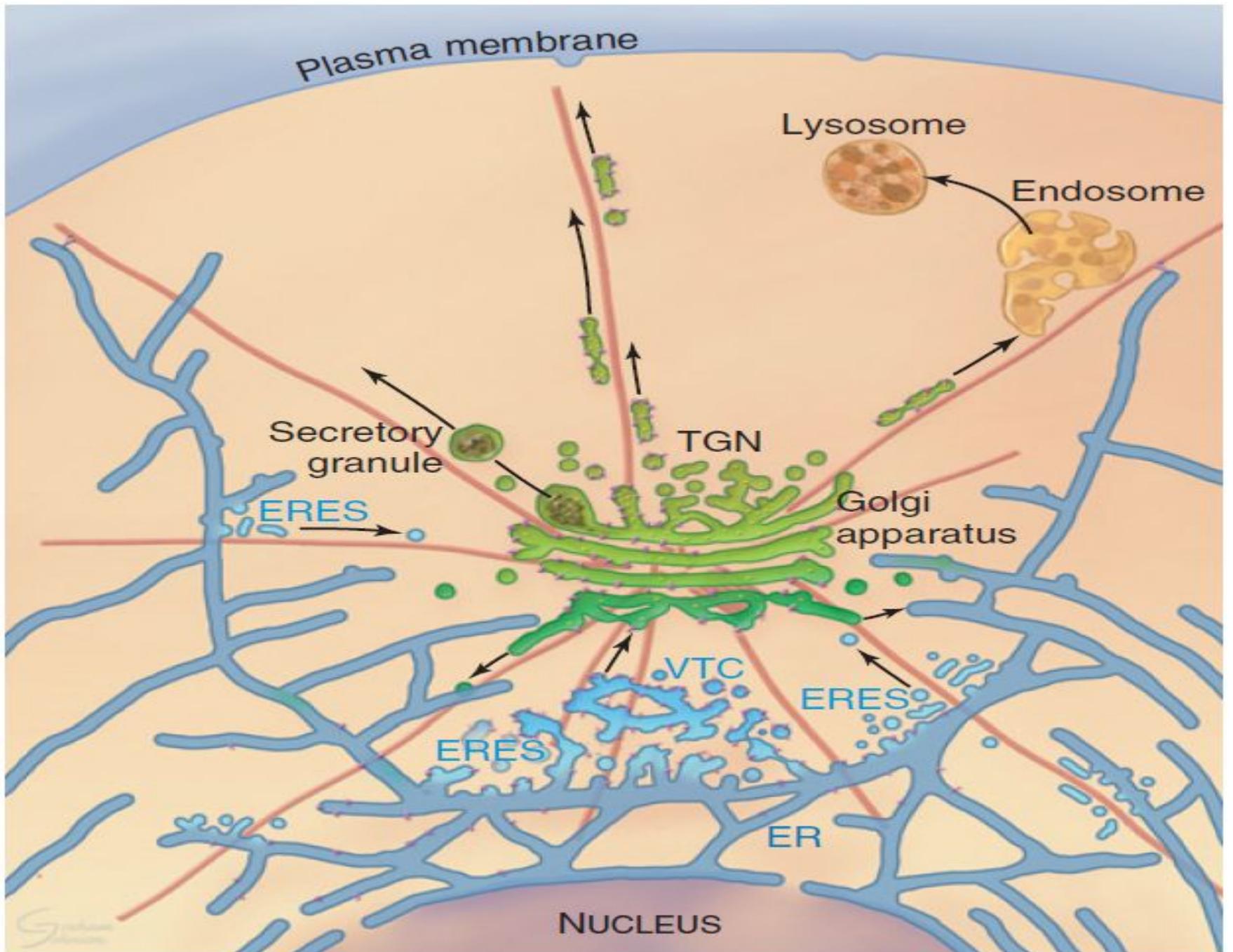
Цитохромы P450 (КФ 1.14.14.1) – семейство гем-содержащих монооксигеназ, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов. Локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуме клетки, открыты – Д.Гарфинкель, М. Клингенберг, 1958.



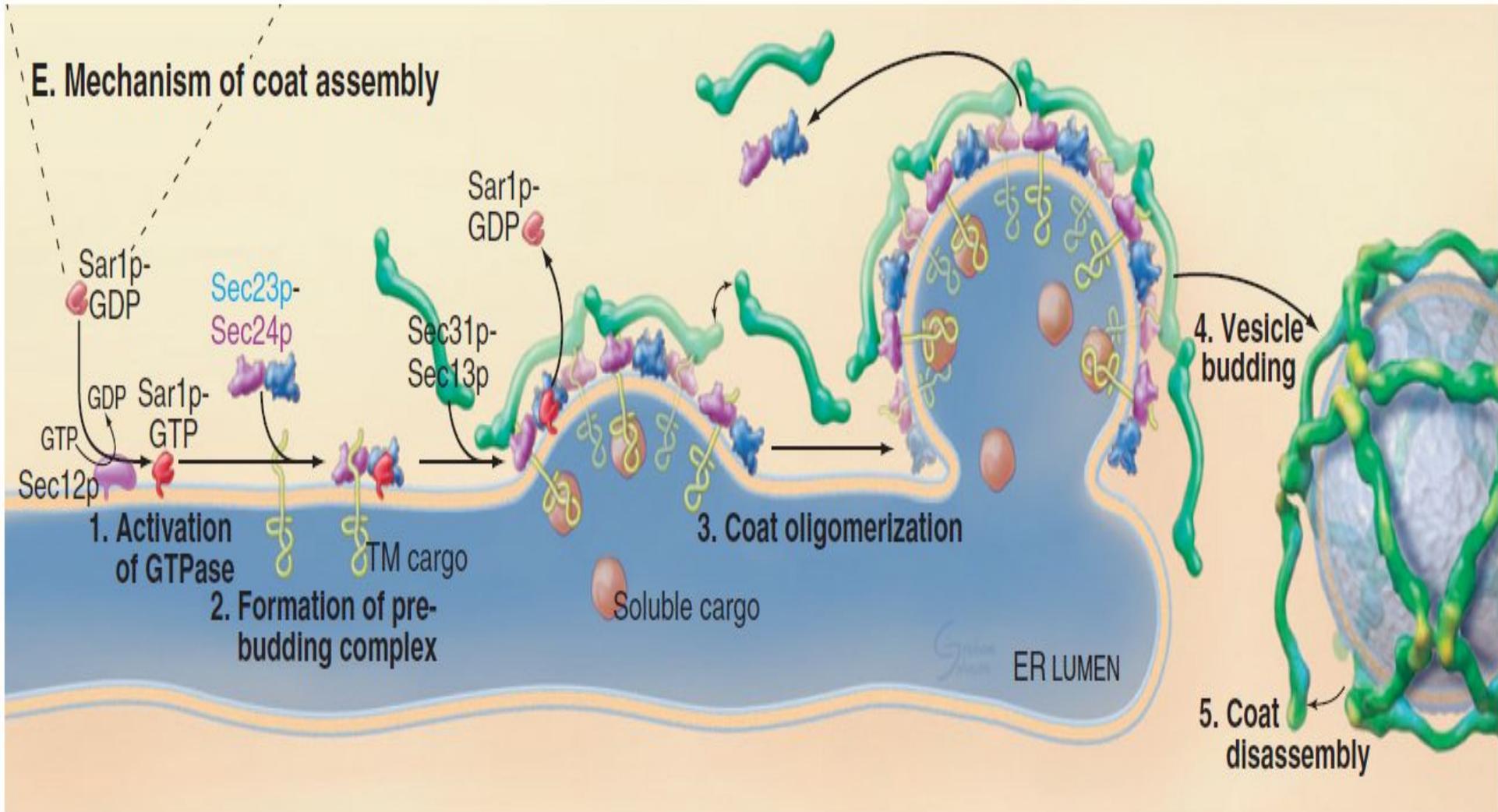
Аппарат Гольджи

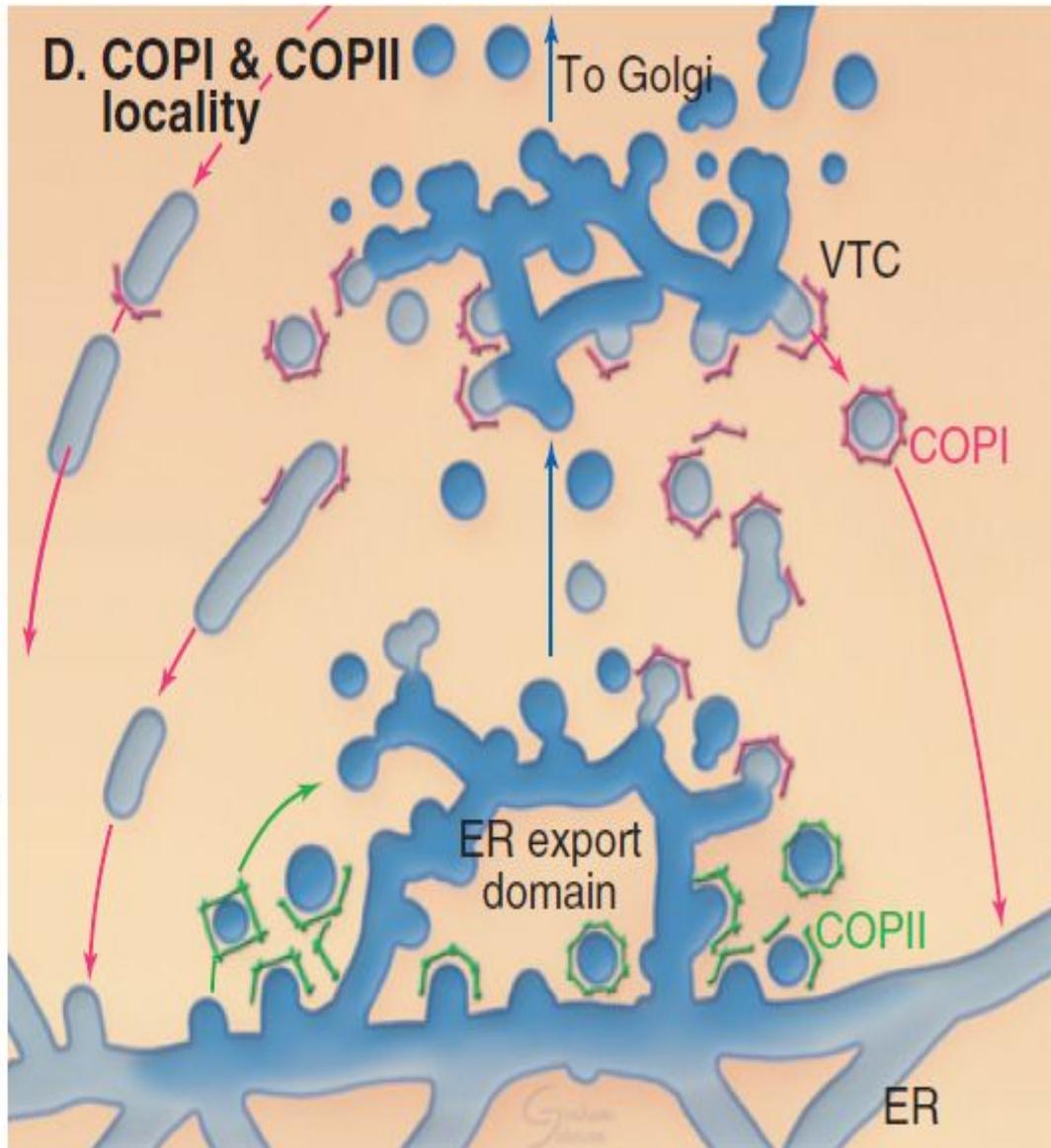
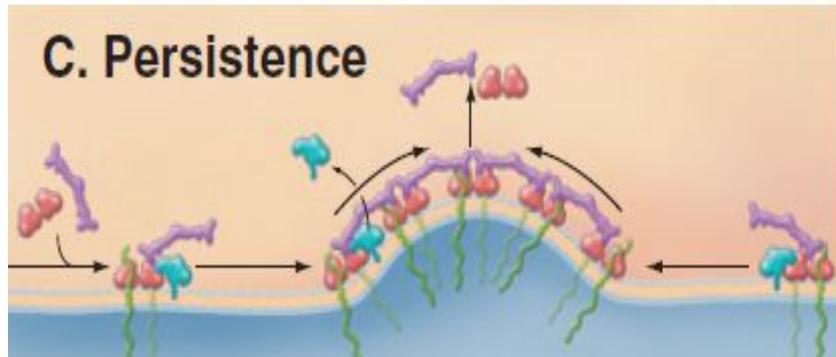
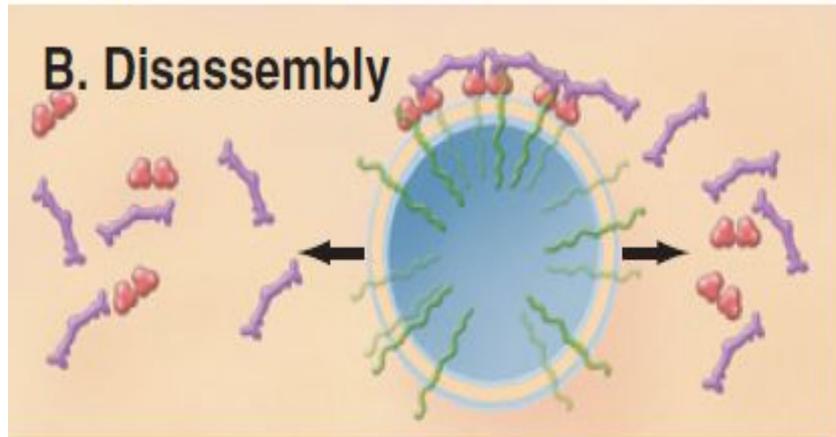
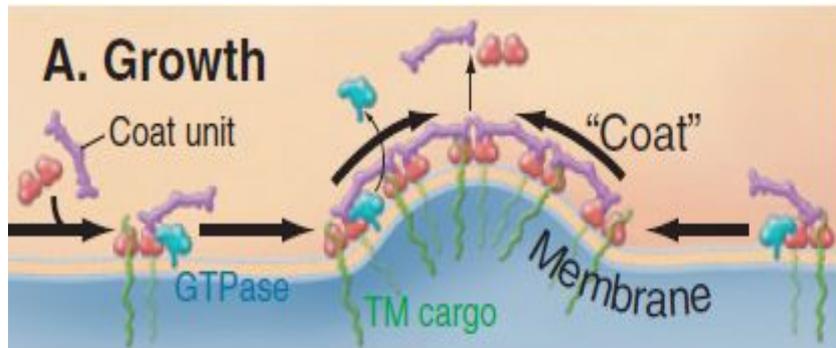


(a)



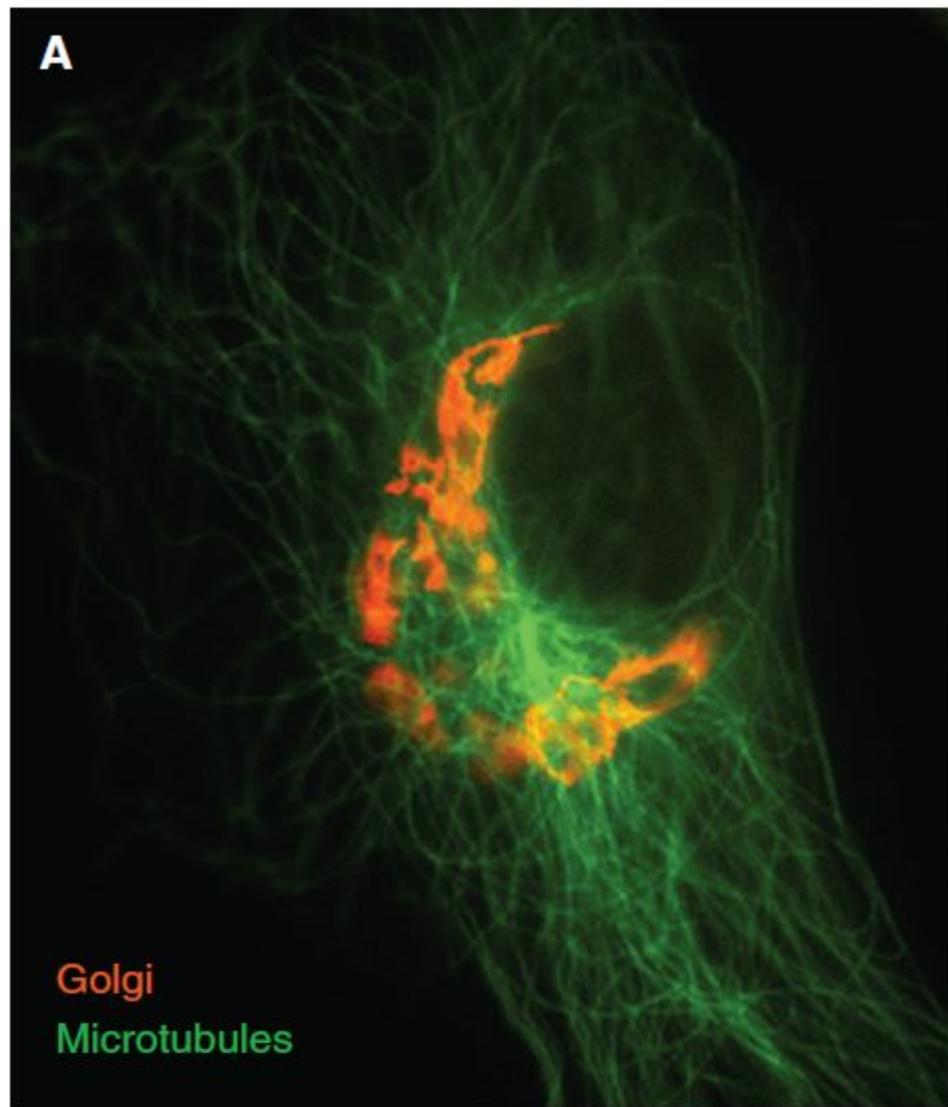
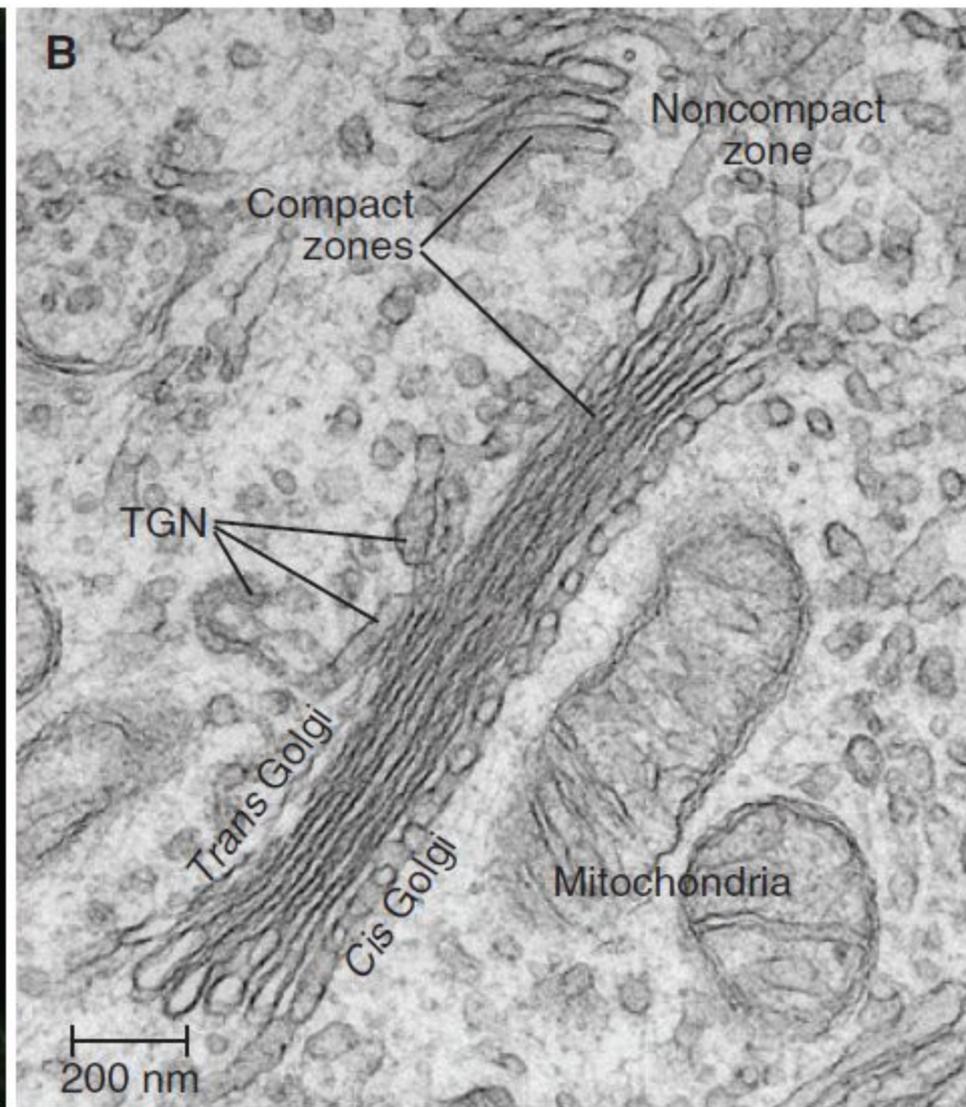
E. Mechanism of coat assembly

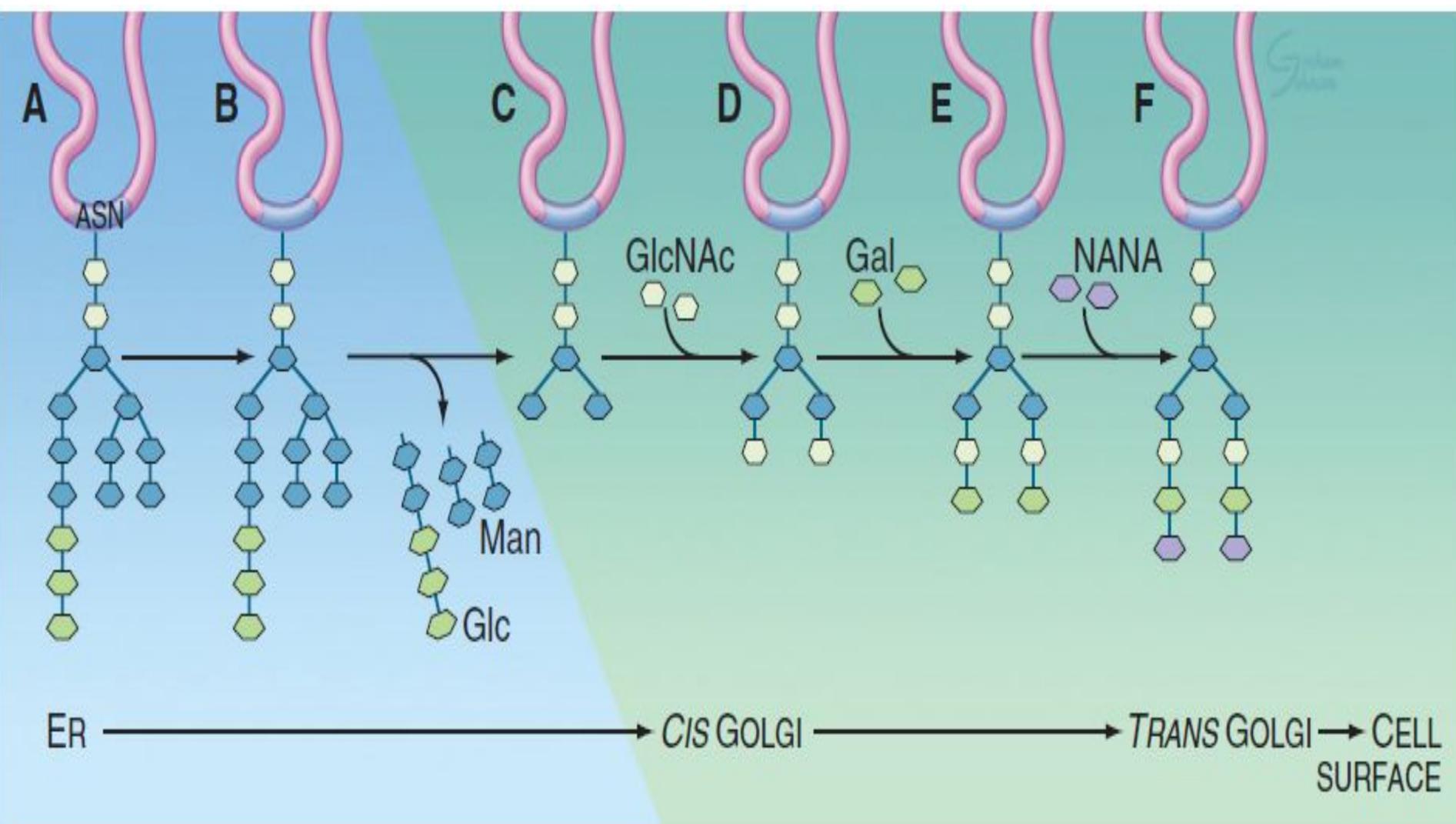




A

Golgi
Microtubules

**B**



A

B

C

D

E

F

ASN

GlcNAc

Gal

NANA

Man

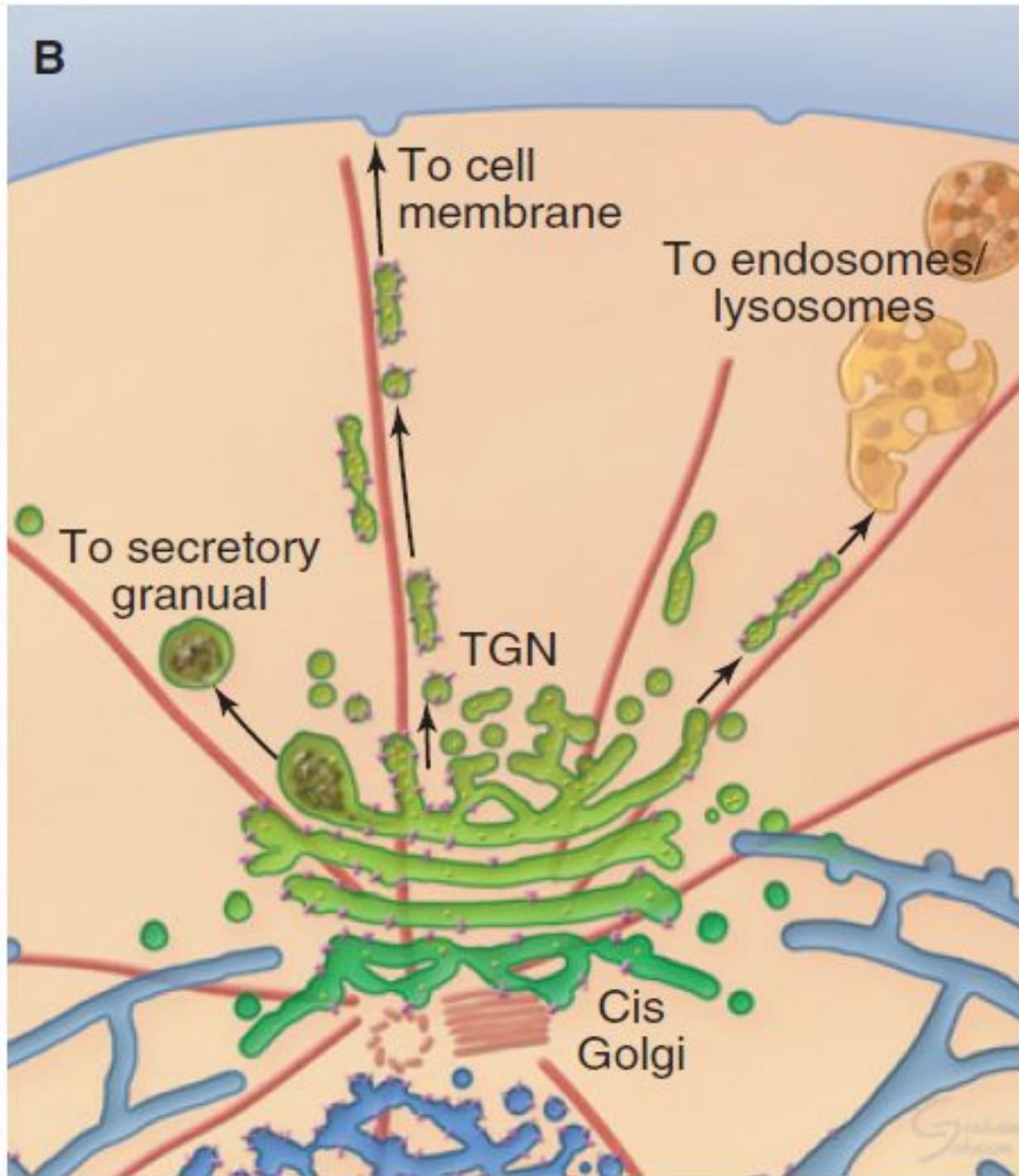
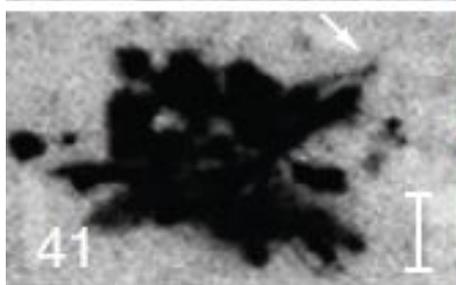
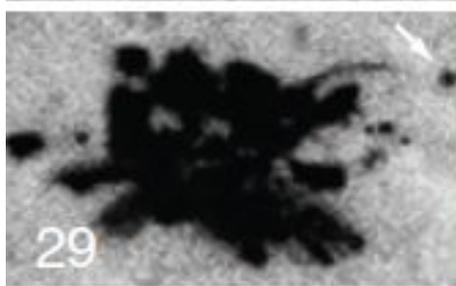
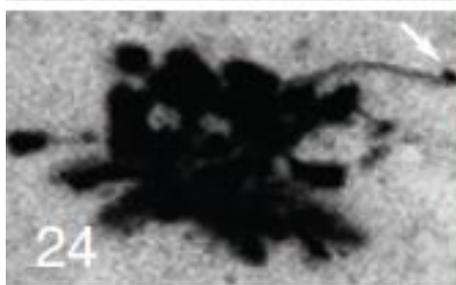
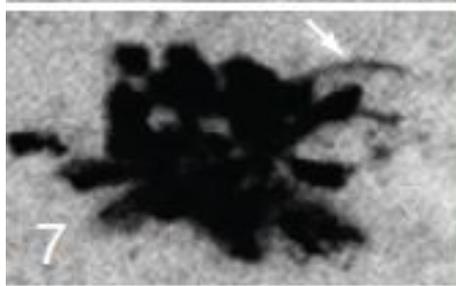
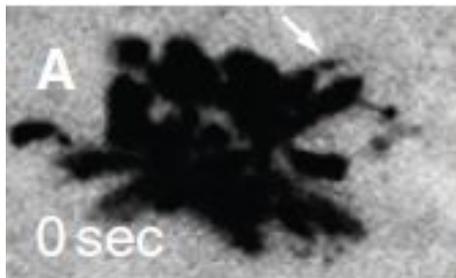
Glc

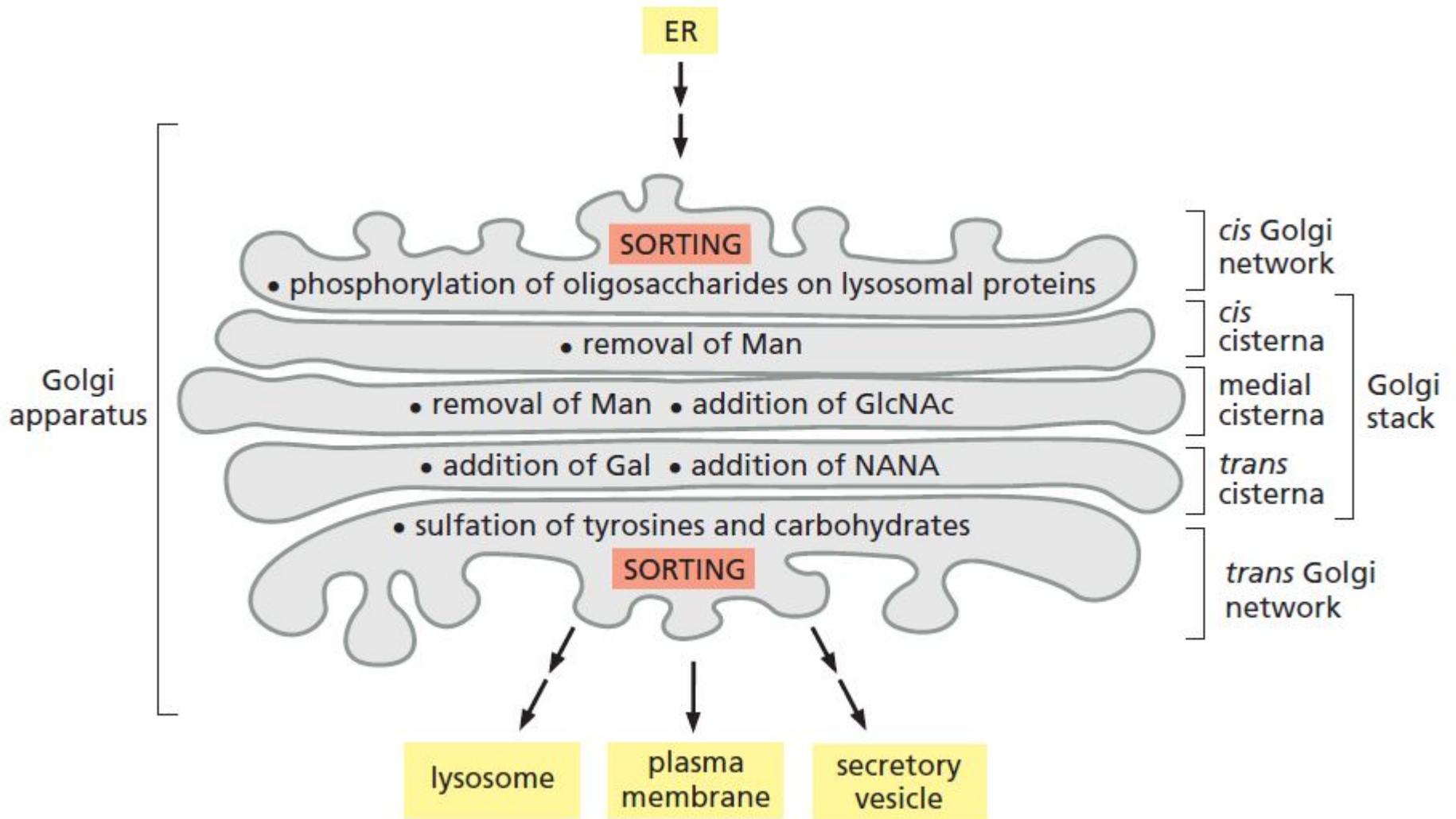
ER

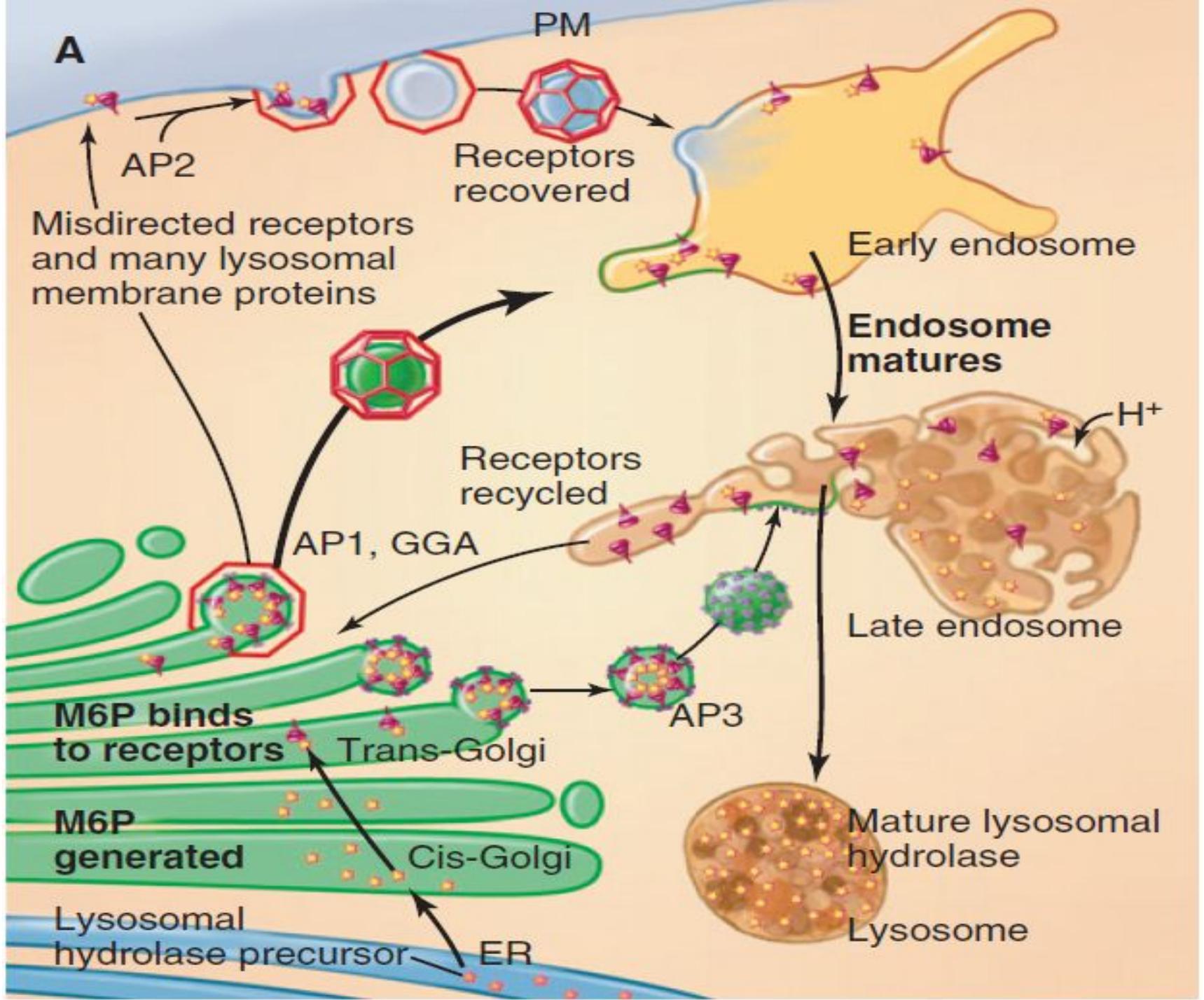
CIS GOLGI

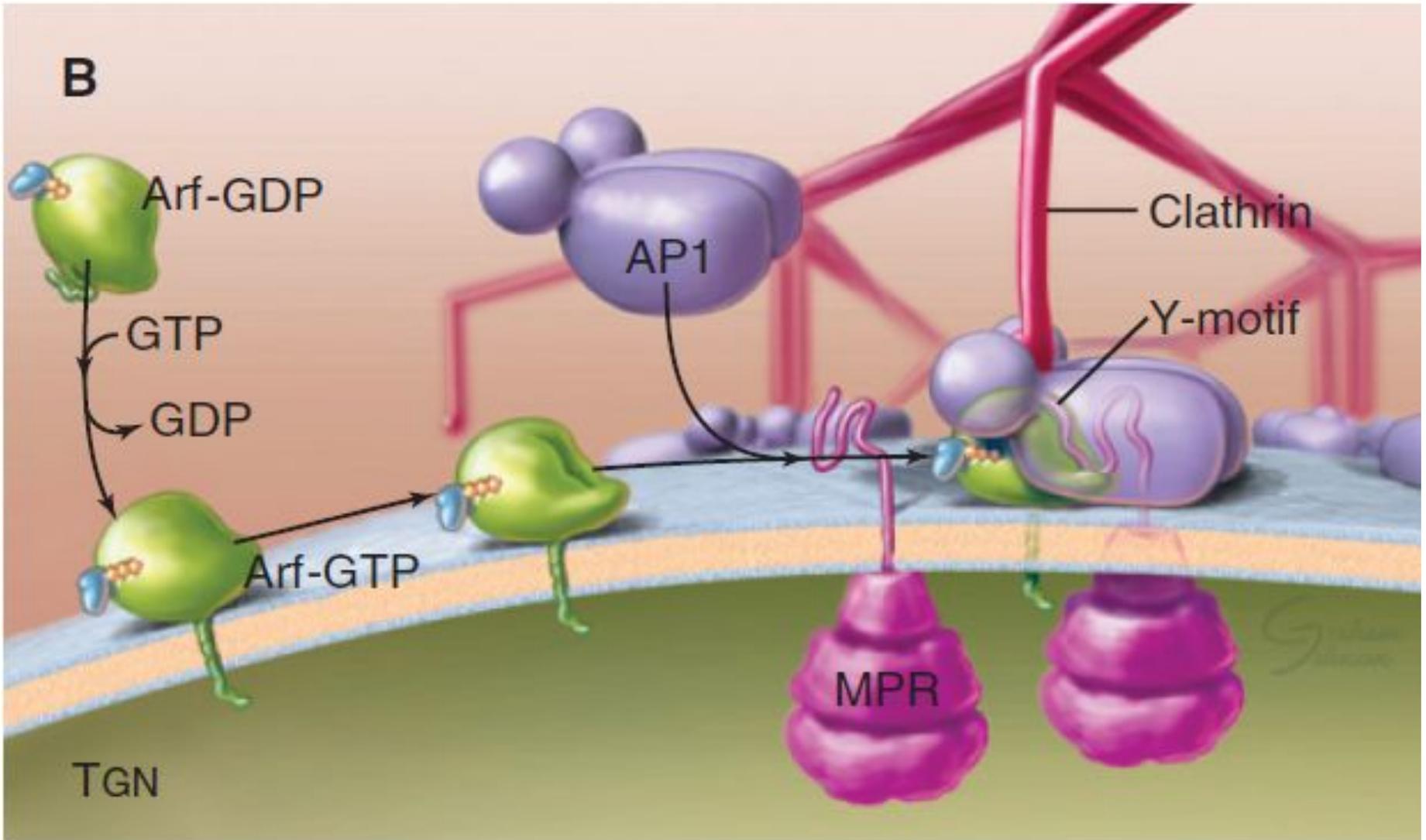
TRANS GOLGI

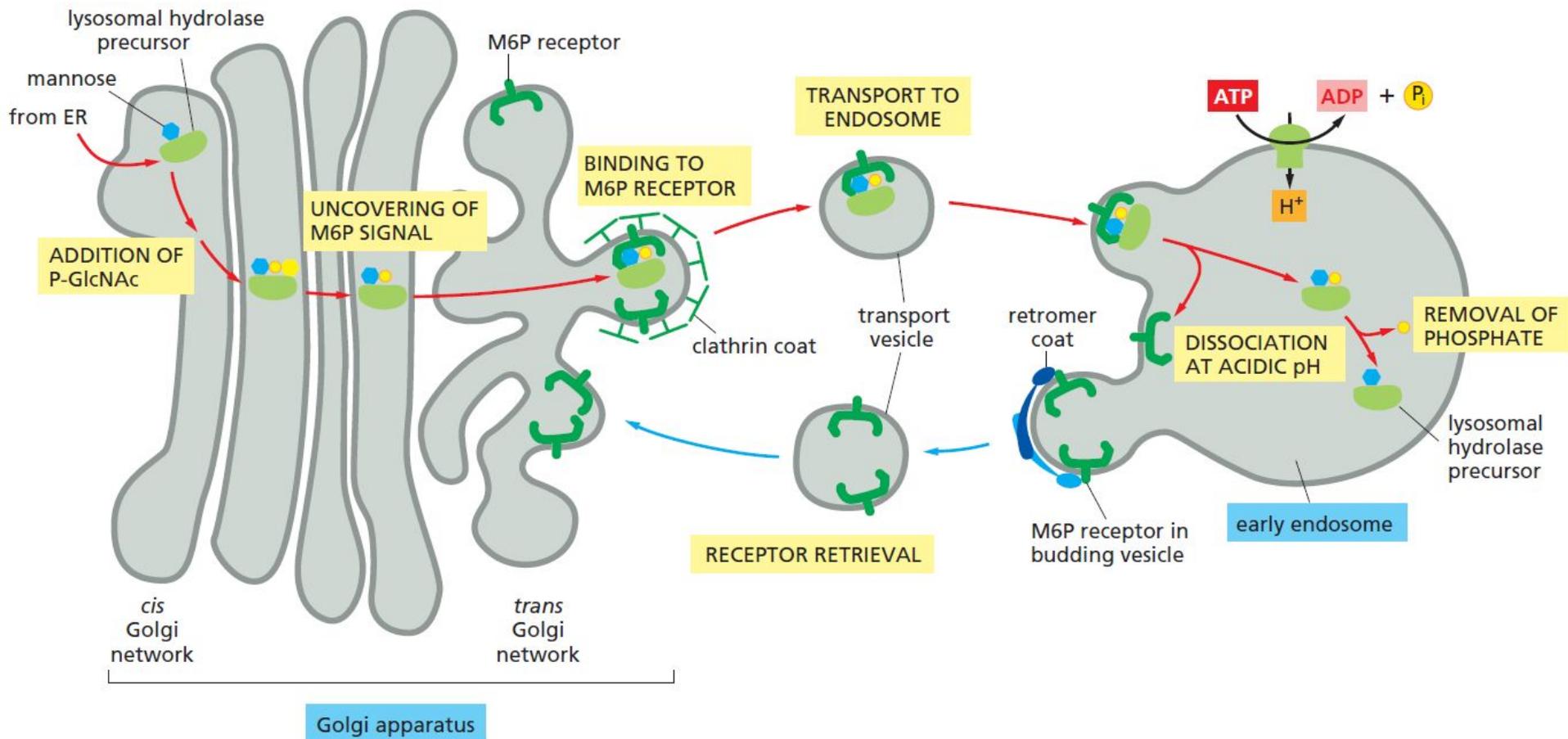
CELL SURFACE

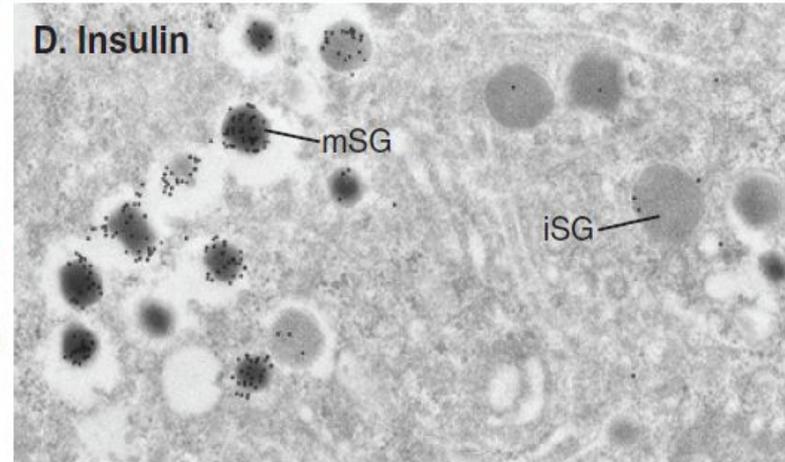
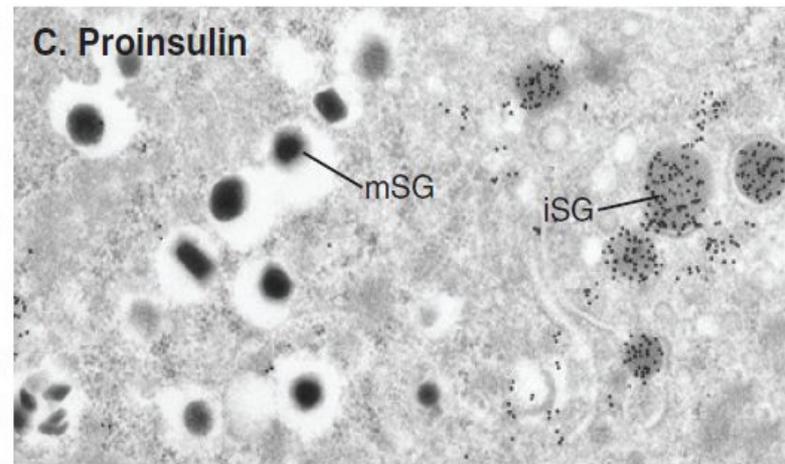
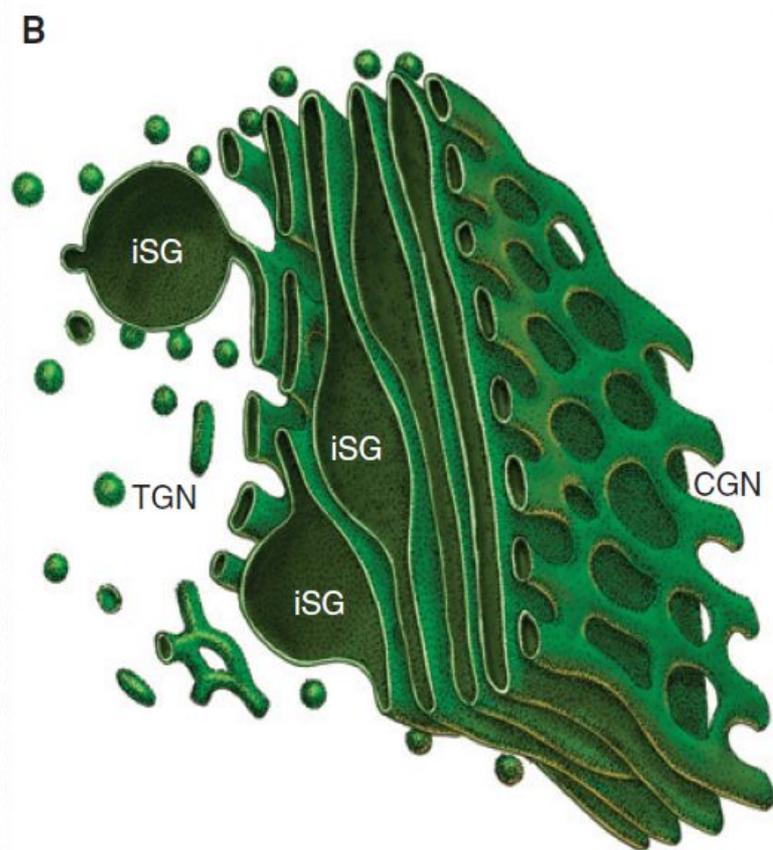
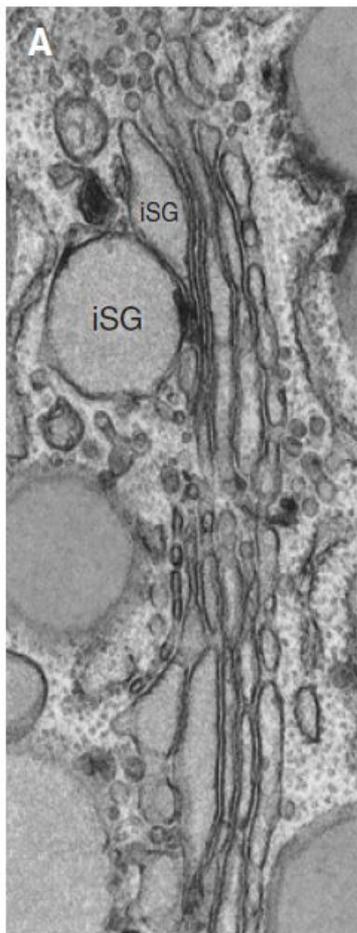


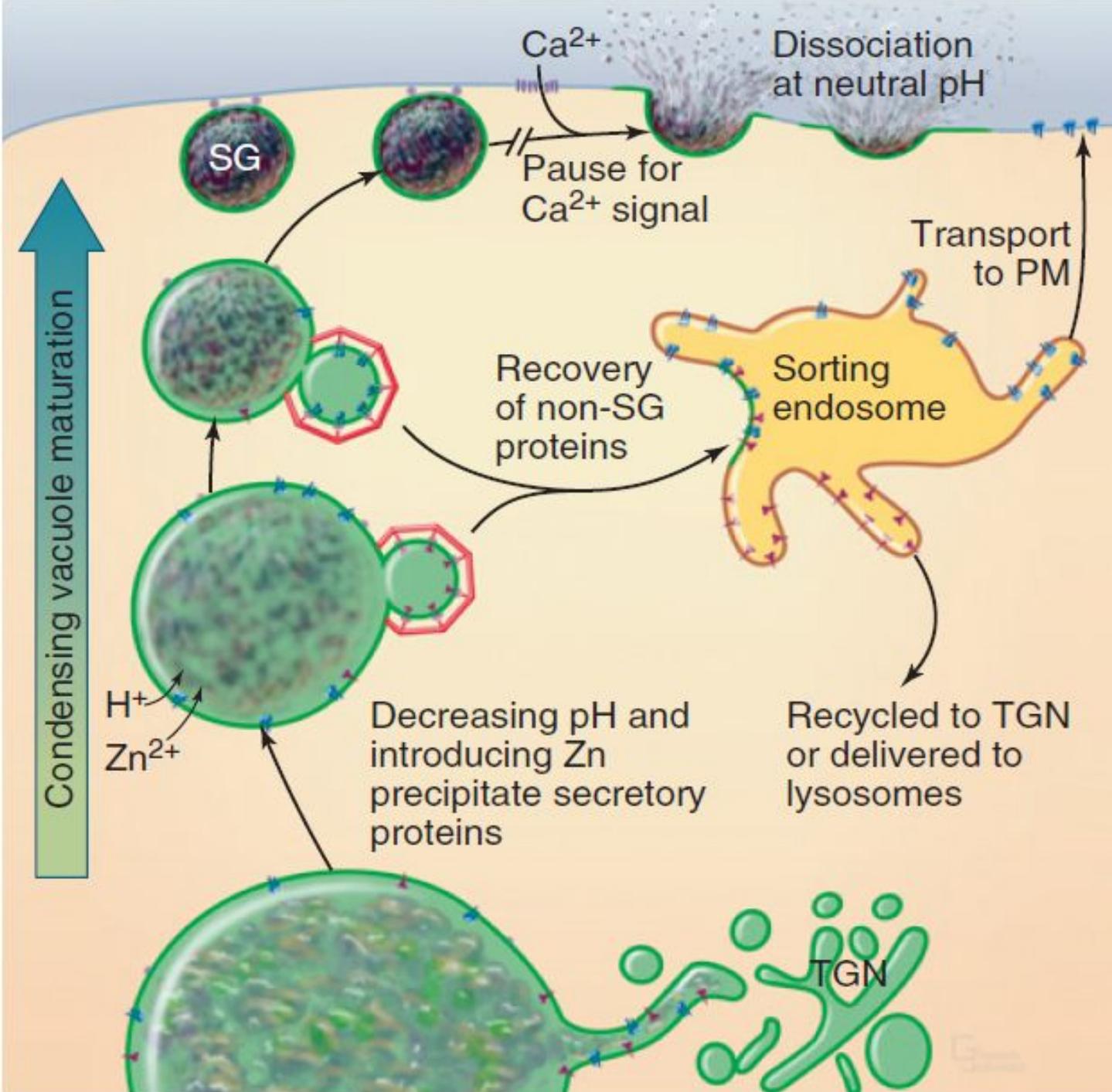












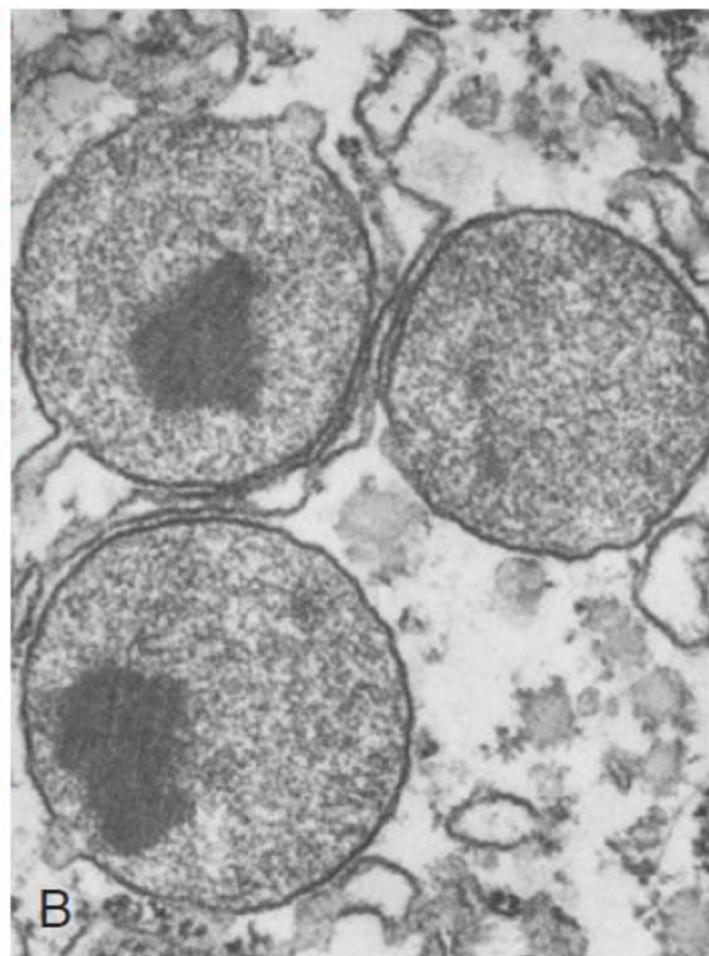
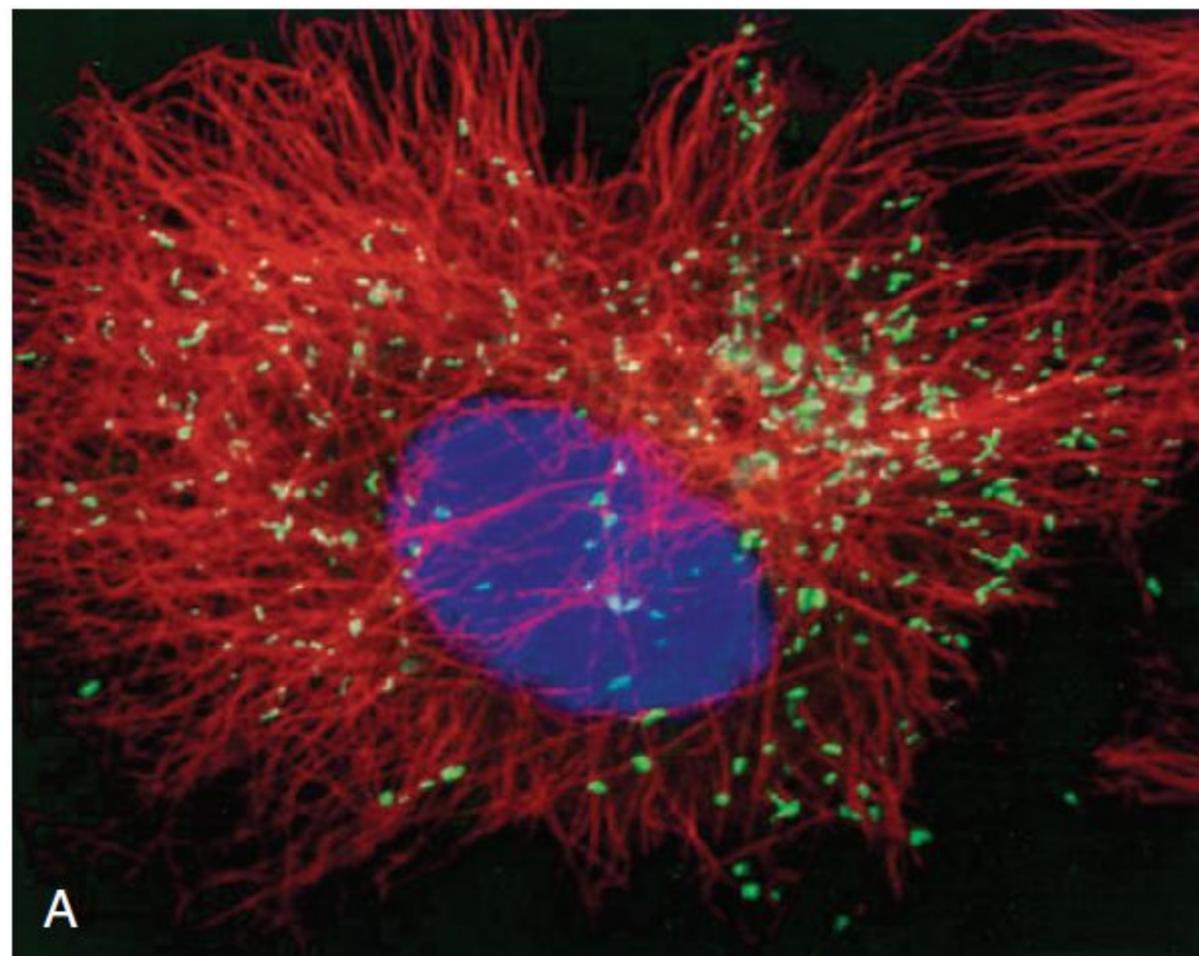
Таким образом, основными функциями комплекса Гольджи являются:

химическая модификация, сортировка, упаковка в секреторные пузырьки и транспорт по назначению белков и липидов, синтезированных в эндоплазматическом ретикулуме.

В комплексе Гольджи образуются лизосомы и синтезируются некоторые полисахариды.

Пероксисомы

- **Пероксисомы** – одномембранные органеллы, названные так из-за содержащихся в них ферментах, синтезирующих и разрушающих перекись водорода, H_2O_2 .
- Оксидазы синтезируют перекись.
- Каталаза (относится к пероксидазам) разрушает её.
- В пероксисомах содержится ряд ферментов метаболизма липидов и других метаболитов, включая β -окисление жирных кислот и окисление жёлчных кислот и холестерина.
- Все белки пероксисом транслируются на цитоплазматических рибосомах, а затем переносятся в пероксисомы.



А. Образование *de novo*

В. Рост и деление

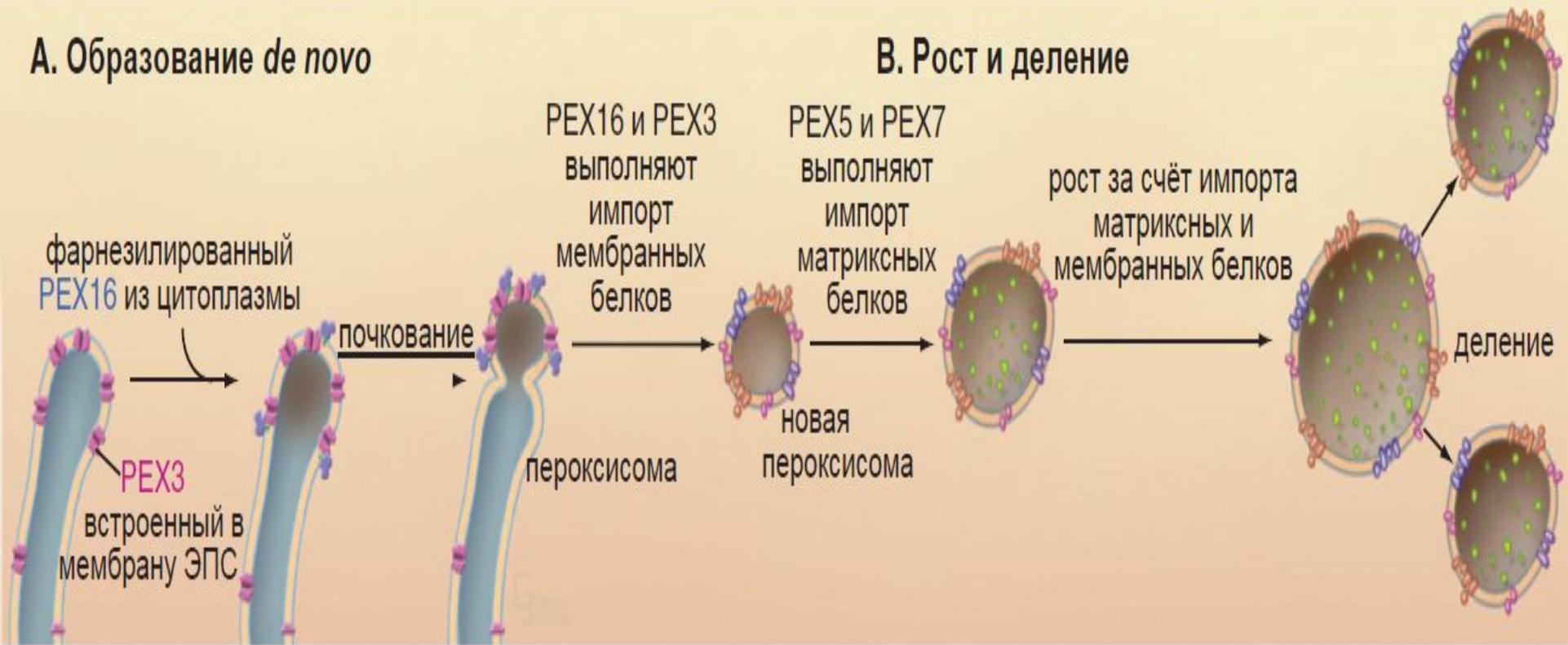


FIG 18.8 Биогенез пероксисом.

А – образование *de novo* путем отпочкования везикулы, содержащей PEX3 и PEX16 от ЭПС с образованием *препероксисомы*.

В – рост и деление пероксисом. PEX3 и PEX16 выполняют импорт мембранных белков. Рецептор PEX5–PTS1, PEX7 и другие пероксины выполняют импорт белков совместно с PTS1 и PTS2 внутрь пероксисом.

Все пероксисомальные белки кодируются в ядре.

Пероксисомы получают большинство своих белков путем селективного импорта из цитозоля, однако некоторые белки входят через мембрану в пероксисомы из ЭР.

Пероксисомы используют кислород для отнятия водорода от субстрата:



Каталазы используют перекись, произведенную другими ферментами, для окисления различных субстратов, включая муравьиную кислоту, формальдегид и этанол в реакции перекисного окисления:

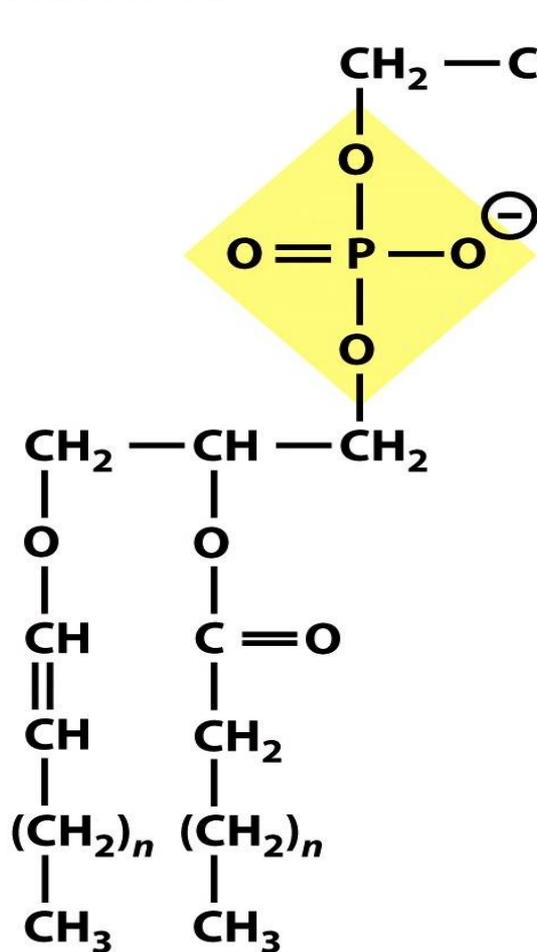


Этот тип окисления особенно важен в печени и почках, где пероксисомы обезвреживают опасные молекулы. Кроме того, при избытке перекиси в клетке, каталазы конвертируют их в воду:



Кроме того, пероксисомы расщепляют жирные кислоты в реакции β -окисления, отщепляя от них по два атома углерода за раз и конвертируя их в ацетил-КоА, который потом поступает в цитозоль и используется клеткой

Ещё одной из важнейших функций пероксисом является синтез **плазмалогенов (плазмогенов)** – наиболее распространенном классе липидов в миелине



Дефицит плазмалогена вызывает тяжелые аномалии миелинизации аксонов нервных клеток. Это одна из причин того, что многие пероксисомальные нарушения приводят к неврологическим болезням.

Белки, имеющие сигнальные последовательности импорта в пероксисомы (на N или C-конце), импортируются в пероксисомы при участии цитозольных рецепторов – пероксинов – узнающих данные последовательности.

При импорте белков в пероксисомы они не разворачиваются, как при транспорте в митохондрии. Пероксины формируют динамичную пору в мембране пероксисомы, которая адаптируется под размер транспортируемого белка.

Так, один из пероксинов, Pex5, узнает C-концевой сигнал импорта и сопровождает доставляемый белок в саму пероксисому, при этом в полости пероксисомы Pex5 убиквитинилируется. После этого Pex5 возвращается в цитозоль, где убиквитин отщепляется. АТФазы Pex1 и Pex6 помогают пероксину Pex5 возвратиться в цитозоль.

При возникновении мутаций в белках Pex (пероксилах) у человека развивается синдром тяжелой пероксисомальной недостаточности Целльвегера (церебро-гепато-ренальный синдром), поскольку в пероксисомах практически нет содержимого – они пустые. Больные этим синдромом умирают вскоре после рождения.

Peroxisins: Proteins for the Assembly of Peroxisomes

Peroxisins	Functions	Diseases
Peroxisome Matrix Protein Import		
PEX5	PTS1 receptor and channel	NALD, ZS
PEX13, PEX14, PEX17, PEX33	Membrane docking complex for PEX5	NALD, ZS
PEX8 (PEX23)	Membrane partners of PEX5 & PEX14	
PEX7	PTS2 receptor	RCDP
PEX18, PEX20, PEX21	PTS2 coreceptors with PEX7	
Recycling Matrix Import Machinery		
PEX1, PEX6	AAA ATPases for recycling PEX5	IRD, NALD, ZS
PEX15, PEX26	Membrane anchors for PEX1 & PEX6	
PEX2, PEX4, PEX10, PEX12	Ubiquitin-conjugating enzyme for cycling PEX5	IRD, NALD, ZS
PEX22	Membrane anchor for PEX4	
Peroxisome Membrane Protein Import		
PEX19	Cytoplasmic PMP receptor & chaperone	ZS
PEX3 (PEX16)	Membrane receptor for imported protein	IRD, ZS
Peroxisome Biogenesis From Endoplasmic Reticulum		
PEX16	Recruits PMPs from ER membrane	ZS
PEX23, PEX30	Regulate de novo peroxisome formation	
PEX25	Recruits Rho1	
Peroxisome Fusion and Fission		
PEX11, PEX25, PEX27, PEX34	Regulate membrane elongation & fission	Mild ZS
PEX1, PEX6	AAA ATPases membrane fission & fusion	IRD, NALD, ZS