

Rough endoplasmic reticulum

Site of synthesis of secretory (exported) proteins and of N-linked oligosaccharide addition to lysosomal and other proteins.

Nissl bodies (RER in neurons)—synthesize peptide neurotransmitters for secretion.

Free ribosomes—unattached to any membrane; site of synthesis of cytosolic, peroxisomal, and mitochondrial proteins.

N-linked glycosylation occurs in the eNdoplasmic reticulum.

Mucus-secreting goblet cells of small intestine and antibody-secreting plasma cells are rich in RER.

Proteins within organelles (eg, ER, Golgi bodies, lysosomes) are formed in RER.

Smooth endoplasmic reticulum

Site of steroid synthesis and detoxification of drugs and poisons. Lacks surface ribosomes. Location of glucose-6-phosphatase (last step in both glycogenolysis and gluconeogenesis).

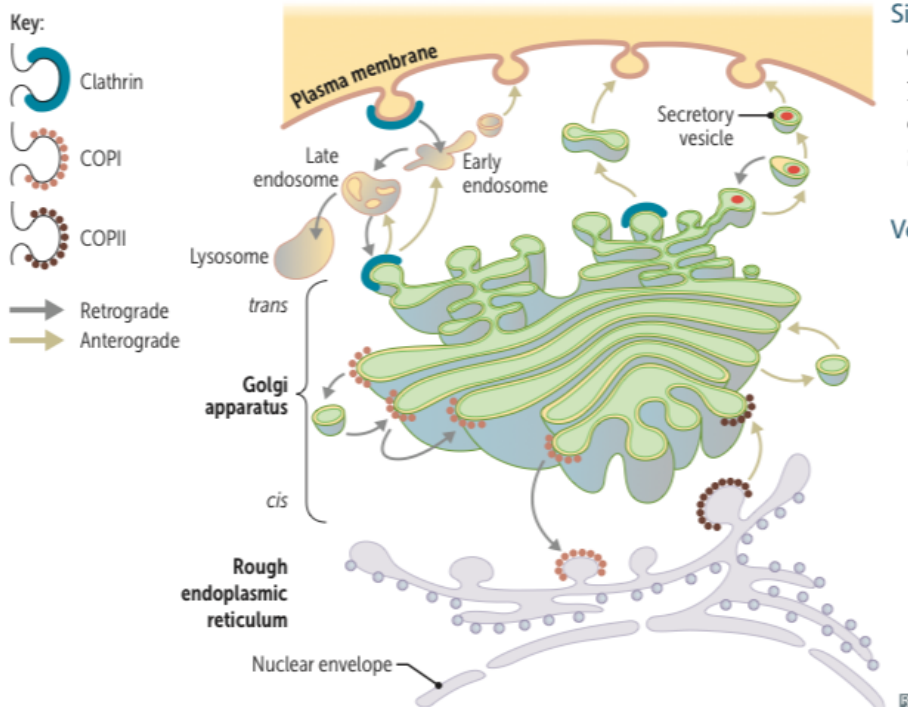
Hepatocytes and steroid hormone-producing cells of the adrenal cortex and gonads are rich in SER.

Cell trafficking

Golgi is distribution center for proteins and lipids from ER to vesicles and plasma membrane.

Posttranslational events in GOlgi include modifying N-oligosaccharides on asparagine, adding O-oligosaccharides on serine and threonine, and adding mannose-6-phosphate to proteins for targeting to lysosomes (usually for degradation).

Endosomes are sorting centers for material from outside the cell or from the Golgi, sending it to lysosomes for destruction or back to the membrane/Golgi for further use.



Signal recognition particle (SRP)—abundant, cytosolic ribonucleoprotein that traffics polypeptide-ribosome complex from the cytosol to the RER. Absent or dysfunctional SRP → accumulation of protein in cytosol.

Vesicular trafficking proteins

- COPI: Golgi → Golgi (retrograde); cis-Golgi → ER.
- COPII: ER → cis-Golgi (anterograde). “Two (COPII) steps forward (anterograde); one (COPI) step back (retrograde).”
- Clathrin: trans-Golgi → lysosomes; plasma membrane → endosomes (receptor-mediated endocytosis [eg, LDL receptor activity]).

=REP perbehet nga sistem cisternash , gypash , vezikulash te mbyllura qe komunikojne ne menyre direkte apo indirekte .

=Siguron nje mekanizem qe vecon molekulat e reja te saposintetizuar qe i takojne citosolit me ato qe si takojne

=biosinteze e makromolekulave qe perdoren per sintezen e organeleve te tjera

=njohja biokimike e REP-it eshte origjina per shume struktura te tjera

Funksionet e REP-it agranular jane:

= sinteza e hormoneve steroide ne qelizat endokrine te gonadeve dhe te pjeses kortikale te gjendres mbiveshkore

= detoksifikimi ne melci i nje numri te madh perberesish organike

= clirimi i glukozes nga glukoz 6-monofosfati ne qelizat e melcise, me anen e enzimes glukoz-6 fosfataze (glukagoni rrit sasine e sheqerit ne gjak , sheqeri eshte I rezervuar ne melci ne formen e glikogjenit I cili

= rezervohet ne granula prane repit agranular .

= nje enzimes fosforilaze glikogjeni shnderrohet ne glukoze-1-monofosfat dhe me pas ne glukoze – 6 monofosfat . Glukoze 6 fosfataza e shnderron ne glukoze dhe nje GLUT kalon ne gjak)

KRAHASIM I REP-it GRANULAR DHE AGRANULAR

REP GRANULAR

=permban granula ne citoplazem

=neutrofile , bazofile , eozinofile

= pergjigje shpejt ndaj infeksioneve

=duket i ashper ne mikroskop

REP AGRANULAR

=nuk permban granula ne citoplazem

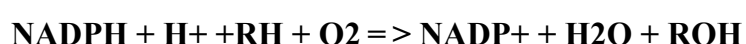
=limfocite dhe monocite

=pergjigje specifike dhe afatgjate imune

=duket i lemuar ne mikroskop

DETOKSIFIKIMI NE MELCI

CITOKROMET (CYP450) qe gjenden ne melci detoksifikojne nje pjese te madhe te preparateve mjekesore nepermjet solubilizmit .



Forma e reduktuar e NADP ne bashkeveprim me nje proton hidrogjen nje RH (toksine , ilac , substance kimike organike) dhe ne prani te oksigjenit jep nje forme te oksiduar NADPH , uje dhe radikal + OH (hidrokarbur)

Kjo ndodh sepse nese perqendrimet e substancave qe duhen oksiduar jane me perqendrimet te medha behet i demshem per trupin ndaj prania e hidroksilit ben te mundur qe toksinat te largohen nje nje urines

INTOKSIFIKIMI

Gjate intoksifikimit me etanol ulet perqendrimi i NAD⁺ ne melci sepse perdoret energjia e elektroneve te NADH ne sistemin detoksifikimit. Rrjedhimisht ne melci sintetizohet nje sasi e madhe e enzimeve detoksifikuese dhe siperfaqja e REP-it agranular dyfishohet.

CITOKROMET DHE FUNKSIONET :

- =Njeri funksion eshte i shpjeguar me siper
- =klasifikohen ne familje , subfamilje , gjene individuale
- =marin pjese ne sintezen e hormoneve steroide , prostaglandinave dhe acideve te temthit
- =paraqesin variacion gjenetik i cili eshte pergjegjes per ndryshimet e efektivitetit qe ka nje medikament ne nje organizem .
- =nderveprojne me substanca te tjera duke i aktivizuar ose inhibuar ato . Psh lengu qitros ose portokalleve inhibojne metabolizimin e ndermjetesuar nga citokromet dhe kjo rrit perqendrimet e substancave ne melci . Kur rritet nmr CYP-eve rritet dhe siperfaqja e REP-it agranular .

SINTEZA E HORMONEVE STEROIDE

Qelizat kortikale adrenale , REP-i agranular luan rol per metabolizimin e steroideve dhe ne prodhimin final te hormoneve steroide . Mbas keputjes se zinxhireve anesore te kolesterolit ne mitokondri produkti i ndermjetem transportohet ne REP-i agranular per modifikim te metejshem . Me pas ritransportohet ne mitokondri per modifikim final

SINTEZA E PROTEINE LUMINALE NE MEMBRANEN E REP-IT GRANULAR

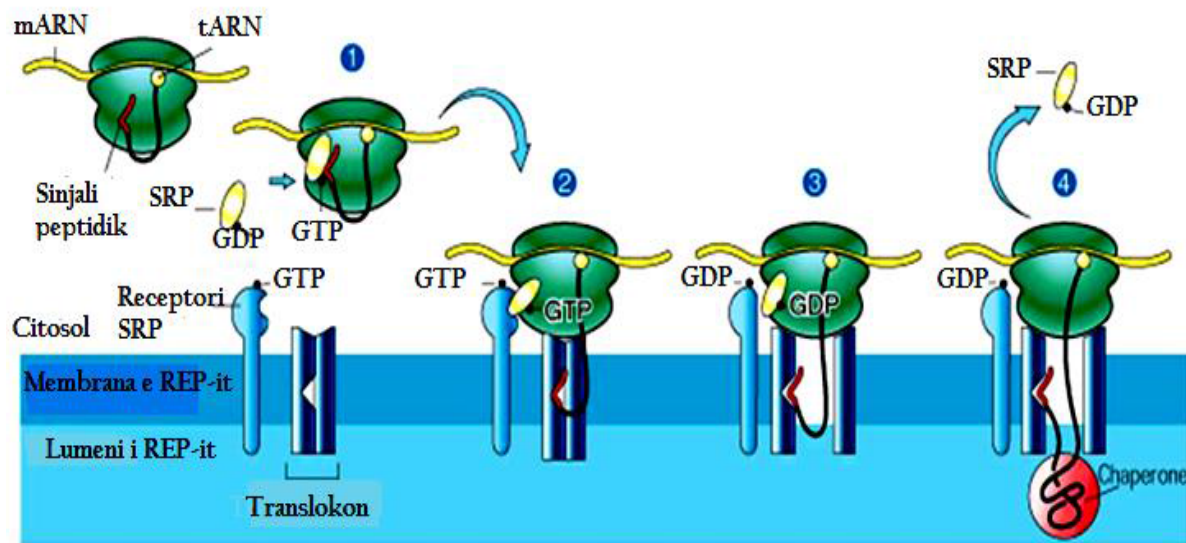
m-ARN-ja vendoset midis dy nennjesive te ribozomit . Zinxhirit polipeptidike i translatuar ne ribozom permban nje sekuence sinjalizuese e cila njihet me nje kompleks proteinik qe quhet SRP . Lidhet me SRP pasi nuk ekzistojne receptore per te njohur sekuencen sinjalizuese ndersa per SRP kemi receptor specifik per te . Kur lidhet SRP me sekuencen sinjalizuese shpejtesia e translatimit te zinxhirit polipeptidike zvogelohet . SRP lidhet me ribozomin dhe shkojne se bashku ne membranen e REP-it dhe kemi dy nderveprime :

=SRP DHE RECEPTORIT

=RIBOZOMIT DHE TRANSLOKONIT

Translokoni ne fillim eshte ne konformacion te mbyllur nje nje alfa helike . Kjo behet qe mos te dalin jone kalciumit nga lumeni ne citosol . Pasi hidrolizohet GTP ne GDP sekuenca sinjalizuese shkeputet nga SRP nje sinjalpeptidazes dhe me pas ndodh glikolizimi saj nje oligosaharidtransferazes , largohet alfa helika dhe ndryshon konformacioni translakonit . Fillon kontratlatimi sepse kemi translatimi dhe translokim ne te njejen kohe .

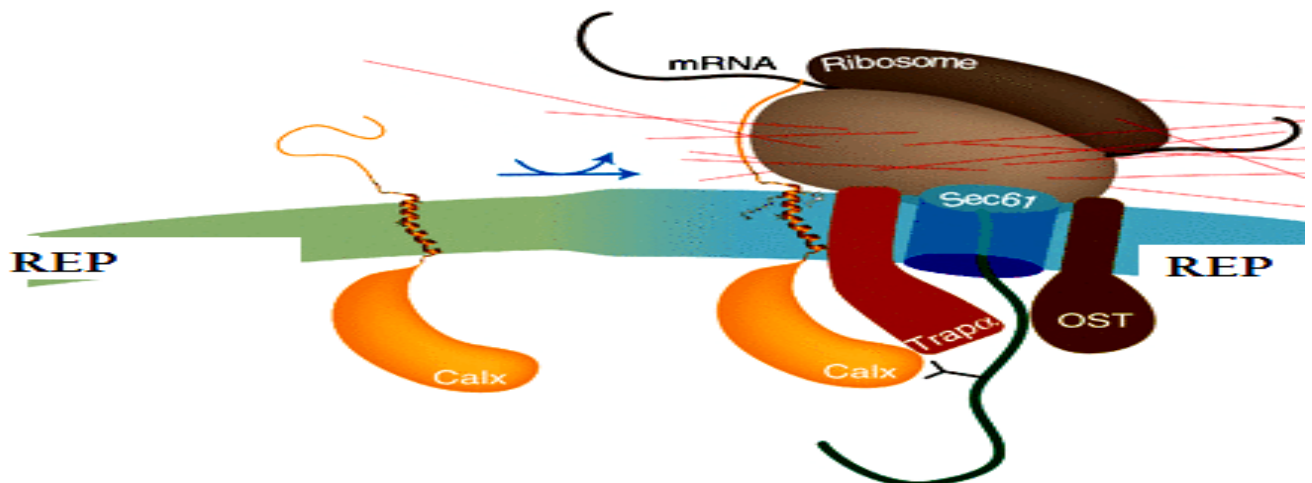
ORGANIZIMI MOLEKULAR I SRP-se



TRANSLOKONI DHE KOMPLEKSET E TIJ PROTEINIKE DHE PROTEINAT QE E SHOQEROJNE :

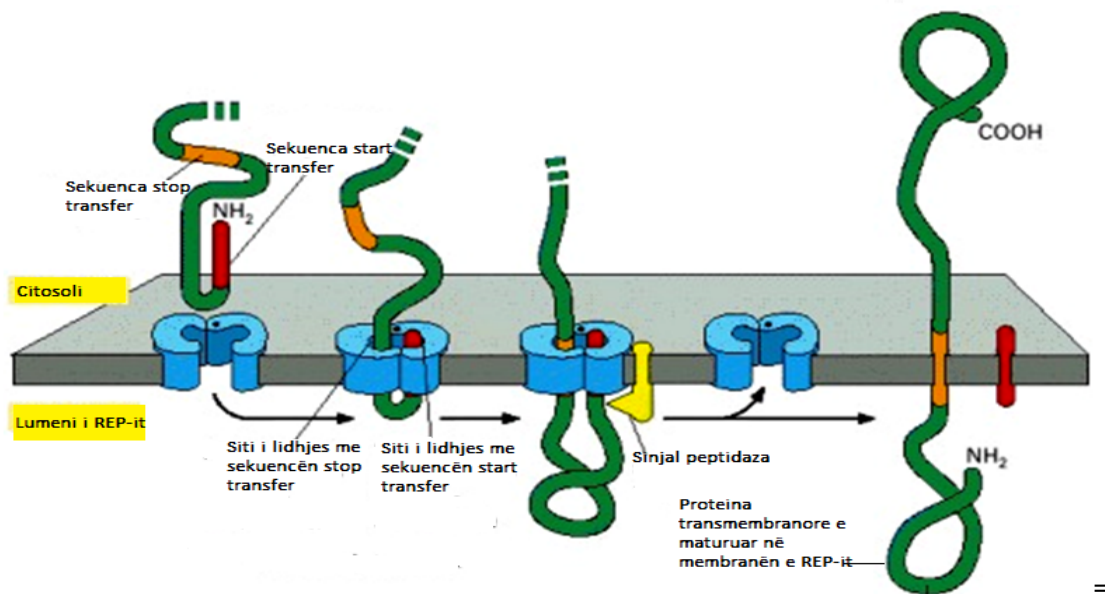
Translokoni eukariotik përfshin një kanal proteinik transmembranor, proteinat përberëse të të cilit janë:

- =kompleksi Sec61 i përbërë nga tre nënjësi α, β, γ ;
- =kompleksi TRAP i përbërë nga katër nënjësi; lehtëson translokimin
- = proteina TRAM; lidhet me sekuenca sinjalizuese
- = kompleksi Oligosahariltransferaze ose OST shkeput zinxhirin nga dolikoli



Sec61 α dhe γ janë të nevojshme për translokimin e proteinës, ndërsa Sec61 β përmban një alfa helikë që shërben si tape për të mbyllur porin.

SINTEZA E NJE PROTEINE TRANSMEMBRANORE NE REP :



perdorin te njejtin mekanizem si proteinat e sekrecionit
 = permbajne sekuence hidrofobike (STOP-TRANSFER) e cila pengon kalimin e gjithe proteines ne pjesen luminale
 = translokoni hapet lateralisht dhe mbyllet ne menyre te vazhdueshme duke I dhene mundesi zinxhireve polipeptidike sipas tretshmerise ne uje te happen ne bishtresen lipidike ose te kalojne ne lumen .
 = nese skaji N terminal eshte nga lumeni , mbeshtjellja brendshme e translokosit ndihmon zinxhoret polipeptidike ne formim e siper

Cfare perfaqesojne proteinat chaperon ?

Proteinat chaperon perfaqesojne proteina specifike qe pengojne palosjen e gabuar te proteines sekretore dhe ndihmojne ne translokimin e saj permes REP-it.

Sa lloje proteinash jane ?

Jane dy llojesh:

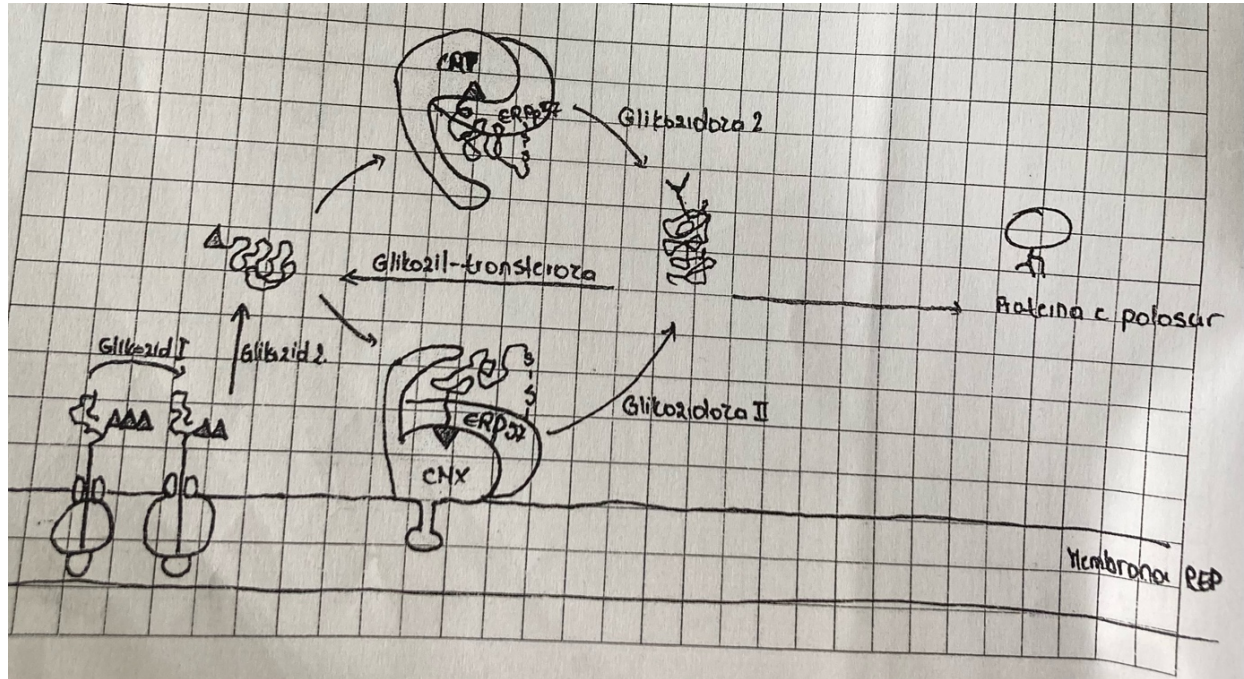
=proteinat chaperon te pergjithshme

=proteinat chaperon lektinike.

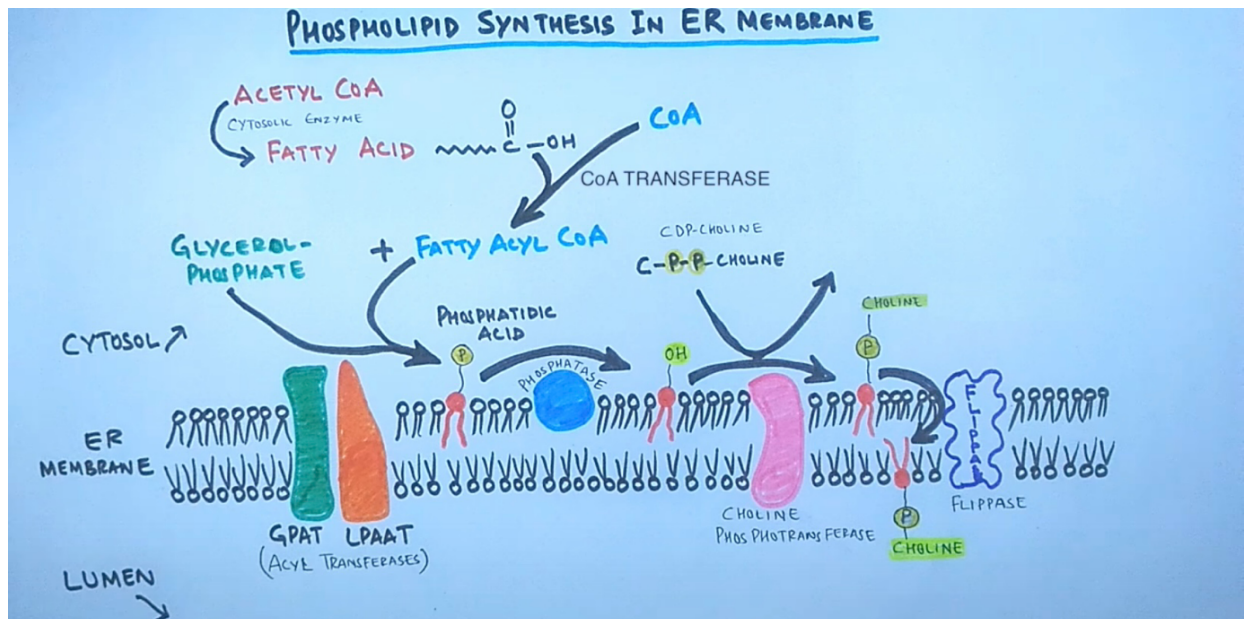
Nje nga proteinat chaperon te pergjithshme eshte BIP, qe asiston ne palosjen e proteines se sapo sintetizuar nepermjet dy domeneve: NBD dhe SBD. Kur NBD hidrolizon ATP-ne, domeni SBD ka afinitet te larte per zinxhirin polipeptidik dhe e mbron ate nga nje palosje e parakohshme. BIP gjithashtu mbeshtjell substrate te papalosura, duke i stabilizuar dhe duke mos lejuar te agregohen para se te palosen ne menyre te rregullt.

Te proteinat chaperon lektinike bejne pjese: kalnexina (CNX) dhe kalretikulina (CRT). Kalretikulinat njohin dhe lidhen me proteina jo te palosura ose te palosura ne menyre te gabuar, duke iu dhene atyre mundesi te organizohen ne struktura korrekte tridimensionale.

Me pas proteinat kontrollohen nga nje sistem qe perfshin nje glikozil-transferaze, qe arrin te dalloje proteinat e palosura ne menyre korrekte nga ato te palosura ne menyre te gabuar. Proteinat e palosura jo korrekt riglikozilohen duke u bere perseri substrat per kalneksinen dhe kalretikulinen. Cikli i glikozilimit dhe deglikozilimit vazhdon derisa proteina te paloset ne menyre korrekte.



PS . KONTROLI I KUALITETIT TE CILESISE ESHTË I NJEJTE ME KETE



BIOSINTEZA E FOSFATIDILKOLINES NE REP DUKE FORMUAR MEMBRANEN

-
-
-
-
-

GLIKOZILIMI CFARE PERFAQESON ?

Fenomeni i glikozimit perfaqeson lidhjen e oligosaharideve specifike te proteinat qe jane duke u sintetizuar ne membranat e REP-it granular .

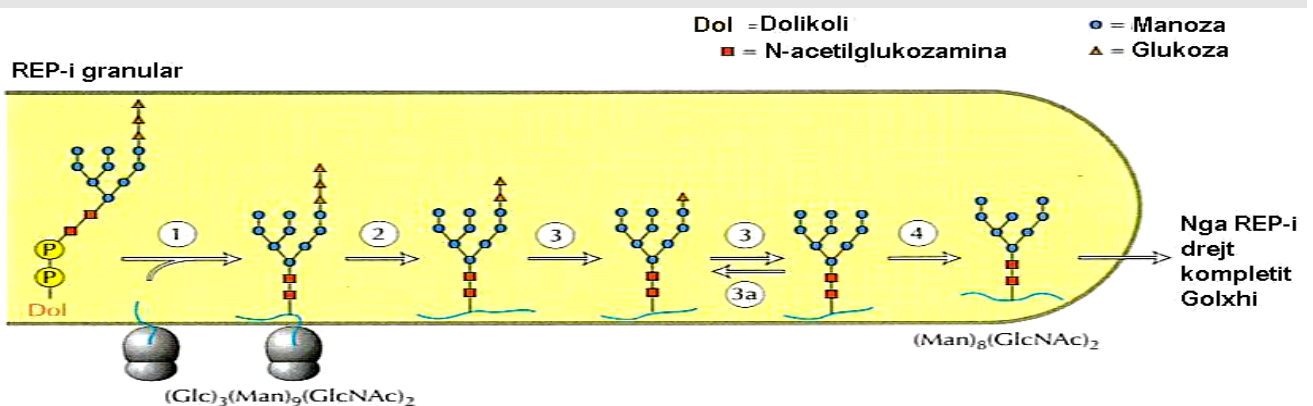
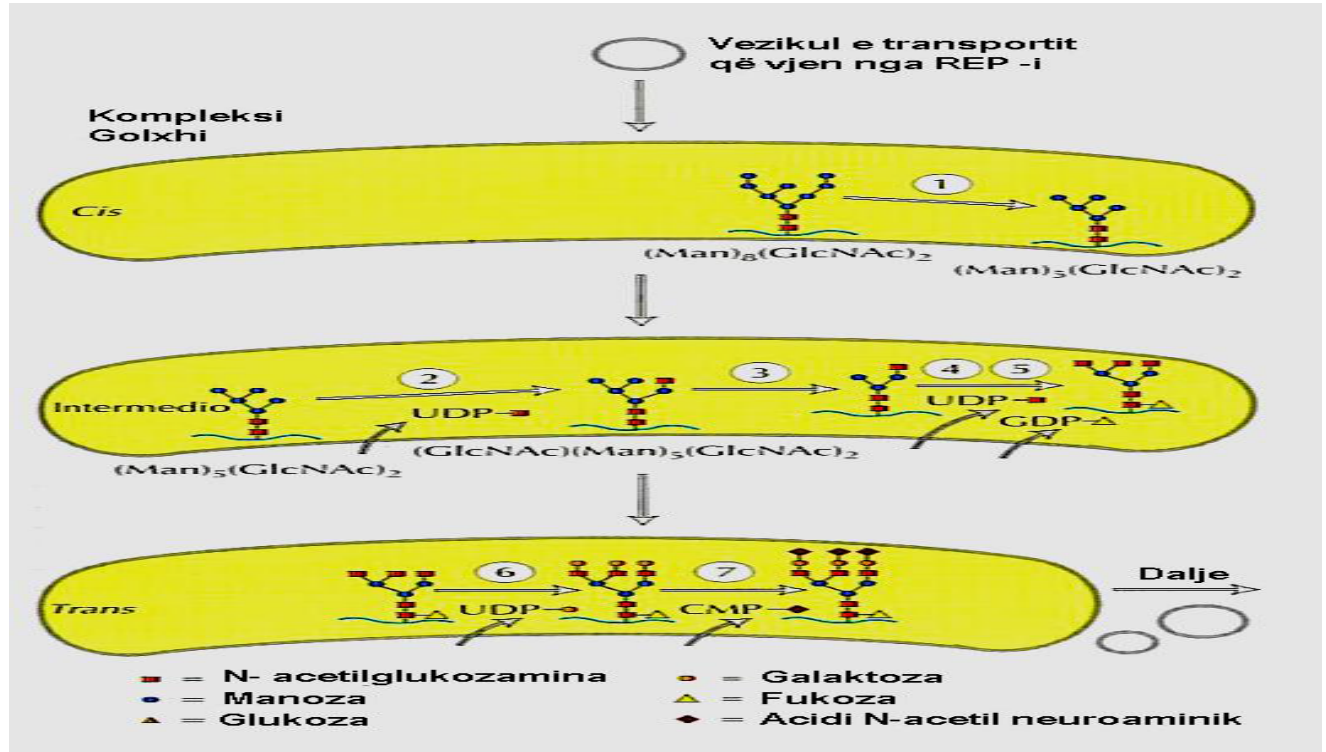
KU KRYHET?

Ky proces kryhet ne REP-in granular dhe ne aparatin e Golxhit .

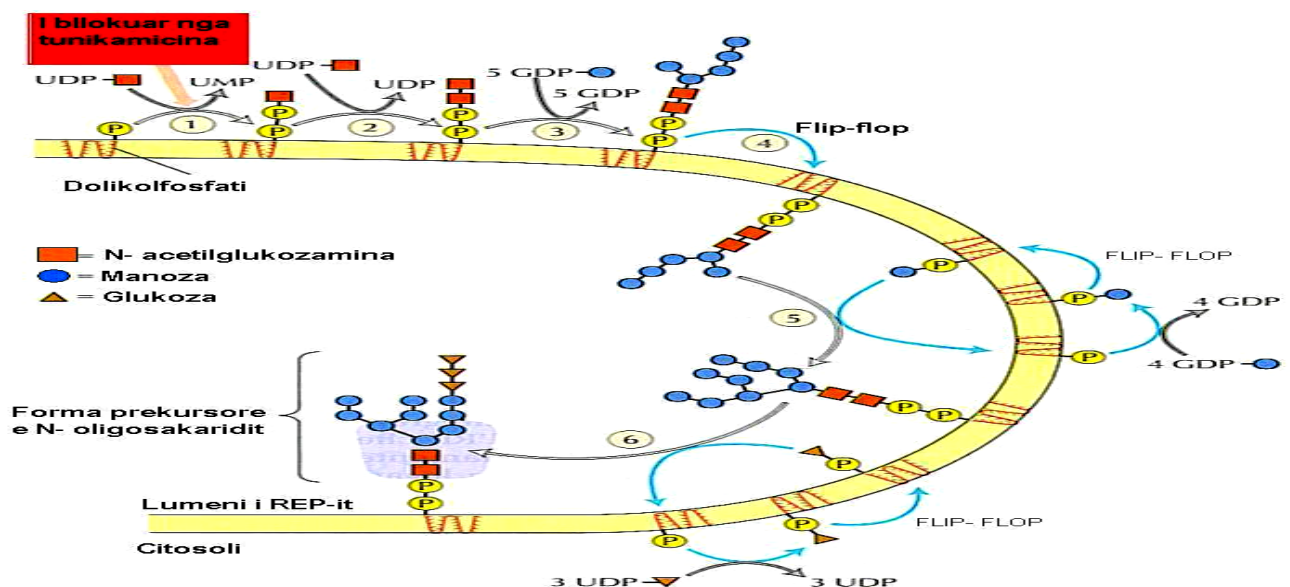
CFARE RENDESIE KA ?

Rendesia e ketij procesi qendron ne disa aspekte :

- =Funksion mbrojtës
- =Ndhmon ne paketimin e sakte te strukturave terciare dhe kuaternare
- =Ndhmon per orientimin e proteinave ne destinacionin e caktuar .



SINTEZA N - OLIGOSHARAIDI DHE MODIFIKIMI I TIJ



N-Oligosaharidi dhe O-oligosaharidi

Oligosaharidet e tipit O

- =monomeret sheqerore shtohen nje e nga nje
- =reaksionet katalizohen nga nje grup enzime
- =ndertohen dhe modifikohen ne Aparatin e Golxhit

Oligosaharidet e tipit N

- =reaksionet katalizohen nga nje enzime OST

=ndertohen ne REP-agranular dhe modifikohen ne APARATIN E GOLXHIT

MENYRAT E SPOSTIMIT TE MATERIALEVE PERGJATE CISTERNAVE TE AG

=MODELI I MATURIMIT TE CISTERNAVE

Cisternat kalojne ne nje nivel ne tjetër duke ndryshuar perberjen kimike

=Modeli i transportit vezikular :

Cisternat jane stabile dhe lendet levizin njeherë vezikulave qe sythezohen ne cis , fuzohen ne cisternat mediale dhe keshtu me radhe

=Modeli hibrid (kombinim i dy modeleve te para)

Lizozomet

Enzimato lizozomike sintetizohen ne REP-in granular , modifikohen , paktohen dhe me pas edhe sekretohen nga aparatit Golxhi ne formen e lizozomeve primare . Ne saje te sekuenave sinjalizuese (lidere qe keto enzima permbajne) njohin receptore specifike ne membranen e vezikulave dhe perfshihen ne brendesi te tyre .

LIZOZOMET PRIMARE

Lizozomet primare formohen nga kompleksi i Golxhit dhe nuk kane rrene ne kontakt me produkte qe do te treten .

LIZOZOMI SEKONDAR

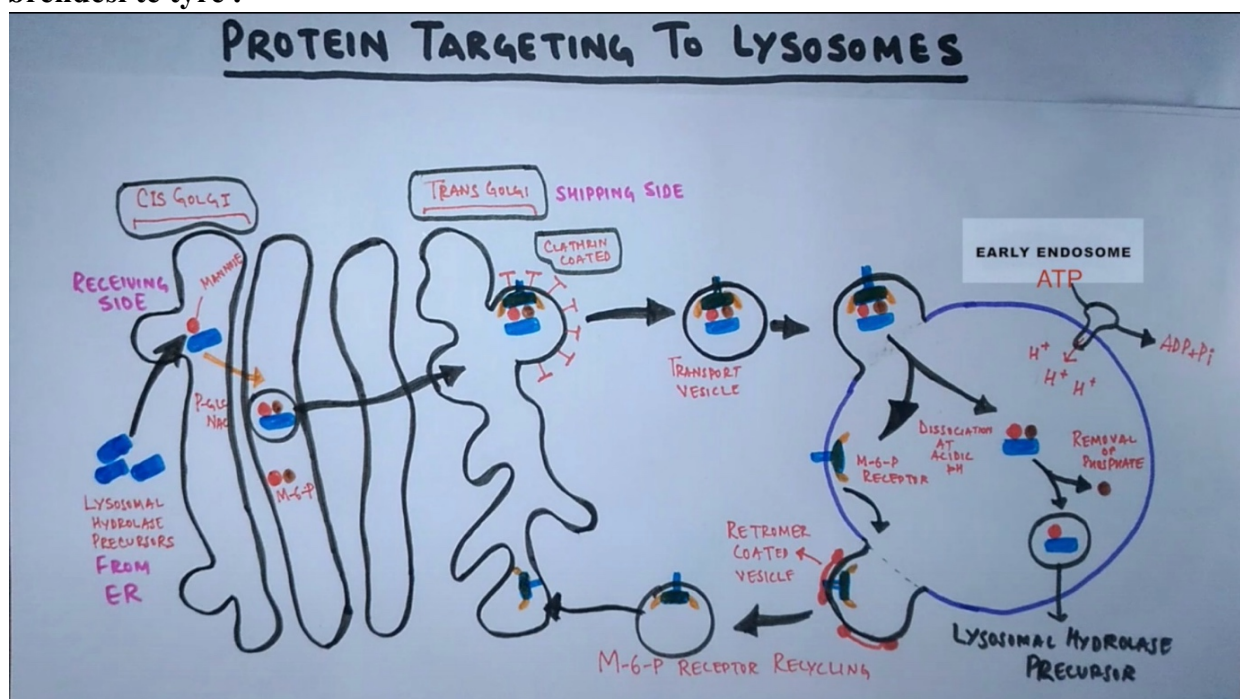
Lizozomi sekondar eshte lizozomi primar i cili ka fuzionuar me enzimat tretese .

POLIMORFIZIMI LIZOZOMEVE

Polimorfizimi i lizozomeve do te thote qe ato ekzistojne ne shume variante :

Autofagolizozoma – perfaqesojne vezikula qe permbajne ne brendesi te tyre materiale endogjene si mitokondri te plakura , membrana te REP-it , centriole etj .

Heterofagolizozoma – perfaqesojne vezikula me permbajtje te materialeve ekzogjene ne brendesi te tyre .



Ekziston nje semundje e rende gjenetike qe shkaktohet nga mungesa e enzimeve lizozomike ne fibroblastet dhe makrofaget. Ne pacient te tille lizozomet jane te mbushura me glikolipide dhe component ekstraqelizore (I-cell disease). Nese eshte e njohur qe receptoret ne zonen trans te aparatit te Golxhit jane normale, shpjegoni bazat molekulare te ketij sindromi

Ne kete rast enzimat lizozomike per shkak te mungeses se enzimes perkatese (fosfotransferazes) ne cisternat cis te aparatit Golxhi , nuk jane te pajisura me sekuencen target (6-manoze fosfati). Per pasoje enzimat lizozomike nuk njihen nga receptoret 6 manoze fosfat qe ndodhen ne membranen e rrjetit trans dhe nuk perfundojne ne lizozomet por sekretohen ne formen e vezikulave qe i ekzcitojne jashte qelizes .