



# Мембранны клетъчни органели



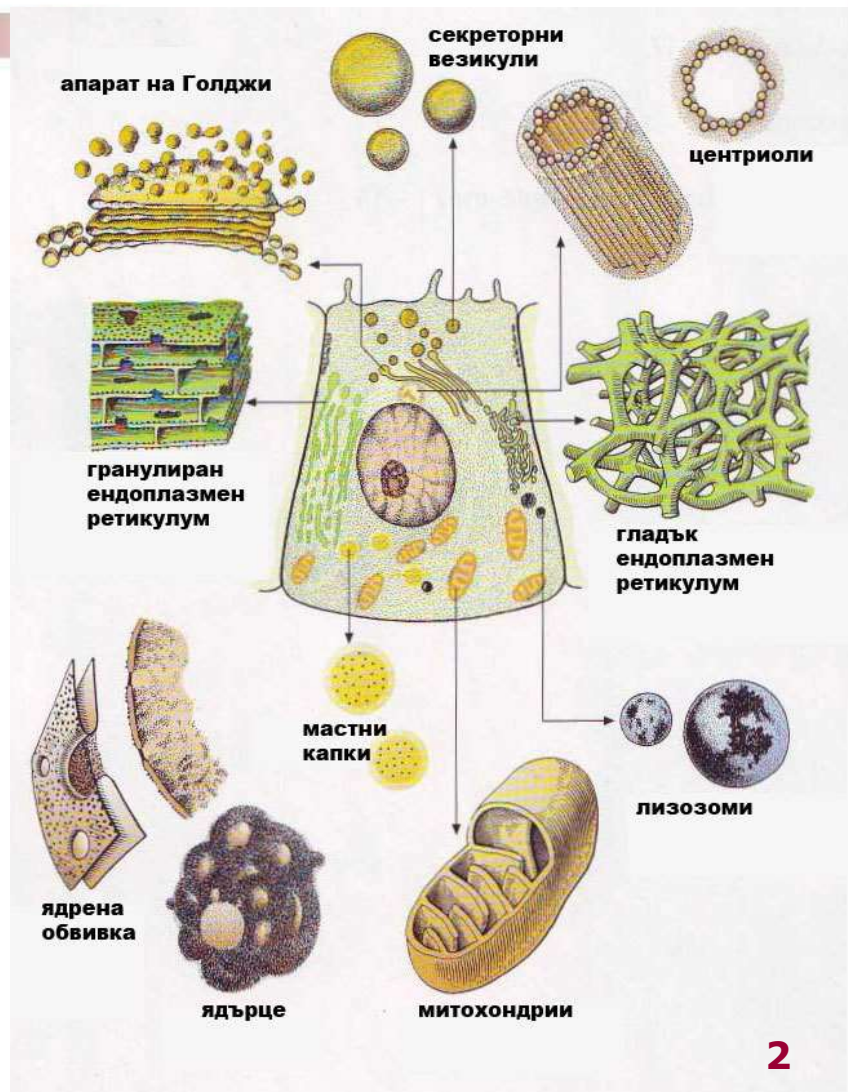
- 1. Ендоплазмен ретикулум  
– гранулиран и гладък**
- 2. Апарат на Голджи**
- 3. Секреторни везикули**
- 4. Лизозоми**
- 5. Пероксисоми**
- 6. Митохондрии**
- 7. Покрити мехурчета**



# Мембранни клетъчни органели



- ✓ Ендоплазмен ретикулум
- ✓ Апарат на Голджи
- ✓ Лизозоми
- ✓ Секреторни везикули
- ✓ Транспортни везикули
- ✓ Пероксисоми
- ✓ Митохондрии
- ✓ Покрити везикули
- ✓ Ядро





Endoplasmic Reticulum



# Ендоплазмен ретикулум



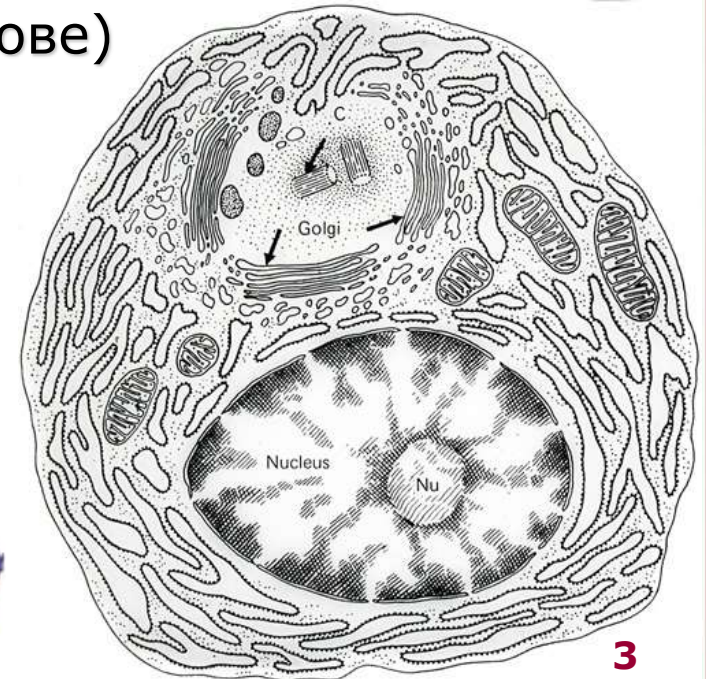
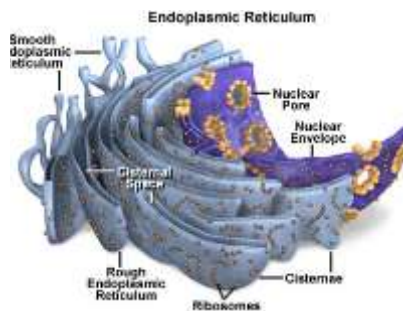
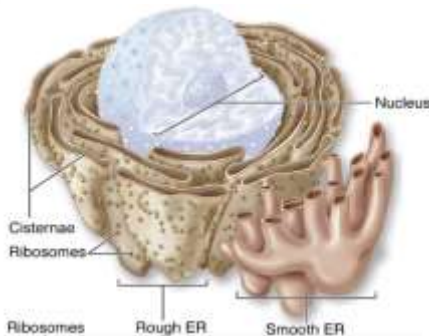
**Keith Roberts Porter**  
(1912-1997)



**Albert Claude**  
(1899-1983)



- Garnier (1897) – базофилна субстанция, ергастоплазма (Gr. *ergaston*, образувам, работя + *plasma*)
- Ултраструктура: Porter, Claude, Fullam, 1945
- Задължителен органел – до 10% от кл. обем
- Мрежа (ендоплазмен ретикулум – Porter, 1953) от:
  - ✓ цистерни (сплеснати сакове)
  - ✓ каналчета
  - ✓ вакуоли
- Химичен състав:
  - ✓ белтъци – 60-65%
  - ✓ липиди – 35-40%



3



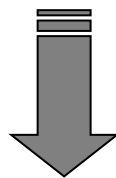
# Мембранни клетъчни органели

## ■ Ендоплазмен ретикулум:

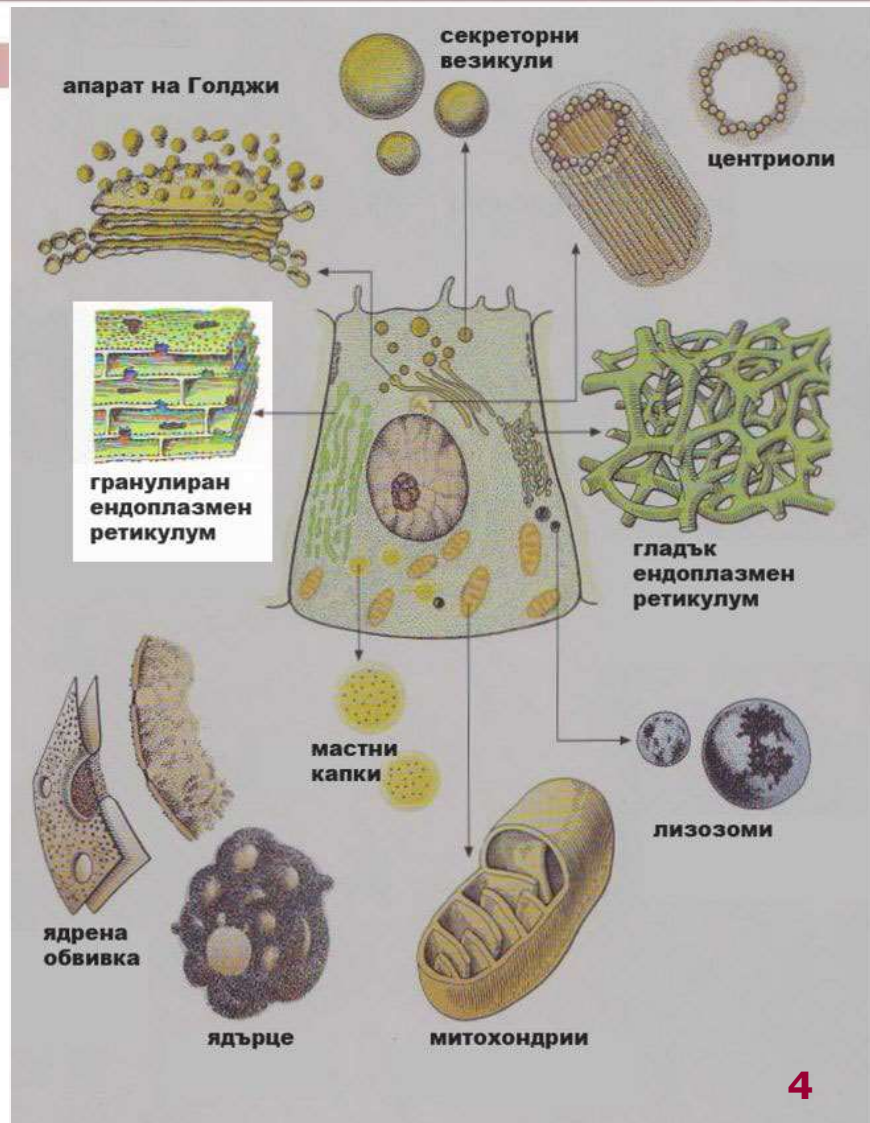
- ✓ гранулиран
- ✓ гладък



## гранулиран ендоплазмен ретикулум



синтез на протеини

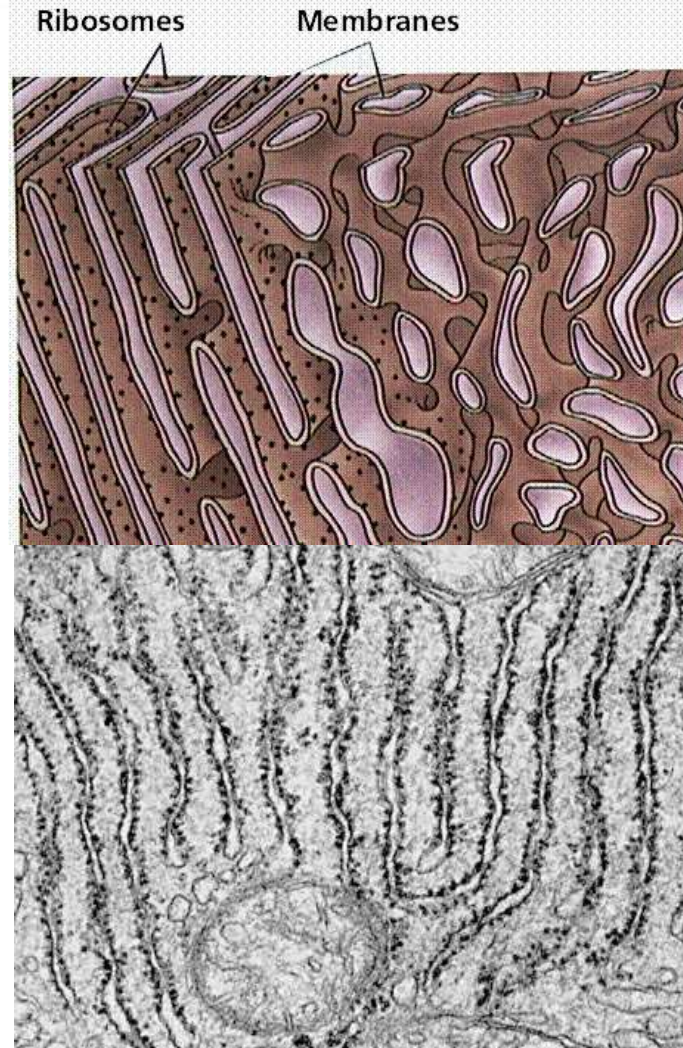




# Гранулиран ендоплазмен ретикулум



- Структура:
  - ✓ цистерни – 7-8 nm
  - ✓ рибозоми
- Функция:
  - ✓ синтез на протеини:
    - вътреклетъчен строеж
    - извънклетъчен експорт
  - ✓ асамблиране на многоверижни протеини
  - ✓ гликозилиране на гликопротеини
  - ✓ синтез на фосфолипиди
- Силно развит в:
  - ✓ протеин-секретиращи клетки:
    - бластни клетки
    - екзокринни жлези
    - плазмоцити
    - неврони

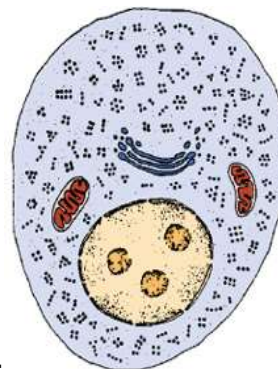




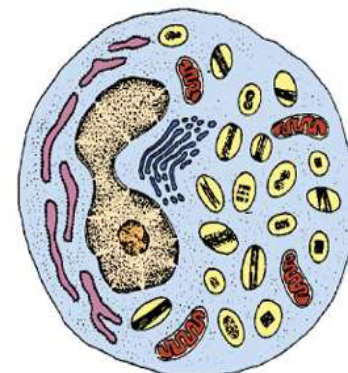
# Гранулиран ендоплазмен ретикулум



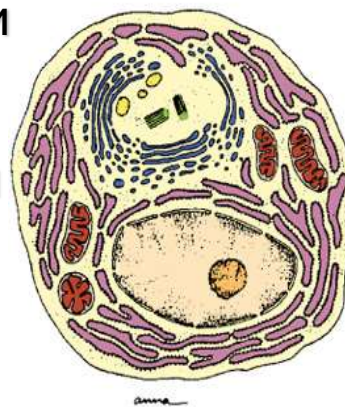
- Структура:
  - ✓ цистерни – 7-8 nm
  - ✓ рибозоми
- Функция:
  - ✓ синтез на протеини:
    - вътреклетъчен строеж
    - извънклетъчен експорт
  - ✓ асамблиране на многоверижни протеини
  - ✓ гликозилиране на гликопротеини
  - ✓ синтез на фосфолипиди
- Силно развит в:
  - ✓ протеин-секретиращи клетки:
    - бластни клетки
    - екзокринни жлези
    - плазмоцити
    - неврони



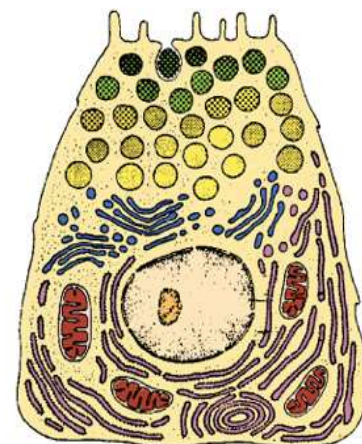
A Erythroblast



B Eosinophilic leukocyte



C Plasma cell



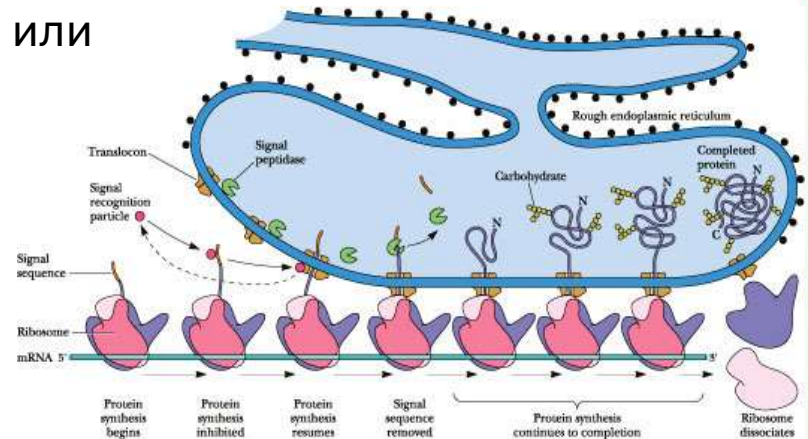
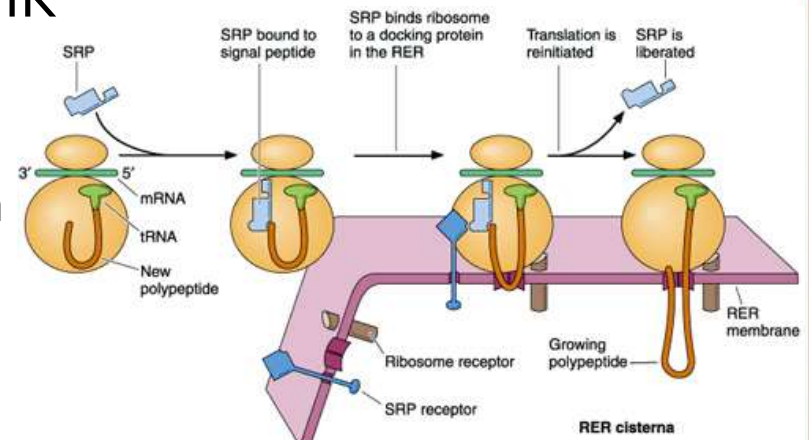
D Pancreatic acinar cell



# Синтез на протеини

## ■ Сигнална хипотеза за синтез на секреторни протеини:

- ✓ сигнален участък на иРНК – 20-25 хидрофобни АК
- ✓ интегрални протеини:
  - сигнална разпознавателна частица (SRP)
  - docking протен (SRP рецепторен протеин)
  - рибофорин I и II
  - транслокон (транслокатор или транслокаторен канал)
- ✓ етапи:
  - начално гликозилиране
  - образуване на дисулфидни мостове
  - нагъване и асамблиране – шаперони
  - протеолитично отделяне на новосинтезирания протеин

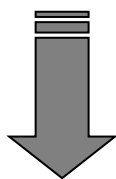




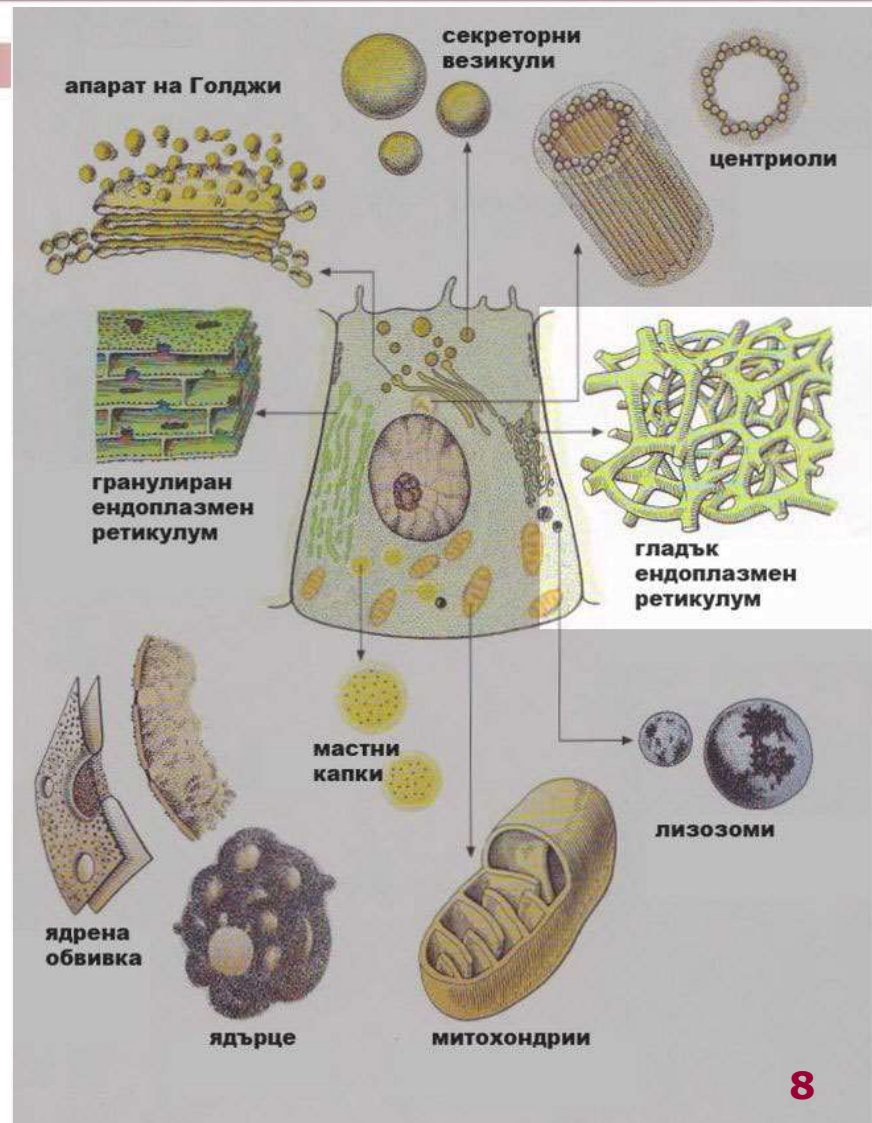
# Мембранни клетъчни органели

- Ендоплазмен ретикулум

**гладък  
ендоплазмен  
ретикулум**



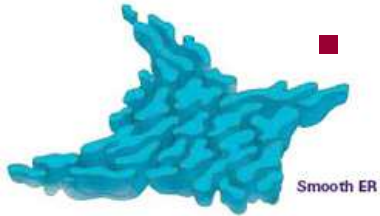
синтез на липиди  
синтез на стероиди





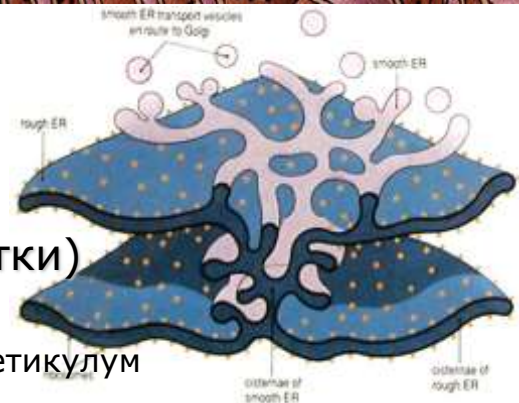
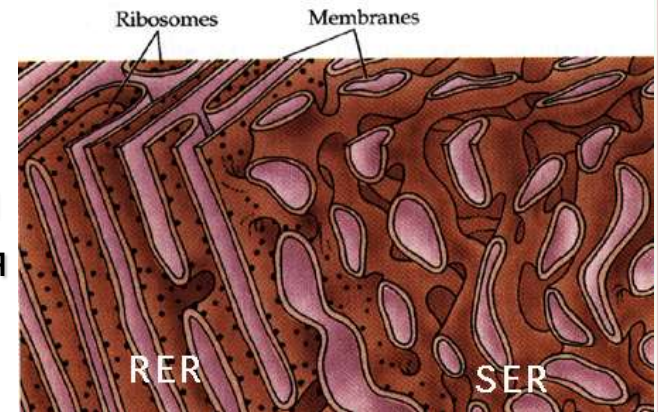
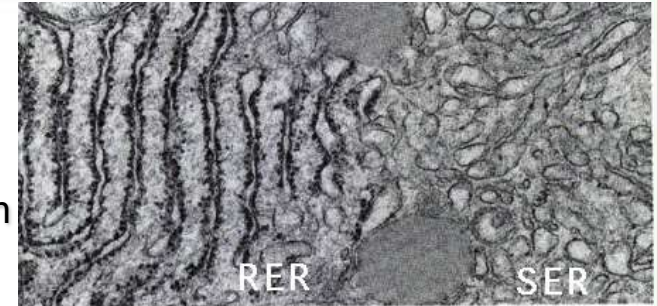


# Гладък (агрануларен) ендоплазмен ретикулум



Smooth ER

- Структура:
  - ✓ тубуларни цистерни – 6-7 nm
  - ✓ липсват рибозоми
- Функция:
  - ✓ синтез на липиди
  - ✓ метаболизиране на гликоген
  - ✓ синтез на стероидни хормони
  - ✓ регулация на  $Ca^{2+}$  концентрация
  - ✓ детоксикация – цитохром P450
- Силно развит:
  - ✓ стероид-секретиращи клетки:
    - надбъбречна кора
    - полови жлези
  - други клетки:
    - хепатоцити (чернодробни клетки)
    - нервни клетки (неврони)
    - мускулни клетки – саркоплазмен ретикулум
    - жлезни клетки

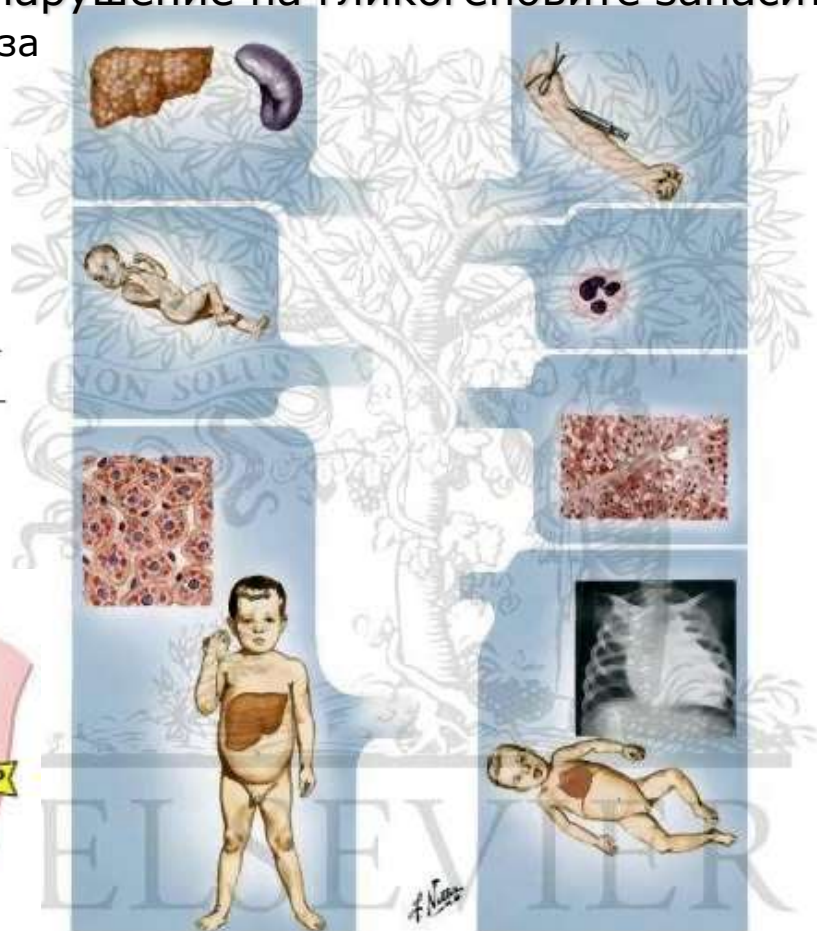
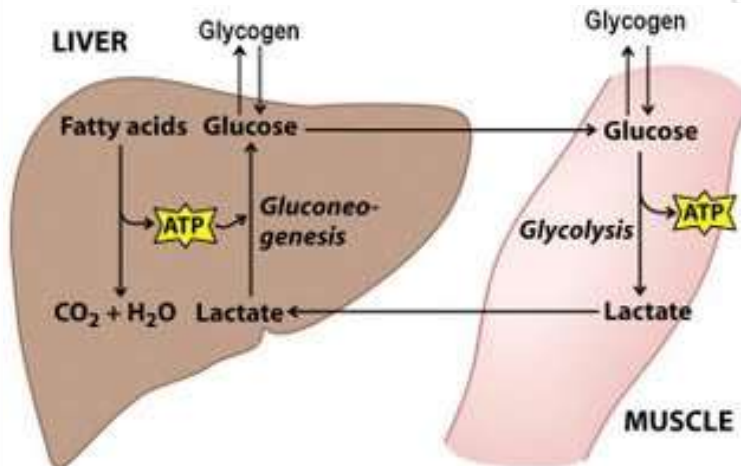
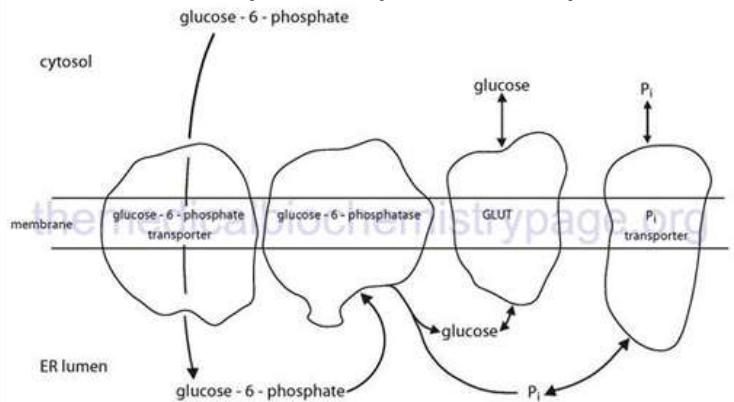




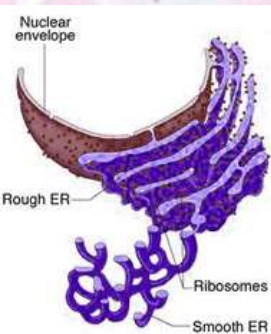
# Ендоплазмен ретикулум: значение за клиниката

✓ Morbus von Gierke – тип I нарушение на гликогеновите запаси:

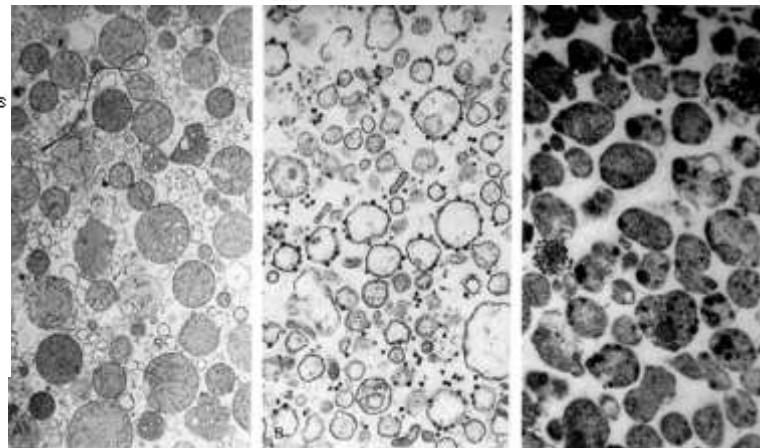
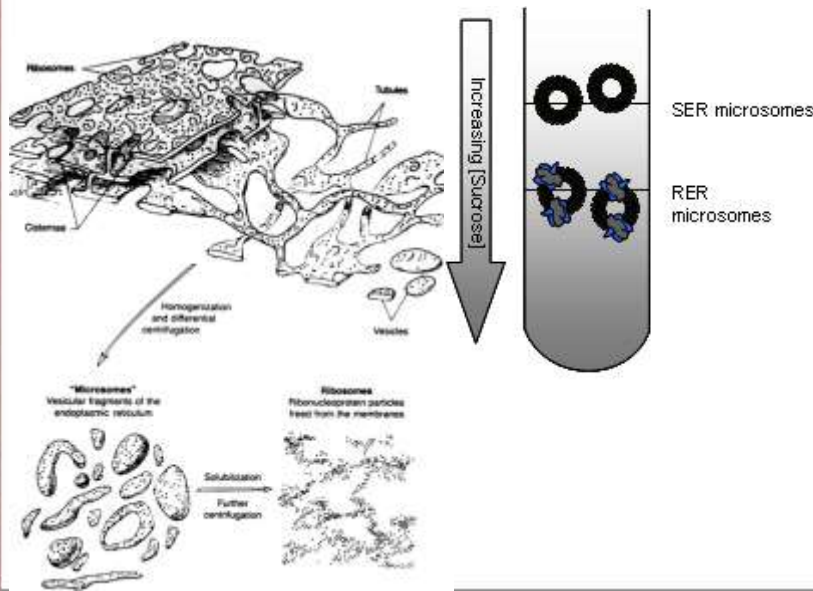
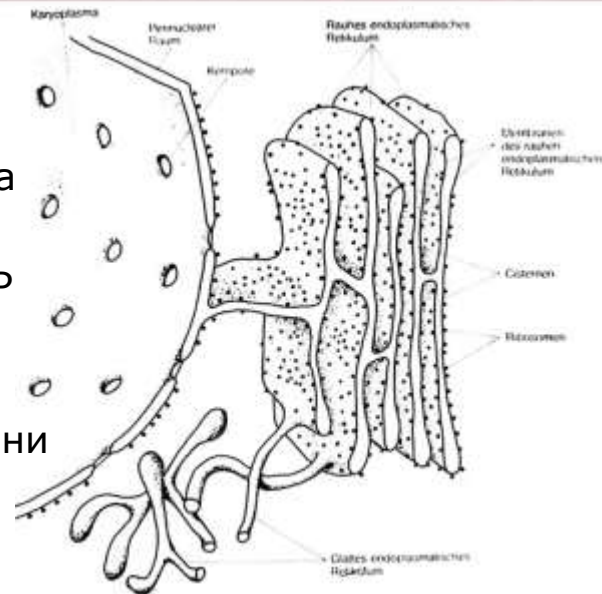
- генетичен дефект на Г-6-Фаза
- натрупване на гликоген в черния дроб и бъбреците



# Ендоплазмен ретикулум: произход



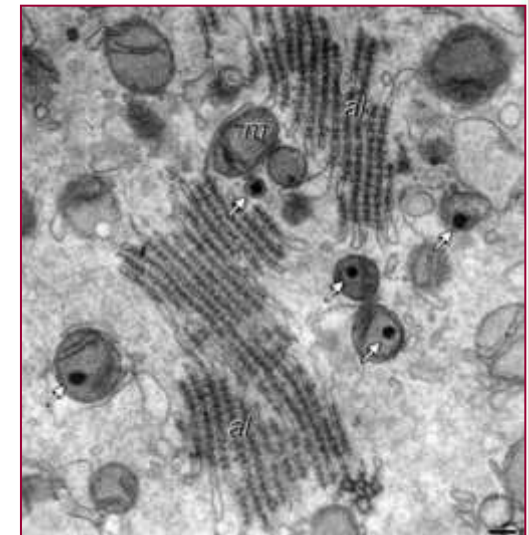
- ✓ **гранулиран:**
  - от външния лист на ядрената мембрана
- ✓ **гладък:**
  - чрез дегрануляция на гранулирания ЕР
- ✓ **микрозомни – 100 nm**
  - обикновено липсват в живите клетки
  - везикулоподобни артефакти, образувани от ендоплазмения ретикулум
  - последната фракция, добита чрез диференциално центрофугиране





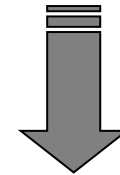
# Ануларни ламели

- **Строеж:**
  - ✓ паралелни редици (ламели) от плоски мембранни цистерни
  - ✓ съдържат многобройни пори
  - ✓ често се наблюдават като продължение на цистерни от ГрЕР
  - ✓ преходни структури между ендоплазмения ретикулум и ядрената обвивка
- **Произход:**
  - ✓ произлизат от ядрената обвивка
- **Обилни в бързо растящи клетки:**
  - ✓ яйцеклетки
  - ✓ сперматозоиди
  - ✓ Сертолиевы клетки в тестиса
  - ✓ туморни клетки
- **Функция:**
  - ✓ не напълно изяснена
  - ✓ места за прикрепване на РНК
  - ✓ резервен материал за ядрената обвивка

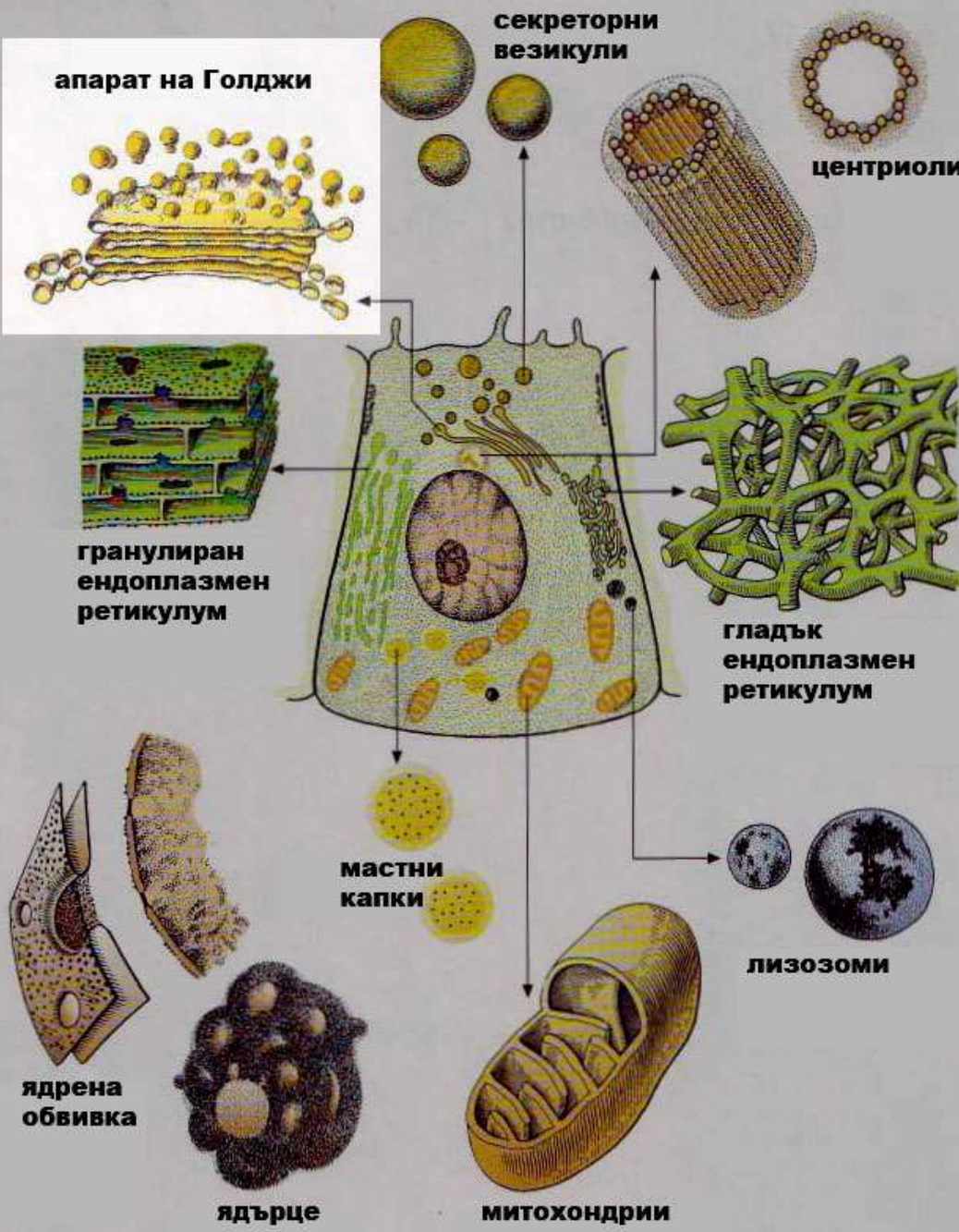


# Мембранни клетъчни органели

## Апарат на Голджи



сортиране





**Camillo Golgi**  
(1843-1926)  
**Нобелова награда, 1906**



# Апарат на Голджи



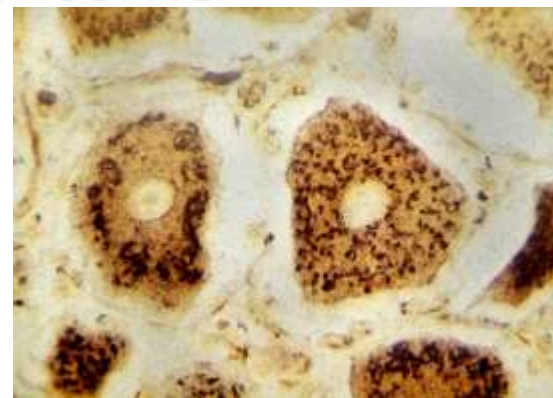
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1906

- Итал. – *apparato reticulare interno*:  
Camillo Golgi, 1886, 1898

- Други наименования:

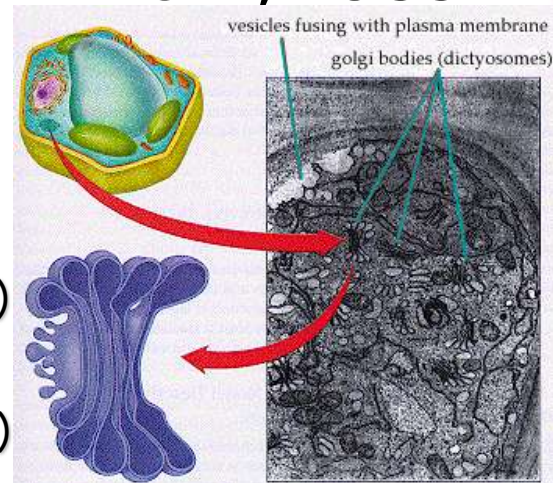
- ✓ комплекс на Голджи
- ✓ зона на Голджи
- ✓ поле на Голджи

- Ултраструктура: A. Dalton, M. Felix, 1953



## Диктиозома:

- многократно повтаряне
- структура:
  - ✓ 3-12 сплеснати цистерни (50-200 nm)
  - ✓ везикули (30-50 nm)
  - ✓ големи, светли вакуоли (200-300 nm)

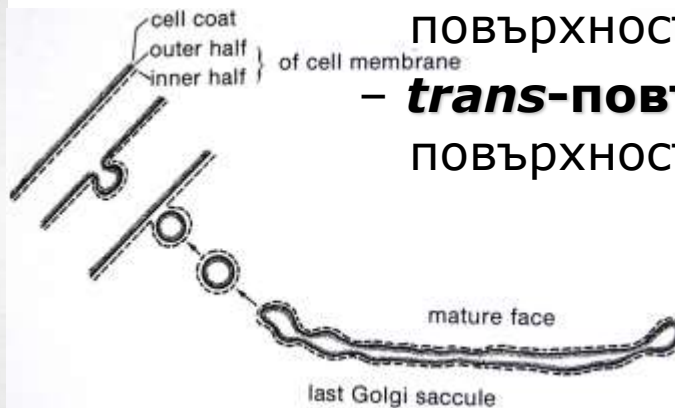
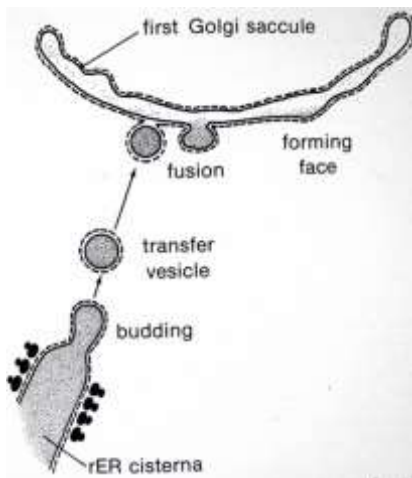
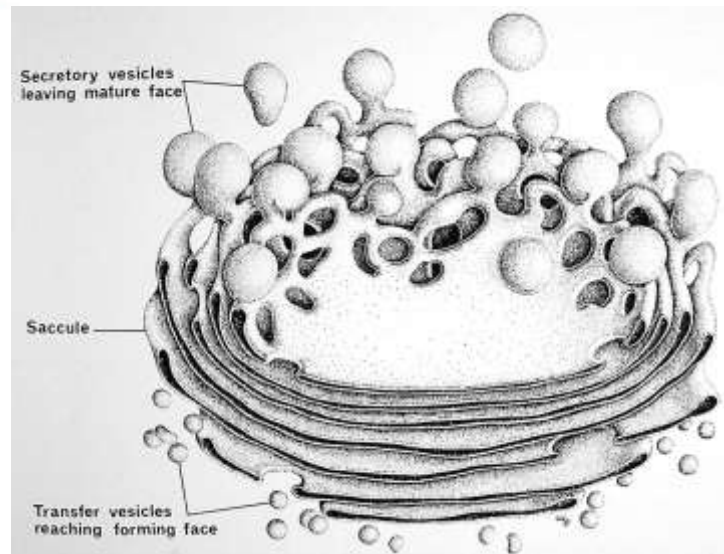
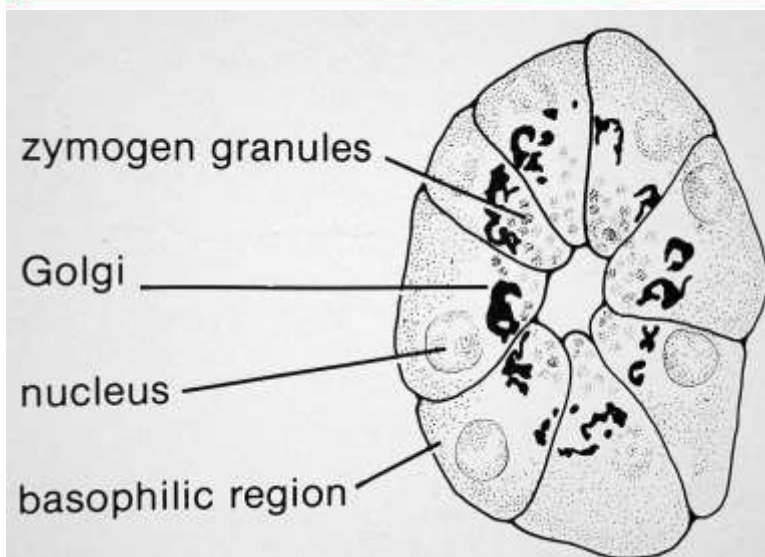


Проф. д-р Николай Лазаров



# Апарат на Голджи: строеж

- морфологично и функционално поляризирана структура:

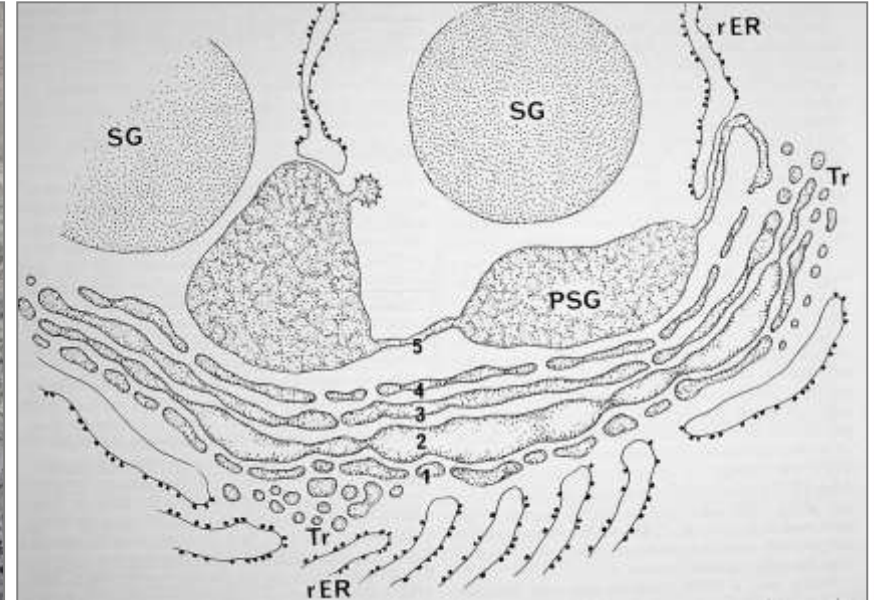
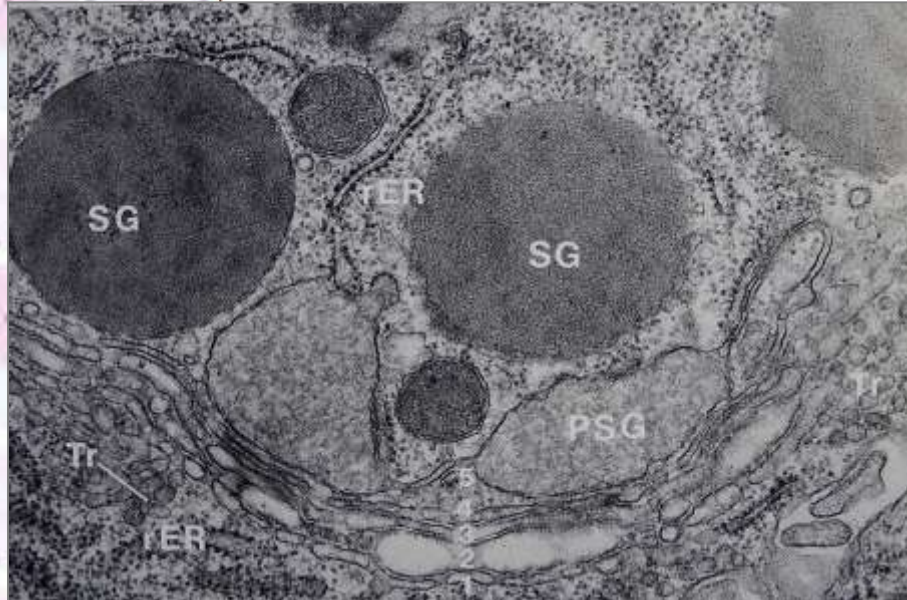


- **cis-повърхност**: "незряла", повърхност на образуване
- **trans-повърхност**: "зряла", повърхност на зреене





# Диктиозома: структурно-функционални зони



Концепция **GERL** – зона на Novikoff

**G** – Golgi apparatus



**ER** – Endoplasmic Reticulum

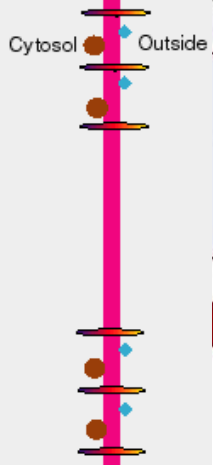
**L** – Lysosomes





This animation illustrates how secretion vesicles, arising from the Golgi, fuse with the PM and dump the contents of their lumen outside of the cell. Note that the membrane of the SV turns insideout and becomes new PM.

-  Lipid Bilayer (SV)
-  Lipid Bilayer (PM)
-  Transmembrane Protein
-  Peripheral Protein (inside)
-  Peripheral Protein (outside)
-  Soluble Proteins



# Апарат на Голджи: функция

■ пренасяне и сортиране на протеини:

✓ гликозилиране, сулфатиране, и фосфорилиране на протеини, частична протеолиза

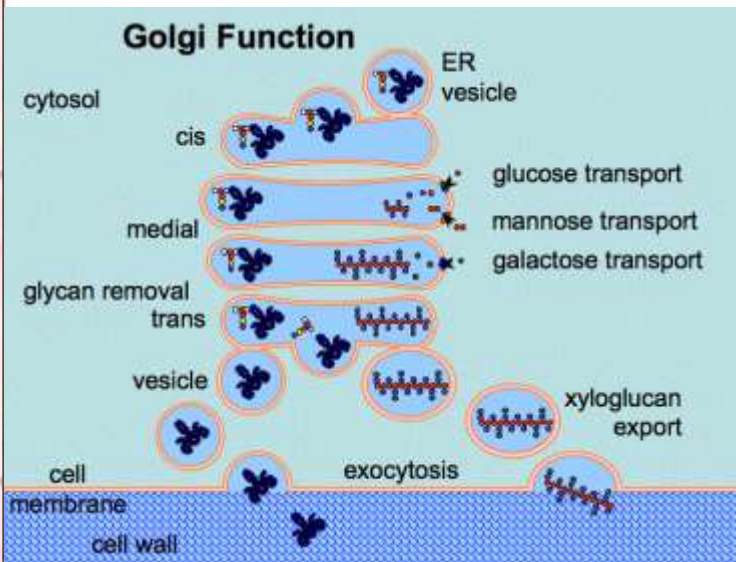
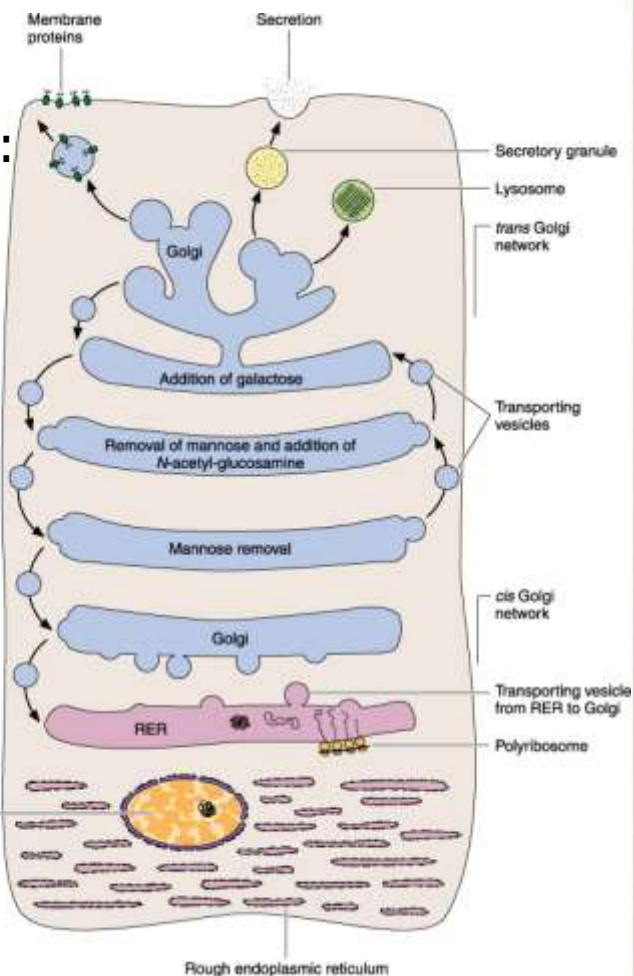
✓ начално пакетиране, концентрация и съхранение на секреторни продукти

1. Packing
2. Condensation
3. Storing
4. Final proteolysis
5. Specific distribution

1. Saccharide chains of glycoproteins are modified
2. Sulfation

1. Phosphorylation of lysosomal glycoproteins
1. Translation
2. Segregation
3. Signal removal
4. Beginning of glycosylation

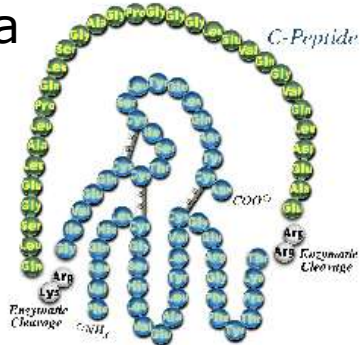
Nucleus; synthesis of mRNA, tRNA, and rRNA



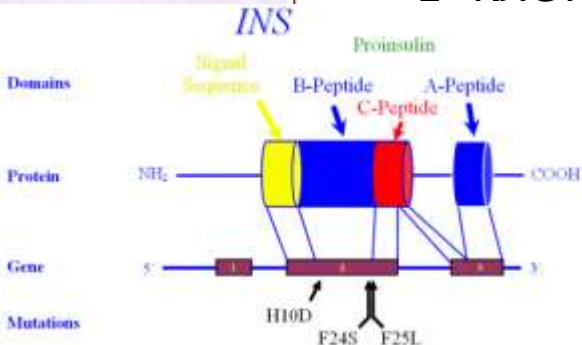
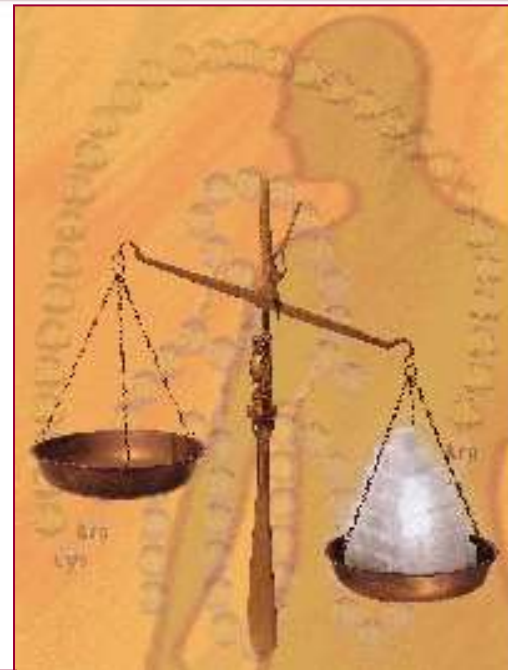
# Апарат на Голджи: значение за клиниката

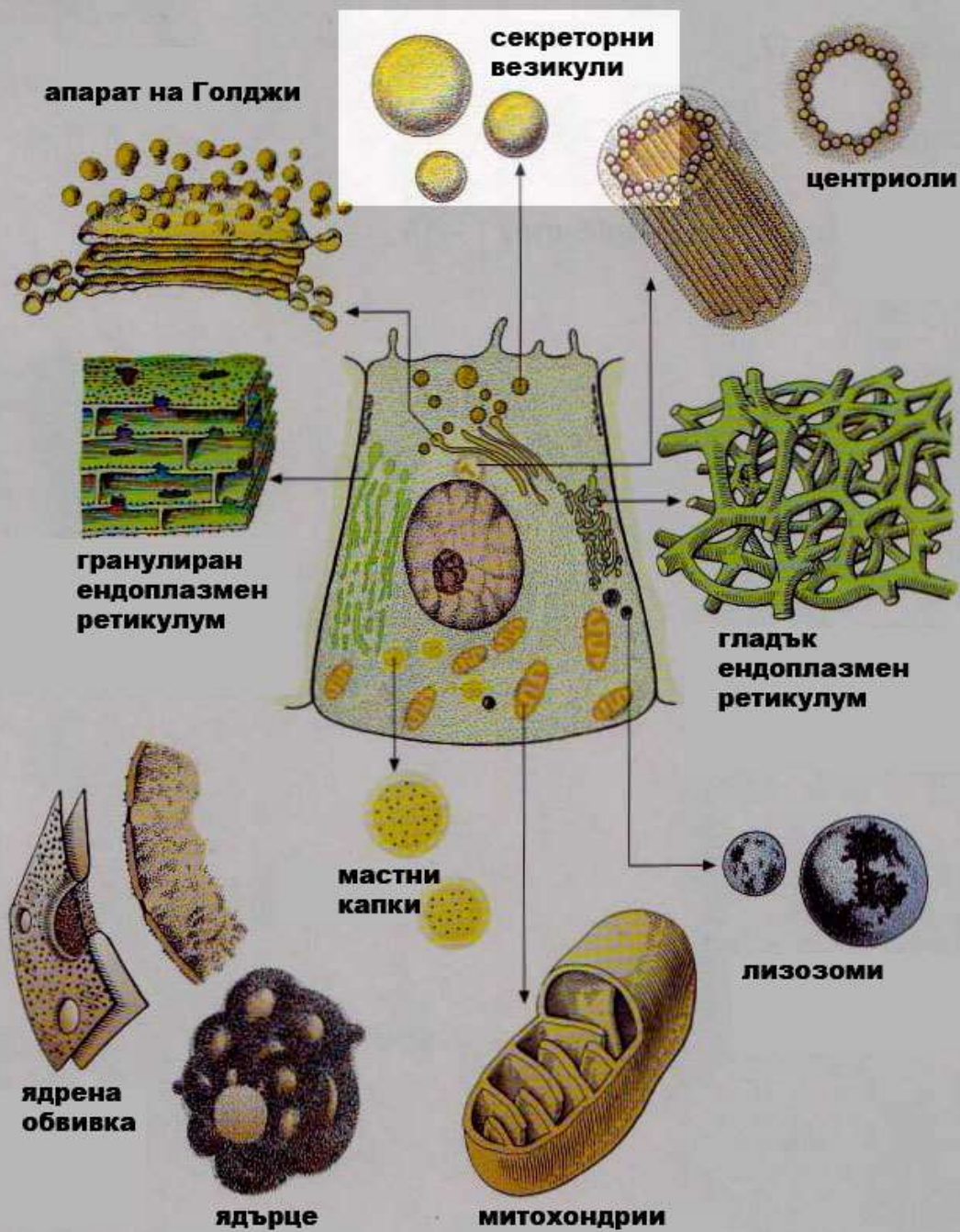


- ✓ **Хиперпроинсулинемия:**
  - трансформация на проинсулин в В-клетките на Лангерхансовите острови в панкреаса



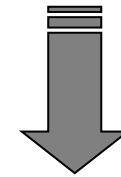
- ✓ **Муколипидоза, I-клетъчна болест**





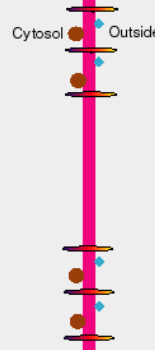
# Мембранни клетъчни органели

## Секреторни везикули (гранули)



“опаковка” и  
складиране на  
различните  
секреторни  
продукти

This animation illustrates how secretion vesicles, arising from the Golgi, fuse with the PM and dump the contents of their lumen outside of the cell. Note that the membrane of the SV turns insideout and becomes new PM.



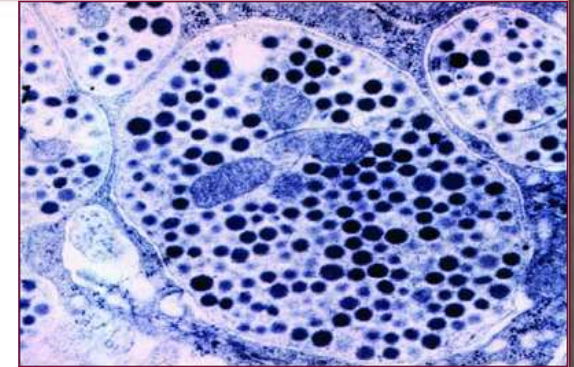
- Lipid Bilayer (SV)
- Lipid Bilayer (PM)
- Transmembrane Protein
- Peripheral Protein (inside)
- ◆ Peripheral Protein (outside)
- ⋯ Soluble Proteins



# Секреторни везикули

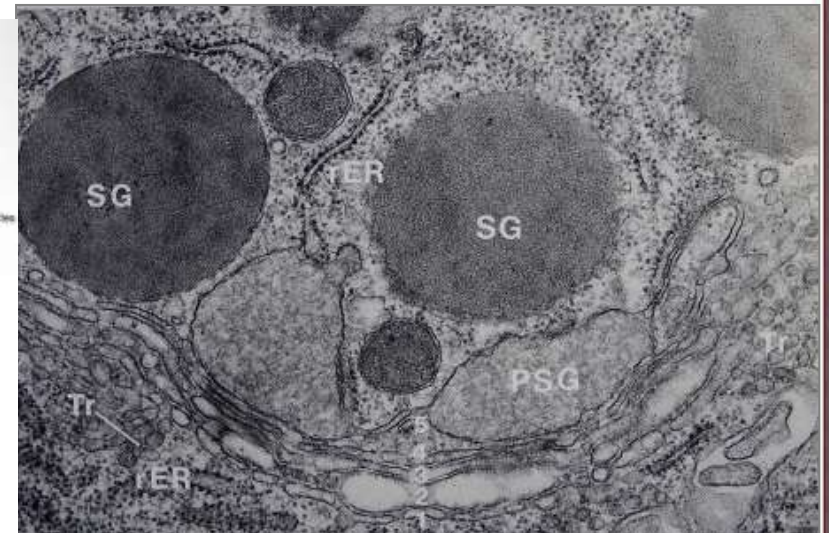
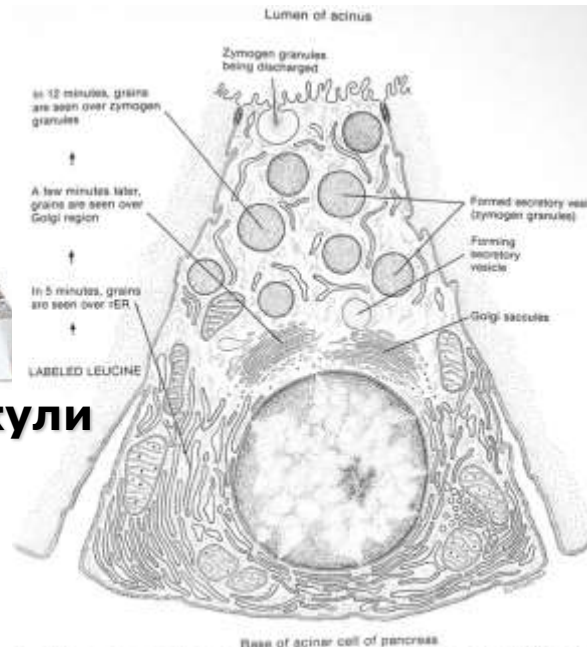
## ■ Секреторни гранули:

- ✓ форма – сферична
- ✓ диаметър – 0.15  $\mu\text{m}$ ->1  $\mu\text{m}$
- ✓ обвити с клатрин
- ✓ сърцевина – хистамин, хромогранин В, секретогранин II



## Невросекретозоми – хормони

- ✓ сърцевина – хистамин, хромогранин В, секретогранин II



## Зимогенни гранули – ензими

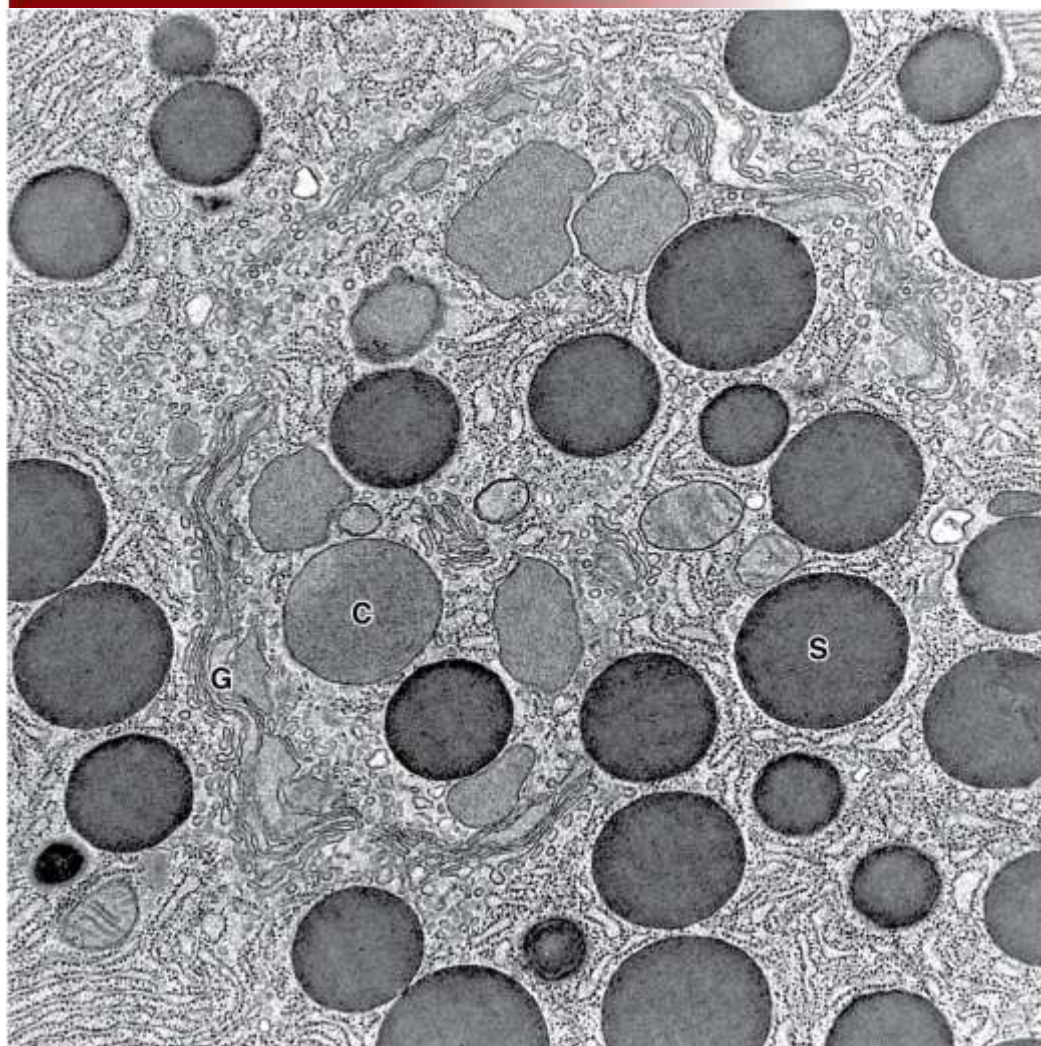
20

## Синаптични везикули – трансмитери



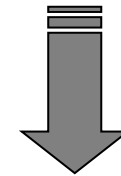


# Секреторни везикули

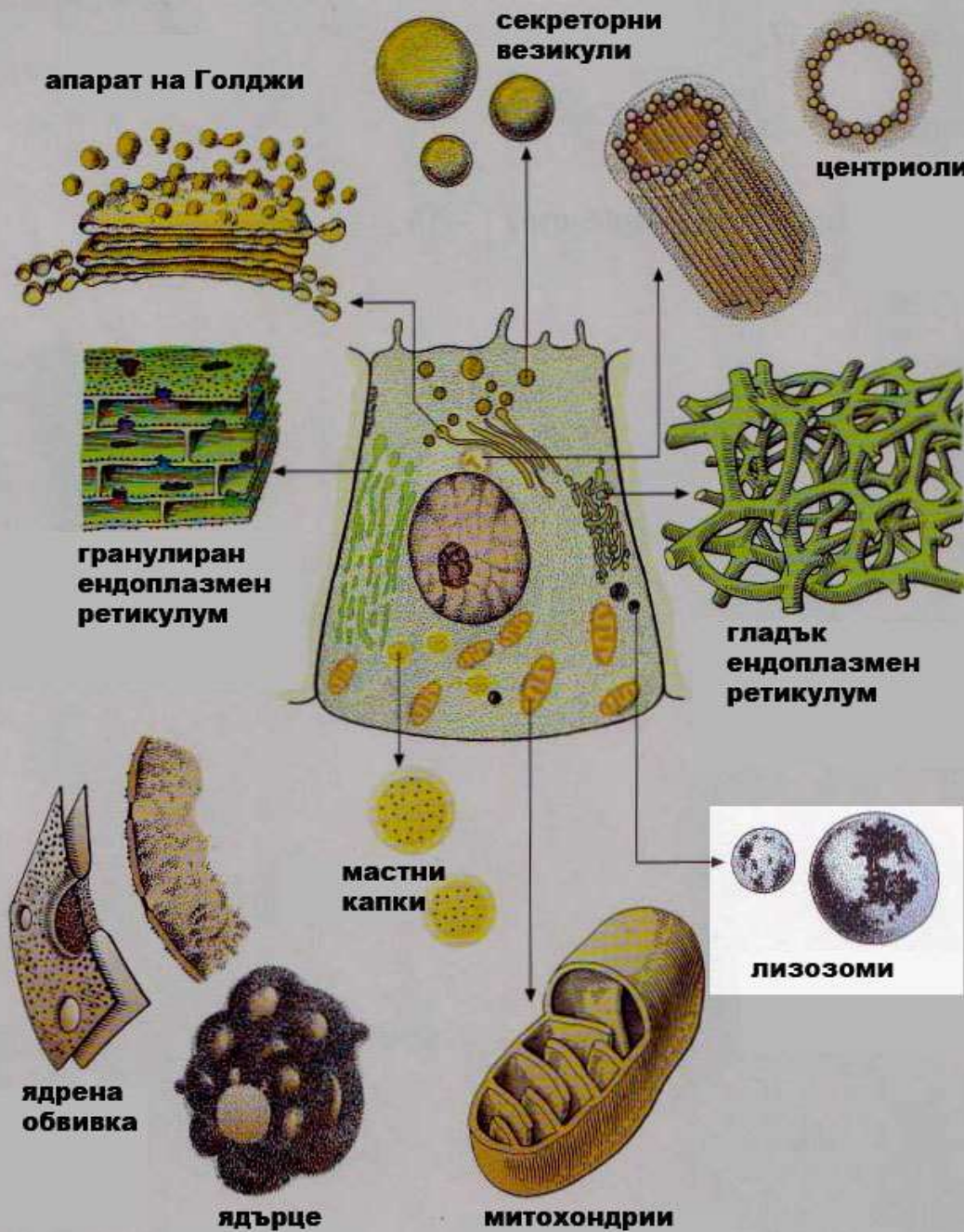


# Мембранни клетъчни органели

## Лизозоми



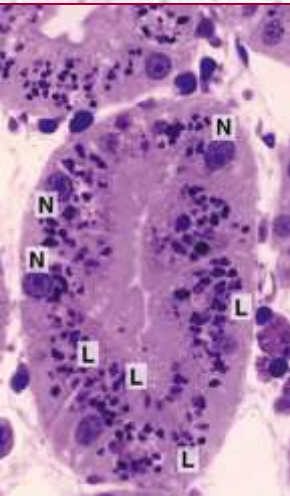
разграждане и  
преструктуриране  
на тъканите



# Лизозоми



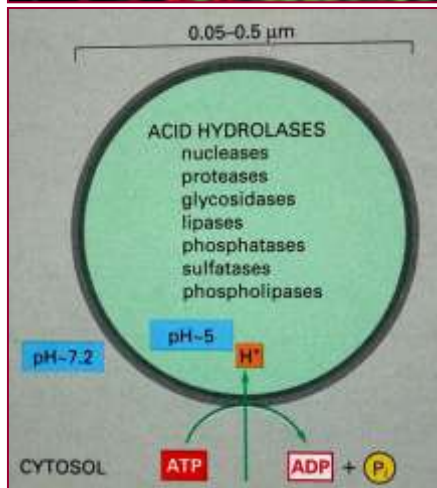
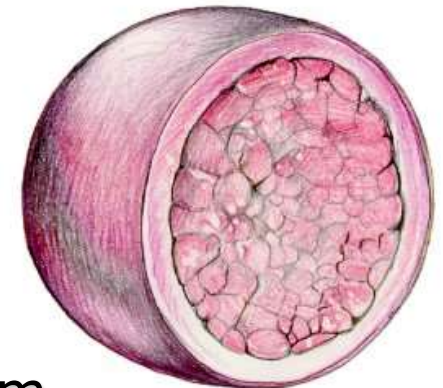
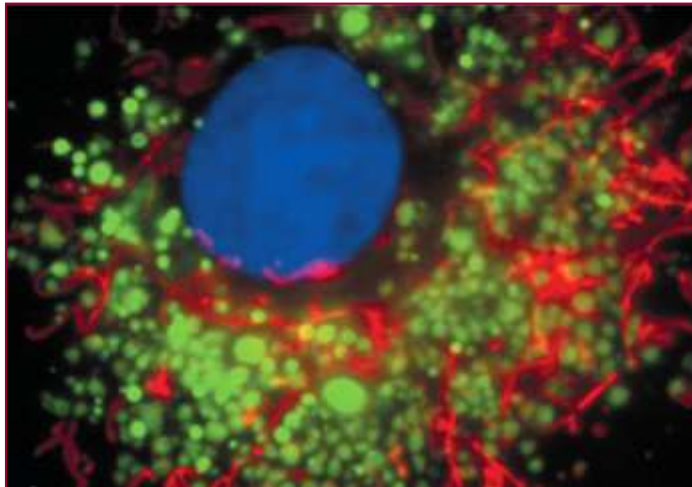
**Christian de Duve**  
(1917-2013)



- Gr. *lysis* – разтваряне: Ch. de Duve, 1955



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1974



## Сферични тела:

- ✓ размер – 0,05-0,5  $\mu\text{m}$
- ✓ вътрешна зона (матрикс)
- хомогенна или финозърниста
- ✓ елементарна мембрана – 6 nm
- ✓ около 40 хидролитични ензими

23

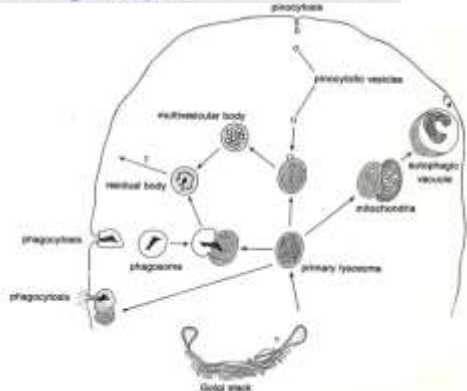
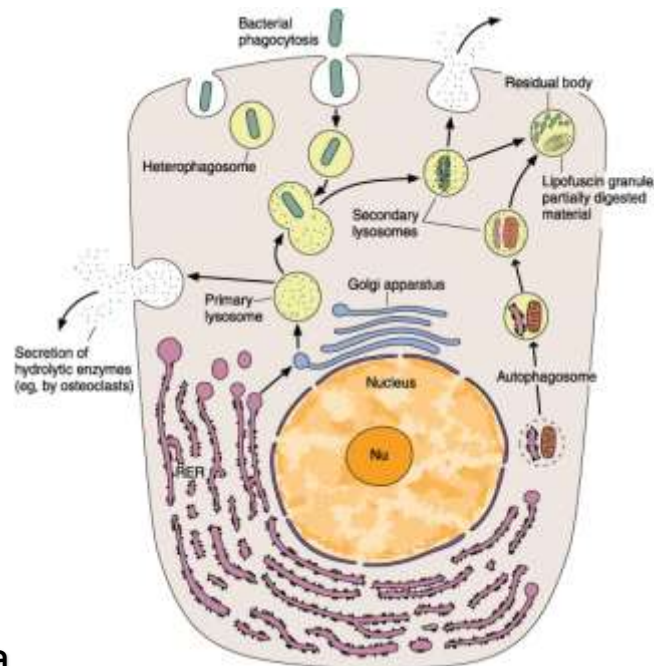
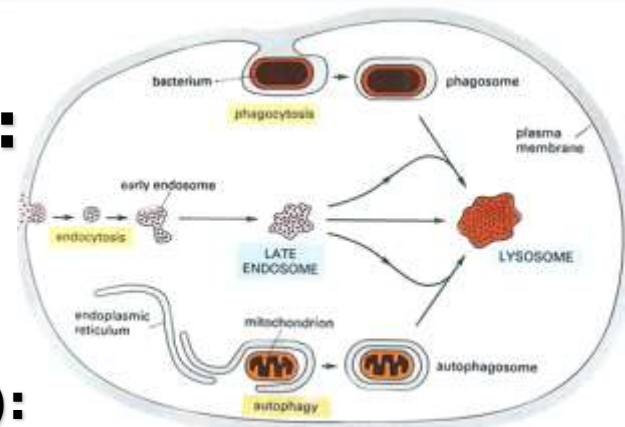
# Лизозоми - видове

## ■ Първични лизозоми:

неактивни ензими

## ■ Вторични лизозоми (фагозоми, фаголизозоми):

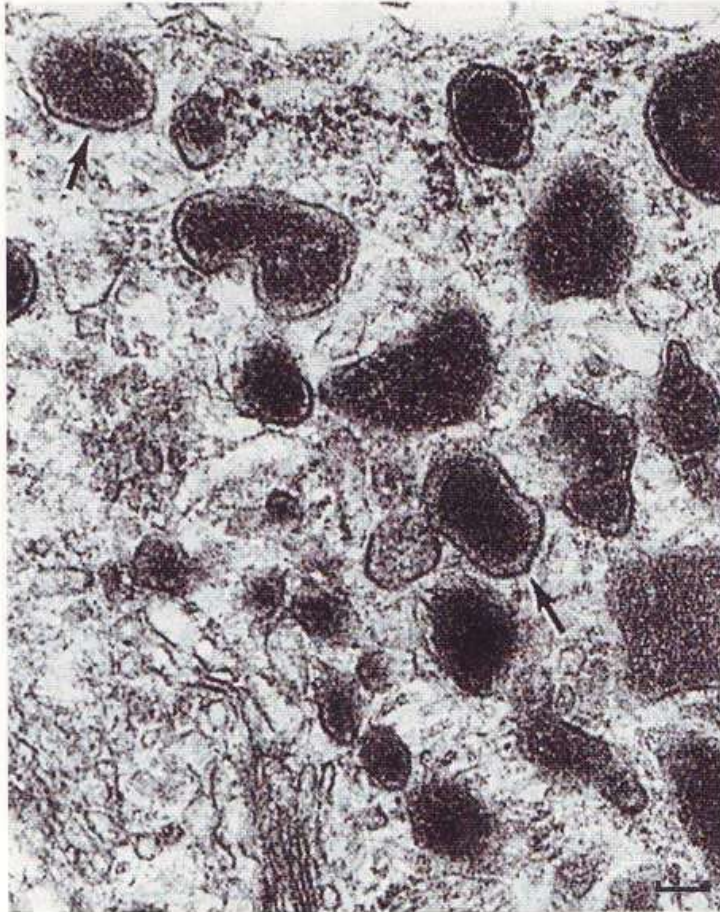
- ✓ Хетеролизозоми (хетерофагозоми), кринофаголизозоми
- ✓ Автолизозоми (автофагични вакуоли)
- ✓ Резидуални телца (телолизозоми)
  - ⇒ липофусцинови капки
- ✓ Пиноцитни везикули
- ✓ Мултивезикуларни телца



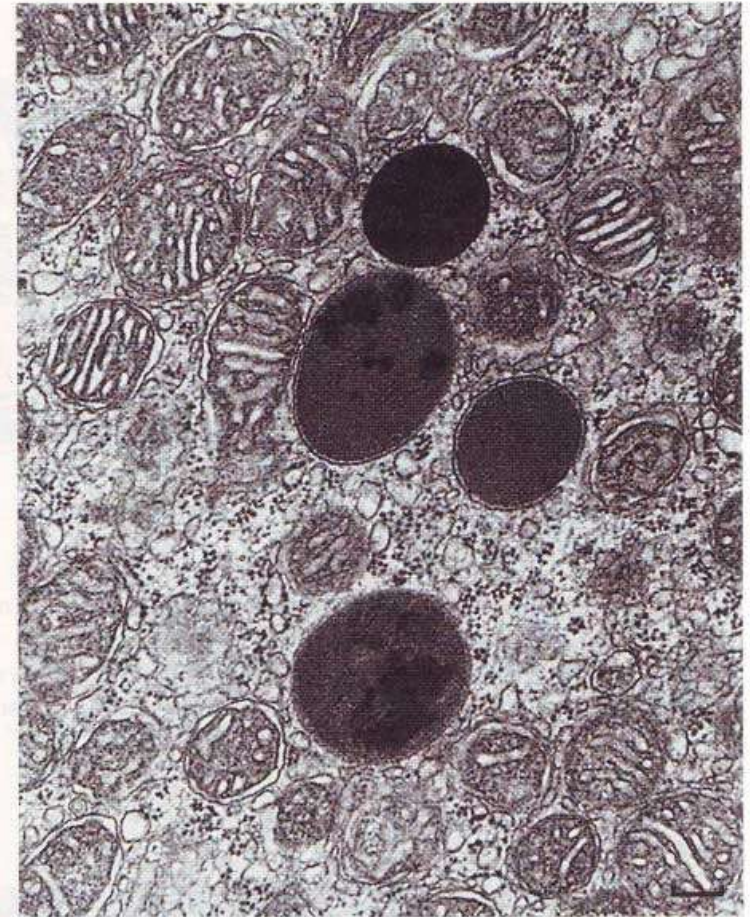




# Лизозоми - ультраструктура



■ Abb. 1.19. Primäre Lysosomen eines Makrophagen bei stärkerer Vergrößerung. Die Pfeile deuten auf die die Organelle umgebende Membran. Balken = 0,1  $\mu\text{m}$ . (Aus Junqueira et al. 1998)



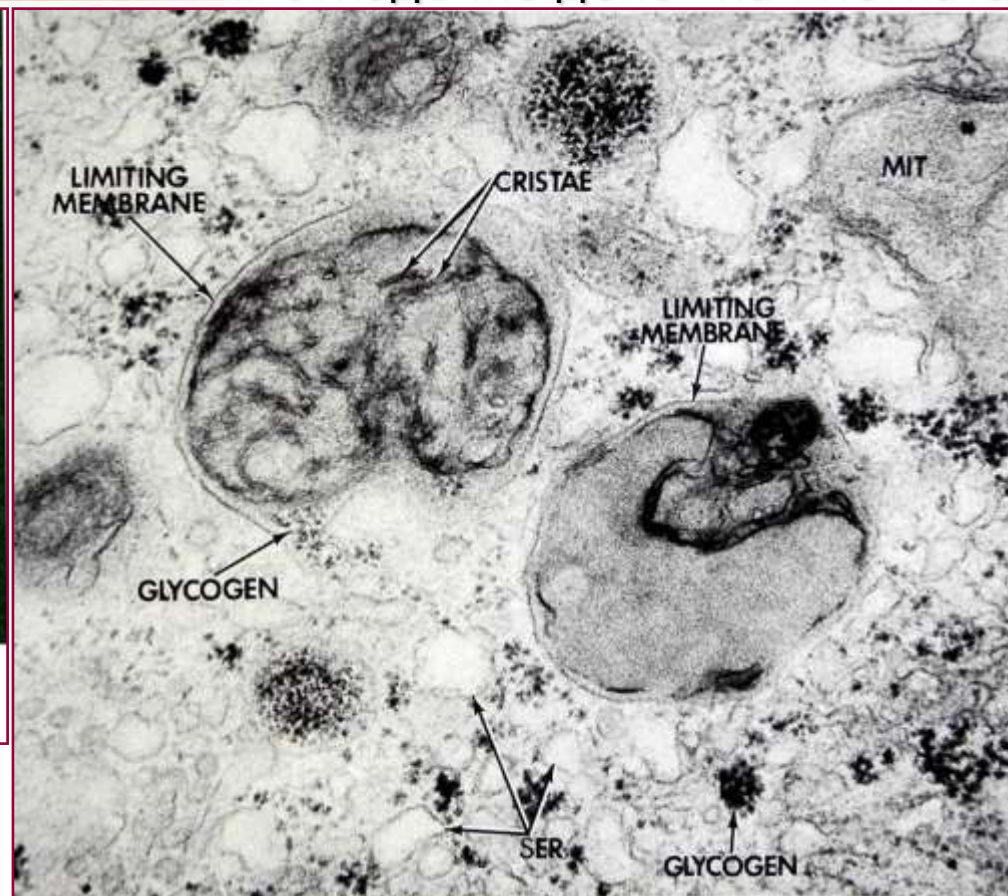
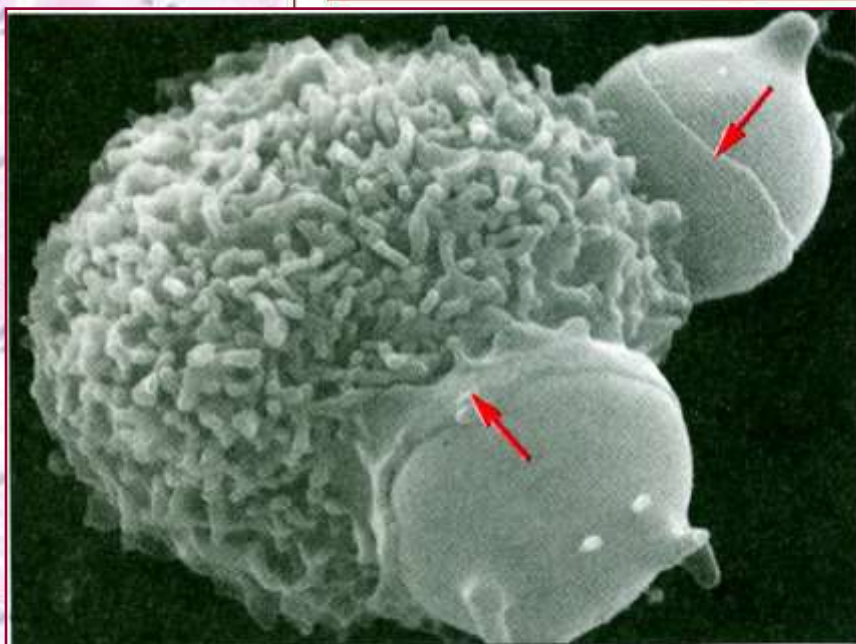
■ Abb. 1.20. Sekundäre Lysosomen, umgeben von zahlreichen Mitochondrien. Balken = 0,1  $\mu\text{m}$ . (Aus Junqueira et al. 1998)





# Лизозоми – функция: “органойди на самоубийството”

- автофагия – саморазграждане, Gr. *auto*, сам + *phagy*, изяждам
  - “отпадъчно депо” на клетката



- автофагична клетъчна смърт – форма на програмирана автодеструкция (автолиза)

*"For the greatest benefit to mankind"*  
*Alfred Nobel*

**2016 NOBEL PRIZE IN  
PHYSIOLOGY OR MEDICINE**

# Yoshinori Ohsumi



*"For the greatest benefit to mankind"*  
*Alfred Nobel*

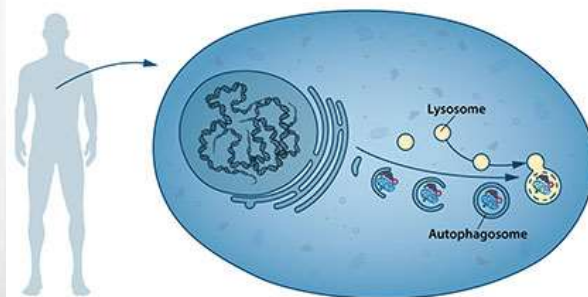
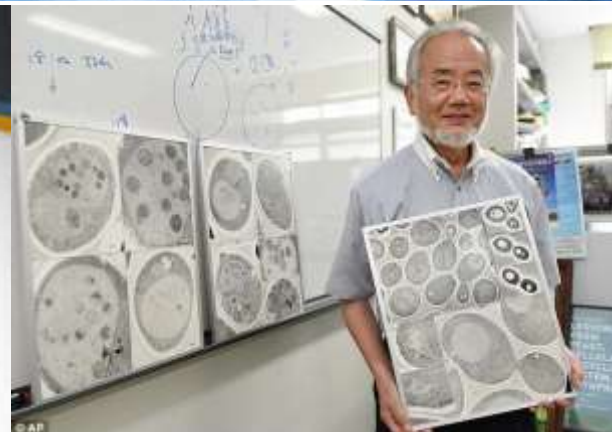
The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the  
**2016 NOBEL PRIZE IN  
PHYSIOLOGY OR MEDICINE**



# Yoshinori Ohsumi

*"for his discoveries of mechanisms for autophagy"*

Nobelprize.org



27

Проф. д-р Николай Лазаров





# Протеазоми

- мултифункционален комплекс за разграждане на протеини

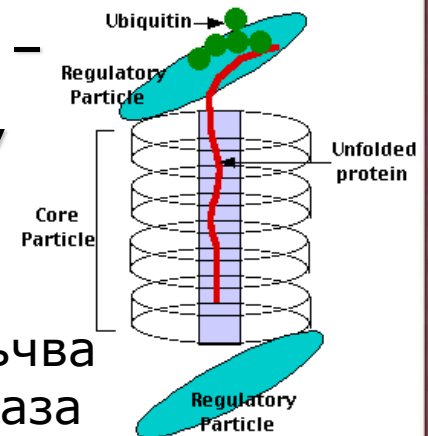
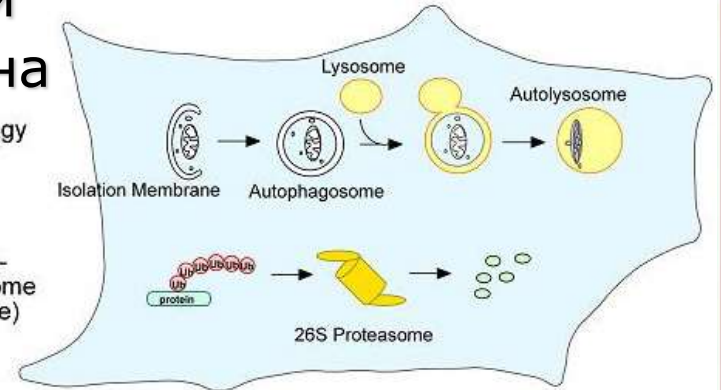
- Две основни вътреклетъчни структури за разграждане на дефектните протеини в клетката:

- ✓ лизозоми
- ✓ протеазоми

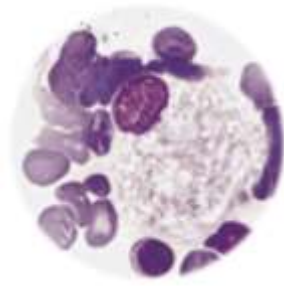
- Протеазомите разграждат протеините като отделни молекули, а лизозомите – поет от клетката отпадъчен материал, както и цели органели и везикули

- Протеазомите имат:

- ✓ сърцевина във форма на обръчи на бъчва
- ✓ регулаторна частица, съдържаща АТФаза



The Nobel Prize in Chemistry 2004<sup>1</sup> was awarded to Aaron Ciechanover, Avram Hershko and Irwin Rose ""for the discovery of ubiquitin-mediated protein degradation"



# Лизозоми: значение за клиниката

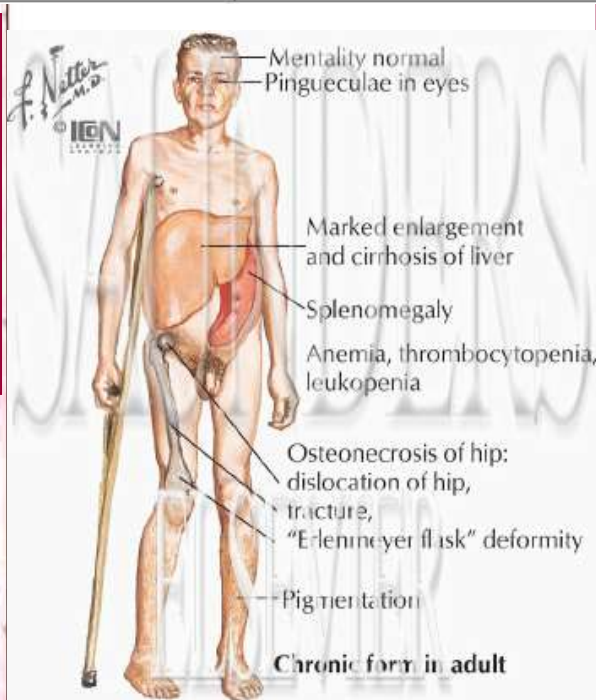
## ■ Лизозомни болести на натрупването:

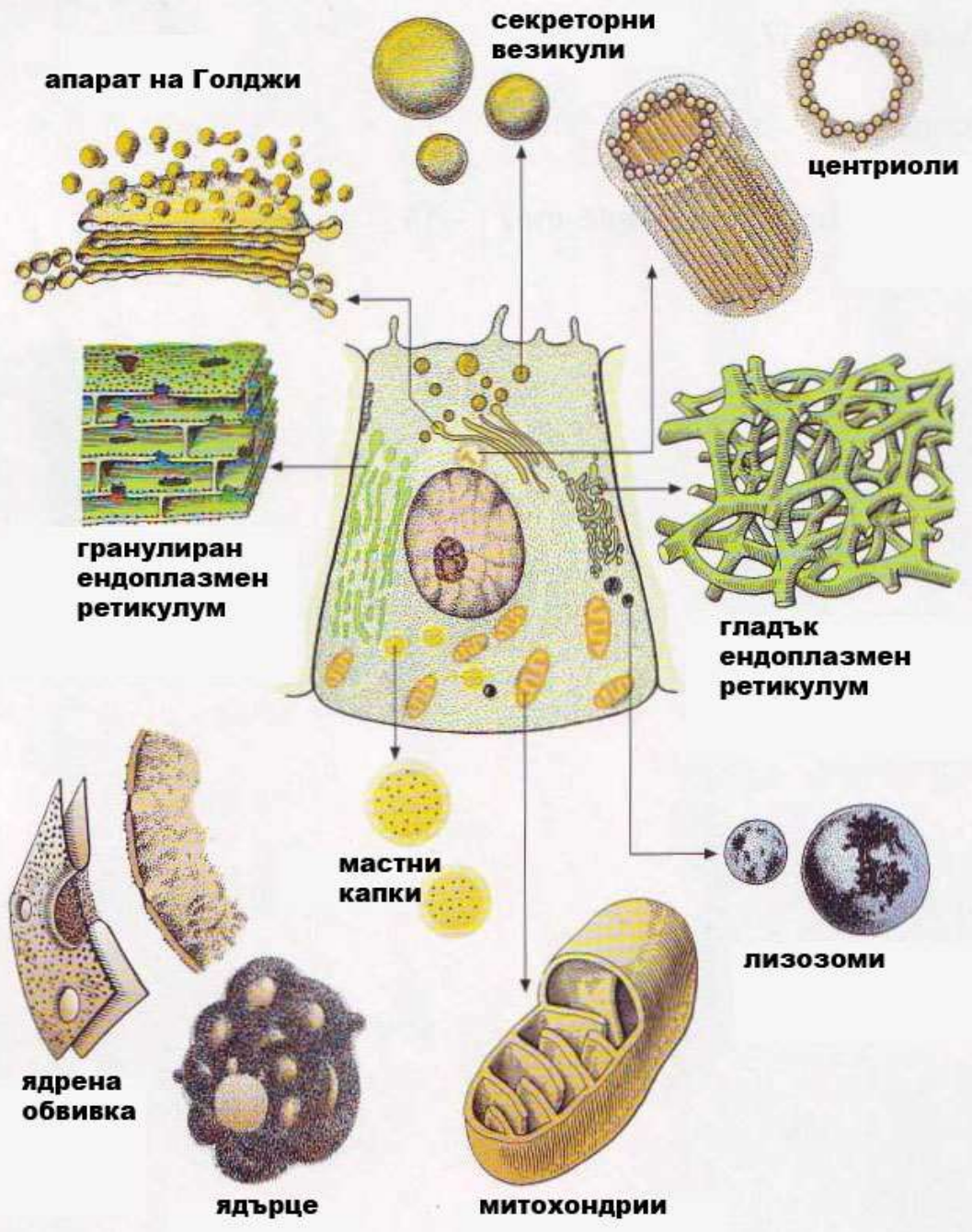
**Table 2–3. Examples of Diseases Caused by Lysosomal Enzyme Failure and Accumulation of Undigested Material in Different Cell Types.**

Disease	Faulty Enzyme	Main Organs Affected
Hurler disease	$\alpha$ -L-Iduronidase	Skeleton and nervous system
Sanfilippo syndrome A	Heparan sulfate sulfamidase	Skeleton and nervous system
Tay-Sachs	Hexosaminidase-A	Nervous system
Gaucher	$\beta$ -D-Glycosidase	Liver and spleen
I-cell disease	Phosphotransferase	Skeleton and nervous system



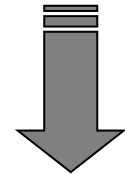
**Phillippe  
Gaucher  
(1854-1918)**





# Мембранни клетъчни органели

## Пероксисоми



място за използване на кислорода

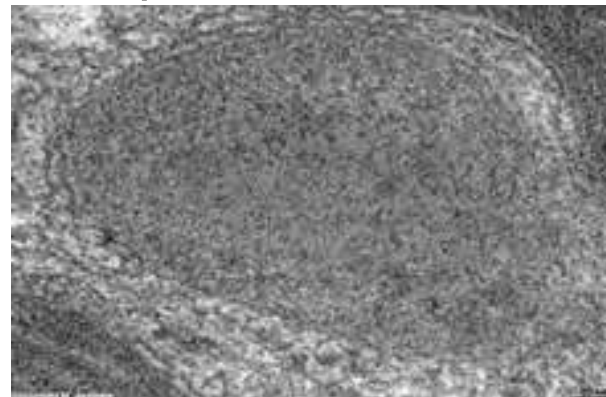
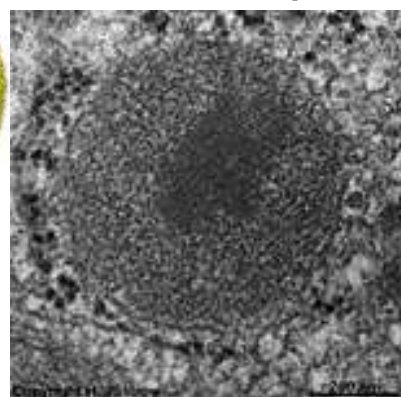
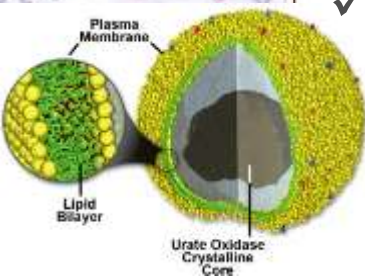
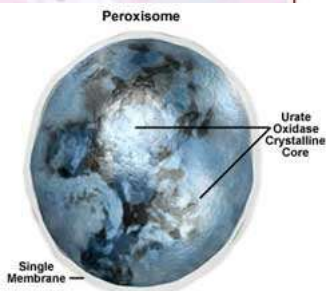
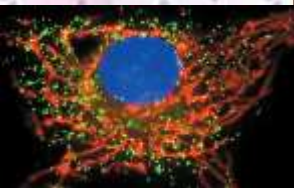
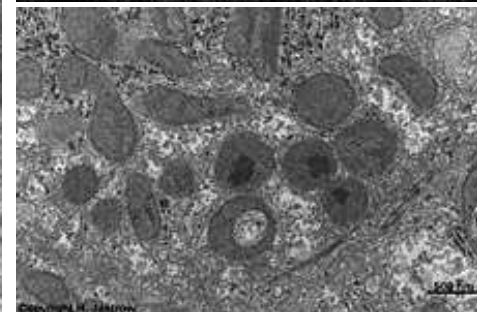
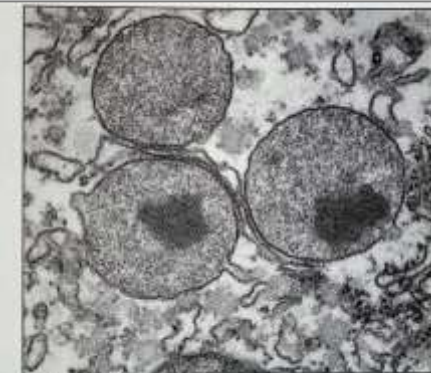
# Пероксисоми (микротела)

■ идентифицирани като органели чрез ЕМ  
от Christian de Duve, 1967

- *Gr. peroxide + soma*
- microbodies: Rodin, 1954

**Сферични тела:** 70-100 в клетката

- ✓ размер – 0,5-3  $\mu\text{m}$  (макропероксисоми)
- ✓ микропероксисоми – 0,1-0,3  $\mu\text{m}$
- ✓ матрикс – хомогенен или финозърнист
- (кристалоид, нуклеоид)
- ✓ маргинална плочка
- ✓ елементарна мембрана 6-8 nm



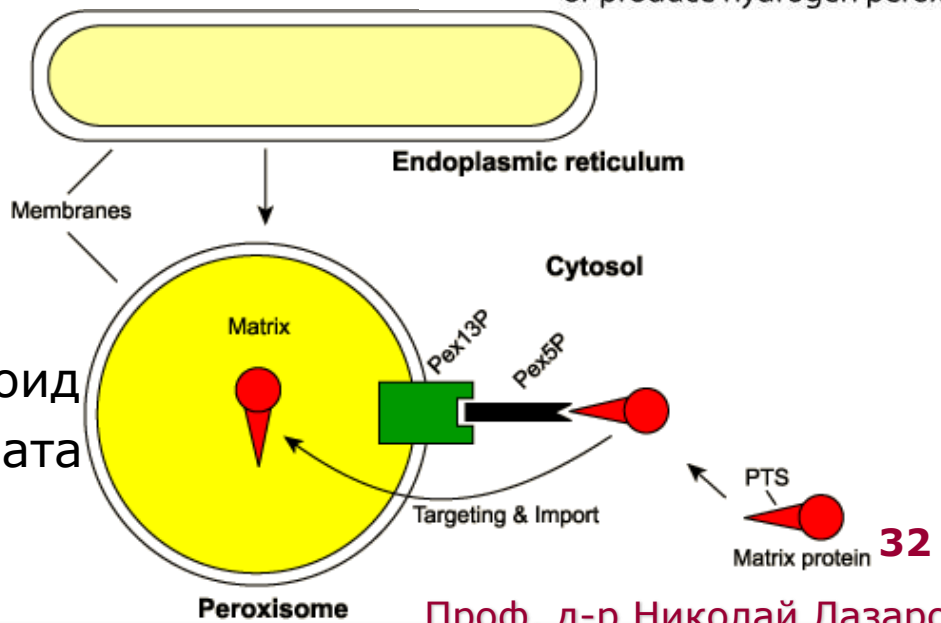
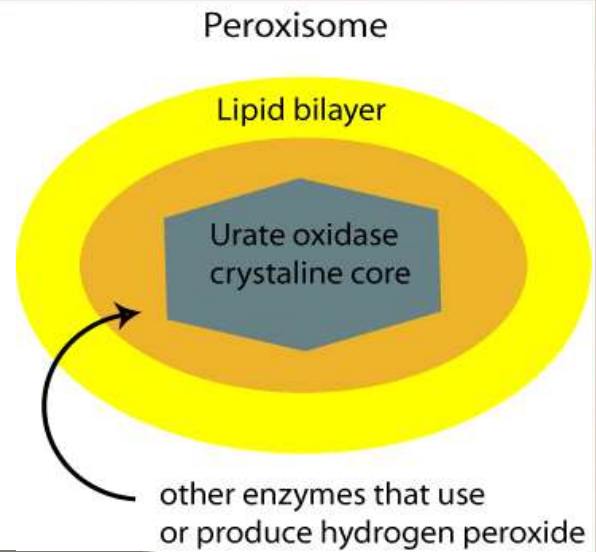


# Пероксисоми: ултраструктура и функция



- **Ензими:** >50
  - ✓ каталаза – 40%
  - ✓ пероксидаза
  - ✓ оксидази на АК
  - ✓ β-оксидаза на дълговерижни МК
  - ✓ уратоксидаза

- **Функции:**
  - ✓ разграждат  $H_2O_2$
  - ✓ окислително преобразуване на нискомолекулни вещества
  - ✓ архаичен нискоэффективен енергодобивен органоид
  - ✓ включени в липидната биосинтеза
  - ✓ важна роля в клетъчното дишане







**Sigvald  
Bernhard  
Refsum**  
(1907-1991)



# Пероксисоми: значение за клиниката

- Пероксисомални нарушения – 17 наследствени метаболитни заболявания:
  - ✓ Болест на Refsum – левкодистрофия:
    - дефектни ензими при алфа-оxygenието на фитанова киселина
  - ✓ Синдром на Zellweger:
    - дефицит в протеиновия импорт водещ до празни пероксисоми
  - ✓ Адренолевкодистрофия, свързана с X-хромозома



Figure 2. Characteristic shortening of the fourth toe in Refsum's disease. A.J. Wills, N.J. Manning and M.M. Reilly: Refsum's disease. Q J Med 2001; 94: 403-406



# Пероксисоми: значение за клиниката

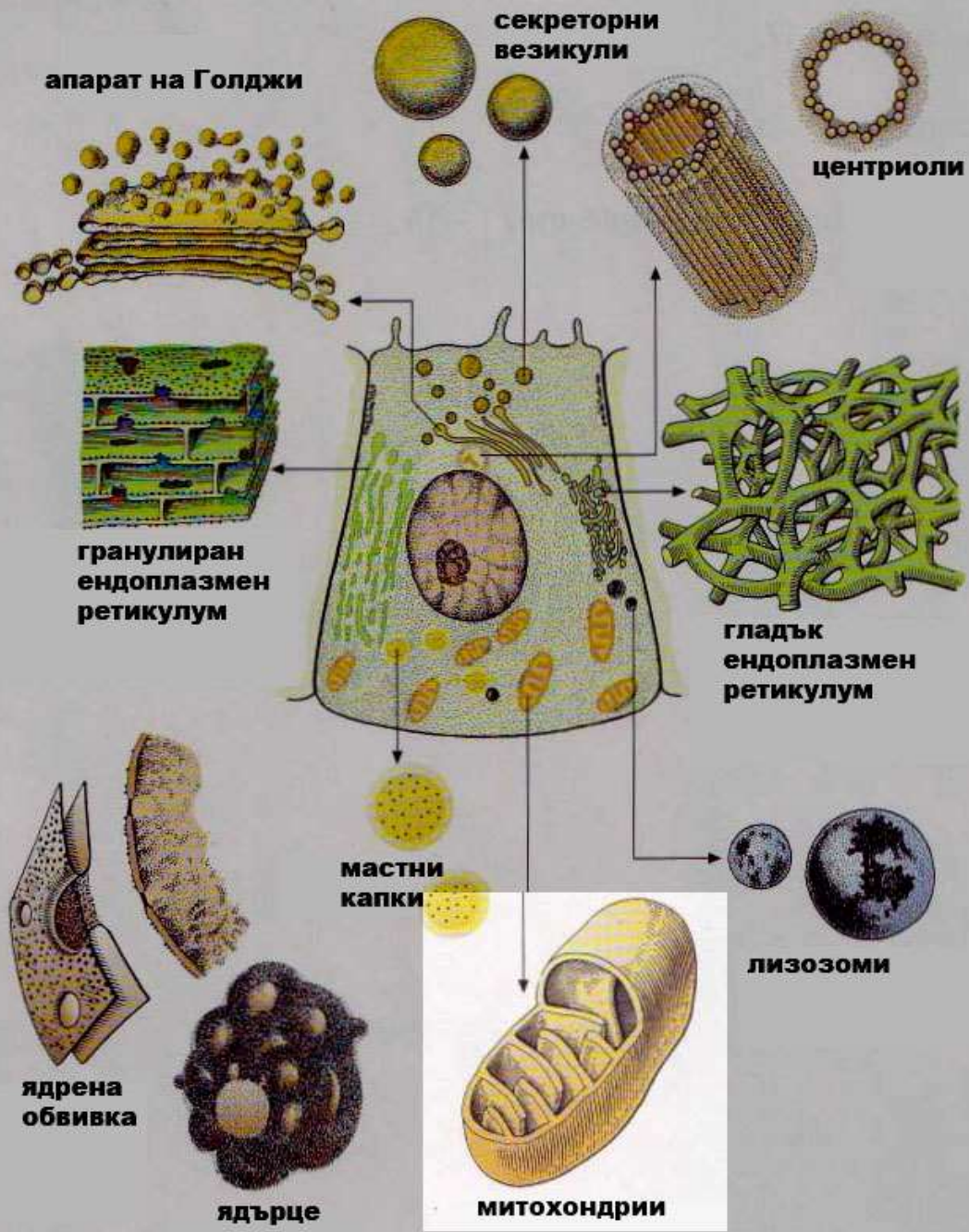


**Edgar Otto Conrad  
von Gierke  
(1877–1945)**

## ✓ Morbus von Gierke:

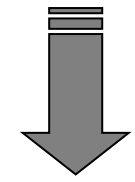
- блок в метаболизма на гликогена:
  - ✓ хипогликемия
  - ✓ хиперлипидемия (излишък на acetyl CoA)
  - ✓ натрупване на гликоген в черния дроб и бъбреците





# Мембранни клетъчни органели

## МИТОХОНДРИИ



синтез на АТФ  
и стероиди

# Митохондрии

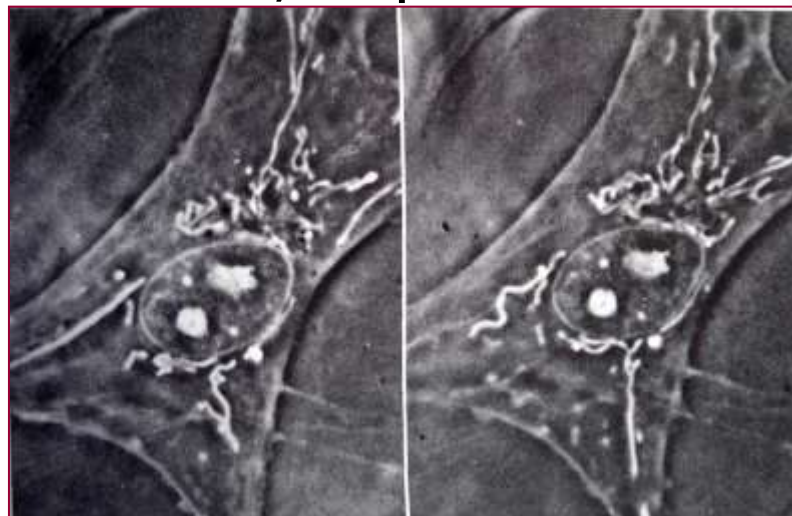


Edition Classic  
VDM Verlag Dr. Müller  
Kester- und Krauß Weg 1

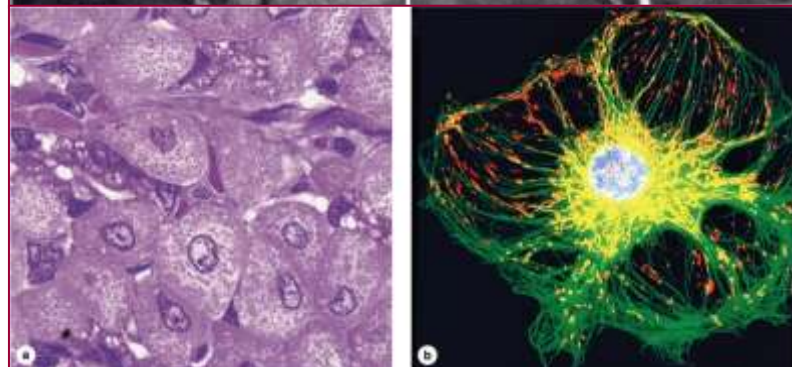
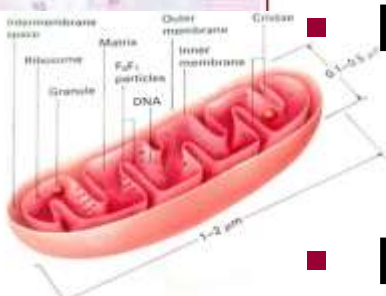
Richard Altmann

Die Elementarorganismen  
und ihre  
Beziehungen zu  
den Zellen

- Gr. *mitos*, нишка + *chondros*, зърно:  
Carl Benda, 1898
- Първи наблюдения:
  - ✓ Kölliker, 1850
  - ✓ Flemming, 1882
  - ✓ R. Altman, 1890:  
биобласти



- Размери:
  - ✓ широки 0.1-1  $\mu\text{m}$
  - ✓ дълги до 10  $\mu\text{m}$
- Брой - вариращ:
  - ✓ фибробласти – 100
  - ✓ хепатоцити – 800 (25%)
  - ✓ овоцити – 300 000



# Митохондрии – структура



■ **Ултраструктура: G. Palade, F.S. Sjöstrand, 1952**

■ **две митохондриални мембрани:**

✓ **външна** (6 nm)  $\approx$  50% протеини и липиди:

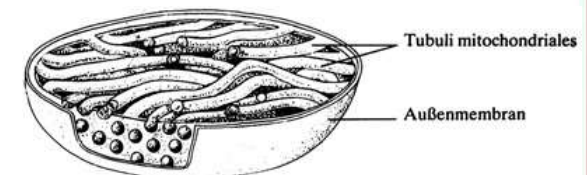
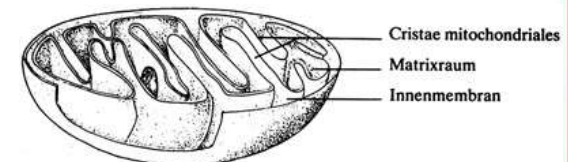
- транспортни протеини (порин)
- ензими: оксидази, хидролази, трансферази, ензими от метаболизма на МК, цитохроми

✓ **вътрешна:** 80% протеини и кардиолипин

- редуктази, оксидази, дехидрогенази, АТФ-синтаза, трансферази, цитохроми
- ензими на окислителното фосфорилиране и електрон-транспортни системи (цитохроми)
- образува кристи (тубули)
- закрепени елементарни телца

■ **междумембранно пространство (външна камера) – 4-10 nm**

■ **митохондриален матрикс**



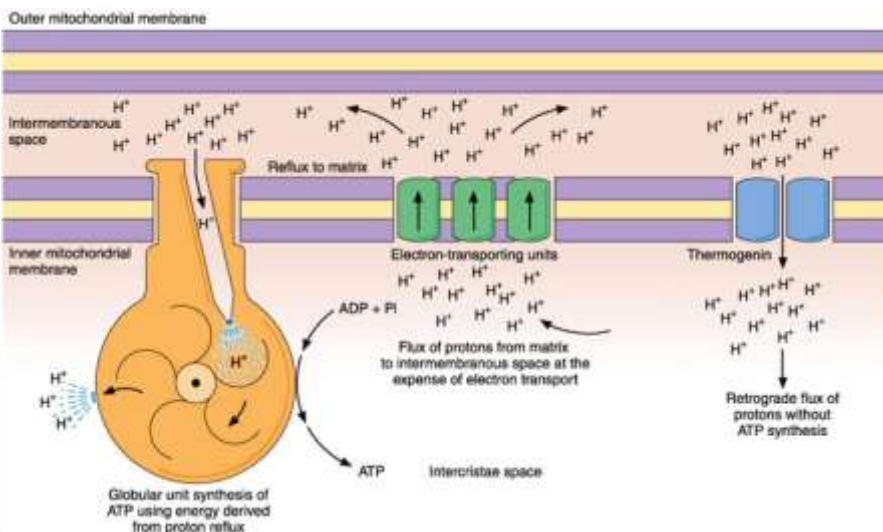
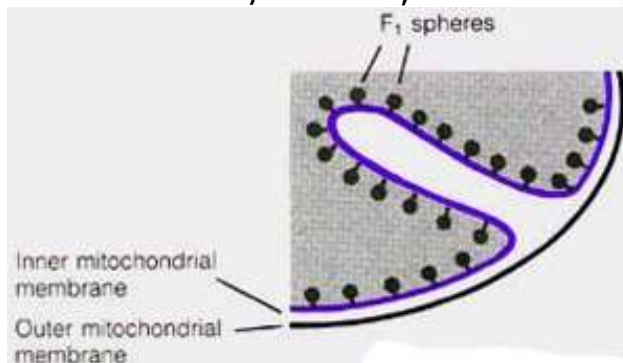
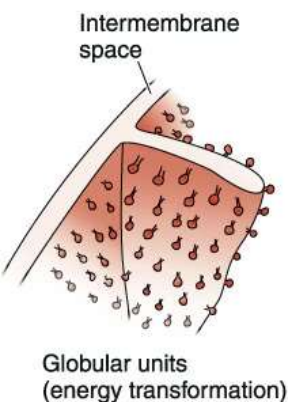


**Humberto Fernández Morán**  
(1924-1999)



# Митохондрии – структура

- **Елементарни митохондриални телца:** *Fernandez-Moran, 1962-64*  
( $F_1$ -частици, оксизоми, АТФ-зоми) = 10000-100000/клетка;  $\sim 8-9$  nm
  - ✓ сферична глава 9 nm, АТФ-синтетаза
  - ✓ цилиндрично стъбло 4-5 nm
  - ✓ основа 11 nm
- окислително фосфорилиране
- място за синтез на АТФ
- дихателни комплекси (площ 400 nm<sup>2</sup>)
- артефактни структури

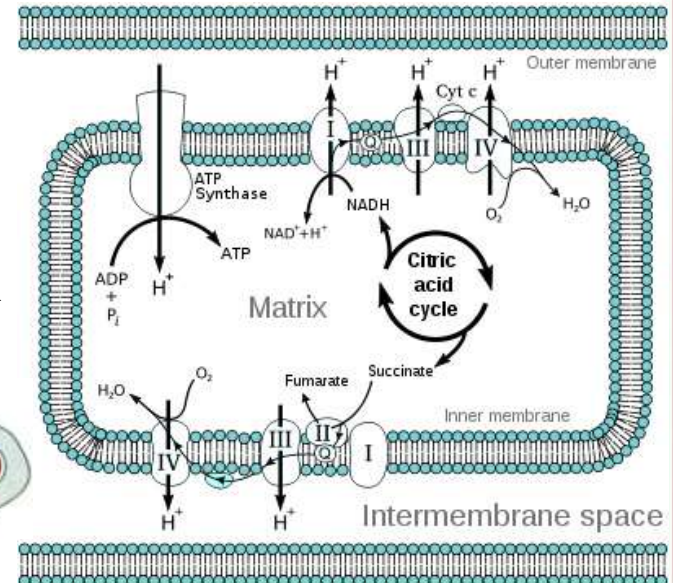
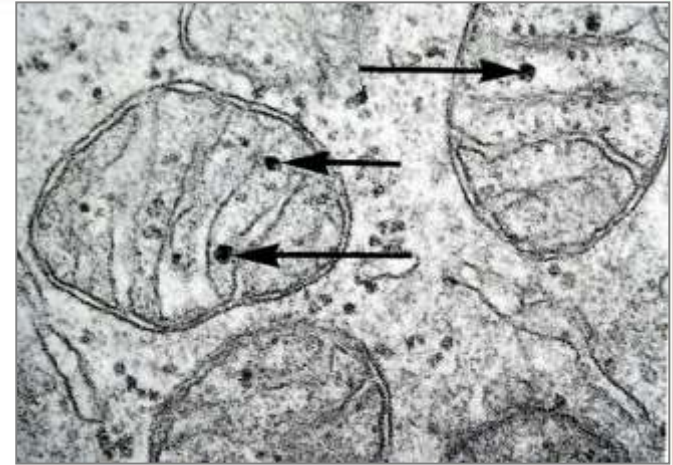


# Митохондрии – структура и функция

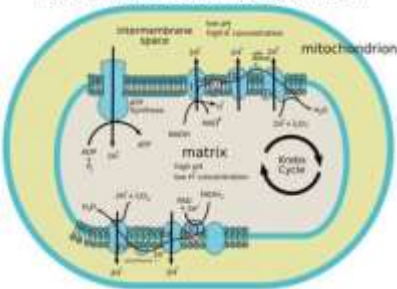
## ■ Митохондриален матрикс (вътрешна камера):

протеини, ДНК, РНК

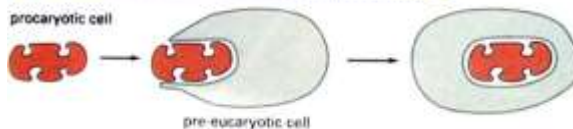
- ✓ митохондриални телца (гранули): 30-50 nm;  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$
- ✓ миторибозоми (рРНК): 15-20 nm
- ✓ иРНК, тРНК
- ✓ пръстеновидна ДНК: 2-3 nm
- ✓ РНК- и ДНК-полимерази
- ✓ ензими от цикъла на Krebs
- ✓ окислително разграждане на МК
- ✓ ензимни системи за клетъчното дишане



Mitochondrial Electron Transport Chain



PROPOSED EVOLUTIONARY PATHWAY FOR MITOCHONDRIA



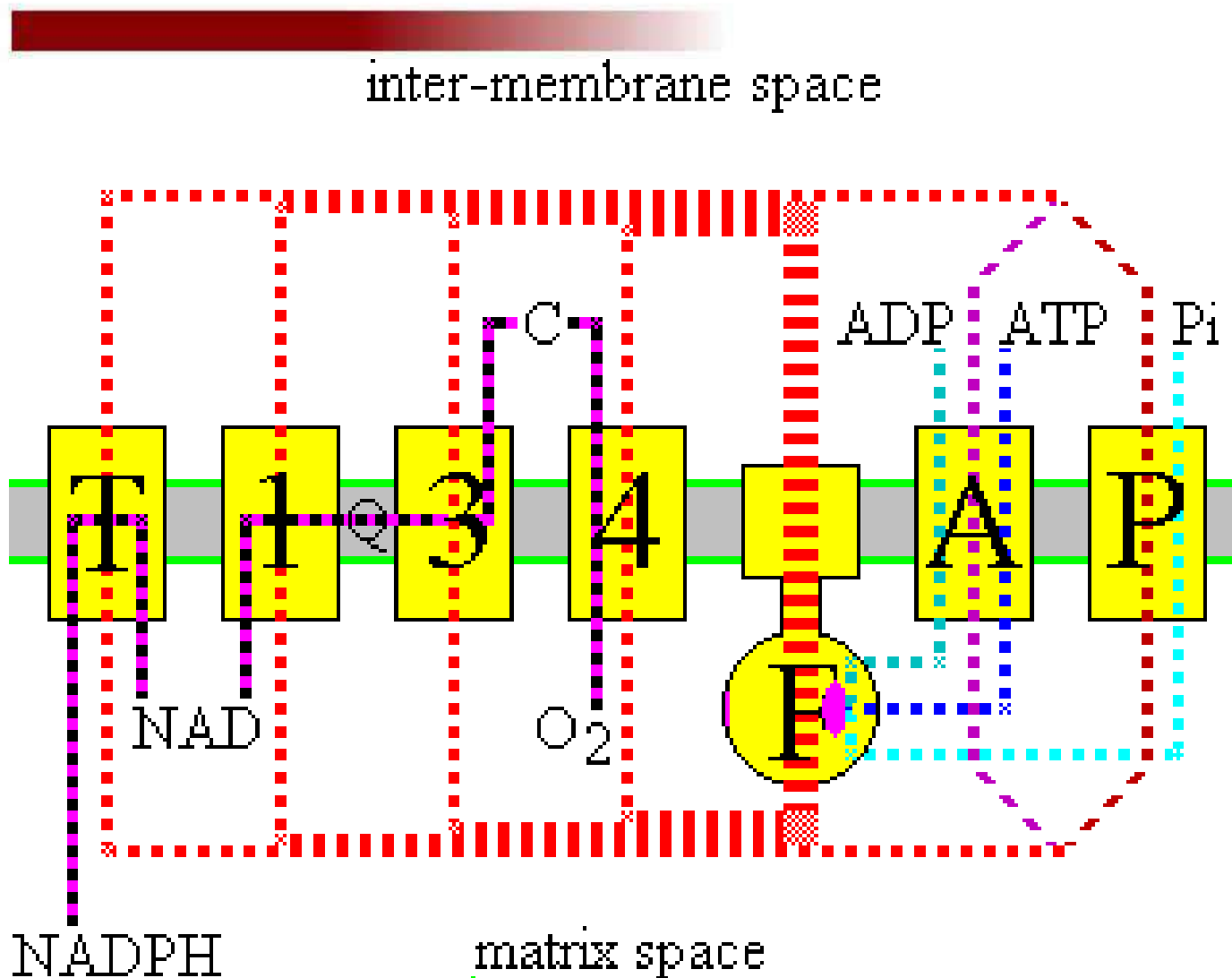
Полуавтономни клетъчни органели

Ендосимбиотен произход; полуживот – 10 дни





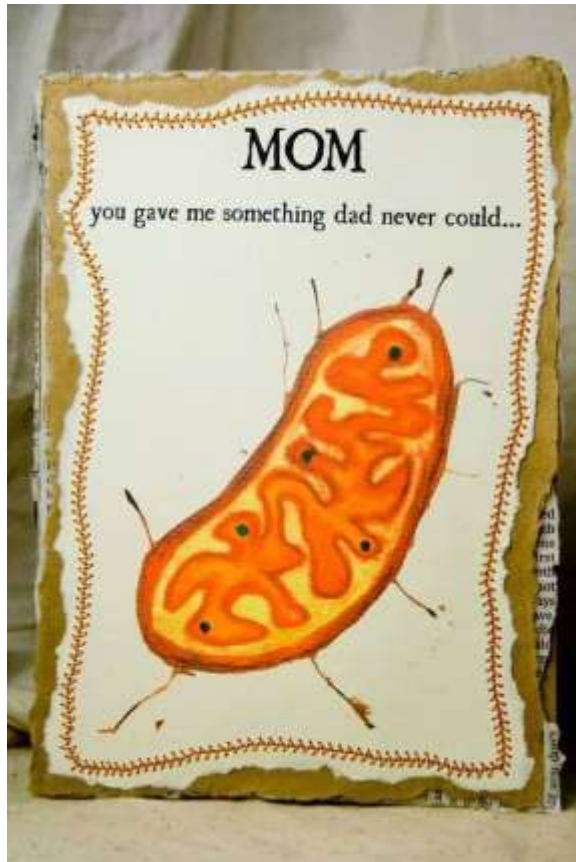
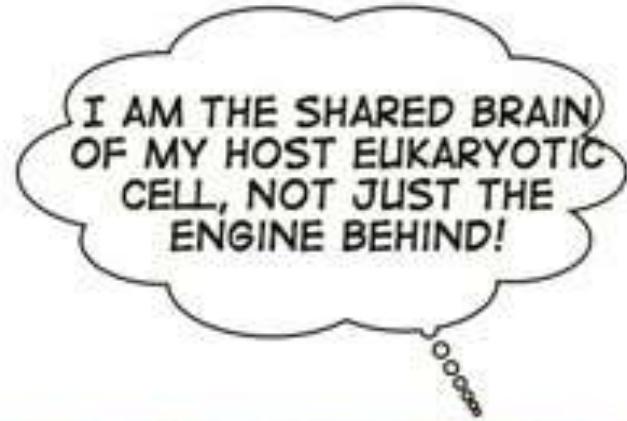
# Митохондрии – энергийни станции на клетката







# Митохондрии – “клетъчния мозък”

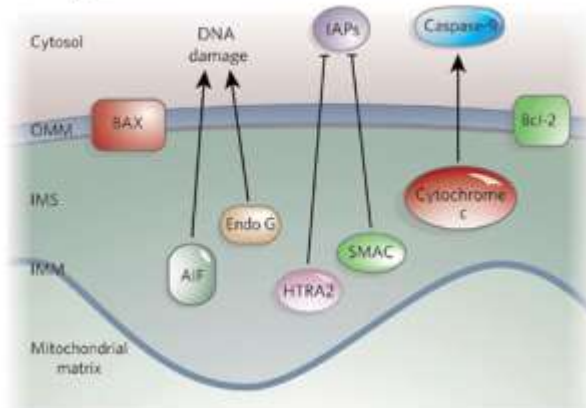




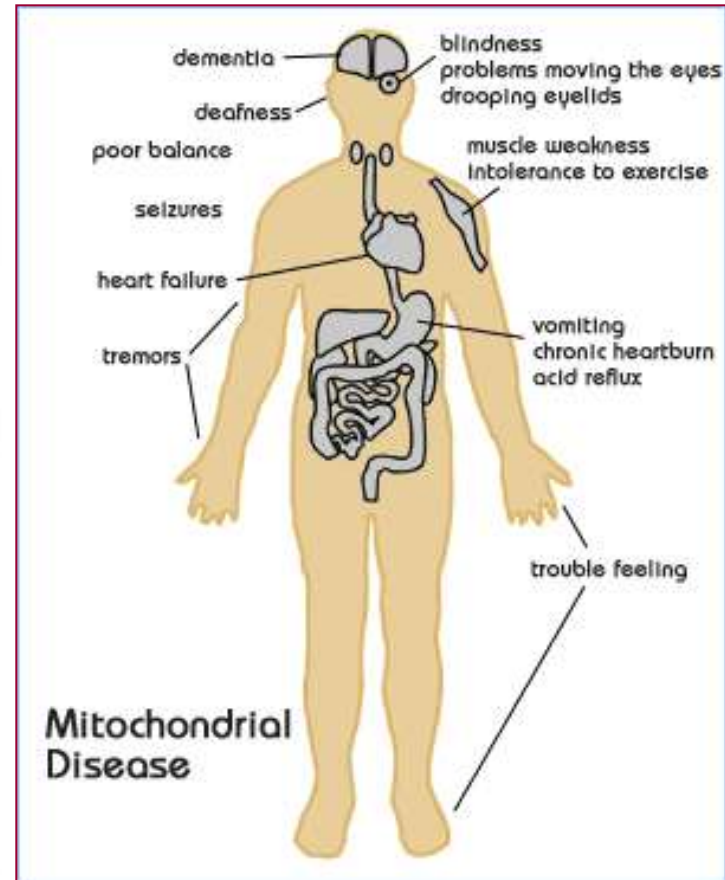
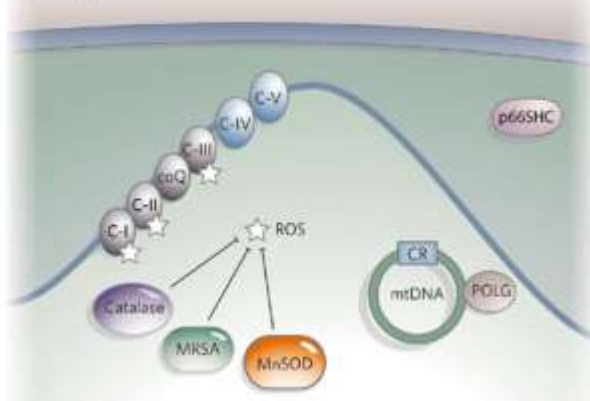
# Митохондрии: значение за клиниката

✓ Митохондриални цитопатии – повече от 40 нозологични единици

a Apoptosis



b Ageing



Mitochondrial Disease

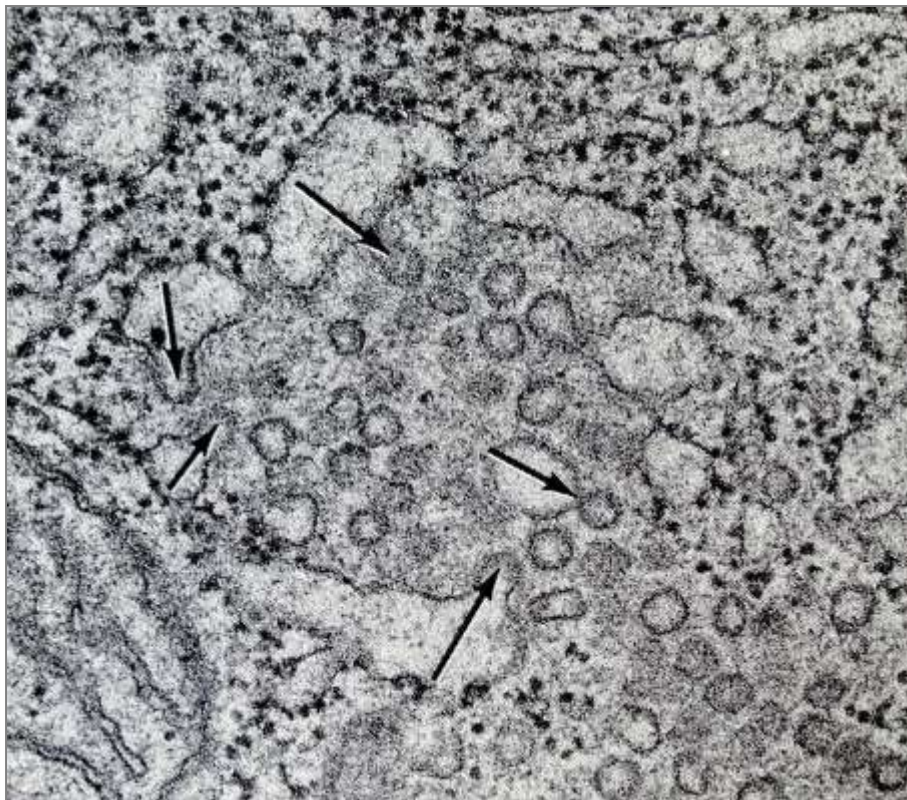




# Покрити везикули

***E.G. Gray*, 1962** – coated vesicles

- ✓ размер: 20-250 nm
- ✓ 6-8 nm шип
- ✓ елементарна мембрана – 7.5-8 nm

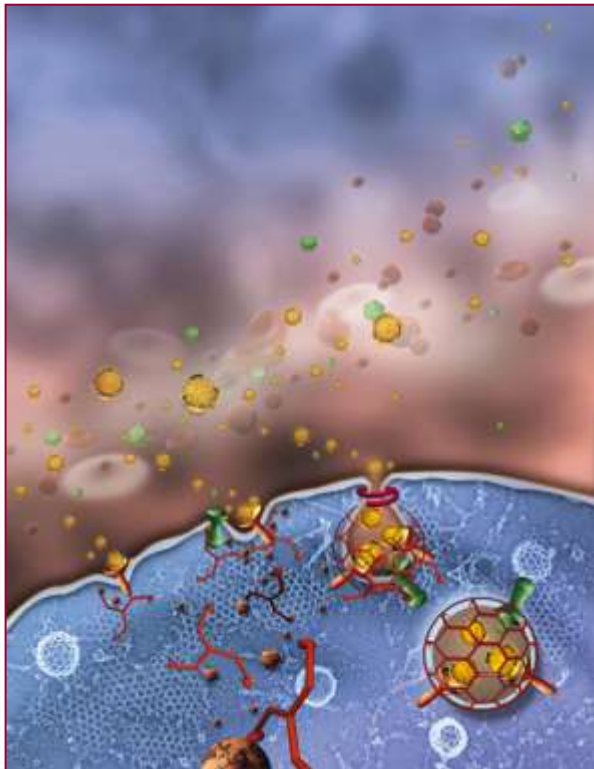
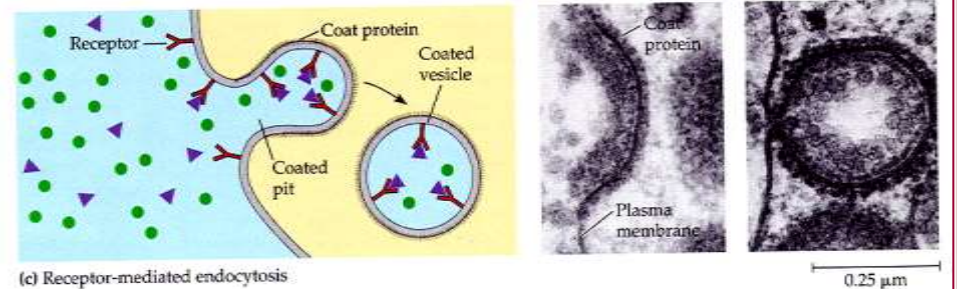
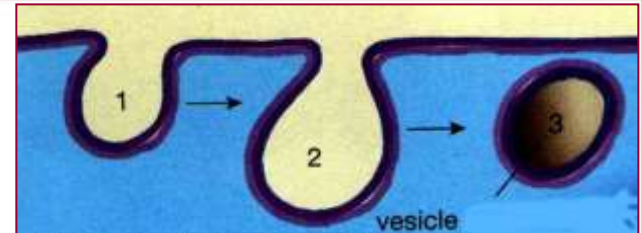


Проф. д-р Николай Лазаров



# Покрити везикули: популации

- **Покрити с клатрин** (*clathrin-coated*)  
6-8 nm шипове
- **Покрити с каутомер**  
(*caotomer-coated*)
- **Кавеоли** (*caveolae*)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2013

James E. Rothman, Randy W. Schekman, Thomas C. Südhof

*"for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic, a major transport system in our cells".*



Photo: A. Mahmoud  
James E. Rothman



Photo: A. Mahmoud  
Randy W. Schekman



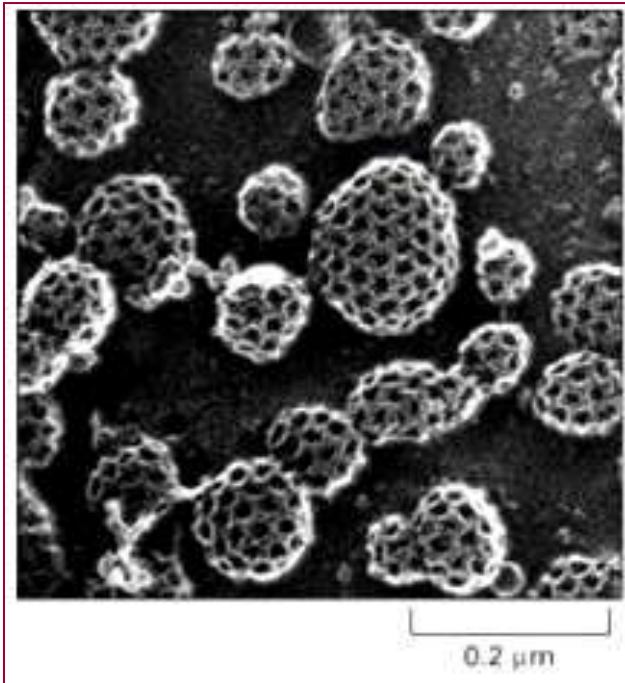
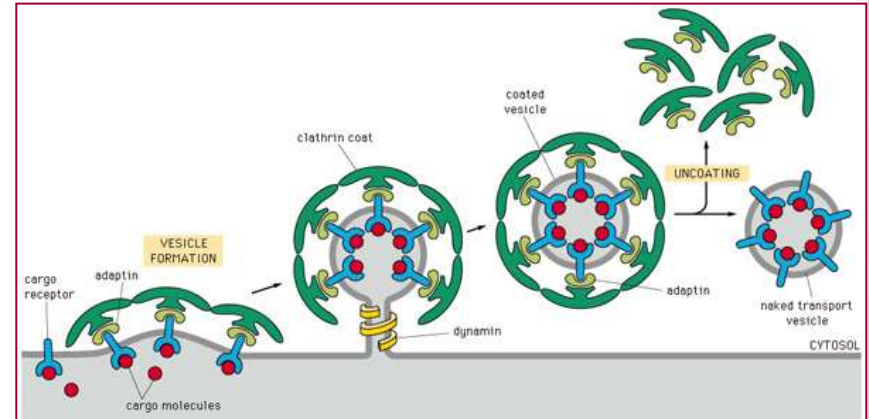
Photo: A. Mahmoud  
Thomas C. Südhof

44

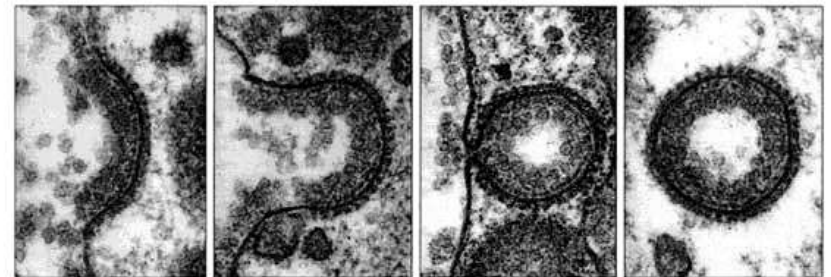


# Покрити с клатрин везикули

- Трансмембранни протеини (шипчета) 6-8 nm
- Клатринови молекули, свързани чрез адаптин
- Образуване чрез ендоцитоза или от апарата на Голджи



## Formation of Clathrin-Coated Vesicles



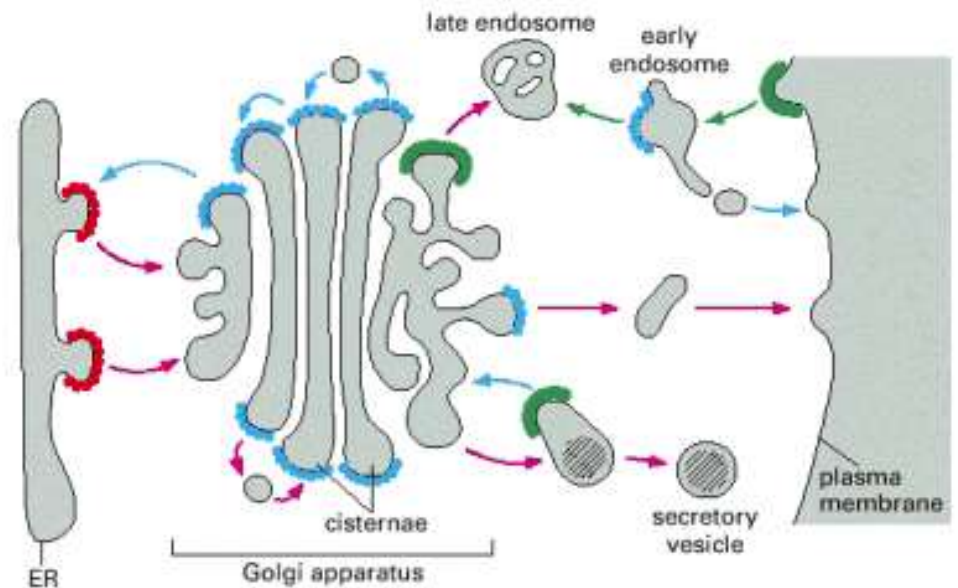
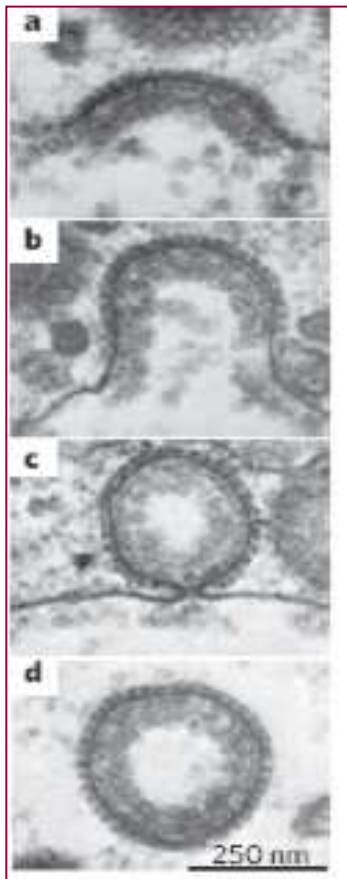
- 2500 every minute
- CCV uncoat within seconds





# Покрити с каутомер везикули

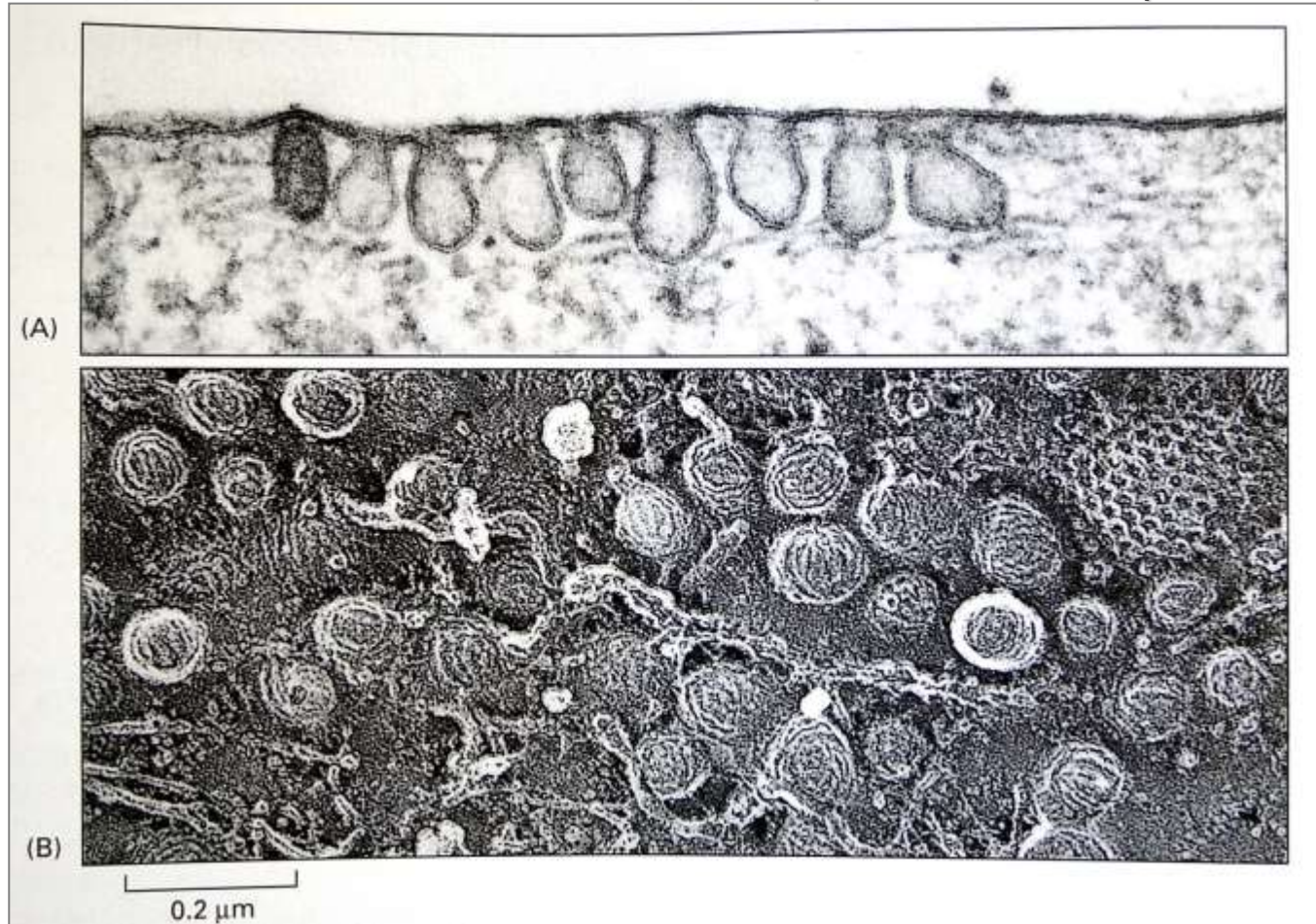
- COPII ( $\alpha$ -COP) – транспорт на протеини от ER до cis-мрежата на Golgi
- COPI ( $\beta$ -COP) – двупосочен транспорт на протеини от ER до cis-повърхността на Golgi апарата и обратно





# Кавеоли (caveolae)

- ✓ малки (50–100 nm) инвагинации на клетъчната мембрана
- ✓ в ендотелните клетки и липоцитите, липсват в невроните



- ✓ потоцитоза – вид рецептор-медирана ендоцитоза



# Благодаря ...

