

SISTEMA DE ENDOMEMBRANAS

RICARDO SCHER

META

Descrever a organização estrutural e funcional das organelas que compõem o sistema de endomembranas das células eucariontes.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

reconhecer os aspectos da estrutura e do funcionamento do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi;

estabelecer correlações funcionais entre estes dois componentes do sistema de endomembranas;

entender como ocorre o tráfego intracelular de proteínas e lipídios

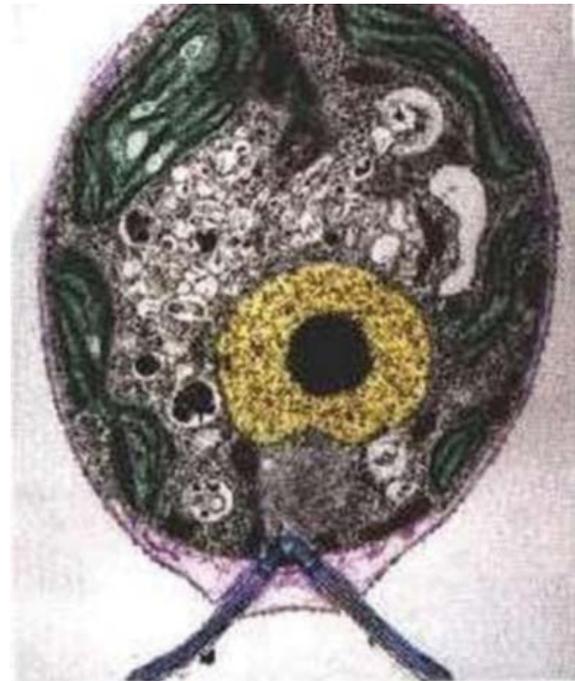
reconhecer os aspectos relacionados à organização e ao papel dos

lisossomos na digestão celular;

reconhecer os processos de pinocitose e fagocitose e relacioná-los com o sistema de endomembranas;

PRÉ-REQUISITOS

Antes de iniciar esta aula, o aluno deverá buscar informações sobre as principais diferenças entre células procariontes e eucariontes. Para isso, ele deverá consultar a literatura recomendada ou os endereços eletrônicos relacionados no final desta aula.



Célula eucarionte, onde nota-se os cloroplastos de verdes e o núcleo no centro com a cor amarela.
(Fonte: <http://www.dezenovevinte.net>)

INTRODUÇÃO

Olá!

Como você deve ter percebido na pesquisa que foi sugerida como pré-requisito desta aula, existem várias diferenças entre as células eucariontes e procariontes, não é verdade? Dentre estas diferenças, temos a presença, exclusiva nas células eucariontes, de uma extensa rede de organelas membranosas que se entende desde o envelope nuclear até as proximidades da membrana plasmática. Este sistema inclui o próprio envoltório nuclear assim como o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi. Você deve ter visto também que estas organelas, incluindo o núcleo, surgiram de invaginações da membrana plasmática que ocorreram durante a evolução gradual das células eucariontes, a partir das procariontes. Nesta aula, iremos aprender um pouco mais sobre estas organelas que desempenham funções essenciais para a vida da célula, o que inclui a própria síntese de membrana. Isso mesmo! É no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi que são sintetizadas e processadas as proteínas e os fosfolipídios que constituem as membranas celulares. Você verá também como a natureza fluida das membranas biológicas contribui para o tráfego das proteínas de secreção desde seu local de síntese, o retículo endoplasmático, até sua liberação no meio extracelular. Do mesmo modo, compreenderá como a célula importa grandes partículas do meio extracelular e as distribui no seu interior. Por fim, você saberá como os lisossomos são formados e conhecerá seu importante papel na digestão e reciclagem de produtos celulares.



Ilustração do Complexo de Golgi.
(Fonte: <http://3.bp.blogspot.com>)

O SISTEMA DE ENDOMEMBRANAS

O sistema de endomembranas é uma estrutura exclusiva das células eucariontes e corresponde ao seu compartimento mais volumoso. Ele se distribui por todo o citoplasma e é constituído por vários compartimentos, na forma de cisternas sacos e vesículas, que se comunicam entre si (figura 02-01). Esta comunicação pode ser feita de modo direto pela continuidade de suas membranas, como no caso do envelope nuclear e o retículo endoplasmático rugoso, ou pode ser mediada por vesículas transportadoras que brotam do compartimento de origem e se fundem com a membrana do compartimento de destino, o que ocorre, por exemplo, entre o retículo endoplasmático e o

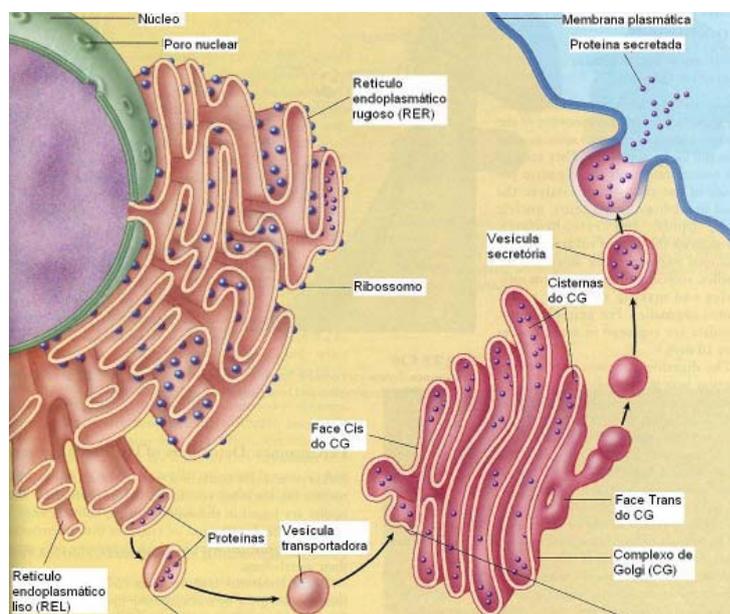


Figura 02-01 - Componentes do sistema de endomembranas de uma célula eucarionte típica (Fonte: <http://www.fredonia.edu>)

complexo de Golgi. O tamanho e a distribuição citosólica do sistema de endomembranas variam nos diferentes tipos de células. Com base nas funções que este sistema apresenta, e que serão discutidas ao longo desta aula, ficará fácil para você compreender porque ele é muito desenvolvido nas células de órgãos secretores como as glândulas, enquanto que apresenta-se reduzido nos oócitos, nas células pouco diferenciadas e nos reticulócitos, que são células que produzem exclusivamente proteínas citosólicas.

Fazem parte do sistema de endomembranas as seguintes organelas: o retículo endoplasmático, o complexo de golgi, os endossomos e os lisossomos. Uma característica comum a todas estas organelas é o fato delas serem revestidas por uma dupla camada lipídica semelhante à membrana plasmática. Esta semelhança é um dos pontos principais que suportam a hipótese de sua origem evolutiva ter sido devido a invaginações que se desprenderam da própria membrana plasmática.

Portanto, se você visualizar o sistema de endomembranas como uma rede de cisternas, sacos e vesículas revestidas por bicamada lipídica irá facilmente deduzir que uma das camadas de lipídios desta membrana fará contato com o citoplasma da célula enquanto que a outra estará voltada para a cavidade interior da organela, ou seja, para o seu lúmen. Assim, para facilitar a apresentação deste conteúdo, iremos denominar tais camadas respectivamente como: face citosólica e face luminal.

O RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

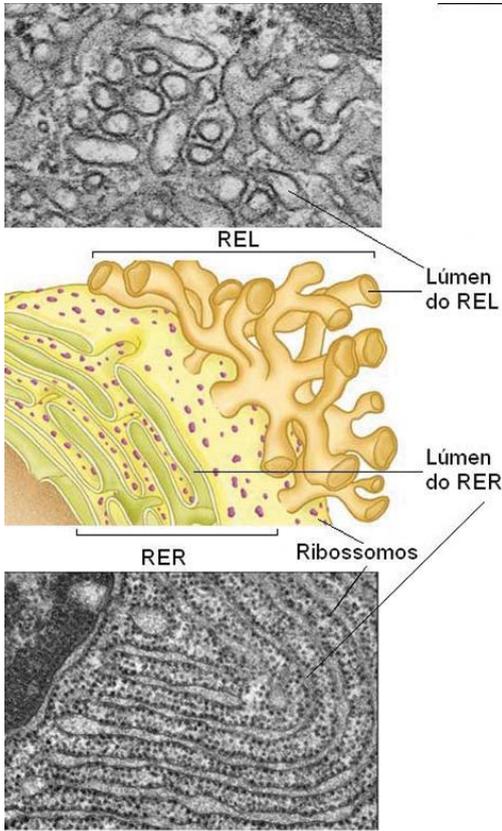


Figura 02-02 - Retículo endoplasmático liso (REL) e rugoso (RER).

(Fonte: Alberts et al. (2004) *Biologia Molecular da Célula* 4ª. Ed. Cap. 12)

O retículo endoplasmático (RE) desempenha diversas funções celulares mas está envolvido principalmente na síntese de lipídios assim como de enzimas lisossomais, de proteínas de membrana e de proteínas de exportação. Esta estrutura pode ser encontrada em todas as células eucariontes e constitui sua maior organela. O RE é formado por uma rede de túbulos e vesículas achatadas que se estende a partir do envoltório nuclear, percorrendo grande parte do citosol. Toda esta rede é revestida por uma bicamada lipoproteica que limita o espaço interno único e contínuo de todo retículo endoplasmático, chamado lúmen do RE ou espaço cisternal. É neste espaço onde se encontram as proteínas residentes do RE e onde ocorrem todas as reações envolvidas no empacotamento e processamento das proteínas destinadas aos lisossomos, à membrana plasmática e ao exterior da célula.

Existem dois tipos morfológicos de RE: o retículo endoplasmático liso (REL), que não possui ribossomos, e o retículo endoplasmático rugoso (RER), que apresenta ribossomos associados à sua membrana (figura 02-02).

É no retículo endoplasmático liso que ocorre a síntese dos fosfolipídios que irão constituir todas as membranas celulares. Embora muitos tipos celulares apresentem pouco REL, em alguns tipos de células esta organela é abundante. É o caso dos hepatócitos, que são células do fígado especializadas na detoxificação de compostos químicos hidrofóbicos como pesticidas e agentes carcinogênicos que ingerimos junto com os alimentos e até com os medicamentos. Estes compostos, quando passam pelo fígado, são direcionados ao REL dos hepatócitos que contém enzimas capazes de modificar suas estruturas, convertendo-os quimicamente em compostos conjugados mais solúveis em água. Tais modificações, além de inativar estas substâncias, também facilitam sua eliminação do organismo pela urina. Outro papel importante desempenhado pelo RE liso refere-se ao armazenamento de íons Ca^{+} que é um mensageiro citoplasmático envolvido em uma série de eventos celulares como secreção, proliferação e contração muscular. O RE liso das fibras musculares é denominado retículo sarcoplasmático e assume uma organização característica na qual envolve os **miofilamentos** cuja contração é dependente do Ca^{+} armazenado em seu lúmen.

Como foi dito anteriormente, o retículo endoplasmático rugoso recebe esta denominação pelo fato de apresentar sua superfície externa recoberta

Miofilamentos

Componentes do citoesqueleto das células musculares, representados principalmente pelas proteínas actina e miosina. A ação da miosina sobre a actina leva ao deslocamento desta última e promove a contração muscular.

por **ribossomos**, o que confere seu aspecto rugoso. E qual seria o papel destes ribossomos? Você pode imaginar? Pois, são estes ribossomos aderidos a membrana do RER que sintetizam as proteínas que habitam o sistema de endomembranas ou que devem sofrer algum tipo de modificação antes de atingir seu local de ação. Estas proteínas incluem as proteínas de membrana, as hidrolases ácidas que atuam nos lisossomos e todas as proteínas que são secretadas como, por exemplo, os componentes da matriz extracelular, os hormônios (como a insulina) e as enzimas digestivas. Deste modo, a função de síntese protéica atribuída ao RER é na verdade exercida pelos ribossomos aderidos a ele. A afinidade dos RER pelos ribossomos deve-se principalmente à existência de receptores específicos localizados na face citosólica de sua membrana. Mas, o reconhecimento das proteínas que devem ser sintetizadas por ribossomos aderidos ao RER assim como sua condução para este local envolvem outros elementos celulares e processos mais complexos que serão abordados mais adiante nesta aula. Antes disso, vamos ver quais são os elementos envolvidos na síntese protéica e saber como as células distinguem as diferentes classes de proteínas.

A SÍNTESE PROTEICA

Como você deve se lembrar, todas as proteínas de uma célula são formadas por seqüências de aminoácidos. Se você achar necessário, antes de continuar, retorne até o seu material didático impresso da disciplina Bioquímica e reveja os conceitos sobre esta importante classe de biomoléculas.

Enquanto alguns aminoácidos são sintetizados no citoplasma da célula outros devem ser adquiridos através de nossa alimentação. Existem pelo menos 20 diferentes aminoácidos que constituem os blocos básicos de todas as proteínas das células. O que diferencia uma proteína da outra em nível estrutural e funcional é a seqüência de seus aminoácidos. Mas como se dá a montagem destes blocos nas diferentes proteínas? Pelo processo de síntese proteica. É importante lembrar que a informação que determina a seqüência exata de aminoácidos que cada proteína terá está contida no DNA, mais especificamente nos **genes**. Como você sabe, o DNA das células eucariontes está contido no interior do núcleo e jamais é removido deste compartimento. Porém, a síntese de proteínas, que depende das informações que se encontram no DNA, ocorre exclusivamente no citoplasma. Então, como você imagina que esta informação chega ao citoplasma e é traduzida em proteínas? Simples: na forma de RNA mensageiro ou RNAm. O RNA é um tipo de ácido nucléico que é produzido a partir do DNA e que é capaz de transitar do núcleo para o citoplasma. Deste modo, uma seqüência de DNA ou gene é usada como molde para a produção de uma molécula de RNA que contém o código correspondente à seqüência de aminoácidos que uma proteína específica terá. Este processo de formação de uma molécula

Ribossomos

São estruturas celulares compostas por RNA e proteínas e são responsáveis pela síntese protéica. São constituídos por duas subunidades: uma maior e uma menor.

Genes

Seqüência de DNA que contém todas as informações necessárias para produzir uma molécula de RNA e, se esta corresponder a um RNA mensageiro, elaborar uma proteína.

de RNA a partir de um molde de DNA é chamado transcrição.

O RNAm seria então uma molécula intermediária que transfere a mensagem genética do núcleo para o citoplasma. Note que a informação original, na forma do gene, é mantida intacta no interior do núcleo e que uma cópia transitória desta mensagem é enviada para o citoplasma na forma de RNAm. Uma vez no citoplasma,

esta mensagem deve ser traduzida em proteínas. Neste ponto a participação dos ribossomos é essencial. Os ribossomos se associam ao RNAm e deste modo conseguem “ler” a mensagem escrita na forma de nucleotídeos e com isso conduzem a adição ordenada dos aminoácidos componentes da proteína. O mecanismo molecular pelo qual se dá o processo de síntese proteica você verá de modo detalhado Aula 06 e também na disciplina Genética, que será ofertada em um período posterior. Na (figura 02-03) você pode acompanhar todas as etapas envolvidas no fluxo de informação genética desde o DNA até a proteína em uma célula eucarionte.

Com as informações que você acabou de obter, você pode concluir que o processo de síntese proteica é o mesmo para todas as proteínas e que envolve os ribossomos encontrados no citoplasma das células. Mas, se você parar um minuto para pensar, verá que depois de sintetizadas, estas proteínas deverão ser distribuídas para os mais diversos compartimentos celulares, como o núcleo, as mitocôndrias, os lisossomos, para a membrana e mesmo para o meio extra-celular. E como isso será possível? Na verdade, cada proteína nasce com uma pequena seqüência de aminoácidos que “diz” para a célula a qual compartimento ela pertence. Deste modo, todas as proteínas cujo destino é o núcleo apresentam em sua composição uma seqüência de

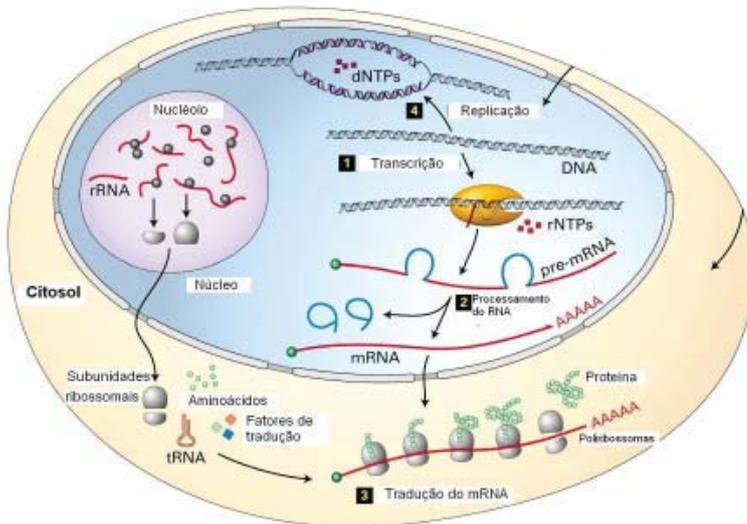


Figura 02-03 - Visão geral dos processos básicos envolvidos no fluxo de informação genética desde o DNA até a proteína em uma célula eucarionte (Fonte: Lodish et al. (2005) Biologia Celular e Molecular 5ª. Ed. Cap. 04)

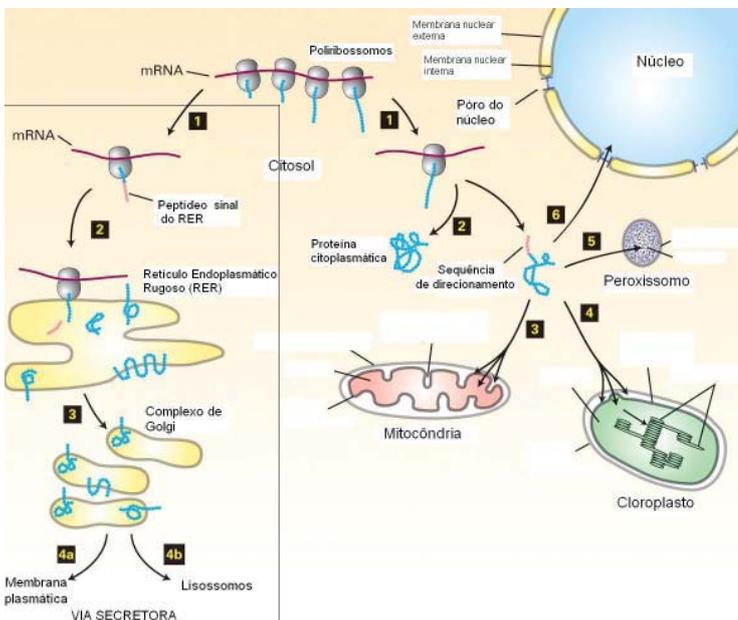


Figura 02-04 - Visão geral dos principais vias de distribuição de proteínas em células eucariontes. O quadro destaca a passagem das proteínas da via secretora pelo sistema de endomembranas. (Fonte: Lodish et al. (2005) Biologia Celular e Molecular 5ª. Ed. Cap. 16)

aminoácidos em comum que as marcam como proteínas nucleares. Do mesmo modo, as proteínas mitocondriais apresentam sequências comuns entre si, porém diferentes daquelas encontradas nas proteínas nucleares que permitem que a célula as conduza para a mitocôndria e não para o núcleo (figura 02-04). Além desta sinalização na proteína, existem fatores celulares que reconhecem estes sinais e promovem a correta distribuição das proteínas para seus diferentes locais de atividade.

Tendo ainda as proteínas nucleares e mitocondriais como exemplos, sabemos que as primeiras são conduzidas ao interior do núcleo pelas transportinas, que são fatores citoplasmáticos que reconhecem o sinal de localização nas proteínas nucleares e as conduzem para este compartimento. Já a sinalização presente nas proteínas mitocondriais é reconhecida por receptores transmembranas localizados na membrana externa das mitocôndrias, os quais dirigem a transferência das proteínas marcadas para esta organela. O mesmo é observado para as proteínas destinadas aos cloroplastos. Nestes três exemplos, assim como no caso de proteínas citoplasmáticas, como as que compõem o citoesqueleto por exemplo, toda a síntese é realizada pelos ribossomos no citoplasma da célula e só depois de completamente sintetizada é que a proteína é conduzida ao seu destino final. Porém, como veremos a seguir, aquelas proteínas destinadas aos lisossomos, às membranas da célula e ao meio extra-celular são inicialmente direcionadas para a membrana do RE, entrando assim na via secretora e só depois de devidamente processadas é que atingem seu destino (Veja o quadro destacado na figura anterior (figura 02-04).

A SÍNTESE PROTÉICA NO RER

Como você acabou de aprender, o direcionamento ou distribuição das proteínas para seu destino celular apropriado pode seguir dois processos diferentes. O primeiro envolve o direcionamento da proteína para seu destino logo após sua síntese ter sido completada pelos ribossomos citoplasmáticos. O segundo processo requer a passagem prévia das proteínas pela chamada via secretora. Neste grupo de proteínas estão incluídas não somente aquelas que serão efetivamente secretadas da célula, como a insulina, mas também as proteínas integrais da membrana plasmática, as hidrolases ácidas dos lisossomos assim como as proteínas que atuam no lúmen do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi.

Assim, as proteínas que atravessam a via secretora apresentam uma marcação específica que as distingue das demais. Esta marca corresponde a uma sequência de cerca de 20 a 30 aminoácidos localizados na extremidade amino terminal destas proteínas e que é denominado peptídeo sinal. Em outras palavras, o peptídeo sinal corresponde aos primeiros aminoácidos da proteína nascente que são apresentados pelos ribossomos livres do

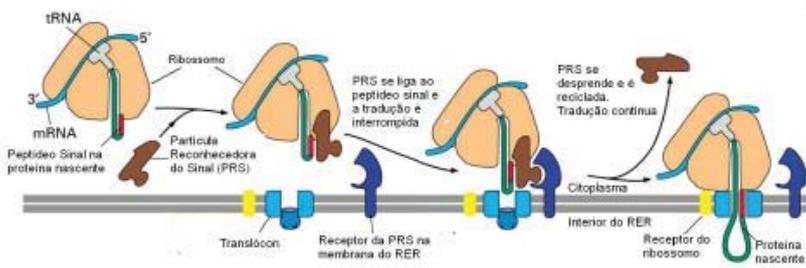


Figura 02-05 - Mecanismo molecular do direcionamento dos ribossomos citoplasmáticos para a superfície do RE pela ação da Partícula Reconhedora do Sinal (PRS) sobre o peptídeo sinal.

(Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 12)

citoplasma e que têm a função de encaminhar sua síntese para o retículo endoplasmático. E como a síntese proteica, iniciada no citosol é conduzida e complementada no RE? A (figura 02-05) ilustra todas as etapas deste processo. Nela podemos observar a presença de um fator citoplasmático que se liga ao peptídeo sinal assim que ele emerge do ribossomo. Este fator

denominado Partícula Reconhedora do Sinal ou PRS, é um complexo formado por seis pequenas proteínas associadas a uma molécula de RNA citosólico **pequeno moléculas** cuja organização está representada na (figura 02-06). Quando a PRS reconhece e se liga ao peptídeo sinal, a síntese proteica é momentaneamente interrompida e todo o complexo, agora formado pelo ribossomo, RNAm, proteína nascente mais a PRS, é atraído e aderido à face citosólica da membrana do retículo endoplasmático.

Como você pode observar, ainda na (figura 02-05), nesta face da membrana do RE encontram-se expostos receptores para a PRS assim como para os ribossomos. Os primeiros atraem a PRS e todo o complexo a ela associado enquanto que os outros, mantêm os ribossomos presos à membrana do RE.

Pequenas Moléculas

RNA, encontradas no citoplasma celular que não codificam proteínas, mas atuam no tráfego de proteínas nas células eucariontes

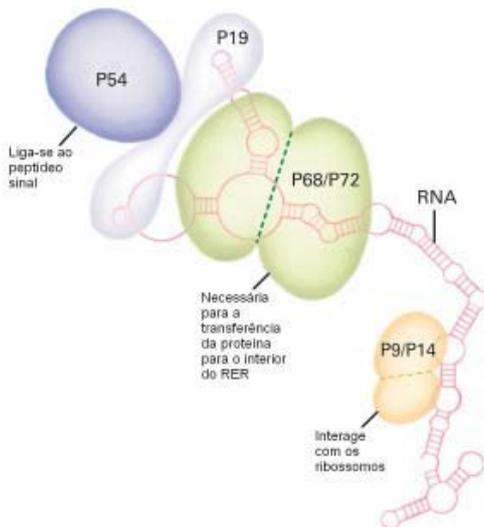


Figura 02-06 - Estrutura da Partícula Reconhedora do Sinal (PRS): P9, P14, P19, P54, P68 e P72 denominam as seis proteínas que compõem a PRS junto com um RNA de 300 nucleotídeos.

(Fonte: Lodish et al. (2005) Biologia Celular e Molecular 5ª. Ed. Cap. 16)

Uma olhada mais atenta na (figura 02-05) revela que, logo após a união do ribossomo ao seu receptor, a PRS se separa do complexo e é liberada no citoplasma para sequestrar novos ribossomos para o RE. Neste momento, a síntese proteica, que havia sido interrompida pela presença da PRS, é retomada e a proteína agora cresce em direção ao lúmen do retículo endoplasmático, atravessando um túnel protéico que cruza a membrana do RER. Este túnel é denominado translócon e encontra-se associado ao receptor do ribossomo assim como a outros elementos envolvidos na translocação da proteína nascente. Agora, voltemos ao peptídeo sinal. O papel funcional

desta parte da proteína está relacionado exclusivamente ao seu encaminhamento ao RE, sendo totalmente dispensável para a função desempenhada pela proteína. Deste modo, uma vez que neste ponto do processo a síntese protéica já está direcionada para o interior do RER, não há mais necessidade do peptídeo sinal. Pelo contrário, sua presença na composição da proteína pode inclusive comprometer sua funcionalidade. É por isso que, depois que a proteína começa a crescer no interior do RER, a peptidase do sinal, uma enzima presente na face luminal (interna) da membrana do RER, reconhece uma sequência de aminoácidos que se segue ao peptídeo sinal e corta a proteína neste ponto (figura 02-07). Com isso, o peptídeo sinal é liberado e degradado dentro do RER. Depois

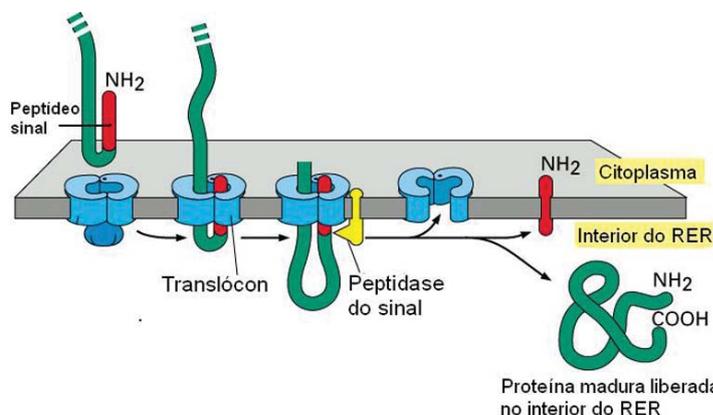


Figura 02-07 - Ação da peptidase do sinal na remoção do peptídeo sinal da proteína nascente no RER.

(Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 12)

que o peptídeo sinal foi removido, a síntese continua normalmente até que o último aminoácido seja adicionado à proteína que, uma vez completa, é liberada no lúmen do RER. Deste ponto em diante, os ribossomos aderidos à face citosólica da membrana do RER não são mais necessários, de modo que se desprendem de seu receptor e são liberados no citosol. Porém, as proteínas recém sintetizadas ainda irão sofrer uma série de modificações ao longo de seu trajeto pelo interior do sistema de endomembranas.

MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS NO LÚMEN DO RER

Como já foi comentado, algumas proteínas sintetizadas pelos ribossomos do RER atuam no interior desta organela e por isso são chamadas proteínas residentes do RER. Estas proteínas são as principais responsáveis pelas modificações pós-traducionais que as proteínas em trânsito pelo RER sofrem. Dentre estas modificações podemos citar a série de dobras que elas devem sofrer para adquirirem suas estruturas secundárias e terciárias. Este dobramento é papel das proteínas residentes do RER da classe das chaperonas que contam com o auxílio de outras residentes, as proteínas dissulfeto isomerases que dirigem a formação de **pontes dissulfeto**, as quais são responsáveis pela estabilização da conformação final das proteínas secretadas.

Mas a grande maioria das proteínas que ingressa no sistema de endomembranas adquire longas cadeias de carboidratos (oligossacarídeos), de modo que se convertem em glicoproteínas. Isso mesmo! As glicoproteínas apresentadas na aula passada e que compõem, juntamente com os glico-

Pontes Dissulfeto

São interações entre cadeias peptídicas ou entre partes de uma cadeia peptídica, estabelecidas pela ligação covalente entre resíduos de enxofre (S-S) de duas cisteínas adjacentes.

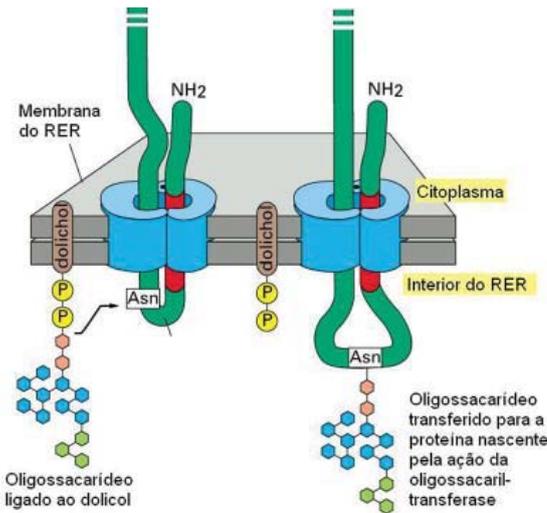


Figura 02-08 - Glicosilação inicial no RER: transferência do oligossacarídeo do dolicol fosfato para a proteína nascente. (Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 12)

lipídios, o glicocálice. Mas podemos incluir aqui também as glicoproteínas que são secretadas para fora da célula e irão compor a matriz extracelular, assim como alguns anticorpos (imunoglobulinas) e alguns hormônios. Acho que deu para você perceber que as glicoproteínas constituem uma classe muito importante e diversificada de proteínas celulares! É por isso que iremos explorar com um pouco mais de detalhes sua formação no RER.

Inicialmente, ocorre a formação de um oligossacarídeo composto por 14 unidades, sendo 2 resíduos de N-acetilglicosamina, 9 manoses e 3 glicoses. Como pode ser observado na (figura 02-08), este oligossacarídeo encontra-se ligado a um lipídio especial da face luminal da membrana do RER denominado dolicol. A glicosilação das

futuras glicoproteínas depende da ação de outras proteínas residentes do RER, as oligossacaril-transferases, que reconhecem um aminoácido asparagina do polipeptídeo nascente e efetuam a transferência do oligossacarídeo ligado ao dolicol para este aminoácido. Na verdade, o processo de glicosilação, ou seja, a adição de oligossacarídeos às glicoproteínas, ocorre enquanto a proteína atravessa a membrana do RER, antes mesmo de sua síntese ter sido completada. Além disso, vale a pena ressaltar que este mesmo oligossacarídeo de 14 unidades é adicionado a todas as diferentes glicoproteínas produzidas no RER. Mas como explicar as diferenças encontradas na composição das cadeias de carboidratos que compõem as diversas

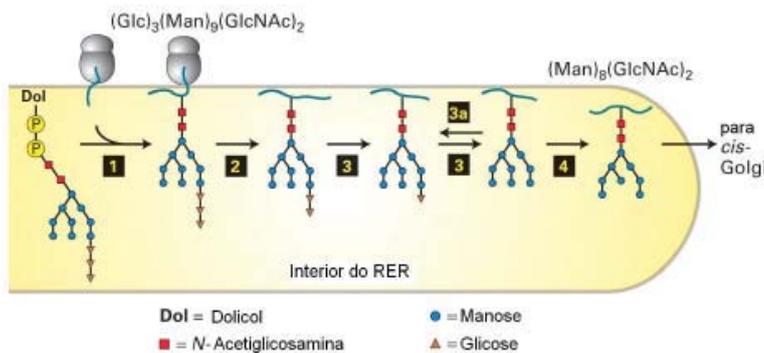


Figura 02-09 - Adição e processamento inicial dos oligossacarídeos das glicoproteínas no RER das células de eucariotos. Para detalhes veja o texto. (Fonte: Lodish et al. (2005) Biologia Celular e Molecular 5ª. Ed. Cap. 16)

Camilo Golgi
(Fonte: <http://www.britannica.com>)

glicoproteínas, como no caso do sistema sanguíneo ABO discutido na aula anterior? É que depois de adicionado, o oligossacarídeo comum a todos os polipeptídeos sofre sucessivas modificações pela ação de enzimas residentes no RER e também no complexo de Golgi (que será visto adiante). Estas modificações compreendem a remoção de açúcares pré-existentes assim como a adição de novos resíduos e são feitas de modo específico, ou seja, cada classe de

glicoproteína sofre uma alteração diferente em seu oligossacarídeo. Ao final do processo, teremos uma grande variedade de carboidratos a partir de um oligossacarídeo precursor comum. Para entender melhor todo esse

processo (figura 02-09). Nela você pode acompanhar as principais modificações sofridas pelas glicoproteínas que transitam pelo RER. Na figura em questão o oligossacarídeo precursor $(Glc)_3(Man)_9(GlcNac)_2$ depois de ser transferido para a proteína nascente (passo 1) sofre 3 reações separadas: na primeira o resíduo terminal de glicose é removido pela α -glicosidase I (passo 2); na segunda, o oligossacarídeo sofre a ação da α -glicosidase II que remove os dois resíduos seguintes de glicose (passo 3). Finalmente, uma das nove manoses é removida pela α -manosidase (passo 4). A cadeia remanescente continua a ser processada no complexo de Golgi, onde sofre novas adições e remoções de monossacarídeos diferentes conforme o tipo de glicoproteína a ser formada. Não são conhecidos os mecanismos reguladores que levam as glicoproteínas a sofrer um tipo de processamento e não outro. No entanto, em todos os casos, a cadeia final conserva as duas N-acetilglicosaminas e as três manoses proximais do oligossacarídeo original.

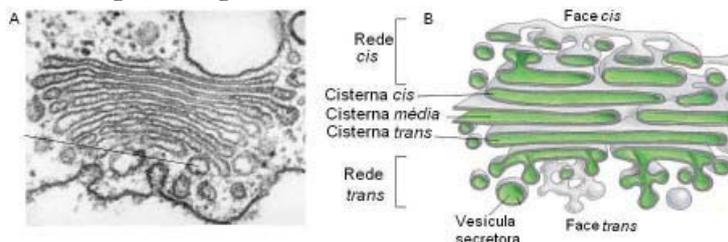


Camilo Golgi

(1843 - 1926). Médico e biólogo Italiano, ficou conhecido por identificar a organela celular que hoje tem seu nome, o complexo de Golgi. No ano de 1906 dividiu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina com Santiago Ramón y Cajal, por seus trabalhos sobre a estrutura do sistema nervoso.

O COMPLEXO DE GOLGI

Descrito em 1898 pelo biólogo italiano **Camilo Golgi**, o complexo de Golgi (CG) consiste de um sistema de cisternas empilhadas, situado entre o RE e a membrana plasmática. Cada cisterna corresponde a uma grande vesícula achatada, limitada por uma bicamada lipídica. Uma unidade do Golgi é chamada de dictiossomo e compreende de 4 a 6 cisternas empilhadas que, apesar de próximas, não apresentam continuidade física entre si (figura 02-10). O conjunto de dictiossomos compreende o complexo de Golgi de uma célula. Embora um único e grande dictiossomo seja observado nas células secretoras, nas células hepáticas e em alguns flagelados unicelulares observam-se cerca de 50 pequenos dictiossomos que ocupam 2% do seu volume citoplasmático. Isso revela uma grande variação no número de dictiossomos que formam o CG dos diferentes tipos celulares.



Na maioria das células, o complexo de Golgi posiciona-se estrategicamente entre o retículo endoplasmático e a membrana plasmática.

Esta disposição espacial do Golgi no citoplasma reflete sua relação funcional direta com o RER e a membrana. Como veremos nos próximos tópicos desta aula, as proteínas e os lipídios provenientes do RE sofrem importantes modificações estruturais nos diferentes compartimentos do CG, modificações estas necessárias para suas atividades biológicas. Além disso, é a partir do Golgi que estes compostos são distribuídos aos diversos compartimentos de destino, entre eles a membrana plasmática e também o meio extracelular.

Figura 02-10 - O complexo de Golgi. Em (A): micrografia eletrônica de um dictiossomo de uma célula vegetal. Em (B): reconstrução tridimensional de um dictiossomo de uma célula secretora animal.

(Fonte: Alberts et al. (2004) *Biologia Molecular da Célula* 4ª. Ed. Cap. 13)

Dáí, você pode concluir que as principais funções deste sistema de vesículas empilhadas no citoplasma das células é o processamento de proteínas e lipídios e o seu transporte para os diversos compartimentos celulares.

Embora sua localização e seu número variem nos diferentes tipos de células, os dictiossomos apresentam características morfológicas constantes. De um modo geral, a pilha de cisternas que forma um dictiossomo adota uma forma curva, que lembra uma pilha de pratos, com a face convexa, denominada face *cis*, voltada para o RER e a face côncava, *trans*, voltada para a membrana. Observando a (figura 02-10), você pode ver que o as cisternas do CG se organizam em:

- 1) uma rede *cis*, formada pelo acúmulo de vesículas transportadoras provenientes do RER;
- 2) uma cisterna *cis*, formada pela fusão gradual das vesículas que compunham a rede *cis*;
- 3) uma ou mais cisternas médias, fisicamente independentes dos demais componentes do dictiossomo;
- 4) uma cisterna *trans*, onde se acumulam os produtos de secreção maduros e prontos para serem distribuídos;
- 5) uma rede *trans*, formada pelas vesículas que brotam da cisterna *trans* e que são encaminhadas para a membrana ou outro compartimento celular.

Com esta visão, podemos considerar que o local de entrada de substâncias no CG consiste de sua face *cis* enquanto que o sítio de saída é sua face *trans*. No percurso entre a chegada na face *cis* até a saída na *trans*, as moléculas provenientes do RER precisam atravessar todas as cisternas intermediárias do CG. Em cada um destes compartimentos estão distribuídas diferentes enzimas que agem sequencialmente sobre as moléculas em trânsito, adicionando ou removendo de sua estrutura original diferentes grupamentos químicos como sulfato, fosfato assim como resíduos de açúcar.

Assim, na rede *cis*, estão presentes fosfotransferases, especializadas em fosforilar resíduos de manoses nas enzimas destinadas aos lisossomos. Já o interior das cisternas *cis* é rico em manosidases tipo I, que removem manoses da fração glicídica das glicoproteínas. Outras manoses podem ser removidas destas glicoproteínas quando elas atravessam a cisternas médias do CG dada a presença de manosidases tipo II e III neste compartimento. Ao mesmo tempo, a presença de N-acetilglicosaminas transferases nestas mesmas cisternas garante a adição de novos monossacarídeos a estas proteínas.

Este conjunto de modificações é o que nos referimos há pouco como o processamento que as proteínas e lipídios sofrem ao atravessarem o CG. Uma vez processadas, estas moléculas tornam-se biologicamente ativas e são, enfim liberadas na face *trans* para seu destino funcional.

O TRÁFEGO DE MOLÉCULAS PELO SISTEMA DE ENDOMEMBRANAS

Você acabou de verificar que há um intenso fluxo de moléculas no interior das células que pode ser comparado com a linha de montagem em uma fábrica. Imagine a fabricação de um automóvel onde as peças vão sendo adicionadas à medida que uma esteira movimentada o produto por todos os diferentes setores da fábrica. Ao final do percurso teremos um automóvel completo e funcional que será enviado para a concessionária. Creio que ficou clara esta comparação entre as peças adicionadas ao veículo e os grupamentos químicos às moléculas. Mas, como se dá o movimento destas moléculas através dos diferentes compartimentos celulares? Simples de responder: por meio de vesículas transportadoras. Lembre-se de que todos os elementos do sistema de endomembranas são limitados por uma bicamada lipídica semelhante à membrana plasmática descrita na aula anterior. Deste modo, apresentam as mesmas propriedades que a membrana plasmática, inclusive sua fluidez. Esta propriedade em especial permite que duas membranas, originalmente distintas, se fusionem e se tornem contínuas.

Deste modo, fica fácil imaginar como ocorre o tráfego de algumas proteínas e lipídios dentro da célula. Observando a (figura 02-11), você poderá acompanhar todo o caminho percorrido pelas proteínas que serão secretadas para o meio extracelular. Depois de liberadas no lúmen do RER, estas proteínas se movem pelo interior da

organela e, quando maduras, são direcionadas para o CG por meio de vesículas que brotam da membrana de regiões específicas do RER. Estas vesículas se deslocam pelo citoplasma em direção a face cis do Golgi onde irão se fundir com outras vesículas aí presentes formando uma nova cisterna cis-Golgi. Uma vez que não há uma continuidade entre as cisternas do Golgi, as moléculas transitam de uma cisterna a outra dentro de pequenas vesículas em uma sucessão de brotamentos e fusões que ocorrem na borda lateral do CG até que cheguem à rede trans. As vesículas que formam a rede trans são enfim deslocadas em direção à membrana plasmática com a qual se fundem e descarregam seu conteúdo no meio extracelular. Esta via de

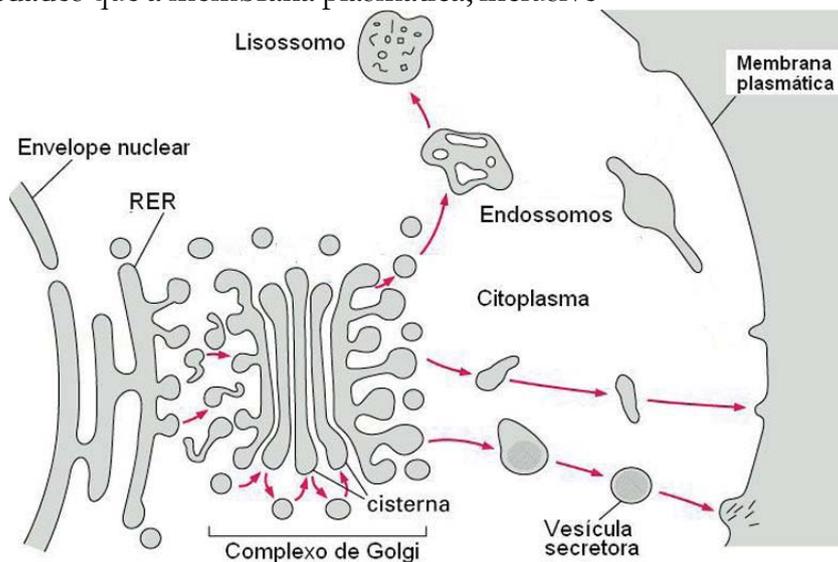


Figura 02-11 - Os compartimentos intracelulares de uma célula eucarionte percorridos pelas proteínas que atravessam a via secretora.

(Fonte: Alberts et al. (2004) *Biologia Molecular da Célula* 4ª. Ed. Cap. 13)

eliminação de substâncias produzidas pelas células denomina-se exocitose.

Mas lembre-se que o meio extra-celular não é o único destino das proteínas que atravessam o sistema de endomembranas da célula. Ainda na (figura 02-11) você pode notar que a rede trans do Golgi também emite vesículas transportadoras destinadas aos endossomos. Estas vesículas transportam as hidrolases ácidas lisossomais e integram, dentro do sistema de endomembranas, um subsistema importantíssimo para o funcionamento da

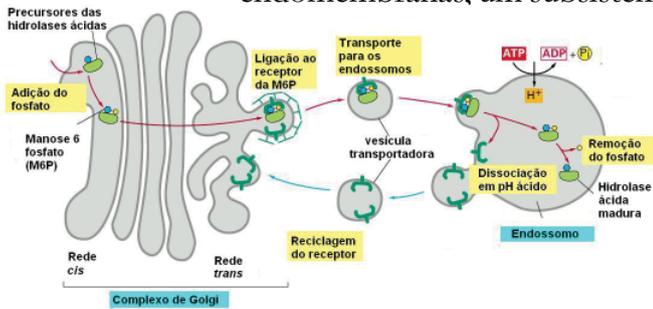


Figura 02-12 - Transporte de hidrolases lisossomais recém-sintetizadas para os endossomos
(Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 13)

célula, dedicado à digestão de substâncias, o qual será estudado mais adiante. Agora, na (figura 02-12) você observa maiores detalhes do trajeto traçado pelas hidrolases ácidas e das modificações por elas sofridas para o seu endereçamento ao endossomos. Observe que assim que estas enzimas chegam à rede *cis* do Golgi elas são covalentemente modificadas pela adição de um fosfato ao carbono 6 de uma das manoses que compõem sua fração glicídica. Isso mesmo que você pensou: estas enzimas são glicoproteínas e estão sujeitas a ação das

enzimas residentes no Golgi, como descrito anteriormente. Esta modificação, que chamaremos de manose 6-fosfato (M6P), além de impedir que novas manoses sejam removidas desta classe especial de glicoproteínas, também constitui o sinal que as conduz até a região de saída do complexo de Golgi e as coloca nos setores da rede *trans-golgi* reservados para seu envio aos endossomos. Nestes setores, existem receptores específicos para M6P, aos quais se ligam somente as proteínas que receberam esta modificação, ou seja, somente as enzimas direcionadas aos endossomos. Por fim, o acúmulo destas enzimas nestes setores do Golgi faz com que brotem vesículas carregadas de enzimas hidrolíticas que são direcionadas aos endossomos e se fundem aos mesmos, liberando seu conteúdo no interior desta organela. Uma vez que as proteínas secretadas para o exterior não recebem a M6P, a célula consegue distinguir estes dois grupos de proteínas garantindo que as vesículas que transportam as enzimas hidrolíticas se fundem aos endossomos e não se dirijam à membrana plasmática evitando assim graves consequências para a célula e para todo o organismo.

ENDOCITOSE E DIGESTÃO CELULAR

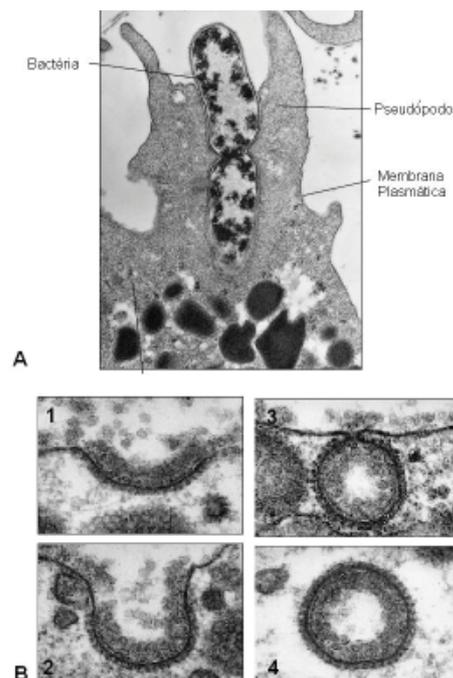
Ao contrário do que você pode estar imaginando, o trânsito de substâncias pelo sistema de endomembranas não se dá em uma única direção. Por meio de vesículas que brotam da membrana plasmática, a célula consegue importar grandes partículas ou mesmo grandes quantidades de pequenas partículas

de uma única vez e conduzi-las para serem digeridas em compartimentos adequados. Este transporte de solutos em quantidade é denominado endocitose e complementa o transporte ativo e passivo de substâncias através da membrana estudados na aula anterior. De acordo com o tamanho e as propriedades físicas do material que será incorporado, esse mecanismo pode ser do tipo pinocitose ou fagocitose.

A fagocitose permite a incorporação de partículas relativamente grandes e estruturadas. Nos organismos unicelulares, como os protozoários, a fagocitose compreende um processo importante para a obtenção de nutrientes enquanto que nos organismos multicelulares, constitui um meio de defesa ou limpeza capaz de eliminar pequenos parasitas, bactérias, células prejudiciais ou danificadas, envelhecidas ou em processo de morte celular. Neste caso, a fagocitose depende da ligação das partículas a serem englobadas a receptores presentes na superfície de poucos tipos celulares, principalmente nos macrófagos e nos neutrófilos. Uma vez que o material foi fixado à superfície externa destas células, a membrana plasmática emite prolongamentos, denominados pseudópodos, que envolvem e internalizam o material agora englobado (Figura 02-13A). O material englobado atinge o interior da célula em grandes vesículas fagocíticas chamadas fagossomos, os quais se fundem com os endossomos para posterior digestão do material englobado.

Já a pinocitose é caracterizada pela entrada contínua de líquidos junto com pequenas moléculas e proteínas dissolvidas nele. Este processo se dá pelo acúmulo destas substâncias sobre a face externa da membrana plasmática, o que leva à formação de pequenas depressões que se transformam em fossetas e que finalmente se desprendem da membrana na forma de pequenas e numerosas vesículas pinocíticas (Figura 02-13B). Estas, uma vez dentro da célula, fundem-se entre si e aos endossomos, resultando na digestão de seu conteúdo. No organismo humano, por exemplo, é através do processo de pinocitose que as células do intestino delgado capturam gotículas de lipídios resultantes da digestão dos alimentos.

Como acabamos de ver, os processos de endocitose estão relacionados com o processo de digestão celular. Nele estão envolvidos dois tipos de endossomos: os que recebem o material que ingressa na célula por endocitose e os que incorporam as enzimas hidrolíticas trazidas pelas vesículas provenientes do complexo de Golgi. Deste modo, podemos considerar que o endossomo é o local da célula para onde se dirigem tanto os materiais que vão ser digeridos quanto as enzimas responsáveis pela própria digestão. Acredita-se que, quando estes dois tipos de endossomos se fundem, colocam



Figuras 01-13A e 01-13B - Vias endocíticas em células eucariotas. Em (A): micrografia eletrônica de um neutrófilo fagocitando uma bactéria. Em (B): micrografia eletrônica ilustrando a formação de vesículas pinocíticas. (Fonte: Alberts et al. (2004) *Biologia Molecular da Célula* 4ª. Ed. Cap. 13)

em contato as enzimas digestivas e o material a ser digerido e são convertidos em um LISOSSOMO, local onde a digestão se processa (Figura 02-14).

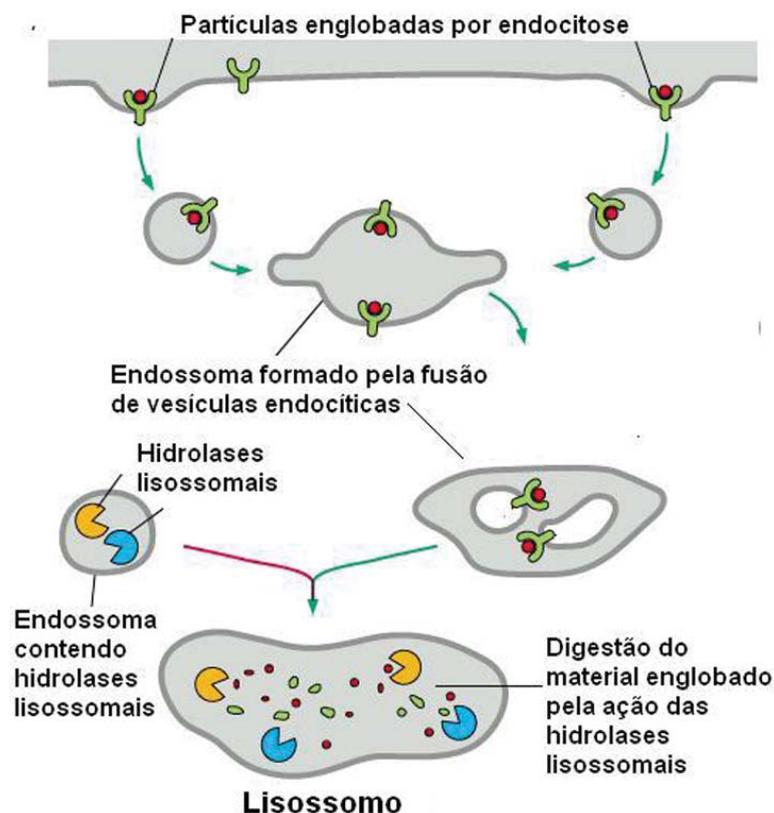


Figura 02-14 - Esquema mostrando a formação dos lisossomos ativos pela fusão dos endossomos contendo as enzimas hidrolíticas e o material a ser digerido após endocitado (Modificado de Alberts et al. (2004) *Biologia Molecular da Célula* 4ª. Ed. Cap. 13)

Se compararmos os lisossomos de diferentes células veremos que eles apresentam um polimorfismo bastante acentuado. Isso não apenas porque têm aspectos e tamanhos variados, mas também porque apresentam variação em seus componentes. Além de uma grande diversidade de material englobado por estas organelas, cada tipo de lisossomo apresenta uma combinação singular de cerca de 50 tipos diferentes de enzimas hidrolíticas.

Uma vez no interior dos lisossomos, todas as macromoléculas orgânicas endocitadas são reduzidas a seus componentes básicos. Assim, os carboidratos, os lipídios e as proteínas, por exemplo, são digeridos pelas enzimas hidrolíticas gerando monossacarídeos, ácidos graxos e aminoácidos, respectivamente. Mas, se pensarmos que os principais componentes celulares são carboidratos, lipídios e proteínas, como a célula consegue sair ilesa da ação de suas próprias enzimas digestivas? É que estas enzimas só se tornam ativas em pH ácido. Por este motivo, o interior dos lisossomos apresenta um pH em torno de 5,0, bem mais baixo que o do restante da célula. Este grau de acidificação é alcançado pelo acúmulo de íons H^+ que são bombeados do citoplasma para o interior do lisossomo pela atividade

de uma bomba de hidrogênio presente em sua membrana. Uma vez que os íons H^+ são menos abundantes no citoplasma que dentro dos lisossomos, esta transferência ocorre contra um gradiente eletroquímico e, conseqüentemente, com gasto de energia (figura 02-15). Deste modo, apesar de dispendioso para a célula, o fato das enzimas digestivas só funcionarem em pH ácido (em torno de 5.0) e estarem compartimentalizadas nos lisossomos, garante que somente o que for direcionado para esta organela será digerido. Além disso, se a membrana dos lisossomos se romper, as enzimas que deles escaparem não afetarão os demais componentes celulares porque estas serão inativadas ao entrarem em contato com o citoplasma, cujo pH está em torno de 7.2.

Porém, em alguns casos, a célula necessita digerir seus próprios componentes, como organelas envelhecidas, danificadas ou em quantidade excessiva, por um processo denominado autofagia. Neste processo, as organelas a serem eliminadas são envolvidas por fragmentos de membrana oriundas do RE, formando um vesícula denominada endofagossomo, que posteriormente irá se fundir com o endossomo. A autofagia é um fenômeno muito importante nos processos de regressão e involução de órgãos durante o desenvolvimento embrionário e na metamorfose, e pode estar associada a morte celular programada ou apoptose, como observado na regressão da cauda dos girinos e no desaparecimento das membranas interdigitais nos fetos dos primatas.

Mas, você deve estar se perguntando qual o destino dos produtos de digestão dos lisossomos, não é? Bem, aqueles que são unidades básicas de moléculas do organismo, como os já mencionados aminoácidos, os monossacarídeos e os ácidos graxos são transferidos para o citoplasma e aproveitados nas diversas vias biossintéticas da célula. Já o material que não foi totalmente digerido pode ser eliminado pelo processo de **exocitose** (figura 02-16), ou

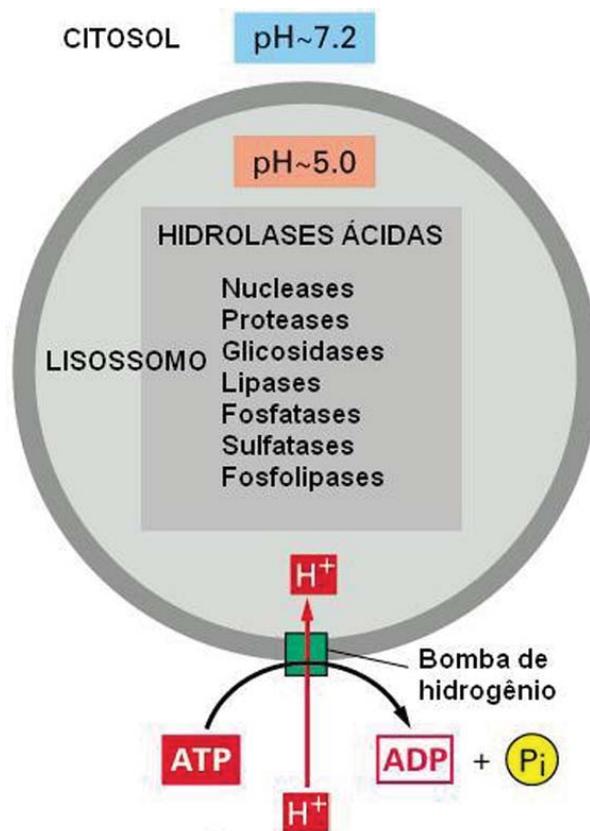


Figura 02-15 - Lisossomos contendo as hidrolases ácidas cujo pH interior é mantido ácido (em torno de 5.0) pela ação da bomba de hidrogênio.

(Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 13)

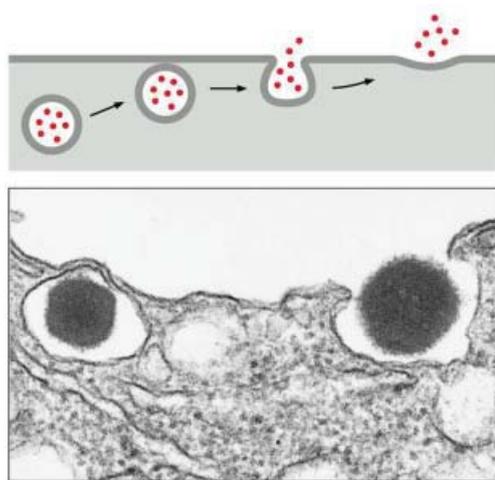


Figura 02-16 - Exocitose. A micrografia mostra o material de origem celular sendo liberado para o exterior da célula pela fusão de vesículas secretórias com a membrana plasmática.

(Fonte: Alberts et al. (2004) Biologia Molecular da Célula 4ª. Ed. Cap. 13)

ficar acumulado no citoplasma da célula na forma de corpos residuais.

Em alguns casos, o acúmulo de material não digerido no interior das células pode causar doenças relacionadas aos lisossomos como a doença de inclusão. Esta é uma doença genética que afeta a formação da enzima responsável pela adição do fosfato no carbono 6 da manose das enzimas lisossomais. Você deve estar lembrado que, este é o sinal que garante o direcionamento das enzimas hidrolíticas especificamente para os lisossomos. Sem a manose-6-fosfato, estas enzimas são secretadas para fora da célula ao invés de se acumularem nos lisossomos. Em consequência, nestas organelas acumula-se material não digerido, o que leva à formação de grandes corpos de inclusão no citoplasma da célula. Foi portanto esta característica que garantiu o nome que esta doença recebeu. Em alguns casos, o acúmulo de material não digerido leva ao rompimento da membrana dos lisossomos, o que pode levar à destruição das células e ao comprometimento tecidual. É o que acontece com a doença conhecida como gota, que é causada pelo acúmulo de urato de sódio em diversos tipos celulares. A febre reumática também é um tipo de doença relacionada aos lisossomos na qual bactérias do tipo estreptococos digerem a membrana dos lisossomos, comprometendo deste modo o funcionamento celular.

Mas o papel da exocitose não é apenas eliminar o material digerido pelos lisossomos. Lembre-se que todas as proteínas de secreção, incluindo os hormônios produzidos pelas glândulas, os neurotransmissores secretados pelos neurônios, assim como os componentes a matriz extracelular são liberados para o meio extracelular via exocitose.

CONCLUSÃO

A partir do que foi visto, pode ser concluído que o sistema de endomembranas existente nas células eucariontes compreende o local onde os lipídios e principalmente as glicoproteínas são sintetizadas, processadas e corretamente distribuídas para os lisossomos e para o meio extracelular. Assim, o sistema de endomembranas é especializado na produção de proteínas de secreção como os hormônios, e de proteína envolvidas na digestão intracelular. Qualquer erro no processamento e distribuição destas proteínas pode causar sérios danos a célula, como por exemplo, o acúmulo de material não digerido na forma de corpos de inclusão distribuídos no citoplasma.

Exocitose

É o processo pelo qual uma célula eucarionte viva liberta substâncias para o fluido extracelular. É o processo contrário a endocitose.

RESUMO

Boa parte das proteínas sintetizadas pelas células eucariontes precisa passar por um sistema integrado de organelas a fim de ser processadas. Este parece ser o modo pelo qual a célula consegue, de uma forma bastante eficiente e controlada, direcionar a produção destas macromoléculas tão importantes para o seu metabolismo. Se tomarmos o processo como um todo, podemos compará-lo ao que acontece com nossa correspondência. Se quisermos que nossa carta chegue ao seu correto destinatário, devemos dobrá-la, colocá-la em um envelope e nele incluir não só o nome do destinatário como também todas as informações relativas ao seu endereço. Isso inclui nome da rua, número da casa, bairro, cidade, estado e principalmente o CEP. Qualquer informação incorreta pode levar esta correspondência a um destino indesejável. O mesmo deve acontecer com as proteínas. Além de corretamente dobradas elas devem ser corretamente endereçadas ao seu destino celular. Neste caso, as informações relativas ao endereço destas proteínas correspondem às modificações químicas que elas sofrem ao longo do RER e do CG e que indicam o local correto onde elas devem ser entregues. Este “endereçamento” deve ser o mais acertado possível, uma vez que qualquer erro pode levar a proteína a um destino indesejável.



ATIVIDADES

Responda as questões a seguir com base no conhecimento adquirido ao longo das últimas semanas de estudo.

1. Descreva em nível morfológico e funcional o sistema de endomembranas das células eucariontes.
2. Como se dá o processo de reconhecimento, direcionamento e síntese das proteínas destinadas ao sistema de endomembranas?
3. Como se dá o correto endereçamento das diferentes proteínas sintetizadas e processadas no sistema de endomembranas e que são destinadas a diferentes partes da célula? Exemplifique.
4. Comente a correlação funcional endossomo-lisossomo.



SUGESTÕES DE ENDEREÇOS ELETRÔNICOS:

<http://www.ufmt.br/bionet/conteudos/15.07.04/quadro.htm>

www.lnh.ufsc.br/PDF/Organizacao.pdf

<http://www.universitario.com.br/celo/aulas/evolucao.swf>

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

- 1) Nesta questão, procure traçar um retrato das organelas que compõem o sistema de endomembranas com base no formato que cada uma adquire, assim como na função que cada uma desempenha. Procure ainda estabelecer uma interrelação entre cada um dos componentes deste sistema de endomembranas.
- 2) Como você sabe um grupo seletivo de proteínas antes de atingir seu destino final na célula deve atravessar todo o sistema de endomembranas. Nesta questão você deverá explicar como este grupo de proteínas é reconhecido pela célula e encaminhado para o sistema de endomembranas.
- 3) Para responder esta questão você deverá ter em mente que ao atravessarem o sistema de endomembranas, as proteínas recebem sinais que funcionam como endereço para que estas sejam encaminhadas para seu destino correto. Lembre-se também que este encaminhamento depende de veículos intracelulares especiais que são empregados ao longo de todo o deslocamento destas proteínas.
- 4) Apesar de fisiologicamente distintos os endossomos e os lisossomos são funcionalmente correlacionados, tanto que muitas vezes são considerados unicamente como lisossomos. Mas se você retornar ao texto assim como à figura 02-14 perceberá que esta correlação funcional depende das semelhanças estruturais assim como das diferenças fisiológicas que ambas estruturas apresentam. É com base nestes aspectos que você deverá responder esta questão.



PRÓXIMA AULA

Além das organelas que compõem o sistema de endomembranas e que foram descritas nesta aula, no citoplasma das células eucariontes existem outras organelas importantes para seu funcionamento que são as mitocôndrias e os cloroplastos cujas características morfológicas e funcionais serão abordadas na próxima aula.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTS, B.; et al. *Molecular biology of the cell*. 5 ed. New York: Garland Science. 2008.

CARVALHO, Hernandes F.; RECCO-PIMENTEL, Shirlei M. **A célula**. 2 ed. Barueri: Editora Manole. 2007.

DE ROBERTIS, E. D. P.; DE ROBERTIS, E. M. F. **Bases da Biologia Celular e Molecular**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

JUNQUEIRA, B. C. V.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; KAY Y. **Princípios de Bioquímica**. 4 ed. São Paulo: Sarvier (Almed). 2006.

LODISH, H; et al. **Biologia Celular e Molecular**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.