

Le strutture cellulari: biogenesi,
morfologia e funzioni

Ripassiamo:

Cellula: la più piccola forma di vita e l'unità morfologica (e funzionale) fondamentale di tutti gli esseri viventi

Gli organismi **unicellulari** sono formati da una sola cellula

Gli organismi **pluricellulari** sono formati da più cellule specializzate per compiere le diverse funzioni di un'entità complessa.

Esistono due classi di cellule (procariotiche ed eucariotiche) che nonostante molte differenze presentano delle caratteristiche di base comuni:

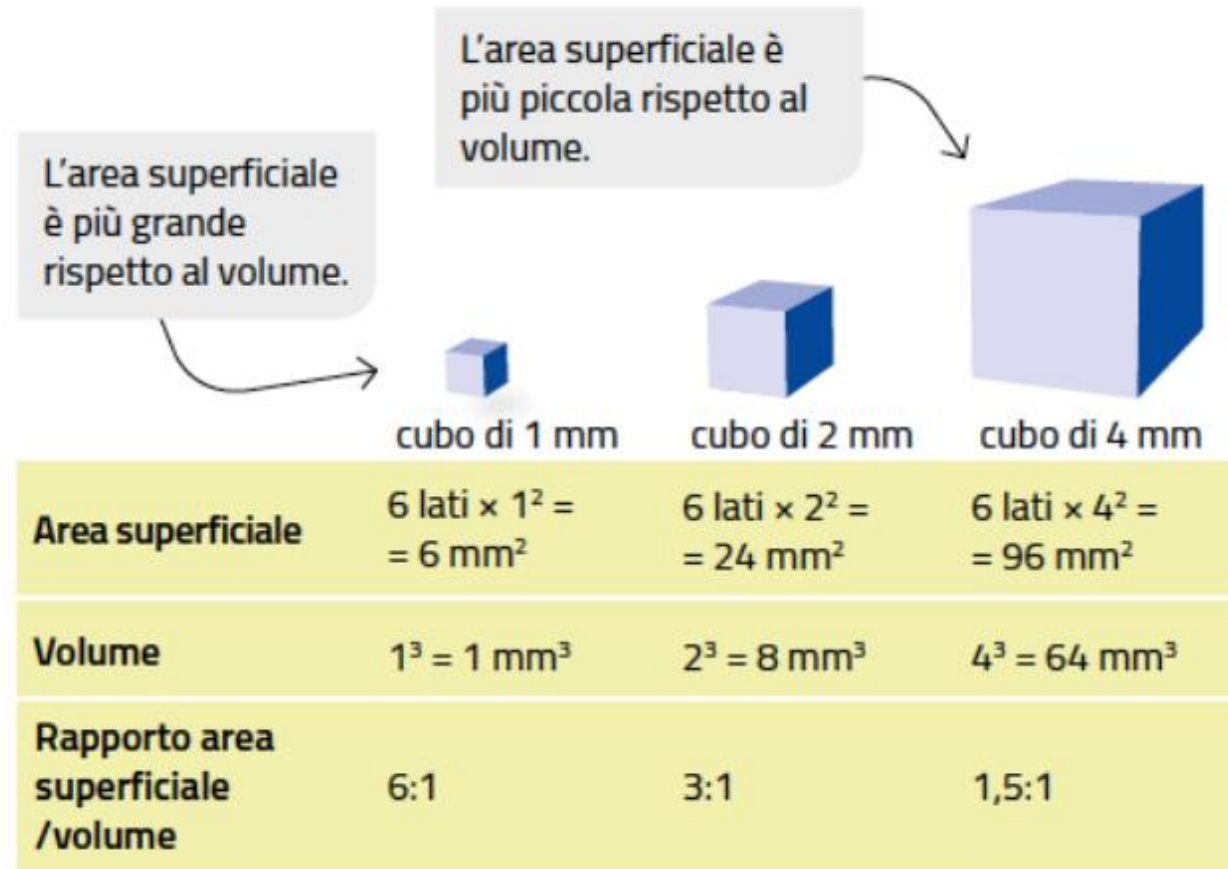
- 1) Possiedono la membrana cellulare e il materiale genetico
- 2) Il loro interno è costituito da citoplasma

Cellula procariotica: *pro* (prima)- *karyon* (nucleo)= prima del nucleo. Non presenta un nucleo cellulare, nel senso di involucro che racchiude il materiale genetico

Cellula eucariotica: *eu* (bene/buono)- *karyon* (nucleo). Presenta un nucleo cellulare delimitato da una membrana, contenente la maggior parte del DNA. (Ricordiamo che è presente anche il DNA mitocondriale-teoria endosimbiontica)

Le dimensioni delle cellule mantengono un adeguato rapporto tra superficie e volume

Il diametro di una cellula varia da 1 a 100 μ (micrometri)



Perché le cellule sono piccole?

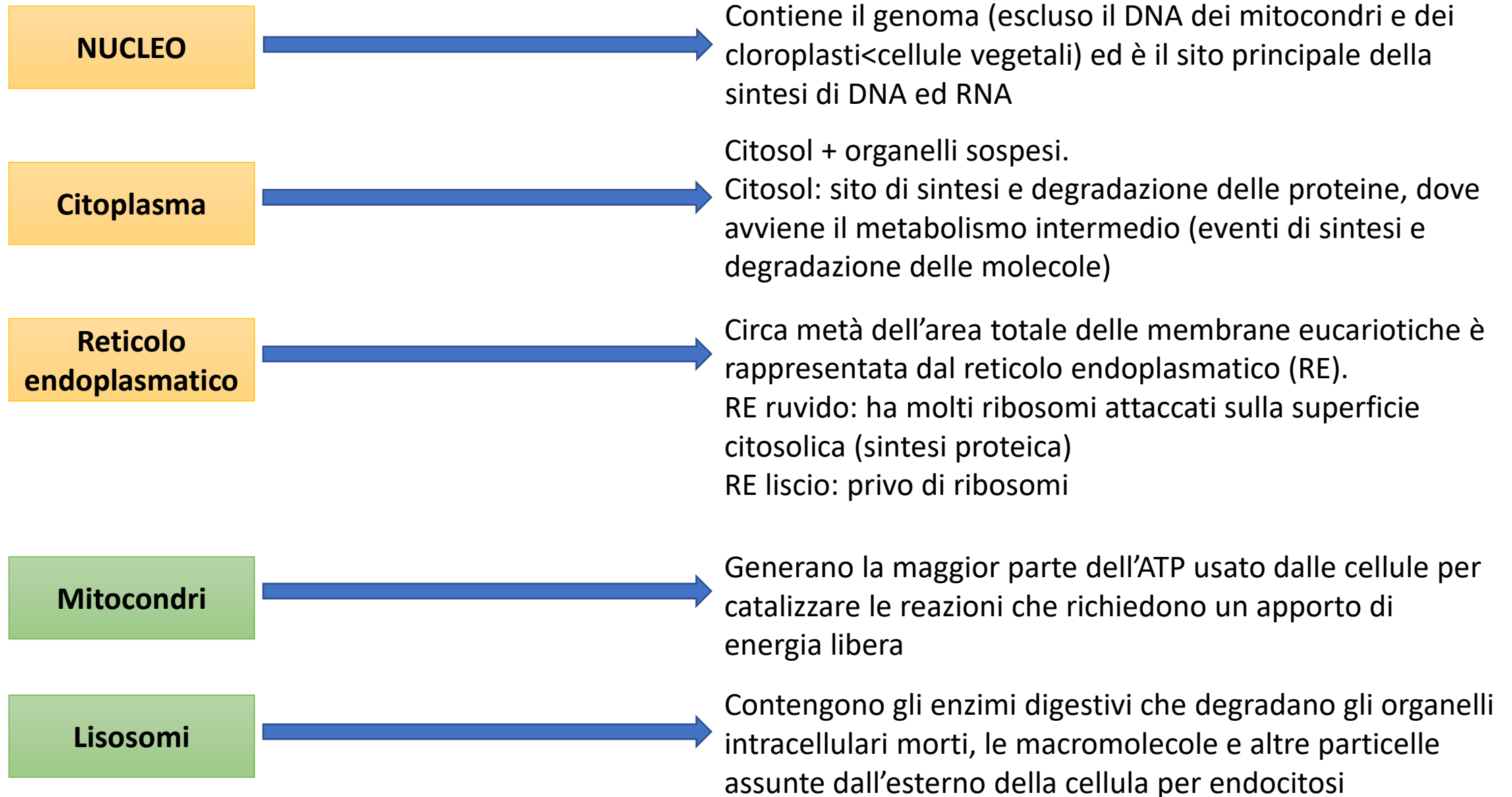
un alto rapporto superficie/volume è un adattamento evolutivo che permette alle cellule di svolgere le loro funzioni vitali in modo efficiente, garantendo rapidi scambi con l'ambiente circostante.

Procarioti

- Il genoma è una singola molecola di DNA che si trova in una zona del citoplasma detta nucleotide
- La cellula non è compartimentata e non possiede gli organuli cellulari come vedremo negli eucarioti ma ci sono strutture specializzate tipiche, tra cui i **ribosomi**.
- **Ribosomi 70S (50S + 30 S)- macchina per la sintesi delle proteine**
 - In aggiunta: sistemi enzimatici, granuli con funzione di riserva nutrizionale, plasmidi.
 - Alcuni procarioti possiedono strutture specializzate come la parete cellulare e la capsula, flagelli o pili.

Eucarioti

- La cellula eucariotica è suddivisa in modo complesso in compartimenti distinti racchiusi da membrane
- Ciascun compartimento (organello) contiene enzimi e altre molecole specializzate tipiche di quella struttura
- Tutte le cellule eucariotiche hanno la stessa serie di base di organelli racchiusi da membrane: si trovano il nucleo (che contiene gran parte del DNA), il reticolo endoplasmatico, l'apparato di Golgi, i mitocondri e i vacuoli.
- Altri organuli sono invece caratteristici delle cellule vegetali (cloroplasti) o animali (lisosomi).



Endosomi

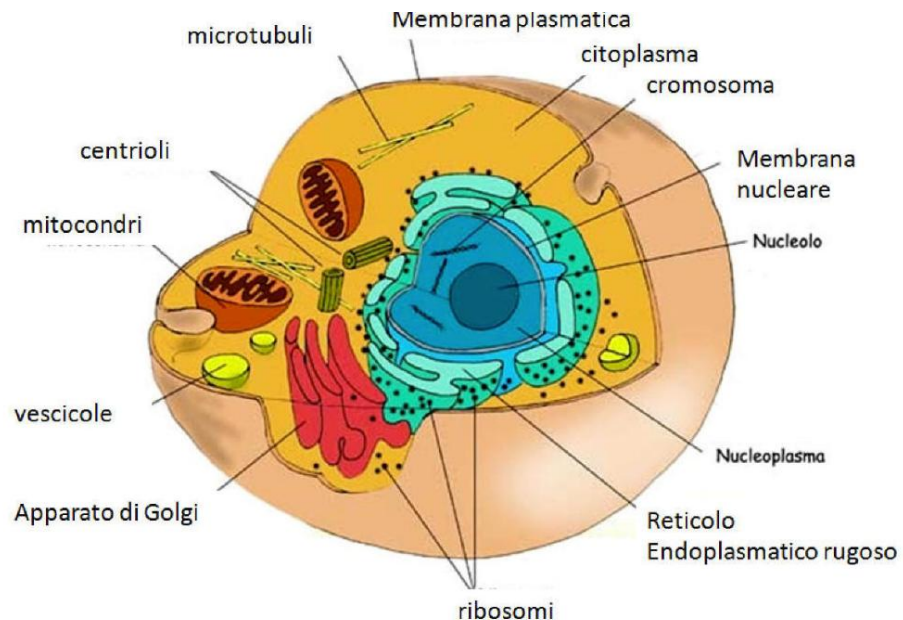
organelli cellulari a forma di vescicola, derivanti dall'invaginazione della membrana cellulare durante l'endocitosi, che agiscono come centri di smistamento e trasporto per il materiale ingerito dalla cellula

Perossisomi

Piccoli compartimenti vescicolari contenenti enzimi che sono usati in varie attività ossidative

Apparato del Golgi

pile organizzate di compartimenti a forma di disco chiamati cisterne. Il Golgi riceve proteine e lipidi dal RE che smista ed invia verso varie destinazione, in genere apponendo delle modifiche.



La matrice extracellulare

- una sorta di «gel» che aiuta a legare insieme di cellule a formare tessuti
- In essa troviamo proteine che sono prodotte nelle cellule e secrete dalle stesse nell'ambiente circostante dove si assemblano a formare fogli o lunghe fibrille
- Nei tessuti animali troviamo in abbondanza il collagene: molecole di collagene si legano tra loro a formare fibrille robuste che conferiscono ai tessuti connettivi una certa resistenza.

Le membrane biologiche

- Consistono di un **doppio strato** continuo di molecole lipidiche anfipatiche in cui sono immerse le proteine di membrana
- Il doppio strato lipidico è fluido
- Le molecole lipidiche che troviamo nelle membrane delle cellule animali comprendono: fosfolipidi, glicolipidi e colesterolo.
- I fosfolipidi si suddividono in: fosfogliceridi e sfingolipidi
- I fosfolipidi inositolo sono una classe minore di fosfolipidi che ha un ruolo nella segnalazione cellulare.

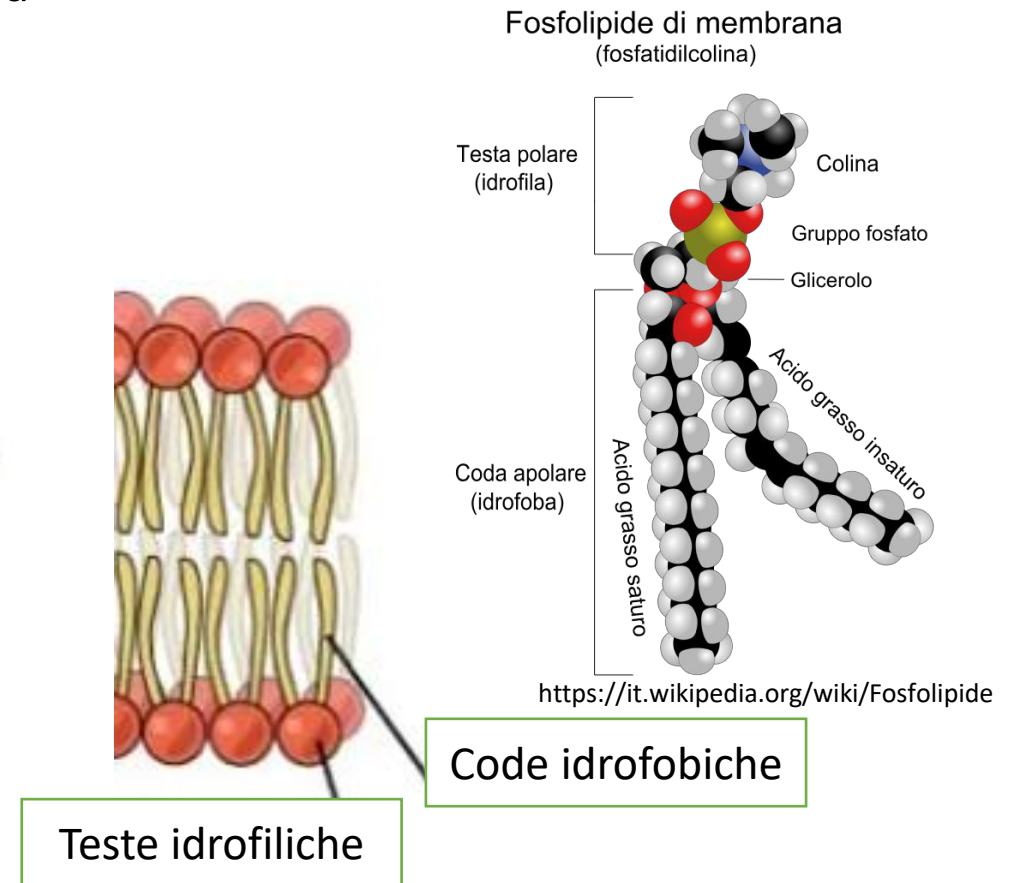
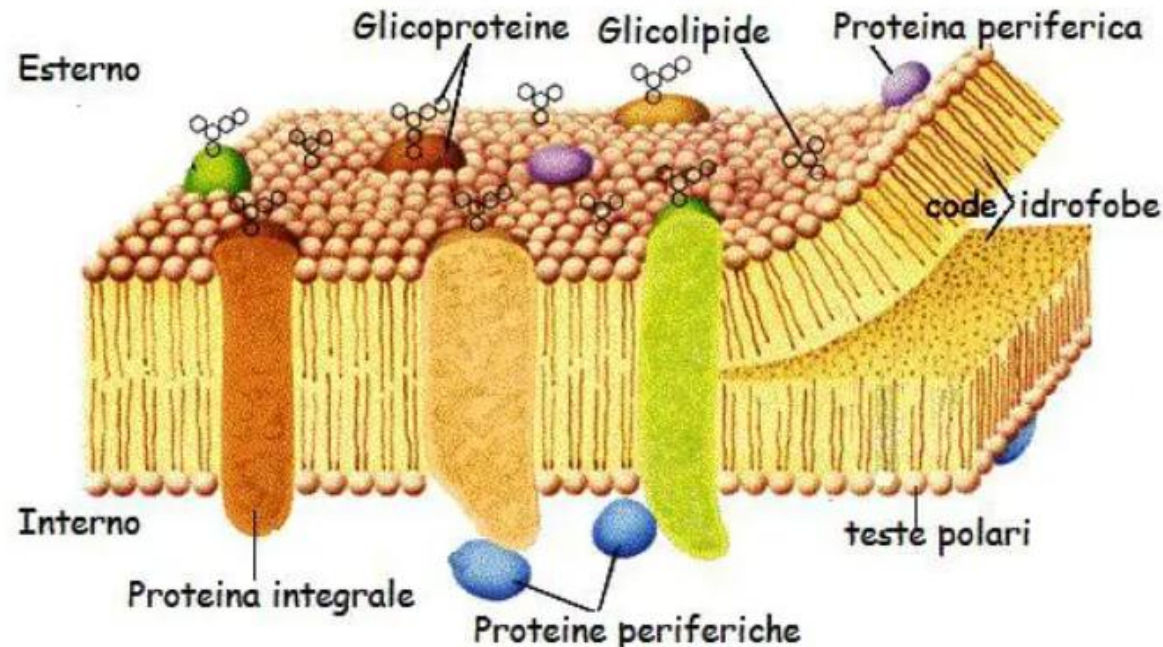
La struttura di base delle membrane cellulari è detta modello a mosaico fluido ed è formata da un doppio strato di fosfolipidi in cui sono immerse molecole proteiche

- La membrana esterna consente alle cellule di conservare una propria composizione chimica:

- 1) tenere fuori alcune sostanze facendone entrare altre
- 2) trattenere altre sostanze, facendone uscire altre ancora

carboidrati associati a lipidi: glicolipidi

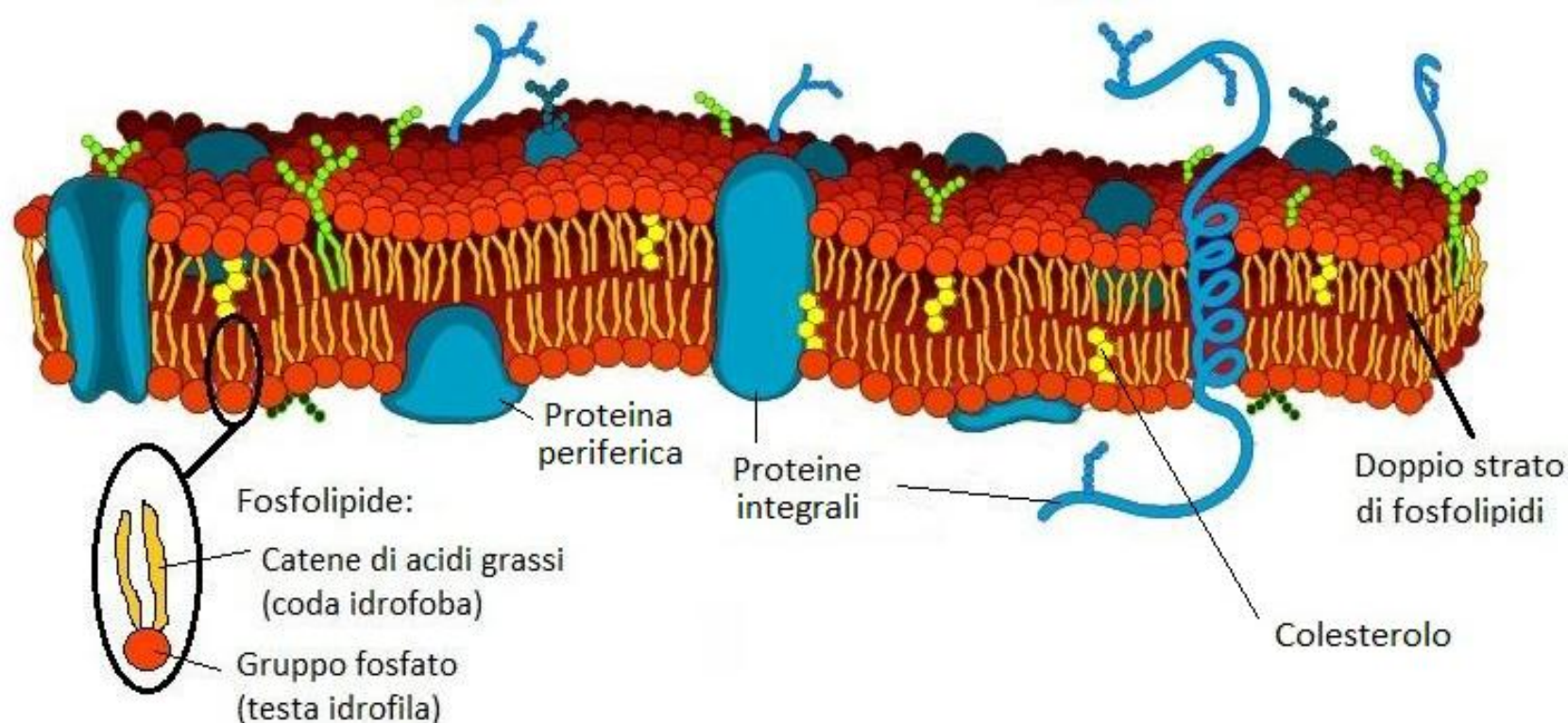
carboidrati associati a proteine: glicoproteine



Proteine di membrana

Sono le componenti che determinano le funzioni di membrana, servendo da recettori, enzimi, proteine di trasporto ecc.

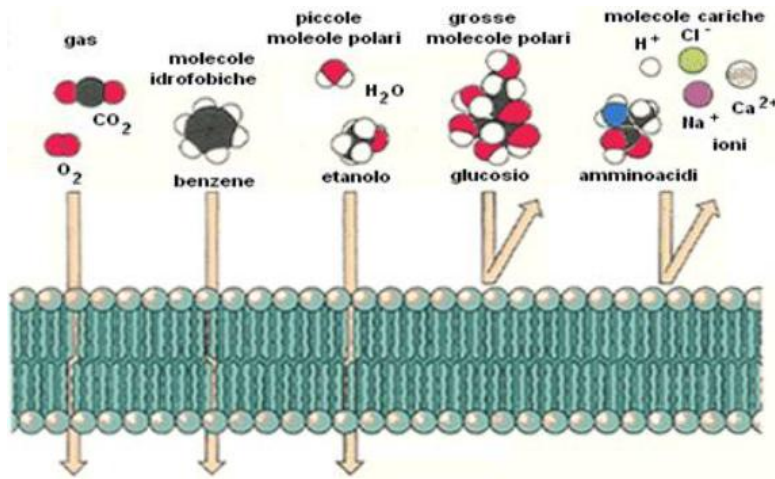
- 1) **Proteine integrali:** sono legate alla membrana, sono anfipatiche ed attraversano una o più volte la membrana (dominio transmembrana).
- 2) **Proteine periferiche:** sono associate alla superficie esterna o interna della membrana e spesso legate alle porzioni esterne delle proteine integrali; possono essere facilmente rimosse.



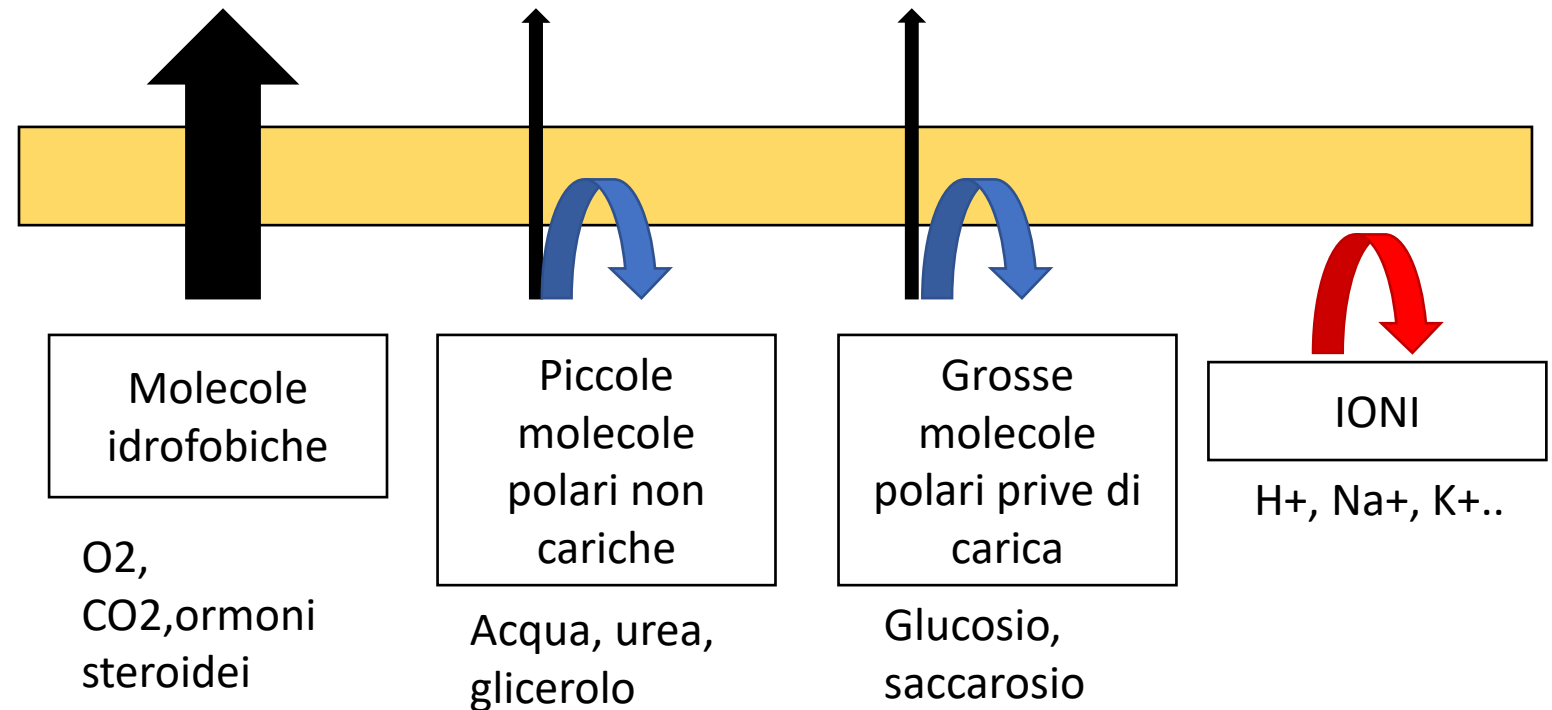
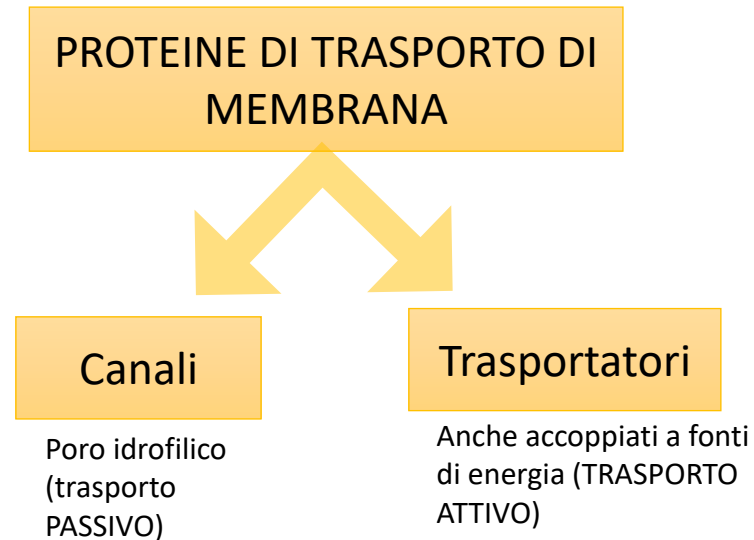
I gruppi R idrofobici degli aa interagiscono con la parte interna della membrana

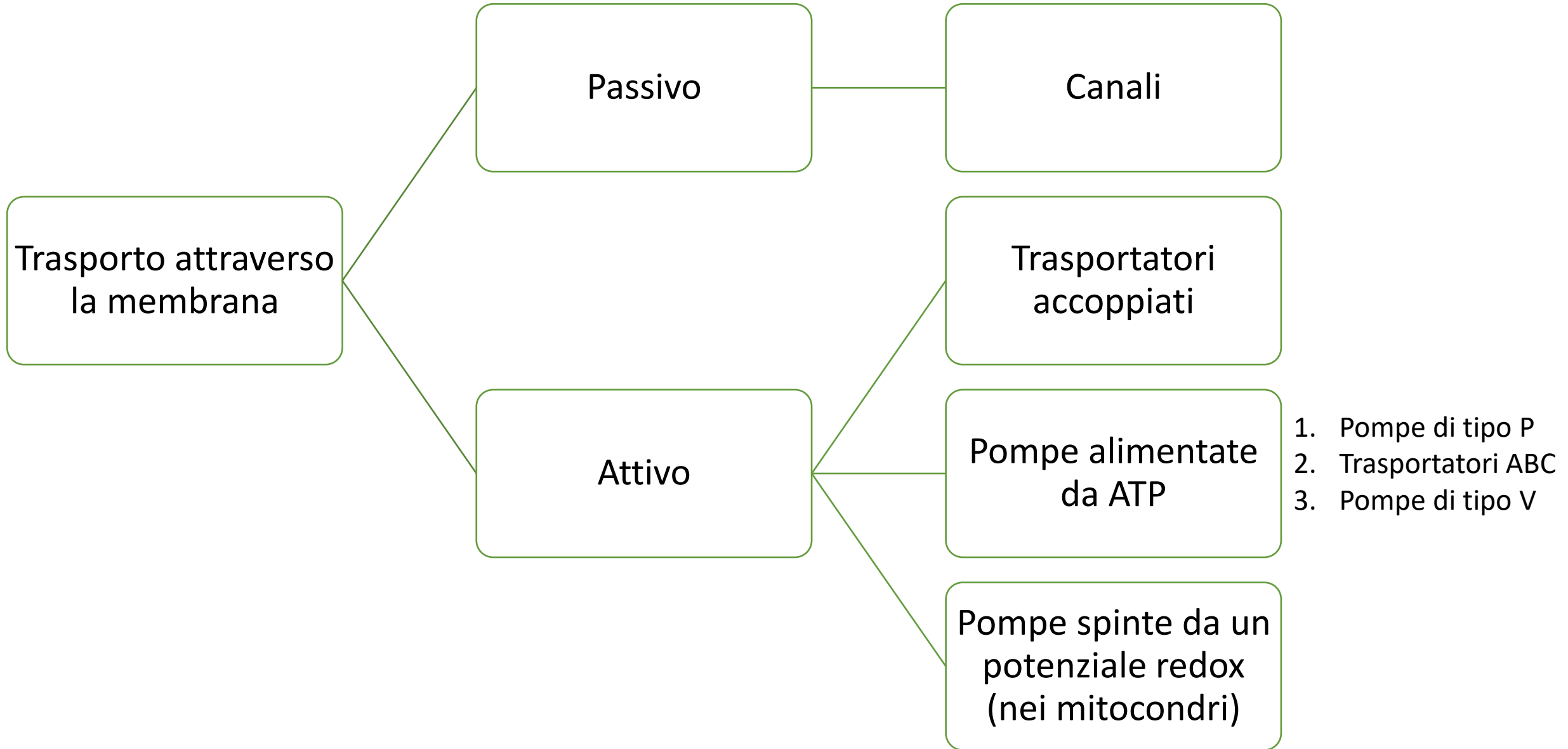
I gruppi R idrofili interagiscono con l'ambiente acquoso

Le membrane biologiche sono selettivamente permeabili



- A causa dell'interno idrofobico impedisce il passaggio delle maggior parte delle molecole polari



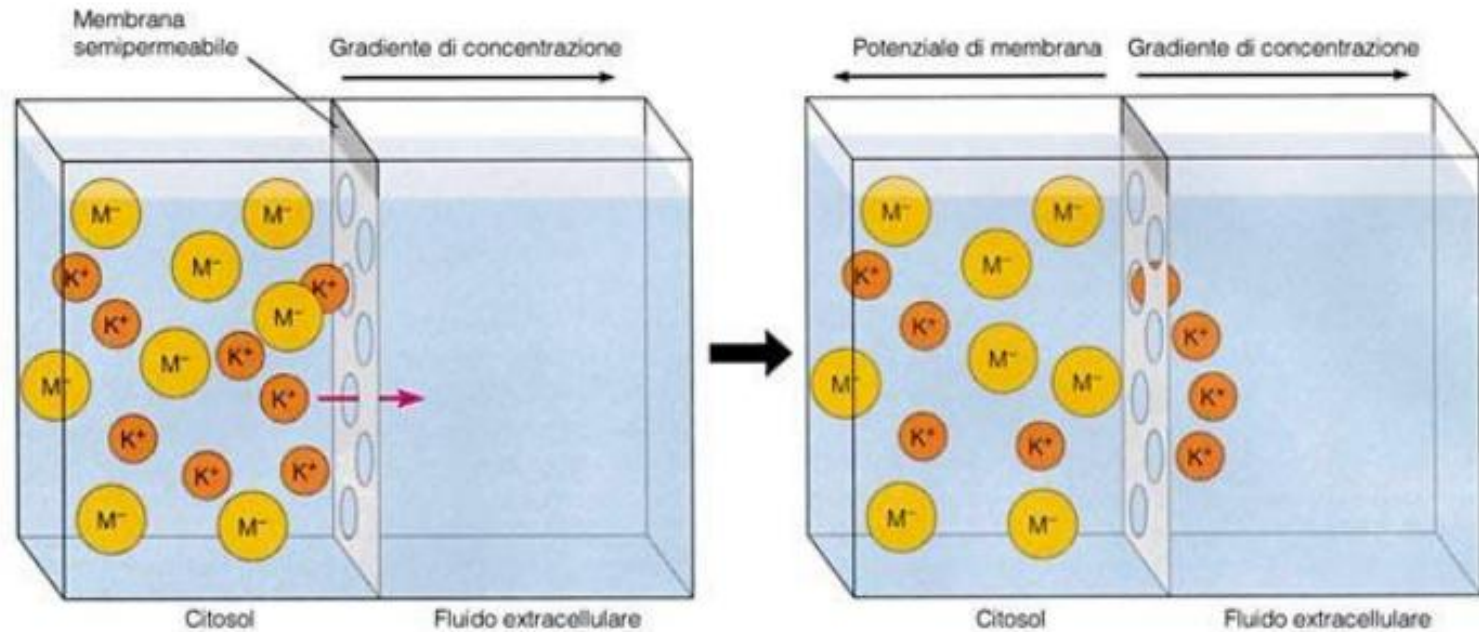


- fra l'ambiente esterno ed interno delle cellule di mammifero esistono differenze di concentrazione di alcuni ioni.

Ione	Concentrazione intracellulare (mM)	Concentrazione extracellulare (mM)
Na ⁺	5-15	145 ←
K ⁺	140 ←	5
Mg ²⁺	0,5	1-2
Ca ²⁺	0,0001	1-2
H ⁺	pH 7,2	pH 7,4
Cl ⁻	5-15	110

Generalmente dal lato interno della membrana c'è un eccesso di cariche negative (potenziale di membrana ≈ -70 mV). Nelle cellule animali questa situazione è generata dal funzionamento dei canali "di fuga" (passivi) del potassio (K⁺ leak channels), che sono gli unici ad essere aperti anche nelle cellule a riposo (non stimulate elettricamente)

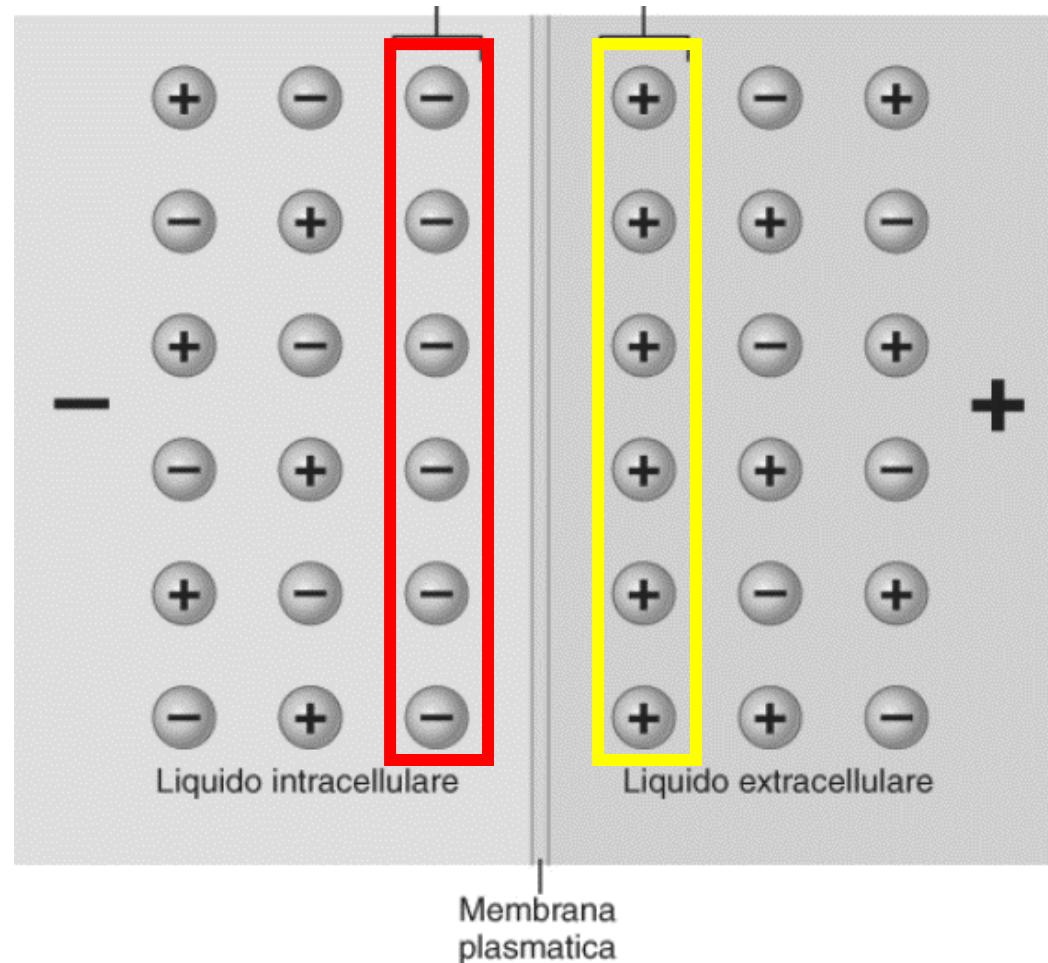
- Il movimento degli ioni attraverso la membrana è guidato non soltanto dal gradiente di concentrazione ma anche dal gradiente elettrico. La combinazione del gradiente di concentrazione e di quello elettrico costituisce il GRADIENTE ELETTROCHIMICO.



Basta una piccola differenza nel numero di ioni in uno strato sottile vicino alla membrana per creare il potenziale di membrana.

Ai 2 lati della membrana esiste una separazione di cariche

La separazione di cariche a cavallo della membrana plasmatica, detta potenziale di membrana, si realizza solo a cavallo della membrana



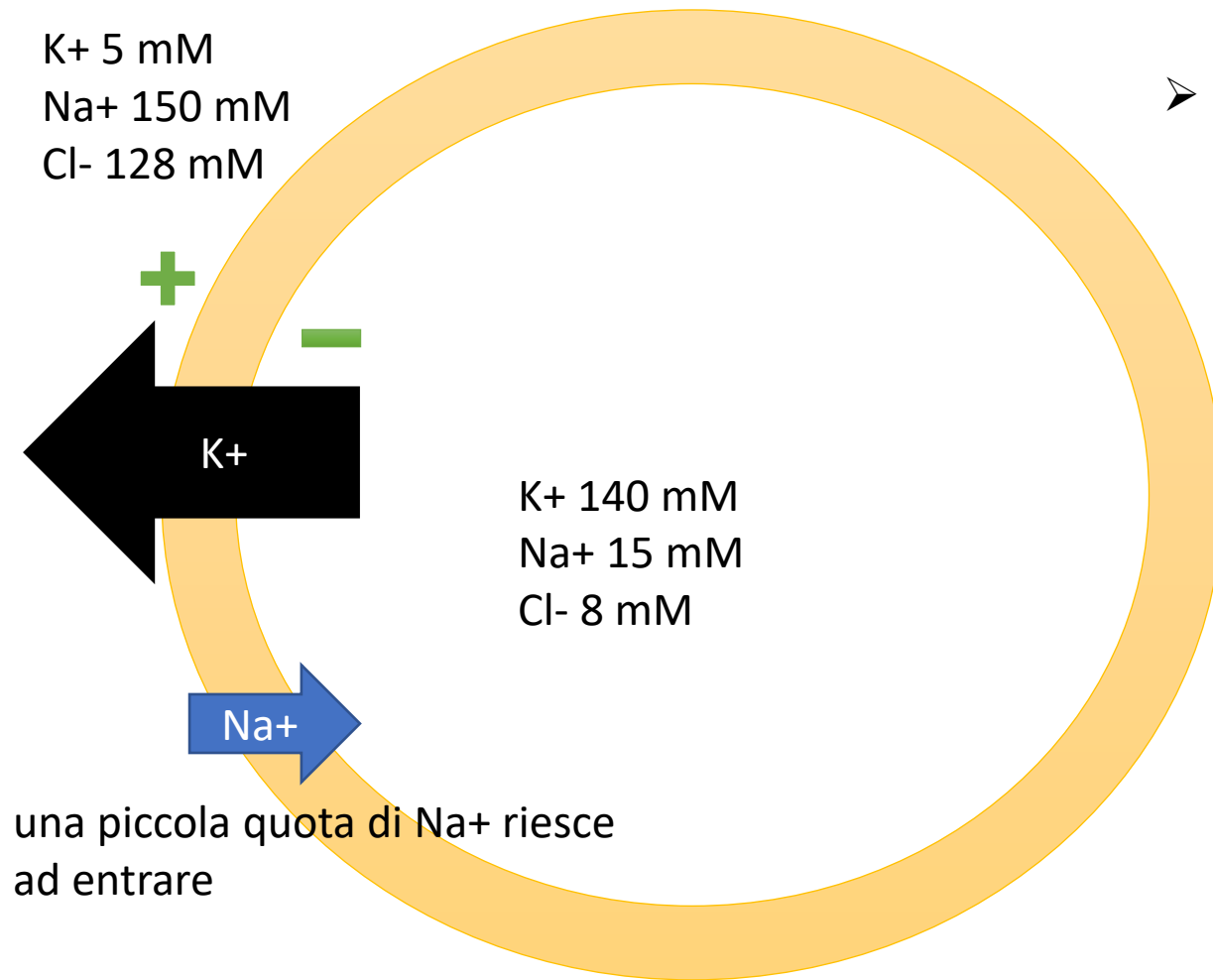
Generalmente dal lato interno della membrana c'è un eccesso di cariche negative (potenziale di membrana ≈ -70 mV). Nelle cellule animali questa situazione è generata dal funzionamento dei **canali "di fuga" (passivi) del potassio (K⁺ leak channels)**, che sono gli unici ad essere aperti anche nelle cellule a riposo

Potenziale di membrana

dipende dalla diversa distribuzione di cariche elettriche (ioni) tra interno ed esterno della cellula

Differenza di potenziale elettrico a cavallo della membrana cellulare

- Differente concentrazione delle diverse specie ioniche sui due lati della membrana.
- Maggiore permeabilità della membrana al K^+ rispetto al Na^+ .
Impermeabilità della membrana agli anioni proteici A^- .
- Azione della pompa ionica Na^+/K^+ che mantiene i gradienti di concentrazione di Na^+ e K^+ ai due lati della membrana.



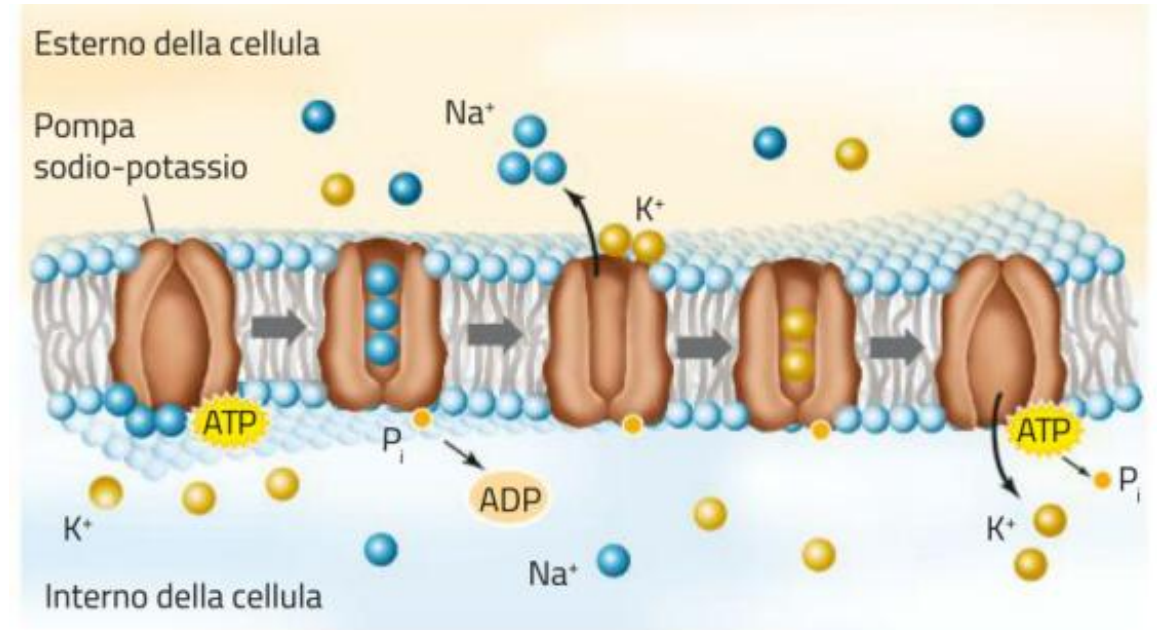
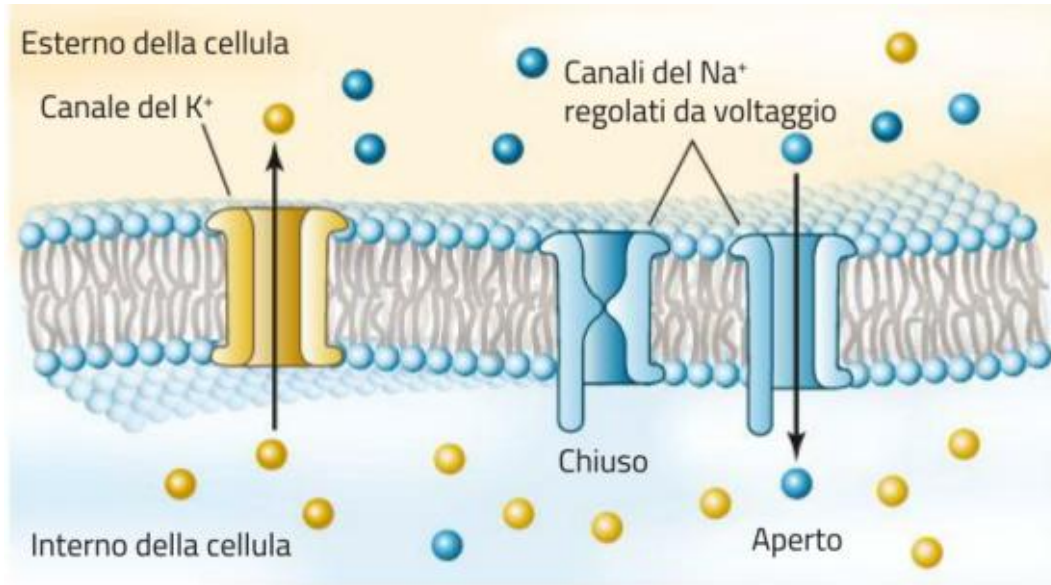
➤ Le cellule sono almeno 40 volte più permeabili al K⁺ rispetto al Na⁺. Il K⁺, essendo più concentrato all'interno della cellula, ed avendo una elevata permeabilità attraverso la membrana, tende a fuoriuscire dalla cellula.

➤ Gli ioni K⁺ si affacciano sul versante extracellulare della membrana e caricano positivamente il versante extracellulare, mentre il versante intracellulare della membrana stessa si carica negativamente

il potenziale di membrana e le concentrazioni ioniche sono **COSTANTI** nel tempo grazie alla pompa Na⁺/K⁺ATPasi che:

1) espellendo attivamente Na⁺ entrato passivamente e ricaptando K⁺ mantiene costanti nel tempo le differenze di concentrazioni ioniche e di conseguenza indirettamente il potenziale di membrana

La concentrazione degli ioni è regolata dai canali del Na^+ e del K^+ , pompa sodio-potassio, canali voltaggio-dipendenti.



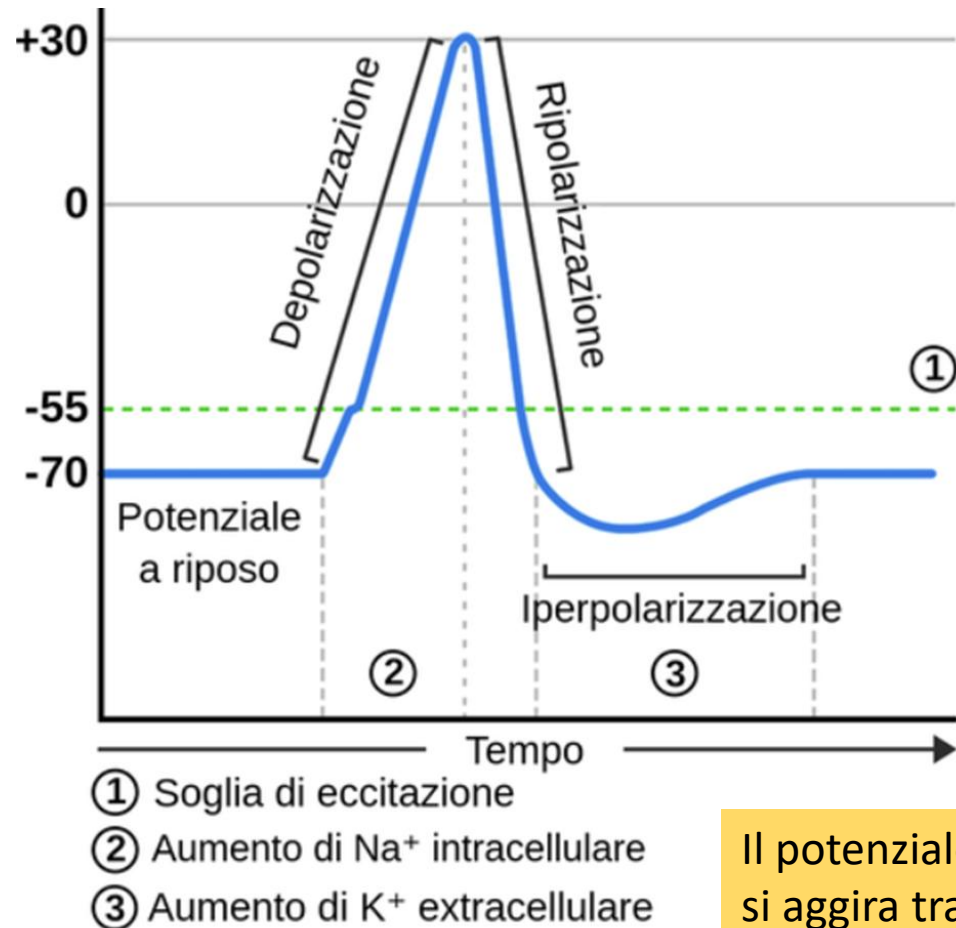
Potenziale d'azione

Le cellule eccitabili sono capaci di modulare il potenziale di membrana in risposta agli stimoli ambientali. Tali cellule sono in grado di generare risposte elettriche attive utilizzabili come segnali. L'esempio più noto di cellula eccitabile è il neurone.

- I neuroni del sistema nervoso ricevono segnali, trasmettono e analizzano l'informazione e coordinano un'azione appropriata di risposta. Uno dei segnali fondamentali per trasmettere l'informazione è il potenziale d'azione, segnale a distanza trasmesso lungo gli assoni dei neuroni sensitivi e motori.

- La membrana plasmatica di un neurone è polarizzata, cioè presenta una differenza di carica elettrica tra l'interno e l'esterno della cellula.
- Tale differenza è dovuta alla concentrazione degli ioni positivi (soprattutto ioni sodio Na^+), maggiore all'esterno che all'interno. Questa distribuzione asimmetrica produce una differenza di potenziale elettrico detta potenziale a riposo.
- Il potenziale a riposo viene mantenuto dall'azione di una proteina di membrana – chiamata pompa sodio-potassio – che trasporta (in modo attivo) ioni Na^+ dall'interno all'esterno della cellula e ioni potassio K^+ dall'esterno verso l'interno.
- Gli ioni K^+ possono passare liberamente attraverso delle proteine di membrana (chiamate proteine canale per il potassio) e tendono a equilibrare la loro concentrazione, spostandosi dall'interno all'esterno. Anche gli ioni Na^+ si distribuirebbero uniformemente passando attraverso altre proteine (le proteine canale per il sodio), ma ciò non avviene perché quando il neurone è a riposo questi canali sono chiusi.
- In questo modo il potenziale a riposo è mantenuto costante, attorno al valore di circa -70 mV .

- Se il neurone viene stimolato, a causa dell'apertura di alcune proteine canale per il sodio il potenziale della membrana può salire da circa -70 mV a circa -50 mV, valore che è detto potenziale di soglia.

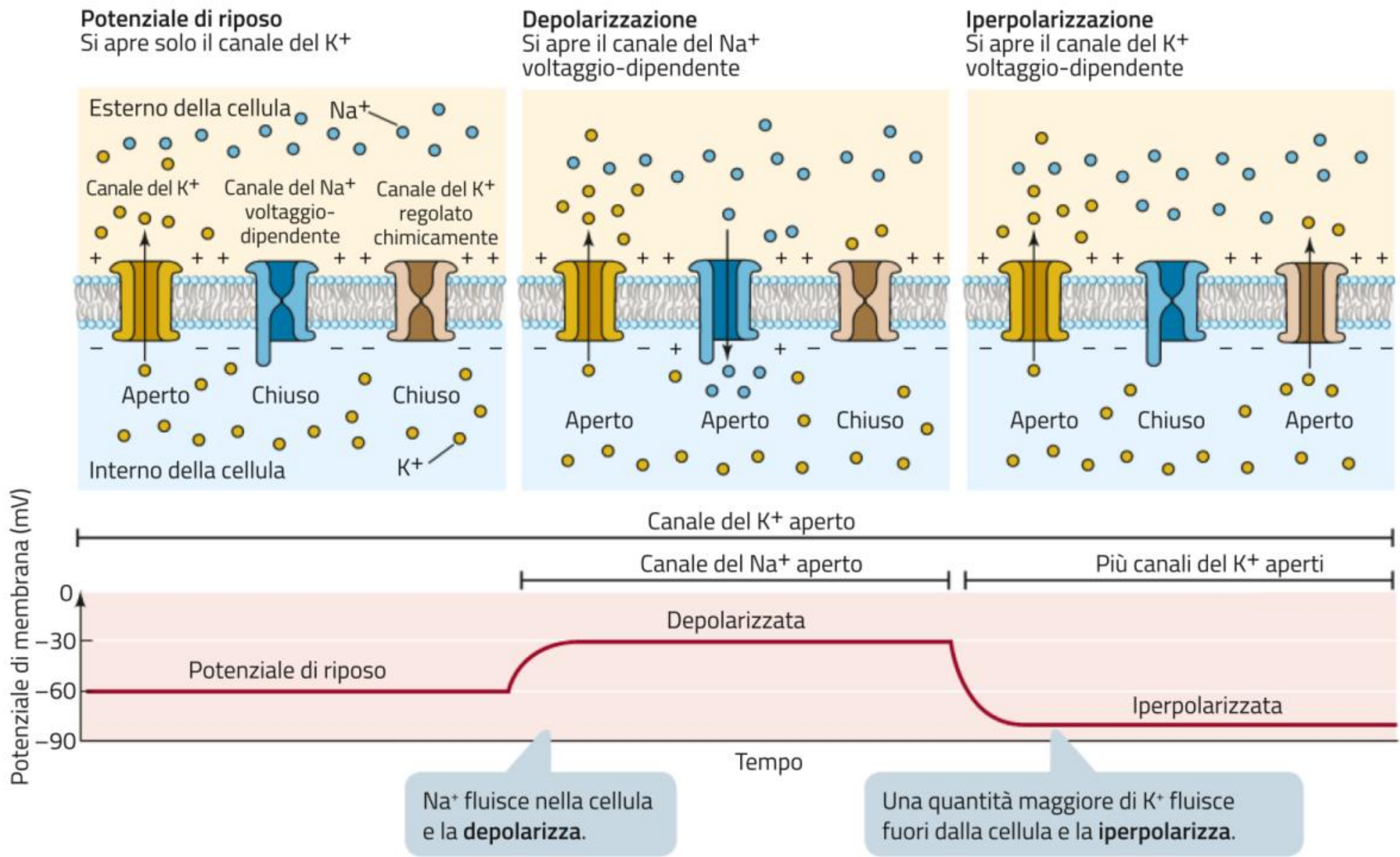


Raggiunto questo valore di soglia, molti canali per il sodio si aprono e un gran numero di ioni Na^+ passano dall'esterno all'interno della cellula.

Dato che la concentrazione di cariche positive all'interno aumenta, il potenziale si inverte bruscamente e raggiunge un valore di $+35$ mV, che viene detto potenziale d'azione. Questa sequenza di eventi è detta depolarizzazione della membrana.

Pochi istanti dopo le proteine canale per il sodio si richiudono, mentre quelle per il potassio – che nel frattempo erano chiuse – si riaprono e, grazie all'azione della pompa sodio-potassio, vengono ristabilite le condizioni a riposo. Questo processo è detto ripolarizzazione della membrana.

Il potenziale di riposo di una cellula eccitabile ha un valore che si aggira tra -90 e -70 mV



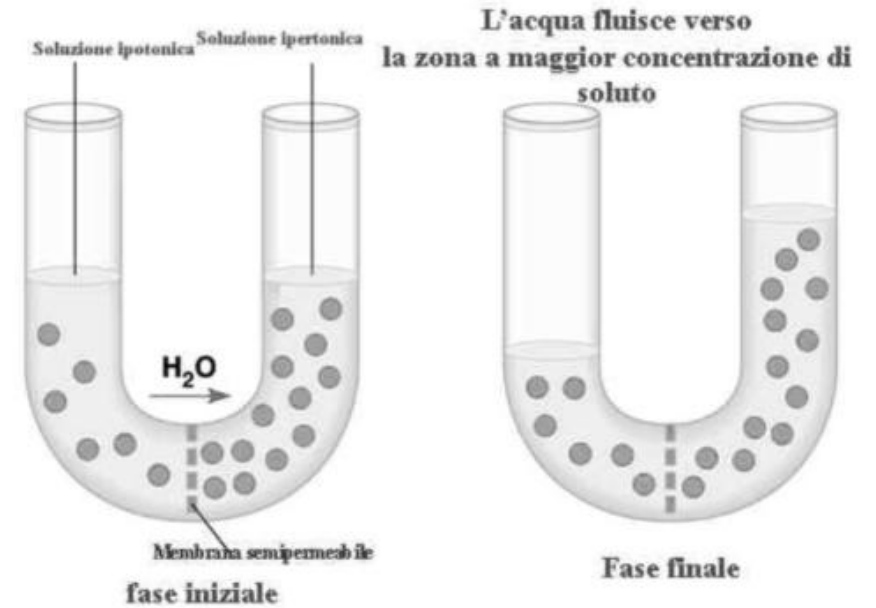
La legge del " tutto o nulla"

Una volta che il potenziale d'azione è stato innescato, esso assume spontaneamente un'ampiezza ed un decorso temporale che sono indipendenti dai caratteri dello stimolo che lo ha evocato.

se lo stimolo è sottoliminare, non si osserva alcuna risposta attiva (nulla); quando invece lo stimolo è liminare o sopraliminare, l'ampiezza della risposta è la massima di cui la cellula è capace (tutto). In breve, la risposta "liminare" è anche "massimale"; questa proprietà giustifica l'analogia tra il potenziale d'azione e lo sparo ("fire") di un'arma da fuoco.

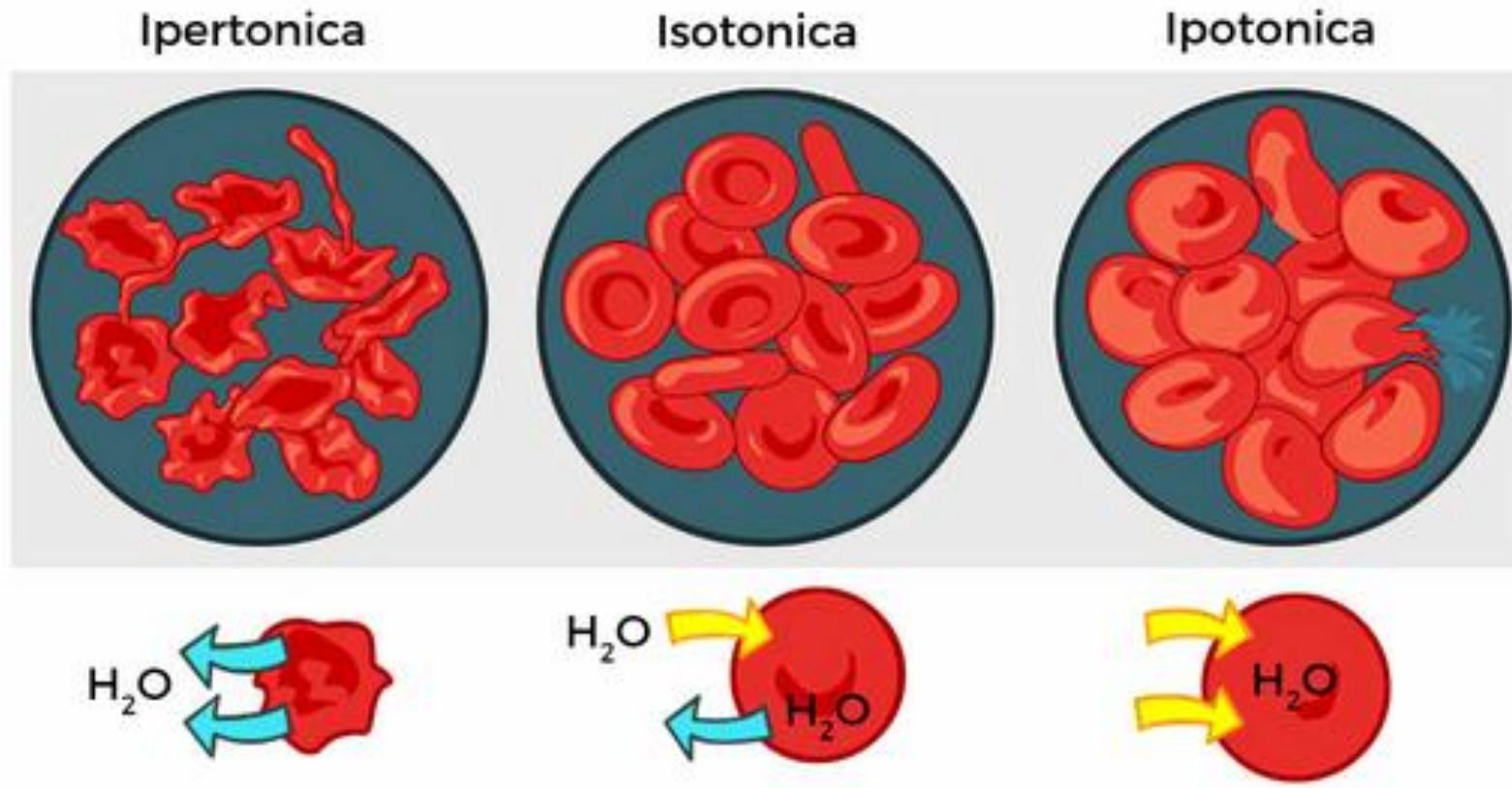
Osmosi

- L'osmosi è il passaggio di acqua attraverso una membrana semipermeabile: consiste in un trasferimento netto di acqua da una soluzione che ha potenziale idrico maggiore a una soluzione che ha potenziale idrico minore. In assenza di altri fattori che influenzino il potenziale idrico (come la pressione), il movimento d'acqua per osmosi avverrà da una regione di minore concentrazione di soluto (e quindi di maggiore potenziale idrico) a una regione di maggiore concentrazione di soluto (e minore potenziale idrico).
- Nell'osmosi, le molecole d'acqua diffondono attraverso una membrana selettivamente permeabile sempre da una soluzione ipotonica (come l'acqua pura) a una ipertonica.



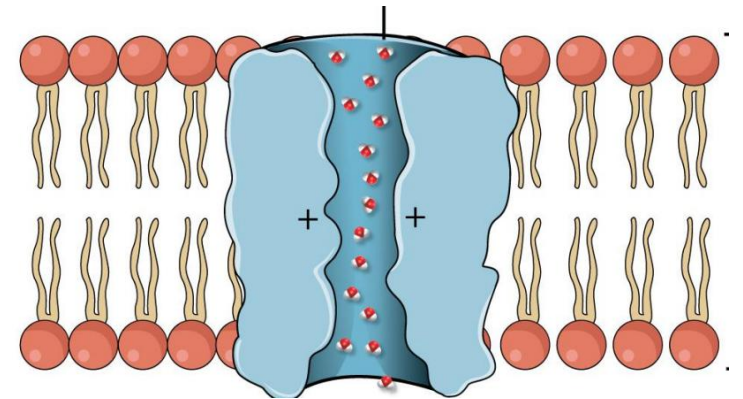
La pressione osmotica è definita come la pressione idrostatica necessaria per arrestare il flusso netto di acqua attraverso una m. semipermeabile che separa soluti a diversa concentrazione

Fra tutte le molecole che si spostano all'interno o all'esterno delle cellule, quella più comune è la **molecola dell'acqua**, che funge da solvente per numerose altre molecole e ioni molto importanti per la vita della cellula.



https://theory.labster.com/it/osmosis_cellmembrane/

l'acqua può attraversare facilmente le membrane cellulari tramite le **acquaporine**, dei canali appositi. La membrana cellulare è quindi permeabile all'acqua.

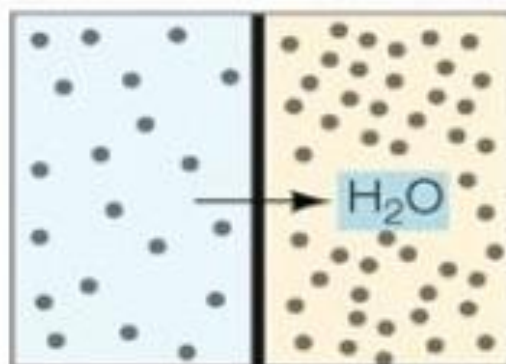


Sempre in base alla P osmotica

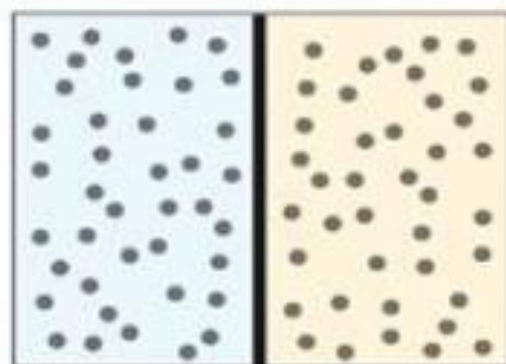
Soluzione ipertonica
(elevata concentrazione di soluti
sul versante esterno)

Ambiente
interno alla cellula

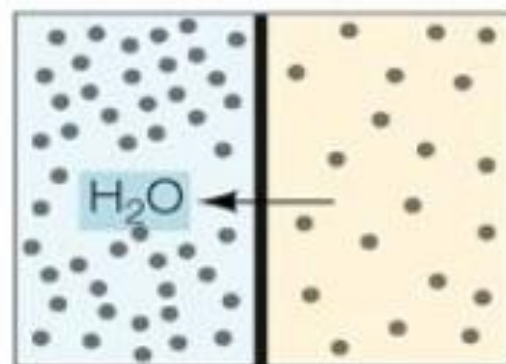
Ambiente
esterno alla cellula



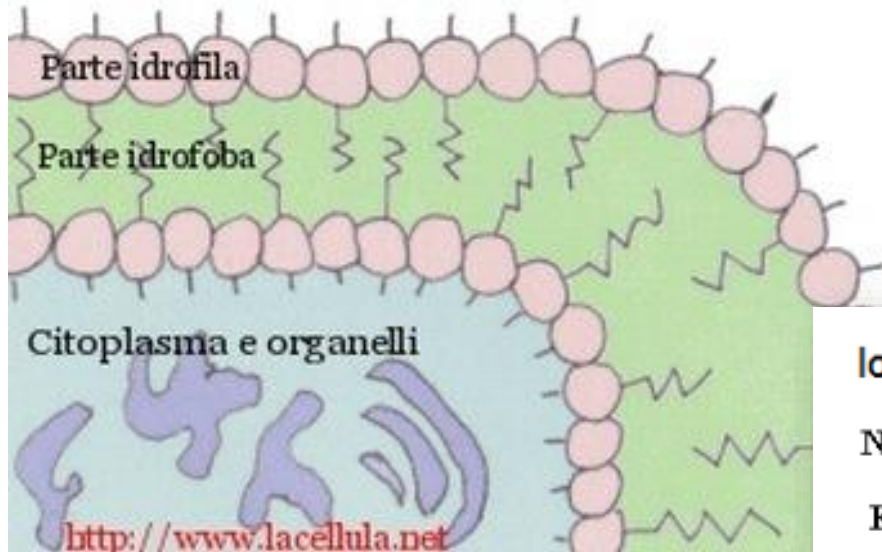
Soluzioni isotoniche
(soluzioni con equivalenti
concentrazioni di soluti
sui due versanti)



Soluzione ipotonica
(bassa concentrazione di soluti
sul versante esterno)



Come entrano ed escono le sostanze?



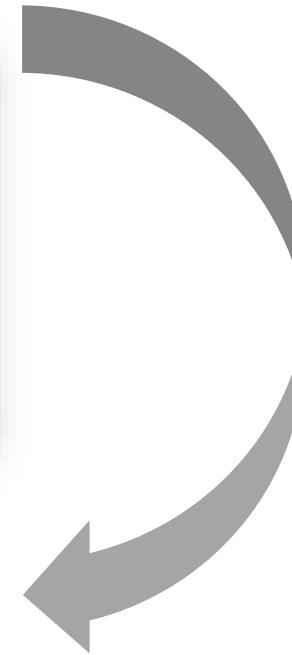
A causa del suo interno idrofobico, il doppio strato lipidico delle membrane impedisce il passaggio della maggior parte delle molecole polari. Queste funzioni di barriera permettono alla cellula di mantenere concentrazioni nel citosol che sono diverse da quelle del fluido extracellulare:

Ione	Interno	Esterno
Na ⁺	18 mM	145 mM
K ⁺	135 mM	3 mM
Cl ⁻	7 mM	120 mM
Ca ²⁺	100 nM	1.2 mM

trasportatori

canali

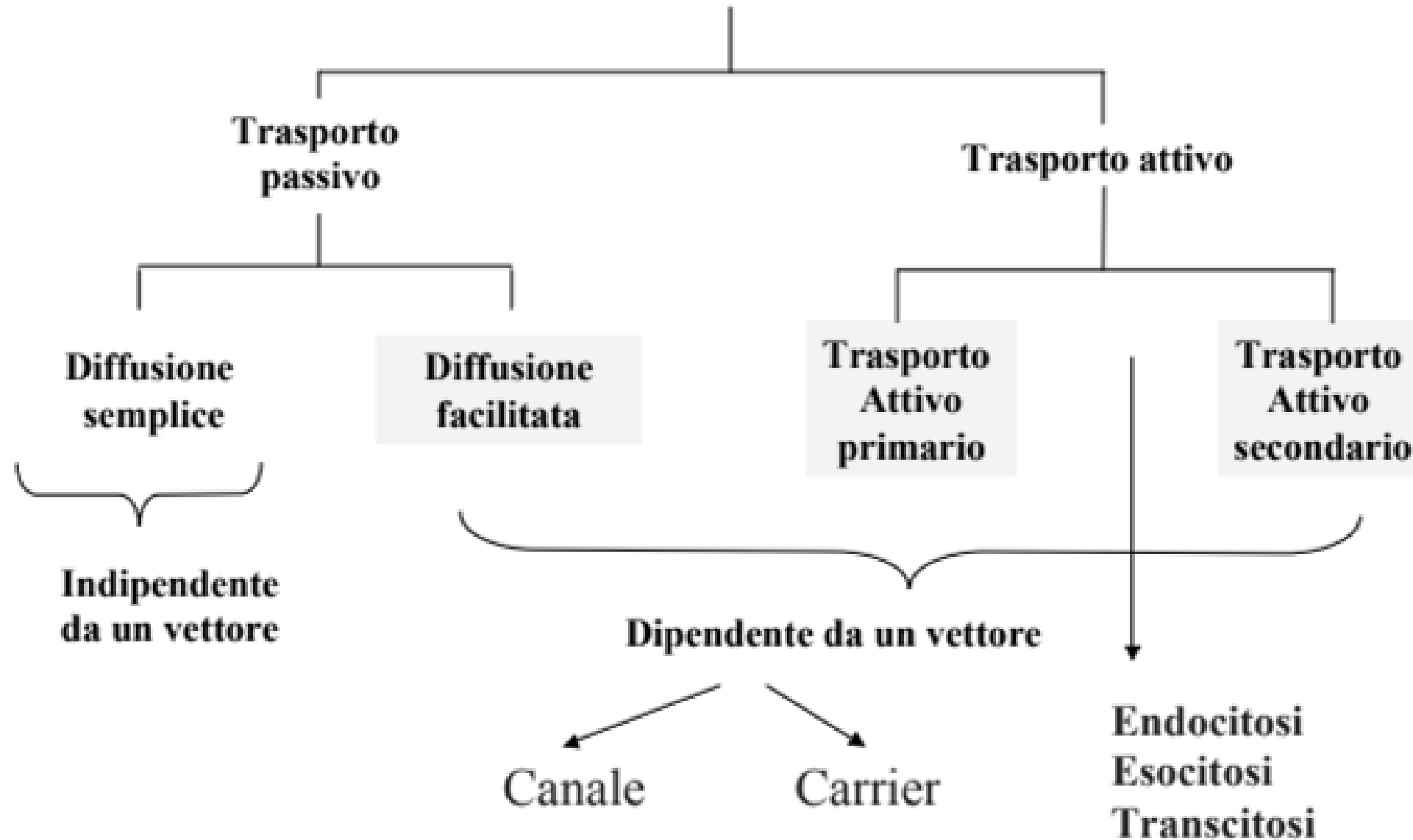
Le proteine di trasporto di membrana acquisiscono una particolare rilevanza

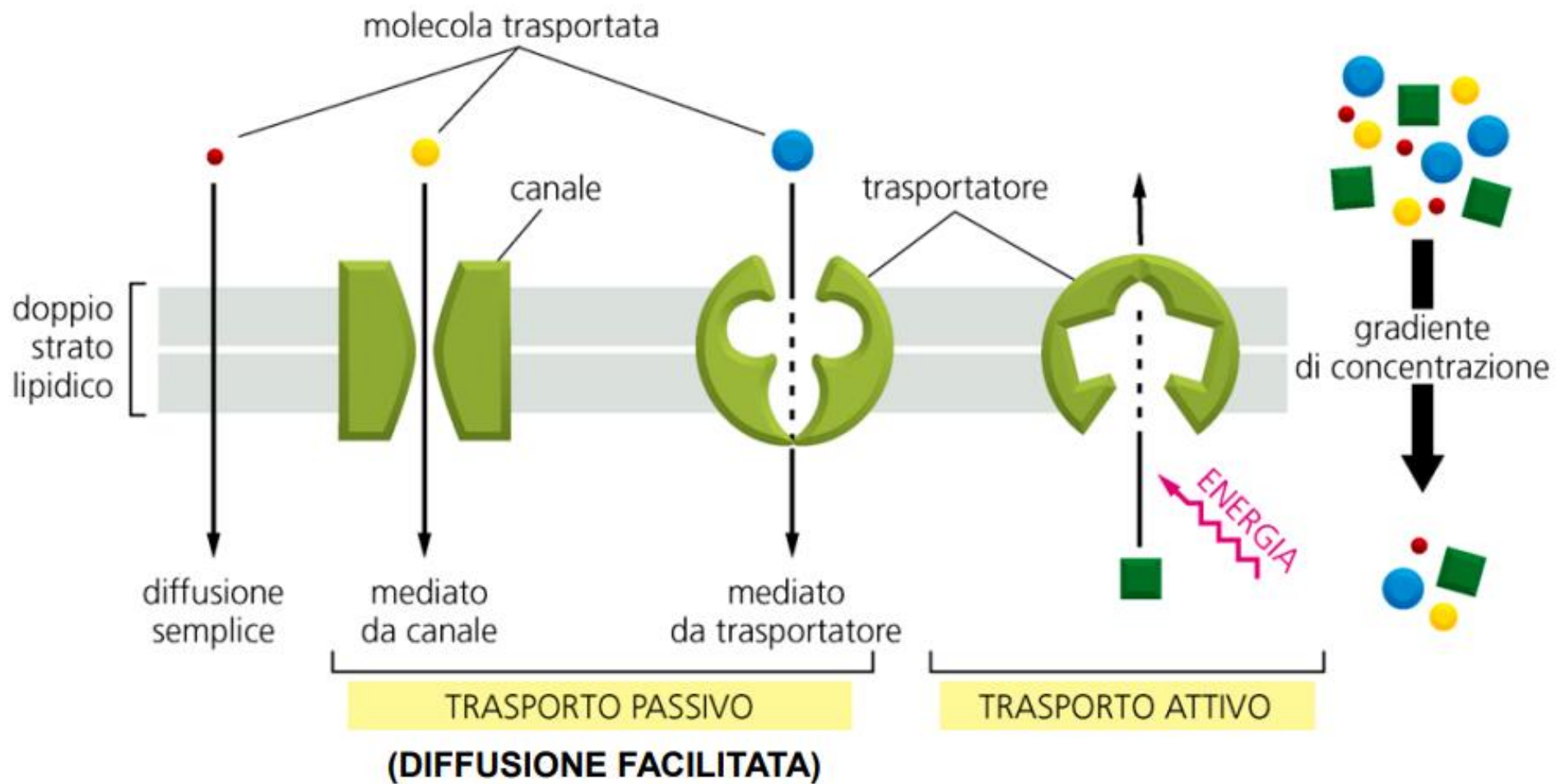


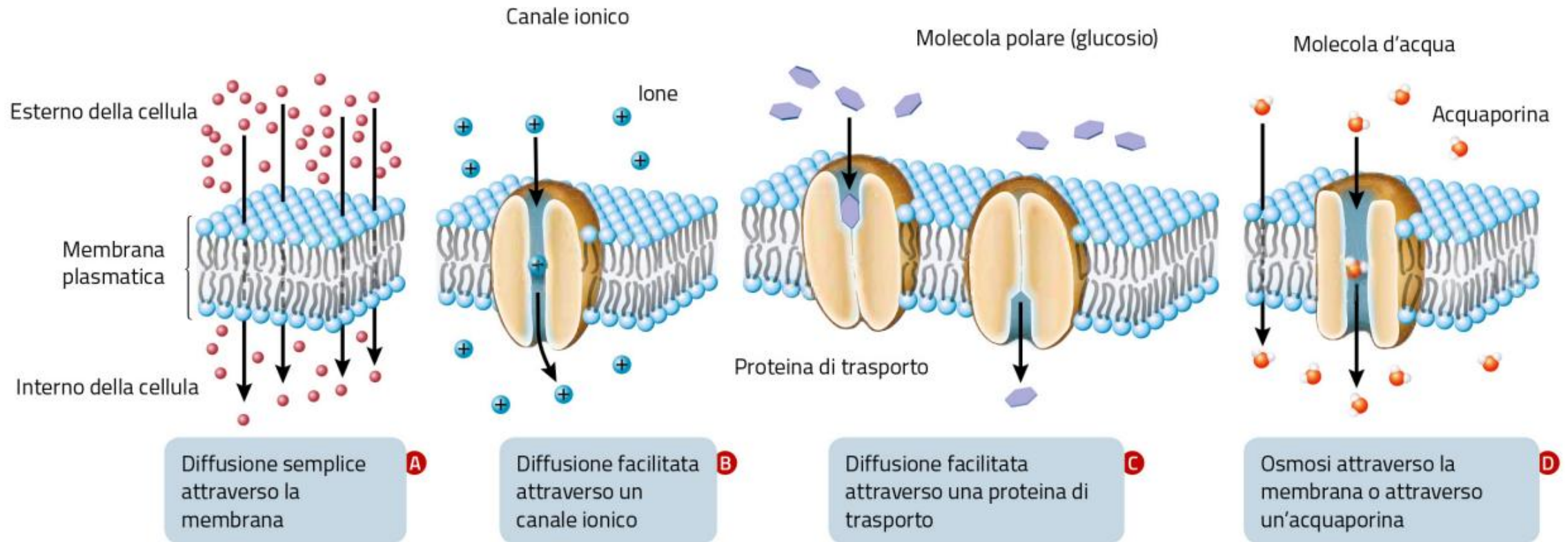
I principi del trasporto di membrana

- I doppi strati lipidici sono impermeabili agli ioni.
- Il movimento transmembrana mediato dai trasportatori può essere sia attivo che passivo
- Il flusso del soluto attraverso le proteine canale è sempre passivo

Sistemi di trasporto di membrana

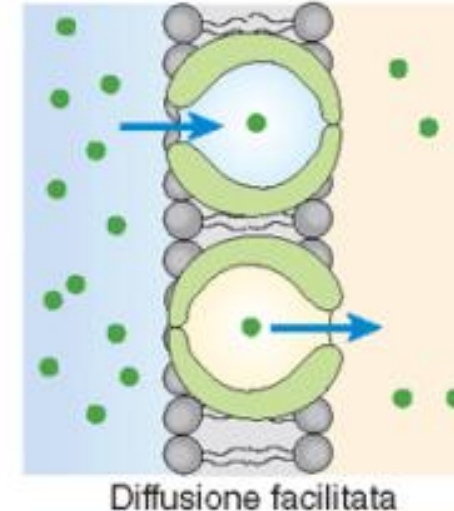
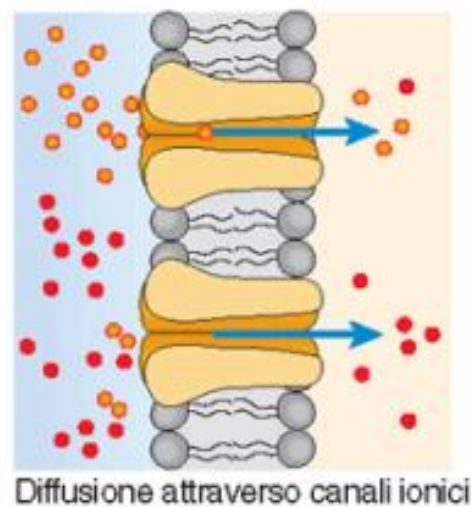
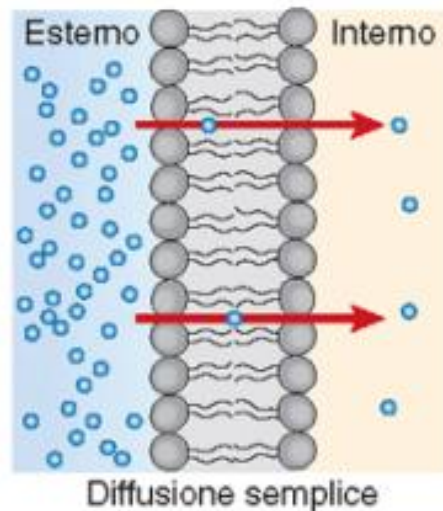






La diffusione è un trasporto passivo poiché non richiede alcun consumo di energia

- Le sostanze che si spostano da una regione in cui la loro concentrazione è maggiore a una regione in cui è minore, si muovono *secondo gradiente*; nelle cellule questo movimento avviene senza alcun dispendio di energia.

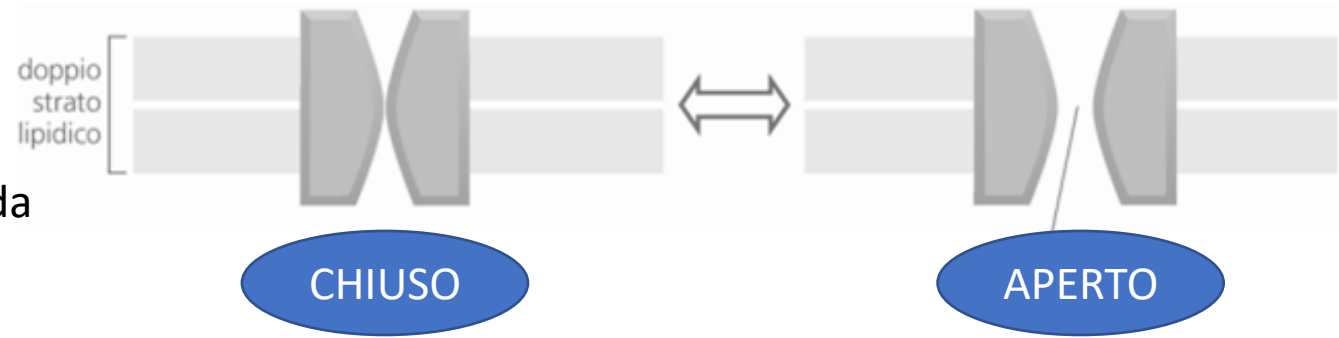


Nella diffusione:

- le molecole vanno sempre da una regione a concentrazione maggiore verso una a concentrazione minore e, quindi, il passaggio avviene sempre secondo gradiente.
- Per esempio, la maggior parte delle cellule ha bisogno di glucosio per ottenere energia: una certa quantità di glucosio viene trasportata all'interno di queste cellule, secondo un gradiente di concentrazione, tramite diffusione facilitata.
- Le due caratteristiche essenziali della diffusione sono: ogni molecola, o ione, si muove indipendentemente da tutte le altre; questi movimenti sono casuali. Il risultato della diffusione è che le sostanze che diffondono si distribuiscono uniformemente; a questo punto il movimento netto ha termine, ma le molecole continuano comunque a muoversi in modo casuale.

Proteine canale

- Interagiscono più debolmente col soluto da trasportare rispetto ai trasportatori



Formano dei pori acquosi (idrofilici) attraverso il doppio strato lipidico;

- 1) Quando sono aperti permettono il passaggio di soluti specifici : ad esempio, i canali ionici si occupano del trasporto di ioni inorganici
- 2) Non possono essere accoppiati a una fonte di energia per eseguire un trasporto attivo, quindi il trasporto mediato è di tipo passivo
- 3) Dispongono di un cancello che si apre solo in risposta a determinati stimoli

Un tipico canale ionico
oscilla tra due stati
«aperto» e «chiuso»

In base allo stimolo che ne determina l'apertura riconosciamo:

- 1) Canali voltaggio-dipendenti
- 2) Canali regolati meccanicamente
- 3) Canali regolati da ligando (intracellulare o extracellulare)

Ligando: ione,
neurotrasmettitore,
nucleotide

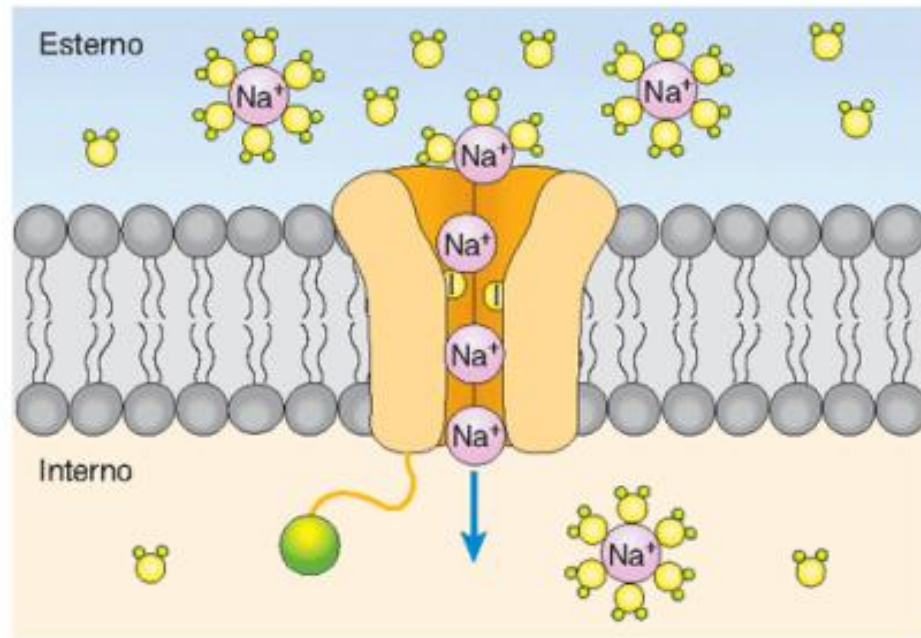


Figura 1.11 Modello di canale del Na^+ . Gli ioni Na^+ extracellulari spinti dal loro gradiente elettrochimico diffondono attraverso il canale aperto. Prima perdono le molecole di idratazione, poi si legano in successione alle cariche negative disposte sulle pareti interne del poro. Il movimento "in fila indiana" verso l'interno è imposto dall'alta concentrazione esterna di ioni Na^+ .

I canali ionici formano dei pori acquosi nel doppio strato lipidico e permettono a ioni inorganici di attraversare la membrana lungo il loro gradiente elettrochimico.

In genere questi canali si aprono in risposta a variazioni specifiche della membrana (canali regolati da voltaggio) o il legame di neurotrasmettitore.

Selettività ionica: solo alcuni ioni passano per quel canale specifico

Due conformazioni: APERTO e CHIUSO (cannello)

Trasportatori

- Legano soluti specifici e li trasferiscono attraverso il doppio strato lipidico, subendo dei cambiamenti conformazionali che espongono il sito che lega il soluto su un lato della membrana e poi sull'altro.
- Possono essere legati a fonti di energia per favorire i cosiddetti trasporti in salita, contro gradiente:
 - 1) Trasportatori accoppiati
 - 2) Pompe alimentate da ATP
 - 3) Pompe spinte dalla luce o potenziale redox (nei batteri, mitocondri e cloroplasti)

Il tipico co-trasportato è l' Na^+ perché il suo gradiente elettrochimico fornisce una grande forza che spinge il trasporto di una seconda molecola

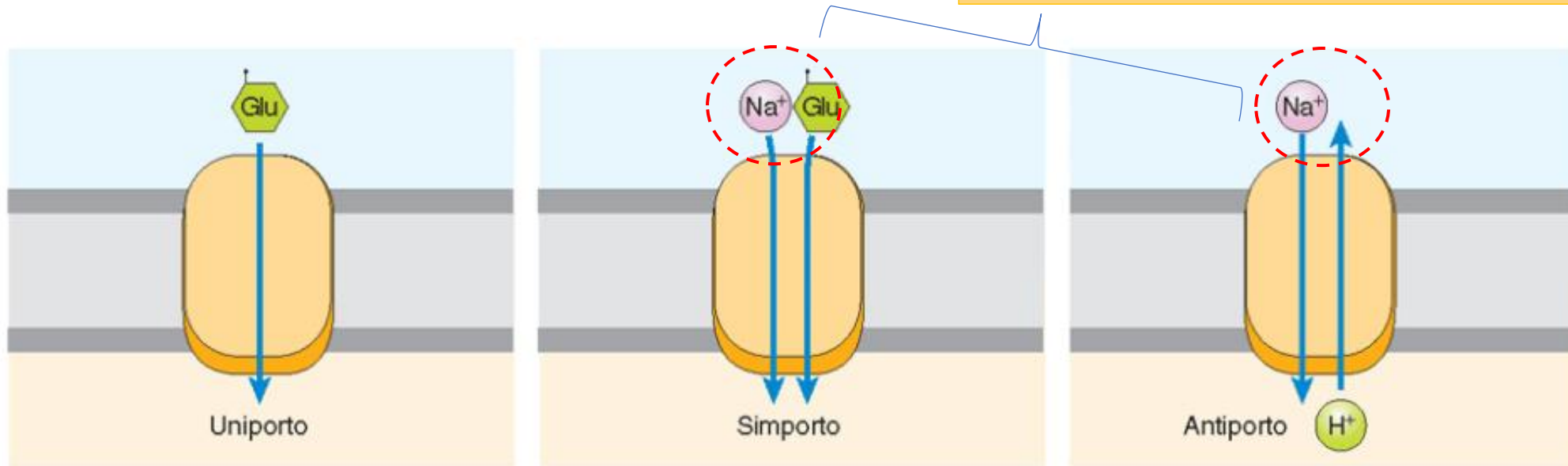


Figura 1.12 Tipi di trasportatori che sfruttano il gradiente di concentrazione di una molecola o di uno ione. L'uniporto trasporta singole molecole in una direzione. Il simporto trasporta nella stessa direzione ioni e molecole da un lato all'altro della membrana. L'antiporto (scambiatore) trasporta ioni e molecole in direzioni opposte.

L' Na^+ che entra viene spinto fuori da una pompa Na^+ spinta da ATP che mantengono il gradiente

- I trasportatori accoppiati quindi sono spinti da ioni (come Na^+) e mediano un trasporto attivo secondario.

Essi utilizzano (sfruttano) il gradiente che spinge indirettamente il trasporto.

- Nel trasporto attivo primario, i trasportatori usano l'energia libera dell'idrolisi dell'ATP.

Trasporto attivo –contro gradiente

- Nella membrana cellulare esistono anche proteine che riescono a trasportare le molecole contro un gradiente di concentrazione; in tal caso, il processo è detto trasporto attivo e, diversamente dalla diffusione facilitata, richiede un dispendio di energia da parte della cellula.
- È richiesta energia metabolica (ATP) poiché i soluti si muovono **CONTRO** gradiente di potenziale elettrochimico.

il trasporto attivo può essere suddiviso in **trasporto attivo primario** che utilizza direttamente l'energia che deriva dal legame fosfato dell'ATP e il **trasporto attivo secondario** che utilizza invece l'energia di un gradiente di concentrazione che è stato precedentemente creato da un trasporto attivo primario.

- Ha tre principali funzioni:
 1. Rende possibile l'assorbimento di sostanze nutritive dall'ambiente anche quando le loro concentrazioni sono basse rispetto a quelle dentro le cellule.
 2. Permette la rimozione di sostanze metaboliche di rifiuto quando la loro concentrazione all'esterno è più alta che nella cellula.
 3. Consente alla cellula di mantenere le concentrazioni intracellulari di ioni specifici, tra cui K^+ , Na^+ , Ca^{2+} e H^+ in una situazione di non equilibrio: in questo modo si bilancia l'effetto del trasporto passivo, che tende a eguagliare le concentrazioni di soluti.

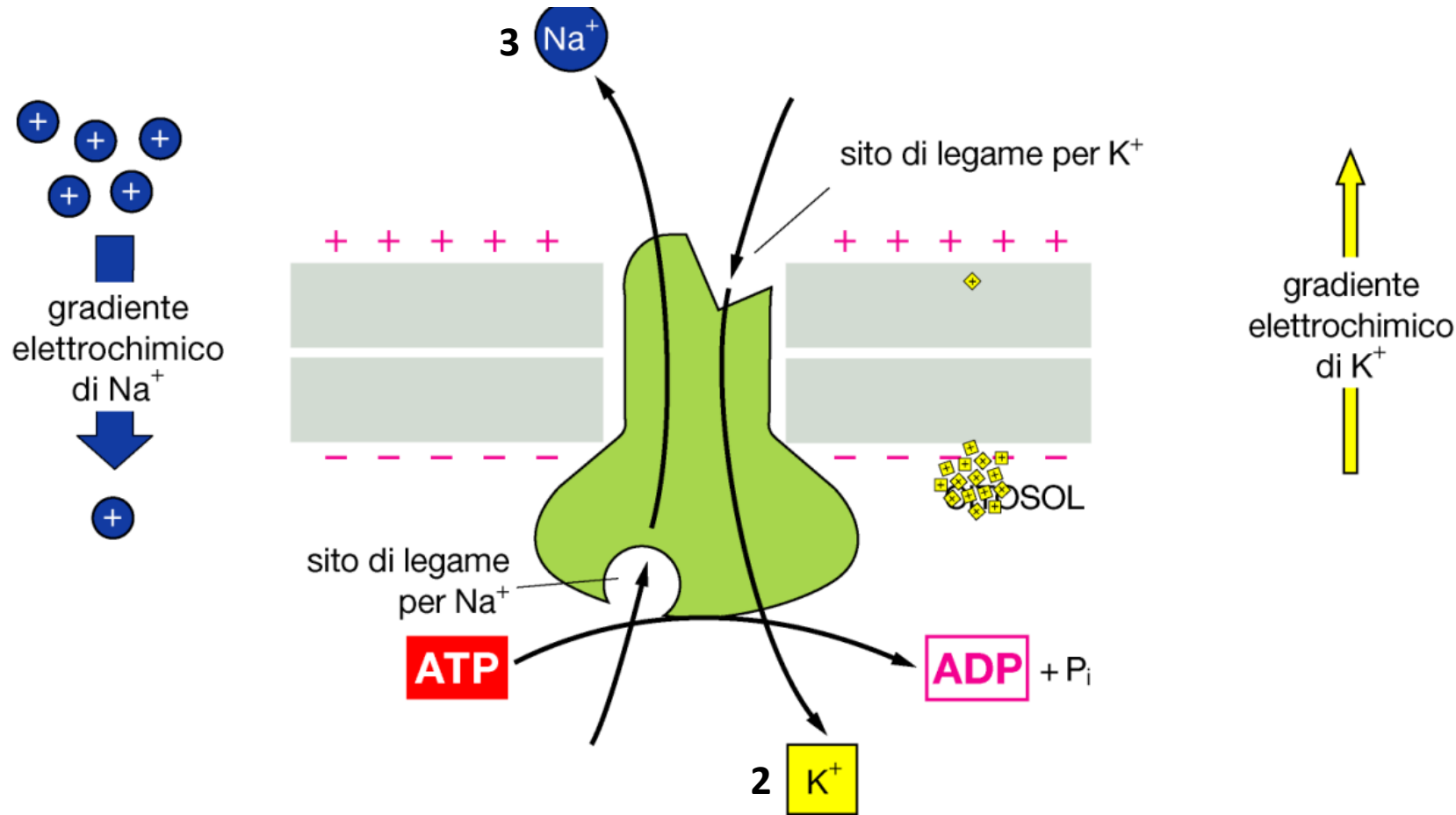
Le pompe utilizzano l'energia rilasciata dall'idrolisi dell'ATP per pompare ioni e altri soluti attraverso una membrana

Esistono tre classi di pompe:

- 1) Le pompe di tipo P (=phosphurus, perché si autofosforilano)
- 2) Trasportatori ABC (ATP-binding cassette)
- 3) Pompe di tipo V

Pompa sodio-potassio

appartiene alla grande classe delle pompe di tipo P ATP dipendenti così chiamate perché formano un intermedio legato al fosfato (P) nel loro meccanismo.



Spinge continuamente **ioni sodio fuori** dalla cellula e **ioni potassio dentro** la cellula ed è azionata da ATP. Per ogni molecola di ATP che viene rotta, la pompa muove tre ioni sodio fuori dalla cellula e due ioni potassio dentro. Quando nella cellula il livello di sodio viene abbassato, si crea un gradiente elettrico e di concentrazione ed entrambi vengono utilizzati per molti scopi.

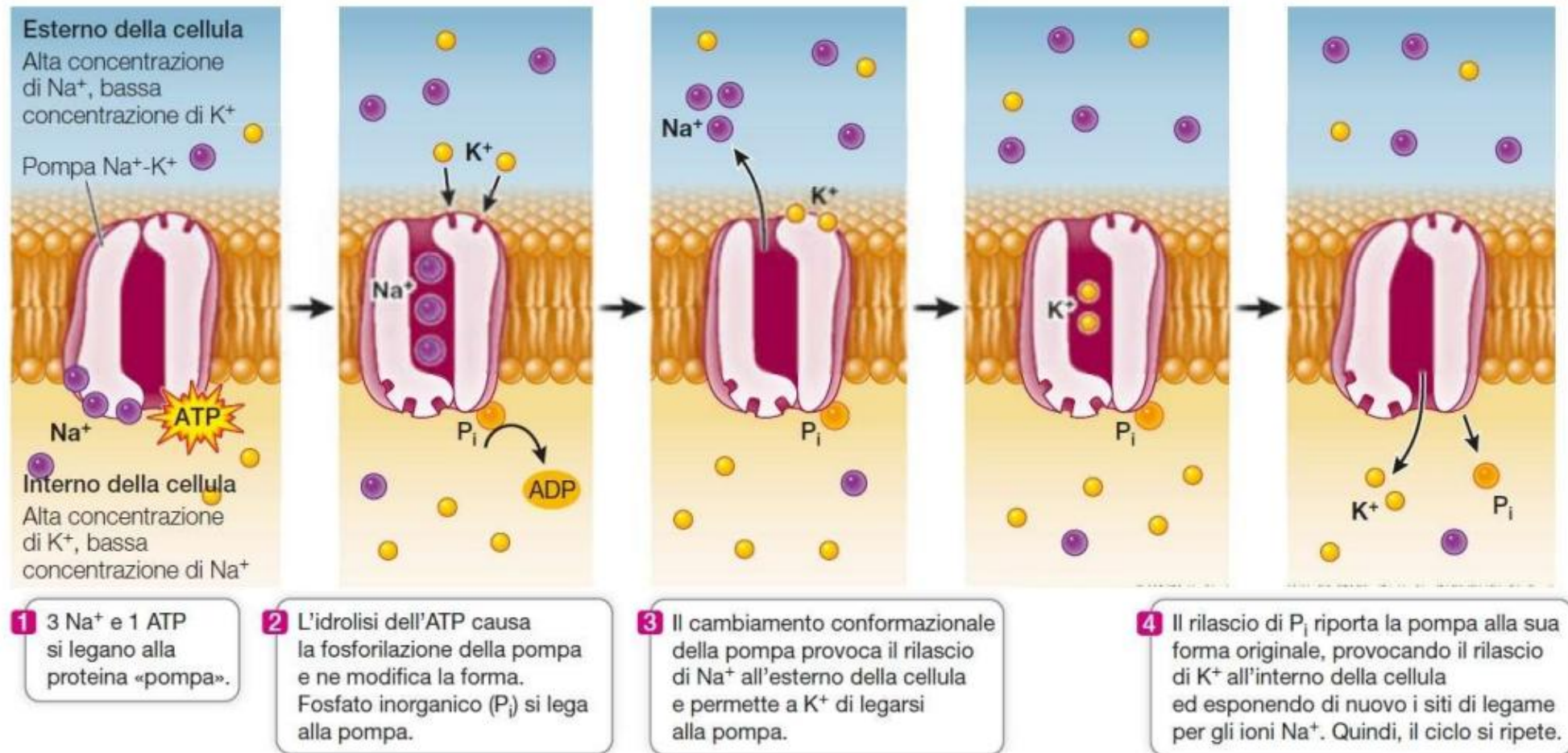
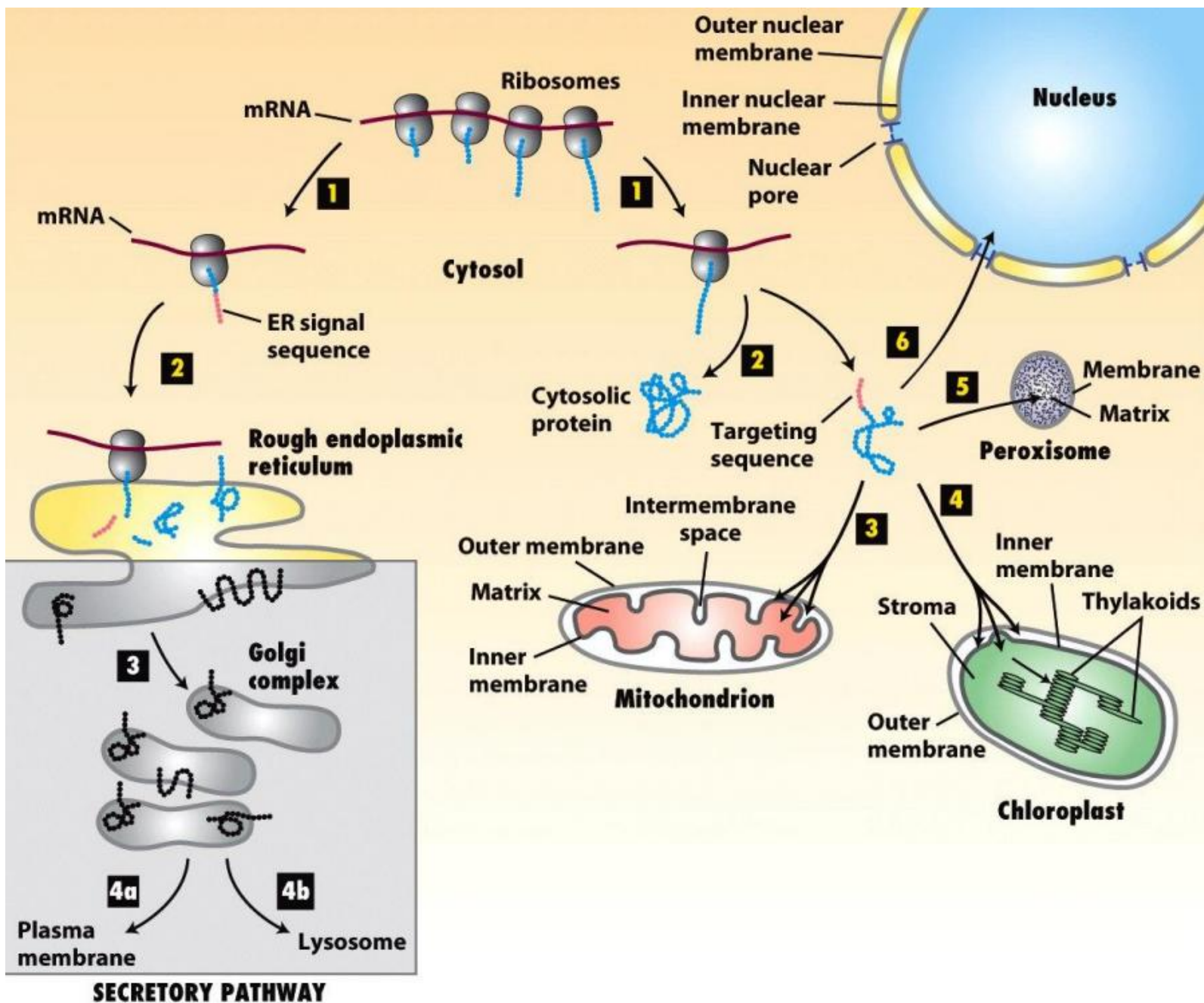


Figura 6.14 Trasporto attivo primario: la pompa sodio-potassio Nel trasporto attivo, per spostare un soluto contro il suo gradiente di concentrazione viene usata energia. In questo caso, l'energia derivante dall'ATP viene usata per spostare gli ioni Na^+ e K^+ contro i rispettivi gradienti di concentrazione.

Compartimentazione
intracellulare e trasporto di
molecole

Il concetto:

- Ciascuna proteina appena sintetizzata deve raggiungere la corretta destinazione (organello ad esempio) dove poter esercitare la sua funzione
- Per questo motivo esistono dei segnali che identificano una «via specifica»
 1. Segnali nella sequenza amminoacidica
 2. Sistema di recettori in grado di «leggere» le indicazioni



- Tra nucleo e citoplasma esiste un traffico bidirezionale;
- I processi di importazione ed esportazione sono selettivi

Esempio:

- Segnali di localizzazione nucleare **NLS**: le proteine sono dirette al nucleo
- I segnali sono legati da recettori di importazione nucleare-importine

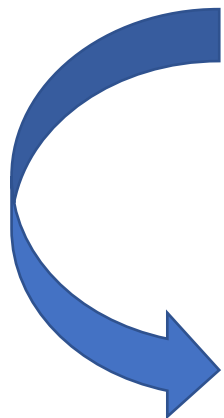
Le proteine si muovono tra i compartimenti

- La sintesi delle proteine avviene nel citosol (eccetto per quelle sintetizzate sui ribosomi dei mitocondri)
- Hanno un «destino», definito dalla loro sequenza amminoacidica



SEGNALI DI SMISTAMENTO

*Le proteine che non hanno un segnale di smistamento restano nel citosol

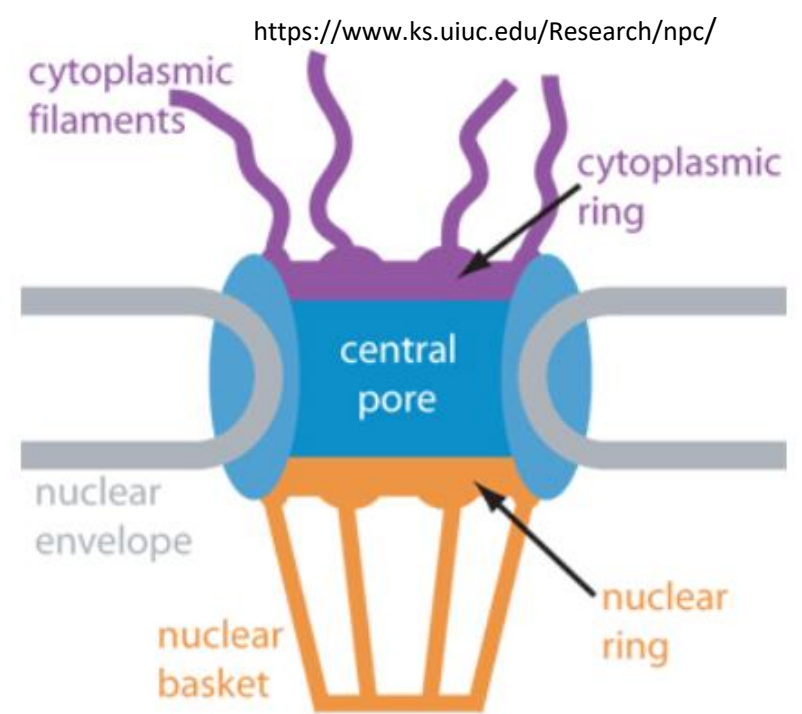


RECETTORI DI SMISTAMENTO

Trasporto regolato



Le proteine si muovono tra citosol e nucleo attraverso i complessi dei pori nucleari nella membrana del nucleo. *cancelli selettivi che trasportano attivamente molecole
*diffusione libera di molecole più piccole



Traslocazione proteica

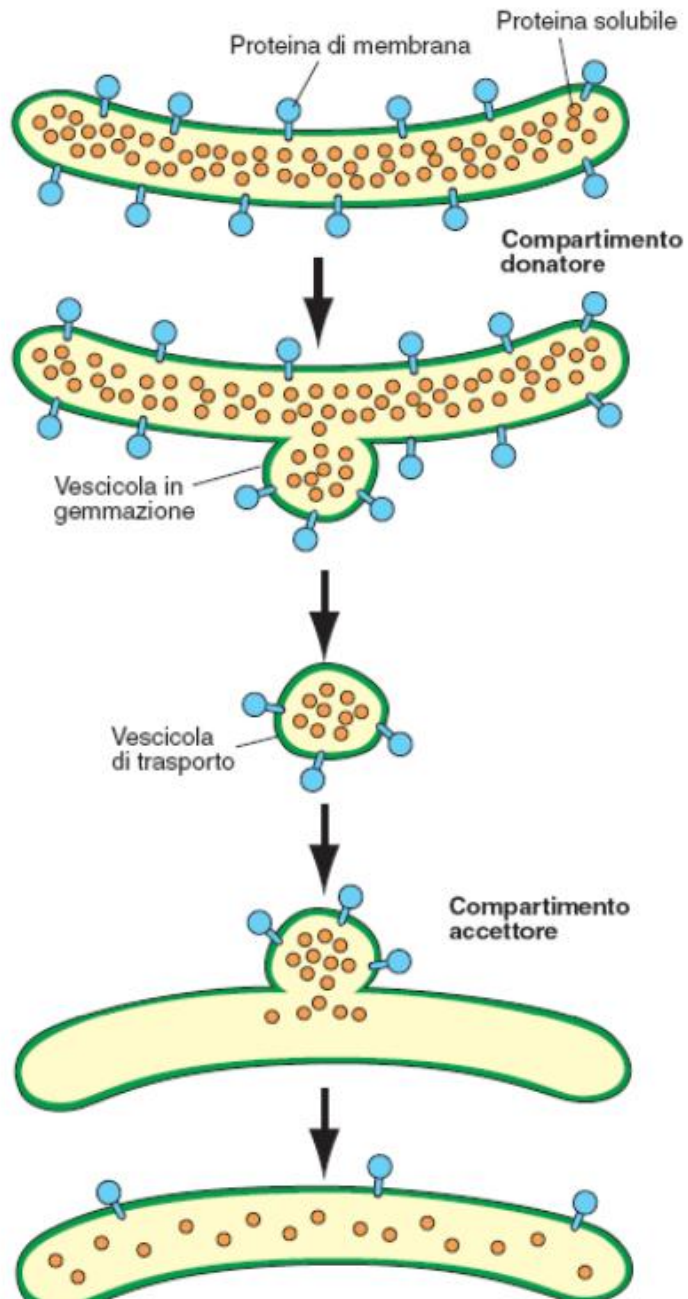


Mediato da proteine traslocatrici transmembrana

Trasporto vescicolare



Piccole vescicole di trasporto o frammenti di organelli traghettano le proteine da una parte all'altra (avviene dal RE al Golgi)



Trasporto vescicolare

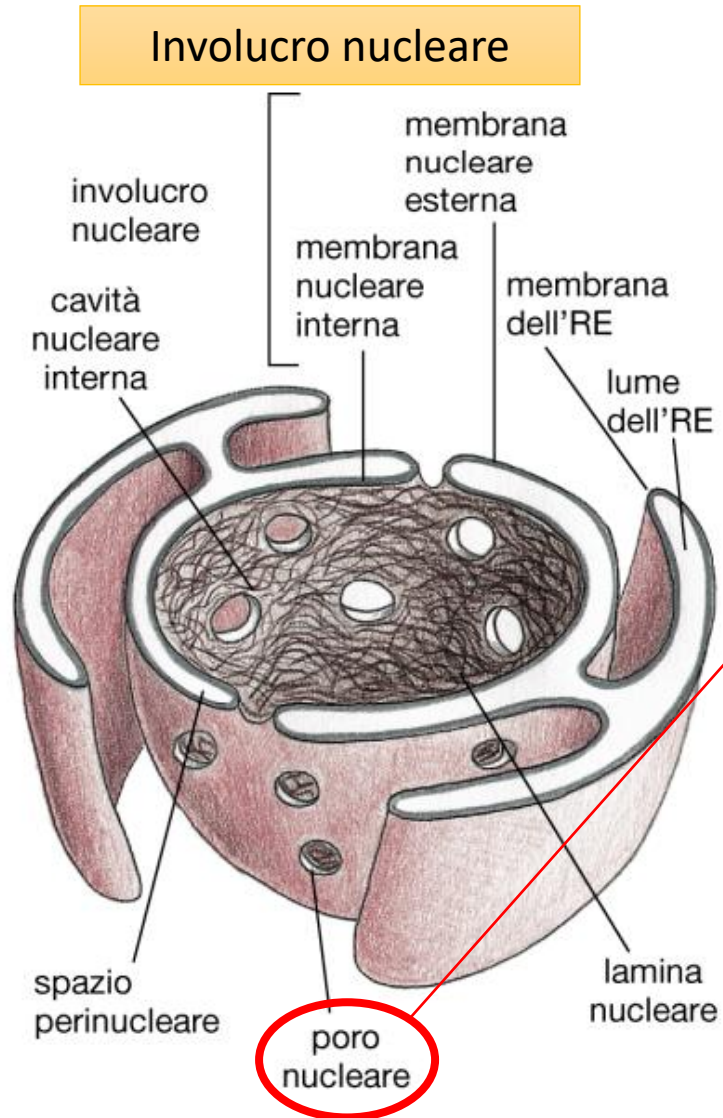
Le vescicole contenenti le proteine selezionate per il trasporto gemmano da un **compartimento donatore** e si fondono con un compartimento bersaglio/accettore. NB: viene trasferita anche la porzione di membrana mantenendo un certo orientamento.

Sequenze segnale

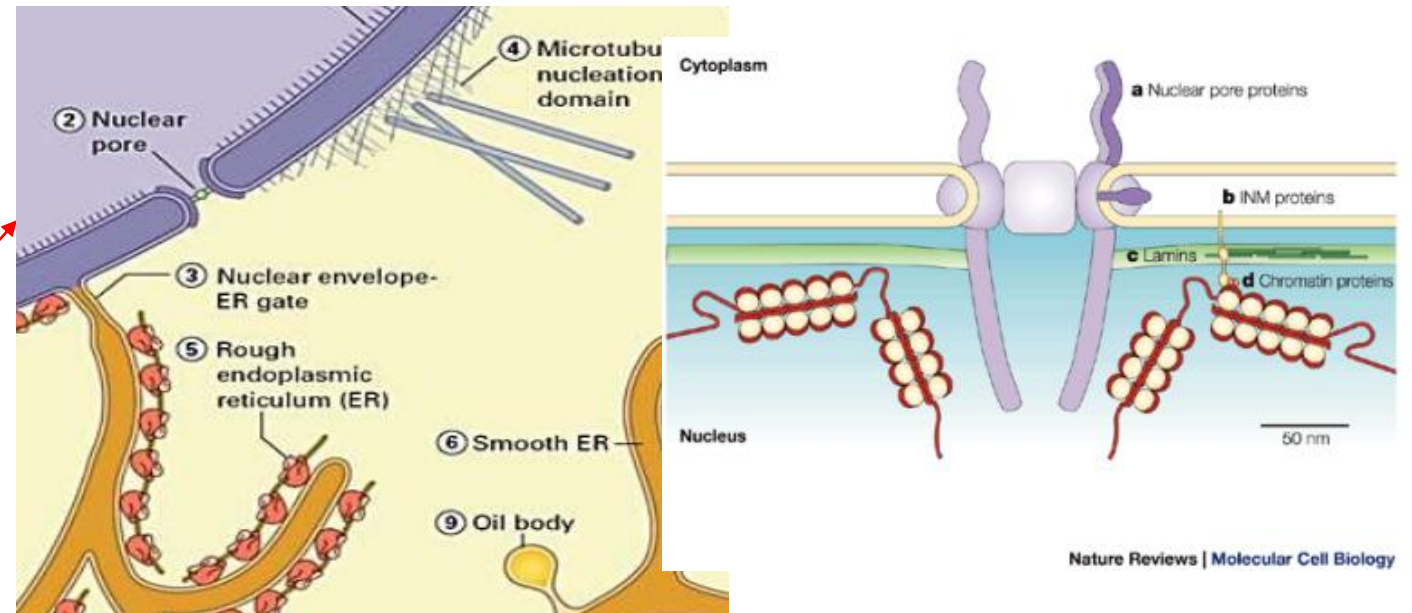
Necessarie e sufficienti per indirizzare le proteine

- I segnali di smistamento spesso si trovano in tratti di sequenze amminoacidiche (15-60 aa) all'N-terminale della catena polipeptidica e in molti casi sono rimosse dalle **peptidasi del segnale**.
- Le sequenze segnale specificano la destinazione delle proteine nella cellula e sono riconosciute da **recettori di smistamento** complementari

Trasporto di molecole fra nucleo e citosol



L'involucro a doppia membrana è attraversato da pori nei quali sono posizioni i complessi del poro nucleare. La membrana nucleare è in continuità con il reticolo endoplasmatico



La lamina nucleare è un reticolo fibroso sottostante alla membrana interna

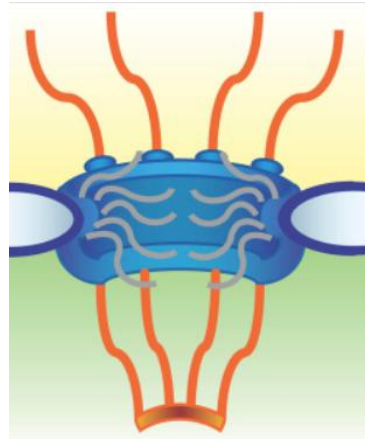
Importazione nel nucleo



Ci sono segnali di localizzazione nucleare (NLS) che dirigono le proteine nucleari nel nucleo, poiché sono riconosciuti da recettori di importazione nucleare, chiamati talvolta **importine**.

Le importine sono **proteine citosoliche** che si legano al segnale NLS e si dissociano solo una volta che hanno portato la proteina nel nucleo.

Responsabile dell'import delle proteine nel nucleo e del passaggio attraverso la membrana nucleare è il cosiddetto **NPC (Nuclear Pore Complex)**.



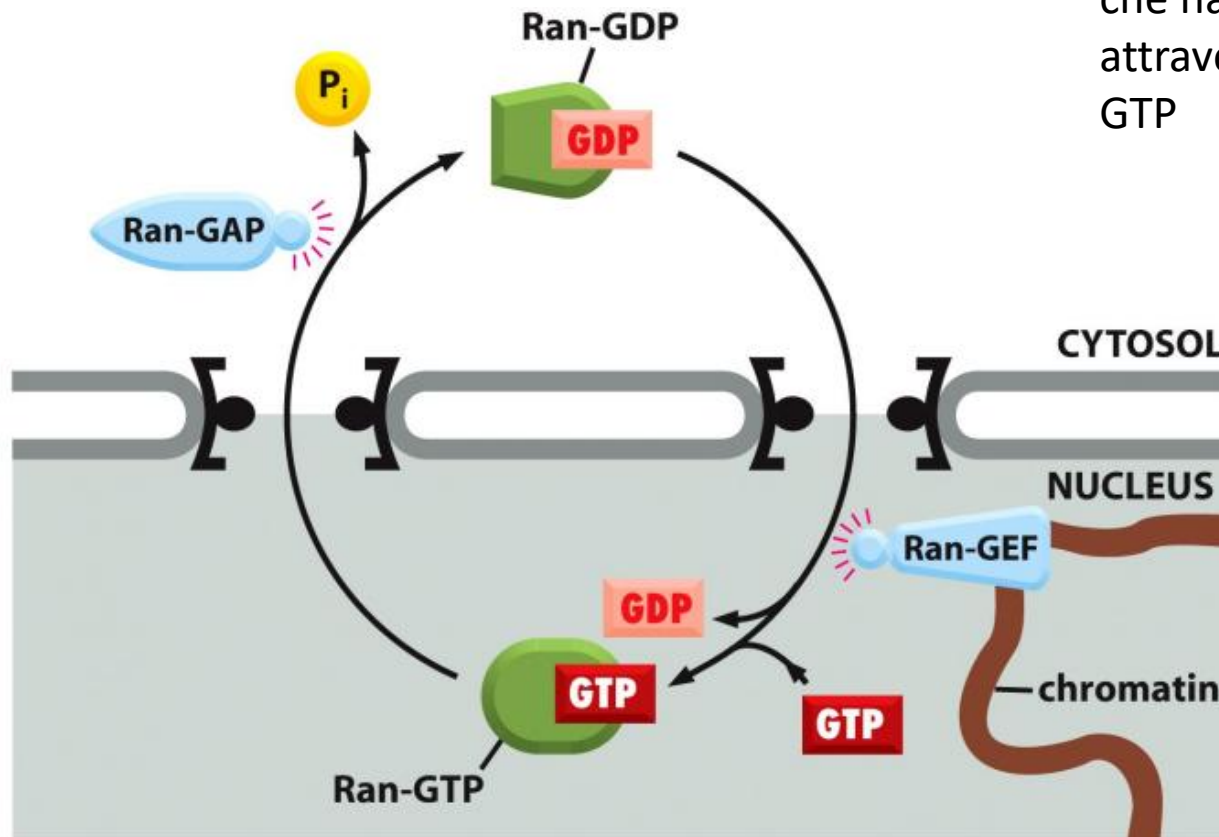
Esportazione dal nucleo



Ci sono segnali di esportazione nucleare presenti sulle molecole da esportare, che sono riconosciuti da **esportine** (recettori di esportazione nucleare)

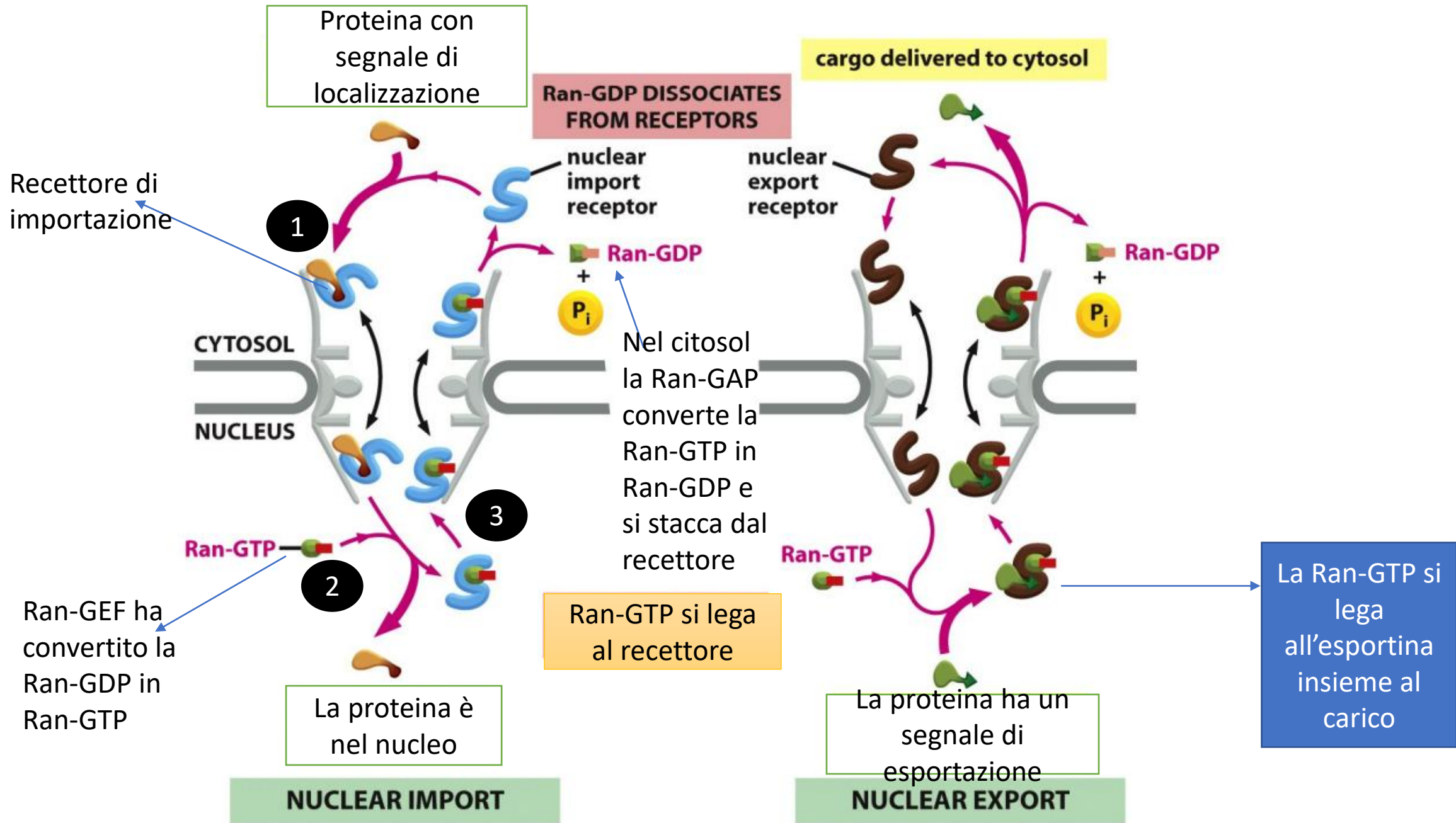
La direzionalità del trasporto è conferita dalla Ran GTPasi

La proteina Ran è un interruttore molecolare che ha un ruolo sia nel processo di import che di export attraverso il nucleo. Ran si trova associato o a GDP o a GTP



Lo stato di Ran è controllato da GAP e GEF che si trovano nel citosol e nel nucleo rispettivamente.

Quindi nel citosol troviamo Ran-GDP perché GAP catalizza l'idrolisi di GTP e nel lato nucleare troviamo Ran-GTP perché la GEF converte la Ran-GDP in Ran-GTP. Questo gradiente è responsabile della direzionalità del trasporto.



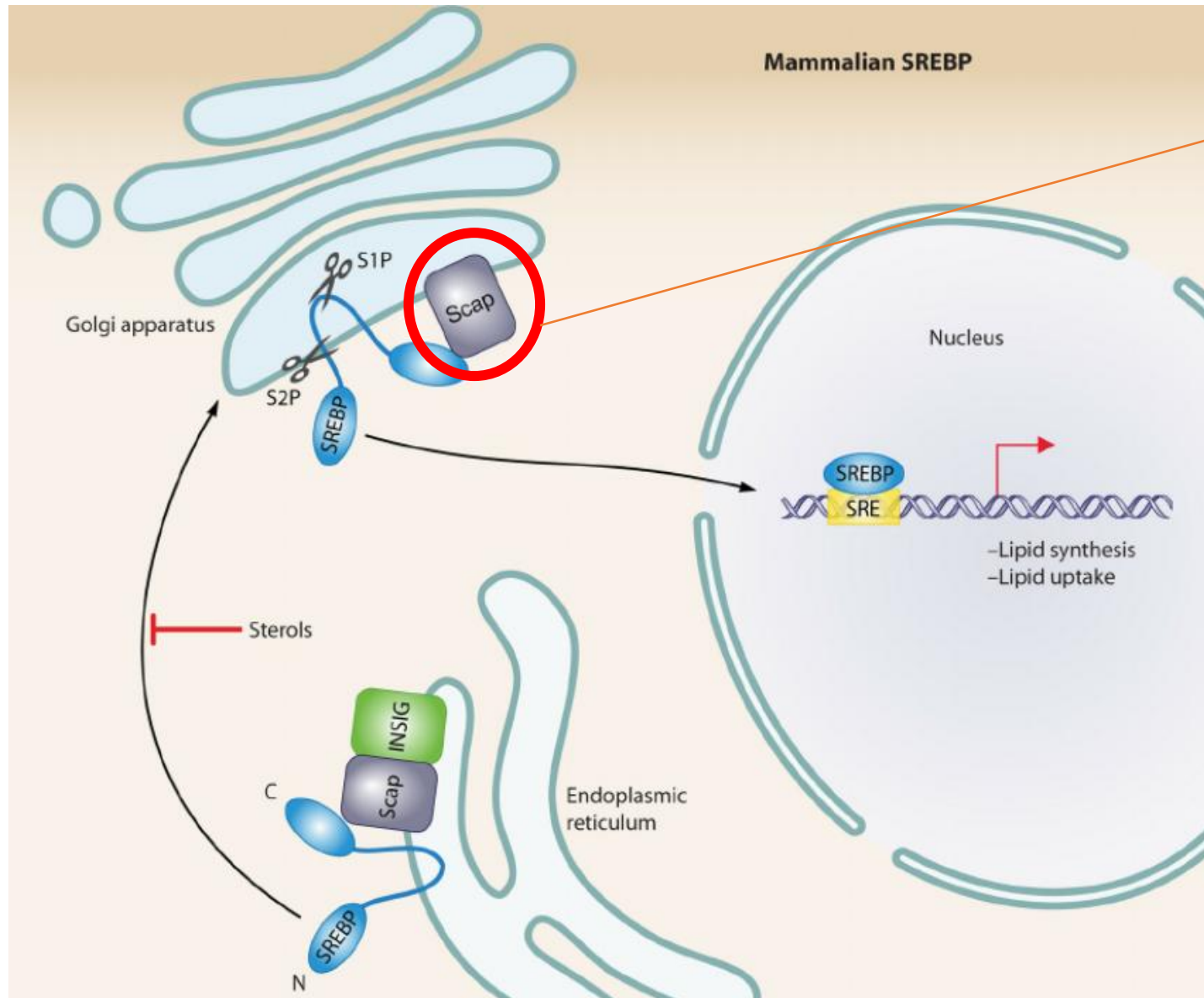
- **Ran** è una GTPasi monomerica necessaria per l'import-export di proteine nel percorso nucleo-citosol.
- Ran è regolata da due proteine:
 - 1) Una proteina che attiva la GTPasi (GAP) che si trova nel citosol e promuove la formazione di Ran-GDP
 - 2) Un fattore di scambio per la guanina (GEF) che si trova nel nucleo e promuove la formazione di Ran-GTP.

Quindi:

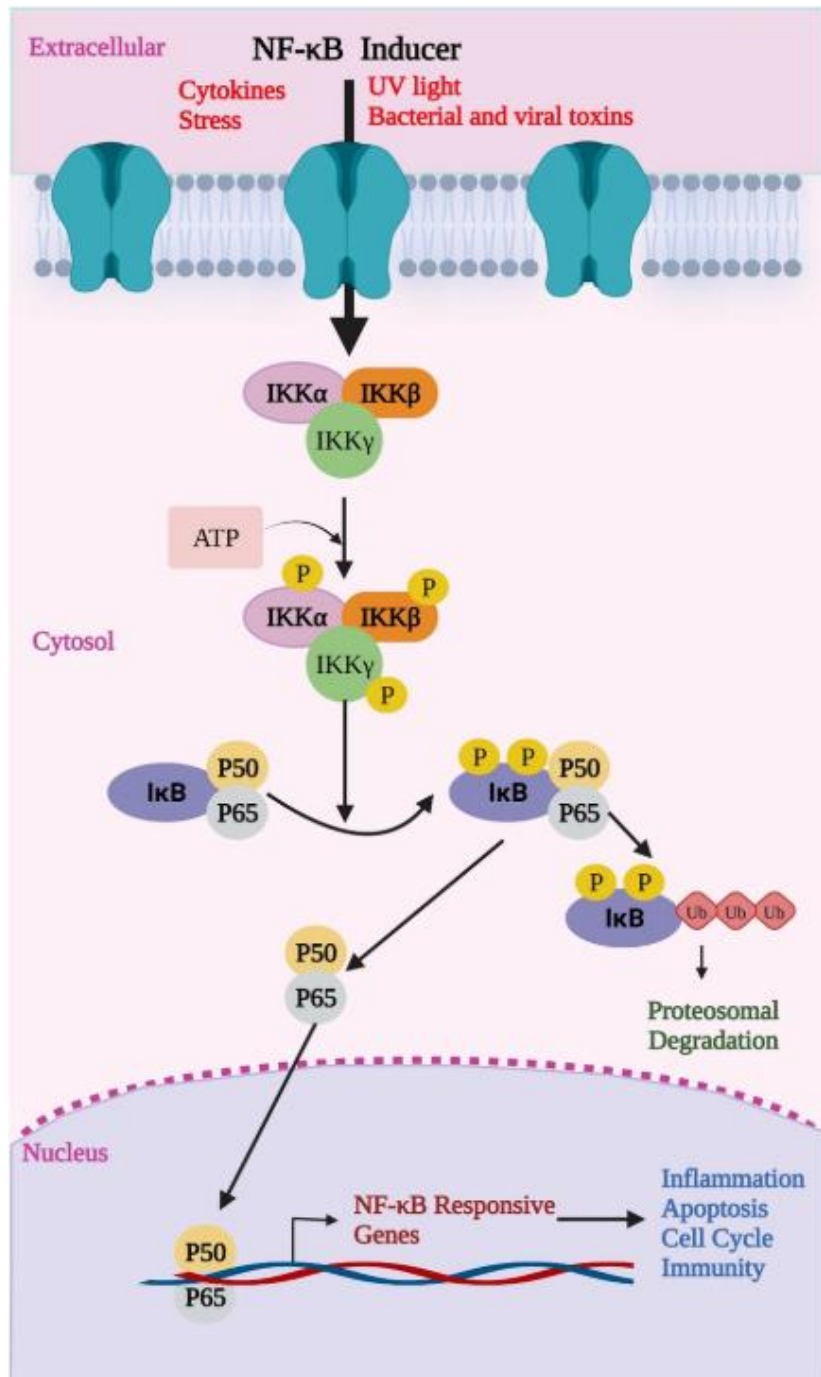
Nel nucleo ci sarà una maggiore concentrazione di Ran-GTP, mentre nel citosol ci sarà una maggiore concentrazione di Ran-GDP.

Controllo del macchinario di trasporto

- la trascrizione di un gene può essere controllata da proteine inibitrici citosoliche che ancorano regolatori trascrizionali.
- Esempio: **SREBP (sterol response element binding protein)** è un regolatore trascrizionale latente. Questa proteina viene prodotta e conservata ancorata alla membrata del RE. Soltanto in caso di bassi livelli di colesterolo, la proteina viene condotta nel Golgi dove subisce un taglio per mezzo di una proteasi. Viene liberato il dominio nucleare che una volta importato nel nucleo può attivare la trascrizione di geni necessari per la sintesi e importazione del colesterolo.



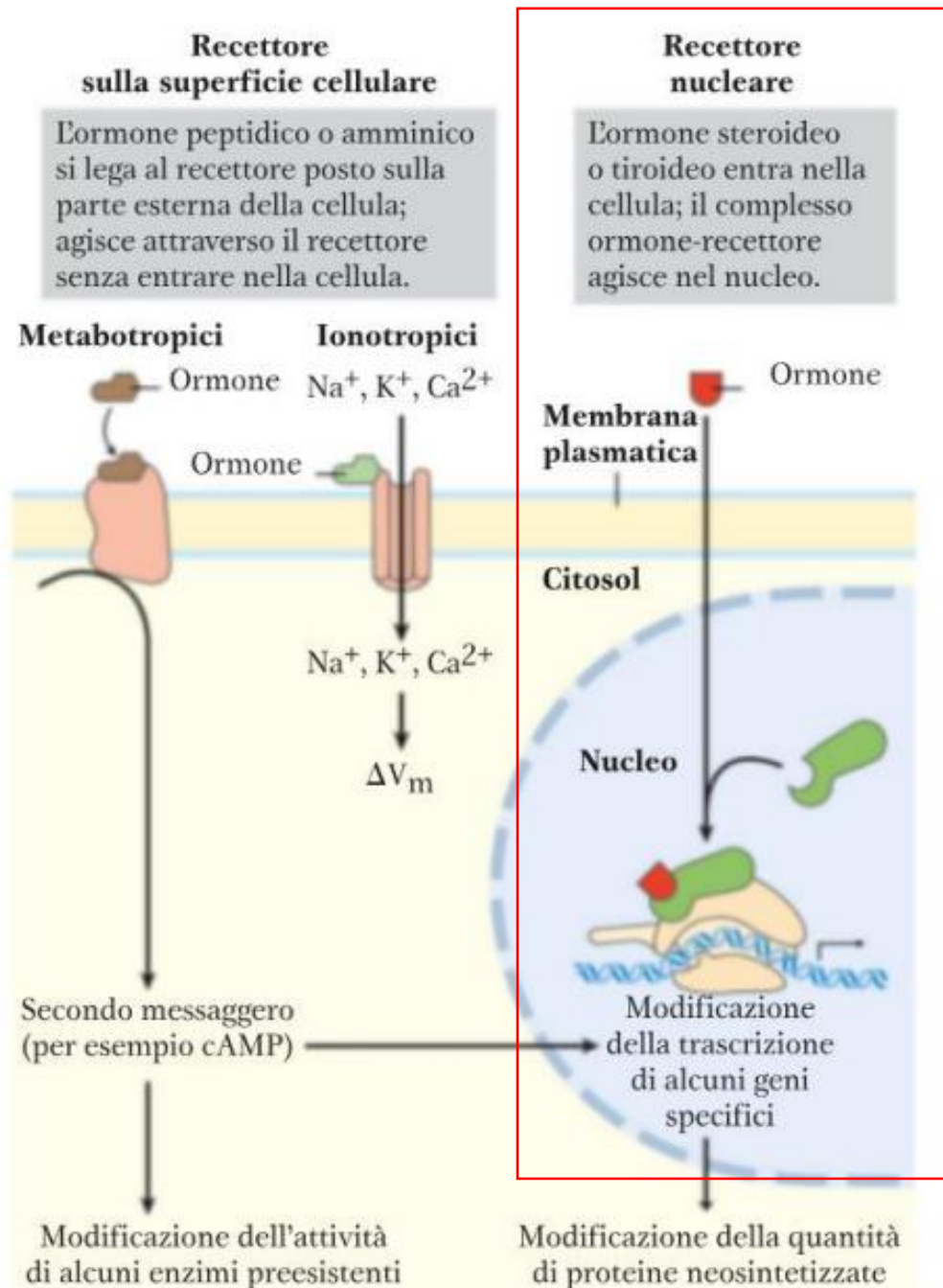
A concentrazioni basse di colesterolo, la proteina SCAP cambia conformazione e ed è impacchettato insieme a SREBP in vescicole di trasporto, che trasferiscono il loro carico all'apparato del Golgi dove si trovano due proteasi che tagliano SREBP liberando il suo dominio citosolico dalla membrana. Il dominio citosolico si sposta nel nucleo dove si lega ai promotori dei geni che codificano le proteine coinvolte nella sintesi del colesterolo.



Alharbi, Khalid & Afzal, Obaid & Altamimi, Abdulmalik & Almalki, Waleed & Kazmi, Imran & Al-Abbasi, Fahad & Alzarea, Sami & Makeen, Hafiz & Albratty, Mohammed. (2022). Potential role of nutraceuticals via targeting a Wnt/ β -catenin and NF- κ B pathway in treatment of osteoarthritis. *Journal of Food Biochemistry*. 46. 10.1111/jfbc.14427.

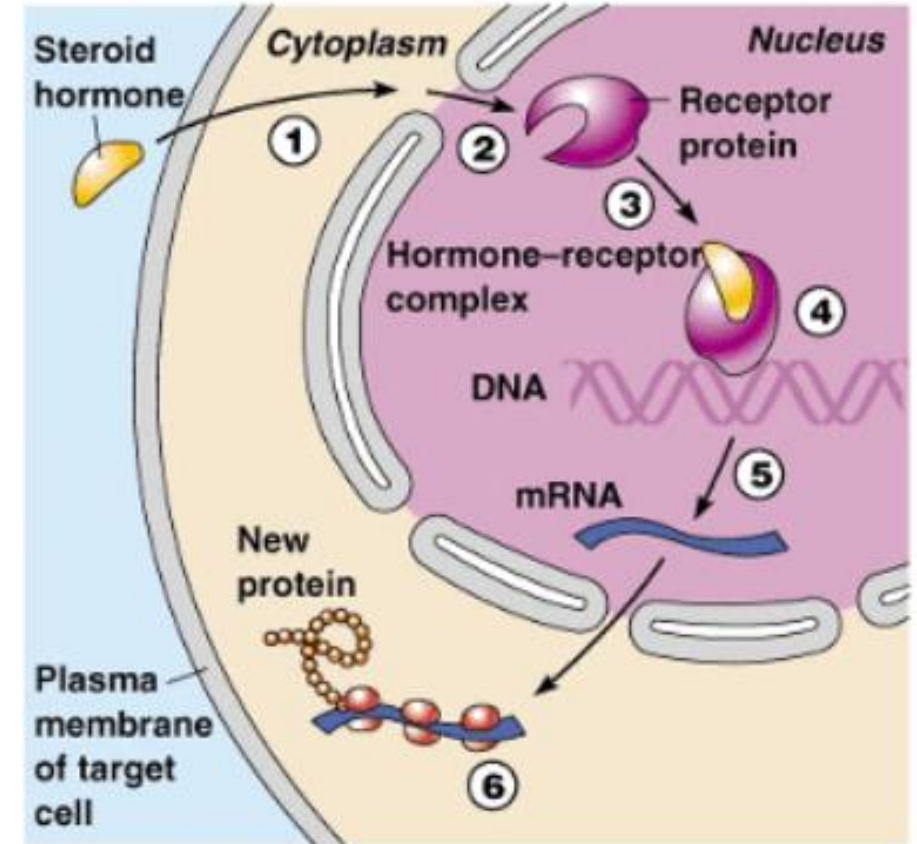
NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) è un complesso proteico derivante dalla combinazione delle proteine p50, RelA; cRel, p52 e RelB. In assenza di un segnale di attivazione i dimeri di NF- κ B sono localizzati nel citoplasma complessati alle proteine inibitrici (I κ B). La stimolazione di recettori di membrana quali TCR, BCR, TNFR1, TLR, RANK determinando la attivazione delle serina proteina chinasi IKK β e IKK α induce la fosforilazione delle proteine I κ B e la loro successiva degradazione proteolitica da parte del proteasoma 26S cui fa seguito la traslocazione nucleare delle proteine NF- κ B. Nel nucleo i dimeri p50-RelA, p50-cRel, p50-p50 o p52-RelB si legano a specifiche sequenze localizzate nei promotori dei geni dei quali regolano l'espressione

Le proteine NF- κ B si attivano e traslocano nel nucleo, legandosi al DNA e inducendo la trascrizione di geni coinvolti nella risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella crescita cellulare e nell'apoptosi.



Come agiscono gli ormoni?

- Una volta all'interno della cellula bersaglio, gli ormoni steroidei si legano a una molecola recettoriale proteica nel citoplasma. Questo complesso ormone-recettore entra quindi nel nucleo, dove si lega e attiva un gene specifico sulla molecola di DNA della cellula.
- Il gene attivato produce quindi un enzima che avvia la reazione chimica desiderata all'interno della cellula.

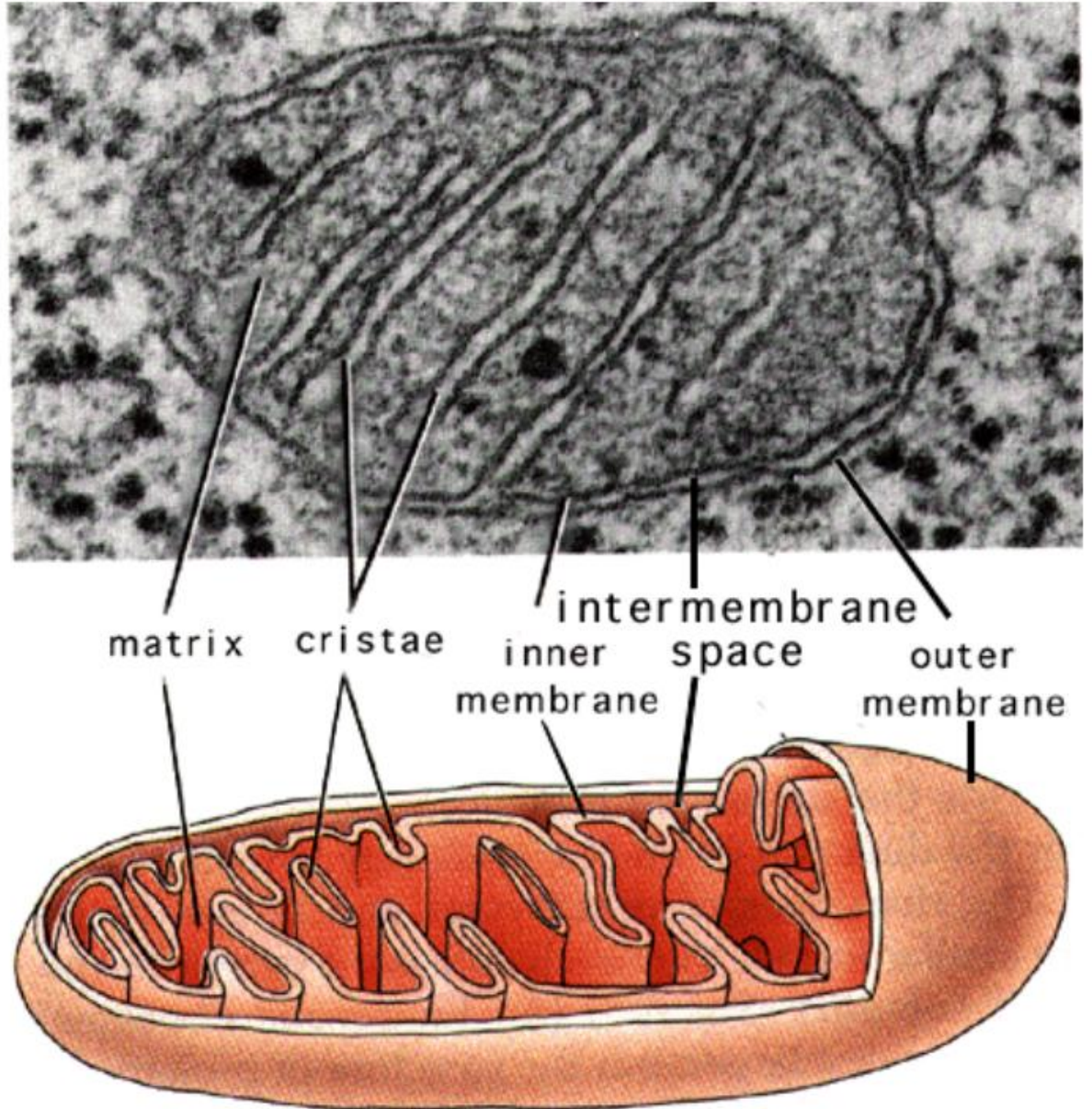


(a) Steroid hormone action

<https://reachingfordreams.com/bioscience/endocrine-system/parts-of-endocrine-system-and-different-types-of-hormones>

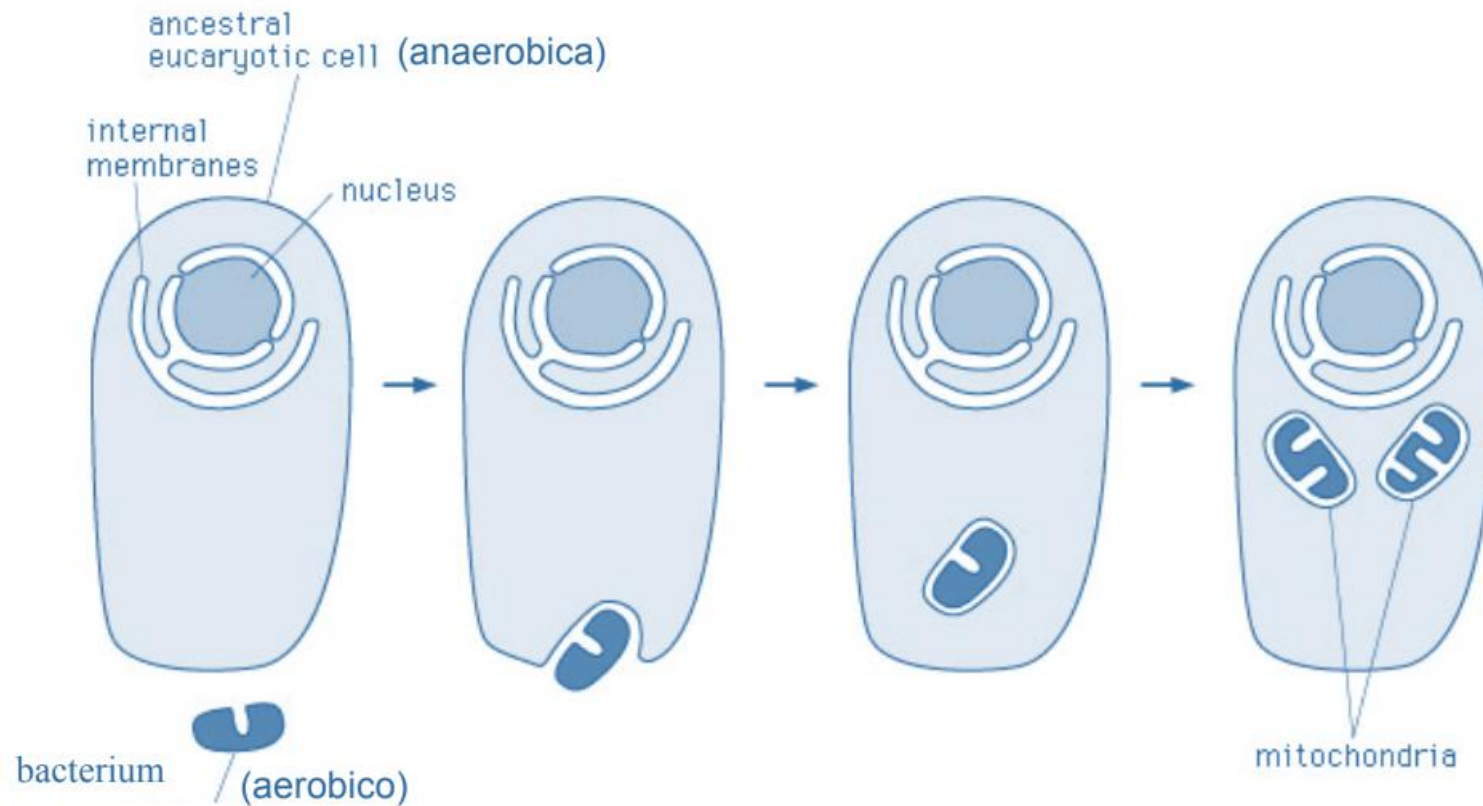
I mitocondri

Organelli membranosi allungati che forniscono energia alla cellula mediante fosforilazione ossidativa



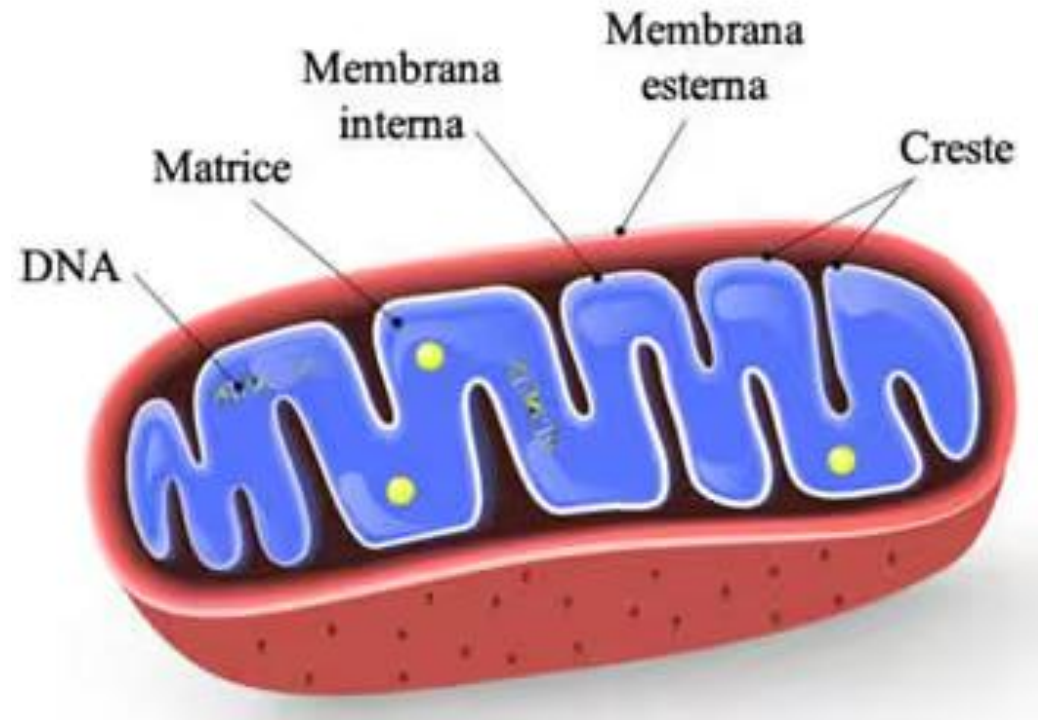
Teoria endosimbiontica

I mitocondri deriverebbero dalla simbiosi tra batteri dotati di sistemi enzimatici del metabolismo ossidativo con cellule eucariotiche primitive. In seguito, i batteri avrebbero trasferito la maggior parte dei loro geni al genoma dell'eucariote.



Il mitocondrio ha una membrana interna e una esterna

- La loro struttura è caratterizzata da due membrane (membrana mitocondriale esterna e membrana mitocondriale interna con creste) che definiscono due spazi (spazio intermembranoso e matrice mitocondriale).



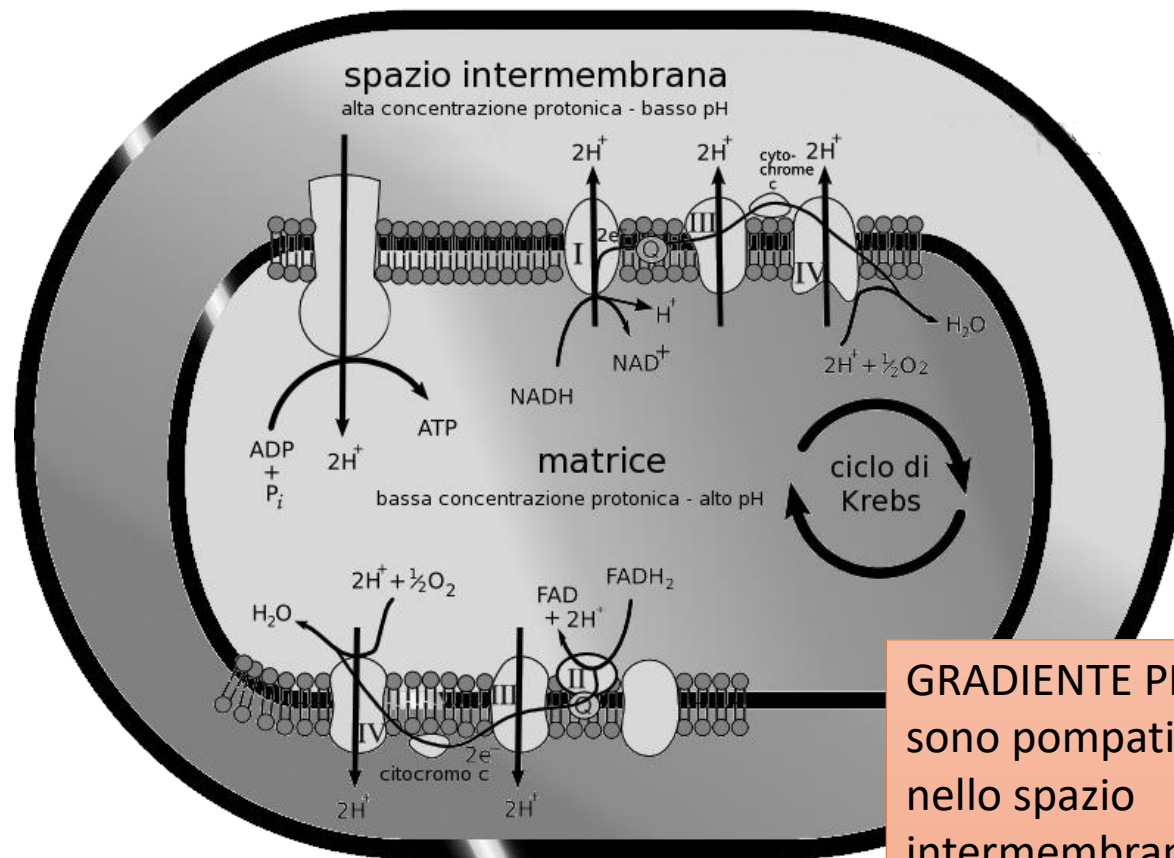
Membrana esterna	Spazio intermembrana	Membrana interna
Permeabile agli ioni e alle piccole molecole di dimensione non > 5000 dalton	Ha la stessa composizione ionica e stesso pH del citoplasma cellulare	Barriera per la diffusione degli ioni e delle piccole molecole
Presenza di porine (proteine di membrana)	Contiene ATP generato nella membrana interna e ioni	Presenti proteine di trasporto
Enzimi per la sintesi dei lipidi e per il metabolismo degli acidi grassi	Presenta enzimi per fosforilare altri nucleotidi	Ripiegata in creste
Molecole pro- e anti-apoptotiche		Contiene catena respiratoria, ATP sintetasi, proteine di trasporto
simile a quella del RE e contiene lipidi 40/50 % (fosfolipidi – fosfatidilcolina)		simile alla membrana plasmatica dei batteri
		Contiene cardiolipina

Genoma mitocondriale:

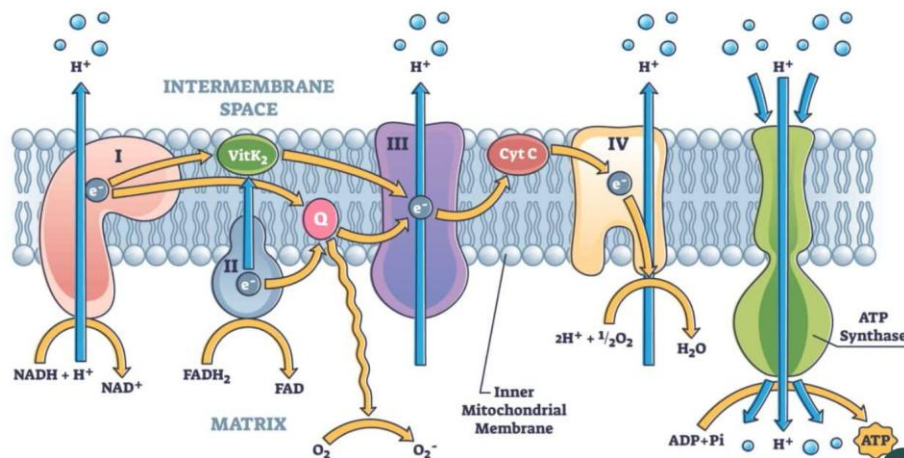
- DNA circolare simile al DNA batterico e in copie multiple (5-10) distribuite in ammassi all'interno della matrice mitocondriale
 - si eredita per via materna
 - contiene 37 geni codificanti per due RNA ribosomiali (rRNA), 22 RNA di trasporto (tRNA) e 13 proteine che fanno parte dei complessi enzimatici deputati alla fosforilazione ossidativa.
 - In ogni mitocondrio si trovano da due a dieci copie del genoma.
- Il codice genetico dei mitocondri è leggermente differente da quello della cellula
- Replicazione non dipende dal DNA nucleare
 - Non è associato a istoni

Catena di trasporto degli e-

- La membrana mitocondriale interna rappresenta barriera per la diffusione degli ioni e delle piccole molecole.
- Ioni selezionati, protoni e fosfato, metaboliti come ATP e ADP passano attraverso proteine di trasporto.
- Le membrane delle creste contengono l'enzima l'ATP sintetasi e i complessi della catena respiratoria (catena di trasporto degli elettroni)
- *i coenzimi NADH e FADH₂ cedono elettroni per ridurre l'ossigeno ad acqua



GRADIENTE PROTONICO: sono pompati protoni nello spazio intermembrana e il loro rientro nella matrice viene sfruttato dal complesso dell'ATP sintasi per produrre ATP.



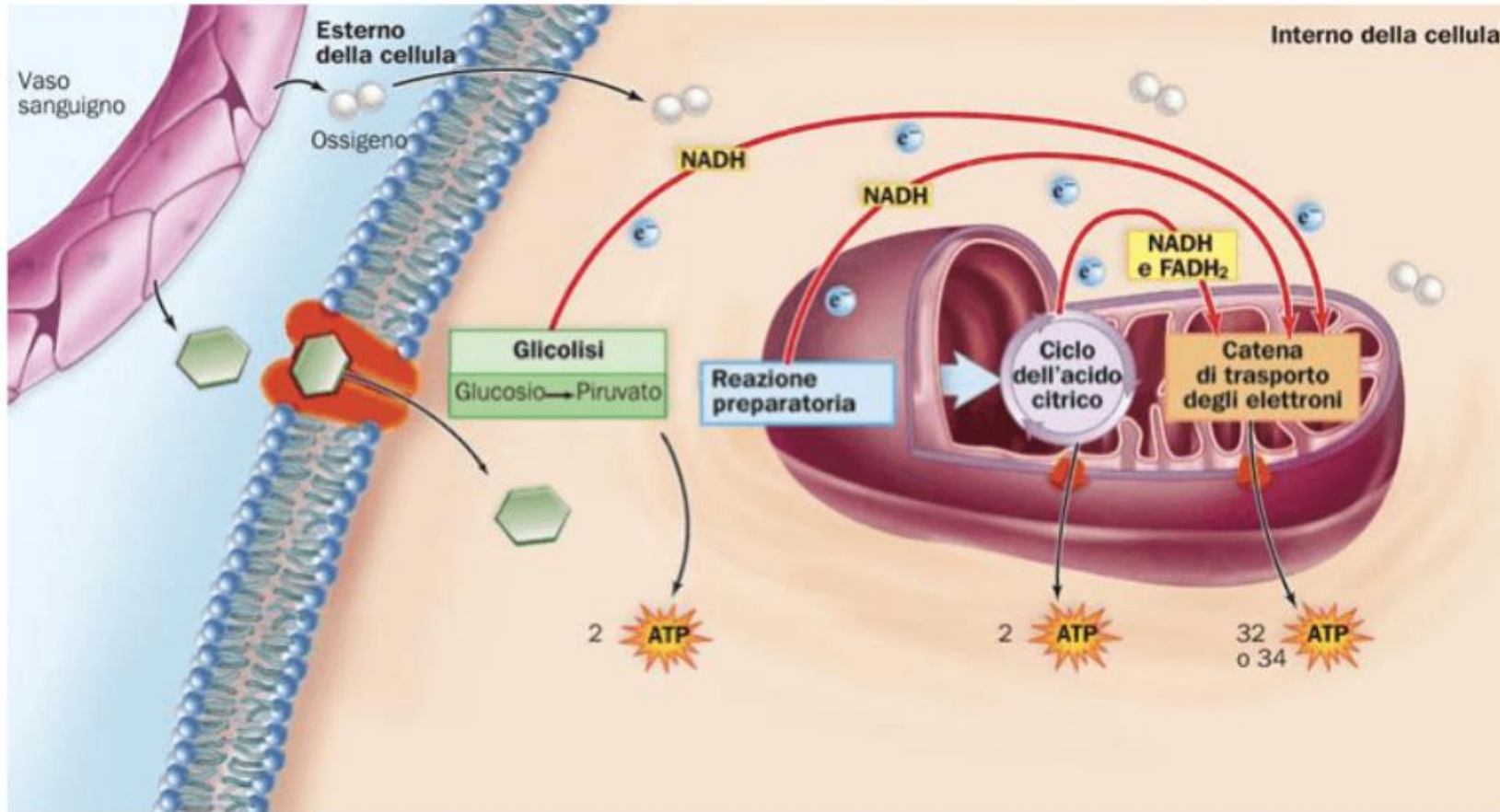
Complesso I – NADH deidrogenasi (Coenzima Q reduttasi): riceve due elettroni dal coenzima NADH e li trasferisce interamente al secondo trasportatore, cioè il Coenzima Q. L'energia ricavata dal passaggio degli elettroni è utilizzata da questo complesso per trasportare 4 protoni nello spazio intermembrana.

Complesso II – Succinato deidrogenasi: è parte del ciclo di Krebs.

Complesso III – Complesso del citocromo bc1, anche detto **Citocromo c reduttasi**: riceve elettroni dal Coenzima Q e li cede al citocromo c; in seguito trasporta 4 protoni nello spazio intermembrana (ciclo Q)

Complesso IV – Citocromo-c ossidasi: è l'ultimo complesso, quello che trasferisce gli elettroni direttamente all'ossigeno (proveniente dai polmoni) trasformandolo insieme agli ioni H⁺, in H₂O. Anche questo trasporta 4 protoni nello spazio intermembrana.

Riassunto del metabolismo mitocondriale



<https://www.chimica-online.it>

Nel citosol con la glicolisi ha inizio l'ossidazione di glucosio e di zuccheri, producendo il piruvato; attraverso la membrana mitocondriale interna viene trasportato il piruvato, e successivamente viene ossidato ad Acetil-CoA all'interno della matrice; l'Acetil-CoA viene metabolizzato nel ciclo dell'acido citrico, che riduce NAD⁺ a NADH. Il NADH passa i suoi elettroni al primo complesso della catena di trasporto degli elettroni; nel processo vengono pompate i protoni e trasportati di elettroni; l'energia protonica viene utilizzata per permettere la sintesi di ATP.

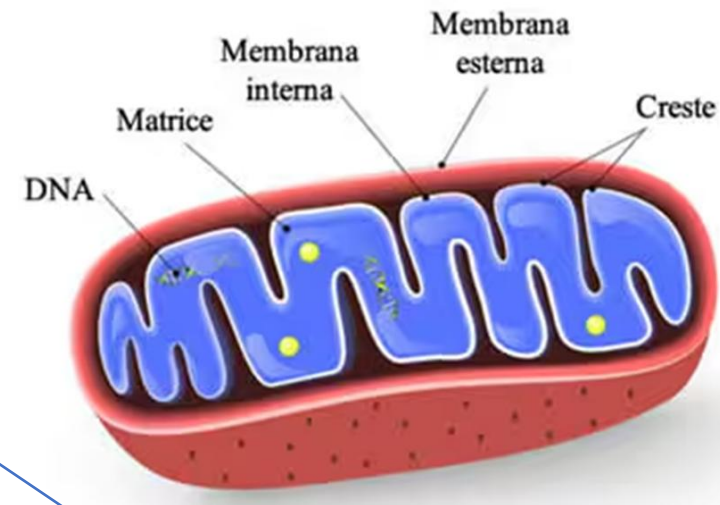
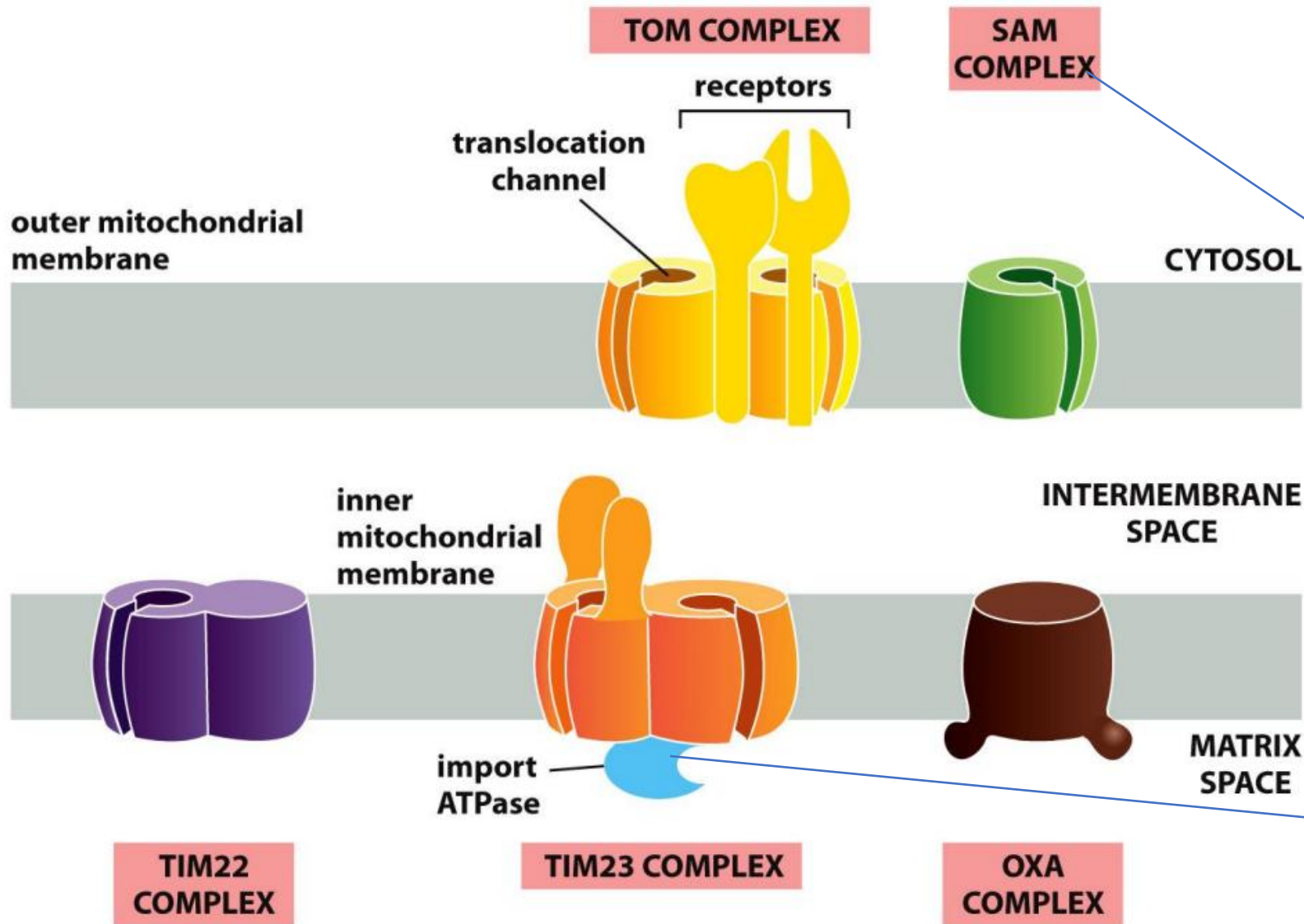
- Le **proteine mitocondriali** codificate dal genoma nucleare sono sintetizzate nel citoplasma da ribosomi liberi e poi trasportate nel mitocondrio. Il loro trasporto è dunque post-traduzionale.

In funzione delle sequenze d'indirizzamento queste proteine possono rimanere nella matrice oppure essere inserite nelle membrane mitocondriali.

Solo mitocondri funzionali
possono importare le
proteine, l'uptake richiede
ATP e chaperonine.

I complessi TOM, SAM e OXA

Il passaggio attraverso le membrane è mediato da alcuni complessi proteici



Aiuta le proteine a barile b a ripiegarsi correttamente nella membrana esterna

Usa l'idrolisi di ATP per trascinare la proteina attraverso il poro

Recettori e traslocatori mitocondriali

L'energia per l'importazione delle proteine mitocondriali è ottenuta dall'idrolisi dell'ATP e dal potenziale di membrana

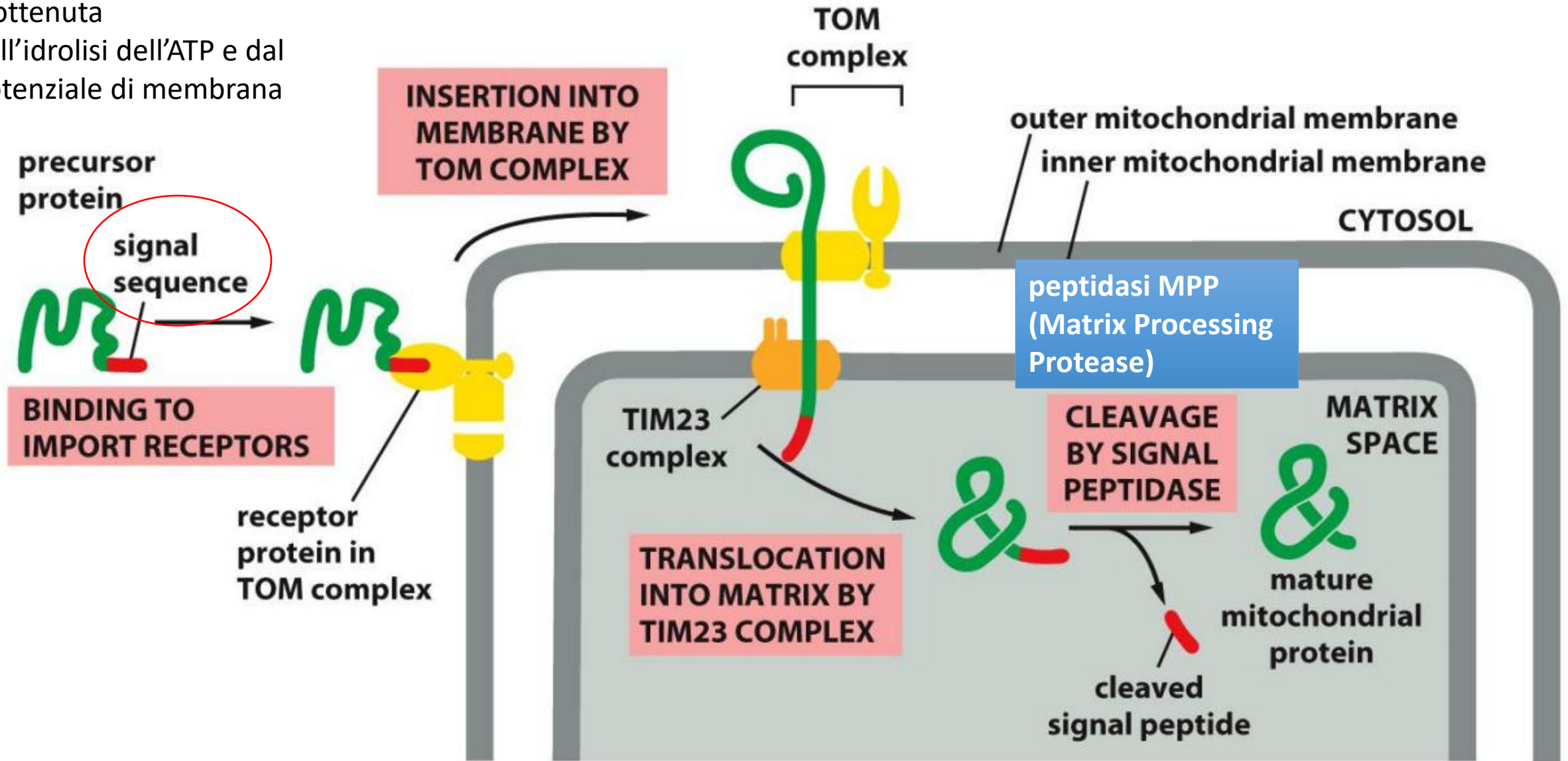
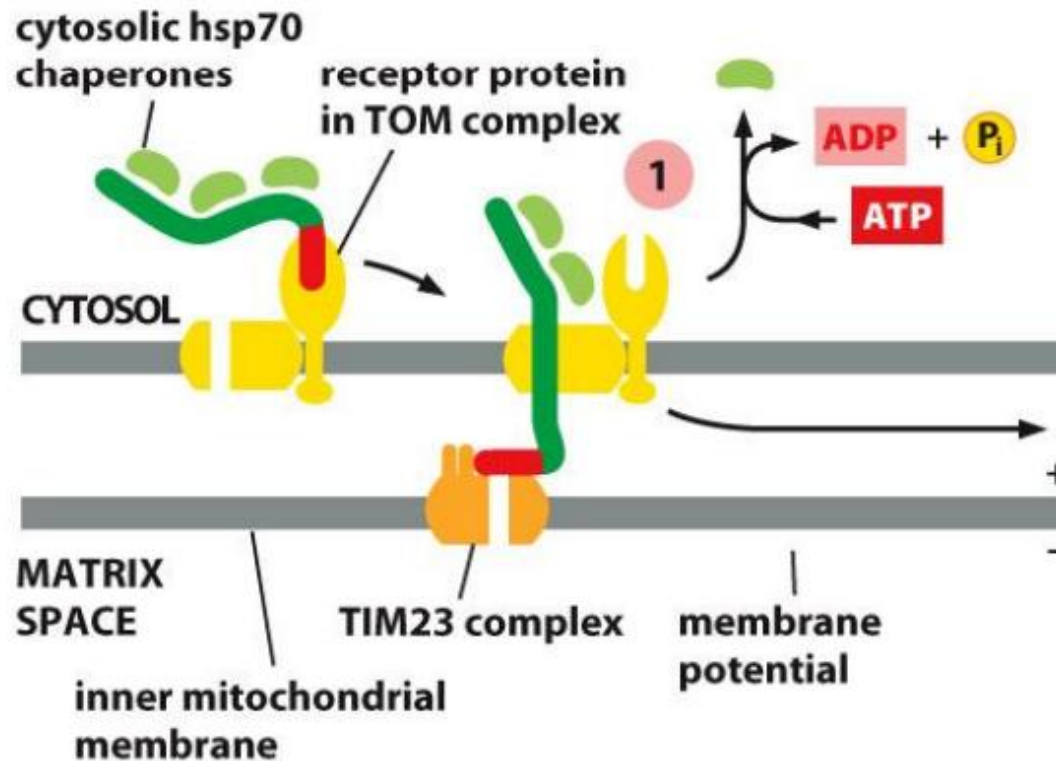


Figure 12-22 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

La sequenza N-terminale del precursore della proteina è riconosciuta dal recettore del complesso TOM. La proteina viene quindi traslocata attraverso il complesso TIM23 in modo che attraversi transitoriamente entrambe le membrane mitocondriali.

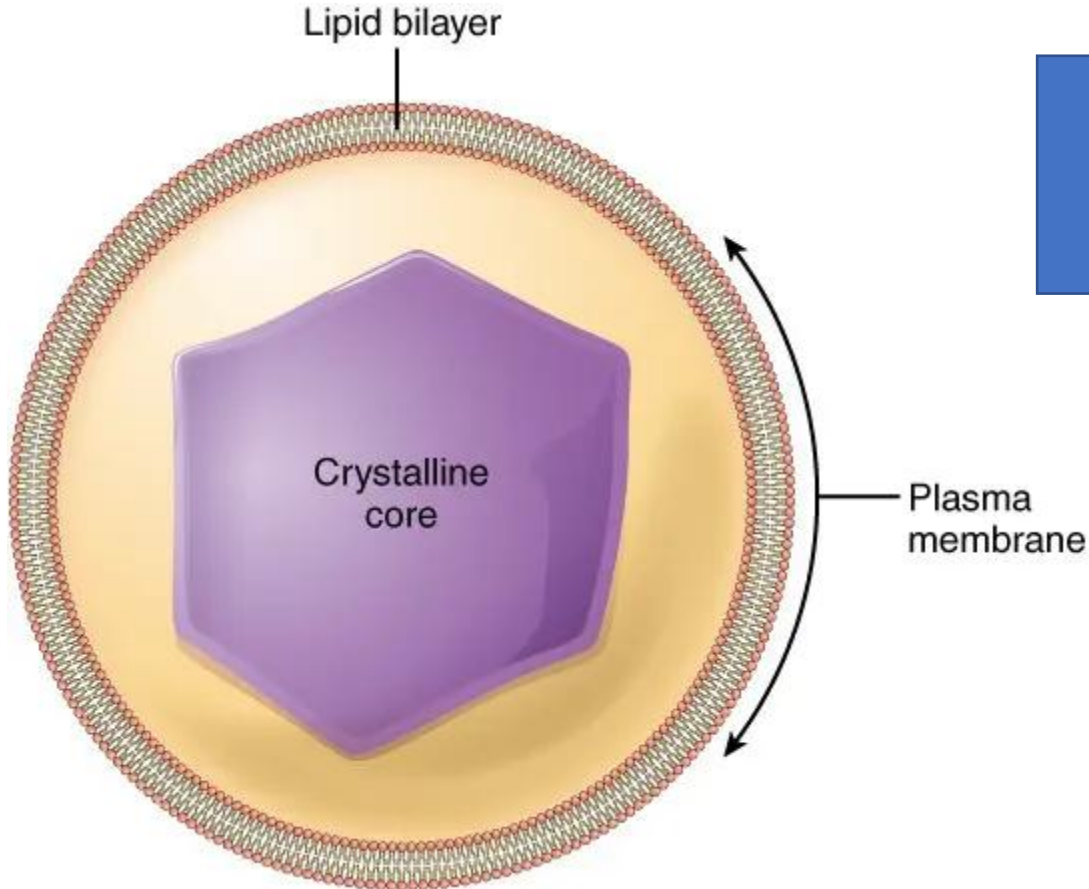
La sequenza segnale viene rimossa da una peptidasi del segnale nello spazio della matrice per formare la proteina matura. La sequenza del segnale una volta liberata viene degradata rapidamente.



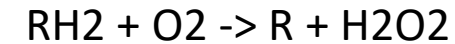
Hsp70 mitocondriale ha un ruolo cruciale perché «trascina» la proteina attraverso il canale di traslocazione utilizzando l'energia che deriva dall'idrolisi dell'ATP

Perossisomi

- Sono circondati da una singola membrana
- Non contengono DNA né ribosomi
- Si autoreplicano
- Acquisiscono le proteine per acquisizione dal citosol grazie alle sequenze segnale (una parte di esse entra tramite il RE)



Usano ossigeno molecolare e acqua ossigenata per svolgere le reazioni ossidative



I perossisomi sono chiamati così perché contengono gli enzimi che usano ossigeno molecolare per rimuovere atomi di idrogeno da substrati specifici in una reazione che produce acqua ossigenata

L'acqua ossigenata sarà usata dalla catalasi per ossidare altri substrati

Quindi cosa fanno i perossisomi?

- **Azione detossificante:** i perossisomi sono particolarmente abbondanti nel fegato e nei reni dove detossificano varie molecole tossiche che entrano nel sangue, tramite la reazione «perossidativa»



- Demolizione delle molecole di acidi grassi (**beta-ossidazione**)
- Catalizzare le prime reazioni di sintesi dei **plasmalogeni** (fosfolipidi nella mielina)
- Patologie legate ai perossisomi (**sindrome di Zellweger-malattia ereditaria**): un difetto delle proteine di importazione crea un deficit di perossisomi. Negli individui affetti, i perossisomi risultano «vuoti» e sono riscontrate anomalie cerebrali, nel fegato, e nei reni (morte dopo la nascita).

Lisosomi

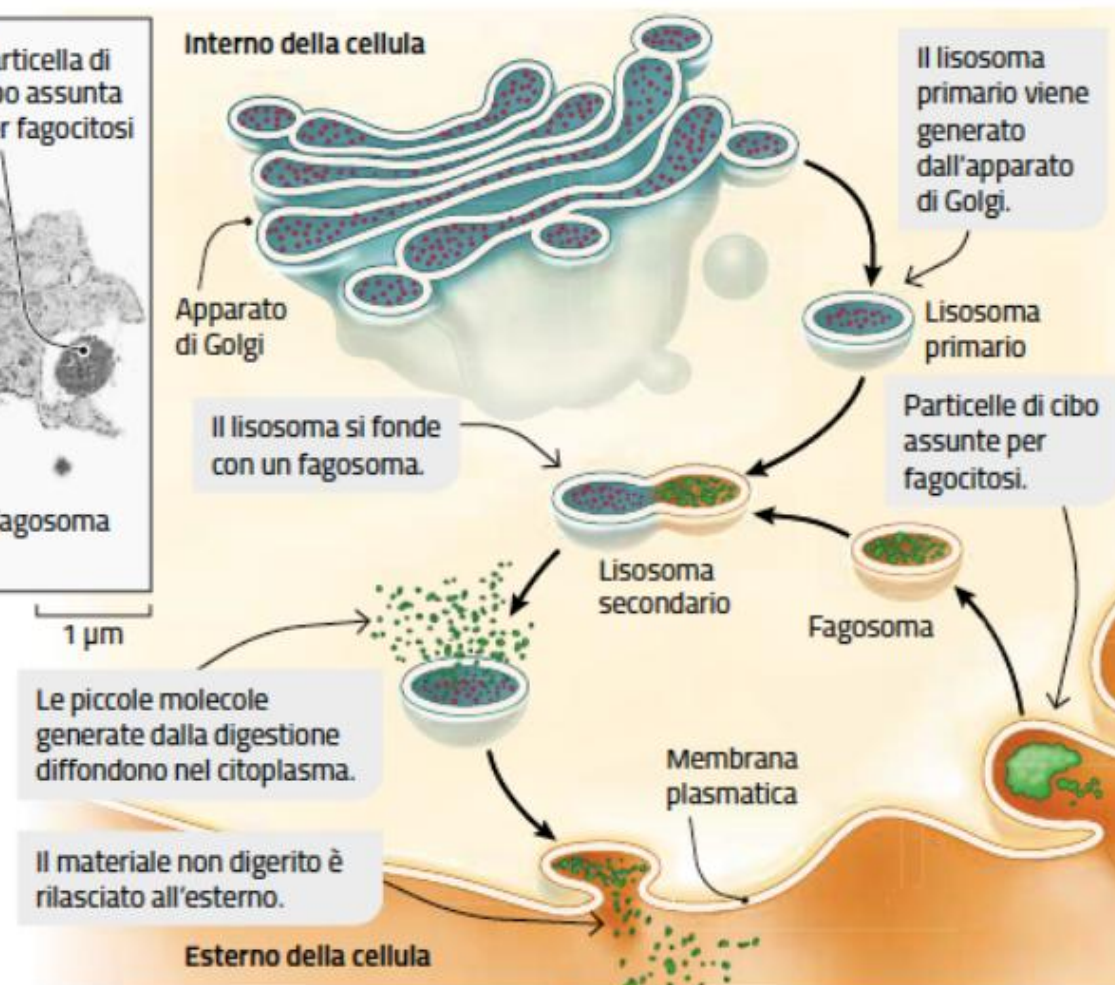
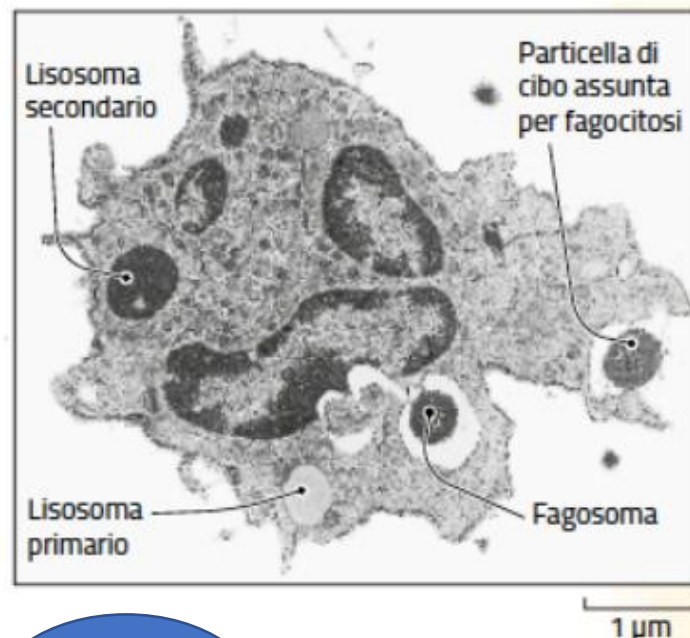
Sito di
DIGESTIONE
INTRACELLULARE

IDROLASI
ACIDE:

proteasi,
nucleasi,
glicosidasi,
lipasi,
fosfatasi...

pH
acido
(4,5-5)

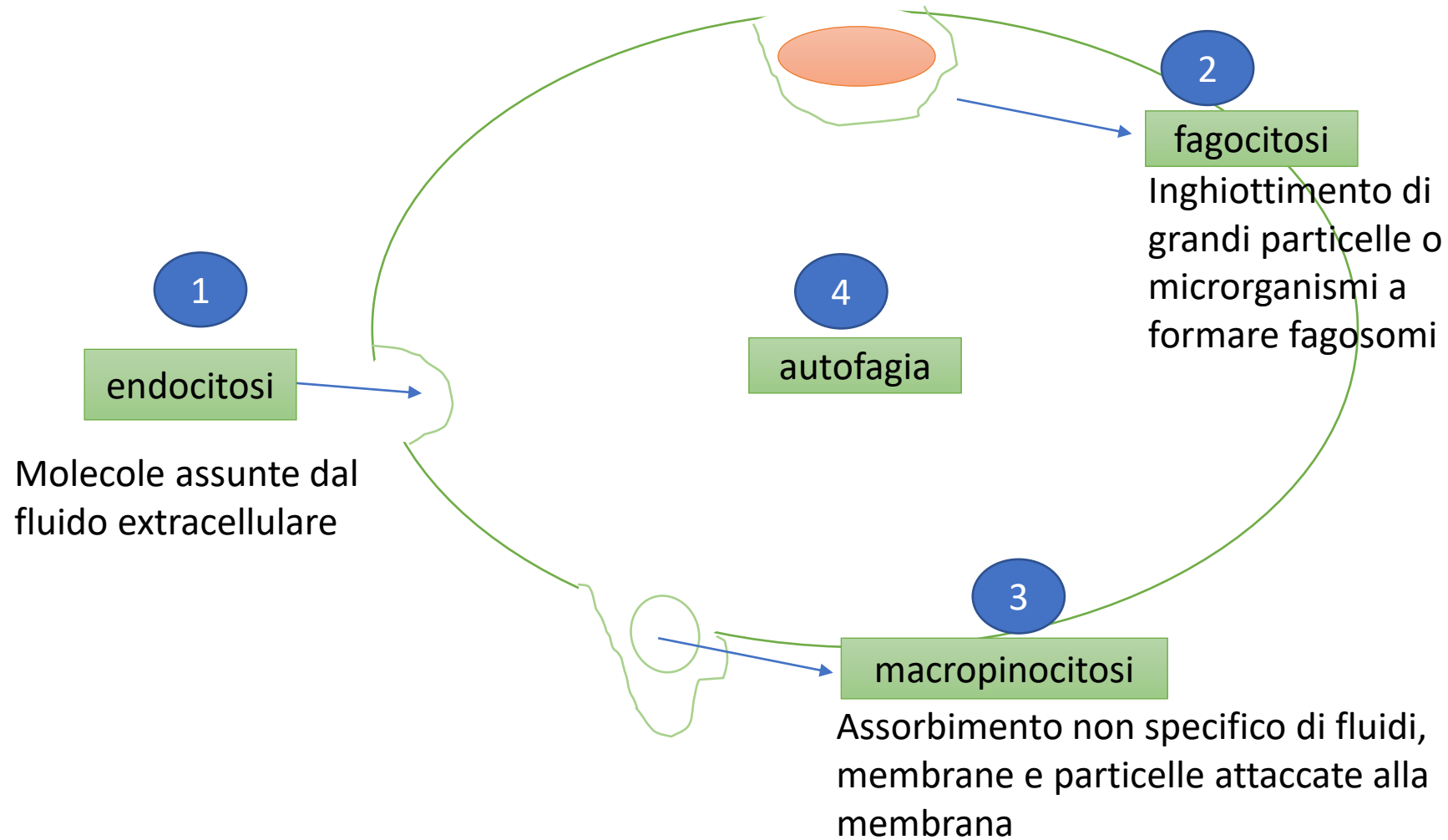
Come fa a mantenere un
pH così acido? Grazie alla
pompa H^+ lisosomiale
che appartiene al gruppo
ATPasi di tipo V



Sadava et al, La nuova biologia.blu – © Zanichelli 2020

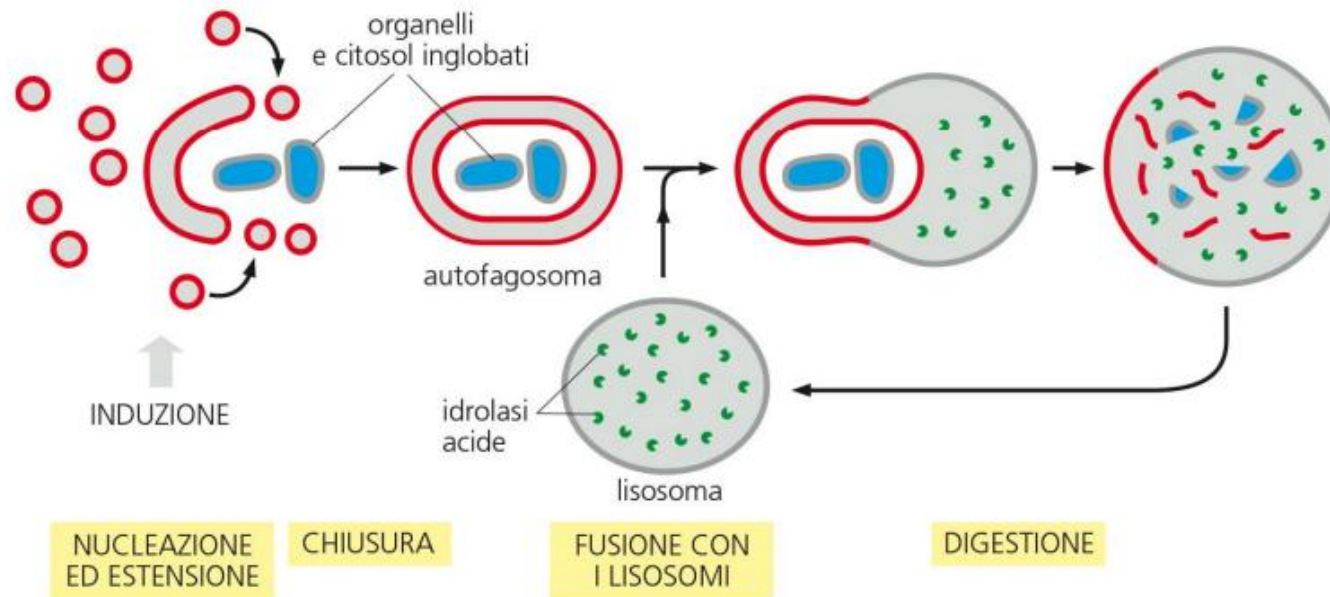
Presentano caratteristiche eterogenee poiché provengono dalla fusione di endosomi tardivi e lisosomi o endosomi tardivi ed endolisosomi

- Il materiale da distruggere arriva ai lisosomi secondo 4 vie:

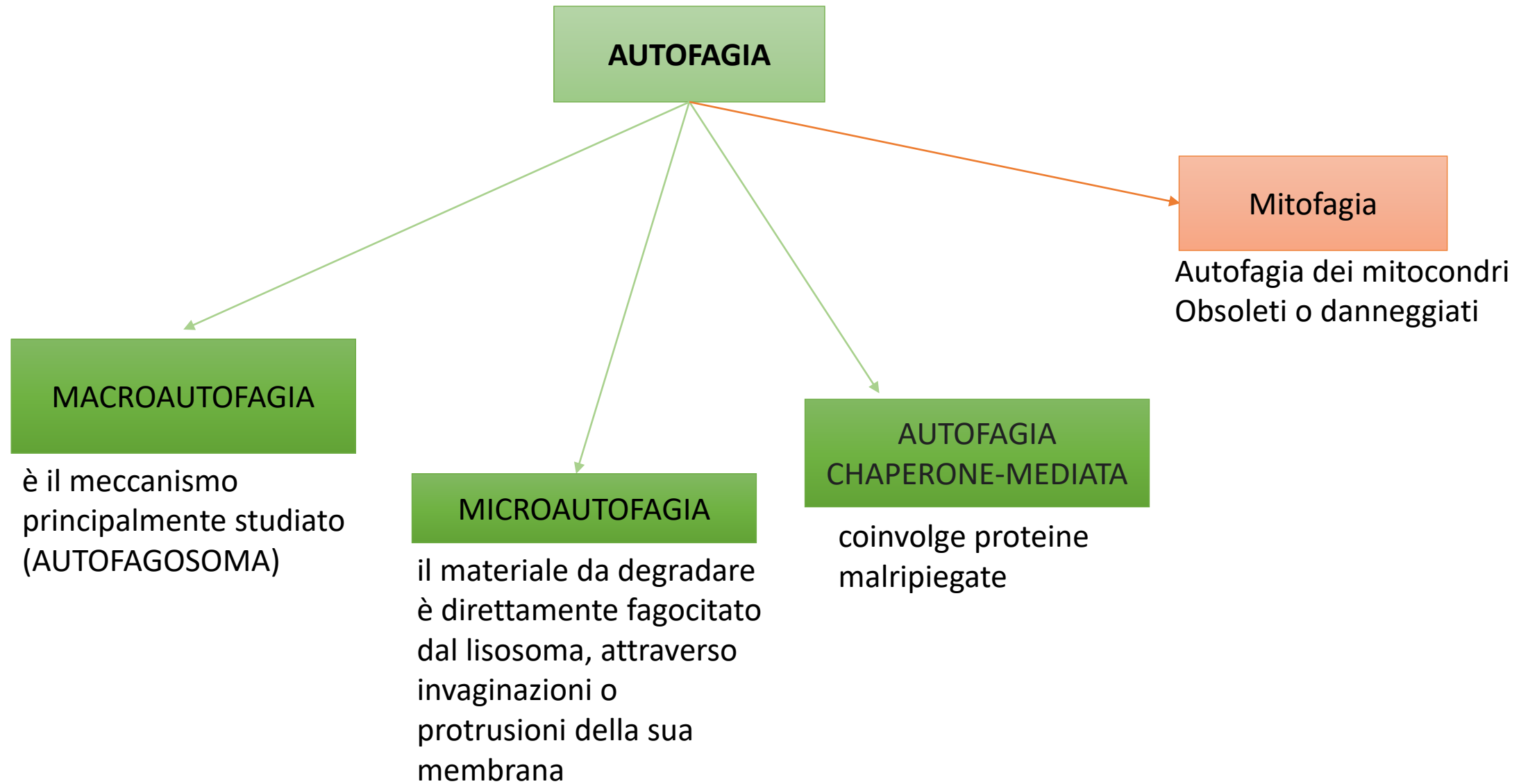


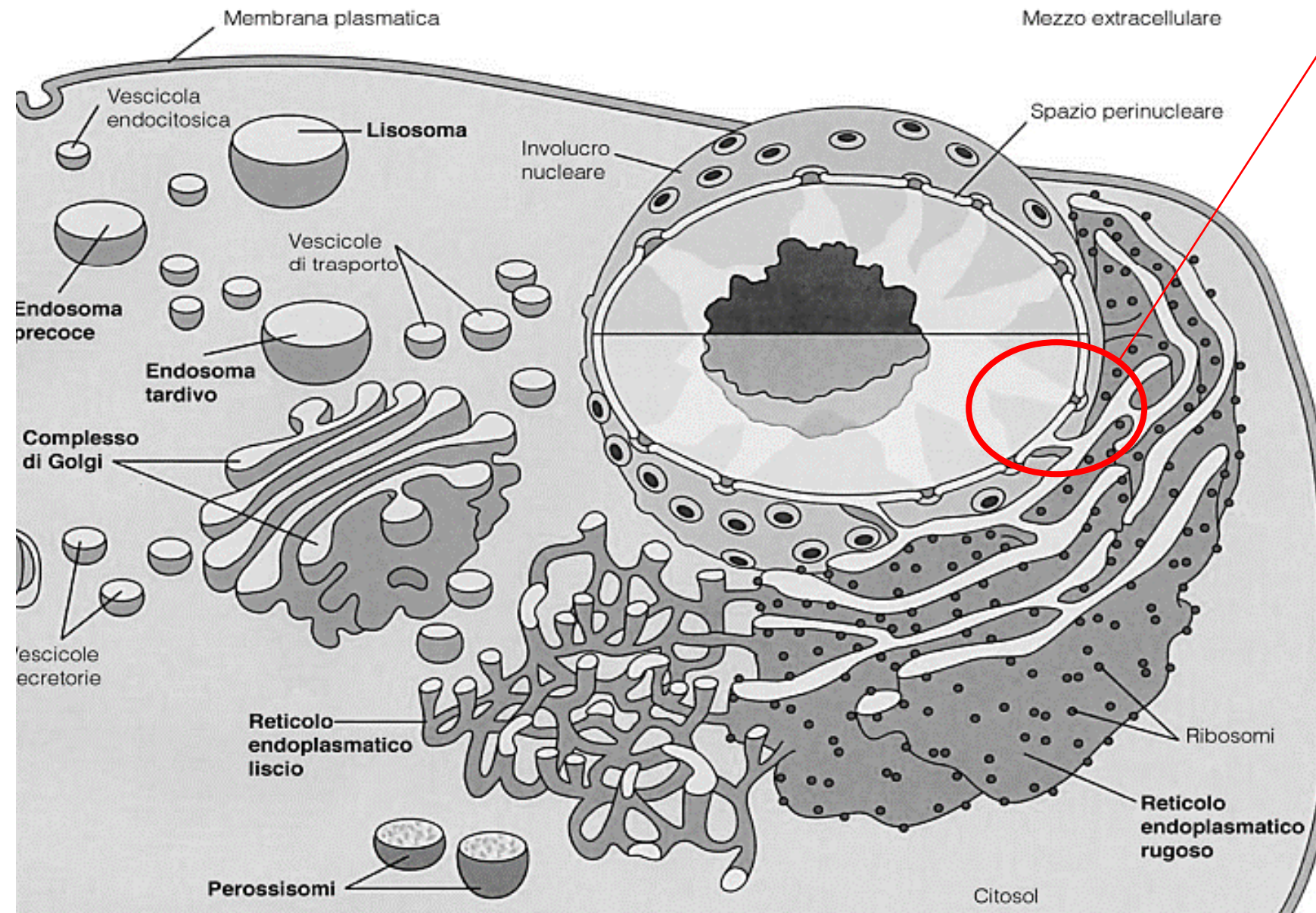
Autofagia: «mangiare se stessi»

- È il processo che permette di eliminare parti obsolete tramite un processo dipendente dai lisosomi.
- Permette anche la rimozione di organelli di grandi dimensioni che non possono essere digeriti dal proteasoma
- Il carico da eliminare viene circondato un autofagosoma a doppia membrana.
- Difetti dell'autofagia sono alla base di molte patologie (malattie infettive, neurodegenerazione, cancro)



L'autofagosoma si fonde coi lisosomi contenenti le idrolasi acide che digeriscono il contenuto





La membrana dei tubuli e sacchi del RE è in continuità con la membrana nucleare esterna

Reticolo endoplasmatico



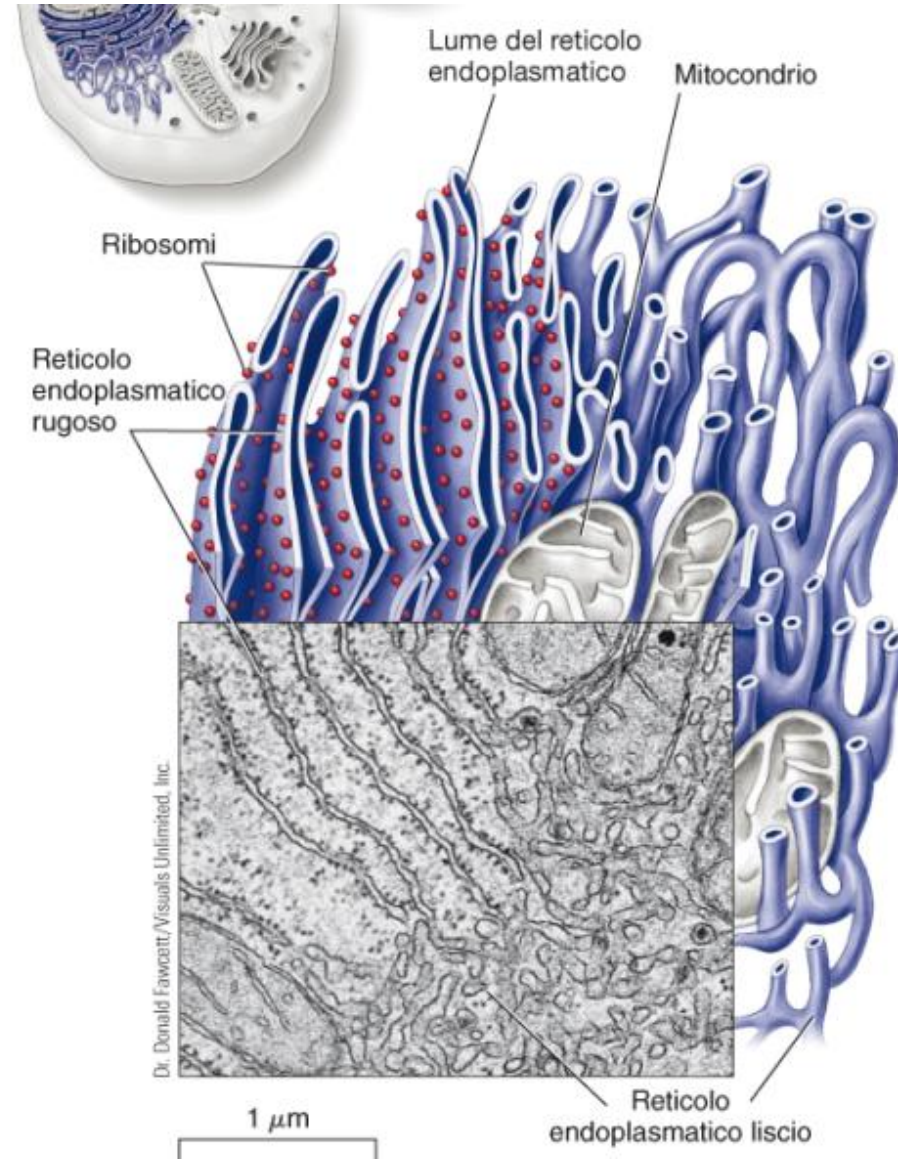
Golgi

Reticolo endoplasmatico (RE)

- Reticolo di membrane organizzate in strutture tubulari e cisterne appiattite che si estendono in molte regioni del citoplasma.
- Lo spazio che si viene a formare all'interno delle membrane è detto lume e dà origine ad un unico compartimento interno che comunica anche con il lume nucleare

Biosintesi dei
lipidi e proteine

Deposito del Ca^{2+}
intracellulare



superficie del reticolo
endoplasmatico ruvido



RIBOSOMI



Sintesi e
modifica delle
proteine

Reticolo endoplasmatico liscio



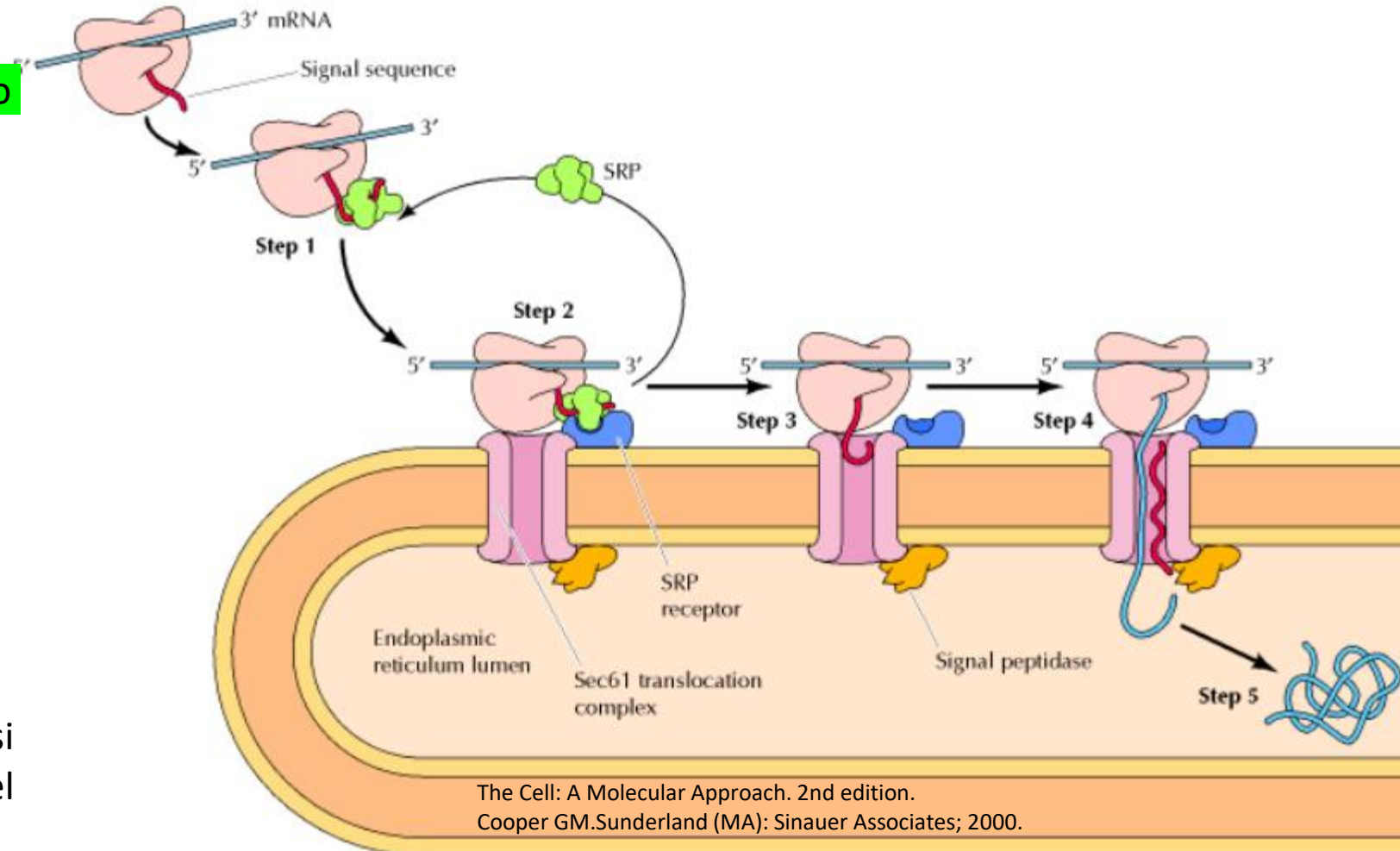
NO RIBOSOMI,
ma presenza di
altri complessi
enzimatici



Sintesi lipidi,
Degradazione sostanze
tossiche,
Idrolisi del glicogeno,
Accumulo di ioni calcio

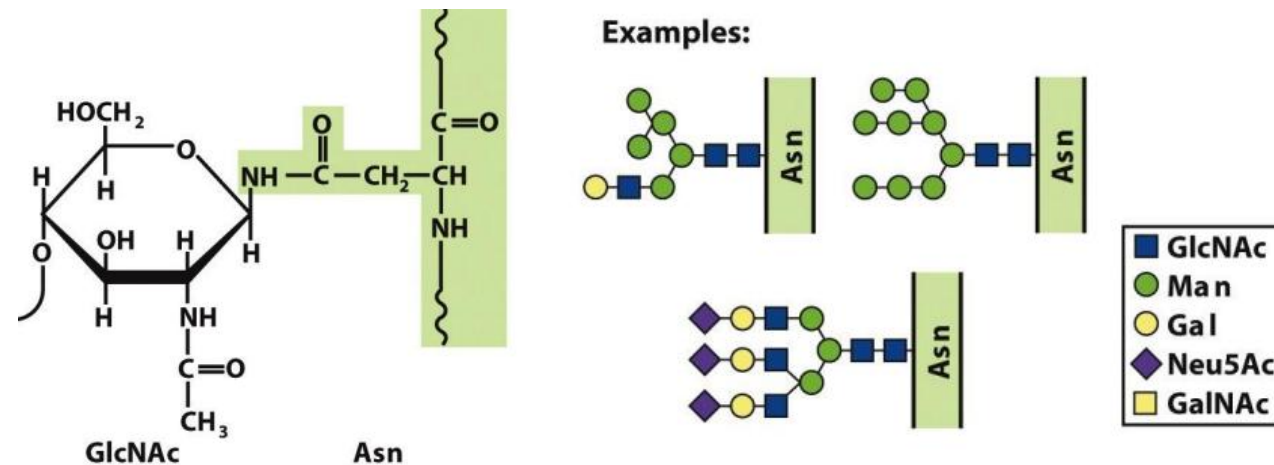
Indirizzamento co-traduzionale delle proteine di secrezione verso RE

Fase 1: Quando la sequenza segnale emerge dal ribosoma, viene riconosciuta e legata dalla **particella di riconoscimento del segnale (SRP)**. Fase 2: La SRP accompagna il complesso fino alla membrana del RE, dove si lega al **recettore SRP**. Fase 3: La SRP viene rilasciata, il ribosoma si lega a un complesso di traslocazione di membrana delle proteine **Sec61** e la sequenza segnale viene inserita in un canale di membrana. Fase 4: La traduzione riprende e la catena polipeptidica in crescita viene traslocata attraverso la membrana. Fase 5: Il taglio della sequenza segnale da parte della peptidasi segnale rilascia il polipeptide nel lume del RE.

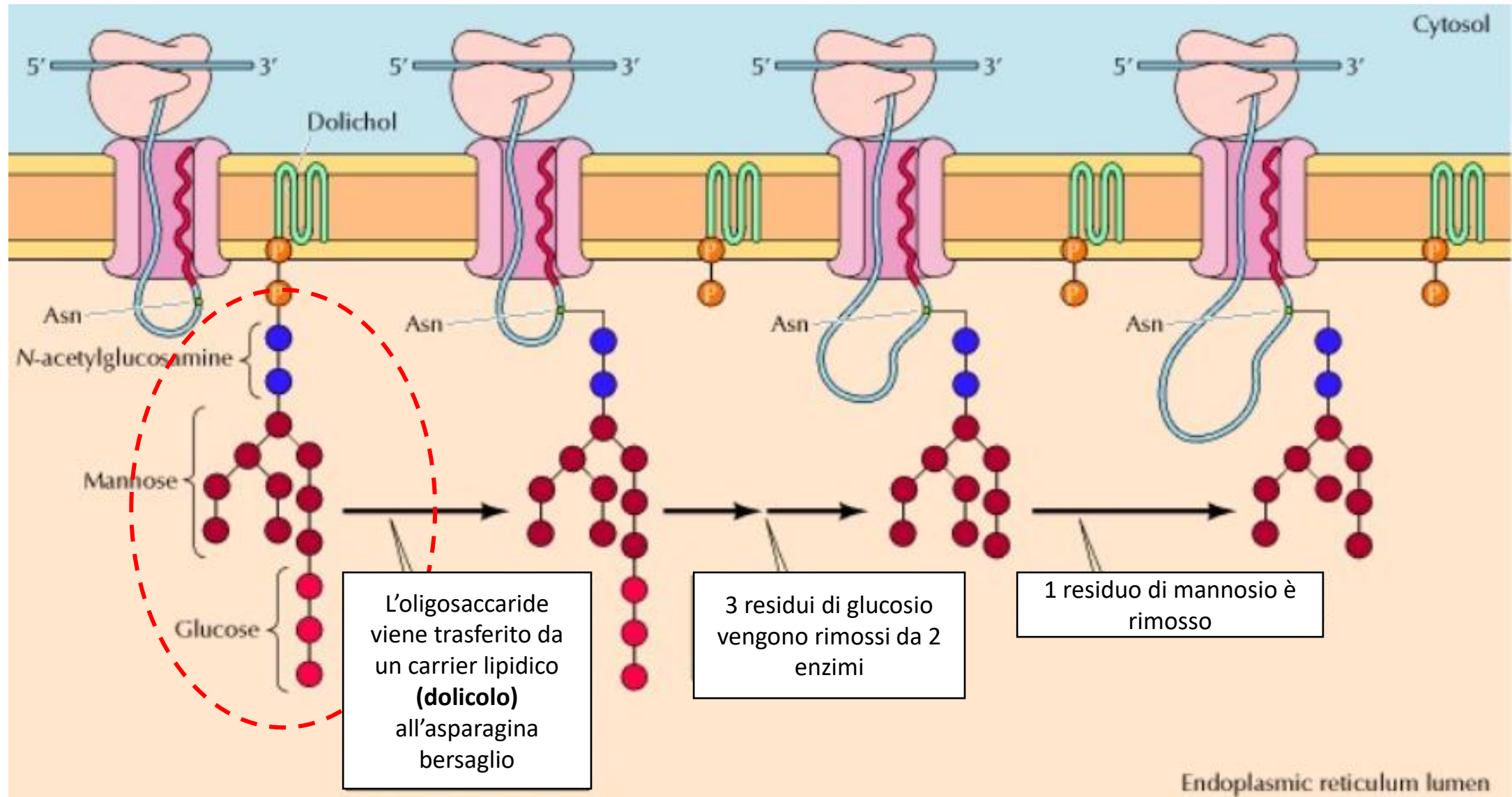


Una parte importante della sintesi proteica avviene sulla superficie citosola del RE

Nel lume del RE le proteine si ripiegano, oligomerizzano, si formano legami disolfuro e vengono aggiunti oligosaccaridi legati al gruppo NH₂ della catena laterale di un'asparagina.



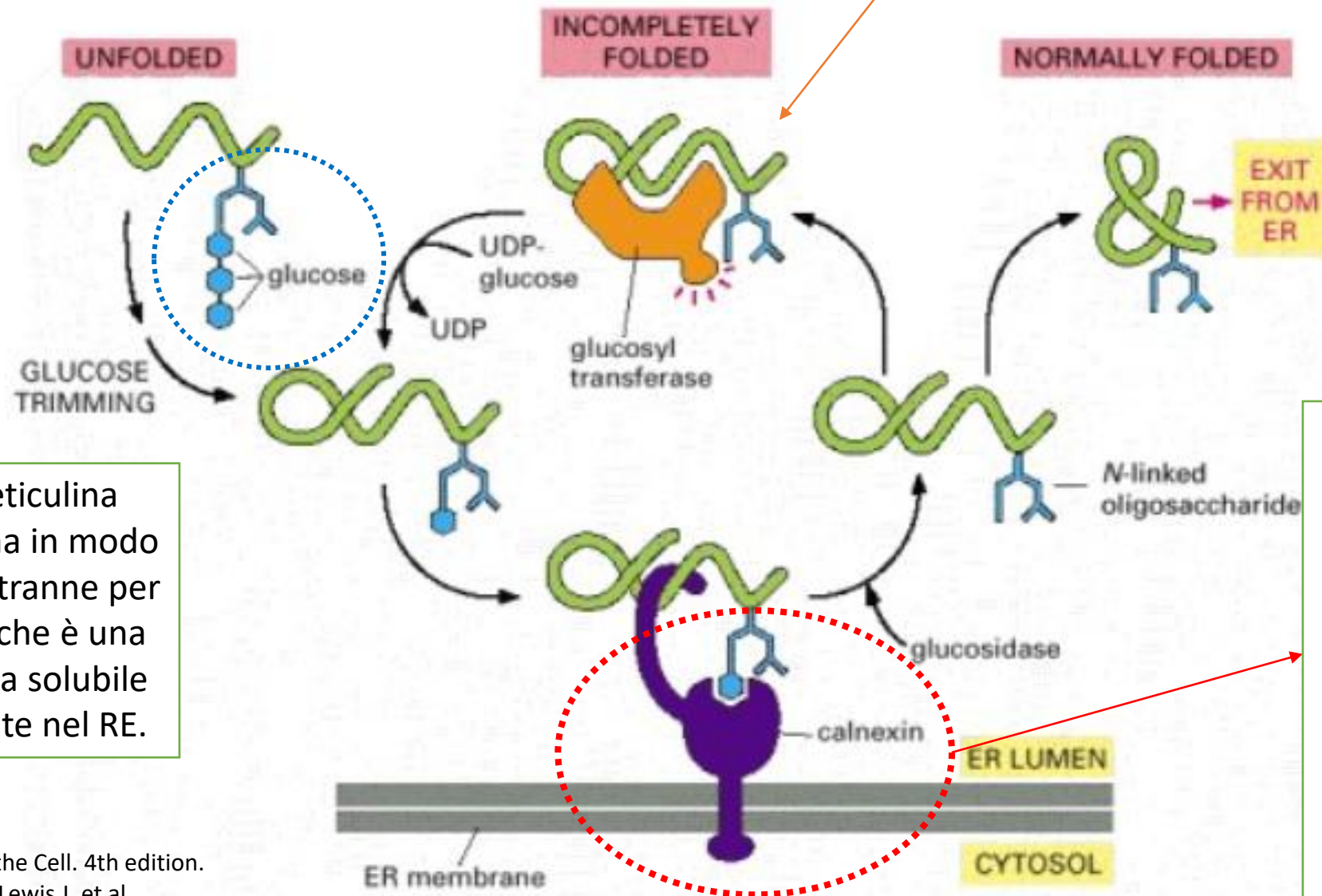
GLICOSILAZIONE DELLE PROTEINE NEL RE: N-glicosilazione



La *calnessina* e la *calreticulina* riconoscono gli oligosaccaridi legati a N

- Sono due proteine chaperone del RE che richiedono Ca^{2+} per funzionare.
- Si legano a carboidrati e ad oligosaccaridi su proteine non completamente ripiegate trattenendole nel RE. In particolare, legano le proteine solo dopo che i 2 dei 3 glucosi sono stato rimossi. Quando il terzo glucosio è rimosso si staccano, permettendo alla proteina di lasciare il RE.
- Impediscono a proteine non completamente ripiegate di aggregarsi in modo irreversibile.

se la proteina è ancora non completamente ripiegata, l'enzima trasferisce un nuovo glucosio dall'UDP-glucosio all'oligosaccaride N-legato, rinnovando l'affinità della proteina per la calnexina e mantenendola nel RE.

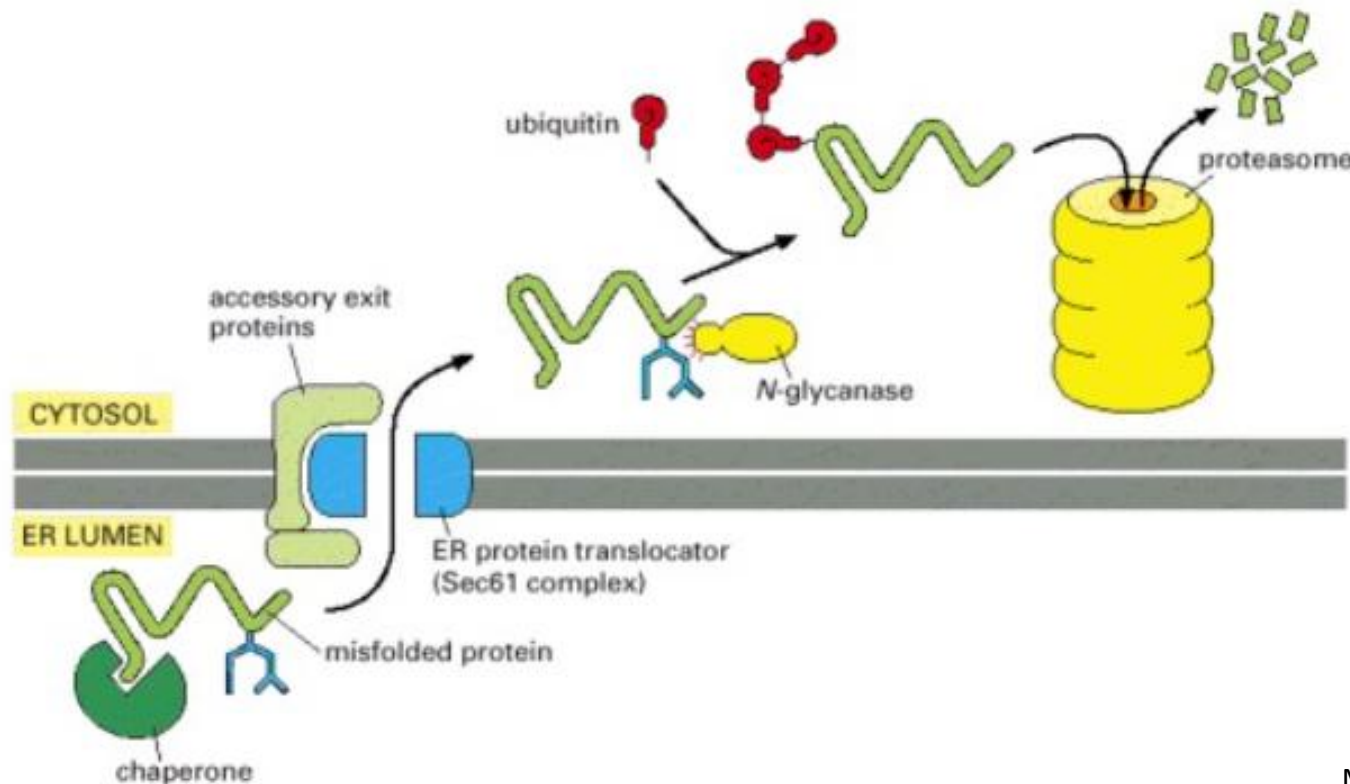


La calreticulina funziona in modo simile, tranne per il fatto che è una proteina solubile residente nel RE.

La calnexina, presente sulla membrana del RE, si lega alle proteine non completamente ripiegate contenenti 1 glucosio terminale su oligosaccaridi N-legati, intrappolando la proteina nel RE.

Questi sistemi fanno sì che le proteine possono allontanarsi dal RE solo se correttamente ripiegate

- Nel caso di proteine non ripiegate o che non oligomerizzano correttamente, esse sono traslocate di nuovo nel citosol, dove sono deglicosilate, ubiquitate e degradate nei proteasomi.

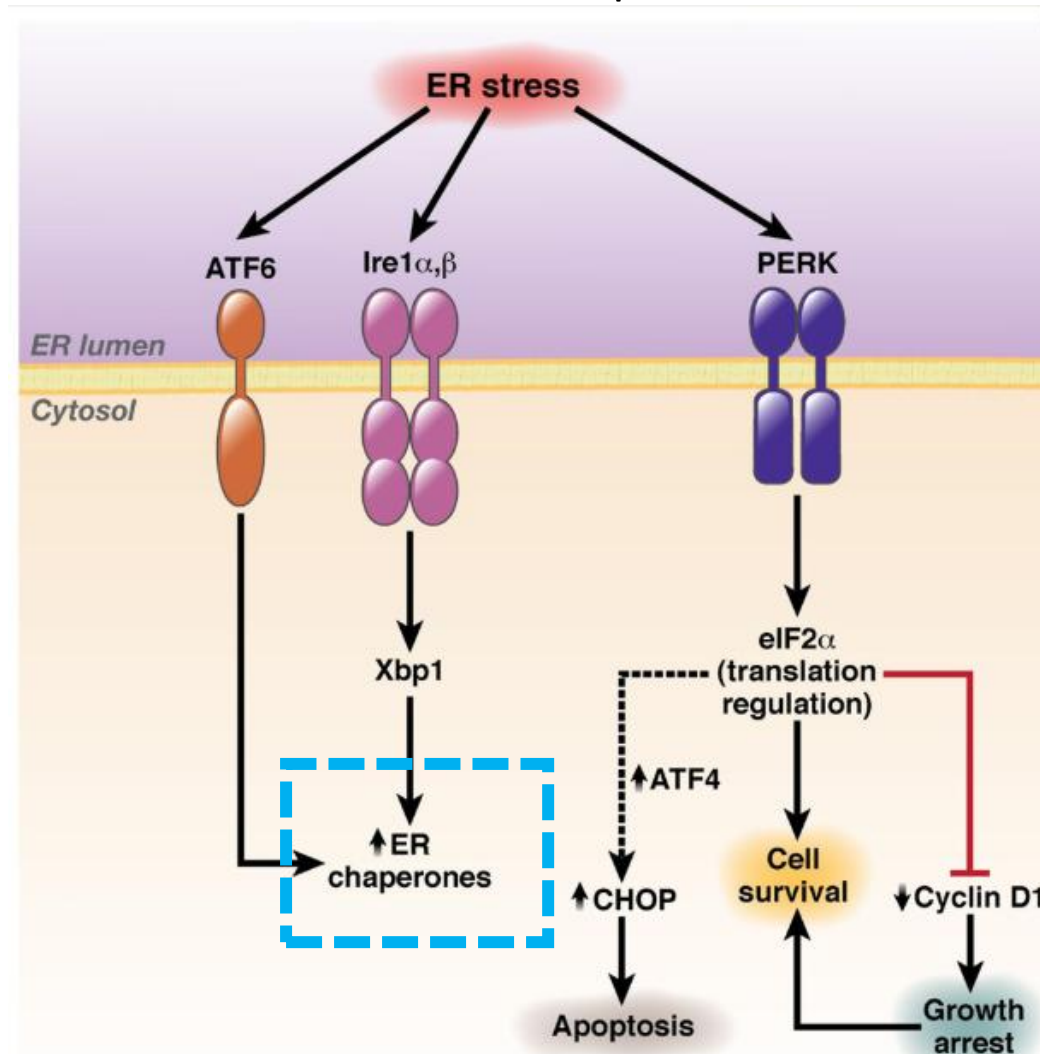


Le proteine solubili mal ripiegate nel lume del RE vengono riconosciute ed indirizzate a un complesso traslocatore di membrana. Sono esportate nel citosol e poi condotte alla degradazione

Unfolded protein response (UPR)

- è un sistema di regolazione che protegge l'RE dal sovraccarico. L'UPR è provocata dall'accumulo di proteine non ripiegate correttamente nel RE durante periodi di attività di secrezione insolitamente elevata.

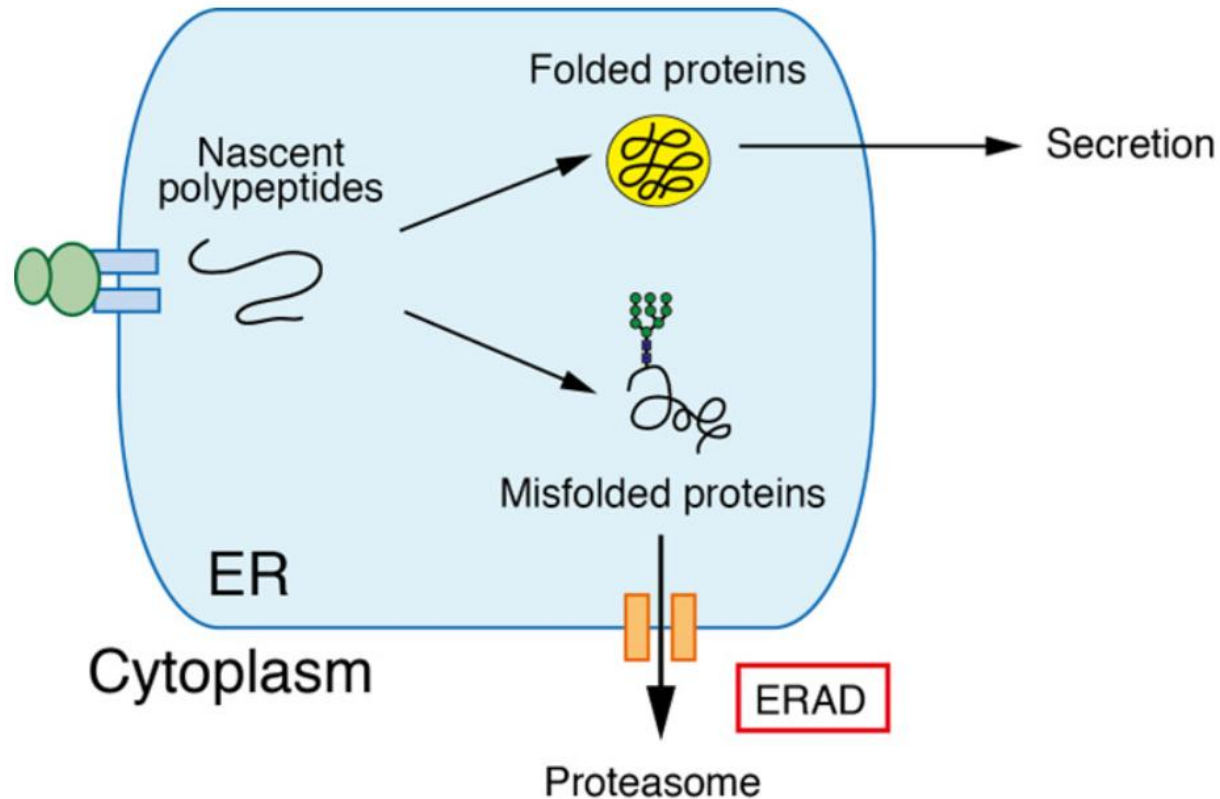
la UPR ha due scopi principali:
1) *inizialmente* ripristinare la funzione normale della cellula attivando vie di segnalazione che portano all'aumento della produzione di chaperoni molecolari (coinvolti nel ripiegamento delle proteine)
2) in caso di danno prolungato, mirare ad indurre la morte cellulare per **apoptosi**



I segnali di stress del RE inducono l'UPR promuovendo l'attivazione di proteine chinasi transmembrana omologhe, Ire1a/b, e PERK e di un fattore di trascrizione transmembrana, ATF6. Questi regolatori trasducono collettivamente segnali che determinano la sovraregolazione degli **chaperoni** del RE e di CHOP, riducendo contemporaneamente la sintesi proteica cellulare e includendo quella del promotore della crescita ciclina D1, inducendo così l'arresto della crescita.

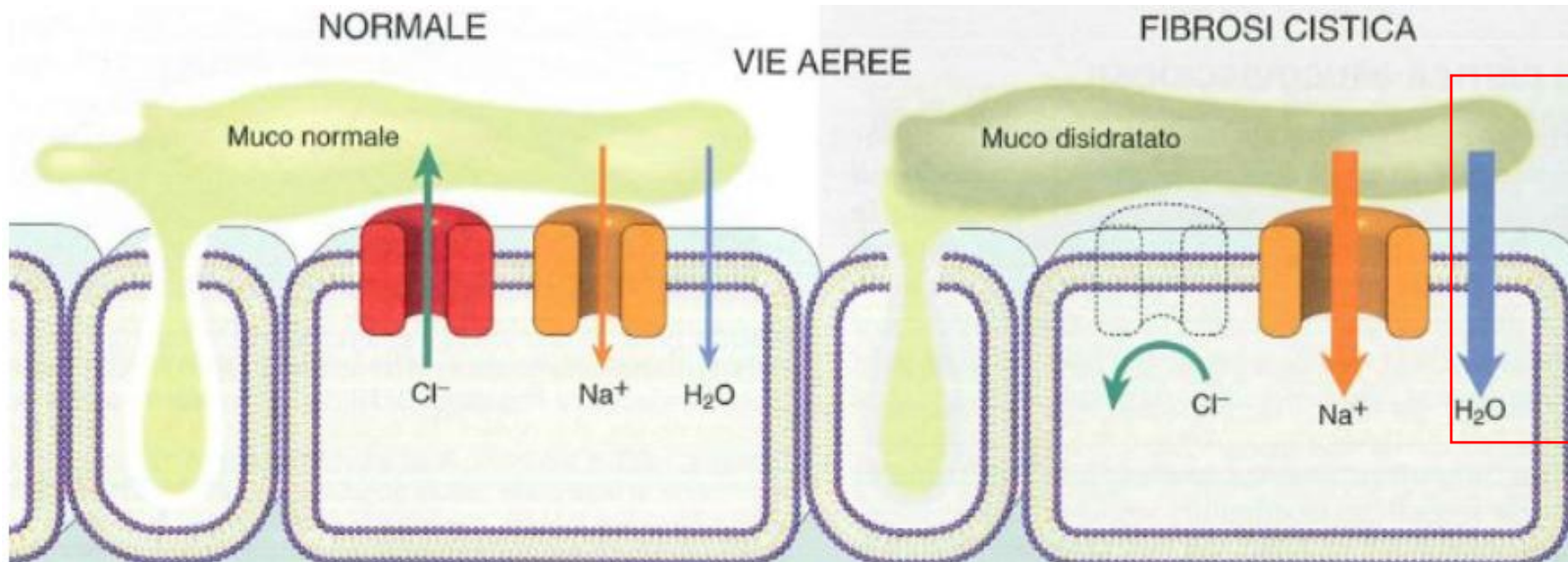
ERAD: endoplasmic reticulum-associated degradation

- Le cellule hanno un sistema di degradazione associato al reticolo endoplasmatico che distrugge le proteine mal ripiegate o non assemblate che potrebbero causare malattie.



Controlli rigorosi: il caso della fibrosi cistica

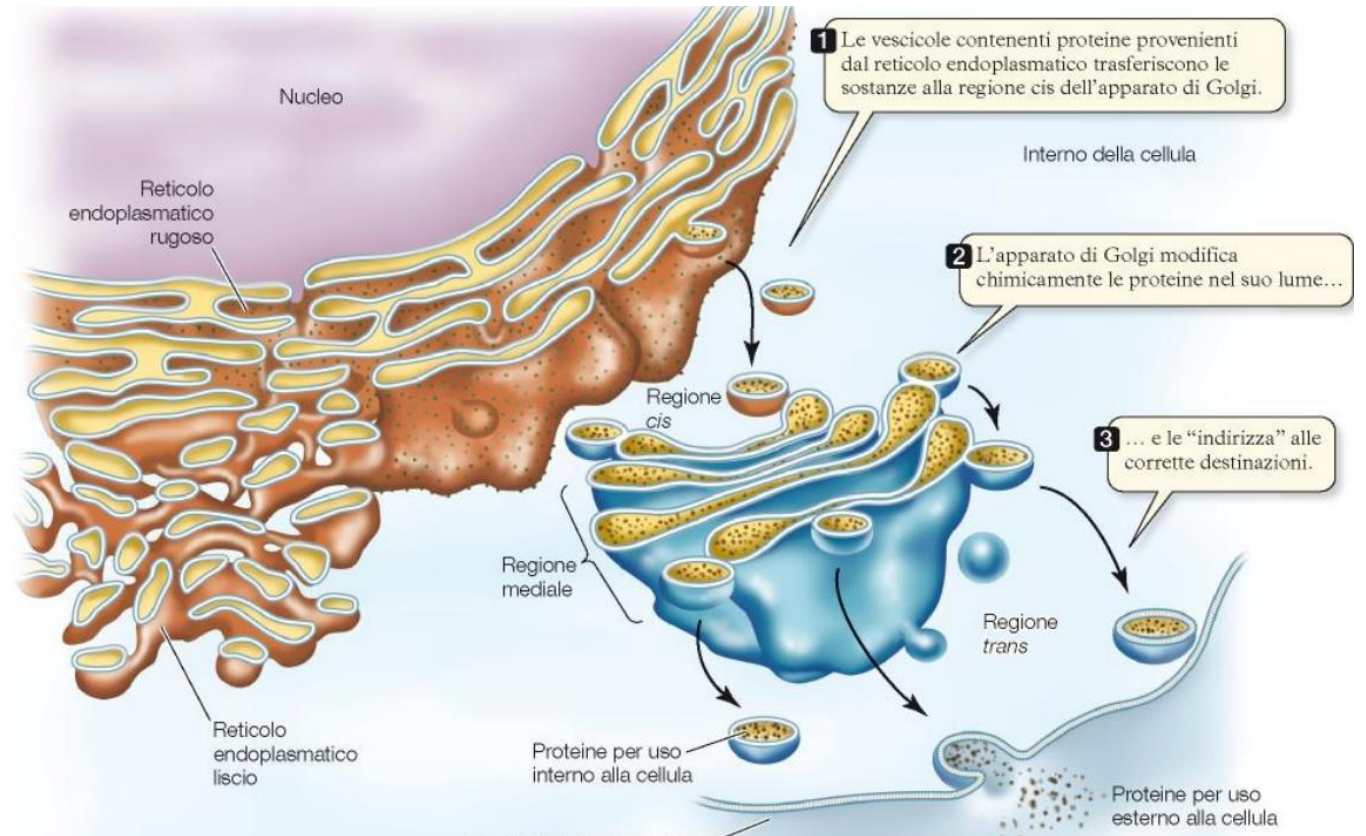
- Per uscire dal RE le proteine devono essere ripiegate correttamente
- Quelle ripiegate male o assemblate in modo incompleto sono trattenute nel RE dove sono legate da chaperoni (calnessina o Bip), che mascherano i segnali di uscita.
- Talvolta questo controllo potrebbe essere deleterio. Nel caso della fibrosi cistica ad esempio viene prodotta una proteina della membrana plasmatica (importante per il trasporto del Cl^-) che è soltanto leggermente mal ripiegata. Essa viene comunque portata a degradazione, scartandola anche se potrebbe essere funzionante.



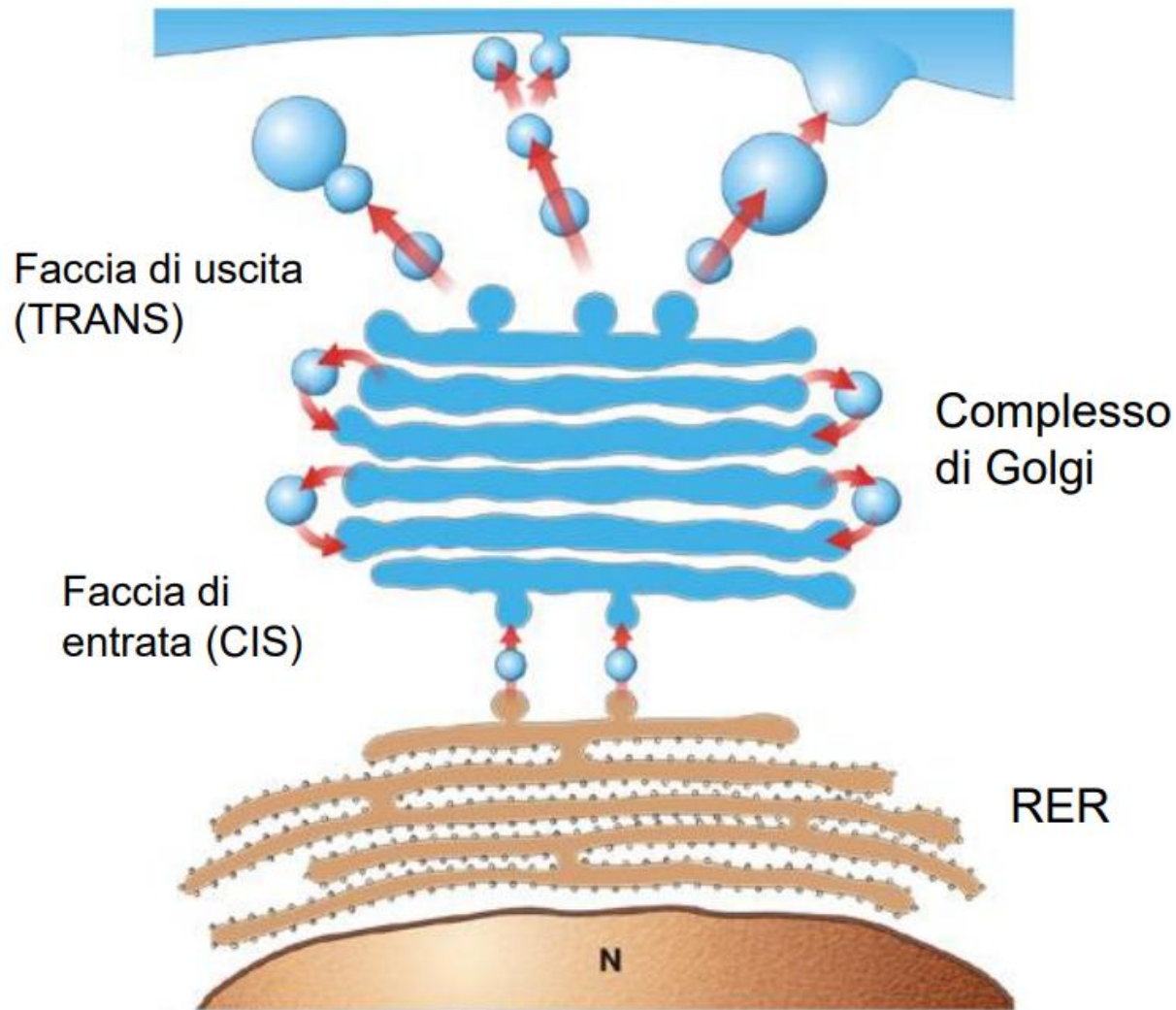
Il riassorbimento di grandi quantità di acqua determina disidratazione delle cellule epiteliali mucipare di rivestimento, deficit dell'attività mucociliare e ostruzione a carico delle vie aeree.

Apparato del Golgi

- Formato da un sistema di membrane impilate; circa 100 per cellula. Concentra e “impacchetta” le proteine che presentano un flusso preciso di ingresso e di uscita dalla faccia cis a quella trans delle membrane del Golgi
- intermediario tra reticolo endoplasmatico e il resto della cellula
- L'apparato di Golgi riceve e modifica le proteine sintetizzate dal reticolo endoplasmatico ruvido, etichettandole in base alla loro destinazione.



TGN: trans-Golgi network



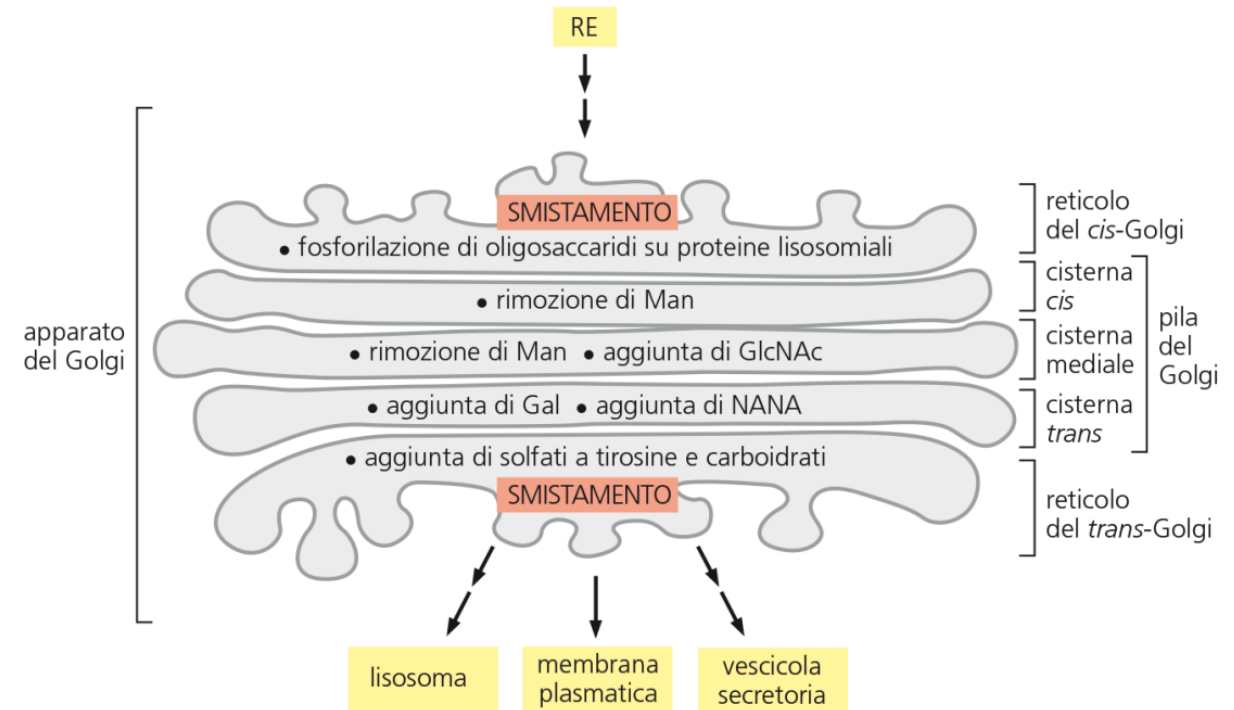
© 2005 edi.ermes milano

Il Golgi ha 2 facce distinte:

- 1) Faccia CIS (di entrata)
- 2) Faccia TRANS (di uscita)

Reticolo del CIS-Golgi (CGN)

Reticolo del TRANS-Golgi (TGN)



- Le proteine arrivano prima al CGN ed entrano nel primo compartimento di modificazione, poi si muovono nel compartimento successivo (mediale) fino a raggiungere le cisterne trans.

COSA succede nel frattempo?

- Avviene una modificazione degli oligosaccaridi, a dare la configurazione tipica delle proteine mature
(nel RE una sola specie di oligosaccaridi legati ad N è attaccata in blocco a molte proteine e poi accorciata)



Le glicosidasi e le glicosil trasferasi del Golgi sono proteine transmembrana a singolo passaggio

Glicosilazione legata a O

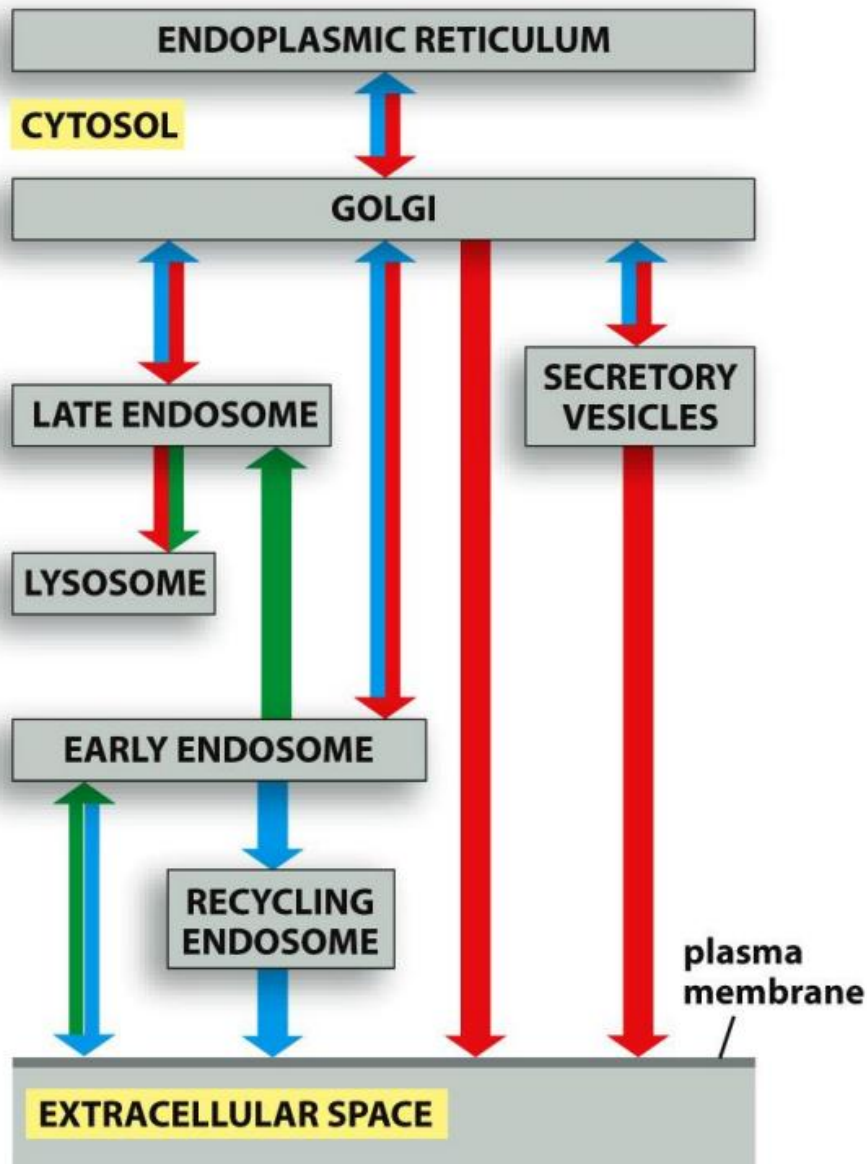


Figure 13-3a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

MAPPA: ricostruiamo il traffico delle proteine nella cellula

Le proteine si muovono da un compartimento all'altro utilizzando diverse modalità: trasporto regolato, trasporto transmembrana, trasporto vescicolare.

I processi di endocitosi devono essere controbilanciati da processi di esocitosi, per garantire il mantenimento del rapporto superficie/volume

Nelle cellule eucariotiche le vescicole di trasporto gemmano da una membrana e si fondono con un'altra in continuazione per trasportare le componenti che si definiscono «cargo».

- 1) La via secretoria porta all'esterno: RE > Golgi > superficie cellulare
- 2) Via endocitica: membrana > interno della cellula
- 3) Vie di recupero: dirette al compartimento di origine.

In base alla destinazione:

Proteine

Destinate ai
lisosomi
tramite
endosomi

TAG:
mannosio-
6-fosfato
(M6P)

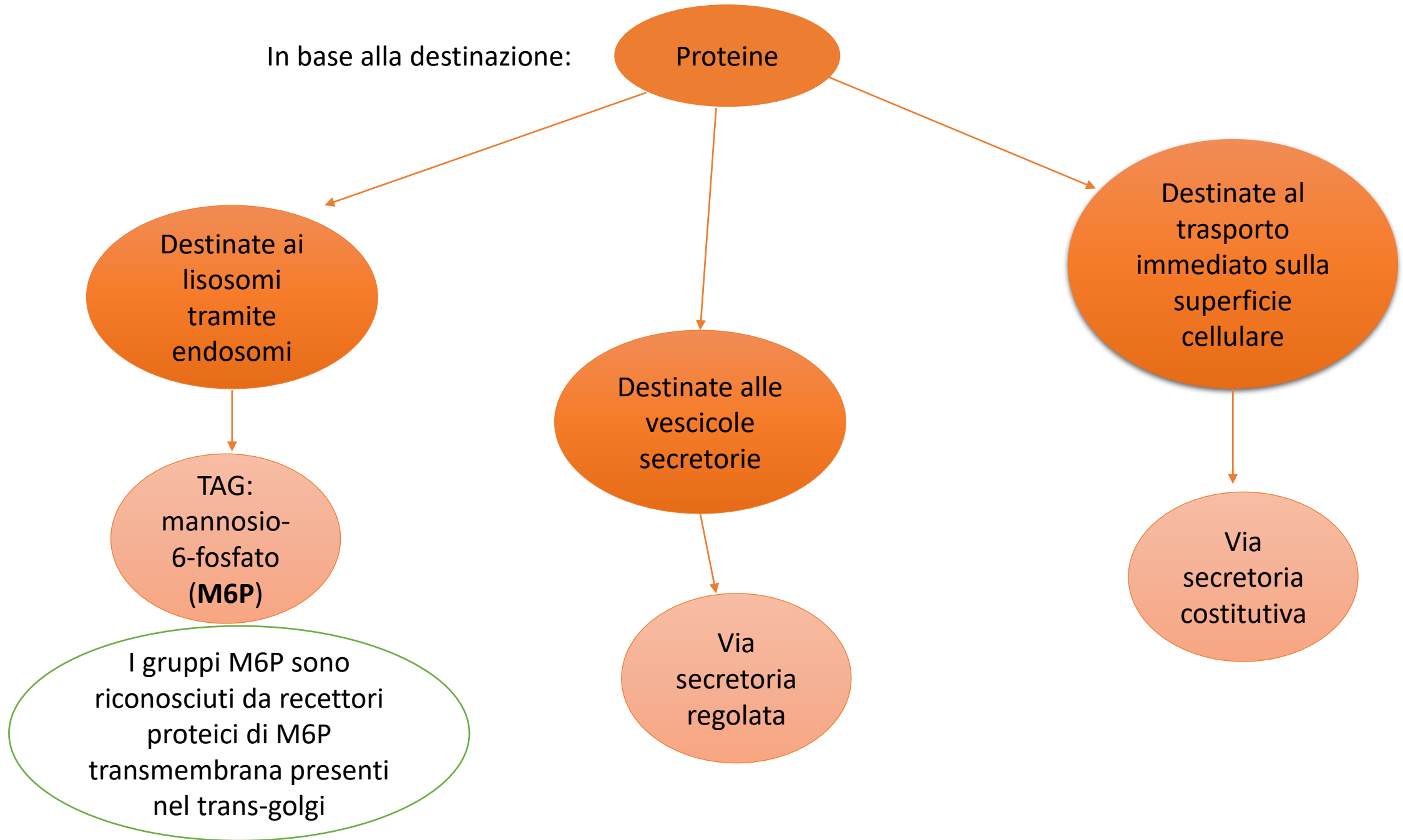
I gruppi M6P sono
riconosciuti da recettori
proteici di M6P
transmembrana presenti
nel trans-golgi

Destinate alle
vescicole
secretorie

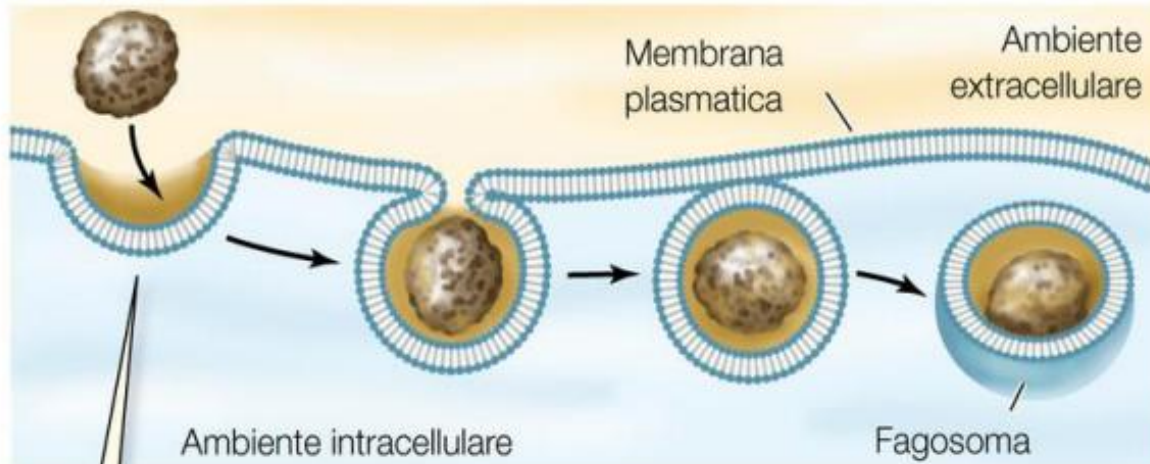
Via
secretorie
regolata

Destinate al
trasporto
immediato sulla
superficie
cellulare

Via
secretorie
costitutiva



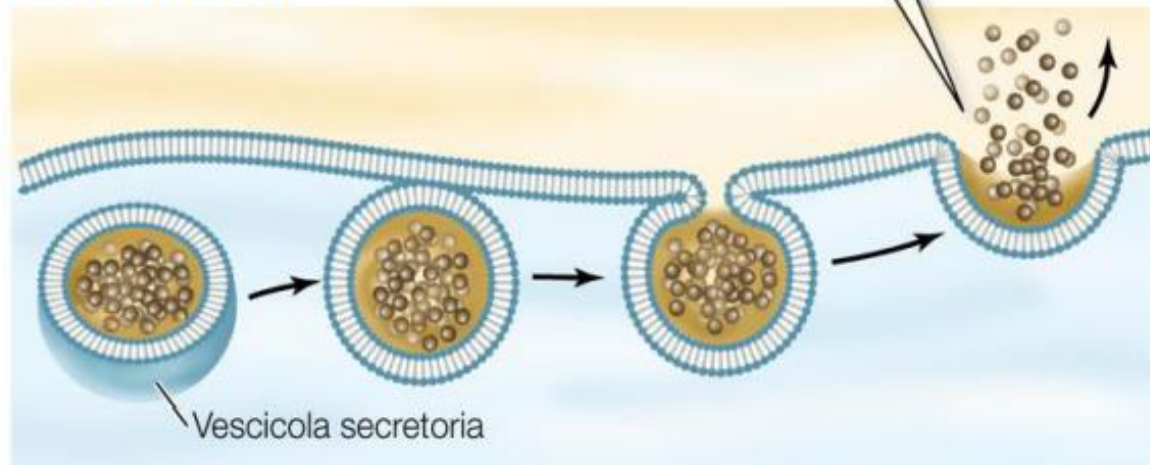
Endocitosi



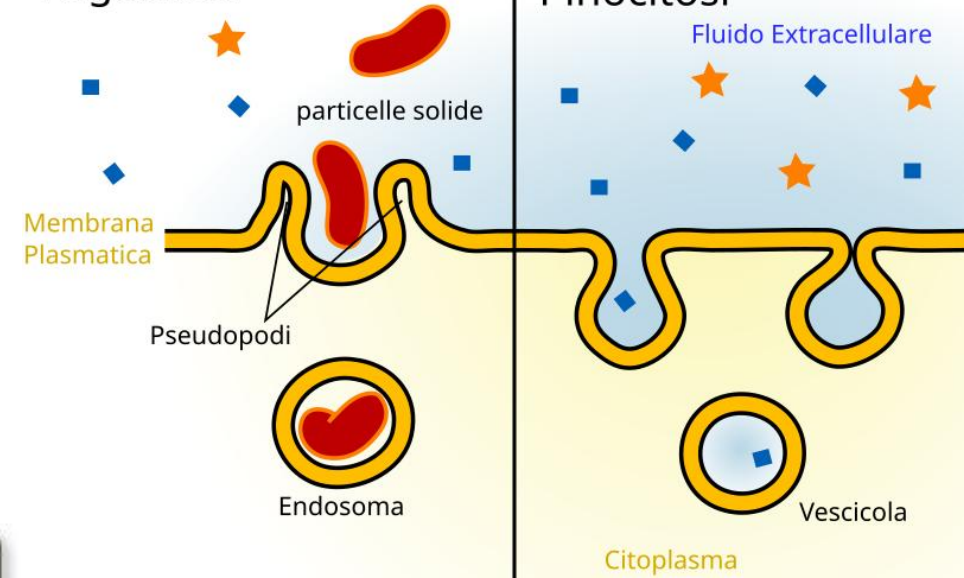
La membrana plasmatica accoglie materiale di una porzione dell'ambiente esterno e forma una vescicola.

La vescicola confluisce nella membrana plasmatica. Il contenuto della vescicola viene liberato e la membrana che lo avvolgeva diviene parte integrante della membrana plasmatica.

Esocitosi



Fagocitosi



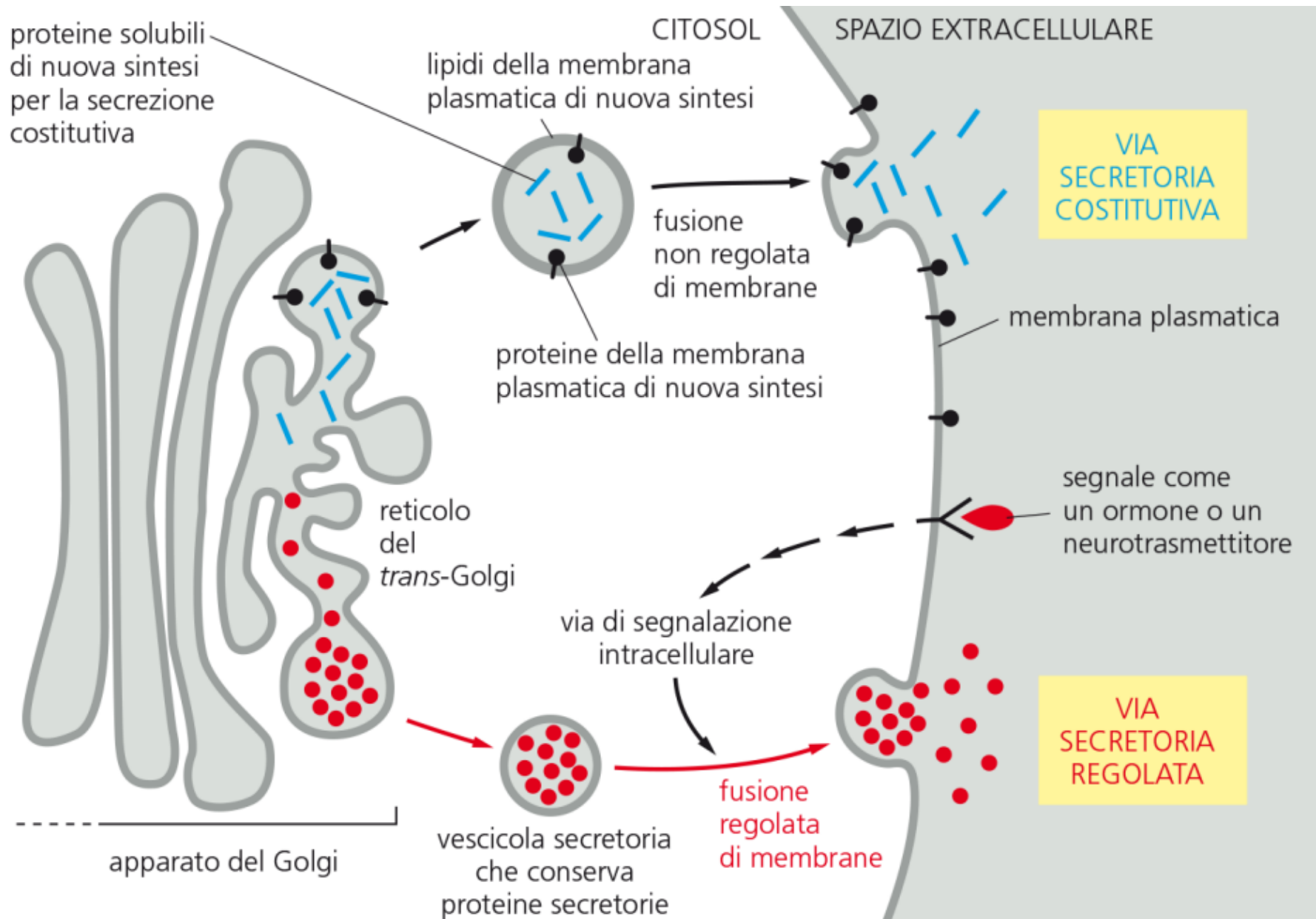
Pinocitosi: internalizzazione di fluidi e soluti

Fagocitosi: Internalizzazione di materiale ingombrante

Vescicole secretorie (o granuli secretori o vescicole a nucleo denso) che si formano dal trans-Golgi network e rilasciano il loro contenuto all'esterno della cellula.

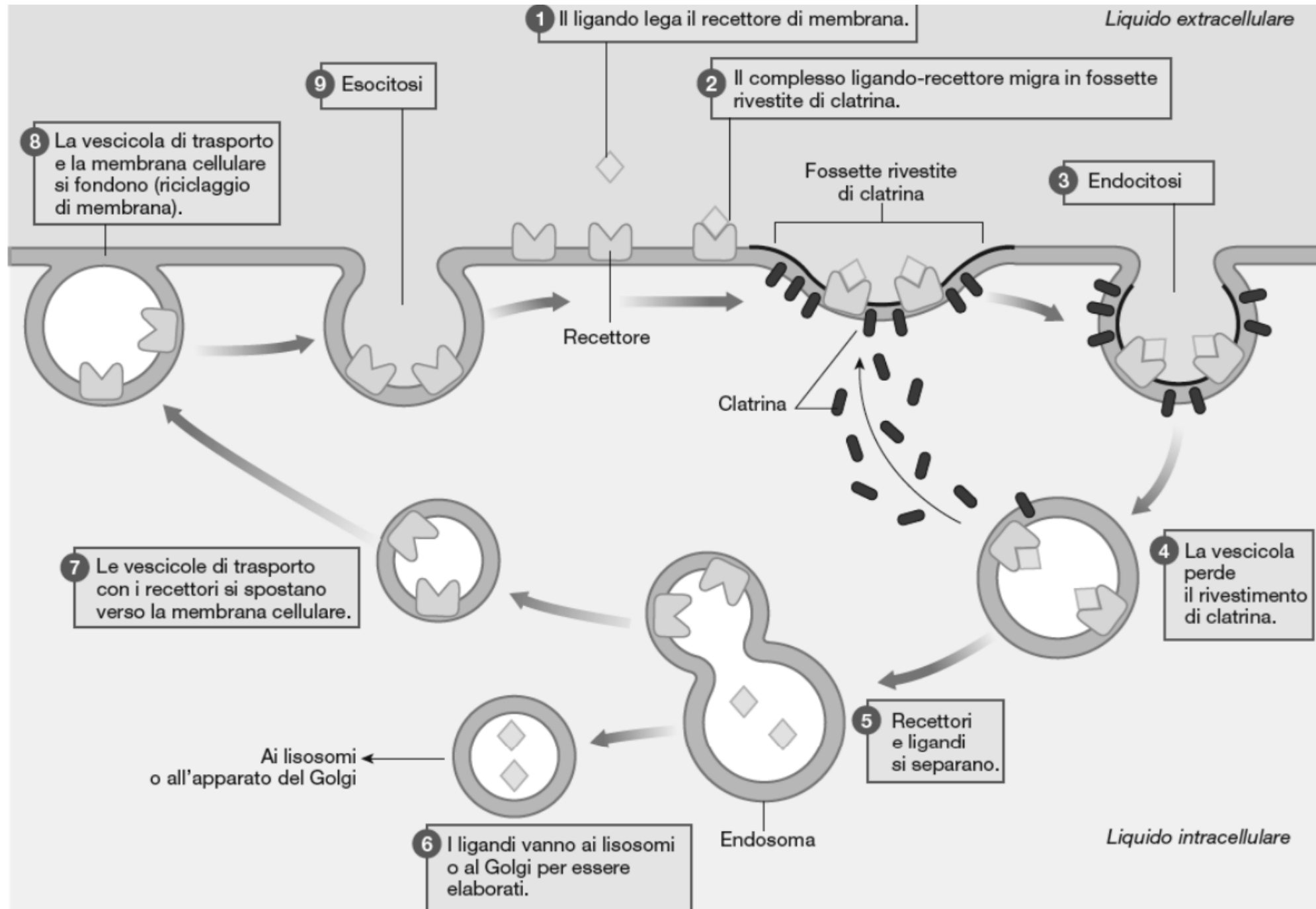
Le cellule utilizzano questo processo per secernere la maggior parte di proteoglicani e glicoproteine della matrice extracellulare.

Le vescicole possono contenere anche: istamina, neuropeptidi, ormoni o enzimi digestivi.



Trasporto
all'esterno
della cellula

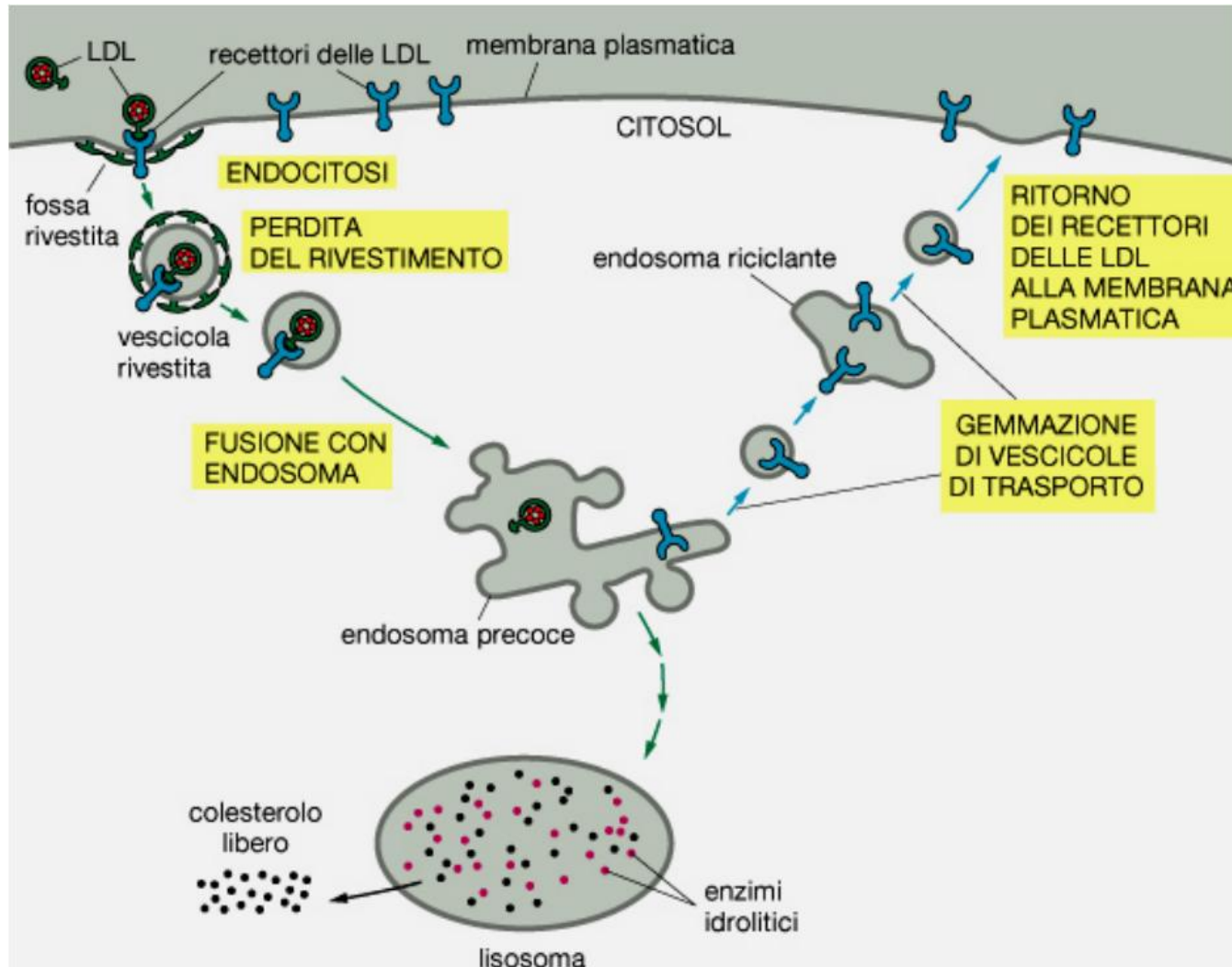
1) Via secretoria
costitutiva (IN
TUTTE LE CELLULE)
e 2) via secretoria
regolata (in cellule
specializzate per la
secrezione rapida
di prodotti a
richiesta)



Esempio: endocitosi mediata da recettore delle

LDL

ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORE: ingestione di molecole specifiche (ligandi) che sono riconosciute da specifici recettori. I ligandi si concentrano in alcune aree della membrana plasmatica rivestite da clatrina



Il recettore delle LDL si dissocia dal suo ligando (LDL) nell'endosoma precoce e viene riciclato alla membrana plasmatica per essere riutilizzato, lasciando le LDL ai lisosomi.

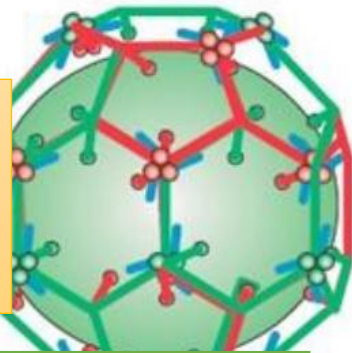


Tuttavia, il processo di endocitosi può essere utilizzato per recuperare anche i ligandi, come nel caso della transferrina (la proteina solubile che trasporta il ferro nel sangue).

Vescicole rivestite

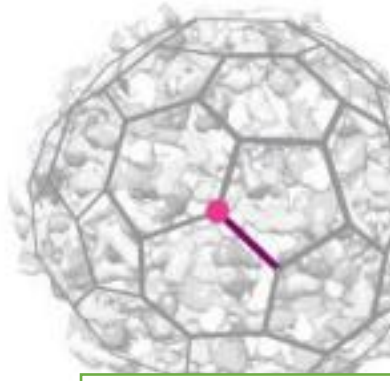
- Le vescicole di trasporto si formano da regioni specializzate e rivestite da membrana
- Possiedono due strati di rivestimento
 - 1) una «gabbia» caratteristica di proteine che ne ricopre la superficie verso il citosol
 - 2) Uno strato interno che concentra le proteine in una zona specializzataIn base al rivestimento

Trasportano materiale dalla membrana e dal Golgi



Vescicola di clatrina

1 subunità di clatrina: trischelio



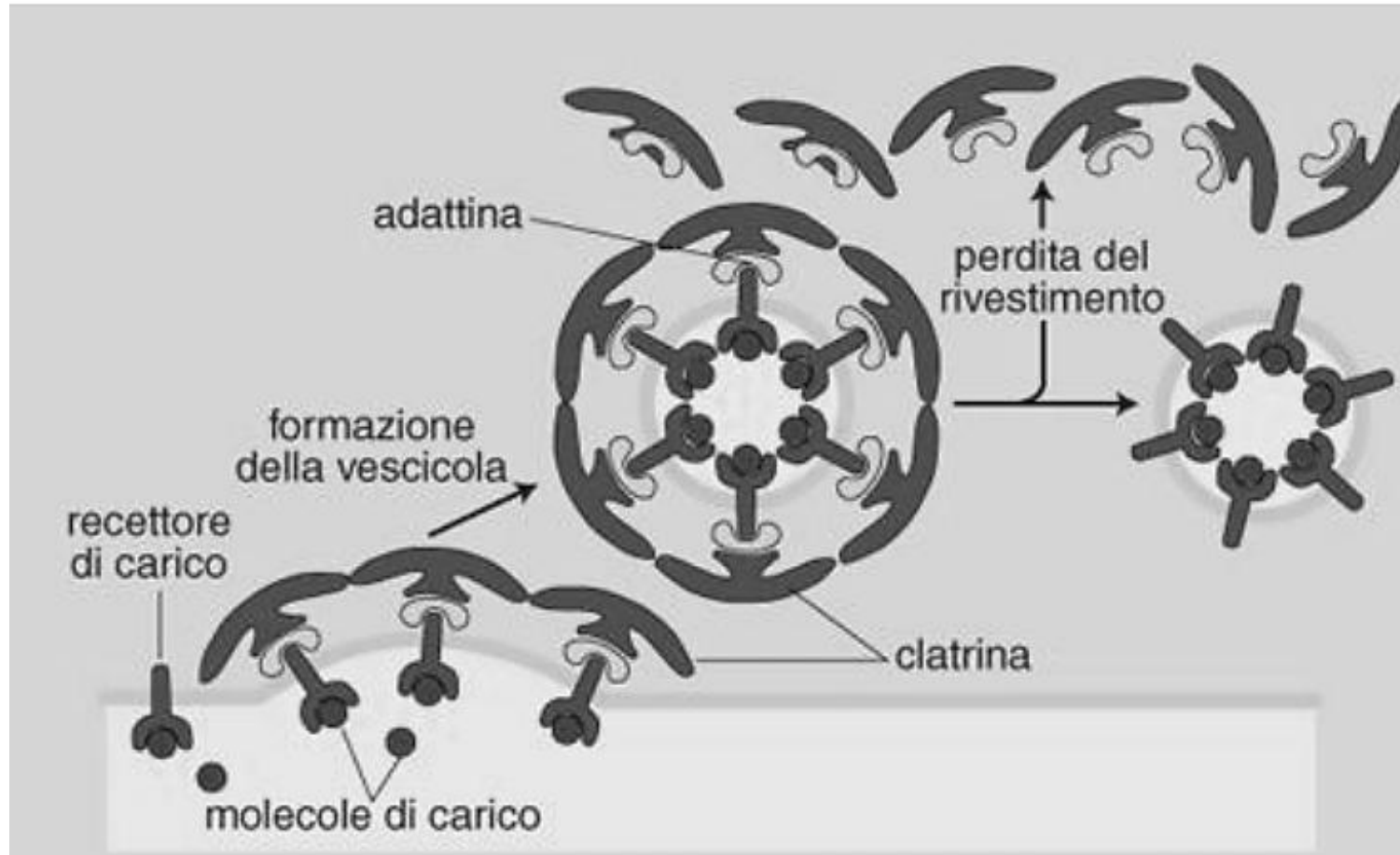
Vescicola di COPI

Trasportano materiale dal RE e dalle cisterne del Golgi



Vescicola di COPII

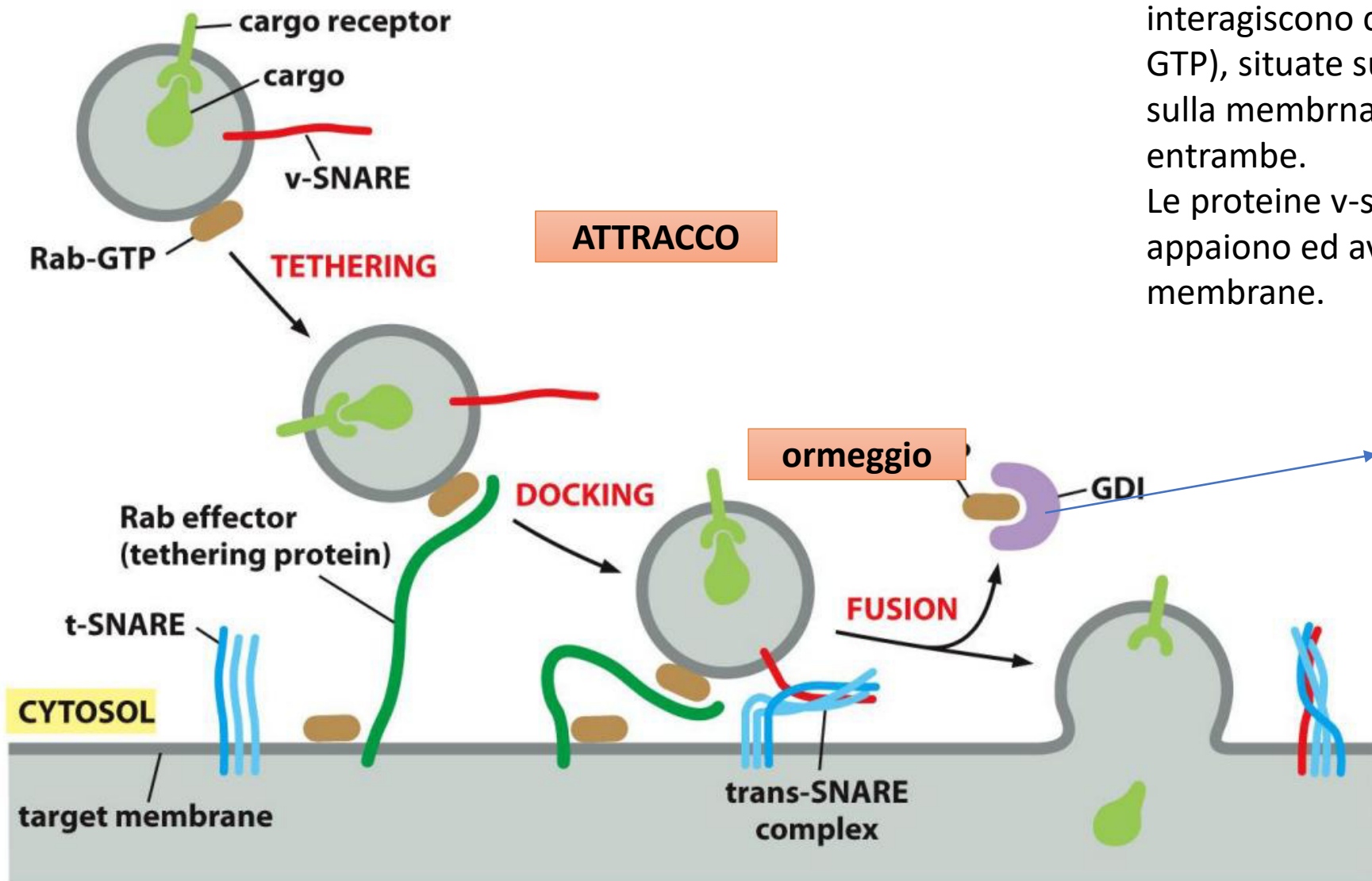
Esempio: assemblaggio e disassemblaggio di un rivestimento di clatrina



- Recettori di carico: catturano le molecole solubili dentro la vescicola
- Proteine adattatrici: formano uno strato intermedio tra la clatrina e la membrana

Proteine che intervengono nella «guida» delle vescicole

- **Proteine Rab ed effettori Rab:** dirigono le vescicole alla membrana bersaglio corretta. Le proteine Rab sono GTPasi monomeriche ed ogni organello ha il suo tipo di Rab.
- Proteine **SNARE** e regolatori delle SNARE: mediano la fusione tra le membrane. Quando la vescicola di trasporto si è legata alla membrana bersaglio, essa scarica il suo contenuto mediante la fusione delle membrane. Le SNARE si trovano in serie complementari: **v-SNARE** (sulle membrane delle vescicole), e le **t-SNARE** (sulle membrane bersaglio/target).
- In aggiunta, ricordiamo **NSF ed eventuali proteine accessorie come SNAP:** è un' ATPasi esamerica che dissocia le coppie v-SNARE e t-SNARE (che hanno mediato la fusione di una vescicola con una membrana)



Attracco di una vescicola a membrana bersaglio: gli effettori Rab interagiscono con Rab attivate (Rag-GTP), situate sulla membrana target, sulla membrna della vescicola o entrambe.
Le proteine v-snare e t-snare si appaiono ed avviene la fusione delle membrane.

È una proteina che mantiene Rab in forma inattiva

Il ruolo dei fosfoinositidi (PIP)

- Sono fosfolipidi inositolo agiscono come marcatori di organelli e domini di membrana.

Tipi diversi di PIP sono localizzati in membrane/domini diversi e associati a trasporti vescicolari specifici, contribuendo quindi alla specificità dei diversi tipi di trasporto vescicolare.

Possono subire fosforilazioni e defosforilazioni nelle posizioni 3, 4 e 5 sulla testa dello zucchero inositolo.

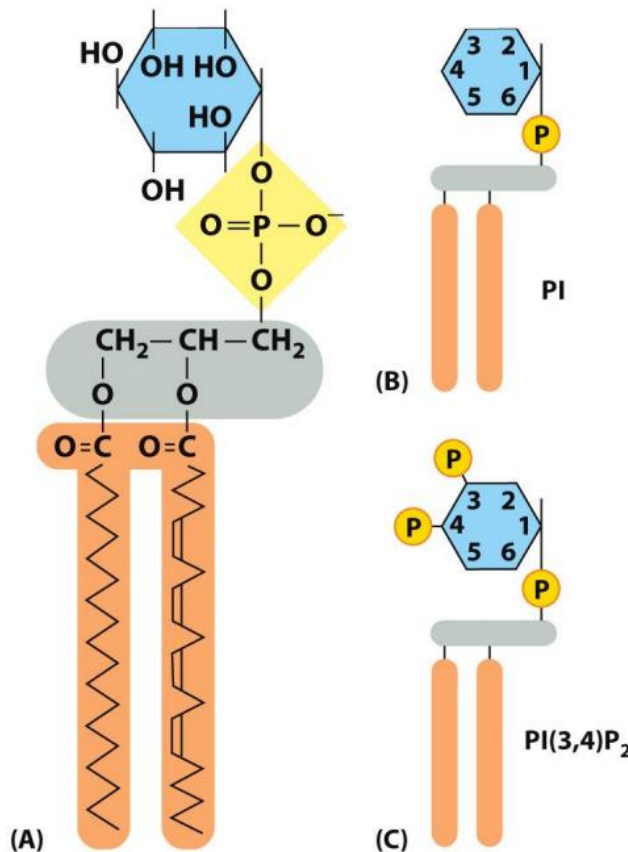


Figure 13-10 (part 1 of 3) Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

I PIP sono legati da proteine che contribuiscono alla regolazione della formazione di vescicole di trasporto e al trasporto vescicolare

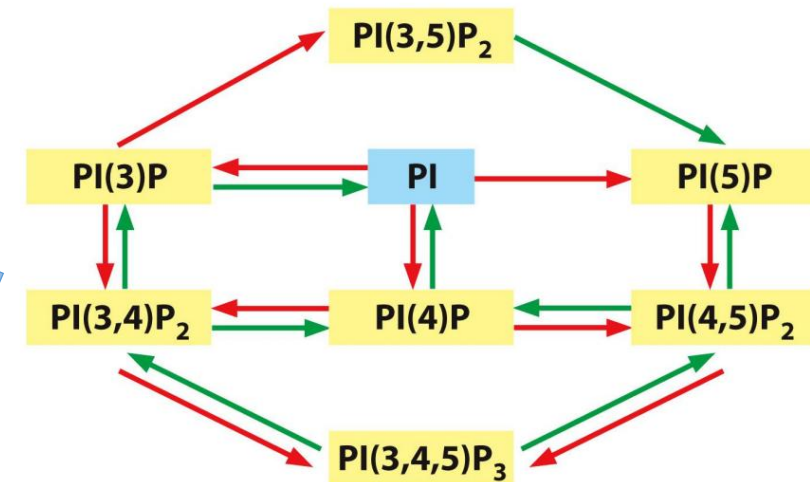


Figure 13-10 (part 2 of 3) Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

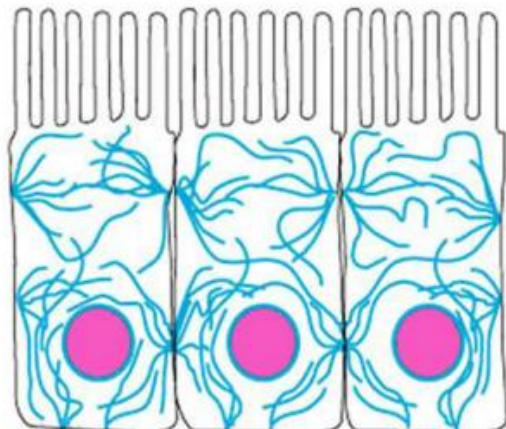
Il citoscheletro

È una componente strutturale dinamica della cellula («impalcatura»)

Funzioni:

- media l'organizzazione spaziale delle cellule
- ne mantiene la forma corretta (animale)
- permette i cambiamenti di forma e il movimento
- media il riarrangiamento dei componenti interni durante la crescita e la divisione cellulare
- esercita una trazione sui cromosomi allontanandoli durante la mitosi
- taglia la cellula in divisione in due
- spinge e guida il traffico intracellulare di organelli
- sostiene la membrana plasmatica

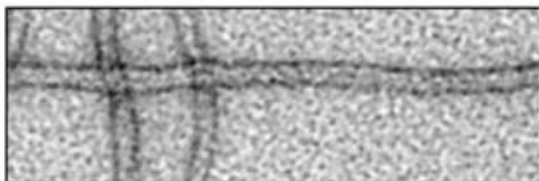
Tre tipi di
filamenti
citoscheletrici:



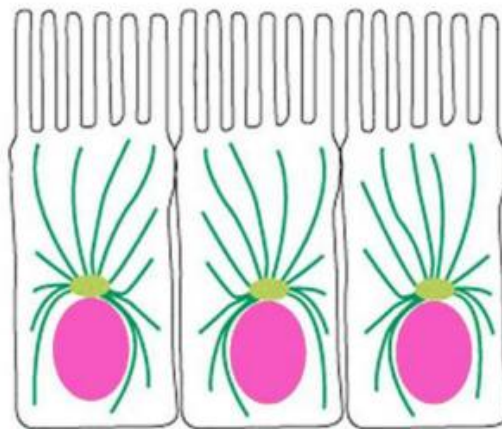
25 μm

FILAMENTI
INTERMEDI

diametro 10 nm



25 nm



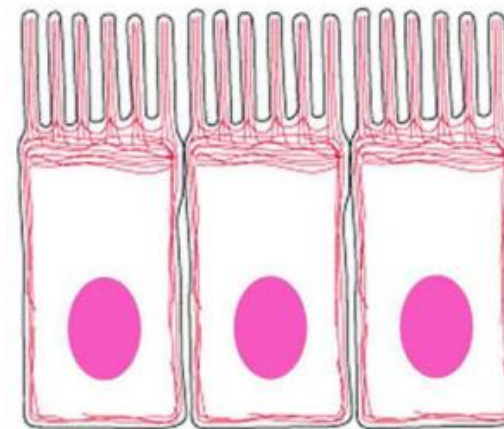
25 μm

MICROTUBULI

diametro 25 nm



25 nm



25 μm

MICROFILAMENTI

diametro 7 nm



25 nm

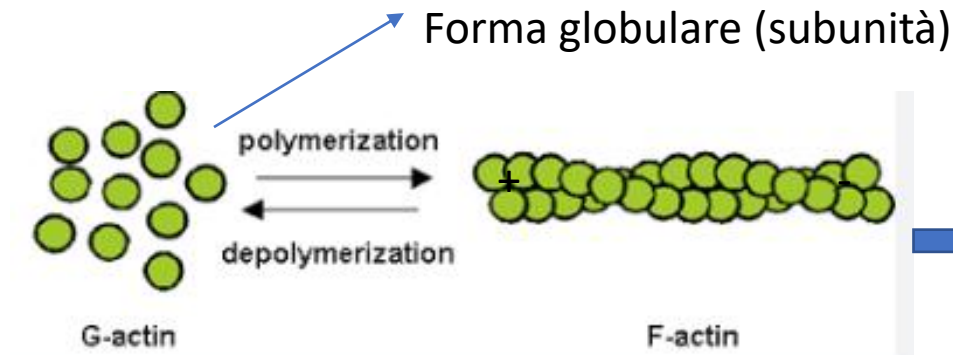
Monomeri:

Famiglia eterogena

Tubulina

Actina

Citoscheletro di ACTINA



I filamenti sono polari: l'estremità + cresce velocemente
I monomeri sono collegati in tandem nel processo di nucleazione del filamento, grazie anche all'intervento di proteine come le **Arp 2/3** e le **formine**

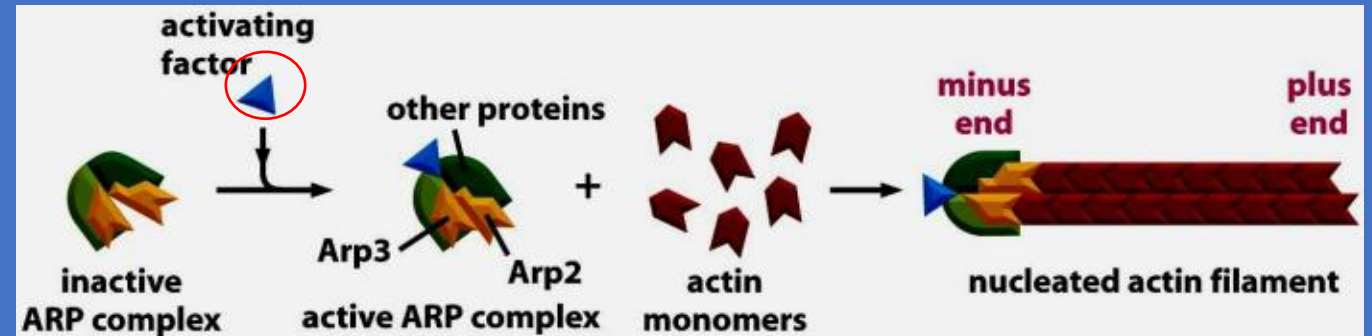
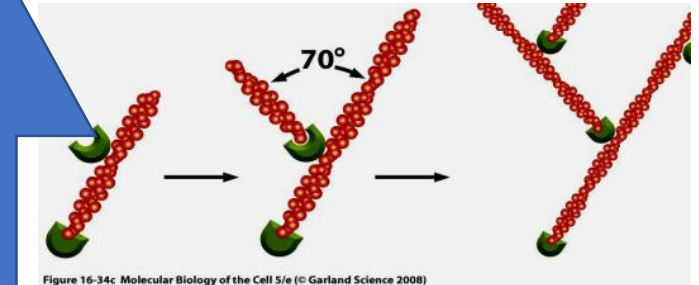
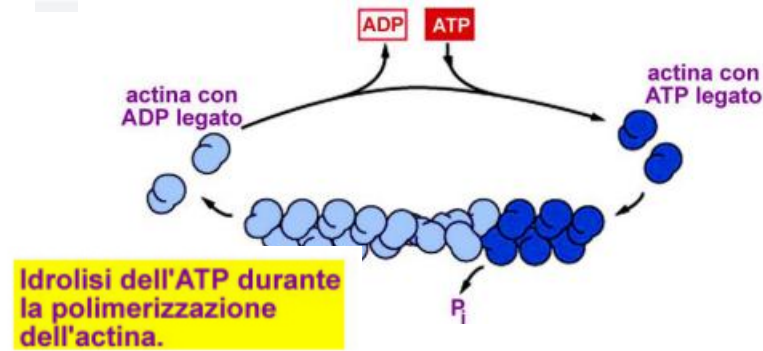
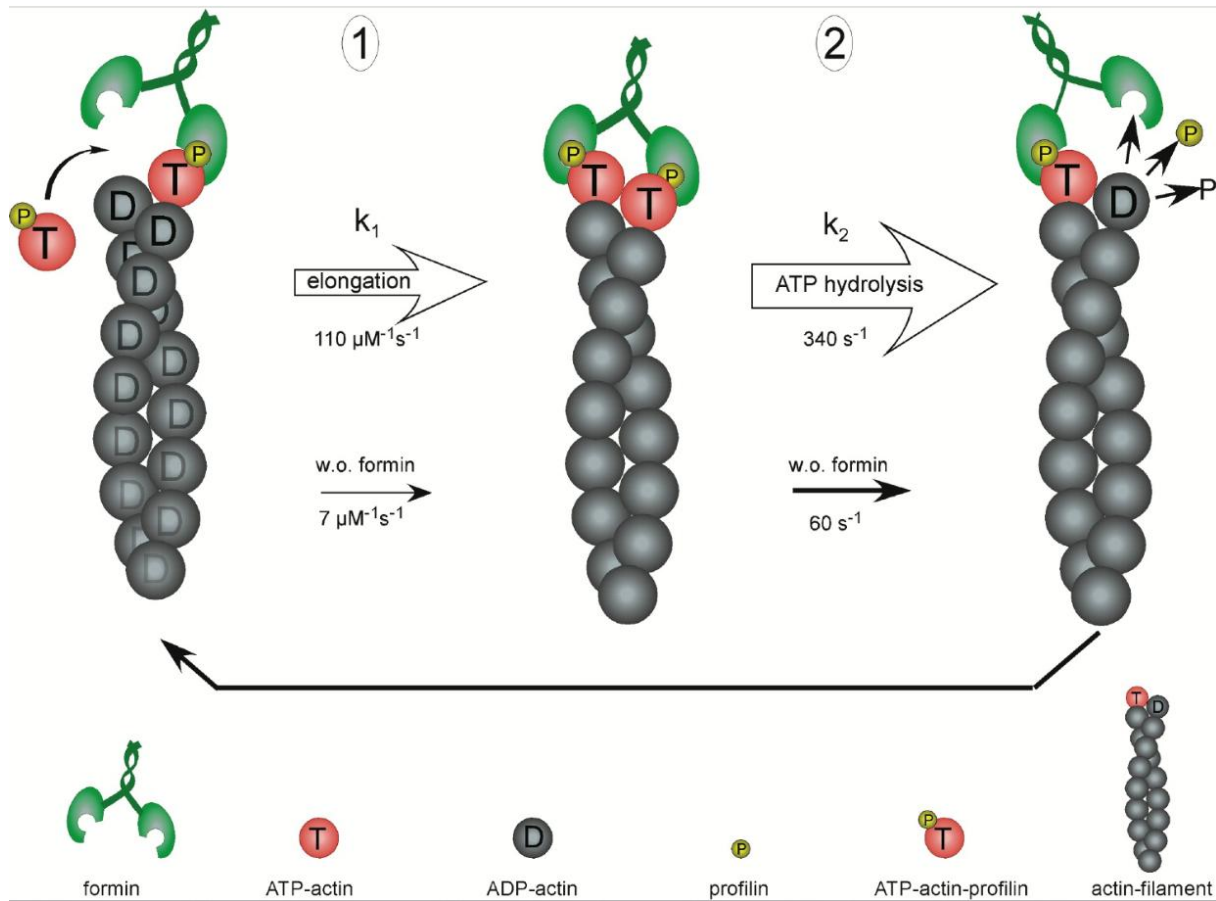


Figure 16-34b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



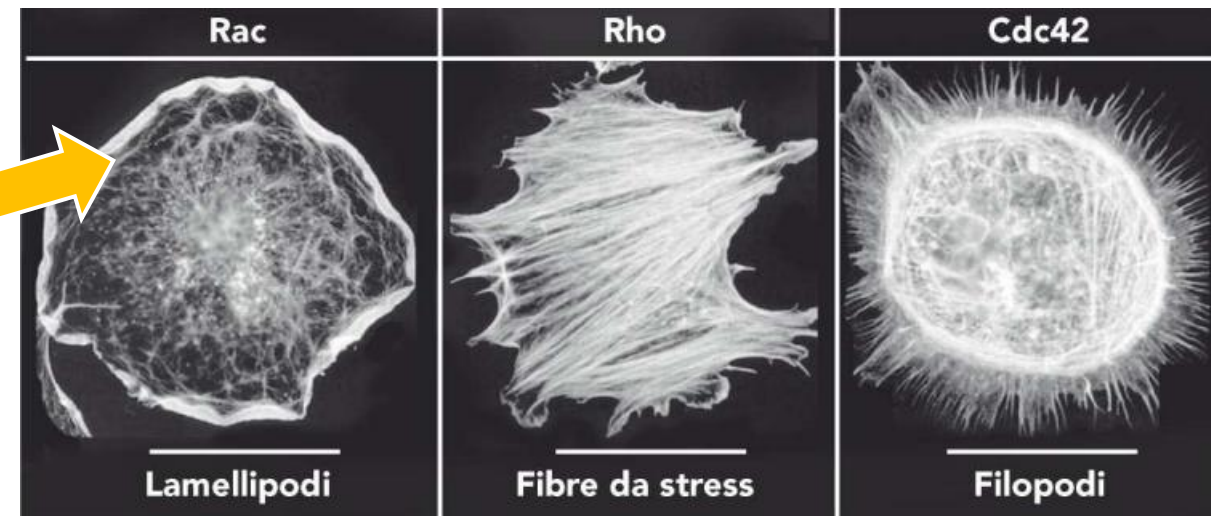
Romero, Stéphane et al.
Cell, Volume 119, Issue 3, 419 - 429

La formazione di diverse strutture
specifiche può essere indotta da proteine
come RAC, RHO e CDC42

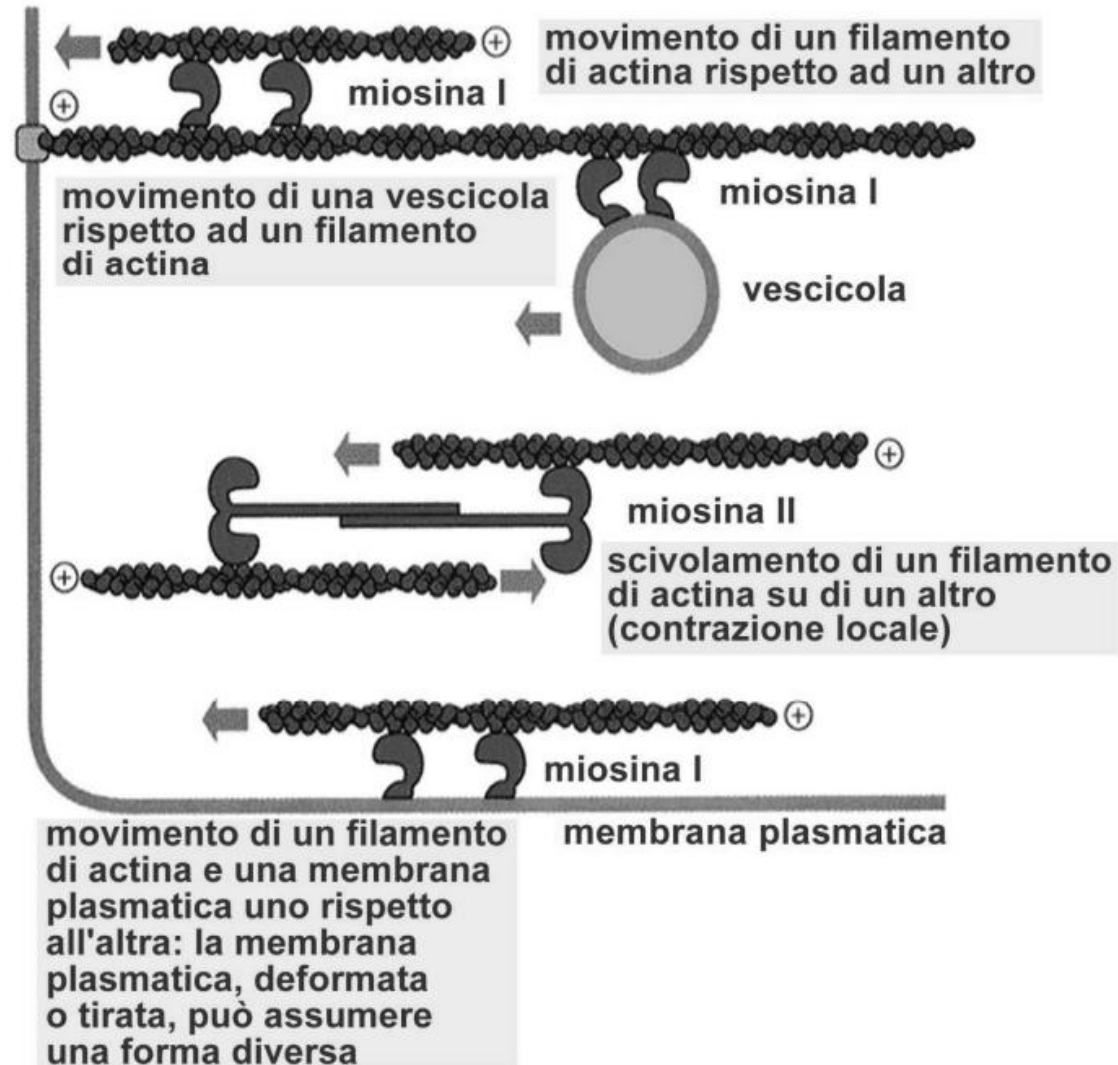
Le formine sono proteine dimeriche che
nucleano la crescita di un filamento dritto
(non ramificato). Rimangono legate alla
estremità + permettendo la sua crescita
veloce.

La *profilina* accelera l'allungamento.

I filamenti di actina si organizzano a formare
diversi tipi di complessi: reti dendritiche, fasci e
strutture a rete che sono a loro volta tipiche di
fibre da stress, corteccia cellulare, lamellipodi e
filopodi



Il citoscheletro di actina può formare delle strutture contrattili con la miosina

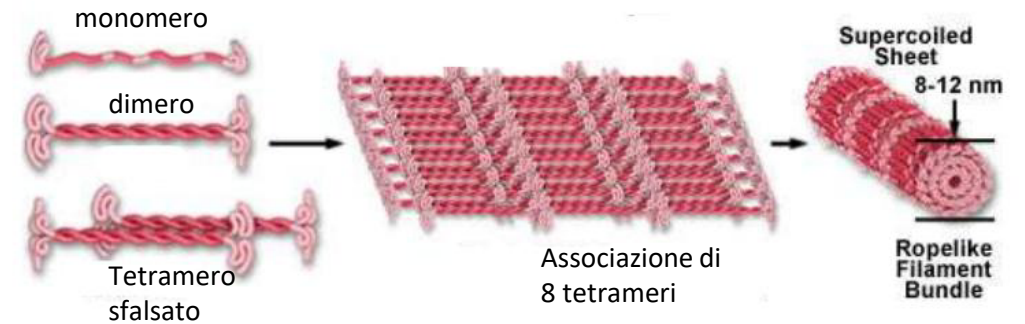


Miosine: classe di proteine con attività motrice ATP dipendenti in grado di esercitare trazione sui filamenti di actina. Funzionano in processi molto diversi come la fagocitosi, il movimento cellulare o la contrazione muscolare

- Gruppo eterogeneo

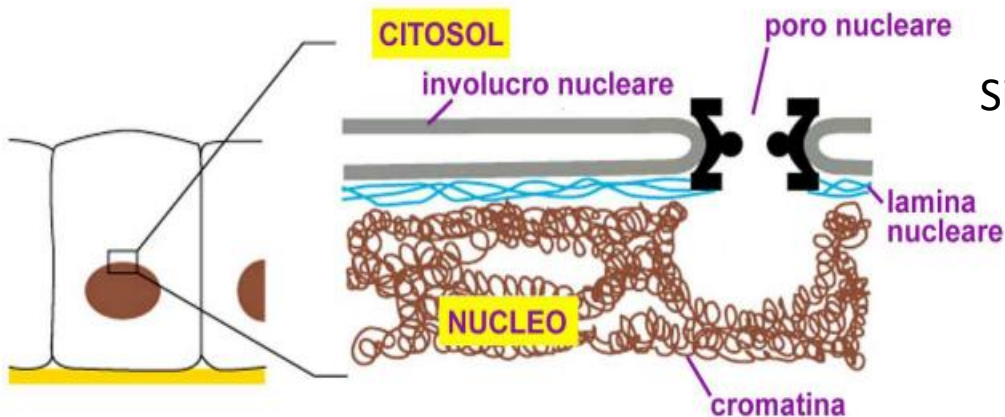
Tipo di filamento intermedio	Polipeptidi componenti	localizzazione
nucleare	Lamine A, B, C	Lamina nucleare
Simile alla vimentina	Vimentina, desmina	Cellule di origine mesenchimale, muscolo
Epiteliale	Cheratina (tipo 1 e 2)	Cellule epiteliali e derivate
Assonale	Proteine dei neurofilamenti	Neuroni

Filamenti intermedi



Hanno funzione di rinforzo per sopportare tensioni e tenere fermi gli organuli nel citoplasma.

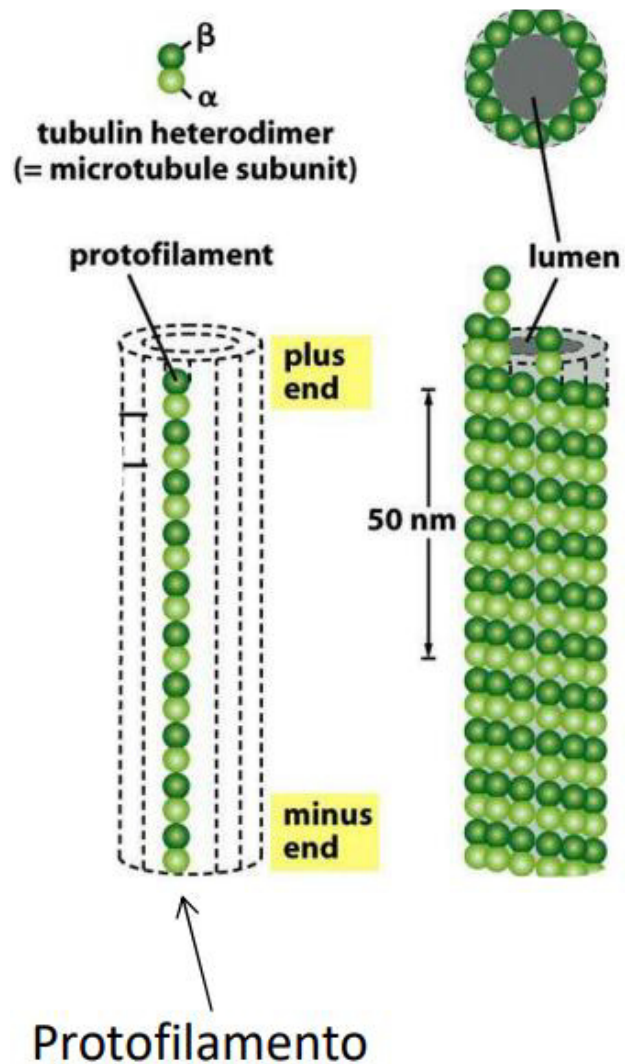
Contribuiscono all'adesione cellulare tramite desmosomi e emidesmosomi, ed interagiscono con microtubuli e microfilamenti al consolidamento del citoscheletro. Sono inoltre partecipi dell'ampliamento della complessità che caratterizza il citoscheletro.



Sito di attacco per la cromatina

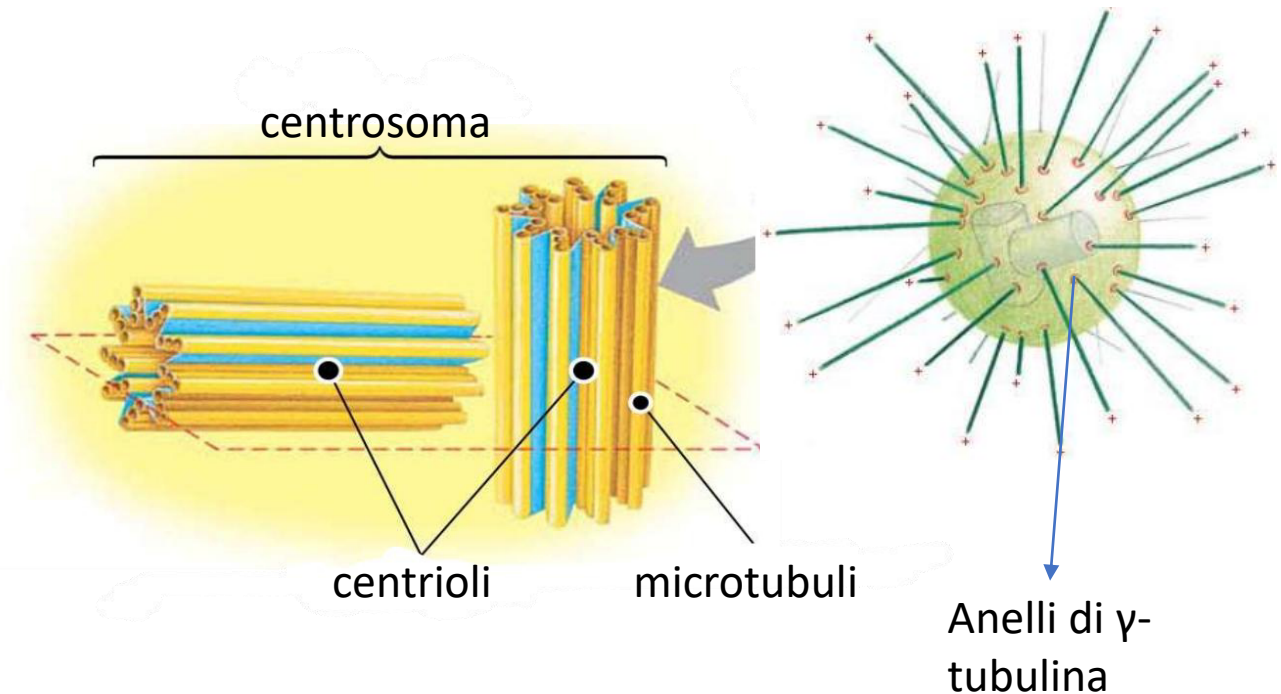
- Sono tubi cavi formati da 13 protofilamenti
- Eterodimeri di α/β -tubulina impilati testa-coda
- Le dinamiche di polimerizzazione sono influenzate dal legame e idrolisi di GTP
- Ciglia e flagelli mobili sono costituiti da microtubuli e *dineine*

Microtubuli



La nucleazione dei microtubuli avviene a partire da complessi ad anello di γ -tubulina a livello di posizioni intracellulari specifiche MTOC (centro di organizzazione dei microtubuli)

Il principale MTOC delle cellule animali è chiamato CENTROSOMA e normalmente è associato a due CENTRIOLI



I microtubuli usano proteine motrici per trasportare carichi:
Dineine e chinesine.

- Trasporto vescicole
- Trasporto organelli

DINEINE = TRASPORTO ASSONALE
ANTEROGRADO

CHINESINE = TRASPORTO ASSONALE
RETROGRADO

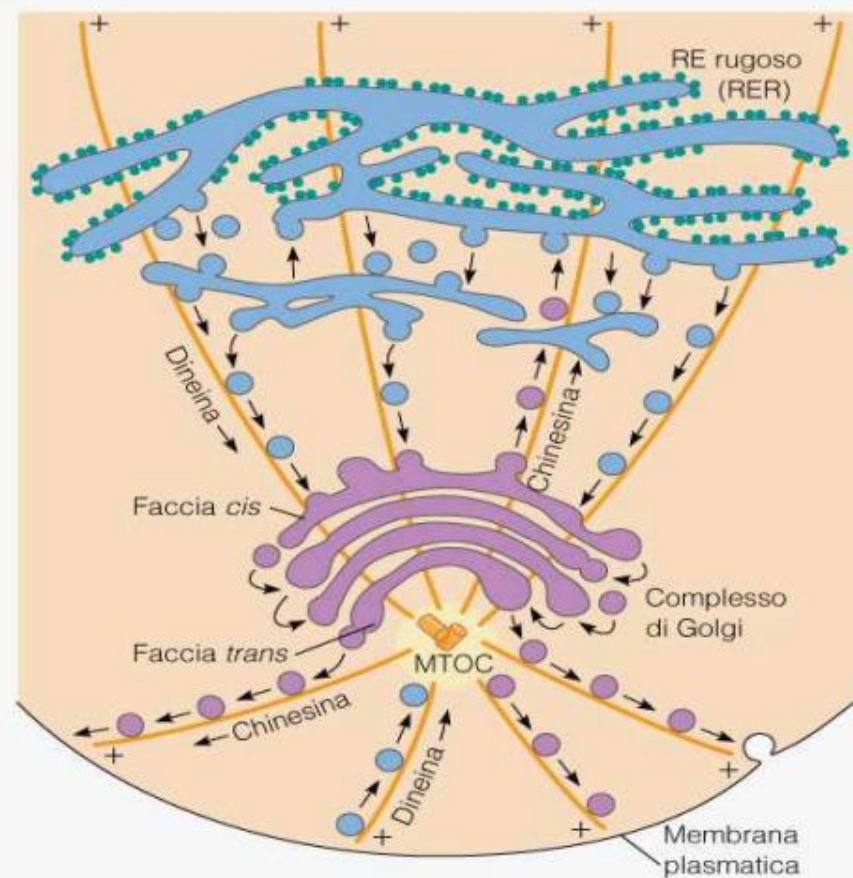
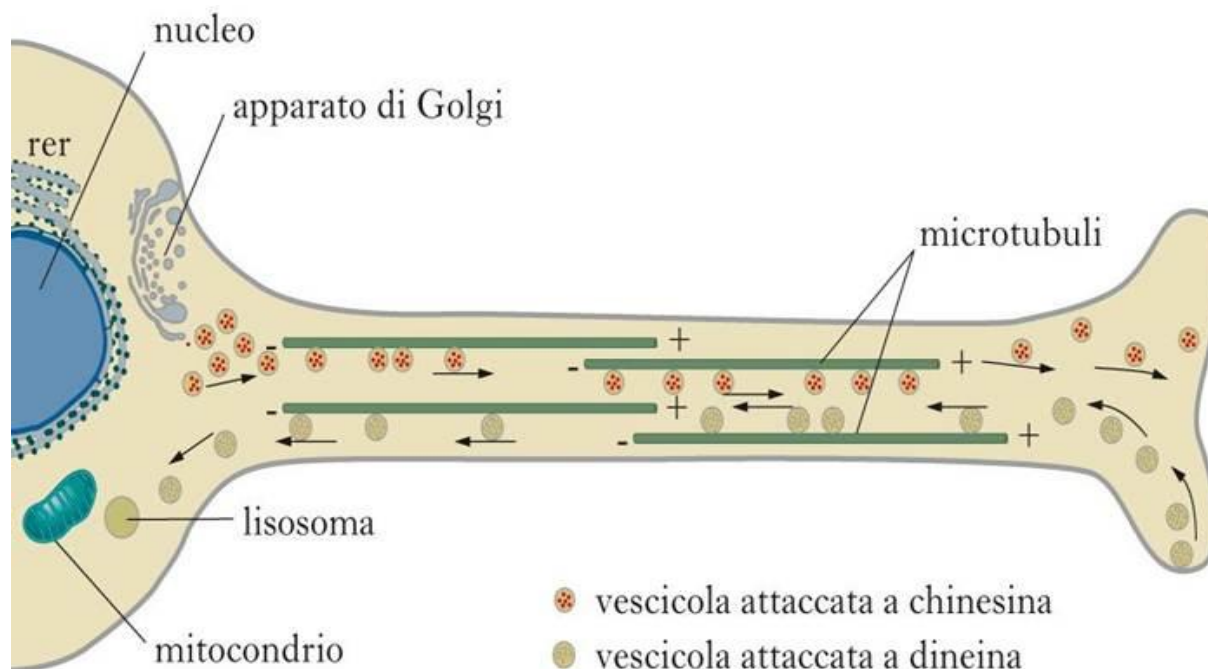


Figura 16-5 Microtubuli, MAP motrici e complesso di Golgi: un modello. Le vescicole che vanno e provengono dal Golgi sono attaccate a microtubuli e si ritiene siano spostate da MAP motrici, simili o identiche alla dineina e alla chinesina. La dineina è una MAP motrice che si dirige verso l'estremità negativa dei microtubuli, mentre la chinesina si dirige verso l'estremità positiva. Quindi, le vescicole derivate dal RE o dalla membrana plasmatica sono portate verso il Golgi e l'MTOC dalla dineina, mentre le vescicole che si staccano dal Golgi sono portate verso il RE o verso la periferia cellulare dalle chinesine.