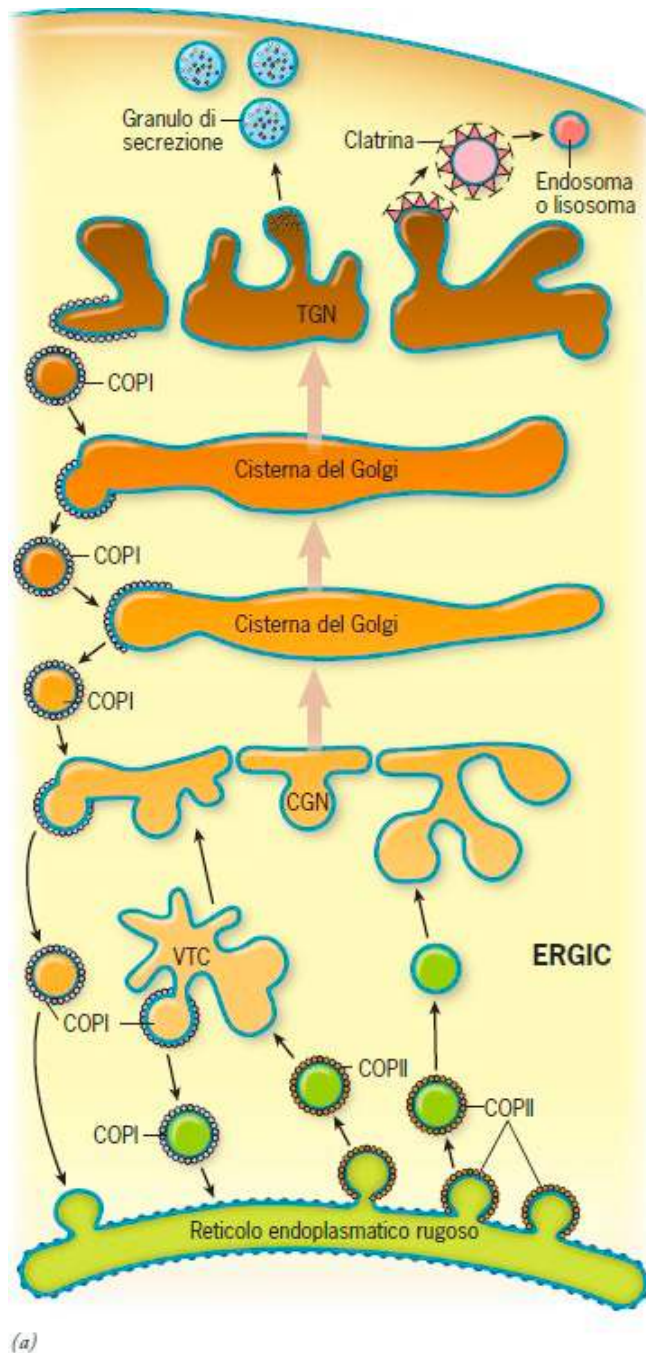
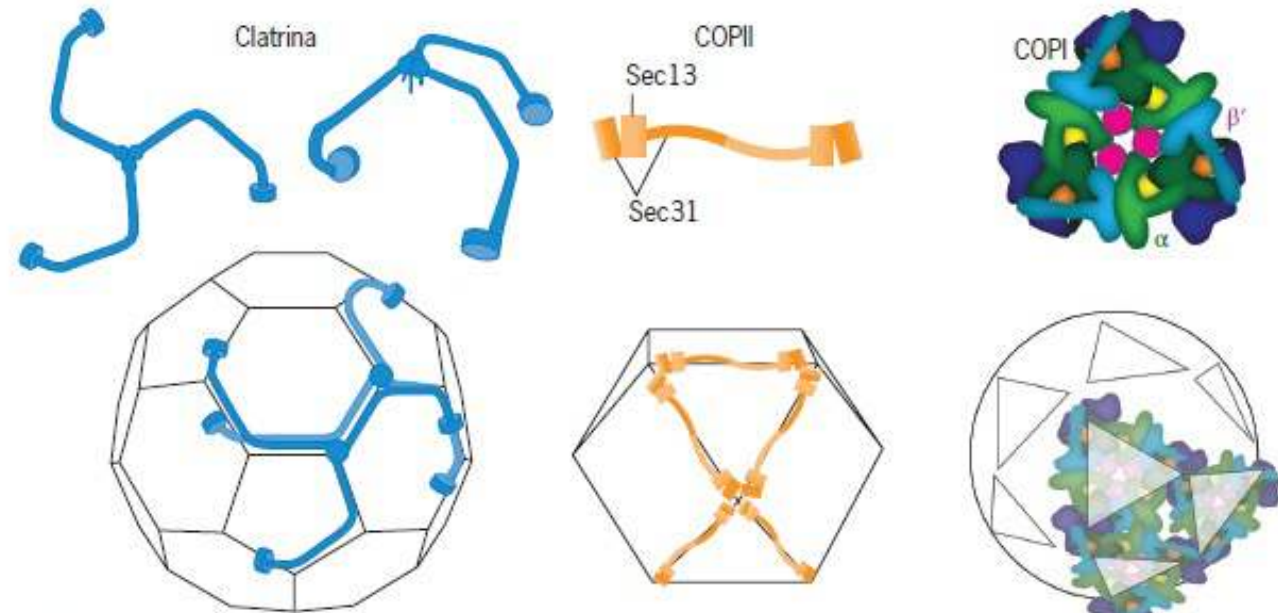


COMPARTIMENTI INTRACELLULARI

Lisosomi e Perossisomi



(a)

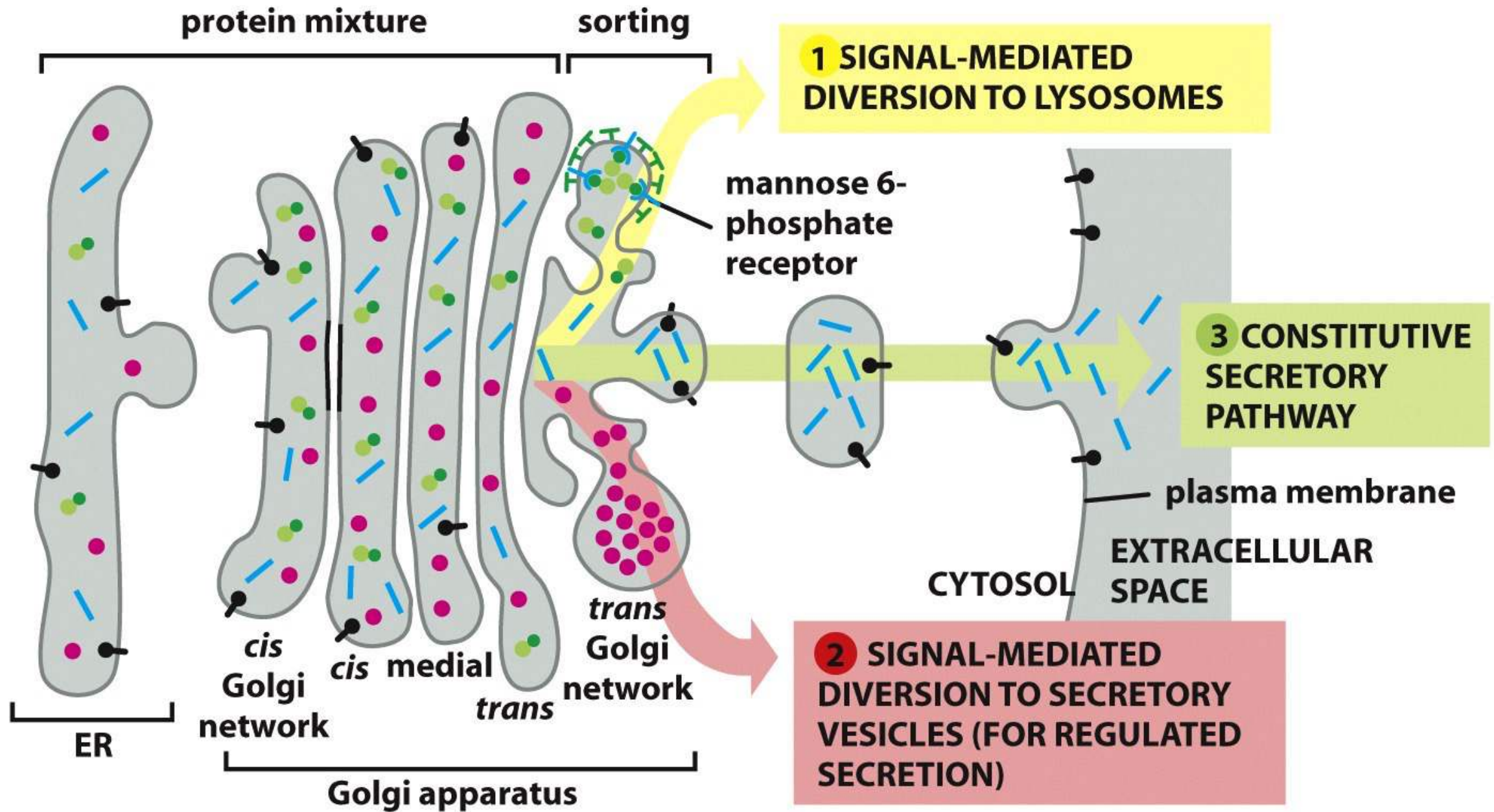


(c)

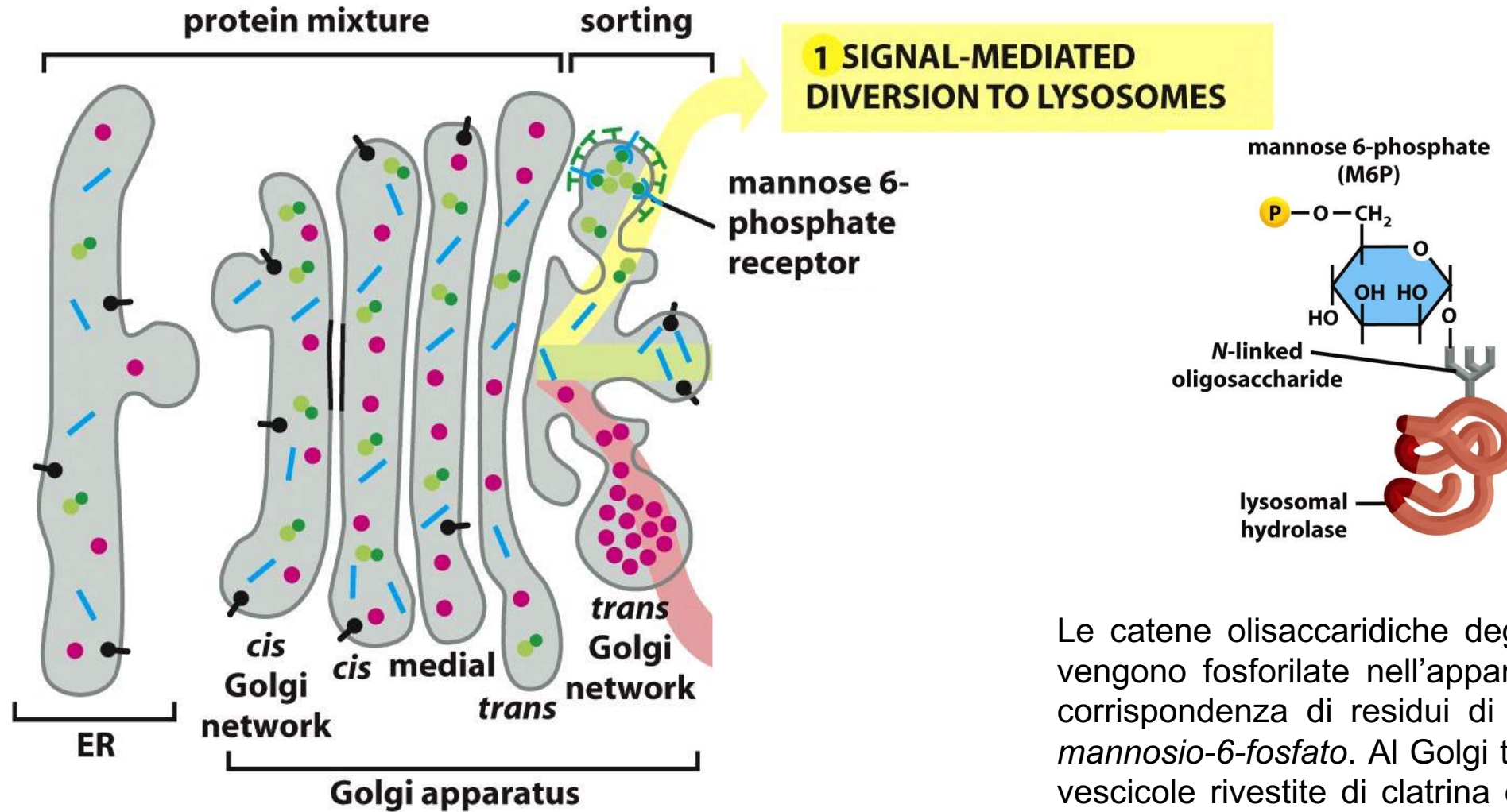
*Vescicole rivestite da **COPII**: trasportano materiali dal RE in senso anterogrado verso L'ERGIC e il Golgi.

*Vescicole rivestite da **COPI**: trasportano il materiale in senso retrogrado dall'ERGIC e dal Golgi indietro verso il RE o da cisterne *trans* a cisterne *cis*.

*Vescicole rivestite da **clatrina**: trasportano materiale dal TGN a endosomi e lisosomi. Coinvolte anche nella via endocitica.

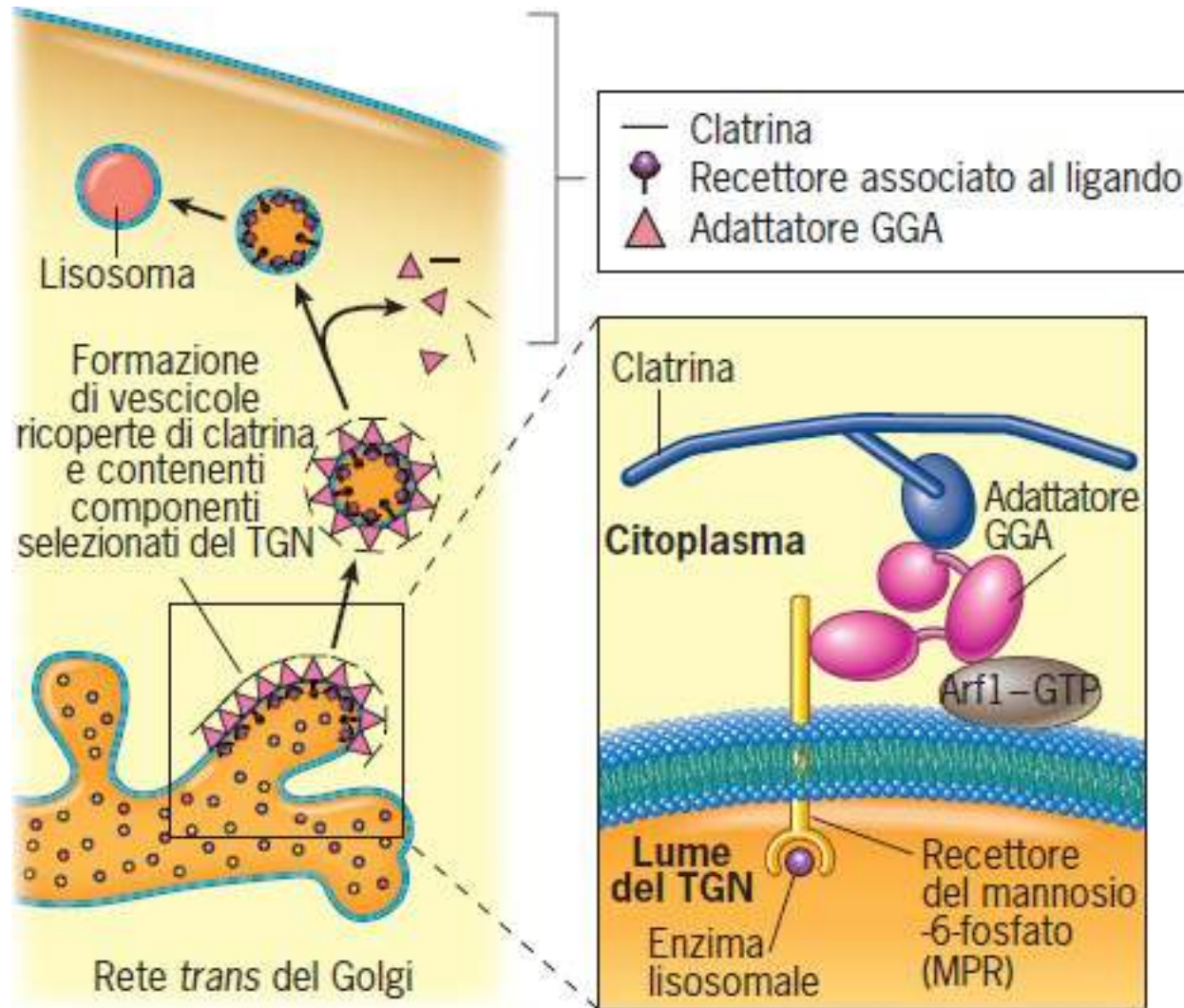


Smistamento e trasporto degli enzimi lisosomiali



Le catene olisaccaridiche degli enzimi lisosomiali vengono fosforilate nell'apparato di Golgi (cis) in corrispondenza di residui di mannosio formando *mannosio-6-fosfato*. Al Golgi trans gemmano delle vescicole rivestite di clatrina contenenti gli enzimi lisosomiali. Le vescicole vengono veicolate agli endosomi tardivi prima e ai lisosomi poi.

Smistamento e trasporto degli enzimi lisosomiali



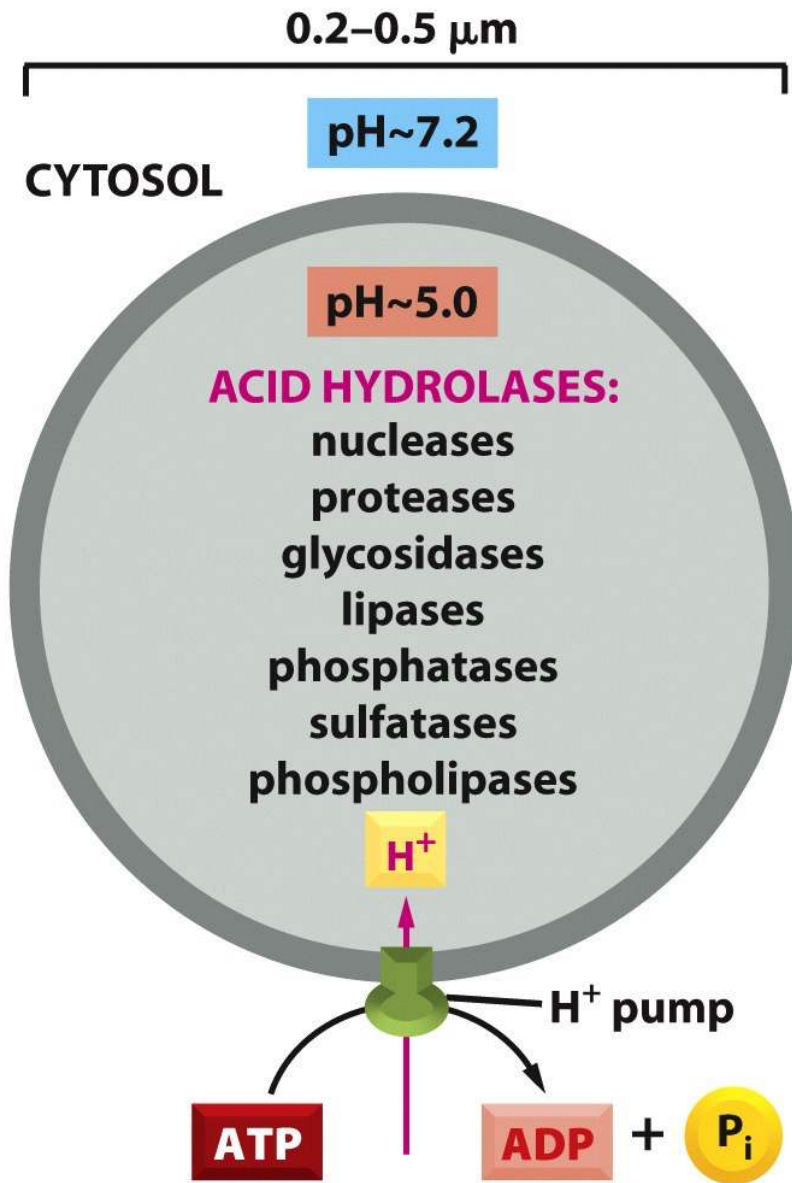
*La carenza di enzimi lisosomiali determina nelle cellule un accumulo potenzialmente dannoso di molecole non digerite.

*Questi fenomeni sono particolarmente gravi nelle cellule nervose, ma molti organi vengono coinvolti.

*Sono state identificate circa 50 malattie diverse riconducibili ad una carenza di enzimi lisosomiali (**malattie da accumulo lisosomiale**).

Tabella I2.7-1 Patologie da accumulo lisosomale

| Patologia | Sintomo | Sostanza accumulata | Difetto enzimatico |
|------------------------------|--|---------------------|--------------------------------|
| Glicogenosi di tipo II | Debolezza muscolare | Glicogeno | α -glucosidasi |
| Malattia di Gaucher | Epatosplenomegalia Erosione ossea | Glucocerebroside | Sfingomielinasi |
| Leucodistrofia metacromatica | Ritardo mentale | Solfatide | Solfatidasi |
| Malattia di Fabry | Eritemi Disfunzioni renali | Ceramide trioside | α -galattosidasi |
| Malattia di Tay-Sachs | Ritardo mentale Cecità Debolezza muscolare | Ganglioside | β -N-acetilesosaminidasi |
| Malattia pseudo-Hurler | Epatomegalia Deformità scheletriche | Ganglioside | β -galattosidasi |
| Malattia di Nieman-Pick | Epatosplenomegalia Ritardo mentale | Sfingomielina | β -glucosidasi |

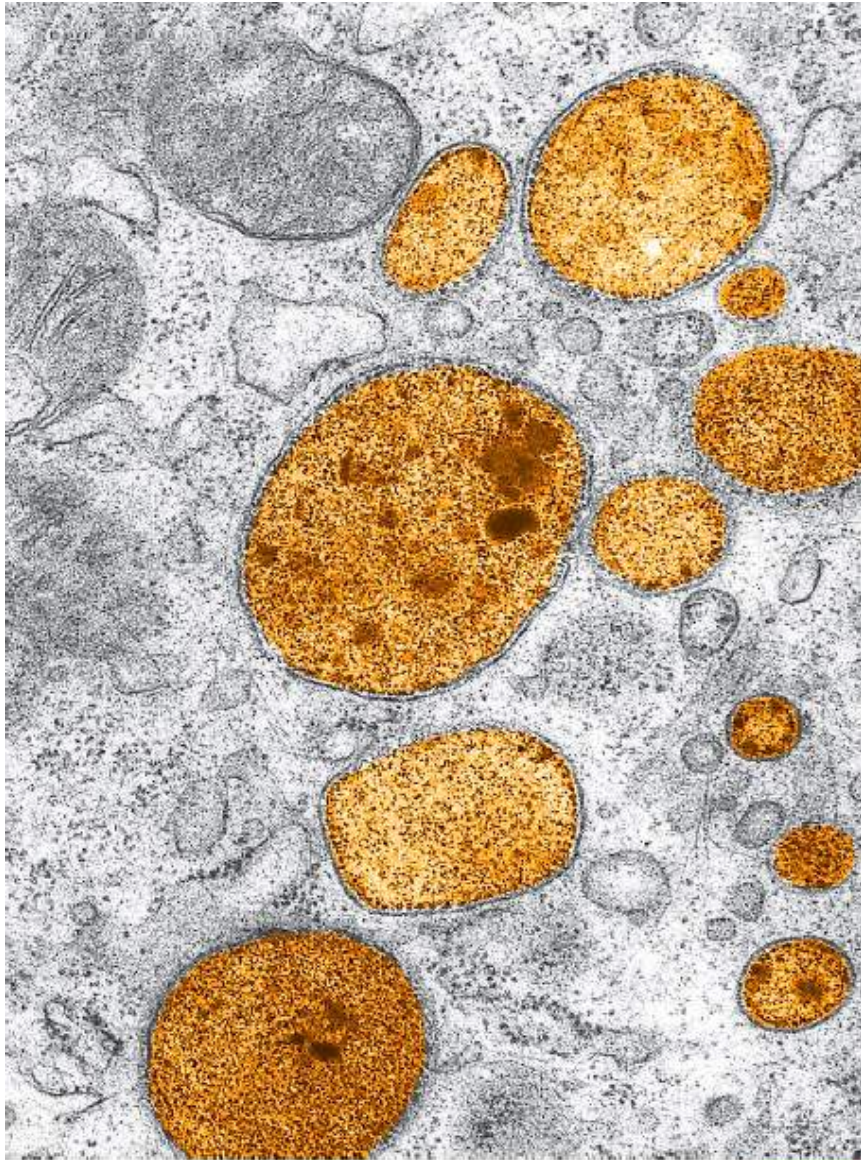


Lisosomi

Il lisosoma è una vescicola membranosa che prende origine dall'apparato di Golgi e **contiene enzimi idrolitici capaci di degradare tutte le principali classi di macromolecole biologiche.**

Una *pompa protonica di tipo V* mantiene l'ambiente interno acido e fornisce l'energia per il trasporto di sostanze.

I prodotti della digestione tornano nel citoplasma passando attraverso la membrana e i residui inutilizzabili vengono successivamente espulsi.



0,3 μm

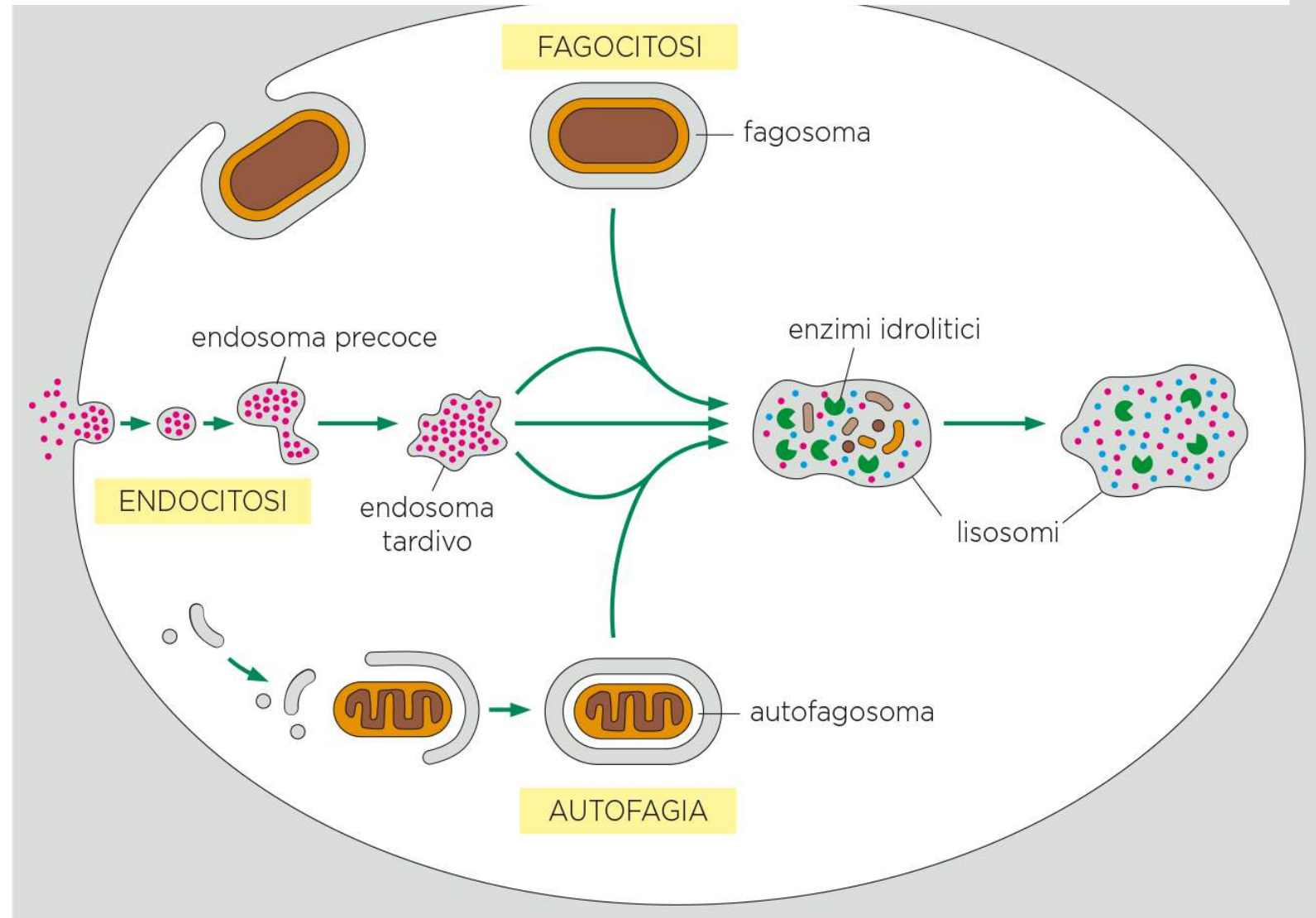
I lisosomi ricevono gli enzimi necessari per questa attività dal complesso di Golgi, mentre il materiale da digerire proviene dall'esterno o dall'ambiente interno.

Sono coinvolti nel continuo *turnover* degli *organelli intracellulari*

Il vari materiali destinati alla degradazione arrivano al lisosoma seguendo vie diverse.

Ogni via porta alla digestione intracellulare di materiali provenienti da diverse origini.

Endosomi precoci, fagosomi e autofagosomi possono fondersi con i lisosomi.

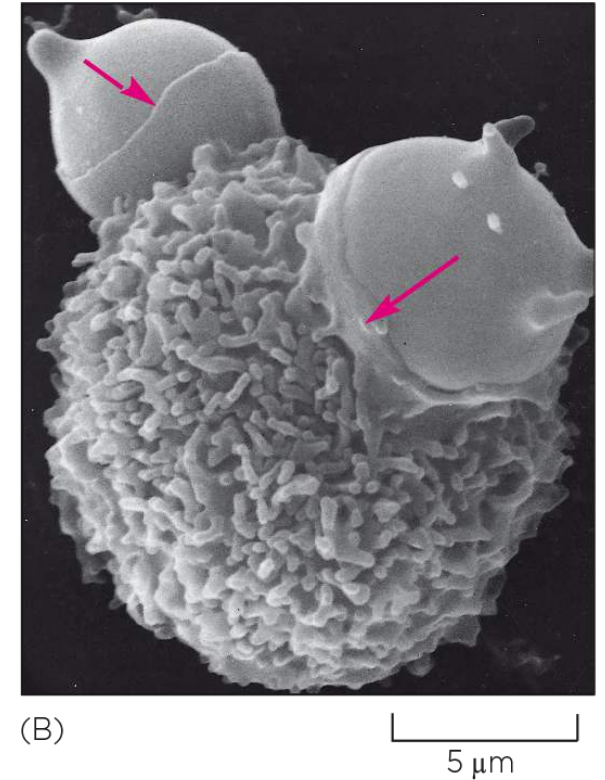
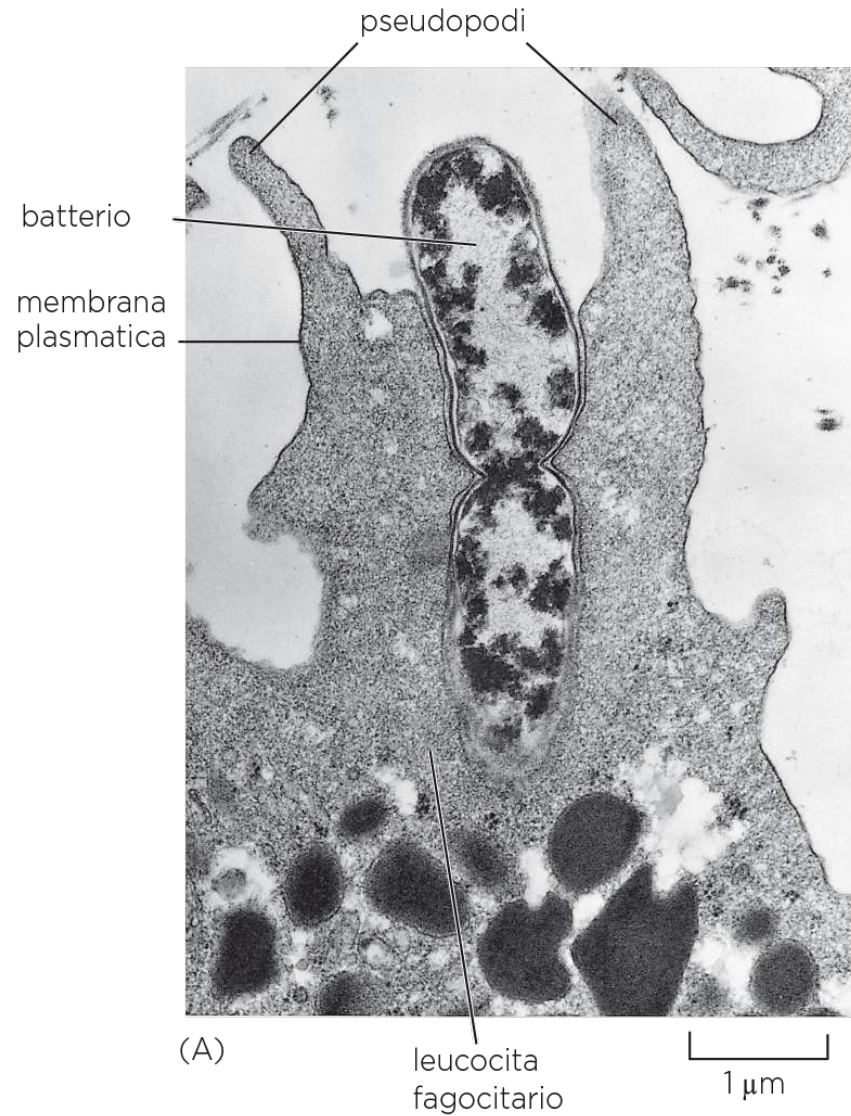


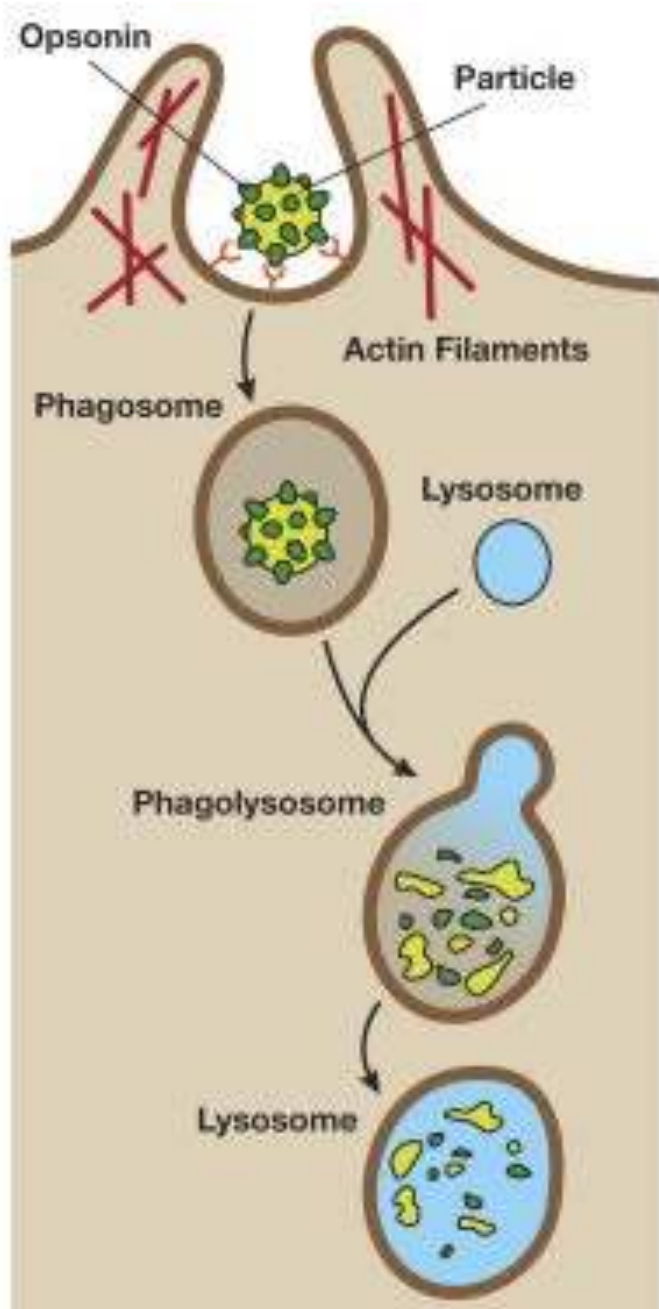
Fagocitosi

I fagociti sono cellule specializzate che possono ingerire altre cellule.

*Macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche.

E' un meccanismo con cui vengono distrutti microrganismi, detriti cellulari e cellule apoptotiche.





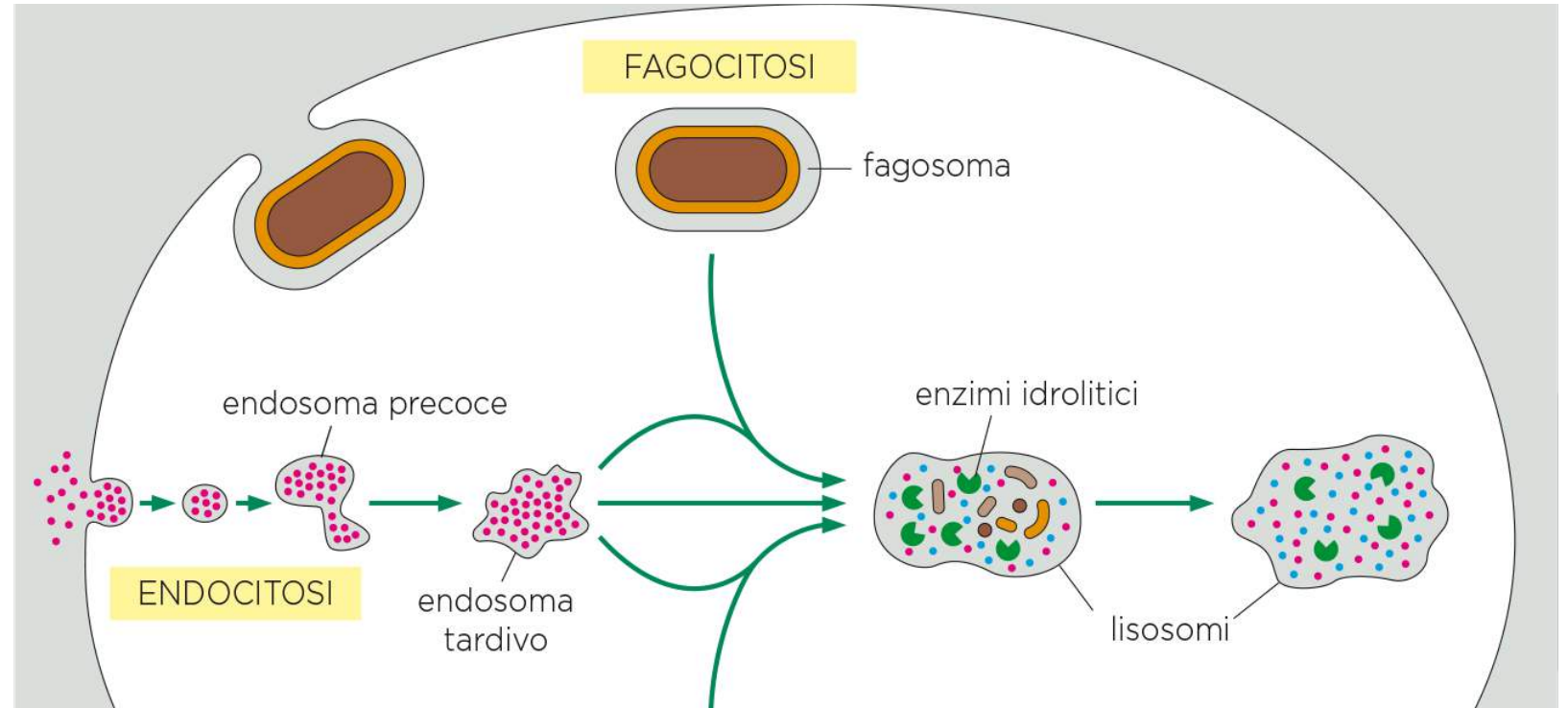
Fasi del **processo fagocitico**:

1. Riconoscimento del materiale da inglobare da parte di specifici recettori di membrana.
2. Induzione degli pseudopodi e formazione del fagosoma.
3. Fusione del fagosoma con un lisosoma.
4. Digestione del materiale inglobato all'interno del lisosoma.

L'endocitosi è un processo attraverso il quale le cellule internalizzano materiale dall'ambiente esterno

La **pinocitosi** comporta l'ingestione di liquidi e molecole per mezzo di vescicole di piccole dimensioni.

*La pinocitosi non discrimina il materiale introdotto.

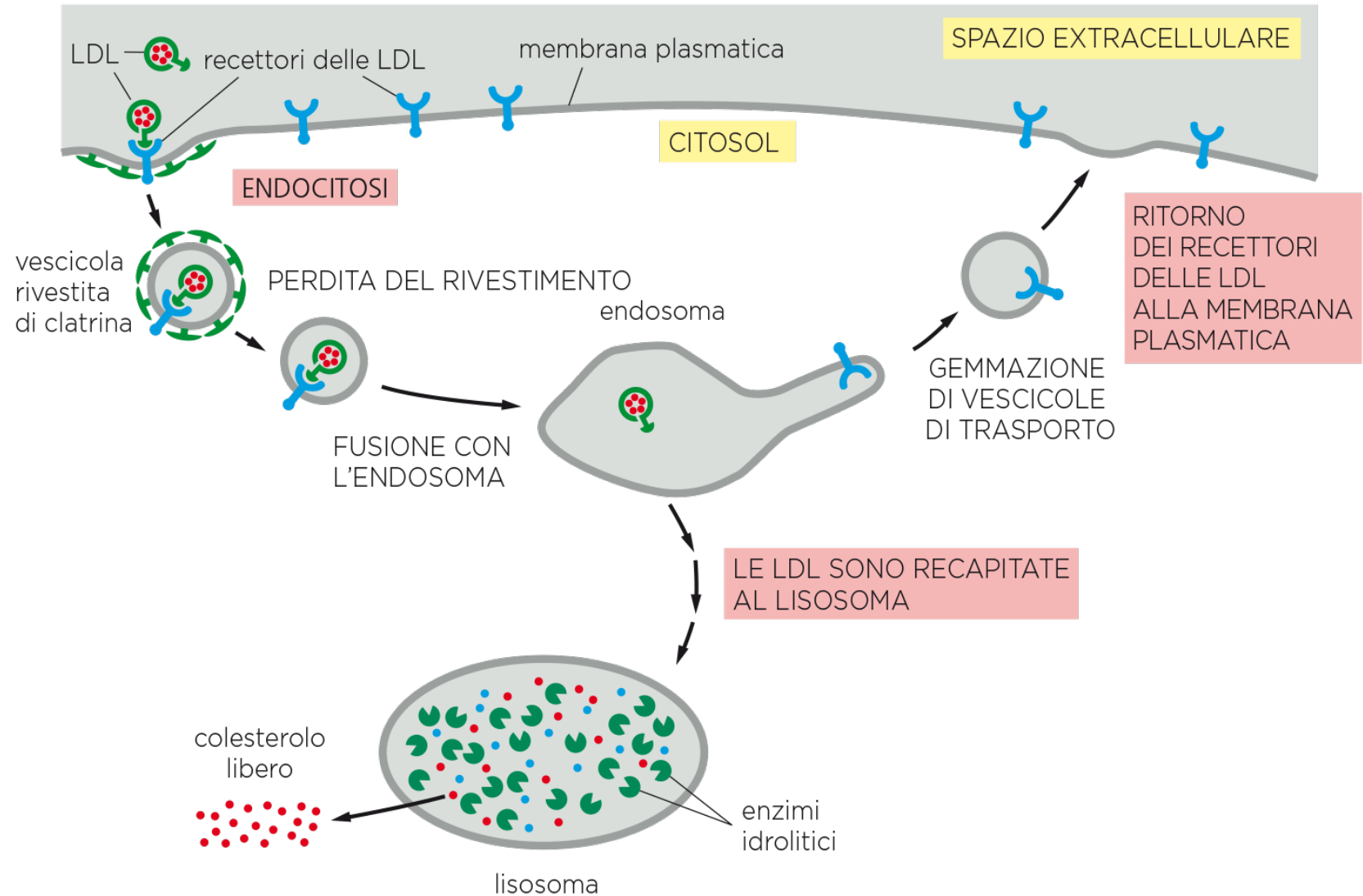


Endocitosi mediata da recettore: le macromolecole si legano a specifici recettori presenti sulla superficie cellulare ed entrano nella cellula sotto forma di complessi molecola recettore, all'interno di vescicole rivestite.

*Meccanismo di internalizzazione selettivo.

Le LDL entrano nella cellula mediante l'endocitosi mediata da recettori.

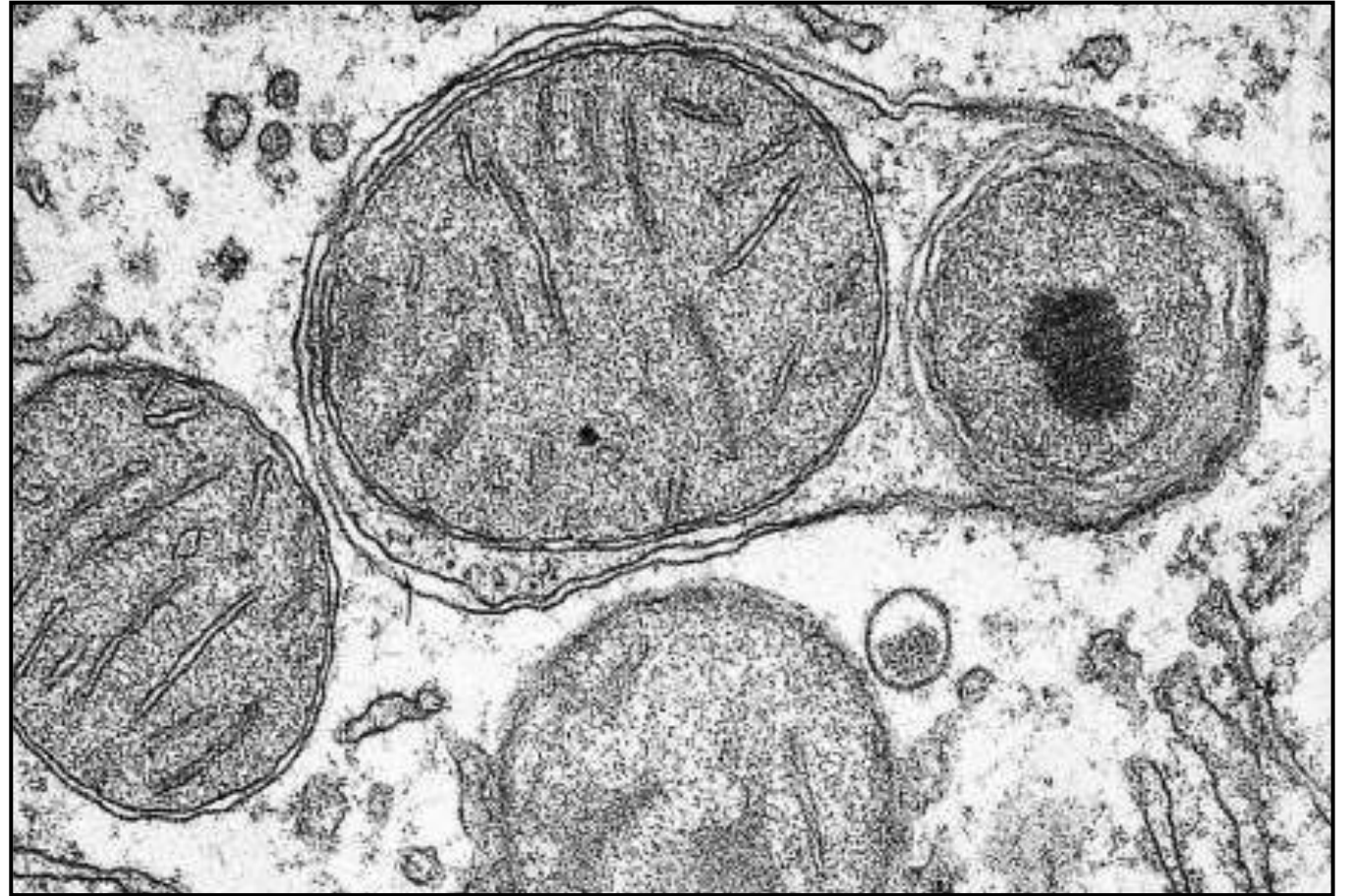
Le LDL si lega a recettori situati sulla superficie della cellula e viene inglobata in vescicole di clatrina. Il rivestimento viene perso e la vescicola si fonde con l'endosoma e poi con lisosoma. Il recettore si dissocia e la degradazione della particella LDL produce colesterolo libero.



Autofagia

L'autofagia è un processo con il quale viene degradato dai lisosomi materiale presente nel citosol.

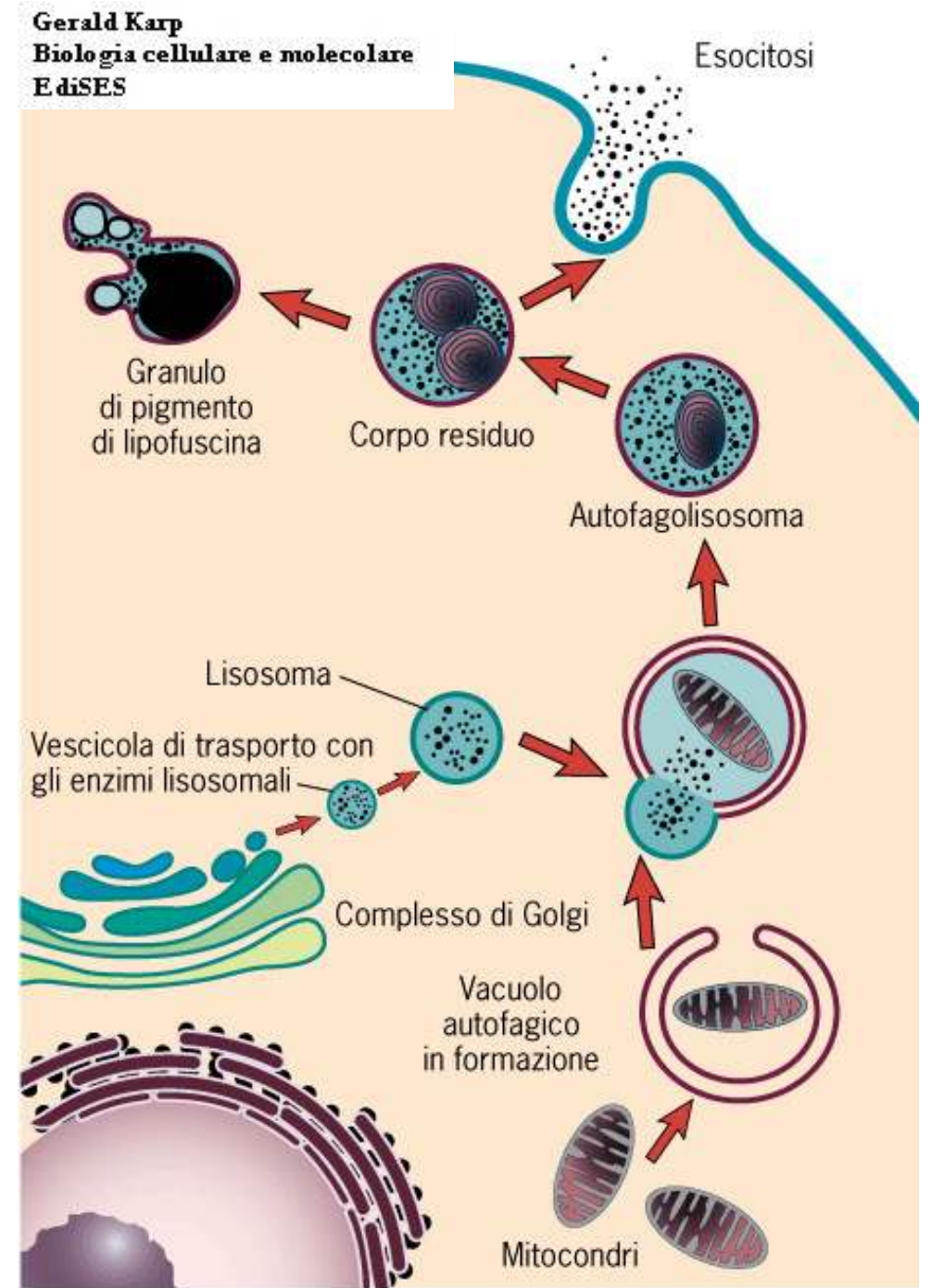
Rappresenta un meccanismo di sopravvivenza cellulare, è importante nell'omeostasi, nella regolazione della crescita, nello sviluppo e durante l'invecchiamento.



E' un processo altamente regolato e attivato da specifici segnali e geni

Fasi del **processo autofagico**:

1. Formazione dell'autofagosoma (la *membrana di isolamento* ingloba porzioni di citoplasma)
2. Maturazione ad *autofagolisosoma* (fusione con endosomi tardivi e lisosomi)
3. I prodotti di degradazione sono resi disponibili per la cellula. Al termine del processo digestivo l'organello diventa un **corpo residuo**.
4. Il corpo residuo per essere eliminato per esocitosi o trattenuto nel citoplasma come *granulo di lipofuscina*.

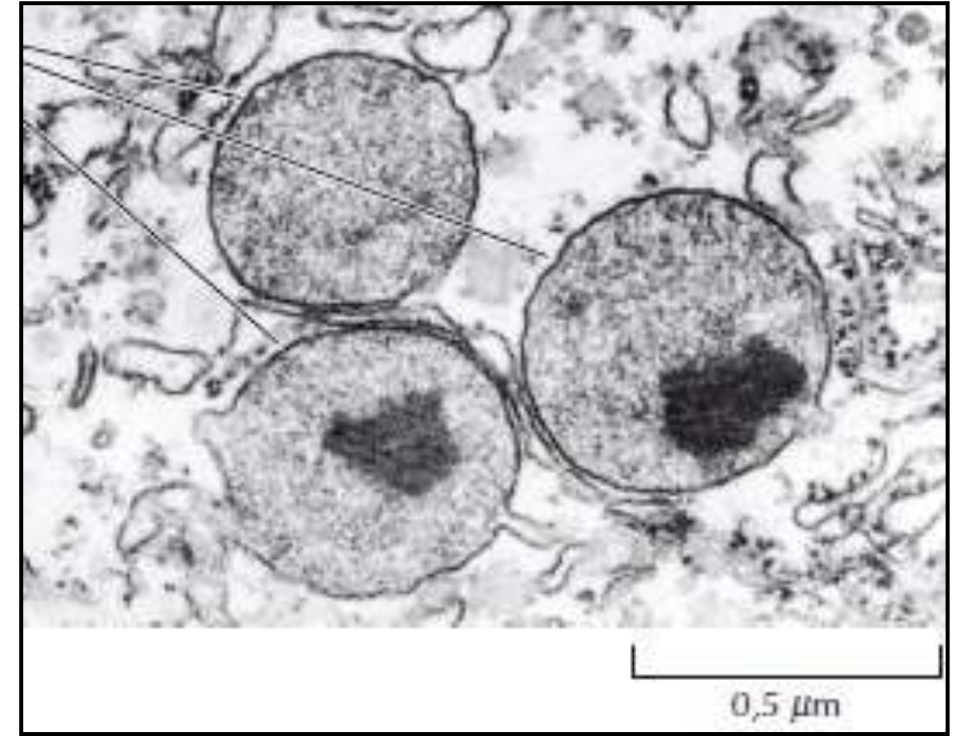
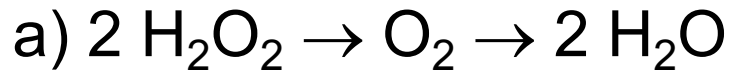


Perossisomi

Sono piccoli organelli (0,5 - 1 μm di diametro) circondati da una singola membrana.

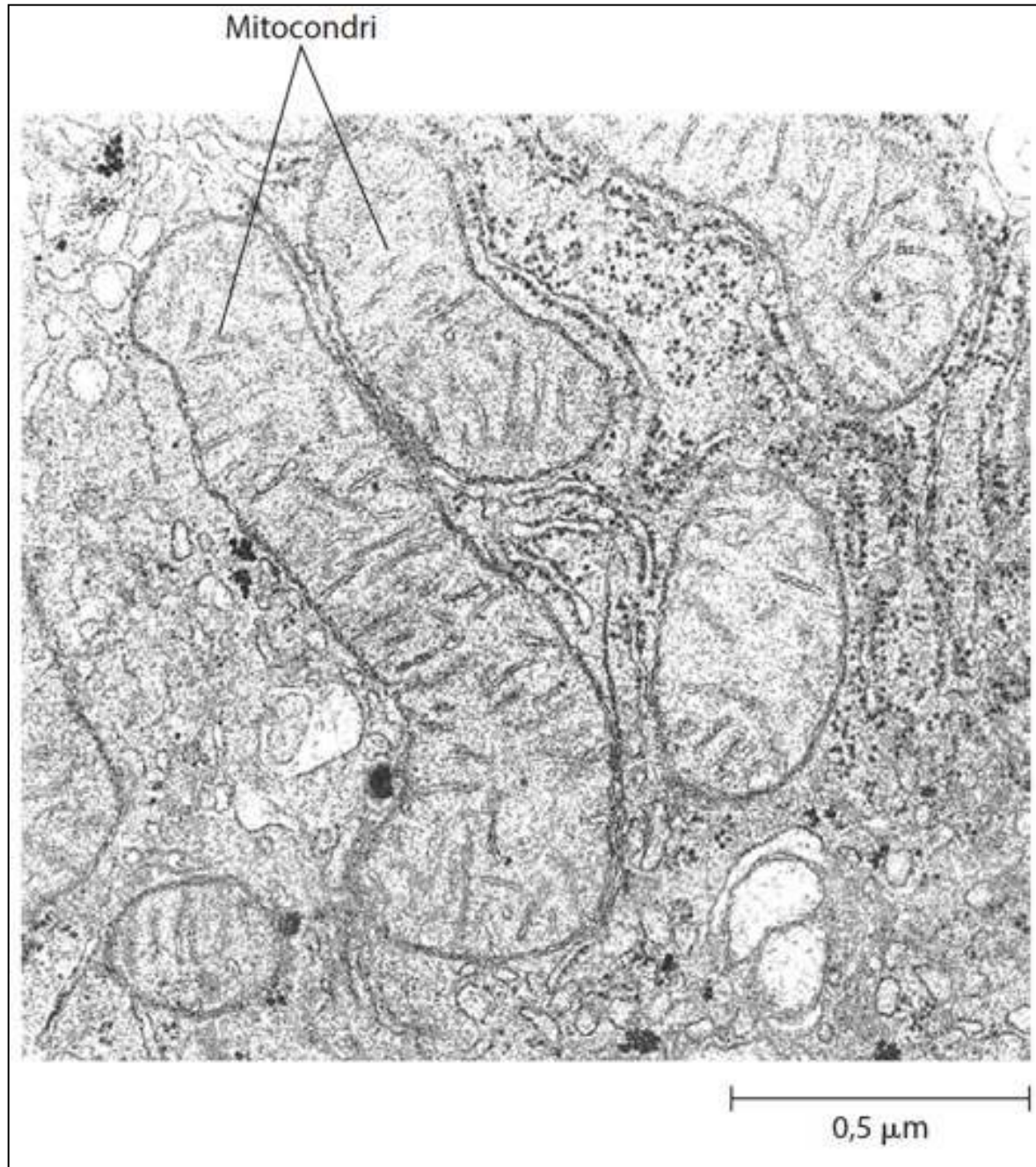
Presenti in tutte le cellule eucarioti, ma particolarmente abbondanti nel fegato e nel rene.

Coinvolti nel metabolismo dei perossidi: contengono numerose **OSSIDASI** che portano alla produzione di perossido di idrogeno (H_2O_2) e l'enzima **CATALASI**, che lo degrada.



- Detossificazione da composti nocivi
- Sintesi plasmalogeno
- Ossidazione degli acidi grassi a lunga catena (beta-ossidazione) in piante e lieviti

METABOLISMO ENERGETICO e Mitocondri



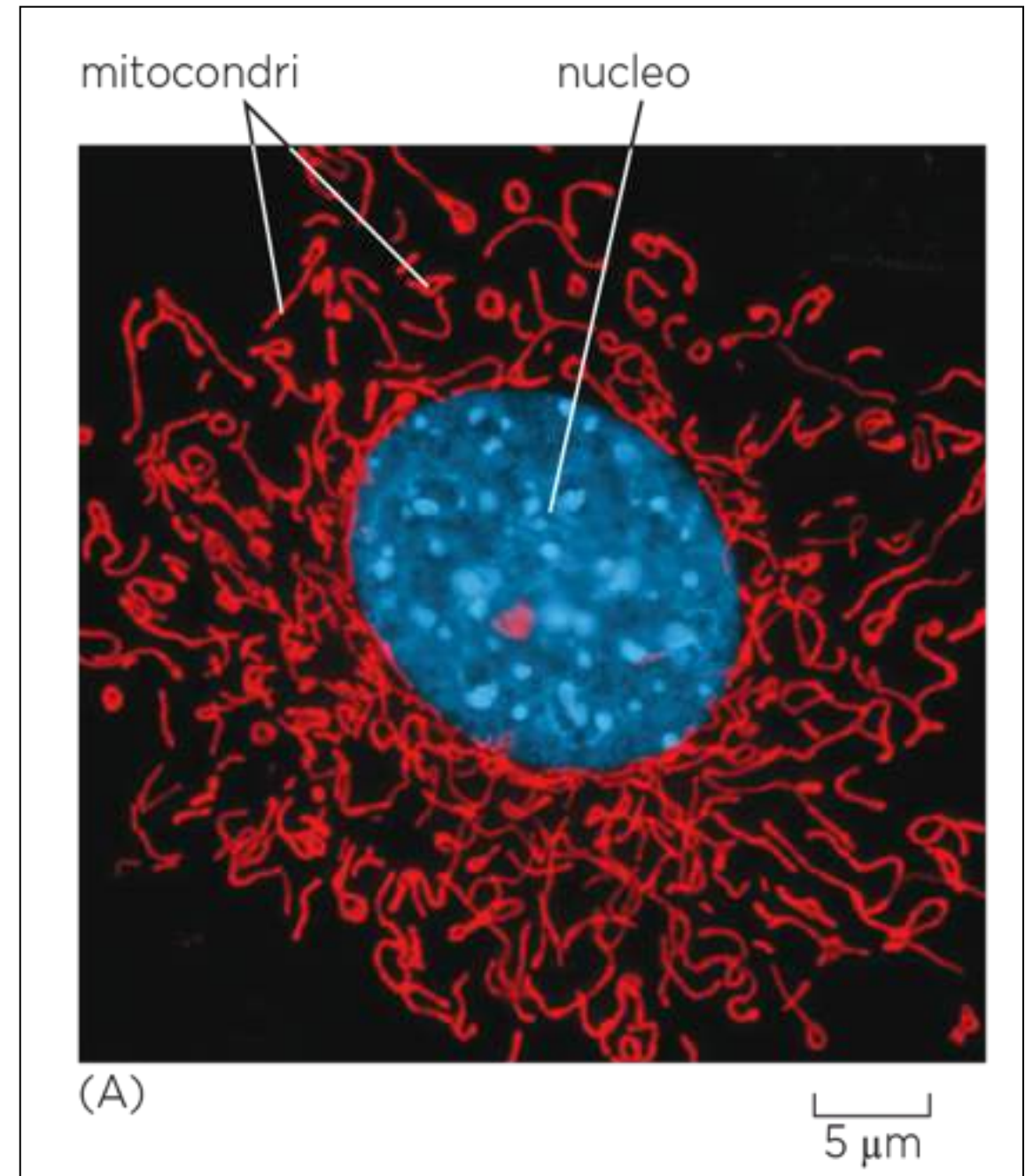
I mitocondri sono organelli dalla forma ovale delimitati da una doppia membrana.

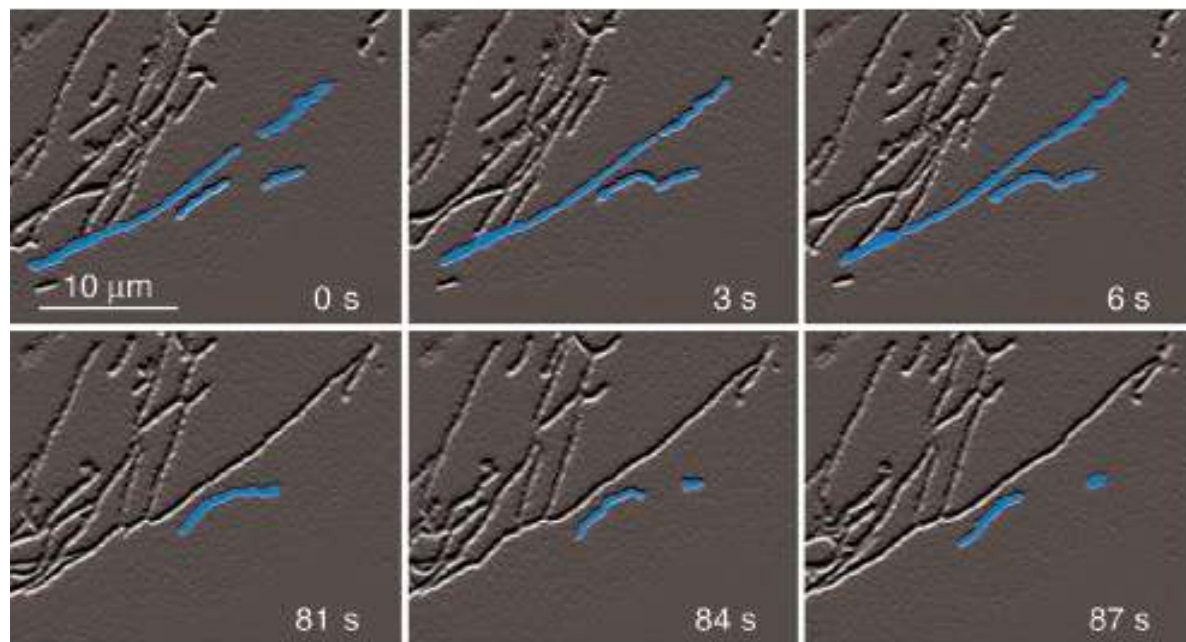
Dopo il nucleo sono gli organelli di maggiori dimensioni (visibili anche al microscopio ottico) in una cellula eucariote animale.

I mitocondri sono organelli plastici che formano *reticoli tubulari ramificati e interconnessi*.

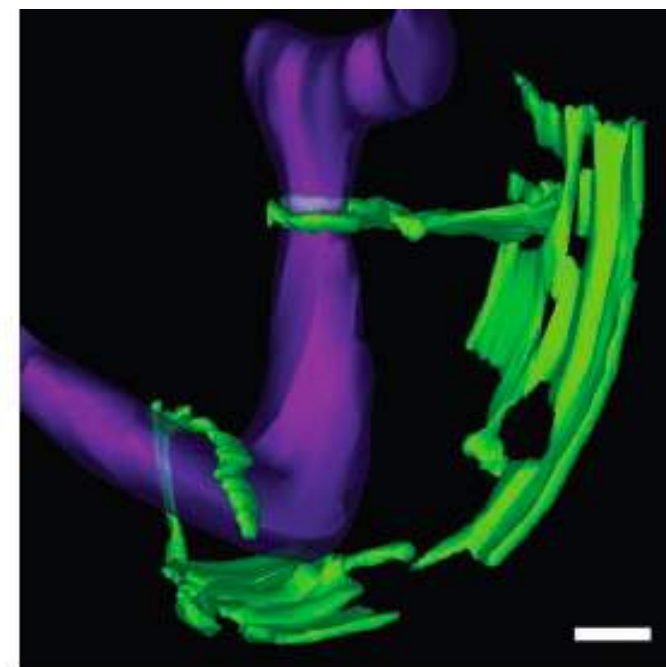
**Fissione:* dopo una breve fase di accrescimento, i mitocondri, dopo aver duplicato il loro DNA (DNA mitocondriale, mtDNA), si dividono in mitocondri più piccoli.

**Fusione:* si fondono per formare una rete continua.





(a)



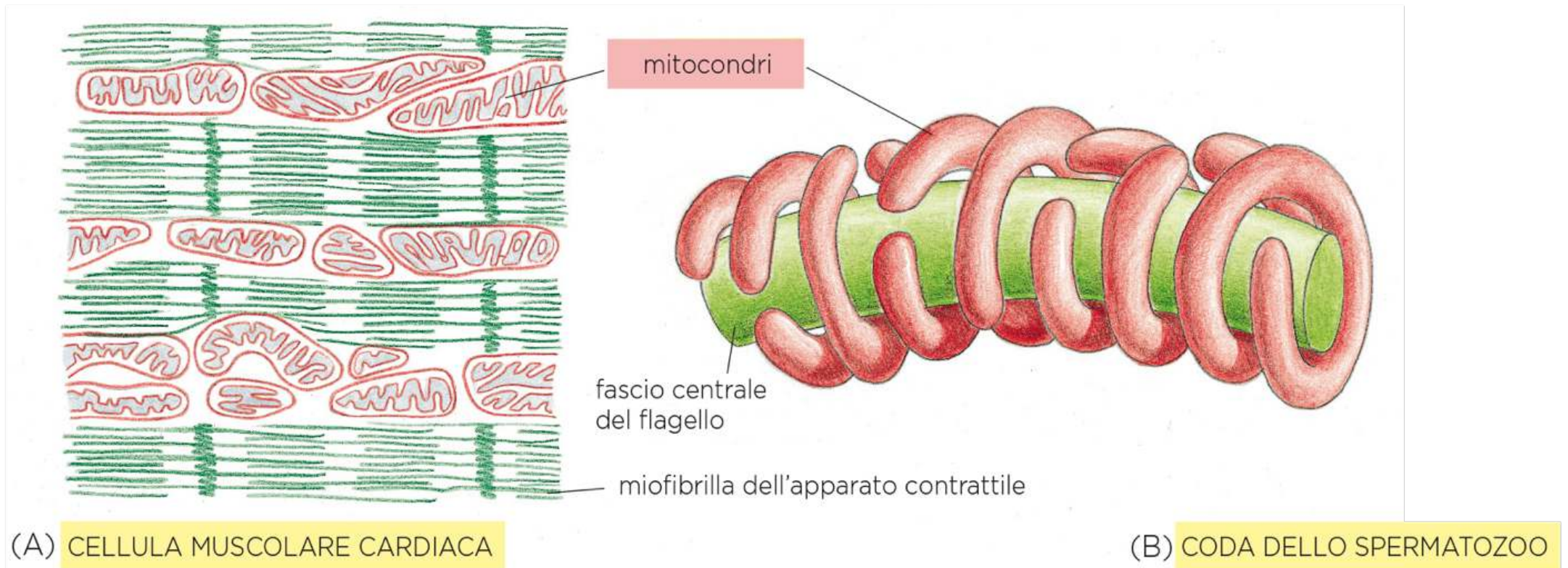
(b)



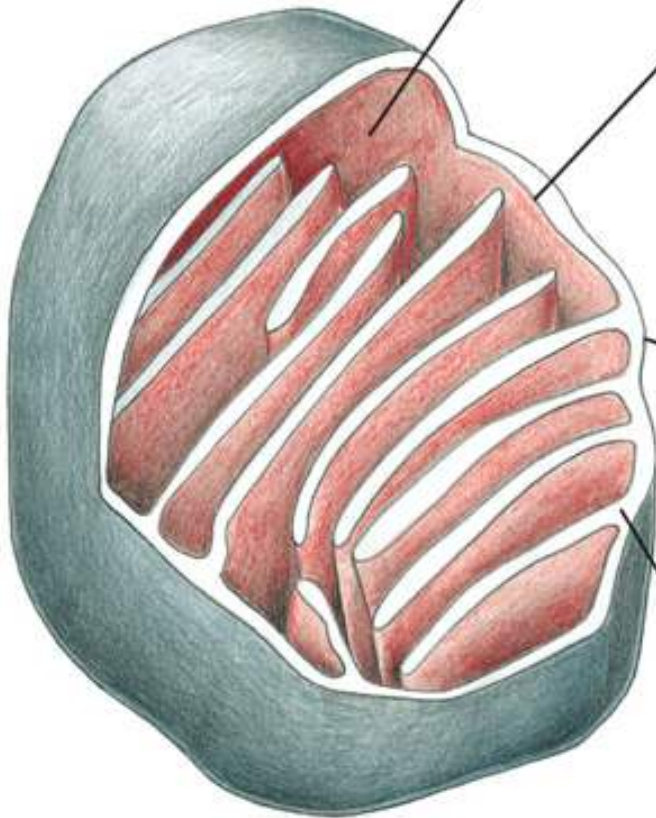
*Equilibrio tra fusione e scissione determina la natura dinamica dei mitocondri

*La posizione, il numero e la forma dei mitocondri dipendono dal tipo cellulare.

* Sono numerosi in cellule con esigenze energetiche elevate (come muscolo, cervello, cuore). Possono distribuirsi in una rete di filamenti mobili o essere fissi in determinate posizioni.



*La membrana interna ed esterna delimitano due compartimenti separati.



Matrice. Questo spazio contiene una miscela concentratissima di centinaia di enzimi, tra cui quelli necessari per l'ossidazione del piruvato e degli acidi grassi più quelli del ciclo dell'acido citrico.

Contiene delle proprie molecole di DNA e l'apparato per la trascrizione/traduzione di proteine

Membrana interna. La membrana interna, ripiegata in numerose creste, contiene le proteine necessarie per la fosforilazione ossidativa, comprese la catena di trasporto degli elettroni e l'ATP sintasi che forma ATP.

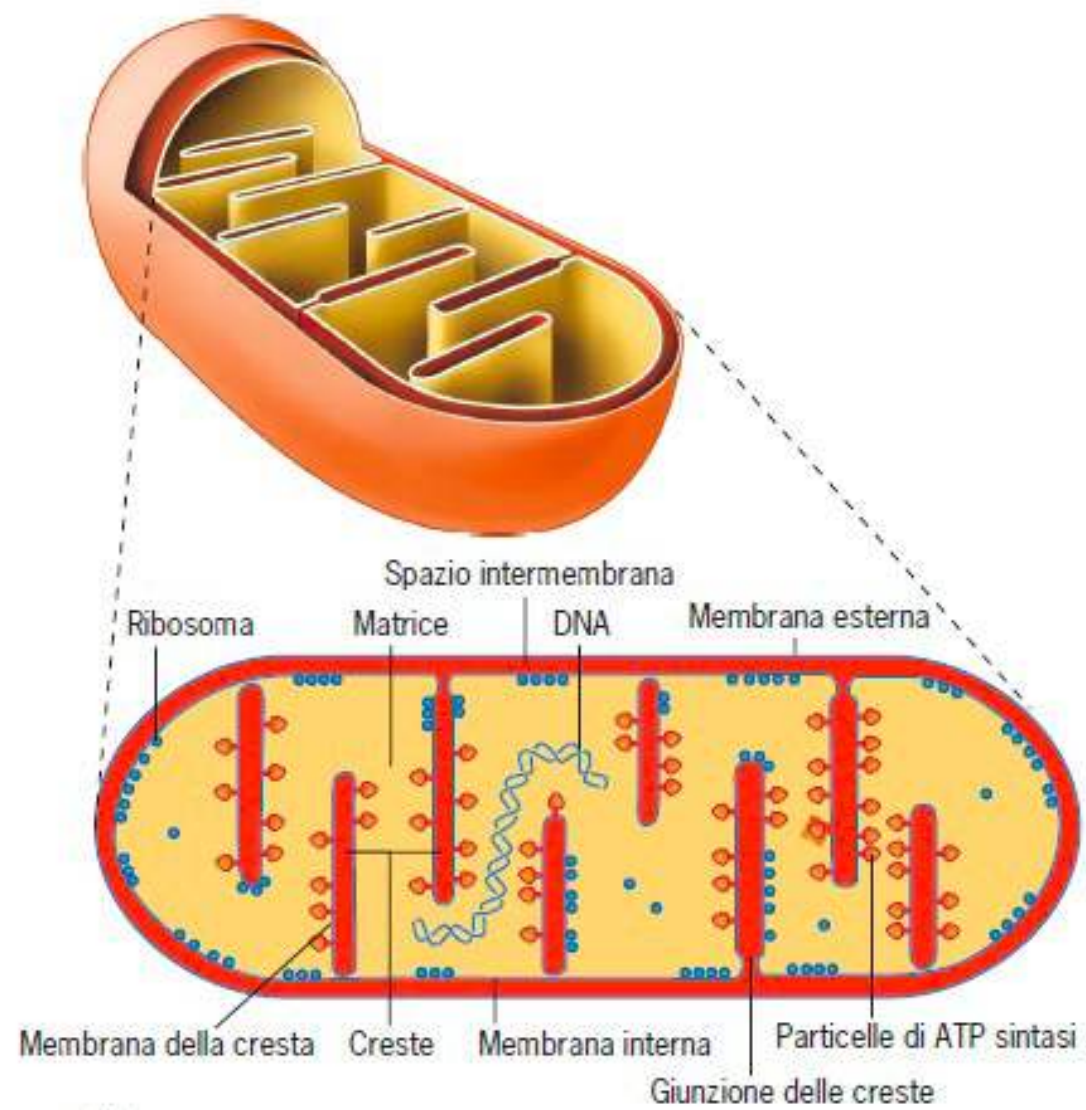
Barriera selettiva molto impermeabile. Priva di colesterolo e ricca di cardiolipina

Membrana esterna. Poiché contiene una grande proteina canale (chiamata porina), questa membrana è permeabile a tutte le molecole di massa pari o inferiore a 5000 dalton.

Metabolismo degli acidi grassi

Spazio intermembrana Questo spazio contiene diversi enzimi che utilizzano l'ATP proveniente dalla matrice per fosforilare altri nucleotidi. Contiene inoltre le proteine che vengono rilasciate durante l'apoptosi

Chimicamente molto simile al citosol per composizione ionica e piccole molecole



(c)

I mitocondri contengono un proprio genoma con caratteristiche diverse da quello nucleare.

Il mtDNA è presente in più copie/mitocondrio. E' una molecola circolare, non è associato a proteine e si replica partendo da una unica origine di replicazione come il DNA batterico.

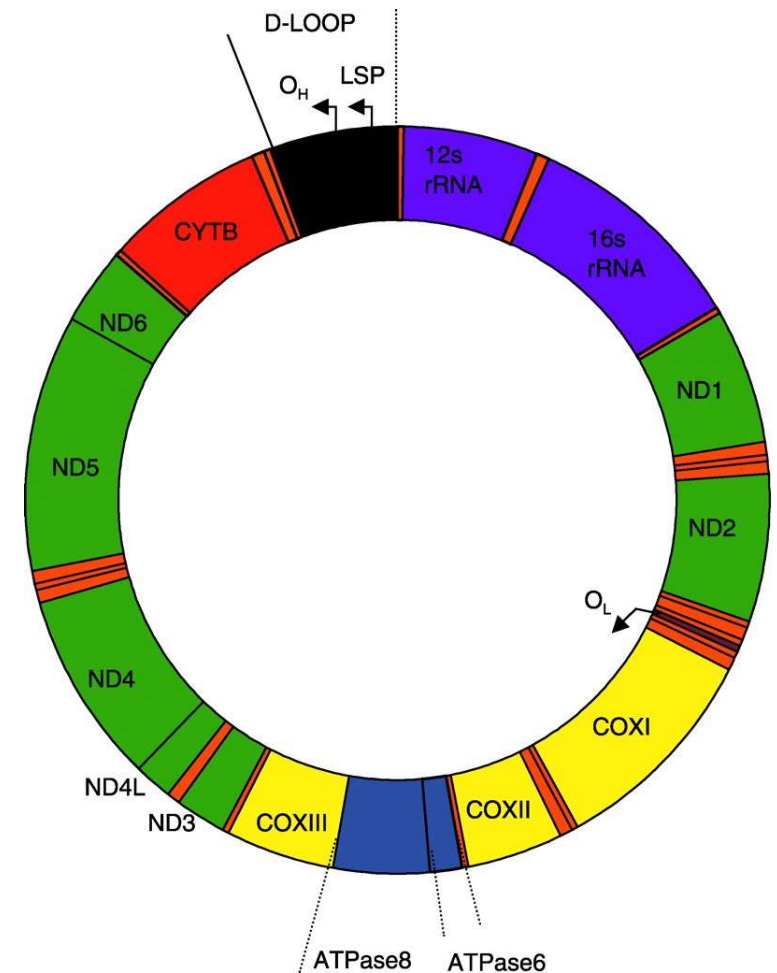
Il genoma mitocondriale codifica solo per una piccola parte delle funzioni mitocondriali.

Ogni molecola di mtDNA umano consiste di 15.000-17.000 coppie di basi, che codificano per gli stessi 37 geni:

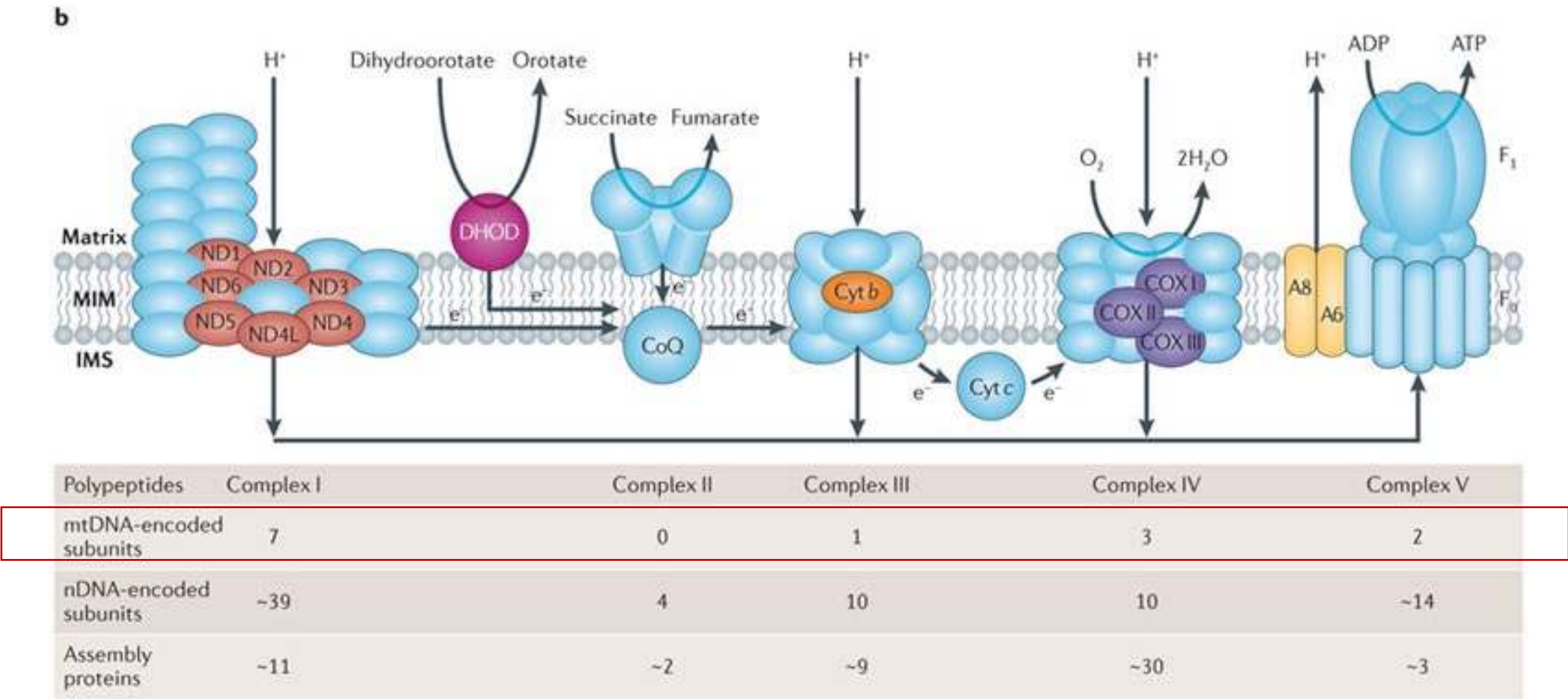
13 per proteine,

22 per tRNA e

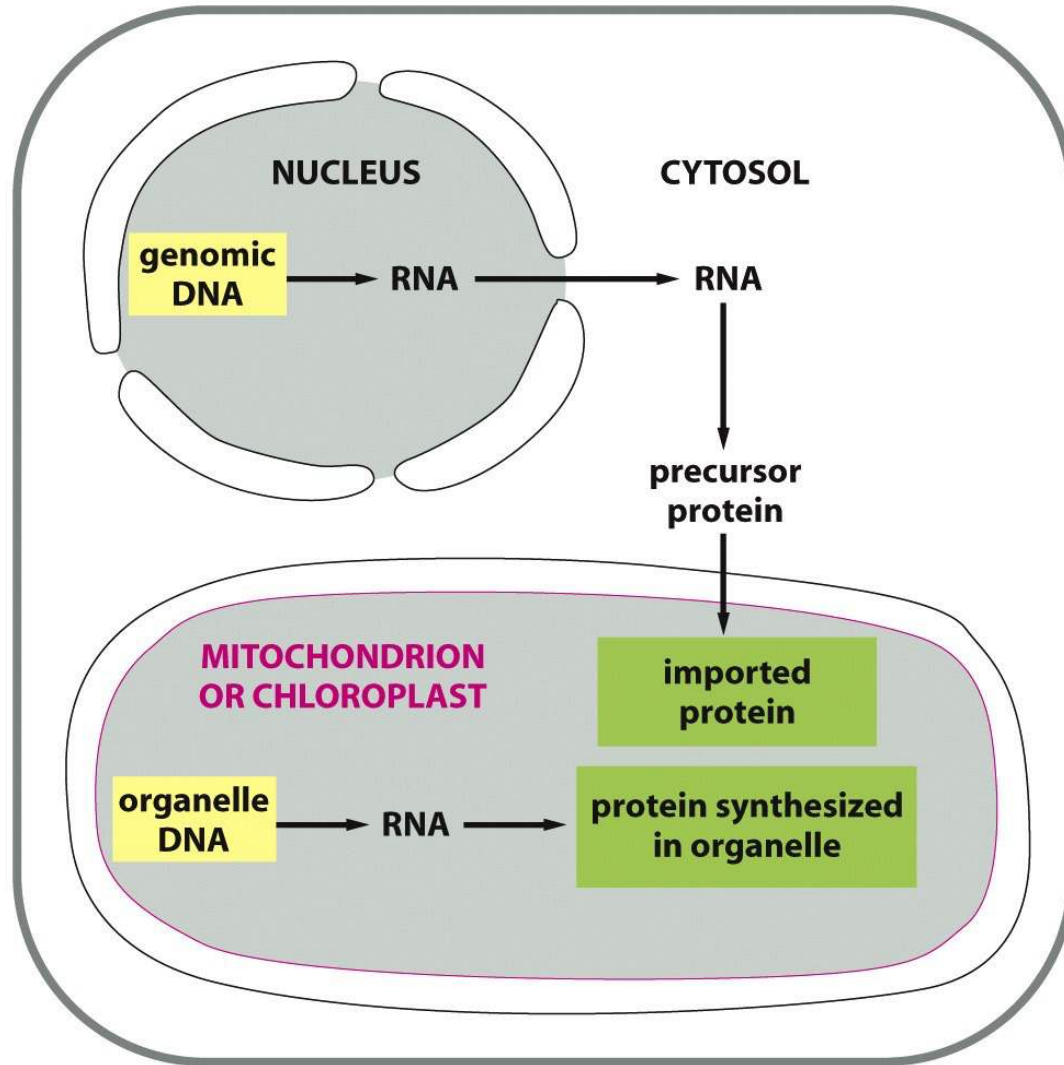
2 per gli rRNA, uno per la subunità ribosomale minore (12S) e uno per la maggiore (16S).



Il DNA mitocondriale codifica per alcune subunità dei complessi della catena respiratoria nella membrana mitocondriale interna mentre altre sono codificate da DNA nucleare

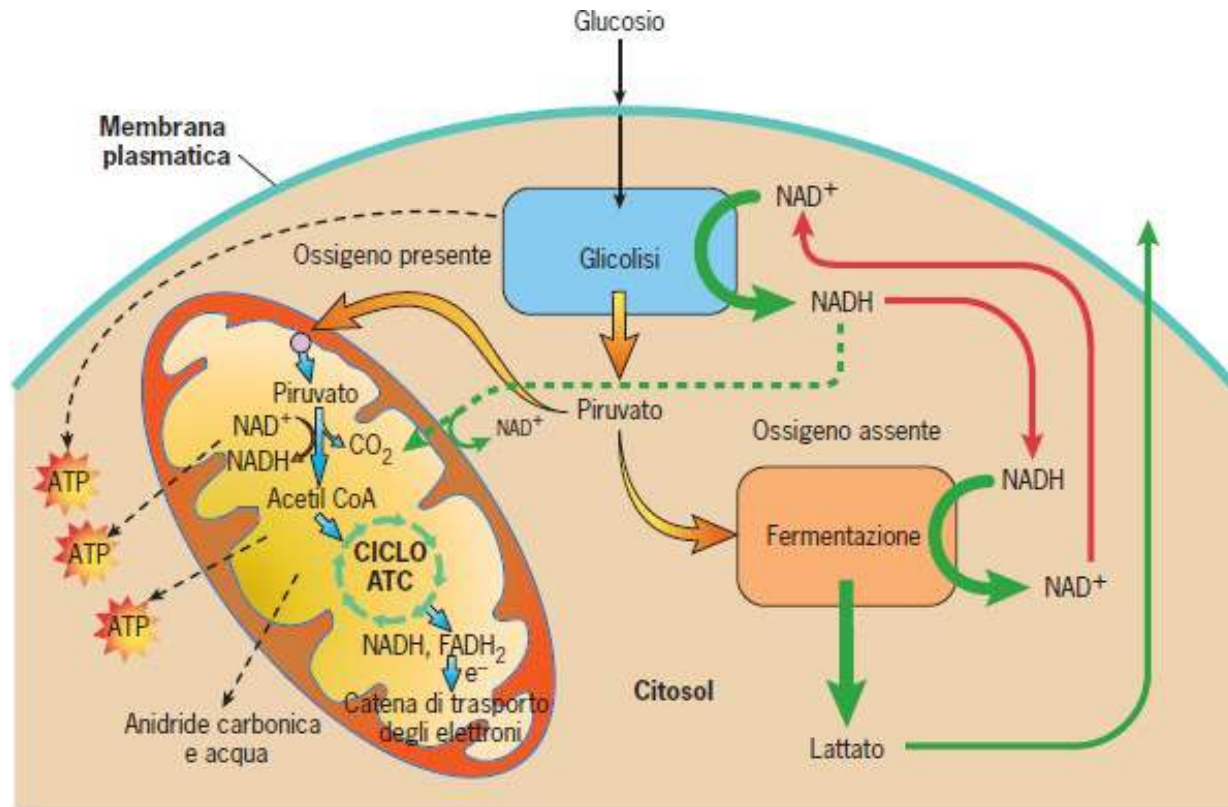


La maggior parte delle proteine mitocondriali sono sintetizzate nel citoplasma e importate nel mitocondrio.

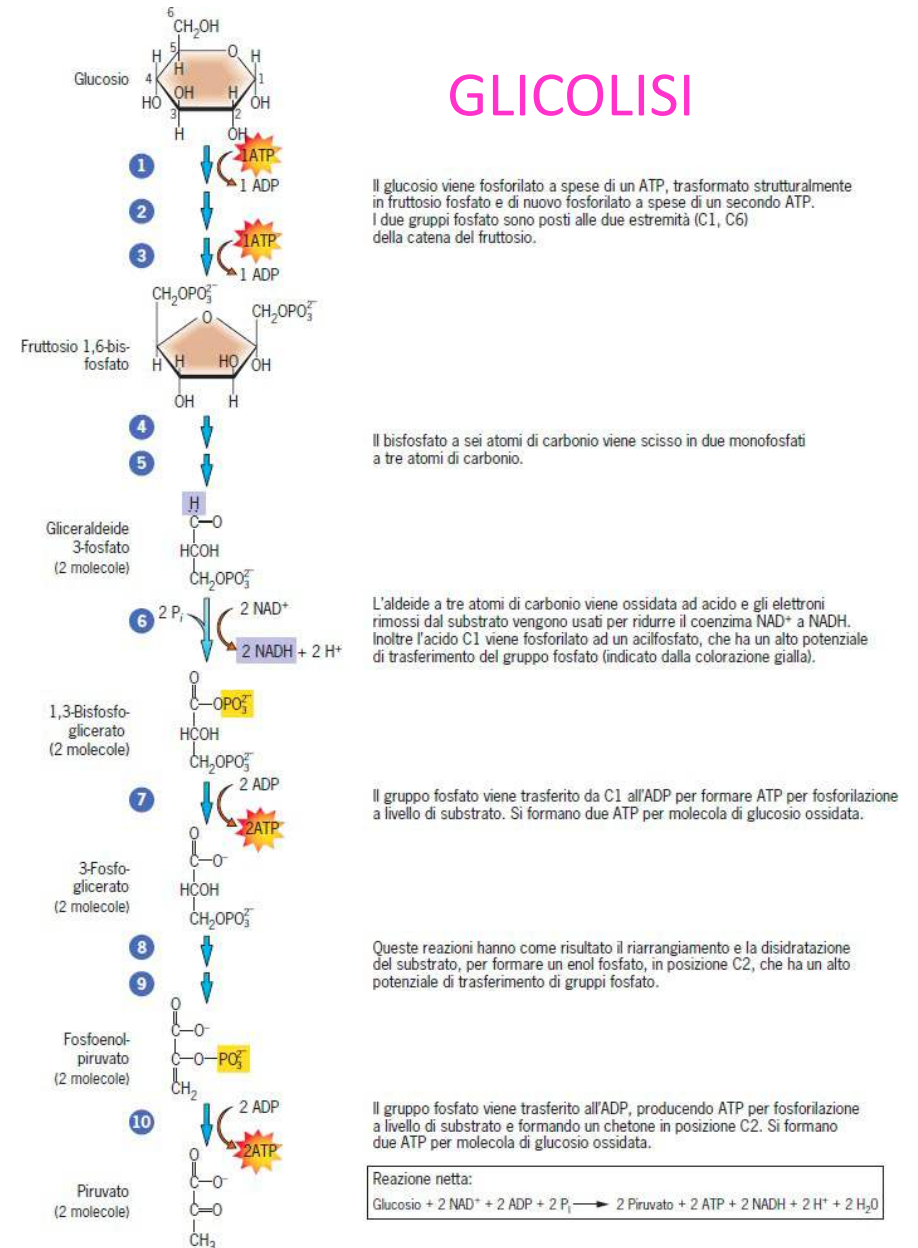


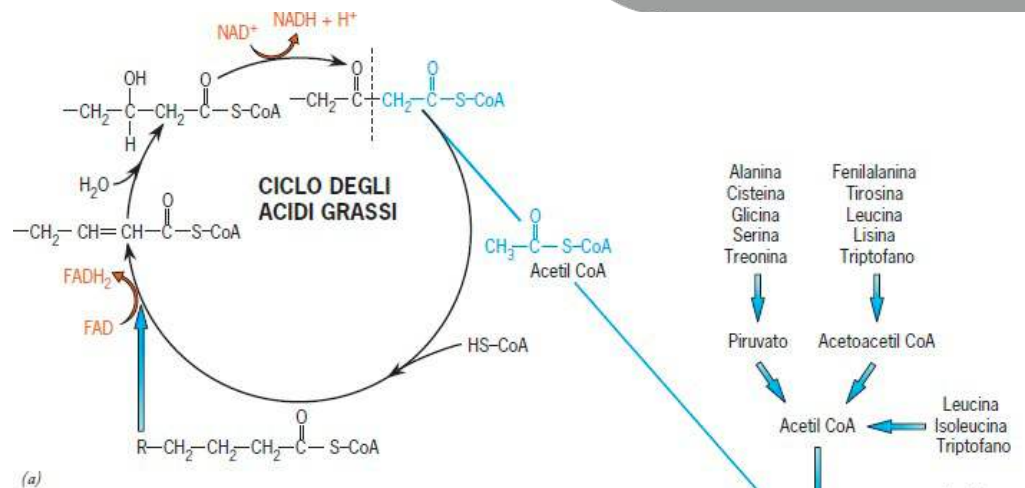
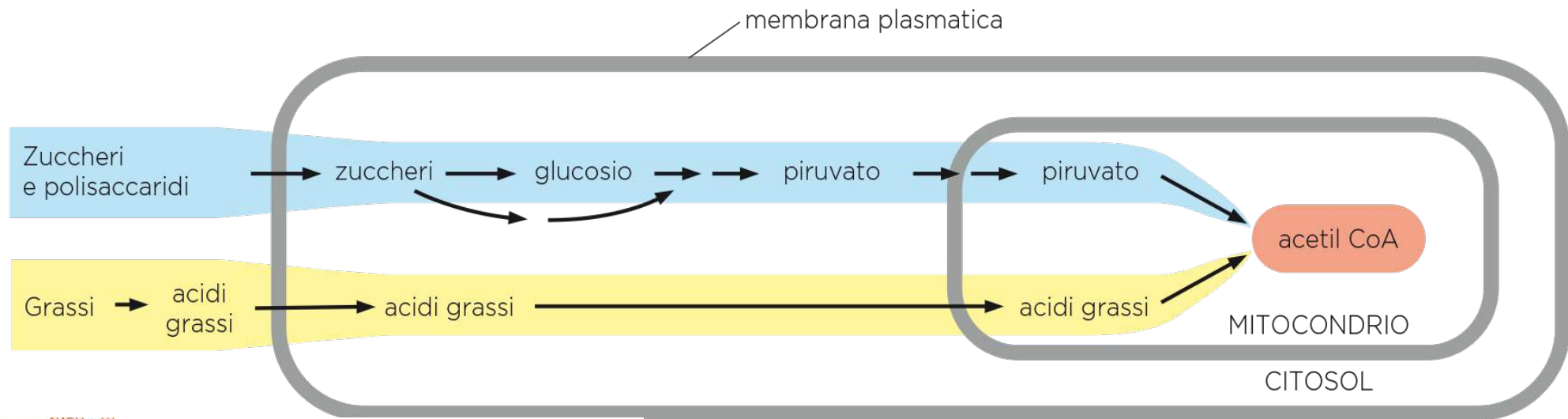
*Difetti nel mtDNA causano gravi patologie umane che fanno parte delle sindromi mitocondriali.

Il metabolismo aerobico nel mitocondrio



*schema riassuntivo del metabolismo dei carboidrati (ossidazione)



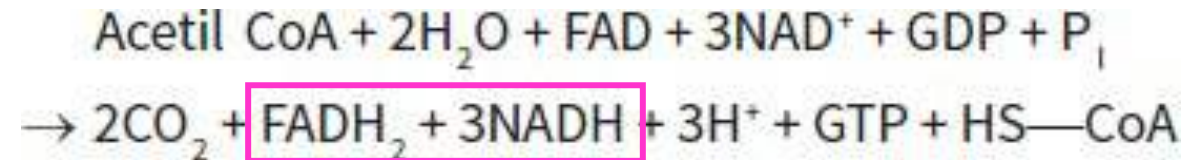
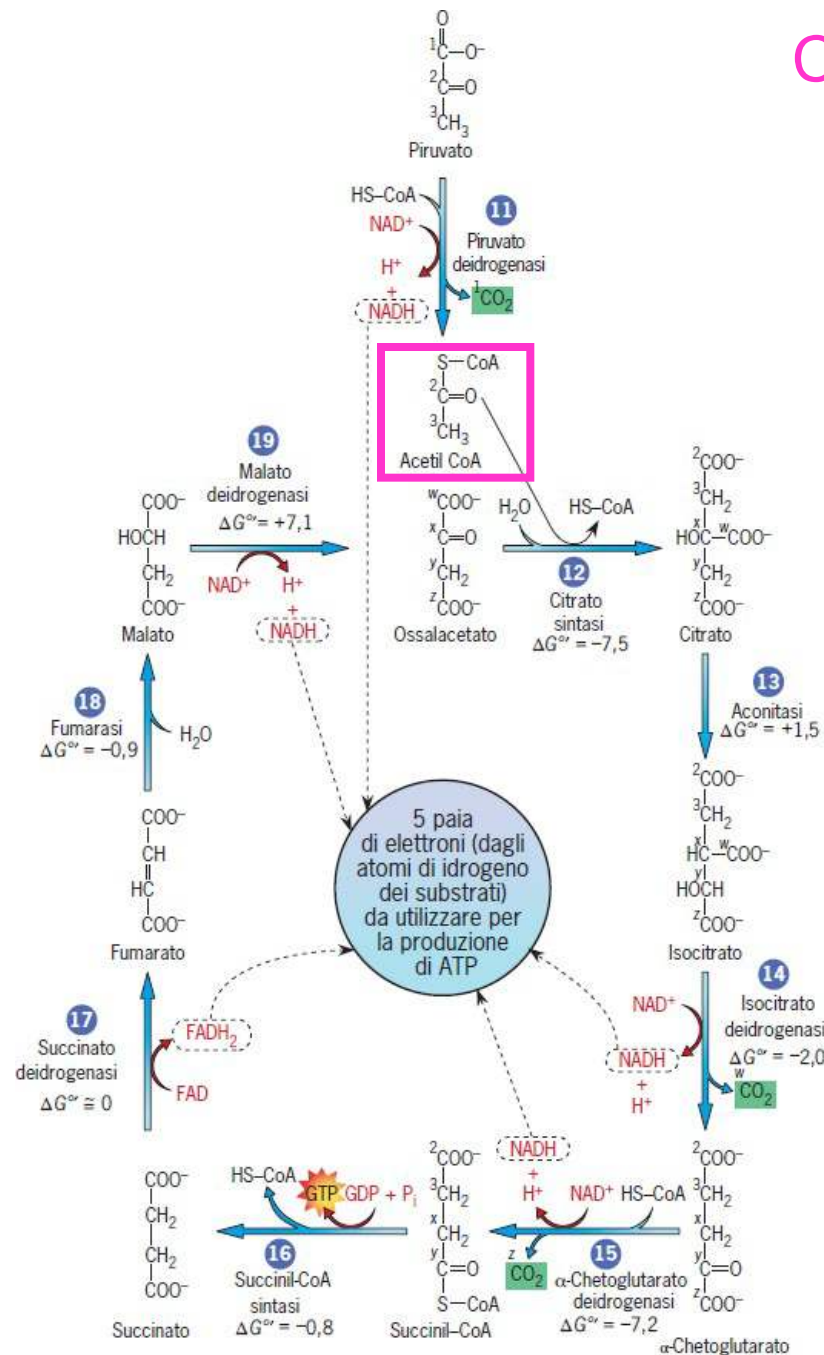


****Metabolismo di acidi grassi ed amminoacidi producono acetylCoA**

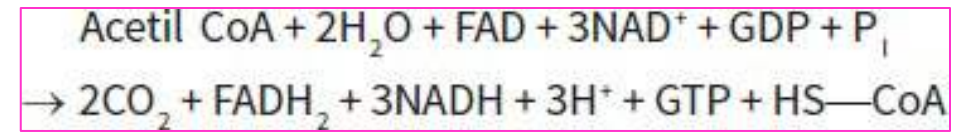
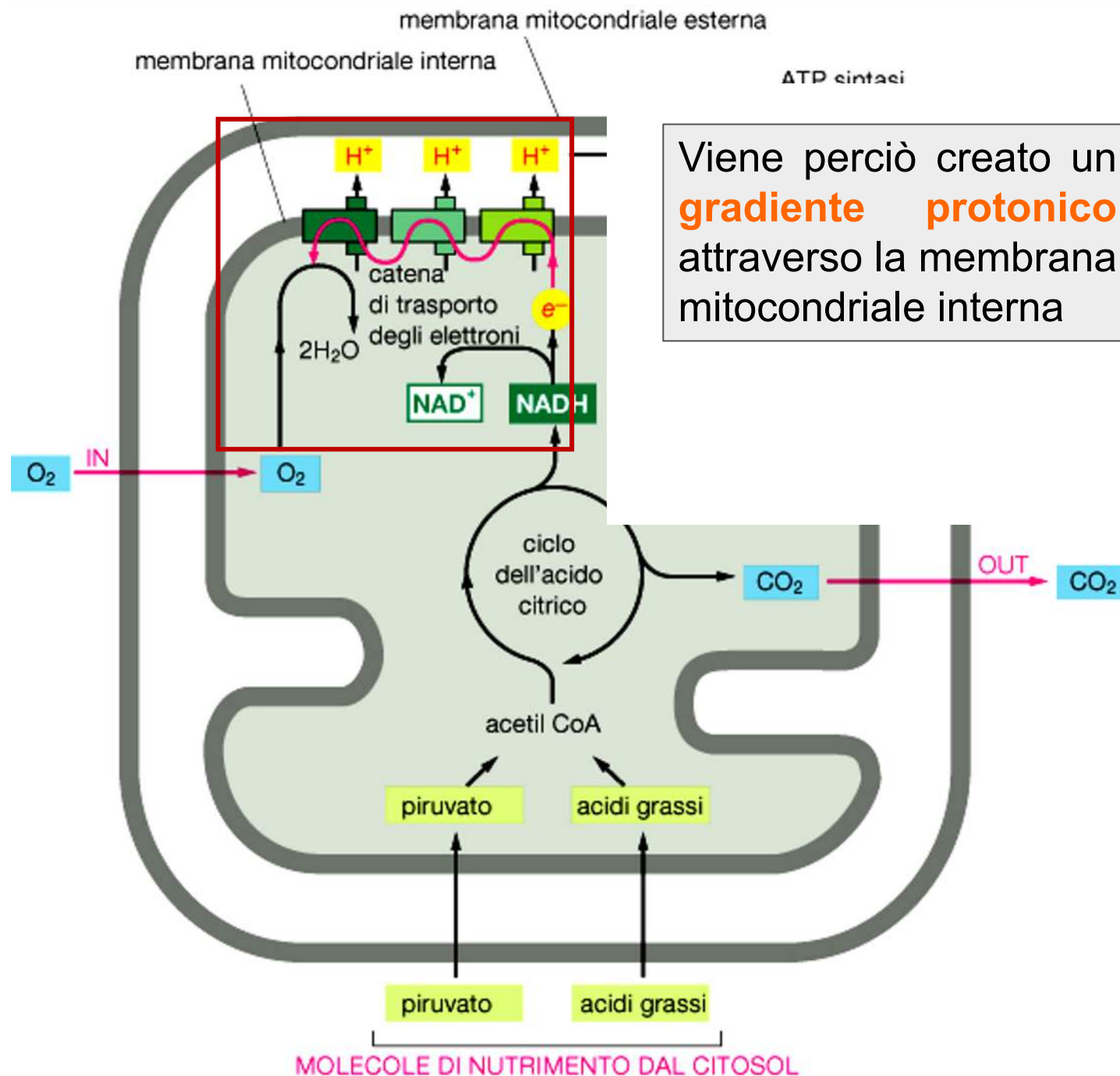
***Il piruvato e gli acidi grassi provenienti dal citosol entrano nel mitocondrio dove sono demoliti ad acetyl CoA da enzimi presenti nella matrice mitocondriale.**

****Il mitocondrio rappresenta il centro per le tappe finali del metabolismo energetico, indipendentemente dalla natura del materiale di partenza.**

CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI (ATC)



*FADH₂ E NADH contengono *elettroni ad alta energia* che sono stati rimossi dai substrati ossidati nel ATC e che verranno sfruttati per la produzione di ATP sulle membrane interne del mitocondrio

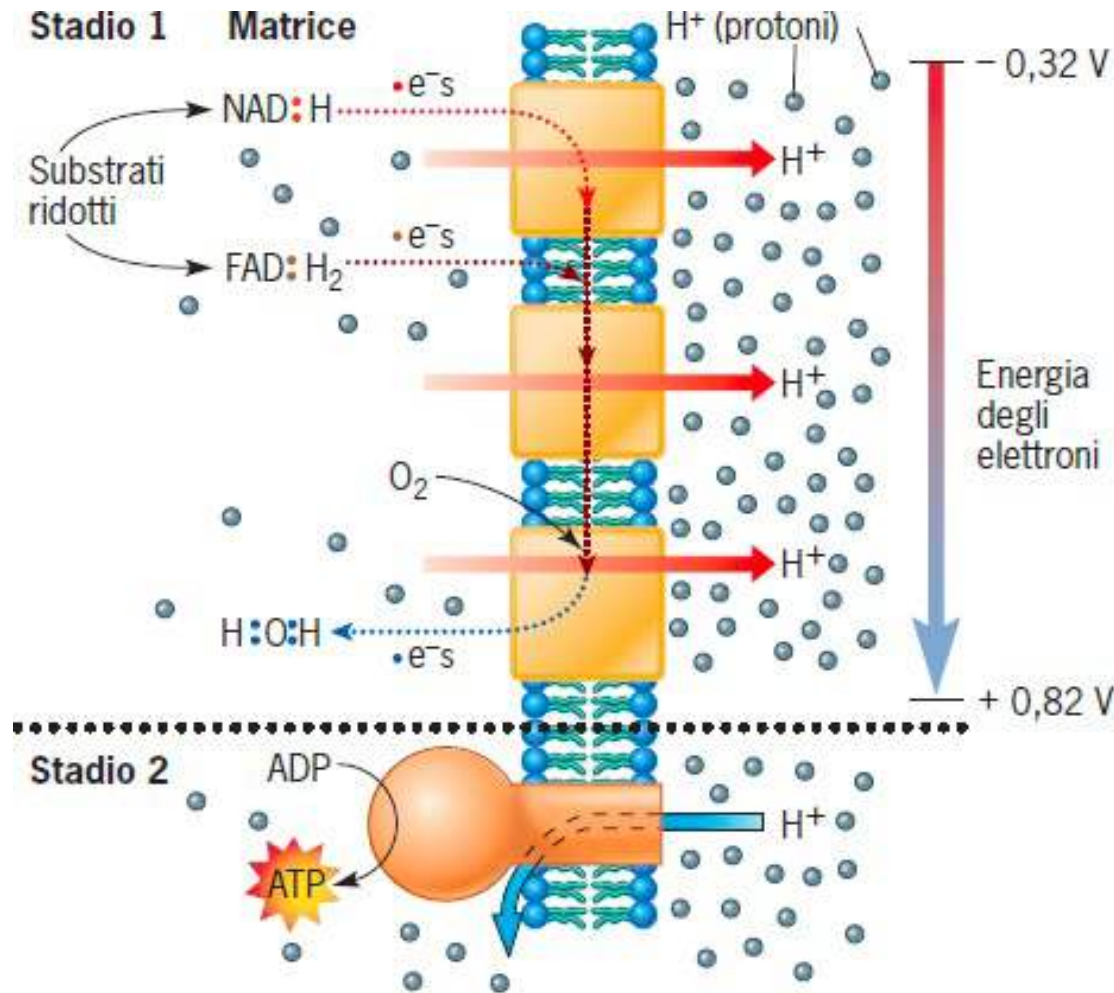


Nel ciclo dell'acido citrico gli atomi di C del gruppo acetile sono convertiti in CO₂.

Nel processo vengono generati elettroni ad alta energia che vengono trasportati dal NADH alla *catena di trasporto degli e⁻* localizzata sulla membrana mitocondriale interna

Durante il trasporto degli e⁻ viene liberata energia usata per pompare H⁺ nello spazio intermembrana.

La fosforilazione ossidativa



STADIO 1:

* e^- ad alta energia passano attraverso la catena di trasporto degli e^- . Tale passaggio avviene tramite reazioni che rilasciano energia, accoppiate a cambiamenti conformazionali dei trasportatori che spostano H^+ al di là della membrana. L'energia rilasciata dal trasporto è immagazzinata come gradiente protonico.

* e^- a bassa energia sono trasferiti all'ossigeno molecolare con la formazione di acqua.

STADIO 2: il ritorno controllato dei H^+ attraverso la membrana è mediato da un'enzima in grado di produrre ATP tramite fosforilazione di ADP.

I protoni rientrano nella matrice mitocondriale seguendo il gradiente di concentrazione e di pH attraverso il complesso enzimatico della **ATP-sintasi** che catalizza la reazione di sintesi dell'ATP:
 $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$

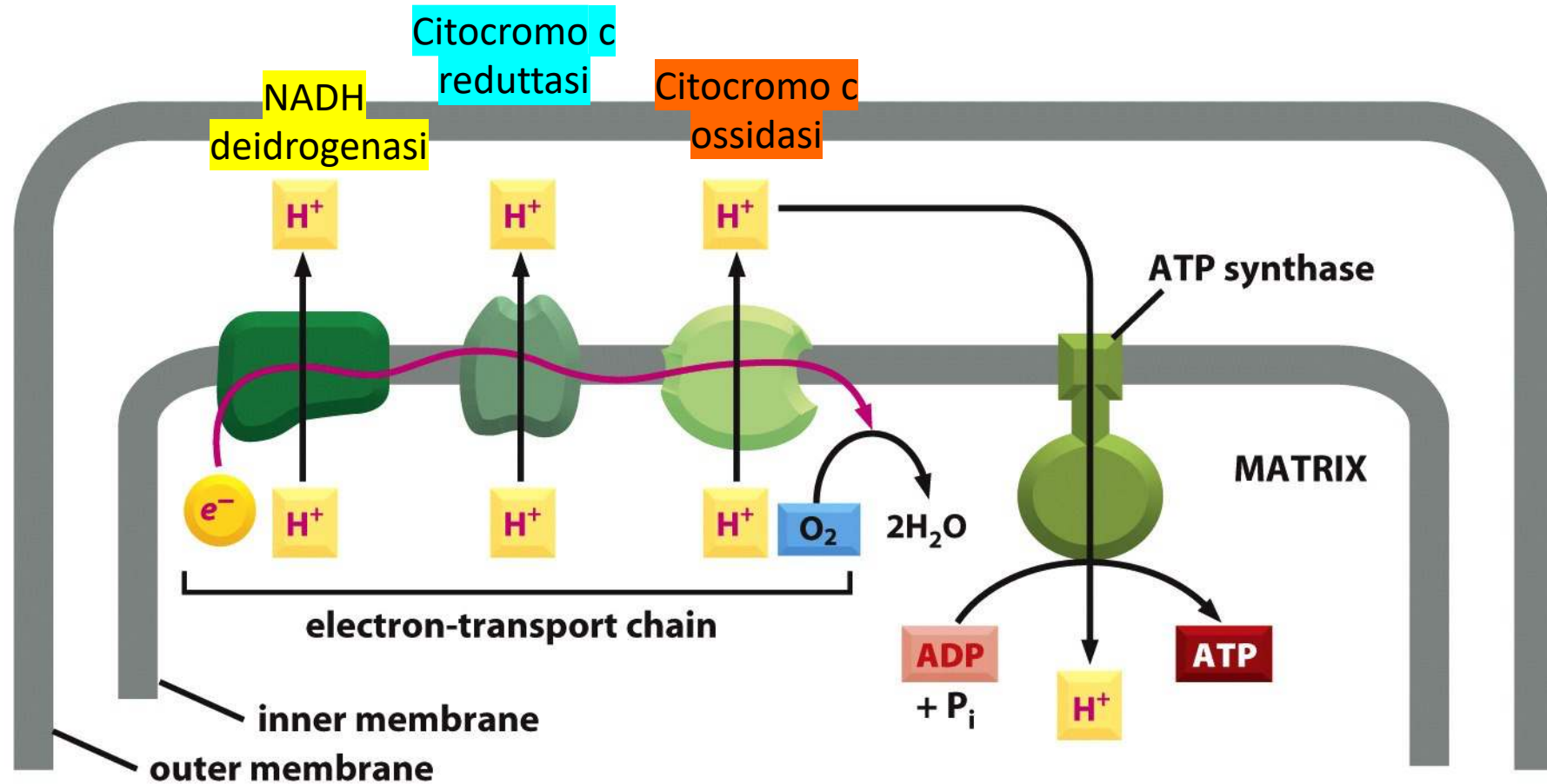
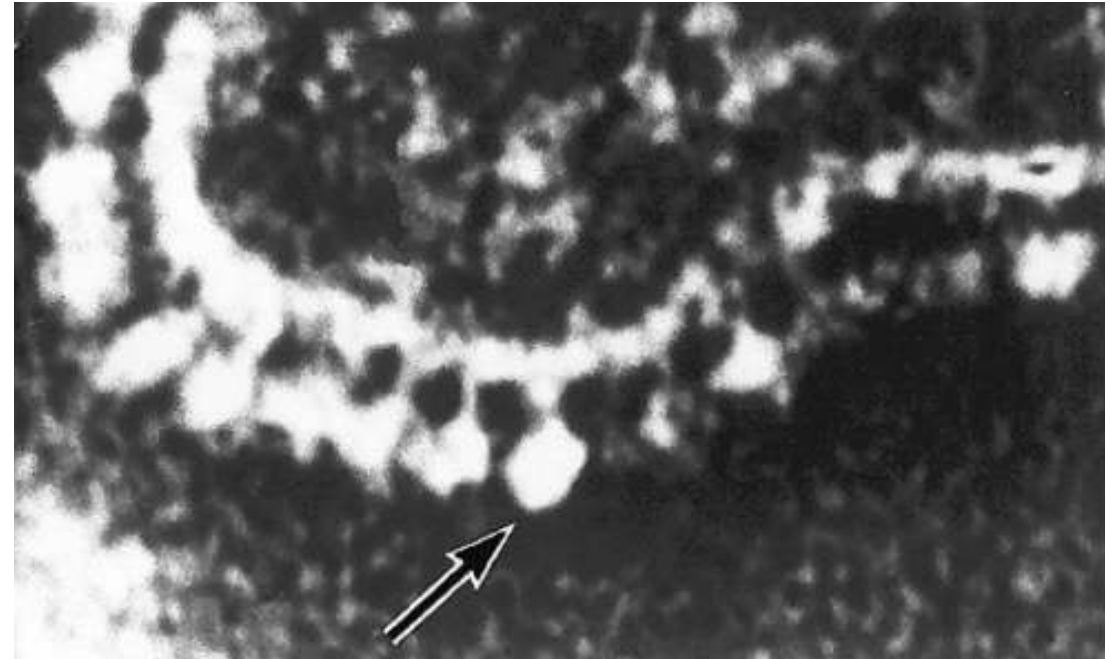
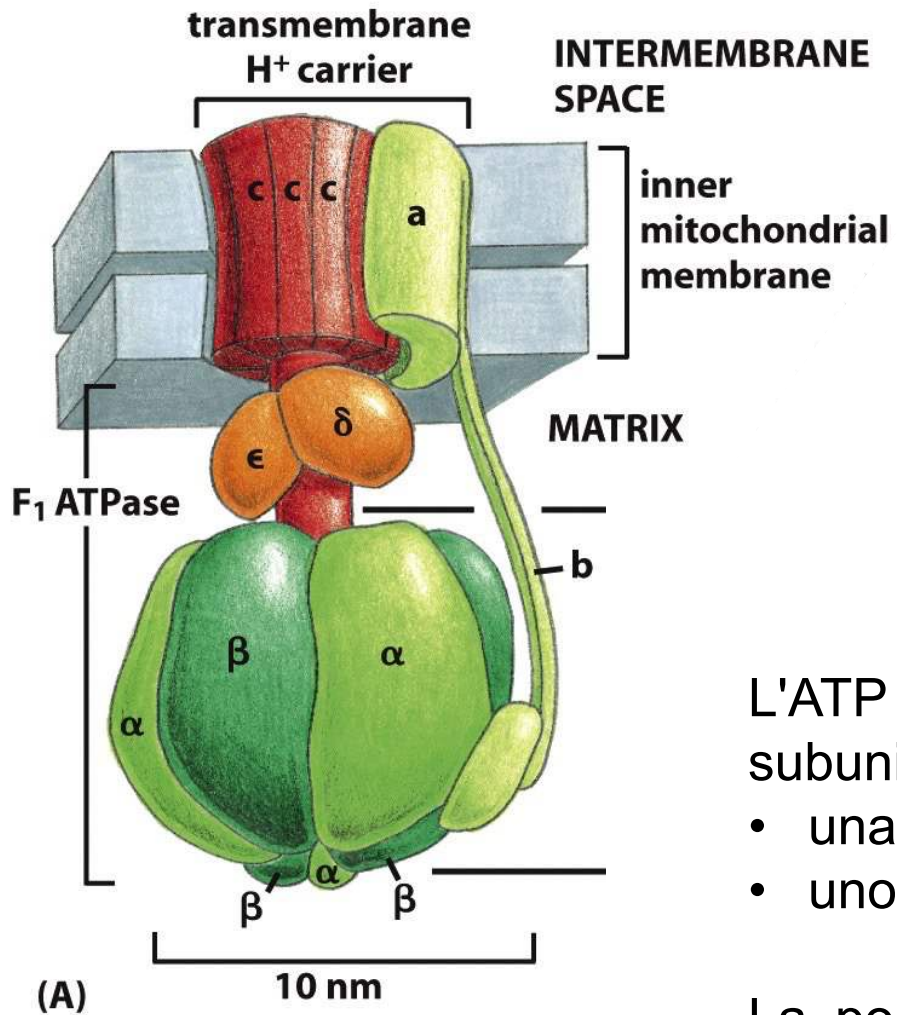


Figure 14-14 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Ipotesi chemiosmotica (Mitchell, 1961)

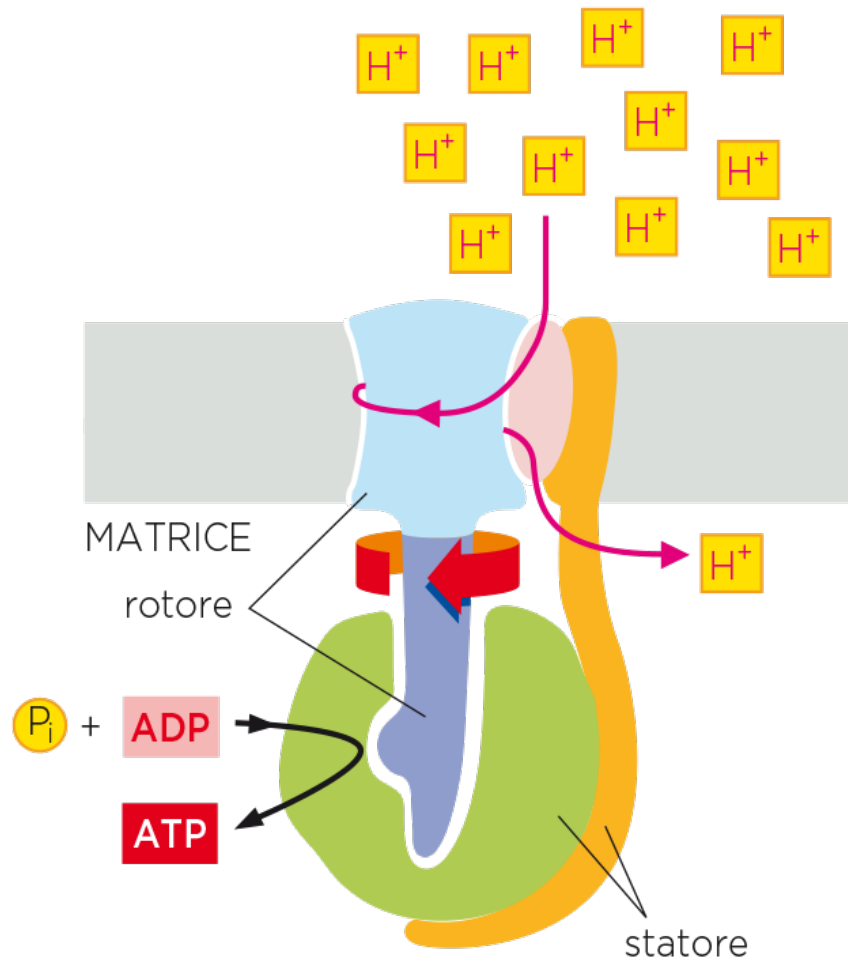
ATP-sintasi



L'ATP sintasi è una proteina di grandi dimensioni, composta di molte subunità che costituiscono:

- una testa ferma detta F1
- uno stelo rotante detto F0

La porzione F1 catalizza la fosforilazione dell'ADP e si proietta nella matrice mitocondriale mentre lo stelo F0 è inserito nella membrana interna da cui sporge per prendere contatto con la testa F1.



(A) SINTESI DI ATP

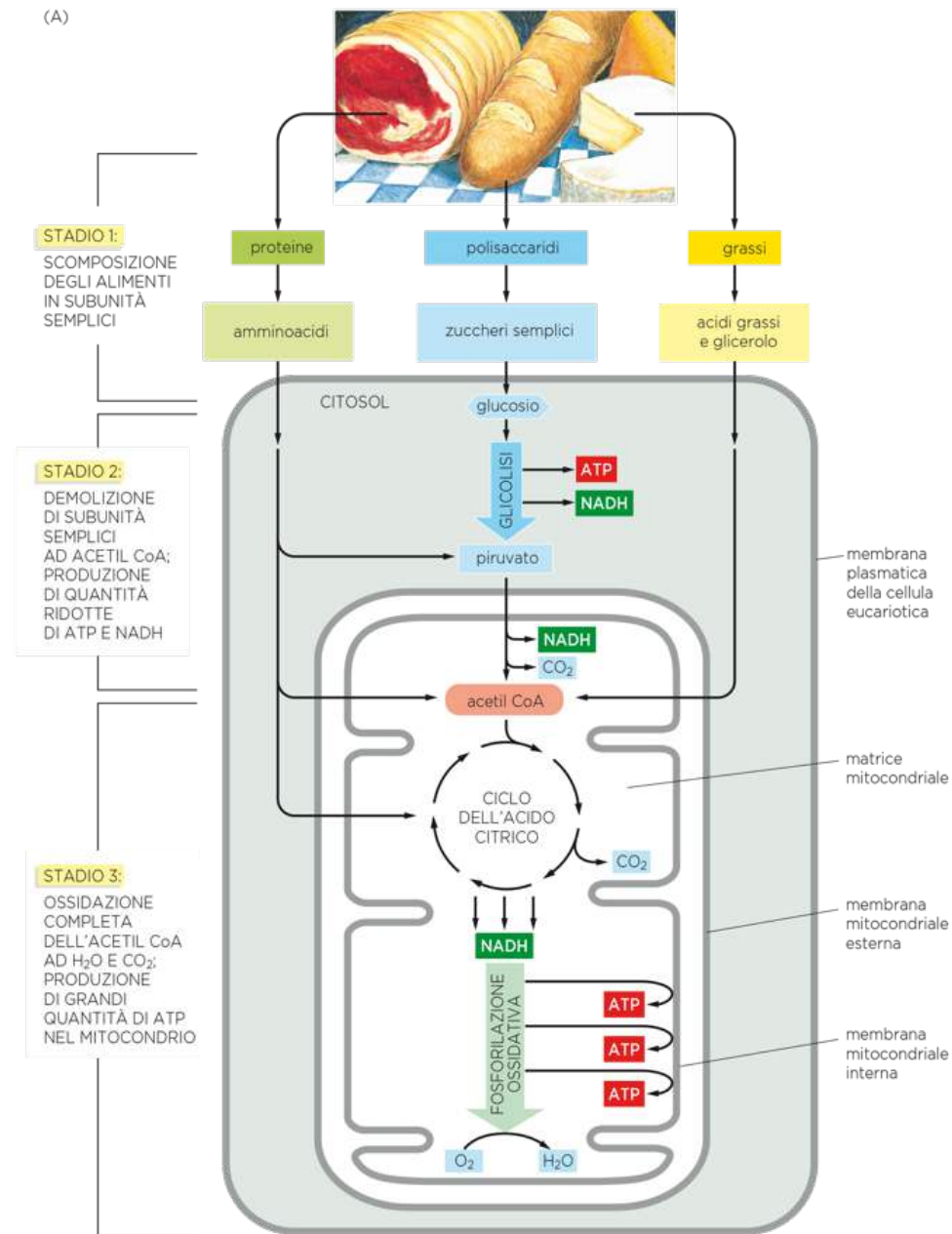
Il movimento dei protoni attraversano la componente transmembrana fa ruotare lo stelo a contatto con la testa F1.

Lo stelo sfrega contro le proteine della testa F1 che rimane ferma, alterandone la conformazione e inducendola a produrre ATP.



Una deformazione meccanica viene convertita in energia chimica

(A)



(B) **RISULTATO NETTO:** ALIMENTI + O₂ → ATP + NADH + CO₂ + H₂O

Altre funzioni importanti dei mitocondri

- Apoptosi (morte cellulare)
- Omeostasi del calcio assieme al reticolo endoplasmatico
- Coinvolti nella risposta di immunità innata

e molte altre....