

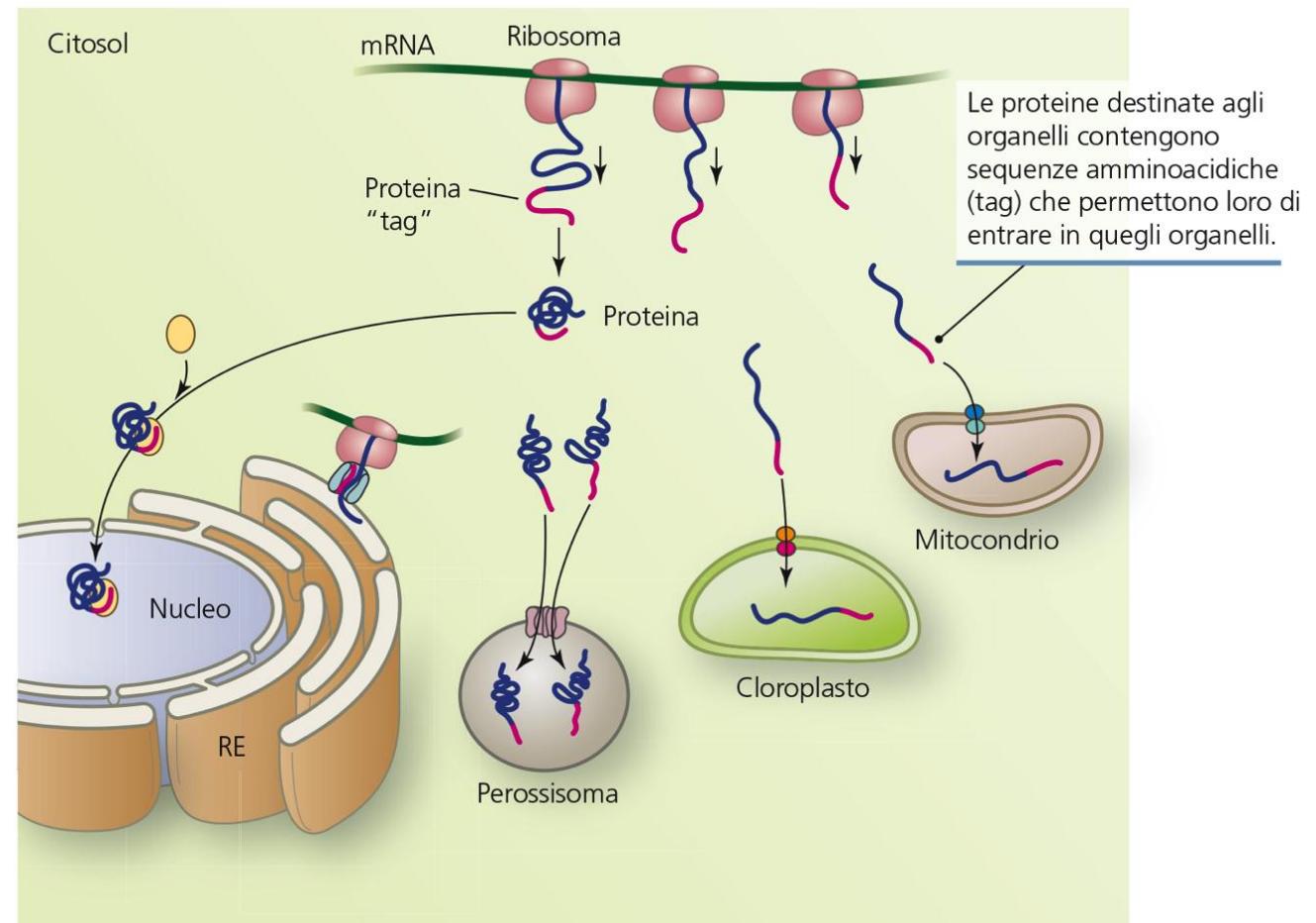
# Corso di Biologia cellulare

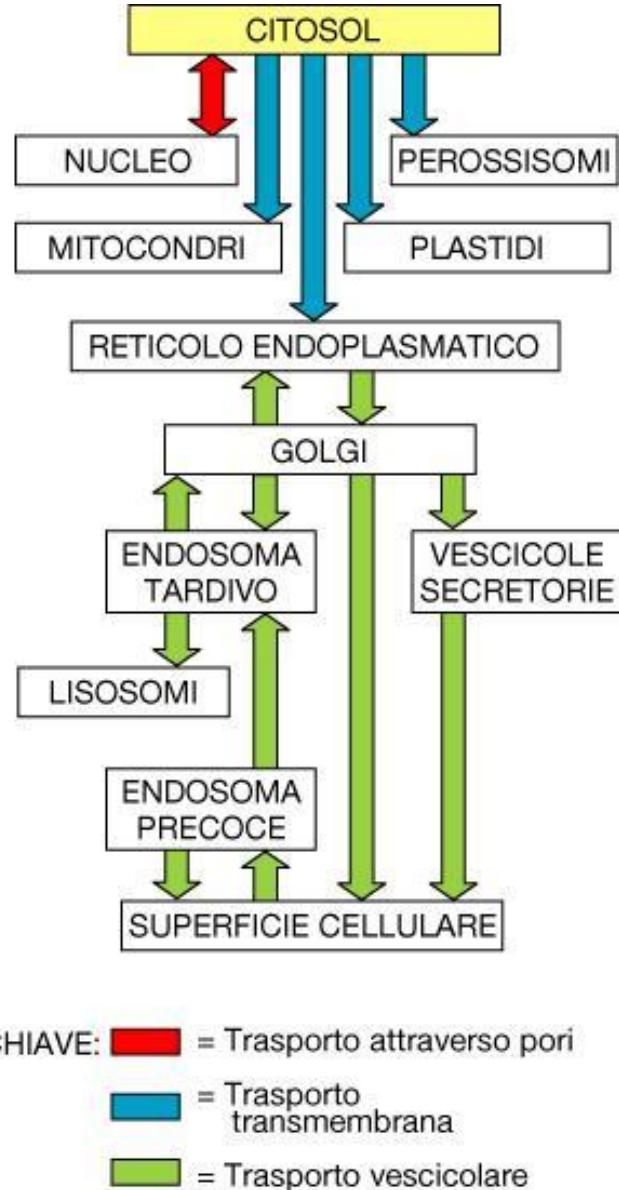
## *Il sistema delle endomembrane e il traffico di membrana*

*< Nella cellula il complesso delle endomembrane rappresenta il sistema di importazione/esportazione della maggior parte delle macromolecole >*

# Indirizzamento delle proteine nelle cellule eucariotiche

- Nelle cellule eucariotiche la sintesi proteica è concentrata nel cytosol e molte di queste proteine sono indirizzate verso posizioni cellulari specifiche **tramite sequenze segnale**.
- Il destino della proteina è noto già al momento della trascrizione del gene corrispondente.



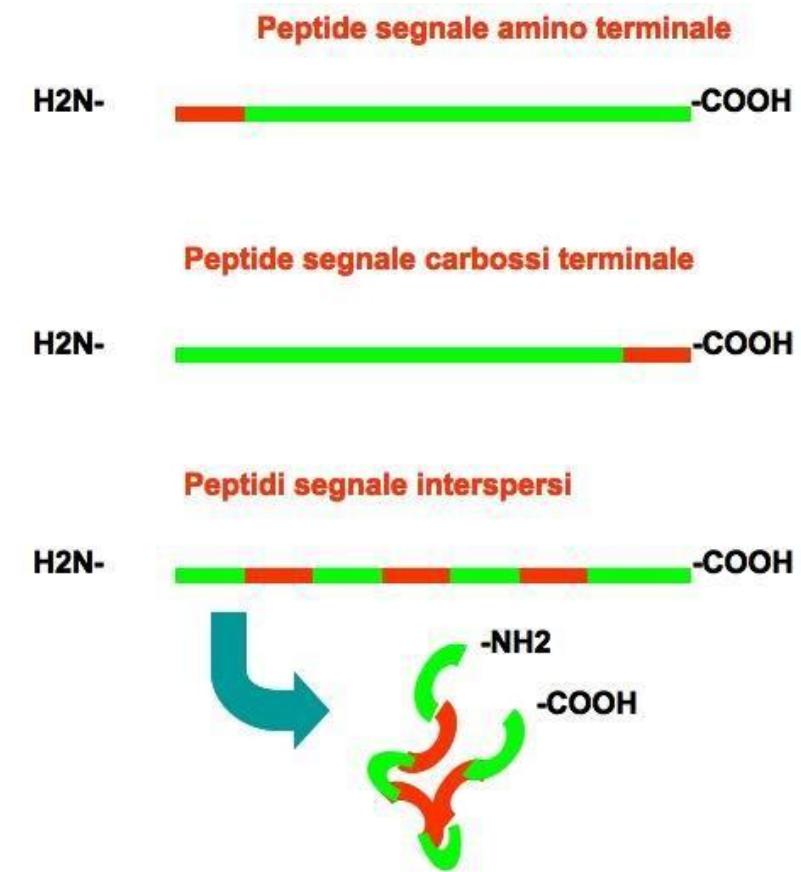


## Endomembrane e Smistamento delle proteine

- La traduzione degli mRNA inizia sempre nel citoplasma ma in dipendenza di specifici segnali può continuare e ultimare nel citoplasma stesso o sui ribosomi legati al Reticolo Endoplasmatico.
- Lo smistamento delle proteine ai comparti cellulari dipende da specifiche sequenze di aminoacidi presenti sulla proteina stessa. Tali sequenze sono dette sequenze segnale.
- Pertanto, il destino della proteina è noto già al momento della trascrizione del gene corrispondente

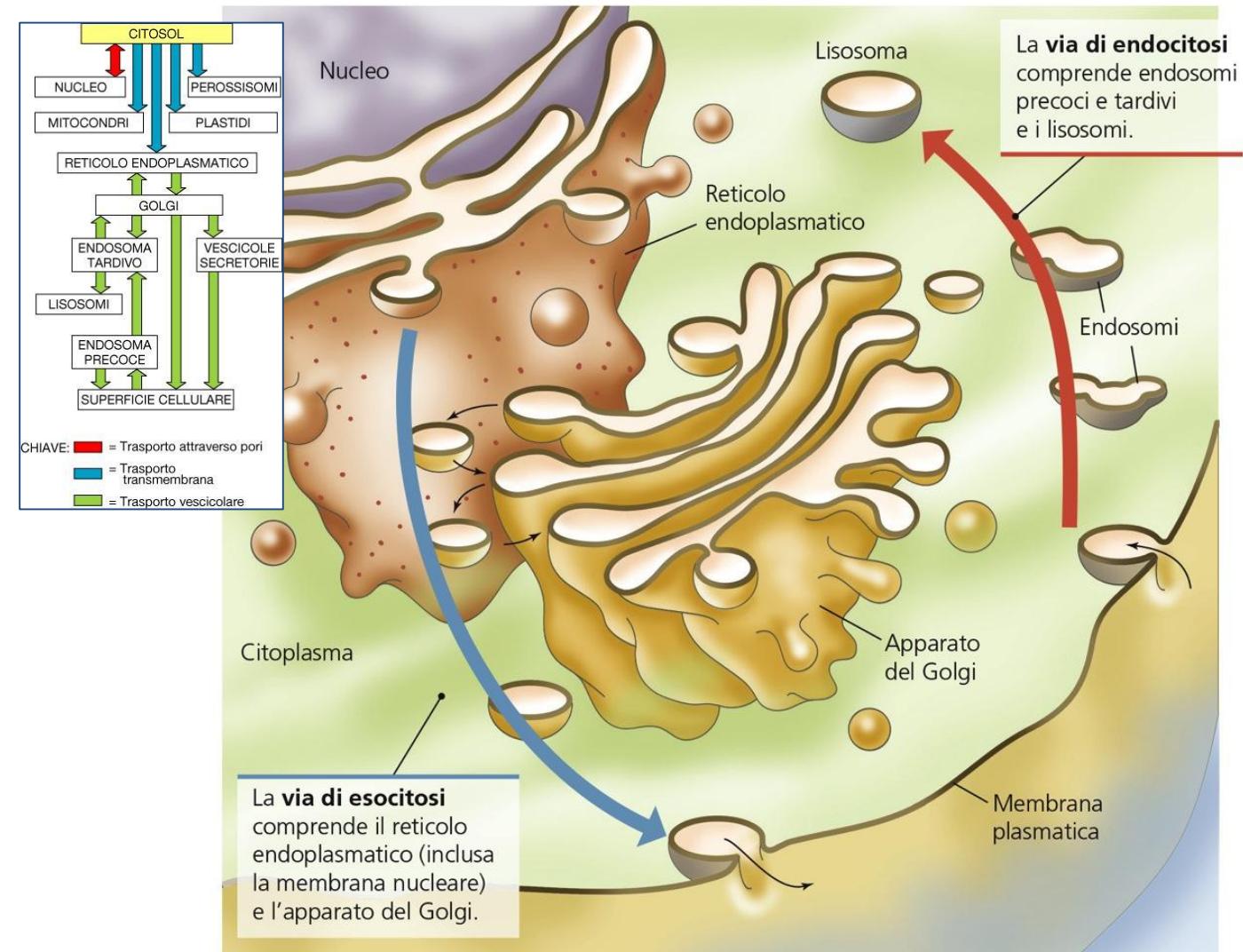
# Struttura della sequenza segnale

- alla estremità amino-terminale come ad esempio la sequenza per l'importo al RER;
- alla estremità carbossi-terminale come ad esempio la sequenza per l'importo nei perossisomi;
- intersperse come ad esempio nell'importo o esporto nucleare.
- La presenza delle sequenze segnali prevede che esse siano riconosciute da specifiche proteine (recettori di smistamento) che le indirizzano al compartimento bersaglio; qui si legano a specifiche proteine e/o a canali di traslocazione presenti sulla membrana del comparto bersaglio in modo da consentire l'inserimento della proteina o all'interno del comparto o alla sua membrana



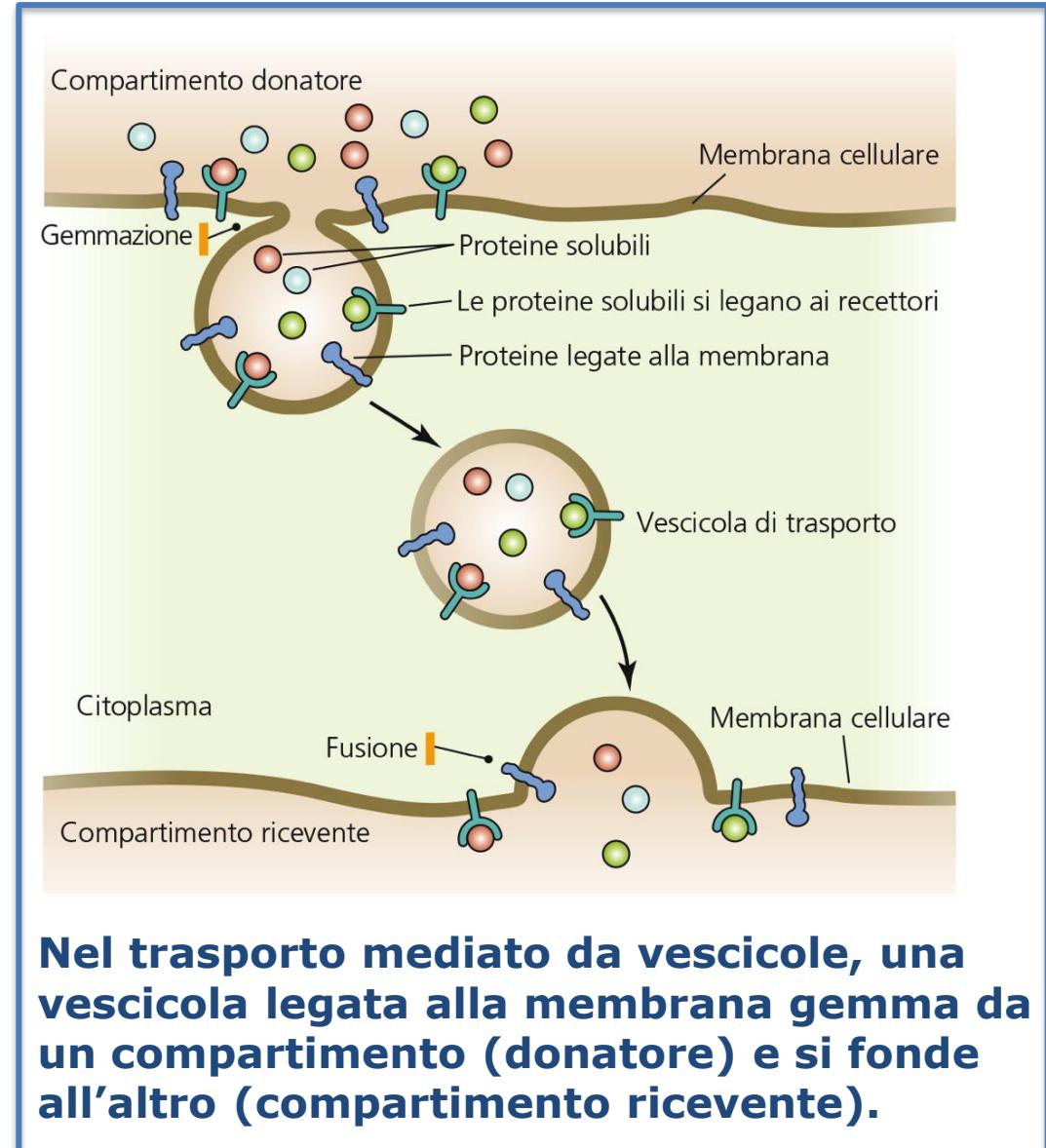
# Il sistema delle endomembrane

- **Gruppo di organelli collegati fra loro che si scambiano il materiale contenuto in una cellula.**
- **Controlla i processi di importazione (endocitosi) ed esportazione (esocitosi) delle sostanze verso/da spazio extracellulare.**
- **Formazione, trasporto e indirizzamento delle proteine.**



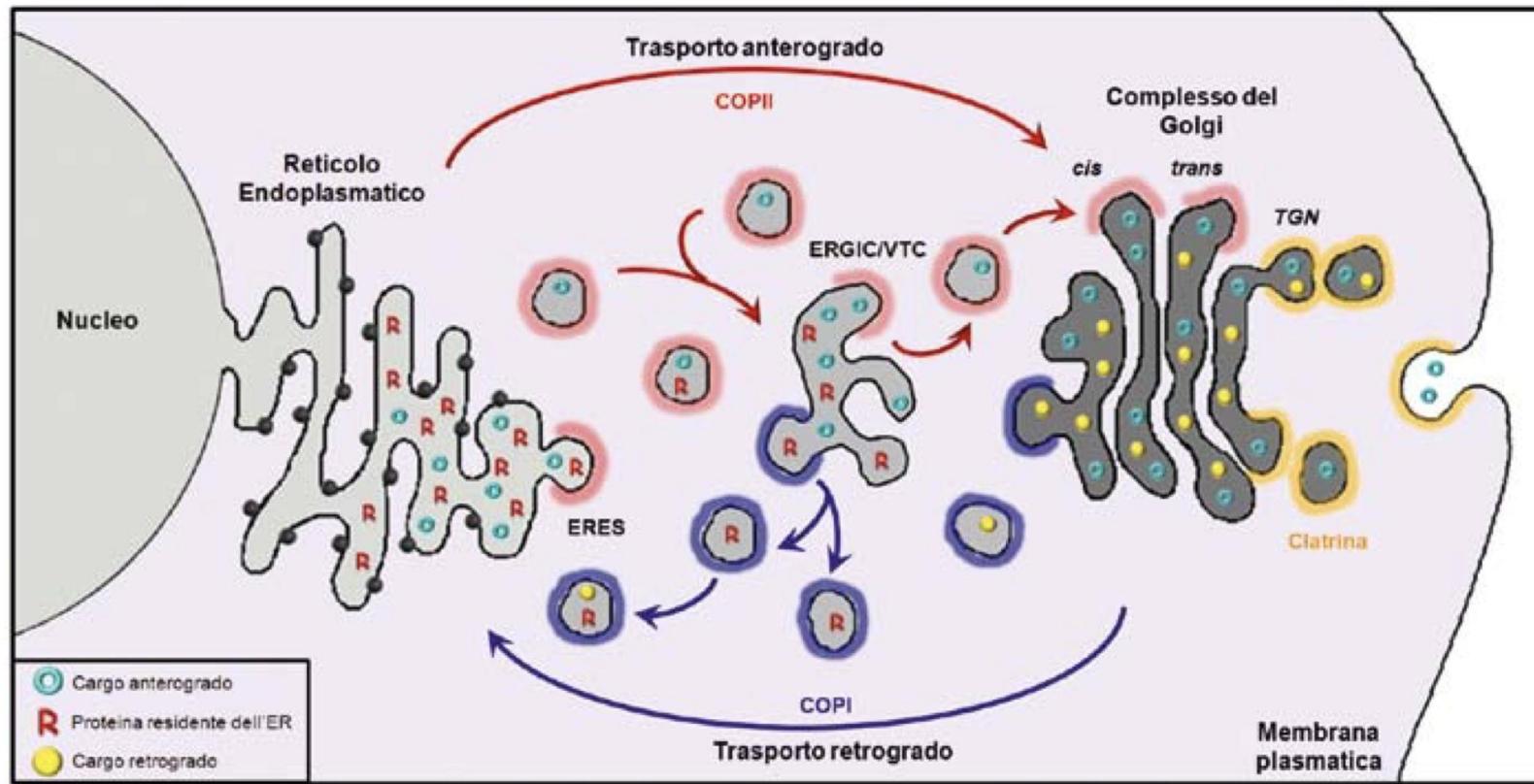
# Endocitosi, esocitosi e vescole di trasporto

- Il trasporto attraverso la membrana plasmatica di macromolecole avviene attraverso meccanismi che richiedono ampi movimenti della membrana e un suo continuo ricambio: **meccanismi detti di ENDOCITOSI.**
- Ad essi fanno riscontro meccanismi che agiscono in direzione opposta mediante cui la cellula rilascia all'esterno materiale neosintetizzato nel citoplasma (lipidi e proteine) oppure materiale di rifiuto del catabolismo cellulare: **meccanismi di ESOCITOSI.**
- Tali meccanismi richiedono la formazione di micro-contenitori detti **VESCICOLE DI TRASPORTO.**

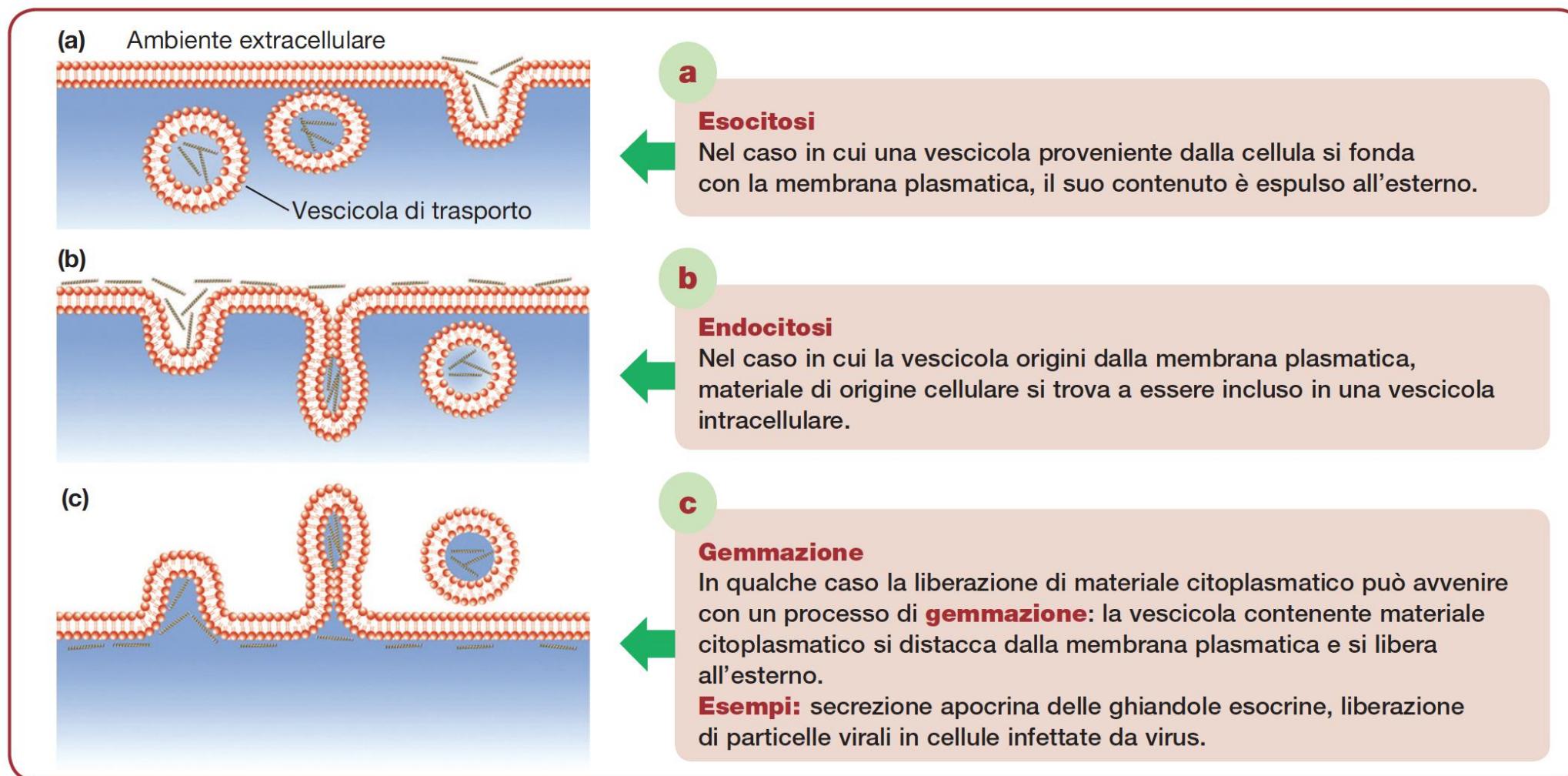


# *Shuttling vescicolare*

- **Sistema di movimento delle vescicole nei due sensi, consiste di:**
- **TRASPORTO ANTEROGRADO:** spostamento di vescicole dal RE alla faccia cis del Golgi e da essa alle varie cisterne fino alla faccia trans.
- **TRASPORTO RETROGRADO:** spostamento di vescicole di recupero dal Golgi verso il RE.



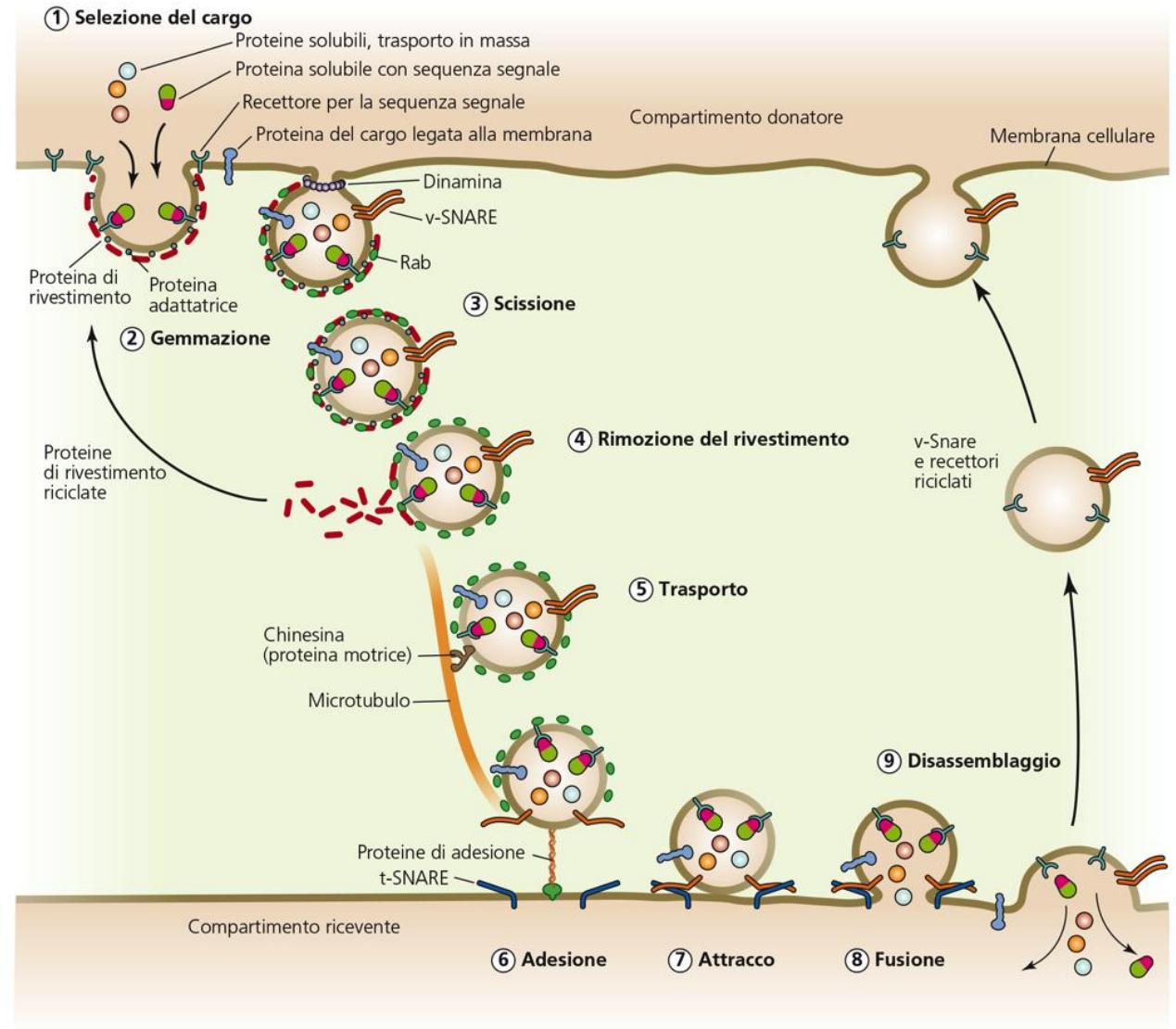
# Endocitosi, esocitosi e vescicole di trasporto



▲ Figura 4.39 Illustrazione schematica dei meccanismi di esocitosi, endocitosi e gemmazione.

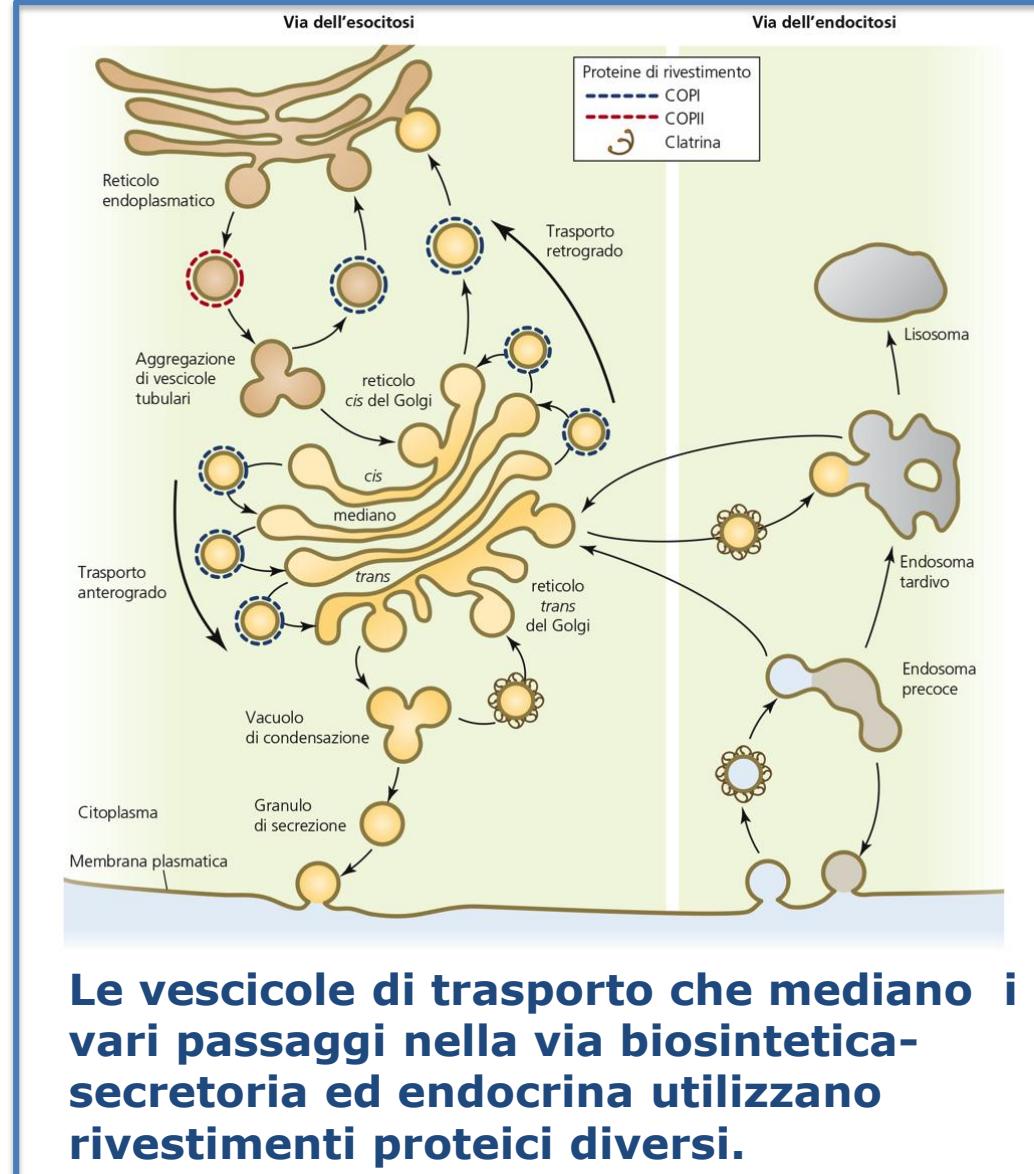
# Fasi del traffico vescicolare

- 1. Selezione del cargo**
- 2. Gemmazione**
- 3. Scissione**
- 4. Rimozione del rivestimento**
- 5. Trasporto**
- 6. Adesione**
- 7. Attracco**
- 8. Fusione**
- 9. Disassemblaggio**

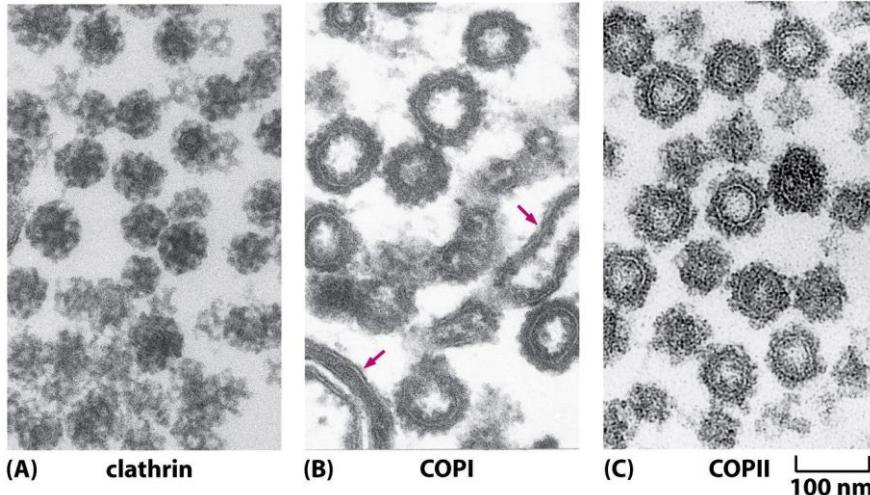


# Rivestimenti proteici delle vescicole

- Le vescicole sono caratterizzate da diversi rivestimenti proteici:
  - Vescicole ricoperte da **COP (coat proteins)** trasportano materiale in maniera aspecifica (secrezione costitutiva). **Alcune vescicole sono ricoperte da COP I e altre da COP II.**
  - Vescicole ricoperte da **clatrina** trasportano materiale in maniera selettiva. Sono coinvolte nella endocitosi mediata da recettori, nella formazione dei lisosomi e nella secrezione regolata.

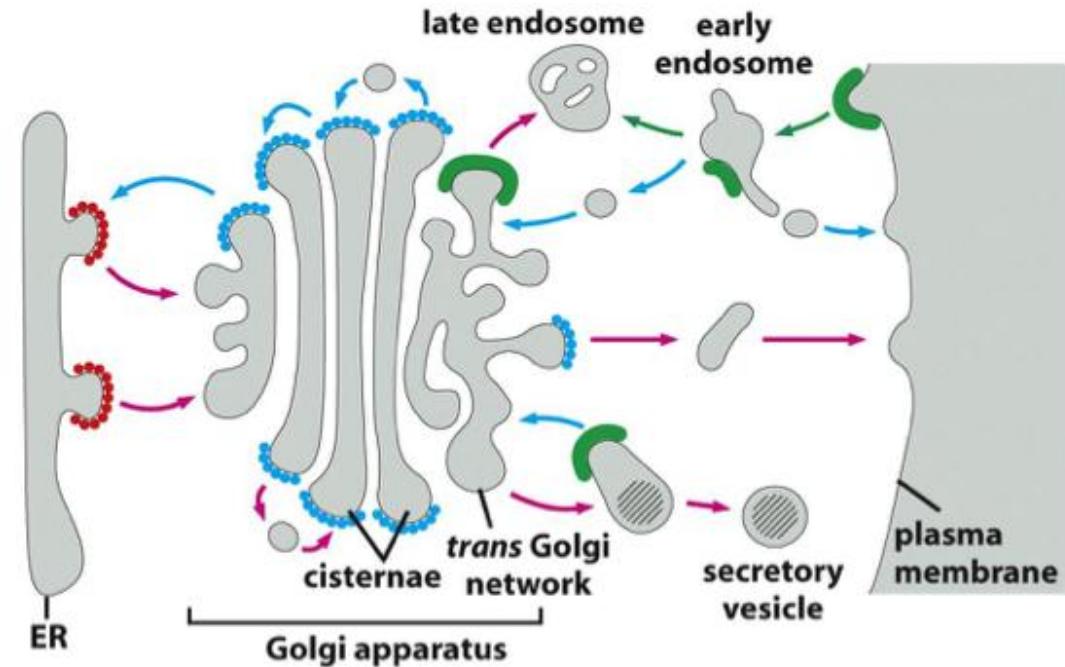


# Rivestimenti proteici delle vescicole



KEY:

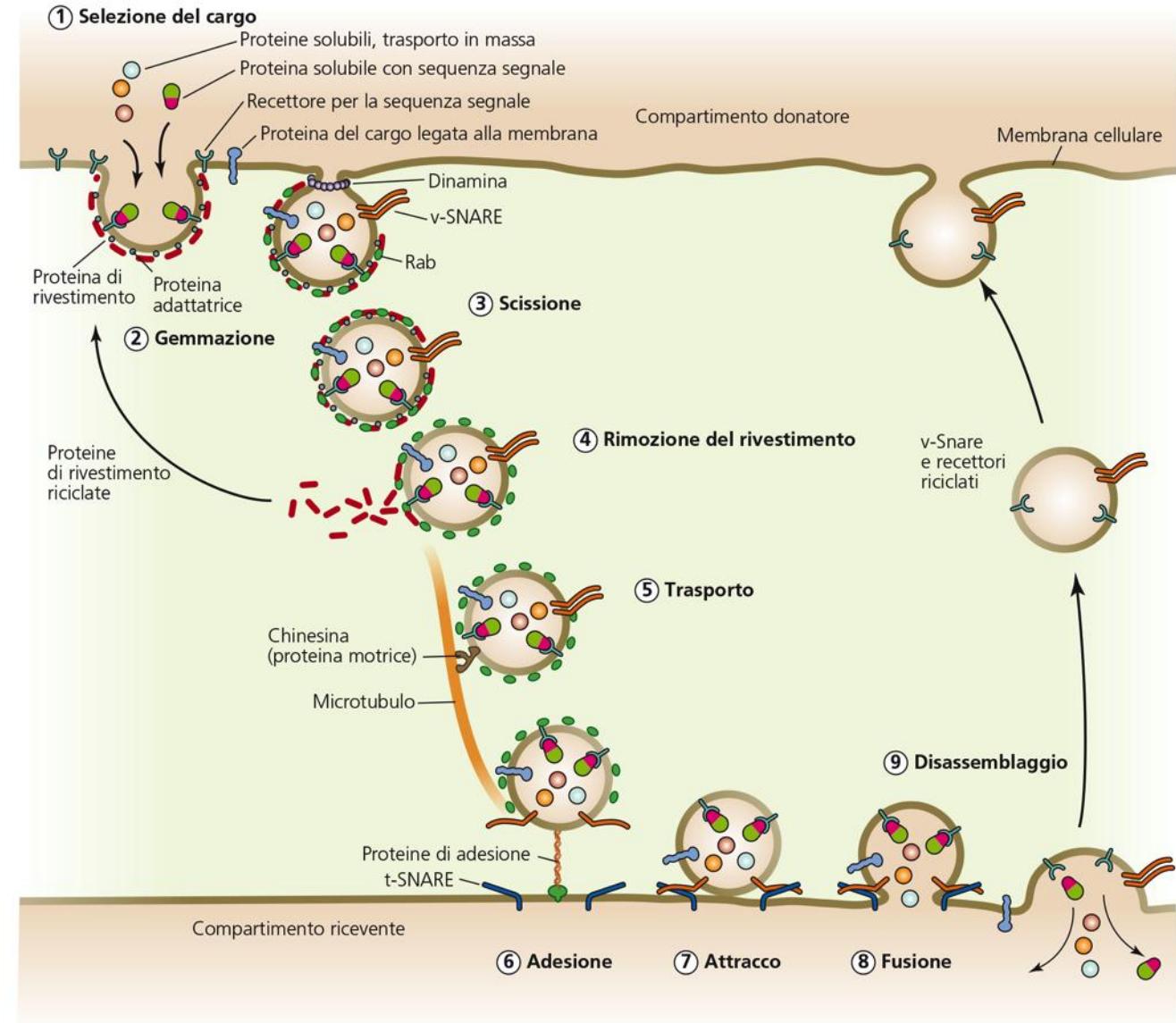
- clathrin
- COPI
- COPII



- Ci sono 3 tipi di rivestimento proteico delle vescicole:
- Le vescicole rivestite da clatrina mediano il trasporto dalla membrana plasmatica (via endocitica) e tra i compartimenti endosomale e del Golgi (via secretoria).
- Le vescicole rivestite da COPII gemmano dall'ER.
- Le vescicole rivestite da COPI gemmano dal Golgi.

# Fasi del traffico vescicolare

- 1. Selezione del cargo**
- 2. Gemmazione**
- 3. Scissione**
- 4. Rimozione del rivestimento**
- 5. Trasporto**
- 6. Adesione**
- 7. Attracco**
- 8. Fusione**
- 9. Disassemblaggio**



# Indirizzamento di vescicole verso un particolare compartimento

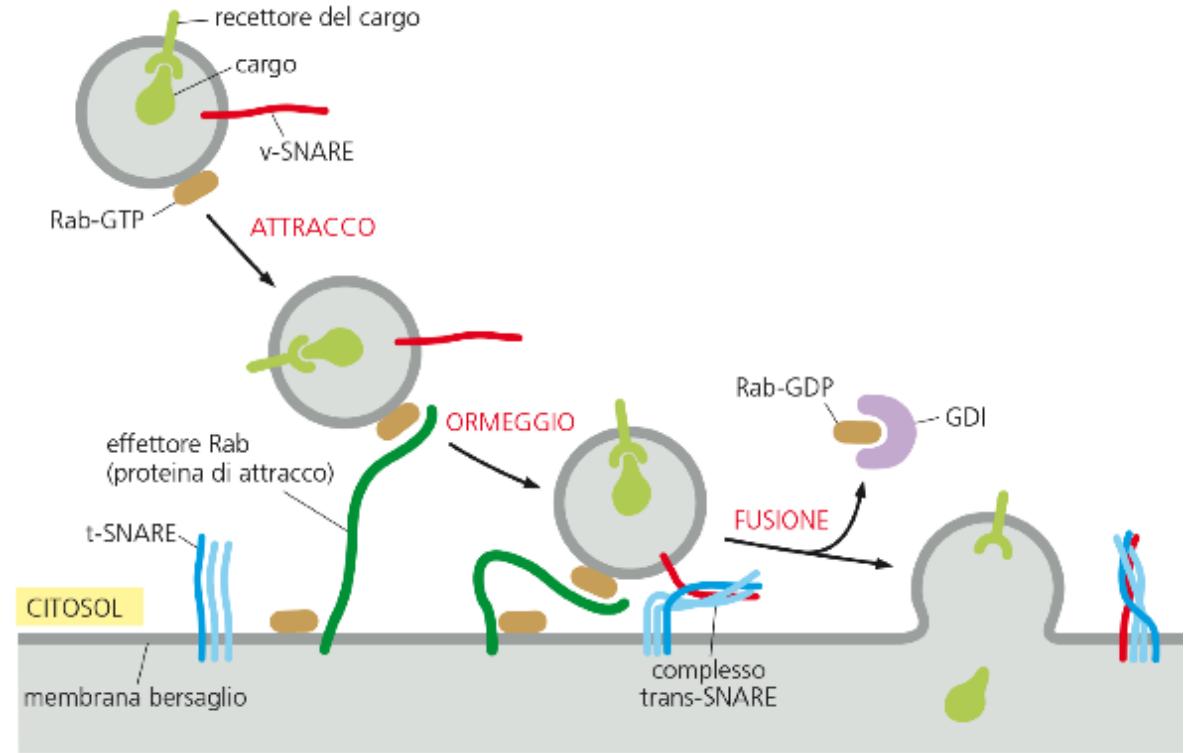
E' mediato da varie proteine:

Fase 6 e fase 7

- **Le proteine Rab:** più di 60 isoforme, sono G-proteine monomeriche. Ogni proteina Rab ha una localizzazione subcellulare precisa nella via secretoria ed endocitotica. *Si trovano sulle vescicole.*

Fase 8 e fase 9

- **Effettori di Rab:** prendono contatto con Rab. *Si trovano sulla membrana di destinazione.*
- **Le proteine SNARE:** catalizzano le reazioni di fusione della membrana nel trasporto vescicolare: **v-SNARE** (*presenti sulle membrane delle vescicole*), **t-SNARE** (*presenti sulle membrane bersaglio*).

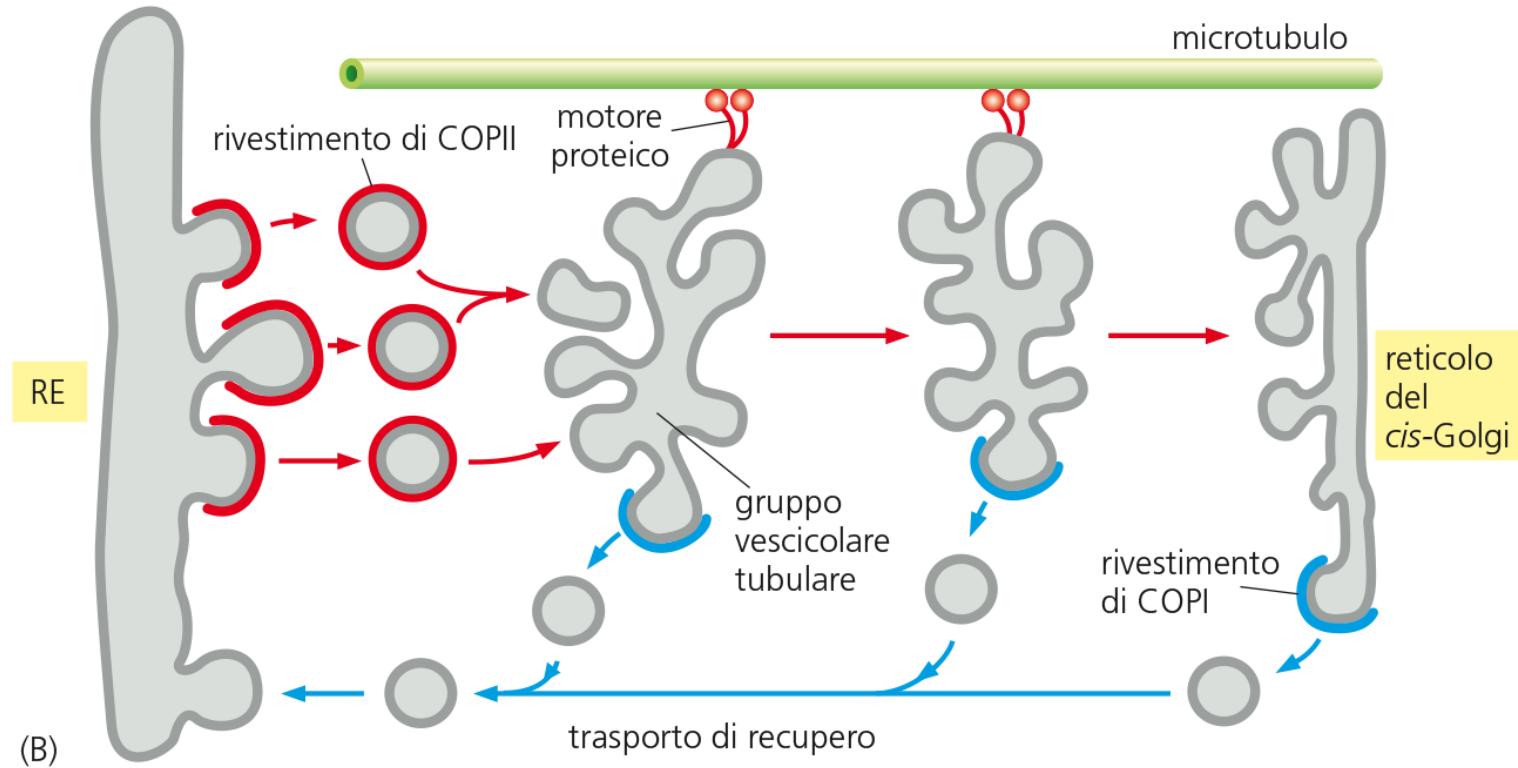


# L'ESOCITOSI inizia nel reticolo endoplasmico, ER

- Smistare e distribuire correttamente le proteine neosintetizzate all'interno del sistema delle endomembrane, sul RER.
- Le proteine si dirigono verso **l'apparato del Golgi**: compartimento unico formato da sacche ripiegate. Ogni sacca svolge reazioni chimiche diverse da un **complesso di enzimi esclusivo per ogni sacca (o cisterna)**.
- Le sacche hanno una *faccia cis* (di fronte al nucleo) e una faccia opposta, *trans*.
- Le proteine arrivano alla *faccia cis* in vescicole COPII. La proteina Sec23 si lega alla **dinactina** che è in grado di legare proteine motrici *dineina* e *chinesina*. Sec23 sul lato cis del Golgi interagisce con Rab che lega la vescicola e permette l'attracco vSNARE-tSNARE e successive fusione.

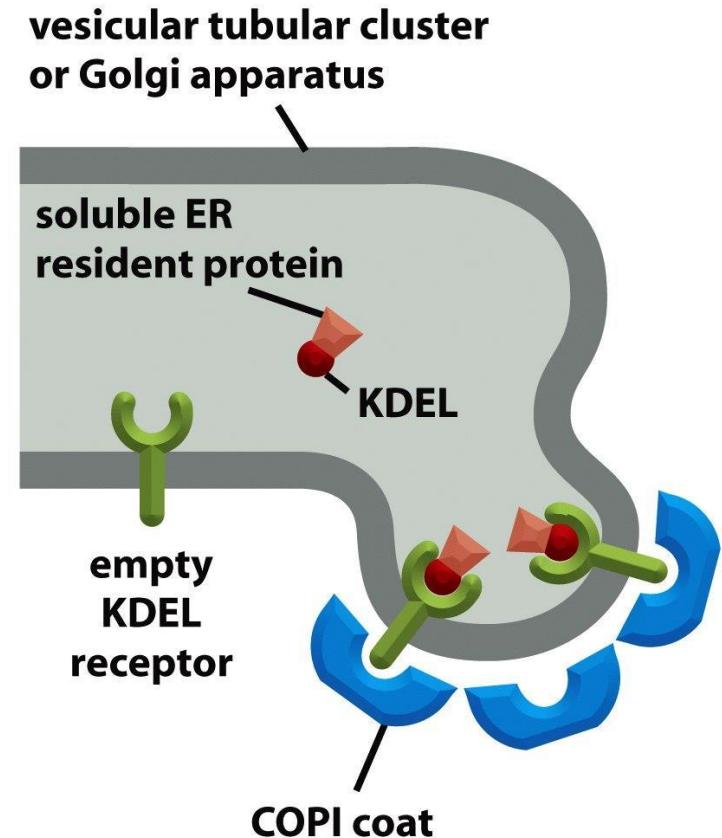
# L'ESOCITOSI inizia nel reticolo endoplasmico ER

- Le vescicole che escono dall'ER si fondono tra loro, formando gruppi vescicolari tubulari: nuovo compartimento, separato dall'ER, che funziona da unità di trasporto dall'ER al Golgi, muovendosi lungo i microtubuli.
- Dai gruppi vescicolari tubulari gemmano continuamente vescicole che riportano materiale all'ER (proteine residenti nell'ER, recettori del cargo): **via retrograda di recupero.**
- Le vescicole di recupero continuano a gemmare anche dal Golgi.*
- Le vescicole della via biosintetico-secretoria che partono dall'ER sono rivestite da COPII, quelle della via di recupero che partono dai gruppi vescicolari tubulari sono rivestite da COPI.



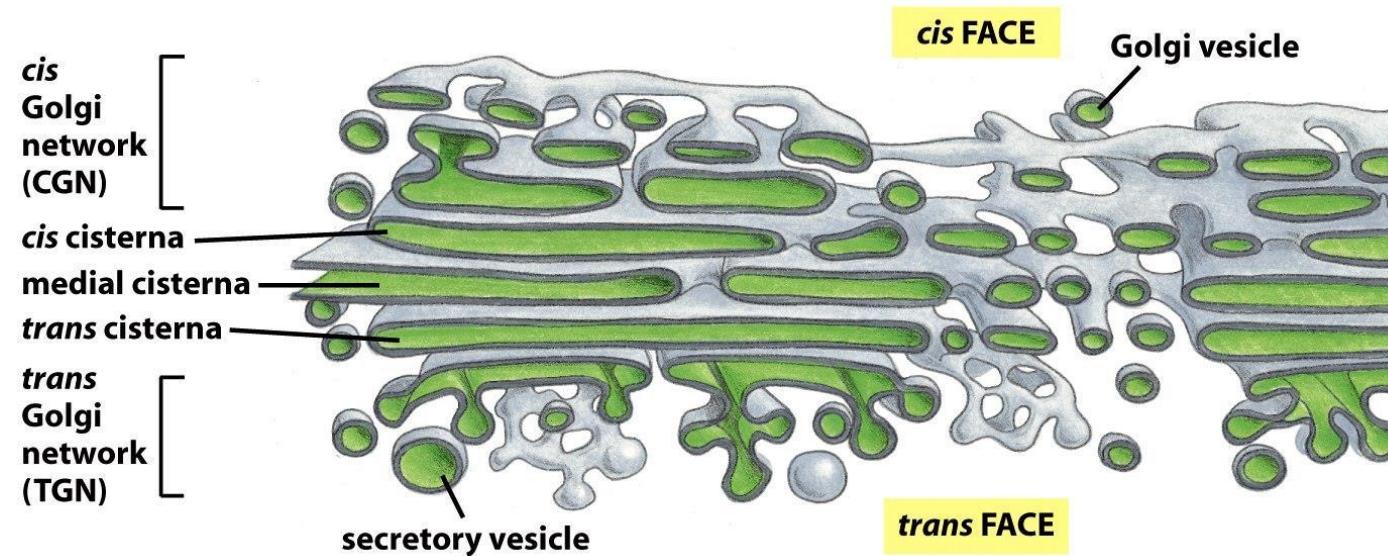
# La via di recupero verso l'ER

- Le proteine del RE che devono tornare dal Golgi al RE (segnale di ritenzione tipo KDEL) utilizzando un **sistema retrogrado**, con rivestimento COPI che innesca la gemmazione.
- Le proteine che entrano a far parte delle vescicole di recupero devono presentare sequenze specifiche (segnali di recupero all'ER), che vengono riconosciute dalle proteine di rivestimento COPI.
- **Sequenza KKXX** (2 Lys e 2 AA qualunque) all'estremità C-terminale: per le *proteine di transmembrana*
- **Sequenza KDEL** (Lys-Asp-Glu-Leu) all'estremità C-terminale: per le *proteine solubili*-



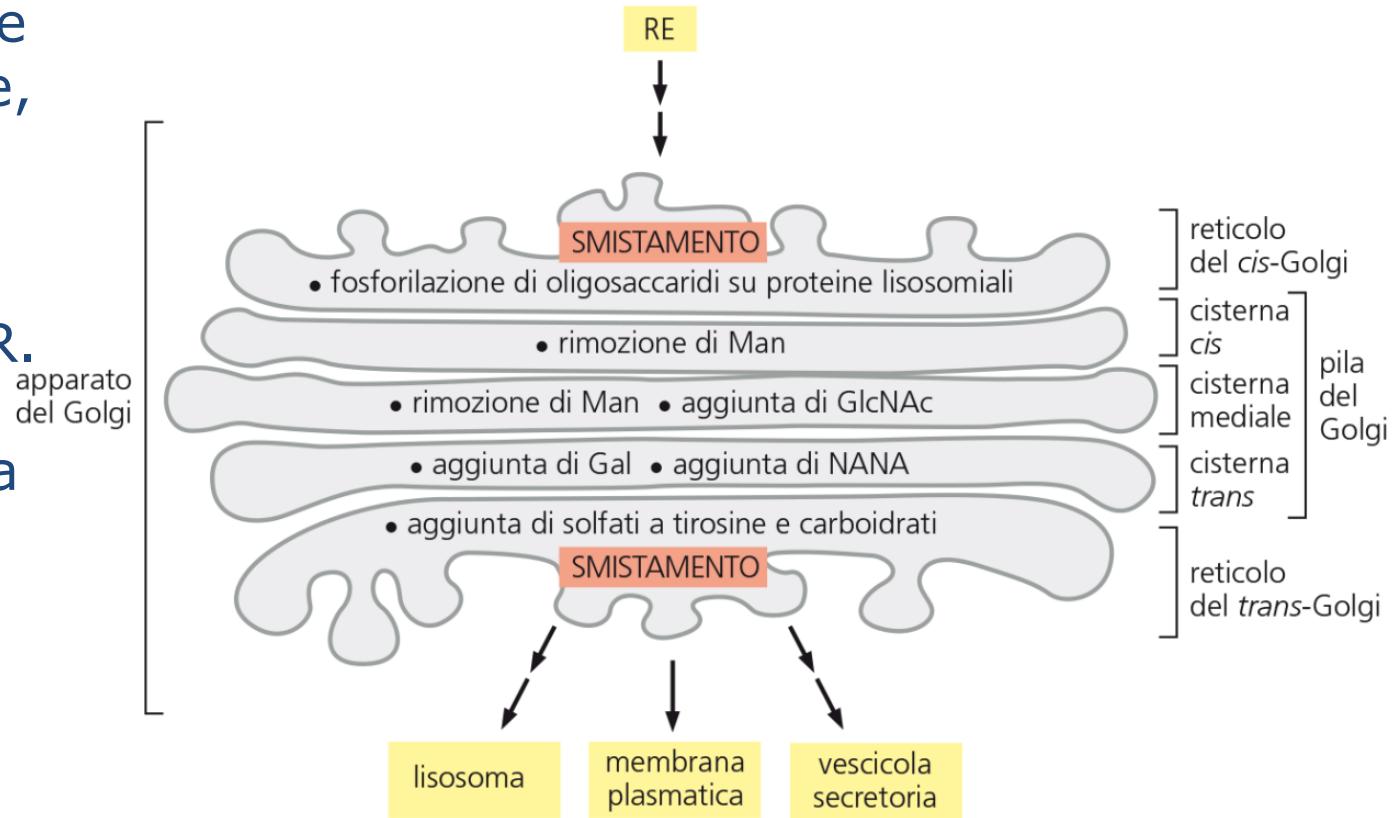
# Il Golgi è costituito da una serie ordinata di compartimenti

- Il Golgi è formato da cisterne impilate. Ogni pila di cisterne ha 2 facce: faccia cis (di entrata) e faccia trans (di uscita).  
I complessi vescicolari tubulari che provengono dall'ER formano il reticolo del cis-Golgi (CGN).
- I complessi vescicolari tubulari che escono dal Golgi verso i lisosomi o la superficie cellulare formano il reticolo del trans-Golgi (TGN).

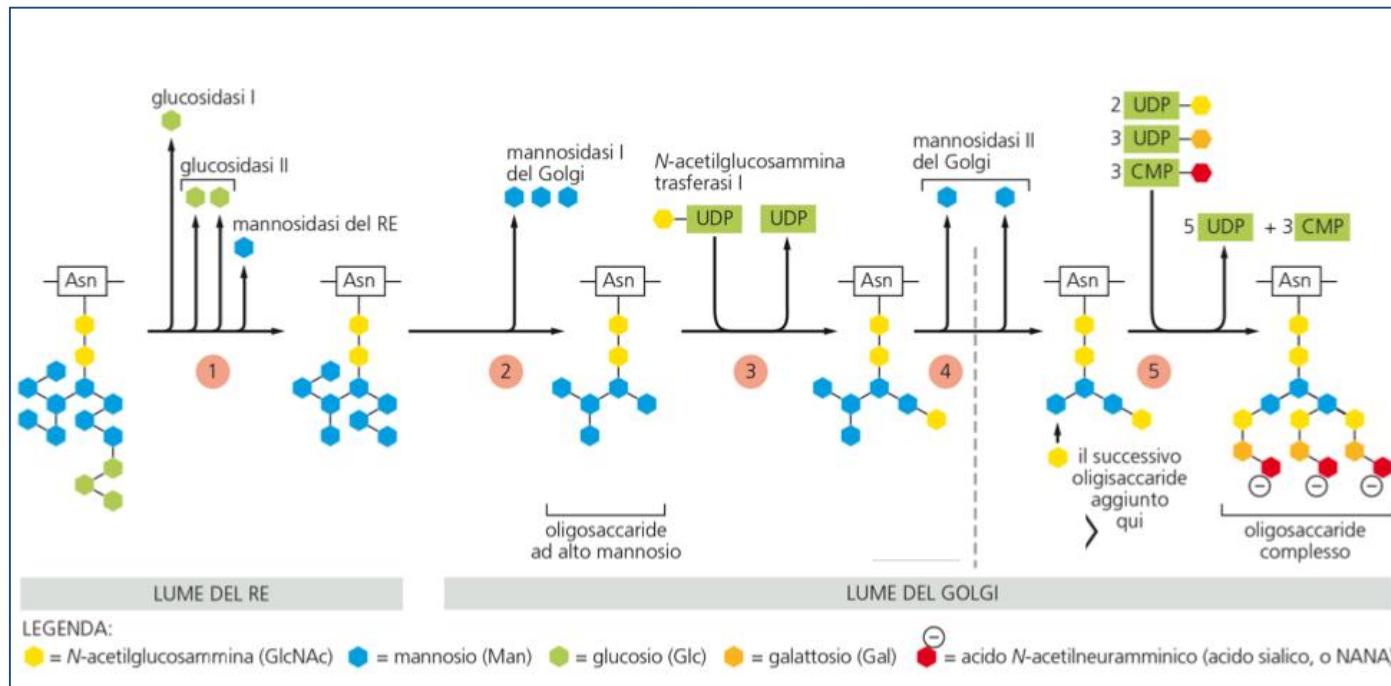
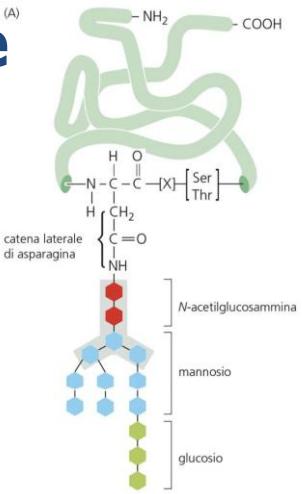


# Il Golgi modifica le catene N-oligosaccaridiche delle proteine

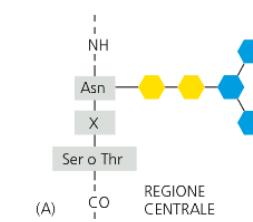
- Nel passaggio attraverso le varie pile del Golgi (CGN, cis, mediale, trans, TGN) le proteine provenienti dall'ER subiscono la modificazione della catena oligosaccaridica aggiunta nell'ER.
- I passaggi di modificazione della catena oligosaccaridica avvengono secondo una sequenza organizzata. Ogni cisterna contiene un enzima specifico: compartmentazione funzionale dell'apparato di Golgi.



# N-glicosilazione nel ER

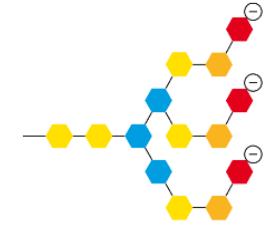


# N-glicosilazione nel Golgi

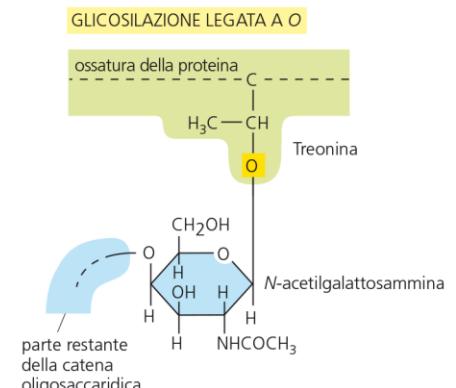
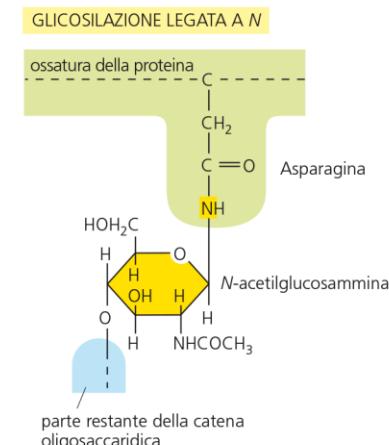


LEGENDA

- = N-acetylglucosammina (GlcNAc)
- = mannosio (Man)
- = galattosio (Gal)
- = acido N-acetylneuramminico (acido sialico, o NANA)



- **Il Golgi forma O-glicosilazioni sulle proteine**



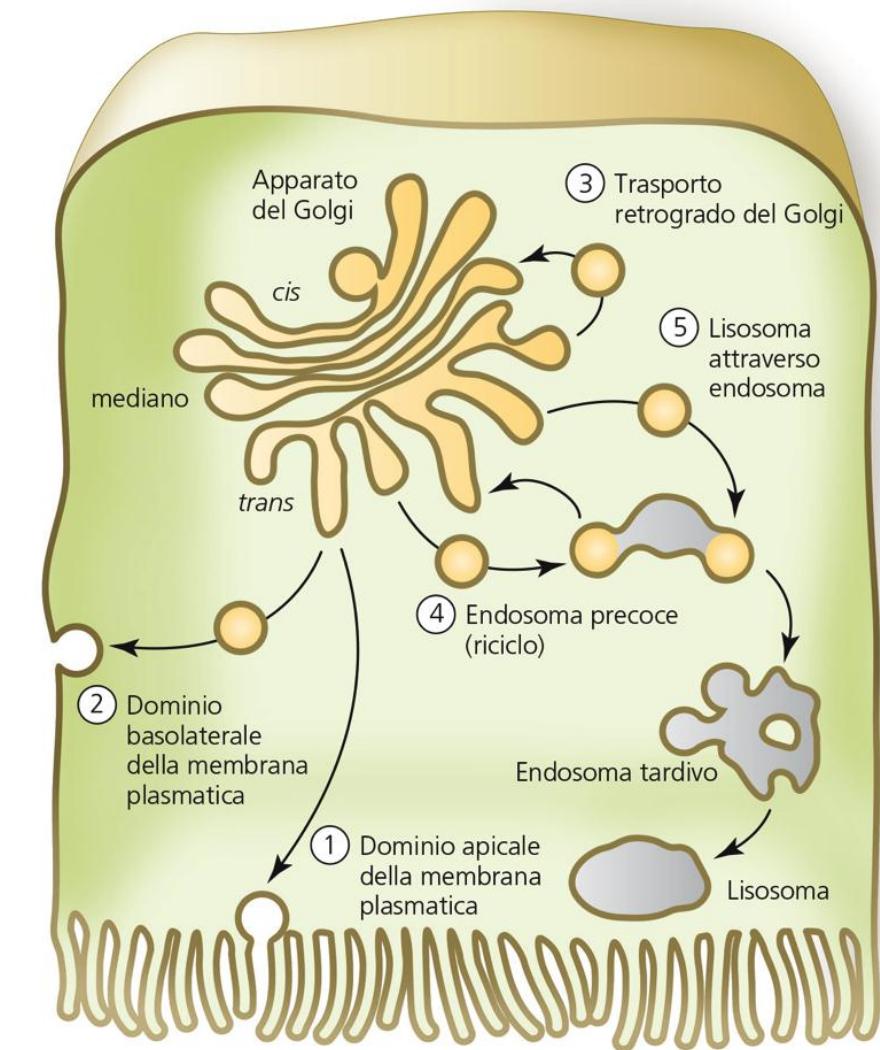
# Le funzioni delle glicosilazioni delle proteine

La grande quantità di proteine glicosilate suggerisce un ruolo essenziale degli oligosaccaridi legati alle proteine:

1. La N-glicosilazione promuove il ripiegamento delle proteine:
  - rende le proteine più solubili e ne previene l'aggregazione
  - stabilisce un codice che marca lo stato di ripiegamento della proteina e ne media il legame con i chaperoni
2. Le catene oligosaccaridiche sporgono dalla superficie della proteina, creano ingombro sterico e sfavoriscono l'attacco da parte di proteasi: regolano la stabilità della proteina
3. Le glicoproteine che formano le secrezioni di muco delle cellule degli epители polmonare e intestinale (mucine), proteggono da patogeni

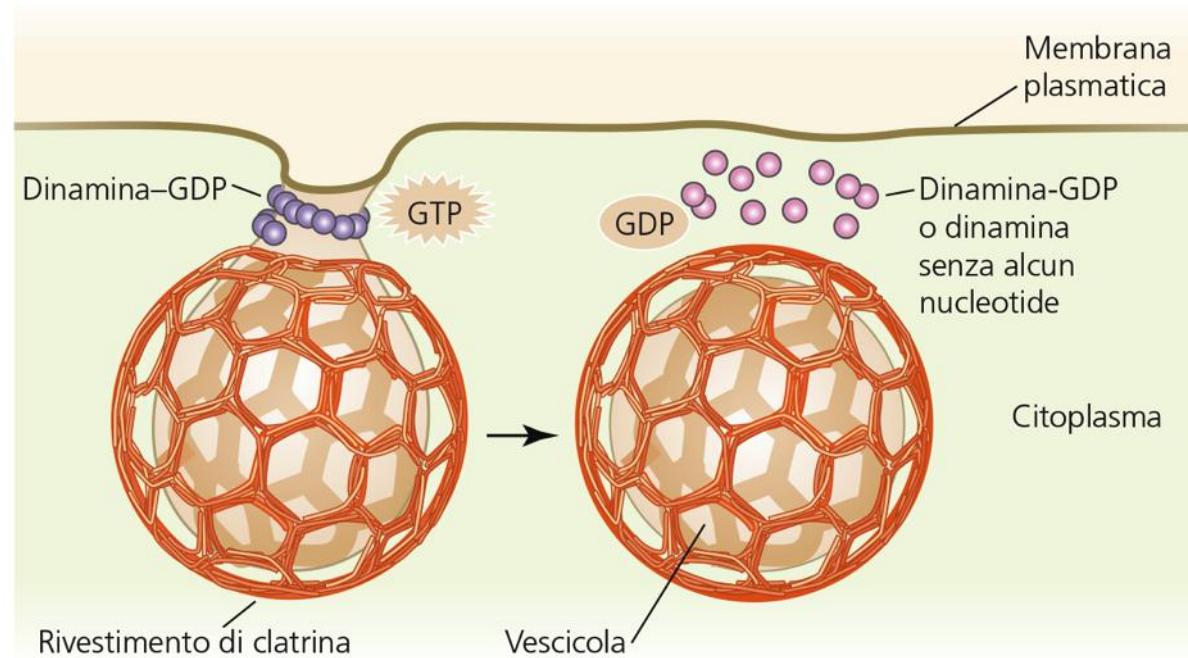
# L'apparato del Golgi modifica e smista le proteine lungo la via dell'ESOCITOSI

- Una proteina che lascia il reticolo *trans* del Golgi ha 5 destinazioni= efficienza del *trans* nello smistamento.
- Il reticolo *trans* usa diversi tipi di meccanismi per la fase I, smistamento del cargo:
  - 1. modificazione post-traduzionali;**
  - 2. aggregazione di proteine;**
  - 3. interazione segnale-recettore;**
  - 4. ipotesi delle zattere lipidiche.**
- L'aggiunta di proteine di rivestimento (fase II, gemmazione) implica l'utilizzo di **proteine diverse in dipendenza della destinazione**: COPI per trasporto retrogrado; le rimanenti utilizzano **clatrina**.

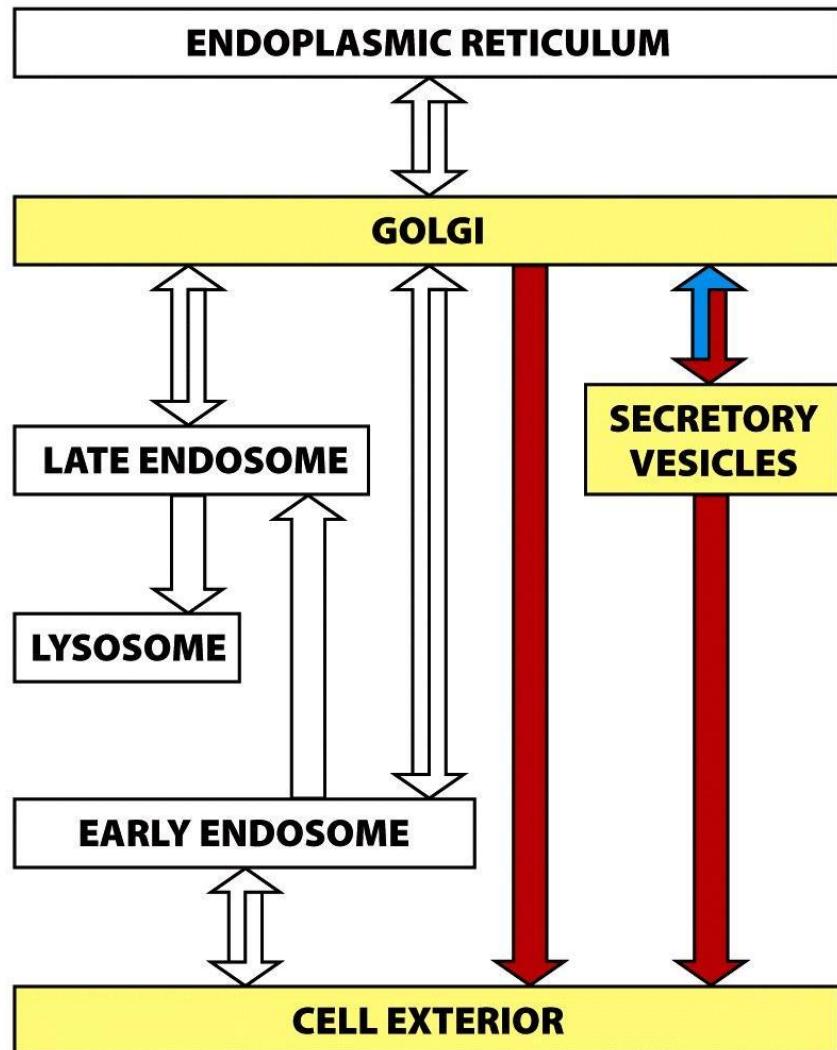


# Formazione della vescicola che lascia il reticolo *trans* del Golgi

- Le proteine motrici dei microtubuli concorrono a generare la forza di trazione necessaria per allungare le aree incurvate della membrane del reticolo *trans*.
- La proteina che taglia le membrane è detta **dinamina**: forma un cappio attorno al collo della vescicola gemmante e ricoperta di clatrina utilizzando l'energia di idrolisi di GTP per provocare la scissione.



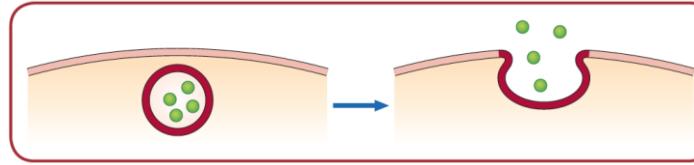
# Il trasporto dal trans-Golgi all'esterno: ESOCITOSI



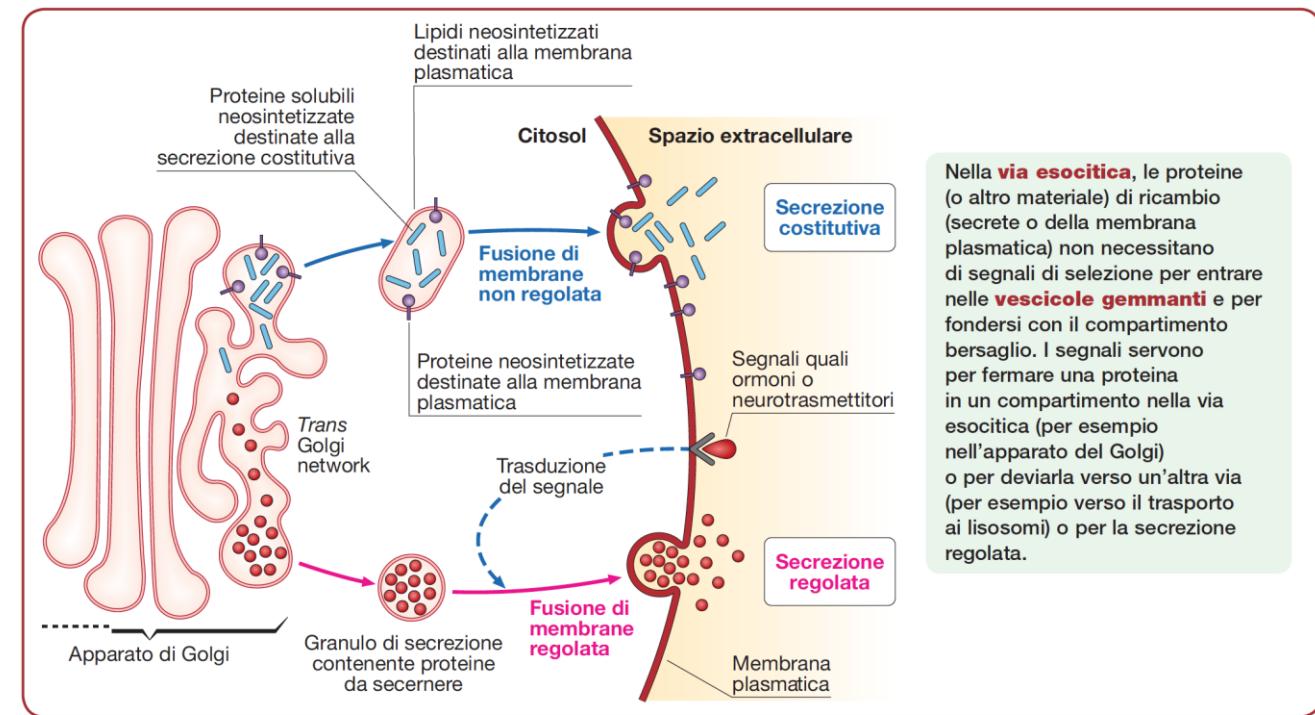
- Le vescicole che si originano dal trans-Golgi, possono essere dirette alla membrana plasmatica: esocitosi.
- Le proteine e i lipidi di membrana forniscono nuovi componenti per la membrana plasmatica, il contenuto solubile viene secreto all'esterno.

# Il trasporto dal trans-Golgi all'esterno: ESOCITOSI

- **SECREZIONE COSTITUTIVA:** presente in tutte le cellule, fornisce materiali per il rinnovo della membrana plasmatica o della matrice extracellulare. E' un processo continuo che avviene senza intervento di segnali (calcio-indipendente).
- **SECREZIONE REGOLATA:** presente solo in cellule specializzate (es: cellule ghiandolari e neuroni) che accumulano vescicole al cui interno il materiale da secernere si concentra formando granuli di secrezione. Si accumulano sotto la membrana, per ore o giorni, per essere liberate all'estero solo dietro stimolazione.



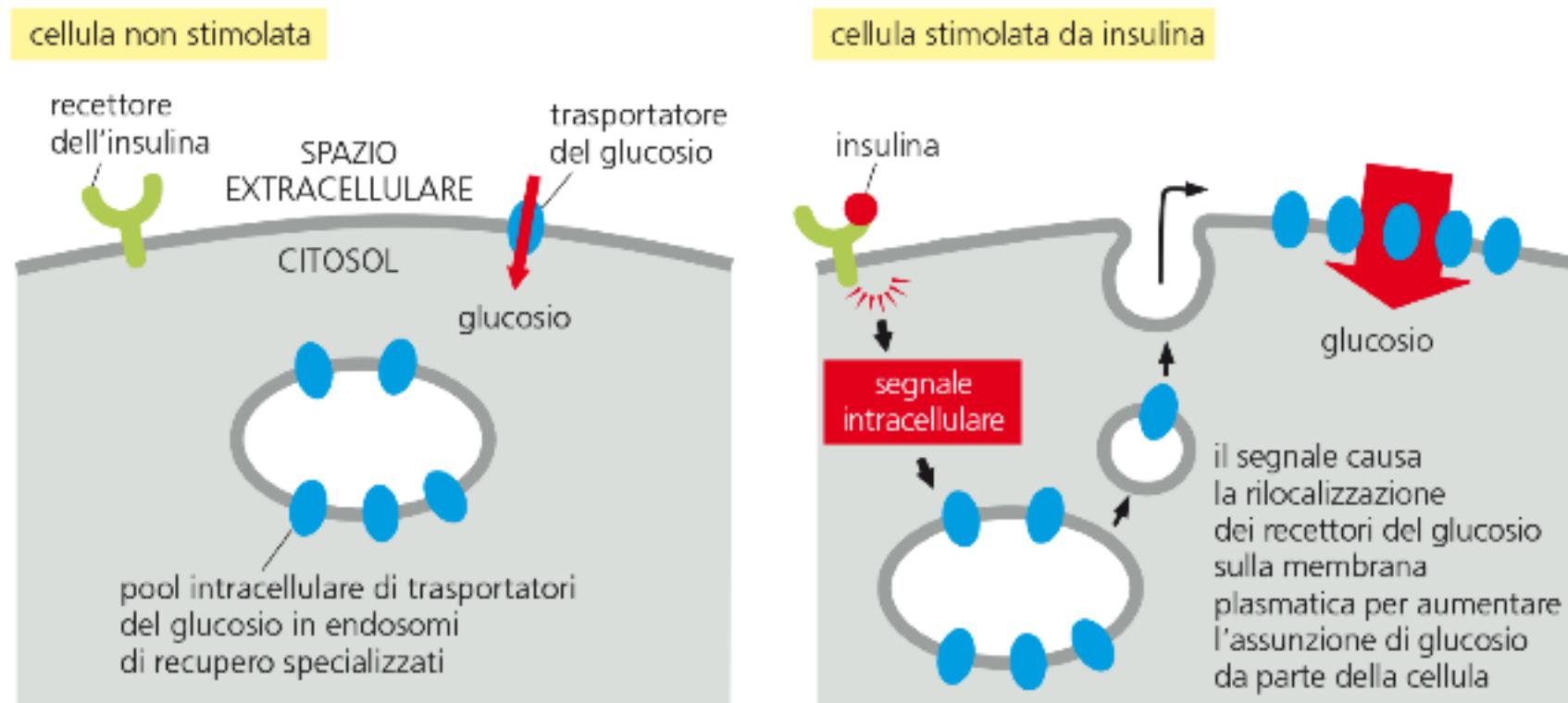
◀ Figura 4.48 Esocitosi.



▲ Figura 4.49 Confronto tra esocitosi costitutiva e regolata.

# La via secretoria regolata

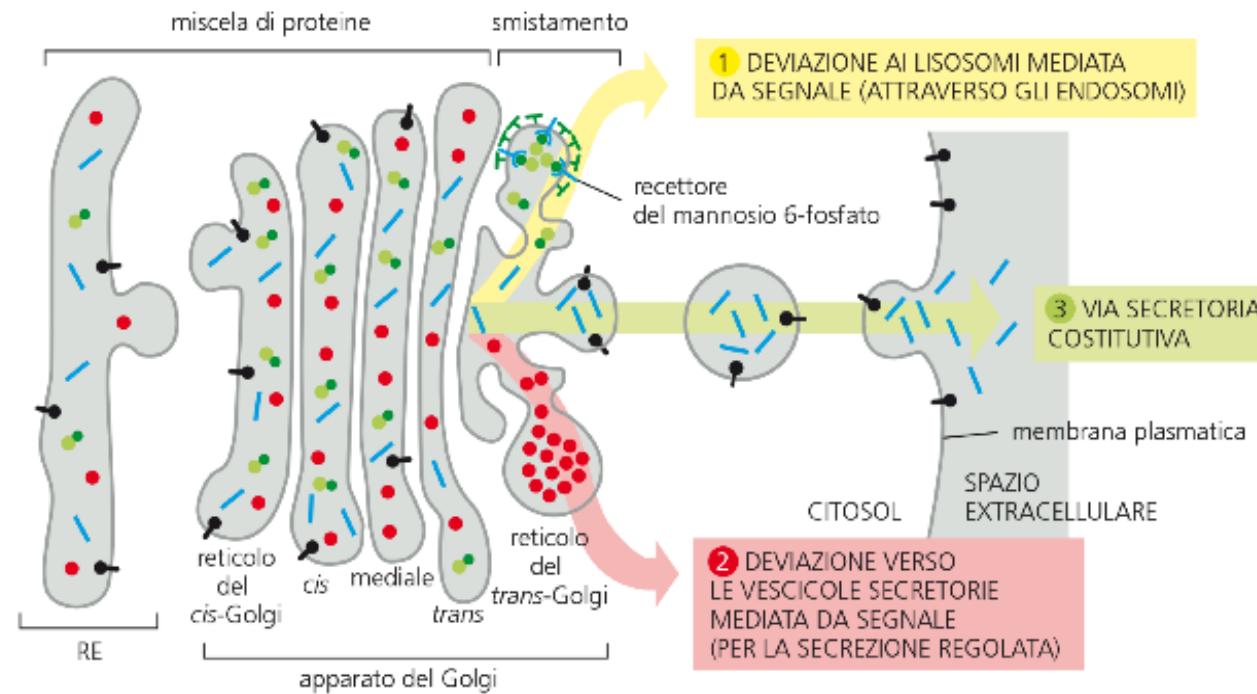
- Il trasportatore del glucosio GLUT4 regolato da insulina nelle cellule muscolari scheletriche e negli adipociti



# Le vie di smistamento dal trans-Golgi

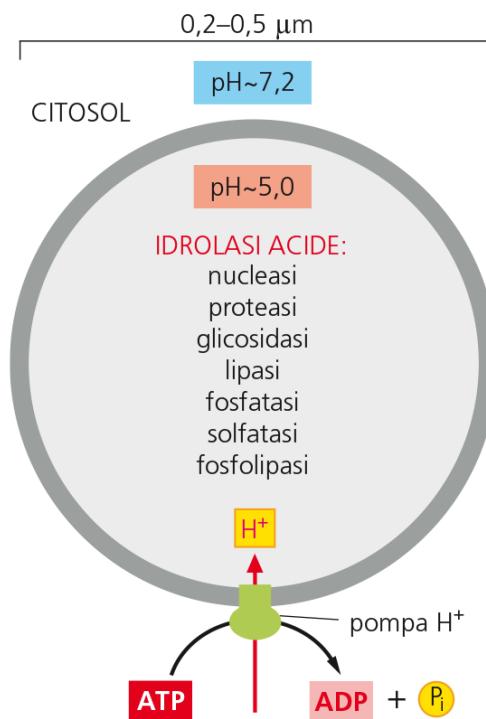
Dal trans-Golgi, le proteine possono essere indirizzate:

- 1) Ai lisosomi (etichettate da M6P)
- 2) Alla via secretoria regolata (etichetta specifica)
- 3) Alla via secretoria costitutiva (nessuna etichetta): *via di default*



# Lisosomi

- Organuli specializzati nella digestione intracellulare controllata di macromolecole.
- Contengono un grosso numero di enzimi idrolitici: proteasi, glicosidasi, nucleasi, lipasi, fosfolipasi ecc...
- Sono tutte idrolasi acide che per convertirsi in una forma attiva necessitano di un taglio proteolitico e richiedono un ambiente acido per funzionare (pH 4,5-5,0).



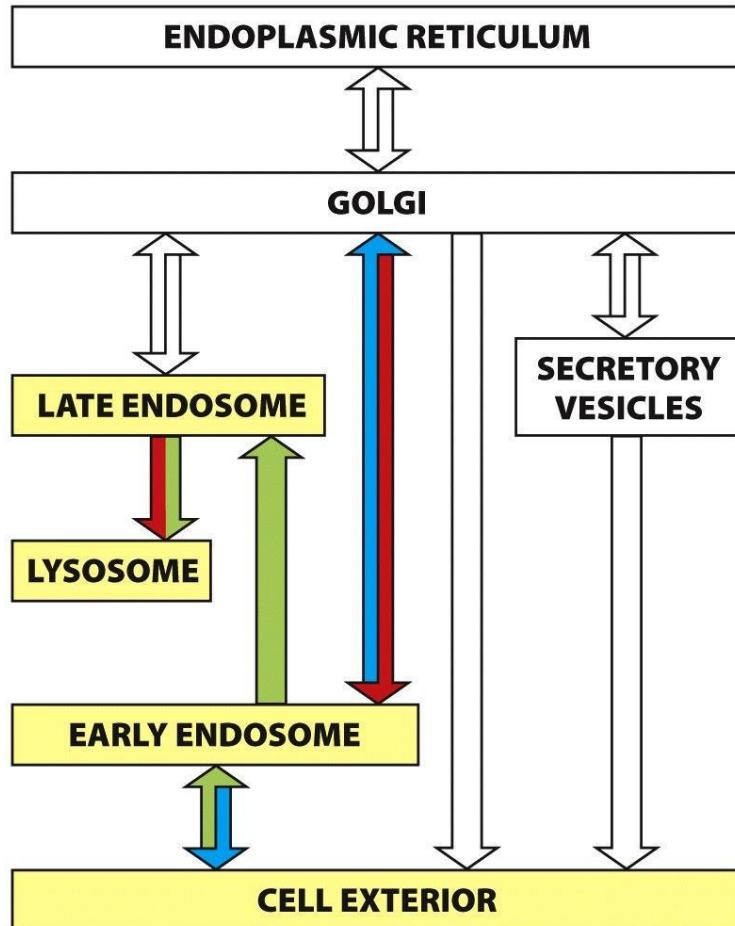
- L'ambiente acido all'interno del lume del lisosoma è garantito da una pompa protonica di membrana che spinge gli H<sup>+</sup> dal citosol dentro il lisosoma contro gradiente di concentrazione sfruttando l'idrolisi dell'ATP come fonte di energia.

## Vie multiple portano ai lisosomi

I lisosomi sono punti di incontro dove convergono molti flussi vescicolari:

1. vi arrivano vescicole dalla via biosintetica che trasportano nuove proteine enzimatiche: ER → Golgi → Lisosomi
2. vi arrivano vescicole **dalla via endocitica** (dalla membrana plasmatica) che trasportano materiale da digerire.

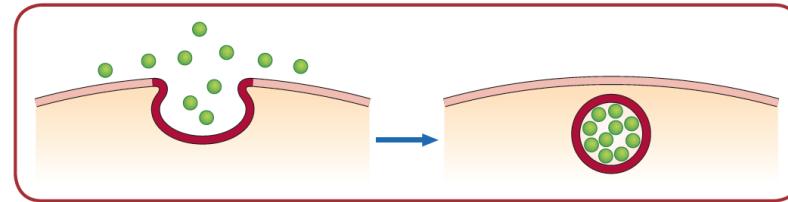
# Il trasporto dalla membrana plasmatica all'interno della cellula: ENDOCITOSI



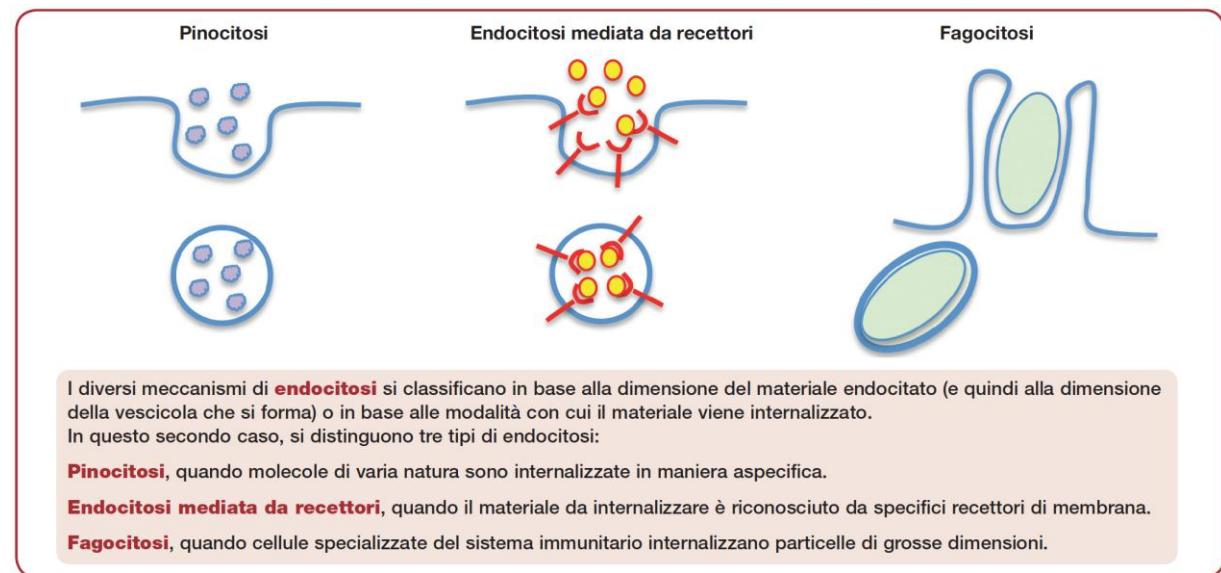
- Le vescicole che inglobano materiale proveniente dall'esterno e si staccano dal plasmalemma si chiamano **vescicole endocitiche**
  - **Fagosomi:** il materiale inglobato è >250nm (microrganismi, cellule morte, cellule senescenti) FAGOCITOSI Fagociti professionisti: macrofagi, neutrofili
  - **Vescicole pinocitiche:** il materiale inglobato è ~100nm (fluidi e soluti) PINOCITOSI “bere a livello cellulare”

# L'ENDOCITOSI inizia sulla membrana plasmatica

- L'endocitosi consiste nell'internalizzazione di materiale situato nello spazio extracellulare mediante la formazione di vescicole derivanti dall'introflessione della membrana plasmatica.
- Si possono distinguere modalità di endocitosi legate alle dimensioni delle vescicole e per modalità di assunzione del materiale esterno da parte della cellula:
  1. Pinocitosi.
  2. Endocitosi mediata da recettore.
  3. Fagocitosi.



◀ Figura 4.50 Endocitosi.



▲ Figura 4.51 Tipi di endocitosi.

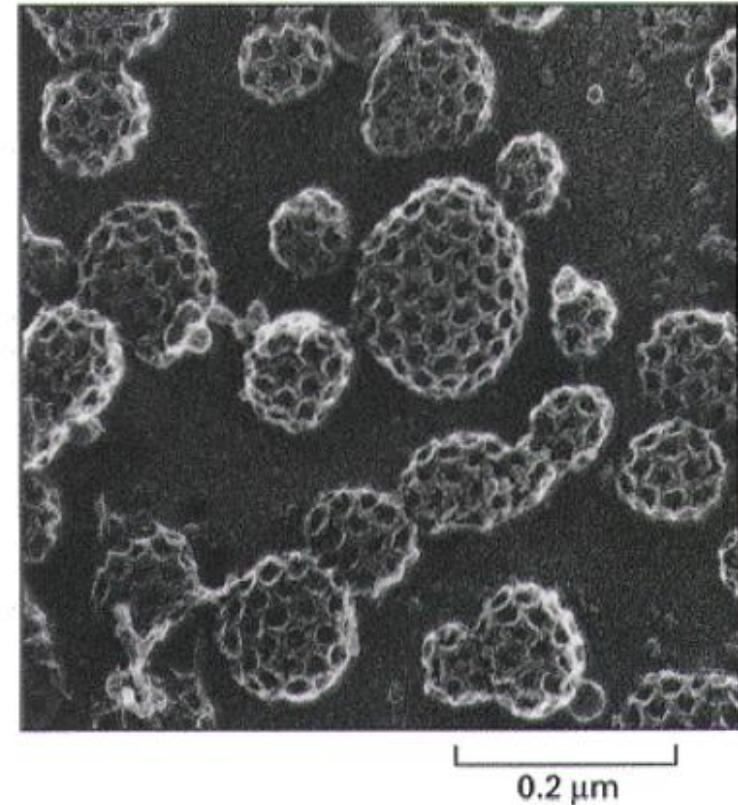
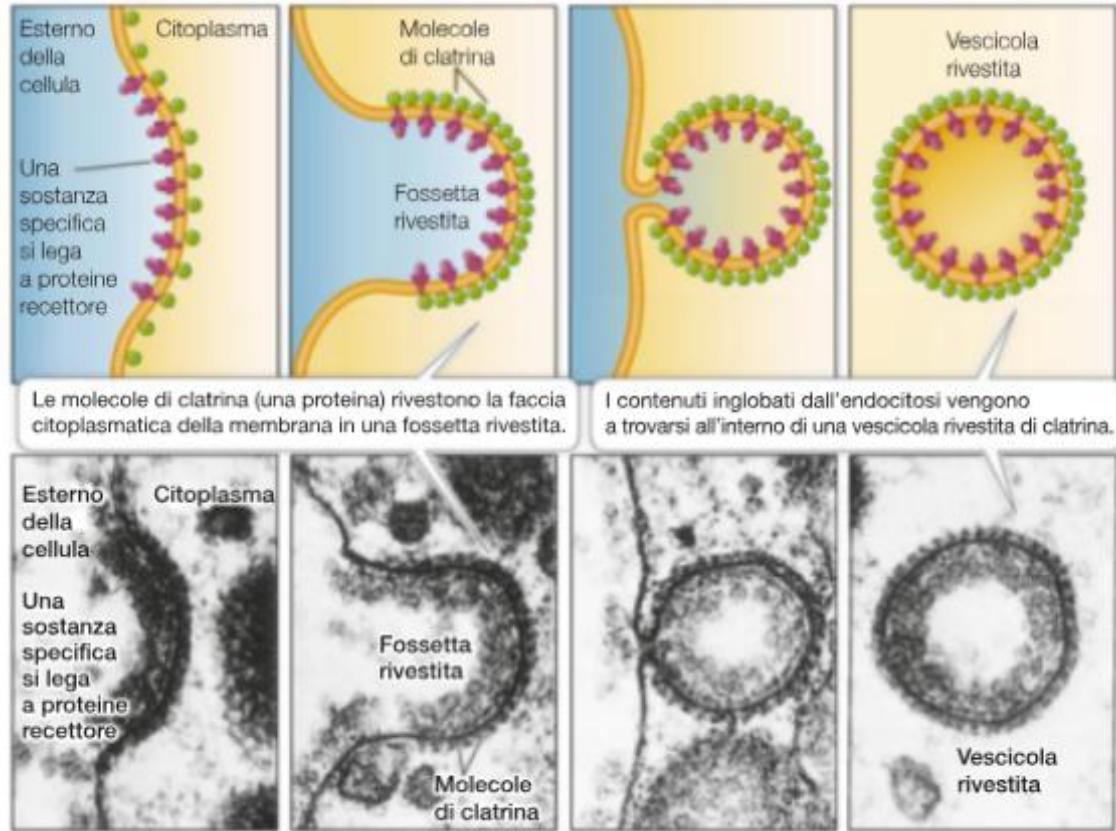
# ENDOCITOSI e vescicole di CLATRINA

- I recettori per il cargo si concentrano sulla superficie sotto la guida di proteine adattatrici del cytosol.
- La **clatrina** inizia a condensarsi sulla faccia citoslica della membrana plasmatica.
- Questo comporta una leggera deformazione della membrana che dorma quella che viene definita **fossetta rivestita**.



**La clatrina fu per la prima volta descritta nelle cellule uovo (ovociti) dai micriscopisti negli anni 60.**

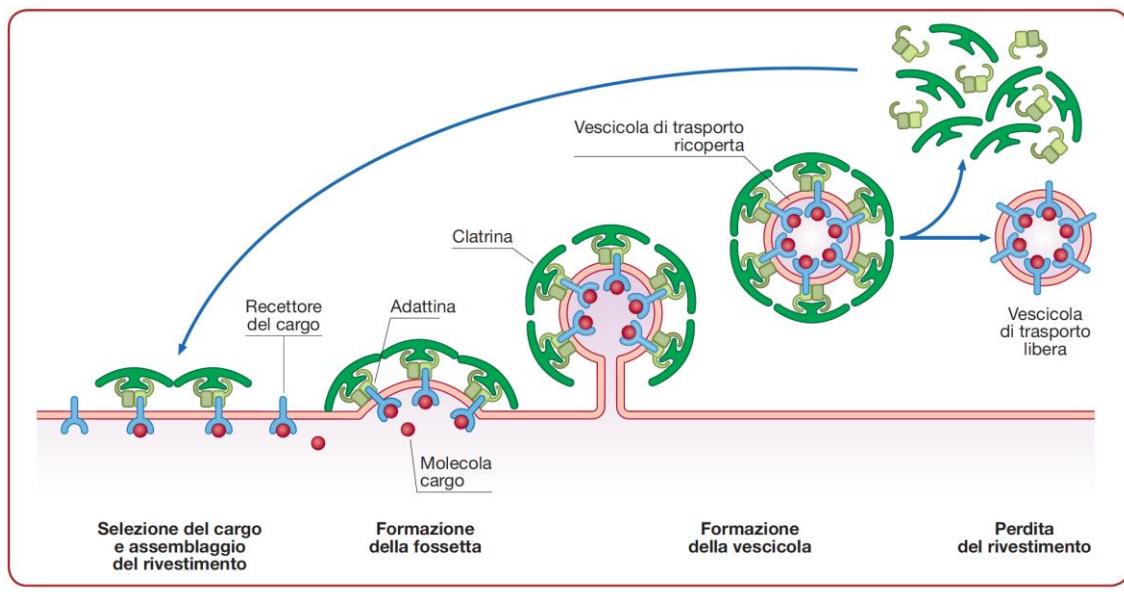
# LA CLATRINA PROMUOVE LA FORMAZIONE DI VESCICOLE DI ENDOCITOSI



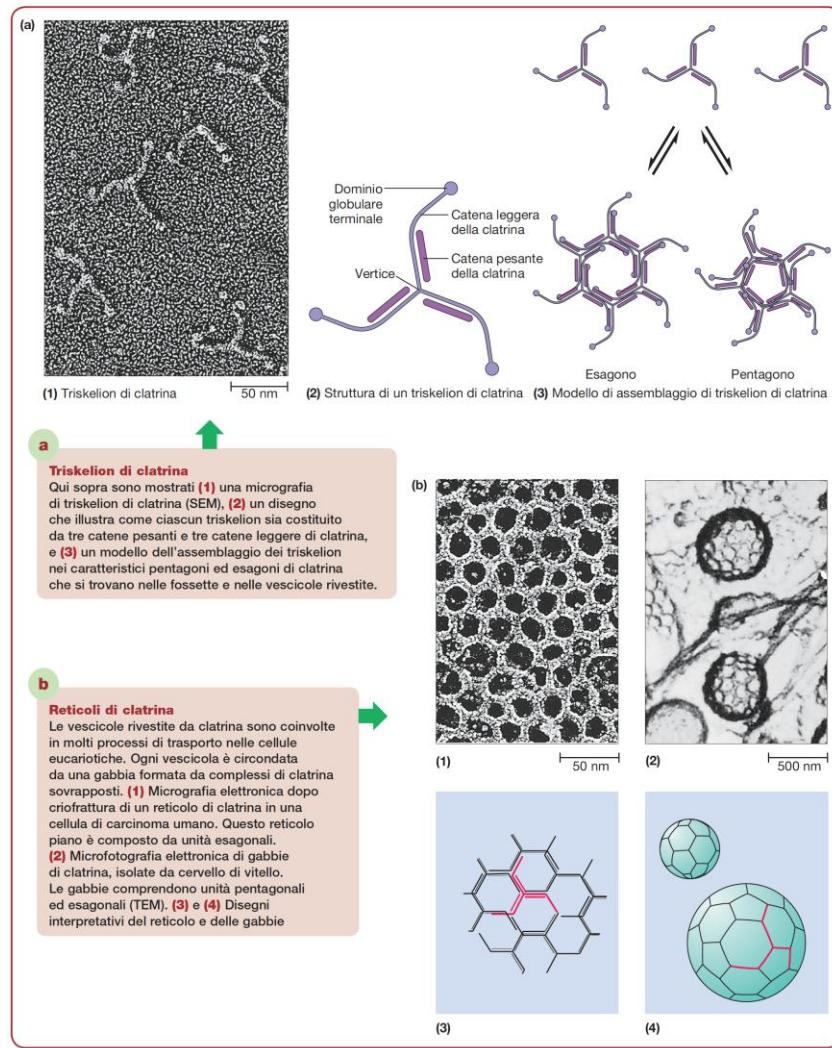
- Il rivestimento ha una precisa organizzazione geometrica

# La CLATRINA

- La clatrina è un esamero formato da 3 catene leggere e 3 catene pesanti disposte a triskelion (=struttura a tre bracci).
- I triskelion si assemmblano a dare caratteristiche strutture pentagonali o esagonali.

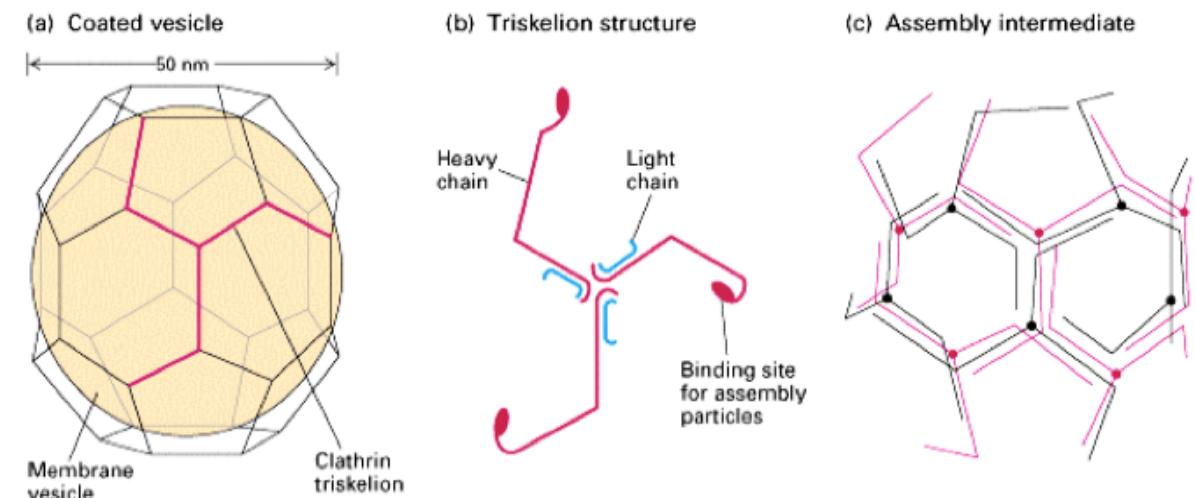
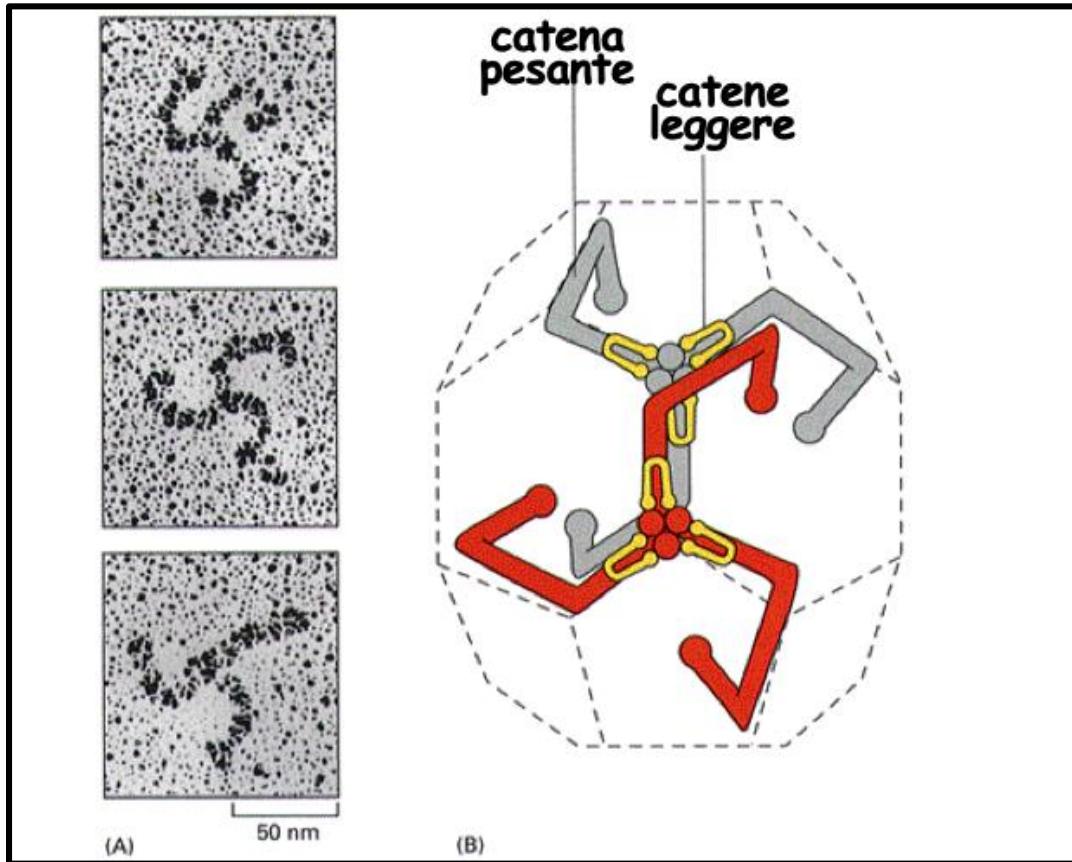


▲ Figura 4.44 Meccanismo di formazione di una vescicola rivestita da clatrina.



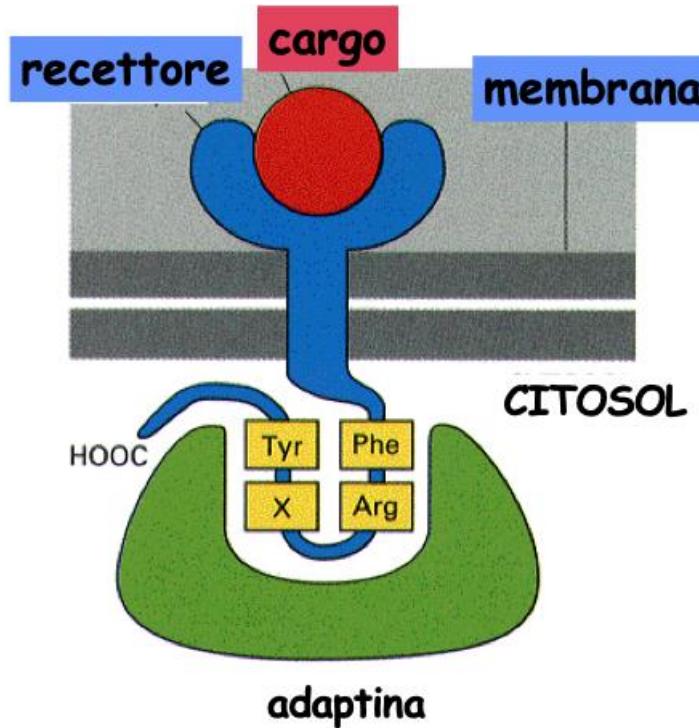
▲ Figura 4.41 (a) Formazione di un polimero di clatrina e (b) reticolati di clatrina.

# Il triskelion è l'unità di base della clatrina

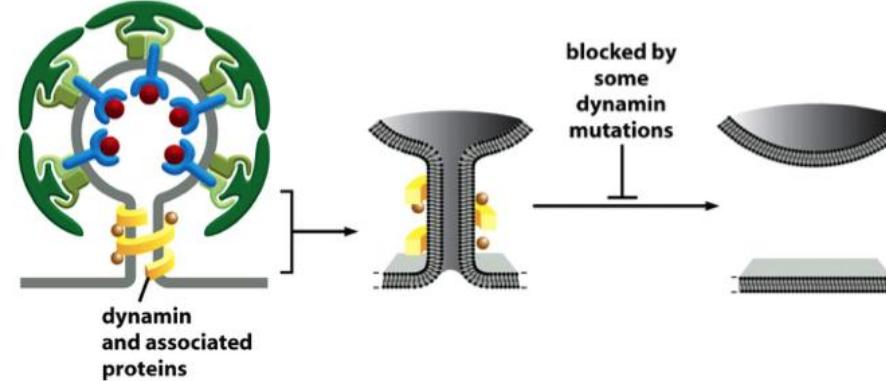


- La clatrina si organizza in esagoni e pentagoni

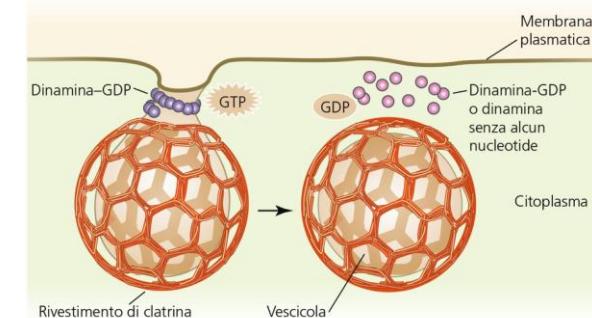
# LA FORMAZIONE DI VESCOLE RICOPERTE DI CLATRINA AVVIENE ATTRAVERSO PIU' FASI



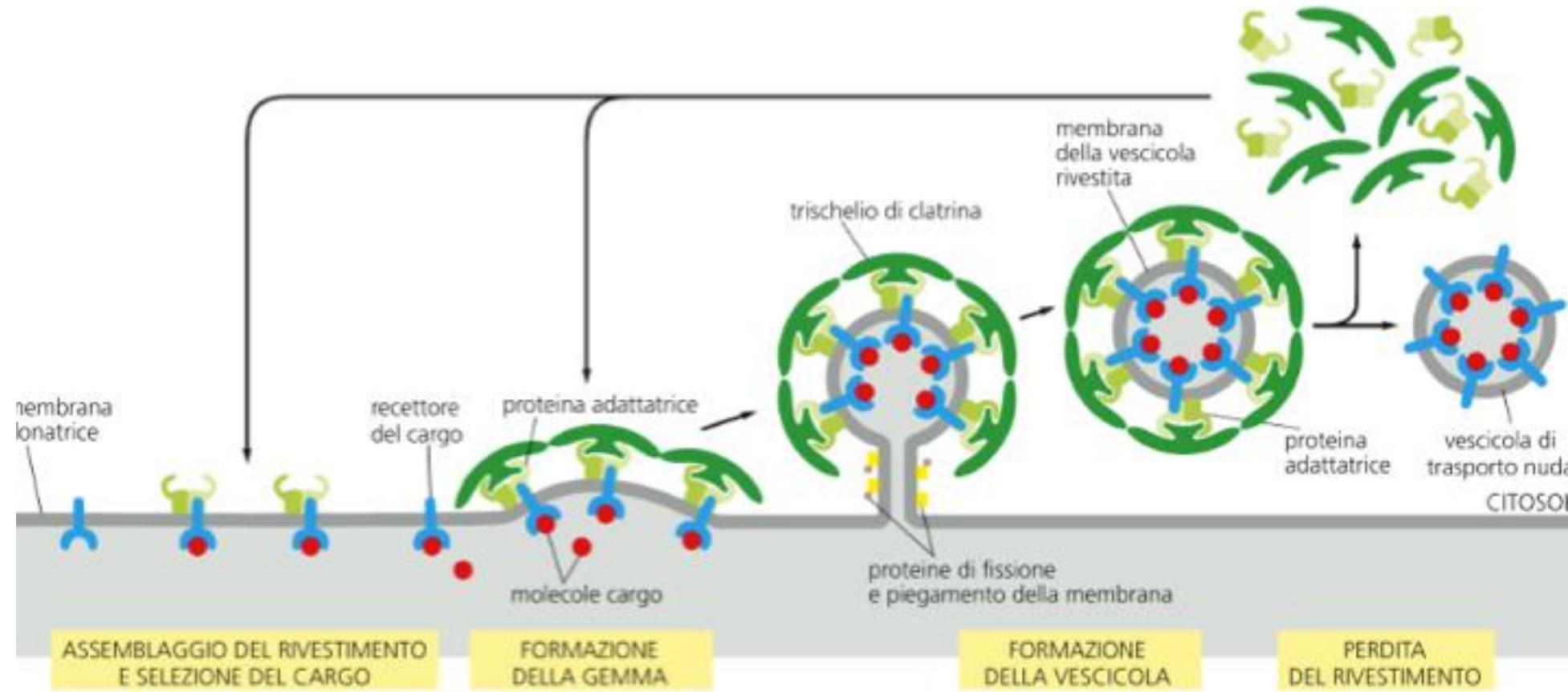
- Il segnale di endocitosi viene riconosciuto dalla **adaptina**



- La **dinamina** strangola le vescicole

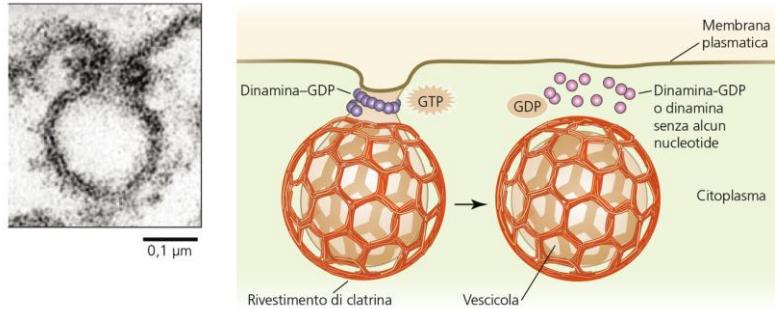


# LA FORMAZIONE DI VESCICOLE RICOPERTE DI CLATRINA AVVIENE ATTRAVERSO PIU' FASI

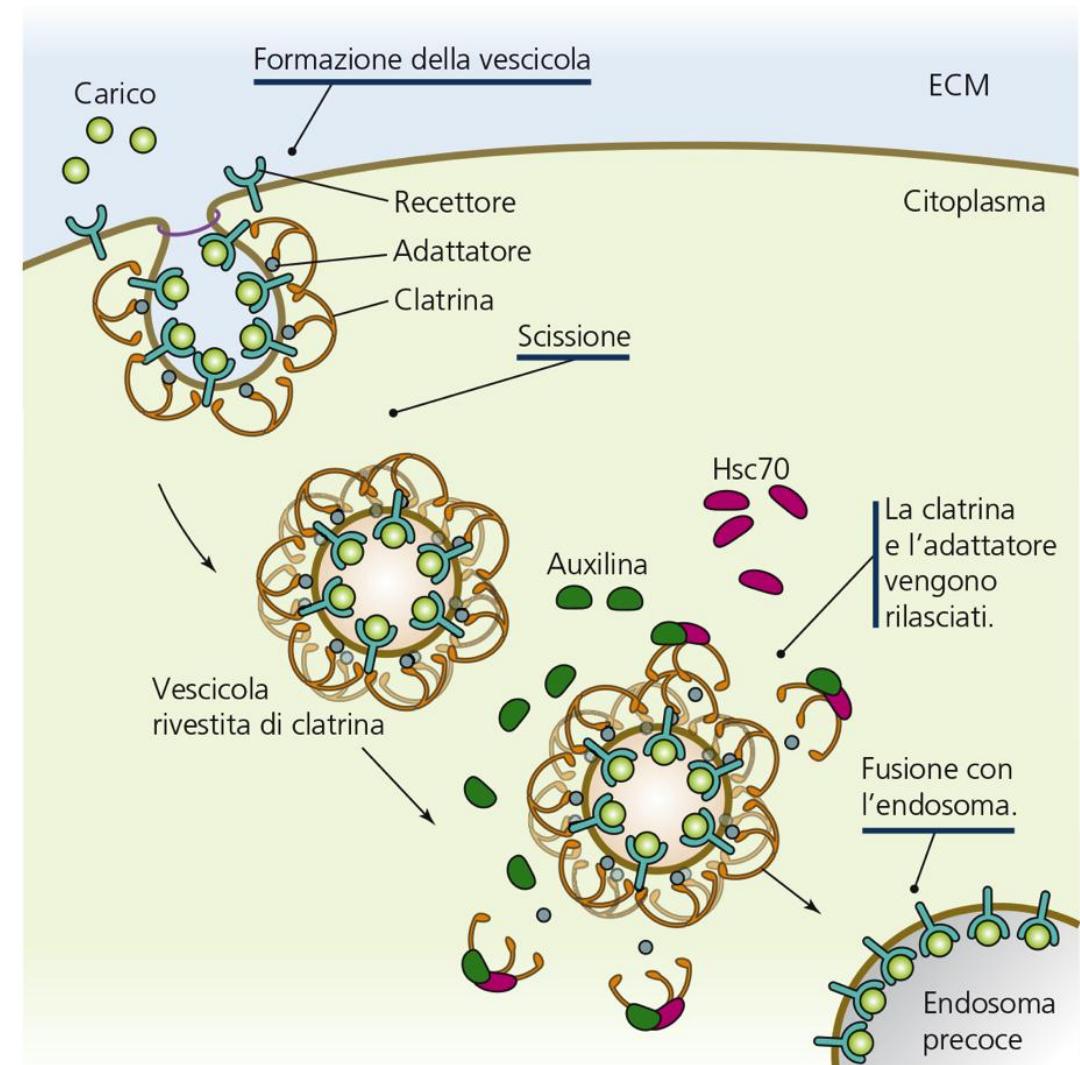


# Ruolo della clatrina nel processo di ENDOCITOSI

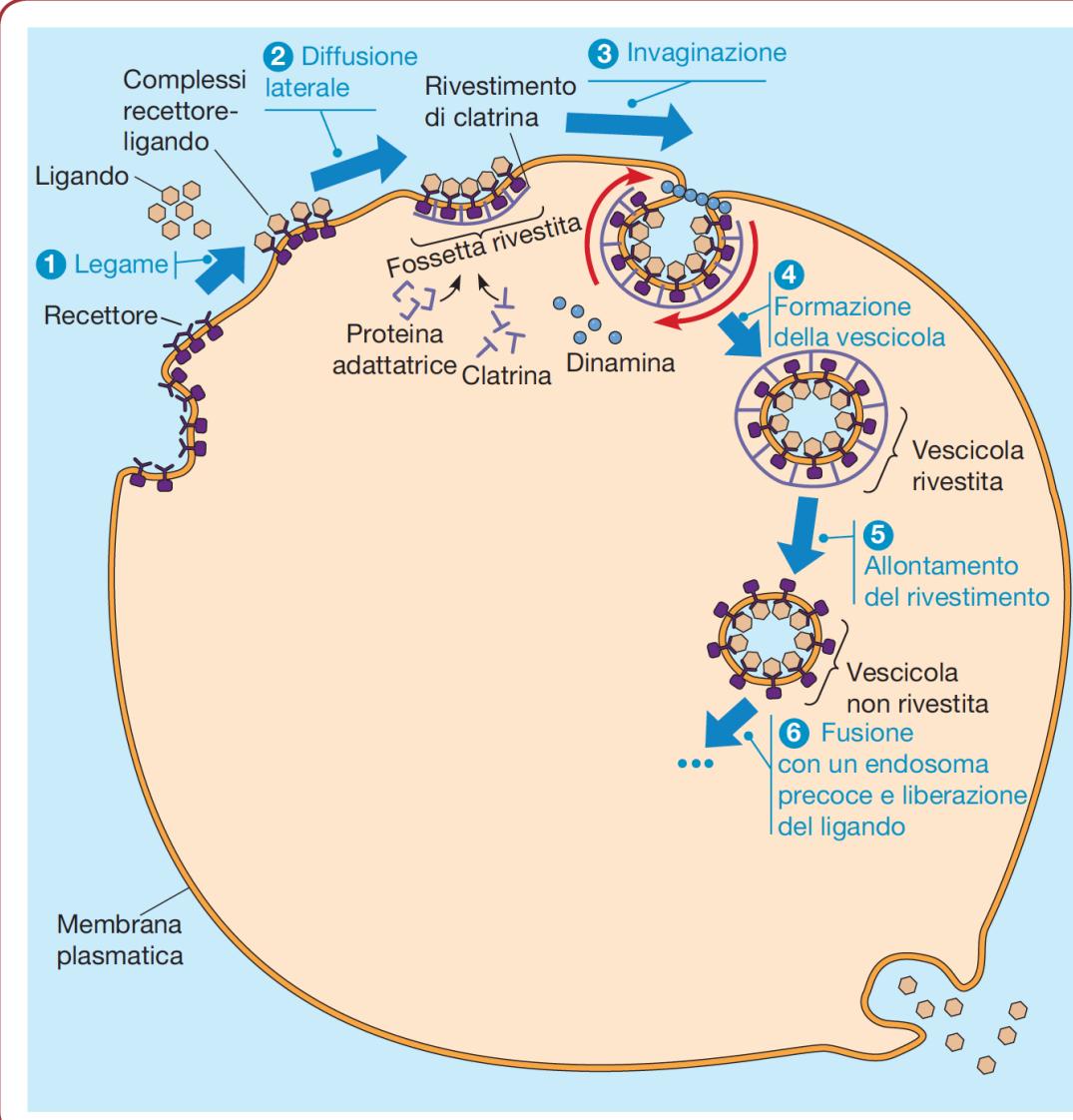
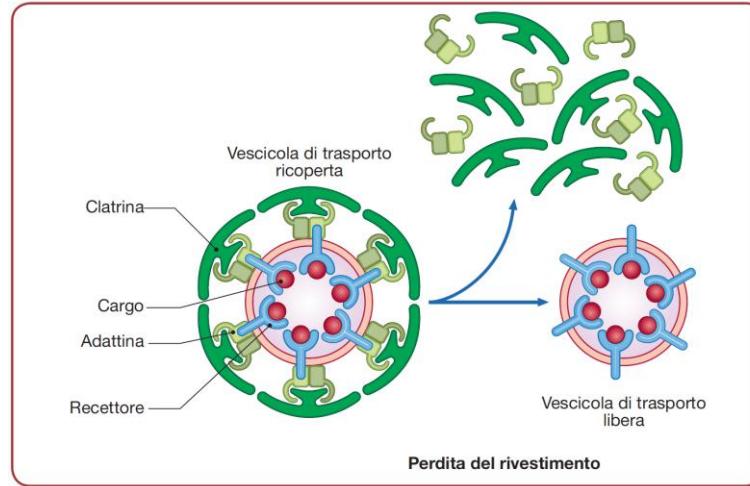
- Le fossette rivestite formano una vescicola completamente ricoperta che si stacca dalla membrana per l'azione della **dinamina**.



- Il rivestimento è poi rilasciato ad opera della proteina **hsp70** nel momento in cui interagisce con un'altra proteina detta **auxilina**.
- A questo punto la vescicola si fonde con il successivo compartimento membranoso: l'endosoma.**



# Formazione e distacco delle vescicole rivestite da clatrina

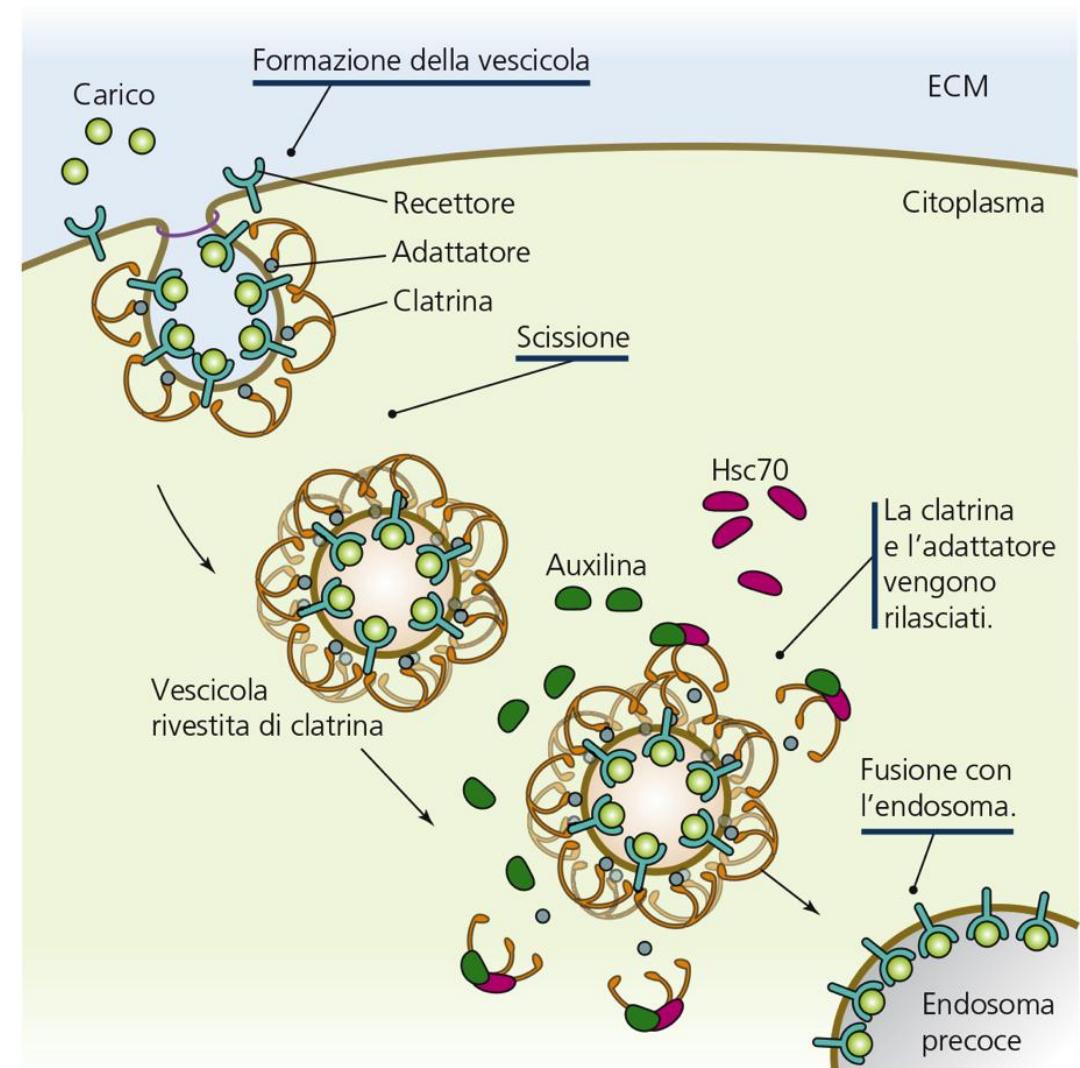
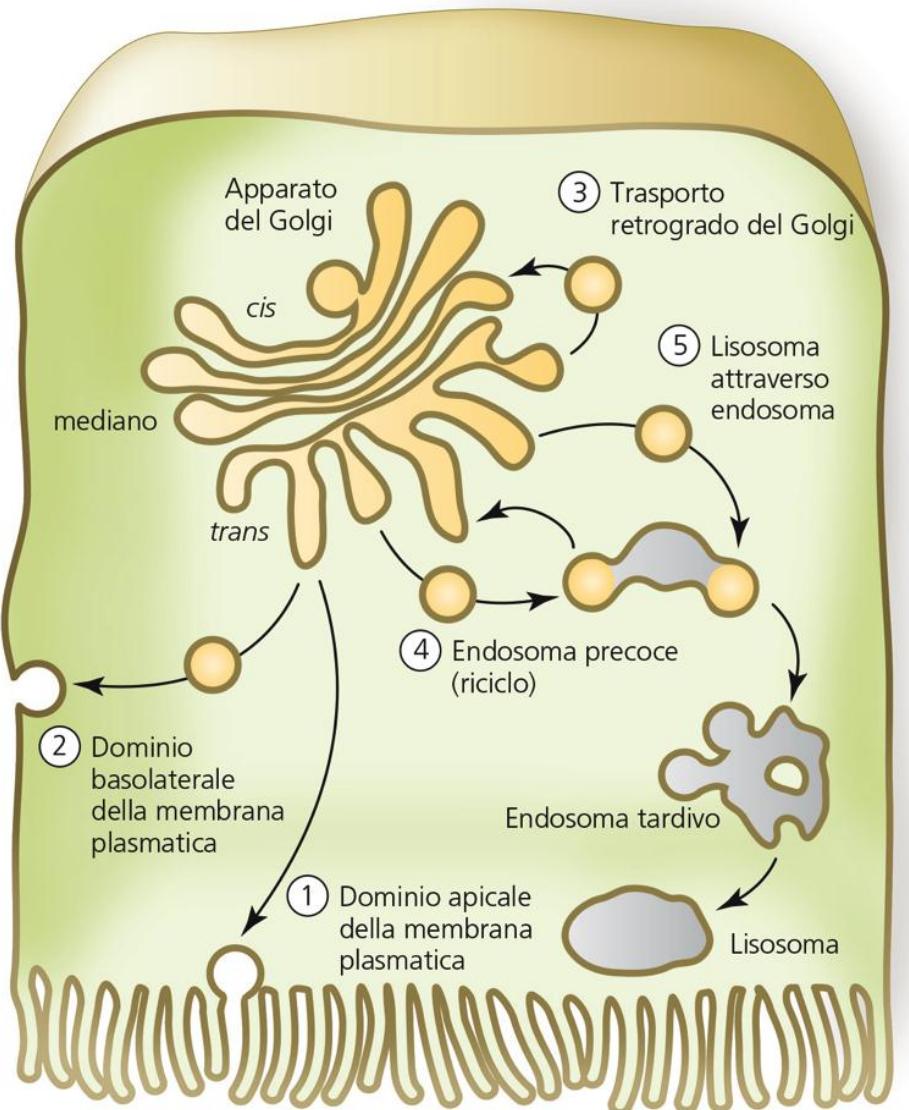


- La perdita del rivestimento proteico permette alle vescicole di agganciare una particolare membrana bersaglio e di fondersi con essa.

## Meccanismo di formazione e distacco delle vescicole

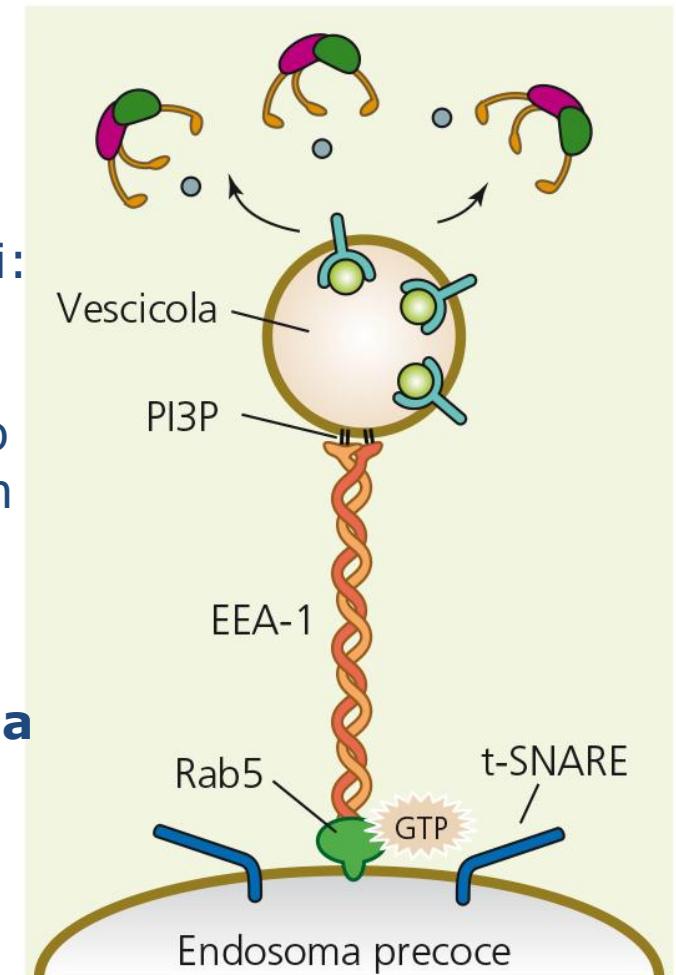
In questo disegno schematico dell'endocitosi mediata da recettore, **1** le molecole che saranno internalizzate si legano a recettori specifici sulla superficie della membrana plasmatica. **2** I complessi recettore-ligando si accumulano in fossette rivestite, dove **3** l'invaginazione è facilitata da una proteina adattatrice, dalla clatrina e dalla dinamina, presenti sulla superficie citoplasmatica della membrana. Il risultato è **4** una vescicola rivestita internalizzata che **5** rapidamente perde il suo rivestimento di clatrina. La vescicola priva di rivestimento è ora libera di **6** fondersi con altre membrane intracellulari.

# Vie esocitotiche ed endocitotiche

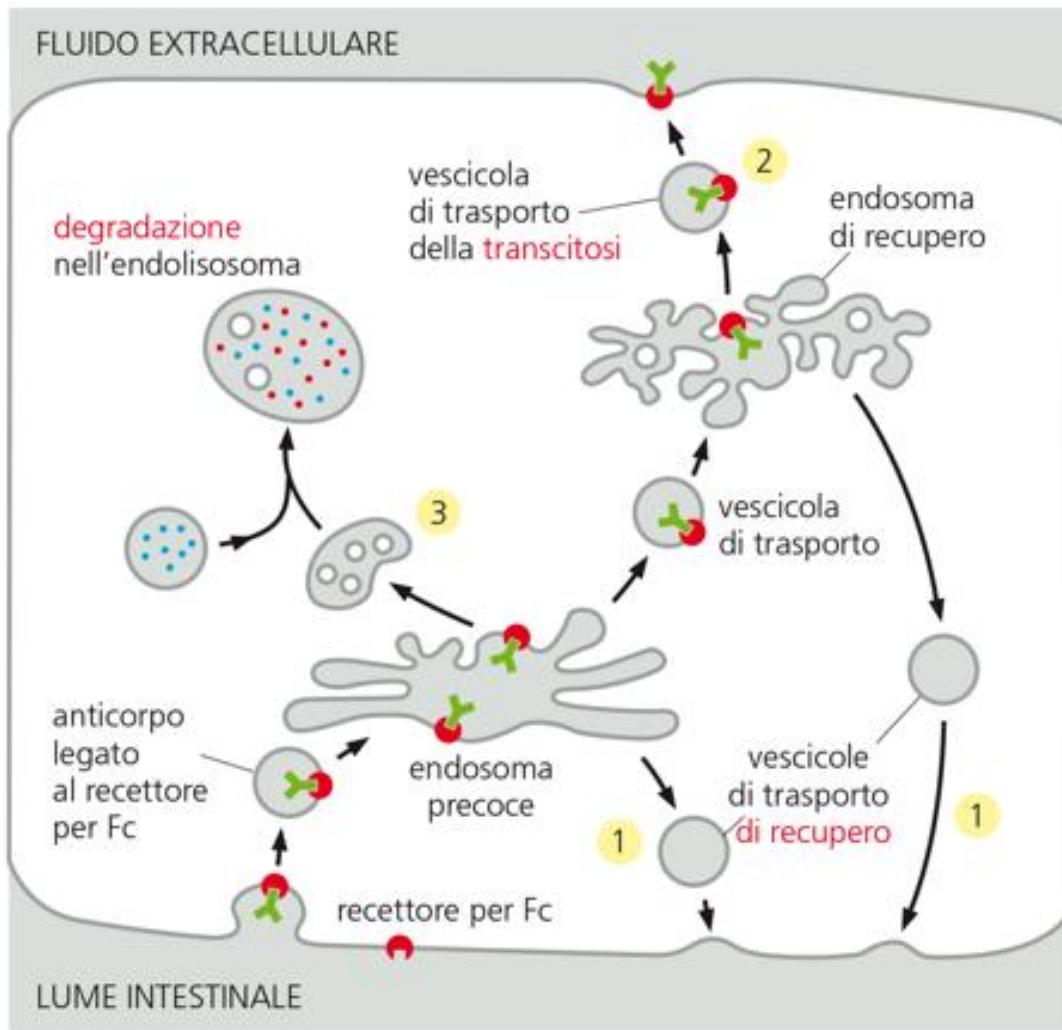


# L'ENDOSOMA smista le proteine

- La funzione degli endosomi è quella **di separare in maniera corretta il cargo** importato dai propri recettori e di indirizzare i recettori in una vescicola che fa ritorno alla membrana, lasciando il cargo.
- La separazione e lo smistamento avvengono in compartimenti diversi: **endosomi precoci e tardivi**.
- Vescicole di clatrina che contengono Rab/SNARE, seguono il processo a 9 fasi e formano endosomi precoci direttamente o dopo fusione con vescicole da reticolo trans del Golgi.
- La specificità del processo di fusione con endosoma precoce è garantita da un fattore di adesione detto **antigene-1 dell'endosoma** precoc , **EEA-1** che si lega a t-SNARE, a **Rab5** e al fosfatidilinositolo ( $\text{PIP}_3$ ).
- Dopo fusione il carico si separa dai recettori perché il pH dell'endosoma precoce è inferiore (6,4-6,8) a quello dello spazio extracellulare (7,0-7,4).



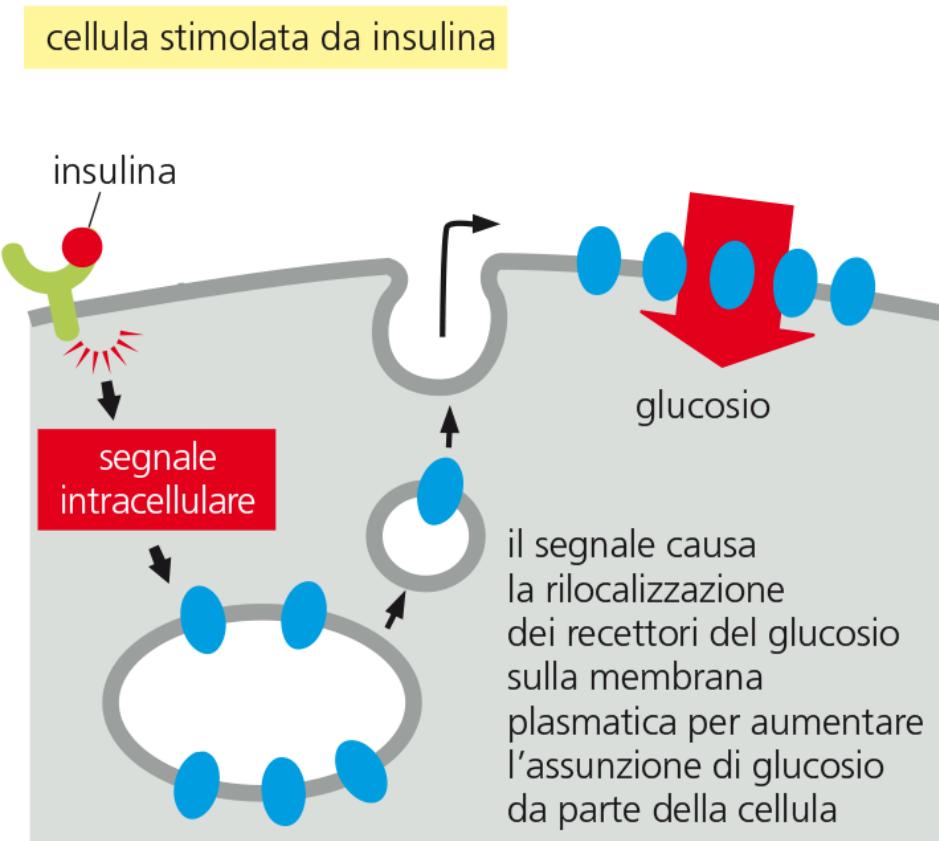
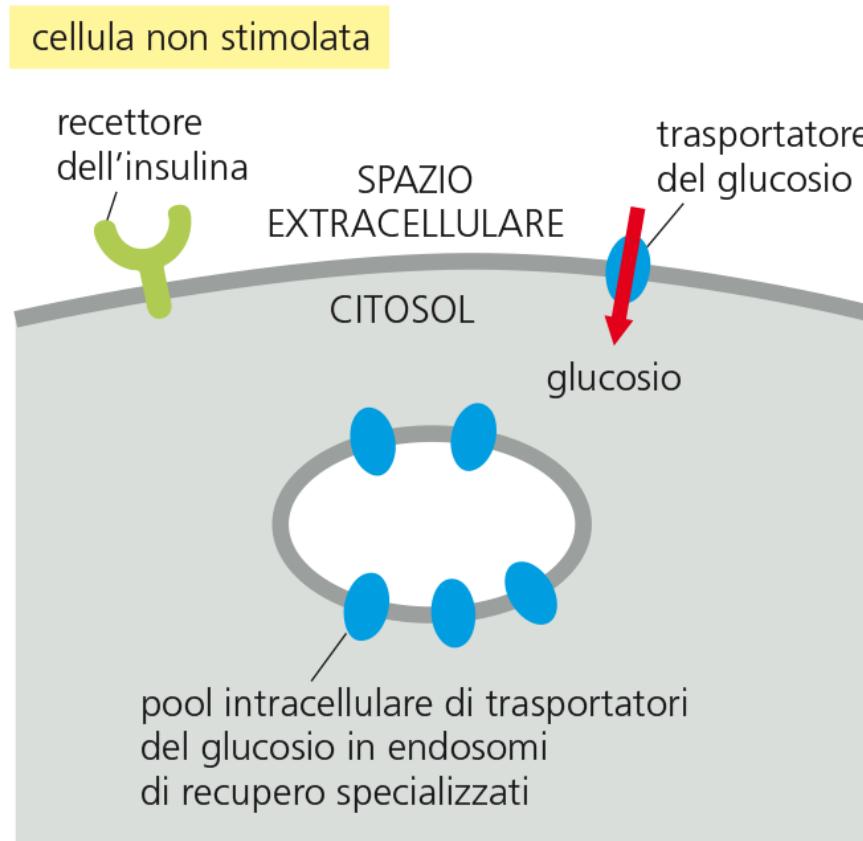
# Destino dei recettori endocitati



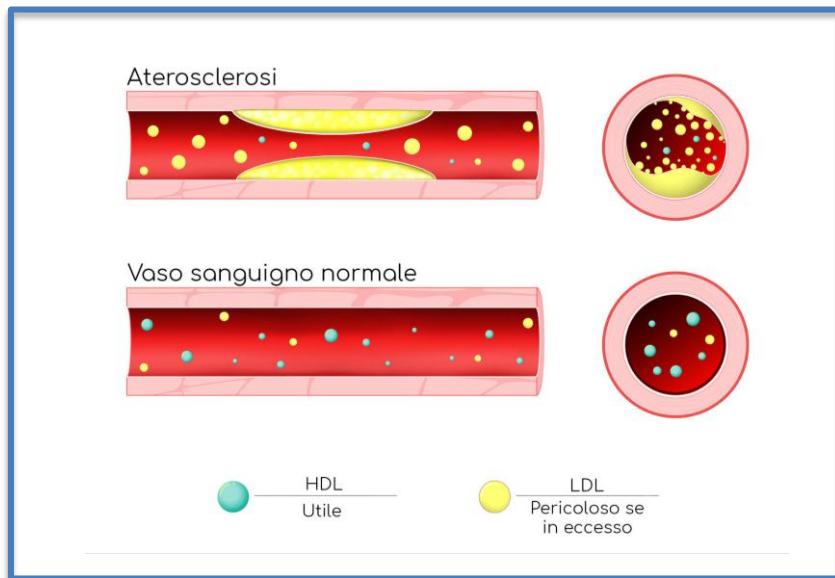
- 1.Riciclo (vescicole di trasporto e recupero)
- 2.Transcritosi (endosoma di recupero)
- 3.Degradazione

# Proteine della membrana plasmatica in endosomi di recupero

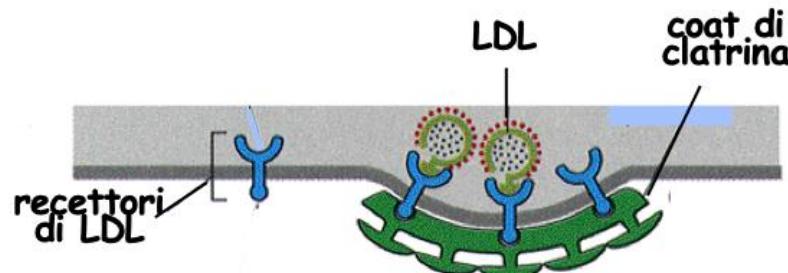
- Gli **endosomi di recupero** possono servire da sito di deposito di proteine specializzate della membrana plasmatica permettendo di mobilizzarle quando necessario.



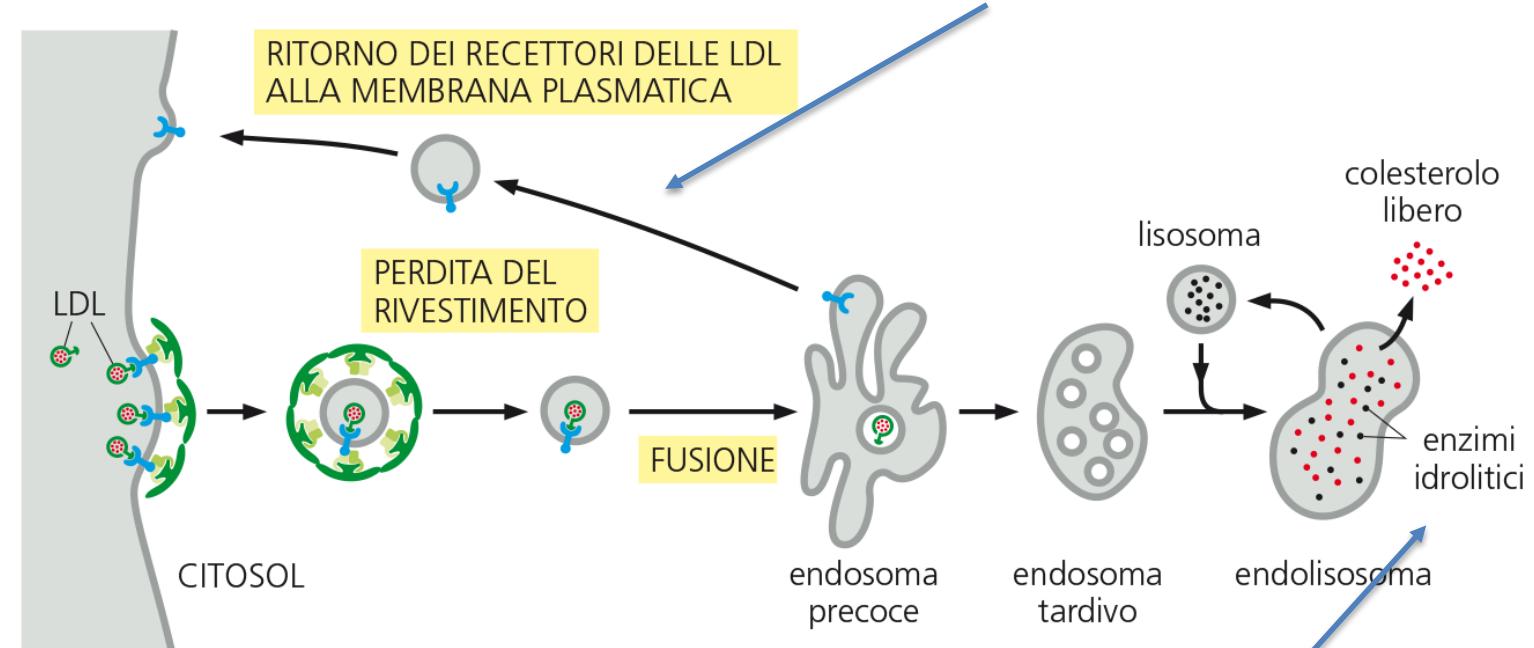
# ESEMPI DI ENDOCITOSI: LDL



- Le LDL trasportano il colesterolo



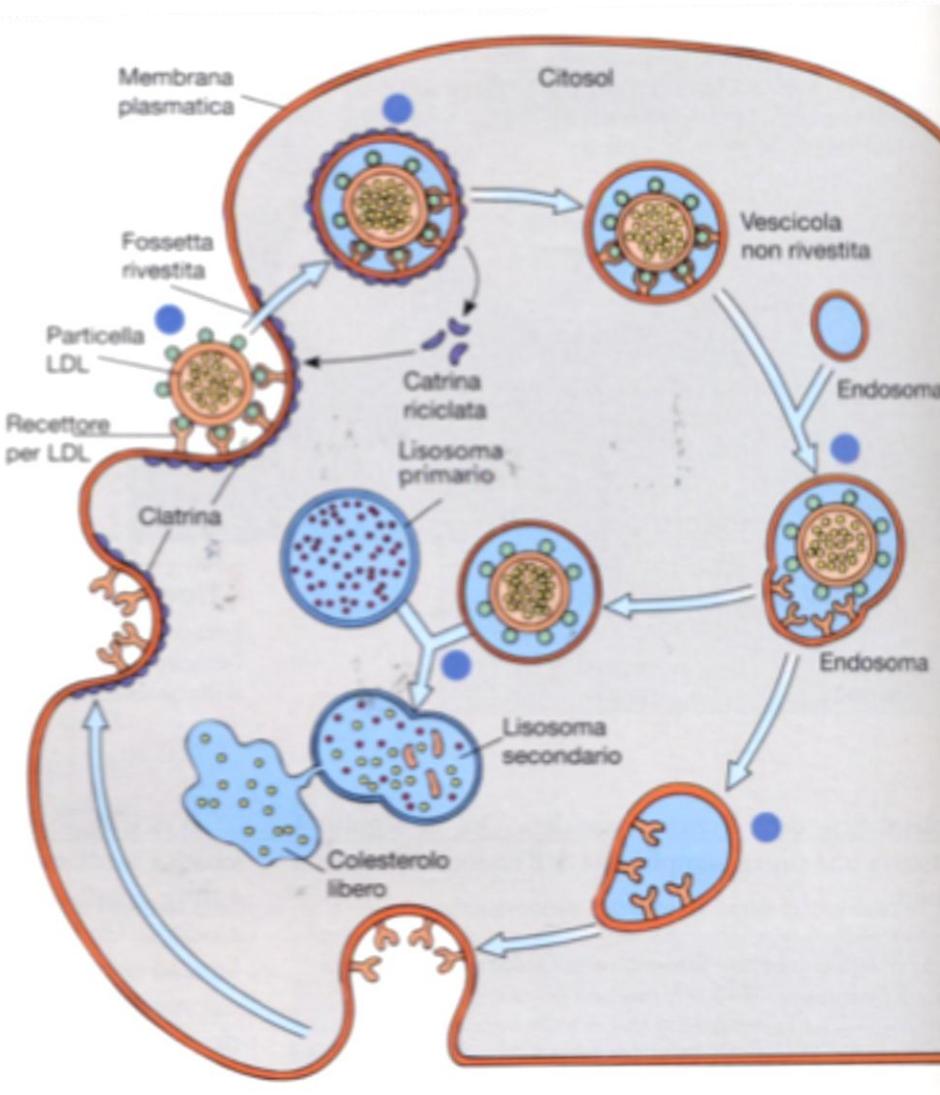
## 2. vescicole di trasporto di **transcitosi**



## 3. degradazione nell'endolisosoma

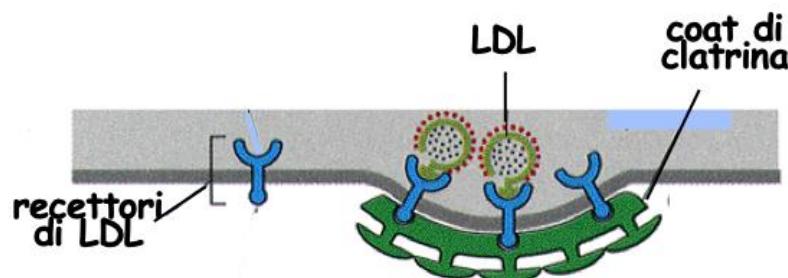
# Endocitosi mediata da recettore: l'endocitosi del colesterolo

- La LDL si attacca a recettori specifici che si trovano nelle fossette rivestite della membrana plasmatica.
- L'endocitosi porta alla formazione di una vescicola rivestita nel citosol. Qualche secondo dopo, il rivestimento viene rimosso.
- La vescicola non rivestita si fonde con un endosoma.
- I recettori vengono riciclati e ritornano sulla membrana plasmatica.
- La vescicola contenente le LDL si fonde con un lisosoma per formare un lisosoma secondario. Gli enzimi idrolitici rilasciano quindi dalle LDL il colesterolo, che viene poi utilizzato dalla cellula.

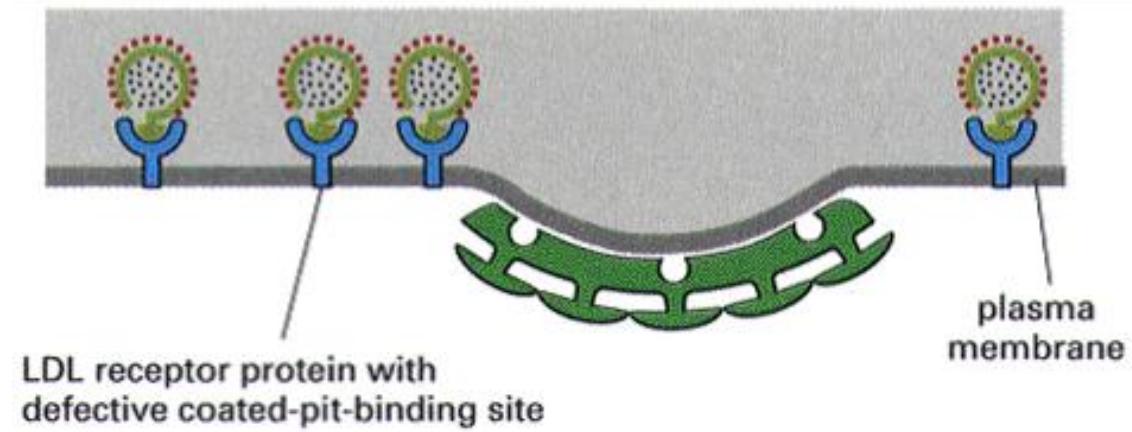


## ESEMPI DI ENDOCITOSI: LDL

- Le LDL trasportano il colesterolo

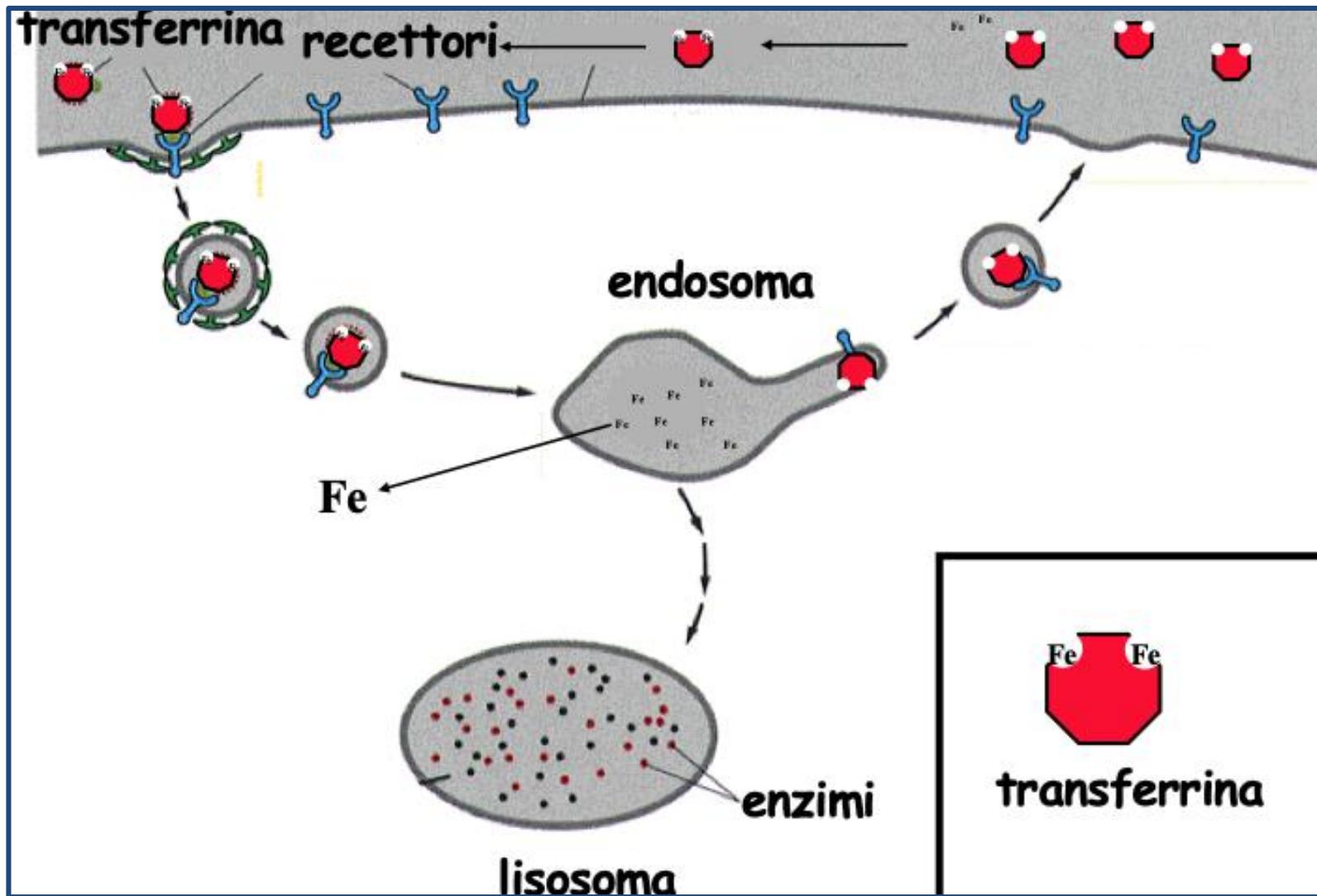


## IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

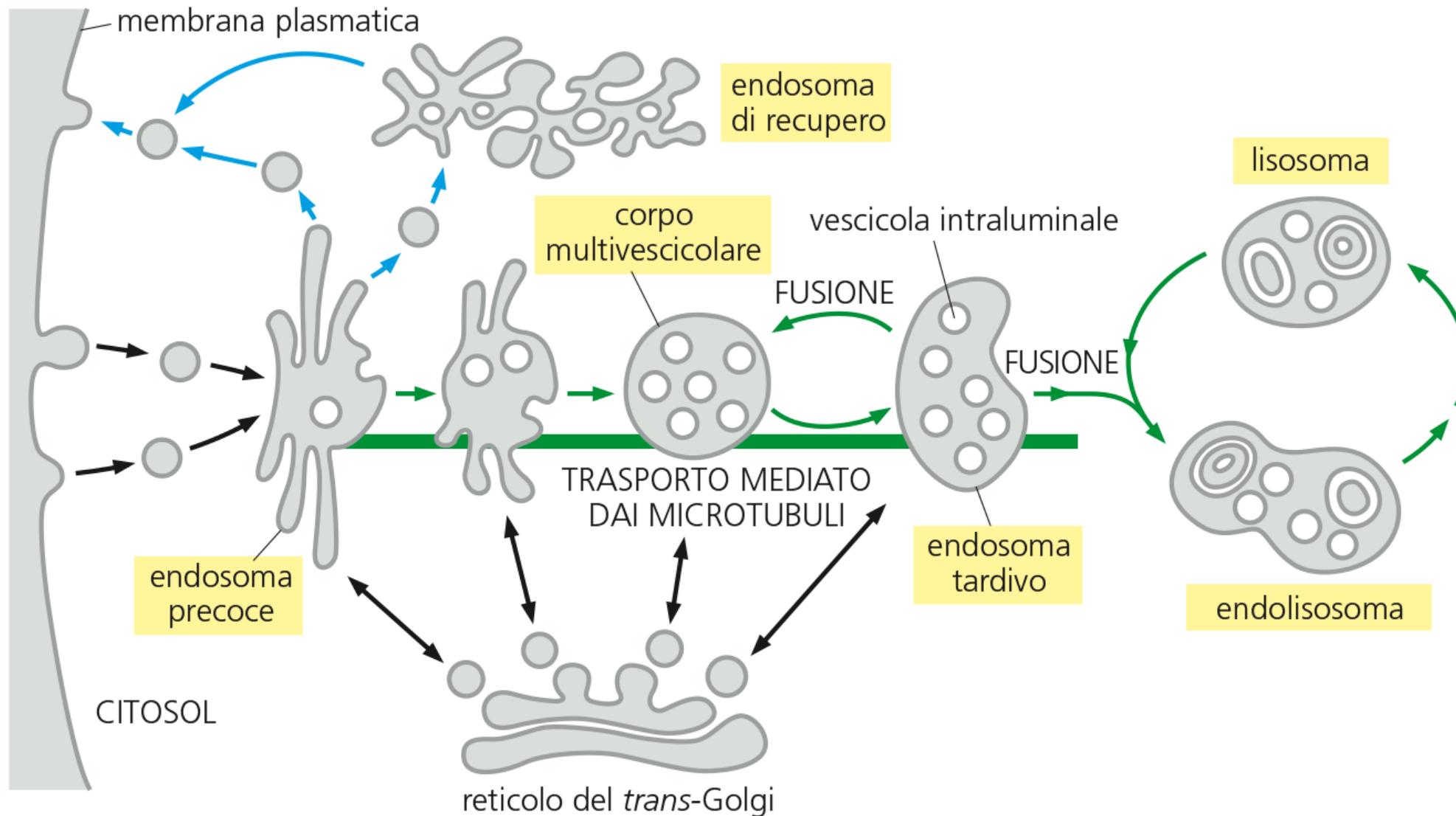


- Recettori mutati – accumulo di LDL

## ESEMPI DI ENDOCITOSI: la trasferrina



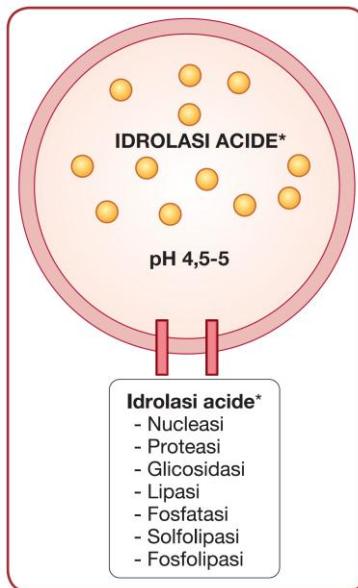
# Processo di maturazione di endosomi a lisosomi



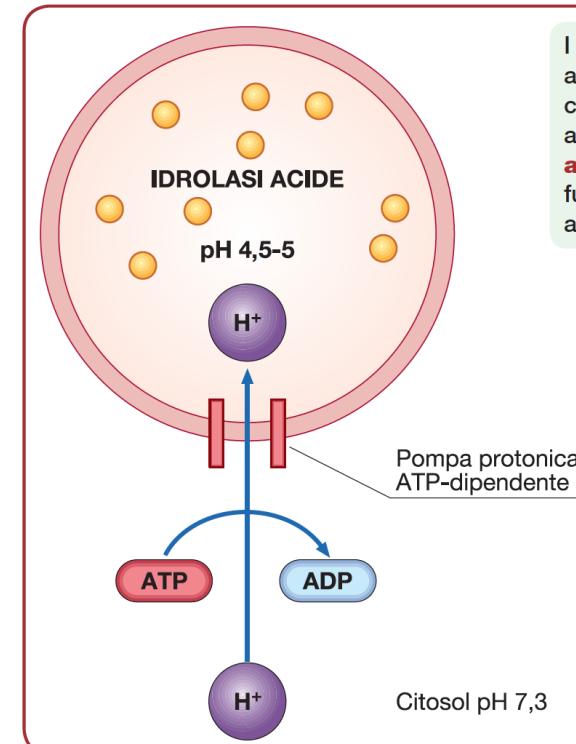
# I LISOSOMI

- I lisosomi sono **organelli contenti enzimi idrolitici**. Sono delle specie di sacche di 0.2-0.5 µm di diametro contenenti enzimi idrolitici per la digestione intracellulare di materiale di natura diversa.
- Gli enzimi idrolitici sono idrolasi acide (ca 40 enzimi) che funzionano a pH acido (4.5-5).
- Il pH acido nel lume dei lisosomi è assicurato da una **pompa protonica ATP-dipendente che concentra ioni H<sup>+</sup> all'interno**.

► Figura 4.69 Le idrolasi acide contenute nei lisosomi funzionano a un pH acido.



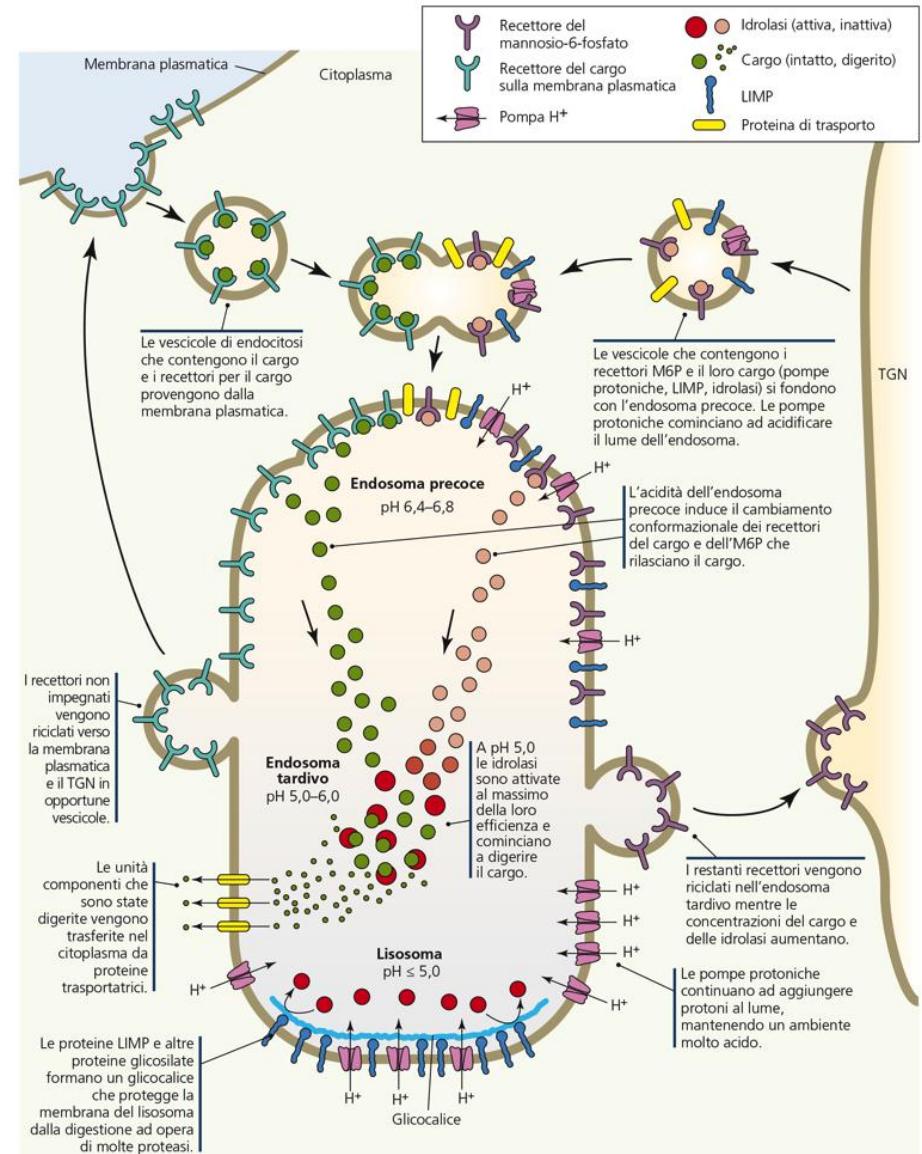
▲ Figura 4.68 I lisosomi contengono nel loro lume idrolasi acide per la digestione di materiale di diversa natura.



I **lisosomi** mantengono un pH acido al loro interno grazie a una proteina canale che trasporta attivamente ioni H<sup>+</sup> all'interno del loro lume (**pompa a idrogeno**). Questo permette il funzionamento degli enzimi contenuti al loro interno.

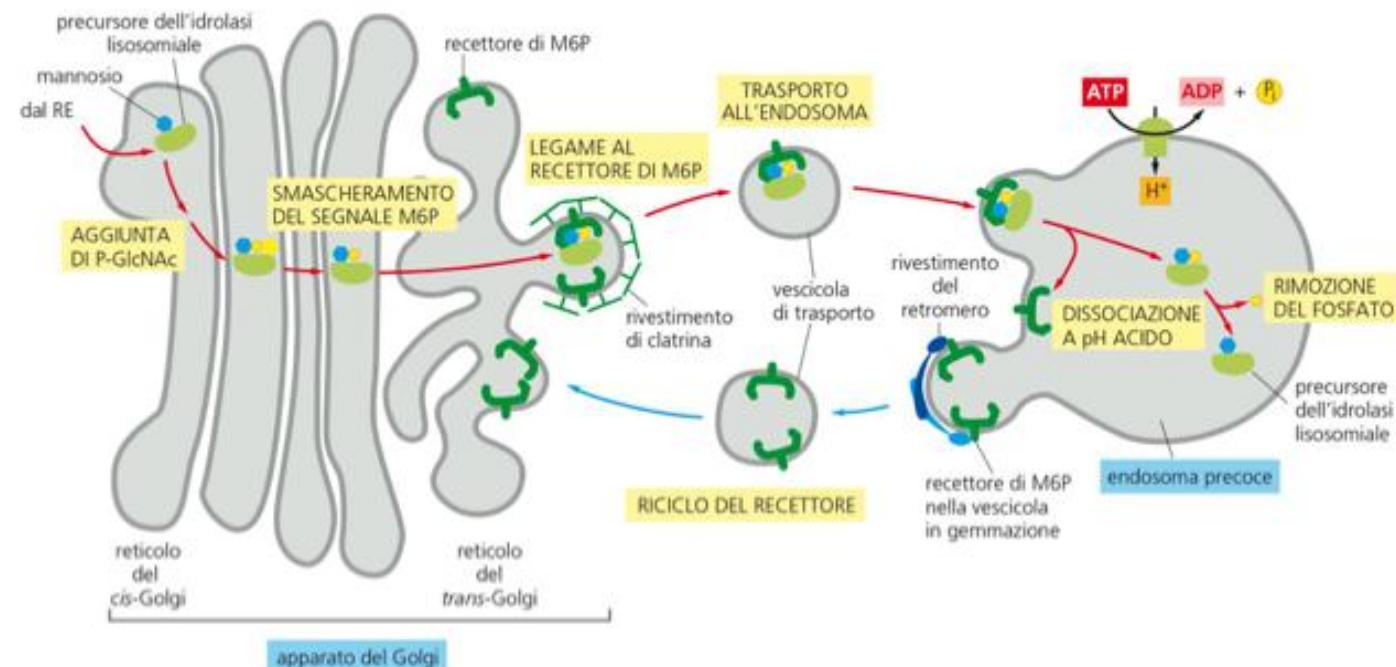
# Processo di maturazione di endosomi a lisosomi

- Le idrolasi e le proteine di membrana (molto glicosilate per rendere la membrana meno suscettibile alle idrolasi) sono sintetizzate nel RER e poi attraversano il Golgi.
- Nel Golgi cis viene aggiunto un **marcatore specifico M6P (mannosio-6-fasfoto)** che nel Golgi trans è riconosciuto e fa sì che le idrolasi vengano impacchettate in vescicole rivestite da clatrina più adattine in seguito rilasciate nell'endosoma tardivo per dar vita al lisosoma.
- Il ph acido nel lume dei lisosomi attiva le proteine con etichetta M6P (glicosidasi, fosfatasi, nucleasi, fosfolipasi).



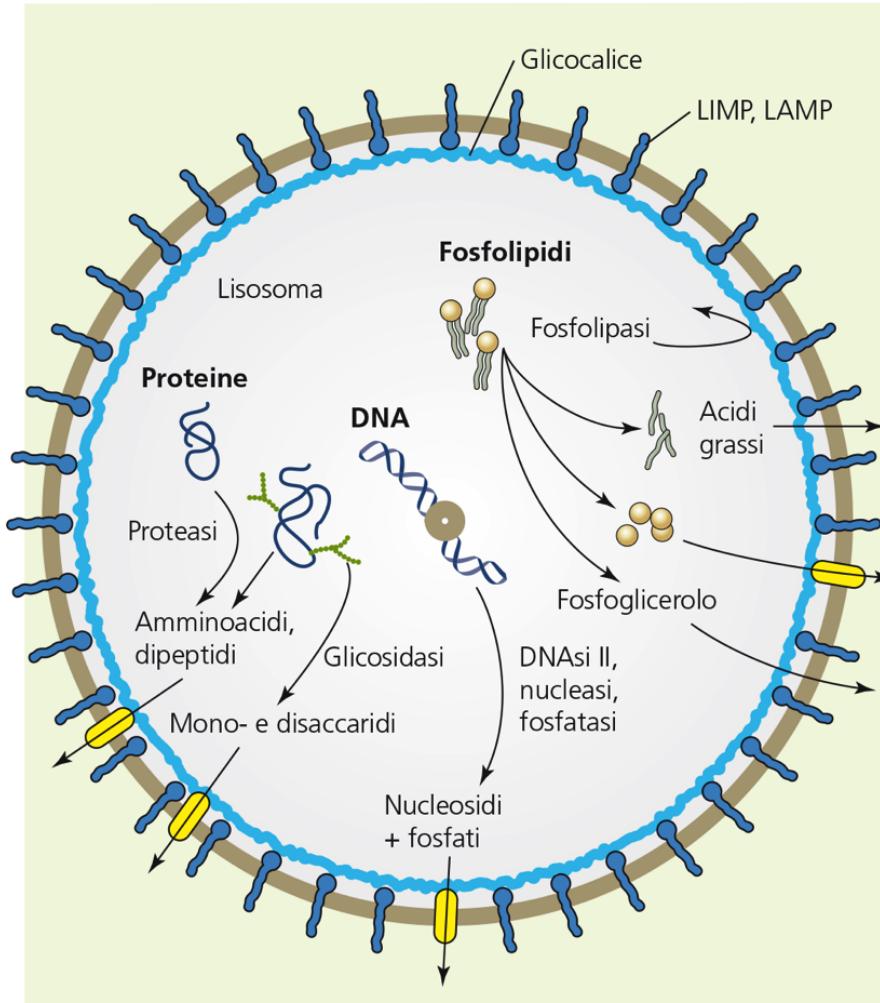
# Trasporto di proteine ai lisosomi

- Il M6P è riconosciuto da recettori per M6P che a sua volta favoriscono l'assemblaggio delle vescicole rivestite di clatrina che partono dal trans-Golgi.
- Il recettore per M6P lega l'oligosaccaride contenente M6P nel trans-Golgi e lo rilascia nell'endosoma precoce a causa della diminuzione di pH. Qui l'idrolasi acquisisce attività e il fosfato viene rimosso dal mannosio, impedendo la riassociazione al recettore.
- Il recettore ricicla al trans-Golgi mediante la via di recupero.



# Digestione nel lisosoma

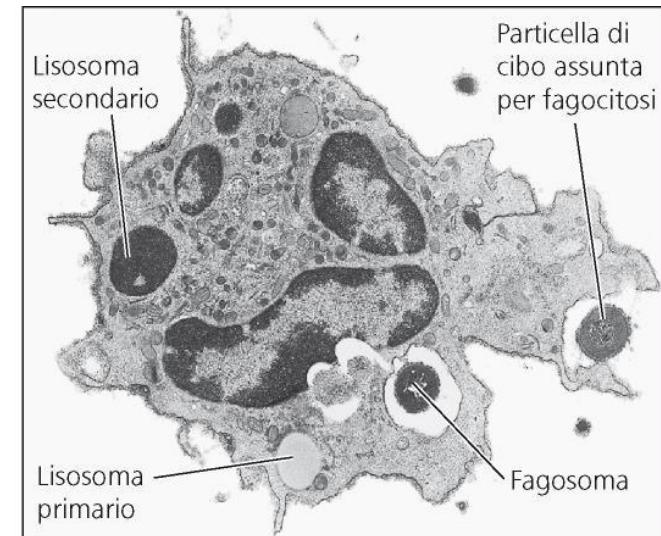
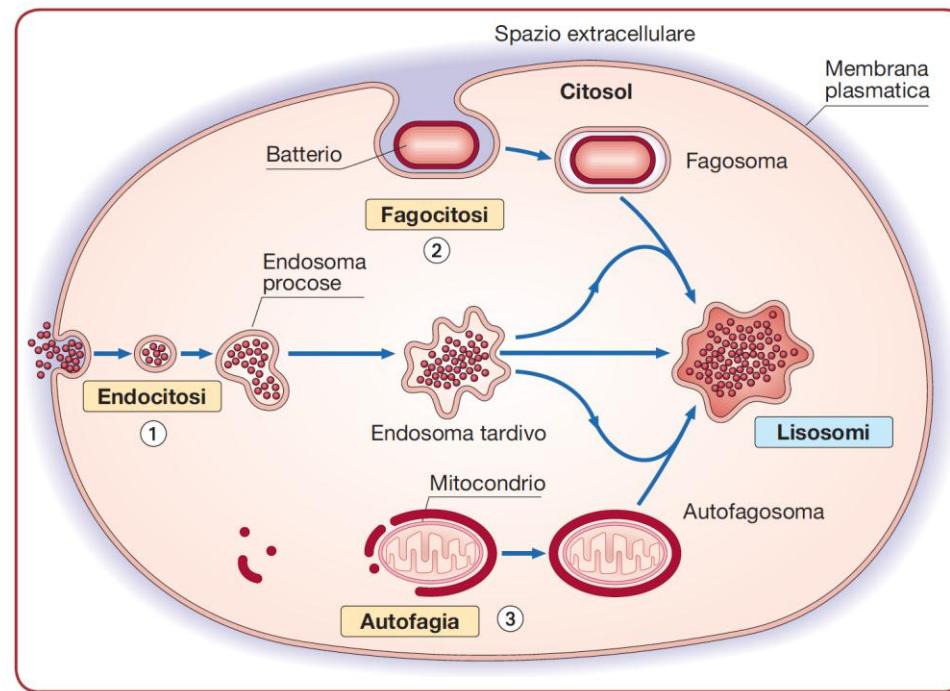
- **Proteine integrali di membrana lisosomiali LIMP e proteine associate alla membrana lisosomiale LAMP** fortemente glicosilate: formano uno strato di zuccheri che impedisce a lipasi e proteasi di attaccare la membrana.



# Digestione nel lisosoma:

- Il materiale da degradare nei lisosomi arriva da 3 vie diverse: **endocitosi, autofagia e fagocitosi** (solo in cellule specializzate).
- Stesso corredo enzimatico, differente materiale degradato.

► Figura 4.70 I lisosomi degradano materiale introdotto nella cellula tramite endocitosi (1) o fagocitosi (2), oppure materiale della cellula stessa (fenomeno definito autofagia) (3).



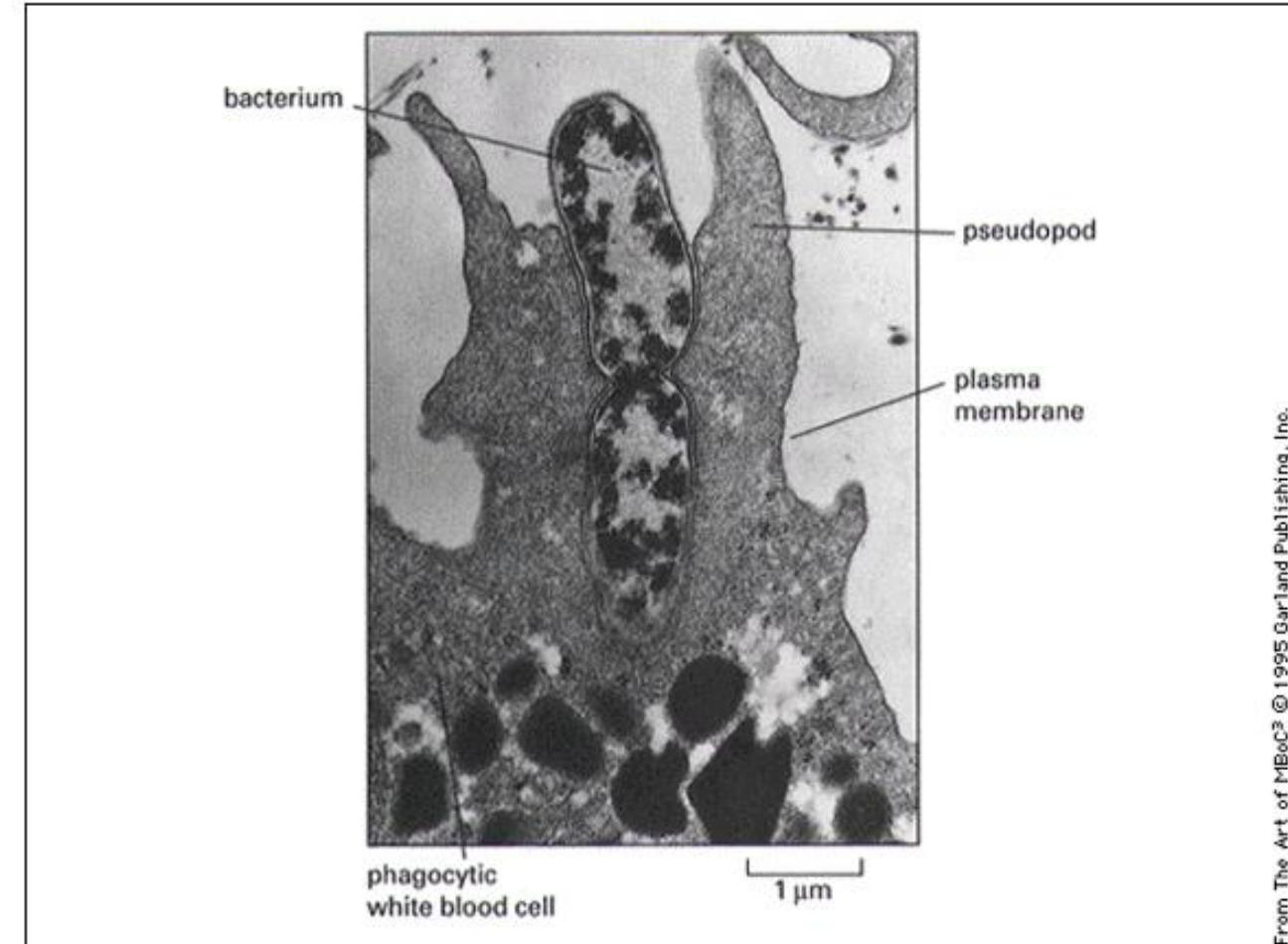
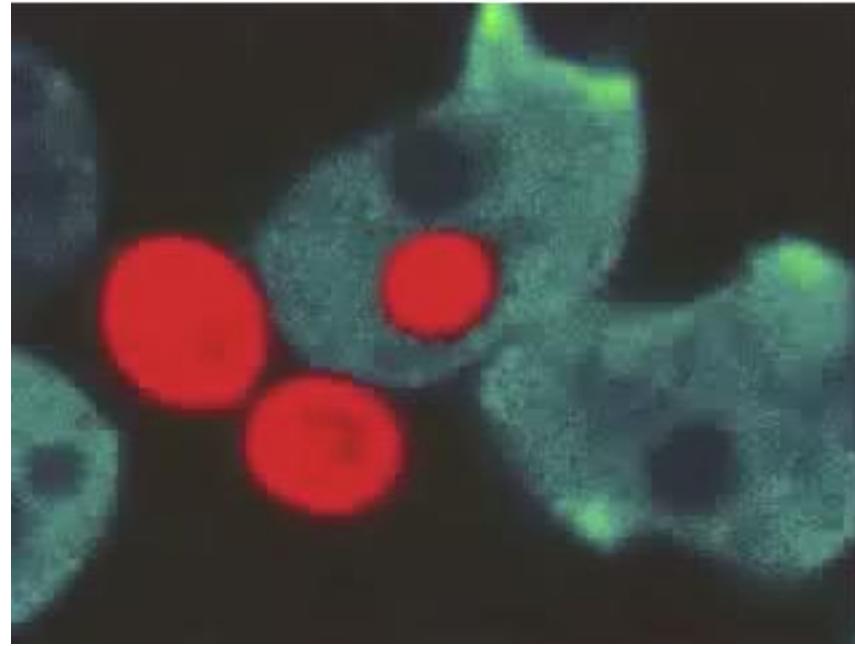
**Fagocitosi**  
(per nutrimento o per difesa)



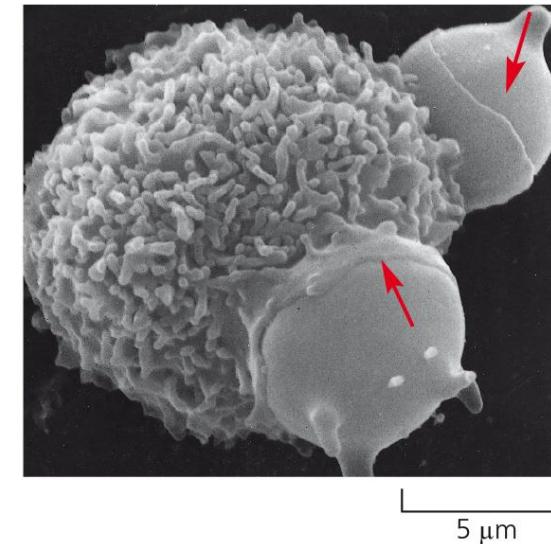
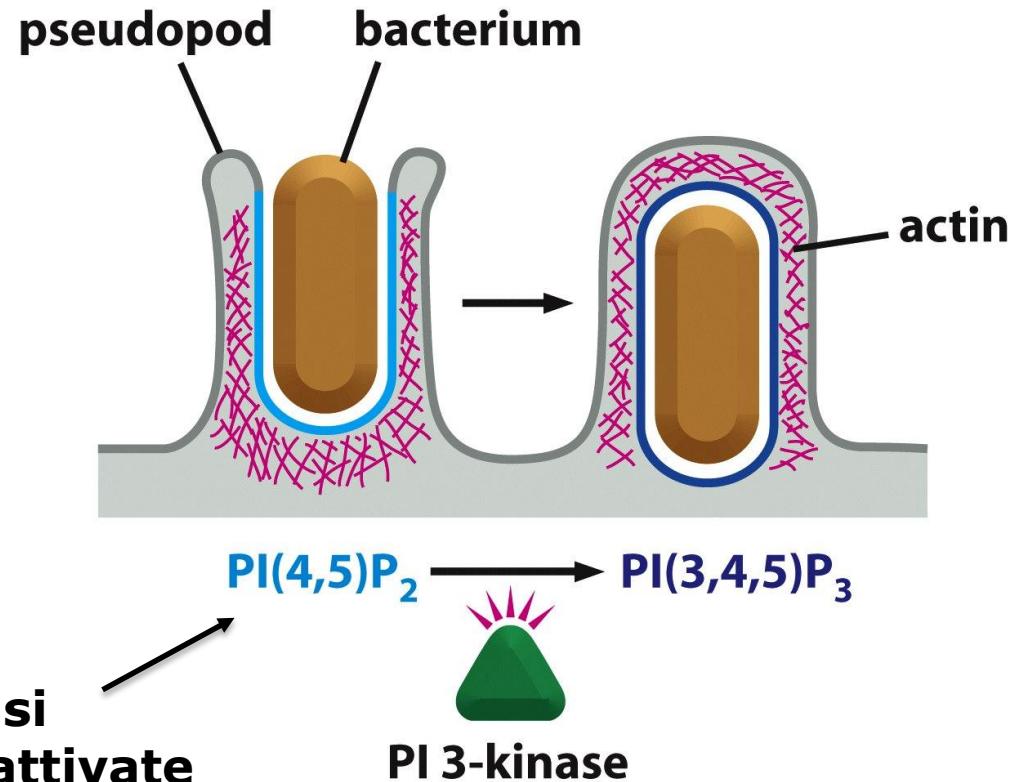
**Autofagia (Micro- e macro-fagia)**  
(turnover, distruzione programmata)

# FAGOCITOSI

- Capacità posseduta da diverse cellule di ingerire materiali estranei e di distruggerli.



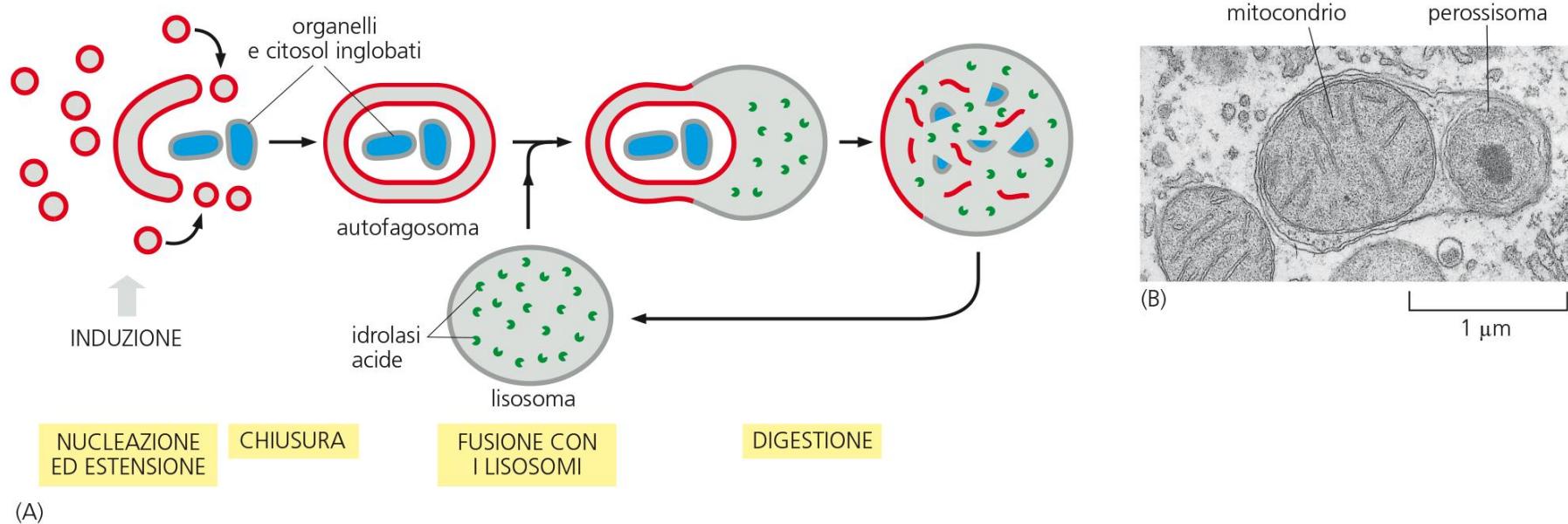
# Rimodellamento della membrana plasmatica durante la fagocitosi



Fagocitosi da parte di un macrofago

- La fagocitosi è un processo indotto dal carico: è attivata da recettori sulla superficie dei fagociti per mezzo di segnali di attivazione dati da anticorpi che sono secreti dalla cellula fagocitica e attaccano il patogeno.
- La polimerizzazione di actina per la organizzazione degli pseudopodi è indotta da una GTPasi della famiglia Rho che le attivano.

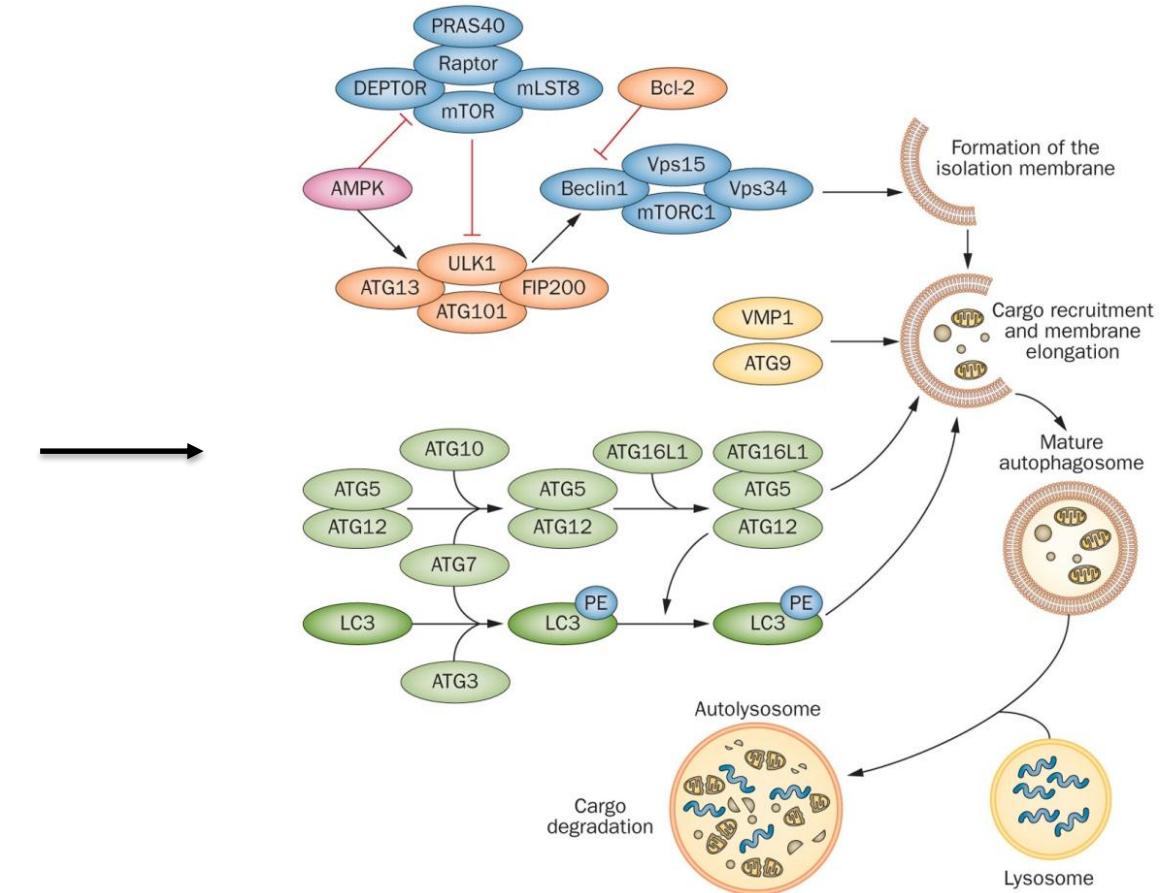
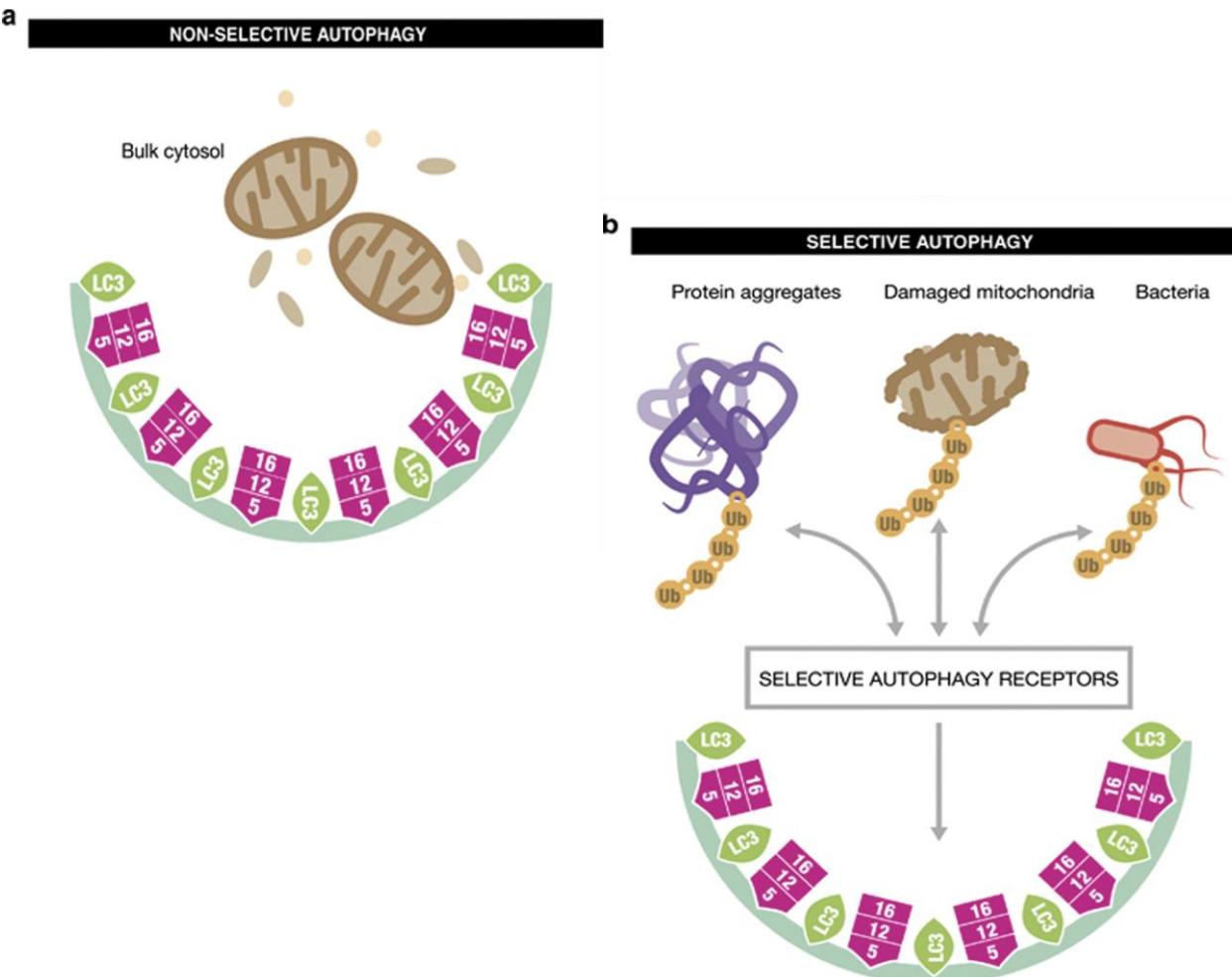
# AUTOFAGIA



- Meccanismo cellulare di rimozione selettiva di componenti citoplasmatici danneggiati. L'autofagia permette la degradazione e il riciclo dei componenti cellulari.
- Yoshinori Ohsumi: Nobel per la medicina 2016 per le sue scoperte sui meccanismi dell'autofagia.



- Ci sono due vie autofagiche: a) autotagia non selettiva e b) autotagia selettiva



Fougeray, S. & Pallet, N. (2014) Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys *Nat. Rev. Nephrol.* doi:10.1038/nrneph.2014.201