

Il trasporto vescicolare muove il cargo

Dagli organelli

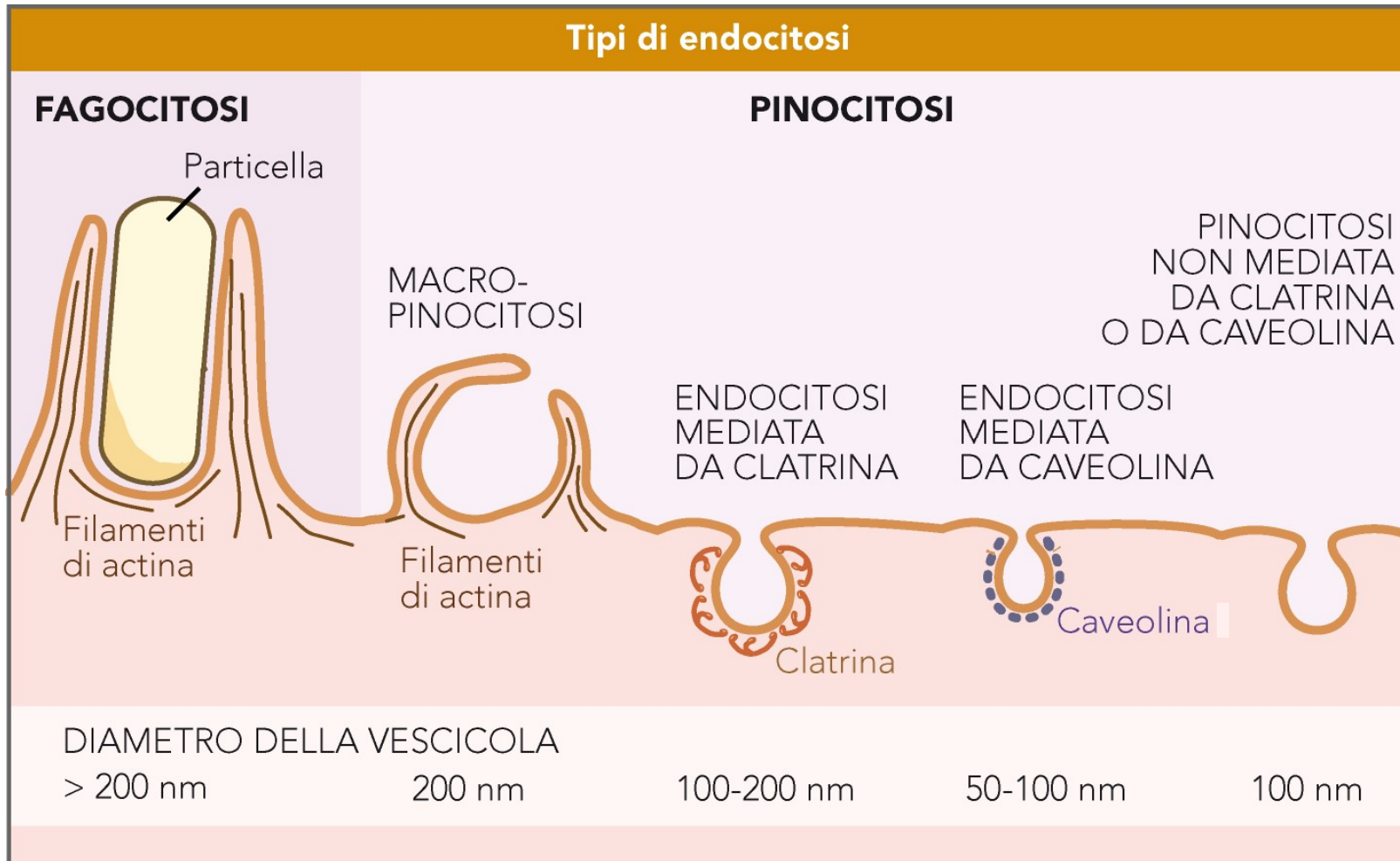
Verso altri organelli (trasporto intracellulare)

Verso l'ambiente extracellulare (esocitosi)

Dalla
membrana
plasmatica

Verso l'ambiente
intracellulare (endocitosi)

L' endocitosi è un processo mediante il quale la cellula assume sostanze dall'ambiente esterno



ENDOCITOSI

Fagocitosi

nutrizione
difesa
rimozione di detriti

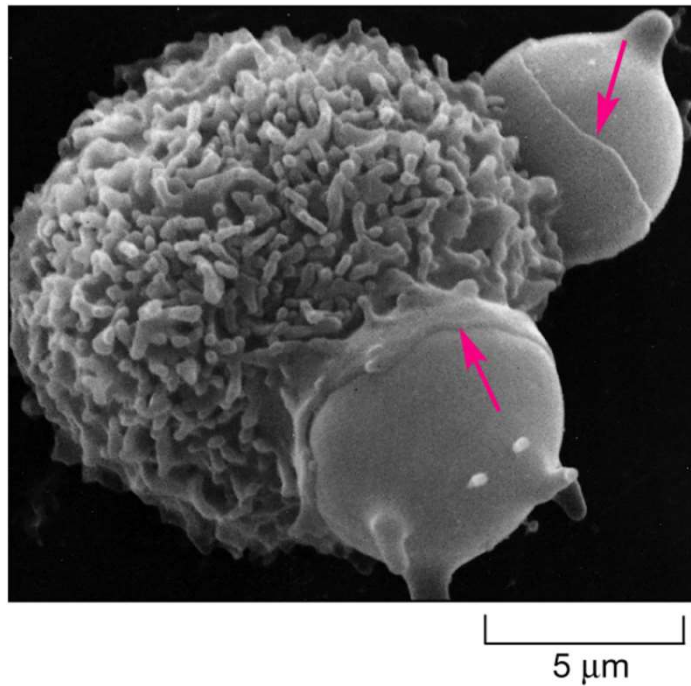
Pinocitosi

Controllo del volume e dell'area
superficiale della cellula
(endocitosi aspecifica o generalizzata)

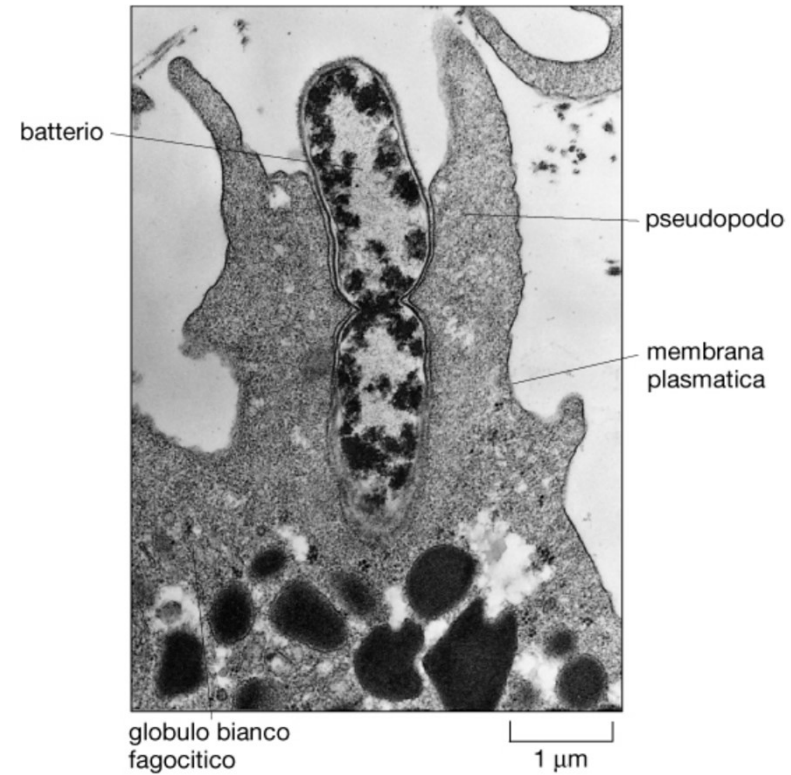
Internalizzazione di
macromolecole specifiche
(endocitosi mediata da recettore)

Fagocitosi

Fagociti professionali



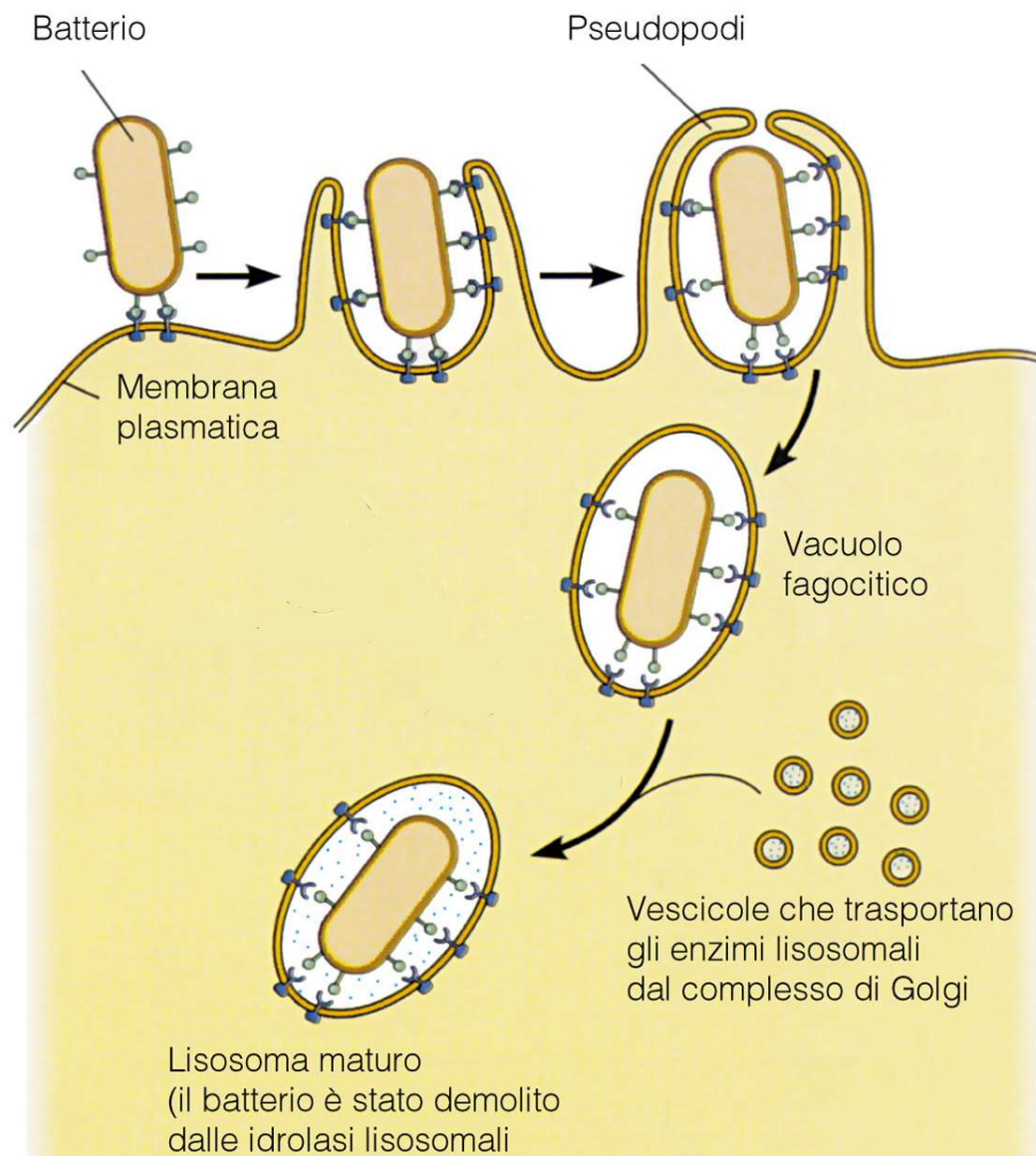
Macrofago che fagocita
due eritrociti



Neutrofilo che fagocita un
batterio in divisione

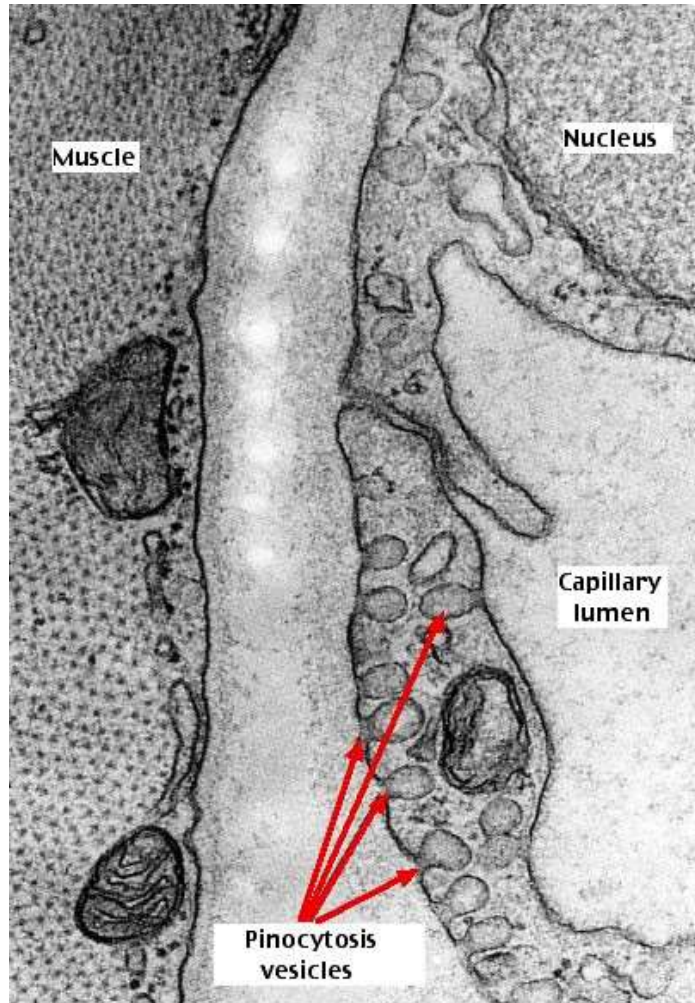
[Vietate copia riproduzione e modifica](#)

Fagocitosi



Un leucocita distrugge un batterio

Pinocitosi

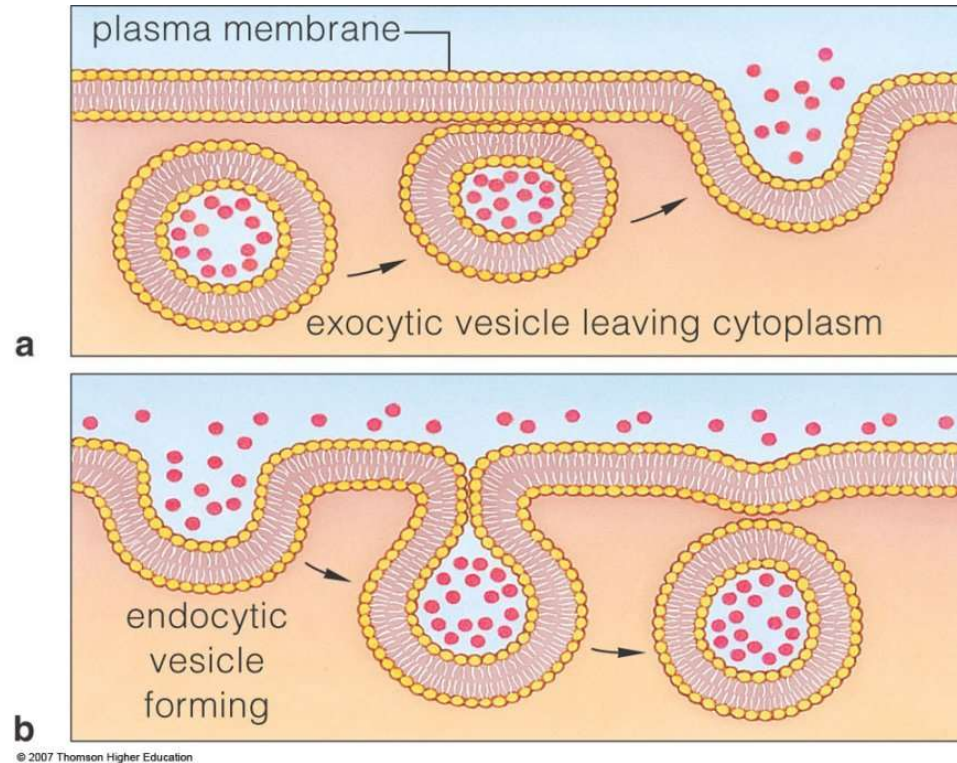


1) Endocitosi generalizzata

avviene in tutte le cellule ed è un **processo continuo** importante per assunzione di sostanze che non passano attraverso la membrana e per il riciclo della membrana plasmatica

Pinocitosi

Riciclaggio della membrana plasmatica



La stessa quantità di membrana che viene rimossa dalla superficie per endocitosi viene rimpiazzata grazie al processo di esocitosi

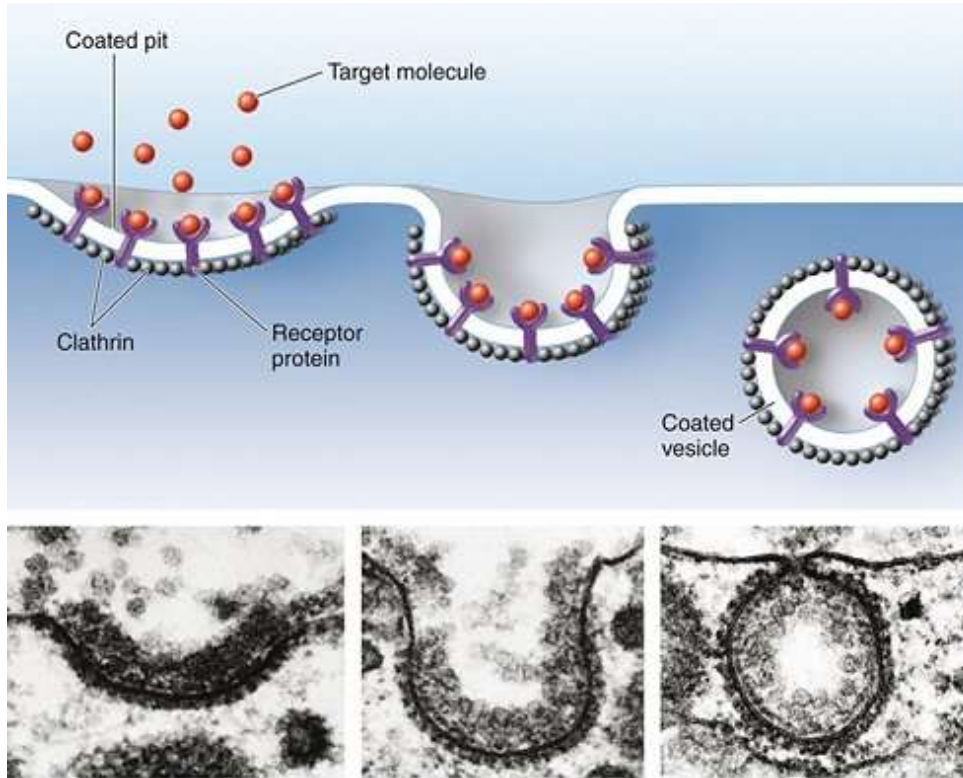
50% della membrana plasmatica è rimpiazzata ogni ora e solo il 5% è di nuova sintesi

[Vietate copia riproduzione e modifica](#)

Lezione 11 gennaio 2023

Token 512973

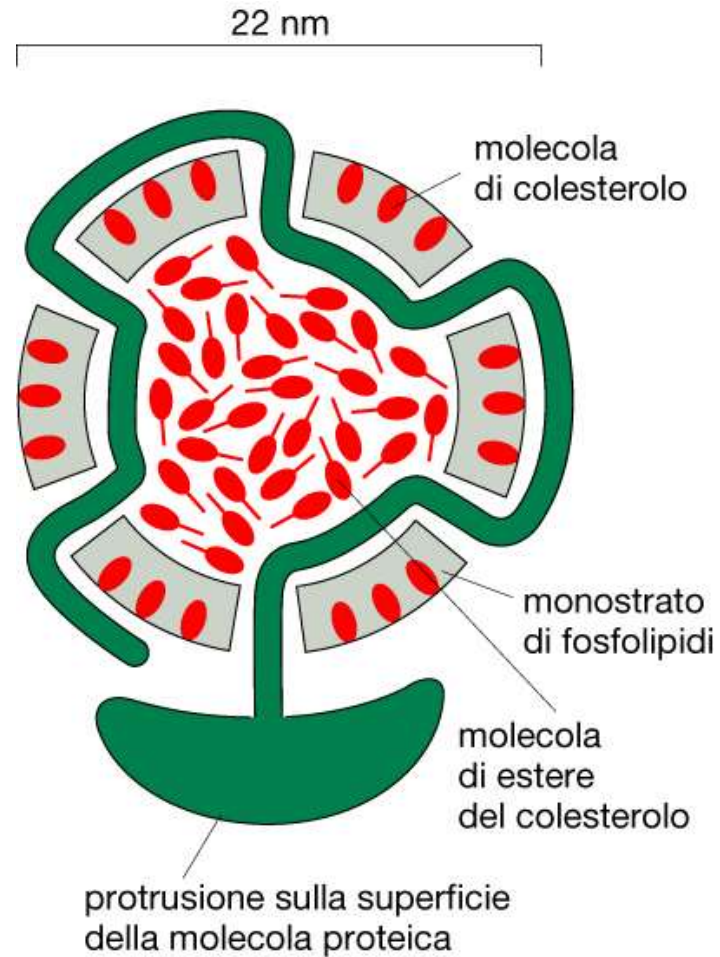
Pinocitosi



2) Endocitosi mediata da recettore

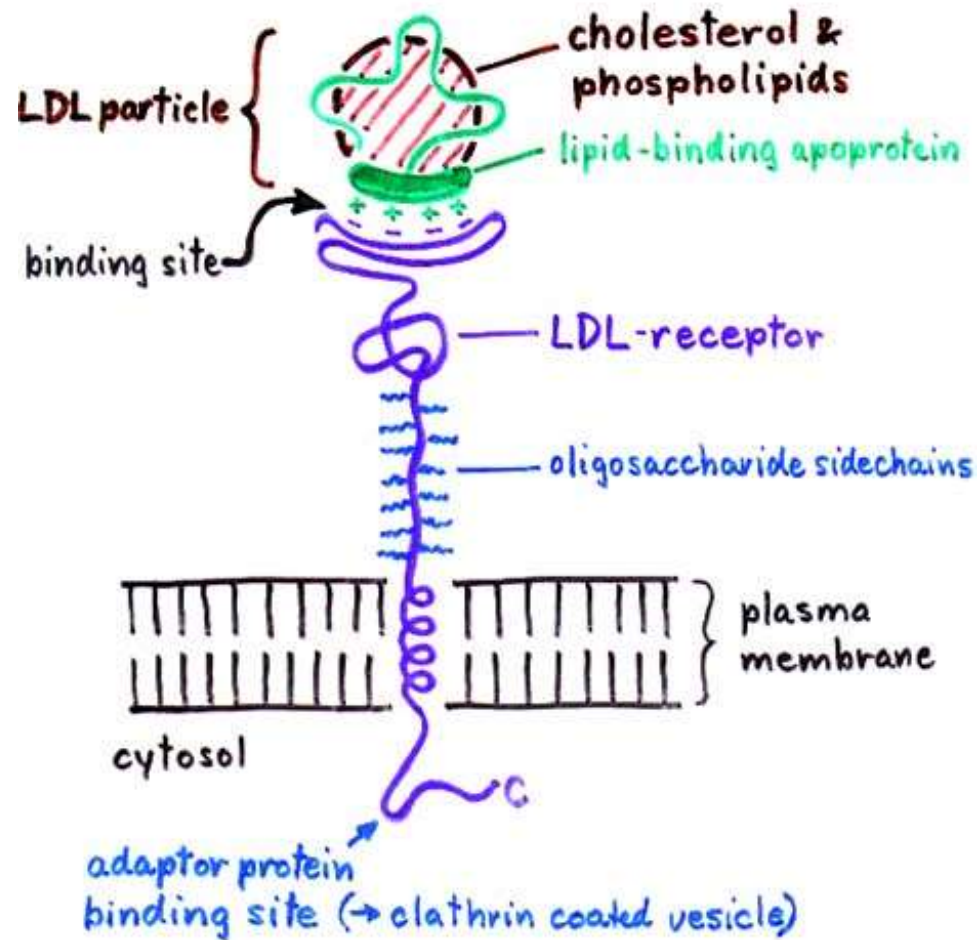
Le cellule presentano recettori per molte sostanze (ormoni, fattori di crescita, enzimi...) e li concentrano (10-20X) in zone definite della membrana chiamate **'fossette rivestite'**. Il lato citoplasmatico delle fossette è rivestito di clatrina.

La maggior parte del colesterolo è trasportata nel sangue sotto forma di particelle lipoproteiche note come **lipoproteine a bassa densità (LDL)**



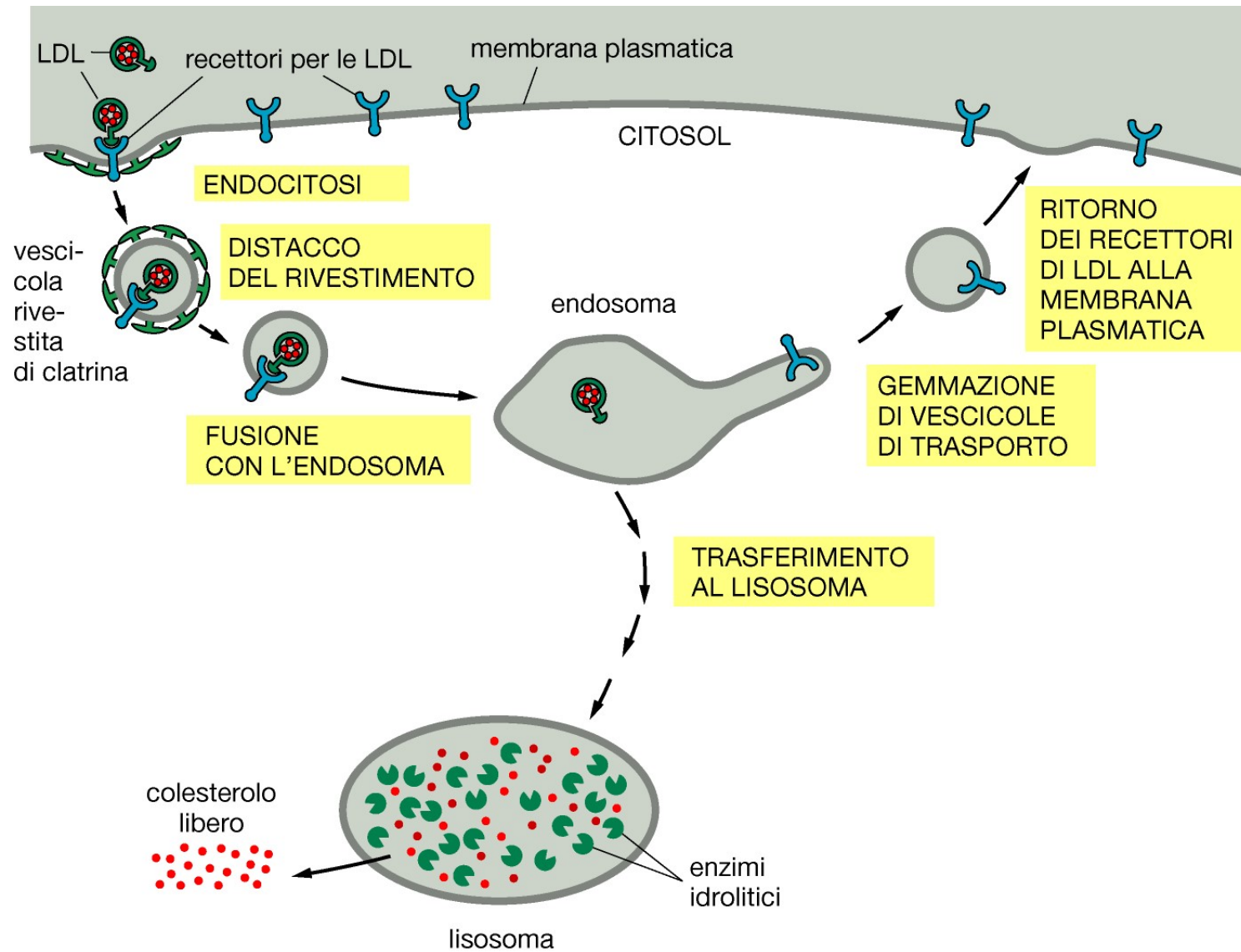
Particella LDL

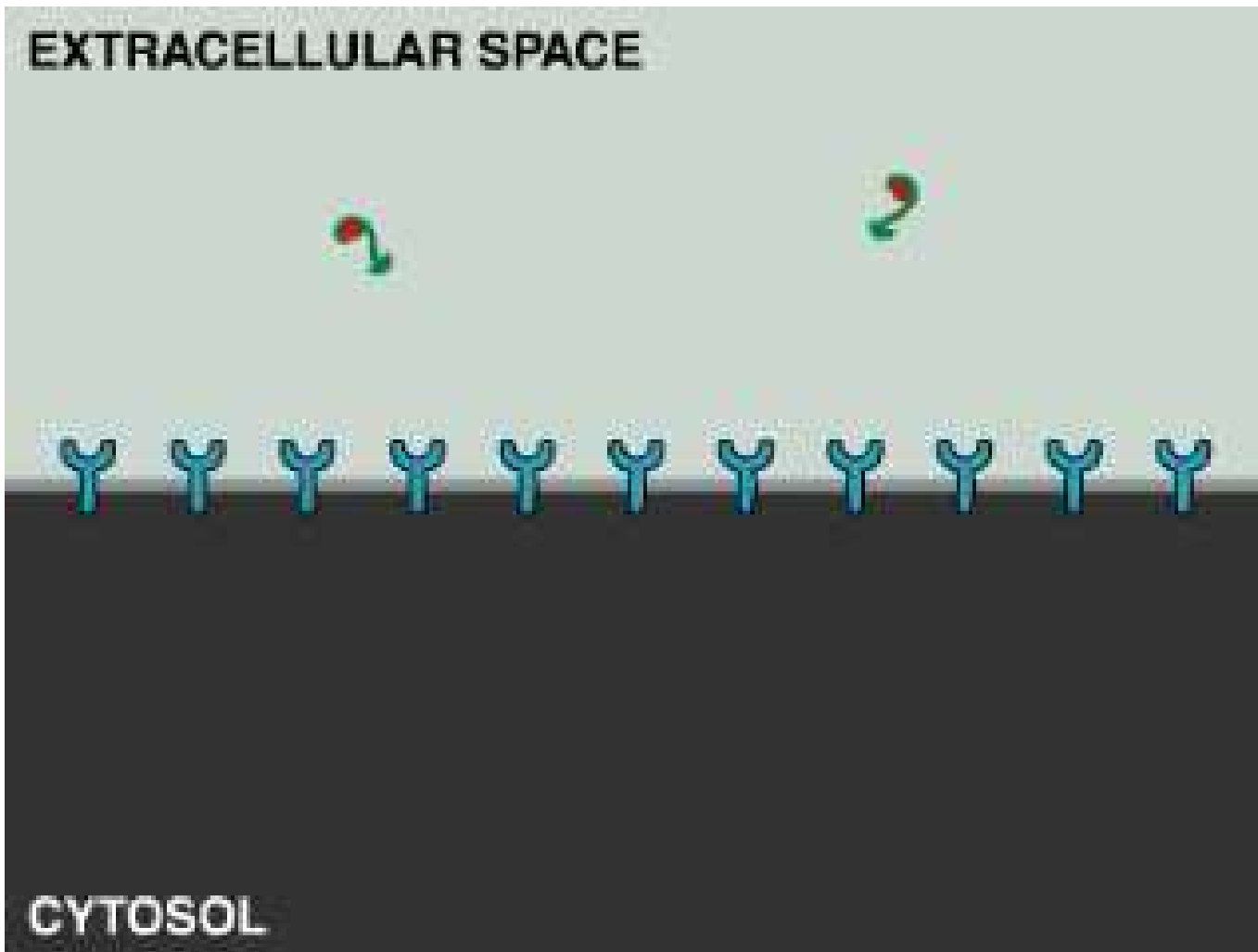
LDL receptor with bound LDL



LDL: low density lipoprotein
(major cholesterol carrier in blood)

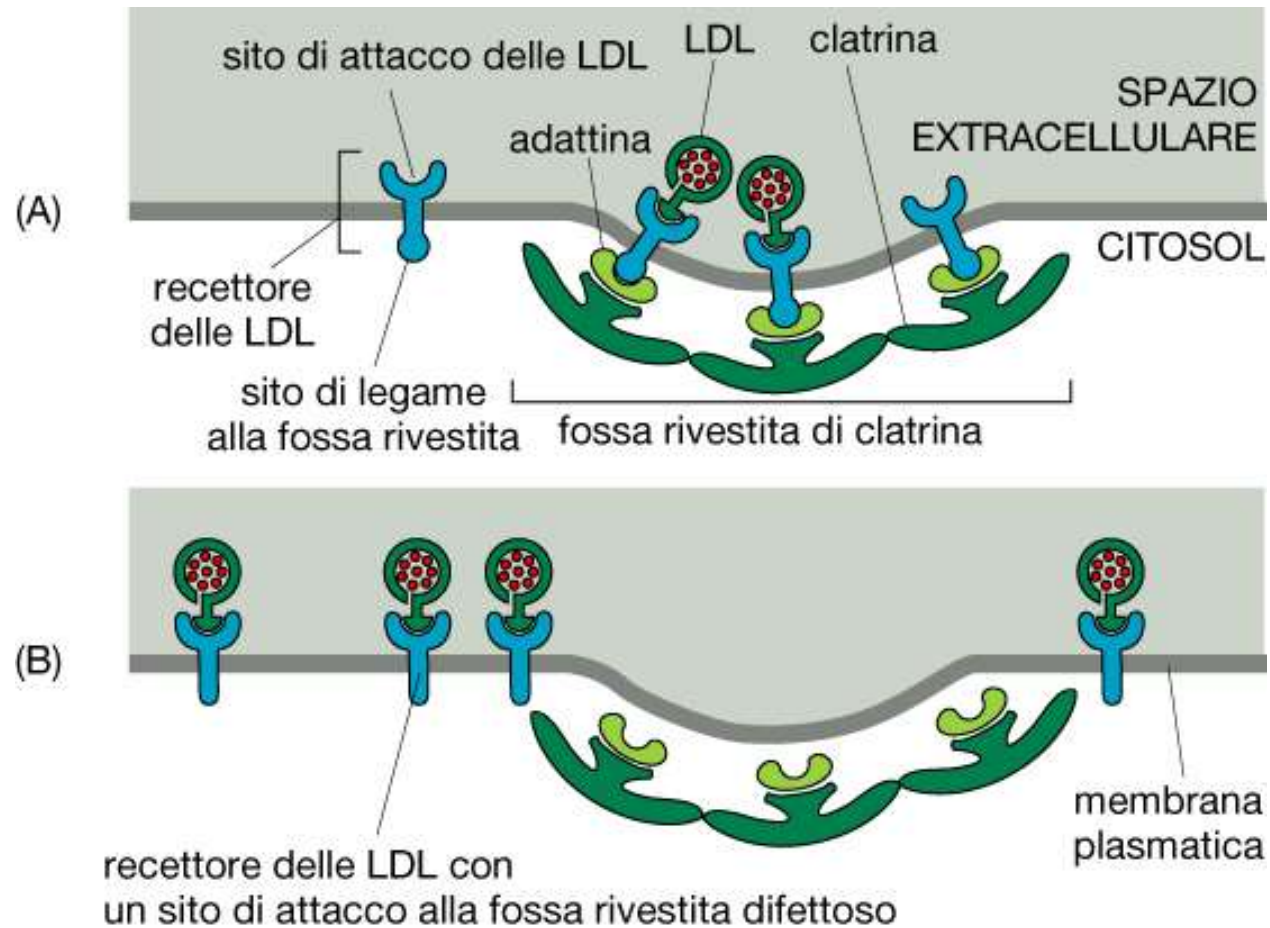
L'endocitosi mediata da recettore delle LDL



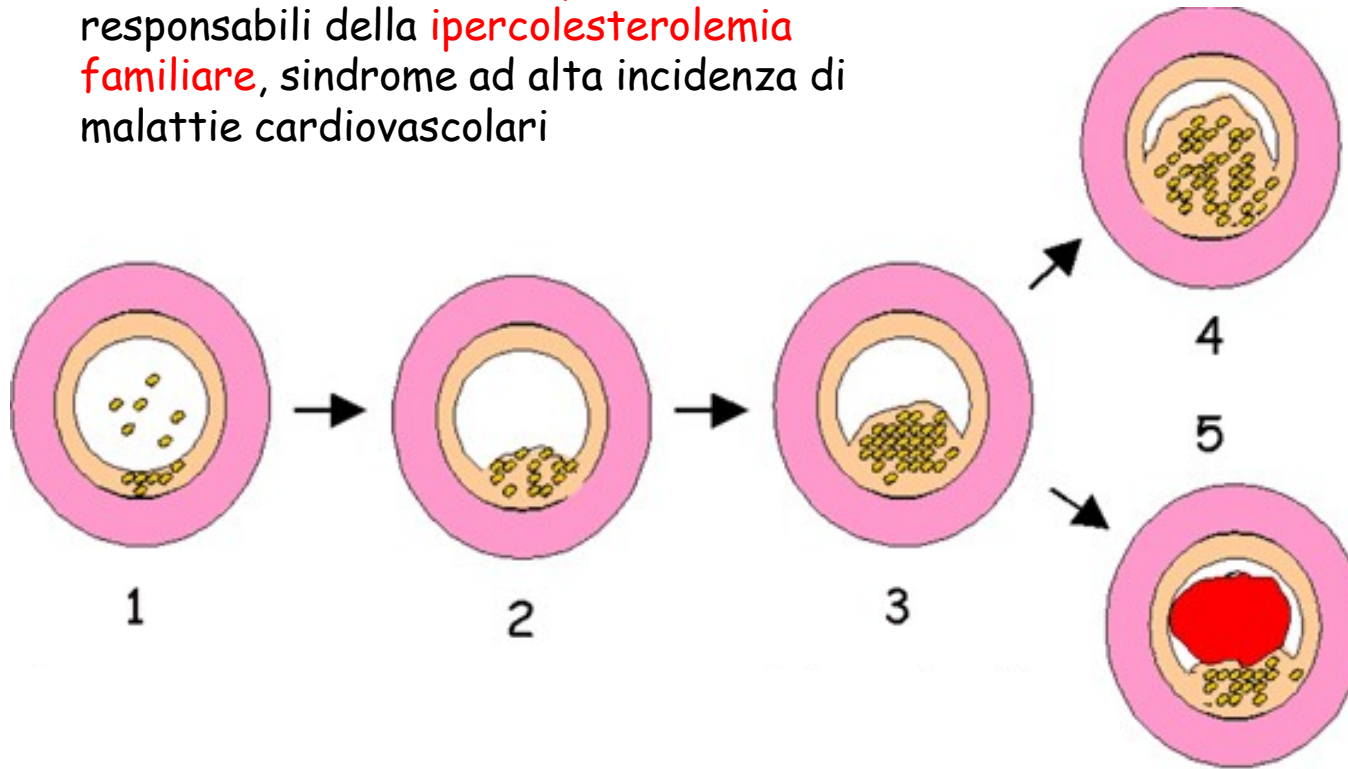


Vietate copia riproduzione e modifica

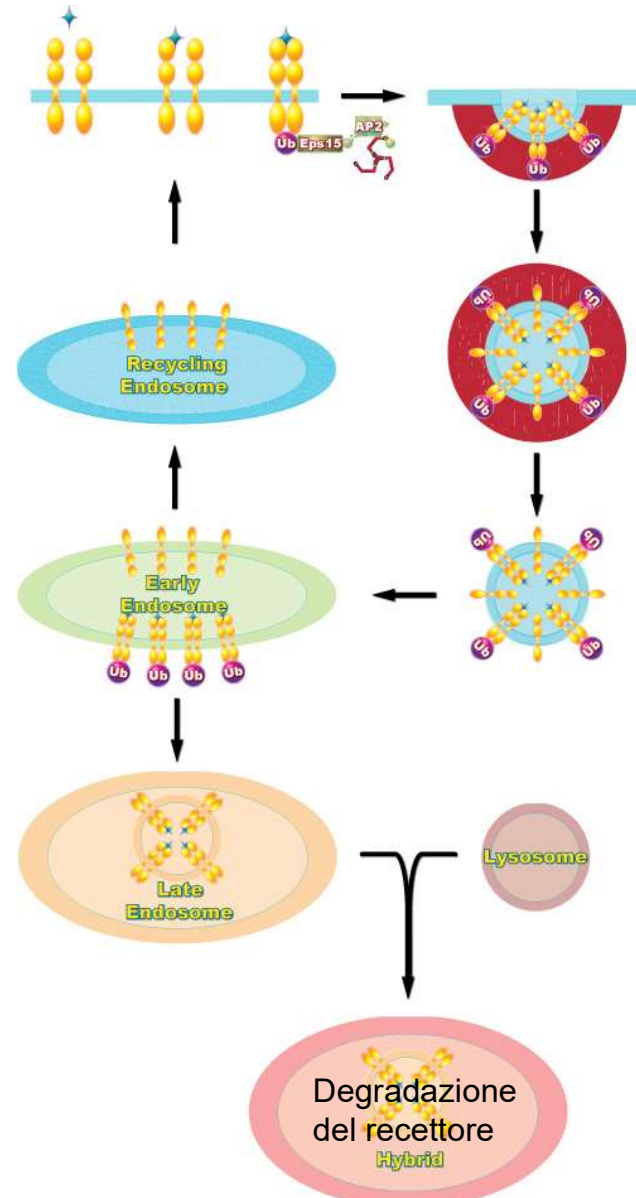
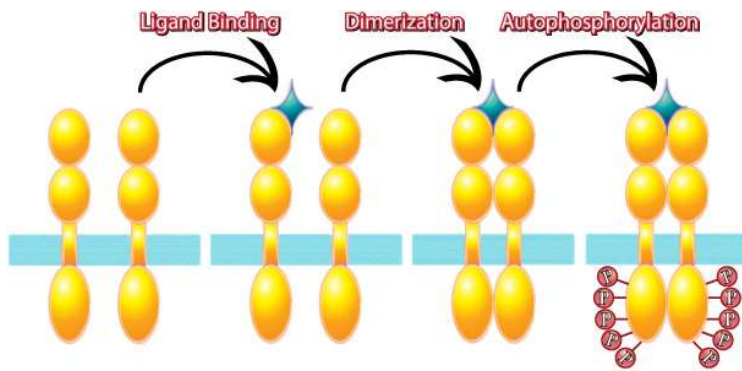
Una delle numerose alterazioni riscontrate nel recettore delle LDL



Mutazioni del recettore per le LDL sono responsabili della **ipercolesterolemia familiare**, sindrome ad alta incidenza di malattie cardiovascolari

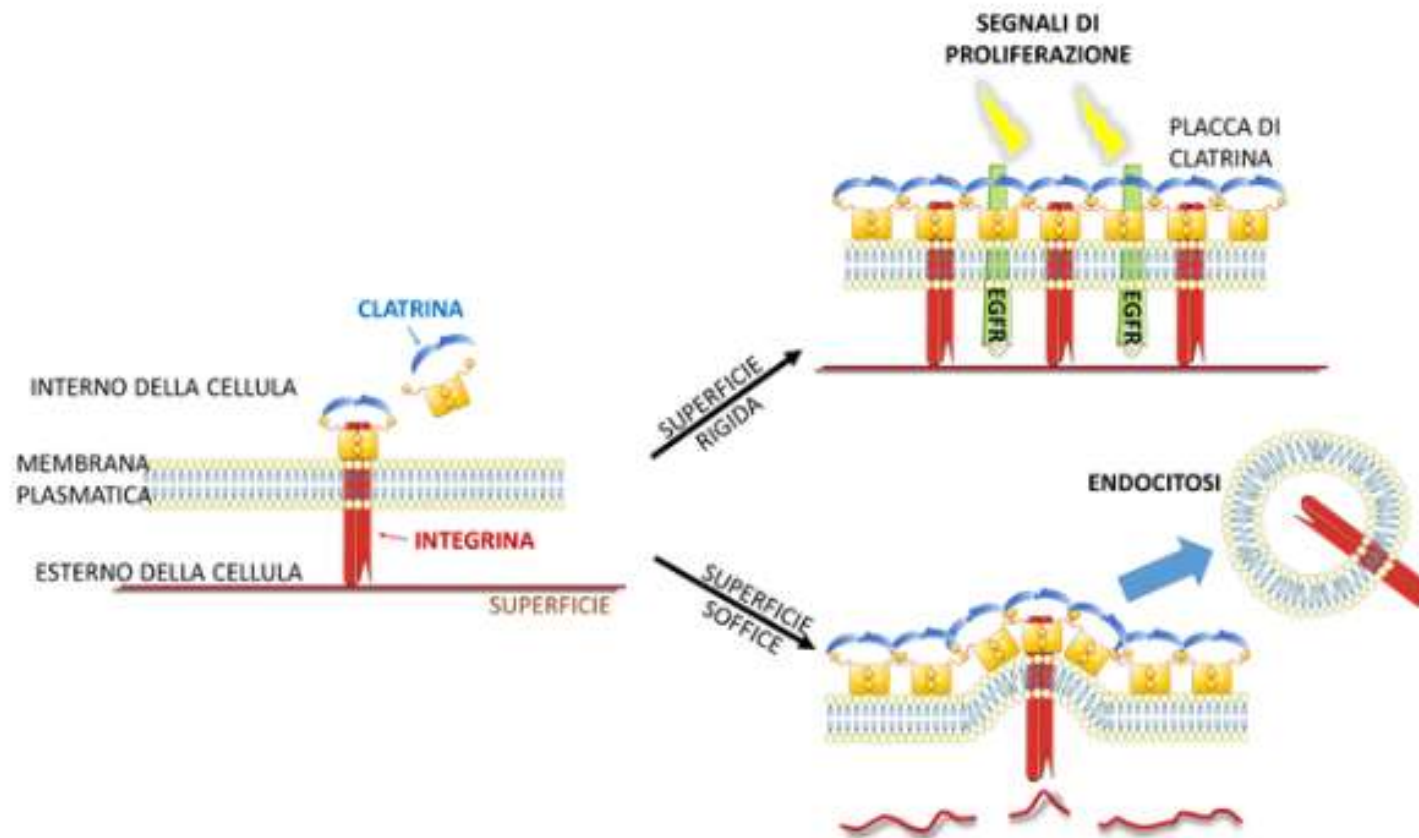


Meccanismo di down-regolazione dei recettori tirosin-chinasi per via endocitotica

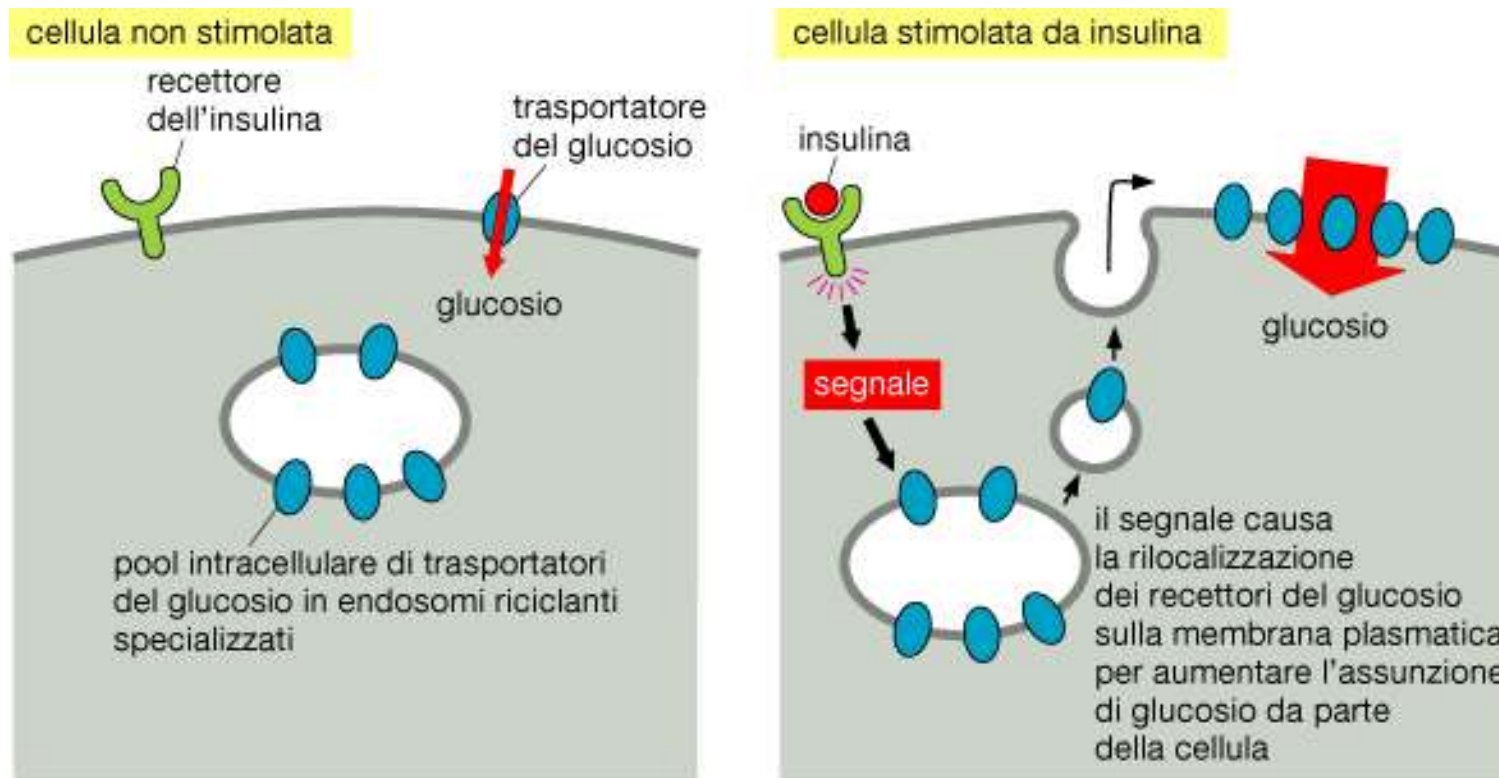


Vietate copia riproduzione e modifica

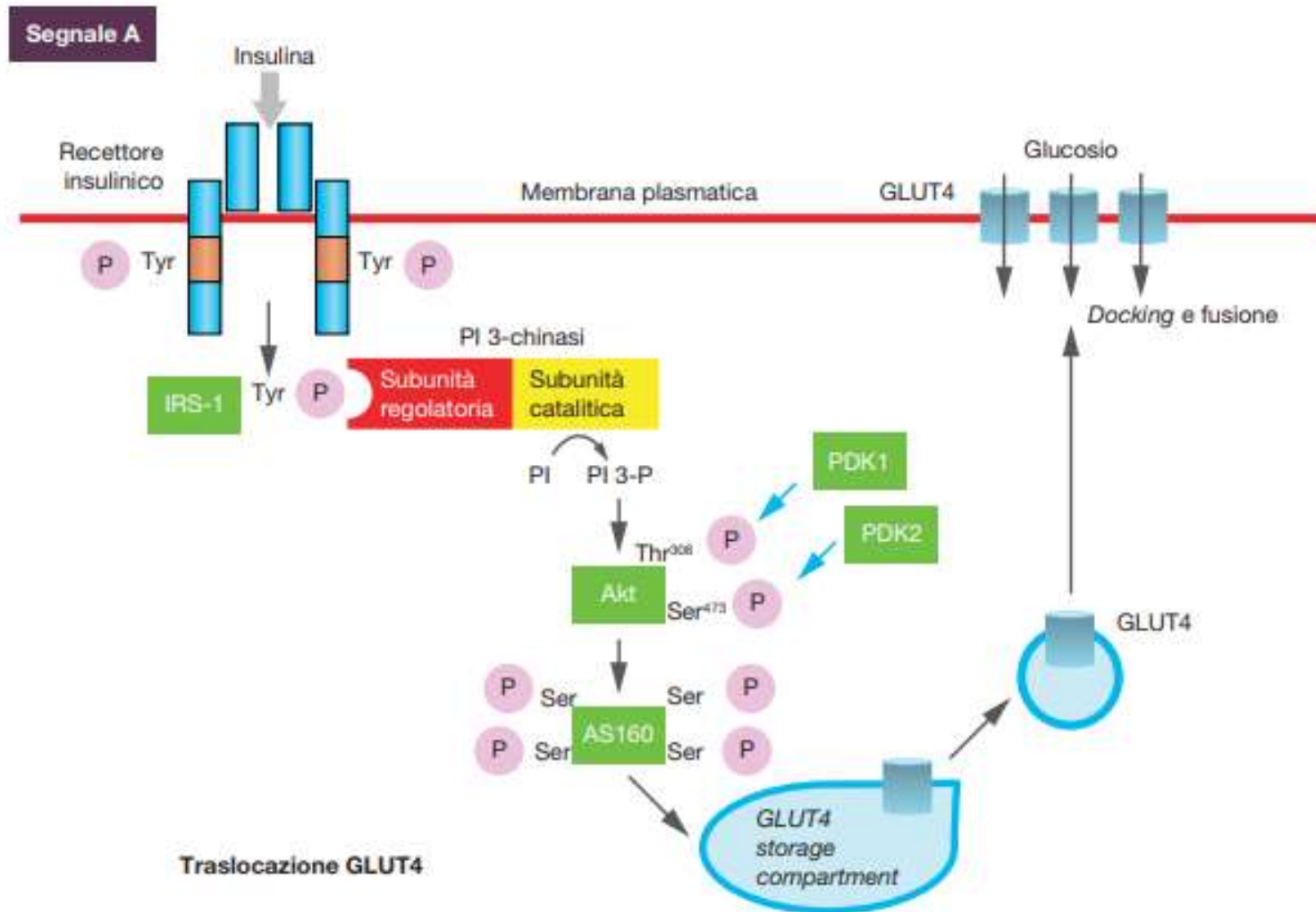
Le clatrine sulla membrana plasmatica possono regolare gli stimoli di proliferazione cellulare



Meccanismo di down e up-regolazione del trasportatore del glucosio per via endo/esocitotica



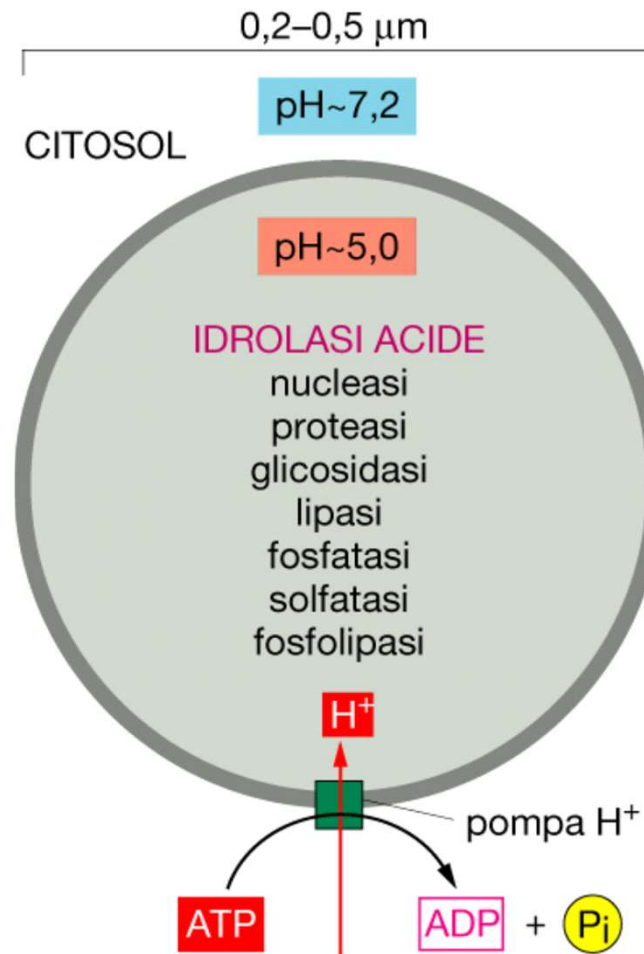
L'insulina scatena una via di segnalazione che causa la rapida inserzione di trasportatori del glucosio sulla membrana plasmatica, aumentando così l'assunzione di glucosio



Vietate copia riproduzione e modifica

Quindi.....le vescicole di
endocitosi sono indirizzate ai
LISOSOMI

I lisosomi sono organelli rivestiti di membrana che gemmano dall'apparato del Golgi e sono i siti principali della digestione intracellulare



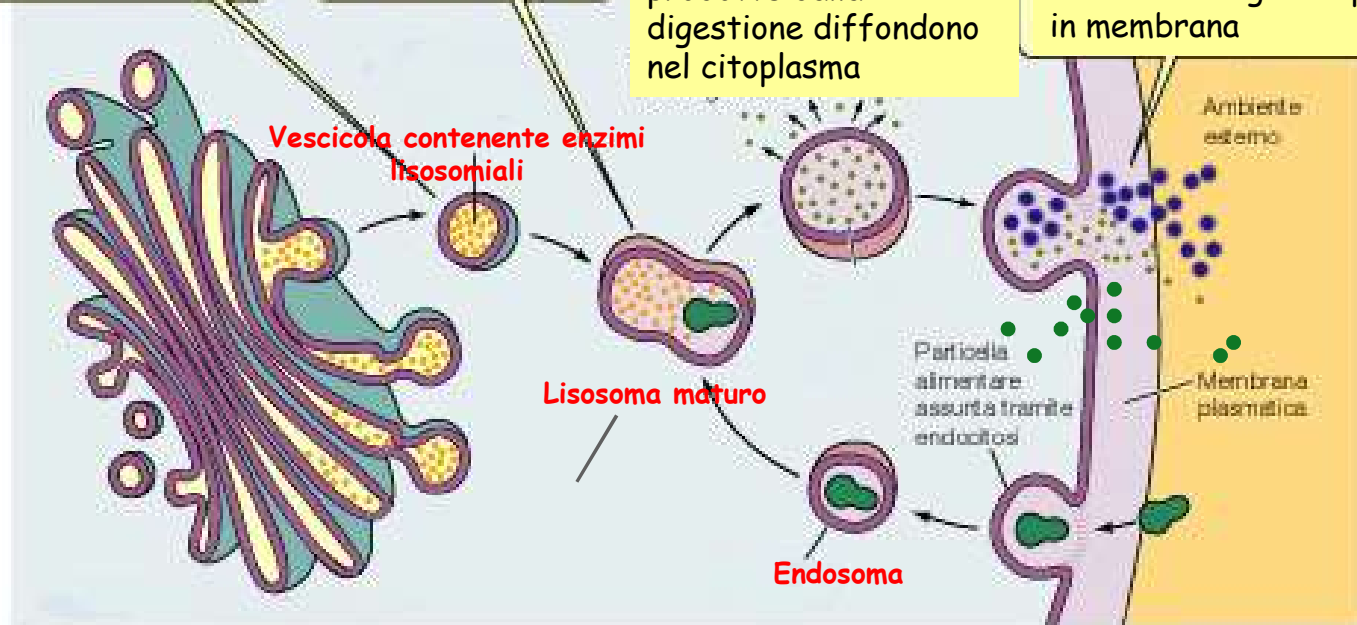
Vietata copia riproduzione e modifica

Il lisosoma primario si forma dal Golgi

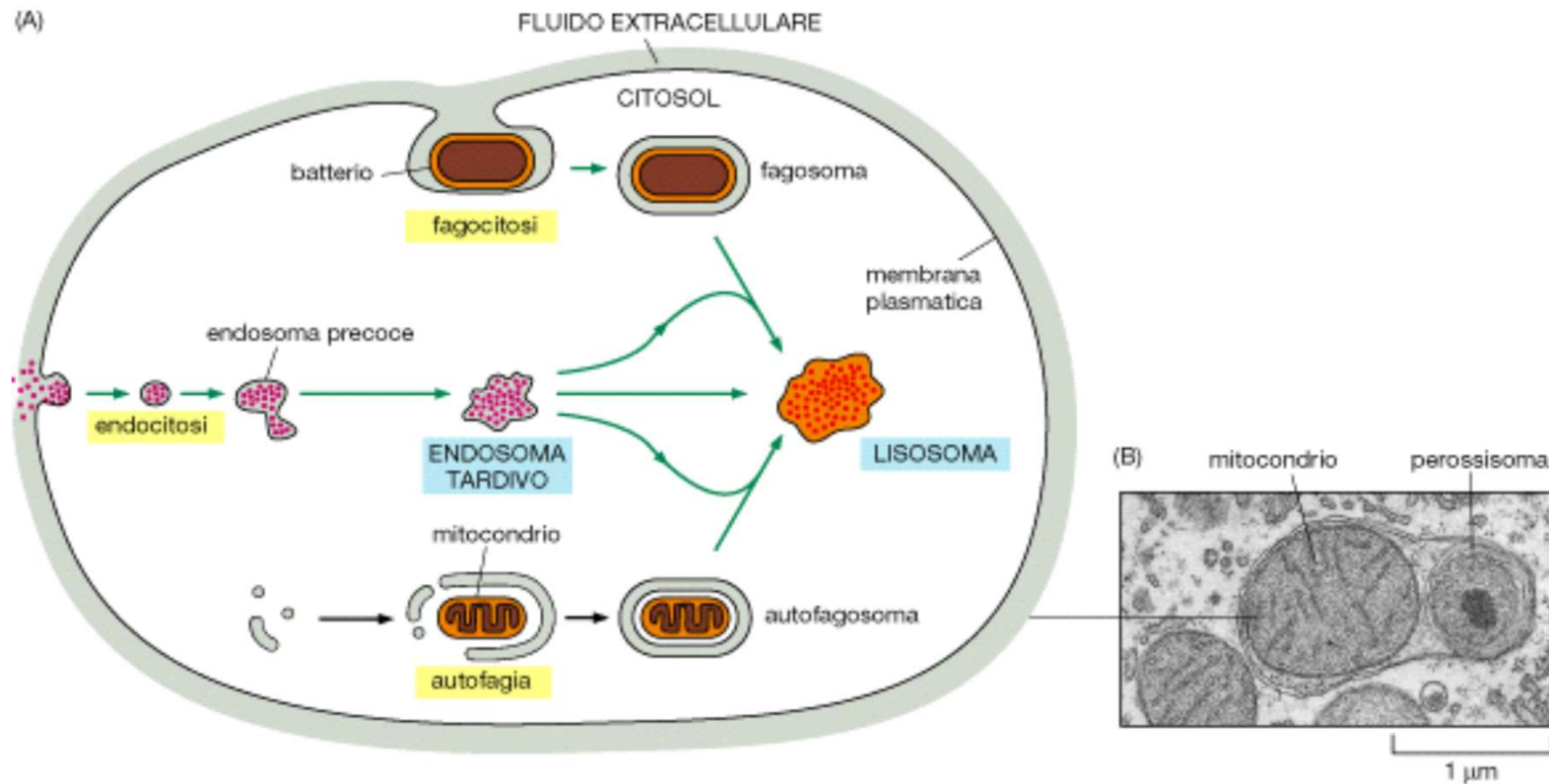
Il lisosoma si fonde con un endosoma

Minute molecole prodotte dalla digestione diffondono nel citoplasma

Prodotti non digeriti vengono rilasciati quando le vescicole vengono riportate in membrana



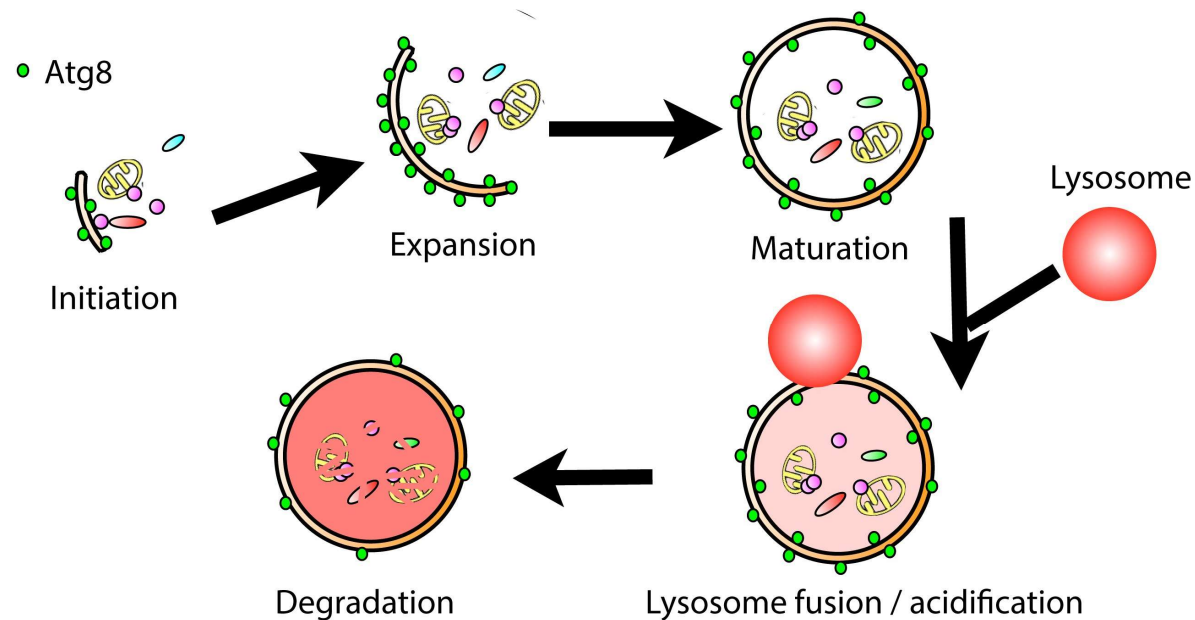
I lisosomi partecipano alla digestione intracellulare di materiali diversi



Vietate copia riproduzione e modifica

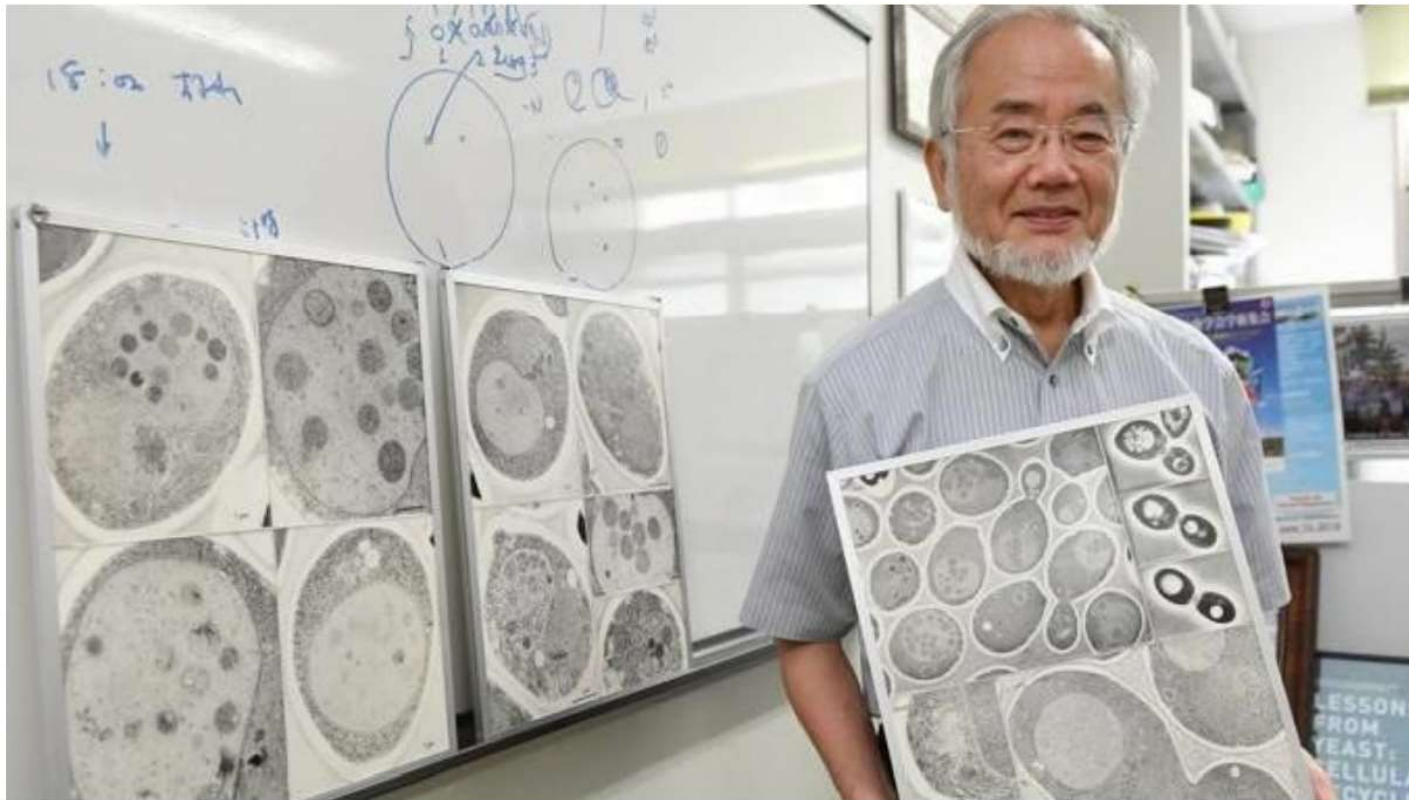
L'AUTOFAGIA è un processo cellulare complesso che alla fine coinvolge i lisosomi

PROCESSO DI DEGRADAZIONE CATABOLICA CELLULARE ATTRAVERSO CUI PROTEINE, ORGANELLI E CITOPLASMA SONO ACCUMULATI, DIGERITI E RICICLATI PER SOSTENERE IL METABOLISMO CELLULARE, IN RISPOSTA AL DEFICIT DI NUTRIENTI O ALLO STRESS



Vietate copia riproduzione e modifica

Yoshinori Ohsumi premio Nobel per la medicina 2016



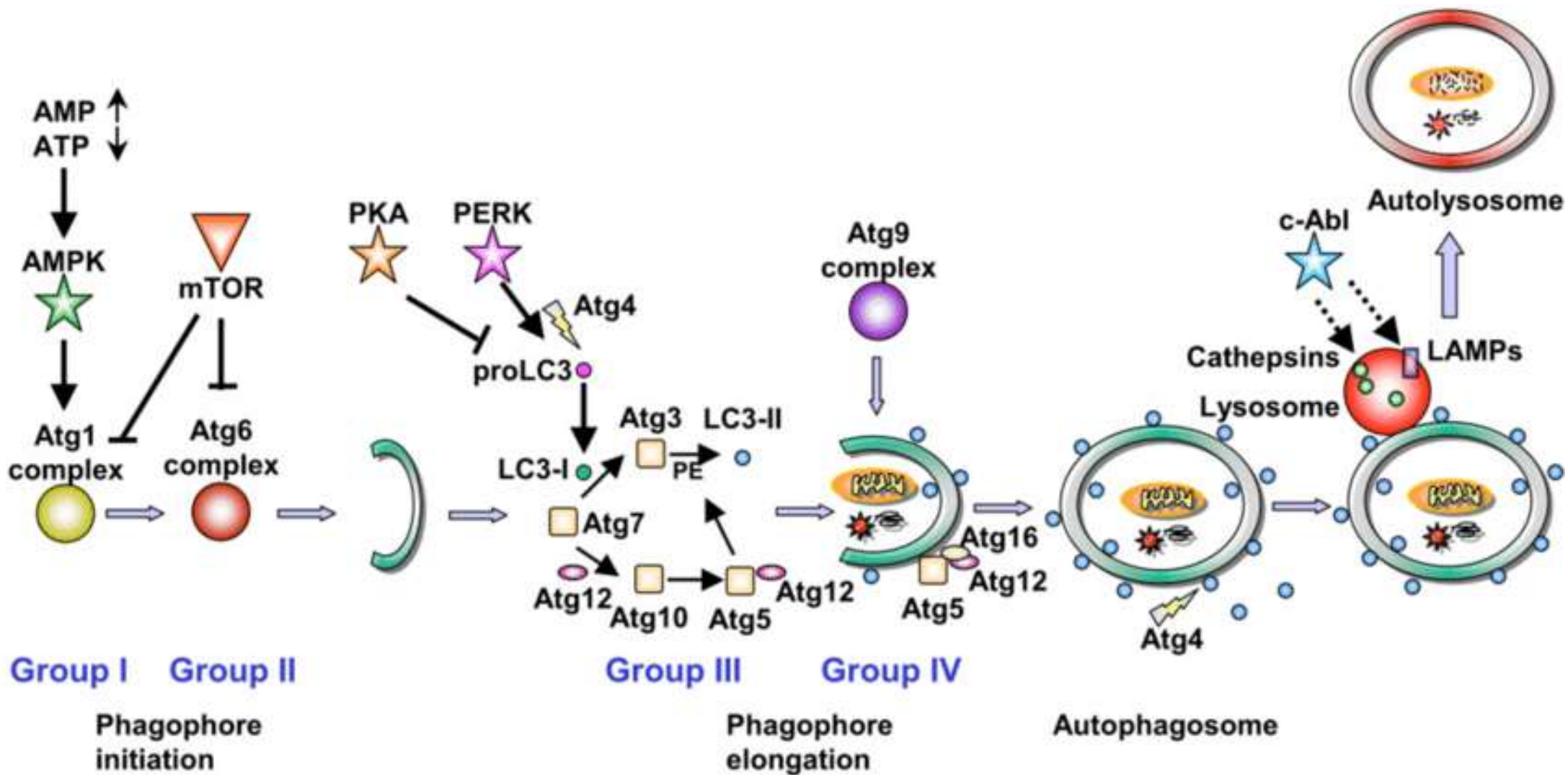
NEGLI ORGANISMI INFERIORI IL RUOLO FONDAMENTALE DELL'AUTOFAGIA È QUELLO DI PRESERVARE GLI ESSERI VIVENTI DAL **DEFICIT DI NUTRIENTI**.

MOLTI GENI AUTOFAGICI SONO **ALTAMENTE CONSERVATI** NELL'EVOLUZIONE DELLA SPECIE, COMPRESI I MAMMIFERI.

NEI MAMMIFERI È STATO DIMOSTRATO CHE ALLA NASCITA, LA CADUTA DI APPORTO NUTRIZIONALE PROVOCATO DAL DISTACCO DI PLACENTA ATTIVA L'AUTOFAGIA IN DIVERSI ORGANI DEL NEONATO, TRA CUI CUORE, POLMONE E PANCREAS.

L'IMPORTANZA DI QUESTO MECCANISMO NELLA **SOPRAVVIVENZA** DEL NEONATO È SOTTOLINEATA DALL'OSSERVAZIONE CHE TOPI KNOCKOUT PER IL GENE AUTOFAGICO ATG-5 NON SOPRAVVIVONO ALLA NASCITA

- L'autofagia è coinvolta nella morte, proliferazione e differenziamento cellulare, e l'attività degradativa sopra descritta è essenziale per la morfogenesi dei tessuti ed, in generale, per la salute umana.
- Difetti dell'autofagia sono stati osservati in molte **malattie infettive ed autoimmuni, nei tumori e in disordini neurodegenerative** e dell'apparato degradativo cellulare incentrato sul lisosoma.



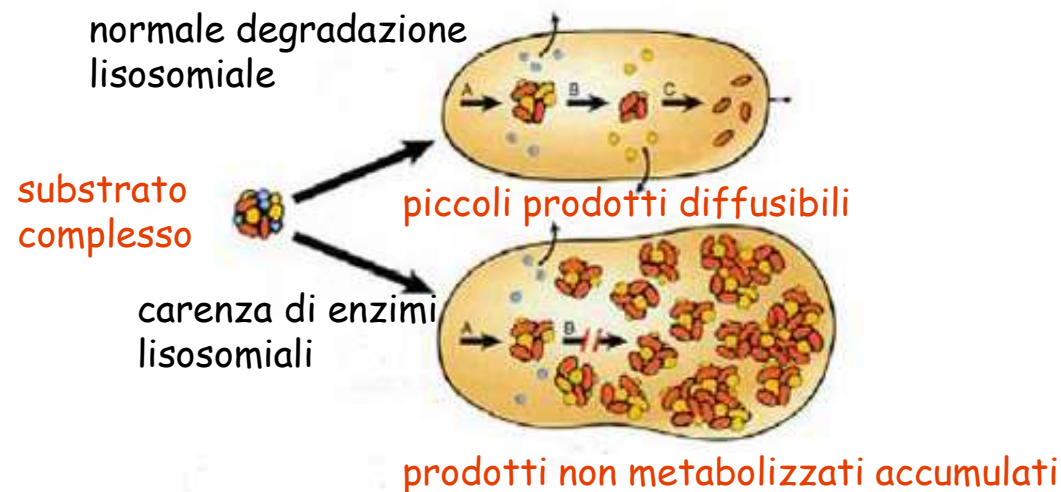
Vietate copia riproduzione e modifica

Le malattie da accumulo lisosomiale (*Lysosomal Storage Diseases, LSDs*) sono un gruppo di più di 70 patologie genetiche caratterizzate dall'accumulo di metaboliti nei lisosomi

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSDs) sono gravi malattie genetiche con un accumulo di prodotti all'interno dei lisosomi che causa gravi danni alla cellula.

- Sono in generale definite malattie rare (<5:10000).
- Colpiscono fin dal primo periodo di vita con un decorso progressivo delle funzioni vitali ed esito letale.

Nella maggior parte dei casi una specifica sostanza, o classe di sostanze, si accumula perché gli **enzimi digestivi sono difettosi o assenti**



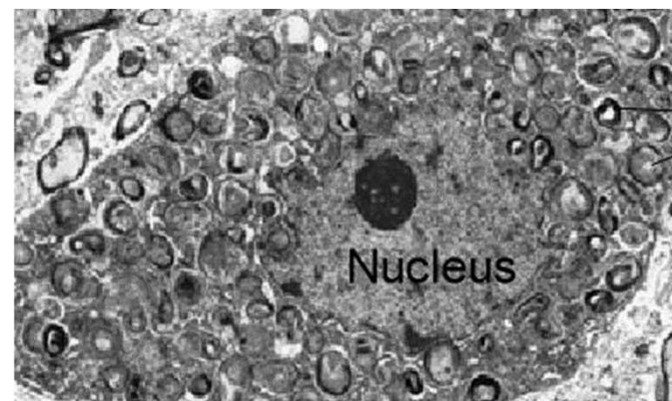
Le sostanze accumulate sono di solito polisaccaridi, lipidi o glicoproteine e il danno è localizzato in tipi cellulari ricchi dello specifico substrato o in cellule specializzate nella degradazione.

Le LSDs sono state classificate in base al maggiore prodotto di accumulo in **Mucopolisaccaridosi, Sfingolipidosi, Glicoproteinosi e altre.**

La mutazione genetica può determinare l'assenza di enzima, la sua non funzionalità o la mancata capacità di essere trasportato nel lisosoma.

La **Sindrome di Tay Sachs** è una malattia da accumulo lisosomiale caratterizzata dall'accumulo del glicosfingolipide GM2 nel cervello, dovuta ad un deficit dell'enzima esosaminidasi A.

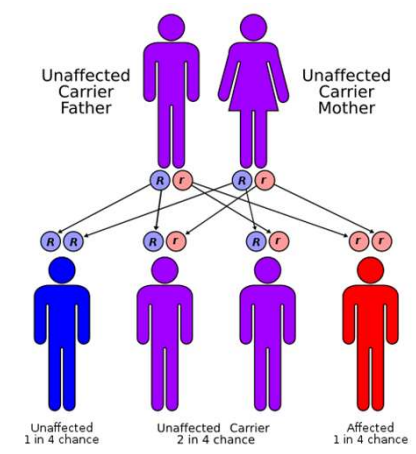
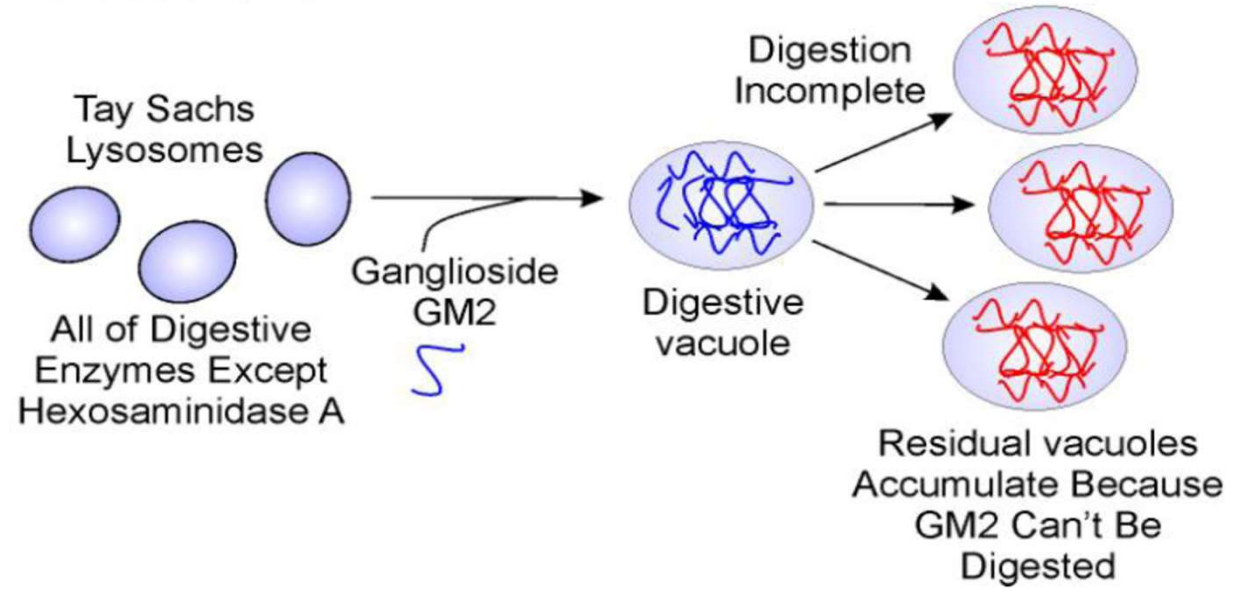
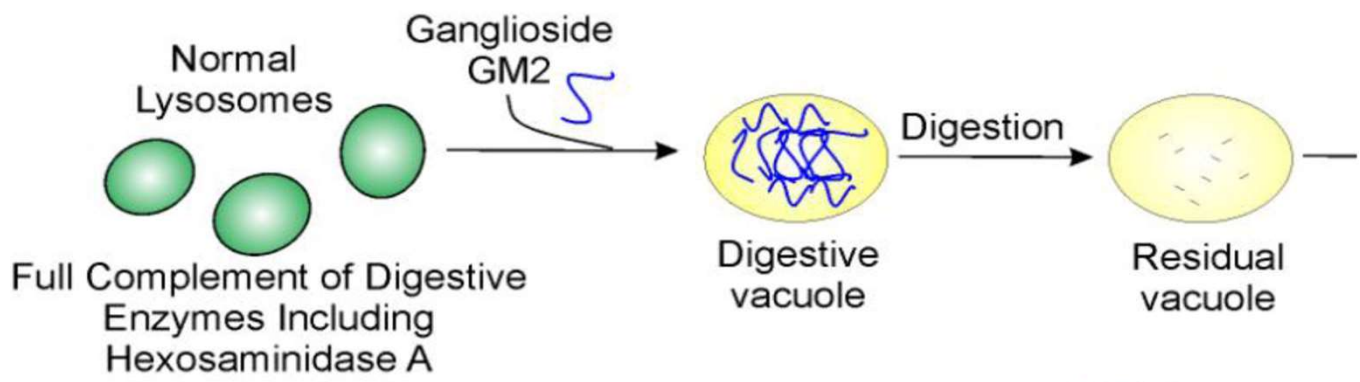
E' ereditata come un carattere autosomico recessivo (15q23).



Secondary lysosomes with undigested gangliosides in mouse neuron

D'azzo et al, 2006. Cell Death Diff. 13:404-414.

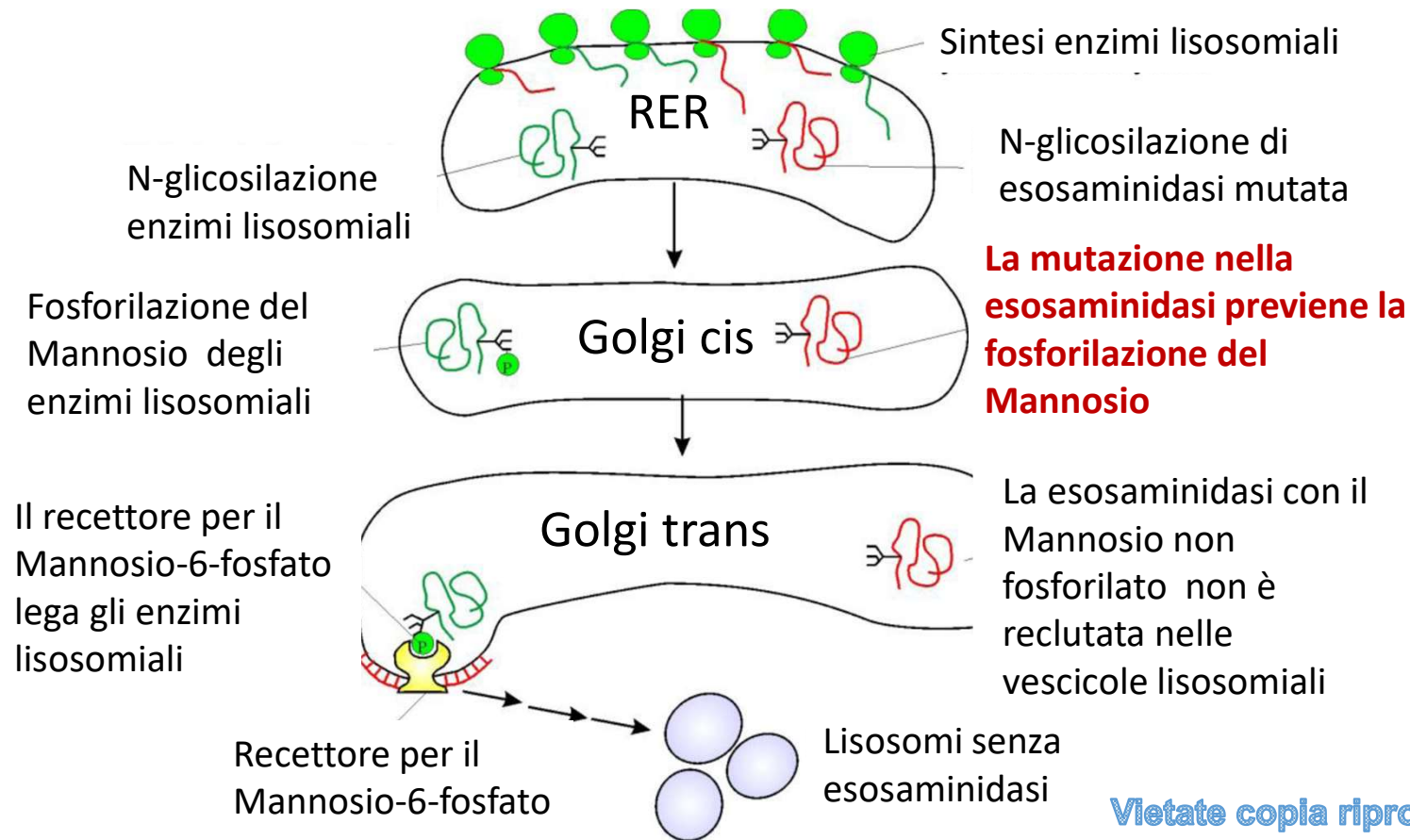
[Vietate copia riproduzione e modifica](#)



Vietate copia riproduzione e modifica

La Sindrome di Tay Sachs è il risultato di una mutazione in un enzima lisosomiale.

La mutazione impedisce il reclutamento dell'enzima all'interno dei lisosomi



- La **Malattia di Fabry** è una malattia da accumulo lisosomiale di uno **sfingolipide** ad andamento progressivo, determinata dalla carenza, totale o parziale, dell'**enzima beta-galattosidasi A**.
- Malattia ereditaria a **trasmissione legata al cromosoma X**, colpisce prevalentemente gli uomini, ma è possibile che vengano interessate, in misura più modesta, anche le donne.

Patogenesi della malattia di Fabry

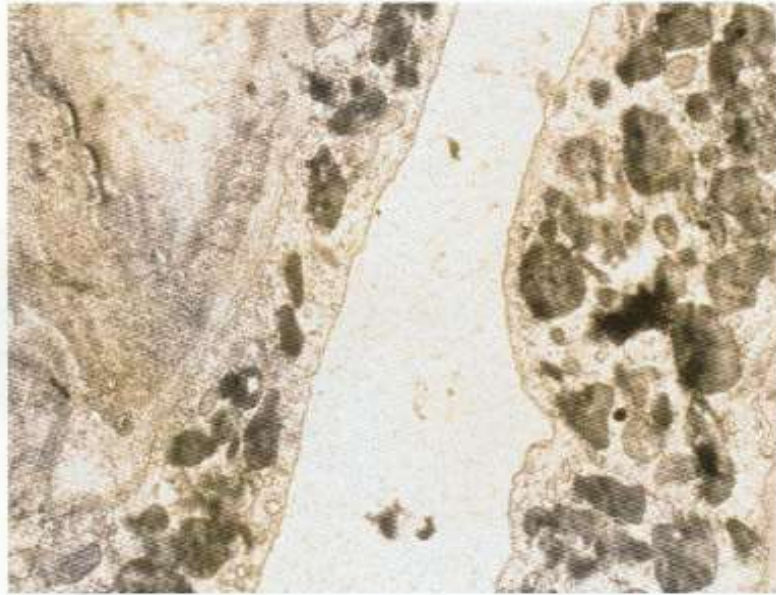


Figura 3. Endotelio vascolare nella Malattia di Fabry

Micrografia al microscopio elettronico a scansione che mostra l'endotelio vascolare di un piccolo vaso in un paziente con Malattia di Fabry. L'endotelio è pieno di vescicole dense di elettroni (lisosomi) contenenti glicosfingolipide non degradato. Il progressivo accumulo lisosomiale nell'endotelio vascolare porta a lesioni ischemiche e infartuali a carico di questi vasi (da R.J. Desnick).

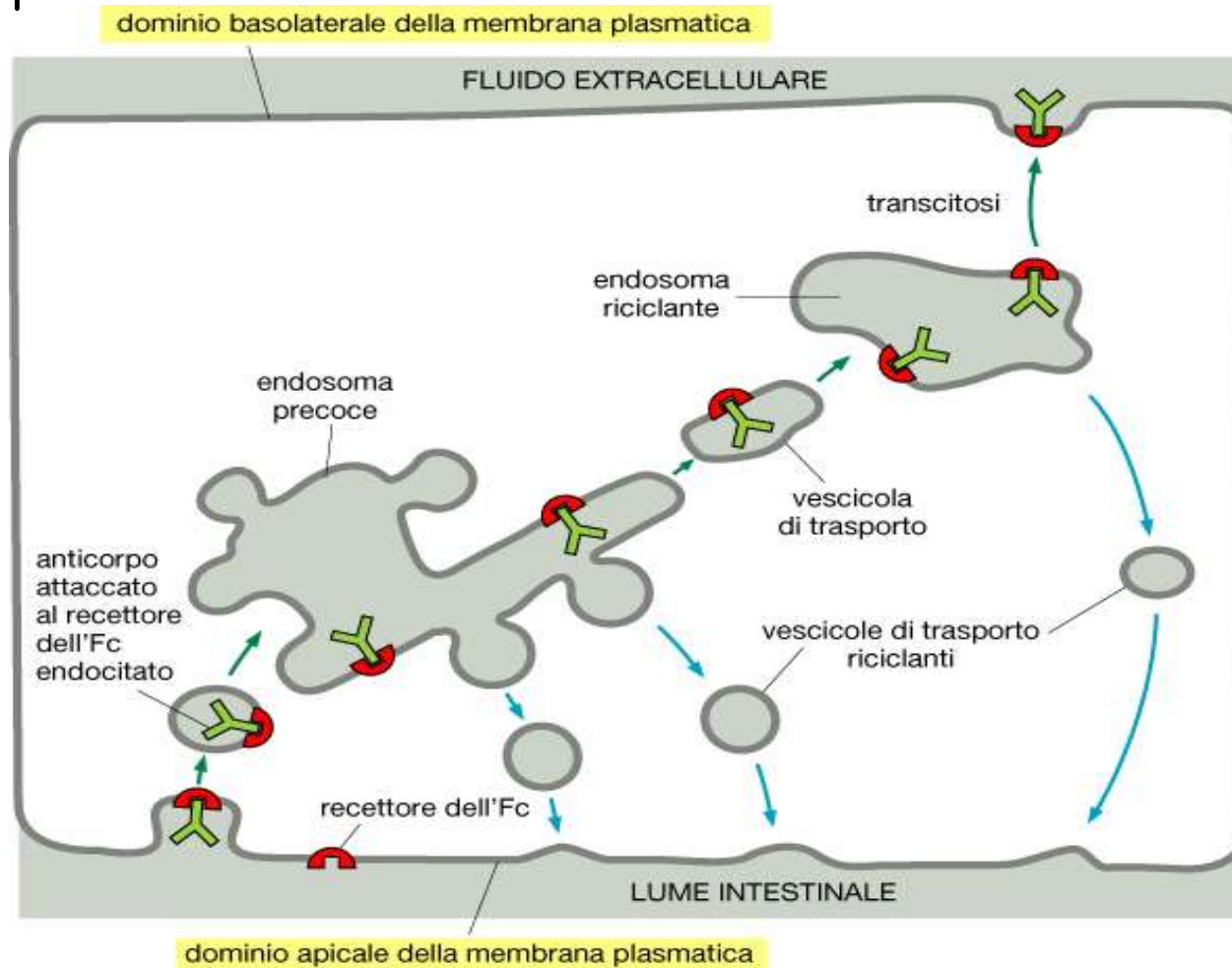
Vietata copia riproduzione e modifica

In altri casi gli enzimi richiesti sono normali ma vengono secreti invece che essere diretti ai lisosomi come nella **malattia a cellule I (con inclusioni)**

La malattia è dovuta al difetto di un singolo gene che codifica per una GlcNAc-fosfotransferasi, un enzima che "marca" gli enzimi lisosomiali nel Golgi

Alcune vie endocitiche non portano ai lisosomi

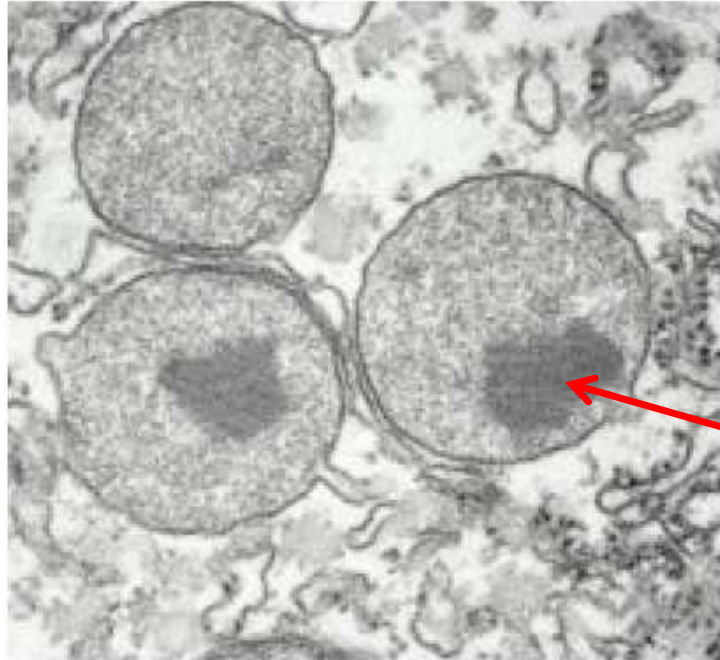
Macromolecole possono essere trasferite attraverso foglietti epiteliali tramite **transcitosi**



Un neonato ottiene anticorpi dal latte della madre trasportandoli attraverso l'epitelio intestinale

[Vietata copia riproduzione e modifica](#)

PEROISSISOMI



200 nm

Organelli membranosi che si originano dal RE e contenenti diverse classi di enzimi (Perossidasi, Catalasi, Urato ossidasi).

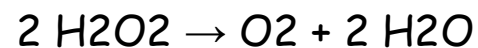
Alte concentrazioni enzimi formano cristalli visibili al ME come una zona densa.

Sono abbondanti nelle cellule di tessuti ad intensa attività metabolica e detossificante, come il fegato.

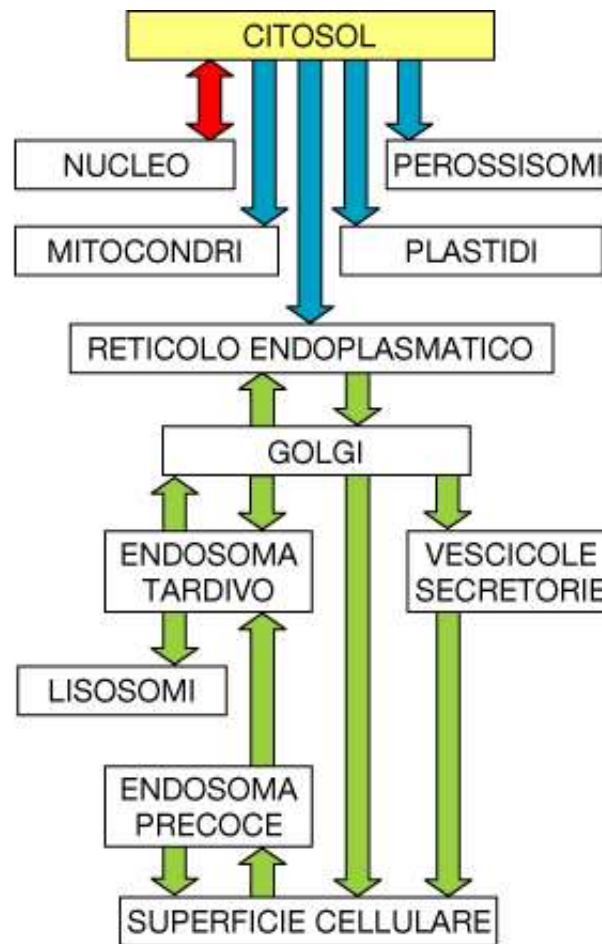
Gli enzimi perossisomiali trasferiscono idrogeno da diverse sostanze all'ossigeno formando **perossido di idrogeno (H₂O₂)**.

Ad es. il catabolismo degli acidi grassi, che avviene nei perossisomi, produce H₂O₂ e AcetilCoa.

Il perossido di idrogeno è altamente reattivo ed ha azione ossidante per cui viene subito eliminato dall'enzima **CATALASI** (uno dei più rappresentati) che catalizza la seguente reazione:



Smistamento delle proteine



CHIAVE: █ = Trasporto attraverso pori
█ = Trasporto transmembrana
█ = Trasporto vescicolare

Vietata copia riproduzione e modifica