

LISOSOMI (1)

- ✚ I lisosomi sono **organelli acidi** che contengono una **batteria di enzimi degradativi**
- ✚ I lisosomi forniscono un eccellente esempio della capacità delle membrane biologiche di formare compartimenti chiusi in cui la composizione del lume (l'interno acquoso di un compartimento) differisce sostanzialmente dal citosol circostante.
- ✚ Localizzati nelle **cellule animali**, i lisosomi sono circondati da una membrana singola e sono responsabili della **degradazione di alcuni componenti che sono diventati obsoleti per la cellula o organismo**.

LISOSOMI (2)

- ✚ In alcuni casi anche i materiali portati all'interno della cellula per **endocitosi** o **fagocitosi** sono degradati nei lisosomi:
 - **Endocitosi**: processo mediante il quale materiali extracellulari sono catturati mediante invaginazione di un segmento di membrana per formare una piccola vescicola circondata da membrana (endosoma).
 - **Fagocitosi**: processo mediante il quale particelle di dimensioni relativamente grandi sono avvolte dalla membrana plasmatica ed internalizzate.

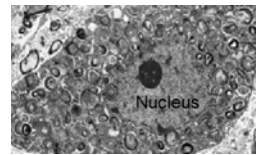
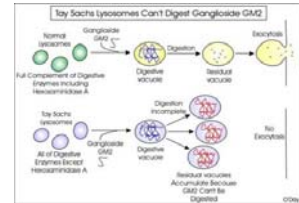
LISOSOMI (3)

I lisosomi contengono un gruppo di **enzimi che degradano i polimeri nelle loro subunità monomeriche**. Es:

- **Nucleasi**: degradano RNA e DNA nei loro blocchi mononucleotidi
- **Proteasi**: degradano una gran diversità di proteine e di peptidi
- **Fosfatasi**: rimuovono i gruppi fosfato da mononucleotidi, fosfolipidi e altri composti.
- Altri enzimi degradano polisaccaridi e lipidi complessi in subunità più piccole.

Malattia di Tay-Sachs

La **malattia di Tay Sachs** è provocata da un **difetto in un enzima** che catalizza un passo della rottura nei lisosomi di alcuni glicolipidi chiamati **gangliosidi**, che sono abbondanti nelle **cellule nervose** – con conseguenze devastanti che portano alla morte prima del terzo anno di vita, con i neuroni rigonfi pieni di lisosomi infarciti di lipidi.



Secondary lysosomes with undigested gangliosides in mouse neuron

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

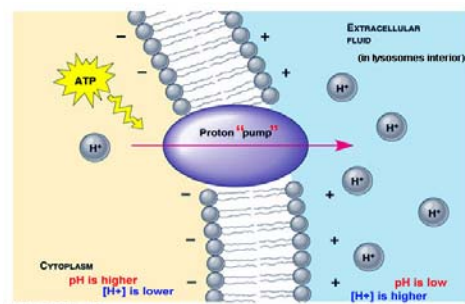
<http://www.utm.utoronto.ca/~w3b16315/lecture15.htm>

LISOSOMI (4)

Tutti gli enzimi lisosomiali lavorano più efficacemente a **pH acidi** e vengono chiamati collettivamente **idrolasi acide**.

Una **pompa ionica per l'idrogeno** e una **proteina canale per il Cl⁻** nella membrana lisosomiale mantengono il pH all'interno a circa **pH 4.8**. La pompa idrolizza ATP ed usa l'energia libera rilasciata per pompare H⁺ dal citosol verso il lume del lisosoma; il canale del Cl⁻ permette agli ioni Cl⁻ di entrare. Complessivamente esse trasportano **HCl**.

La pompa protonica che acidifica i lisosomi



LISOSOMI (5)

- Il **pH acido aiuta a denaturare le proteine**, rendendole accessibili all'azione delle idrolasi lisosomiali, che sono esse stesse resistenti alla denaturazione acida. **Gli enzimi lisosomiali sono solo debolmente attivi ai valori di pH neutri delle cellule e della maggior parte dei fluidi extracellulari.** Perciò, **se un lisosoma rilascia i suoi contenuti nel citosol, dove il pH è fra 7.0 e 7.3, avverrà una ridotta degradazione dei componenti citosolici.**
- I lisosomi variano in dimensioni e forma, e in una tipica cellula animale vi possono essere centinaia. Infatti, essi funzionano nei siti dove i vari materiali che debbono essere degradati si raccolgono.
- Il processo mediante il quale un organello invecchiato è degradato in un lisosoma è chiamato **autofagia** ("mangiare se stesso").

TABELLA 8.1
Alcuni esempi di enzimi lisosomiali

Enzima	Substrato
Fosfatasi	
Fosfatasi acida	Monoesteri fosforici
Fosfodiesterasi acida	Diesteri fosforici
Nucleasi	
Ribonucleasi acida	RNA
Deossiribonucleasi acida	DNA
Proteasi	
Catepsina	Proteine
Collagenasi	Collagene

Enzimi che idrolizzano i GAG

Iduronato solfatasi	Dermatan solfato
β -galattosidasi	Cheratan solfato
Eparan- <i>N</i> -solfatasi	Eparan solfato
α - <i>N</i> -acetilglucosaminidasi	Eparan solfato

Polisaccaridasi e oligosaccaridasi

α -glucosidasi	Glicogeno
Fucosidasi	Fucosil-oligosaccaridi
α -mannosidasi	Mannosil-oligosaccaridi
Sialidasi	Sialil-oligosaccaridi

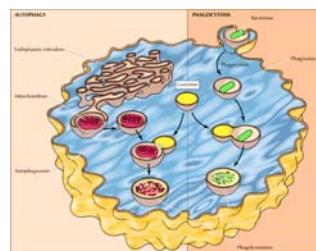
Enzimi che idrolizzano gli sfingolipidi

Ceramidasi	Ceramide
Glucocerebrosidasi	Glucosilceramide
β -esosaminidasi	Gangliosidi G_{M2}
Arisolfatasi A	Galattosilolfatide

Enzimi che idrolizzano i lipidi

Lipasi acida	Triacilgliceroli
Fosfolipasi	Fosfolipidi

I lisosomi nei processi di **fagocitosi** e **autofagia**



Nella **fagocitosi**, particelle di grandi dimensioni (ad es. batteri) sono internalizzate in vacuoli fagocitici o fagosomi.

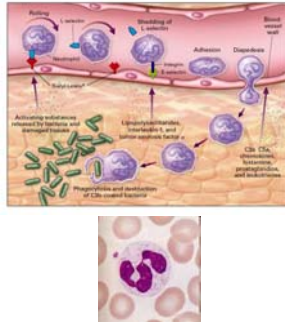
Nell'**autofagia**, organelli interni (ad es. mitocondri) sono racchiusi da frammenti di membrane provenienti dall'ER, formando **autofagosomi**. Sia i fagosomi che gli autofagosomi si fondono con i lisosomi formando **fagolisosomi** di grandi dimensioni, in cui il loro contenuto viene digerito.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/figure/F1526/>

Lisosomi, varie

I materiali all'interno della cellula programmati per essere digeriti sono prima depositati nei lisosomi. Possono essere:

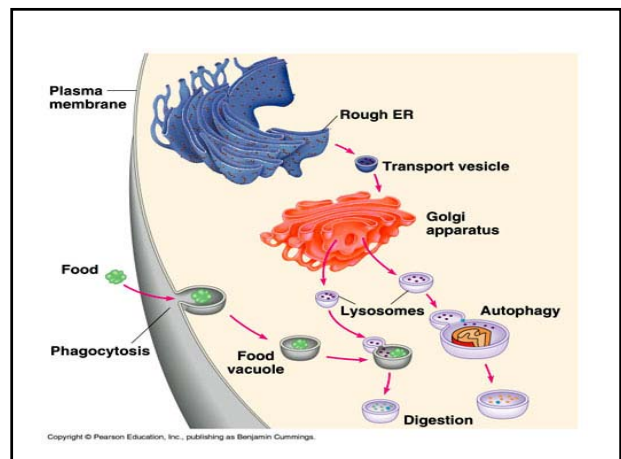
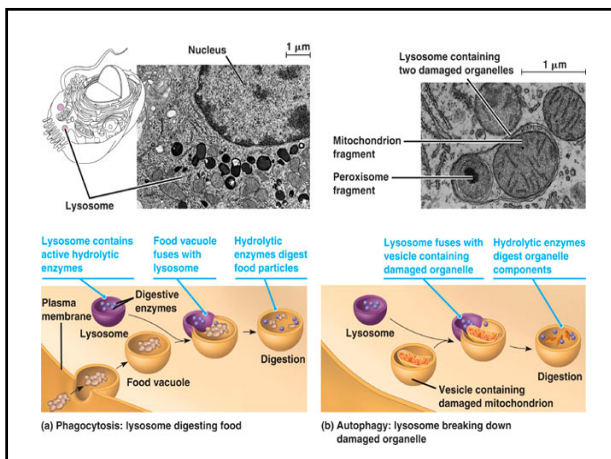
- Altri organelli, quali i mitocondri, che hanno cessato di funzionare in modo adeguato e sono stati inglobati in **autofagosomi**.
- Molecole di cibo, o in alcuni casi particelle di cibo internalizzate dalla cellula per endocitosi.
- Particelle estranee quali i batteri che sono inglobati dai neutrofil.



<http://users.rcn.com/kimball.ma.ultranet/BiologyPages/L/Lysosomes.html>

Lisosomi

FAGOCITOSI (vd. anche endocitosi)



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Seminaro

Lisosomi con ruoli nella secrezione

⚡ In certe cellule, i lisosomi svolgono una funzione secretoria – rilasciando i loro contenuti mediante esocitosi:

- Le cellule T citotossiche (CTL; linfociti) secernono perforina dai lisosomi.
- Le “mast-cells” (mastociti) secernono alcuni dei diversi mediatori dell’infiammazione da lisosomi modificati.
- I melanociti secernono melanina da lisosomi modificati.

⚡ L’esocitosi di lisosomi fornisce la membrana aggiuntiva necessaria per sigillare rapidamente danni alla membrana plasmatica.

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/L/Lysosomes.html>

Esempio di Fagocitosi Linfociti T citotossici (1)

The initial interaction of CD8 cell with target is made by nonspecific adhesion molecules

Antigen-specific recognition: stable pairing and focused release of effector molecules

No antigen-specific interaction: cells separate

Death of target and release of the CD8 T cell

Seminaro

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27149/figure/A1065/?report=objectonly

Esempio di Fagocitosi Mast cells

Mast cells release histamines when the allergen is encountered.

Seminaro

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26892/figure/A2422/

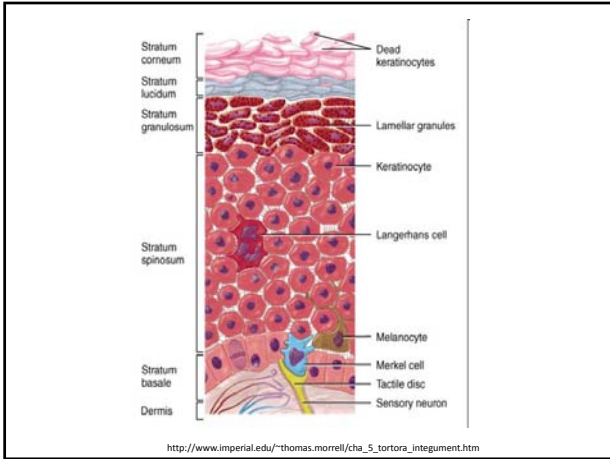
Melanociti

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Epithelial cell
Melanocyte
Melanosomes
Nucleus
Golgi apparatus

Seminaro

http://blog.dearbornschools.org/renkom/2010/10/



Fagocitosi, segue

5 µm

Macrofago fagocitando. Fotografia al microscopio elettronico di un macrofago di topo che sta fagocitando due globuli rossi alterati chimicamente. Le frecce rosse indicano i bordi di **sottili prolungamenti della membrana cellulare (pseudopodi)** del macrofago che si estendono come coltetti per inghiottire i globuli rossi.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26870/figure/A2386?report=objectonly>

bacterium
pseudopod
plasma membrane
phagocytic white blood cell
1 µm

Phagocytosis by a neutrophil
An electron micrograph of a neutrophil phagocytosing a bacterium, which is in the process of dividing.

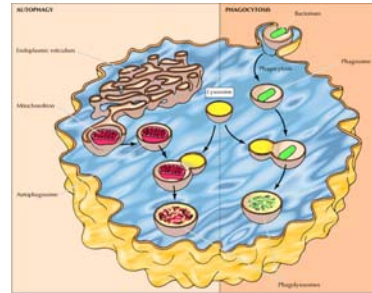
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26870/figure/A2387/>

«Mors tua vita mea»
La fagocitosi come processo negli eucarioti unicellulari

Lisosomi

AUTOFAGIA

I lisosomi nei processi di *fagocitosi* e *autofagia*

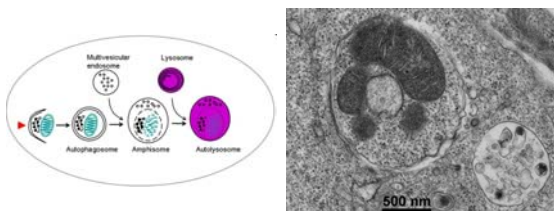


Nella *fagocitosi*, particelle di grandi dimensioni (ad es. batteri) sono internalizzate in vacuoli fagocitici o fagosomi.

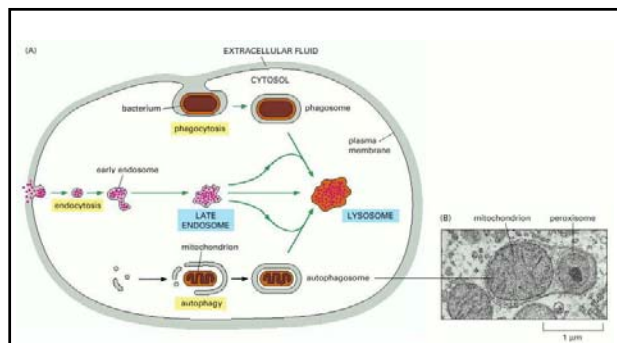
Nell'*autofagia*, organelli interni (ad es. mitocondri) sono racchiusi da frammenti di membrane provenienti dall'ER, formando autofagosomi. Sia i fagosomi che gli autofagosomi si fondono con i lisosomi formando fagolisosomi di grandi dimensioni, in cui il loro contenuto viene digerito.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/figure/A1526/>

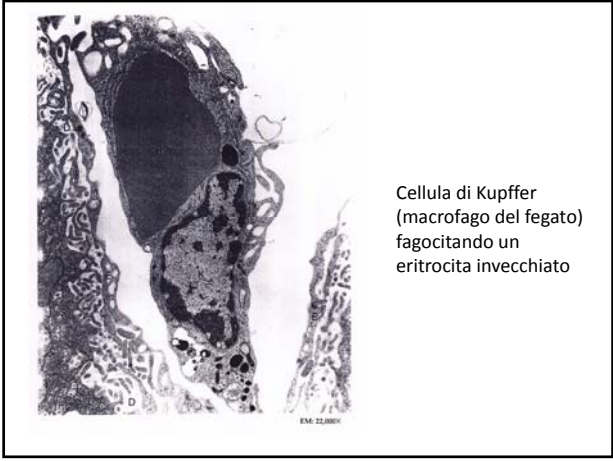
Passi principali nella formazione e maturazione degli autofagolisosomi



<http://www.helsinki.fi/bioscience/biochemistry/eskelinen>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26844/figure/A2373/>



Seminario

Esempio di Fagocitosi

APOPTOSI

Seminario

Generation of apoptotic cells

FORMATION OF APOPTOTIC CELLS

separation condensation nuclear changes fragmentation

This diagram illustrates the four stages of apoptosis: separation, condensation, nuclear changes, and fragmentation. It shows a cross-section of epithelial cells with arrows indicating the progression of the process from left to right.

C. Pellicciari, per gentile concessione

Seminario

Elimination of apoptotic cells

FATE OF APOPTOTIC CELLS

Extrusion from tissue surface

Phagocytosis by adjacent epithelial cell or tissue macrophage

This diagram shows the final stages of apoptosis. It depicts apoptotic cells being extruded from the tissue surface and then being engulfed by either an adjacent epithelial cell or a macrophage through phagocytosis.

C. Pellicciari, per gentile concessione

