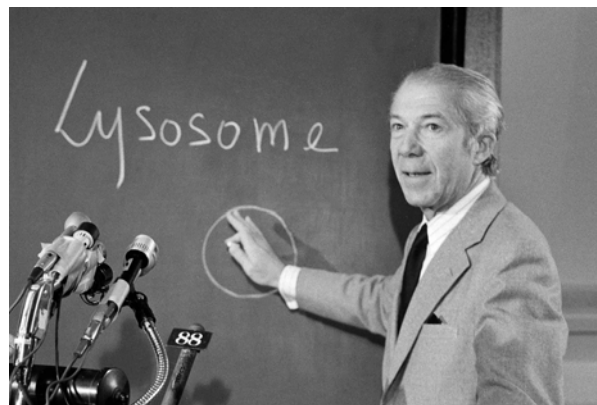


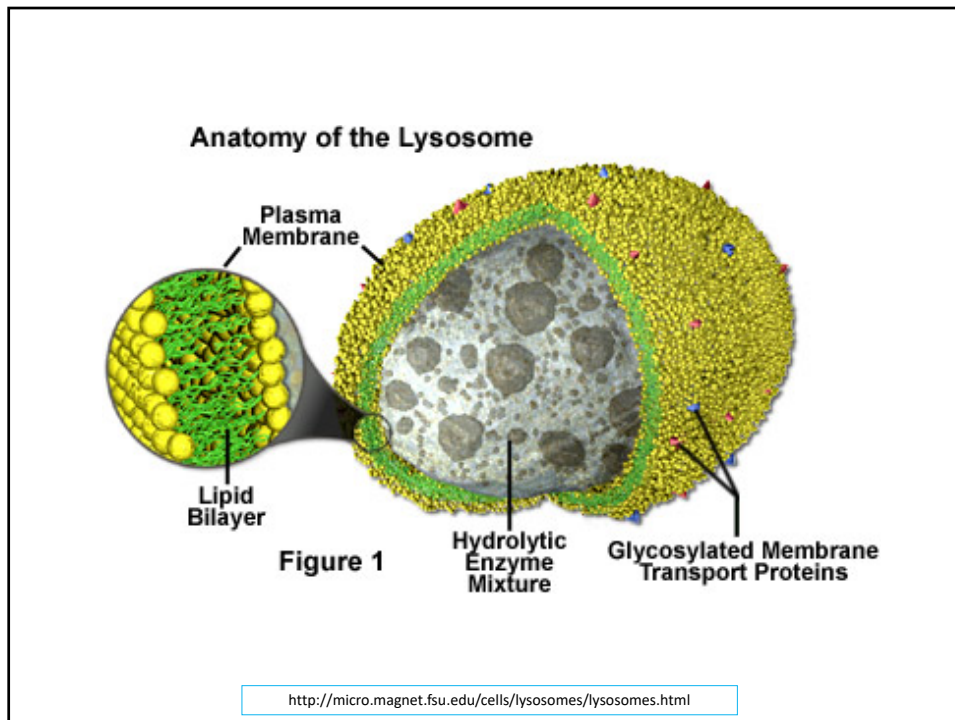
Lisosomi (solo cellule animali) (x piante vd vacuolo; Biol. Cell Veg)

Biotechnologie

Christian de Duve



<http://www.nytimes.com/2013/05/07/us/christian-de-duve-nobel-winning-biochemist-dies-at-95.html>



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.

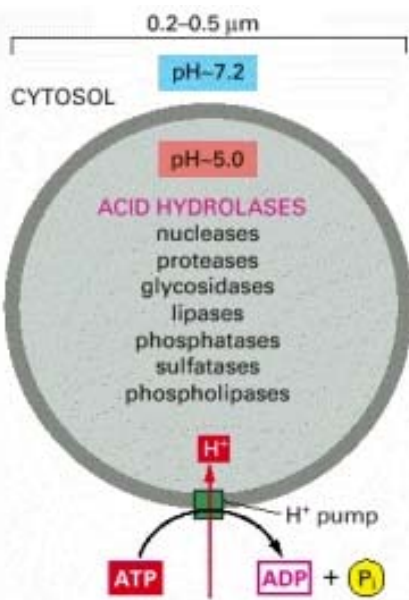
LISOSOMI – [3]

✚ 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.

LISOSOMI – [4]

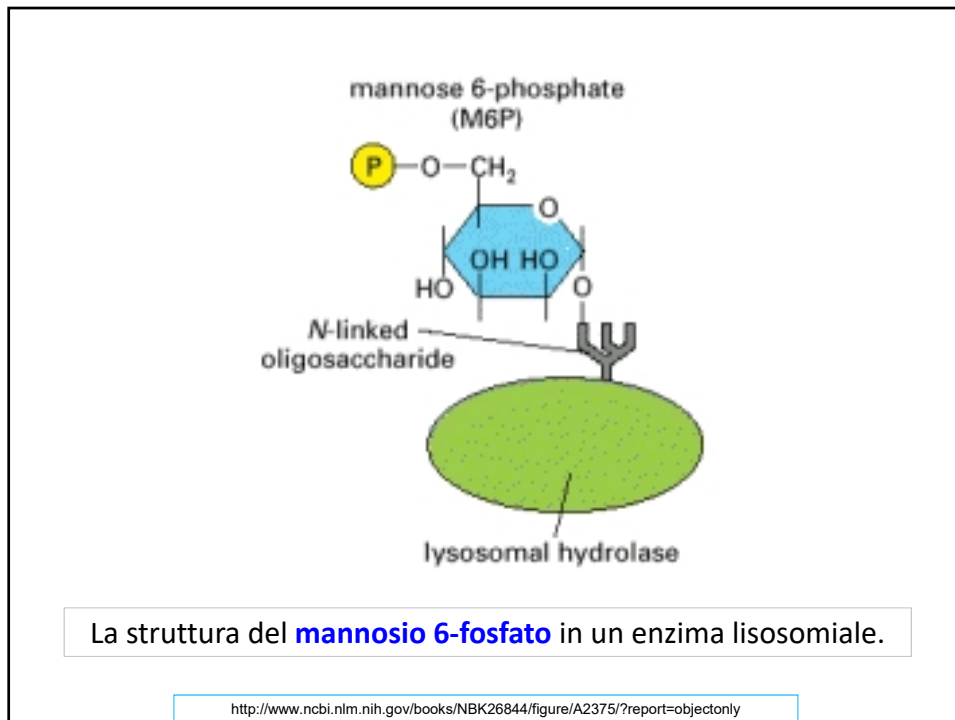
- ✚ Tutti gli enzimi lisosomiali lavorano più efficacemente a **pH acidi** e vengono chiamati collettivamente **idrolasi acide**.
- ✚ Una **pompa ionica per l'idrogeno** e una **proteina canale per il Cl⁻** nella membrana lisosomiale mantengono il pH all'interno a circa **pH 4.8**. La pompa idrolizza 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**.



Lisosomi

Le **idrolasi acide** sono **enzimi idrolitici attivi in condizioni acide**. Il lume dei lisosomi è mantenuto ad un pH acido mediante una **H⁺ - ATPasi** presente nella membrana che pompa ioni H⁺ verso il lisosoma.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26844/figure/A2366/?report=objectonly>



Fosforilazione dei residui di mannosio degli enzimi lisosomiali

UDP-GlcNAc

Lysosomal enzyme

GlcNAc phosphotransferase

Catalytic site

Recognition site

Signal sequences

Phosphodiesterase

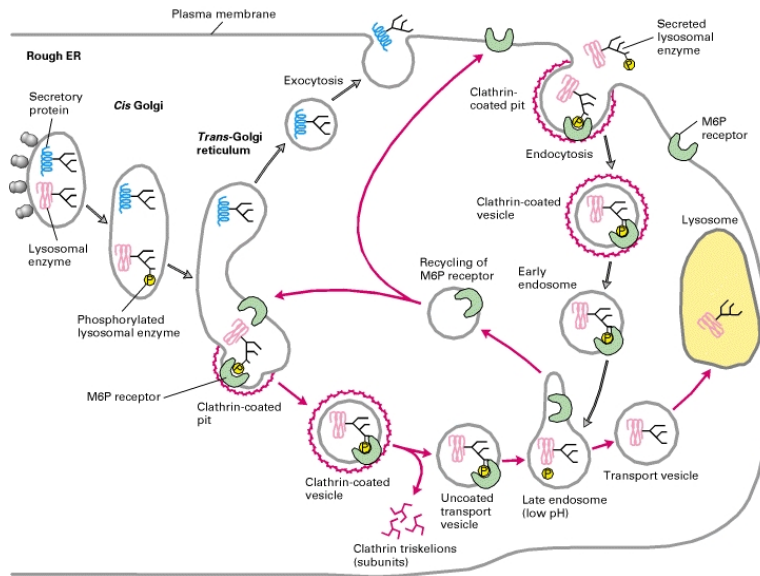
UMP

✚ I **residui di M6P** che **indirizzano le proteine ai lisosomi** si formano nel *cis* del Golgi dove sono presenti due enzimi. **1:** Una N-acetilglucosammina (GlcNAc) fosfotrasferasi trasferisce un gruppo GlcNAc fosforilato all'atomo di Carbonio 6 di uno o più residui di mannosio.

✚ Poiché solo gli enzimi lisosomiali possiedono sequenze (in rosso) che sono riconosciute e legate da questo enzima, i **gruppi GlcNAc fosforilati sono aggiunti in modo specifico agli enzimi lisosomiali**. **2:** Dopo il rilascio di una proteina modificata dalla fosfotrasferasi, una fosfodiesterasi rimuove il gruppo GlcNAc, lasciando un residuo di mannosio fosforilato sull'enzima lisosomiale.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21744/figure/A4834/>

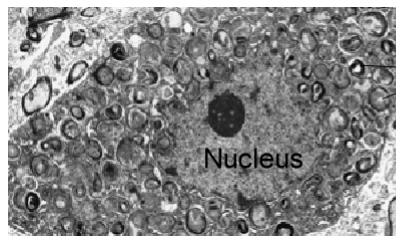
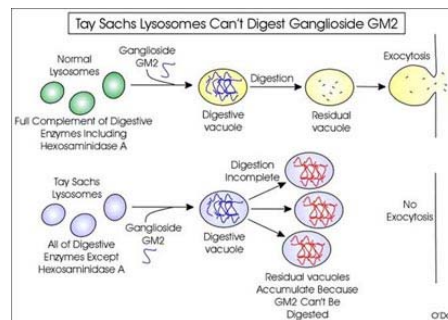
La via del mannosio-6-fosfato (M6P), la principale via di indirizzamento degli enzimi lisosomiali ai lisosomi



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21744/figure/A4835/>

Malattia di Tay-Sachs

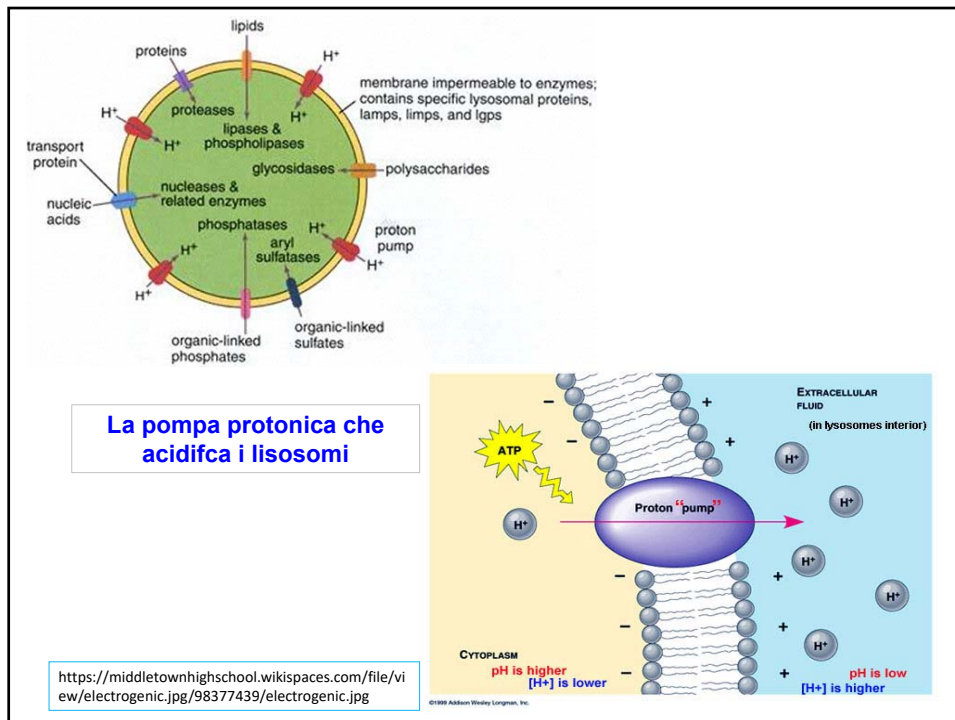
La **malattia di Tay Sachs** é provocata da un **difetto** in un **enzima** che catalizza un passo della rottura nei lisosomi di alcuni glicolipidi chiamati **gangliosidi**, che sono abbondanti nelle **cellule nervose** – con conseguenze devastanti che portano alla morte prima del terzo anno di vita, a causa dei 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/~w3bio315/lecture15.htm>



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 si raccolgono i vari materiali che debbono essere degradati.
- 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

<i>Enzima</i>	<i>Substrato</i>
<i>Fosfatasi</i>	
Fosfatasi acida	Monoesteri fosforici
Fosfodiesterasi acida	Diesteri fosforici
<i>Nucleasi</i>	
Ribonucleasi acida	RNA
Deossiribonucleasi acida	DNA
<i>Proteasi</i>	
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

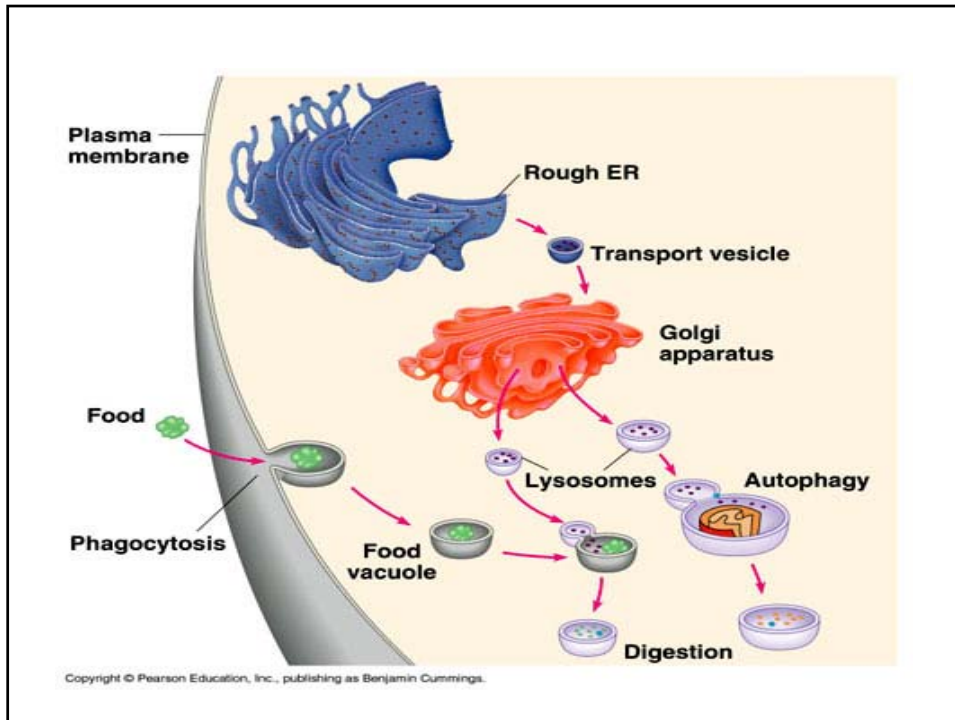
α -glucosidasi	Glicogeno
Fucosidasi	Fucosil-oligosaccaridi
α -mannosidasi	Mannosil-oligosaccaridi
Sialidasi	Sialil-oligosaccaridi

Enzimi che idrolizzano gli sfingolipidi

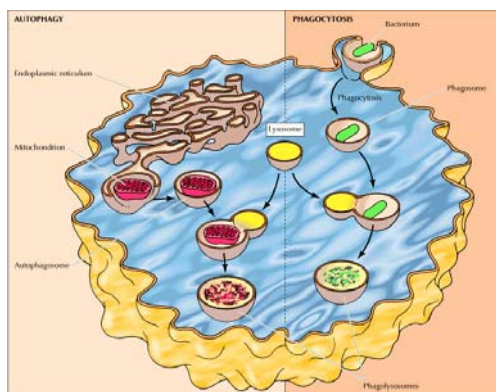
Ceramidasi	Ceramide
Glucocerebrosidasi	Glucosilceramide
β -esosaminidasi	Gangliosidi G_{M2}
Arilsolfatasi A	Galattosilsolfatide

Enzimi che idrolizzano i lipidi

Lipasi acida	Triacilgliceroli
Fosfolipasi	Fosfolipidi



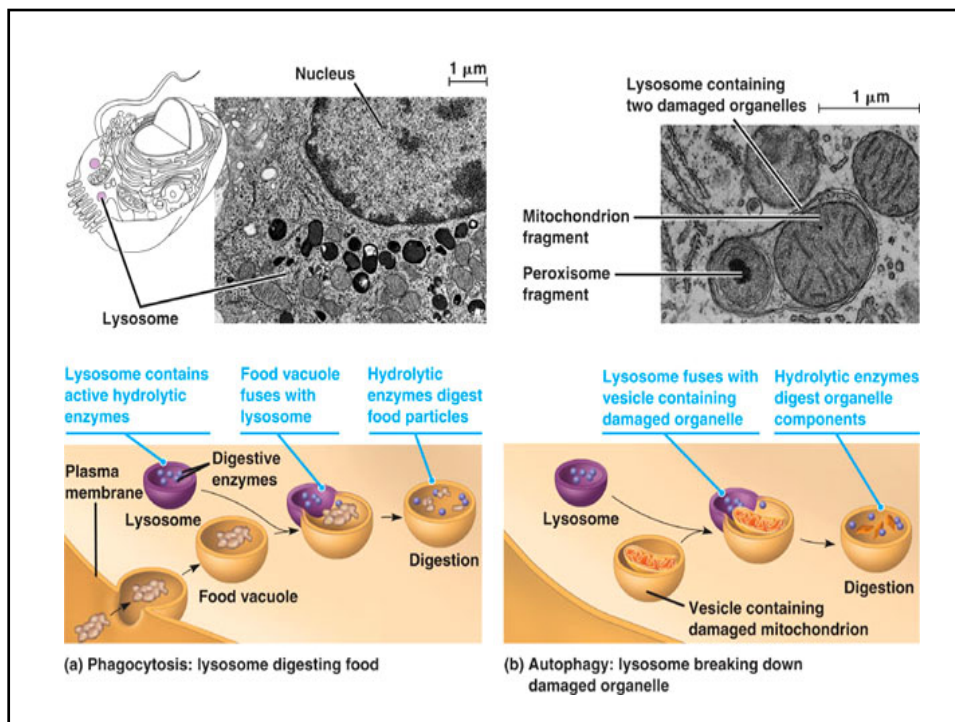
I lisosomi nei processi di *fagocitosi* e *autofagia*



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.

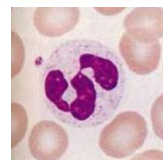
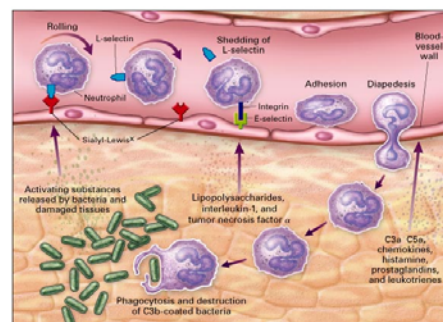
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9953/figure/A1526/>



Lisosomi, varie

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

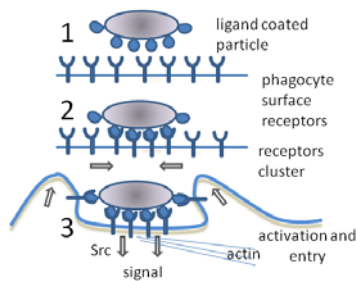
- Altri organelli, quali i mitocondri, che hanno cessato di funzionare in modo adeguato e sono stati inglobati in **autofagosomi**.
- Molecole di cibo, o in alcuni casi particelle di cibo internalizzate dalla cellula per endocitosi.
- Particelle estranee quali i batteri che sono inglobati dai neutrofili.



<http://users.rcn.com/kimball.ma.ultranet/BiologyPages/L/Lysosomes.html>
<http://www.chronicprostatitis.com/images/f3.jpg>

Fagocitosi («divorare cellule»)

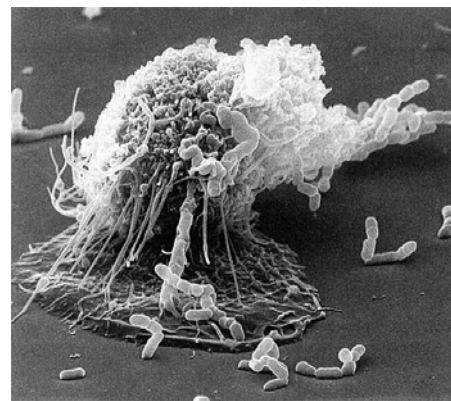
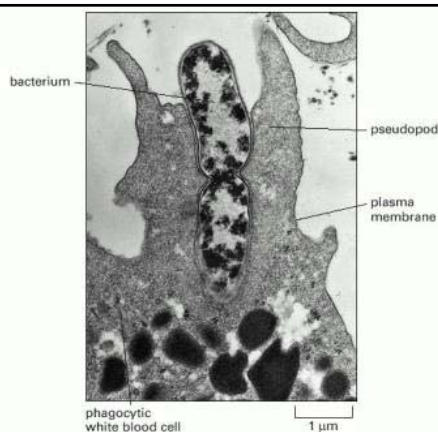
- E' il processo mediante il quale una cellula – spesso un fagocita “professionista” o un protozoo – ingloba una particella solida formando un compartimento interno chiamato **fagosoma**.
- **Fagociti**: Cellule che proteggono il corpo ingerendo (fagocitando) particelle estranee al corpo dannose (aghi di amianto ad es.), batteri, cellule morte o morenti.



Fagocitosi in tre passi:

1. I recettori di superficie dei fagociti, se non sono legati non scatenano la fagocitosi.
2. Il legame dei recettori provoca la loro aggregazione.
3. La fagocitosi viene scatenata e la particella viene catturata dal fagocita.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Phagocytosis>
<https://en.wikipedia.org/wiki/Phagocyte>

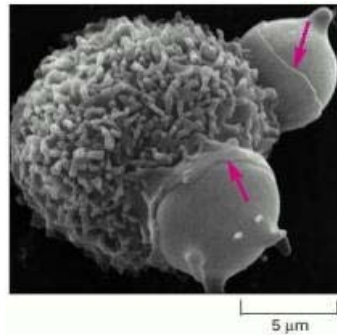


Batteri fagocitati da leucocito neutrofilo

Foto al microscopio elettronico di un neutrofilo che fagocita un battere che si trova nel procinto di dividersi.

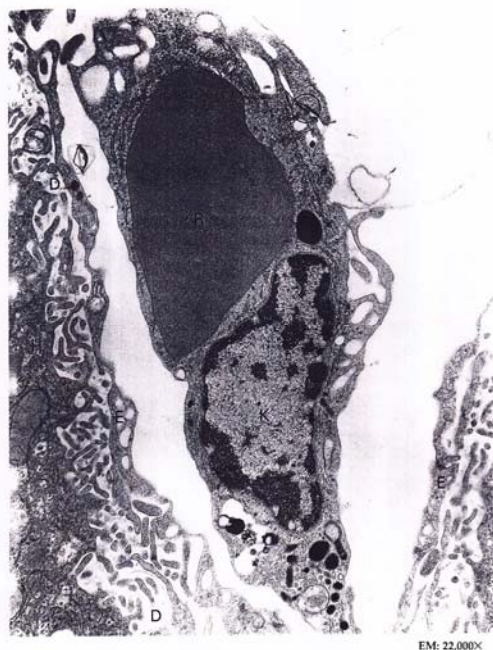
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26870/figure/A2387/>
http://classes.midlandstech.edu/carterp/courses/bio225/chap16/16-07_Macrophage_2.jpg

Fagocitosi, segue

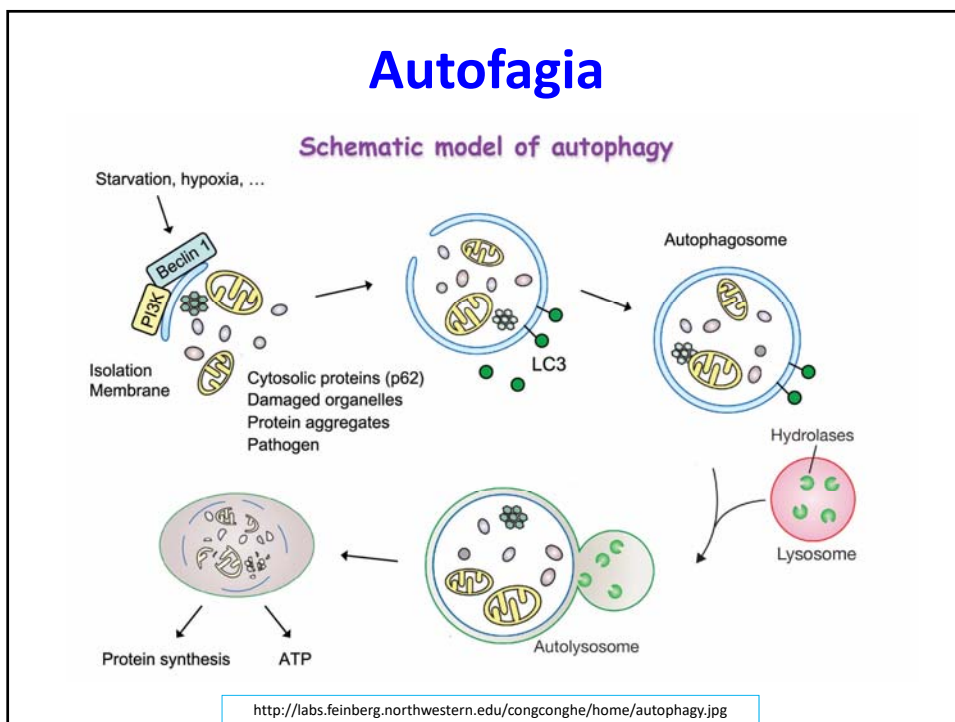
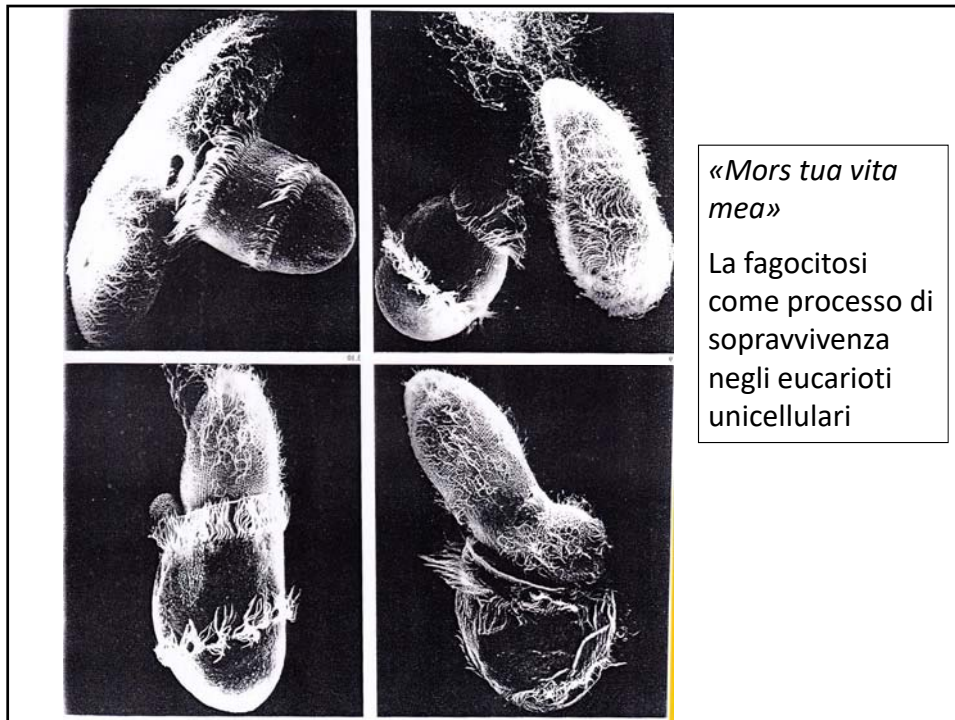


Macrofago fagocitando. Fotografia al microscopio elettronico di un macrofago di topo che sta fagocitando due globuli rossi alterati chimicamente. Le frecce rosse indicano i bordi di **sottili prolungamenti della membrana cellulare (pseudopodi)** del macrofago che si estendono come coltetti per inghiottire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

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

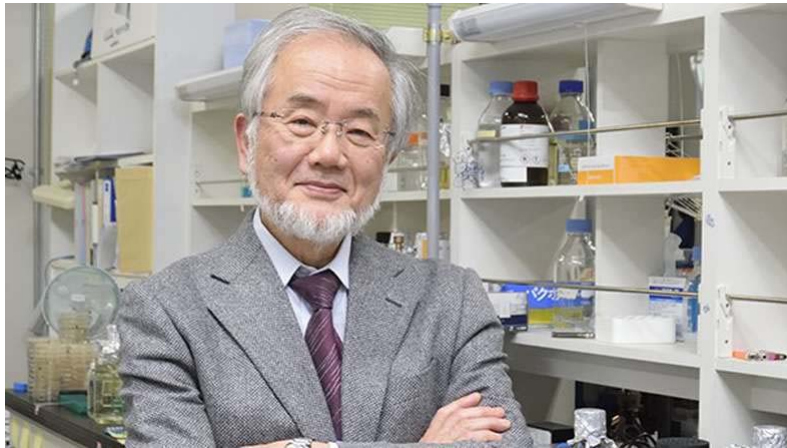


Cellula di Kupffer
(macrofago del fegato)
fagocitando un
eritrocita invecchiato



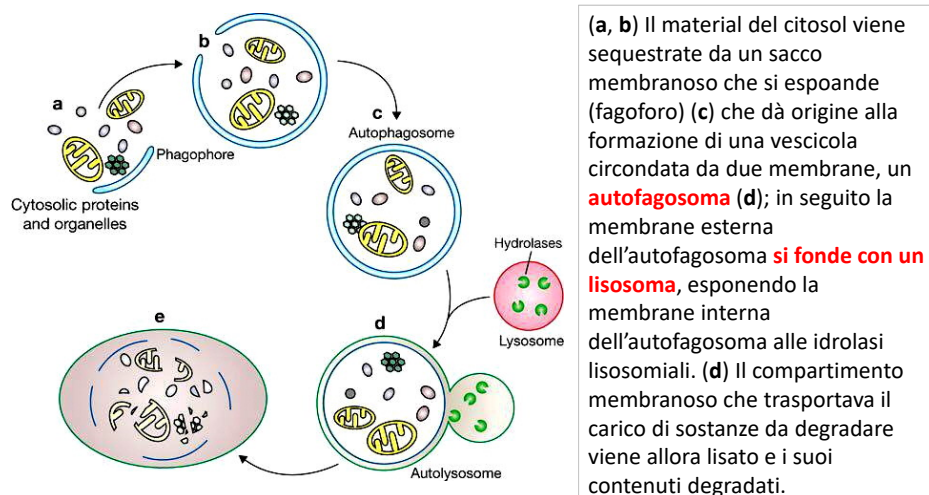
Japanese cell biologist Yoshinori Ohsumi wins Nobel Prize for work on autophagy

By NewsX Bureau | Monday, October 3, 2016 - 16:38
First Published | Monday, October 3, 2016 - 16:01

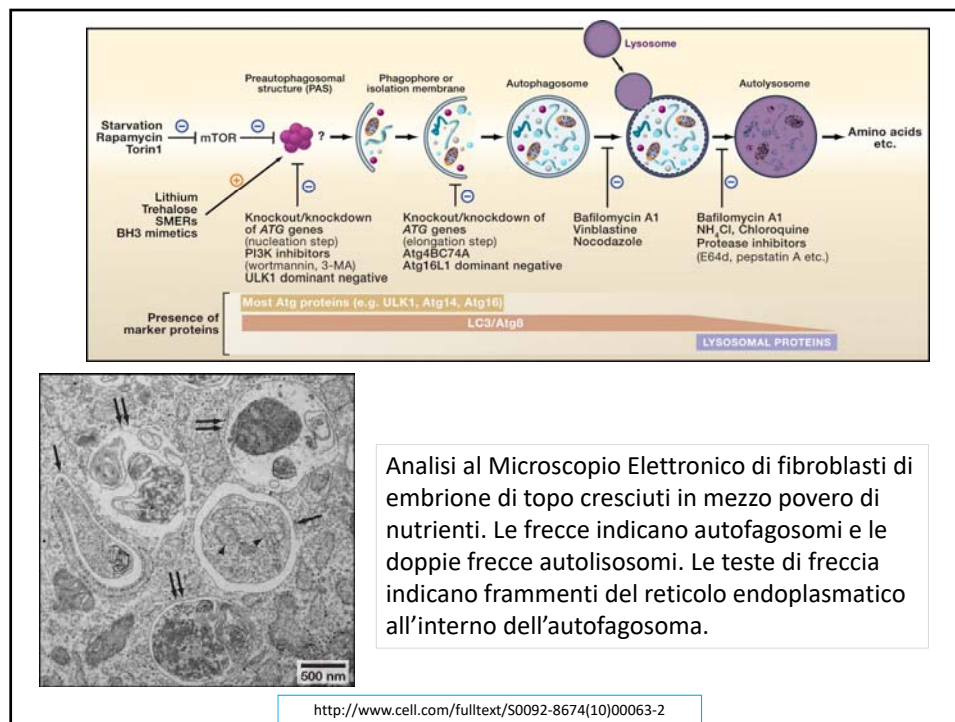


https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html

Diagramma schematico dell'autofagia



Xie Z, Klionsky DJ. **Autophagosome formation: core machinery and adaptations.** Nat Cell Biol. 2007 Oct;9(10):1102-9.
<http://www.nature.com/ncb/journal/v9/n10/images/ncb1007-1102-f1.jpg>

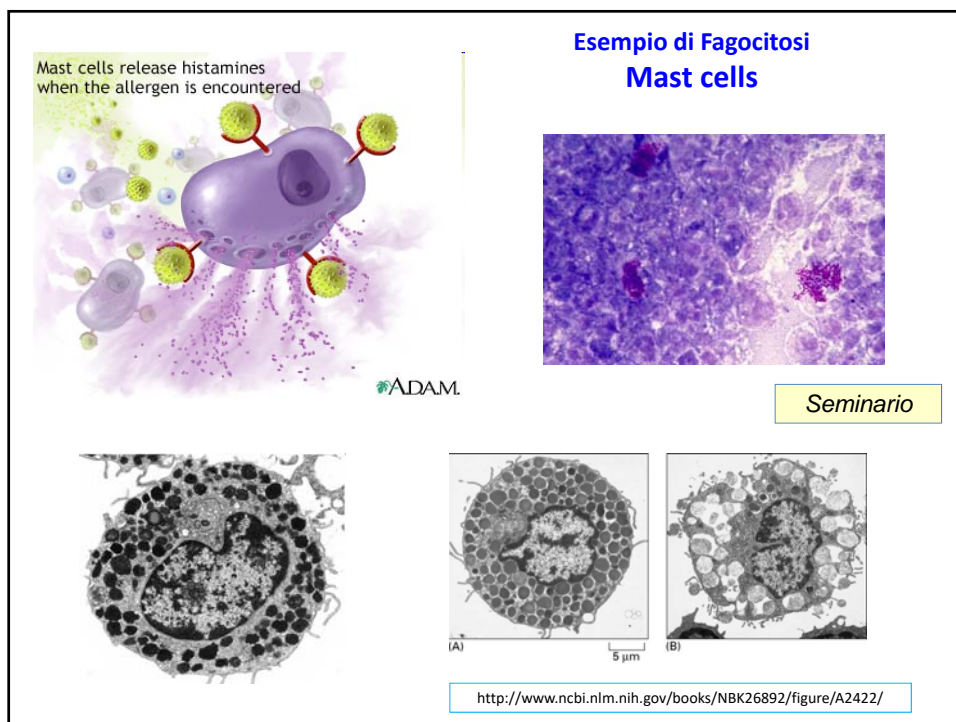
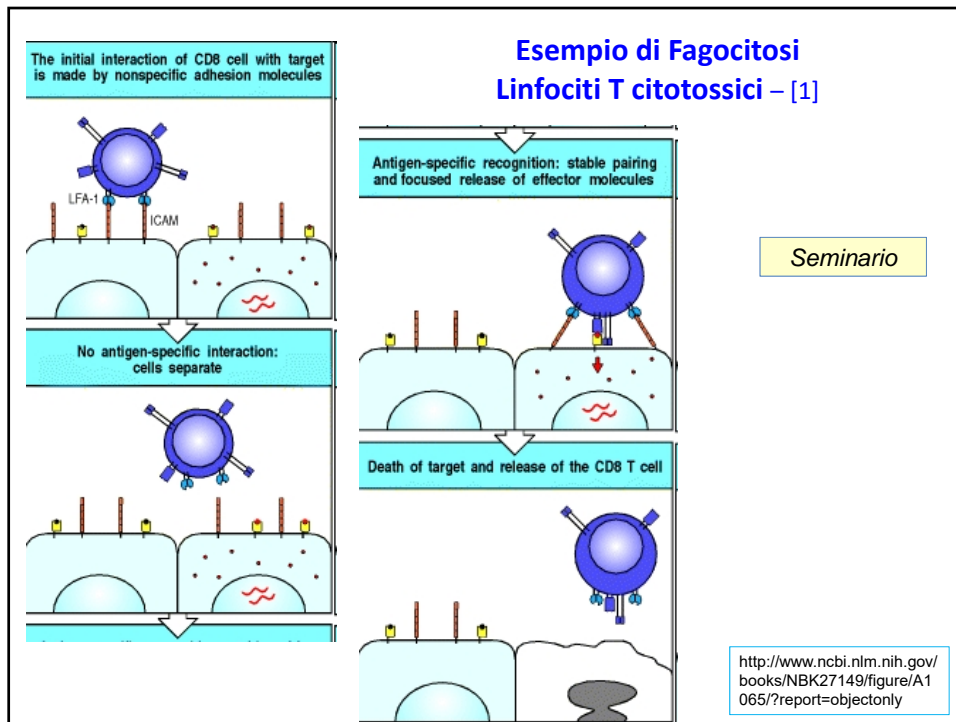


Seminario

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>



Melanociti

Seminario

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

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

Stratum corneum — Dead keratinocytes

Stratum lucidum

Stratum granulosum — Lamellar granules

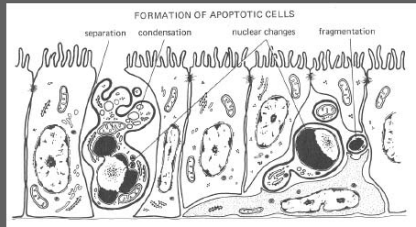
Stratum spinosum — Keratinocyte, Langerhans cell

Stratum basale — Melanocyte, Merkel cell

Dermis — Tactile disc, Sensory neuron

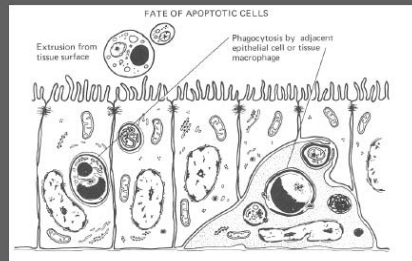
http://www.imperial.edu/~thomas.morrell/cha_5_tortora_integument.htm

Generation of apoptotic cells

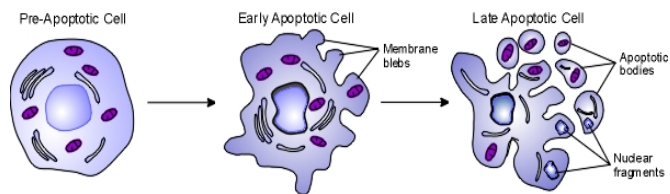


Seminario

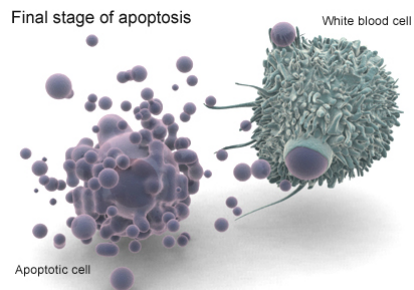
Elimination of apoptotic cells



C. Pellicciari, per gentile concessione



<http://www.utm.utoronto.ca/~w3cellan/apoptosis.html>



U.S. National Library of Medicine

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/apoptosismacrophage>