

Figure 1 Endocytosis in Animal Cells

The diagram illustrates cellular transport processes. On the left, endocytosis is shown with three types: Receptor Mediated Endocytosis (involving receptors and coat proteins), Pinocytosis (small vesicles), and Phagocytosis (large food particles). On the right, exocytosis is shown as a secretory vesicle from the Golgi apparatus fuses with the plasma membrane to release material into the extracellular fluid.

EXOCYTOSIS

Endocitosi & Esocitosi

Biotechnologie

(a) Endocytosis

(b) Exocytosis

Extracellular environment
Cytoplasm

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

<http://ruthusher.com/wordpress/wp-content/themes/Glider/temp/endocytosis-and-exocytosis-animation-i0.png>

ESOCITOSI & ENDOCITOSI

- ✚ Molecole e ioni attraversano la membrana plasmatica per diffusione (semplice o facilitata) o mediante trasporto mediato da "carrier".
- ✚ **Materiali di maggiori dimensioni**, come ad es. particelle di cibo, proteine trasportatrici ("carrier") del ferro, vitamina o lipidi (lipoproteine), frammenti di cellule morte per apoptosi (morte cellulare programmata, «suicidio cellulare») o persino cellule intere, debbono potere entrare o uscire dalle cellule.
- ✚ Tale lavoro cellulare richiede un **dispendio di energia**, come il **trasporto attivo**.

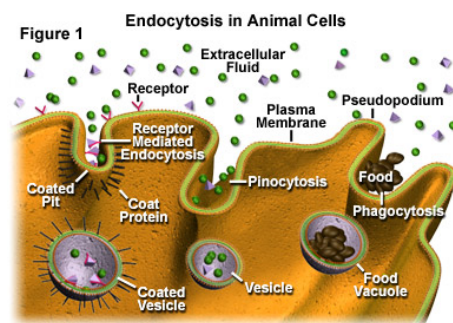
Adattato da: Solomon, Berg and Martin: [La Cellula](#), EdiSES, 1999

ESOCITOSI

- ✚ Le cellule **espellono** particolari **prodotti di secrezione** (che funzionano all'esterno delle cellule) o **prodotti di scarto** (**escrezione**) mediante la fusione di vescicole con la membrana plasmatica.
- ✚ L'esocitosi determina **la fusione della membrana delle vescicole secretorie con la membrana plasmatica**. Questo costituisce un meccanismo primario di **accrescimento della membrana plasmatica**.

ENDOCITOSI

- ✚ Nell'endocitosi il **materiale viene introdotto nella cellula.**
- ✚ Esistono diversi tipi di endocitosi:
 - **Fagocitosi**
 - **Pinocitosi**
 - **Endocitosi mediata da recettori**



Endocitosi & Esocitosi

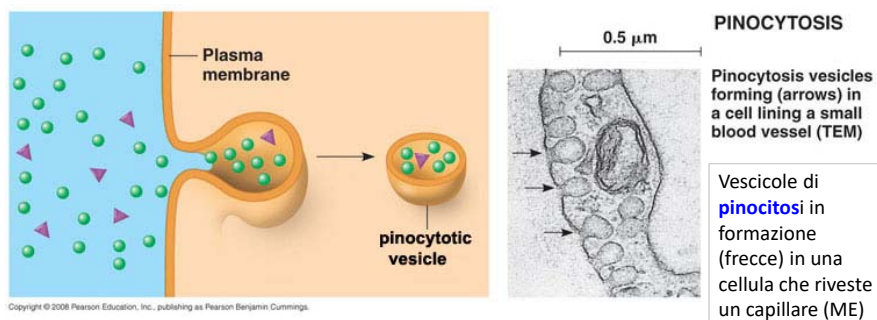
ENDOCITOSI - PINOCITOSI

<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/endosomes/images/endocytosisfigure1.jpg>

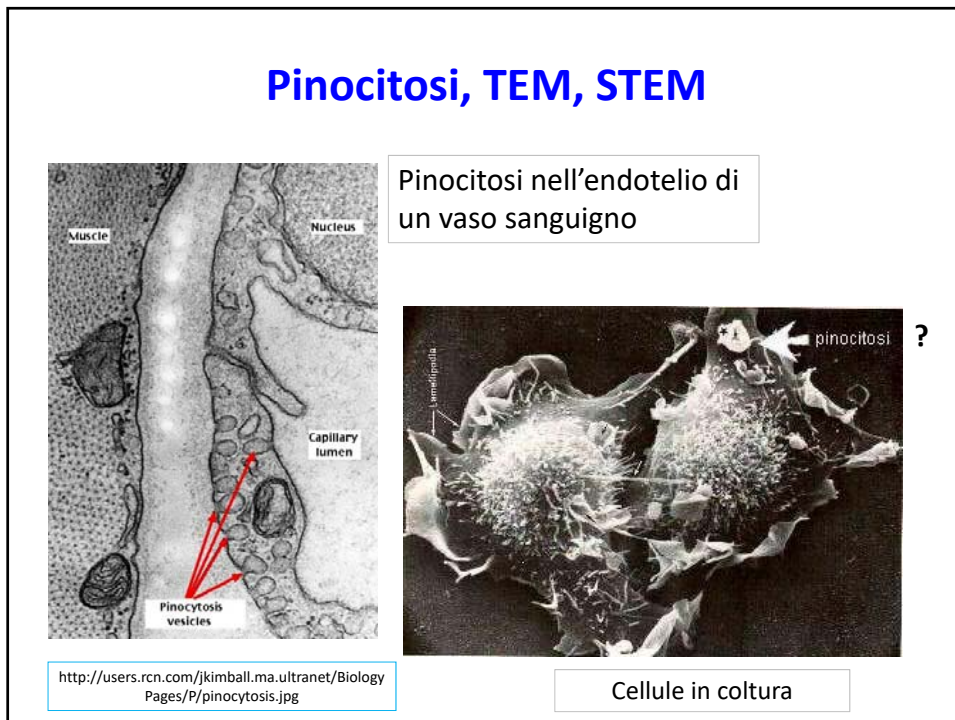
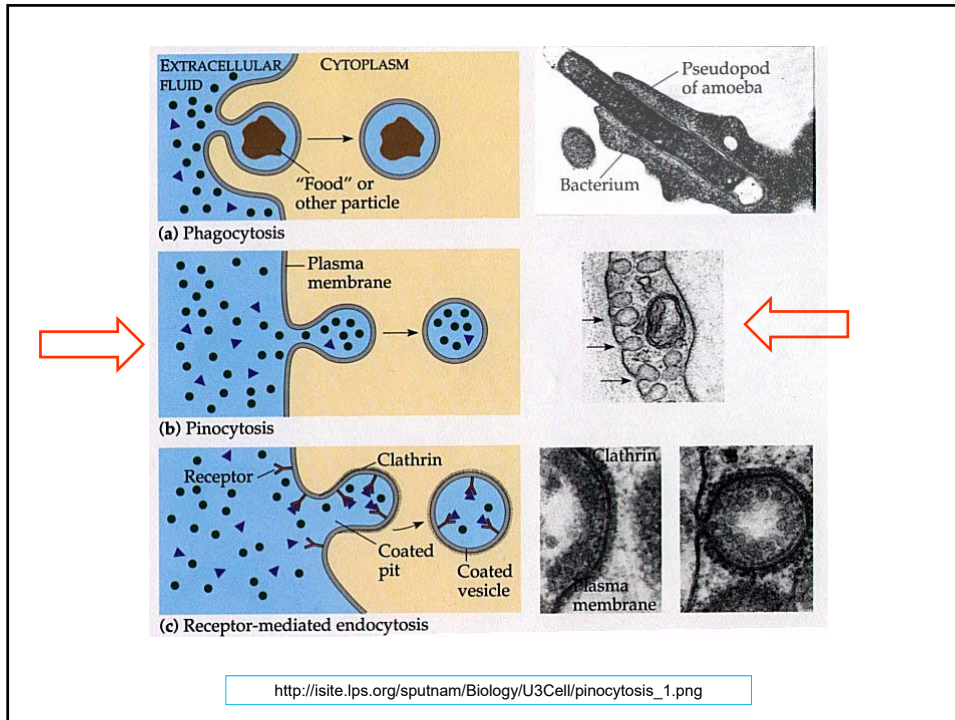
Endocitosi – PINOCITOSI

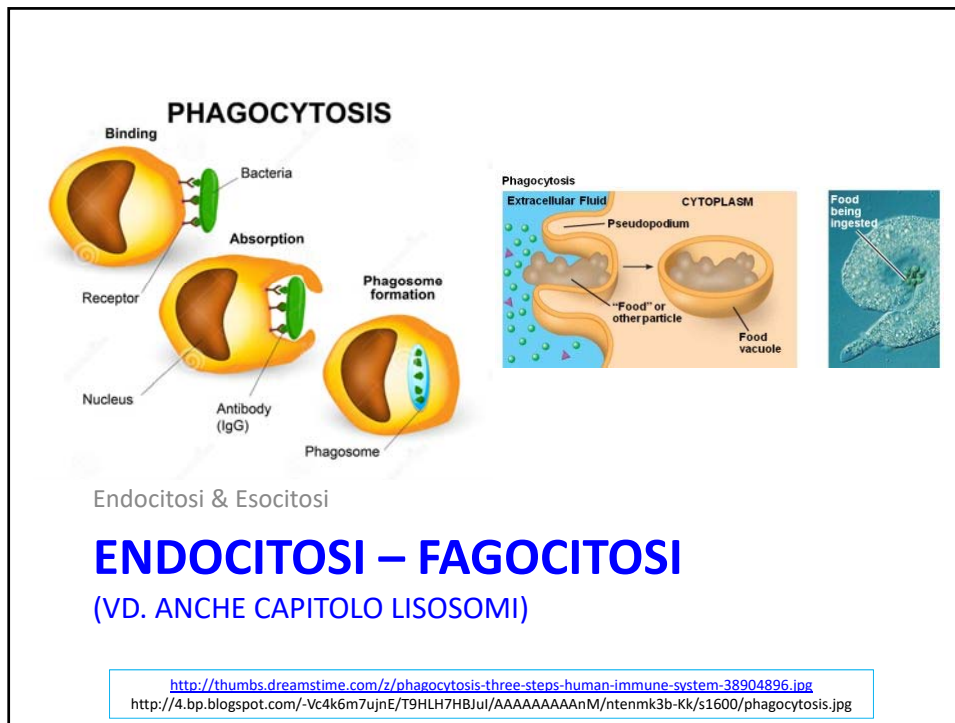
- ✚ Mediante la **pinocitosi**, la cellula **introduce materiale liquido**; minuscole gocce di liquido vengono prima intrappolate e poi circondate dalla membrana plasmatica, che si stacca nel citoplasma sotto forma di minuscole vescicole.
- ✚ I liquidi contenuti in queste vescicole vengono poi trasferiti lentamente nel citosol. Le vescicole diventano sempre più piccole fino a scomparire.

PINOCITOSI



<http://www.bio.miami.edu/~cmallery/150/memb/c8.7x20b.pinocytosis.jpg>





Endocitosi – FAGOCITOSI

- ✚ Nella **fagocitosi** le cellule **ingeriscono grandi particelle solide**, come batteri o cibo.
- ✚ Questo processo viene utilizzato dai **protozoi**, dai **globuli bianchi** e dai **macrofagi** per ingerire particelle, alcune delle quali hanno le dimensioni di un batterio o sono addirittura cellule intere o frammenti cellulari.
- ✚ Durante l'ingestione, si ha il ripiegamento della membrana plasmatica per includere la particella che è venuta a contatto con la superficie cellulare e si forma così intorno ad essa un grande sacco membranoso o vacuolo.
- ✚ Quando la membrana ha circondato completamente la particella, questa si fonde nel punto di contatto.
- ✚ **Il vacuolo si fonde successivamente con i lisosomi e il materiale ingerito viene così degradato.**

FAGOCITOSI – [1]

- ✚ La **fagocitosi** é una **forma specializzata di endocitosi** in cui particelle di grandi dimensioni, come microrganismi e cellule morte, sono ingerite tramite grosse vescicole endocitiche, chiamate **fagosomi**.
- ✚ **Protozoi**: forma di nutrizione: grosse particelle assunte nei fagosomi finiscono nei lisosomi e i prodotti dei successivi processi digestivi passano nel citosol per essere utilizzati come cibo.
- ✚ Tuttavia, poche cellule degli **organismi multicellulari sono capaci di ingerire in modo efficiente particelle così grandi**. Nell'intestino degli animali, ad esempio, le particelle di cibo sono demolite fuori dalle cellule e i loro prodotti di idrolisi sono importati nelle cellule.

FAGOCITOSI – [2]

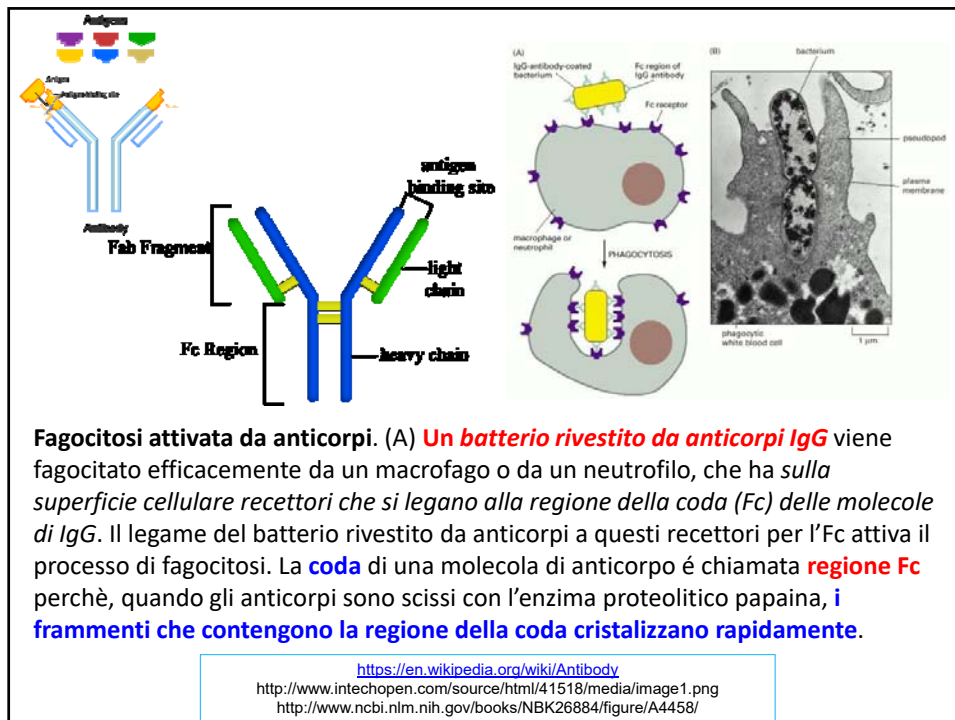
- ✚ La fagocitosi é importante nella maggior parte degli animali per **scopi diversi dalla nutrizione** ed é attuata principalmente da **cellule specializzate** - i cosiddetti **fagociti professionisti**. Nei mammiferi, tre classi di globuli bianchi agiscono da fagociti professionisti – **macrofagi**, **neutrofili** e **cellule dendritiche**. Tutte questi cellule **si sviluppano da cellule staminali emopoietiche** e ci **difendono dalle infezioni** ingerendo i microrganismi invasori.
- ✚ **I macrofagi hanno inoltre un ruolo importante nella rimozione di cellule senescenti e di cellule che sono morte per apoptosi**. In termini quantitativi, quest'ultima funzione è di gran lunga la più importante: per esempio i macrofagi umani fagocitano più di 1011 globuli rossi senescenti ogni giorno.

FAGOCITOSI – [3]

- ✚ Mentre le **vescicole** endocitiche coinvolte nella **pinocitosi** sono **piccole** e **uniformi**, i **fagosomi** hanno **diametri** che sono **determinati** dalle **dimensioni** della **particella ingerita** e possono essere grandi quasi quanto la stessa cellula fagocitica.
- ✚ **I fagosomi si fondono con i lisosomi dentro la cellula e il materiale ingerito viene quindi degradato.** Le **sostanze indigeribili** rimarranno nei lisosomi, formando i **corpi residui**.

FAGOCITOSI – [4]

- ✚ *Per essere fagocitate, le particelle devono prima legarsi alla superficie del fagocita.* Tuttavia, non tutte le particelle che si legano verranno ingerite. I fagociti hanno una varietà di **recettori specializzati** di superficie che sono uniti covalentemente al macchinario fagocitico della cellula. A differenza della pinocitosi, che é un **processo costitutivo che avviene continuamente**, *la fagocitosi é un processo che viene attivato da recettori che trasmettono segnali all'interno della cellula e iniziano la risposta.*
- ✚ I **segnali di attivazione** meglio caratterizzati sono gli **anticorpi**, che ci proteggono legandosi alla superficie di microrganismi infettivi formando un **rivestimento in cui la regione di coda di ciascuna molecola anticorpale**, chiamata **regione Fc**, è esposta all'esterno. Questo rivestimento di anticorpi è riconosciuto da **ricettori per l'Fc** specifici sulla superficie dei **macrofagi** e dei **neutrofili**, il cui attacco induce la cellula fagocitica ad estendere pseudopodi che avvolgono la particella e si fondono alle loro estremità per formare un fagosoma.



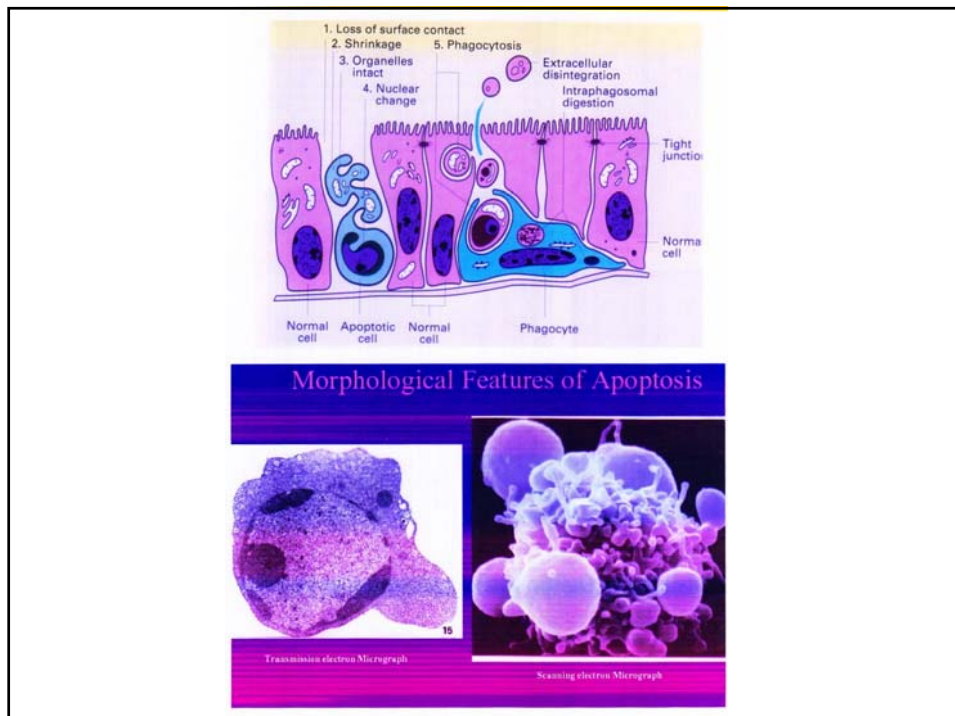
FAGOCITOSI – [5]

- ✚ Sono state caratterizzate parecchie classi di **recettori** che promuovono la **fagocitosi**.
 - Alcuni riconoscono **componenti del complemento**, che **collaborano con gli anticorpi** nel marcare i microbi per la distruzione.
 - Altri riconoscono direttamente **oligosaccaridi sulla superficie di certi microrganismi**.
 - Altri ancora riconoscono **cellule che sono morte per apoptosi**. **Le cellule apoptotiche perdono la distribuzione asimmetrica dei fosfolipidi nella loro membrana plasmatica**. Come conseguenza, la **fosfatidilserina** carica negativamente, che è normalmente confinata nel foglietto citosolico del doppio strato lipidico, è ora **esposta all'esterno della cellula**, dove scatena la fagocitosi della cellula morta.

Seminario

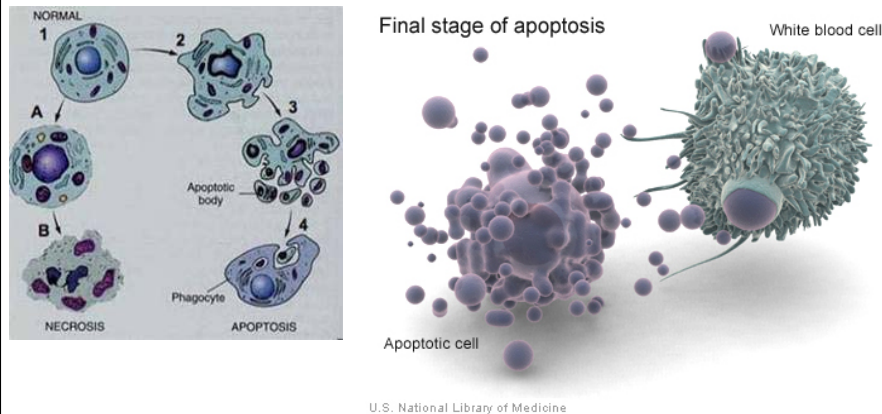
FAGOCITOSI – [6]

- ✚ E' notevole che i **macrofagi** in grado di fagocitare una varietà di particelle inanimate – come vetro, granuli di latex o fibre di amianto – **non fagocitano cellule animali vive**.
- ✚ Sembra che le cellule animali vive mostrino dei segnali “**non mangiarmi**” sotto forma di **proteine di superficie** che si legano a **recettori inibitori** sulla superficie dei **macrofagi**.
- ✚ I recettori inibitori dei macrofagi reclutano tirosina fosfatasi che antagonizzano gli eventi di segnalazione intracellulare, mediati da tirosina chinasi (enzimi che aggiungono gruppi fosfato alla Tirosina), necessari per iniziare la fagocitosi, inibendo così localmente il processo fagocitico.
- ✚ Così la **fagocitosi**, come molti altri processi cellulari, **dipende da un equilibrio fra segnali positivi che attivano il processo e segnali negativi che lo inibiscono**.



Stadi finali dell'apoptosi

Quando una cellula muore per apoptosi, i macrofagi internalizzano e digeriscono i frammenti cellulari.

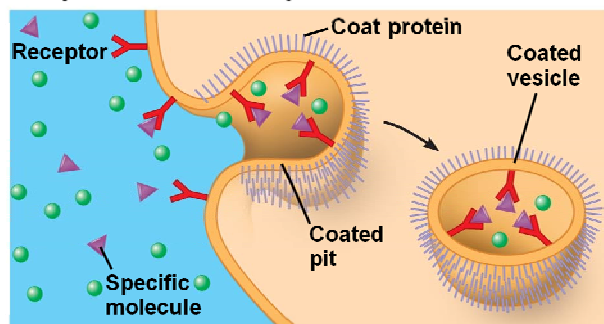


U.S. National Library of Medicine

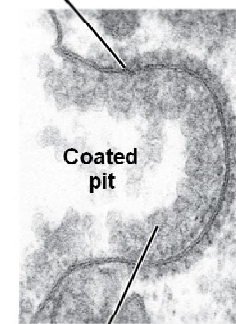
<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/forro-gabriella-2009-12-02/HTML/image001.jpg>
<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/apoptosismacrophage?sessionid=F96ED086A6169FFB1C3BA01F00DCA4B3>

Endocitosi mediata da recettori

Receptor-mediated endocytosis



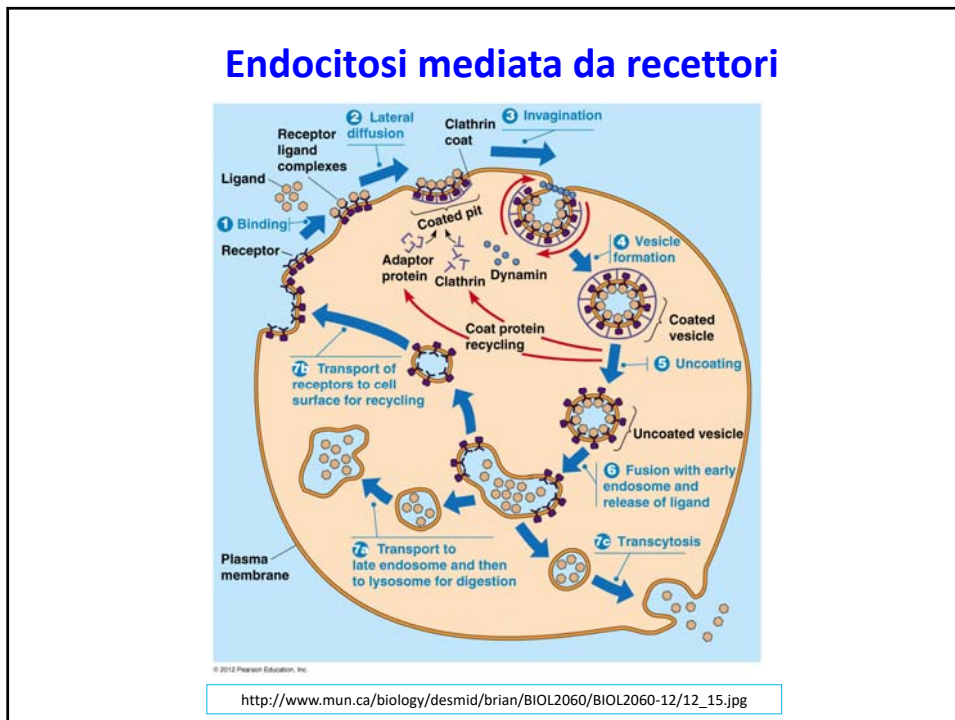
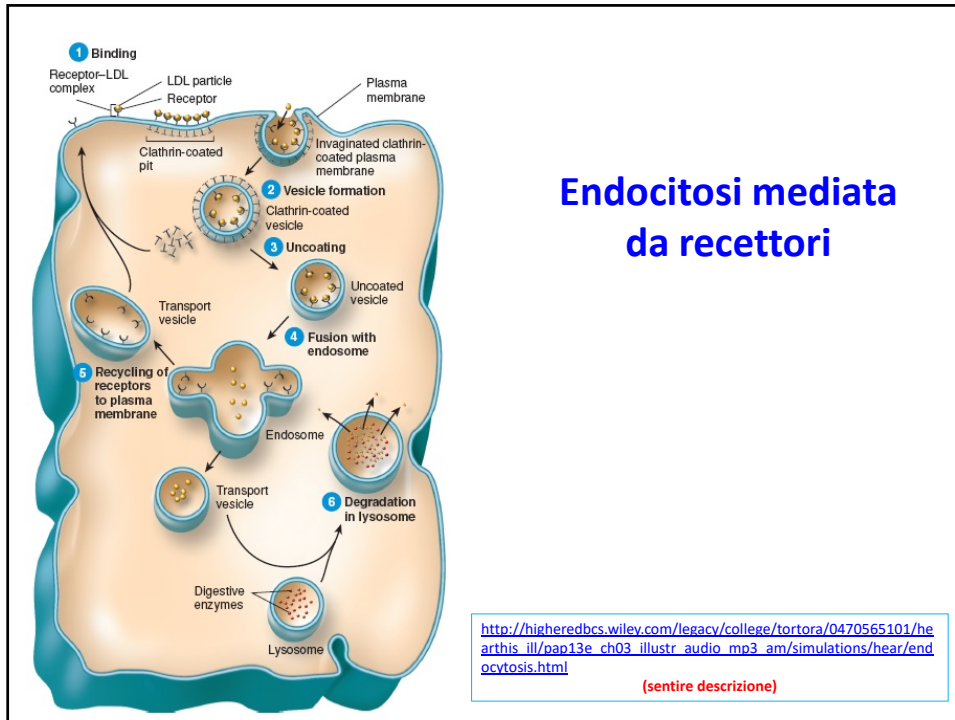
Plasma membrane



Material bound to receptor proteins

Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

<http://3.bp.blogspot.com/-VvtyNxFwc-4/T9HLcOZ5ITI/AAAAAAAAA/0A90NXabo6g/s1600/receptor+mediated+endocytosis.jpg.png>



Tipi di recettori – [1]

✚ **Recettori «housekeeping», di mantenimento:**

- Responsabili dell'**assunzione** di **materiali** che saranno **utilizzati dalla cellula**.
- Esempi più studiati: **recettori** per la **trasferrina** (proteina che media il trasporto del **ferro**) e per le «**low Density Lipoproteins**», LDL (**mediano il trasporto del colesterolo dal fegato ai tessuti**)

Tipi di recettori – [2]

✚ **Recettori di segnale:**

- Responsabili del **legame di ligandi extracellulari** che portano **messaggi** che cambiano l'**attività della cellula**. Es. di ligandi:
 - ◆ **Ormoni** (es. insulina, glucagone, adrenalina, ecc.)
 - ◆ **Fattori di crescita** o di **differenziamento** (es. EGF, FGF, HGF, VEGF, TGF, ecc).

Tipi di recettori – [3]

- ✚ **L'endocitosi dei recettori «housekeeping»** è seguita dal **trasporto del materiale legato** (es. ferro, colesterolo) **alla cellula e dal ritorno del recettore sulla superficie cellulare per un ulteriore ciclo di assunzione.**
- ✚ **L'endocitosi dei recettori di segnale** è spesso seguita da **distruzione del recettore** – regolazione negativa dei recettori - che ha l'effetto di ridurre la sensibilità della cellula ad ulteriori stimolazione da parte dell'ormone o del fattore di crescita.

ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORI – [1]

- ✚ In questo caso, **molecole specifiche si combinano con le proteine recettoriali inglobate nella membrana plasmatica della cellula.**
- ✚ Una molecola detta **ligando** si lega in **modo specifico** ad un recettore.
- ✚ I recettori sono concentrati in **fossette rivestite**, depressioni della superficie della membrana plasmatica.
- ✚ Ogni fossetta è ricoperta da uno strato di proteine, le **clatrine**, che si trovano appena sotto la membrana plasmatica. Dopo che il ligando si è legato al recettore, la fossetta dà origine per endocitosi ad una vescicola ricoperta.

ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORI – [2]

- ✚ Il **colesterolo** ematico viene assorbito dalle cellule animali per endocitosi mediata da recettori.
- ✚ Le **lipoproteine a bassa densità** (“Low Density Lipoproteins”, LDL) costituiscono uno dei principali trasportatori (“carriers”) per il colesterolo nel sangue.

ENDOCITOSI MEDIATA DA RECETTORI – [3]

- ✚ Nelle cellule che sono sempre impegnate nella **secrezione**, per ciascuna vescicola che si fonde con la membrana plasmatica un quantitativo equivalente di membrana deve ritornare verso l'interno della cellula; se ciò non avvenisse, la superficie cellulare continuerebbe ad espandersi, anche se ad un certo punto la crescita della cellula si fermerebbe comunque.
- ✚ Una situazione simile esiste per quelle cellule che utilizzano l'**endocitosi**. Un macrofago, ad esempio, è in grado di ingerire l'equivalente di tutta la sua superficie di membrana in 30 minuti, pertanto **è necessario sintetizzare un quantitativo equivalente di membrana nuova o riciclarla all scopo di mantenere l'area superficiale costante.**

Le cellule catturano i lipidi dal sangue sotto forma di grandi complessi lipoproteici – [1]

- ✚ I **lipidi** assorbiti con la dieta nell'intestino o immagazzinati nel tessuto adiposo possono essere **distribuiti alle cellule del corpo**.
- ✚ Per facilitare il trasferimento massiccio di lipidi fra cellule gli animali hanno sviluppato un modo molto efficiente di **impacchettare da centinaia a migliaia di molecole di lipidi in «carriers» macromolecolari solubili in acqua**, le **lipoproteine**, che le cellule possono catturare dalla circolazione sanguigna.

Seminario

Lodish, 7° ed.

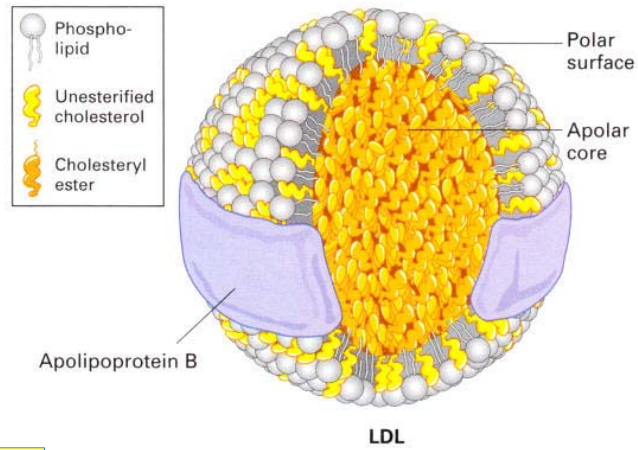
Le cellule catturano i lipidi dal sangue sotto forma di grandi complessi lipoproteici – [2]

- ✚ Una particella di **lipoproteina** ha **un guscio esterno composto di proteine (apolipoproteine)** e **uno monostrato di fosfolipidi contenenti colesterolo**.
- ✚ Il **guscio** è **anfipatico** poichè la sua superficie esterna è idrofilica, rendendo queste particelle idrosolubili, e la sua superficie interna è idrofobica.
- ✚ Adiacente alla superficie interna idrofobica del guscio vi è una **zona centrale di lipidi neutri che contiene soprattutto esteri di colesterolo, trigliceridi o entrambi**.

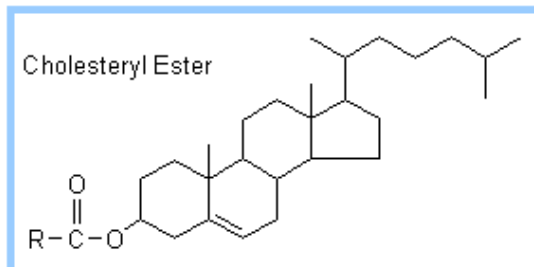
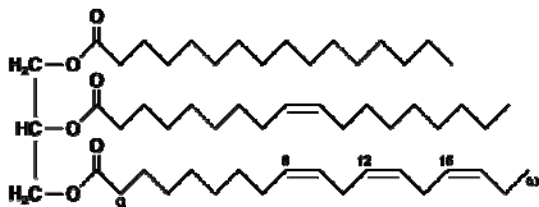
Seminario

Lodish, 7° ed.

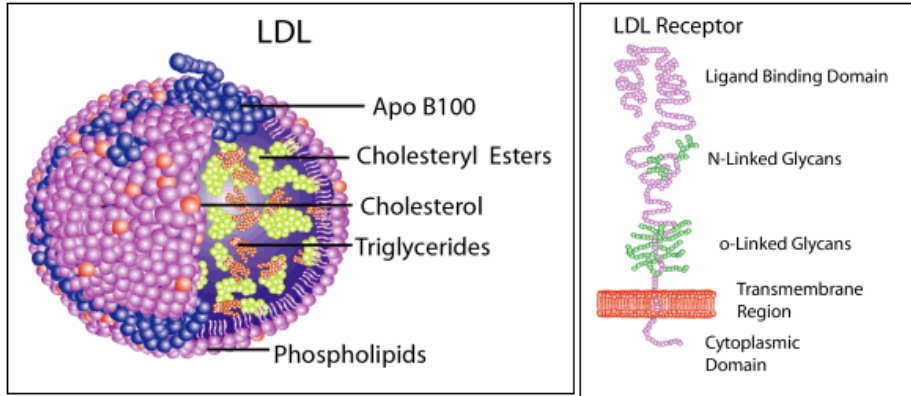
«Low Density Lipoprotein», LDL



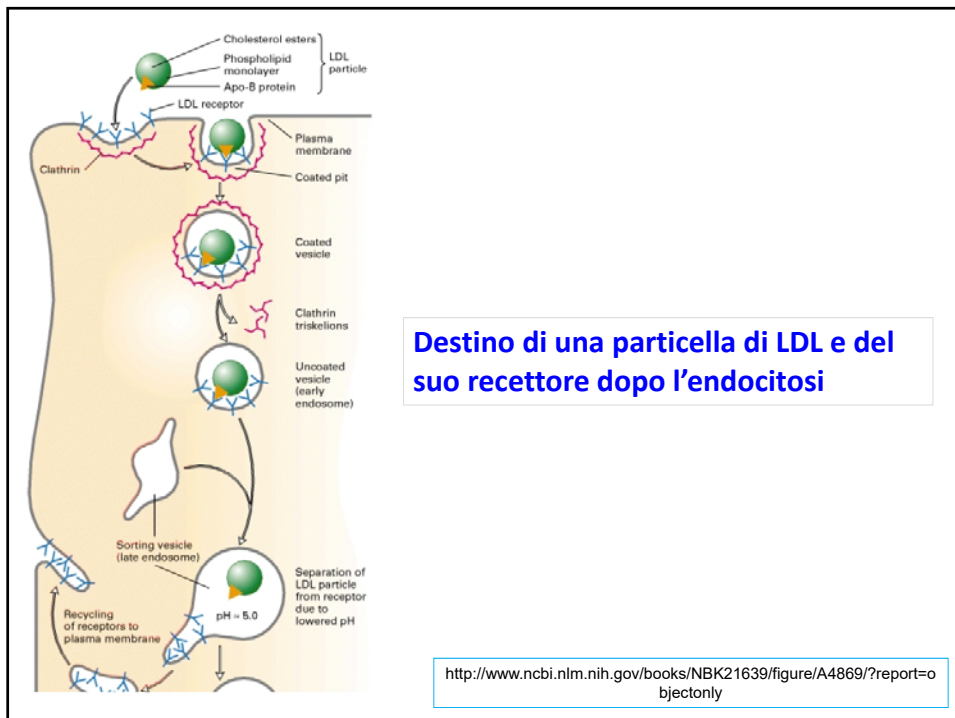
Seminario



Seminario



<http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/learning-center/plasma-blood-protein/lipoprotein-function.html>



Destino di una particella di LDL e del suo recettore dopo l'endocitosi

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21639/figure/A4869/?report=objectonly>

Didascalia della figura precedente – [1]

- ✚ Questo stesso meccanismo viene utilizzato anche da altri ligandi, quali l'**insulina** o altri **ormoni proteici**, che sono internalizzati tramite endocitosi mediata da recettore e degradati nei lisosomi.
- ✚ Dopo che la particella di LDL si lega ad un recettore per le LDL sulla membrana plasmatica, il complesso recettore-ligando viene internalizzato in una fossetta rivestita da clatrina che si stacca dalla membrana per diventare una vescicola rivestita.
- ✚ Il rivestimento di clatrina a questo punto depolimerizza dando i trisceli, dando origine all'endosoma precoce.
- ✚ Questo endosoma si fonde con una vescicola di smistamento, nota come endosoma tardivo, dove il pH acido (≈ 5) provoca la dissociazione delle particelle di LDL dal recettore per le LDL.

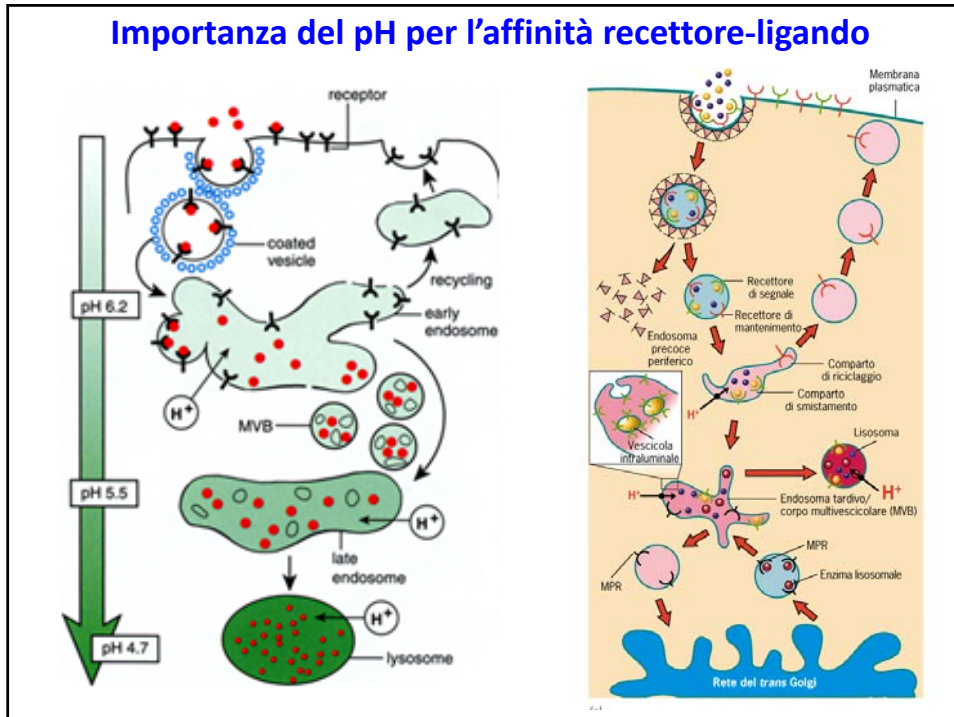
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21639/figure/A4869/?report=objectonly>

Didascalia della figura precedente – [2]

- ✚ Una regione ricche di recettori gemma per formare una vescicola separata che ricicla i recettori per le LDL di nuovo verso la membrana plasmatica.
- ✚ Una vescicola contenente una particella di LDL può fondersi con un altro endosoma tardivo ma alla fine si fonde con un lisosoma formando un lisosoma di maggiori dimensioni.
- ✚ In questa **sede la proteina apo-B della particella viene degradata ad aminoacidi e i trigliceridi e gli esteri di colesterolo sono idrolizzati ad acidi grassi e colesterolo rispettivamente.**
- ✚ Un'abbondante importazione di colesterolo inibisce la sintesi nella cellula sia di colesterolo che della proteina recettrice.

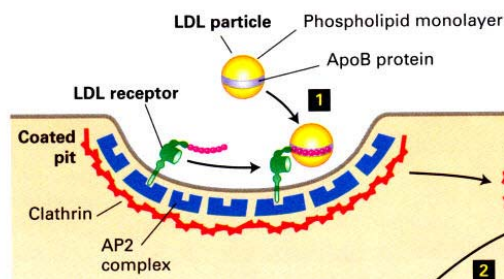
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21639/figure/A4869/?report=objectonly>

Importanza del pH per l'affinità recettore-ligando



Endocitosi mediata da recettori: passo per passo

1. I recettori per le LDL sulla superficie cellulare si legano ad una proteina apoB inserita nello strato fosfolipidico esterno delle particelle di LDL. Delle interazioni tra sequenze specifiche di AA nella [coda citoplasmatica del recettore per le LDL](#) che li indirizza alla via endocitotica, e un insieme di **proteine di rivestimento**, incorporano il complesso recettore-ligando nelle ves



Seminario

Lodish, 7° ed.

Segnali di smistamento che indirizzano le proteine di secrezione o di membrana verso vescicole specifiche di trasporto

Table 17-6 Sorting Signals That Direct Secreted and Membrane Proteins to Specific Transport Vesicles

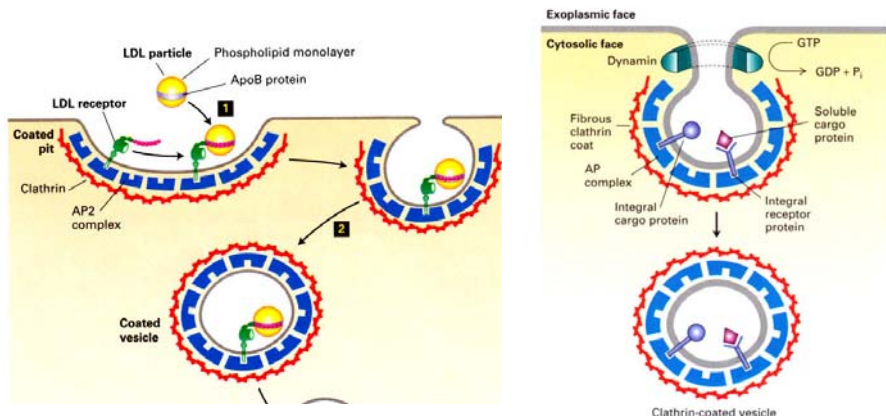
Signal Sequence*	Type of Protein†	Transport Step	Vesicle Type	Signal Receptor
Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL)	Secreted	Golgi to ER	COP I	KDEL receptor (ERD2 protein) in Golgi membrane
Lys-Lys-X-X (KKXX)	Membrane	Golgi to ER	COP I	COP α and β subunits
Di-acidic (e.g., Asp-X-Glu)	Membrane	ER to Golgi	COP II	Not known
Mannose 6-phosphate (M6P)	Secreted	Trans-Golgi and plasma membrane to late endosome	Clathrin	M6P receptor in Golgi and plasma membrane; AP1 and AP2 adapter proteins
Tyr-X-X-o (YXXo)	Membrane	Plasma membrane to endosome	Clathrin	AP2 adapter proteins
Leu-Leu (LL)	Membrane	Plasma membrane to endosome	Clathrin	AP2 adapter proteins

* X = any amino acid; o = bulky hydrophobic residues. Single-letter abbreviations are shown in parentheses.
 † Signal sequences are located in the cytosolic domains of membrane proteins.

Seminario

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21639/table/A4867/?report=objectonly>

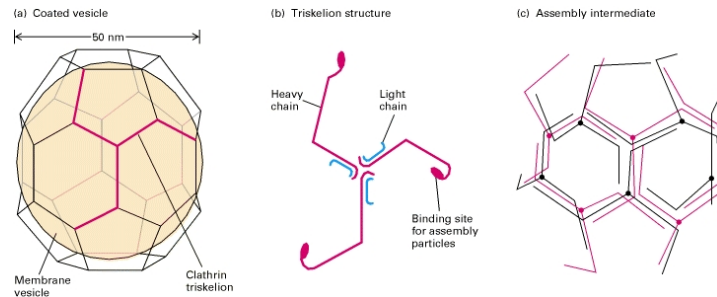
2. Fossette rivestite di clatrina contenenti i recettori per le LDL si infossano tramite un meccanismo mediato dalle proteine dinamina.



Seminario

Lodish, 7° ed.

Struttura di una vescicola rivestita di clatrina



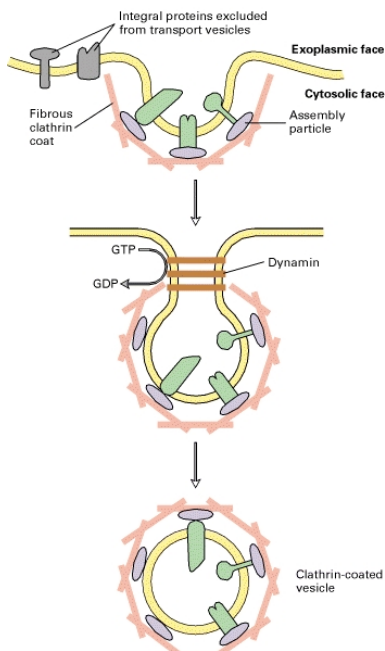
- a) Una tipica **vescicola rivestita di clatrina** comprende una vescicola circondata da membrana (ombreggiata) di circa 40 nm di diametro, circondata da una rete fibrosa di 12 pentagoni e 8 esagoni. Il rivestimento fibroso è costruito da 36 trisceli di clatrina, uno dei quali è illustrato in rosso. Si ritiene che altre vescicole rivestite con altre dimensioni e forma sia costruite in modo simile: ogni vescicola contiene 12 pentagoni ma un numero variabile di esagoni.
- b) Dettaglio di un triscele di clatrina. Ciascuna delle tre catene pesanti della clatrina ha una struttura ripiegata apspecifica. Una catena leggera di clatrina è legata ad ogni catena pesante verso il centro; un dominio globulare è presente ad ogni estremità distale esterna. Nonostante non sia ovvio in (a) e (b), ogni triscele ha una curvatura intrinseca; quando i trisceli polimerizzano, formano una struttura curva (non piatta).
- c) Un intermediario nell'assemblaggio di un rivestimento di clatrina, che contiene 10 dei 36 trisceli finali, illustra la curvatura intrinseca e l'impacchettamento dei trisceli di clatrina.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21749/figure/A4893/?report=objectonly>

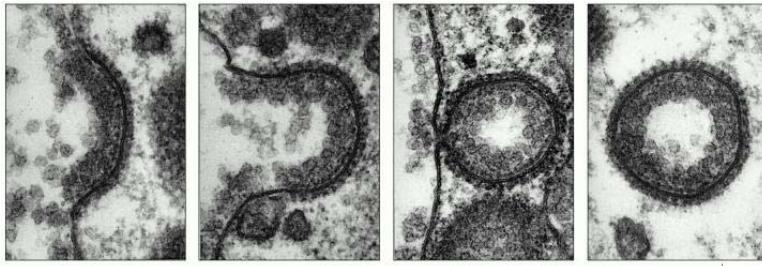
Seminario

Modello per la formazione di fossette rivestite di clatrina e dell'incorporazione selettiva di proteine integrali di membrane in vescicole rivestite di clatrina.

I domini citosolici di alcune proteine di membrana si legano specificamente a **particelle di assemblaggio** che, a loro volta, **si legano alla clatrina** mentre questa polimerizza spontaneamente ricoprendo una regione di membrana. Le proteine che non si legano alla particelle di assemblaggio sono scartate da queste vescicole. A questo punto la dinamina polimerizza sopra il collo della fossetta; regolato dall'idrolisi del GTP catalizzata dalla dinamina, il collo si distacca, formando una vescicola rivestita da clatrina. In questa figura non è illustrato il legame di ARF-GTP alla membrana che si ritiene inizi il processo di gemmazione delle vescicole COP I.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21749/figure/A4895/?report=objectonly>



Formazione di vescicole rivestite di clatrina nella membrana plasmatica.

Queste fotografie al microscopio elettronico illustrano la probabile sequenza di eventi nella formazione di una **vescicole rivestita di clatrina** a partire da una **fossetta rivestita**. Le fossette e vescicole rivestite di clatrina illustrate hanno dimensioni superiori a quelle che si trovano in cellule di dimensioni normali. Le strutture illustrate sono coinvolte nella cattura di particelle di lipoproteine verso oociti di gallina di grandi dimensioni per formare il tuorlo. Le particelle di lipoproteine collegate ai loro recettori sulla membrana si possono vedere come uno stratto denso e sfumato sulla superficie extracellulare della membrana plasmatica – che diventerà la superficie interna della vescicola.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26870/figure/A2389/?report=objectonly>

IMPORTANTE

3. Dopo che il rivestimento della vescicola viene rilasciato, la vescicola endocitica (**endosoma precoce**) si fonde con un endosoma tardivo. Il **pH acido** di questo compartimento provoca un cambiamento conformazionale del recettore per le LDL che porta al rilascio delle particella di LDL legata.
4. **L'endosoma tardivo** si fonde con un **lisosoma** e **le proteine e lipidi della particella LDL libera** sono degradati fino alle loro componenti di base dagli enzimi lisosomiali.
5. **Il recettore per la LDL viene riciclato verso la superficie cellulare** dove, al **pH neutro** dell'ambiente esterno, subisce un cambiamento conformazionale tale di potere legare altre molecole di LDL.

Lodish, 7° ed.

Seminario

Modello per il legame della particelle LDL al suo recettore dipendente dal pH

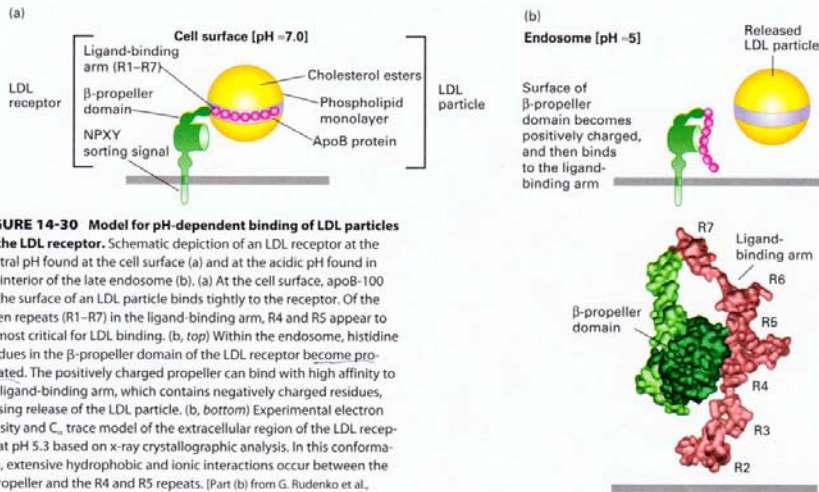
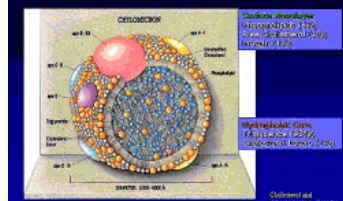


FIGURE 14-30 Model for pH-dependent binding of LDL particles by the LDL receptor. Schematic depiction of an LDL receptor at the neutral pH found at the cell surface (a) and at the acidic pH found in the interior of the late endosome (b). (a) At the cell surface, apoB-100 on the surface of an LDL particle binds tightly to the receptor. Of the seven repeats (R1–R7) in the ligand-binding arm, R4 and R5 appear to be most critical for LDL binding. (b, top) Within the endosome, histidine residues in the β -propeller domain of the LDL receptor become protonated. The positively charged propeller can bind with high affinity to the ligand-binding arm, which contains negatively charged residues, causing release of the LDL particle. (b, bottom) Experimental electron density and C_{α} trace model of the extracellular region of the LDL receptor at pH 5.3 based on x-ray crystallographic analysis. In this conformation, extensive hydrophobic and ionic interactions occur between the β propeller and the R4 and R5 repeats. [Part (b) from G. Rudenko et al., 2002, *Science* **298**:2353.]

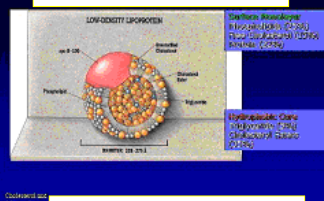
Lodish, 7^a ed.

Lipoproteine

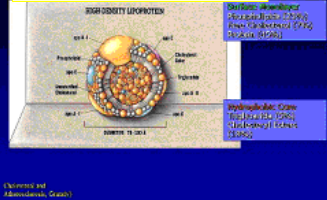
Chilomicroni: ricchi in trigliceridi (TG)



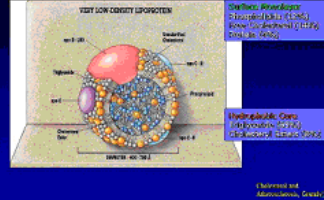
LDL: ricche in esteri del colesterolo (CE)



HDL: ricche in esteri del colesterolo (CE)



VLDL: ricche in trigliceridi (TG)

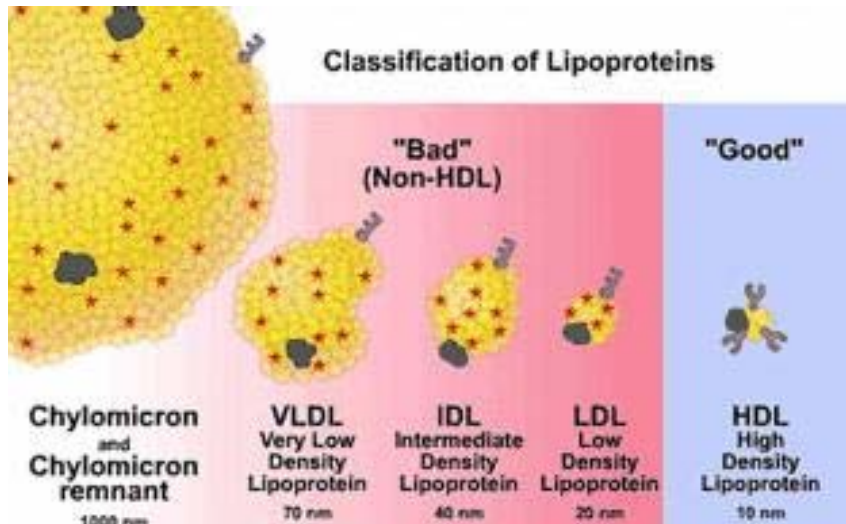


Chilomicroni, LDL, HDL, VLDL

TG: trigliceridi
CE: esteri del colesterolo

Seminario

Seminario



<http://image.slidesharecdn.com/agentsusedindyslipidemia-120624045156-phppapp02-140404084122-phppapp02/95/agents-used-in-dyslipidemia-dgk-9-638.jpg?cb=1472031505>

Trasporto di colesterolo e trigliceridi

- Il colesterolo e i trigliceridi sono trasportati dai fluidi corporei sotto forma di particelle di **lipoproteine**.
- Ogni particella consiste in un **"core" (nocciolo centrale) di lipidi idrofobici circondato da un rivestimento di particelle di lipidi più polari e di apoproteine**.
- Le **componenti proteiche** di questi aggregati macromolecolari svolgono due ruoli: **solubilizzano i lipidi idrofobici** (permettendo il loro trasporto nel plasma sanguigno) e **contengono segnali di indirizzamento cellulare**.
- Le particelle di lipoproteine sono classificate in ordine crescente di densità: ad esempio **chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa** ("very low density lipoproteins", VLDL), **lipoproteine a bassa densità** ("low-density lipoproteins", LDL), **lipoproteine ad alta densità** ("high-density lipoproteins", HDL).

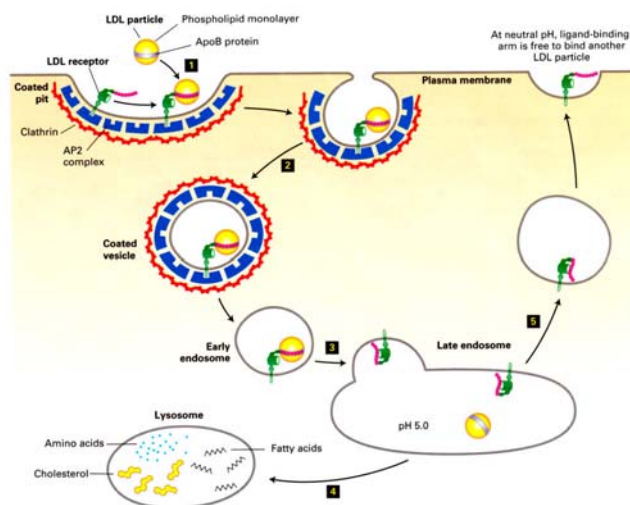
Seminario

Assorbimento delle LDL

[Endocitosi mediata da recettori: da sapere x esame]

- ✚ Pochi secondi dopo le vescicole si muovono nel citoplasma, il rivestimento si stacca lasciando libere nel citoplasma delle vescicole non ricoperte dette endosomi.
- ✚ L'endosoma di solito dà origine a due vescicole, una contenente i recettori e l'altra le particelle LDL.
- ✚ I recettori sono riportati sulla membrana plasmatica dove vengono riciclati.
- ✚ Le altre vescicole si fondono con i lisosomi e il loro contenuto, una volta digerito, viene rilasciato nel citosol.
- ✚ Il riciclaggio dei recettori per le LDL sulla membrana plasmatica mediante vescicole costituisce un problema comune a tutte le cellule che utilizzano meccanismi di endo- ed esocitosi.

Via endocitica per l'internalizzazione delle lipoproteine LDL

Lodish, 7^a ed.

Metabolismo del colesterolo – [1]

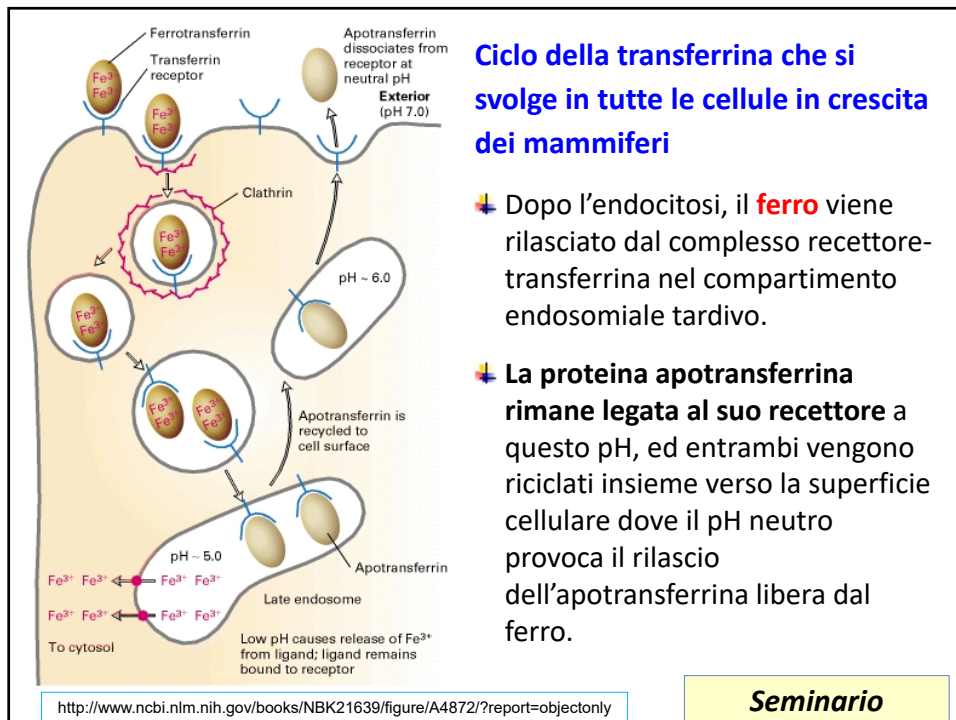
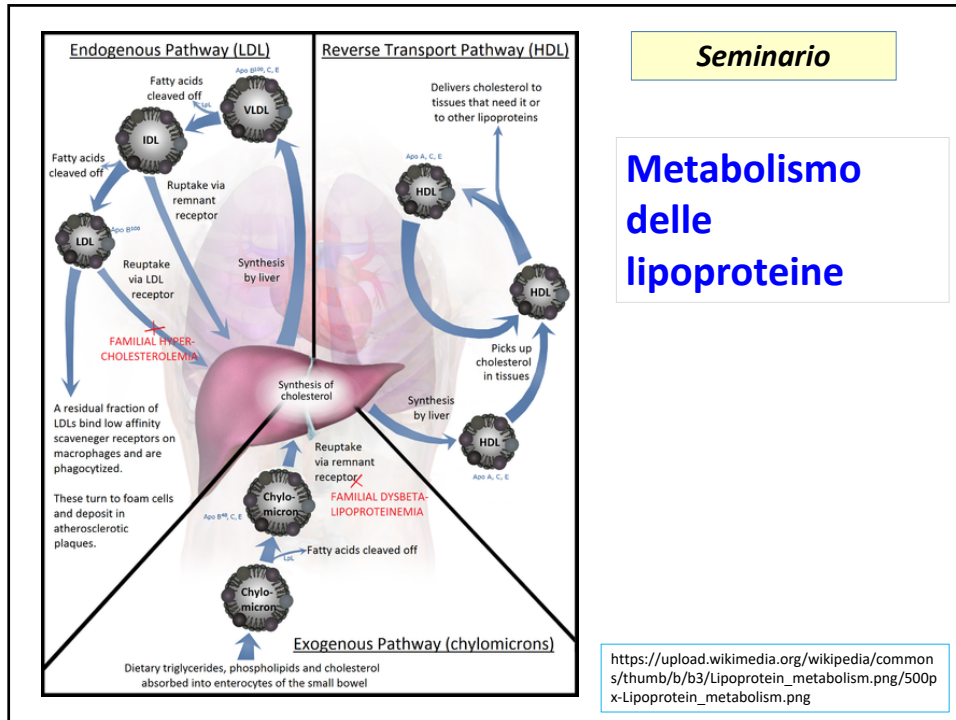
- ✚ Il **colesterolo** é una molecola fundamentalmente idrofobica che **non può essere trasportata nel ciclo ematico come molecola libera**. Invece é trasportato come un **complesso gigantesco** detto **lipoproteina a bassa densità** (Low Density Lipoprotein, LDL). Questa particella contiene una parte centrale di circa 1.500 molecole di colesterolo esterificate ad acidi grassi a lunga catena. La parte centrale è circondata da uno strato di fosfolipidi e proteine associate.
- ✚ Il **numero di recettori LDL presenti in una data cellula è modulato dalle necessità metaboliche della cellula**. Se una cellula sta crescendo attivamente e sintetizza una grande quantità di membrane o produce ormoni steroidei, il numero di recettori aumenta e più particelle LDL sono assunte dal mezzo circostante.

Seminario

Metabolismo del colesterolo – [2]

- ✚ Il livello di LDL (o del colesterolo contenuto) nel sangue é strettamente correlato al manifestarsi dell'**ateriosclerosi**, una condizione caratterizzata dal restringimento delle arterie. L'occlusione arteriosa é determinata da un processo complesso e poco noto che comprende la formazione di placche che contengono LDL nella parete interna dei vasi. In aggiunta alla riduzione del flusso sanguigno le placche arteriosclerotiche sono punti di formazione di coaguli che possono bloccare completamente il flusso di sangue attraverso il vaso. I coaguli formati nelle arterie coronarie sono la causa principla e dell'infarto miocardico.

Seminario



Ciclo della transferrina

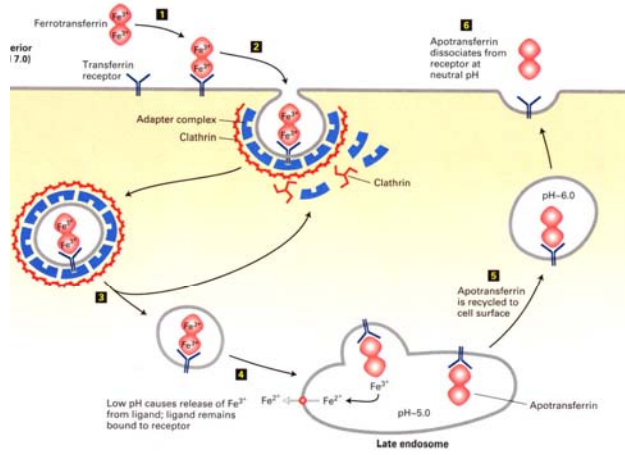
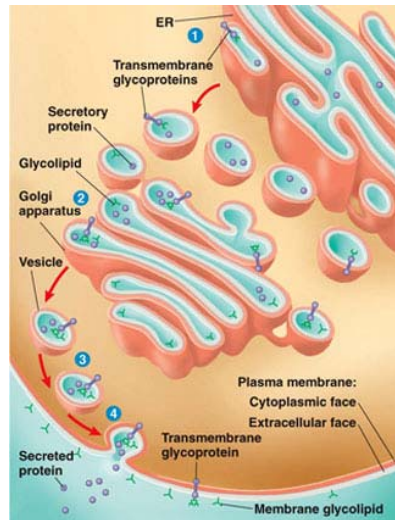
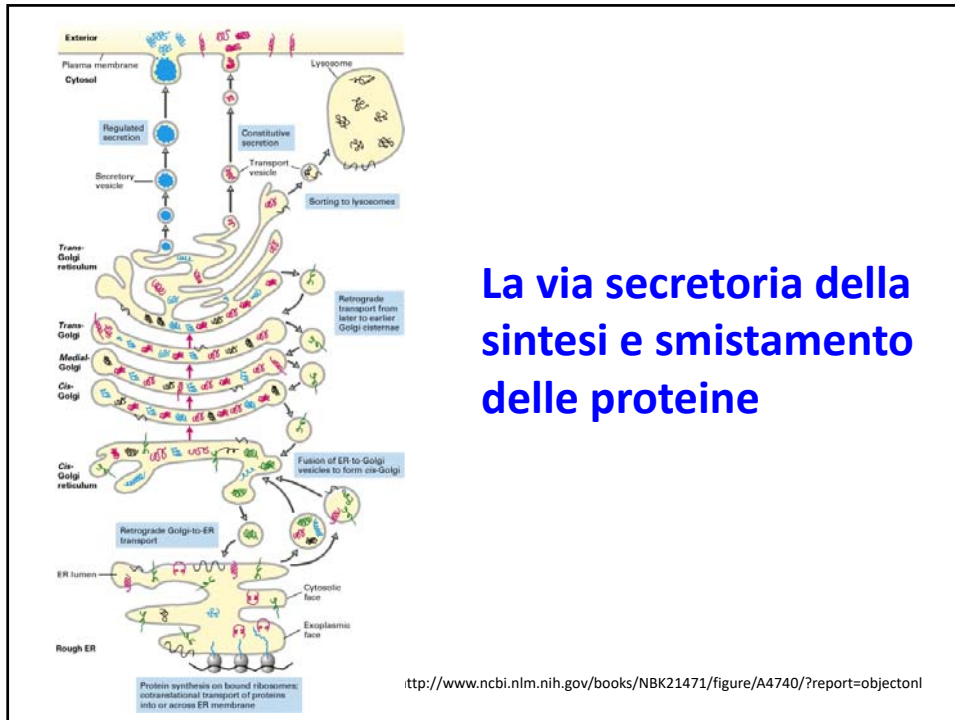


FIGURE 14-31 The transferrin cycle, which operates in all living mammalian cells. Step 1: The transferrin dimer carrying two atoms of Fe^{3+} , called ferrotferrin, binds to the transferrin receptor at the cell surface. Step 2: Interaction between the tail of the transferrin receptor and the AP2 adapter complex incorporates the receptor-ligand complex into endocytic clathrin-coated vesicles. Step 3: The vesicle coat is shed and the endocytic vesicles fuse with the membrane of the endosome. Fe^{3+} is released from the receptor-ferrotferrin complex in the acidic late endosome compartment. Step 4: The apotransferrin protein remains bound to its receptor at this pH, and they recycle to the cell surface together. Step 5: The neutral pH of the exterior medium causes release of the iron-free apotransferrin. [See A. Ciechanover et al., 1983, *J. Biol. Chem.* 258:9681.]

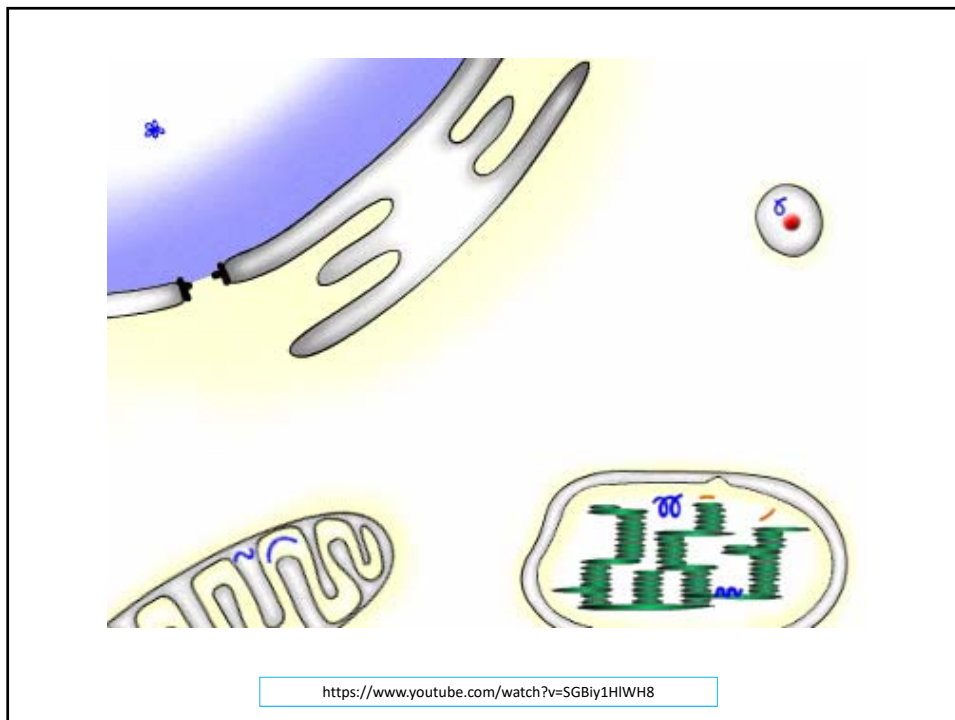
Lodish, 7^e ed.



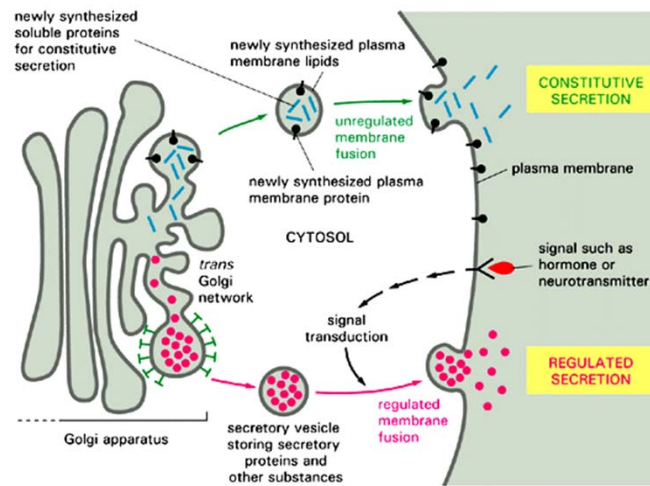
Esocitosi & Endocitosi
ESOCITOSI



La via secretoria della sintesi e smistamento delle proteine



Vie regolata e costitutiva di secrezione – [1]



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=mboc4&part=A2410&rendertype=figure&id=A2412>

Vie regolata e costitutiva di secrezione – [2]

✚ Le due vie **divergono nella rete *trans* del Golgi**.

- Molte proteine solubili sono **costantemente secrete** dalla cellula mediante la **via secretoria costitutiva** (chiamata anche la via "default", ossia quella che avviene a meno che non vi sia un ordine in contrario). Questa via **fornisce inoltre alla membrana plasmatica lipidi e proteine di nuova sintesi**.
- Le cellule secretorie specializzate hanno inoltre una **via di secrezione regolata**, mediante la quale **proteine selezionate nella rete *trans* del Golgi sono deviate verso vescicole di secrezione, dove le proteine sono concentrate ed immagazzinate finché un segnale extracellulare esterno stimola la loro secrezione**.

CLASSI DI PROTEINE SECRETORIE DEI VERTEBRATI – [1]

Tipo di proteina	Esempio	Sito di sintesi
Proteine a secrezione costitutiva		
Proteine plasmatiche	Albumina	Fegato (epatociti)
	Transferrina (trasportatore)	Fegato
	Lipoproteine	Fegato, intestino
	Immunoglobuline	Linfociti
Proteine della matrice	Collagene	Fibroblasti, altri siti
	Fibronectina	Fibroblasti, fegato
	Proteoglicani	Fibroblasti, altri siti

CLASSI DI PROTEINE SECRETORIE DEI VERTEBRATI – [2]

Tipo di proteina	Esempio	Sito di sintesi
Proteine a secrezione regolata		
Ormoni peptidici	Insulina	Cellule pancreatiche
	Glucagone	Cellule pancreatiche
	Endorfine	Cellule neurosecretorie
	Encefaline	Cellule neurosecretorie
	ACTH	Lobo anteriore
Enzimi digestivi	Tripsina	Acini pancreatici
	Chimotripsina	Acini pancreatici
	Amilasi	Acini pancreatici,
	Ribonucleasi	Acini pancreatici
	Desossiribonucleasi	Acini pancreatici
Proteine del latte	Caseina	Ghiandola mammaria
	Lattalbumina	Ghiandola mammaria

ACTH:
Ormone adrenocorticotropo (prodotto dall'adenipofisi).

Esocitosi del collagene, fibroblasti (costitutiva)

The top diagram shows a cross-section of connective tissue with various components labeled: Macrophage, Collagen fiber, Elastic fiber, Ground substance, Blood vessel, Adipocyte, Reticular fiber, Fibroblast, Eosinophil, Mast cell, Neutrophil, and Plasma cell. An inset micrograph shows a similar tissue structure with labels for collagen fibers, fibroblasts, and various immune cells.

The bottom diagram illustrates the synthesis of collagen fibers in a cell. The process is divided into several steps:

- 1. SYNTHESIS OF PRO- α CHAINS:** In the nucleus, DNA is transcribed into mRNA.
- 2. HYDROXYLATION OF SELECTED PROLINES AND GLYCOSYLATION OF SELECTED HYDROXYLINES:** The mRNA moves to the rough ER where it is translated into a prepro- α chain. The chain contains proline and lysine residues that are hydroxylated and glycosylated.
- 3. SELF-ASSEMBLY OF THREE PRO- α CHAINS:** Three prepro- α chains assemble into a procollagen triple helix.
- 4. PROCOLLAGEN TRIPLE HELIX FORMATION:** The triple helix is secreted from the cell into the extracellular space.
- 5. CLEAVAGE OF PROPEPTIDES:** Enzymes cleave the ends of the procollagen molecule to form collagen molecules.
- 6. SELF-ASSEMBLY INTO FIBRIL:** Collagen molecules assemble into fibrils.
- 7. AGGREGATION OF COLLAGEN FIBRILS TO FORM A COLLAGEN FIBER:** Fibrils aggregate into a mature collagen fiber.

Source: http://higheredbcs.wiley.com/legacy/college/tortora/0470565101/heartthis_ill/pap13e_ch04_illustr_audio_mp3_am/simulations/figures/connective_tissue.jpg
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26810/figure/A3559/?report=objectonly>

Esocitosi, ghiandole (regolata)

The top left diagram shows a cross-section of a cell with a plasma membrane. Secretory vesicles containing secretory products are moving towards the membrane and releasing their contents into the extracellular space.

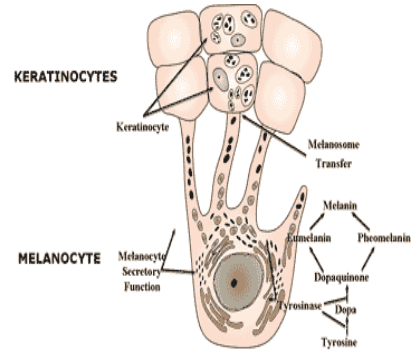
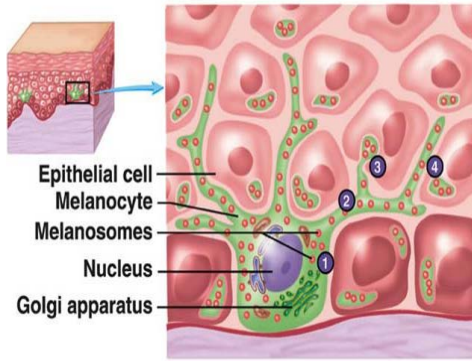
The top right diagram is a micrograph of a glandular cell showing secretory vesicles and the plasma membrane.

The bottom left diagram (a) shows a glandular cell with a nucleus, Golgi apparatus, and rough ER. Secretory vesicles containing mucin are shown moving through the Golgi apparatus towards the plasma membrane. Diagram (b) shows a similar cell with microvilli on the apical surface and secretory vesicles containing mucin.

Source: http://www.yellowtang.org/images/exocytosis2_c_ph_784.jpg
https://classconnection.s3.amazonaws.com/999/flashcards/386999/jpg/merocrine_gl_and1316436677984.jpg

Seminario

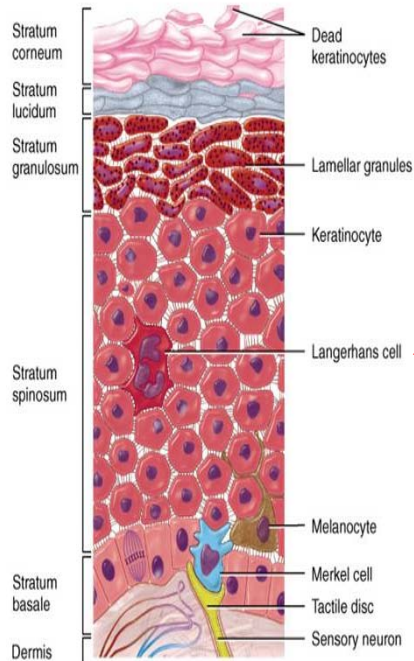
Melanociti



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

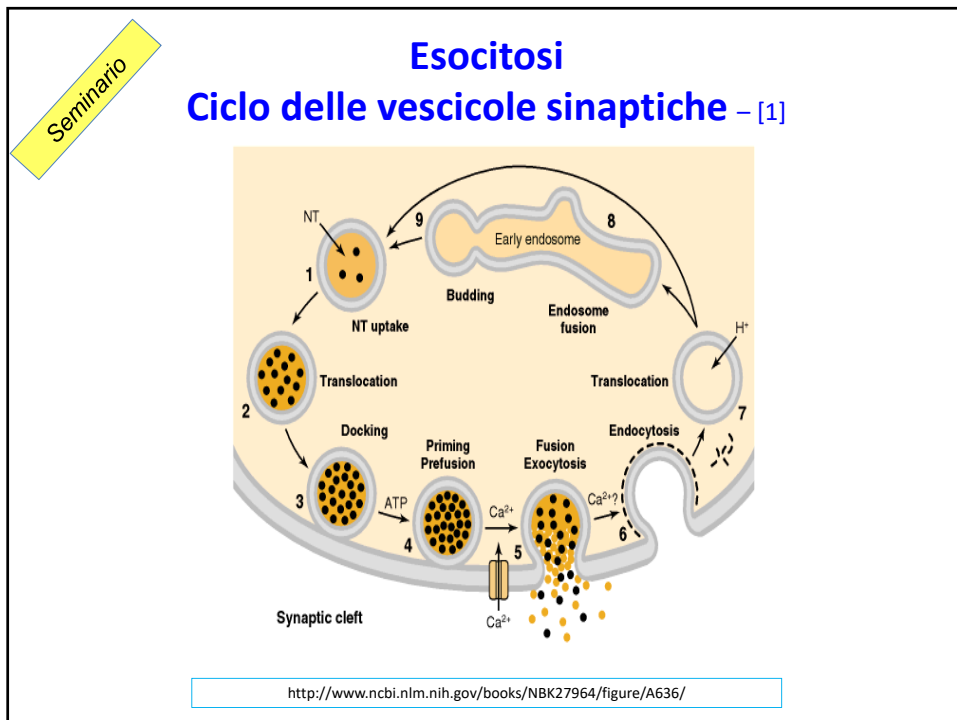
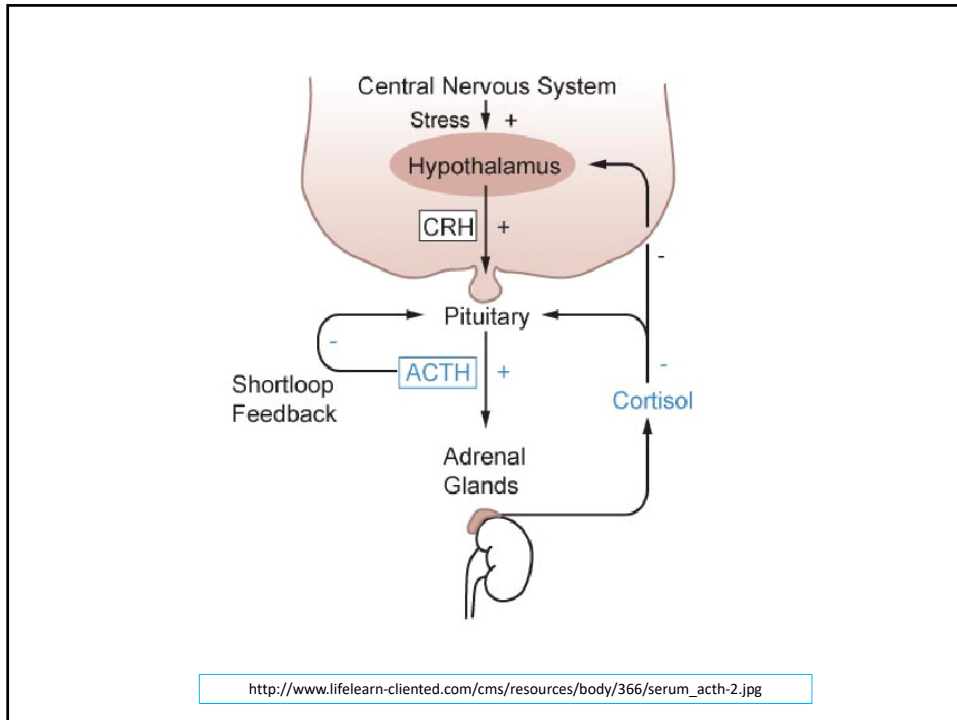
http://www.dermamedics.com/images/user_images/melaninunit.gif

Seminario



Cellula di Langerhans: cellula dendritica dell'epidermide (presentatrice di antigene)

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



Esocitosi

Ciclo delle vescicole sinaptiche – [1]

Seminario

1. La via delle vescicole sinaptiche nel terminale nervoso è suddiviso in 9 stadi:
2. Le vescicole sinaptiche vuote catturano i neurotrasmettitori mediante trasporto attivo verso il loro lume usando un gradiente elettrochimico che è stabilito mediante l'attività di una pompa.
3. Le vescicole sinaptiche piene sono traslocate verso la zona attiva, il bottone sinaptico dell'assone (lungo "rotaie" costituite principalmente da microtubuli).
4. Le vescicole sinaptiche si collegano soltanto alla zona attiva della membrana plasmatica della cellula pre-sinaptica, e a nessun'altra zona della membrana, in una reazione di indirizzamento ("targetting"): "docking" (ancoraggio).
5. Le vescicole sinaptiche sono predisposte alla fusione ("primed") in modo tale da potere rispondere rapidamente ad un segnale di Ca^{2+} in un secondo momento. Probabilmente il "priming" è una reazione complessa, con diversi componenti, che può essere ulteriormente suddivisa in passi multipli.

Esocitosi

Ciclo delle vescicole sinaptiche – [3]

6. L'ingresso di Ca^{2+} mediante canali a controllo di voltaggio scatena il rilascio del neurotrasmettitore in meno di 1 msec. Il Ca^{2+} stimola il completamento di una reazione di parziale fusione iniziata nel periodo di "priming".
7. Le vescicole sinaptiche vuote sono rivestite di clatrina e proteine associate in preparazione per l'endocitosi. Il Ca^{2+} può essere coinvolto in questo processo.
8. Le vescicole sinaptiche vuote perdono il loro rivestimento di clatrina, si acidificano mediante l'attività di una pompa protonica e ritraslocano verso la parte posteriore del bottone sinaptico.
9. Le vescicole sinaptiche si fondono con degli endosomi precoci come parte di un compartimento di smistamento per eliminare proteine invecchiate o malsmestate.
10. Delle vescicole sinaptiche sono generate ex-novo dalla gemmazione degli endosomi.

Nonostante alcune vescicole sinaptiche possano essere riciclate mediante endosomi (passi 8 e 9), è probabile che l'intermediario endosomiale non sia obbligatorio per il riciclaggio e che le vescicole sinaptiche possano andare direttamente dal passo 7 al passo 1.

Seminario