

LA CELLULA

= Unità elementare degli organismi, in costante comunicazione le une con le altre.

Sono diverse per:

- Forma
- Dimensione
- Sostanze chimiche che producono
- Funzioni che esplicano

Presenta una compartizione interna necessaria per specializzarsi nello svolgimento di varie funzioni, per aumentare la superficie, difatti ogni organulo è ricoperto da membrane che contengono altro materiale (es. enzimi, proteine) e per consentire la formazione di microambienti (es. con funzione di deposito, per reazioni enzimatiche).

MEMBRANA CELLULARE

= Sottile rivestimento (spessore di 6-10 nm) che delimita la cellula in tutti gli organismi viventi, la separa dall'ambiente esterno, ne regola gli scambi di elementi e sostanze chimiche. Nelle cellule eucariote delimita anche gli organelli interni alla cellula.

Formata in prevalenza da lipidi, in massima parte fosfolipidi, viene chiamata anche "doppio strato fosfolipidico" o "bilayer fosfolipidico" perché si dispongono in un doppio strato di lipidi con le teste idrofile volte verso l'ambiente esterno e verso il citoplasma e le code idrofobe sono in contatto tra loro "nell'interno" del bilayer.

Nella componente lipidica si vanno a collocare, con importanti funzioni fisiologiche, proteine e una piccola percentuale di glucidi (glicoproteine e glicolipidi) e di molecole di colesterolo che la stabilizzano. Questa conformazione rende ragione delle principali funzioni delle membrane, in particolare del trasporto di sostanze dall'esterno della cellula all'interno e viceversa.

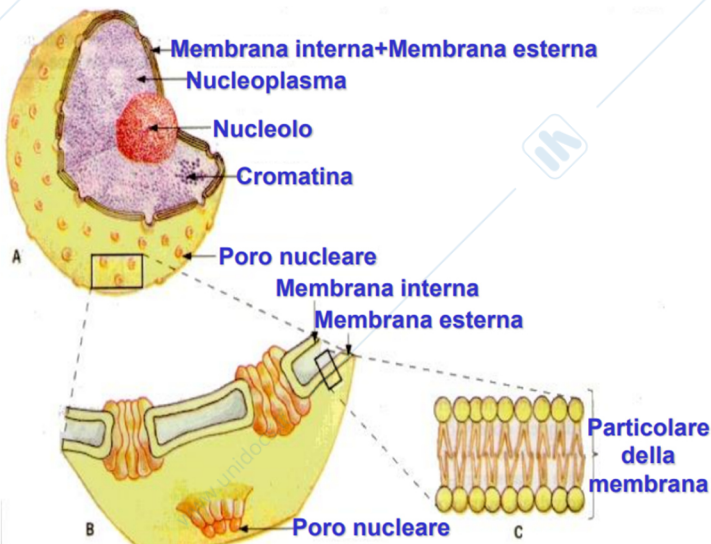
Inoltre la membrana cellulare permette la comunicazione di una cellula con le altre, necessaria al funzionamento dell'organismo.

CITOPLASMA = porzione interna della cellula che non è occupata dal nucleo

1. Citosol = sostanza semifluida dove galleggiano gli organelli + attraversato dal citoscheletro: struttura tridimensionale di filamenti proteici interconnessi che conferisce tipiche proprietà meccaniche.
2. Organuli = strutture endocellulari ricoperte da membrane che svolgono funzioni diverse.

NUCLEO (presente solo nelle cellule eucariotiche)

Posizione: centrale es. nelle cellule embrionali, nei neuroni; periferica es. nelle cellule secernenti, negli adipociti. Il nucleo non rimane isolato, bensì ha una continuità con il RER.



È formato da:

Involucro nucleare: membrana interna + membrana esterna + pori nucleari;

Nucleoplasma: lamina nucleare + matrice nucleare;

Nucleolo: zona fibrillare + zona globulare;

Cromatina e cromosomi: DNA condensato arrotolato intorno agli istoni.

Poro nucleare = struttura ad anello di forma ottagonale contenente circa 30 proteine diverse: nucleoporine. Attraverso il poro passano:

1. Proteine nucleari sintetizzate nel citoplasma che devono entrare nel nucleo
2. Molecole di RNA

Le molecole di dimensioni inferiori a 40kDa passano per diffusione, invece le molecole più grandi utilizzano le proteine di trasporto. Su quest'ultime molecole è presente una sequenza di localizzazione nucleare che viene riconosciuta da una proteina di trasporto, presente sulla membrana nucleare, la quale si aggancia e porta all'interno (importine) o all'esterno (esportine) le molecole.

Nucleoplasma= materia amorfa fluida che contiene le componenti solubili del nucleo:

- piccole molecole come coenzimi, ioni e nucleotidi;
- proteine tra cui gli enzimi responsabili della duplicazione del DNA, della trascrizione e della produzione di nucleotidi;
- molecole di RNA di diverse dimensioni e caratteristiche.

In esso si distinguono:

1. Lamina nucleare: rete di fibre che tappezza la superficie interna della membrana nucleare, donando sostegno all'involucro nucleare. È costituita da proteine, filamenti intermedi detti lamine (soprattutto di tipo A, B, C)
Laminopatie: malattia, di solito genetica, dove una mutazione determina un prodotto non funzionante, che impedisce la formazione di una corretta matrice.
2. Matrice nucleare = citoscheletro: struttura a cui si agganciano la cromatina e poi i cromosomi (sequenze di DNA denominate S/MAR =scaffold/matrix attachment regions rappresentano le regioni del DNA che entrano in contatto con la matrice nucleare) → organizza il DNA in base alla necessità della cellula in un determinato momento → struttura dinamica.

Nucleolo= organulo non delimitato da una membrana, di forma sferica (ma forma e dimensione variabile) di diversi micrometri. È la sede di produzione dei ribosomi.

Componenti:

- *Globulare: subunità dei ribosomi (proteine + RNA ribosomiale);
- *Fibrillare: DNA che codifica per gli rRNA e costituisce il cosiddetto organizzatore nucleare, formando delle fibrille.

Ribosomi: formati da 2 subunità, quella maggiore (60s) che catalizza la formazione di legami peptidici e quella minore (20s) che accoppia i tRNA ai codoni del mRNA. Sono organuli che provvedono alla sintesi proteica. Si possono trovare:

- *Liberi nel citosol: producono proteine che sono utilizzate nel citosol;
- *Sul RER: producono proteine destinate ad essere inserite nelle membrane oppure proteine che devono essere secrete.

I ribosomi sono tutti uguali indipendentemente dalla loro localizzazione, difatti possono anche scambiarsi.

IL SISTEMA DELLE ENDOMEMBRANE: RETICOLO ENDOPLASMATICO + APPARATO DI GOLGI

= sede di produzione, trasformazione e smistamento delle molecole

RETICOLO ENDOPLASMATICO:

= complessa organizzazione membranosa (lipoproteica) che suddivide il citoplasma in diversi compartimenti interconnessi tra loro. È costituito da tuboli, vescicole e cisterne intercomunicanti tra loro. Sono presenti enzimi e proteine in parte sulla membrana e in parte nel lume (parte interna) che svolgono diverse funzioni. La sua struttura e la sua dimensione variano da cellula a cellula.

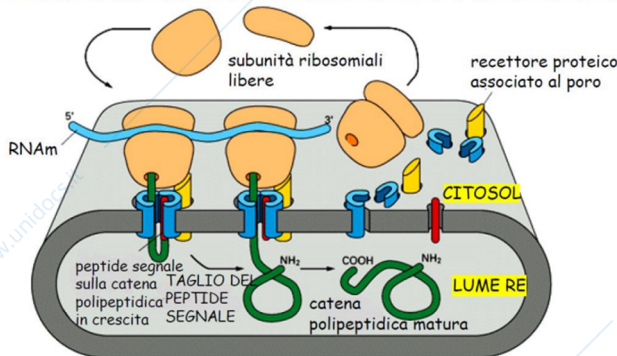
REL: liscio → superficie priva di ribosomi; formato da tuboli allungati. Svolge diverse funzioni tra cui: metabolismo di lipidi e carboidrati; magazzino di calcio → funge da sistema di regolazione cellulare: la

cellula, ricevendo uno stimolo, rilascia il Ca⁺⁺ contenuto nel REL, quando raggiungerà alti livelli di concentrazione nel citoplasma, la cellula leggerà questa situazione come un allarme. Molte proteine si attivano legandosi al calcio = concludere la risposta della cellula + altre reazioni; detossificazione: Riconoscere sostanze potenzialmente tossiche, smantellarle rendendole idrosolubile ed eliminarle. Questo processo è mediato da enzimi che ogni individuo possiede in diverse varianti, metabolizzando in maniera diversa queste sostanze (vale anche per l'effetto dei farmaci → è la base della farmaco-genetica).

RER: superficie ricoperta di ribosomi; è formato da cisterne. I ribosomi associati al RER producono proteine di membrana e secretorie (= proteine che entreranno nel RER attraverso dei canali, è presente una sequenza segnale che dice che la proteina deve lavorare nel RER), non le proteine che lavoreranno nel citosol. Tali proteine subiscono una GLICOSILAZIONE = prima modificazione dove vengono aggiunti degli zuccheri uguali formando delle glicoproteine, necessaria per: ripiegarsi correttamente, consentire la comunicazione, proteggere.

Il RER produce vescicole, porzioni di citoplasma racchiuse da una membrana e contenenti speciali molecole.

Gli mRNA che dovranno essere tradotti dai ribosomi associati al RE possiedono un segnale di riconoscimento



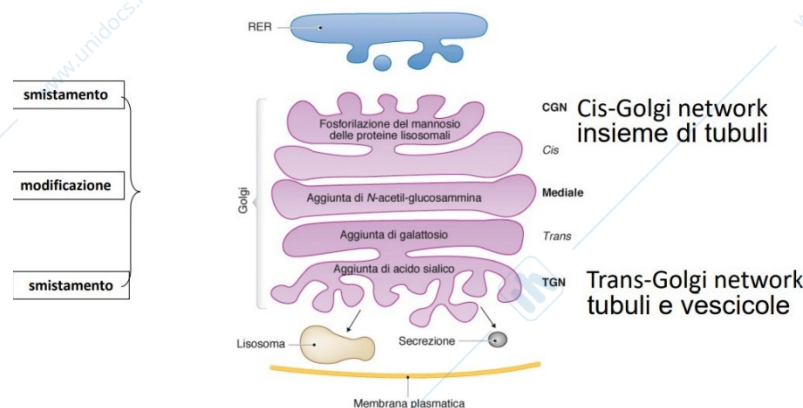
Quando il peptide segnale emerge dal ribosoma, dirige il ribosoma ad un recettore proteico sulla membrana del RE. Man mano che viene sintetizzato, il polipeptide viene trascinato attraverso la membrana tramite un poro proteico associato con il recettore. Il peptide segnale viene tagliato via durante la traduzione da una peptidasi del segnale, e la proteina matura è rilasciata nel lume del RE immediatamente dopo la sua sintesi.

Funzioni:

- Produrre componenti del sistema delle membrane
- Sintetizzare proteine (Integrali di membrana, RE, Golgi, Lisosomi, endosomi, vescicole, secrezione)
- Glicosilazione delle proteine (fase iniziale)
- Corretto ripiegamento delle proteine e assemblaggio delle proteine multimeriche
- Controllo della qualità delle proteine

Le vescicole prodotte veicolano le glicoproteine sulla superficie *cis* dell'apparato di Golgi.

APPARATO DI GOLGI = organulo formato da sacchi appiattiti; ha due porzioni una *cis* e una *trans*.



Le glicoproteine in questa sede vengono ulteriormente modificate; successivamente si spostano nella porzione *trans* dove vengono impacchettate in vescicole di trasporto; le proteine vengono trasportate alla membrana plasmatica o ad altri organuli, in base alla presenza di una sequenza di localizzazione cellulare, un'"etichetta" es. proteine che devono andare nell'apparato di Golgi

avranno delle sequenze che indicheranno un percorso → quindi + etichette (se tale etichetta viene modificata la proteina non arriva a destinazione risultando inutile); il contenuto della vescicola viene rilasciato dalla cellula.

LISOSOMI:

= composti da vescicole, ricoperto da una membrana cellulare.

= organelli digestivi → contengono ≈ 50 enzimi idrolitici provenienti dall'apparato di Golgi es. nucleasi (taglia i nucleotidi), proteasi. Tali enzimi devono essere attivati (se fossero sempre attivi, degraderebbero il lisosoma stesso) grazie all'azione della pompa atipiasica, la quale spinge gli ioni H⁺ all'interno de lisosomi acidificandone l'ambiente, li attiva.

Sono coinvolti nei processi di digestione intracellulare (≠ processi in base alle dimensioni del "nutrimento" da ingerire):

- * Pinocitosi (atto del bere)
- * Endocitosi (atto "rutinario" del mangiare)
- * Fagocitosi (atto "sporadico" del mangiare) = Svolta da cellule specializzate (macrofagi) porta alla formazione di fagosomi che si fondono con i lisosomi (fagolisosomi). Normalmente sono gli anticorpi che riconoscono le particelle estranee e le presentano ai fagociti.

* Autofagia = mangiare organuli non funzionanti

= permettono alla cellula di nutrirsi, difatti trasformano in monomeri (campionano) = RICICLO

Digestione extracellulare: i lisosomi si fondono con la membrana cellulare della cellula rilasciando gli enzimi che contengono nella zona extracellulare. Una volta che gli enzimi sono stati rilasciati all'esterno della cellula, la loro attività viene interrotta in maniera spontanea.

Es. nella fase di fecondazione: gli spermatozoi rilasciano enzimi in modo da facilitare la penetrazione nell'ovulo.

▲ La cellula tumorale riversa gli enzimi, contenenti nei lisosomi, nella zona extracellulare. Essi distruggono la matrice che contiene le cellule di un determinato tessuto, permettendo alle cellule tumorali di raggiungere i vasi sanguigni per poi diffondersi.

Insufficienze lisosomiali:

= Accumulo intracellulare di materiale indigesto

1. Acquisite = l'attività dei lisosomi è inibita bensì tale disfunzionalità è reversibile. Es. alcuni farmaci non riescono ad essere digeriti → porta ad un accumulo → lisosomi inibiti.
2. Ereditarie = malattie permanenti, per ogni enzimi posso riscontrare una mancata digestione → accumulo (la mutazione di un gene può essere più o meno importante in ≠ distretti)

MITOCONDRI:

= organuli di forma bastoncellare, che hanno un'organizzazione differente in differenti tipi cellulari es. le creste differiscono in lunghezza, forma e numero, a seconda delle richieste energetiche della cellula, nelle cellule muscolari le creste attraversano tutta la matrice e sono impacchettate molto strette. Sono tutti in comunicazione tra di loro, in continua evoluzione (si spezza = fissione e si unisce = fusione in base alla necessità della cellula → MITOFUSINE hanno il compito di regolare) con la vita cellulare.

Sono di origine materna, quelli paterni vengono eliminati.

= doppia membrana + matrice mitocondriale

Doppia membrana:

1. Membrana esterna: membrana plasmatica che ricorda le strutture batteriche (→ esiste una tesi che sostiene che i mitocondri sono di origine batterica, e viene ulteriormente sostenuta dal fatto che nei mitocondri non è presente colesterolo così come nei batteri), ricca di proteine multipasso dette Porine (ricordano quelle batteriche) che permettono il passaggio di alcune molecole.
2. Membrana interna: membrana con invaginazioni che fanno aumentare la superficie → facendo aumentare il numero di creste → facendo aumentare lo spazio per ospitare gli enzimi = + ATP.
 - * Un elevato rapporto proteine/lipidi (3:1) = poiché in questo organulo deve essere prodotta ATP
 - * No colesterolo
 - * Si Cardiolipina: importante per ridurre la permeabilità ai protoni dando così origine al gradiente elettrochimico di protoni fra lo spazio intermembranario e la matrice dei mitocondri.
 - * Altamente impermeabile.

Possiede inoltre 3 importanti complessi proteici: componenti della catena respiratoria, ATP sintetasi e proteine di trasporto specifiche.

Matrice mitocondriale:

= sostanza fluida di tipo gelificato, dovuto alla presenza di un elevato numero di proteine idrosolubili. Contiene ribosomi, DNA mitocondriale e diversi enzimi.

DNA mitocondriale: DNA a doppio filamento circolare → è un'ulteriore conferma dell'origine batterica poiché autonomamente sono in grado di svolgere la sintesi proteica. È un DNA autonomo, in quanto ha un'origine di replicazione, si duplica quando vuole, si replica in interfase e non è in sincrono con la replicazione del DNA nucleare. Contiene, inoltre, geni che codificano per:

- * 13 proteine coinvolte nella catena respiratoria
- * 2 rRNA
- * 22 tRNA

→ i geni presenti sul DNA mitocondriale finiscono nel genoma nucleare attraverso + processi di migrazione del DNA.

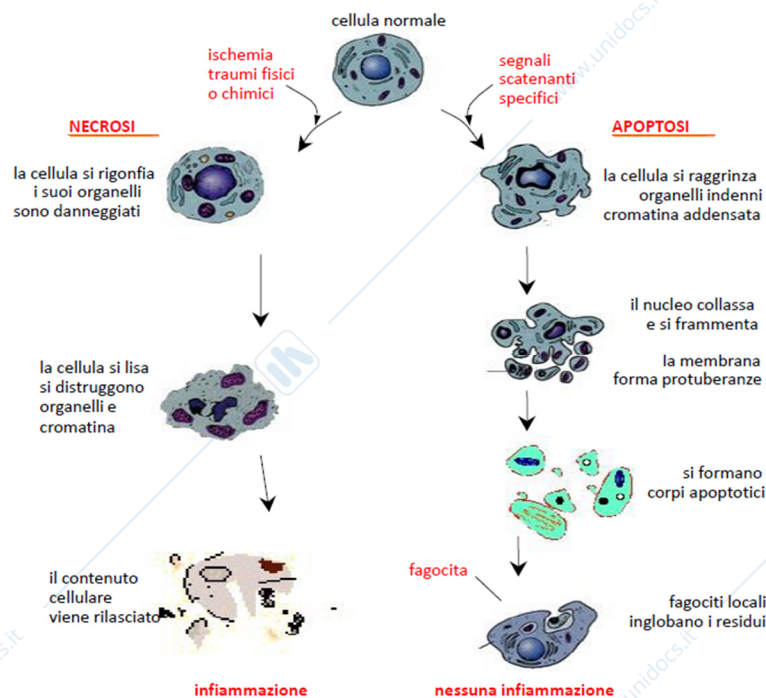
→ Se ho una mutazione su uno dei geni mitocondriali, le proteine che si andranno a creare avranno un deficit, provocando una malattia mitocondriale. *Soluzione?* Ingegneria genetica es. ovulo sano senza nucleo + nucleo della cellula uovo della mamma con malattia mitocondriale = embrione sano a livello mitocondriale con patrimonio genetico dato da 3 individui.

Funzioni:

- Produrre energia sotto forma di ATP;
- Magazzini di calcio
- Aiutano a mantenere bassi i livelli di Ca^{2+} nel citosol
- Regolazione dell'apoptosi (= suicidio programmato della cellula)

APOPTOSI

Il mitocondrio = sede di attivazione dell'apoptosi, dopo la ricezione dei segnali che inducono l'apoptosi, altera la sua membrana mitocondriale facendo uscire dalla matrice il citocromo C che attiva le caspasi. Le caspasi sono una famiglia di proteine che regolano la cascata apoptotica, tali proteine agiscono a cascata (necessario al fine di poter interrompere questo processo in + punti = assicurarsi che la cellula voglia effettuare tale processo, anche per non sprecare ATP) fino all'attivazione di enzimi che innescano le "vera apoptosi": la frammentazione del DNA.



Cascata apoptotica:

La cellula si isola;

Perdita di adesione cellulari con distruzione delle giunzioni cellulari;

Restringimento del citoplasma;

Formazione di bolle sulla membrana plasmatica (*blebbing*);

Ipercondensazione della cromatina e suo addensamento verso la periferia del nucleo;

Rottura delle membrane;

Frammentazione del nucleo e degli organuli cellulari;

Frammentazione del DNA per azione di una Dnasi;

Invaginazione della membrana plasmatica con formazione *di corpi apoptotici*;

Aumento della *fosfatidil-serina* nella membrana esterna;

I fagociti locali insacchettano il materiale residuo → per poi essere fagocitato e quindi eliminato.

Come viene attivata? Può originarsi fisiologicamente o patologicamente.