

LIPIDI → classe eterogenea di molecole caratterizzata dal fatto di essere poco solubili nei solventi polari per via della presenza dello scheletro carbonioso.

FUNZIONI:

- ① Deposito di energia → produzione di ATP → 9,1 kcal
- ② Composizione delle membrane cellulari
- ③ Protezione → degli organi interni tramite il tessuto adiposo
- ④ Segnalazione cellulare → ormoni/messaggeri chimici

CLASSIFICAZIONE:

- lipidi semplici
- lipidi complessi
- steroidi

→ **ACIDI GRASSI** ←

- Compongono lipidi semplici e complessi
- acidi carbossilici a lunga catena non ramificata (16/18 atomi di carbonio)
 - saturi → presentano solo legami semplici C-C → SOLIDI o SEMI-LIQUIDI
 - insaturi → presentano almeno un doppio legame C=C → LIQUIDI

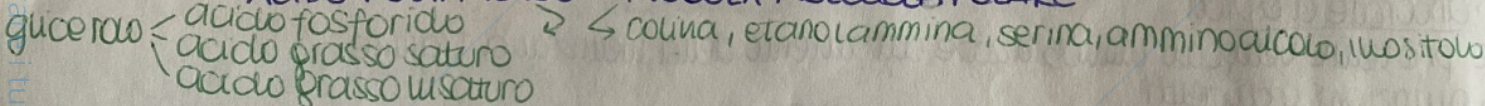
→ **GLICERIDI** ←

- 1 molecola di glicerolo (3 atomi di C) + 3 catene di acidi grassi legati tramite un legame estereo
 - monogliceridi / monocilgliceridi
 - digliceridi / diacilgliceridi
 - trigliceridi / triacilgliceridi

→ **LIPIDI COMPLESSI** ←

- principali costituenti delle membrane cellulari
 - glicerofosfatidi / fosfolipidi
 - anfipatici → presentano all'estremità idrofila e una idrofobica

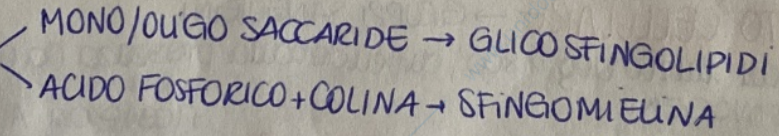
ACIDO FOSFATIDICO + PICCOLA MOLECOLA POLARE



- sfingolipidi

↓ CERAMMIDE +

sfingosina + acido grasso



→ **STEROIDI** ←

- struttura rigida formata da 4 anelli
- colesterolo → regola la fluidità delle membrane ed è il precursore degli ormoni steroidi

MEMBRANA CELLULARE

- struttura sottile che media le interazioni della cellula con l'esterno
- permeabilità selettiva → mantiene la concentrazione dei soluti
- modello a mosaico fluido → doppio strato lipidico in cui sono immerse le proteine
 - 30/50% lipidi → FUNZIONE STRUTTURALE
 - 50/70% proteine → TUTTE LE FUNZIONI RIMANENTI

• Si presenta:

- dinamica
- asimmetrica
- permeabile alle sostanze polari, parzialmente impermeabile a quelle polari

LIPIDI

→ COMPOSIZIONE LIPIDICA:

- ① GLICEROFOSFATIDI
- ② SFINGOLIPIDI
- ③ GLICOSIDIACILGLICEROLI → glicerolo $\begin{cases} \text{mono/di/poli saccaride} \\ \text{acido grasso} \\ \text{acido grasso} \end{cases}$
- ④ COLESTEROLO

↳ a basse temperature impedisce il congelamento della membrana
ad alte temperature diminuisce la mobilità dei fosfolipidi di membrana

→ FLUIDITA' DELLA MEMBRANA

- Dipende da:
- temperatura
 - composizione lipidica
 - lunghezza e saturazione degli acidi grassi
 - interazioni di Van der Waals → interazioni elettrostatiche tra lipidi e proteine

→ PROTEINE di MEMBRANA ←

- immerse nel doppio strato fosfolipidico
- forze di Van der Waals
- legate a catene di oligo/poli-saccaridiche

- FUNZIONI:

- ① TRASPORTO → trasporto di soluti e molecole da un lato all'altro della membrana
- ② ENZIMATICA → catalizzatori di reazioni
- ③ RICONOSCIMENTO INTERCELLULARE
- ④ RECEPTORIALE
- ⑤ ADESIONE INTERCELLULARE (importanti per la costruzione di tessuti)

- LOCALIZZAZIONE:

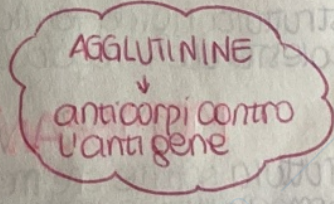
- intrinseche (integrati) → incuneate parzialmente e interamente nella membrana
- estrinseche (periferiche) → enzimi
- ancorate a lipidi
- le proteine vengono immobilizzate all'interno della membrana tramite:
 - guinzoni acilati
 - l'interazione di complessi di macromolecole

RICONOSCIMENTO CELLULARE → GRUPPI SANGUIGNI

• ABO → scoperto all'inizio del 1800, dipende dalla presenza (o meno) di antigeni, detti AGGLUTINOGENI

- A agglutinogeno A
- B agglutinogeno B
- AB agglutigeni A e B
- O

- agglutinine anti B $\begin{cases} \text{riceve da A e O} \\ \text{dona a A e AB} \end{cases}$
- agglutinine anti A $\begin{cases} \text{riceve da B e O} \\ \text{dona a B e AB} \end{cases}$
- agglutinine anti A e B $\begin{cases} \text{riceve da tutti} \\ \text{dona ad AB} \end{cases}$



• RH → I gruppi sanguigni sono differenziati dalla presenza (o meno) dell'antigene H nei globuli rossi

- + agglutinogeno RH
- agglutinogeno RH

~~agglutinine anti RH~~

agglutinine anti RH

↓
solo in seguito a contatto con sangue RH+

- **ANTIGENI di ISTOCOMPATIBILITA'** → proteine specifiche che segnalano all'organismo che una cellula deve essere riconosciuta come self.
- agiscono nella risposta immunitaria
 - codificati da geni MHC, chiamati poi HLA, che codificano 2 tipi di antigeni
- I^a classe → presenti sulla membrana di tutte le cellule dell'organismo coinvolti nel rigetto
- II^a classe → localizzati nelle cellule immunocompetenti (macrofagi, cellule dendritiche) iniziano le risposte immunitarie adattative

→ **GLICOCALICE** ←

- Struttura zuccherina che si trova al di sopra della membrana plasmatica ed è formata da:

- lunghe catene legate a
 - glicolipidi
 - glicoproteine di membrana
 - proteoglicani

- **FUNZIONI:**

- 1) ASSORBIMENTO di ACQUA o di MOLECOLE VOLUMINOSE (esempio gli enzimi)
- 2) RICONOSCIMENTO CELLULARE
- 3) PROTEZIONE

→ La cellula mantiene una concentrazione di soluti all'interno del cito sol diversa da quella del fluido extracellulare e del fluido all'interno degli organelli. Difatti dalla parte citosolica c'è un leggero deficit di cariche positive rispetto all'ambiente extracellulare; ciò viene detto **POTENZIALE di MEMBRANA**.

MODALITA' di PASSAGGIO ATRAVERSO la MEMBRANA

1) **TRASPORTO PASSIVO** → fenomeno che avviene secondo gradiente di concentrazione, senza dispendio di energia e fino ad ottenere l'equilibrio isotamico.

a- **DIFFUSIONE SEMPLICE** → le molecole di soluto passano attraverso il doppio strato

- possono passare:
- piccole molecole polari
 - gas
 - urea, acqua, glicerolo

NON possono passare:

- ioni
- grandi molecole polari cariche elettricamente

b- **OSMOSI** → flusso di acqua attraverso una membrana semipermeabile dal più concentrato

Le cellule dell'organismo devono essere immerse in un ambiente isotamico.

es: globulo rosso in:

- soluzione ipertonica → tutta l'acqua all'interno del globulo uscirebbe
- soluzione ipotonica → il globulo scoppierebbe (emolisi)

→ **ACQUAPORINE** → utilizzate se la cellula necessita di un passaggio più veloce di acqua

→ **ACQUAGLICEROPORINE** → permettono il passaggio anche del glicerolo

c- **DIFFUSIONE FACILITATA** → passaggio di ioni/grandi molecole polari tramite proteine

- **TRASPORTATORI** → funzionano in base all'affinità tra solute e soluto e in seguito a cambi di conformazione
- ogni trasportatore è specifico
- possono essere bloccati tramite inibitori:
 - competitivi → se si legano nel punto in cui la molecola si lega al trasportatore
 - non competitivi → se si legano in un punto differente

es → GLUT (trasportatori di glucosio)

la concentrazione di glucosio all'interno è 7 volte maggiore rispetto che all'esterno. All'interno della cellula viene trasformato in glucosio 6-fosfato, utilizzato per la produzione di ATP o come deposito.

- **CANALI** → permettono il passaggio di ioni (più veloce rispetto ai trasportatori)
 - sono selettivi
 - presentano un cancello che apre/chiude il canale
- **CAMBIAmento di VOLTAGE**
mediante la trasmissione elettrica dell'impulso nervoso nei neuroni
quando il potenziale raggiunge il valore di -55mV si aprono i canali per lo ione Na^+
- **STRESS MECCANICO**
distensione della parete cellulare
- **ATTACCO di un LIGANDO** → **NEUROTRASMETTORI**
 - eccitatori → aprono canali cationici → afflusso di Na^+ → depolarizzazione
 - inibitori → aprono i canali dello ione Cl^-

- canali ionici sono bersagli di farmaci e tossine:
 - bloccano il rilascio delle vescicole sinaptiche (tossina botulinica)
 - agiscono sul recettore ionotropico (nicotina)
 - bloccano l'attivazione o il re-uptake del neurotrasmettitore (cocaina, amfetamine)

② **TRASPORTO ATTIVO** → avviene contro gradiente di concentrazione
richiede energia
è specifico
funziona tramite permeasi attive/pompe di membrana

→ **PRIMARIO**

- a- **POMPE ATP-asi** → sono ATP-dipendenti, utilizzano ATP in seguito alla sua idrolisi
pompe protome, di tipo:
 - Uniporto
 - Simporto
 - Antiporto
- **V** → dall'interno della membrana dei lisosomi
- **F** → pompa protoni secondo gradiente di concentrazione e senza consumo di energia, anzi porta alla sua produzione dalla membrana mitocondriale interna
- **P** → vengono fosforilati da se stesse e trasportano ioni positivi
es Na^+/K^+ ATPasi
 - presente in tutte le cellule
 - utilizza il 30% di energia della cellula
 - pompa antiporto → 3Na^+ fuori, 2K^+ dentro

conseguenze:

- contribuisce alla formazione di un potenziale
- spinge il trasporto di altri soluti all'interno della cellula

→ **SECONDARIO**

- le pompe sono ione-dipendenti e il loro funzionamento è derivante i gradienti di concentrazione generati dal primario
- simporto e antiporti

ENDOCITOSI & ESOCITOSI

- necessari per il trasporto di macromolecole, liquidi e grosse particelle
- prevedono la formazione di vescicole
- richiedono energia
- sono coordinati tra loro

a- **ENDOCITOSI** → nel processo la vescicola si fonde con la membrana e rilascia il contenuto all'interno della cellula

MEMBRANA → LISOSOMI

4 tipi:

- ① **MEDIATA da RECETTORI** → il materiale viene riconosciuto dai recettori presenti sulla membrana, si lega ad essi e avviene la formazione della vescicola e il trasporto. i recettori si trovano addensati in punti specifici chiamati fossette, che sono rivestite da clatrina → fa addensare i recettori in punti specifici, aiuta la formazione di vescicole e viene utilizzata più volte.
- il materiale che si lega ai recettori:
 - molecole segnale → ormoni, fattori di crescita
 - transferrina, LDL per il colesterolo → necessari al mantenimento della cellula
 - i recettori riconoscono l'apoptosina B

ENDOCITOSI del COLESTEROLO

- ↳ la vescicola una volta persa la clatrina si fonde con un endosoma
- si formano quindi vescicole endocitiche e dei gap, che contengono enzimi lisosomiali e pompe ATPasi di tipo V
- quando il pH=5 l'LDL si stacca dai recettori e l'endosoma si fonde con un lisosoma gli enzimi idrolitici permettono l'utilizzo dell'LDL come colesterolo

→ **LISOSOMI** → piccoli organelli Ø 0,5 µm
 presentano ENZIMI IDROLITICI che proteggono la cellula e sono necessari per la digestione di macromolecole

materiale intercellulare → **AUTOFAGIA** → metodo di rinnovamento o di protezione della cellula da danni.
 vengono eliminati organelli non funzionanti o mancanza di nutrienti per la cellula.

② **DA ADSORBIMENTO** → interessa macromolecole che presentano gruppi cationici, i quali vengono adsorbiti dai gruppi anionici degli glicosaccaridi di membrana

③ **FAGOCITOSI** → si verifica solo con cellule particolari quali:

- macrofagi
- neutrofil
- cellule dendritiche
- globuli bianchi

per l'assorbimento delle particelle sono coinvolti recettori, che riconoscono:
 - fosfolipidi serina
 - anticorpi
 - glicosaccaridi

④ **PINOCITOSI** → interessa goccioline di liquido assorbite dalle vescicole senza l'uso di recettori

b- **ESOCITOSI** → è il processo opposto all'endocitosi, il materiale viene rilasciato all'esterno della membrana cellulare

GOLGI → MEMBRANA

le vescicole si originano nel Golgi e sono rivestite dalla proteina COP, che può essere di I o II tipo.

→ **COSTITUITIVA** → avviene sempre e serve per riversare nello spazio extracellulare materiale necessario alla composizione della cellula o al rinnovamento della membrana plasmatica

→ **REGOLATA** → avviene solo in seguito a determinati stimoli come neurotrasmettitori, ormoni o impulsi elettrici

Se endocitosi e esocitosi avvengono in maniera controllata si parla di **TRASCITOSI** o **DIACITOSI**
 es. nelle cellule endoteliali che riversano i vasi sanguigni

CITOSCHELETRO → costituito da una rete di proteine filamentose

- FUNZIONI:

- sostegno
- movimenti cellulari → sia della cellula stessa (actina, miofibrina, ciglia) sia dell'interno della cellula (fusolimitico, microtubuli)

- 3 FILAMENTI CITOSCHELETTRICI:

① MICROTUBULI

② FILAMENTI INTERMEDI

③ MICROFILAMENTI

SOMIGLIANZE =

a → SIMILE COSTITUZIONE (sono costituiti da una subunità ripetuta molte volte che forma i protofilamenti)

b → DINAMICI (possono allungarsi → polimerizzazione o accorciarsi → depolimerizzazione)

c → POLARIZZATI (presentano all'estremità positiva a crescita veloce e una negativa a crescita lenta)

ADESIONE { CELLULA-CELLULA CELLULA-MATRICE

↓
 può essere modulata, ossia può aderire in maniera più o meno intensa sia dal punto di vista quantitativo che dal tipo di proteine utilizzate

- GIUNZIONI CELLULARI:

- ① OCCUDENTI: le proteine claudina e occludina formano una membrana impermeabile tra le cellule contigue
- ② COMUNICANTI: si formano canali che mettono in comunicazione i citoplasmi delle due cellule. I canali possono chiudersi in presenza di un'elevata concentrazione di calcio o in seguito a un abbassamento del pH. Tutto il processo è mediato dalle connesine, che permettono il passaggio di piccole molecole ($PM < 1000Da$). Questa connessione si trova soprattutto nel tessuto muscolare liscio e cardiaco

③ CHE TRASMETTONO SEGNALI: vengono trasmessi dei segnali sotto forma di sinapsi di miche

④ DI ANCORAGGIO: { a → CELLULA/CELLULA
b → CELLULA/MATRICE } sono coinvolti i filamenti citoscheletrici delle due cellule o quelli di una e le proteine di membrana dell'altra

Struttura:

- proteina transmembrana
- proteine adiacenti
- filamenti citoscheletrici

→ Giunzioni di Ancoraggio tra Cellule:

- ① GIUNZIONE ADERENTE PROPRIAMENTE DETTA → collegamento tra filamenti di actina
- ② DESMOSOMA → collegamento tra filamenti intermedi

mediate da CADERINE (proteine transmembrana)

↓
 mediano un riconoscimento selettivo tramite un'interazione omofinca (uguale nelle due cellule), deve esserci lo ione Ca^{+2} poiché le caderine presentano catene di glicosaccaridi che con carica negativa aiuta quindi a formarsi un dimero (interazione tra due caderine)

tipi di caderine:

- E → cellule epiteliali
- N → neuroni
- VE → cellule endoteliali

DESMOCOLINA e DESMOGLEINA → a livello cromosomico

il legame tra filamenti citoscheletrici è, invece, mediato dalle CATENINE

→ TRANSIZIONE EPITELIO-MESENCHIMA → avviene quando una cellula epiteliale diventa mesenchimale ⇒ da E-caderina a N-caderina

→ Giunzioni di Ancoraggio Cellula-Matrice

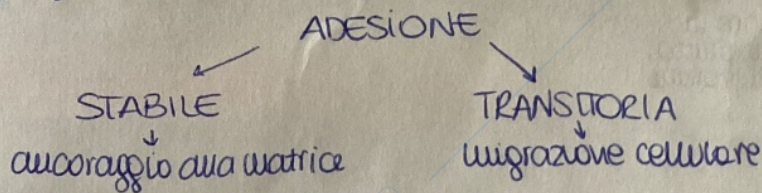
Mediate da INTEGRINE → l'adesione avviene in seguito ad un riconoscimento specifico tramite la formazione di un ponte tra il citoscheletro e le proteine della matrice grazie a proteine di connessione

Struttura integrine:

- 2 subunità { α → determina la specificità con il ligando (18 tipi)
β → permette il collegamento con i filamenti citoscheletrici (8 tipi)
- ↓
- calcio-dipeptidi → presentano siti di legame con il calcio
- catione-dipeptidi (es Mg^{+2})

ES RGD → la più piccola integrina che riconosce sequenze aminoacidiche

→ Le integrine hanno bassa affinità per i loro ligandi → l'adesione dipende dalla qualità



→ 2 tipi di giunzioni di ancoraggio tra cellule e matrice:

- ① CONTATTI FOCALI → collegano i filamenti di actina con le proteine della matrice extracellulare
- ② EMIDESMOSOMI → collegano i filamenti intermedi con la matrice

→ SELETTINE → proteine transmembrana in grado di riconoscere e legare catene oligosaccaridiche presenti sulla membrana dell'altra cellula

- l'adesione avviene mediante Ca^{2+}
- il legame tra filamenti cito-scheletrici avviene tramite proteine adattatrici
- tipi di selettine:
 - L → leucociti
 - P → piastrine
 - E → endoteliali

- Processo delle selettine:
 - 1 cattura dei leucociti e rolling sull'endotelio
 - 2 arresto dei leucociti
 - 3 rafforzamento dell'adesione
 - 4 extravasazione

→ SINAPSI CHIMICHE → necessarie affinché una singola cellula possa stabilire contemporaneamente più giunzioni adesive

COMPLESSI GIUNZIONALI → zone specializzate della membrana che presentano

- es. dischi intercalari
- ↓
- desmosomi + giunzioni comunicanti

SISTEMI di MEMBRANE CITOPLASMATICHE

↳ compartimentalizzazione dello spazio citoplasmatico dell'intera cellula in zone separate in cui avvengono fenomeni distinti

- RE
 - Golgi
 - Lisosomi/Endosomi
- } collegati tra loro da vescicole che possono seguire una direzione:
- anterograda → Golgi | RE → Membrana
 - retrograda → Membrana → Golgi | RE

TRAFFICO VESCICOLARE (fasi di vita della vescicola)

- ① GEMMAZIONE → le proteine di rivestimento deformano la membrana e selezionano i componenti trasportati dalla vescicola
- ② TRASPORTO → avviene lungo i microtubuli grazie a proteine motrici che forniscono il corretto indirizzo cellulare
- ③ RICONOSCIMENTO → avviene da parte di recettori presenti sulla vescicola o da parte di substrato che indirizzano la vescicola all'organello bersaglio
- ④ FUSIONE con il COMPARTIMENTO ACCETTORE → in seguito al riconoscimento tra proteine
 - proteine di riconoscimento delle vescicole
 - partecipano alla selezione delle molecole trasportate dalle vescicole
 - indirizzano la vescicola verso il corretto compartimento cellulare
 - facilitano la deformazione della membrana

Le proteine trasportate possono essere dirette:

- a caso
 - tramite un meccanismo di riconoscimento, che avviene grazie a recettori presenti sulle membrane del compartimento accettore.
- es Rab; SNARE

RETICOLO ENDOPLASMATICO

↳ sistema di tubuli ramificati e sacchi appiattiti comunicanti tra loro e delimitati da membrane lipoproteiche.

2 porzioni:

- LISCIO
- RUGOSO

① RETICOLO ENDOPLASMATICO RUGOSO

presenta una superficie tappezzata di ribosomi

→ RIBOSOMI → possono trovarsi legati alla membrana, ad altri ribosomi o liberi nel citosol

2 subunità:

- leggera
- pesante

polisomi

→ SINTESI delle PROTEINE

- 1 - inizio nel citosol
- 2 - allungamento e produzione della catena polipeptidica

nel CITOPLASMA

si formano proteine che restano nel citosol o che andranno nel nucleo/mitochondri

nei RIBOSOMI

Le proteine formatesi sono destinate al Golgi, ai lisosomi o saranno secrete

Dipende dalla "particella di riconoscimento del segnale"

- 3 - l'allungamento si blocca e le proteine vengono indirizzate al RER da:
 - particelle di riconoscimento del segnale (SRP)
 - recettore SRP

tipi di proteine:

- Solubili → rilasciate nel lume del RER
- Integrati → inserite nella membrana

- 1 - ripiegazione e oligomerizzazione delle p.
- 2 - glicosilazione
- 3 - controllo di qualità

↳ in questo caso carico e inglobamento possono essere:

- casuale
- riconosciuti dalla membrana

avviene attraverso vescicole e per poter spedire la proteina al Golgi

↳ l'eliminazione delle proteine danneggiate o regolative (es acine) avviene attraverso il sistema ubiquitina - chione. La proteina che deve essere degradata si lega all'ubiquitina, che velocizza la reazione e stabilisce l'ordine di degradazione. Interviene infine il proteasoma che riconosce le proteine ubiquitate, le denatura e le idrolizza.

② RETICOLO ENDOPLASMATICO LISCIO

FUNZIONI:

- sintesi degli ormoni steroidei e dei lipidi che costituiscono le membrane
- deposito di calcio
- detossificazione → gli enzimi detossificanti eliminano gli xenobiotici (++ fegato)

APPARATO del GOLGI

Formato da un insieme di cisterne appiattite circondate da membrane e comunicanti tra loro tramite vescicole.

Avvegono:

- Glucosilazione delle proteine
- Smistamento delle proteine

Ogni cisterna presenta 2 facce:

- cis (entrata) → rivolta verso il RE
- trans (uscita) → rivolta verso la membrana

venivano gemmate le vescicole rivestite da clatrina

- destinate alla secrezione costitutiva
- destinate alla secrezione regolata
- contenenti enzimi lisosomiali

MITOCONDRI

Localizzati in zone in cui la richiesta energetica è maggiore o dove sono presenti substrati ossidabili. Possono cambiare forma e muoversi nel citosol grazie a microtubuli

Contengono:

- DNA circolare di origine materna
- RNA di trasferimento
- RNA ribosomiale

È formato da:

• 2 membrane mitocondriali

interna → ripiegata in creste e contenente proteine con le funzioni di:

- trasporto
- produzione di ATP
- ossidazione della catena respiratoria

esterna → permeabile, contiene porine e presenta enzimi che catalizzano reazioni di sintesi di lipidi e acidi grassi

• Spazio intermembrana → contiene proteine che regolano l'apoptosi

• matrice → ha la consistenza di un gel viscoso, elevata concentrazione di proteine idrosolubili, contiene:

- DNA circolare
- ribosomi
- enzimi per il ciclo dell'acido citrico e l'ossidazione di piruvato/acidi grassi

→ PRODUZIONE di ATP

Avviene nei mitocondri

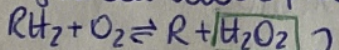
1. Piruvato e acidi grassi vengono convertiti in acetyl-CoA
2. L'acetyl-CoA entra nel ciclo dell'acido citrico e produce CO_2 e NADH
3. Dal NADH viene rimosso lo ione idruo, convertito poi in $H^+ + e^-$, che nella membrana mitocondriale esterna formano un gradiente di concentrazione e l'ATPasi produce ATP

FUNZIONI dei MITOCONDRI:

- Mitocateramento di Ca^{2+} → funzionalmente degli enzimi della matrice
- mantenimento della $[Ca^{2+}]$ bassa
- sintesi degli acidi grassi a lunga catena
- gluconeogenesi

PEROSSISOMI

organelli molto piccoli contenenti enzimi ossidativi (ossidano molecole endogene/esogene)



l'accumulo di H_2O_2 è dannoso quindi è previsto un meccanismo di catalisi tramite:

- perossidasi
- catalasi

FUNZIONI:

- sintesi dei lipidi che compongono la guaina mielinica

NUCLEO

È delimitato dall'involtolo nucleare contenente:

- genoma
- nucleotidi
- scheletro nucleare

2 membrane concentriche

- esterna → presenta ribosomi
- interna

La fusione delle due membrane in certi punti è chiamata PORO di MEMBRANA (400+ proteine che formano un cilindro ottagonale)

Ogni complesso di pori di membrana è costituito da 8 raggi collegati tra loro da due anelli. La struttura presenta fibrilline di tipo proteico, che devono essere trasportate fuori e dentro il nucleo.

Il passaggio avviene attraverso un canale:

- piccole molecole polari passano tranquillamente
- macromolecole e sopratutto ribosomiali necessitano di sequenze segnale e proteine trasportatrici → importine ed exportine

→ LAMINA NUCLEARE

- localizzata al di sotto della membrana interna.
- È formata da lamine (filamenti intermedi) e proteine
- Sostiene e dà forma all'involtolo nucleare
- Presenta siti in cui la cromatina può legarsi

→ NUCLEOLI

- Il numero varia da cellula a cellula, ma anche all'interno della stessa in caso di necessità
- producono ribosomi
- Presentano proteine che modificano le fasi del ciclo cellulare

→ CROMATINA

- 40% DNA
- 3% RNA
- 57% proteine
 - 13% NON ISTONICHE → acide/neutre e di tipo eucromatico
 - 44% ISTONICHE → basiche, presentano amminocidi (arginina e lisina) carichi positivamente, che si legano al DNA e lo compattano
 - ↓
 - H₁, H₂A, H₂B, H₃, H₄

→ COMPATTAZIONE del DNA → tut e βe proteine istoniche eccetto H₁

- 1) si forma un agglomerato detto "nucleo proteico" composto da 8 istoni, attorno al quale il DNA si avvolge 2 volte, formando il nucleosoma. Ogni nucleosoma è separato da un altro da una regione chiamata DNA linker
- 2) le fibre cromatiniche aumentano lo spessore e diminuiscono in lunghezza
- 3) si formano dei domini ad causa grazie alle coesine
- 4) durante la metafase i domini iniziano a ripiegarsi formando il cromosoma meta fase

- Grado di Condensazione della cromatina:

- eucromatina → poco compatta e attiva in fase trascrizionale
- eterocromatina → molto compatta e inattiva

Costitutiva → rimane sempre compatta anche quando la trascrizione non è possibile (es centromero)

facoltativa → può essere condensata o decondensata

→ rendere la cromatina più accessibile:

- allentando gli istoni → non si forma il nucleo proteico
- tramite modificazioni epigenetiche → vengono modificate proteine, ma senza mutare la sequenza di DNA
 - metilazione = aggiunta di metili (enzima: metilasi)
 - acilazione = aggiunta di acidi ai gruppi amminici dei residui di lisina

→ CROMOSOMI

- strutture a bastoncino formate da 1 molecola di DNA
- il cromosoma metafasico è formato da 2 cromatidi fratelli uniti da un centromero
- corredo cromosomico:
 - diploide (2n) nell'uomo → 22 coppie di autosomi: cromosomi omologhi che possiedono uguale stessa lunghezza, posizione del centromero e geni che controllano i caratteri ereditari
 - 1 coppia di eterosomi: XX femmina, XY maschio
- CARIOTIPO → insieme del corredo cromosomico in cui gli omologhi vengono appaiati e costituito da 8 gruppi di cromosomi. Può essere utilizzato a scopo diagnostico

→ CICLO CELLULARE

- periodo di vita della cellula che intercorre tra il momento in cui essa si origina e quello in cui si divide nelle due cellule figlie.
- la durata varia da cellula a cellula: da alcune ore ad alcuni giorni

• FASI:

- ① INTERFASE → la cellula cresce di dimensioni e replica il DNA
 - a) G₁ → produzione di proteine e macromolecole
 - b) FASE S → replicazione del DNA
 - c) G₂ → produzione di proteine e macromolecole

② FASE M → mitosi e citochinesi

[Nella fase G₀ le cellule sono quiescenti, o sia attive ma non proliferano]

- le cellule vengono divise sulla loro capacità proliferativa in:
 - labili → ciclo vitale breve (es. cellule dell'epitelio)
 - stabili → in fase G₀ (es. epatociti)
 - perenni → hanno perso la capacità di dividersi

• punti di controllo del ciclo:

① Tra G₁ e S → punto di restrizione

② Tra G₂ e M

③ tra metafase e anafase → si controlla l'allineamento dei cromosomi nella piastra metafasica

Grazie all'utilizzo di:

- cdk (protein chinasi) → proteine enzimatiche che regolano il ciclo nei suoi eventi principali e che dipendono da cicline
- cicline A, B, D, E → attivano le cdk e determinano la struttura su cui devono agire
- proteina p53 (in presenza di alterazioni del DNA):
 - blocca il ciclo cellulare tra G₁ e S
 - attiva gli enzimi di riparazione del DNA
 - se il danno è irreparabile induce l'apoptosi
 - ↳ fisico (shock termico)
 - radiazioni
 - mancanza di O₂
 - proliferazioni eccessiva

MEIOSI

- Divisione nucleare in cui il corredo cromosomico viene dimezzato e si formano gameti aploidi (n)
- Avviene tra cellule germinali presenti nelle gonadi
- Scopi:
 - evitare la duplicazione del corredo cromosomico
 - aumentare la variabilità genetica → grazie ++ al crossing-over
- 2 divisioni nucleari:
 - 1ª divisione meiotica → separazione degli omologhi
 - 2ª divisione meiotica → separazione dei cromatidi fratelli

→ MEIOSI I PRODOTTI → 2 cellule aploidi che contengono 2 omologhi

FASI:

- ① PROFASE →
 - a) LEPTOTENE → gli omologhi iniziano ad apparirsi
 - b) ZIGOTENE → gli omologhi vengono appaiati dallo sinaptonemiale (complesso proteico)
 - c) PACHITENE → avviene il crossing-over
 - d) DIPLTENE → il chiasma è ben visibile

DIACINESI → gli omologhi vanno verso la piastra mitotica
- ② METAFASE →
 - aumenta il numero di gameti
 - le coppie si orientano in modo casuale rispetto ai poli cellulari
 - le possibilità di combinazione sono pari a 2^n

- ③ ANAFASE → gli omologhi si separano
- ④ TELOFASE → ricostruzione dell'involucro nucleare

→ MEIOSI II PRODOTTI → 4 gameti con corredo cromosomico aploide

FASI

- ① PROFASE II
- ② METAFASE II
- ③ ANAFASE II → separazione dei cromatidi fratelli
- ④ TELOFASE II

→ MEIOSI e GAMETOGENESI

MASCHILE

- breve (24 gg)
- si formano spermatozoi
- 4 spermatozoi

FEMMINILE

- lunga
- 1 cellula uovo

→ SVILUPPO PRENATALE

- 1° PERIODO (0-14 gg) → PERIODO GERMINALE → quando avviene l'ovulazione l'uovo viene catturato dalle fibre e condotto nelle tube, dove viene fecondato e si forma lo zigote e si divide per mitosi:
 - 3°/4° gg → 16 blastomeri formati → MORULA
 - 6° gg → diventa BLASTOCITA, che si impianta nella parete uterina
- 2° PERIODO (3°-8° sett) → PERIODO EMBRIONALE → Gastrulazione: inizio di differenziazione delle cellule dell'embrionasto formando:
 - epiderma
 - mesoderma
 - endoderma

} foglietti che formeranno tessuti e organi
- 3° PERIODO (9°... sett) → PERIODO FETALE → ingrandimento della struttura in peso e altezza

MORTE CELLULARE

- NECROSI → morte della cellula dovuta a danni irreversibili di natura chimica / fisica
 - APOPTOSI → morte fisiologica della cellula nel caso in cui si sia danneggiata
- Sono collegate nel caso in cui la cellula non abbia energie sufficienti per contrastare l'apoptosi

① NECROSI (senza richiesta energetica)

- perdita della permeabilità di membrana
- rigonfiamento con entrata di H_2O fino alla rottura della membrana cellulare che provoca il riversamento del contenuto cellulare verso l'esterno
- danni interni → - degradazione del DNA
- fenomeno infiammatorio

② APOPTOSI (con richiesta energetica)

- il materiale intracellulare si condensa e la cellula si frammenta in tanti "corpi apoptotici", ricoperti dai macrofagi e successivamente eliminati
- utilizzata:
 - nello sviluppo pre-natale
 - nella vita adulta
 - a livello del sistema immunitario
- In alcune malattie si verifica uno squilibrio del processo apoptotico:
 - aumento (es AIDS, Alzheimer, Parkinson, Ictus...)
 - diminuzione (es cancro, malattie autoimmuni...)

FASI:

- a) INDUZIONE → Alla cellula arrivano segnali di sopravvivenza (fattori di crescita, ormoni, eventi adesivi) o di morte (mancanza di O_2 , radiazioni, infezioni). Se i segnali di morte sono maggiori di quelli di sopravvivenza si ricorre a:
- via recettoriale → avviene sulla membrana, nella quale sono presenti i recettori di morte che vanno a legarsi a proteine e attivano due procaspasi (8 e 10)
estrinseca
 - via mitocondriale → attivata in casi di danni interni alla cellula. In seguito a una variazione della permeabilità di membrana nel citosol viene rilasciato il citocromo C, che si lega con l'Apaf-1 e si forma l'apoptosoma, che si lega alla procaspasi attivandola in caspasi (caspasi 9)
intrinseca

Il processo è regolato dalle Bcl2 / antiapoptotiche bcl3
/ proapoptotiche bcl123

- bcl3 → inattivano le Bcl2
- bcl2 → si legano con le bcl123 e impediscono la formazione del canale
- bcl123 → modificano la permeabilità di membrana e inducono la liberazione del citocromo C se attive formano il canale per il passaggio del citocromo

→ la via estrinseca può essere attivata in seguito a quella intrinseca ←

- CASPASI → idrolizza la proteina Bid, che ha un comportamento simile alle Bcl3, in peptidi specifici, come alla fine di una sequenza di 4 aminoacidi

CISTEIN PROTEASI CITOSOLICHE

nel sito attivo dell'emilia è presente distella
idrolisi delle proteine nel citosol

ZIMOGENE → forma inattiva (procaspasi)
attivata in seguito ad un taglio proteolitico, con il quale si va a formare il tetramero e:
- attivano altre caspasi
- idrolizzano le proteine
- distruggono lamine nucleari
- distruggono proteine adesive

2 gruppi di caspasi:

- iniziatrici dell'apoptosi (8, 9, 10)
- effettrici dell'apoptosi

- DEGRADAZIONE del DNA per merito di caspasi
 - attivazione dell'endonucleasi CAD
 - taglio del DNA in maniera specifica a livello del DNA linker
(in necrosi il taglio del DNA avviene in modo casuale)

b) ESECUZIONE

c) RICONOSCIMENTO e FAGOCITOSI

MITOSI

CELLULA SOMATICA (2n) → 1^a DIVISIONE MITOTICA → 2 CELLULE SOMATICHE (2n)

FASI:

- ① PROFASE → continua la decondensazione della cromatina. i cromosomi si allungano e si forma il fuso mitotico (formato da microtubuli) e scompaiono i nucleoli.
- ② PROMETAFASE → disgregazione completa dell'involucro nucleare grazie a chinasi. i cromosomi si avvicinano ai microtubuli del fuso mitotico e si muovono verso il polo equatoriale. il fuso mitotico maturo è formato da:
 - a) microtubuli astrali → partono dai centrioli verso ogni direzione
 - b) microtubuli del cuore → si legano al cuore dei cromosomi
 - c) microtubuli interpolari → entrano in contatto con quelli del polo opposto
- ③ METAFASE → i cromosomi dispongono lungo la piastra metafasica. la cromatina presenta un doppio re-stricto di condensazione
- ④ ANAFASE → i centromeri si dividono, i cromatidi fratelli si separano e vengono trascinati ai poli opposti del fuso
 - ANAFASE A → separazione dei cromatidi
 - ANAFASE B → allontanamento dei centrosomi
- ⑤ TELOFASE → la cromatina decondensa, si riformano l'involucro nucleare, il reticolo e l'apparato del Golgi