

BIOLOGIA / BIOCHIMICA - 21 OTTOBRE 2022

BIOLOGIA

L'**endocitosi** è un processo con cui vengono endocitati soluti, ioni e sostanze che dall'esterno devono essere trasportati verso l'interno della cellula. Quindi, questo processo potrebbe essere definito come un inglobamento di materiale mediante invaginazione di membrana e formazione di vescicole. Queste invaginazioni di membrana sono le caveole, ma possono anche essere i raft.

Attraverso la membrana delle caveole è presente una maggiore quantità di colesterolo, il quale consente una certa rigidità al sito in cui avverrà la formazione della vescicola di endocitosi.

Questo processo è mediato dalla clatrina, ovvero una proteina che andrà a rivestire completamente la superficie della vescicola di endocitosi e verrà riconosciuta da delle proteine ben precise che dirigeranno la vescicola nel sito in cui dovrà essere liberato lo ione o il determinato soluto.

La clatrina forma un vero e proprio canestro attorno alla vescicola di endocitosi.

La dinamina è un'ulteriore proteina che consente alla vescicola di distaccarsi una volta formata nella membrana citoplasmatica e dirigersi nel sito in cui avverrà la liberazione del saluto.

Infatti, la clatrina si dispone a canestro attorno alla vescicola di endocitosi, la dinamina separa il vacuolo dalla membrana; avremo, quindi, così una particella rivestita da clatrina al cui interno vi è lo ione, il soluto, il complesso ligando recettore.

In questo modo, una volta che la vescicola è stata endocitata, la clatrina si libera dalla vescicola lasciandola nuda.

RICAPITOLANDO

1. Il ligando si lega al suo recettore sul versante esterno della membrana citoplasmatica.



2. A questo punto si mette in pole position la proteina clatrina.



3. Arriva la dinamina e stacca la vescicola.



4. Nella vescicola c'è il recettore con il suo ligando rivestito dalla clatrina, la quale poi si stacca lasciando la vescicola nuda con il suo ligando e recettore.



5. A questo punto il complesso ligando-recettore viene scisso in due costituenti:
- il primo è il cosiddetto endosoma precoce: contiene soltanto il recettore e il ligando staccati;
 - dall'endosoma precoce si stacca il recettore, che deve tornare sulla superficie della membrana citoplasmatica e lo fa con un endosoma riciclatore, ovvero un'ulteriore vescicola di dimensioni più grosse che migra verso la membrana citoplasmatica a far sì che il recettore ritorni nella sua posizione e il ligando possa essere utilizzato dalla cellula.

Nel caso delle LDL avremo delle lipoproteine a densità bassa; VLDL sono le lipoproteine a densità bassissima; HDL sono le lipoproteine a densità alta. Queste ultime contengono colesterolo endogeno, ovvero prodotto da noi stessi e quindi "buono".

Digressione ANATOMIA

Un esempio di endocitosi è quella che si verifica a livello dei villi intestinali.

↓

Gli organi si dividono in pieni e cavi, gli organi pieni non riconoscono il lume che li percorre, mentre gli organi cavi presentano un lume.

Un organo cavo, per esempio, è l'intestino. L'unità epiteliale di rivestimento dell'apparato digerente, e in particolar modo dell'intestino sia tenue che crasso, è rappresentato dall'**enterocita**.

- In particolare, solo l'intestino tenue presenta un epitelio a forma orlettata, aspetto che assume grazie alla presenza dei villi intestinali, la cui funzione è quella di aumentare la superficie di assorbimento dell'intestino, il quale proprio in questa porzione (quella dell'intestino tenue) ha come funzione primaria quella di assorbire le sostanze nutritive contenute nel chimo (il "cibo" si chiama chimo quando abbandona lo stomaco, portando con sé nel duodeno ciò che abbiamo ingerito; si chiama bolo alimentare, invece, dopo che lascia la cavità orale).

La funzione principale di assorbimento è svolta dal duodeno, seguono poi il digiuno e l'ileo che, invece, svolgono meno questa funzione. Questo è dovuto al fatto che il dotto di Wirsung, dotto che attraversa longitudinalmente il pancreas, riversa il succo pancreatico (secreto esocrino del pancreas) ricco di enzimi digestivi a livello della papilla di Vater (si legge Vater), un bottone presente nella parete del duodeno.

- Invece, l'intestino crasso è deputato al rimescolamento di ciò che è contenuto nel lume intestinale e quindi alla formazione delle feci.

La fagocitosi

La fagocitosi è un meccanismo, sempre di endocitosi, che interessa generalmente processi di difesa nei confronti di agenti patogeni.

L'autofagia e la fagocitosi sono due meccanismi diversi: l'autofagia è un sistema mediante il quale gli organelli o, più generalmente, parti della cellula andate incontro a un processo di invecchiamento, vengono fagocitate dai lisosomi. Questo processo si può innescare anche in caso di rimodellamento dell'embrione durante l'embriogenesi, al fine di determinare quella che sarà la forma dell'embrione che si evolverà in feto. In questo modo si avvia un processo di degradazione e riformazione. Il lisosoma si fonde con l'organello che deve essere endocitato, formando il fagolisosoma. Quest'ultimo degrada l'organello andato incontro al processo di invecchiamento.

Invece, la fagocitosi è la distruzione di materiale che viene riconosciuto dal nostro corpo come estraneo. E' mediata dai lisosomi e comporta la formazione di vescicole di endocitosi.

L'esocitosi

L'apparato di Golgi partecipa alla sintesi delle proteine ed inoltre consente un rimodellamento delle proteine neoformate in proteine che dovranno essere liberate all'esterno della cellula.

Consideriamo che la proteina, per poter essere espulsa all'esterno della cellula, viene rivestita da una vescicola che compie un percorso esattamente opposto rispetto a quello che abbiamo visto con l'endocitosi: la vescicola si fonde con la membrana citoplasmatica e la sostanza viene liberata verso l'esterno.

La fusione della vescicola con la membrana citoplasmatica è regolata da proteine; a quel punto avviene la liberazione del secreto/della sostanza verso l'esterno. L'**esocitosi costitutiva** è quella in cui non sarà necessariamente presente un meccanismo di regolazione; l'**esocitosi regolata** ha delle proteine, o comunque dei segnali che provengono dall'esterno della cellula verso l'interno e viceversa, che regolano quando avviene la liberazione della sostanza.

Un esempio è il **neurotrasmettitore**: per parlare del neurotrasmettitore dobbiamo spostarci sul discorso anatomico.

↓

Quando avviene la contrazione muscolare di un muscolo scheletrico, un neurone ricerca un contatto con diversi fasci muscolari. Attraverso questo contatto, il neurone, che è l'unità funzionale del sistema nervoso, trasmette un impulso motorio ad un fascio muscolare e lo fa attraverso una struttura ben precisa che va sotto il nome di **placca neuromuscolare**. Questa placca viene chiamata così

perché è una zona di depressione in cui il neurone tramite l'assone - ovvero la sua unità terminale deputata alla trasmissione dell'impulso nervoso **monodirezionale**, cioè un impulso diretto solo verso la placca neuromuscolare e non anche viceversa come accade per i dendriti - trasmette alla fibrocellula muscolare un impulso nervoso, questo impulso si traduce nell'espressione sulla superficie della cellula muscolare di un recettore che legherà il neurotrasmettitore prodotto dal neurone. Questo neurotrasmettitore è rappresentato generalmente dall'acetilcolina.

I neurotrasmettitori sono fondamentali nella trasmissione dell'impulso nervoso.

Un altro caso di esocitosi è quello operato dalle cellule caliciformi mucipare. All'interno di queste cellule è presente il glicocalice. Queste cellule hanno all'interno del proprio citoplasma una grossa quantità di muco che, a seguito di un segnale proveniente dalla cellula o dall'esterno, viene liberato. Questo muco si stratifica a livello dell'apparato gastroenterico (anche se queste cellule sono presenti solo nell'intestino, non sono presenti a livello gastrico → avviene comunque la sintesi di muco, ma non viene prodotto dalle cellule caliciformi mucipare).

La liberazione del muco avviene attraverso un meccanismo di esocitosi: questo processo comporta la detronificazione della cellula, ovvero la morte, poiché insieme al secreto viene espulso tutto, nucleo e organelli. Questo è un esempio di esocitosi regolata.

Come fanno le vescicole a riconoscere la strada che devono compiere all'interno della cellula? Attraverso le proteine cop 1 e cop 2, che direzionano le vescicole dall'apparato di Golgi al reticolo endoplasmatico contenente delle sostanze che dovranno o essere elaborate nel reticolo endoplasmatico oppure essere utilizzate proprio dal reticolo endoplasmatico stesso. Quindi tutto presenta una sua regolazione.

Necrosi e apoptosi

Apoptosi: processo di morte programmata. Non avviene in processi di tipo patologico, per es. il turnover cellulare dell'epidermide → abbiamo una continua perdita di squame cornee (cellule dell'epidermide anucleate ricoperte di cheratina); altro esempio di apoptosi è la morte degli eritrociti, la gran parte della componente cellulata del sangue, che avviene ogni 120 giorni in condizioni fisiologiche.

Il cancro è la mancata morte cellulare con proliferazione cellulare indeterminata e infinita, proprio perché manca il processo di apoptosi → questo processo è finemente regolato dall'equilibrio tra **geni oncogeni** (promuovono la oncogenesi) ed **oncosoppressori** (vigilano sull'apoptosi promuovendola). Esistono geni che regolano la morte cellulare programmata e geni che codificano per le proteine che attivano la morte cellulare programmata.

Sulla superficie della cellula abbiamo la formazione di estroflessioni a forma di bolla che smagliano la membrana citoplasmatica. Il residuo che vediamo è costituito dai **corpi apoptotici**.

La condensazione della cromatina è un esempio tipico di come avviene, in maniera organizzata e specifica, la frammentazione del DNA durante il processo di apoptosi.

Necrosi: non è programmata e interviene sempre in processi di tipo patologico. Non è fisiologica, non è regolata, è passiva.

Col verificarsi della necrosi non avremo la smagliatura della membrana ma, addirittura, la sua frammentazione disorganizzata, con dispersione di ciò che è contenuto nel citoplasma.

Guardare slide necrosi e apoptosi

Da che cosa è attivata l'apoptosi?

- un danno al DNA (nucleo)
- l'attivazione di fattori di morte, come il tumor necrosis factor
- alcuni virus

I segnali, invece, dall'interno verso l'esterno sono:

- i fattori di crescita (turnover cellulare)
- segnali di adesione cellula-cellula
- segnali di adesione cellula-matrice extracellulare

I segnali di adesione cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare vengono meno con l'invecchiamento.

I segnali pro-apoptotici attivano le **caspasi**, che iniziano il **taglio proteolitico** del DNA.

Procaspasi? caspasi regolativa attivata? cercare su internet

A questo punto comincia una reazione a catena, in cui verranno attivate altre caspasi, che determina il processamento di specifiche proteine che comporranno la frammentazione della cellula.

La via estrinseca delle caspasi è quella che si attiva grazie a diversi segnali extracellulari che inducono il processo di apoptosi.

La via intrinseca sono i segnali che provengono dall'interno della cellula.

Le proteine Bcl-2 regolano l'equilibrio tra morte e sopravvivenza, possono quindi essere pro-apoptotiche o anti-apoptotiche.

TRASPORTO DI MEMBRANA

La membrana plasmatica viene definita **semipermeabile** perché sostanze acquose, soluti non carichi e piccole molecole non polari e polari attraversano senza creare un ingombro il bilayer fosfolipidico con **diffusione semplice** (senza proteine di trasporto) secondo gradiente di concentrazione.

In caso, invece, di ioni (quindi atomi con una carica) e molecole polari di grosse dimensioni un passaggio libero e passivo attraverso la membrana citoplasmatica non risulta possibile, perciò ci serviremo di:

- **diffusione facilitata**, attraverso un trasportatore secondo gradiente di concentrazione (senza utilizzo di energia);
- **trasporto attivo**, con consumo di ATP, contro gradiente di concentrazione (quindi da zone a minore concentrazione a zone con maggiore concentrazione).



◆ FIGURA 4.1

Permeabilità di un doppio strato fosfolipidico. L'acqua e piccole molecole non polari riescono ad attraversare questa barriera, ma il passaggio di grosse molecole o di ioni non può avvenire spontaneamente, ma solo per mezzo di specifiche proteine trasportatrici.

La velocità con la quale un soluto attraversa una membrana citoplasmatica dipende molto dalla superficie della membrana citoplasmatica. Una cellula di grosse dimensioni, come la cellula uovo, presenterà una velocità di diffusione di gran lunga più bassa rispetto a una cellula molto piccola.

Esempio SODIO - POTASSIO e GLOBULO ROSSO

Il sodio e il potassio hanno bisogno di un trasportatore, non diffondono attraverso la membrana in maniera passiva perché, anche se di piccole dimensioni, sono comunque carichi.

Il potassio è più concentrato all'interno della cellula piuttosto che all'esterno, mentre invece il sodio è più concentrato nel liquido extracitoplasmatico piuttosto che all'interno della cellula → queste cariche diffondono passivamente attraverso il loro canale nel mantenimento del potenziale di membrana di un certo valore negativo, quando la cellula riceve un impulso dall'ambiente esterno

questa diffusione - tra l'esterno verso l'interno per quanto riguarda il sodio e dall'interno verso l'esterno per quanto riguarda il potassio - accelera, diventa sempre più rapida fino a che non potrà più essere possibile secondo gradiente, perché naturalmente uno dei due avrà raggiunto un'elevata concentrazione nell'ambiente esattamente opposto rispetto al punto di partenza. Di conseguenza dovrà per forza intervenire un trasportatore attivo che continui questo processo → questo trasportatore, però, lo farà consumando ATP, per cui si chiude il trasportatore facilitato, si apre il trasportatore attivo e prosegue nell'opera di far diventare sempre più positivo il potenziale di membrana. Quest'ultimo da "a riposo" diventerà "in azione" con conseguente effetto di eccitamento della cellula e quindi elemento di natura elettrica, meccanica, ecc che è desiderato in quel momento dall'impulso nervoso iniziale.

Nel globulo rosso sono notevolmente attivi vari tipi di trasportatori che hanno come unico fine quello di mantenere la forma del globulo rosso in un ambiente con una concentrazione di proteine, ioni e soluti molto variabile, dal momento che il sangue può passare dalle arterie, dove c'è una certa pressione, può passare attraverso un capillare, in cui c'è un'altra pressione ancora, una vena → è essenziale che il globulo rosso mantenga la sua forma, la sua plasticità e le sue caratteristiche biochimiche intrinseche costantemente, in tutti i distretti in cui si distribuisce il sangue. Tutto ciò lo fa attraverso questi trasportatori, che sono sempre attivi nel mantenere la pressione oncotica e osmotica del globulo rosso rispetto all'esterno, e la pressione oncotica e osmotica dell'ambiente in cui si trova il globulo rosso, costante.

In natura lo stato di equilibrio tra le due parti coinvolte non esiste, poichè in assenza di trasporto attivo la cellula non si ecciterebbe.

Se la membrana citoplasmatica di un globulo rosso fosse permeabile a tanti ioni e soluti non potrebbe mantenere la sua dimensione, la sua struttura, la sua integrità e le sue proprietà biochimiche, poiché - considerando che il sangue passa in vari tubi di vario calibro, diametro, ph, pressione - potrebbe gonfiarsi in maniera abnorme oppure ridursi e raggrinzirsi.

Se la concentrazione degli ioni acidi, come gli idrogenioni, è notevole nell'ambiente esterno, di solito il globulo rosso tende a raggrinzirsi; se invece è bassa, quindi il ph diventa più alcalino, il globulo rosso tende a gonfiarsi in maniera anomala. Queste condizioni si chiamano **soluzione ipertonica ricca di acidi** e **ipotonica ricca di basi**.

Il trasporto passivo, o diffusione facilitata, viene mediata da carrier o proteine canale o porine, queste ultime sono anche presenti a livello della doppia membrana del nucleo → ci sono diverse porine, quelle dell'eritrocita si chiamano acquaporine.

Studiare come sono fatte le porine. Del trasporto attivo dobbiamo studiare solo la sodio-potassio, tutte le altre no.

BIOCHIMICA

Il trasportatore è una proteina, l'emoglobina è una proteina, un enzima è una proteina. Il ligando, invece, non è una proteina → ciò che si lega al recettore, ciò che si lega all'enzima, ciò che si lega all'emoglobina ha natura completamente diversa: all'emoglobina si legano dei gas (non un gas, DEI gas), a un enzima si legano vari tipi di composti con diversa natura e diversa struttura, al recettore si può legare il glucosio ma si possono legare anche delle proteine o un ormone di natura proteica o lipidica.

La **cinetica di reazione** ci dice come agiscono i trasportatori, le proteine ligando o recettoriali, gli enzimi.

L'enzima darà un nome a ciò al quale si lega e questo nome è **substrato**.

L'enzima è una proteina che ha la capacità di far avvenire in natura una reazione biochimica che normalmente non avverrebbe in condizioni di spontaneità.

Come fa a fare ciò? Lo fa andando ad abbassare lo stato di eccitamento dei substrati che devono essere trasformati in prodotti.

Cosa determina lo stato di eccitamento dei substrati? Due fattori:

- **l'entalpia** → il livello di energetico, lo stato di calore dei substrati in un determinato sistema.
- **l'entropia** → il livello di disordine dei substrati compresi in un determinato ambiente.

Entropia ed entalpia determinano una variabile che va sotto il nome di **Delta G o costante di Gibbs**.

?La differenza tra l'entropia meno l'entalpia ci dà la Delta G, ossia il grado di casualità di incontro tra i substrati.? (cercare su internet perchè poco chiaro)

Arriva l'enzima, il quale si unirà con il substrato per determinare la formazione del prodotto (prodotto che altrimenti non si formerebbe se lui non ci fosse) nel sistema e lo fa abbassando l'energia di attivazione dei nostri composti, ossia la Delta G, la differenza tra l'entalpia e l'entropia, quella differenza che se non ci fosse non consentirebbe la reazione.

In questo modo l'enzima determinerà la formazione del prodotto e lo farà senza modificare la propria struttura: ciò che si modifica è solo il substrato, non si modifica l'enzima, l'enzima resta sempre lo stesso e sarà pronto per un nuovo accoppiamento con un altro substrato trasformando tutte le molecole di substrato, in quel determinato sistema, in prodotti.

Tutta l'azione svolta dall'enzima verso il substrato va sotto il nome di **catalisi o effetto catalitico**.

Il processo enzima+substrato può avvenire all'infinito? No, avverrà fino a quando tutte le molecole di enzima presenti in quel determinato sistema saranno complessate con il loro substrato → questo è il **concetto di saturazione**.

Nella saturazione succede che tutte le molecole di enzima presenti in quel sistema si legheranno a tutte le molecole di substrato presenti in quel sistema, per cui, aumentando la quantità di substrato, non avremo più alcuna reazione perché il sistema ha raggiunto la saturazione.

Cosa succede se io accumulo tanto prodotto? La reazione inevitabilmente rallenta, cioè la conversione in ulteriori molecole di prodotto non avverrà perché, se io ho accumulato tanto prodotto, devo prima smaltire quel prodotto e poi potrò nuovamente ricominciare.

Queste reazioni biochimiche - che noi vedremo con il nome di glicolisi, ciclo di Krebs, ciclo dell'urea, eccetera - sono le tappe cosiddette di controllo, cioè l'enzima si autoregola in base alla quantità di prodotto che ha contribuito a formare. Perciò non ne forma più, anche se aumentiamo il substrato, oppure rallenta semplicemente la reazione, oppure quel substrato al quale dovrebbe legarsi viene proiettato in un'altra via biochimica, quindi viene comunque utilizzato ma non in quella via biochimica da cui questo substrato ricava un prodotto che si è già accumulato in abbondanza.

Il recettore ragiona nella stessa identica maniera: facciamo l'esempio del recettore del glucosio.

Esempio GLUCOSIO

La concentrazione di glucosio presente nel sangue va sotto il nome di **glicemia**, la regolazione della glicemia riconosce fondamentalmente due importanti ormoni prodotti dalla stessa ghiandola ma antagonisti: questi due ormoni sono rappresentati dall'**insulina**, prodotta dalle cellule β del pancreas, e dal **glucagone**, prodotto dalle cellule α del pancreas.

Questi due ormoni hanno un'azione opposta sull'omeostasi (o concentrazione di glucosio nel sangue): l'insulina è un ormone ipoglicemizzante di natura proteica (favorisce l'ingresso del glucosio nella cellula), invece il glucagone è un ormone iperglicemizzante (aumenta la concentrazione di glucosio nel sangue).

Nel momento in cui l'insulina viene prodotta, i recettori sulle cellule bersaglio - cellule dei tessuti sui quali la dispersione dei recettori dell'insulina è abbondante - aumentano.

Il glucosio entra nelle cellule sotto stimolazione dell'insulina; ma più si introduce glucosio, meno recettori dell'insulina esisteranno, in quanto l'aumento del glucosio oltre misura - che ci dà l'aumento della glicemia nel sangue perché il glucosio non è complessato ai suoi recettori - ha un effetto negativo sull'espressione dei recettori dell'insulina e sull'espressione dei nuovi recettori di quel glucosio che è in eccesso, perché già tutti i recettori dell'insulina sono occupati, la cellula ha già raggiunto il massimo del suo livello energetico perciò non ne produce più. Questo provoca l'aumento della glicemia nel sangue a seguito di un fenomeno che va sotto il nome di saturazione.

Insulino-resistenza: produzione normale di insulina ma assenza di recettori per la stessa; l'insulino-resistenza può avere diverse cause, anche di tipo genetico. L'obesità provoca spesso insulino-resistenza, in quanto, a causa di una molteplicità cellulare, il sovrappeso riduce l'espressione di recettori per l'insulina → infatti, soprattutto nelle donne, l'obesità è di tipo iperplastico e non ipertrofico, ciò significa che è legata ad un aumento delle cellule di tessuto adiposo piuttosto che ad un aumento della loro dimensione. Questo fa sì che il dimagrimento nella donna avvenga sempre più lentamente rispetto a quello maschile.

L'emoglobina

L'emoglobina si comporta nella stessa maniera dell'enzima. E' una proteina composta da 4 subunità, le quali legano ciascuna, tramite il proprio sito di legame, l'ossigeno o l'anidride carbonica, ma possono legare anche altri composti tra cui anche il glucosio e il monossido di carbonio.

Le subunità che compongono questa complessa proteina vanno incontro a **saturazione** quando tutti i siti di legame per l'ossigeno o per l'anidride carbonica sono effettivamente legati al loro ligando.

E' possibile valutare attraverso un esame, chiamato emogasanalisi, il livello di efficienza dell'emoglobina nelle legarsi all'ossigeno → avremo, così, un riscontro rispetto alla quantità di ossigeno presente nel nostro sangue.