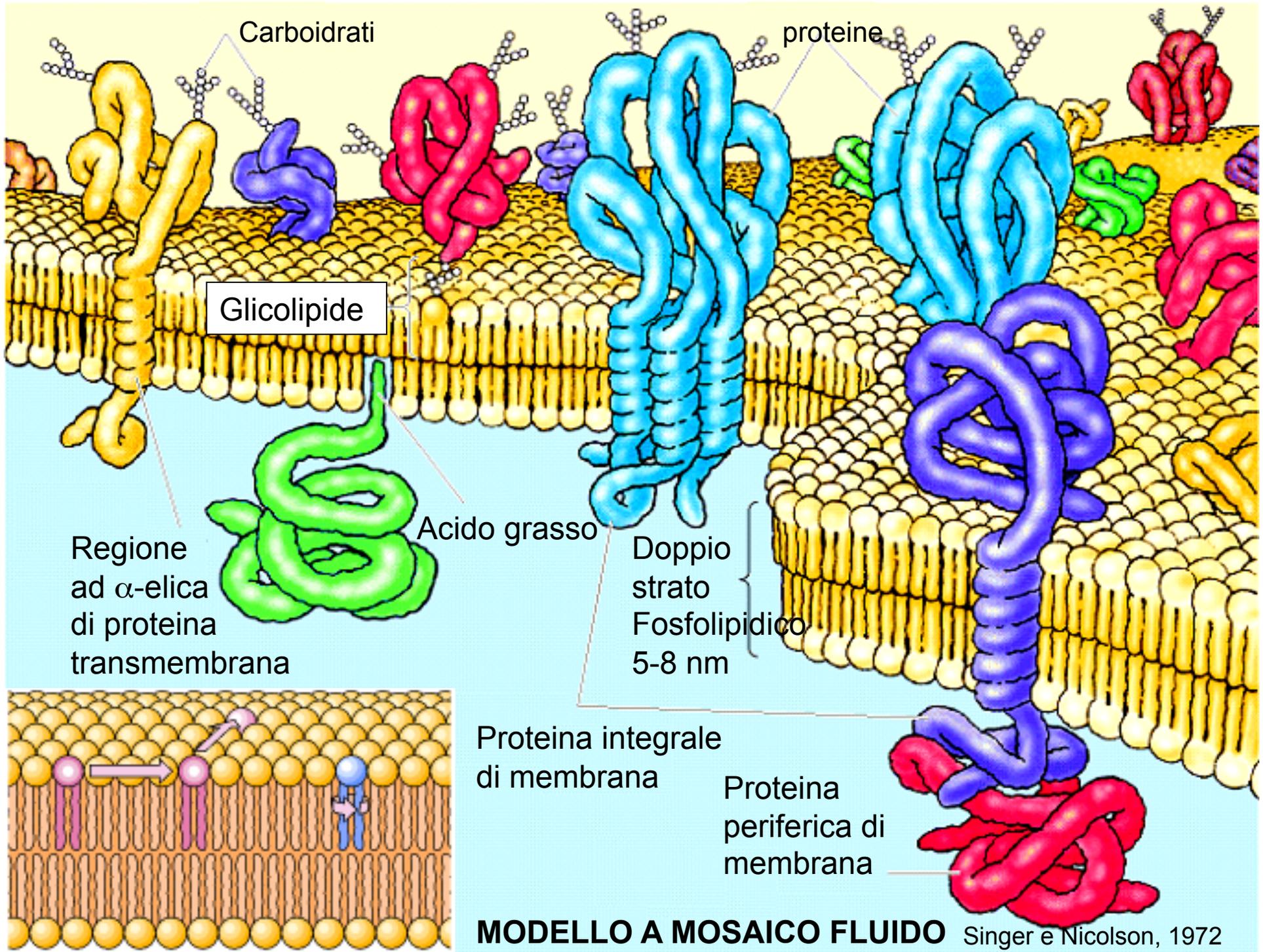


# **FUNZIONE CELLULARE E TRAFFICO INTRACELLULARE**

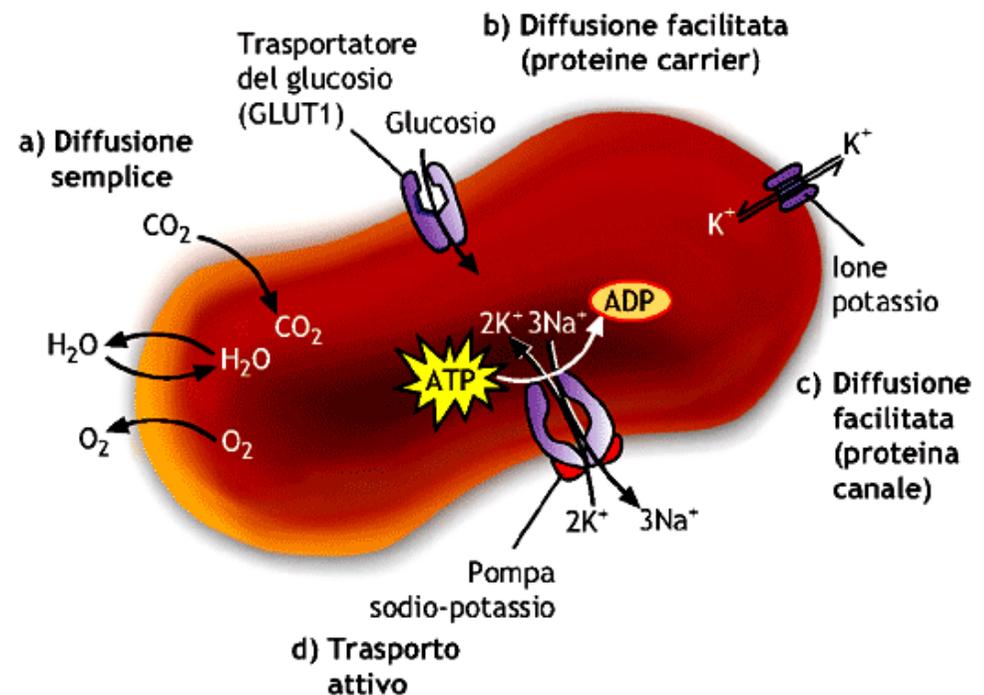
Opinione degli studenti: collegarsi all'area  
riservata su [www.studiare.it](http://www.studiare.it).



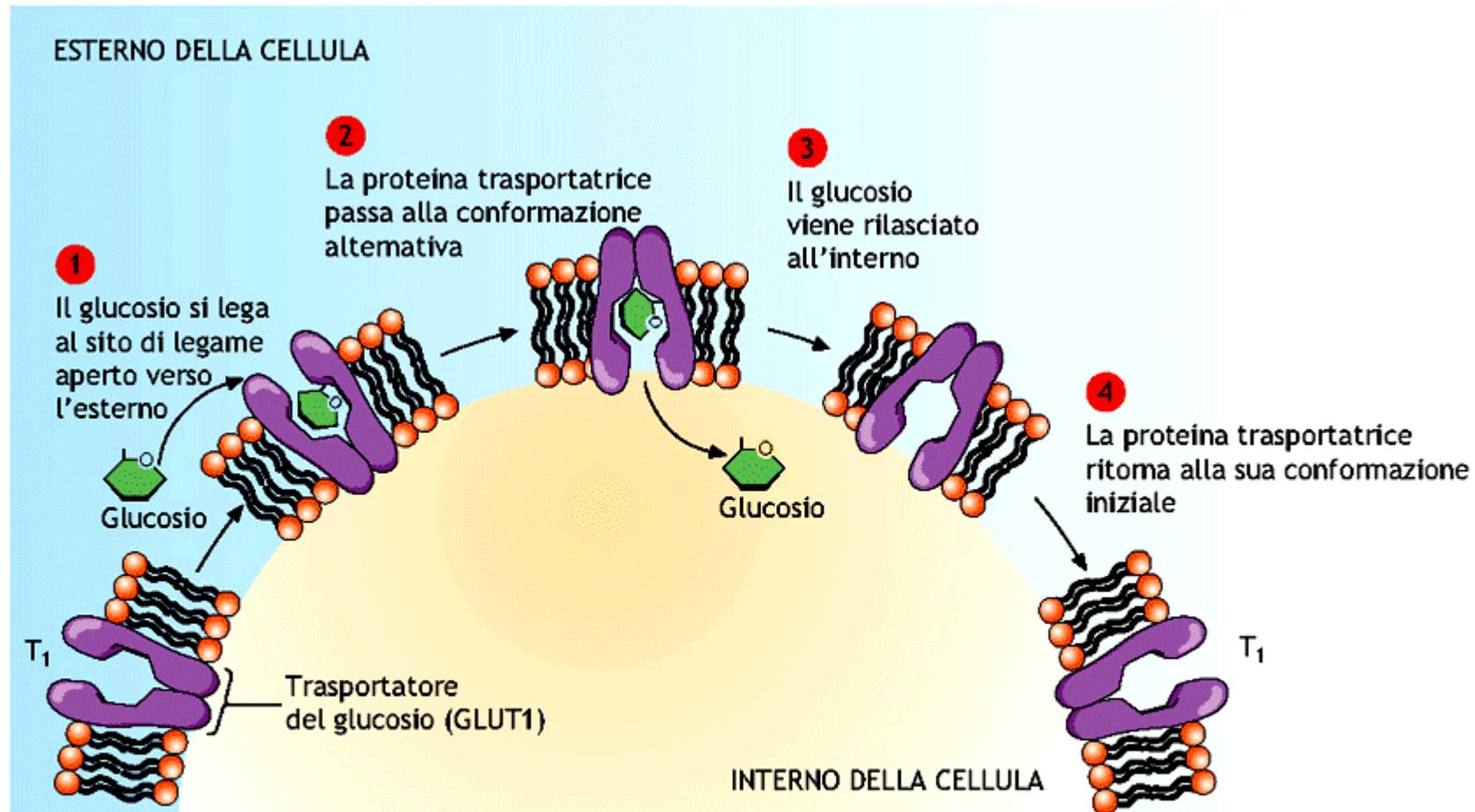
**MODELLO A MOSAICO FLUIDO** Singer e Nicolson, 1972

## Diffusione semplice, facilitata, trasporto attivo

**Figura 5.1 Modalità di trasporto nel globulo rosso.** (a) Diffusione semplice: è influenzata dalle dimensioni e dalla lipofilia della molecola, dalla temperatura del sistema. Piccole molecole polari come l'acqua o apolari come l'anidride carbonica possono passare liberamente attraverso la membrana plasmatica seguendo il loro gradiente di concentrazione. (b) Diffusione facilitata mediata da permeasi o carrier: il passaggio, anche se avviene senza dispendio di ATP, è mediato da proteine che facilitano il transito di grosse molecole polari attraverso il doppio strato lipidico. La permeasi GLUT1, ad esempio, ha il compito di favorire l'ingresso del glucosio all'interno della cellula. (c) Diffusione facilitata mediata da canali: questi, al contrario dei carrier, possono trasportare solo ioni e sono altamente selettivi. Si ritiene che la selettività dipenda principalmente dall'interazione tra gli ioni e le pareti dei pori. (d) Trasporto attivo permette il movimento di soluti contro gradiente di concentrazione; è mediato da proteine che hanno la capacità di idrolizzare ATP, ad esempio pompa sodio-potassio.



## Diffusione facilitata

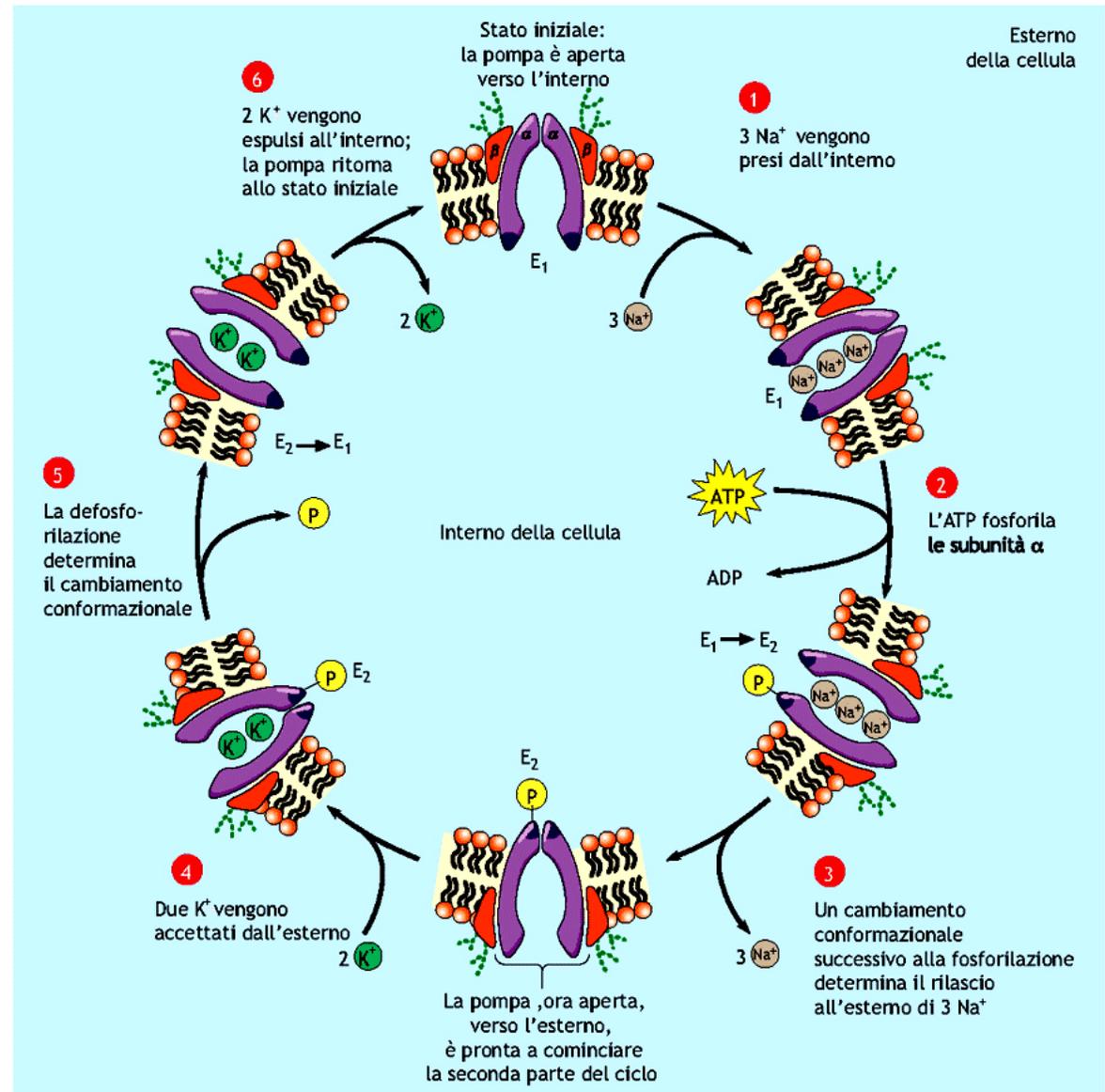


■ **Figura 5.4** La diffusione facilitata mediata da permeasi secondo il modello del trasportatore GLUT1. All'inizio del ciclo (1) il trasportatore è nella sua conformazione T<sub>p</sub>, una molecola di D-glucosio si lega all'esterno della membrana plasmatica alla proteina carrier. Il legame determina un cambiamento conformazionale della struttura di GLUT1 (2), così da esporre il glucosio sul versante intracellulare dove viene liberato (3). Dopo avere rilasciato la molecola, il trasportatore ritorna nella sua conformazione iniziale (4).

## Trasporto attivo

Contro un gradiente di concentrazione o elettrochimico

Uso di ATP!!!!



■ **Figura 5.13** Meccanismo d'azione della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi. Il trasporto mediato da questa pompa prevede, per ogni molecola di ATP idrolizzata, il trasferimento di tre ioni Na<sup>+</sup> all'esterno della cellula e due ioni K<sup>+</sup> all'interno. In questa figura sono illustrate, in maniera sequenziale, le fasi che costituiscono un ciclo completo di trasporto di queste due specie ioniche contro gradiente di concentrazione. E<sub>1</sub> ed E<sub>2</sub> indicano i due stati conformazionali in cui può trovarsi la pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi, rispettivamente aperta verso l'interno e verso l'esterno della cellula.

# Organismi multicellulari

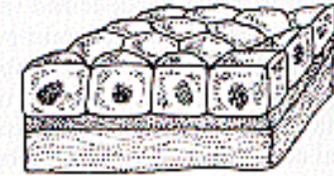
## EPITELIALE



squamoso

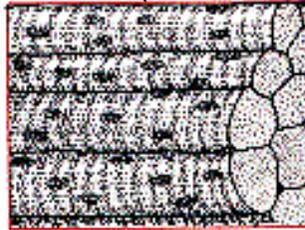


colonnare



cuboide

## MUSCOLO (scheletrico)



## Nervoso

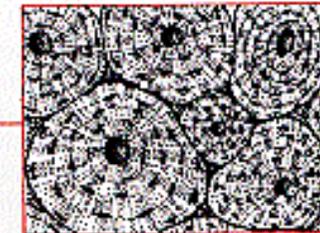


Il corpo umano è composto da più di **200** tipi diversi di cellule che sono componenti di 5 tipi principali di tessuti: **tessuto epiteliale, tessuto connettivo, sangue, tessuto nervoso e muscolo.**

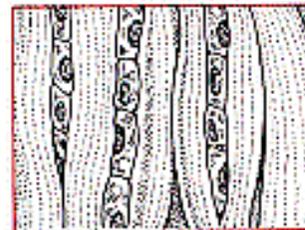
## CONNETTIVO cartilagine



## Osso

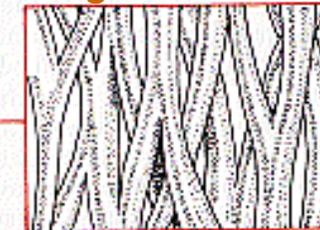


## tendini

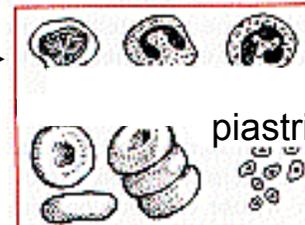


Matrice extracellulare

## Legamenti



## SANGUE

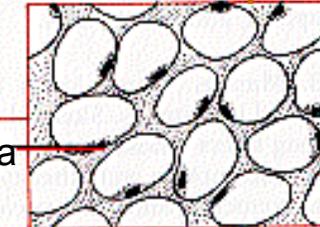


serie bianca →

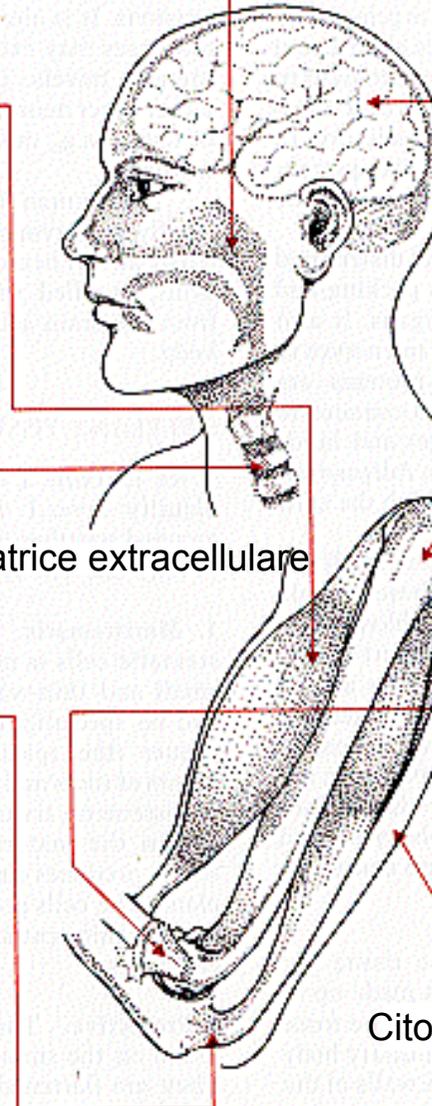
serie rossa →

piastrine

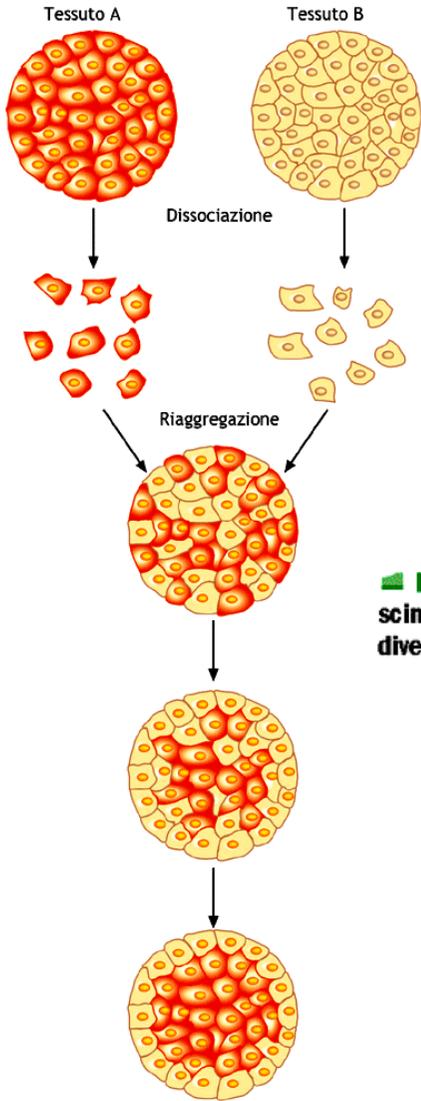
## Tessuto adiposo



Citoplasma

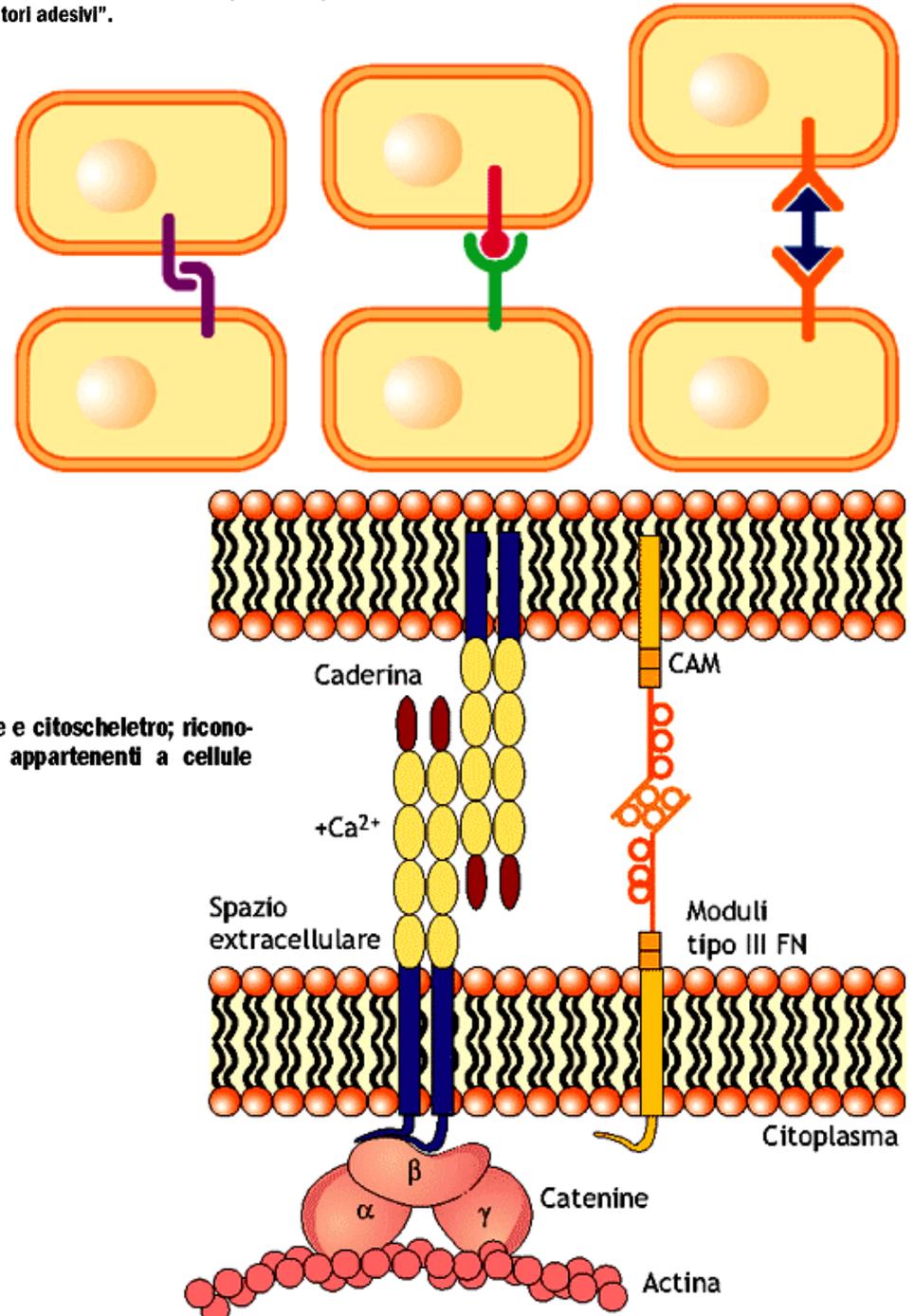


# Adesione fra cellule e fra cellule e matrice extracellulare



■ **Figura 5.91** Esperimento di **aggregazione cellulare**. Cellule appartenenti allo stesso tessuto in adeguato mezzo di coltura sono in grado di aggregare a formare agglomerati.

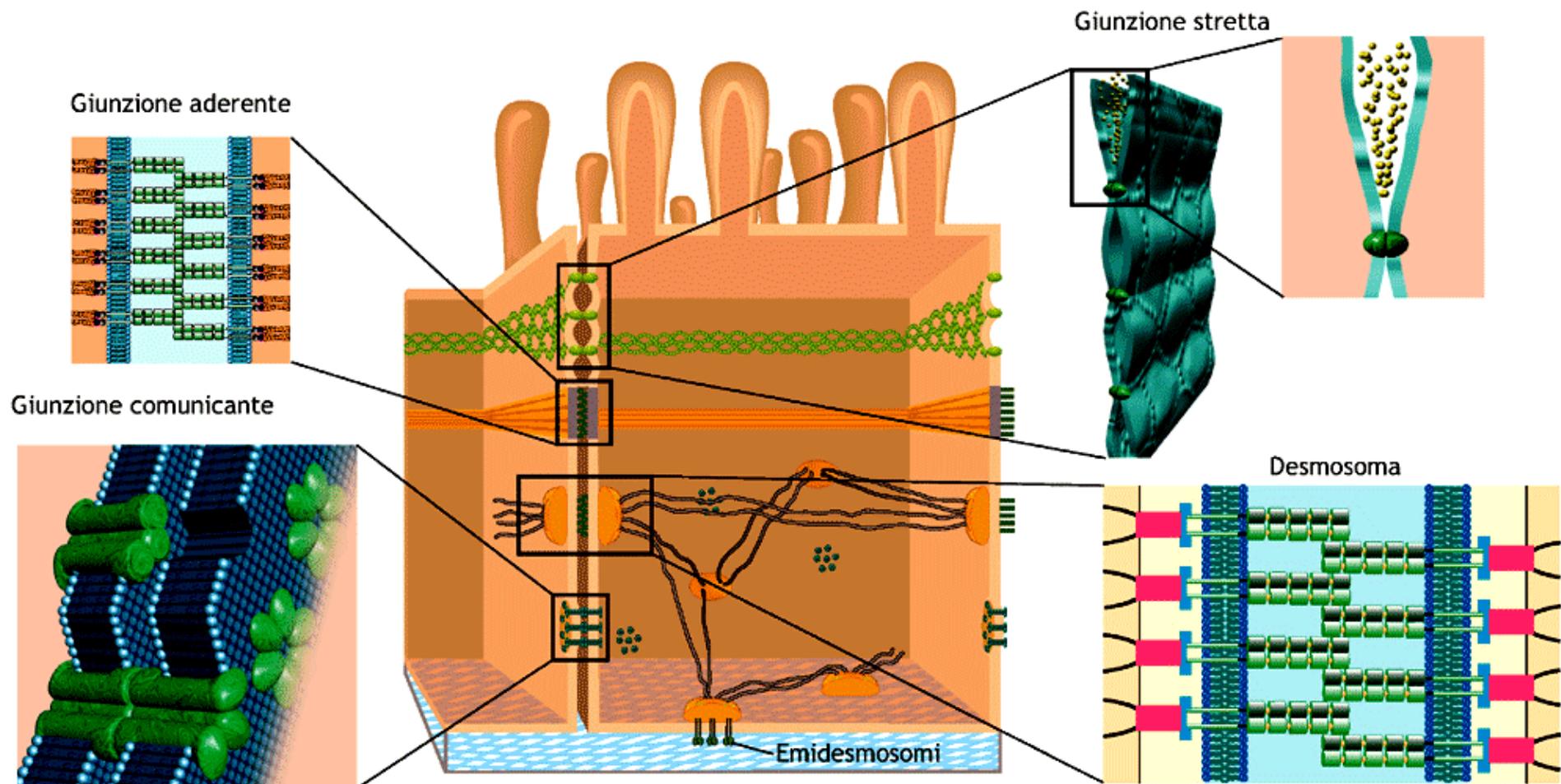
■ **Figura 5.92** Riconoscimento e aggregazione fra cellule dipendono dall'interazione fra proteine specifiche chiamate anche "recettori adesivi".



■ **Figura 5.93** Riconoscimento fra caderine e citoscheletro; riconoscimento fra molecole di caderine e CAM appartenenti a cellule diverse.

## Adesione fra cellule e fra cellule e matrice extracellulare

### Giunzioni cellulari specializzate



■ **Figura 5.95** Le giunzioni cellulari: strette, aderenti, comunicanti, desmosoma ed emidesmosoma. La giunzione adesiva ha il compito di unire fasci di actina provenienti da due cellule vicine; la giunzione stretta sigilla cellule adiacenti impedendo il passaggio di molecole; il desmosoma unisce i filamenti intermedi di due cellule vicine; la giunzione comunicante permette il passaggio di piccoli ioni e molecole solubili in acqua; giunzioni aderenti, desmosomi e emidesmosomi fanno parte delle giunzioni adesive.

## Matrice extracellulare

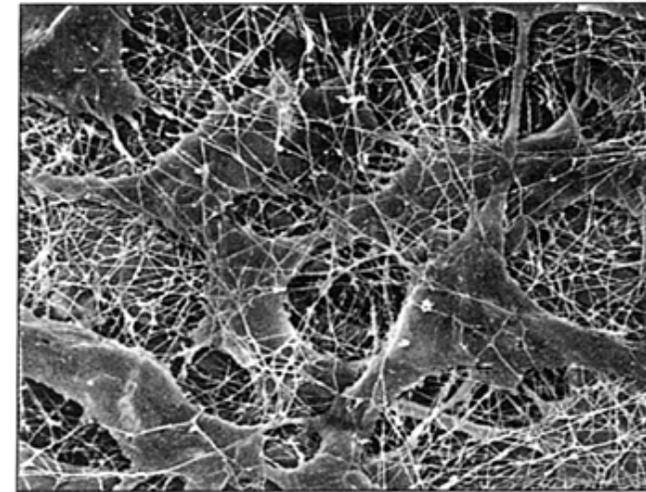
Matrice extracellulare è l'ancoraggio delle cellule a un substrato comune.

1) costituita da proteine strutturali (**collagene, elastina**) e proteine altamente idratate in cui sono immerse le proteine strutturali (**proteoglicani**)

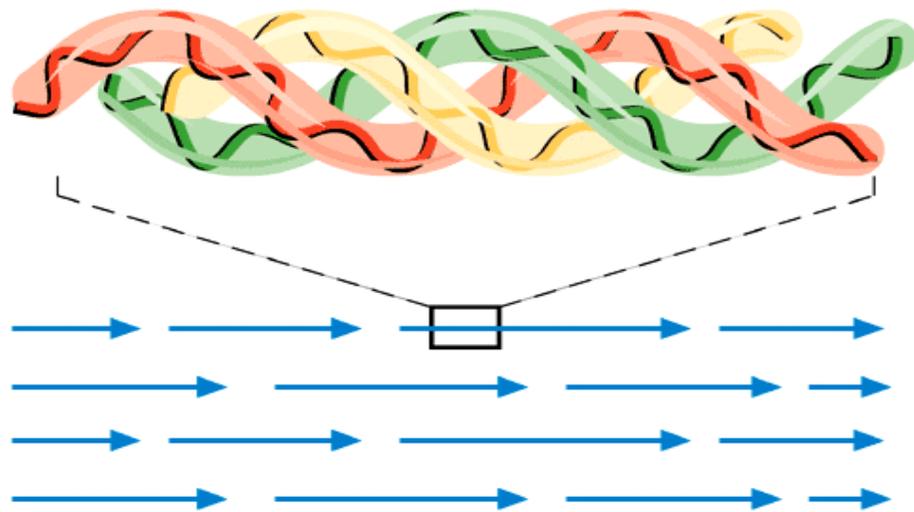
2) funzione di sostegno, mantenimento forma e mobilità cellulare

3) funzione specializzata- osso-connettivo-cartilagine

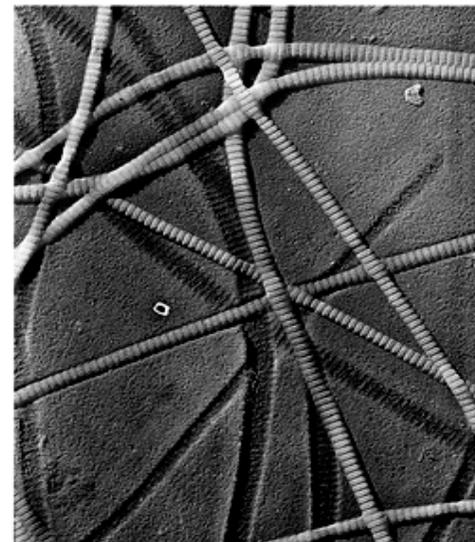
■ **Figura 5.101** Micrografia elettronica a scansione di fibroblasti della cornea di ratto. Fibrille di collagene della matrice extracellulare circondano i fibroblasti.



0,1  $\mu\text{m}$



a)

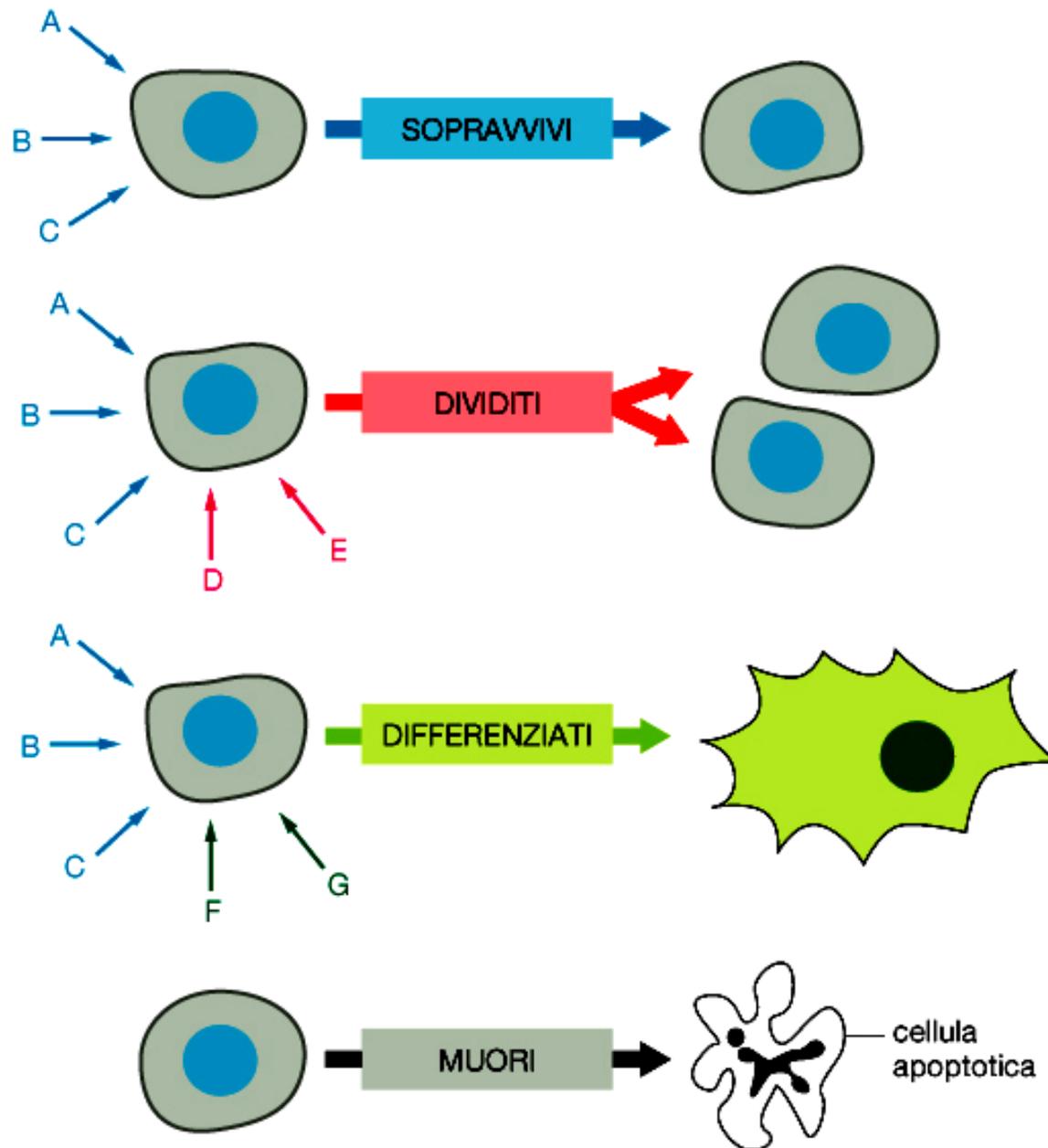


b)

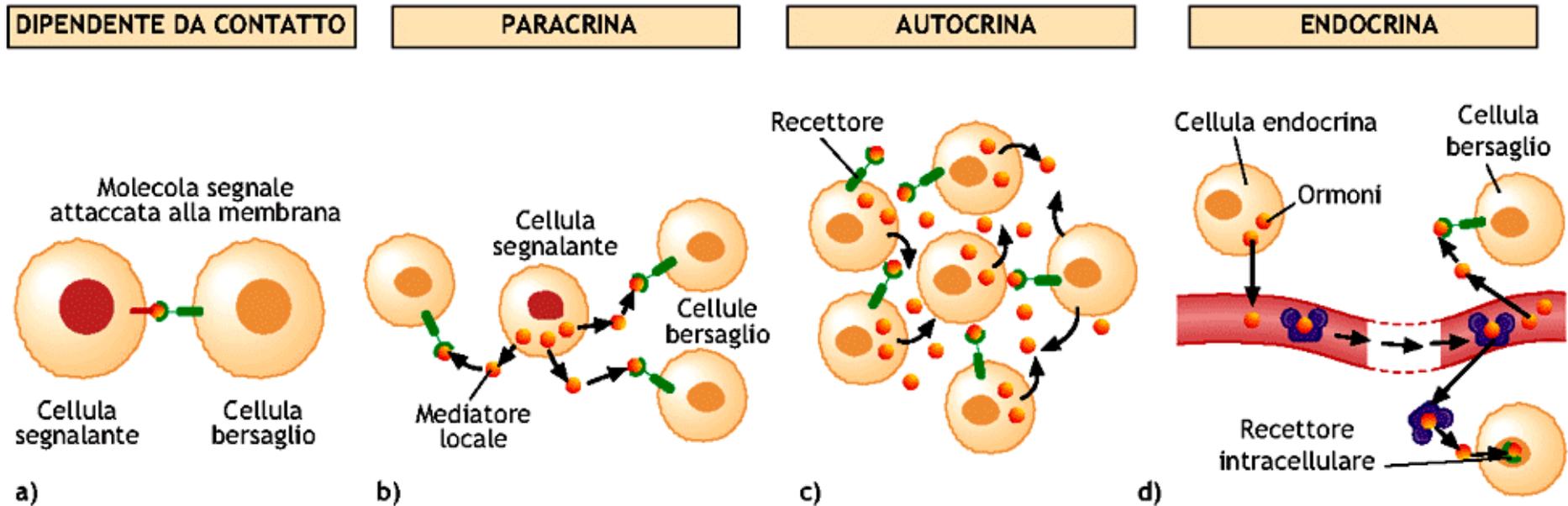
0.3  $\mu\text{m}$

■ **Figura 5.102** (a) Le molecole di collagene a tripla elica interagiscono fra loro a formare fibrille. (b) Micrografia elettronica che mostra fibrille di collagene.

## Meccanismi di segnalazione cellulare



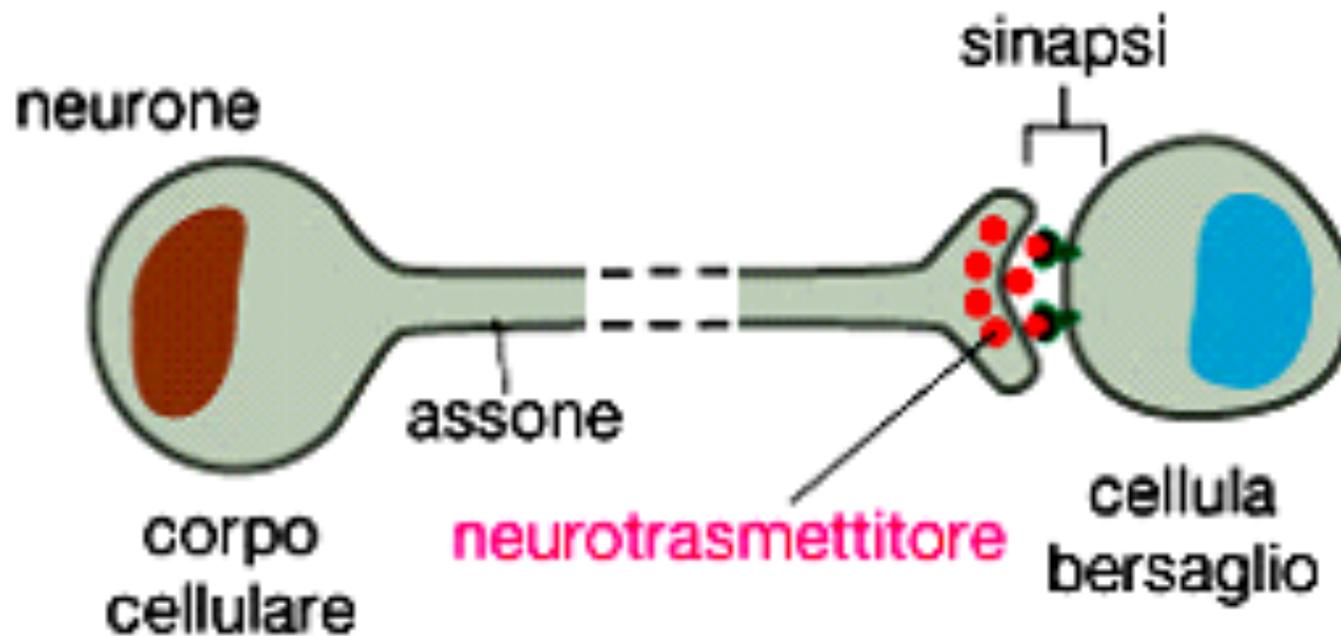
## Meccanismi di segnalazione cellulare



■ **Figura 5.38** La segnalazione dipendente da contatto (a) necessita di un contatto fra le due cellule; le segnalazioni paracrina (b), auto-crina (c) ed endocrina (d) dipendono da segnali rilasciati dalle cellule. Nel caso della comunicazione paracrina, una sostanza rilasciata da una cellula va ad agire su una cellula posta nelle immediate vicinanze. La comunicazione autocrina prevede che una cellula secerna una molecola segnale che va ad agire sulla cellula stessa che l'ha prodotta oppure su cellule dello stesso tipo che risponderanno in maniera coordinata. La comunicazione endocrina è diretta da sostanze che, una volta secrete dalle cellule, tramite la circolazione sanguigna raggiungono i bersagli che possono trovarsi in distretti lontani del corpo.

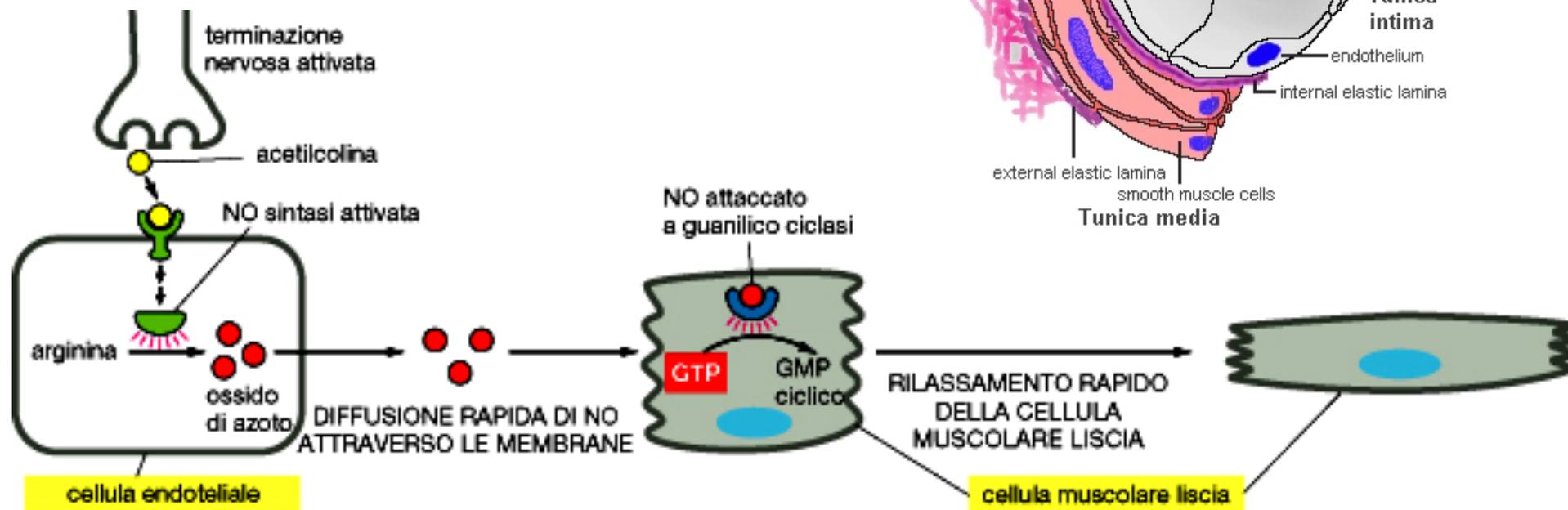
## Esempio di segnalazione paracrina

### SINAPTICA

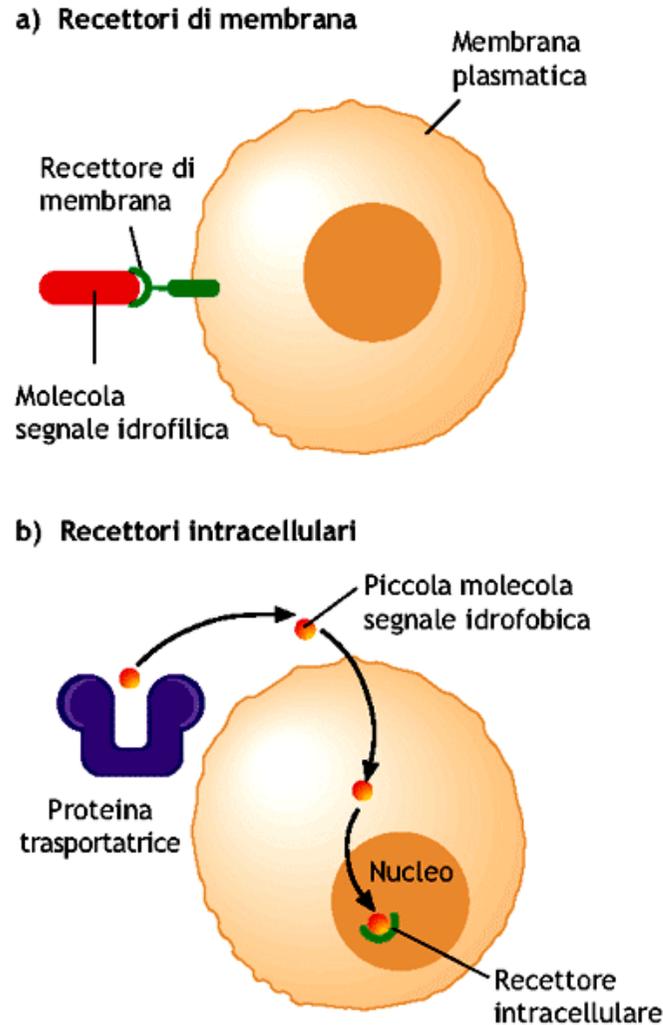


## Esempio di segnalazione paracrina

L'ossido nitrico innesca il rilassamento della muscolatura liscia nella parete dei vasi sanguigni

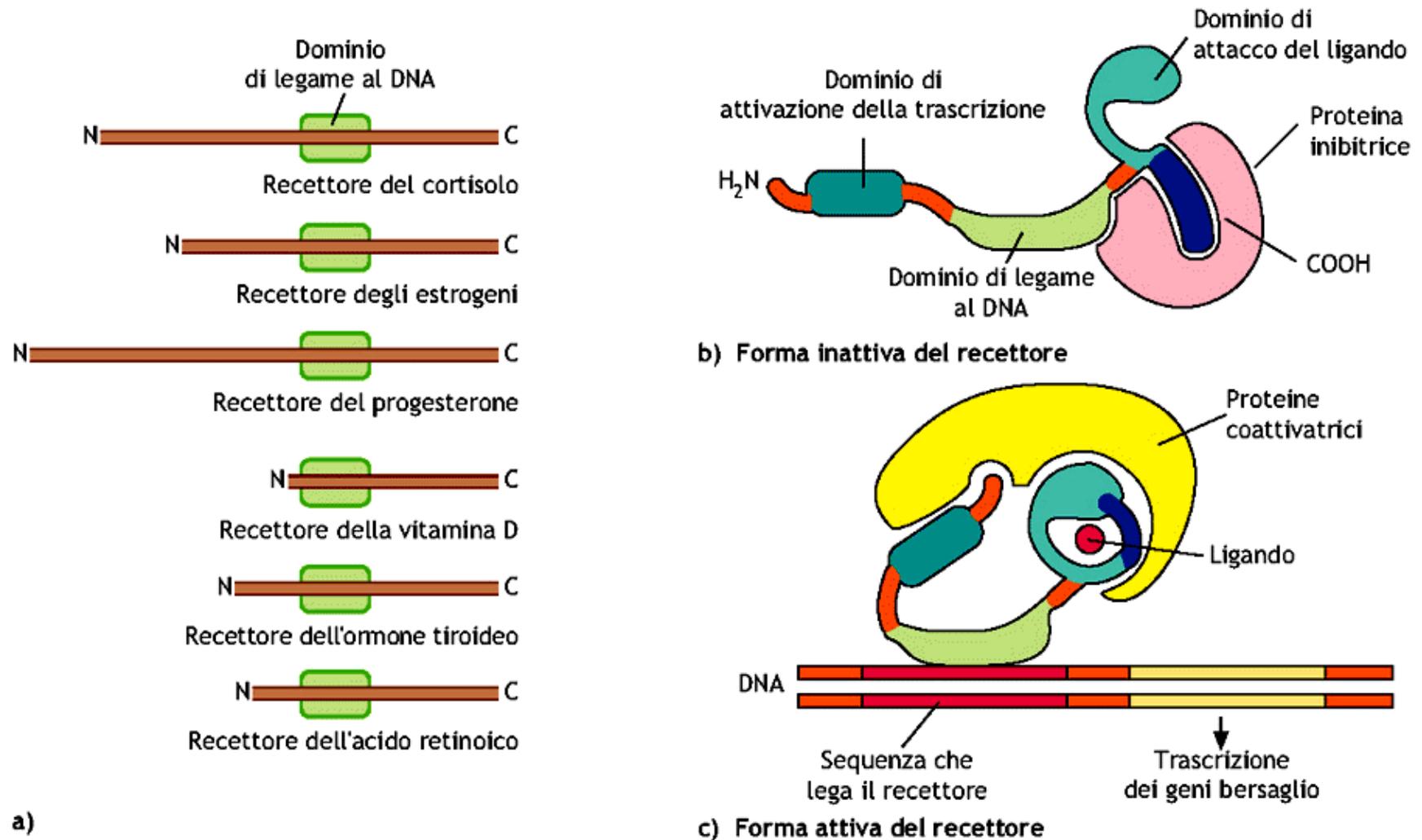


# Meccanismi di segnalazione cellulare



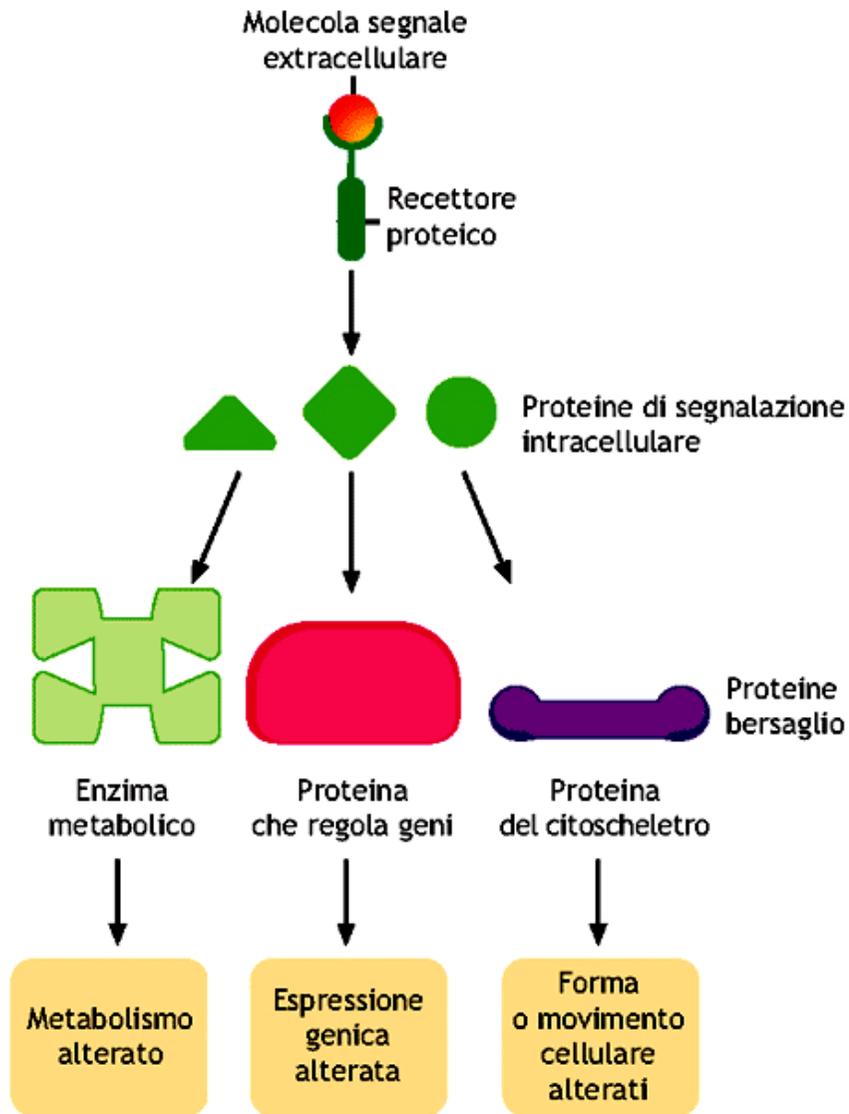
■ **Figura 5.39 Recettori di membrana e recettori intracellulari.** (a) Le molecole di segnalazione sono per lo più di natura idrofilica e per questo incapaci di passare attraverso il doppio strato lipidico della membrana plasmatica, il meccanismo di azione prevede che esse riconoscano e leghino recettori di superficie che sono in grado di trasdurre il segnale all'interno della cellula. (b) Le piccole molecole segnale di natura idrofobica, invece, entrano facilmente nella cellula e legano recettori sia citoplasmatici che nucleari.

## Recettori intracellulari

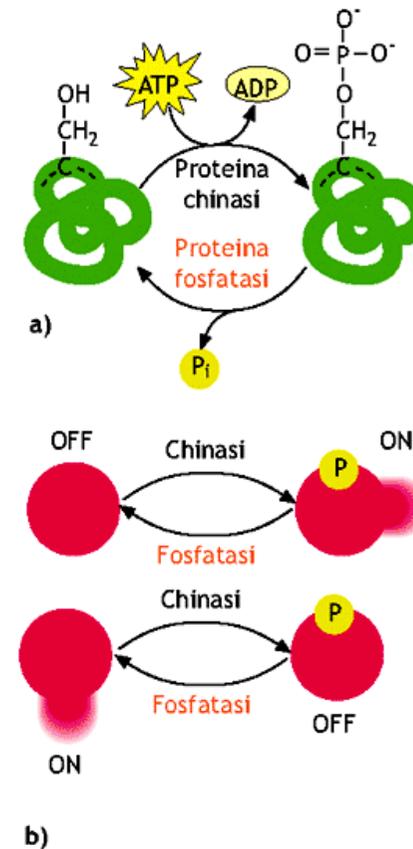


■ **Figura 5.41** I recettori intracellulari sono una superfamiglia costituita da molecole in grado di legare il DNA. In (a) è mostrata la posizione del dominio di legame al DNA di diversi recettori. In forma inattiva (b), il recettore è legato a proteine inibitrici; nel momento in cui il ligando lega il recettore si verifica una modifica della molecola che comporta il distacco della proteina inibitrice e (c) l'attacco di proteine co-attivatrici. Il complesso può allora legare il DNA ed attivare/reprimere l'espressione di geni specifici.

## I recettori trasducono un segnale all'interno della cellula



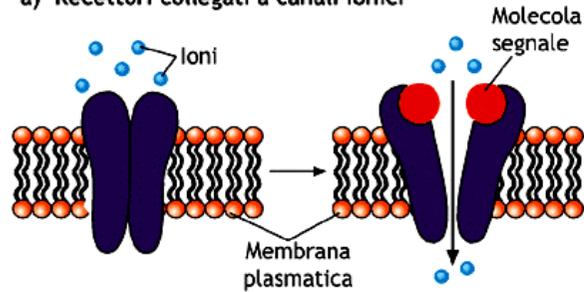
**Figura 5.42** Una molecola segnale idrofila lega il suo recettore extracellulare, ciò scatena all'interno della cellula una serie di eventi mediati da proteine intracellulari di segnalazione. Queste proteine possono a loro volta interagire con proteine bersaglio, modificandole in modo da alterare il comportamento della cellula.



**Figura 5.43** Reazione di fosforilazione/defosforilazione delle proteine. In una cellula eucariotica, migliaia di proteine possono essere modificate mediante l'aggiunta o la rimozione di gruppi fosfato. Gli enzimi responsabili della fosforilazione sono comunemente chiamati chinasi o cinasi, mentre quelli che provvedono alla defosforilazione sono detti fosfatasi. In (a) è mostrata la fosforilazione di un residuo di serina. Non sempre la fosforilazione causa l'attivazione di una proteina, ciò dipende dal sito di fosforilazione e dalla struttura della molecola (b).

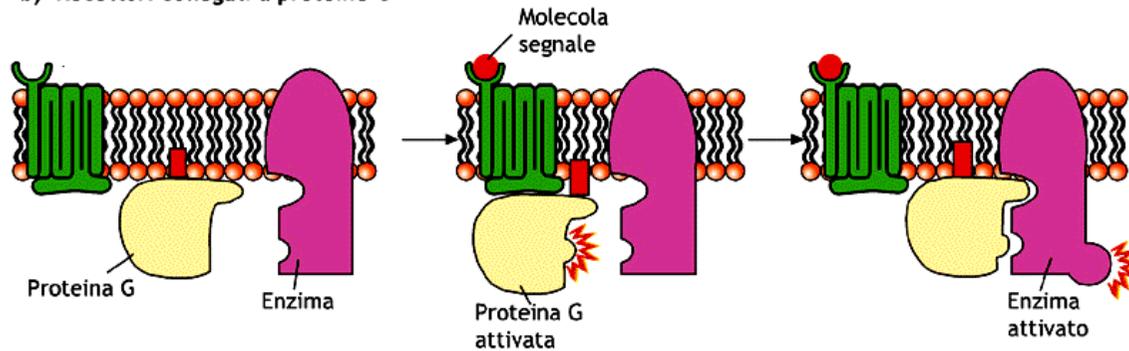
# Meccanismi molecolari di trasduzione del segnale

a) Recettori collegati a canali ionici

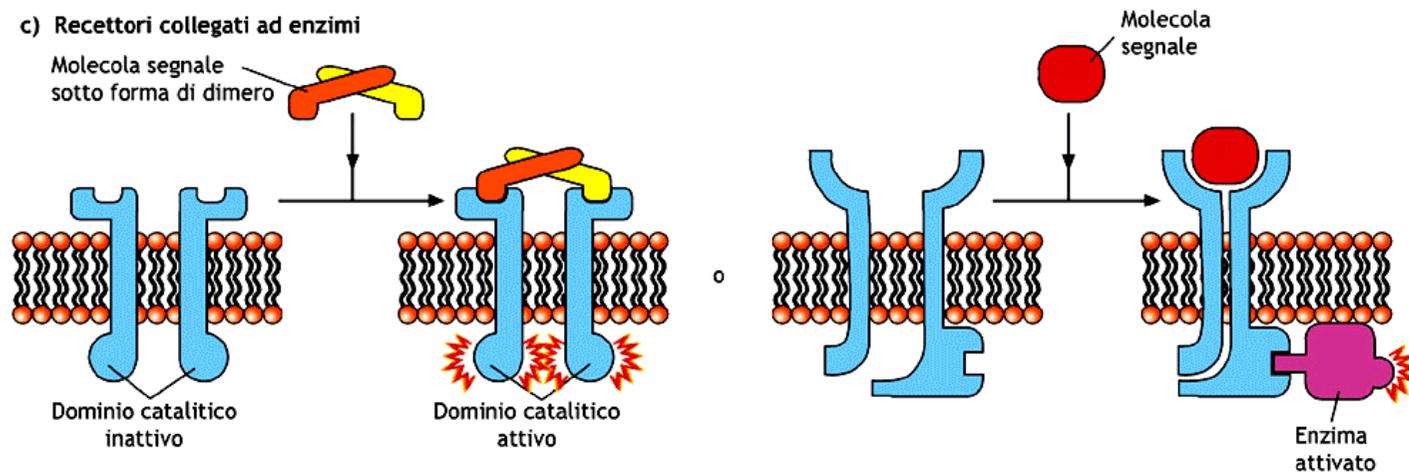


■ **Figura 5.46** I recettori di superficie possono essere collegati a canali ionici (a), alle proteine G (b), ad enzimi (c).

b) Recettori collegati a proteine G

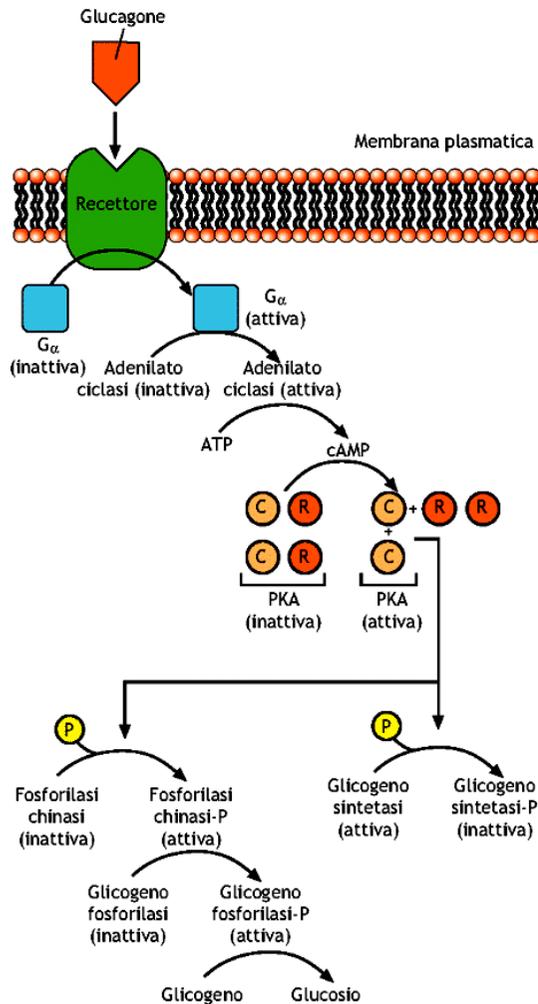


c) Recettori collegati ad enzimi



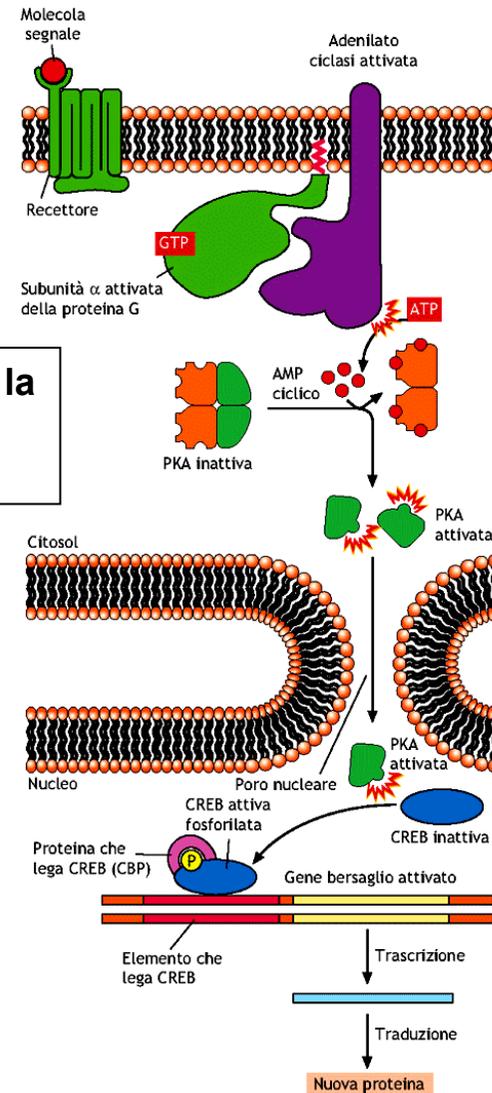
## Attivazione proteina chinasi A (PKA)-effettrice di molti ormoni

questo segnale influenza una via metabolica



■ **Figura 5.51** Meccanismo di azione del glucagone nelle cellule epatiche. In seguito all'interazione ligando-recettore, si attiva il recettore, con conseguente attivazione delle proteine G fino alla sintesi di cAMP. Il cAMP attiva a sua volta la PKA che ha il compito di attivare la via della glicogenolisi e contemporaneamente bloccare quella della glicogenosintesi. Il risultato dell'azione del glucagone è l'aumento di glucosio in circolo. C = subunità catalitica; R = regolativa.

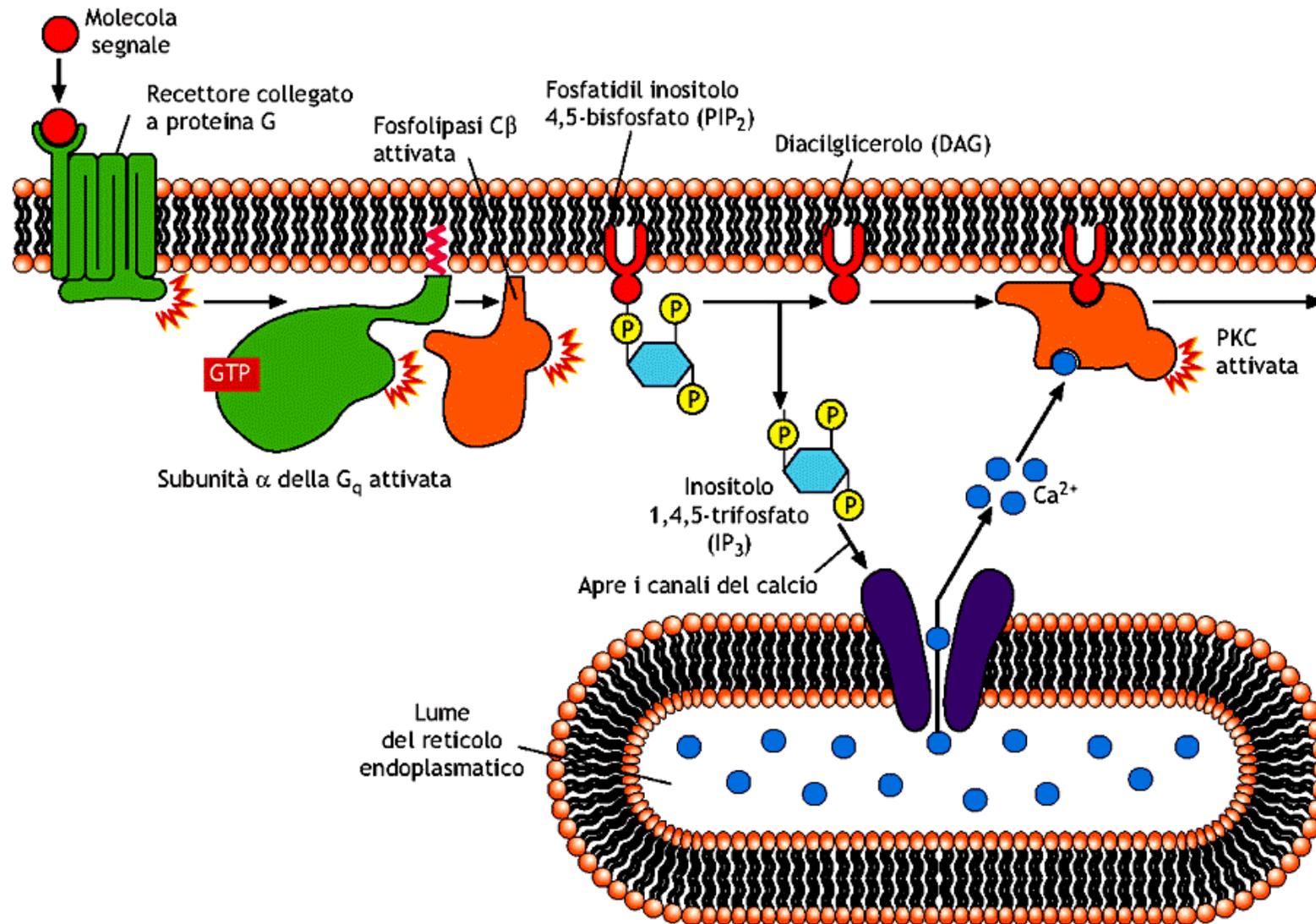
questo segnale influenza la trascrizione di geni bersaglio



■ **Figura 5.52** In molte cellule la PKA attivata entra nel nucleo e fosforila una proteina regolatrice, CREB (proteina che lega un elemento di risposta all'AMP ciclico). Questa a sua volta recluta un altro fattore, la proteina che lega CREB (CBP). Il complesso modula la trascrizione di geni bersaglio.

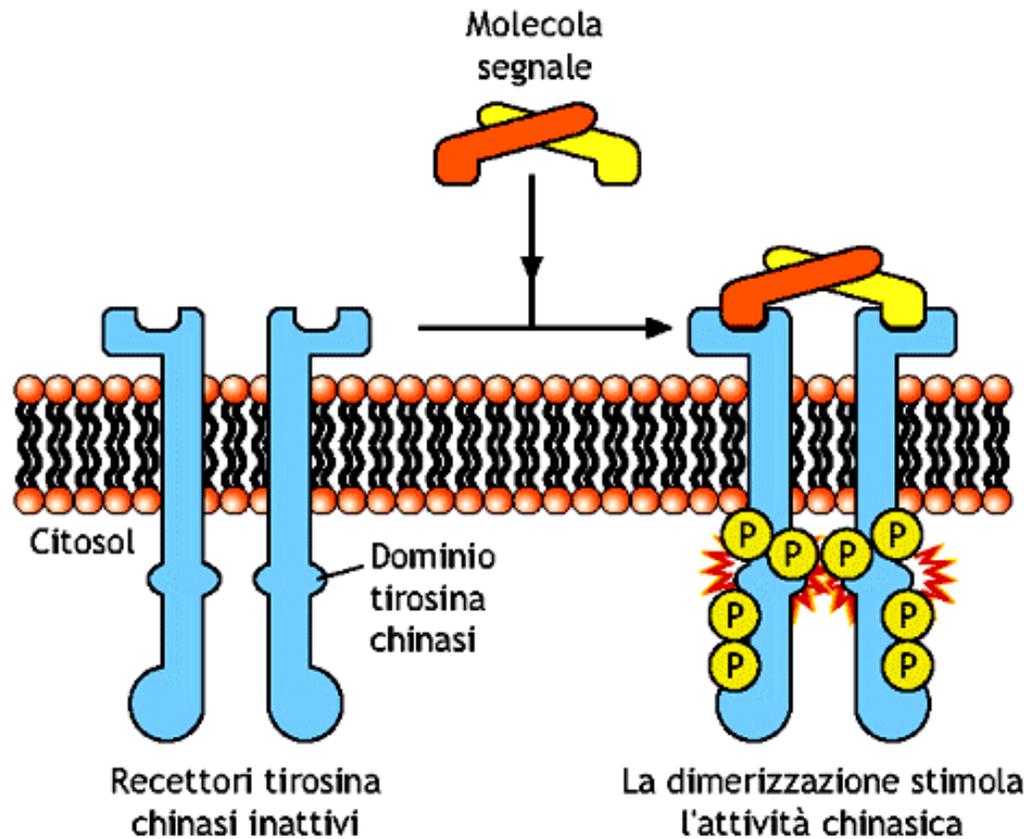
## Recettori che attivano le proteine G regolano i livelli di ioni calcio

$a^{2+}$

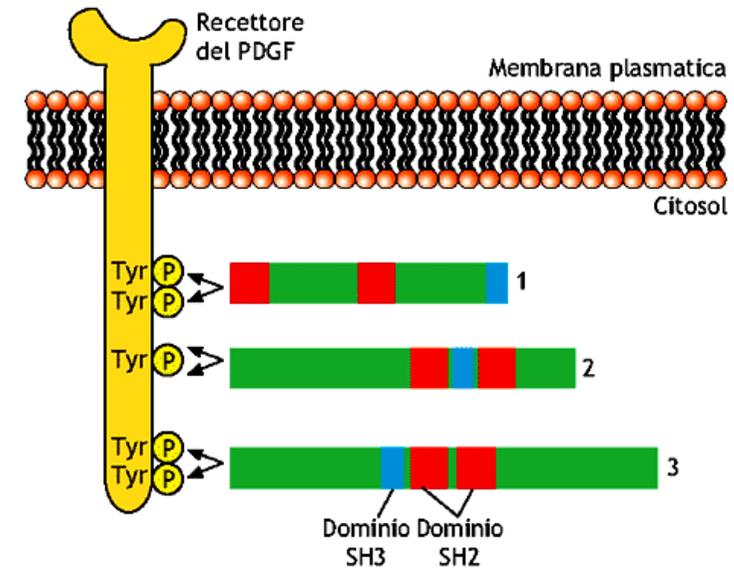


■ **Figura 5.53 La via dell'inositolo.** In seguito al legame tra ligando e recettore si attivano le proteine G, in questo caso di tipo  $G_q$ , che attivano la fosfolipasi C $\beta$  che scinde il fosfatidilinositolo 4,5 difosfato (PIP<sub>2</sub>) in inositol 1,4,5 trifosfato (IP<sub>3</sub>) e diacilglicerolo (DAG). IP<sub>3</sub>, di natura idrofilica, diffonde nel citoplasma, lega direttamente la proteina canale del calcio inducendone l'apertura. Il DAG, invece, resta nella compagine della membrana ed interviene per attivare la proteina chinasi C (PKC).

## Recettori di membrana collegati ad enzimi



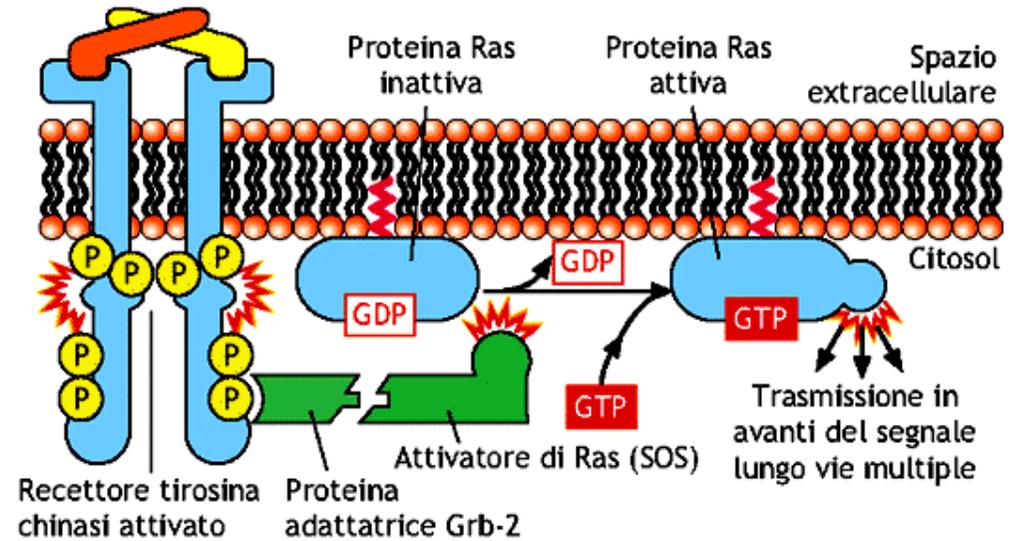
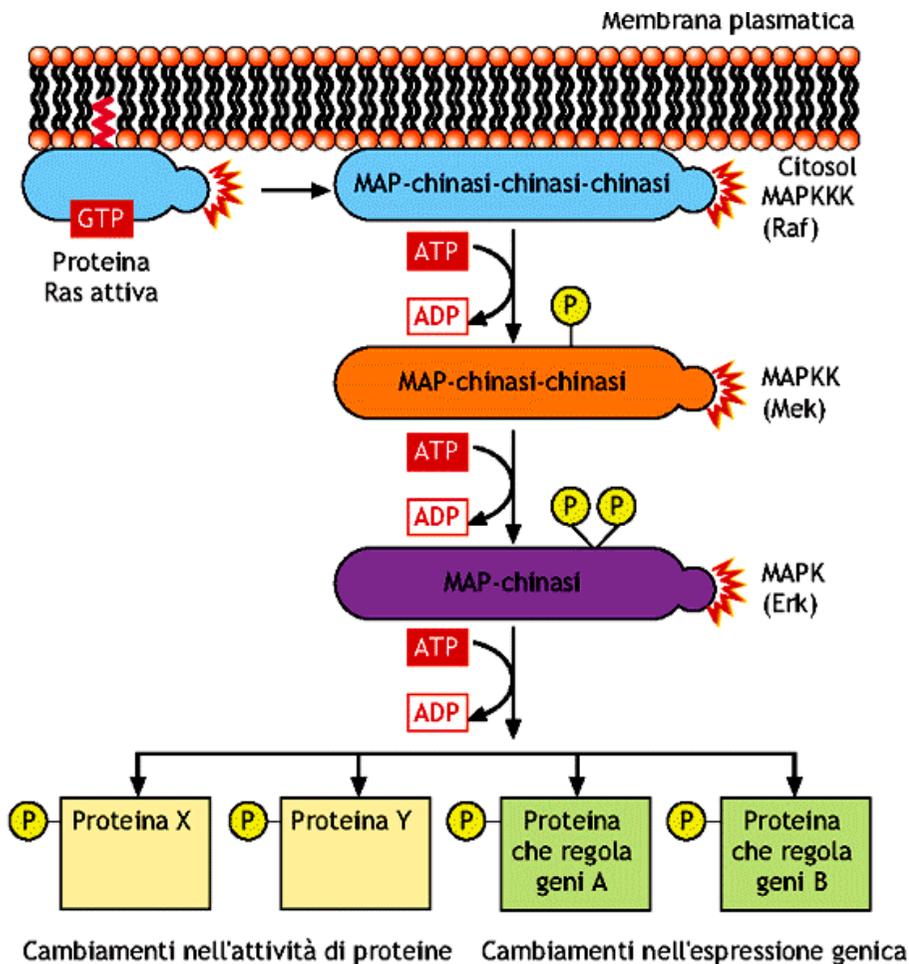
■ **Figura 5.55 Recettori collegati ad enzimi.** Tali recettori sono proteine transmembrana monopasso con un dominio esterno capace di legare il ligando ed un dominio intracellulare dove è localizzata l'attività chinasi. Per potere funzionare questi recettori devono dimerizzare per potersi fosforilare a vicenda.



■ **Figura 5.56 Ruolo della fosforilazione dei residui di tirosina.** L'aggiunta di gruppi fosfato ai residui di tirosina comporta la formazione di siti di aggancio per domini detti SH2 (Src Homology 2, dalla proteina Src in cui è stato identificato per la prima volta il modulo). È mostrato lo schema del recettore per il PDGF (Platelet Derived Growth Factor) con i siti di fosforilazione che servono per l'interazione con le proteine (rappresentate in verde) che sono: 1) PI-3 chinasi (subunità regolativa); 2) proteina che attiva GTPasi; 3) fosfolipasi C.

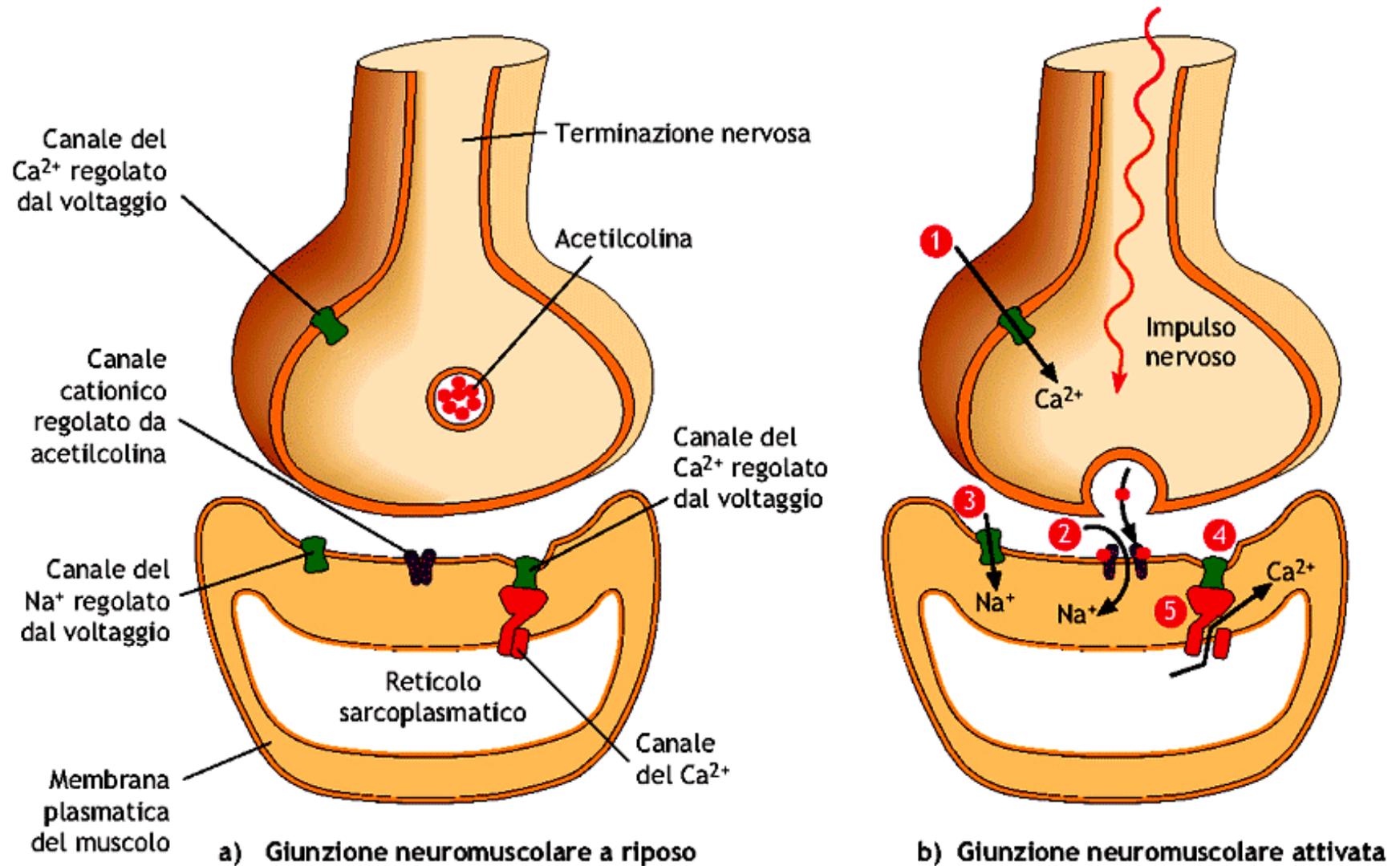
## Recettori di membrana collegati ad enzimi

**Figura 5.57 Coinvolgimento della proteina Ras.** Una volta che il recettore è stato attivato dal legame con il ligando, la proteina Ras, inattiva, viene attivata da Grb-2, che lega il recettore, grazie ad una fosfotirosina e da un attivatore di Ras, la proteina SOS. Quest'ultimo stimola Ras a scambiare GDP con GTP. Così attivata, Ras può, a sua volta, attivare numerose vie di trasduzione del segnale.

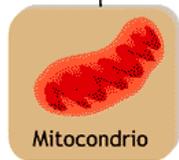
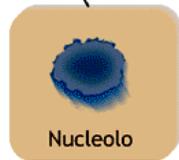
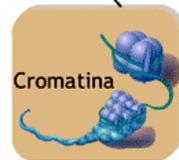
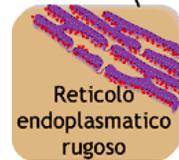
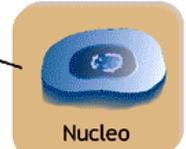
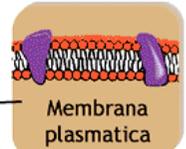
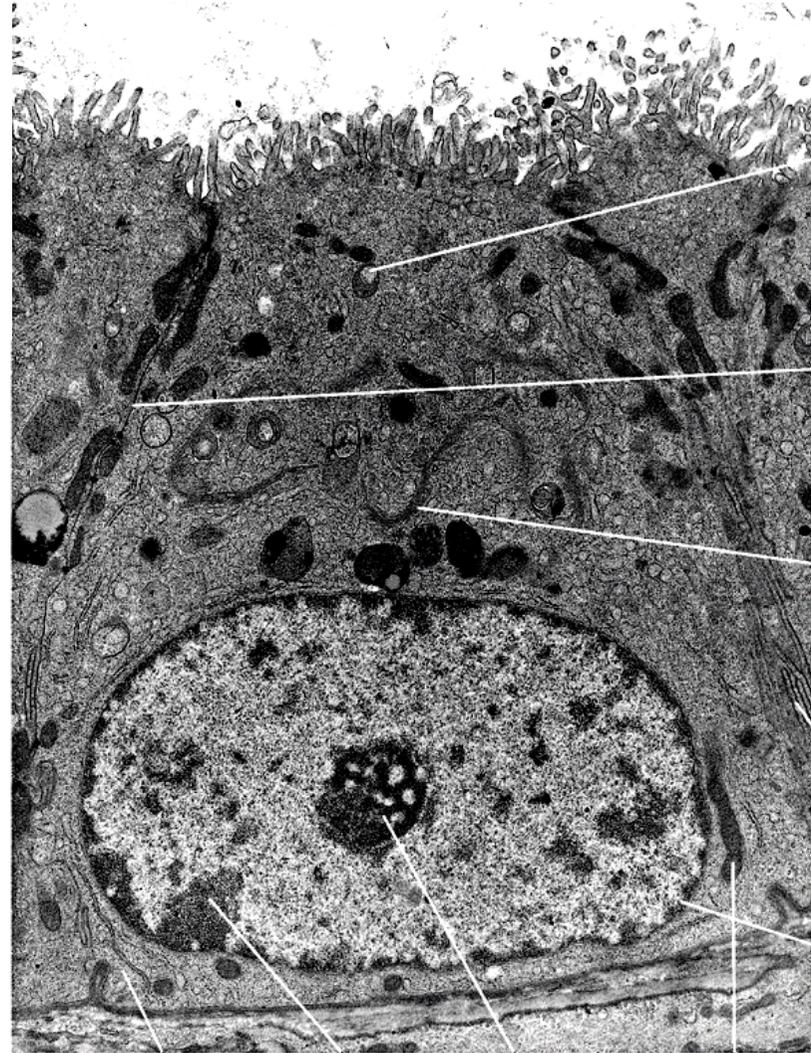
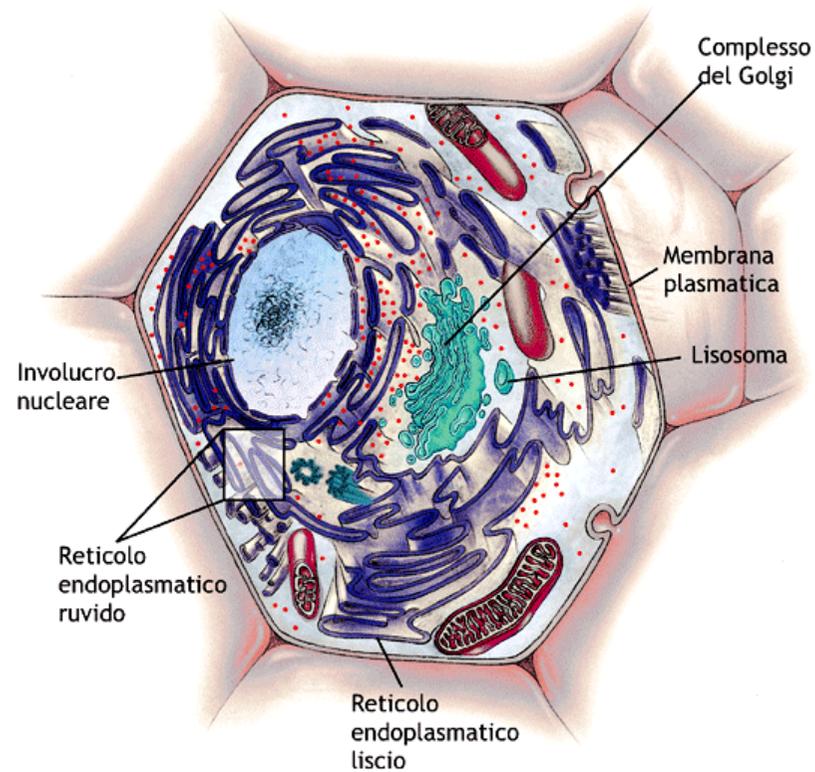
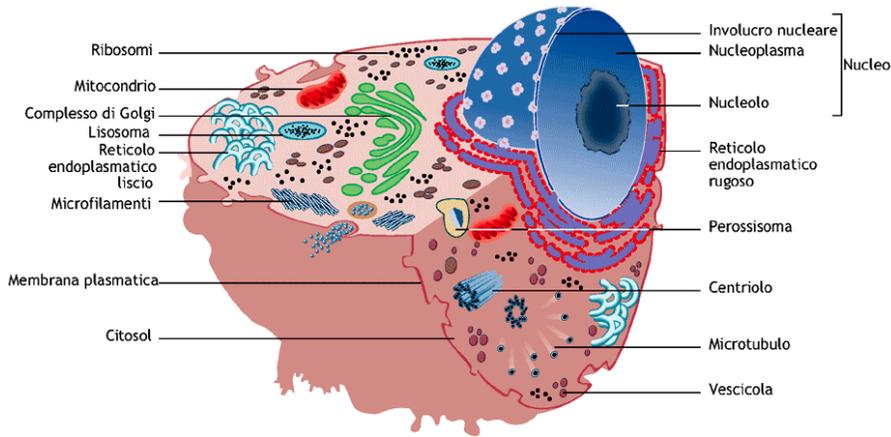


**Figura 5.58 Via di attivazione innescata da Ras mediata da MAP chinasi.** La cascata inizia con una MAP-chinasi-chinasi-chinasi (Raf) che attiva una MAP-chinasi-chinasi (Mek) che a sua volta attiva una MAP-chinasi (Erk). Erk è in grado di fosforilare numerose proteine che vanno a modulare l'espressione genica.

## Recettori che attivano canali ionici: trasmissione impulsi elettrici cellule nervose e i loro target

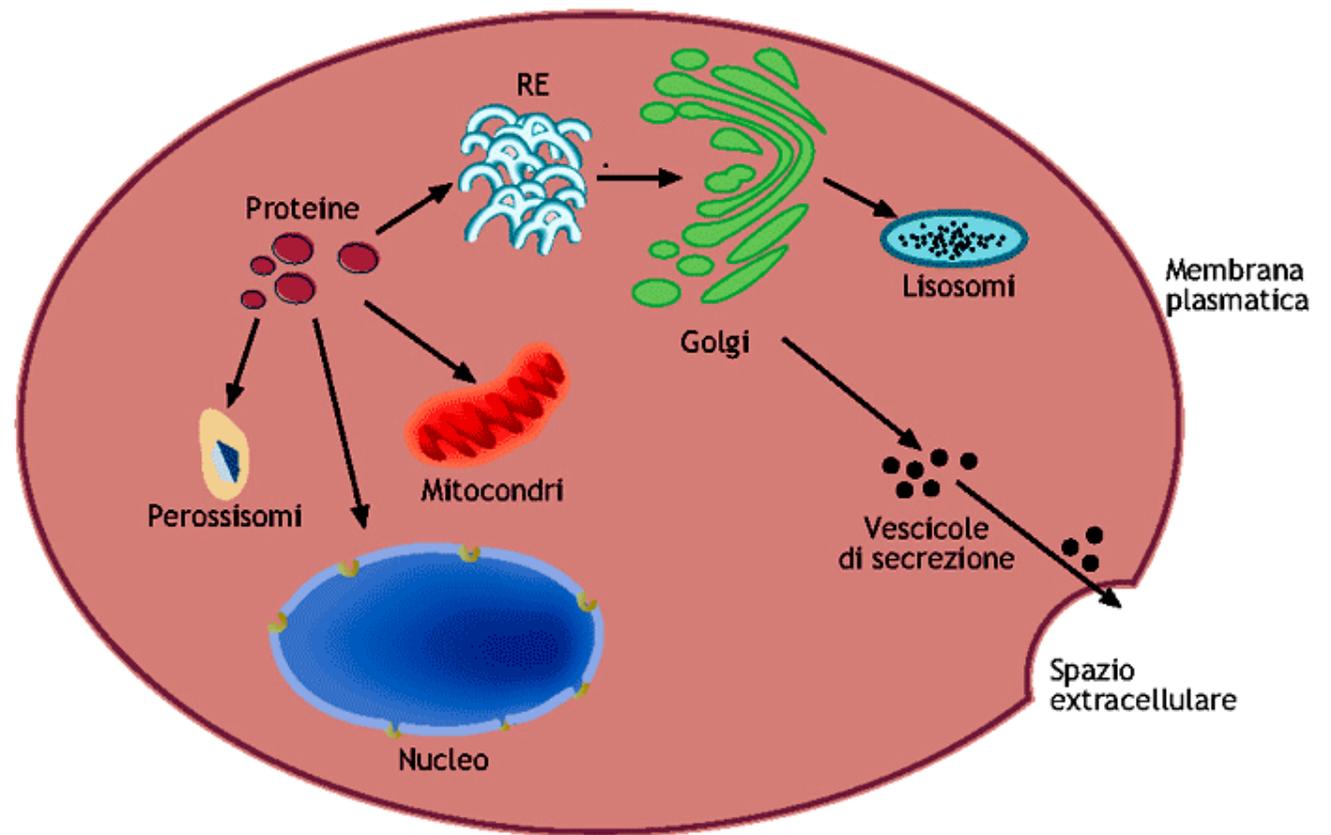


# LA CELLULA EUCARIOTICA

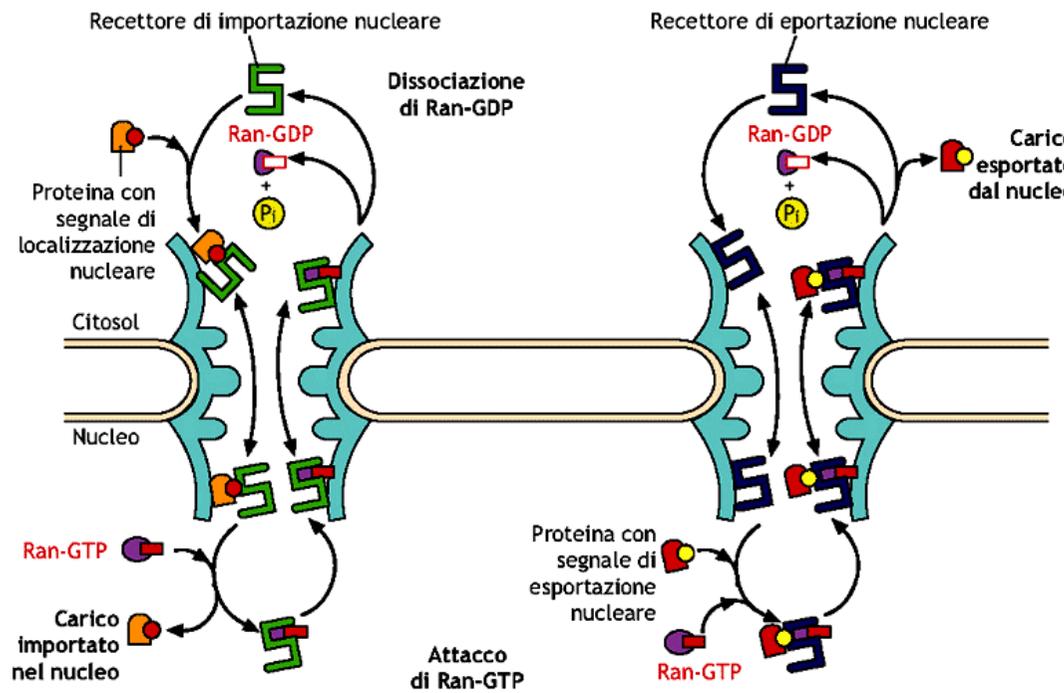


# Smistamento delle proteine nei compartimenti cellulari ed endocitosi

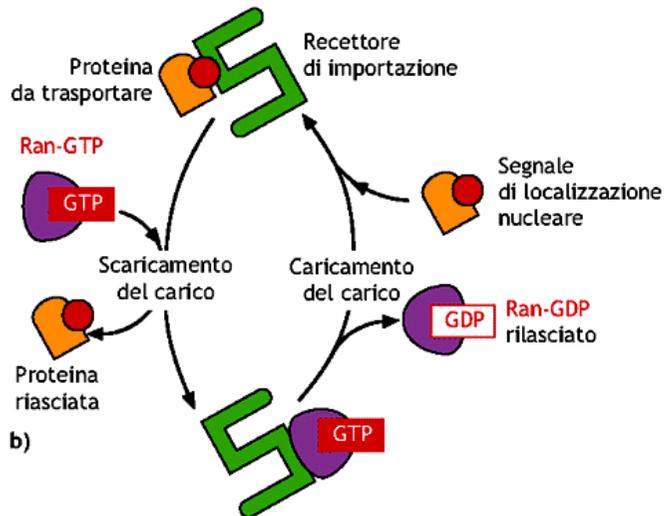
■ **Figura 5.62** Disegno schematico delle vie di smistamento delle proteine nei comparti cellulari.



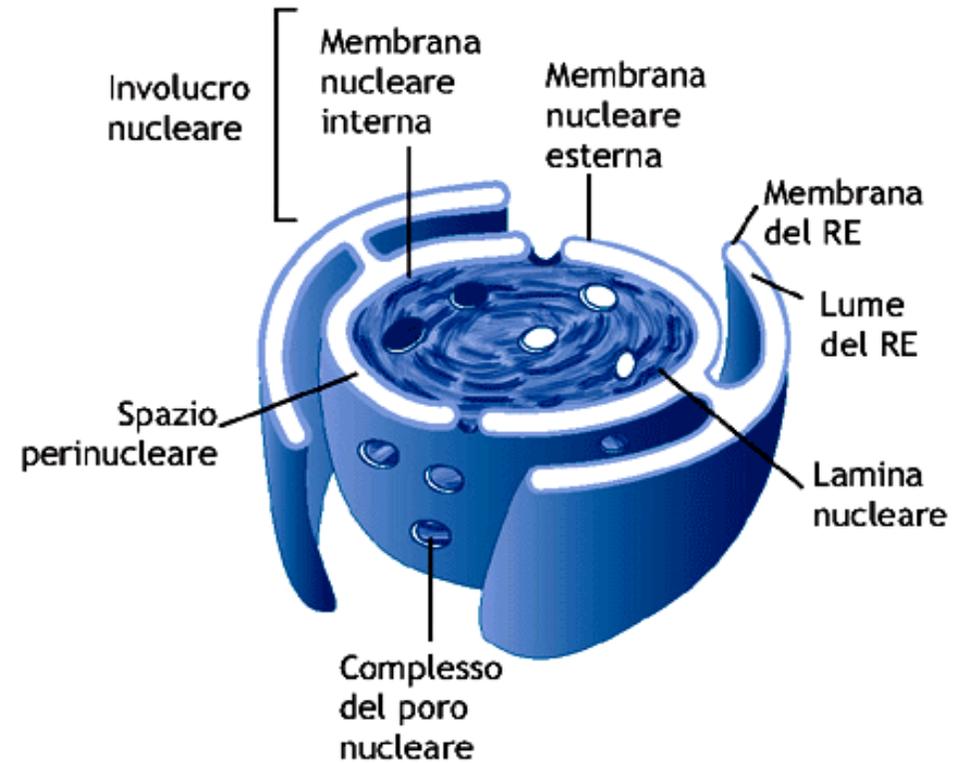
## Nel nucleo e dal nucleo



a)



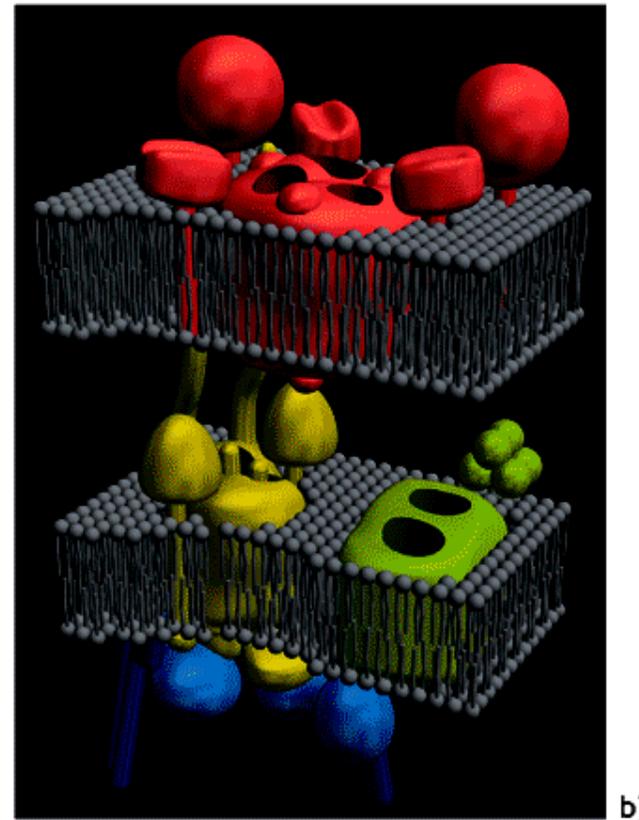
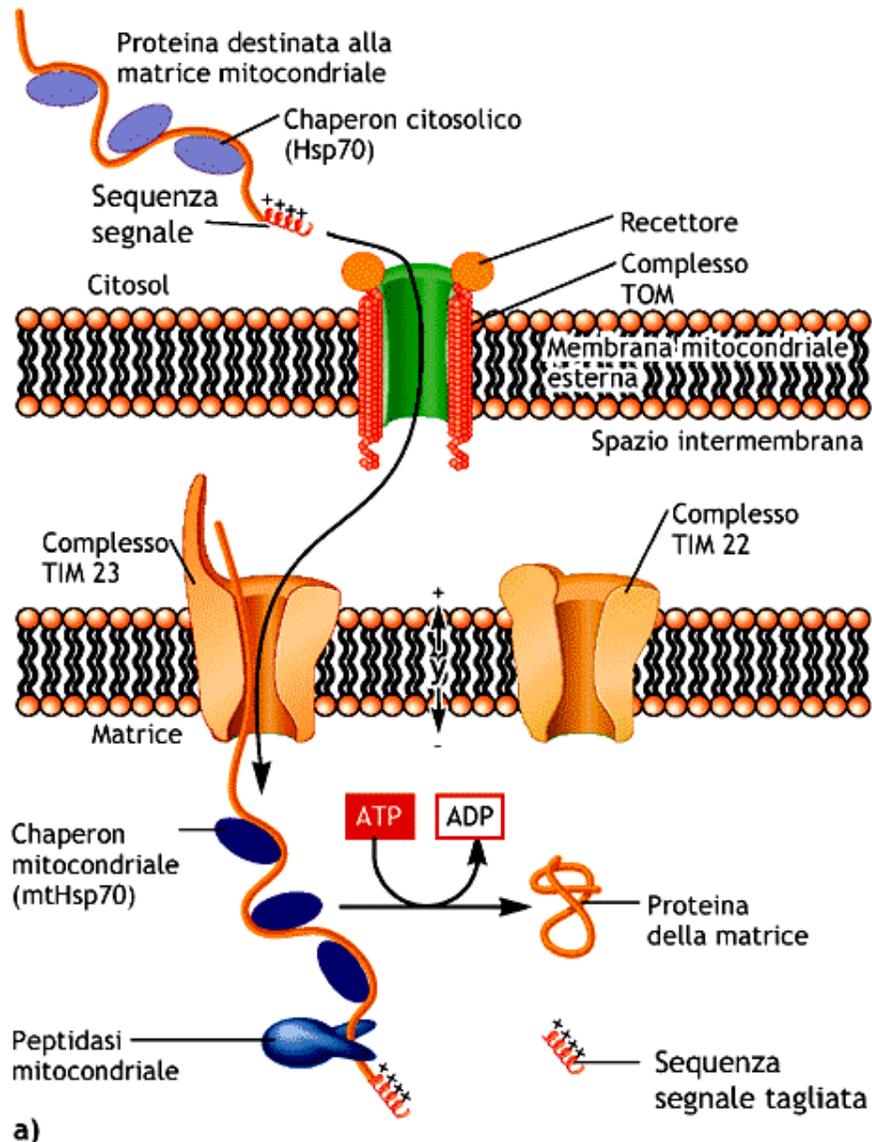
b)



■ **Figura 5.63** L'involucro nucleare (o carioteca).

## Meccanismi e vie dello smistamento di molecole

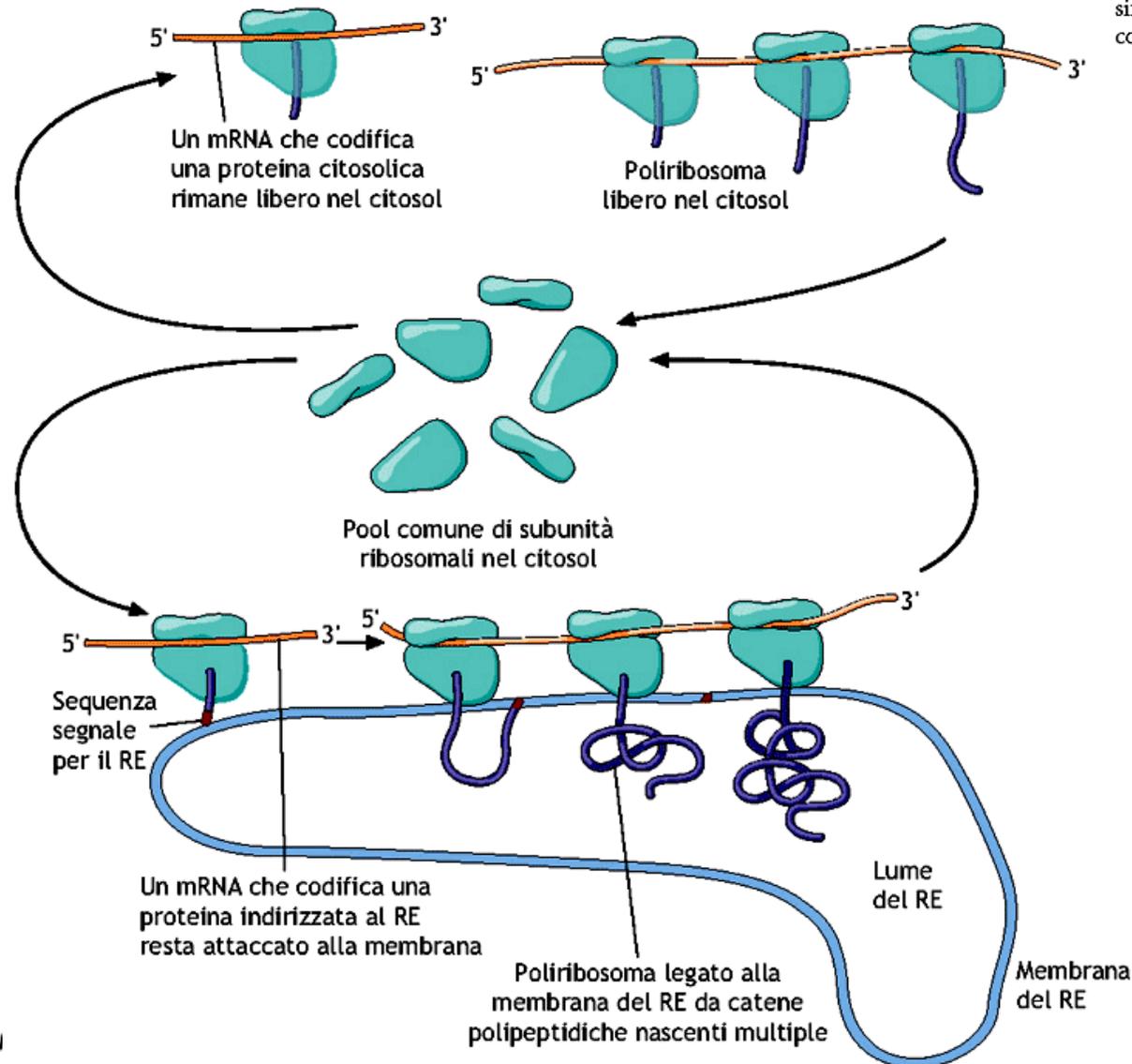
### Dal citosol ai mitocondri--- Translocator Outer (Inner) Membrane TOM/TIM



**Figura 5.67** Trasferimento di proteine all'interno di un mitocondrio. Coinvolgimento dei complessi TOM e TIM. Le sequenze N-terminali della proteina (sequenze segnale) riconoscono il complesso TOM, inglobato nella membrana esterna. La proteina attraversa la prima membrana e poi, grazie ai complessi TIM, anche la seconda. Il peptide segnale è tagliato nella matrice da una peptidasi. Questo processo richiede l'intervento di molecole chaperon quali Hsp70. **(a)** Processo di importazione di proteine nel mitocondrio. **(b)** Modello del macchinario deputato all'importazione di proteine nel mitocondrio.

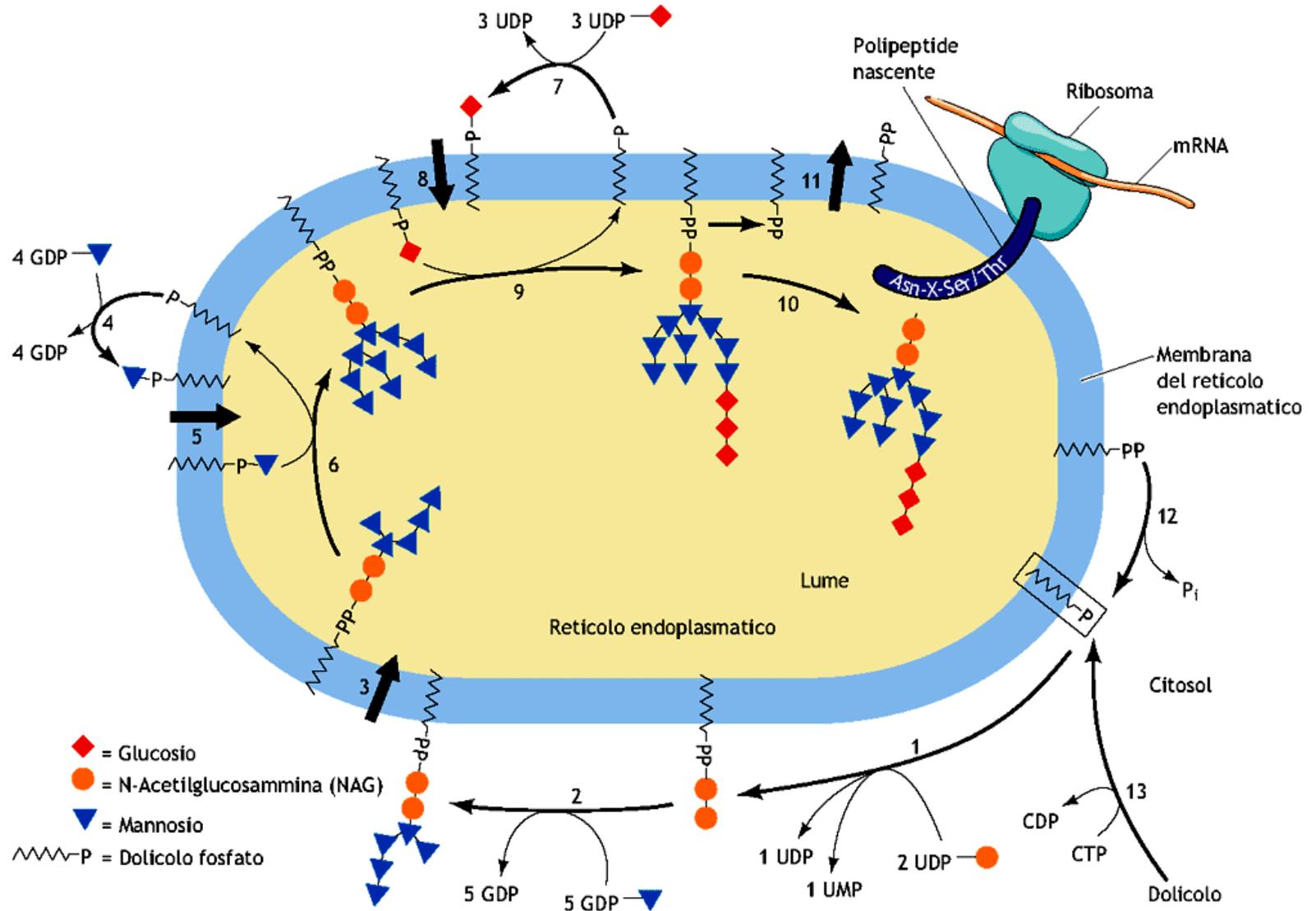
# Meccanismi e vie dello smistamento di molecole

## Dal citosol al RER



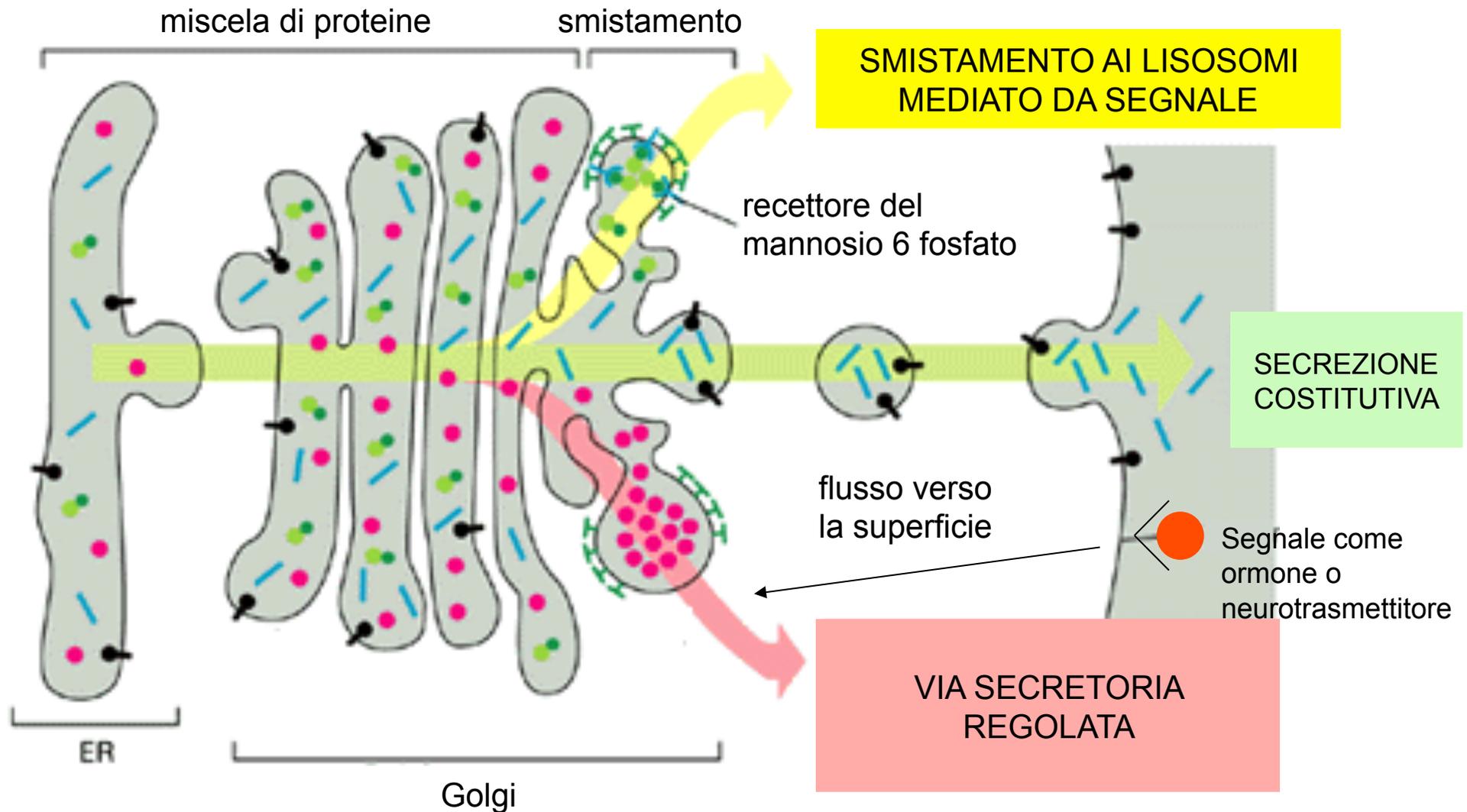
■ **Figura 5.69** Ribosomi liberi e ribosomi legati alle membrane del reticolo. È il polipeptide nascente che, grazie ad un segnale, indirizza il complesso macchinario della biosintesi verso la superficie del reticolo.

## Dal citosol al RER



■ **Figura 5.74 Modificazioni co-traduzionali delle proteine nel reticolo rugoso.** Sintesi dell'albero oligosaccaridico su un residuo di dolcicolo fosfato. La costruzione dell'albero oligosaccaridico sul dolcicolo comincia sul lato citosolico della membrana del RE (fasi 1 e 2). Si osserva un ribaltamento dell'albero in costruzione (fase 3) e successiva aggiunta di altri zuccheri fino al completamento (fasi 4-9). Una volta che l'oligosaccaride è completo, può essere trasferito al residuo di asparagina (fase 10) ed il dolcicolo può essere esposto sul versante citosolico. Solo i residui di asparagina inseriti in sequenze Asn-X-Ser sono glicosilati.

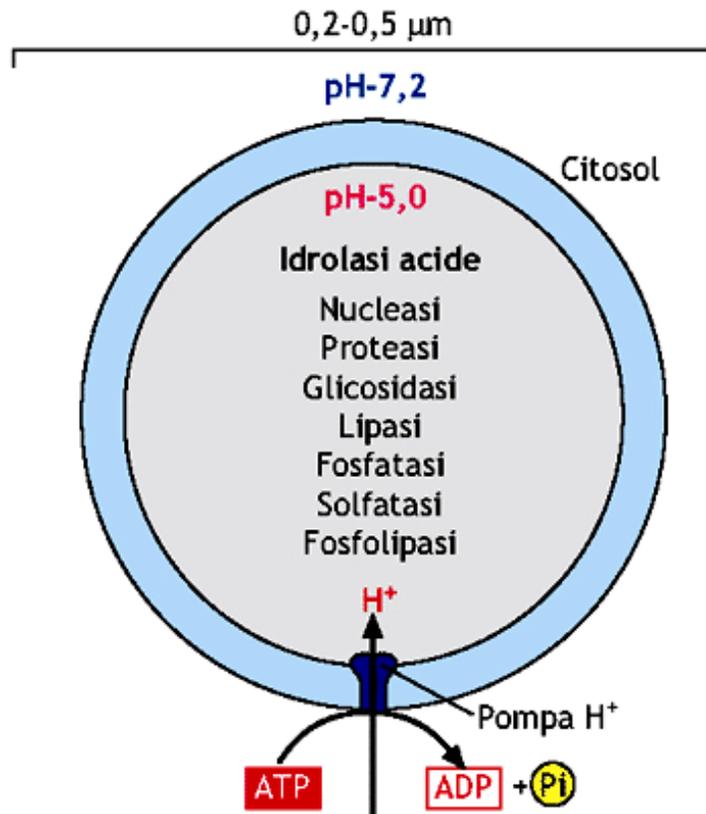
# IL TRASPORTO DALLA MEMBRANA PLASMATICA TRAMITE GLI ENDOSOMI: ESOCITOSI



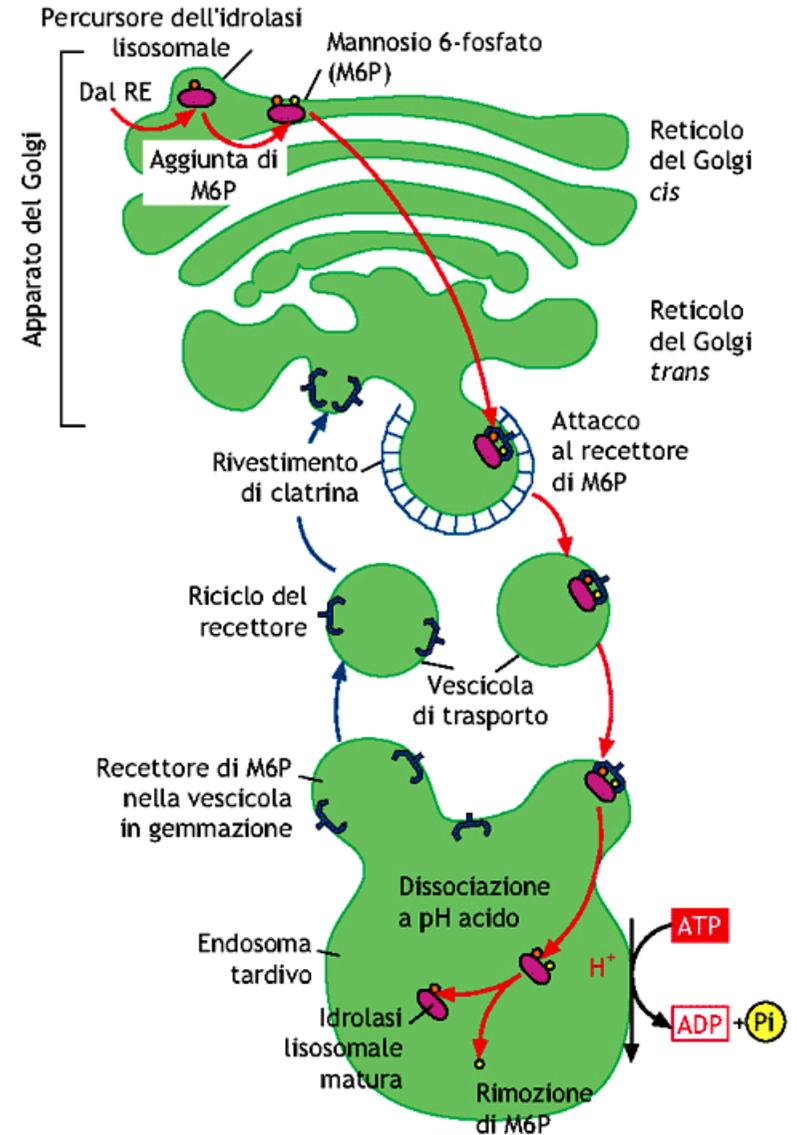
Es: un accumulo di glucosio ematico segnala alle cellule pancreatiche di secernere ormone insulina.

## Meccanismi e vie dello smistamento di molecole

Dal RE al Golgi, lisosomi, membrana plasmatica, spazio intracellulare

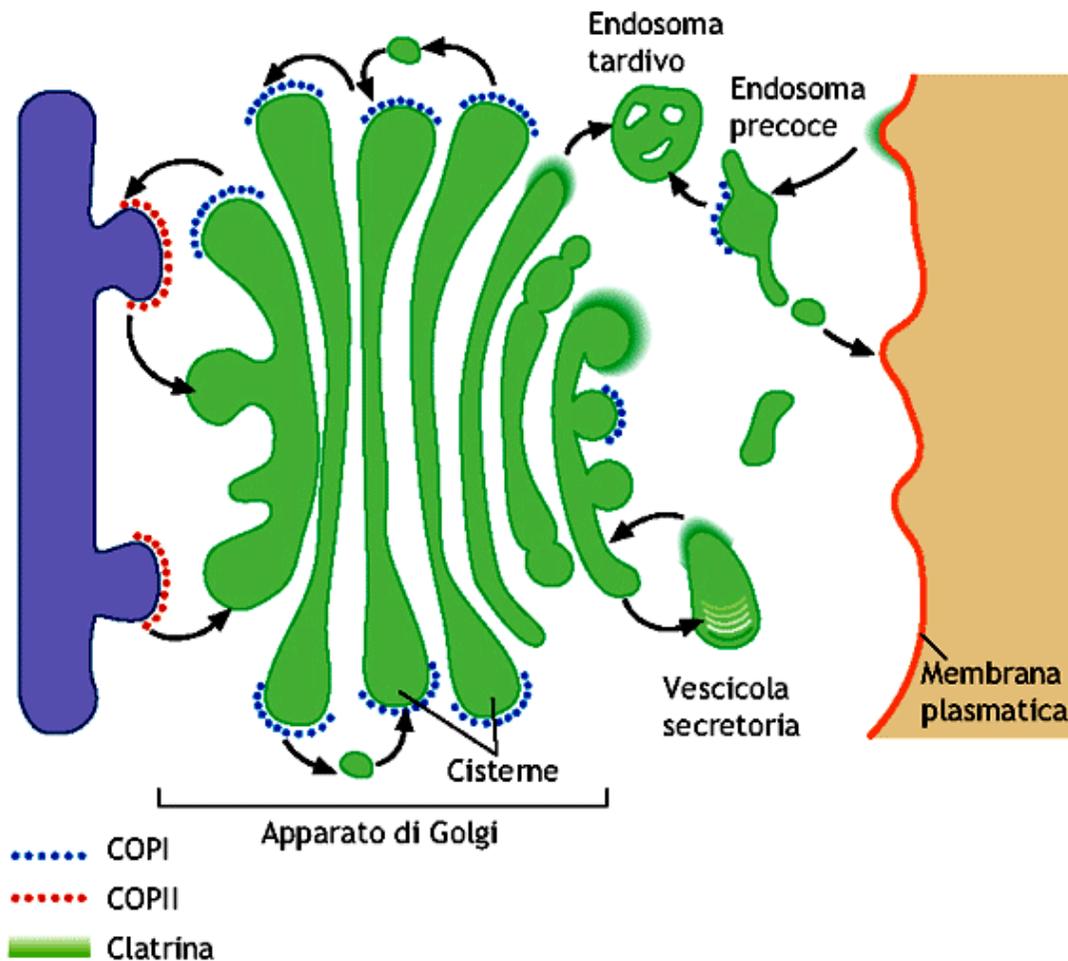


■ **Figura 5.83** Schema di un lisosoma. Poiché gli enzimi idrolitici lisosomali sono attivi in condizioni di acidità, una pompa mantiene il valore di pH all'interno del lisosoma intorno a 5. Tale caratteristica protegge la cellula, eventuali fuoriuscite di idrolasi nel citosol non provocano danni perché il pH neutro inattiva gli enzimi.

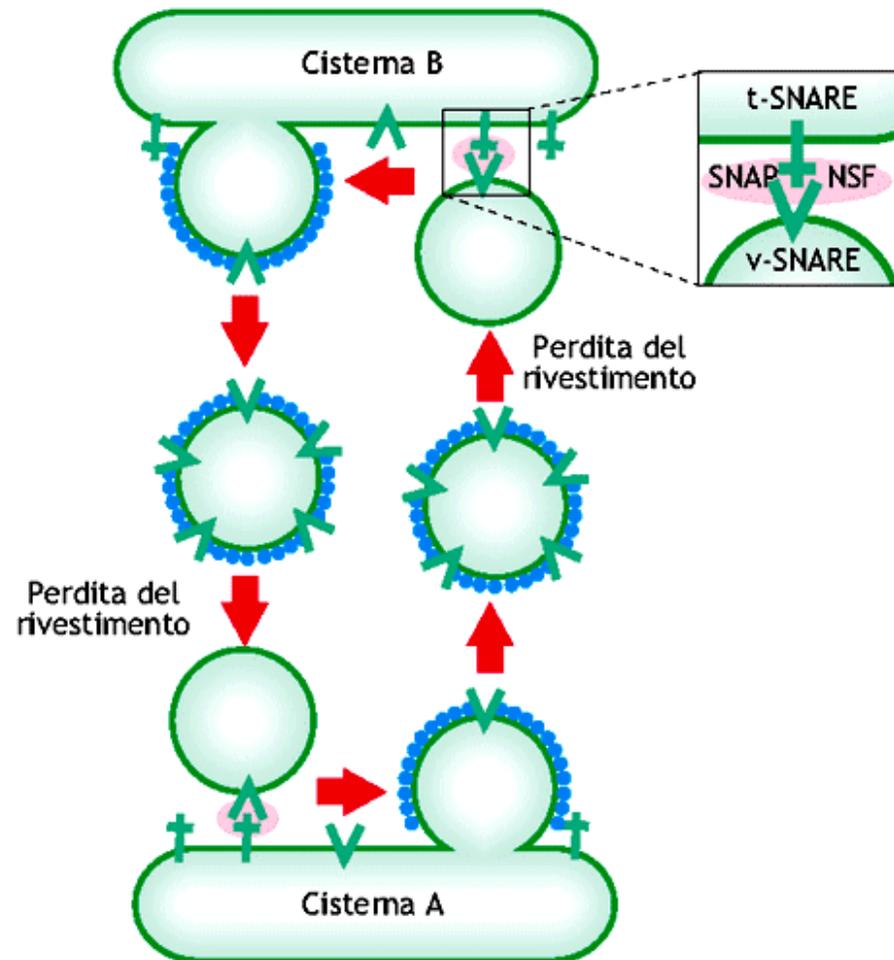


■ **Figura 5.84** Indirizzamento delle proteine ai lisosomi: ruolo del mannosio-6-fosfato (vedi il testo).

## Dal RE al Golgi, lisosomi, membrana plasmatica, spazio intracellulare

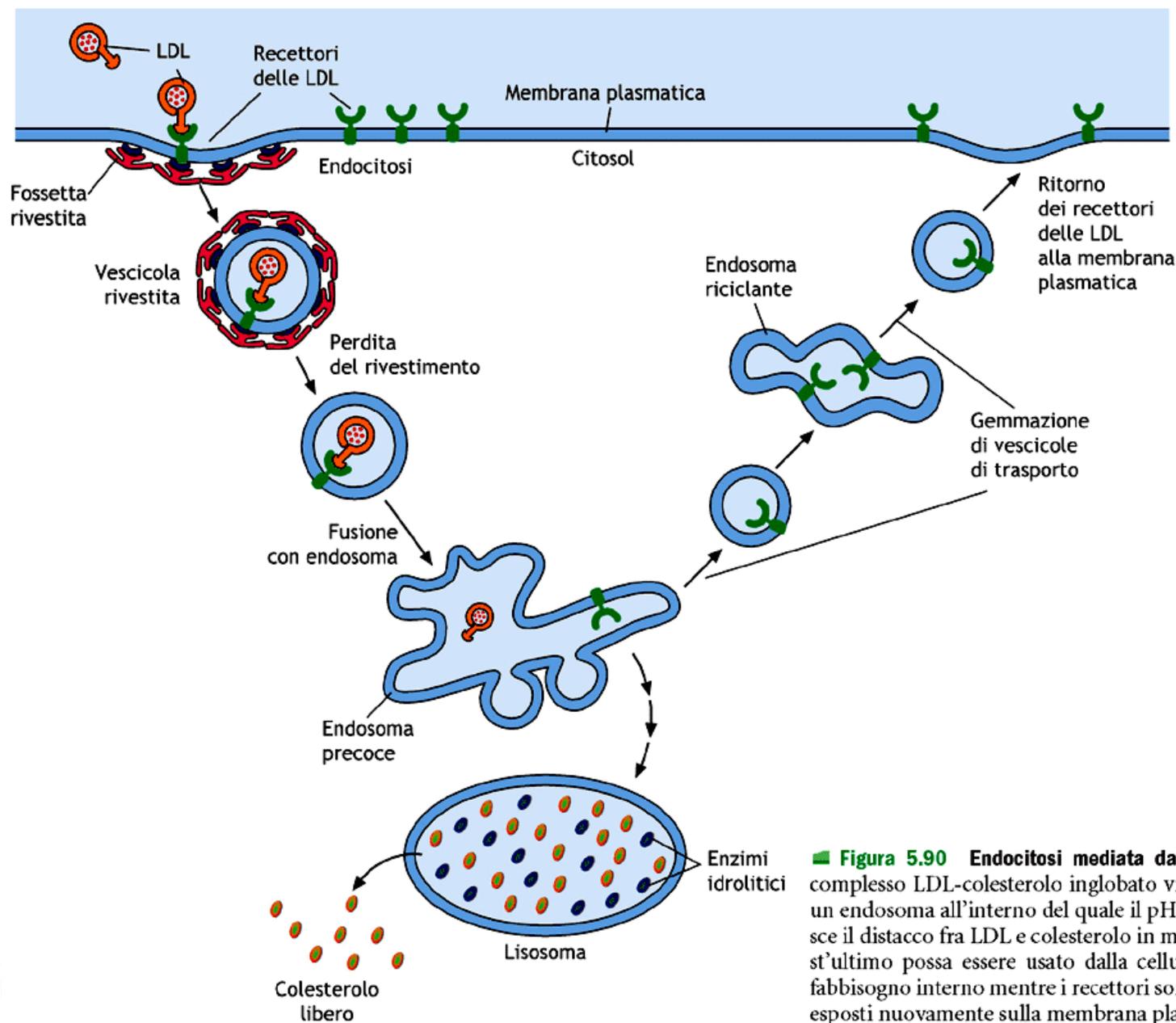


■ **Figura 5.78** I rivestimenti delle vescicole durante il traffico di membrane. Sono diversi i tipi di proteine di rivestimento delle vescicole, ci sono le COP I, le COP II, la clatrina. Questi rivestimenti sono in funzione in posti diversi della cellula.



■ **Figura 5.81** Le vescicole che originano da una membrana espongono in superficie le proteine v-SNARE in grado di riconoscere e legare le t-SNARE presenti sulla superficie del bersaglio. Altre proteine, SNAP e NSF (fattore sensibile all'N-etilmacrimide, un inibitore della funzione della membrana), sono necessarie per il processo di aggancio e fusione delle vescicole.

# Endocitosi



■ **Figura 5.90 Endocitosi mediata da recettore.** Il complesso LDL-colesterolo inglobato viene fuso con un endosoma all'interno del quale il pH acido favorisce il distacco fra LDL e colesterolo in modo che quest'ultimo possa essere usato dalla cellula per il suo fabbisogno interno mentre i recettori sono riciclati ed esposti nuovamente sulla membrana plasmatica.