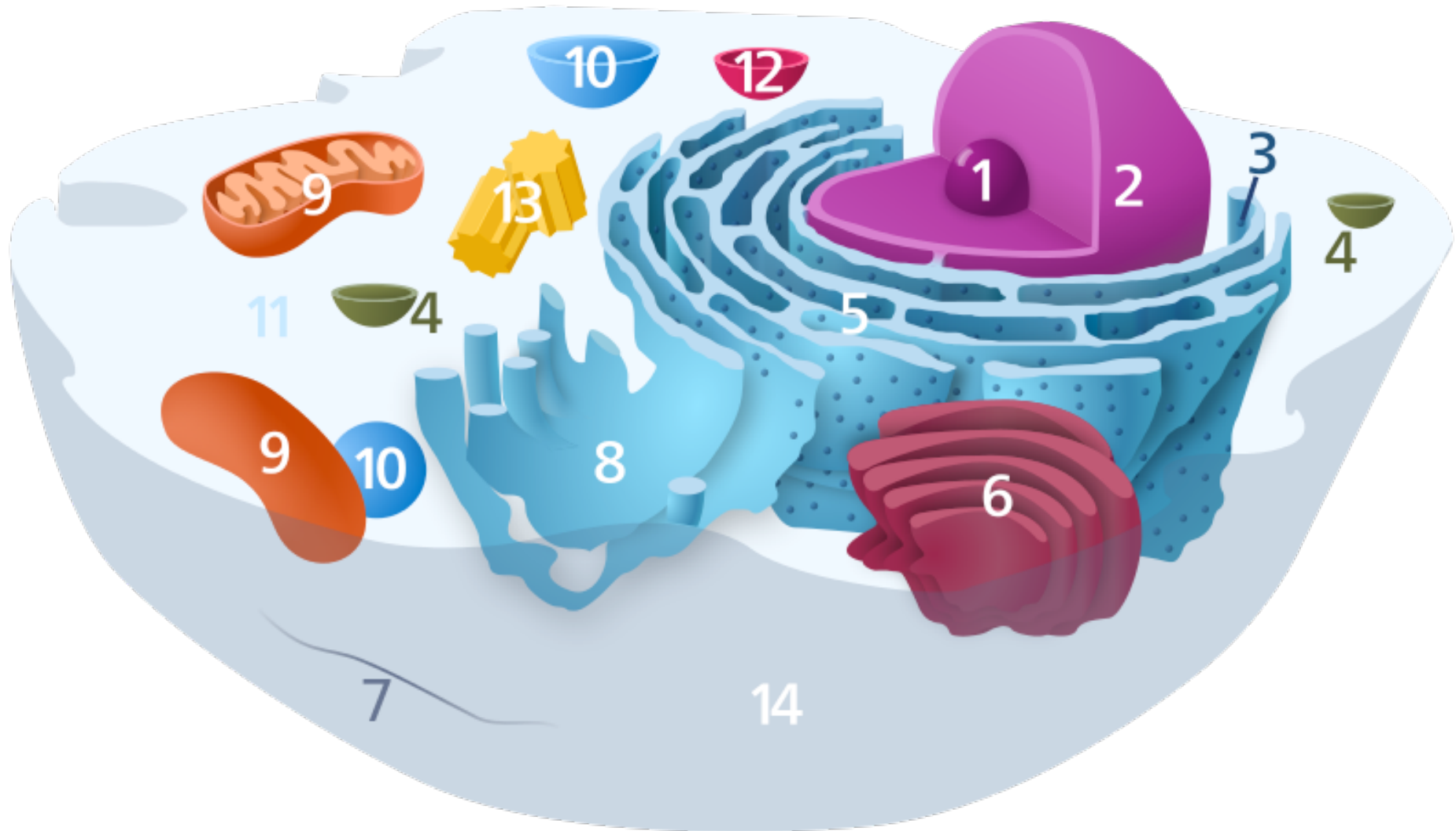


LA CELLULA



ISTOLOGIA = studio dei tessuti

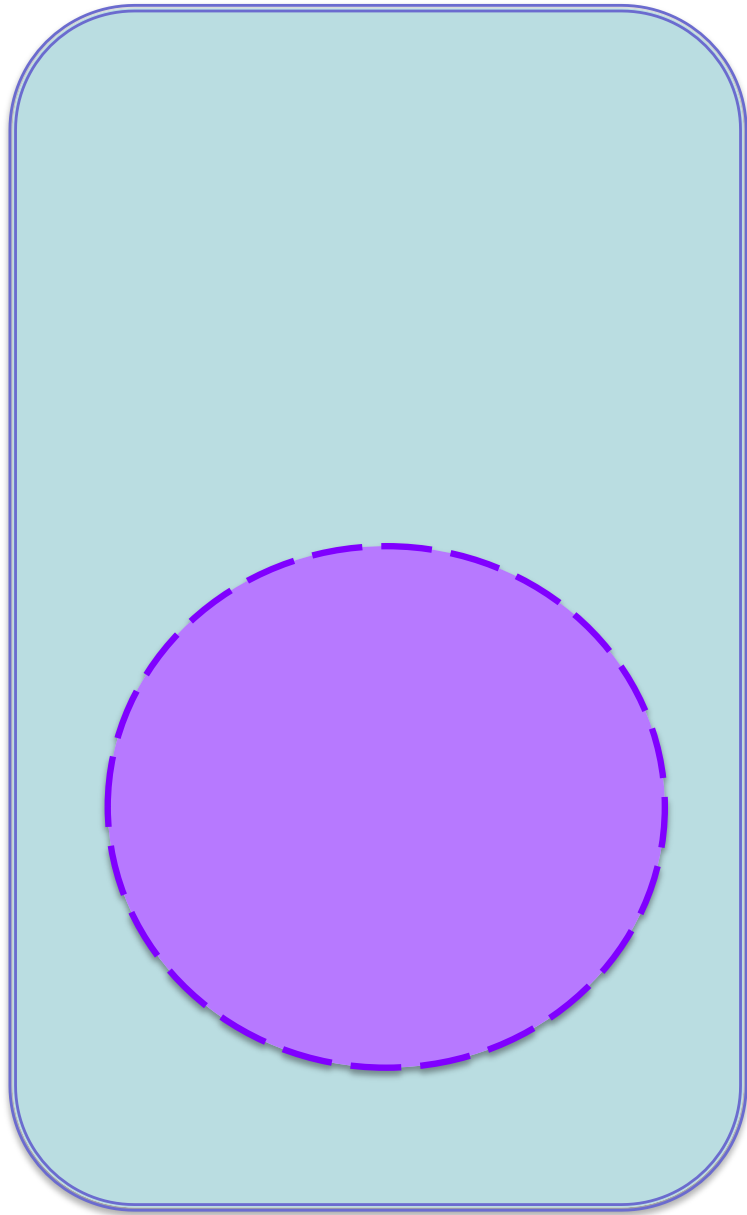
TESSUTI = cellule + matrice extracellulare

CELLULE

come sono fatte

come funzionano

come stanno assieme in un tessuto



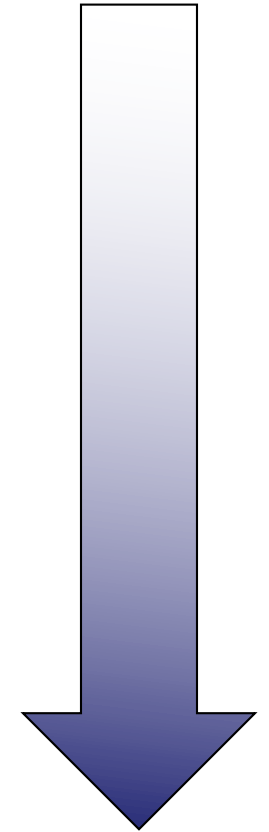
**Cellula
umana**

Membrana
plasmatica

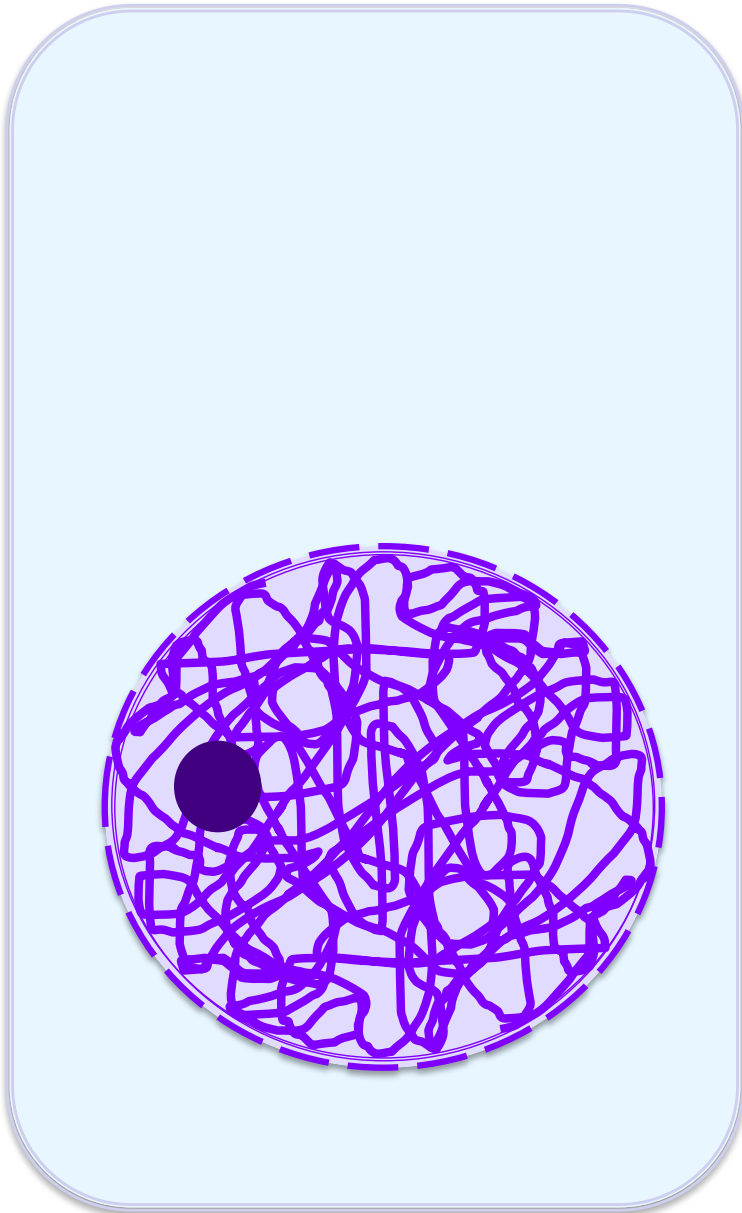
Citoplasma

Nucleo

Esterno



Interno



Nucleo

Involucro nucleare:

Doppia membrana, attraversato da pori che permettono l'entrata e l'uscita delle proteine

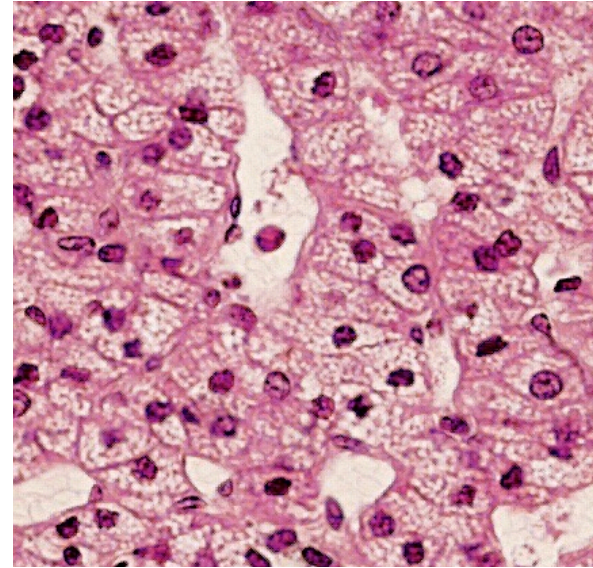
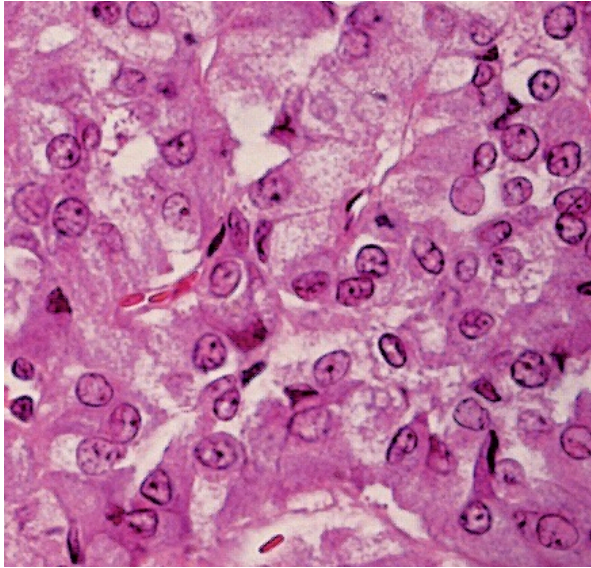
Nucleoscheletro

Nucleosol

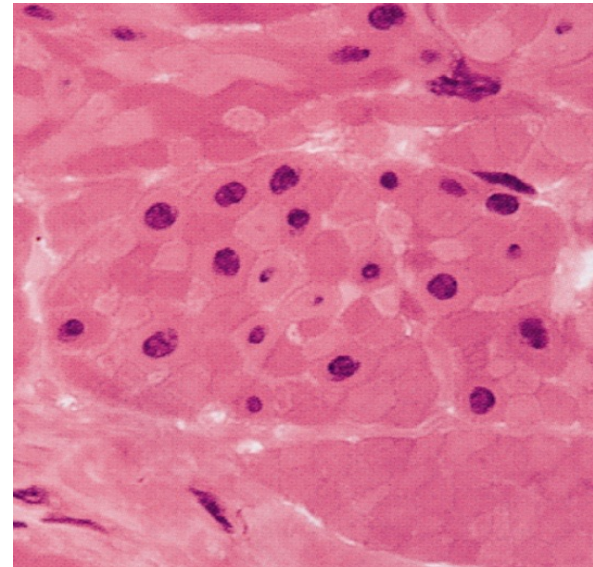
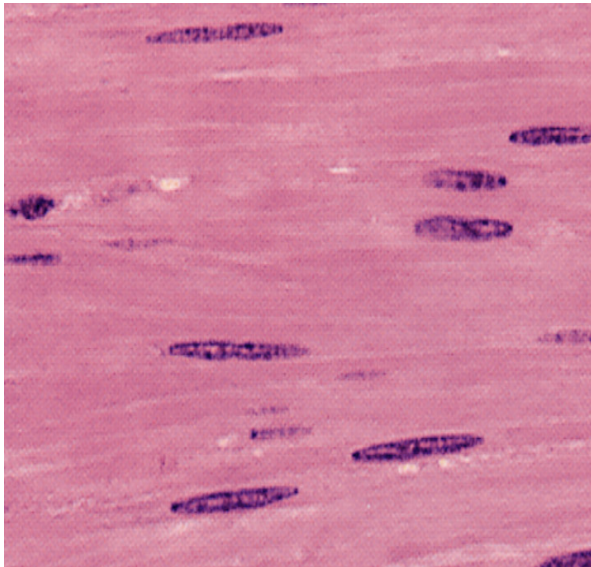
Cromatina: DNA (99,9% del genoma umano) e proteine (prevalentemente istoni)

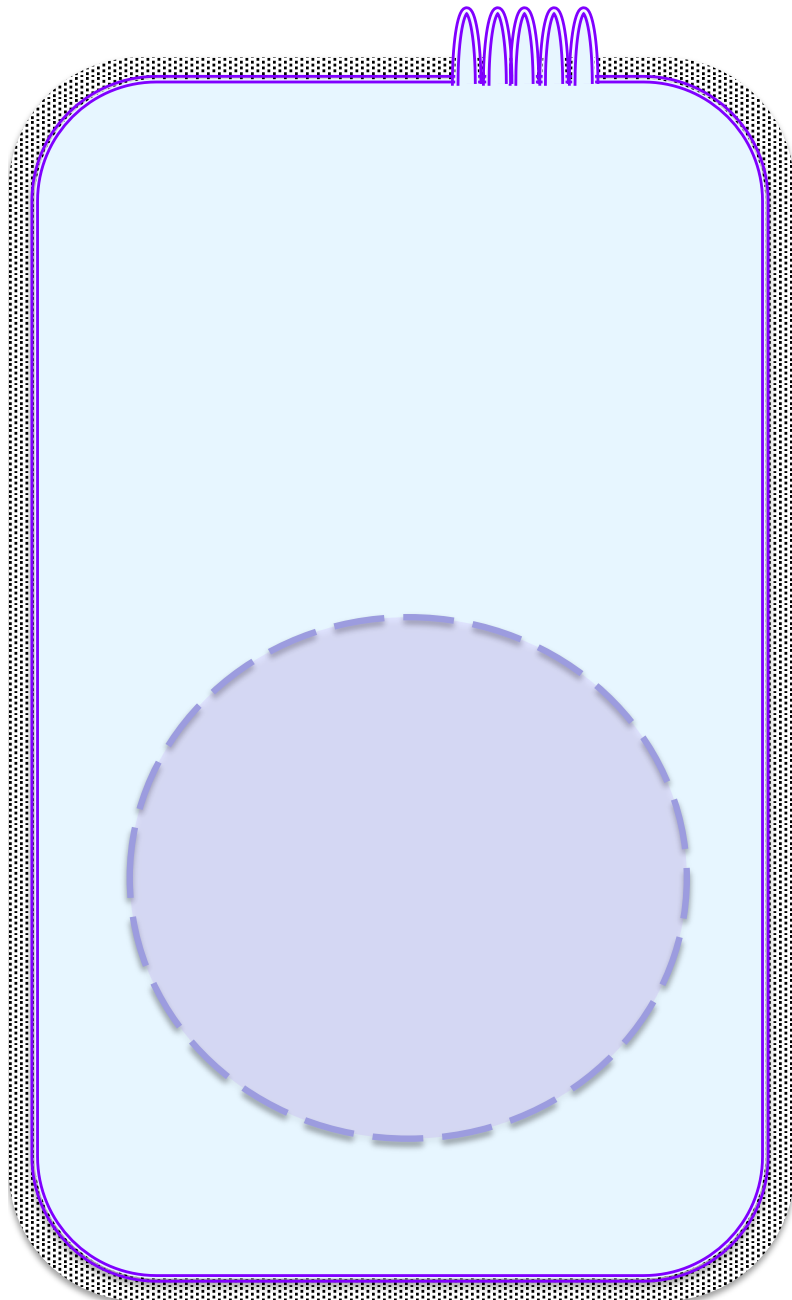
Nucleoli: siti dove avviene l'assemblaggio delle subunità dei ribosomi

La struttura del nucleo riflette l'attività cellulare



La morfologia del nucleo permette di capire l'orientamento delle cellule





Membrana plasmatica (Plasmalemma)

Membrana

Glicocalice

Specializzazioni
della membrana

Ciglia

Flagelli

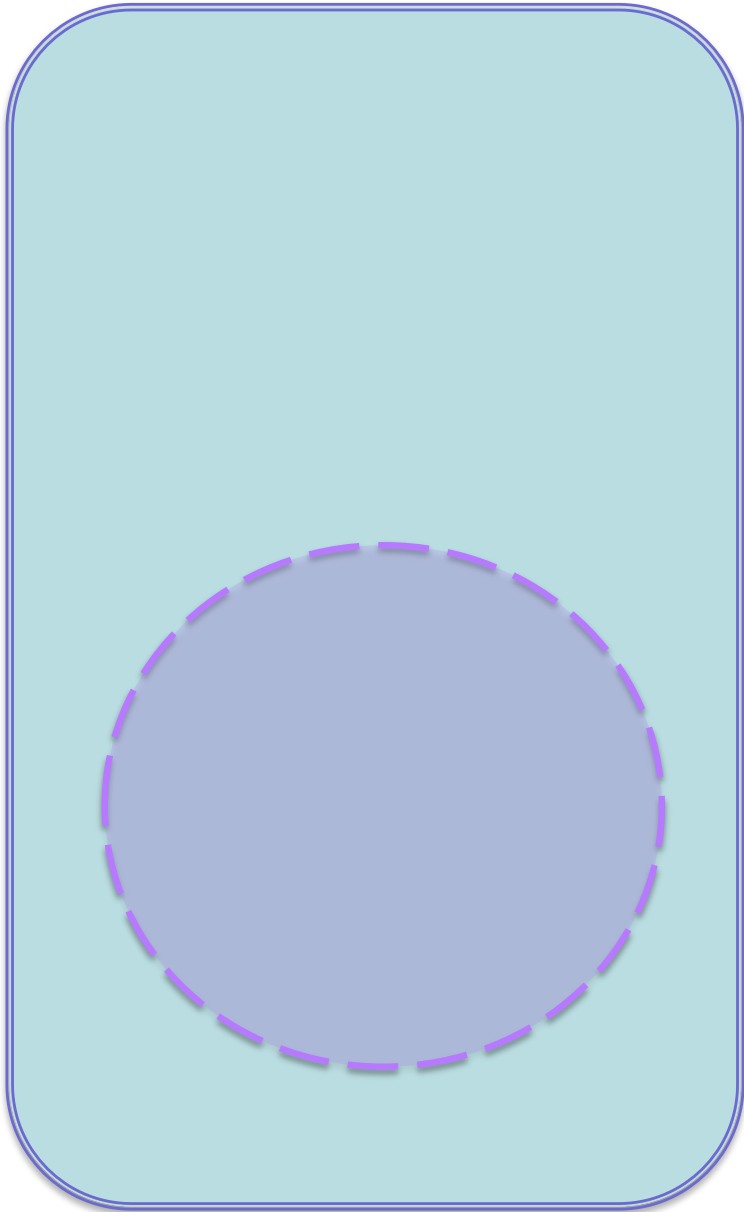
Microvilli

Stereociglia

Lamellipodi

Filopodi

Giunzioni



Citoplasma

Organuli membranosi:

- Mitocondri
- Perossisomi
- Reticolo Endoplasmatico
- Apparato di Golgi
- Endosomi e Lisosomi
- Vescicole

Organuli non membranosi:

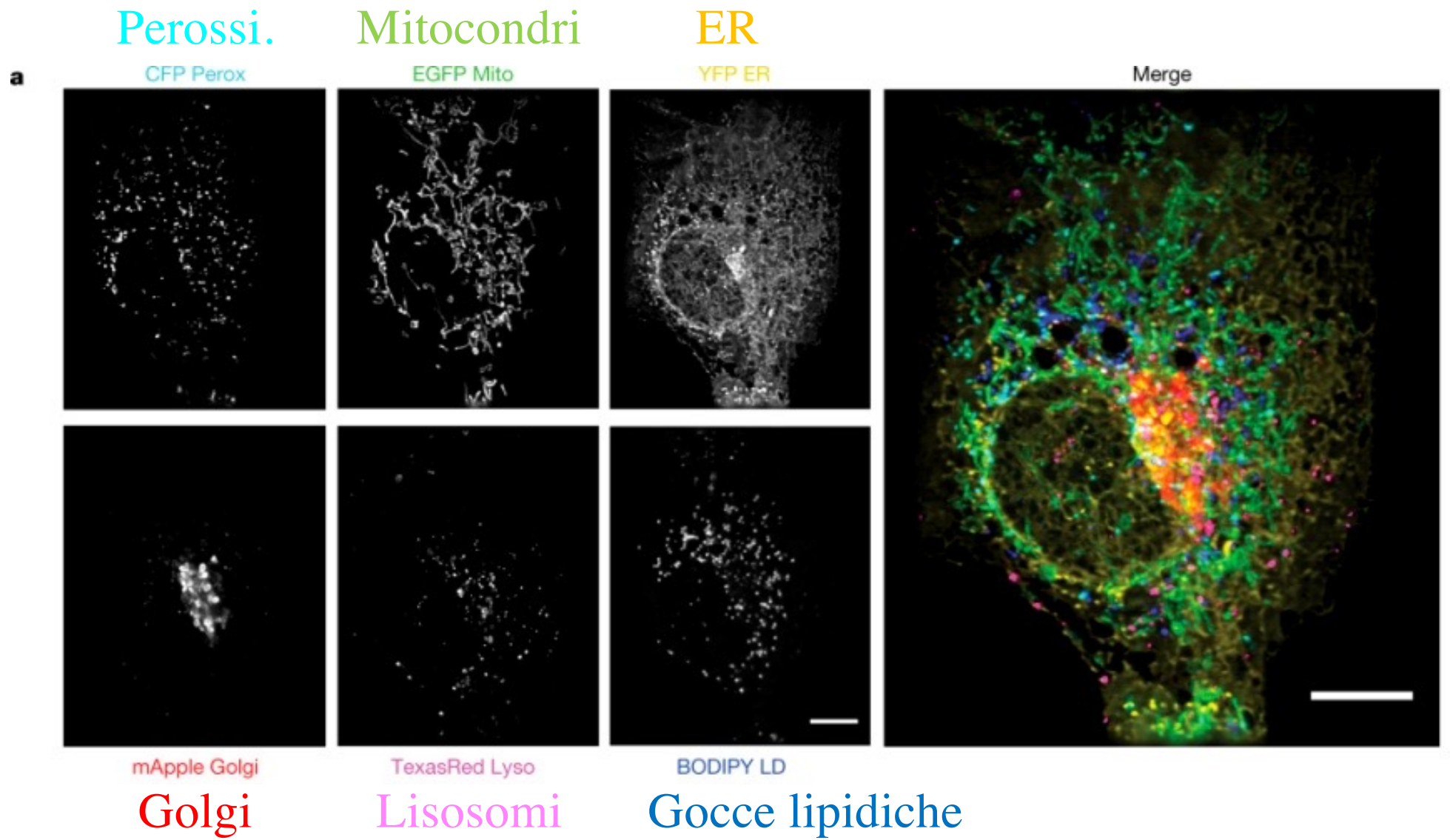
- Centrioli (parte del citoscheletro)
- Ribosomi liberi (sintesi delle proteine)

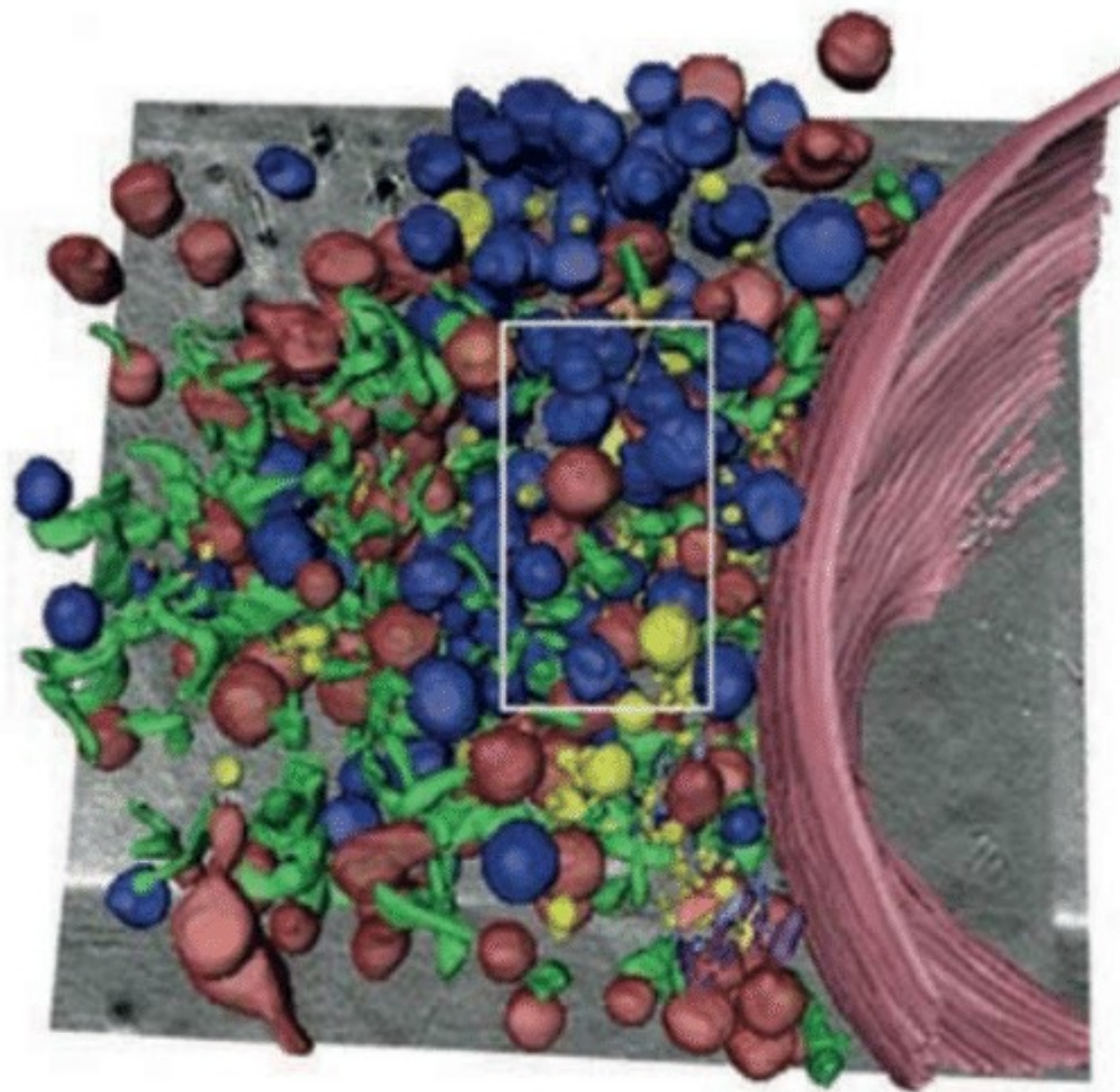
Citoscheletro:

- Microtubuli
- Microfilamenti
- Filamenti intermedi

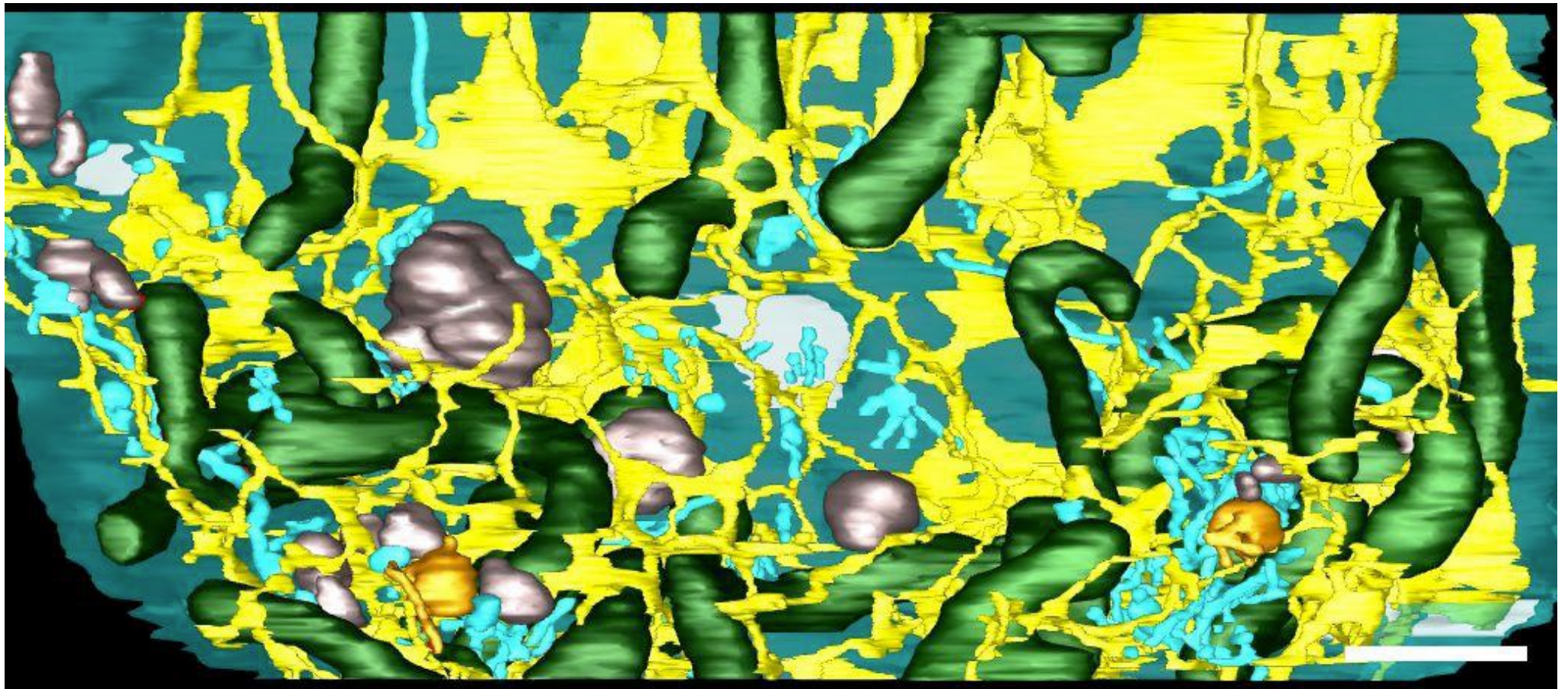
Citosol: spazio acquoso compreso tra le altre strutture

pH 7.4



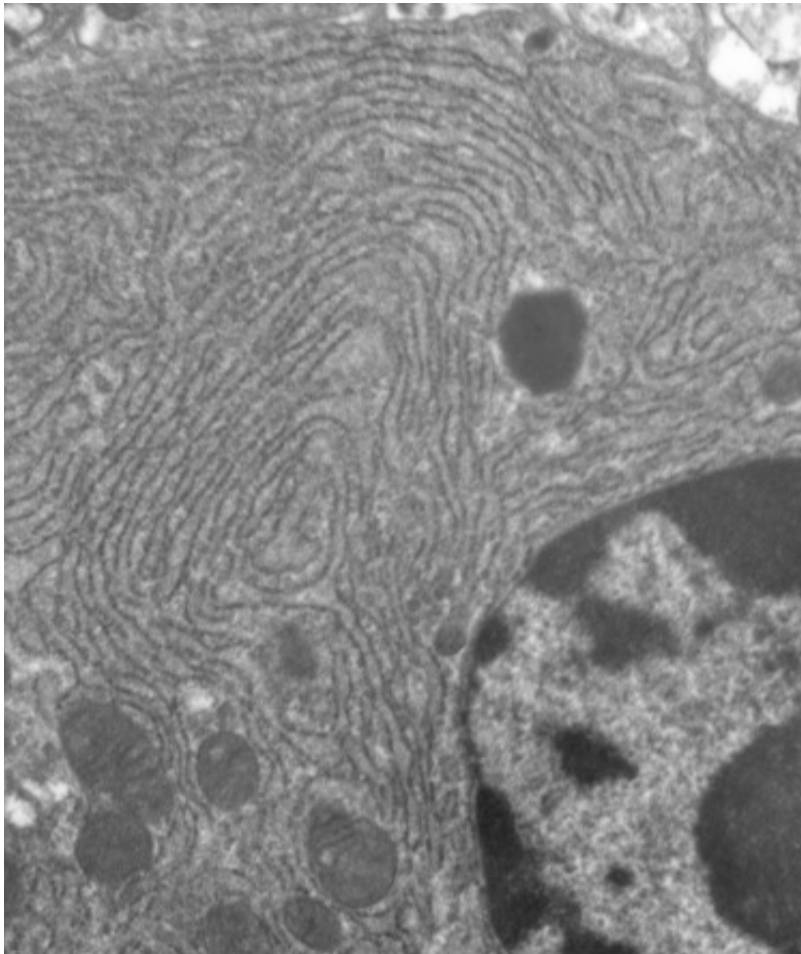


■ lysosomes	13%
■ mitochondria	17%
■ endoplasmic reticulum	3%
■ vesicles	2%
external	65%



■ ER ■ Mitochondria ■ Multivesicular Body ■ Endosomes and transport vesicles
■ PM ■ lysosome ■ Postsynaptic Area ■ Contact Sites with the ER

Reticolo endoplasmatico: cisterne delimitate da una singola membrana che si estendono dall'involucro nucleare (con cui sono in continuità) a tutto il resto del citoplasma. Lo spazio interno ha pH 7. Si distingue un **Reticolo Endoplasmatico Rugoso (RER)**, a cui sono associati dei ribosomi sul lato citosolico della membrana, e il **Reticolo endoplasmatico liscio (REL)**, privo di ribosomi.



06LungTEM

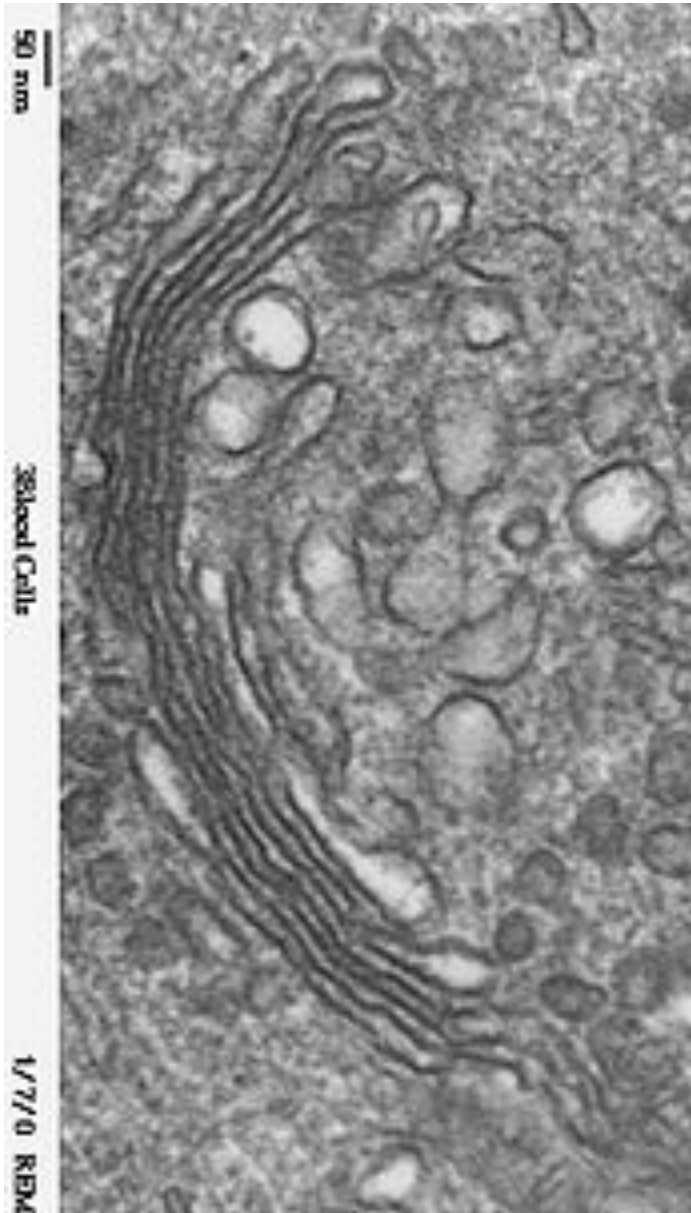
Funzioni del RER:

- Produzione e prima glicosilazione delle proteine destinate al Golgi, ai Lisosomi, alle vescicole di secrezione e alla membrana plasmatica
- Reazione di stress del RER

Funzioni del REL:

- Deposito di ioni Ca^{2+}
- Sintesi di lipidi e di fosfolipidi, e loro distribuzione negli altri organelli citoplasmici
- Sintesi degli steroidi
- Rimozione di composti tossici dalla cellula

Apparato di Golgi: struttura formata da cisterne delimitate da una singola membrana impilate una sopra l'altra. Gli spazi interni alle cisterne hanno pH 6.5. Si trova in genere nelle vicinanze del nucleo.

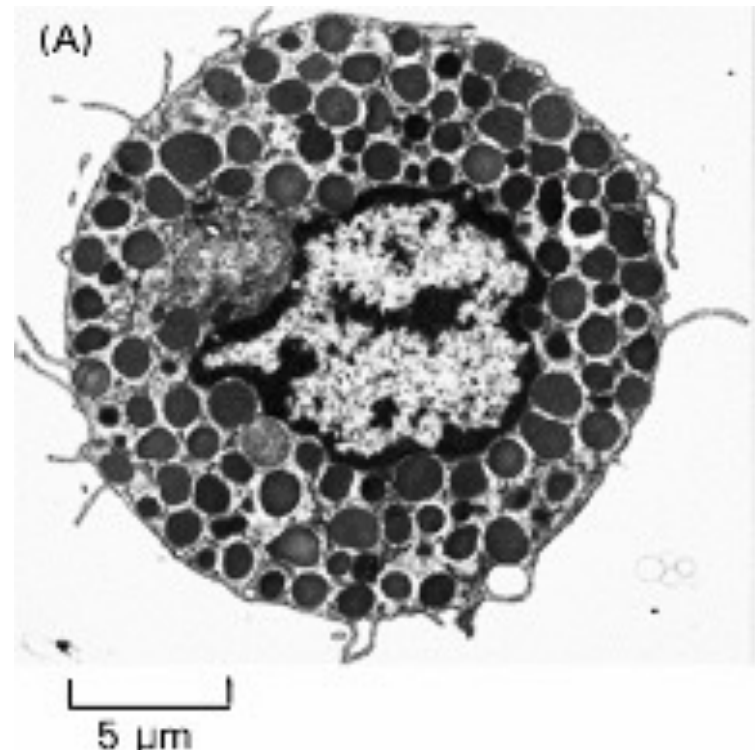
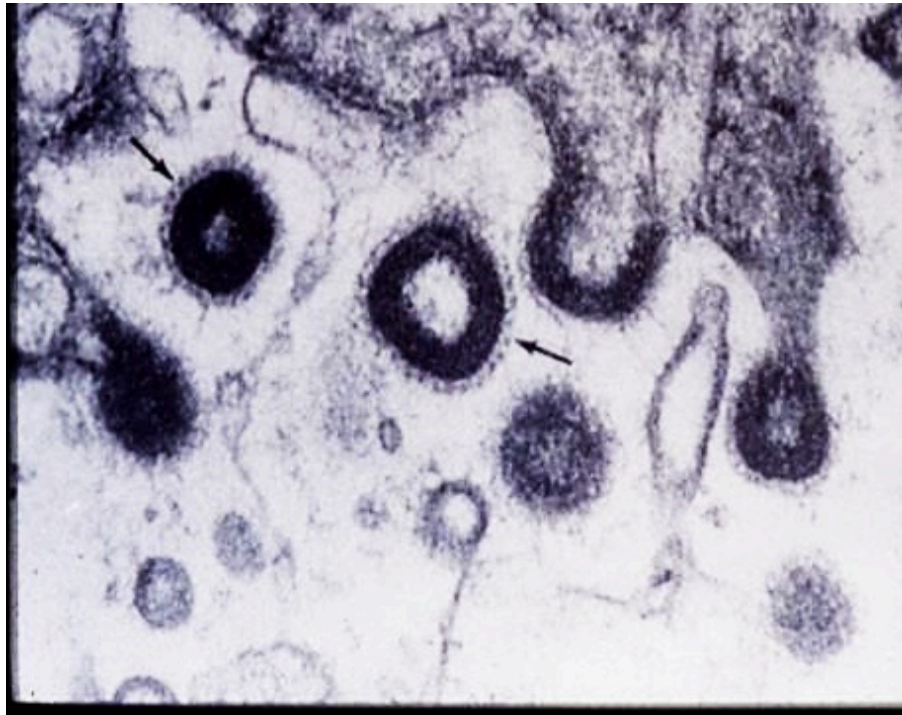


Funzioni:

- Smistamento e modificazione delle proteine destinate ai Lisosomi, alle vescicole di secrezione e alla membrana plasmatica
- Sintesi dei proteoglicani

Vescicole organelli sferici circondati da una sola membrana.

- **di trasporto:** Consentono il trasporto di grosse molecole tra RER, Golgi, Lisosomi e vescicole di secrezione.
- **endocitiche:** Consentono l'introduzione di macromolecole nella cellula
- **di secrezione:** Consentono l'accumulo di macromolecole che verranno poi depositate all'infuori dalla cellula.

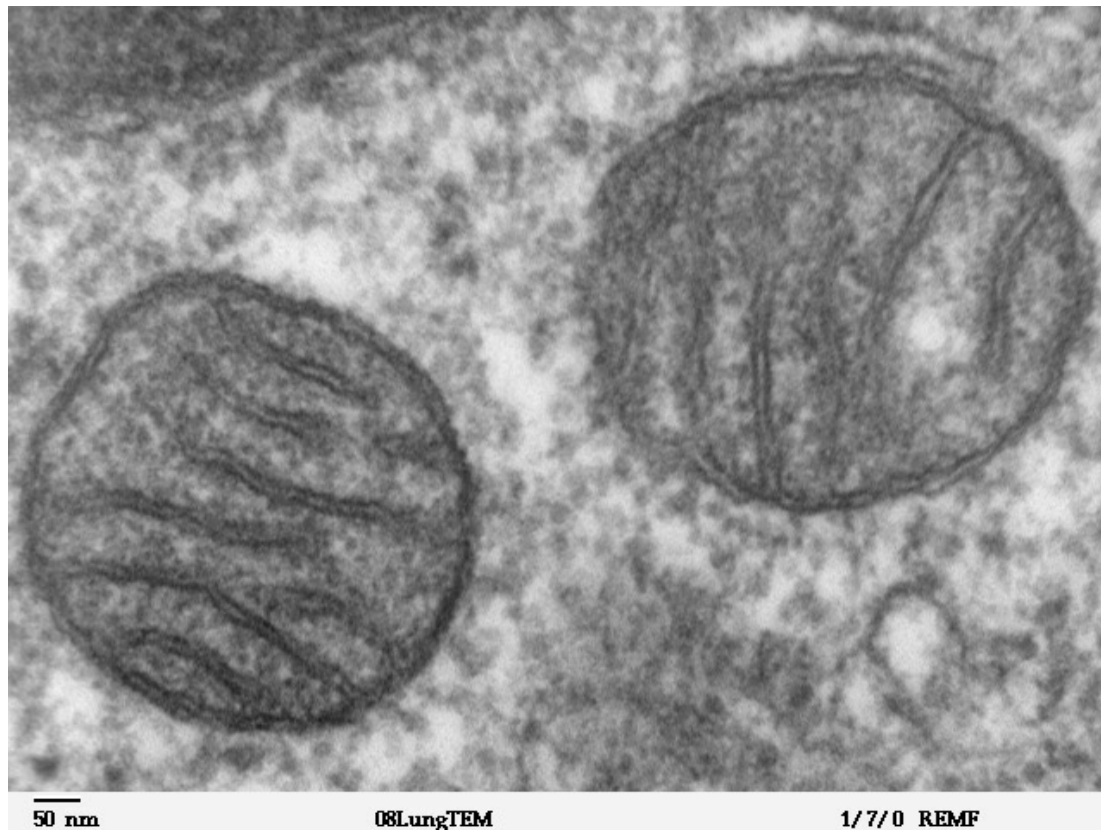


Nota bene: gocce lipidiche presentano uno strato esterno di P-lipidi ma non una membrana

Endosomi e Lisosomi: organelli vescicolari circondati da una sola membrana. Sono coinvolti nella degradazione e digestione di materiale inglobato dall'esterno. Possono contenere materiale frammentato. In dipendenza dello stato maturativo, possono avere un diametro tra 0,1 a 1,2 μm .



Mitocondri: organelli citoplasmici tubulari con diametro tra 0,5 e 1 μm . Hanno due membrane, una esterna e una interna. Nello spazio contenuto dentro la membrana interna (matrice) sono situate diverse molecole di DNA costituenti il genoma mitocondriale (0,1% del genoma umano)



Funzioni:

Metabolismo energetico:

ciclo di Krebs

Catena respiratoria

Beta-ossidazione degli acidi grassi

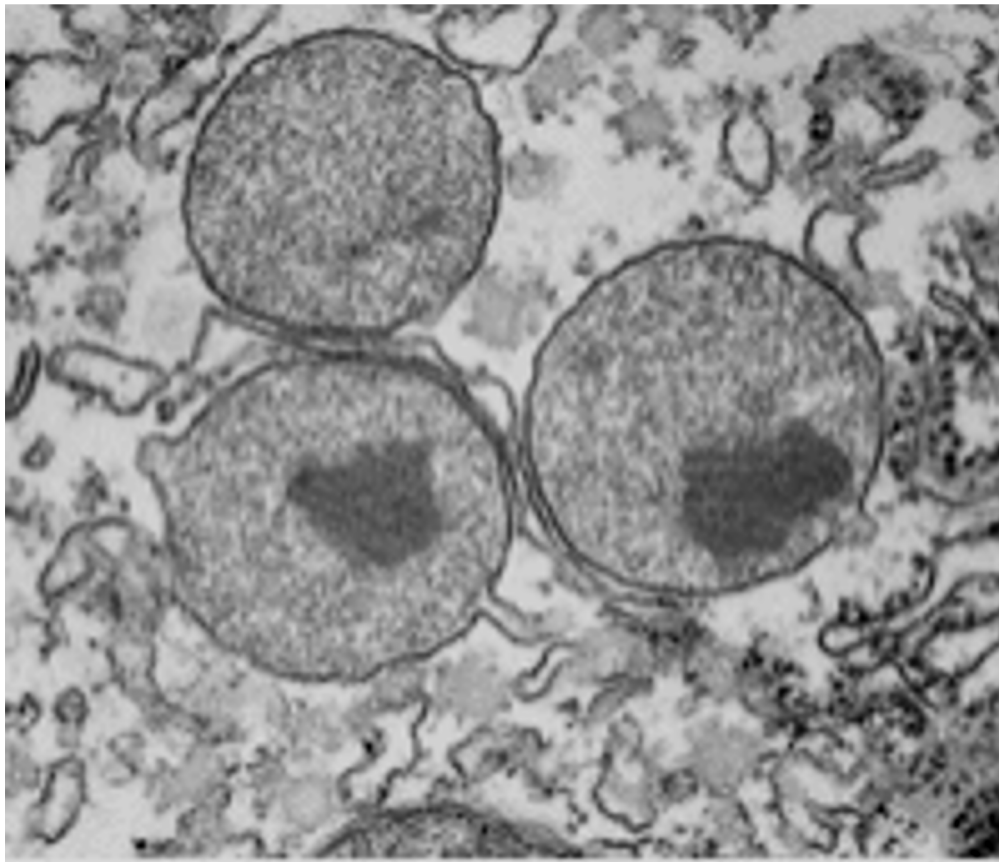
Sintesi degli steroidi a partire dal colesterolo

Produzione di ROS e radicali liberi

Deposito di ioni Ca^{2+}

Morte cellulare programmata (apoptosi)

Perossisomi: organelli citoplasmici vescicolari con diametro tra 0,5 e 1 μm . Sono delimitati da una singola membrana. Il loro contenuto è debolmente elettrondenso. Spesso contengono al loro interno un aggregato cristallino di enzimi, detto cristalloide, fortemente elettrondenso.



Funzioni:

- Perossidazione



- Beta ossidazione di acidi grassi a catena lunga o ramificati
- Sintesi di plasmalogeni
- Sintesi di acidi biliari
- Rimozione di ROS e radicali liberi

Table 12-1. The Relative Volumes Occupied by the Major Intracellular Compartments in a Liver Cell (Hepatocyte)

Intracellular Compartment	Percent of Total Cell Volume	Approximate Number per Cell*
Cytosol	54	1
Mitochondria	22	1700
Rough ER cisternae	9	1
Smooth ER cisternae plus Golgi cisternae	6	
Nucleus	6	1
Peroxisomes	1	400
Lysosomes	1	300
Endosomes	1	200

*. All the cisternae of the rough and smooth endoplasmic reticulum are thought to be joined to form a single large compartment. The Golgi apparatus, in contrast, is organized into a number of discrete sets of stacked cisternae in each cell, and the extent of interconnection between these sets has not been clearly established.

Table 12-2. Relative Amounts of Membrane Types in Two Types of Eucaryotic Cells

Percent of Total Cell Membrane		
Membrane Type	Liver Hepatocyte*	Pancreatic Exocrine Cell*
Plasma membrane	2	5
Rough ER membrane	35	60
Smooth ER membrane	16	<1
Golgi apparatus membrane	7	10
Mitochondria		
emsp;emsp;Outer membrane	7	4
emsp;emsp;Inner membrane	32	17
Nucleus		
emsp;emsp;Inner membrane	0.2	3
Secretory vesicle membrane	not determined	3
Lysosome membrane	0.4	not determined
Peroxisome membrane	0.4	not determined
Endosome membrane	0.4	not determined

Secrezione proteica
Sintesi lipidica

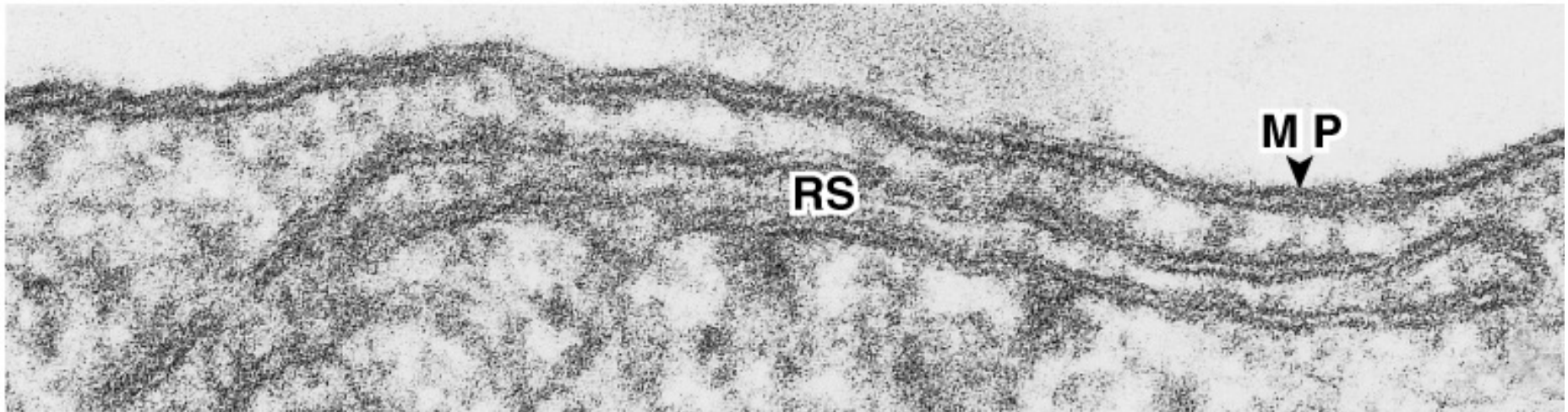
*. These two cells are of very different sizes, since the average hepatocyte has a volume of about $5000 \mu\text{m}^3$ compared with about $1000 \mu\text{m}^3$ for the pancreatic exocrine cell. Total cell membrane areas are estimated at about $110,000 \mu\text{m}^2$ and $13,000 \mu\text{m}^2$, respectively.

MEMBRANE

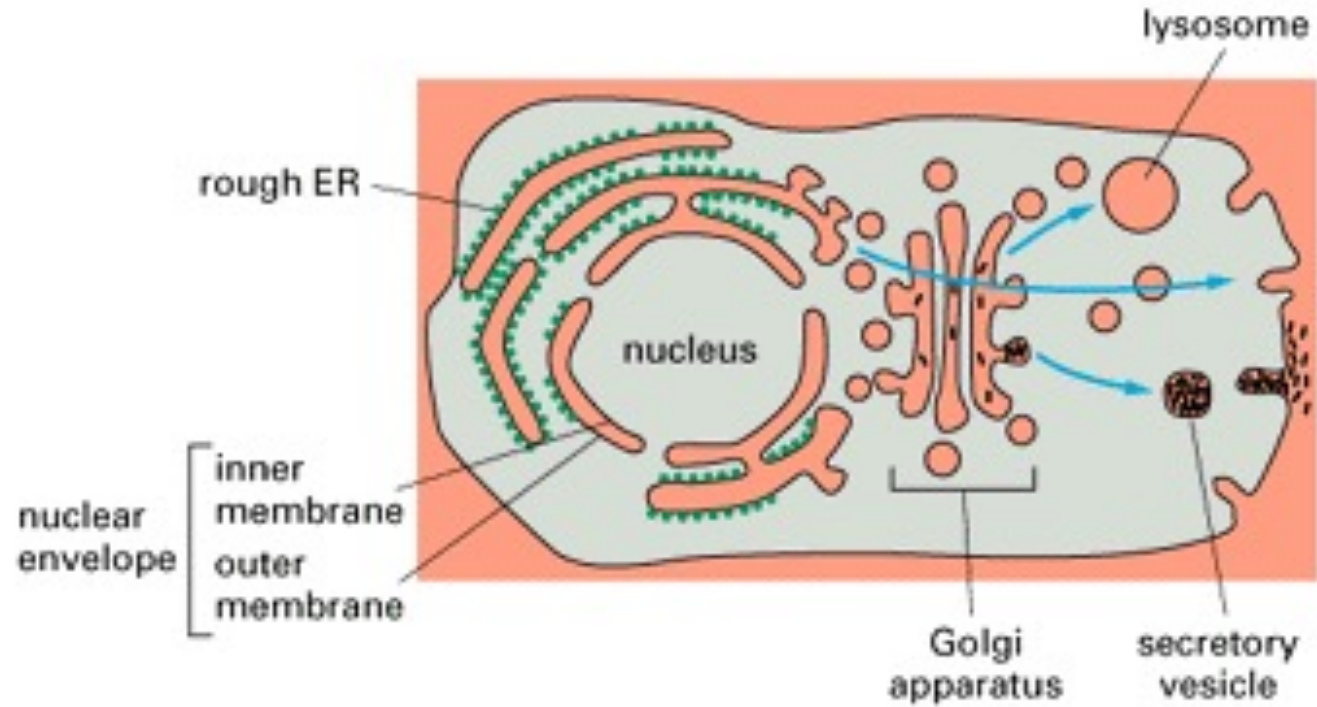
Maraldi-Tacchetti, cap. 4

Alberts, cap. 10

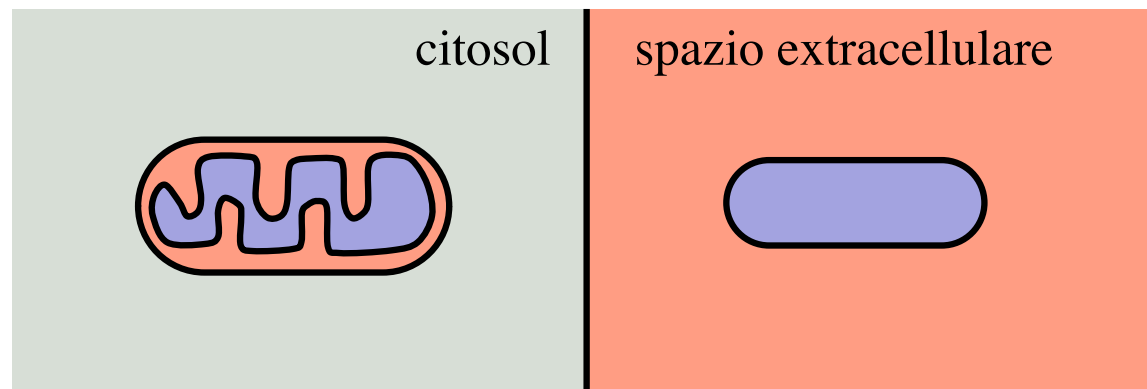
Karp, cap. 4



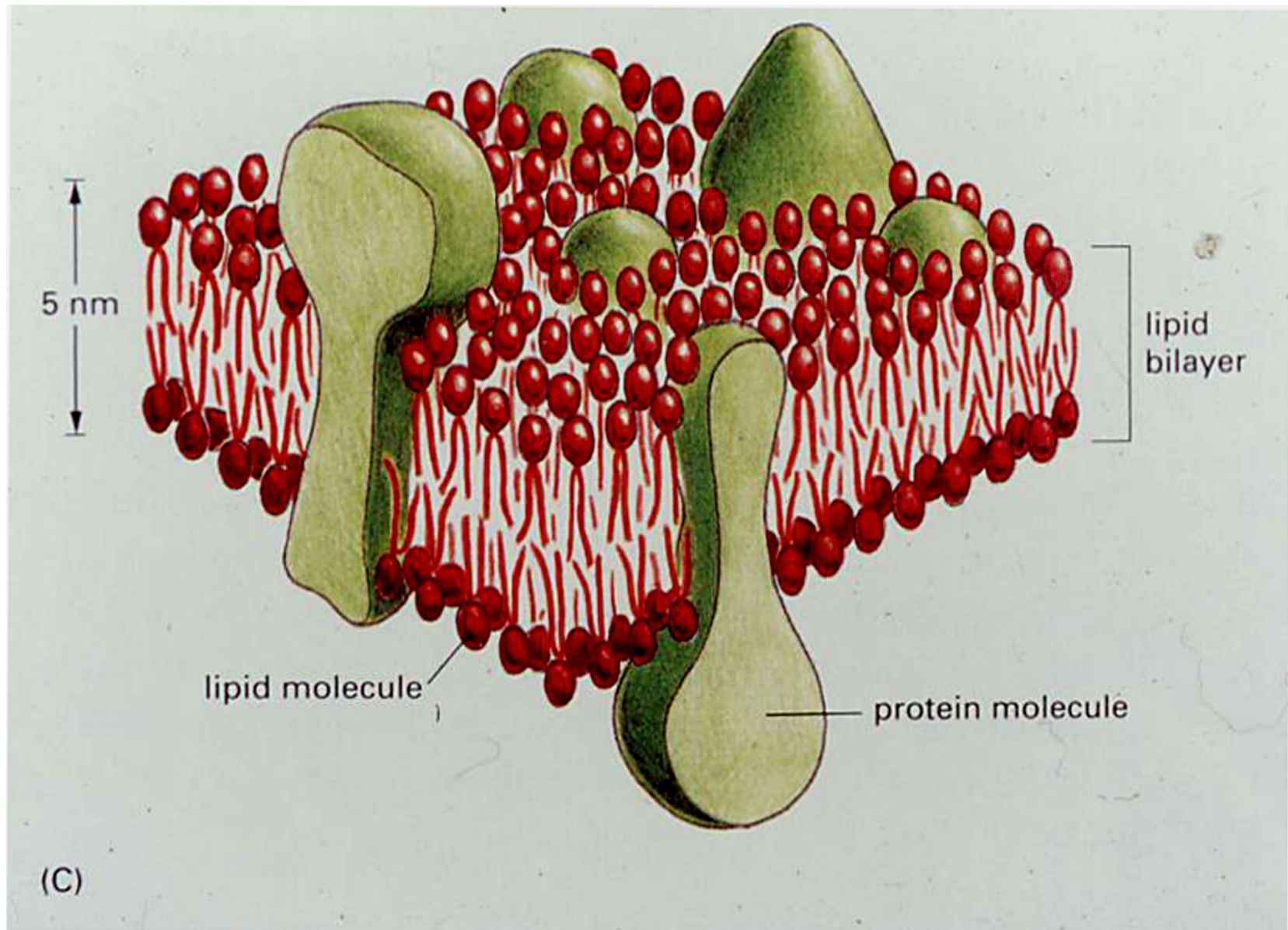
Le membrane separano l'interno della cellula dall'esterno:
implicazioni per la topologia dei compartimenti cellulari



e il mitocondrio?



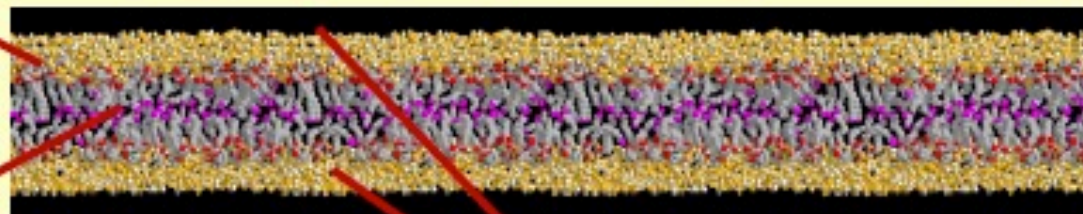
Il Mosaico Fluido: Singer e Nicolson, 1972



the Phospholipid Bilayer

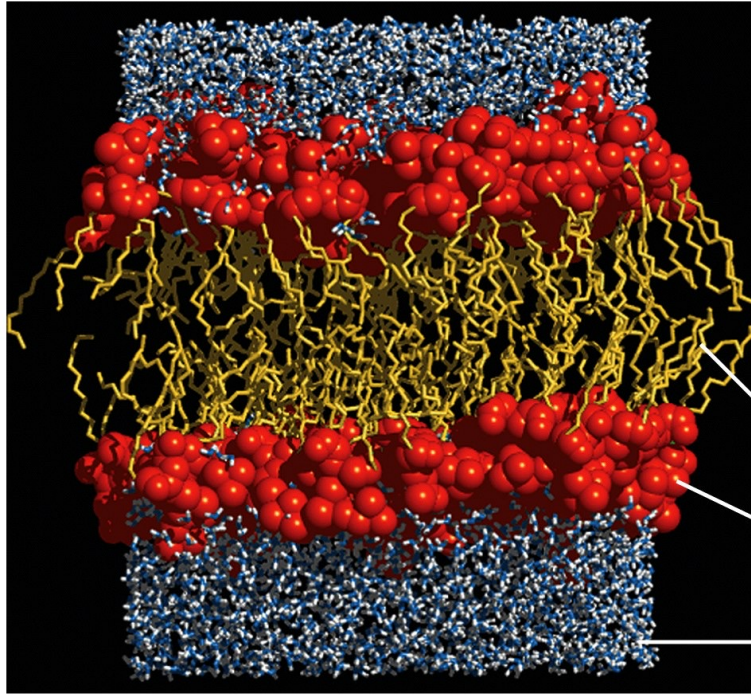
Teste polari

Code
idrocarburiche
apolari



5 nm

Fase acquosa

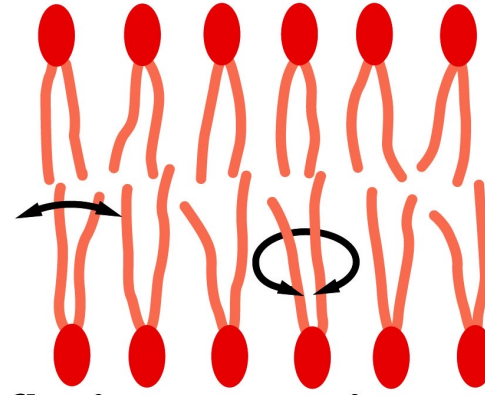


fatty acid tails

lipid head groups

water molecules

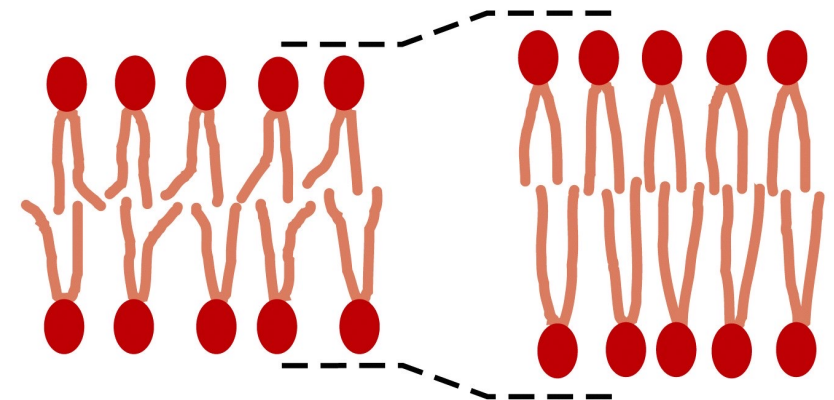
lateral diffusion



flexion

rotation

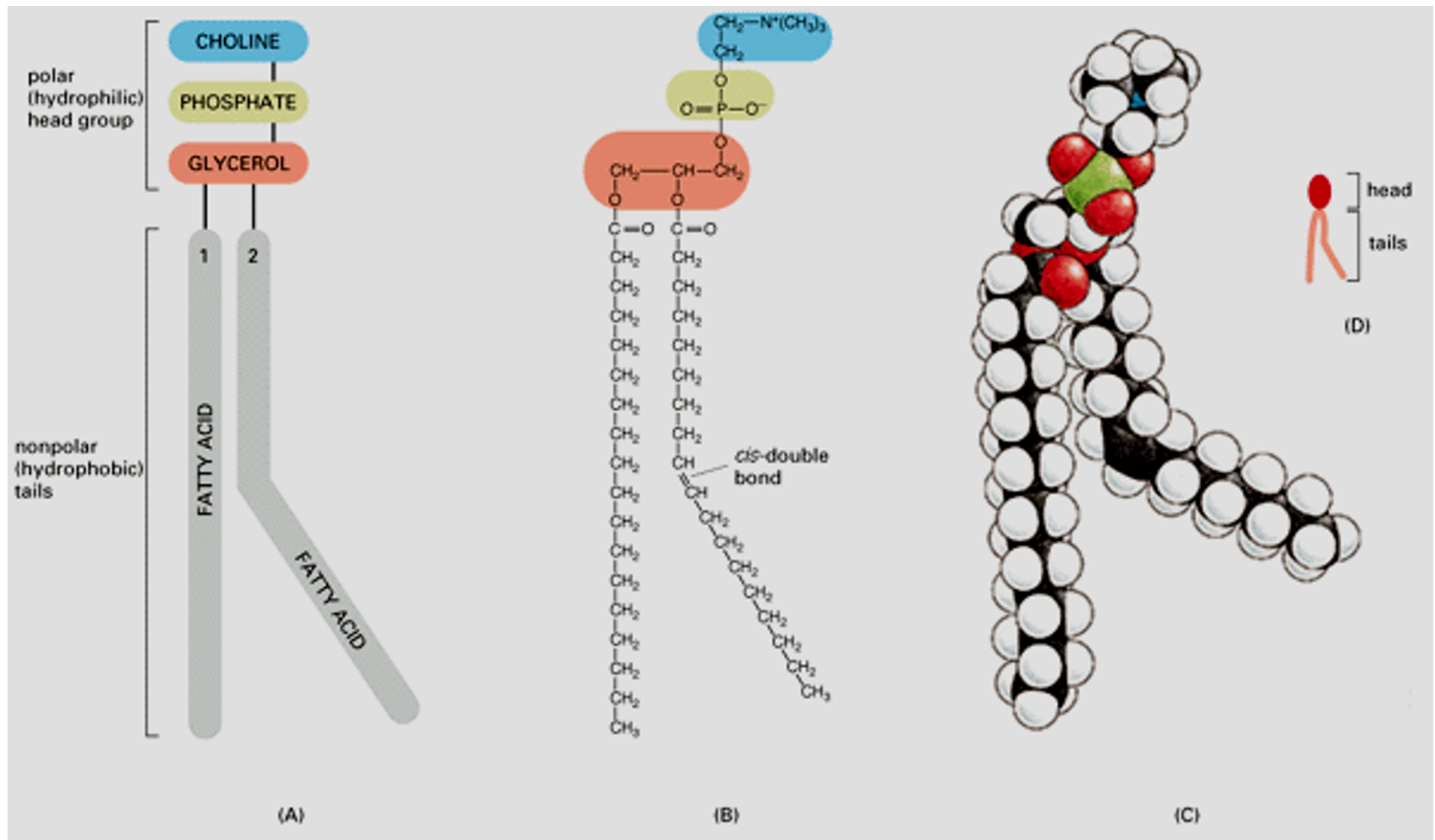
flip-flop
(rarely
occurs)

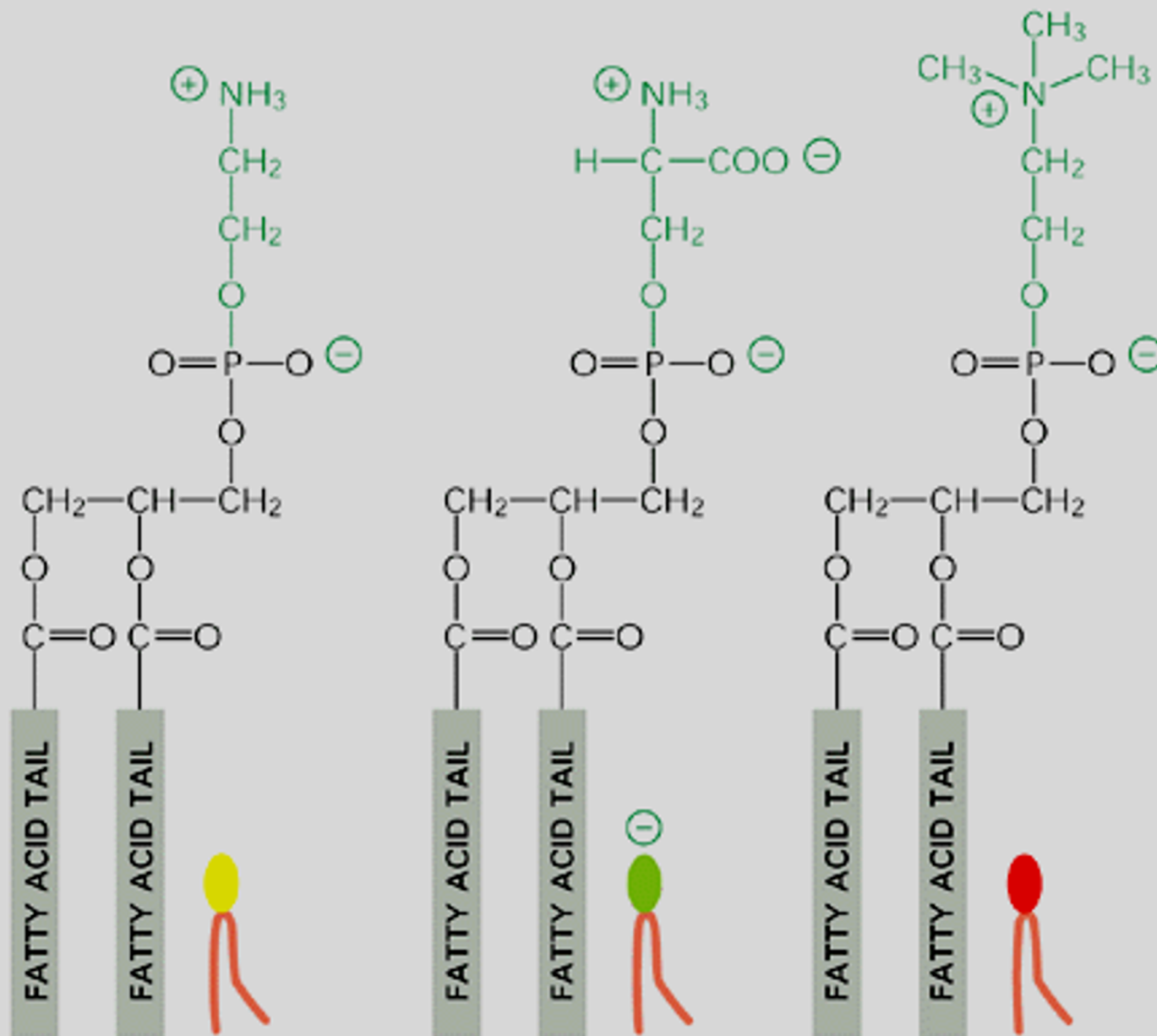


unsaturated
hydrocarbon chains
with *cis*-double bonds

saturated
hydrocarbon chains

FOSFOLIPIDI





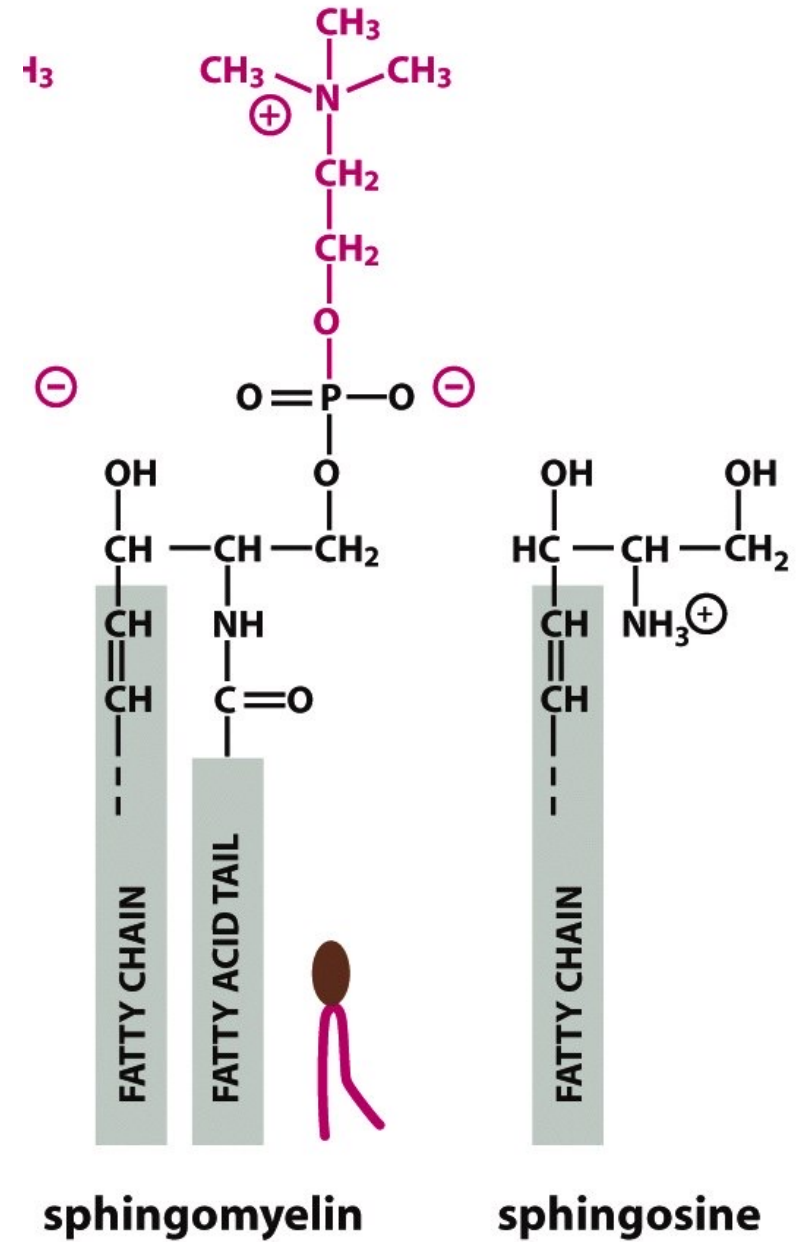
phosphatidylethanolamine

phosphatidylserine

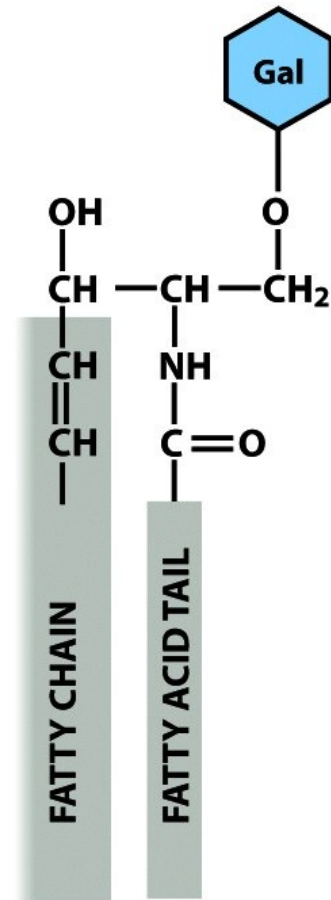
phosphatidylcholine

Sfingolipidi

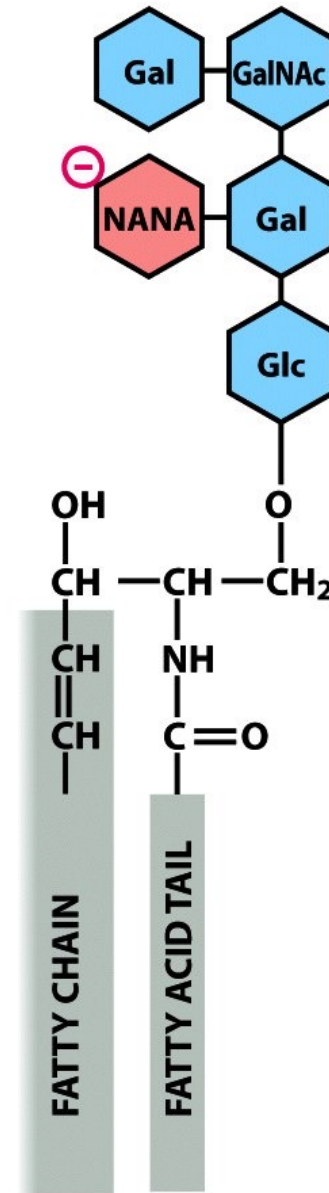
Sono simili ai fosfolipidi, ma sono basati sulla sfingosina e non sul glicerolo



I glicolipidi sono sfingolipidi a cui sono attaccate delle catene di carboidrati più o meno complesse

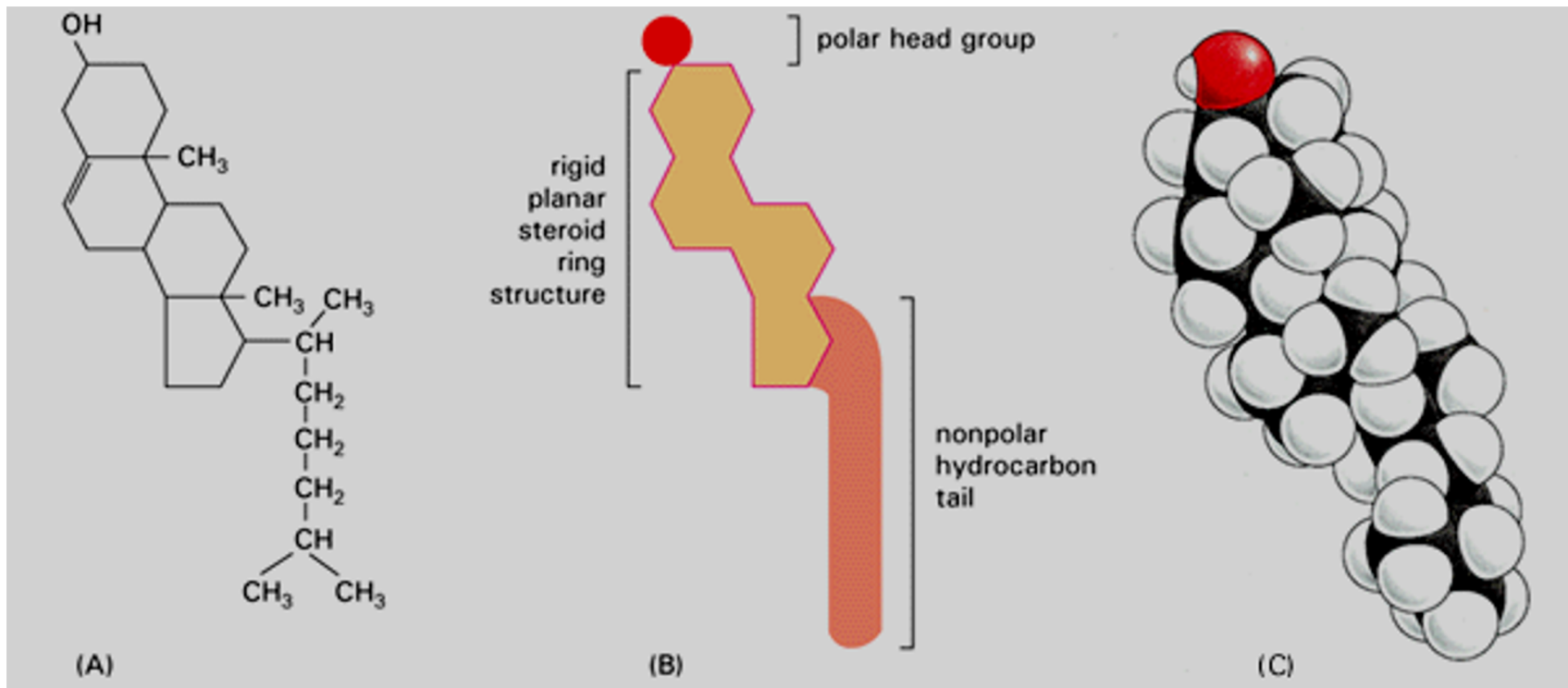


(A) galactocerebroside

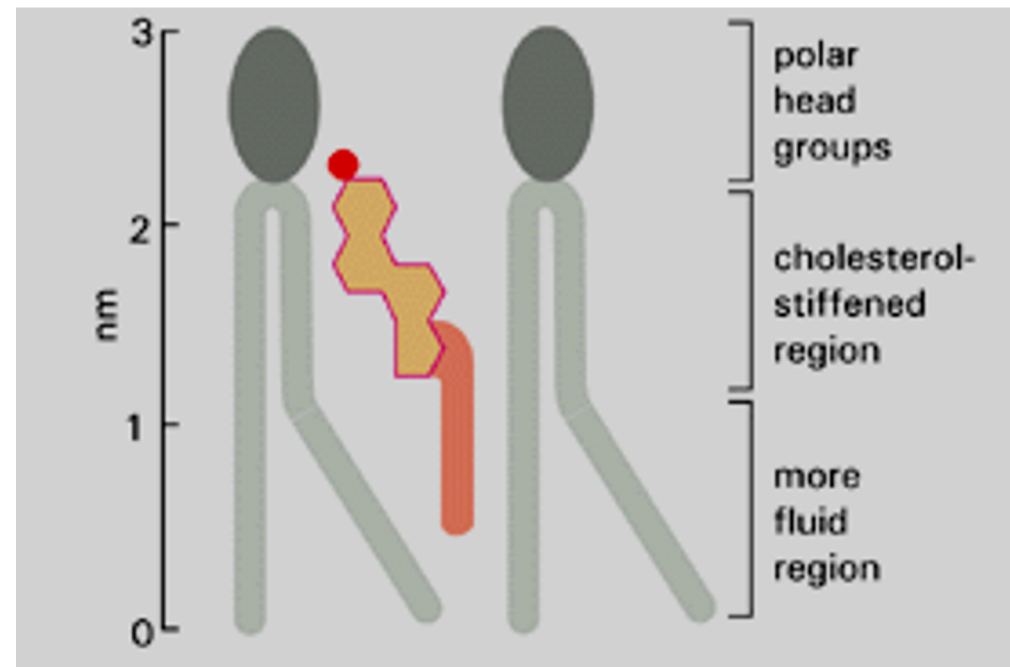


(B) G_{M1} ganglioside

Glicolipide Neutro



Il colesterolo è un componente delle membrane animali. Membrane ricche di colesterolo sono più rigide rispetto a membrane povere di questo lipide.



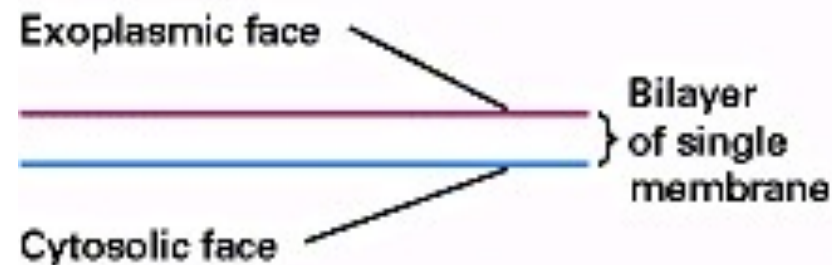
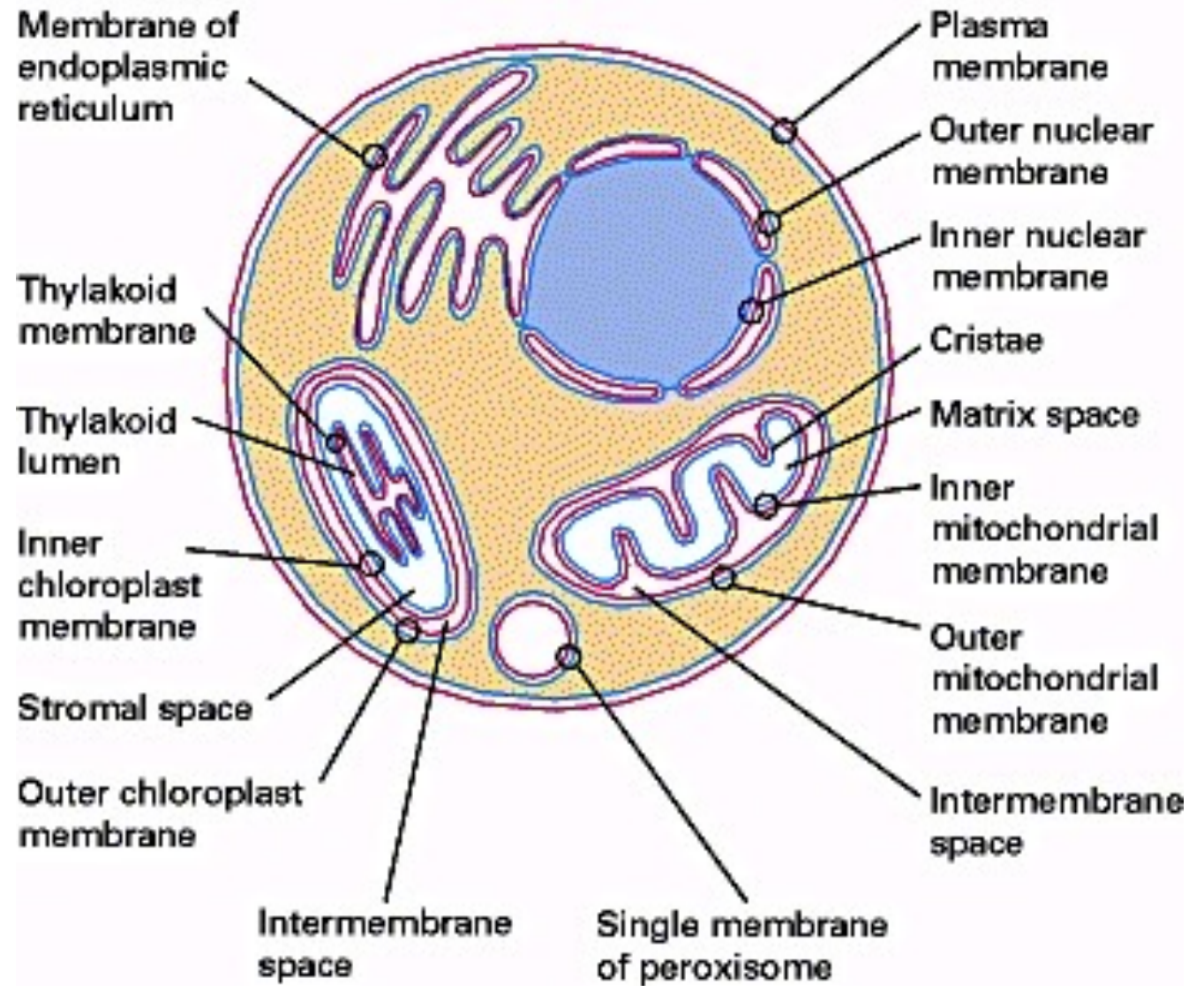
Tipi cellulari diversi hanno una diversa composizione delle membrane cellulari

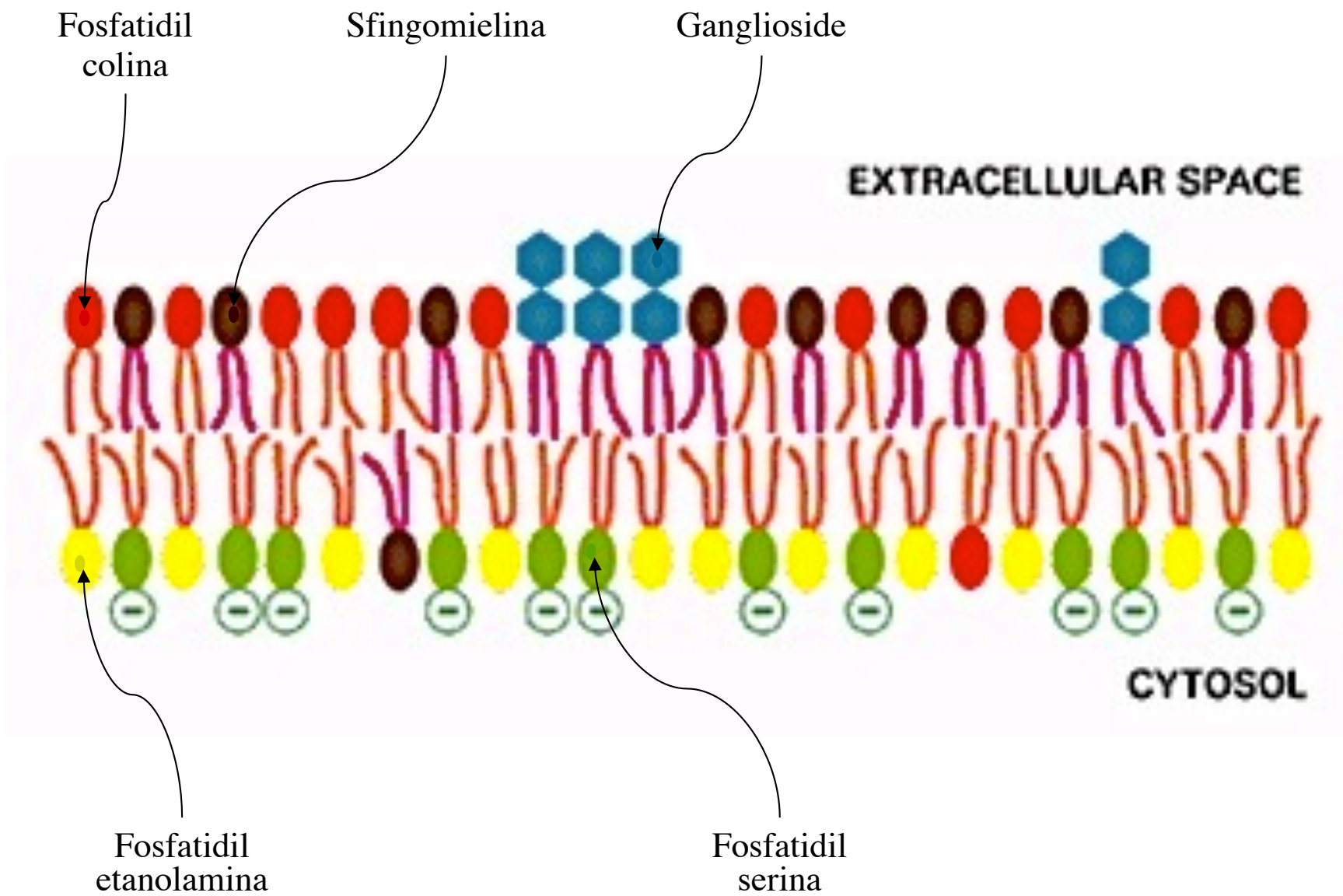
Organelli diversi nella stessa cellula hanno una diversa composizione delle membrane cellulari

Table 10–1 Approximate Lipid Compositions of Different Cell Membranes

LIPID	PERCENTAGE OF TOTAL LIPID BY WEIGHT					
	LIVER CELL PLASMA MEMBRANE	RED BLOOD CELL PLASMA MEMBRANE	MYELIN	MITOCHONDRION (INNER AND OUTER MEMBRANES)	ENDOPLASMIC RETICULUM	<i>E. COLI</i> BACTERIUM
Cholesterol	17	23	22	3	6	0
Phosphatidylethanolamine	7	18	15	28	17	70
Phosphatidylserine	4	7	9	2	5	trace
Phosphatidylcholine	24	17	10	44	40	0
Sphingomyelin	19	18	8	0	5	0
Glycolipids	7	3	28	trace	trace	0
Others	22	13	8	23	27	30

Le membrane biologiche hanno una polarità: i due versanti hanno composizioni lipidiche diverse





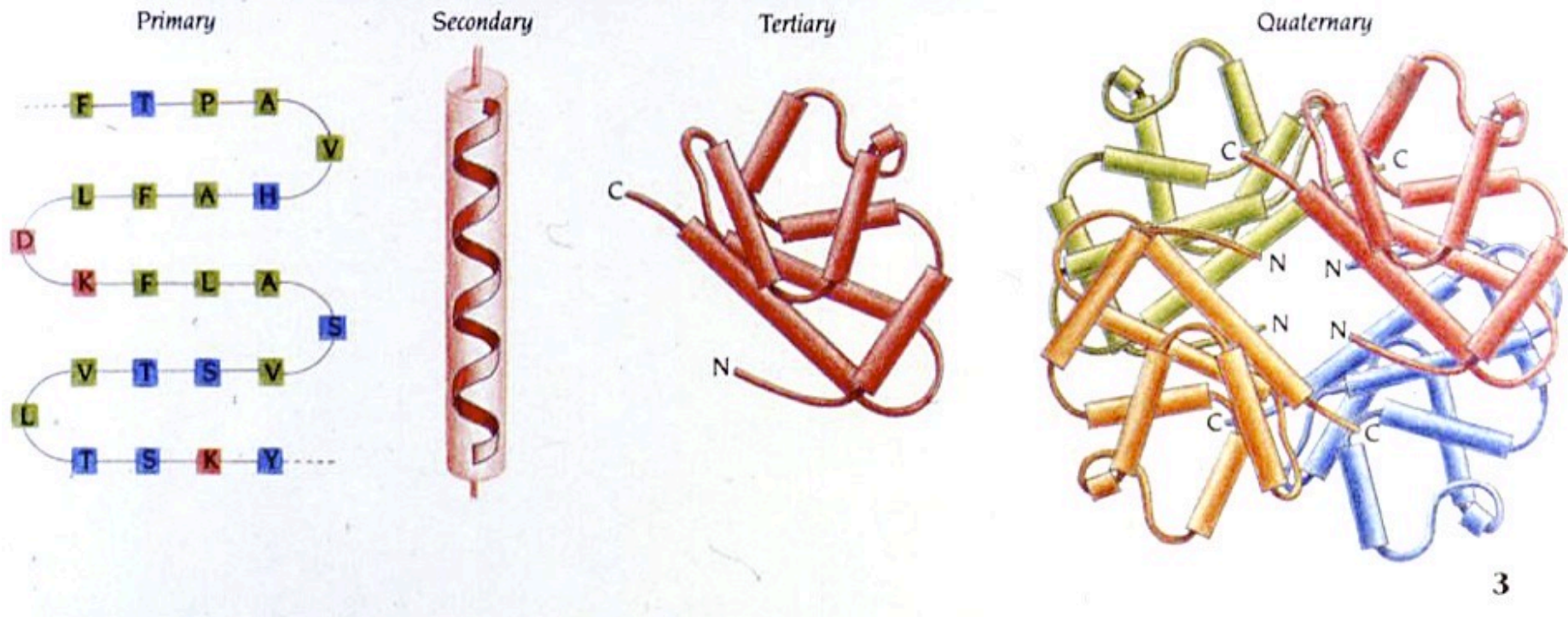
Alcune caratteristiche

PROTEINE

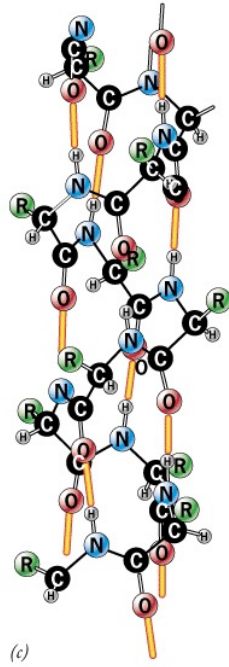
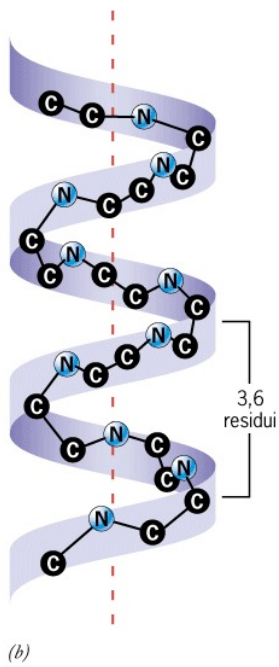
da tener presenti nello studio
della

CITOLOGIA

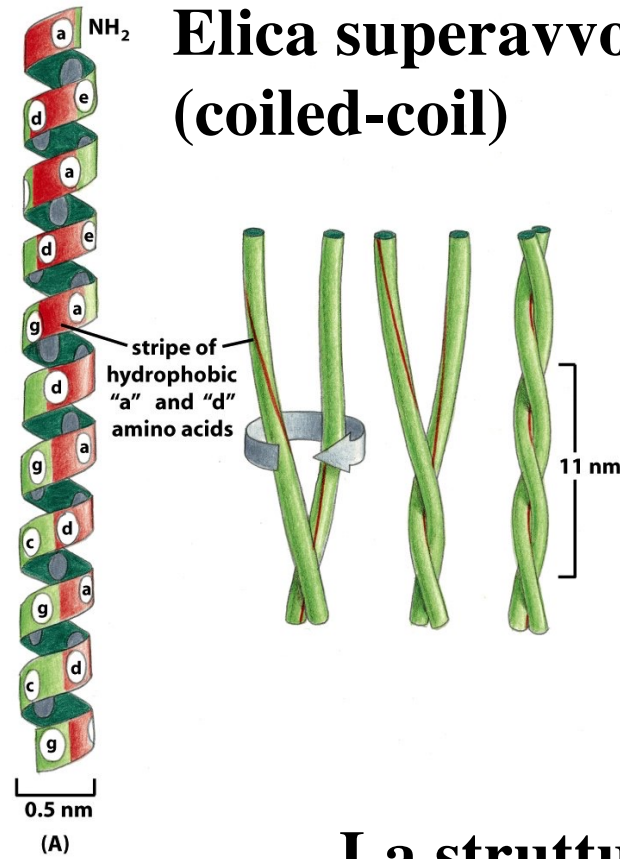
Strutture delle proteine



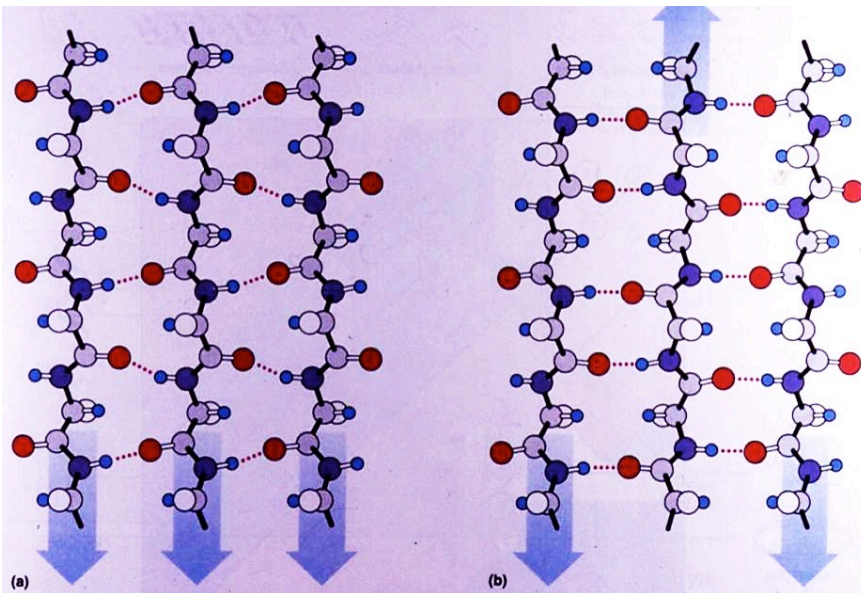
Alfa-elica



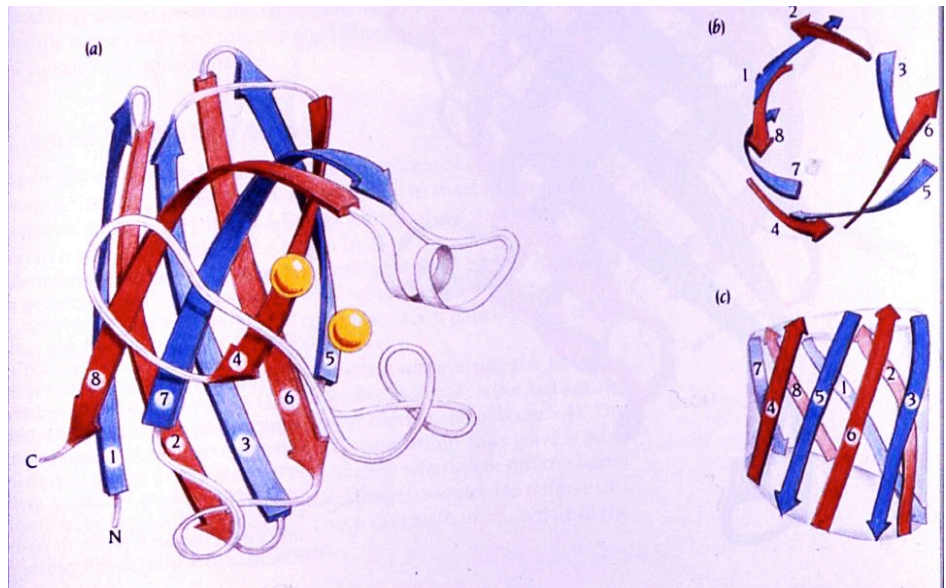
Elica superavvolta (coiled-coil)



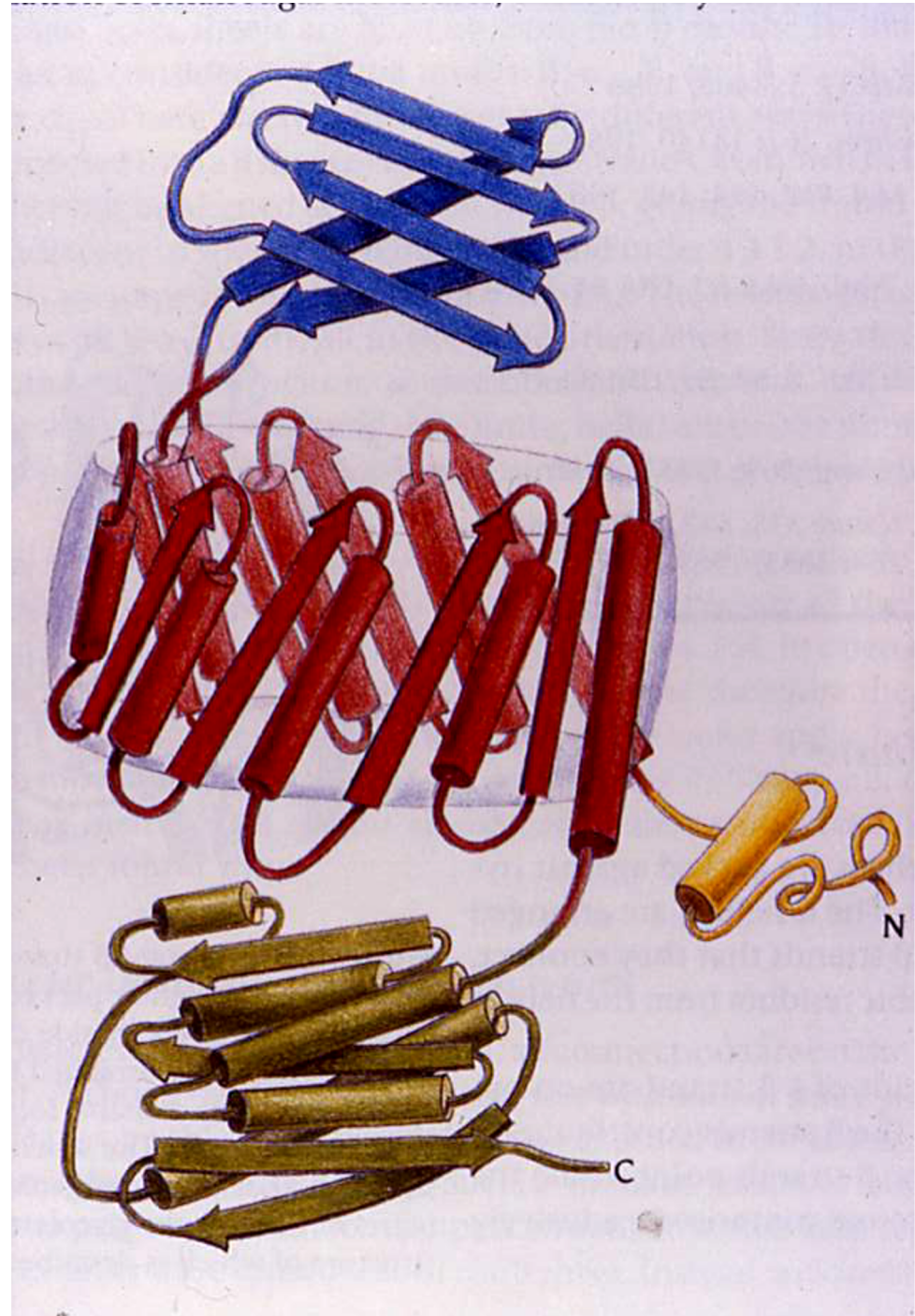
Foglietti beta



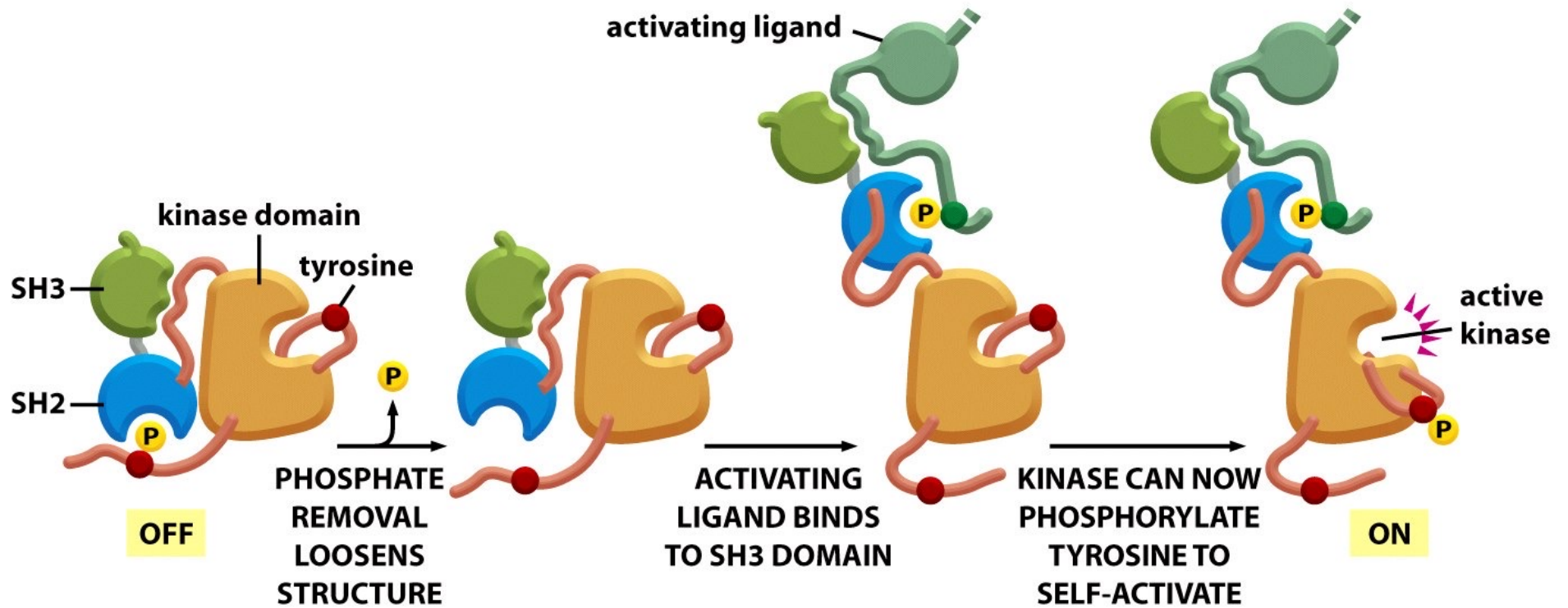
La struttura a barile ("barrel")



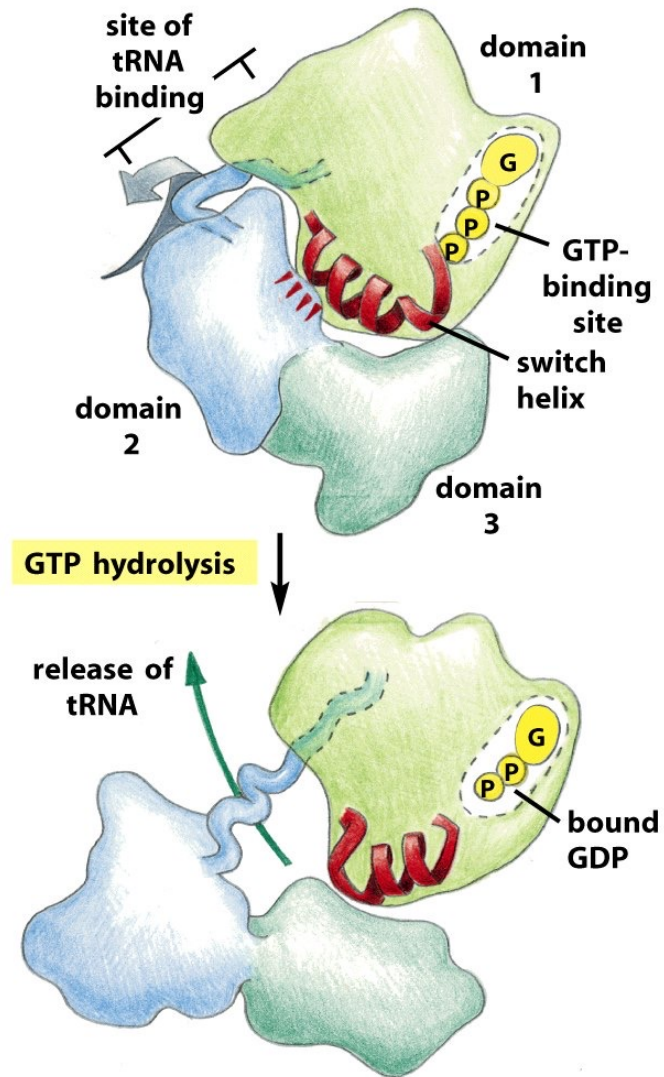
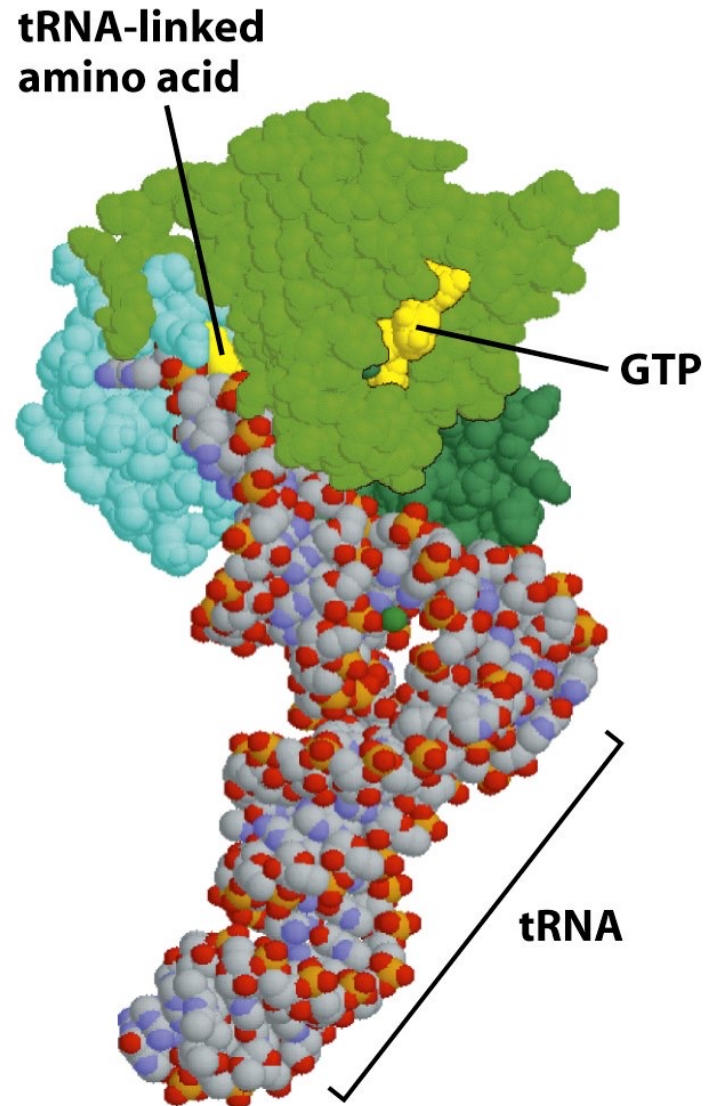
Le proteine possono contenere regioni che assumono strutture differenti. Queste sottostrutture prendono il nome di **domini**. I domini sono spesso uniti da tratti proteici non strutturati.



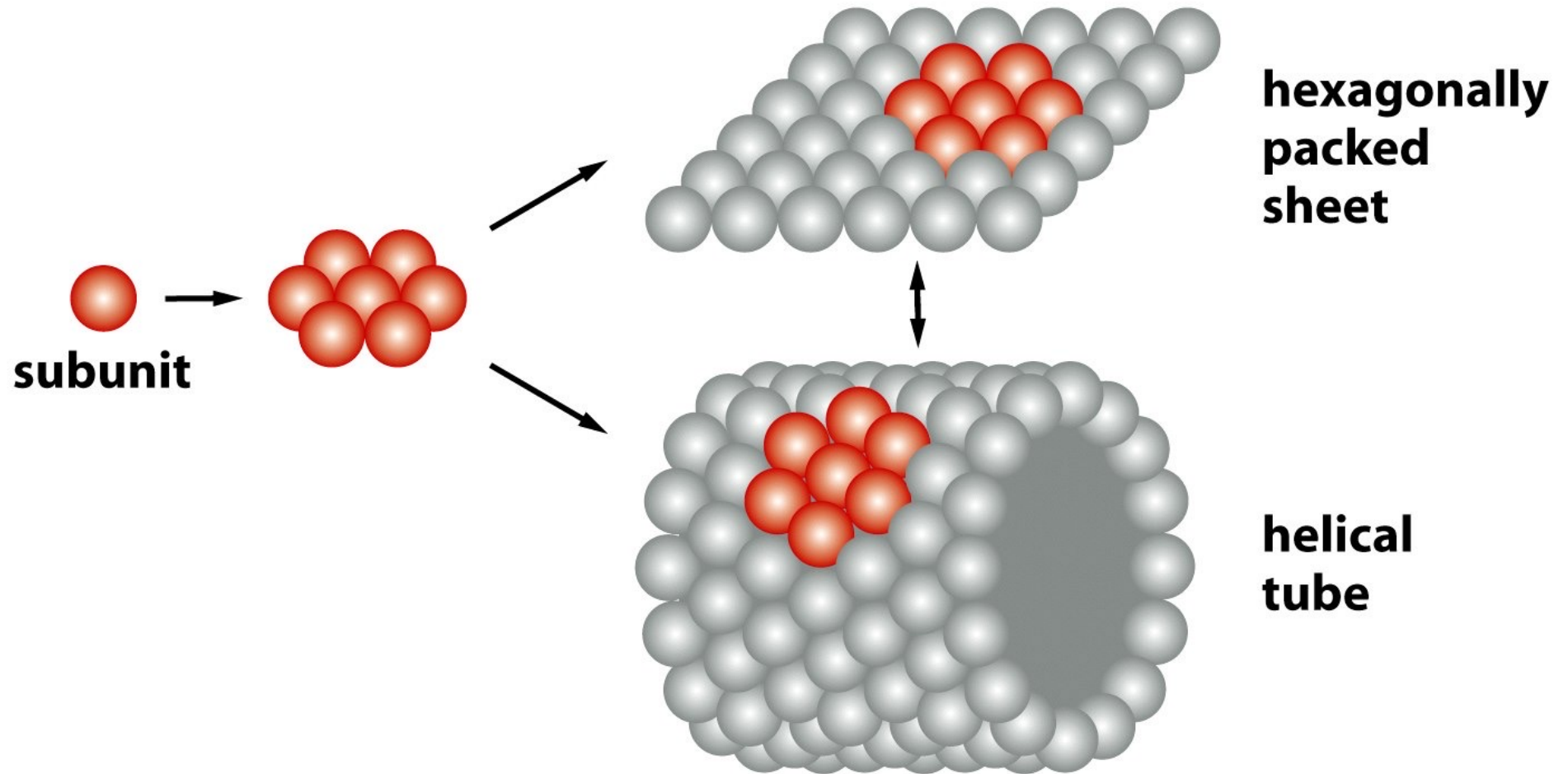
Modificazioni allosteriche



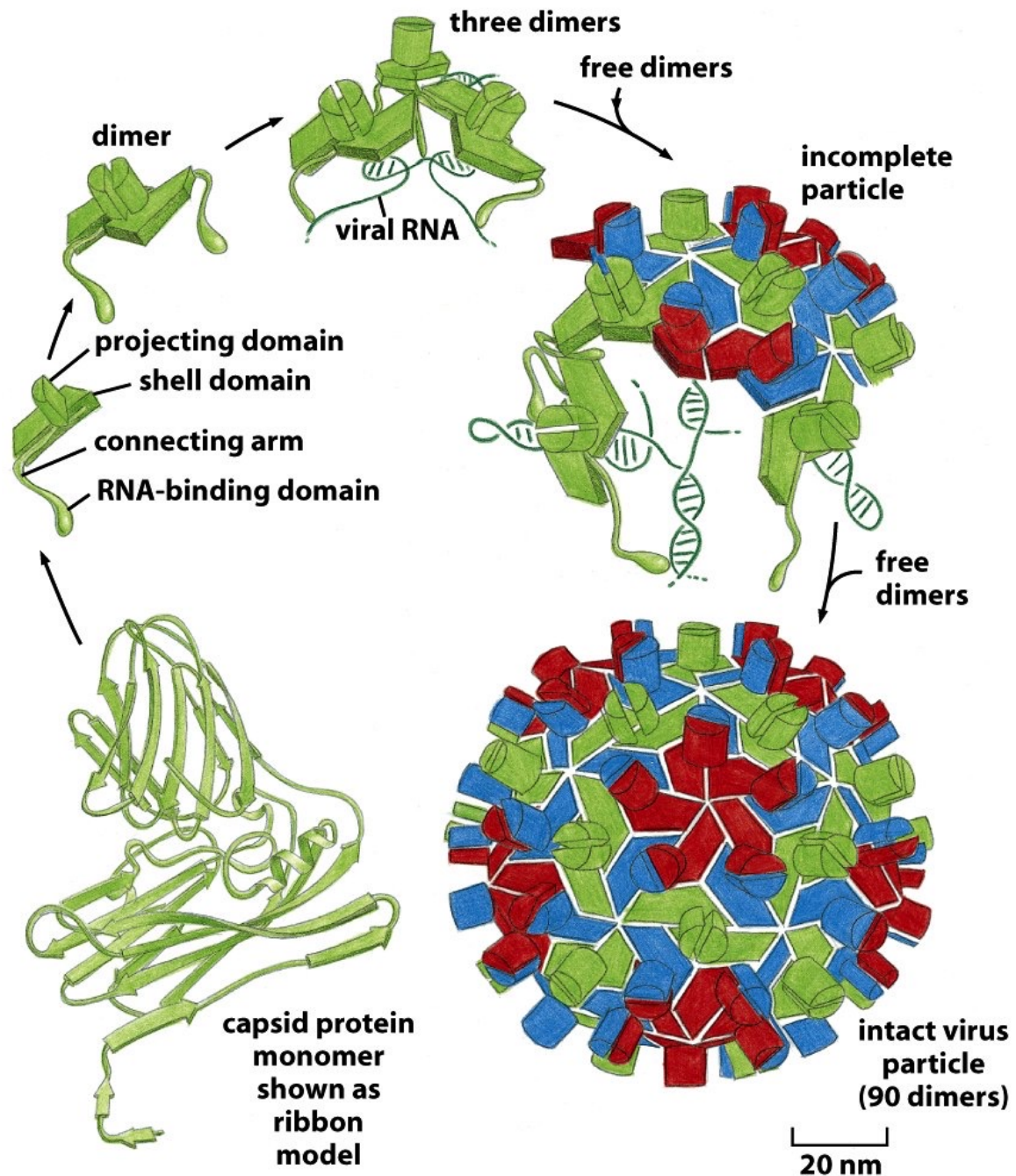
Le proteine G subiscono modificazioni allosteriche in risposta al legame a GTP o GDP



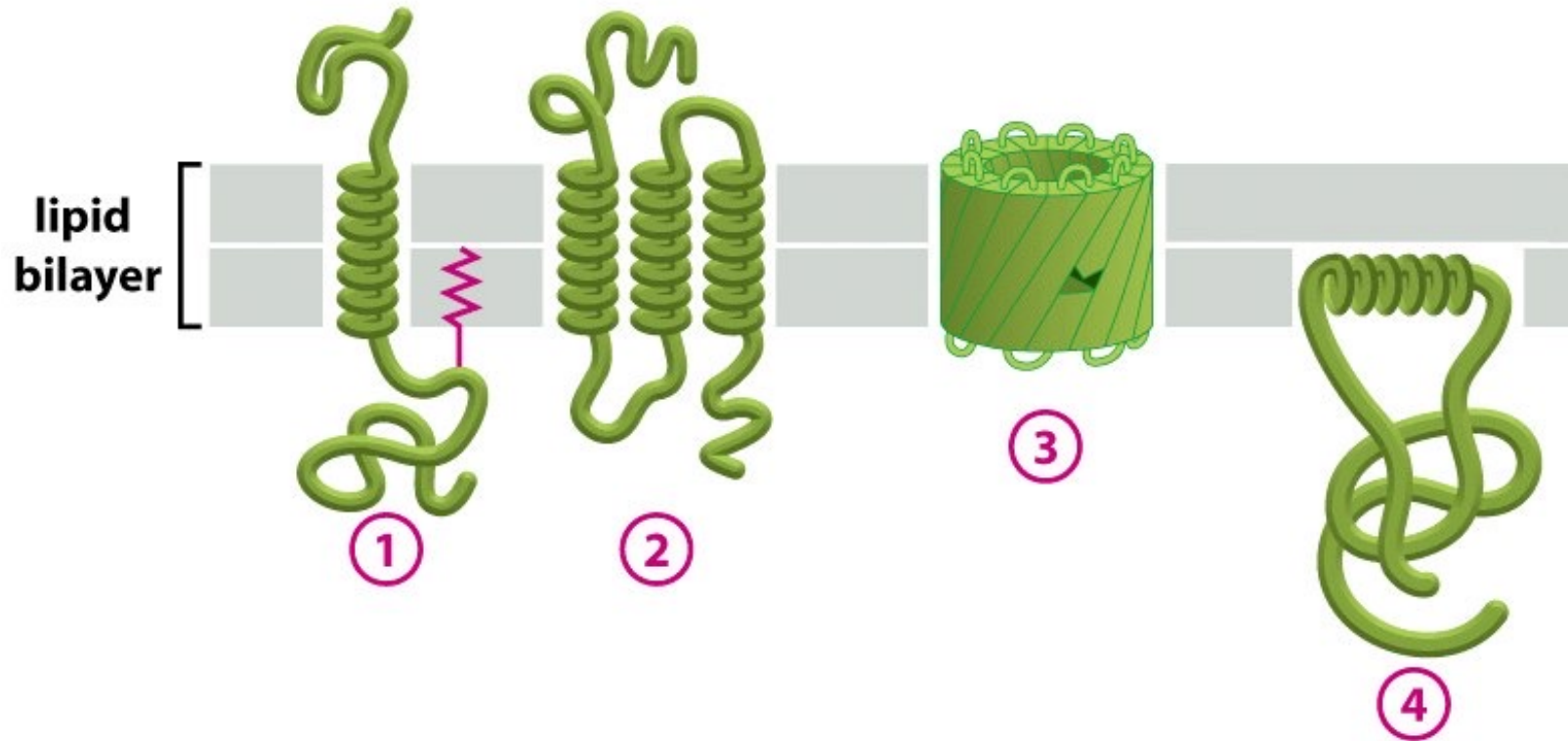
AUTO-ORGANIZZAZIONE



Le proteine possono spontaneamente polimerizzare in strutture più o meno complesse



PROTEINE DI MEMBRANA



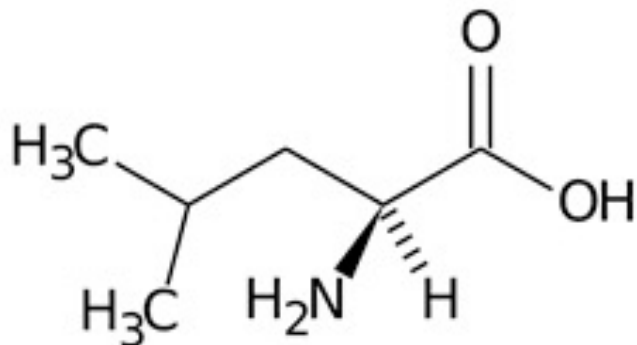
Gli aminoacidi possono essere definiti sulla base del loro potenziale idrofobico, ovvero su quanto il loro residuo laterale viene respinto dall'acqua.

Table 13.1
Hydrophobicity scales

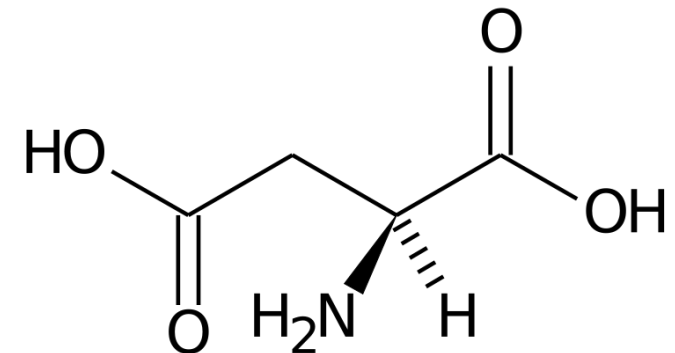
Amino acid	Phe	Met	Ile	Leu	Val	Cys	Trp	Ala	Thr	Gly	Ser	Pro	Tyr	His	Gln	Asn	Glu	Lys	Asp	Arg
A	2.8	1.9	4.5	3.8	4.2	2.5	-0.9	1.8	-0.7	-0.4	-0.8	-1.6	-1.3	-3.2	-3.5	-3.5	-3.5	-3.9	-3.5	-4.5
B	3.7	3.4	3.1	2.8	2.6	2.0	1.9	1.6	1.2	1.0	0.6	-0.2	-0.7	-3.0	-4.1	-4.8	-8.2	-8.8	-9.2	-12.3

Row A is from J. Kyte and R.F. Doolittle; row B, from D.A. Engelman, T.A. Steitz, and A. Goldman.

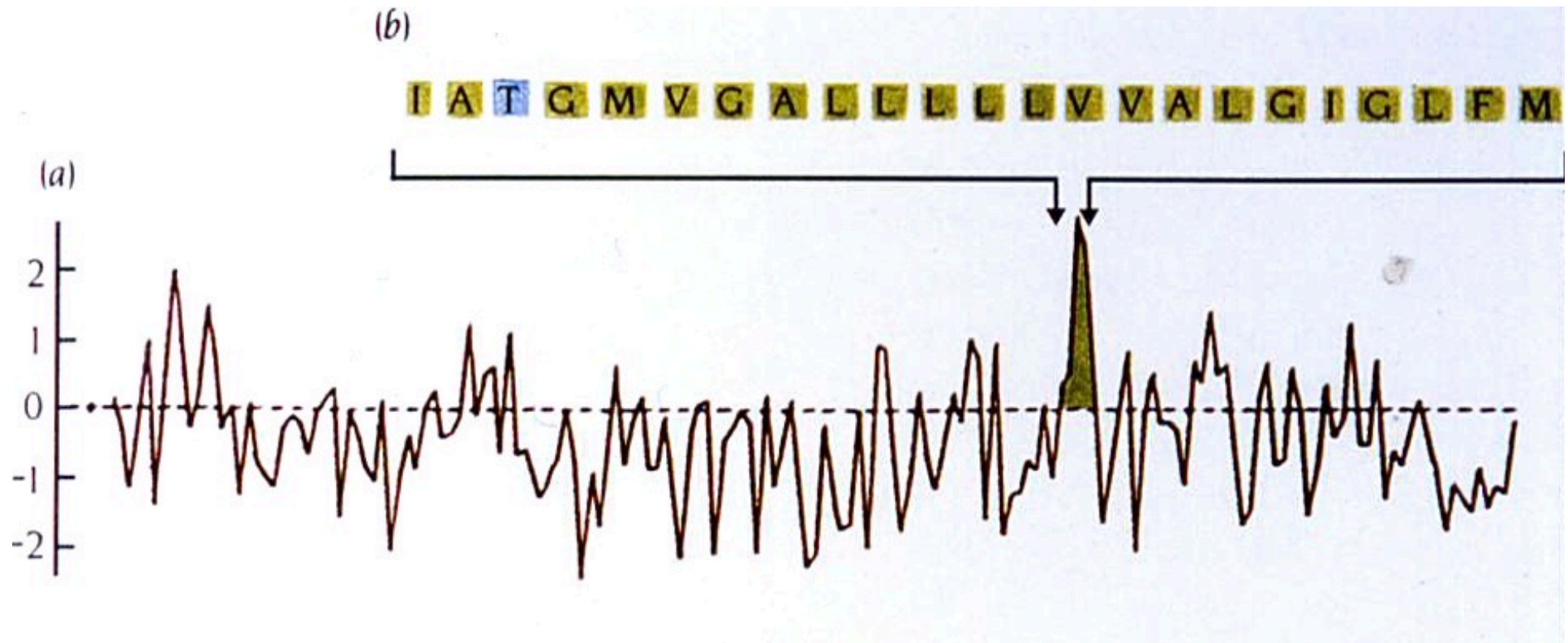
Leucina



Acido Aspartico



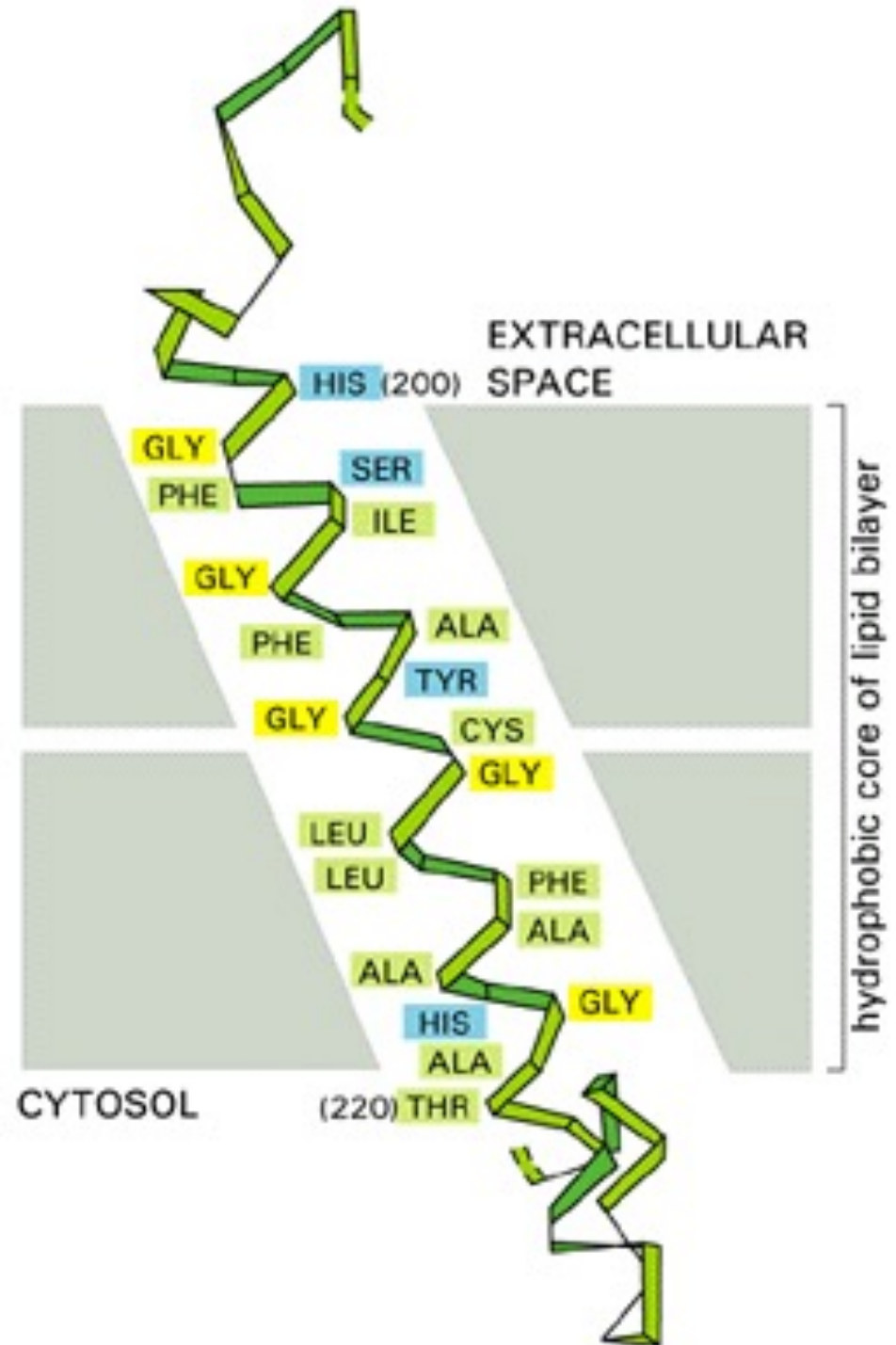
Molte proteine di membrana hanno domini costituiti prevalentemente da aminoacidi idrofobici



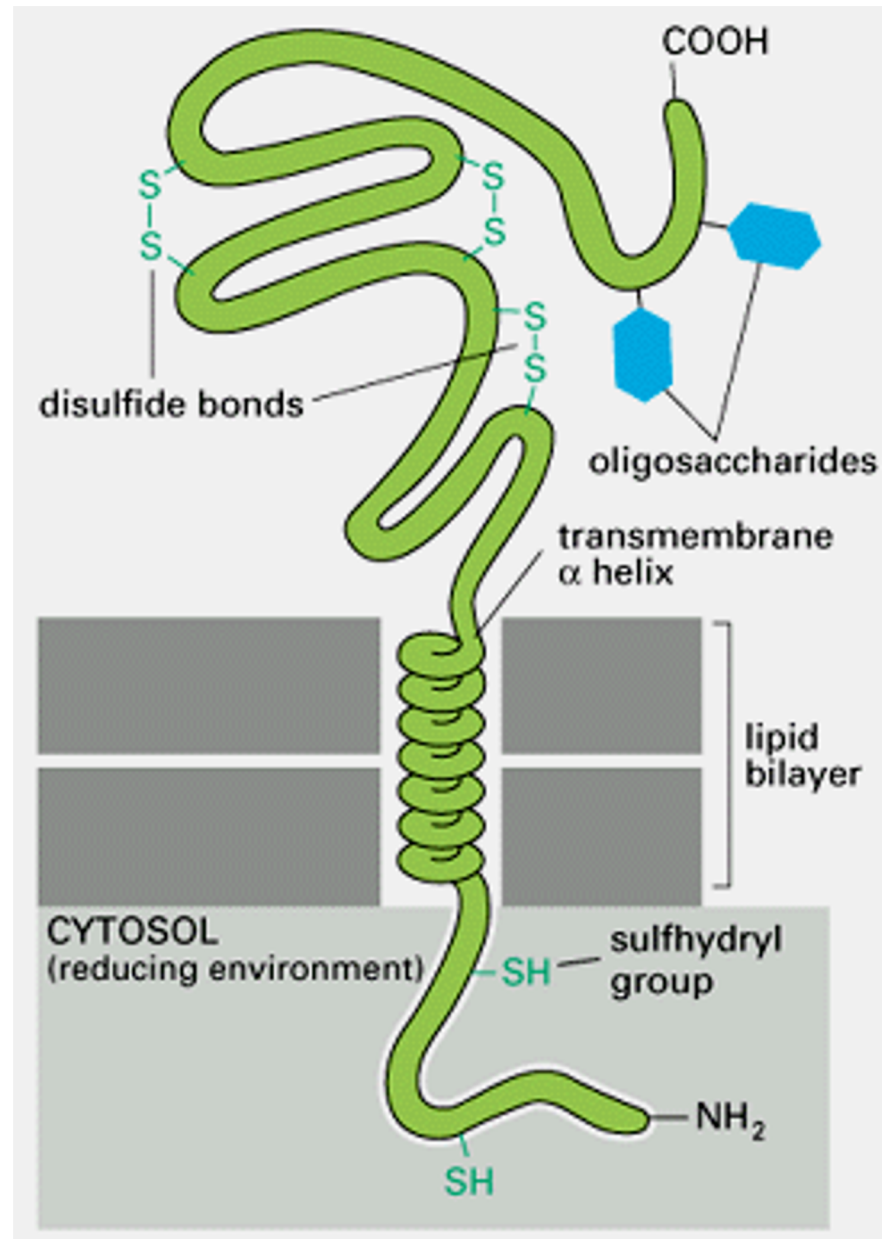
Spesso, questi domini assumono una struttura ad alfa-elica con i residui esposti all'esterno.

Questi domini attraversano il doppio strato lipidico delle membrane: i residui idrofobici “ancorano” il dominio alla parte idrofobica del doppio strato lipidico.

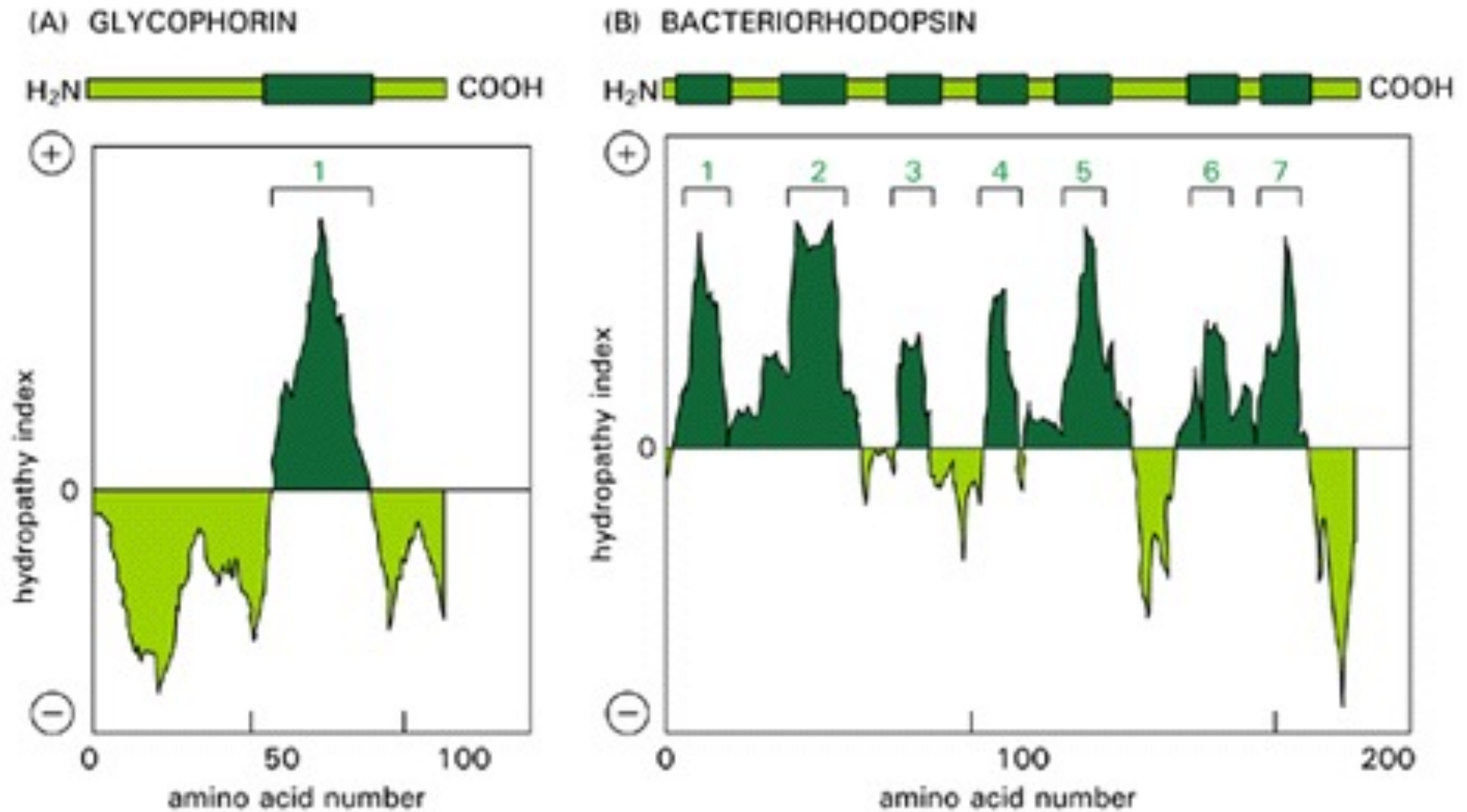
Per questa ragione questi domini sono detti **domini transmembrana**.

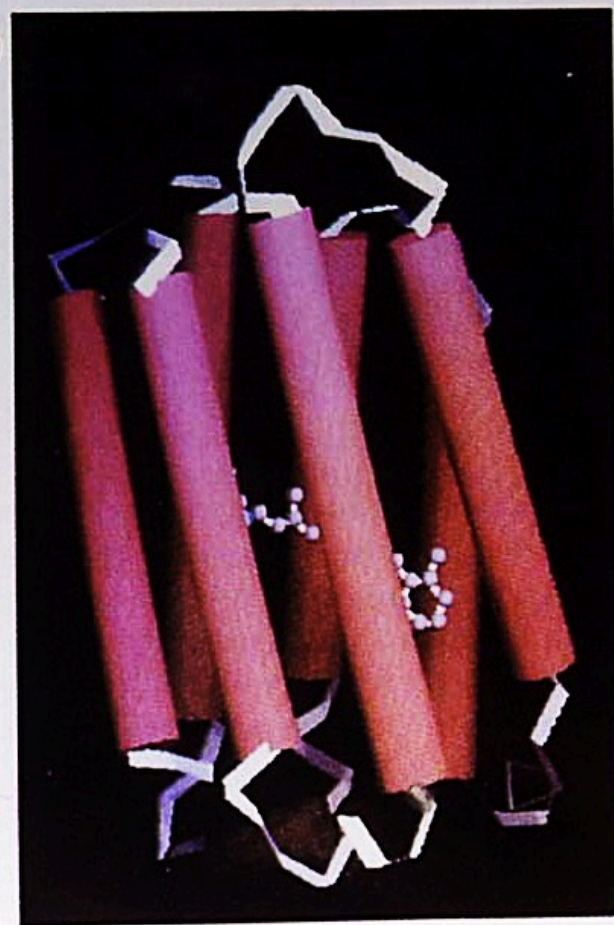
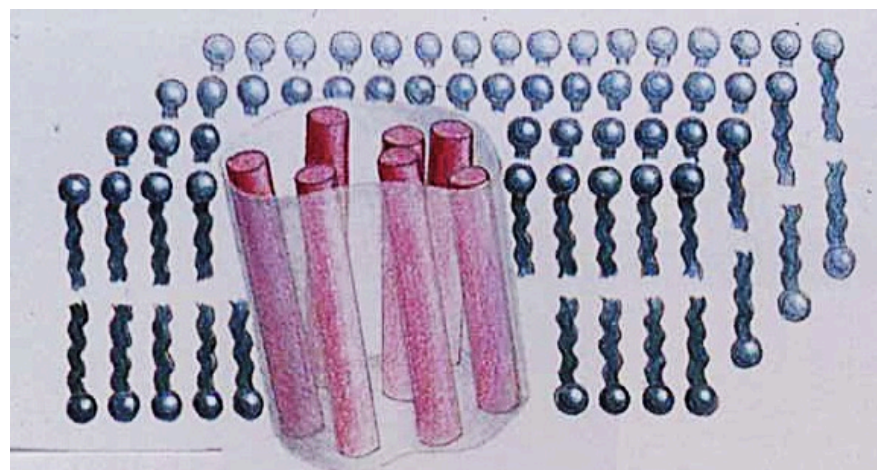
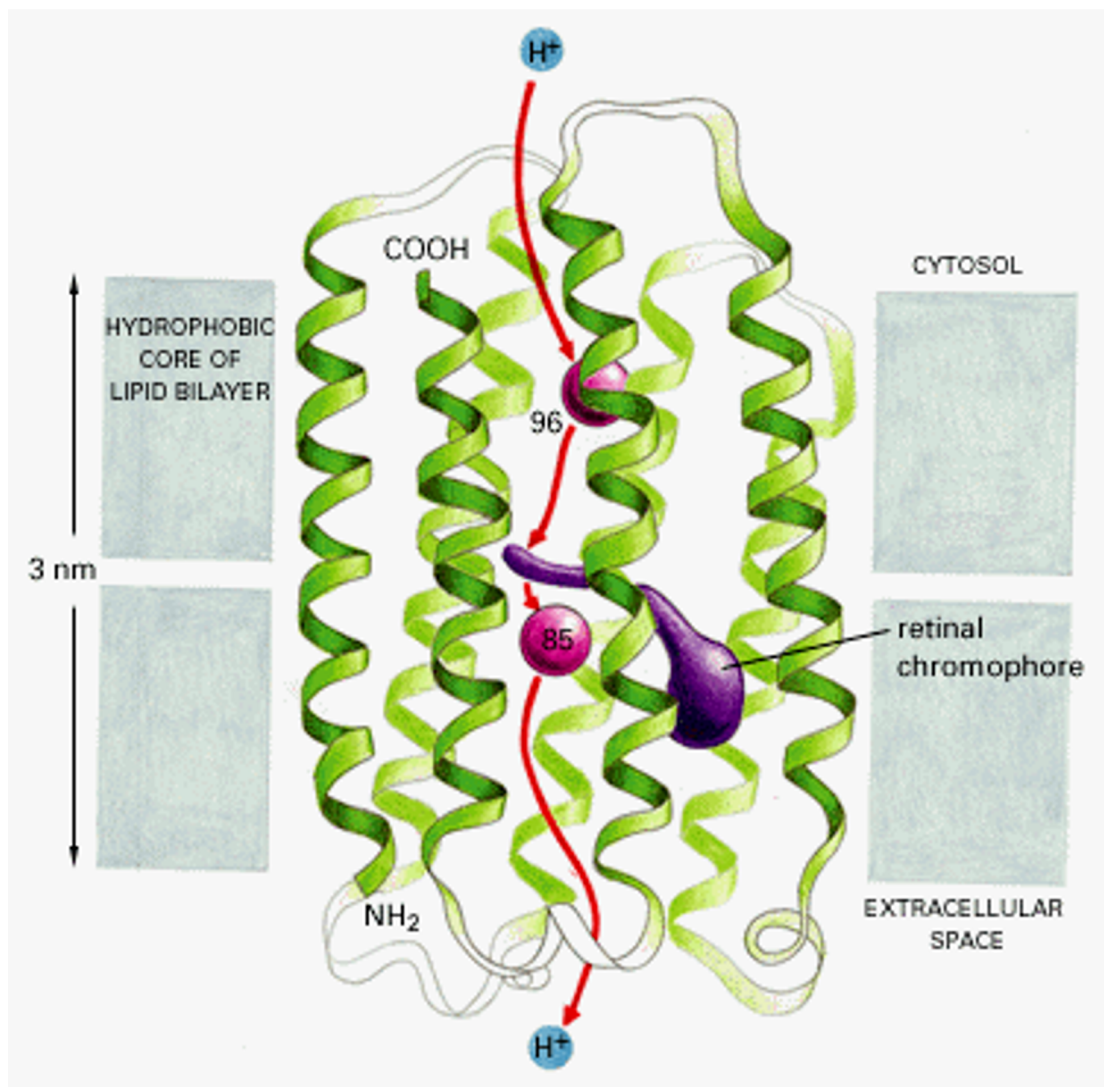


Le proteine che possiedono domini che attraversano un doppio strato lipidico sono dette **proteine transmembrana**



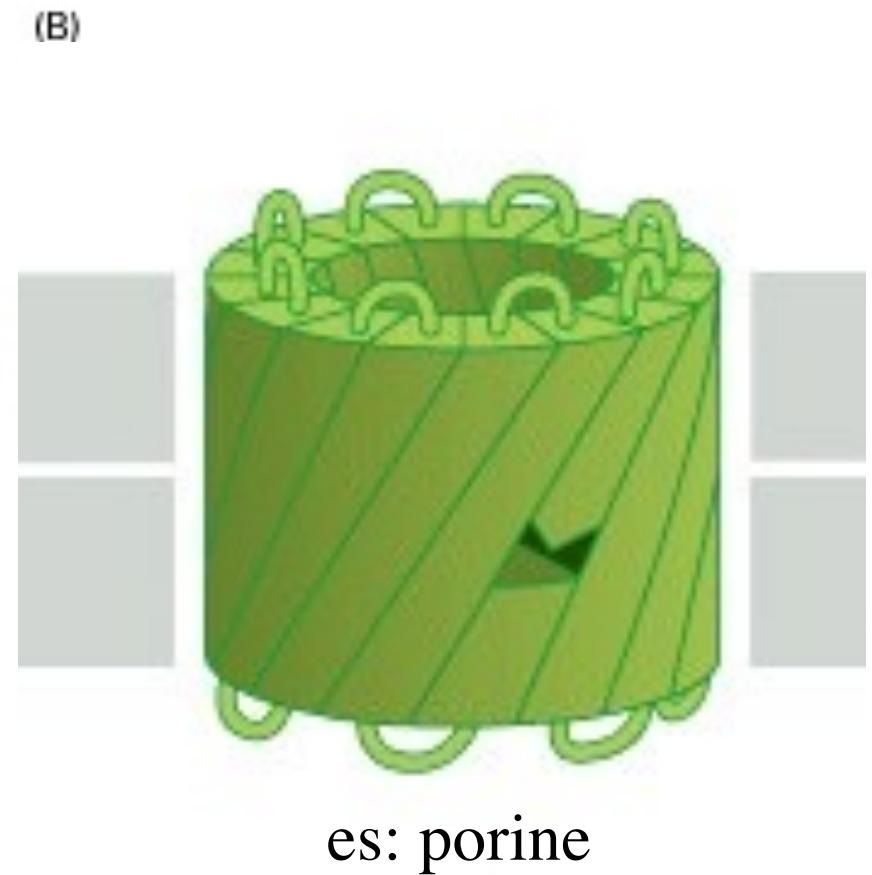
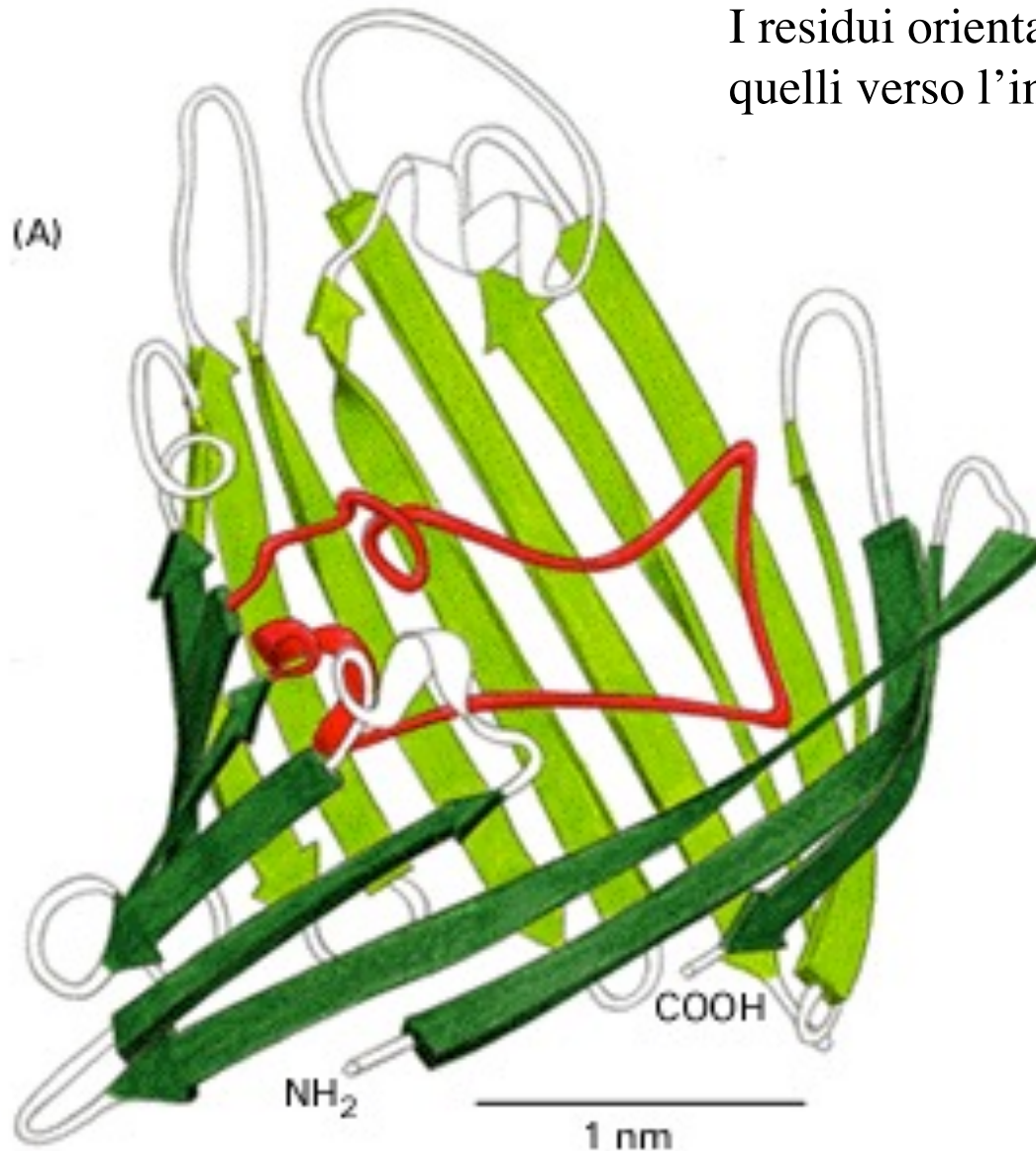
Alcune proteine di membrana possiedono numerosi domini transmembrana

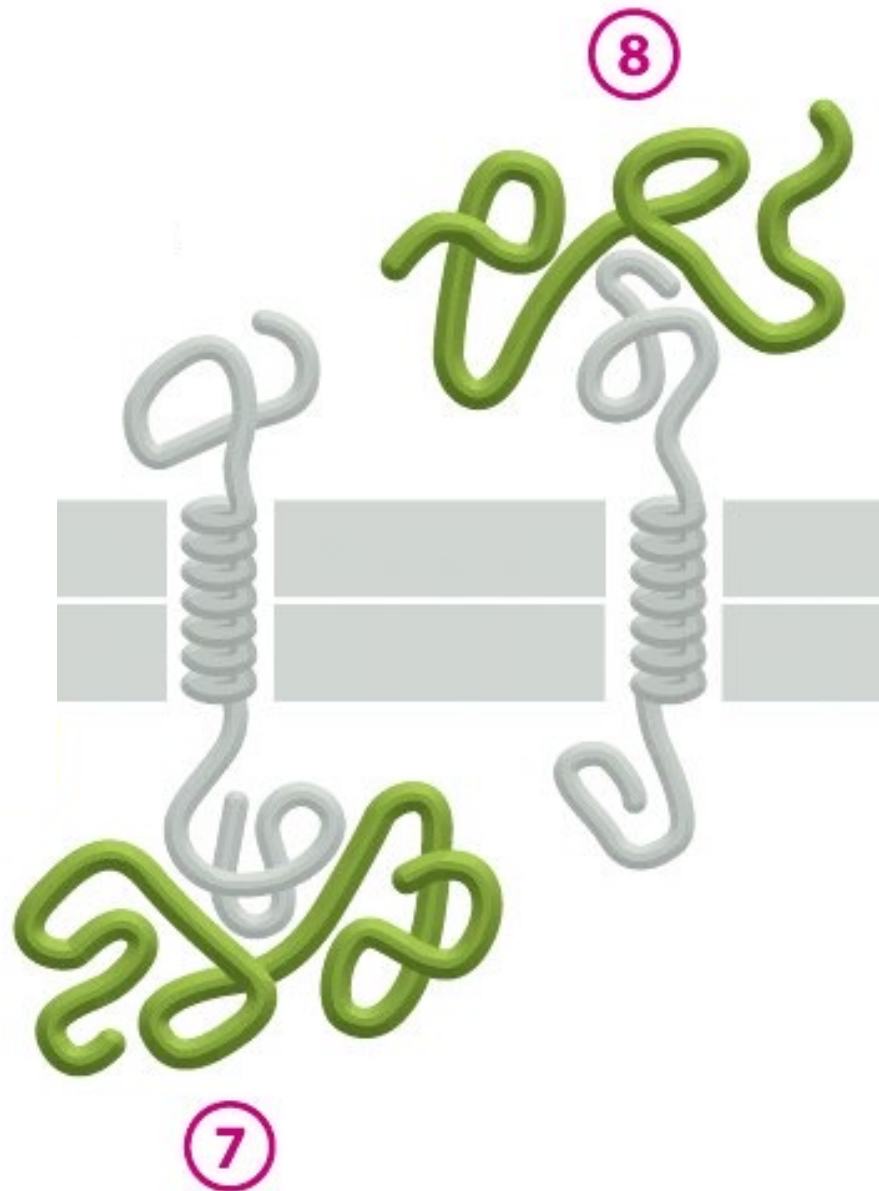




Alcune proteine di membrana possiedono un dominio composto da foglietti beta formanti una struttura a barile

I residui orientati verso l'esterno saranno idrofobici, quelli verso l'interno possono essere idrofilici





Alcune proteine si legano alle membrane **indirettamente**: formano legami covalenti o non covalenti con proteine transmembrana.

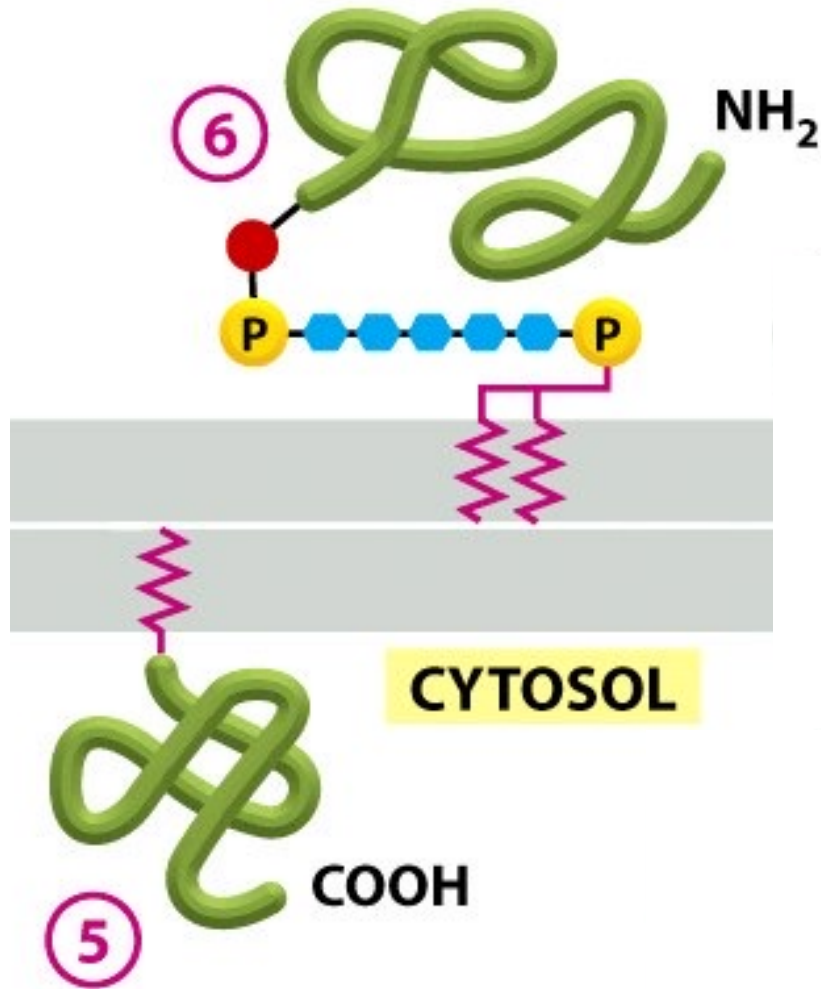
Questo tipo di strategia di associazione delle proteine alle membrane si può trovare su ambedue i versanti delle membrane.

Alcune proteine possiedono dei domini che penetrano nella membrana solo parzialmente.

Il dominio idrofobico rimane confinato in un versante del doppio strato lipidico. Pur essendo proteine di membrana **non** vengono chiamate proteine transmembrana.



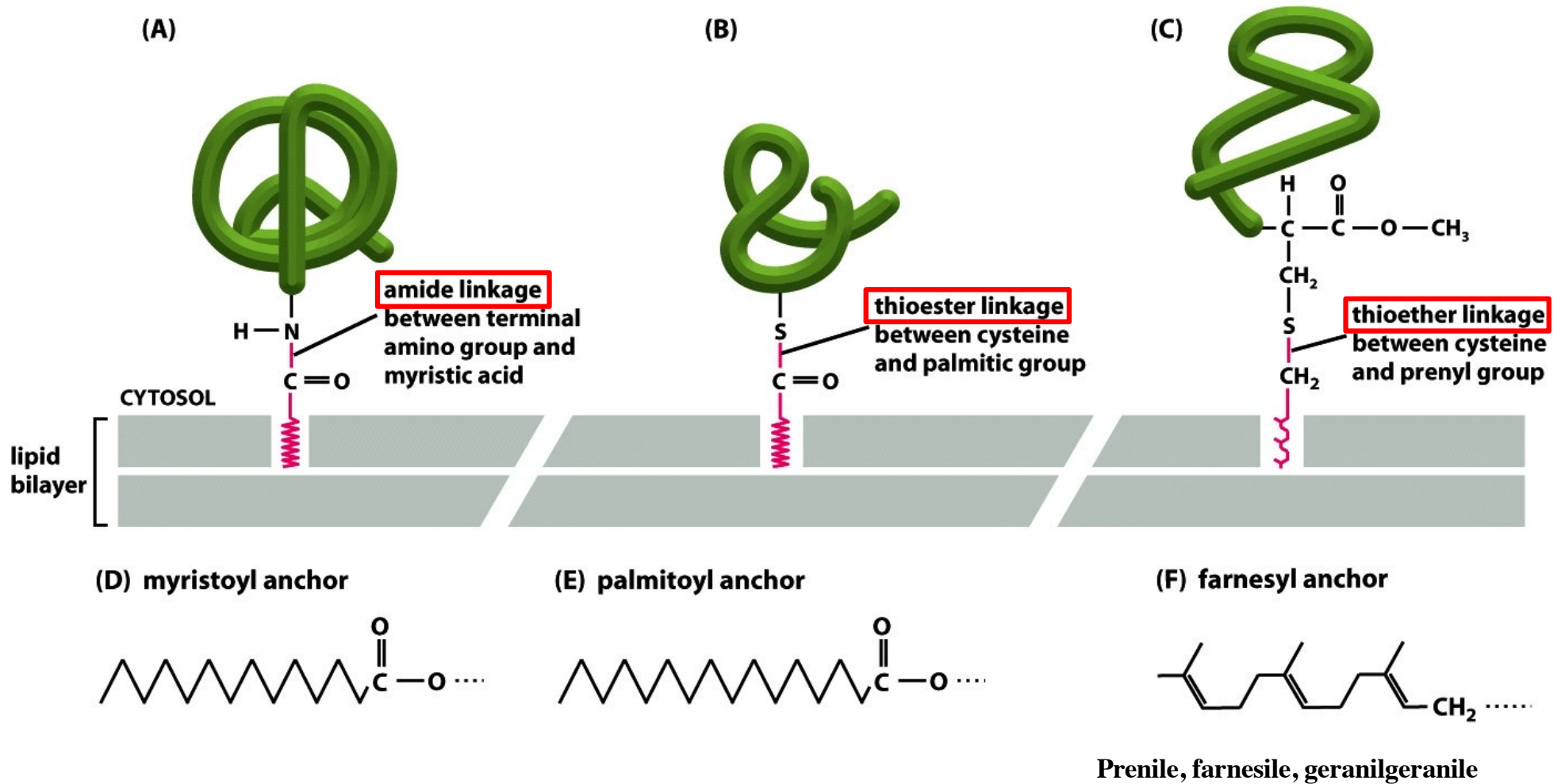
Questo tipo di associazione alle membrane si può trovare (anche se raramente) per proteine poste sul lato citosolico della membrana.



Alcune proteine formano legami covalenti con specifici lipidi, venendo così ancorate al doppio strato lipidico.

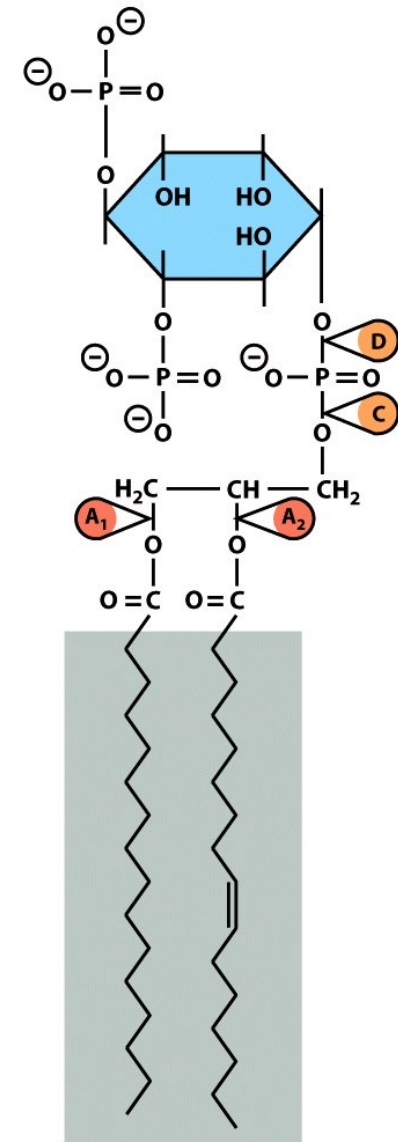
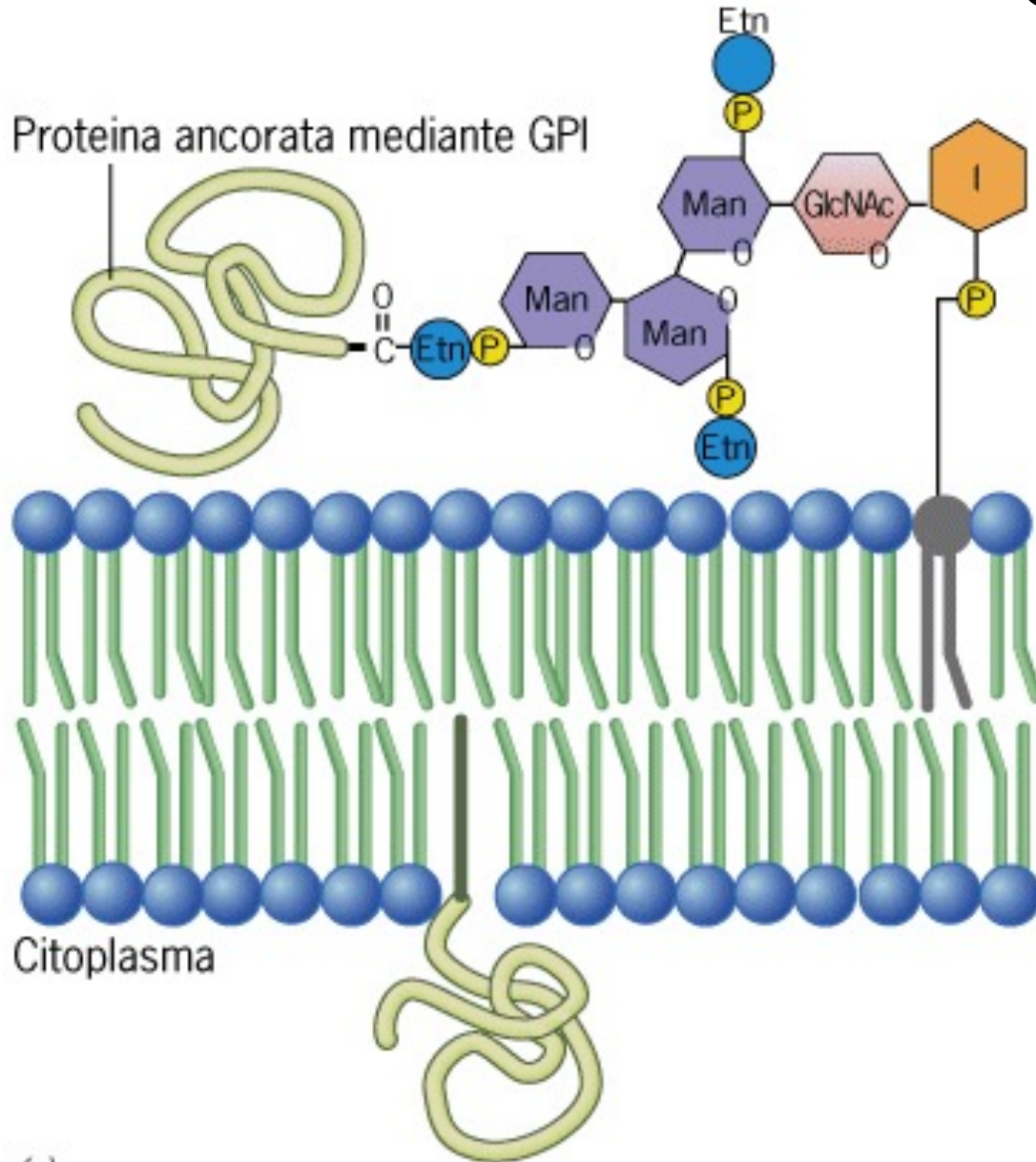
Il tipo di lipidi utilizzato per legare proteine alle membrane è diverso dal lato citosolico o dal lato esterno delle membrane.

Miristoilazione, palmitoilazione, prenilazione, farnesilazione e geranyl geranilazione permettono l'ancoraggio delle proteine al lato **citofisico** del doppio strato lipidico.



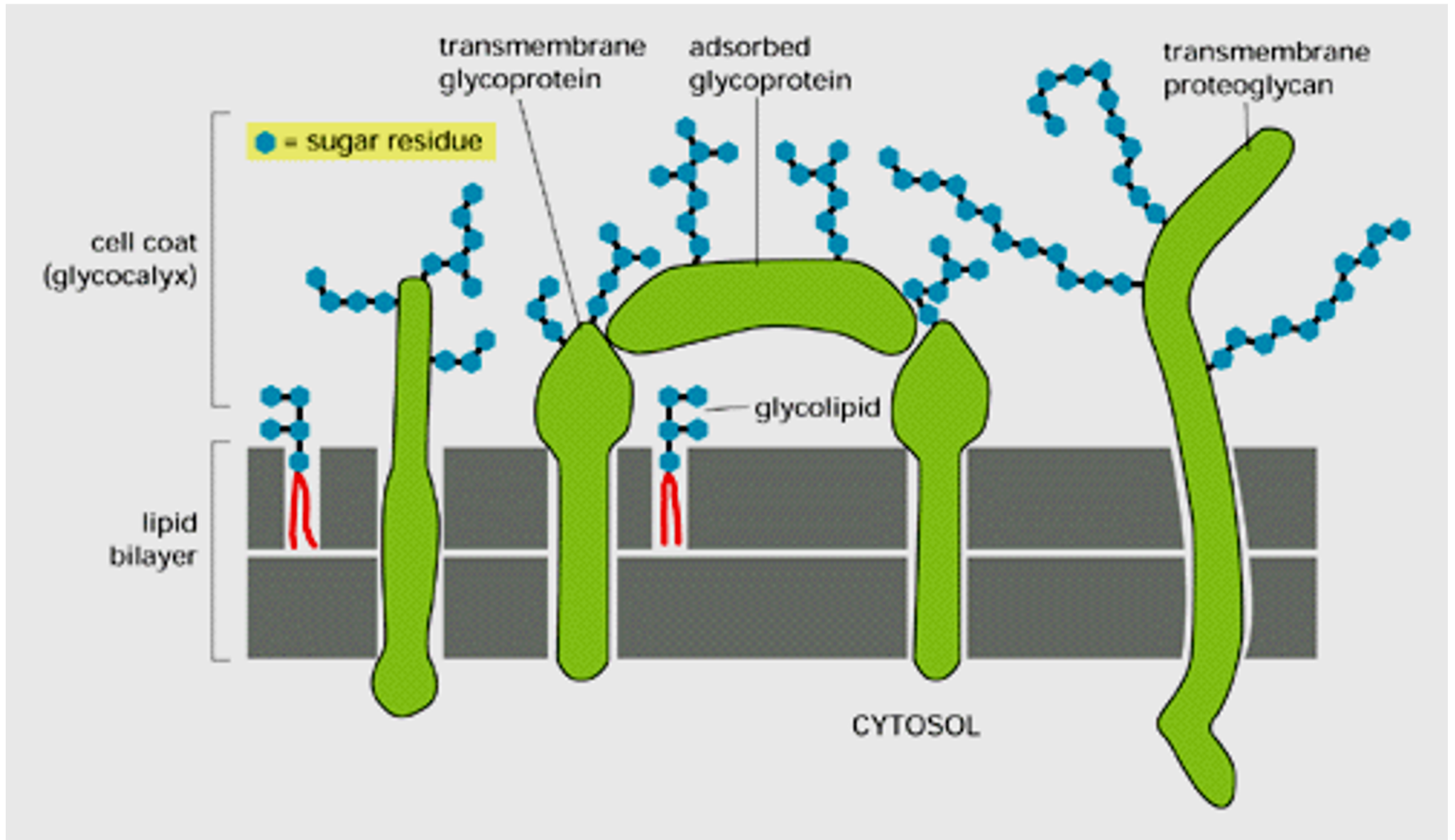
L'ancoraggio tramite GPI avviene esclusivamente sul versante **esterno** del doppio strato lipidico

Glicosyl-Phosphatidyl-Inositol

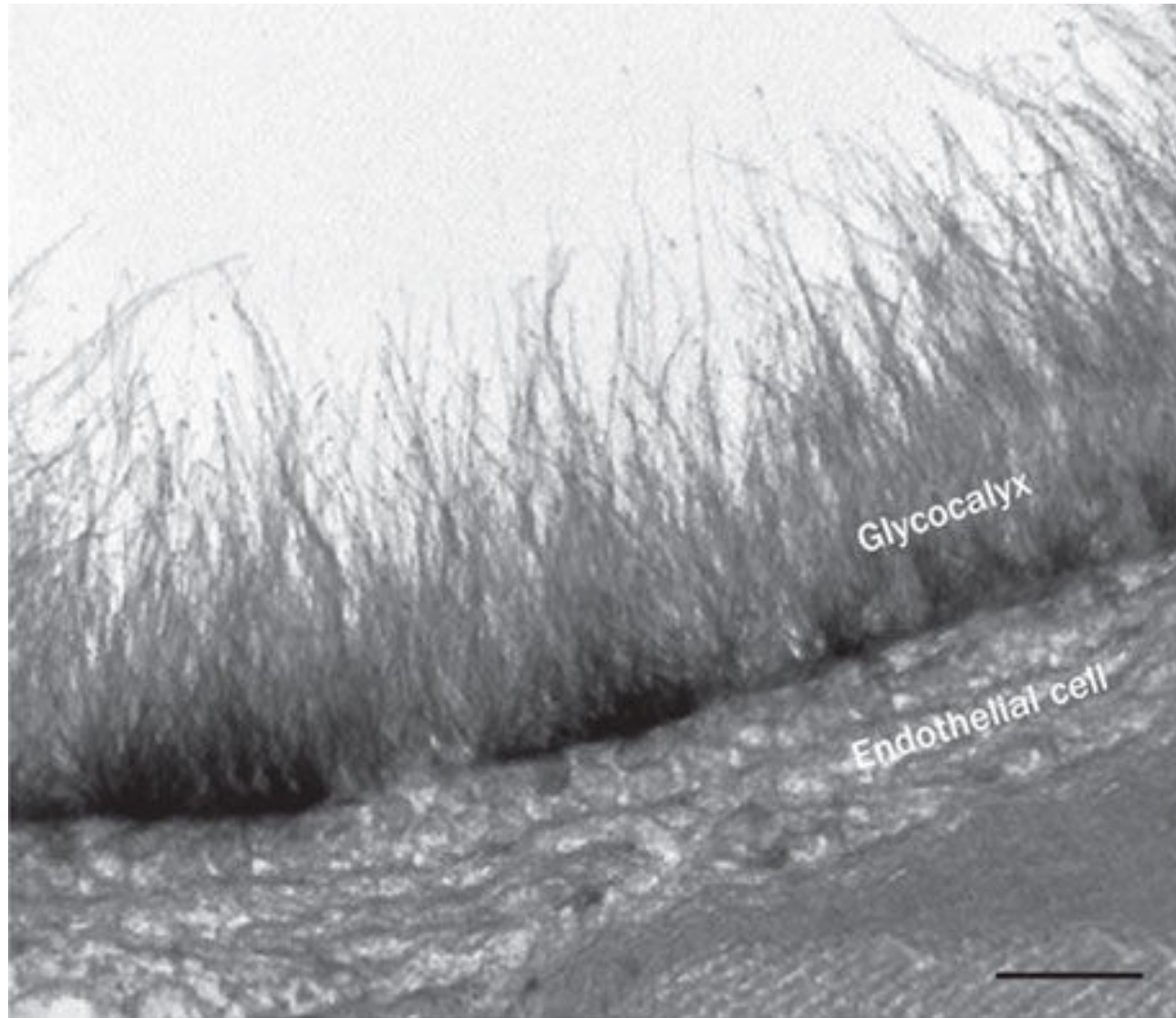


(c)

La glicosilazione delle proteine di membrana avviene sui domini esposti allo spazio esterno (membrana plasmatica) o al lume dell'organello

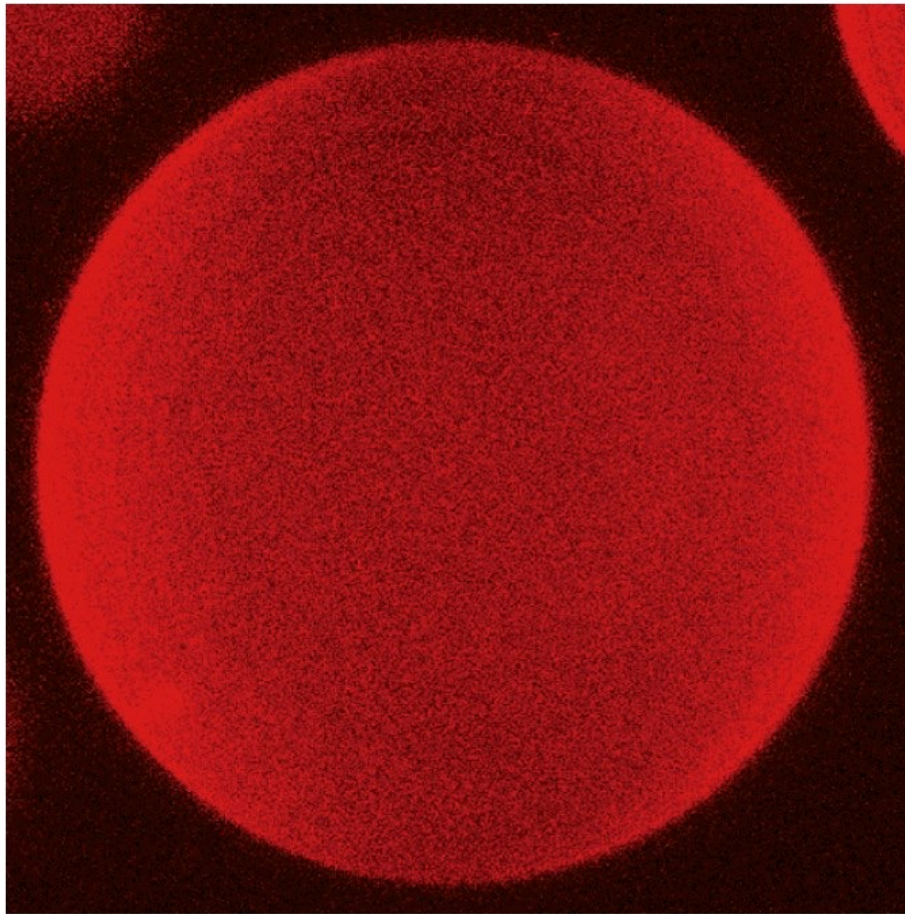


Insieme, le catene di carboidrati delle proteine della membrana plasmatica e dei glicolipidi costituiscono il glicocalice.



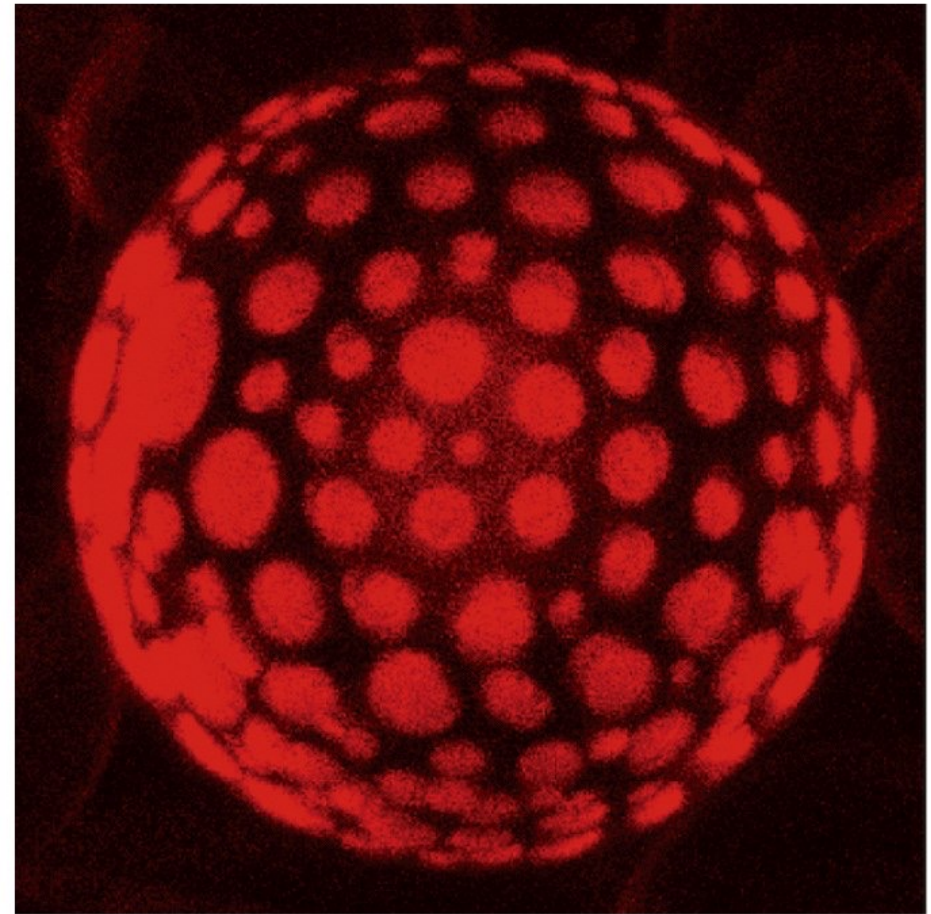
membrana

ZATTERE LIPIDICHE (“lipid rafts”)



(A)

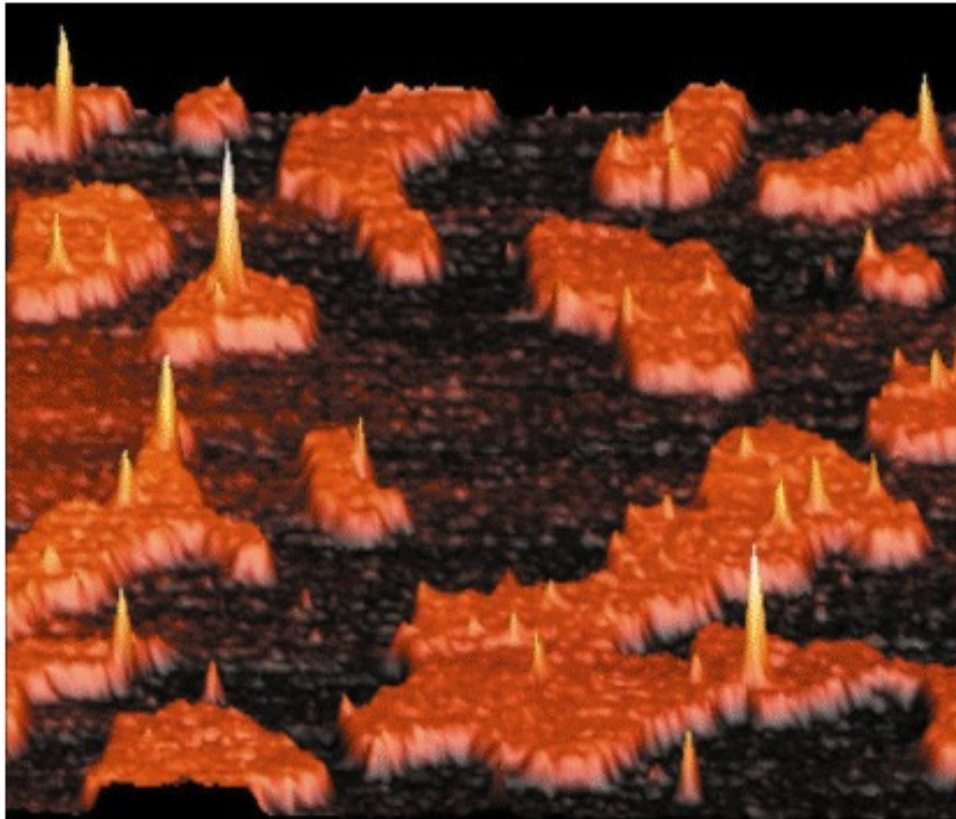
10 μm



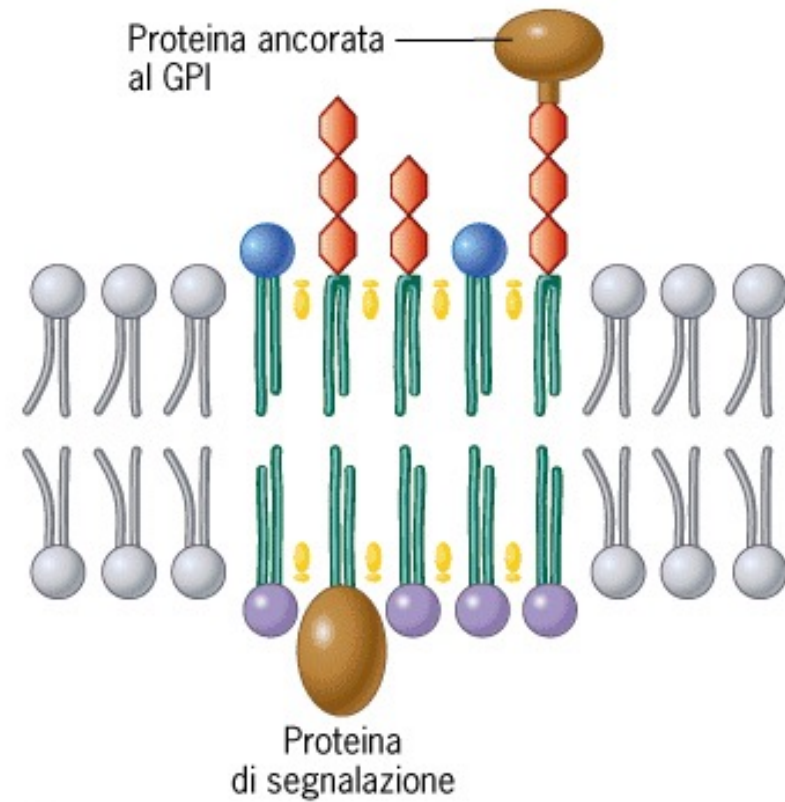
(B)

5 μm

Formazione spontanea di isole lipidiche in doppi strati lipidici contenenti colesterolo



(a)



(b)

Le zattere lipidiche sono zone rigide della membrana isolate da zone di membrana più fluide. Sono leggermente più spesse del resto della membrana e possono associarsi a particolari proteine di membrana.