

Lisosomi

**Principi di Biologia e Genetica
Scienze Motorie
a.a 2021-2022**

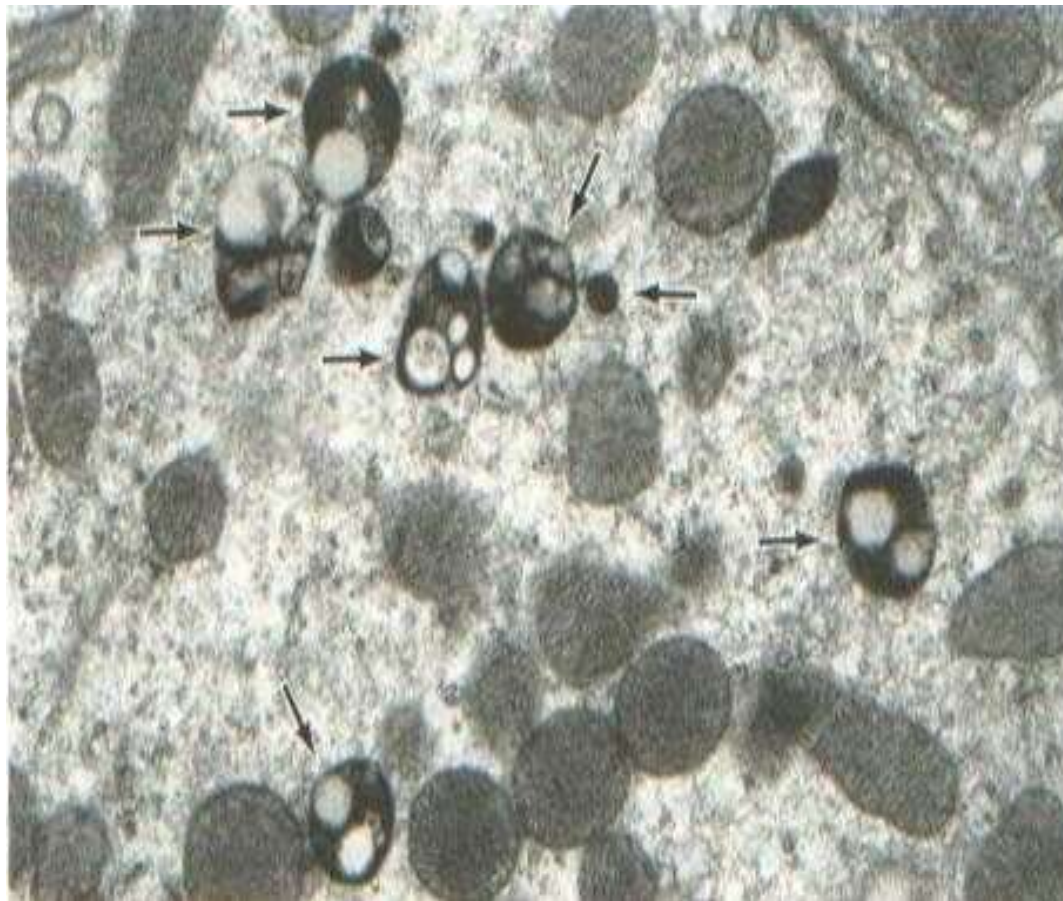
Dr ssa Elisa Mazzoni, PhD



Lisosomi

I Lisosomi sono organuli citoplasmatici, delimitati **membrana a doppio strato lipidico ed al loro interno** contengono una serie di enzimi idrolitici

Nella loro forma più semplice appaiono come vacuoli sferici, ma possono presentare *forme e dimensioni* diverse, in relazione ai materiali che trasportano al loro interno per essere degradati



Lisosomi

SINTESI

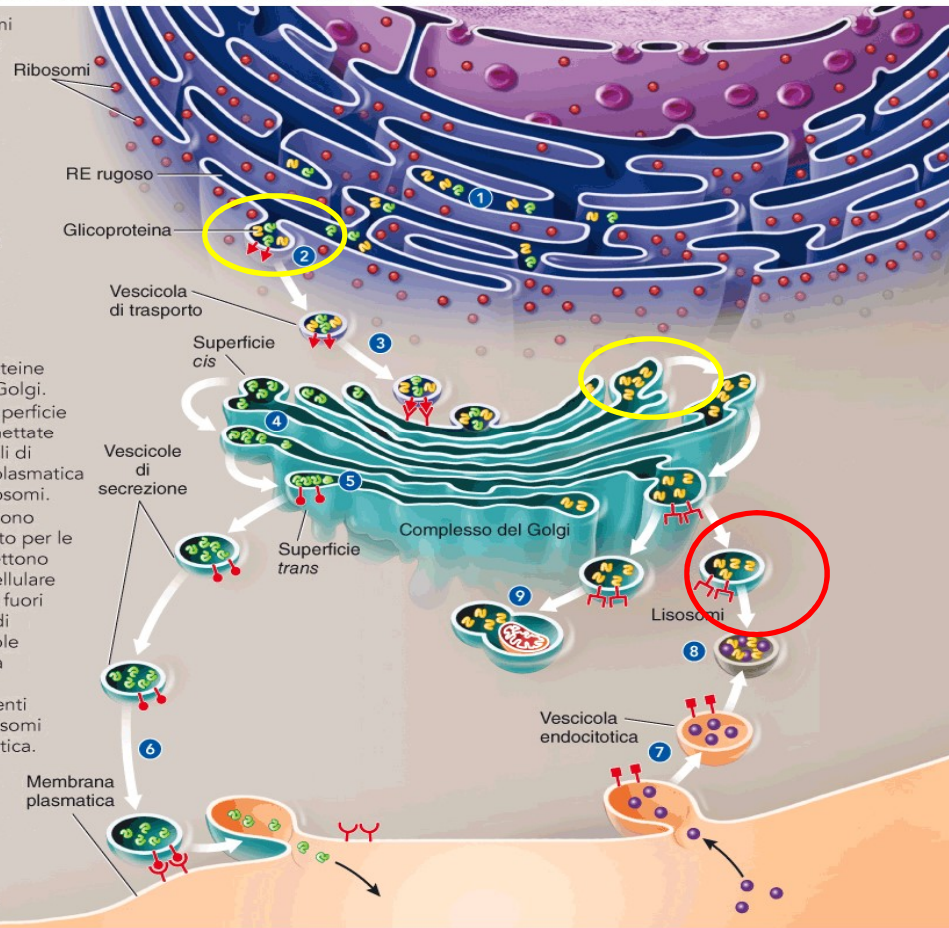
I lisosomi primari si formano **per gemmazione** del complesso del Golgi.

I loro enzimi idrolitici sono sintetizzati nel RE rugoso. Questi enzimi attraversano il lume del RE, molecole di carboidrati si attaccano agli enzimi/proteine identificando che ogni proteina è destinata ai lisosomi anziché uscire dalla cellula.

PUNTO CHIAVE

Le proteine sono indirizzate mediante il sistema delle endomembrane da segnali di riconoscimento di membrana.

- 1 Le proteine sintetizzate nei ribosomi legati alla membrana sono inserite nel lume del RE rugoso.
- 2 Nel lume del RE sono aggiunti dei carboidrati con formazione di glicoproteine.
- 3 Le vescicole di trasporto contenenti sulla loro superficie segnali di riconoscimento per la superficie *cis* del Golgi si legano ai recettori presenti sulla superficie *cis* del Golgi. La vescicola si fonde con la membrana del complesso del Golgi e rilascia le glicoproteine all'interno delle cisterne del Golgi.
- 4 I carboidrati presenti sulle glicoproteine sono ulteriormente modificati nel Golgi.
- 5 Le glicoproteine si portano sulla superficie *trans* del Golgi dove sono impacchettate in vescicole di trasporto con segnali di riconoscimento per la membrana plasmatica (vescicole di secrezione) o per i lisosomi.
- 6 Le vescicole di secrezione contengono all'esterno segnali di riconoscimento per le membrane plasmatiche che permettono la loro fusione con la membrana cellulare e il rilascio del loro contenuto al di fuori delle cellule. Le proteine e i lipidi di membrana trasportati dalle vescicole di secrezione diventano parte della membrana plasmatica.
- 7 Le vescicole endocitotiche contenenti segnali di riconoscimento per i lisosomi gemmano dalla membrana plasmatica.
- 8 I lisosomi rilasciati dalla superficie *trans* del Golgi si fonde con le vescicole endocellulari.
- 9 I lisosomi rilasciati dalla superficie *trans* del Golgi possono anche fondersi con vescicole contenenti organuli danneggiati, degradando e riciclando il loro contenuto.



enzimi

lisosomi



Lisosomi

Enzimi idrolitici

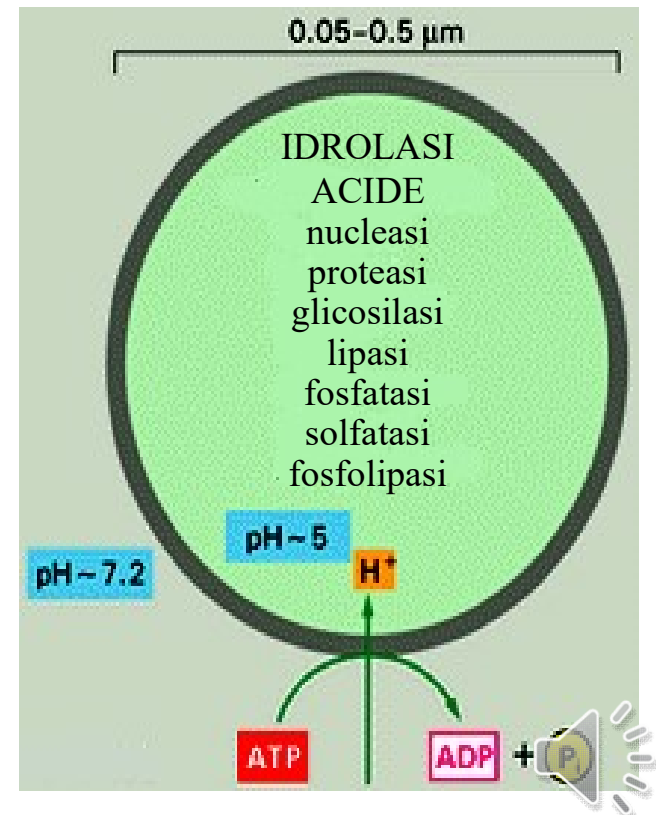
Sono in grado di degradare tutti i tipi di polimeri biologici: proteine, acidi nucleici, lipidi, polisaccaridi.

Svolgono la funzione di “sistema digestivo” della cellula, degradando sia materiale trasportato dall'esterno della cellula, che componenti cellulari non più utili

Contengono una 40 di **enzimi idrolitici** di diverso tipo.

Il **ph acido** è mantenuto dentro ai lisosomi da una **pompa per H⁺** alimentata ad ATP che trasloca protoni nel lume e ne mantiene il contenuto a ph acido

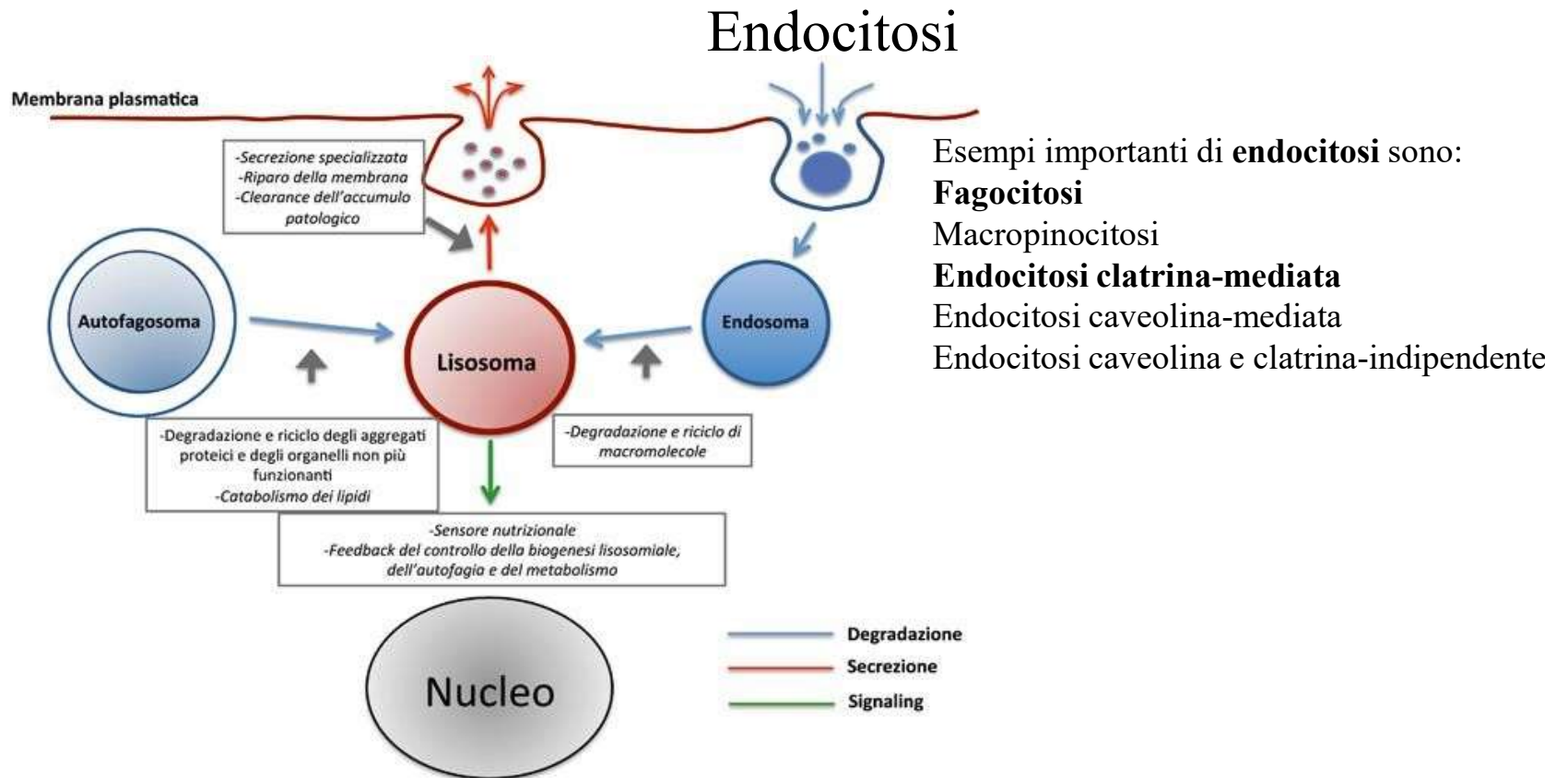
Le proteine della membrana lisosomica sono fortemente **glicosilate** per proteggerle dall'autodigestione proteasica



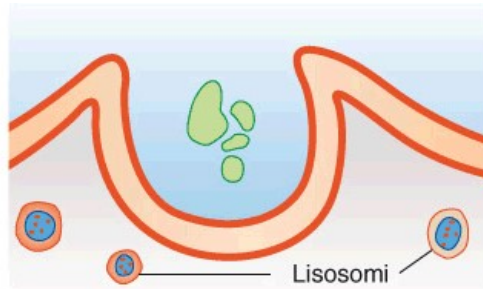
1. Degradazione lisosoma – mediata

I lisosomi sono coinvolti nel processo di degradazione e riciclo di:

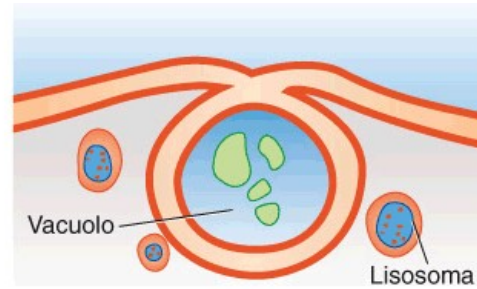
- materiale extracellulare → attraverso l'**endocitosi**
- materiale intracellulare → attraverso l'autofagia



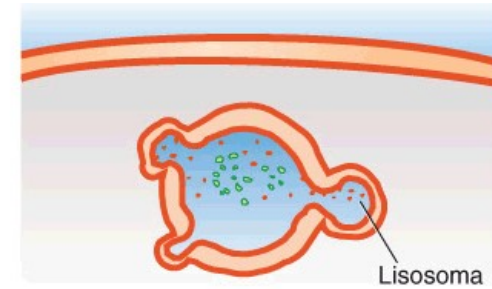
Endocitosi



1 Pieghere della membrana plasmatica circondano la particella che deve essere ingerita, formando intorno a essa un piccolo vacuolo.



2 Il vacuolo in seguito a una strozzatura si libera all'interno della cellula.



3 I lisosomi si fondono con il vacuolo e riversano i loro enzimi sul materiale ingerito.

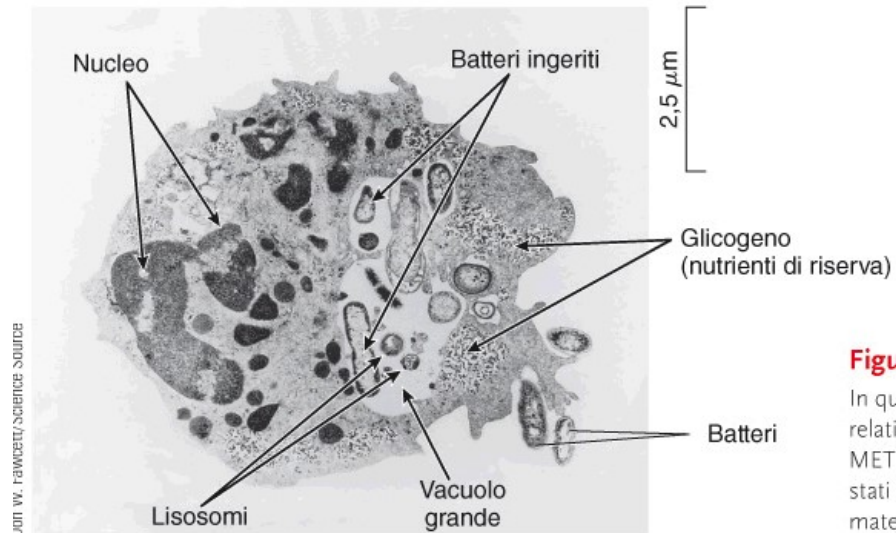


Figura 5-20 Fagocitosi

In questo tipo di endocitosi, una cellula ingerisce particelle solide relativamente grandi. Il globulo bianco (un neutrofilo) mostrato nella MET sta fagocitando batteri. I vacuoli contengono batteri che sono già stati ingeriti. I lisosomi contengono enzimi digestivi che scompongono il materiale ingerito. Altri batteri sono visibili all'esterno della cellula.



ENDOCITOSI

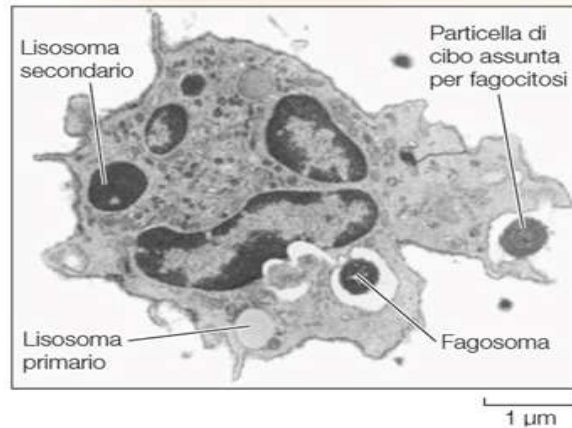
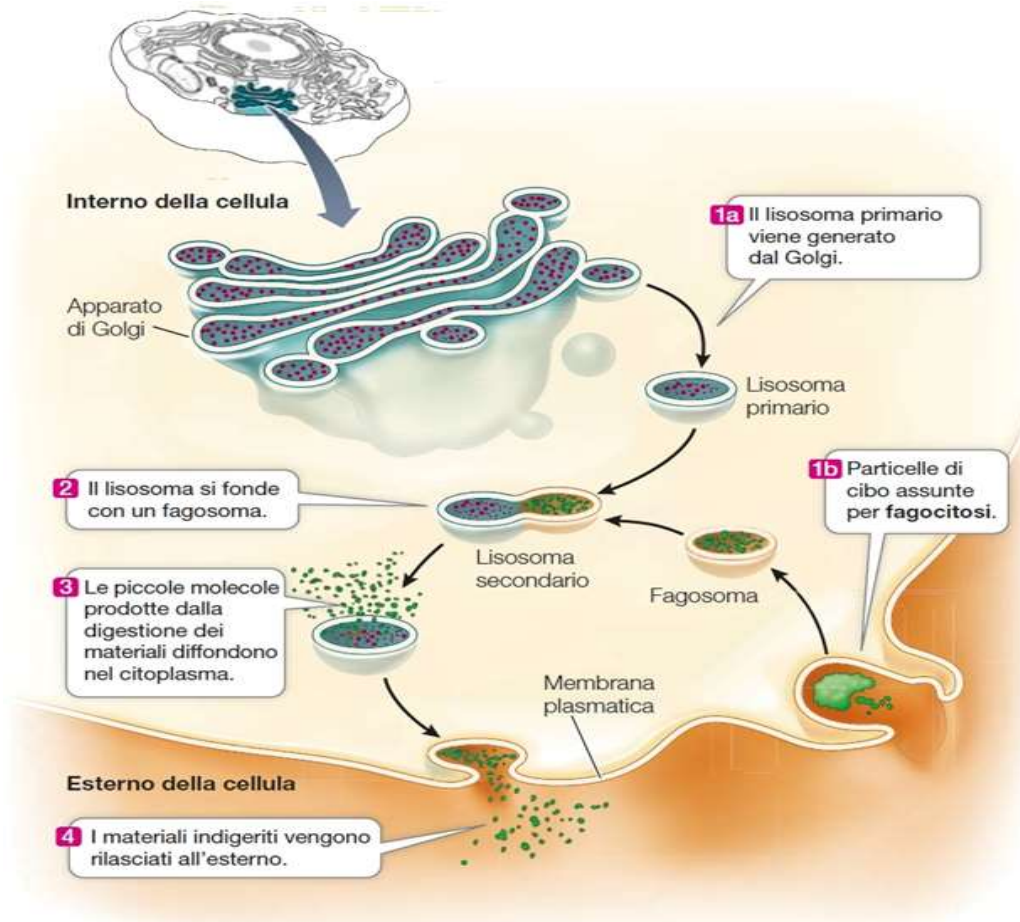


Figura 5.10 I lisosomi isolano gli enzimi digestivi dal citoplasma. I lisosomi sono strutture al cui interno vengono idrolizzati materiali che la cellula ha assunto dall'esterno tramite fagocitosi.

▶ Attività 5.4 La digestione lisosomiale
Lysosomal Digestion



Endocitosi clatrina mediata

PUNTO CHIAVE

Nell'endocitosi mediata da recettore, specifiche macromolecole si legano a proteine recettoriali, si accumulano nelle fossette rivestite e penetrano nella cellula all'interno di vescicole rivestite da clatrina.

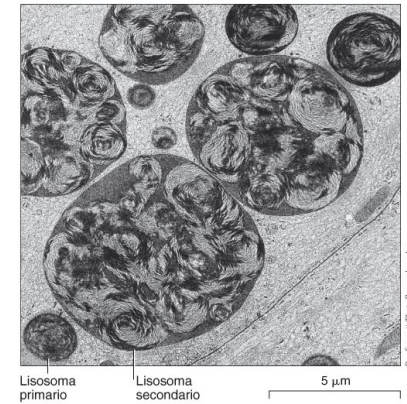
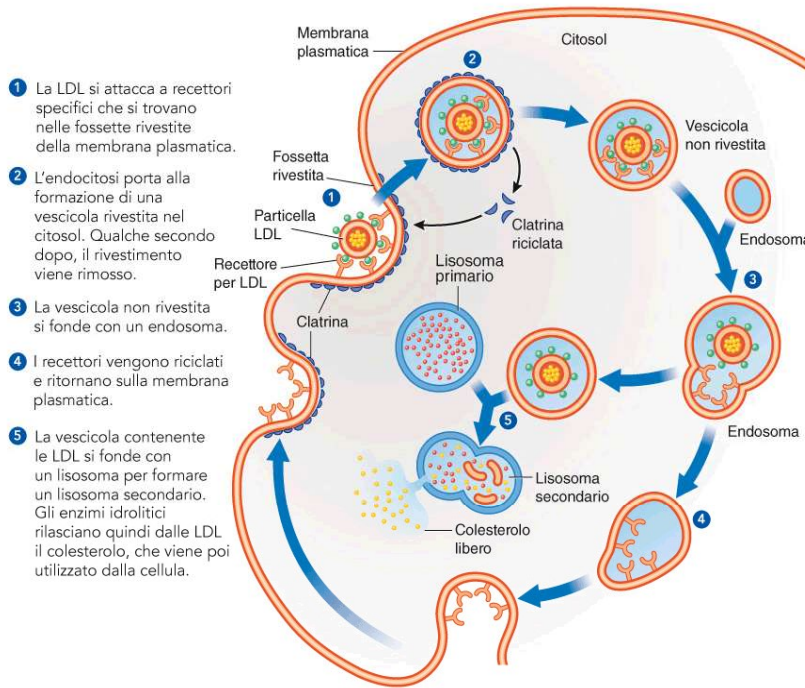
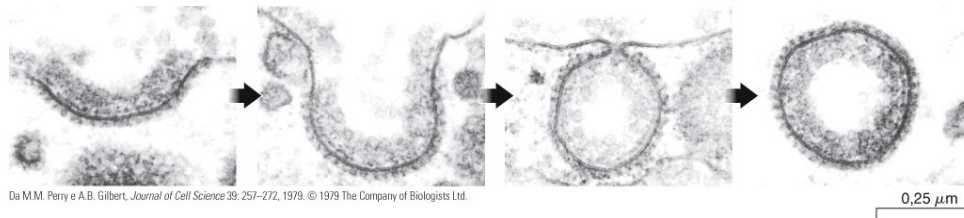


FIGURA 4-17 Lisosomi

(a) Assorbimento delle lipoproteine a bassa densità (LDL), particelle che trasportano il colesterolo nel sangue.



(b) Serie di fotografie al microscopio elettronico a trasmissione che mostrano la formazione di una vescicola rivestita da una fossetta rivestita.

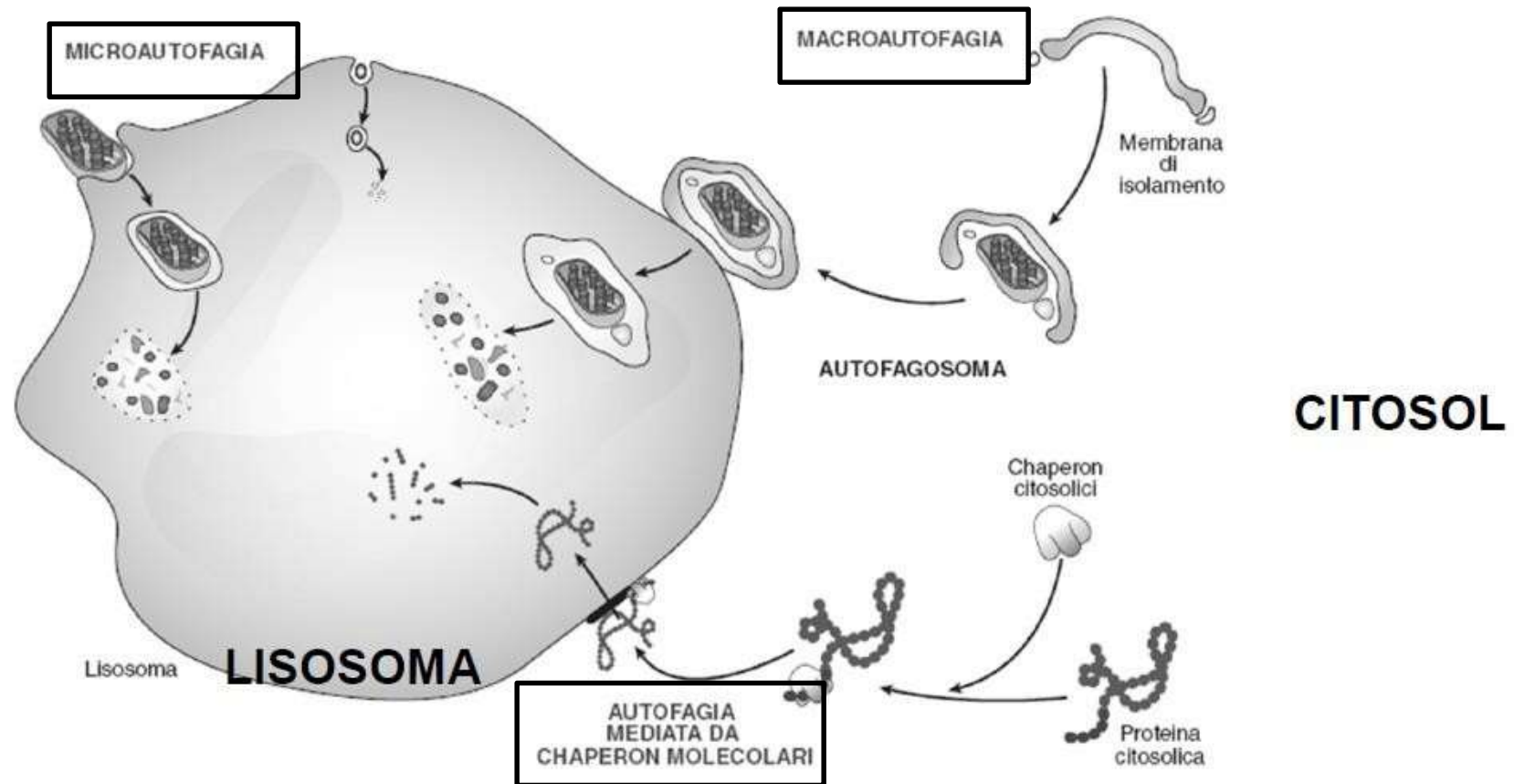
Figura 5-22 Endocitosi mediata da recettore

PREDIRE In alcuni esseri umani la regione che attraversa la membrana plasmatica del recettore LDL è assente. In che modo ciò influisce sulla capacità della cellula di captare il colesterolo necessario? Quale sarebbe l'effetto sui livelli di colesterolo nel circolo sanguigno?



Lisosoma – autofagia

I materiali intracellulari raggiungono i lisosomi attraverso il processo di autofagia, un processo catabolico di “autodigestione” che è utilizzato dalle cellule per catturare i propri componenti citoplasmatici destinati alla degradazione e al riciclo



◆ FIGURA 12.13

Modalità diverse di autofagia. La macroautofagia consiste nella degradazione di porzioni di citoplasma e organelli in un organello specifico chiamato autolisosoma. La microautofagia consiste nell'inglobamento diretto da parte dei lisosomi di organelli che saranno poi degradati. Nell'autofagia mediata da chaperon molecolari proteine citosoliche, normalmente non indispensabili, vengono indirizzate, con l'aiuto di chaperon molecolari, ai lisosomi per essere degradate in caso di privazione da nutrienti.



Regolazione del segnale cellulare (signaling) sulla superficie lisosomiale

E' ormai evidente che il lisosoma svolge un ruolo importante:

• come *sensore* dei nutrienti cellulari → ampliando la visione dei lisosomi

DA semplici esecutori dello smaltimento dei rifiuti cellulari A sensori regolatori di diverse funzioni cellulari:

- Progressione del ciclo cellulare
- Crescita
- Biosintesi delle macromolecole
- Autofagia

• nelle *vie di segnalazione* cellulare → complesso macchinario di signaling composto da complessi proteici localizzati sulla superficie lisosomiale, coinvolto nel metabolismo e nella crescita cellulare



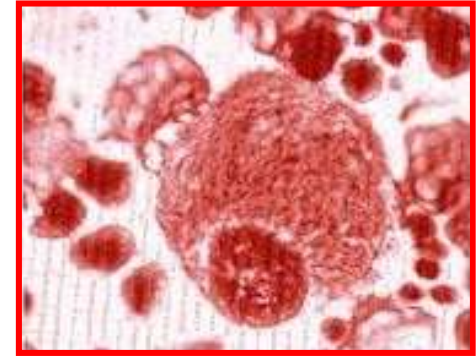
Disfunzioni lisosomiali e malattie umane

MALATTIA DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lysosomal Storage Diseases (LSD)

Sono un'eterogenea famiglia di patologie, circa 50, dovute a diversi *deficit enzimatici*:

- Assenza totale
- Presenza dell'enzima ma inattivo
- Enzima sintetizzato ma incapace di raggiungere i lisosomi
- Instabilità a pH acido
- Misfolding (malconformazione nella struttura terziaria)
- Difetto nel trasporto



Determinando a livello dei lisosomi l'impossibilità di degradare uno specifico substrato



Accumulo di metaboliti o sostanze
nei lisosomi con perdita di funzionalità cellulare
Attivazione di una risposta infiammatoria

Alterato traffico intracellulare di vescicole, membrane e proteine legate alle membrane
Alterazione dei meccanismi legati all'autofagia



MALATTIA DA ACCUMULO LISOSOMIALE

Lysosomal Storage Diseases (LSD)

La *classificazione* delle malattie da accumulo lisosomiale è molto diversificata a seconda degli approcci descrittivi usati.

Classificazione standard : sono classificate in base alla natura del materiale patologico accumulato.

Possono essere suddivise in:

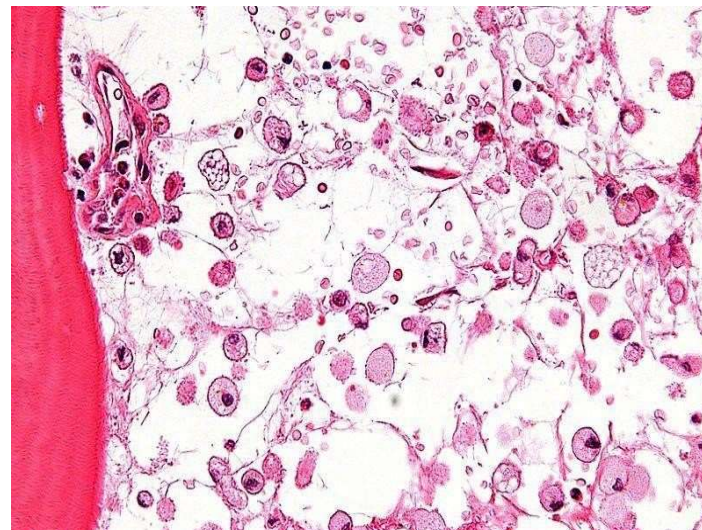
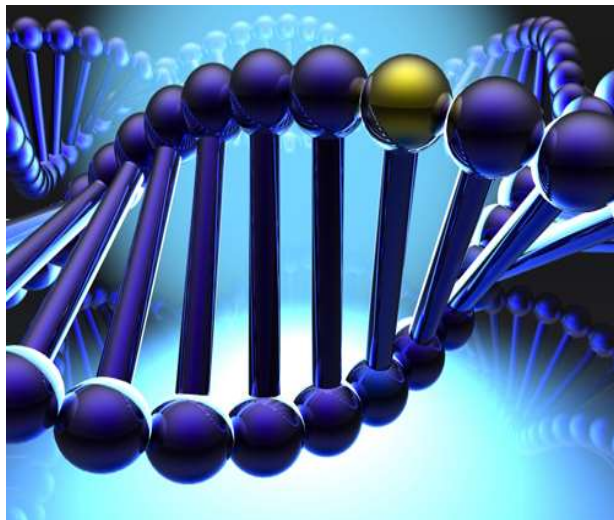
Malattie da accumulo lipidico (Malattia di Gauchere e Niemann-Pick)

Disordini da accumulo di glicoproteine

Mucopolisaccaridosi (inclusa la Sindrome di Hunter e Malattia di Hurler)

Mucolipidosi

Classificazione in base al difetto proteico: E' possibile fare una classificazione in base al deficit proteico specifico che causa accumulo



Malattie da accumulo di glicolipidi : Tay – Sachs



La gangliosidosi GM2, variante B o malattia di Tay-Sachs, è una rara malattia da deposito lisosomiale caratterizzata dall'accumulo di **GANGLIOSIDI G2**.

I **gangliosidi** sono appartenenti alla classe generale dei **GLICOLIPIDI**, particolarmente abbondanti nel cervello. **Avviene per il deficit dell'enzima esoaminossidasi A.**

Il gene che causa la malattia (HEXA), codifica per la subunità alfa esosaminidasi (proteina responsabile del metabolismo del ganglioside GM2), è localizzato sul cromosoma 15q23 è mutato.

La prevalenza di questa patologia, è di 1/320.000 nati vivi.

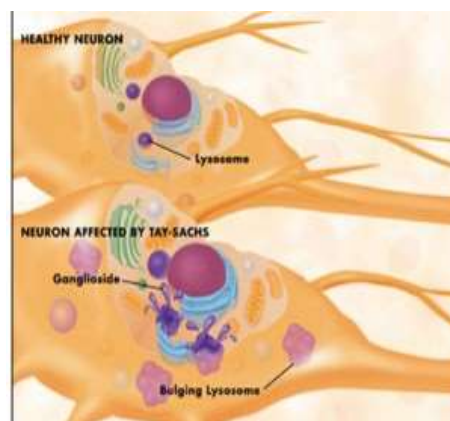
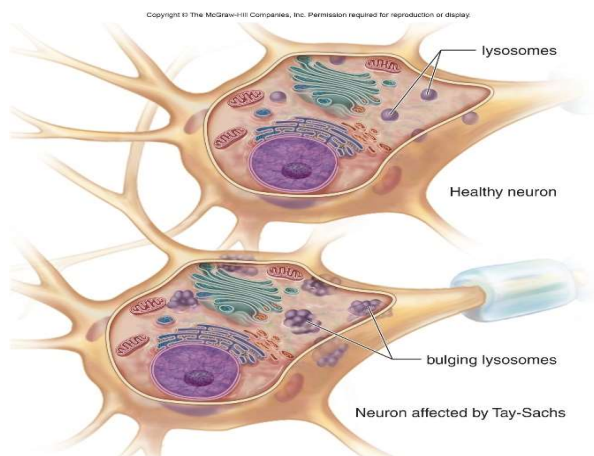
Lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale sono affidabili e sono raccomandati nelle popolazioni ad alto rischio (persone di discendenza ebrea Ashkenazita).

Si distinguono tre forme, in base all'età d'esordio.

La forma infantile (tipo 1) compare tra i 3 e i 6 mesi di vita. Il ritardo psicomotorio si manifesta dopo gli 8 mesi.

Nella forma giovanile (tipo 2), l'esordio avviene tra i 2 e i 6 anni di vita. La riduzione dell'attività **dell'esoaminossidasi A** è meno marcata, rispetto alla forma infantile.

La forma dell'adulto o cronica (tipo 3) può esordire attorno ai 10 anni di vita ma, spesso, la malattia non viene diagnosticata fino all'età adulta



An electron micrograph showing several large, roughly spherical organelles with a granular internal structure, characteristic of peroxisomes. The organelles are surrounded by a network of membranes and other cellular components.

Peroxisomi

**Principi di Biologia e Genetica
Scienze Motorie
a.a 2020-21
Dr ssa Elisa Mazzoni, PhD**



La cellula eucariotica

Membrana nucleare

Pori nucleari

Nucleo

Nucleolo

Mitocondri

Ribosomi

Citoscheletro

Apparato del Golgi

Lisosomi

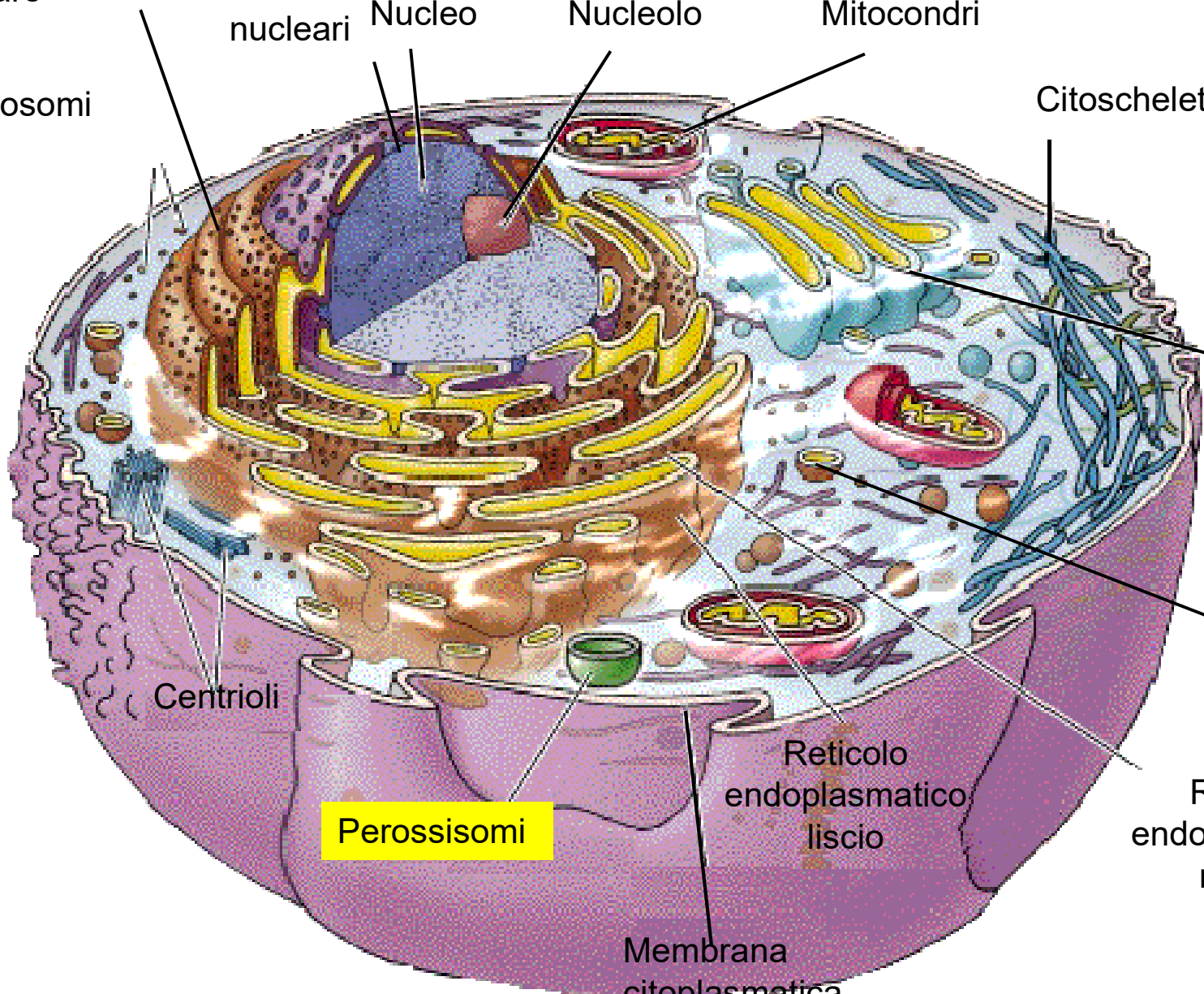
Centrioli

Perossisomi

Reticolo endoplasmatico liscio

Reticolo endoplasmatico rugoso

Membrana citoplasmatica



Perossisomi

I perossisomi metabolizzano composti organici di piccole dimensioni

- ❑ Sono organuli cellulari vescicolari semplici, noti anche come **microcorpi** (microbodies)
- ❑ Sono ubiquitari negli eucarioti, separati dal citoplasma da una singola membrana
- ❑ Si formano per gemmazione dal RE liscio
- ❑ Possiedono un diametro di 0,1-1 μm

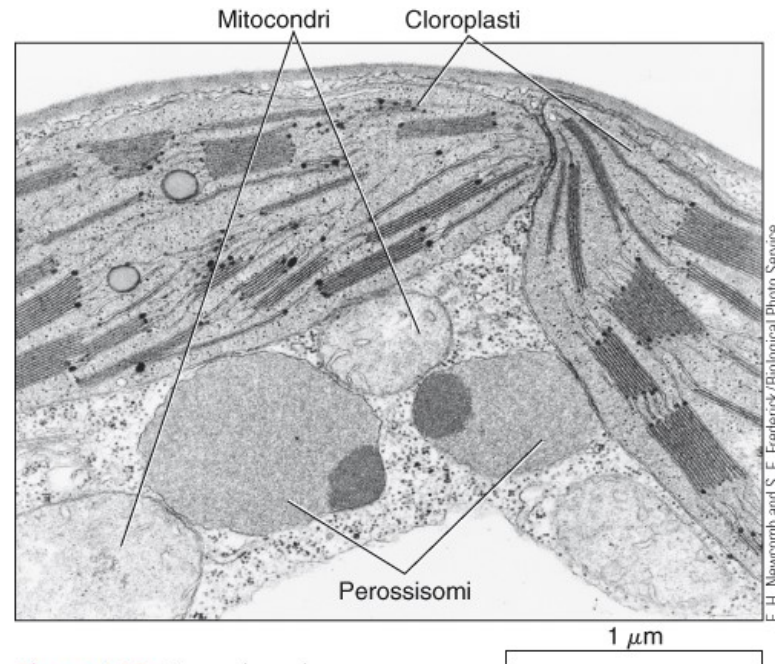


Figura 4-18 Perossisomi

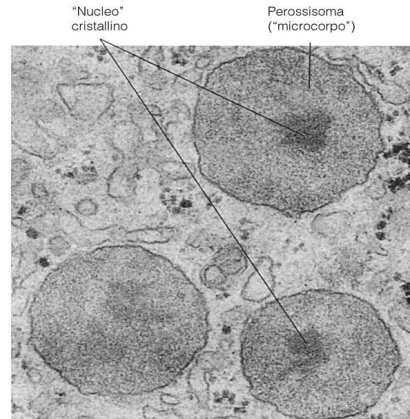
In questa immagine MET di una cellula di foglia di tabacco (*Nicotiana tabacum*) i perossisomi sono strettamente associati ai cloroplasti e ai mitocondri. Questi organuli possono cooperare nell'espletamento di alcuni processi metabolici.



Perossisomi- Reazioni

Il nucleo denso e cristallino dei perossisomi contiene circa

50 enzimi ossidativi

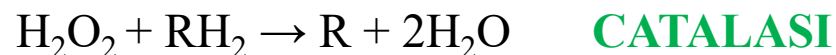


I perossisomi sono considerati **comparti metabolici specializzati**, contenenti enzimi in grado di trasferire idrogeno da diversi substrati organici e legarlo all'ossigeno molecolare per la formazione di perossido di idrogeno (H_2O_2):

Reazione di tipo ossidativo produce **perossido di idrogeno** (H_2O_2):



Il perossido di idrogeno è altamente reattivo ed ha azione ossidante per cui viene subito eliminato **dall'enzima catalasi** che catalizza la reazione detta "perossidativa":



I perossisomi esercitano molte azioni

- ❖ Intervengono nel **catabolismo** degli **aminoacidi** e delle **purine**
- ❖ Intervengono nel catabolismo degli **acidi grassi a lunga catena** attraverso la β -ossidazione (azione simile a i mitocondri).
Alterazioni dell'azione di beta ossidazione degli acidi grassi porta ad eccesso di acidi grassi che causano danni neuronali come nella patologia genetica **Adrenoleucodistrofia (ADL)**.
- ❖ Prendono parte al processo di smaltimento di alcuni composti tossici permettono la detossicazione da alcool etilico (contenuto nelle bevande), metanolo, formaldeide, acido formico. La detossificazione dei farmaci, droghe ed altre sostanze esogene ha luogo nel reticolo endoplasmatico liscio ed i perossisomi sono coinvolti in processi di detossificazione complementari a questi.
- ❖ Intervengono nella sintesi del colesterolo ed acidi biliari
- ❖ **Intervengono nella sintesi di alcuni fosfolipidi** che compongono la mielina: alterazioni della sintesi portano ad alcune forme di ritardo mentale.



Malattia metabolica rara dei perossisomi: Adrenoleucodistrofia (ADL)



- Il deficit metabolico impedisce agli **acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA)** di **subire il processo di β -ossidazione nei perossisomi**, con la conseguenza del loro accumulo nel plasma e nei tessuti
- Il gene mutato è il gene **ABCD1**: sono state scoperte 476 nuove mutazioni a carico del gene **ABCD1**, responsabili dell'alterazione della proteina ALDP, **un trasportatore perossisomale**
- Questa condizione è infatti causata dalla mancanza del **trasportatore di membrana (ALDP)** che permette di **trasportare degli acidi grassi ai perossisomi**.
- Mutazione trasmessa nella maggioranza dei casi attraverso il cromosoma X materno recante la mutazione ai figli maschi
- Compare tra i 4 e 8 anni di età
- I sintomi sono diversi da soggetto a soggetto, ma comunque progressivi:
 - disturbi dell'attenzione
 - iniziale deficit cognitivo
 - iperattività
 - aggressività
 - problemi visivi ed uditivi
 - danni alle ghiandole surrenali
 - perdita di equilibrio e perdita delle funzioni motorie





Malattia metabolica rara dei **perossisomi**
Adrenoleucodistrofia (ADL)

Adrenoleucodistrofia: Terapia

La terapia è stata proposta da Michaela e Augusto Odone, che l'hanno somministrata al proprio figlio Lorenzo

L'olio di Lorenzo: miscela di trigliceridi, proposta nel trattamento dell'adrenoleucodistrofia per diluire la concentrazione, nel sangue e nei tessuti, **dell'acido grasso saturo C26:0** (acido cerotico).

La miscela fa abbassare la presenza di acidi grassi saturi, ma porta a un aumento della concentrazione **dell'acido grasso insaturo C26:1**, la cui tossicità ancora non è ben conosciuta

La somministrazione della miscela, in associazione a una dieta ipolipidica, ha mostrato buoni risultati, pur non arrestando la progressione neurologica, nonostante la normalizzazione dei livelli di C26:0



grazie!

