

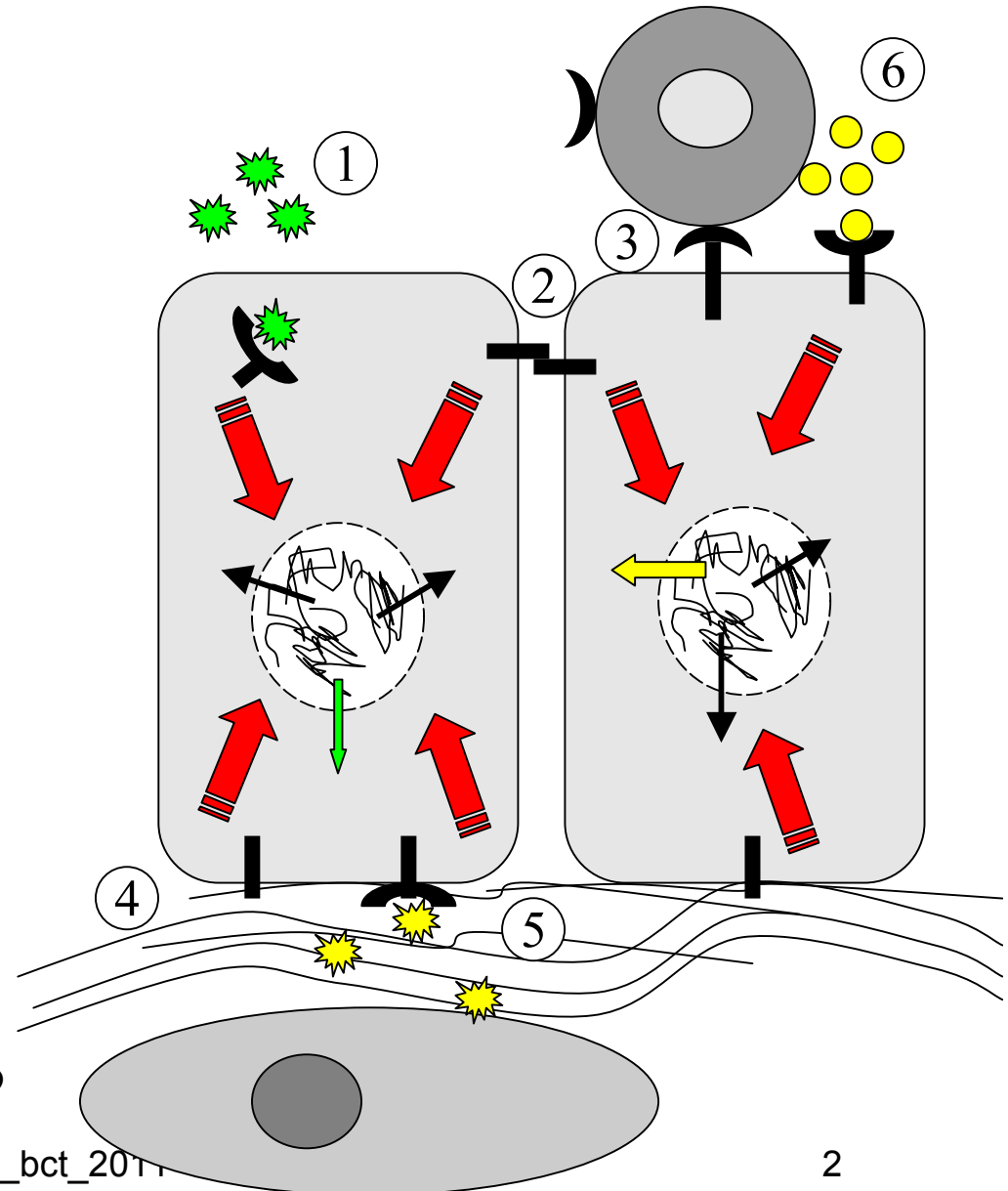
comunicazione cellulare

Trasduzione del segnale

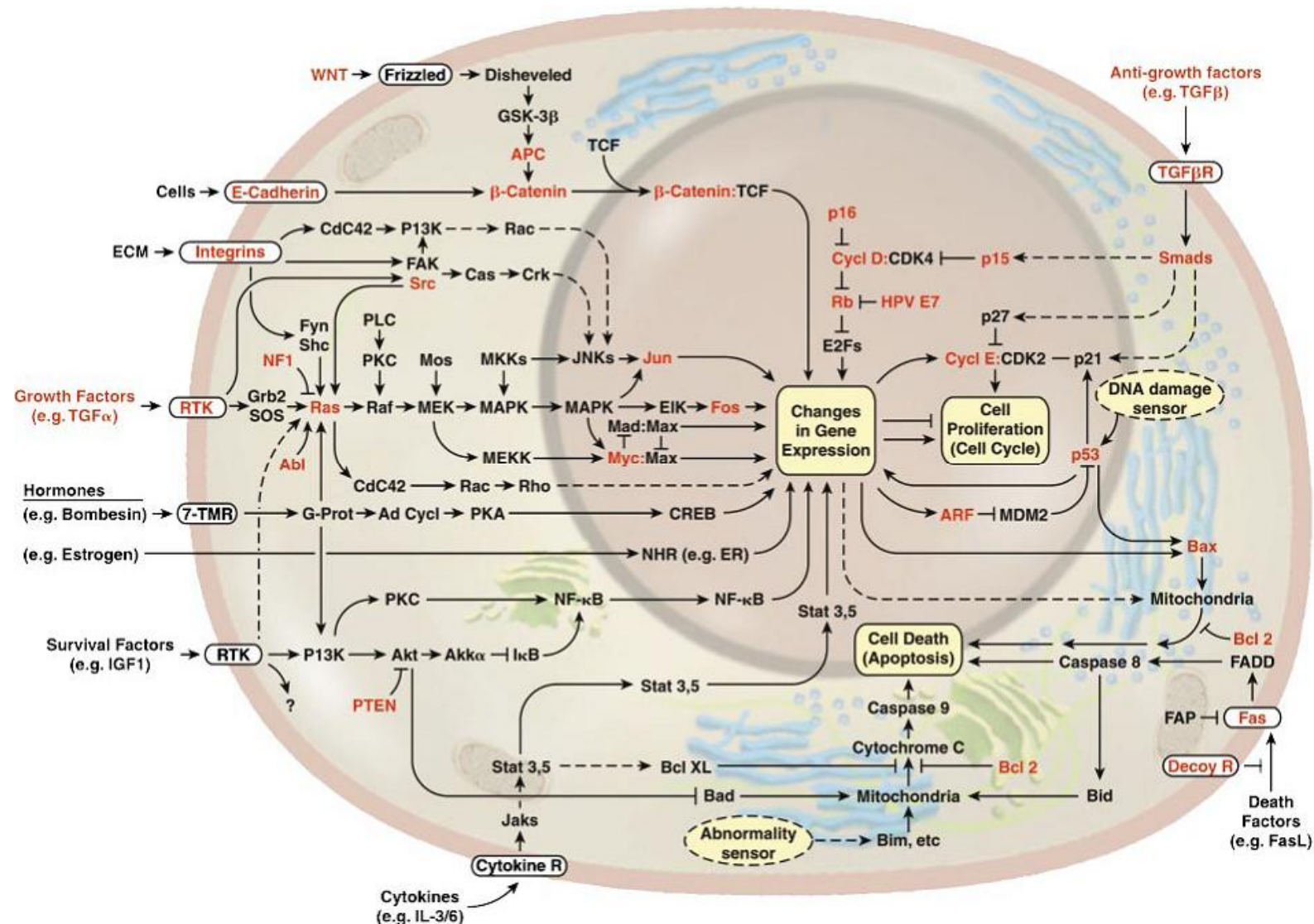
Ciascuna cellula integra più informazioni

- ① Il ligando può entrare nella cellula e interagire con un recettore intracellulare

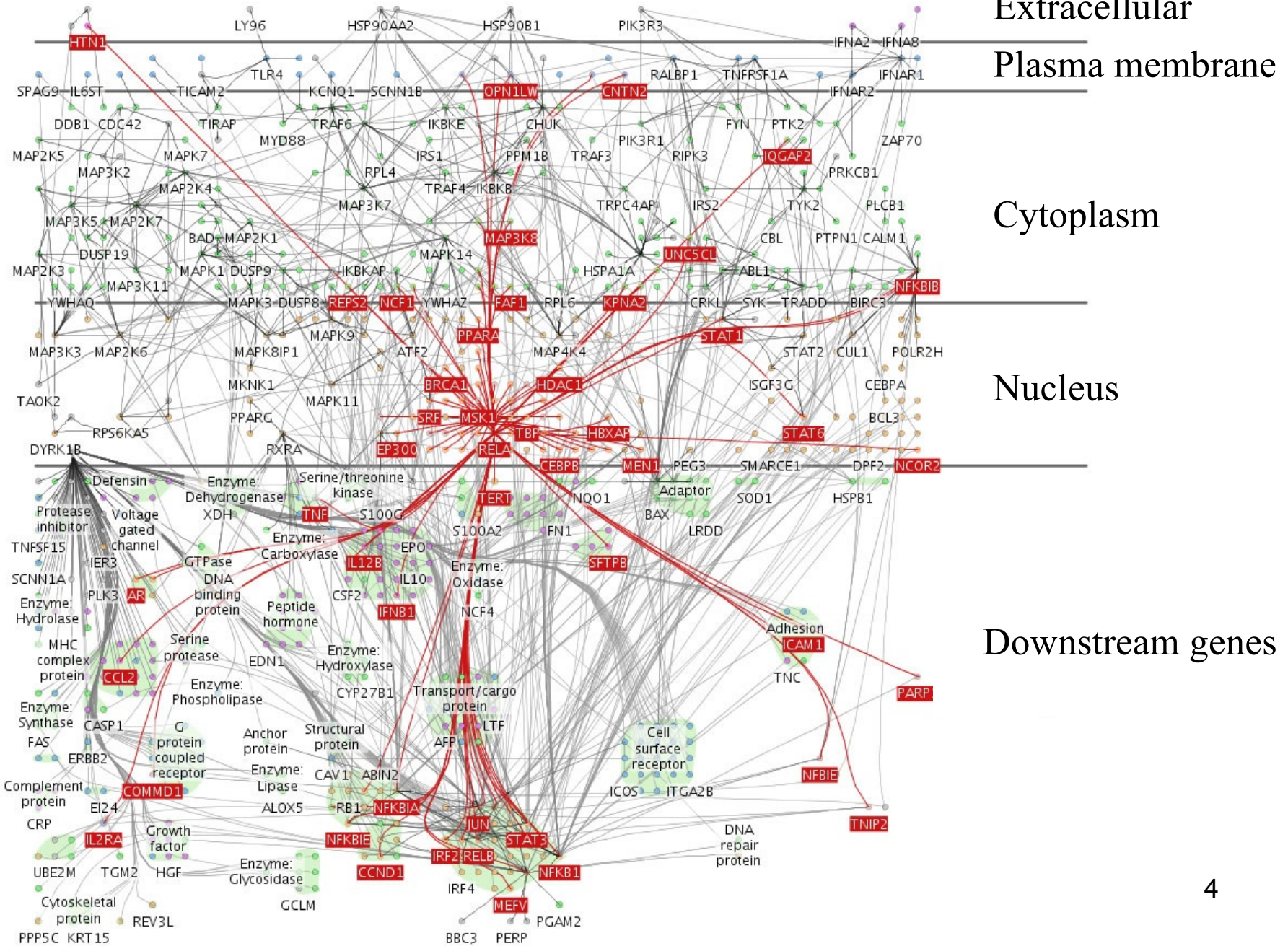
Nelle adesioni cellule-cellule, la nozione di ligando e recettore si confonde. Entrambi sono molecole transmembrana e la segnalazione è bidirezionale.
- ② Segnalazione omofilica tra molecole transmembrana
- ③ Segnalazione eterofilica tra molecole transmembrana
- ④ Nell'adesione alla matrice extracellulare, fibronettina, laminina e collagene sono i ligandi delle integrine (recettori)
- ⑤ Ligandi solubili possono diffondere attraverso la matrice extracellulare
- ⑥ oppure essere rilasciati direttamente nello spazio intercellulare



Un sistema complesso!

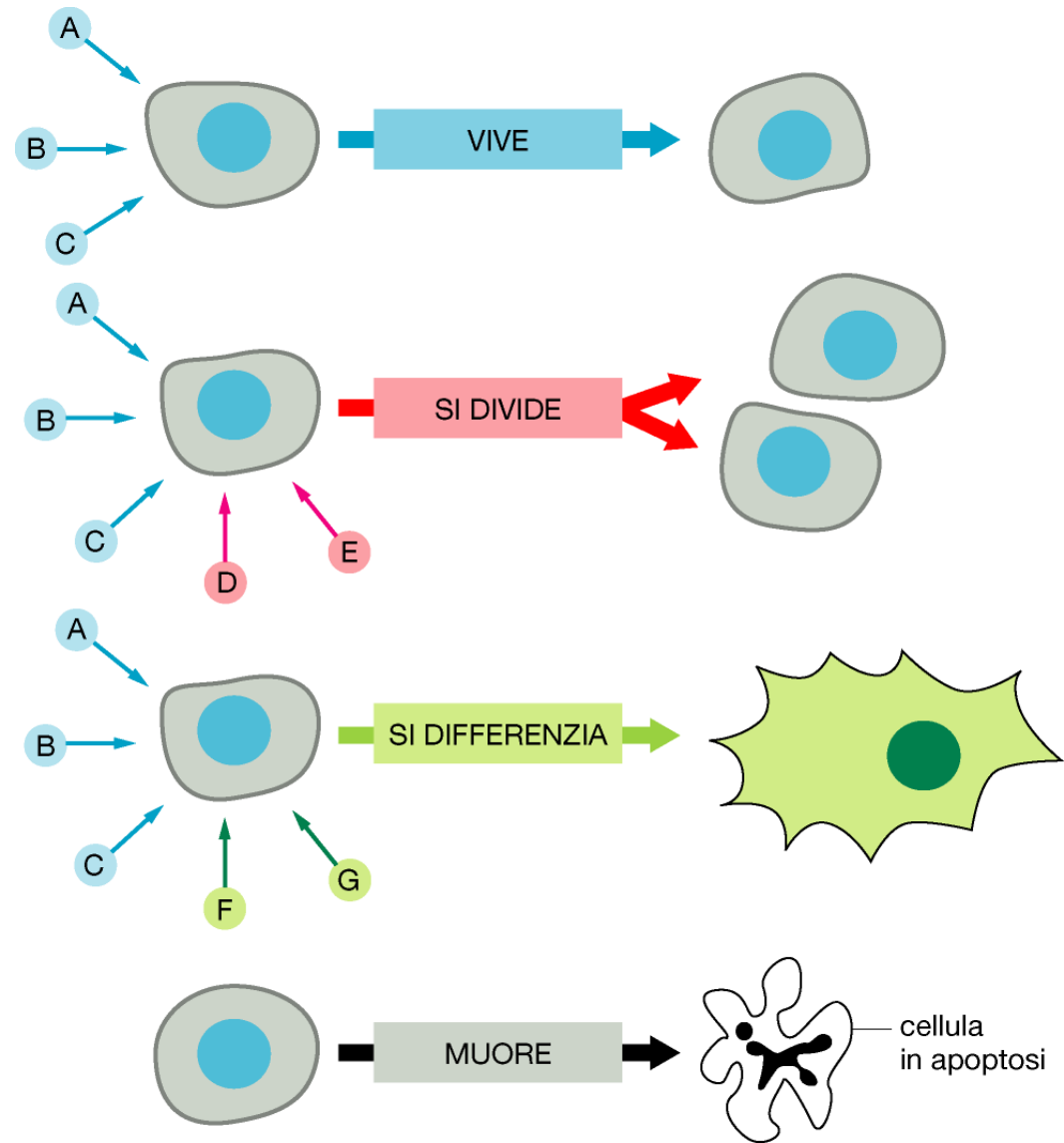


System biology



Le risposte cellulari risultano dell'integrazione della trasduzione di numerosi segnali

Il risultato della trasduzione del segnale può essere un cambiamento dell'organizzazione del citoscheletro, del metabolismo, dell'adesione, dell'espressione genica... Le conseguenze a lungo termine possono essere il differenziamento, la proliferazione, la migrazione, la morte cellulare.



20_bct_2011

5

Morte cellulare programmata: Apoptosi

Possiamo distinguere due tipi di morte cellulare:

la necrosi e l'apoptosi

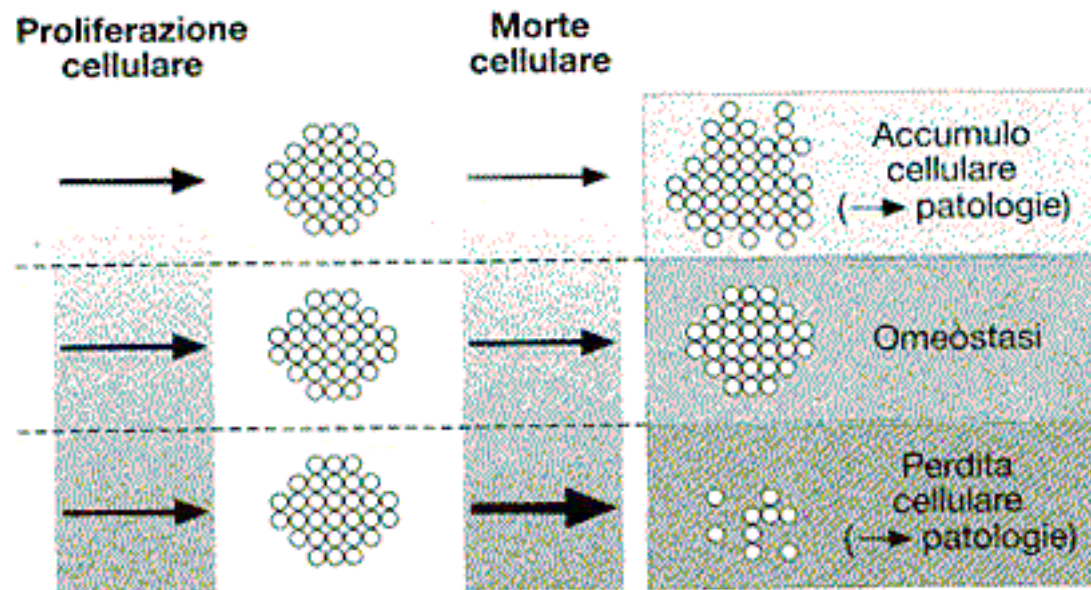
-NECROSI: è la morte cellulare accidentale, che si verifica in risposta ad un'ampia varietà di noxae patologiche (ipossia, ipertermia, ischemia, reazioni immunitarie, virus, traumi cellulari, radiazioni, sostanze tossiche ecc.).

-APOPTOSI: dal greco (=caduta), costituisce la morte cellulare programmata, cioè un processo fisiologico, che può però venire innescato da fattori patologici e che, unitamente alla proliferazione cellulare, provvede al controllo omeostatico del numero di cellule in un determinato tessuto.

A differenza della necrosi, la cellula partecipa attivamente (il processo richiede energia e sintesi proteica) a determinare gli eventi che ne producono la morte. Si dice che la cellula viene indotta a commettere suicidio. Il processo apoptotico, sebbene abbia nei vari modelli caratteristiche comuni, sicuramente non è un fenomeno univoco e può essere spontaneo o indotto da agenti di diverso genere.

L'omeostasi tra la produzione di nuove cellule e l'eliminazione delle cellule "vecchie" è uno degli obiettivi principali di ogni organismo pluricellulare. Inoltre è comunemente accettato che in tali organismi, l'eliminazione di alcune cellule sia un prerequisito essenziale per il differenziamento in linee cellulari con diversa specializzazione; tale fenomeno ha un carattere di importanza fondamentale, ad esempio, nel corso dello sviluppo fetale.

La maggior parte, se non tutte le cellule hanno la capacità di auto-distruggersi mediante l'attivazione di un programma di suicidio al quale sembrano fare eccezione solo cellule particolarmente specializzate quali quelle del muscolo cardiaco e del tessuto nervoso. Questo programma suicida prende il nome di apoptosi o morte cellulare programmata.

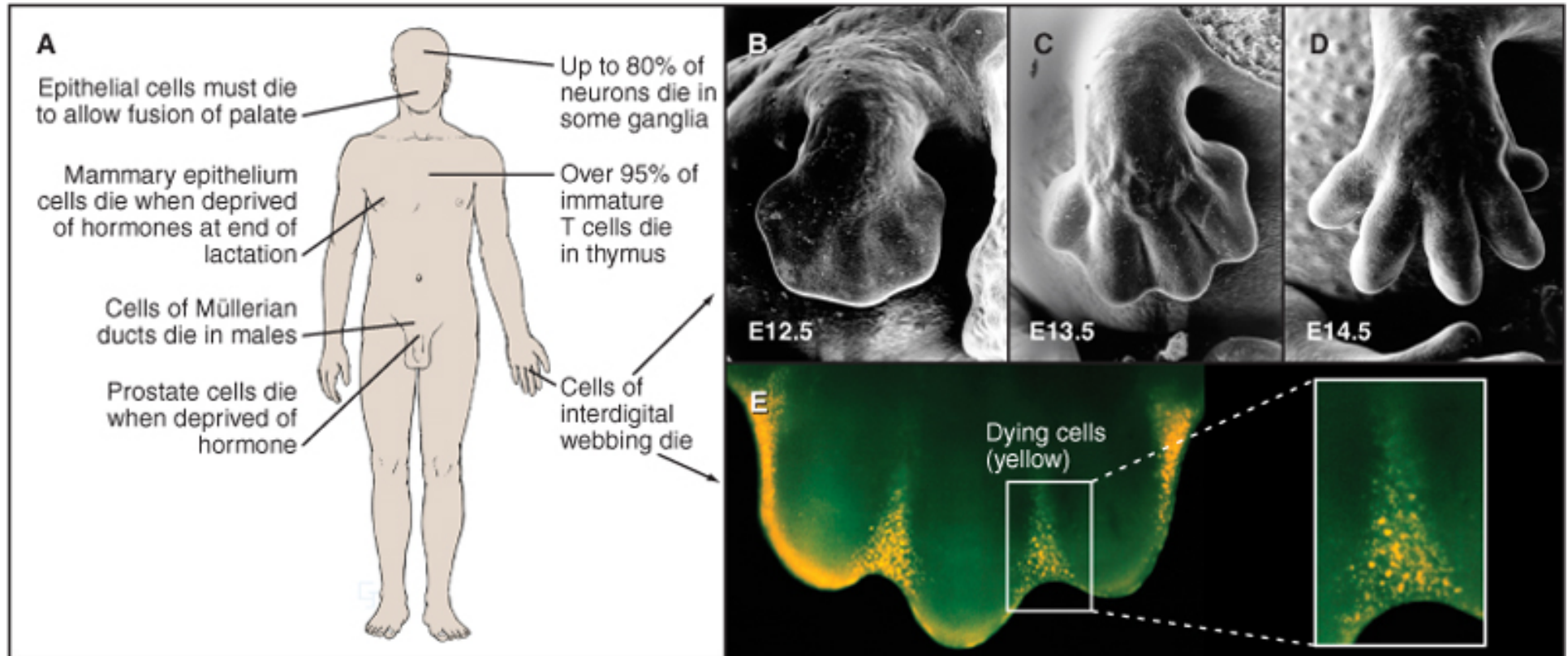


Apoptosi durante lo sviluppo embrionale

A: Tipi cellulari che vanno incontro ad apoptosi.

B-D: Apoptosi e digitazione degli arti nel topo.

E: Nuclei delle cellule apoptotiche colorati con acridine orange



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

Patologie associate ad un aumento dell'apoptosi

- AIDS
- Malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson Sclerosi laterale amiotrofica, Retinite pigmentosa)
- Sindromi mielodisplastiche (Anemia aplastica)
- Danni ischemici (Infarto miocardico, Ictus)
- Epatopatie indotte da tossici (Alcool)

Patologie associate ad un'umentata sopravvivenza cellulare.

Tumori. Sia induzione che resistenza alla morte cellulare. In diverse forme tumorali le cellule trasformate in attiva proliferazione presentano una ridotta capacità di subire apoptosi in risposta a stimoli fisiologici. Questa apparente resistenza all' apoptosi è maggiormente evidente nei tumori metastatizzati.

RISPOSTA MORFOLOGICA NELLA NECROSI CELLULARE

La risposta di tipo morfologico è relativamente non specifica, costituisce una evoluzione dei fenomeni di danno reversibile

-Rigonfiamento citoplasmatico e degli organuli cellulari (reticolo endoplasmico, lisosomi ecc.) e soprattutto dei mitocondri. Compaiono estroflessioni della membrana cellulare. Si possono formare vacuoli intra-citoplasmatici

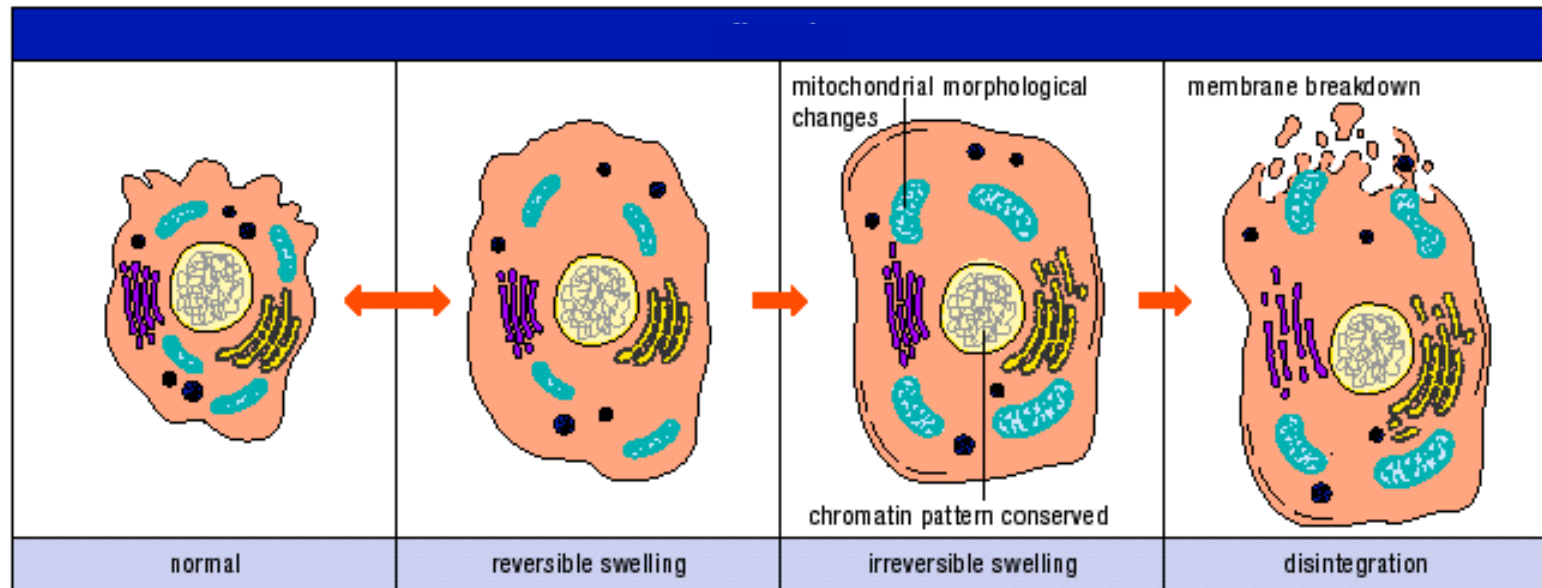
-La necrosi coinvolge di solito gruppi di cellule contigue e si produce nel tessuto circostante una reazione infiammatoria dovuta al rilascio dei residui cellulari

-Si verificano fenomeni eterolitici, ad opera dei neutrofili richiamati dal processo infiammatorio, che si sommano a fenomeni autolitici degli enzimi lisosomiali

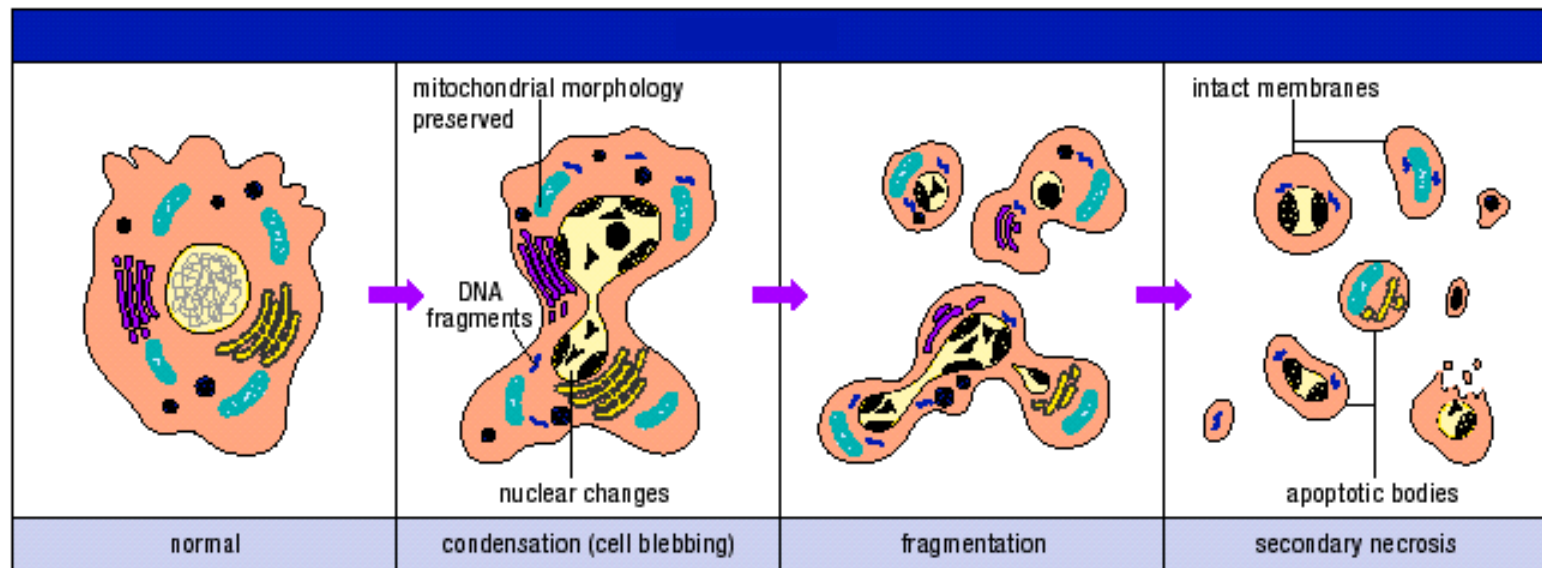
RISPOSTA MORFOLOGICA NELLA APOPTOSI

- Coinvolge una singola cellula o piccoli gruppi di cellule in modo asincrono
- Perdita delle giunzioni e di altre strutture specializzate di membrana, come ad es. i microvilli
- Il citoplasma si condensa e la cromatina si addensa in zolle
- Il nucleo si rompe in diversi frammenti e si verifica contrazione citoplasmatica per perdita di ioni e fluido. Ciò produce dilatazione e fusione delle membrane del reticolo endoplasmatico
- La cellula si spacca in frammenti circondati da membrana citoplasmatica di varia dimensione che contengono organuli citoplasmatici intatti e frammenti nucleari chiamati corpi apoptotici
- I corpi apoptotici costituiscono un potente stimolo alla fagocitosi da parte delle cellule che sono capaci di fagocitosi che così li eliminano
- Dato che i corpi apoptotici sono circondati da membrana non vi è rilascio di contenuti cellulari nello spazio extracellulare e quindi fenomeni infiammatori

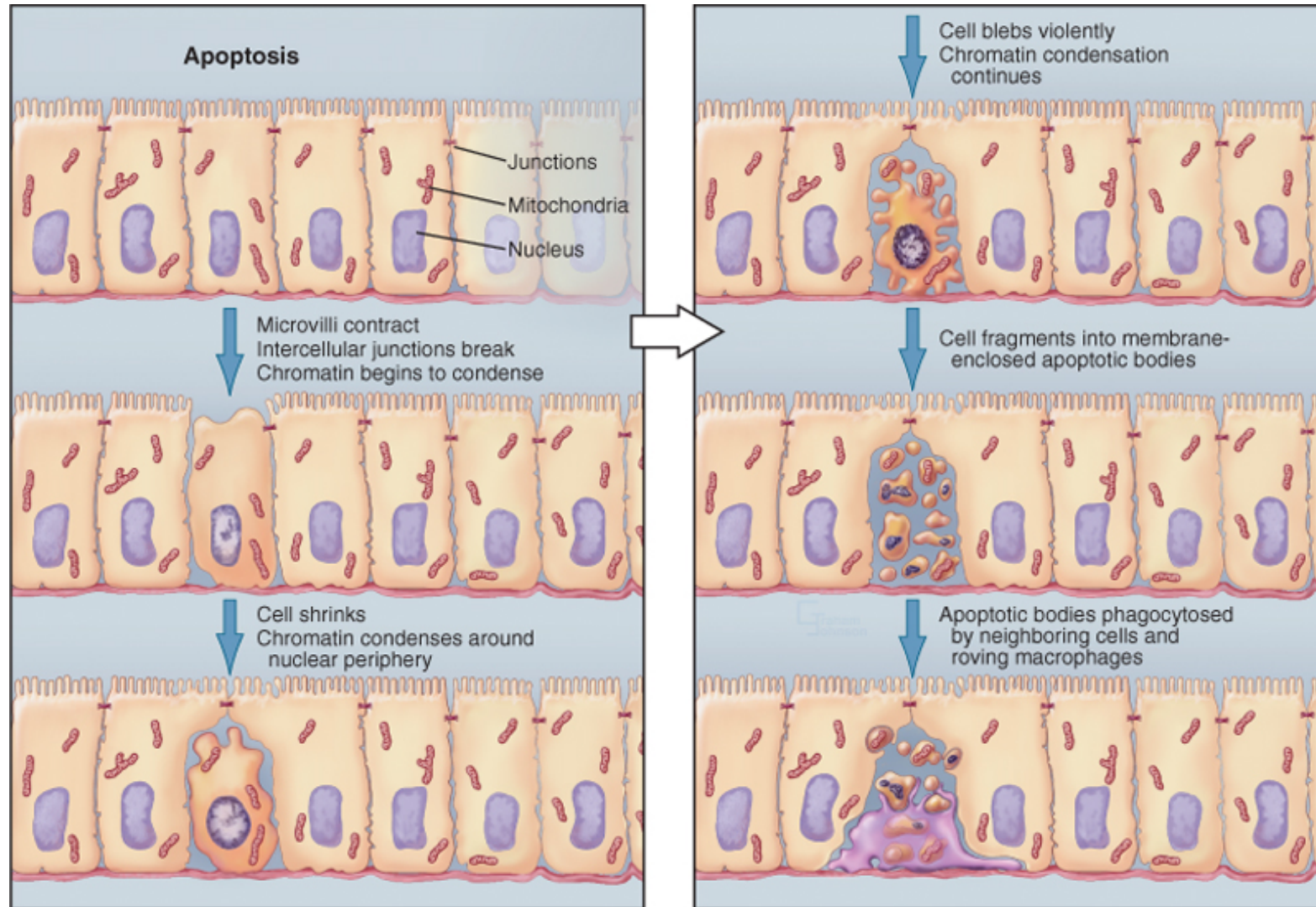
Necrosi



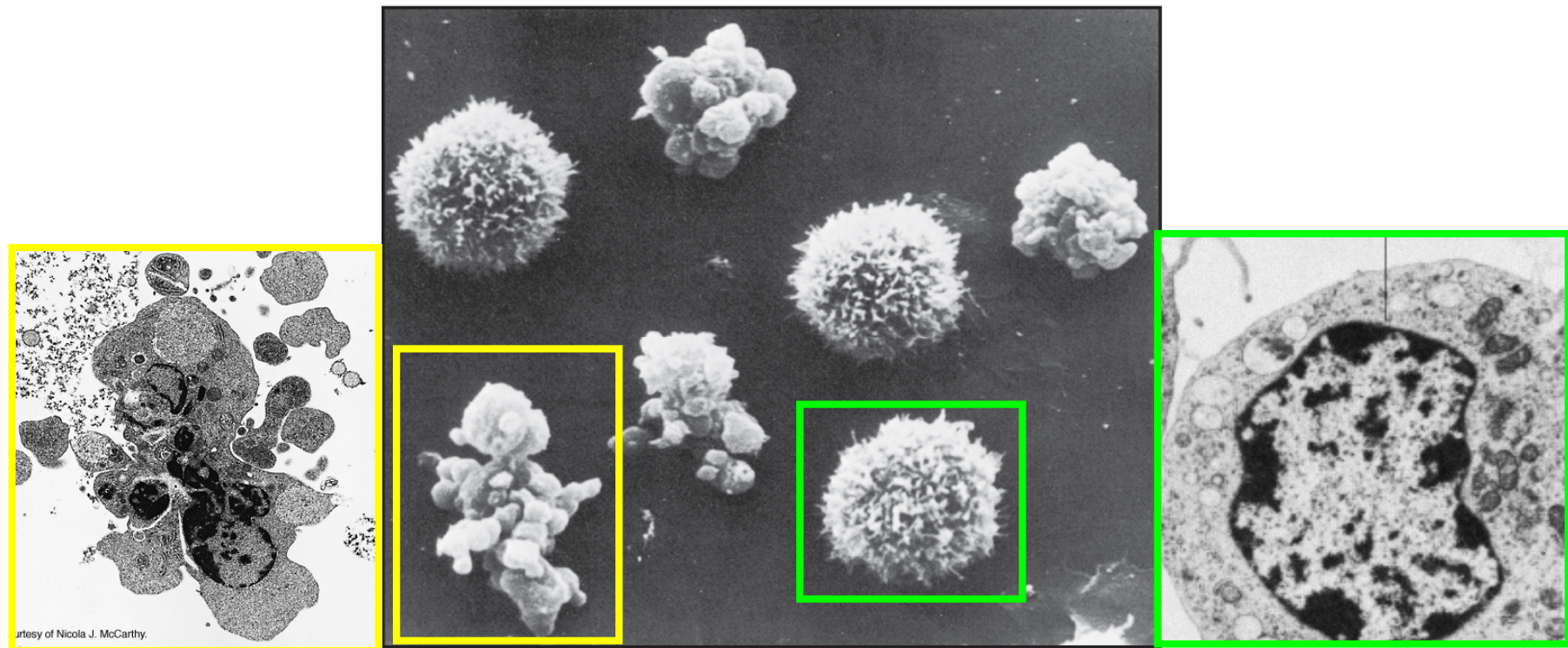
Apoptosi



APOPTOSIS-ACTIVE CELLULAR SUICIDE-TYPICALLY AFFECTS SINGLE CELLS. Neighboring cells remain healthy. Apoptotic cell death usually does not lead to an inflammatory response.



SEM e TEM di cellule di topo intatte e apoptotiche. Cellule intatte sono coperte di microvilli mentre le cellule apoptotiche sono riconoscibili dalle numerose vescichette lisce.



Courtesy of Nicola J. McCarthy.

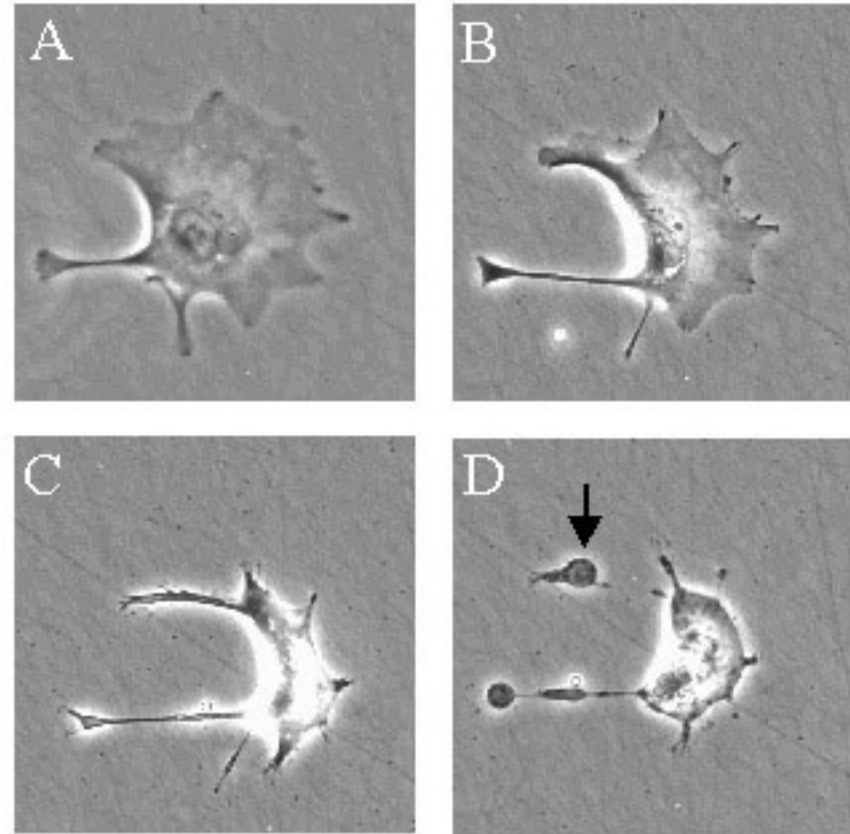
© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

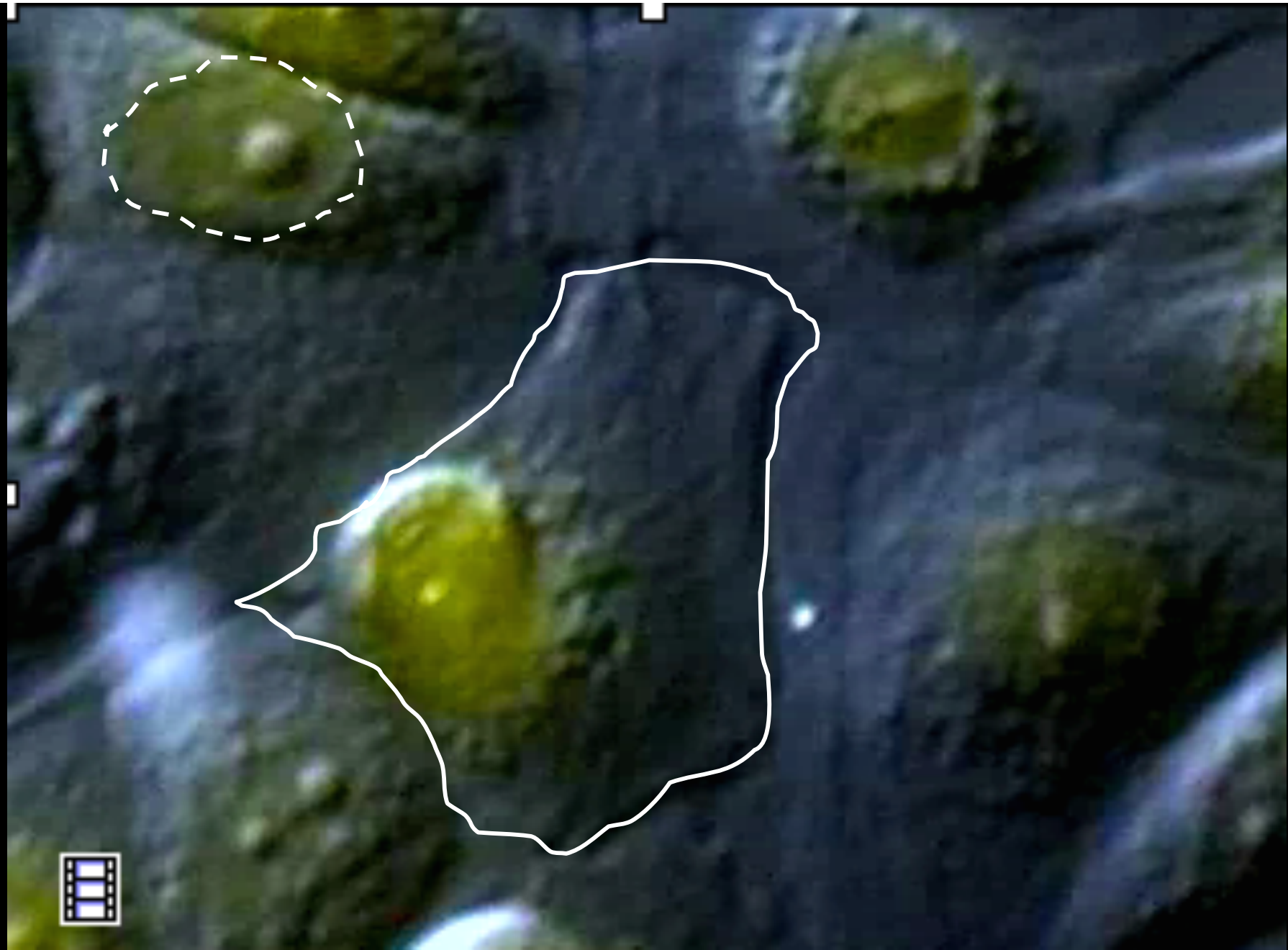
Apoptotic cell

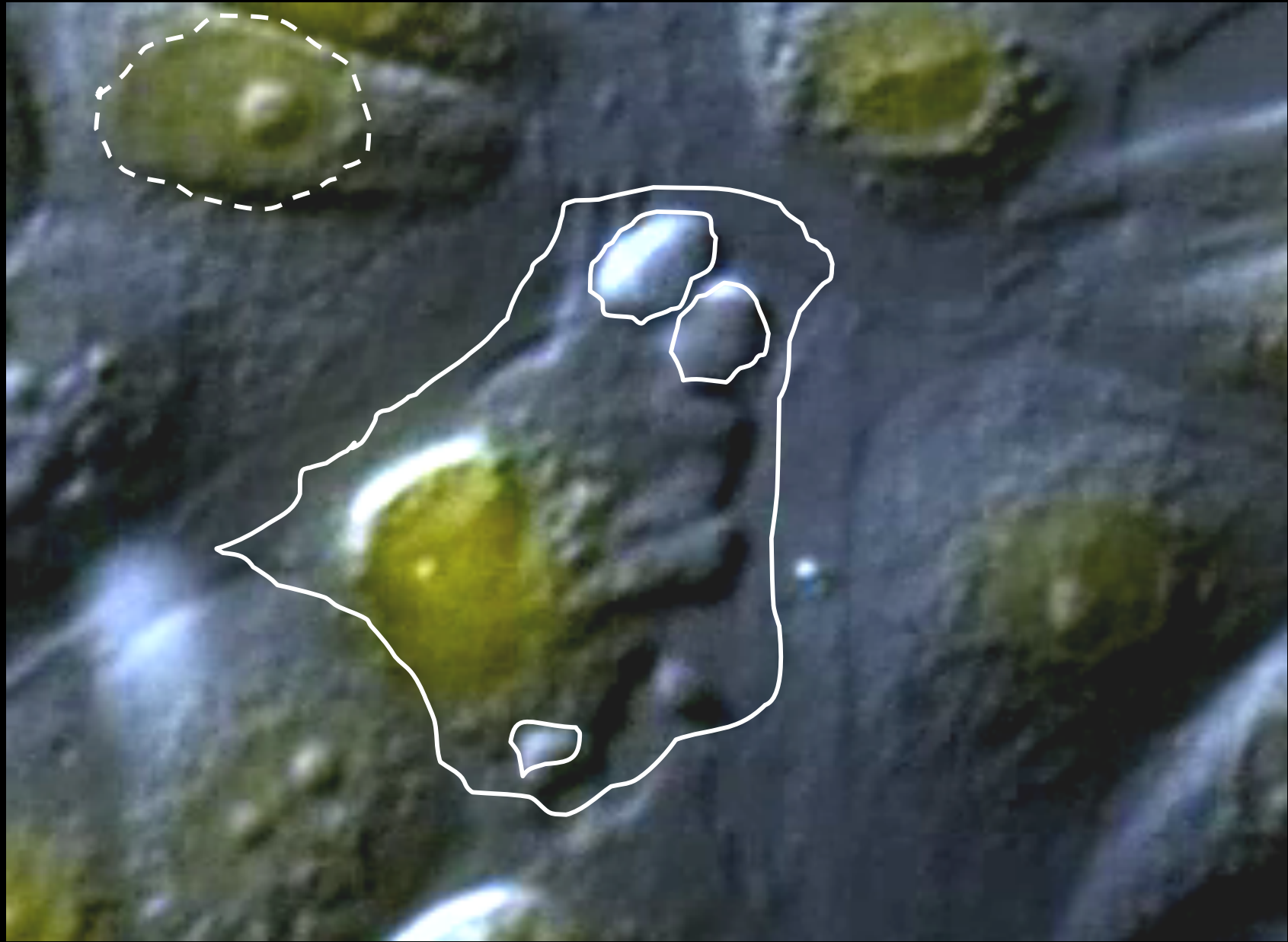
Intact cell

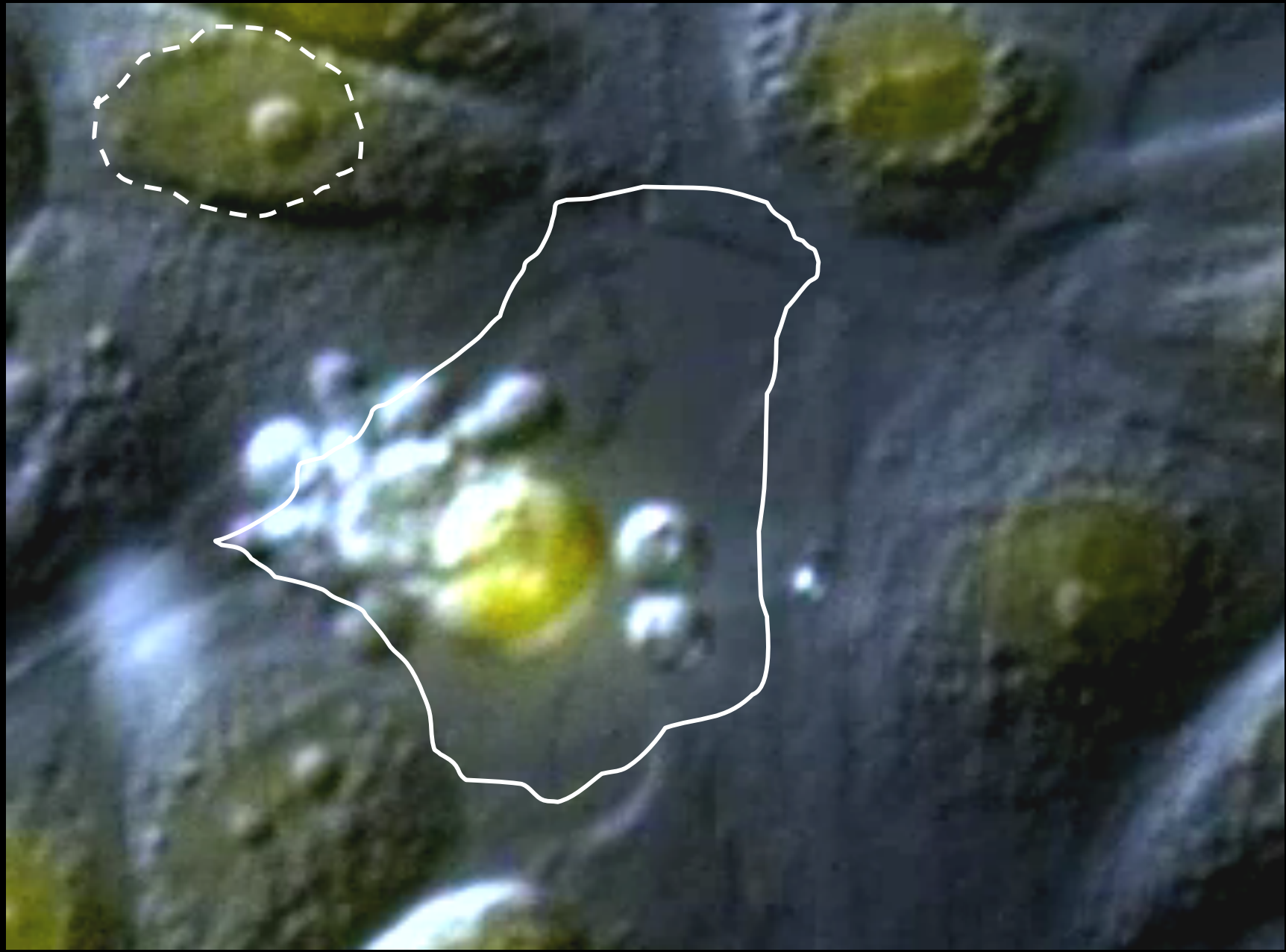
Apoptotic cells display distinctive morphology during the apoptotic process. This can be seen in the image below which shows a trophoblast cell undergoing apoptosis.

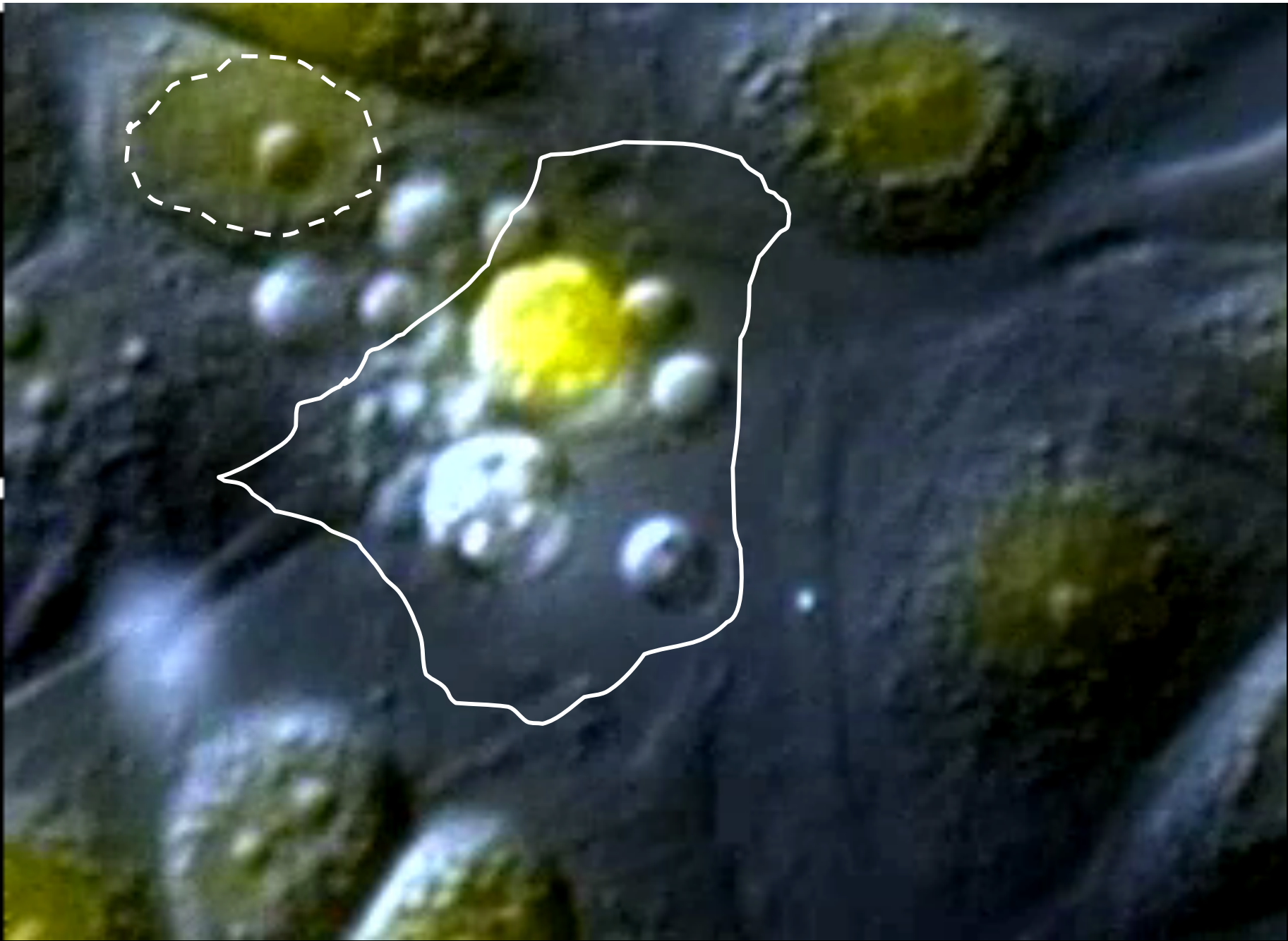
Typically, the cell begins to shrink following the cleavage of lamins and actin filaments in the cytoskeleton (A). The breakdown of chromatin in the nucleus often leads to nuclear condensation and in many cases the nuclei of apoptotic cells take on a "horse-shoe" like appearance (B). Cells continue to shrink (C), packaging themselves into a form that allows for their removal by macrophages. These phagocytic cells are responsible for clearing the apoptotic cells from tissues in a clean and tidy fashion that avoids many of the problems associated with necrotic cell death. In order to promote their phagocytosis by macrophages, apoptotic cells often undergo plasma membrane changes that trigger the macrophage response. One such change is the translocation of phosphatidylserine from the inside of the cell to the outer surface. The end stages of apoptosis are often characterised by the appearance of membrane blebs (D) or blisters process. Small vesicles called apoptotic bodies are also sometimes observed (D, arrow).

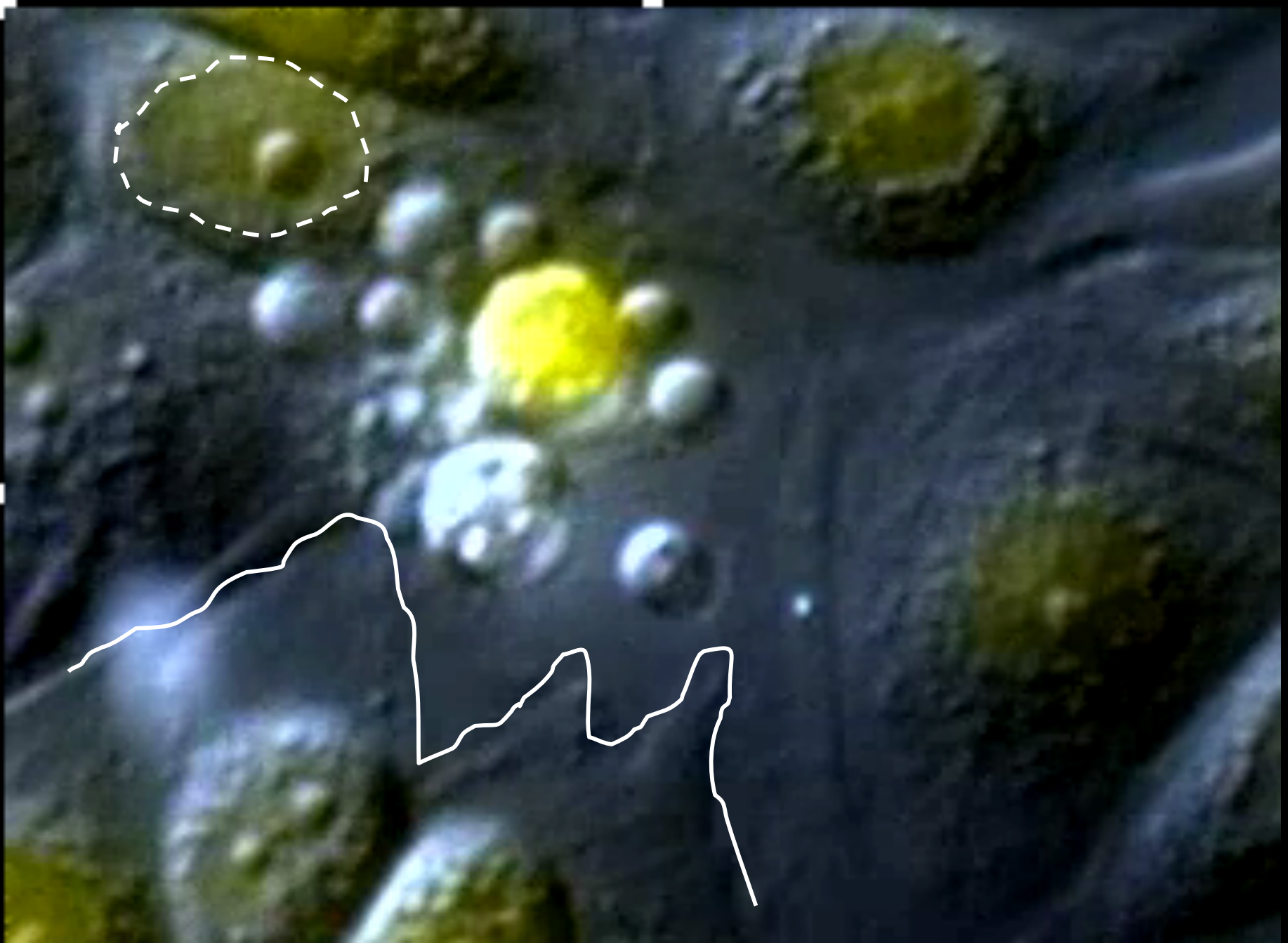


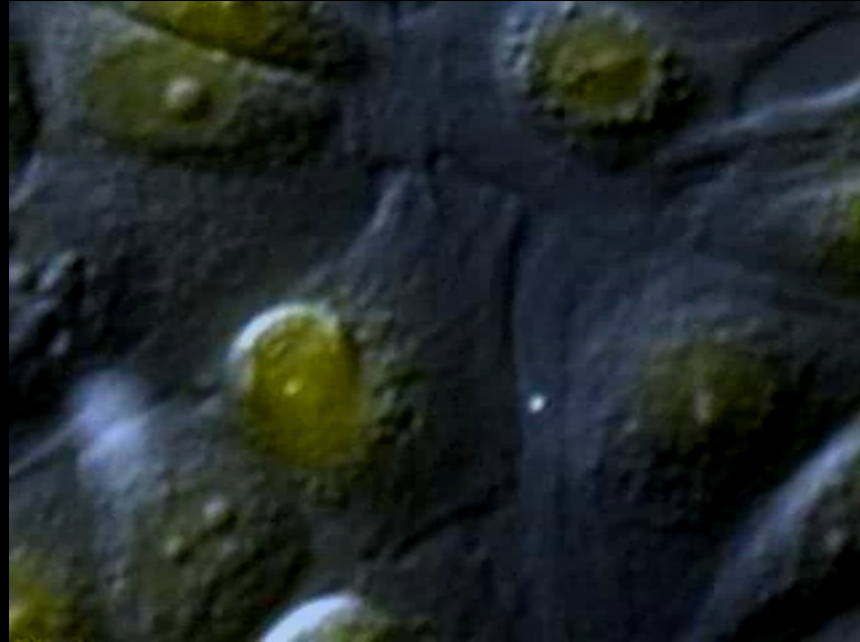




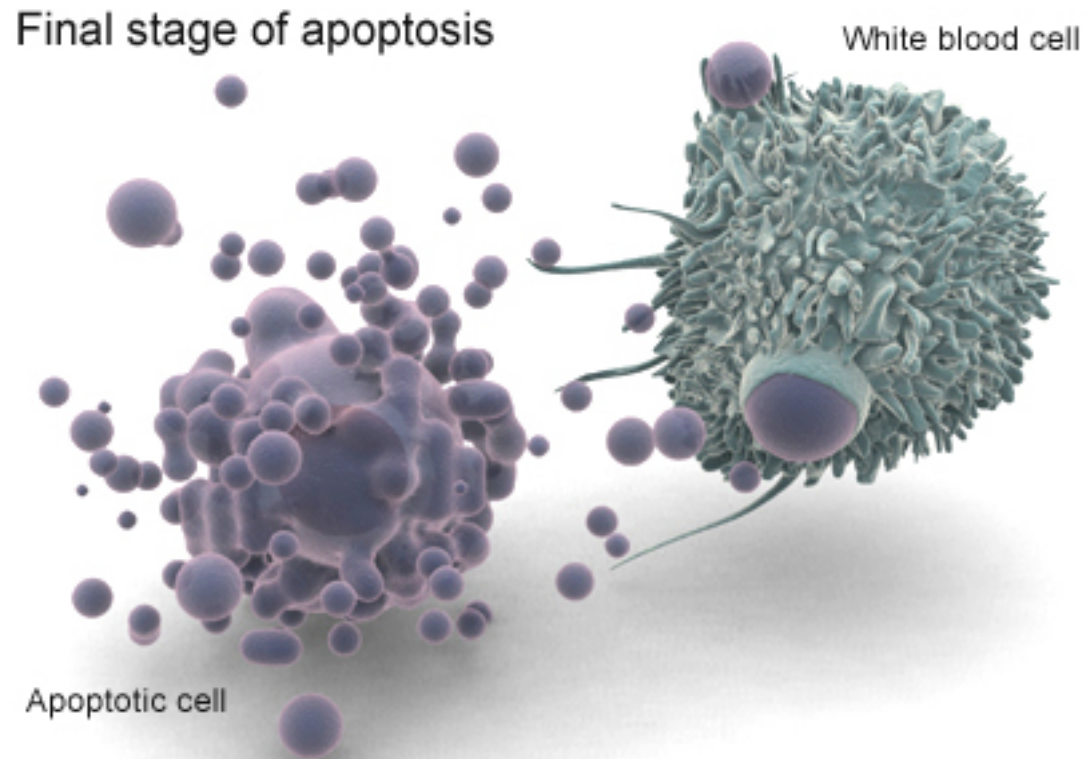




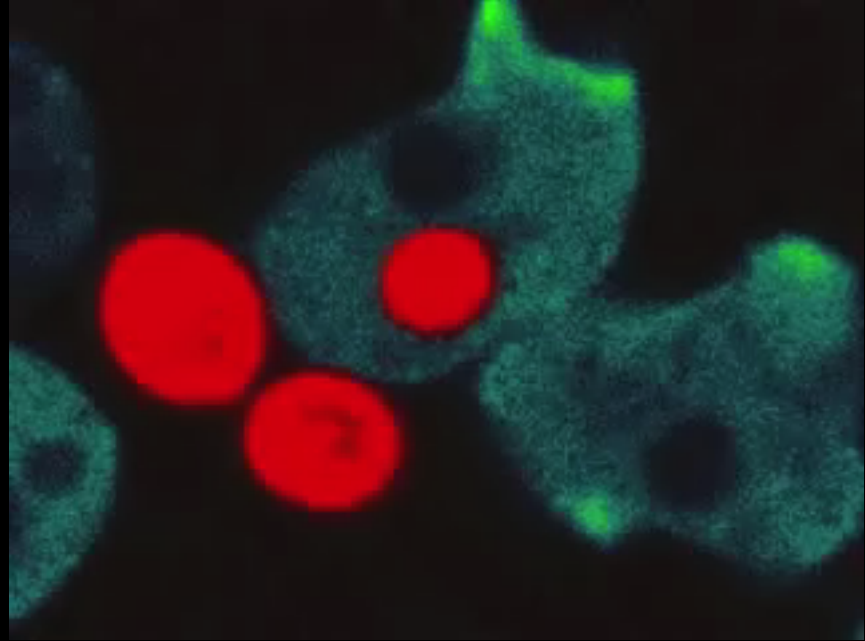




When a cell undergoes apoptosis, white blood cells called macrophages consume cell debris.



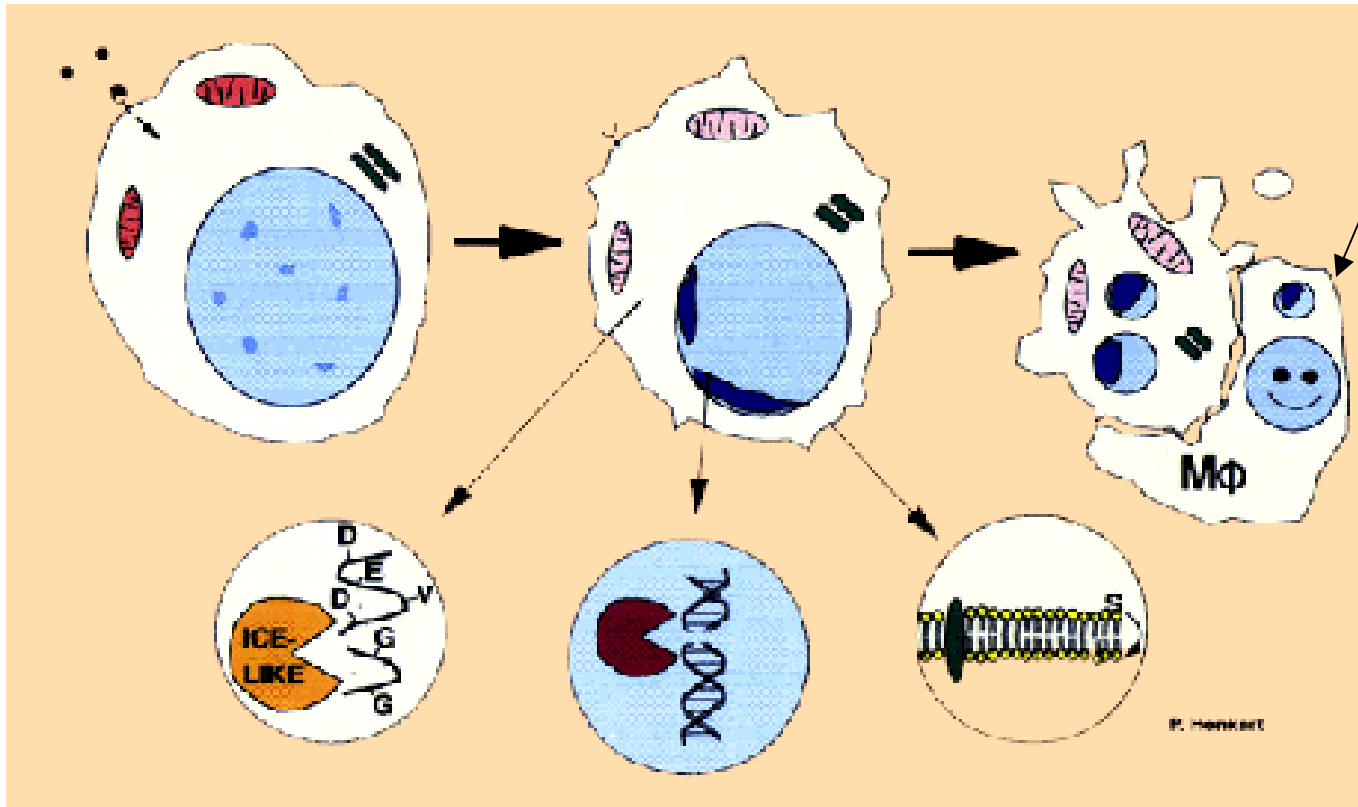
U.S. National Library of Medicine



APOPTOSI

Cambiamenti morfologici

- Diminuzione di volume
- Condensazione della cromatina
- Condensazione del citoplasma
- Frammentazione della cromatina
- Formazione dei corpi apoptotici
- Eliminazione per fagocitosi



4-Macrofago:
fagocitosi dei corpi
apoptotici che sono
riconoscibili
dall'esposizione del
fosfolipide
fosfatidilserina

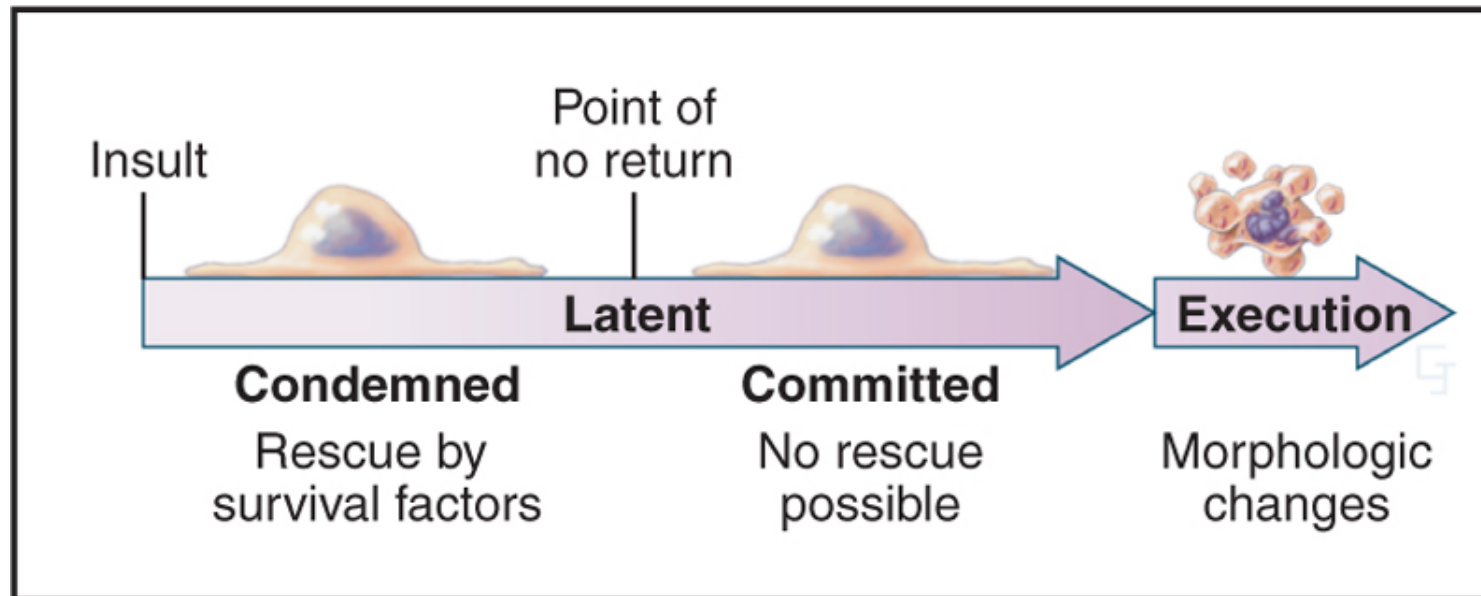
1-Attivazione di proteasi

2-Attivazione di endonucleasi

3-Attivazione di flippasi della membrana plasmatica (flipflop di fosfatidilserina)

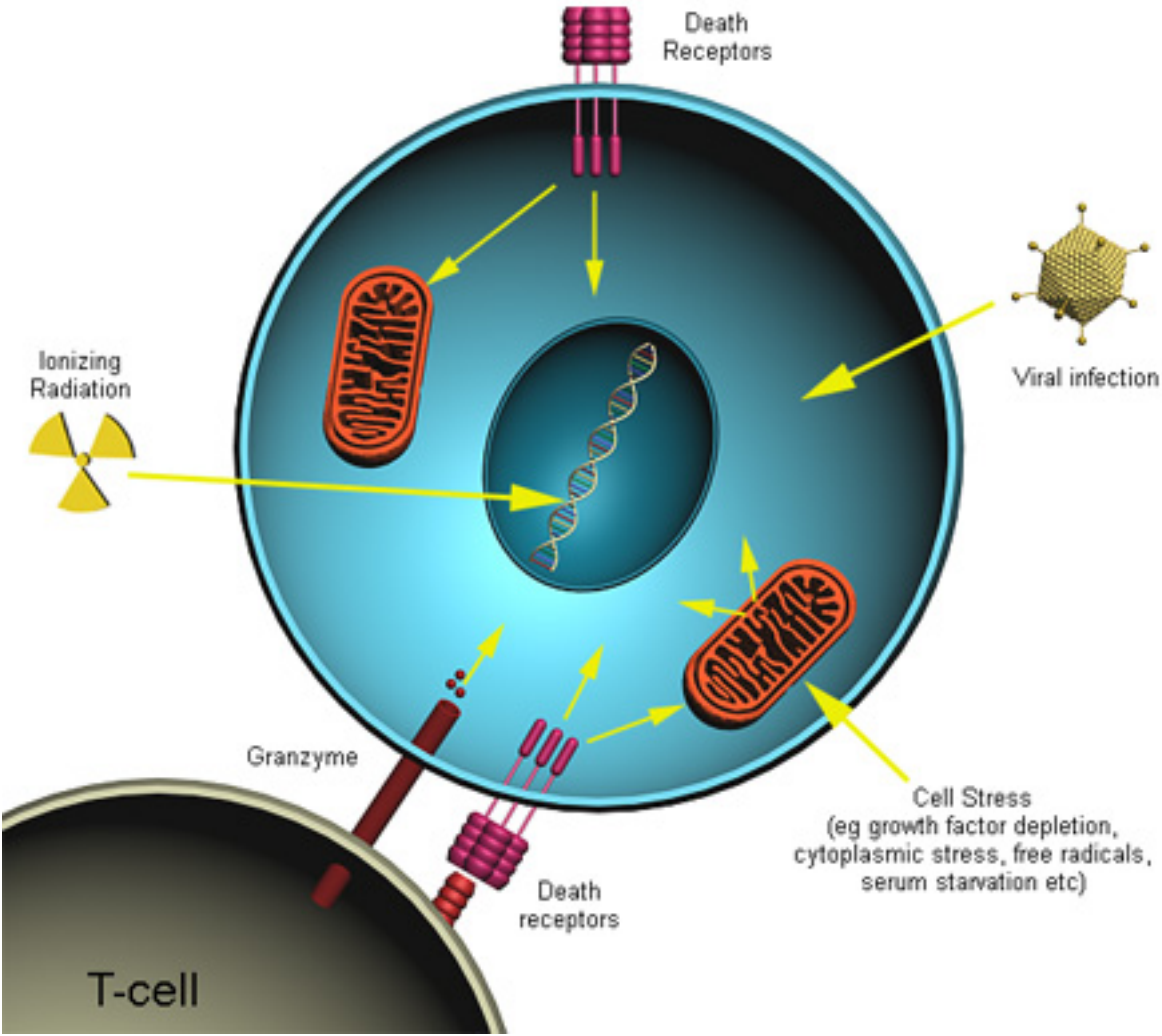
20_bct_2011

L'apoptosi è un fenomeno attivo che richiede l'attivazione di enzimi specifici e la sintesi di nuove proteine. Le manifestazioni morfologiche dell'apoptosi sono precedute da una fase di latenza necessaria allo svolgimento della cascata di attivazione degli enzimi specifici e alla sintesi di nuove proteine necessarie al processo apoptotico. La fase di latenza è a sua volta suddivisa in due fasi separate dal "punto di non ritorno". Prima del punto di non ritorno la cellula potrà essere salvata dalla presenza di un segnale di sopravvivenza (segnale anti-apoptotico) mentre dopo il superamento del punto di non ritorno (attivazione di proeasi e endonucleasi) il processo è irreversibile.



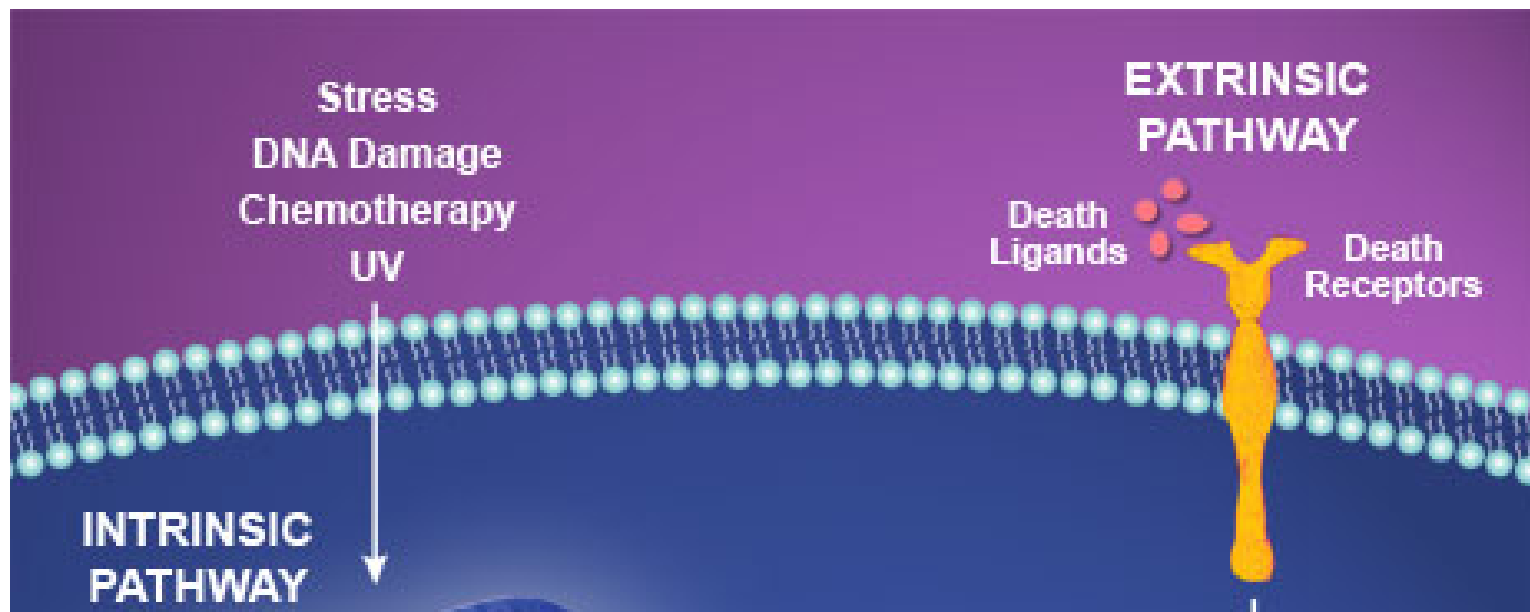
© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

There are a number of mechanisms through which apoptosis can be induced in cells.



MEDIATORI DELL'APOPTOSI:

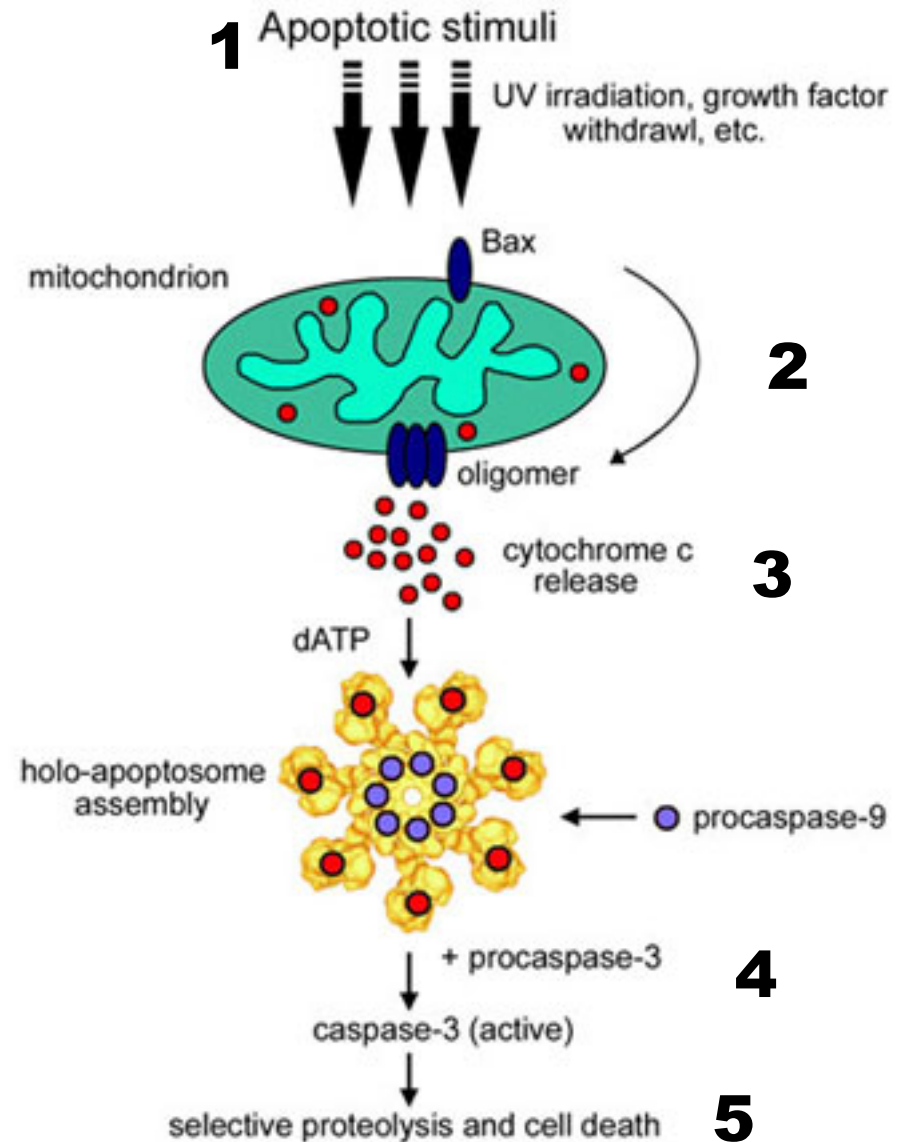
- **Estrinseci** mediati da recettori di morte: Interazioni con il sistema immunitario: le cellule vanno incontro ad apoptosi in seguito a cambiamenti nel contenuto intracellulare indotti dall'interazione con cellule citotossiche
- **Intrinseci** mediati da sensori intracellulari: Condizioni avverse (ipertermia, ipotermia, ischemia, radiazioni), farmaci antitumorali, tossine, agenti chimici, rimozione di uno stimolo (androgeni nella prostata, carenza di fattori trofici)



MECCANISMI DELL'APOPTOSI

I mitocondri sono organelli importanti nella regolazione tra sopravvivenza e morte cellulare: perché proteine anti- e pro-apoptotiche interagiscono con la membrana mitocondriale esterna.

- 1** Stimoli apoptotici
- 2** attivazione delle molecole pro-apoptotiche
- 3** rilascio dai mitocondri di co-attivatori delle proteasi tra cui il citocroma c
- 4** attivazione delle proteasi (chiamate "caspasi")
- 5** proteolisi e morte cellulare



MECCANISMI DELL'APOPTOSI

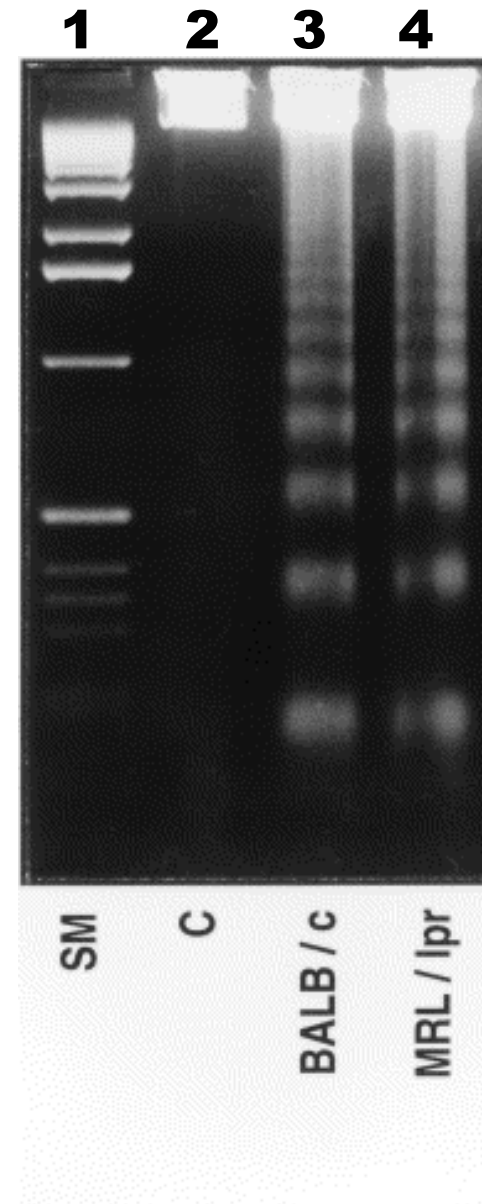
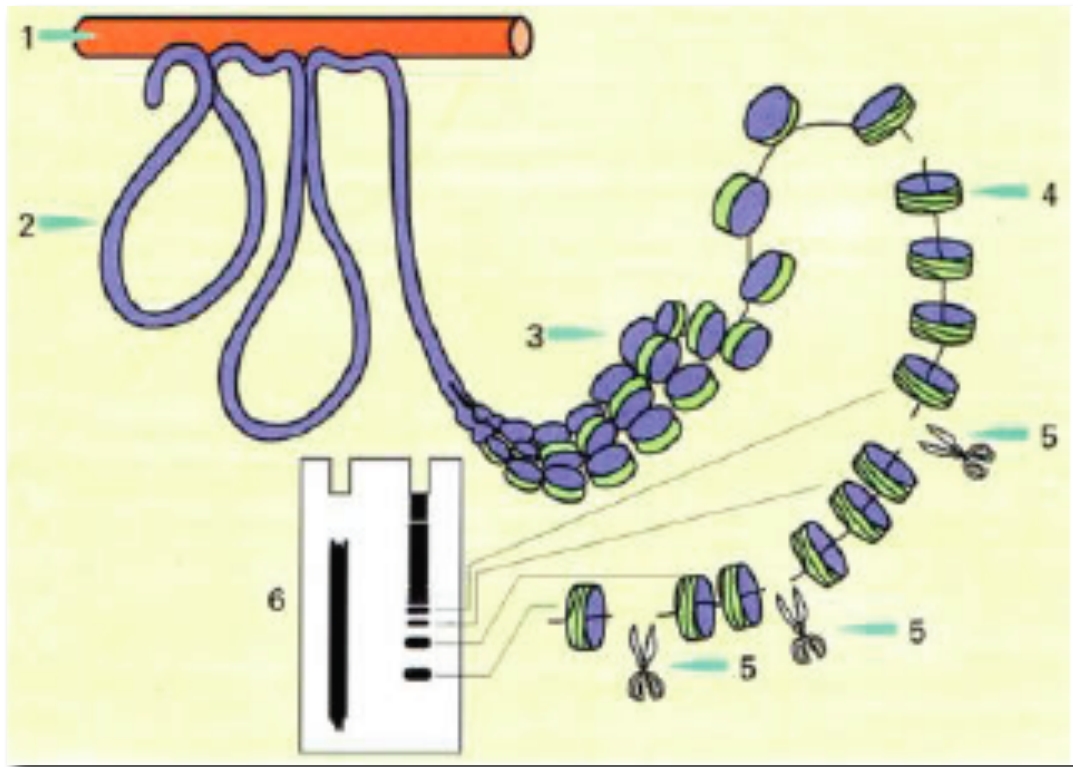
-Si verifica una frammentazione del DNA che costituisce un evento precoce e determina irreversibilmente la morte cellulare prima che si verifichino variazioni della permeabilità di membrana

-La frammentazione del DNA avviene in modo molto specifico: in frammenti che sono multipli di 180-200 coppie di basi, che è la lunghezza del DNA arrotolato attorno ad un ottamero istonico nel nucleosoma

-Ciò è legato alla attivazione di una endonucleasi specifica presente nel nucleo. Si tratta di un solo enzima o di una famiglia di enzimi strettamente correlati

-La frammentazione del DNA è probabilmente preceduta da un'alterazione della struttura della cromatina (poliamine, variazioni di pH intracellulare) che permette l'attivazione della endonucleasi.

Le endonucleasi attivate dall'apoptosi tagliano il DNA in corrispondenza dei nucleosomi e i frammenti prodotti sono dunque dei multipli di 180-200 paia di basi nucleotidiche.



1 pesi molecolari (SM); **2** DNA di cellule di controllo, non apoptotiche, con cromatina intatta (C); **3** DNA di cellule BALB/c apoptotiche; **4** DNA di cellule MRL/Ipr apoptotiche

2011

31

I corpi apoptotici sono riconosciuti dalle cellule vicine che svolgono la fagocitosi perché espongono sulla superficie cellulare la fosfatidilserina mentre nelle cellule intatte la fosfatidilserina è esposta sul lato intracellulare

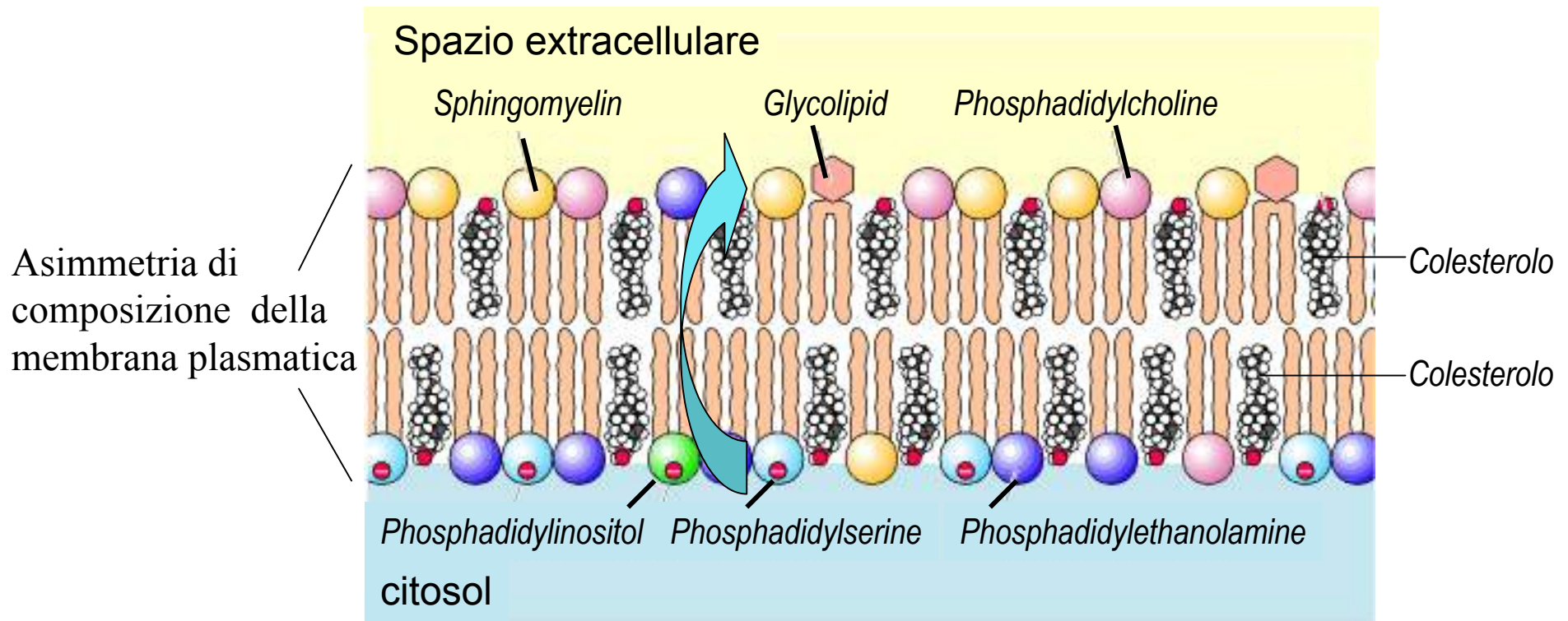
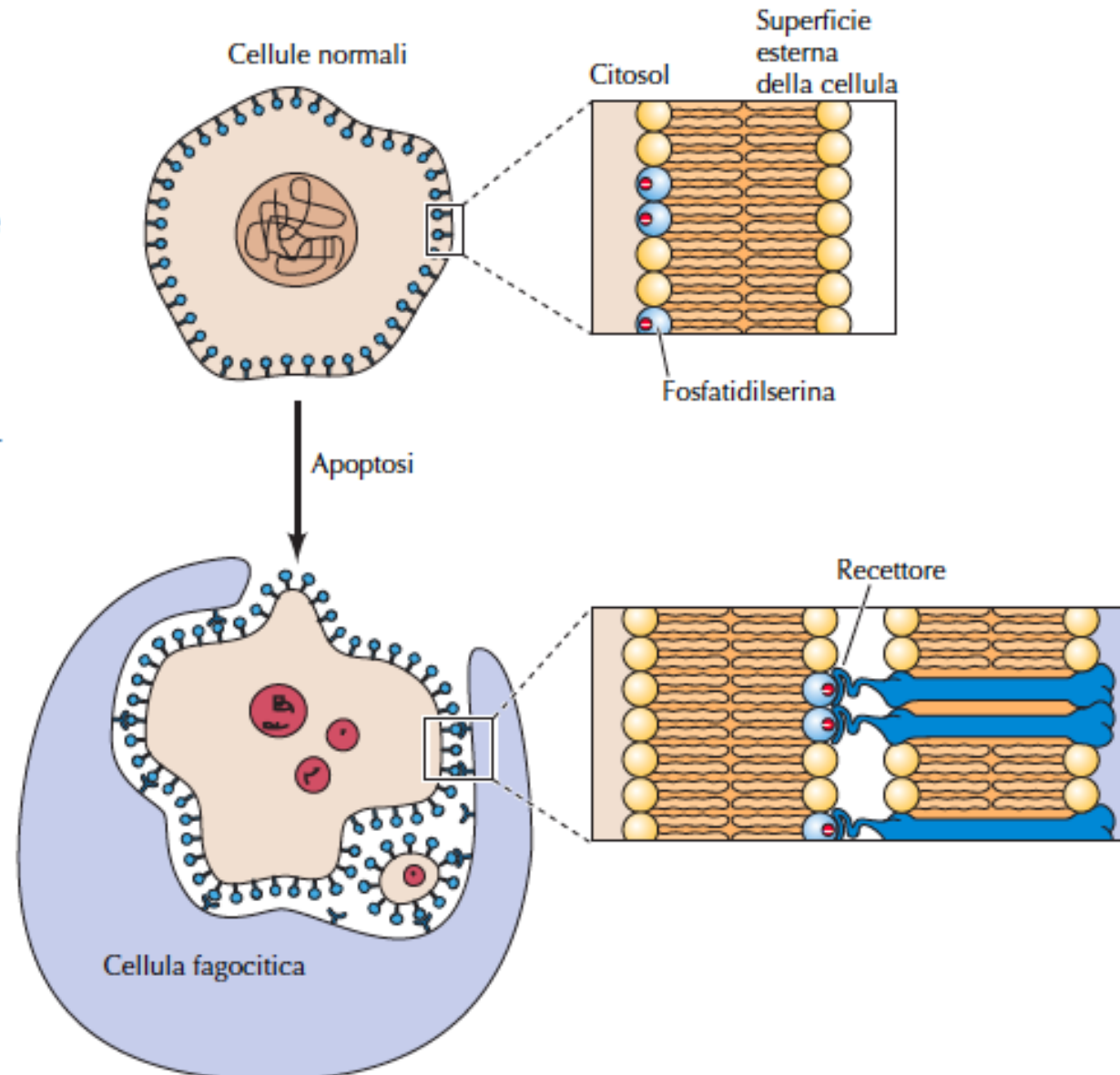
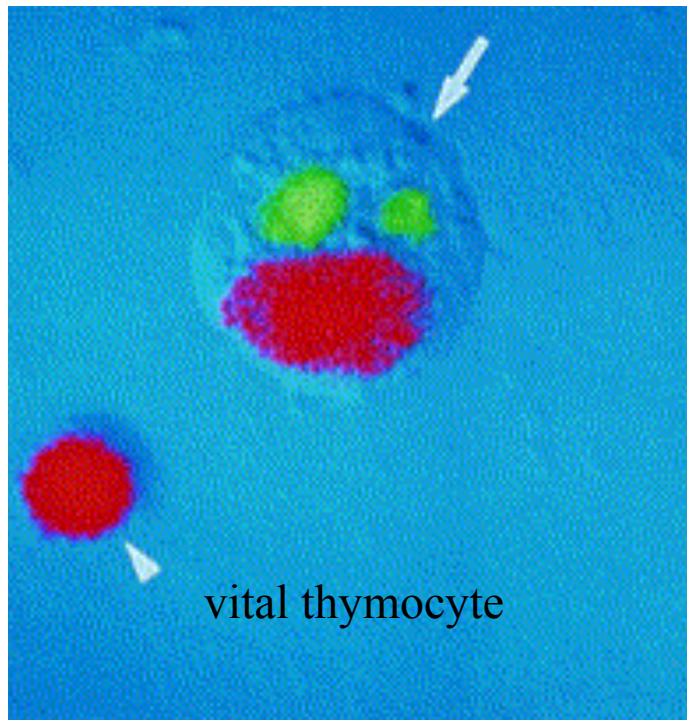


FIGURA 17.2 Fagocitosi di cellule apoptotiche Le cellule apoptotiche e quelle frammentate vengono riconosciute e inglobate dalle cellule fagocitiche. Uno dei segnali che viene riconosciuto dai fagociti è la presenza di fosfatidilserina sulla superficie cellulare. Nelle cellule normali, la fosfatidilserina è presente solo nel versante interno della membrana plasmatica, ma durante l'apoptosi si trova anche sulla superficie della cellula.

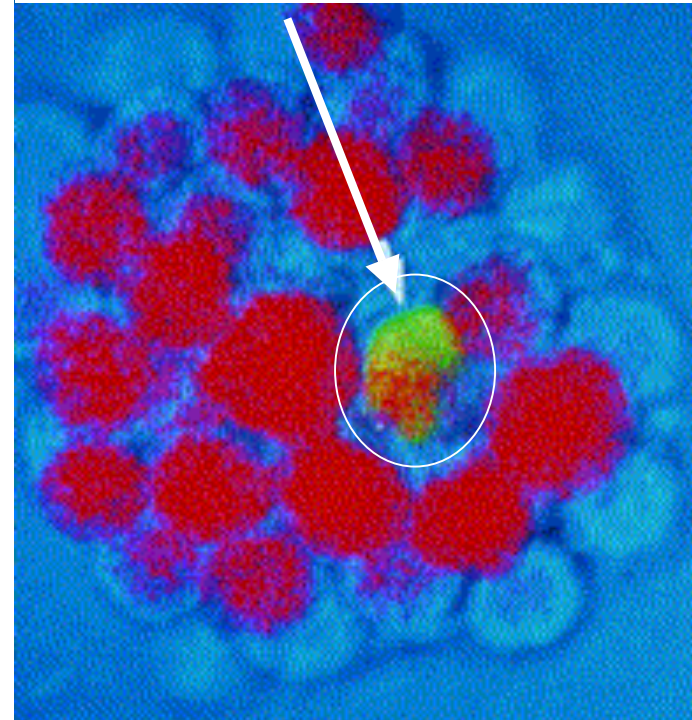


phagocitosi

Macrofago (fleccia) che ha ingolfato due corpi apoptotici



Cellula del timo che ha fagocitato una cellula apoptotica



Nuclei intatti marcati con propidium iodide

