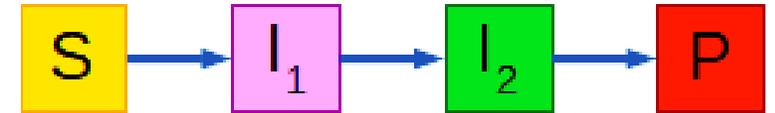


«Il corpo di un uomo...nel suo cuore uno di quei fuochi senza luce che non concepisco affatto di natura diversa a quella che scalda il fieno»

Cartesio

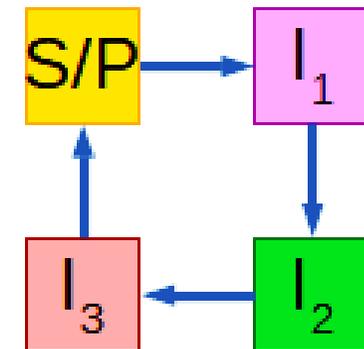
Lezione 2



S = substrato
I = intermedio
P = prodotto

via metabolica lineare

**La regolazione a
livello molecolare e cellulare**



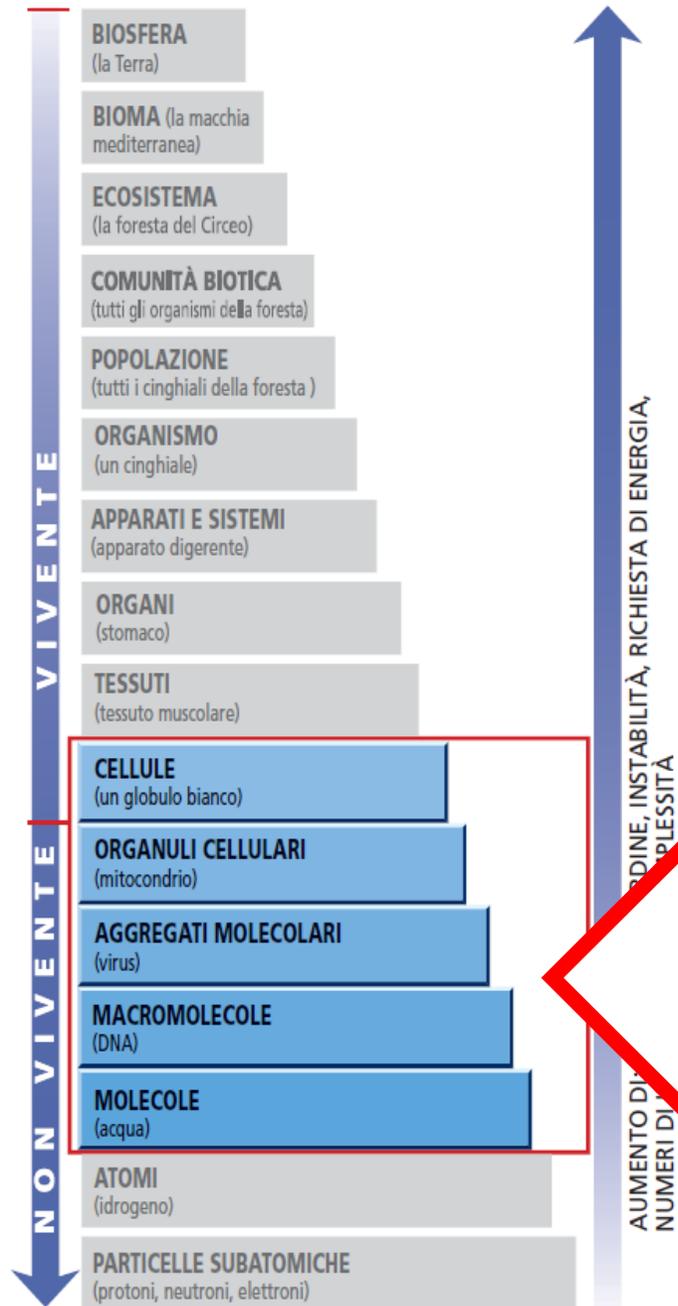
via metabolica ciclica

La definizione di essere vivente di Pietro Omodeo

“Un essere vivente è un **sistema cellulare aperto, autoriproducibile, attraversato da flussi autoregolati di materia, di energia e di informazione** che ne consentono la crescita, lo sviluppo e la **conservazione dello stato stazionario**. Per queste loro caratteristiche **le popolazioni dei viventi sono in grado di evolversi nel tempo** adeguandosi alle mutevoli condizioni ambientali”.



Continuità nell'organizzazione della materia

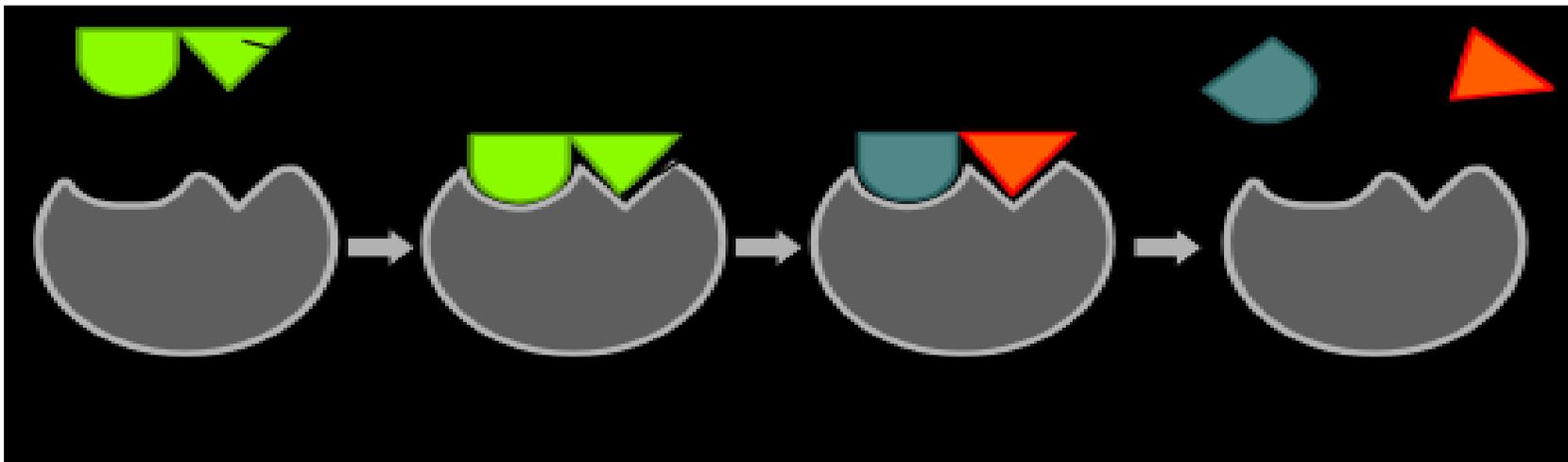


A quale livello di organizzazione ci situiamo?

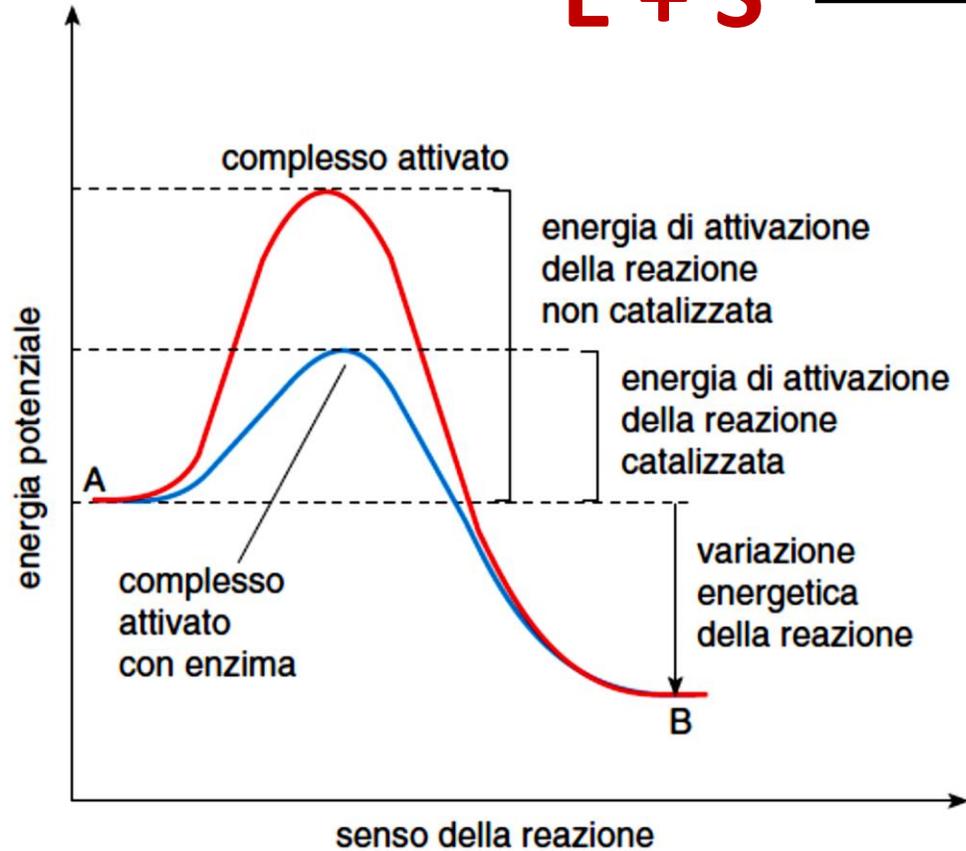
NOI SIAMO QUI

Gli enzimi come catalizzatori

- I catalizzatori sono sostanze che, presenti pur in minima quantità, esercitano sulla velocità di una reazione un'azione accelerante (o ritardante) prendendo parte agli stadi più importanti della reazione stessa, e poi rigenerandosi, per ritrovarsi così inalterati alla fine del processo.
- I catalizzatori delle reazioni che avvengono negli esseri viventi sono gli enzimi. Ogni reazione biochimica è catalizzata da un enzima e si svolge solo in presenza di quest'ultimo poiché senza di esso la sua velocità è talmente bassa che la reazione di fatto non avviene.

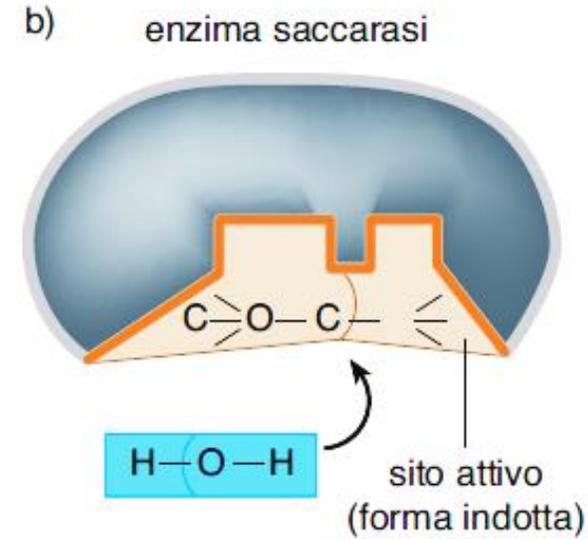
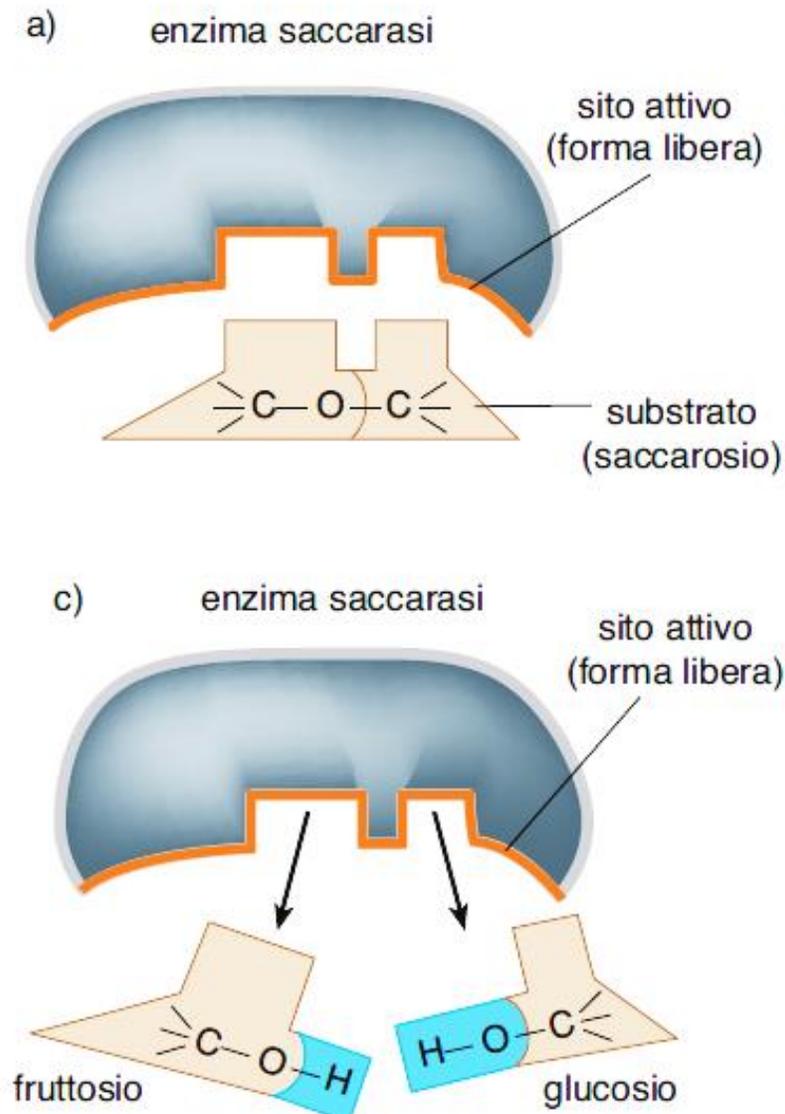


Meccanismo dell'azione enzimatica



▲ **Figura 36** - L'energia di attivazione è la differenza di energia tra il complesso attivato e i reagenti. Gli enzimi stabilizzano il complesso attivato facendo diminuire l'energia di attivazione.

Il modello dell'adattamento indotto



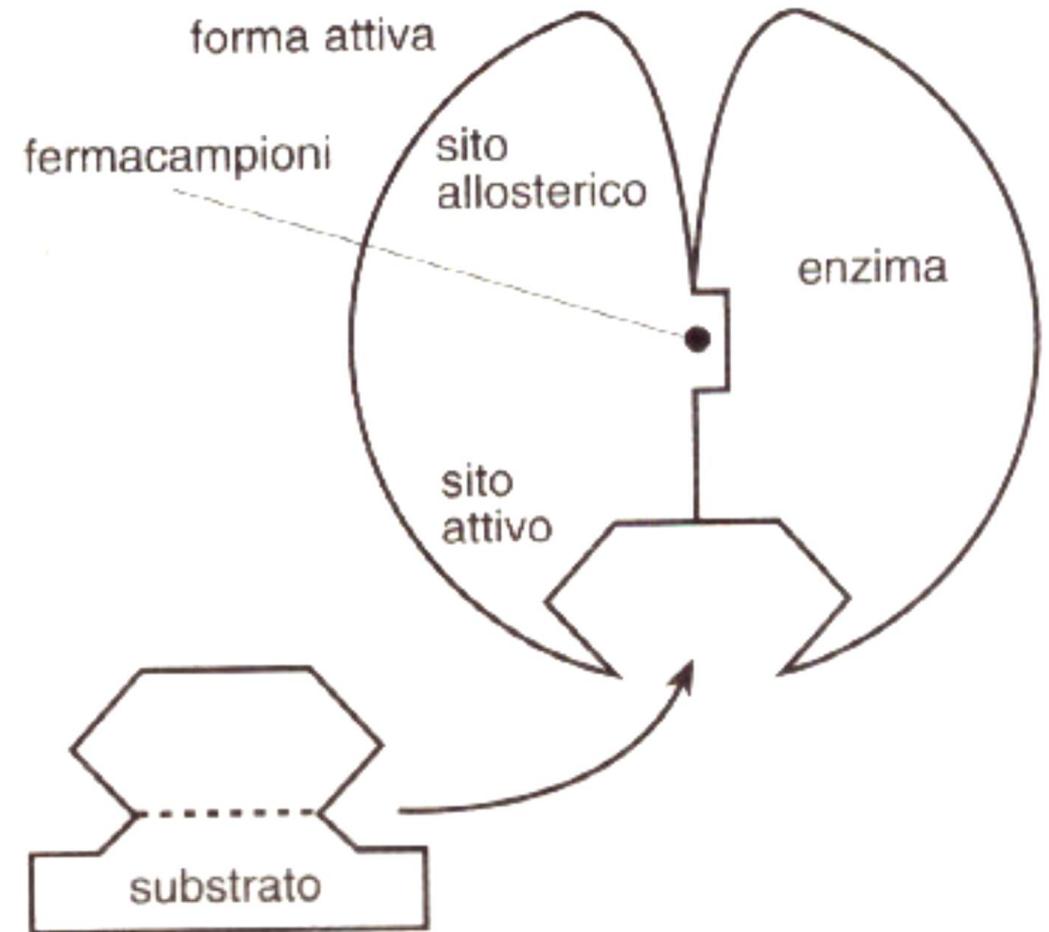
▲ **Figura 39** - Il saccarosio è idrolizzato dall'enzima saccarasi per dare una molecola di glucosio e una di fruttosio. L'enzima è altamente specifico grazie alla presenza del sito attivo che lega la molecola del substrato. Nella figura è illustrato il modello dell'adattamento indotto: esso considera il sito attivo come una regione flessibile che può variare di forma adattandosi meglio al substrato dopo averlo legato:

- a) enzima + substrato
- b) complesso enzima - substrato
- c) enzima + prodotto.

L'enzima che cambia forma

Costruisci un semplice modello in cartoncino di un enzima costituito da due parti articolate per mezzo di un fermacampioni.

Il modello deve avere due incastri: uno per il **substrato** (*sito attivo*) ed uno per una **molecola regolatrice** (*sito allosterico*), molecola che generalmente è il prodotto finale della catena metabolica in cui l'enzima è coinvolto.



L'enzima che cambia forma

Quando il sito allosterico viene occupato dalla molecola regolatrice, il modello cambia forma, ruotando intorno al perno centrale. Si modifica così la forma del sito attivo, che ora non è più capace di legare il substrato.

Due aspetti importanti che consentono la regolazione delle catene metaboliche sono:

- 1) La possibilità di variazioni conformazionali nella struttura di una proteina;
- 2) La possibilità di regolare l'attività enzimatica per mezzo di un secondo sito dell'enzima (sito allosterico).

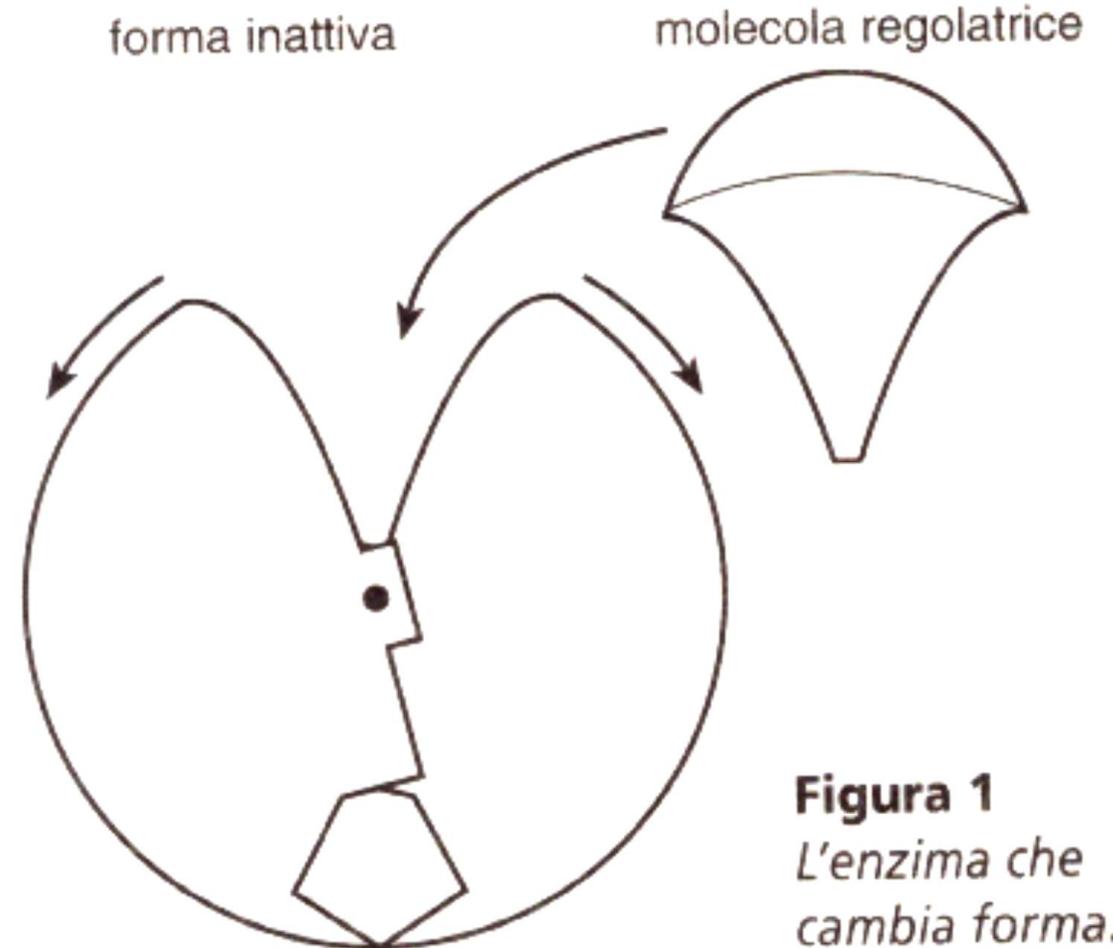
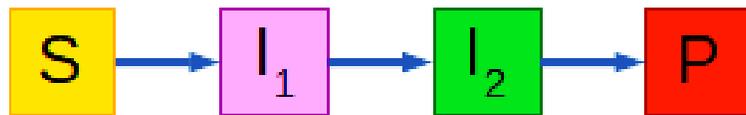


Figura 1
L'enzima che cambia forma.

Il metabolismo

L'insieme della complessa serie di reazioni che si svolgono in un organismo è definito **metabolismo** ed è oggetto di studio della **biochimica**. Esso può essere scomposto in due parti: il **catabolismo** e l'**anabolismo**. Il primo è costituito dai processi con i quali grosse molecole vengono scisse in altre via via più piccole liberando energia. Il secondo comprende quei processi mediante i quali si sintetizzano molecole più complesse e ricche di energia a partire da molecole più piccole e generalmente povere di energia (*biosintesi*). È grazie all'anabolismo che gli orga-



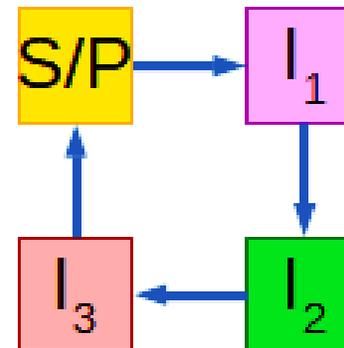
via metabolica lineare

S = substrato
I = intermedio
P = prodotto

nismi producono tutte le sostanze chimiche che li compongono.

Il metabolismo è costituito da diverse vie metaboliche, ognuna formata da una catena di reazioni. Ogni reazione è catalizzata da un enzima specifico.

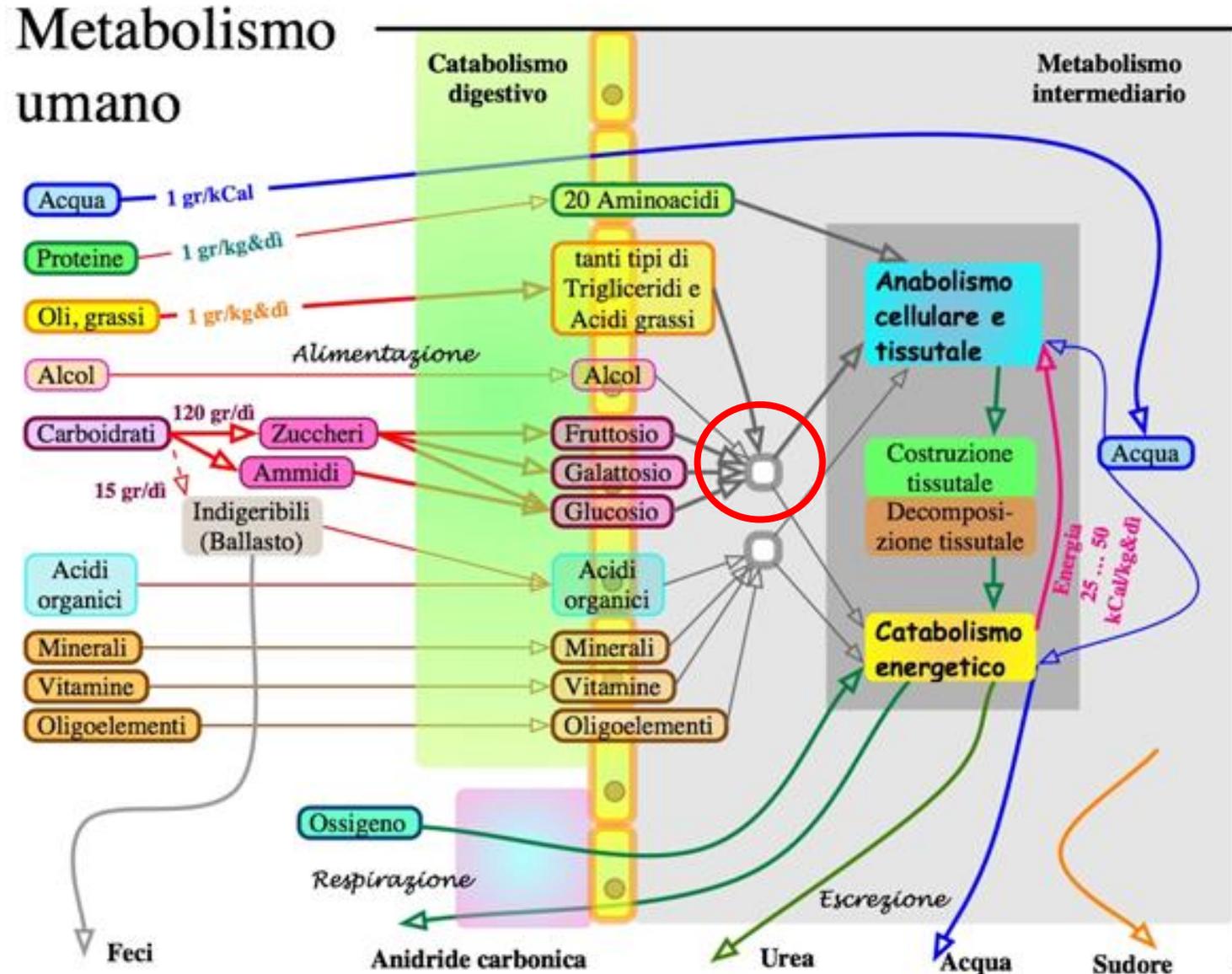
Le vie cataboliche e quelle anaboliche si intersecano in quanto una via catabolica può produrre precursori per le biosintesi e una via anabolica può dare sostanze destinate a essere degradate per ottenere energia. Il tutto si svolge in modo coordinato all'interno della cellula.



via metabolica ciclica

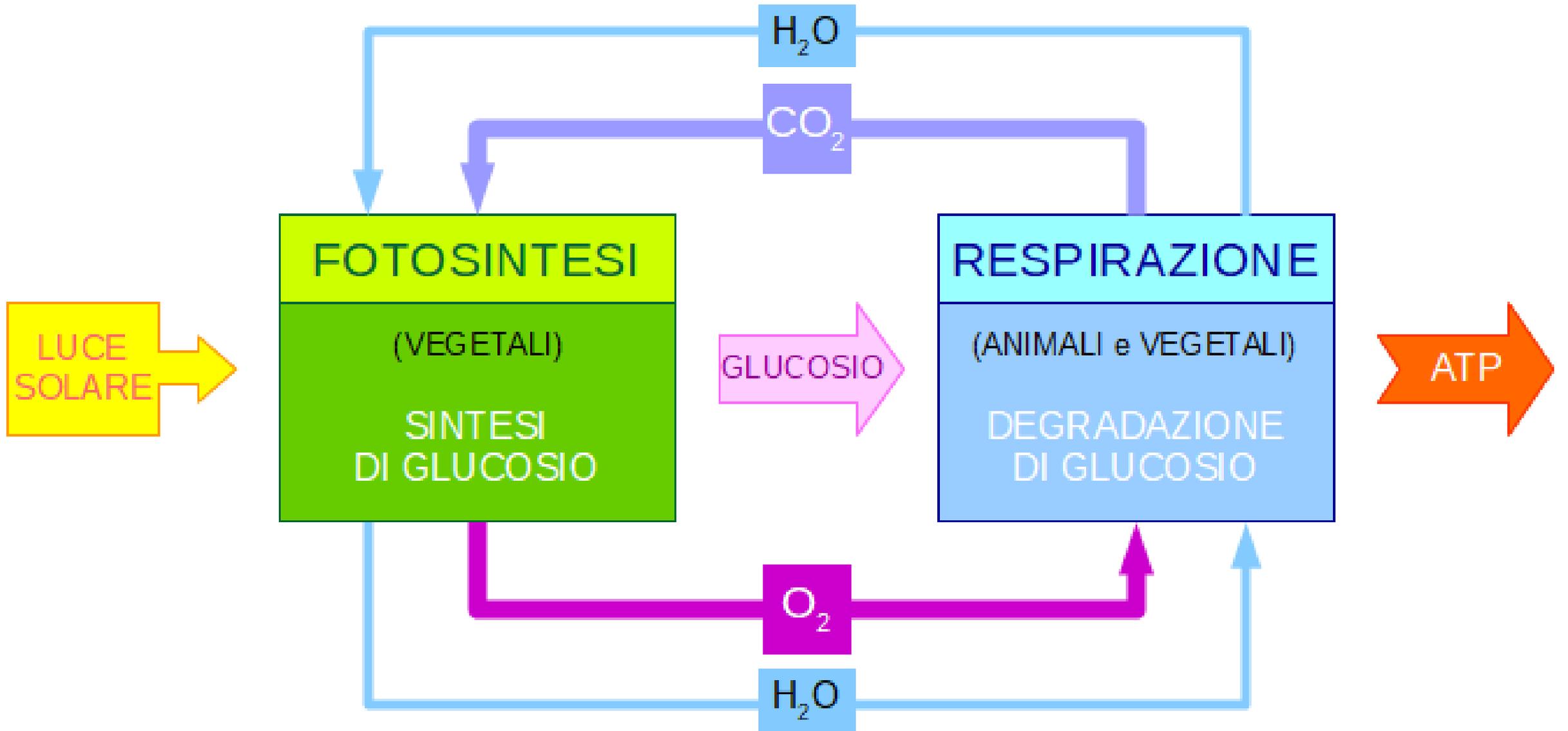
Gli incroci metabolici

Il **ciclo di Krebs** (cerchio rosso) svolge un ruolo centrale per i processi di estrazione dell'energia dalle grosse biomolecole, ma esso riveste un ruolo chiave anche in numerosi processi di tipo anabolico. In particolare molti suoi intermedi sono i precursori per la sintesi di diversi amminoacidi. Per tale motivo esso può essere definito come il **nodo centrale** dell'intero metabolismo.

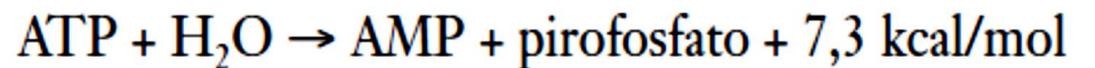
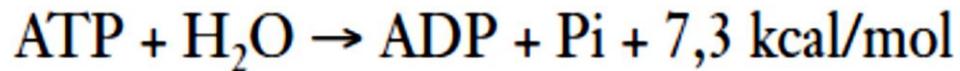
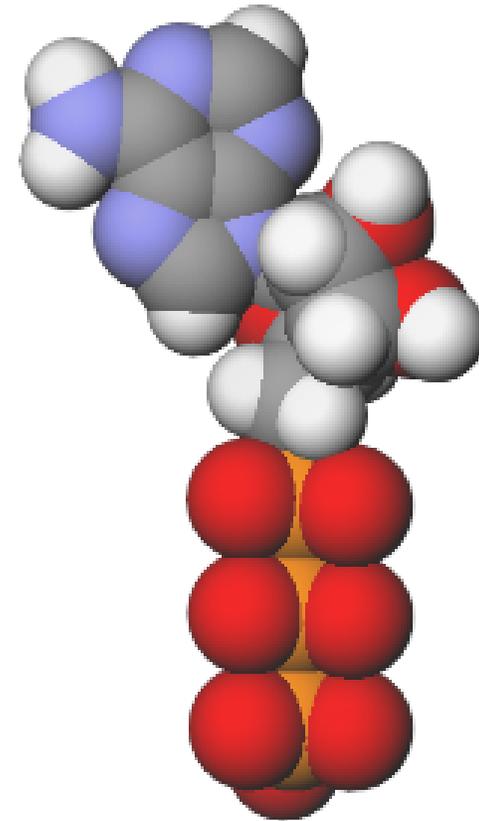
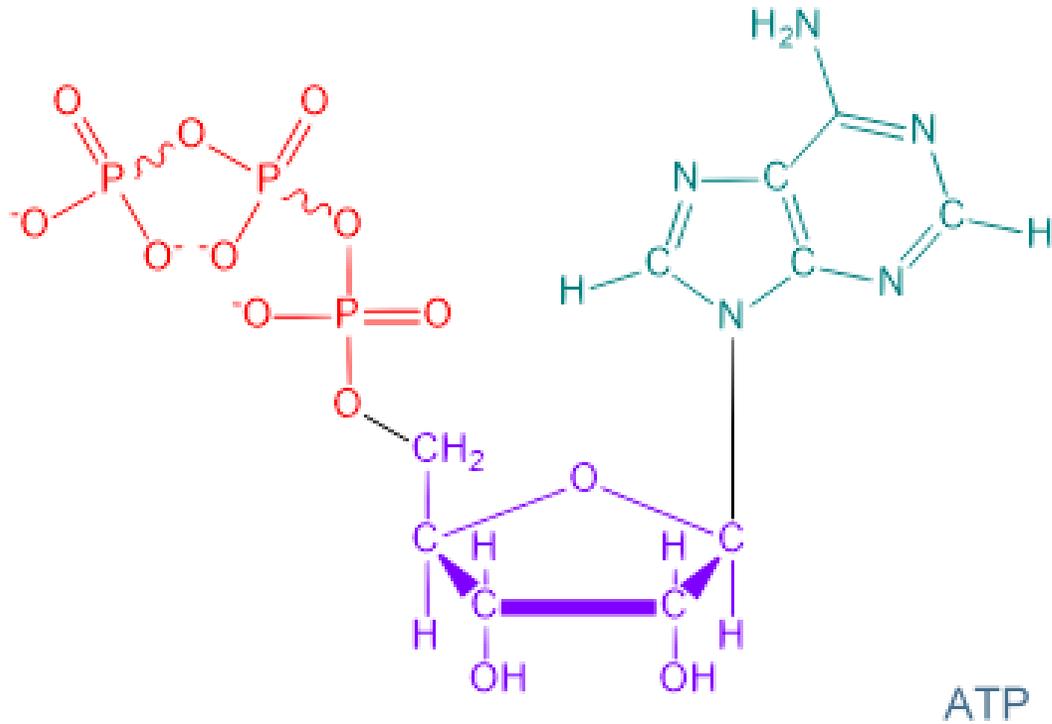


Le vie metaboliche si intersecano in diversi punti

Fotosintesi e respirazione



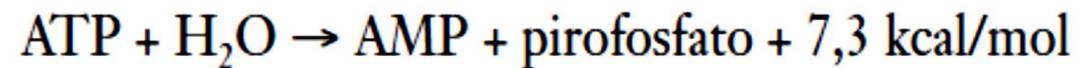
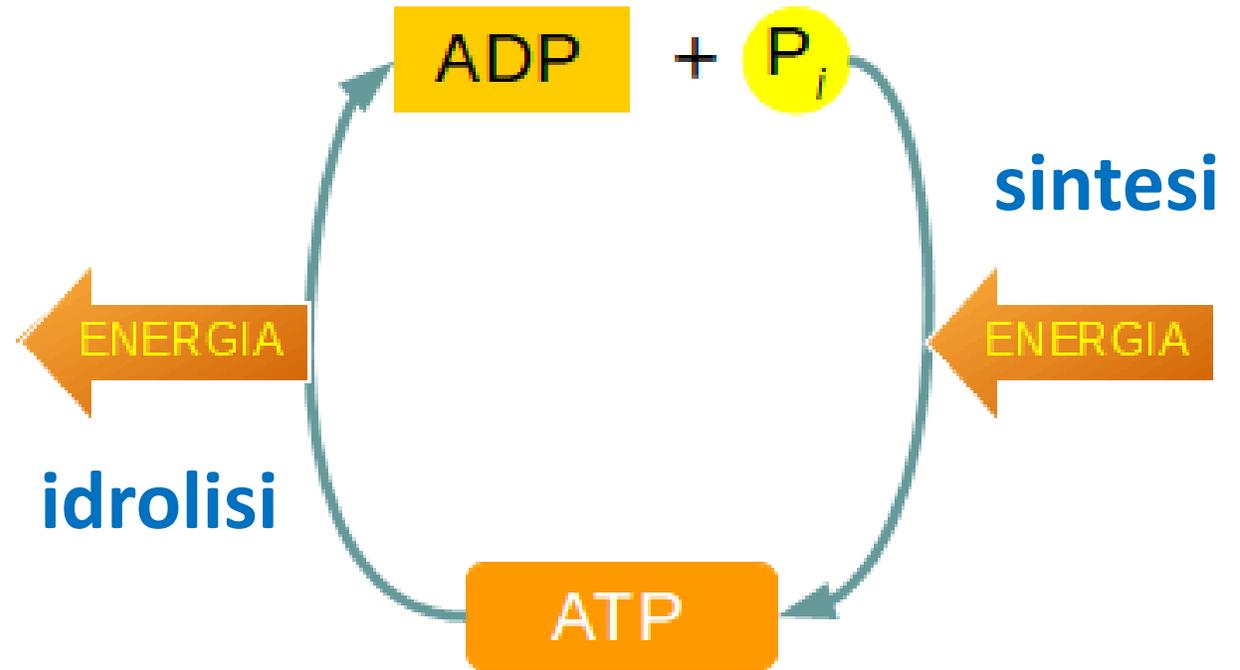
L'ATP



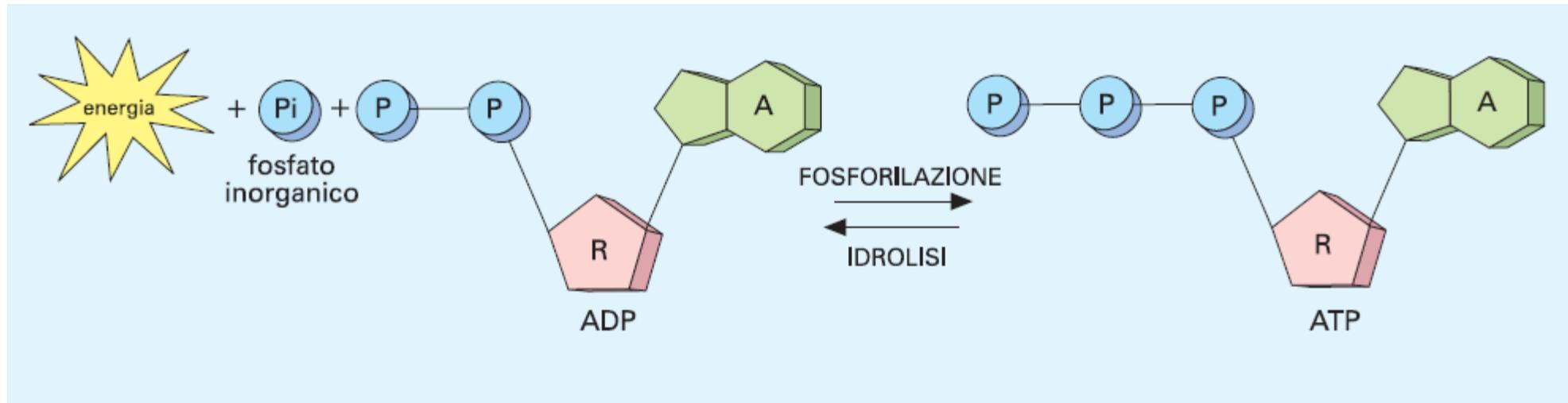
L'ATP è la fonte energetica a disposizione della cellula per consentire tutti quei processi che richiedono energia come le reazioni endoergoniche.

L'ATP

L'**idrolisi** dell'ATP libera energia; la **sintesi** dell'ATP richiede energia



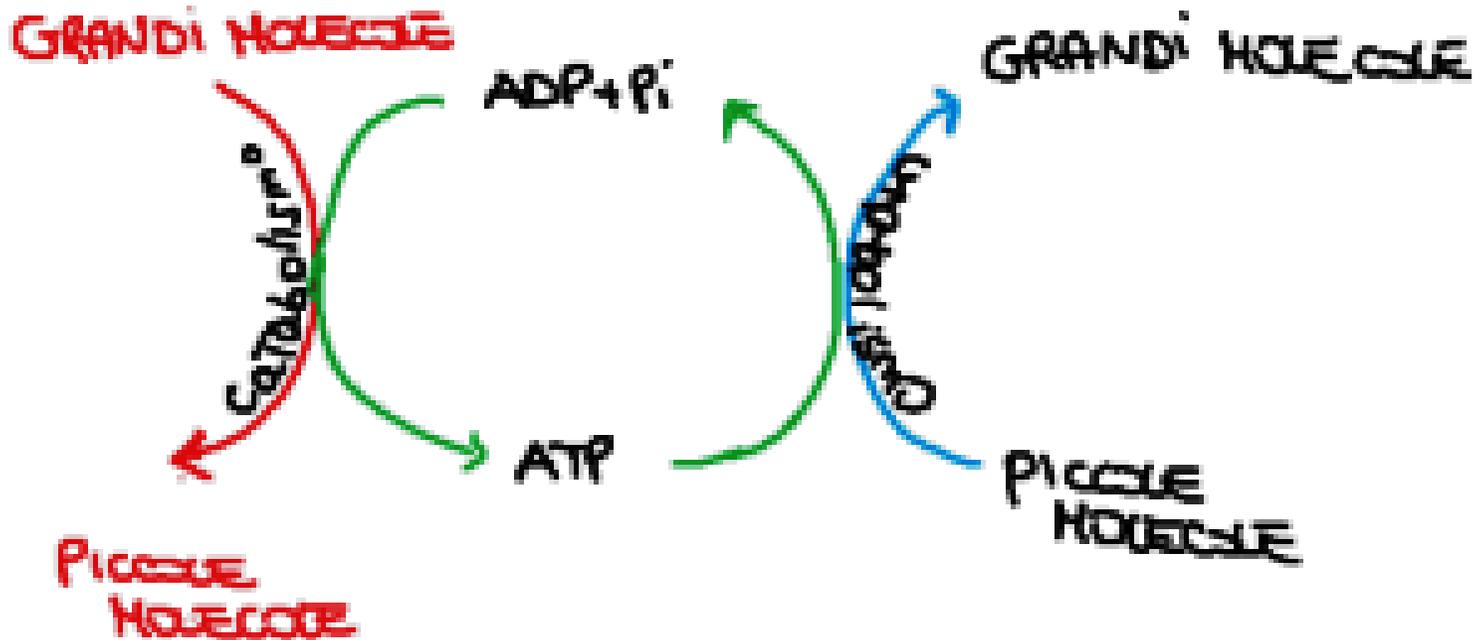
La ricarica dell'ATP



Il processo di ricarica dell'ATP è detto **fosforilazione**

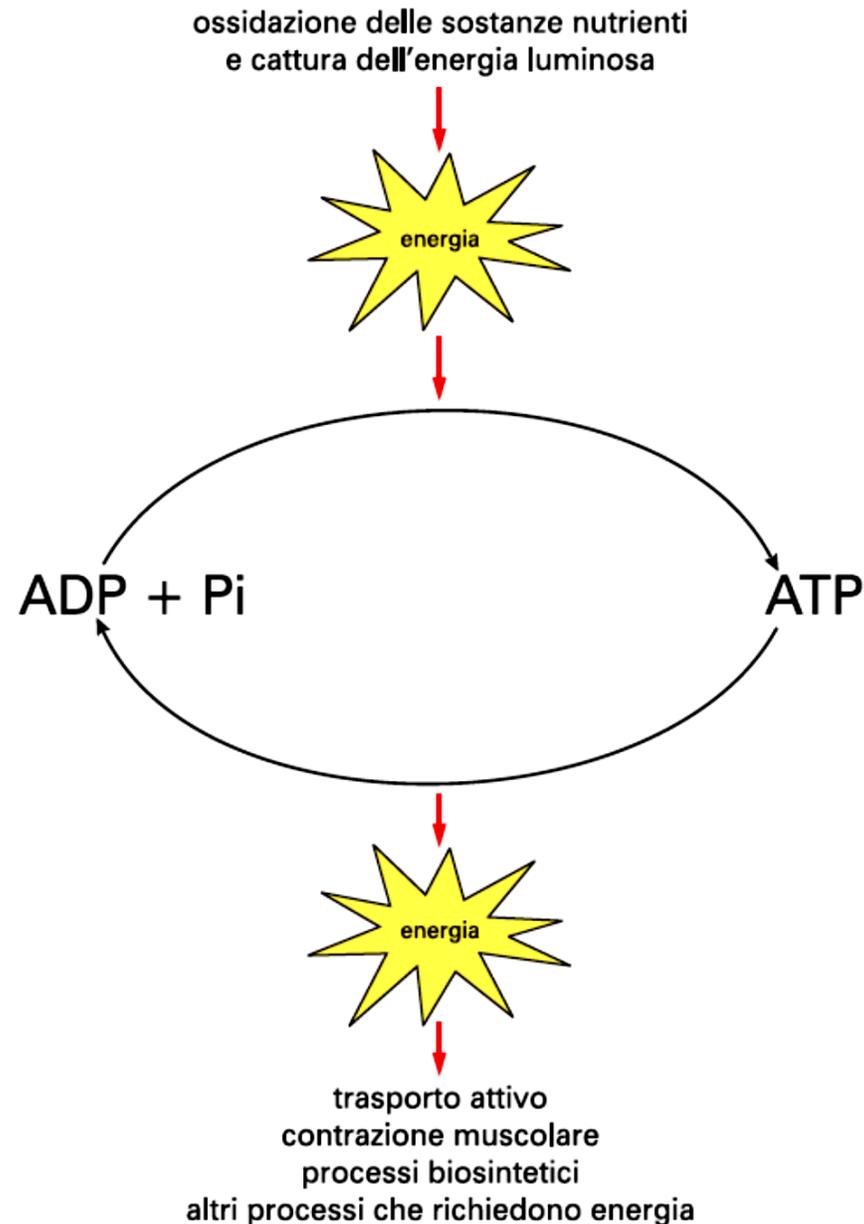
- La **fosforilazione ossidativa** avviene quando il **glucosio** subisce nei **mitocondri** un'**ossidazione completa** a biossido di carbonio e acqua oppure una **ossidazione parziale** nei processi di **fermentazione** (Animali e vegetali, microrganismi);
- La **fosforilazione fotosintetica** o **fotofosforilazione** si verifica grazie all'azione dell'**energia luminosa** (Vegetali e alcuni protisti e monere).

ATP, catabolismo e anabolismo



L'energia liberata nel catabolismo è utilizzata per produrre ATP; l'energia richiesta per l'anabolismo è fornita dall'ATP

Il ciclo ATP / ADP



Nelle cellule l'ATP ha un rapido *turn over*, ossia riciclo, in quanto viene continuamente consumato nelle attività che richiedono energia e continuamente ricaricato mediante i processi di fosforilazione, formando un vero e proprio ciclo ATP/ADP (Figura 7).

▲ **Figura 7** - Il ciclo ATP/ADP.

Tre meccanismi per la regolazione dei processi metabolici

- 1. Il controllo della sintesi di un enzima**
- 2. Il controllo della velocità di degradazione di un enzima**
- 3. Il controllo dei flussi metabolici**

Tre meccanismi per la regolazione dei processi metabolici

Il controllo della sintesi di un enzima

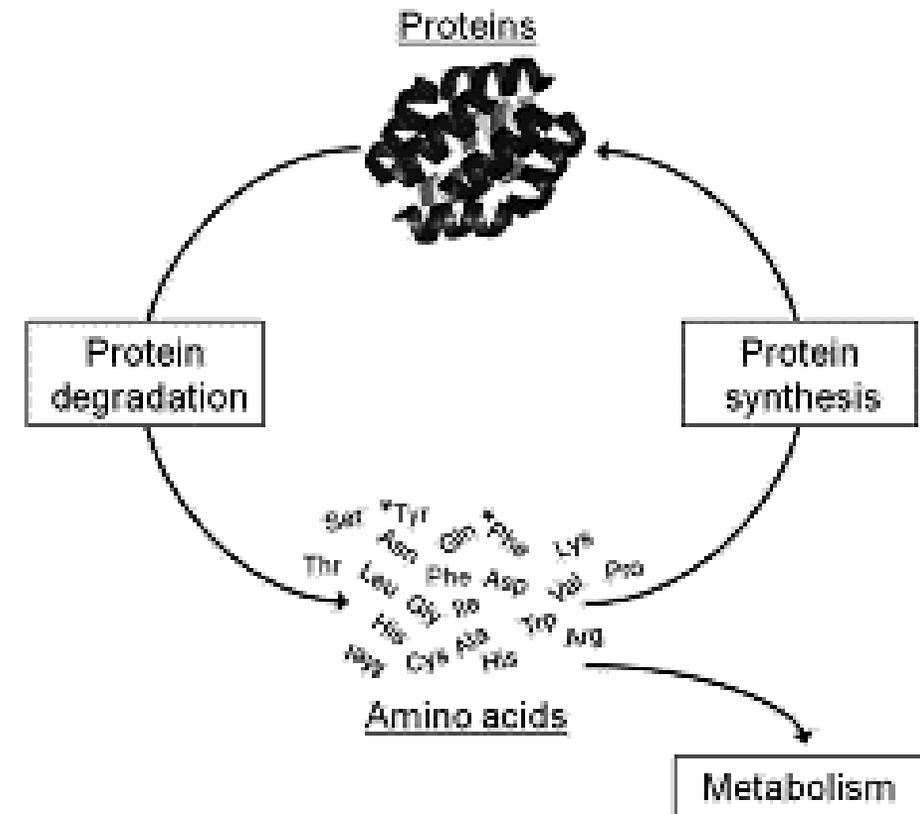
(l'argomento sarà oggetto della Lezione 3)

Tre meccanismi per la regolazione dei processi metabolici

Il controllo della velocità di degradazione di un enzima

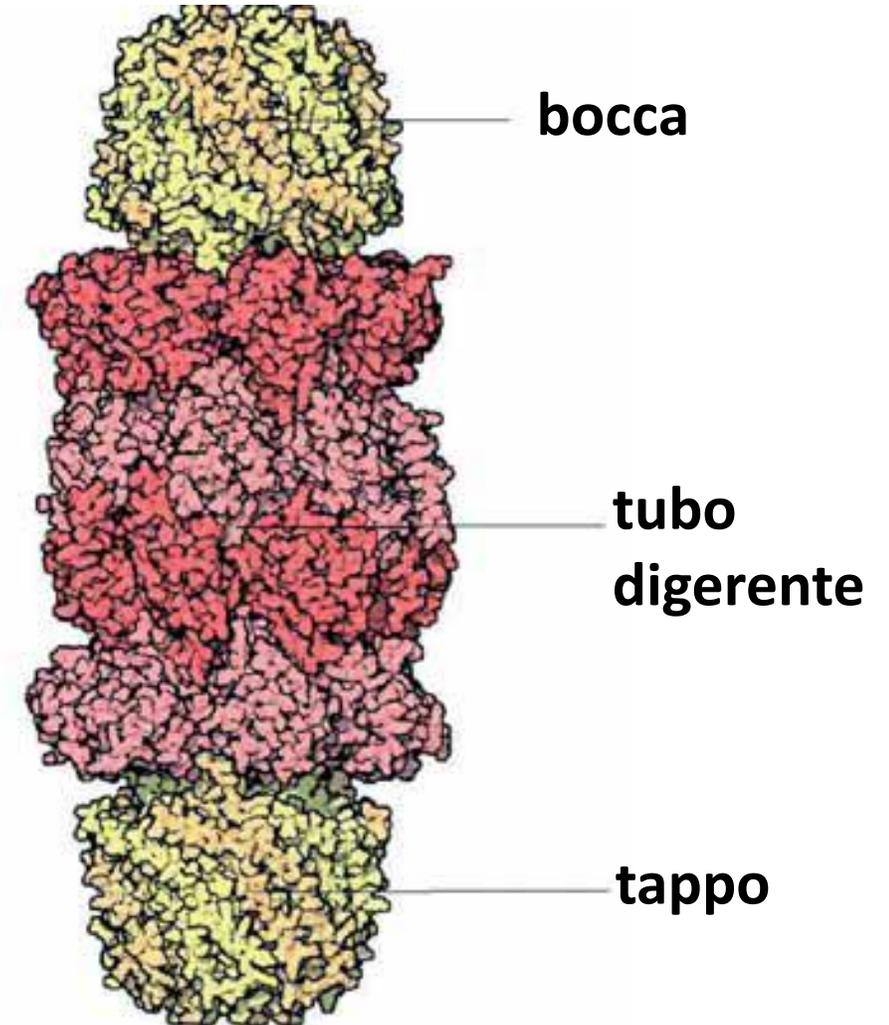
Niente dura per sempre

- Molte proteine non durano più di qualche minuto. Le cellule sintetizzano continuamente nuove proteine, le usano per un solo compito e poi le eliminano.
- Per esempio, le proteine che vengono usate per segnalazione e controllo, come i **regolatori della trascrizione** e le **ciclina** che controllano la divisione cellulare, hanno una vita molto breve, portano i loro messaggi e poi vengono eliminate.
- Anche gli **enzimi** specializzati nella sintesi di particolari molecole vengono costruiti solo quando sono necessari, e così permettono alla cellula di controllare quello che occorre sintetizzare momento per momento.
- Dopo che hanno svolto la loro azione tali enzimi possono essere rapidamente eliminati.
- Questa strategia di «invecchiamento programmato» della molecola può sembrare uno spreco (richiede infatti energia sotto forma di ATP), ma permette alla cellula di rispondere rapidamente ad ogni nuova necessità.

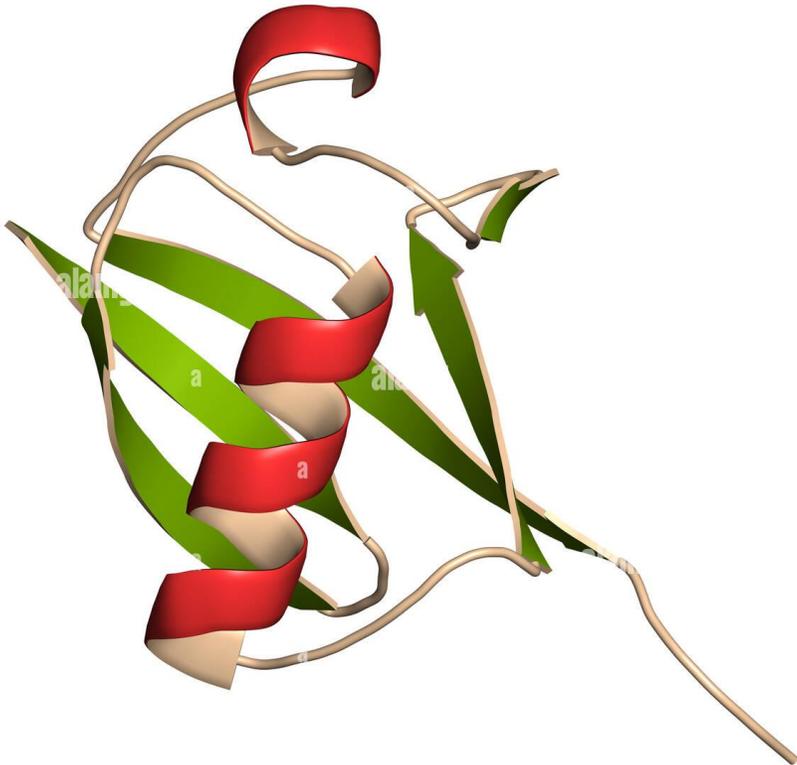


I proteasomi

I **proteasomi** sono complessi multiproteici implicati, come i lisosomi, nel processo di degradazione proteica intracellulare, un meccanismo omeostatico che assicura il controllo del livello proteico all'interno delle cellule. A differenza del lisosoma, che è un compartimento cellulare fornito di membrana e quindi un vero e proprio organulo, il proteasoma non è fornito di una membrana ed è costituito da tre diverse subunità con funzioni diverse: la **bocca**, dove entrano le proteine, il **tubo digerente**, con tipica struttura "a botte", dove le proteine vengono digerite e il **tappo**, che separa l'ambiente citoplasmatico dall'interno del proteasoma e da dove fuoriescono i prodotti della catalisi.



L'ubiquitina



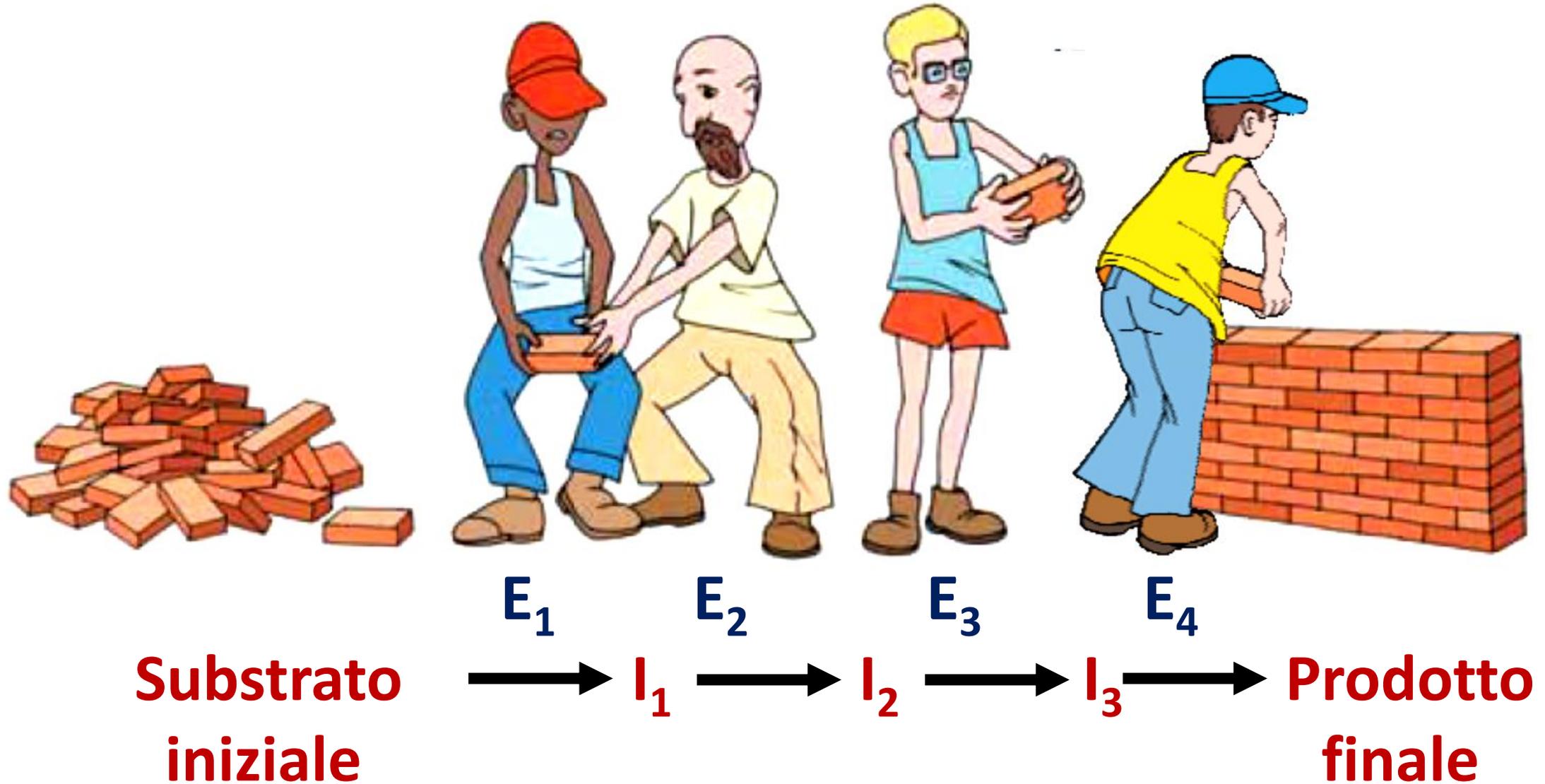
Per essere degradate al suo interno le proteine che entrano nella bocca del proteasoma devono essere associate a una particolare sostanza, l'**ubiquitina**, una piccola proteina di 76 amminoacidi, ubiquitaria negli eucarioti. Le funzioni basilari di tale proteina furono chiarite all'inizio degli anni Ottanta da A. Ciechanover, A. Hershko e I. Rose, che nel 2004 ricevettero il Premio Nobel per la chimica.

L'ubiquitinazione consiste nel legame di una proteina con uno o più monomeri di ubiquitina. Tale legame porta, solitamente, alla degradazione della proteina stessa nei proteasomi. I proteasomi si trovano in tutti gli organismi, dagli archibatteri agli eucarioti. Oltre che nel turnover proteico, negli eucarioti i proteasomi sono coinvolti in molti altri processi cellulari, come la rimozione delle proteine con anomalie strutturali o il controllo del ciclo cellulare. Il loro difettoso funzionamento è implicato inoltre in diverse patologie, come quelle neurodegenerative, per cui il loro studio potrebbe rivelarsi molto importante anche per combattere i tumori e diverse altre malattie.

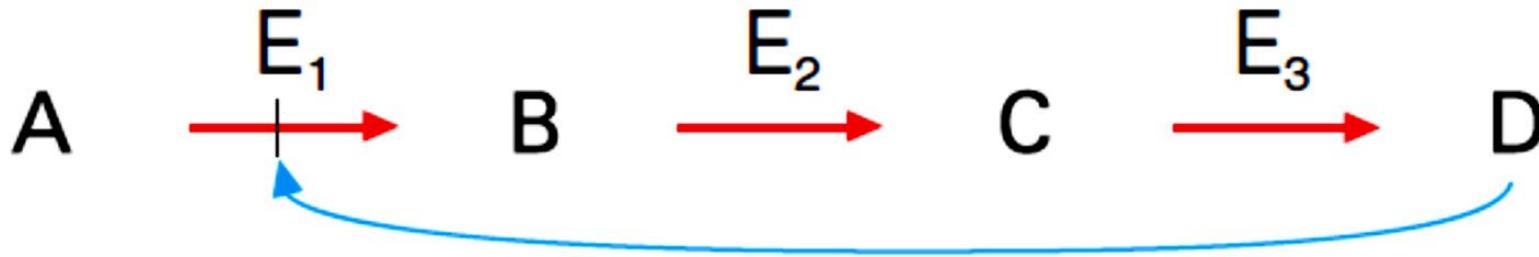
Tre meccanismi per la regolazione dei processi metabolici

Il controllo dei flussi metabolici

La catena metabolica



La regolazione delle catene metaboliche: il controllo allosterico



▲ **Figura 4** - Un tipico meccanismo per la regolazione dei flussi metabolici è quello del controllo allosterico. In questo caso il prodotto finale della catena (D) si lega reversibilmente al primo enzima (E₁), bloccandone l'attività.

Il controllo allosterico dell'enzima E₁ trasforma il sistema lineare in un sistema circolare

La catena metabolica



A chi si rivolgerà Luca per bloccare il flusso di mattoni?

A chi si rivolgerà Luca per bloccare il flusso di mattoni?

- Scrivi su Socrative la risposta alla prima domanda



BOCCARDI9643

Student Login

Room Name

BOCCARDI9643

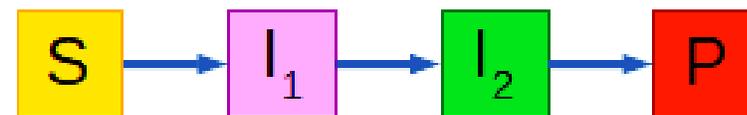
JOIN

 English ▾

Enter your name

Prova |

DONE

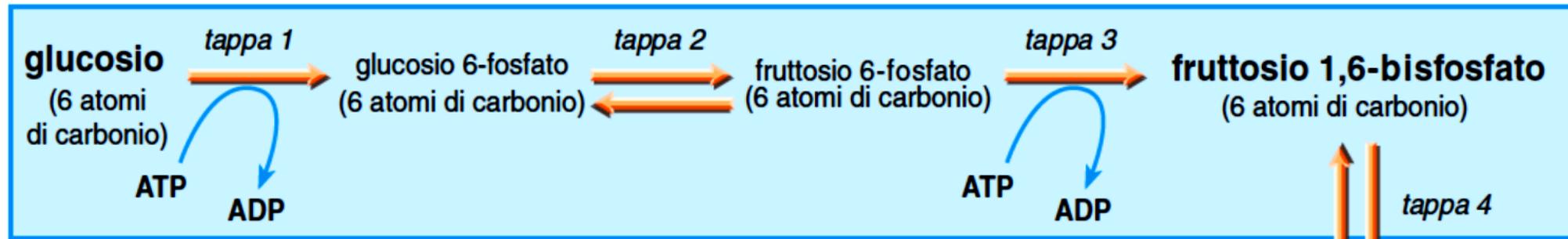


S = substrato
I = intermedio
P = prodotto

La catena metabolica

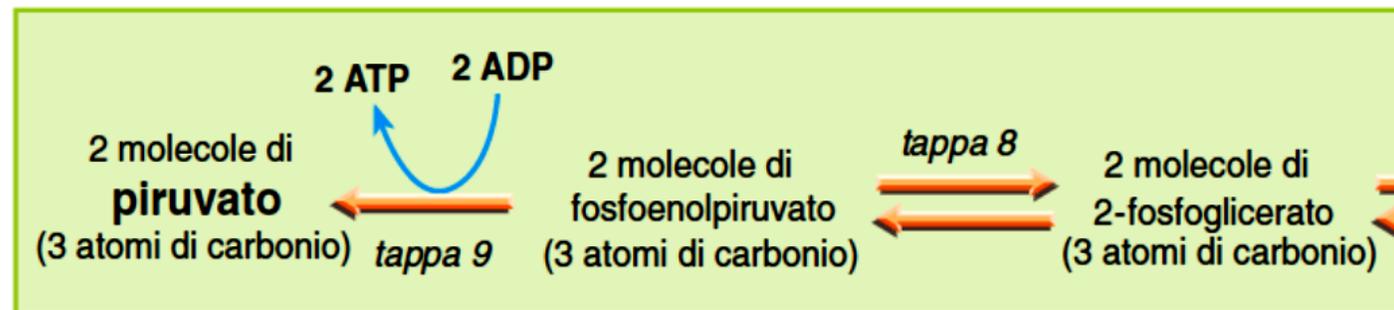
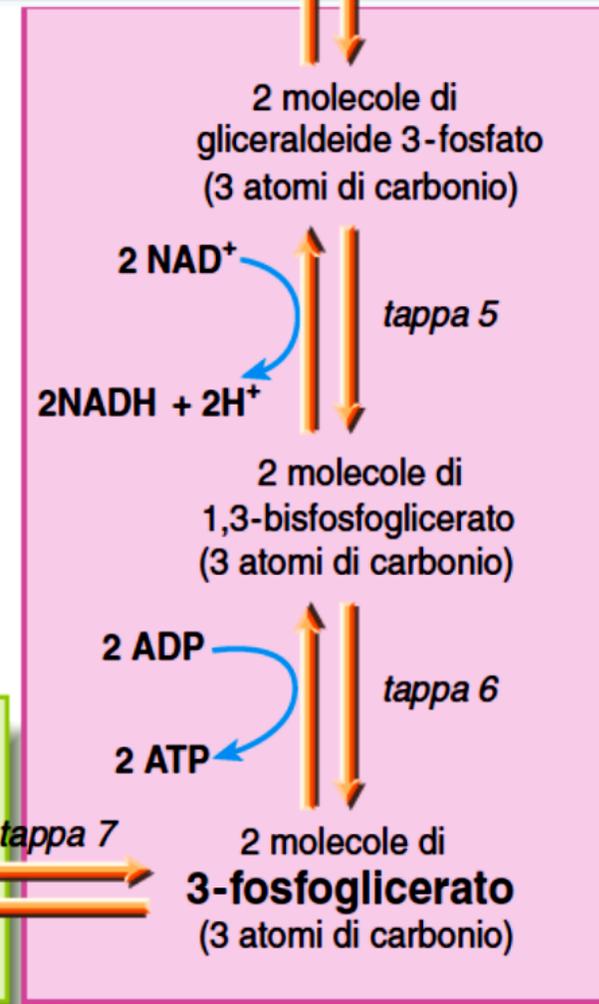


In genere è controllato il primo enzima della catena: bloccare il primo elemento significa infatti bloccare l'intera catena.



▲ **Figura 10** - Le tre fasi principali della glicolisi: la prima fase richiede energia, sotto forma di ATP, le altre due producono ATP.

La glicolisi



Variazioni di energia libera (ΔG) delle diverse reazioni della glicolisi

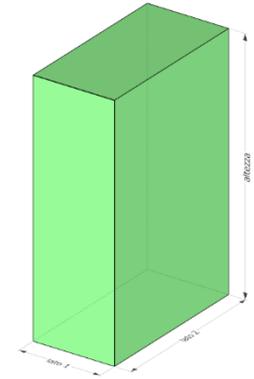
Composto della glicolisi	Variazione di energia libera della reazione ¹
Glucosio	-
Glucosio 6-fosfato	- 8,0
Fruttosio 6-fosfato	- 0,6
Fruttosio 1,6-bisfosfato	- 5,3
Gliceraldeide 3-fosfato	- 0,3
1,3-Bisfosfoglicerato	- 0,4
3-Fosfoglicerato	+ 0,3
2-Fosfoglicerato	+ 0,2
Fosfoenolpiruvato	- 0,8
Piruvato	- 4,0



¹Valori fortemente negativi indicano una reazione irreversibile; valori prossimi a 0 una reazione reversibile

Variazioni di energia libera (ΔG) delle diverse reazioni della glicolisi

LABORATORIO



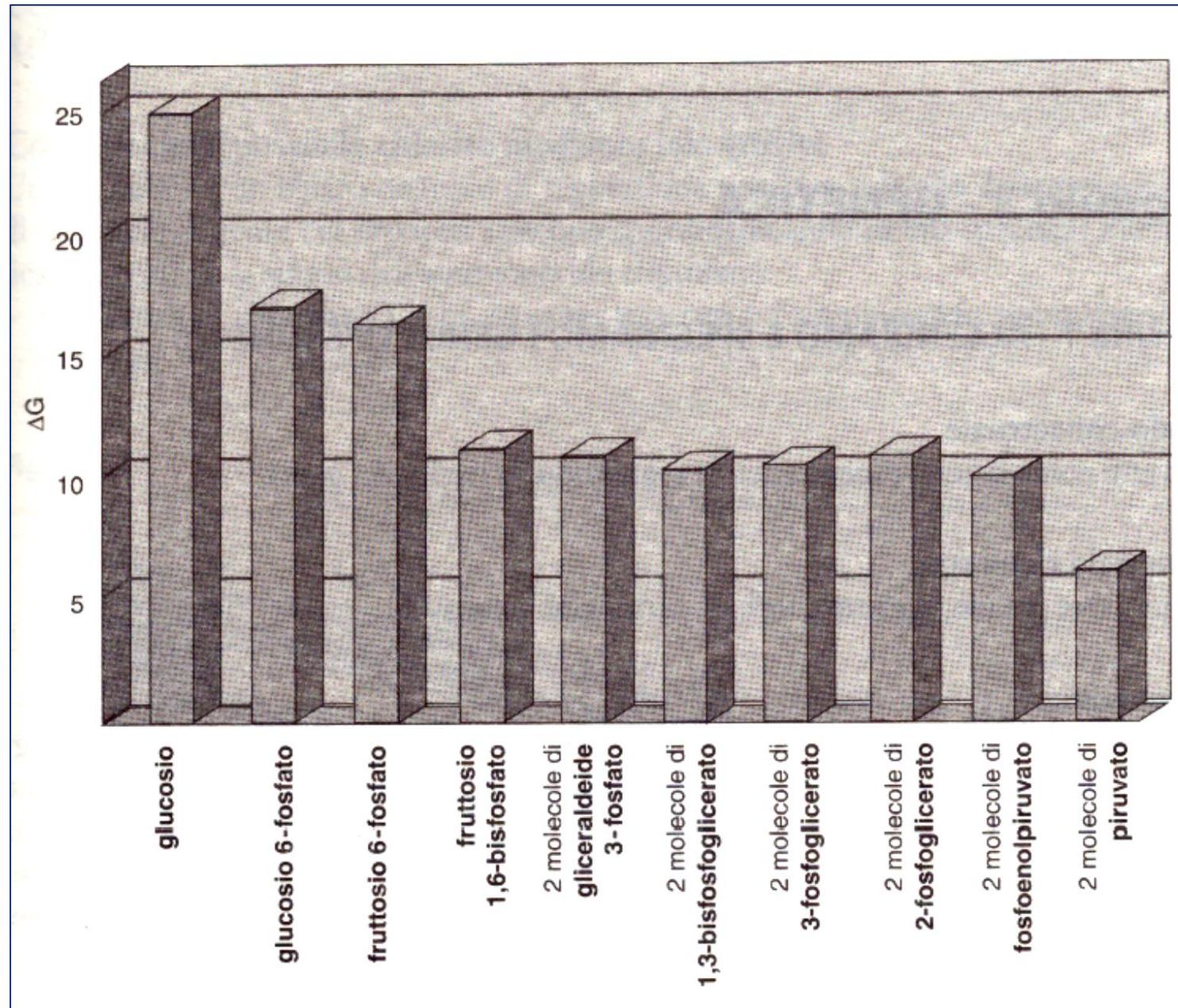
Composto della glicolisi	Variazione di energia libera della reazione ¹	Altezza (in cm) dell'intermedio della glicolisi
Glucosio	-	25,0
Glucosio 6-fosfato	- 8,0	17,0
Fruttosio 6-fosfato	- 0,6	16,4
Fruttosio 1,6-bisfosfato	- 5,3	11,1
Gliceraldeide 3-fosfato	- 0,3	10,8
1,3-Bisfosfoglicerato	- 0,4	10,4
3-Fosfoglicerato	+ 0,3	10,7
2-Fosfoglicerato	+ 0,2	10,9
Fosfoenolpiruvato	- 0,8	10,1
Piruvato	- 4,0	6,1

Costruisci 10 parallelepipedi di altezza proporzionale alla variazione di **energia libera (ΔG)** di ciascuna delle reazioni della sequenza glicolitica, dal **glucosio** al **piruvato**.

Per il prodotto iniziale, il glucosio, è stato ipotizzato un valore di 25 cm; per quello finale, il piruvato, di 6,1 cm

Glicolisi a parallelepipedi

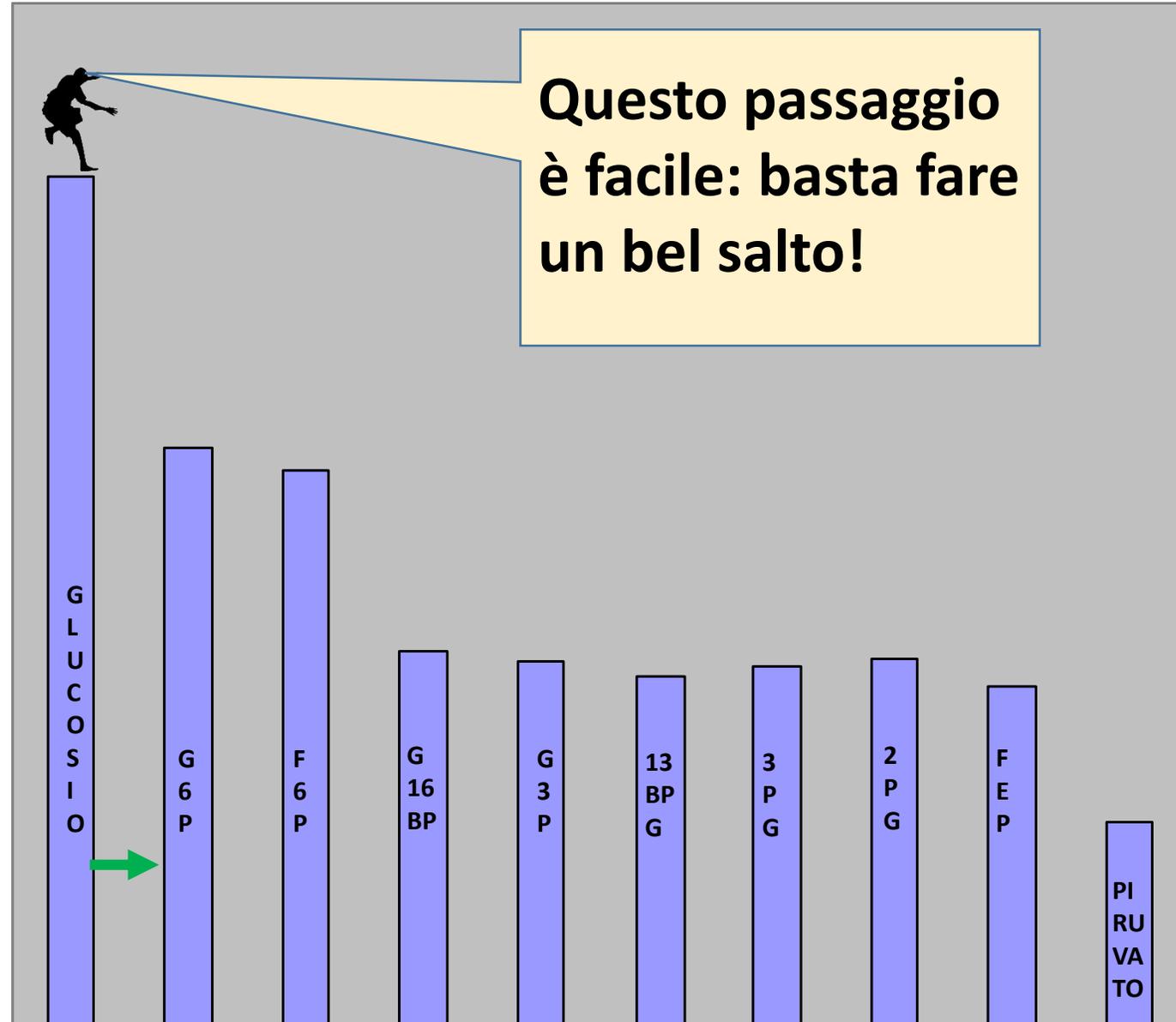
L'altezza delle colonnine è proporzionale alla variazione di **energia libera (ΔG)** di ciascuna delle reazioni della sequenza glicolitica, dal **glucosio al piruvato**.



LABORATORIO



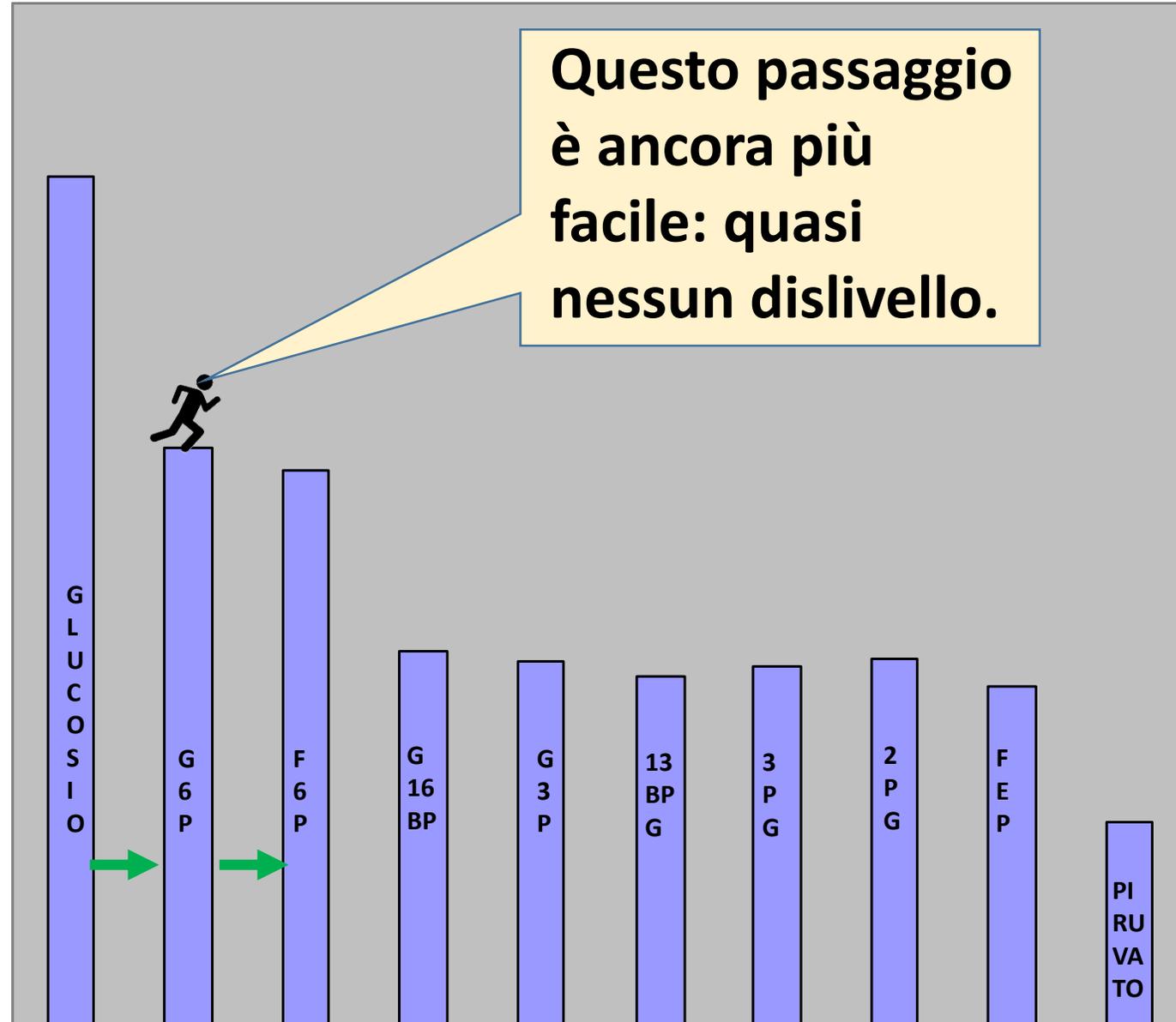
I 10 parallelepipedi della glicolisi

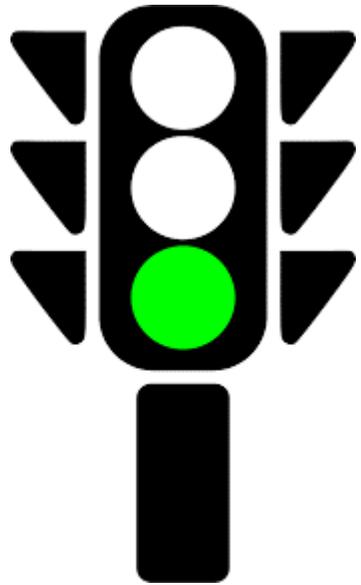


L'altezza delle colonnine è proporzionale alla variazione di **energia libera (ΔG)** di ciascuna delle reazioni della sequenza glicolitica, dal **glucoso** al **piruvato**.

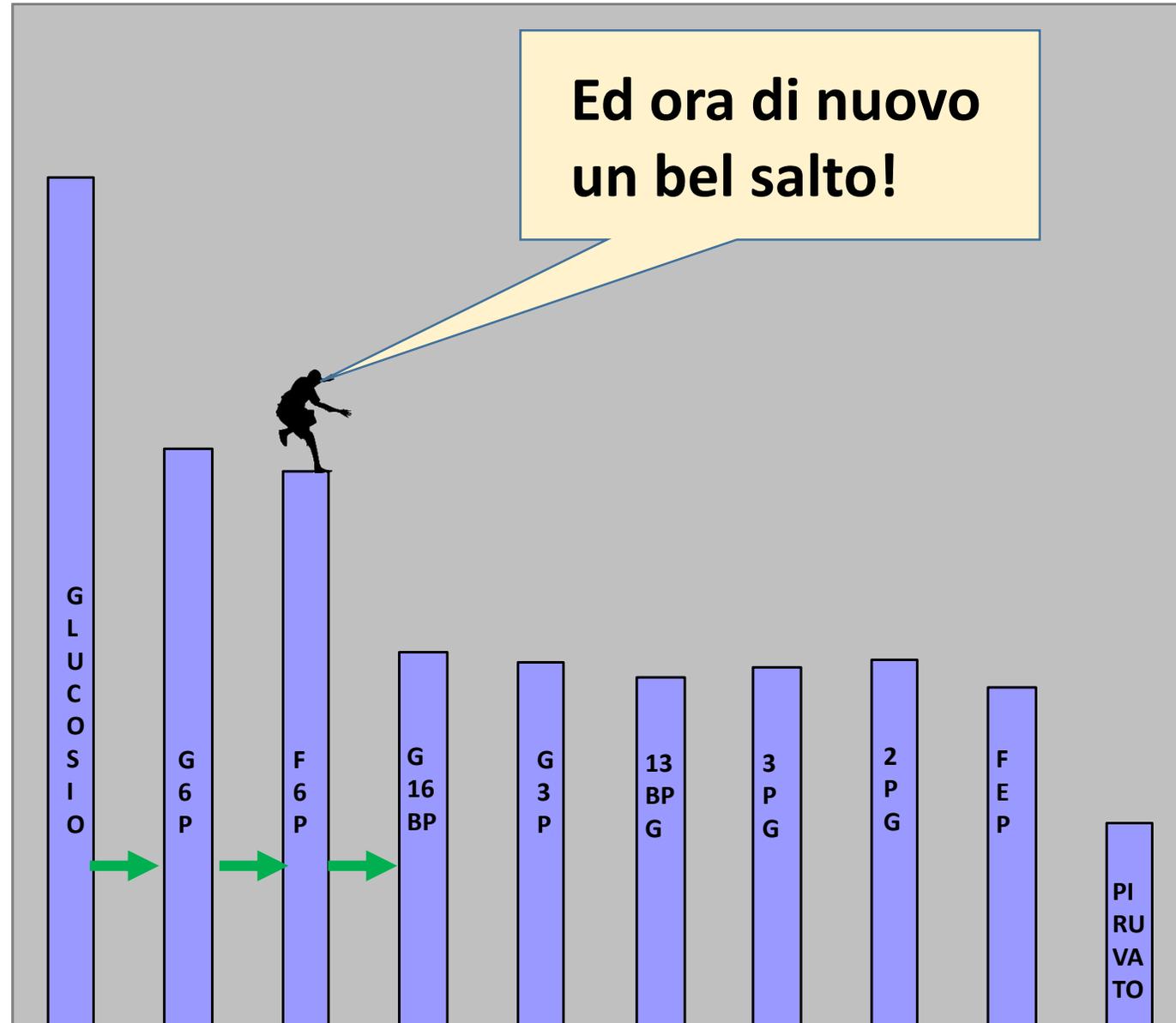


I 10 parallelepipedi della glicolisi



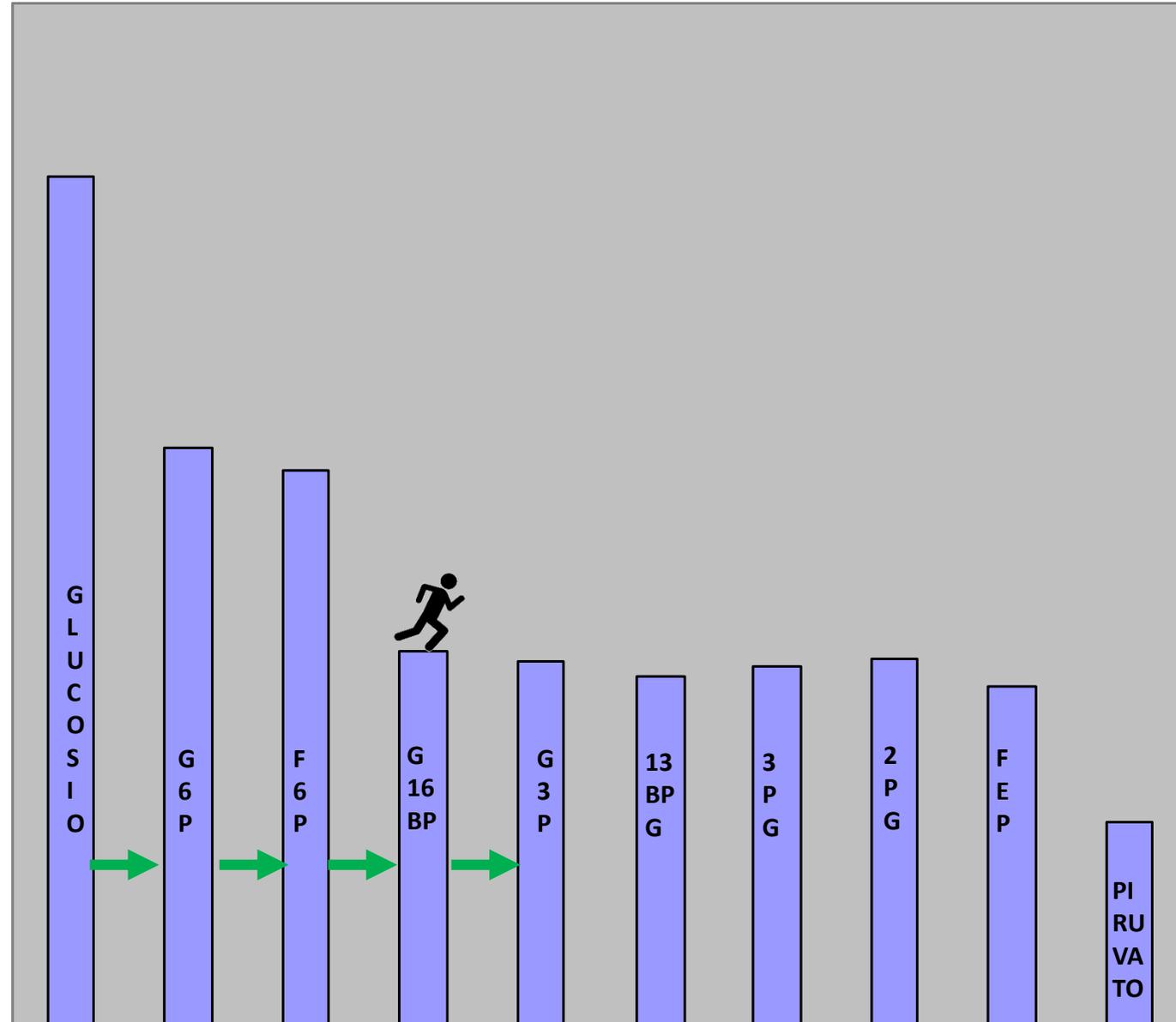


I 10 parallelepipedi della glicolisi



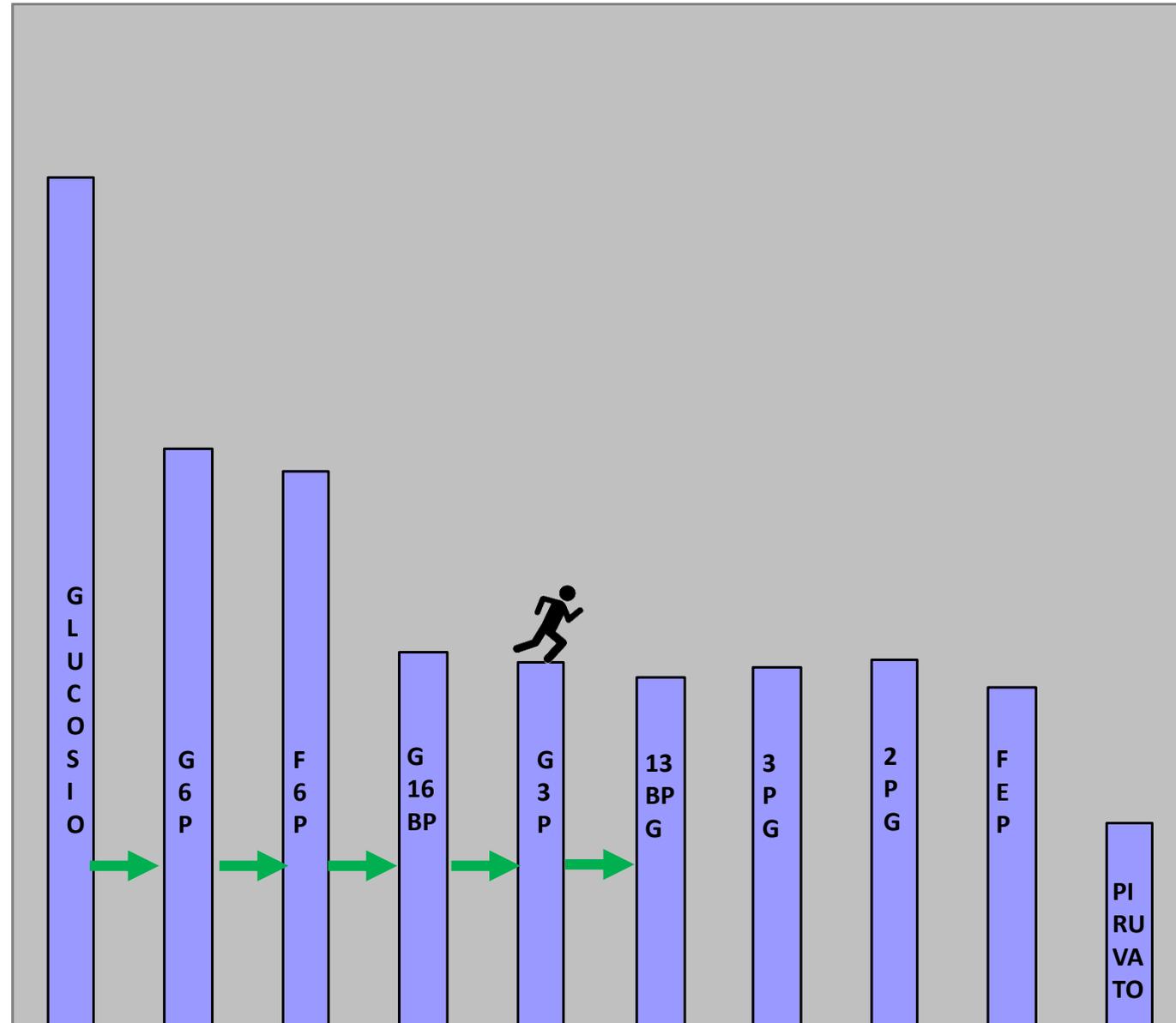


I 10 parallelepipedi della glicolisi



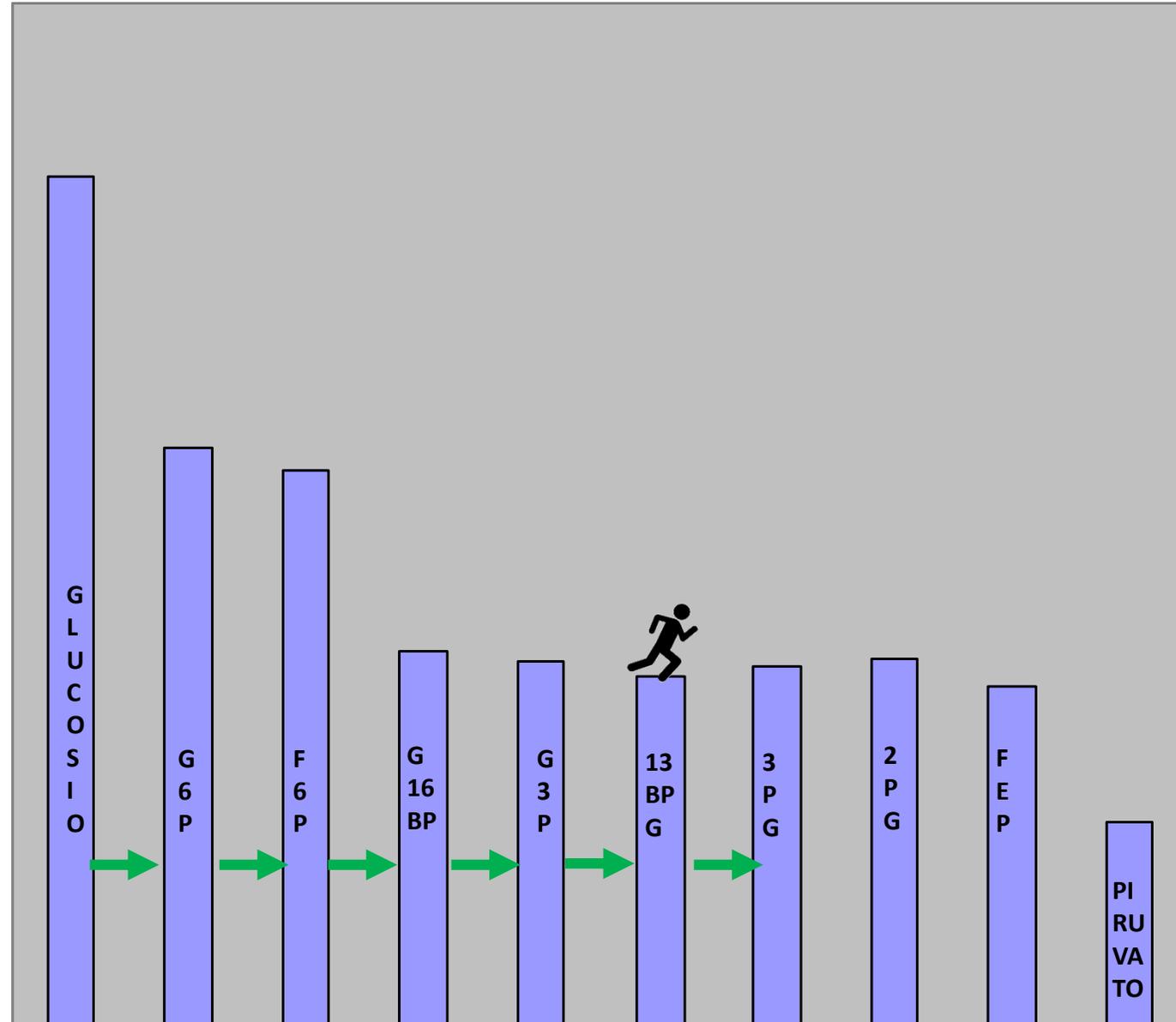


I 10 parallelepipedi della glicolisi



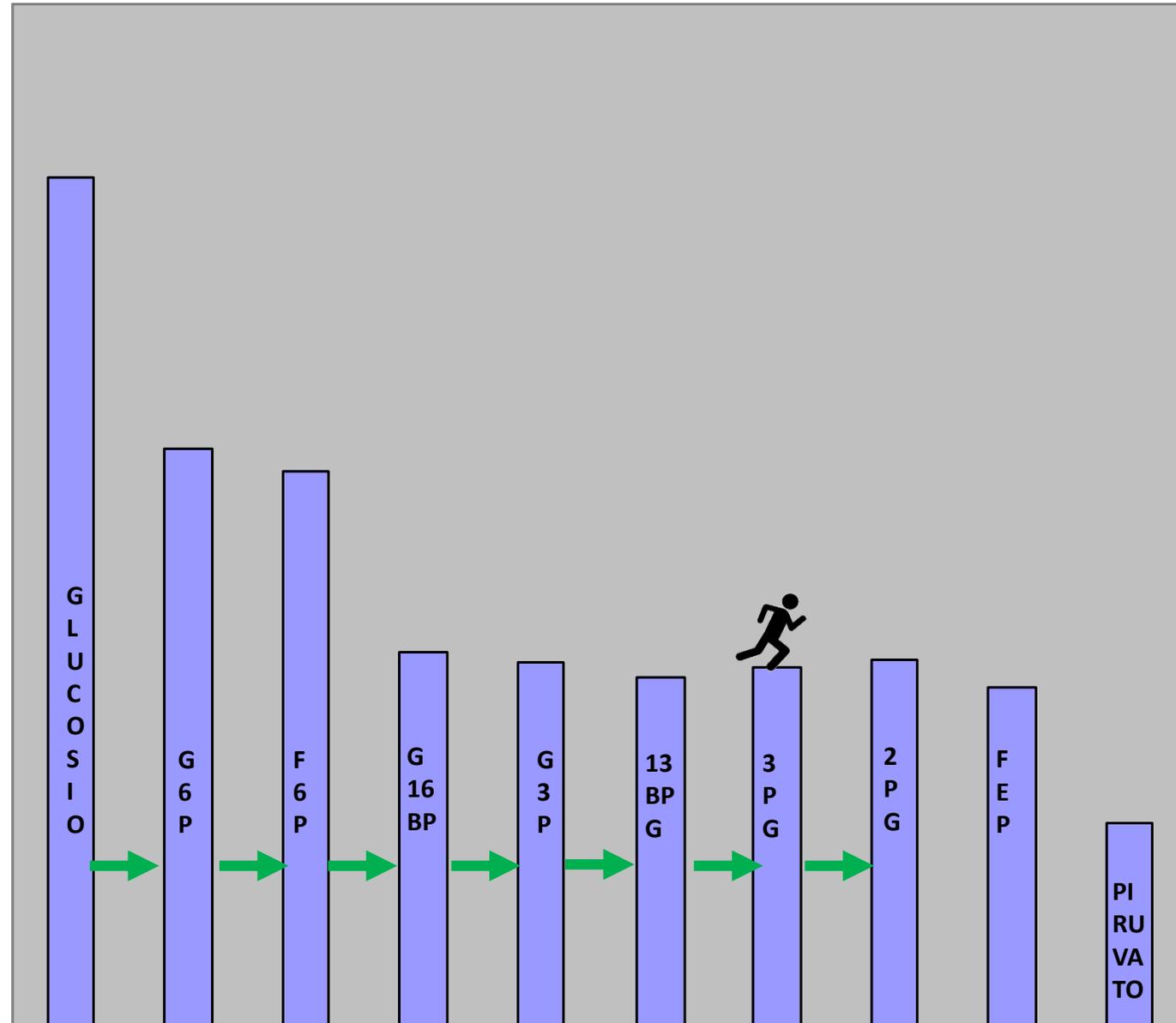


I 10 parallelepipedi della glicolisi



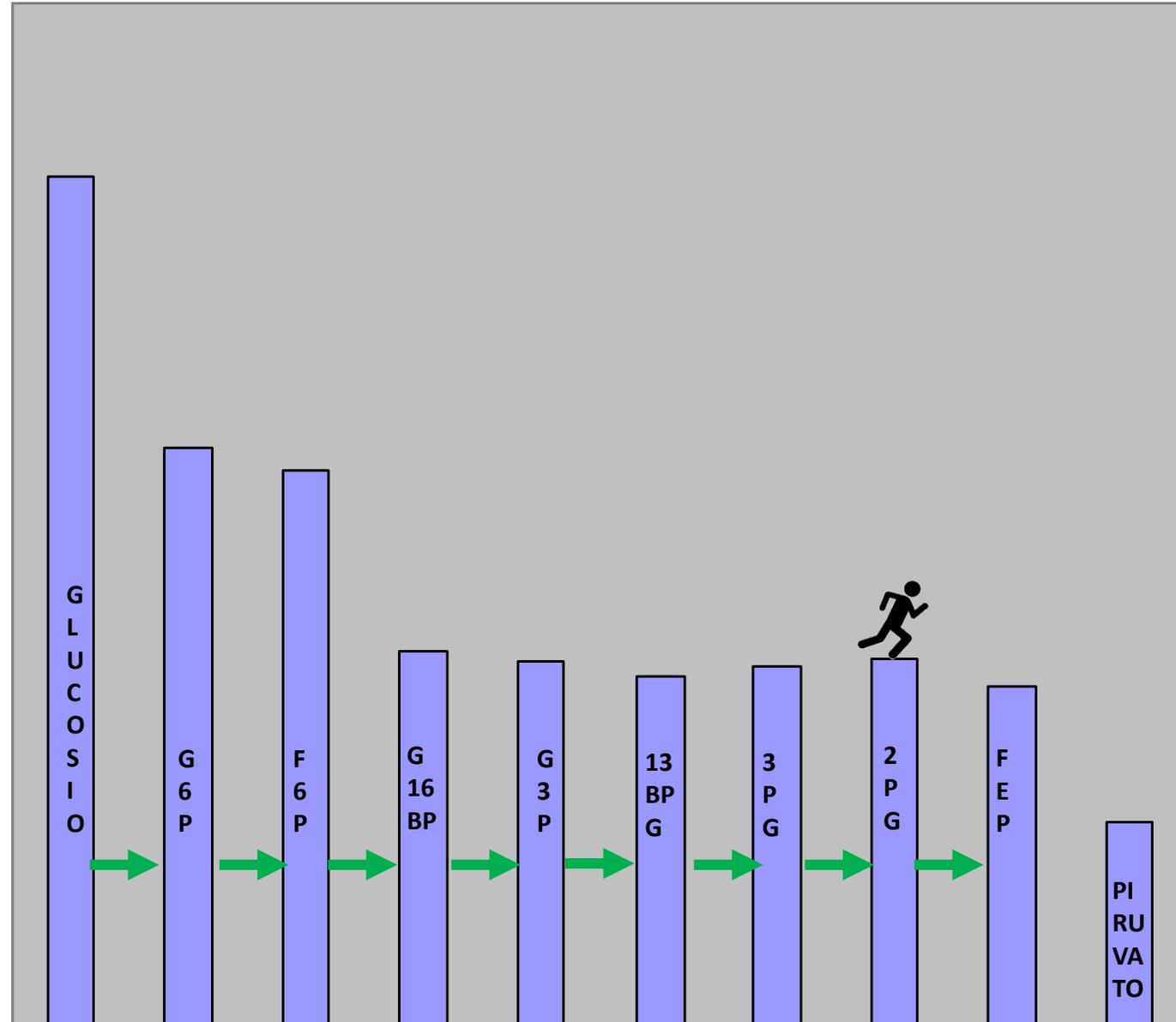


I 10 parallelepipedi della glicolisi



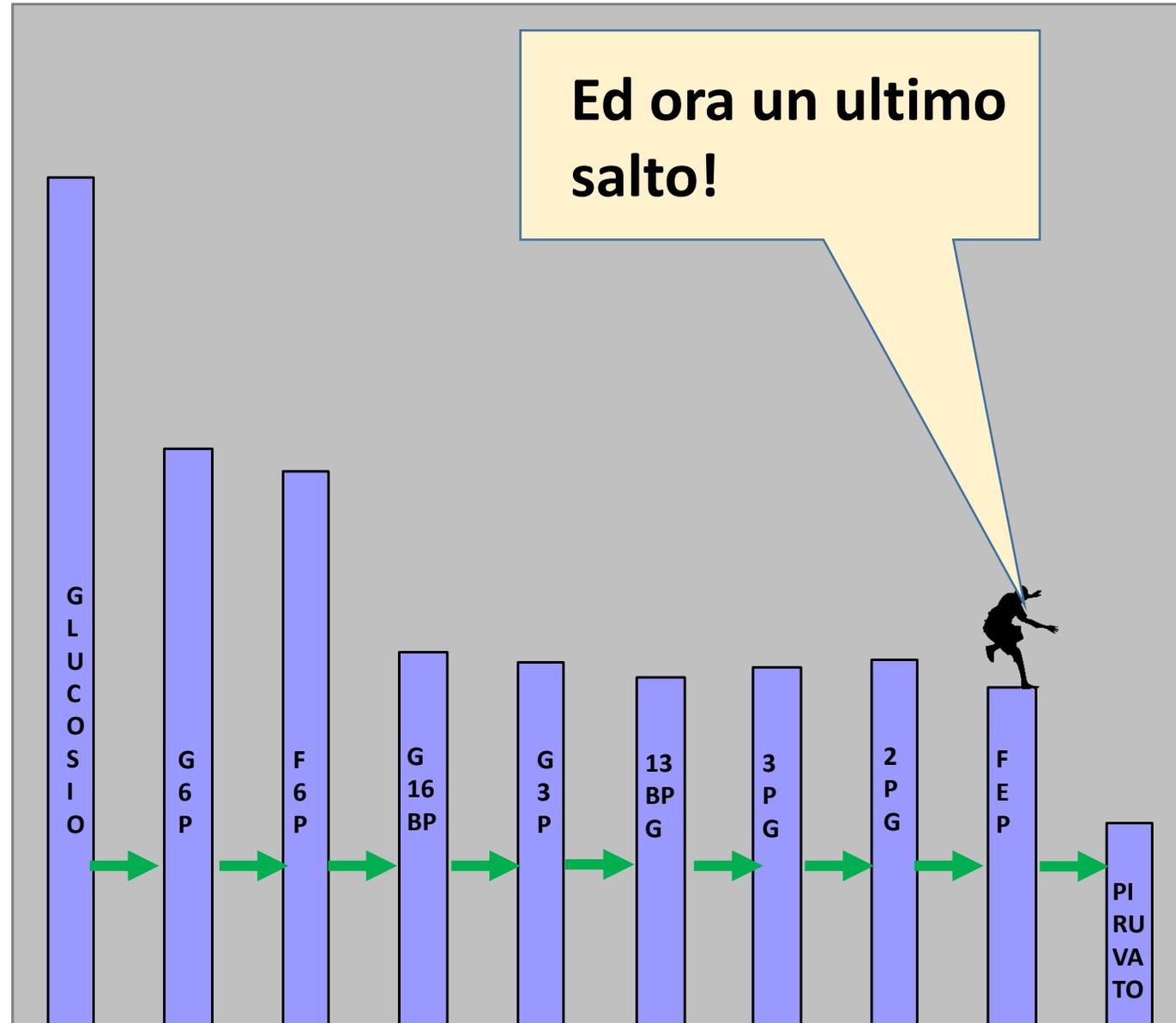


I 10 parallelepipedi della glicolisi

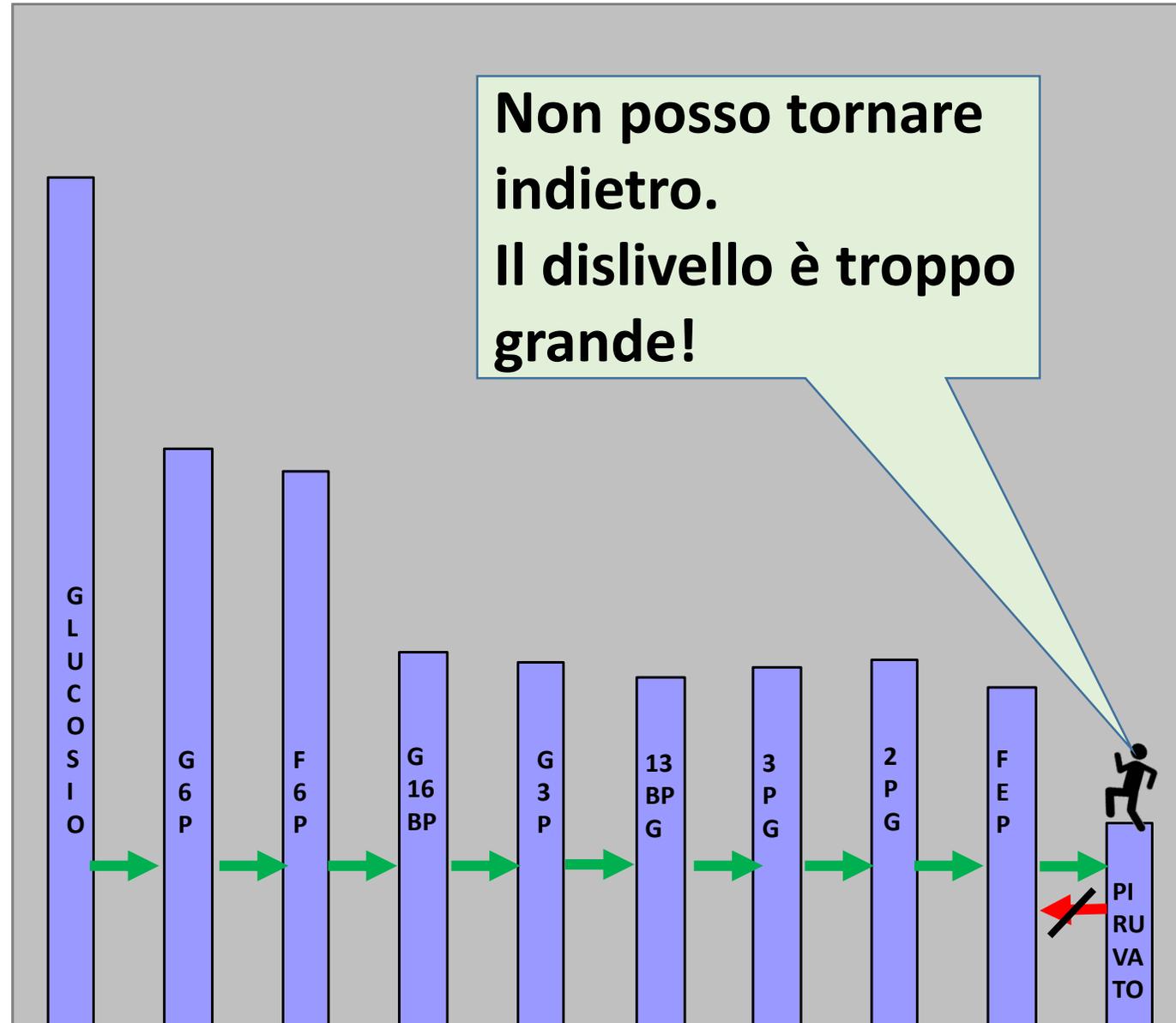


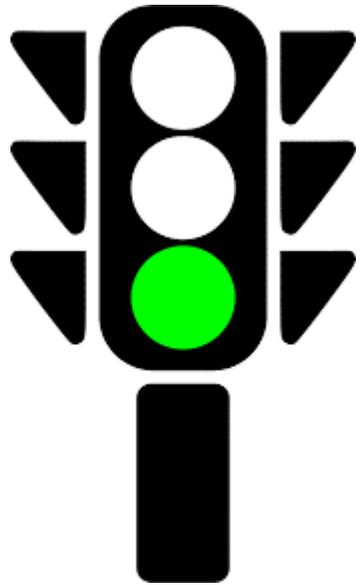


I 10 parallelepipedi della glicolisi

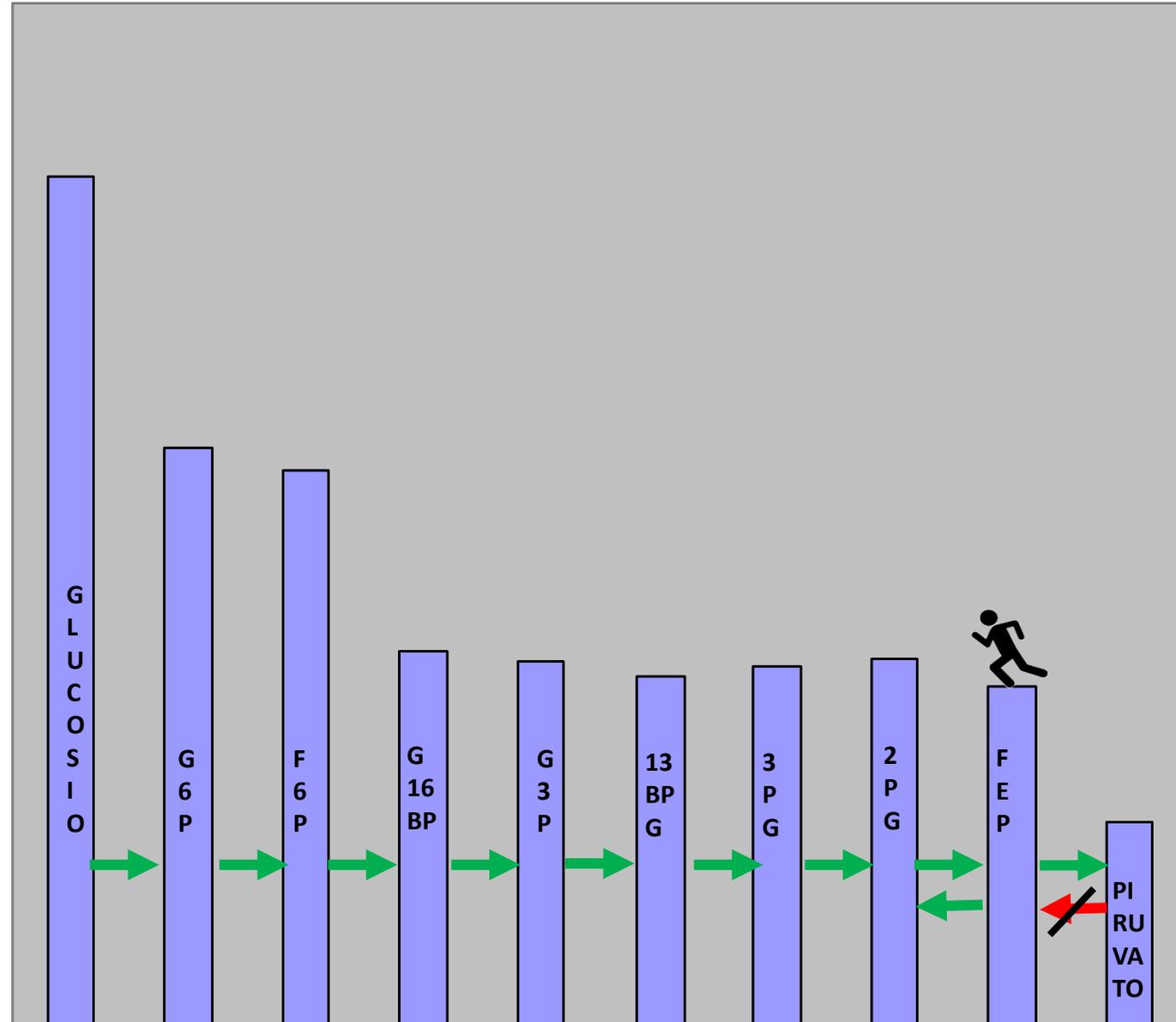


I 10 parallelepipedi della glicolisi



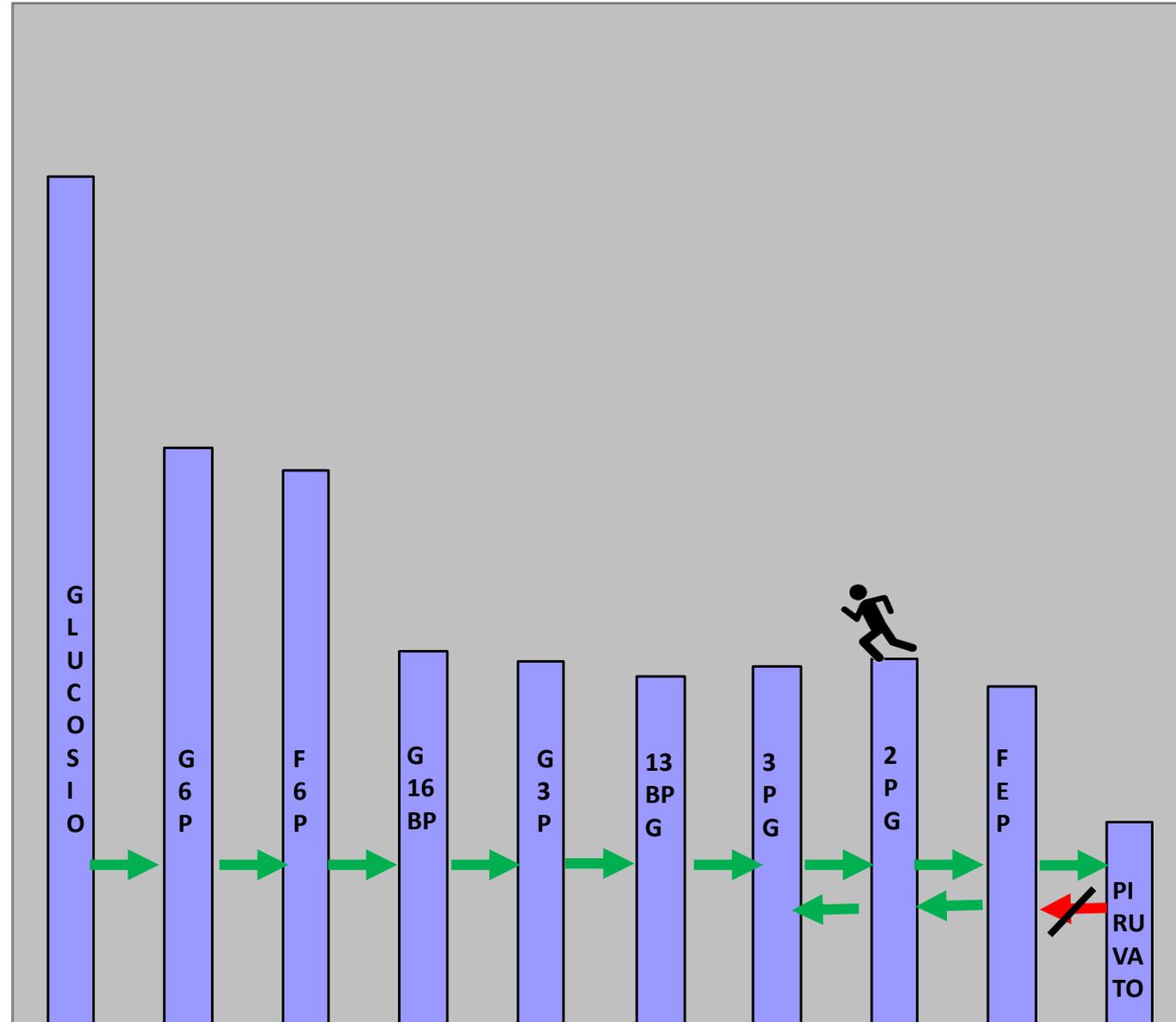


I 10 parallelepipedi della glicolisi



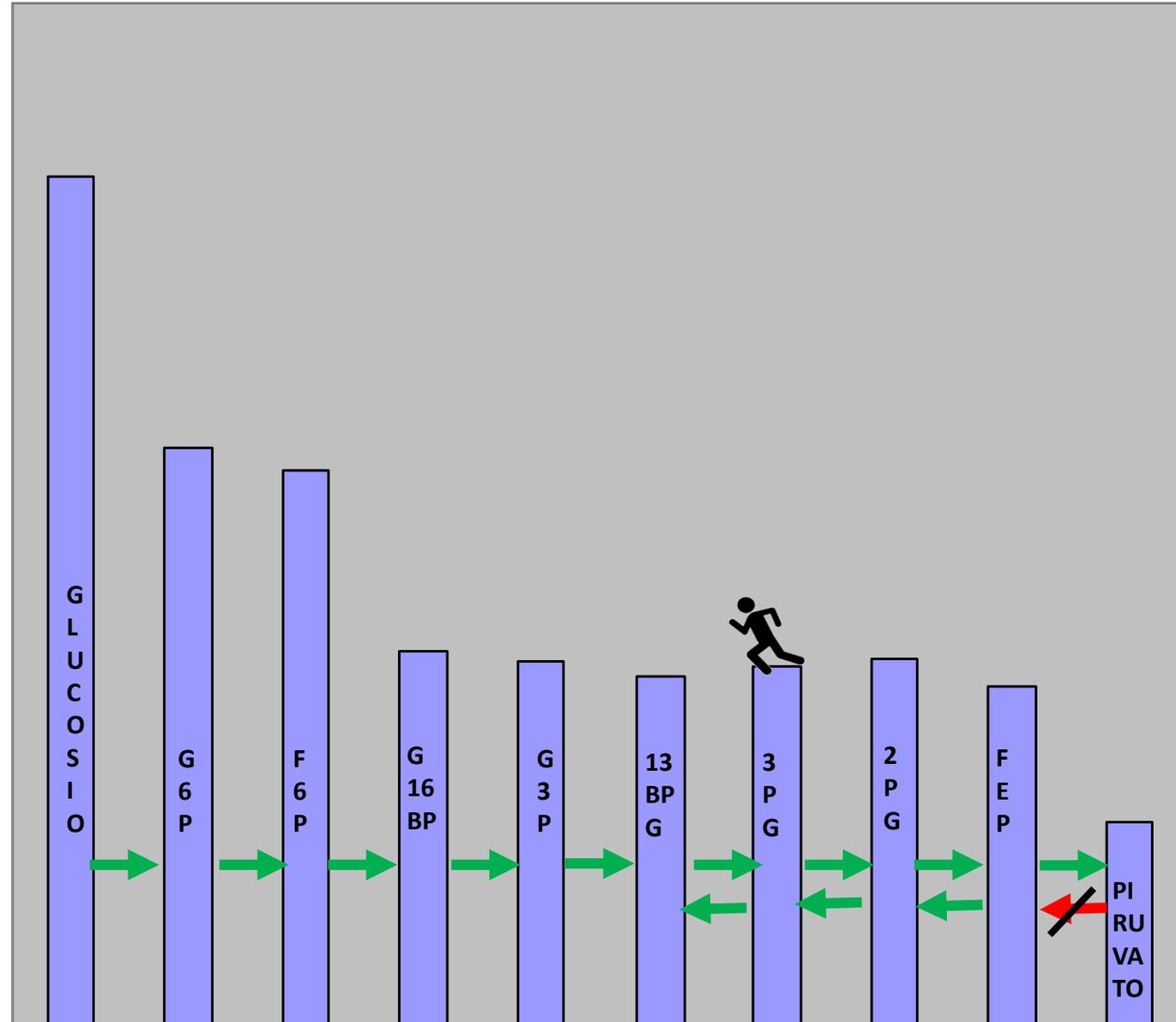


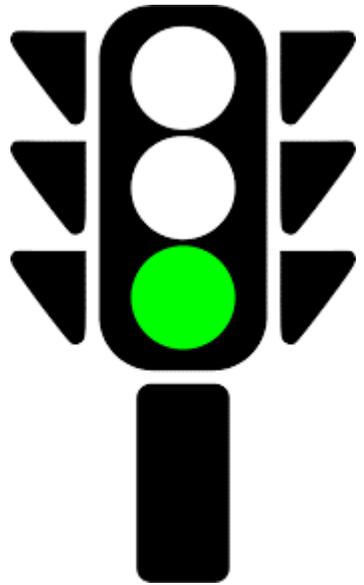
I 10 parallelepipedi della glicolisi



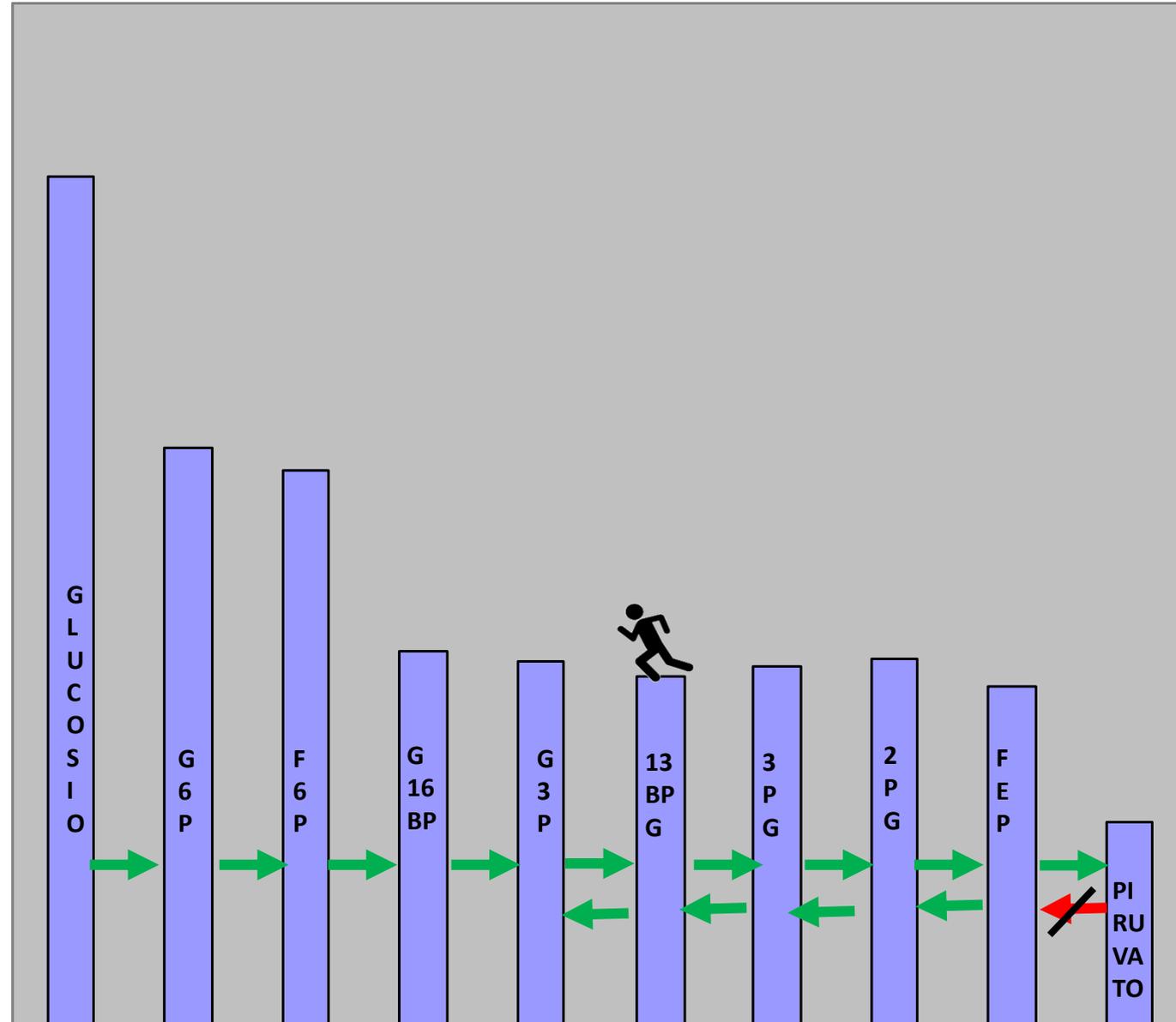


I 10 parallelepipedi della glicolisi



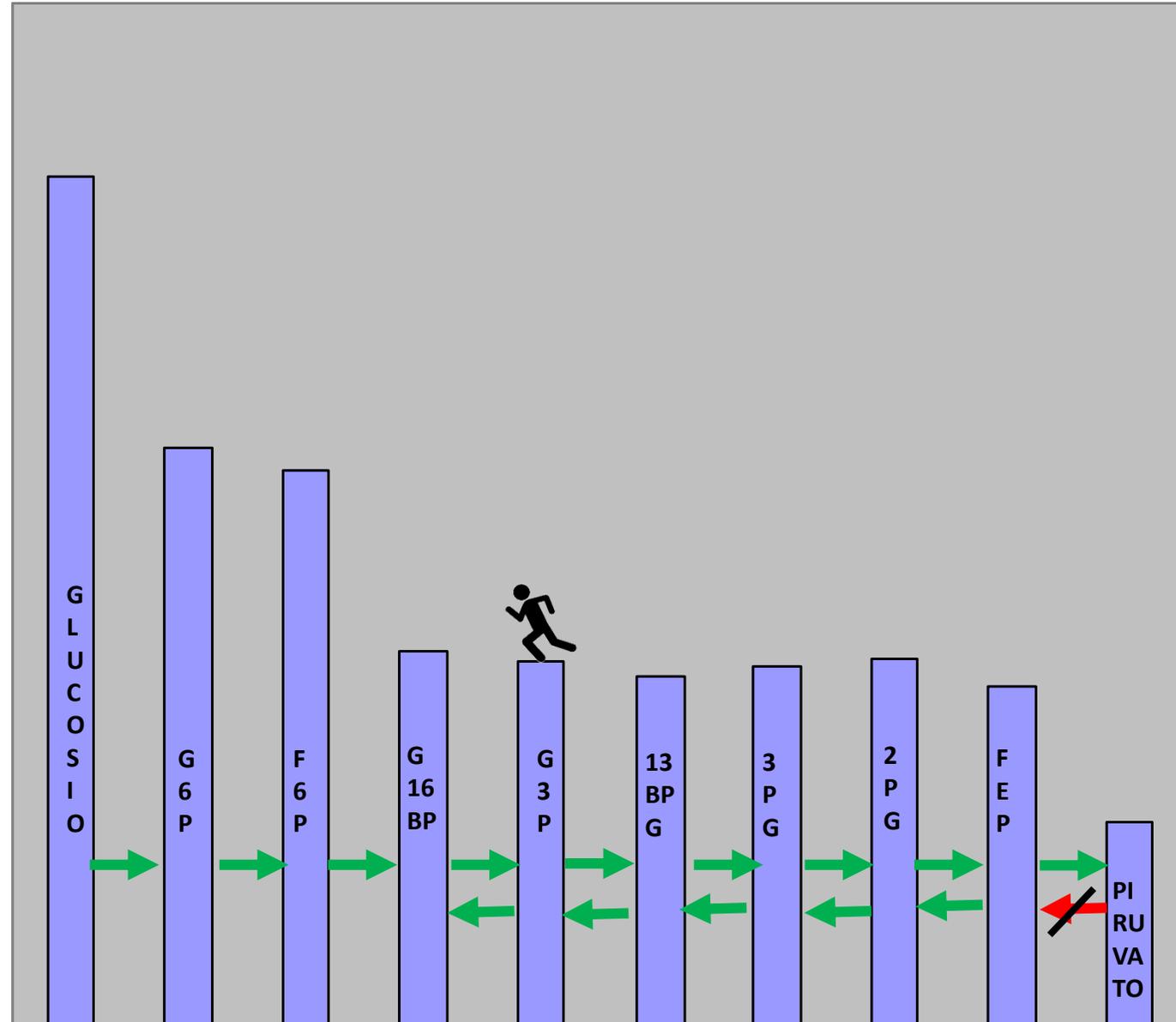


I 10 parallelepipedi della glicolisi





I 10 parallelepipedi della glicolisi

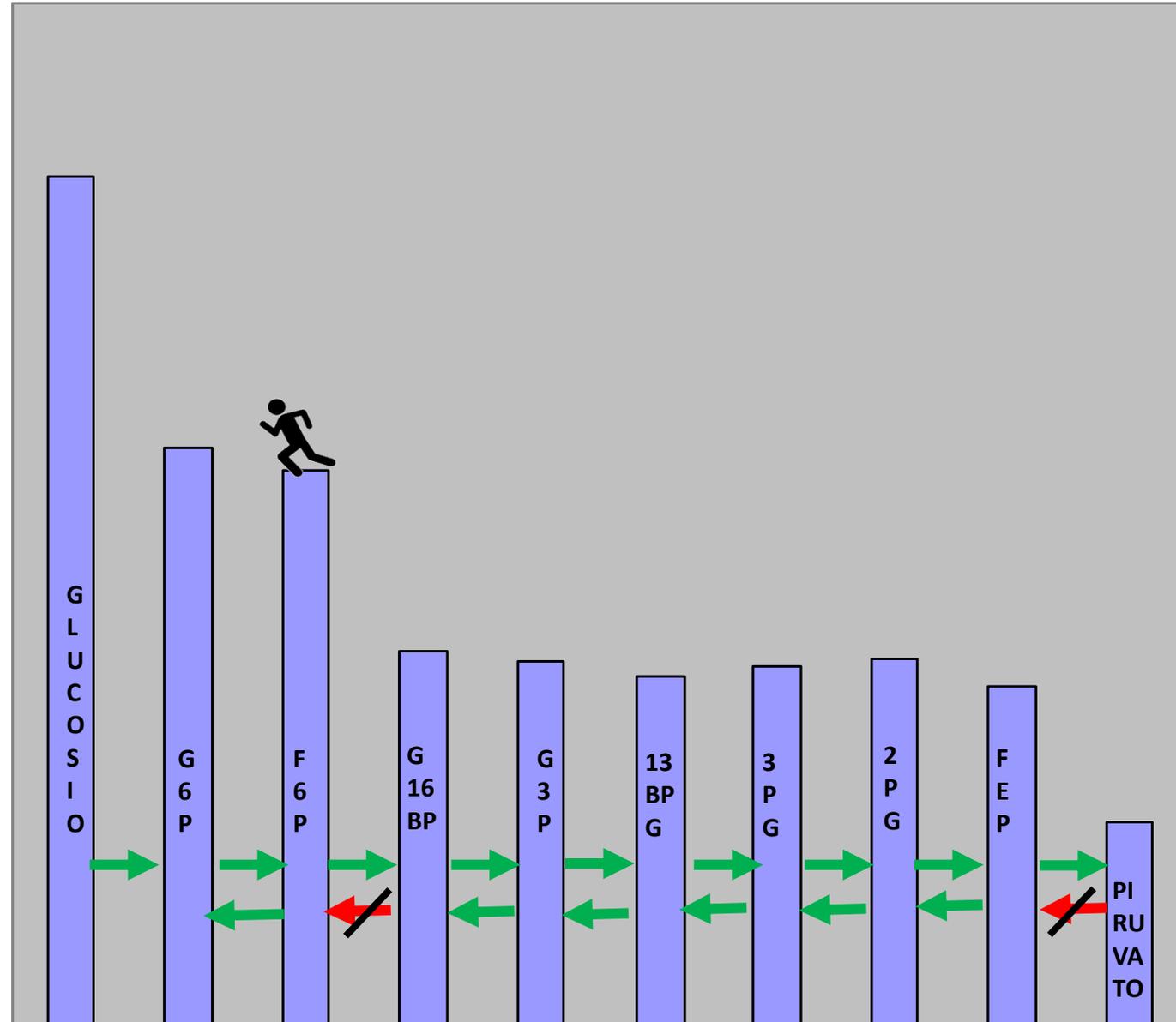


I 10 parallelepipedi della glicolisi

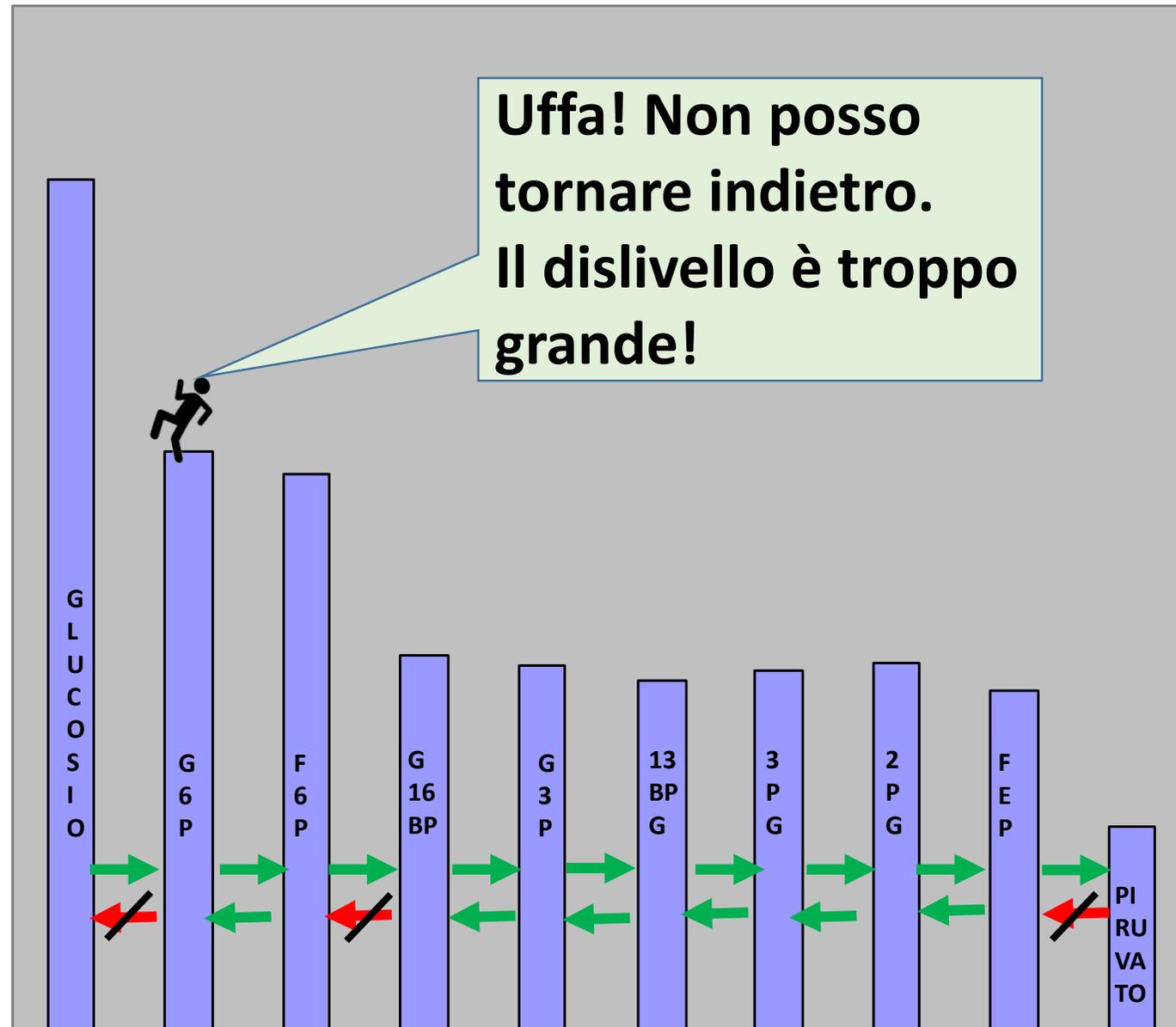




I 10 parallelepipedi della glicolisi



I 10 parallelepipedi della glicolisi

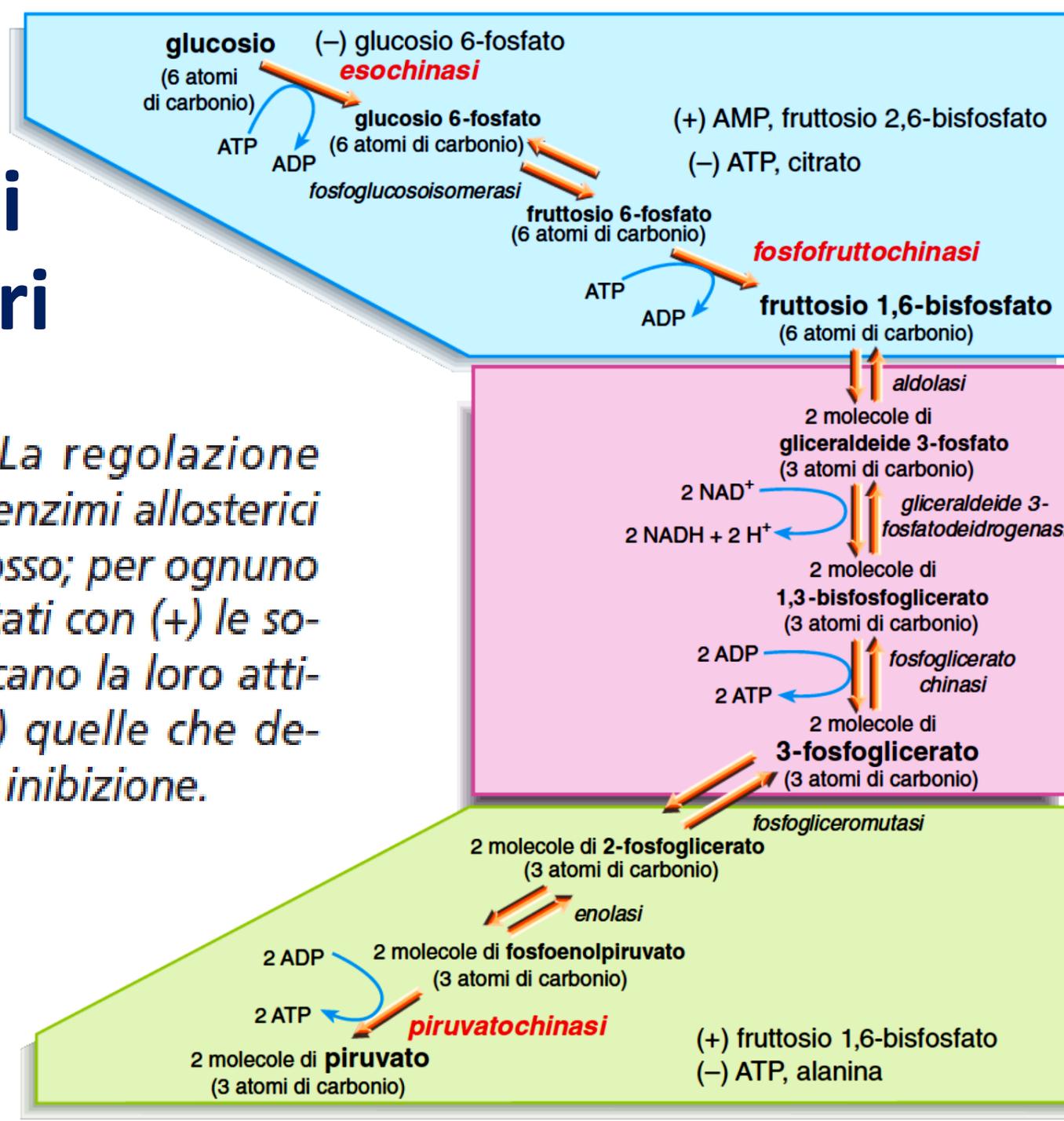


Vengono regolate le tappe fondamentale irreversibili di una catena metabolica. Nella glicolisi esse sono tre e sono tutte sottoposte a regolazione. L'enzima "chiave" della regolazione della glicolisi è però quello che catalizza la seconda di queste tappe (la prima tappa è infatti in comune anche con altre vie metaboliche).

La glicolisi e i suoi regolatori

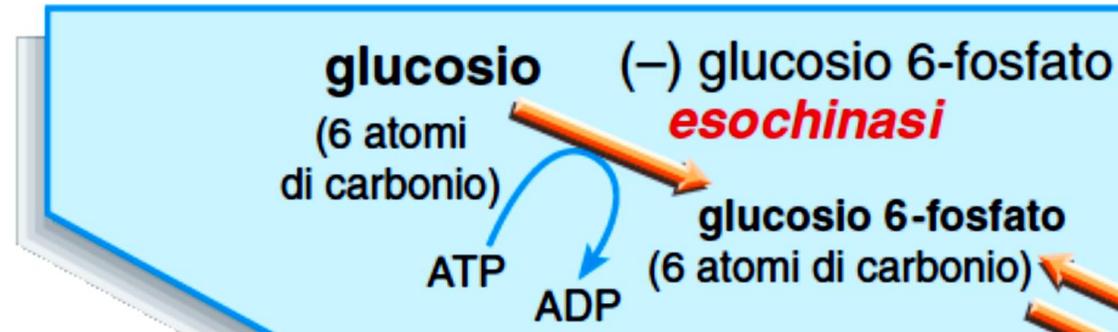
▼ **Figura 12** - La regolazione della glicolisi: gli enzimi allosterici sono indicati in rosso; per ognuno di essi sono riportati con (+) le sostanze che provocano la loro attivazione e con (-) quelle che determinano la loro inibizione.

I tre enzimi allosterici:
Esochinasi (tappa 1)
Fosfofruttochinasi (tappa 3)
Piruvatochinasi (tappa 9)



La regolazione dell'esochinasi

▼ **Figura 12** - La regolazione della glicolisi: gli enzimi allosterici sono indicati in rosso; per ognuno di essi sono riportati con (+) le sostanze che provocano la loro attivazione e con (-) quelle che determinano la loro inibizione.



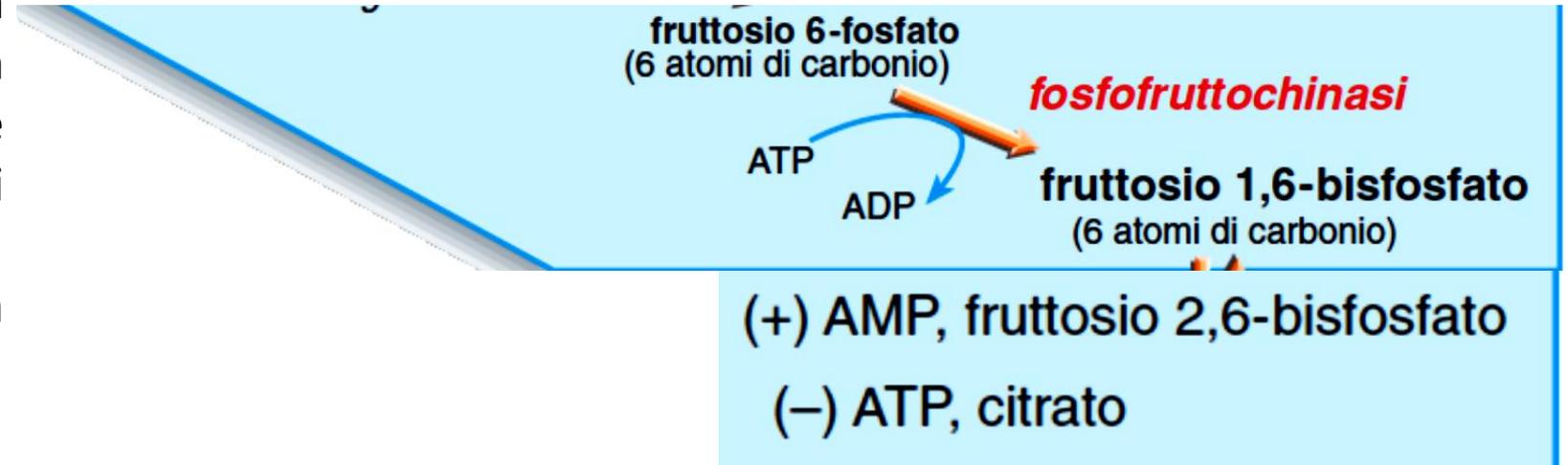
Il prodotto della prima reazione, il **glucosio 6-fosfato**, ha una attività inibitoria sul primo enzima della glicolisi.



Qual è il significato di questa inibizione?

La regolazione della fosfofruttochinasi: la tappa di comando

Poiché il glucosio 6-fosfato è utilizzato anche in altre vie metaboliche, la principale tappa di controllo della glicolisi è la prima reazione irreversibile presente solo nella glicolisi (detta **tappa di comando**), ossia quella catalizzata dalla *fosfofruttochinasi*.



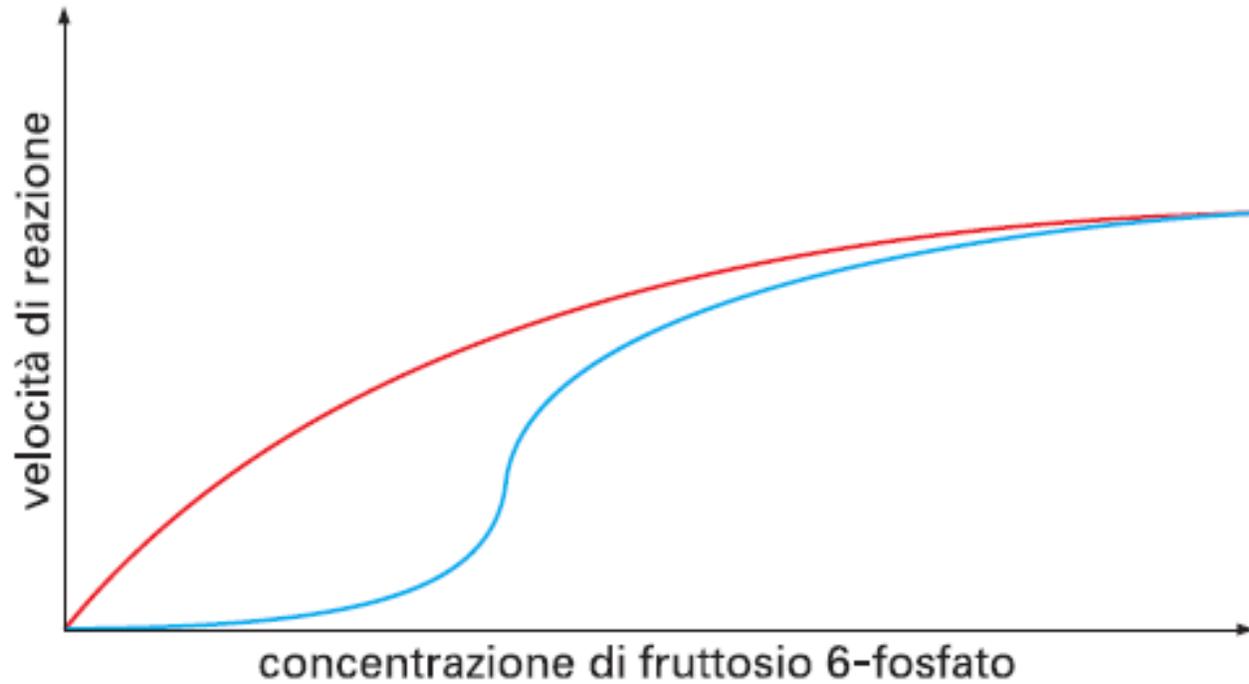
- L'**AMP** stimola la fosfofruttochinasi, l'**ATP** la inibisce.
- Il **fruttosio 2,6-bisfosfato** stimola la fosfofruttochinasi. (ATTENZIONE a non confondere questo composto con il fruttosio 1-6 bisfosfato, il prodotto di questa reazione).
- Il **citrato**, un intermedio del ciclo di Krebs, inibisce la fosfofruttochinasi.



L'AMP stimola la fosfofruttochinasi, l'ATP la inibisce.

Qual è il significato di queste due azioni?

Regolazione dell'attività della fosfofruttochinasi



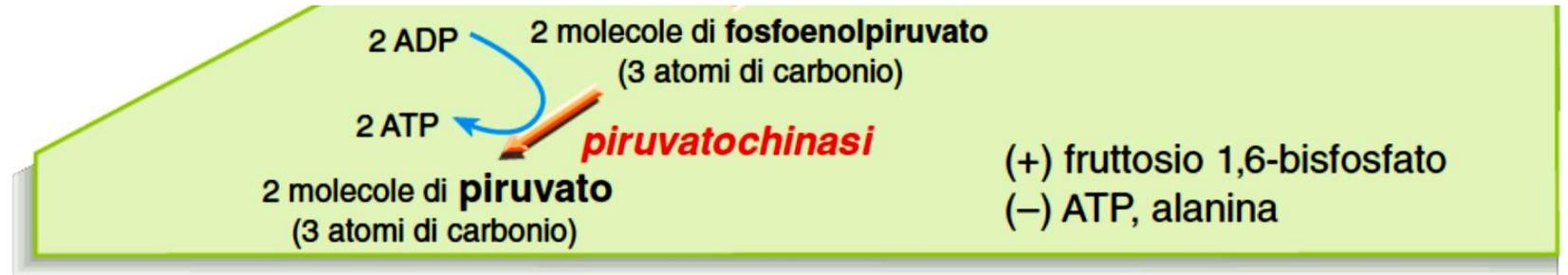
— bassa concentrazione di ATP

— alta concentrazione di ATP

▼ **Figura 13** - *Regolazione dell'attività della fosfofruttochinasi da parte dell'ATP. Alti livelli di ATP (linea in blu) inibiscono l'enzima: a parità di concentrazione di substrato si ha, infatti, una velocità di reazione minore.*

La regolazione della piruvatochinasi

▼ **Figura 12** - La regolazione della glicolisi: gli enzimi allosterici sono indicati in rosso; per ognuno di essi sono riportati con (+) le sostanze che provocano la loro attivazione e con (-) quelle che determinano la loro inibizione.



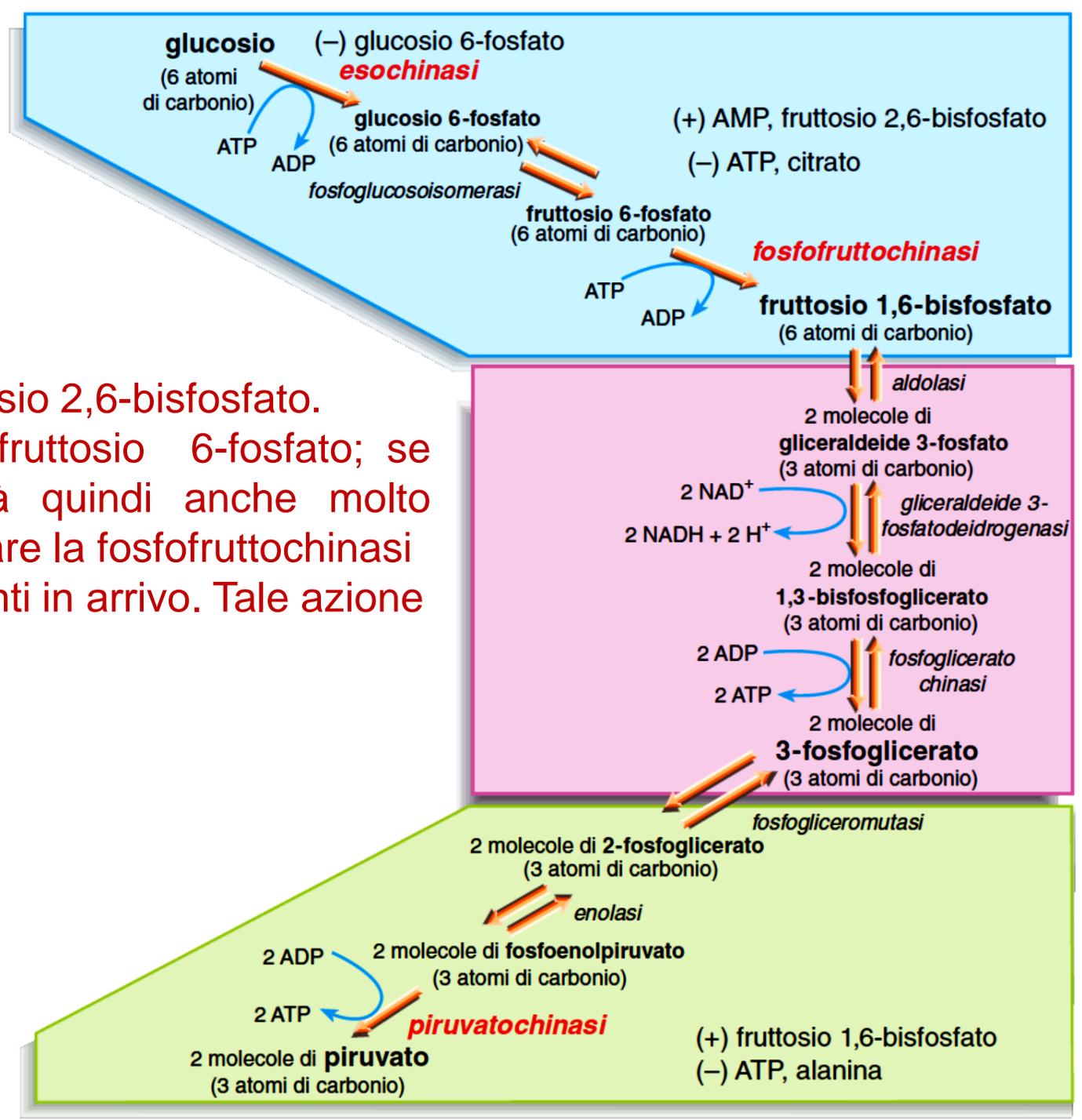
- Il **fruttosio 1,6-bisfosfato**, prodotto dalla tappa di comando, stimola la piruvatochinasi.
- L'ATP inibisce la piruvatochinasi.
- L'alanina, un amminoacido, inibisce la piruvatochinasi.



Qual è il significato della stimolazione della piruvatochinasi da parte del fruttosio 1-6-bisfosfato?

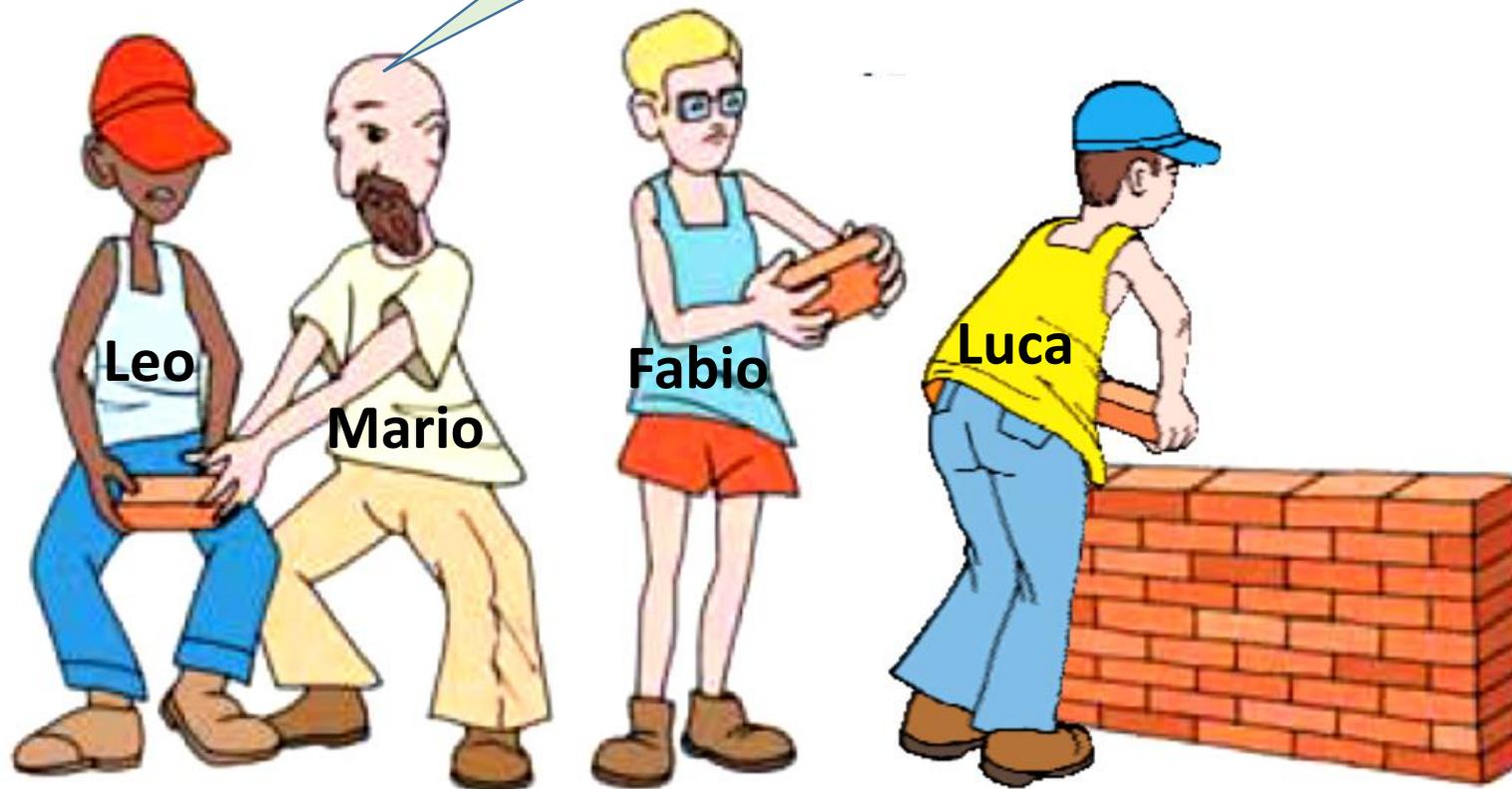
La stimolazione in avanti

La tappa di comando è stimolata dal fruttosio 2,6-bisfosfato. Tale regolatore si ottiene a partire dal fruttosio 6-fosfato; se quest'ultimo è abbondante, si produrrà quindi anche molto fruttosio 2,6-bisfosfato che andrà a stimolare la fosfofruttochinasi "preparandola" alla gran quantità di reagenti in arrivo. Tale azione si definisce **stimolazione in avanti**.



La stimolazione in avanti

Per tornare alla metafora della catena di operai che si passano il mattone, è come se l'operaio che si trova a metà catena, accorgendosi che i mattoni cominciano ad arrivare con un ritmo più veloce, avvisasse quelli successivi di prepararsi a lavorare maggiormente.

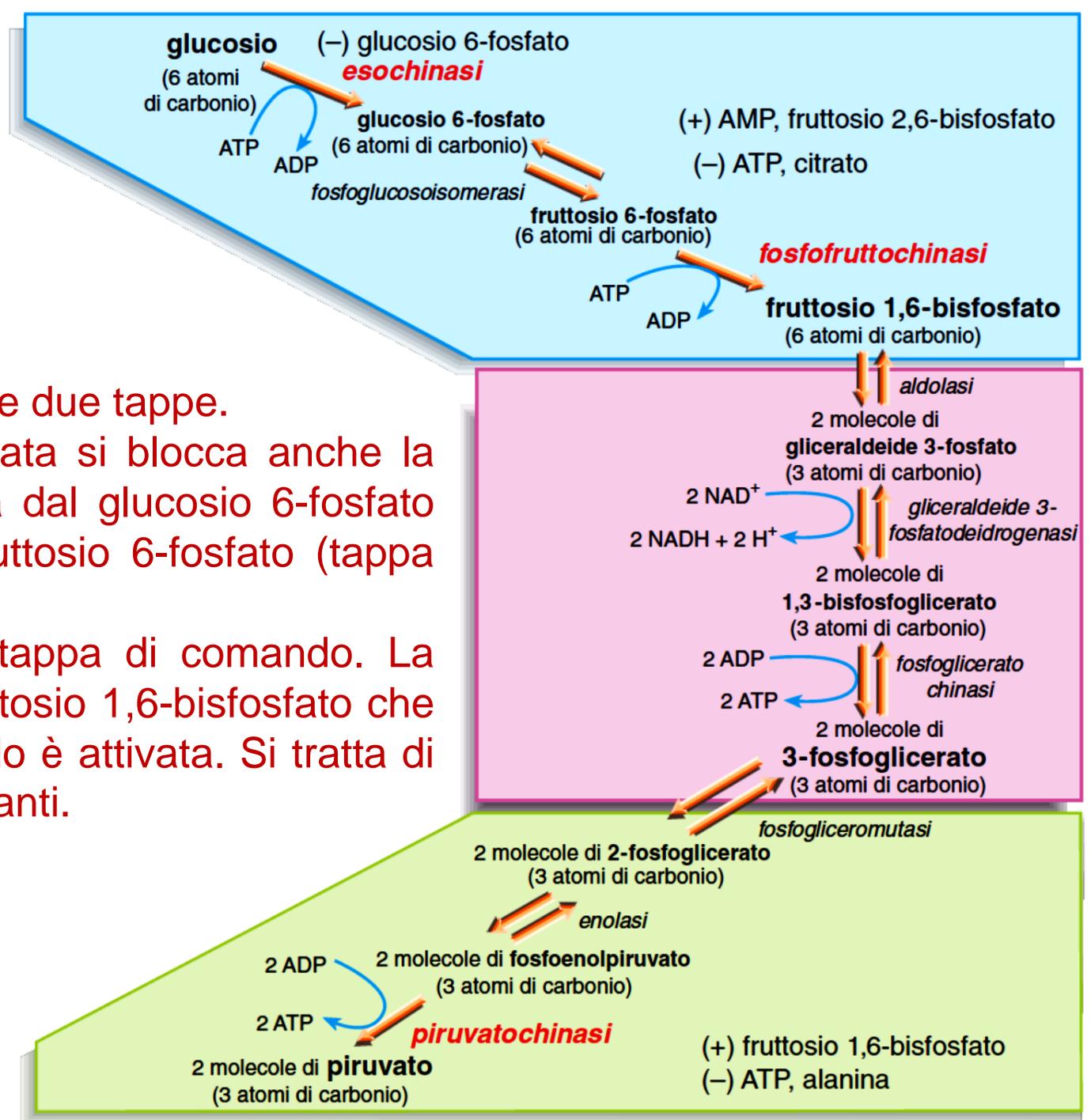


La tappa di comando

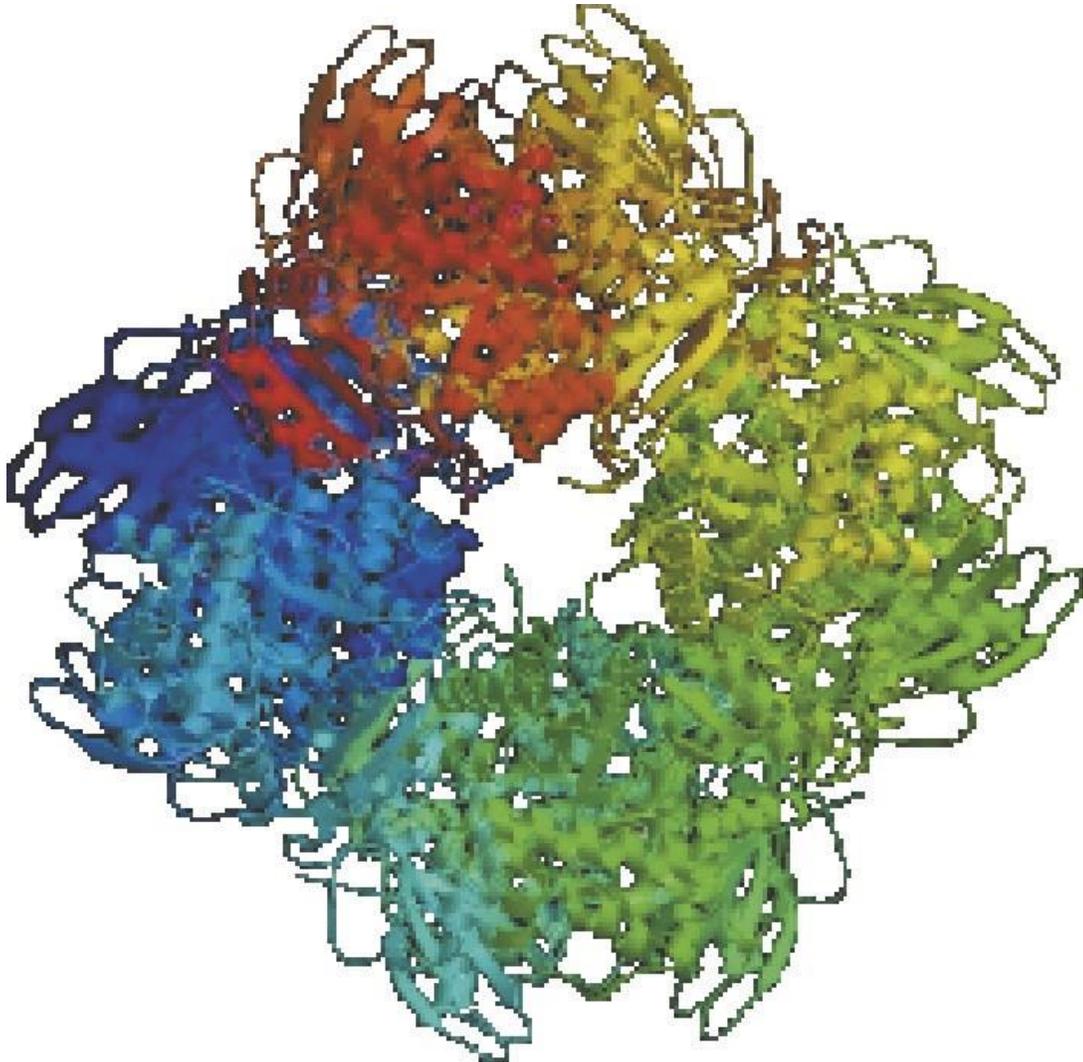
La tappa di comando modula anche le altre due tappe.

1. Quando la tappa di comando è bloccata si blocca anche la prima tappa: l'eso-chinasi è infatti inibita dal glucosio 6-fosfato che si accumula per conversione dal fruttosio 6-fosfato (tappa reversibile).

2. Anche la terza tappa dipende dalla tappa di comando. La piruvato-chinasi, infatti, è stimolata dal fruttosio 1,6-bisfosfato che aumenta solo quando la tappa di comando è attivata. Si tratta di un secondo esempio di stimolazione in avanti.

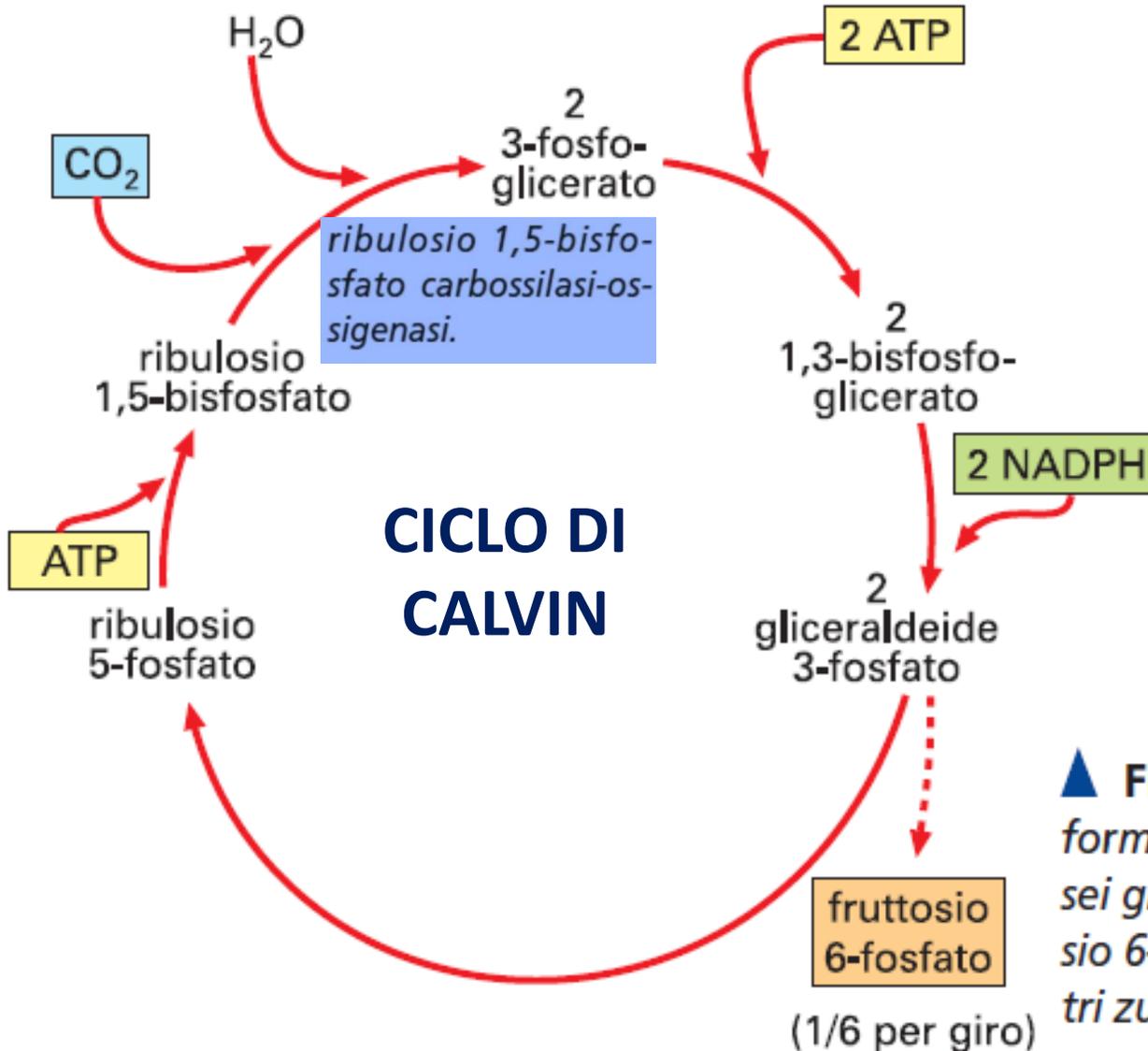


Rubisco: l'enzima più abbondante del pianeta Terra



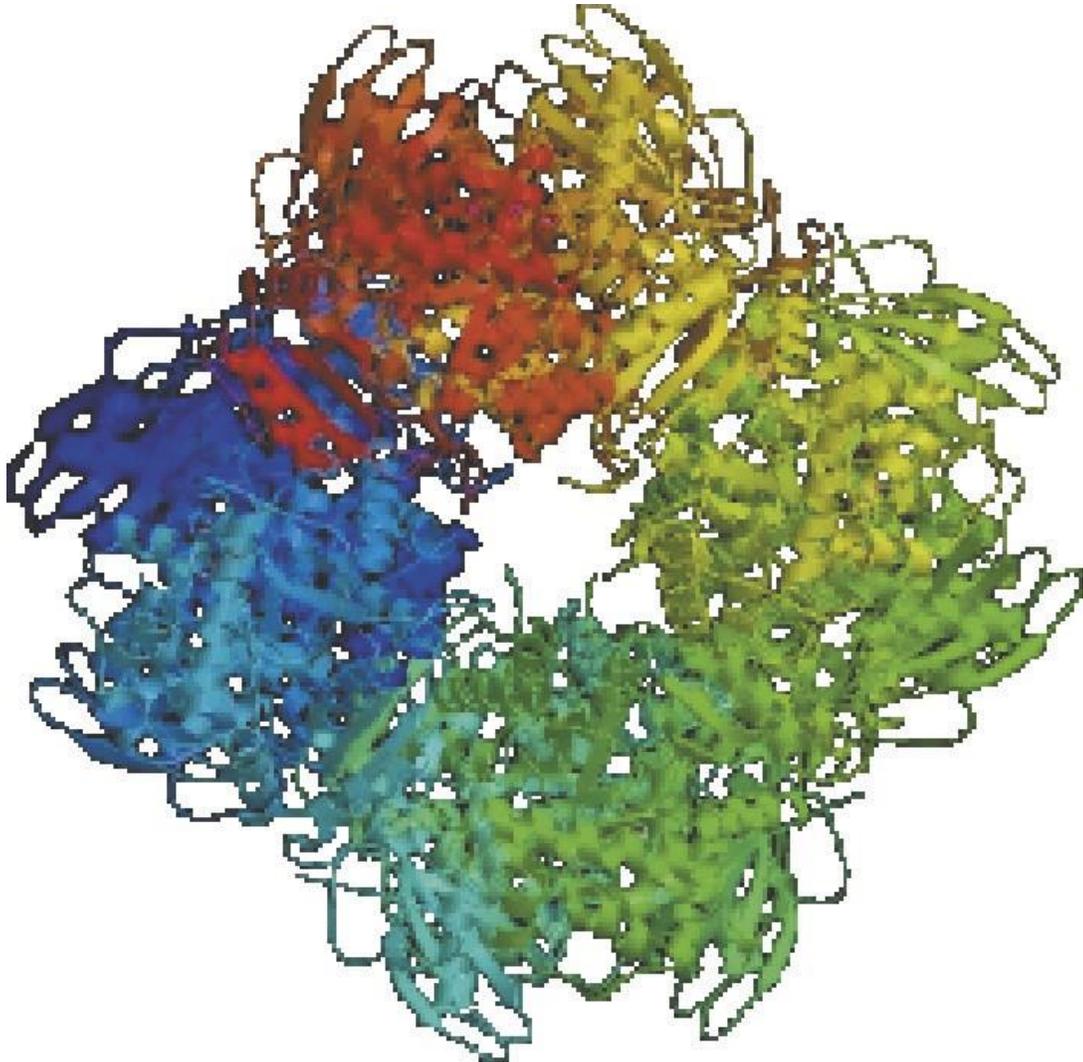
L'enzima **ribulosio 1,5 bisfosfato carbossilasi-ossigenasi (Rubisco)** è molto probabilmente l'enzima più abbondante della Terra. Grazie ad esso il carbonio della CO_2 viene fissato su una molecola a 5 atomi di carbonio, il ribulosio 1,5 bisfosfato (RuBP). Tale reazione costituisce il primo passaggio del **ciclo di Calvin**

Il ciclo di Calvin



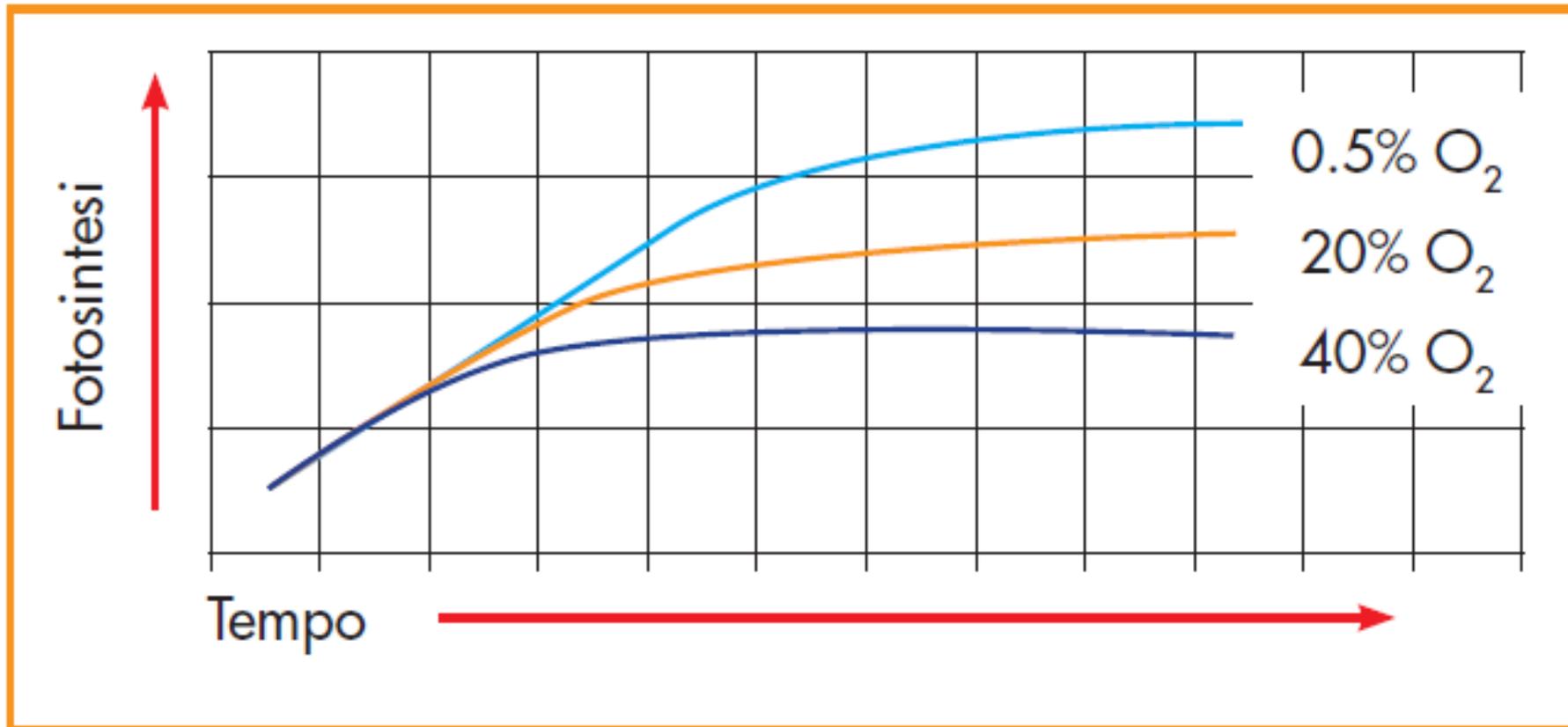
▲ **Figura 12** - Schema semplificato del ciclo di Calvin. La formazione di una molecola di fruttosio 6-fosfato richiede sei giri del ciclo, per un totale di 18 ATP e 12 NADH. Il fruttosio 6-fosfato è convertito successivamente in glucosio e in altri zuccheri esosi.

Rubisco: un enzima a due volti

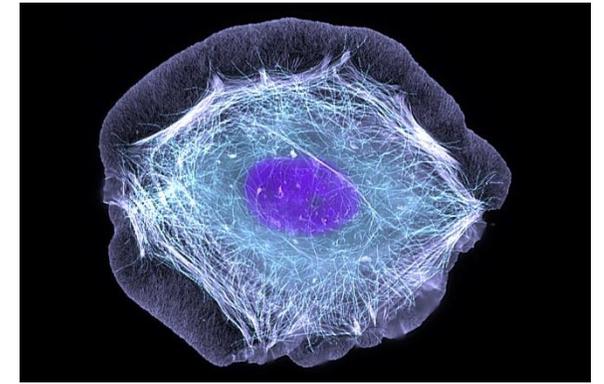


L'enzima **Rubisco** è implicato anche nella **fotorespirazione**, un processo che può essere considerato come un difetto della fotosintesi. Il suo sito attivo, infatti, è incapace di distinguere tra la CO_2 e l' O_2 . In particolare quando nelle cellule del mesofillo la concentrazione di biossido di carbonio è troppo bassa, il Rubisco si lega all'ossigeno anziché al biossido di carbonio, dando inizio alla **fotorespirazione**, un processo che comporta la perdita di carbonio già organicato.

Andamento del livello della fotosintesi in presenza di diverse concentrazioni di O_2



La regolazione a livello cellulare

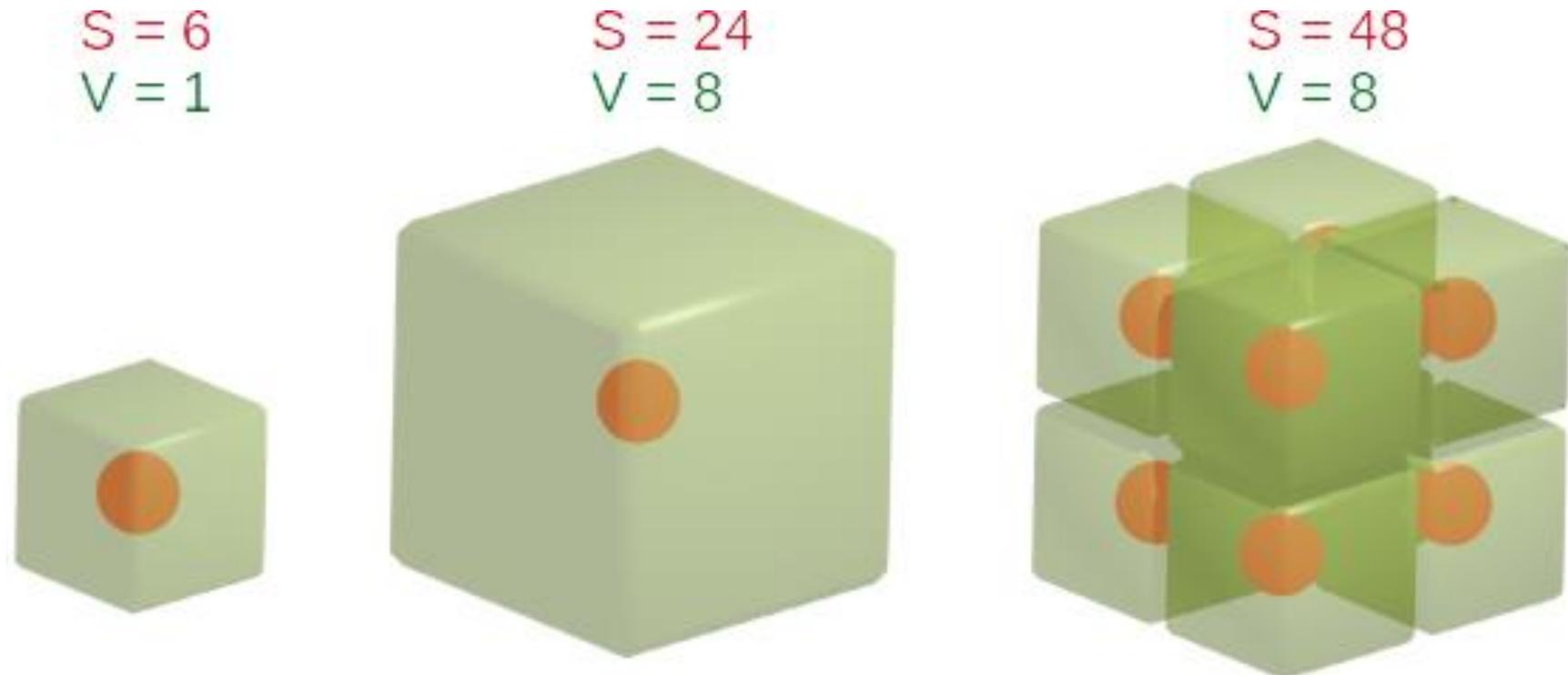


A livello cellulare sono presenti diversi meccanismi di regolazione. Ne sono esempi:

1. I meccanismi di **controllo della crescita** e della **divisione cellulare**;
2. La **morte cellulare programmata (apoptosi)**;
3. Lo sviluppo delle **cellule cancerose** mediante l'azione opposta degli oncogeni e dei geni soppressori .

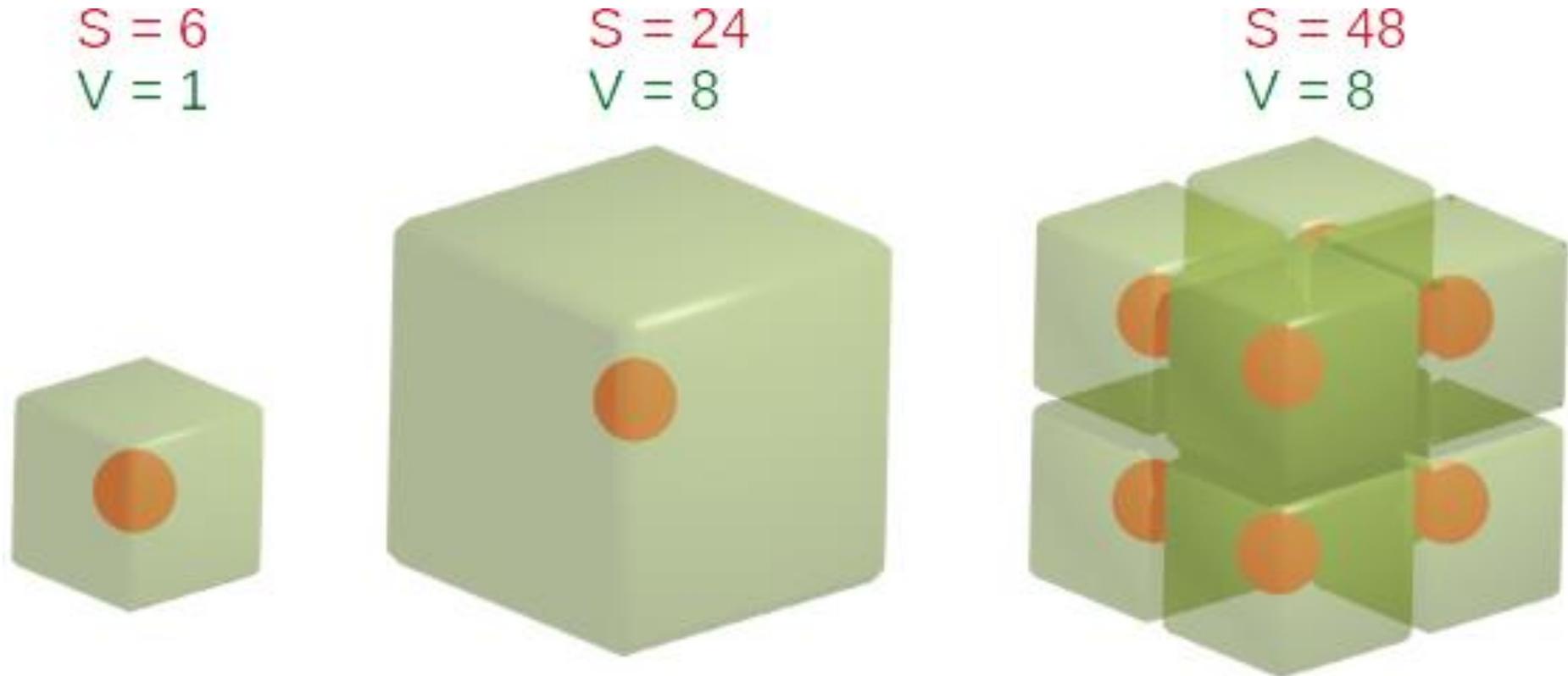
Il rapporto superficie / volume

Uno dei fattori chiave nella regolazione del ciclo cellulare è il **rapporto tra superficie e volume** di una cellula. Quando una cellula aumenta le sue dimensioni, aumentano sia la sua superficie che il suo volume, ma il volume della cellula aumenta molto più rapidamente della sua superficie. Nelle cellule di grandi dimensioni diventa perciò molto difficile per la membrana cellulare regolare il flusso delle molecole che escono ed entrano dalla cellula.



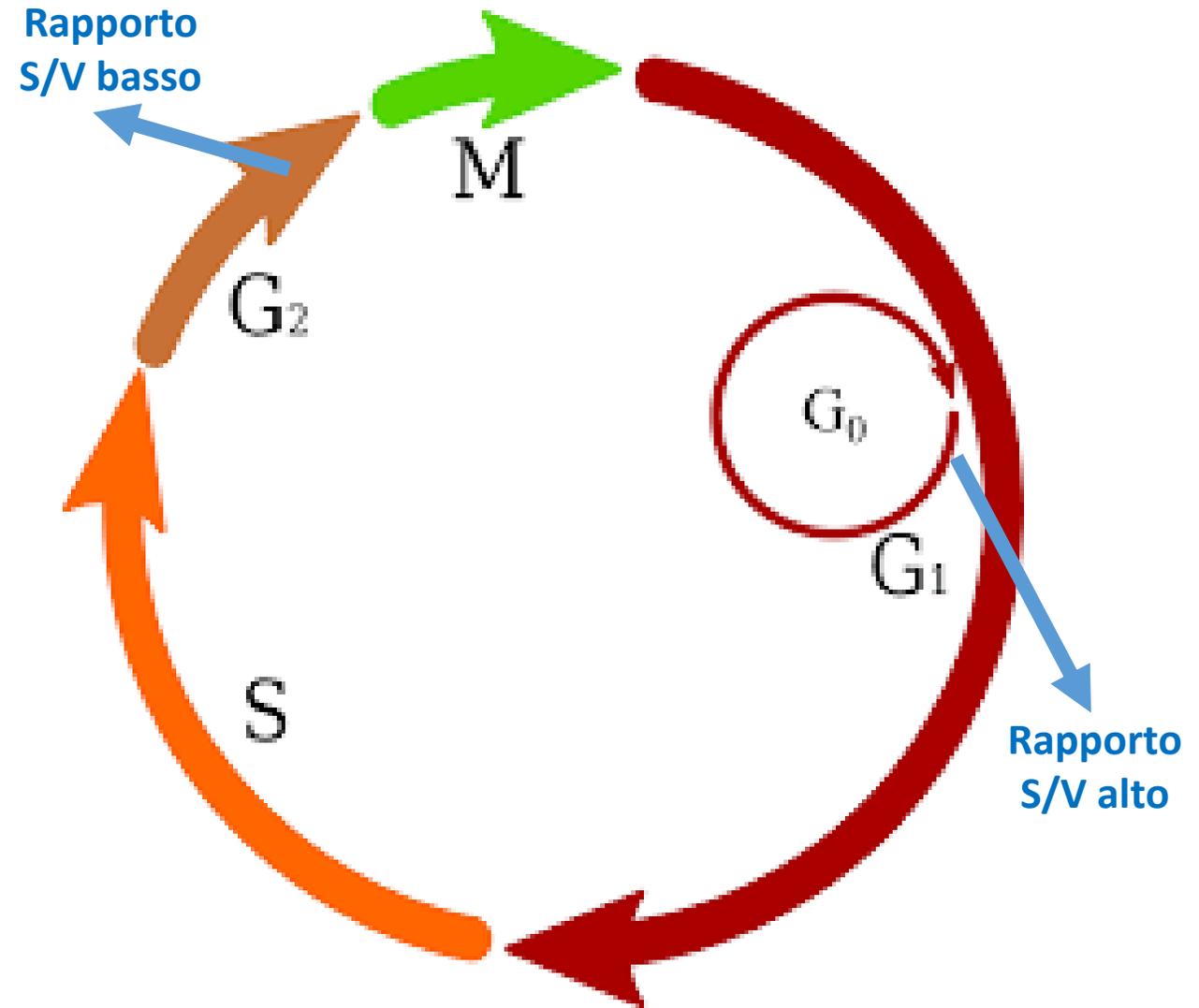
Il rapporto superficie / volume

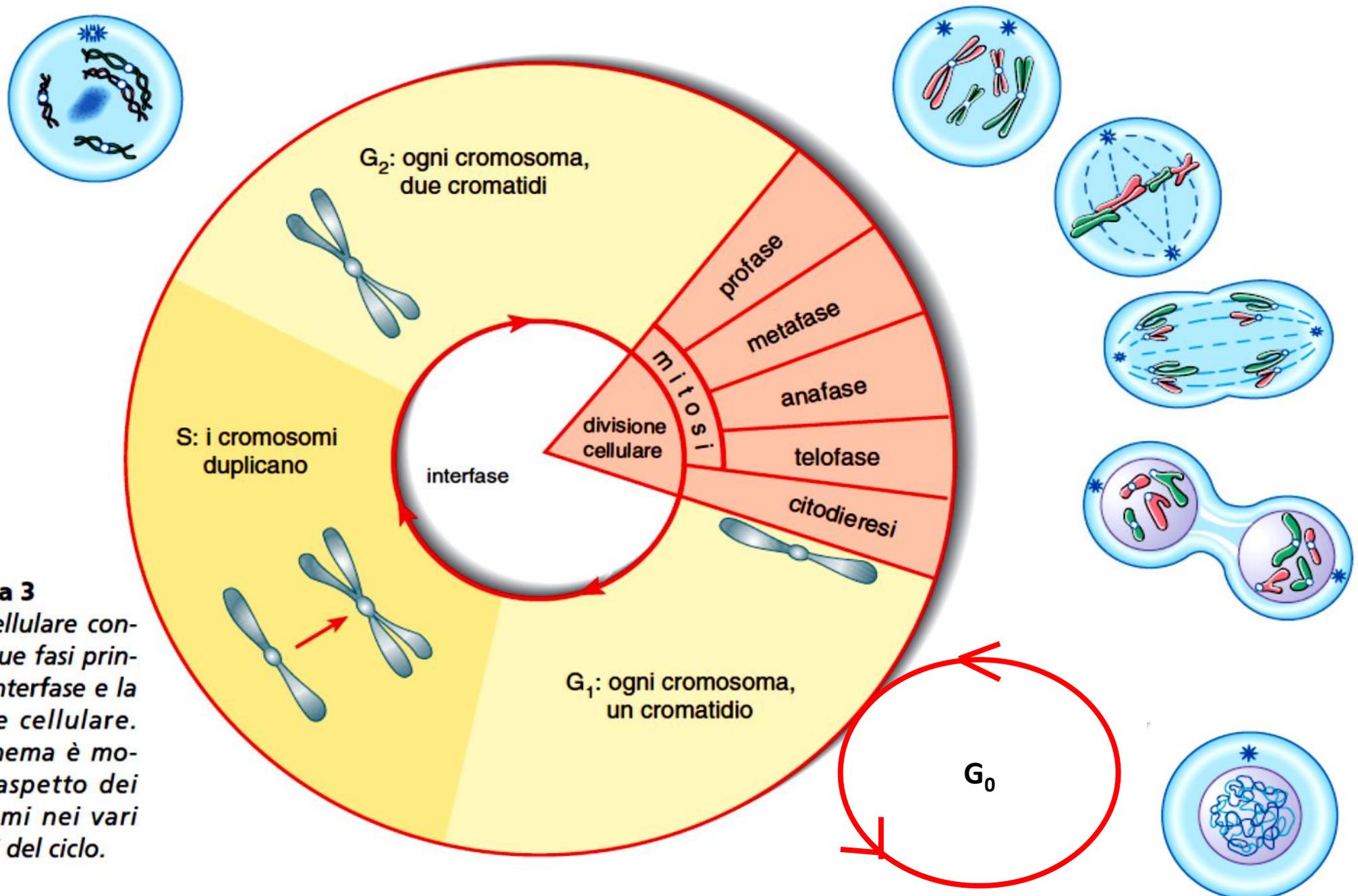
Per comprendere meglio il problema è utile paragonare la cellula ad un cubo: il volume del cubo corrisponde al volume all'interno della cellula e la superficie del cubo alla superficie della membrana cellulare. Conoscendo le formule del volume ($V=l^3$) e della superficie ($S=6l^2$) si possono calcolare facilmente i volumi e le superfici di un cubo di lato 1 e 2. Come si vede dalla figura all'aumentare del lato il volume cresce di più della superficie cubica. Pertanto se si fa il rapporto tra superficie e volume si ottiene un numero che diminuisce progressivamente all'aumentare delle dimensioni della cellula.



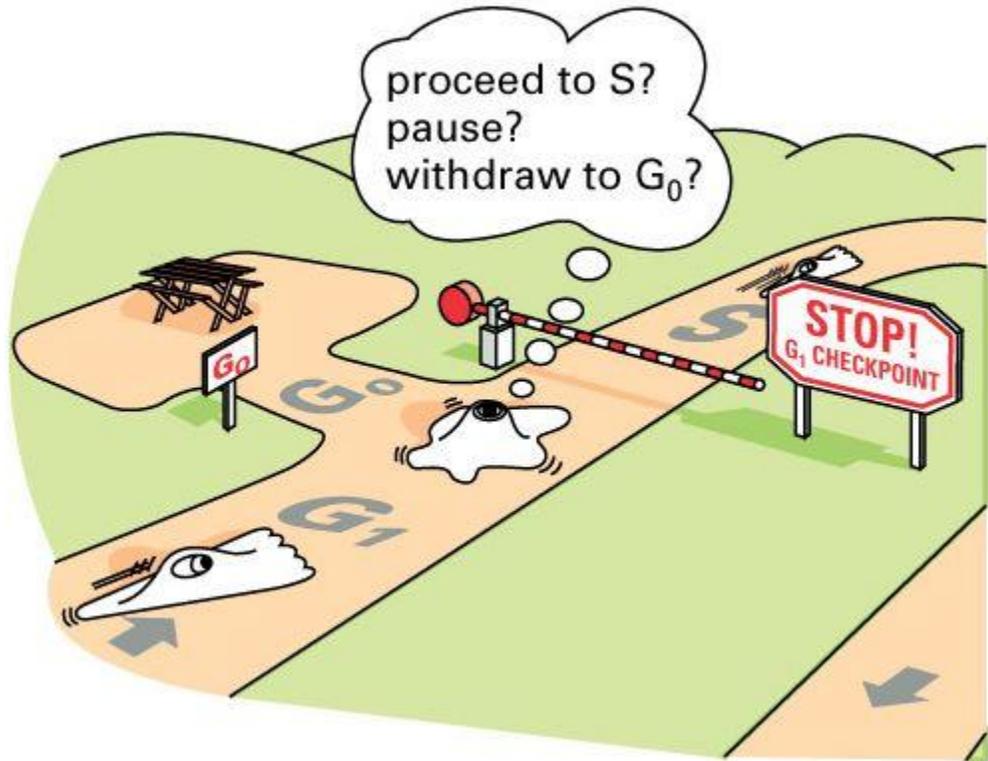
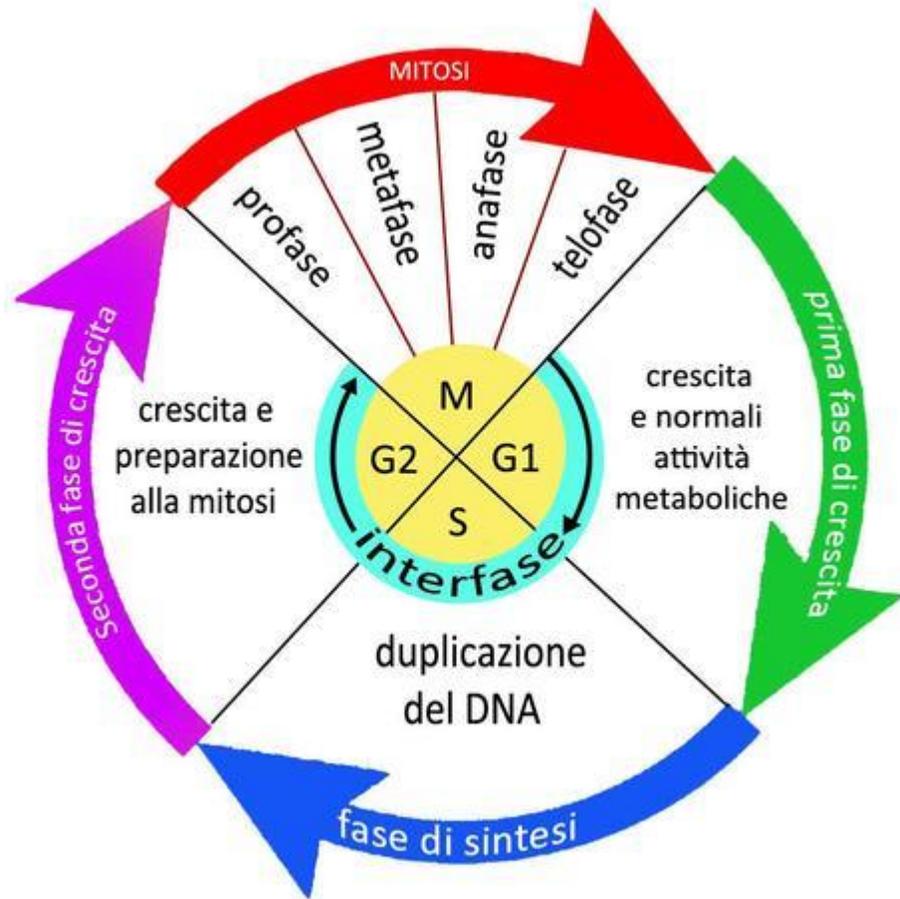
Il rapporto superficie / volume

Quando le dimensioni di una cellula superano un certo valore soglia, diverso secondo del tipo di cellula, comincia ad esserci troppa poca superficie di membrana per provvedere al “traffico molecolare” necessario per un volume molto grande. Un volume grande necessita infatti di grandi quantità di nutrienti e comporta la produzione di grosse quantità di scarti da espellere. A questo punto la cellula smette di crescere e, dopo un certo tempo, si divide in due cellule più piccole, che hanno ognuna un rapporto superficie/volume maggiore e quindi più vantaggioso ai fini degli scambi molecolari.





► **Figura 3**
 Il ciclo cellulare consiste di due fasi principali: l'interfase e la divisione cellulare. Nello schema è mostrato l'aspetto dei cromosomi nei vari momenti del ciclo.



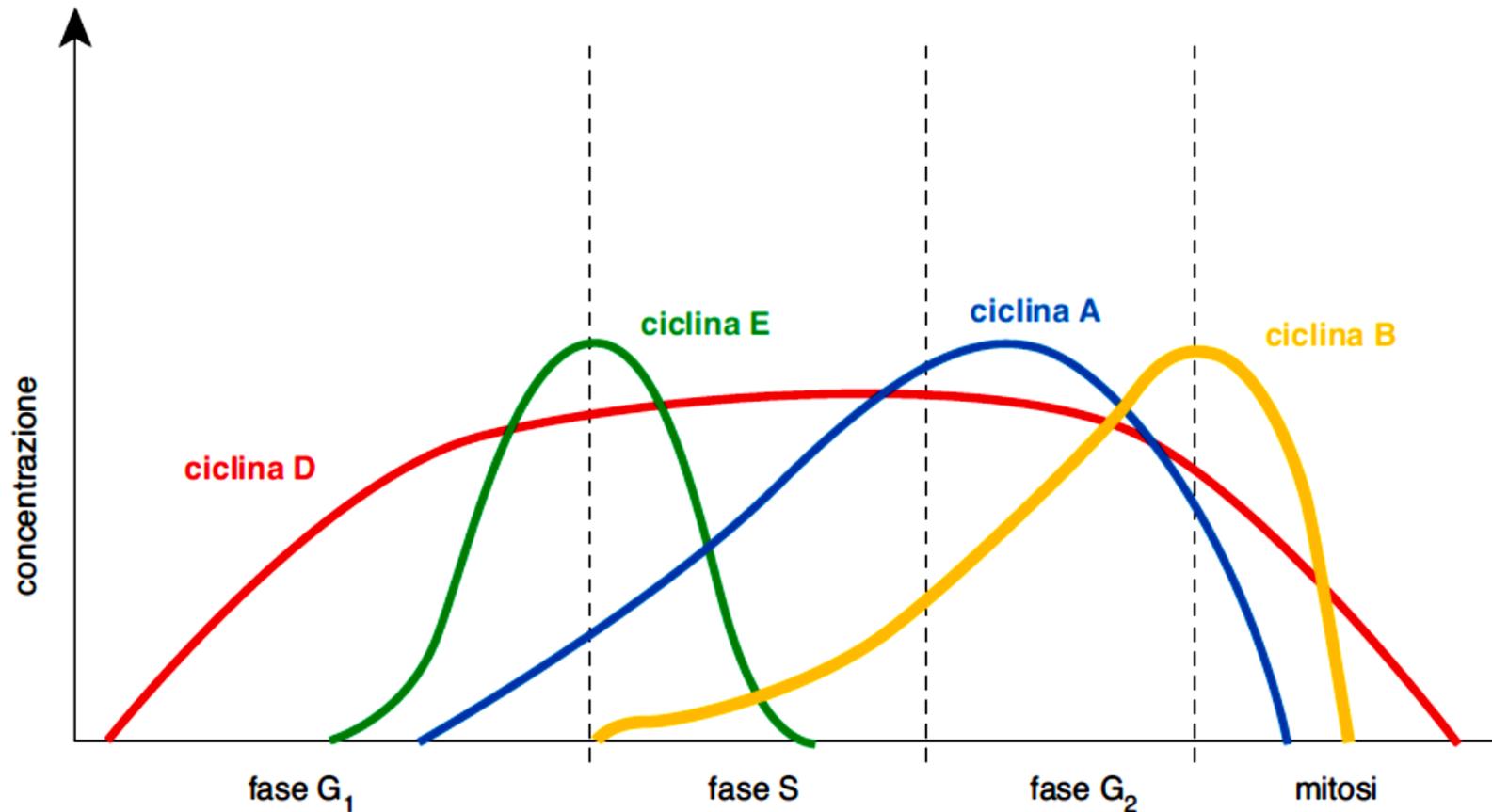
I passaggi da una fase all'altra del ciclo dipendono dall'attivazione di alcuni enzimi, le **chinasi ciclina-dipendente** (o semplicemente **Cdk**) che a loro volta sono attivati dalle **ciclina**.

LE CICLINE E LA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE

Le cicline sono così chiamate perché la loro concentrazione varia ciclicamente durante il ciclo cellulare: esse costituiscono una famiglia di proteine implicate in particolare nella progres-

sione da una fase all'altra del ciclo (Figura 12). La maggior parte di esse forma complessi con una famiglia di proteine enzimatiche CDK (Chinasi ciclina-dipendente), attivando gli enzimi mediante un meccanismo di tipo allosterico e consentendogli di fosforilare diversi substrati.

LE CICLINE E LA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE



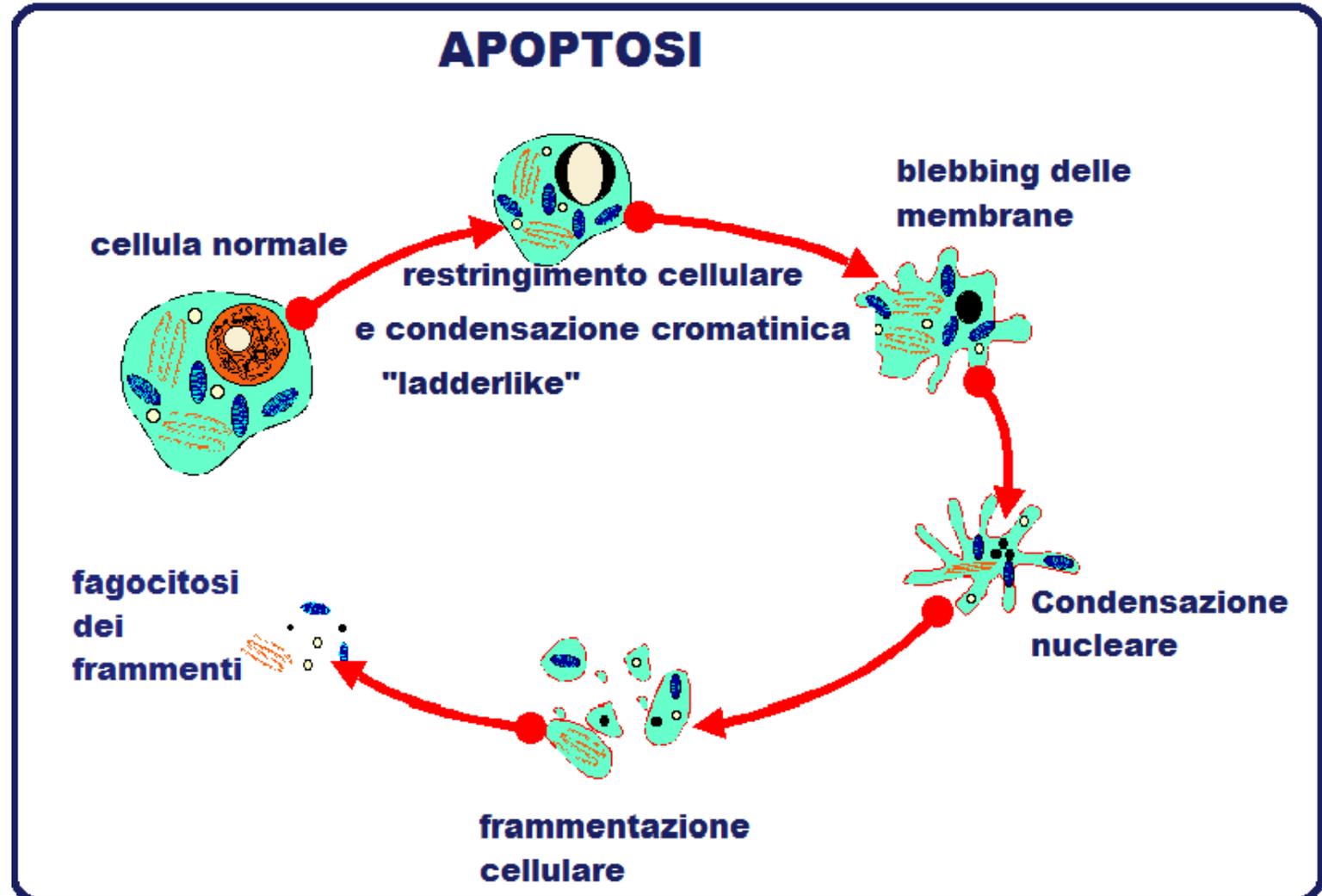
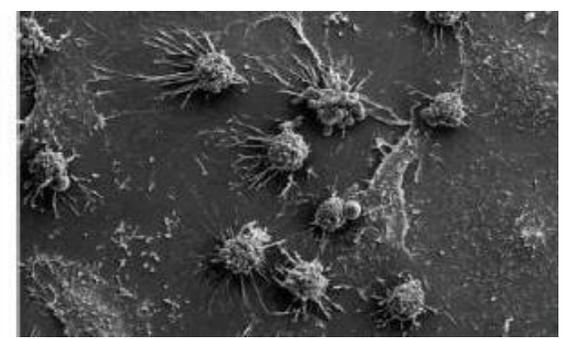
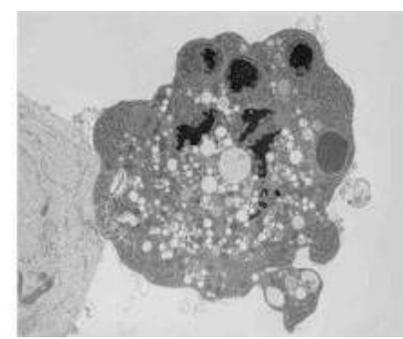
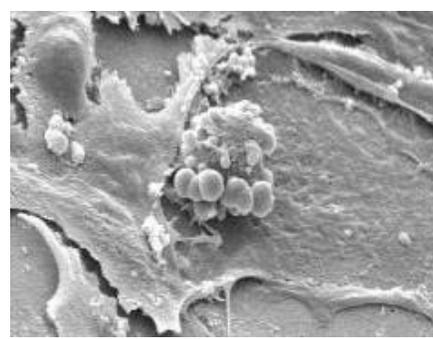
▲ **Figura 12** - Concentrazione di alcune cicline durante le diverse fasi del ciclo cellulare.

In particolare, la ciclina D è legata alla transizione dall'intervallo G₁ alla fase S, mentre la ciclina B determina l'inizio della mitosi e per tale motivo è detta ciclina mitotica.

Tutte le cicline sono degradate dai proteasomi grazie al processo di ubiquitinizzazione.

L'apoptosi

L'apoptosi o morte cellulare programmata è un meccanismo di controllo della proliferazione cellulare che serve a mantenere l'omeostasi tissutale e a eliminare dall'organismo cellule dannose o non necessarie



Le caspasi

La morte cellulare programmata richiede l'intervento delle **caspasi**, enzimi che tagliano altre proteine mediante un meccanismo a cascata.

Le caspasi sono regolate a livello post traduzionale, in modo che esse possano essere velocemente attivate al bisogno.

Le caspasi sono dapprima sintetizzate nella forma inattiva di "pro-caspasi"; quest'ultima si trasforma poi in una caspasi attiva a seguito di un taglio proteolitico da parte di un enzima che in genere è un'altra caspasi



Struttura della Caspasi 1

Il ruolo dell'apoptosi

Omeostasi cellulare

- In un organismo adulto, il numero delle cellule contenute in un organo deve rimanere costante entro un certo margine. L'omeostasi è mantenuta quando la consistenza delle mitosi (proliferazione cellulare) in un tessuto è bilanciata dalla morte di un numero equivalente di cellule.

Danno cellulare e infezione

- L'apoptosi può avvenire quando una cellula è danneggiata oltre le proprie capacità di riparazione oppure infettata da un virus. Il *segnale apoptotico* può venire dalla cellula stessa, dal tessuto circostante o da cellule del sistema immunitario.
- Se la capacità apoptotica di una cellula è danneggiata, per esempio a causa di una mutazione, oppure se la cellula è stata infettata da un virus in grado di bloccare efficacemente l'inizio della cascata apoptotica, la cellula danneggiata continuerà a dividersi senza limiti, trasformandosi in una cellula cancerosa.

Risposta allo stress o a danni al DNA

- Condizioni di stress, come la mancanza di nutrienti, oppure il danneggiamento del DNA dovuto a molecole tossiche (es: idrocarburi policiclici) o all'esposizione a UV o radiazioni ionizzanti (raggi gamma e raggi X) ma anche condizioni di ipossia, possono indurre una cellula a cominciare l'apoptosi.

Sviluppo

- La morte cellulare programmata è parte essenziale dello sviluppo dei tessuti sia nelle piante sia negli animali. Nei vertebrati durante lo sviluppo la proliferazione selettiva delle cellule, combinata con un'altrettanto selettiva apoptosi, disegna le architetture dei tessuti.

I TELOMERI

I **telomeri** sono le regioni terminali dei cromosomi (Figura 13); sono composti da brevi sequenze di DNA ripetute moltissime volte che non codificano per alcun prodotto proteico e da alcune proteine. Durante la duplicazione dei cromosomi essi svolgono un ruolo determinante nell'evitare la perdita di informazioni. Il meccanismo di duplicazione del DNA è infatti tale che su uno dei due filamenti (il filamento lento, sul quale la sintesi del DNA è discontinua - si veda l'Approfondimento *Il modello di Okazaki*, a pagina 178), una volta rimosso l'ultimo primer di RNA,

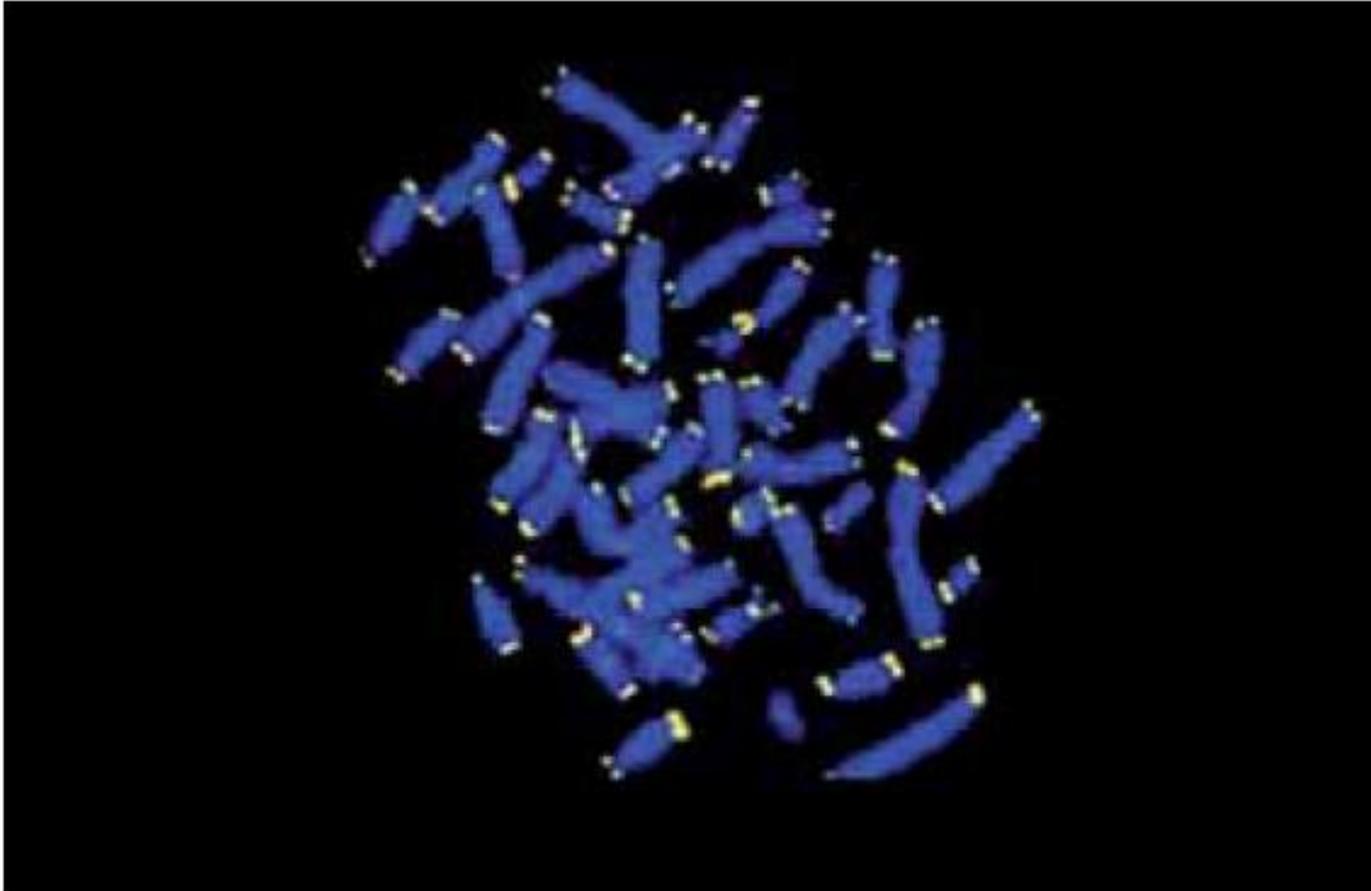
l'ultima sequenza del DNA non può più essere duplicata: pertanto ad ogni duplicazione ciascun cromosoma si accorcia di circa 50-200 nucleotidi.

È stato ipotizzato che l'accorciamento dei telomeri, che si verifica ad ogni divisione cellulare, sia in relazione con l'invecchiamento della cellula e dell'intero organismo e con la probabilità di insorgenza di un cancro.

Le cellule della linea somatica possono infatti dividersi solo 30-50 volte prima che, per la scomparsa dei telomeri, si verifichi la perdita di DNA funzionale, con conseguente morte della cellula. I telomeri agirebbero quindi come una

sorta di orologio biologico, legato a un certo numero massimo di divisioni cellulari (e quindi di replicazioni del DNA), oltre il quale nella cellula avrebbe inizio l'**apoptosi**, un processo di morte cellulare programmata che contribuisce al mantenimento del numero di cellule di un organismo. Il meccanismo molecolare attraverso cui i telomeri troppo corti possono portare alla morte cellulare sembra essere legato alla perdita del loro corretto ripiegamento naturale, un segnale che a sua volta innescia il processo di apoptosi.

I TELOMERI

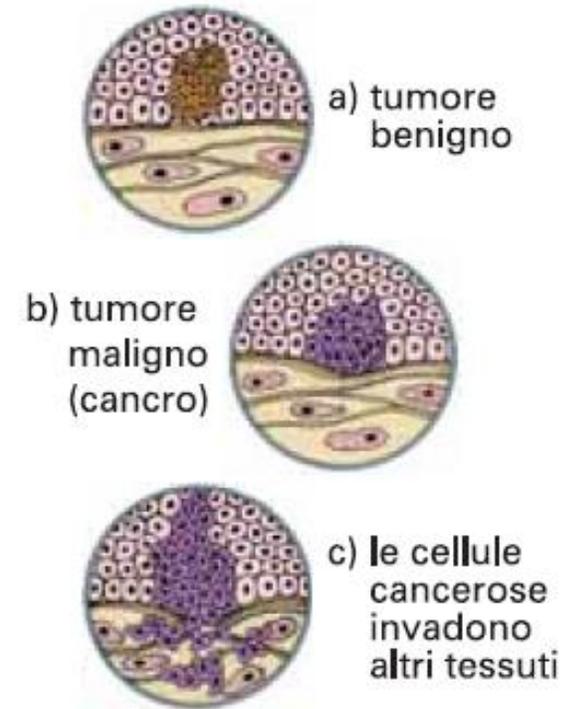


Le cellule della linea germinale sono invece potenzialmente capaci di dividersi all'infinito. In queste cellule l'enzima **telomerasi** dopo ogni duplicazione ri-sintetizza il DNA telomerico perso, evitando l'accorciamento dei cromosomi.

◀ **Figura 13** - *In questa immagine i telomeri dei cromosomi sono stati evidenziati in giallo per mezzo di specifiche sonde fluorescenti*

Geni e cancro

Il cancro è collegato a una modificazione stabile del materiale ereditario e, in particolare, a due gruppi di geni: gli **oncogeni** e i **geni soppressori**. I primi provocano l'insorgere di un tumore in seguito a mutazioni o cambiamenti nella propria regolazione; i secondi sono invece in grado di sopprimere o comunque di mantenere a livelli molto bassi l'azione degli oncogeni. In altre parole, il cancro si verifichebbe per la contemporanea attivazione degli oncogeni e inattivazione dei geni soppressori.



▲ **Figura 10** - A differenza di quello benigno, il tumore maligno è caratterizzato da cellule che si riproducono assai velocemente a scapito di quelle sane, fino a sostituirle, invadendo organi e tessuti.

Bibliografia

1. V. Boccardi, «L'importanza della dimensione storico - epistemologica nell'insegnamento delle scienze naturali Parte Prima – La Biologia – SICSI - SCUOLA INTERUNIVERSITARIA CAMPANA DI SPECIALIZZAZIONE ALL'INSEGNAMENTO» (appunti per le lezioni di tirocinio indiretto).
2. V. Boccardi “I viventi come sistemi complessi: spunti didattici”, Bollettino Sezione Campana ANISN, 46-48, 22, luglio 2001.
3. V. Boccardi, “Gli esseri viventi: un percorso sulla complessità”, Didattica Delle Scienze, 5-9, 218, La Scuola, febbraio 2002.
4. V. Boccardi, “Gli esseri viventi: un percorso sulla complessità 2”, Didattica Delle Scienze, 19-23, 219, La Scuola, aprile 2002.
5. V. Boccardi, Moduli di Biologia, Editrice La Scuola, 2002.
6. V. Boccardi, Moduli di Biologia per la riforma, Editrice La Scuola, 2009.