

Associazione Studenti e Prof di Medicina Uniti Per

04 Ottobre 2025

Giornate Tematiche

PER MEDICINA E PROFESSIONI SANITARIE



Studenti e Prof Uniti Per



@studentieprofunitiper



info@studentieprofunitiper.it

In collaborazione con Servizio Tutor della Scuola di Medicina



Associazione Studenti e Professori di Medicina Uniti Per

BIOLOGIA

GIORNATE TEMATICHE PER MEDICINA E PROFESSIONI
SANITARIE

In collaborazione con Servizio Tutor della Scuola di Medicina



PROGRAMMA:

Obiettivi formativi specifici descritti per unità didattiche:

Unità didattica 1. Le basi dell'organizzazione biologica e molecolare della vita (impegno didattico valutato in CFU= 0,75)

Descrivere e interpretare:

- L'albero della vita. Gli organismi e la teoria cellulare. Le proprietà fondamentali della materia vivente. La teoria dell'evoluzione di Darwin e il principio One Health.
- I virus: Caratteristiche generali. L'acido nucleico, il capsido e l'involucro membranoso. Le 6 classi di virus animali. Il ciclo litico e lisogenico di un virus batterico. Il ciclo di un virus animale. Il ciclo di un retrovirus. Modalità di entrata e di uscita di un virus da una cellula animale. Virus oncogeni a DNA e a RNA.
- Cenni sulla cellula procariotica: la membrana plasmatica, la parete, la membrana esterna, la capsula, le fimbrie e i pili, i flagelli. I batteri Gram positivi e Gram negativi (la colorazione di Gram). Gli eubatteri e gli archeobatteri. Cenni sui meccanismi di trasferimento genico orizzontali.
- La cellula eucariotica. Il sistema delle endomembrane. La generazione del nucleo, l'endosimbiosi per la generazione dei mitocondri. Dagli organismi unicellulari a quelli pluricellulari complessi.
- Le basi chimiche della vita: gli atomi e le molecole di interesse biologico. Le molecole polari e non polari. Le proprietà dell'acqua. I legami chimici covalenti e non covalenti. I gruppi funzionali.
- Struttura e funzione delle macromolecole biologiche: Gli zuccheri e i carboidrati. I lipidi. I nucleotidi e gli acidi nucleici. Il modello di Watson e Crick e la doppia elica del DNA. Gli RNA: struttura e funzioni. RNA codificanti e non codificanti. Gli amminoacidi, il legame peptidico e le proteine. Cenni sulla struttura delle proteine. Domini proteici e siti attivi. Le principali modificazioni post-traduzionali delle proteine, ad esempio la fosforilazione, l'acetilazione, la glicosilazione e l'aggiunta di lipidi. Cenni sugli enzimi ed il loro funzionamento.
- Cenni di metabolismo: i concetti di anabolismo e catabolismo, le reazioni di condensazione e di idrolisi.

Unità didattica 2. I meccanismi cellulari di trasmissione e controllo dell'informazione genetica e epigenetica (impegno didattico valutato in CFU=0,5)

Descrivere e interpretare:

- Il nucleo e il genoma delle cellule eucariotiche: I cromosomi lineari delle cellule eucariotiche. Il cariotipo nell'uomo. La diploidia e i cromosomi omologhi. Organizzazione minimale di un cromosoma eucariotico. Il DNA centromerico e telomerico.
- La cromatina: I nucleosomi. L'impaccamento del DNA e le proteine istoniche. L'istone H1 e la fibra di 30 nm. L'eucromatina e l'eterocromatina, la metilazione del DNA. Il rimodellamento della cromatina. Le modificazioni post-traduzionali degli istoni e l'epigenetica (l'esempio dell'acetilazione). Le condensine e il ripiegamento della cromatina.
- Il genoma umano: Cenni sull'organizzazione e caratteristiche delle sequenze che lo compongono. Sequenze singole, famiglie geniche (globine, RNA ribosomiali), sequenze ripetute, sequenze

ripetute in tandem (minisatelliti, microsatelliti), sequenze ripetute intersperse (LINE, SINE e retrovirus endogeni). Gli elementi mobili del DNA.



Unità didattica 3. Il flusso dell'informazione (impegno didattico valutato in CFU=1,0)

Descrivere e interpretare:

- La replicazione del DNA nei procarioti e negli eucarioti: Il meccanismo semiconservativo. Le origini di replicazione, la formazione del complesso d'inizio e la forcella replicativa. Lo srotolamento del DNA: le DNA elicasi e le topoisomerasi. La primasi e l'innesco della replicazione. Le DNA polimerasi e le attività di correzione degli errori. Il filamento continuo e discontinuo e i frammenti di Okazaki. La rimozione dell'RNA e la DNA ligasi. La funzione dei telomeri e delle telomerasi. I telomeri e la senescenza replicativa.
- I geni: Il concetto di gene e l'anatomia del gene procariotico ed eucariotico. Geni policistronici e monocistronici. Promotori ed elementi regolativi in *cis*.
- Cenni sulla trascrizione nei procarioti: Il modello dell'operone Lac.
- Il controllo dell'espressione genica negli eucarioti: trascrizionale, post-trascrizionale, traduzionale e post-traduzionale.
- La trascrizione negli eucarioti: Le tre RNA polimerasi (I, II, III). I fattori di trascrizione generali. La TATA box. Promotori prossimali e distali (enhancer e silencer). I fattori di trascrizione specifici: l'esempio dei recettori degli ormoni steroidei. Inizio, elongazione e terminazione della trascrizione negli eucarioti.
- La maturazione degli RNA: Il capping, la poliadenilazione, lo splicing e lo splicing alternativo. Cenni sullo spliceosoma e gli snRNA. I ribozimi. Editing dell'RNA. La regolazione della stabilità del messaggero (Deadenilazione e decapucciamento, miRNA ed RNA interference).
- La sintesi delle proteine: Il meccanismo della traduzione. Gli attori della traduzione, mRNA, rRNA e tRNA. La sintesi degli aminoacil-tRNA. I ribosomi. Sintesi e maturazione degli rRNA e dei tRNA. Il codice genetico, i codoni e gli anticodoni. La ridondanza, la degenerazione, la non ambiguità e l'universalità del codice genetico. I fattori di inizio, di elongazione e di terminazione nella traduzione.
- La maturazione delle proteine: L'importanza del corretto ripiegamento delle proteine. Le proteine chaperon. Gli errori di ripiegamento delle proteine. Cenni sui prioni.
- Regolazione dell'attività biologica delle proteine: La degradazione delle proteine. Degradazione proteasomica ubiquitina dipendente. Proteine simili all'ubiquitina.



Unità didattica 4. I meccanismi cellulari di trasmissione e controllo dei caratteri selvatici e mutati (impegno didattico valutato in CFU= 0,75)

Descrivere e interpretare:

- Le variazioni del genoma: Sostituzione, inserzione o delezione di nucleotidi. Mutazioni geniche e cromosomiche. Il fenomeno dell'espansione di sequenze ripetute. Cenni sui principali meccanismi di riparazione del DNA nel danno a singolo e doppio filamento. Correlazioni con i fenomeni di invecchiamento cellulare.
- Gli alleli: Omozigosi, eterozigosi ed eterozigosi composta. Dominanza e recessività. Genotipo e fenotipo. Le leggi di Mendel. I caratteri singoli, la segregazione, l'assortimento indipendente. Dominanza incompleta e codominanza. Alleli multipli (poliallelia, sistema ABO dei gruppi sanguigni). La pleiotropia. Epistasi (rapporti mendeliani atipici). Associazione completa e incompleta. Mappe fisiche e genetiche. Gli alberi genealogici.
- L'espressione genica modulata dall'ambiente: Il concetto di penetranza ed espressività, caratteri poligenici ed eredità quantitativa. Imprinting genomico.
- Cromosomi umani e cariotipo: La tecnica del bandeggio. Cariotipo umano euploide. Alterazioni del cariotipo umano: variazioni del numero dei cromosomi (aneuploidia, poliploidia) e della struttura dei cromosomi (traslocazioni, inversioni, delezioni e inserzioni). L'esempio della trisomia del



cromosoma 21. Ereditarietà autosomica (dominante e recessiva), ereditarietà associata al cromosoma X (dominante e recessiva), al cromosoma Y, ereditarietà mitocondriale.



Unità didattica 5. Le strutture cellulari: biogenesi, morfologia e funzioni (impegno didattico valutato in CFU=1,5)

Descrivere e interpretare:

- Le membrane e i loro componenti. Il modello a mosaico fluido. L'importanza del glicocalice. Asimmetria di membrana.
 - Il trasporto attraverso la membrana plasmatica. Osmosi, diffusione, trasporto passivo. Le proteine canale e i trasportatori. Il trasporto attivo. L'esempio dei trasportatori ABC e della pompa Na/K. Il potenziale di membrana. Il potenziale d'azione.
 - Lo smistamento delle proteine: I diversi compartimenti cellulari e le loro relazioni topologiche. I segnali di indirizzamento ai compartimenti. Trasporto regolato attraverso i pori nucleari, tramite traslocatori o tramite vescicole.
 - Il nucleo: L'involucro nucleare. Il nucleolo. I pori nucleari. Le nucleoporine. Il trasporto nucleare. I segnali di localizzazione nucleare e di esportazione nucleare. Il ruolo delle importine, delle esportine, della proteina Ran e di RanGEF e RanGAP. Regolazione dell'importazione nucleare (esempi: recettore degli ormoni steroidei, NfκB, SREBP1). Trasporto degli RNA dal nucleo al citosol.
 - I mitocondri: struttura e funzioni. Il genoma mitocondriale e le modalità del flusso dell'informazione nei mitocondri. Cenni di energetica: la respirazione cellulare (dalla glicolisi alla catena di trasporto degli elettroni fino alla sintesi di ATP), le molecole che vi partecipano, il bilancio energetico del processo. Il network mitocondriale e le sue dinamiche: fusione, fissione e le proteine regolatorie. Il trasporto ai mitocondri: il segnale di indirizzamento alla matrice mitocondriale, i traslocatori TOM, TIM, SAM e OXA. Il ruolo dell'energia nell'importazione delle proteine alla matrice mitocondriale. L'importazione di proteine alla membrana mitocondriale esterna, alla membrana mitocondriale interna e allo spazio intermembrana.
 - I perossisomi: struttura e funzioni. Il trasporto ai perossisomi: i segnali e i loro recettori. Le peculiarità del trasporto ai perossisomi. Le perossine e la biogenesi dei perossisomi. L'azione detossificante dei perossisomi. Patologie legate ai perossisomi (sindrome di Zellweger).
 - La via secretoria: il reticolo endoplasmatico liscio e ruvido, il cis-Golgi network, l'apparato di Golgi e il trans-Golgi network. Il trasporto al reticolo endoplasmatico: la sequenza di indirizzamento, SRP ed il suo recettore, il traslocone, la peptidasi del segnale. Le modificazioni delle proteine neosintetizzate nel reticolo endoplasmatico. La glicosilazione ed il suo ruolo nel ripiegamento delle proteine tramite calnexina e calreticulina. Il controllo di qualità del reticolo endoplasmatico (esempi: calnexina e immunoglobuline). Ruolo delle proteine chaperon durante la traduzione ed il trasporto agli organelli. Le risposte UPR e l'attivazione del sistema ERAD. L'esempio della fibrosi cistica. Secrezione costitutiva e secrezione regolata.
 - Il traffico vescicolare: Formazione delle vescicole. Le proteine di rivestimento ed i loro ruoli. L'attracco, l'ormeggio e la fusione di vescicole ai compartimenti bersaglio. Ruolo di NSF, SNAPs, SNARE e RAB. Il ruolo dei fosfoinositidi.
 - L'endocitosi: Endocitosi in fase fluida e mediata da recettori. Endocitosi della transferrina, delle LDL e dell'EGF: differenze e peculiarità. Endosomi precoci di smistamento e di riciclo, endosomi tardivi, corpi multivescicolari e lisosomi. Il trasporto ai lisosomi e il mannosio-6-fosfato. Disfunzioni lisosomiali e malattie di accumulo. L'endocitosi nelle cellule polarizzate. La transitosi (esempio delle immunoglobuline). La fagocitosi e le sue funzioni.
 - L'autofagia: macroautofagia, microautofagia e autofagia mediata da chaperon molecolari. L'esempio della mitofagia. Conseguenze delle alterazioni della via autofagica.
 - Il citoscheletro. I microtubuli: Struttura e funzione dei microtubuli. Formazione, allungamento e accorciamento dei microtubuli. Il ruolo del GTP nella stabilità dei microtubuli. Il centrosoma e il complesso γTuRC. Proteine MAP motrici e non motrici. Le dineine e le chinesine. Esempi di alterazioni nelle dineine citoplasmatiche. Le ciglia e i flagelli.
-
- I microfilamenti: Struttura e funzioni dei microfilamenti di actina. Il processo di polimerizzazione dell'actina: il ruolo dell'ATP e il complesso Arp2/3. Le proteine accessorie dell'actina. Le proteine di collegamento: l'esempio della distrofina. Le miosine. Il sarcomero. Regolazione del citoscheletro di actina tramite proteine della famiglia Rho (Rho, Rac e CDC42). La migrazione cellulare, l'esempio della polarizzazione e chemiotassi dei neutrofili.
 - I filamenti intermedi: Polimerizzazione, struttura e funzioni. Le cheratine e la lamina nucleare. I legami tra diversi elementi del citoscheletro. Le connessioni tra nucleoscheletro e citoscheletro.



Unità didattica 6. La cellula e l'ambiente, la segnalazione cellulare e la trasduzione del segnale (impegno didattico valutato in CFU= 0,75)

Descrivere e interpretare:

- La matrice extracellulare: struttura e funzioni. Degradazione della matrice extracellulare. Ancoraggio alla matrice tramite le integrine. La meccano-trasduzione e le connessioni con il citoscheletro. L'esempio della fibronectina.
- La comunicazione tra cellule: Il riconoscimento tra cellule e la formazione dei tessuti (caderine e CAM). I diversi tipi di giunzioni cellulari: giunzioni occludenti, giunzioni aderenti, desmosomi ed emidesmosomi, giunzioni comunicanti.
- La segnalazione cellulare da contatto, autocrina, paracrina, endocrina e sinaptica. La trasduzione del segnale: elementi costitutivi e cascate regolative. I recettori di superficie e i recettori intracellulari. L'esempio dell'ossido nitrico e gli ormoni lipidici. I recettori accoppiati a canali ionici.
- I recettori accoppiati a proteine G. Le proteine G monomeriche e trimeriche nella trasduzione del segnale. Le proteine regolatorie: GEF e GAP. Secondi messaggeri e amplificazione del segnale. Desensitizzazione recettoriale, l'esempio della visione.
- I recettori dotati di attività enzimatica: i recettori tirosin-chinasici, la via Ras-MAP chinasi. Gli oncogeni e la trasduzione del segnale. Segnalazione del recettore per l'insulina e del recettore per l'EGF. La segnalazione dei fosfoinositidi.

Unità didattica 7. Il controllo della proliferazione e della sopravvivenza cellulare (impegno didattico valutato in CFU=0,75)

Descrivere e interpretare:

- Il ciclo cellulare: Le fasi e i punti di controllo. Le cicline e le chinasi dipendenti da ciclina e la loro modulazione. Le fasi della mitosi. L'ingresso in mitosi. La condensazione dei cromosomi.
- La formazione del fuso mitotico: i microtubuli astrali, del cinetocore e interpolari. I meccanoenzimi della mitosi, il disassemblaggio della lamina nucleare e la dinamica degli organelli intracellulari. Il complesso NDC80. Il movimento dei cromosomi e del fuso mitotico.
- Il completamento della mitosi: Il complesso APC/C o ciclosooma. La degradazione delle cicline e della securina. La separazione dei cromatidi fratelli. La citodieresi. La mitosi asimmetrica.
- L'entrata in fase S: il ruolo dei fattori di crescita. La ciclina D-Cdk4/6. Fosforilazione di Rb e attivazione di E2F. Rb nel retinoblastoma. Gli inibitori del complesso ciclina-CDK. Il danno al DNA e l'attivazione di p53 per l'induzione del riparo o dell'apoptosi. Proto-oncogeni, oncogeni e geni oncosoppressori.
- Cenni sulle cellule germinali. Meccanismo molecolare della meiosi e sue conseguenze genetiche. Il crossing over. Le differenze tra mitosi e meiosi. Cause di aneuploidia. La meiosi nella gametogenesi umana maschile e femminile. Il concetto della cellula staminale.
- La morte cellulare: necrosi e apoptosi. La via apoptotica intrinseca ed estrinseca. Le caspasi iniziatrici ed esecutrici. La MOMP, il citocromo C e l'apoptosoma. Le proteine pro- e anti-apoptotiche (la famiglia di BCL2). I recettori di morte e le vie di segnalazione.



Scansionate il QR-Code per dirci quali argomenti preferireste affrontare le prossime volte



CONTATTI:

Giacomo – Giacomostudentieprof@gmail.com

Anna – Annadefaveri3@gmail.com



1. I RECETTORI DOTATI DI ATTIVITÀ ENZIMATICA



INTRODUZIONE ALLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE

La trasduzione del segnale è un insieme di eventi molecolari che collegano un segnale esterno a una risposta funzionale interna.

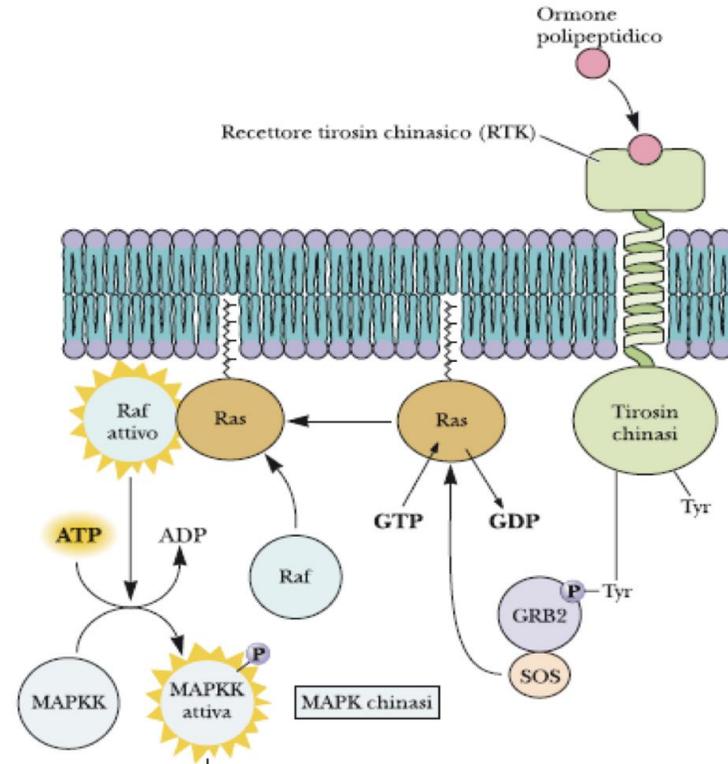
- Le cellule comunicano tramite **ligandi** (ormoni, fattori di crescita, citochine)
- Il segnale extracellulare viene riconosciuto da **recettori di membrana**
- La cascata intracellulare **amplifica** e specifica la risposta.
- **Importanza:** proliferazione, differenziamento, sopravvivenza, apoptosi



I RECETTORI TIROSIN-CHINASICI (RTK)

I recettori tirosin-chinasici sono proteine transmembrana con attività enzimatica intrinseca che fosforilano residui di tirosina.

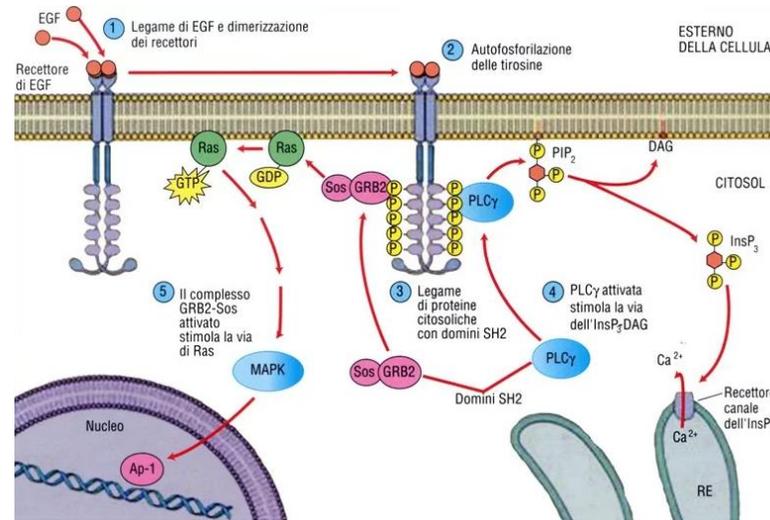
- **Struttura:** dominio extracellulare (ligando), dominio transmembrana, dominio tirosin-chinasico citoplasmatico
- **Attivazione:** dimerizzazione → autofosforilazione → reclutamento proteine adattatrici
- **Esempi:** recettore per EGF, PDGF, VEGF, insulina



ATTIVAZIONE DEI RTK

L'attivazione degli RTK avviene tramite dimerizzazione e autofosforilazione, creando siti di docking per proteine segnale.

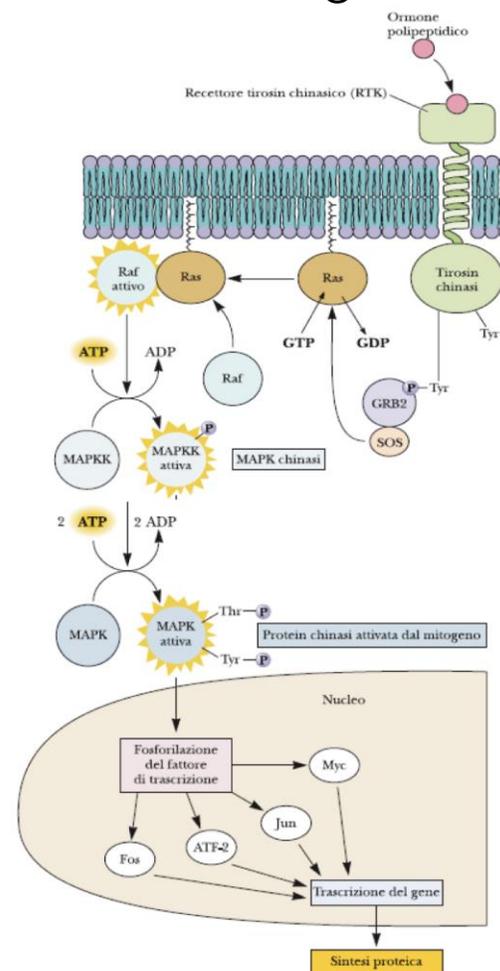
- **Legame** ligando → dimerizzazione
- **Fosforilazione** residui tirosinici → attivazione domini SH2/SH3
- **Attivazione** di vie multiple: Ras-MAP, PI3K-Akt, PLCγ



VIA DI RAS-MAP

La via Ras-MAP è una cascata di chinasi che trasmette segnali proliferativi dal recettore al nucleo.

- **Ras**: piccola GTPasi, switch molecolare GDP/GTP
- **Attivazione**: RTK → Grb2 → SOS (GEF) → Ras-GTP
- Ras-GTP attiva **Raf** (MAPKKK) → **MEK** (MAPKK) → **ERK** (MAPK)
- ERK entra nel nucleo → attiva **fattori trascrizionali** (Myc, Fos, Jun)
- **Risultato**: proliferazione, differenziamento, sopravvivenza



ONCOGENI E SEGNALAZIONE

Gli oncogeni sono versioni mutate o iperattive di geni normali (proto-oncogeni) che promuovono la trasformazione tumorale.

- **Mutazioni** nella via Ras-MAP → proliferazione incontrollata
- **Esempi:**
 - Ras mutato (bloccato in forma GTP-attiva)
 - Raf mutato (BRAF nel melanoma)
 - Over espressione RTK (HER2 nel carcinoma mammario)
- **Conseguenza:** crescita autonoma, resistenza all'apoptosi

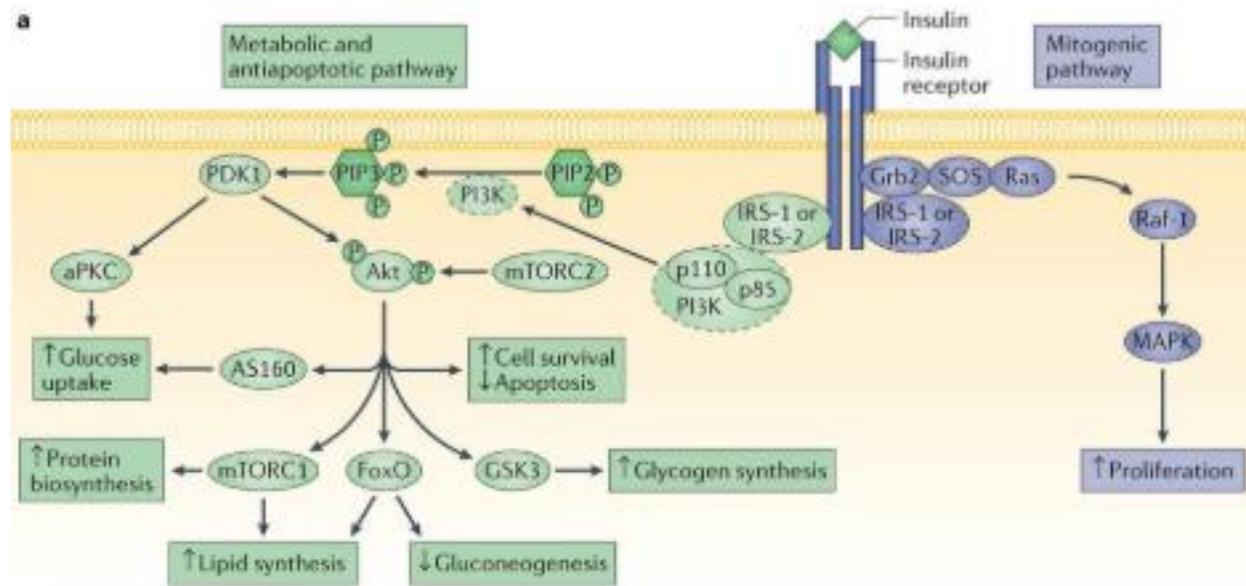


2. VIE DI SEGNALAZIONE: insulina, EGF e fosfoinositidi



SEGNALAZIONE METABOLICA DELL'INSULINA

- L'**insulina** si lega al suo recettore (IR, tirosin-chinasi).
- Il recettore **si autofosforila** su residui di tirosina.
- Vengono reclutati e fosforilati gli adattatori **IRS-1/IRS-2**, che diventano piattaforme di segnalazione.
- IRS attivato lega la **PI3K** (p85 regolatoria + p110 catalitica).
- PI3K trasforma **PIP2** → **PIP3** sulla membrana plasmatica.
- **PIP3** funge da “ancora” per proteine con dominio PH (tra cui **AKT** e **PDK1**).
- **PDK1** fosforila AKT su Thr308.
- **mTORC2** fosforila AKT su Ser473 → AKT diventa pienamente attivo.



RUOLO DI AKT

- **Trasporto glucosio:** AKT fosforila **AS160/TBC1D4** → attiva Rab → vescicole con **GLUT4** si fondono con la membrana (soprattutto in muscolo e adipocita).
- **Glicogeno:** AKT inibisce **GSK3**, così la glicogeno sintasi rimane attiva → ↑ glicogenosintesi.
- **Lipidi:** AKT attiva **mTORC1** → **SREBP-1c/ChREBP** → ↑ lipogenesi; in adipocita inibisce la lipolisi (via PDE3B → ↓ cAMP/PKA).
- **Proteine:** AKT → mTORC1 → attiva S6K1 e 4E-BP1 → ↑ sintesi proteica.
- **Fegato (trascrizione):** AKT fosforila **FOXO1** → la esclude dal nucleo → ↓ geni gluconeogenici (PEPCK, G6Pasi).

Effetti sistemici

- **Muscolo/adiposo:** aumento ingresso glucosio e accumulo di glicogeno e trigliceridi.
- **Fegato:** riduzione produzione di glucosio (gluconeogenesi e glicogenolisi) + stimolo lipogenesi.
- **Endotelio:** AKT attiva **eNOS** → vasodilatazione → migliore perfusione muscolare.



SEGNALAZIONE DI EGF

- Il fattore di crescita (es. **EGF**) si lega al dominio extracellulare del recettore.
- Questo induce un cambiamento conformazionale: due molecole di EGFR si avvicinano e formano un **dimero** (può essere omodimero o eterodimero con altri membri della famiglia ErbB).
- Le porzioni citoplasmatiche (tirosin-chinasi) si **fosforilano reciprocamente** su specifici residui di tirosina. Queste fosforilazioni creano siti di aggancio per proteine adattatrici e enzimi contenenti domini SH2 o PTB.
- Le principali vie attivate sono:
 - **RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK pathway)** → stimola proliferazione e differenziamento.
 - **PI3K-AKT-mTOR pathway** → promuove sopravvivenza e crescita cellulare.
 - **PLCγ-PKC pathway** → regola metabolismo e segnali del calcio.
 - **STAT pathway** → attiva trascrizione di geni coinvolti nella crescita.



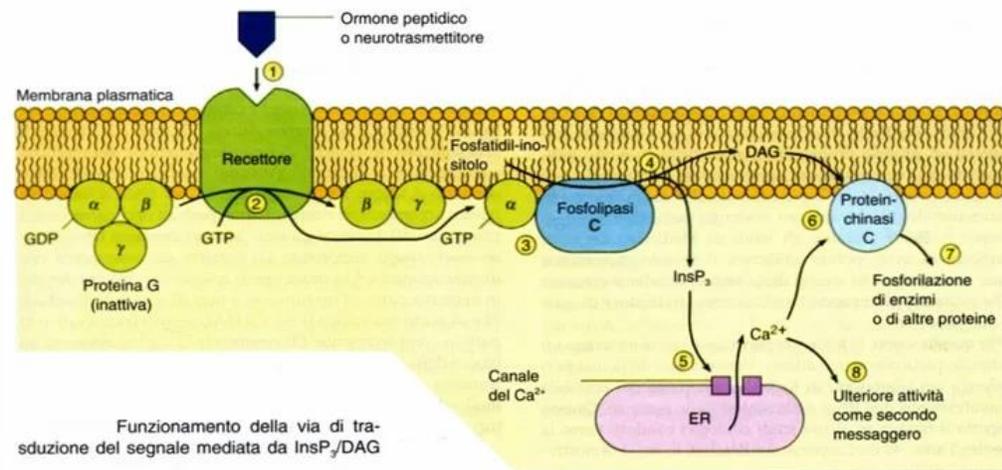
SEGNALAZIONE DEI FOSFOINOSITIDI

- **Attivazione iniziale:** Un segnale esterno, come l'insulina, si lega a un recettore sulla membrana cellulare, che a sua volta attiva un enzima chiamato Fosfoinositide 3-chinasi (PI3K).
- **Produzione di secondi messaggeri:** La PI3K fosforila il fosfatidilinositolo (4,5)-bisfosfato (PIP2) in **fosfatidilinositolo (3,4,5)-trisfosfato** (PIP3). Altri enzimi, come le fosfolipasi C (PLC), scindono il PIP2 in inositolo trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG).
- **Attivazione delle vie a valle:**
 - **IP3:** Si lega ai recettori sull'RE (reticolo endoplasmatico), provocando il rilascio di calcio dalle riserve intracellulari.
 - **DAG:** Media l'attivazione della proteina chinasi C (PKC), una famiglia di enzimi che fosforilano proteine specifiche, influenzando la crescita e la sopravvivenza cellulare.
 - **PIP3:** Funge da sito di ancoraggio per proteine chiave come la proteina chinasi B (AKT), la cui attivazione promuove la crescita e la proliferazione cellulare.



RUOLO DEI FOSFOINOSITIDI NELLE FUNZIONI CELLULARI

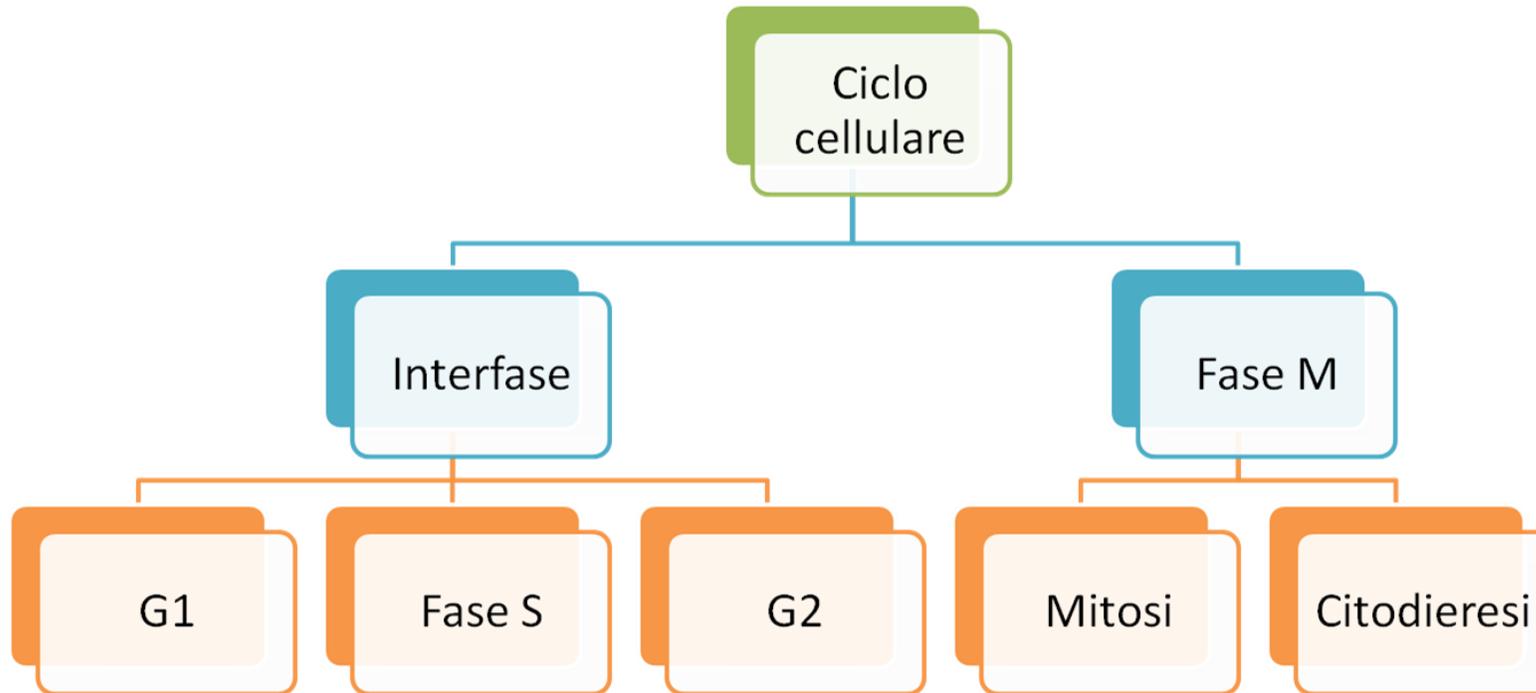
- **Crescita e proliferazione cellulare:** La via PI3K/AKT, attivata dai fosfoinositidi, è essenziale per la crescita, il metabolismo e la sopravvivenza delle cellule.
- **Regolazione del ciclo cellulare:** I fosfoinositidi sono coinvolti nella regolazione della progressione del ciclo cellulare.
- **Trasporto e traffico di membrana:** I fosfoinositidi giocano un ruolo nel movimento delle vescicole e nel traffico di proteine all'interno della cellula.
- **Risposta infiammatoria:** Alcune forme di fosfoinositidi sono coinvolte nella trasduzione del segnale che regola la risposta infiammatoria.



3. CICLO CELLULARE



Il **ciclo cellulare** è l'insieme ordinato e regolato di eventi che permettono a una cellula di crescere, duplicare il proprio DNA e dividersi in due cellule figlie.



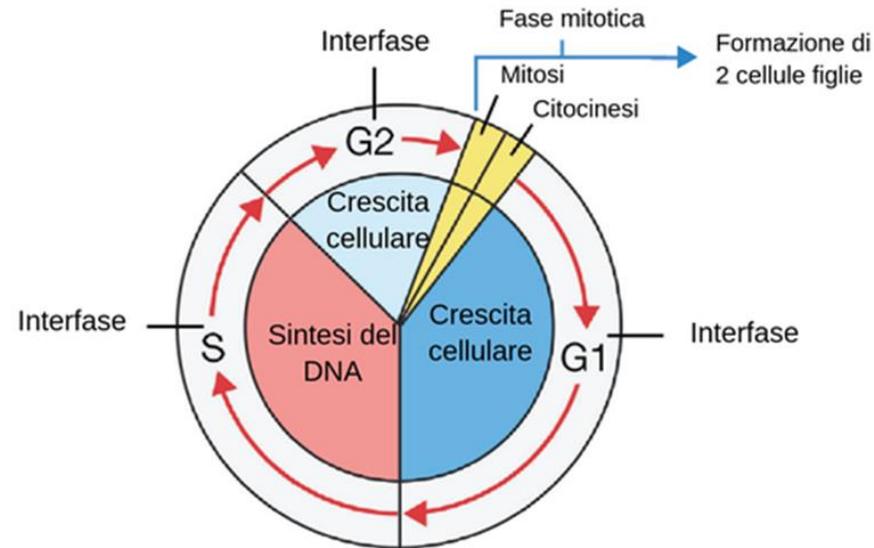
INTERFASE

L'**interfase** è il periodo del ciclo cellulare che intercorre tra una divisione cellulare (fase M, Mitosi o Meiosi) e la successiva

- **G1 (Gap 1):** la cellula cresce, produce RNA e proteine necessarie. È una fase di intensa attività metabolica e decisionale: può proseguire verso la divisione o entrare in quiescenza (fase G0).

- **S (Sintesi):** avviene la **duplicazione del DNA**: ogni cromosoma forma due copie identiche (cromatidi fratelli). Anche i centrioli vengono duplicati.

- **G2 (Gap 2):** la cellula continua a crescere e sintetizzare proteine. Si prepara alla divisione controllando che il DNA sia stato duplicato correttamente.



- Negli organismi pluricellulari è fondamentale un ciclo cellulare ben regolato, coordinato da un sistema di controllo

Il sistema di controllo si basa su due famiglie proteiche che si sono evolute specificamente come componenti della regolazione del ciclo:

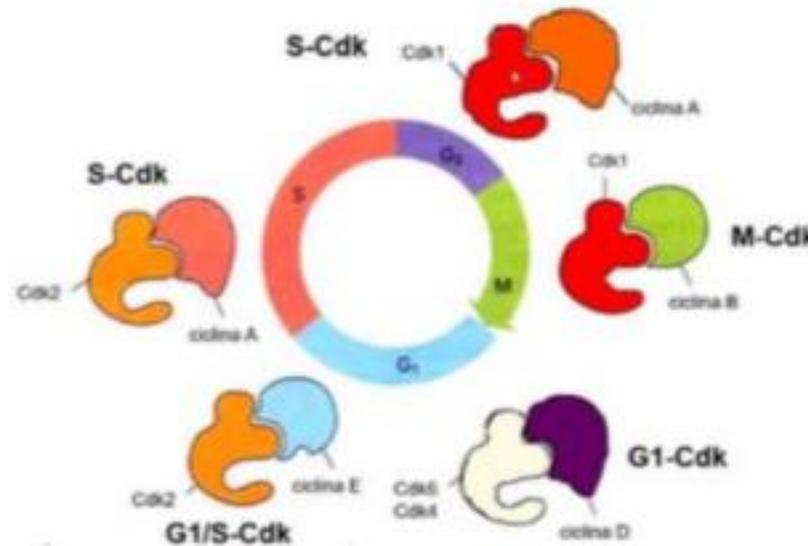
1. Chinasi ciclina dipendenti

(Cdk): subunità catalitiche sempre presenti all'interno della cellula. Hanno attività chinasi per cui fosforilano proteine specifiche.

2. Cicline:

subunità regolatorie presenti solo in determinate fasi in base alle necessità della cellula.

Sono sintetizzate e degradate in momenti diversi del ciclo cellulare e si associano alle Cdk regolandone la capacità di fosforilazione



- **Checkpoint G1/S (o Restriction point) mediata da ciclina D:**

Controlla:

- Dimensioni della cellula
- Disponibilità di nutrienti
- Integrità del DNA

Se non supera il controllo → la cellula può entrare in **fase G0** (quiescenza).

- **Checkpoint G2/M:**

Controlla:

- Che il DNA sia stato duplicato completamente
- Che non ci siano danni al DNA

Solo se tutto è a posto la cellula entra in mitosi.

- **Ciclina S:** si legano a Cdk in fase G1 e consentono l'ingresso in fase S; rappresentano il punto di controllo G1/S.
- **Ciclina M:** si legano a Cdk in fase G2 e sono necessarie per l'ingresso in fase M; rappresentano il controllo G2/M;



REGOLAZIONE FASE G1

La **ciclina D** si associa alla **Cdk6 e Cdk4**:

- Integra i **segnali mitogenici** (fattori di crescita) dall'esterno della cellula → “decide” se la cellula deve proliferare.
- Attiva la progressione dalla fase G1 verso il punto di restrizione (R-point).
- Fosforila la proteina **Rb (retinoblastoma)**.
- Rb fosforilata **libera E2F**, un fattore di trascrizione.
- E2F attiva la trascrizione di geni necessari per la **fase S** (tra cui cicline E e A, DNA polimerasi, enzimi per la replicazione).



REGOLAZIONE FASE S

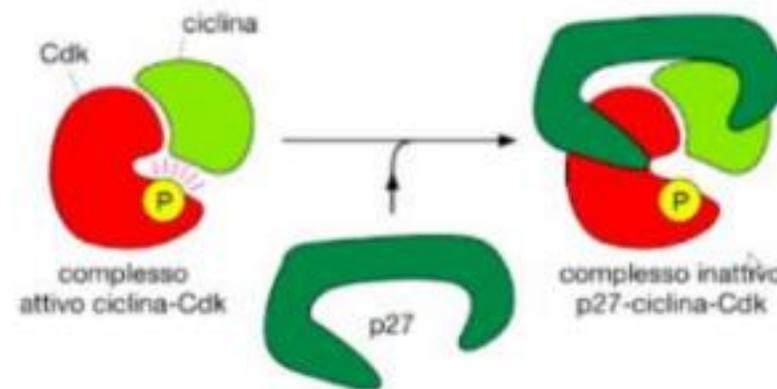
L'**S-Cdk** è la chinasi ciclina-dipendente che, associata alla **ciclina A/E**, controlla l'ingresso in **fase S** e l'avvio della replicazione del DNA.

Processo di attivazione

1. In **G1** gli **ORC (Origin Recognition Complex)** si legano alle origini di replicazione.
2. Finché la cellula è in G1, **CKI (p27)** mantiene inattivo S-Cdk.
3. L'attivazione di **G1-Cdk** (ciclina D) porta alla fosforilazione e **degradazione del CKI** tramite ubiquitinazione → S-Cdk viene liberato.

Ruolo di S-Cdk:

- Fosforila le proteine del pre-RC → attiva l'elicasi Mcm.
- Avvia la **sintesi del DNA**.
- Previene nuove riformazioni di pre-RC fino al ciclo successivo



REGOLAZIONE FASE M

- Durante la **fase G2**, la ciclina B si accumula e si lega a Cdk1 → formazione del complesso **M-Cdk** (ancora inattivo).

Regolazione:

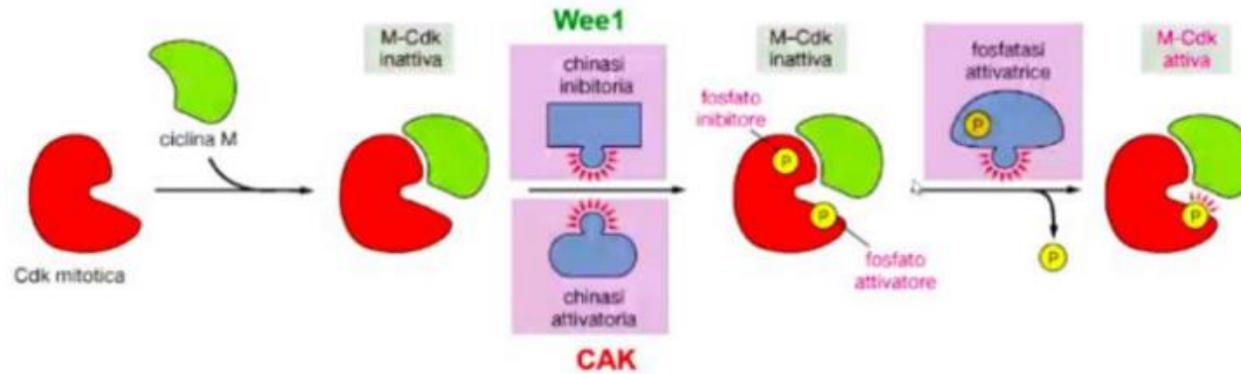
- Il complesso viene fosforilato da **Wee1 (chinasi inibitoria)** su residui inibitori → M-Cdk resta silente.
- In parallelo, un'altra chinasi (**CAK**) fosforila un residuo attivatorio, ma questo non basta ad attivarlo.
- La fosfatasi **Cdc25** rimuove i fosfati inibitori di Wee1 → M-Cdk diventa attivo.



Ruolo:



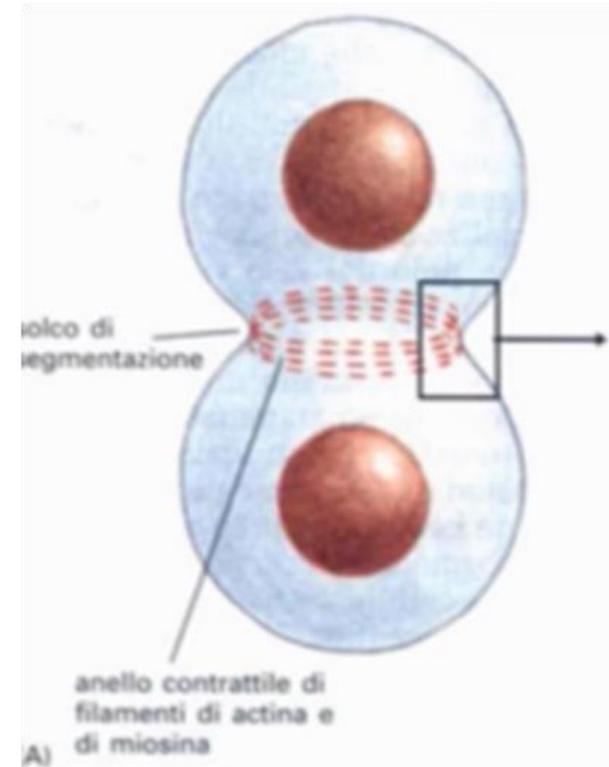
alcuni substrati fosforilati da M-Cdk



FASE M

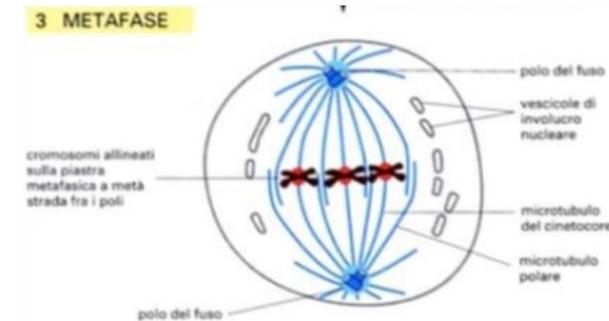
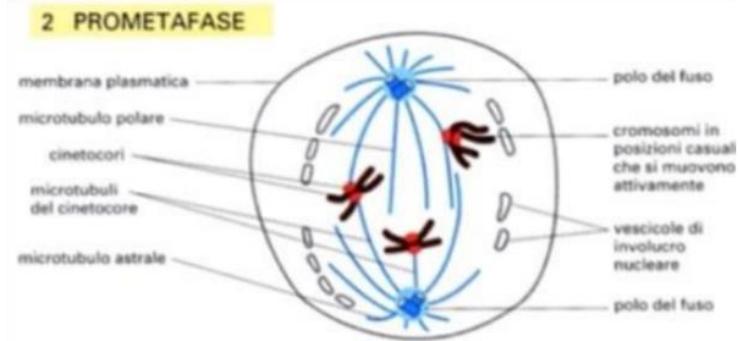
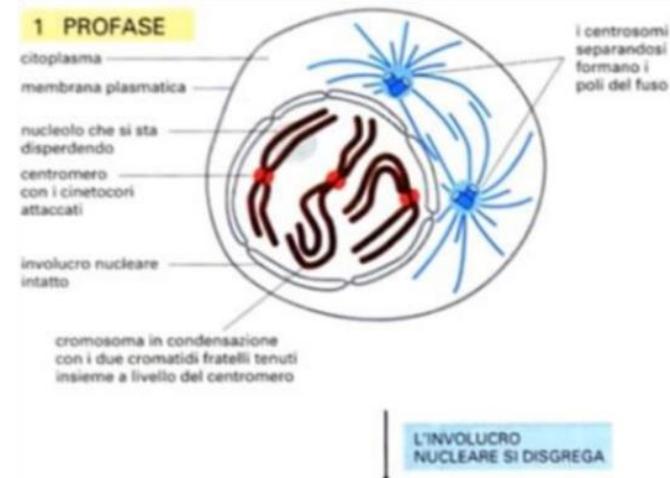
La fase M è il processo di divisione cellulare, in cui si distinguono due fasi:

- **Mitosi:**
corrisponde alla divisione nucleare che permette la divisione del materiale genetico.
Eventi chiave della mitosi sono la formazione del fuso mitotico e separazione dei cromatidi fratelli
- **Citochinesi:**
divisione citoplasmatica, mediata dalla formazione di un anello contrattile costituito da actina



Mitosi: Fasi

1. **Profase:** comincia la condensazione dei cromosomi
2. **Prometafase:**
 - Disorganizzazione dell'involucro nucleare
 - I centrosomi si muovono verso poli opposti della cellula. Comincia la formazione del fuso mitotico.
3. **Metafase:** i cromosomi si posizionano sulla piastra metafasica

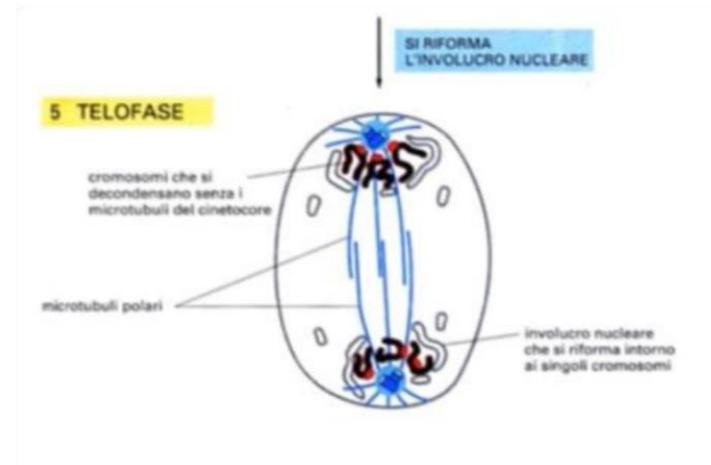
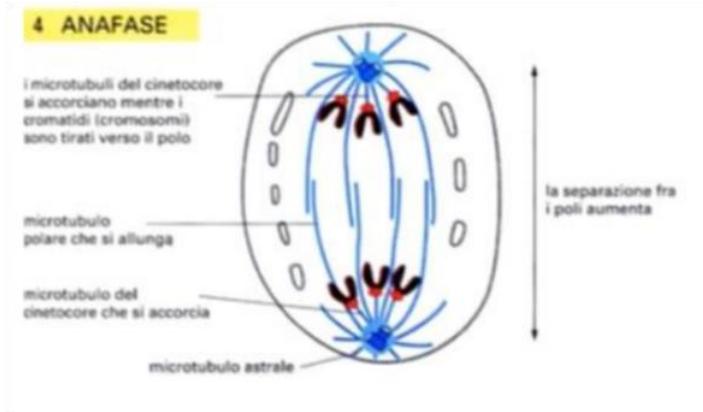


Mitosi: Fasi

4. Anafase: separazione dei cromatidi fratelli, trainati verso poli opposti grazie al fuso mitotico

5. Telofase:

- Decondensazione dei cromosomi.
- Riorganizzazione dell'involucro nucleare.

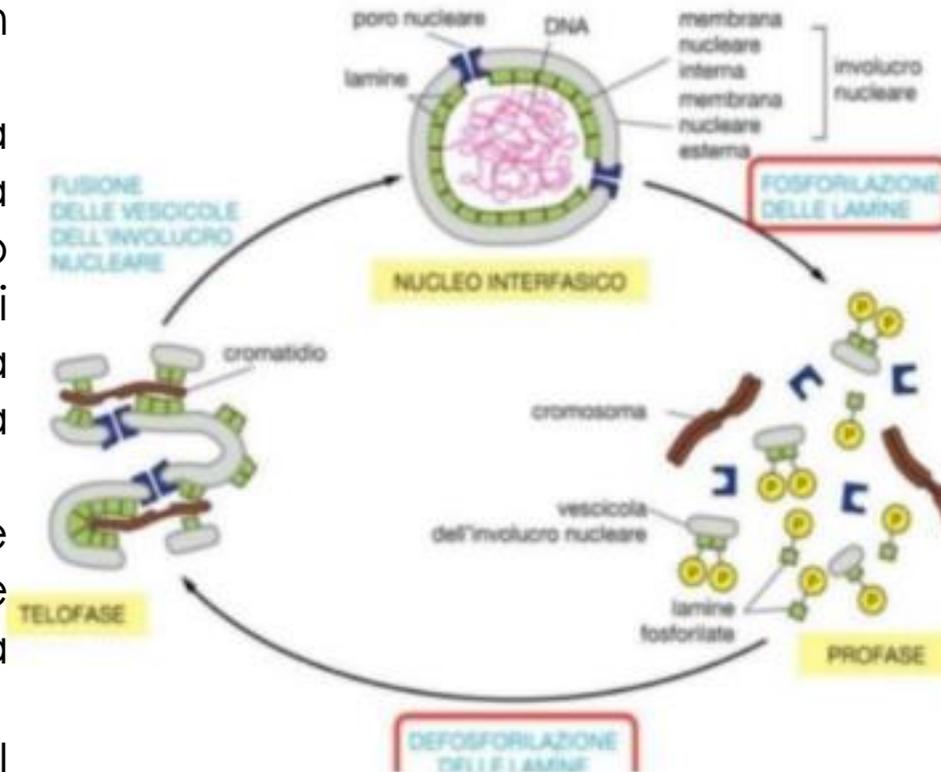


Durante l'ingresso in mitosi l'involucro nucleare si disgrega in quanto le lamine si depolimerizzano:

- Le **lamine A e C** entrano in soluzione nel citosol
- Le **lamine B** restano ancorate a frammenti della membrana nucleare, divenendo successivamente punto di ancoraggio da cui ricostruire la stessa membrana nucleare a fine mitosi.

L'evento di disgregazione è favorito dalla fosforilazione delle lamine, operata da Cdk1-ciclina B.

Il processo di riagggregazione del nucleo in telofase è favorito da eventi di defosforilazione



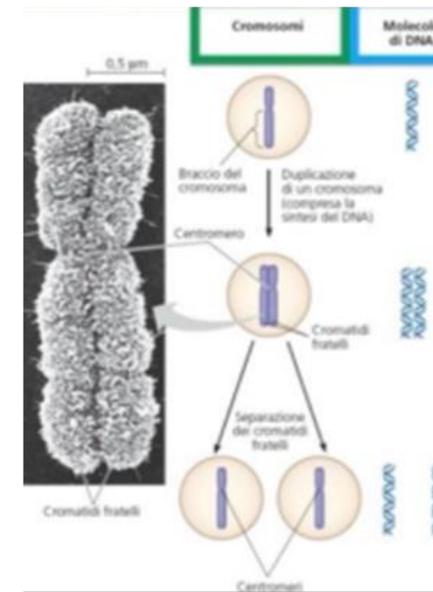
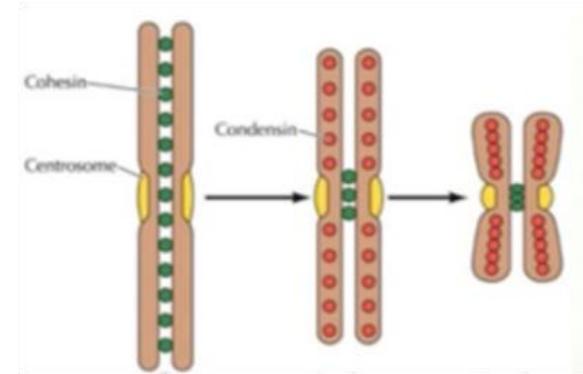
Cromosomi

Durante la fase M, i cromosomi subiscono un processo di condensazione, tale che diviene possibile distinguere alcune regioni:

- **Due cromatidi fratelli**, che sono copia identica l'uno dell'altro
- **Telomeri** per proteggere le estremità
- **Centromero**: fondamentale per l'assemblaggio del cinetocore.

Il processo di condensazione è favorito da:

- **Coesine**: servono ad agganciare i cromatidi
- **Condensine**: servono a superavvolgere il DNA



Centromero

- Distinguibile grazie a particolari molecole istoniche, quali **CENP-A** e **metilazione degli istoni H3 e H4**.
- La sequenza di DNA dalla quale è costituito si distingue per un elemento ripetuto centrale di circa 170 paia di basi, chiamato **DNA alfoide**.
- Attorno alla regione centromerica si organizza un complesso di proteine chiamato **cinetocore**, costituito da:
 - Piastra interna: per l'adesione con la cromatina
 - Piastra esterna: importante per l'adesione con i microtubuli. Qui troviamo il **complesso NDC80**, fondamentale nell'instaurare un legame stabile con i microtubuli del fuso.



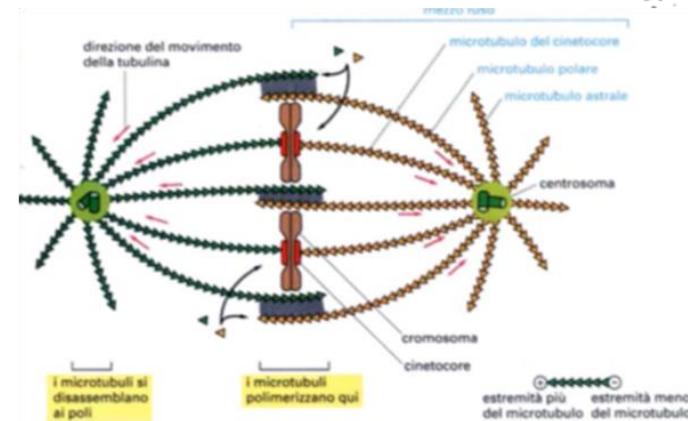
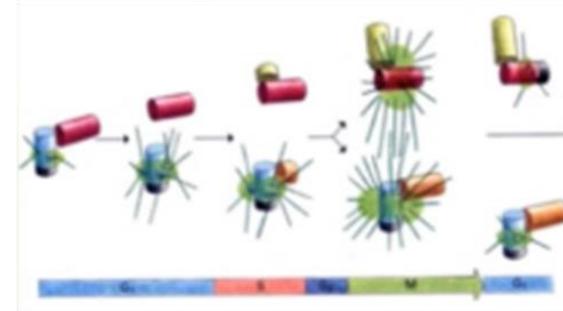
Fuso mitotico

Centrosoma

- È il centro organizzatore dei microtubuli all'interno di ciascuna cellula
- È formato da due centrioli costituiti da 9 triplette di microtubuli, disposti perpendicolarmente e circondati da proteine pericentriolari.
- Al passaggio tra G1 e fase S comincia la replicazione del centrosoma. Ciascun centriolo origina un centriolo uguale a se stesso, che si posiziona perpendicolarmente alla cellula madre

Tipi di microtubuli del fuso:

- **Astrali:** collegano i centrosomi alla membrana plasmatica, stabilizzando il fuso.
- **Interpolari:** si estendono da un polo all'altro e si sovrappongono al centro, mantenendo la distanza tra i poli.
- **Cinetocorici:** si legano ai **cinetocori** dei cromosomi e li muovono durante la divisione.



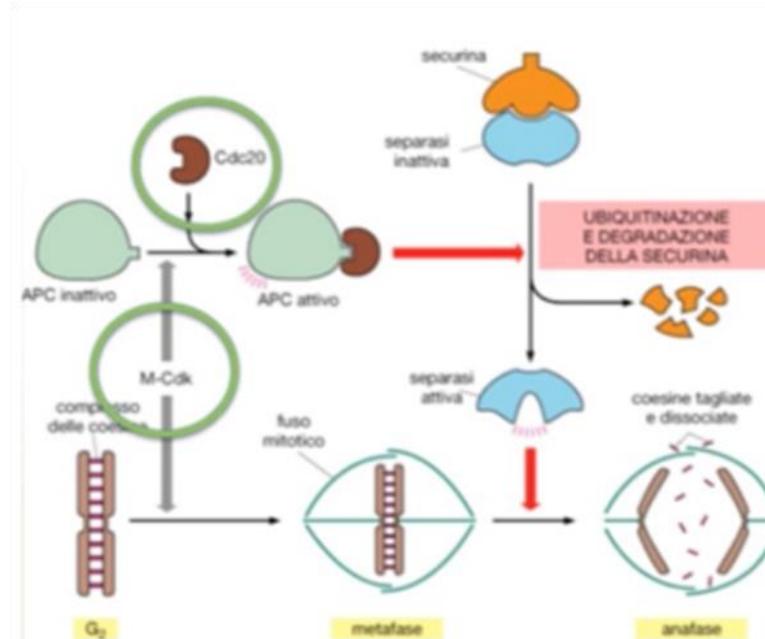
- Nel processo di separazione dei cromatidi fratelli intervengono due fattori:

Complesso APC/C

- Tramite l'interazione con **Cdc20** e **M-Cdk** viene attivato.
- Causa ubiquitinazione della proteina **securina**, che inibisce la proteina **separasi**.
- La **separasi** taglia le molecole di **coesina**, che tengono uniti i cromatidi fratelli

Fuso mitotico

- **Anafase A:** accorciamento dei microtubuli del cinetocore. Grazie a proteine motrici ciascun cromatidio si muove verso poli opposti
- **Anafase B:** allungamento dei microtubuli interpolari, che contribuisce ad allontanare i poli tra loro



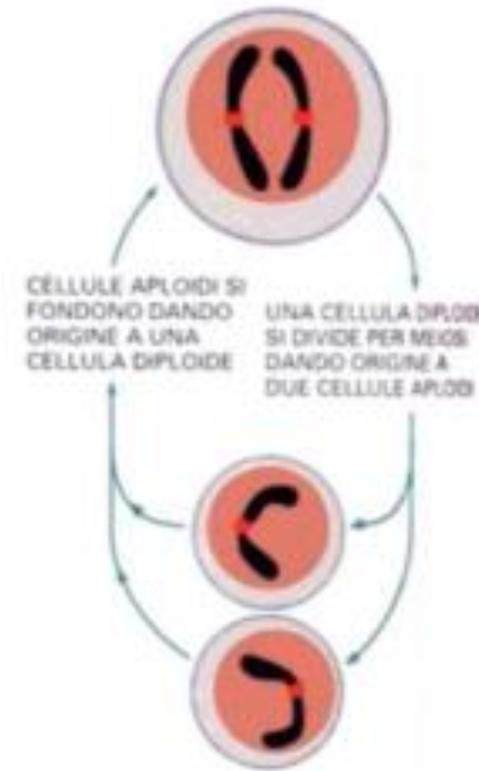
4. MEIOSI



La **meiosi** è un processo di divisione cellulare che, a partire da una cellula diploide, produce **quattro cellule aploidi** (gameti), ciascuna con un patrimonio genetico diverso.

Si tratta del processo alla base della variabilità genetica, tipica della riproduzione sessuata.

- Comprende **due divisioni consecutive** (meiosi I e meiosi II) senza un'interfase completa intermedia.
- La **meiosi I** è riduzionale (dimezza il numero di cromosomi).
- La **meiosi II** è equazionale (separa i cromatidi fratelli, come nella mitosi).
- Genera **variabilità genetica** attraverso **ricombinazione omologa** (crossing-over in profase I) e **assortimento indipendente dei cromosomi**.



Cromosomi omologhi

I geni si trovano in posizioni precise del cromosoma, definite “locus genici”, ma possono avere delle varianti che sono chiamate **alleli**, le quali portano a fenotipi quantitativamente e qualitativamente diversi.

I **cromosomi omologhi** sono due cromosomi simili tra loro, uno ereditato dalla madre e uno dal padre, che hanno la **stessa forma, dimensione e posizione del centromero**. Differiscono nelle forme alleliche.

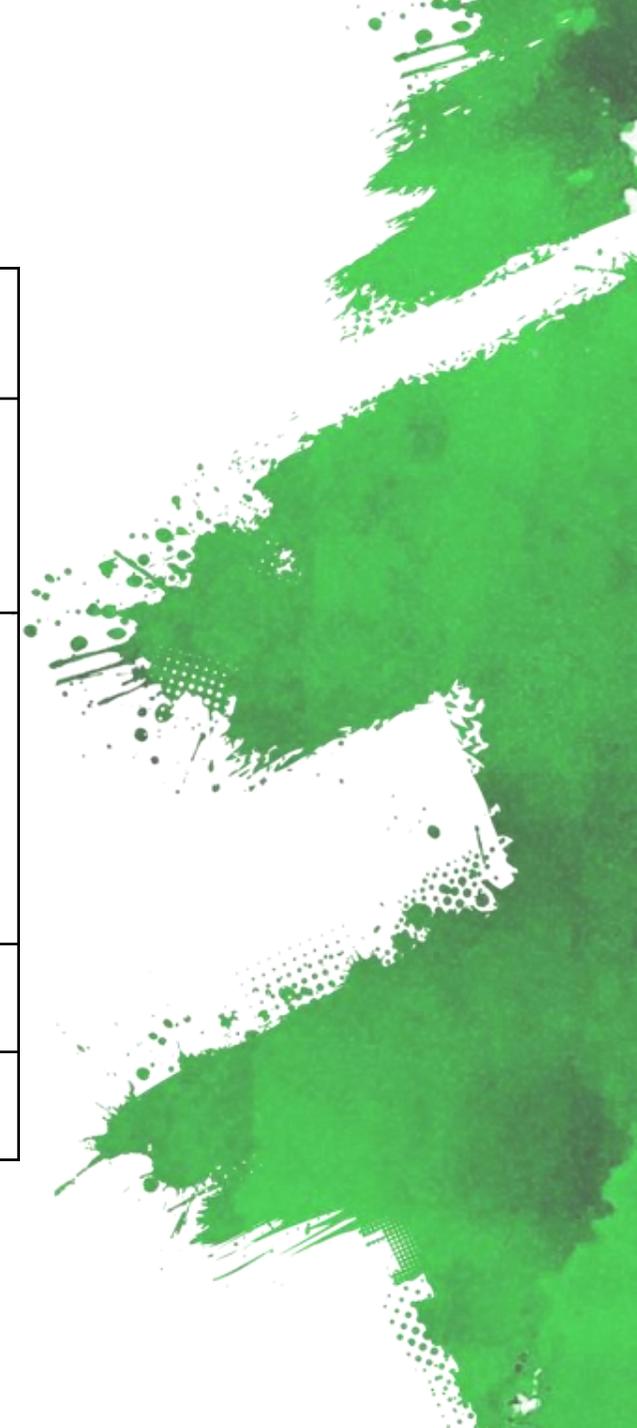
Caratteristiche:

- Si trovano in coppie nelle cellule diploidi (es. nell'uomo: 23 coppie = 46 cromosomi).
- Ogni coppia contiene le **stesse regioni corrispondenti** lungo la loro lunghezza.
- Durante la meiosi, i cromosomi omologhi si appaiano e possono scambiarsi parti (crossing-over).



Profase I

Leptotene	Condensazione dei cromosomi
Zigotene	Si forma il complesso sinaptonemico : si formano le tetradi, i cromosomi omologhi si agganciano tramite coesine
Pachitene	Avviene il crossing over nei punti in cui è avvenuto crossing over si formano i chiasmi , che permettono di mantenere i cromosomi omologhi associati fino alla metafase I.
Diplotene	Parziale decondensazione dei cromosomi
Diacinesi	Ricondensazione dei cromosomi



Diplotene

Negli ovociti femminili, i diploteni si arrestano durante la vita fetale per riprendere solamente dopo la pubertà, in procinto dell'ovulazione

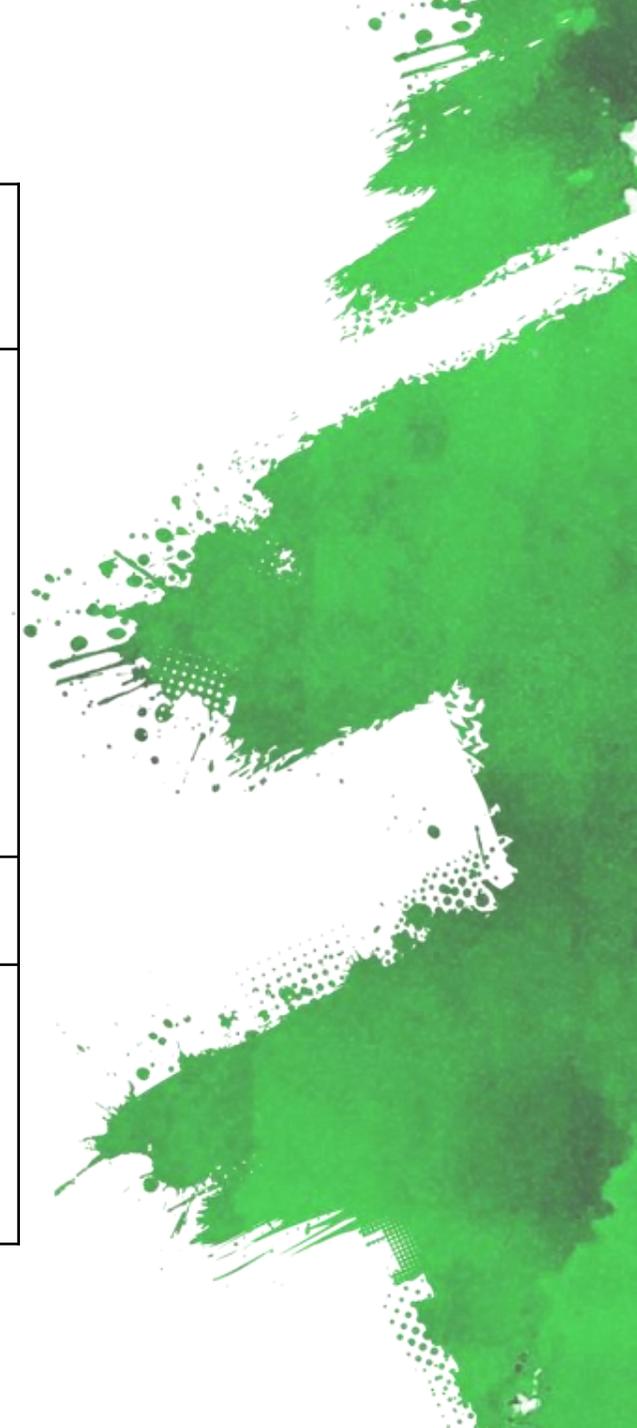
Questo stadio è noto come **stadio di arresto diplotene**.

Permette al gamete femminile di accumulare risorse prima della maturazione.

Infatti la decondensalizzazione parziale permette alla cellula di sintetizzare RNA e proteine, che rimarranno inattivi fino al momento della fecondazione e saranno fondamentali nel mantenere in vita l'embrione durante le sue prime divisioni.



Metafase mitosi	Metafase I meiosi
I cinetocori dei cromatidi di ciascun cromosoma sono contattati da fibre dei microtubuli provenienti da poli opposti.	I cinetocori dei due cromatidi fratelli di uno stesso cromosoma sono contattati dalle fibre dei microtubuli provenienti dallo stesso polo del fuso, i cinetocori dei cromatidi dell'omologo sono contattati da fibre provenienti dal polo opposto
Anafase mitosi	Anafase I meiosi
I cromatidi fratelli si separano e migrano verso i poli opposti della cellula.	I cromatidi fratelli rimangono uniti, i cromosomi omologhi si separano e migrano verso poli opposti della cellula.

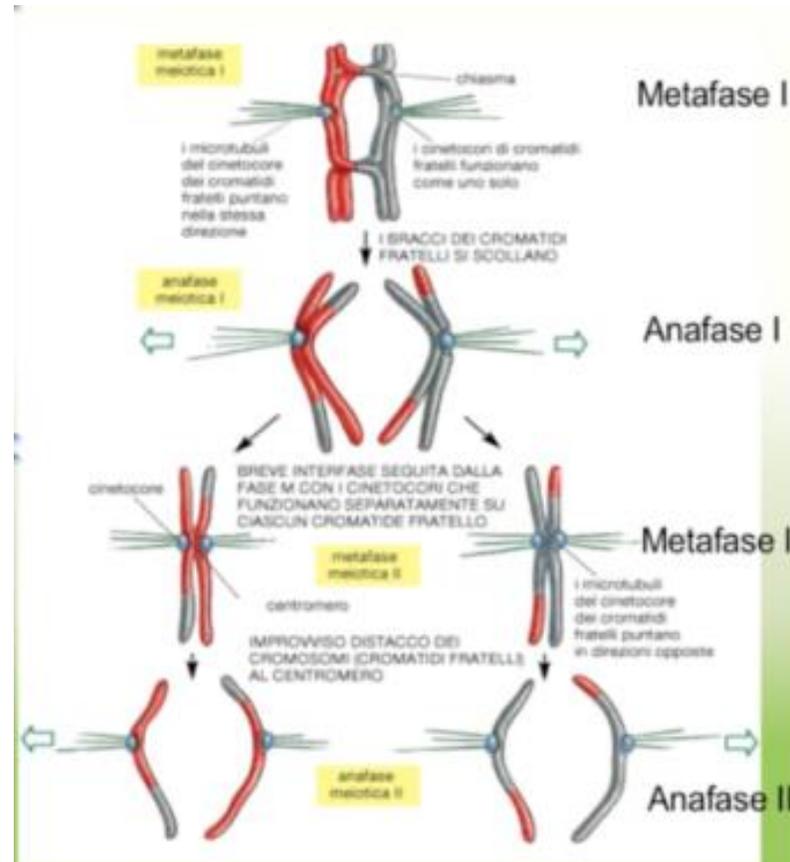


Variabilità genetica

Segregazione indipendente: avviene durante l'anafase I, i cromosomi omologhi materni e paterni migrano in maniera casuale verso un polo o l'altro. Le combinazioni possibili sono fino ad 8 milioni.

Crossing over: avviene durante la profase I della meiosi, grazie allo scambio di sequenze alleliche materne su cromosomi paterni e viceversa.

La variabilità esponentiale aumenta



Aneuploidie

Con aneuploidie ci si riferisce ad una condizione in cui è presente un numero aggiuntivo o inferiore di cromosomi

La causa principale è data da **non-disgiunzione dei cromosomi omologhi o dei cromatidi fratelli**

- Durante **meiosi I**: i cromosomi omologhi non si separano → gameti con un cromosoma in più o in meno.
- Durante **meiosi II o mitosi**: i cromatidi fratelli non si separano correttamente.

Nell'essere umano, le monosomie autosomiche sono sempre letali in fase embrionale, come anche la maggiorparte delle trisomie, con 3 eccezioni:

- trisomia 21: sindrome di Down
- trisomia 13: sindrome di Patau
- trisomia 18: sindrome di Edwards

Fenotipi nel caso dei cromosomi sessuali

YO : letale nelle prime fasi dello sviluppo embrionale

XO : sindrome di Turner (femmina, sterile)

XYY : maschio normale

XXX : femmina normale, salvo alcuni casi

XXY : sindrome di Klinefelter (maschio, sterile)



Associazione Studenti e Prof di Medicina Uniti Per

**Grazie per
l'attenzione!**

Alla prossima!



Studenti e Prof Uniti Per



@studentieprofunitiper



info@studentieprofunitiper.it

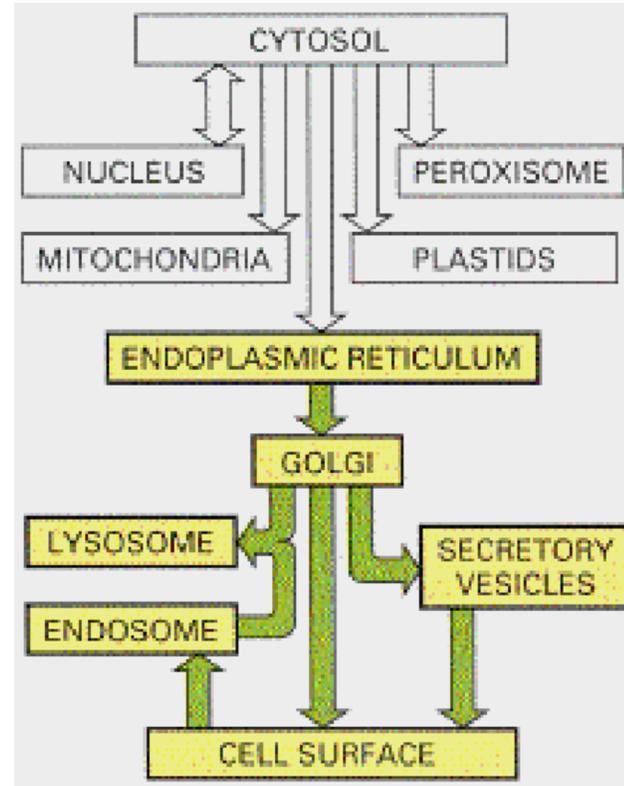
5. TRAFFICO VESCICOLARE



INTRODUZIONE

Il traffico vescicolare garantisce la compartimentazione e la comunicazione intracellulare.

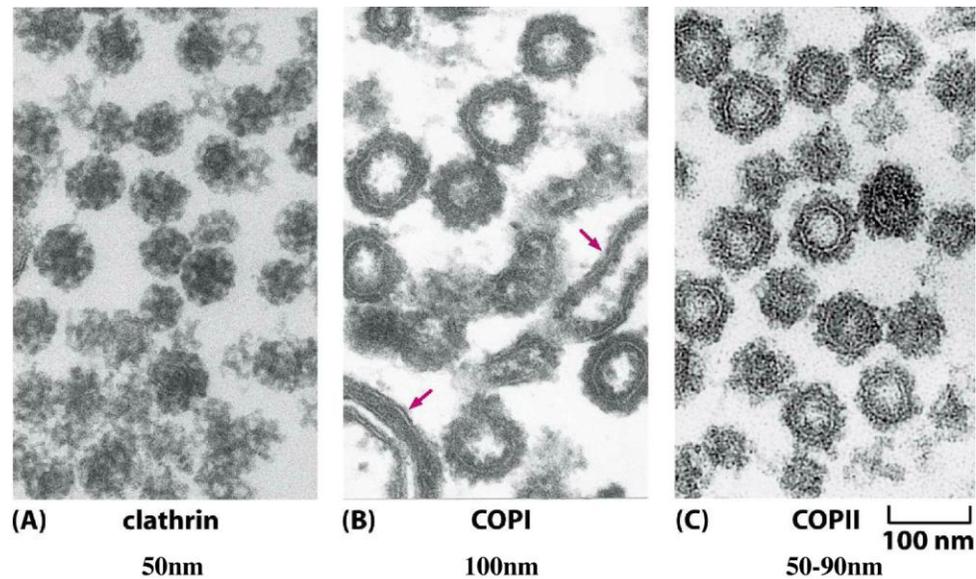
- **Funzioni:** trasporto proteine, lipidi, enzimi
- **Compartimenti coinvolti:** RE, Golgi, endosomi, lisosomi, membrana plasmatica
- **Importanza:** secrezione, endocitosi, rinnovamento membranale



FORMAZIONE DELLE VESCICOLE

Le vescicole si formano per gemmazione da una membrana donatrice grazie a proteine rivestimento.

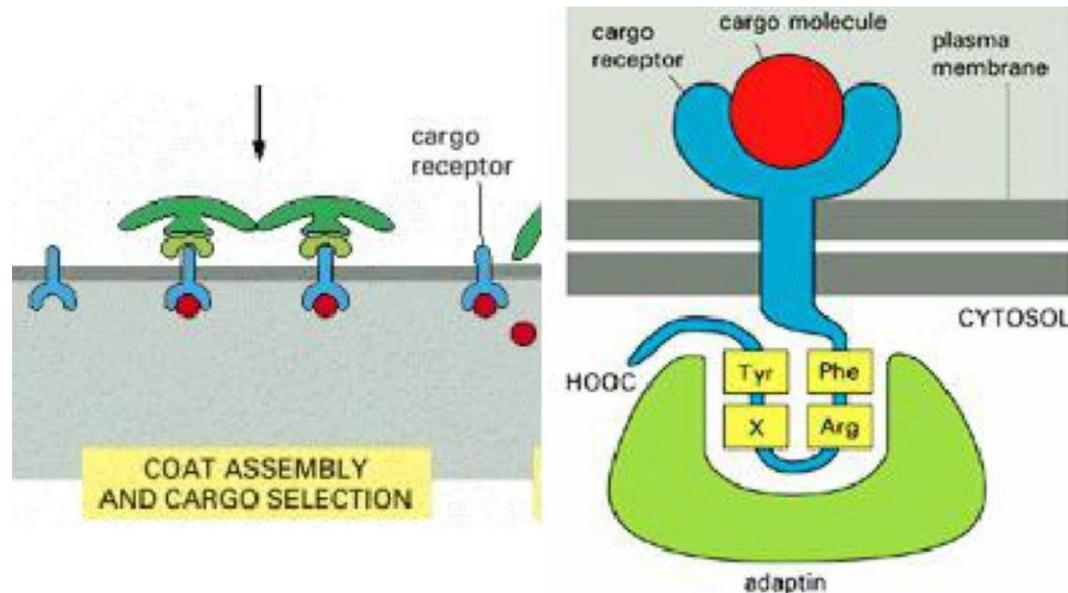
- **Rivestimenti principali:**
 - COPII: trasporto RE → Golgi.
 - COPI: trasporto retrogrado Golgi → RE.
 - Clatrina: endocitosi e Golgi → endosomi/lisosomi.
- Ruolo delle **proteine adattatrici (AP)**.



SELEZIONE DEL CARICO

Il carico proteico viene selezionato tramite segnali specifici riconosciuti da recettori di trasporto.

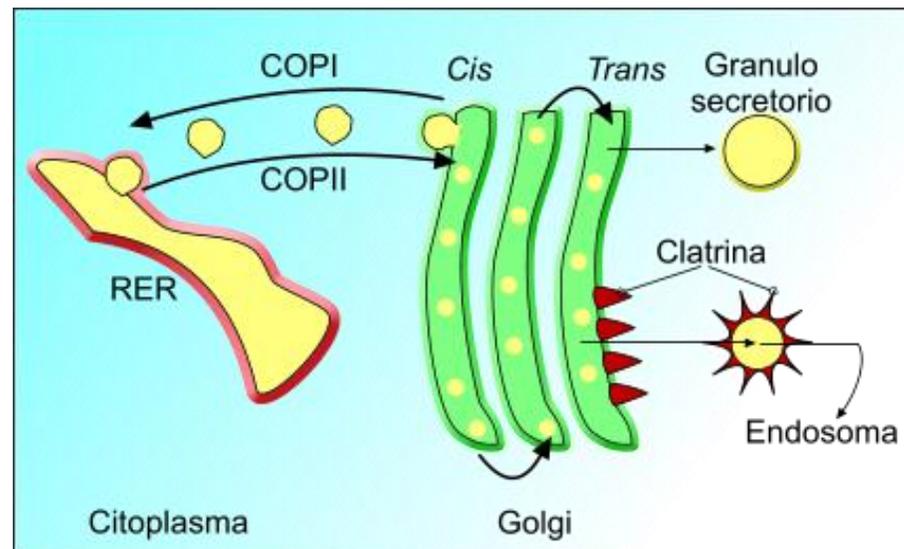
- **Sequenze segnale** (es. KDEL per ritorno al RE)
- **Recettori cargo** che concentrano le proteine nelle vescicole
- Meccanismo di **concentrazione e inclusione selettiva**



TRAFFICO RE → GOLGI

Il trasporto anterogrado porta le proteine neo-sintetizzate dal RE all'apparato di Golgi.

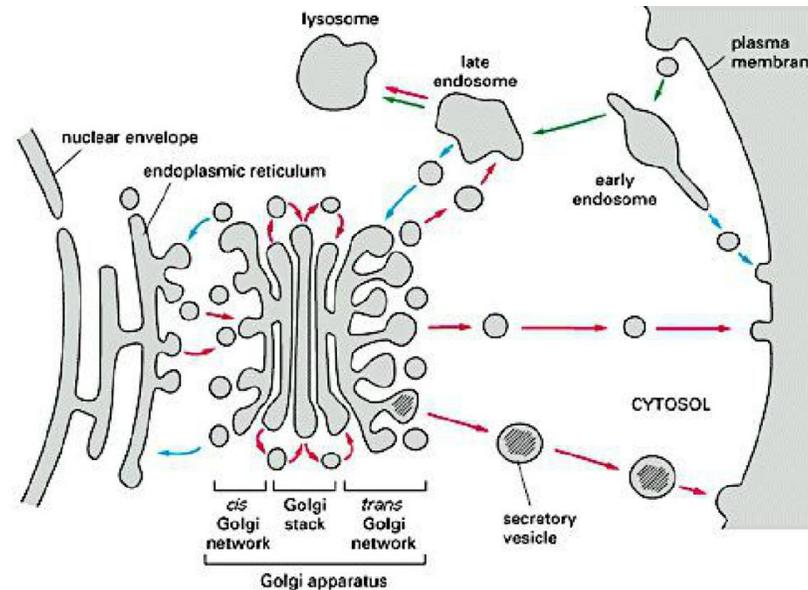
- **COPII**: complessi Sec23/24, Sec13/31
- **Fusione vescicole** → compartimento intermedio ERGIC → Golgi cis
- **Controllo qualità** proteine (folding corretto)



TRAFFICO INTRA-GOLGI E RETROGRADO

Il Golgi è un hub di smistamento e modifica post-traduzionale delle proteine.

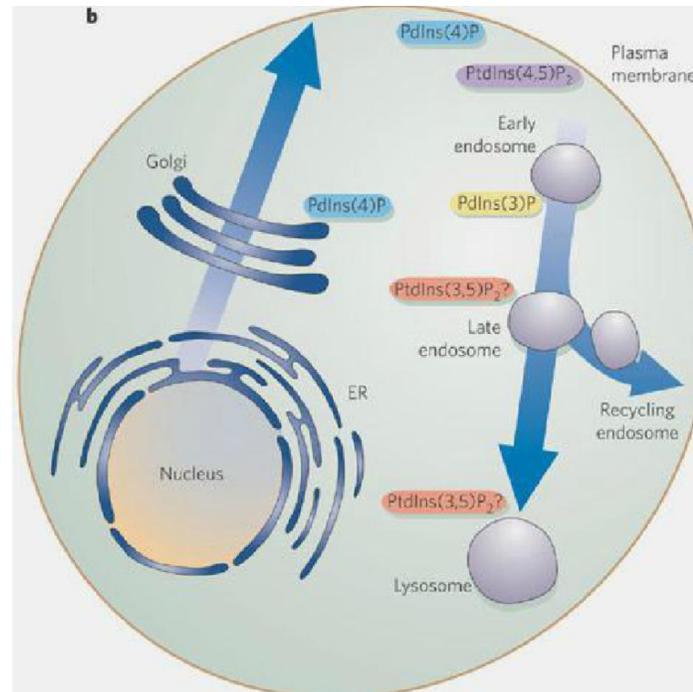
- **Modifiche:** glicosilazioni, solfatazioni, maturazione proteine
- **COPI:** trasporto retrogrado (recupero proteine residenti RE)
- **Polarità del Golgi:** cis → medial → trans



ENDOCITOSI E TRAFFICO VERSO LISOSOMI

L'endocitosi internalizza materiale extracellulare e lo indirizza a endosomi e lisosomi.

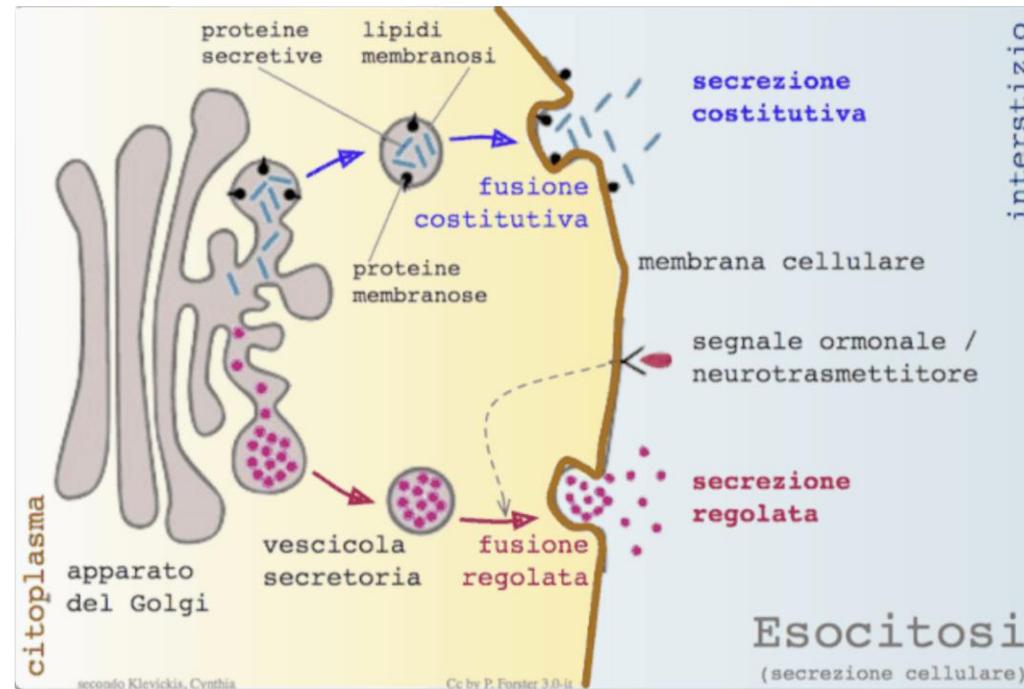
- **Clatrina:** endocitosi mediata da recettore
- Endosomi **precoci** → maturazione in endosomi **tardivi** → **lisosomi**
- **Recettori** riciclati alla membrana plasmatica



ESOCITOSI E SECREZIONE

L'esocitosi rilascia all'esterno molecole sintetizzate e processate nei compartimenti intracellulari.

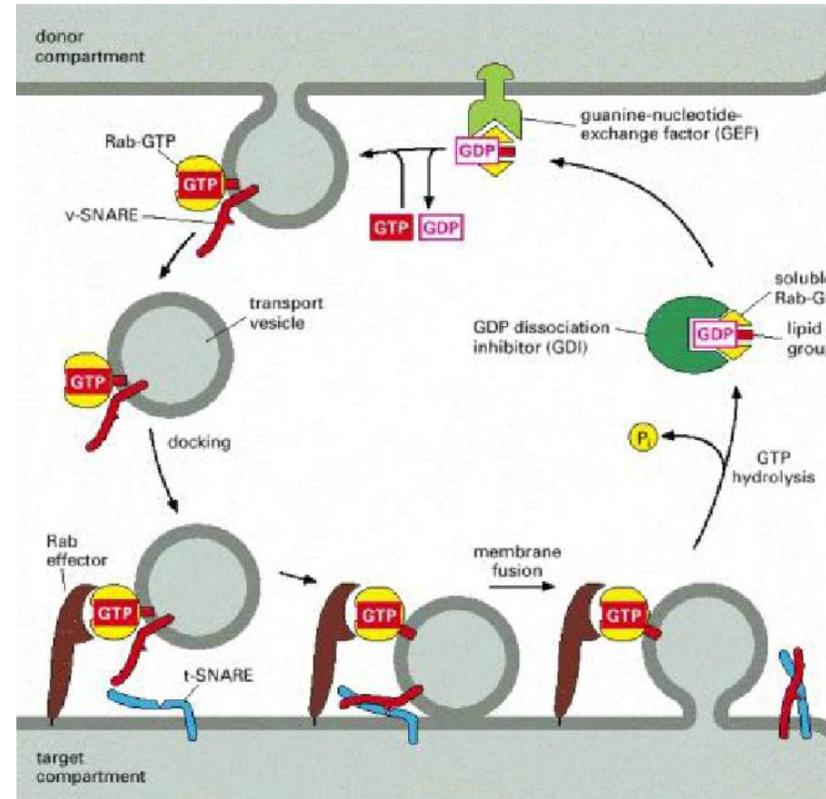
- **Via costitutiva:** secrezione continua (es. proteine plasmatiche).
- **Via regolata:** secrezione su stimolo (es. insulina, neurotrasmettitori).
- **Ruolo del Golgi trans** e delle vescicole secretorie.



FUSIONE VESCICOLARE

La fusione vescicolare è mediata da proteine specifiche che garantiscono il riconoscimento compartimentale.

- **Rab GTPasi:** specificità compartimentale.
- **SNARE:** interazione v-SNARE (vescicola) e t-SNARE(target).
- Fusione → rilascio contenuto.



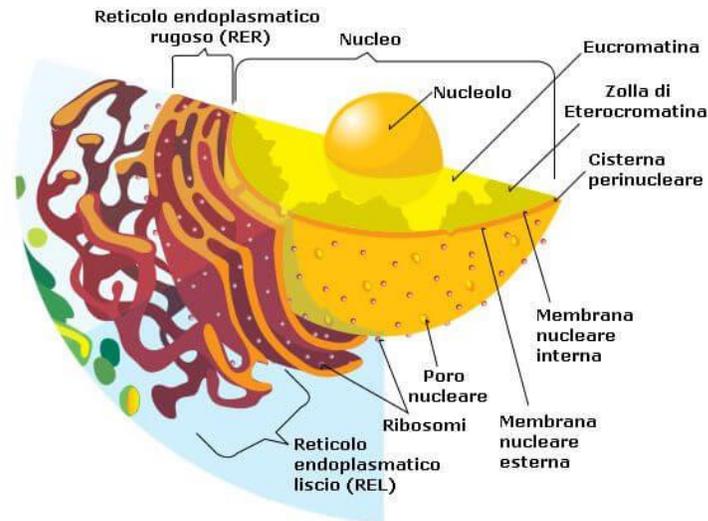
6. TRASPORTO NUCLEARE



INTRODUZIONE

Il nucleo è compartimento separato dal citoplasma da un involucro a doppia membrana, attraversato da pori nucleari.

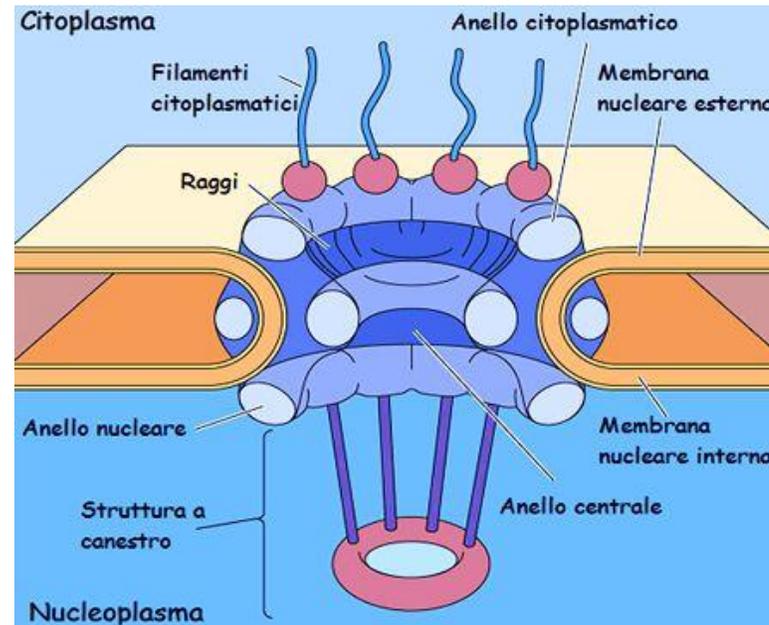
- **Funzione:** protezione DNA e regolazione espressione genica
- **Necessità di trasporto:** RNA e proteine devono attraversare l'involucro
- Trasporto altamente **selettivo e regolato**



COMPLESSO DEL PORO NUCLEARE (NPC)

Il complesso del poro nucleare (NPC) è la struttura multiproteica che media il traffico nucleo-citoplasma.

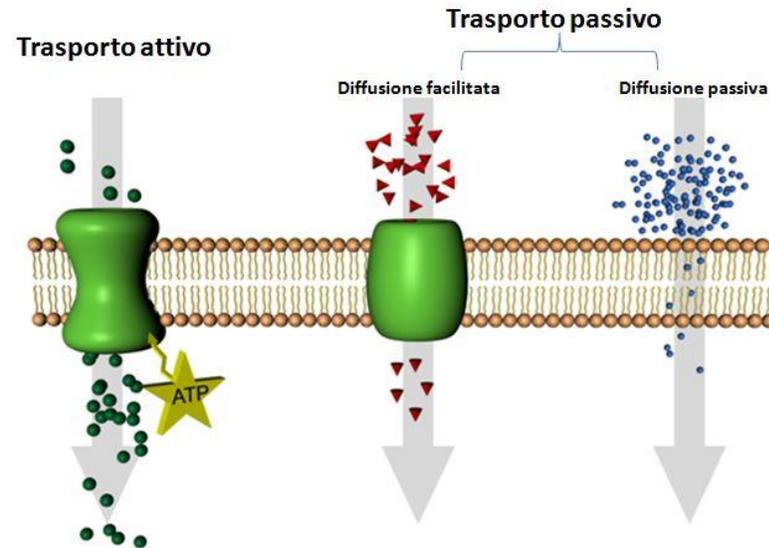
- Composto da ~30 **nucleoporine** (Nups)
- **Struttura:** simmetria ottagonale, canale centrale, fibrille citoplasmatiche e nucleari
- Permette **diffusione passiva** di piccole molecole (<40 kDa)



TRASPORTO PASSIVO VS ATTIVO

Il trasporto attraverso il poro può essere passivo (diffusione) o attivo (mediato da segnali e recettori).

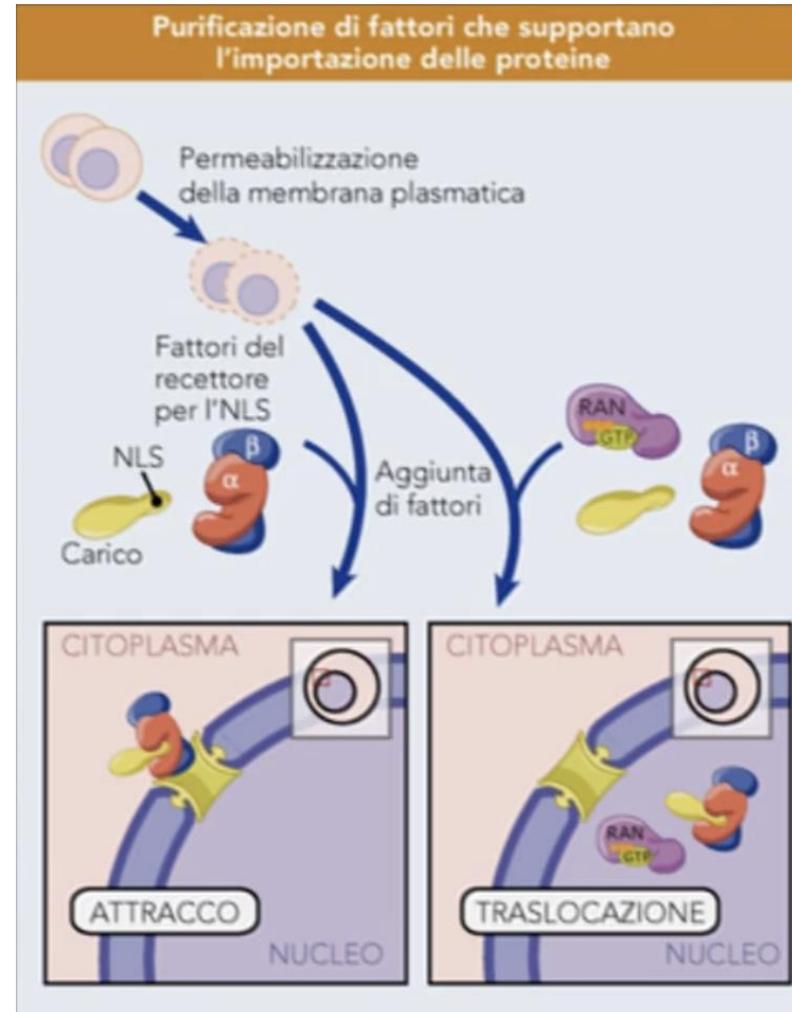
- **Passivo:** molecole piccole, ioni, metaboliti
- **Attivo:** proteine >40 kDa, RNA, complessi ribonucleoproteici
- Richiede **energia** (GTP) e **segnali specifici**



SEGNALI DI LOCALIZZAZIONE NUCLEARE (NLS)

Il NLS è una sequenza amminoacidica che indirizza una proteina al nucleo.

- Ricco in **residui basici** (Lys, Arg)
- Può essere monopartito o bipartito
- Riconosciuto da **importine**



IMPORTAZIONE ED ESPORTAZIONE NUCLEARE

Il trasporto nucleare attivo regola lo scambio selettivo di macromolecole tra nucleo e citoplasma, garantendo direzionalità grazie a Ran-GTP.

- **Importazione**

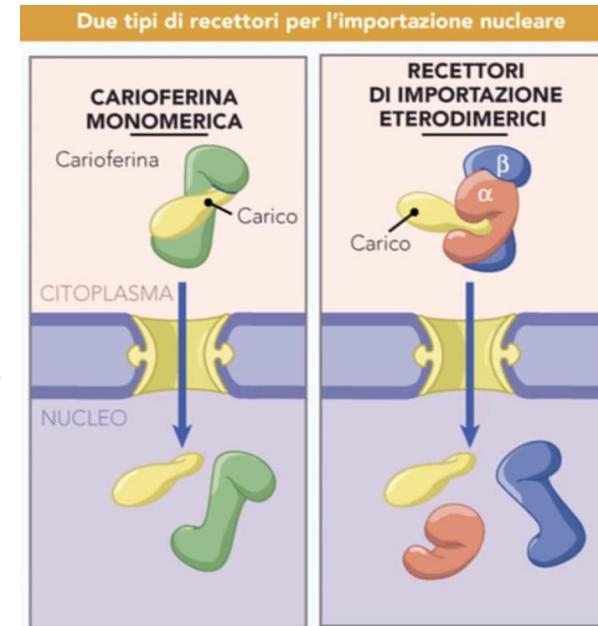
- Segnale NLS (Nuclear Localization Signal) ricco in Lys/Arg
- Riconosciuto da importine (α e β)
- Complesso cargo-NLS/importina attraversa NPC
- Rilascio nel nucleo mediato da Ran-GTP

- **Esportazione**

- Segnale NES (Nuclear Export Signal) ricco in Leu
- Riconosciuto da esportine
- Formazione complesso cargo-NES/esportina/Ran-GTP
- Attraversamento NPC \rightarrow idrolisi GTP \rightarrow rilascio nel citoplasma

- **Ruolo di Ran**

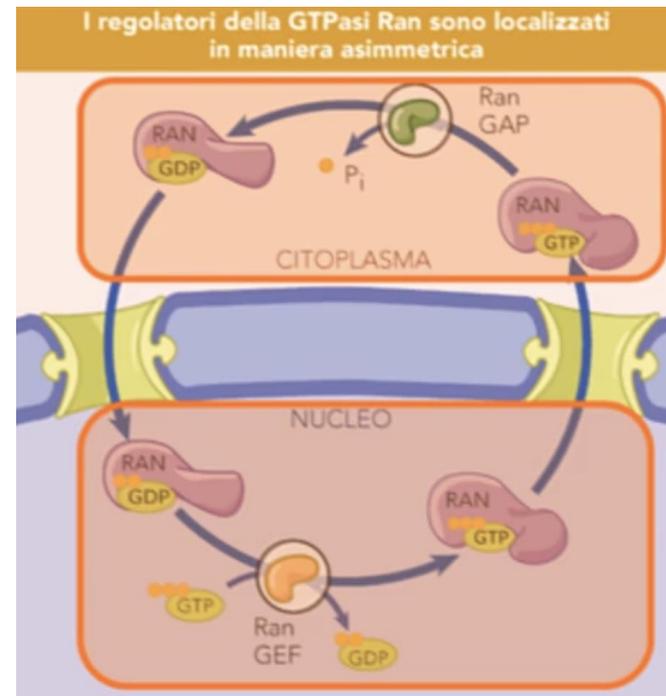
- Gradiente Ran-GTP (nucleo) vs Ran-GDP (citoplasma) = motore direzionale
- Garantisce unidirezionalità del trasporto



RUOLO DI Ran GTPasi

Ran è una piccola GTPasi che fornisce direzionalità al trasporto nucleare.

- **Ran-GTP** prevale nel nucleo (grazie a RanGEF)
- **Ran-GDP** prevale nel citoplasma (grazie a RanGAP)
- **Gradiente Ran** = motore del trasporto



REGOLAZIONE DEL TRASPORTO NUCLEARE

Il trasporto nucleare è regolato da segnali cellulari e dallo stato fisiologico della cellula.

- **Fosforilazioni** possono mascherare o esporre NLS/NES
- **Trasporto regolato** durante ciclo cellulare (es. mitosi)
- **Alterazioni** → patologie (es. tumori, infezioni virali)

