

OFA di BIOLOGIA
lezione 4- regolazione espressione genica,
comunicazione, ciclo cellulare, virus

Raffaella Meneveri

raffaella.meneveri@unimib.it

Il controllo dell'espressione

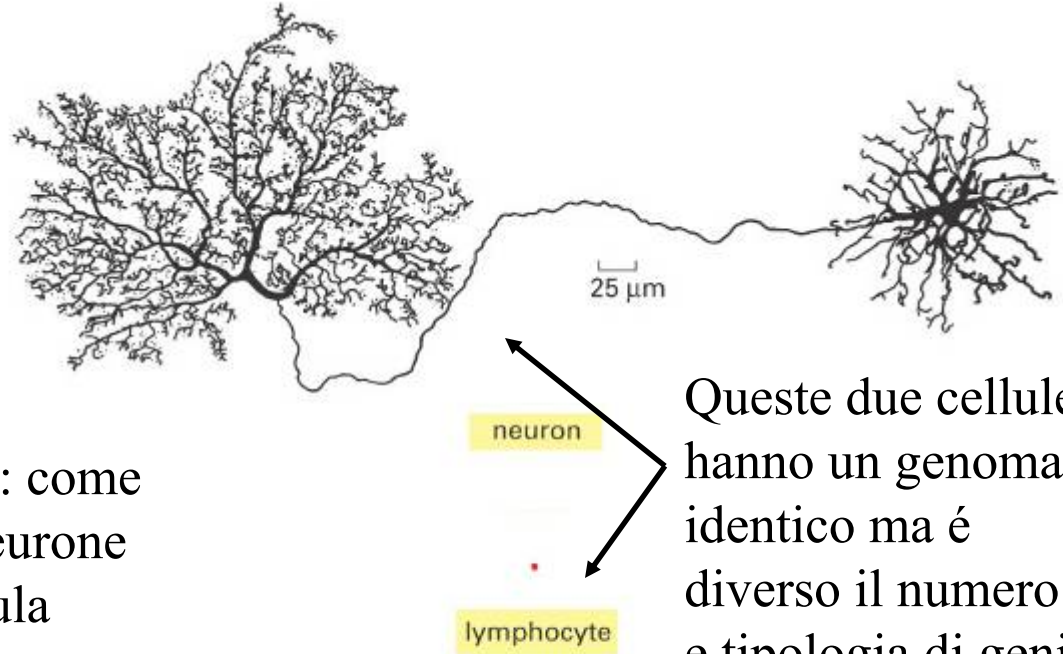
Come si accendono e spengono I geni

Avere sempre tutti i geni espressi non serve

1) E' un dispendio inutile di energia (non tutte le proteine sono necessarie tutto il tempo) 2) gli organismi complessi hanno bisogno di una precisa regolazione in risposta agli stimoli

Esempi:

- Cambiamenti di sorgente energetica (zuccheri vs proteine)
- Cambiamenti in temperatura
- Cambiamenti ormonali
- Controllo del differenziamento: come fa una cellula a diventare un neurone o un globulo bianco o una cellula della pelle? Alcuni geni vengono accesi ed altri spenti and/or off.

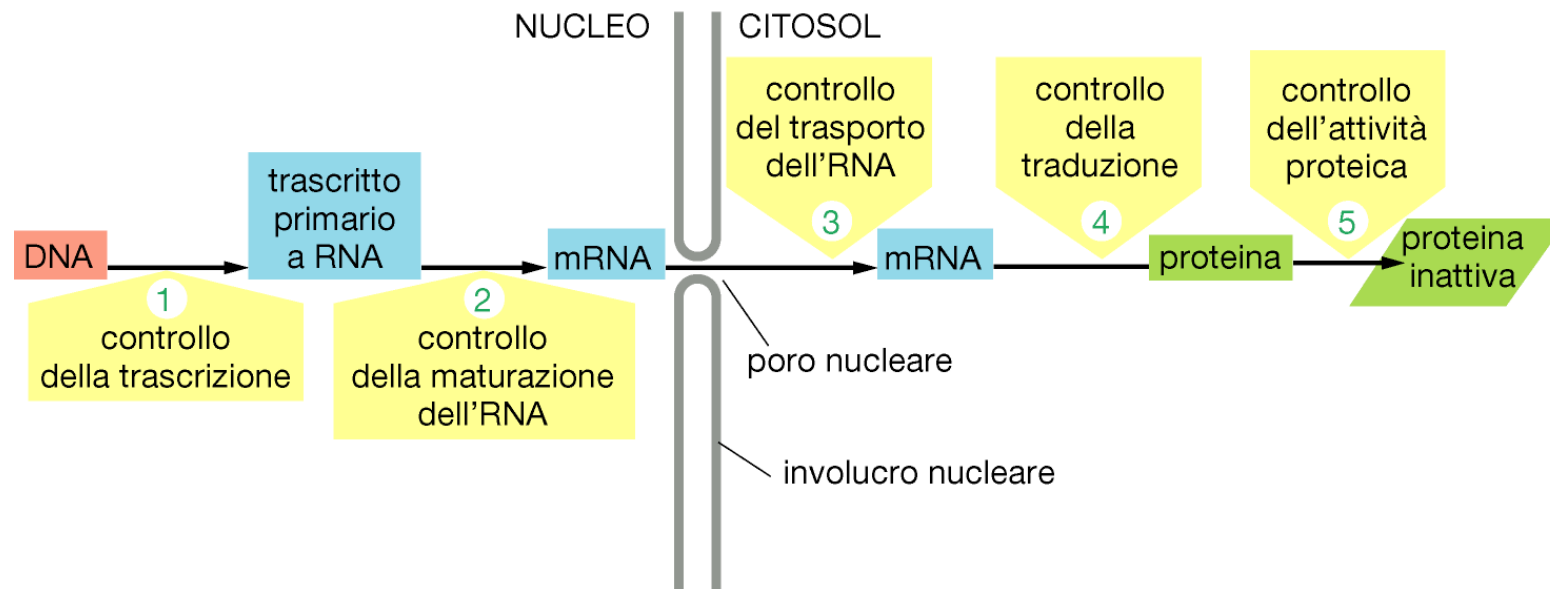


Alcune proteine si trovano in tutte le cellule:

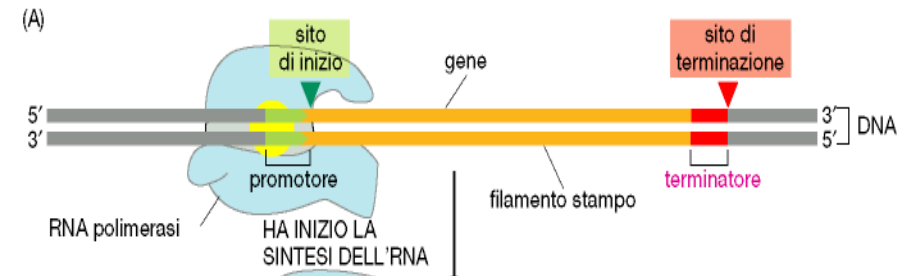
Proteine “housekeeping”, “casalinghi” DNA e RNA polimerasi, enzimi per riparare il DNA, proteine ribosomali, proteine per il metabolismo di base e molti ancora

Diversi tipi di cellule fanno proteine specifiche: es cellule beta del pancreas fanno insulina, cellule alfa fanno glucagone.

Ci sono diversi passaggi a cui avviene la regolazione



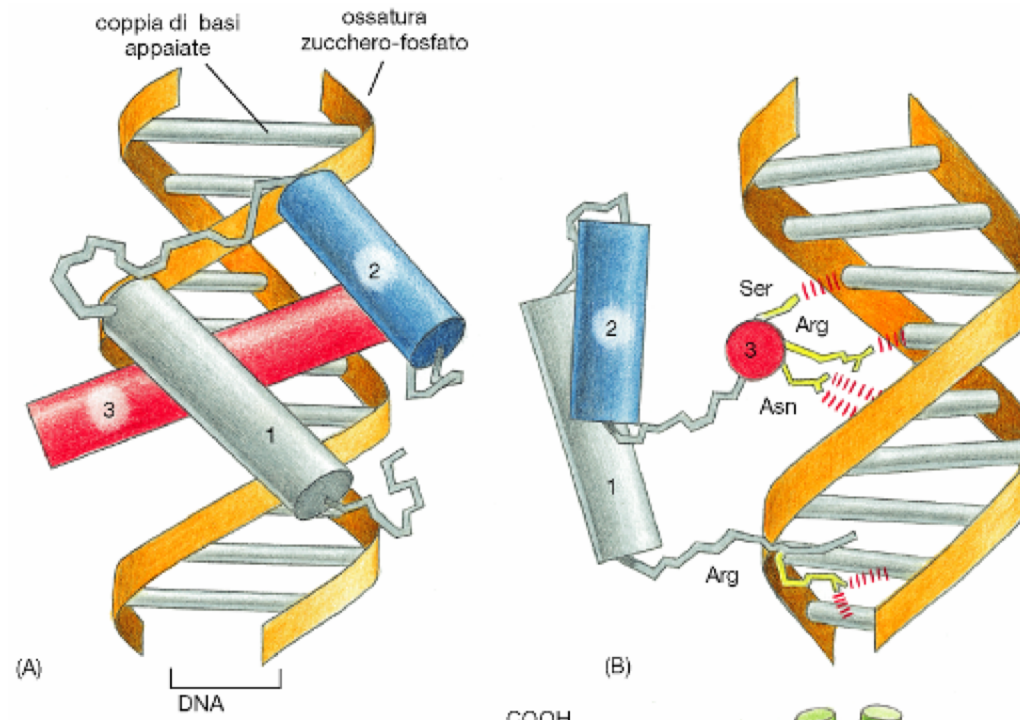
Parti del gene da 5' a 3':



- **Regioni di attivazione** (amplificatori): servono per accendere e spegnere i geni
- **Promotore**: sito di legame per l'RNA polimerasi
- **Sito di inizio della trascrizione**: dove inizia la trascrizione
- **5'UTR** (regione non tradotta al 5'): 5' parte del gene che è trascritto ma non tradotto in proteina
- **Regione codificante** : parte dell'mRNA che specifica per la proteina
- **3'UTR** (regione non tradotta al 3): 3' parte del gene che è trascritto ma non tradotto in proteina
- **Terminatore**: sito dove l'Rna polimerasi finisce di sintetizzare

La trascrizione é controllata da proteine che si legano alle regioni di regolazione sul DNA -- **Fattori di Trascrizione**

- Molti fattori di trascrizione si legano nei solchi del DNA a piccole sequenze (6-10 bp), specifiche per un certo fattore di trascrizione
- Alcuni fattori di trascrizione accendono i geni, altri li spengono, funzionano da interruttori.



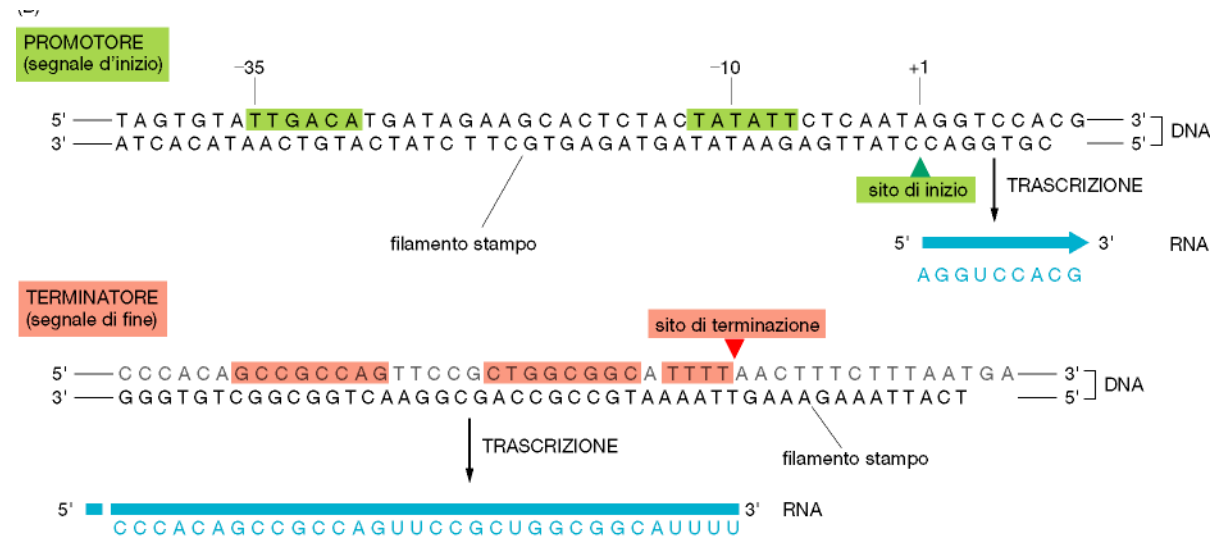
Tipico promotore

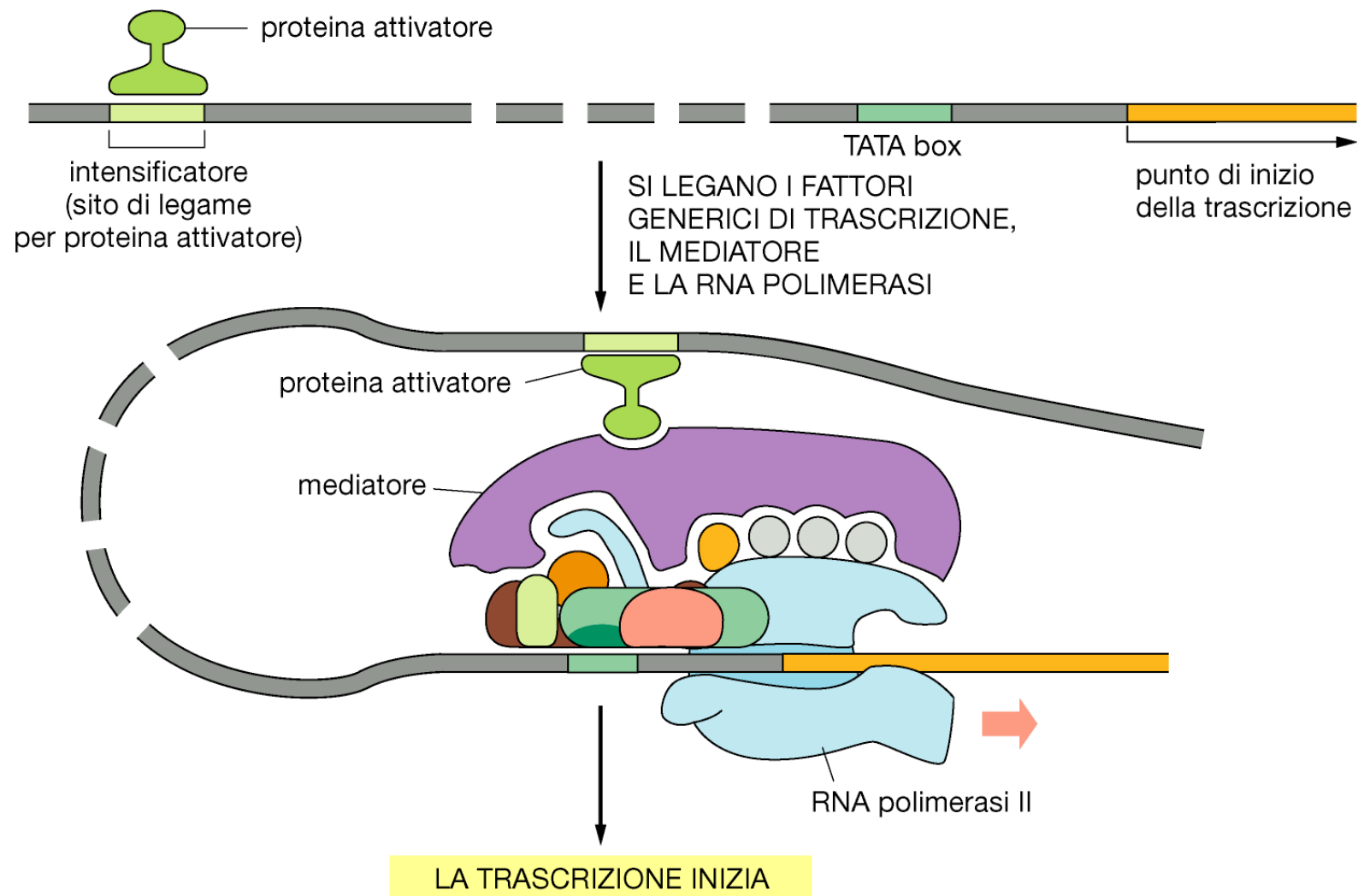
Due siti di legame per l'RNA polimerasi

Procarioti: a -35 e a -10

Eucarioti: -25

Queste sequenze sono prima riconosciute da fattori trascrizionali, che richiamano la RNA polimerasi



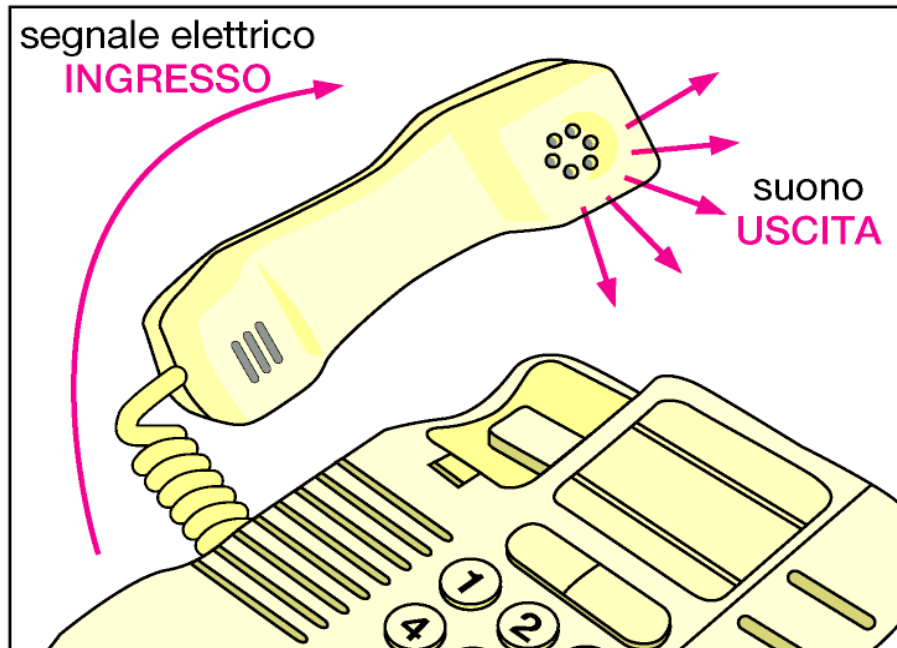


Comunicazione tra cellule

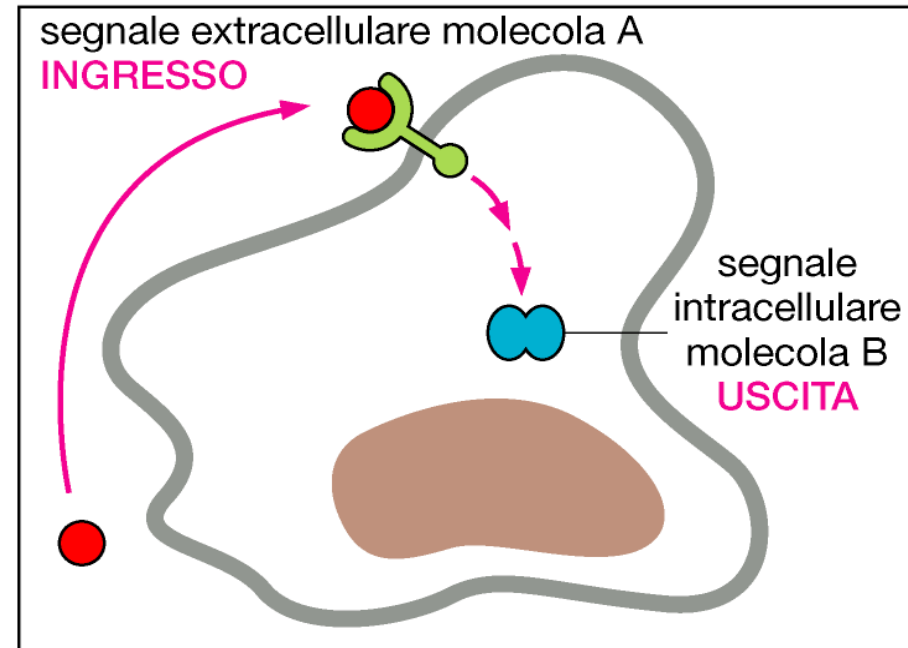
Principi generali

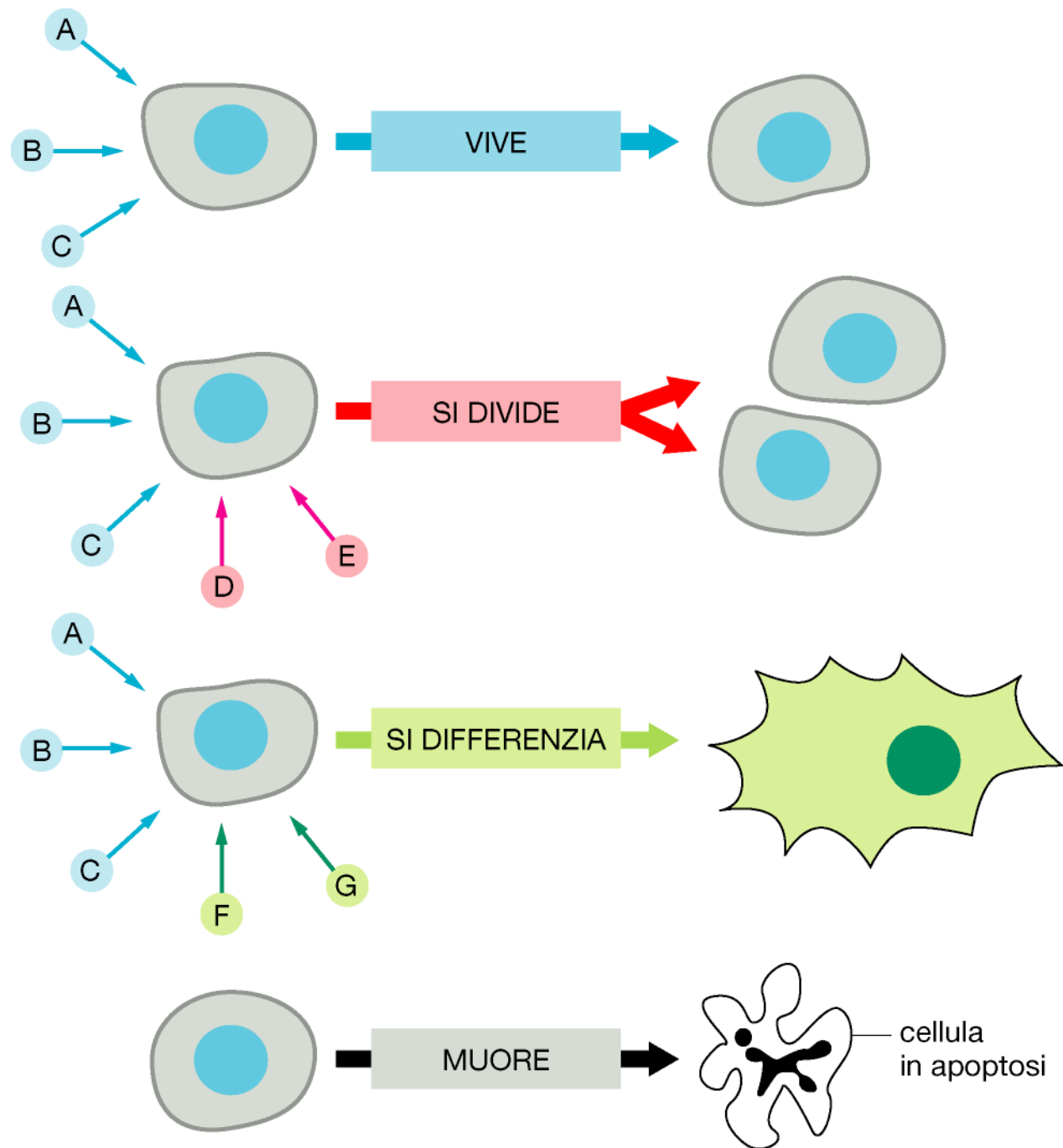
- Esistono molti tipi di segnale
- un segnale puo' essere convertito in una forma diversa → trasduzione del segnale
- di solito una cellula manda il segnale e una lo riceve: ha il recettore

(A)



(B)



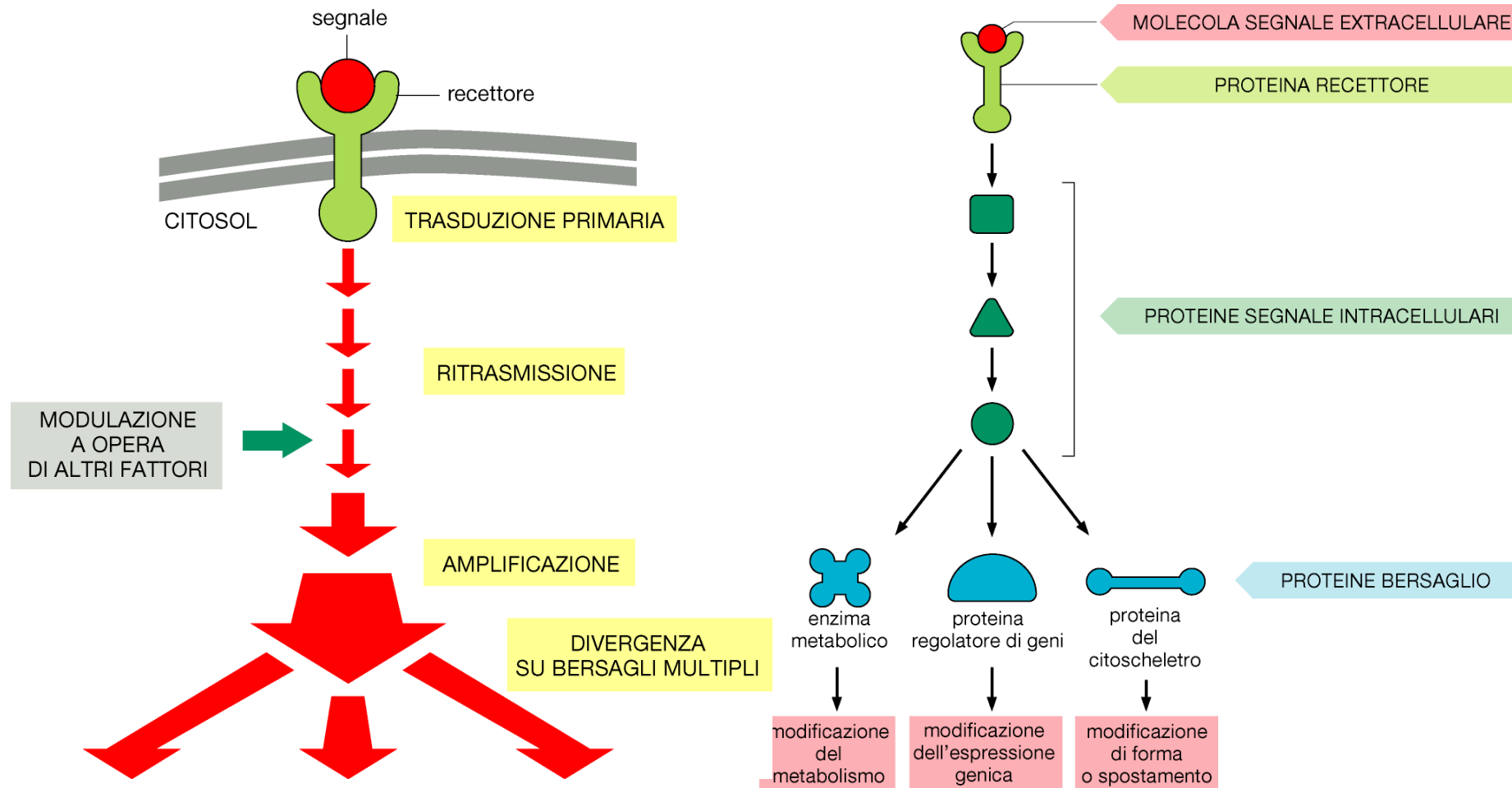


Il segnale origina dall'esterno della cellula

Il segnale è ricevuto da un recettore

↓
Il messaggio é trasmesso mediante diverse molecole: trasduzione del segnale

Meccanismo di
trasmissione
a cascata

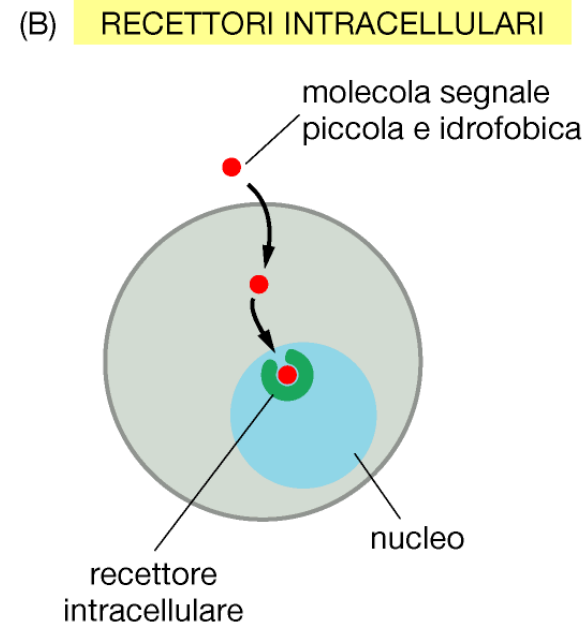
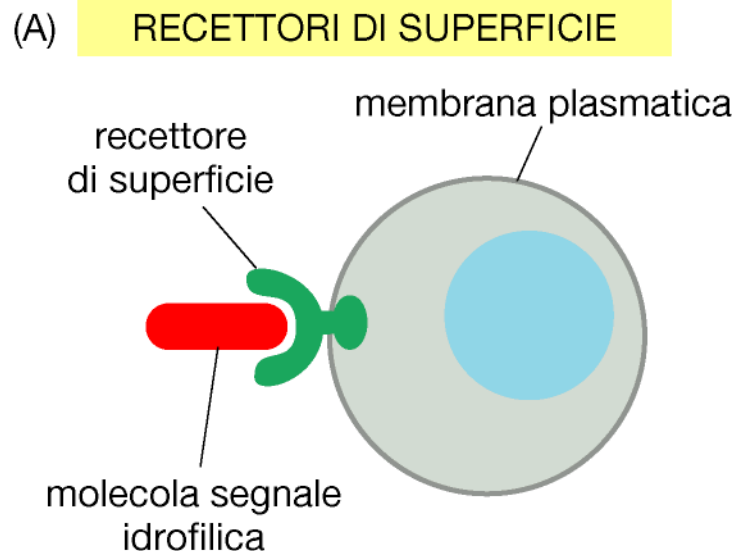


I recettori possono trovarsi sulla membrana oppure nel citoplasma

I recettori di membrana sono per molecole grosse e idrofiliche che non attraverserebbero la membrana facilmente

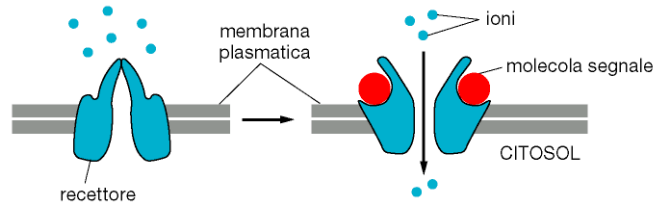
I recettori citosolici invece sono per piccole molecole che attraversano la membrana

Molecole piccole come l'ossido nitrico (NO) passano attraverso la membrana e modificano direttamente l'attività degli enzimi, non hanno bisogno del recettore



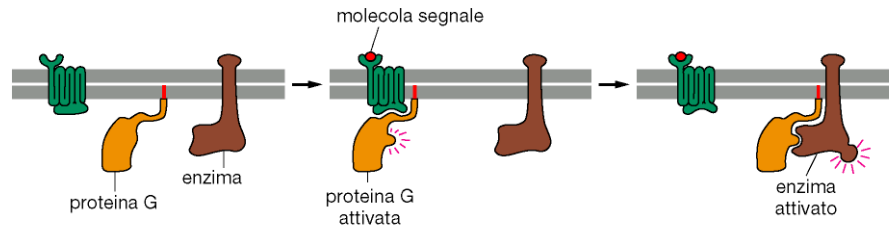
Tipi di recettori di membrana -- il segnale è ricevuto all'esterno e trasmesso all'interno

(A) **RECETTORE ANNESSO A CANALI IONICI**



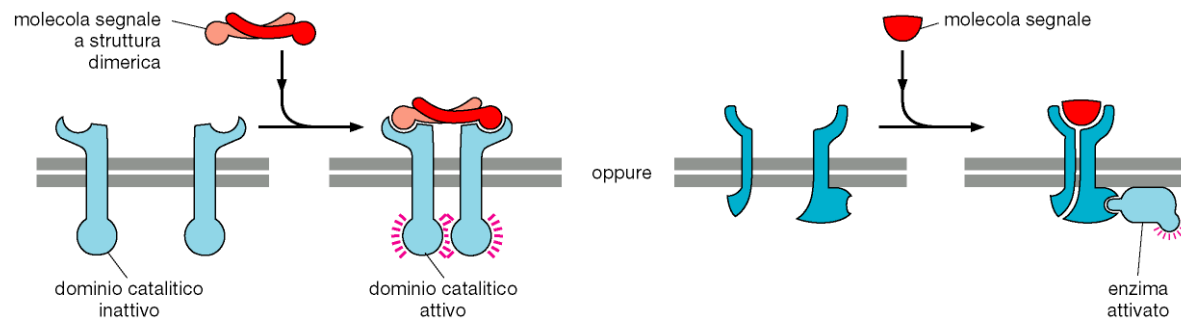
→ Il segnale è trasdotto come cambiamento di concentrazione di ioni

(B) **RECETTORE ACCOPPIATO A UNA PROTEINA G**



→ Trasduzione mediata da interazioni proteiche

(C) **RECETTORI LEGATI A ENZIMI**



→ Il segnale è trasdotto come attività enzimatica

I segnali possono essere: proteine, peptidi, aminoacidi, nucleotidi, lipidi, gas, fotoni, zuccheri

endocrino Molecole segnale a lungoraggio, che vengono trasmesse a tutto l'organismo, es secreti dalle ghiandole endocrine

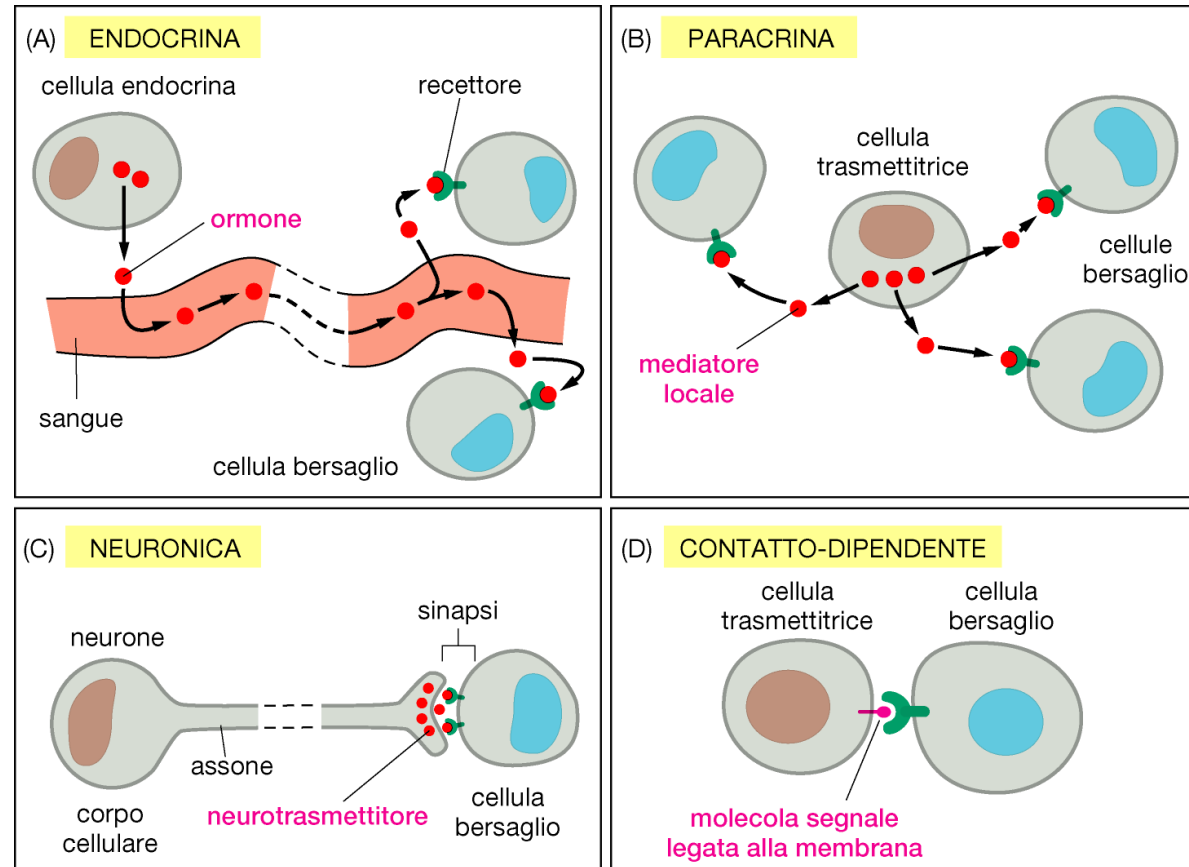
paracrino

segnale che agisce a breve distaza e agisce in un'area localizzata.

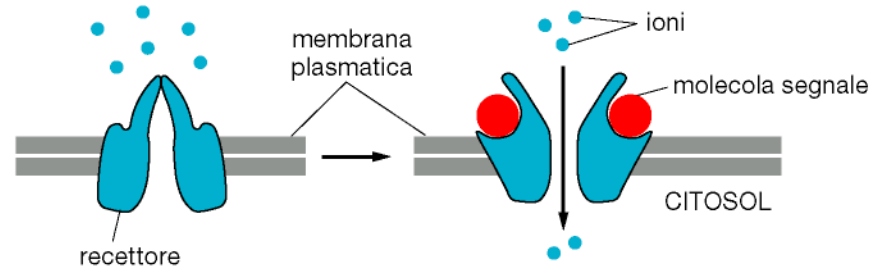
neuronale

è a lunga distanza, con trasmissione molto veloce, ma con specificità cellulare

Contatto dipendente: in questo caso non c'è una molecola secreta, ma il segnale si trova legato alla membrana plasmatica



(A) **RECETTORE ANNESSO A CANALI IONICI**



Il segnale é trasdotto come cambiamento di carica elettrica (e.g. il segnale nervoso)

- Il segnale causa l'apertura o la chiusura di canali ionici (di soliti Na^+ , Ca^{+2} , K^+ , Cl^-)



Gli ioni fluiscono secondo gradiente elettrochimico

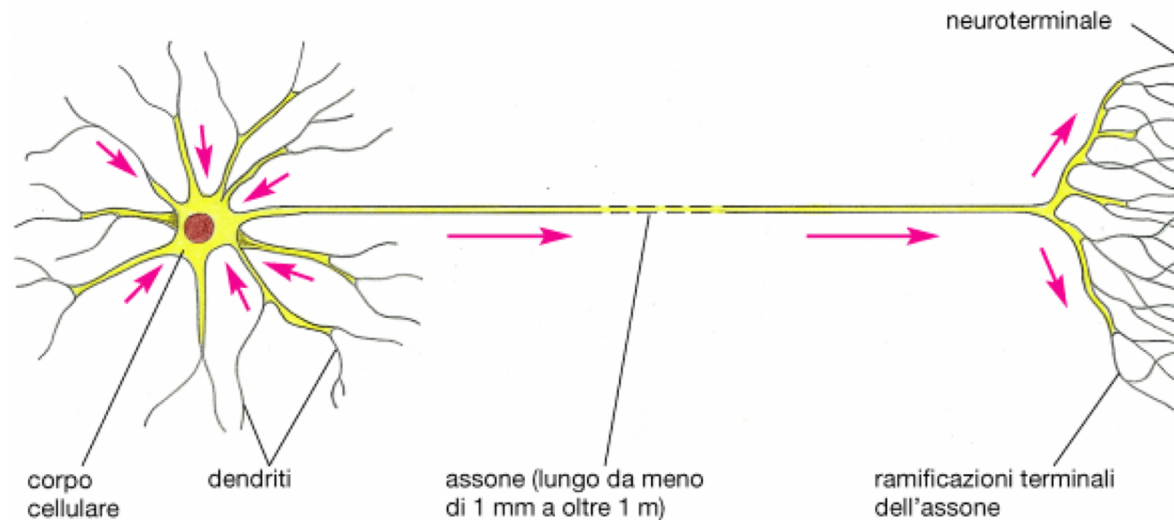
- Il flusso di ioni causa un cambiamento di polarità di carica elettrica --> cambiamento del potenziale di membrana

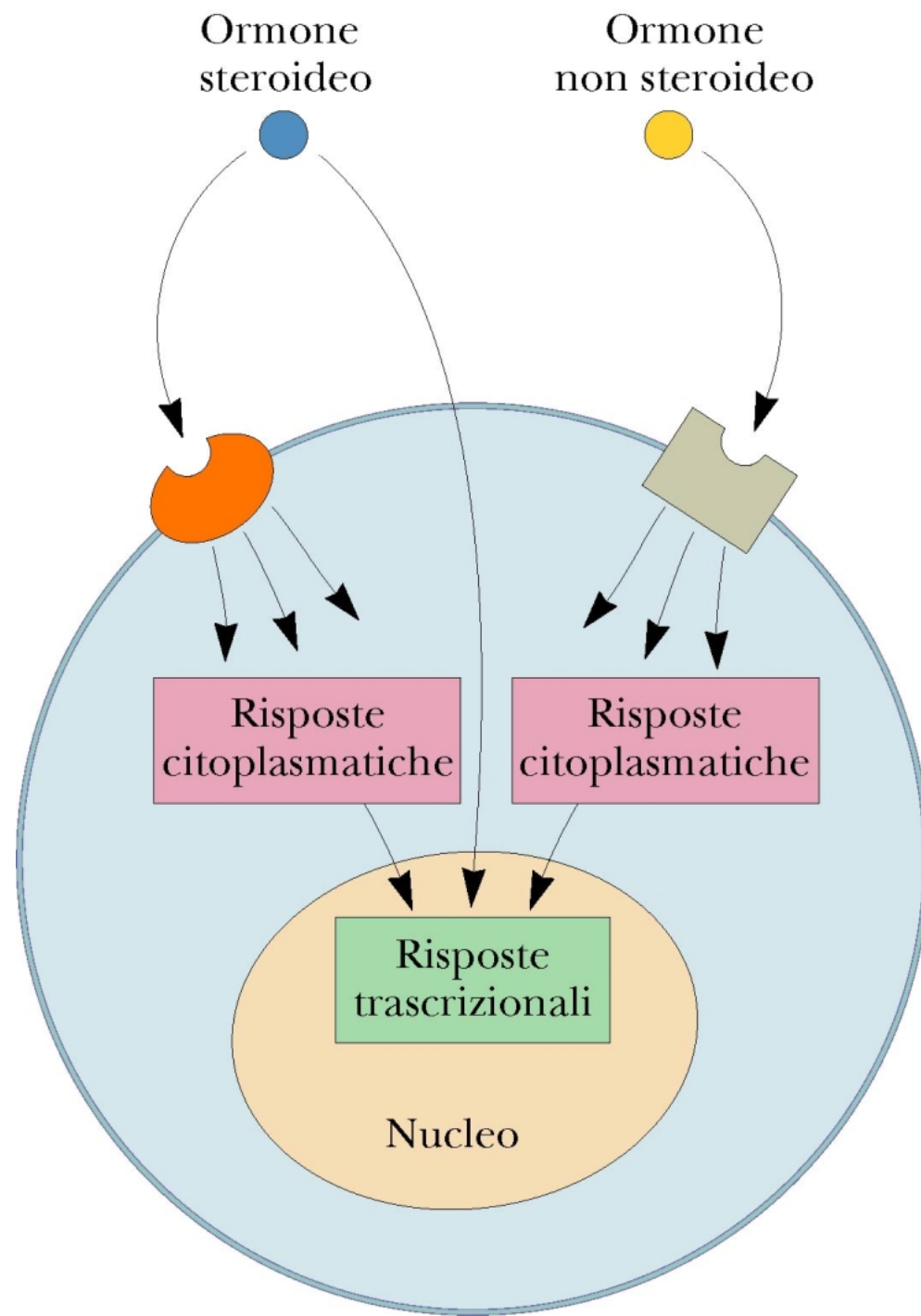
Struttura del neurone

Il segnale ricevuto al terminale nervoso



Il segnale parte dal corpo cellulare attraverso l'assone





Ormoni idrosolubili

si legano a recettori presenti sulla membrana cellulare



ORMONI PEPTIDICI

- Insulina (Cellule β del pancreas)
- Glucagone (Cellule α del pancreas)
- Ormone paratiroideo (Paratiroidi)
- Calcitonina (Tiroide)
- Prolattina (Adenoipofisi)
- Ossitocina (Ipotalamo)
- Vasopressina (Ipotalamo)
- Ormone somatotropo (Adenoipofisi)



ORMONI NONPEPTIDICI

- Adrenalina e noradrenalina (Midollare del surrene)
- Ormoni tiroidei (Tiroide)

ORMONI LIPOSOLUBILI

attraversano la membrana cellulare e si legano a recettori presenti nel citoplasma o nel nucleo



Corteccia surrenale

- Cortisolo
- Aldosterone
- Corticosterone



Ormoni sessuali

- Androgeni (testicoli)
- Estrogeni

Le proteine che trasducono il segnale intracellulare sono interruttori molecolari

La ricezione del segnale attiva la proteina



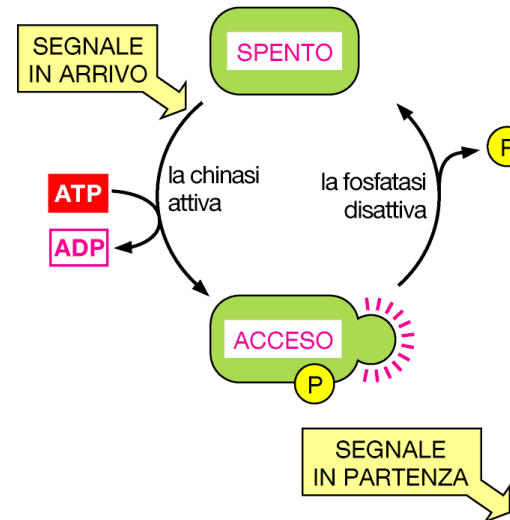
La proteina resta attiva fino allo spegnimento del segnale



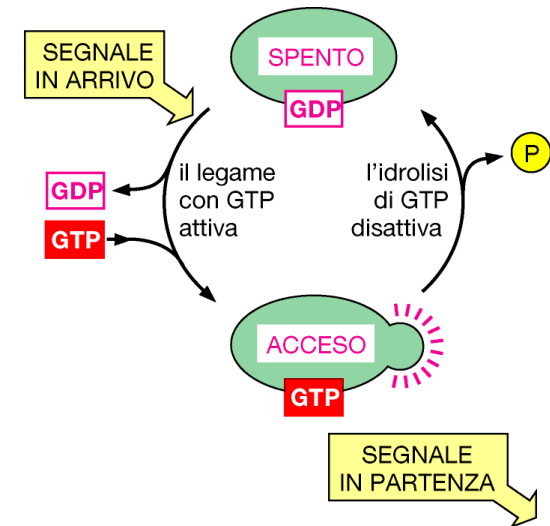
Il segnale è trasmesso mediante complesse cascate di attivazione di altre proteine

Due tipi di segnalazione

1) **Fosforilazione:**
chinasi - aggiunge fosfati
fosfatasi - rimuove fosfati



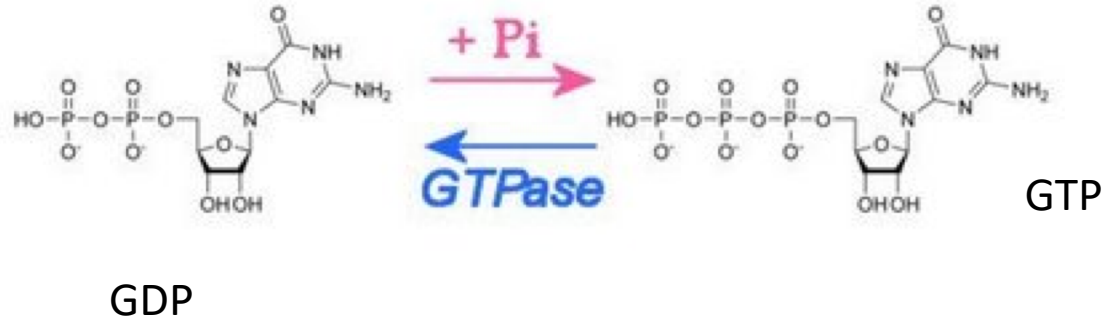
(A) SEGNALAZIONE TRAMITE FOSFORILAZIONE



(B) SEGNALAZIONE TRAMITE PROTEINA CHE LEGA GTP

2) Legame al GTP:

Come funzionano?



Il legame al recettore causa un cambiamento conformazionale



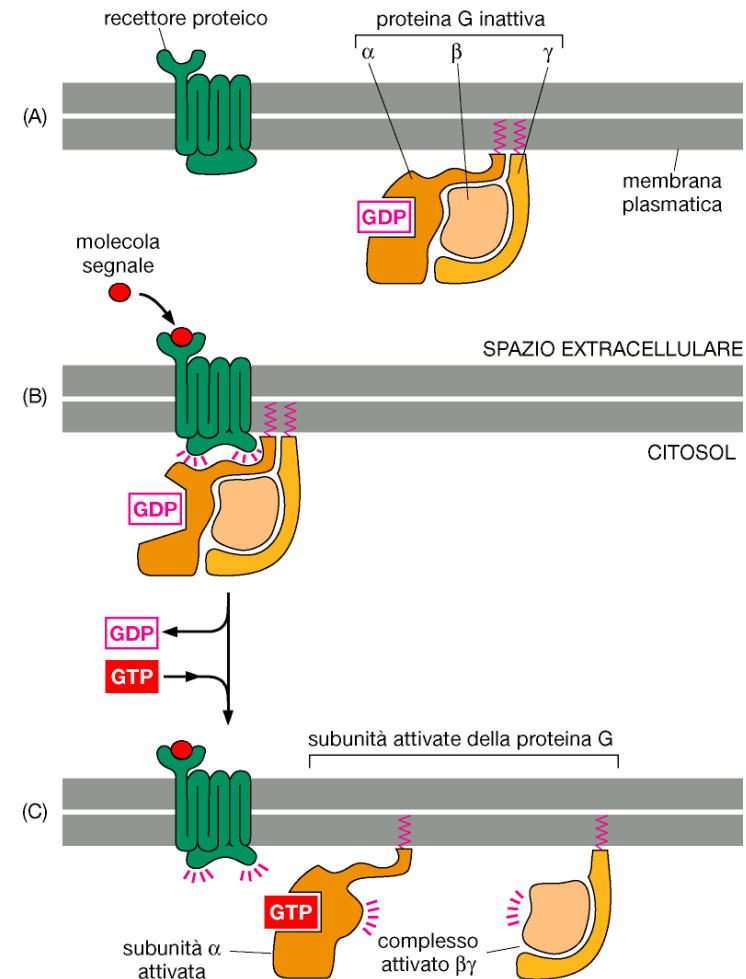
Questo fa sì che il recettore si leghi alla G proteina



Il legame fa sì che il GDP lasci spazio al GTP di legarsi

Il legame al GTP attiva la proteina

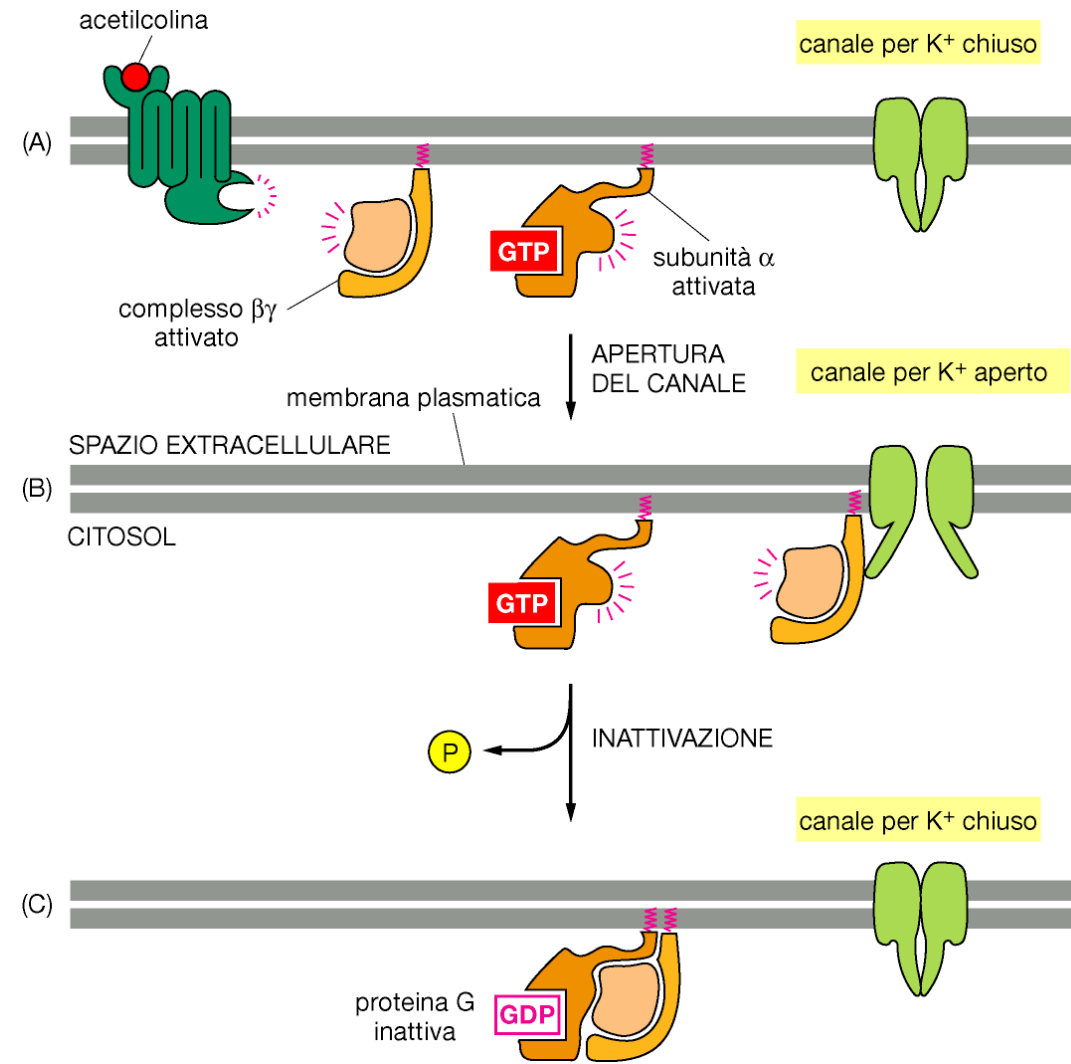
L'idrolisi di GTP a GDP inattiva la proteina



A loro volta le G-proteine attivano diversi bersagli

- Alcune regolano canali

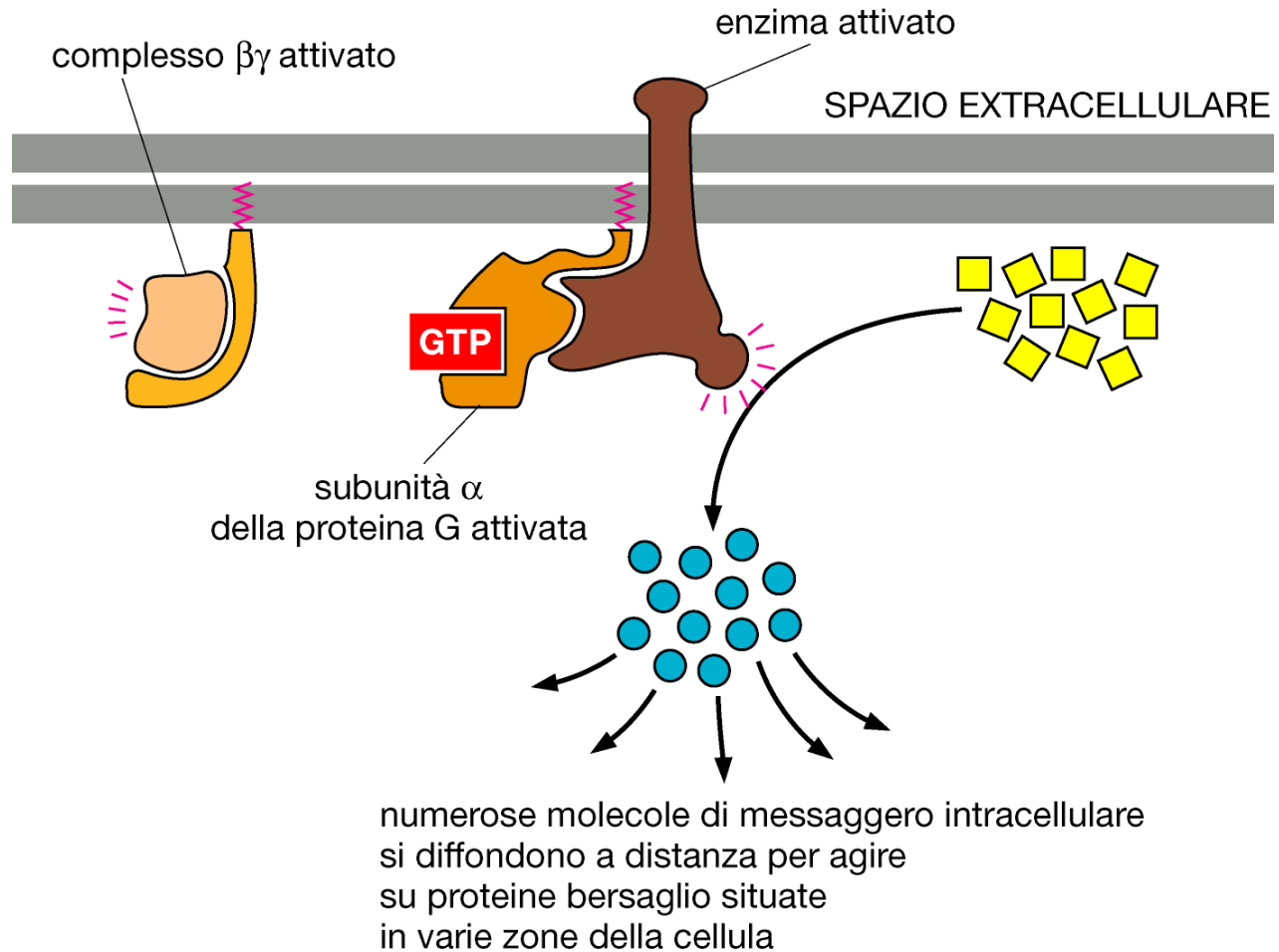
- alcune G proteine sono attivatorie altre sono inibitorie



- alcune legano enzimi in membrana, i cui prodotti sono anch'essi molecole segnale come **l'adenilato ciclasi**



produce AMP (cAMP)



- cAMP può muoversi nella cellula e agire da segnale

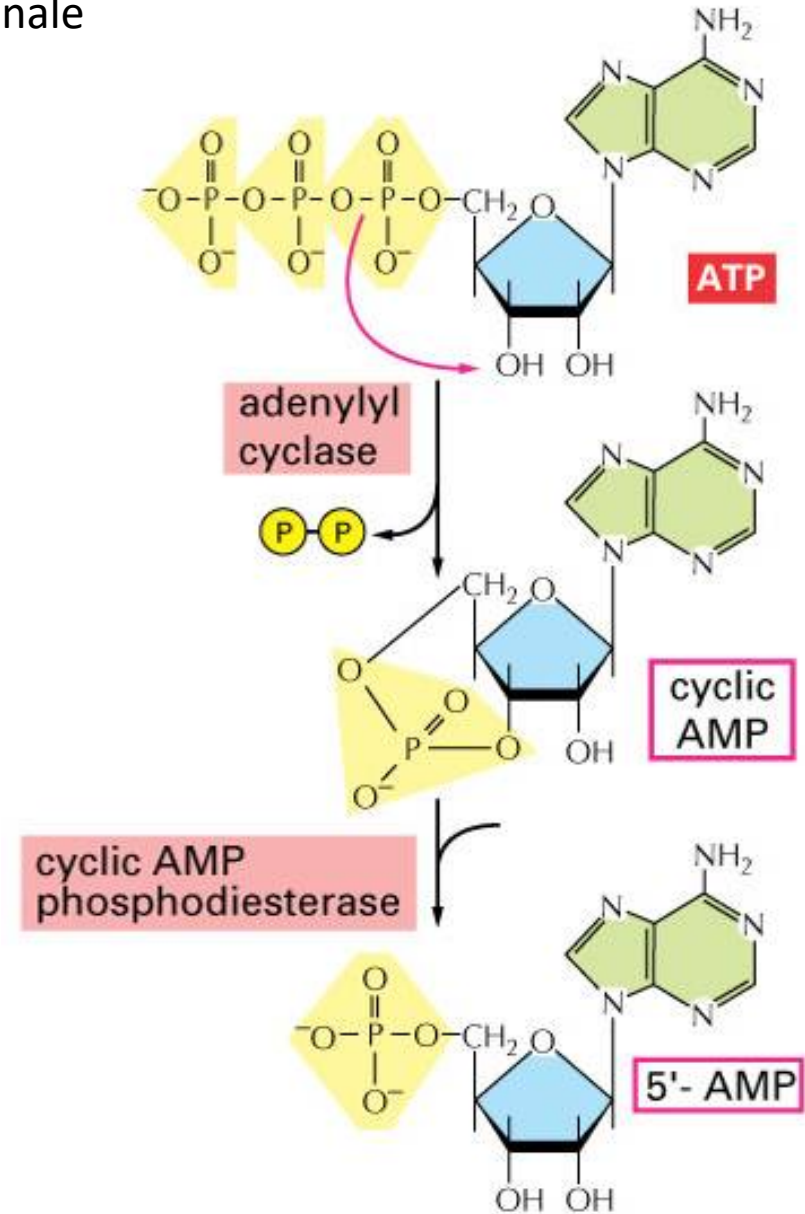
cAMP dependent pathways

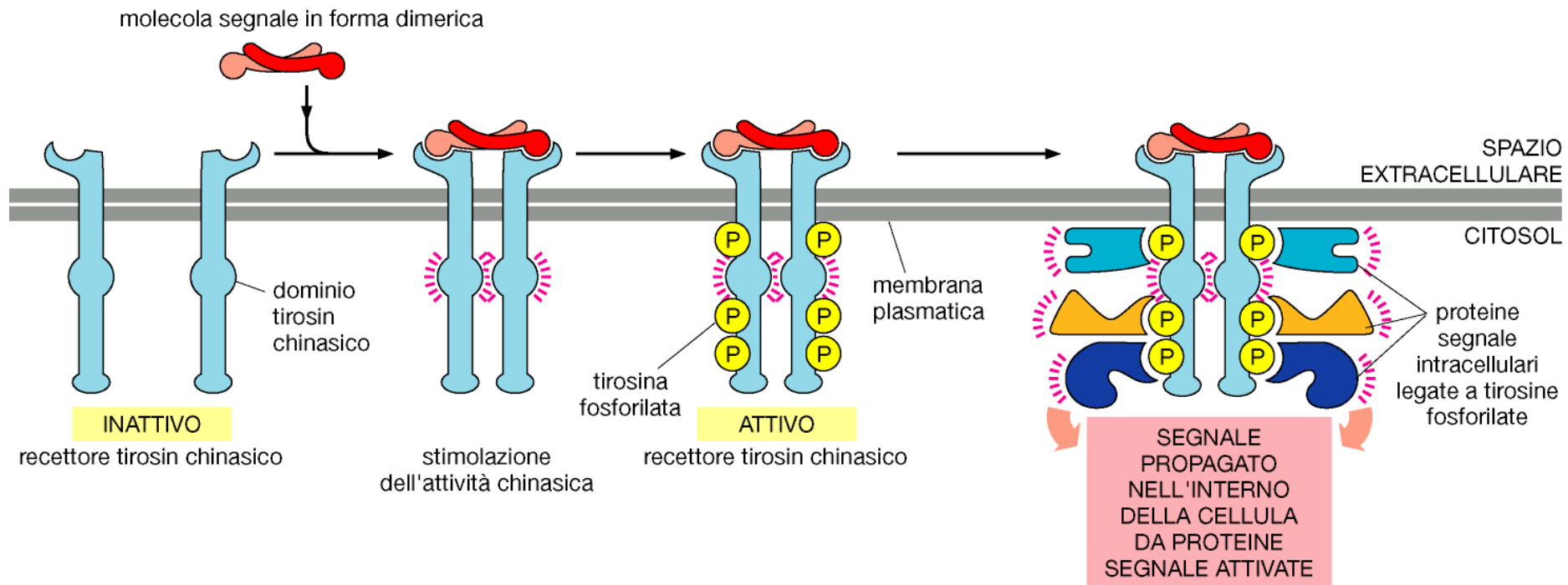
L'adrenalina segnala:

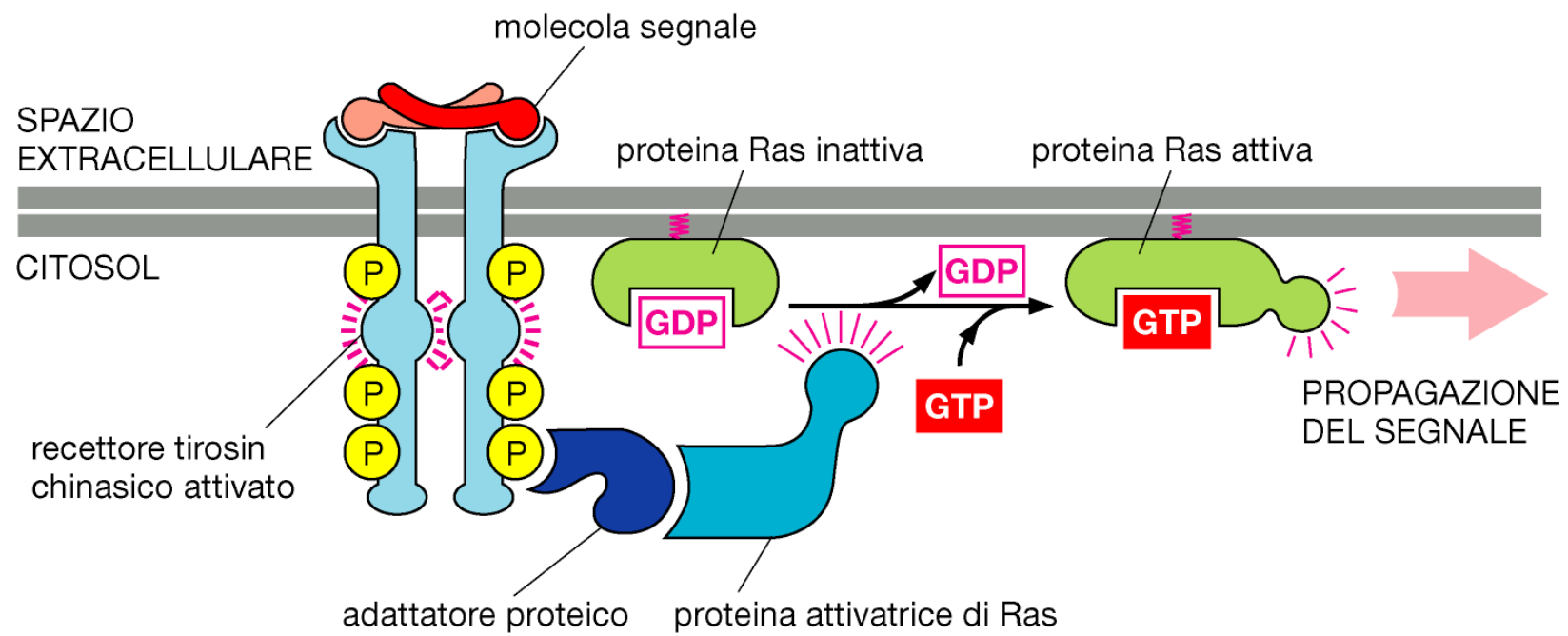
- aumento del ritmo cardiaco
- Aumenta metabolismo dei grassi
 - glicolisi
 - gluconeogenesi

Come?

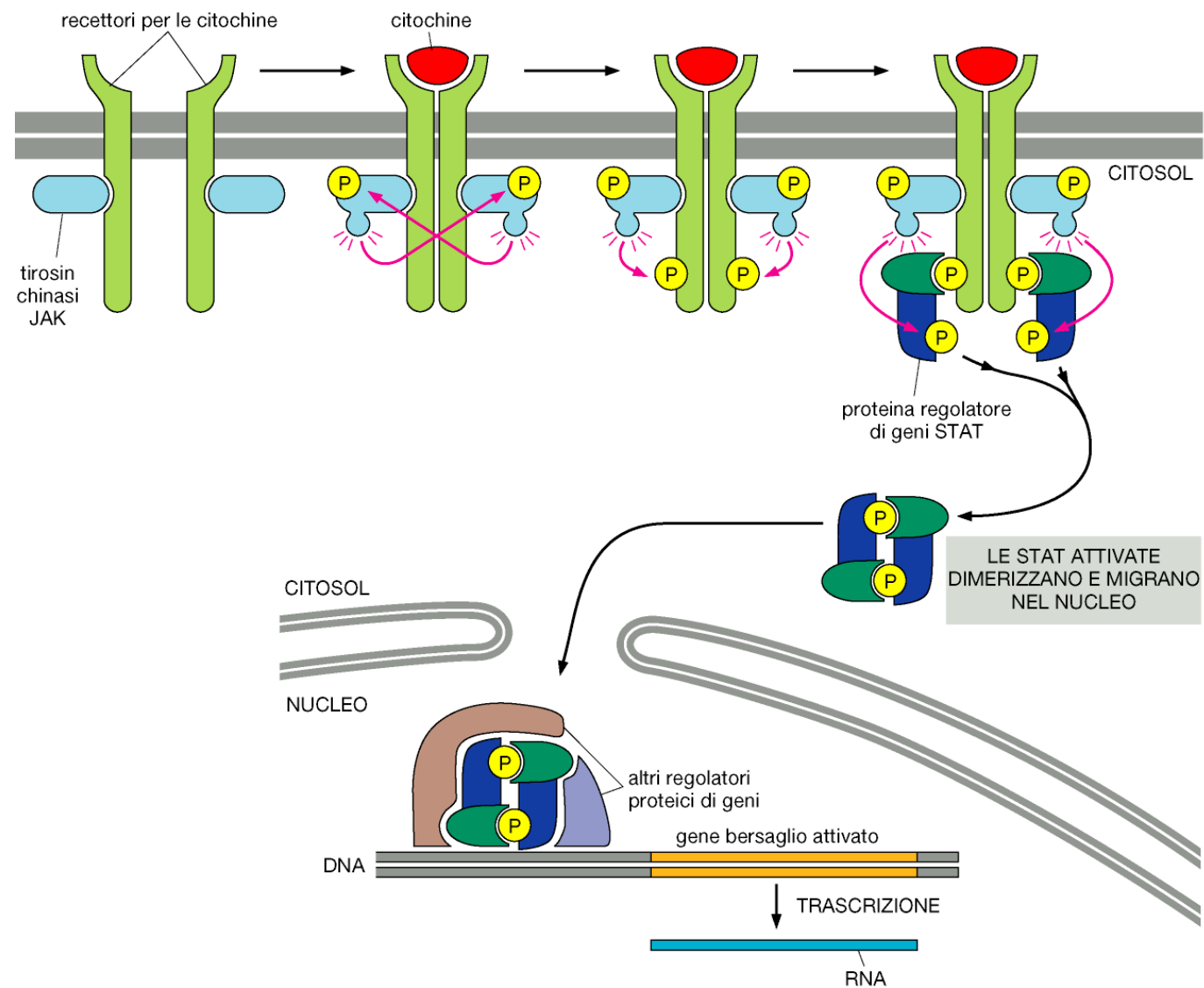
cAMP attiva la Protein kinasi A
(**PKA**)





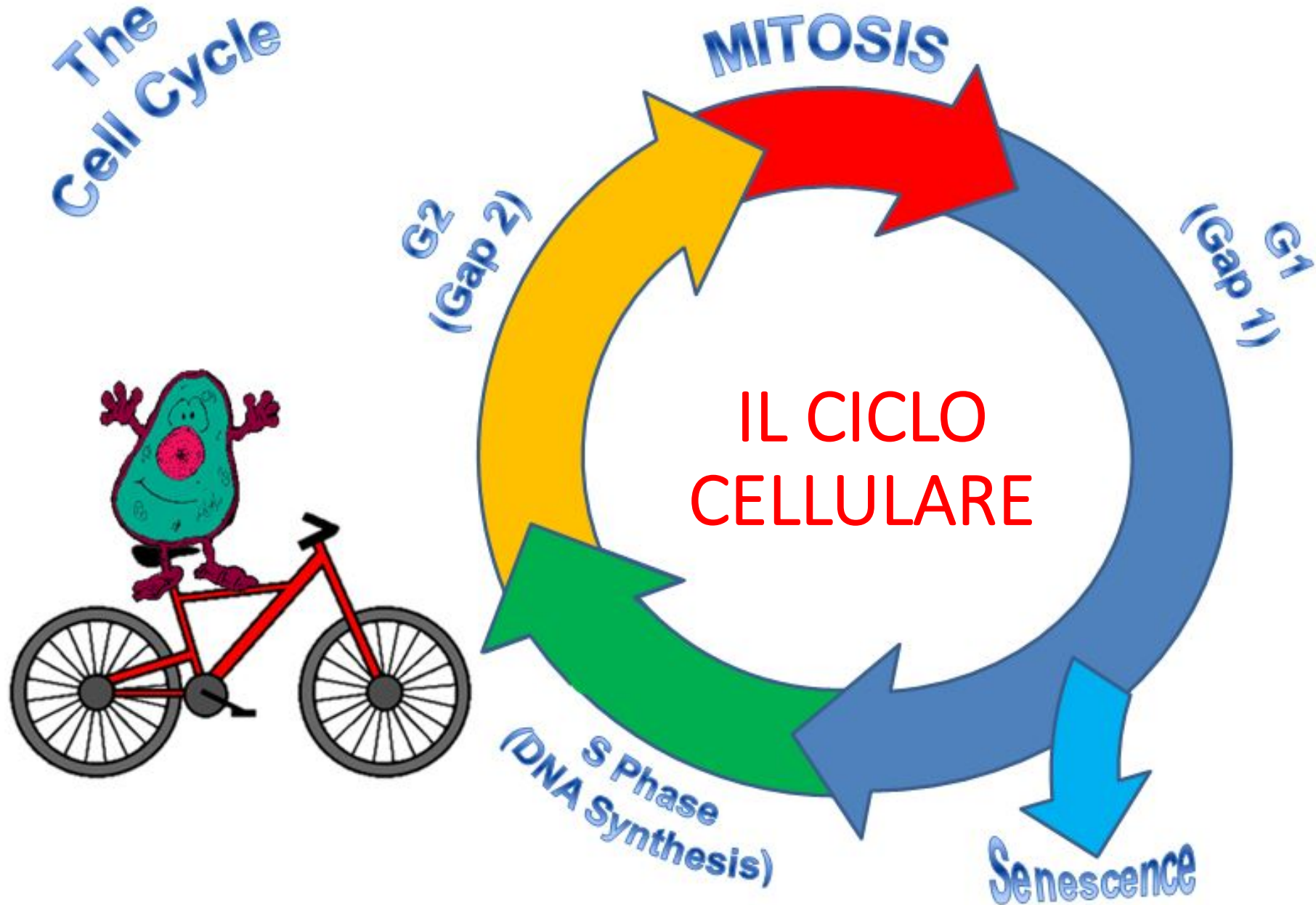


Alcune proteine regolatorie quando attivate traslocano nel nucleo



Ciclo cellulare

“Where a cell arises, there must be a previous cell”
Rudolf Virchow 1858



Le cellule possono essere classificate in base alla loro capacità di crescere e di dividersi:

- Cellule che hanno perso la capacità di dividersi
(cellule neuronali, globuli rossi)
- Cellule che normalmente non si dividono ma che possono essere indotte a dividersi
(cellule epatiche)
- Cellule che continuano a dividersi
(oogoni, spermatogoni, cell. epiteliali, cell. staminali)

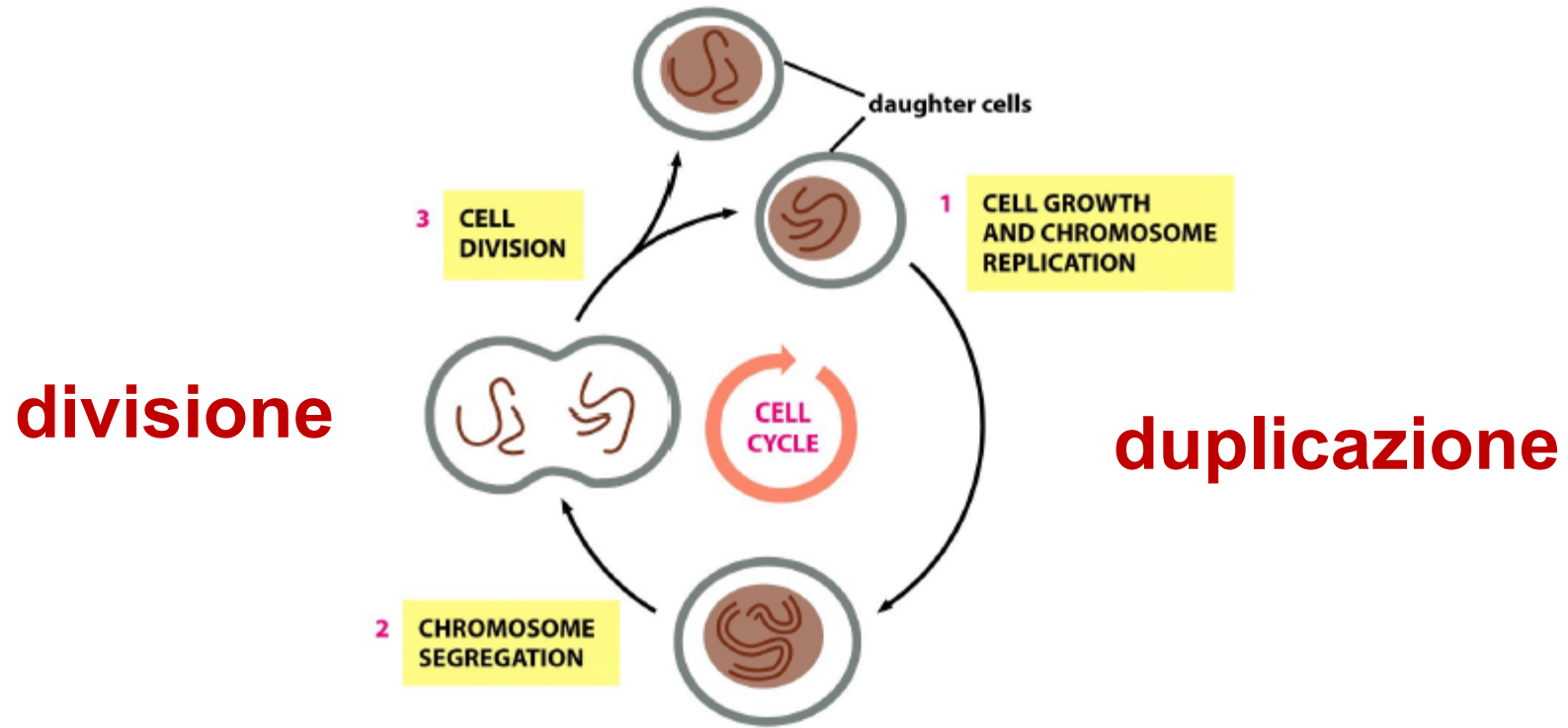
Le cellule si riproducono duplicando il proprio contenuto e dividendosi in due, in un processo chiamato **ciclo cellulare**

- Serie ordinata di eventi che porta alla **duplicazione** e alla **divisione** cellulare
- Questo è il modo in cui tutti gli organismi viventi si riproducono
- In un organismo **unicellulare** ogni divisione produce un nuovo individuo
- In un organismo **pluricellulare** le cellule si dividono per accrescere i tessuti o per rimpiazzare altre cellule
- La durata del ciclo cellulare varia da cellula a cellula

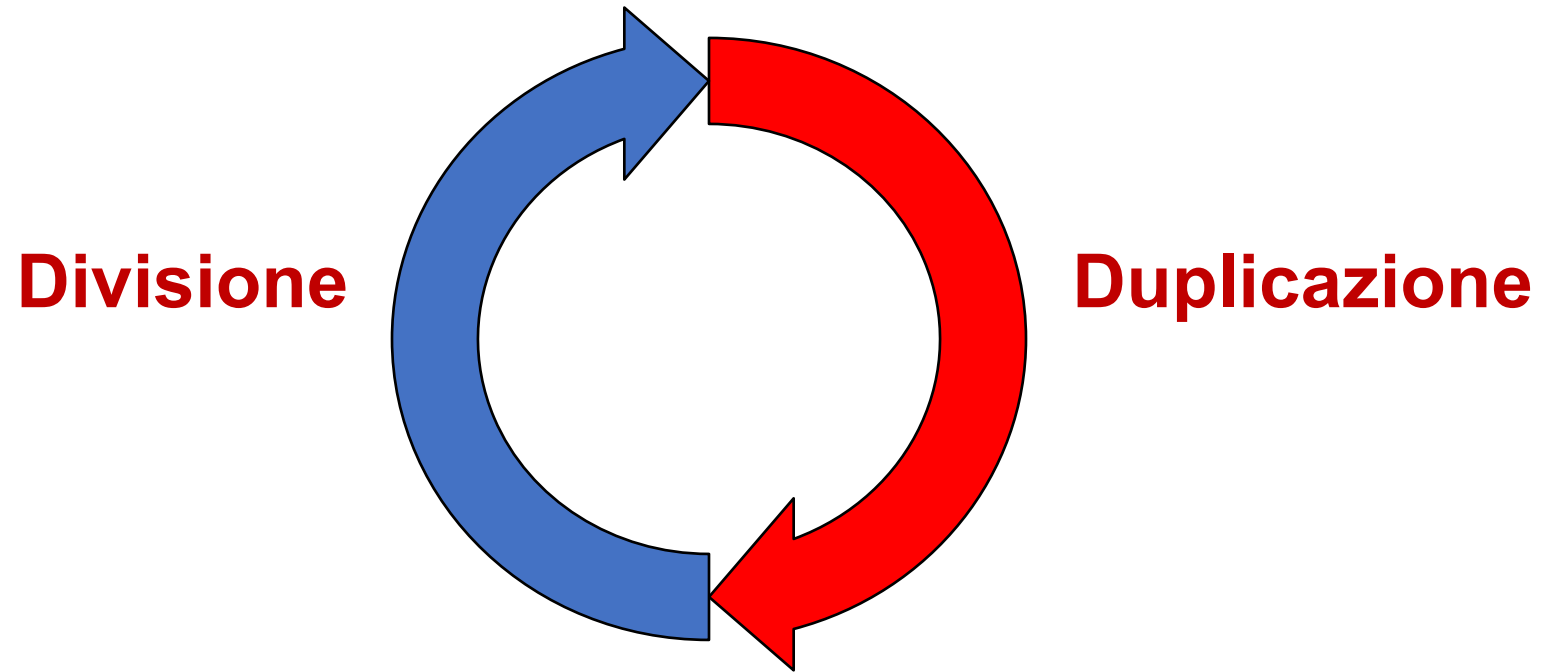
CICLO CELLULARE

- Come minimo, la cellula deve eseguire un compito fondamentale: **passare l'informazione genetica** alle cellule figlie
- per farlo, dovrà **duplicare** l'intero corredo genetico e poi suddividerlo correttamente tra le cellule figlie
- la cellula madre deve anche duplicare i vari organelli
- l'accrescimento della cellula e la **divisione** sono strettamente coordinati

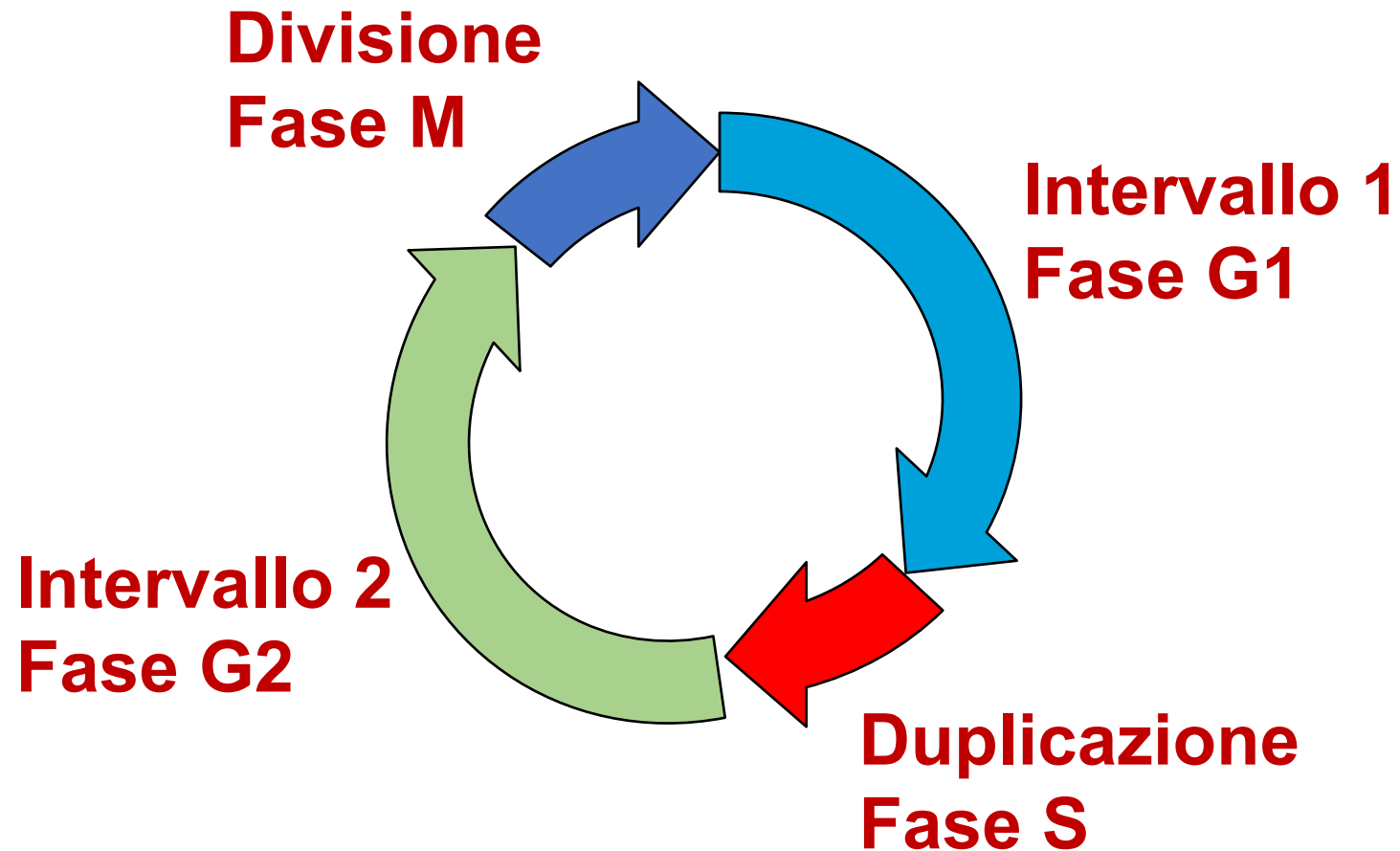
CICLO CELLULARE

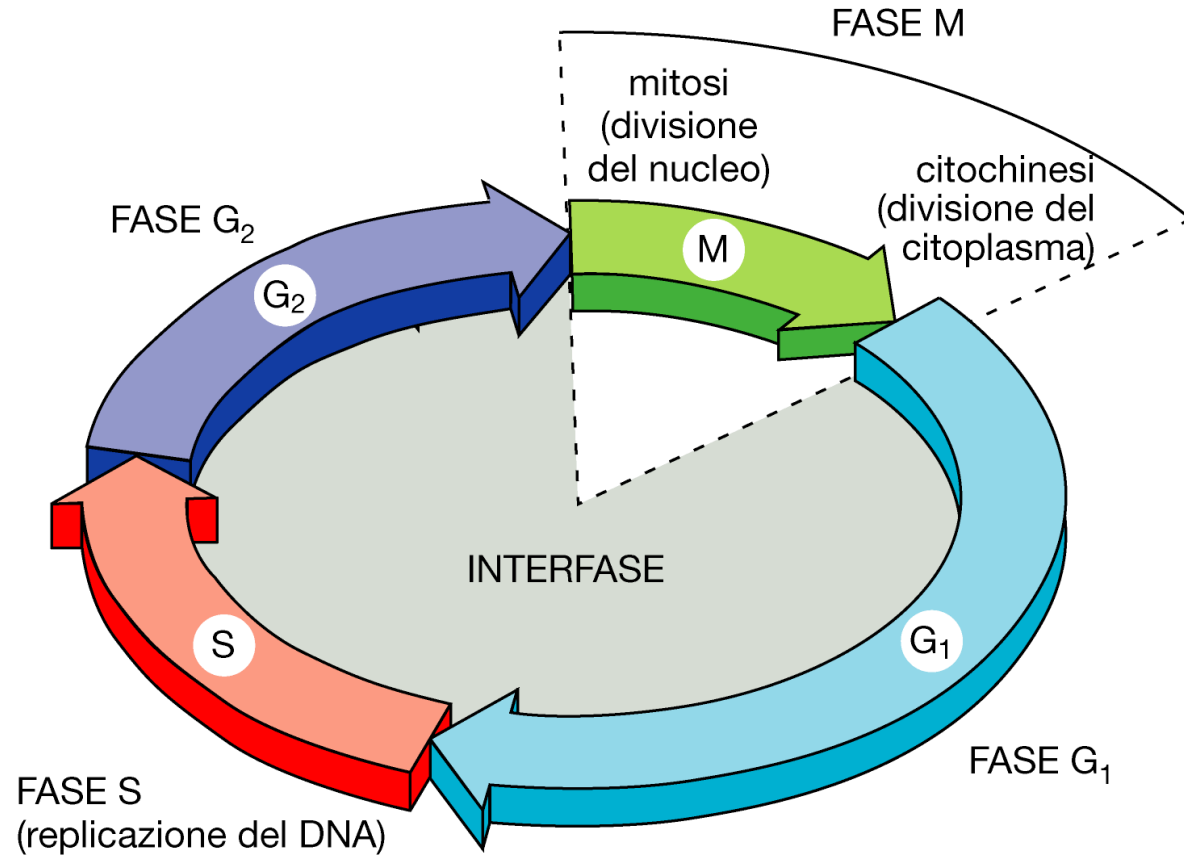


CICLO CELLULARE



CICLO CELLULARE





Il ciclo cellulare è contraddistinto da due fasi principali

Interfase = distinta a sua volta in

G₁ (primo gap)

S (sintesi)

G₂ (secondo gap)

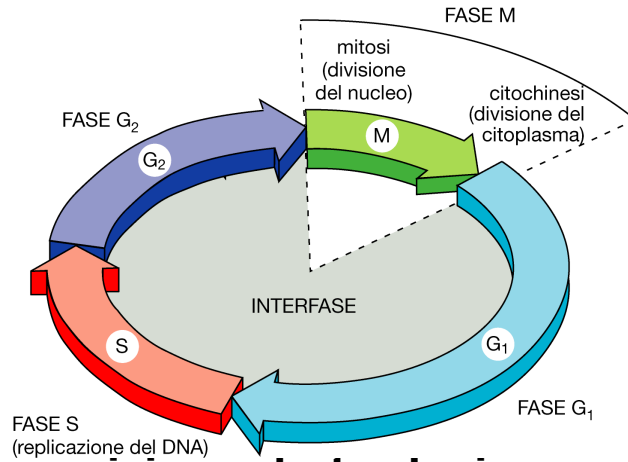
Fase M = mitosi e citocinesi

Il ciclo cellulare: interfase

G1 (G=gap1)

S (duplicazione del DNA)

G2 (gap2)



In interfase la cellula **cresce in volume** ed è metabolica, come l'ossidazione del glucosio, la trascrizione, la traduzione e la replicazione.

Nell'interfase avvengono gli eventi preparatori alla mitosi.

La cellula **monitora l'ambiente** per verificare che le condizioni siano favorevoli alla divisione

La cellula **verifica** che tutti i passaggi preparatori alla divisione siano completati correttamente.

La durata del ciclo varia molto, soprattutto nella lunghezza della **fase G1**.

La fase G1 può durare ore, giorni, settimane o più a lungo a seconda del tipo cellulare.

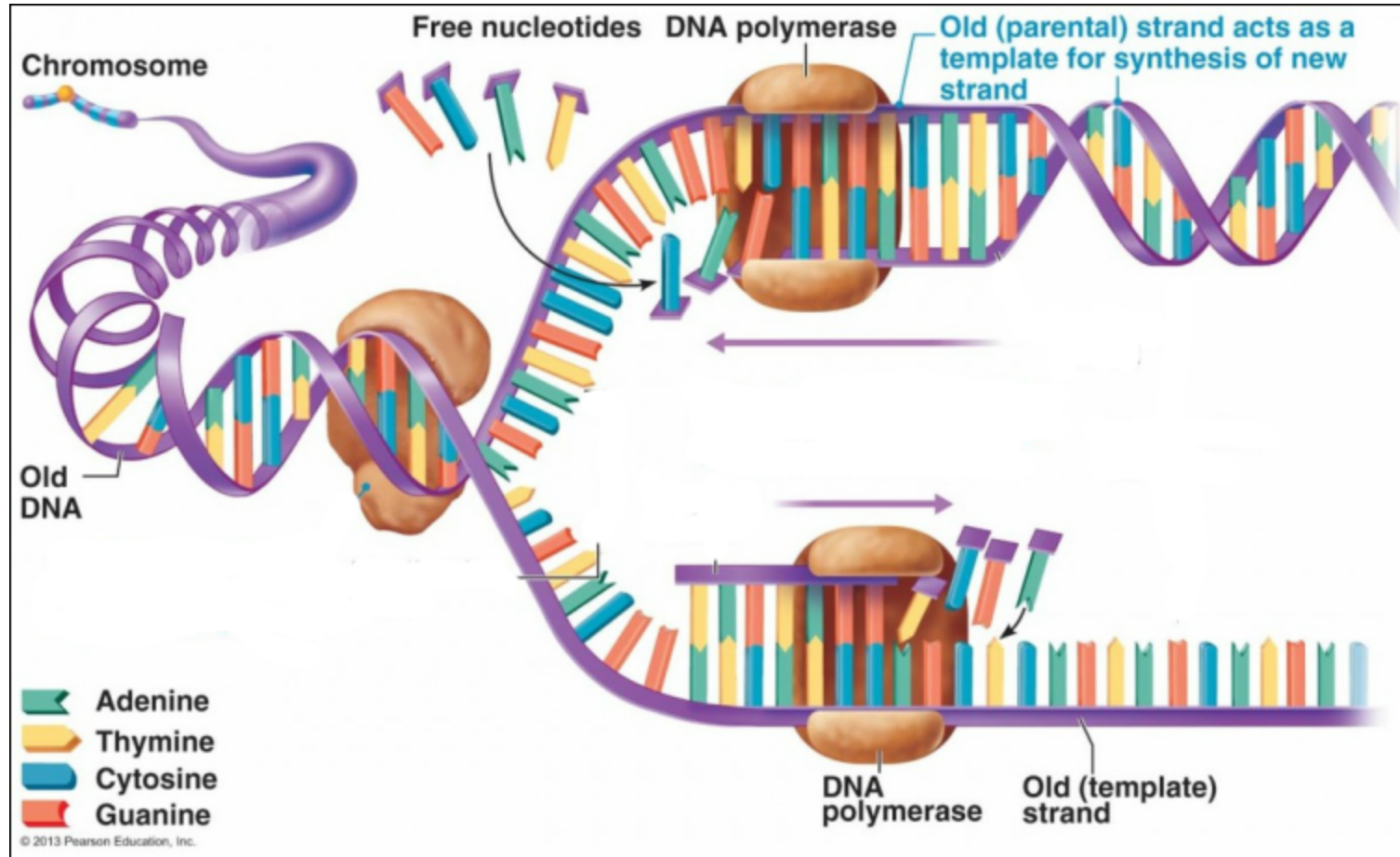
Quando la fase G1 si protrae molto a lungo, si parla di **G0**, cioè una fase stazionaria di attesa.

L'ingresso da G0 a G1 ed il passaggio da G1 a S richiede l'intervento di messaggi ambientali, chiamati **mitogeni** o **fattori di crescita**
START



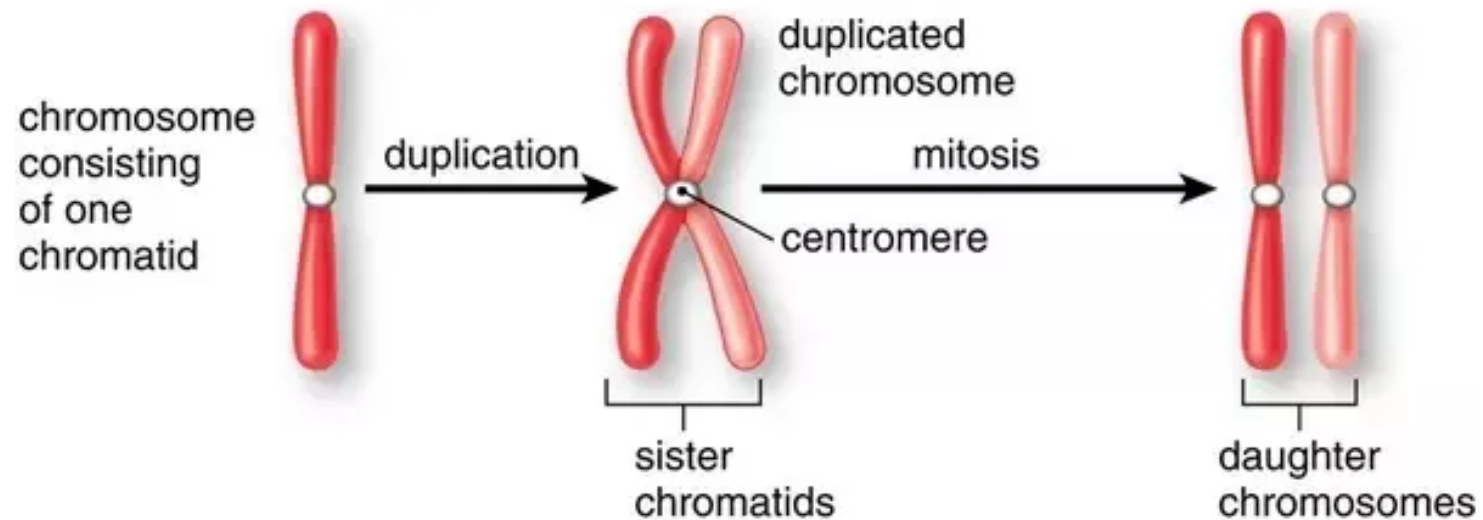
CELL TYPE	CELL-CYCLE TIMES
Early frog embryo cells	30 minutes
Yeast cells	1.5–3 hours
Mammalian intestinal epithelial cells	~12 hours
Mammalian fibroblasts in culture	~20 hours
Human liver cells	~1 year

Fase S



Durante la **fase S** ogni cromosoma (molecola di DNA) viene duplicato e ogni copia completa (**cromatide**) resta unita all'altra per la zona centrale del centromero sino alla fase M.

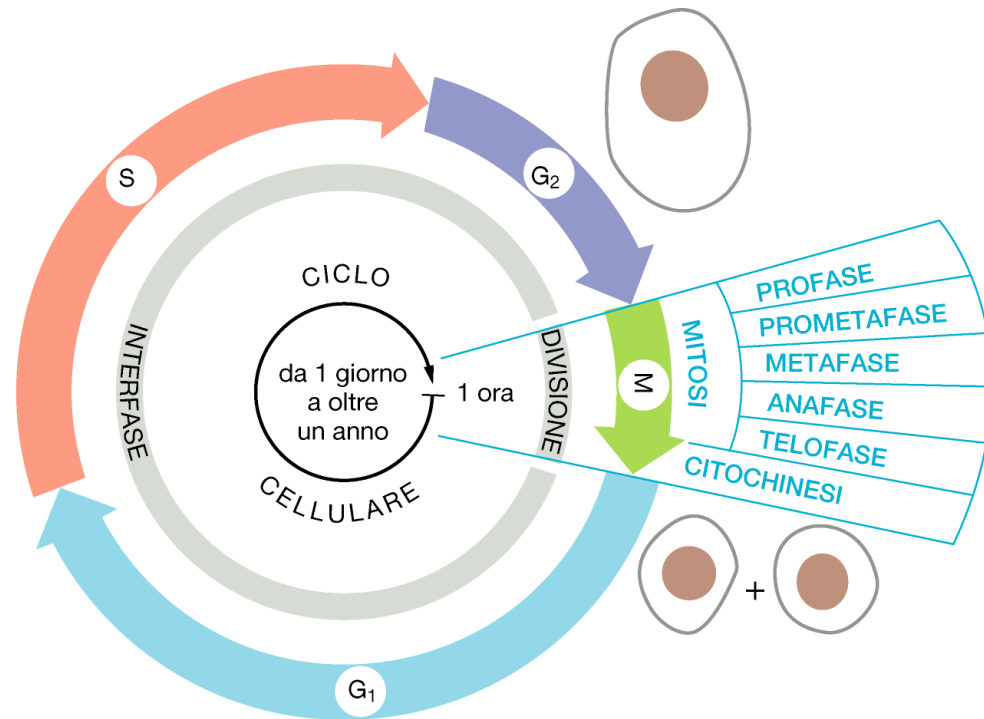
Ciascun cromatide contiene una delle due molecole di DNA generate nella fase S di replicazione del DNA



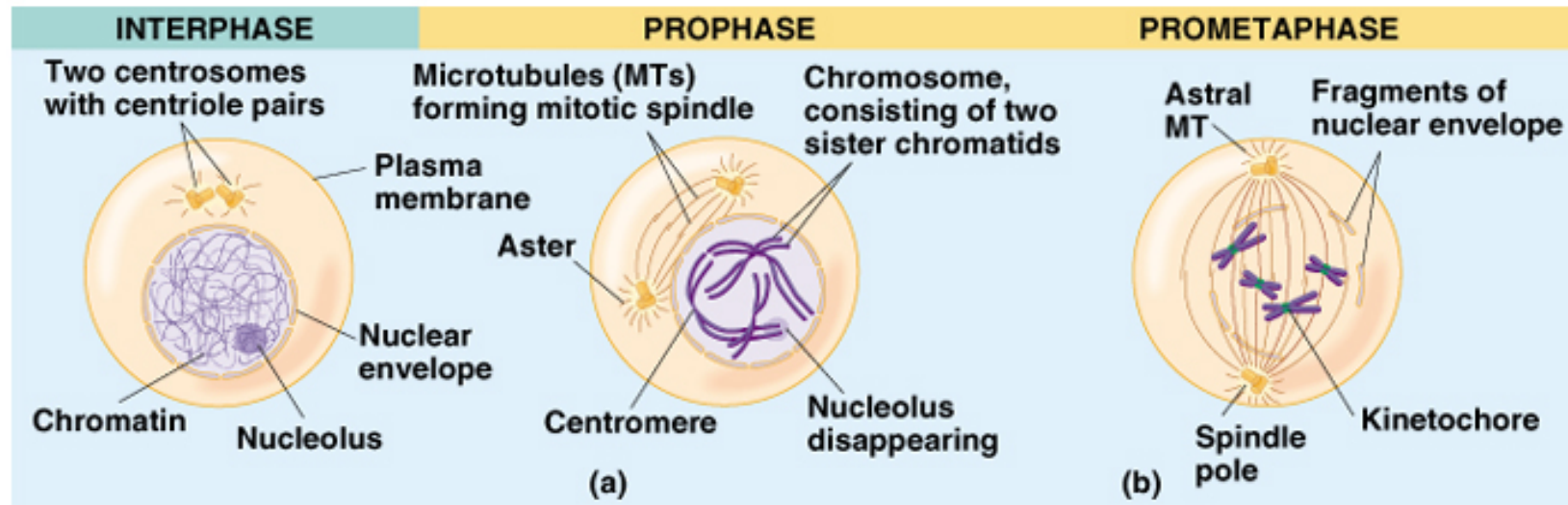
- Processo di **divisione** nucleare in cui i cromosomi duplicati vengono separati gli uni dagli altri fedelmente per dare origine a due nuclei ognuno con una copia di ciascun cromosoma
- Le due cellule figlie generate sono **geneticamente uguali** fra di loro e alla cellula madre
- Durante la mitosi la maggior parte delle attività metaboliche sono **ridotte**, le cellule non rispondono agli stimoli esterni

Fase M

La Mitosi



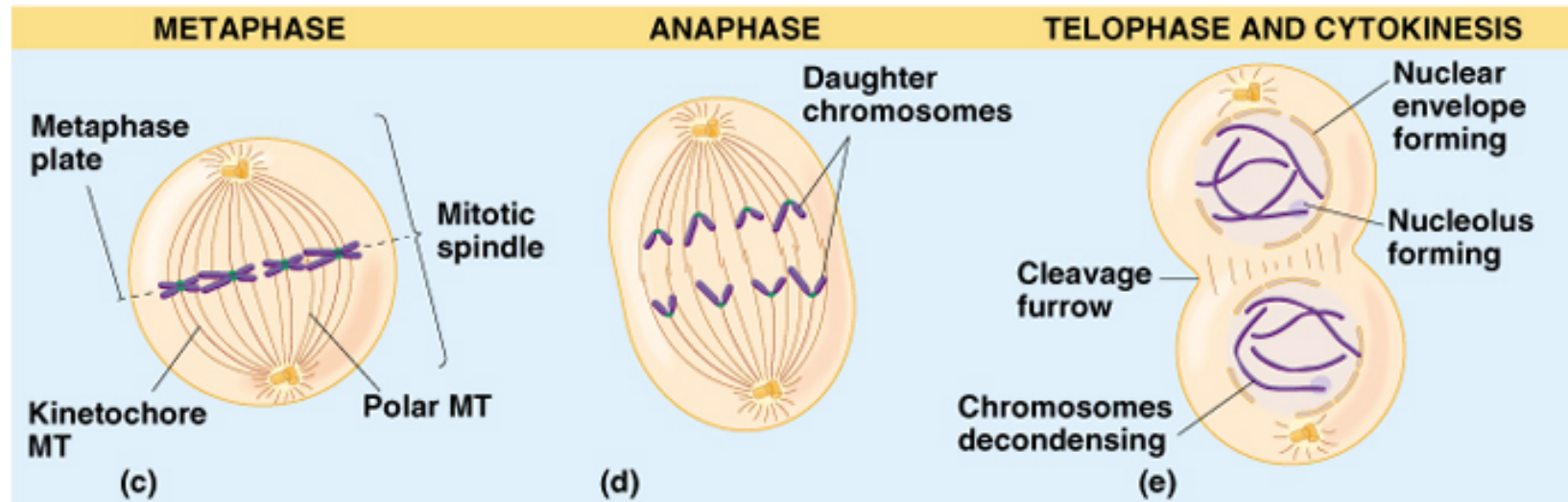
LA MITOSI E' SUDDIVISA IN 6 FASI



1) **Profase** -- la membrana nucleare comincia a frammentarsi; si comincia a formare il fuso mitotico

2) **Prometafase** -- la membrana nucleare è completamente frammentata; il fuso cattura i cromosomi

LA MITOSI E' SUDDIVISA IN 6 FASI



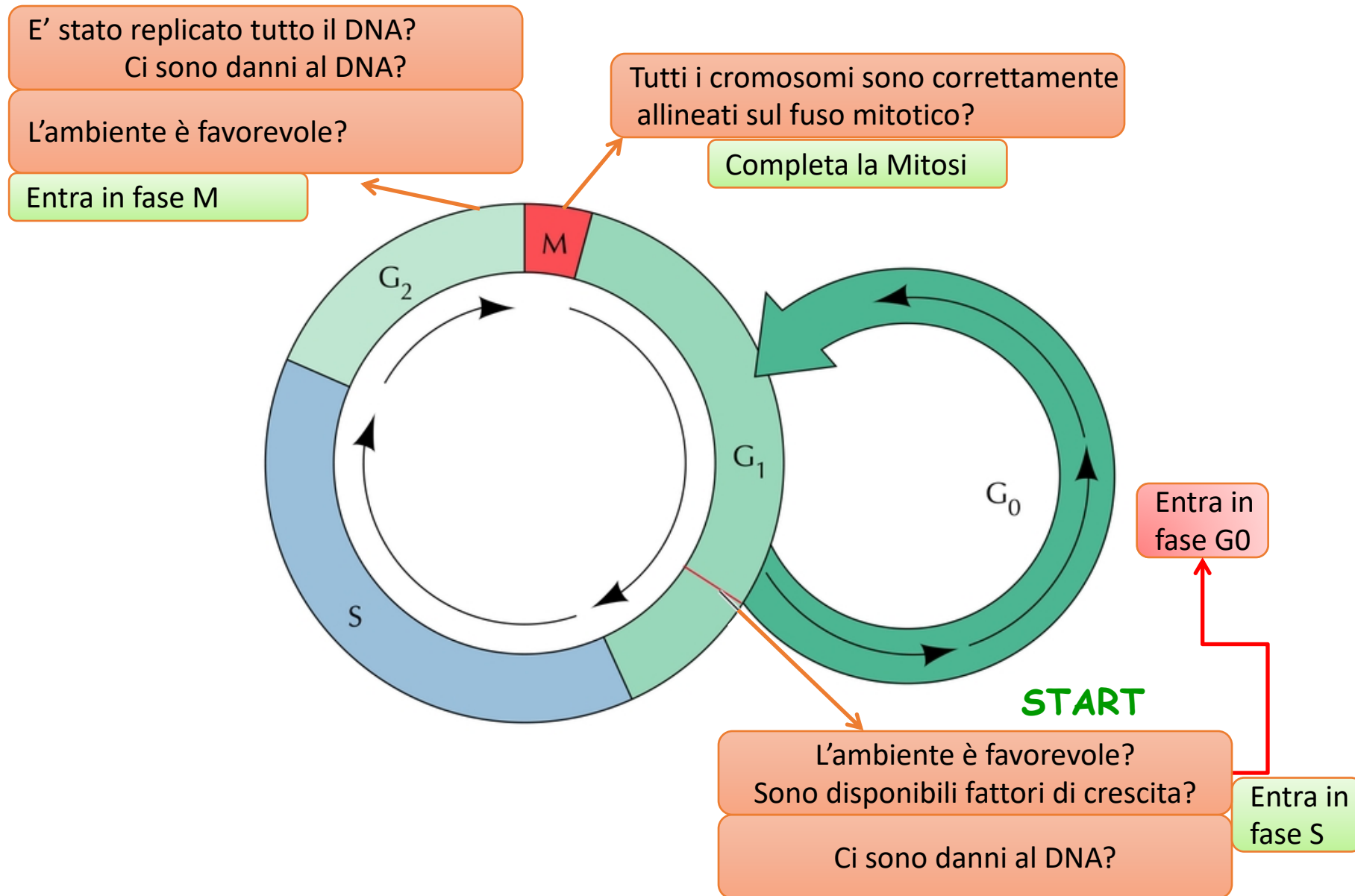
3) **Metafase** -- i cromosomi sono allineati al centro del fuso

4) **Anafase** -- i cromosomi vengono separati e tirati verso i poli opposti della cellula

5) **Telofase** -- si riformano le membrane nucleari intorno ai due nuovi nuclei

6) **Citochinesi** -- le due cellule figlie si dividono

Controllo del ciclo cellulare



I virus

Virus: struttura e funzione

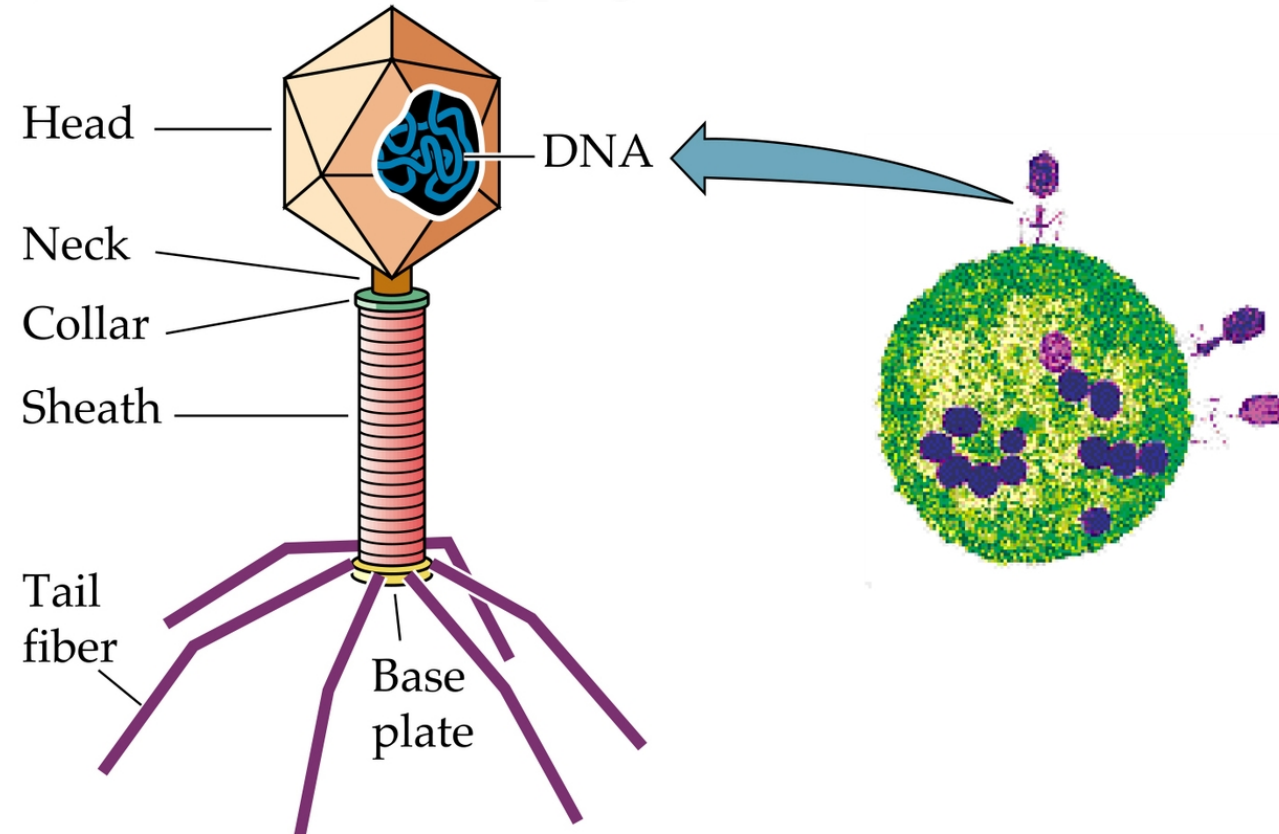
- I virus sono parassiti intracellulari obbligati, in quanto incapaci di riprodursi autonomamente
- I virus infettano altre cellule e ne utilizzano l'apparato di sintesi per produrre altri virus
- La struttura comune a tutti i virus è costituita da un acido nucleico (RNA o DNA) circondato da un rivestimento proteico
- I virus infettano cellule eucariotiche o procariotiche
- Le particelle virali complete (VIRIONI) hanno dimensioni molto modeste tra 10 e 300 nm

La classificazione si può basare su:

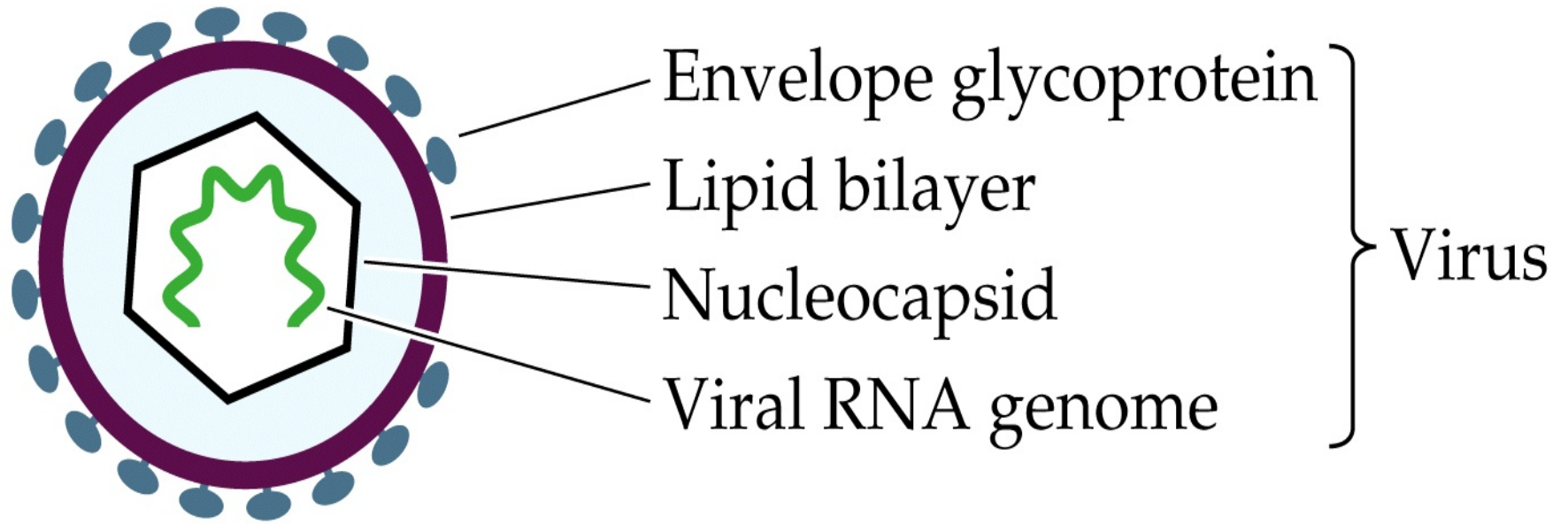
- Organismo ospite (batteri, cellule animali, cellule vegetali)
- Tipo di genoma (RNA; DNA; SS, DS)
- Morfologia del virione, presenza/assenza membrana
- Strategie di replicazione

- I batteriofagi sono virus che infettano i batteri.
- Sono tutti virus a DNA.

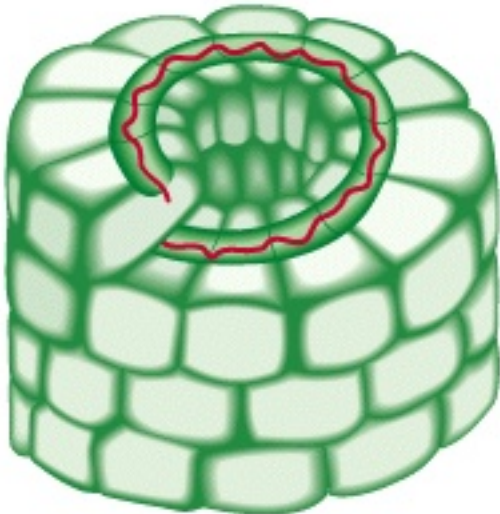
(a) The virus: T2 bacteriophage



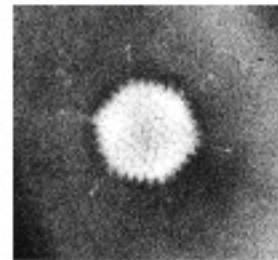
- I virus animali e vegetali possono avere genomi a RNA o a DNA, a singolo o a doppio filamento.
- Alcuni virus animali sono circondati da membrane derivate dalla membrana della cellula ospite.
- I retrovirus hanno genomi ad RNA che riproducono attraverso un intermedio a DNA.
- Altri virus usano il loro genoma a RNA come un mRNA per sintetizzare gli enzimi e replicare i loro genomi senza passare attraverso intermedi di DNA.



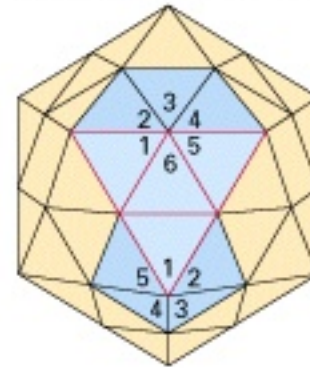
(a) Section of a helical virus



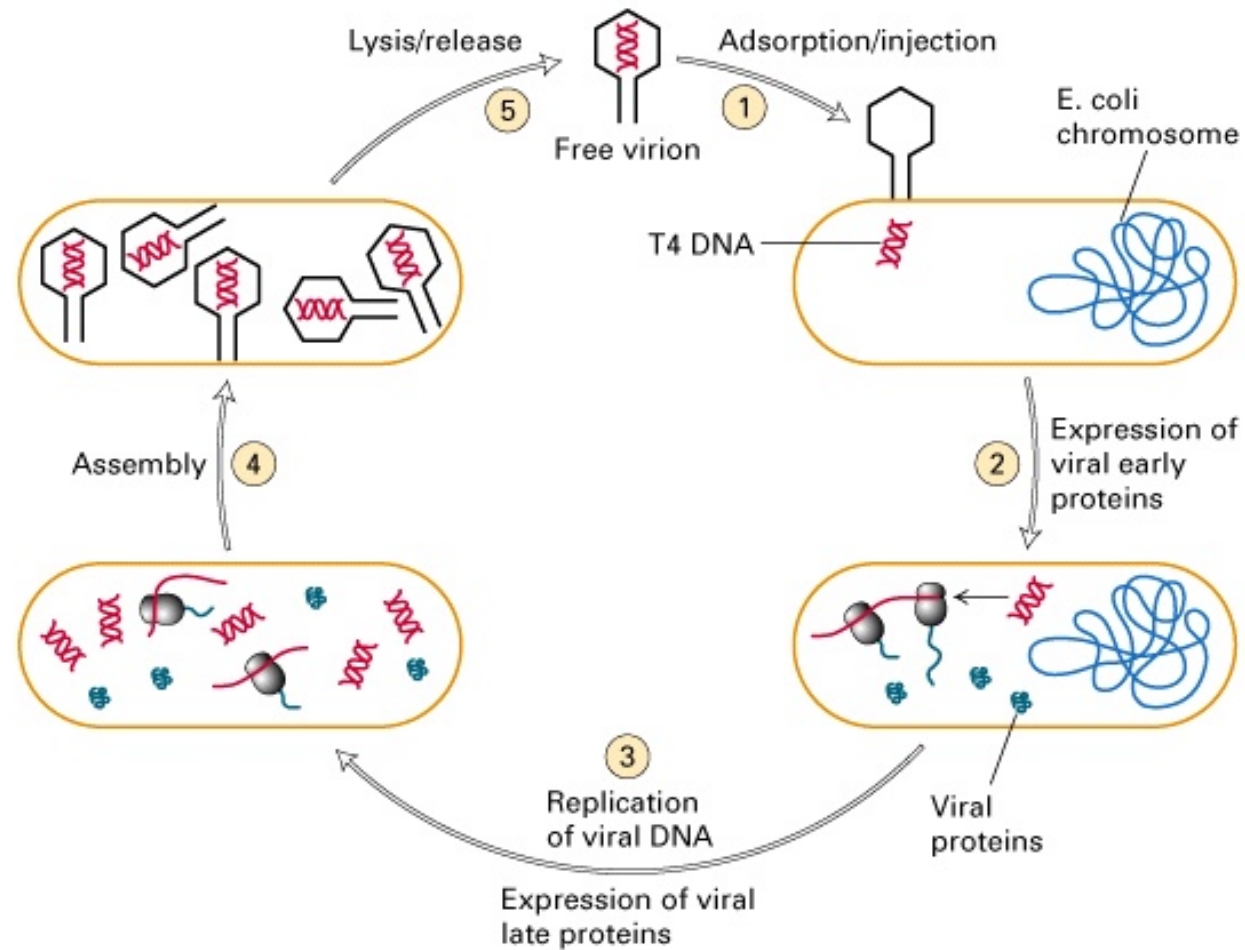
(b) A small icosahedral virus



(c) A large icosahedral virus



Ciclo di replicazione litica del virus T4 nel batterio E. Coli



Replicazione del virus della rabbia in cellule eucariotiche

