

Proteine (trasporto, difesa immunitaria, enzimi, ormoni, strutturali) fatti di amminoacidi, 20, 9 essenziali.

Carboidrati (zuccheri monomero, legami covalenti) glucosio  $C_6H_{12}O_6$ , cellulosa beta, amido, glicogeno

Lipidi (trigliceridi monomero: 3 acidi grassi+ glicerolo)

Fosfolipidi, testa: gruppo fosfato+ catena variabile, coda: due acidi grassi più glicerolo

Acidi nucleici, nucleotide monomero: base azotata (purina AeG o pirimidina T,UeC)+ zucchero (ribosio o 2desossiribosio) + gruppo fosfato

Domini regni

Batteria eubatteri (procarioti unicell.)

Archea archeobatteri (procarioti unicell.)

Eukarya protisti (procarioti unicell.) animali, funghi, piante (eucarioti, pluricell.)

Eterotrofi: prendono sostanze organiche da ambiente, autotrofi, da sostanze inorganiche fanno sostanze organiche, saprofiti, si nutrono di organismi in decomposizione, parassiti, sfruttano metabolismo altrui

MEMBRANA PLASMATICA fatta di fosfolipidi, apolari passano

Meccanismi di trasporto passivo (secondo gradiente): diffusione, diffusione facilitata (proteine canale e carrier) Meccanismi di trasporto attivo, primario (atp), secondario

Es. tr.attivo primario: pompa sodio potassio: proteina antiporto, crea un gradiente di concentrazione, rivolta verso interno esprime siti di legame per 3 Na e atp, si legano, cambio conformazione con idrolisi atp, espone extracell. Siti per 2k, na si stacca 2k si legano, ritorno conformazione originale

es. trasporto attivo secondario: trasporto glucosio, sfrutta pompa na k, na viene mandato fuori, crea gradiente, diffusione di na verso interno, avviene su una proteina sinporto, sfrutta flusso di na per portare dentro glucosio

NUCLEO fatto da involucro nucleare: pori nucleari (8 proteine + 8 fibre), lamina nucleare; matrice nucleare; nucleolo; nucleoplasma.

Funzioni: assembla subunità ribosomiali, sintesi rna, maturazione rna, sintesi, duplicazione, replicazione dna. Dai pori nucleari passano verso esterno rna maturo e subunità assemblate, verso interno proteine, lamina nucleare nascosta da cromatina periferica, in membrana esterna si ha continuazione con membrana del re, nucleolo ha regione fibrillare dove ho anse con geni per rna ribosomiali, franulari dove ho subunità ribosomiali a vari stadi di maturazione (ribosomi eucariotici 80s: 60s+40s), i geni per rna ribosomiali sono ripetuti in tandem su cromosomi 13, 14,15,21,22

RETICOLO ENDOPLASMATICO complesso di membrane più grande, individua un lume dove ho sintesi proteine, (SRP fa da spola tra ribosomi e membrana RER) folding (proteine chaperon, se va male marchio ubiquitina via nei perossisomi), ancoraggio a glicolipidi, tagli proteolitici, formazione di ponti disolfuro (per molecole per extracellulare es insulina) nel RER; sequestro ioni calcio (nella cell muscolare sarcoplasmatico); proteine membrana rer che portano dentro proteine in crescita trasloconi

APPARATO DEL GOLGI sempre complesso di membrane cisterna appiattita ma non unico lume, comunicano con vescicole, faccia cis prende vescicole da re, faccia trans manda vescicole a lisosomi primari, membrana, extrcellulare.. funzioni, modifica amminoacidi, glicosilazione (N-glicosilazione, aggiunta catena glucidica standard a terminale di una catena laterale di asparagina, O-glicosilazione, più specifica aggiungo catena di zucchero a o di catene laterali di serina e treonina), riarrangiamento lipidi, sintesi polisaccaridi;

Secrezione regolativa, secrezione costitutiva

Endocitosi: pinocitosi, tramite vescicole porto dentro grosse macromolecole, fagocitosi, porto dentro protisti, endocitosi mediata da recettore e clatrina, es LDL low densità lipoprotein, rilascio colesterolo

PEROSSISOMI, degradano composti tossici e acidi grassi, difendo la cellula da radicali liberi, i più comuni sono quelli dell'ossigeno: ossidrilie OH (prodotto da l'idrolisi di acqua da raggi uvb), perossido di idrogeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (si dorma nei perossisomi come prodotto di scarto della beta ossidazione, via metabolica che consente degradazione acidi grassi con formazione di acetyl co-A), anione superossido O<sub>2</sub><sup>-</sup> (si forma nella fosforilazione ossidativa)

Le proteine per i perossisomi sono marcate con una sequenza amminoacidi serina-leucina-serina

MIOCONDRI produzione atp, induzione apoptosi, teoria endosimbiontica, membrana esterna

(50% PROTEICA), MEMBRANA INTERNA (70%, impermeabile)

CITOSCELETRO, forma cellula, movimento e organ. Organuli e vescicole, fuso mitotico,

flagelli, ciglia, assoni, contrazione muscolare

Fatto di fibre proteiche

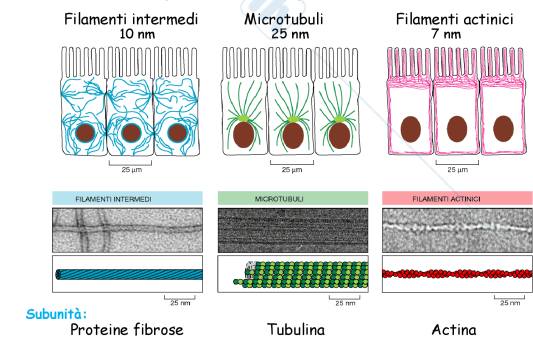
1. **Filamenti proteici:** resistenza e stabilita, circondano nucleo e si esternano verso membrana, conferisce forma al nucleo, negli epiteli fatto da eliche superavvolte di cheratina

2. **Microtubuli:** posizionano e guidano organuli, costi. Ciglia e flagello e fuso mitotico Fatti di cilindri, questi fatti di 13 protofilamenti di eterodimeri di tubulina, estremita alpha (polo-)

estremita beta (polo+), si divertono da centrosomi, ( strutture a anello, fatte da gamma tubulina, a cui sono legati in un estremità e dove si accrescano, + centrioli, datti da 9 triplette di microtubuli). Stabilita dinamica, tranne per ciglia e flagelli (struttura 9+2, dineina permette movimento con idrolisi atp), dimeri hanno att. atpasica legame con GTP, polimerizzazione, con idrolisi GTP; legame GDP da instabilita conformazione, tornano liberi in citoplasma. Nella mitosi formano il fuso, nella fase s vengono replicati centrosomi, nella mitosi i microtubuli si spartiscono, fungono da rotaie, nelle cellule specializzate non se ne ha bisogno, posso avere stabilita microtubuli, allora metto proteine cappuccio su estremita +, dove avviene allungamento, proteine map (associate a microtubuli), map2, fa fasci microtubulari lontani tra loro, tau fa fasci tumulari compatti (iperfosforilazione di tau da aggregati insolubili, morbo di Alzheimer), ci sono proteine che fanno da piedi per movimento lungo microtubuli, hanno movimento unidirezionale, infatti ho Chinesine che vanno in senso anterogrado (da centro a estremita) (da estremita + a -), e Dineine (senso retrogrado da - a +)

3. **Microfilamenti** subito sotto membrana, monomero actina tessuto specifica, (nelle cellule muscolari alpha, nelle non beta o gamma), poi ho proteine associate a actina ARP. Molecole singole di actina polimerizzano, formano protofilamento, due si avvolgono a elica destrogira, formano filamento di actina, ho equilibrio dinamico, le catene hanno estremita - e estremita +, si allunga si questa; monomeri di actina legano atp, polimerizzano, idrolizzando atp, pastina legata a adp, depolimerizzazione.

Tre tipi di filamenti proteici, ciascuno con proprie proprietà chimiche e composto da subunità proteiche diverse:



Varie molecole interagiscono con actina filamenti:

ARP2 e ARP3 inducono la polimerizzazione, Timosina blocca crescita della catena, Profilina favorisce crescita della catena, Gelsoina favorisce frammentazione e poi incappuccia frammenti, poi ho proteine motrici actino dipendenti: missine, hanno una testa globulare che fa att atpasica, missine 1 spostano vescicole, miosine 2, hanno due teste una si lega a una catena e lo tira da un lato, una a un altro tira nel verso opposto, genera così forza contrattile, il calcio nelle cellule muscolari permette il legame miosina actina: nel muscolo rilassato i siti di legame per l'actina sono occupati da tropomiosina, il calcio vi si lega facendola staccare, i siti di legame per actina vengono esposti, posso avere contrazione

Il dna è il depositario dell'informazione genetica, dna cromosomico-> trascrizione-> mRNA-> traduzione proteina, mRNA fa da stampo, tRNA trasporta l'amminoacido. La trascrizione avviene in direzione 5'3', i filamenti di dna sono antiparalleli, uno si troverà nella direzione giusta e uno sarà orientato in senso contrario. (L'rna polimerasi usa come stampo il filamento - e ha la sequenza del complementare +) la velocità è circa 40 nucleotidi al secondo e copiando il filamento 3'5' la sintesi avviene in direzione 5'3'

Nei PROCARIOTI osservo tre fasi 1. Inizio, la doppia elica viene aperta, nel promotore ci sono due regioni (una a -35, una a -10 dal gene) alle quali si lega la polimerasi tramite la subunità sigma. Il fattore sigma individua il sito di inizio. La sequenza del promotore individua la velocità di trascrizione, se a -7 da sito di inizio è. Uguale a quella di inizio velocità maggiore, una volta che si crea la bolla di trascrizione l'rna polimerasi inizia la sintesi, questa ha un sito di ingresso per i nucleotidiche deve usare per formare la catena, entrano in forma trifosfata (2 vengono rimossi) 2. Allungamento la trascrizione continua a mano a mano che l'una polimerasi scorre sullo stampo, questaha due subunità ridder e zipper che rispettivamente aprono e chiudono la catena. In corrispondenza di zone ricche di C e G si hanno rallentamenti. 3. Termine e rilascio, ho due tipologie: terminazione intrinseca rho indipendente, rna poli. Incontra una sequenza palindroma e quando la va a trascrivere si crea una forcina con conseguente rilascio, terminazione rho dipendente, rho è una proteina atpasica, è un lettore della trascrizione, si lega a una sequenza specifica di rna e insegue la catena, quando la raggiunge determina termine e distacco di rna polimerasi

Negli EUCARIOTI più complicato, ho più tipi di rna polimerasi (rna poli 1 sintetizza rRNA, rna poli 2 sintetizza mRNA, rna poli 3 sintetizza tRNA). Ho dei fattori di trascrizione che regolano e permettono l'inizio della trascrizione, il primo a legarsi è il fattore TF2D (2 perché si lega a rna poli2) si lega alla tata box, lateralmente si legano TF2A e TF2B a fianco di questa si lega l'rna polimerasi insieme a TF2F e TF2H (è un elicasi, permette apertura della doppia elica) e TF2J, una volta che la trascrizione ha avuto inizio si staccano tutti tranne TF2D e TF2H. Prima del gen posso avere sequenze che modulano la velocità, enancer (velocizzano) o silencer (dalle)

l'mRNA procariotico è monoistronico, quello procariotico poliistronico, l'mRNA di neo sintesi è detto trascritto primario deve andare in contro a maturazione, questa comprende processi che stabilizzano l'mrna: aggiunta di cappuccio al 5' (costituito di 7metilguanina serve a dare resistenza verso l'attacco di nucleasi e permette che venga riconosciuto come pronto) e aggiunta di coda di poliA al 3' (poliadenilazione) (coda di Adenina, lunghezza variabile, dai 50 a 250 nucleotidi, aggiunta dalla poliA polimerasi, che riconosce un segnale su mRNA lo taglia a valle e vi attacca la coda, funzioni uguali al cappuccio) e un processo che rimuove le sequenze non codificanti, lo splicing, permette la rimozione degli introni prima del trasferimento di rna al citoplasma, avviene grazie a ribonucleoproteine che costituiscono i siti di taglio, al 5'dell'introne ho sito donatore al 3' sito accettore. Si può anche avere splicing

# giunzioni cellulari

## le giunzioni cellulari



## giunzioni occludenti

**esempio**

sono presenti nel tessuto che riveste il canale digerente impedendo al suo contenuto di filtrare nei tessuti circostanti

**in esse**

le membrane di cellule adiacenti aderiscono in modo molto stretto grazie a proteine specializzate

## desmosomi

**sono**

Filamenti intermedi formati da cheratine ancorano queste giunzioni al citoplasma

**sono**

giunzioni che ancorano le cellule l'una all'altra formando tessuti resistenti a stiramenti o a sollecitazioni meccaniche

## giunzioni comunicanti

**sono comuni**

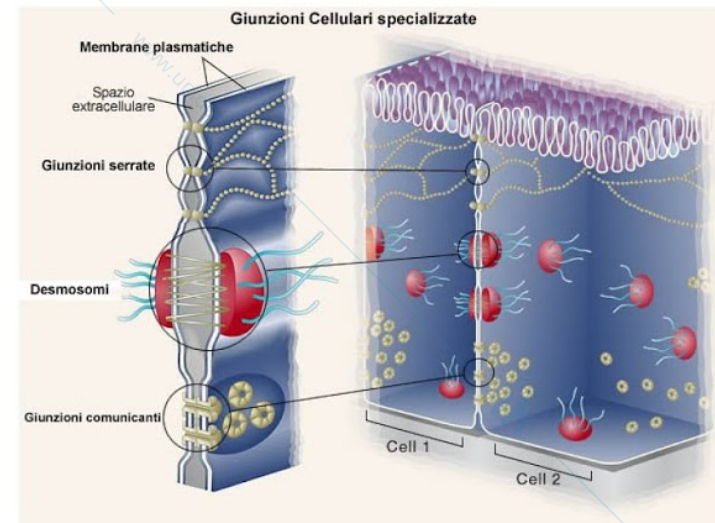
nelle cellule cardiache che garantiscono una contrazione coordinata

**sono**

negli embrioni dove la comunicazione tra le cellule è fondamentale per un corretto sviluppo

**sono**

canali situati tra cellule adiacenti che permettono il flusso di piccole molecole attraverso pori rivestiti da proteine



alternativo, che mi porta diverse combinazioni di esoni, questo rende fattibile che le proteine trascritte siano un numero molto più alto dei geni del dna.

Codoni sono costituiti da tre nucleotidi (rapporto  $1.3 = 64$  combinazioni, più che sufficiente per 20 amminoacidi), più di un cordone codifica per stesso amminoacido, si dice che il codice genetico è degenerato (ho codoni sinonimi), altre proprietà del codice genetico: ha codoni di inizio e di stop, è universale, è continuo (non ho salti), non è sovrapposto (nessun codone codifica più di un amminoacido) Il tRNA ha sequenza lineare e forma a trifoglio, in posizione 3' trovo un sito di attacco per amminoacil-tRNA che lo rende attivo. Come avviene la traduzione di mRNA in proteina ?

1. Fase atp dipendente : le cellule possiedono un amminoacil-tRNA sintetasi per ogni a.a da attaccare al tRNA, l'a.a viene legato legato atp che viene doppiamente idrolizzata, il complesso viene legato al tRNA.

I ribosomi sono costituiti da due subunita ( $70s=30s+50s$ ) ( $80s=40s+60s$ ) ( $s=$  coeff. Di sedimentazione). Il ribosoma contiene tre siti, sito P (peptidico), sito A (amminoacidico), sito E (di uscita, exit).

Quando la sintesi è iniziata si ha bisogno che si formi il legame peptidico tra gli amminoacidi, questo avviene nel ribosoma grazie alla peptidil-transferasi, il tRNA entra nel sito A del ribosoma dove ho la formazione del legame peptidico, l'mrna scorre in avanti e ho l'uscita dal sito P del tRNA che ha scaricato l'amminoacido.

AUG è il codone di inizio e codifica per la metionina, in una proteina si possono avere più metionine, il fatto che si riconosca il vero codone di inizio è dato dal fatto che è preceduto da la sequenza shine dalgarno.

2. Fase gap dipendente: inizio allungamento e terminazione.

Nella fase di inizio intervengono fattori proteici e si forma il complesso 30s

IF1 e IF3 si legano alla sub. Riposo. minore permettendo l'accoppiamento con mRNA, IF2 GTPasi lega IF1 e guida il tRNA che si trova legato al sito P del ribosoma formando il complesso intero (sub magg e mino) permettendo l'interazione con AUG

IF1 - eIF1 (e=negli eucarioti) blocca il sito A del ribosoma

IF2 - e IF2 e eIF5 facilitano il legame di met-tRNA al sito P (trna con metionina, aug)

IF3 - eIF3 prevengono associazione precoce del ribosoma

eIF4 prepara lo stampo di mRNA al legame del ribosoma, interagisce con cap al 5' e coda di poliA al 3'

Negli eucarioti avviene lo scanning ribosomiale: la subunita minore scorre lungo mRNA fino a arrivare a AUG localizzato dalla sequenza consenso riconosciuta da IF1 e IF4, una volta individuato il codone di inizio l'attività gtpasica di IF2 e IF5 favorisce la dissociazione dei fattori di traduzione e l'aggancio della sub maggiore del ribosoma. A questo punto il tRNA iniziatore si trova nel sito P del ribosoma, Eftu (fattore che guida i tRNA, con il loro amminoacido, al ribosoma sfruttando l'energia di una molecola di GTP) porta l'amminoacil-tRNA al sito A. Per la fase di terminazione, un fattore di rilascio si lega al complesso quando nel sito A entra un cordone di stop, a questo punto il fattore di rilascio stacca il polipeptide dal sitoP. A questo punto il complesso si scioglie. I codoni UGA e UAG sono codoni di stop, ma possono codificare per selenocisteina e pirrolisina, vengono riconosciuti come codoni di stop se preceduti da una sequenza aforcina.

MOLECOLE SEGNALE, comunicazione organismi pluricellulari. Le cellule target per dare una risposta al segnale devono avere recettori specifici per questo. Ci sono varie strategie per la comunicazione intercellulare, tutte presentano un mediatore chimico : paracrina, il messaggero chimico rilasciato diffonde agendo a corto raggio, sulle cellule vicine; autocrina, una sostanza prodotta da una data cellula modifica il comportamento della cellula stessa; endocrina, una molecola segnale, spesso trasportata da sangue, agisce a lunga distanza, spesso la molecola è un ormone, agiscono a basse concentrazioni, recettori alta affinità, ho ormoni peptidici (insulina (pancreas), vasopressina (ipotalamo), fsh (ipofisi)), cotecolaminici (da tirosina (adrenalina, noradrenalina.)), iodinati (tiroidei), steroidei( cortisolo, progesterone, testosterone..) ; simpatica, la molecola segnale è un neurotrasmettitore, mediatori chimici delle cellule nervose a corto raggio agiscono a alte concentrazioni sulle sinapsi, le sinapsi si instaurano tra un neurone che porta il messaggero, presi., dove le vescicole contenenti neurotrasme si fondono con membrana e rilasciano contenuto nel vallo sinaptico, e uno che lo riceve postsin., ci sono vari neurotrasmettitori peptidici (es endorfine), cotecolaminici (es dopamina), nucleotidi (adenosina), amminoacidici, (gaba, serotonina, glutammato..)

Tipi di recettori: recettori di membrana (recett. Associati a proteine G, a canali ionici, rece a attività enzimatica), e recettori intracellulari.

1. *Recettori accoppiati a proteine G*: proteine multipasso 7 domini transmembranali uniti da anse extracellulari, dal lato citoplasmatico interagiscono con proteina G, proteine trimeriche (3 subunita alpha beta gamma), in condizione di riposo (no ligando), la proteina G è in forma di trimero con legato GDP alla sub alpha, quando ho legame con segnale, cambia conformazione acquistando affinità per GTP, GDP si stacca e viene sostituito. Il legame con GTP determina distacco di alpha dal restante dimerico e quest'ultimo dal recettore, i due complessi (alpha-GTP e beta gamma possono agire su effettori diversi dando più risposte.

Adenilato Ciclasi: enzima che catalizza formazione di ampiciclico da atp, l'attivazione di un recettore associato a proteina g stimolatori, attraverso la subunita alpha stimola la produzione di AMPciclico, questo attiva la PKA, costituita da sito regolatore a cui si lega AMPc e sito catalitico, il legame con quello regolatore libera il catalitico che agisce su vari substrati. Idrolisi di AMPc riporta PKA a forma inattiva.

2. *Recettori associati a canali ionici*: si può fare l'esempio del recettore nicotinico dell'acetilcolina nelle cellule muscolari, responsabile della contrazione in risposta a stimoli di neuroni motori. Acetilcolina si lega al recettore, cambio conformazione, apertura canale, canale internamente ricco di amminoacidi negativi, favorisce ingresso sodio che aumentando porta la contrazione. Altro esempio recettore del GABA (principale inibitore del SNC) è associato a canali del cloro-, l'apertura del canale causa un iperpolarizzazione della membrana che porta l'allontanamento dal potenziale soglia d'azione riducendo l'eccitabilità del neurone, alcuni farmaci interagiscono con questo recettore es benzodiazepine, aumentano affinità del recettore al gaba potenziando l'effetto.

3. *Recettori tirosinchinasici, ad attività enzimatica intrinseca*: proteine di membrana monopasso, possiedono un dominio catalitico grazie il quale fosforilano tirosina, es recettori per fattori di crescita (EFG fattore di crescita epidermico) recettori per citochine (es citochine pro infiammatorie), recettori per ormoni (es insulina). Il legame di un mediatore induce autofosforilazione dei recettori che si attivano.

4. *Recettori intracellulari* li hanno ormoni tiroidei, ormoni steroidei e vitamina D, es cortisolo penetra nella membrana, nel citosol è presente il complesso recettore proteina chaperon che così fatto non riesce a penetrare nel nucleo, il legame con il cortisolo determina distacco da proteina chaperon e l'esposizione di un sito che permette al recettore e all'ormone l'ingresso nel nucleo

p53 è detto il guardiano del genoma, nelle cellule tumorali spesso non funziona. Le cellule replicano il genoma prima di generare cellule figlie (nella fase S), la duplicazione è un processo semiconservativo (nel genoma delle cellule figlie ci sarà un filamento di neo sintesi e uno parentale). Ciascun filamento parentale funge da stampo al complementare. Per legare i nucleotidi (tramite ponti fosfodiesterici) interviene la DNA polimerasi, attacca il gruppo fosfato del 5' sul carbonio 3' del nucleotidi precedente, la DNA polimerasi lavora in direzione 5'3'. È incapace di sintetizzare ex novo, interviene la primasi, funge da innesco per iniziare la polimerizzazione, questa si lega al DNA e sintetizza RNA iniziatore che fa da primer di innesco per la DNA polimerasi. Un filamento si troverà nella direzione giusta per la sintesi e verrà copiato in maniera corretta (anticipato) l'altro verrà sintetizzato sotto forma di frammenti di Okazaki, la sintesi avviene sempre in direzione 5'3'. La DNA polimerasi 1 rimuove i primer a RNA dai frammenti di Okazaki e usa il terminale 3' del frammento che lo segue per polimerizzare i nucleotidi mancanti, la ligasi forma il legame tra l'ultimo nucleotidi aggiunto e il nucleotidi del primo frammento. L'elicasi denatura il DNA, rompe legami a idrogeno aprendo la forcella di trascrizione.

L'RNA polimerasi si autocorregge, questo è importante perché la non accuratezza del DNA porterebbe una trasmissione dell'informazione genetica scorretta.

I telomeri (estremità cromosomi) si accorciano a ogni ciclo replicativo, quando se ne arriva alla fine, la cellula nova in senescenza irreversibile e è destinata alla morte, la telomerasi è in grado di fare trascrittasi inversa e allungare i telomeri partendo da RNA che contiene e usa come stampo. I telomeri sono fatti di DNA a vasi ripetute non codificanti, la telomerasi si trova in genere in cellule embrionali, staminali, cellule della linea germinale e cellule cancerose

**ORIGINE EMBRIONALE** zigote, stadio a 8 cellule, blastula (sfera cava), gastrulazione, gastrula (si formano foglietti embrionali, ectoderma (epidermide e annessi cutanei, organi di senso, SN), mesoderma (muscolatura, app urogenitale, vasi sanguigni, mesenchima), endoderma (app respiratorio, apparato digerente, app urinario)

**Differenziamento cellulare:** Una cellula staminale si divide generando una copia di se e una cell staminale destinata, questa origina due progenitori, questi due precursori ciascuno e questi due cellule differenziate ciascuno (8 totale)

Le cellule staminali possono essere totipotenti (zigote), pluripotenti (embrione, capaci di dare foglietti embrionali), multipotenti (feto), unipotenti (adulto)

**LA MITOSI 5 fasi**

**Profase** (DNA già duplicato) condensazione cromatina per favorire la corretta segregazione dei cromosomi, i cromatidi fratelli si trovano uniti a livello del centromero da coesine (proteine che fungono da colla, degradate a inizio anafase), inizia la formazione del fuso

**Prometafase** l'involucro nucleare viene frammentato per fosforilazione laminare, il fuso viene completato, questo è composto di *fibre del cinetocore* (si attaccano ai cromatidi tramite proteine del cinetocore, li trasportano ai poli), *fibre astrali* (si dirigono dai poli verso la membrana servono a trascinare il fuso verso la periferia), *fibre interpolari* (partono dai poli e si incontrano all'equatore, allungano il fuso spingendo cromatidi ai poli)

**Metafase** i cromosomi si allineano all'equatore (forma piastra metafasica), le coesine impediscono il fuso di trascinare verso i poli, si ha un checkpoint per controllare che si possa attivare APC (promotore anafase)

Anafase cromatidi ora sono separati, questi migrano verso i poli, le coesine che impedivano il distacco sono degradate da APC  
Telofase si sviluppa un involucro nucleare attorno a ogni serie di cromosomi e si riformano gli organuli

Poi ho citodieresi, separazione citoplasma (si forma solco di divisione, anello contrattile fatto di actina e miosina)

LA MEIOSI (1: riduzionale, 2: equazionale)

Profase 1, metafase 1, anafase 1, telofase 1, Profase 2, metafase 2, anafase 2, telofase 2

Nella meiosi 1 posso avere il crossing over: scambio di tratti di omologhi, processo alla base della variabilità genetica insieme a variabilità genetica

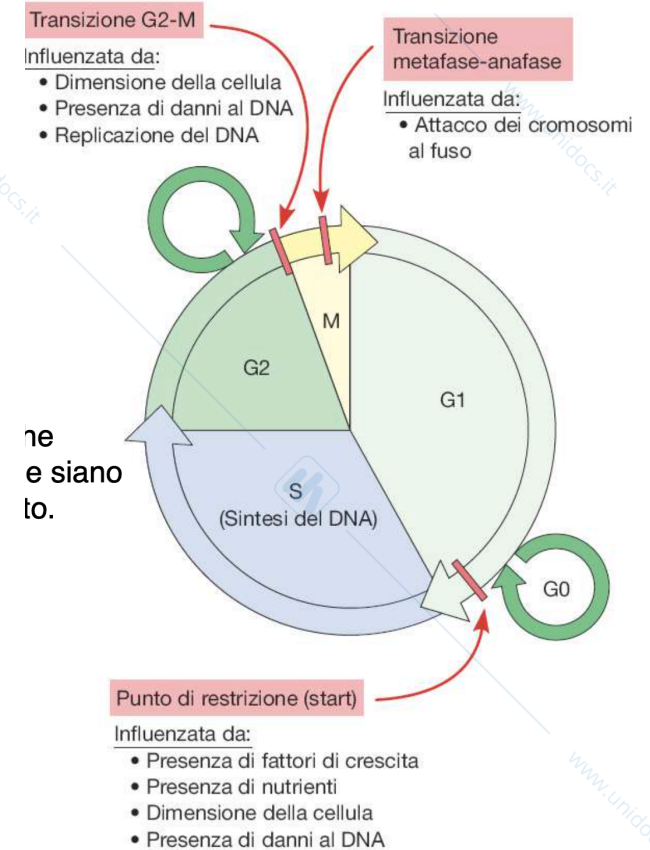
Nella profase 1 ho vari passaggi: *leptotene*, *zigotene* (accoppiamento omologhi, gli autonomi si accoppiano per tutta la lunghezza, i cromosomi sessuali si accoppiano per le estremità in regioni pseudoautosomiche), *pachitene*, *diplotene* (in questa fase si verifica il crossing over, i cromosomi rimangono uniti in zone dette chiasmi, dove si è verificato lo scambio), *diacinesi*. Anafase, metafase e telofase 1 portano alla separazione degli omologhi, nella telofase si forma il solco di scissione. Nella anafase 2 i cromosomi si separano e nella telofase 2 si formano 4 cellule aploidi.

SPERMATOGENESI, la testa dello spermatozoo contiene nucleo e acrosoma (vescicola da Golgi, enzimi per pene ovulo) il segmento intermedio contiene mitocondri per energia per movimento, il flagello presenta struttura microtubuli (9+2). La spermatogenesi avviene nei tubuli seminiferi dei testicoli, lo spermatogonio (cellula indiff.) si divide per mitosi per accrescere in numero alcuni si accrescono in dimensioni divenendo spermatociti primari e successivamente si dividono per meiosi, alla fine ho 4 cellule aploidi spermatidi che a maturazione saranno spermatozoi.

L'OOGENESI avviene nell'ovaio, inizia già in fase embrionale dove gli oogoni aumentano le loro dimensioni e divengono oociti primari, alla nascita ci si trova in uno stato di quiescenza nella profase 1, dal momento della pubertà uno al mese continua il suo percorso senza terminarlo, infatti al momento del rilascio si blocca in metafase 2, il completamento della meiosi si attiva solo nel caso in cui vi è la fecondazione.

La non disgiunzione meiotica genera gameti con numero errato di cromosomi (nella prima divisione errore 100% sbagliato, nella seconda 50%). ANEUPLODIE eccesso o difetto nel numero di cromosomi, fenotipo anomalo o morte (la maggior parte aborto spontaneo), (trisomia 21 Down s., 18 Edwards s., 13 Patau s., XXY Klinefelter, le monosomie sono tutte incompatibili con vita tranne XO Turner). Poliploidie numero multiplo rispetto al corredo aploide (incompatibile con sviluppo embrionale, causato da infezioni, radiazioni, tumori), mosaicismo nello stesso organismo ho cellule con numero diverso di cromosomi nel corredo, non disgiunzione post formazione zigote. Mutazioni somatiche/germinali, puntiformi per sostituzione nucleotidi, *transizioni* (sostituzione di una base azotata con una dello stesso tipo es A/G e C/T), *trasversioni* (sostituisce una base con una dell'altra famiglia (A/T, C/G)), *silenti* (mutazioni che non cambiano l'amminoacido codificato, es CCC e CCG codificano entrambi prolina), *missenso* (mutazioni puntiformi che modificano l'amminoacido), *no senso* (introducono o eliminano un codone di stop), *inserzione o delezione nucleotidi* (altera lo schema di lettura frame shift causando gravi conseguenze), *inserzione delezione codoni* (può essere meno dannoso)

CICLO CELLULARE, punti di controllo nella progressione tra le fasi.



Controllo a fine G1 se manca una condizione per proseguire la cellula viene bloccata in G0 dove è metaforicamente attiva e può rimanere anche per anni fino all'arrivo di stimoli.

Controllo in G2 influenzato dalla presenza di danni al dna. Controllo in M per il corretto allineamento dei cromosomi

Intervengono varie proteine, *ciclina*, *chinasi ciclina dipendenti CDK*

Negli organismi inferiori ce un solo tipo di Cdk, le ciclone consentano specializzazione.

Nei eucarioti, nella fase G1 ci sono ciclina D,D2,D3 e chinasi Cdk4 e Cdk6

Nella transizione G1 S, ciclina G1 e chinasi Cdk2, nel passaggio S G2 ciclina A e chinasi Cdk2, nel passaggio G2 M ciclina B e chinasi Cdk1 (insieme fattore MPF, promuove la mitosi), MPF fosforila coesine e pori nucleari, condensa cromatina, fosforila laminine, e proteine del golgi, rompe involucro nucleare, frammenta golgi, forforila citoscheletro e assembla il fuso.

Gli oncosoppressori, sono geni che controllano la proliferazione, Prb blocca la trascrizione (no passaggio G1S) in assenza di segnali opportuni, p53 controlla che il dna non riporti danni, altrimenti blocca la crescita in G1 se non riesce a ripararli induce apoptosi. Se p53 non fa il suo dovere->tumori

**MECCANISMI DI MORTE CELLULARE** la necrosi è un evento accidentale, subito passivamente da cellule, coinvolti gruppi di cellule, si ha lisi che causa infiammazione.

L'apoptosi è un evento programmato, è un suicidio cellulare, evita infiammazioni, ed avviene in condizioni fisiologiche. La membrana rimane integra, perde le specializzazioni, il nucleo si riduce e la cromatina si frammenta, si conclude con fagocitosi quindi non ce infiammazione, i macrofagi riconoscono le cellule come non self perché espongono componenti sulla

membrana che normalmente non lo sono, morte pulita. Le cellule ricevono normalmente segnali specifici per la sopravvivenza, la proliferazione, la crescita, mancanza di segnali apoptosi. I segnali di sopravvivenza sono fattori di crescita, segnali di adesione cellula cellula (caderine), adesione cellula matrice (integrine). (Funzioni, non proliferazione di danni al dna, omeostasi tissutale, metamorfosi, sviluppo embrionale, anche adulto) (aumento eccessivo apoptosi mala degenerative, diminuzione cancro). Il processo presenta delle fasi: *induzione, esecuzione, riconoscimento e fagocitosi, degradazione corpi apoptotici*. Le caspasi sono enzimi coinvolti nell'apoptosi, si trovano in forma inattiva vegano attivate da altre caspasi tramite tagli proteolitici, sono codificate tramite geni di morte i Ced. Ho caspasi regolative (attivano le esecutrici) 2,8,9,10, e caspasi effettrici 3,6,7 che processano varie proteine (es citoscheletro). L'apoptosi può essere indotta per via recettoriale/estrinseca: recettori FAS, legano il ligando in dominio extracell che a catena attiva quello intracellulare o dominio di morte, che attiva caspasi 8 che a sua volta attiva le caspasi 3,6,7, oppure via intrinseca, controllata da mitocondrio nel citosol sono sempre presenti apaf1 e procaspasi a, questa viene attivata solo da citocromo c che è rilasciato da mitocondrio, quando questa si attiva attiva lacaspasi 9 che a sua volta attiva 3,6,7

Ogni cromosoma è costituito da una successione lineare dei geni, i geni sono l'unità fondamentale ereditaria, i focus sono le posizioni nel cromosoma occupate da un gene. Ogni coppia di cromosomi omologhi presenta geni uguali nello stesso ordine ma non necessariamente nella stessa forma, forme diverse di uguali geni sono dette alleli. Un gene conferisce un certo fenotipo, ci sono però geni dominanti e geni recessivi. Il genotipo di un individuo diploide è sempre costituito da due alleli. Un gene può esistere nella popolazione in diverse isoforme (multiallelia). I fenotipi dipendono dal rapporto di dominanza degli alleli

Gli esperimenti di Mendel hanno stabilito principi di base (Il tipo di gameti prodotti può essere descritto col quadrato di Punnett)

Prima legge di Mendel: per un determinato gene tra le sue varianti alleliche alcune possono essere dominanti altre recessive

Seconda legge di Mendel durante la formazione dei gameti le due forme alleliche segregano l'una dall'altra

Dominanza incompleta il fenotipo risulta intermedio tra quelli dei singoli alleli 2 alleli 3 fenotipi. Codominanza due alleli si esprimono in egual misura. Es antigeni del gruppo sanguigno ABO system, eterozigoti mostrano entrambi gli alleli

Alleli letali, alleli mutati incompatibili con la vita ( il rapporto fenotipo cambia )

Incrocio tra eterozigoti di due geni indipendenti si considerano due geni indipendenti su due cromosomi diversi per i quali esistono due forme alleliche una dominante una recessiva, S dominante liscio, s recessivo rugoso, Y dominante giallo, y recessivo verde Il rapporto fenotipo è 9:3:3:1.

Terza legge di Mendel legge dell'indipendenza dei caratteri o dell'assortimento indipendente dei caratteri:

Geni indipendenti assortiscono in maniera indipendente, l'incrocio tra due eterozigoti porta rapporti fenotipi mendeliani: 9.3.3.1

No validità universale infatti non si può applicare a: Geni sullo stesso cromosoma, questi sono concatenati e non indipendenti anche se possono andare in contro a crossing over, Geni che interagiscono tra loro per dare un certo fenotipo, Es epistassi recessiva

(espressione fenotipi di un gene viene influenzata da un altro gene) ->(colore manto labrador retriever B pigmento nero b pigmento bruno

E il pigmento si deposita e il pigmento non si deposita, Il rapporto fenotipo non rispetta quello mendeliano diviene 9.3:4)

(Effetto dell'ambiente sull'azione genica Es punto di restrizione del manto dei gatti siamesi e alcuni conigli)

**CICLO REPLICATIVO DEI VIRUS** *assorbimento (attacco), penetrazione, liberazione acido nucleico, replicazione e biosintesi, assemblaggio, rilascio* la cellula ospite può essere permissiva (a seguito dell'infezione permette la replicazione del virus), o suscettibile (permette entrata ma non replicazione)

La interazione tra virus e cellula ospite è altamente specifica, si verifica tra il recettore virale (sulla cellula) e l'antirecettore (espresso sul capside di virus nudi o precapside dei rivestiti), il tipo di recettore identifica quali tipi cellulari il virus può attaccare, caratteristica detta tropismo (specificità di un virus a un tipo cellulare), determina le caratteristiche e le vie di trasmissione di una malattia.

SARS COV2, ACE2 è il recettore virale, spike è l'antirecettore virale, è una glicoproteina (risiede sul precapside del virus), ACE2 è il recettore per la conversione di angiotensina, è espresso a alti livelli nelle cellule degli pneumociti alveolari, sono cellule che producono surfactante impedisce all'asso di alveoli e aumenta la capacità volumetrica dei polmoni. **CICLO REPLICATIVO DI SARS COV2**

Il virus precapsidato si lega a ace 2 entra nella cellula ospite con integrazione vescicolare (il recettore resta nella membrana della vescicola che trasporta il virus) il genoma viene liberato nel citoplasma, viene replicato, questo genoma copiato viene usato per un nuovo virus e fuoriesce dalla cellula (con vescicola), l'altro viene trascritto, integrato nel genoma della cellula, usato per replicare le

strutture che servono a quello nuovo che verranno assemblate con il nuovo rna trascritto e fuoriusciranno come nuovo virus attraverso vescicole. Componenti di membrana di sars cov2: M= proteina che attraversa il rivestimento, interagisce con il genoma RNA del virus S= proteina spike (antirecettore virale), N= proteina associata a rna ne aumenta la stabilita, RBD= dominio di spike che serve a far avvenire il primo legame di spine al recettore ace2

Pfizer- biotech : vaccino a rna, codifica rbd di spike :L'rna si trova incapsulato in nanoparticelle lipidiche (conservato -80 gradi centigradiper evitarne la degradazione)

Dopo due iniezioni si osserva una robusta risposta da anticorpi specifici contro spine e attivazione di linfociti t

Astrazenica-oxford : Usa adenovirus, vettore virale ingegnerizzato (ChAd) non ha i geni per la replicazione e contiene la sequenza nucleotidica per l'antigene dell'agente patogeno (spine), fortemente immunogeno