

# Citologia



2007



## INTRODUZIONE

La cellula rappresenta l'"unità fondamentale della vita": è il più piccolo aggregato di materia vivente in grado di funzionare in modo autonomo.

Le cellule furono osservate per la prima volta nel 1665 da Robert Hooke, che studiò con un microscopio rudimentale sottili fettine di sughero e vide che esse erano formate da elementi di forma regolare. Egli chiamò cellule questi elementi (dal latino *cellula*, "piccola stanza"), perché esse avevano l'aspetto di piccole scatole. Ciò che egli vide erano in realtà pareti di cellule vegetali morte.

Tutti i viventi sono costituiti da una o più cellule; in base a questa caratteristica, possono essere suddivisi, rispettivamente, in organismi unicellulari e pluricellulari. Al primo gruppo appartengono *archeobatteri*, *eubatteri*, *alghe azzurre* e i *protisti*; il secondo comprende gli *animali*, le *piante*, e i *funghi pluricellulari*. Strutture come i virus e i prioni non sono considerati viventi perché mancano di un'organizzazione cellulare vera e propria.

Negli organismi pluricellulari le cellule si uniscono per formare livelli di organizzazione superiori: i tessuti. Questi, a loro volta, si organizzano a formare gli organi che, composti da più tessuti, svolgono specifiche funzioni. Diversi organi si organizzano a formare i sistemi od apparati (es. apparato respiratorio, apparato digerente, sistema nervoso, etc). Infine, i sistemi e gli apparati formano l'organismo. Ogni elemento di un livello è dotato di capacità che l'elemento al livello inferiore non possiede. Così una singola cellula nervosa è capace di trasmettere impulsi nervosi a un'altra cellula, ma non è in grado di elaborare pensieri.

Le cellule si differenziano per forma e grandezza. La forma può essere a piramide, a cubo, a prisma, a poliedro, ecc. Anche la grandezza è molto variabile; nell'uomo le cellule più piccole sono quelle del cervelletto (4-6 micron), le più grandi, alcune cellule nervose (130 micron).

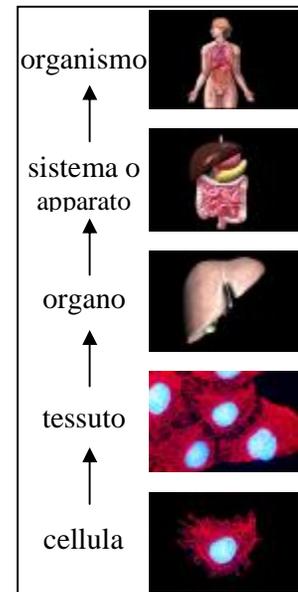
Tutte le cellule sono delimitate da una membrana (detta membrana plasmatica o plasmalemma) che racchiude il citoplasma. Questo è formato da una componente semifluida (citosol) in cui si trovano immerse particolari strutture dette organuli (apparato di Golgi, reticolo endoplasmatico, mitocondri, lisosomi, ribosomi, etc), ciascuno preposto a una particolare funzione. Il centro di comando da cui partono tutti gli ordini che regolano la vita della cellula è rappresentato invece dal nucleo.

In base alla organizzazione cellulare, si distinguono due tipi di cellule: eucariote, che contengono un nucleo delimitato da una membrana nucleare ed organuli citoplasmatici, e procariote, che sono invece prive di nucleo e organuli intracellulari (ad eccezione dei ribosomi).

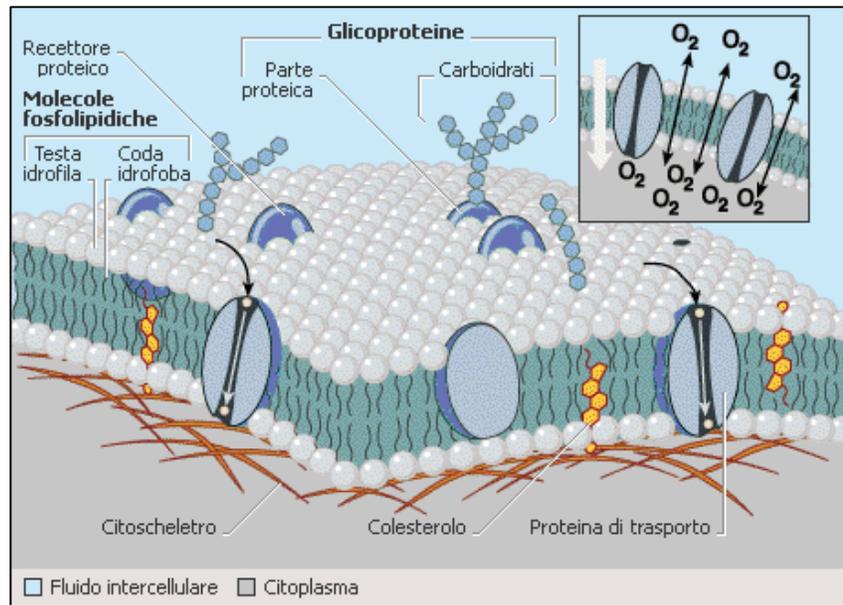
## LA MEMBRANA PLASMATICA

La membrana cellulare (o membrana citoplasmatica o plasmalemma) racchiude il contenuto della cellula e costituisce una barriera fra l'ambiente intracellulare (ambiente interno) e quello extracellulare (ambiente esterno). Essa è essenzialmente costituita da fosfolipidi e proteine, ma ci sono anche piccole percentuali di glicoproteine, glicolipidi e colesterolo.

I *fosfolipidi* sono particolari grassi, costituiti da una testa (gruppo fosfato) idrofila (cioè solubile in acqua) e da due code lipidiche idrofobe (insolubili in acqua). Le *glicoproteine* sono molecole derivanti dalla fusione di zuccheri (parte glucidica) e proteine. I *glicolipidi* sono molecole derivanti dalla fusione di zuccheri e lipidi. Il *colesterolo* è un lipide (grasso).



I fosfolipidi si dispongono a formare un doppio strato lipidico (fluido), con le code idrofobe rivolte all'interno e le teste idrofile, rivolte all'esterno. Nel contesto di questo doppio strato di fosfolipidi sono immerse le proteine, che grazie alla fluidità della componente fosfolipidica presentano un notevole grado di mobilità; ad esse spetta lo svolgimento della gran parte delle funzioni di membrana.



Le principali funzioni svolte dalla membrana sono:

**1) Funzione di filtro.** Essa permette il passaggio di alcune sostanze piuttosto che altre, regolando così la composizione chimica della cellula. Questa funzione viene svolta attraverso diversi meccanismi. Specificatamente:

- **Trasporto passivo.** Questo tipo di trasporto avviene per semplice diffusione passiva e senza consumo di energia. Le molecole si spostano da un compartimento all'altro (extra- ed intracellulare) secondo un *gradiente di concentrazione* (...dal compartimento a più alta concentrazione verso quello a concentrazione più bassa) e, nel caso di molecole elettricamente cariche, anche secondo un *gradiente elettrico* (...in accordo con la legge dell'elettrostatica). Il trasporto passivo può essere di due tipi:

- **Trasporto passivo semplice**, in cui le molecole si spostano da un compartimento all'altro (extra- ed intracellulare) attraversando liberamente il doppio strato fosfolipidico. Le molecole trasportate con questo meccanismo sono alcune piccole molecole liposolubili prive di carica (ammoniaca, urea, etanolo e glicerolo).

- **Trasporto passivo facilitato**, in cui le molecole si spostano da un compartimento all'altro facilitate dalla presenza di particolari proteine, dette carrier e canali.

- I *carrier* mediano il trasporto di glucidi, aminoacidi e nucleosidi. Una volta legato il soluto nel compartimento ad alta concentrazione, il carrier va incontro ad un cambiamento conformazionale che permette il trasferimento del soluto nel compartimento a bassa concentrazione.

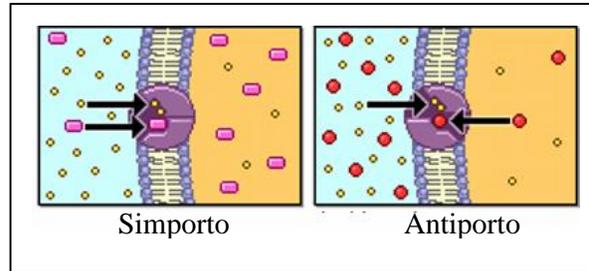
- I *canali*, invece, sono delle proteine che si organizzano a formare dei pori (canali) nella membrana plasmatica; essi consentono la diffusione di ioni o di piccole molecole idrosolubili di idoneo peso molecolare e carica elettrica. Fanno parte dei canali le acquaporine, che favoriscono il passaggio di molecole di acqua. L'apertura dei canali può essere regolata da

- *recettori* (canali ROC o Receptor Operated Channels),
- *da secondi messaggeri* (canali SMOC o Second Messenger Operated Channels) o
- *dal potenziale elettrico* della membrana (canali VOC o Voltage Operated Channels).

- **Trasporto attivo.** Nel trasporto attivo le proteine (dette trasportatori di membrana) trasportano le molecole contro un gradiente elettrico e/o chimico e perciò con consumo di energia. Sono trasportati con questo tipo di meccanismo ioni, zuccheri, aminoacidi, ed alcune proteine. Si distinguono due classi principali di trasporto attivo:

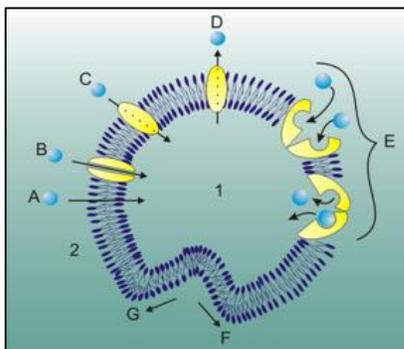
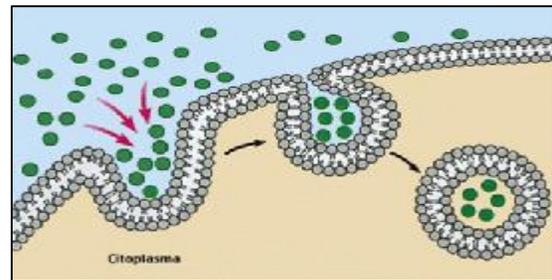
- il trasporto primario, in cui il consumo di energia (sotto forma di idrolisi di molecole di ATP), è accoppiata *direttamente* al movimento della sostanza attraverso la membrana. Un tipico trasportatore primario, presente universalmente nelle cellule è la pompa sodio-potassio, che contribuisce nel mantenimento del potenziale di membrana.
- Il trasporto secondario, in cui il consumo di energia (ATP) *non è direttamente correlato* con il passaggio della sostanza attraverso la membrana. In questo caso l'energia viene spesa per creare un gradiente elettro-chimico ad opera di proteine trasportatrici (dette pompe) che pompano ioni da un compartimento all'altro, creando così un gradiente elettrico e/o chimico che permette a sua volta il passaggio delle sostanze (che avviene, in questo caso, secondo un gradiente provocato). Esistono 2 forme di trasporto secondario:

- L'*antiporto*, in cui due sostanze si muovono, contemporaneamente, in direzioni opposte attraverso la membrana. Una delle due sostanze viene lasciata scorrere secondo gradiente, da un compartimento ad alta concentrazione ad uno a bassa concentrazione. Questo genera l'energia (entropica) necessaria per guidare il trasporto dell'altro soluto contro gradiente, da bassa ad alta concentrazione.



- Il *simporto*, in cui, come per l'antiporto, il flusso di un soluto secondo gradiente serve a far muovere un'altra molecola contro gradiente, ma il movimento attraverso la membrana avviene, in questo caso, nella stessa direzione.

- Eso-endo-citosi. Sono processi di trasporto attivo (quindi con dispendio di energia) mediante i quali macromolecole di grosse dimensioni vengono trasportati fuori (esocitosi) o dentro (endocitosi) la cellula. Il meccanismo di base è lo stesso sia per l'eso- che per l'endo-citosi, solo che avviene in direzione opposta. Nella prima fase la macromolecola aderisce alla membrana plasmatica che, in quel punto, forma un'invaginazione. La particella viene così avvolta completamente dalla membrana che le forma una sorta di capsula che libererà all'interno o all'esterno della cellula. Nel caso dell'endocitosi, si distinguono due forme: la *fagocitosi* (che riguarda l'introduzione di particelle solide) e la *pinocitosi* (introduzione di particelle liquide). Alcuni tipi di cellule dotate di questa peculiarità sono i polimorfonucleati e i macrofagi (cellule deputate alla difesa dell'organismo).



Alcuni tipi di trasporto di materiale tra citoplasma (1) e spazio extracellulare (2).

Trasporto passivo:

- 1) A=Semplice 2) B=Facilitato

Trasporto attivo:

- 1) C e D=Trasporto primario 2) E=Trasporto secondario (simporto).

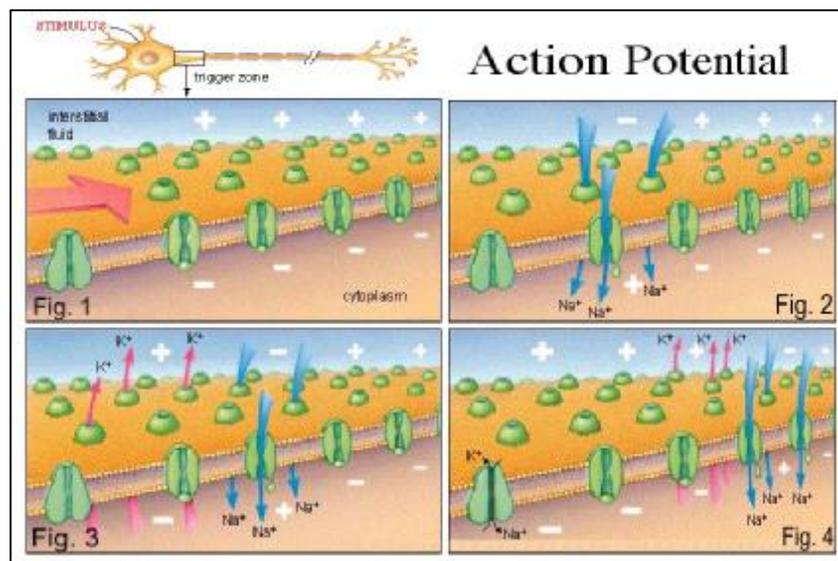
Endocitosi:

- F-G=Endocitosi

- 2) **Funzione di comunicazione.** Essa permette lo scambio di informazioni tra l'ambiente intra- ed extracellulare. Nella membrana ci sono particolari proteine, dette *recettori*, attraverso le quali la cellula reagisce a stimoli di varia natura provenienti dall'ambiente esterno (liquido extracellulare) o

da altre cellule. Nell'ambito della funzione di comunicazione rientra anche la comunicazione elettrica, diretta, tra le cellule. Ogni cellula, per effetto delle pompe ioniche presenti sulla membrana citoplasmatica, presenta una diversa concentrazione di ioni tra ambiente intracellulare ed ambiente extracellulare, con una maggiore concentrazione di ioni potassio ( $K^+$ ) ed una minore concentrazione di ioni sodio ( $Na^+$ ) rispetto all'ambiente esterno. Questa diseguale distribuzione di ioni tra l'ambiente intra- ed extra-cellulare, genera una differenza di potenziale che varia, secondo i vari tipi di cellula, da 20 a 100 mV (detto *potenziale di riposo della membrana*), con potenziale negativo all'interno della cellula rispetto a quello esterno. Il potenziale di membrana assume un'importanza strategica nel funzionamento dei tessuti muscolari e nervosi. Esso, infatti, consente ad una cellula nervosa o muscolare di condurre un impulso elettrico da una cellula all'altra. Lo stimolo elettrico (fig. 1) che si trasmette determina l'apertura dei canali del sodio, provocando la penetrazione di ioni sodio ( $Na^+$ ) all'interno della cellula (fig. 2). Ciò, produce l'annullamento del potenziale di riposo o addirittura una sua inversione (interno della cellula positivo rispetto all'esterno). Tale evento è definito *depolarizzazione* e tende a propagarsi nelle aree adiacenti. Dopo pochi millisecondi, i

canali del sodio si chiudono e si aprono quelli del potassio ( $K^+$ ), che favoriscono il trasferimento del  $K^+$  all'esterno della cellula (fig. 3). Il blocco della penetrazione degli ioni  $Na^+$  e la fuoriuscita dei  $K^+$  ristabilisce nuovamente il potenziale di partenza (interno negativo ed esterno positivo). Questa fase è detta di *ripolarizzazione*. In una successiva fase, poi, si ha il ripristino delle



concentrazioni ioniche di riposo ad opera della pompa sodio/potassio (diversa da quelle di sodio e da quelle di potassio) che trasporta gli ioni  $K^+$  all'interno della cellula e gli ioni  $Na^+$  all'esterno. Questa fase è detta di *ripristino* (fig. 4).

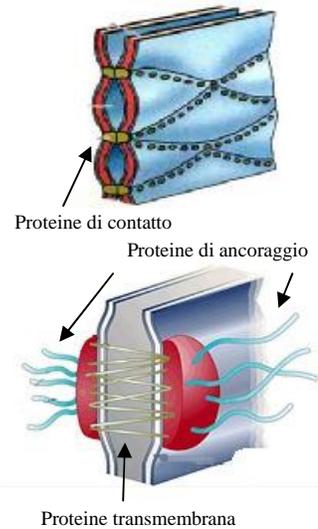
**3) Funzione di riconoscimento.** La membrana contiene particolari glicoproteine che rappresentano una sorta di "carta d'identità" in base alla quale la cellula viene riconosciuta come facente parte del sé (self), ossia dell'organismo stesso, e non viene attaccata dal sistema immunitario, oppure come estranea (non sé – non-self) e come tale, da distruggere. L'insieme delle molecole che caratterizzano i diversi tipi di cellule e di tessuti dell'organismo è chiamato *complesso maggiore di istocompatibilità* (MCH); esso è responsabile del fatto che i tessuti trapiantati agiscono da antigeni e vengono attaccati dall'organismo ricevente (fenomeno del rigetto).

**4) Funzione di interazione.** La membrana cellulare è coinvolta nelle interazioni tra cellule; questa funzione è necessaria per stabilire l'adesione con un substrato (per esempio, la membrana basale) o con un'altra cellula (per esempio, nella costruzione di tessuti). L'adesione ad un substrato o ad un'altra cellula è determinata da proteine che costituiscono strutture complesse dette *giunzioni intercellulari*. Ci sono 3 tipi di giunzioni intercellulari:

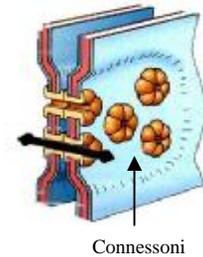
- **Giunzione occludente** (o giunzione impermeabile). Questo tipo di giunzione forma una specie di "sigillo impermeabile" che si estende a cintura intorno al perimetro cellulare. Essa è costituita da punti di contatto (ad opera di particolari proteine, le claudine e le occludine) tra membrane

plasmatiche adiacenti. La giunzione occludente crea una netta separazione tra la parte apicale e quella baso-laterale delle cellule, individuando così due scomparti separati (versante apicale e versante baso-laterale). Il passaggio di sostanze fra questi due versanti è impedito.

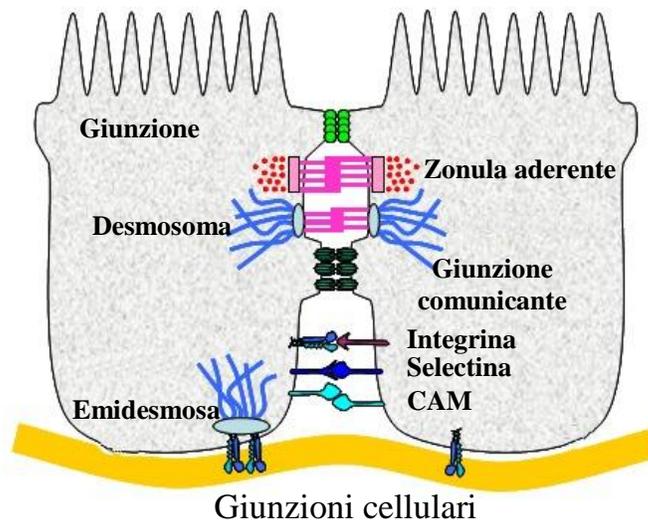
- **Giunzione ancorante.** Questo tipo di giunzione serve per far mantenere le cellule a stretto contatto tra loro o a fissarle alla membrana basale. Essa può essere poco estesa (circonscritta), e allora si chiama *desmosoma* (o *macula aderente*), o può essere estesa a perimetro (o a cintura), ed allora si chiama *zonula aderente*. Come per la giunzione occludente, anche per questo tipo di giunzione il legame è prodotto da proteine. Ci sono due tipi di proteine: quelle intracellulari di ancoraggio, che si connettono con il citoscheletro, e quelle transmembrana (caderine), che, da una parte, si connettono con il citoscheletro intracitoplasmatico e dall'altra, si connettono con le caderine della cellula adiacente. Le giunzioni ancoranti sono abbondanti negli strati superficiali della cute per legare saldamente insieme le cellule cutanee. Un particolare tipo di giunzione ancorante è l'*emidesmosoma* (metà desmosoma); essa è costituita da metà desmosoma e serve a connettere la parte basale della cellula alla membrana basale.



- **Giunzione comunicante** (o giunzione serrata o gap junction). Si presenta come un'area circonscritta (e quindi non perimetrale) in cui le membrane delle cellule adiacenti sono strettamente accollate. La superficie delle gap junction è tappezzata di canali proteici trans-membrana (connessoni) perfettamente allineati con quelli della membrana adiacente. Questo rende possibile il collegamento funzionale fra le due cellule e consente a ioni e piccole molecole di passare da una cellula all'altra. L'apertura e la chiusura dei canali è regolata dalle cellule. Le gap junction sono abbondanti nel muscolo cardiaco e nei tessuti muscolari lisci.



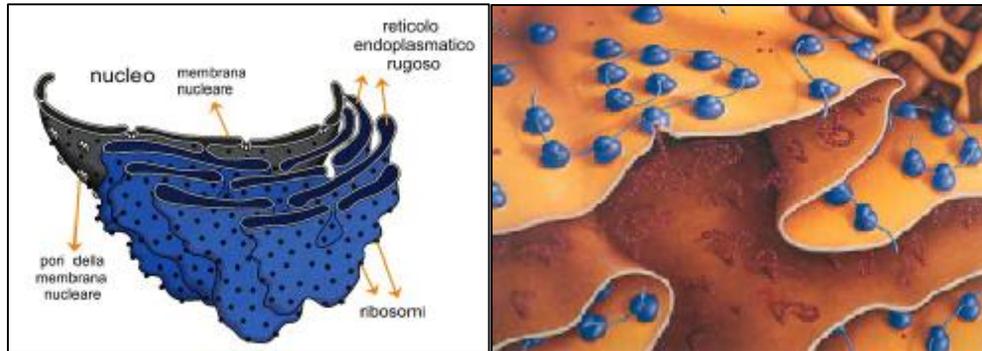
- **Molecole di adesione.** Si tratta di un gruppo di molecole che regolano l'interazione con altre cellule nonché gli spostamenti della cellula stessa. Appartengono a questa categoria le *integrine*, le *selectine* e le *molecole di adesione cellulare* (CAM), comprendenti le CAM immunoglobuline-simili e le CAM di tipo mucinoso.



## IL RETICOLO ENDOPLASMATICO

Il reticolo endoplasmatico è una rete tridimensionale di sacche (*cisterne*) comunicanti tra loro e delimitate da membrane. Ci sono due tipi di reticolo, quello rugoso e quello liscio.

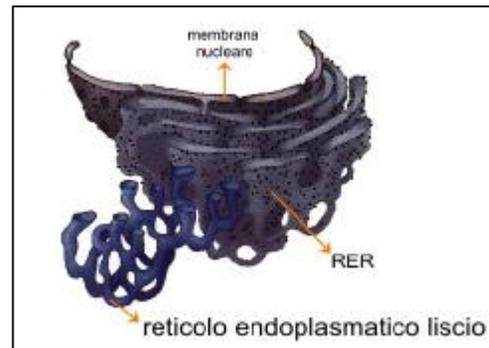
**Il reticolo endoplasmatico rugoso (RER)** deve il suo nome alla presenza di ribosomi sulle pareti delle membrane (che gli conferiscono un aspetto a carta vetrata al microscopio elettronico). Esso è in comunicazione con la



nucleare e le cisterne sono appiattite ed hanno una forma di sacche.

La funzione del RER è quella di assemblare e/o modificare le proteine provenienti dai ribosomi (sia liberi nel citoplasma che disposti sulla parete stessa del RER). Alla fine di tali processi le proteine vengono espulse del RER attraverso vescicole e raggiungono i siti di competenza (apparato di Golgi, citoplasma o all'esterno della cellula). Tutti i movimenti delle vescicole vengono compiuti tramite il coordinamento del citoscheletro, il quale costruisce dei binari che incanalano e guidano le vescicole in movimento. Il RER è abbondante nelle cellule che producono proteine (plasmacellule, cellule del pancreas, cellule del fegato, etc).

**Il reticolo endoplasmatico liscio (REL)** non ha ribosomi sulle pareti (da cui l'aspetto "liscio") e le cisterne hanno un aspetto più tubulare che sacciforme. La funzione del REL è quella di detossificare sostanze altrimenti dannose per l'organismo, come ad esempio l'etanolo contenuto nelle bevande alcoliche (per questo motivo, il REL abbonda nelle cellule epatiche). Il REL, inoltre, è sede primaria del metabolismo di fosfolipidi, acidi grassi e steroidi, serve a sintetizzare i lipidi utili per costruire e riparare tutte le membrane della cellula.



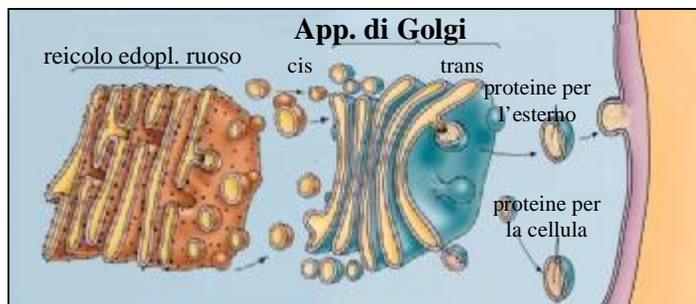
## L'APPARATO DI GOLGI

L'apparato del Golgi è un organulo localizzato in prossimità del nucleo. Esso è stato scoperto nel 1898 dal medico italiano Camillo Golgi. L'apparato del Golgi è formato da 3-10 sacche membranose disposte le une sulle altre, a mo' di pila. La struttura delle pareti delle sacche è la stessa della membrana cellulare e del reticolo endoplasmatico.

La funzione principale di questo organulo è quella di rielaborare, selezionare ed esportare i prodotti cellulari. In particolare, esso

- modifica proteine e lipidi,
- sintetizza carboidrati,
- "impacchetta" le molecole che devono essere trasportate all'esterno della cellula.

I prodotti da modificare provengono dal reticolo endoplasmatico rugoso, sotto forma di vescicole. Queste si fondono con il versante cis



dell'apparato (cioè la parte rivolta verso il reticolo endoplasmatico rugoso e, quindi, verso il nucleo)

e il materiale contenuto viene riversato ed elaborato nelle cisterne dell'apparato. Alla fine esso viene espulso sotto forma di vescicole che “salpano” dal versante trans (cioè, la parte dell'apparato di Golgi rivolta verso la membrana citoplasmatica) e migrano verso il citoplasma (...se il prodotto è destinato alla cellula stessa) o verso la membrana cellulare (se è destinato alla membrana citoplasmatica o all'esterno della cellula).

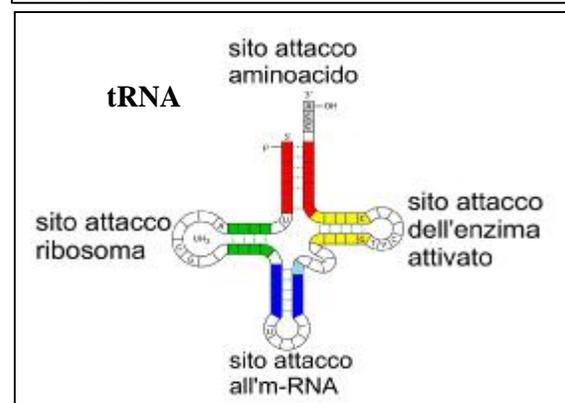
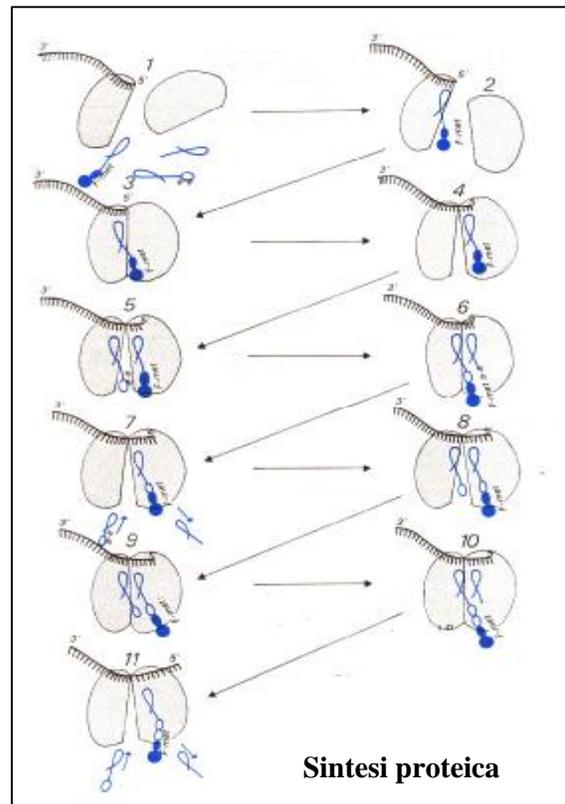
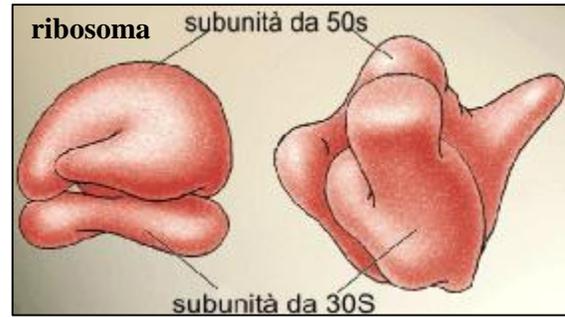
## I RIBOSOMI

I ribosomi sono granuli essenzialmente costituiti da RNA-ribosomiale (rRNA) e proteine. Essi sono presenti nel citoplasma, sulla membrana nucleare e sul reticolo endoplasmatico rugoso. Il ribosoma è formato da 2 subunità diseguali tenute assieme da magnesio: una subunità grande (60 S) ed una piccola (40 S) (s = coefficiente di sedimentazione). La subunità minore contiene, al suo interno, il sito di attacco per l'RNA-messaggero, mentre la subunità maggiore presenta i siti di attacco per l'RNA-trasportatore.

La funzione dei ribosomi è quella di sintetizzare le proteine su comando dell'RNA-messaggero (mRNA). I ribosomi liberi producono le proteine che servono per il citoplasma, mentre quelli legati al reticolo endoplasmatico rugoso producono proteine destinate all'esterno della cellula o proteine che debbono essere poi modificate dall'apparato di Golgi.

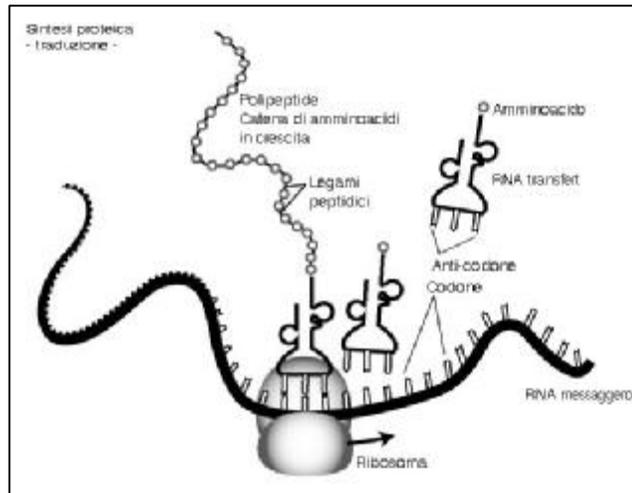
I ribosomi si formano dentro al nucleo. Specificatamente, l'rRNA (RNA-ribosomiale) viene sintetizzato nel nucleolo del nucleo, mentre la componente proteica è sintetizzata nel citoplasma e successivamente trasportata nel nucleo, ove viene unita agli rRNA. I ribosomi così formati, abbandonano quindi il nucleo (attraverso i pori della membrana nucleare) e migrano nel citoplasma.

La **sintesi proteica** è un processo nel quale l'informazione contenuta nei geni strutturali del DNA viene trasformata in proteine. In questo processo, un filamento di RNA messaggero, complementare ad una data regione del DNA, è usato come stampo per la produzione di una specifica proteina. Questo processo si chiama *trascrizione*. La molecola di mRNA formatosi, si porta dal nucleo nel citoplasma. Qui, si lega alla subunità minore dei ribosomi. Dopo tale legame, le due subunità ribosomiali, si uniscono tra loro. La prima informazione contenuta dall'mRNA è un segnale di inizio (AUG) che codifica per un particolare aminoacido (Metionina). Alla presentazione di questa informazione (AUG), fa seguito il legame di un RNA-trasportatore (tRNA)

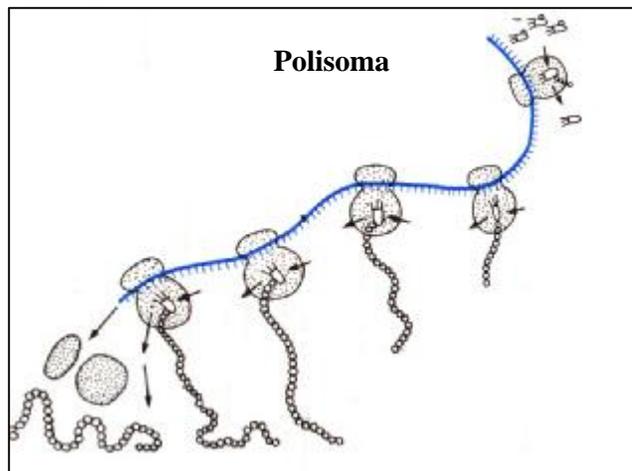


specifico. Le molecole di tRNA sono piccole molecole a forma di trifoglio in cui si individuano 4 siti: a) il sito di attacco dell'aminoacido (non specifico), b) il sito di riconoscimento dell'mRNA (che è specifico ed ha una struttura complementare al codone riportato sull'mRNA), c) il sito di riconoscimento dell'enzima che attiva l'aminoacido (anche questo è specifico), d) il sito di riconoscimento del ribosoma.

Il primo tRNA trasporta sul ribosoma l'aminoacido Metionina. Dopo tale legame, il ribosoma si muove lungo l'mRNA spostando il tRNA dalla subunità minore a quella maggiore del ribosoma, liberando, nel contempo, il tRNA che aveva trasportato la metionina. A questo punto, sulla subunità minore del ribosoma è presente un altro segnale da codificare (o codone o tripletta o informazione per la sintesi di un altro aminoacido).



Quindi, un altro tRNA si va a legare al ribosoma, trasportando l'aminoacido specifico per quel secondo codone. Il secondo aminoacido viene trasferito sopra il primo già formato (Metionina) e viene legato ad esso. Il ribosoma avanza ancora di una posizione, viene liberato il secondo tRNA ... e il ciclo procede fino alla lettura dell'intera sequenza riportata sull'mRNA. Il termine della lettura è dato da una sequenza di 2 o più codoni detti "non-senso" (UAA, UGA, UAG).



Dopo un segnale non-senso la sintesi proteica si interrompe; la molecola neoformata viene liberata dal ribosoma nel citoplasma o all'interno del reticolo endoplasmatico rugoso. Una stessa molecola di mRNA viene solitamente letta da più ribosomi, contemporaneamente, il che comporta la produzione sequenziale di più catene proteiche. Il complesso mRNA e ribosomi si chiama *polisoma*.

Il primo aminoacido (Metionina) incorporato nella catena proteica non compare nella proteina finale perché esso viene asportato da un enzima subito dopo l'inizio della sintesi proteica. Il processo di lettura dell'RNA messaggero e quello di sintesi delle proteine è detto *traduzione*.

## I MITOCONDRI

I mitocondri sono gli organelli addetti alla respirazione cellulare. Essi rappresentano la centrale energetica della cellula, in quanto procurano l'energia per la sua sopravvivenza.

Il mitocondrio è presente in quasi tutte le cellule eucariote ed una cellula mediamente ne contiene circa 2.000. Il numero di mitocondri presenti nelle cellule, in realtà, varia da cellula a cellula, a seconda delle



necessità energetiche della cellula. Anche all'interno di una stessa cellula il numero di mitocondri può variare in funzione dello stato funzionale della cellula.

Secondo la teoria dell'endosimbionte, essi deriverebbero da cellule procariote libere, adattatisi ad una relazione di simbiosi dentro la cellula ospite.

Il mitocondrio ha la forma di un salsicciotto ed è delimitato da una doppia membrana: quella esterna e quella interna. Quest'ultima è ripiegata a formare delle creste che ne aumentano la superficie. Le due membrane identificano due differenti regioni: lo *spazio intermembrana* (3), quello delimitato dalla membrana esterna e quella interna, e la *matrice* (4), delimitato dalla membrana interna. Le due membrane mitocondriali hanno una diversa composizione e presentano proprietà diverse. La membrana esterna (2) è composta per il 50% di lipidi e per il resto presenta svariati enzimi (molecole che favoriscono particolari reazioni chimiche). Essa, inoltre, contiene *porine*, cioè canali proteici transmembrana, che rendono la membrana esterna assai permeabile ad alcune molecole presenti nel citoplasma (fino a 1000 Da).

La membrana interna (1) è molto ricca di proteine (rapporto proteine/lipidi = 3:1) e non contiene colesterolo. Essa, contrariamente a quella esterna, è assai impermeabile, in quanto priva di porine. Tuttavia, possiede trasportatori transmembrana altamente selettivi per molecole e ioni.

La matrice mitocondriale ha consistenza gelatinosa a causa della concentrazione elevata di proteine. Essa contiene:

- numerosi enzimi,
- ribosomi (più piccoli di quelli presenti nel resto della cellula),
- molecole di DNA circolare a doppio filamento.

Il DNA mitocondriale è simile a quello dei batteri (doppia elica unica, non contenente istoni e non organizzata in cromosomi) contiene 37 geni codificanti per due RNA ribosomiali (rRNA), 22 RNA di trasporto (tRNA) e 13 proteine che fanno parte degli enzimi della fosforilazione ossidativa. È da notare, comunque, che il numero di geni presenti sul DNA mitocondriale è variabile a seconda delle specie.

Il DNA mitocondriale è indipendente da quello nucleare e consente ai mitocondri di duplicarsi autonomamente, a seconda delle necessità della cellula.

La capacità di produrre radicali liberi, la mancanza di istoni ed i limitati sistemi di riparo, rendono il DNA mitocondriale facilmente danneggiabile ed in effetti il suo tasso di mutazione è circa dieci volte maggiore di quello nucleare. L'accumulo di mutazioni nel corso dell'età si ritiene possa condurre ad una diminuzione dell'attività del mitocondrio. Questo fenomeno è stato per lungo tempo ritenuto uno dei possibili responsabili dell'invecchiamento. La presenza di ribosomi permette al mitocondrio di svolgere una propria sintesi proteica.

Il DNA mitocondriale umano viene ereditato per via matrilineare in quanto durante il processo di fecondazione i mitocondri dello spermatozoo non penetrano all'interno della cellula uovo, anche se pare che un piccolo numero di essi possa farlo. Il genoma mitocondriale della prole sarà, di conseguenza, quasi uguale a quello materno (fatte salve eventuali mutazioni).

Funzioni del mitocondrio. Anche se è ben noto che i mitocondri convertono materiali organici in energia per la cellula sotto forma di ATP, essi giocano anche un ruolo fondamentale in alcune funzioni metaboliche, come:

- Morte cellulare programmata (o apoptosi),
- Proliferazione cellulare,
- Regolazione dello stato ossidativo della cellula,
- Sintesi dell'Eme,
- Produzione di calore,
- Sintesi del colesterolo.

Il ruolo più importante dei mitocondri è, però, la produzione di ATP. Questo è compiuto ossidando i derivati principali della glicolisi: il piruvato e il NADH che vengono prodotti nel citoplasma. Tale processo di respirazione cellulare, nota anche come respirazione aerobica, dipende dalla presenza di ossigeno. Quando l'ossigeno scarseggia i prodotti della glicolisi vengono metabolizzati mediante la respirazione anaerobica, un processo che è indipendente dai mitocondri ma che ha una efficienza di circa 15 volte inferiore a quella aerobica.

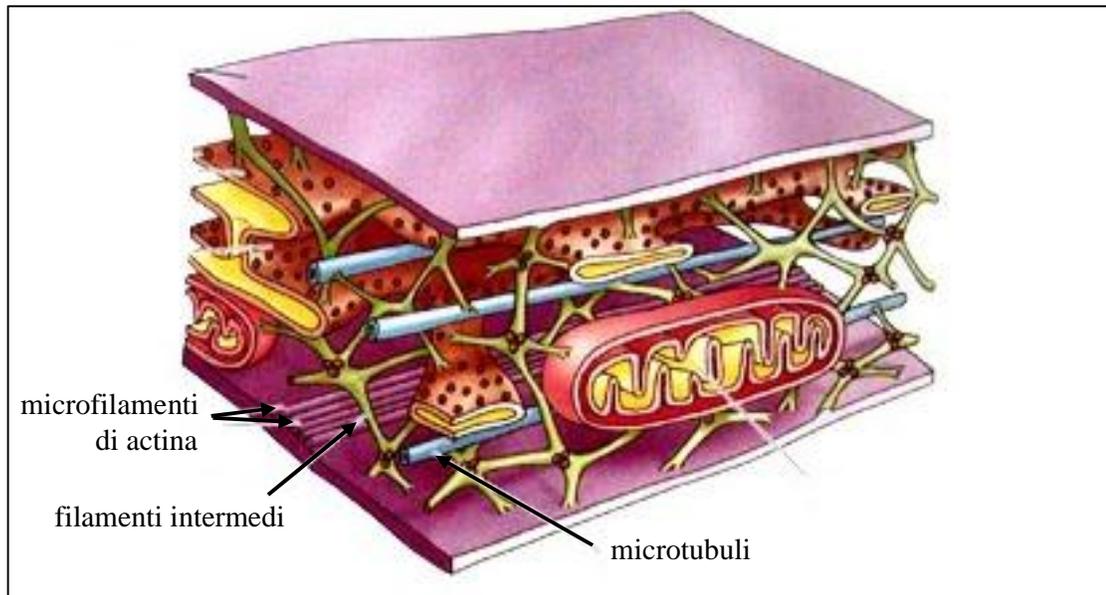
## I CENTRIOLI ED IL CENTROSOMA

Il centriolo è una struttura cilindrica presente nel citoplasma, vicino all'apparato di Golgi, in un'area detta *centrosoma* (che appare chiara al microscopio elettronico). Un centriolo è formato da nove triplette di microtubuli, disposti a ruota. I centrioli si trovano in coppia, solitamente disposti tra di loro a formare un angolo di 90°. Essi sono i responsabili della produzione dei microtubuli ed hanno quindi un'importante funzione nella divisione cellulare. Durante il processo di divisione cellulare, i centrioli si duplicano autonomamente (come i mitocondri ... e come questi sembrano contenere molecole di DNA). È stato osservato che eliminando con un piccolo raggio laser i centrioli da una cellula, la capacità di divisione cellulare non viene persa, ma le cellule figlie risultano organizzate meno ordinatamente.



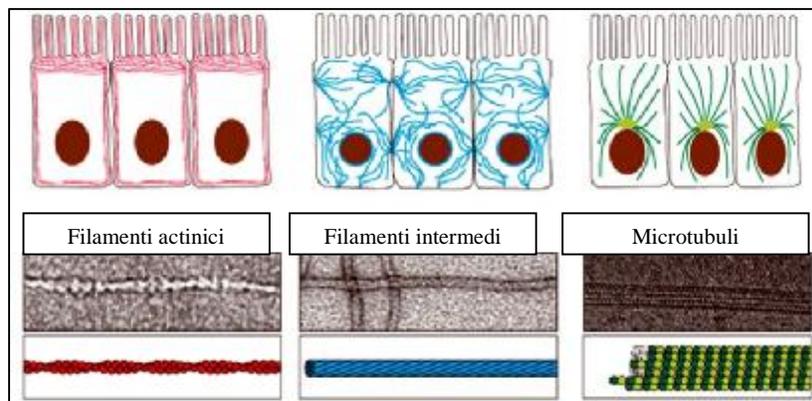
## CITOSCHELETRO

Il citoscheletro non è da considerarsi un organulo cellulare vero e proprio in quanto non è racchiuso da una membrana. Esso, però, riveste una notevole importanza; si può dire che costituisca la muscolatura e l'ossatura della cellula. Le sue funzioni sono:



- di tipo strutturale (conferisce la forma alle cellule),
- di protezione,
- di movimento (sia dei materiali intercellulari che della cellula stessa).

Il citoscheletro è costituito da tre tipi di filamenti di natura proteica: a) filamenti actinici o microfilamenti, b) filamenti intermedi, c) microtubuli. I filamenti actinici ed i microtubuli sono, in genere, strutture instabili, cioè costituite da subunità globulari che si polimerizzano e depolimerizzano rapidamente. I filamenti intermedi, invece, più stabili e costituiti da proteine filamentose.



**Filamenti di actina (o microfilamenti).** Sono i filamenti più sottili (5-7 nm) di tutto il citoscheletro.

**Struttura.** Sono formati da due catene di molecole di actina (di forma globulare), avvolti tra loro a spirale.

**Caratteristiche.** I filamenti di actina sono molto simili nei vari tipi di cellule ed hanno la caratteristica di non essere molto stabili; si dissociano e ricostruiscono facilmente (solo nelle cellule muscolari essi sono stabili).

Associate ai filamenti di actina ci sono anche altre proteine che hanno varie funzioni (impedire la polimerizzazione, tagliare, incappucciare per evitare l'accrescimento, unire tra loro i filamenti per formare un fascio). Una di queste proteine è la *miosina* (presente nelle cellule muscolari), una proteina che permette ai filamenti actinici di contrarsi.

**Sede.** Nella cellula i filamenti actinici sono dislocati al di sotto della membrana citoplasmatica, anche se reticoli di actina sono presenti pure nel resto del citoplasma.

**Funzione.** I microfilamenti di actina sono importanti per: a) i movimenti e gli spostamenti della cellula, b) l'endocitosi e l'esocitosi. Essi sono particolarmente numerosi nelle cellule muscolari, nei microvilli degli enterociti e nelle cellule della coclea.

**Filamenti intermedi.** Hanno uno spessore (circa 10 nm) intermedio tra quello dei filamenti actinici ed i microtubuli.

**Struttura.** Sono formati da molecole filamentose (e non globulari) organizzate a mo' di cavo intrecciato: 2 molecole filamentose si aggregano tra loro formando un dimero; 2 dimeri si intrecciano tra loro per formare un tetramero; infine, 8 tetrameri si aggregano tra loro per formare il filamento finale (che è simile ad una corda). Questa loro struttura li rende molto resistenti alla trazione.

**Caratteristiche.** I filamenti intermedi sono piuttosto stabili (non si dissociano e ricompongono) ma la loro struttura e la composizione chimica varia nei vari tipi di cellule.

**Sede.** Nella cellula i filamenti intermedi di solito formano una rete che circonda il nucleo e si estende nel citoplasma; spesso si ancorano alla membrana citoplasmatica in corrispondenza delle giunzioni cellulari.

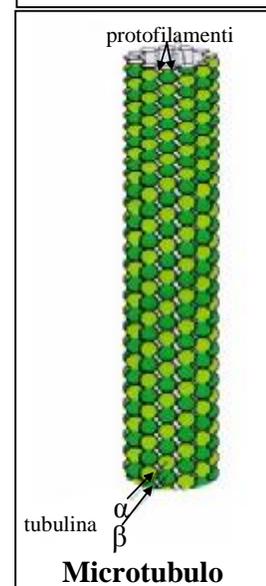
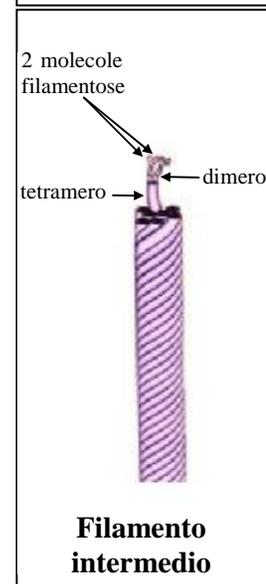
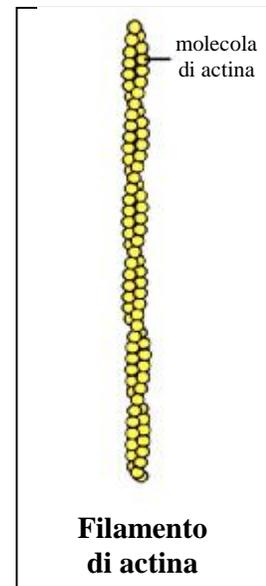
**Funzione.** La loro funzione principale è a) consolidare e rinforzare la struttura cellulare, b) tenere bloccati alcuni organuli, come il nucleo.

**Microtubuli.** Sono piccoli tubi proteici cavi del diametro (esterno) di 25nm.

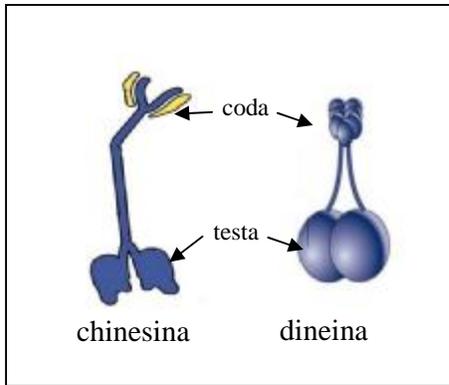
**Struttura.** Sono formati da 2 molecole globulari tubulina- $\alpha$  e tubulina- $\beta$ ) disposte longitudinalmente a formare un protofilamento. 13 protofilamenti si dispongono a ruota per formare il microtubulo.

**Caratteristiche.** I microtubuli sono molto labili; si dissociano rapidamente in una sede e si ricostituiscono altrettanto velocemente in un'altra. La loro emivita è di 10 minuti.

**Sede.** I microtubuli si concentrano in un'area perinucleare e da questa si irradiano a tutto il citoplasma, lasciando libera la zona al di sotto della membrana citoplasmatica (dove ci sono i filamenti di actina). I microtubuli si formano da particolari centri di nucleazione (organizzazione), il più importante dei quali è il *centrosoma* (dove si trovano i centrioli). Da questi centri, i microtubuli si irradiano alla periferia della cellula a mo' di stella. Un altro importante centro di nucleazione dei microtubuli è il *corpo basale* dei flagelli e delle ciglia.

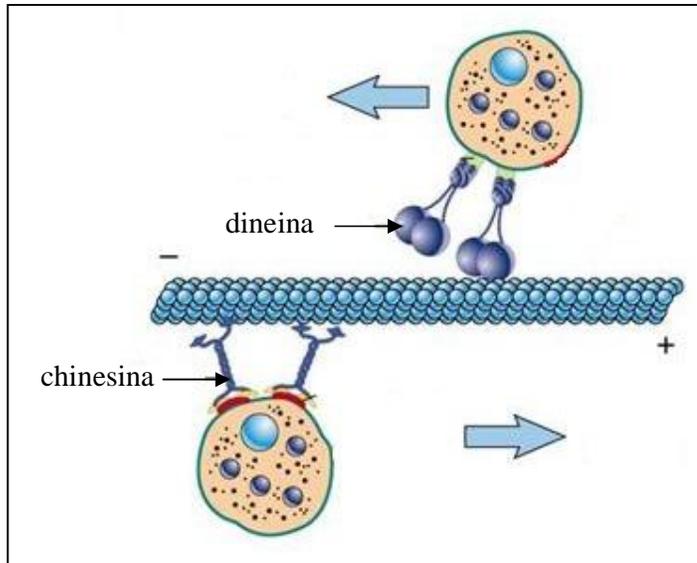


**Funzione.** Le loro funzioni principali sono le seguenti: a) creare il fuso mitotico nel processo di divisione cellulare, b) mantenimento della forma della cellula, c) guidare il movimento delle vescicole (per esempio quelle che dal RER vanno all'apparato di Golgi) e degli altri organelli citoplasmatici.



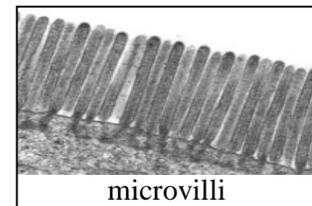
Ci sono alcune particolari proteine che si legano ai microtubuli e ne influenzano la funzione. Queste proteine sono chiamate MAP (Microtubule Associated Protein).

Alcune di queste proteine, quali la *chinesina* e la *dineina* (dette anche MAP motorie), sono molto importanti e rappresentano dei veri e propri motori proteici, capaci di produrre movimento usando l'energia fornita dall'ATP. Entrambe queste proteine motorie hanno una testa globulare (che lega l'ATP) ed una coda a forma di racchetta. Con le teste si attaccano ai microtubuli e con le code ai componenti cellulari specifici (vescicole, organuli, etc). Le chinesine e le dineine si muovono in senso opposto sui microtubuli. Le chinesine e le dineine-citoplasmatiche servono per trasportare vescicole ed organelli citoplasmatici. Le dineine-ciliari servono per muovere le ciglia ed i flagelli.



## MICROVILLI

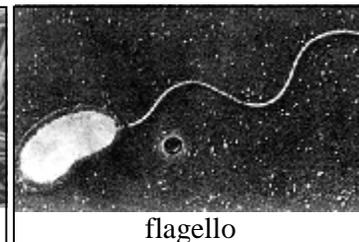
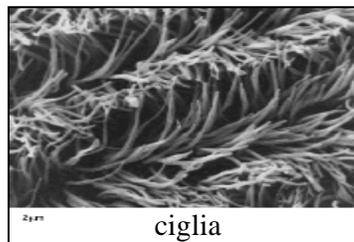
Sono sottili e corte estroflessioni (generalmente numerose) della superficie cellulare. Sono costituiti da 20-30 filamenti di actina riuniti (da una proteina detta *villina*) in fasci, in più punti. La funzione principale dei microvilli è quella di aumentare la superficie assorbente della cellula.



## CIGLIA E FLAGELLI

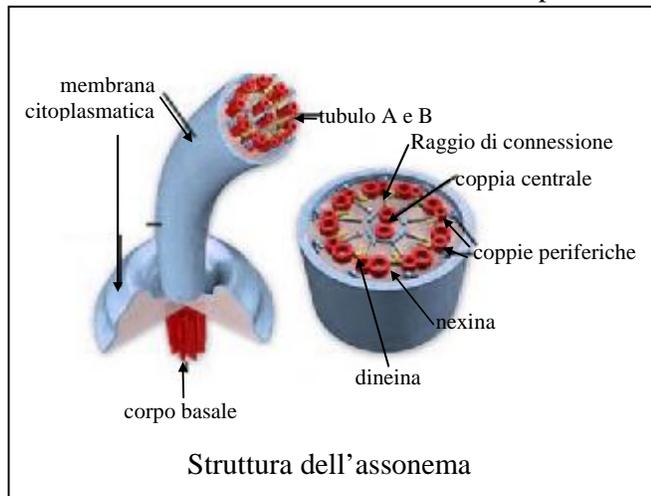
Le ciglia sono sottili prolungamenti cellulari (generalmente multipli) che hanno la funzione di muovere fluidi alla superficie della cellula. I flagelli, invece, sono generalmente unici (o pochi in qualche batterio) e servono a far muovere la cellula. Nell'uomo le uniche cellule dotate di flagello sono gli spermatozoi, mentre cellule ciliate si trovano nell'epitelio di rivestimento dell'apparato respiratorio e nelle tube di Falloppio.

Sia le ciglia che i flagelli hanno una struttura molto simile; entrambi sono costituiti da microtubuli disposti a formare una struttura caratteristica, detta *assonema*. L'assonema è formato da nove coppie di microtubuli circondanti una coppia centrale



(struttura 9+2); le coppie periferiche sono accostate tra loro, mentre quella centrale è separata. Ciascuna coppia periferica è formata da un tubulo A e un tubulo B. Dal tubulo A si dipartono 2 braccia laterali di *dineina* e 1 raggio di connessione con la coppia centrale di microtubuli. Inoltre, sottili ponti di proteine (*nexina*) uniscono tra loro le 9 coppie di microtubuli periferici. Alla base delle ciglia e dei flagelli si trovano i cosiddetti *corpi basali*, i quali hanno una struttura simile a quella dei centrioli (nove triplette di microtubuli disposti a cerchio) e servono per l'assemblaggio dell'assonema.

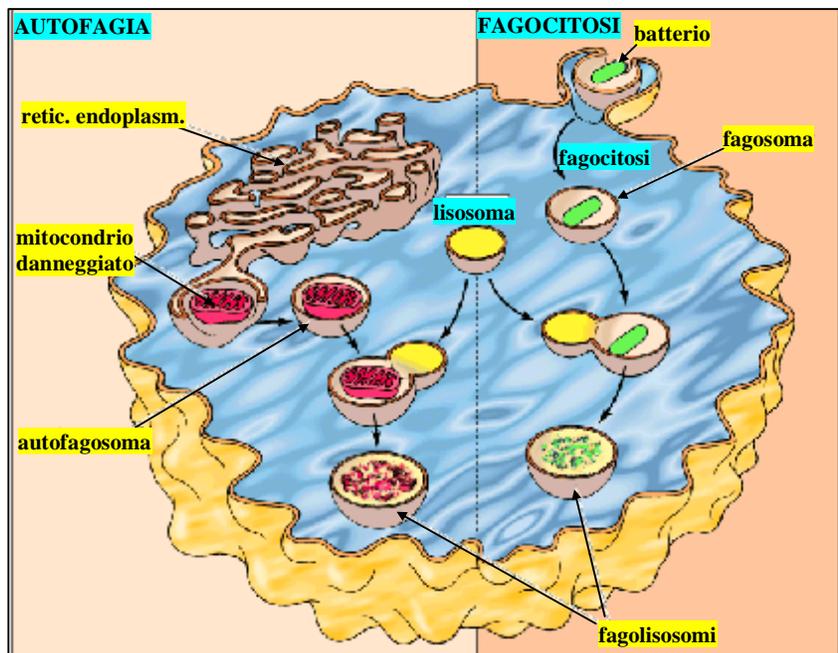
Il movimento delle ciglia e dei flagelli avverrebbe grazie allo scorrimento di coppie di microtubuli adiacenti ad opera delle *dineine*.



### LISOSOMI E PEROSSISOMI

I **lisosomi** sono vescicole circondate da membrana, contenenti (più di 40) enzimi idrolitici (detti *idrolasi*) che vengono utilizzati per la demolizione (digestione) di materiale sia provenienti dall'esterno (*fagocitosi*) che dall'interno della cellula (*autofagia* o *autofagocitosi*). Essi sono presenti in tutte le cellule, ma sono particolarmente abbondanti nelle cellule provviste di attività fagocitaria (come i macrofagi ed i granulociti). Gli enzimi contenuti nei lisosomi sono prodotti nel reticolo endoplasmatico e rielaborati nell'apparato di Golgi (che li rilascia, per gemmazione, sotto forma di lisosomi). Se i lisosomi si rompono, la cellula stessa viene distrutta, poiché gli enzimi che essi contengono sono capaci di distruggere la gran parte dei composti presenti nella cellula.

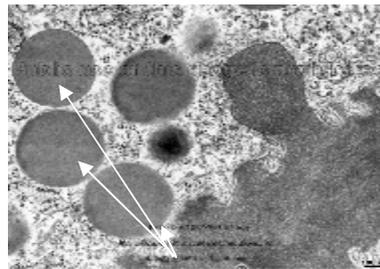
Si distinguono due classi di lisosomi: i **lisosomi primari**, appena formati e non ancora fusi con le vescicole contenenti i materiali da digerire, ed i **lisosomi secondari**, che derivano dalla fusione dei lisosomi con le vescicole contenenti i materiali da demolire. Nei lisosomi secondari ci sono, pertanto, enzimi, materiale da digerire e materiale digerito.



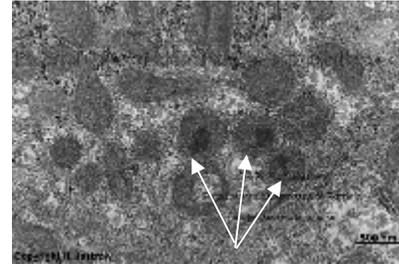
Il materiale da digerire si chiama *fagosoma* se la vescicola contiene materiale proveniente dall'esterno della cellula, si chiama invece *autofagosoma* se la vescicola contiene parti della cellula stessa (per es. mitocondri danneggiati).

Nella cellula si trovano altri organuli simili ai lisosomi, i **perossisomi**, che ne differiscono per il contenuto enzimatico. I perossisomi contengono le *catalasi* e *perossidasi*, enzimi specializzati per effettuare reazioni ossidative, che impiegano l'ossigeno molecolare. Il perossisoma, con il

mitocondrio, è il principale sito di utilizzazione dell'ossigeno nella cellula. Grossi perossisomi delle cellule del fegato e del rene sono importanti nel neutralizzare la tossicità di numerose molecole, ossidandole (per esempio, quasi la metà dell'alcol che beviamo viene neutralizzata nei perossisomi). Al microscopio elettronico i perossisomi si differenziano dai lisosomi per l'aspetto delle vescicole. Infatti, rispetto ai lisosomi il contenuto delle vescicole dei perossisomi non è omogeneo, ma presenta aree elettrondense che risaltano sul fondo più chiaro delle vescicole.



lisosomi



perossisomi

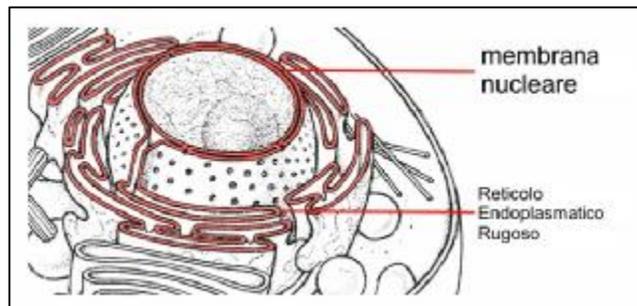
### INCLUSIONI CITOPLASMATICHE

Quasi tutte le cellule contengono nel citoplasma materiale derivante dall'attività cellulare o assunto dall'esterno mediante endocitosi. Questi materiali si accumulano nella cellula in attesa di essere metabolizzate od espulse all'esterno. Complessivamente, questi materiali vengono definiti "inclusioni citoplasmatiche". Le inclusioni citoplasmatiche di più frequente riscontro sono: il glicogeno (zucchero di riserva), lipidi, pigmenti (emoglobina, emosiderina, melanina, bilirubina, etc), granuli di secreto (tipici delle cellule ghiandolari).

### IL NUCLEO

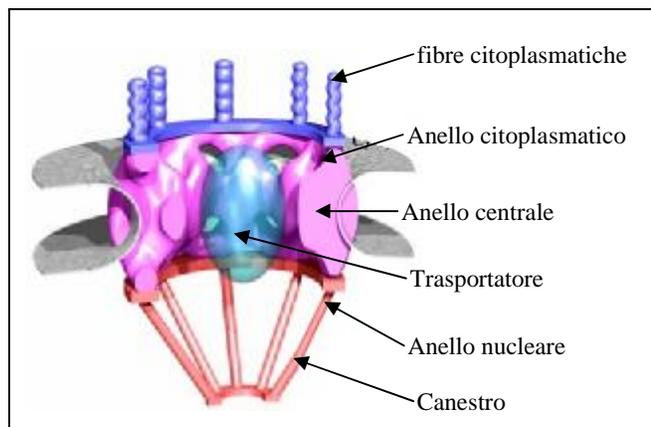
È l'organulo più importante presente nelle cellule (eucariote). Ha forma, volume e sede molto variabili. Il contenuto del nucleo (*nucleoplasma*) è separato dal citoplasma ad opera della *membrana nucleare* e contiene un materiale filamentoso, detto *cromatina*, alcuni *nucleoli* ed una *matrice nucleoplasmatica* (o *matrice del nucleolo*).

La membrana nucleare è costituita, in realtà, da due membrane (membrana nucleare interna e membrana nucleare esterna), aventi la stessa struttura della membrana citoplasmatica (anche se con diversa composizione di fosfolipidi e proteine). Lo spazio compreso tra queste membrane è detto *cisterna perinucleare* ed è in comunicazione con lo spazio interno delle sacche del reticolo endoplasmatico rugoso.



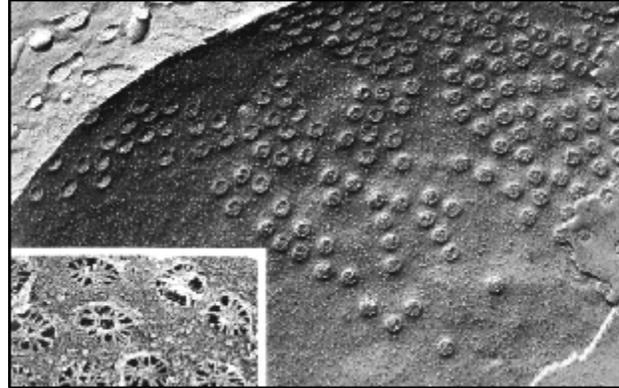
La membrana nucleare esterna, infatti, si fonde con quella del reticolo e, come questa, contiene ribosomi adesi alla superficie. A stretto contatto con la membrana interna, invece, ci sono numerosi filamenti intermedi addensati, che formano la *lamina nucleare*, la cui funzione è quella di dare sostegno e forma al nucleo, nonché quella di ancoraggio per la cromatina.

La membrana nucleare non è continua, ma presenta dei fori, detti *pori*, la cui funzione è quella di mettere in comunicazione il citoplasma con lo spazio nucleare (o nucleoplasma). Il poro è formato da due anelli (anello citoplasmatico e anello nucleare), ciascuno costituito da 8 subunità proteiche. Tra i due anelli è compreso un

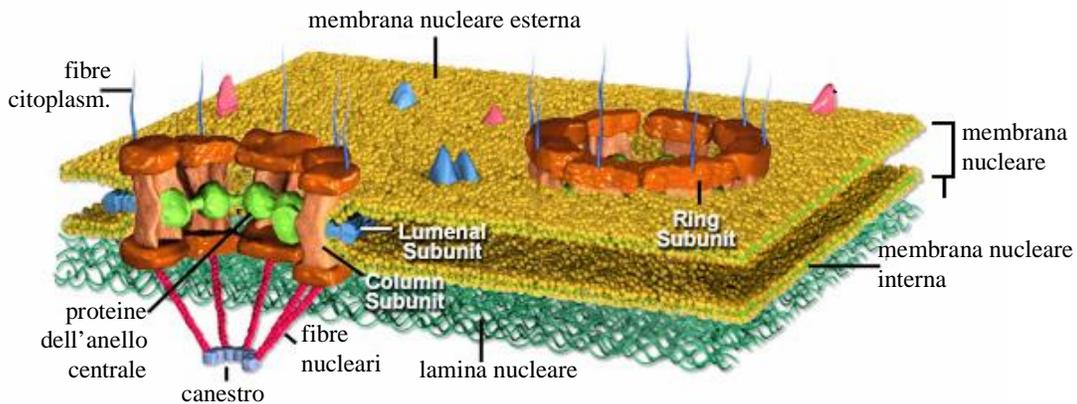


terzo anello, anch'esso costituito da 8 proteine disposte a raggi. Inoltre, strutture fibrillari sono attaccate sia all'anello interno che a quello esterno e sporgono nei rispettivi compartimenti (citoplasma e nucleoplasma).

Nel nucleoplasma, questi filamenti formano una sorta di canestro (detto *nuclear basket*). L'insieme di queste strutture realizza una sorta di diaframma capace di modificare l'apertura del foro. Infatti, molecole piccole (<9nm) passano per diffusione semplice, invece molecole più grandi, con dimensioni maggiori del lume del poro (per es. i ribosomi, che hanno un diametro di 20 nm) passano grazie a meccanismi di allargamento dei pori (quindi, trasporto attivo). Questo processo di trasporto delle macromolecole attraverso i pori avverrebbe grazie a particolari proteine dislocate all'interno del lume, dette *trasportatori*, in grado di riconoscere un particolare segnale presente sulle macromolecole.



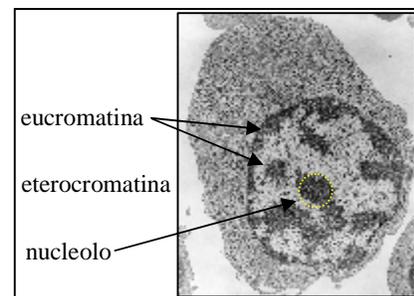
La possibilità di scambiare materiale tra nucleo e citoplasma è di fondamentale importanza perché, tutte le proteine, comprese anche quelle nucleari, sono prodotte nel citoplasma (e perciò devono passare nel nucleo); così come le informazioni geniche e gli RNA necessari per produrre tutte le



proteine sono contenuti nel nucleo (e perciò devono passare nel citoplasma).

Durante la divisione cellulare la membrana nucleare scompare, riducendosi in vescicole che si fondono con quelle del reticolo endoplasmatico ed è proprio dall'unione di cisterne di questo che inizia la ricostruzione della membrana nucleare. Tutto questo lascia presupporre che la membrana nucleare derivi dal reticolo endoplasmatico rugoso.

La cromatina, è una sostanza basofila che occupa gran parte del nucleo. Essa si presenta sotto forma di grossi ammassi (*eterocromatina*) solitamente dislocati sotto la membrana nucleare o attorno al nucleolo o sotto forma di filamenti dispersi (*euromatina*). Il suo costituente principale è l'acido desossiribonucleico (o DNA). Durante il processo di divisione cellulare (mitosi o meiosi), etero ed euromatina si avvolgono su se stesse per formare i cromosomi. Alla fine della divisione cellulare, poi, i cromosomi si despiralizzano per riformare euro ed euromatina. Si ritiene che l'eterocromatina sia costituita da geni inattivi, mentre l'euromatina contiene geni attivi.



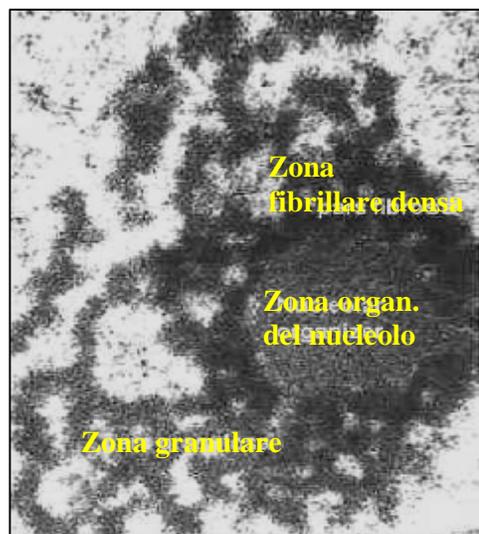
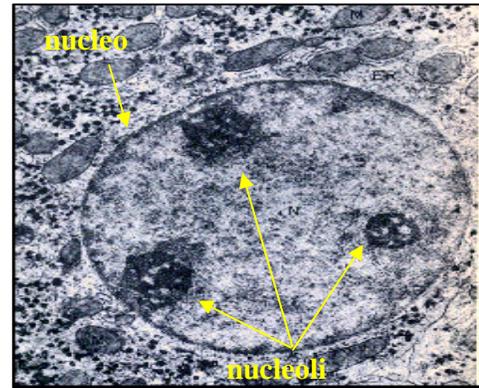
Il nucleolo è una struttura rotondeggiante od ovale presente all'interno del nucleo, in numero variabile da 1 a 6, spesso attaccato alla membrana nucleare o comunque in posizione eccentrica rispetto al nucleo, sovente circondato da cromatina addensata che prende il nome *cromatina perinucleolare*. Esso è fortemente basofilo a causa dell'abbondanza di RNA, per cui si presenta solitamente più scuro rispetto al resto del nucleo. Diversamente da quest'ultimo, il nucleolo non è delimitato da una membrana (infatti ha contorni non definiti) ed è composto da piccoli granuli (di 15 nm) e sottili fibrille (di 3-5 nm), che costituiscono, rispettivamente, la *zona granulare* e la *zona fibrillare densa*. La zona granulare è essenzialmente costituita dalle due subunità dei ribosomi in via di maturazione (non ancora associati a proteine), mentre la zona fibrillare densa è formata dagli RNA appena trascritti. Esiste, infine, una terza zona, detta *zona organizzatrice del nucleolo* che contiene le sequenze di DNA che codificano per gli rRNA.

Il nucleolo è la sede di produzione dei ribosomi, sia per quanto riguarda la produzione dell'rRNA sia per l'assemblaggio di questo con le proteine ribosomiali per formare le subunità ribosomiali (che poi abbandonano il nucleo per andare nel citoplasma, passando attraverso i pori della membrana nucleare).

Il nucleolo scompare durante la divisione cellulare (perché si ferma la sintesi di proteine ed RNA) e ricompare al termine di questa.

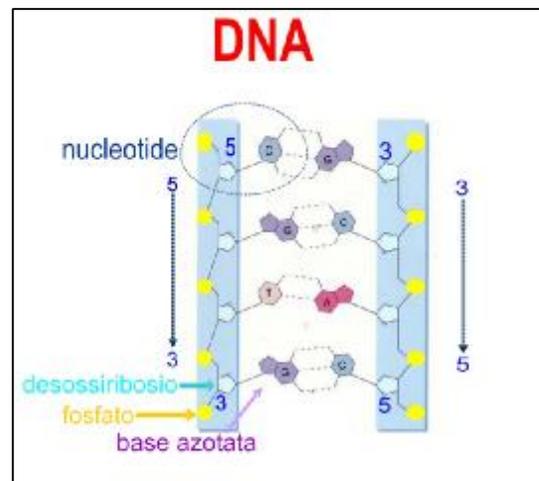
La matrice del nucleolo è una trama fibrosa, fatta di proteine, che forma una sorta di impalcatura per il nucleo (come il citoscheletro ... per il citoplasma). La lamina nucleare fa parte di essa.

**Funzioni del nucleo.** Le principali funzioni del nucleo sono le seguenti: 1) conservare tutte le informazioni genetiche ereditarie; 2) duplicare le informazioni genetiche e dividerle nelle cellule figlie; 3) gestire i processi metabolici delle cellule.



## IL DNA

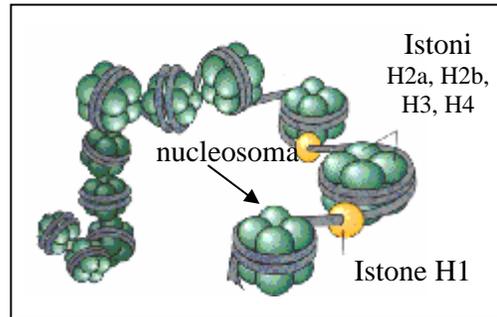
L'acido desossiribonucleico (o DNA) è un lungo filamento, con un diametro di 2 nm ed una lunghezza (nell'uomo) di circa 2 metri, costituito da due catene antiparallele (cioè, orientate in senso opposto), avvolte a doppia elica. La struttura del DNA è stata scoperta nel 1953 da Watson & Crick. Esso è formato da uno zucchero (il *desossiribosio*), un gruppo fosfato e 4 basi azotate (*adenina, timina, guanina, citosina*). Ciascuna delle due catene è formata dalla ripetizione di un'unità fondamentale, detta *nucleotide*, costituita da una molecola di desossiribosio + un gruppo fosfato + una delle 4 basi azotate. Le basi azotate sporgono dal filamento e si legano a quelle del filamento opposto in maniera complementare (citosina-guanina, timina-adenina). Il legame tra le basi azotate è un



legame ad idrogeno ed è questo legame che tiene assieme le due catene del DNA.

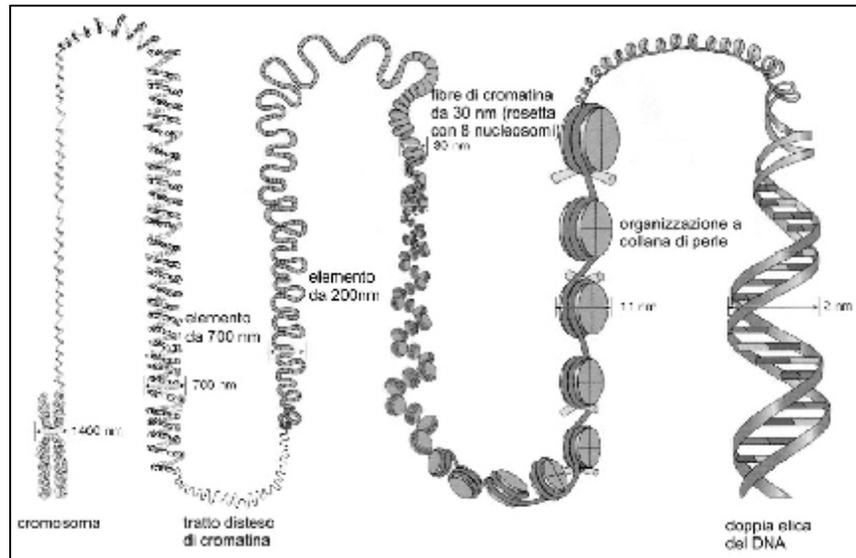
Il DNA si presenta spiralizzato. Il grado di spiralizzazione è basso quando la cellula non deve riprodursi (interfase), mentre diventa notevole nella fase di divisione cellulare. In questa fase, il grado di spiralizzazione è tale da formare delle strutture ben individualizzabili, dette *cromosomi*.

La struttura base dell'organizzazione del DNA è il *nucleosoma*. Questo è costituito da 8 proteine dette *istoni* (H2a, H2b, H3 e H4) attorno alle quali il DNA compie 2 giri. La struttura che ne risulta è quella di una collana di perle, che rappresenta il primo livello di compattamento della cromatina. Infatti, la formazione dei nucleosomi converte una molecola di DNA in un filo di cromatina lungo circa un terzo della lunghezza iniziale. Un'ulteriore compattamento della cromatina lo si ha grazie agli istoni H1, disposti lungo il tratto inter-nucleosomiale del DNA. Questi, unendosi tra loro, conferiscono al DNA un grado di compattamento superiore.



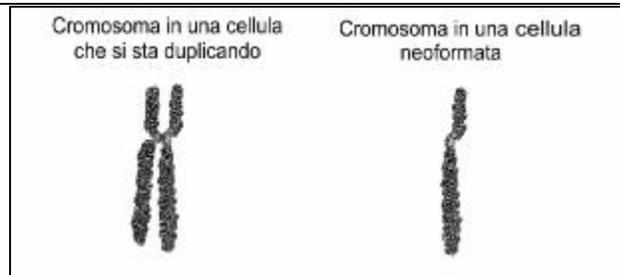
Il ruolo degli istoni non è solo quello di compattare il DNA per consentire alle cellule di conservarlo in un volume ristretto come quello del nucleo. Gli istoni sono anche coinvolti nella regolazione genica facilitando, ad esempio, la trascrizione di un gene oppure contribuendo alla sua inibizione.

I cromosomi. Durante la divisione cellulare il DNA si spiralizza in maniera complessa a formare i cromosomi, corpuscoli visibili anche al microscopio ottico. Ogni cromosoma è formato da una lunghissima molecola di DNA. Il numero di cromosomi è caratteristico di ogni specie animale. Nell'uomo ci sono 23 paia di cromosomi (22 + 1 coppia di cromosomi sessuali X e Y), quindi 46

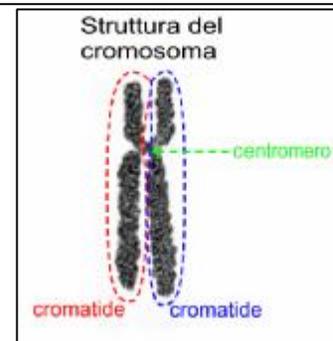


cromosomi in totale. Di ciascuna coppia di cromosomi, uno dei due elementi è ereditato dalla madre e 1 dal padre.

Nella cellula appena formata, ciascun cromosoma è formato da un filamento di DNA avvolto a spirale (*cromatide*) che assume la forma di un bastoncino con una strozzatura al centro (*centromero*). Durante la fase di divisione cellulare, i cromosomi si duplicano ed assumono una forma a X, dovuta al fatto che in questa fase, ciascun cromosoma è formato da due cromatidi identici, uniti tra loro per il centromero. Un cromatide andrà in una delle due cellule figlie e l'altro, nell'altra.



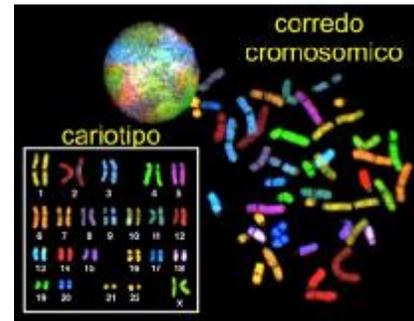
I cromosomi vengono classificati (coi numeri dall'1 al 23) in base alle dimensioni e alla forma (quest'ultima dipendente dalla posizione del centromero). Il cromosoma umano più grande è costituito da una molecola di DNA lunga 7.5 cm, ma durante la divisione



cellulare (quando i cromosomi si spiralizzano) è lungo solo 10  $\mu\text{m}$ . Nel complesso, il genoma umano (cioè la parte attiva del DNA) ha una lunghezza lineare di circa 5 cm, che, grazie al processo di spiralizzazione, riesce a stare confinato nel nucleo che ha un diametro medio di 5  $\mu\text{m}$ .

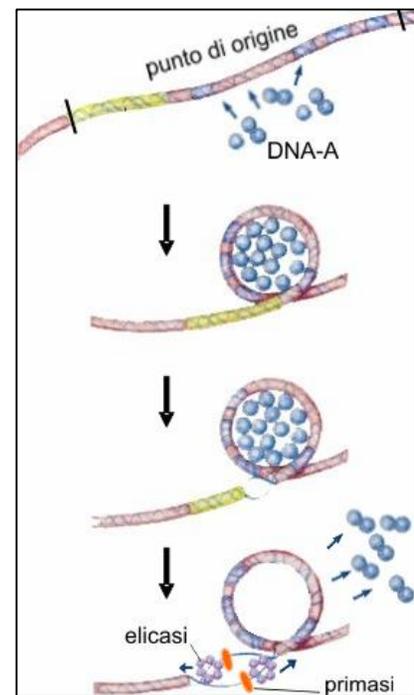
I due cromosomi sessuali definiscono il sesso degli individui. La combinazione XX darà origine ad un individuo di sesso femminile, quella XY ad un individuo di sesso maschile. Nelle cellule degli individui di sesso femminile, uno dei due cromosomi X rimane condensato (spiralizzato) anche durante l'interfase (cioè la fase di non divisione della cellula) e si localizza vicino alla membrana nucleare (corpuscolo di Barr).

L'insieme dei cromosomi di una cellula è detto *corredo cromosomico* e la rappresentazione ordinata del corredo cromosomico è detta *cariotipo*.



Duplicazione del DNA. La duplicazione (o replicazione) è il meccanismo attraverso cui il DNA produce una copia di sé stesso. Ogni volta che una cellula si divide, l'intero genoma deve essere duplicato per poter essere trasmesso alla progenie (tramite mitosi o meiosi). Il meccanismo della replicazione è complesso e richiede l'intervento di numerosi enzimi e di proteine.

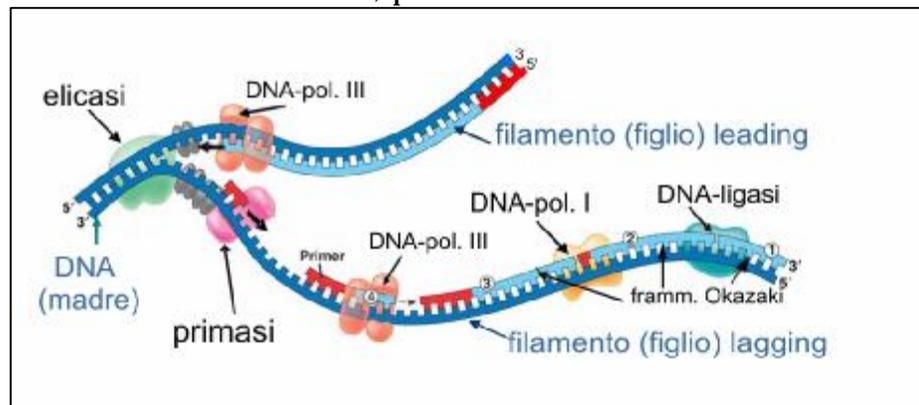
La duplicazione inizia in un ben preciso punto della molecola del DNA, detto *punto di origine della replicazione* (caratterizzato da una specifica sequenza di nucleotidi). In corrispondenza di questa zona del DNA si legano circa 20 proteine DNA-A. In seguito a ciò, il DNA si avvolge attorno ad esse e la doppia elica si separa per un breve tratto. Su questa apertura si innesca, successivamente, un enzima, la *elicasi* che, in numero di due (uno per ciascuna catena di DNA) procede, in entrambe le direzioni, separando i filamenti del DNA (mediante rottura dei legami di idrogeno tra le basi azotate).



L'intervento della *elicasi*, determina il distacco delle proteine DNA-A e l'attivazione della *primasi*, un enzima che sintetizza un piccolo frammento di RNA (*primer*), il quale consente all'enzima deputato alla duplicazione del DNA (la *DNA-polimerasi III*) di attaccarsi ad esso e di duplicare così il DNA. La DNA-polimerasi, infatti, non è in grado di iniziare un nuovo filamento, può solo allungare un filamento già esistente (come il primer, prodotto dalla primasi).

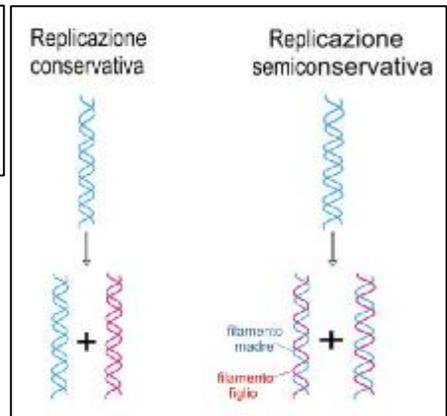
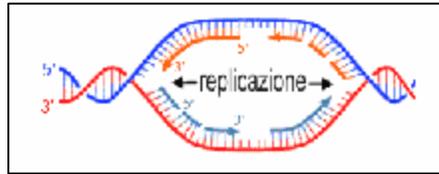
Un'altra limitazione della DNA-polimerasi è quella di poter procedere solo in direzione  $3' \rightarrow 5'$  e non in senso opposto ( $5' \rightarrow 3'$ ). Questo vincolo complica le cose perché su uno dei

due filamenti (quello posto in direzione  $3' \rightarrow 5'$  e chiamato *leading*) la sintesi da parte della DNA-polimerasi avviene in maniera continuativa (cioè, senza interruzioni) e rapida. Sull'altro filamento (quello posto in direzione  $5' \rightarrow 3'$ , chiamato *lagging*), invece, avviene più lentamente ed in maniera discontinuativa, cioè, attraverso la formazione di piccole catene di DNA, dette *frammenti di Okazaki*.



due filamenti (quello posto in direzione  $3' \rightarrow 5'$  e chiamato *leading*) la sintesi da parte della DNA-polimerasi avviene in maniera continuativa (cioè, senza interruzioni) e rapida. Sull'altro filamento (quello posto in direzione  $5' \rightarrow 3'$ , chiamato *lagging*), invece, avviene più lentamente ed in maniera discontinuativa, cioè, attraverso la formazione di piccole catene di DNA, dette *frammenti di Okazaki*.

Questi frammenti saranno poi uniti tra loro ad opera della *DNA-ligasi* ed i primer di RNA saranno sostituiti con dei frammenti di DNA ad opera di un'altra polimerasi (*DNA-polimerasi I*). Due importanti caratteristiche del processo di duplicazione del DNA sono le seguenti: a) è un processo bidirezionale (cioè avviene in entrambe le direzioni), b) è un processo di tipo *semiconservativo* (cioè, le molecole "figlie" consistono ognuna di un filamento di DNA della molecola "madre" e di un filamento di nuova sintesi).



## IL CODICE GENETICO

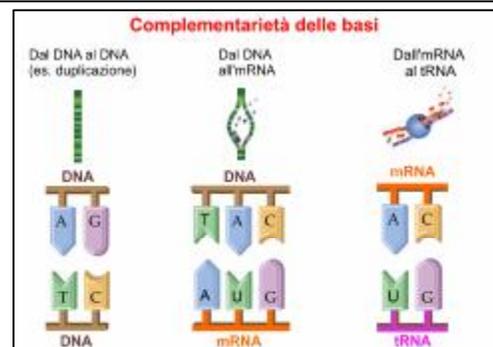
Il codice genetico è una sorta di linguaggio basato su una particolare sequenza dei nucleotidi (del DNA e dell'RNA). Esso è universale, cioè è uguale in tutti gli organismi viventi. Poiché il nucleotide è costituito solo da 3 elementi (uno zucchero – *deossiribosio*, nel DNA e *ribosio* nell'RNA - + un fosfato + una base azotata – *adenina, guanina, citosina, timina*, nel DNA e *adenina, guanina, citosina, uracile*, nell'RNA) e poiché l'unico elemento variabile è rappresentato dalla base azotata, ne deriva che l'elemento determinante la sequenza del codice genetico è la base azotata.

L'unità base del codice genetico è il codon (o tripletta), cioè una sequenza di 3 nucleotidi (o basi azotate) che determina, a sua volta, la sintesi di un aminoacido (unità base delle proteine). Essendo le basi azotate 4, ne deriva che il numero di possibili combinazioni è 64 (cioè,  $4^3$ ). Il numero di aminoacidi prodotti è, però, solo 20. La discordanza tra il numero di possibili triplette (64) ed il numero di possibili aminoacidi prodotti (20) è dovuta al fatto che ciascun aminoacido (con l'eccezione della metionina e del triptofano) è prodotto da più combinazioni e che ci sono combinazioni che non producono aminoacidi ma che hanno significati particolari (es. start o inizio, stop o fine).

**Tabella del codice genetico**

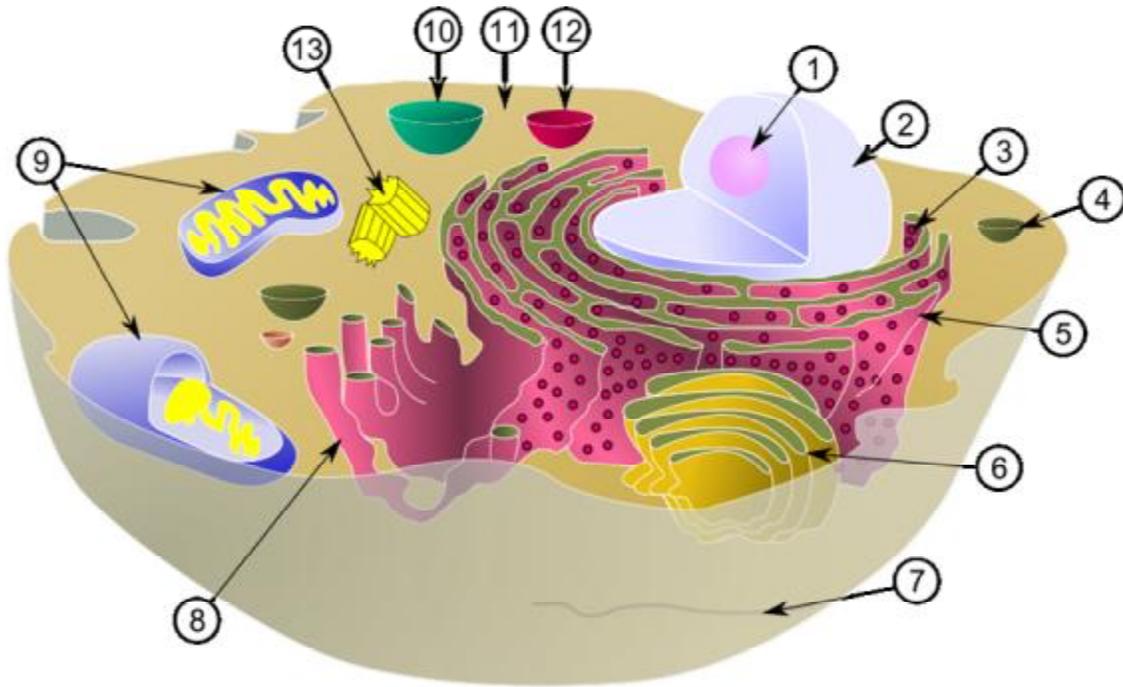
|            |                   | seconda base          |                      |                |                |   |
|------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------------|----------------|---|
|            |                   | U                     | C                    | A              | G              |   |
| prima base | U                 | UUU fenilalanina      | UCU serina           | UAU tirosina   | UGU cisteina   | U |
|            |                   | UUC fenilalanina      | UCC serina           | UAC tirosina   | UGC cisteina   | C |
|            |                   | UUA leucina           | UCA serina           | UAA stop ocra  | UGA stop opale | A |
|            |                   | UUG leucina, start    | UCG serina           | UAG stop ambr  | UGG triptofano | G |
|            | C                 | CUU leucina           | CCU prolina          | CAU istalina   | CGU arginina   | U |
|            |                   | CUC leucina           | CCC prolina          | CAC istidina   | CGC arginina   | C |
|            |                   | CUA leucina           | CCA prolina          | CAA glutammina | CGA arginina   | A |
|            |                   | CUG leucina, start    | CCG prolina          | CAG glutammina | CGG arginina   | G |
|            | A                 | AUU isoleucina, start | ACU treonina         | AAU asparagina | AGU serina     | U |
|            |                   | AUC isoleucina        | ACC treonina         | AAC asparagina | AGC serina     | C |
|            |                   | AUA isoleucina        | ACA treonina         | AAA lisina     | AGA arginina   | A |
|            |                   | AUG metionina, start  | ACG treonina         | AAG lisina     | AGG arginina   | G |
| G          | GUU valina        | GCU alanina           | GAU acido aspartico  | GGU glicina    | U              |   |
|            | GUC valina        | GCC alanina           | GAC acido aspartico  | GGC glicina    | C              |   |
|            | GUA valina        | GCA alanina           | GAA acido glutammico | GGA glicina    | A              |   |
|            | GUG valina, start | GCG alanina           | GAG acido glutammico | GGG glicina    | G              |   |

Nel trasferimento del segnale da una struttura all'altra (es dal DNA all'mRNA, dall'mRNA al tRNA ...) vale la *legge della complementarità*, cioè, ciascun aminoacido richiama quello complementare. Così, nel DNA, la citosina richiama la guanina (e viceversa) e l'adenina richiama la timina (e viceversa); nell'RNA, la citosina richiama la guanina (e viceversa) e l'adenina richiama l'uracile (e viceversa). Nel passaggio dal DNA all'RNA, la citosina richiama la guanina (e viceversa), l'adenina richiama l'uracile e la timina richiama l'adenina.



Il *gene*, è un tratto di DNA in grado di svolgere una funzione biologica, cioè produrre una proteina (*geni strutturali*) o modulare la trascrizione dei geni strutturali (*geni regolatori*).

## STRUTTURA DELLA CELLULA



1=Nucleolo, 2=Nucleo, 3=Ribosomi, 4=Vescicole, 5=Reticolo endoplasmatico rugoso, 6=Apparato di Golgi, 7=Citoscheletro, 8=Reticolo endoplasmatico liscio, 9=Mitocondri, 10=Vacuoli, 11=Citoplasma, 12=Lisosomi, 13=Centriolo

