

Lezione 19

Cenni sulle Cellule Germinali.

- Meccanismo molecolare della meiosi e sue conseguenze genetiche.
- Il crossing over.
- Le differenze tra mitosi e meiosi.
- Cause di aneuploidia.
- La meiosi nella gametogenesi umana maschile e femminile.
- Il concetto della cellula staminale.

La Morte Cellulare

- Necrosi e apoptosi.
- La via apoptotica intrinseca ed estrinseca.
- Le caspasi iniziatrici ed esecutrici.
- La MOMP, il citocromo C e l'apoptosoma.
- Le proteine pro- e antiapoptotiche (la famiglia di BCL2).
- I recettori di morte e le vie di segnalazione.

La Meiosi e la Riproduzione Sessuale



Riproduzione sessuale e variabilità genetica

- Molti eucarioti si riproducono sessualmente.
- **I genomi dei due genitori si mescolano** per produrre **progenie geneticamente distinta** da entrambi.
- Le cellule degli **organismi diploidi** contengono:
 - **Due copie di ogni cromosoma** → **cromosomi omologhi**.
 - Una copia **materna** e una **paterna**.
- **La riproduzione sessuale richiede** un processo specializzato: **la meiosi**.
- Scopo: **ridurre il numero dei cromosomi** da **diploide ($2n$)** ad **aploide (n)**.
- Le cellule aploidi formate si differenziano in **gameti (spermatozoi e oociti)**.
- La **fecondazione** fonde due gameti aploidi → **zigote diploide**.

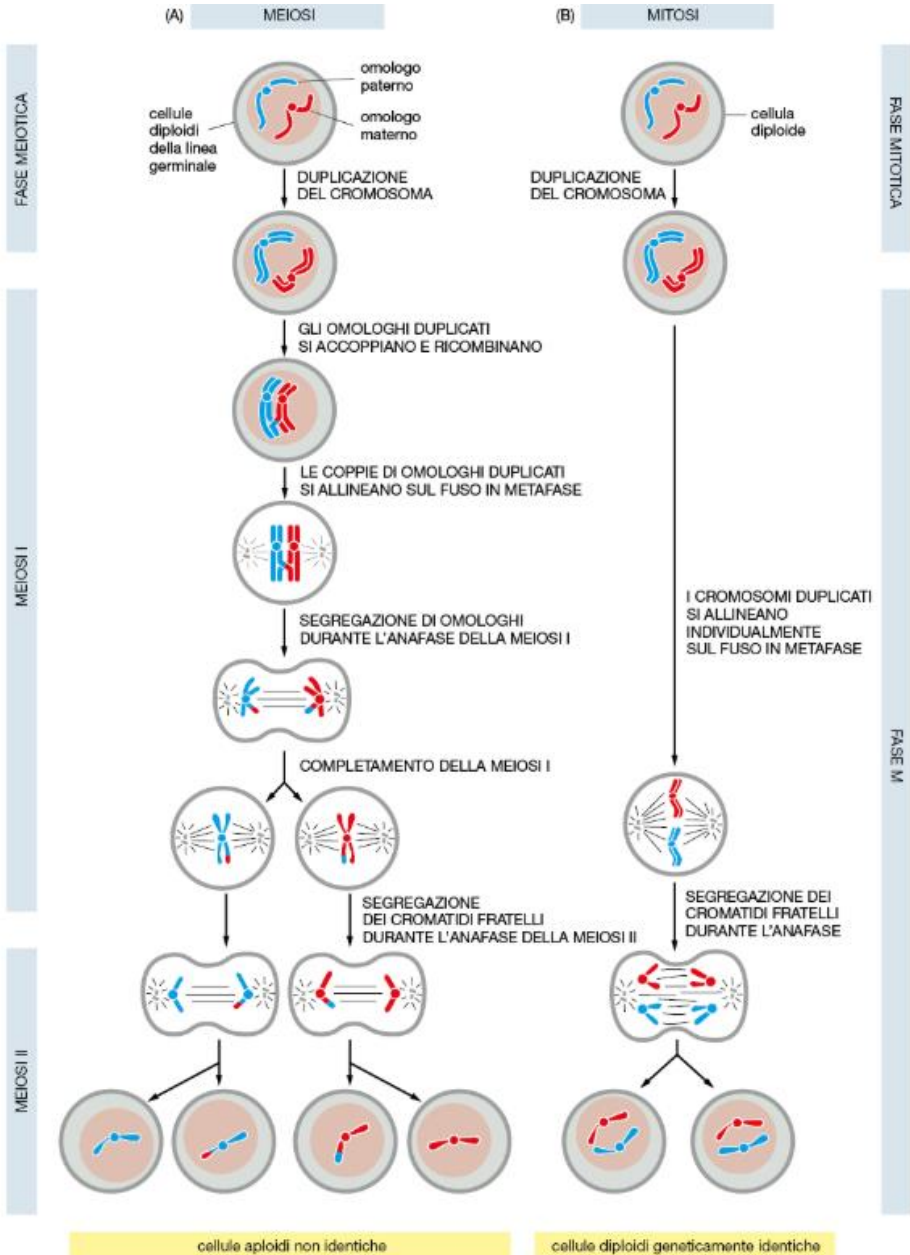
Ruolo della Meiosi nella Variabilità genetica



Significato biologico della meiosi

- **Ogni ciclo sessuale alterna:**
 - **Meiosi** → riduzione del numero cromosomico.
 - **Fecondazione** → ripristino del numero diploide.
- La meiosi introduce **variabilità genetica** attraverso:
 - **Assortimento indipendente** dei cromosomi omologhi.
 - **Ricombinazione genetica (crossing over)** tra cromatidi non fratelli.
- Risultato: **gameti unici**, geneticamente diversi tra loro e dai genitori.

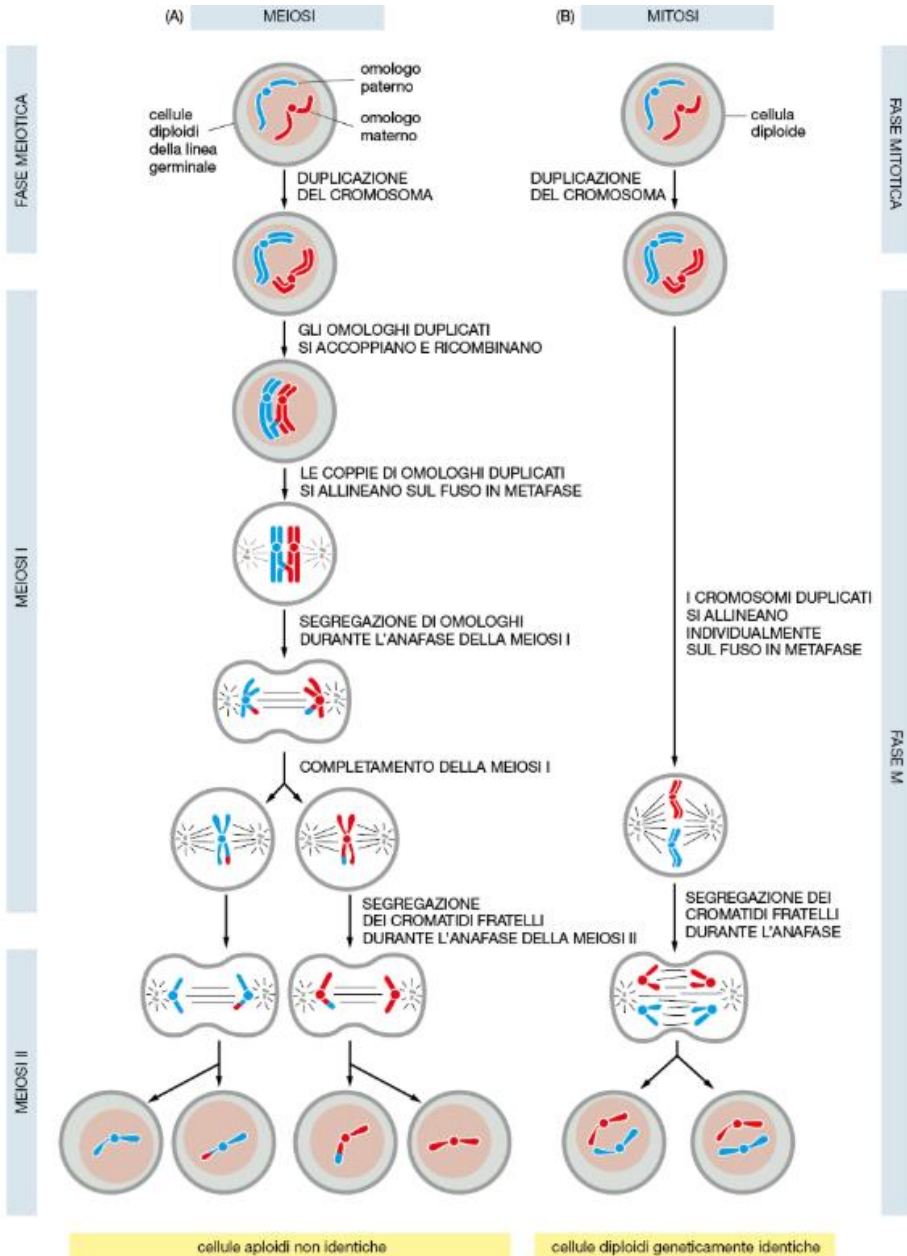
Le due Divisioni della Meiosi



Meiosi I e Meiosi II

- Un solo ciclo di **replicazione del DNA** precede due divisioni nucleari:
 - Meiosi I (divisione riduzionale):** separa i cromosomi omologhi.
 - Meiosi II (divisione equazionale):** separa i cromatidi fratelli.
- Risultato finale:
 - 1 cellula diploide ($2n$) $\rightarrow$ 4 cellule aploidi (n).**
 - Ogni cellula eredita **una sola copia** (materna o paterna) di ciascun cromosoma.

Fasi Principali della Meiosi



Visione d'insieme delle fasi meiotiche

- 1. Interfase (fase S):** duplicazione del DNA → da un cromosomi a due cromatidi fratelli.
- 2. Meiosi I:**
 - **Profase I:** appaiamento degli omologhi + ricombinazione (crossing over).
 - **Metafase I:** allineamento dei bivalenti sul piano equatoriale.
 - **Anafase I:** separazione degli omologhi.
 - **Telofase I** e citochinesi: formazione di due cellule aploidi.
- 3. Meiosi II:**
 - Simile alla mitosi → separazione dei cromatidi fratelli.

Appaiamento degli Omologhi nella Profase I

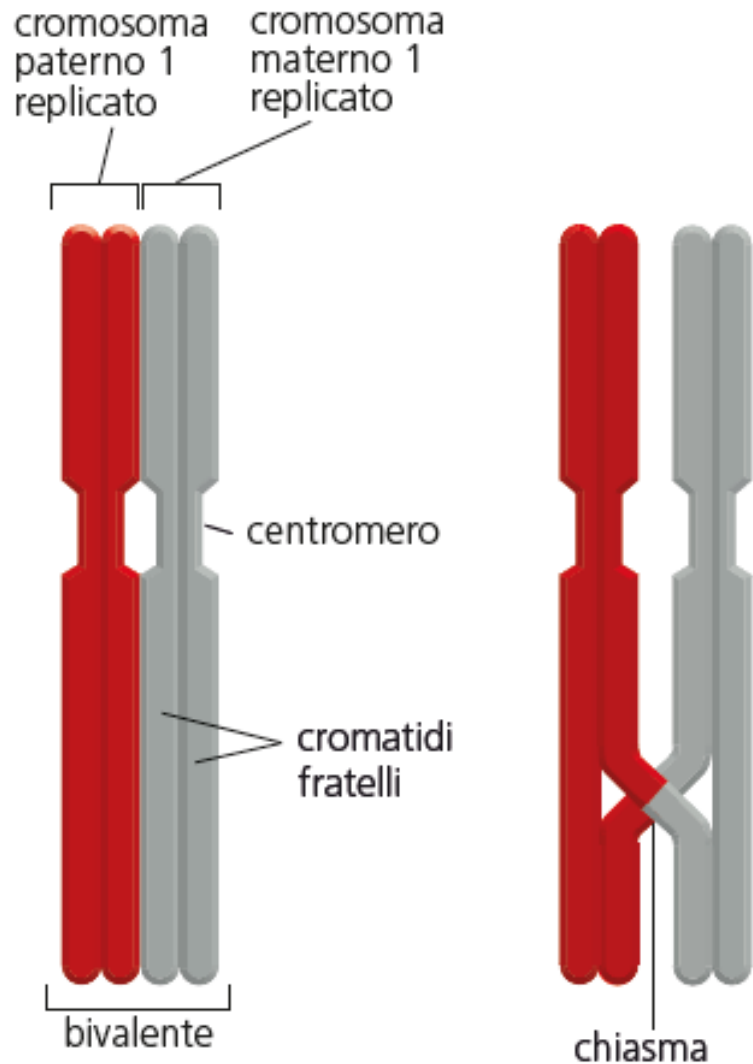


Appaiamento degli omologhi e formazione dei bivalenti

Durante la mitosi, i cromosomi **omologhi** (o semplicemente detti omologhi) **si comportano in modo indipendente**.

- Durante la **meiosi I**, è essenziale che gli omologhi:
 - si **riconoscano**,
 - si **appaiano** fisicamente,
 - si **biorientino correttamente** sul fuso meiotico.
- Questo processo avviene durante una **profase I molto prolungata**:
 - ore nei lieviti,
 - giorni nei topi,
 - settimane nelle piante superiori.

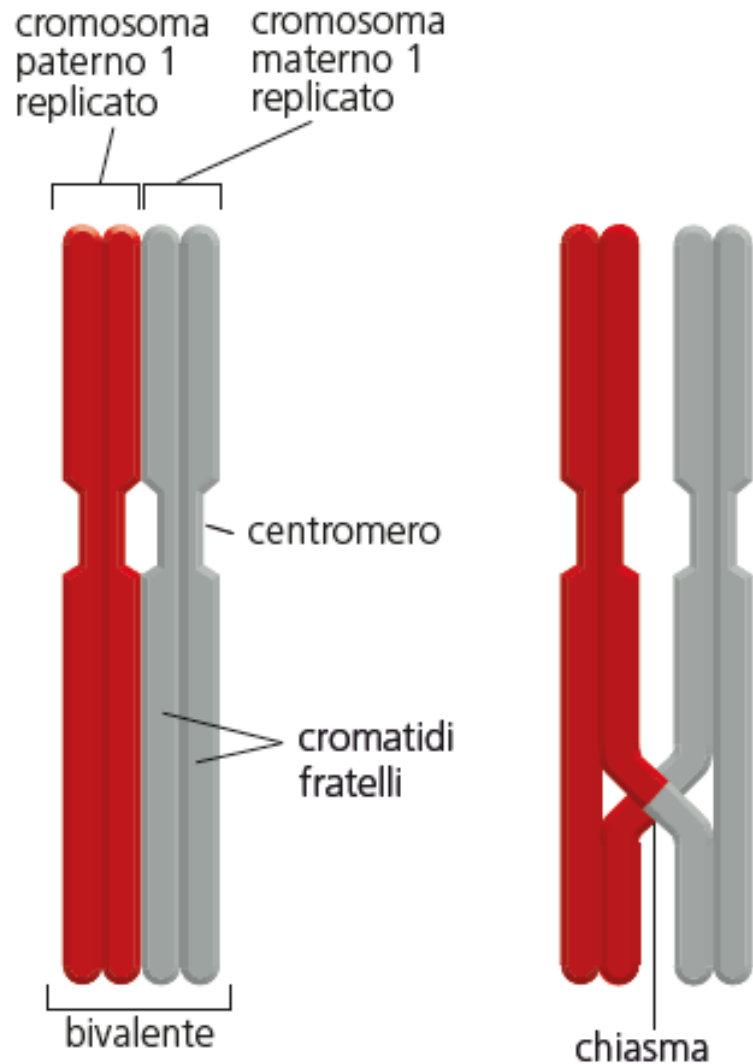
Struttura dei Cromosomi nella Profase I



Dalla duplicazione all'appaiamento

- All'inizio della profase I:
 - I cromosomi duplicati appaiono come strutture filiformi.
 - I cromatidi fratelli sono così strettamente uniti da sembrare un'unica unità.
- Gli omologhi iniziano ad associarsi lungo la loro lunghezza.
- Questo processo di riconoscimento è detto **appaiamento**.
- In alcuni organismi, l'appaiamento inizia grazie a **sequenze complementari di DNA** chiamate **siti di appaiamento**.

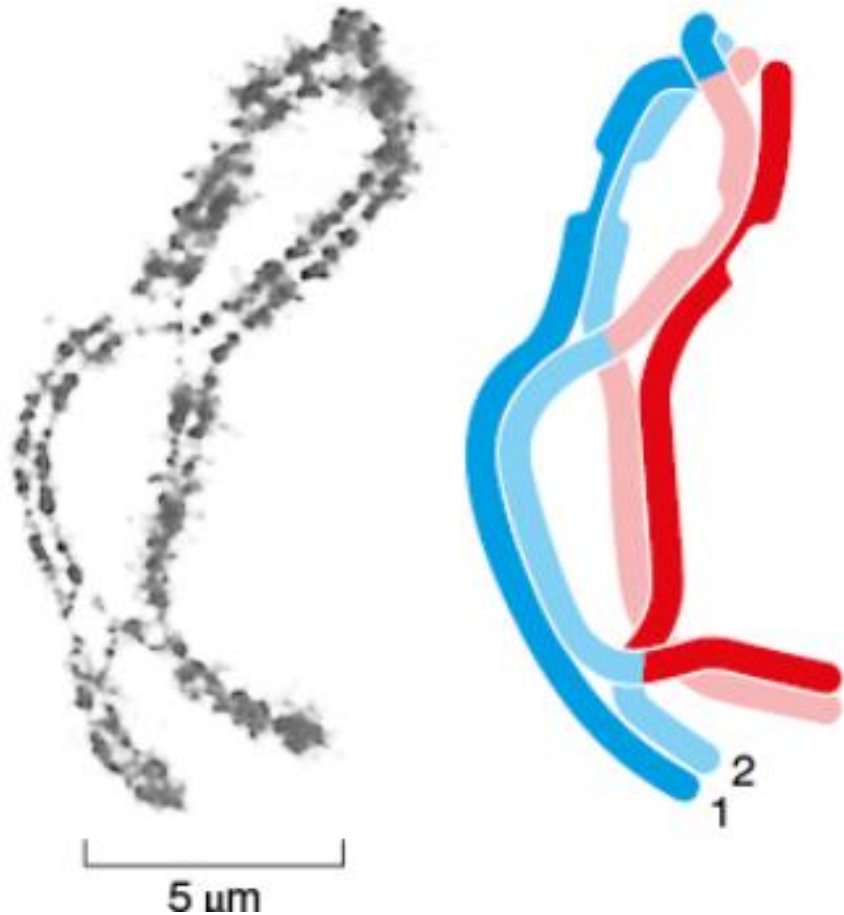
Bivalenti e Complesso Sinaptonemico



Formazione dei bivalenti

- Continuando la profase I, **gli omologhi si giustappongono strettamente** → formazione di una **struttura a quattro cromatidi: il bivalente**.
- **Ogni bivalente** è costituito da:
 - **due cromosomi omologhi duplicati** (ciascuno con due cromatidi fratelli).
- **Gli omologhi sono tenuti insieme** da un **complesso proteico**
- **Complesso sinaptonemico** → struttura che media l'allineamento preciso.

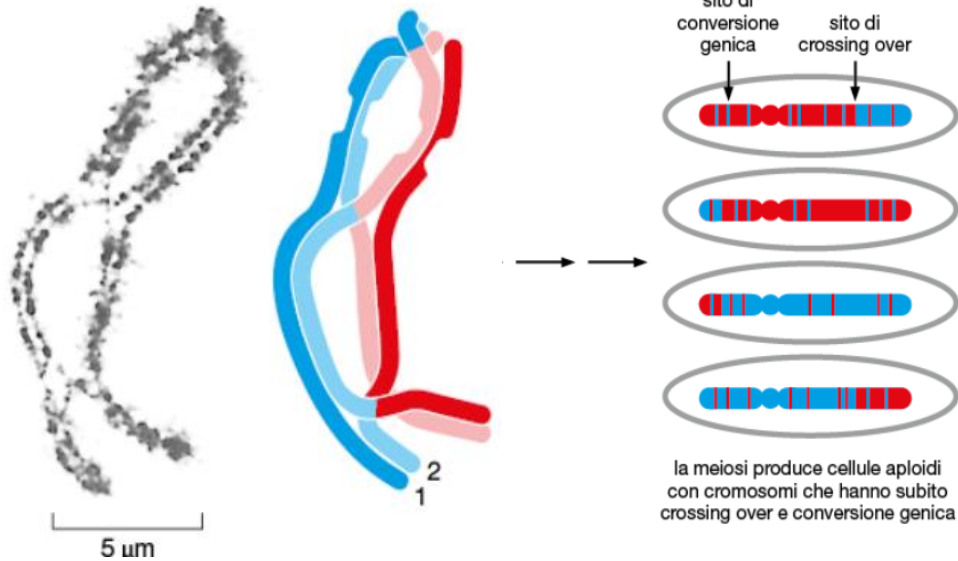
Appaiamento Omologhi: Formazione del complesso sinaptonemico



Dall'appaiamento alla sinapsi

- Dopo l'appaiamento iniziale, gli omologhi si **giustappongono strettamente**.
- I loro **assi strutturali** (centri assiali) sono distanti ~400 nm.
- Questo avvicinamento dipende da **rotture programmate a doppio filamento (DSB)** del DNA nei cromatidi fratelli.
- Il **complesso di ricombinazione** si assembla in **corrispondenza di una rottura DSB** e:
 - lega la sequenza omologa sul cromosoma partner,
 - facilita l'allineamento e l'avvolgimento reciproco.
- Questo è l'**allineamento presinaptico**.

Ricombinazione Genetica e Crossing Over



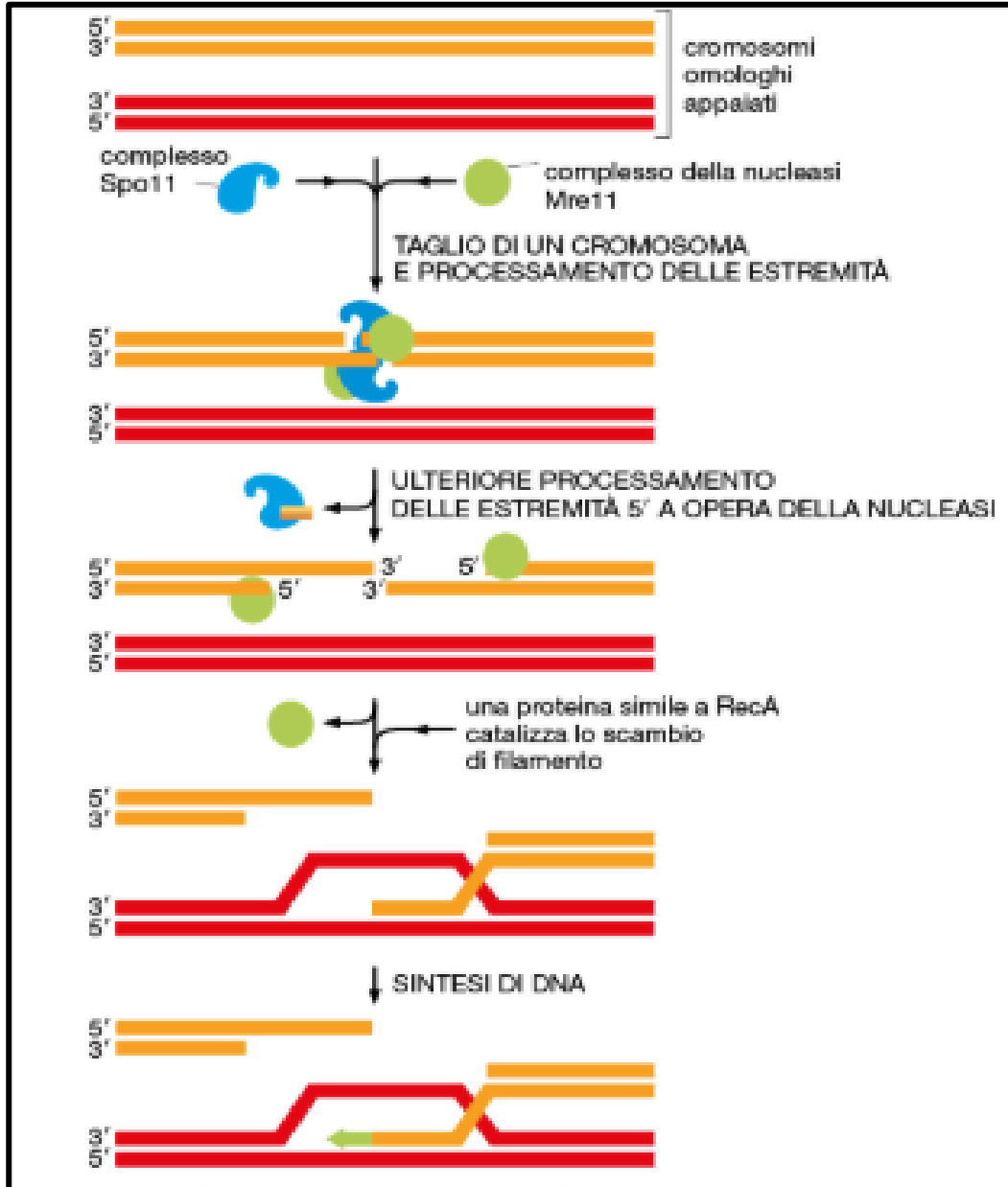
Scambio di materiale genetico tra omologhi

- Durante la profase I, si verificano **rotture programmate a doppio filamento (DSB)** nel DNA.
- Queste rotture innescano eventi di **ricombinazione genetica**.

Dove avvengono le rotture DSB

- Le **rotture a doppio filamento (DSB)** si possono formare quasi ovunque, ma la distribuzione **non è uniforme**.
- **Punti caldi (hotspots)**: regioni di DNA **accessibili** → DSB più frequenti.
- **Punti freddi (coldspots)**: regioni di **eterocromatina**, in particolare **peri-centromeriche** e **telomeriche** → DSB rare.
- Una DSB ha **elevata probabilità** di dare origine a un **crossing over** stabile.

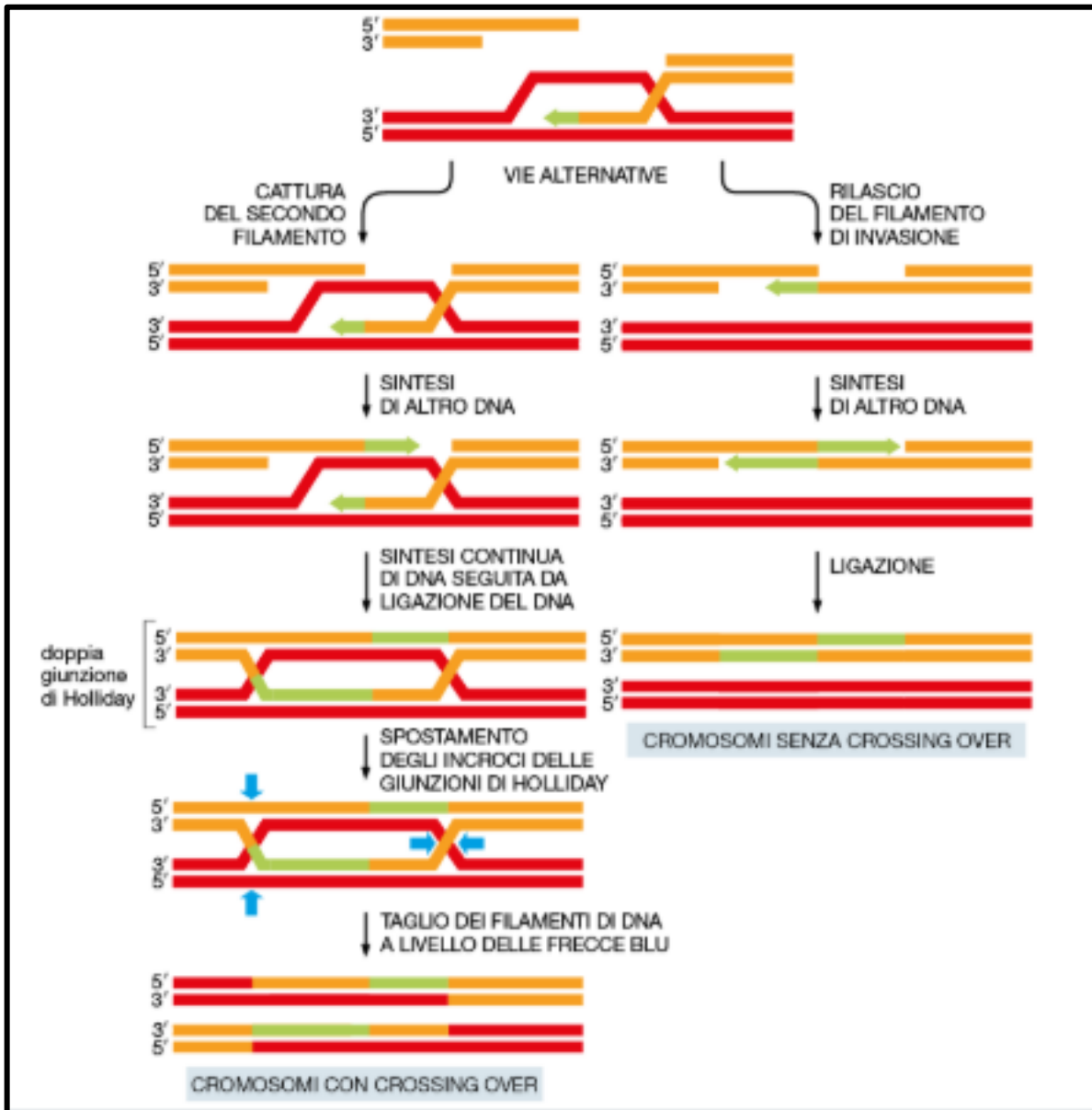
Ricombinazione Genetica e Crossing Over



La ricombinazione omologa nella meiosi può generare crossing over tra i cromosomi.

- Una volta che il complesso Spo11 ha **rotto il DNA duplex** e che il complesso Mre11 **ha processato le estremità**, la **ricombinazione omologa** può procedere **attraverso vie alternative**.
- Una via (**parte destra** della figura) assomiglia molto alla **reazione di riparazione della rottura a doppio filamento** e dà origine a **cromosomi** che sono stati “**riparati**” ma che **non hanno subito crossing over**.
- L'altra (**parte sinistra** della figura) procede attraverso una **doppia giunzione di Holliday** e produce due **cromosomi** che **hanno subito crossing over**.
- **Durante la meiosi** i cromosomi **omologhi** materni e paterni sono **tenuti saldamente insieme** e tra loro avvengono **entrambi i tipi di ricombinazione**.

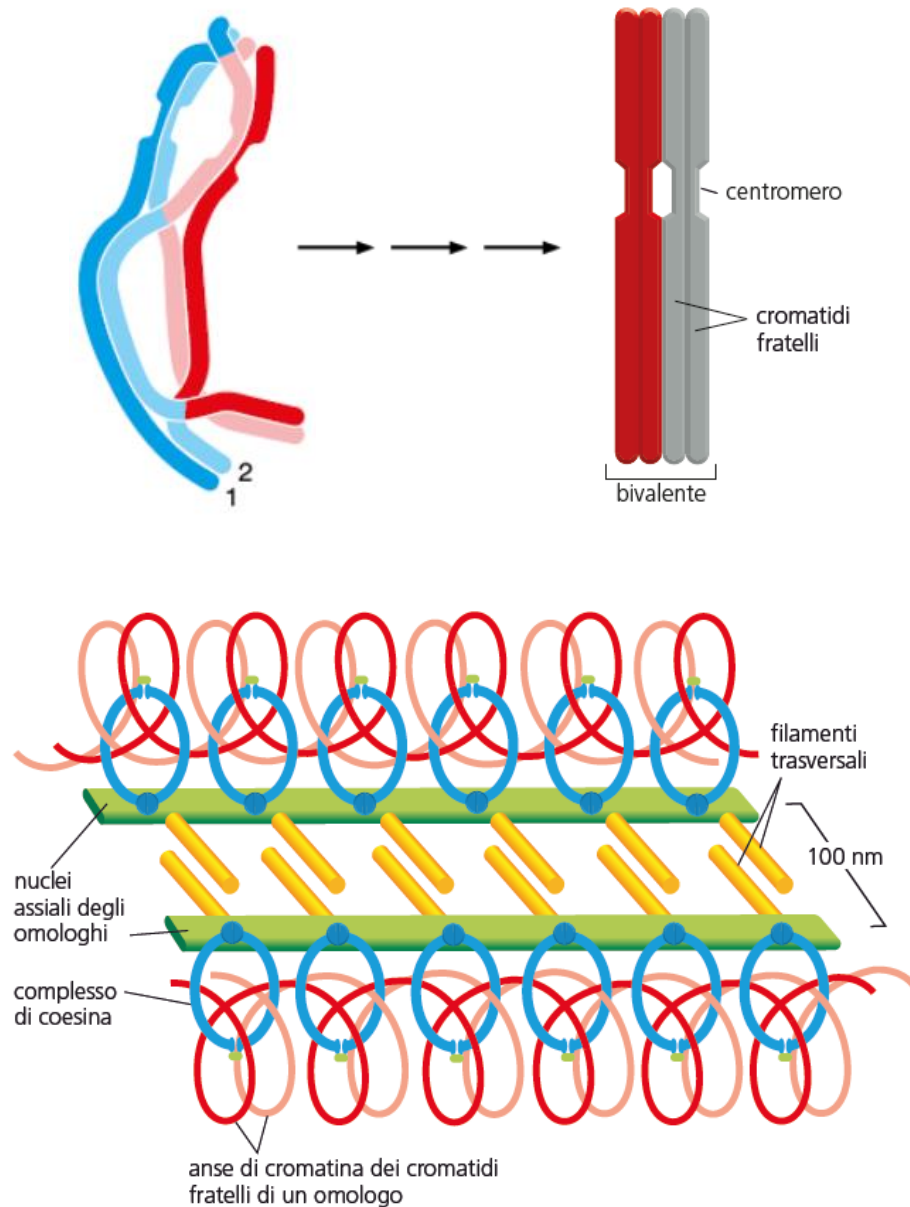
Ricombinazione Genetica e Crossing Over



La ricombinazione omologa nella meiosi può generare crossing over tra i cromosomi.

- Una volta che il complesso Spo11 ha **rotto il DNA duplex** e che il complesso Mre11 ha **processato le estremità**, la **ricombinazione omologa** può procedere **attraverso vie alternative**.
- Una via (**parte destra** della figura) assomiglia molto alla **reazione di riparazione della rottura a doppio filamento** e dà origine a **cromosomi** che sono stati “**riparati**” ma che **non hanno subito crossing over**.
- L'altra (**parte sinistra** della figura) procede attraverso una **doppia giunzione di Holliday** e produce due **cromosomi** che **hanno subito crossing over**.
- Durante la meiosi** i cromosomi **omologhi** materni e paterni sono **tenuti saldamente insieme** e tra loro avvengono **entrambi i tipi di ricombinazione**.

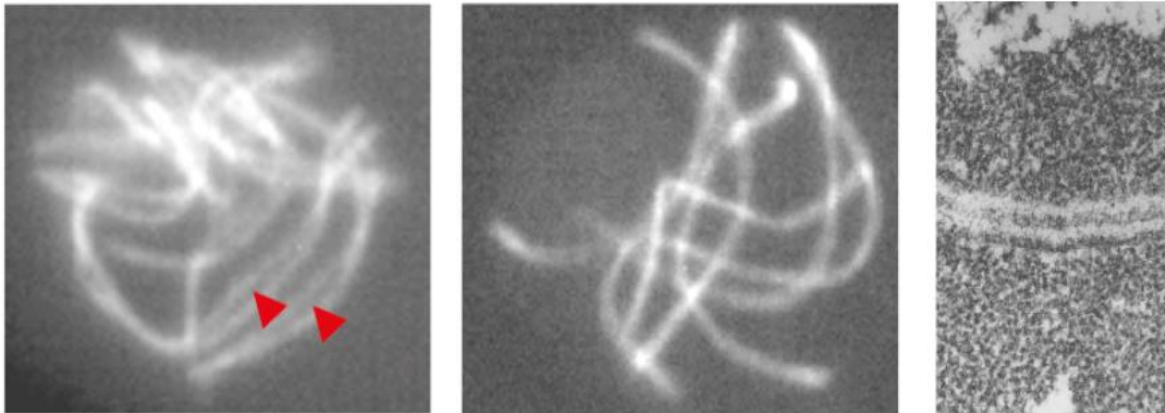
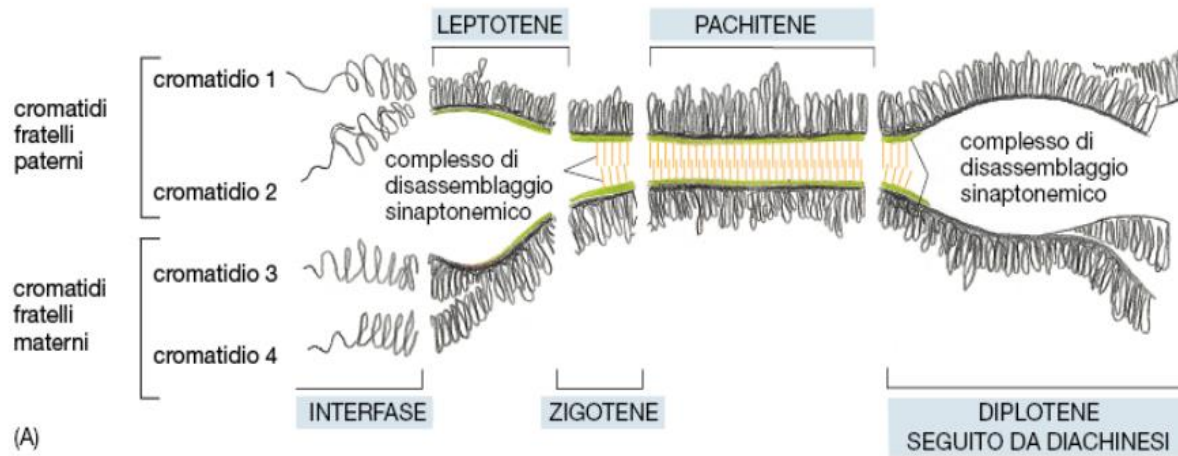
Il Complesso Sinaptonemico



Sinapsi e formazione del complesso sinaptonemico

- Dopo l'allineamento presinaptico segue la **sinapsi**: i **due centri assiali degli omologhi si connettono** tramite **filamenti trasversali**.
- Si forma una **struttura proteica a “cerniera”**: il **complesso sinaptonemico (SC)**.
- **Il complesso riduce la distanza** tra gli omologhi **da 400 nm → 100 nm**.
- **Mantiene l'allineamento preciso**, e **facilita e completa la ricombinazione genetica**.
- Anche se il **crossing over** inizia prima, il suo completamento avviene **all'interno del complesso sinaptonemico**.

Le Cinque Fasi della Profase I



La profase I è suddivisa in **5 stadi successivi**:

1. Leptotene:

- I **cromosomi omologhi** si **condensano** e iniziano ad **appaiarsi**.
- Inizia la **ricombinazione genetica**.

2. Zigotene:

- Inizio dell'**assemblaggio del complesso sinaptonemico**.
- Gli omologhi si **associano più strettamente** nelle regioni dove avviene la ricombinazione.

3. Pachitene:

- Il **complesso sinaptonemico** è **completo** su tutta la **lunghezza dei bivalenti**.
- La **sinapsi** è **totale** e il **crossing over** è in corso.

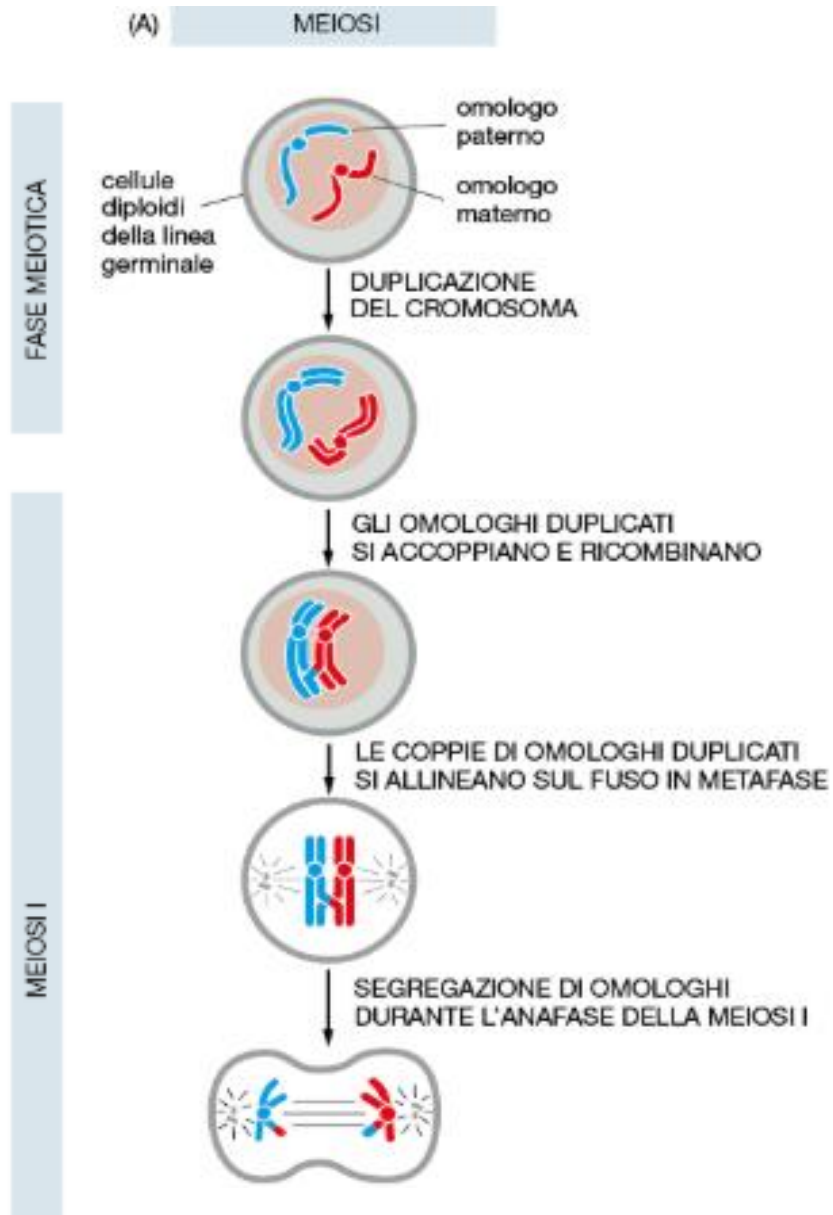
4. Diplotene:

- Inizia la **desinapsi** → **disassemblaggio del complesso sinaptonemico**.
- I cromosomi si **accorciano e condensano** ulteriormente.
- **Emergono i chiasmi**, visibili al microscopio.

5. Diacinesi:

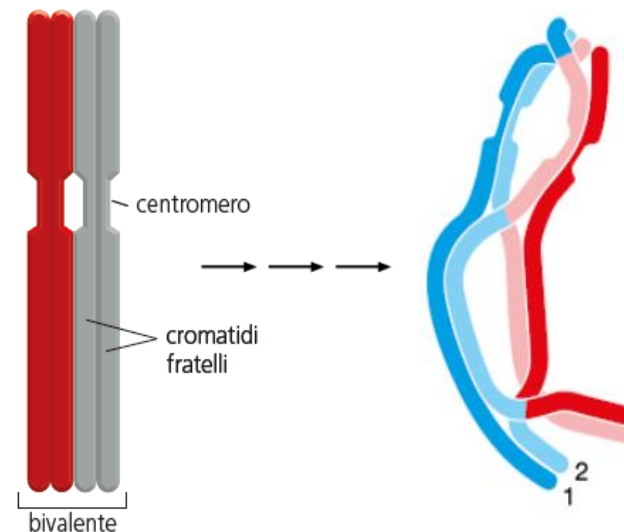
- **Fase finale** della profase I.
- I **chiasmi mantengono uniti gli omologhi** → **pronti alla segregazione**.

I Chiasmi: Memoria del Crossing Over



I chiasmi tengono uniti gli omologhi dopo la sinapsi

- Alla fine del diplotene il complesso sinaptonemico si disassembla.
- I crossing over completati restano visibili come chiasmi.
- I chiasmi e le coesine rappresentano le connessioni fisiche tra cromatidi non fratelli, garantiscono la coesione tra omologhi fino all'anafase I.
- I chiasmi: mantengono uniti gli omologhi fino all'anafase I ed assicurano una segregazione corretta dei cromosomi.



Alla fine della profase I:

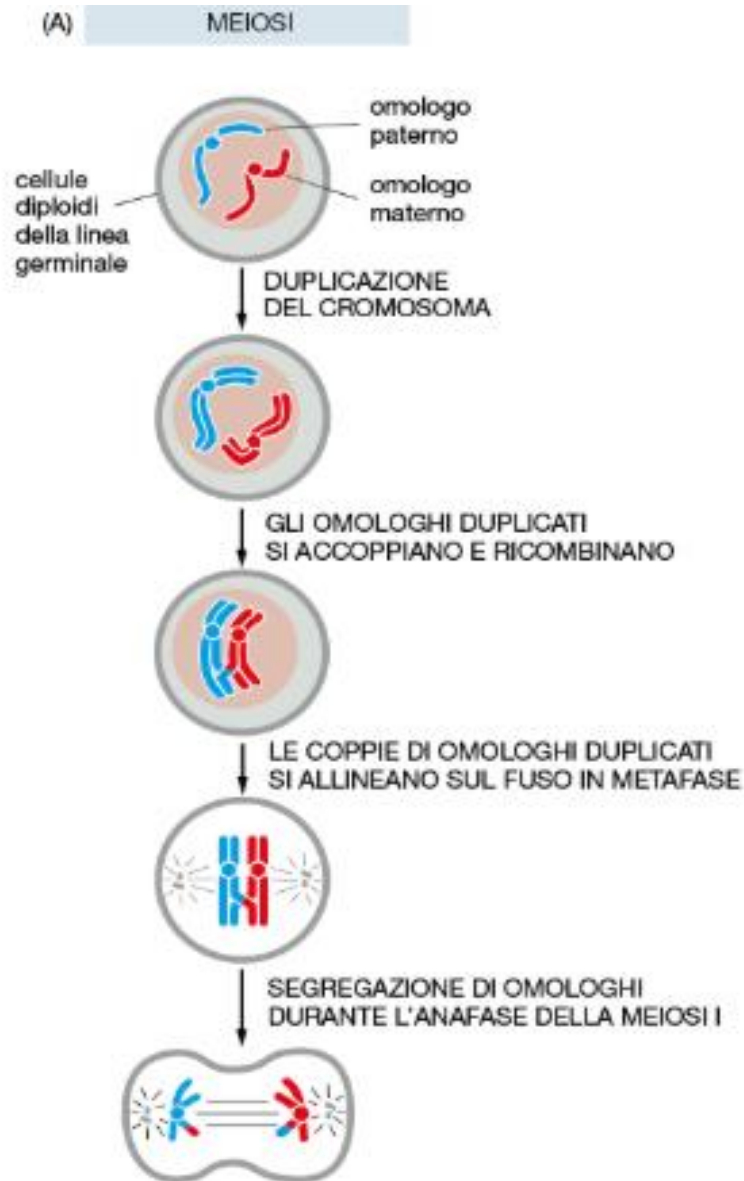
- ogni bivalente contiene almeno un chiasma.
- la cellula è pronta alla metafase I.

Senza chiasmi né coesione → gli omologhi si separerebbero prematuramente.

Dal Riconoscimento all'Incrocio: Recap

FASE MEIOTICA

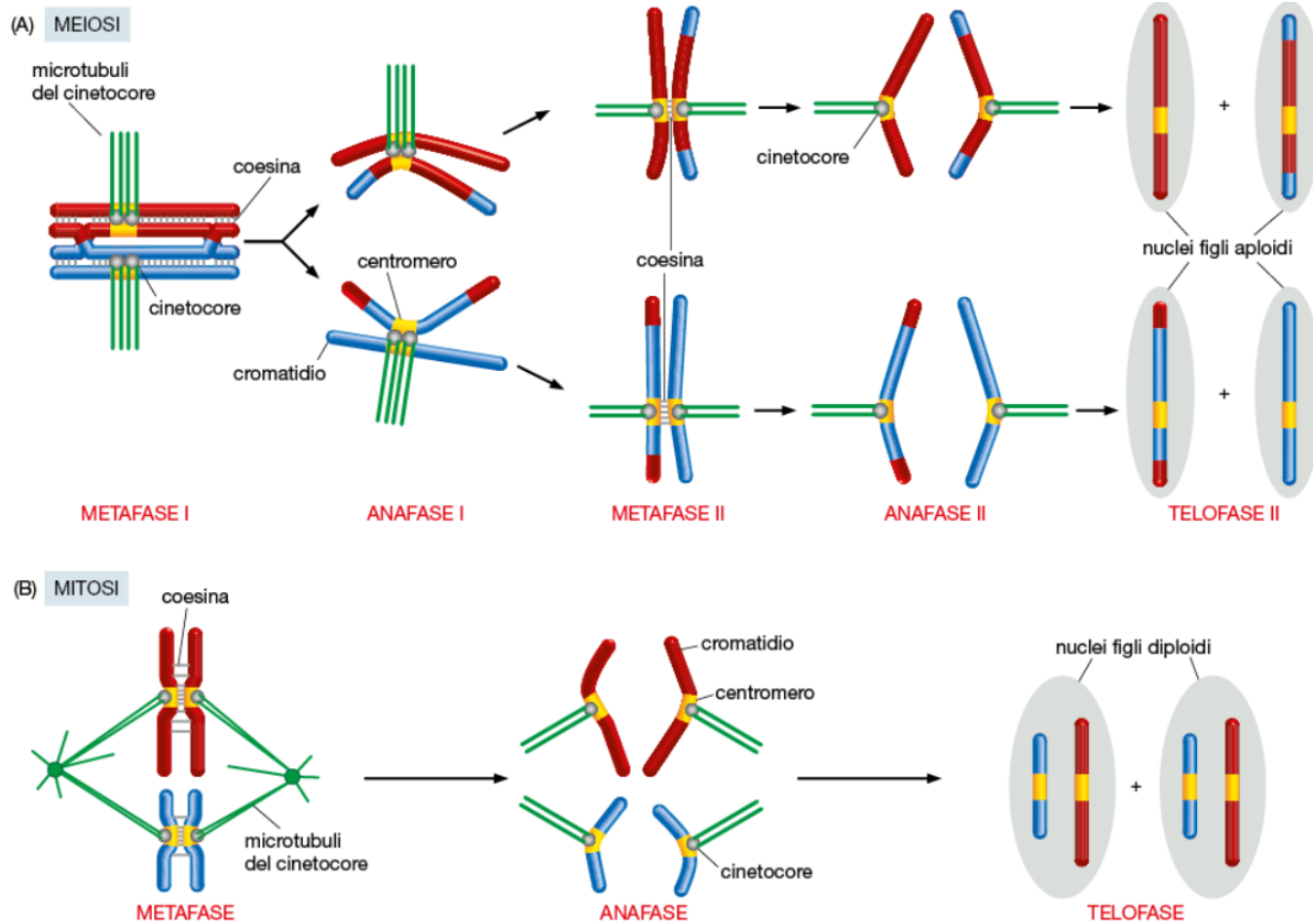
MEIOSI I



Schema riepilogativo:

- **Duplicazione** del DNA → cromosomi a due cromatidi.
 - **Appaiamento** degli omologhi → bivalenti.
 - **Ricombinazione (crossing over)** → formazione dei chiasmi.
 - **Separazione** degli omologhi in anafase I.
- Ogni passaggio è essenziale per:
- **generare diversità genetica,**
 - **assicurare la corretta segregazione cromosomica.**

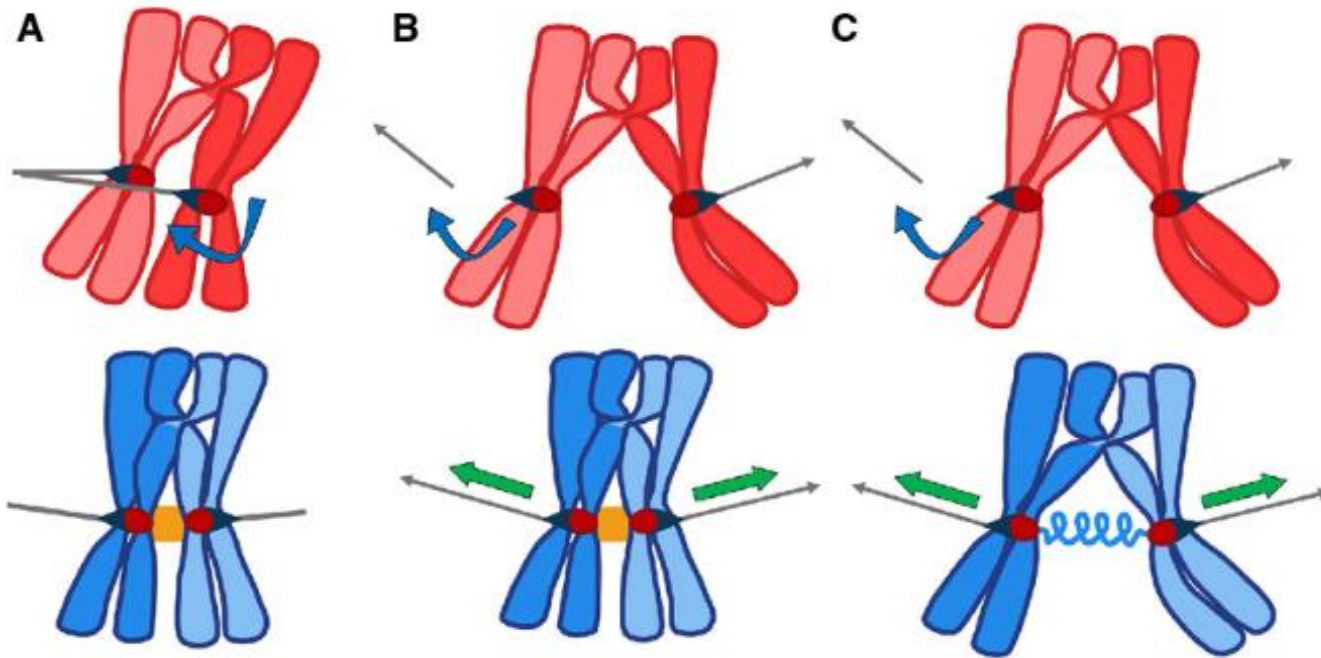
La Segregazione degli Omologhi nella Meiosi I



Meccanismi distintivi della meiosi I

- Nella meiosi I si separano gli omologhi, non i cromatidi fratelli.
- Differenze fondamentali rispetto alla mitosi:
 1. Orientamento dei cinetocori.
 2. Presenza del crossing over.
 3. Regolazione selettiva della coesione.

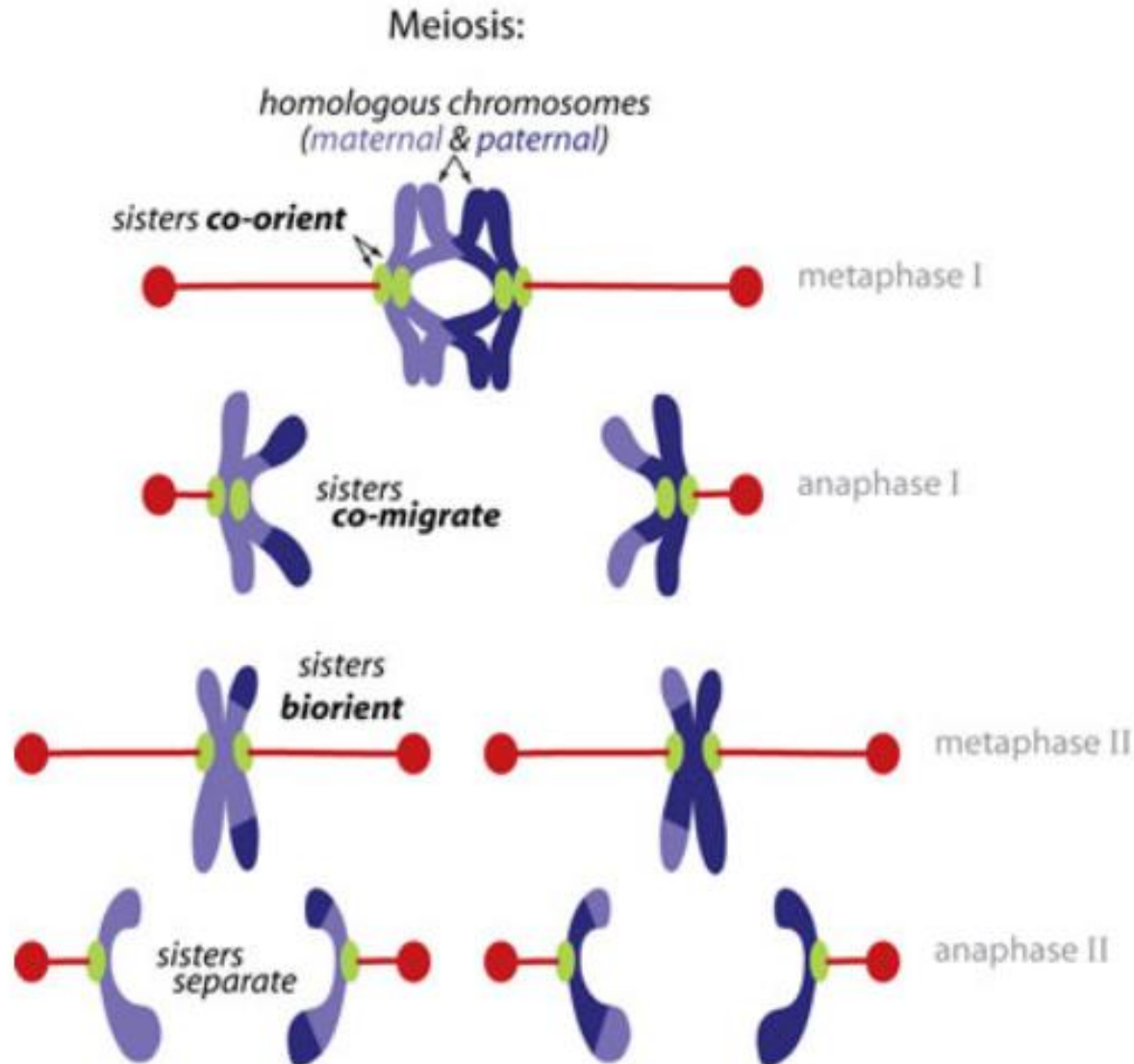
Fusione dei Cinetocori tra Cromosomi Omologhi



Cinetocori fratelli: uniti verso lo stesso polo

- In meiosi I, i cinetocori dei due cromatidi fratelli si fondono in una **unità funzionale unica**.
- Questa unità si lega a **microtubuli provenienti dallo stesso polo del fuso**.
- Nella **mitosi**, invece, i cinetocori fratelli si orientano verso **poli opposti**.
- La fusione è mediata da un **complesso proteico specifico della meiosi I**, localizzato al cinetocore.
- Dopo la meiosi I, queste **proteine** vengono **rimosse**, consentendo nella **meiosi II** una **biorientazione normale** come nella mitosi.

Ruolo di Legame del Crossing Over nel Biorientamento



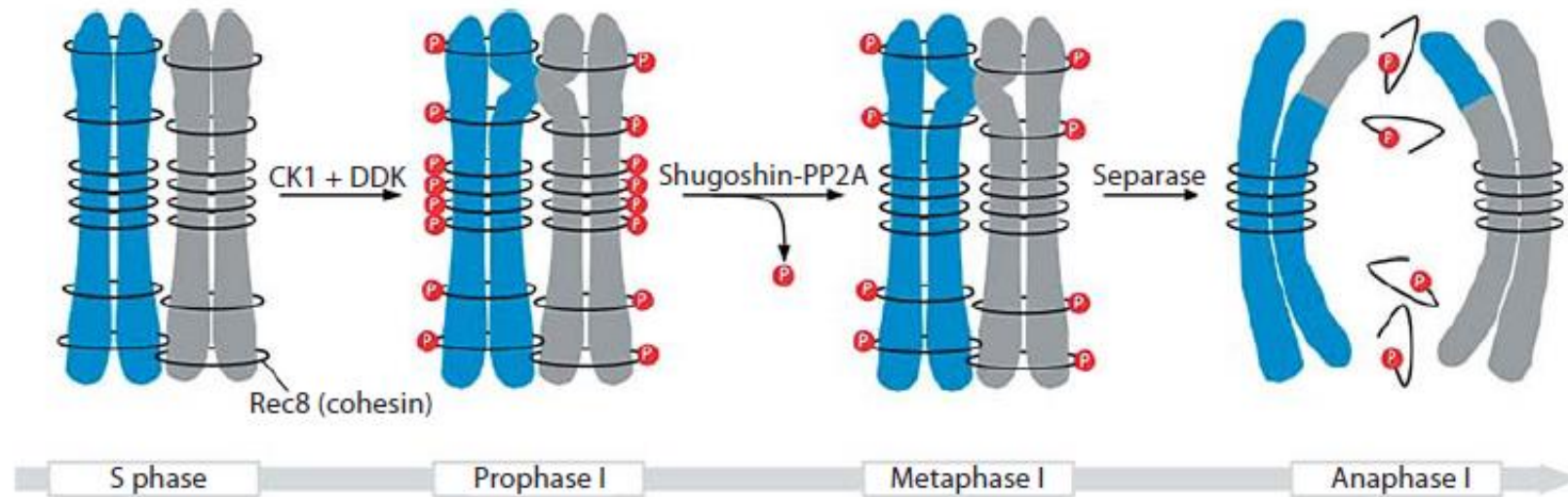
Il crossing over come legame fisico tra gli omologhi

- I crossing over creano un **legame meccanico forte** tra cromosomi omologhi.
- Funzione analoga a quella della **coesione** dei cromatidi fratelli nella mitosi.
- La **coesione dei bracci dei cromatidi fratelli** è indispensabile per:
 - **mantenere i chiasmi,**
 - **permettere la corretta tensione e biorientamento** sul fuso meiotico.
- **Senza crossing over** → **rischio di non-disgiunzione** (segregazione anomala).

Shugosina: Protezione della Coesione Centromerica

Shugosina: il “guardiano” della coesione centromerica

- Durante **anafase I**, la **coesione** viene **rimossa solo lungo i bracci** dei cromosomi.
- Le **regioni centromeriche restano intatte per mantenere uniti i cromatidi fratelli** (APC/C distrugge la **securina** → attiva la **separasi** → la separasi taglia le **coesine**)
- Ma le **coesine centromeriche** sono **protette** dalla **shugosina**. La shugosina **recluta una fosfatasi** che **rimuove i fosfati** → impedendo il taglio centromerico.
- **Dopo la meiosi I, la shugosina viene disattivata**, consentendo il passaggio all'**anafase II** con **taglio delle coesine centromeriche** e **separazione dei cromatidi fratelli**.



Come si Controllano Numero e Posizione dei Crossing Over

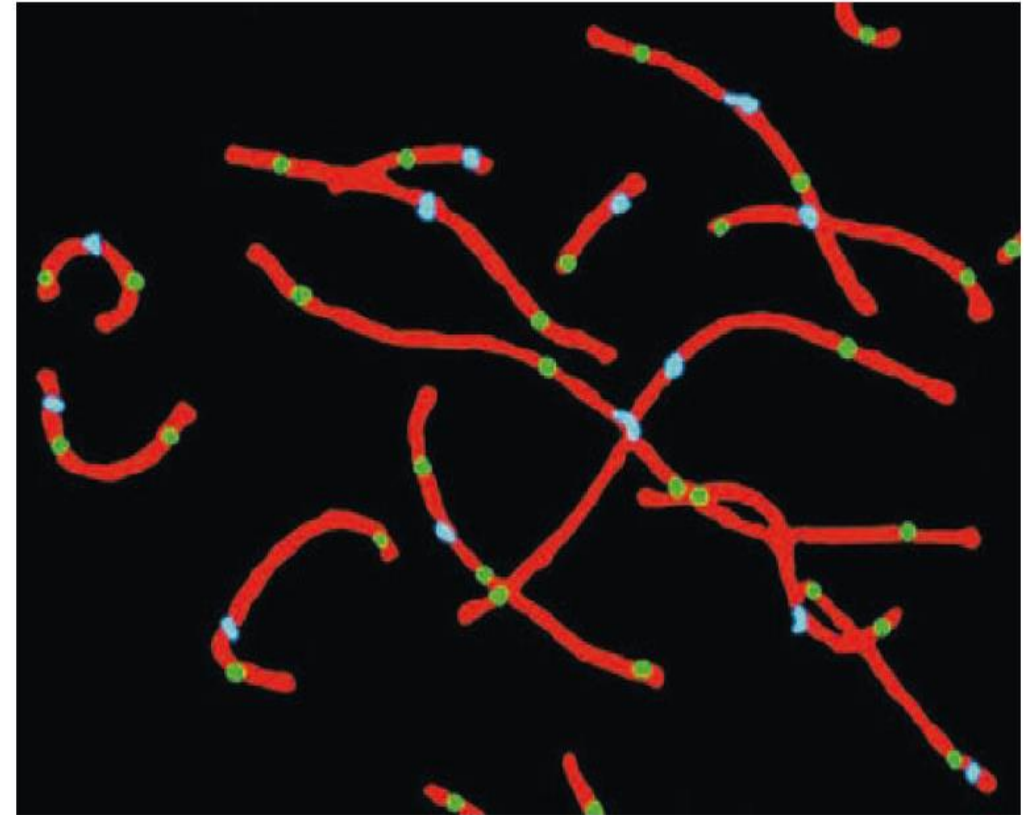
Due livelli di regolazione

1. Obbligatorietà del crossing over:

- **Almeno un CO per bivalente** (2-3 per coppia di omologhi) per garantire l'**ancoraggio** meccanico e il **corretto allineamento** sul fuso.

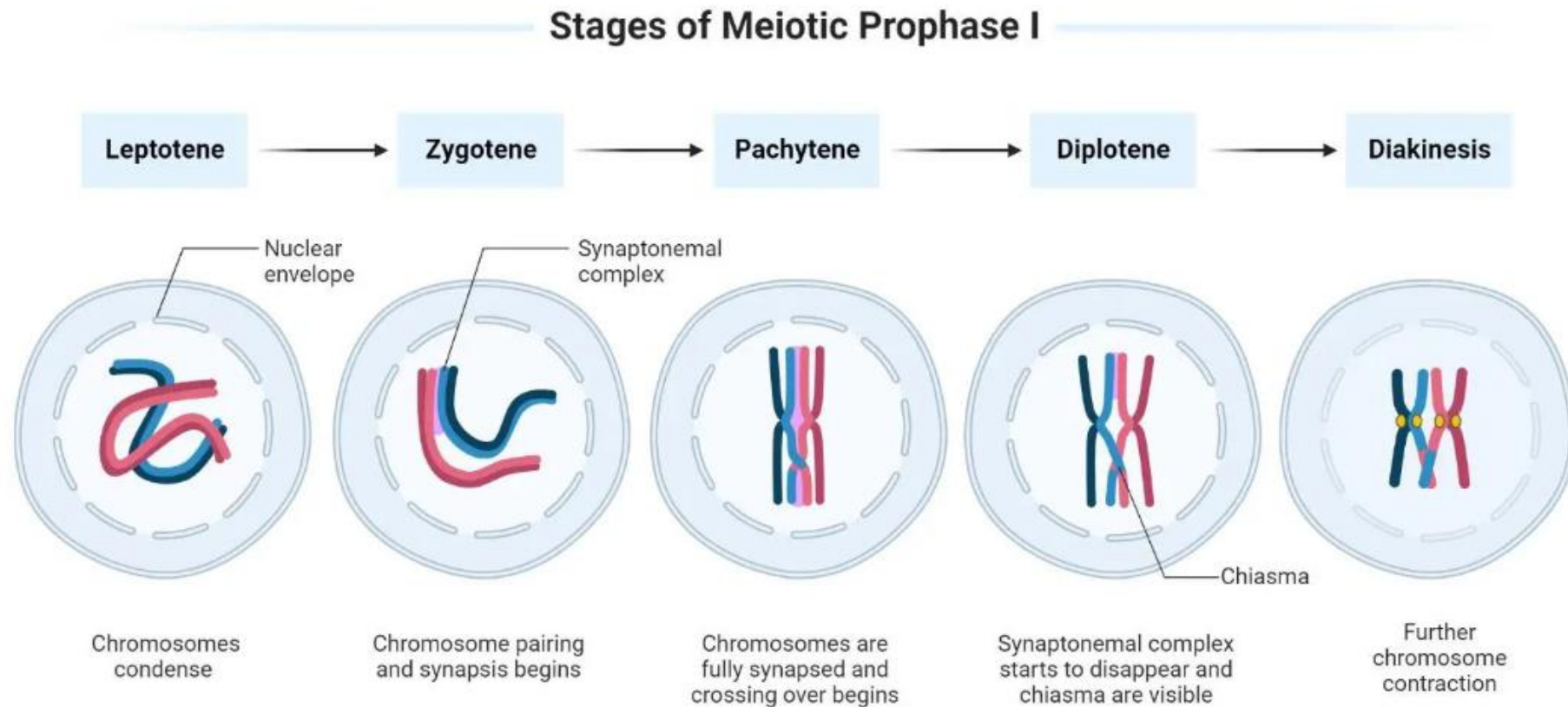
2. Interferenza da crossing over:

- **La presenza di un CO inibisce** la formazione di un **secondo CO vicino**.
- Probabile meccanismo: **riduzione locale** delle proteine che convertono DSB → CO stabili.
- **Entrambe** le regolazioni **agiscono prima** della **formazione del complesso sinaptonemico**.

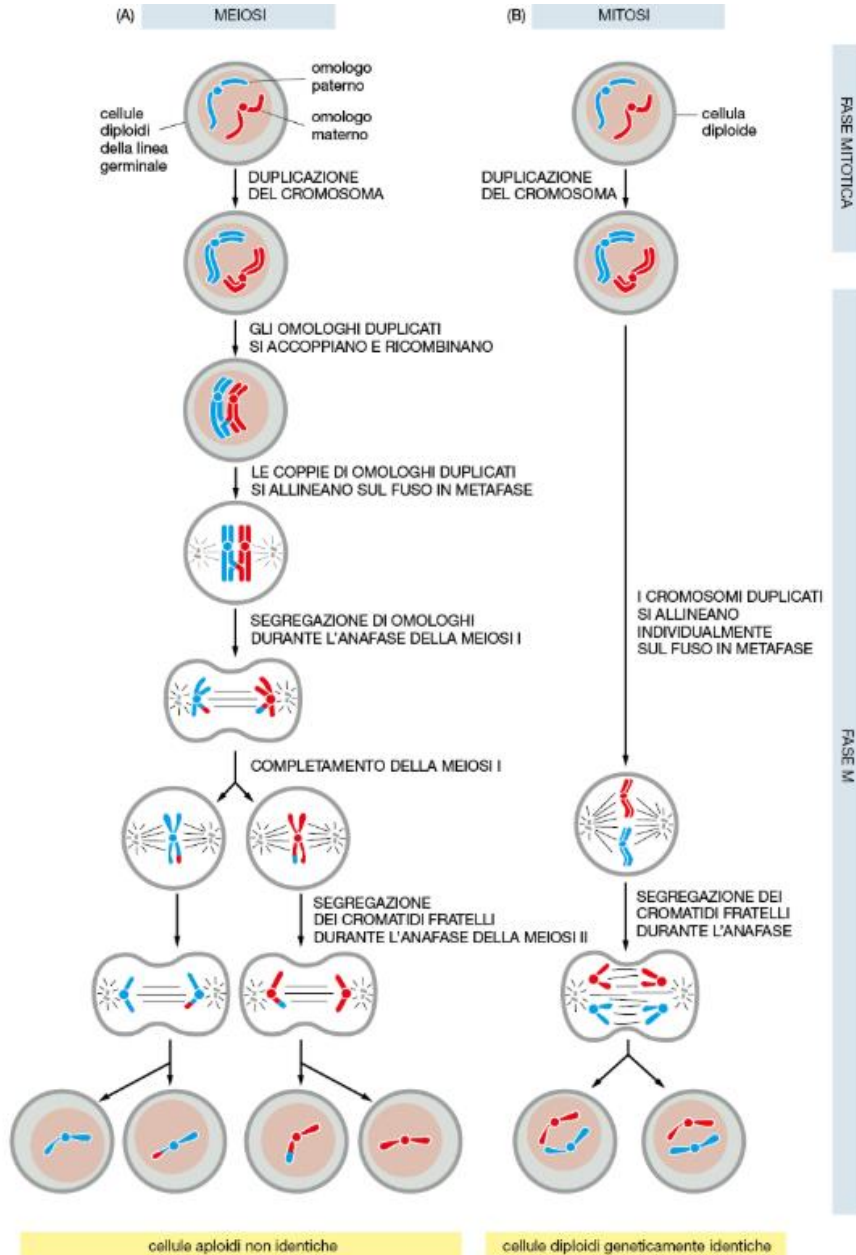


Crossing Over durante gli stadi della Meiosi I

1. Le **DSB** innescano il **macchinario di ricombinazione**.
2. Durante **zigotene/pachitene**: **conversione** di una quota di **DSB** in **CO stabili**, altre **CO** inibite.
3. Il **complesso sinaptonemico** supporta le fasi finali di **maturazione dei CO**.
4. I **CO** completati **diventano chiasmi** visibili in **diplotene**.



Completamento della meiosi II



Dopo la meiosi I, ogni cellula contiene:

- **cromosomi duplicati** (due cromatidi fratelli per cromosoma),
- **ma solo una copia di ciascun omologo.**

Nella meiosi II:

- **i cromatidi fratelli si biorientano** verso poli opposti,
- **la separasi taglia le coesine centromeriche,**
- **avviene la separazione finale dei fratelli.**

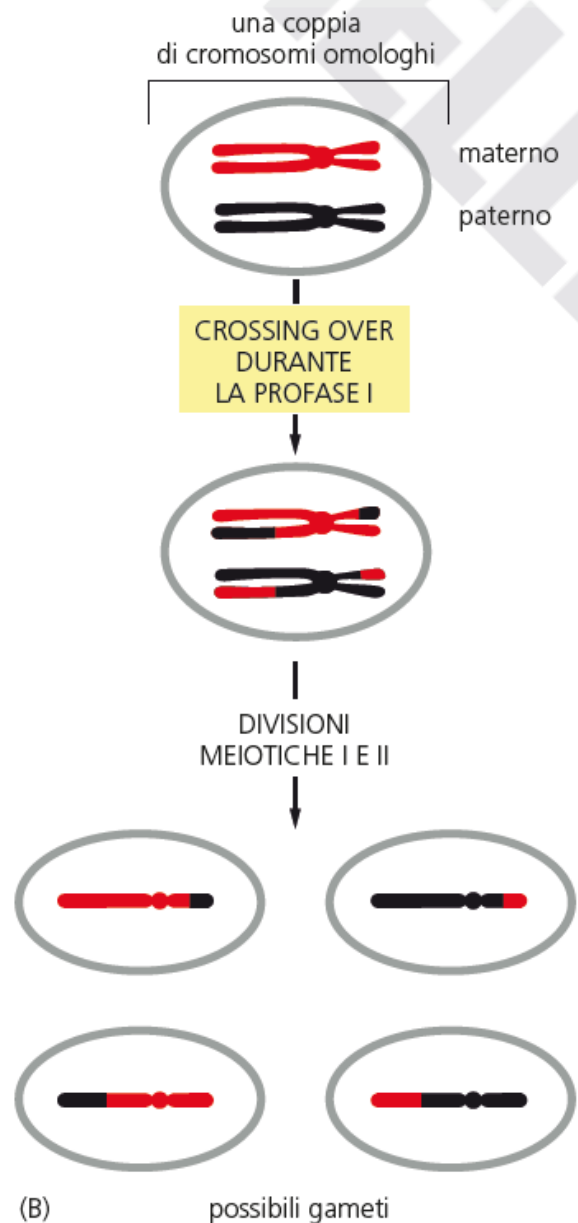
Risultato:

- **4 nuclei aploidi geneticamente unici.**
- **Segue citochinesi** → formazione dei **gameti aploidi.**

Sintesi dei processi meiotici principali

1. **Rotture DSB** → allineamento presinaptico.
2. **Sinapsi** → formazione del **complesso sinaptonemico.**
3. **Ricombinazione / crossing over** → formazione dei **chiasmi.**
4. **Desinapsi** → scomparsa del complesso sinaptonemico.
5. **Anafase I:** separazione degli omologhi, coesione centromerica mantenuta.
6. **Anafase II:** taglio della coesione centromerica, separazione dei fratelli.
7. **Citochinesi:** formazione di 4 cellule aploidi geneticamente diverse.

Assortimento Indipendente



Perché due fratelli non sono uguali?

- (Eccezione: **gemelli identici**, da **uno stesso zigote**).
- Due processi casuali in **meiosi I** generano differenze:
 - **Distribuzione casuale** degli **omologhi materni/paterni** (assortimento indipendente).
 - **Crossing over** tra **cromatidi non fratelli**.

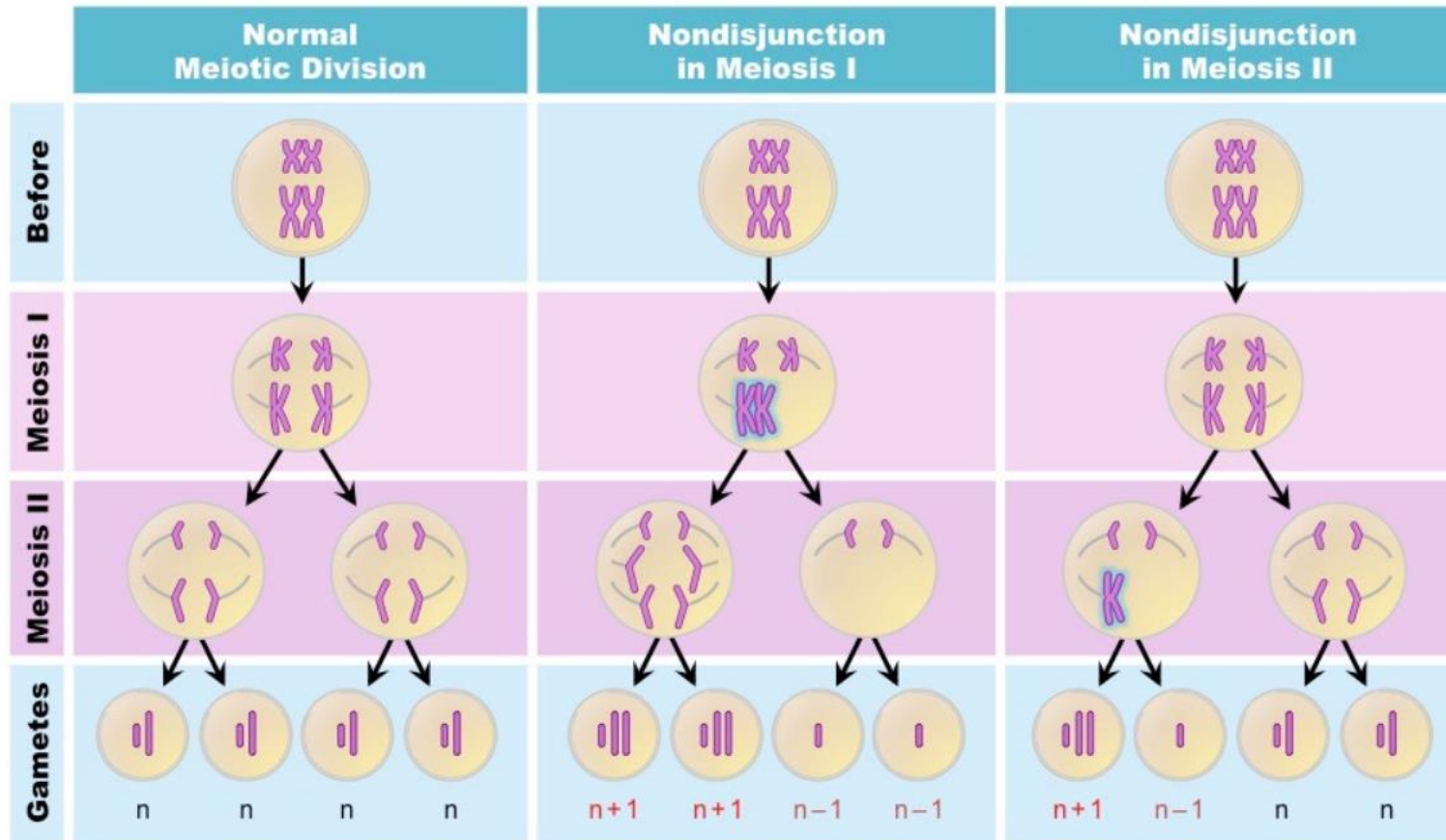
Assortimento indipendente

- Numero teorico di tipi di gameti = 2^n (n = numero aploide di cromosomi).
- **Umano**: $n = 23 \rightarrow 2^{23} = 8.388.608 \approx 8,4 \times 10^6$ gameti diversi.
- Questo è un **minimo**: non include il contributo del **crossing over**.

Crossing over: effetto sul rimescolamento

- Il **crossing over** (ricombinazione omologa) **rimescola** i segmenti di DNA tra omologhi.
- Avviene in **meiosi I** tra **cromatidi non fratelli** → cromosomi **ricombinanti**.
- Risultato: varietà **ben oltre 2^n** .

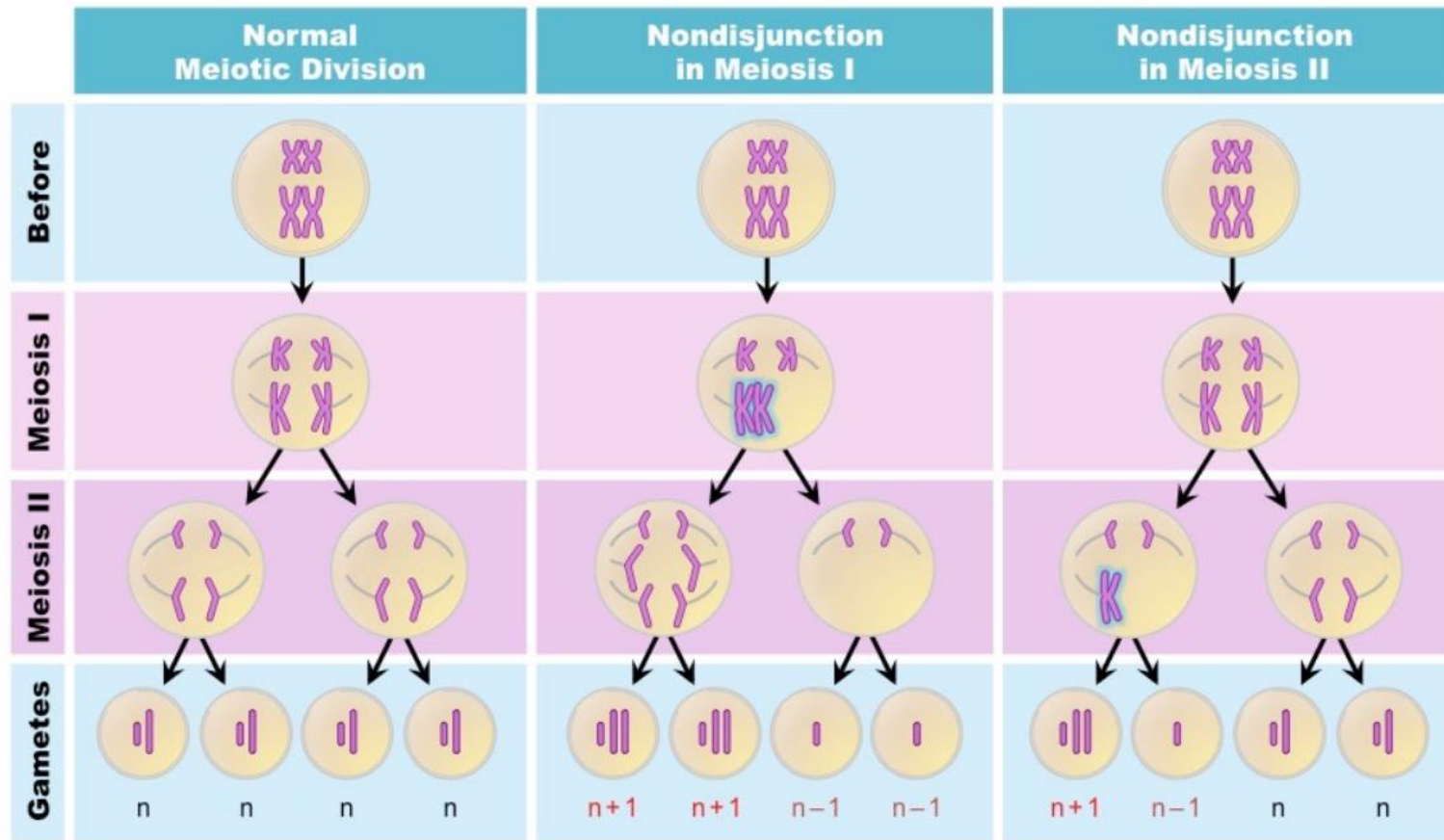
La meiosi spesso non ha successo: Aneuploidie



Complessità e vulnerabilità del processo

- Task “contabile” della meiosi umana: gestire **92 cromatidi** (46 cromosomi duplicati) e distribuire **set completi** in **4 cellule aploidi**.
- **Errori di distribuzione possono avvenire** in ogni fase; **più frequenti** nella **meiosi femminile**.
- **Arresto prolungato**: la meiosi **si blocca** dopo il diplotene per anni.
 - **Completamento meiosi I**: solo all’ovulazione.
 - **Completamento meiosi II**: solo dopo la fecondazione..

Aneuploidie: Non-Disgiunzione Meiotica



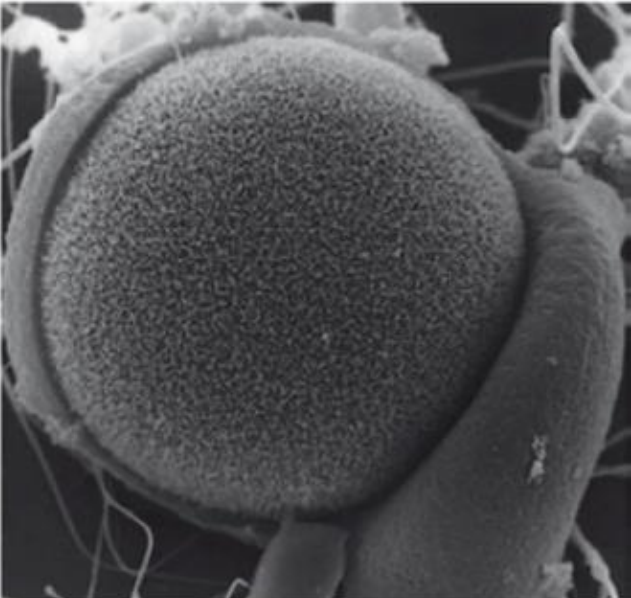
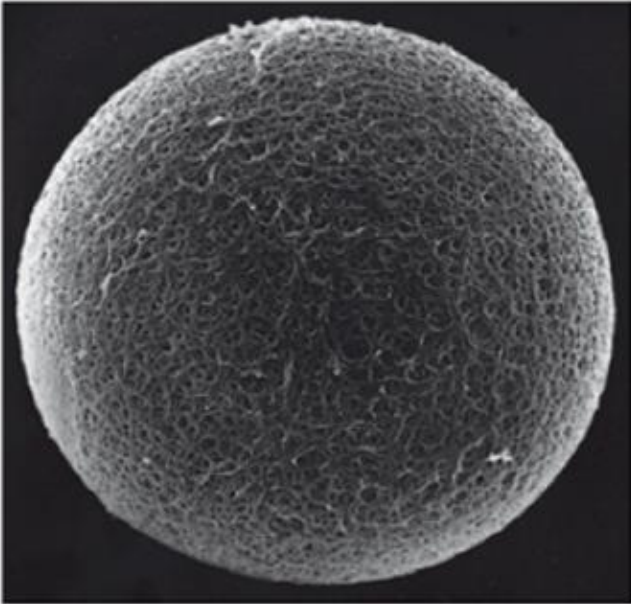
Non-disgiunzione e aneuploidie

- Quando gli **omologhi non si separano correttamente**
Non-disgiunzione: fallimento nella separazione degli **omologhi** (meiosi I) o dei **cromatidi fratelli** (meiosi II).
- Conseguenza: gameti aploidi **con un cromosoma in meno o in più**.
- Dopo la fecondazione → **embrioni aneuploidi**:
 - la maggior parte **non vitale** (aborto spontaneo),
 - alcuni **sopravvivono** con fenotipi specifici.

Esempio clinico: Sindrome di Down

- Sindrome di Down (Trisomia 21)**: principale causa di **disabilità intellettiva**.
- Origine più comune: **copia extra del cromosoma 21** per **non-disgiunzione in meiosi I** nelle **ovaie femminili**.
- Età materna**: rischio di errori di segregazione **aumenta con l'età**.

Errori meiotici: sesso-dipendenza



Aneuploidia: perché è più frequente nelle uova

- **Uova aneuploidi: ~20%; spermatozoi aneuploidi: 3–4%.**
- Più del **25%** dei **feti umani** è **aneuploide** (perlopiù da **non-disgiunzione negli oociti in meiosi I**).
- Paradosso: malgrado la **scarsità** di uova, i **controlli di qualità** femminili risultano **meno stringenti**.

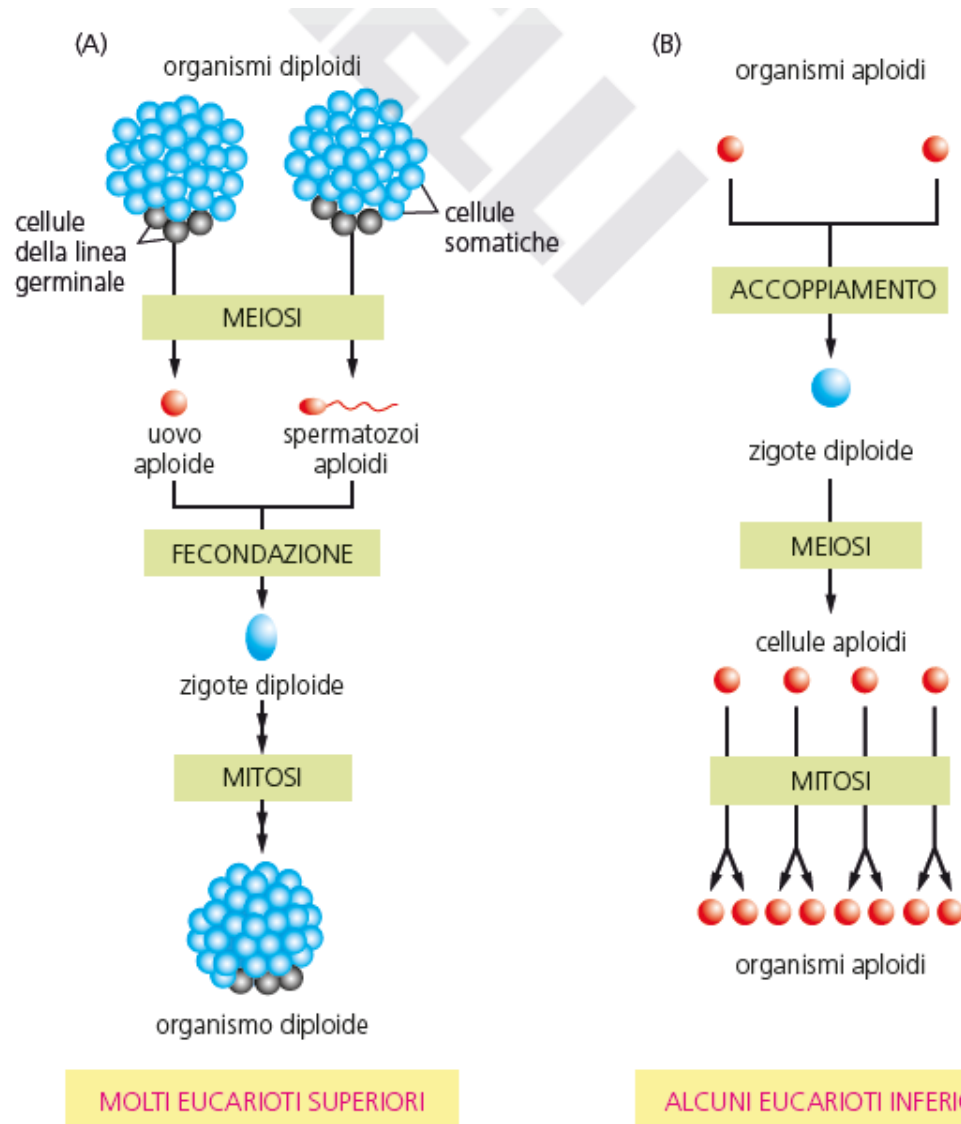
Controllo di qualità: differenze chiave

- **Checkpoint meiotici: severi nel maschio**, permissivi nella femmina
Cellule maschili: se la meiosi fallisce → **checkpoint del ciclo blocca** il processo → **apoptosi**.
- **Cellule femminili:** il checkpoint **non ferma la meiosi** allo stesso modo; si possono formare **uova aneuploidi**.

Origine delle nuove mutazioni: più frequente nei maschi

- **Linea germinale maschile:** molte più **divisioni mitotiche** pre-meiotiche.
- **Ogni replicazione del DNA può introdurre errori** → **maggior quota di nuove mutazioni paterni** rispetto a quelle **materne**.

Riproduzione Sessuata vs Riproduzione Asessuata



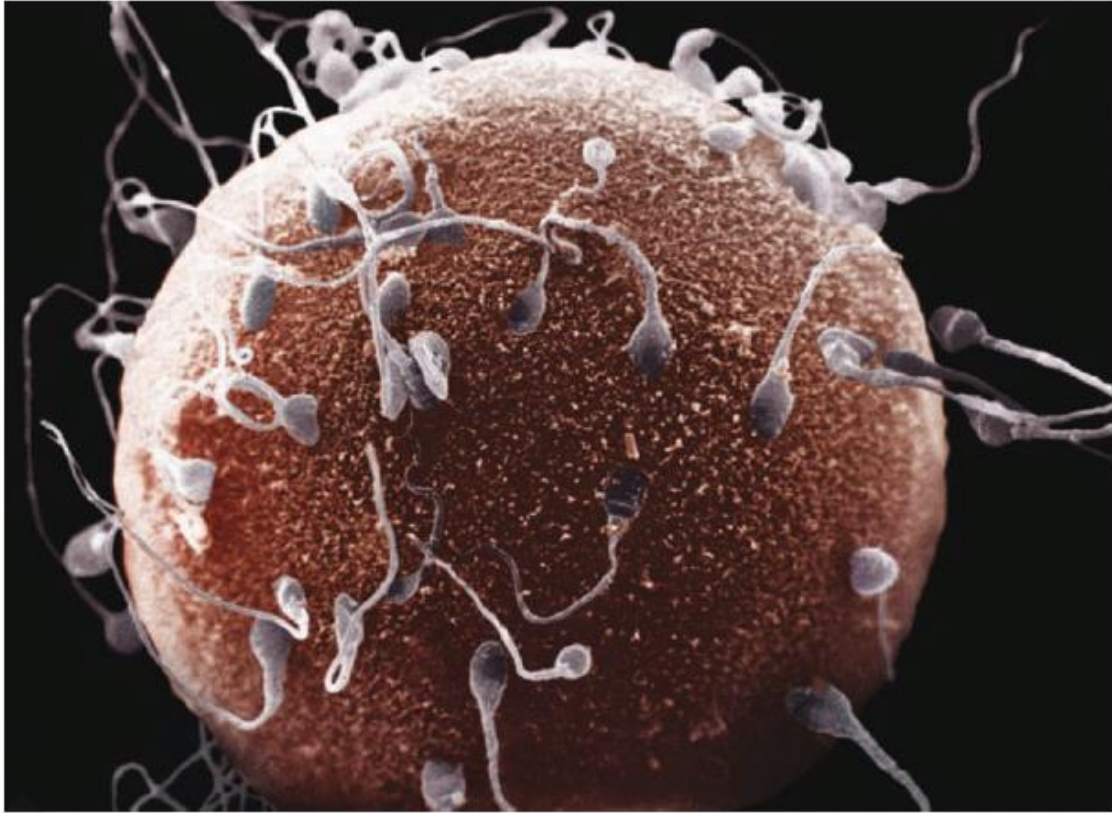
Riproduzione asessuata

- **Unicellulari:** divisione **mitotica** semplice.
- **Piante:** propagazione **vegetativa** (germogli pluricellulari che si distaccano).
- **Lucertole partenogenetiche:** popolazioni con **solo femmine** → riproduzione **senza accoppiamento**.
- Esito: **prole geneticamente identica** al genitore (*cloni*).

Riproduzione sessuata: il vantaggio del rimescolamento

- La riproduzione **sessuata mescola i genomi** di **due individui** → figli **geneticamente diversi** tra loro e dai genitori.
- **La maggior parte di piante e animali** ha adottato questa strategia → evidenti **vantaggi evolutivi**.
- Anche organismi normalmente **asessuati** (procarioti ed eucarioti) attuano **scambi genetici occasionali** → **nuove combinazioni** di geni.

Vantaggi del Rimescolamento Genico



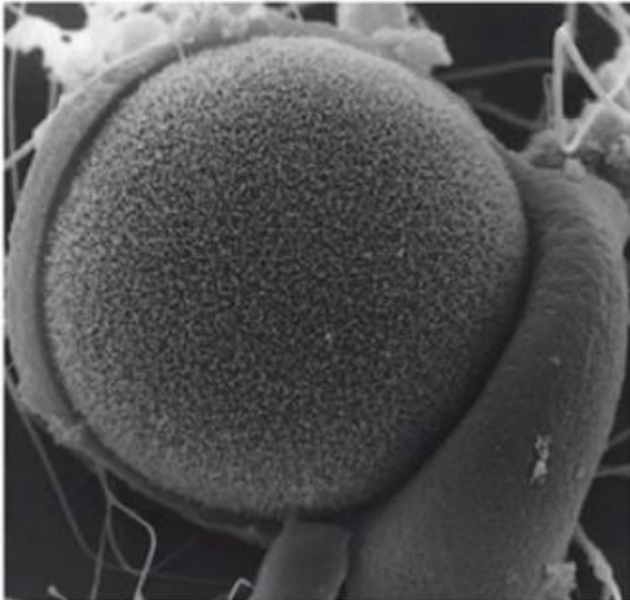
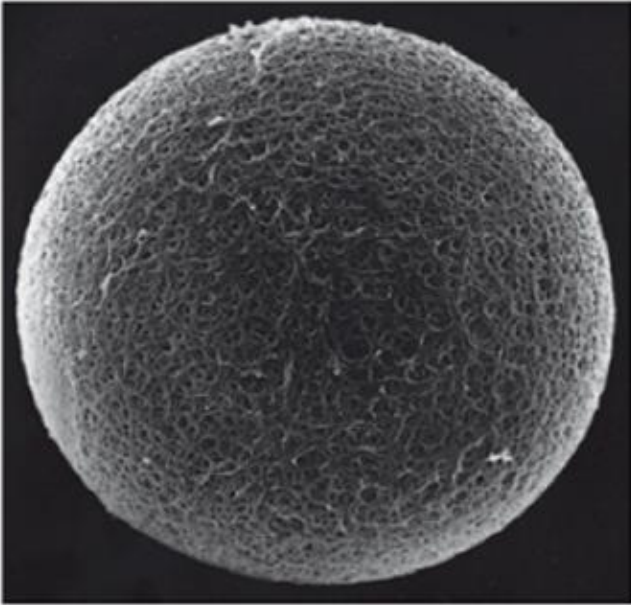
Adattamento in ambienti imprevedibili

- Il **rimescolamento dei geni** aiuta la **specie** a sopravvivere in ambienti **imprevedibili**.
- Esempio: popolazioni di **lievito gemmante incapaci di ricombinazione** (no sesso) si **adattano peggio** nel tempo a **condizioni rigide** rispetto a popolazioni **sessuate**.

Eliminazione di alleli deleteri

- Le **femmine** in genere si **accoppiano coi maschi più forti**
→ i maschi meno sani **non** lasciano prole.
- Effetto “**pattumiera genetica**”: gli **alleli deleteri** si eliminano **più efficientemente**.
- Atteso: popolazioni sessuate con **idoneità media maggiore** rispetto a equivalenti asessuate.

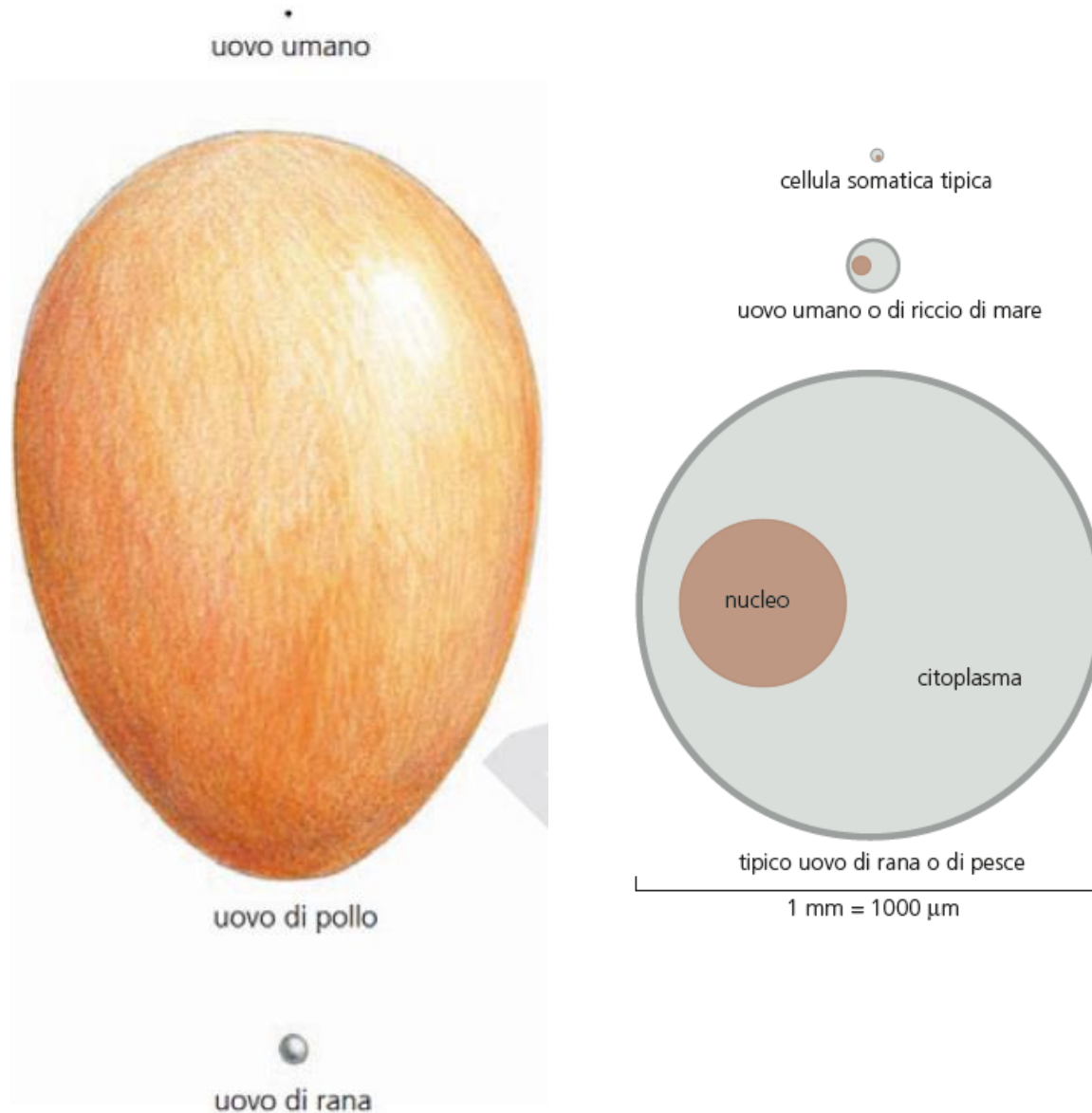
Uova e Oogenesi



L'uovo: la cellula animale più straordinaria

- Una volta **attivato**, un uovo può dare origine a un **nuovo individuo completo** in giorni/settimane.
- **Attivazione**: di solito via **fecondazione** (fusione spermatozoo-uovo); possibile anche **attivazione artificiale** (stimoli chimico-fisici).
- **Partenogenesi**: alcune specie (incl. vertebrati come **lucertole**) si riproducono da uova attivate **senza spermatozoi**.
- **Eccezione**: i **mammiferi** non sono partenogenetici per via dell'**imprinting genomico** → serve il contributo **materno + paterno**.

Dimensioni e Forma delle Uova

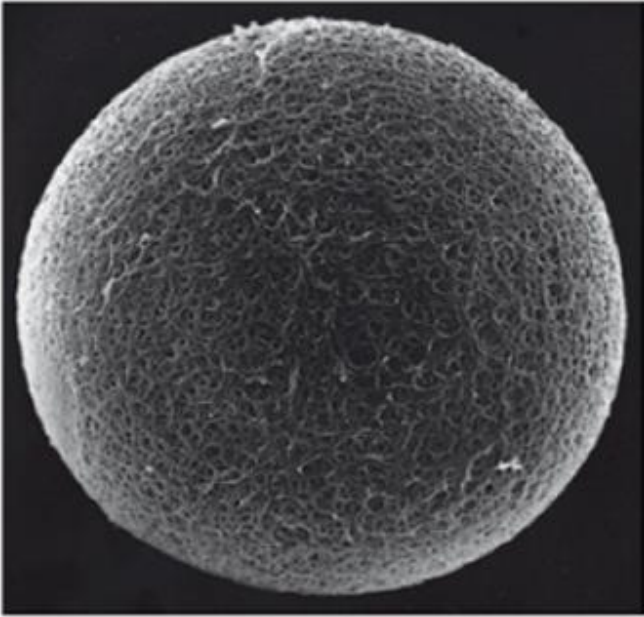


- Tipica forma **sferica/ovoide**.
- **Diametri** indicativi:
 - **~0,1 mm** in **umani** e **ricci di mare**;
 - **1–2 mm** in **rane** e **pesci**;
 - **cm** in **uccelli** e **rettili**.
- Una tipica cellula somatica: **~10–30 µm** di diametro.
- **Mammiferi**: uova **grandi ma più piccole** (nutrizione precoce via **placenta**).

Riserva nutritiva: il vitello (yolk)

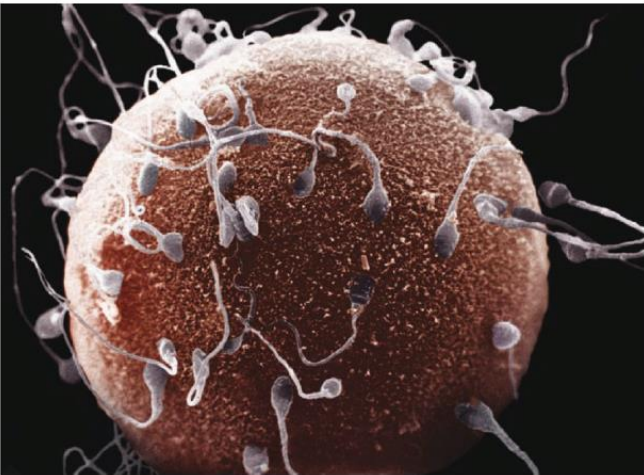
- Il citoplasma contiene **vitello** (lipidi, proteine, polisaccaridi), spesso in **granuli**.
- In specie con sviluppo **fuori dal corpo materno**, il vitello può essere **>95%** del volume cellulare.
- Nei **mammiferi** il vitello è **minimo** (nutrizione via placenta).

Struttura Oocita



Involucro dell'uovo

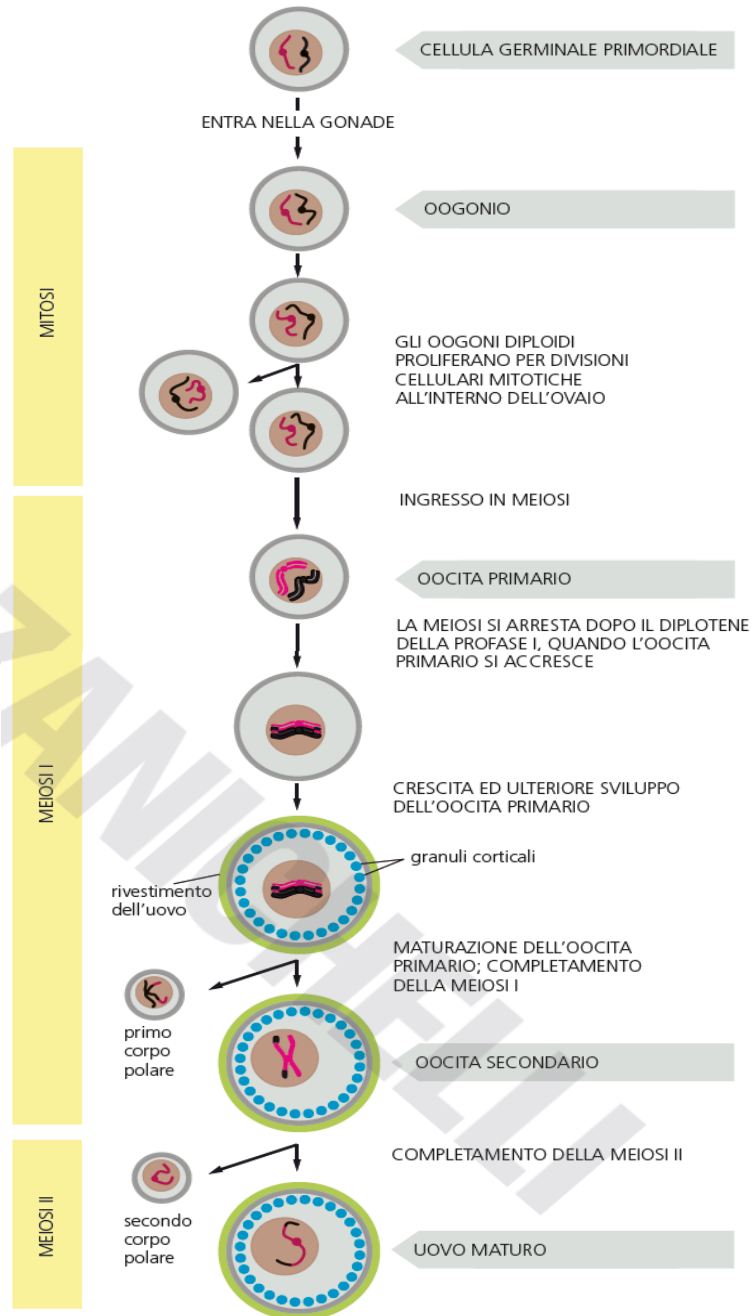
- Barriera e filtro specie-specifico
- **Matrice extracellulare** specializzata ricca di **glicolipidi** (origine: uovo + cellule circostanti).
- Strato immediatamente esterno alla membrana plasmatica:
 - **Strato vitellino**: non-mammiferi (riccio di mare, gallina).
 - **Zona pellucida**: mammiferi.
- Funzioni: **protezione meccanica**; spesso **barriera specie-specifica** per gli spermatozoi.



Granuli corticali e blocco alla polispermia

- Esocitosi corticale all'attivazione
- **Vescicole secretorie** (granuli corticali) sotto la membrana dell'uovo.
- All'attivazione: **esocitosi** → **modifiche** dell'involucro che **impediscono l'ingresso di altri spermatozoi**.
- Distribuzione generalmente **regolare**; possibili **asimmetrie** citoplasmatiche.

Oogenesi



Maturazione dell'oocita (ripresa M I)

- Alla **maturità sessuale**, stimoli **ormonali** inducono la **ripresa** della **meiosi I**.
- Eventi: **ricondensazione** cromosomi, **rottura involucro nucleare (NEBD)**, **formazione del fuso**, **separazione omologhi** (anafase I).

Citodieresi asimmetrica e corpi polari

- Fine **meiosi I**: divisione **asimmetrica** → **1° corpo polare** (piccolo) + **grande oocita secondario**.
- Ogni cromosoma ancora con **due cromatidi fratelli** (coesione centromerica).
- In **anafase II** (dopo fecondazione): separazione dei **fratelli** → **ovulo maturo** + **2° corpo polare** (entrambi aploidi).
- **Corpi polari**: piccoli, **degenerano**.

Arresto in M II e ovulazione

- Nella maggior parte dei vertebrati: la maturazione **si arresta in metafase II**.
- **Ovulazione**: rilascio dell'**oocita secondario** (**bloccato in M II**) dall'ovaio.
- **Fecondazione**: rimuove il **blocco** → completa la **meiosi II** → si ottiene **ovulo maturo**; con la fusione dei pronuclei si forma lo **zigote**.

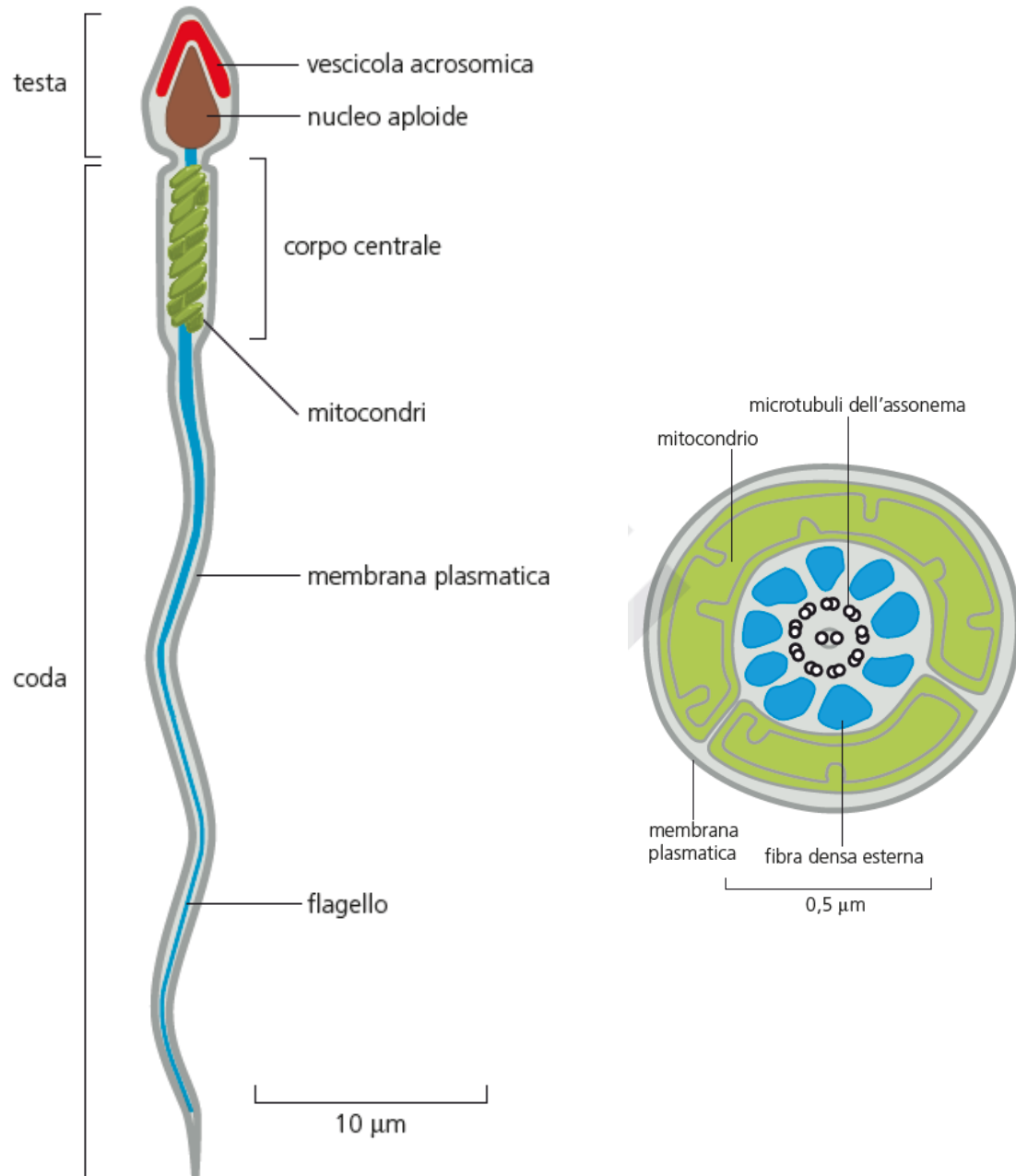
Meiosi Femminile nei Mammiferi



Arresti prolungati e ripresa tardiva

- Le cellule uovo (oociti) **avviano** la meiosi nelle **ovaie fetali** e si **arrestano** dopo **diplotene** (post-disassemblaggio SC).
- **Ripresa:** la **meiosi I** si **completa** all'**ovulazione** (maturità sessuale).
- **Meiosi II** si completa **solo se** avviene la **fecondazione**.
- Alcuni oociti **restano in meiosi I per ≥ 40 anni** → **aumenta il rischio di non-disgiunzione**.

Spermatozoi e Spermatogenesi

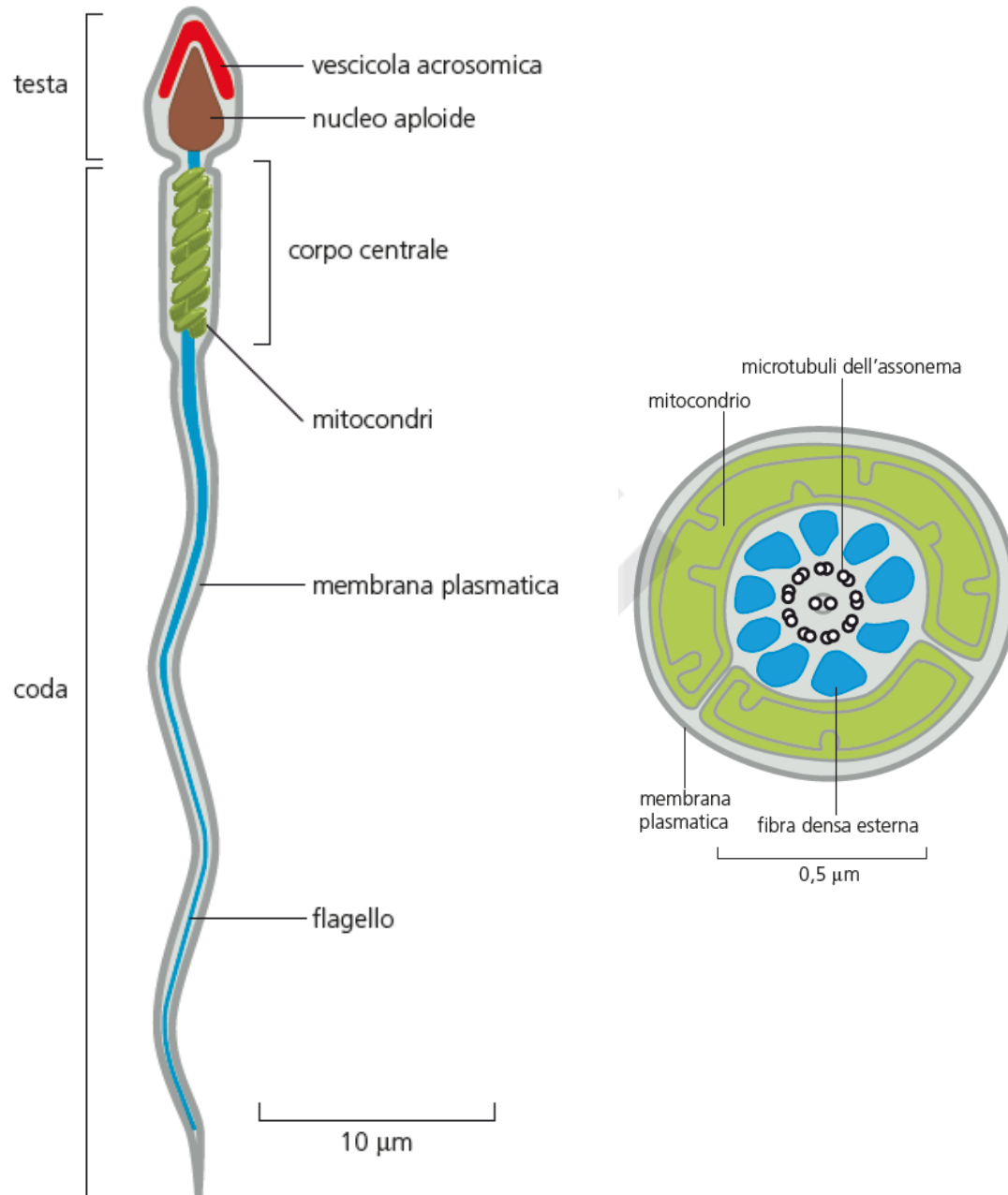


- **Uovo**: grandissimo, **immobile**, ricco di **riserve** e rivestimenti protettivi → favorisce la **sopravvivenza** dei geni **materni**.
- **Spermatozoo**: **piccolissimo**, **altamente mobile**, forma compatta ed efficiente per raggiungere e fecondare l'uovo → propagazione **paterna**.
- **Competizione** spermatica elevata: dei **miliardi** prodotti nella vita, **pochissimi** arrivano a fecondare.

Architettura minimale

- Perde organelli voluminosi (**ribosomi**, **RE**, **Golgi**) → niente sintesi proteica; **trascrizione spenta**.
- **Conserva** molti **mitocondri** posizionati strategicamente per alimentare il **flagello**.
- Due regioni principali (una sola membrana plasmatica):
 - **Testa**: **nucleo aploide** ipercompattato (+ **acrosoma**).
 - **Coda**: motilità e penetrazione dei rivestimenti dell'uovo.
- **DNA compattato** con **protamine** (e istoni specifici spermatici) → **volume minimo**.

Spermatozoi e Spermatogenesi



L'acrosoma

- **Vescicola acrosomica** in testa, adesa all'involucro nucleare anteriore.
- Contiene **idrolasi** (enzimi litici).
- **Reazione acrosomica**: contatto col rivestimento dell'uovo → **esocitosi** del contenuto → facilita **adesione, perforazione, fusione**.

Il flagello

- **Assonema**: 2 microtubuli centrali + **9 doppietti** periferici (schema **9+2**).
- Negli spermatozoi dei **mammiferi**: attorno all'assonema **9 fibre dense esterne** → rigidità/robustezza (anti-taglio).
- **Dineine** assonemali: usano **ATP** per far **scivolare** i doppietti → **curvatura** e **battito**.
- **Mitocondri** nella **parte intermedia** (anteriore della coda) → generano **ATP** dove serve.
- Difetti delle **fibre dense** → **morfologia anomala** e **infertilità**.

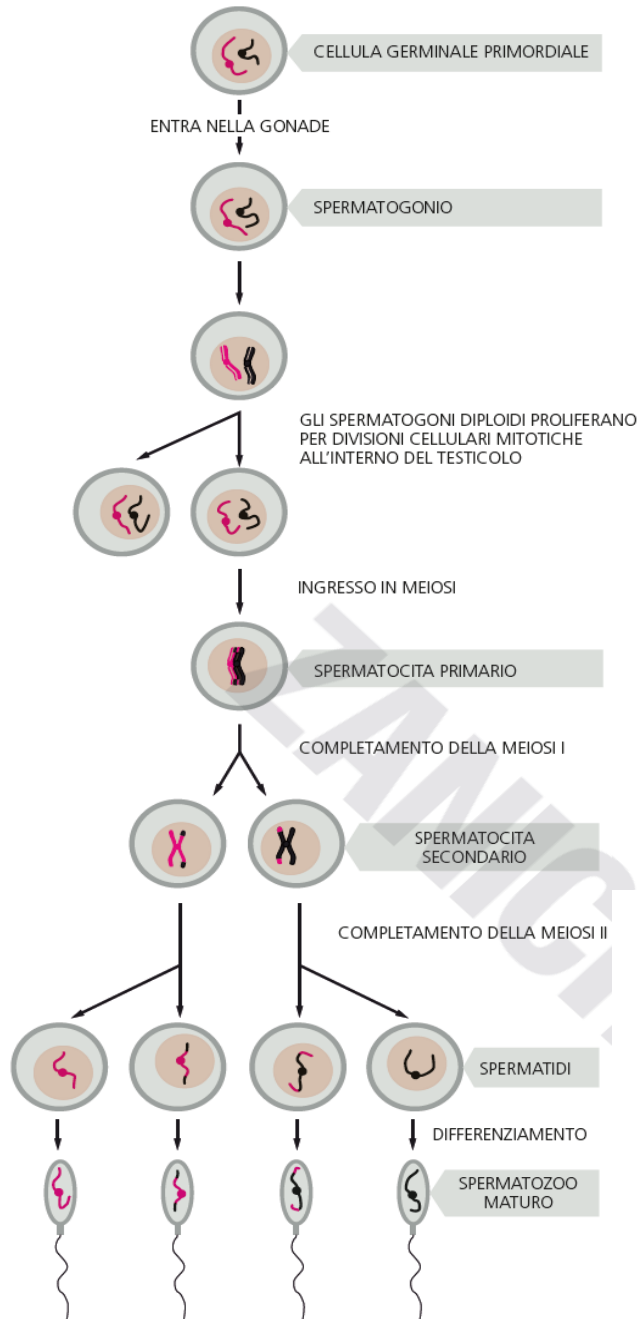
Spermatogenesi

Produzione continua nei mammiferi

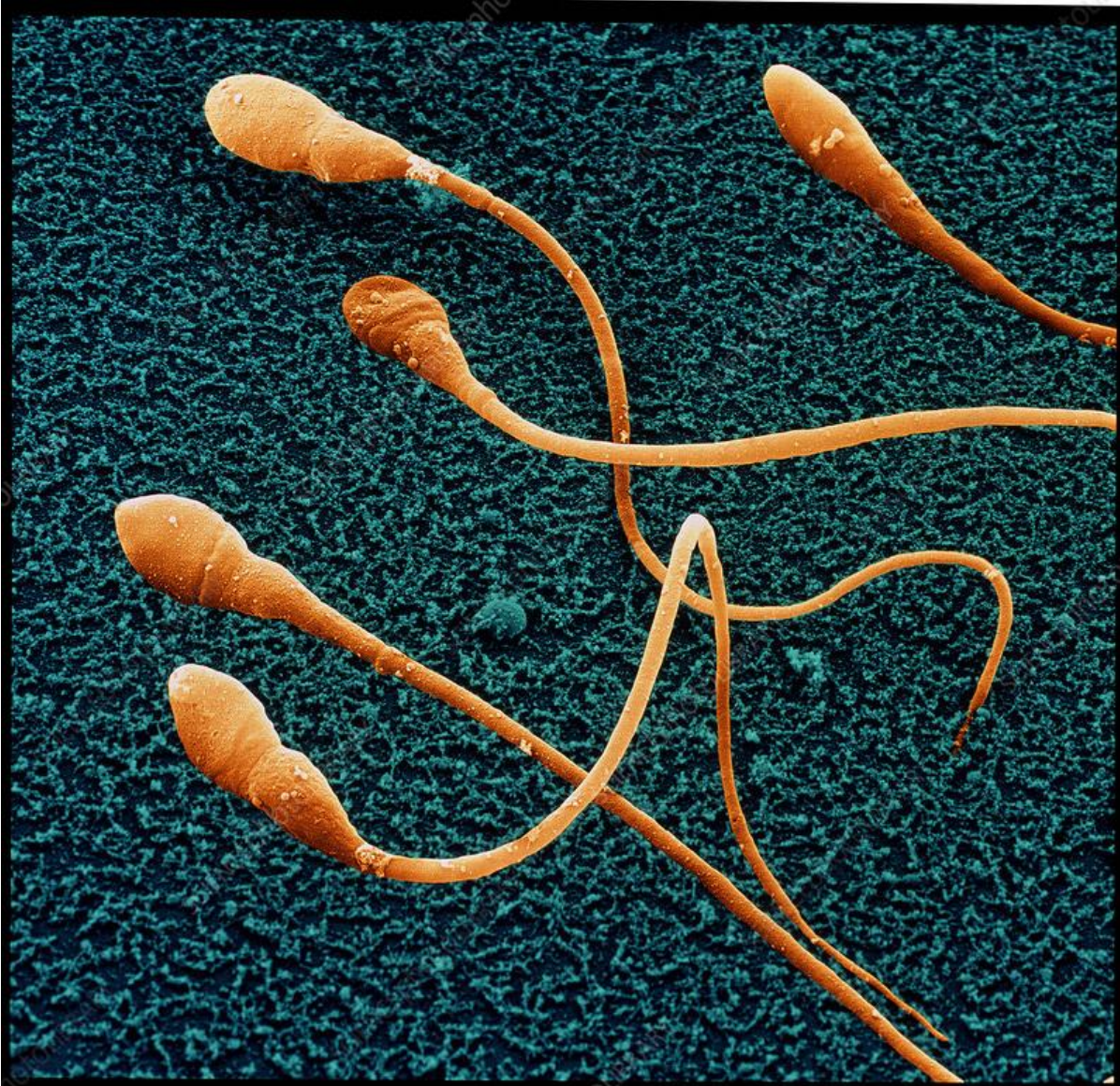
- A differenza degli **oociti**, la spermatogenesi **inizia in pubertà** e **prosegue senza interruzioni**.
- Sede: **tubuli seminiferi** (epitelio molto lungo e ripiegato).
- **Spermatogoni** alla **lamina basale** → mitosi limitate → **spermatociti primari** (entrano in **meiosi I**).

Linea cellulare della spermatogenesi

- **Spermatogoni**: la maggior parte → entra in differenziamento; una quota resta come **cellule staminali** lente.
- **Meiosi I**: spermatocita primario → **2 spermatociti secondari** (22 autosomi duplicati + **X dup.** o **Y dup.**).
- **Meiosi II**: ogni spermatocita secondario → **2 spermatidi aploidi** (cromosomi singoli).
- **Spermiogenesi**: spermatidi → **spermatozoi** (condensazione nucleo, formazione **acrosoma**, sviluppo **flagello**, organizzazione **mitocondriale**).
- Rilascio nel **lume** del tubulo → trasferimento all'**epididimo** (deposito + **maturazione** ulteriore).
- **Capacitazione**: maturazione **finale** nel tratto genitale femminile, necessaria per fecondare.



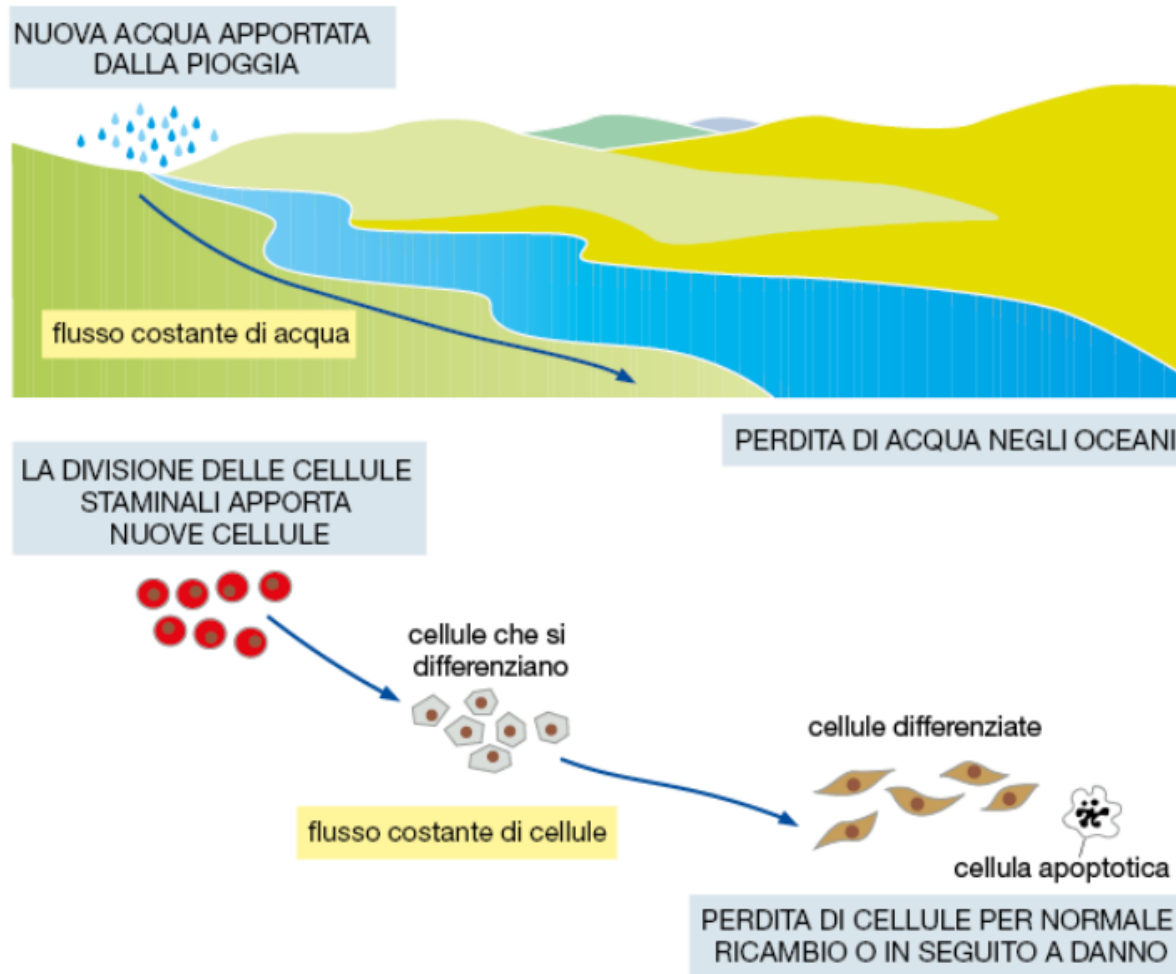
Meiosi Maschile nei Mammiferi



Avvio in pubertà e prosecuzione continua

- Nei maschi, la meiosi **inizia in pubertà** nei **spermatociti** testicolari.
- **Decorso continuo**, senza lunghi arresti tipici della femmina.
- Uno **spermatocita umano** completa la meiosi in **~24 giorni**.

Il concetto delle Cellule Staminali



Il Mosaico cellulare dell'uomo

>200 tipi cellulari, molti tessuti, molti organi

- Collaborano per funzioni **organiche** complesse.
- Il corpo adulto è un **equilibrio dinamico**: le cellule **nascono, si specializzano, muoiono**.

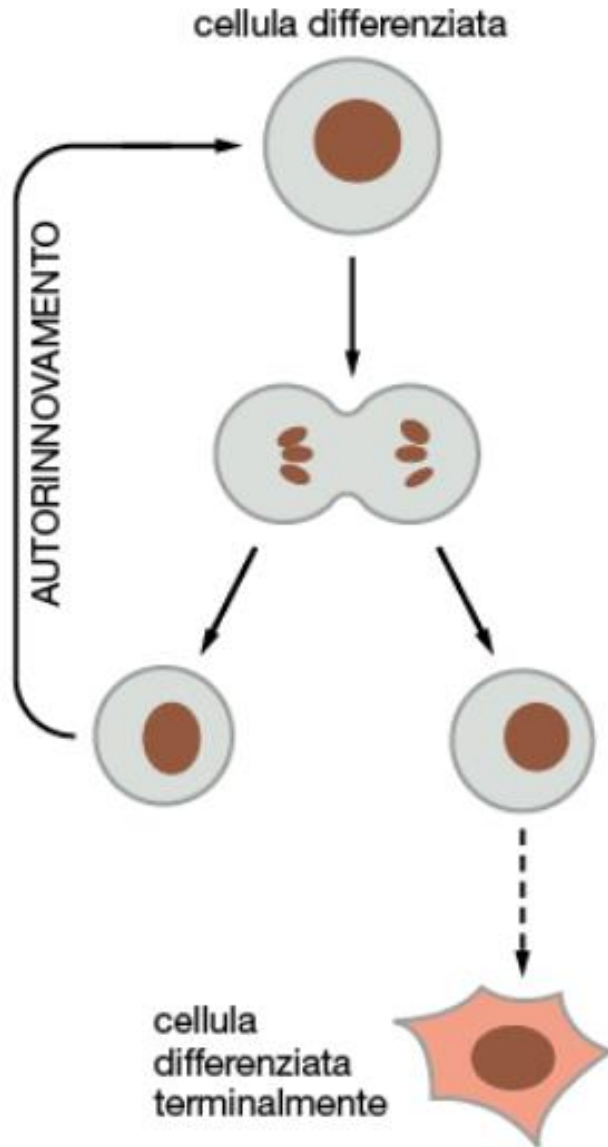
Omeostasi tissutale - Ricambio continuo e mantenimento dell'architettura

- I **tessuti** che si **autorinnovano** mantengono forma e funzione malgrado il ricambio.
- **Senza rifornimento**, i tessuti **collasserebbero**.

Perché servono le cellule staminali

- Devono **autorinnovarsi** e **generare** cellule **differenziate** per tutta la vita.
- **Difetti nelle staminali** → **malattie e invecchiamento** (fallimento del ricambio).

Che cos'è una Cellula Staminalle



- La **cellula staminale** è una **cellula indifferenziata** ma capace di:
 - **Auto-rinnovarsi** - capacità di ricostituirsi come cellula staminale (tipicamente per tutta la vita dell'organismo).
 - **Produrre progenie differenziata** - generazione della/e linea/e matura/e del proprio tessuto.
- Specializzate nel **fornire scorte illimitate** dove servono **ricambio/rigenerazione**.

Divisione Asimmetrica delle Cellule Staminali

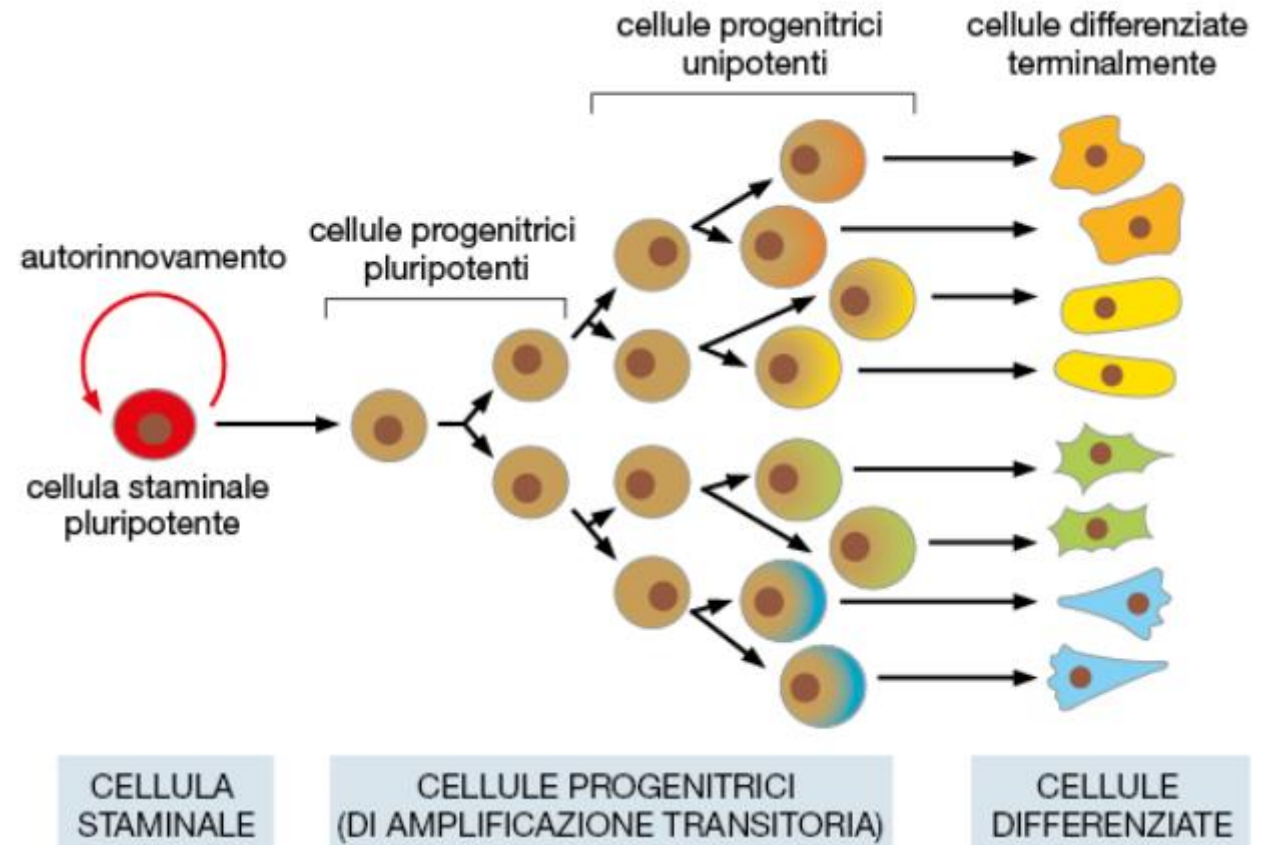
Scelte dopo la divisione

- Restare staminale o iniziare il differenziamento
Dopo la divisione: ogni figlia può
 - **restare staminale** (autorinnovamento),
oppure
 - **imboccare** un percorso di **differenziamento**.
- L'equilibrio tra divisioni **simmetriche** (staminale→staminale/staminale o diff/diff) e **asimmetriche** sostiene l'omeostasi.

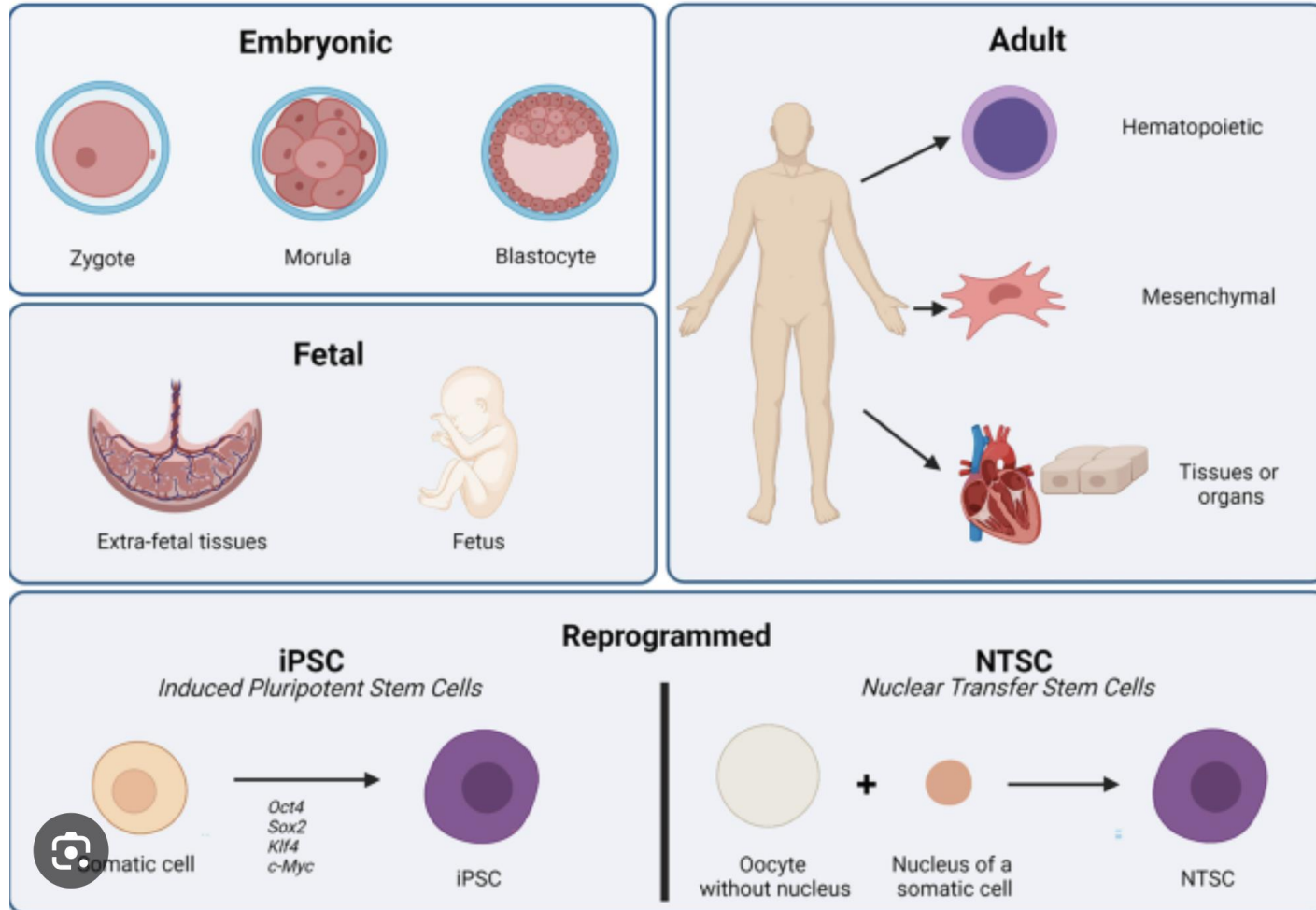
Le cellule progenitrici

Le **staminali** raramente generano **direttamente** cellule terminali.

- Producono **cellule progenitrici** (o **transit-amplifying, TA**) che:
 - **hanno già imboccato** il differenziamento,
 - **si dividono ancora** (numero **limitato** di cicli),
 - **amplificano** il numero di cellule differenziate derivanti da **una** divisione staminale.
- Fine percorso → **differenziamento terminale** (cessa la divisione).



Dove si Trovano le Cellule Staminali

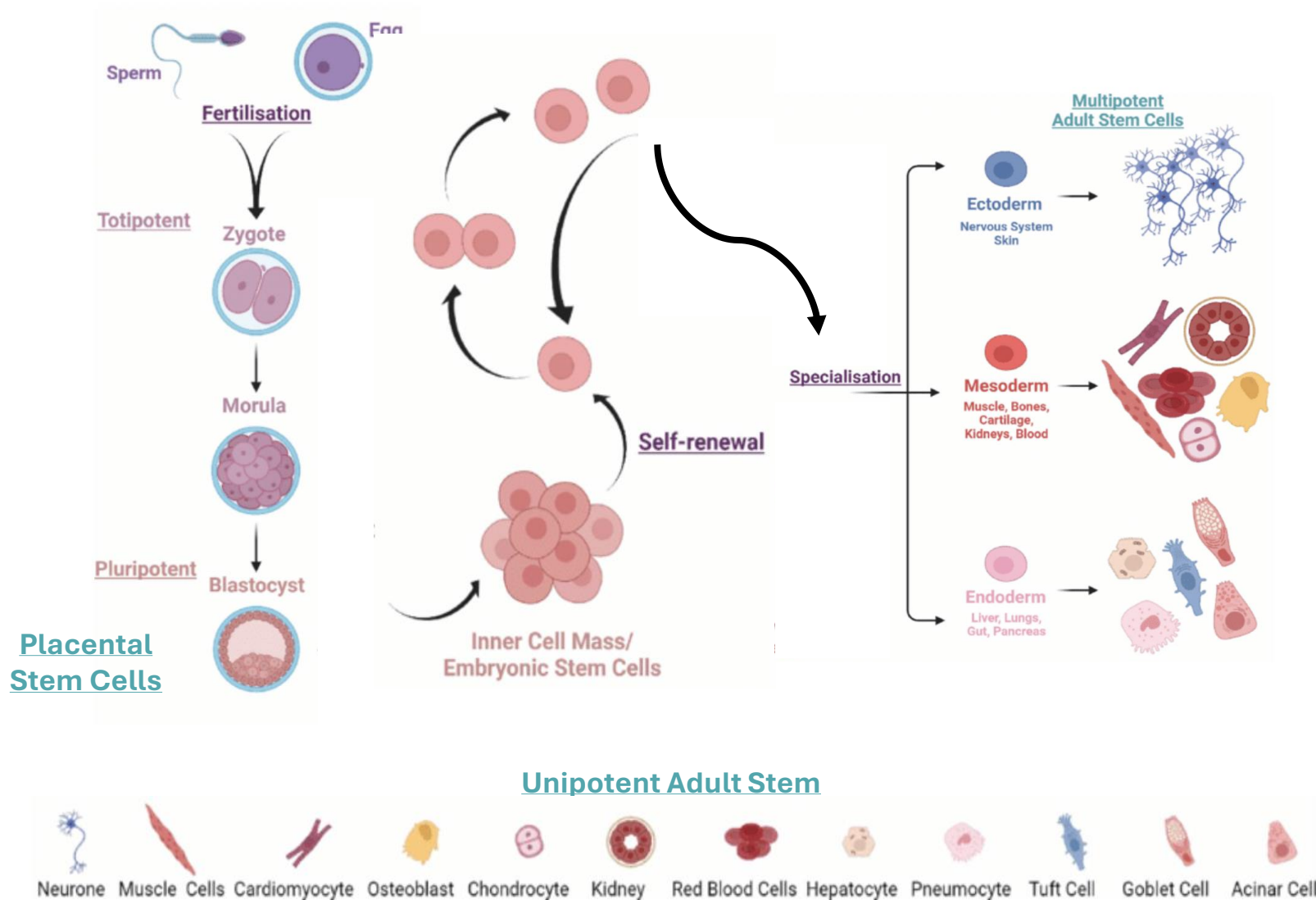


Staminali tessuto-specifiche (adulte)

Ogni tessuto ha le “sue” staminali

- Presenti soprattutto in tessuti con **alto ricambio**.
- **Identità di tessuto:** producono **cellule differenziate del proprio tessuto** (non di altri).
- **Storie di sviluppo distinte** → non necessariamente condividono marcatori/assetto molecolari tra tessuti diversi

Pluripotenzen vs unipotenzen



Quanti tipi cellulari può generare?

- **Pluripotente:** genera **più tipi** di cellule differenziate **del proprio tessuto**.
- **Unipotente:** genera **un solo tipo** di cellula differenziata.
- Nel linguaggio generale, “pluripotente” è spesso riservato a ES/iPS

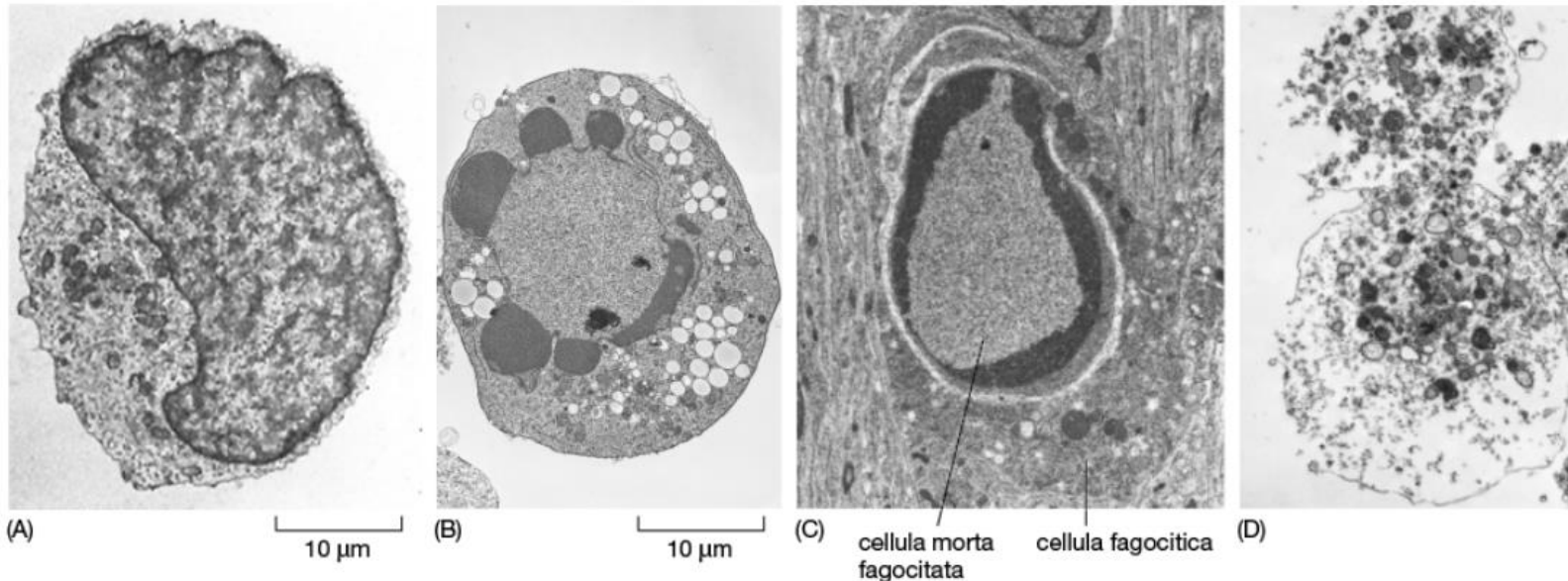
Morte Cellulare e Apoptosi

Perché parlare di morte cellulare?

- **Sviluppo e mantenimento dei pluricellulari** dipendono da **crescita, divisione e morte**.
- Negli adulti: **ricambio cellulare** → la morte bilancia la nascita per mantenere le dimensioni tissutali.
- Anche piante, lieviti, batteri mostrano **morti programmate** in contesti specifici.

Che cos'è l'apoptosi

- Il suicidio cellulare più comune negli animali
Apoptosi: forma **molecolarmente distinta** di morte programmata (solo **cellule animali**, ma in **tutti** gli animali).
- È il **modo più comune** in cui muoiono le nostre cellule; anche il più **studiato**.
- Scopo: eliminazione **rapida e ordinata** senza infiammazione.



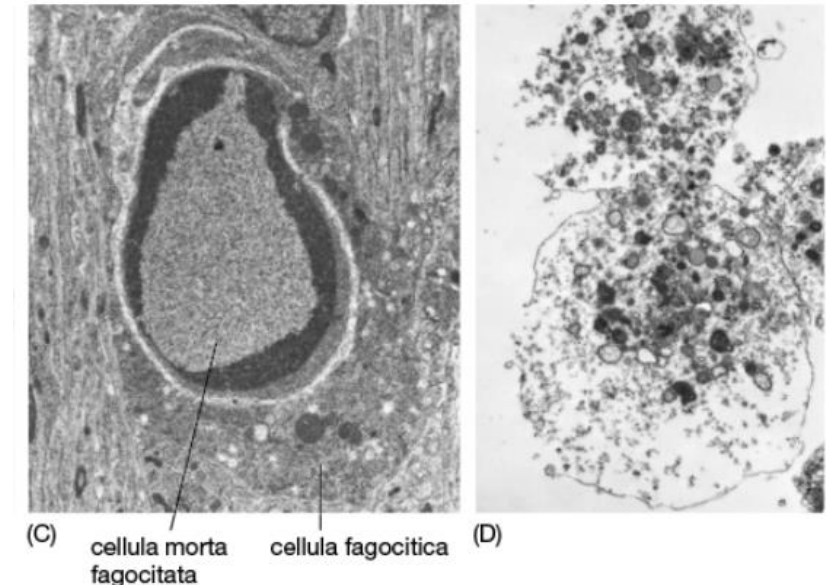
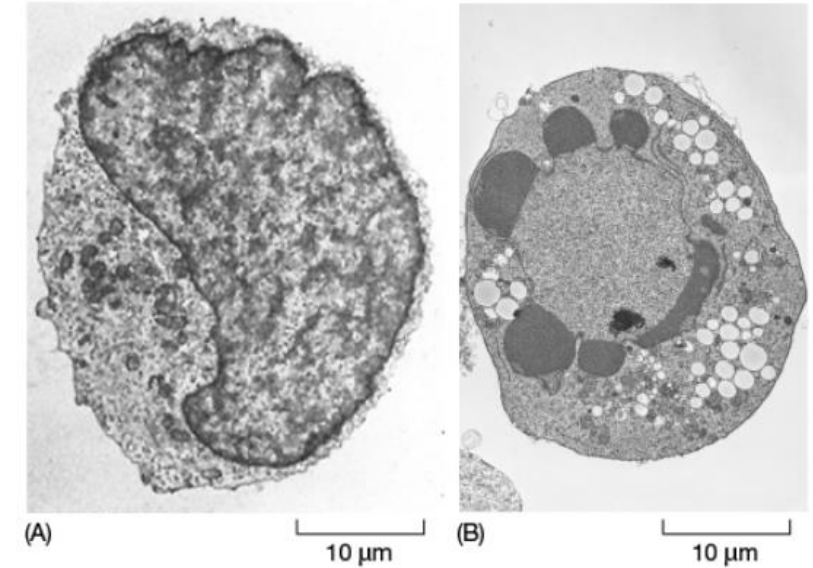
Necrosi vs Apoptosi

Morfologia dell'apoptosi

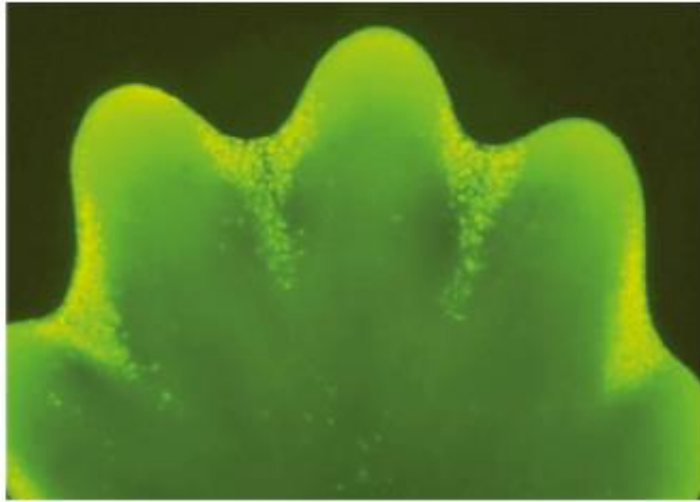
- **Riduzione e condensazione** cellulare; **collasso del citoscheletro**.
- **Dissoluzione** dell'involucro nucleare; **condensazione/fragmentazione** della **cromatina**.
- **Blebbing** della membrana → **corpi apoptotici** (frammenti circondati da membrana).
- **Segnali “eat-me”** in superficie → **fagocitosi rapida** (es. da macrofagi) prima della fuoriuscita del contenuto.
- Risultato: **nessuna risposta infiammatoria**; pochi eventi osservabili in situ (eliminazione veloce)

Necrosi vs apoptosi

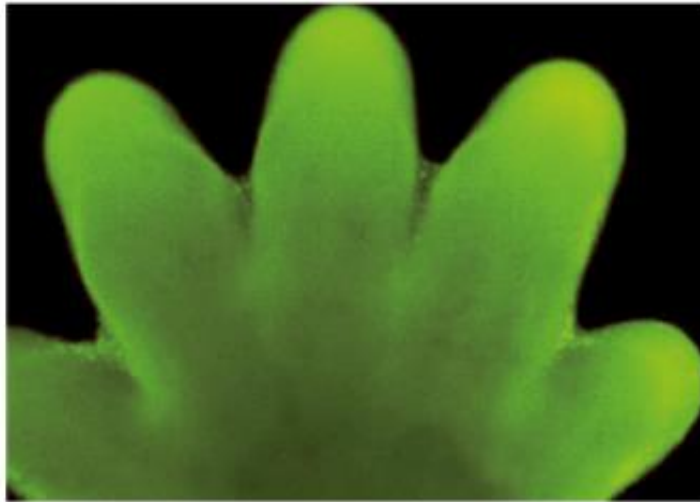
- **Necrosi** (classica): risposta a danno acuto (**trauma/ischemia**); **gonfiore, lisi**, rilascio di contenuto → **infiammazione**.
- Forme attive: **necroptosi, piroptosi** (meccanismi/trigger specifici).
- **Apoptosi**: processo **ordinato**, membrana **intatta** fino alla fagocitosi, **non** infiammatorio.



Apoptosi Come e Quando



(A)



(B)

1 mm

Quanto è frequente?

- In un adulto: ≥ 1 milione di **cellule/secondo** muoiono per **apoptosi** e vengono **rimpiazzate** dalla divisione.

Funzioni durante lo sviluppo

- Scultura tissutale e rimodellamento
- **Separazione delle dita:** da abbozzo “a vanga” a dita distinte grazie all’apoptosi **interdigitale**.
- **Metamorfosi:** nel **girino** → **rana**, apoptosi massiva nelle **cellule della coda** (organo non più necessario)

Controllo di qualità

- Eliminare il “fuori posto” o il “pericoloso”
Apoptosi elimina cellule **anormali**, **mal posizionate**, **non funzionali** o **potenzialmente pericolose**.
- **Sistema immunitario adattativo**

Omeostasi tissutale negli adulti

- Equilibrio tra nascita e morte
Se si rimuove parte del **fegato** di ratto → aumenta **proliferazione** per compensare.
- Trattamento con **fenobarbital** (↑ crescita epatica) → alla sospensione **apoptosi** ↑ fino a **ripristino** numero normale di epatociti (≈ **una settimana**).
- **Conclusione:** il numero cellulare è mantenuto da **regolazioni coordinate** di **nascita/morte** (meccanismi in gran parte **ancora ignoti**).

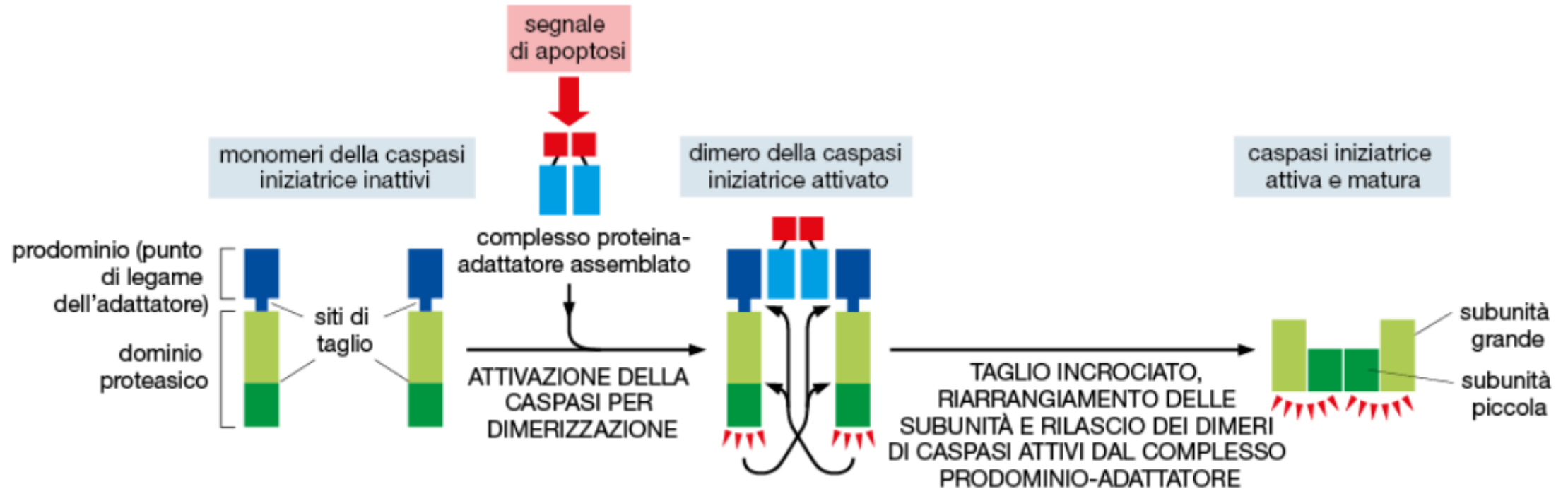
Danno e decisione di morte

- Le cellule “sentono” danni a **organelli** o al **genoma** e, se gravi/irreparabili, entrano in **apoptosi**.
- **Danno al DNA:** sorveglianza tramite più vie; se la riparazione fallisce → **apoptosi** per evitare **mutazioni oncogeniche**.

L'Apoptosi è una cascata proteolitica delle Caspasi

Caspasi

- Innescata da **proteasi specializzate** → **caspasi** (Cys-proteasi che tagliano dopo **Asp**).
- Tagliano **numerosa ma specifiche** proteine in siti definiti → determinano i **cambiamenti tipici** dell'apoptosi.
- Non tutte le caspasi sono apoptotiche: es. **caspasi-1** (inflammasoma) attiva pro-citochine.
- Nelle cellule, le caspasi esistono come **precursori inattivi (procaspasi)** nel citosol.

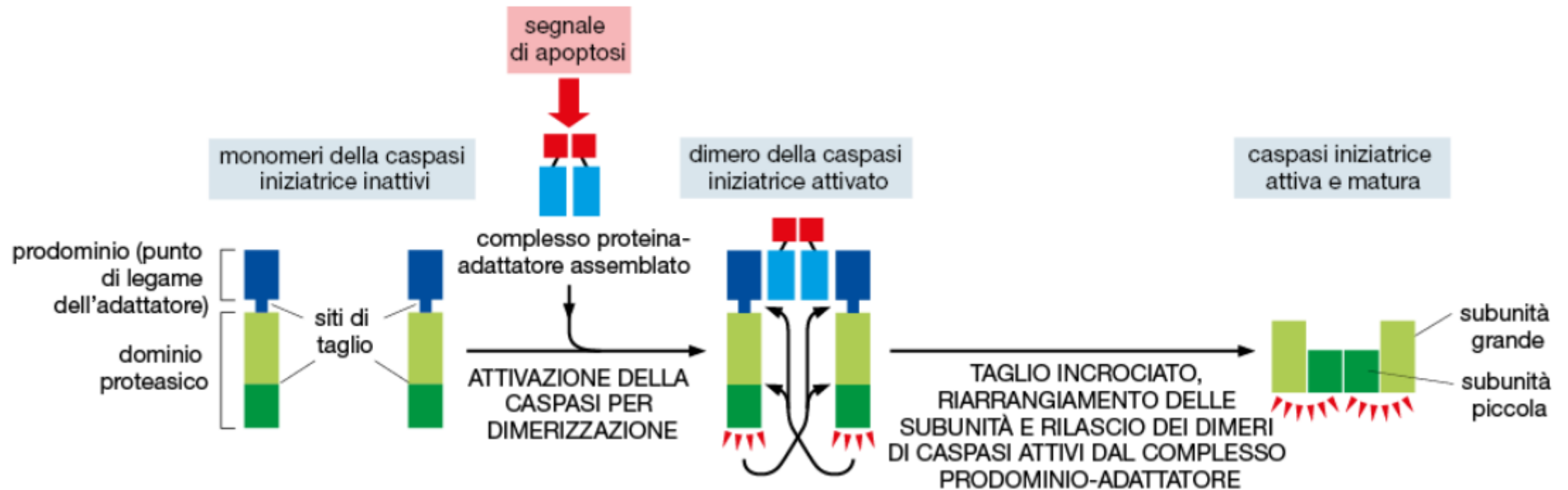


Caspasi iniziatrici vs esecutrici

1. **Iniziatrici**: avviano il programma (mammiferi: **caspasi-8, caspasi-9**).
2. **Esecutrici**: eseguono la demolizione cellulare (**caspasi-3, -6, -7**).

Differenze strutturali/funzionali:

- **Iniziatrici: monomeri inattivi** → attivazione per **dimerizzazione** in **complessi adattatore**.
- **Esecutrici: dimeri inattivi** → attivazione per **taglio** (quasi sempre da iniziatrici).

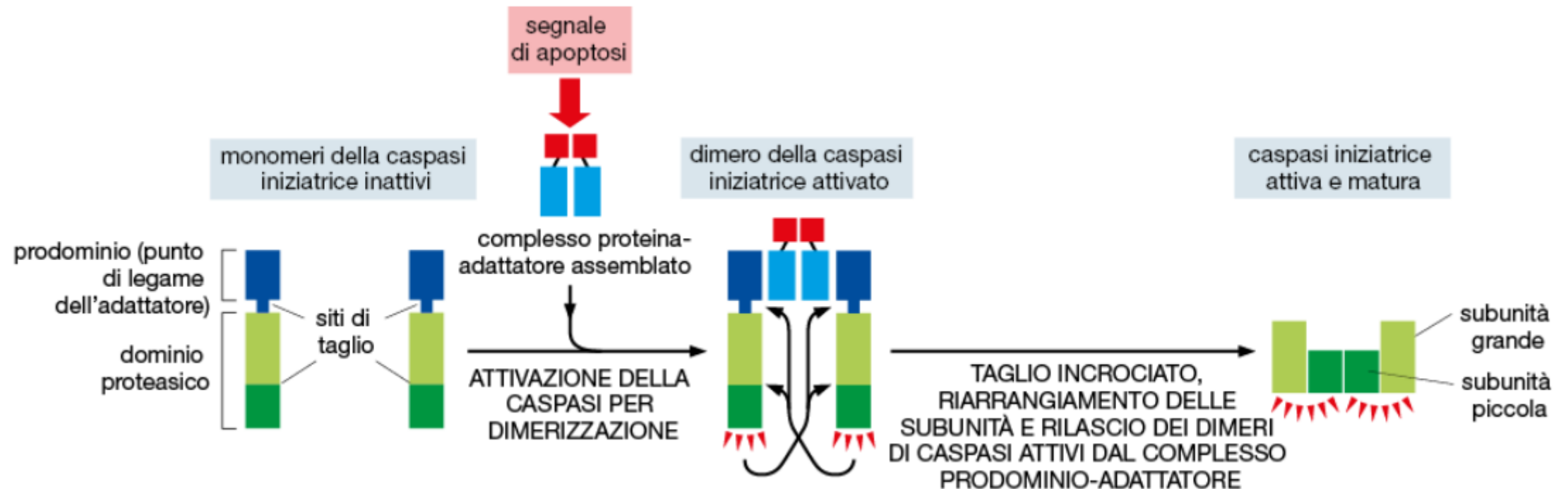


Attivazione delle Caspasi Iniziatrici

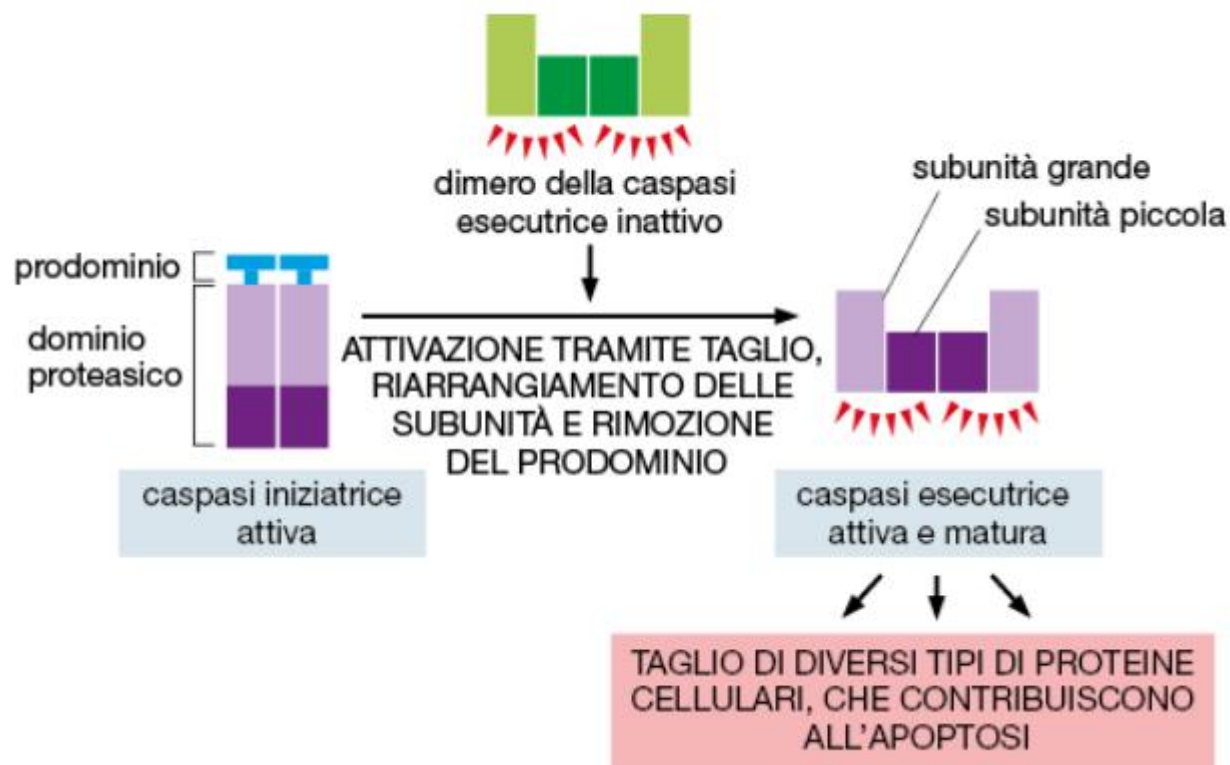
Attivazione delle iniziatrici – Caspasi 8 e 9

Dimerizzazione guidata da complessi adattatori

- **Ogni iniziatrice** ha: **prodominio di legame all'adattatore** (N-term) + **dominio proteasico** (C-term).
- Un **segnale apoptotico** induce l'**assemblaggio** di **complessi adattatore-proteina** che **reclutano** molte procaspasi identiche.
- **Dimerizzazione** → attivazione.
- **Ogni monomero taglia la partner** in siti specifici → **dimero maturo e attivo** che si **stacca** dal complesso.



Attivazione delle Caspasi Esecutrici

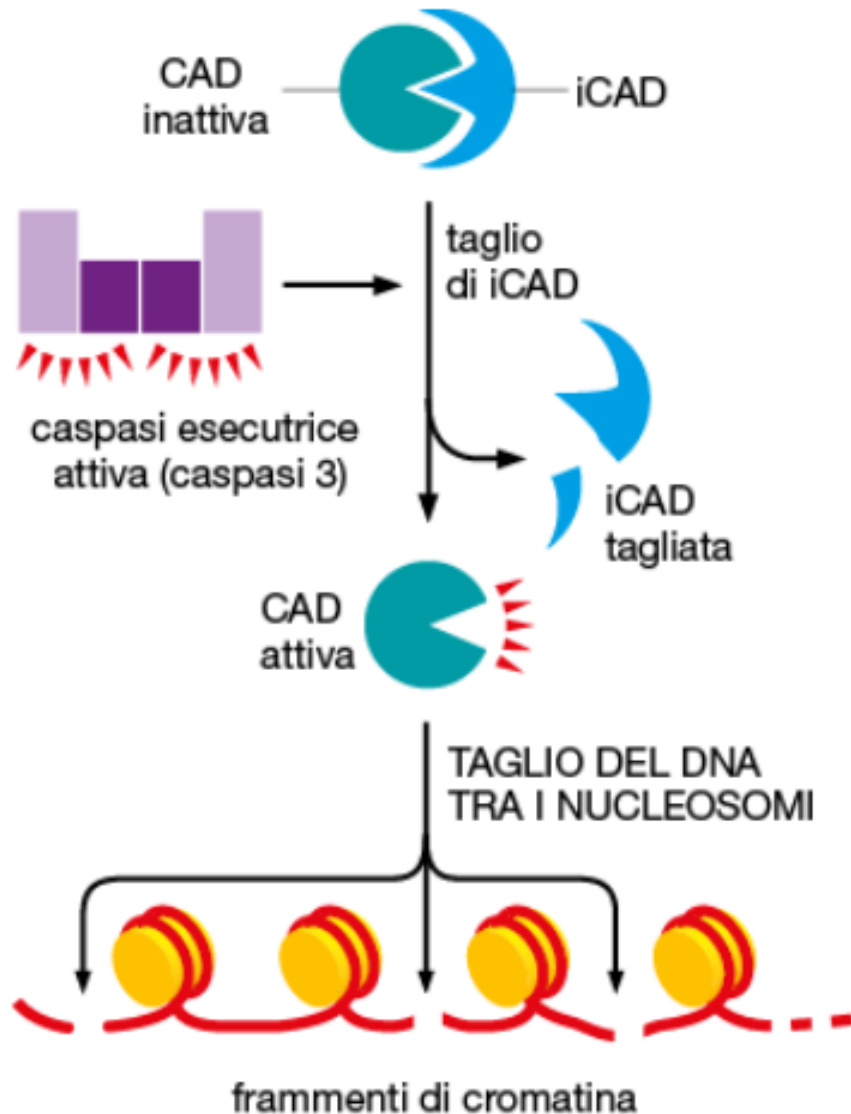


Attivazione delle esecutrici – Caspasi 3, 6, 7

Taglio attivante e riarrangiamento

- **Procaspasi esecutrici: prodominio corto, nessun sito per adattatori.**
- **Sono dimeri inattivi; una iniziatrice le taglia in ciascun dominio proteasico → riarrangiamento delle subunità grande/piccola.**
- **Ogni sito attivo così formato taglia il prodominio del monomero partner → caspasi esecutrice matura**

Bersagli chiave delle Esecutrici



Cosa tagliano e perché conta

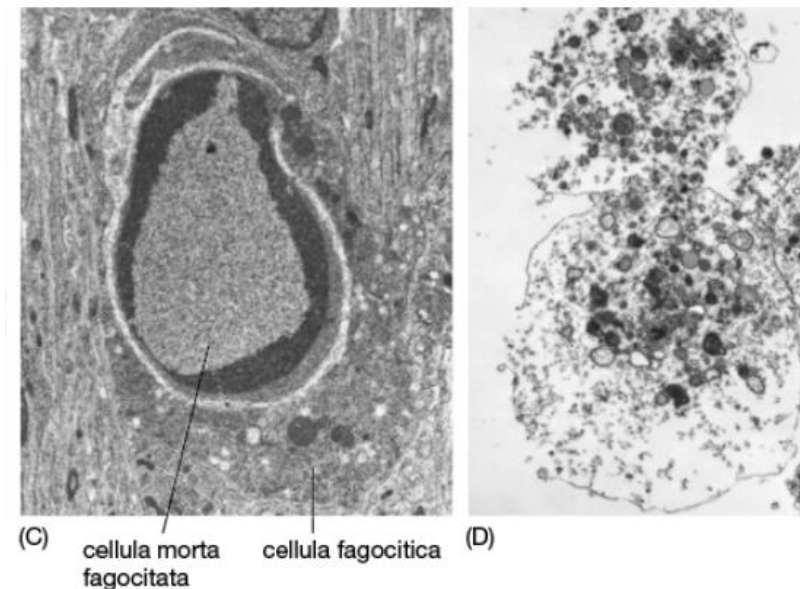
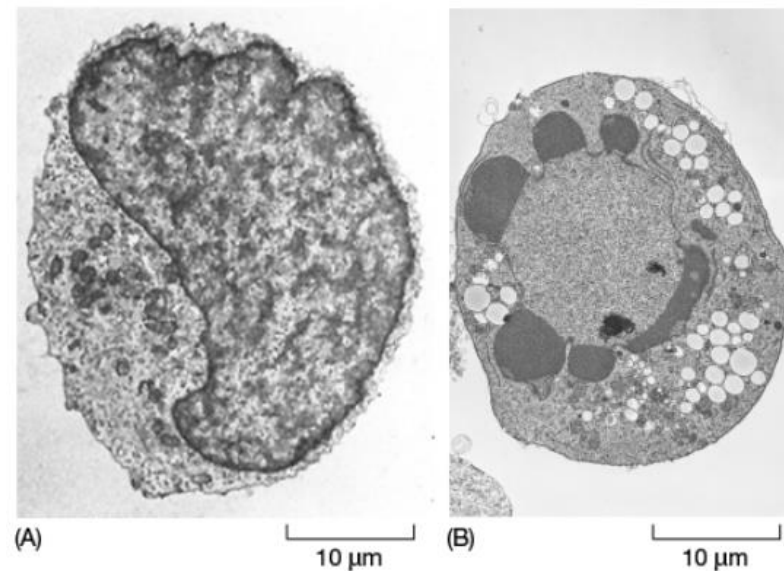
- **Lamìne nucleari** (es. da **caspasi-6**) → **rottura** irreversibile della **lamina** → disassemblaggio del nucleo.
- **iCAD** (inibitore di **CAD** DNasi) tagliato da **caspasi-3** → **CAD** libera **frammenta DNA** tra nucleosomi.
- **Regolatori dell'actina** → riorganizzazione corticale, **blebbing**.
- **Molecole di adesione**/regolatori dell'actina → cellula si **arrotonda** e si **stacca** per facilitare fagocitosi.
- **Scramblasi/flippasi** della membrana → **esposizione della fosfatidilserina (PS)** come segnale "**mangiami**" ai fagociti.
- Nota: **bloccare un singolo taglio** non arresta l'apoptosi → il programma prosegue ma con **caratteristiche modificate**.

Vie di Attivazione a Monte

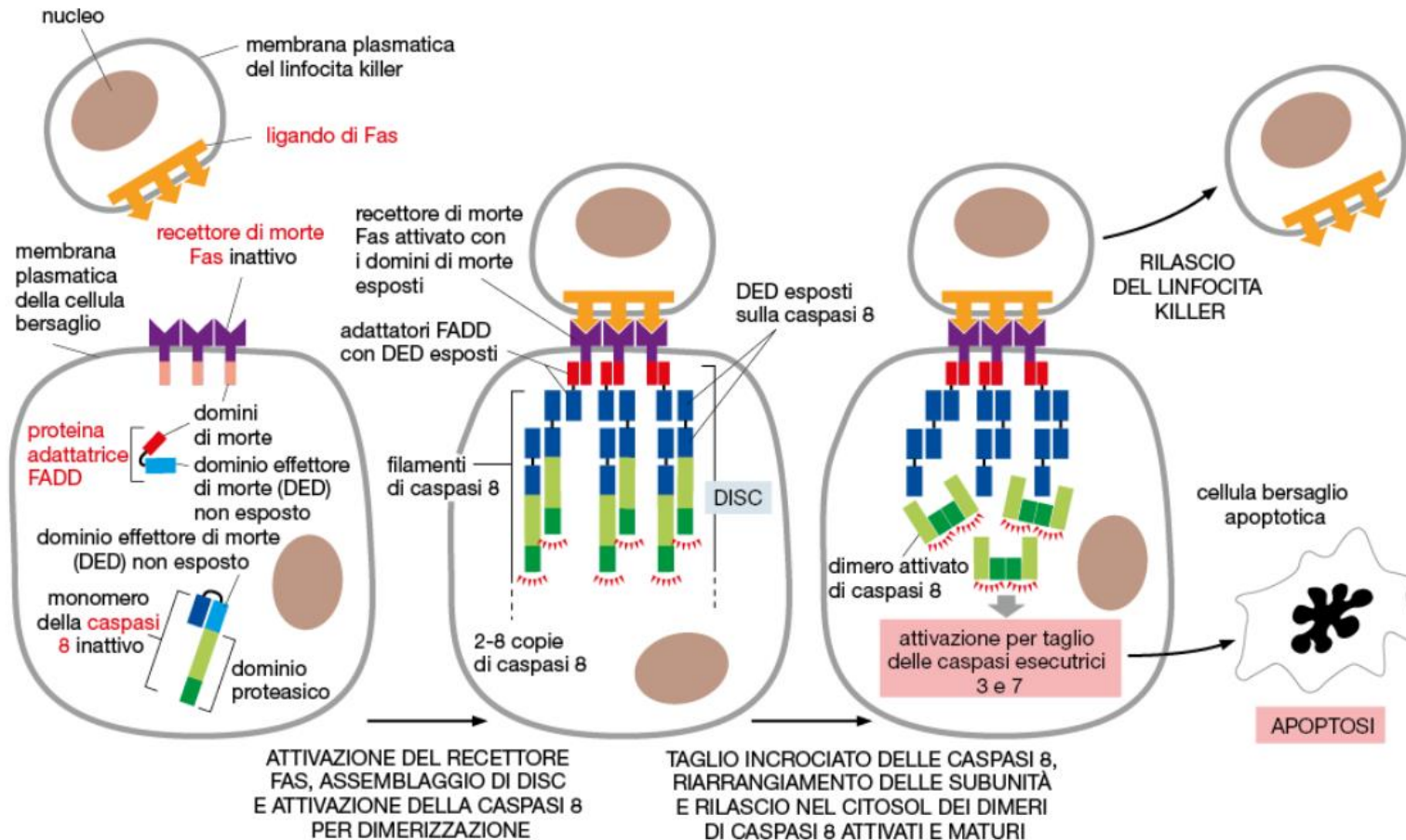
Due possibili vie di attivazione del programma apoptotico

Estrinseca vs intrinseca (mitocondriale)

1. **Via estrinseca:** segnali extracellulari (recettori di morte) → attivano **caspasi-8** tramite un complesso adattatore.
 2. **Via intrinseca/mitocondriale:** segnali dai mitocondri (danno/stress) → attivano **caspasi-9** tramite complesso adattatore specifico.
- Entrambe convergono sull'**attivazione delle esecutrici** → **demolizione** controllata.



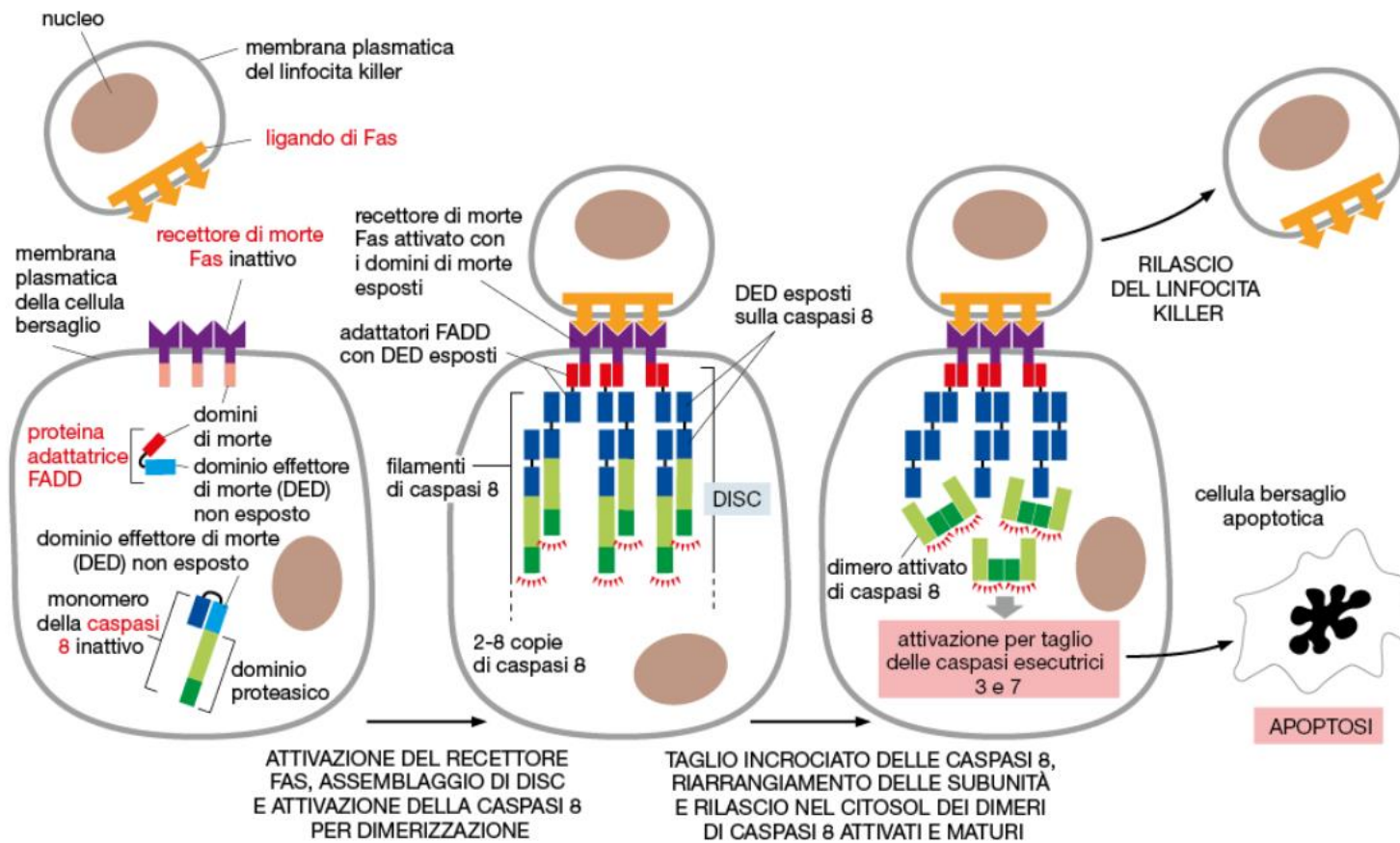
Via Estrinseca dell'Apoptosi: Recettori di Morte



Via estrinseca: quando il segnale arriva dall'esterno

- Avviata da **proteine segnale extracellulari** che si legano a **recettori di morte** di membrana.
- **Recettori di morte**: omotrimeri **TNF-receptor family** (8 membri) con:
 - **Dominio extracellulare** recettoriale,
 - **Singolo transmembrana**,
 - **Dominio di morte** (intracellulare) essenziale per attivare l'apoptosi.
- **Ligandi**: omotrimeri della famiglia **TNF** (es. **TNF**, **FasL**).

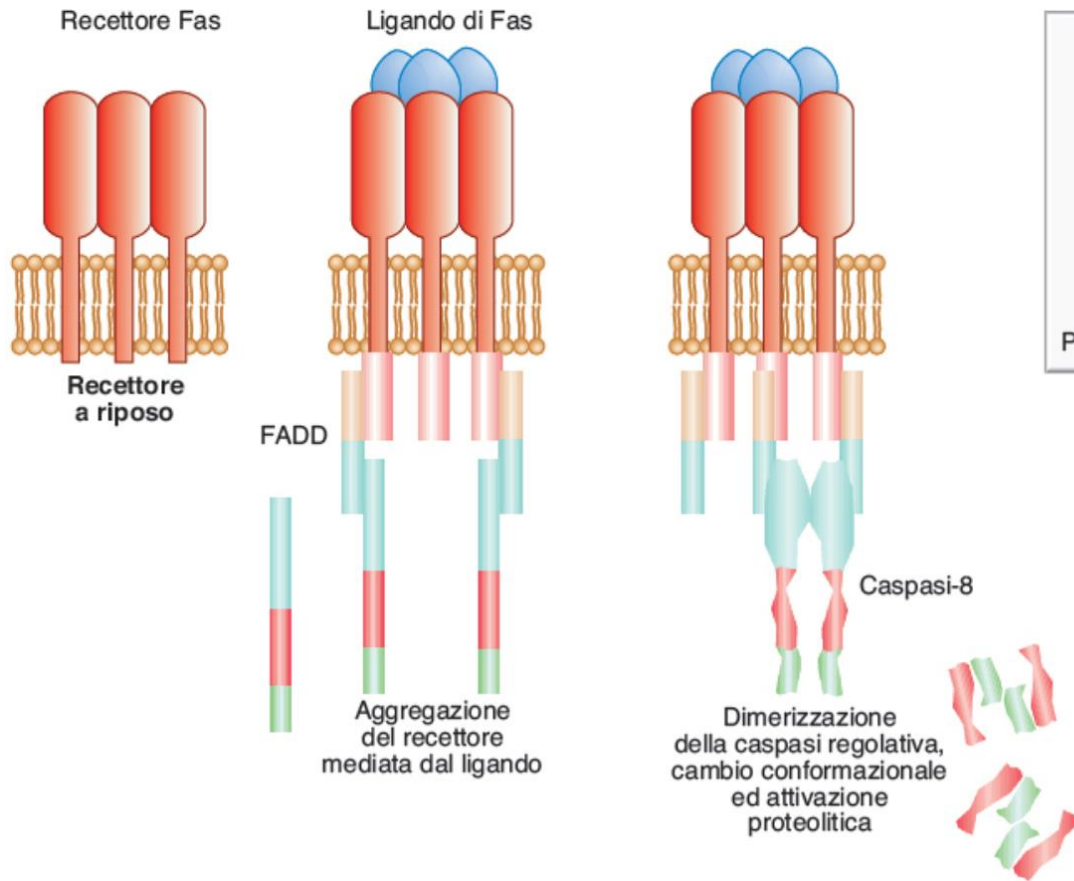
Via Estrinseca dell'Apoptosi: Recettori di Morte



Dall'aggancio al DISC

- Il legame **ligando trimerico–recettore trimerico** induce **raggruppamento** dei recettori e **esposizione** dei **domini di morte** citosolici.
- I domini di morte **reclutano l'adattatore FADD** (Fas-Associated Death Domain).
- **FADD espone DED** (Death Effector Domain) e **recluta** molte **procaspasi-8** monomeriche inattive ($\pm$ **procaspasi-10**).
- **Oligomerizzazione** $\rightarrow$ porta alla **formazione del complesso DISC** (Death-Inducing Signaling Complex) sulla faccia citoplasmatica.
- **Dettaglio importante:** per l'attivazione servono almeno **2 ligandi trimerici** aggregati con ≥ 2 **recettori trimerici**

Via Estrinseca dell'Apoptosi: Recettori di Morte



Attivazione di caspasi-8

- Dimerizzazione, taglio e rilascio nel citosol
- Le procaspasi-8 **dimerizzano** per vicinalità nel **DISC** → diventano **attive**.
- Ogni monomero **taglia** la partner in siti specifici → **dimeri di caspasi-8 maturi**.
- Le caspasi-8 attive **si staccano** dal DISC e **attivano caspasi esecutrici** (3/7/6) → **apoptosi**.

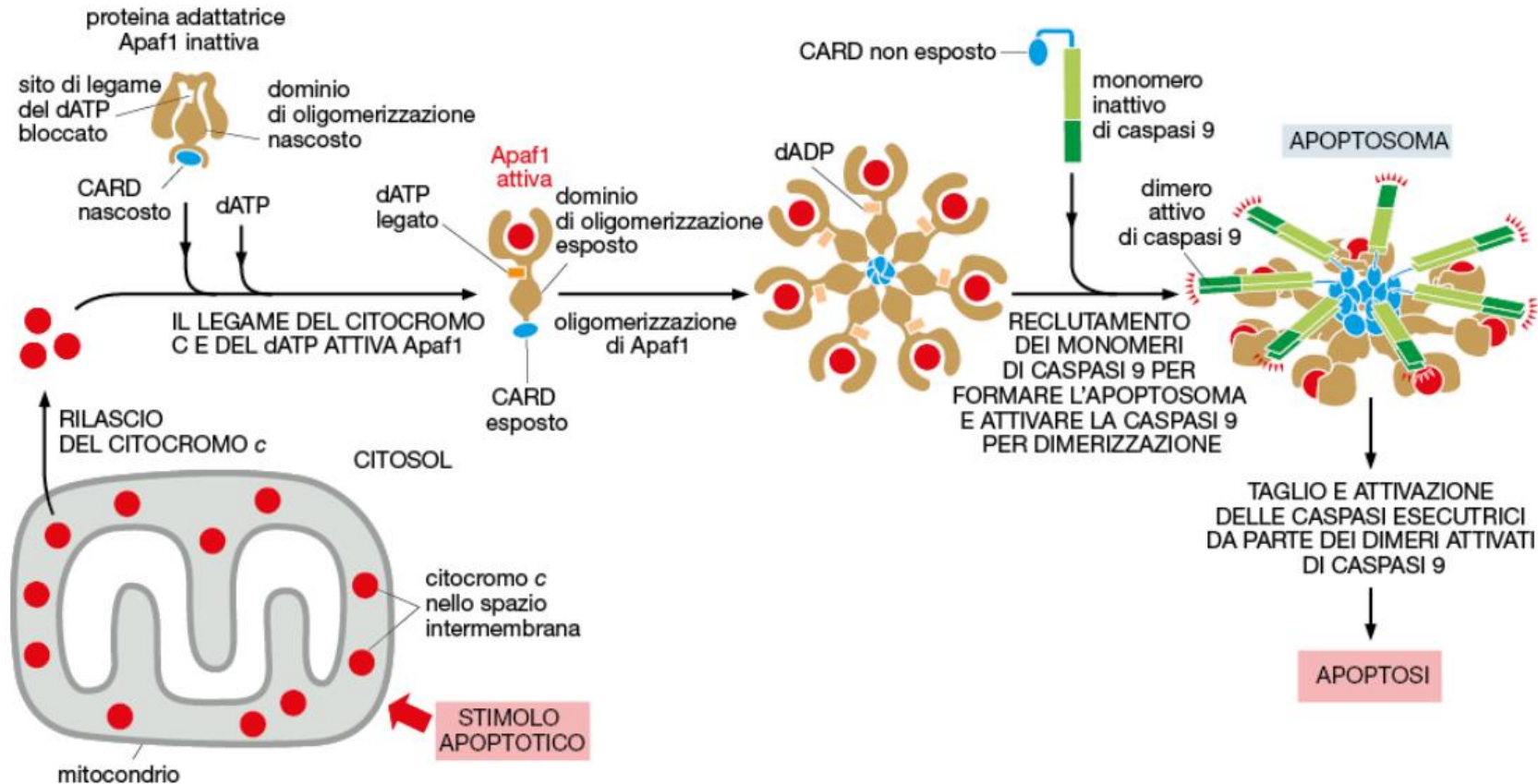
Regolazione negativa: il ruolo di FLIP

- Molte cellule esprimono inibitori della via estrinseca.
- **FLIP**: simile alla caspasi-8 ma **senza Cys catalitica** → **inattiva**.
- **Dimerizza con caspasi-8 nel DISC** → **blocca** l'attivazione
- Effetto: **crea una soglia** che il segnale deve **superare** per innescare l'apoptosi.

Via Intrinseca dell'Apoptosi: Mitocondrio e Citocromo c

Quando il segnale viene da dentro

- La via intrinseca è **attivata da segnali intracellulari** (sviluppo, **danno al DNA**, altri stress).
- Nei vertebrati è detta **via mitocondriale**: dipende dal **rilascio** nel citosol di **proteine dello spazio intermembrana** mitocondriale.
- È responsabile della **maggior parte** delle morti apoptotiche nei vertebrati.



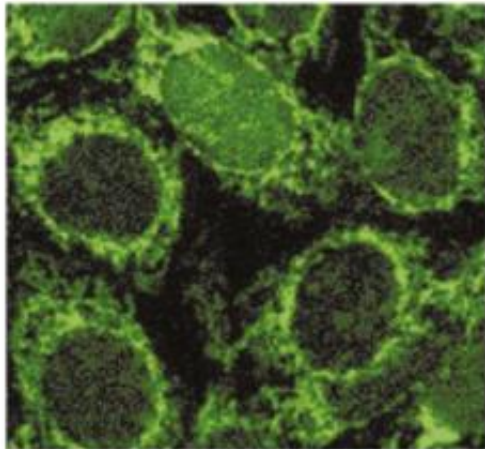
Via Intrinseca dell'Apoptosi: Mitochondrio e Citocromo c

Il protagonista inatteso: citocromo c - Dalla catena respiratoria all'apoptosoma

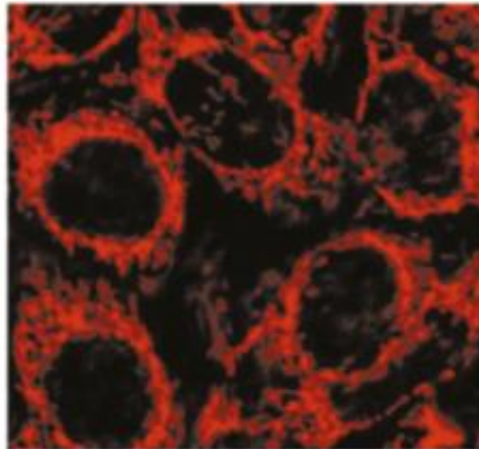
- **Citocromo c**: componente **solubile** della **catena di trasporto degli elettroni** → ruolo centrale in **fosforilazione ossidativa**.
- Se **rilasciato nel citosol**, svolge una **funzione diversa**: induce **apoptosi** indipendentemente dal ruolo respiratorio.

(A) CELLULE DI CONTROLLO

citocromo c-GFP

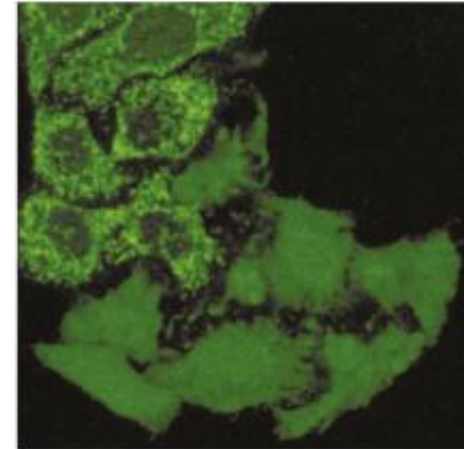


colorante mitocondriale



(B) CELLULE TRATTATE CON UV

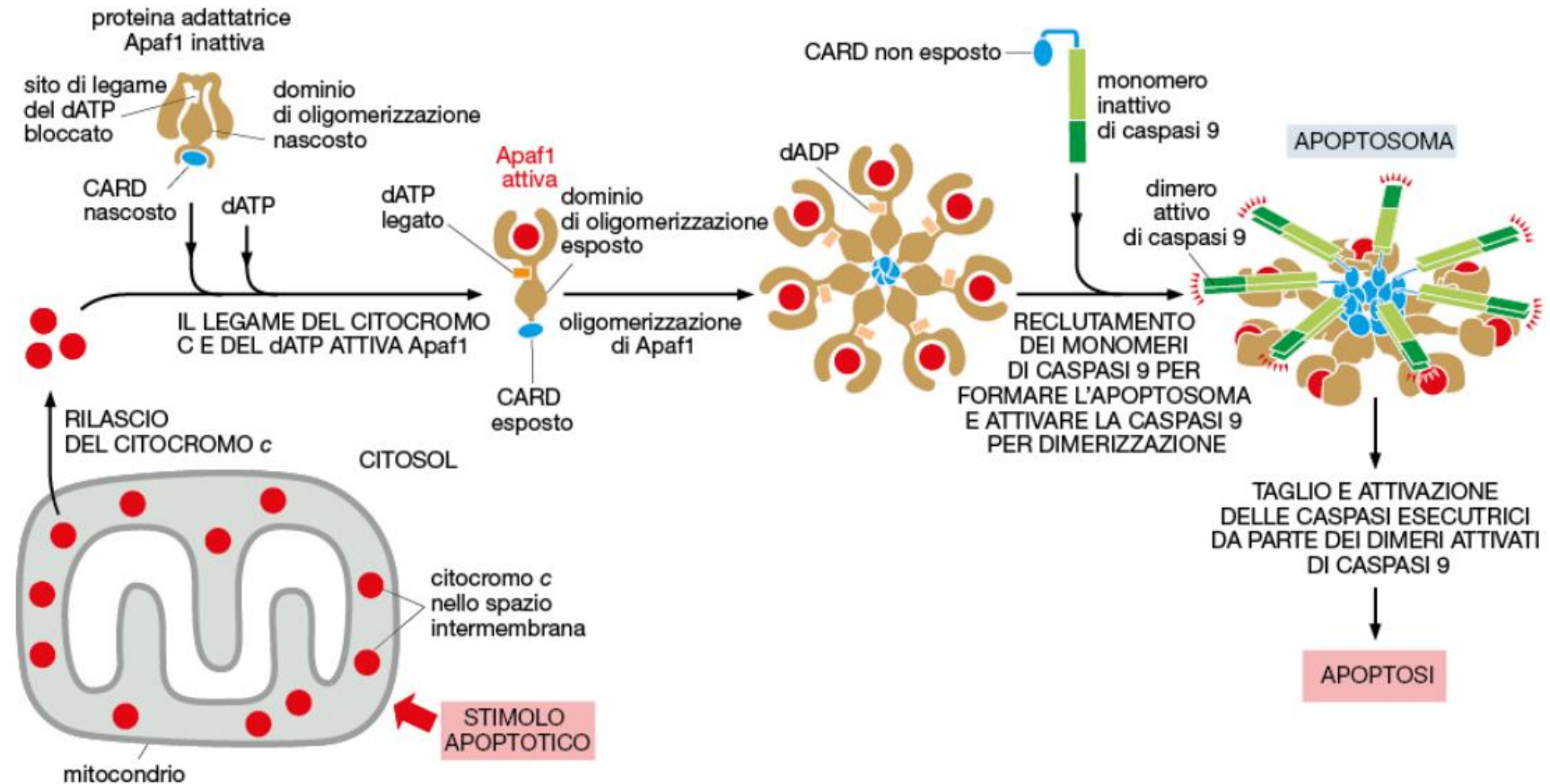
citocromo c-GFP



Via Intrinseca dell'Apoptosi: Citocromo c e Apaf1

Dalla fuga del citocromo c all'Apaf1

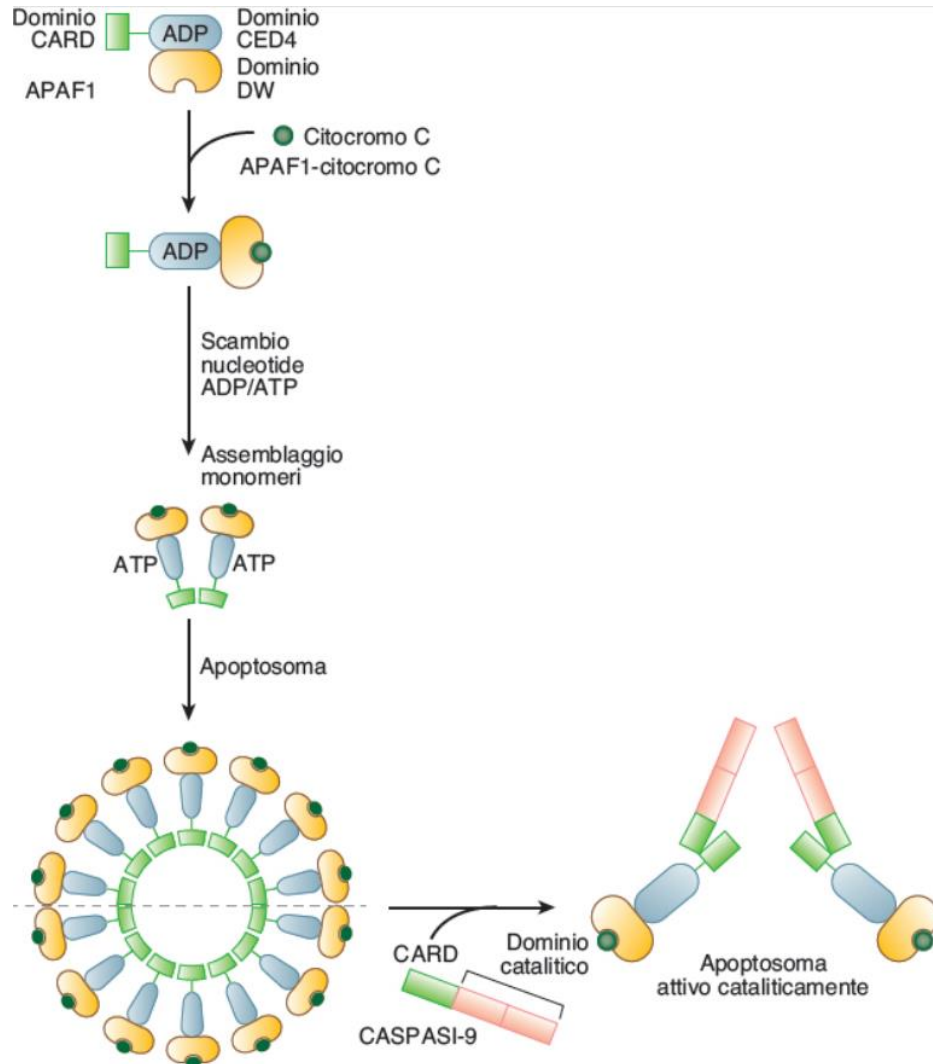
- Legame a **Apaf1** e attivazione conformazionale
- Il **citocromo c** citosolico si lega all'adattatore **Apaf1** → induce **cambio conformazionale**.
- **Apaf1** espone sito per **dATP** (deossi-ATP),
- Successivamente, **Apaf1** espone anche il dominio di oligomerizzazione, **CARD** (Caspase Recruitment Domain) per **reclutare caspasi**.



Assemblaggio a "ruota" - Eptamerizzazione di Apaf1 e idrolisi del dATP

- Il dominio di oligomerizzazione promuove un **eptamero** di Apaf1 a **forma di ruota**.
- Durante l'assemblaggio, il **dATP viene idrolizzato a dADP**.
- Ogni subunità dell'eptamero espone un **CARD** rivolto verso il centro.

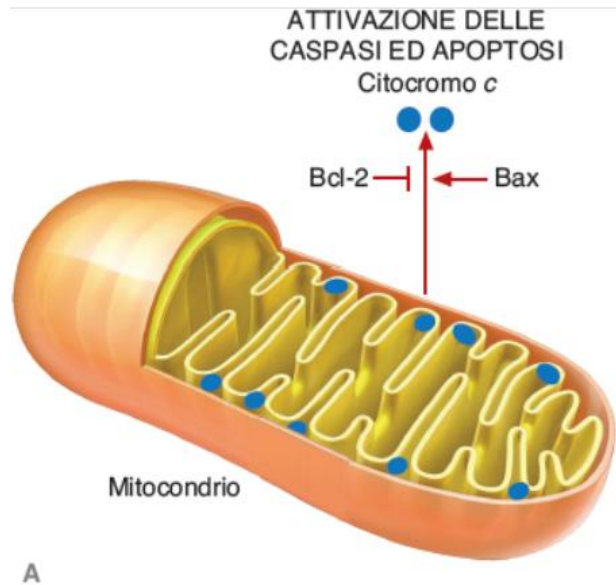
Via Intrinseca dell'Apoptosi: Apoptosoma e Caspasi-9



Apoptosoma e caspasi-9 - Reclutamento e attivazione iniziatrice

- I domini **CARD** dell'eptamero **reclutano monomeri inattivi di caspasi-9** tramite interazione **CARD-CARD**.
- Si forma il **grande complesso "apoptosoma"** (Apaf1*7 + citocromo c + dADP + procaspasi-9).
- All'interno dell'apoptosoma, le procaspasi-9 **dimerizzano** → diventano **attive** (analogia con caspasi-8 nel **DISC**).
- Le caspasi-9 attive **tagliano/attivano** le **caspasi esecutrici** (3/7/6) → **apoptosi**.

MOMP: permeabilizzazione della membrana



Il punto di non ritorno - MOMP: permeabilizzazione della membrana mitocondriale esterna

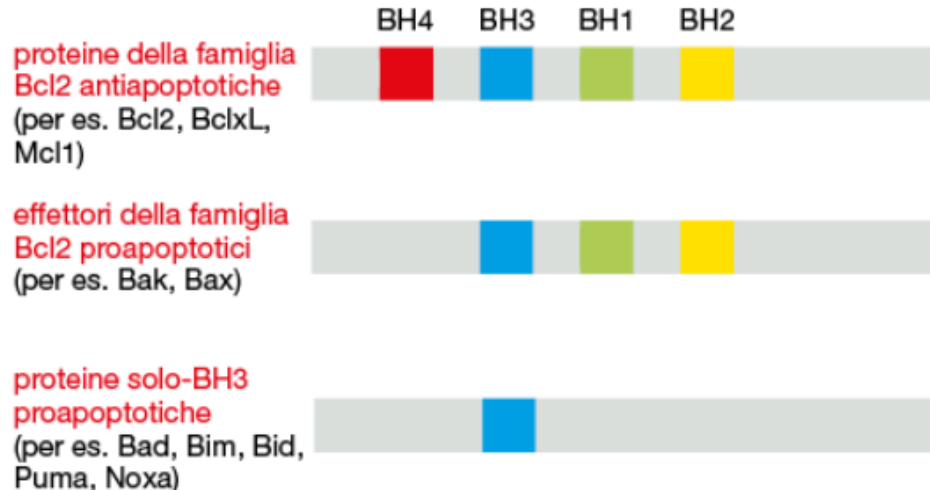
- Perché il **citocromo c** esca, serve **permeabilizzare** la **membrana mitocondriale esterna (MOMP)**.
- Questo passaggio è **essenziale** e controllato dalle **interazioni** tra **proteine della famiglia Bcl-2**

Tre classi della famiglia Bcl-2

1. **Antiapoptotiche** (es. **Bcl-2, Bcl-xL**): **bloccano** la MOMP.
2. **Effettori proapoptotici** (**Bax, Bak**): inducono **direttamente** la MOMP formando **aperture/pori**.
3. **BH3-only** (es. **Bad, Bim, Bid, Puma, Noxa**): **regolano** le **altre due classi**; è la sottoclasse più numerosa.

•Domini BH:

- Antiapoptotiche: **BH1–BH4**.
- Effettori: **BH1–BH3** (mancano di **BH4**).
- BH3-only: **solo BH3**.

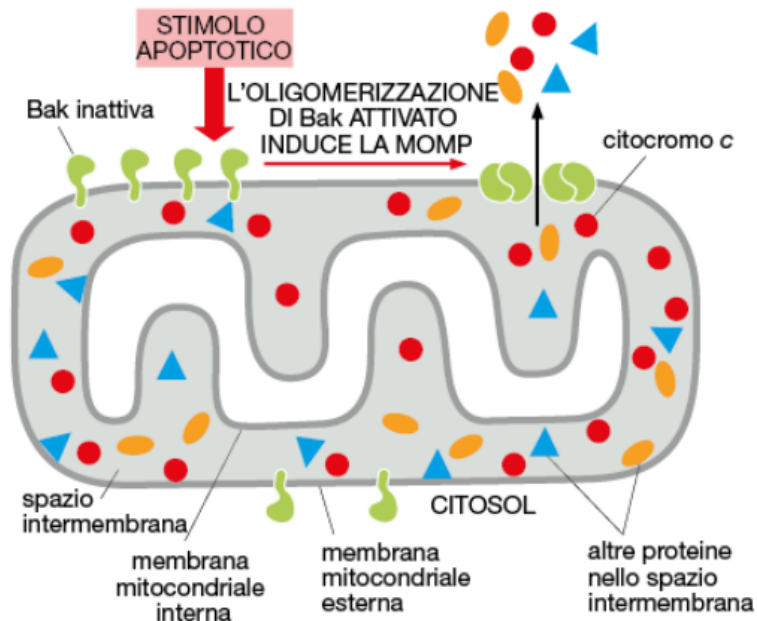


Attivazione e oligomerizzazione di Bax/Bak induce la MOMP

(A) ATTIVAZIONE E OLIGOMERIZZAZIONE DI Bak



(B) INDUZIONE DELLA MOMP DA PARTE DEGLI OLIGOMERI DI Bak



Gli effettori Pro-apototici aprono il cancello

- **Bak:** già **ancorato** alla **membrana mitocondriale esterna**;
- In seguito allo **stimolo** ne **espone BH3** e con cui riesce ad **oligomerizzare (dimero Bak–Bak)** formando un **poro**.
- **Bax:** per lo più **citosolico** a riposo;
- In seguito allo **stimolo** si **rilocalizza** alla **membrana esterna** e **oligomerizza** e **forma un poro**.
- Gli **oligomeri** formano **grandi aperture** (anelli) → **rilascio** di **citocromo c** e altre proteine IMS (intermembrane space) → portando alla formazione dell' **apoptosoma**.
- Al **meno uno** tra **Bax/Bak** è **necessario** per **innescare la via intrinseca**: doppio KO → niente MOMP/apoptosi intrinseca.

Bcl-2/Bcl-xL sequestrano i domini BH3 esposti inibendo la MOMP

(C) MOMP IMPEDITA DA BclxL

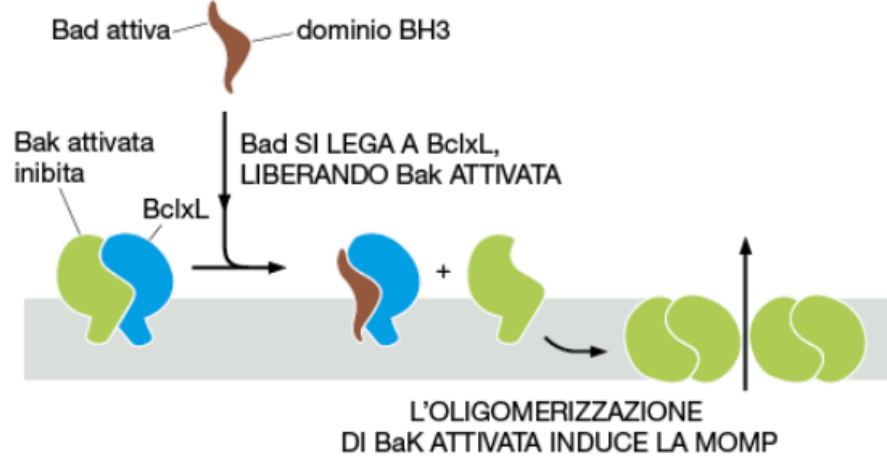


Le antiapoptotiche: come chiudono il cancello

- **Localizzazione**: soprattutto sulla **faccia citosolica** della **membrana mitocondriale esterna**.
- **Meccanismo**: legano (tramite il **solco BH3**) il **dominio BH3 esposto** di **Bax/Bak attivati** → **impediscono l'oligomerizzazione** → **bloccano MOMP**.
- Esistono **≥5 antiapoptotiche**; **ogni cellula ne richiede almeno una per sopravvivere**.
- **Per indurre apoptosi**, occorre **inibirne più di una** → **ruolo chiave delle BH3-only**.

Le BH3-only: due modalità d'azione

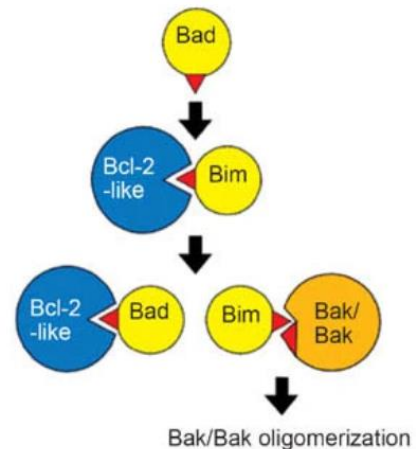
(D) INDUZIONE DELLA MOMP DA PARTE DI PROTEINE SOLO-BH3
(COME Bad)



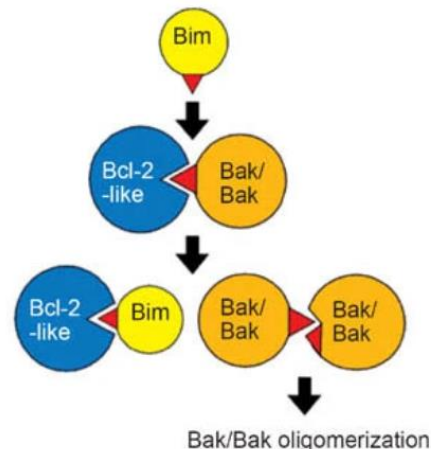
Le BH3-only: due modalità d'azione - Sensitizer vs Activator

- **Sensitizer/Neutralizer** (es. **Bad**): si legano al solco BH3 delle antiapoptotiche (Bcl-xL/Bcl-2), neutralizzandole
- Con le **Bcl2-antiapoptotiche fuori gioco**, **Bax/Bak liberi** di **oligomerizzare** → **MOMP**.
- **Activator** (es. **Bim**, **Bid**): si legano direttamente a **Bax/Bak** e ne promuovono l'**attivazione/oligomerizzazione** → **MOMP**.
- **Stimoli diversi** attivano/sintetizzano **BH3-only diverse** → integrazione dei segnali pro-/anti-sopravvivenza.

A Directly activating Bax/Bak



B Neutralizing pro-survival proteins



Crosstalk via estrinseca con la via intrinseca

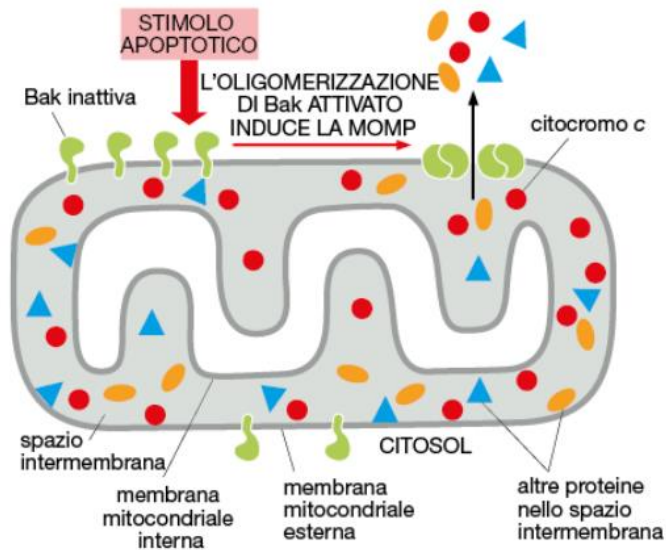
(A) ATTIVAZIONE E OLIGOMERIZZAZIONE DI Bak



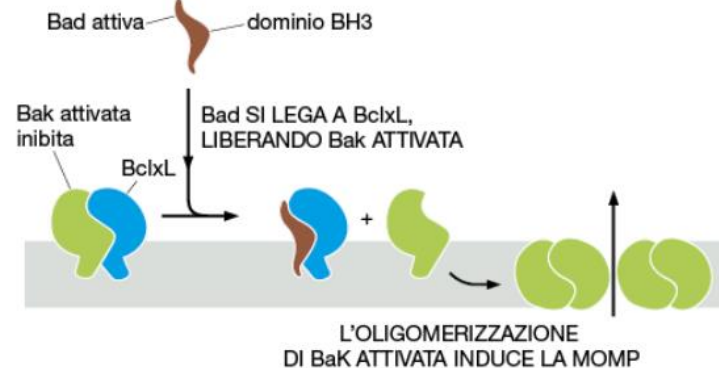
(C) MOMP IMPEDITA DA BclxL



(B) INDUZIONE DELLA MOMP DA PARTE DEGLI OLIGOMERI DI Bak



(D) INDUZIONE DELLA MOMP DA PARTE DI PROTEINE SOLO-BH3 (COME Bad)



Quando la via estrinseca “chiama rinforzi”

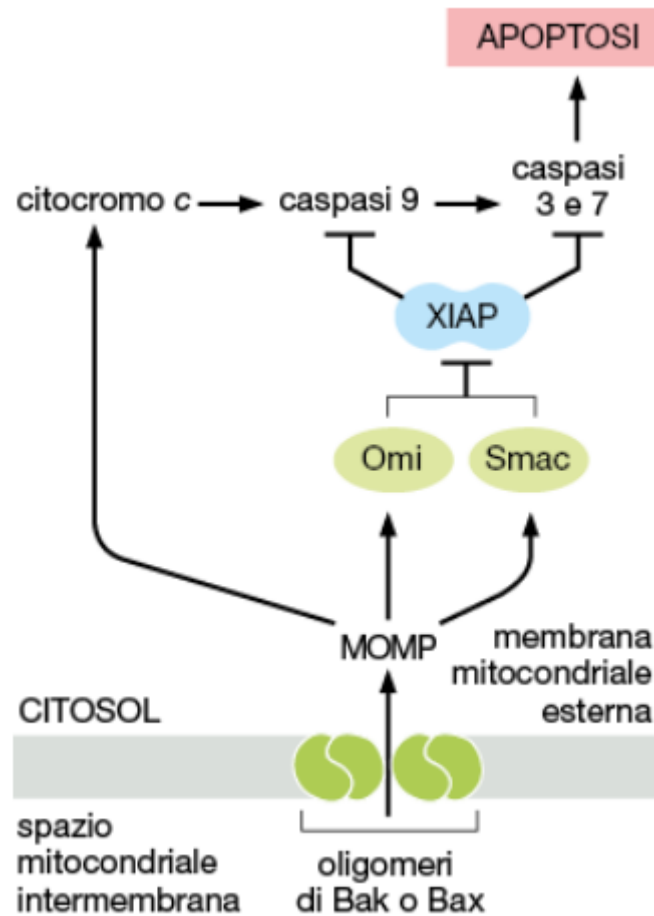
- In alcuni tipi cellulari, la via estrinseca **da sola** non basta (inibizione a valle delle caspasi).
- Soluzione: **reclutare la via intrinseca/mitocondriale** per **potenziare** il segnale apoptotico.
- **Caspasi-8 (DISC) taglia Bid** → **tBid attivo trasloca ai mitocondri** → **attiva Bax/Bak** → **MOMP**.

IAP (Inhibitor of Apoptosis): l'inibitore delle Caspasi

Perché servono “freni”

Evitare attivazioni inopportune

- La cascata delle **caspasi** è **letale e irreversibile** → servono **barriere**.
- **FLIP blocca caspasi-8 nel DISC** (via estrinseca).



XIAP: l'IAP “effettiva” nei mammiferi

Un singolo inibitore diretto di caspasi

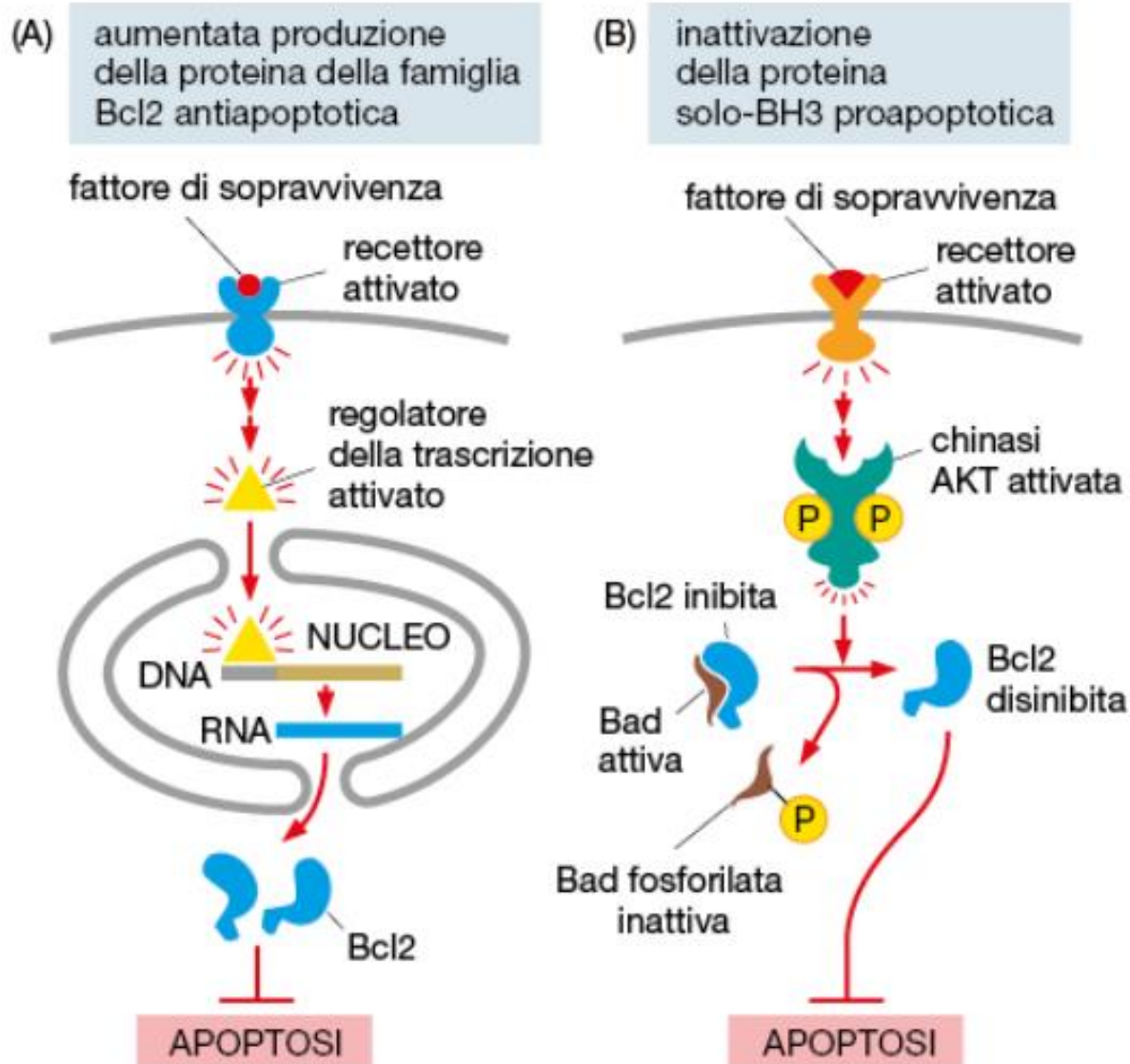
- **XIAP** (gene su X) è l'unica IAP che **inibisce direttamente** le **caspasi** in molte cellule.
- **Bersagli: caspasi-9** (iniziatrice), **caspasi-3/7** (esecutrici) → alza la **soglia** per l'apoptosi.
- **Dominio E3 ubiquitina-ligasi: poliubiquitina le caspasi legate** → **degradazione**.

Anti-IAP mitocondriali

Smac e Omi “sbloccano” le caspasi

- Con **MOMP**, dallo **spazio intermembrana** escono **Smac** e **Omi**.
- **Smac/Omi** si **legano a XIAP** → ne **impediscono l'inibizione** delle caspasi → **caspasi libere** di attivarsi.
- **Spiega perché in alcune cellule la via estrinseca deve reclutare la via intrinseca**: serve MOMP per **neutralizzare XIAP**.

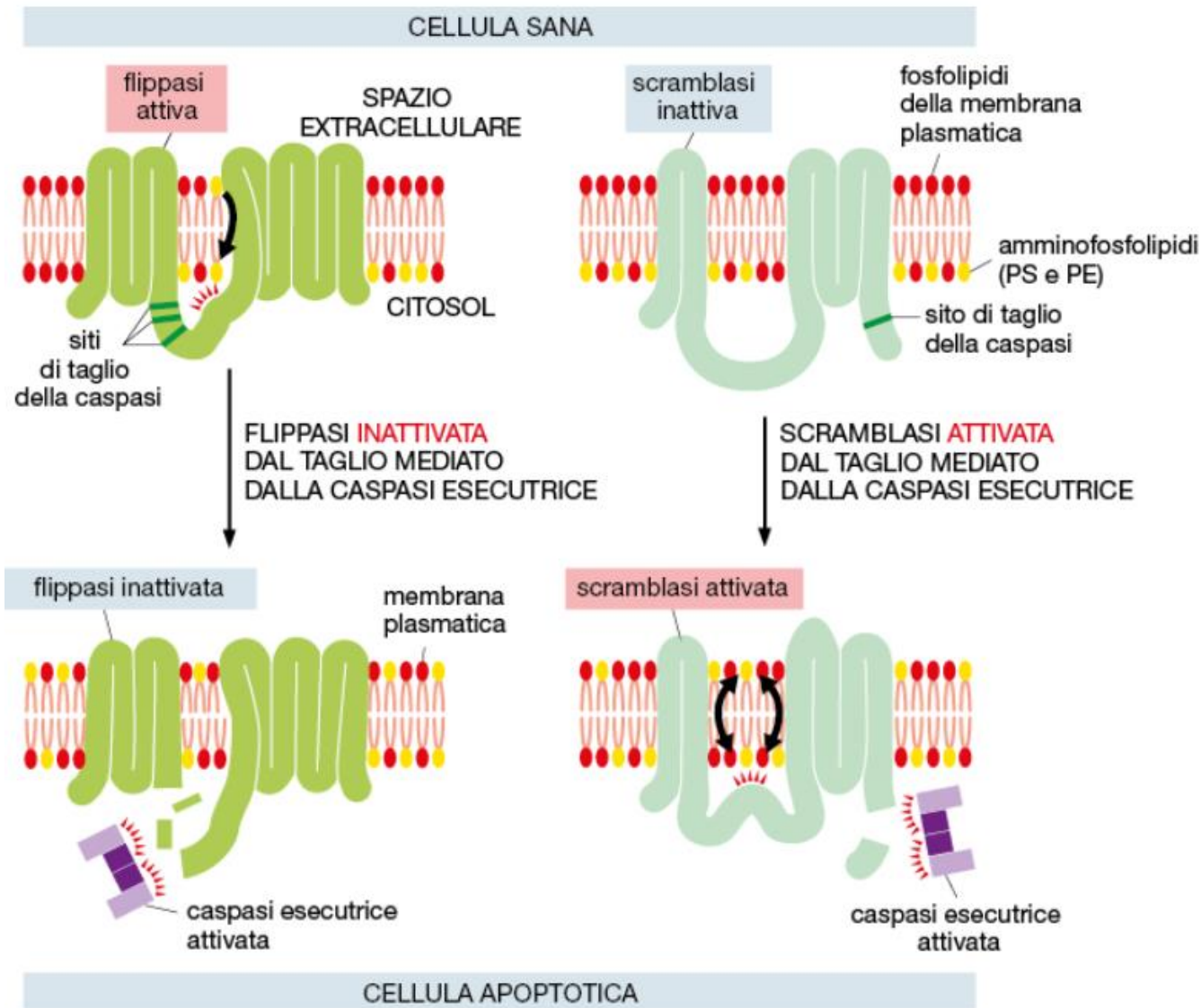
Fattori di Sopravvivenza Extracellulari



Segnali extracellulari: chi vive, chi muore

- Le cellule animali sono regolate da **segnali extracellulari** che includono **stimolatori** e **inibitori dell'apoptosi**.
- Esempi **pro-apoptotici**: **FasL** → **recettori di morte** (via estrinseca); **ormoni tiroidei** nella metamorfosi del **girino**; segnali locali che eliminano le cellule **interdigitali**
- Fattori di sopravvivenza** = segnali che **inibiscono l'apoptosi** (di solito la **via intrinseca**).
- In genere, **modulano l'espressione** delle proteine **anti-apoptotiche** Bcl2, **pro-apoptotiche** e delle **BH3-only**

Apoptosi e Fagocitosi: l'esposizione della Fosfatidilcolina



Clearance: come le cellule morte spariscono

- La **cellula apoptotica resta intatta** fino alla **fagocitosi** da parte di **vicini** (spesso **macrofagi**).
- Scopo: **evitare rilascio contenuti** → **niente risposta infiammatoria**.

Segnale “mangiami”: fosfatidilserina (PS)

- In cellule sane, **PS** è confinata nel **foglietto interno** (flippasi ATP-dipendente).
- In **apoptosi**, le **caspasi**: **tagliano/inattivano** la **flippasi** → PS **non rientra**;
- Le **caspasi**, inoltre, **attivano** una **scramblasi** → scambio non selettivo tra i foglietti.
- Risultato: **PS esposta** all'esterno → **“eat-me”**.