

RADIOBIOLOGIA (AA 2010-2011)

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI
Facoltà di Medicina e Chirurgia
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA**

Prof. Mauro Belli

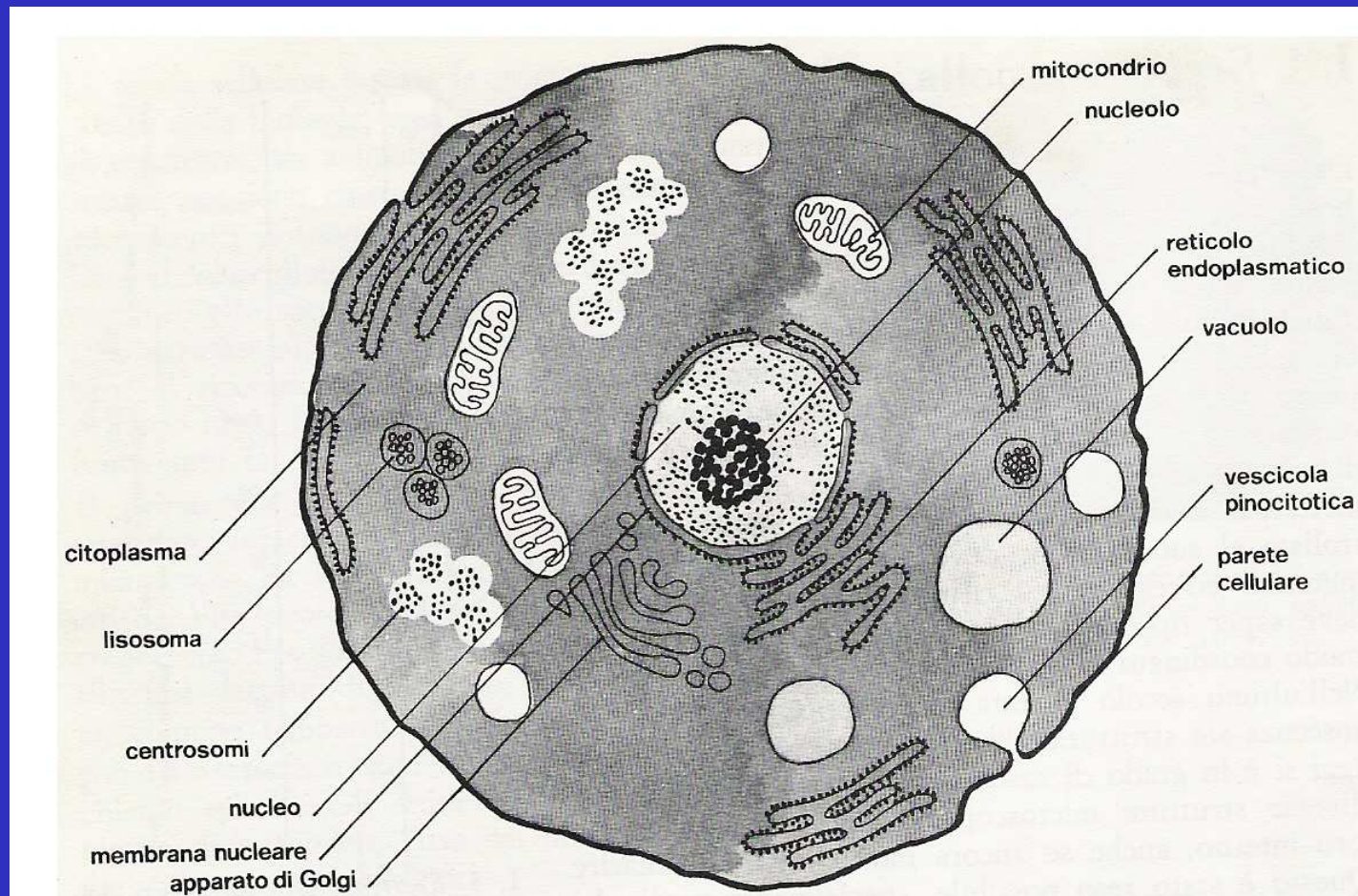
mauro.belli@iss.it mauro.belli@iss.infn.it

mau.belli1@gmail.com

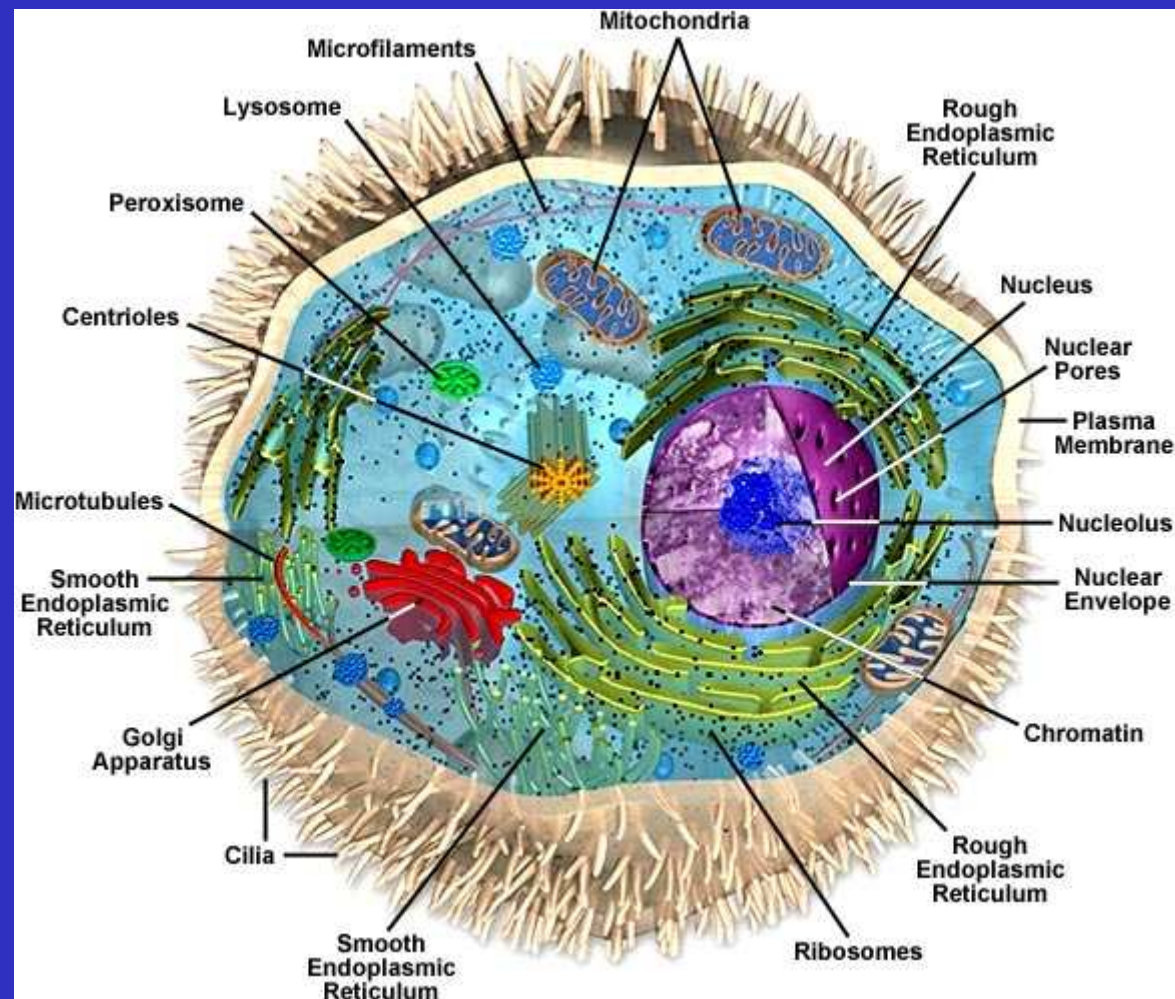
**Parte 3.
Bersagli cellulari delle radiazioni ionizzanti**

La cellula eucariotica

Nucleo vero e proprio separato dal citoplasma



Bersagli cellulari



Bersagli cellulari

Importanti classi di biomolecole

- Lipidi (importante ruolo nelle membrane cellulari)
- Proteine (gli enzimi catalizzano le reazioni biochimiche cellulari)
- Acidi nucleici (il DNA contiene l'informazione genetica, l'RNA è coinvolto nella sua traduzione)
- Acqua (nelle sue varie forme, libera o legata, è la specie chimica più abbondante nelle cellule)

Importanti strutture cellulari

- Membrana plasmatica (ruolo di regolazione degli scambi con l'esterno e di “signalling” extracellulare)
- Membrana nucleare (ruolo nei processi che coinvolgono gli acidi nucleici)
- Membrana mitocondriale (ruolo nei processi metabolici ossidativi)
- Lisosomi (veicolazione di enzimi)

Il DNA è il principale (ma non unico) bersaglio delle RI

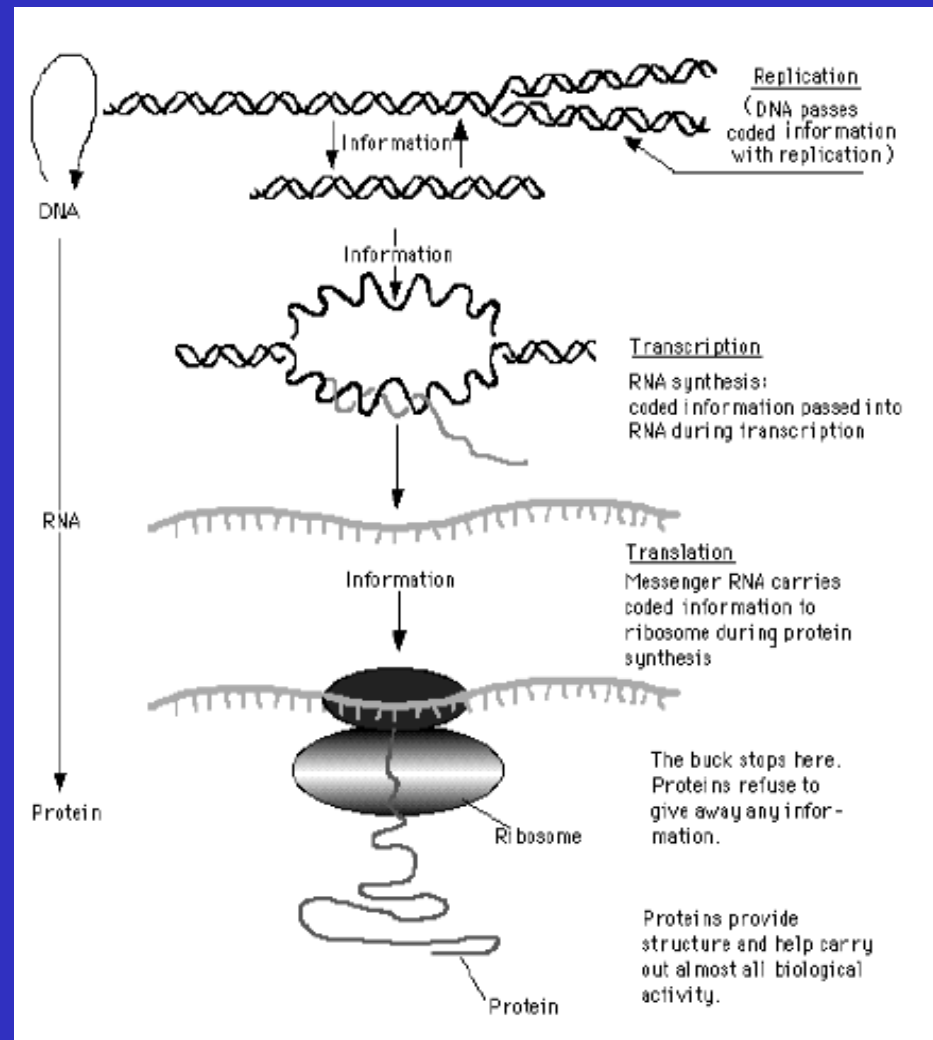
Motivazioni generali (induttive)

- **Struttura “insostituibile”**
- **Le RI inducono mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche**

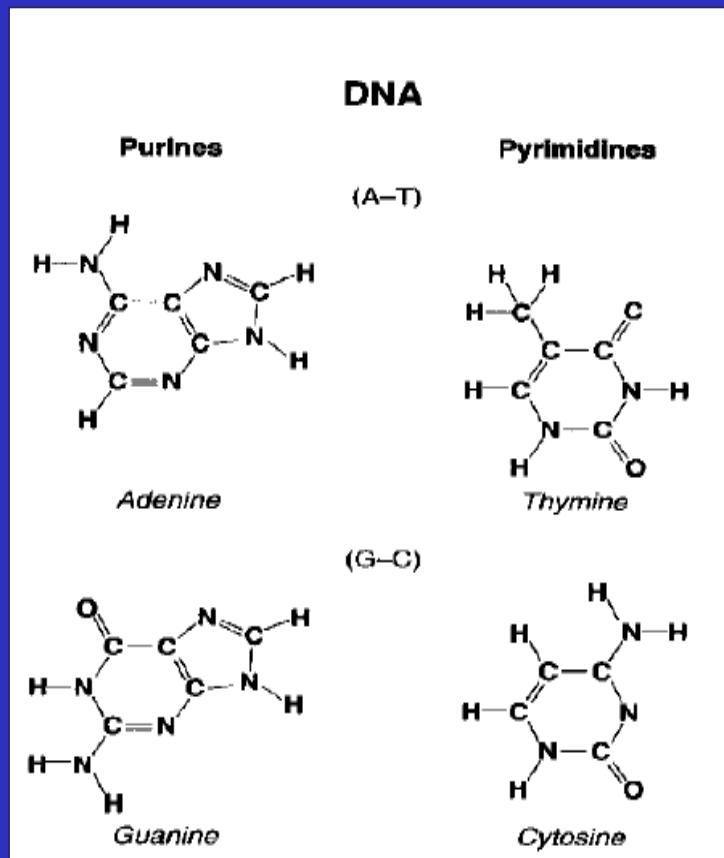
Deduzioni da esperimenti

- **Irradiazione non uniforme della cellula (microbeam di ioni, microdissezione, incorporazione di precursori radioattivi del DNA)**
- **Correlazione tra contenuto di DNA e radiosensibilità**
- **Correlazione tra stato di ploidia e radioresistenza**
- **Correlazione tra efficienza dei sistemi riparativi del DNA e radioresistenza**
- **Correlazione tra aberrazioni cromosomiche radioindotte e letalità cellulare**
- **Dipendenza degli effetti cellulari radioindotti dalle lesioni al DNA**

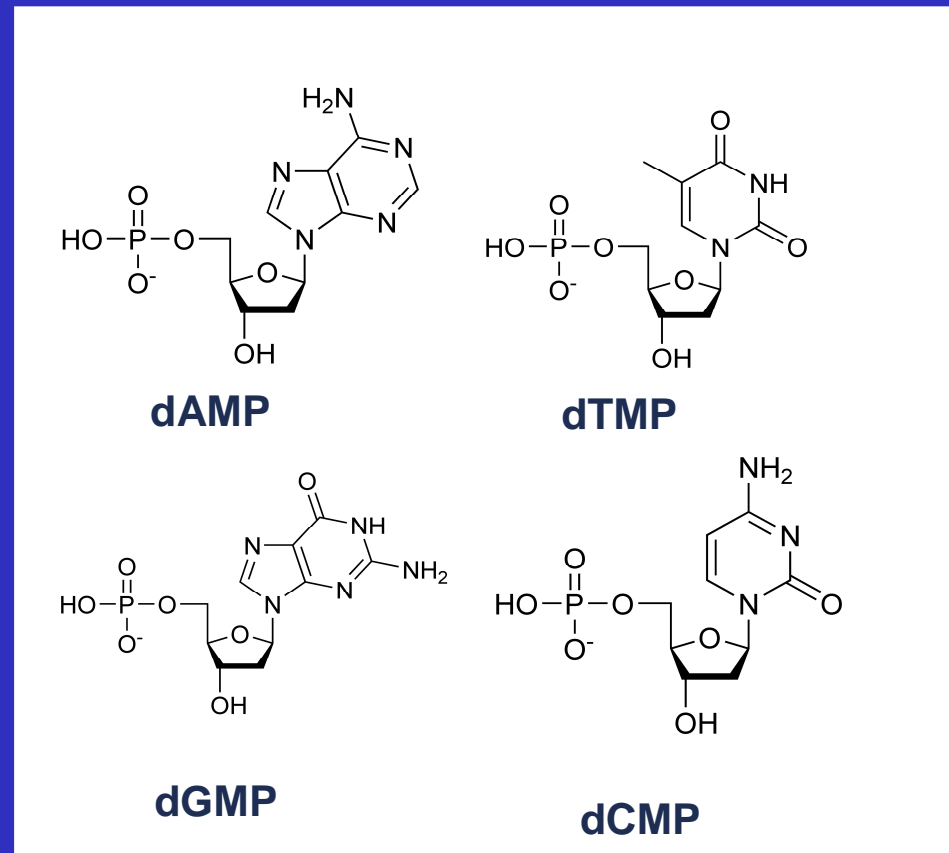
Il dogma centrale della biologia molecolare



Struttura della doppia elica del DNA – le basi e i nucleotidi

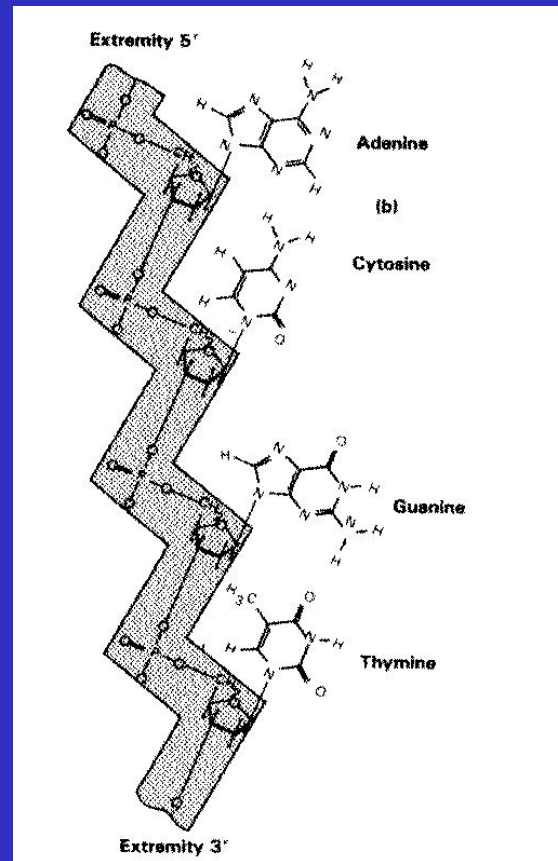


basi

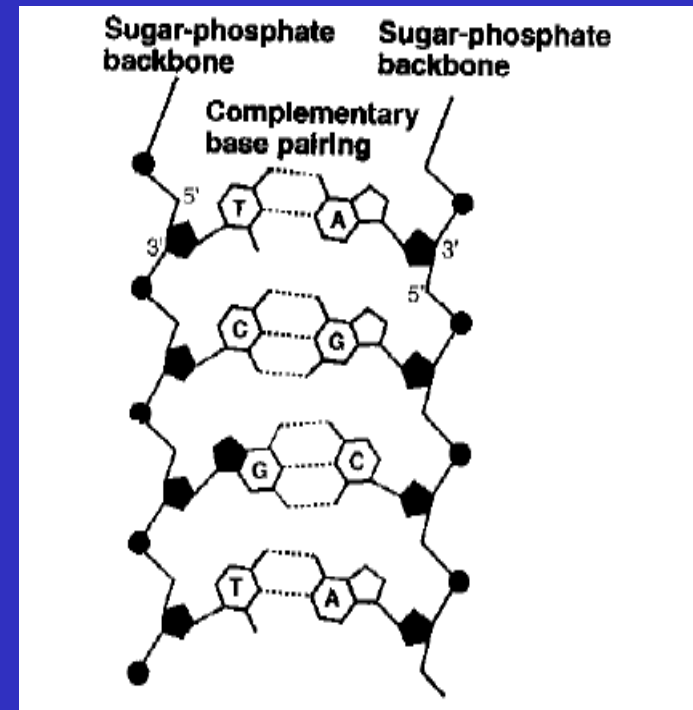


desossinucleotidi

Struttura della doppia elica del DNA



Singola elica



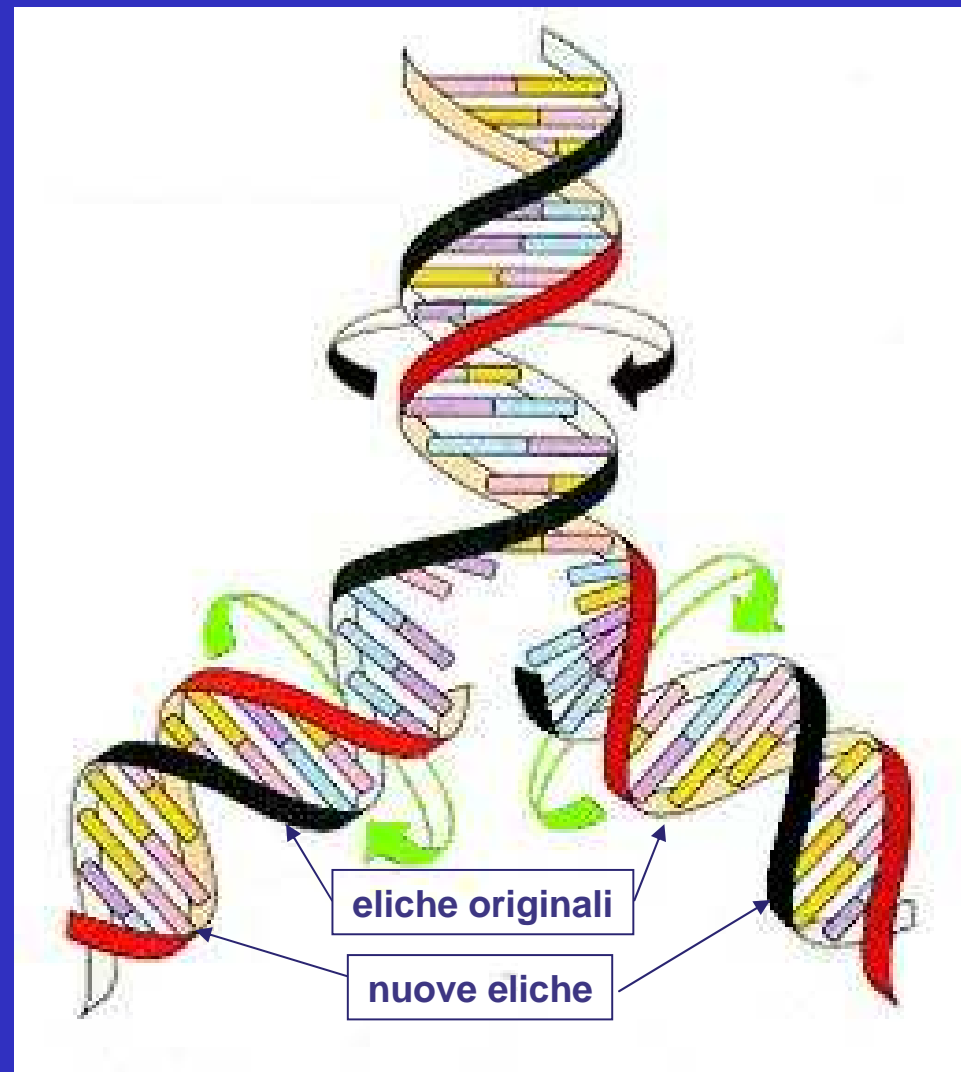
Doppia elica

Replicazione del DNA

Le due eliche di DNA si srotolano mentre i legami idrogeno delle basi complementari si rompono.

Ciascuna delle due eliche d'origine serve come stampo per la sintesi di due nuove eliche ad esse complementari.

Nuove eliche



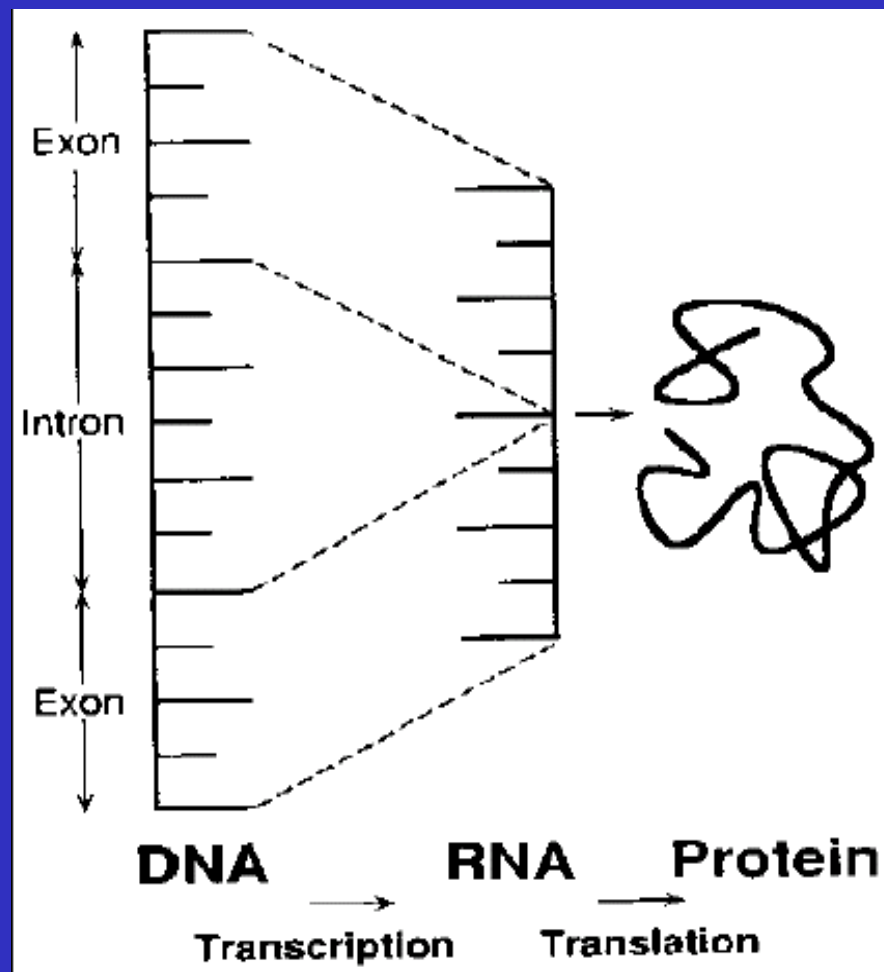
Trascrizione e Traduzione

Transcription: the process of creating a complementary copy of DNA into messenger RNA (mRNA).

Only the coded exons are transcribed, not the uncoded introns

Translation: the process of converting the genetic information of the mRNA into a protein.

The exons containing the genetic code and transcribed by mRNA are translated into the amino acids that build the protein.



La maggior parte del DNA umano non è codificante

Il DNA umano contiene circa 30 mila geni che codificano per circa 100 mila proteine.

Circa il 98.5% del genoma umano è composto di sequenze non codificanti (come quelle corrispondenti a introni e alle regioni spaziatrici tra geni contigui; tuttavia gli introni sono essenziali per il funzionamento del trascritto).

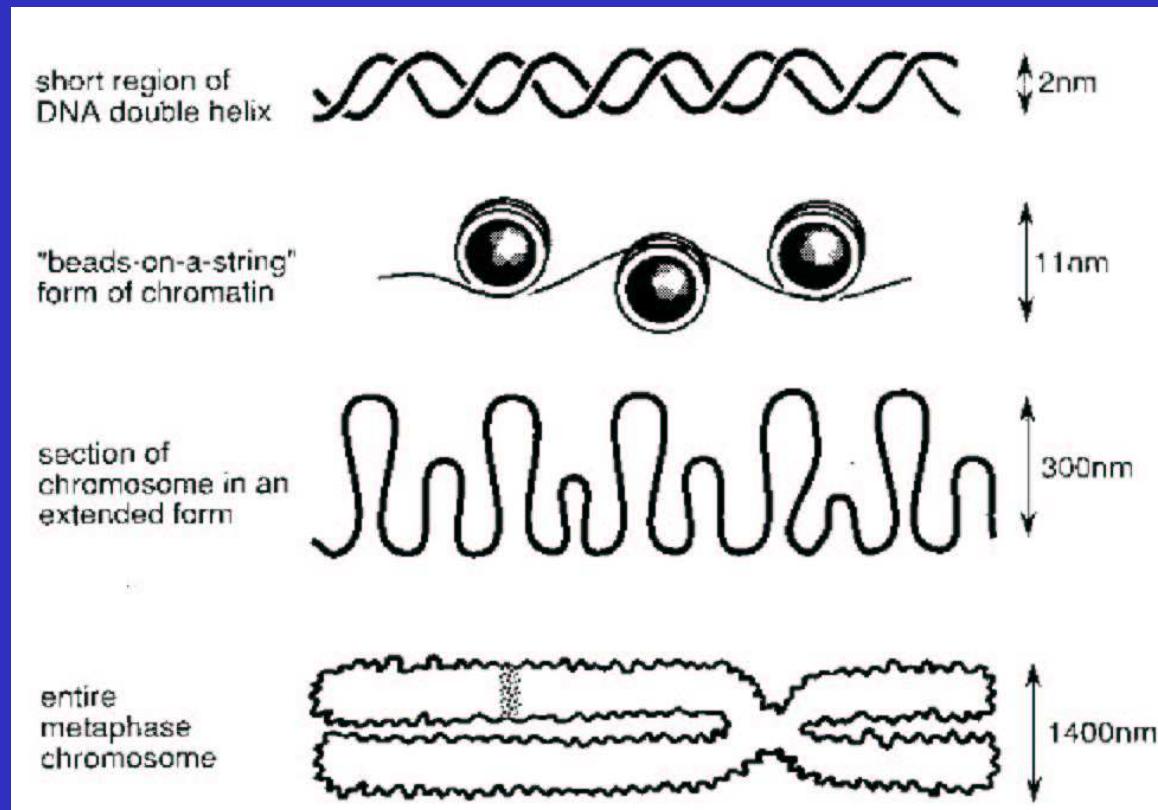
Vi sono specie animali il cui genoma ha una massa di circa un decimo di quello del genoma umano, pur avendo un numero di geni comparabile.

Una parte preponderante del DNA umano non codificante è costituita da elementi ripetuti (*DNA ripetitivo*). La frazione restante è talvolta riferita come *DNA spazzatura (junk DNA)*, il cui ruolo non è chiaro.

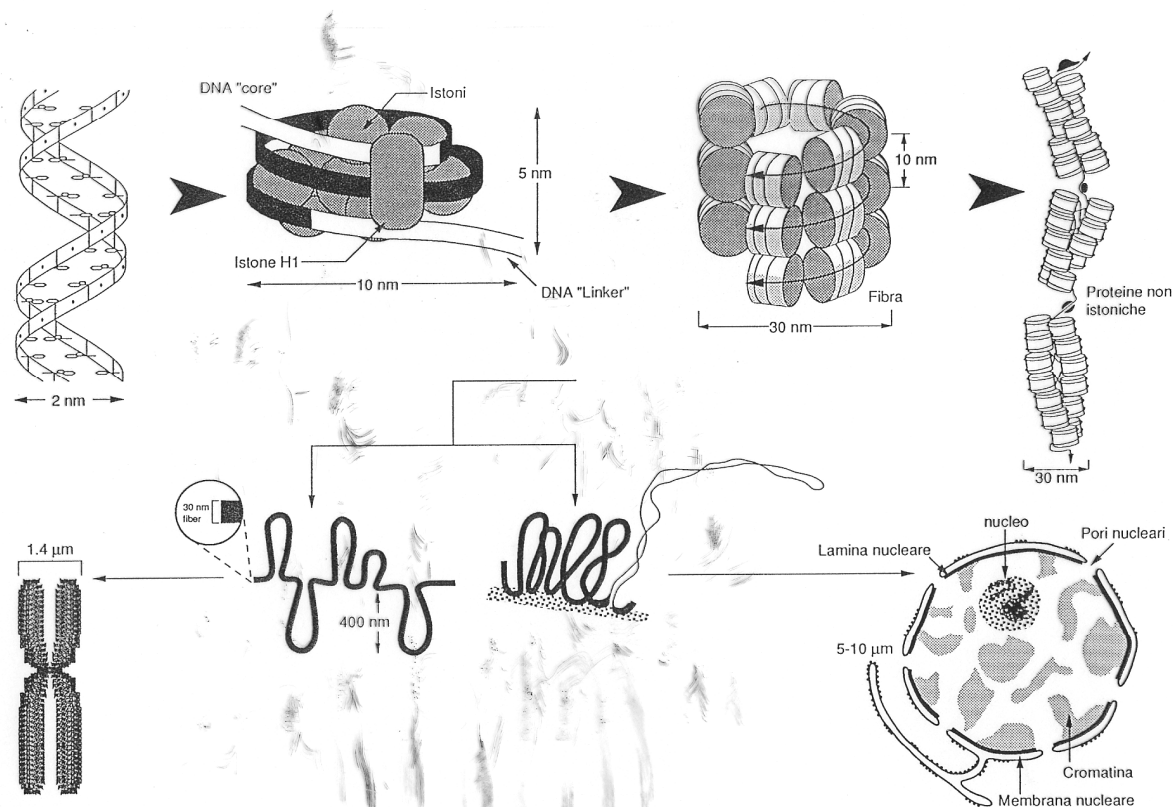
Radiosensibilità e struttura del bersaglio

- Recentemente è stata rivolta particolare attenzione non solo al DNA come molecola, ma all'intera struttura funzionale che lo contiene.
- Numerose evidenze mostrano che l'intera struttura possa influenzare sia la produzione di lesioni sia la loro riparazione. Ad esempio, il grado di compattazione della cromatina (che differisce tra cellule proliferanti e cellule differenziate) appare influenzare la radiosensibilità cellulare.
- Da ciò appare che il ripristino della corretta sequenza originaria non è l'unico requisito per una corretta riparazione, in quanto anche la corretta struttura deve essere ripristinata.

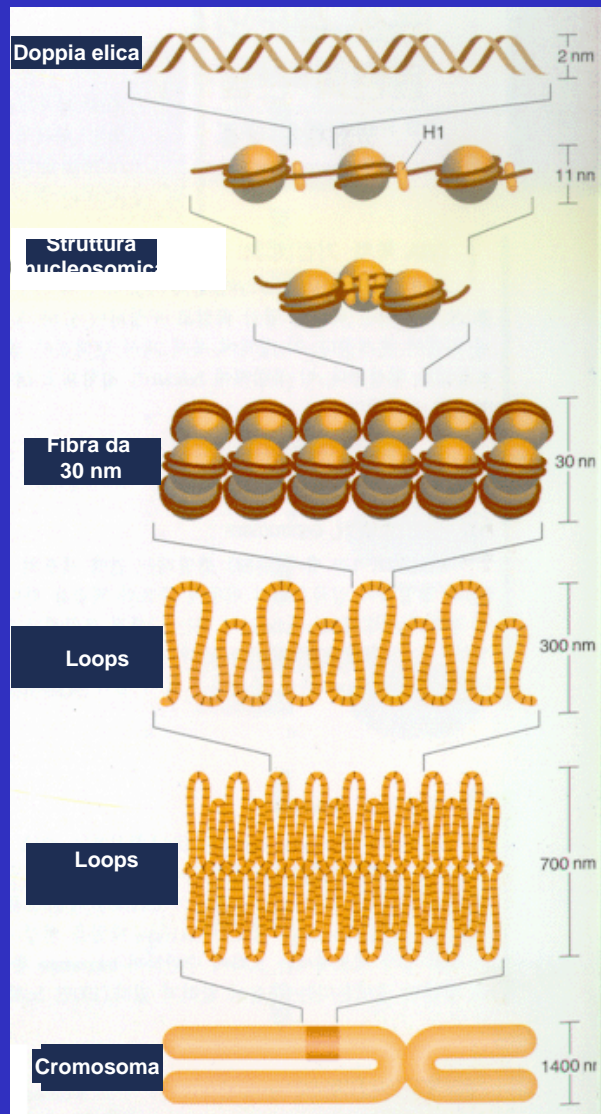
Livelli di organizzazione della cromatina



Different levels of chromatin organization



Struttura cromosomica e loops cromatinici



Nella cellula eucariotica il DNA è organizzato in una struttura superavvolta che ne rende possibile la compattazione.

La matrice nucleare è la struttura che determina l'organizzazione di ordine superiore nel nucleo.

Nel nucleo degli eucarioti il DNA è organizzato in “loop domains”, ancorati alla matrice nucleare in modo periodico. *In vivo*, il DNA nei loop forma una struttura superavvolta negativamente.

Differenze nella densità di compattazione sono implicate nel controllo “spaziale” della replicazione e della trascrizione del DNA.

I vari livelli dell'organizzazione della cromatina

(dimensioni caratteristiche)

	dimensione	Lunghezza del DNA (bp)
doppia elica	≈ 2 nm (diametro)	10
nucleosoma	5.5 - 11 nm	165 - 245
fibra	25-30 nm (diametro)	990 - 1715
"loops"	85 - 1700 nm	10 000 - 200 000

Interazione tra struttura della cromatina e struttura di traccia (*take home message*)

La probabilità di lesioni al DNA e la loro distribuzione spaziale è determinata dall'interazione tra la struttura di traccia della radiazione e la struttura della cromatina

Fine