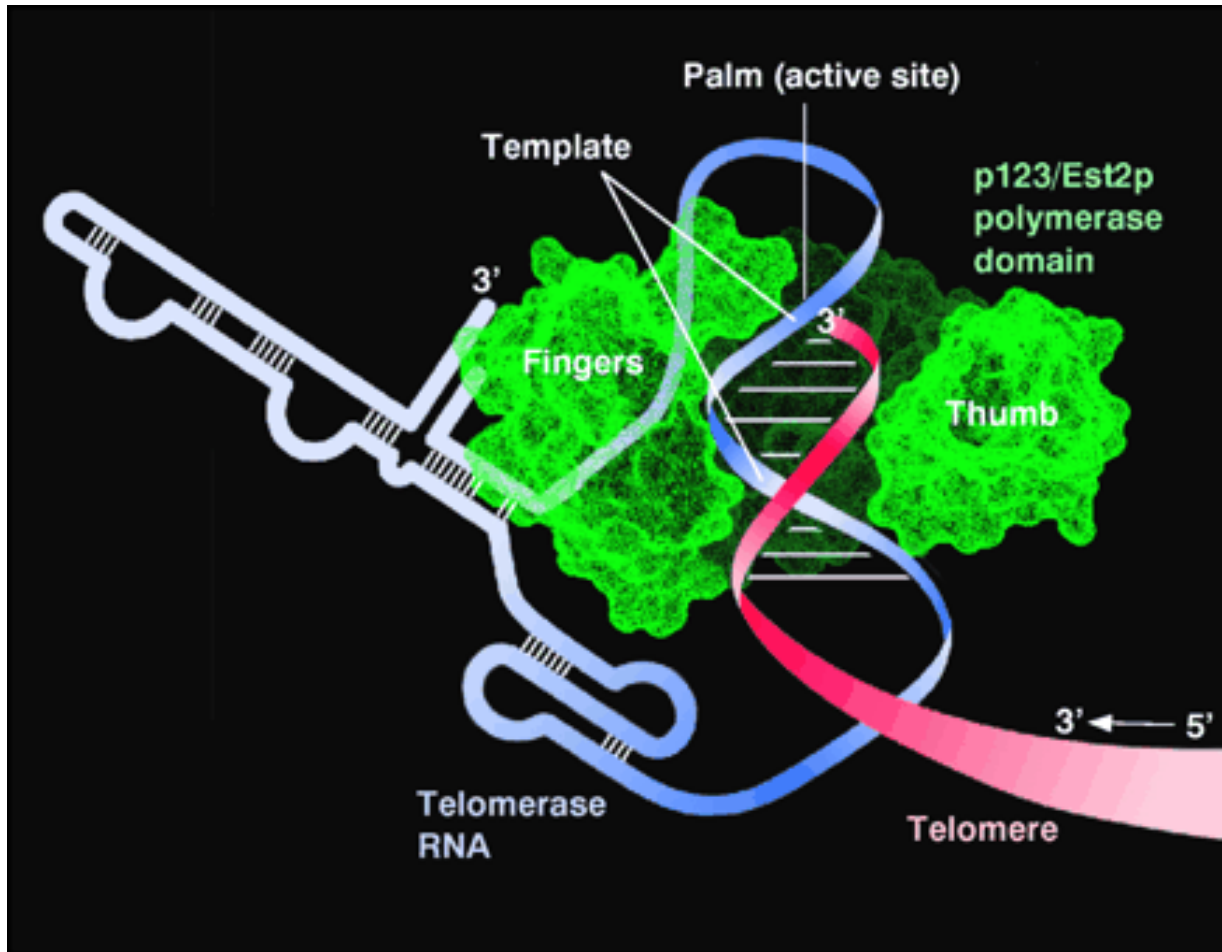


Telomeri e telomerasi

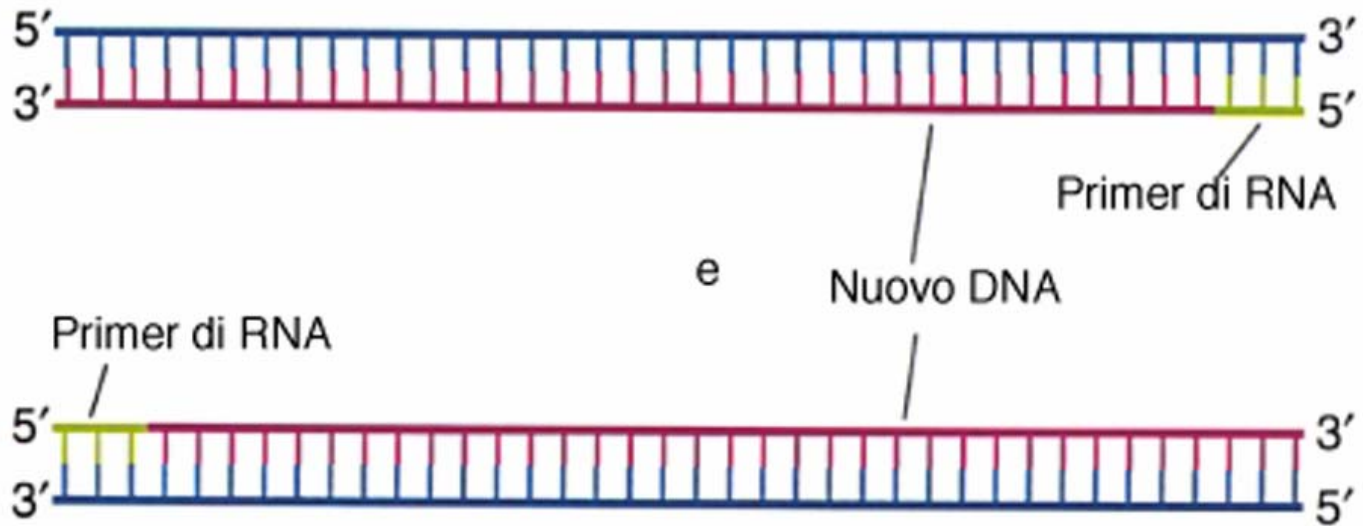
La telomerasi è un enzima complesso, costituito da almeno due componenti principali: una trascrittasi inversa telomerica (TERT) ed un RNA ad essa associato, che contiene una sequenza complementare alle sequenze telomeriche ripetute.



a) Cromosoma parentale con origini di replicazione multiple

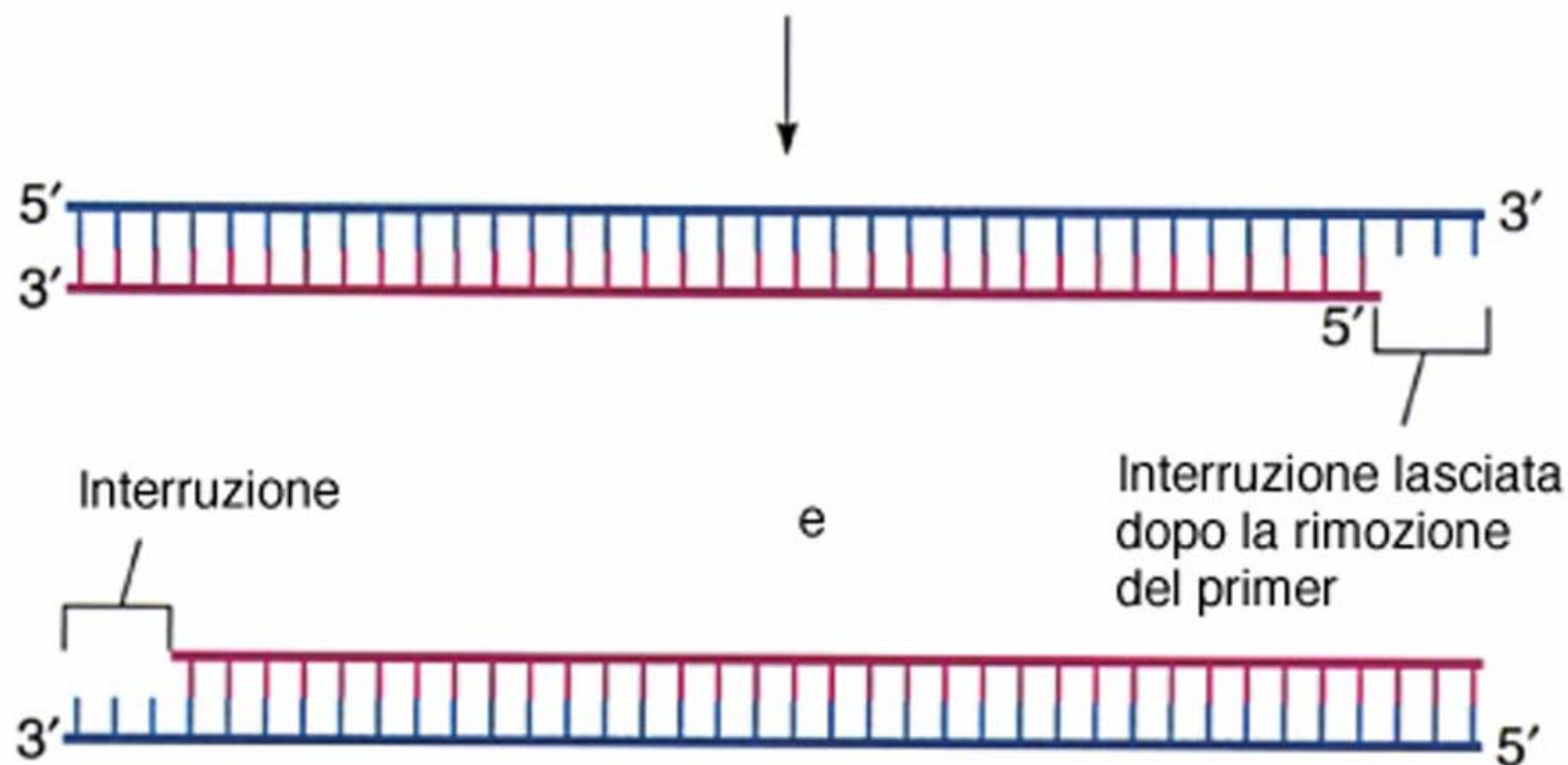


b) Dopo la replicazione

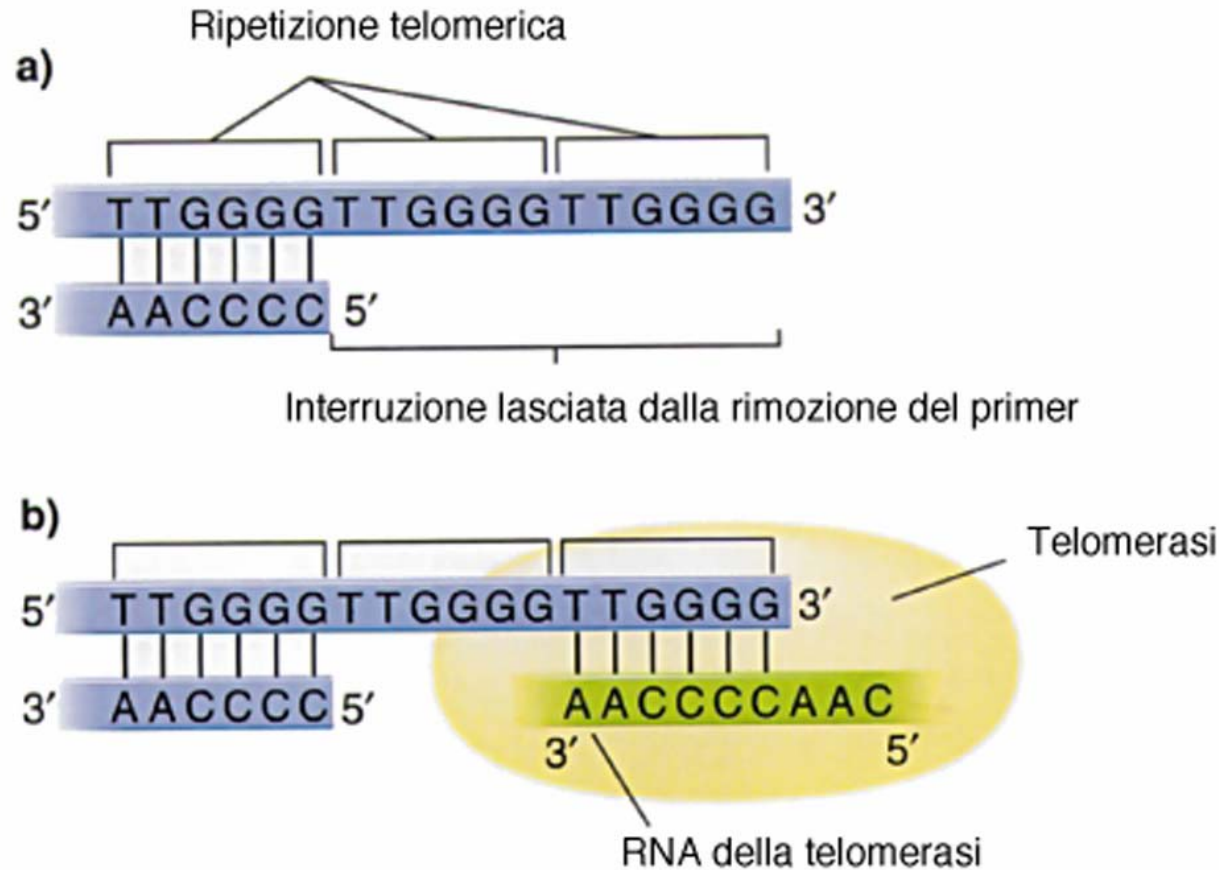


Dopo la duplicazione semiconservativa, i nuovi segmenti di DNA sono dotati, alle estremità 5', di primer ad RNA.

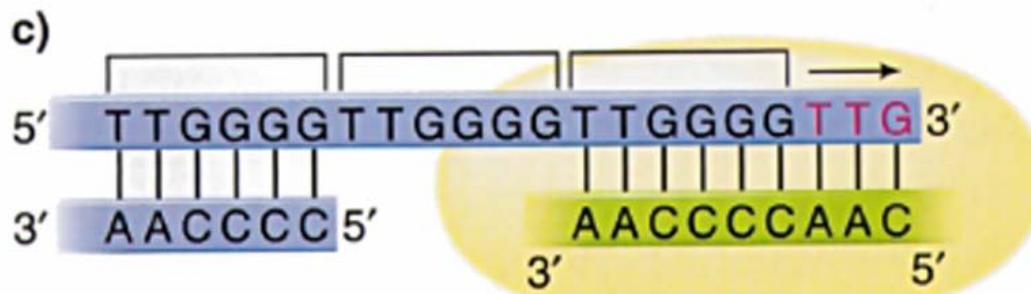
c) I primer di RNA sono rimossi, lasciando interruzioni ai telomeri



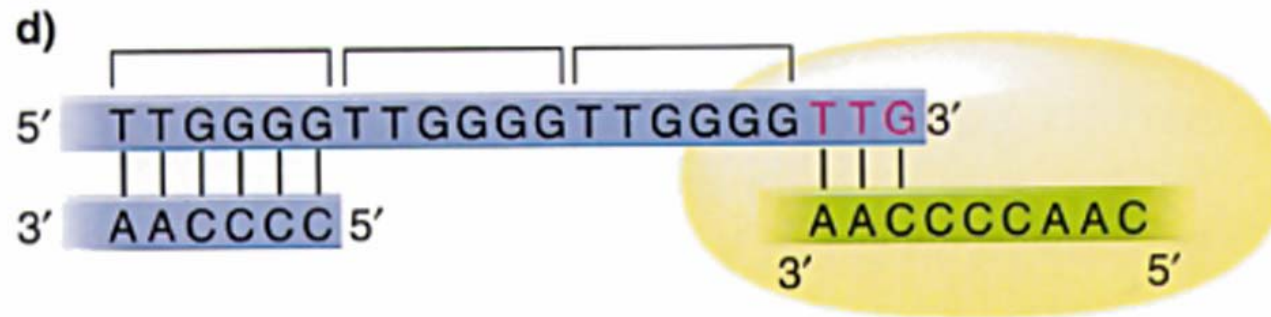
Alle estremità 5' dei cromosomi lineari degli eucarioti esistono da 4.000 a 15.000 copie di una sequenza esanucleotidica TTGGGG (nel lievito), TTAGGG (nell'uomo), seguita da 100-150 nucleotidi dell'esanucleotide a filamento singolo, ripiegato su sé stesso (T-loop).



- a) Estremità cromosomica con interruzione al 5' lasciata dalla rimozione del primer
- b) Legame della telomerasi alla ripetizione telomerica sporgente alla fine del cromosoma



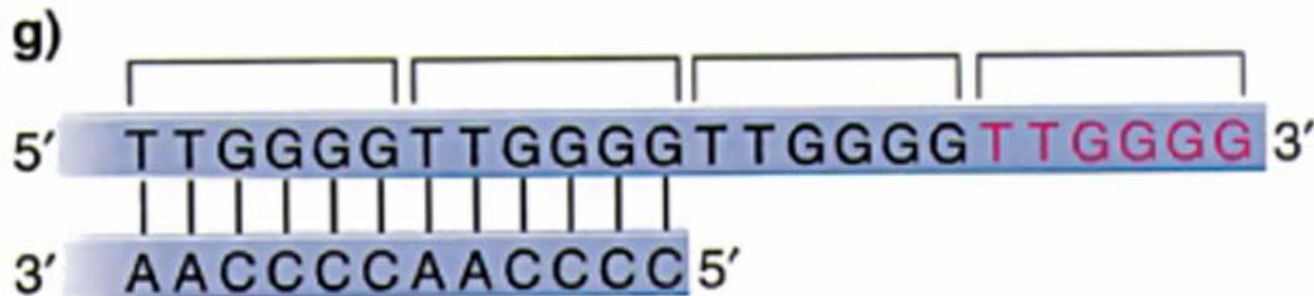
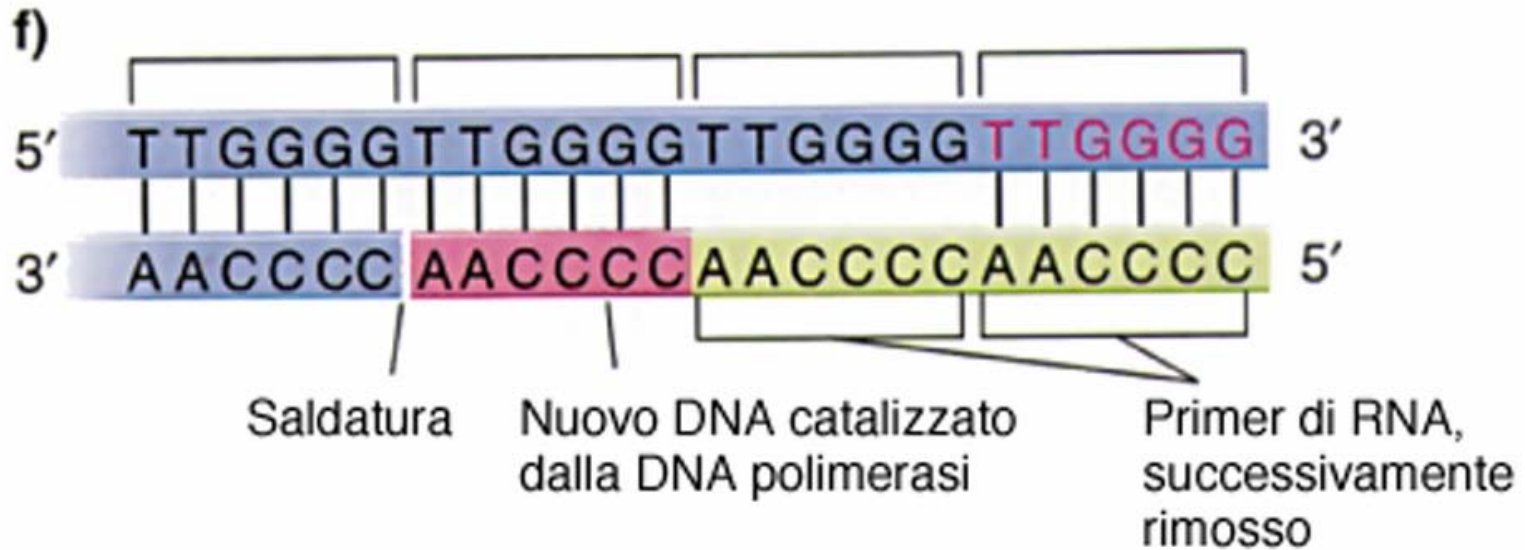
c) Sintesi di un segmento di 3 nucleotidi all'estremità del cromosoma, usando come stampo l'RNA della telomerasi



d) Slittamento della telomerasi e legame dello stampo alla sequenza TTG in maniera diversa



Sintesi di una nuova ripetizione telomerica usando lo stampo di RNA. Il processo può essere ripetuto più volte, per aggiungere un maggior numero di ripetizioni telomeriche



f) La telomerasi si dissocia dall'estremità, una primasi sintetizza un primer di RNA e la DNA polimerasi catalizza la sintesi di nuovo DNA.

g) Dopo la rimozione dei primers, il risultato è un cromosoma più lungo rispetto all'inizio

Nei tessuti normali di un adulto, l'attività della telomerasi e l'espressione dell'mRNA di TERT sono molto ridotte. Di conseguenza, cellule normali in coltura presentano una vita breve e vanno incontro ad un arresto della crescita, detto SENESCENZA.

In molti tumori, invece, l'espressione del gene TERT e l'attività della telomerasi sono spiccate. Ciò ha portato a proporre l'uso di inibitori della telomerasi per la terapia antitumorale.