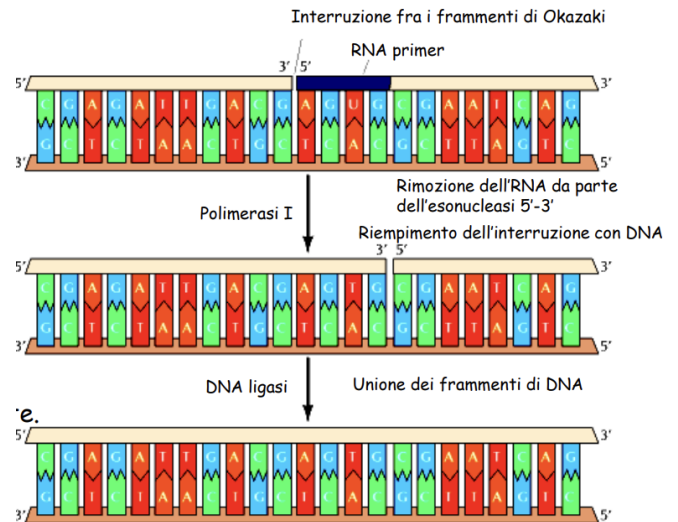


## Rimozione del primer e unione dei frammenti di Okazaki

1. In seguito alla replicazione del DNA da parte della DNA polimerasi si avrà la degradazione degli inneschi a RNA grazie alla **nucleasi**.
2. Successivamente la **polimerasi riparativa** sostituisce il DNA all'RNA, usando come innesco il frammento di Okazaki adiacente.
3. Infine interviene la **DNA ligasi** che unisce il fosfato in 5' di un frammento con l'OH IN 3' del seguente. Richiede ATP o NADH



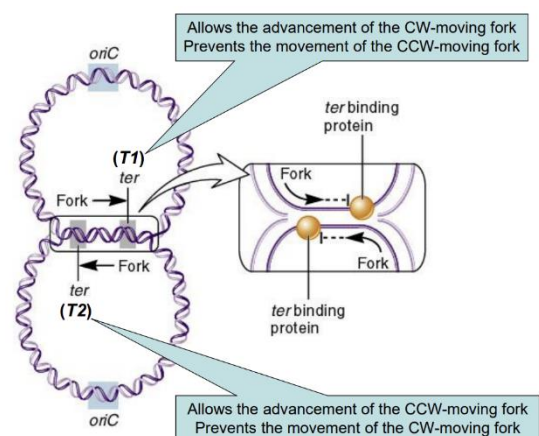
## Il meccanismo della DNA ligasi

Nell'enzima è presente un gruppo dove vi è un residuo di lisina, interviene una molecola di AMP o un composto che deriva dal NAD. Per quanto riguarda la DNA ligasi in E.coli l'AMP deriva dal NAD<sup>+</sup>; Invece per quanto riguarda DNA ligasi isolate da altri organismi eucarioti l'AMP deriva dall'ATP.

Quindi l'AMP viene trasferito su un residuo di lisina dell'enzima (adenilazione); a questo punto l'enzima deve essere attivato mediante questa reazione; Un gruppo fosfato si inerisce in posizione 5' e si forma il legame fosfodiesterico con l'OH del seguente. Quindi l'enzima funziona grazie ad una reazione di adenilazione.

## Fase di terminazione

Alla fine della replicazione le due forcelle si incontrano in una regione terminale che si chiama regione Ter che contiene copie multiple di una sequenza di 23 coppie di basi. Questa regione Ter è posizionata a 180 gradi rispetto all'origine; essa è organizzata in due gruppi, a sinistra abbiamo regioni ripetute e destra abbiamo altre regioni. Questi due gruppi sono legati tra loro da una proteina chiamata TBP che impedisce il movimento delle forcelle. Vi è una mancanza di simmetria tra questi gruppi e si viene a creare una trappola per le due forcelle: cioè una volta arrivati a questo punto la forcella entra e non può più uscire. Per separare fisicamente le due molecole di DNA che si sono create è necessaria una DNA topoisomerasi che separa fisicamente le due molecole di DNA circolare. Quindi a questo punto, le molecole di DNA figlie sono intrecciate e si aggrovigliano e si ha la formazione dei cosiddetti cromosomi concatenati ed è qui che interviene la DNA topoisomerasi che separa fisicamente le due strutture circolari. Allora si può parlare di un processo multienzimatico chiamato replisoma batterico.



## REPLICAZIONE DEL DNA NELLA CELLULA EUCARIOTICA

I principi generali che sono alla base del processo di duplicazione del DNA sono rispettate anche per la cellula eucariotica, ma nascono alcune problematiche da risolvere:

1. Dimensione dei cromosomi
2. Presenza dei nucleosomi
3. Telomeri

Funzione	<i>E. coli</i>	Uomo
Elicasi	DnaB	Mcm2-7
Elicasi di caricamento/primasi	DnaC	Mcm2-7
Mantenimento del singolo filamento	SSB	RPA
Innesco	DnaG (primasi)	Pol $\alpha$ /primasi
Pinza scorrevole	$\beta$	PCNA
Caricamento della pinza (ATPasi)	Complesso $\gamma\delta$	RFC
Allungamento del filamento	Pol III	Pol $\delta$ /Pol $\epsilon$
Rimozione dell'RNA primer	Pol I	FEN-1, Rnase H1
Legatura dei frammenti di Okazaki	Ligasi	Ligasi I

Enzimi	Direzione della sintesi	Attività esonucleasica	Funzioni possibili
<b>Procariotici</b>			
Polimerasi I	5' $\rightarrow$ 3'	5' $\rightarrow$ 3' 3' $\rightarrow$ 5'	riempimento dei "gap" lasciati dalla rimozione dell'innesco; riparazione del DNA
Polimerasi II	5' $\rightarrow$ 3'	3' $\rightarrow$ 5'	riempimento dei "gap" lasciati dalla rimozione dell'innesco; riparazione del DNA
Polimerasi III	5' $\rightarrow$ 3'	3' $\rightarrow$ 5'	enzima principale della replicazione
<b>Eucariotici</b>			
Polimerasi $\alpha$	5' $\rightarrow$ 3'	5' $\rightarrow$ 3'	enzima principale della replicazione (con la Polimerasi $\delta$ ); riparazione del DNA
Polimerasi $\beta$	5' $\rightarrow$ 3'	nessuna	riparazione del DNA
Polimerasi $\gamma$	5' $\rightarrow$ 3'	3' $\rightarrow$ 5'	enzima principale della repl. nei mitocondri e cloroplasti
Polimerasi $\delta$	5' $\rightarrow$ 3'	3' $\rightarrow$ 5'	enzima principale della replicazione (con la Polimerasi $\alpha$ )
Polimerasi $\epsilon$	5' $\rightarrow$ 3'	3' $\rightarrow$ 5'	riparazione del DNA; può cooperare con le Polimerasi $\alpha$ e $\delta$ nei meccanismi principali della replicazione

## DNA POLIMERASI

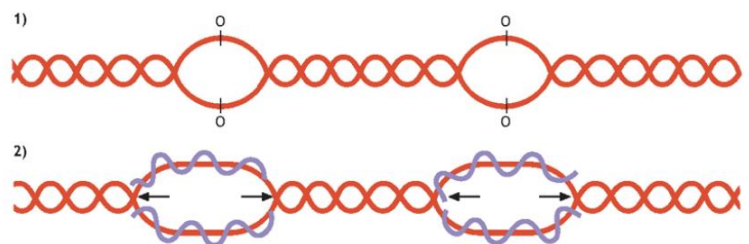
Tutte le DNA polimerasi hanno proprietà fondamentali:

- Sintetizzano DNA soltanto in direzione 5'-3', aggiungendo dNTP al gruppo 3' OH libero di una catena in crescita;
- Necessitano di un primer (innesco) e non sono in grado di iniziare una nuova catena utilizzando solamente il filamento a stampo.

### 1) Dimensione dei cromosomi

I cromosomi presentano una lunghezza ragguardevole:

- Cromosoma di *E. coli*: 2X10<sup>6</sup> bp
- Cromosoma 1 umano: 2,5X10<sup>9</sup> bp
- Velocità di duplicazione negli eucarioti è 10 volte inferiore che nei procarioti
- Fase S: 6-8 ore



Stratagemma: l'apertura della doppia elica avviene in più punti detti REPLICONI, lungo il cromosoma. In ciascun replicone le forcelle di replicazione procedono allontanandosi in direzione opposta l'una dall'altra; in tal modo ogni forcella incontrerà le forcelle adiacenti.

Vi sono circa 30.000 origini di replicazione, i quali sono costituiti da un punto di origine O da cui partono le due forcelle di replicazione che procedono in maniera bidirezionale e da punti di terminazione T (I punti di terminazione di repliconi adiacenti coincidono).

Più in particolare abbiamo delle origini precoci e tardive, che alla fine coincidono in un'unica grande forcella.

L'esistenza di tale organizzazione dei repliconi negli eucarioti è stata originariamente dimostrata mediante l'autoradiografia di Huberman e Riggs.

### **Origine di replicazione nei lieviti**

Nei lieviti vi sono i punti di origine ARS (o ACS), ovvero una sequenza di 11 pb conservata ed essenziale per il funzionamento dell'origine. ARS, inoltre, è adiacente ad un'altra regione che viene chiamata DUE che è ricca di adenina e timina poiché è più facile da denaturare.

Anche qui abbiamo una proteina iniziatrix che si lega a questo sito che provoca l'apertura della regione DUE, al successivo assemblaggio del replisoma eucariotico e all'avvio della duplicazione.

E' stato visto che questa regione di inizio della duplicazione dipende dal contesto cromosomico in cui si trova, quindi non dipende dalla sequenza nucleotidica che ha ma dal contesto.

### **Origine della replicazione dei vertebrati**

- In un certo segmento di DNA esistono molte potenziali origini (**ori**)
- Tutte possono essere utilizzate, determinando una zona preferenziale d'attivazione della replicazione di quel segmento di DNA (alcune all'inizio e altre tardive)
- Tuttavia, l'organizzazione del cromosoma in quella specifica regione fa sì che una sola delle potenziali origini venga preferenzialmente utilizzata

### **Fasi della replicazione eucariotica:**

1. Inizio
2. Allungamento
3. Termine

L'inizio richiede due momenti che sono stabiliti dal ciclo cellulare. Innanzitutto bisogna selezionare una sequenza nucleotidica che dà inizio alla replicazione che viene attivata grazie a una **proteina iniziatore**. Innanzitutto devono essere rimossi gli istoni, la struttura che è compattata viene scompattata e quindi abbiamo questo filamento di DNA di origine.

Nelle cellule eucariote l'iniziatore è una proteina che viene definita ORC, questa è una proteina ATP dipendente che riconosce la sequenza conservata che viene detta elemento A e B1 del sito del DNA che successivamente lega; non vi è una propria apertura dell'elica (cosa che succede nei procarioti).

ORC recluta altre proteine indispensabili alla duplicazione quindi avviene un assemblaggio cioè la formazione di un complesso di pre-replicazione (**pre-RC**), avviene in questo modo "l'abilitazione".

Il problema è che i cromosomi eucariotici devono essere replicati una sola volta nel ciclo cellulare e questa abilitazione permette ciò.

Il ciclo cellulare è costituito dalla fase G1 ovvero la fase di sintesi delle macromolecole, la fase S dove avviene la sintesi del DNA (quindi la duplicazione del DNA è limitata solo a questa fase) e la fase G2 che è la fase di preparazione alla mitosi. Ciascuna fase è sotto il controllo di complessi chinasi ciclina-dipendenti e quindi il processo della duplicazione è anche esso regolato dagli eventi che regolano la progressione del ciclo cellulare.

### **Meccanismo di controllo della duplicazione del dna durante il ciclo cellulare:**

All'uscita della mitosi l'attività del CDK diminuisce drasticamente e rimane bassa per tutta la fase G1. Ciò permette la formazione dei pre- RC (complessi di pre-replicazione).

I pre- RC vengono sostituiti dai post (complessi di post-replicazione) quando l'attività delle CDK risale bruscamente alla transizione tra la fase G1 e fase S.

I rapporti tra formazione e dei pre-RC e attività delle CDK si assicurano che il **DNA possa replicarsi una volta e una volta sola durante ogni ciclo cellulare.**

### **Formazione del complesso pre-rc**

Il sito di origine viene legato da ORC, CDC6 (analogo del posizionario dell'elicasi), CDT1. ORC, CDC6, CDT1 facilitano il caricamento di due complessi dell'elicasi MCM2-7, che formano il pre-RC. Questo processo appena descritto avviene nella fase G1. Il pre-RC viene successivamente attivato (abilitato) nella fase S grazie alla fosforilazione causata dalle chinasi ciclina-dipendenti. A questo punto il complesso attivato richiama altre proteine DNA polimerasi che interagiscono per dare avvio alla fase di allungamento. Poi ci sono altri fattori GINS e CDC45 accessori per formare questo complesso d'inizio. Quindi MCM2-7 ha due funzioni principali durante la replicazione: agisce da proteina di abilitazione durante la replicazione, e una volta abilitata svolge l'attività elicasica.

### **Svolgimento del Duplex (DNA) e formazione del Primer**

Anche qui vi è l'intervento delle topoisomerasi, affinché non vi siano dei superavvolgimenti positivi, e permettendo il rilassamento dei superavvolgimenti che si formano davanti alla forcella. Poi intervengono le RPA (o SSBP) che hanno la funzione di legarsi al singolo filamento e stabilizzarlo.

A questo punto abbiamo un complesso che si chiama DNA polimerasi  $\alpha$ /primasi che ha la funzione di polimerizzare l'innesco e un piccolo tratto di DNA. La DNA polimerasi  $\alpha$  lavora con la primasi e formano i primer nel filamento guida, invece nel filamento discontinuo sintetizza i primi nucleotidi dei frammenti di Okazaki.

Successivamente avviene uno scambio tra il complesso DNA polimerasi  $\alpha$ /primasi e le DNA polimerasi  $\delta$  e  $\epsilon$ . La DNA polimerasi  $\epsilon$  è responsabile della sintesi del filamento guida; mentre la DNA polimerasi  $\delta$  è responsabile della sintesi del filamento discontinuo (allungamento dei frammenti di Okazaki).

Lo scambio delle polimerasi è favorito da due proteine RFC e PCNA (questo processo è ATP dipendente).

La PCNA sarebbe l'analogo dello Sliding Clamps e serve ad aiutare la polimerasi ad aumentare la processività. Esse caricano la polimerasi sull'innesco e permette a questa di rimanere adesa all'innesco.

L'azione delle PCNA (pinza) è permessa da proteine cariatrici delle pinze chiamate RFC.

Quindi le proteine RFC (caricatore della pinza), grazie all'idrolisi dell'ATP permettono l'apertura della pinza, la quale si riesce a inserire sul filamento di DNA e poi a richiudersi.

La polimerasi  $\epsilon$  è molto processiva ma non è associata alla pinza.

Sia la DNA polimerasi  $\delta$  e  $\epsilon$  riconoscono il primer e una sintetizza il filamento continuo e una il filamento discontinuo.

Si forma il complesso elicasi CMG.

La differenza con i procarioti è che in questo caso è il filamento di DNA a scorrere attraverso il complesso enzimatico; un'altra differenza consiste nel fatto che nei procarioti si veniva a formare l'ansa, invece negli eucarioti non c'è bisogno perché sono due distinte polimerasi che svolgono l'attività di allungamento.

### **Rimozione primer**

Interviene l'RNasi H che lavora insieme a FEN-1 (che ha attività esonucleasica 5'-3') che rimuove solo la coda 5' contenente l'RNA. Insieme queste nucleasi degradano il primer e abbiamo la rimozione.

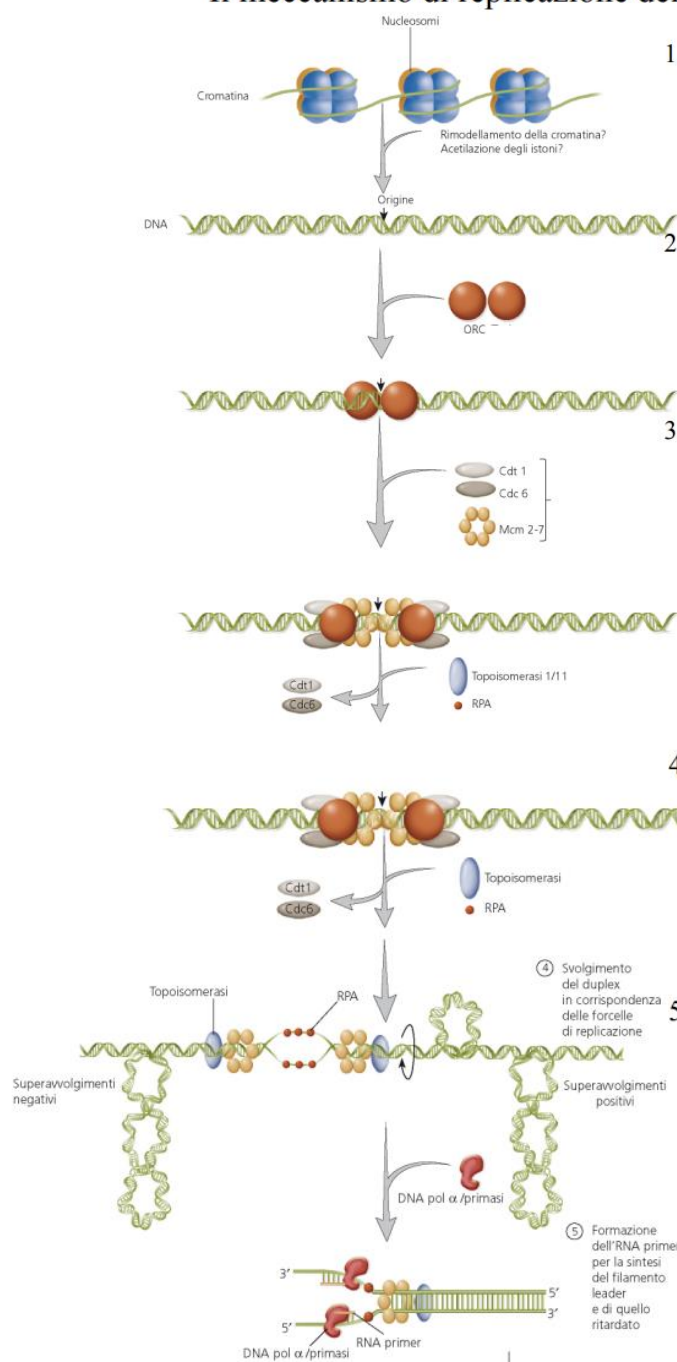
Avviene successivamente il riempimento di queste interruzioni da parte della DNA polimerasi  $\delta$  e  $\epsilon$ . A questo punto i frammenti di DNA vengono uniti insieme dalla DNA ligasi I mediante una reazione ATP dipendente con la formazione di legami fosfodiesterici tra i frammenti di Okazaki in associazione con la PCNA.

## Il meccanismo della DNA ligasi

Nell'enzima è presente un gruppo dove vi è un residuo di lisina, interviene una molecola di AMP o un composto che deriva dal NAD. Per quanto riguarda la DNA ligasi in E.coli l'AMP deriva dal NAD<sup>+</sup>; Invece per quanto riguarda DNA ligasi isolate da altri organismi eucarioti l'AMP deriva dall'ATP.

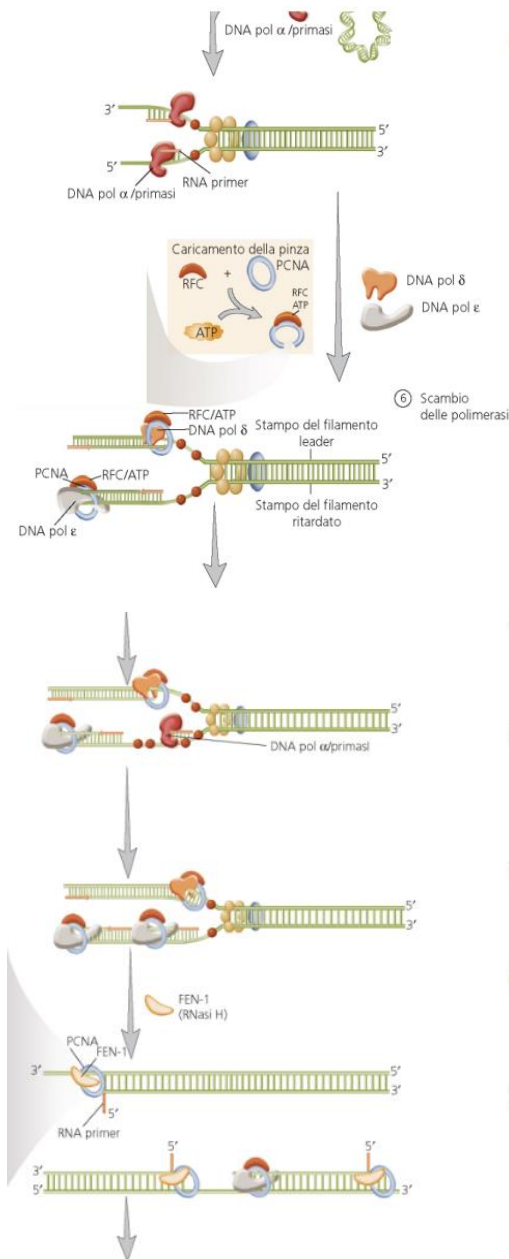
Quindi l'AMP viene trasferito su un residuo di lisina dell'enzima (adenilazione); a questo punto l'enzima deve essere attivato mediante questa reazione; Un gruppo fosfato si inserisce in posizione 5' e si forma il legame fosfodiesterico con l'OH del seguente. Quindi l'enzima funziona grazie ad una reazione di adenilazione.

## Il meccanismo di replicazione del DNA eucariotico



1. La **rimozione degli istoni** a livello delle origini di replicazione permette l'accesso del macchinario di replicazione al DNA stampo.
2. Formazione del **complesso di pre-replicazione** (pre-RC): associazione del complesso di riconoscimento dell'origine (**ORC**) all'origine.
3. Abilitazione alla replicazione: ORC recluta due altre proteine (**Cdc6** e **Cdt1**) e insieme reclutano il complesso elicastico **Mcm2-7**. Questo passaggio è regolato durante il ciclo cellulare, per assicurare che il DNA si replichi solo una volta durante il ciclo cellulare.
4. L'attività elicastica **svolge** il duplex. Le **topoisomerasi** risolvono i superavvolgimenti. Cdc6 e Cdt1 sono rilasciate, vengono reclutati altri fattori (es. la proteina di replicazione A (**RPA**)).
5. Viene reclutata la **DNA polimerasi  $\alpha$ /primasi** che sintetizza un **primer di RNA** (10 nt) e lo estende brevemente (20-30 basi di DNA. DNA iniziatore = DNAi).





6. Scambio delle polimerasi: La giunzione primer-stampo è riconosciuta dal fattore RFC che assembla una pinza scorrevole (PCNA) a livello di questi siti. La **DNA polimerasi δ** o la **DNA polimerasi ε** riconoscono questo primer e iniziano la sintesi rispettivamente del filamento leader e di quello ritardato.

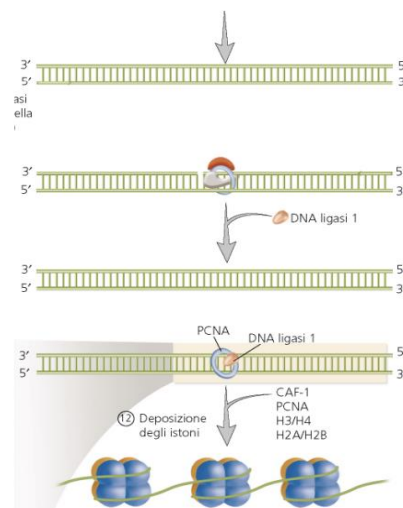
7. Allungamento del filamento leader e del filamento ritardato.

8. Sintesi continua del filamento leader (**pol δ**); scambio delle polimerasi sul filamento ritardato (**pol α / pol ε**).

9. Gli RNA primer sono degradati dall'attività endonucleasica di **FEN-1**

**Endonucleasi**= enzima che taglia il legame fosfodiester che unisce nucleotidi adiacenti in un sito interno della catena di DNA (DNasi) o RNA (RNasi).

**Esonucleasi**= enzima che rimuove i nucleotidi dall'estremità della catena di DNA o RNA, spezzando il legame fosfodiesterico finale.



10. Riempimento delle interruzioni lasciate dalla rimozione del primer, mediata da **DNA pol ε**.

11. Formazione di un legame fosfodiester fra i frammenti di Okazaki adiacenti per azione della **DNA ligasi I** in associazione con PCNA.

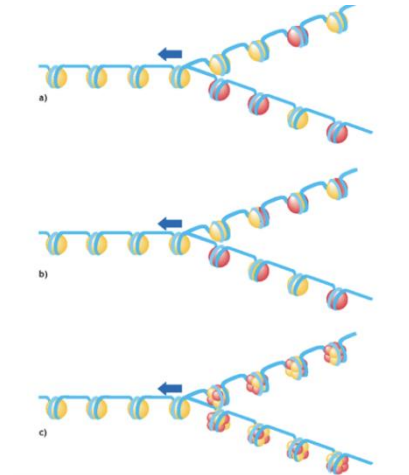
12. Deposizione degli istoni. I nucleosomi si riassemblano sul DNA nascente tramite interazioni con il fattore di assemblaggio della cromatina (CAF-1) e PCNA.

## 2. Presenza di nucleosomi

Quando il DNA è duplicato è necessario un raddoppio delle molecole istoniche per riformare la struttura nucleosomi sulle cellule figlie.

Tre ipotesi per la ripartizione degli istoni:

1. **Conservativo:** gli ottameri vecchi conservano la loro identità, così ottameri nuovi e vecchi si distribuiscono in modo casuale fra i due doppi filamenti.
2. **Semiconservativo:** ogni ottamero è costituito da un tetramero vecchio e da uno nuovo.
3. **Dispersivo:** gli ottameri sono costituiti da istoni vecchi e nuovi a caso.



Quella più accreditata è quella **conservativa**, quindi la maggior parte degli istoni presenti sul DNA parentale viene distribuito tra le due eliche figlie e ovviamente però ne devono essere sintetizzate ancora di più, si devono raddoppiare.

Durante la fase di inizio della replicazione vengono rimossi gli istoni dell'origine, via via che procedono le forcelle l'ottamero degli istoni viene disassemblato e i dimeri vecchi si combinano con gli istoni di nuova sintesi, si miscelano tra le due molecole e ne derivano che le molecole di DNA figlie possiedono una miscela casuale di istoni che derivano dalla molecola vecchia e da quella di nuova sintesi.

L'assemblaggio dei nucleosomi sulle molecole figlie avviene non appena c'è abbastanza spazio sul DNA per ricostituire un nucleosoma completo.

## 2. Telomeri

Negli eucarioti le DNA polimerasi non sono in grado di completare la sintesi dell'ultimo frammento di Okazaki, perché una volta rimosso il primer di RNA, quest'ultimo non può essere sostituito da DNA.

Di conseguenza rimane un'ultima parte di DNA che non viene replicata e che aumenta ad ogni replicazione (**gap**).

Nella sintesi discontinua una volta rimossi di primer si accorcia una parte terminale del cromosoma, quindi rimangono degli spazi di 8-12 nucleotidi che non possono essere riempiti da nessuna polimerasi.

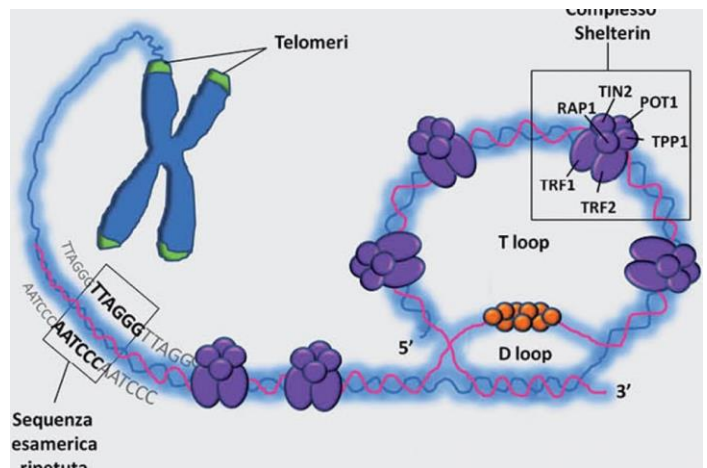
Ogni volta che un molecola di DNA si duplica potrebbe andare sempre più perso questo pezzetto alle estremità ad ogni duplicazione, quindi se non si provvede a duplicare questo tratto man mano alla fine di ogni duplicazione finiremo per accorciare questo cromosoma. Il cromosoma tuttavia non si perde perché i cromosomi possiedono alle estremità delle sequenze che si ripetono che sono i telomeri.

I **TELOMERI** sono sequenze di DNA alle estremità dei cromosomi e consistono di sequenze ripetute di DNA a semplice sequenza. I telomeri umani contengono da 2 a 15.000 ripetizioni della sequenza 5'-TTAGGG-3'.

I telomeri quindi sono le regioni terminali dei cromosomi e la loro struttura è importante proprio per la stabilità del cromosoma. Essi sono necessari per questa stabilità per la sopravvivenza cellulare perché la loro perdita causala fusione delle estremità dei cromosomi e quindi la morte della cellula per apoptosi.

Quindi il problema della replicazione alla fine dei cromosomi sono proprio i telomeri ma:

- Nei **procarioti** il problema non esiste perché la molecola di DNA è circolare
- Negli **eucarioti** il problema si risolve grazie a speciali sequenze terminali, incorporate nei **telomeri**. Queste sequenze ripetitive telomeriche richiamano al cromosoma un enzima chiamato **telomerasi**, che aggiunge copie multiple della stessa sequenza di DNA in fondo al cromosoma, producendo un tratto di DNA supplementare e consentendo di completare il filamento lento.



Noi ereditiamo dai nostri genitori i telomeri i quali, con il passare del tempo diventano inevitabilmente più corti, soprattutto nei maschi.

Il loro accorciamento ha un effetto negativo ed è la principale causa della rottura delle cellule associate all'età.

Le cellule che si dividono più spesso, come ad esempio quelle della pelle o dei capelli sono maggiormente colpite dalla accorciamento del telomero.

Dopo essersi divisa 50- 200 volte la cellula quindi è destinata a morire a meno che non intervengano degli enzimi chiamati **telomerasi**.

Le telomerasi sono degli enzimi in grado di ricostruire il DNA che si perde ad ogni duplicazione utilizzando una **transcriptasi inversa**, cioè un enzima che riesce a riformare il DNA partendo dall'RNA.

### Meccanismo d'azione della telomerasi umana

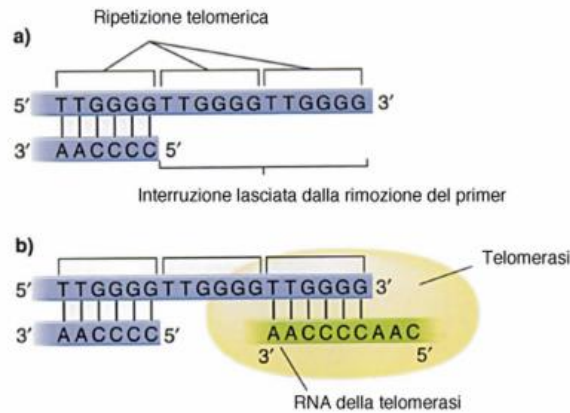
L'azione della telomerasi risolve il problema mediante l'allungamento delle estremità 3' e la successiva azione della DNA polimerasi  $\alpha$ -primasi su un telomero allungato.

#### Meccanismo d'azione:

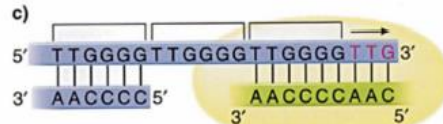
1. Innanzitutto abbiamo l'estremità cromosomica con interruzione al 5' lasciata dalla rimozione del primer.
2. A questo punto si lega la telomerasi che porta un suo RNA che è complementare alla sequenza ripetuta del telomero, quindi la telomerasi porta questo stampo ecco perché è un enzima a transcriptasi inversa perché da RNA sintetizza DNA.
3. Sintesi di un segmento di 3 nucleotidi all'estremità del cromosoma, usando come stampo l'RNA della telomerasi.
4. Slittamento della telomerasi e legame dello stampo alla sequenza TTG in maniera diversa
5. 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.
6. La telomerasi si dissocia dall'estremità, ma prima si sintetizza un primer di RNA e la DNA polimerasi catalizza la sintesi di un nuovo DNA.
7. Dopo la rimozione dei primers, il risultato è un cromosoma più lungo rispetto all'inizio.



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



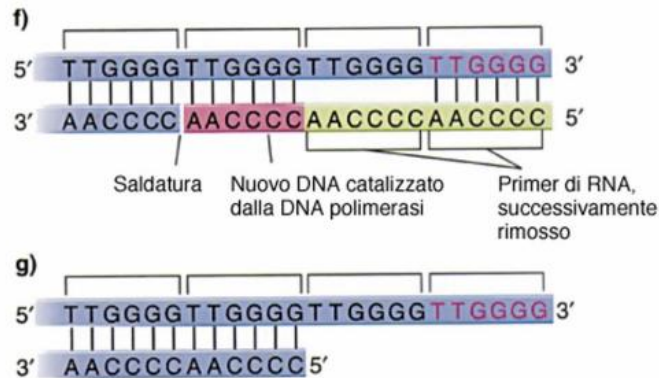
c) Sintesi di un segmento di 3 nucleotidi all'estremità del cromosoma, usando come stampo l'RNA della telomerasi



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 edere 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

I telomeri si accorciano fisiologicamente ad ogni ciclo di divisione cellulare. Quindi nelle cellule germinali e staminali la lunghezza dei telomeri rimane costante perché vi è una telomerasi sempre attiva (quindi in queste cellule i cromosomi non si accorciano).

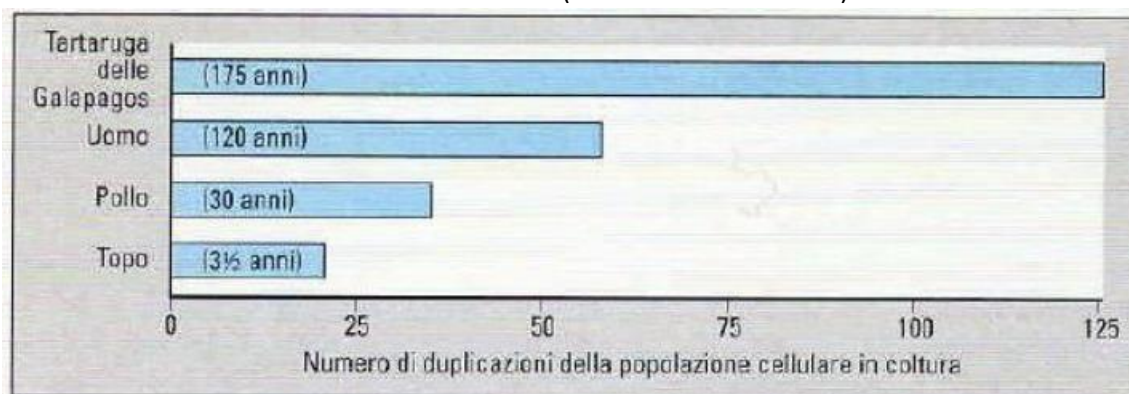
Il problema risiede nelle cellule somatiche perché i telomeri subiscono un accorciamento a ogni ciclo cellulare e alla fine avremo il processo di invecchiamento della cellula e morte cellulare.

### Limite di Hayflik

- Numero massimo di divisioni cellulari cui possono andare incontro le cellule somatiche.
- Nella nostra specie è compreso fra 40- 60.
- Specie più longeve hanno un limite di Hayflik più elevato

Nel momento in cui questo limite viene superato i telomeri diventano talmente corti che non riescono più a garantire protezione e stabilità del genoma.

Le uniche cellule immortali che si replicano all'infinito sono le staminali embrionali e le cellule tumorali in cui l'enzima telomerasi è costantemente attivo (che le rende immortali).



### Telomeri e Senescenza

- Le ricerche di genetica degli ultimi anni ci dicono che una delle cause principali del danneggiamento del DNA, e quindi dell'invecchiamento cellulare, risiede nei telomeri.
- Avere telomeri danneggiati è associato ad un maggiore indice di mortalità precoce e ad una maggior frequenza di patologie cronico/degenerative (diabete; disturbi cardiovascolari, deterioramento mentale, Alzheimer), mentre chi ha i telomeri più lunghi vive più a lungo e si ammala anche molto meno; Questo perché l'atteggiamento dei telomeri coinvolge tutto l'organismo, tra cui le cellule del sistema immunitario, rendendoci molto più vulnerabili e deboli.
- Uno stile di vita corretto permette la produzione di un enzima (telomerasi) che è in grado di riparare i telomeri e, di conseguenza, riattivare le cellule evitandone il danneggiamento e l'invecchiamento

### Telomeri e Tumori

- Nei tessuti normali di un adulto, le attività della telomerasi sono molto ridotte. Di conseguenza, cellule normali in coltura presentano una vita breve e vanno incontro ad un arresto della crescita, detto senescenza.
- Nelle cellule staminali e della linea germinale, ma anche in molti tumori, invece, le attività della telomerasi sono spiccate.
- Nelle cellule tumorali la telomerasi continua ad agire con efficienza rendendole sempre giovani e "immortali".
- Ciò ha portato a proporre l'uso di inibitori della telomerasi per la terapia antitumorale.