Regolazione del Ciclo Cellulare

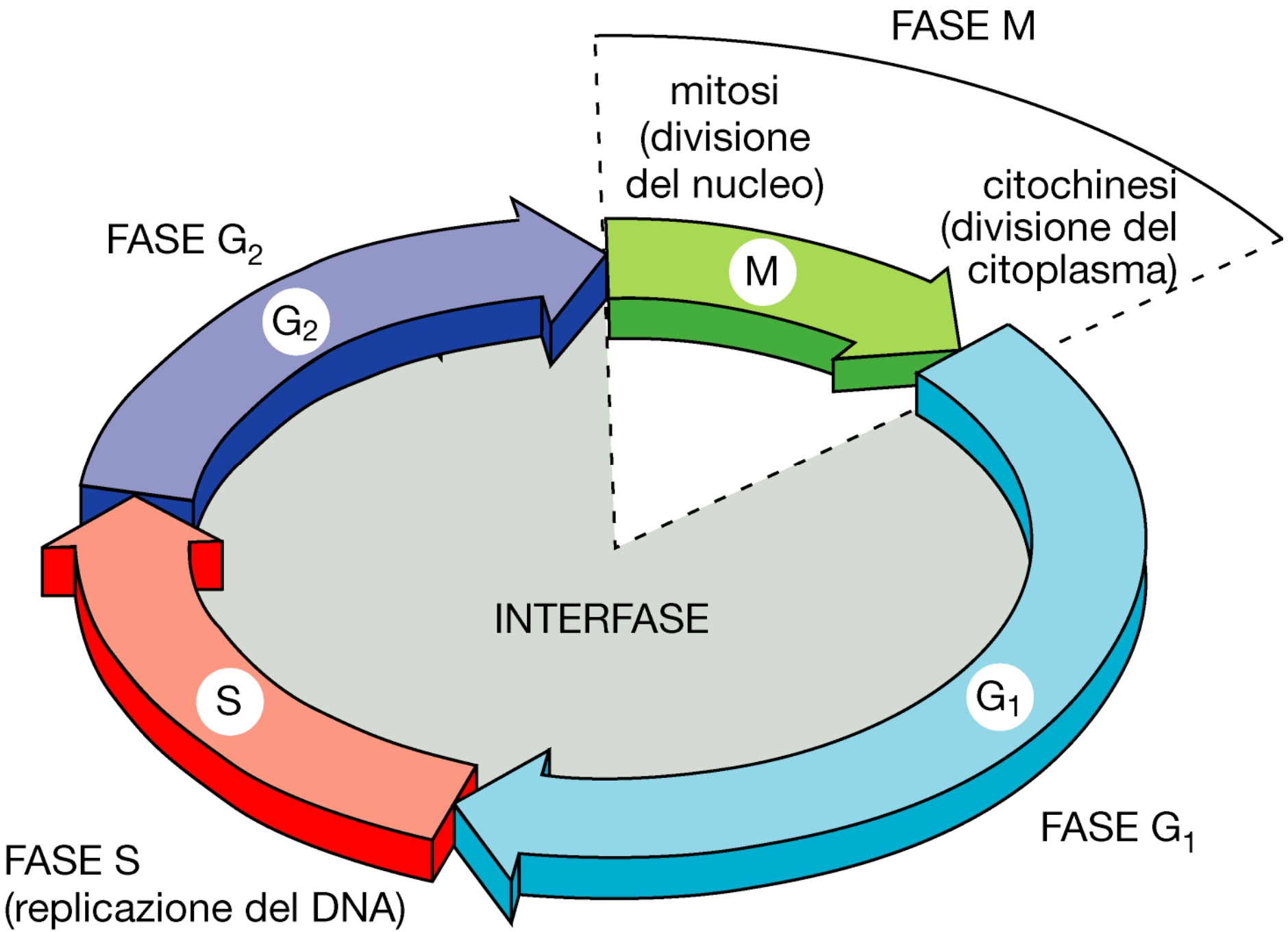
Ciclo Cellulare

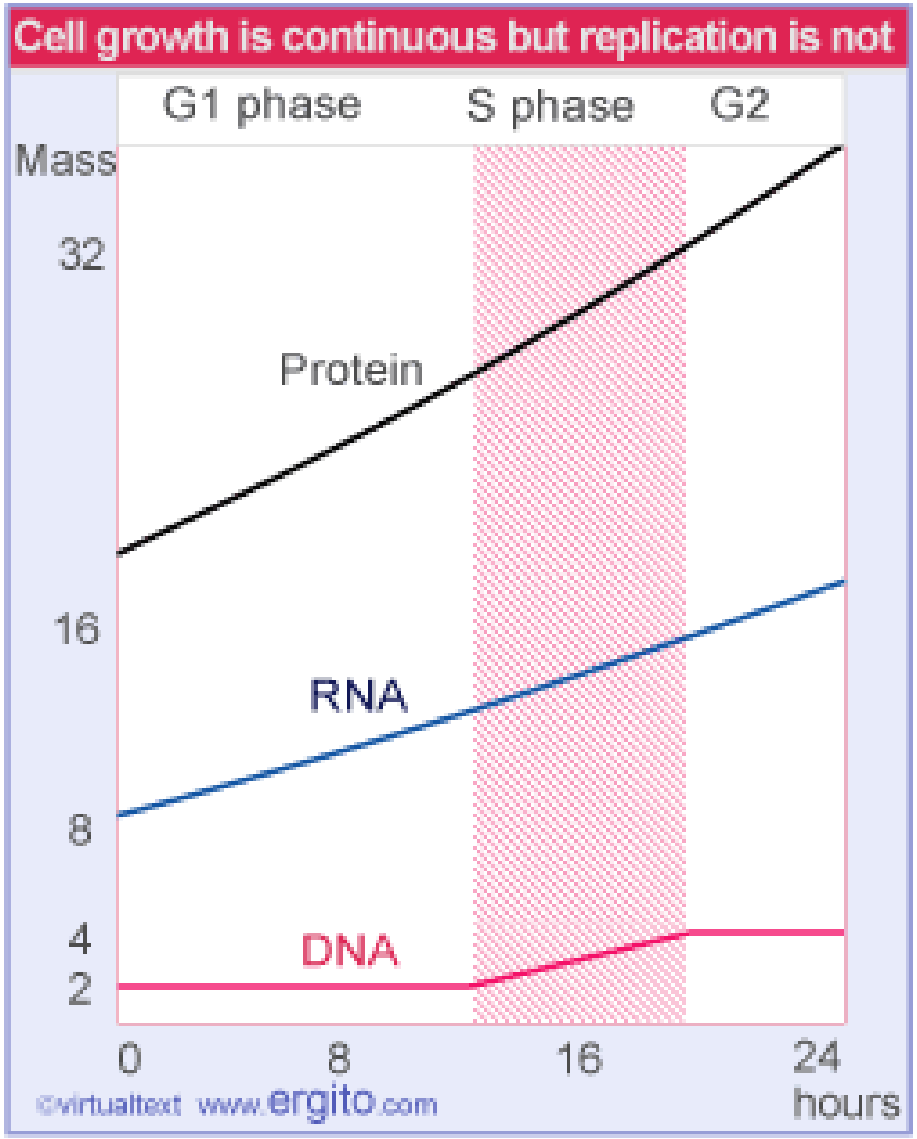
Una cellula eucariotica si riproduce attraverso una ordinata sequenza di eventi in cui la cellula prima aumenta il proprio volume, duplica il suo DNA e poi si divide in due. Tale alternanza di crescita, duplicazione e divisione è detta **ciclo cellulare**.

E’ un processo **altamente conservato**.

Nel ciclo cellulare distinguiamo quattro fasi:

- **Fase G1**
- **Fase S**
- **Fase G2**
- **Fase M**


FASE M
mitosi
(divisione
del nucleo)
citochinesi
(divisione del
citoplasma)
FASE G2
G2
M
INTERFASE
S
G1
FASE G1
FASE S
(replicazione del DNA)


Cell growth is continuous but replication is not
G1 phase
S phase
G2
Mass
32
16
8
4
2
Protein
RNA
DNA
0
8
16
24
hours
©virtualtext www.ergito.com

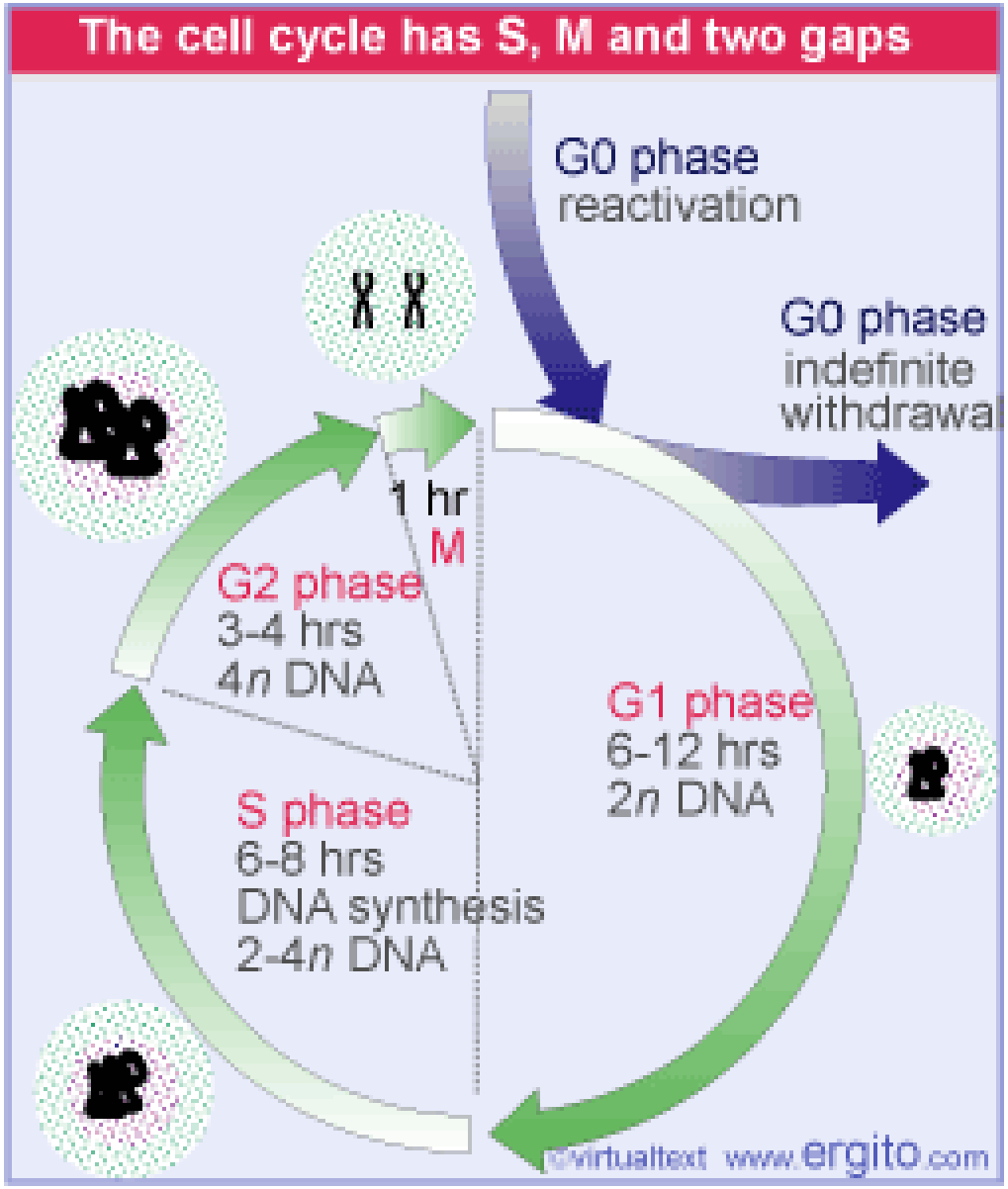

The cell cycle has S, M and two gaps
G0 phase
reactivation
G0 phase
indefinite
withdrawal
1 hr
M
G2 phase
3-4 hrs
4n DNA
G1 phase
6-12 hrs
2n DNA
S phase
6-8 hrs
DNA synthesis
2-4n DNA
©virtualtext www.ergito.com

Table 18–1 Some Eucaryotic Cell-Cycle Times

CELL TYPE	CELL-CYCLE TIMES
Early frog embryo cells	30 minutes
Yeast cells	1.5–3 hours
Intestinal epithelial cells	~12 hours
Mammalian fibroblasts in culture	~20 hours
Human liver cells	~1 year

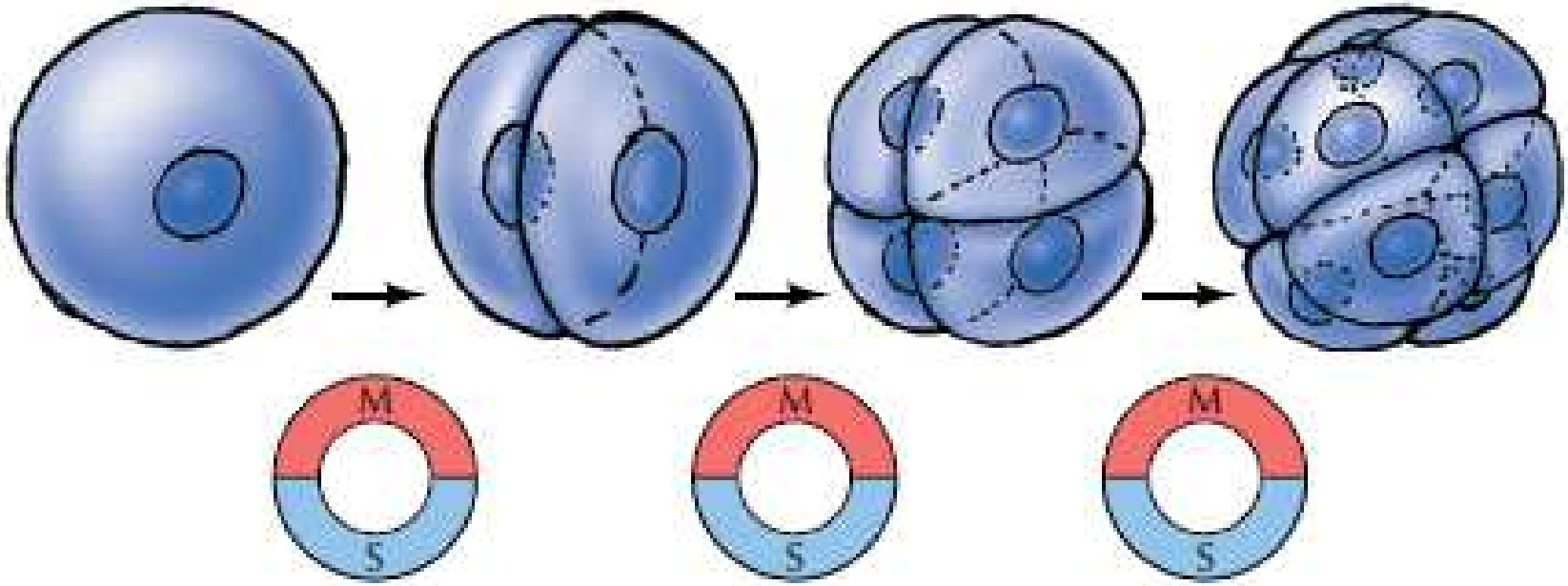
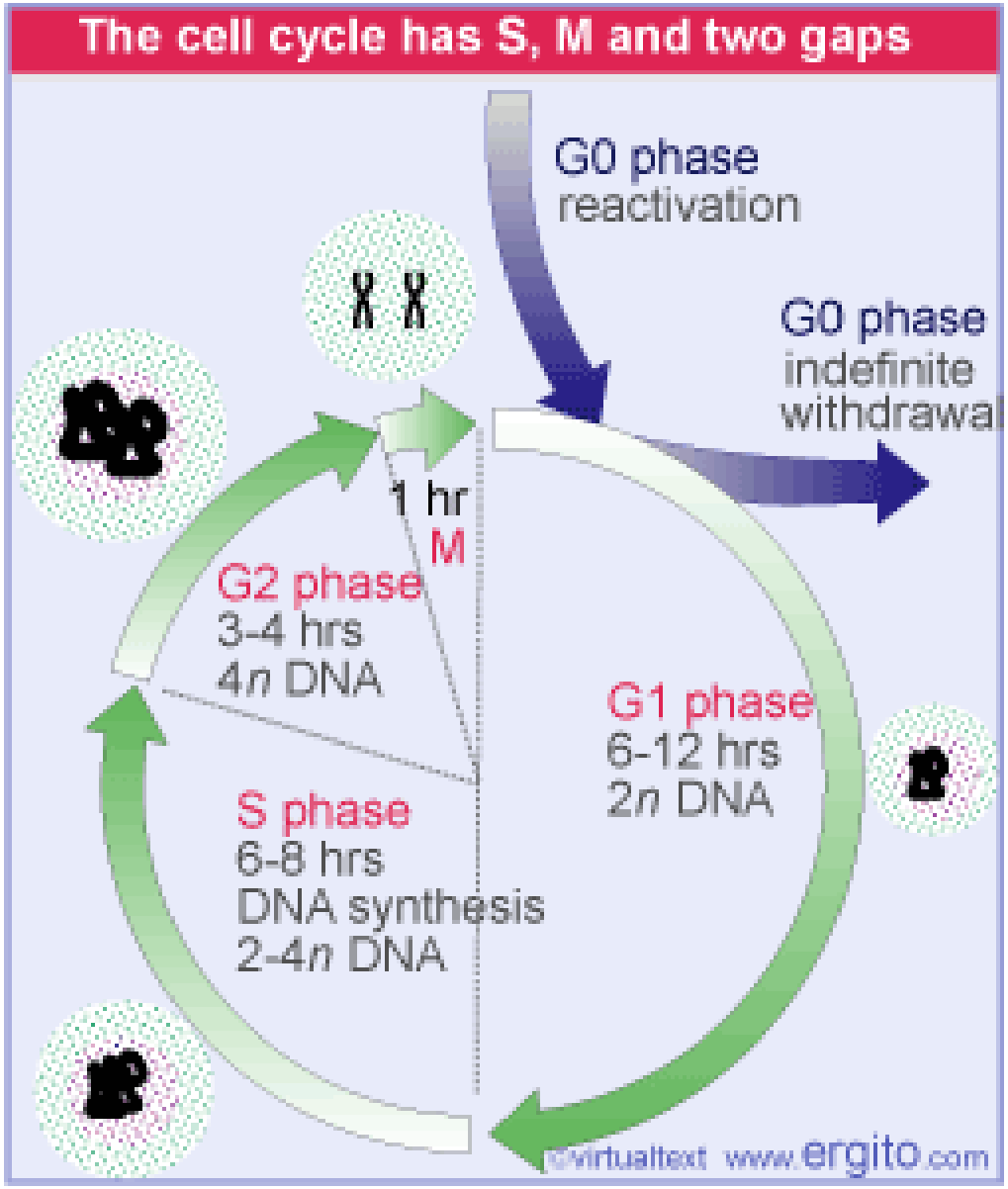
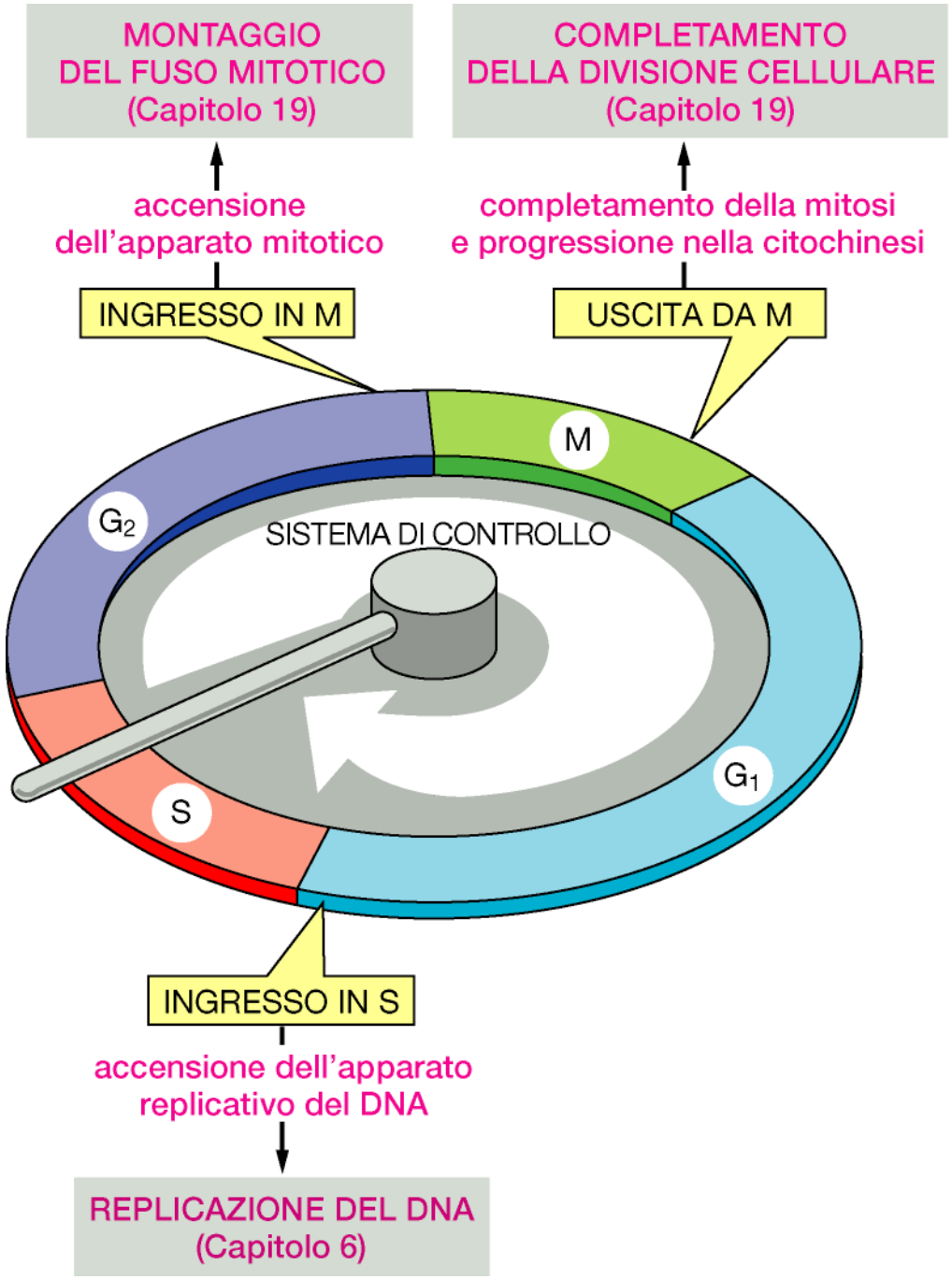


FIGURA 16.2 Cicli delle cellule embrionali I cicli di cellule embrionali precoci dividono rapidamente il citoplasma dell'uovo in cellule più piccole. Le cellule non crescono durante questi cicli, che non hanno né la fase G_1 né la G_2 e consistono semplicemente di brevi fasi S che si alternano con fasi M.


The cell cycle has S, M and two gaps
G0 phase
reactivation
G0 phase
indefinite
withdrawal
1 hr
M
G2 phase
3-4 hrs
4n DNA
G1 phase
6-12 hrs
2n DNA
S phase
6-8 hrs
DNA synthesis
2-4n DNA
©virtualtext www.ergito.com

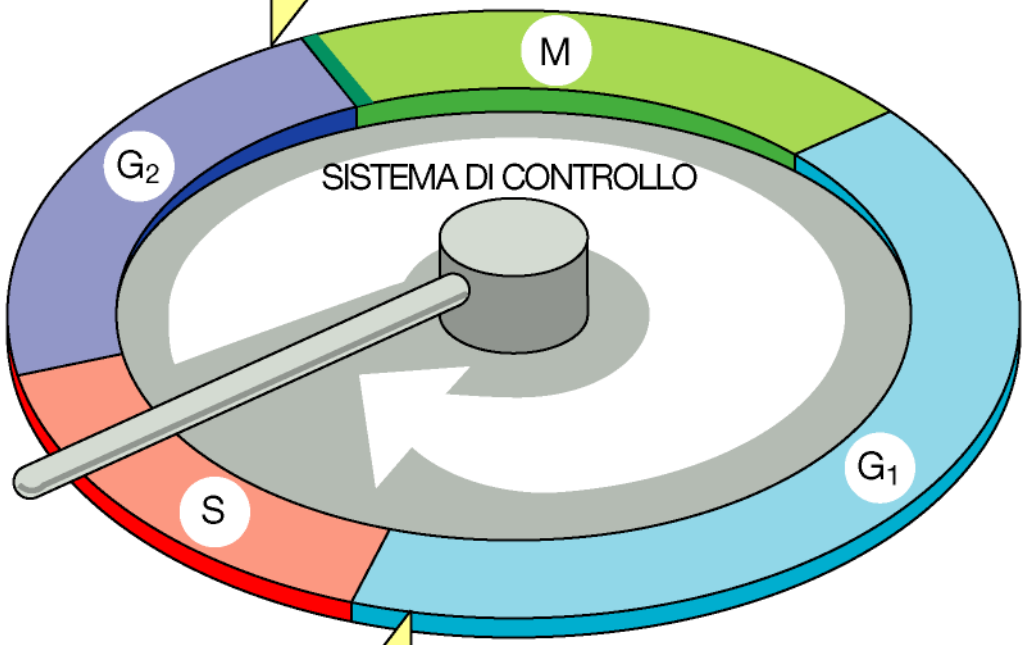

MONTAGGIO
DEL FUSO MITOTICO
(Capitolo 19)
COMPLETAMENTO
DELLA DIVISIONE CELLULARE
(Capitolo 19)
accensione
dell'apparato mitotico
completamento della mitosi
e progressione nella citochinesi
INGRESSO IN M
USCITA DA M
M
G2
SISTEMA DI CONTROLLO
G1
S
INGRESSO IN S
accensione dell'apparato
replicativo del DNA
REPLICAZIONE DEL DNA
(Capitolo 6)

Il DNA si è replicato tutto?

Il DNA è intatto?

PUNTO DI CONTROLLO G_2

INGRESSO IN M



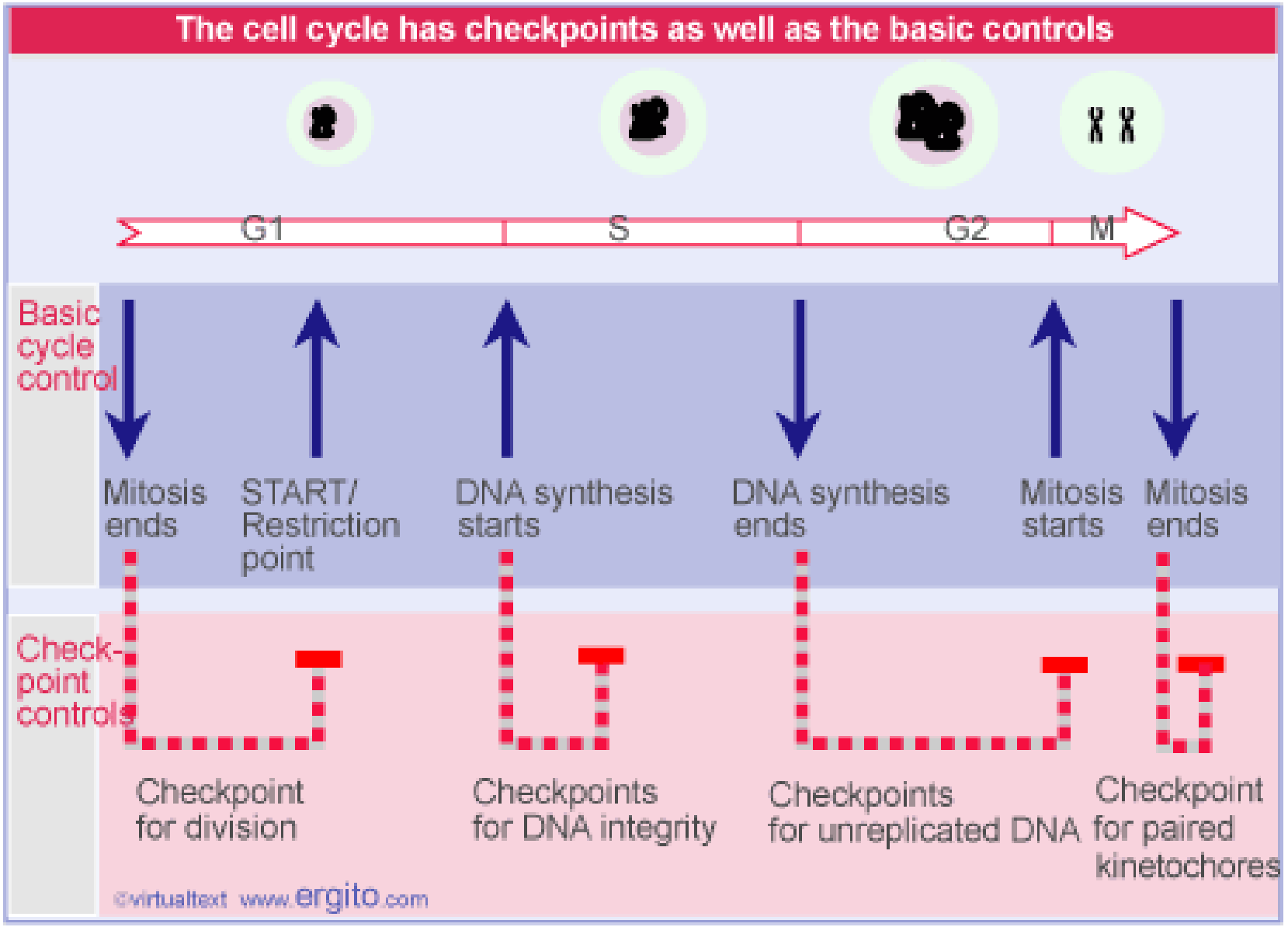
INGRESSO IN S

PUNTO DI CONTROLLO G_1

L'ambiente è favorevole?

Il DNA è intatto?

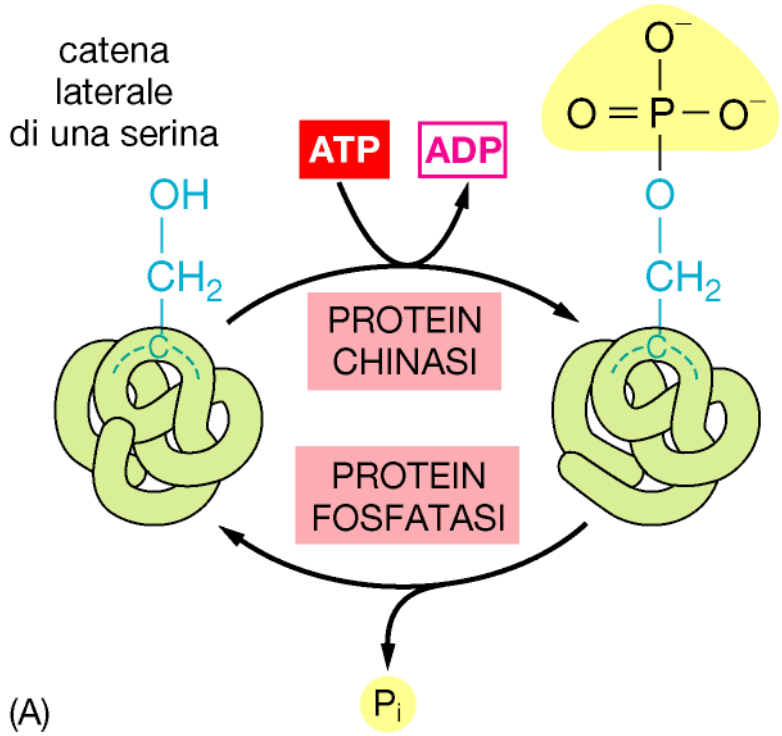

vado avanti per S?
mi fermo qui per ora?
mi parcheggio in G_0?
Go
G_0
G_1
S
ALT!
punto
di controllo G_1

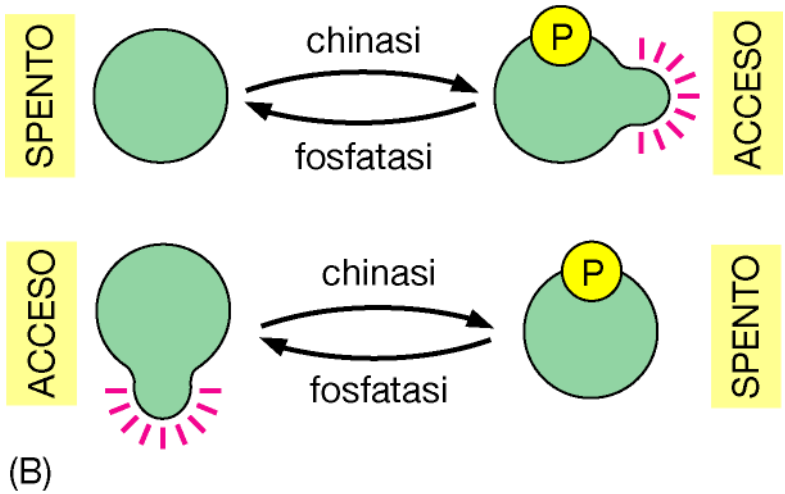

The cell cycle has checkpoints as well as the basic controls
G1
S
G2
M
Basic cycle control
Mitosis ends
START/ Restriction point
DNA synthesis starts
DNA synthesis ends
Mitosis starts
Mitosis ends
Check-point controls
Checkpoint for division
Checkpoints for DNA integrity
Checkpoints for unreplicated DNA
Checkpoint for paired kinetochores
©virtualtext www.ergito.com

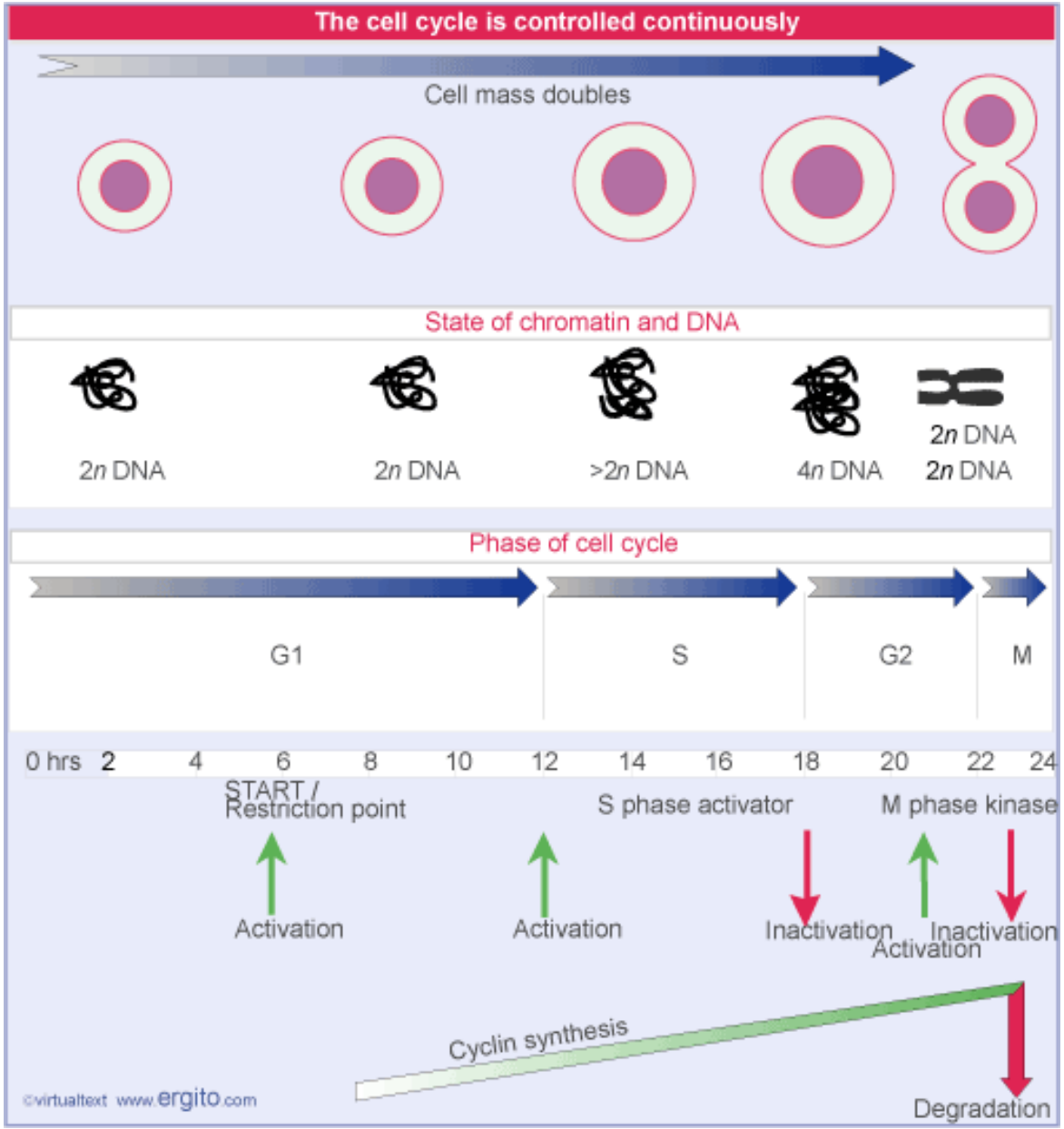
Sistema di controllo del ciclo cellulare: rete di proteine che fungono da interruttori biochimici che controllano gli eventi principali del ciclo.

Tale sistema risponde a vari segnali e stimoli che provengono sia dall'interno della cellula sia dall'esterno.

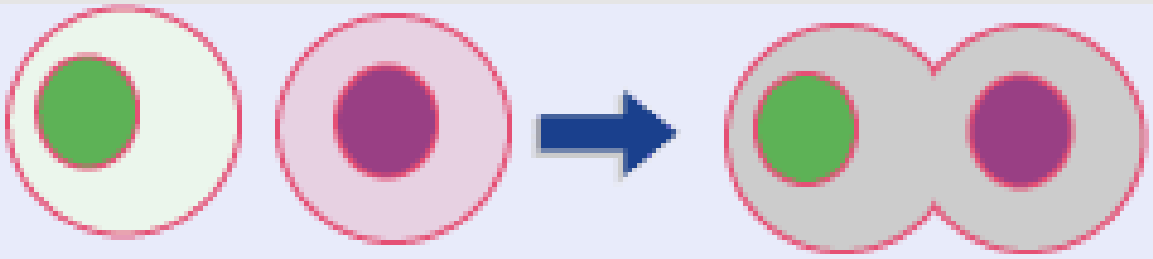
Il sistema di controllo del ciclo cellulare opera attraverso una ciclica **attivazione** ed **inattivazione** di proteine chiave che regolano la replicazione del DNA e la mitosi. Tale attivazione ed inattivazione è dovuta a meccanismi di **fosforilazione** e **defosforilazione** da parte di determinate proteine **chinasi** e **fosfatasi**.


catena
laterale
di una serina
OH
CH2
C
ATP
ADP
O⁻
O = P – O⁻
O
CH2
C
PROTEIN
CHINASI
PROTEIN
FOSFATASI
Pi
(A)

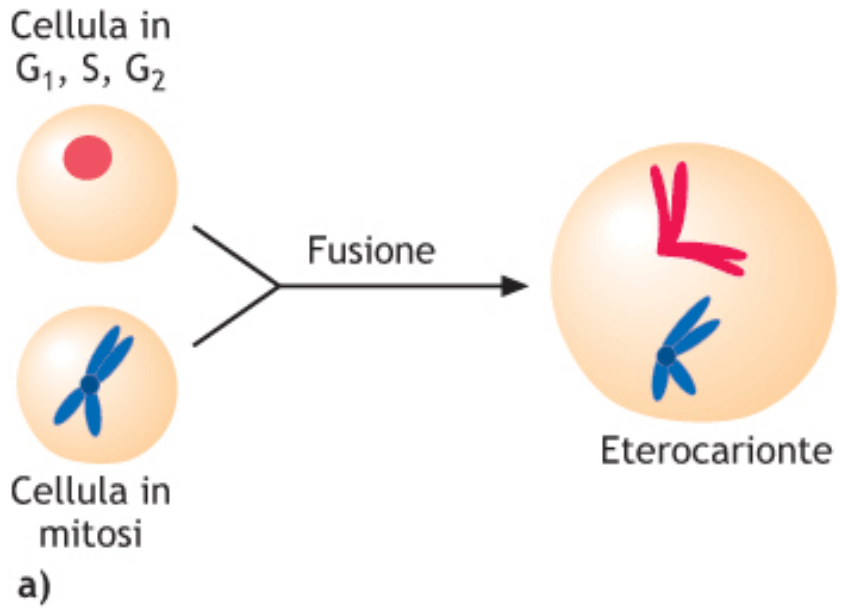

SPENTO
chinasi
fosfatasi
P
ACCESO
ACCESO
chinasi
fosfatasi
P
SPENTO
(B)


The cell cycle is controlled continuously
Cell mass doubles
State of chromatin and DNA
2n DNA
2n DNA
>2n DNA
4n DNA
2n DNA
2n DNA
Phase of cell cycle
G1
S
G2
M
0 hrs 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
START / Restriction point
S phase activator
M phase kinase
Activation
Activation
Inactivation
Activation
Inactivation
Cyclin synthesis
Degradation
©virtualtext www.ergito.com

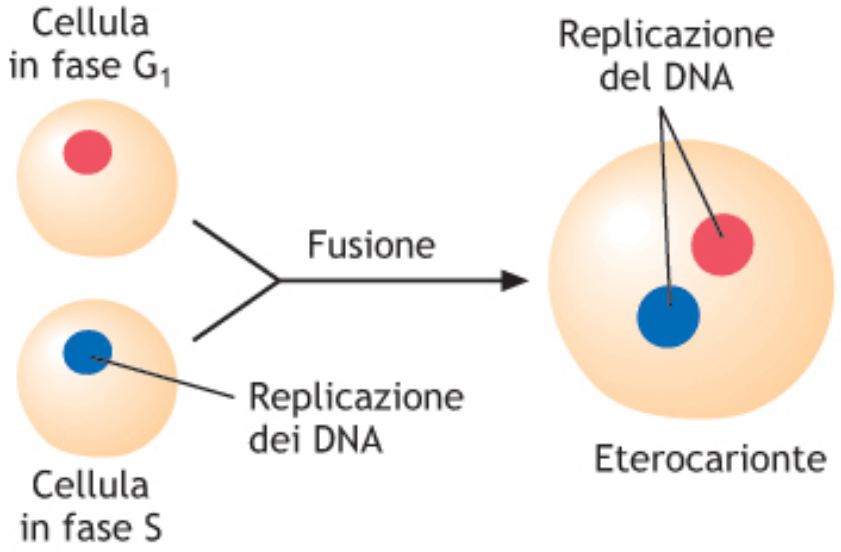
Heterokaryons contain two nuclei



Cell		Cell	Nucleus	Nucleus
S phase	×	G1 phase	replicates	replicates
S phase	×	G2 phase	replicates	waits
mitotic	×	interphase	mitotic	divides
G1 phase	×	G2 phase	interphase	waits

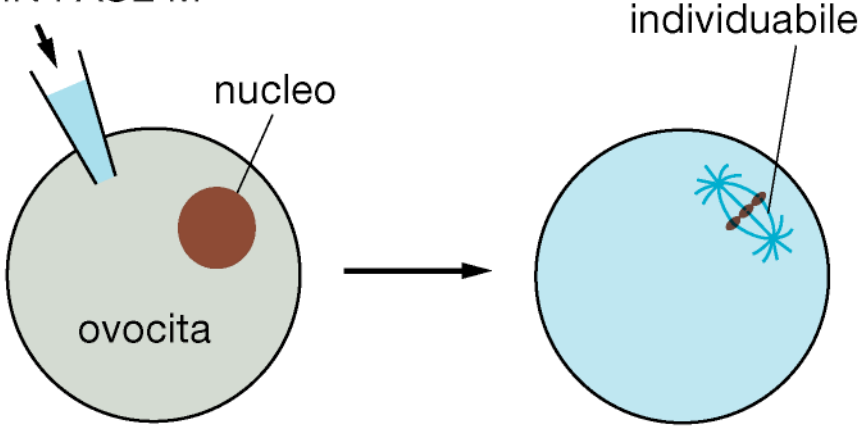

Cellula in
G_1, S, G_2
Fusione
Eterocarionte
Cellula in
mitosi

a)


Cellula
in fase G_1
Replicazione
del DNA
Fusione
Replicazione
dei DNA
Eterocarionte
Cellula
in fase S

b)

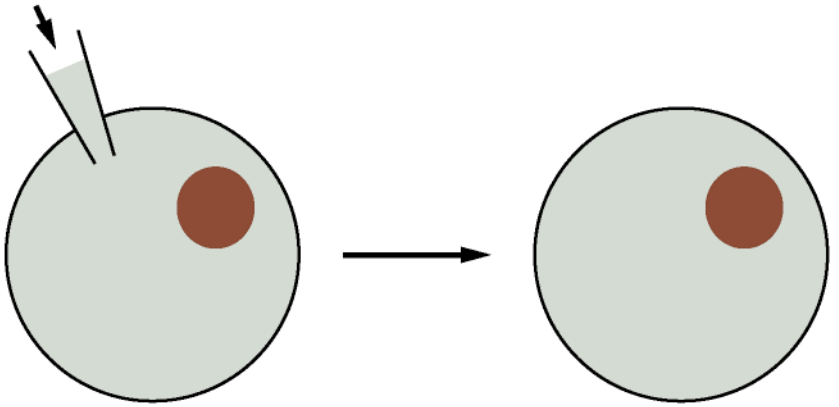
SI INIETTA DEL CITOPLASMA
ESTRATTO
DA UNA CELLULA
IN FASE M



L'OVOCITA
È INDOTTO
A ENTRARE
IN FASE M

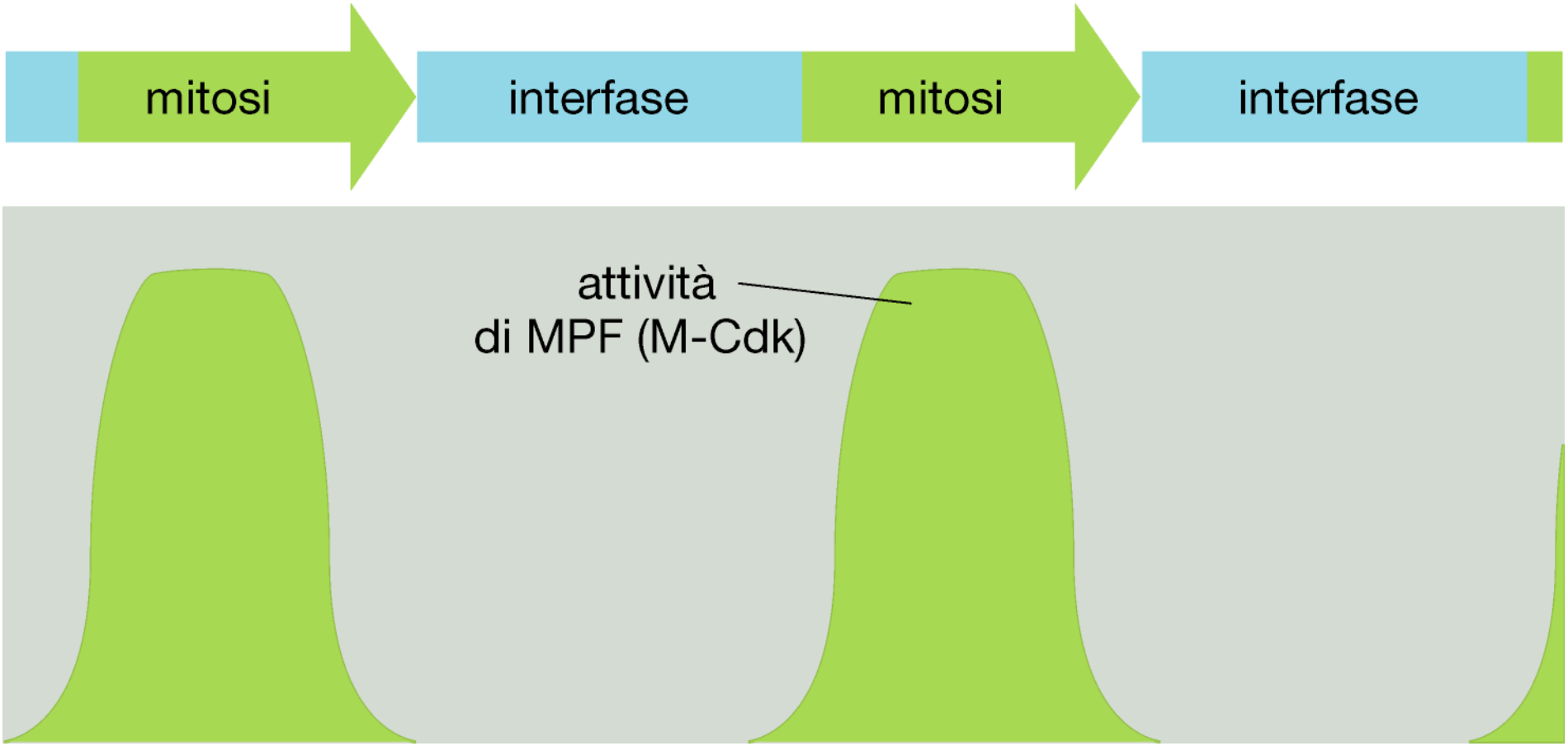
(A)

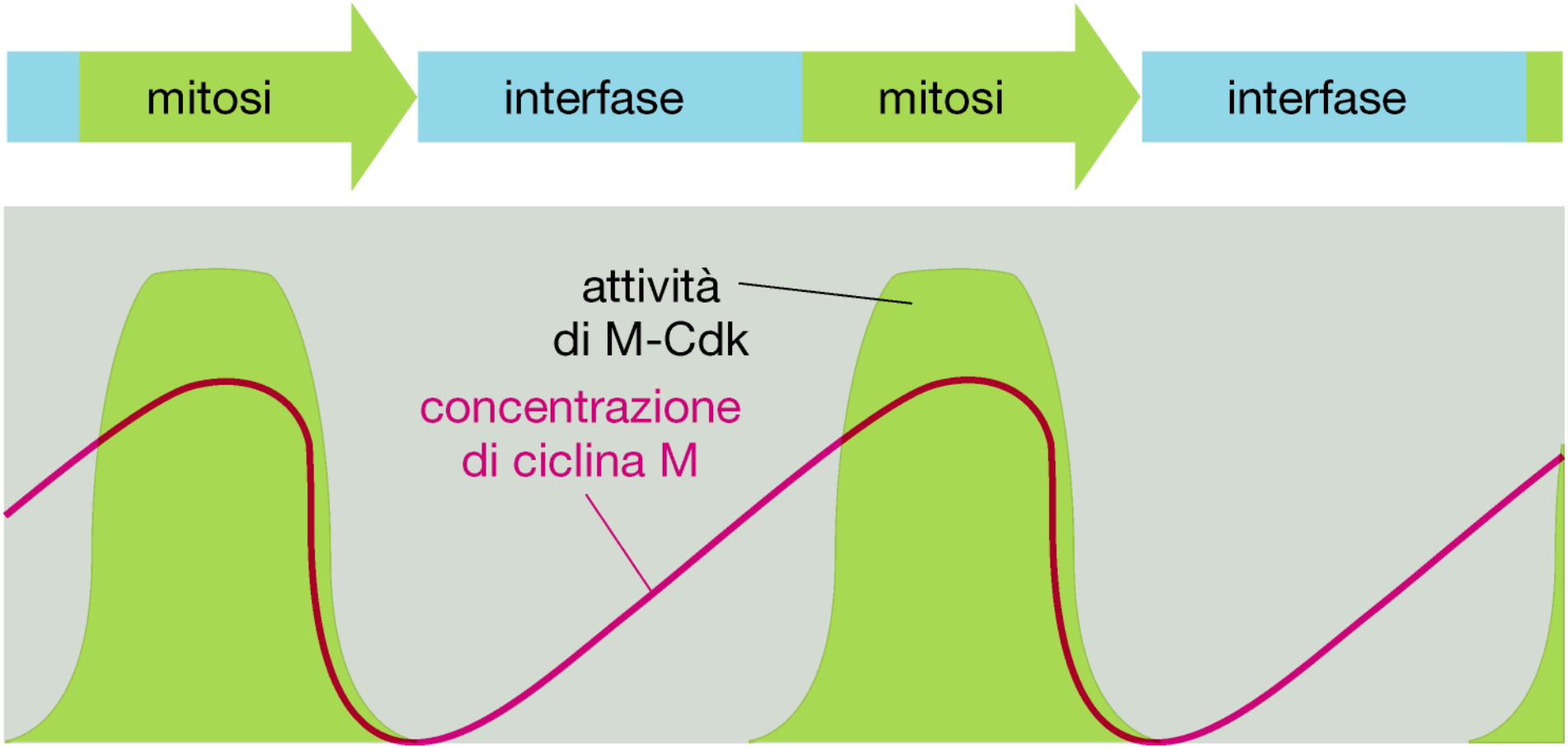
SI INIETTA DEL CITOPLASMA
ESTRATTO
DA UNA CELLULA
IN INTERFASE



L'OVOCITA
NON ENTRA
IN FASE M

(B)

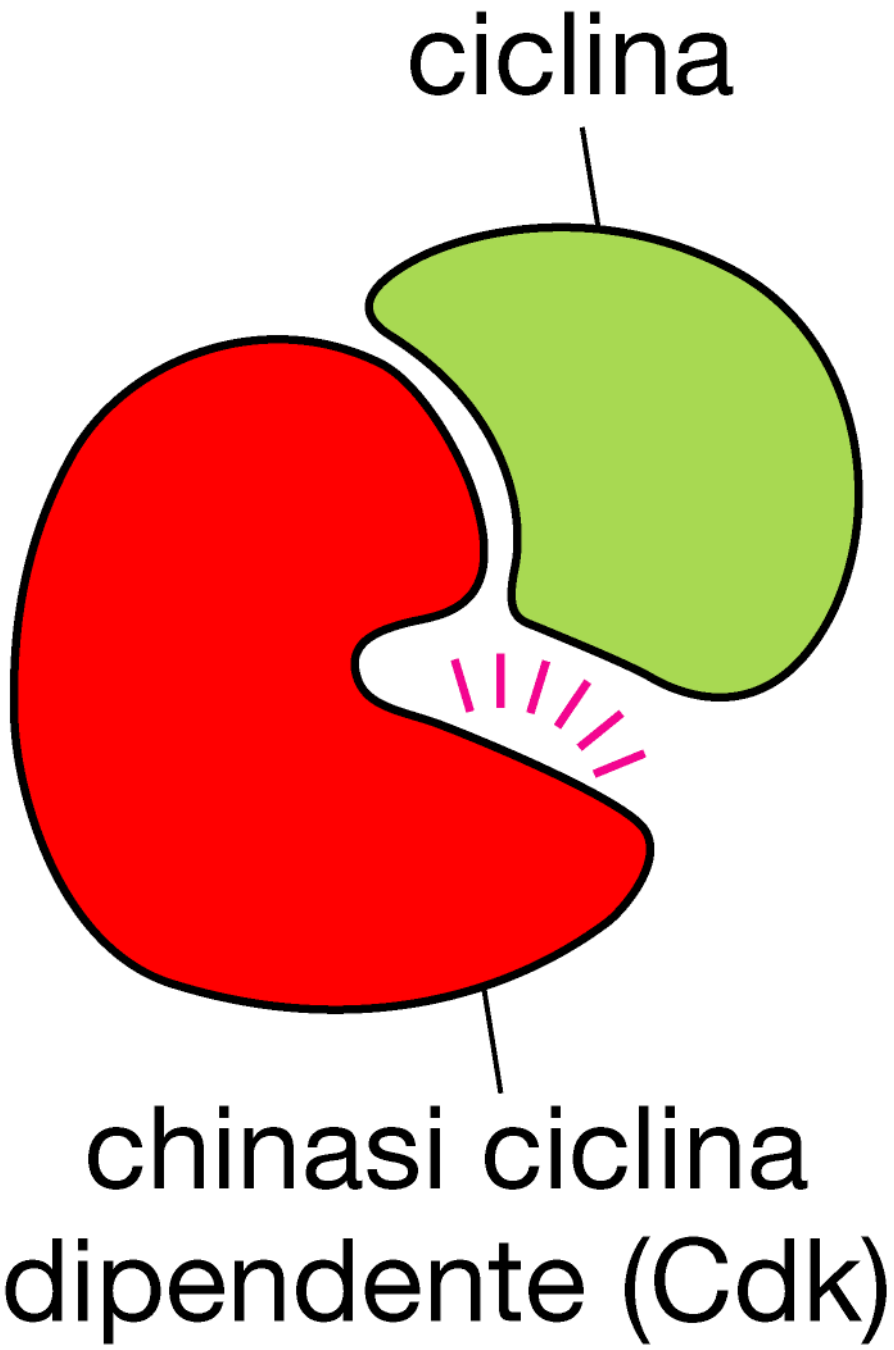

mitosi
interfase
mitosi
interfase
attività
di MPF (M-Cdk)


mitosi
interfase
mitosi
interfase
attività
di M-Cdk
concentrazione
di ciclina M

Le componenti principali del sistema di controllo del ciclo cellulare sono rappresentate da due classi di proteine:

- **Proteine chinasi** Subunità catalitica
- **Cicline** Subunità regolativa

Tali chinasi sono dette chinasi ciclino-dipendenti: **Cdk**.


ciclina
chinasi ciclina
dipendente (Cdk)

Esistono chinasi diverse e cicline diverse per le varie fasi del ciclo cellulare.

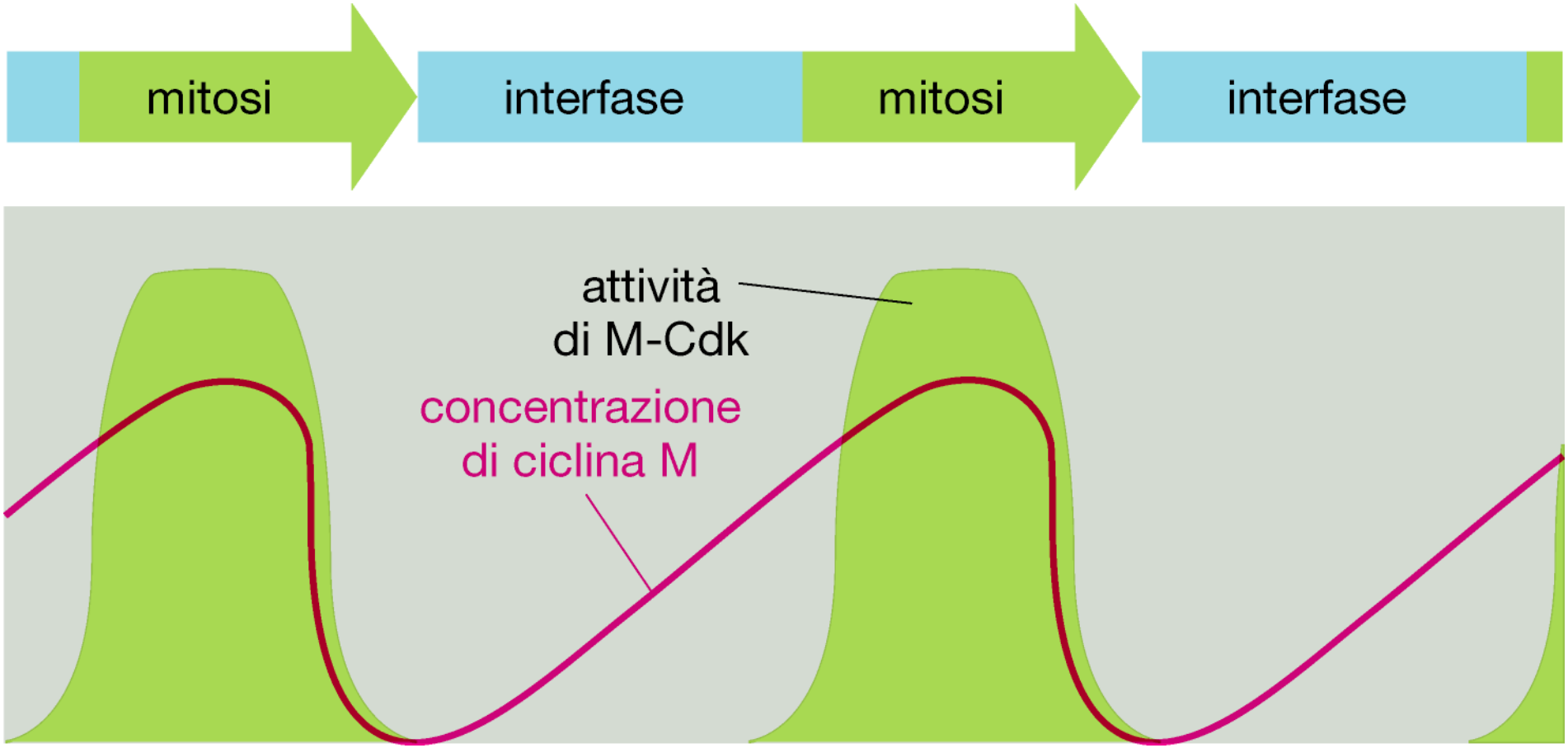
Le distinte Cdk vengono attivate solamente in **specifici momenti** del ciclo cellulare, e poi vengono prontamente disattivate. Quindi avremo, per esempio:

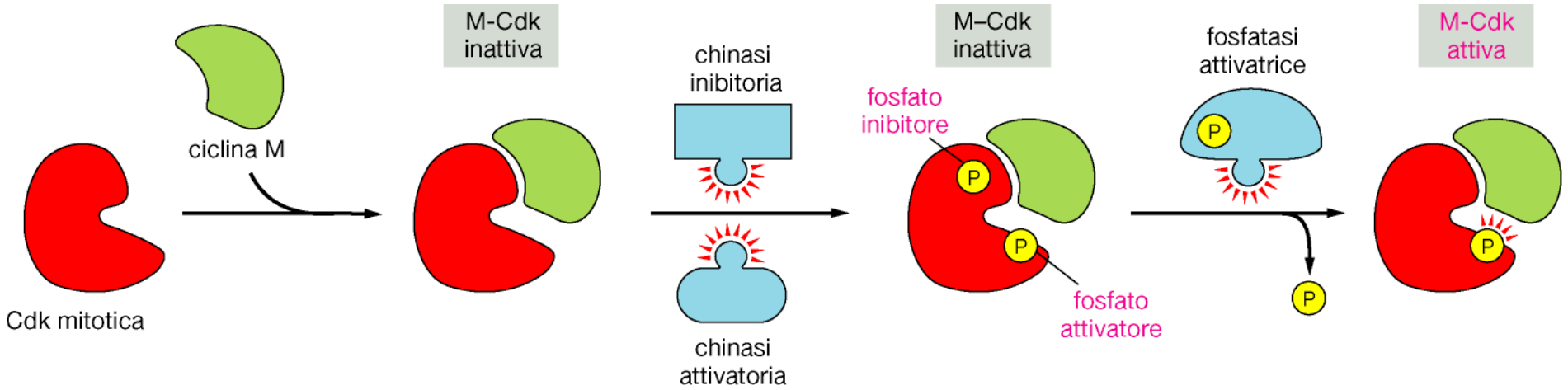
- **M-Cdk** Promuove la mitosi
- **S-Cdk** Promuove la replicazione del DNA

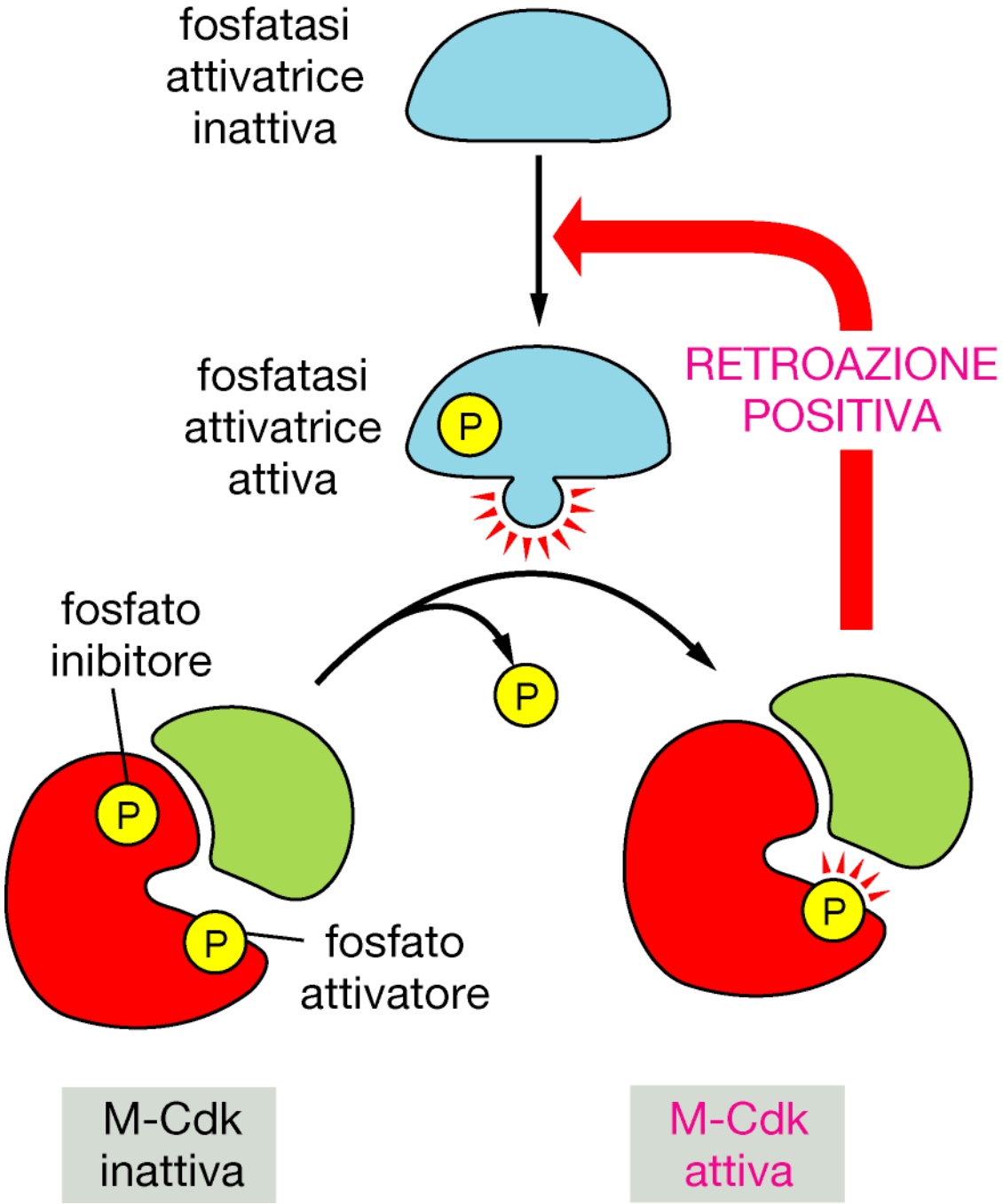
Table 18–2 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates

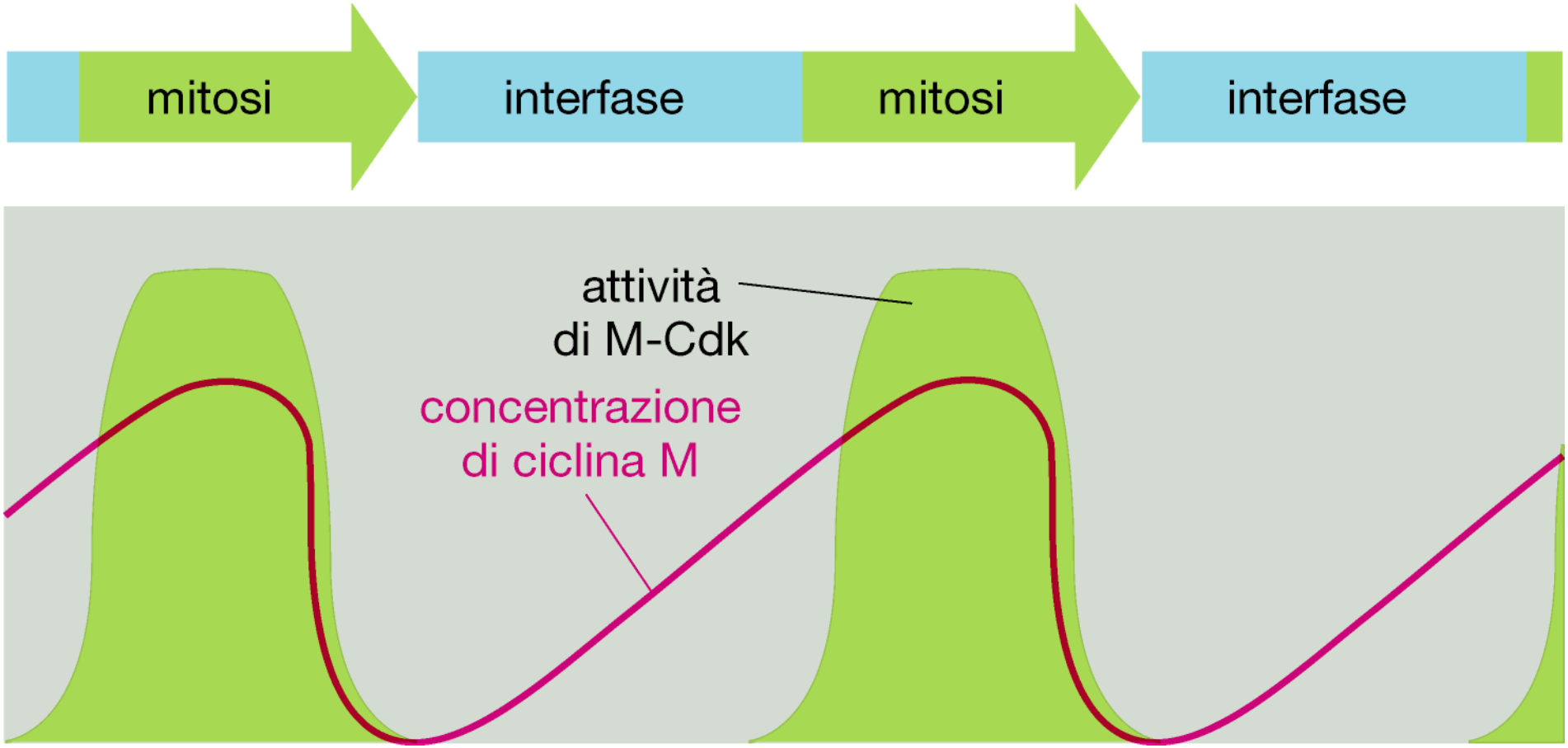
Cyclin–Cdk Complex	Cyclin	Cdk Partner
G1-Cdk	cyclin D*	Cdk4, Cdk6
G1/S-Cdk	cyclin E	Cdk2
S-Cdk	cyclin A	Cdk2
M-Cdk	cyclin B	Cdk1**

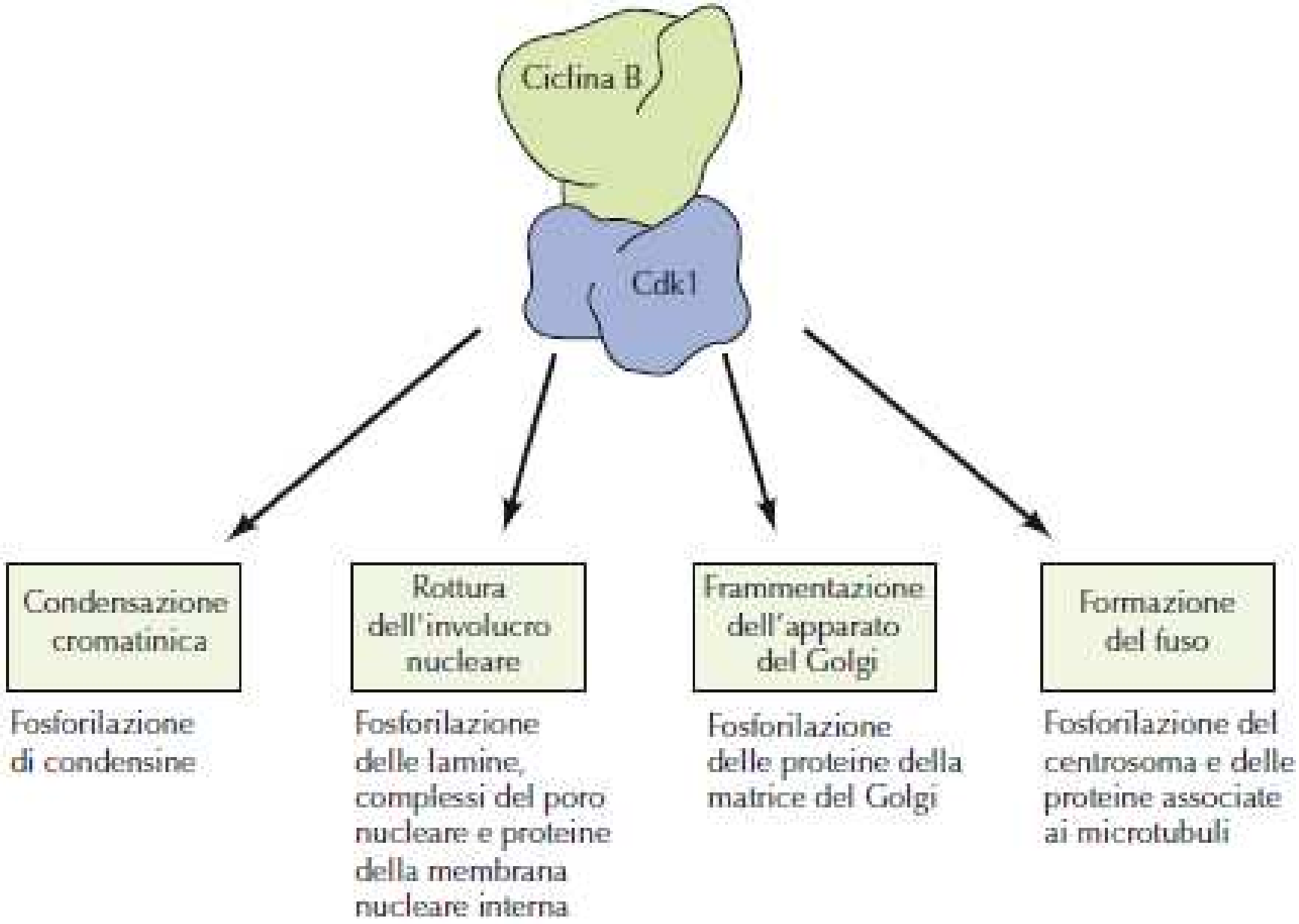
*There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).
**The original name of Cdk1 was Cdc2 in vertebrates.

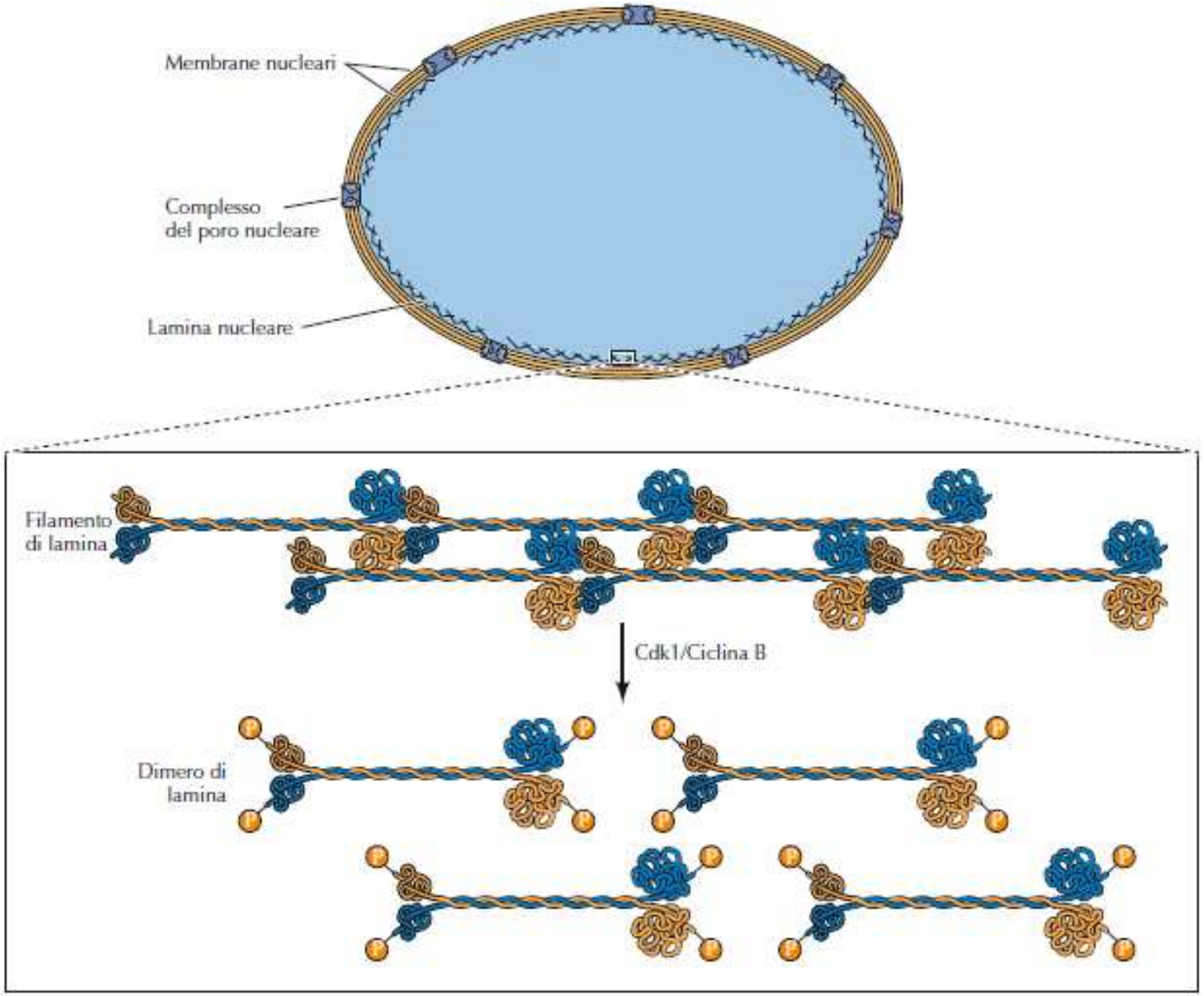

mitosi
interfase
mitosi
interfase
attività
di M-Cdk
concentrazione
di ciclina M

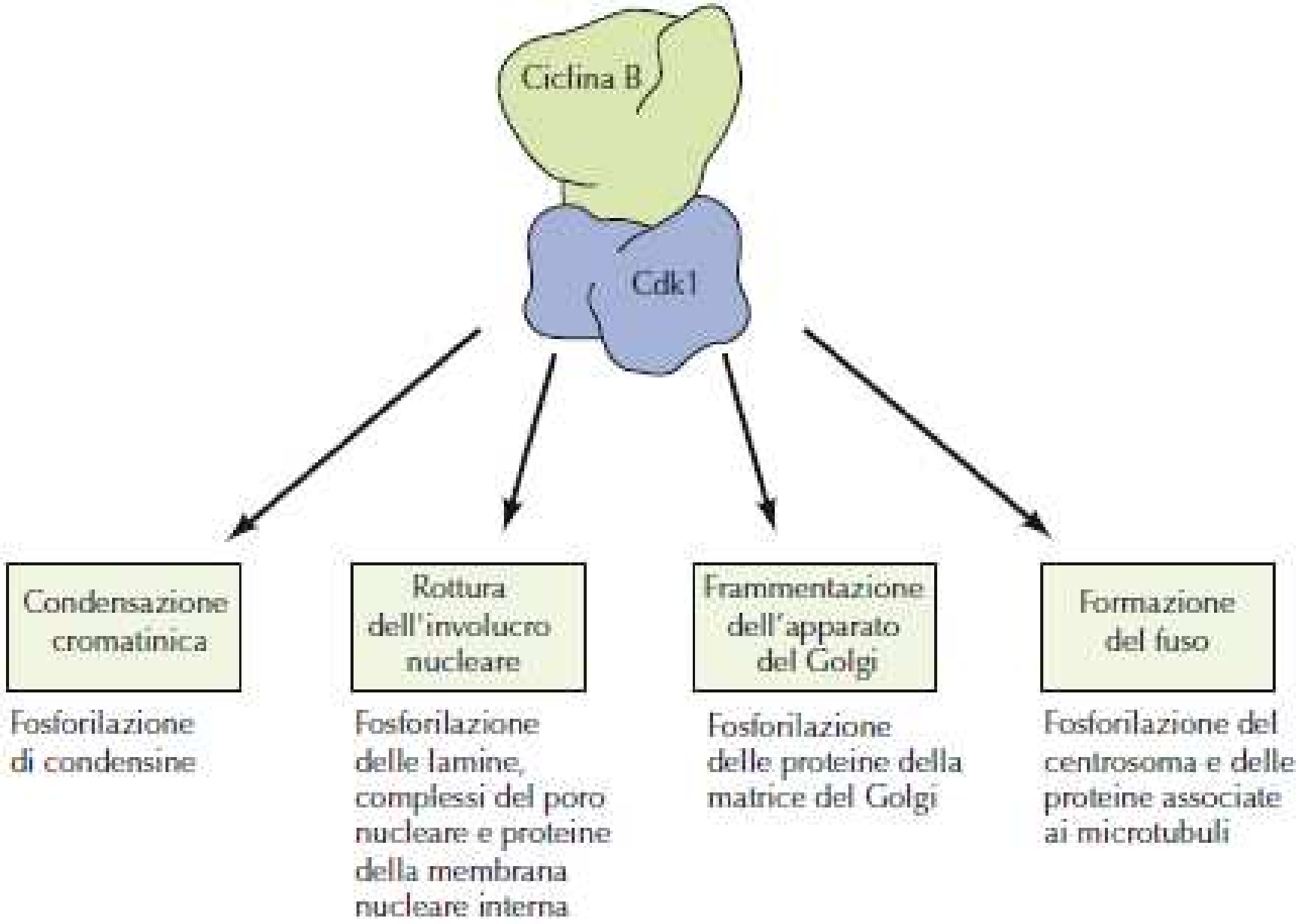

ciclina M
Cdk mitotica
M-Cdk
inattiva
chinasi
inibitoria
chinasi
attivatoria
M–Cdk
inattiva
fosfato
inibitore
fosfato
attivatore
fosfatasi
attivatrice
M-Cdk
attiva
P

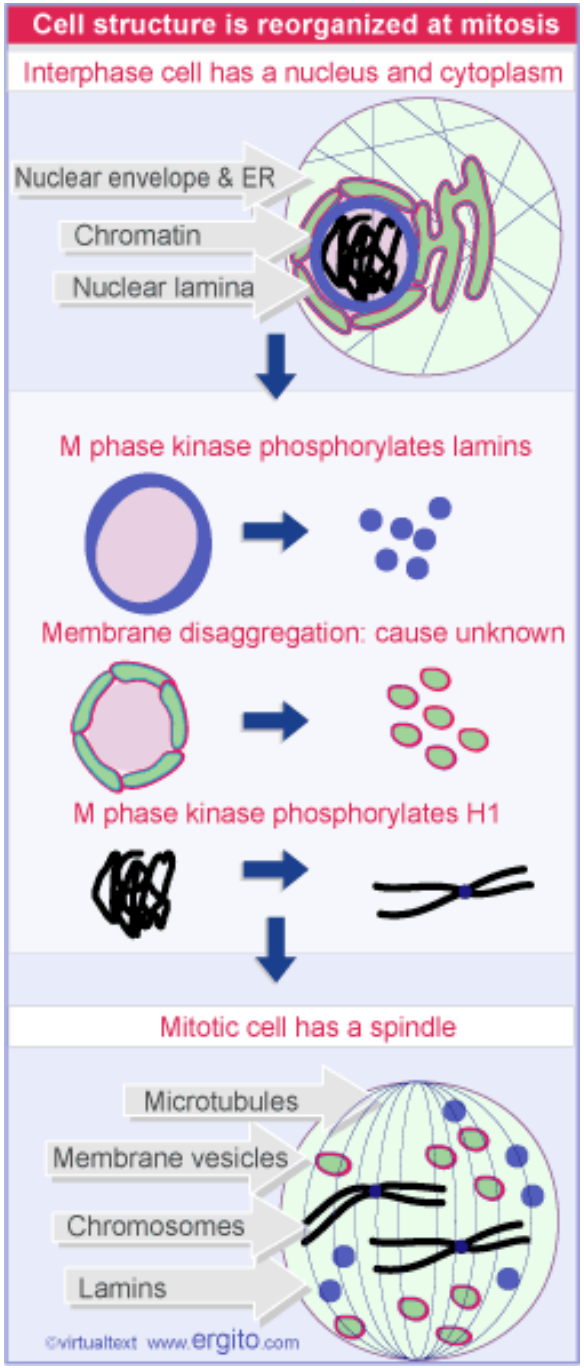

fosfatasi attivatrice inattiva
fosfatasi attivatrice attiva
P
RETROAZIONE POSITIVA
fosfato inibitore
P
P
P
fosfato attivatore
M-Cdk inattiva
M-Cdk attiva

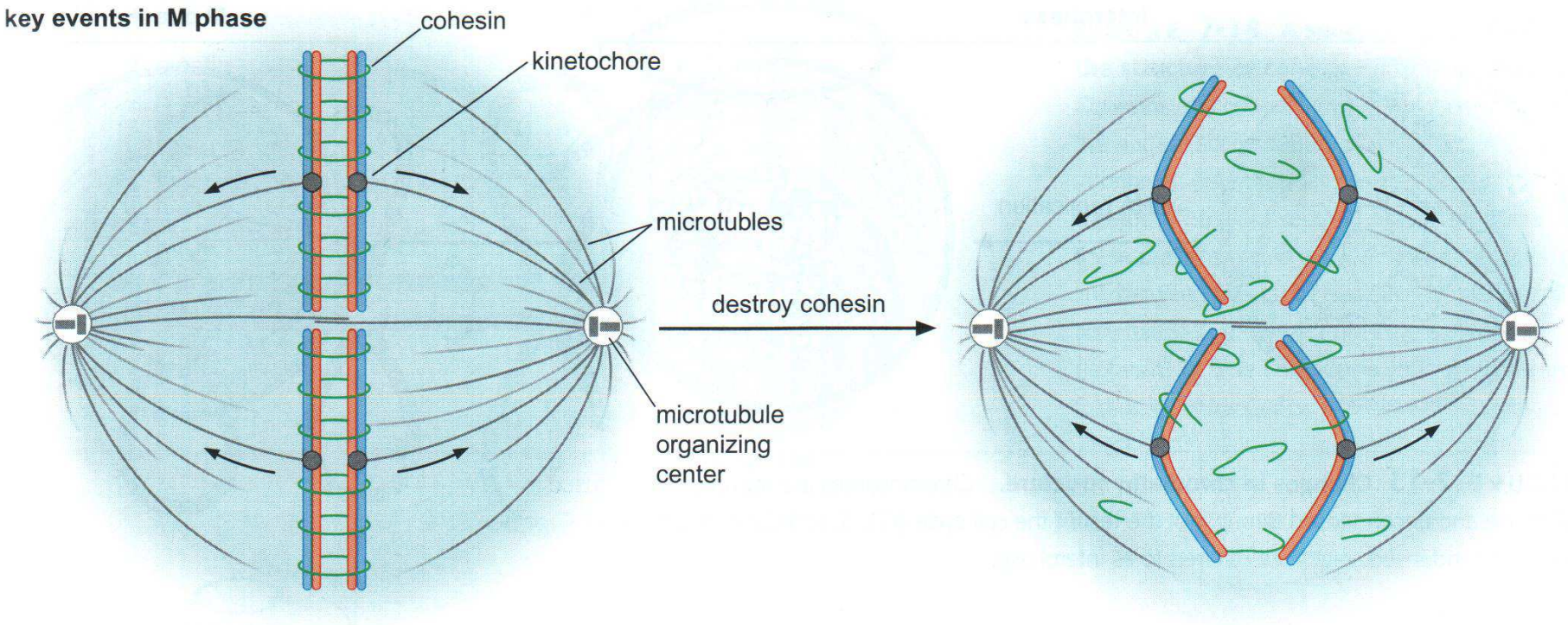

mitosi
interfase
mitosi
interfase
attività
di M-Cdk
concentrazione
di ciclina M

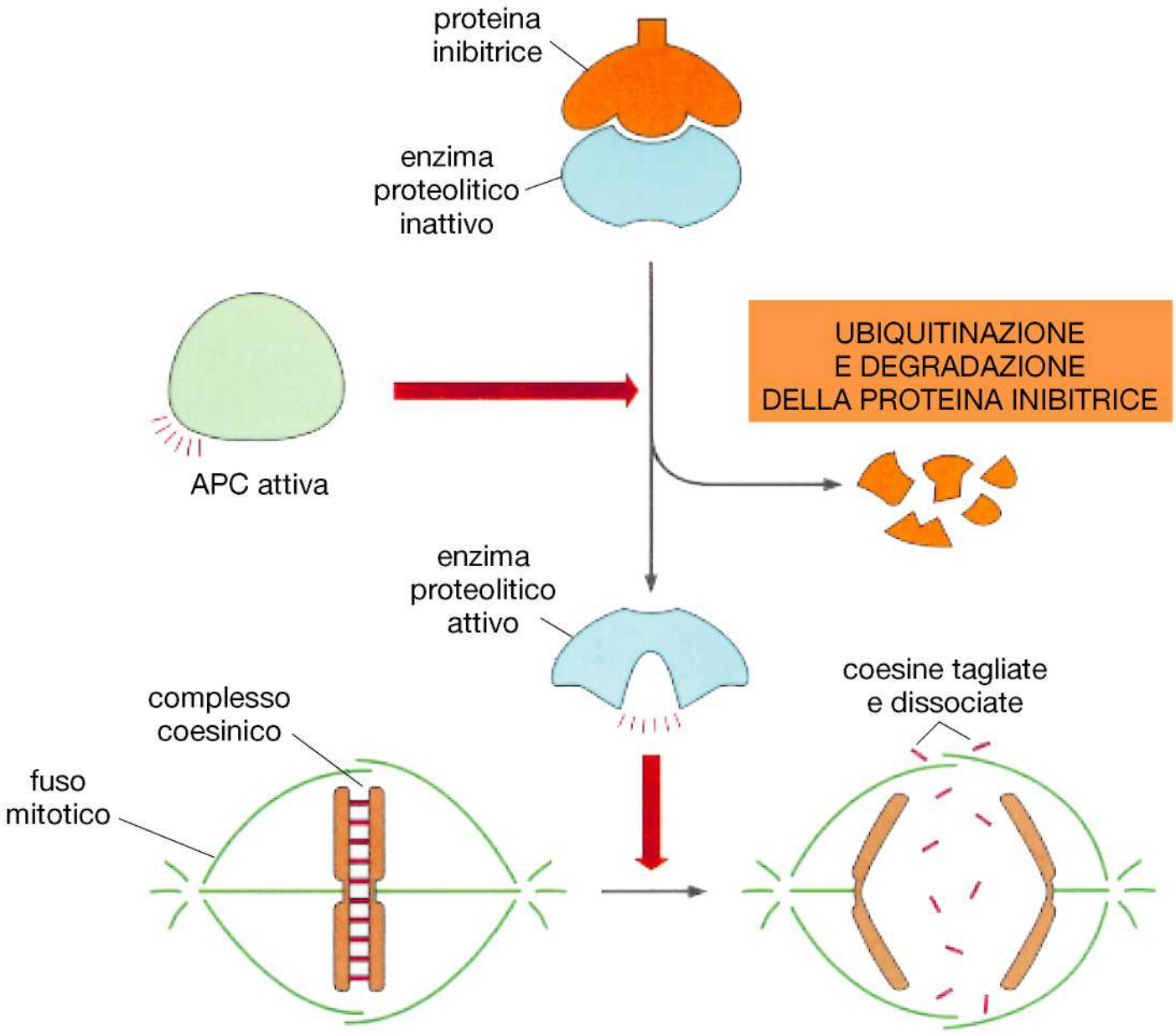

Ciclina B
Cdk1
Condensazione cromatinica
Fosforilazione di condensine
Rottura dell'involucro nucleare
Fosforilazione delle lamine, complessi del poro nucleare e proteine della membrana nucleare interna
Frammentazione dell'apparato del Golgi
Fosforilazione delle proteine della matrice del Golgi
Formazione del fuso
Fosforilazione del centrosoma e delle proteine associate ai microtubuli

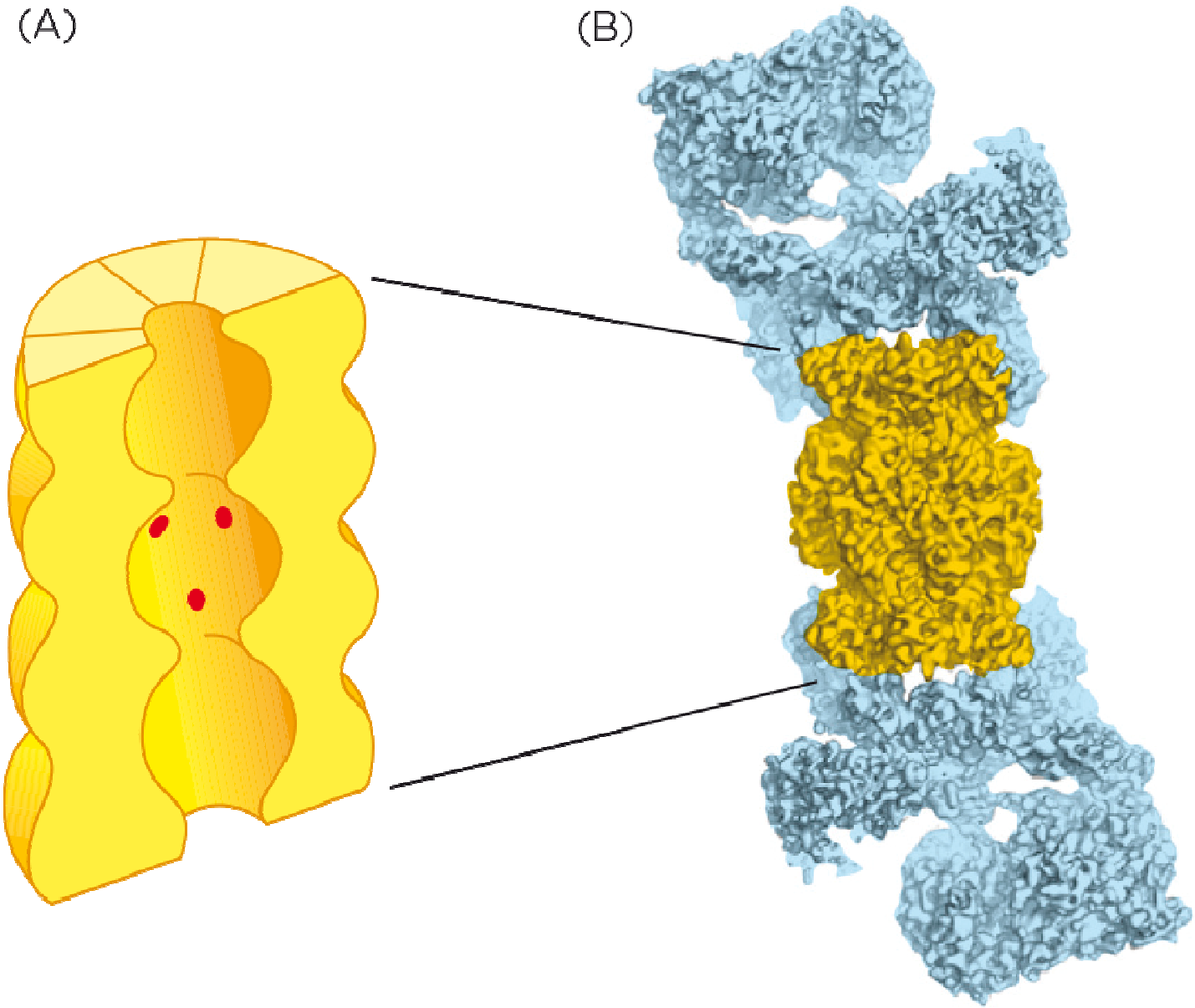

Membrane nucleari
Complesso del poro nucleare
Lamina nucleare
Filamento di lamina
Cdk1/Ciclina B
Dimero di lamina

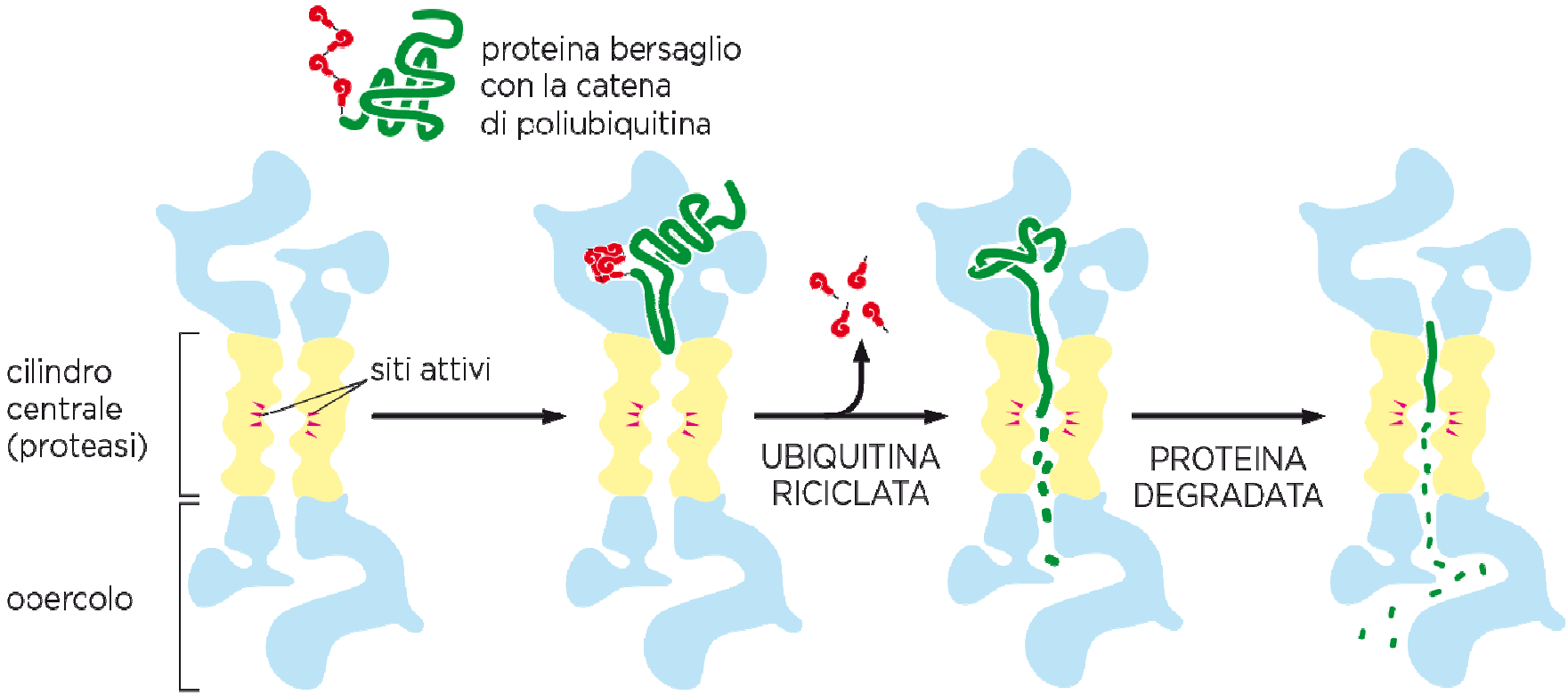

Ciclina B
Cdk1
Condensazione cromatinica
Fosforilazione di condensine
Rottura dell'involucro nucleare
Fosforilazione delle lamine, complessi del poro nucleare e proteine della membrana nucleare interna
Frammentazione dell'apparato del Golgi
Fosforilazione delle proteine della matrice del Golgi
Formazione del fuso
Fosforilazione del centrosoma e delle proteine associate ai microtubuli

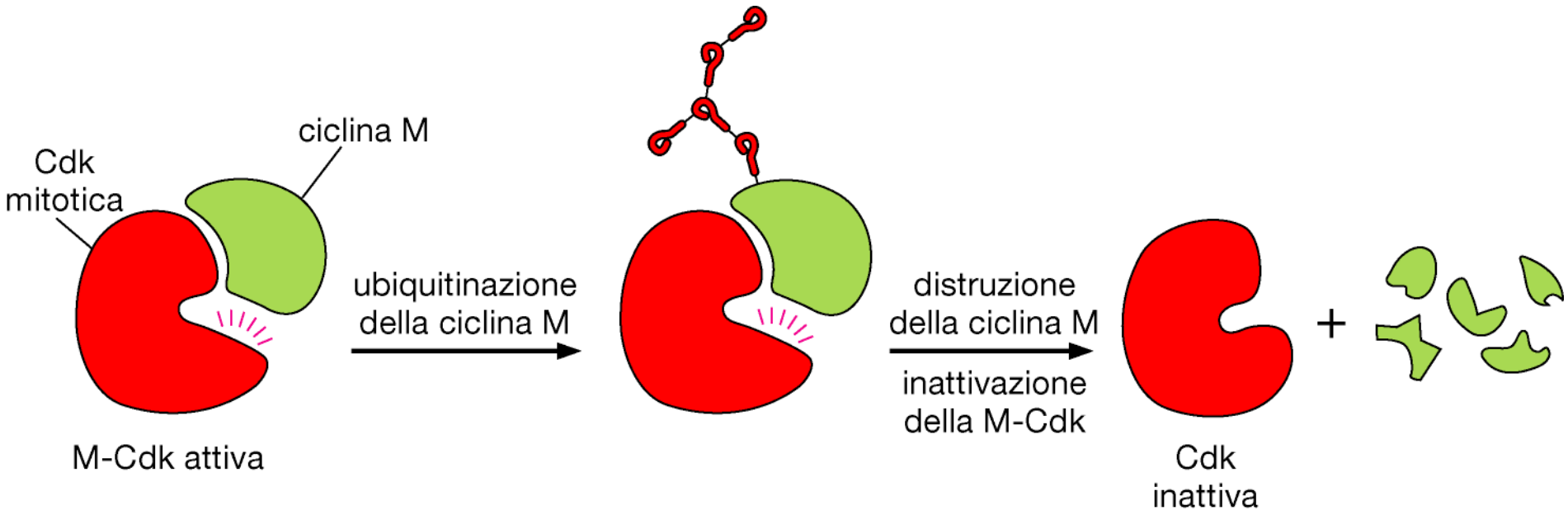

Cell structure is reorganized at mitosis
Interphase cell has a nucleus and cytoplasm
Nuclear envelope & ER
Chromatin
Nuclear lamina
M phase kinase phosphorylates lamins
Membrane disaggregation: cause unknown
M phase kinase phosphorylates H1
Mitotic cell has a spindle
Microtubules
Membrane vesicles
Chromosomes
Lamins
©virtualtext www.ergito.com

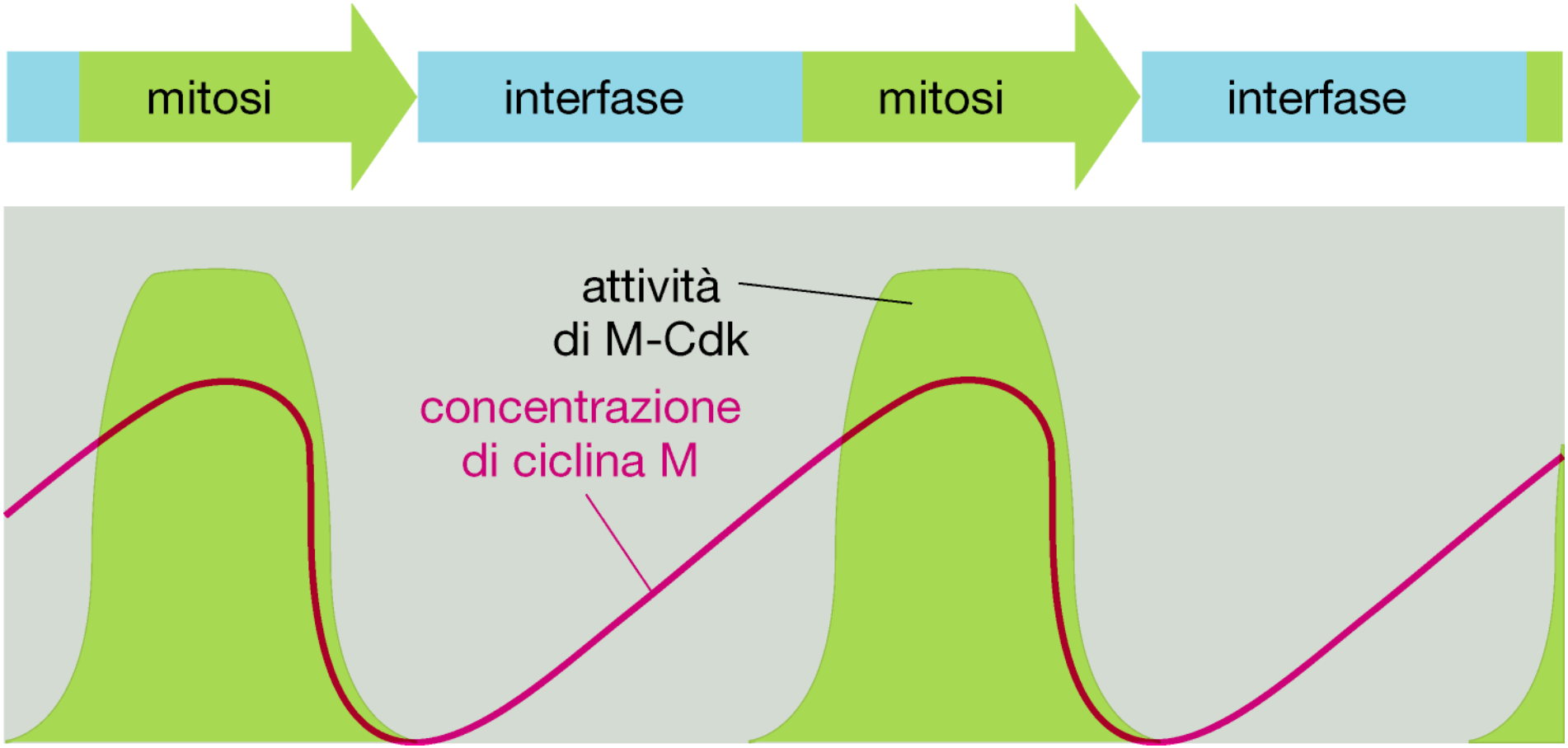

key events in M phase
cohesin
kinetochore
microtubles
destroy cohesin
microtubule
organizing
center

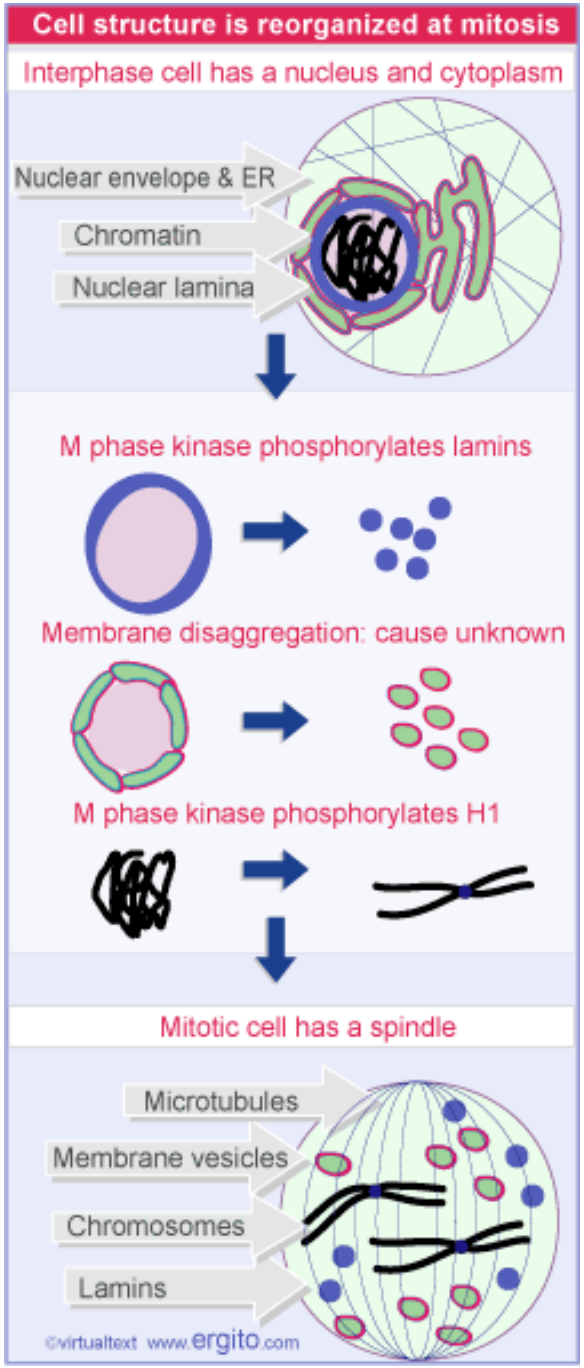

proteina
inibitrice
enzima
proteolitico
inattivo
APC attiva
UBIQUITINAZIONE
E DEGRADAZIONE
DELLA PROTEINA INIBITRICE
enzima
proteolitico
attivo
complesso
coesinico
fuso
mitotico
coesine tagliate
e dissociate

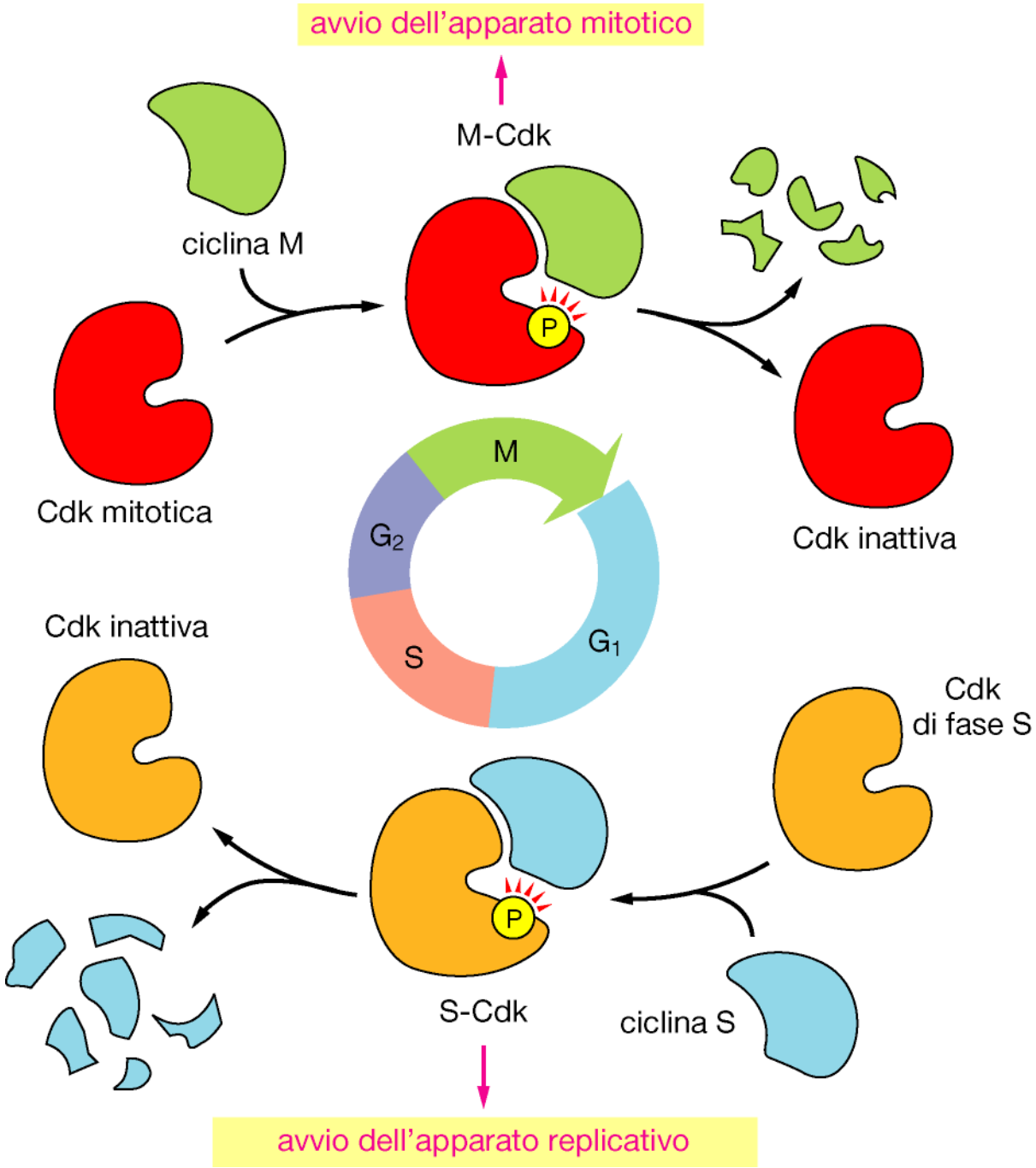

(A)
(B)


proteina bersaglio
con la catena
di poliubiquitina
cilindro
centrale
(proteasi)
siti attivi
coercolo
UBIQUITINA
RICICLATA
PROTEINA
DEGRADATA


Cdk
mitotica
ciclina M
M-Cdk attiva
ubiquitinazione
della ciclina M
distruzione
della ciclina M
inattivazione
della M-Cdk
Cdk
inattiva
+


mitosi
interfase
mitosi
interfase
attività
di M-Cdk
concentrazione
di ciclina M

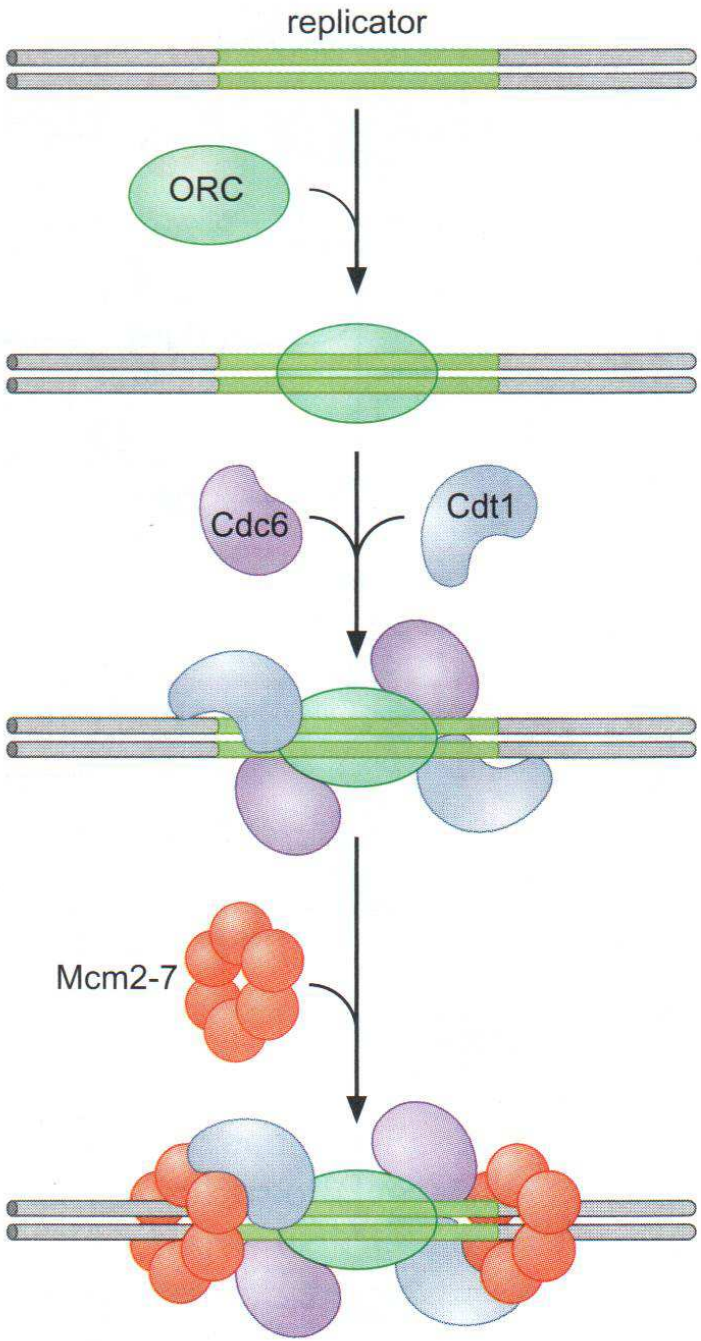

Cell structure is reorganized at mitosis
Interphase cell has a nucleus and cytoplasm
Nuclear envelope & ER
Chromatin
Nuclear lamina
M phase kinase phosphorylates lamins
Membrane disaggregation: cause unknown
M phase kinase phosphorylates H1
Mitotic cell has a spindle
Microtubules
Membrane vesicles
Chromosomes
Lamins
©virtualtext www.ergito.com

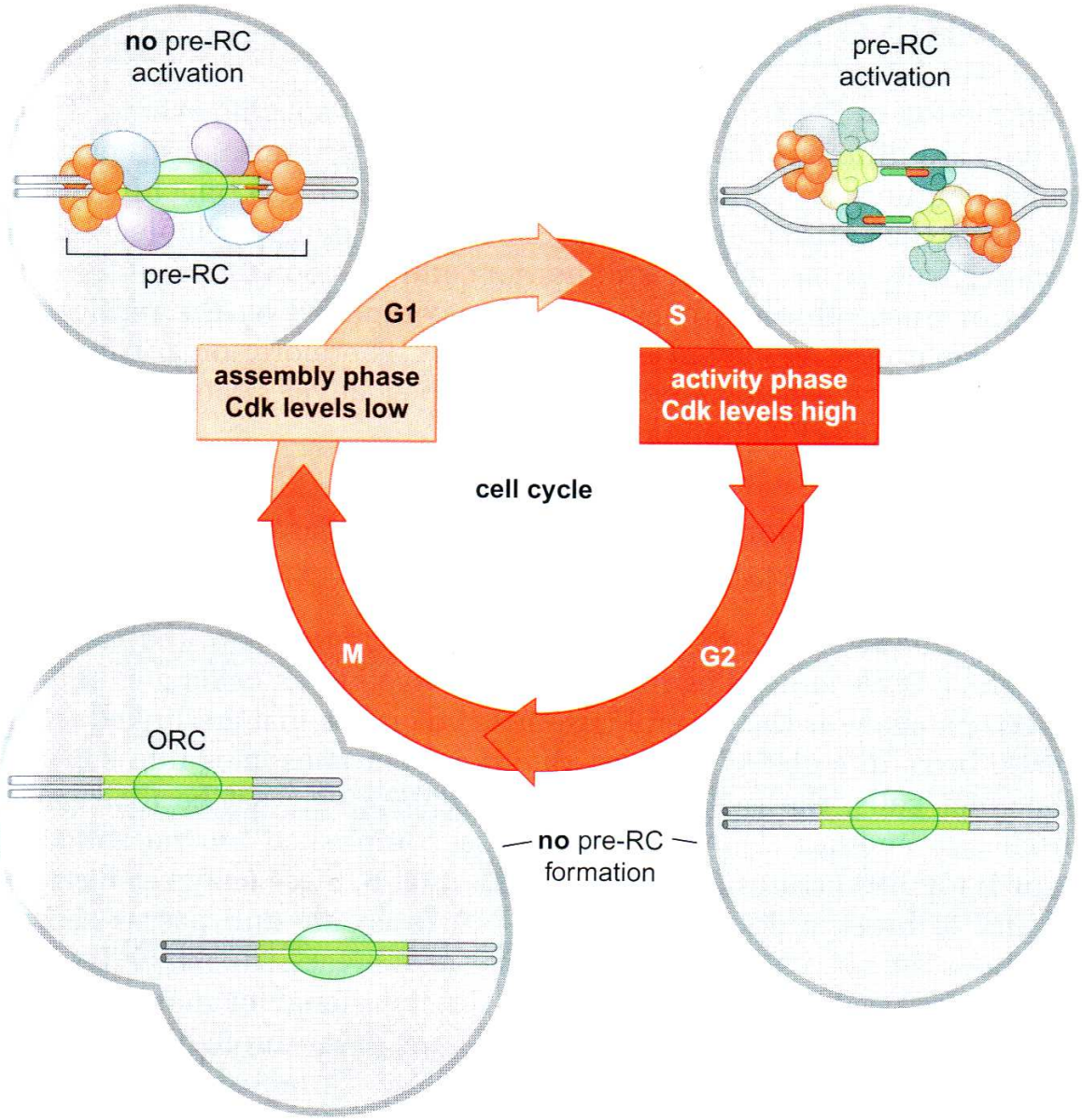

avvio dell'apparato mitotico
M-Cdk
ciclina M
Cdk mitotica
P
Cdk inattiva
M
G2
G1
S
Cdk inattiva
Cdk
di fase S
P
S-Cdk
ciclina S
avvio dell'apparato replicativo

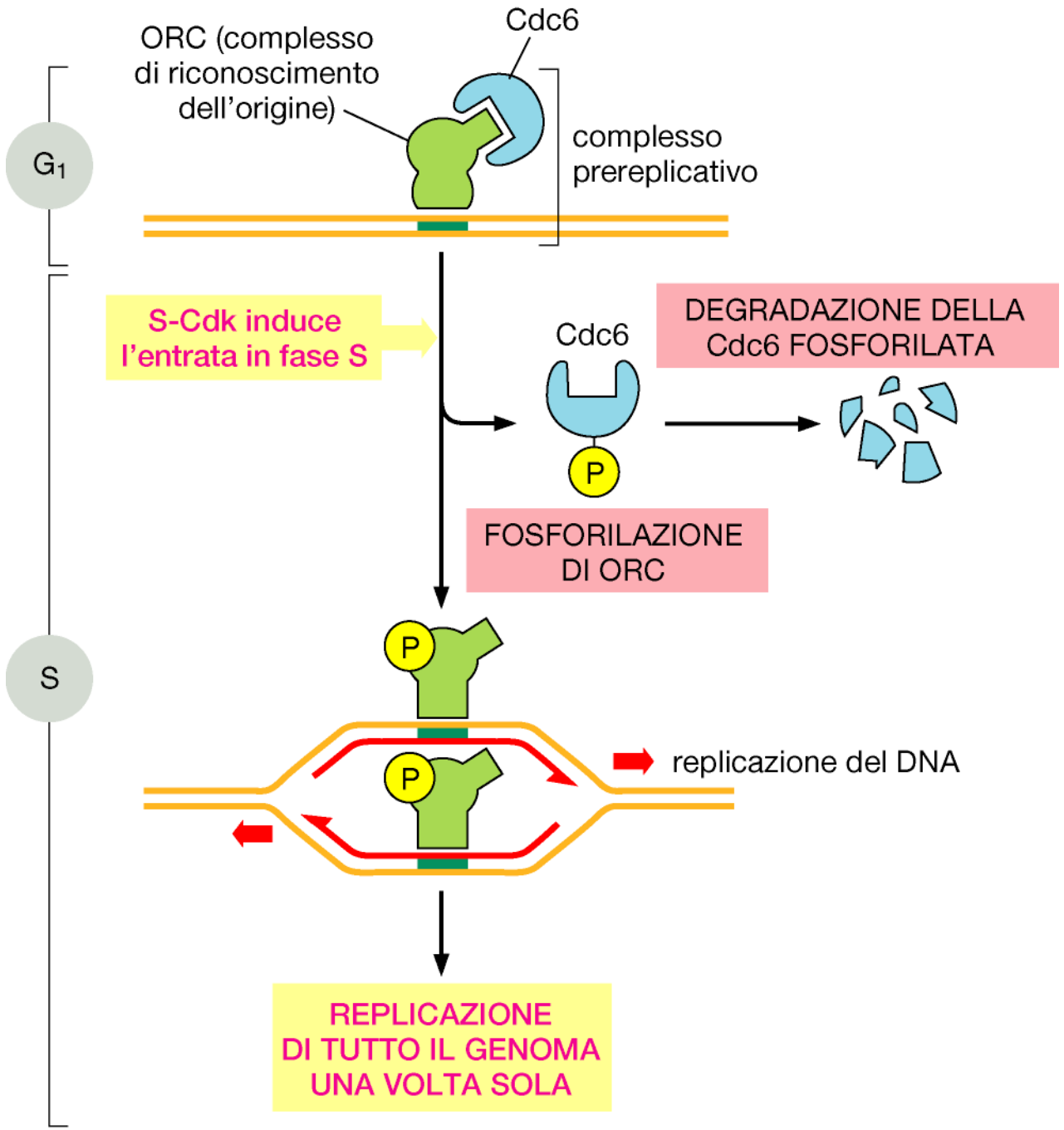
Il riconoscimento delle origini di replicazione e la formazione del complesso pre-replicativo avviene in fase G1.

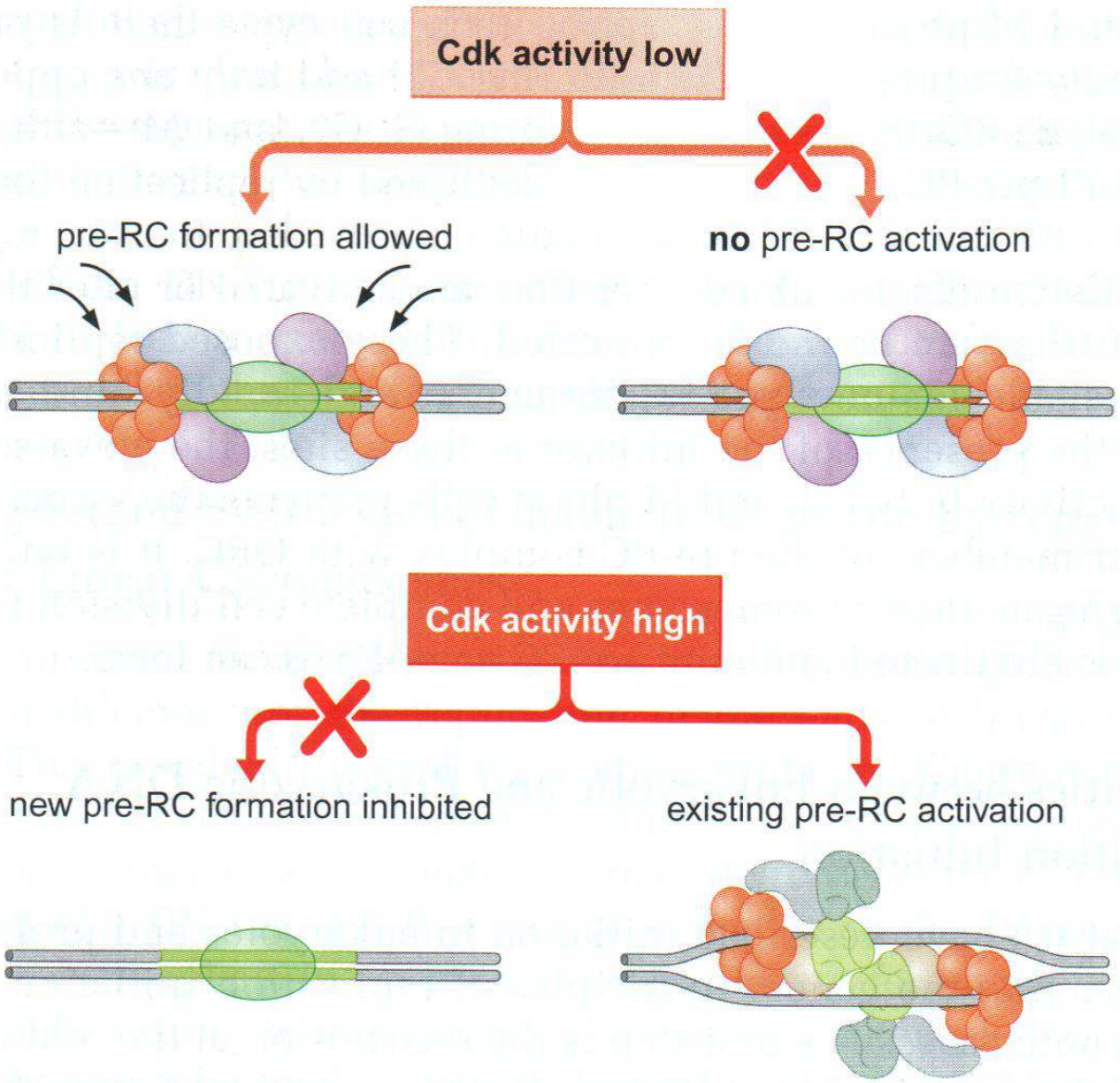
La attivazione del complesso di replicazione avviene ad opera di una chinasi.

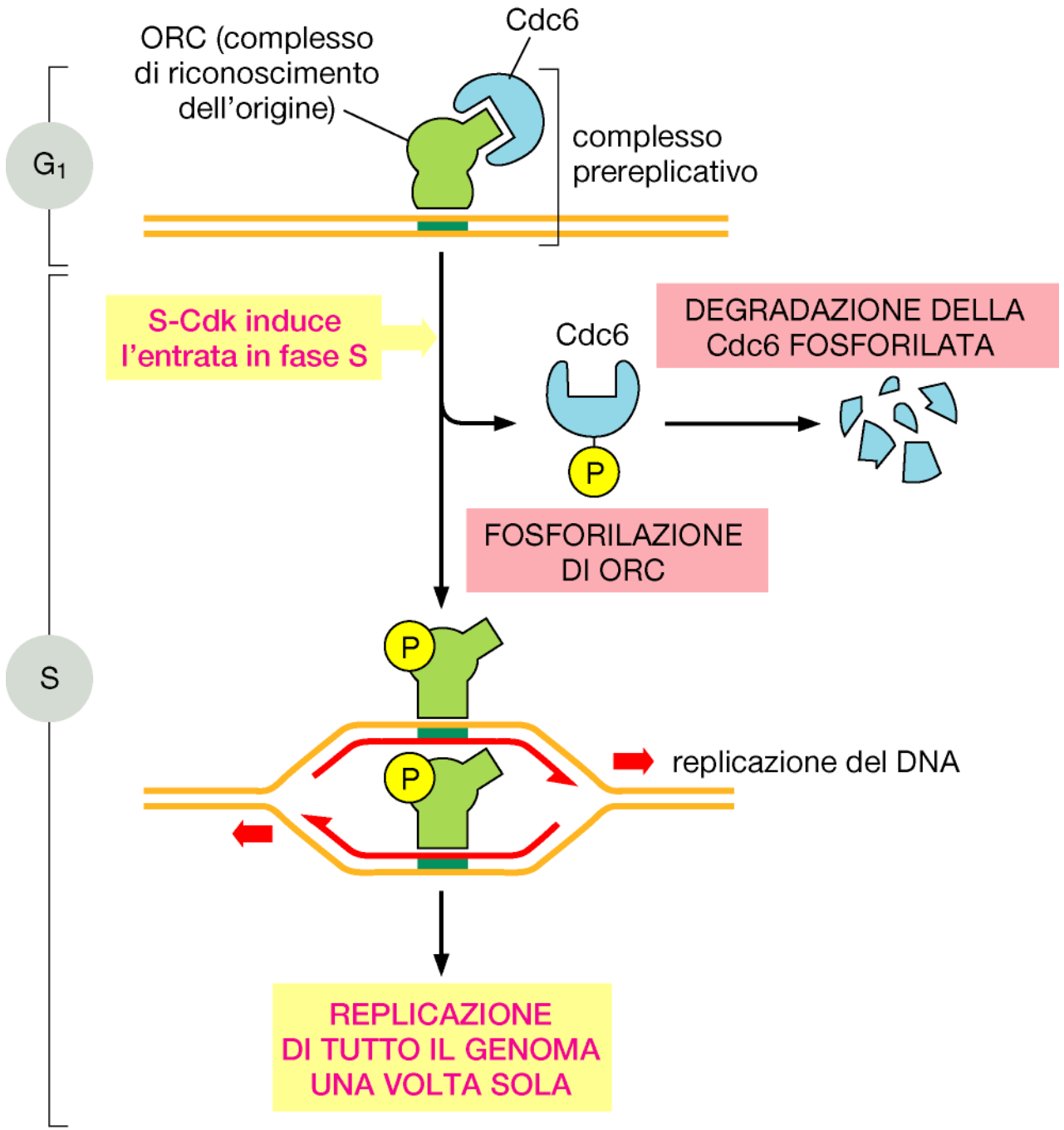
Tale chinasi è inattiva in G1 e viene attivata solo quando la cellula entra in fase S.


replicator
ORC
Cdc6
Cdt1
Mcm2-7


no pre-RC activation
pre-RC
pre-RC activation
G1
S
assembly phase
Cdk levels low
activity phase
Cdk levels high
cell cycle
M
G2
ORC
no pre-RC formation


ORC (complesso di riconoscimento dell'origine)
Cdc6
complesso prereplicativo
G1
S-Cdk induce l'entrata in fase S
Cdc6
P
DEGRADAZIONE DELLA Cdc6 FOSFORILATA
FOSFORILAZIONE DI ORC
S
P
P
replicazione del DNA
REPLICAZIONE DI TUTTO IL GENOMA UNA VOLTA SOLA


Cdk activity low
pre-RC formation allowed
no pre-RC activation
Cdk activity high
new pre-RC formation inhibited
existing pre-RC activation


ORC (complesso di riconoscimento dell'origine)
Cdc6
complesso prereplicativo
G1
S-Cdk induce l'entrata in fase S
Cdc6
P
DEGRADAZIONE DELLA Cdc6 FOSFORILATA
FOSFORILAZIONE DI ORC
S
P
P
replicazione del DNA
REPLICAZIONE DI TUTTO IL GENOMA UNA VOLTA SOLA

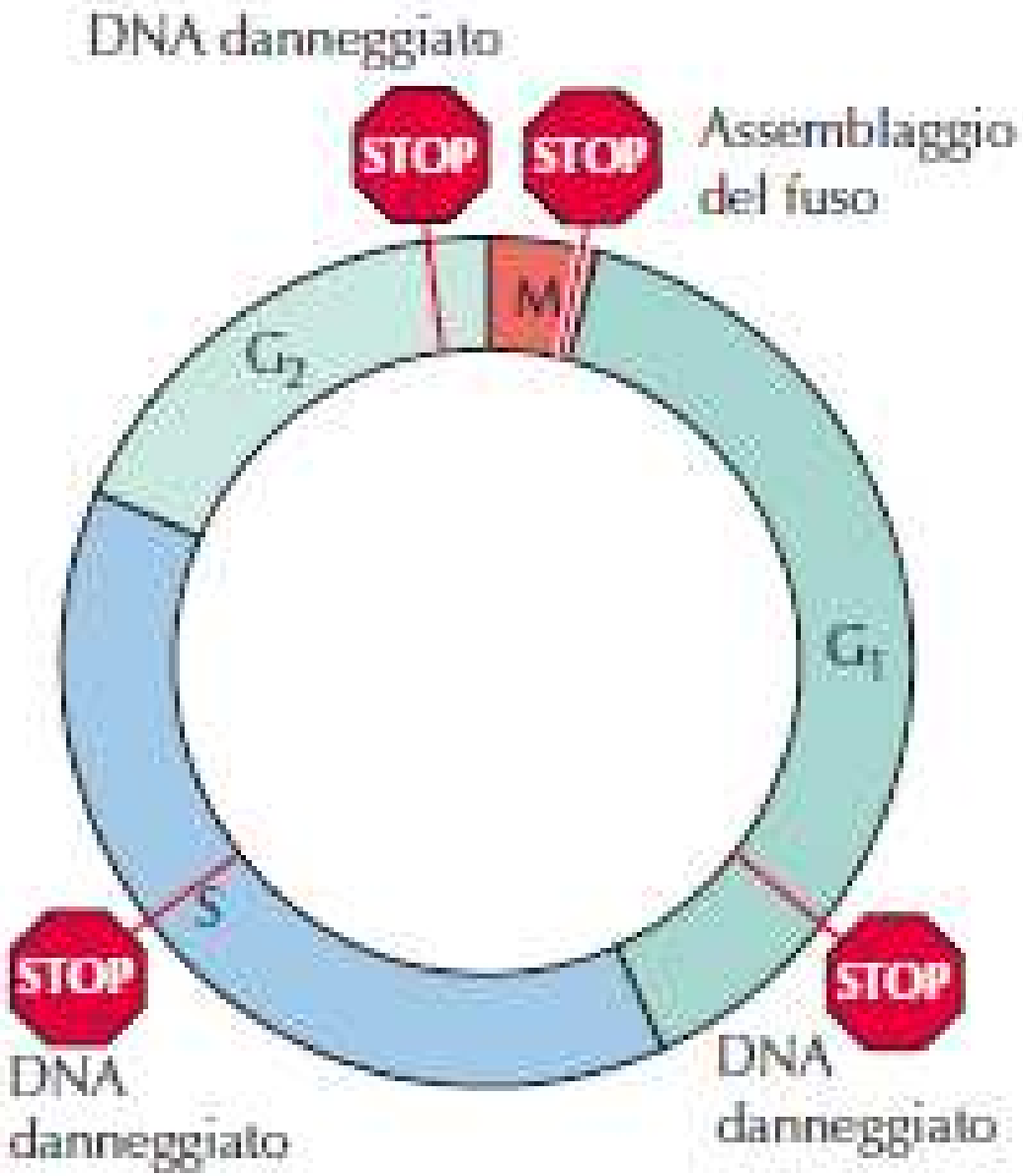
There are checkpoints throughout the cell cycle

Trigger for checkpoint	DNA damage	Replication block	DNA damage	DNA damage	Mitotic progress	Mitotic progress
Genes required	*RAD17* *RAD24* *MEC3*	*RFC5* *POL2* *DPB11* *DRC1*	*RAD17* *RAD24* *MEC3* *SGS1*	*RAD17* *RAD24* *MEC3*	*BUB1,3* *MAD1,2,3*	*BUB2* *BFA1*
Action of checkpoint	Arrest G1	Arrest S phase	Slow replication	Arrest G2	Arrest anaphase	Arrest exit

Effector genes

MEC1, TEL1
MRE11, RAD50, XRS2
RAD9
RAD53
DUN1
RAD55
PDS1

A red gene name indicates that there is a human disease in a homologous gene


DNA danneggiato
STOP
STOP
Assemblaggio del fuso
M
G_2
G_1
S
STOP
STOP
DNA danneggiato
DNA danneggiato

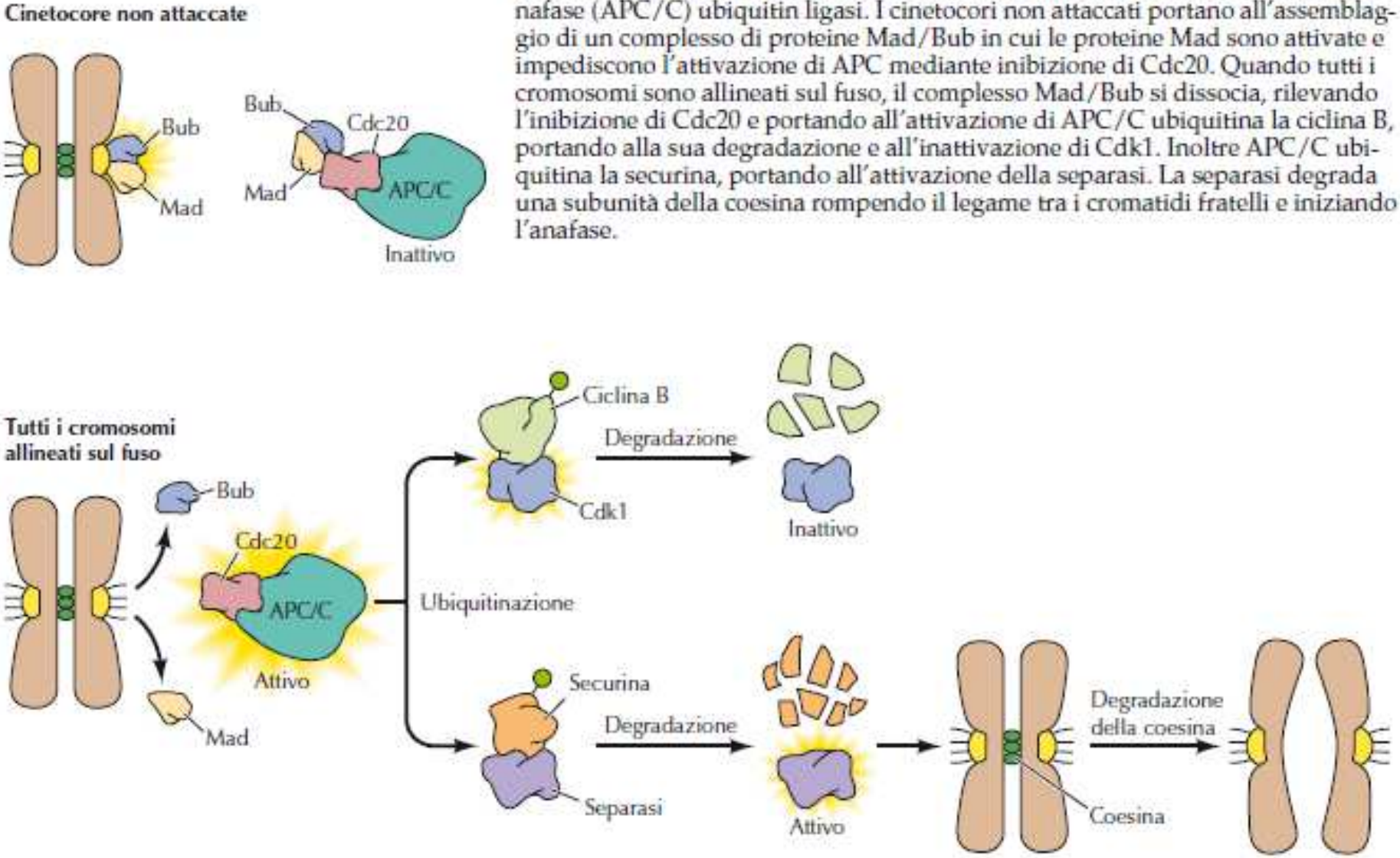


FIGURA 16.29 Il punto di controllo dell'assemblaggio del fuso La progressione all'anafase è mediata dall'attivazione del complesso che promuove l'anafase (APC/C) ubiquitin ligasi. I cinetocori non attaccati portano all'assemblaggio di un complesso di proteine Mad/Bub in cui le proteine Mad sono attivate e impediscono l'attivazione di APC mediante inibizione di Cdc20. Quando tutti i cromosomi sono allineati sul fuso, il complesso Mad/Bub si dissocia, rilevando l'inibizione di Cdc20 e portando all'attivazione di APC/C ubiquitina la ciclina B, portando alla sua degradazione e all'inattivazione di Cdk1. Inoltre APC/C ubiquitina la securina, portando all'attivazione della separasi. La separasi degrada una subunità della coesina rompendo il legame tra i cromatidi fratelli e iniziando l'anafase.