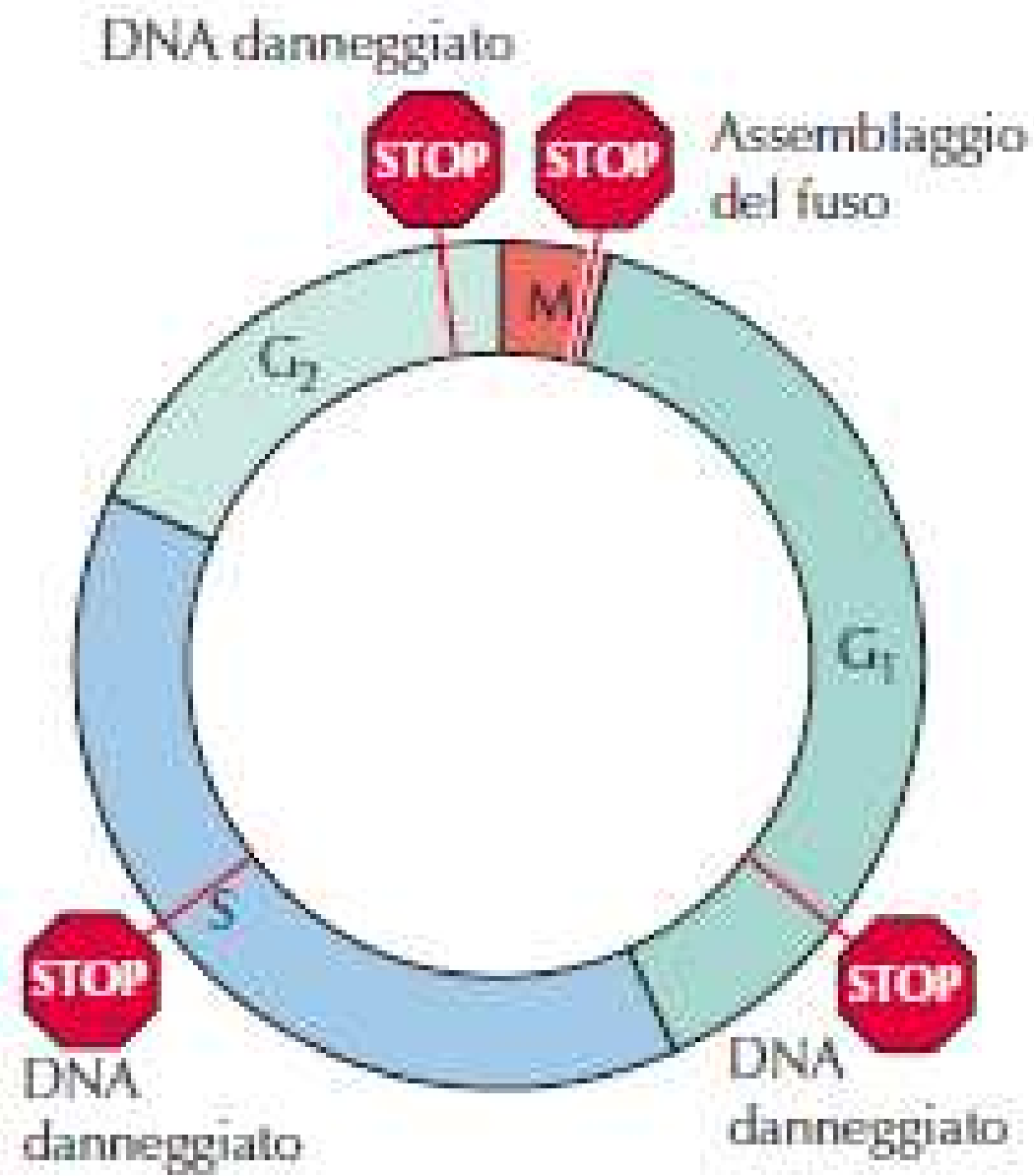
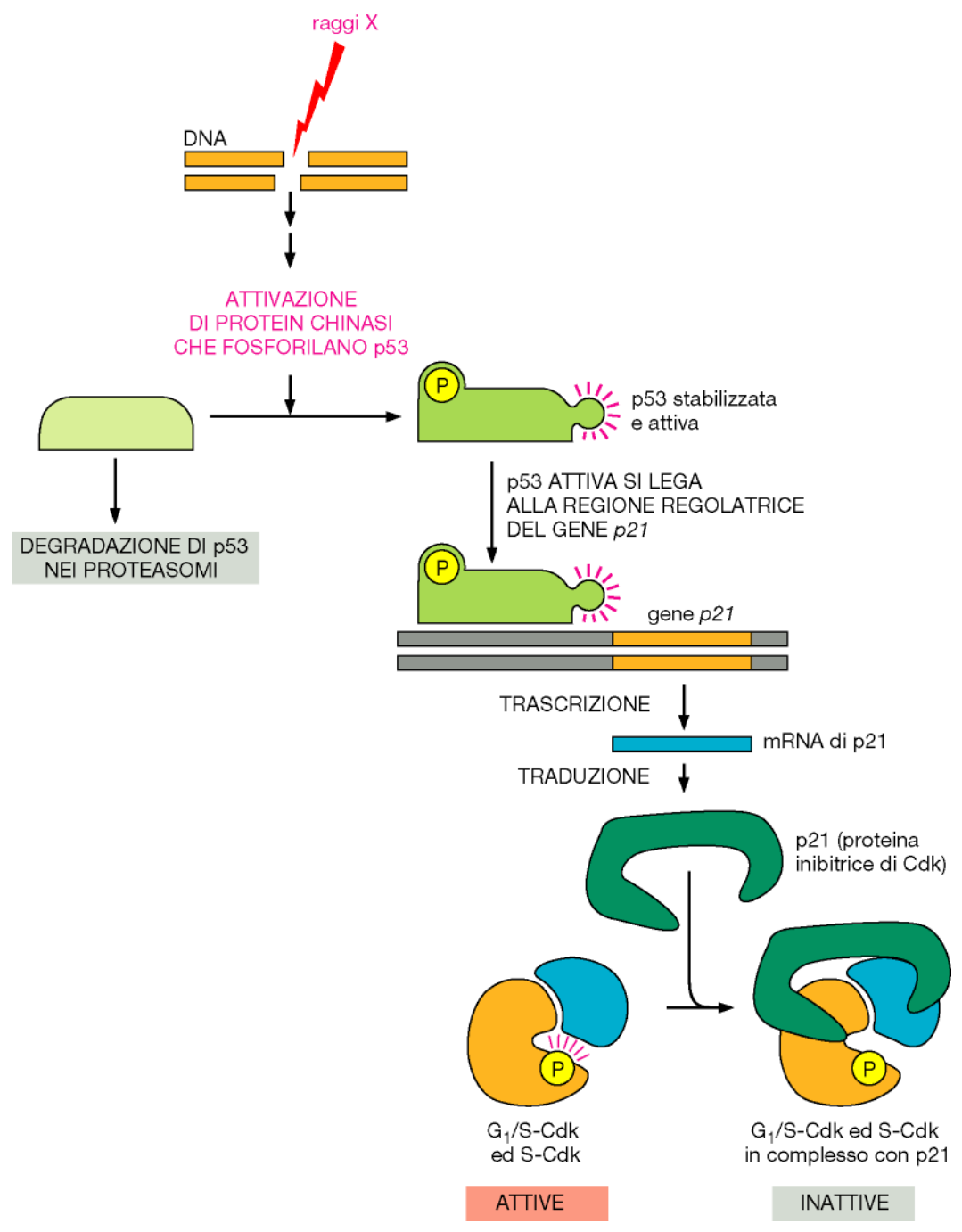
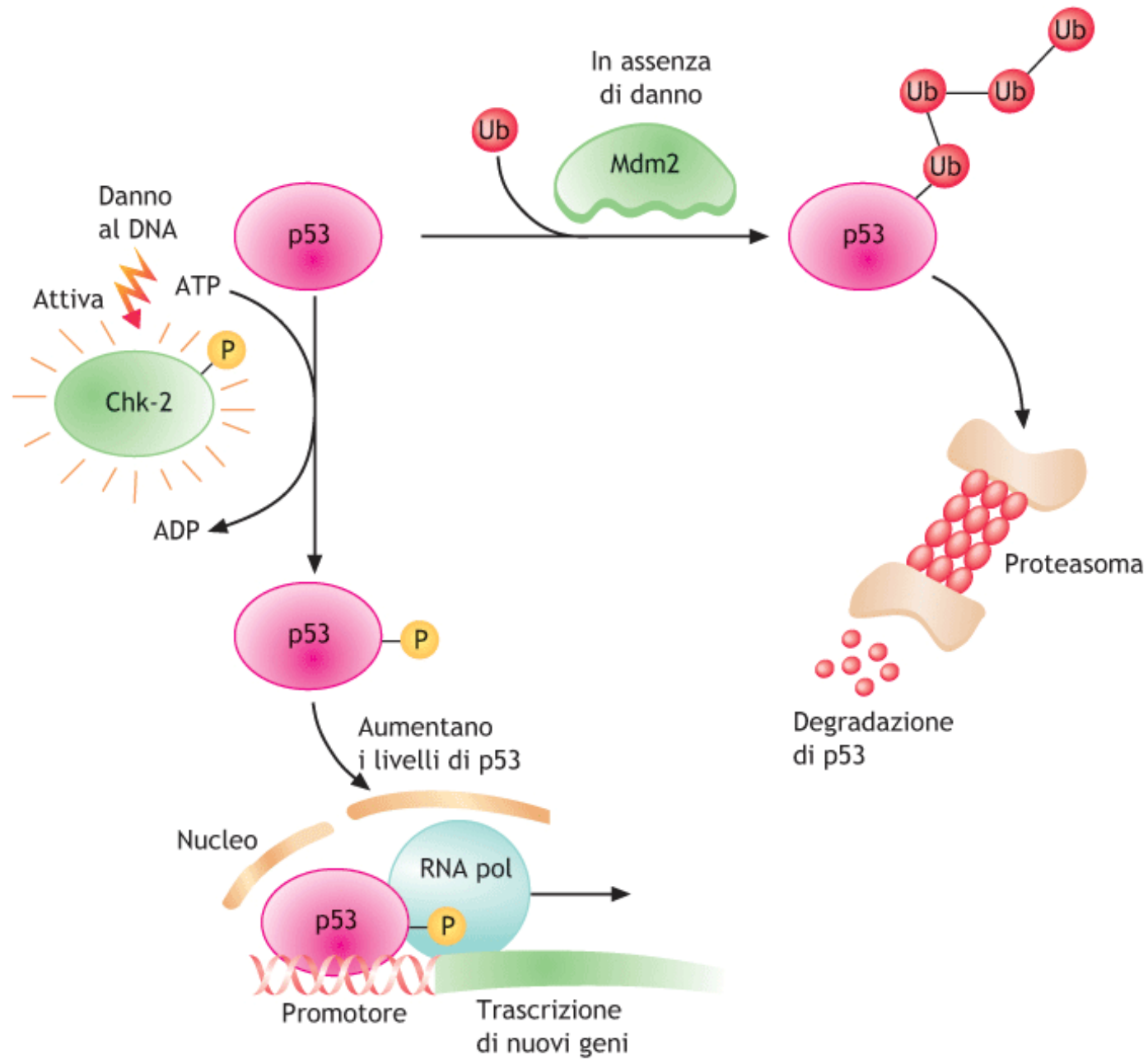
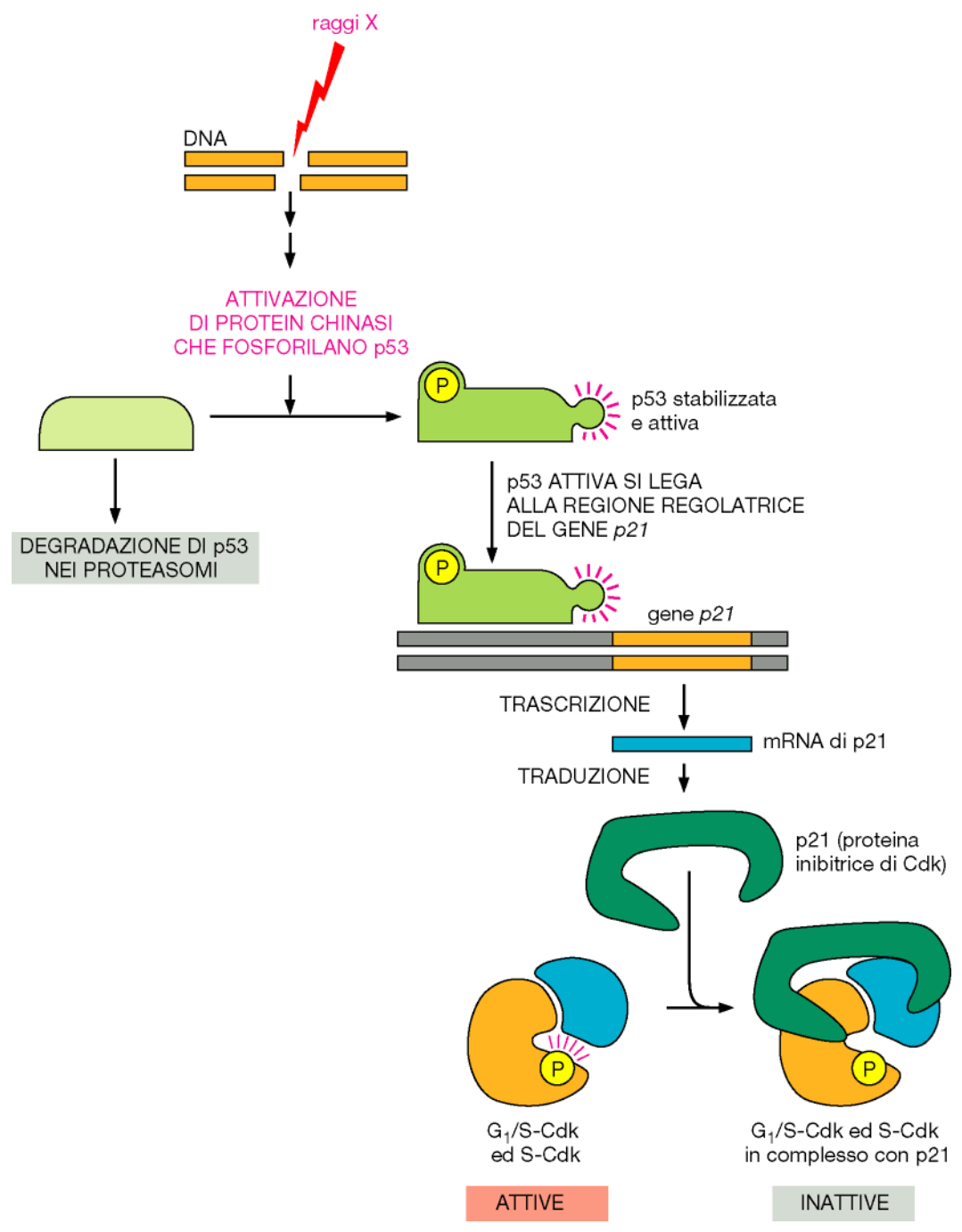


Regolazione del Ciclo Cellulare



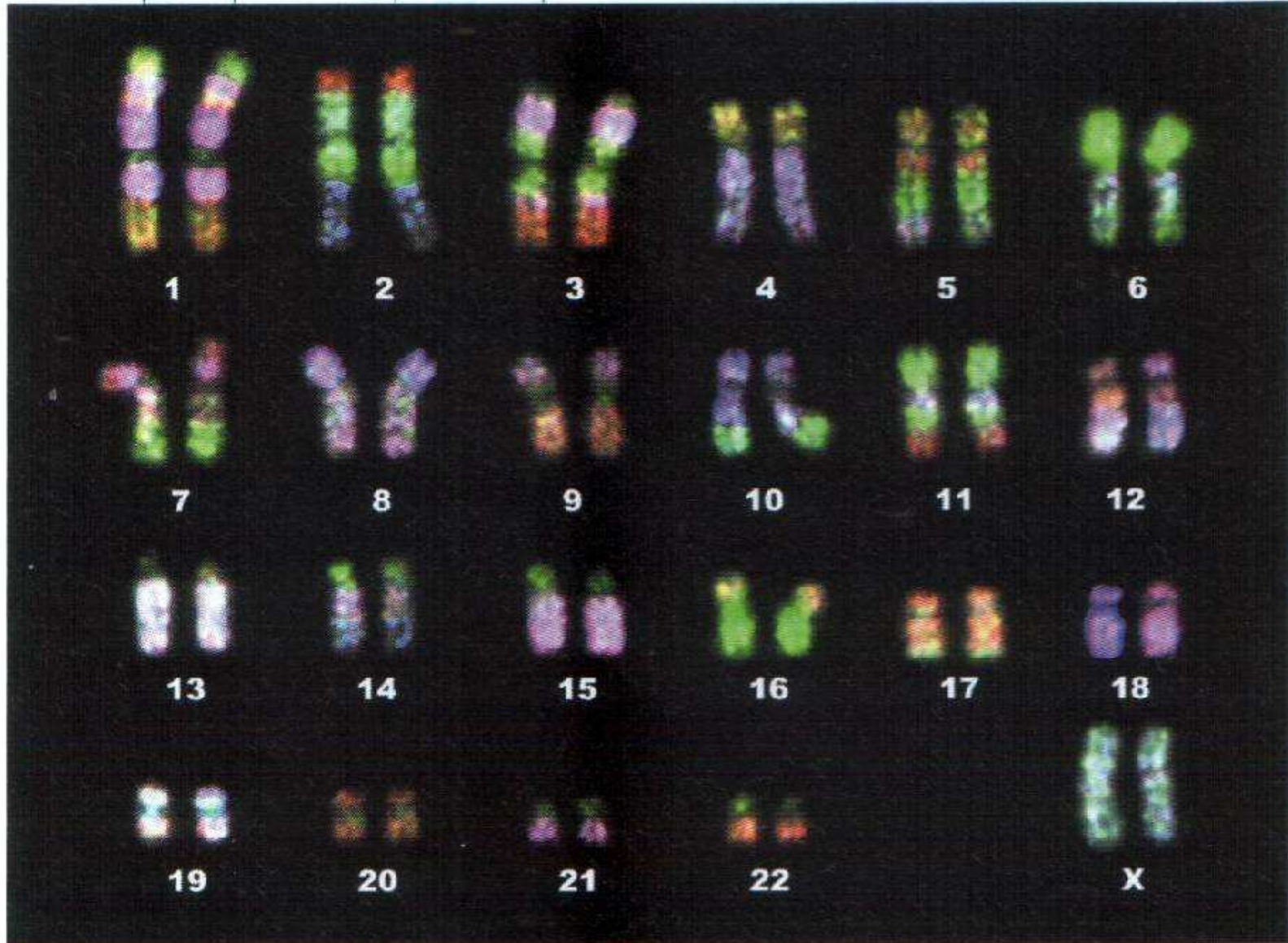




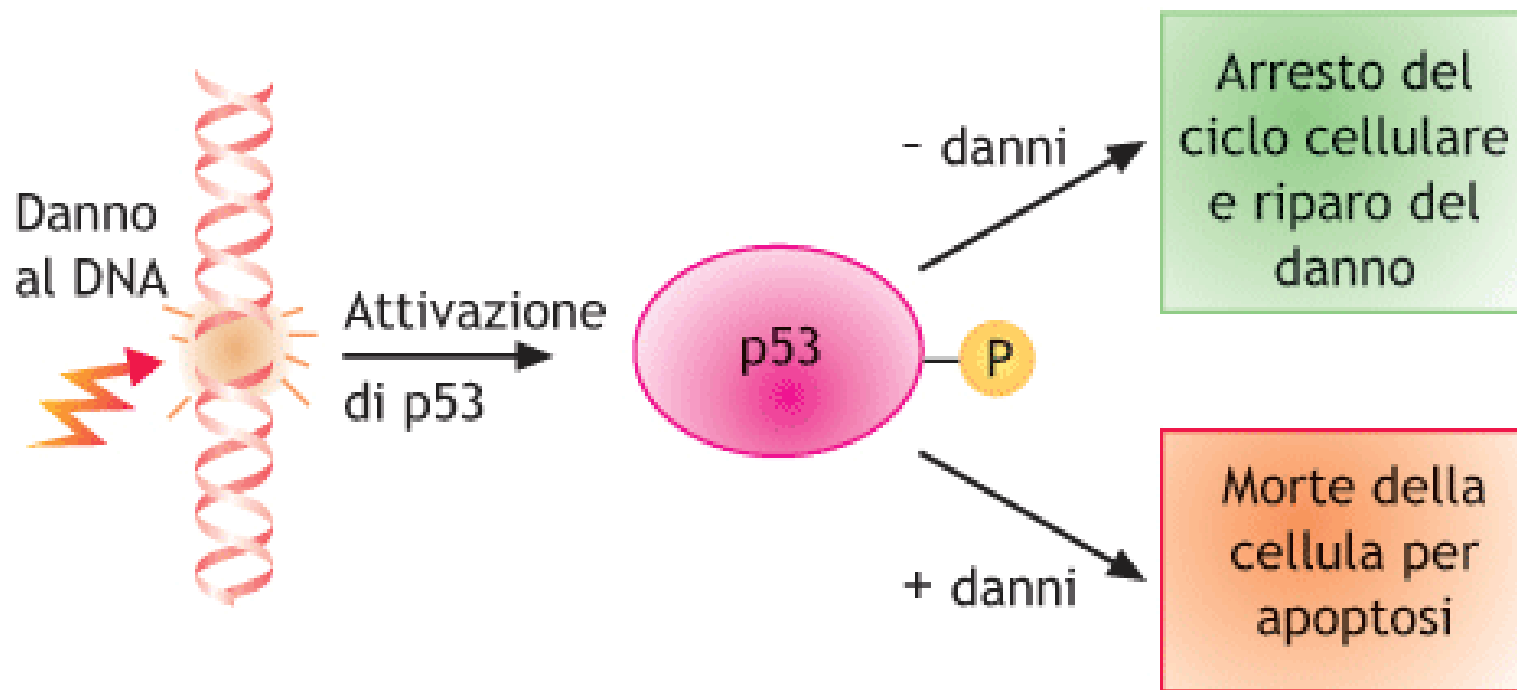


Omologhi

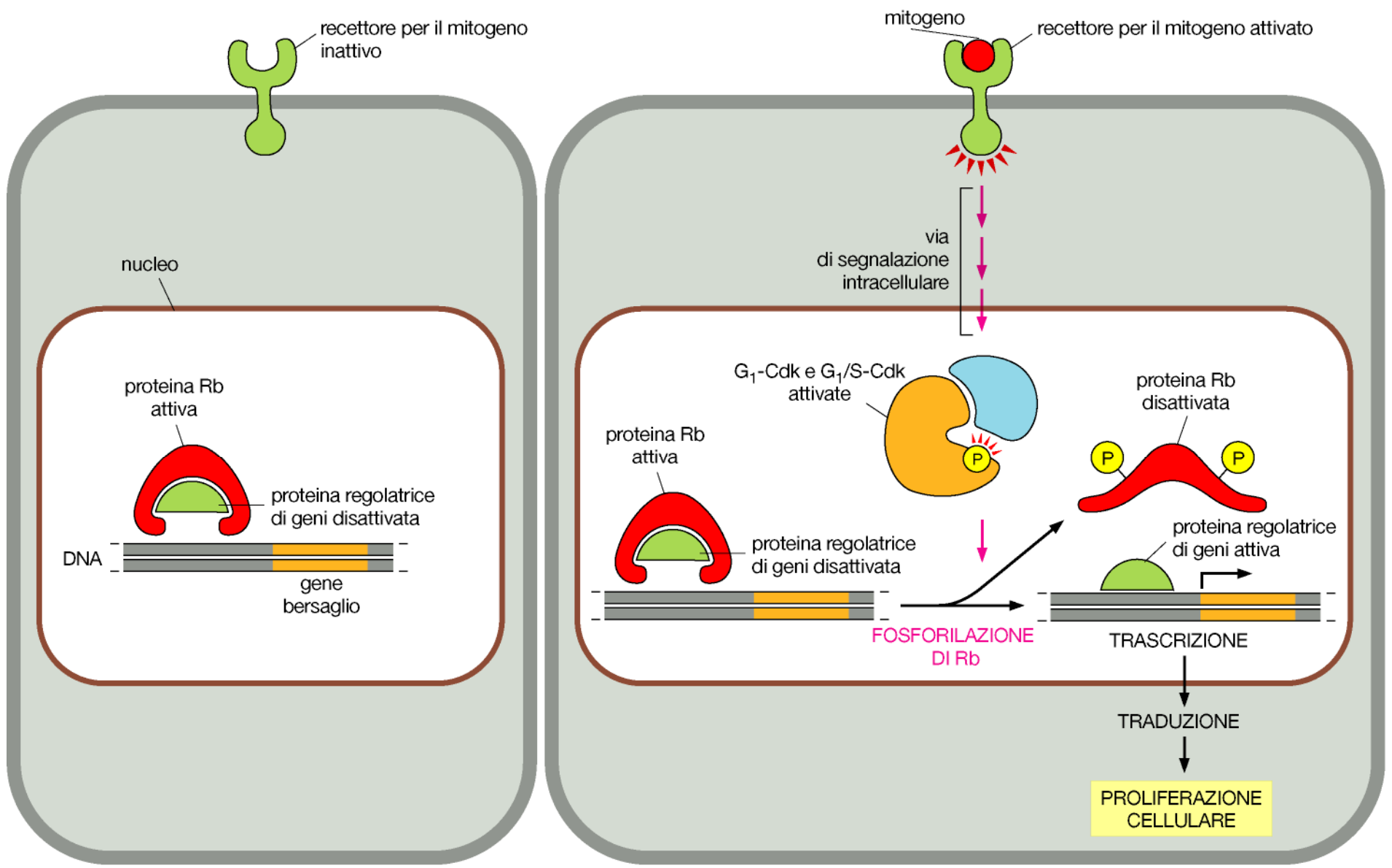
Eterologhi





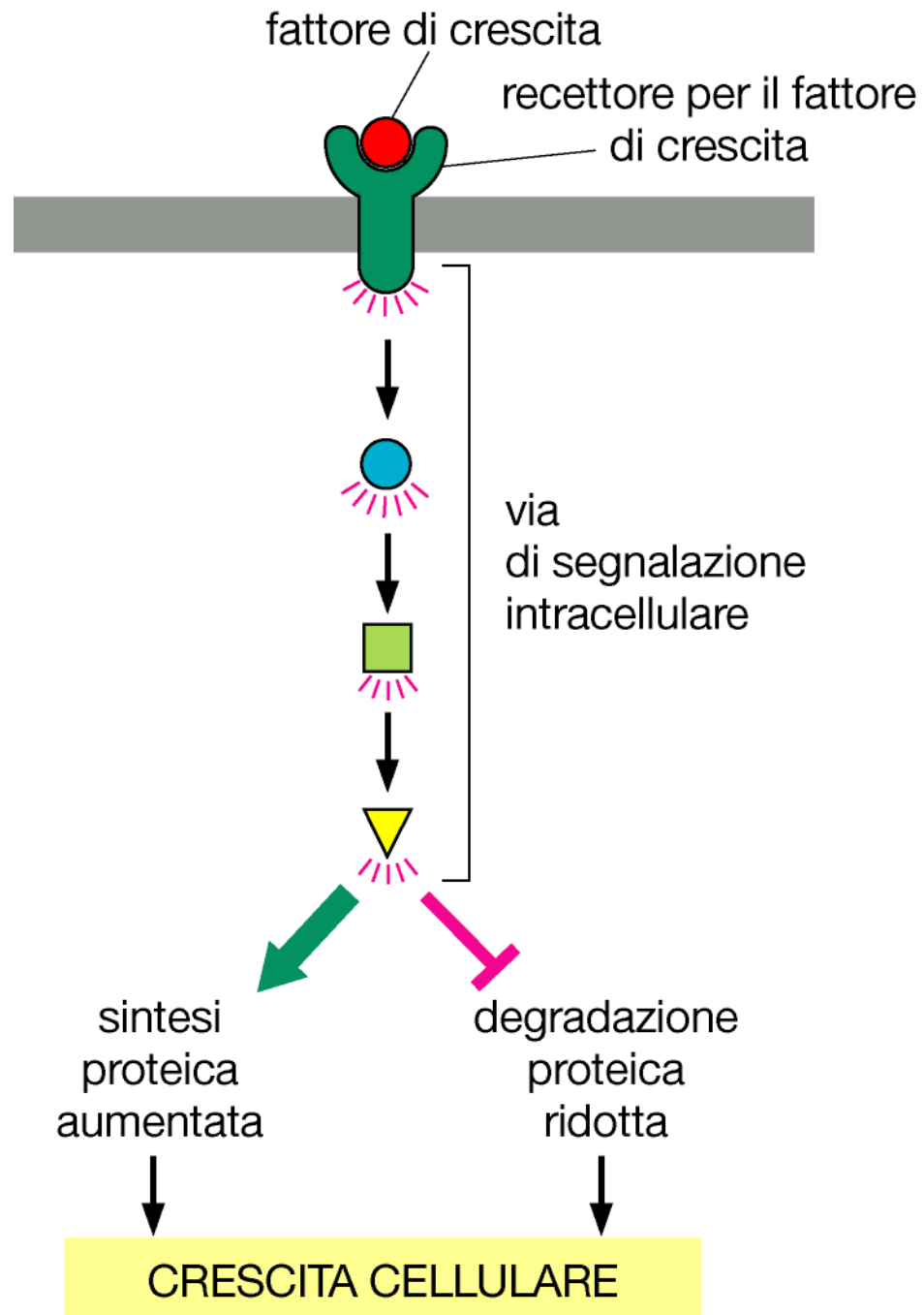


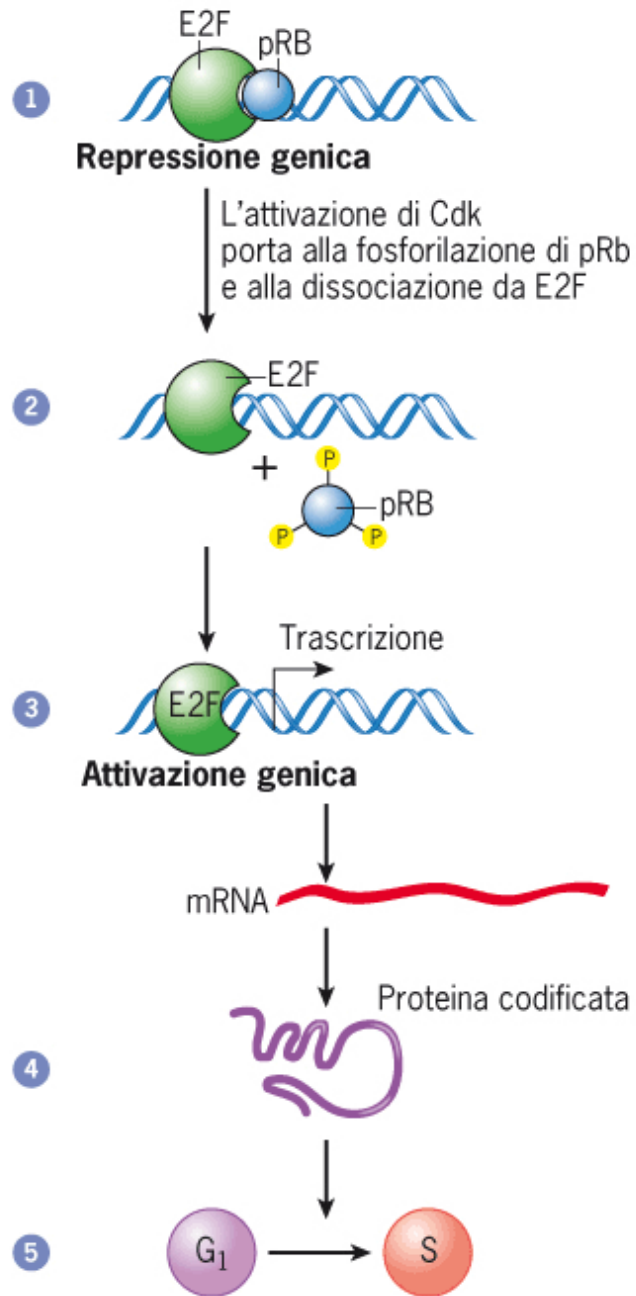
■ **FIGURA 7.21** p53 indirizza le cellule verso una delle due vie. Un esteso danno al DNA aumenta in modo massiccio i livelli di p53 la quale, controllando i promotori di geni coinvolti nell'apoptosi, provoca la morte della cellula. Un ridotto danno al DNA, invece, attiva a livelli minori p53 ed in questo caso prevale l'induzione di geni coinvolti nell'arresto del ciclo e nel riparo del DNA.

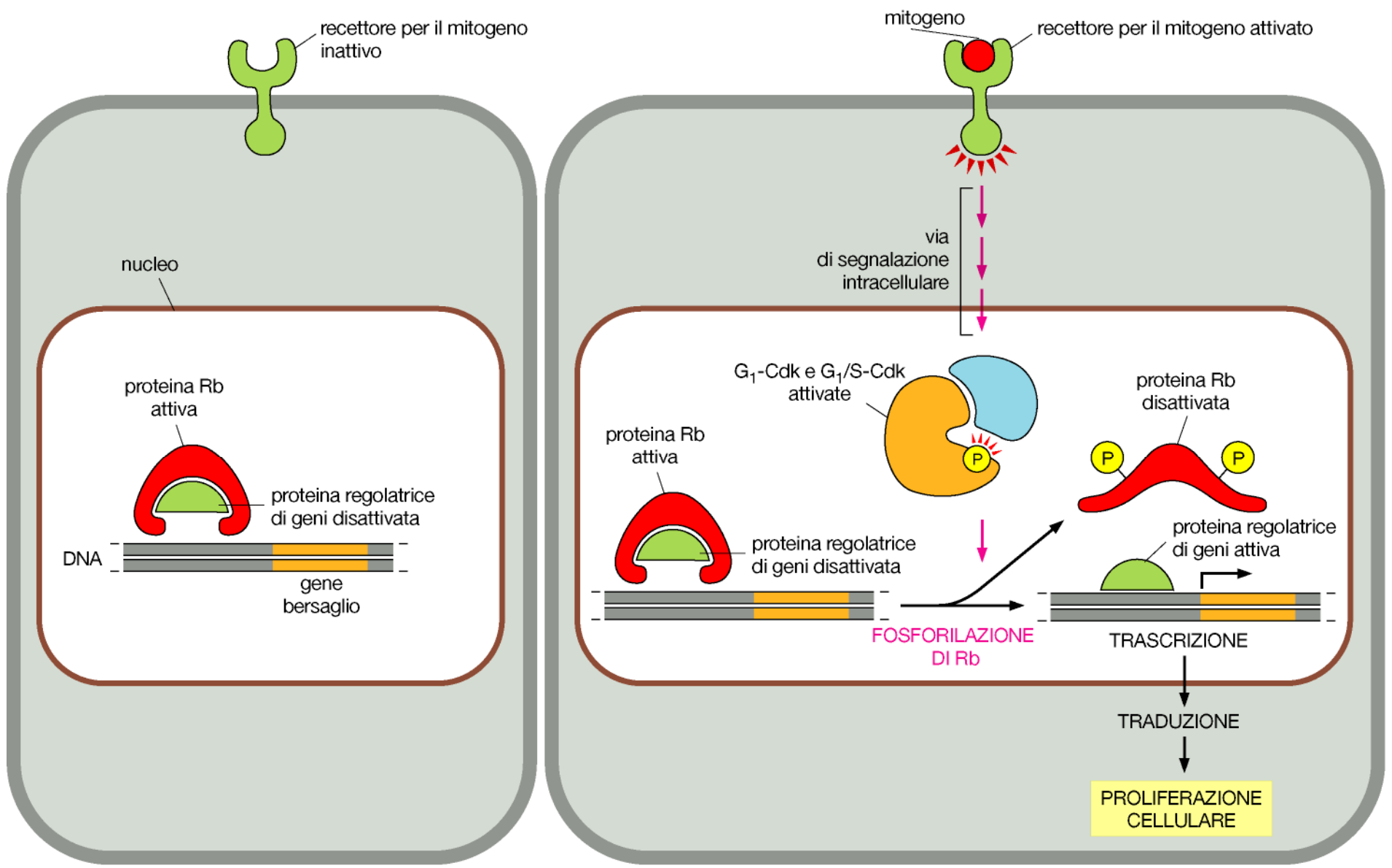


(A) CELLULA A RIPOSO

(B) CELLULA PROLIFERANTE







(A) CELLULA A RIPOSO

(B) CELLULA PROLIFERANTE

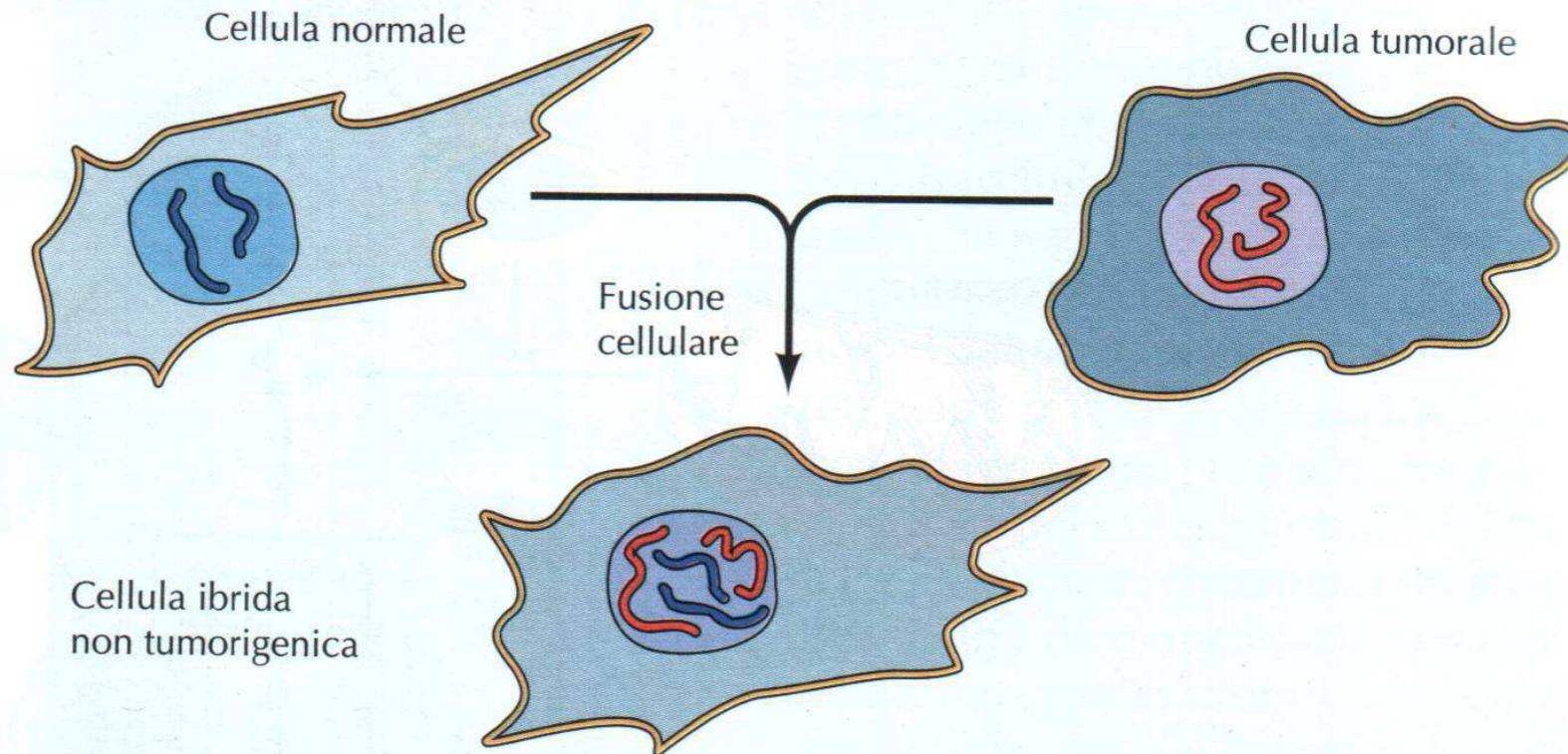
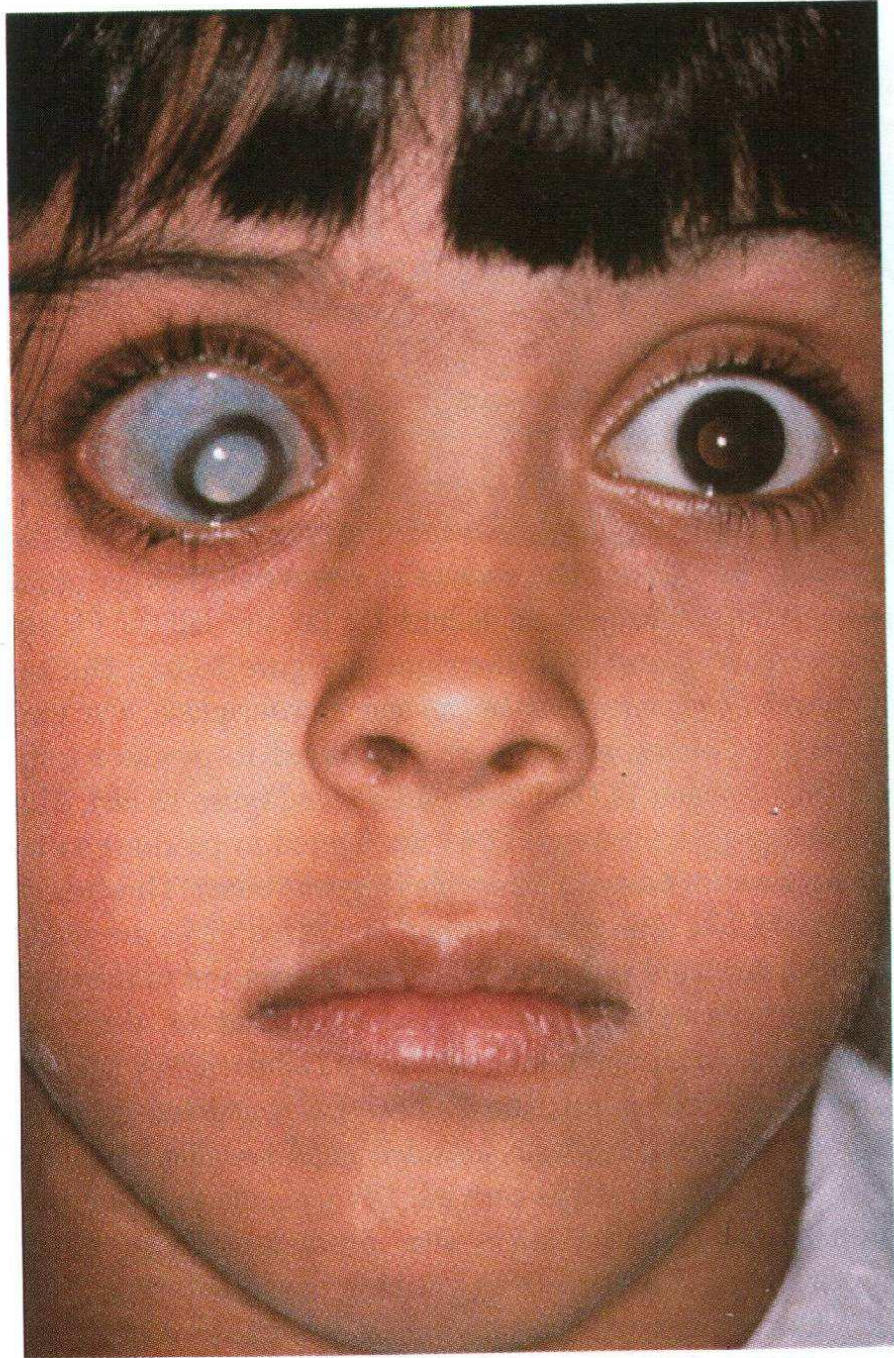
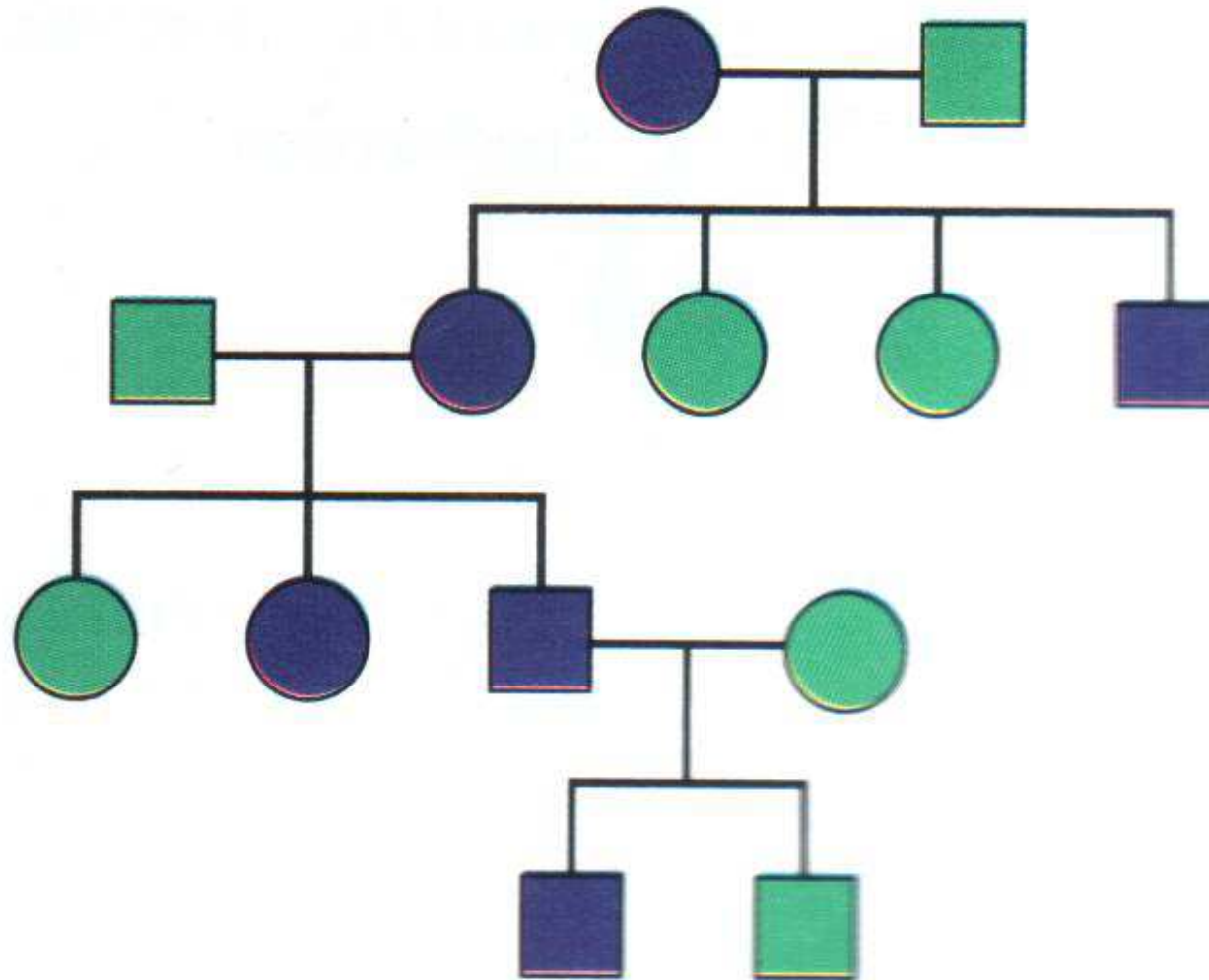
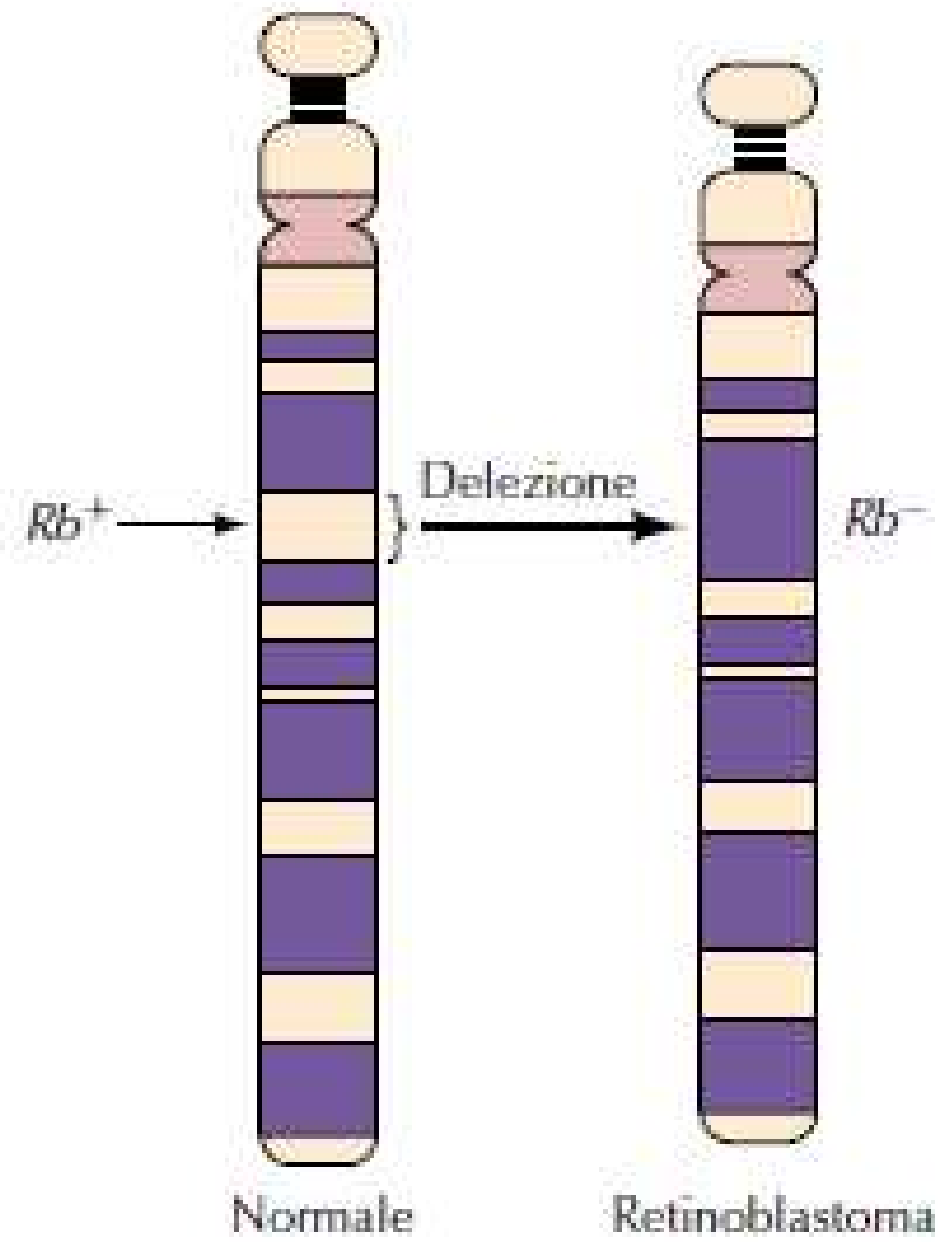


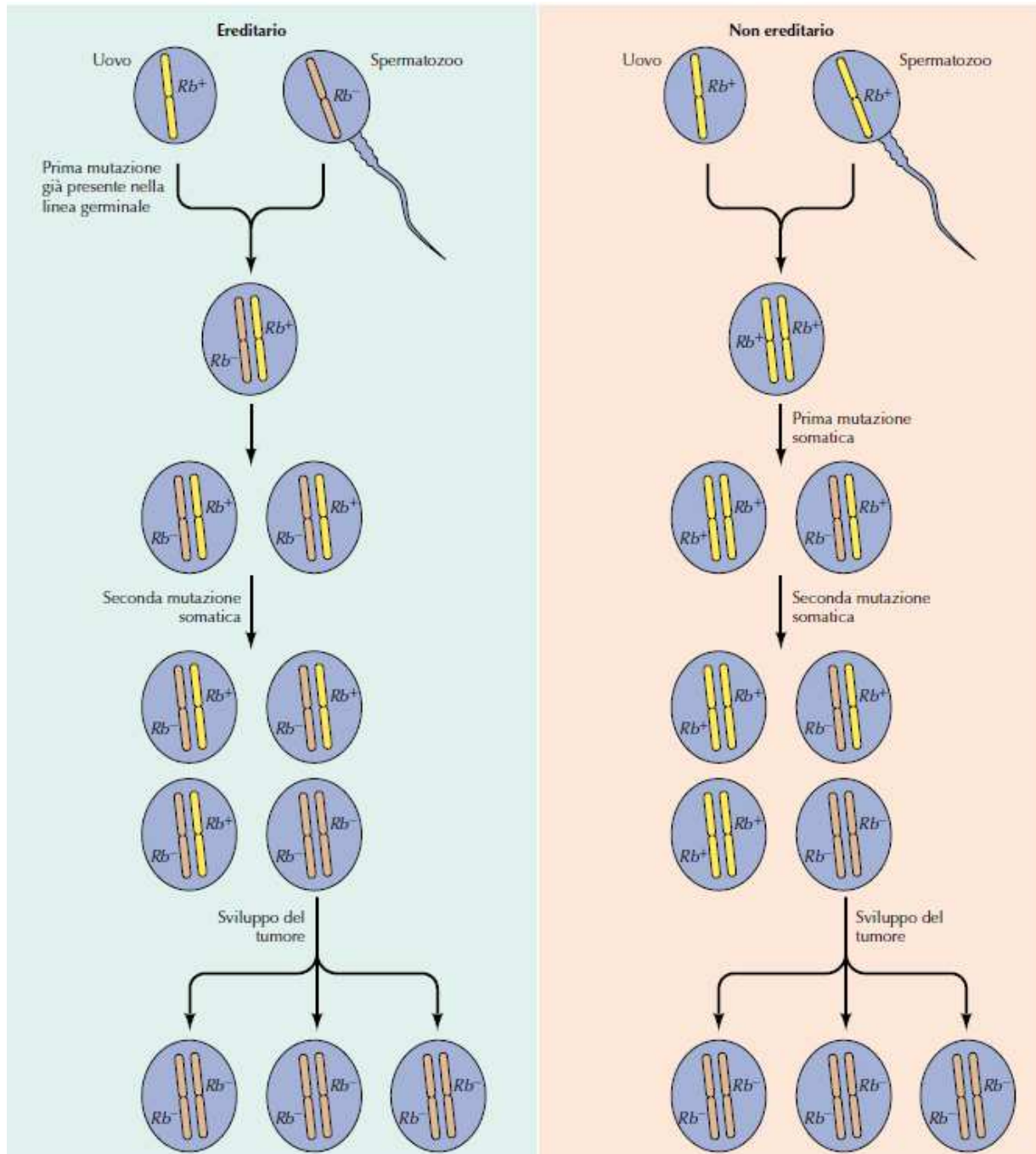
FIGURA 18.31 Soppressione della tumorigenicità mediante fusione cellulare La fusione delle cellule tumorali con cellule normali produce ibridi che contengono cromosomi delle due cellule parentali. Questi ibridi sono per lo più non tumorigenici.

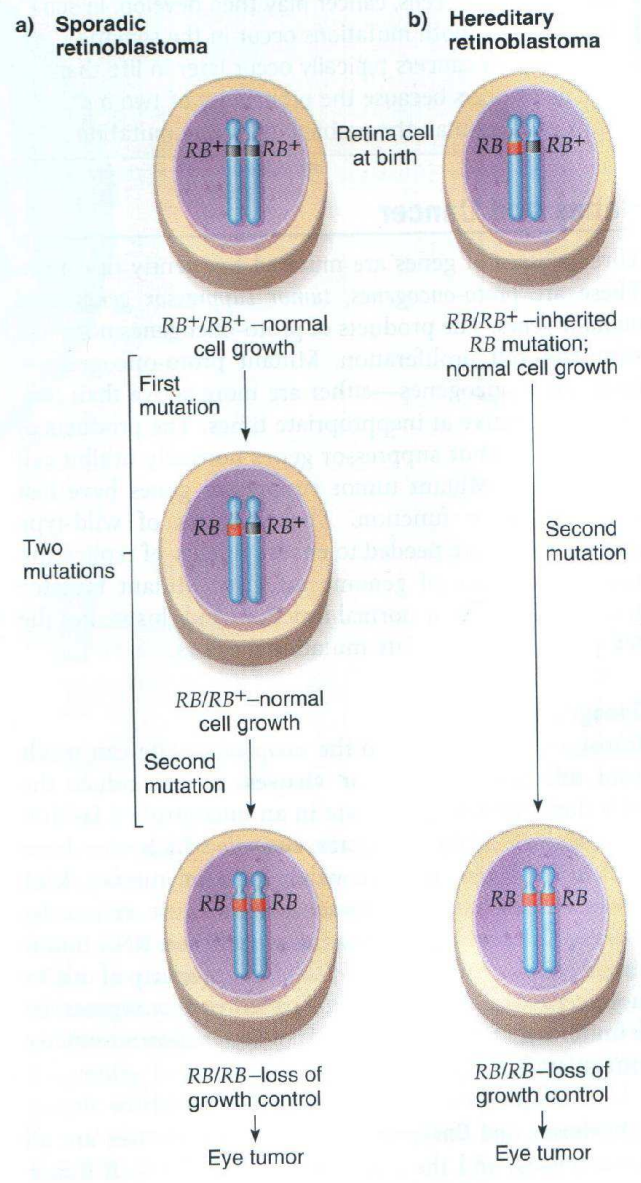
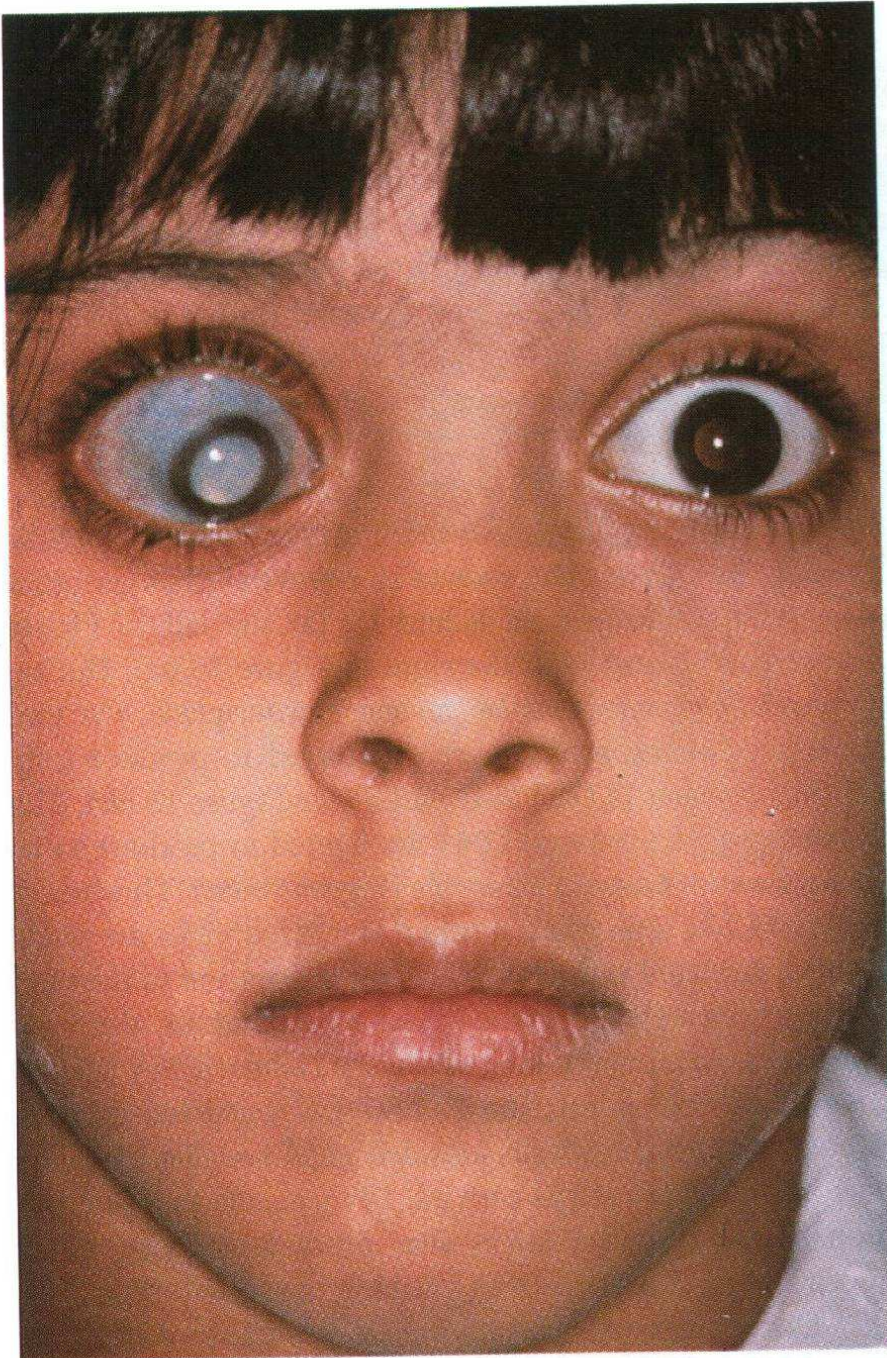


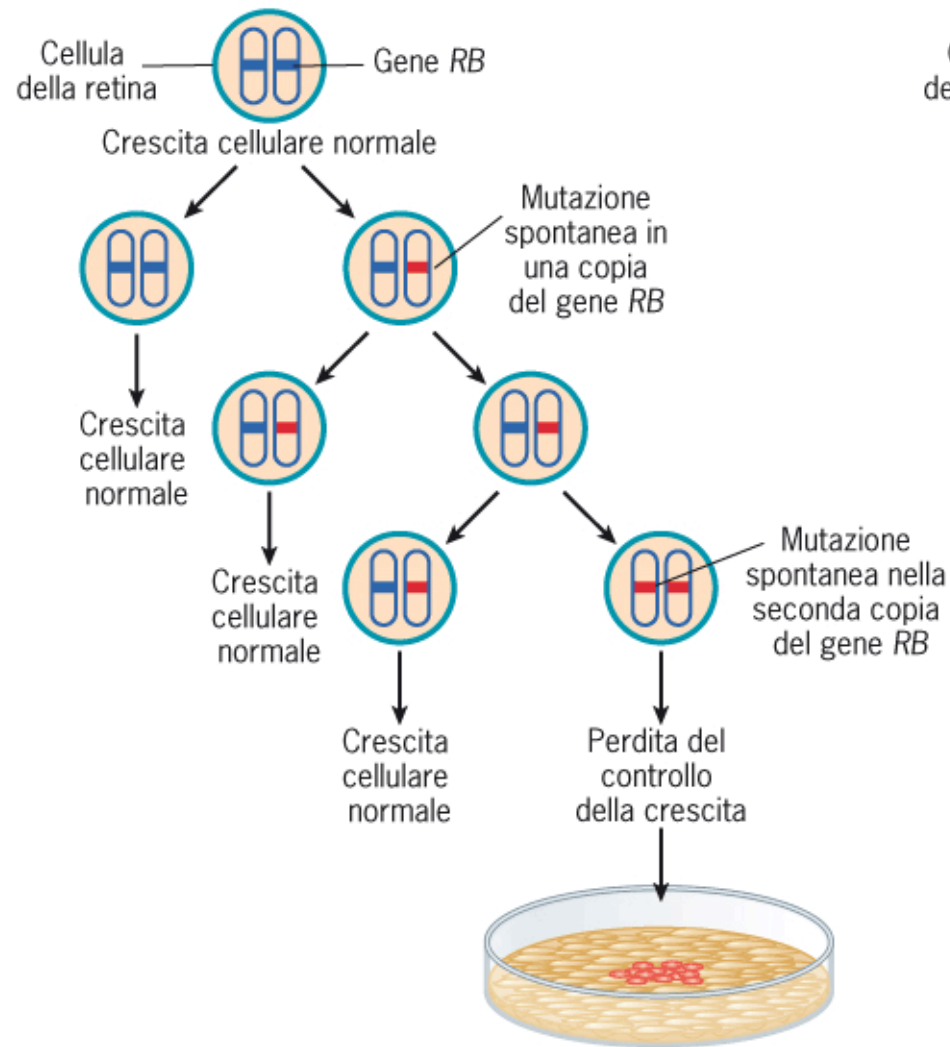
Femmina Maschio



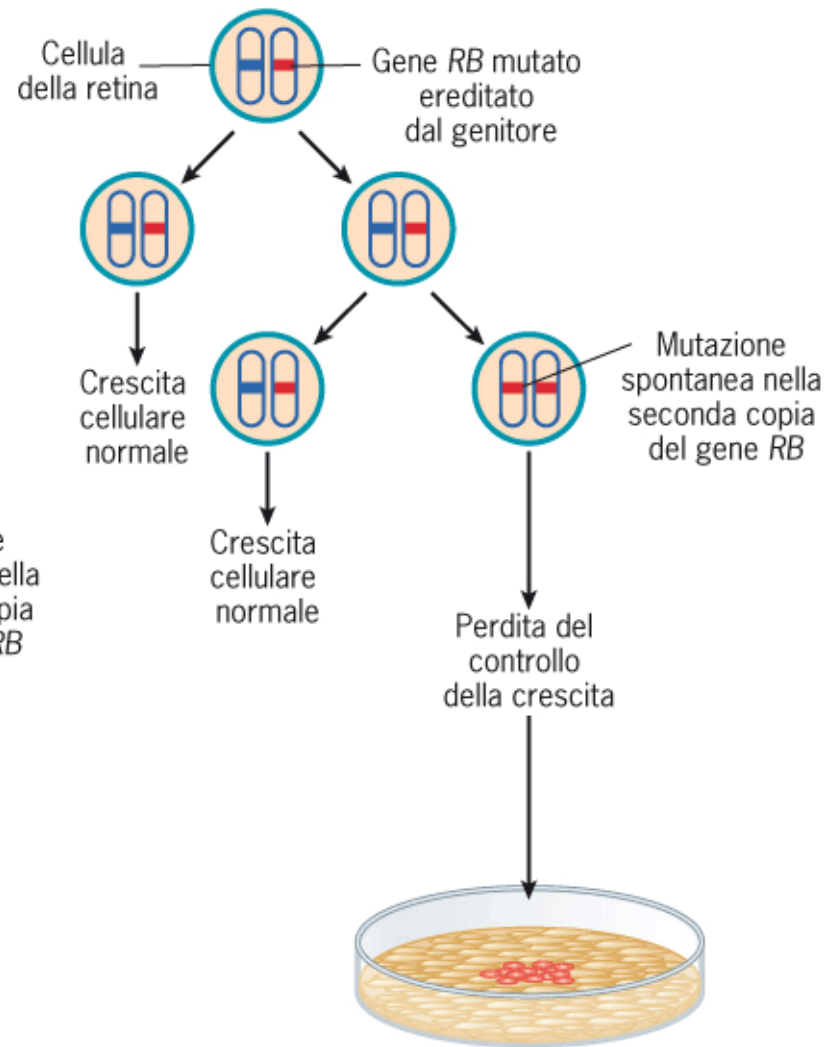








(a)



(b)

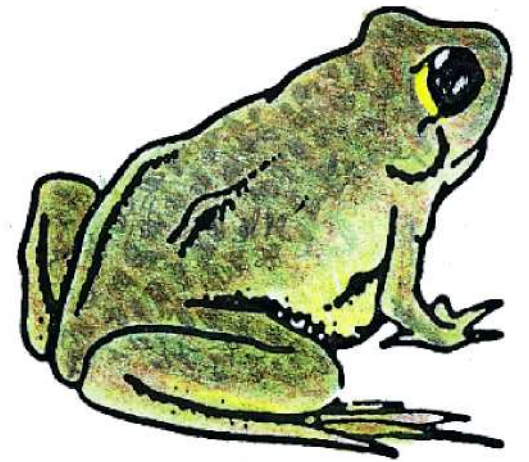
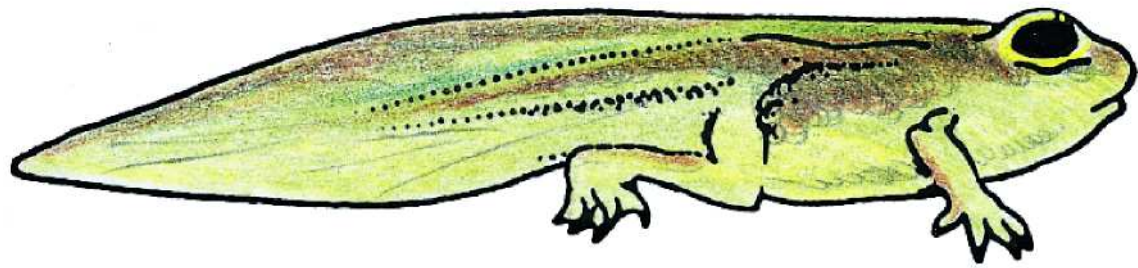
TABELLA 18.5 Geni oncosoppressori

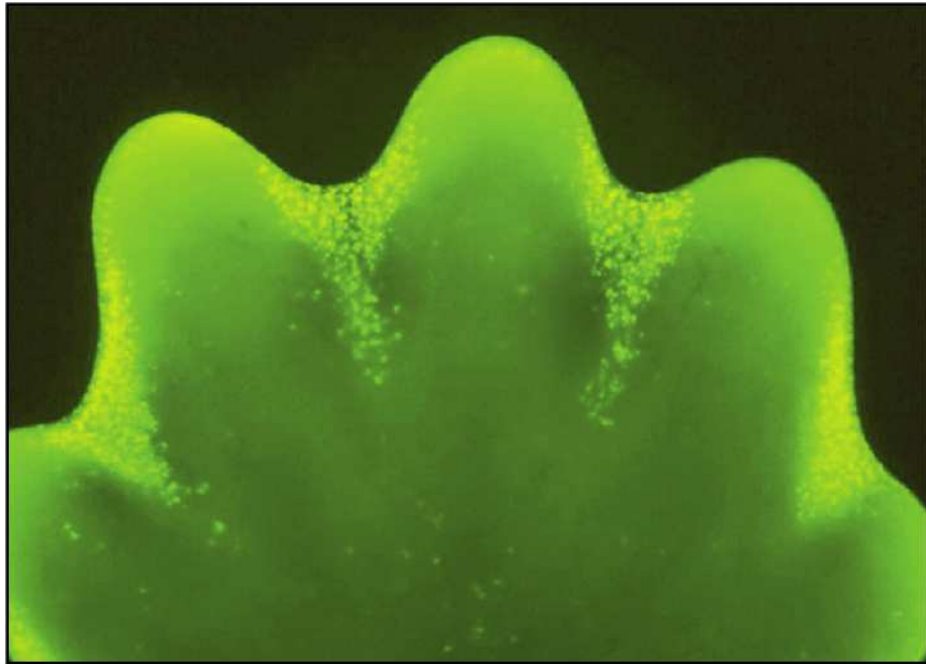
Gene	Tipo di tumore
<i>APC</i>	Colon/carcinoma del retto
<i>BRCA1</i>	Carcinomi della mammella e dell'ovaio
<i>BRCA2</i>	Carcinomi della mammella
<i>INK4</i>	Melanoma, carcinoma del polmone, tumori cerebrali, leucemie, linfomi
<i>NF1</i>	Neurofibrosarcoma
<i>NF2</i>	Meningioma
<i>p53</i>	Tumori cerebrali; carcinomi della mammella, del colon/retto, dell'esofago, del fegato e del polmone; sarcomi; leucemie e linfomi
<i>PTCH</i>	Carcinoma delle cellule basali
<i>PTEN</i>	Tumori cerebrali; melanoma; carcinomi della prostata, dell'endometrio, del rene e del polmone
<i>Rb</i>	Retinoblastoma; sarcomi; carcinomi della vescica, della mammella e del polmone
<i>Smad2</i>	Carcinoma del colon/retto
<i>Smad4</i>	Carcinoma del colon/retto, carcinoma del pancreas
<i>TβRII</i>	Carcinoma del colon/retto, carcinoma dello stomaco
<i>VHL</i>	Carcinoma delle cellule renali
<i>WT1</i>	Tumore di Wilms

Apoptosi

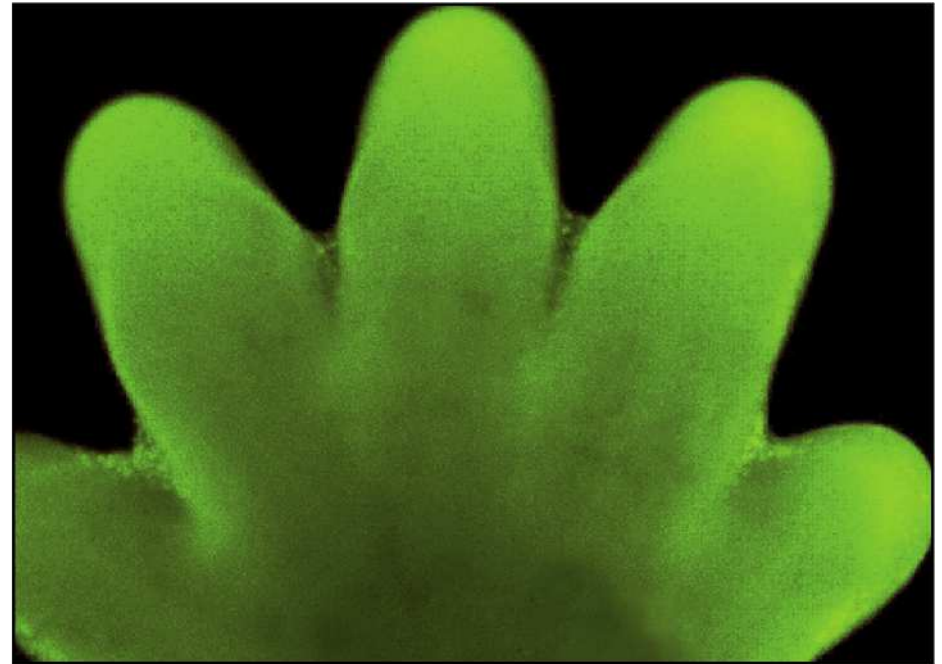
La morte cellulare programmata si verifica sia durante lo sviluppo (es: cellule nervose), sia nei tessuti adulti (es: midollo, intestino).

Nei tessuti adulti la morte cellulare bilancia esattamente la moltiplicazione cellulare (es: fenobarbital).



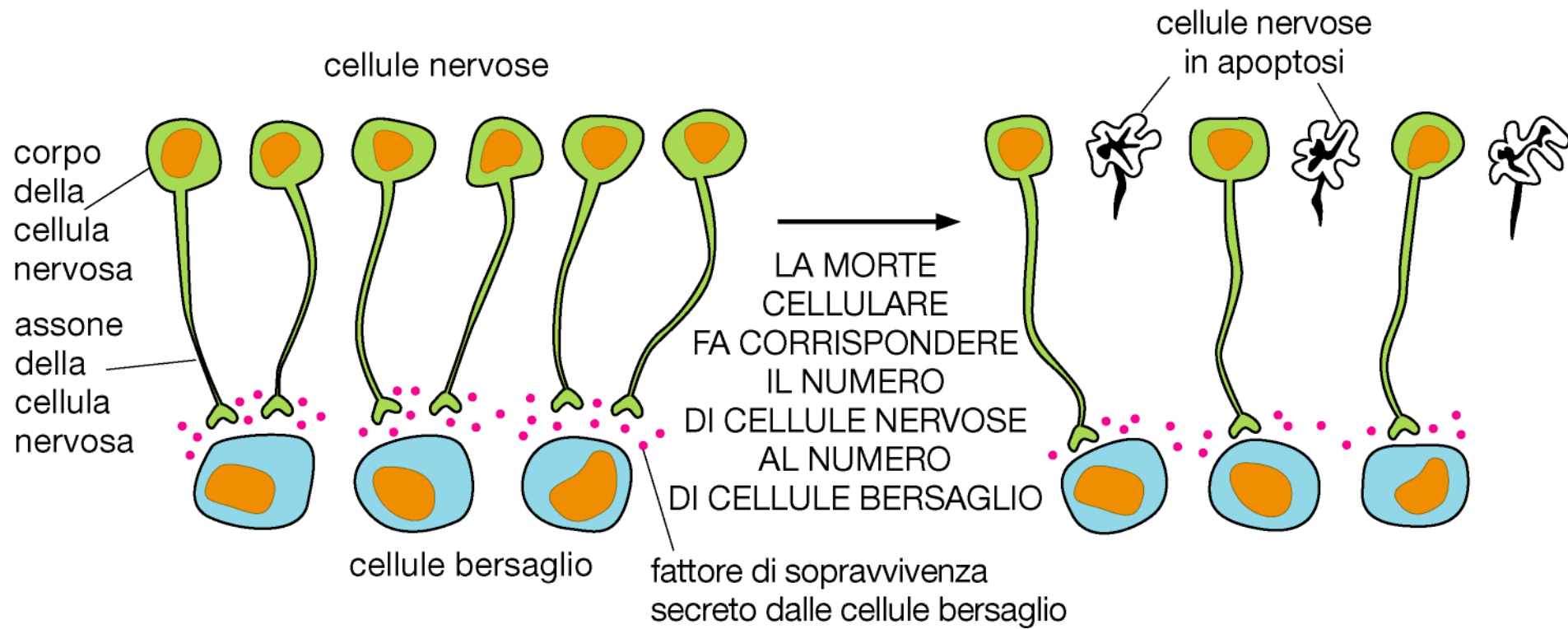


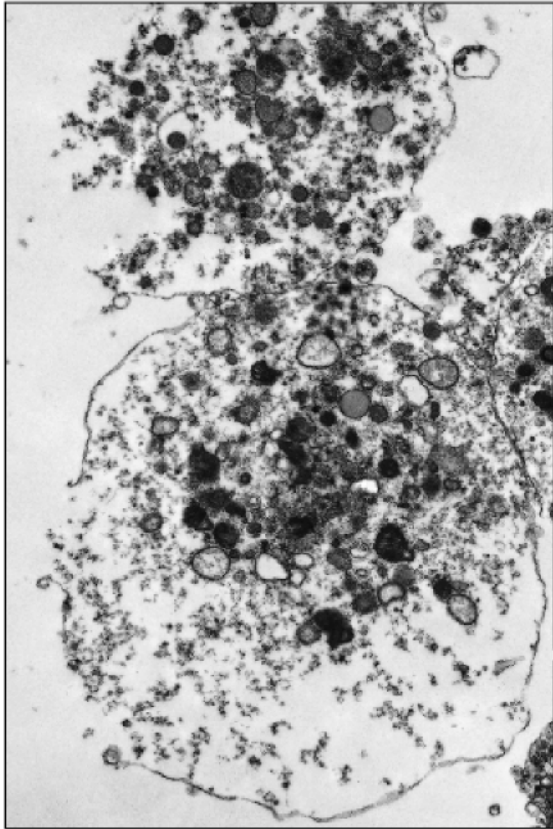
(A)



(B)

1 mm



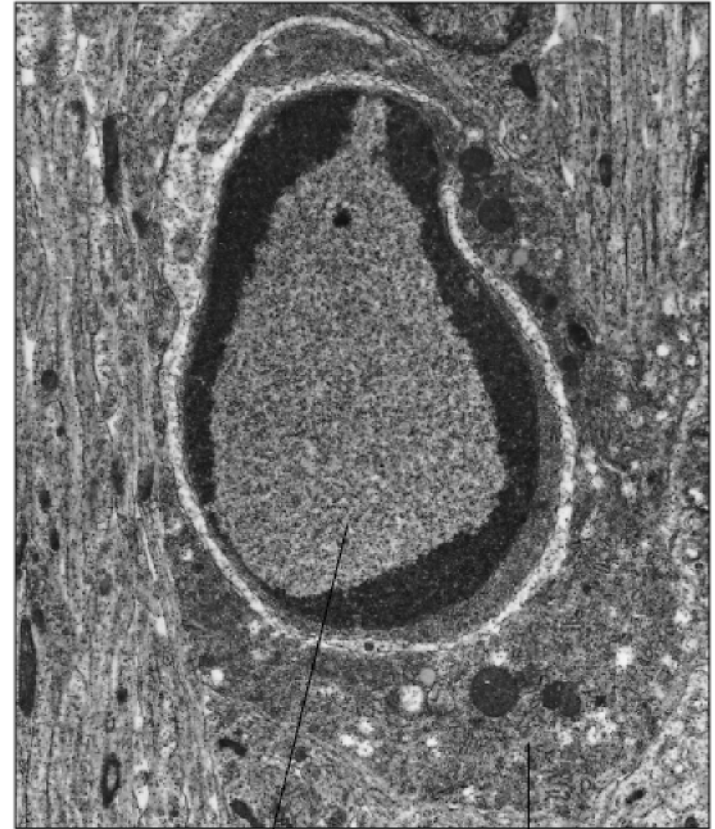


(A)



(B)

10 µm

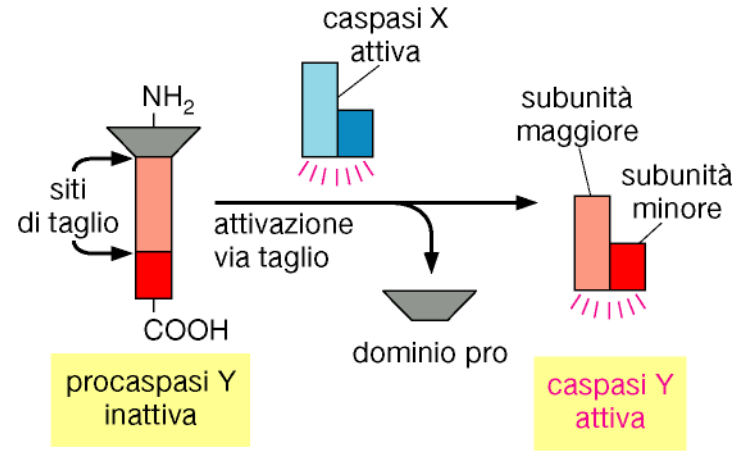


(C)

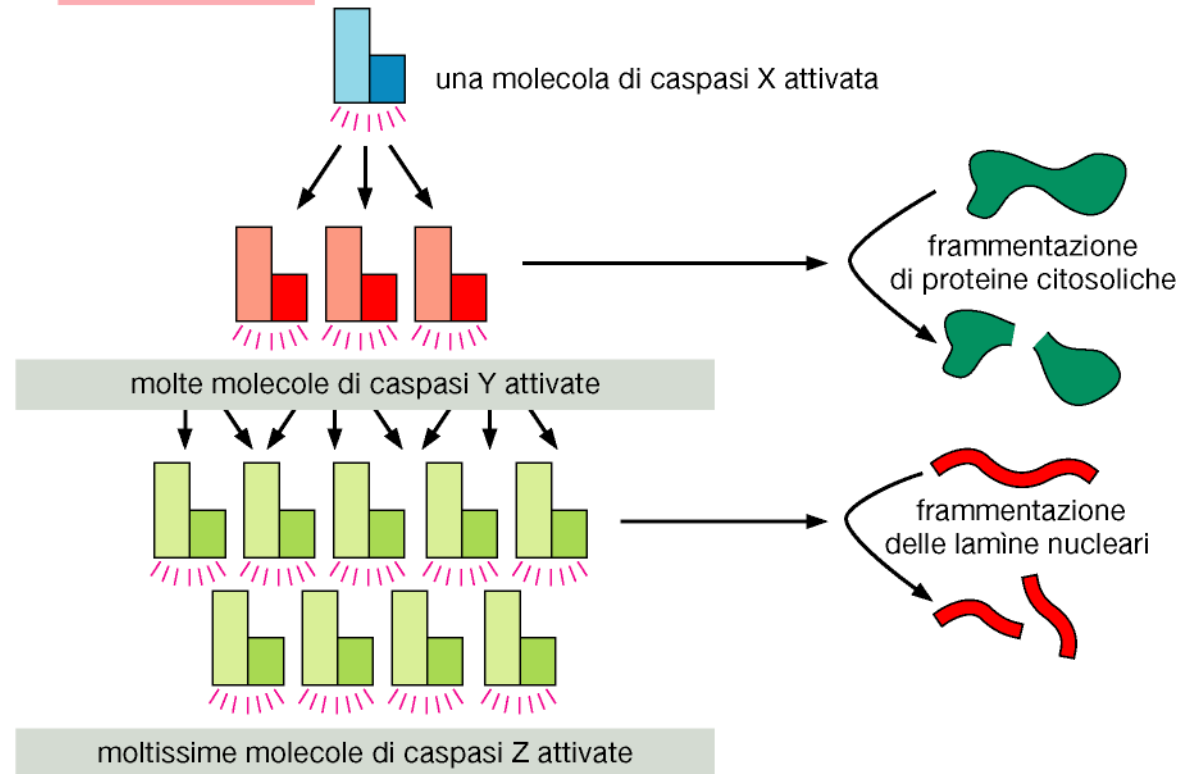
cellula morta fagocitata

cellula fagocitaria

(A) attivazione della procaspasi



(B) cascata caspatica



Tra i bersagli delle caspasi ci sono:

- Diverse proteine chinasi (perdita di adesione)
- Lamine
- Proteine del citoscheletro
- DNAsi attivata dalla caspasi

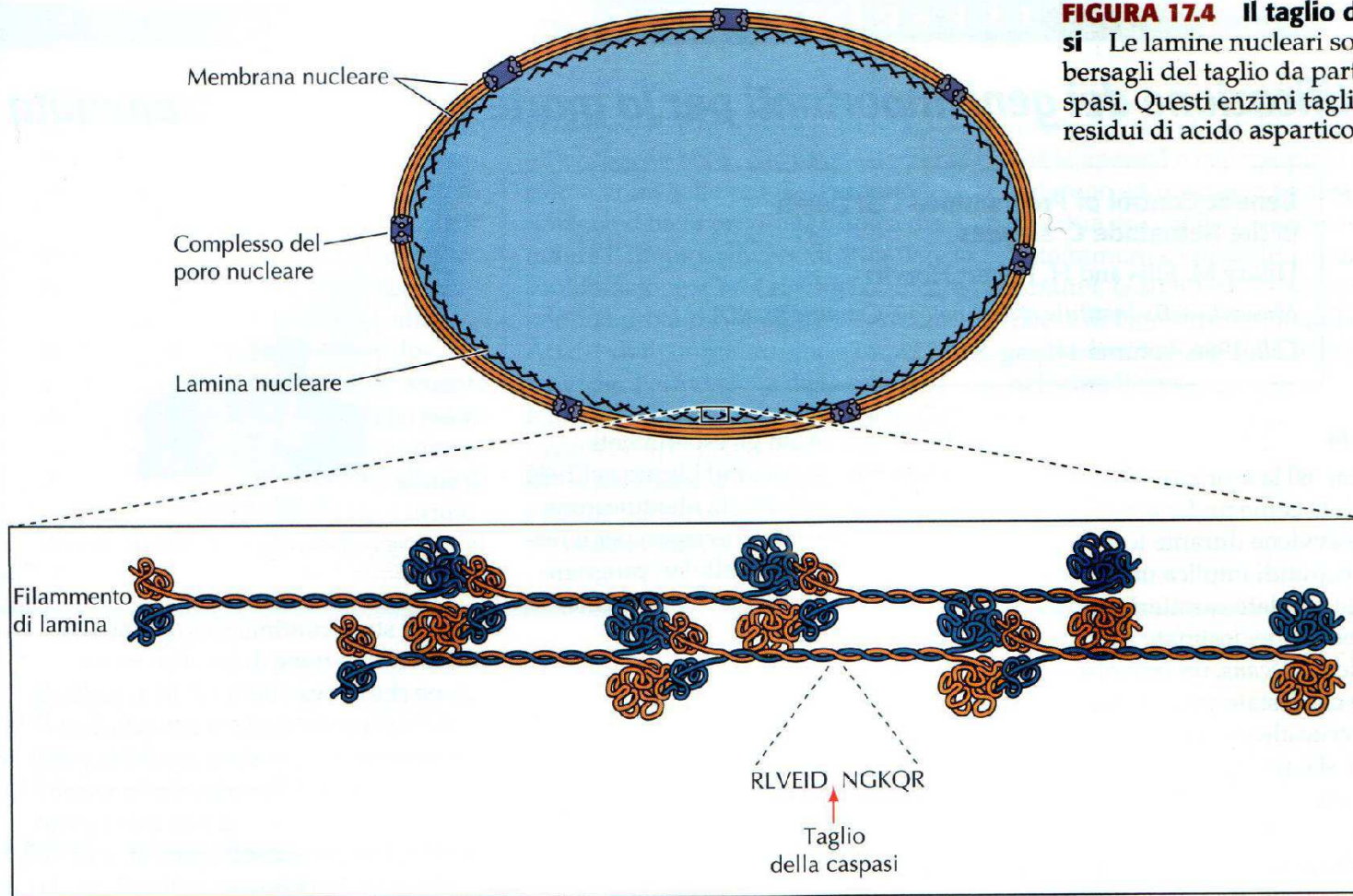
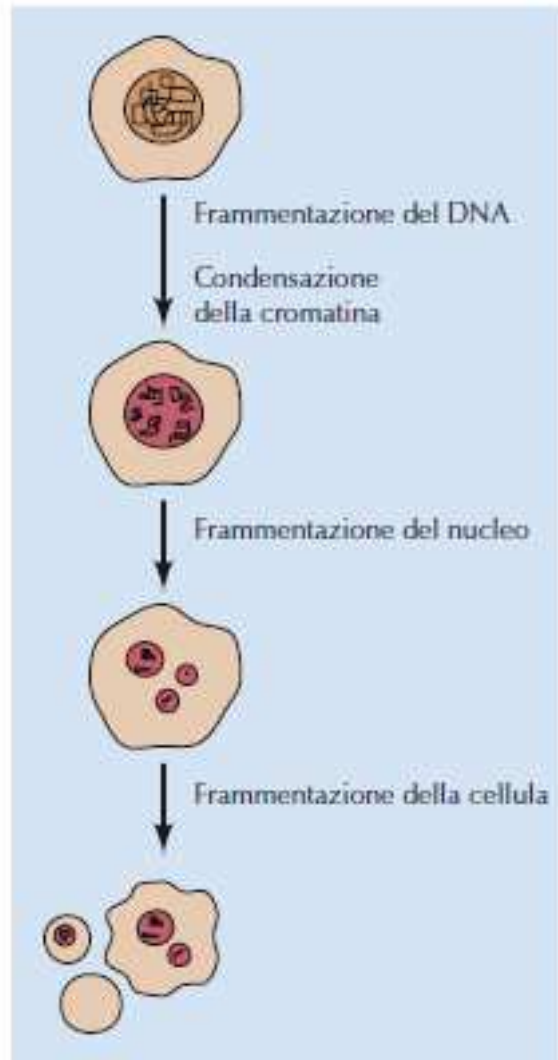
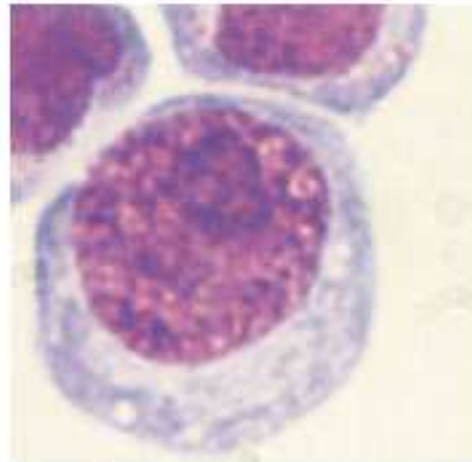


FIGURA 17.4 Il taglio delle caspasi Le lamine nucleari sono uno dei bersagli del taglio da parte delle caspasi. Questi enzimi tagliano dopo i residui di acido aspartico (D).

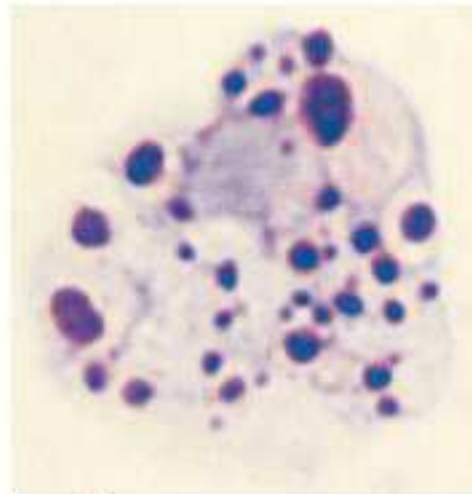
(A)



(B)



Normale



Apoptotico

(C) Le ore dopo l'induzione dell'apoptasi

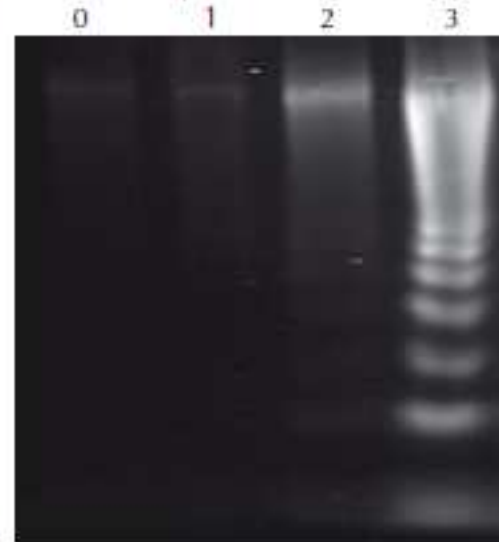
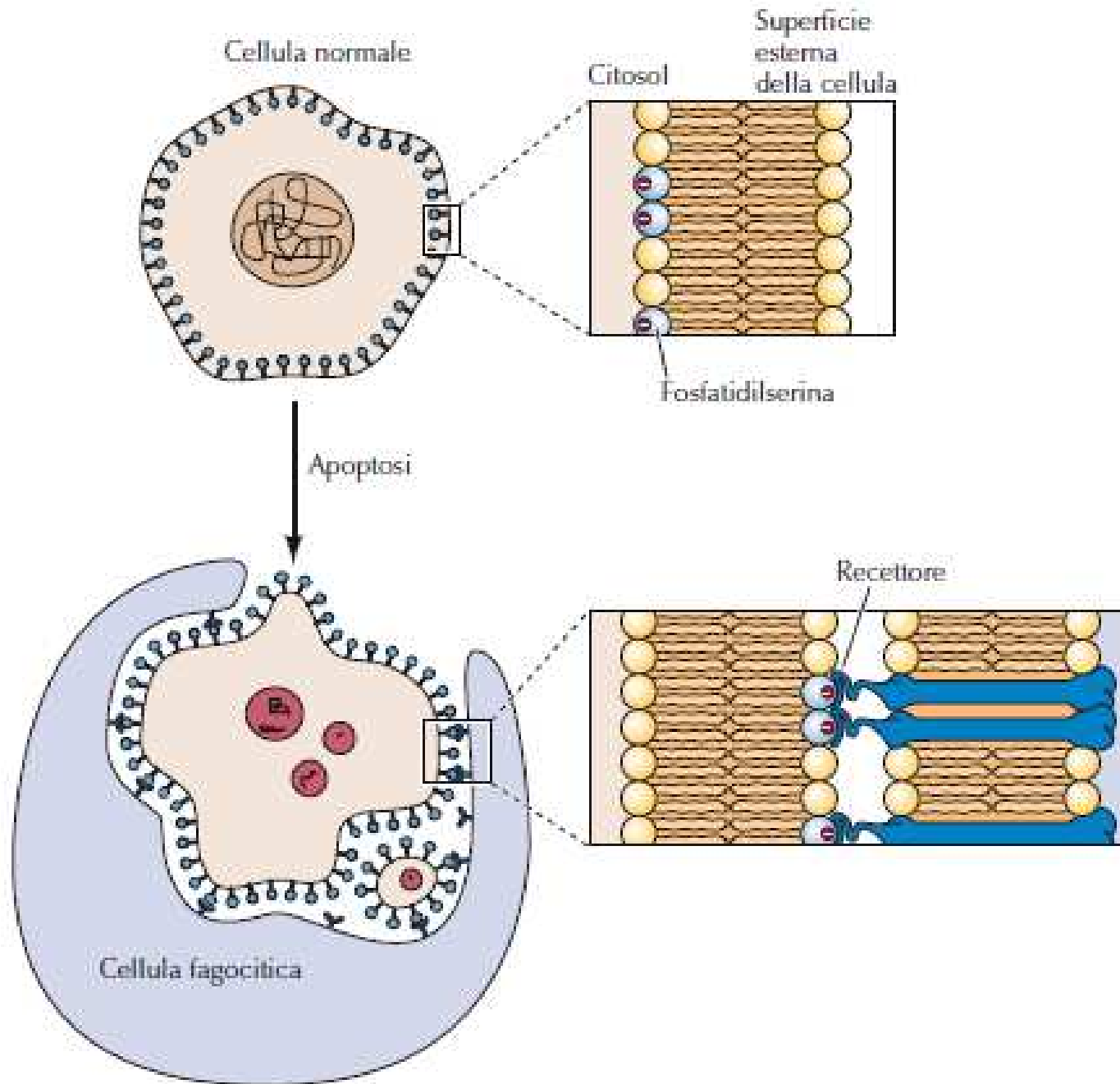


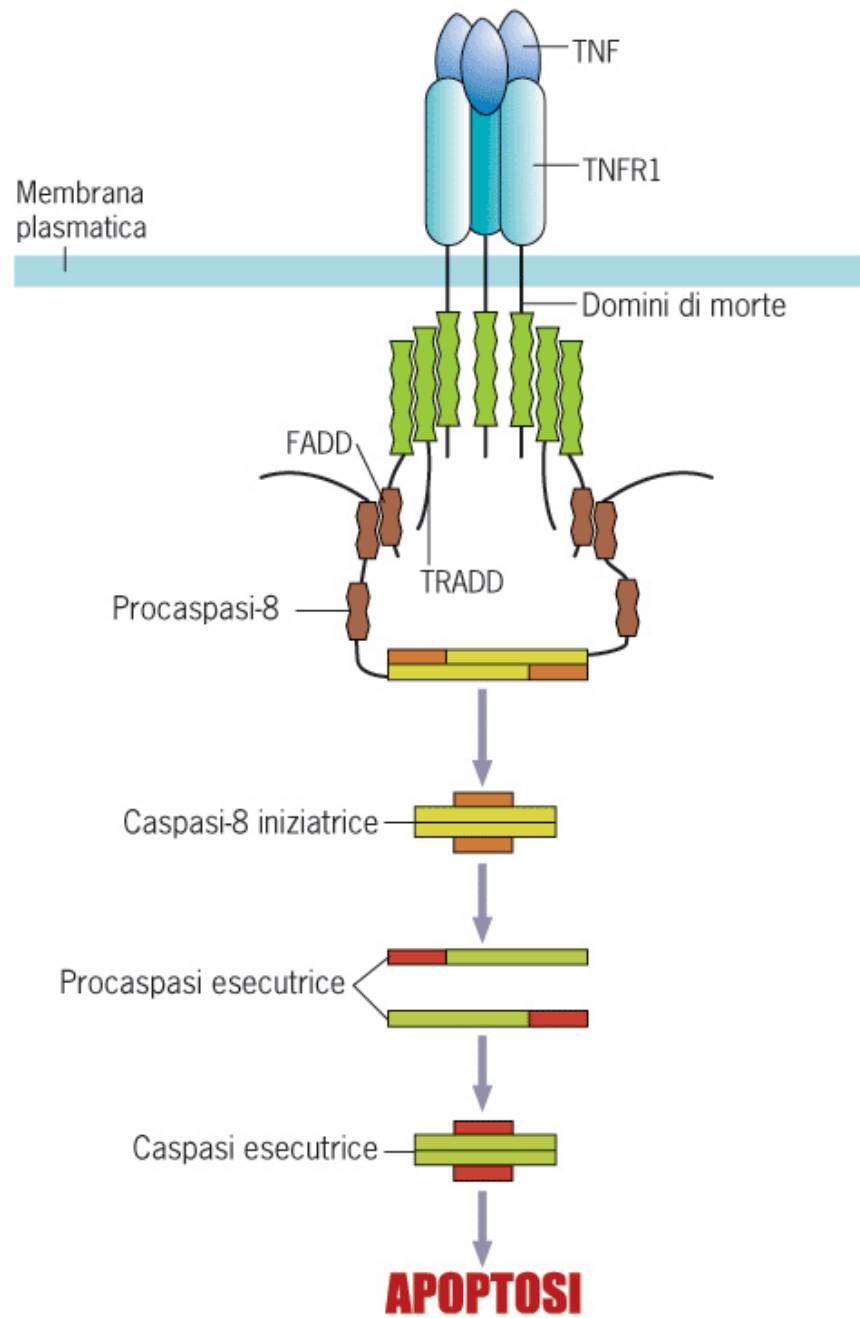
FIGURA 17.1 Apoptosi (A) Rappresentazione schematica degli eventi dell'apoptosi. (B) Immagine al microscopio ottico di cellule leucemiche normali e apoptotiche che evidenzia la condensazione della cromatina e la frammentazione nucleare. (C) Elettroforesi su gel del DNA proveniente da cellule apoptotiche che mette in luce dopo 1-4 ore dall'induzione di apoptosi una degradazione in frammenti che corrispondono a multipli di 200 paia di basi (corrispondente alla taglia dei nucleosomi). (B, gentile concessione di D. R. Green/La Jolla Institute for Allergy and Immunology; C, gentile concessione di Ken Adams, Boston University).



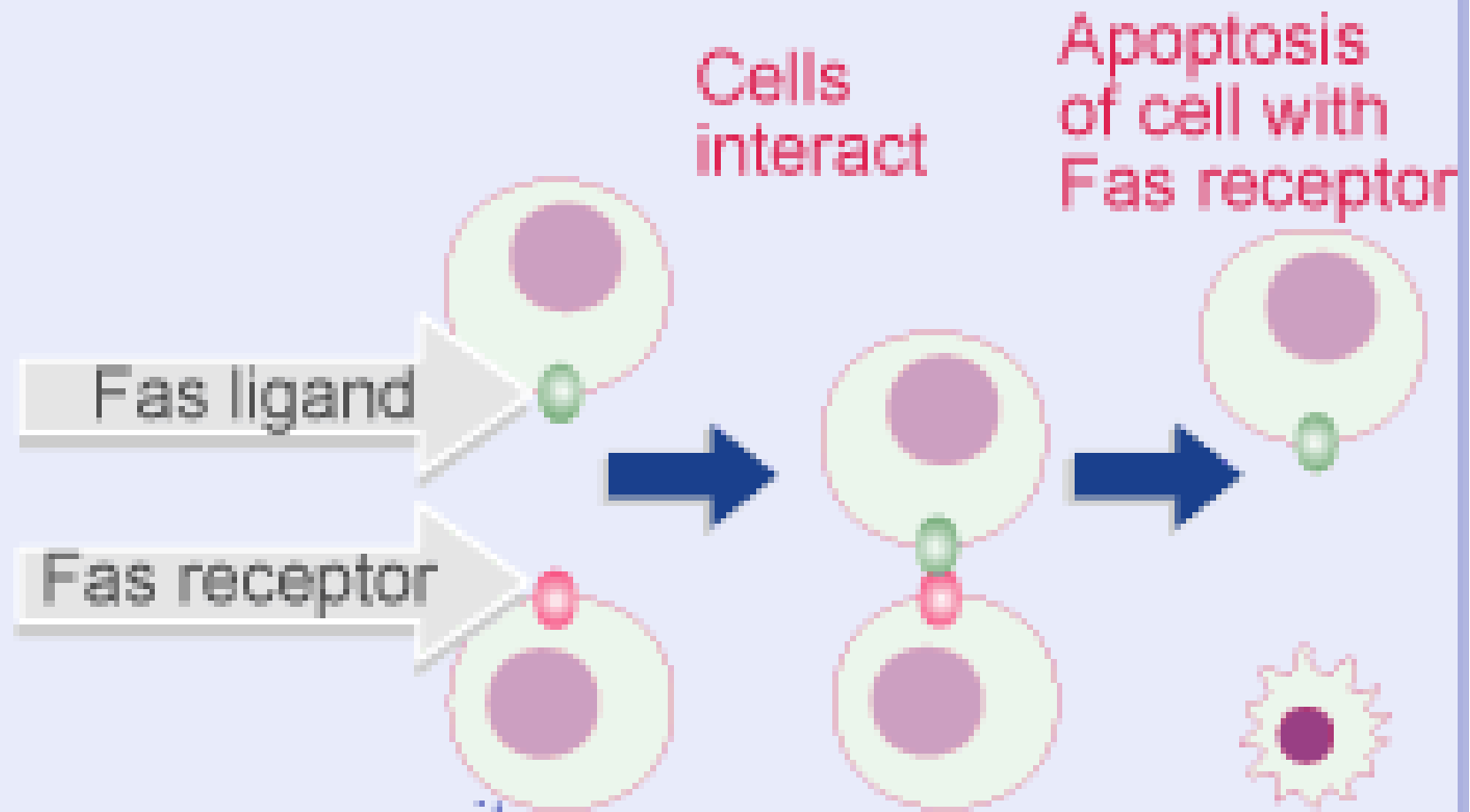
La via **estrinseca** dell'apoptosi è stimolata da una proteina chiamata TNF (Fattore di Necrosi Tumorale)

Il TNF è prodotto in risposta a:

- Radiazioni ionizzanti
- Infezioni virali
- Agenti chimici tossici (chemioterapici)



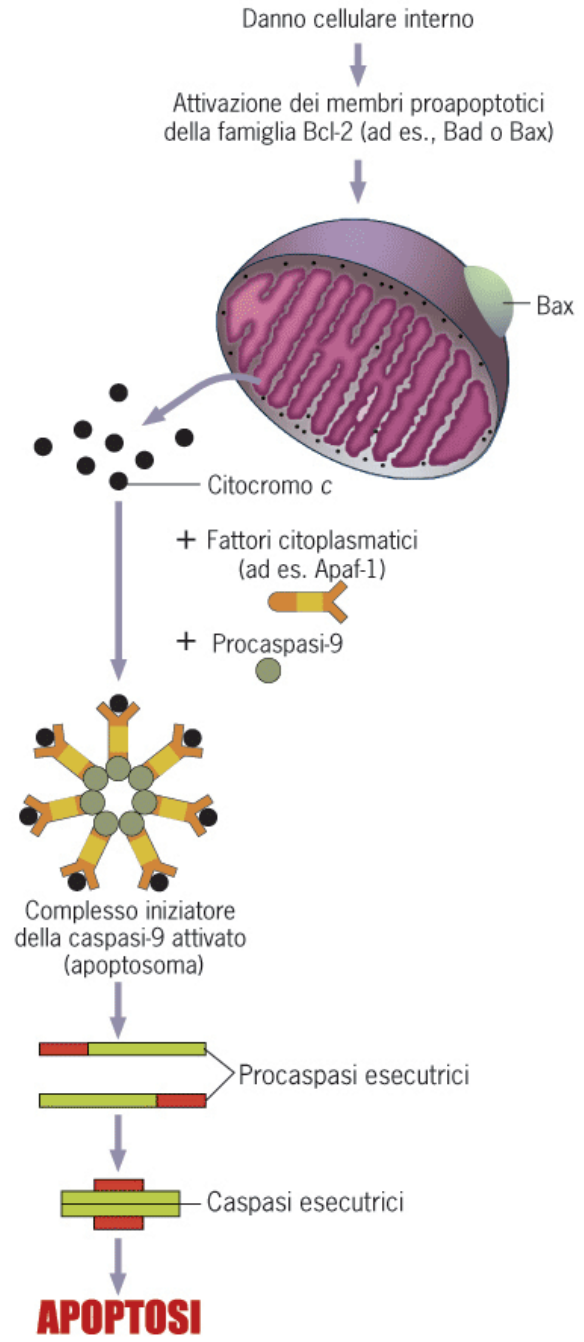
Fas triggers apoptosis

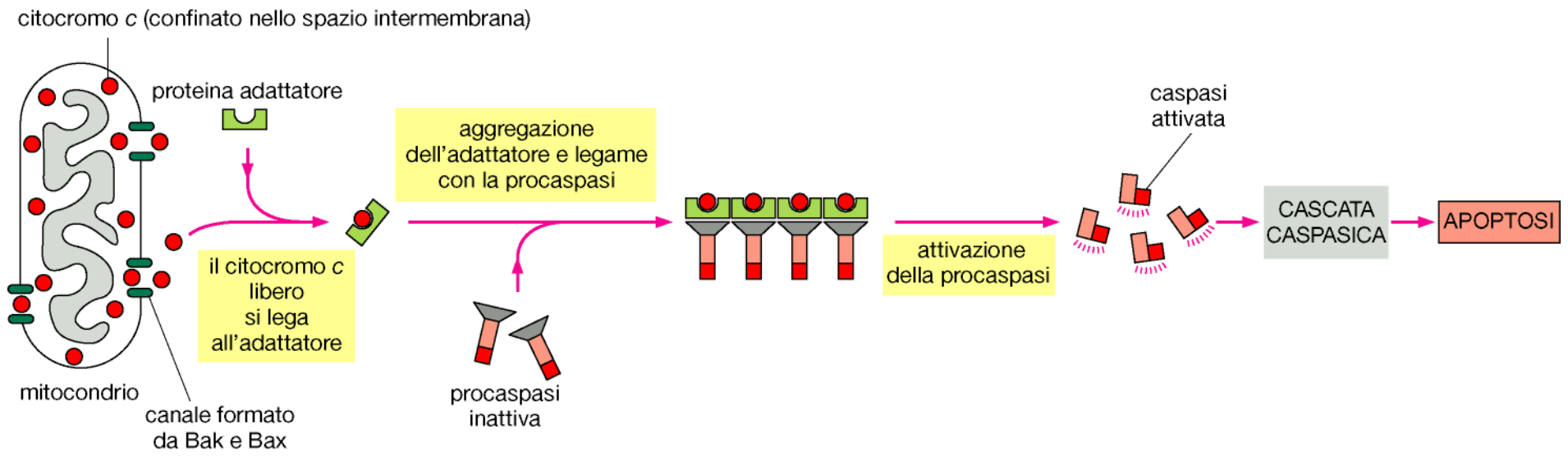


La via **intrinseca** dell'apoptosi è stimolata da proteine della famiglia Bcl-2:

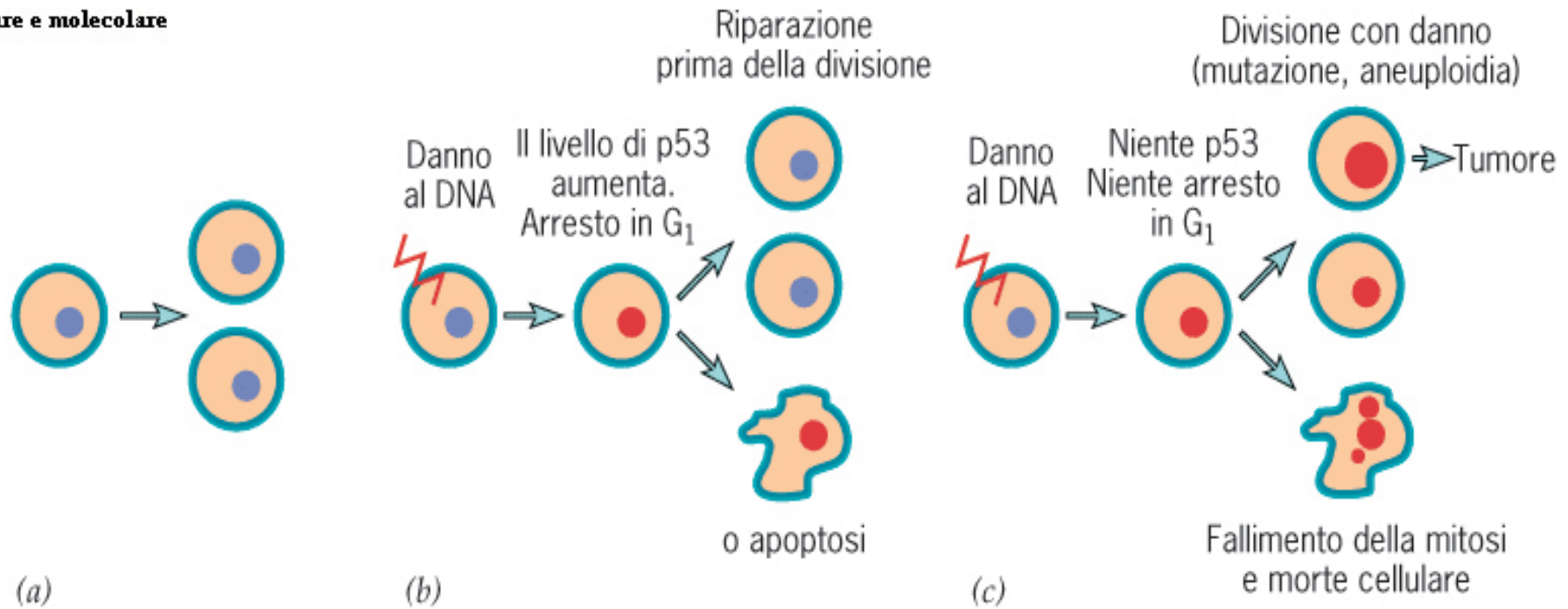
Tali proteine sono prodotte in risposta a:

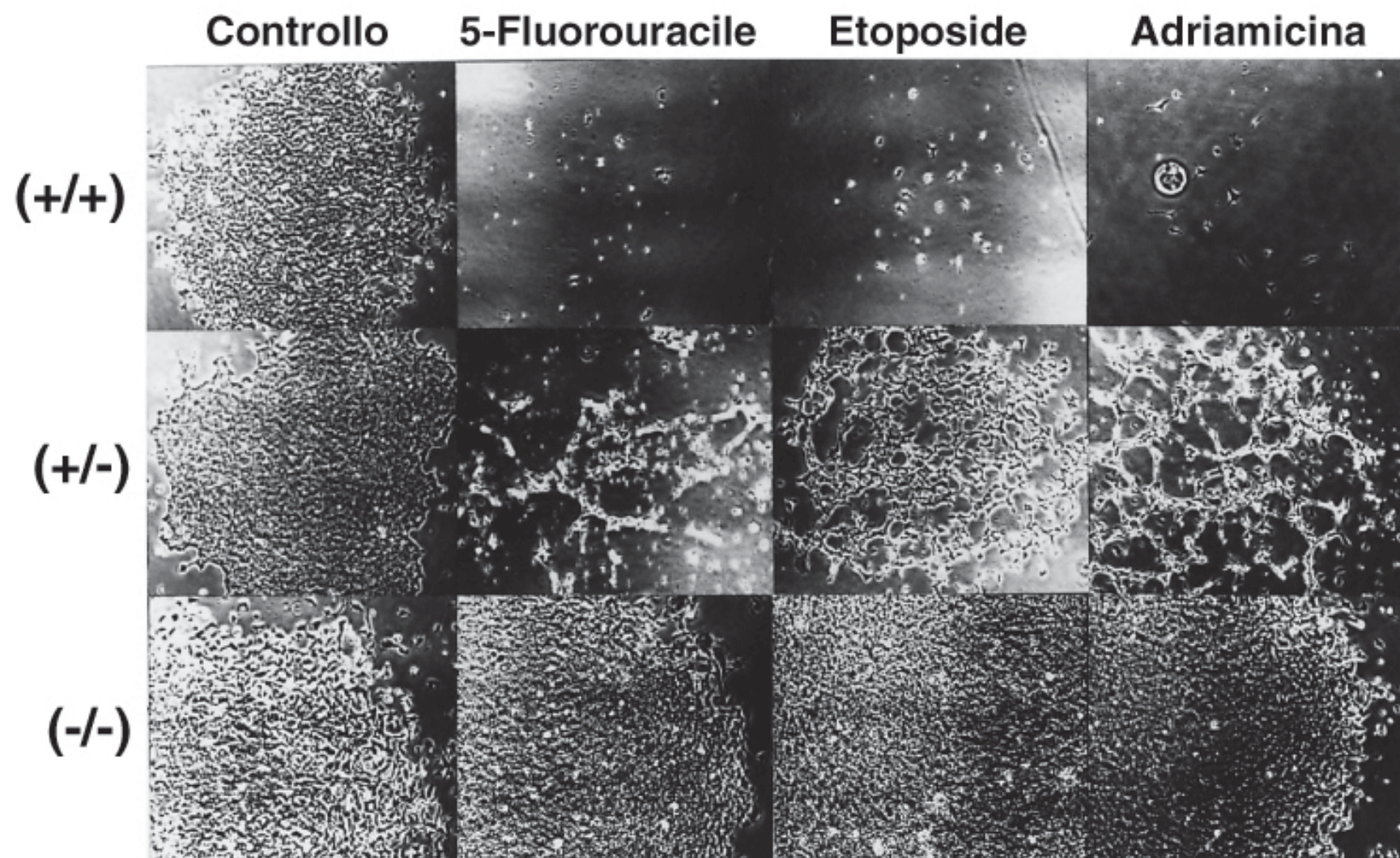
- Danni genetici irreparabili
- Grave stress ossidativo (radicali liberi)
- Assenza di fattori di crescita





ire e molecolare



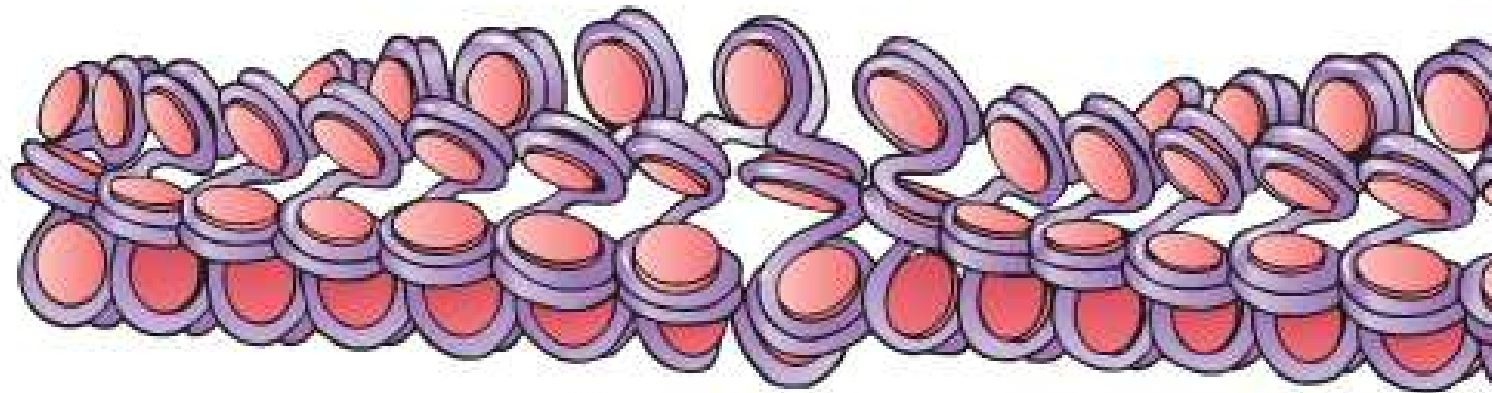


Regolazione della Cromatina

Si distinguono **euromatina** ed **eterocromatina**.

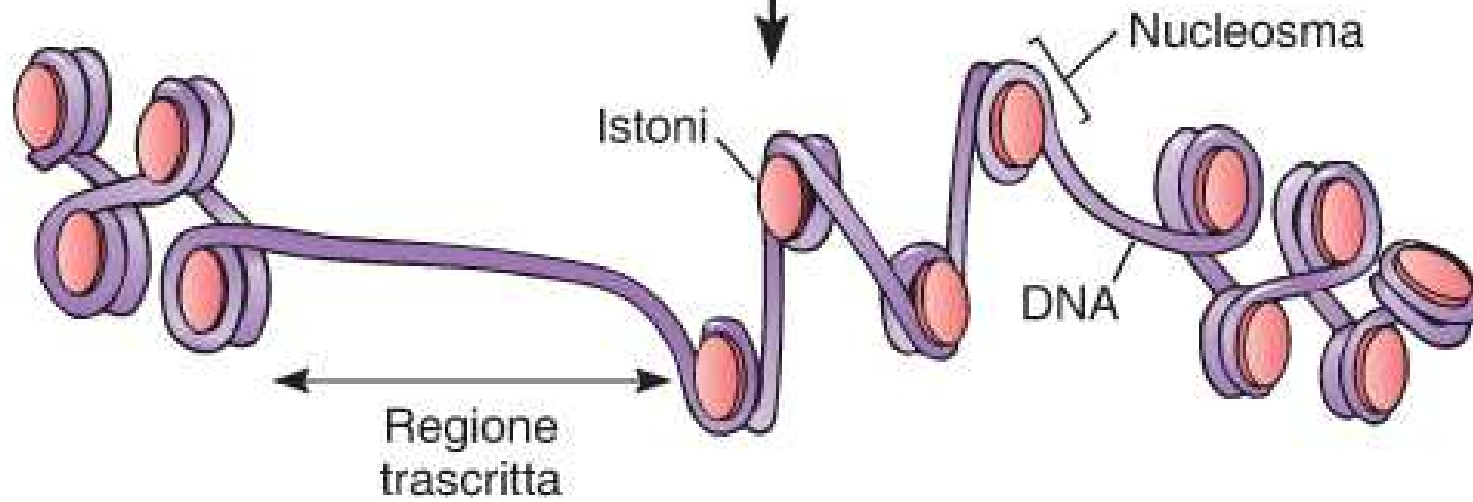
La **euromatina** identifica regioni cromosomali che seguono la alternanza di condensazione e decondensazione del ciclo cellulare. L'euromatina è associata a zone trascrizionalmente attive.

La **eterocromatina** identifica regioni cromosomali che ritengono lo stato di condensazione durante il ciclo cellulare. L'eterocromatina è associata a zone trascrizionalmente non attive.



(a) Eterocromatina

Decondensazione
della cromatina



(b) Eucromatina

Esistono due tipi di eterocromatina.

La **eterocromatina costitutiva** è presente in tutte le cellule e nella identica posizione su entrambi gli omologhi di una coppia di cromosomi (es: centromeri).

La **eterocromatina facoltativa** varia nei diversi tipi di cellule, o in diversi stadi dello sviluppo, o talvolta fra gli omologhi (es: corpo di Barr)

Regolazione della cromatina

L'espressione genica richiede accessibilità al DNA da parte di specifiche proteine.

- I nucleosomi possono essere “spostati”. **Nucleosome remodeling complexes.**
- L'interazione nucleosomi/DNA può essere “allentata”.

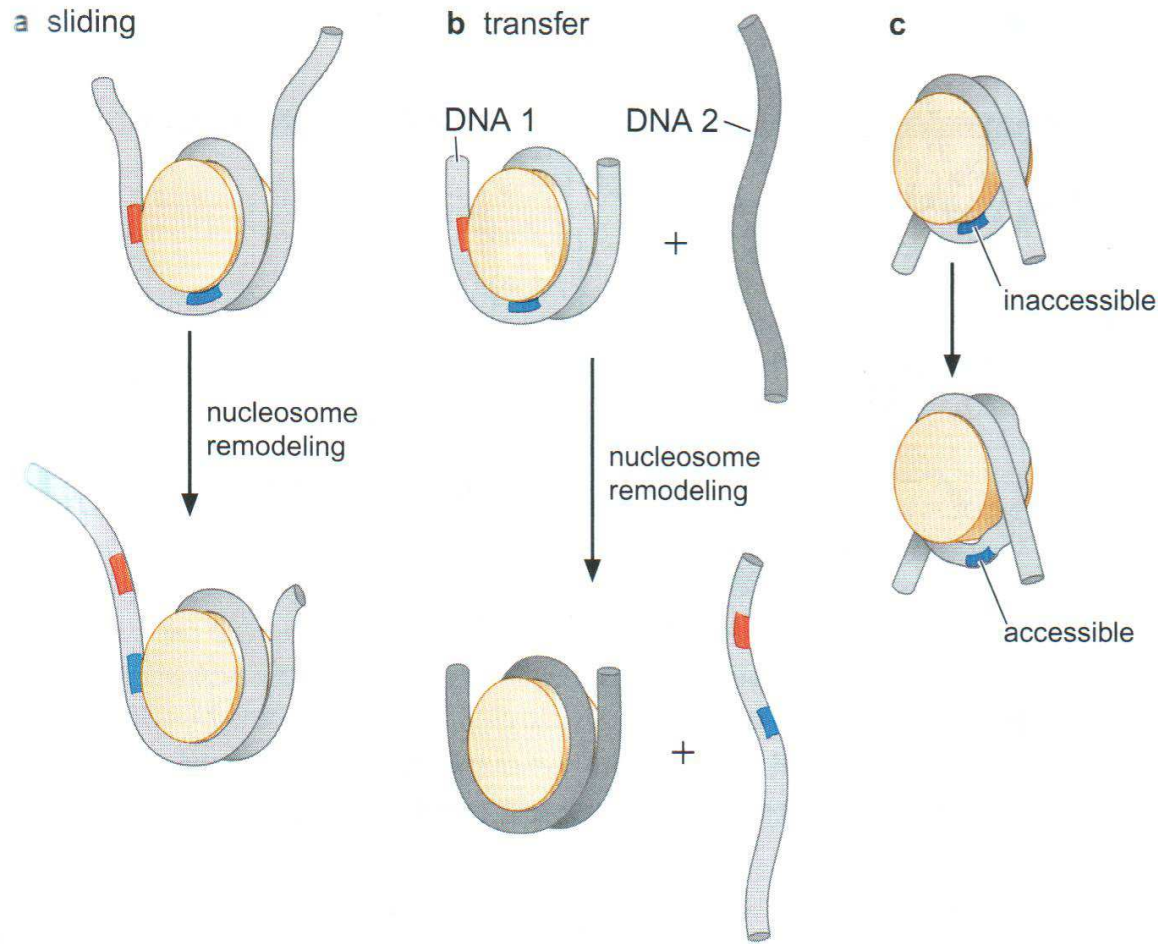
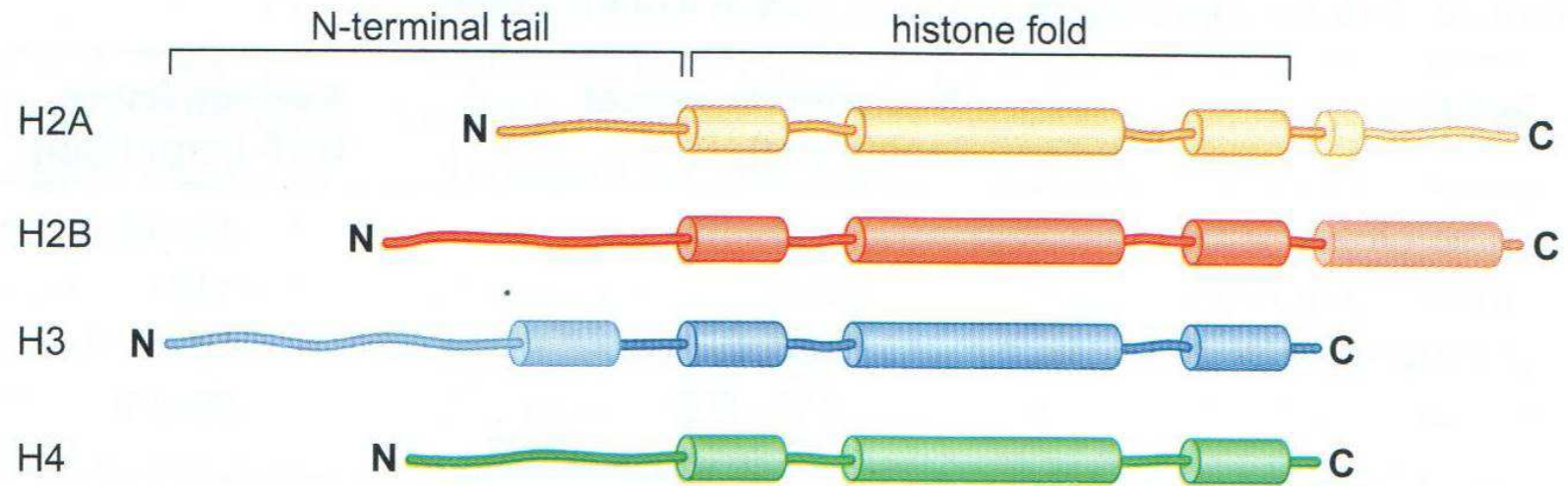


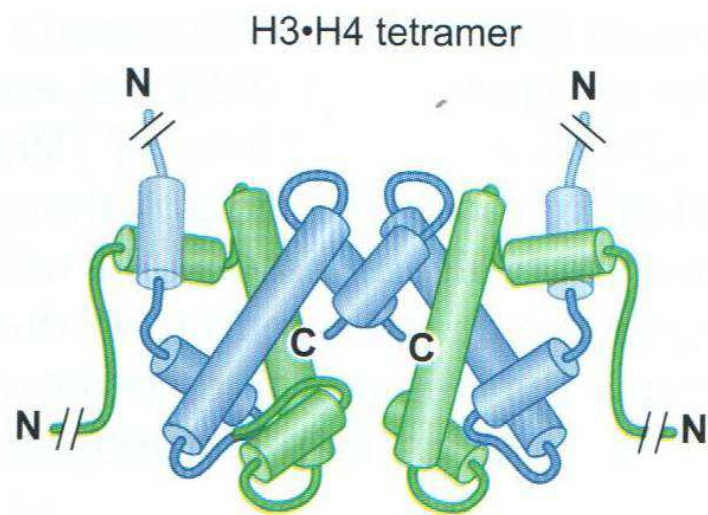
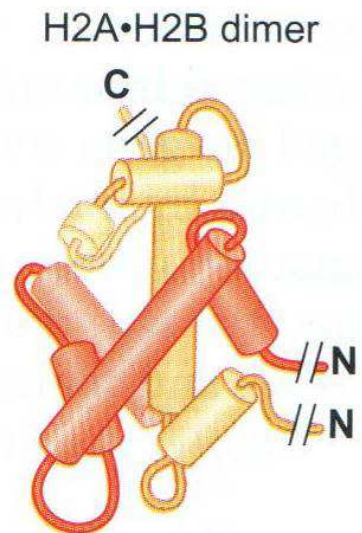
FIGURE 7-35 Nucleosome movement catalyzed by nucleosome remodeling activities.

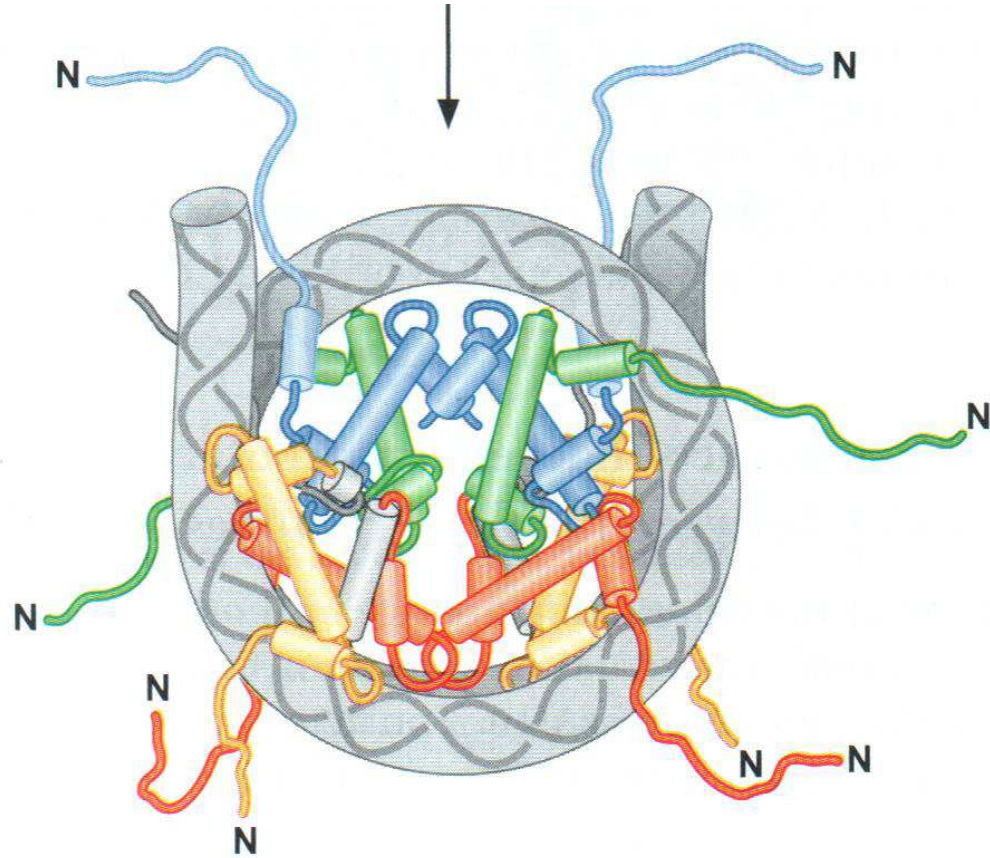
(a) Nucleosome movement by sliding along a DNA molecule exposes sites for DNA-binding proteins. (b) Nucleosome movement can alternatively occur by transfer of the nucleosome from one strand of DNA to another. (c) Remodeling allows association of a DNA-binding protein without altering its position on DNA.

a

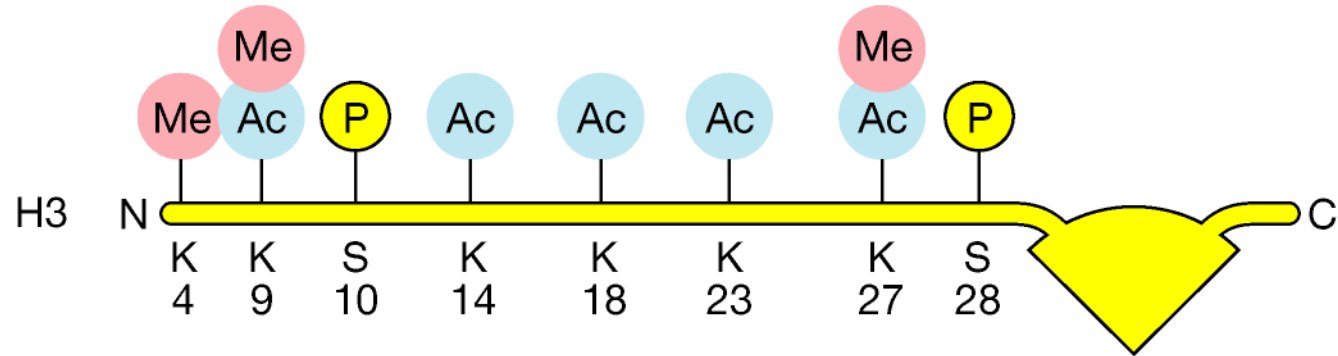


b

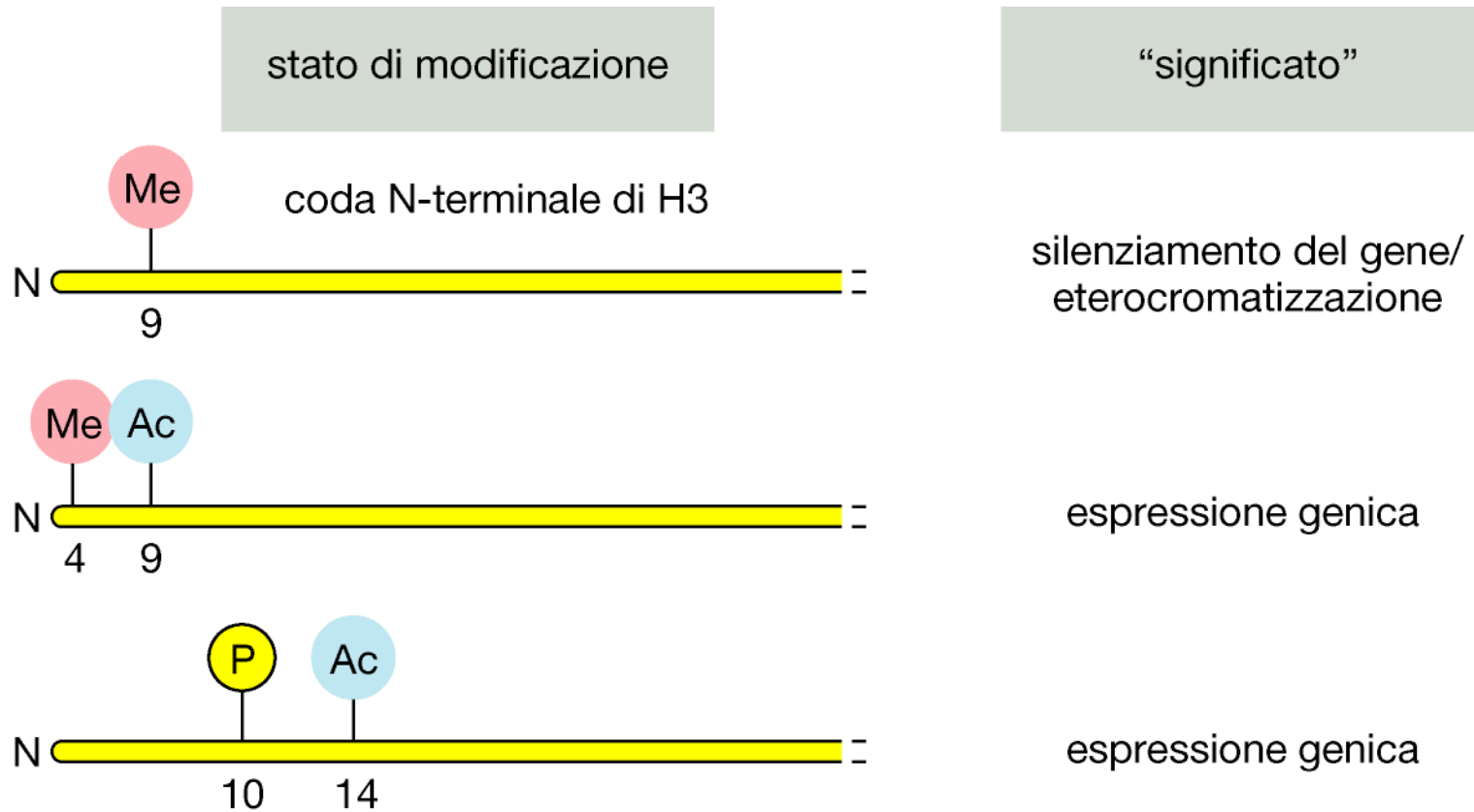


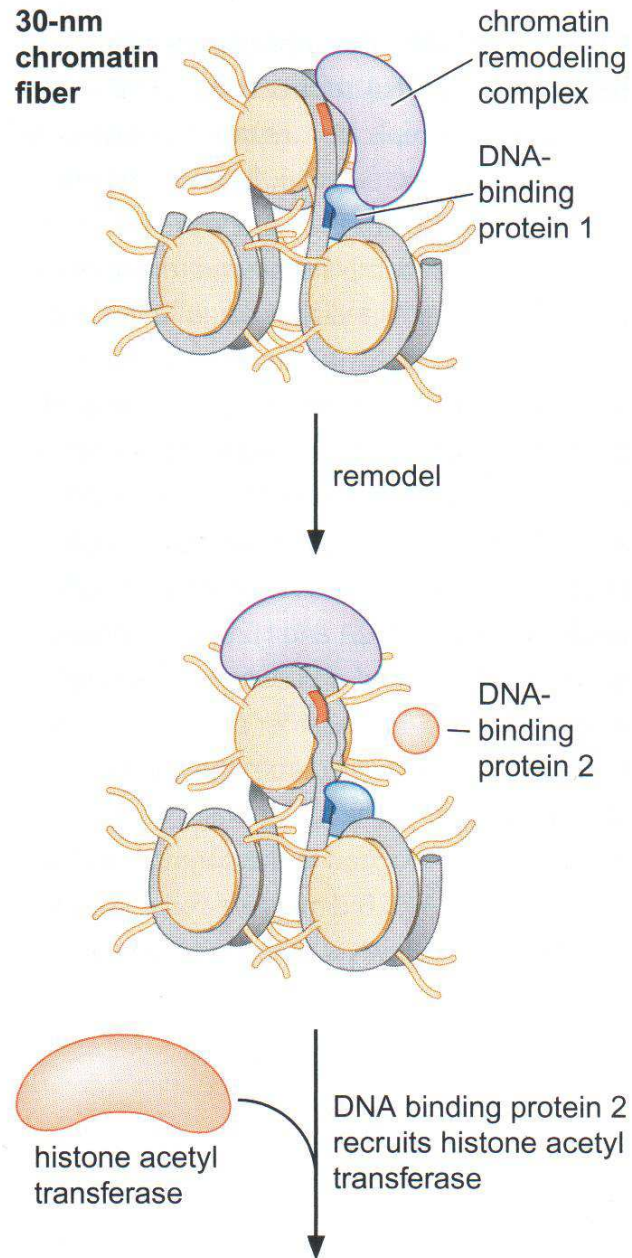


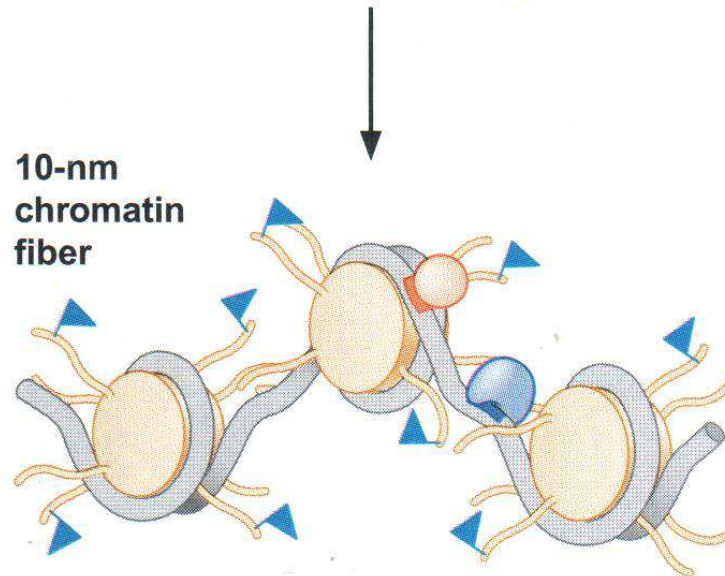
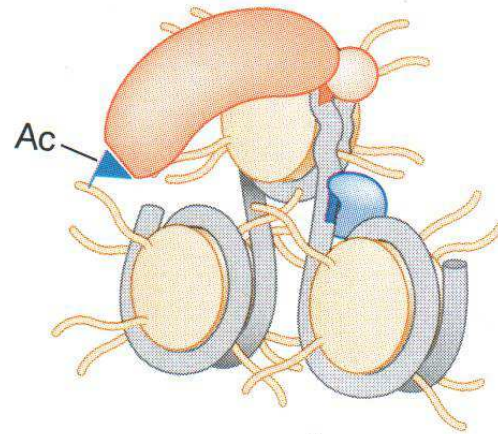
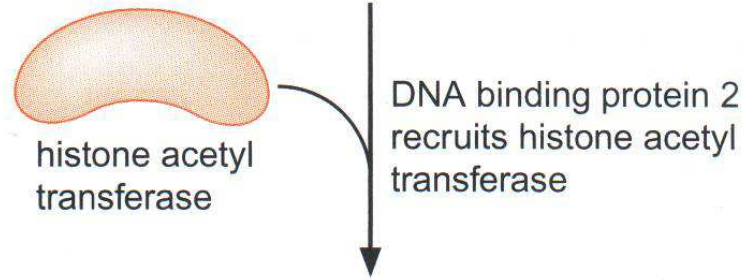
(A)



(B)



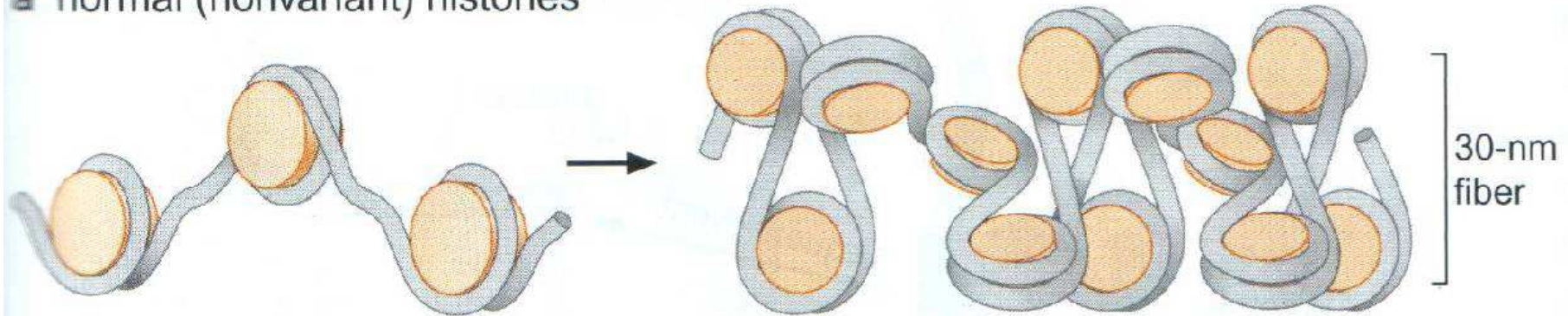




Varianti istoniche: CENP-A

Effetto posizione

a normal (nonvariant) histones



b with CENP-A



kinetochore binding protein

interaction with kinetochore protein

