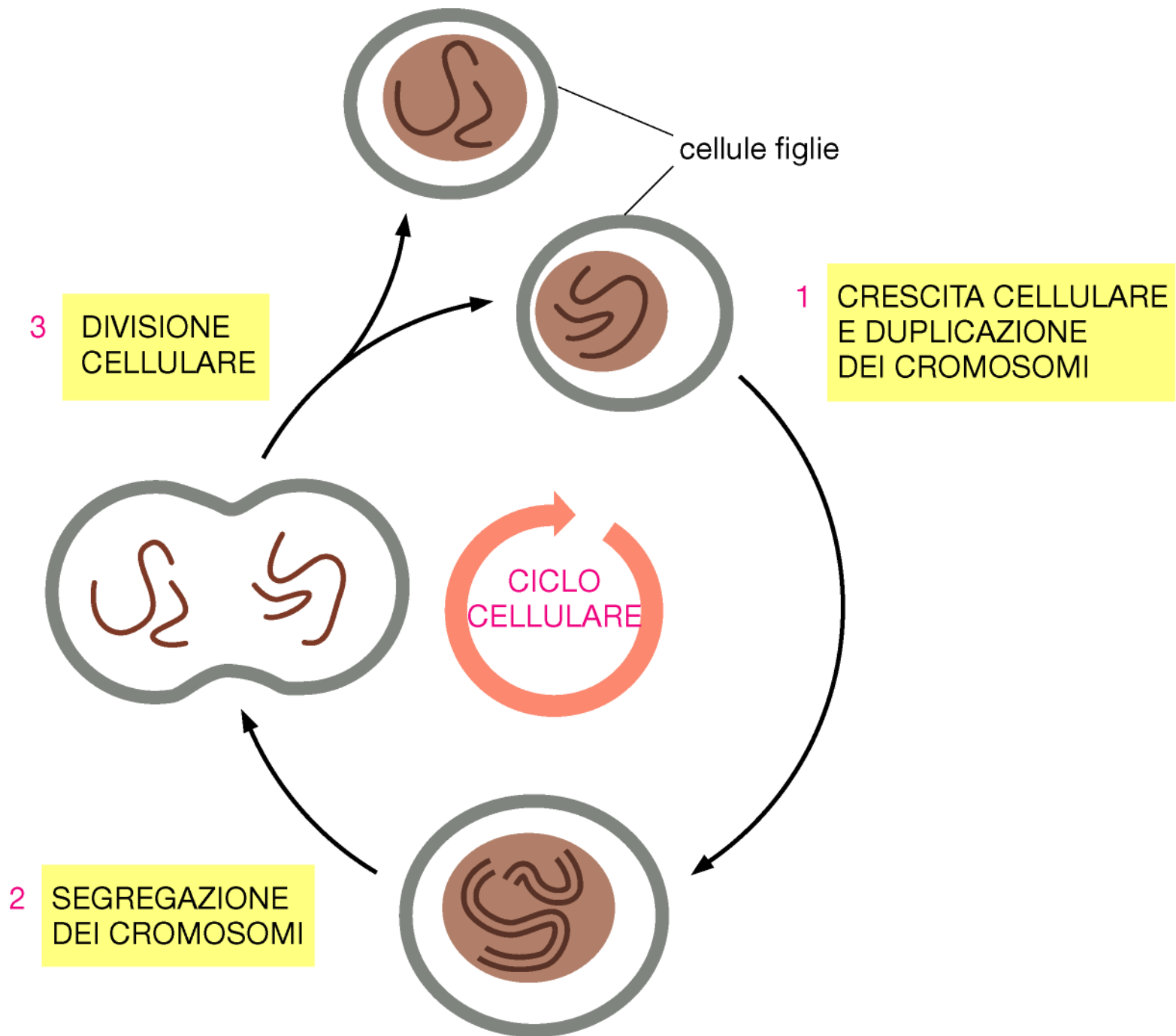


Il ciclo cellulare

La divisione cellulare

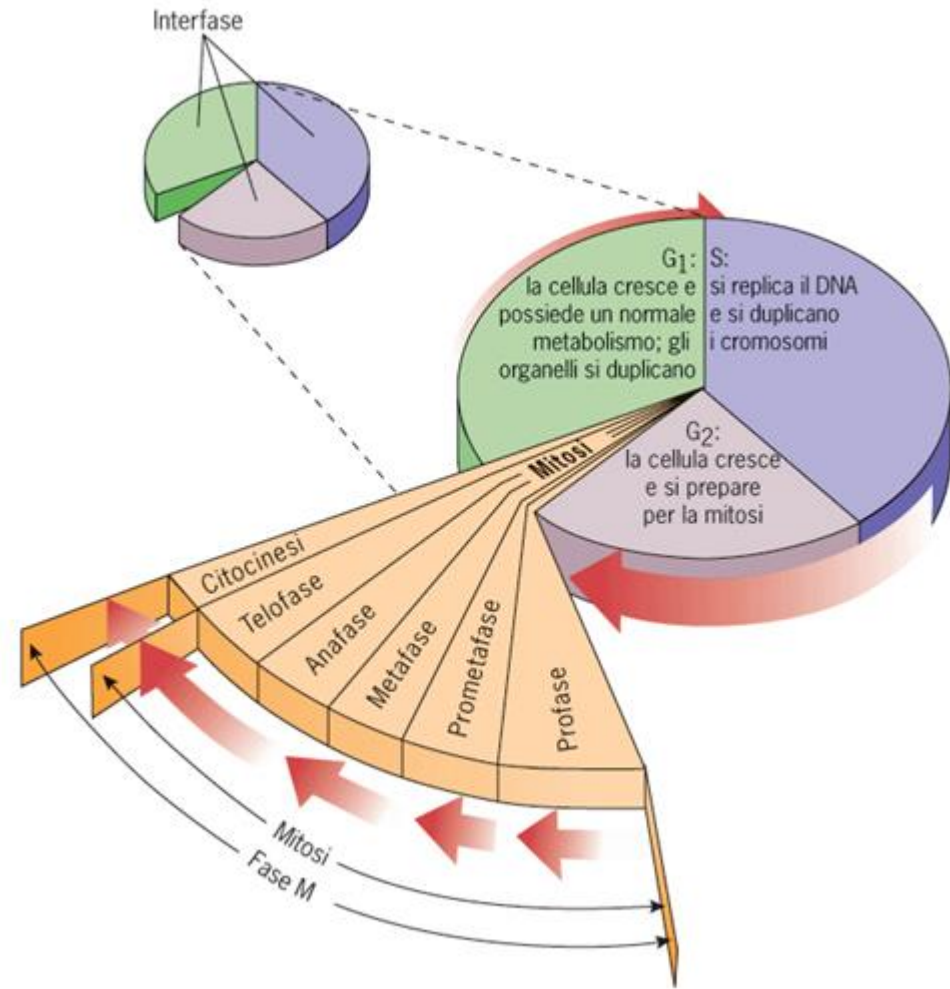
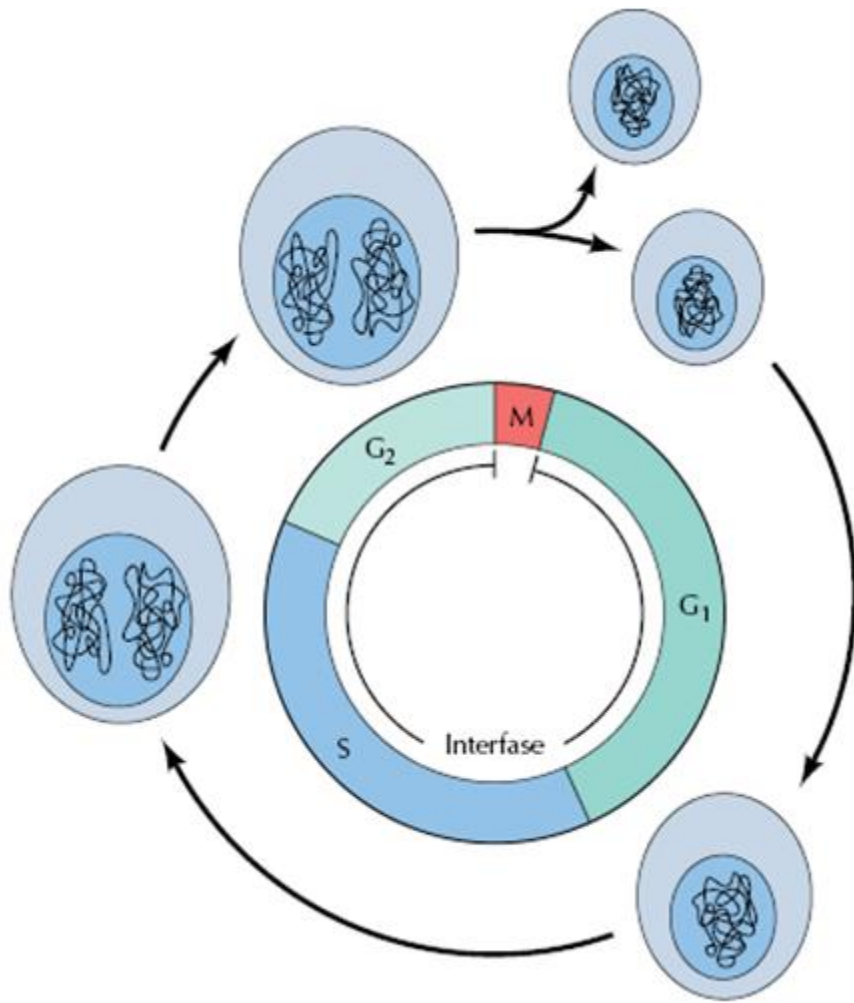
Il ciclo cellulare

Meccanismo con cui si riproducono
tutti gli organismi viventi



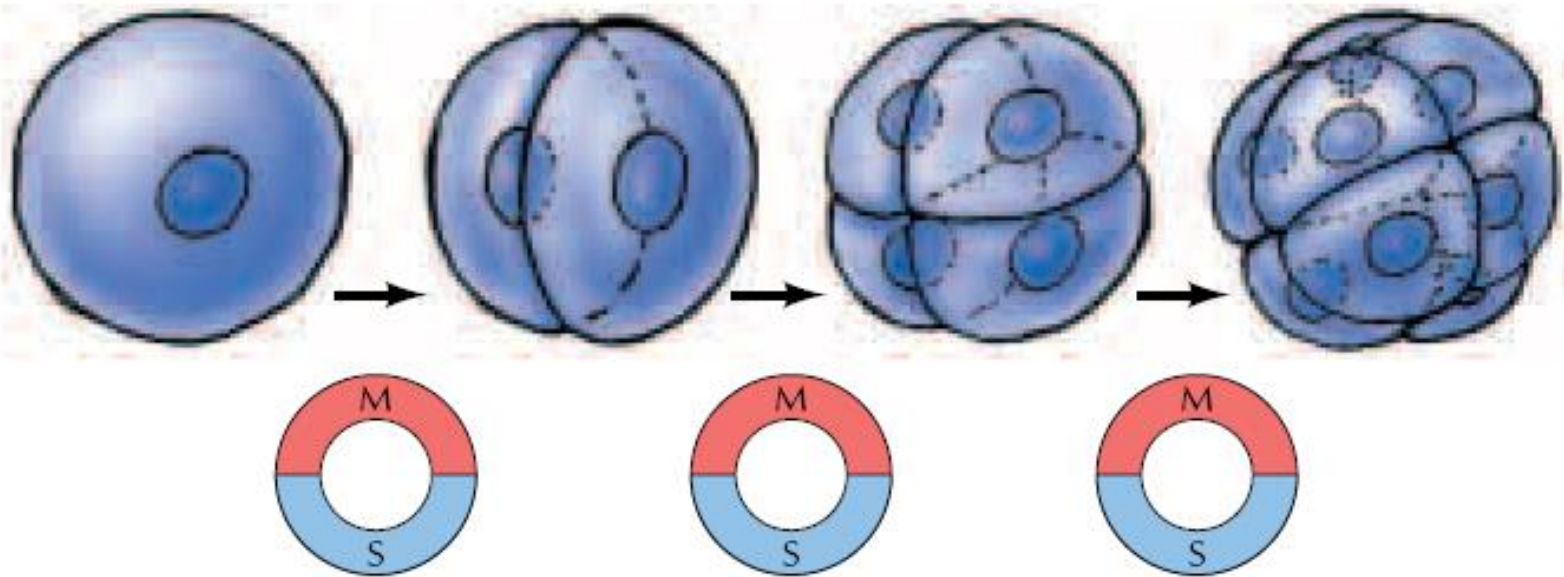
La **durata del ciclo** varia moltissimo a seconda del tipo cellulare

- Cellule che **si dividono normalmente** (es spermatogoni, cellule staminali ematopoietiche, epiteliali intestinali, ..)
- Cellule che normalmente non si dividono ma **possono essere indotte a dividersi a seguito di uno stimolo** (es epatociti, linfociti, ..)
- Cellule estremamente specializzate hanno **perso la capacità di dividersi** (es cellule nervose, muscolari, ..)



Durante le fasi G la cellula verifica se nell'ambiente, interno ed esterno, vi siano le condizioni adatte per procedere alle fasi S o M

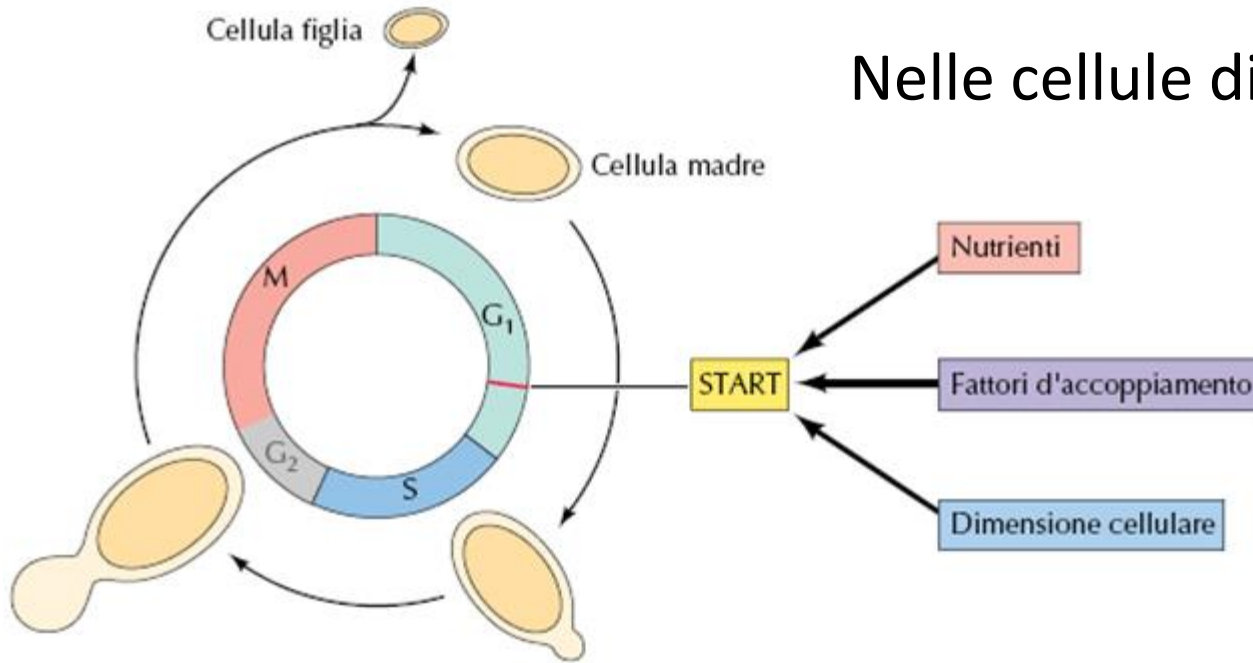
G₁ e G₂ concedono alla cellula il tempo per la crescita della massa cellulare e la duplicazione degli organelli, altrimenti le cellule che si originano ad ogni ciclo sarebbero sempre più piccole. In taluni casi questo accade



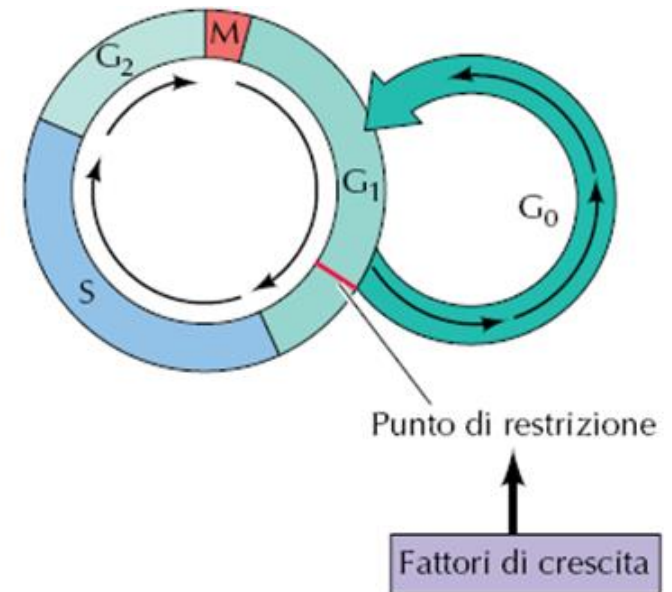
Cicli delle cellule embrionali

Il procedere del ciclo è finemente controllato

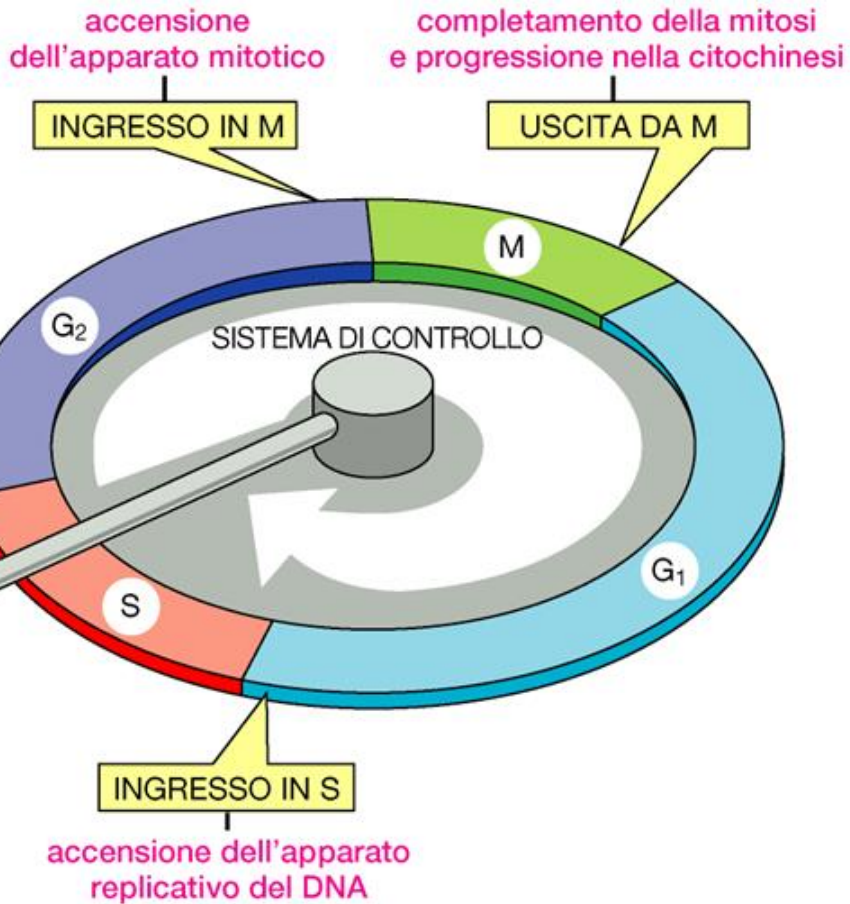
Nelle cellule di lievito ...



Nella maggior parte delle cellule animali ...



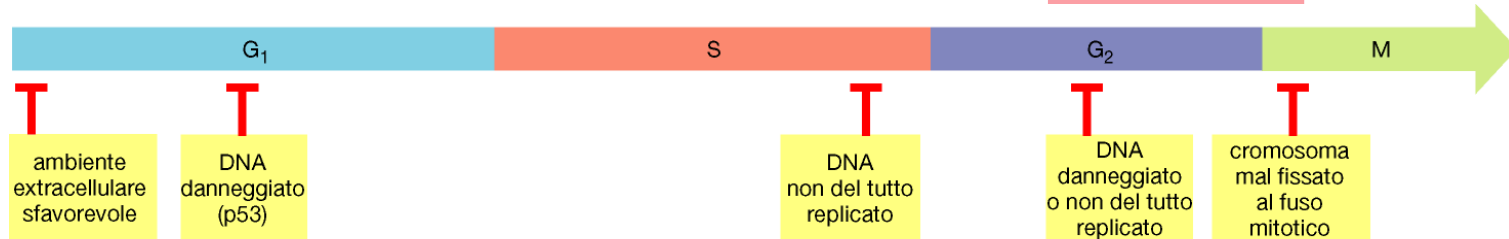
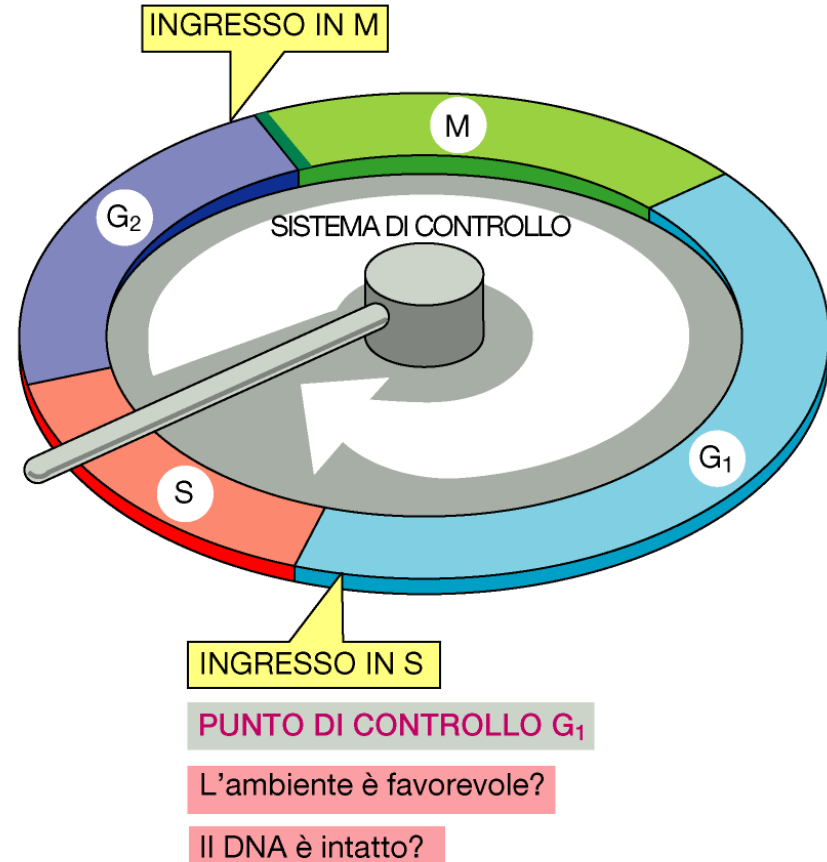
Il controllo determina l'innesco dei processi più importanti



Il DNA si è replicato tutto?

Il DNA è intatto?

PUNTO DI CONTROLLO G₂



Come funziona il sistema di controllo del ciclo cellulare?

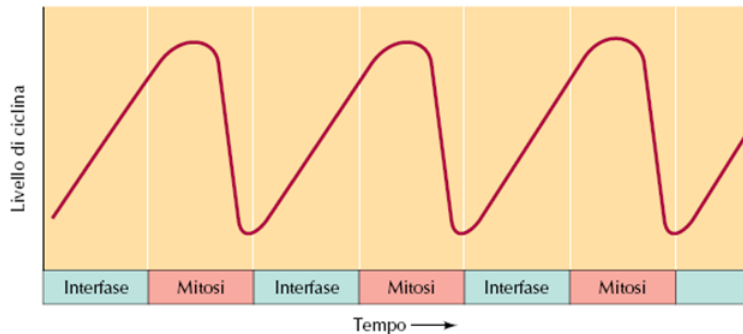
Tramite **attivazione e disattivazione ciclica di complessi proteici** che innescano o regolano replicazione del DNA, mitosi e citocinesi

Fosforilazione e defosforilazione sono fra i sistemi maggiormente impiegati per attivare e disattivare proteine

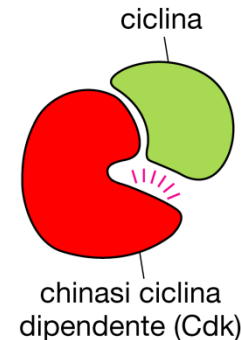
Gran parte delle reazioni di fosforilazione che regolano il ciclo cellulare sono catalizzate da chinasi specifiche dette **protein chinasi ciclina-dipendenti (Cdk)**

L'attività di questa famiglia di chinasi viene appunto regolata da componenti proteiche dette **ciclina**, prive di attività enzimatica propria

Le **variazioni di concentrazione delle cicline** sono, come dice il nome, **cicliche** e da esse dipende l'assemblaggio e l'attivazione dei **complessi**

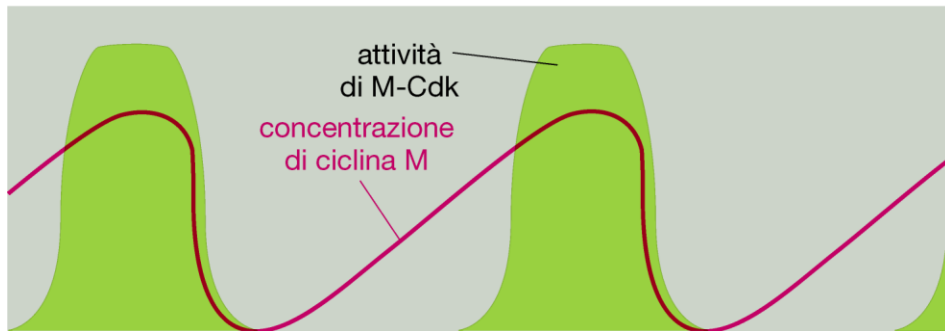


ciclina-Cdk

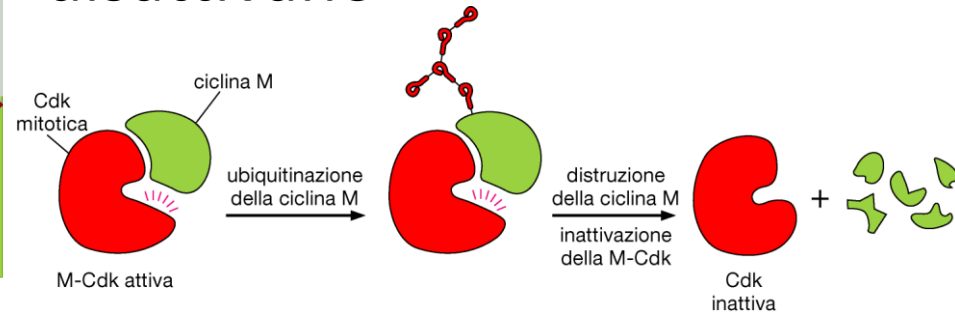


La **ciclina M attiva** la **M-Cdk** contribuendo a far progredire la cellula nella fase M

La sua concentrazione sale gradualmente, poi la ciclina viene **rapidamente eliminata** alla fine della mitosi, tramite proteolisi **ubiquitina dipendente** (nei proteasomi)



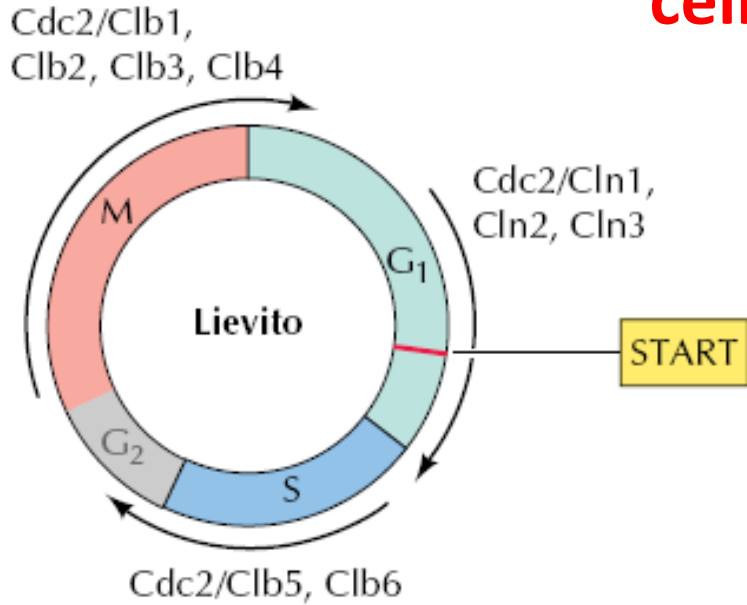
Distrutta la ciclina le Cdk si disattivano



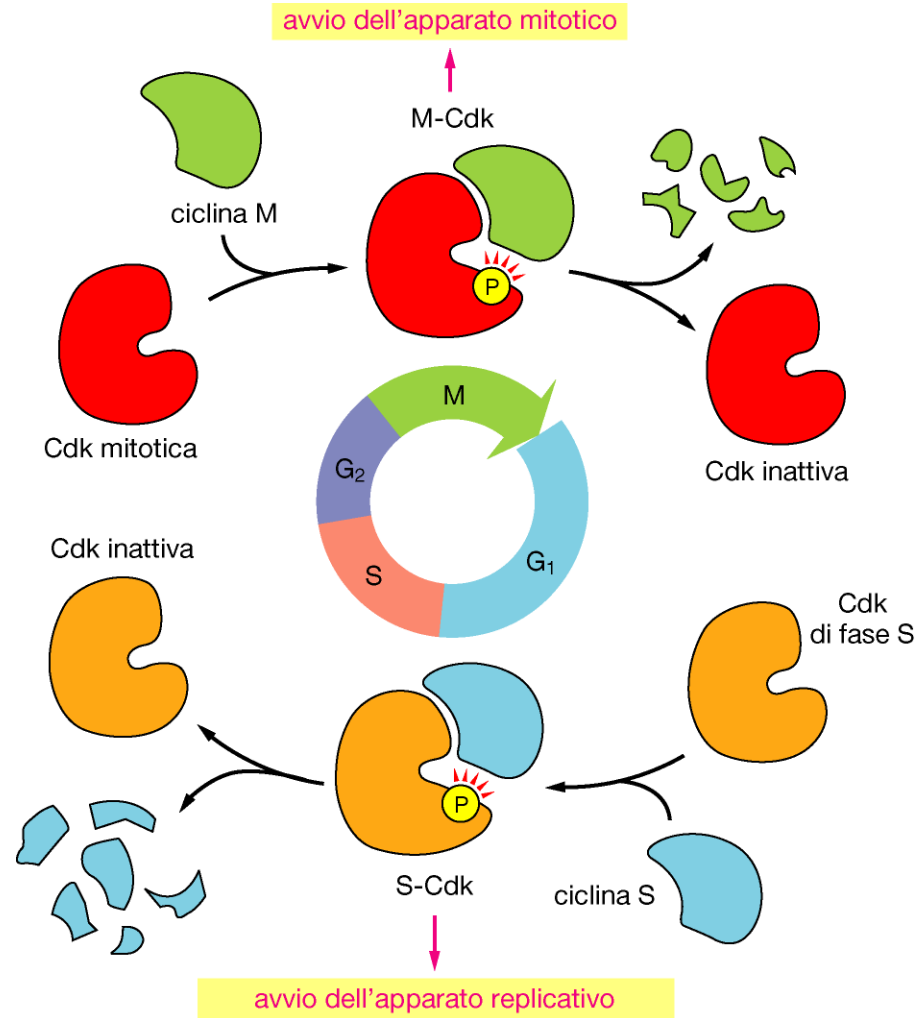
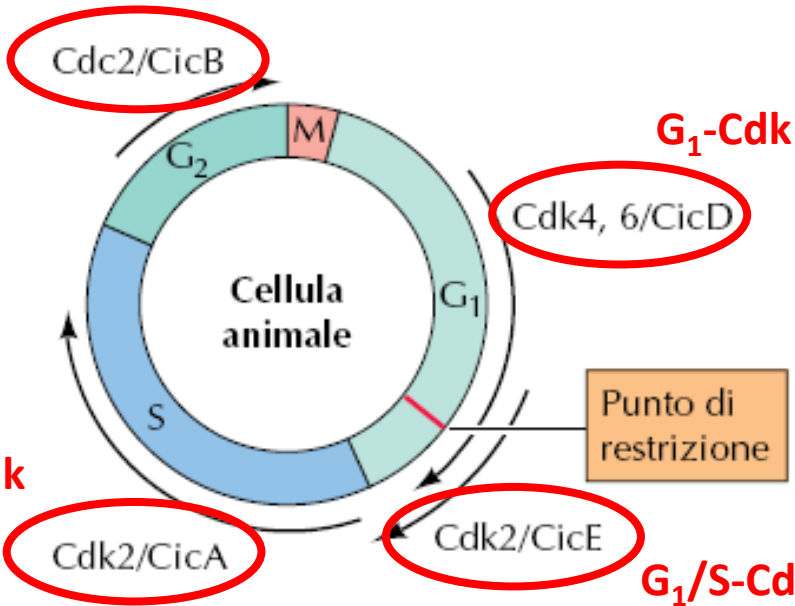
M-Cdk attivandosi, a mitosi avanzata, innesca un processo che mette in funzione anche il **complesso promotore dell'anafase (APC)**, che tra le altre cose **lega l'ubiquitina alla ciclina M**

Anche l'**attività delle Cdk** è a sua volta **regolata** tramite **fosforilazione e defosforilazione**

Altri **complessi ciclina-Cdk** innescano le varie **fasi del ciclo cellulare**



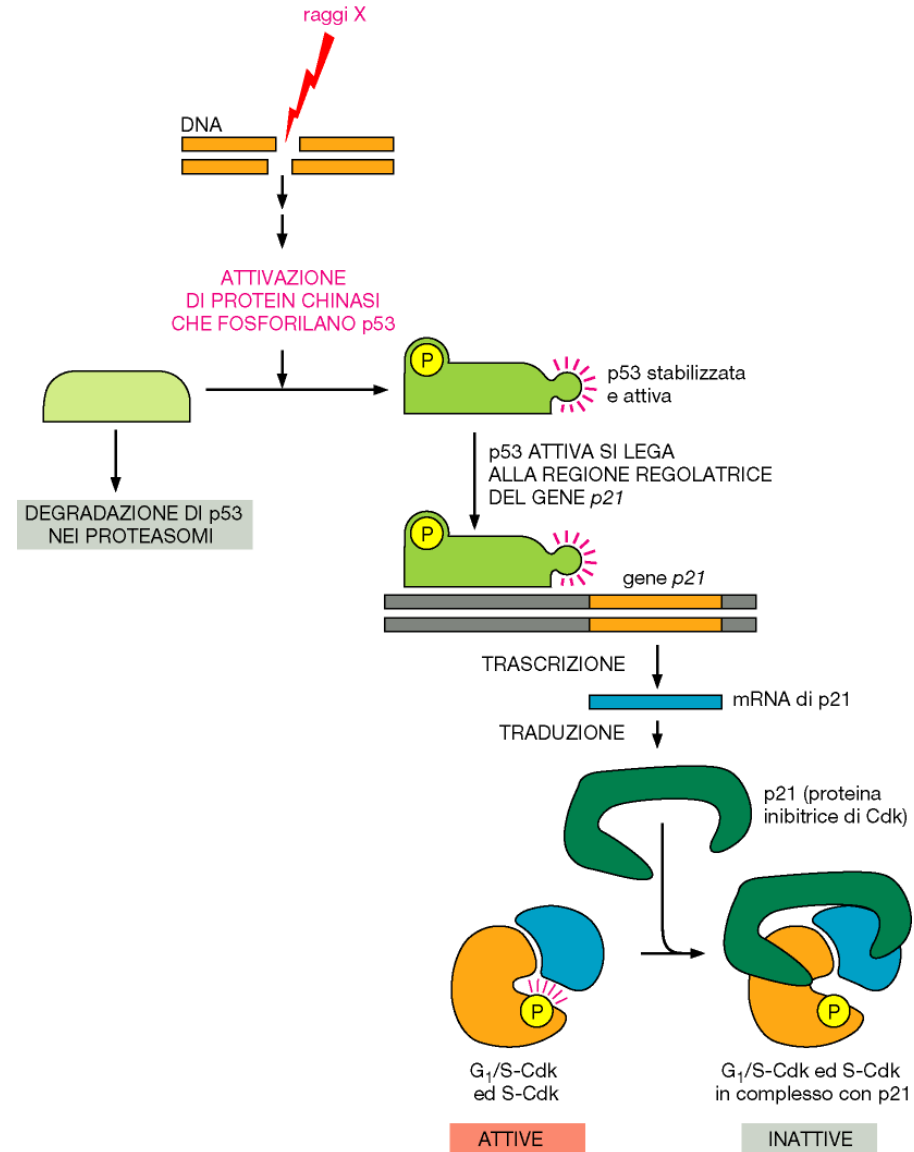
M-Cdk



I meccanismi che possono bloccare il procedere delle fasi del ciclo cellulare non sono molto noti ma in certi casi sono dovuti a **proteine inibitrici delle Cdk**

Arresto della cellula in **G1** per la presenza di **DNA danneggiato** che necessita di essere riparato
Se **p53** manca o **non è funzionante**, il DNA viene comunque replicato ed **aumenta il tasso di mutazione**
Circa la **metà dei tumori** nell'uomo presenta **mutazioni** a carico del **gene p53**

Altro importante meccanismo di **controllo** è quello che **inibisce la progressione della mitosi bloccando l'attività di APC** se i cromosomi non sono tutti ben attaccati al fuso mitotico

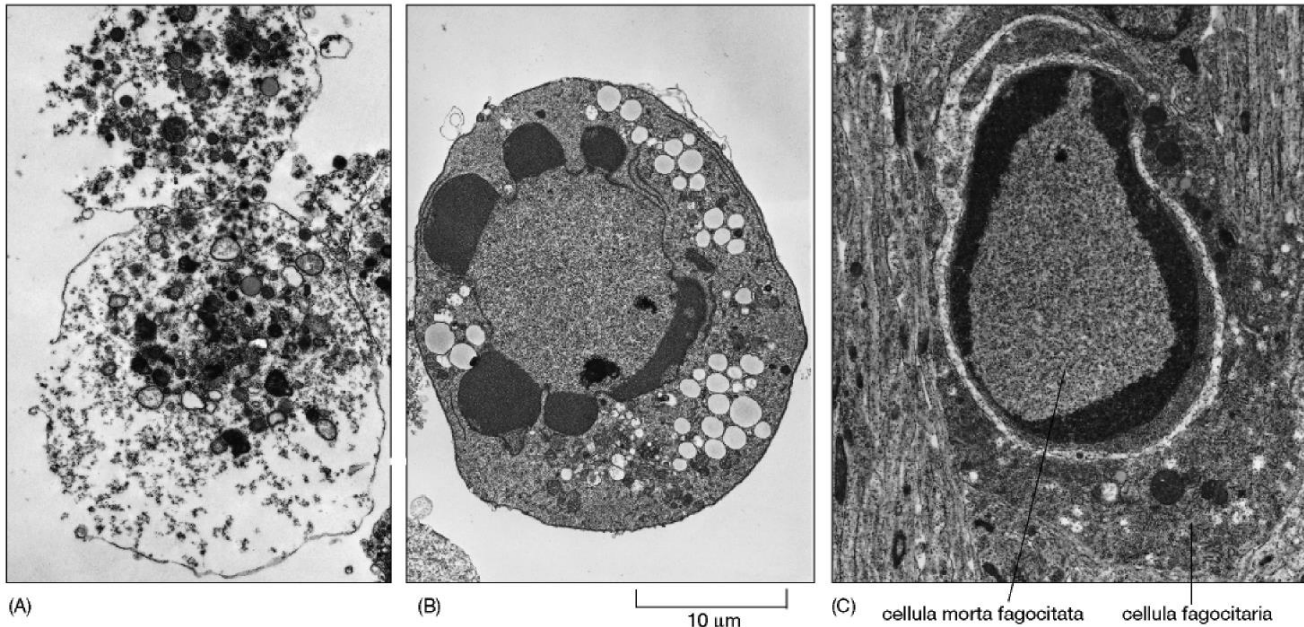


MORTE CELLULARE PROGRAMMATA

APOPTOSI

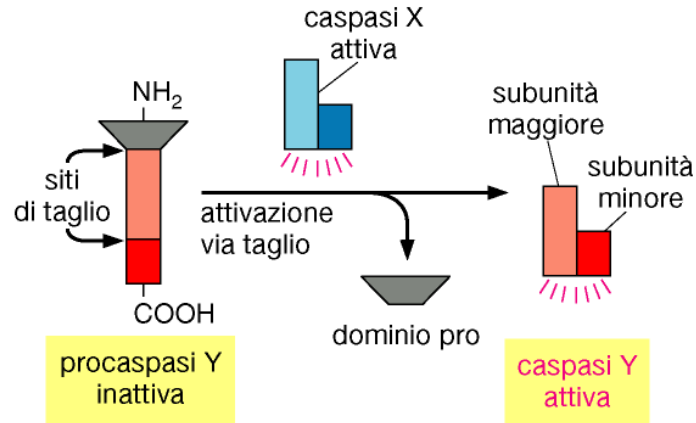
La morte cellulare programmata è un importante meccanismo con cui l'organismo si libera di **cellule non più necessarie** e, nei tessuti dell'adulto, bilancia l'**equilibrio tra cellule in divisione e cellule morte**

Quando una cellula muore per **necrosi cellulare**, a seguito di un danneggiamento acuto, in genere si gonfia sino ad esplodere, scatenando **risposte infiammatorie** potenzialmente pericolose, con l'apoptosi ciò non avviene

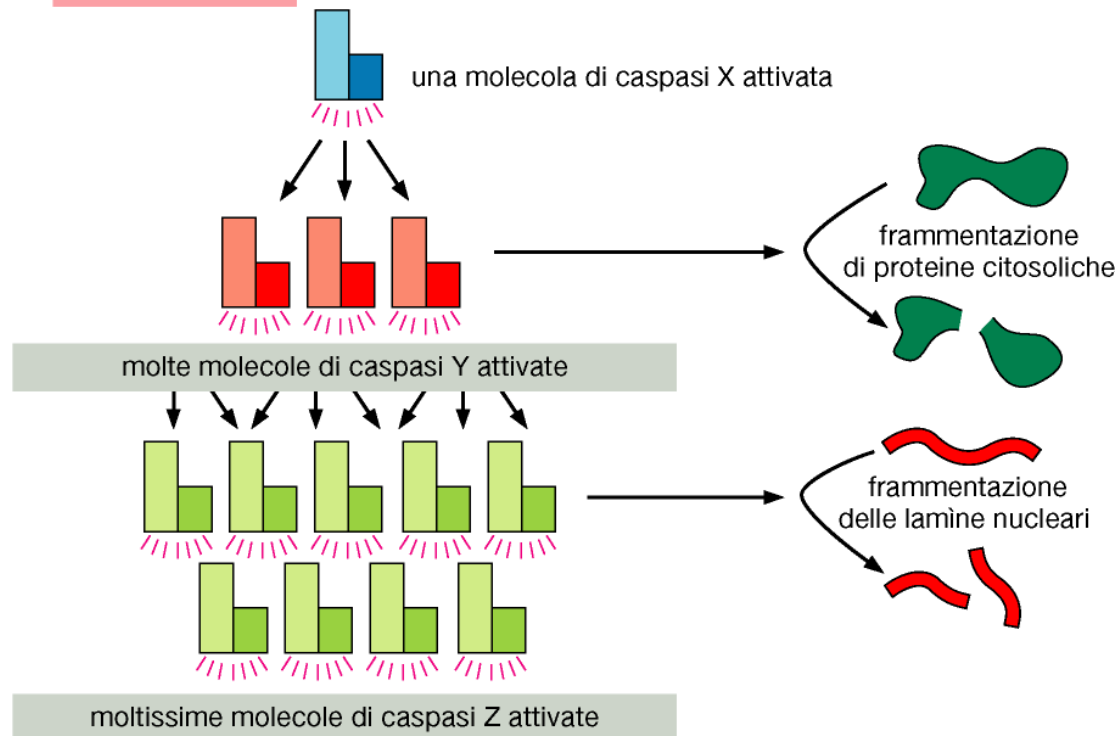


L'apoptosi si genera per opera delle **caspasi**

(A) attivazione della procaspasi



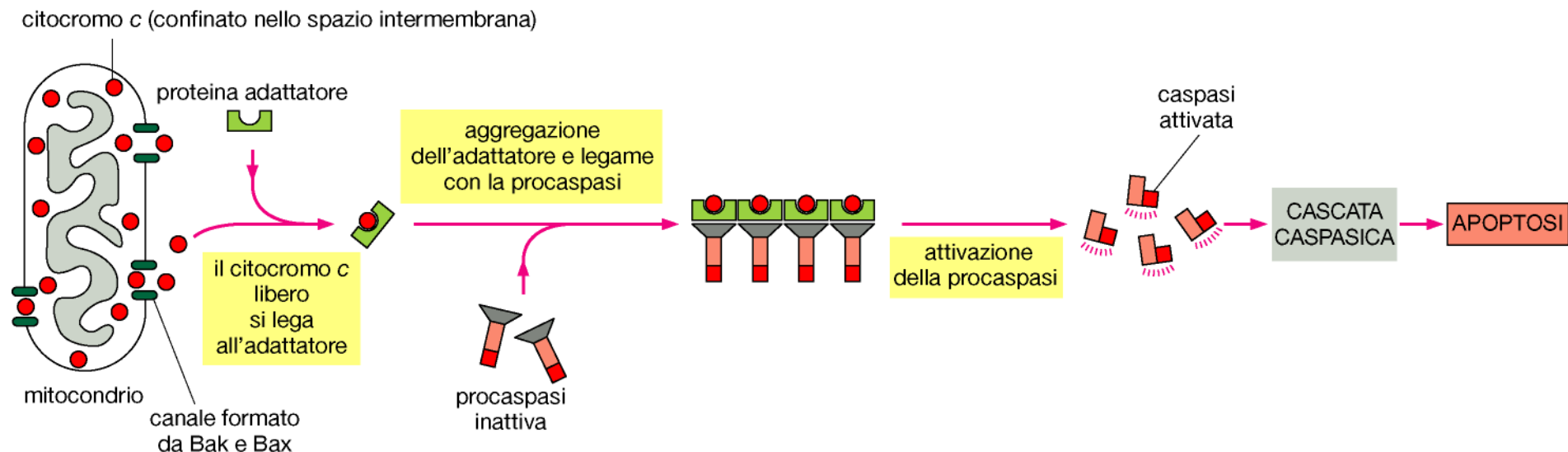
(B) cascata caspatica

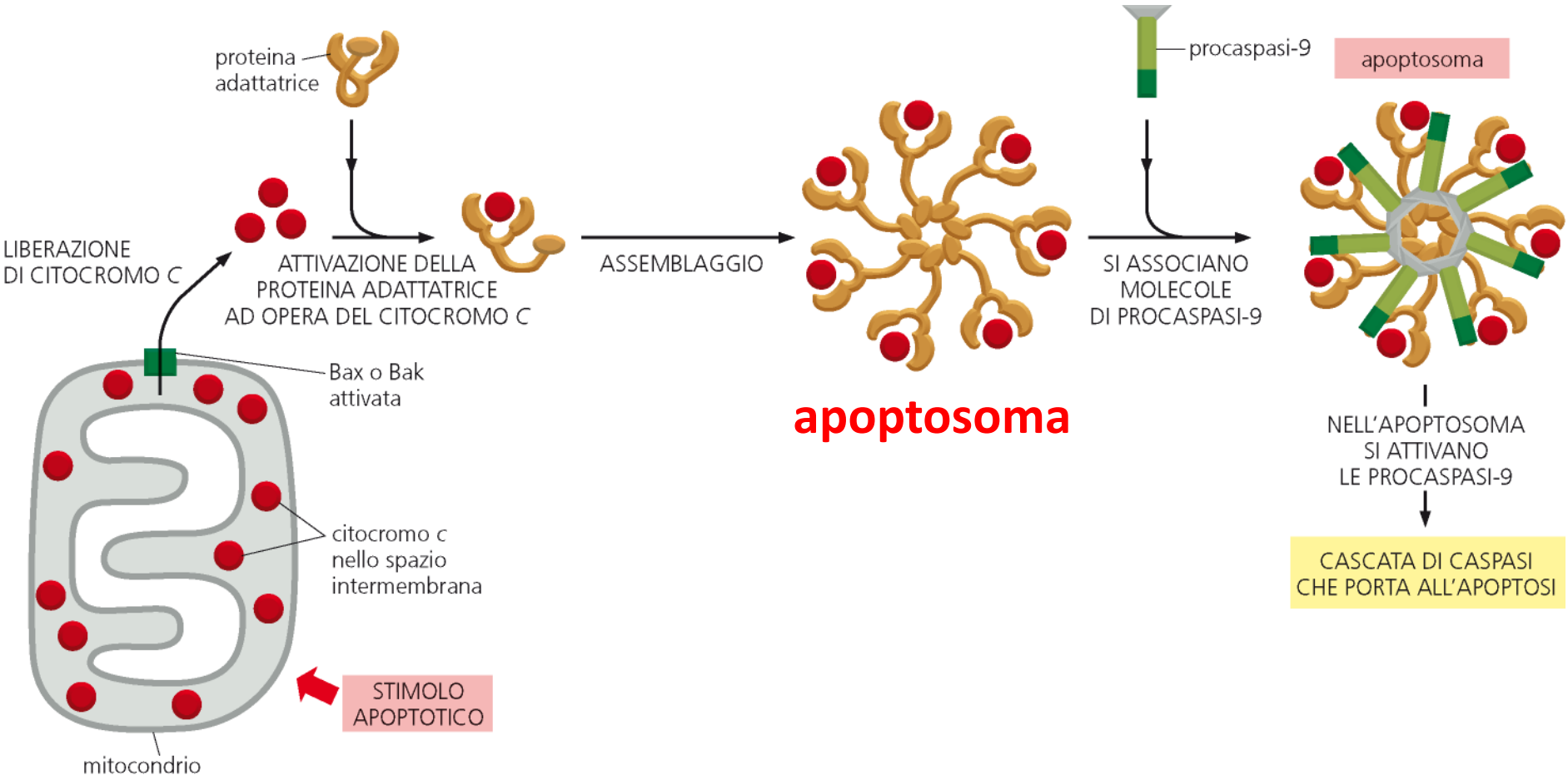


Tutte le cellule contengono procaspasi.

Importanti **regolatori** dell'**attività caspatica** appartengono alla famiglia di proteine intracellulari detta **Bcl-2**

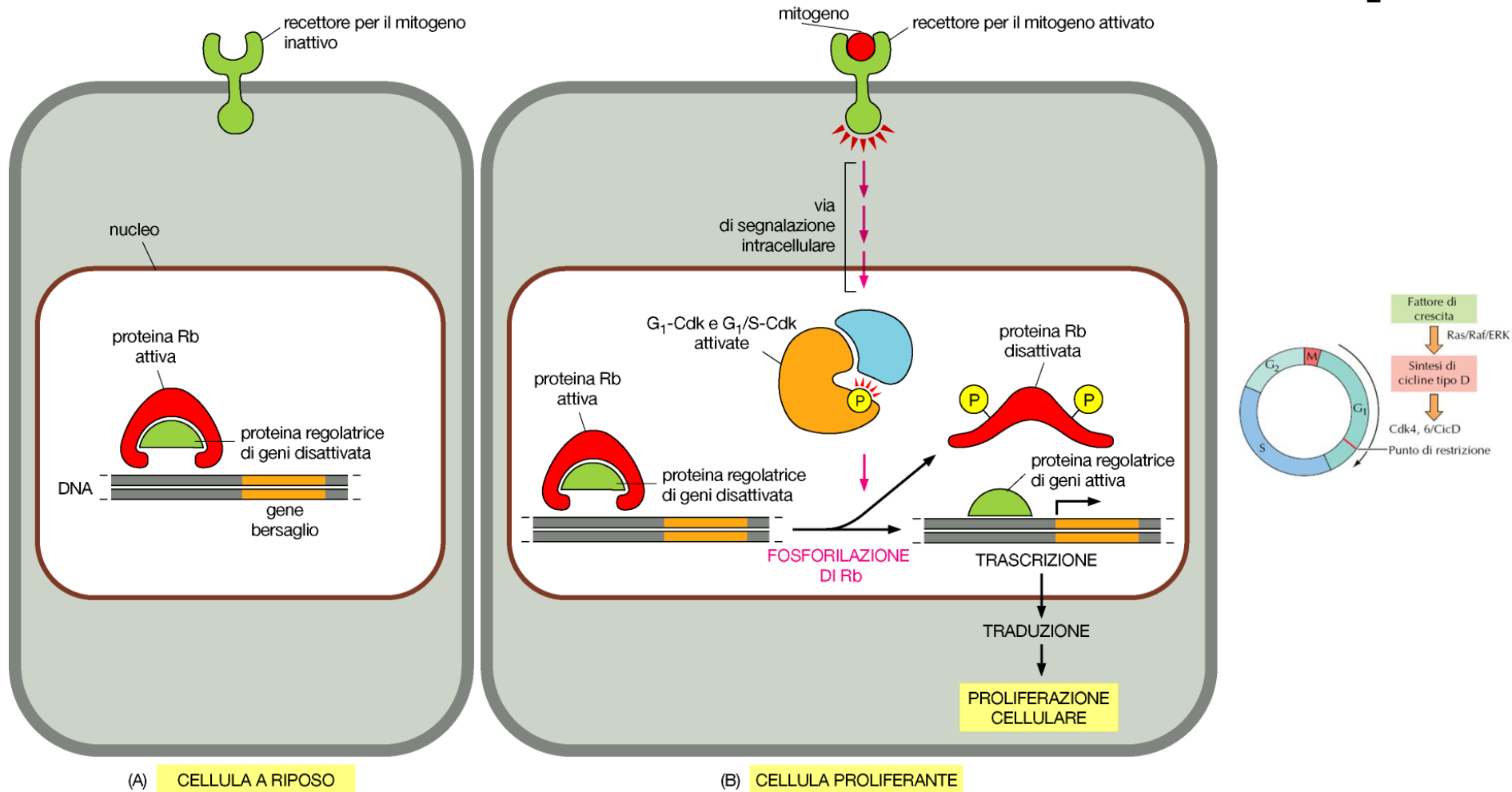
Alcuni membri innescano la cascata delle caspasi, quindi **l'apoptosi, altri la inibiscono**





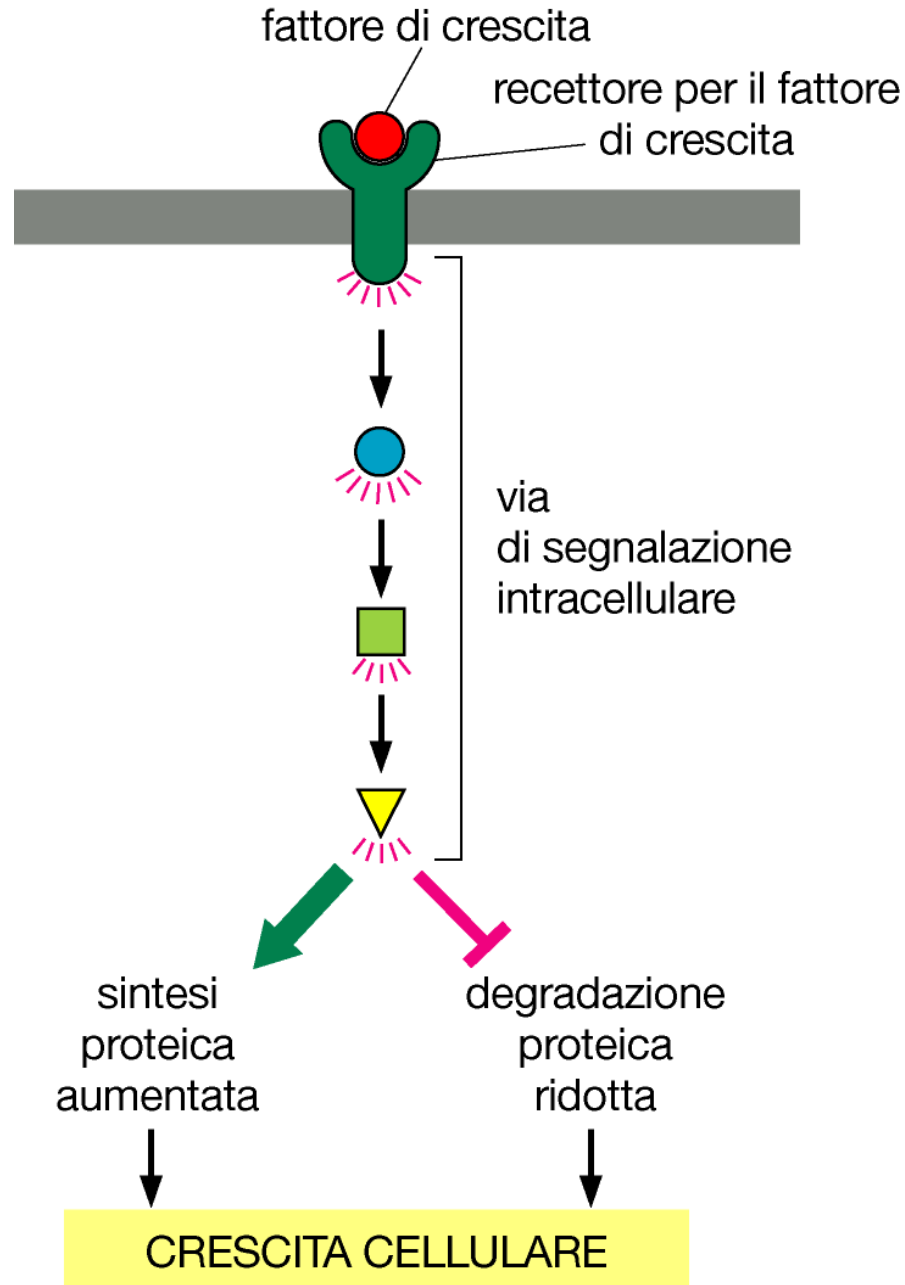
Le cellule animali necessitano di **segnali extracellulari** per **dividersi, crescere e restare in vita**

I **mitogeni** in genere agiscono sbloccando il passaggio tra G_1 ed S

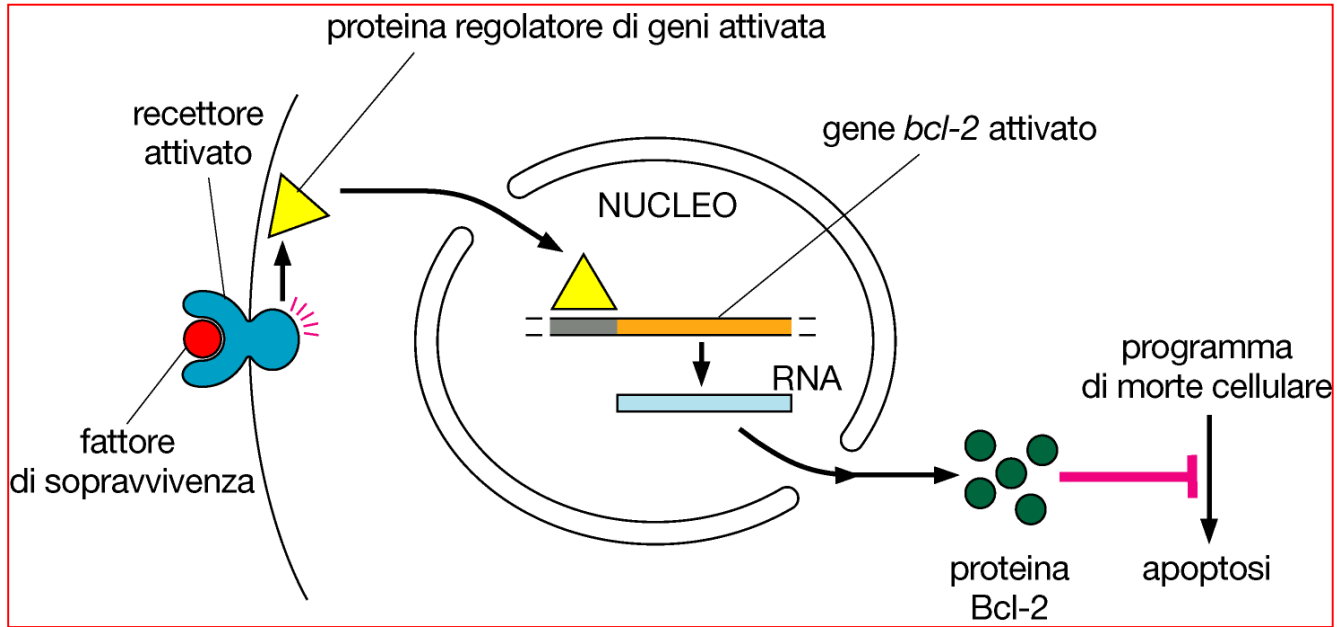


Esempi di mitogeni: **fattore di crescita piastrinico (PDGF)**, **fattore di crescita epatocitico**

Fattori di crescita



Fattori di sopravvivenza



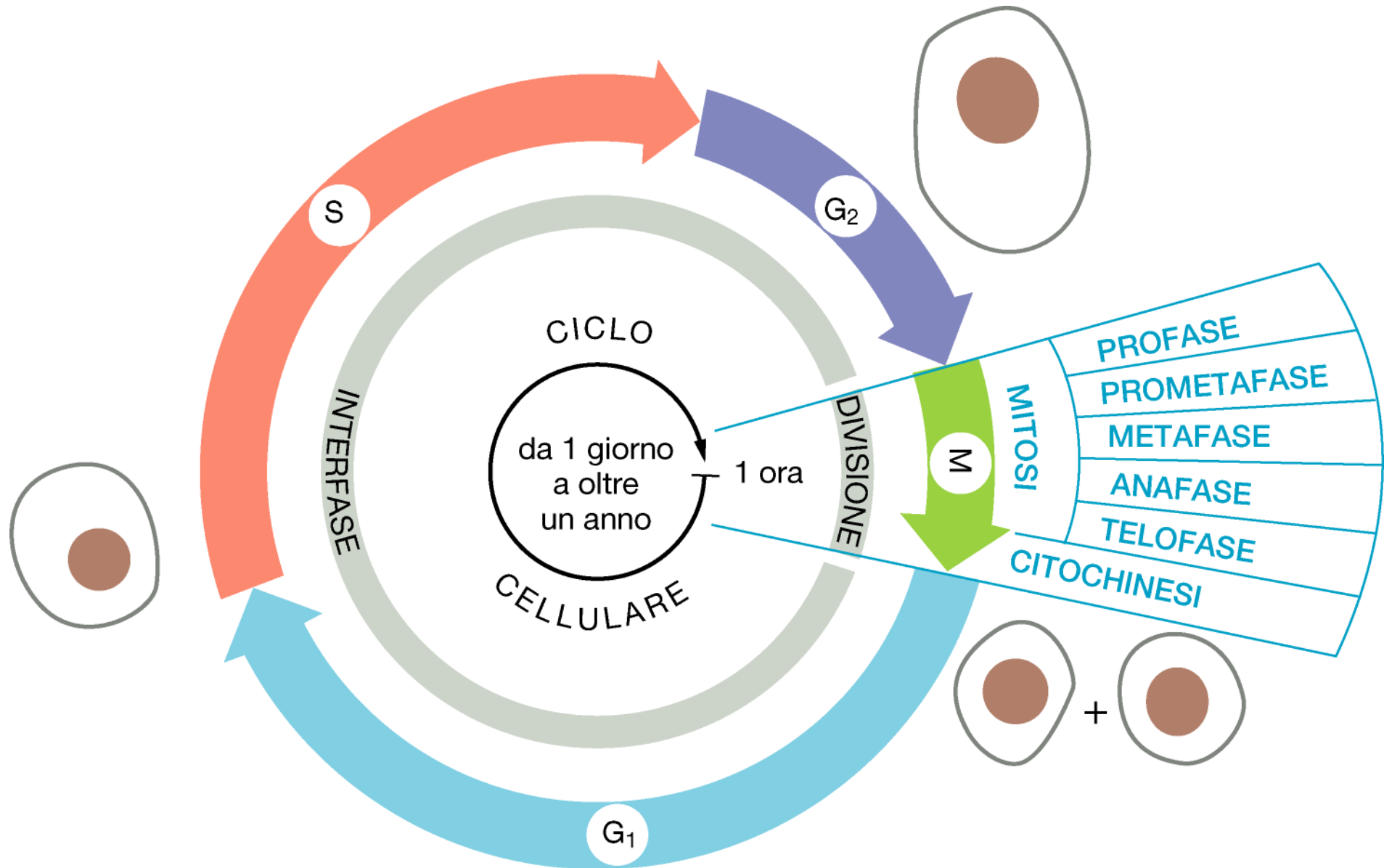
Esistono anche **segnali extracellulari** che agiscono negativamente, ovvero **inibiscono** la proliferazione, la crescita e la sopravvivenza

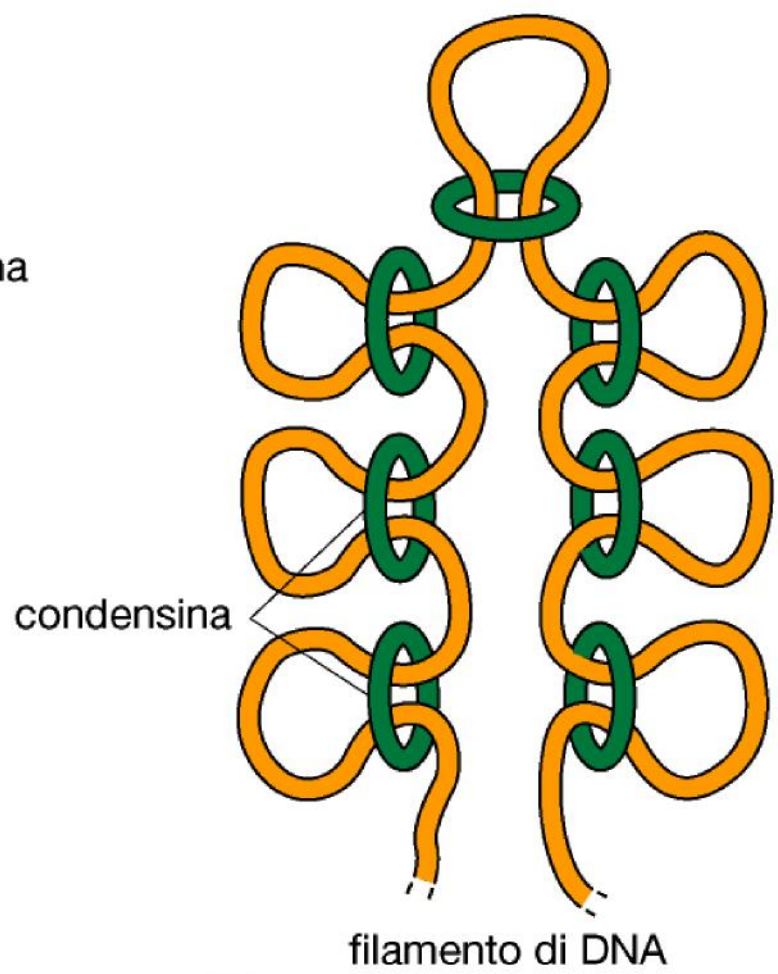
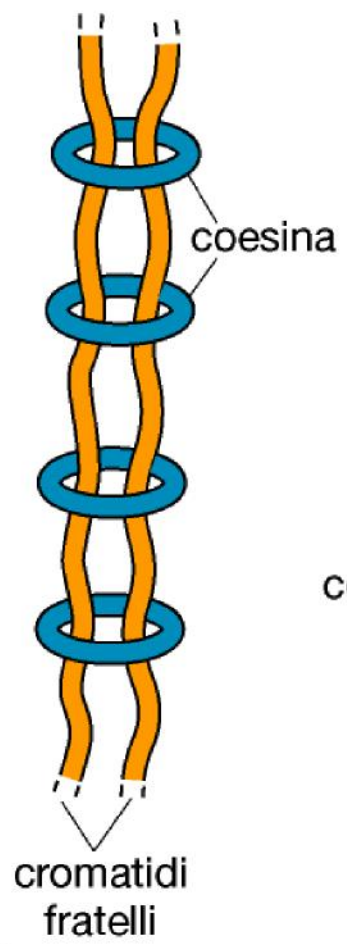
La divisione cellulare

Mitosi

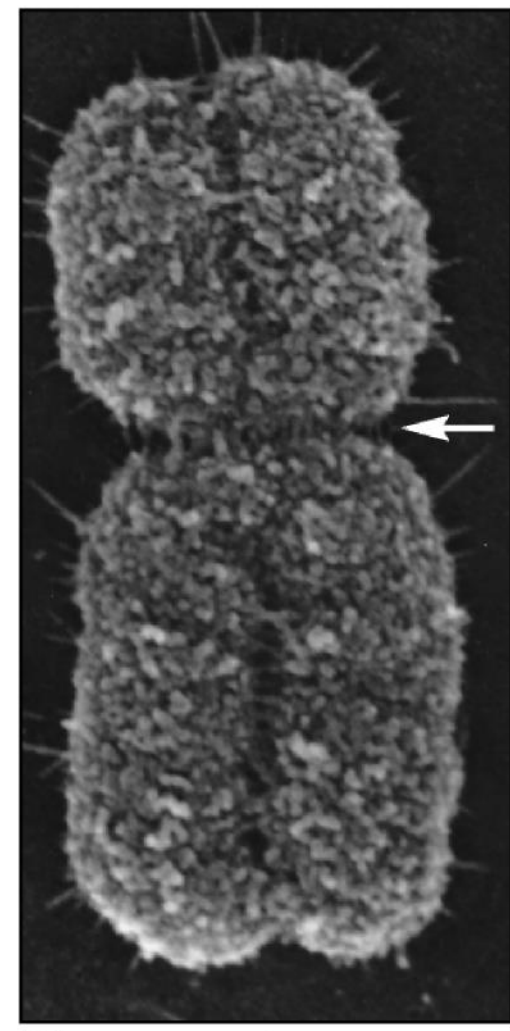
Citocinesi

Mitosi



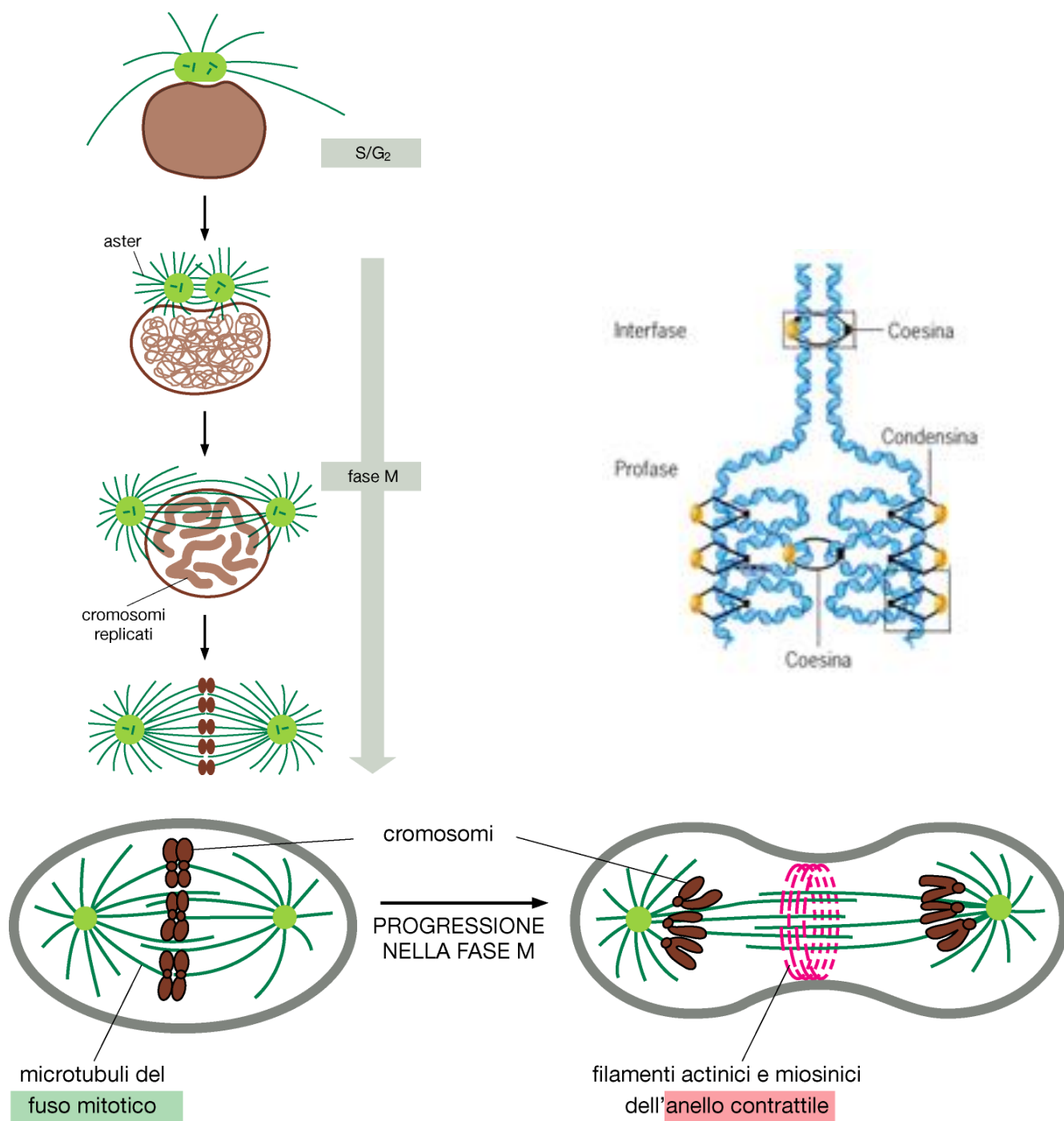


(B) avvolto nel cromosoma

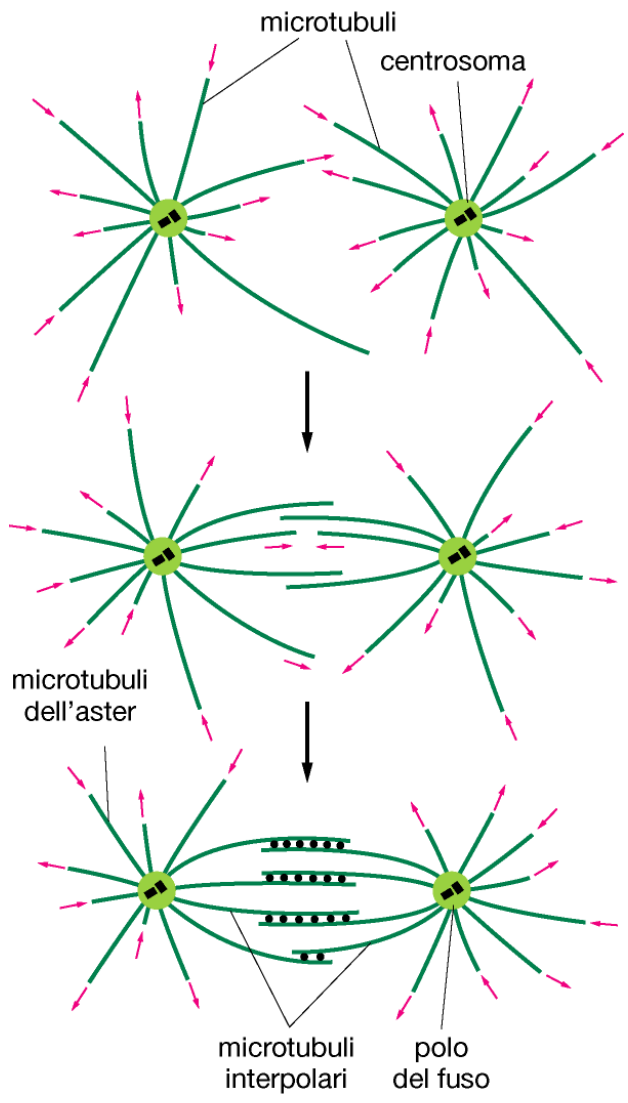


(C) 1 μm

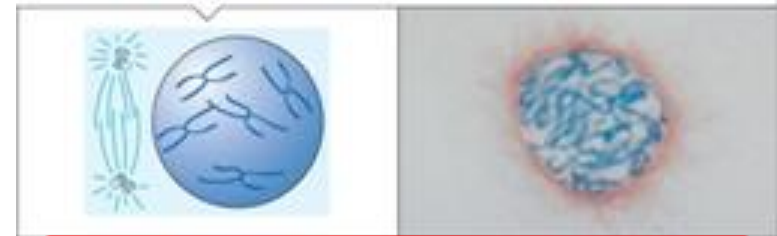
(A)



Il materiale cromosomico si condensa per formare **cromosomi mitotici compatti**
 I cromosomi sono costituiti da due **cromatidi** uniti tra loro a livello del **centromero**
 Il citoscheletro scompare e si assembla il **fuso mitotico**
 Il complesso di **Golgi e il RE si frammentano**; l'**inviluppo nucleare si disperde**



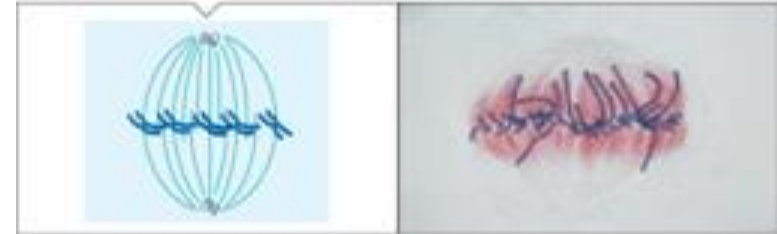
PROFASE



PROMETAFASE



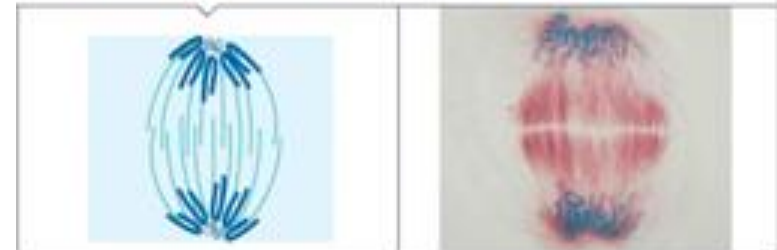
METAFASE



ANAFASE

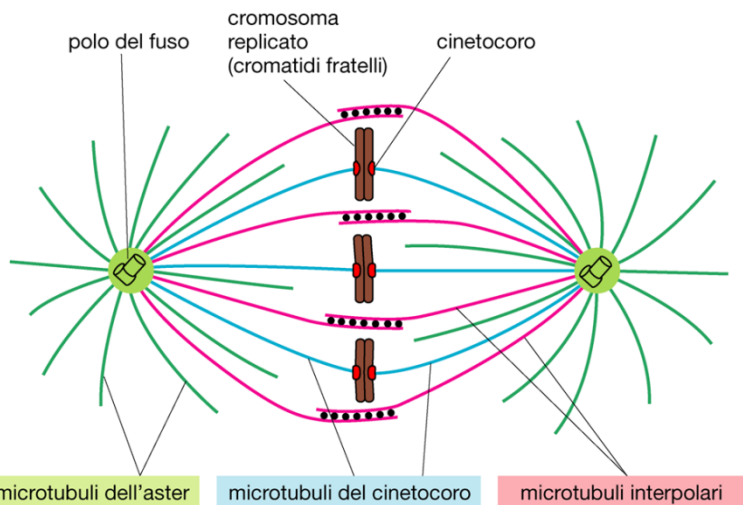
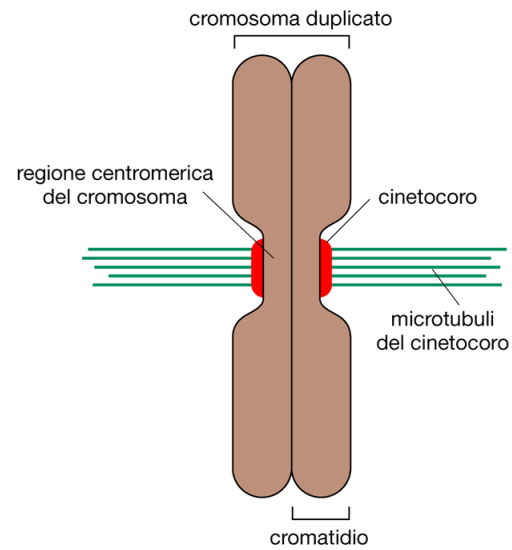


TELOFASE



I **microtubuli** cromosomici si collegano al **cinetocoro** dei cromosomi

I **cromosomi** si muovono **verso l'equatore del fuso**



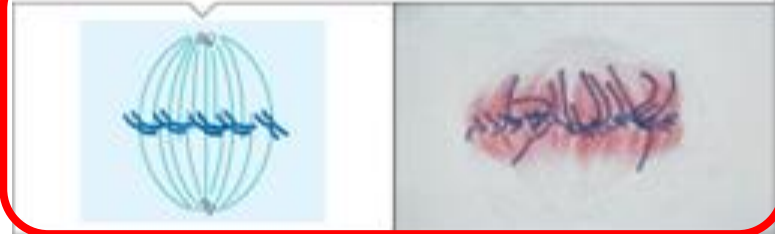
PROFASE



PROMETAFASE



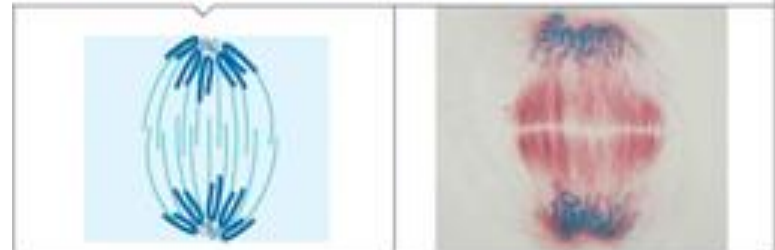
METAFASE



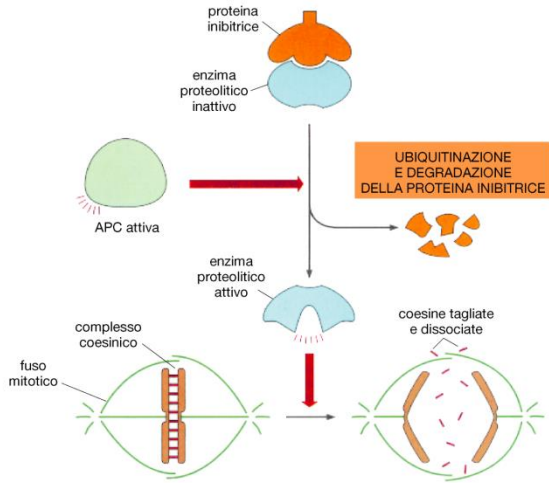
ANAFASE



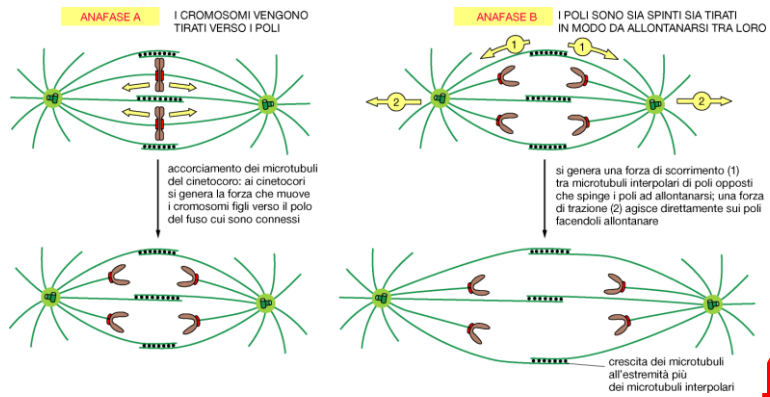
TELOFASE



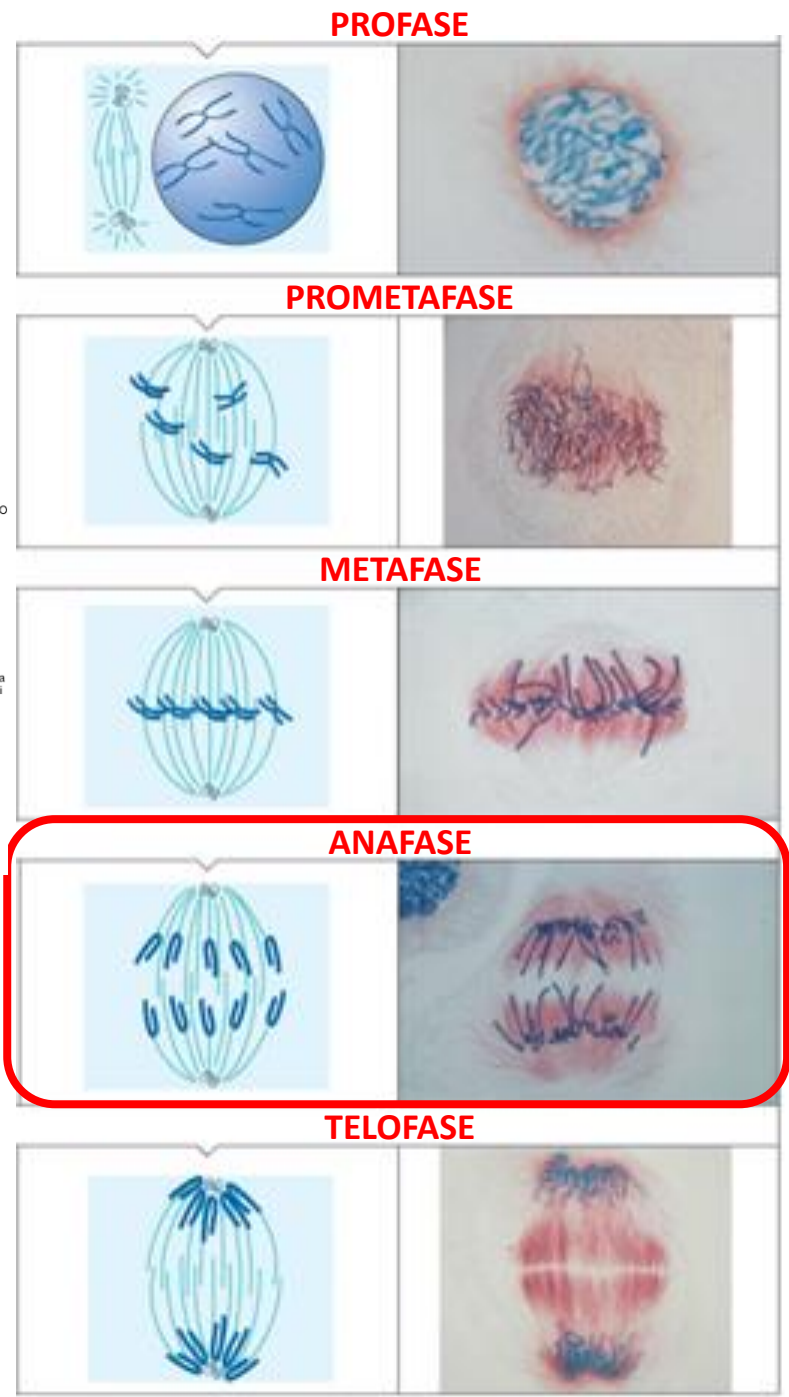
I **cromosomi** si allineano sulla **piastra metafasica** connessi ad entrambi i poli dei microtubuli cromosomici

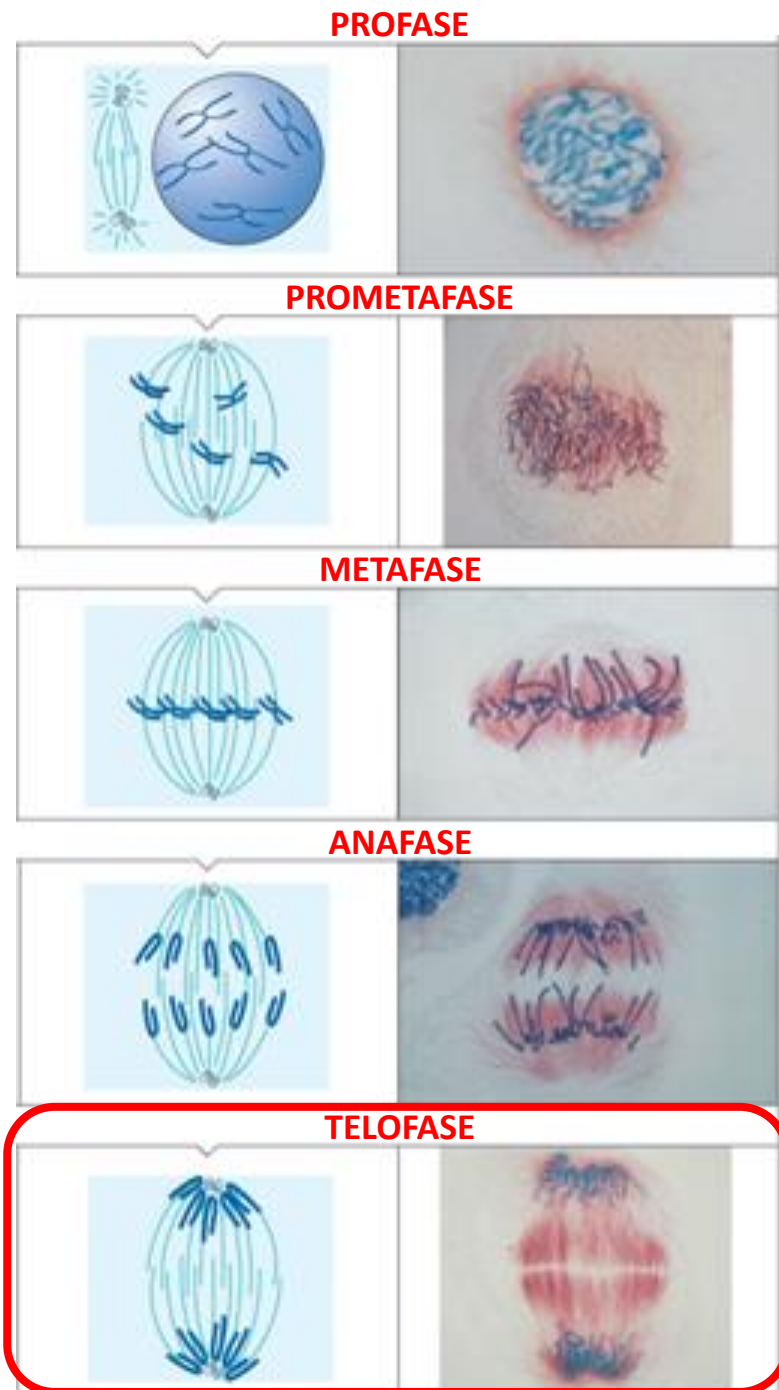
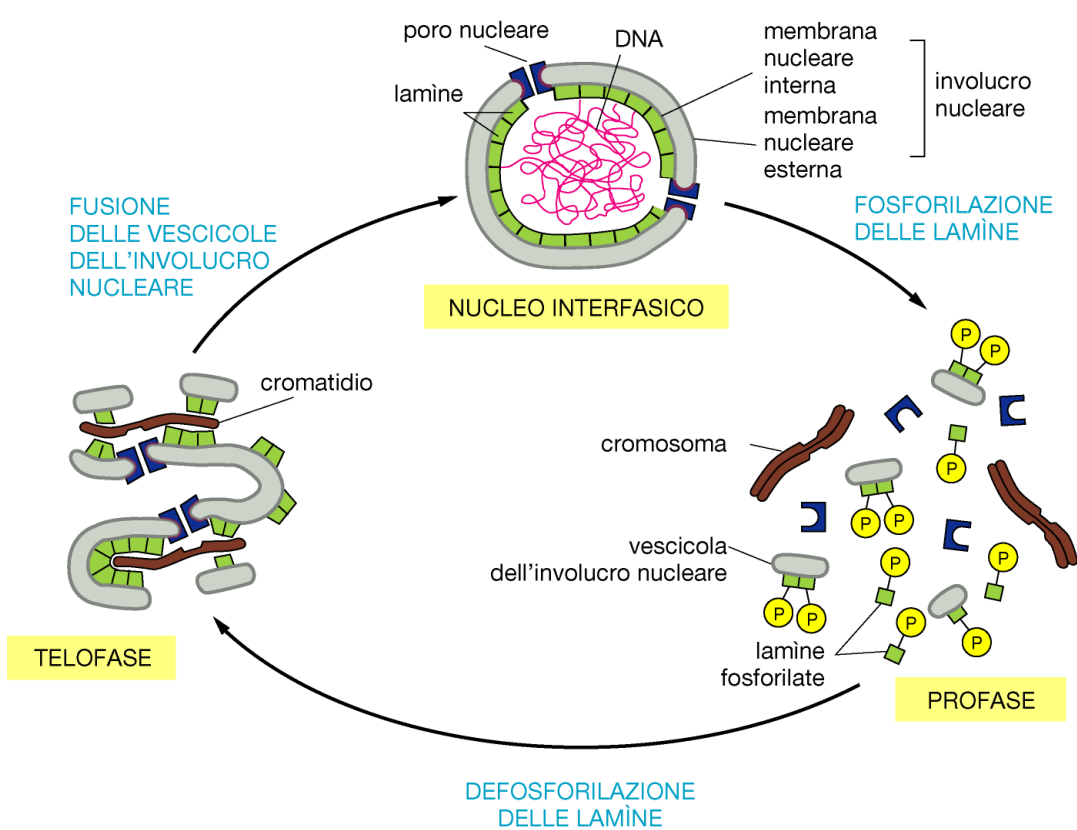


Complesso promotore dell'anafase



- I centromeri si dividono e **i cromatidi si separano**
- I **cromatidi** si muovono verso i **poli opposti** del fuso (Anafase A)
- I **poli** del fuso si allontanano in **direzione opposta** (Anafase B)





Alla mitosi alcune componenti cellulari si ripartiscono casualmente nelle due cellule figlie; altri organelli si frammentano

I **cromosomi** si raggruppano ai **poli opposti**

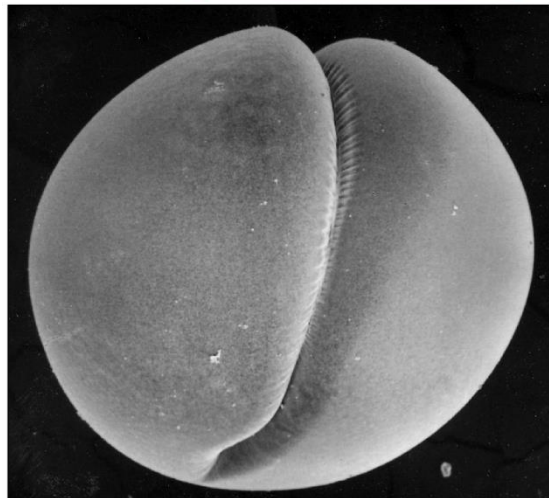
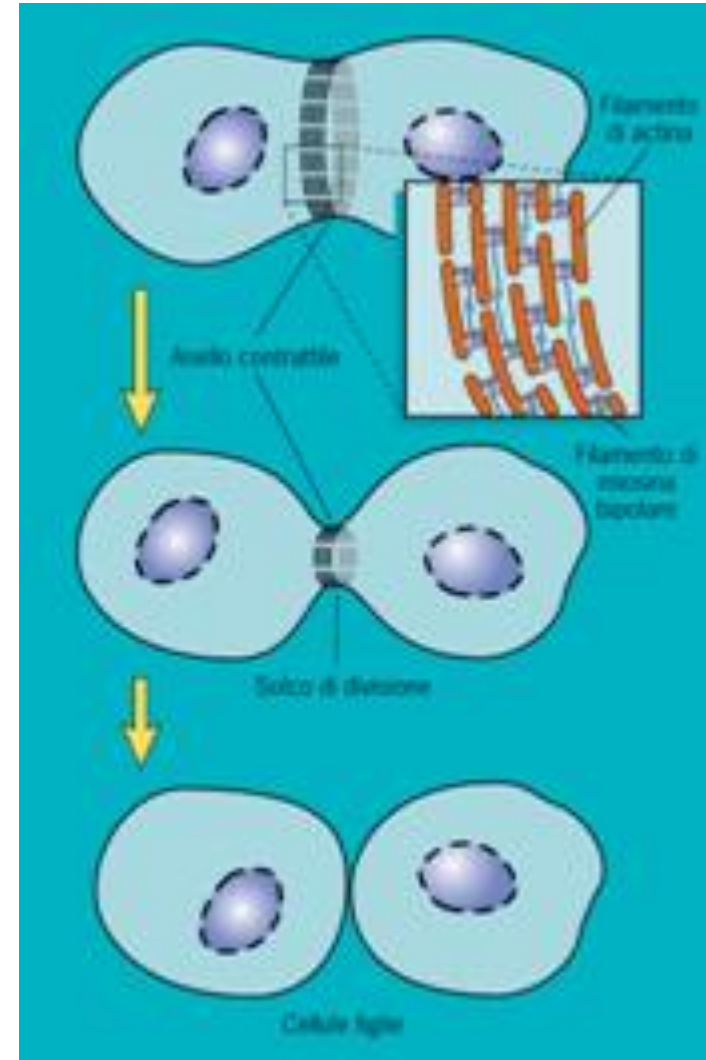
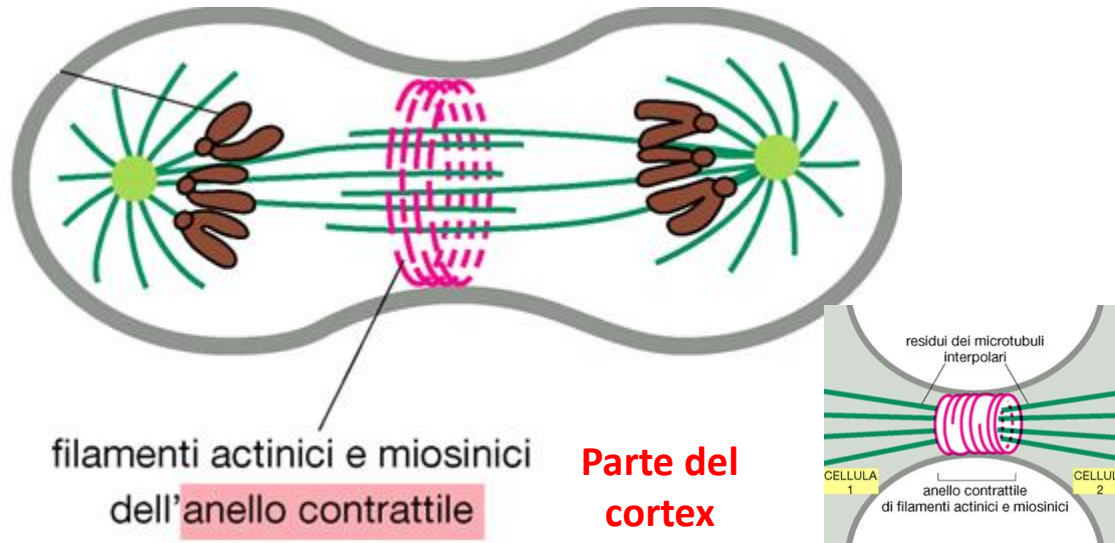
I cromosomi **si disperdono**

L'involucro nucleare si riassume intorno ai cromosomi raggruppati

Si riformano l'apparato di Golgi ed il RE

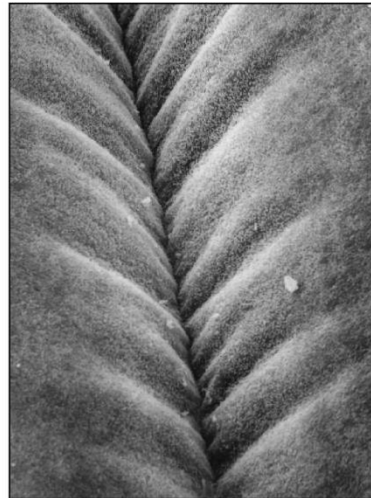
Citocinesi

Inizia all'anafase ma si completa solo quando si saranno formati i due nuclei figli



(A)

200 μm



(B)

25 μm

Solco di scissione