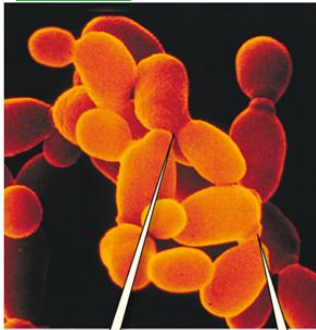


CICLO CELLULARE

Insieme di eventi che si verificano per produrre due cellule figlie a partire da una cellula madre

(a) Riproduzione



Le cellule di lievito si dividono per gemmazione. Questa si è appena divisa...

... e questa sta appena iniziando.

(b) Crescita



La divisione cellulare contribuisce alla crescita di questo tessuto radicale.

(c) Rigenerazione



La divisione cellulare contribuisce alla rigenerazione della coda della lucertola.

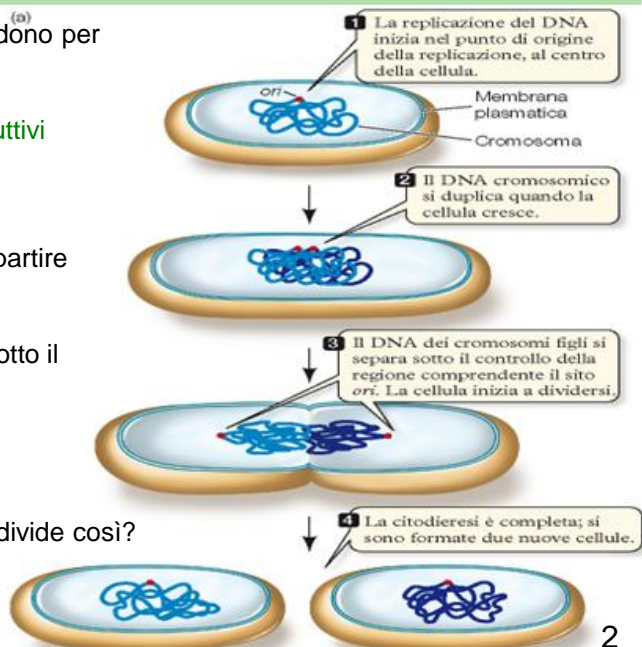
CICLO CELLULARE nei PROCARIOTI

Le cellule procariotiche si dividono per **scissione**:

Importanza dei **segnali riproduttivi** (ambiente esterno)

- 1) **Replicazione** del DNA (a partire dal sito **ori**)
- 2) **Segregazione** del DNA (sotto il controllo del sito **ori**)
- 3) **Citodieresi**

Quale organello eucariotico si divide così?



CICLO CELLULARE negli EUCARIOTI

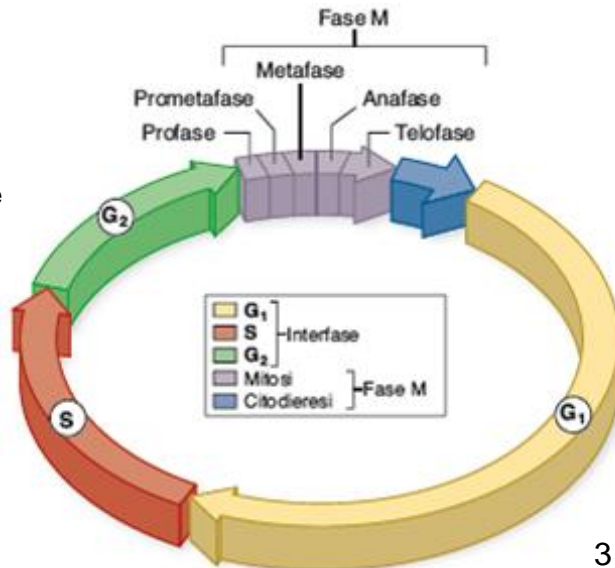
La dimensione e la complessità maggiore degli eucarioti richiede un ciclo cellulare più complesso

INTERFASE:

Fase preparatoria alla divisione cellulare (G_1 , S, G_2).

FASE M:

Fase della divisione cellulare (mitosi e citodieresi)



INTERFASE: FASE G_1 (gap 1)

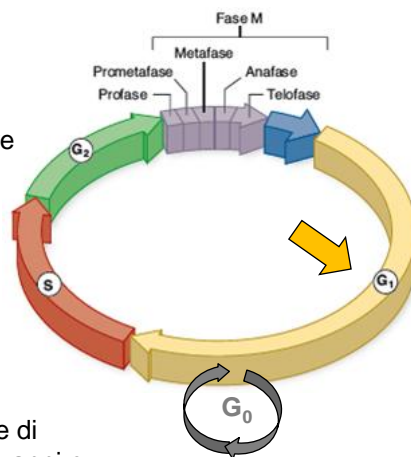
E' la fase principale di **crescita della cellula** (dopo la citodieresi e prima della sintesi del DNA).

- Avviene la **sintesi di proteine, carboidrati e lipidi** necessari alla cellula
- Normale **metabolismo** della cellula
- In genere è la fase **più lunga** del ciclo cellulare

Responsabile della durata variabile del ciclo cellulare:

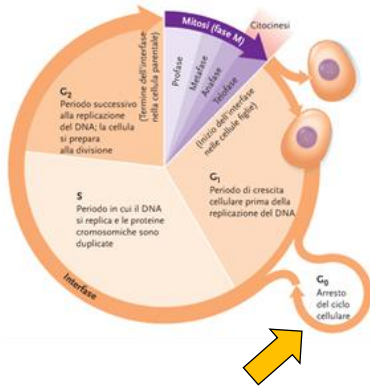
- Cellule embrionali (8-20 minuti)
- Cellule di mammifero adulte (20 ore)
- Epatociti maturi (un anno)

Durante la G_1 molte cellule entrano in una fase di pausa (G_0) in cui possono rimanere per giorni, anni o permanentemente



INTERFASE: FASE G_0

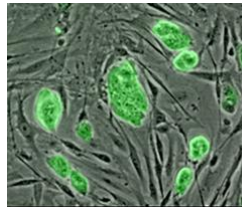
Fase di quiescenza tipica di cellule in attesa di stimoli proliferativi o di cellule differenziate non più in grado di duplicarsi



Cellule nervose,
irreversibile



Cellule muscolari
cardiache, irreversibile



Cellule staminali
(totipotenti), reversibile

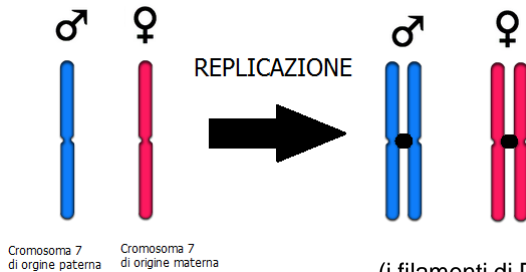
5

INTERFASE: FASE S

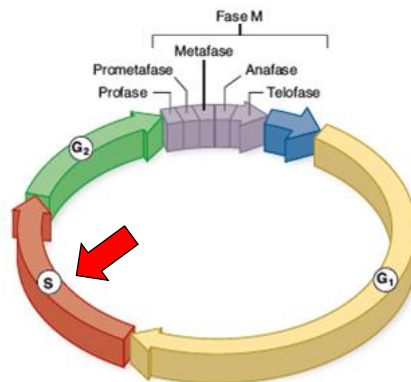
Fase di replicazione del DNA e di sintesi proteine cromosomiche (tra la fase G_1 e la G_2)

- Sintesi di DNA
- Controllo della corretta replicazione

Il ciclo cellulare procede solo se la fase S si conclude correttamente



(i filamenti di DNA replicati non sono ancora condensati!)

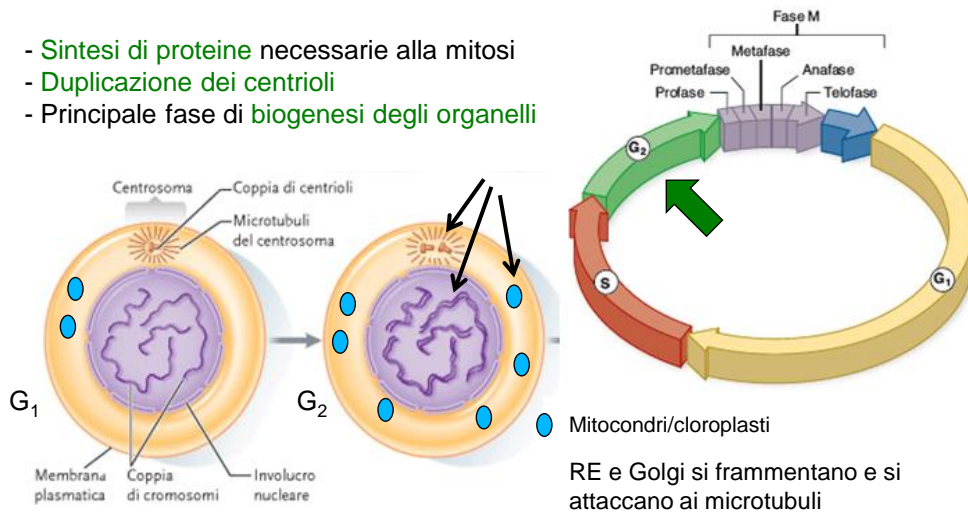


6

INTERFASE: FASE G2 (gap 2)

Seconda fase di crescita della cellula e di preparazione alla mitosi
(dopo la sintesi del DNA e prima della mitosi)

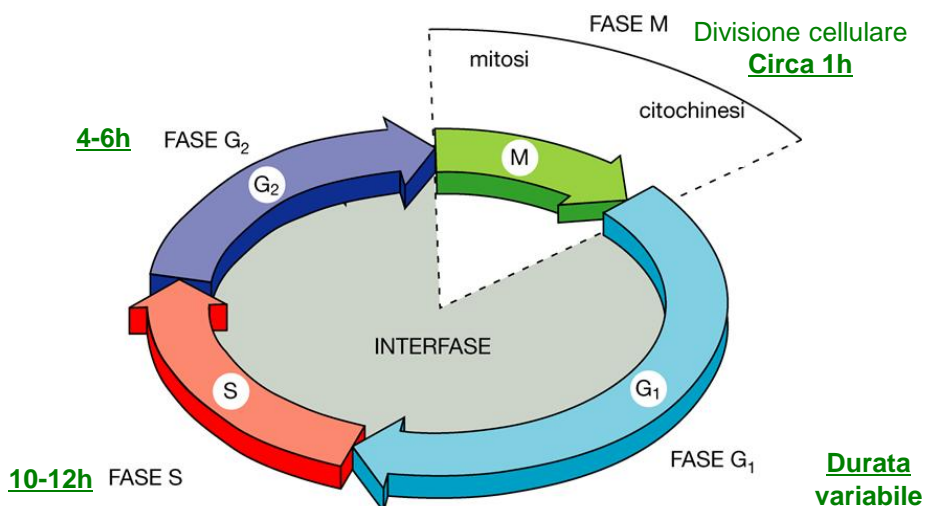
- Sintesi di proteine necessarie alla mitosi
- Duplicazione dei centrioli
- Principale fase di biogenesi degli organelli



7

DURATA del CICLO CELLULARE

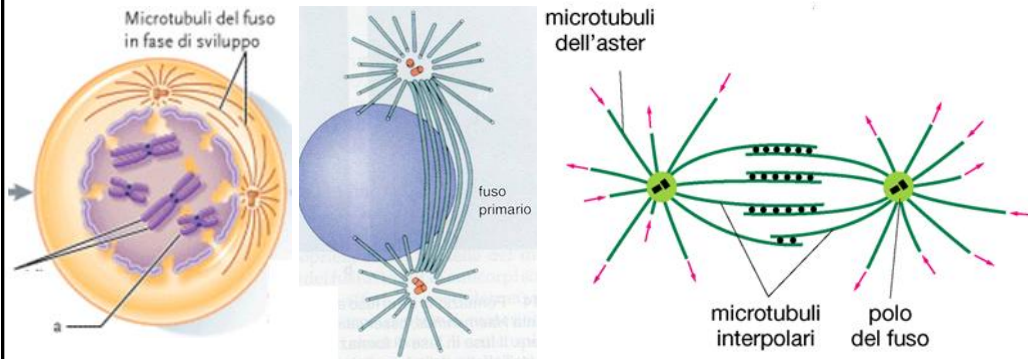
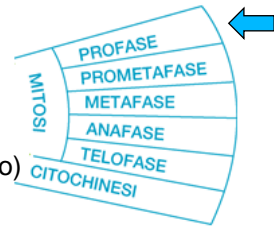
La durata dipende soprattutto dall'interfase ed in particolare dalla fase G₁.
In media l'interfase occupa il 90% del tempo.



8

MITOSI: PROFASE

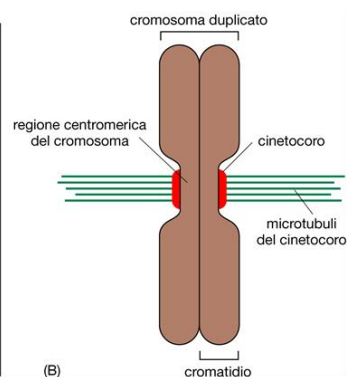
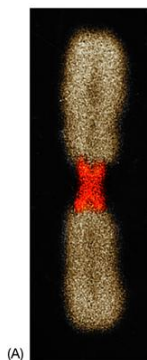
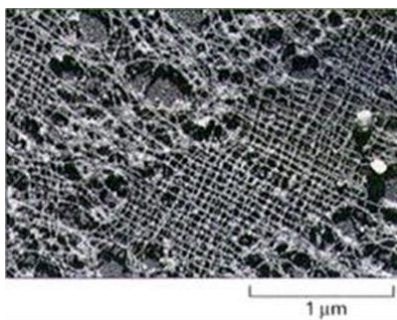
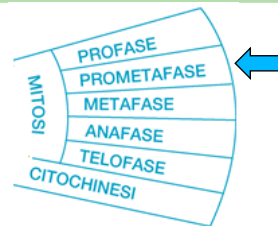
- I cromosomi condensano (visibili al microscopio ottico)
- Il nucleo comincia a disgregarsi
- Comincia a formarsi il fuso mitotico (i centrosomi duplicati si allontanano ed i microtubuli si allungano)



9

MITOSI: PROMETAFASE

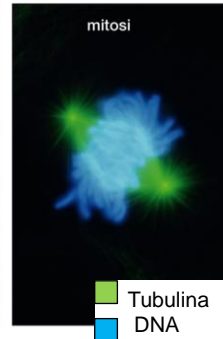
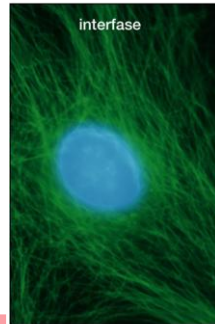
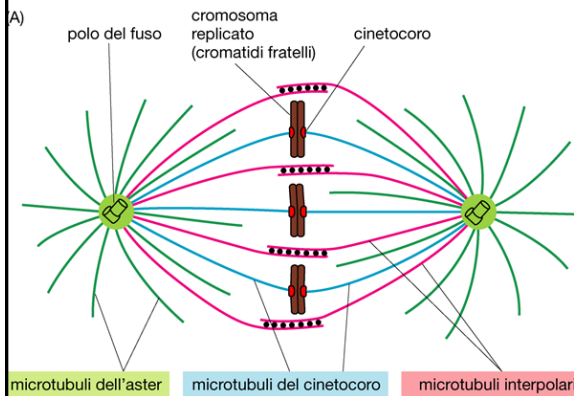
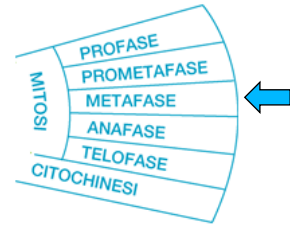
- L'involucro nucleare si dissolve (fosforilazione delle lamìne)
- I microtubuli si legano ai cromosomi



10

MITOSI: METAFASE

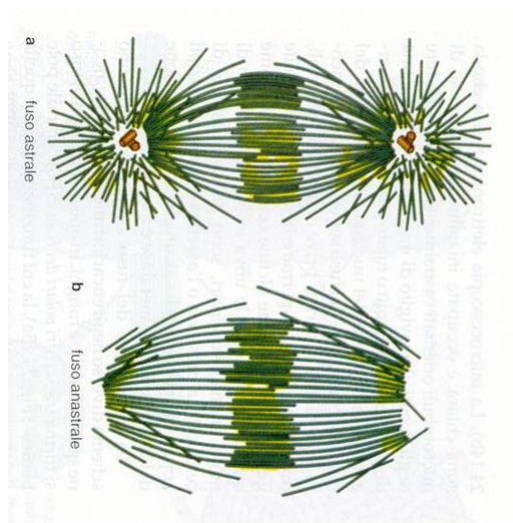
- I cromosomi si spostano al centro della cellula
(sulla piastra equatoriale)



11

MITOSI: METAFASE nei vegetali

Nelle cellule vegetali il **fuso anastrale** è privo sia di aster e di centrioli



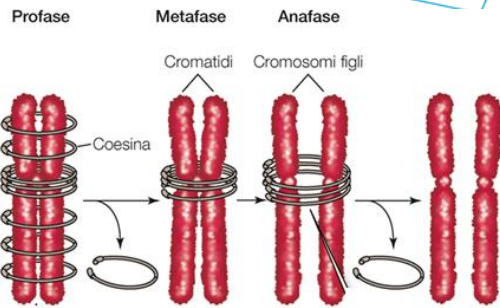
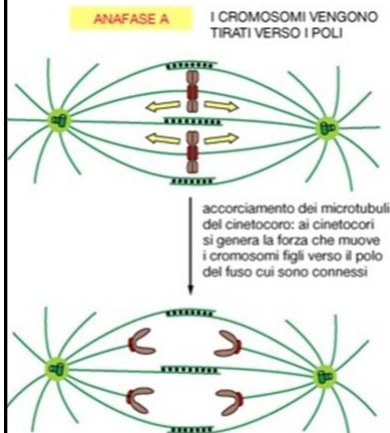
Cellule animali

Cellule vegetali

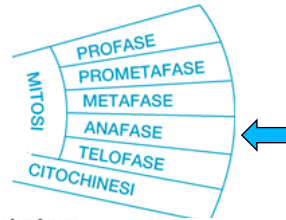
12

MITOSI: ANAFASE

- I cromatidi si dirigono ai poli opposti della cellula (segregazione)



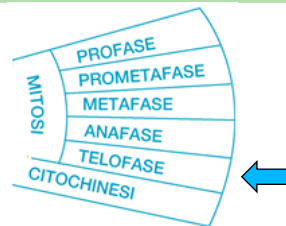
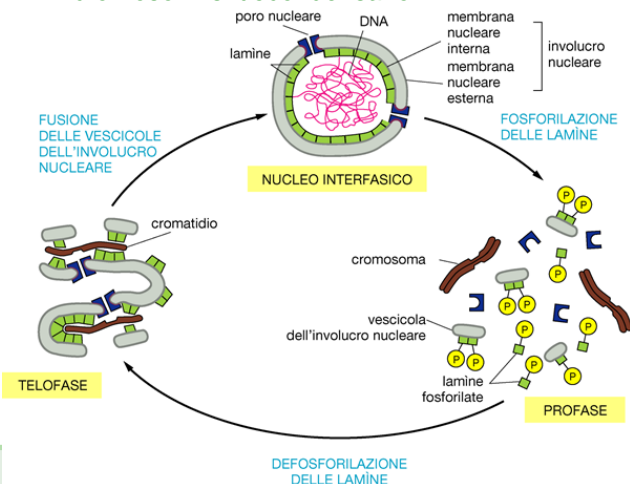
- La coesina viene rimossa in anafase
- Movimento: proteine motrici + accorciamento dei microtubuli



13

MITOSI: TELOFASE

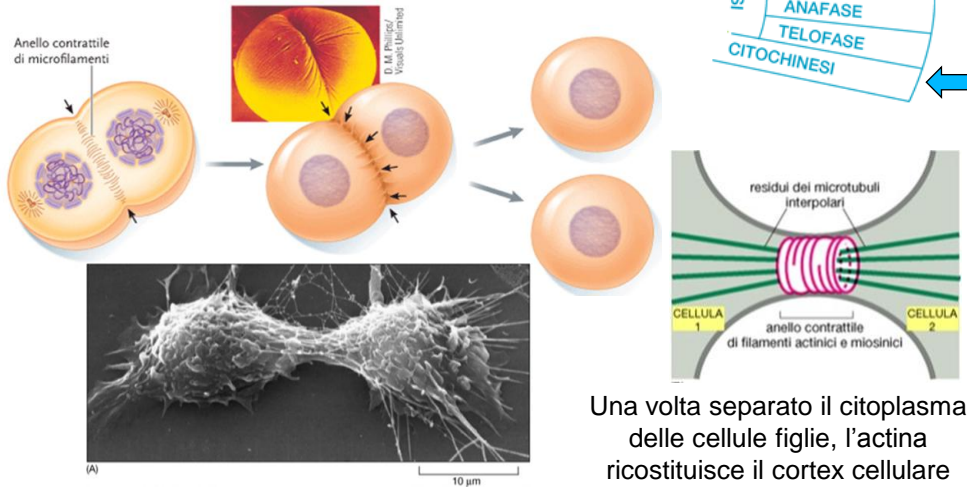
- I microtubuli del cinetocore si disassemblano
- Si forma un anello contrattile di actina
- Comincia a riformarsi l'involucro nucleare (defosforilazione delle lamine)
- I cromosomi si decondensano



14

CITOCHINESI

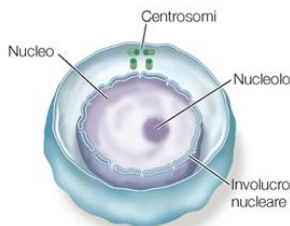
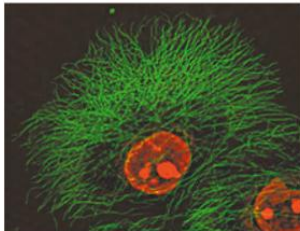
La mitosi corrisponde alla divisione dei nuclei, mentre la **citochinesi** (o **citodieresi**) corrisponde alla divisione del citoplasma.



15

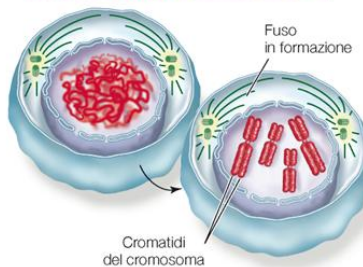
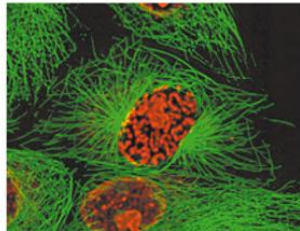
RIEPILOGO MITOSI (1)

Interfase



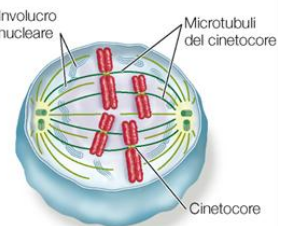
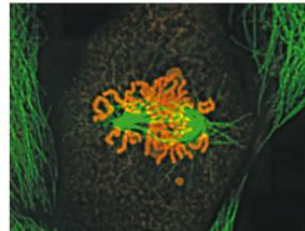
1 Durante la fase S dell'interfase, il nucleo replica il proprio DNA e i centrosomi.

Profase



2 La cromatina si avvolge progressivamente divenendo via via più compatta e condensandosi in forma di cromosomi. Ogni cromosoma è formato da una coppia di cromatidi fratelli identici.

Prometafase

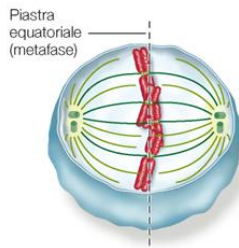
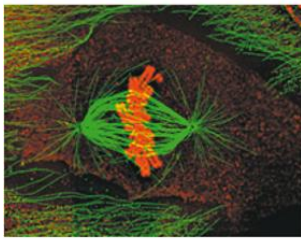


3 L'involocho nucleare si frammenta. Compiono i microtubuli del cinetocore che connettono i cinetocori ai poli.

16

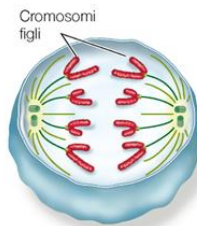
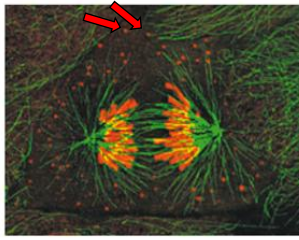
RIEPILOGO MITOSI (2)

Metafase



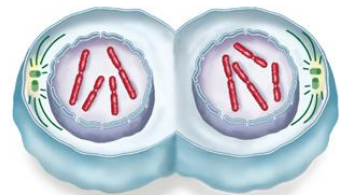
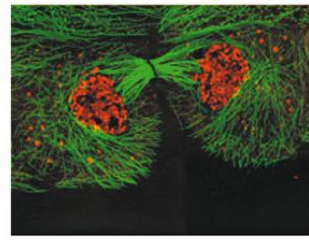
4 Tutti i centomeri dei cromosomi risultano allineati sul piano equatoriale, al centro della cellula.

Anafase



5 La coppia di cromatidi fratelli si separa e i nuovi cromosomi figli cominciano a spostarsi verso i poli.

Telofase



6 I cromosomi figli raggiungono i poli. Quando la telofase si conclude, l'involucro nucleare e i nucleoli si riformano, la cromatina diventa meno compatta e la cellula entra in una nuova interfase.

17

CONTROLLO del CICLO CELLULARE

La cellula controlla se è il caso di **fermarsi** o **avanzare** nel ciclo cellulare.

Controllo G_2/M :

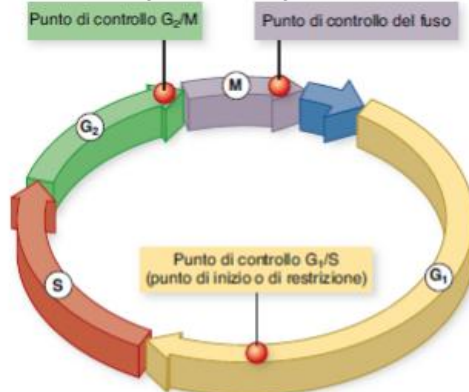
Il DNA si è interamente replicato? Il DNA neosintetizzato è integro?

Controllo del fuso:

I cromosomi sono correttamente legati al fuso mitotico?

CRITERI per la scelta:

- Condizioni ambientali
- Correttezza della fase precedente



Controllo G_1/S o punto di restrizione:

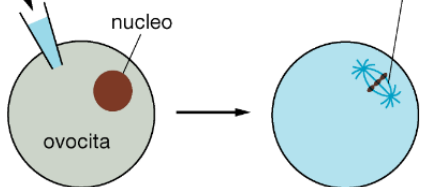
l'ambiente è favorevole? (fattori di crescita, nutrienti, enzimi)
Il DNA è integro?

18

ESPERIMENTO: ESISTENZA di REGOLATORI

Ipotesi: la cellula produce delle molecole in grado di indurre i passaggi di fase

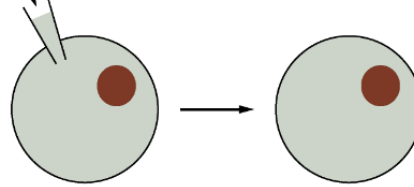
SI INIETTA DEL CITOPLASMA
ESTRATTO
DA UNA CELLULA
IN FASE M



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)

Conclusione: il citoplasma di una cellula contiene molecole in grado di controllare il ciclo cellulare

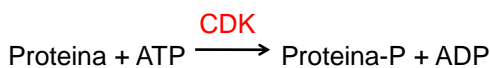
19

CICLINE e CDK (chinasi ciclina dipendenti)

Sono i principali regolatori del ciclo cellulare.

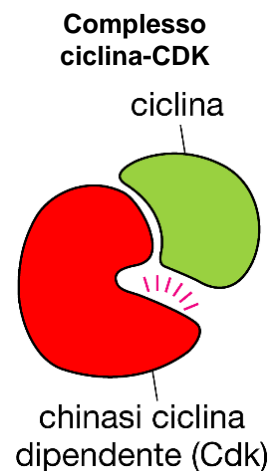
Cdk (chinasi ciclina dipendenti)

Sono enzimi con attività proteina-chinasi:



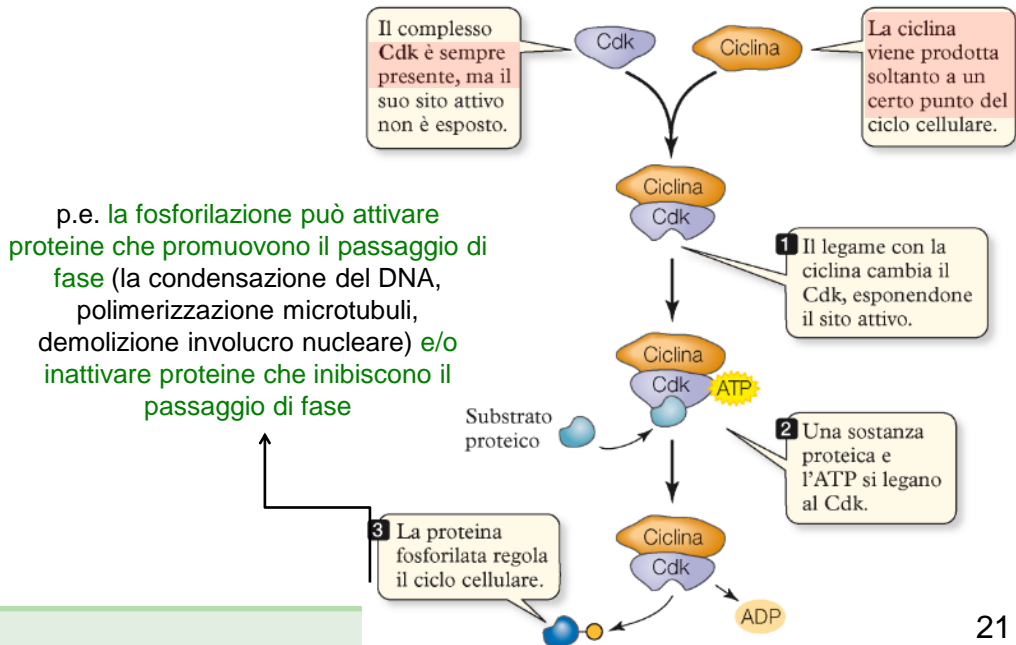
Cicline:

Sono attivatori allosterici delle CDK



20

MECCANISMO d'AZIONE di CICLINA-CDK



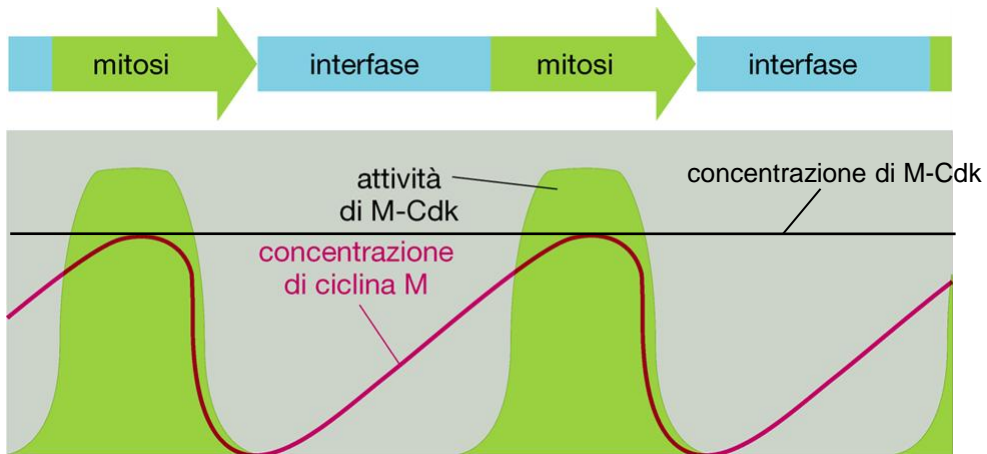
21

CONCENTRAZIONE di CICLINE e CDK

Per esempio l'ingresso in mitosi è regolato da "ciclina M" e da "M-Cdk".

La concentrazione di Cdk è costante durante il ciclo cellulare.

La concentrazione di ciclina M raggiunge il massimo in mitosi e poi crolla.

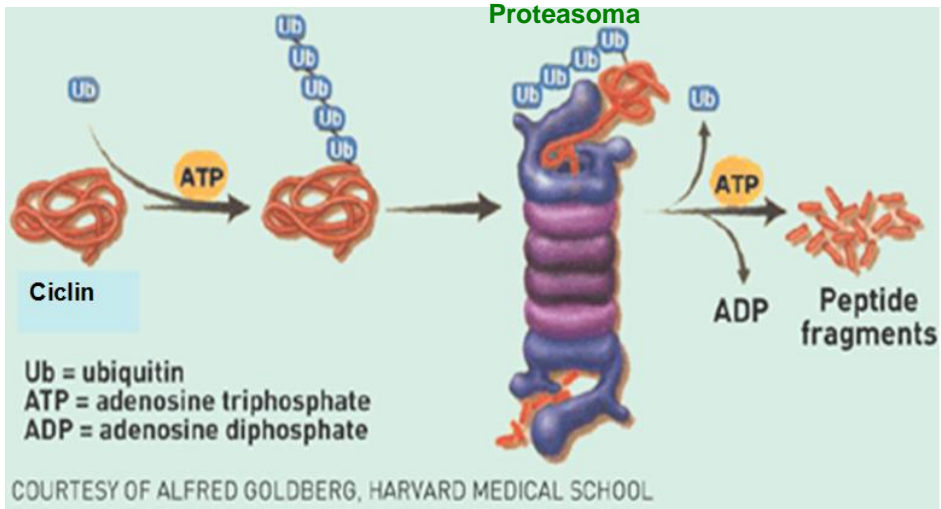


Perchè questo sistema è più efficiente rispetto alla sintesi/degradazione di M-Cdk?

22

DEGRADAZIONE delle CICLINE

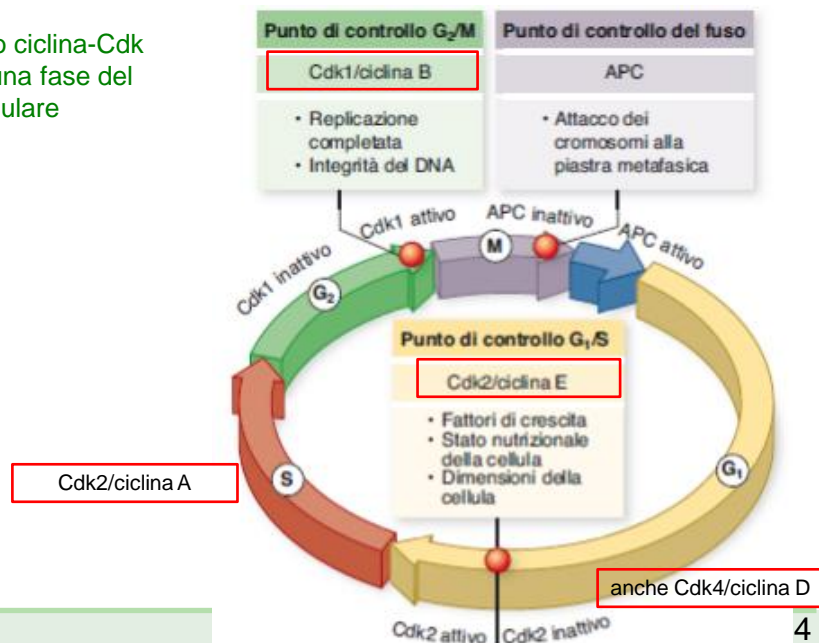
La degradazione di una ciclina permette l'inattivazione di una Cdk ed il passaggio alla fase successiva. Come avviene?



23

CICLINE e CDK nei PUNTI DI CONTROLLO

Ogni complesso ciclina-Cdk è specifico di una fase del ciclo cellulare



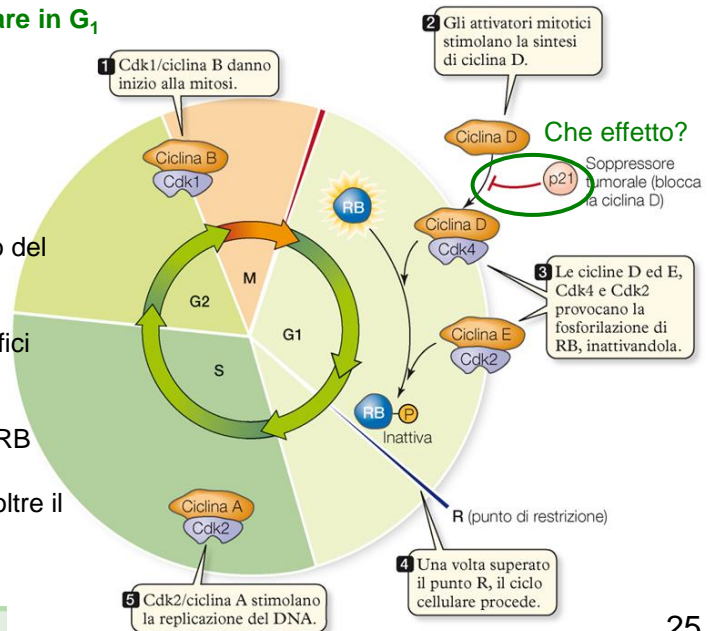
4

ESEMPI di REGOLATORI: proteine RB e p21

RB blocca il ciclo cellulare in G₁

MECCANISMO d'AZIONE:

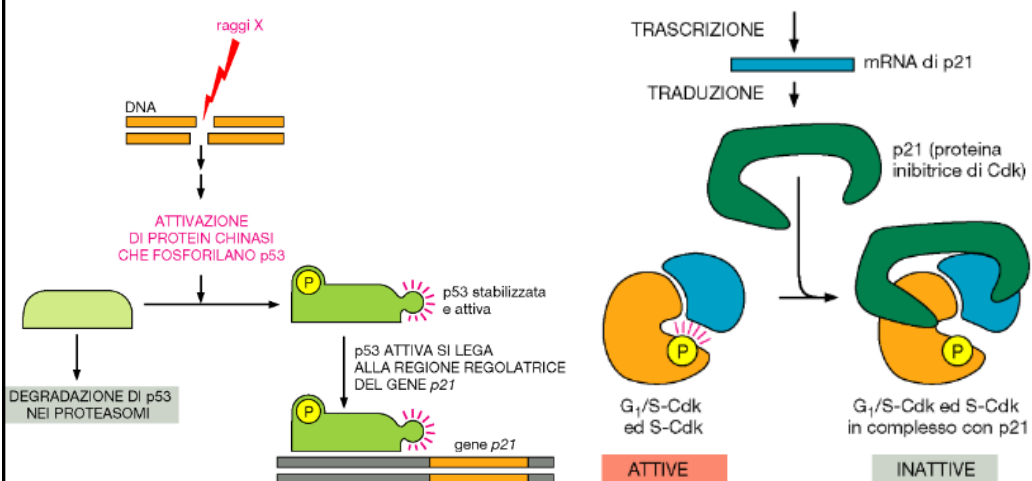
- RB è presente in G₁ nella forma defosforilata
- Impedisce il superamento del punto di restrizione
- Viene fosforilata da specifici complessi ciclina/Cdk
- La fosforilazione inattiva RB
- Il ciclo cellulare procede oltre il punto di restrizione



25

ESEMPI di REGOLATORI: proteina p53

p53 blocca il ciclo cellulare in G₁ se c'è un danno nel DNA

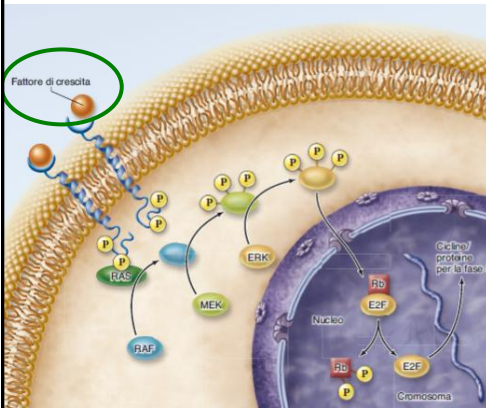


26

SISTEMI di REGOLAZIONE ESTERNI

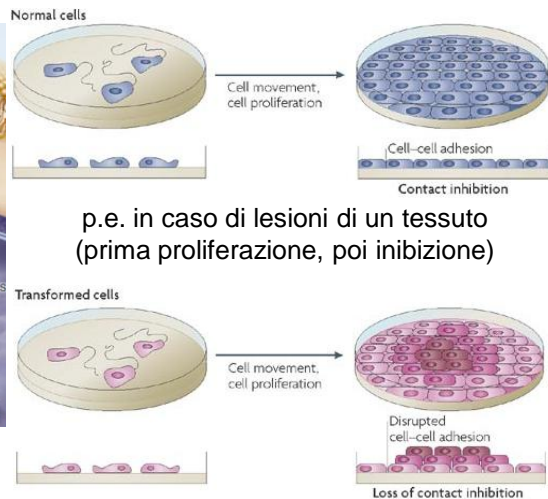
Segnali esterni alla cellula che regolano il ciclo cellulare (sia induzione che inibizione)

Fattori di crescita



p.e. EGF, NGF. Come fanno ad essere specifici per un certo tipo di cellule?

Inibizione da contatto



p.e. in caso di lesioni di un tessuto (prima proliferazione, poi inibizione)

27

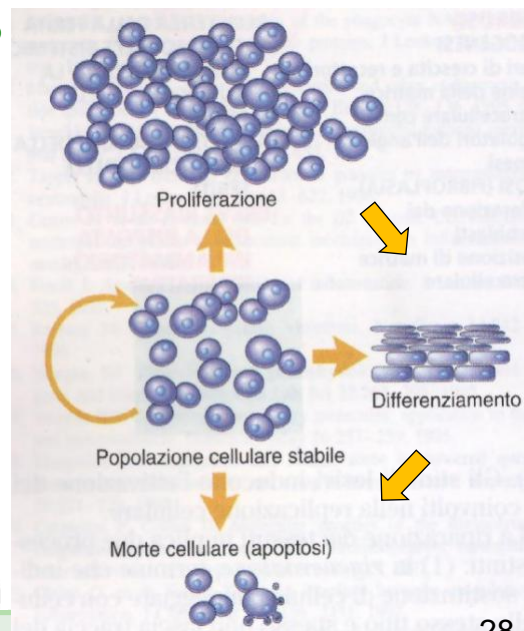
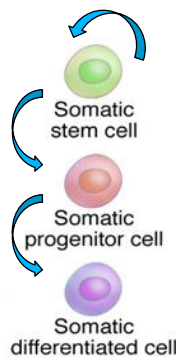
CICLO CELLULARE e STATO FISIOLÓGICO

Il numero ed il tipo di cellule in un tessuto è costante allo stato fisiologico.

E' il risultato dell'equilibrio di tre processi:

- Proliferazione cellulare
- Morte cellulare programmata (apoptosi)
- Differenziamento

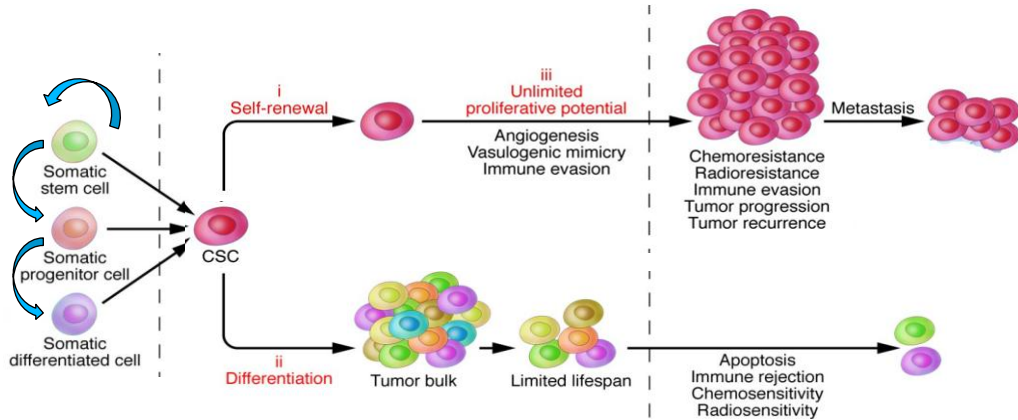
Non tutte le cellule hanno le stesse capacità di dividersi e/o andare incontro a differenziamento



28

CICLO CELLULARE e TUMORI

Un tumore è costituito da una **popolazione di cellule** che sono in grado di superare i normali controlli del ciclo cellulare **nella direzione della proliferazione**.



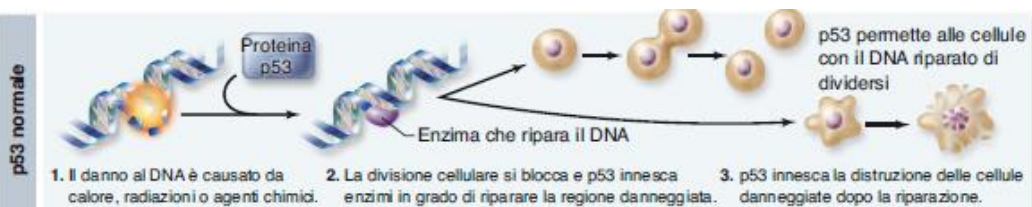
Nella cellula tumorale una o più proteine del ciclo cellulare mutano.
(non funzionano più o funzionano troppo?)

29

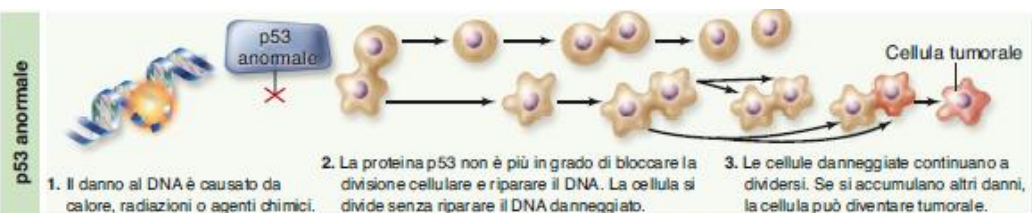
ONCOSOPPRESSORI – non funzionano più

Geni che codificano per **proteine che BLOCCANO** il ciclo cellulare.

P.e. RB, p21, p53 sono oncosoppressori.



Che succede se un oncosoppressore (p.e. p53) non funziona più? Come succede?



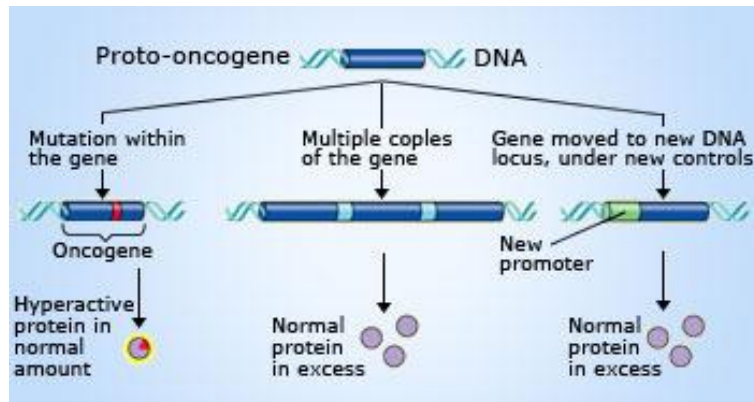
Predisposizione ereditaria: Sindrome di Li Fraumeni

30

PROTO-ONCOGENI – funzionano troppo

Geni che codificano per **proteine che PROMUOVONO il ciclo cellulare**.
P.e. i recettori dei fattori di crescita sono proto-oncogeni (gene RET)

Come può succedere che una proteina funzioni troppo?



Predisposizione ereditaria: Neoplasia endocrina multipla 2