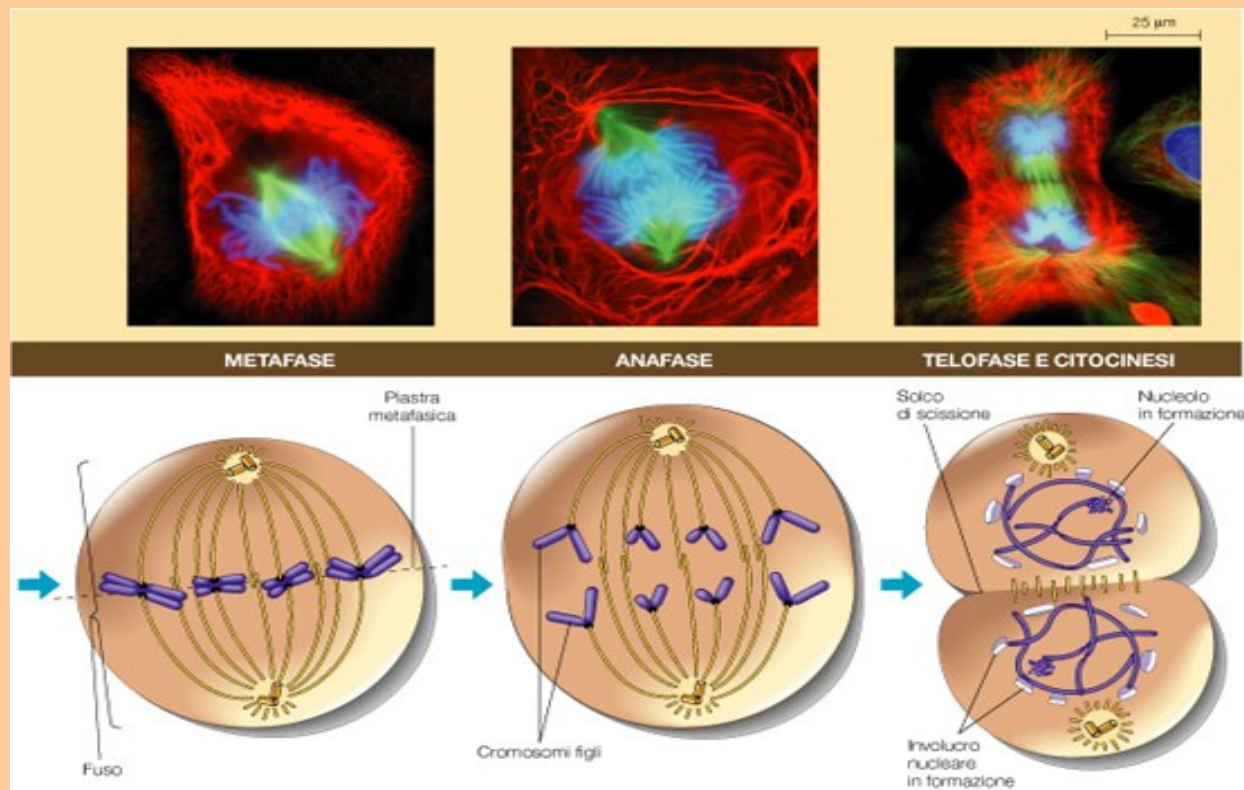


1. MITOSI

2. MEIOSI

3. CICLO CELLULARE

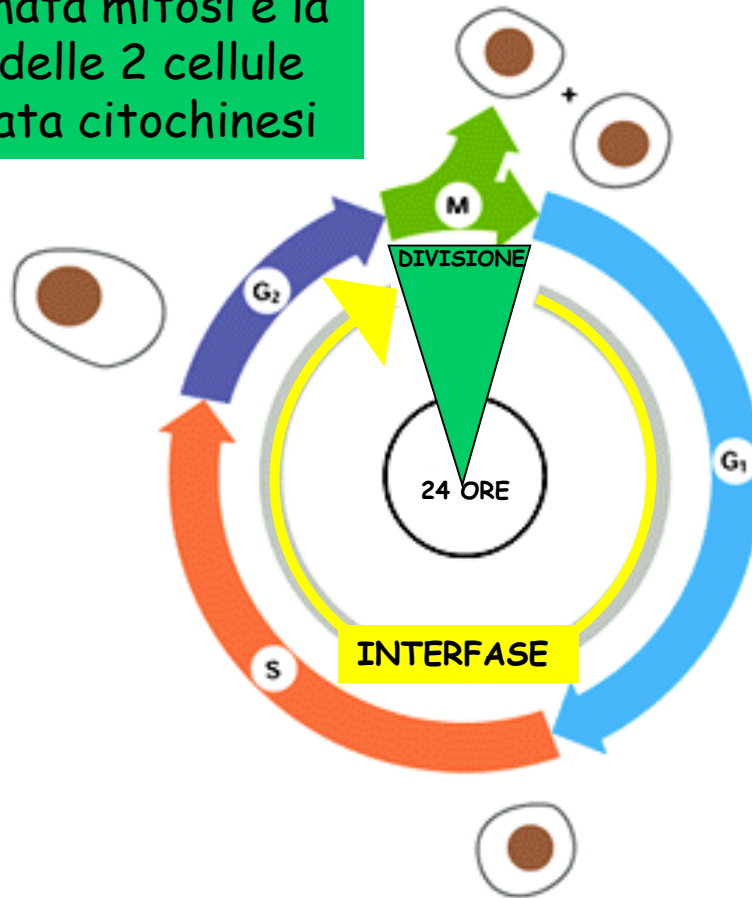


LE QUATTRO FASI DEL CICLO CELLULARE

Il ciclo cellulare si suddivide in 2 fasi: la mitosi e l'interfase. Quest'ultima fase può essere ulteriormente suddivisa in alte 3 fasi: fase G₁, S e G₂.

Fase M:

Avviene la divisione del nucleo, chiamata mitosi e la separazione delle 2 cellule figlie, chiamata citochinesi



Fase S:

La cellula replica il suo DNA nucleare

Fase G₁ e G₂:

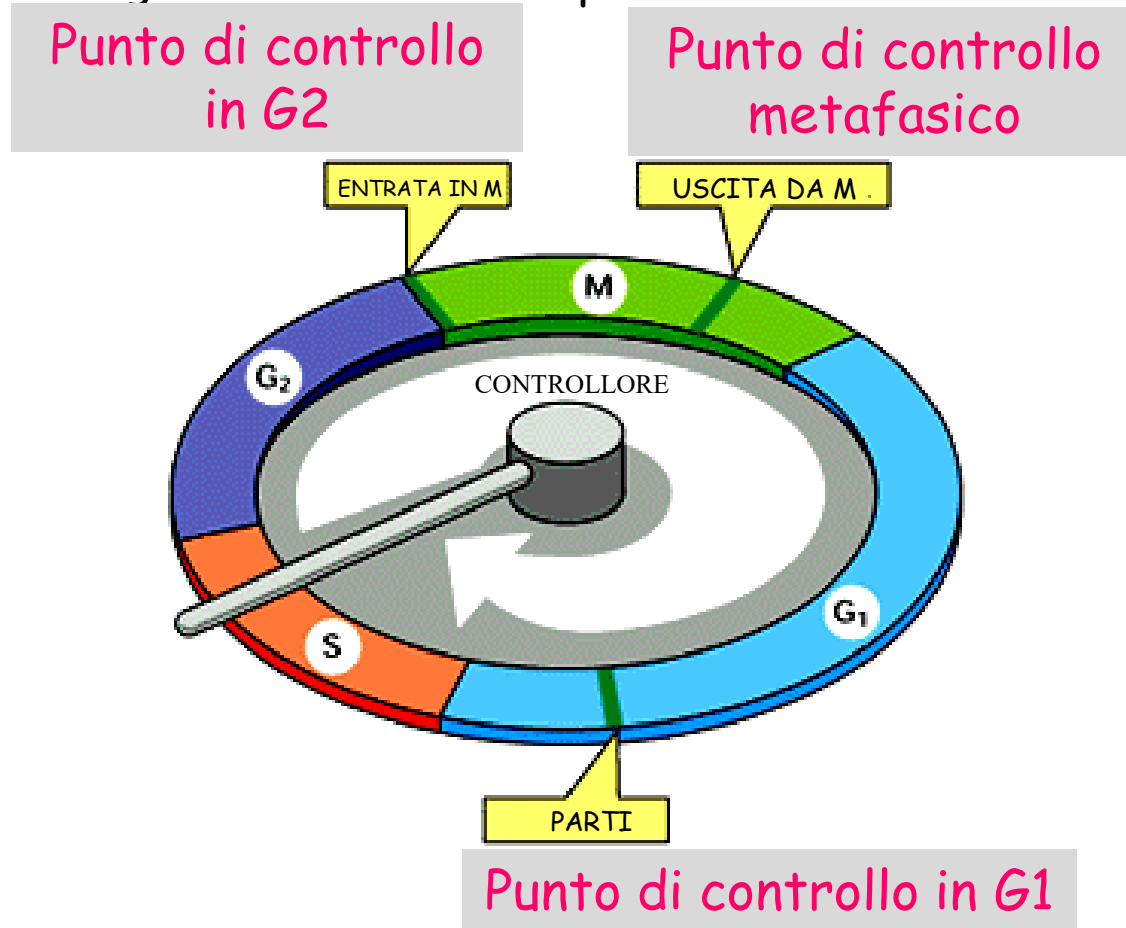
La cellula continua a crescere ed effettua un monitoraggio dell'ambiente interno ed esterno per accertarsi che le condizioni siano adatte e i preparativi terminati prima di impegnarsi nel pesante compito della fase S e della mitosi.

Le fasi G sono necessarie per la crescita cellulare e la duplicazione degli organelli citoplasmatici

CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

La crescita della cellula, la replicazione e la mitosi devono essere tutti coordinati durante la progressione del ciclo cellulare. Ciò viene compiuto da una serie di **punti di controllo** che:

1. **regolano la progressione** attraverso le varie fasi del ciclo cellulare
2. **impediscono l'ingresso nella fase successiva** del ciclo cellulare prima del completamento degli eventi della fase precedente



CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE: Punto di regolazione in G1

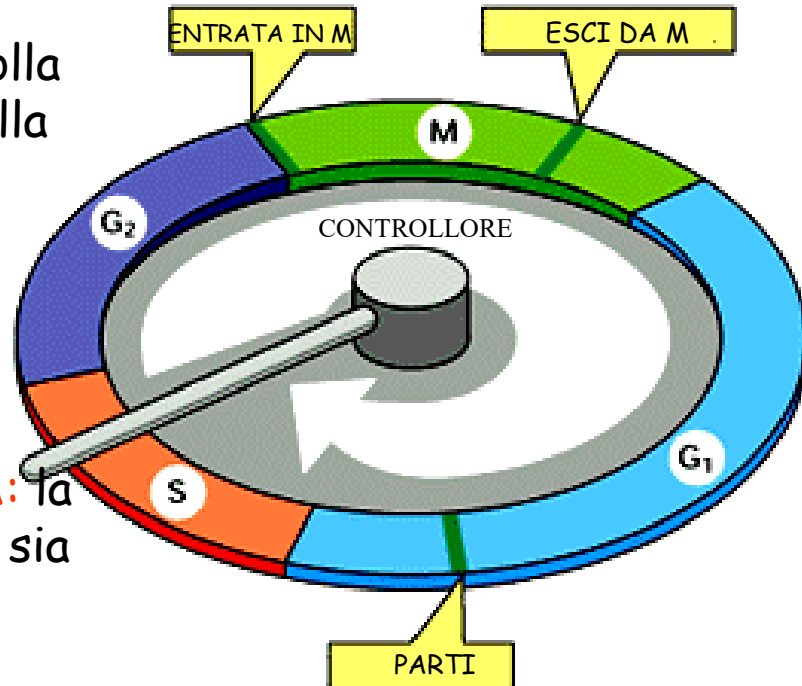
Punto di regolazione in G1:

Punto di controllo più utilizzato nelle cellule. Verso la fine di G1 controlla la progressione in S. Denominato **punto di restrizione**. Esegue due tipi di controllo:

1. **Controllo dell'ambiente extracellulare:** la cellula controlla che l'ambiente sia favorevole alla proliferazione cellulare. In presenza dei **fattori di crescita** appropriati la cellula passa il punto di restrizione ed entra nella fase S

2. **Controllo dell'integrità del DNA:** la cellula controlla che il suo DNA sia in buone condizioni, prima di imbarcarsi nella fase S. In caso di danneggiamento del DNA il ciclo cellulare si arresta in G1 per permettere alla cellula di riparare il DNA prima di entrare in fase S e replicarlo.

PUNTO DI CONTROLLO IN G₂ PUNTO DI CONTROLLO METAFASICO



PUNTO DI CONTROLLO IN G₁

crescita cellulare

la cellula è abbastanza grande ?

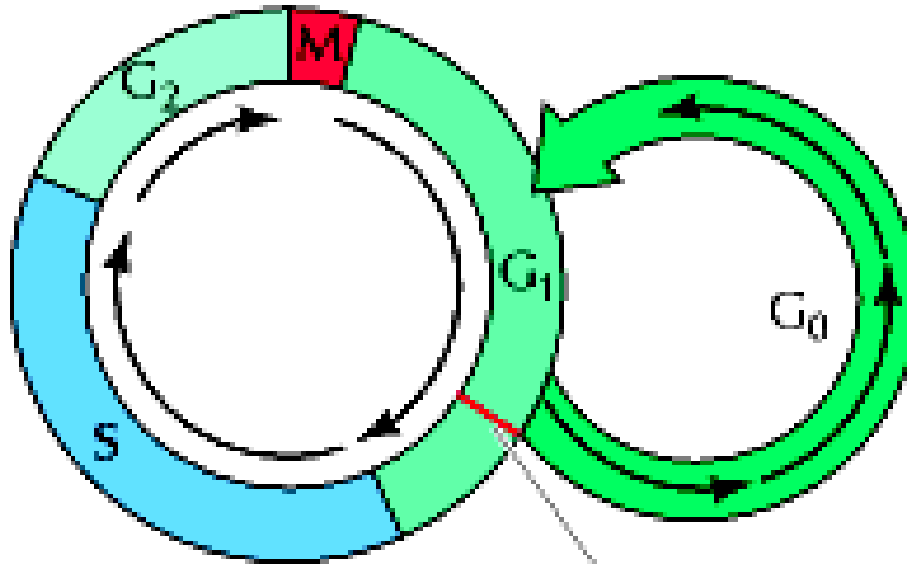
l'ambiente è favorevole ?

Il DNA è integro?

ambiente

Regolazione del ciclo cellulare da parte di fattori di crescita

La disponibilità di **fattori di crescita** controlla il ciclo delle cellule animali in un punto verso la fine di G_1 chiamato punto di restrizione. Se non sono disponibili fattori di crescita durante G_1 , le cellule entrano in una fase quiescente del ciclo chiamata G_0 . Per altri tipi di cellule (neuroni) lo stato di G_0 rappresenta il differenziamento terminale.



Nella fase quiescente chiamata G_0 le cellule rimangono metabolicamente attive ma non proliferano

Punto di restrizione

Fattori di crescita

Proprietà di alcuni fattori di crescita i cui geni/RNAm corrispondenti sono stati clonati

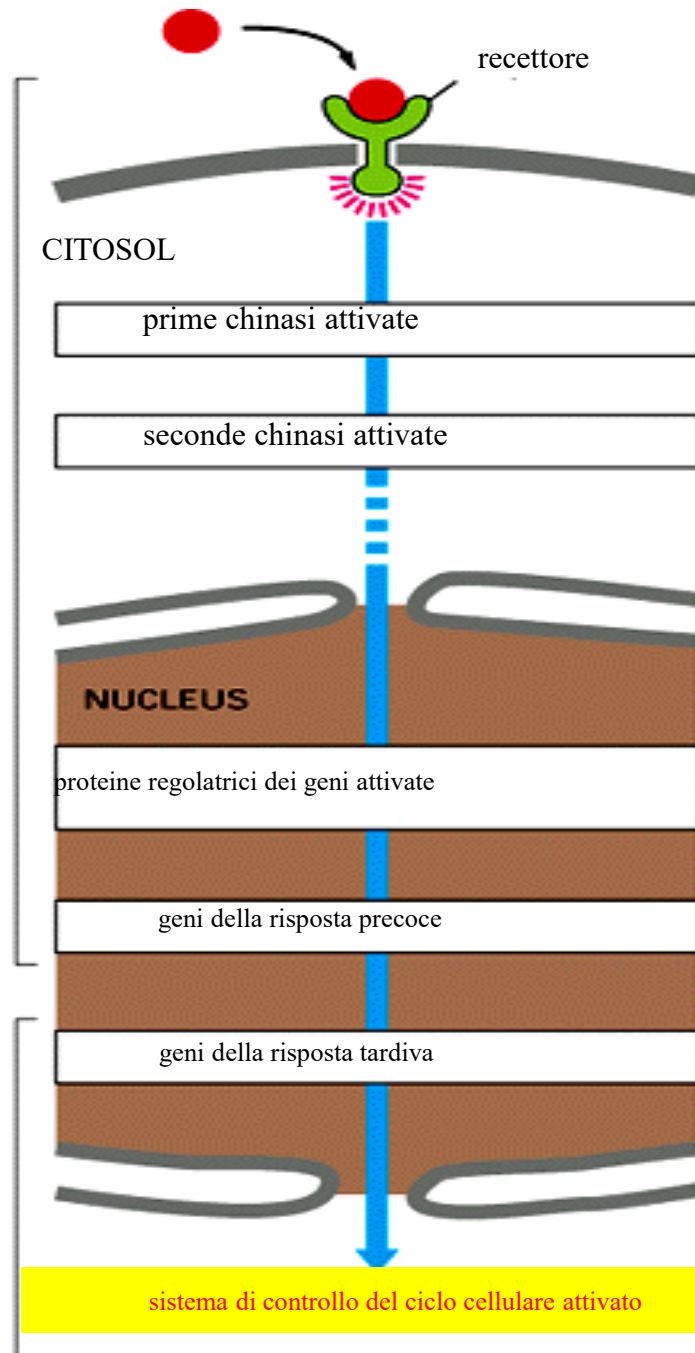
Nome	Struttura	Proprietà biologiche
PDGF (derivato dalle piastrine)	2 catene polip. unite da ponti disolfuro	mitogeno per cellule mesenchimali in coltura; in vivo: riparaz. sist. Vascolare
EGF (epidermico)	53 aminoacidi	mitogeno per cellule ecto e mesodermiche; in vivo: ruolo nelle fasi precoci sviluppo
TGF- α (trasformante)	50 aminoacidi; omologia con EGF	mitogeno simile a EGF, ma può far crescere le cellule normali in agar; si lega ai recettori di EGF; è presente a livelli elevati in alcune cellule cancerose
TGF- β (trasformante)	omodimero con PM= 25.000	mitogeno per alcune cellule, inibitore della crescita per altre; stimola la crescita in agar; sinergistico con TGF- α
NGF (nervoso)	2 catene identiche di 118 aminoacidi	sviluppo e mantenimento dei neuroni simpatici ed embrionali

Proprietà di alcuni fattori di crescita i cui geni/RNAm corrispondenti sono stati clonati

Nome	Struttura	Proprietà biologiche
<i>GH (crescita)</i>	191 aminoacidi	sintetizzato nella parte anteriore della ghiandola pituitaria; stimola il fegato a produrre somatomedine
GHRF (rilascio ormone crescita)	44 aminoacidi	peptide ipotalamico; regola la sintesi dell'ormone della crescita nella ghiandola pituitaria
Insulina	2 catene polip. unite da ponti disolfuro;	stimola l'assunzione di glucosio; la sintesi proteica e quella dei lipidi; può essere confuso in vitro con un fattore di crescita
IGF-I (insulino simile-I)	70 aminoacidi; omologia del 45% con l'insulina	intermedio nell'azione dell'ormone della crescita; crescita scheletrica; mitogeno per le cellule in vitro
<i>IGF-II (insulino simile-II)</i>	67 aminoacidi: omologia con l'insulina	incerto il suo ruolo in vivo

fattore di crescita

CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE



Il ciclo cellulare può essere regolato da segnali extracellulari come per esempio i **fattori di crescita** che innescano tipiche vie di segnalazione che portano alla stimolazione della proliferazione cellulare.

Queste vie di segnalazione sono costituite da **cascate di segnali intracellulari** che conducono a fattori di trascrizione che modulano l'espressione genica

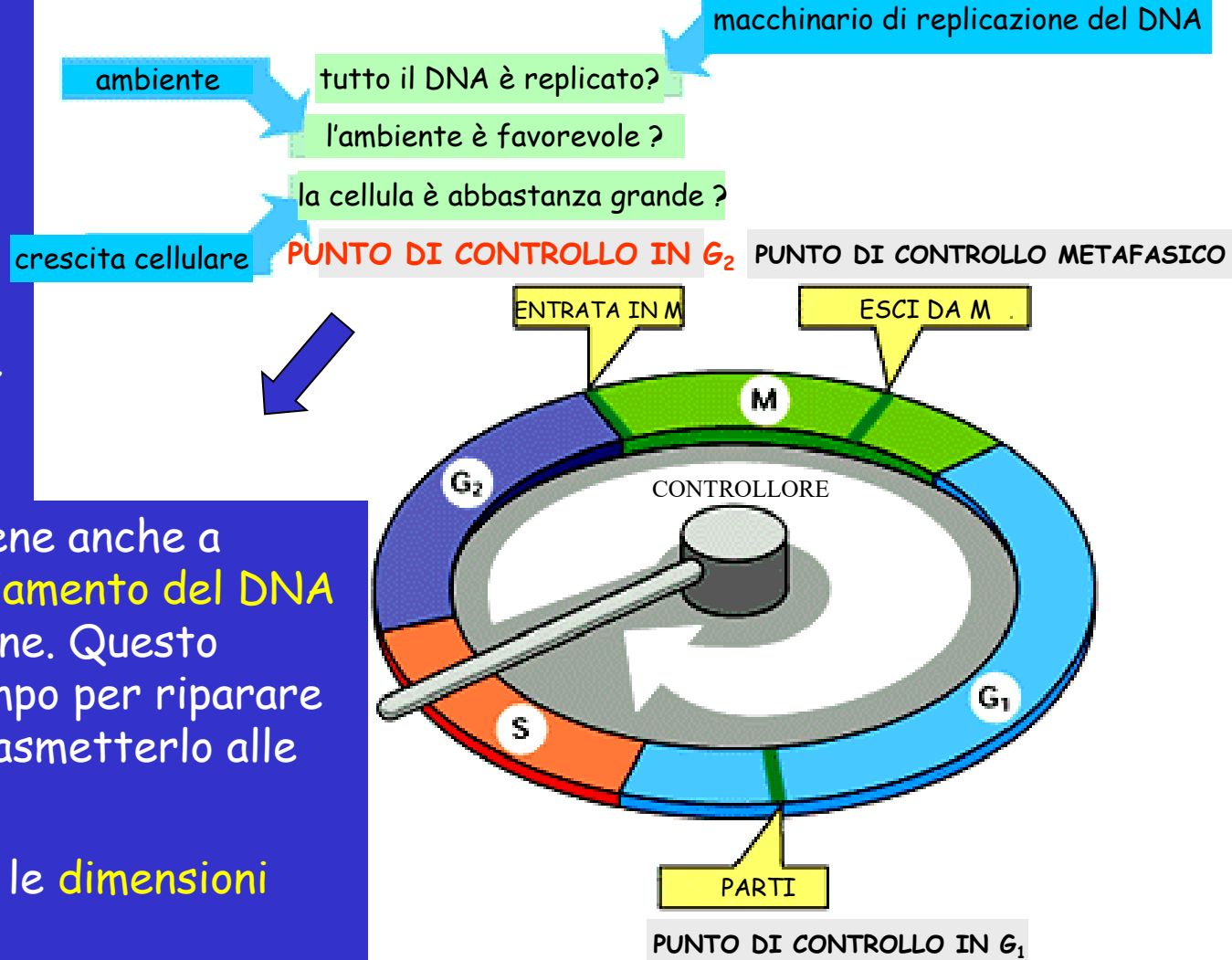
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE: Punto di regolazione in G₂

Punto di controllo in G₂:

Impedisce l'inizio della mitosi prima del **completamento della replicazione** del genoma, così che le cellule restano in G₂ fino a che tutto il genoma non è replicato.

1. L'arresto in G₂ avviene anche a seguito del **danneggiamento del DNA** dovuto ad irradiazione. Questo arresto concede tempo per riparare il danno invece di trasmetterlo alle cellule figlie
2. Vengono controllate le **dimensioni cellulari** e
3. la **disponibilità di sostanze nutrienti**

Ulteriori controlli impediscono anche alla cellula in G₂ di eseguire un **nuovo ciclo di replicazione** prima che avvenga la mitosi



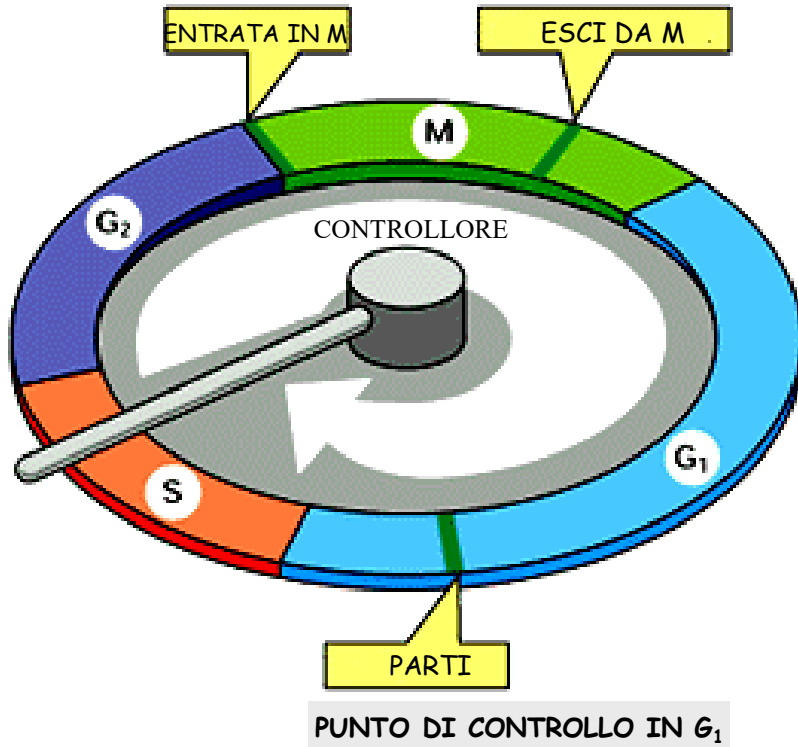
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

tutti i cromosomi
sono allineati
sul fuso ?

macchinario della mitosi

PUNTO DI CONTROLLO IN G_2

PUNTO DI CONTROLLO METAFASICO



Punto di controllo alla fine
della mitosi:

Controlla che la
segregazione cromosomica
non cominci prima che i
cromosomi abbiano
stabilito un legame saldo
con il fuso mitotico per
assicurare una giusta
distribuzione dei
cromosomi alle cellule
figlie

CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

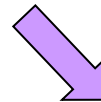
CICLINE E CDK

Il sistema di controllo del ciclo cellulare governa gli apparati **attivando e disattivando ciclicamente proteine** e complessi proteici chiave che innescano o regolano la replicazione del DNA, la mitosi e la citochinesi. Per attivare o disattivare le proteine di controllo vengono utilizzati come strumenti:

- **Fosforilazione** ad opera di protein-chinasi e

- **defosforilazione** ad opera di protein fosfatasi

Le molecole responsabili del controllo del ciclo cellulare sono di 2 tipi:



Cicline

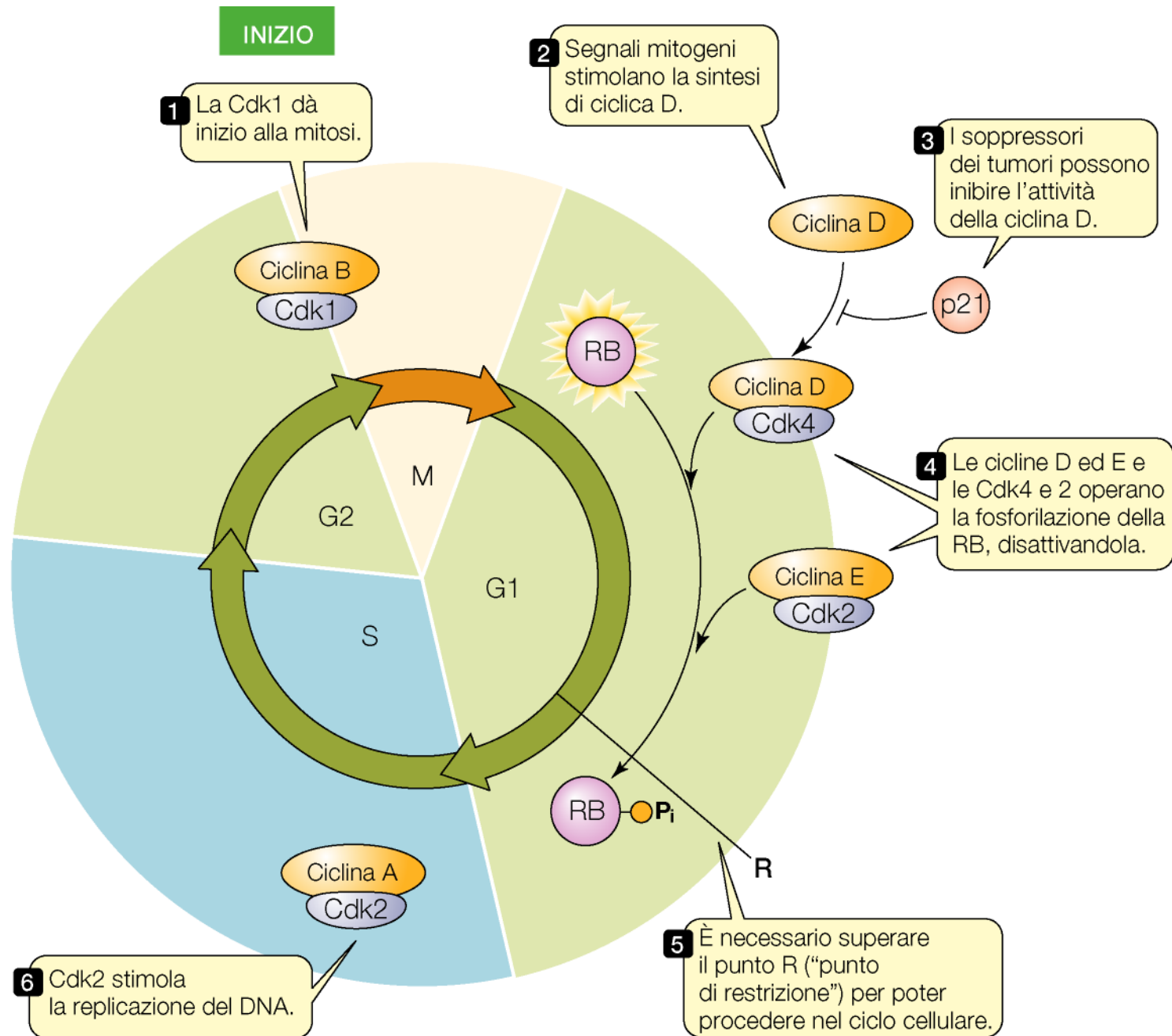
La **concentrazione delle cicline varia** periodicamente nel corso del ciclo cellulare

Funzione: **accensione e spegnimento** delle protein-chinasi

CdK: chinasi-ciclina-dipendenti

Le **protein chinasi** presenti in tutte le fasi, ma vengono attivate dalle cicline solo in momenti ben definiti del ciclo, per essere disattivate rapidamente subito dopo. Quindi l'**attività** (ma non la concentrazione!) di queste chinasi **sale e scende** con una certa periodicità.

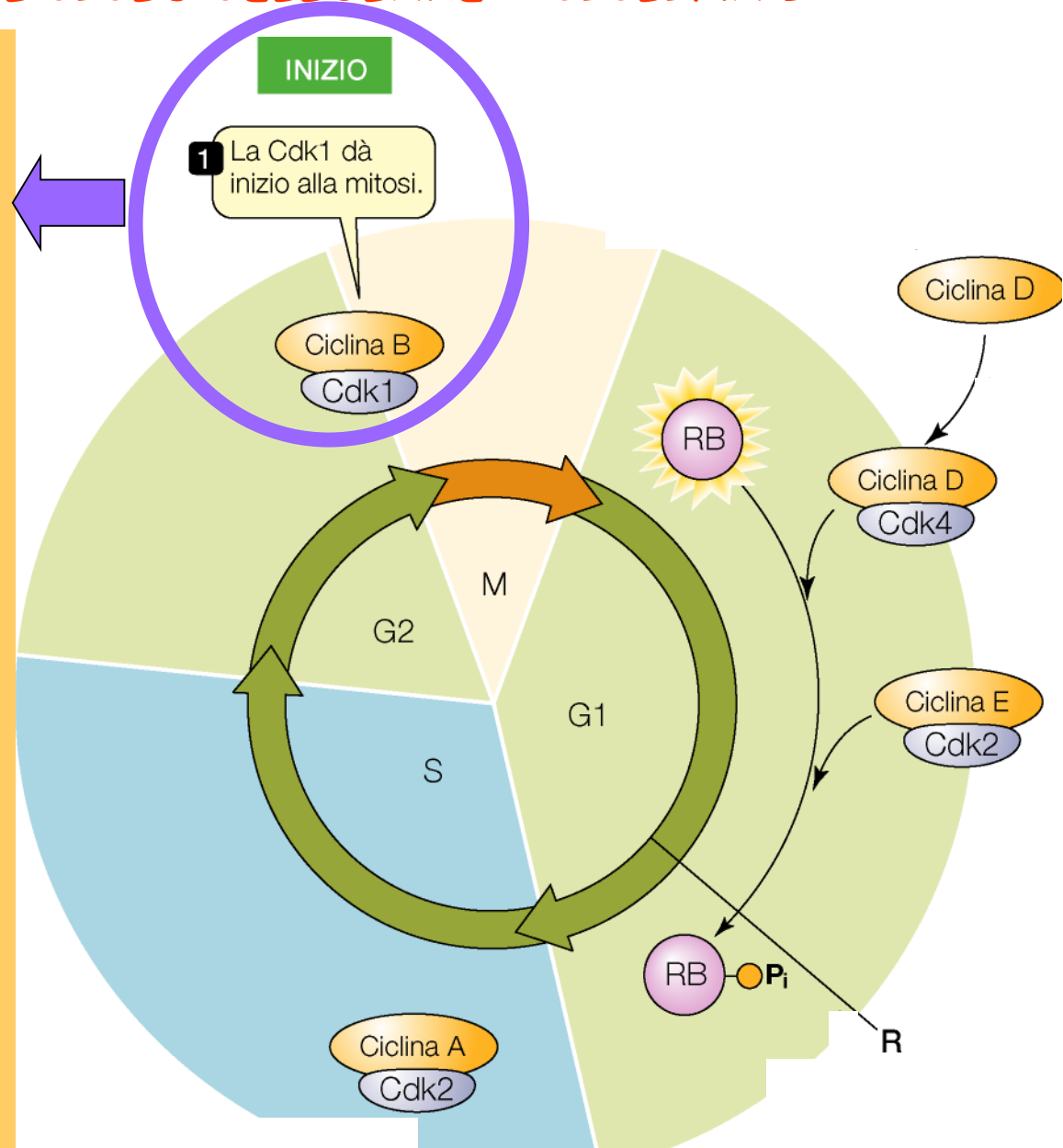
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINE E CDK



CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINA B

La ciclina che contribuisce a spingere le cellule in fase M si chiama **ciclina B** e il complesso attivo che forma con la sua Cdk si chiama **MPF (fattore di promozione della maturazione)**

La sintesi della ciclina B **inizia** subito dopo la divisione cellulare, rimanendo poi costante per tutta l'interfase. La ciclina così **si accumula** salendo gradualmente di concentrazione e grazie alla collaborazione di altre chinasi **determina l'attivazione** rapida, quasi istantanea, e non graduale della **CdK** formando il **MPF attivo** che agisce su **diversi substrati** determinando il momento della mitosi.



L'eliminazione rapida della ciclina B promuove infine l'uscita dalla mitosi

Bersagli dell'MPF

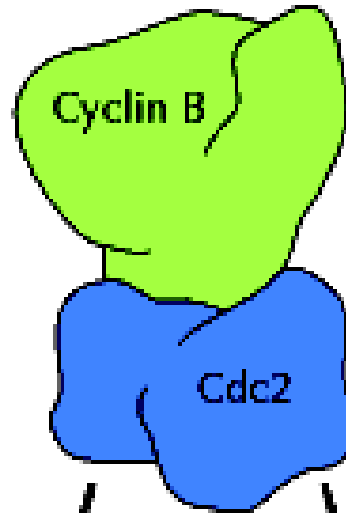
MPF

Ciclina M (o ciclina B)

associandosi con la sua Cdk

forma il complesso attivo che si chiama M-Cdk (o MPF: fattore di promozione della maturazione)

L'MPF induce numerosi cambiamenti nucleari e citoplasmatici che conducono all'inizio della fase M



condensazione della cromatina

Fosforilazione dell'istone HI

demolizione dell'involucro nucleare

Fosforilazione delle lamine

frammentazione di Golgi e RE

formazione del fuso

Cascata di pk che fosforilano pt associate ai microtubuli interfasicci che si disassemblano e sono sostituiti dai microtubuli del fuso che si irradiano dai centrosomi

CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINA D

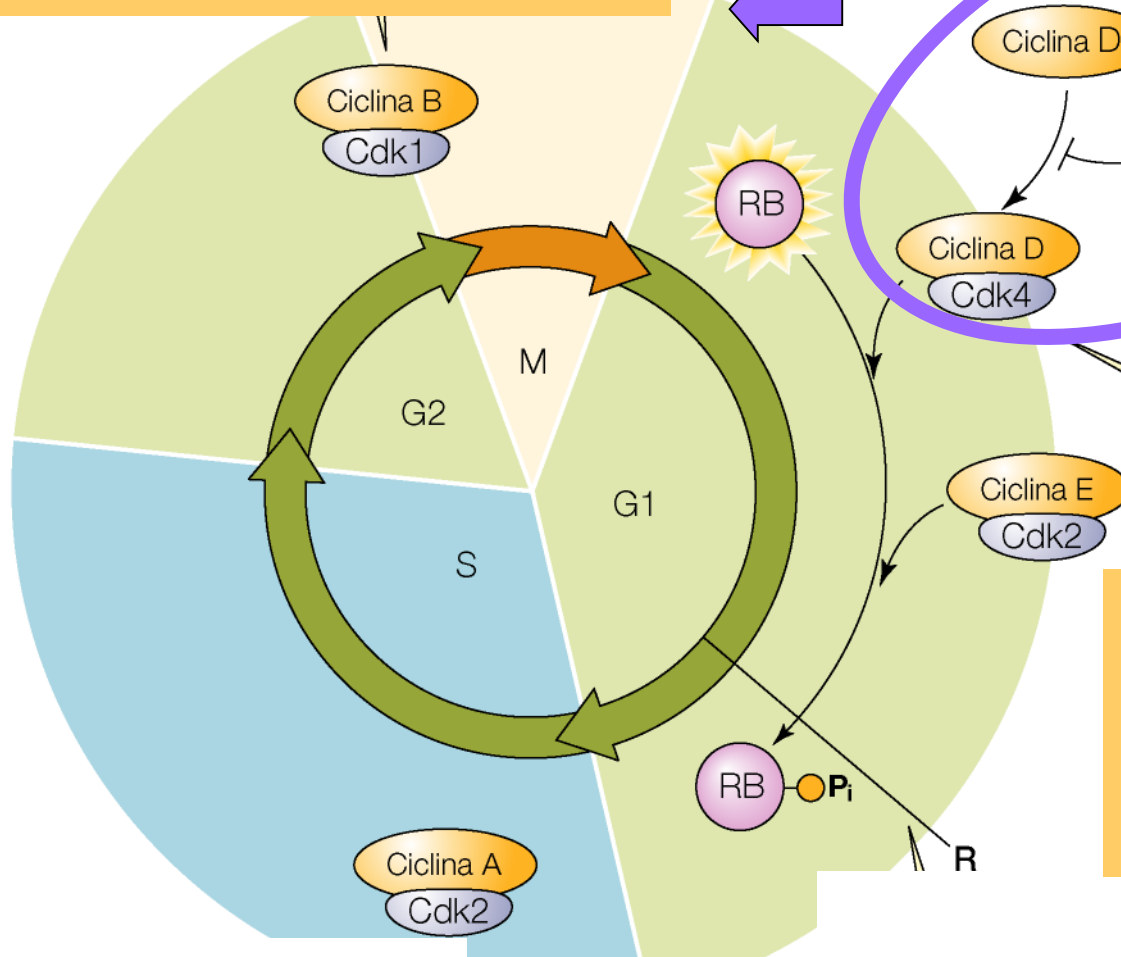
Ciclina D lega la sua Cdk formando il complesso **cdk4-ciclina D** indirizzano la cellula verso la fase S.

2 Segnali mitogeni stimolano la sintesi di ciclina D.

3 I soppressori dei tumori possono inibire l'attività della ciclina D.

4 Le cicline D ed E e le Cdk4 e 2 operano la fosforilazione della RB, disattivandola.

La formazione di questi complessi dipende da **fattori di crescita** che stimolano la cellula a dividersi

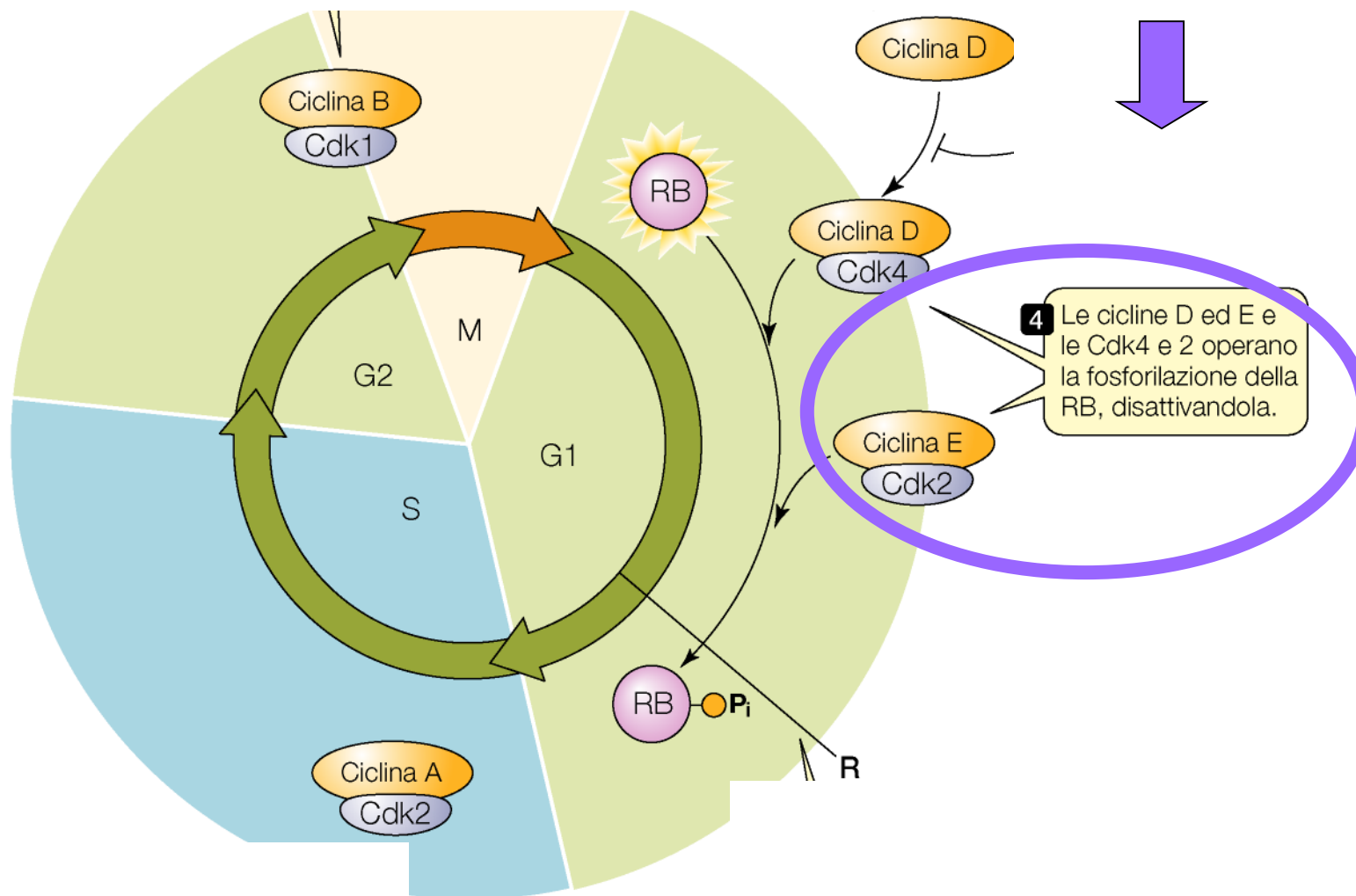


Le cicline D sono prodotte in risposta a fattori di crescita e vengono degradate rapidamente perciò scompaiono non appena sono rimossi i fattori di crescita

Quindi in G1: fattori di crescita: complessi **cdk4-ciclina D**: spingono la cellula attraverso il punto di restrizione e la fanno entrare in fase S. Se i fattori di crescita sono rimossi prima del punto di restrizione la cellula entra in G0

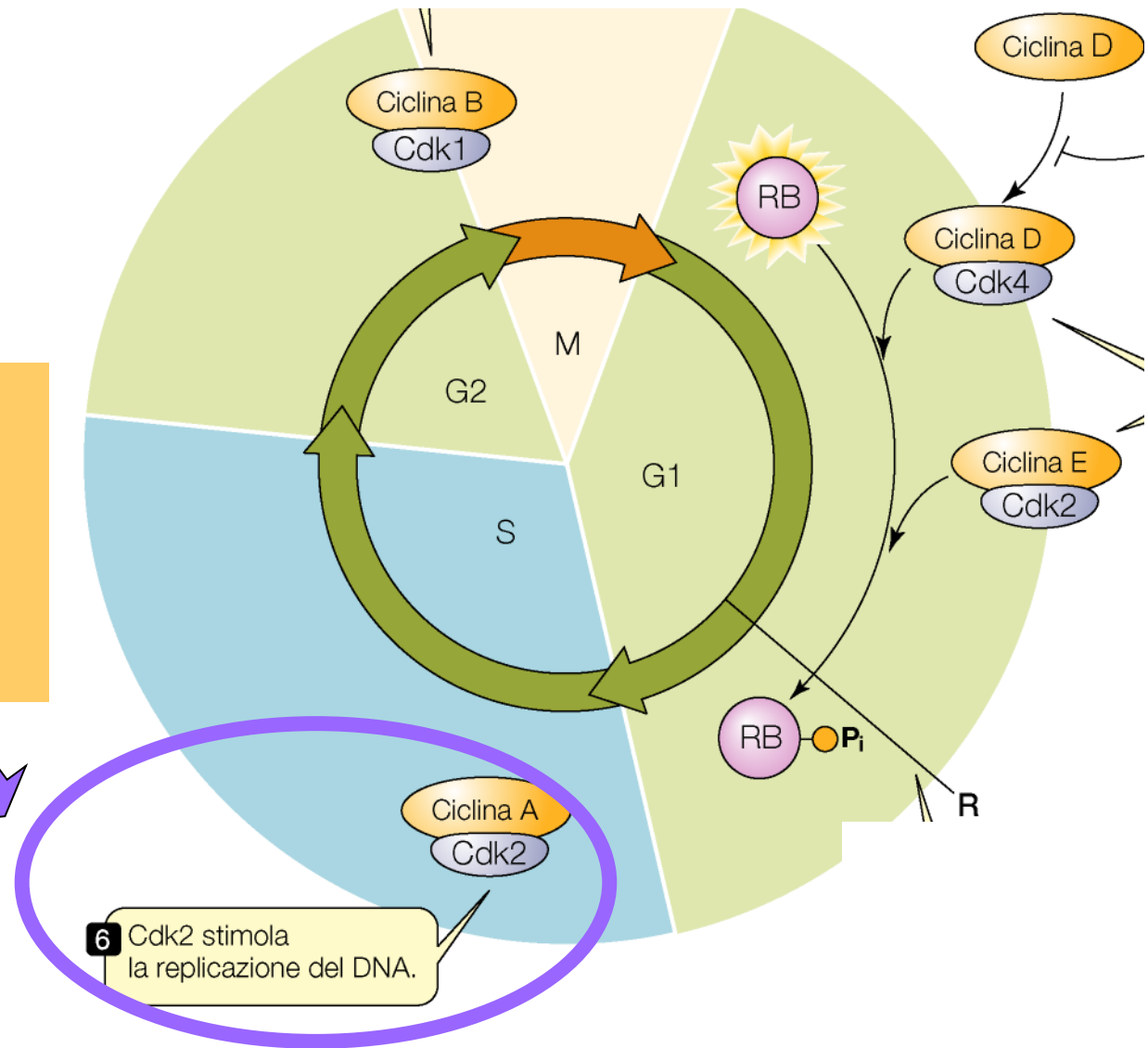
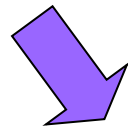
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINA E

Ciclina E lega la sua Cdk formando il complesso **Ciclina E-Cdk** che induce la cellula ad entrare in fase S



CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINA A

Ciclina A lega la sua Cdk formando il complesso **Ciclina A-Cdk** che induce la cellula ad iniziare la replicazione del DNA



CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINE E CDK

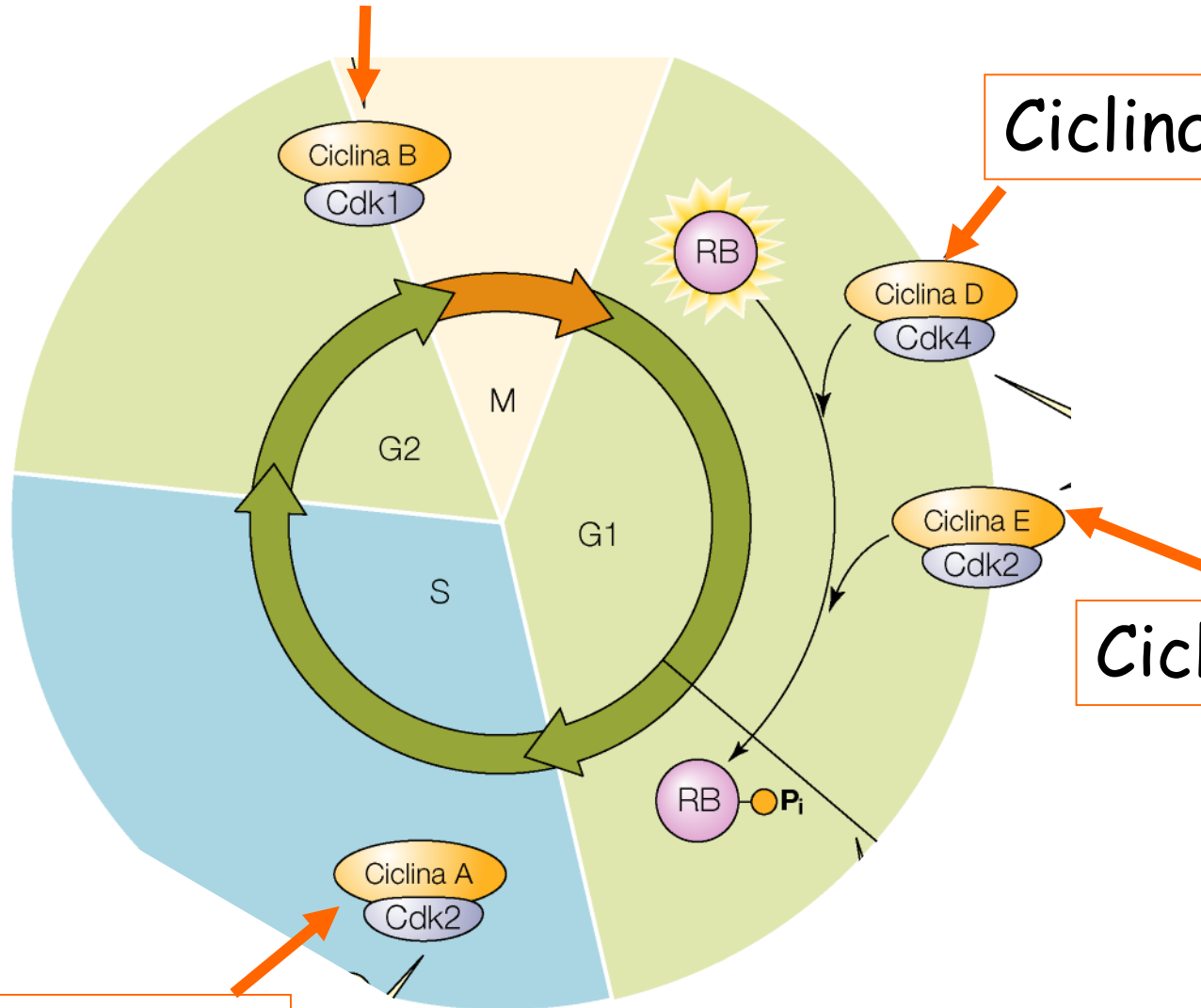
Ciclina M

...diverse nomenclature...

Ciclina G1

Ciclina G1/S

Ciclina S

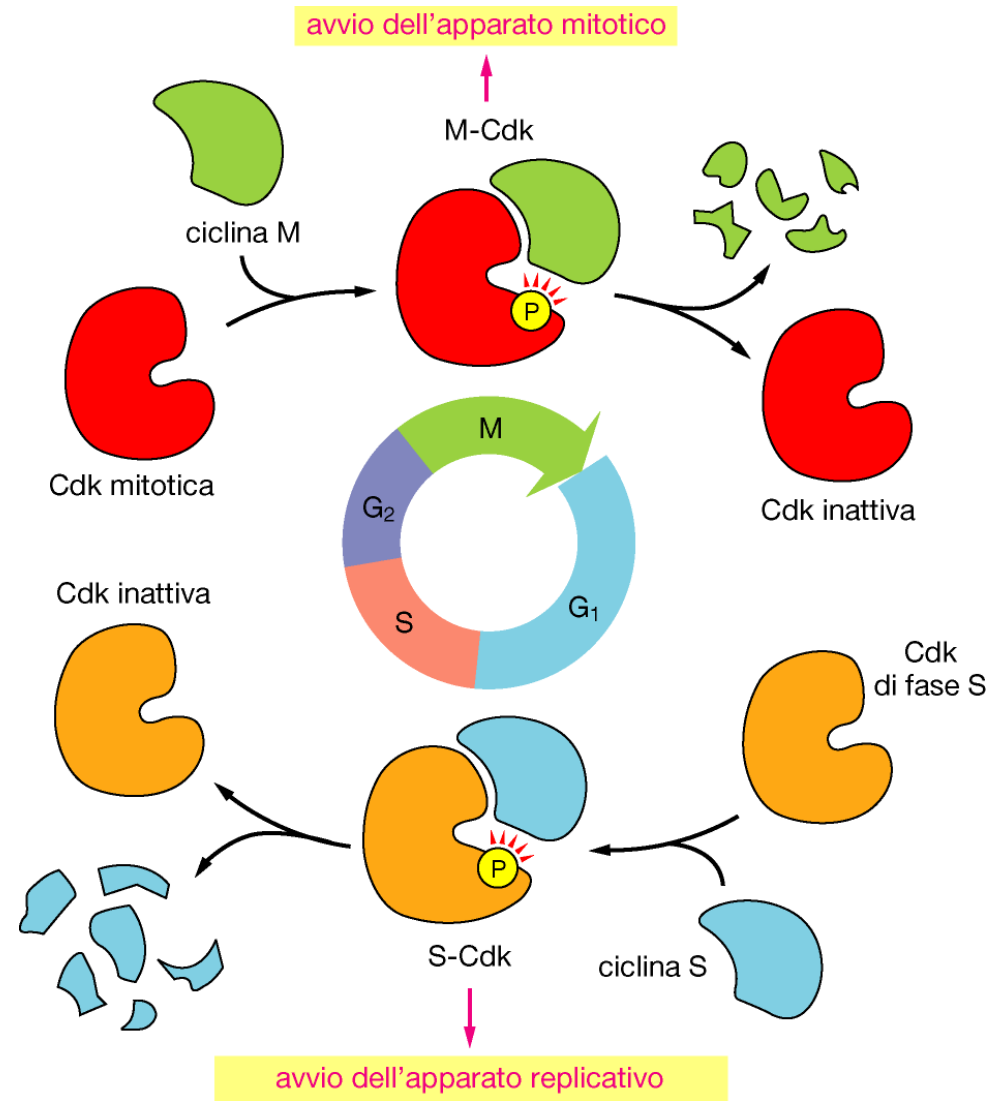


CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE - CICLINE E CDK

La **concentrazione** delle cicline di vario tipo **sale e poi crolla** improvvisamente in momenti specifici del ciclo cellulare

Le cicline aumentano di concentrazione, **attivano la Cdk** corrispondente e la riportano allo stato inattivo con la loro brusca caduta

Ogni diversa Cdk deve esser **fosforilata e defosforilata** opportunamente per funzionare



Ogni complesso ciclina-Cdk ha poi il suo gruppo di proteine bersaglio su cui agire