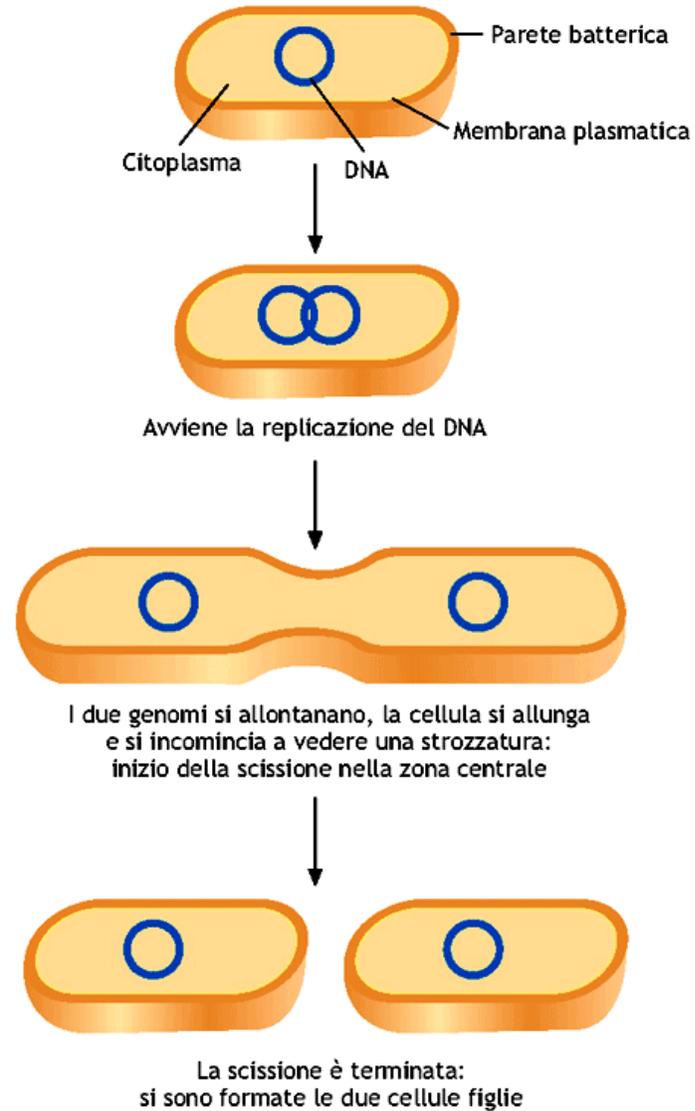
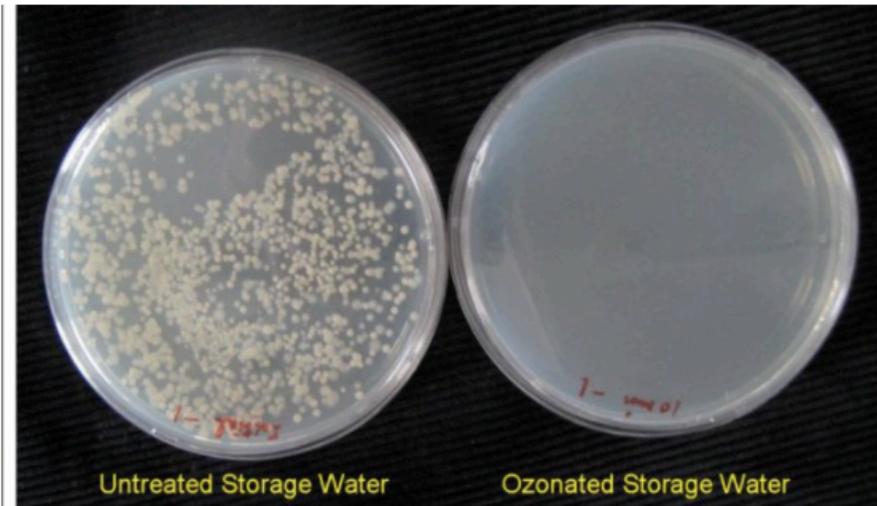


# **DIVISIONE E MORTE CELLULARE**



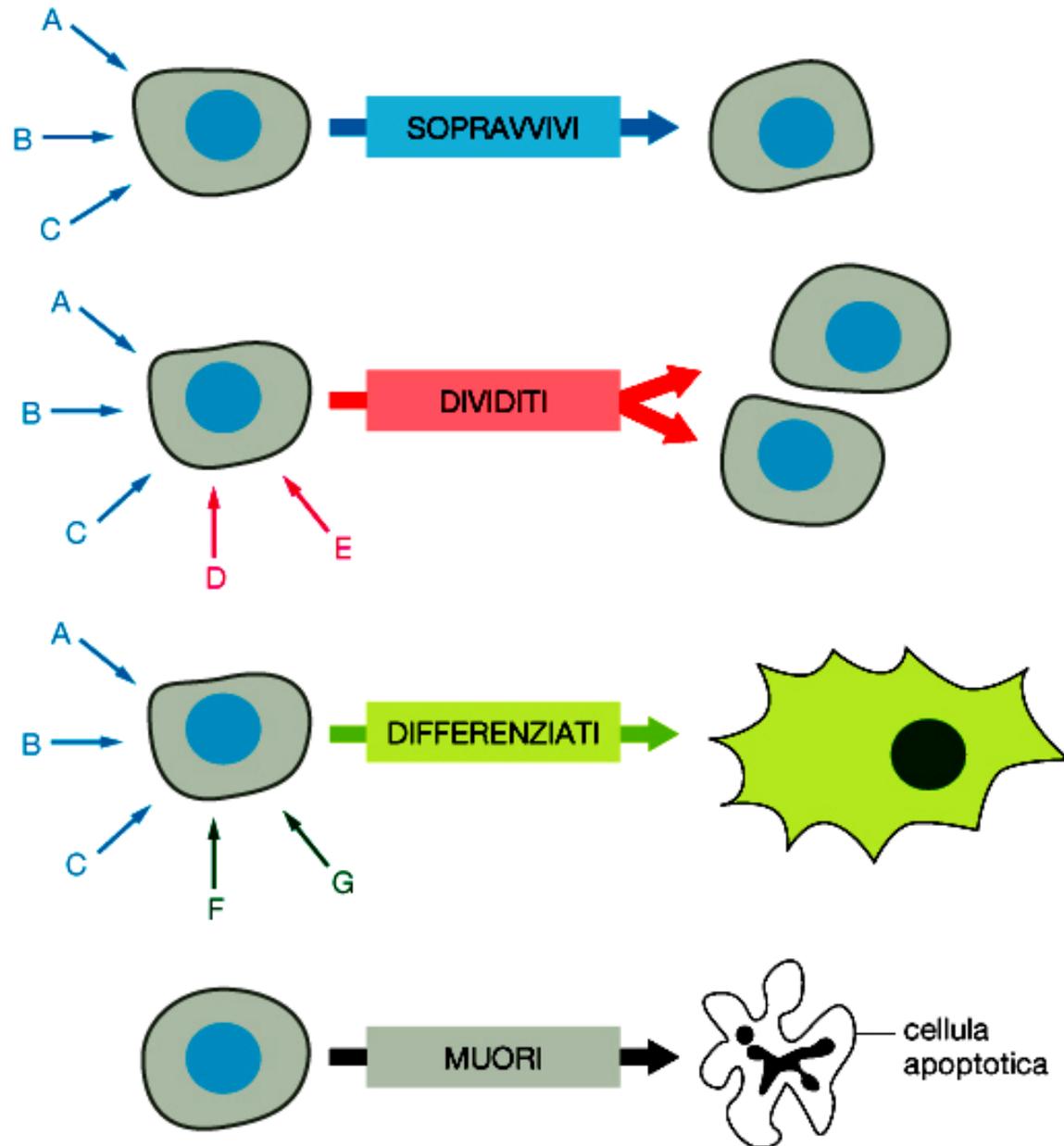
**Nei procarioti la divisione cellulare avviene per scissione. E' un processo molto rapido- 30 minuti.**



: <https://www.researchgate.net/publication/311102576>

■ **Figura 7.1** Divisione per scissione di un batterio.

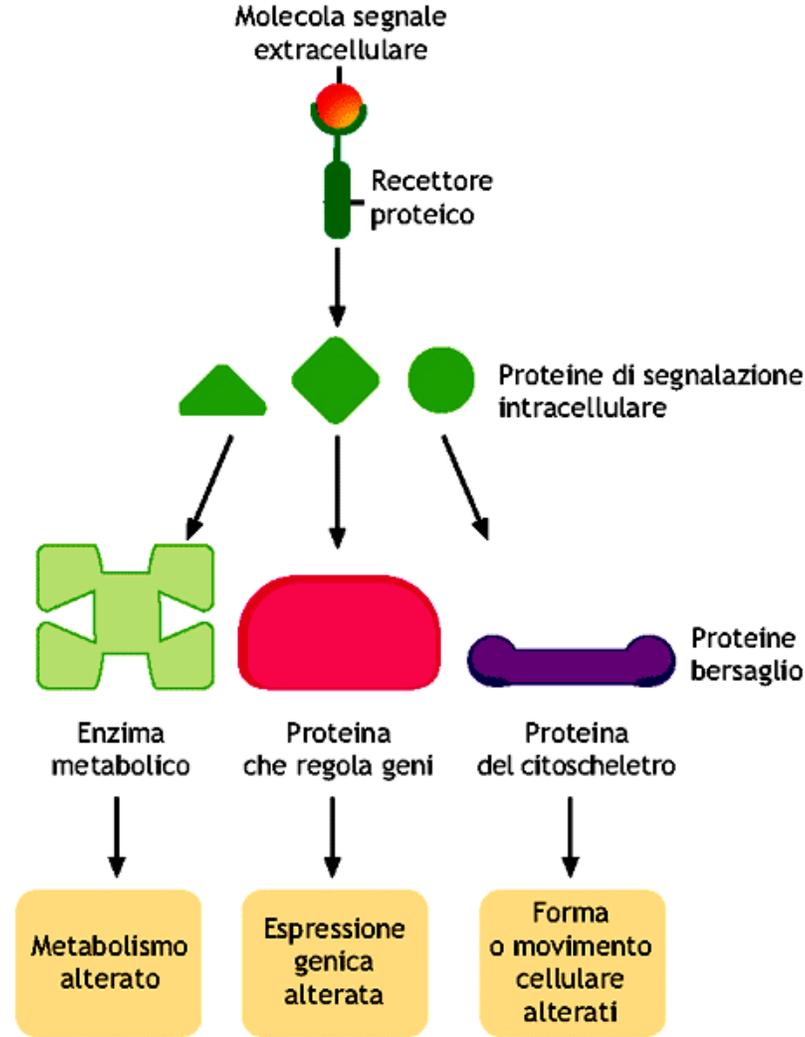
## Le scelte della cellula eucariotica negli organismi multicellulari



DA: <http://www.saramascitti.it/condominio-amministratore-puo-modificare-il-verbale-dopo-lassemblea/>



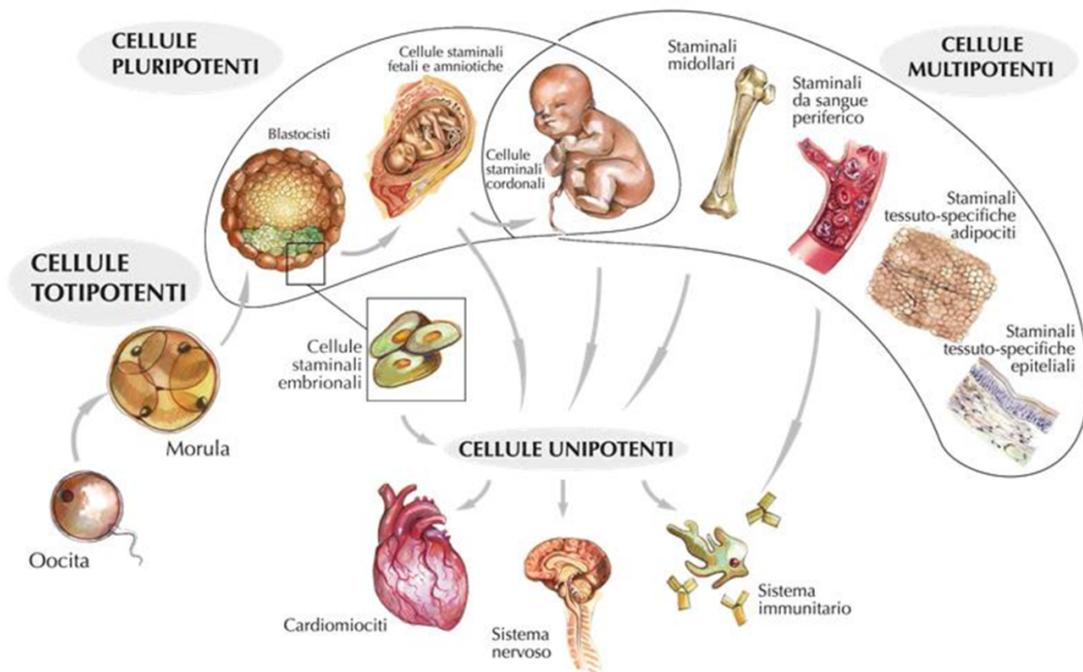
## La comunicazione tra la cellula e l'esterno: recettori di membrana



■ **Figura 5.42** Una molecola segnale idrofilica lega il suo recettore extracellulare, ciò scatena all'interno della cellula una serie di eventi mediati da proteine intracellulari di segnalazione. Queste proteine possono a loro volta interagire con proteine bersaglio, modificandole in modo da alterare il comportamento della cellula.



# Divisione cellula eucariotica



Le **cellule staminali** sono cellule indifferenziate (non specializzate) che danno origine (differenziamento) a tutti i tipi cellulari presenti nel nostro corpo (totipotenti), a molti (pluripotenti) o alcuni (multipotenti). Nell'adulto (**staminali somatiche**) troviamo soltanto cellule multipotenti (osso, tessuto adiposo).

Nelle cellule **somatiche** (a differenza delle cellule **germinali**), la divisione cellulare è un processo che porta alla formazione di due a partire da una cellula madre.

Differenze tra le cellule:

- divisione molto frequente nelle fasi iniziali dello sviluppo embrionale;
- cellule che non si dividono mai (muscolari);
- cellule che eventualmente riprendono a dividersi (cellule epatiche);
- cellule che si dividono continuamente in tessuti che si rinnovano come epidermide, epitelio intestinale, endotelio:



# Il ciclo cellulare

La cellula eucariotica si divide secondo una sequenza di eventi ordinata.  
Tale sequenza è definita ciclo cellulare.

Le fasi del ciclo cellulare sono:

**G1:** la cellula neoformata raggiunge le dimensioni che la caratterizzano;

**S:** duplicazione del materiale genetico (DNA) e di strutture (centrioli) necessarie per la sua suddivisione;

**G2:** preparazione alla divisione cellulare;

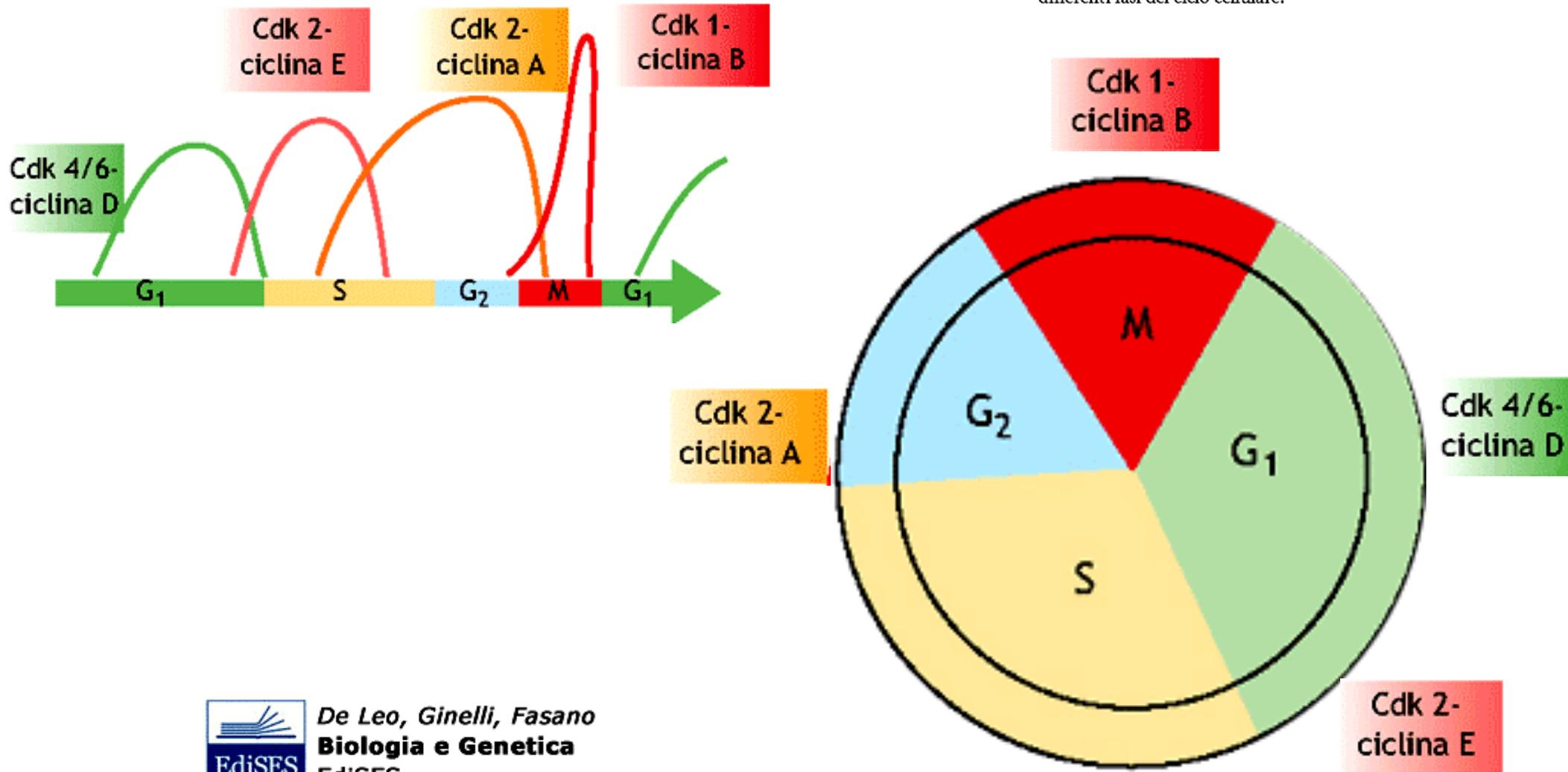
**M:** divisione cellulare o **mitosi**.

La durata del ciclo varia tra i vari tipi cellulari ( in media - fibroblasti in coltura-24 ore)

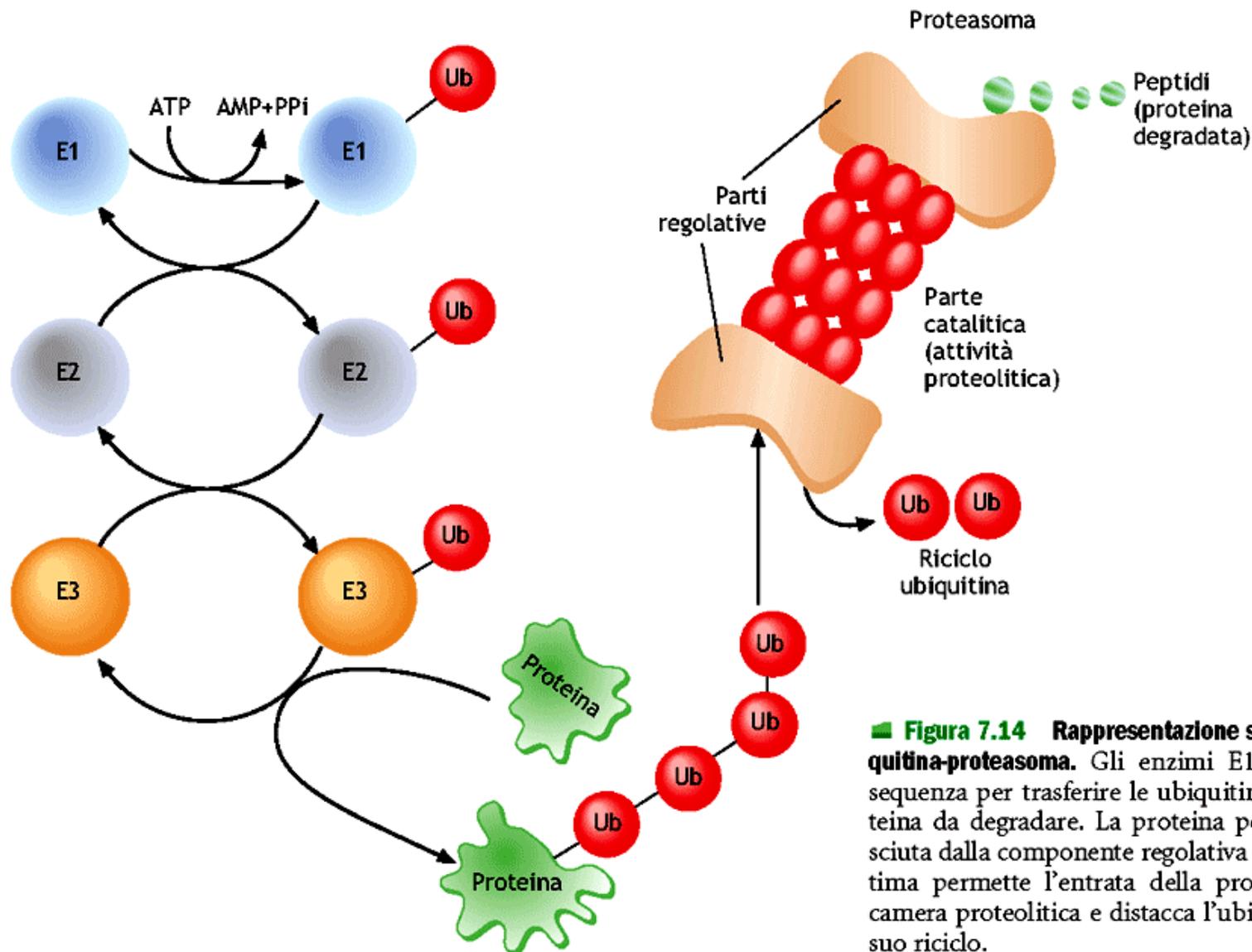


# Ogni fase del ciclo cellulare necessita un complesso ciclina/Cdk: le cicline servono ad attivare le Cdk (cyclin dependent kinase- chinasi dipendenti dalle cicline)

■ **Figura 7.16** Espressione delle diverse cicline durante le diverse fasi del ciclo cellulare. Le linee colorate indicano l'attività chinasiica dei diversi complessi Cdk-ciclina durante le differenti fasi del ciclo nei mammiferi. Le attività dei diversi complessi identificano bene le differenti fasi del ciclo cellulare.



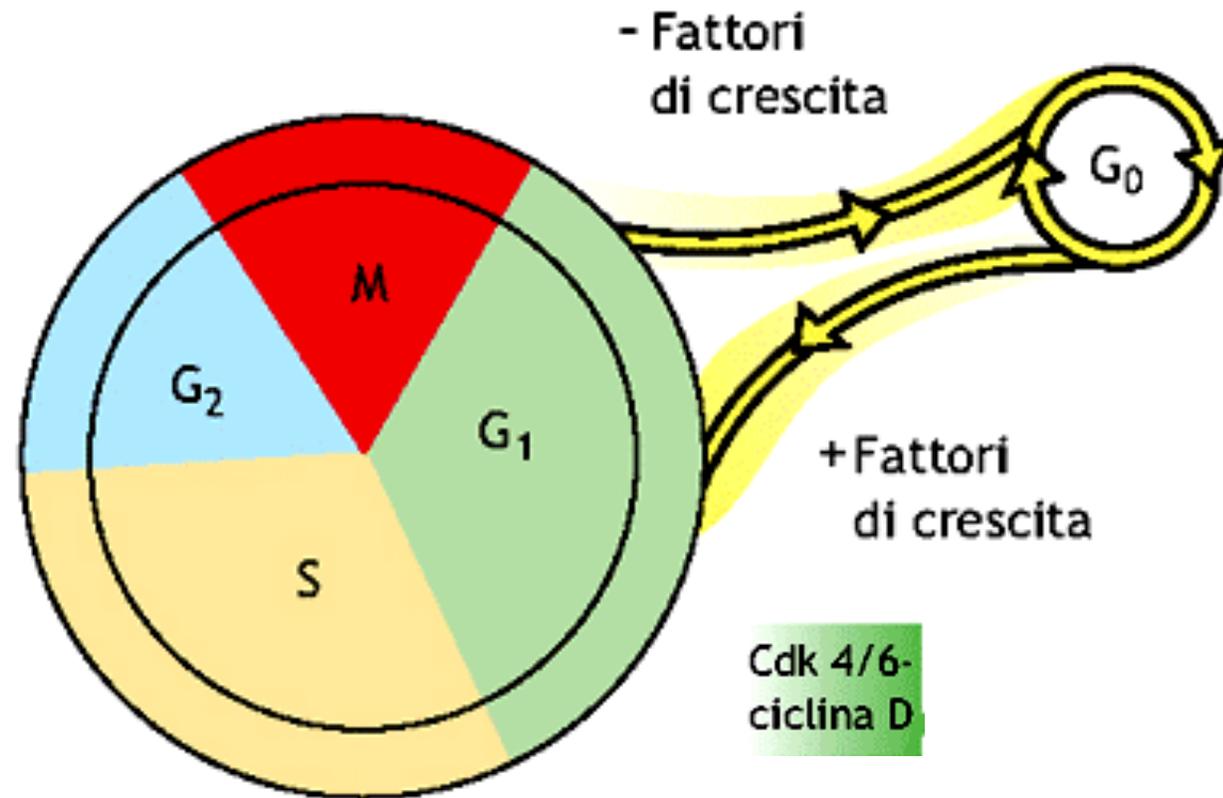
**Per consentire il passaggio da una fase all'altra le cicline vengono degradate dal proteasoma in seguito all'aggiunta di una proteina chiamata ubiquitina**



■ **Figura 7.14** Rappresentazione schematica del sistema ubiquitina-proteasoma. Gli enzimi E1, E2 ed E3 agiscono in sequenza per trasferire le ubiquitine sulle lisine di una proteina da degradare. La proteina poli-ubiquitinata è riconosciuta dalla componente regolativa del proteasoma. Quest'ultima permette l'entrata della proteina da degradare nella camera proteolitica e distacca l'ubiquitina garantendo così il suo riciclo.



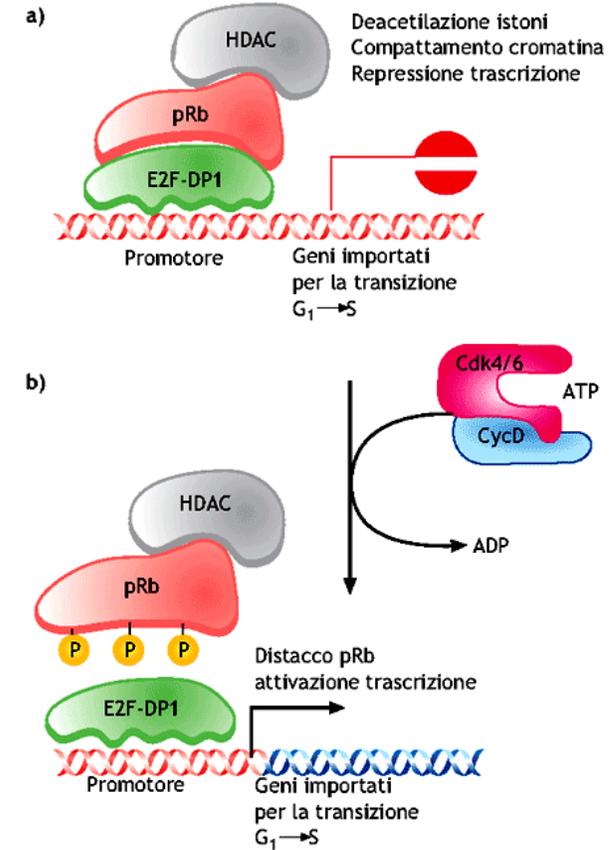
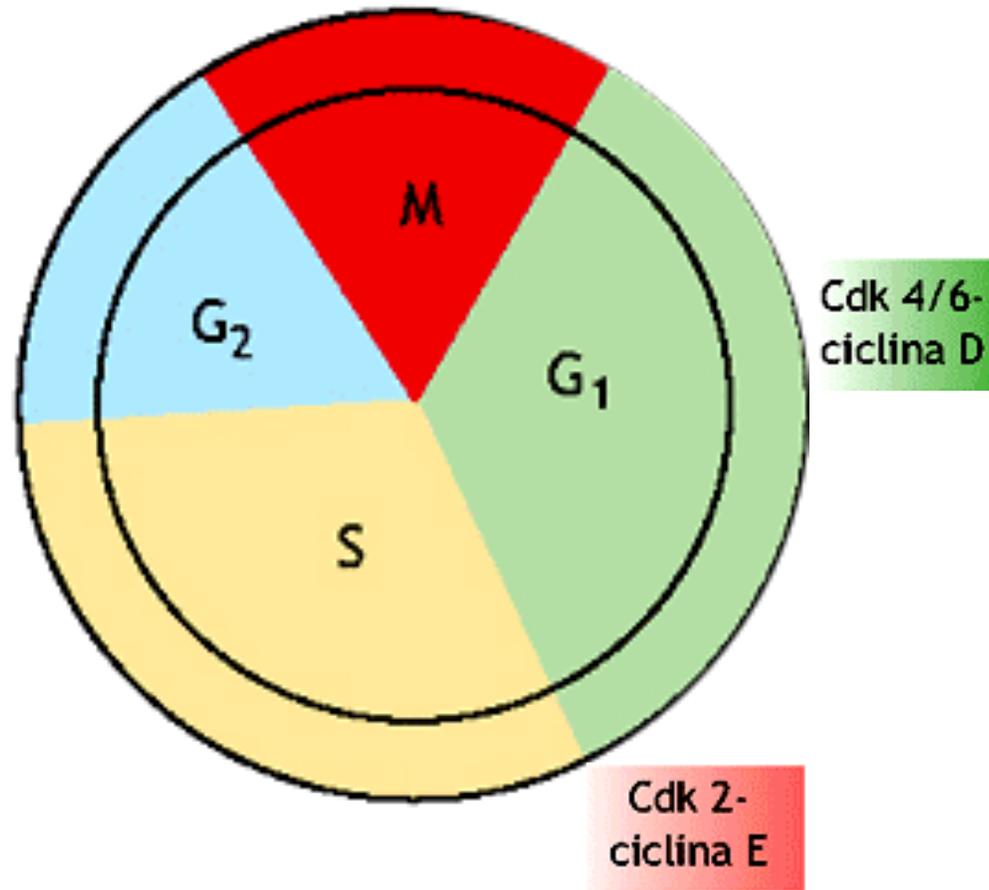
**Come viene regolato l'ingresso nel ciclo cellulare?**  
**I fattori di crescita (proteine) -specifici per ogni tipo cellulare, come VEGF; EGF; FGF- si legano a recettori di membrana e inducono la sintesi della ciclina D**



**Figura 7.18** L'assenza di fattori di crescita provoca l'uscita dal ciclo cellulare e l'entrata nella fase G<sub>0</sub>.



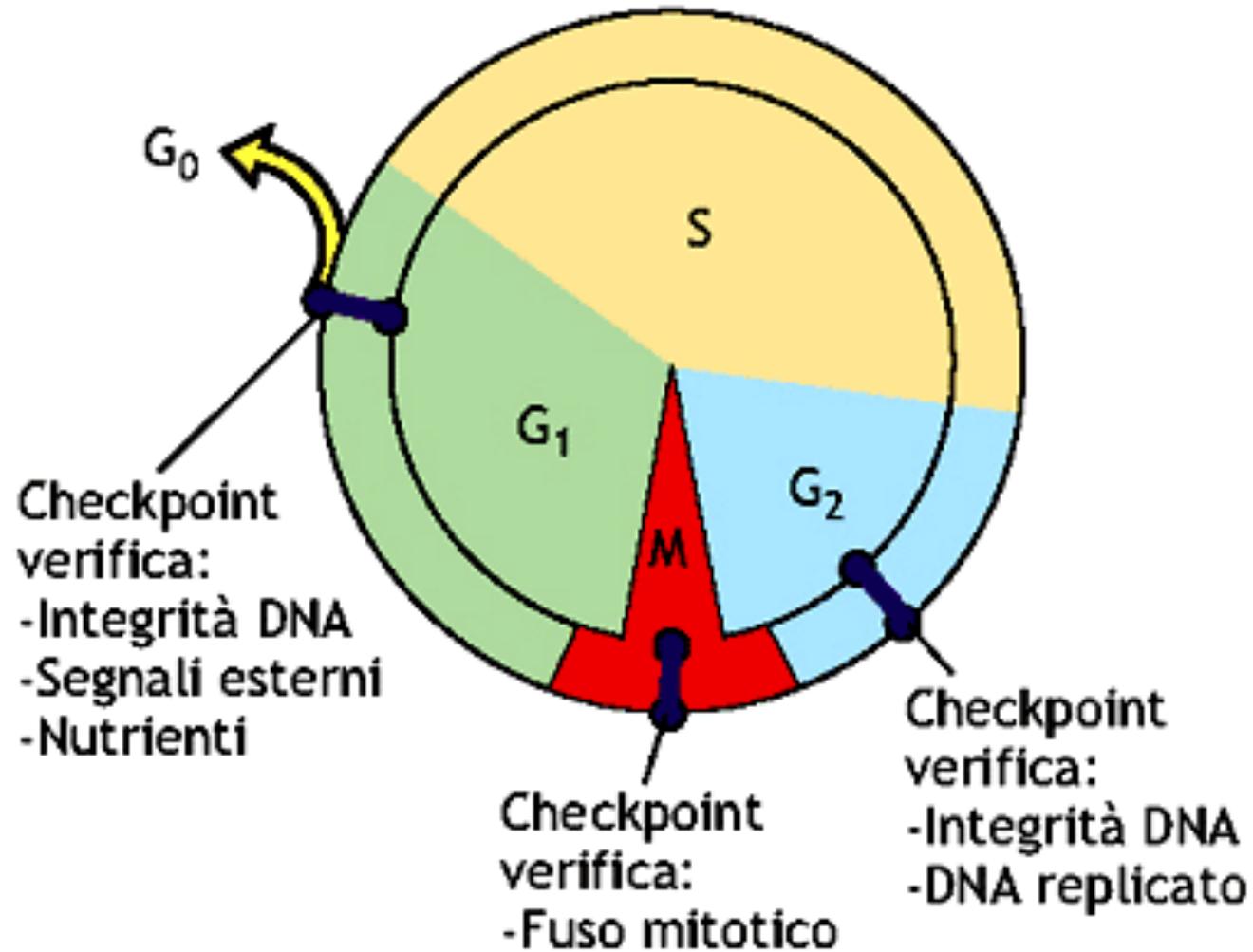
## Complesso ciclina D/Cdk 4/6 inattiva (mediante fosforilazione) la proteina Rb e consente il passaggio alla fase S



**Figura 7.17** Fattore di trascrizione E2F e progressione G<sub>1</sub> → S. In assenza di segnali che promuovono la proliferazione cellulare, quali ad esempio fattori di crescita, pRb non è fosforilata dai complessi ciclina-cdk e può legare il fattore di trascrizione E2F-DP1. **(a)** In questo modo pRb posiziona sui promotori legati da E2F-DP1 enzimi modificatori della cromatina quali le HDAC che causano la repressione della trascrizione a causa del compattamento locale della cromatina. Questa condizione appena descritta è quella di una cellula nella fase G<sub>0</sub> del ciclo cellulare. **(b)** Segnali che portano all'attivazione del complesso Cdk-ciclina innescano la fosforilazione di pRb ed il suo distacco da E2F-DP1. In questo modo la cromatina è meno compatta e l'RNA polimerasi può iniziare a trascrivere i geni sotto il controllo di E2F.



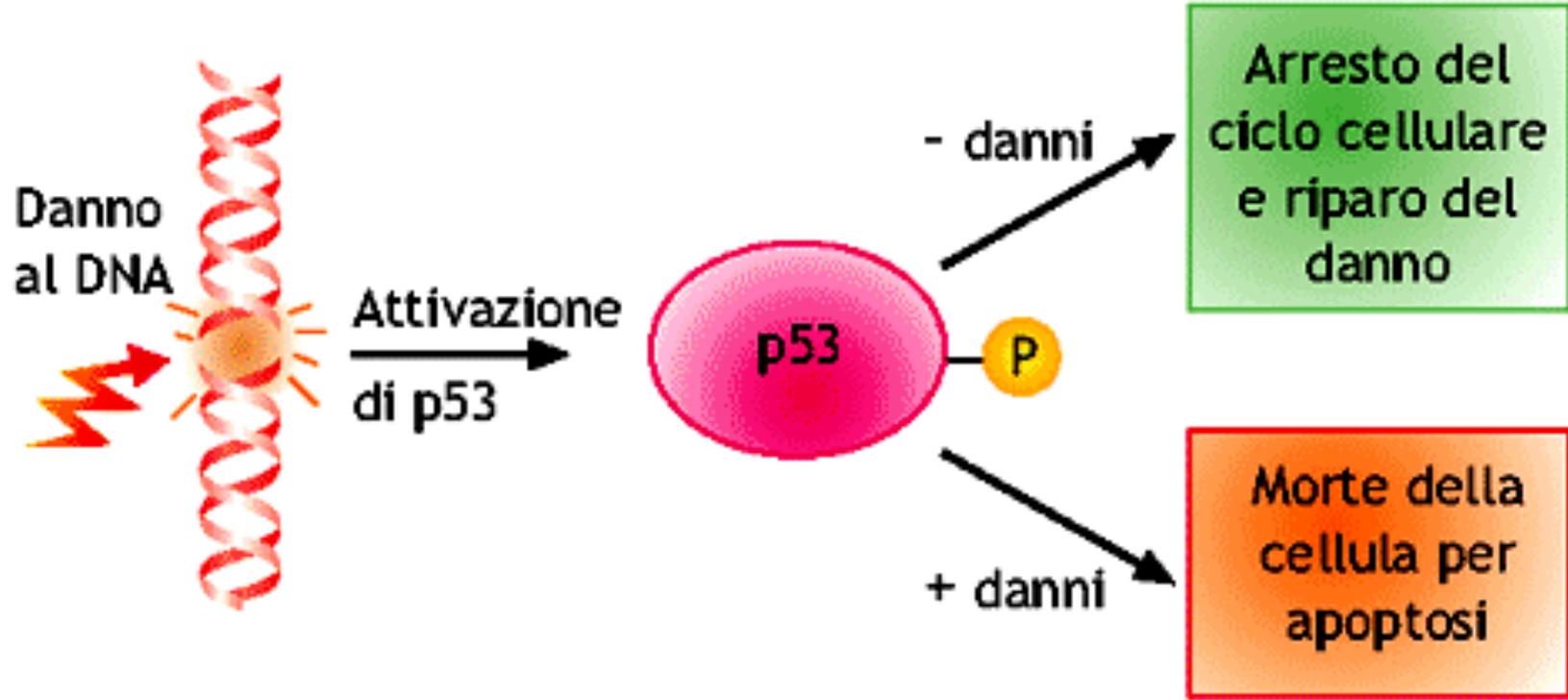
**Checkpoints del ciclo cellulare: blocco della progressione del ciclo nel caso di eventi come:**



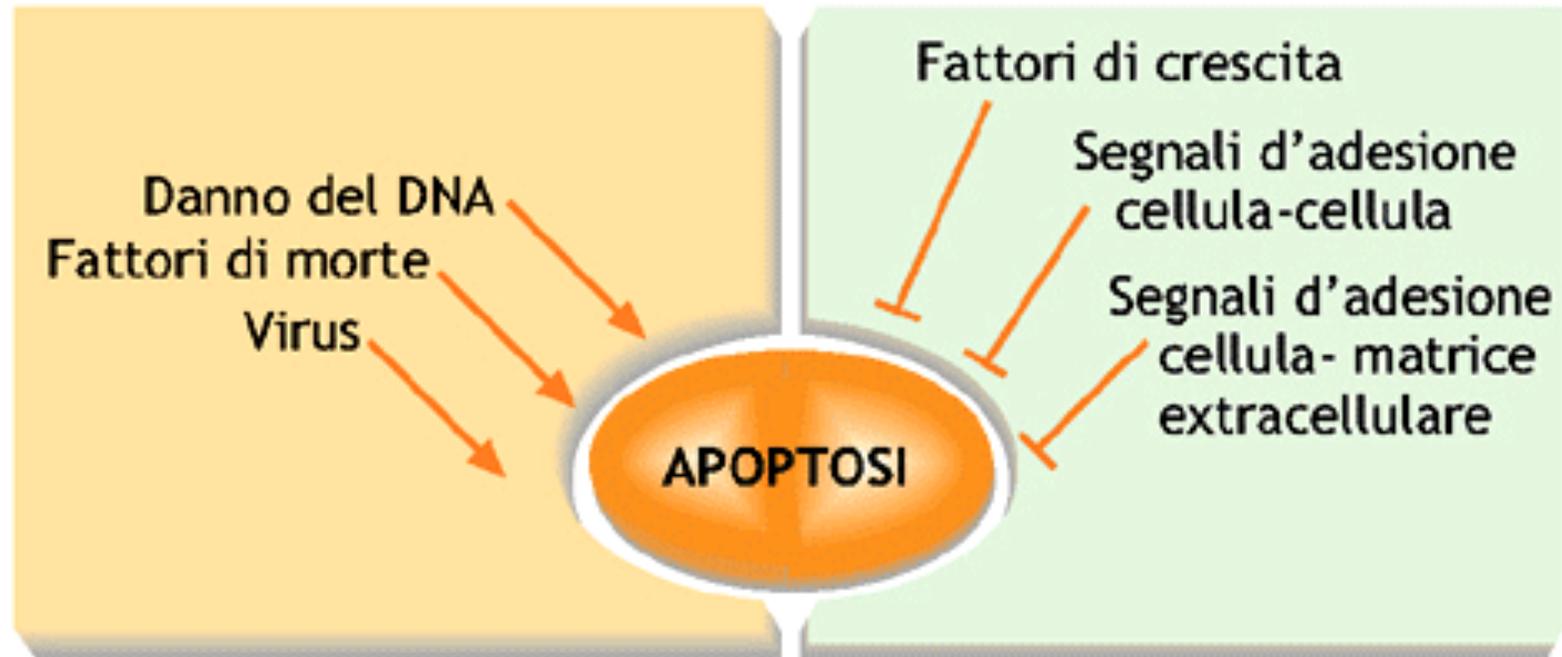
**Figura 7.7** I diversi checkpoint (punti di controllo) che agiscono durante il ciclo cellulare.



## Blocco del ciclo cellulare nel caso di danni al DNA: la proteina p53

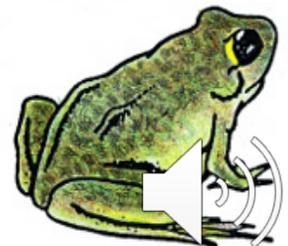
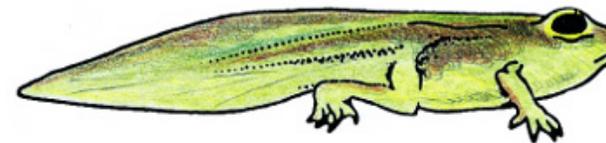


## Apoptosi è una morte cellulare programmata



**Figura 7.39** I segnali che inducono e che reprimono l'apoptosi.

L'apoptosi svolge un ruolo importante durante lo sviluppo embrionale e nell'adulto nell'omeostasi tissutale



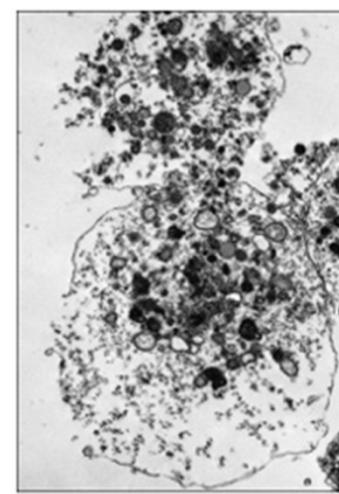
# Necrosi vs Apoptosi

Le cellule che muoiono come risultato di un danno acuto tipicamente si rigonfiano e scoppiano, versando il loro contenuto su tutte le cellule vicine – un processo chiamato **necrosi cellulare** – provocando una risposta infiammatoria potenzialmente dannosa.

Una cellula che subisce l'apoptosi invece muore "pulitamente", senza danneggiare i suoi vicini.

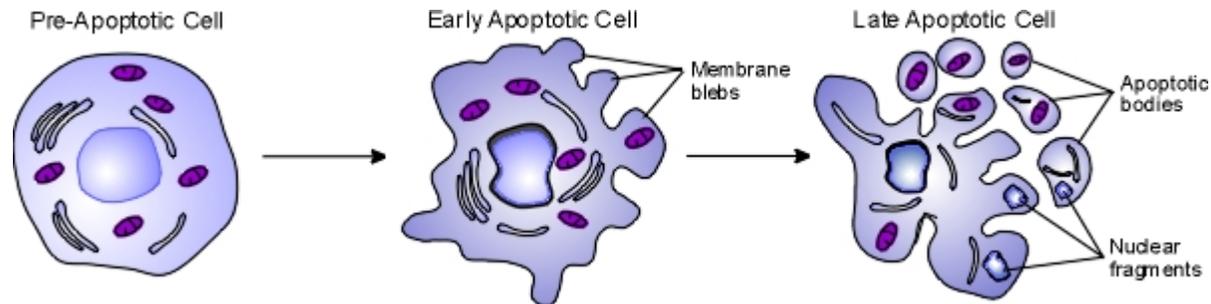
- *La cellula si raggrinzisce e si condensa*
- *Il citoscheletro collassa*
- *Il DNA nucleare si rompe in frammenti e i nuclei si riducono di dimensioni e si frammentano*
- *la superficie cellulare si altera, mostrando proprietà che causano la rapida fagocitosi della cellula morente da parte di un macrofago, prima che ci sia una perdita del suo contenuto.*

Ciò non soltanto evita le conseguenze dannose della necrosi cellulare ma permette anche il riciclaggio dei componenti organici della cellula morta da parte della cellula che la ingerisce.



(A)

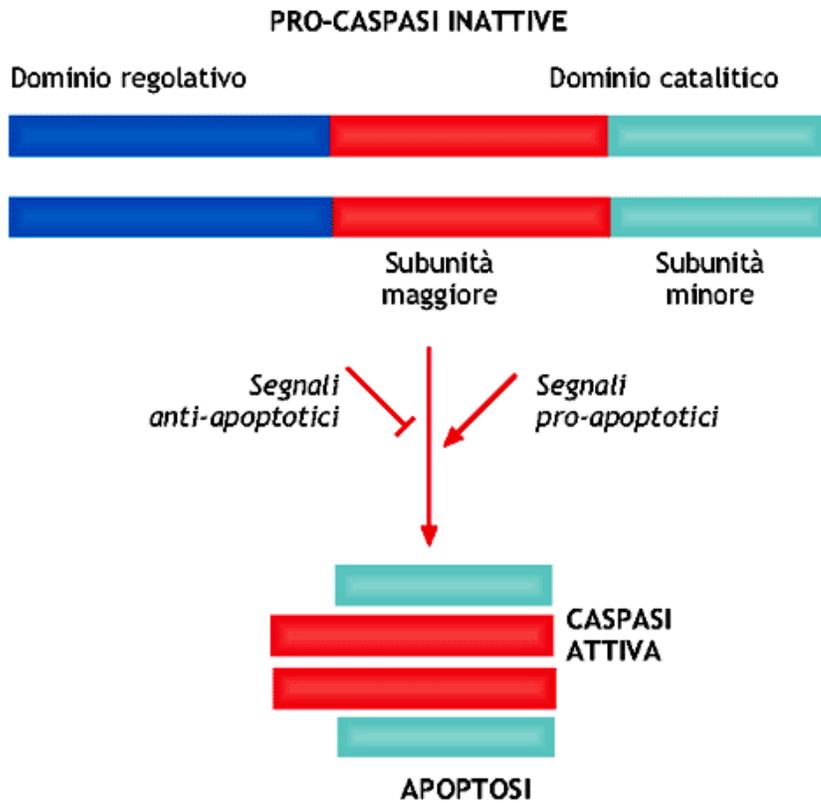
**Cellula necrotica**



**Cellula apoptotica**



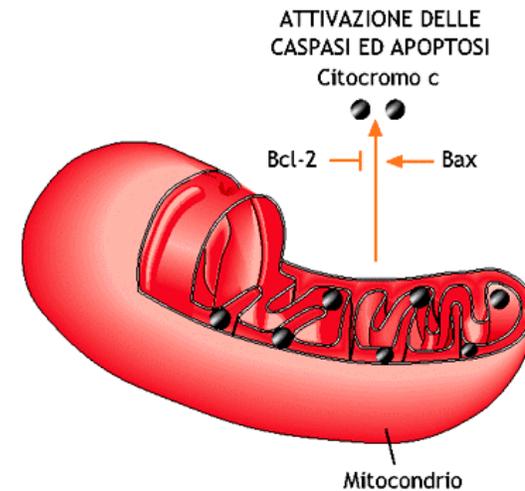
# L'apoptosi è eseguita da proteasi chiamate caspasi



■ **Figura 7.41** Le caspasi. Durante l'apoptosi queste cistein-proteasi vengono attivate mediante processamento proteolitico. La forma attiva dell'enzima è formata da un tetramero.

**Via estrinseca** che coinvolge il recettore Fas presente sulla membrana della cellula: interviene nell'apoptosi di cellule infettate da virus

**Via intrinseca** che coinvolge il **mitocondrio**: causata da mancanza di nutrienti o danno esteso al DNA.



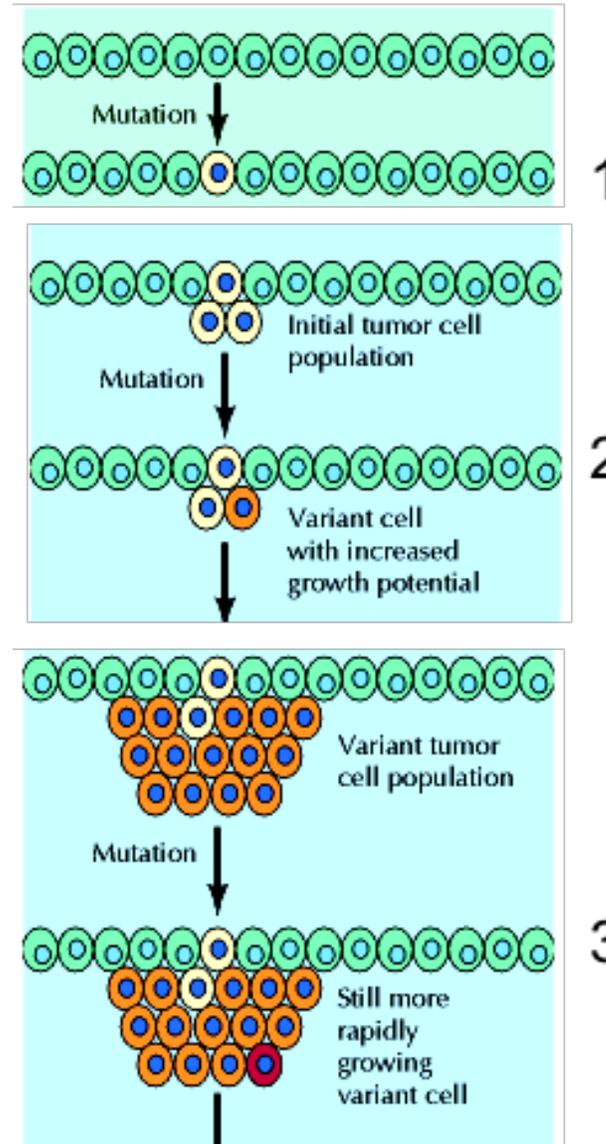
■ **Figura 7.45** Controllo della fuoriuscita del citocromo c dal mitocondrio da parte delle proteine della famiglia di Bcl-2. Bcl-2 anti-apoptotica, che contiene tutti e 4 i domini BH, blocca la fuoriuscita del citocromo c dal mitocondrio; al contrario, Bax pro-apoptotica, caratterizzata dalla presenza dei domini BH1, 2 e 3, ne facilita l'uscita.





# Trasformazione cellulare

- Una cellula che prolifera in maniera incontrollata o che non risponde ai segnali apoptotici;
- La trasformazione avviene a causa di mutazioni in geni che controllano proliferazione e apoptosi;
- Se il numero di mutazioni in questi geni è basso, la cellula presenta una crescita elevata ma tutto sommato controllata (tumore benigno);
- Se il numero di mutazioni accumulate diventa elevato la crescita sarà totalmente incontrollata (tumore maligno o cancro).



## Stadi dello sviluppo del tumore

