

La divisione e il ciclo cellulare

Negli organismi pluricellulari la divisione cellulare ha un ruolo fondamentale nell'accrescimento e nella riparazione dei tessuti, così come nella riproduzione degli organismi; Affinché una cellula possa dividersi devono verificarsi 4 eventi:

- Ci deve essere un **segnale riproduttivo** che dà inizio alla riproduzione cellulare e può essere originato sia all'interno che all'esterno.
- La replicazione del DNA deve avvenire in modo tale che le due cellule figlie abbiano un corredo genetico completo e identico.
- La cellula deve distribuire in modo ordinato il DNA, processo definito **segregazione**.
- Devono essere sintetizzati enzimi e organelli per le nuove cellule e nuovo materiale deve essere aggiunto alla membrana plasmatica in modo da poter separare le cellule figlie secondo un processo detto **citodieresi**.

Questi eventi avvengono in modo diverse nelle cellule procariotiche e eucariotiche:

Nei procarioti la divisione cellulare coincide con la divisione dell'intero organismo. La cellula cresce di dimensione, replica il suo DNA e infine divide il suo DNA e citoplasma in due cellule figlie con un processo detto **scissione binaria**.

Duplicazione del DNA:

Un cromosoma è una lunga molecola di DNA unita a proteine, quando la cellula si divide, tutti i suoi cromosomi devono essere replicati e ogni coppia deve essere segregata in una delle cellule figlie. La maggior parte dei procarioti ha un solo cromosoma che essendo in dimensioni molto più grande della cellula stessa, per poter entrare nel nucleo deve essere compattato; Quindi, il DNA si ripiega su se stesso e proteine cariche positivamente interagiscono con il DNA carico negativamente, contribuendo al suo ripiegamento. Due regioni del cromosoma procariotico hanno un ruolo fondamentale:

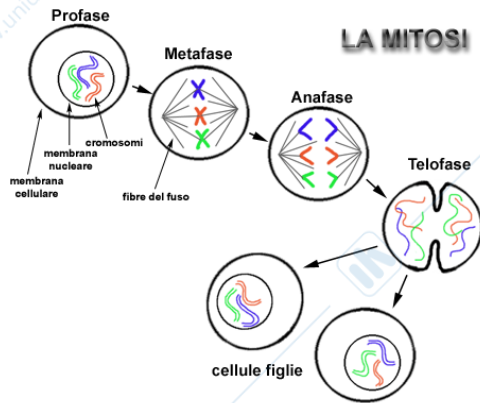
- Ori = il sito in cui inizia la replicazione del cromosoma
- Ter = sito in cui termina la replicazione

La replicazione del cromosoma avviene quando il DNA passa attraverso un complesso di replicazione rappresentato da proteine presenti vicino al centro della cellula. La replicazione inizia dal sito ori e prosegue fino al sito ter, mentre il DNA si replica è attivo il metabolismo anabolico e la cellula cresce. Quando la replicazione finisce le due molecole figlie di DNA si separano e segregano alle estremità opposte della cellula. Finita la fase di replicazione, inizia la citodieresi: la membrana plasmatica si invagina a causa di un anello di fibre, nel frattempo viene depositato nuovo materiale per la parete cellulare che alla fine separa le due cellule.

La cellula eucariotica si divide per mitosi, seguita da citodieresi. Prevede anche in questo caso:

- Segnali riproduttivi: generalmente non sono relativi all'ambiente ma alla loro funzione dentro l'organismo.
- La replicazione del DNA: l'uomo ha 46 cromosomi.
- Segregazione: i cromosomi appena replicati sono associati tra loro (cromatidi fratelli) la mitosi permette la segregazione nelle cellule figlie.
- Citodieresi: che procede diversamente nelle cellule animali e vegetali.

Le cellule prodotte dalla mitosi sono identiche alla cellula madre per quanto riguarda la quantità e il tipo di DNA che contengono.



Il periodo che va da una replicazione e l'altro è definito ciclo cellulare, che può essere diviso in mitosi-citodieresi e interfase che ha tre sottofasi:

- Fase G₁= ogni cromosoma è una singola molecola di DNA, con proteine associate
- Transizione tra fase G₁ e S= la cellula si prepara alla duplicazione del DNA
- Fase S= avviene la duplicazione del DNA. Ogni cromosoma viene duplicato e, di conseguenza, ora sarà formato da due cromatidi fratelli che rimangono uniti fino alla mitosi, quando

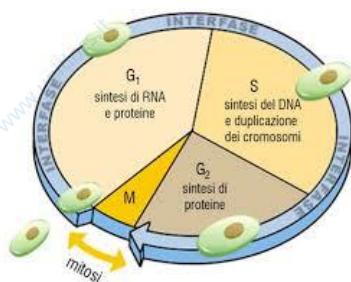
segregano nelle cellule figlie

- Fase G₂= la cellula si prepara per la mitosi, sintetizzando e assemblando le strutture che sposteranno i cromatidi verso i poli opposti in divisione

Il DNA è un polimero molto lungo, per questo durante le varie fasi del ciclo, questi filamenti devono essere condensati in strutture compatte. Un cromosoma consiste in due lunghe molecole di Dna a doppia elica legate a molte proteine → tale complesso è definito cromatina. Prima della fase S ogni cromosoma contiene solo una molecola di Dna a doppia elica. Dopo che si è replicato nella fase S ci sono due molecole di DNA a doppia elica per ogni cromosoma: i cromatidi fratelli. Durante la fase G₂ i cromatidi fratelli sono tenuti insieme da un complesso proteico detto coesina che viene quasi del tutto rimossa durante la mitosi tranne per la regione detta centromero, dove i cromatidi rimangono uniti.

Il DNA eucariotico deve essere compattato in modo molto organizzato e questo impacchettamento è dovuto per lo più dalle proteine chiamate istoni la cui interazione con il DNA ne determina la formazione di strutture a forma di perle chiamate nucleosomi. Durante l'interfase la cromatina è meno compattata e consiste in una sola molecola di DNA avvolta da nucleosomi.

L'apparato del fuso separa i cromatidi fratelli durante la mitosi, è fatta di microtubuli. I centromeri è un organulo posto nel citoplasma. Durante la fase S il centromero si duplica e all'inizio della profase i due centrosomi si separano portandosi alle estremità della membrana nucleare.



Fasi della mitosi:

- Profase= condensazione dei cromosomi e assemblaggio del fuso.
- Prometafase= dissoluzione della membrana nucleare e i

cromosomi si attaccano al fuso.

- Metafase= allineamento dei cromosomi sulla piastra equatoriale.
- Anafase= separazione dei cromatidi e migrazione ai poli.
- Telofase= i cromosomi despiralizzano e la membrana nucleare si riforma.
- Citodieresi= separazione cellulare, la membrana cellulare e/o la parete si riformano.

Il ciclo di divisione delle cellule eucariotiche è regolato

I neuroni del cervello non si dividono affatto. Il periodo che va da una divisione cellulare alla successiva è chiamato **ciclo cellulare**. Il ciclo cellulare può essere diviso in mitosi\citodieresi e interfase. Durante

L'**interfase**, il nucleo della cellula è ben visibile e la cellula svolge le sue tipiche funzioni, inclusa la replicazione del DNA. L'interfase ha tre sottofasi:

- Fase G1. Durante la fase G1, ogni cromosoma è una singola molecola di DNA, non replicata, con proteine associate.
- Alla transizione tra le fasi la cellula si prepara alla replicazione del DNA e alla seguente divisione cellulare.
- La replicazione del DNA avviene durante la fase S. Ogni cromosoma viene duplicato e di conseguenza è ora formato da due cromatidi fratelli: I cromatidi fratelli rimangono uniti tra di loro fino alla mitosi, quando segregano nelle due cellule figlie.
- Fase G2, la cellula si prepara per la mitosi, sintetizzando. Altre permangono in fase G0, come le cellule del muscolo cardiaco o quelle del cervello (neuroni).

Specifici segnali interni regolano gli eventi del ciclo cellulare

In fase S produce una sostanza che attiva la duplicazione del DNA di proteina chinasi.

L'avanzamento del ciclo cellulare dipende dall'attività di chinasi ciclina-dipendenti, dette Cdk, enzima che catalizza il trasferimento di un gruppo fosfato dall'ATP a una proteina bersaglio; fosforilazione. "Il fattore promotore della maturazione" era proprio una Cdk. La transizione tra G1 ed S, "il punto di restrizione". Ciclica-dipendenti devono essere attivate da un secondo tipo di proteina, la ciclina. Questo legame attiva la Cdk alterando la sua forma per esporre il suo sito attivo ai substrati. La regolazione allosterica si verifica quando un'altra molecola induce un cambiamento di forma nella struttura tridimensionale di un enzima. La ciclina-Cdk catalizza la fosforilazione di una proteina chiamata proteina del retinoblastoma, inibendo il ciclo cellulare nel punto R e catalizzando la fosforilazione in molti punti della molecola RB. Il ciclo cellulare può procedere. Le cicline sono presenti ciclicamente. I differenti complessi ciclina-Cdk funzionano come punti di controllo del ciclo cellulare, regolano il progredire del ciclo cellulare. Durante l'interfase ci sono 3 punti di controllo, e un quarto durante la mitosi.

Le cellule eucariotiche si dividono per mitosi

Il DNA, questi filamenti devono essere condensati in strutture compatte. Il complesso DNA e proteine viene chiamato cromatina. Prima della fase S, ogni cromosoma contiene una lunga molecola di DNA a doppia elica per ogni cromosoma: sono tenuti uniti da un complesso proteico detto coesina. Durante la mitosi la maggior parte della coesina viene rimossa, a eccezione di una regione chiamata centromero, dove i cromatidi rimangono uniti. Alla fine della fase G2 e all'inizio della mitosi, un secondo gruppo di molecole chiamate condensine ricopre il DNA e lo rende ancora più compatto. La citodieresi è il processo grazie al quale il citoplasma di una cellula riesce a dividersi. Di conseguenza il DNA eucariotico deve essere impacchettato. E' in gran parte dovuto a proteine chiamate istoni che sono cariche positivamente. I gruppi fosfato. Questa interazione tra Dna e istoni determina la formazione di strutture a forma di perla chiamate nucleosomi. Durante l'interfase consiste in una singola molecola di DNA avvolta a un numero elevato di nucleosomi. Assicura la corretta segregazione dei diversi cromosomi della cellula eucariotica nei nuclei figli. La segregazione ordinata dei cromosomi durante la mitosi.

I Centrosomi determinano il piano di divisione cellulare.

L'apparato del fuso che separa i cromatidi fratelli durante la mitosi. E' fatto di microtubuli e determina il suo orientamento. Questo processo è permesso dal centrosoma. Il centrosoma si oppone della membrana nucleare verso i quali i cromosomi si dirigeranno durante l'anafase.

Il fuso comincia a formarsi durante la profase

L'aspetto del nucleo cambia quando la cellula entra in profase. La maggior parte della coesina che ha tenuto insieme i due prodotti della replicazione del Dna in fase S viene rimossa, i singoli cromatidi divengono visibili. Sono ancora tenuti insieme da una piccola quantità di coesina a livello del centromero. Più tardi durante la profase cinetocori si sviluppano nella regione del

centromero, uno per cromatidio. Saranno importanti per il movimento dei cromosomi. Ognuno dei centrosomi, ora agli estremi opposti del nucleo, serve come centro mitotico, o polo, verso il quale si muoveranno i cromosomi. Durante la profase e la prometafase. Il movimento dei cromatidi è la caratteristica principale della mitosi, in quanto realizza la segregazione e il completamento. La prometafase, la membrana nucleare scompare e la formazione del fuso è completa. Durante la metafase, i cromosomi si allineano in posizione equatoriale nella cellula.

La separazione dei cromatidi

La separazione dei cromatidi avviene all'inizio dell'anafase.

La citodieresi è la divisione del citoplasma

La citodieresi divide il citoplasma della cellula subito dopo la divisione del nucleo nella mitosi. Ci sono differenze negli animali e nelle piante. Nelle cellule animali la citodieresi comincia con una strozzatura ad anello della membrana plasmatica. Questo anello contrattile è formato da microfilamenti di actina e miosina, interagiscono per produrre una contrazione, la formazione di due cellule figlie. I microfilamenti si assemblano rapidamente da monomeri di actina presenti nel citoscheletro interfascico. Il citoplasma delle cellule vegetali si divide diversamente poiché le piante hanno pareti cellulari rigide. Quando il fuso scompare dopo la mitosi, vescicole di membrana, si dispongono lungo il piano di divisione cellulare, più o meno a metà strada tra i due nuclei figli. Le vescicole si muovono lungo i microtubuli, si fondono a formare una nuova membrana plasmatica. A seguito della citodieresi, entrambe le cellule figlie contengono tutte le componenti di una cellula completa. Il processo completo della mitosi produce due cellule geneticamente identiche, altro tipo di divisione cellulare eucariotica, chiamato meiosi che produce diversità genetica.

Negli organismi viventi la morte delle cellule è importante

Il primo tipo di morte cellulare, la necrosi, avviene quando le cellule e i tessuti sono danneggiati meccanicamente o da tossine, o sono carenti di ossigeno o nutrienti. Si gonfiano e scoppiano, riversando il loro contenuto nell'ambiente extracellulare, causa infiammazione. L'apoptosi è una serie di eventi programmati di morte cellulare che si verificano durante i normali processi di sviluppo e anche nei tessuti adulti. Ci sono due ragioni possibili per l'apoptosi:

1. La cellula non è più necessaria per l'organismo.
2. Più a lungo la cellula vive, più è suscettibile a danni genetici che potrebbero produrre il cancro.

La cellula perde contatto dalle cellule adiacenti e la sua cromatina viene digerita da enzimi che tagliano il Dna in frammenti di circa 180 coppie di basi. La cellula forma vescicole o corpi apoptotici che si rompono poi in frammenti cellulari. Le piante si possono proteggere dalle malattie andando incontro ad apoptosi nel sito di infezione di un fungo o un batterio. Non avendo più tessuto vivo in cui crescere, l'organismo invasore non può diffondersi alle altre parti della pianta, non formano vescicole apoptiche come gli animali.

Una grande varietà di segnali, sia esterni sia interni alla cellula, possono portare alla morte cellulare programmata. Essi includono ormoni, fattori di crescita, infezioni virali, alcune tossine, o un danno esteso del Dna. Questi segnali attivano specifici recettori, che a loro volta attivano vie di trasduzione del segnale che portano all'apoptosi. Alcune vie di trasduzioni apoptotiche agiscono sui mitocondri. Caspasi, idrolizzano molecole bersaglio in una cascata di eventi. La cellula muore poiché le caspasi idrolizzano proteine della membrana nucleare, i nucleosomi e la membrana plasmatica. Le cellule tumorali possono differire in due modi: Le cellule tumorali perdono il controllo della divisione cellulare o possono migrare in altre parti del corpo. Le cellule tumorali non rispondono a tali controlli, e piuttosto si dividono più o meno continuamente, formando alla fine i tumori grandi masse di cellule. I tumori benigni crescono lentamente e rimangono localizzati dove si sviluppano. Devono essere rimossi se interferiscono con un organo, impendendone la funzione. I Tumori maligni invece non sono affatto simili alle cellule che li hanno generati. Le cellule maligne

spesso hanno strutture irregolari, come forme e dimensioni variabili del nucleo. La loro abilità di invadere tessuti circostanti e di diffondersi ad altre parti del corpo attraverso il circolo sanguigno o i dotti linfatici. Quando queste cellule migranti si installano in parti distanti del corpo, cominciano a dividersi e crescere, producendo un nuovo tumore nel nuovo sito, metastasi.

