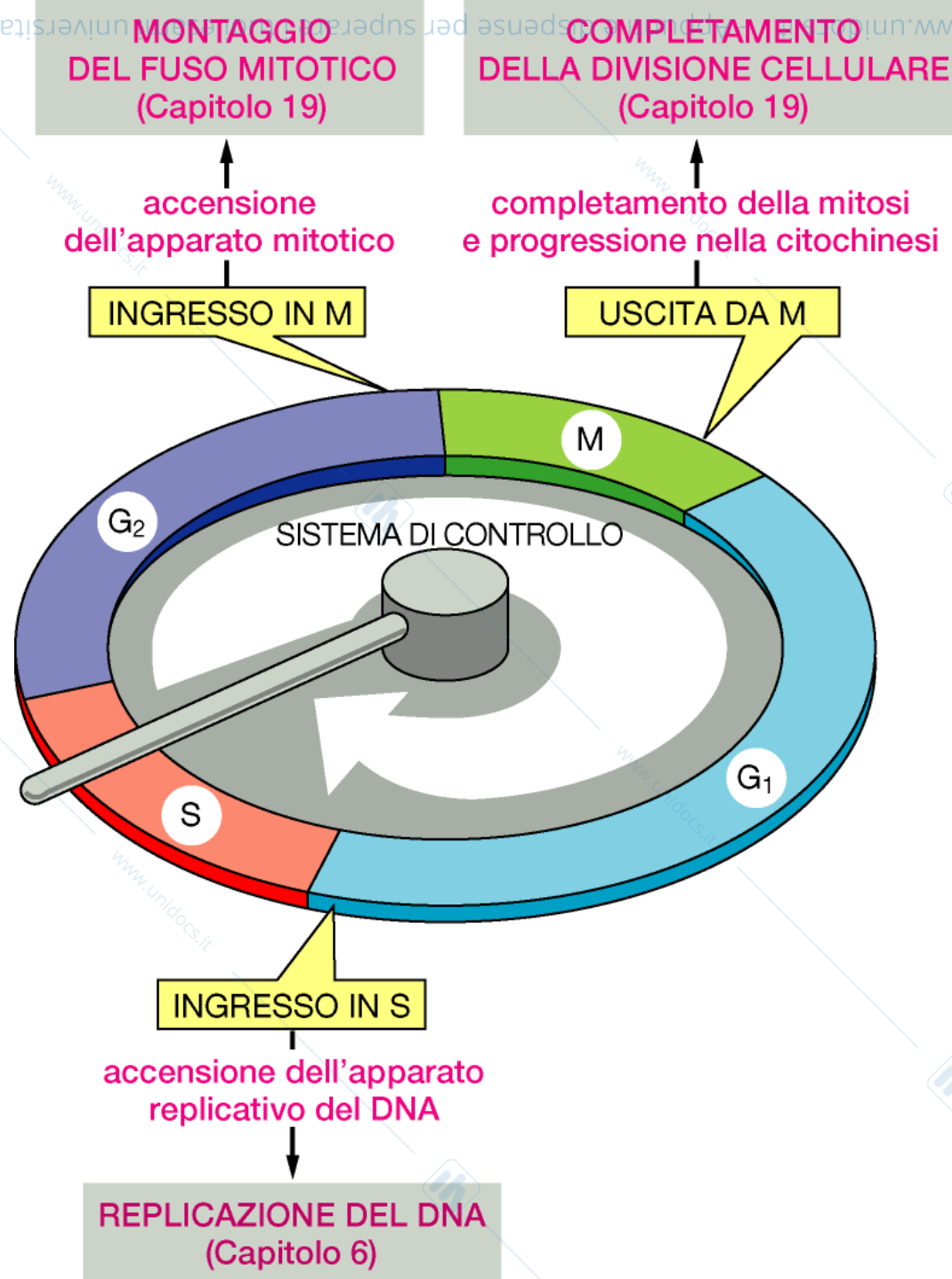
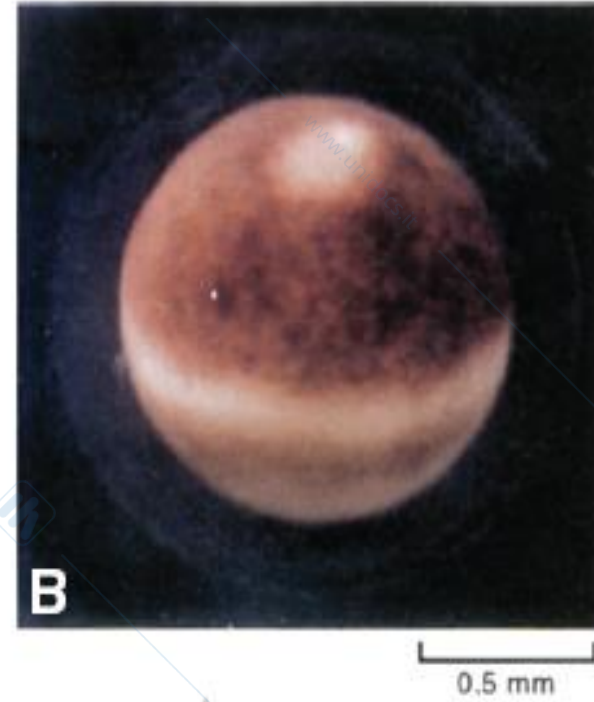
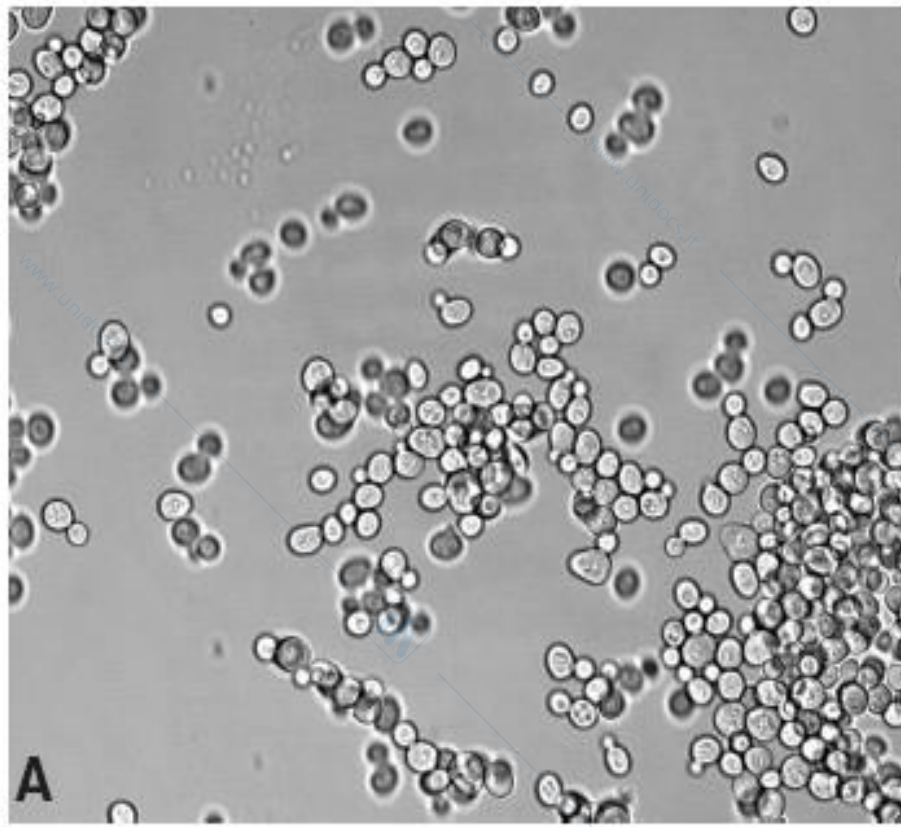


LE FASI DEL CICLO CELLULARE





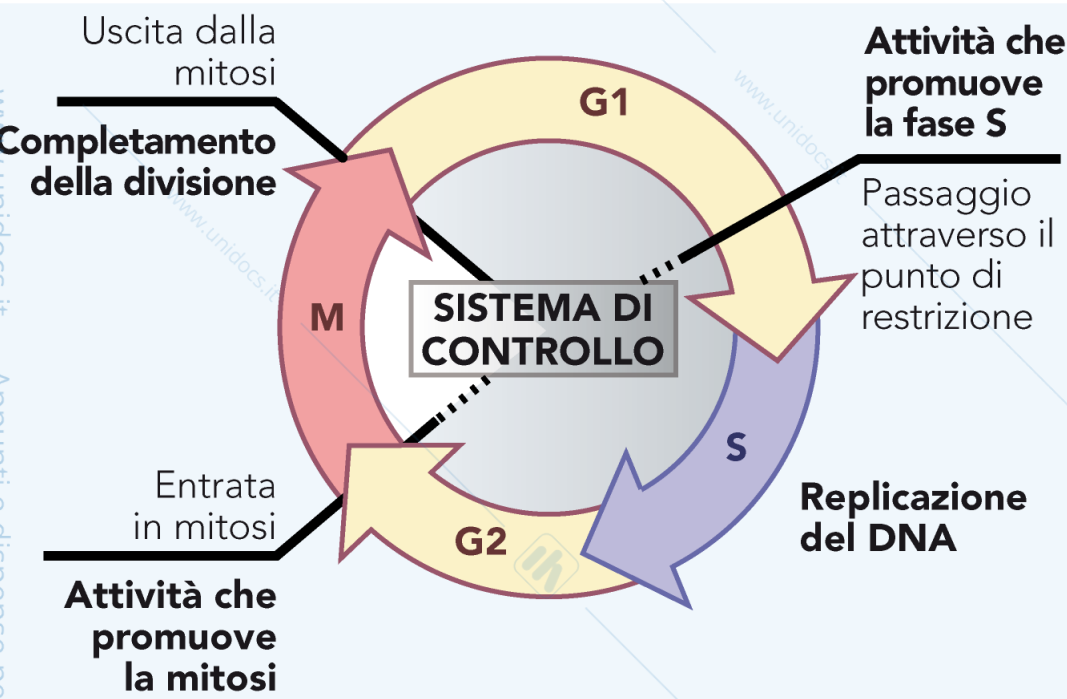
◆ FIGURA 15.5

Organismi modello nello studio del ciclo cellulare. A) Immagine a contrasto di fase di cellule del ceppo W303 di *Saccharomyces cerevisiae* ottenute con l'ingrandimento 63X. Questo eucariote unicellulare si divide per gemmazione. I lieviti sono un prezioso modello per lo studio dei geni coinvolti nel ciclo cellulare mediante un approccio genetico. B) Un uovo di *Xenopus laevis*. Le uova di questo anfibio sono un ottimo modello per lo studio biochimico dei rapidi cicli di divisione embrionali. (A per gentile concessione di Alessandra Modesti, Laboratorio di proteomica del lievito, Firenze; B da Mangiarotti G, *Biologia molecolare*, Piccin Nuova Libreria, 2001.)

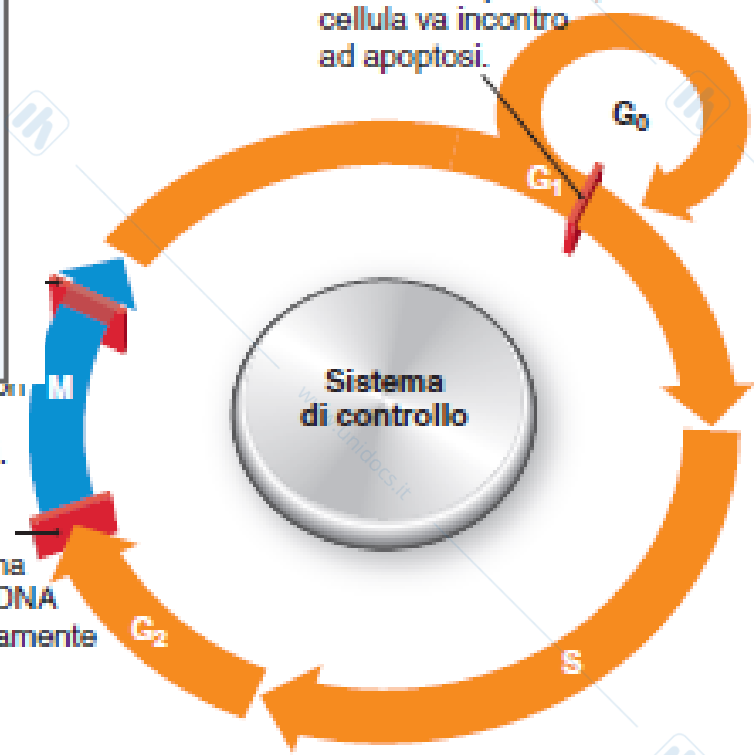


FANTONI, BOZZARO, DEL SAL,
FERRARI, TRIPODI
BIOLOGIA CELLULARE
E GENETICA

Il sistema di controllo del ciclo cellulare



Controllo G₁
Se il DNA è danneggiato in modo irreparabile, la cellula va incontro ad apoptosi.



I cromosomi non sono correttamente allineati.

Controllo G₂
La mitosi non ha inizio finché il DNA non è completamente replicato.

Figura 8.9 I punti di controllo del ciclo cellulare.

Segnali interni ed esterni determinano se una cellula è pronta per procedere oltre i punti di controllo del ciclo cellulare. Sono riportati tre punti di controllo importanti.



SYLVIA S. MADER
BIOLOGIA:
l'essenziale
PICCIN

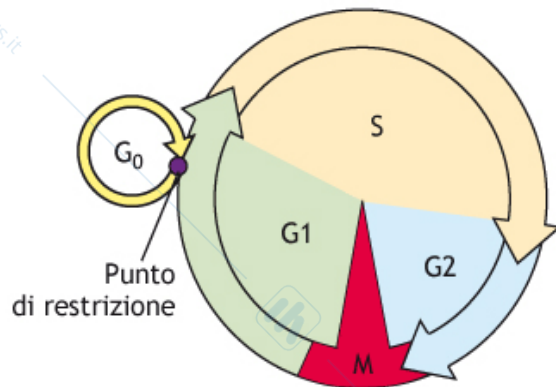


Figura 7.3 Le diverse fasi del ciclo cellulare. Alla fase G₁ segue la fase S di sintesi del DNA, alla quale succede la fase G₂. Il ciclo termina con la mitosi e la separazione in due della cellula (citodieresi). Il punto di restrizione in G₁ o START, nel lievito, è un momento decisionale molto importante prima del quale la cellula “sceglie” se dividersi ed entrare in fase S oppure se uscire dal ciclo per entrare in uno stato di non proliferazione denominato fase G₀ del ciclo cellulare o quiescenza.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli

Biologia e Genetica III Ed.

Edises

Alcune cellule del nostro organismo quali neuroni e cellule muscolari stazionano in questa fase tutta la vita, altre quali fibroblasti, cellule epatiche restano in **G₀** lunghi periodi ma possono rientrare nel ciclo



Controllo del passaggio attraverso il punto START o il punto di restrizione

LIEVITI

EUCARIOTI SUPERIORI

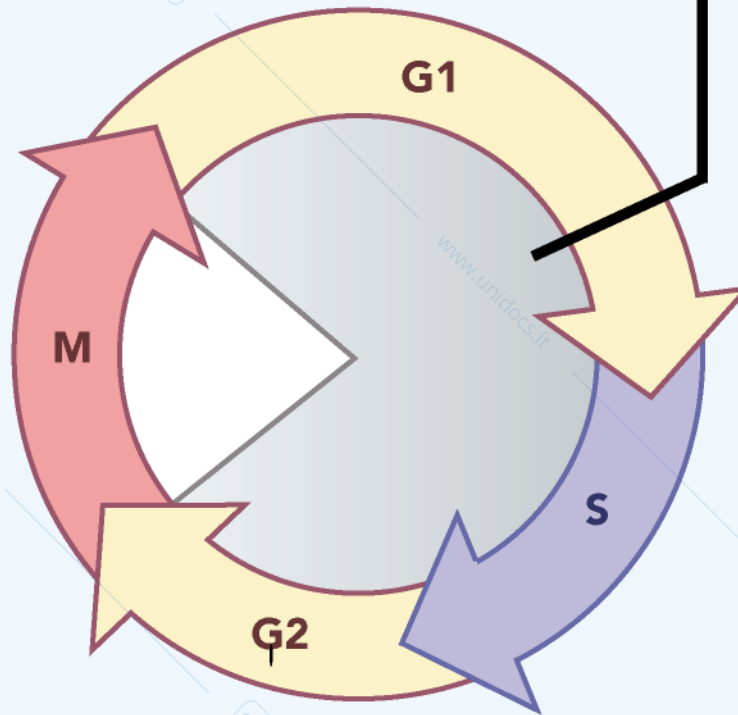
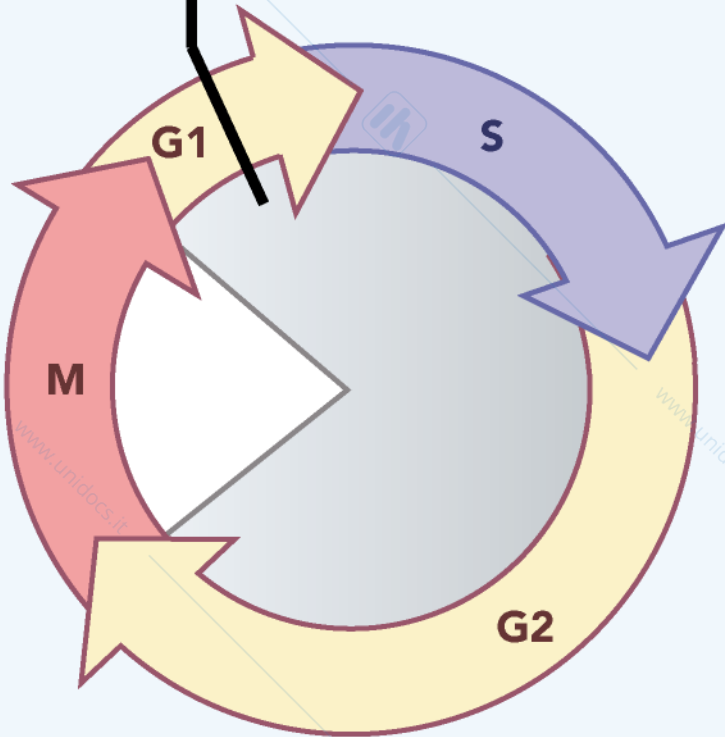
Nessun danno al DNA

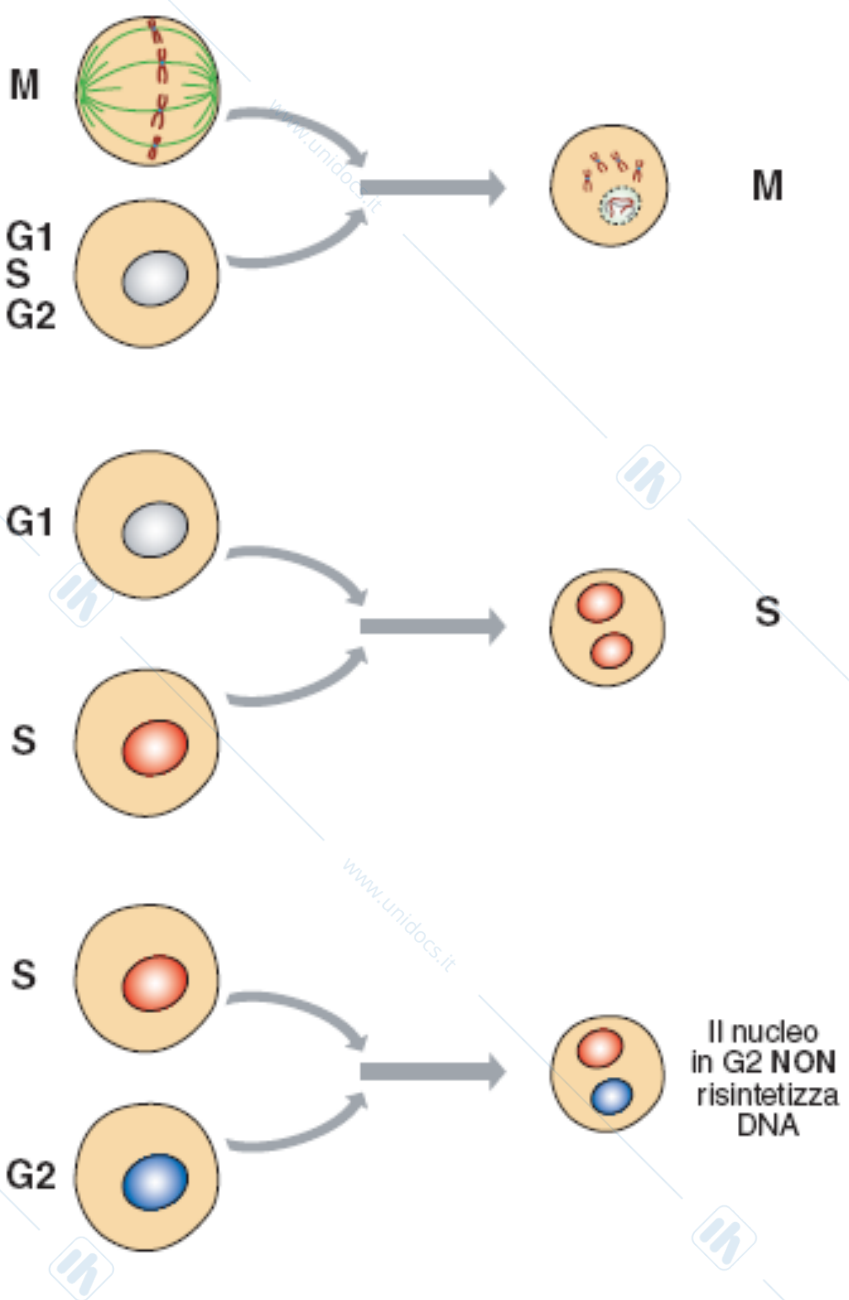
Disponibilità di sostanze nutritive

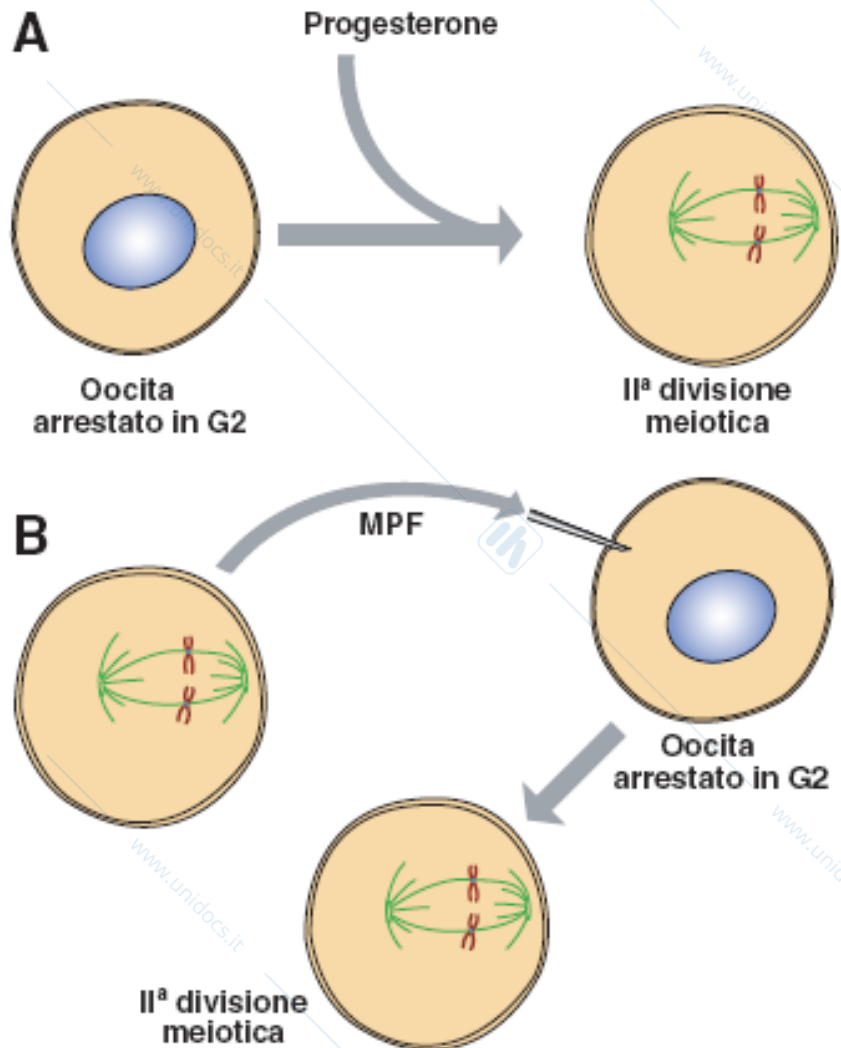
Assenza dei fattori di coniugazione

Passaggio attraverso il punto **START**

Passaggio attraverso il **punto di restrizione**



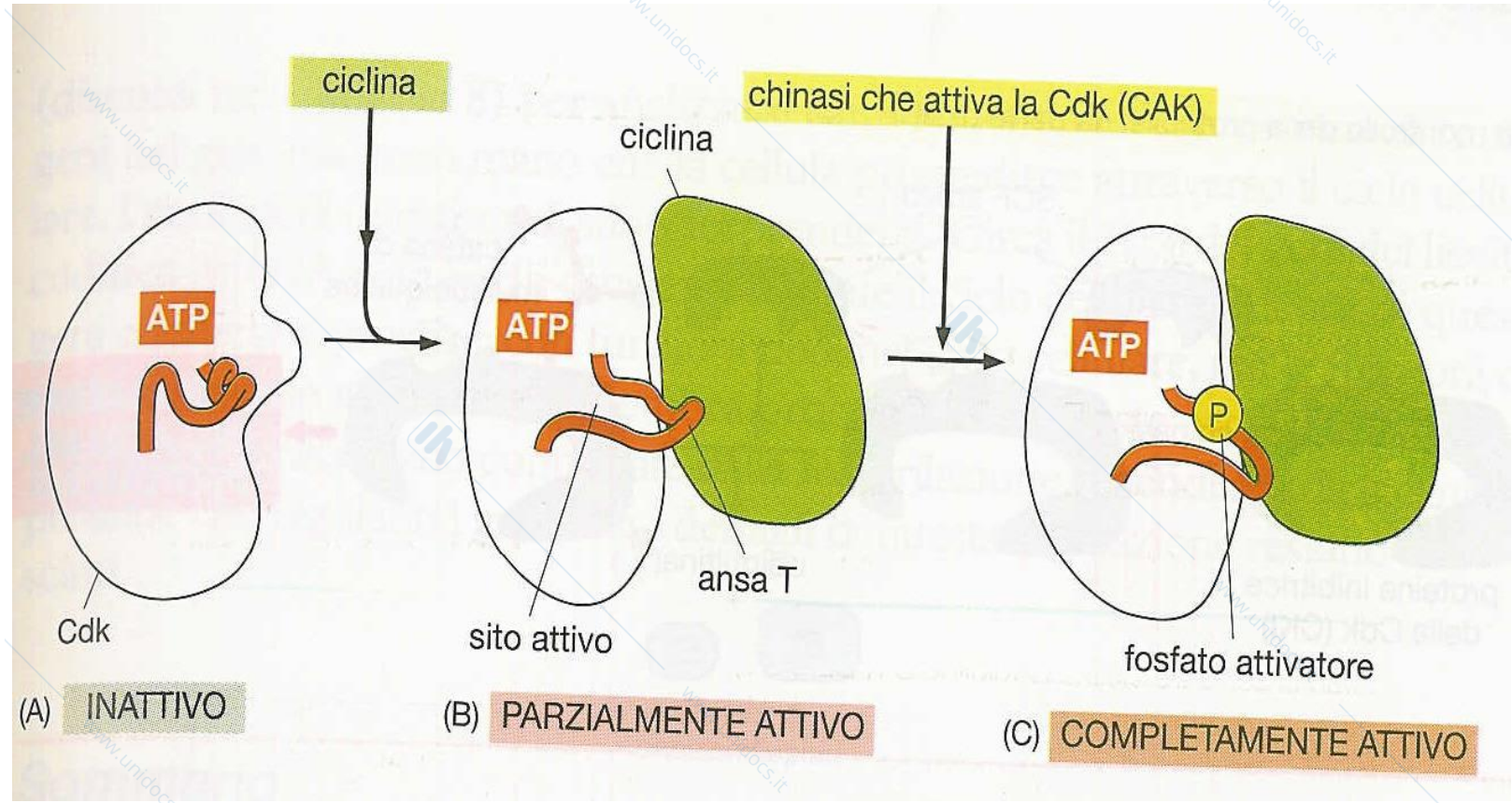




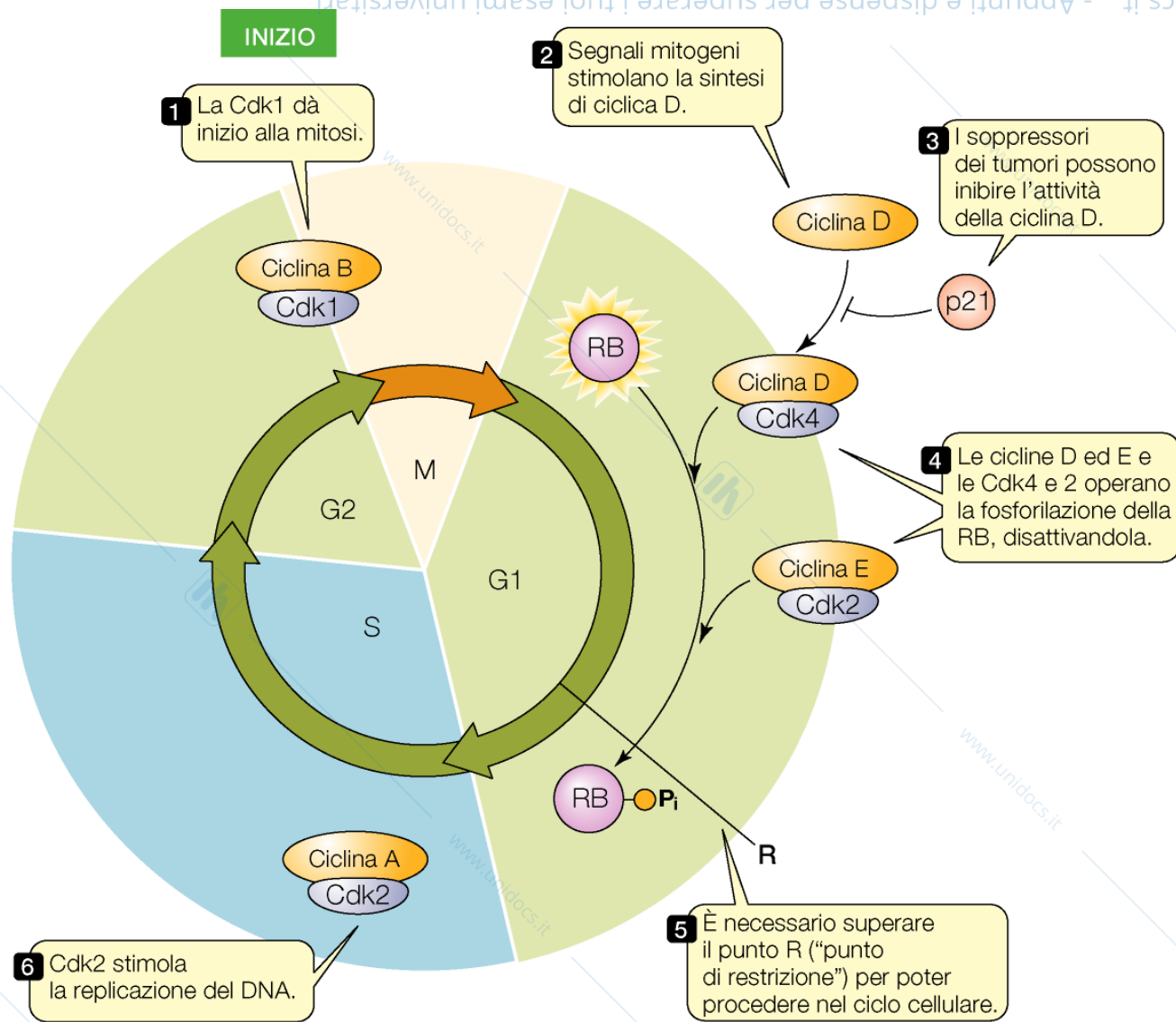
◆ FIGURA 15.9

La maturazione dell'occita di *Xenopus*, ed il saggio per l'attività di MPF. A) Un oocita estratto chirurgicamente dall'ovario di una femmina di *Xenopus laevis* è arrestato nella fase G2 della prima divisione meiotica. Il trattamento con progesterone induce il completamento della meiosi e la maturazione dell'occita a uovo, arrestato in metafase della seconda divisione meiotica. La fecondazione poi indurrà il completamento della meiosi, l'espulsione di un corredo cromosomico sotto forma di globulo polare, e la formazione di una cellula uovo aploide che – con il nucleo dello spermatozoo – formerà lo zigote. B) Se una piccolissima quantità di citoplasma viene prelevato da un uovo non fecondato, arrestato in metafase della meiosi II, e viene trasferito mediante microiniezione nel citoplasma di un oocita – arrestato in fase G2 – questo entra in meiosi e si arresta alla metafase della seconda divisione meiotica. Questo processo può anche essere ripetuto diverse volte, senza mai bisogno di trattare gli oociti con il progesterone. Questi esperimenti furono compiuti inizialmente da Y. Masui e C.L. Markert nei primi anni '70, ed hanno dimostrato che nel citoplasma di una cellula mitotica (l'uovo di *Xenopus*) esiste un fattore diffusibile in grado di indurre la maturazione degli oociti. Questo fattore è stato chiamato MPF (Maturation Promoting Factor).

LE BASI STRUTTURALI DELL'ATTIVAZIONE DELLA Cdk



L'attivazione completa avviene poi quando una chinasi separata (CAK) fosforila un aminoacido vicino al sito attivo di Cdk (treonina 161)



Tre sono necessarie alla cellula eucariote

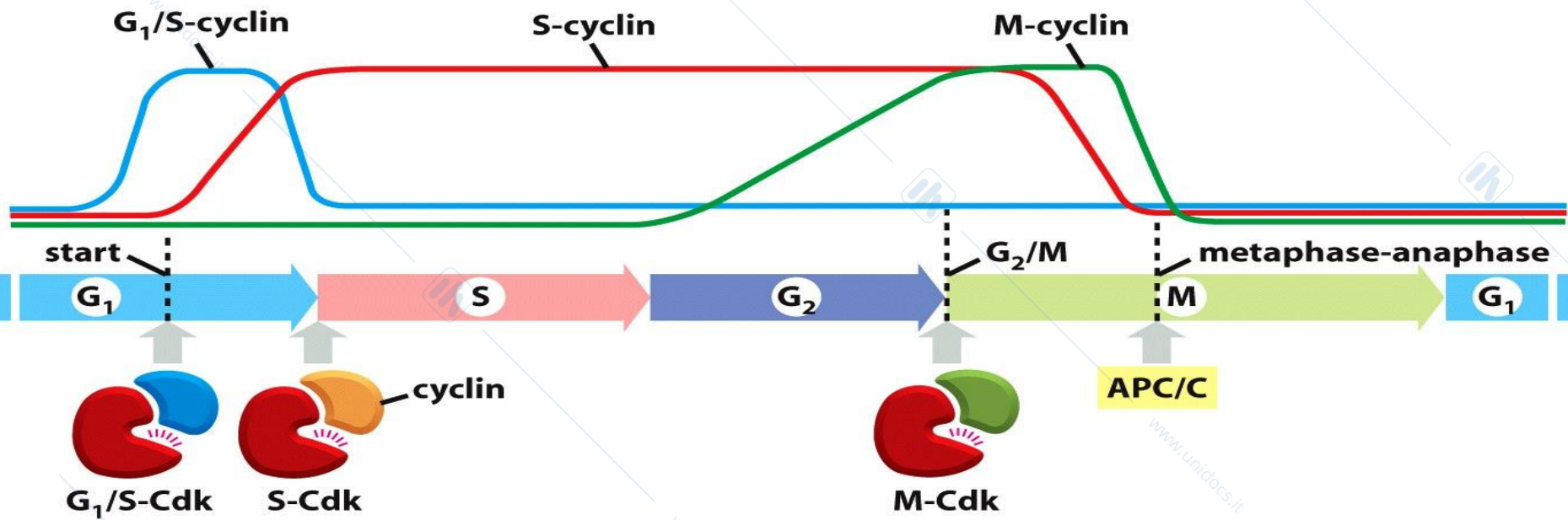
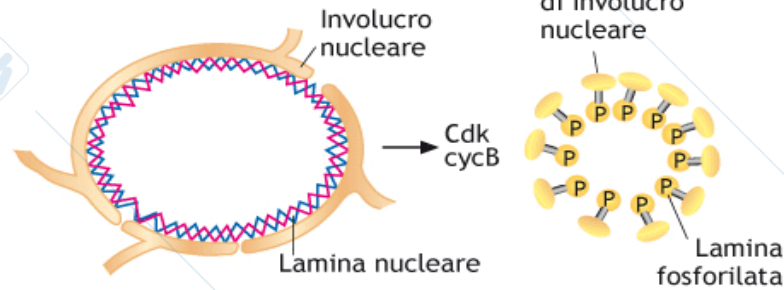
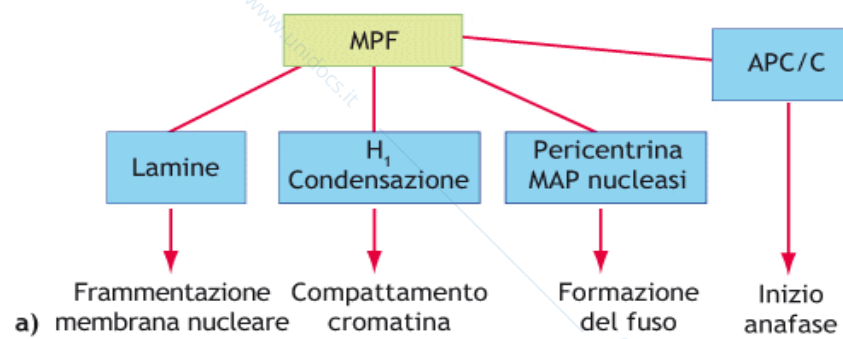


Table 17-1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast

CYCLIN-CDK COMPLEX	VERTEBRATES		BUDDING YEAST	
	CYCLIN	CDK PARTNER	CYCLIN	CDK PARTNER
G ₁ -Cdk	cyclin D*	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1**
G ₁ /S-Cdk	cyclin E	Cdk2	Cln1, 2	Cdk1
S-Cdk	cyclin A	Cdk2, Cdk1**	Clb5, 6	Cdk1
M-Cdk	cyclin B	Cdk1	Clb1, 2, 3, 4	Cdk1

* There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).

** The original name of Cdk1 was Cdc2 in both vertebrates and fission yeast, and Cdc28 in budding yeast.



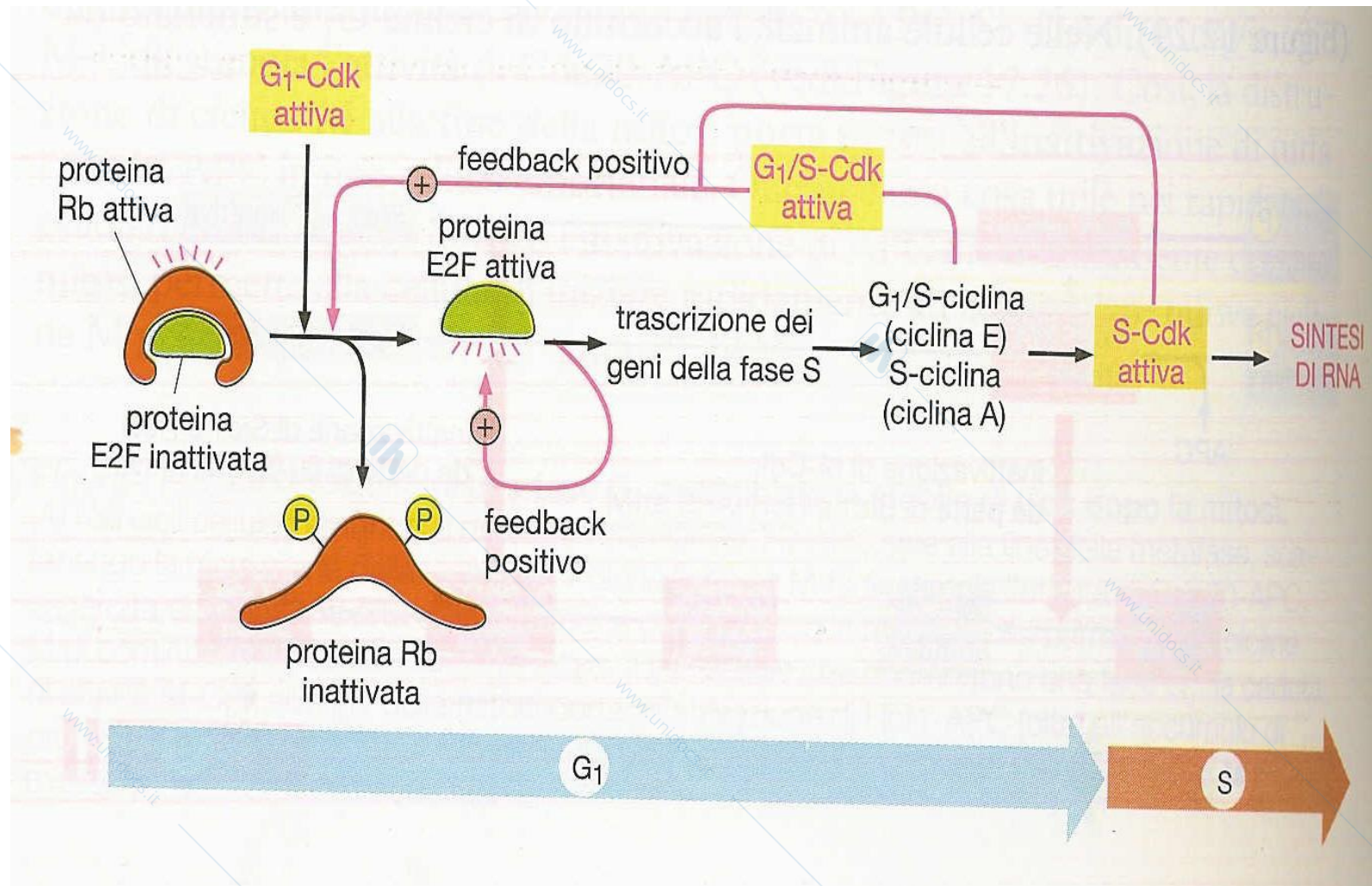
b) Interfase Mitosi

Figura 7.15 (a) Substrati di MPF. (b) Fosforilazione, mediata da Cdk, della lamina nucleare in mitosi e conseguente vescicolazione della stessa membrana.



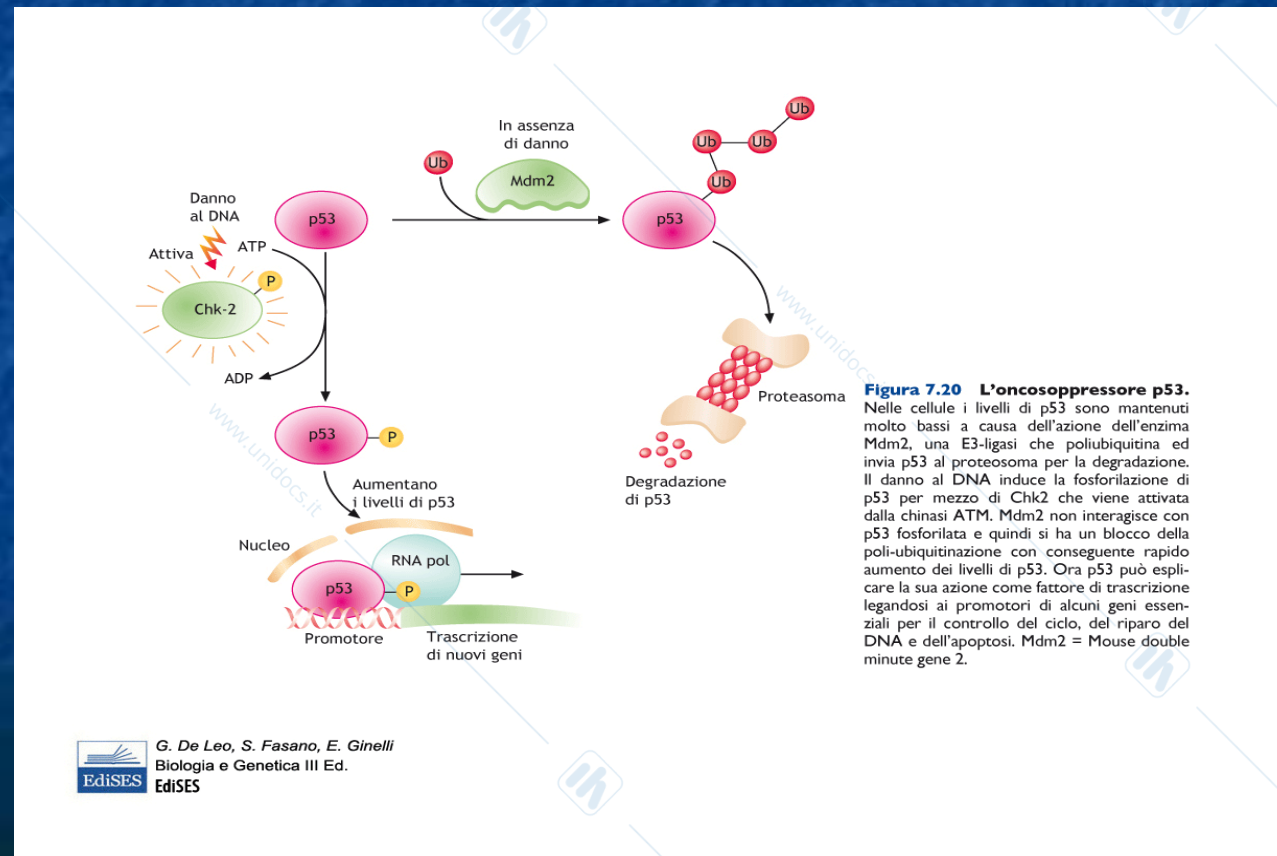
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES





p53 (peso molecolare 53kDa) centrale nel controllo ciclo cellulare, morte cellulare e del riparo del DNA

Gene che codifica per fattore di trascrizione p53 (cromosoma 17) è trascritto e tradotto in tutte le cellule



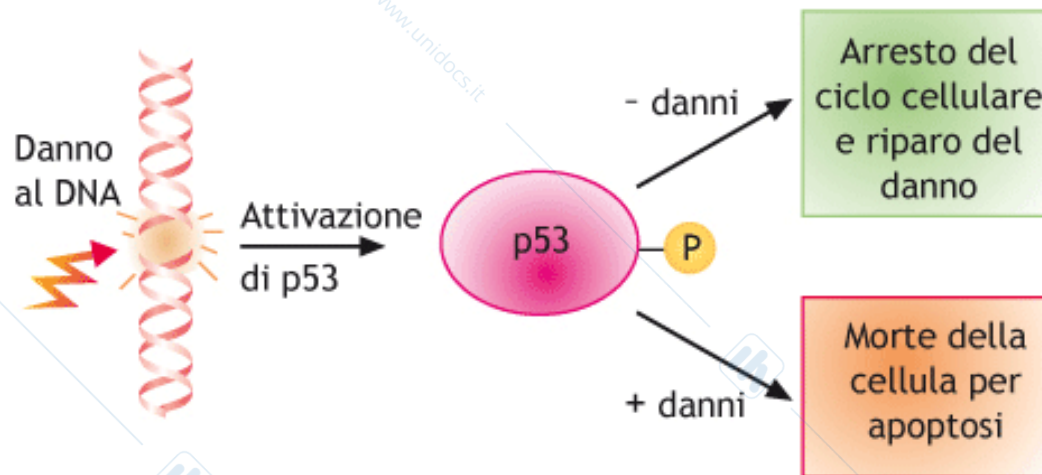
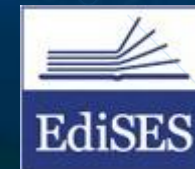


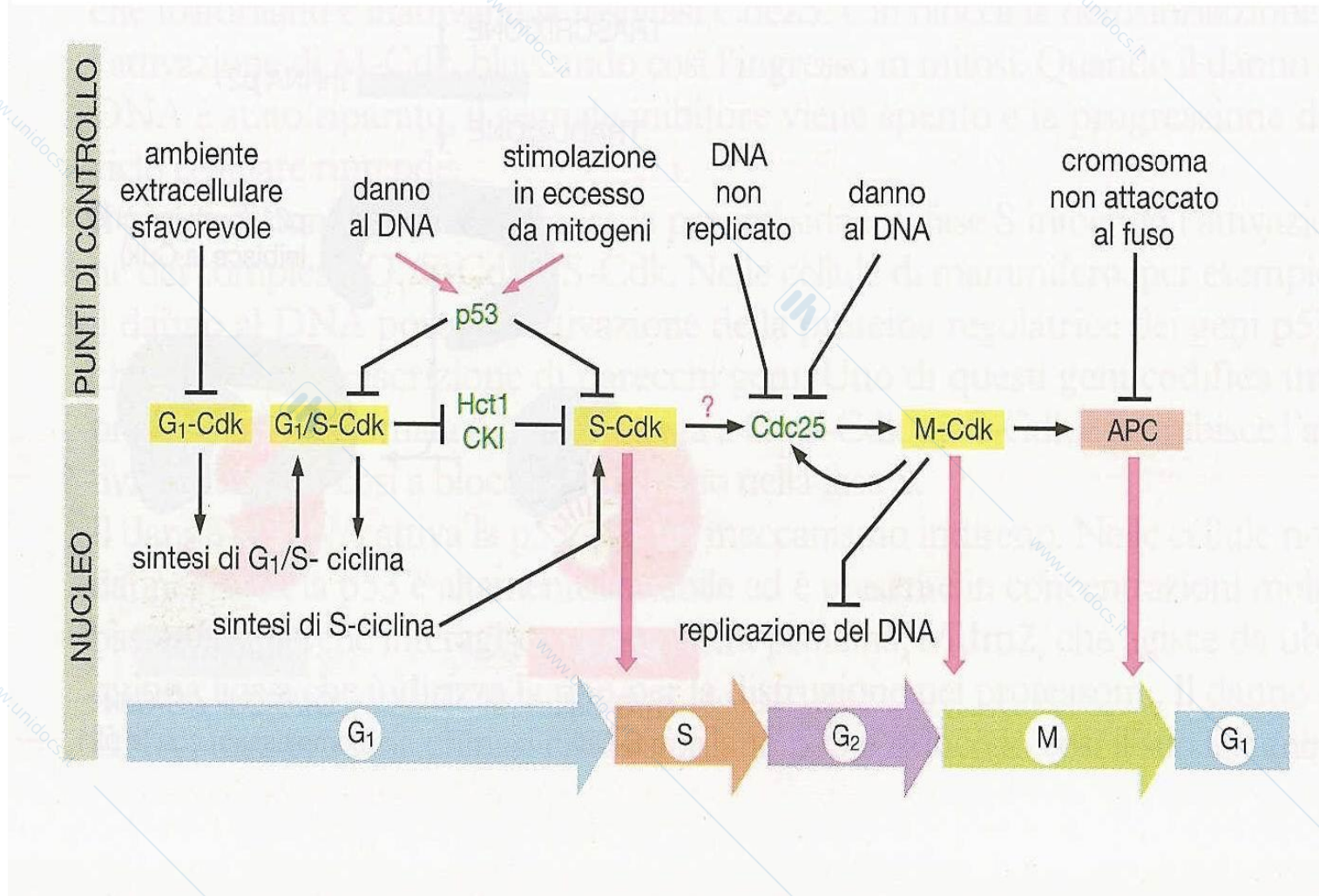
Figura 7.21 p53 indirizza le cellule verso una delle due vie. Un esteso danno al DNA aumenta in modo massiccio i livelli di p53 la quale, controllando i promotori di geni coinvolti nell'apoptosi, provoca la morte della cellula. Un ridotto danno al DNA, invece, attiva a livelli minori p53 ed in questo caso prevale l'induzione di geni coinvolti nell'arresto del ciclo e nel riparo del DNA.



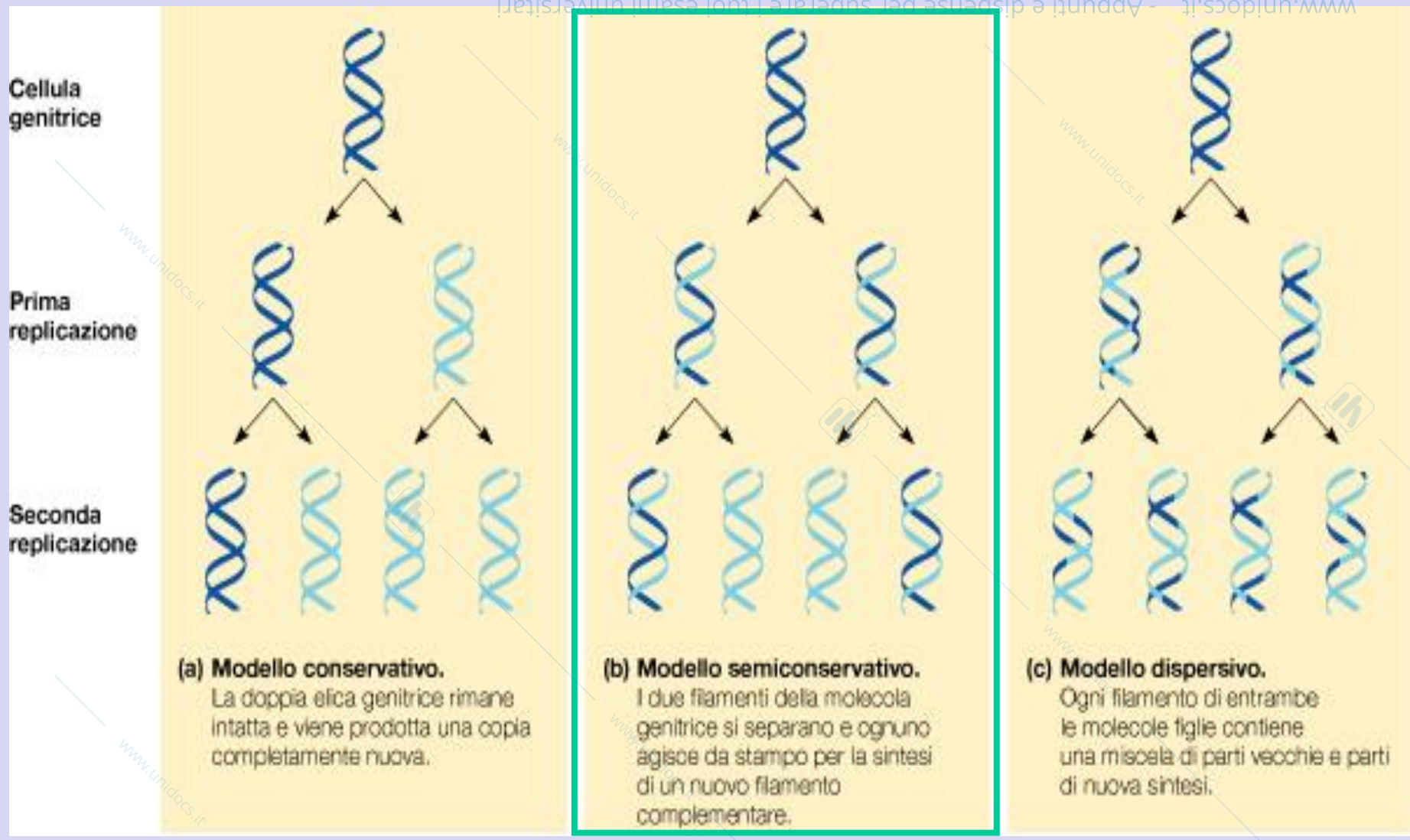
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES



Uno schema del sistema di controllo del ciclo cellulare

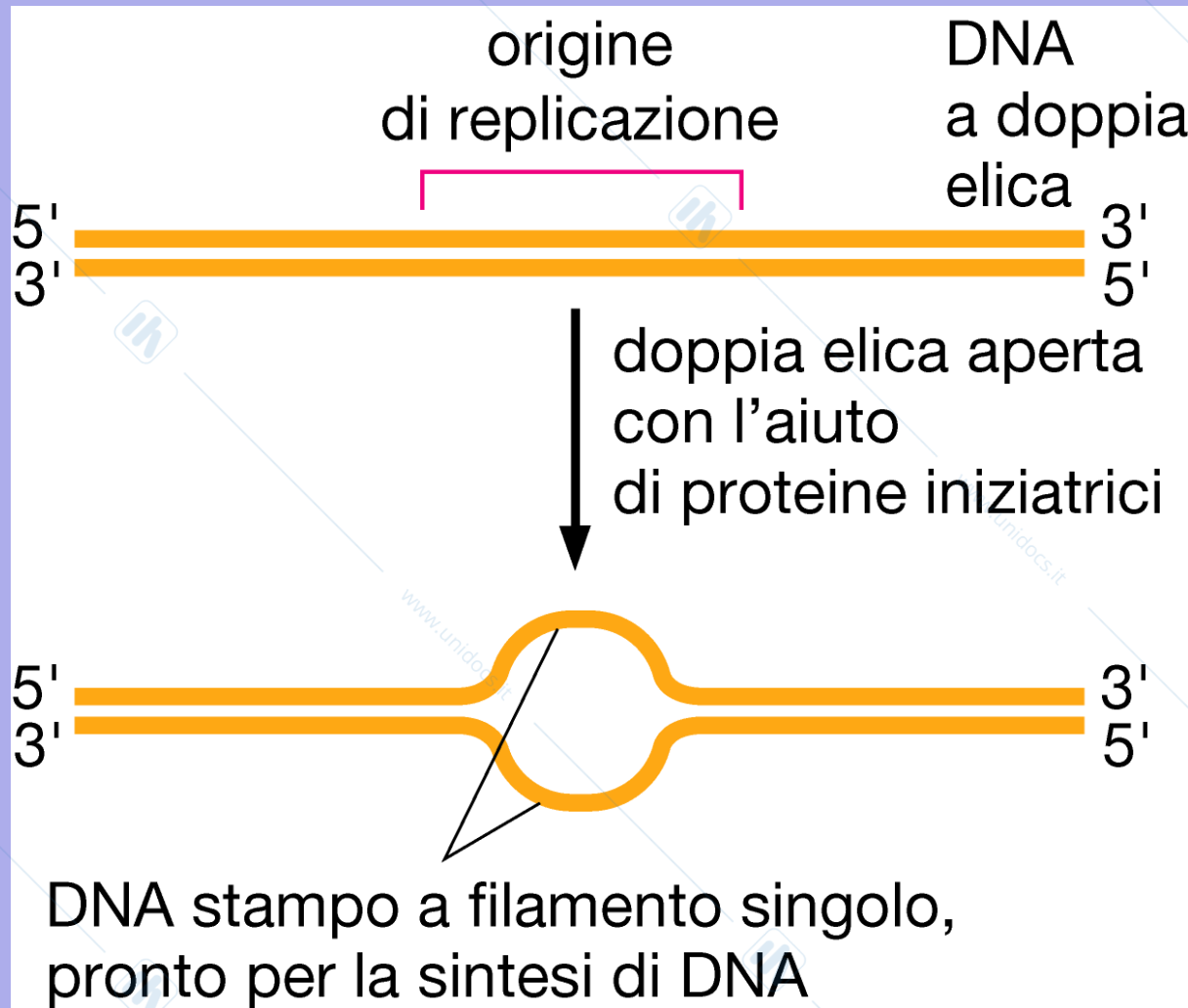


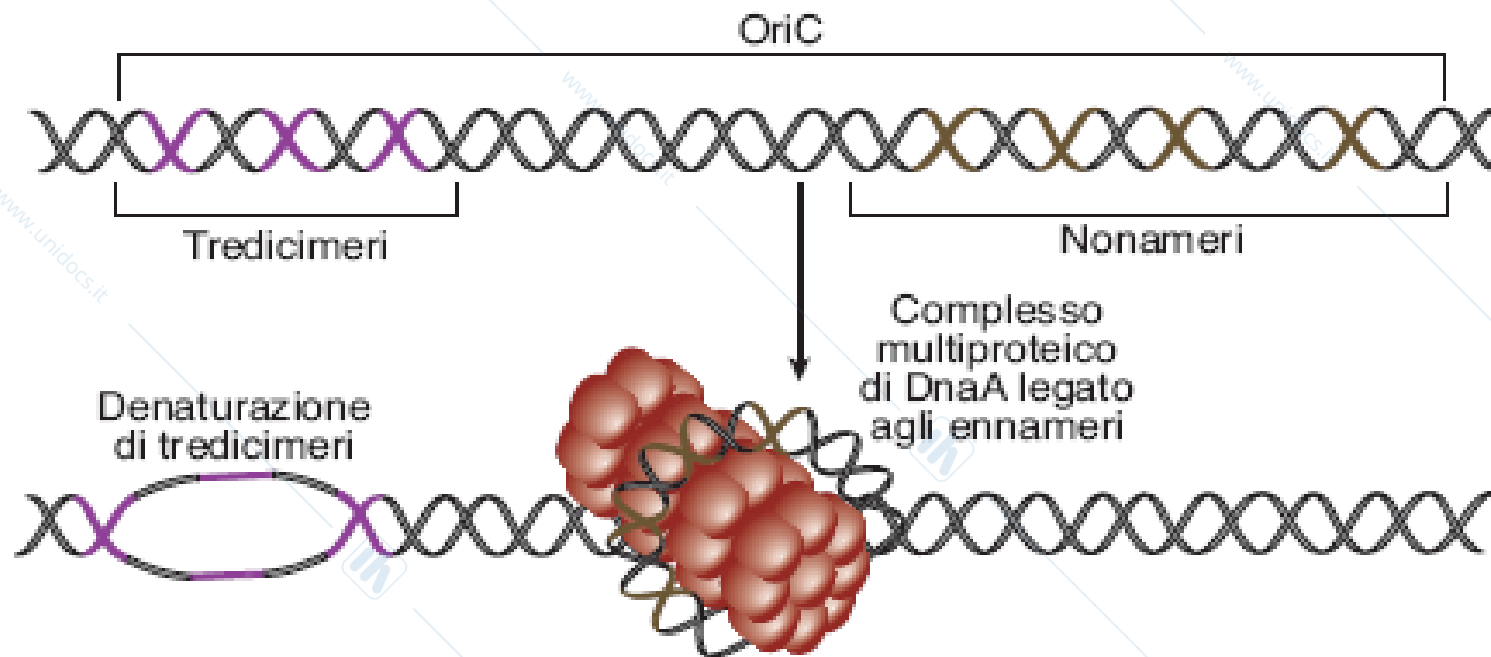
Questi meccanismi non sono presenti in tutti i tipi cellulari, mancano ad esempio nei cicli cellulari embrionali precoci



In un ciclo di replicazione ciascuno dei due filamenti di DNA viene usato come stampo per la formazione di un filamento complementare di DNA. I filamenti originali resteranno perciò intatti per molte generazioni cellulari.

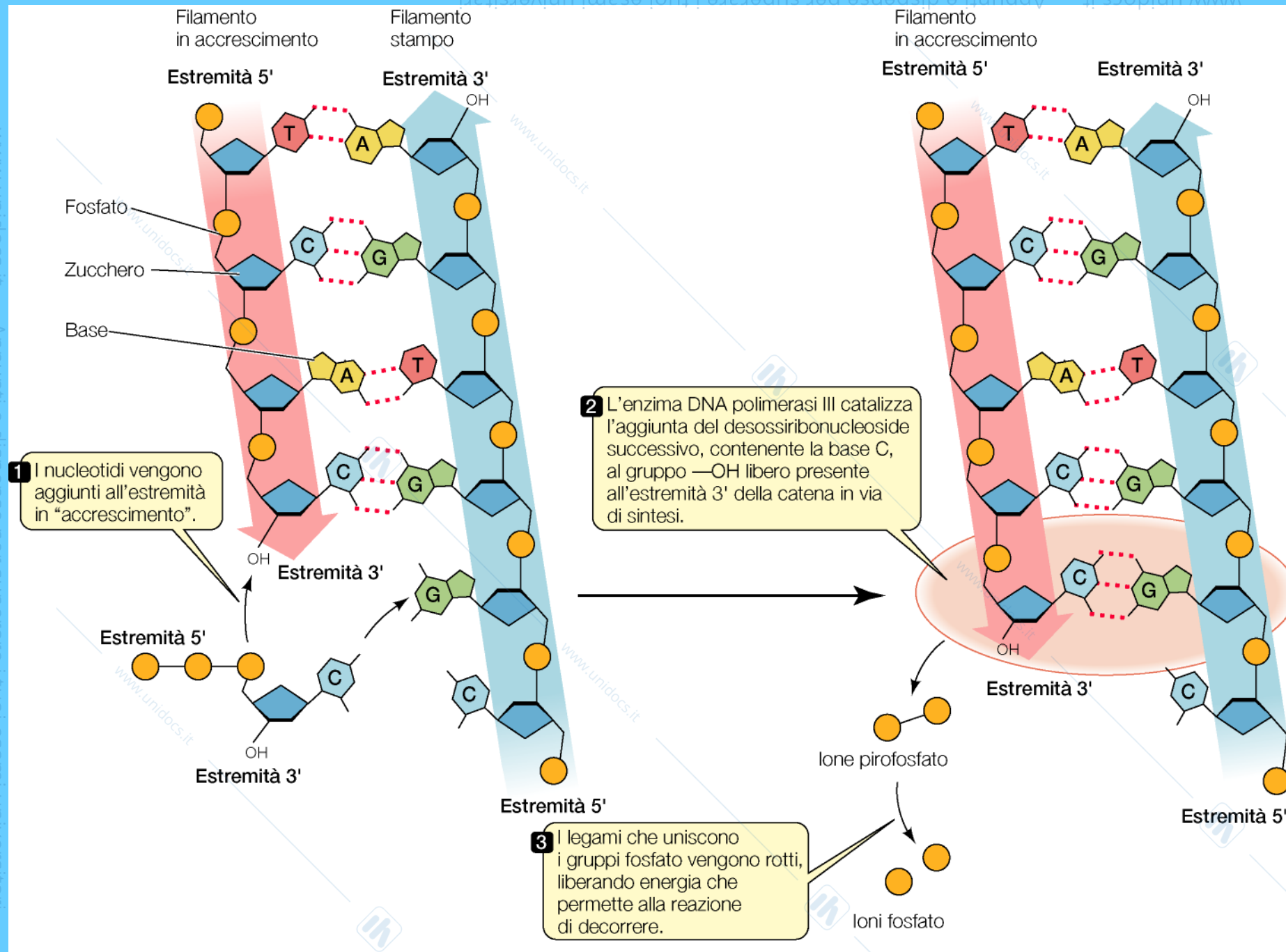
La doppia elica del DNA si apre in corrispondenza dell'origine di replicazione



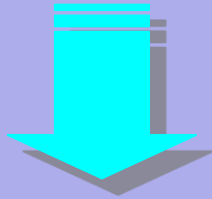


◆ FIGURA 6.14

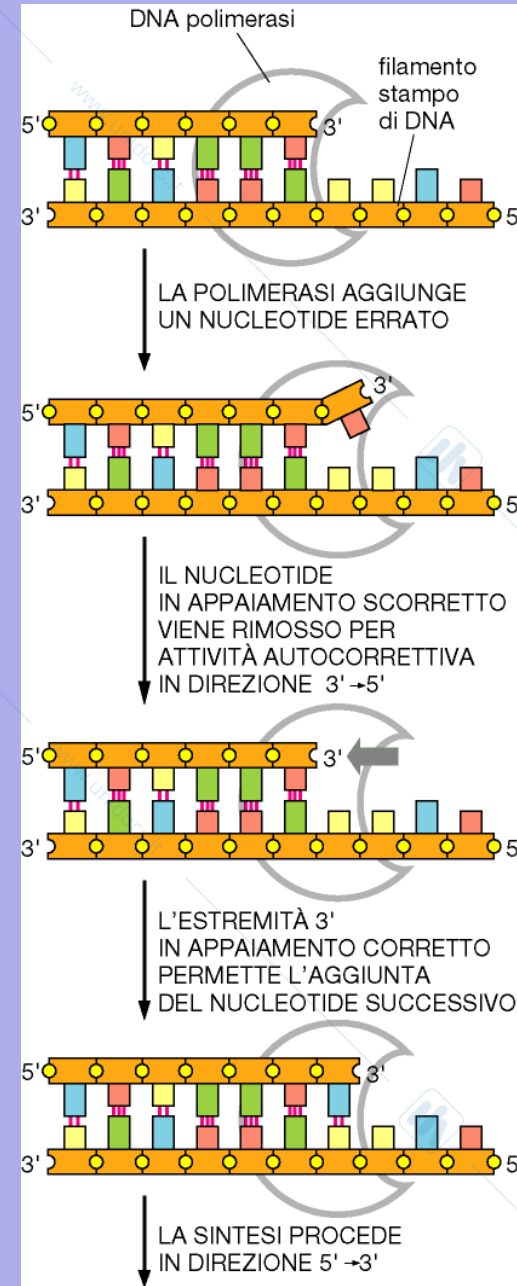
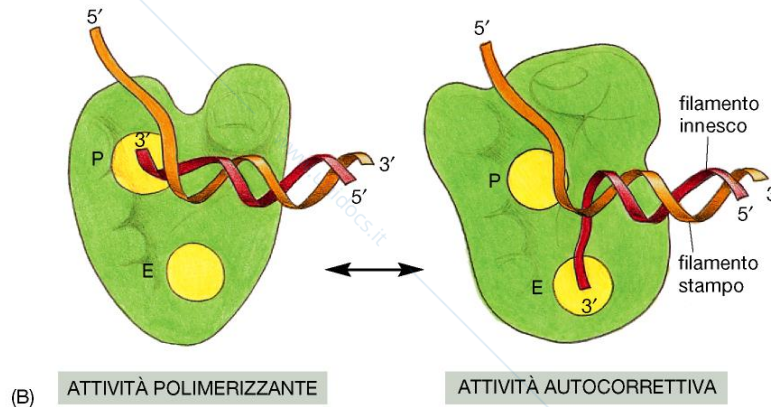
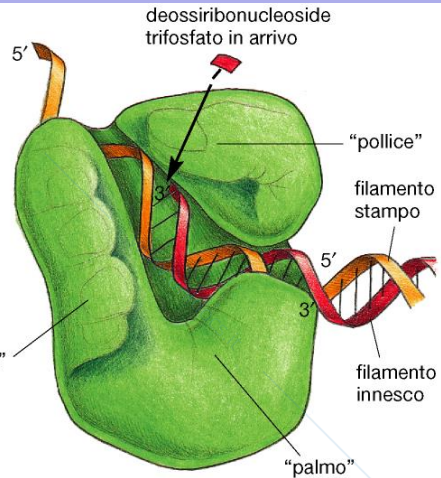
Inizio della replicazione del DNA nei procarioti. L'immagine riportata in alto mostra l'organizzazione di un sito di origine della replicazione batterico (OriC), evidenziando la distribuzione dei tredicimeri (viola) e dei nonameri (marrone) coinvolti nel processo. In basso viene invece mostrato il ruolo svolto dalla proteina Dna A la quale si lega alla regione dei nonameri, in forma di complesso multi-proteico, e denatura la regione dei tredicimeri.



DNA polimerasi ha attività esonucleasica in direzione 3' → 5'



PROOF-READING: correzione di bozze



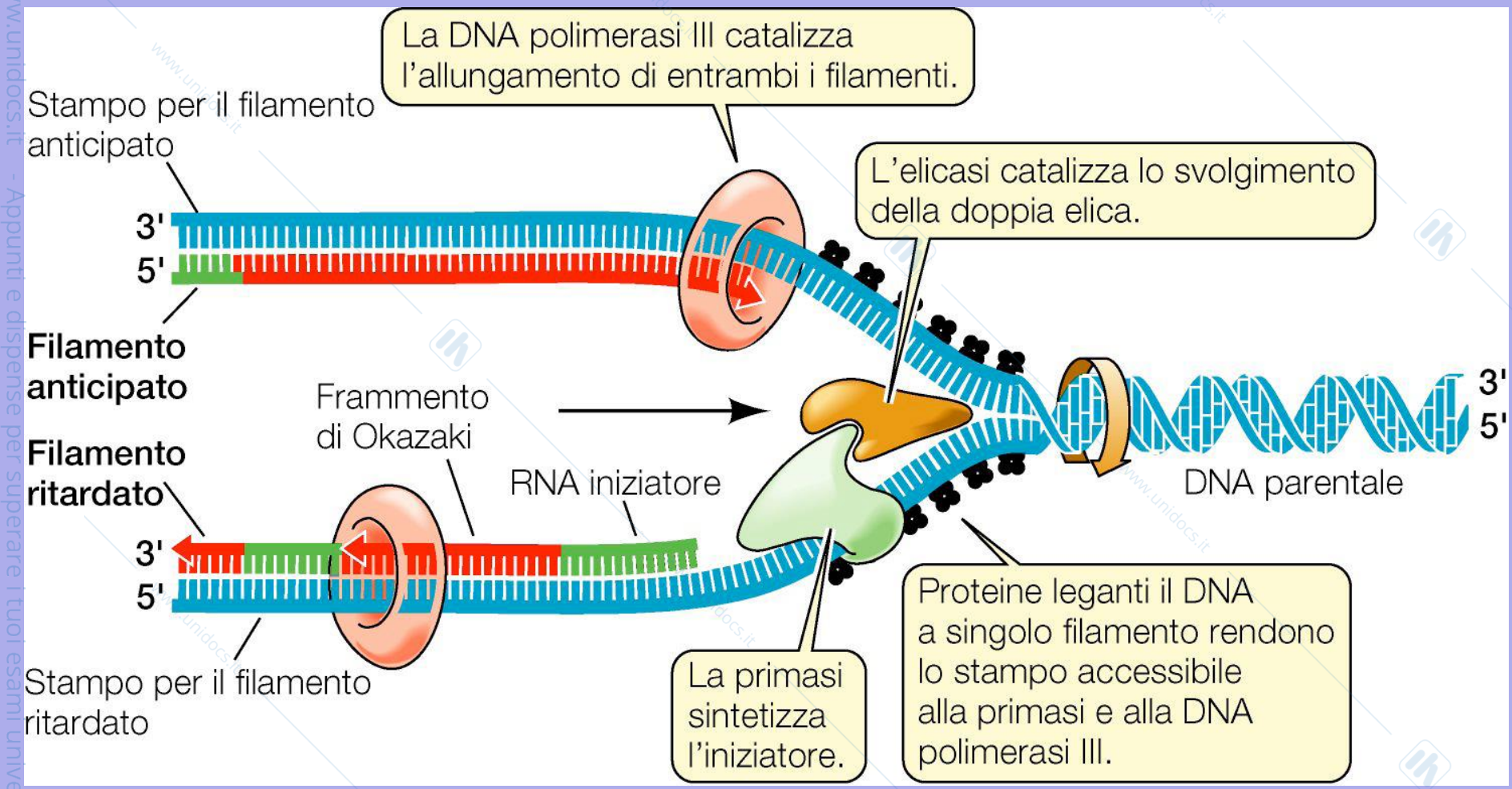
Enzimi	Direzione della sintesi	DNA polimerasi procariote ed eucariote	
		Attività esonucleasica	Funzioni possibili
<i>Procariotici</i>			
Polimerasi I	5' → 3'	3' → 5' 5' → 3'	Riempimento dei "gap" lasciati dalla rimozione dell'innesco; riparazione del DNA
Polimerasi II	5' → 3'	3' → 5'	Riempimento dei "gap" lasciati dalla rimozione dell'innesco; riparazione del DNA
Polimerasi III	5' → 3'	3' → 5'	Enzima principale della replicazione
Polimerasi IV	5' → 3'	?	Enzimi che polimerizzano nonostante esista un danneggiamento del DNA
Polimerasi V	5' → 3'	?	
<i>Eucariotici</i>			
Polimerasi α	5' → 3'	3' → 5'	Enzima principale della replicazione (assieme alla polimerasi δ); riparazione del DNA
Polimerasi β	5' → 3'	Nessuna	Riparazione del DNA
Polimerasi γ	5' → 3'	3' → 5'	Enzima della replicazione dei mitocondri
Polimerasi δ	5' → 3'	3' → 5'	Enzima principale della replicazione (assieme alla polimerasi α)
Polimerasi ε	5' → 3'	3' → 5'	Riparazione del DNA
Polimerasi ζ	5' → 3'	?	Enzimi che polimerizzano nonostante esista un danneggiamento del DNA
Polimerasi η	5' → 3'	?	

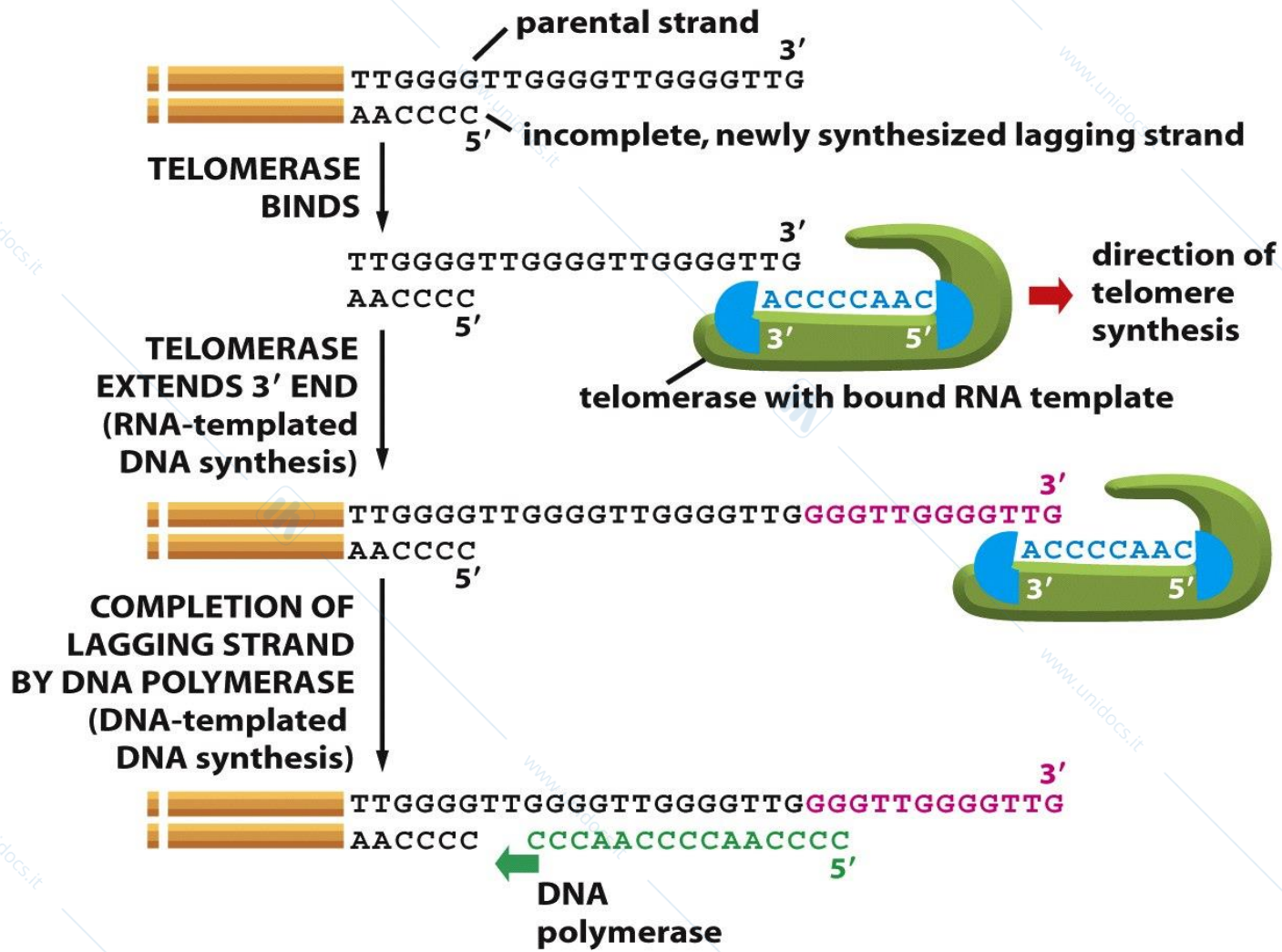
Tabella 4.1 Le DNA polimerasi in batteri ed eucarioti: gli enzimi TLS (TransLesion Synthesis).

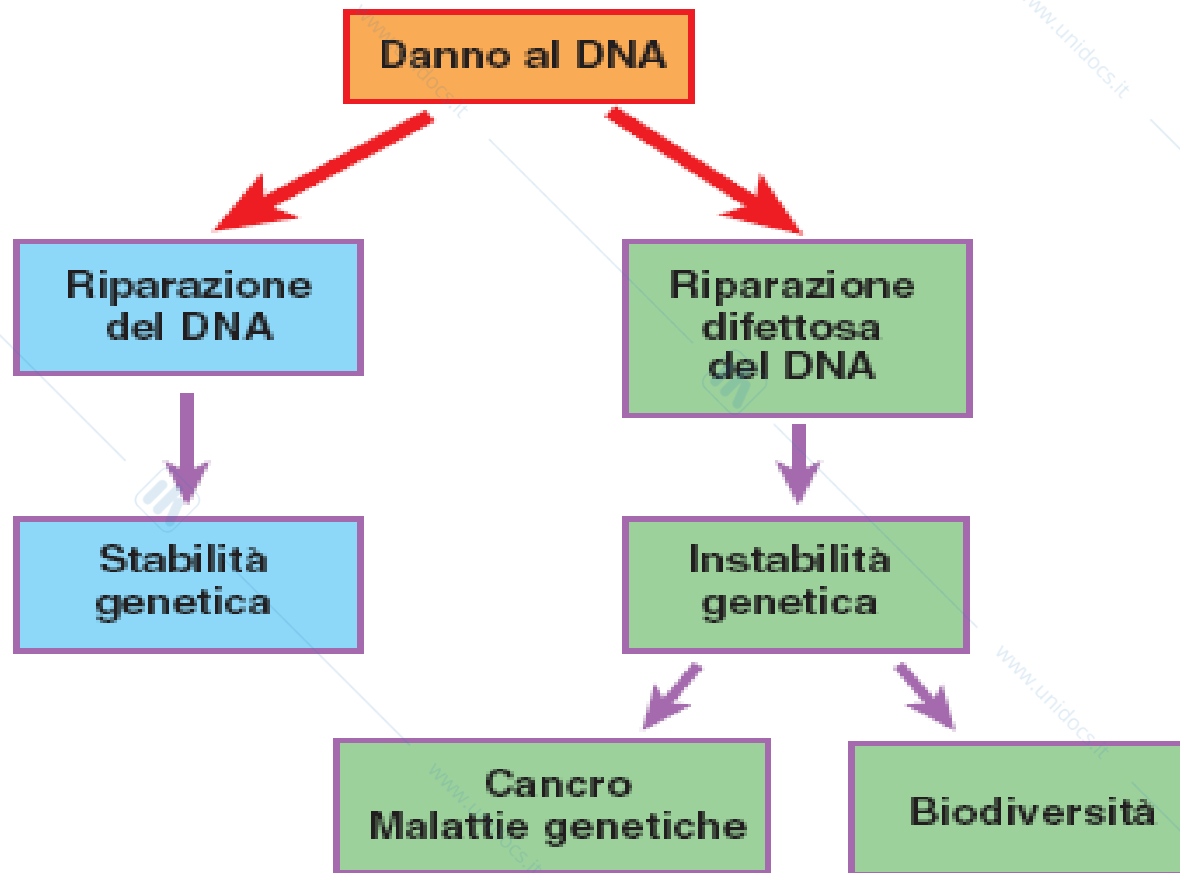


G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES









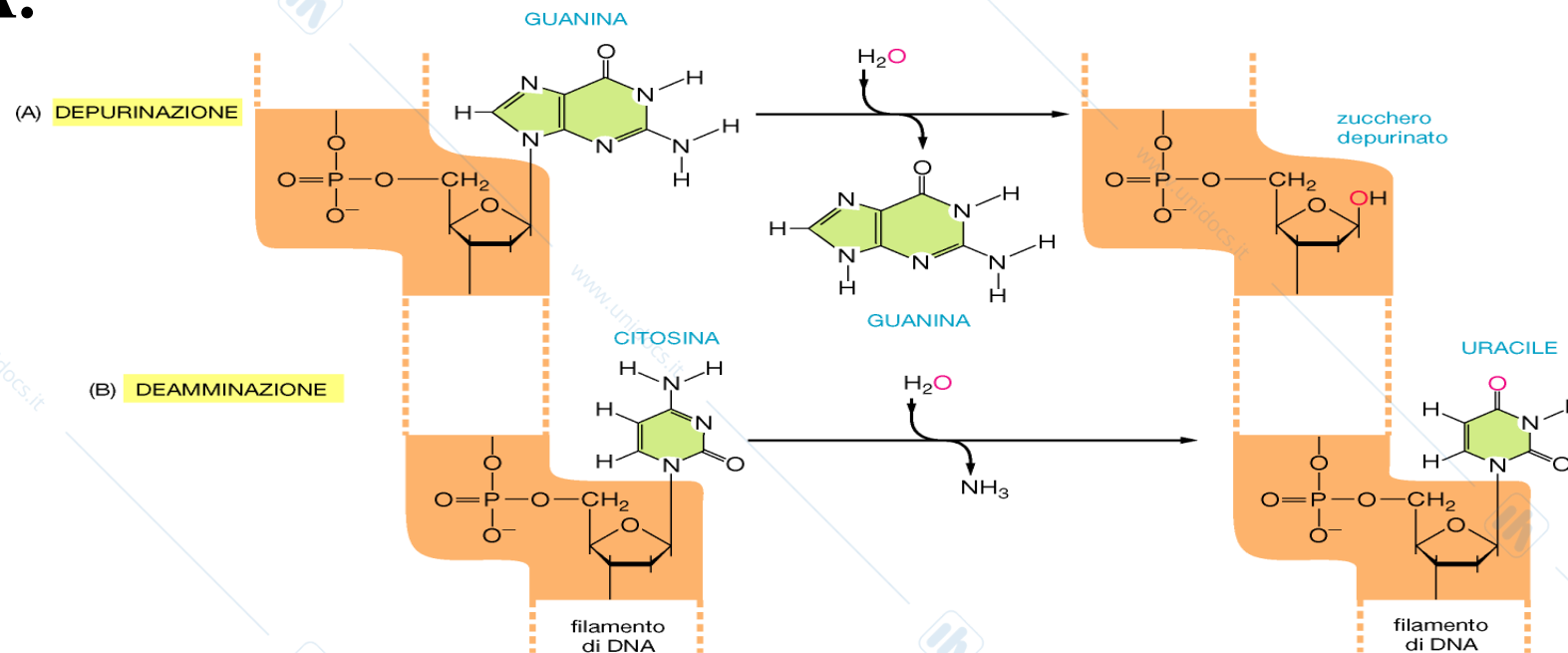
◆ **FIGURA 7.1**

Il bilancio della vita. La vita e la biodiversità dipendono da un equilibrio tra insorgenza di lesioni al DNA e capacità di ripararle.

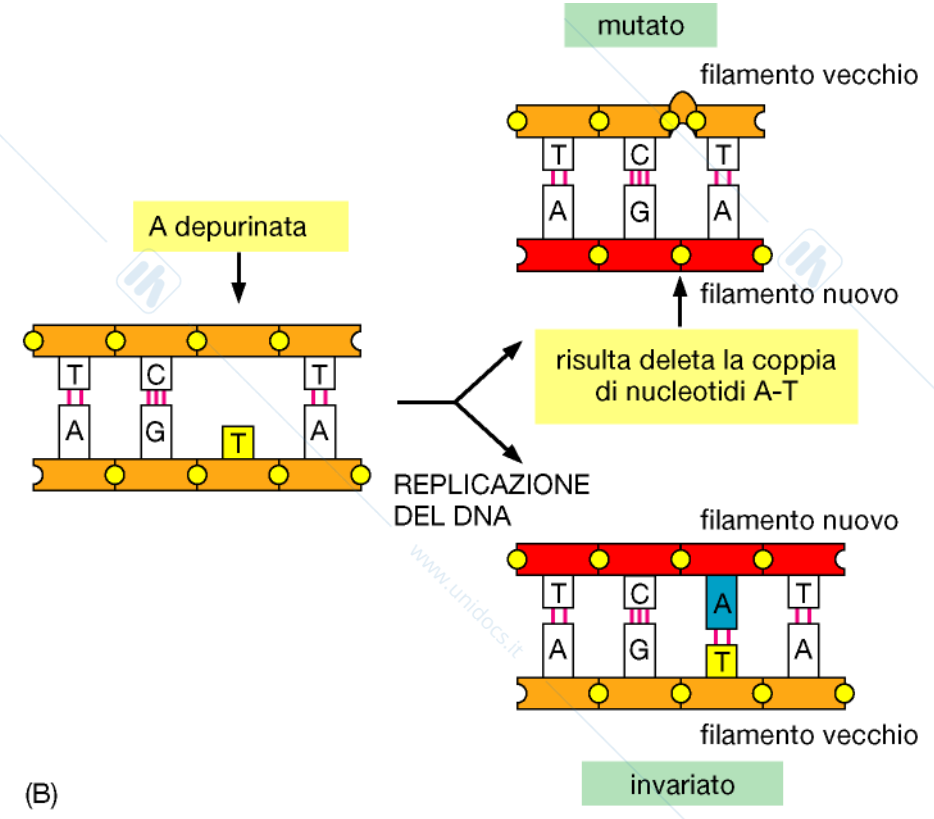
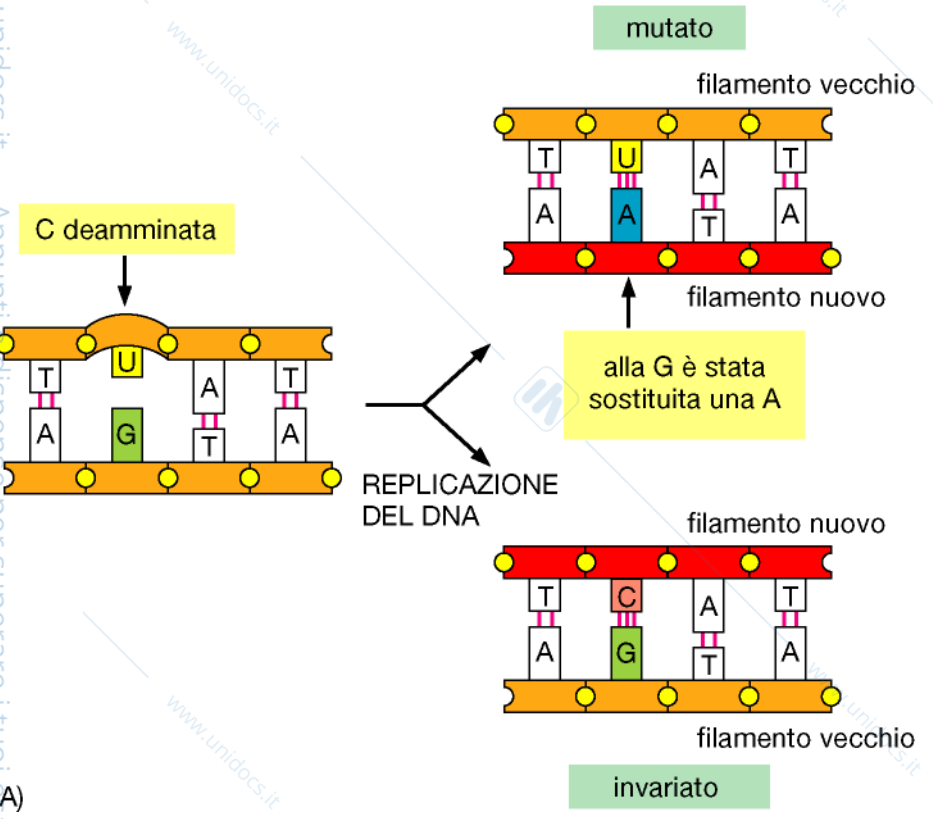
Le depurinazione e la deamminazione sono note come le più frequenti reazioni chimiche che creano danni gravi al DNA cellulare.

La **depurinazione** può staccare dal DNA sia la guanina sia l'adenina.

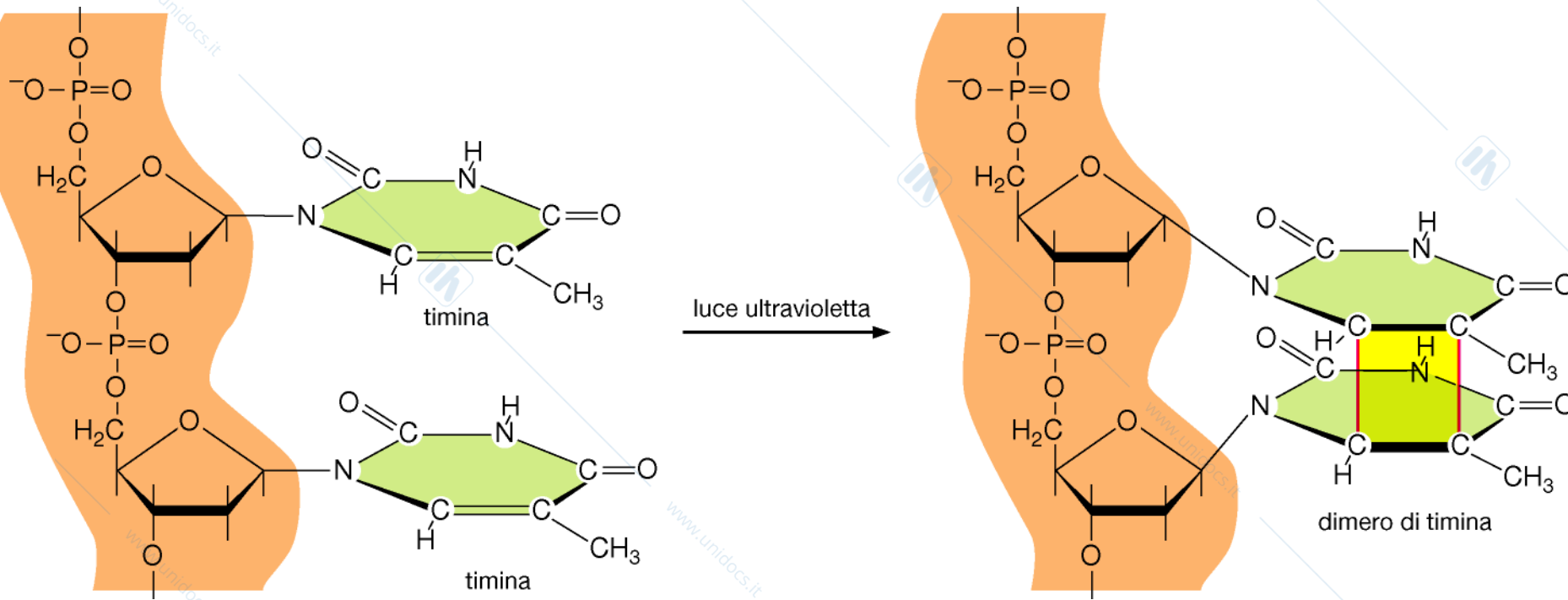
La **deamminazione** può colpire varie basi ma più frequentemente trasforma la citosina in uracile, base anomala nel DNA.



Le modificazioni chimiche dei nucleotidi, se non riparate, danno origine a mutazioni

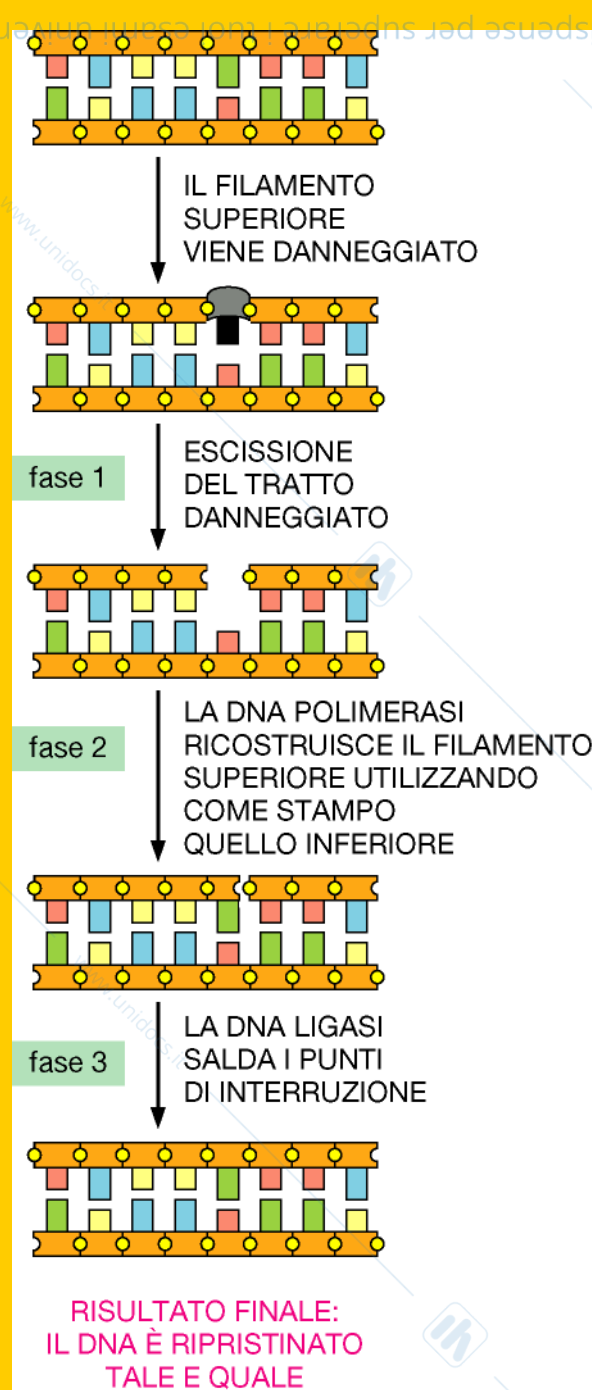


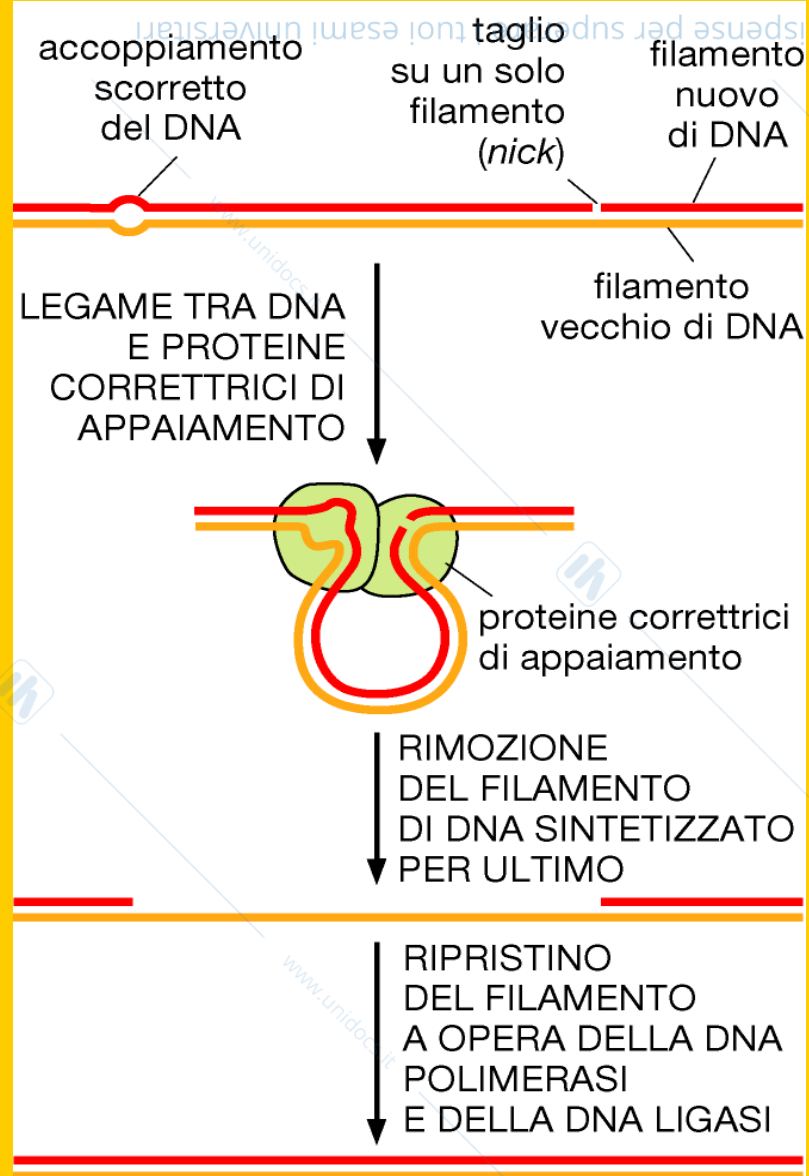
La radiazione ultravioletta solare danneggia il DNA



Timine adiacenti formano un dimero

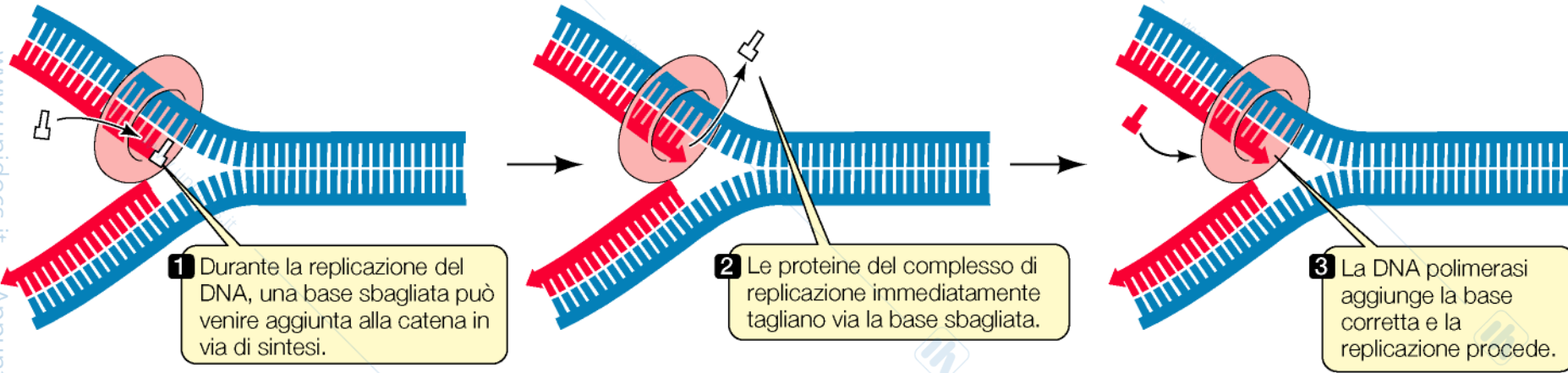
Il meccanismo riparativo fondamentale del DNA comporta tre fasi: l'escissione, la risintesi e la saldatura





Le proteine correttrici di appaiamento rimediano agli errori occorsi durante la replicazione del DNA

(a) **Correzione di bozze nel DNA**



(b) **Riparazione dei disappaiamenti**



(c) **Riparazione per escissione**

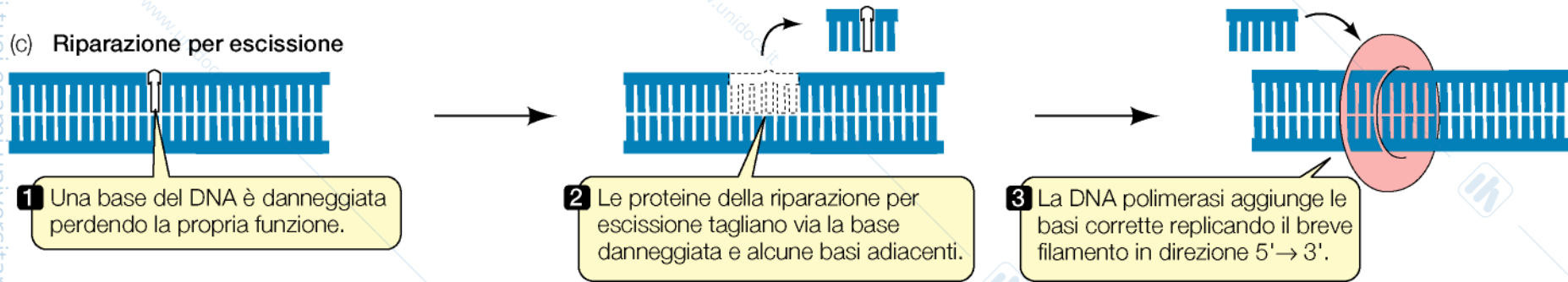


Table 5–2 Some Inherited Syndromes with Defects in DNA Repair

NAME	PHENOTYPE	ENZYME OR PROCESS AFFECTED
MSH2, 3, 6, MLH1, PMS2	colon cancer	mismatch repair
Xeroderma pigmentosum (XP) groups A–G	skin cancer, UV sensitivity, neurological abnormalities	nucleotide excision–repair
XP variant	UV sensitivity, skin cancer	translesion synthesis by DNA polymerase η
Ataxia telangiectasia (AT)	leukemia, lymphoma, γ-ray sensitivity, genome instability	ATM protein, a protein kinase activated by double-strand breaks
BRCA2	breast, ovarian, and prostate cancer	repair by homologous recombination
Werner syndrome	premature aging, cancer at several sites, genome instability	accessory 3'-exonuclease and DNA helicase
Bloom syndrome	cancer at several sites, stunted growth, genome instability	accessory DNA helicase for replication
Fanconi anemia groups A–G	congenital abnormalities, leukemia, genome instability	DNA interstrand cross-link repair
46 BR patient	hypersensitivity to DNA-damaging agents, genome instability	DNA ligase I