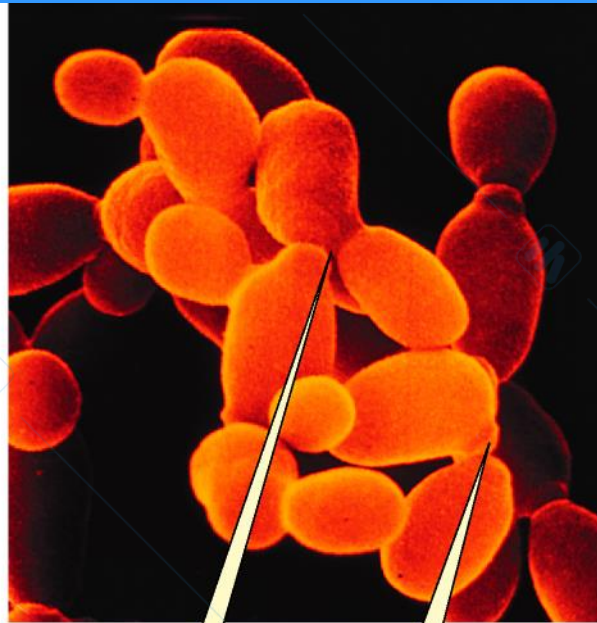


LA DIVISIONE CELLULARE



(a)

La divisione cellulare contribuisce all'accrescimento del tessuto radicale.



(b)

Le cellule di lievito si dividono mediante gemmazione. Questa cellula ha quasi completato la divisione...

... mentre quest'altra sta iniziando a dividersi per gemmazione.



(c)

La divisione cellulare contribuisce alla rigenerazione della coda di una lucertola.

Le cellule si riproducono duplicando il loro contenuto e dividendosi in due

Divisione dei procarioti

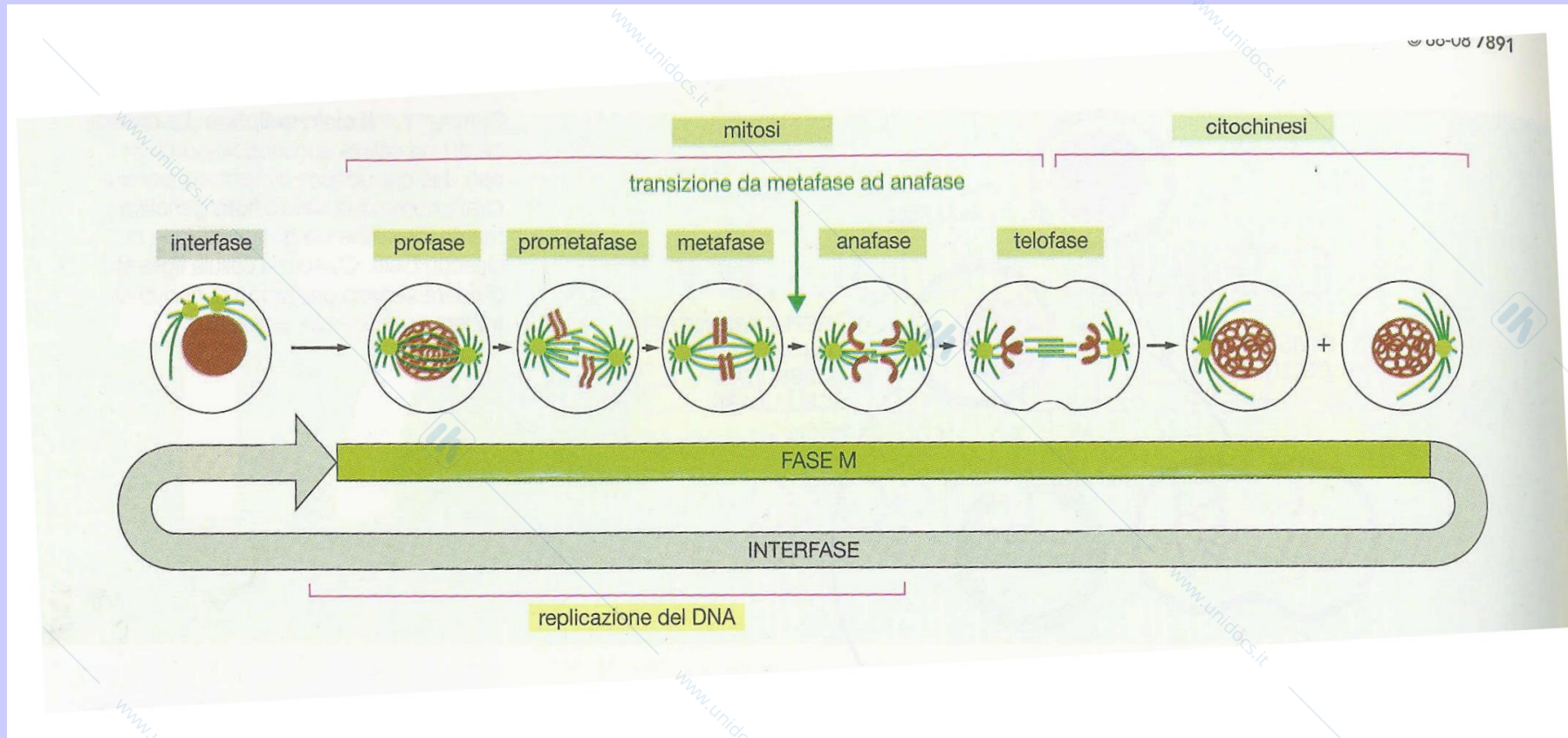
- **Tempo variabile in vivo**
 - **E.coli in intestino umano tra 12 e 24 ore**
- **20-30 min in vitro (35 generazioni in 12 ore)**
 - **DNA 40 minuti**
- **Inizia un'altra divisione prima di aver concluso la precedente**
 - **Multiple forcelle replicative anche se unica origine e bidirezionale**

Questo ciclo di duplicazione e di divisione è chiamato: ciclo cellulare

- **Interfase** (G1, S, G2)
- **Mitosi** (divisione nucleare)
- **Citochinesi** (divisione citoplasmatica)

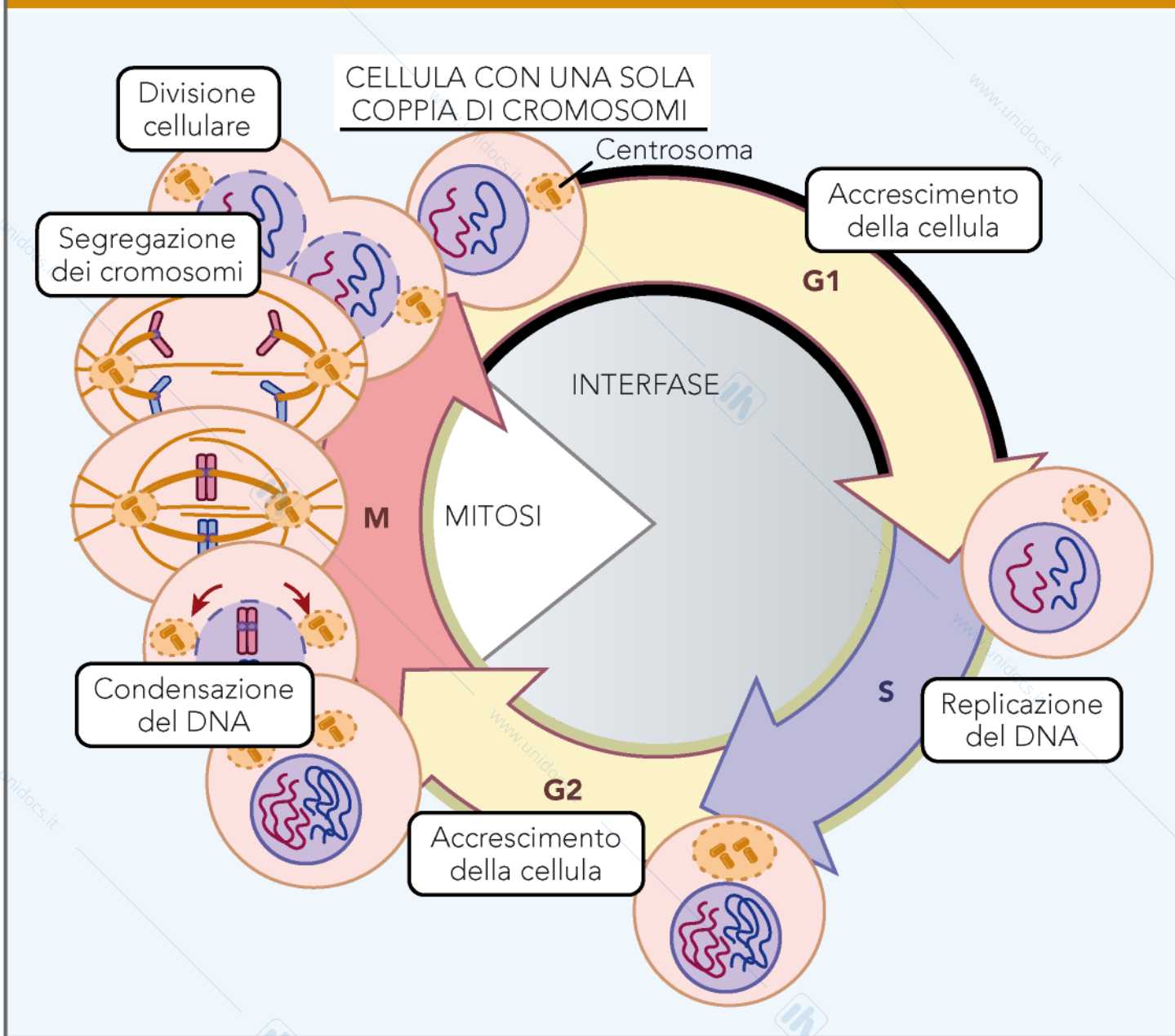
Esistono importanti sistemi di controllo del ciclo cellulare, **chinasi dipendenti da cicline (Cdk)**, attivate sia dall'attacco alle proteine cicline sia dalla fosforilazione e defosforilazione della chinasi

Problema centrale di una cellula in fase M è separare e distribuire i suoi cromosomi, costituiti da due cromatidi fratelli identici

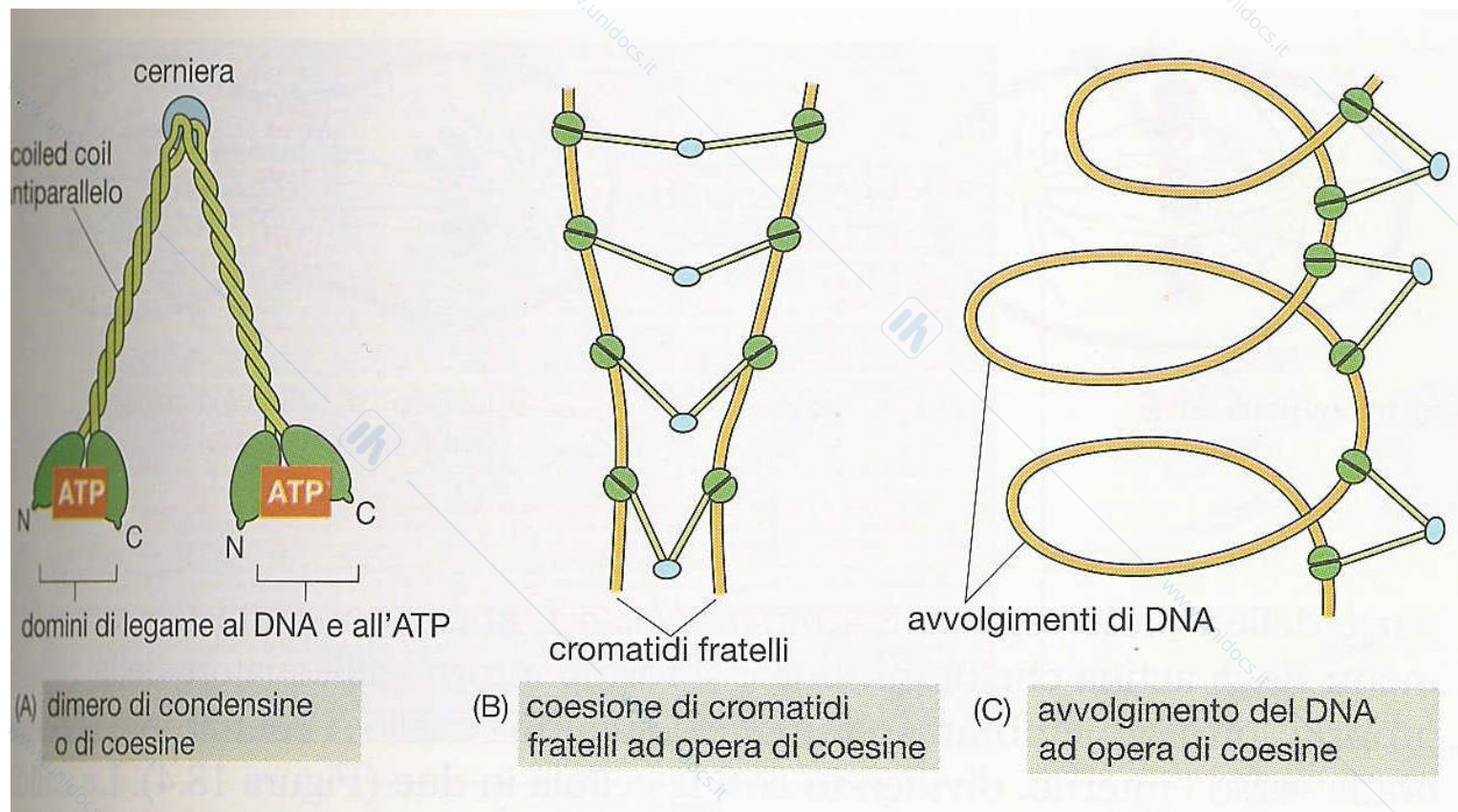


GLI EVENTI DELLA DIVISIONE DI UNA CELLULA EUCARIOTICA VISTI AL MICROSCOPIO OTTICO

Le fasi di un tipico ciclo di divisione di una cellula di mammifero

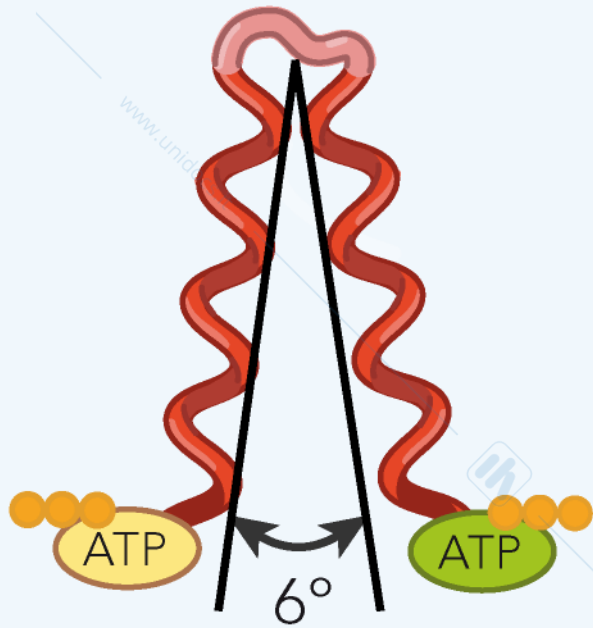


LA STRUTTURA E LA FUNZIONE CORRELATE DELLE COESINE E DELLE CONDENSINE

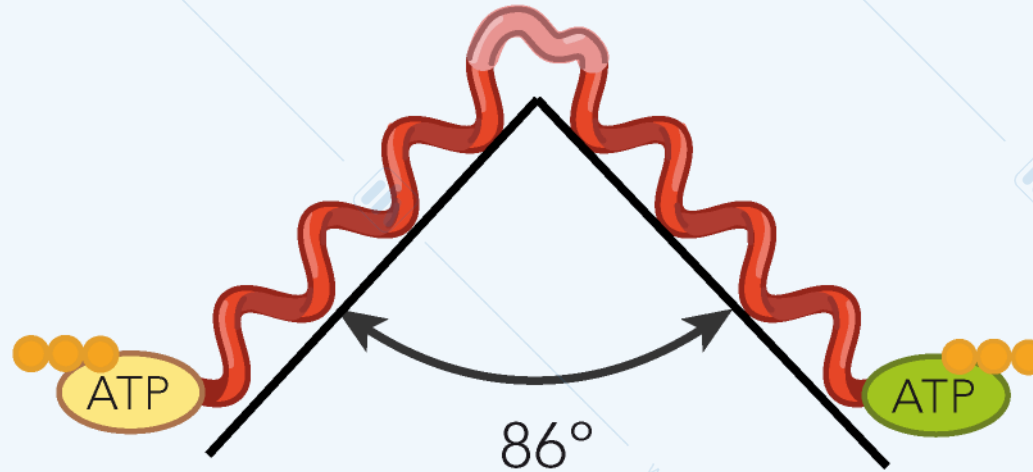


Una Cdk attivata (M-Cdk) fosforila alcune delle subunità delle condensine scatenando l'assemblaggio di complessi di condensine sul DNA. Le coesine incollano due molecole di DNA, le condensine inducono superavvolgimento in una singola molecola di DNA

Le condensine e le coesine sono simili

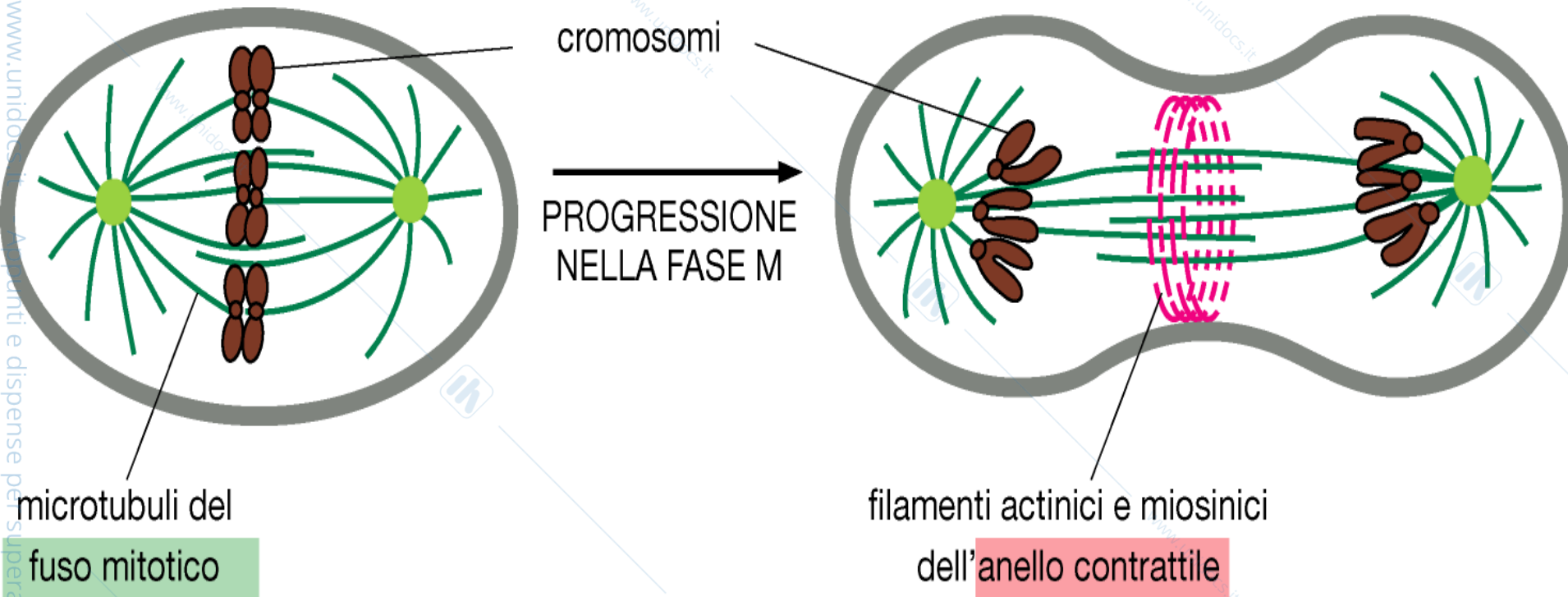


Condensina



Coesina

DUE MACCHINE CITOSCHELETRICHE CHE OPERANO NELLA FASE M

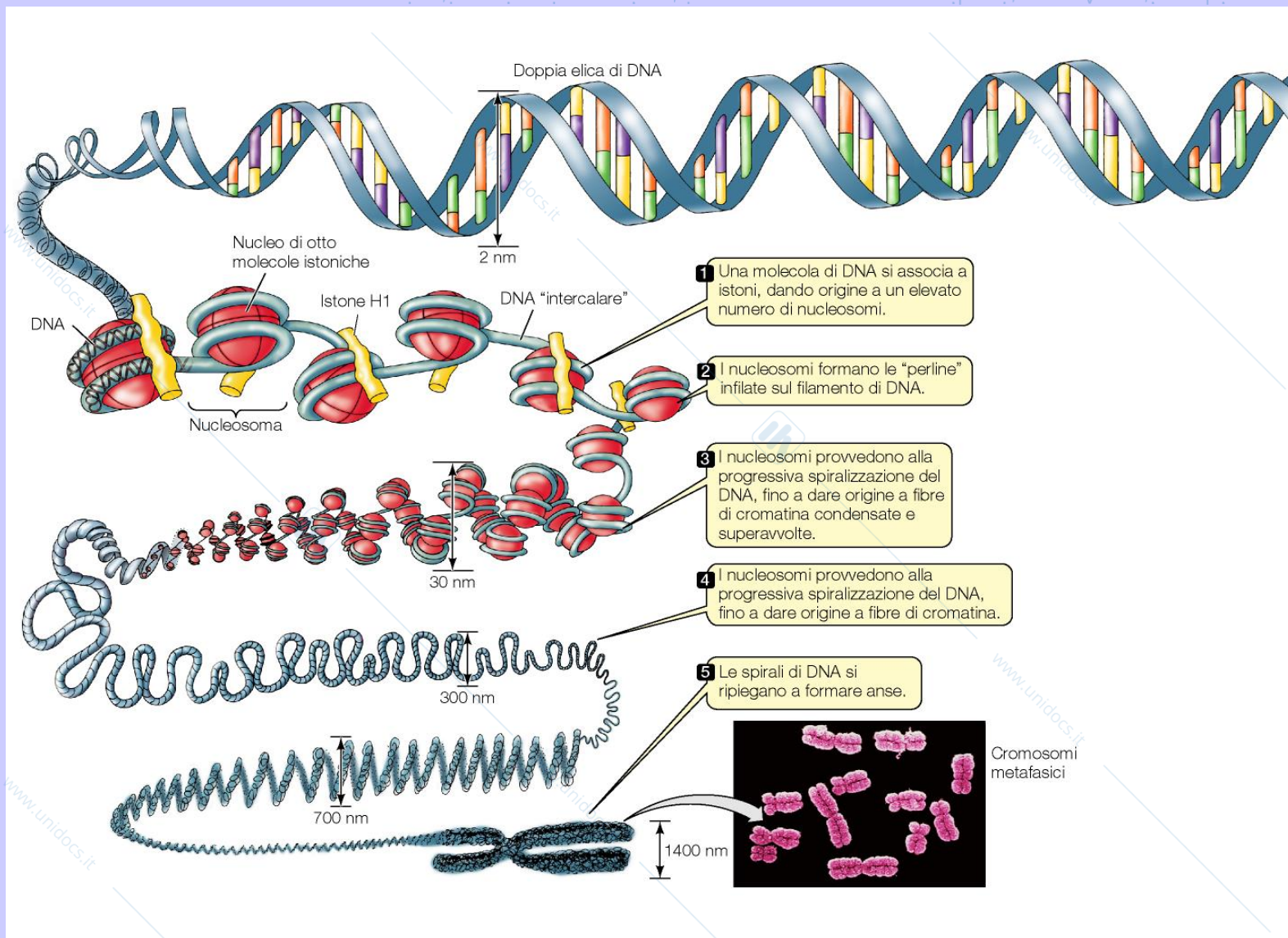


• **IL FUSO MITOTICO** bipolare, composto da microtubuli e da varie proteine, es. motori proteici, assegna una copia di cromosomi a ciascuna cellula figlia

• **L'ANELLO CONTRATTILE** (cellule animali) di filamenti actinici e miosinici che garantisce la divisione della cellula nelle due cellule figlie

**Due eventi devono essere completati
in *interfase* prima che inizi la *fase M***

- **la replicazione del DNA**
- **la duplicazione del centrosoma**

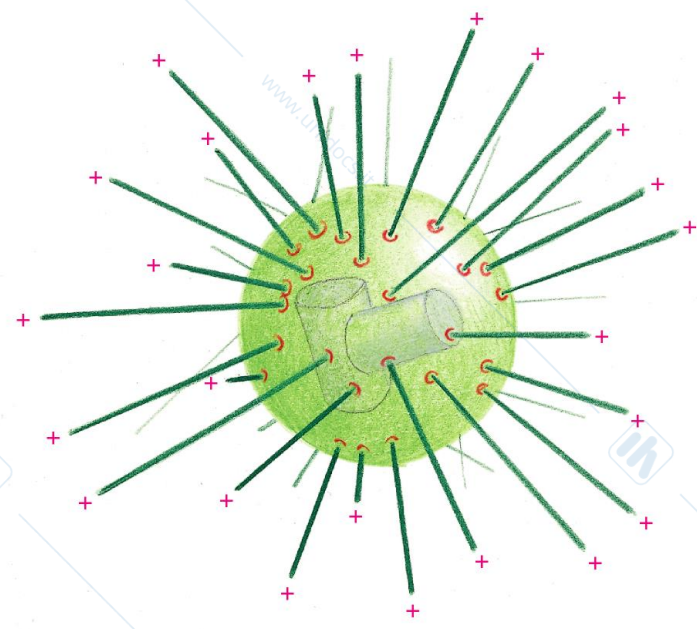
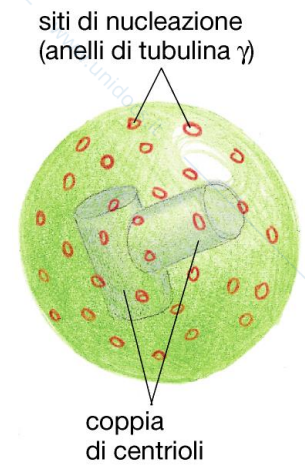


La duplicazione del DNA deve garantire che le due nuove cellule figlie ereditino una copia identica di genoma

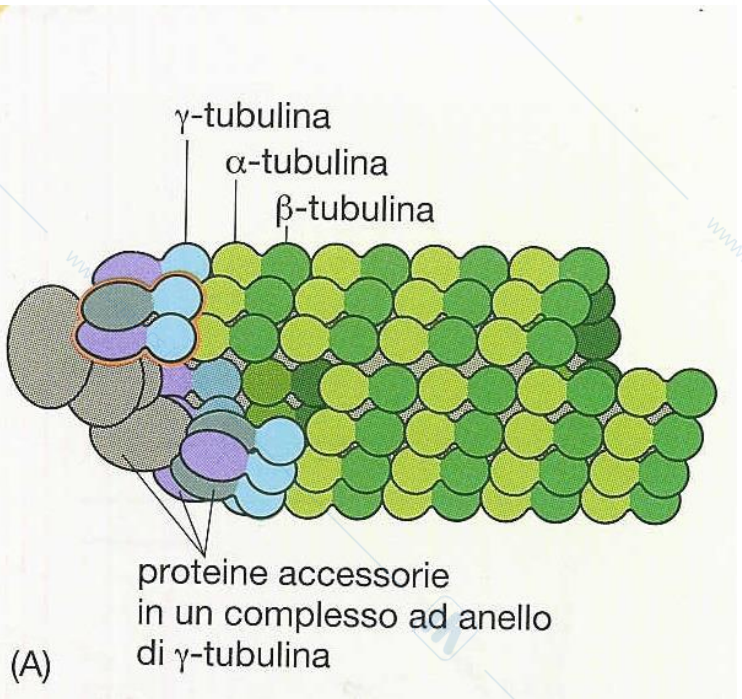
IL CENTROSOMA o centro organizzatore dei microtubuli (MTOC)

MTOC,
generalmente uno e
vicino al nucleo

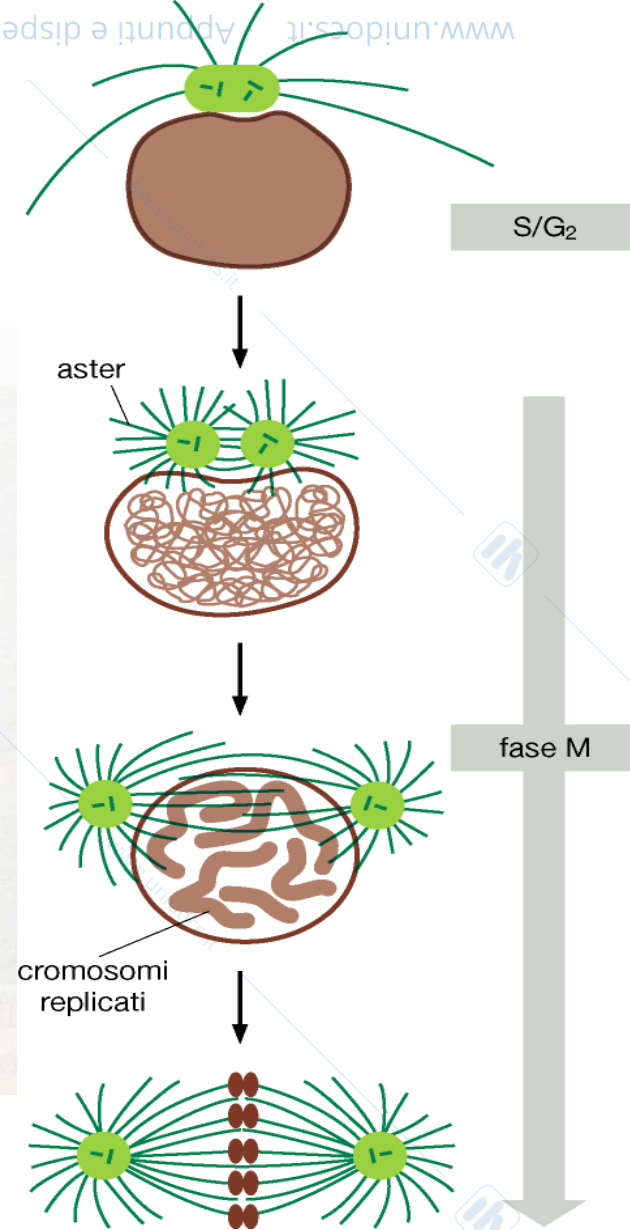
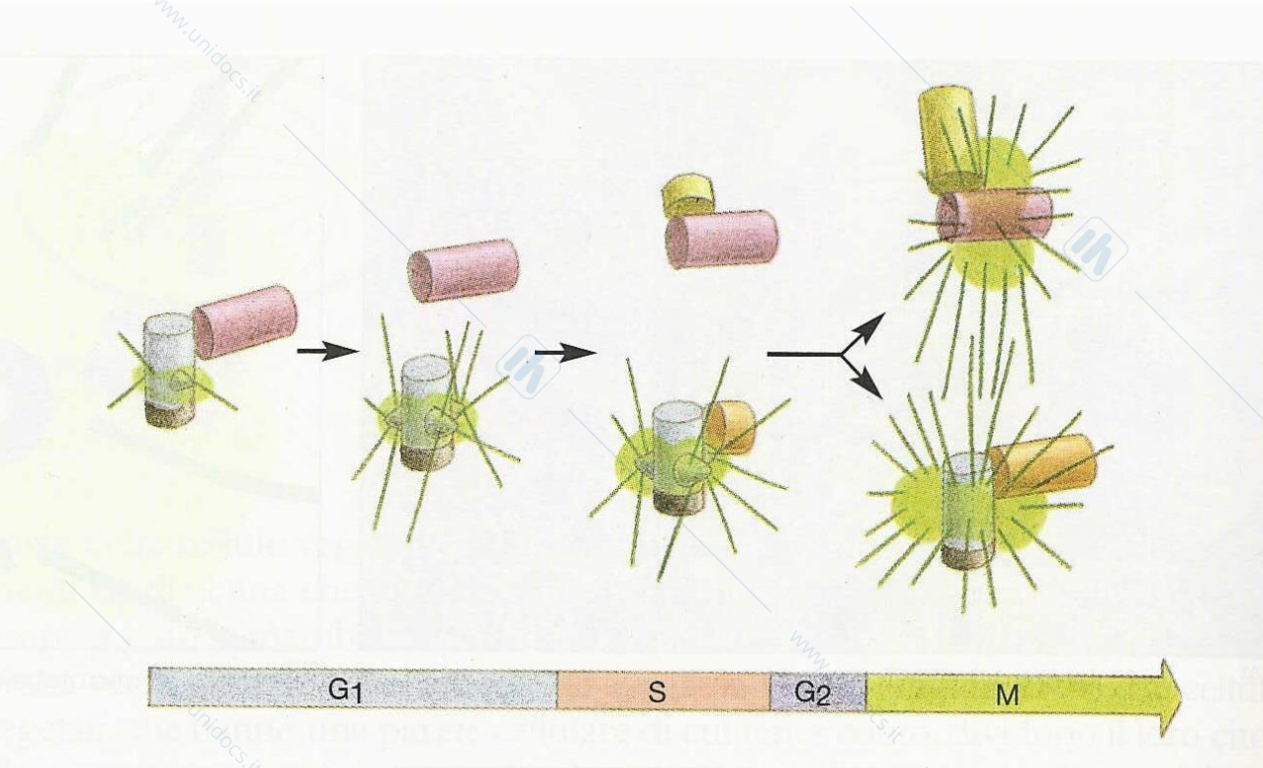
Conformazione
astrale



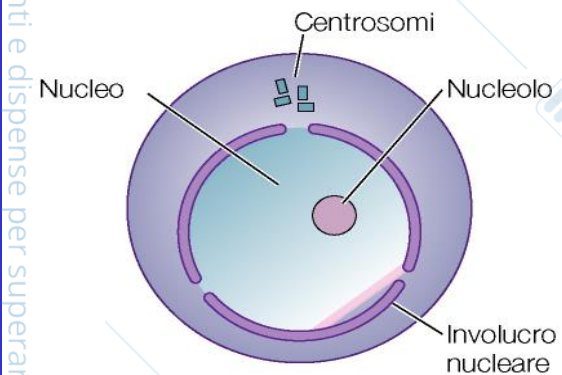
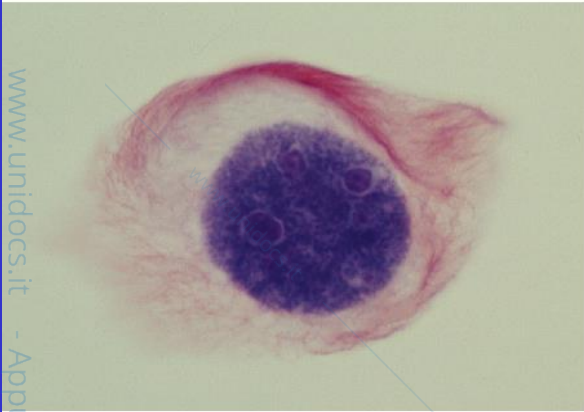
(B) microtubuli che crescono da complessi anulari di tubulina γ del centrosoma



MTOC contiene complessi ad anello di γ -tubulina dai lieviti all'uomo responsabile della nucleazione dei microtubuli

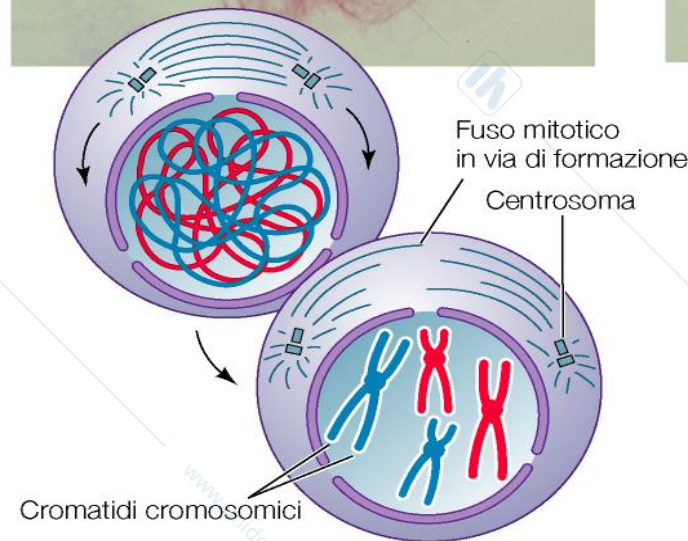
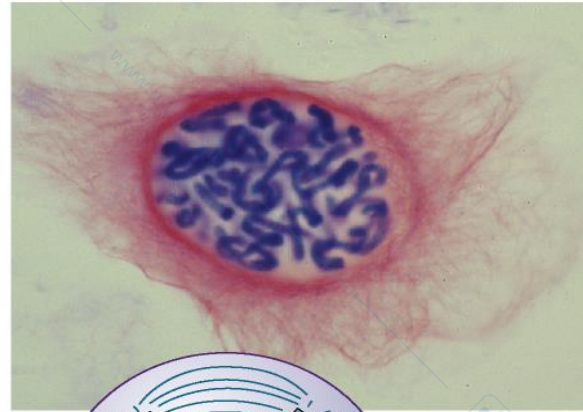


Interfase



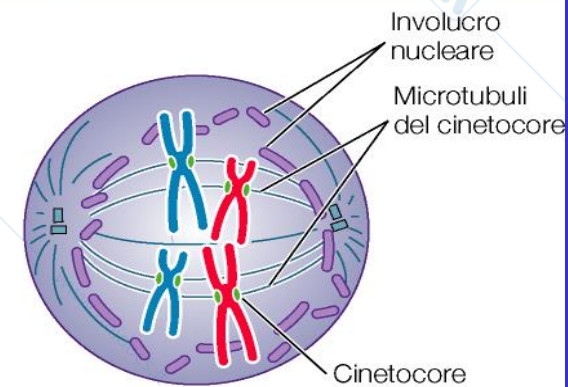
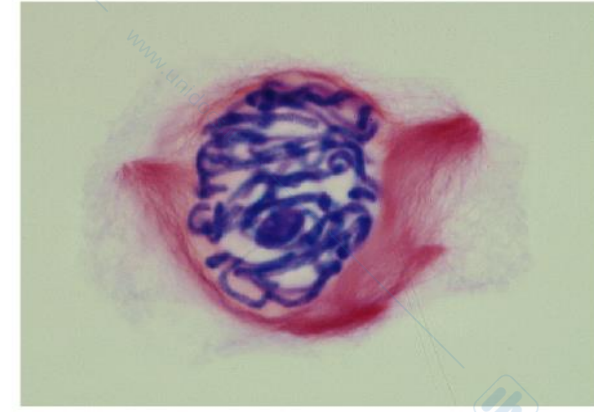
1 Durante la fase S dell'interfase il nucleo duplica il proprio DNA e i centrosomi.

Profase



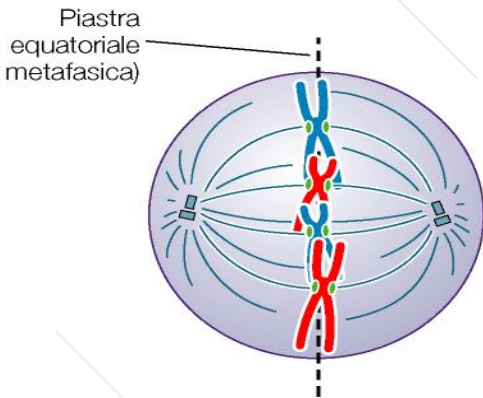
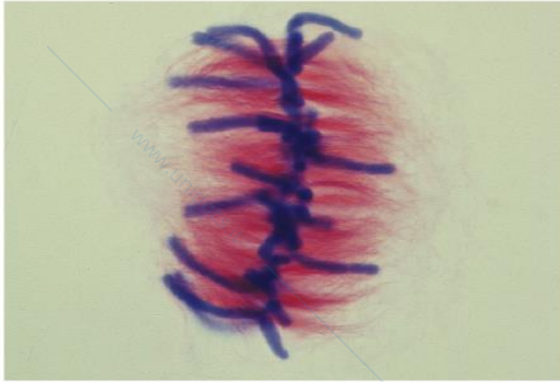
2 La cromatina si spiralizza e si condensa, diventando sempre più compatta fino ad assumere la forma di cromosomi. I cromosomi sono costituiti da cromatidi fratelli appaiati e identici fra loro.

Prometafase



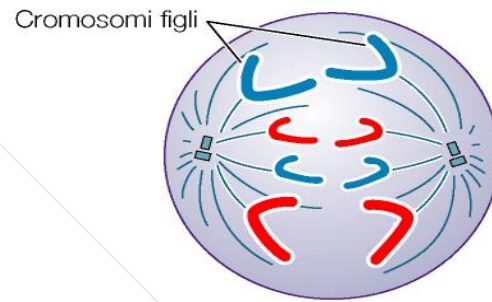
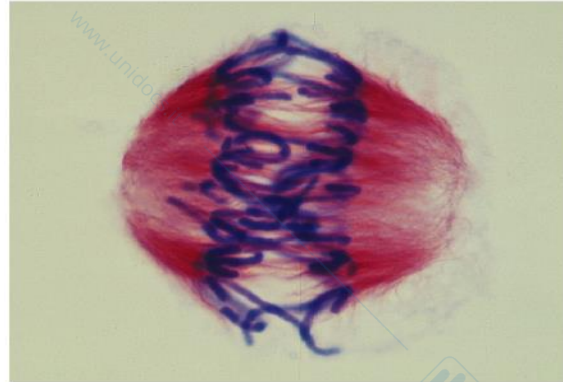
3 L'involucro nucleare si dissolve, i microtubuli del cinetocore iniziano a organizzarsi e collegano i cinetocori con i centri di organizzazione dei microtubuli.

Metafase



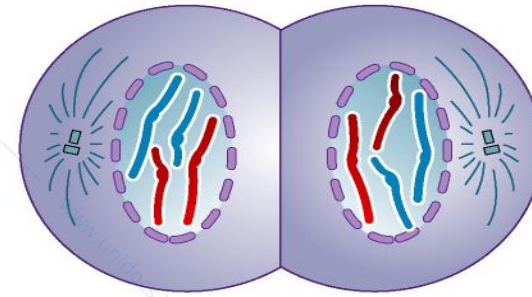
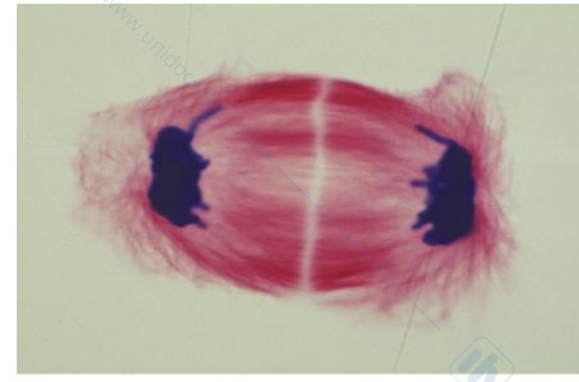
4 I centromeri (regioni che connettono i cromatidi appaiati) si allineano sul piano equatoriale della cellula.

Anafase



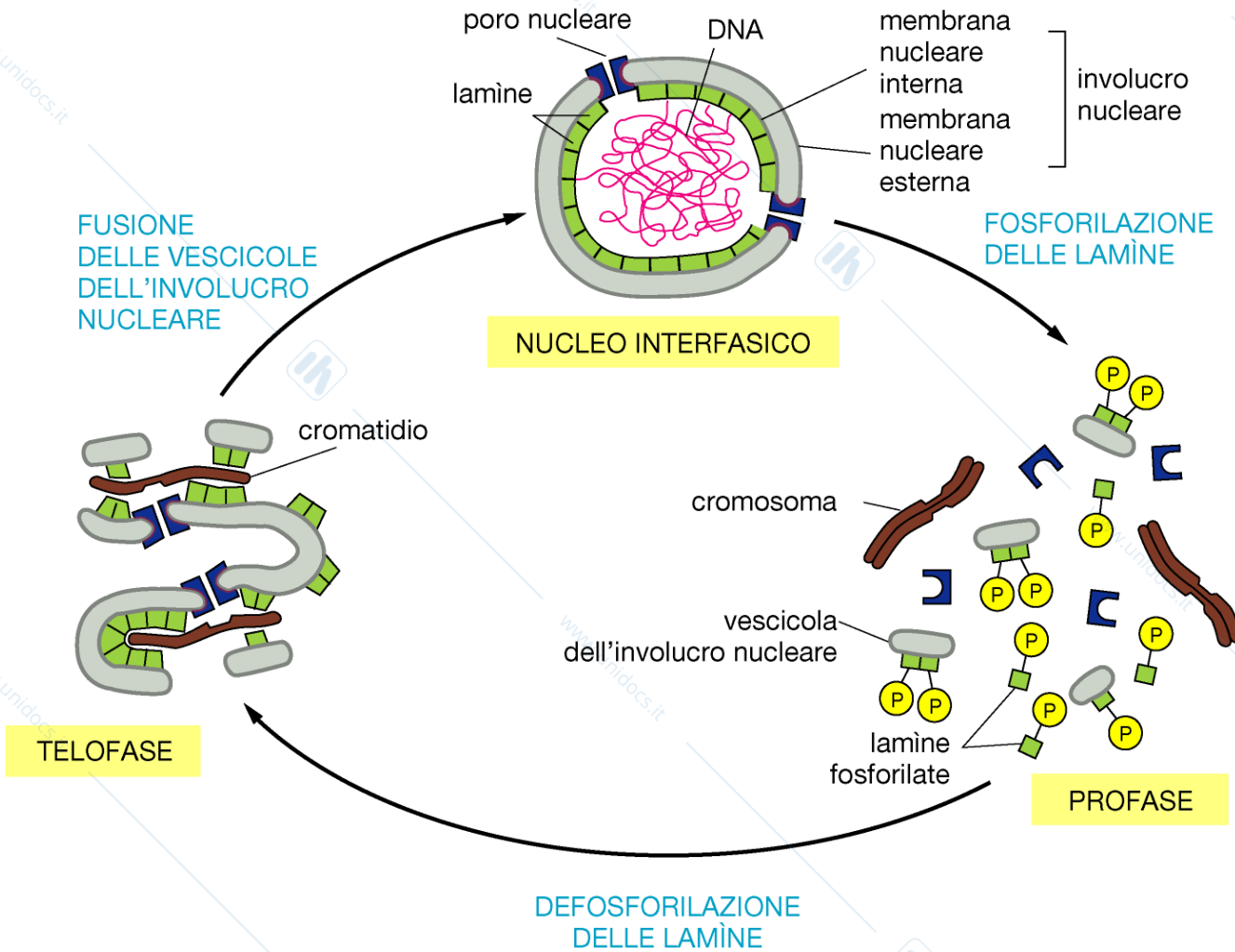
5 I cromatidi appaiati si separano e i cromosomi figli iniziano a migrare verso i poli opposti della cellula.

Telofase

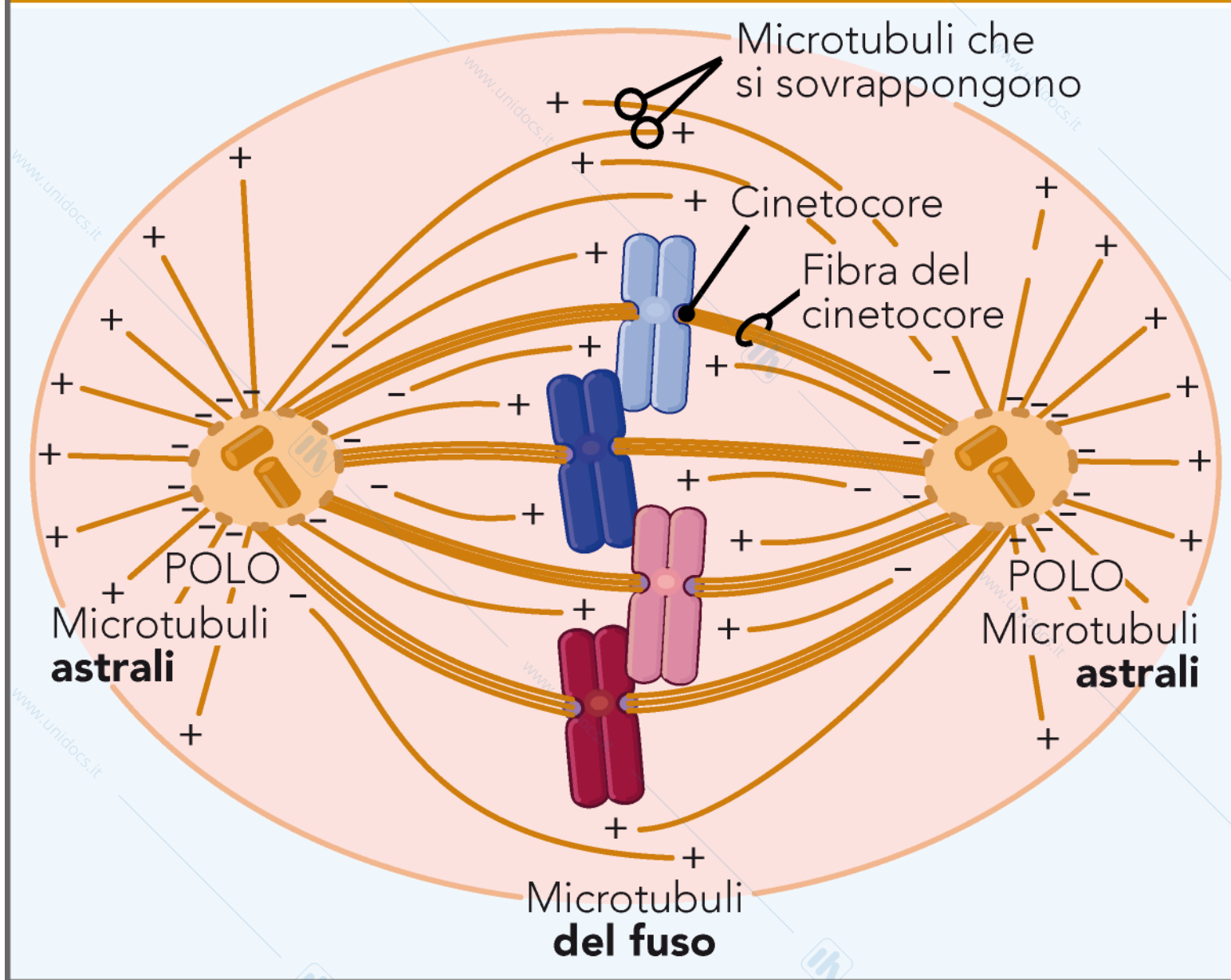


6 I cromosomi figli raggiungono i poli della cellula e la cellula entra in interfase quando l'involucro nucleare e i nucleoli si riorganizzano e la cromatina si despiralizza.

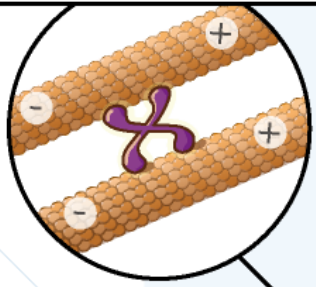
La prometafase, nelle cellule animali, inizia di colpo con la demolizione della membrana nucleare



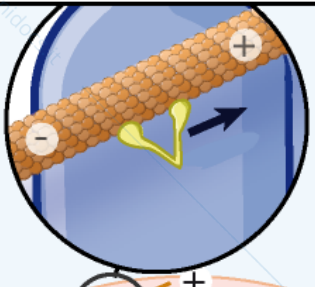
L'organizzazione dei microtubuli del fuso



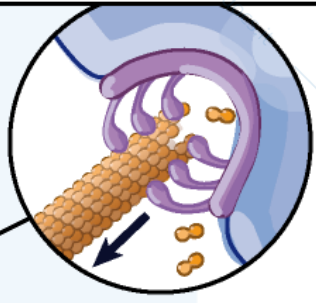
Motori bipolari che si legano a microtubuli adiacenti con polarità uguale, unendoli in fasci



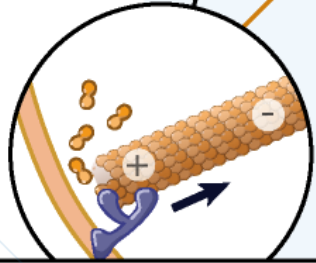
Motori situati sui bracci dei cromosomi, che li spingono allontanandoli dal polo



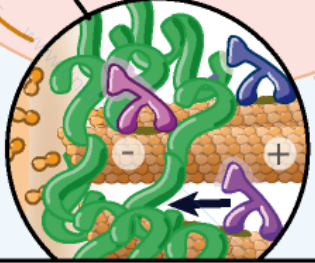
Motori situati a livello del cinetocore, che trattengono, tirano o depolimerizzano i microtubuli



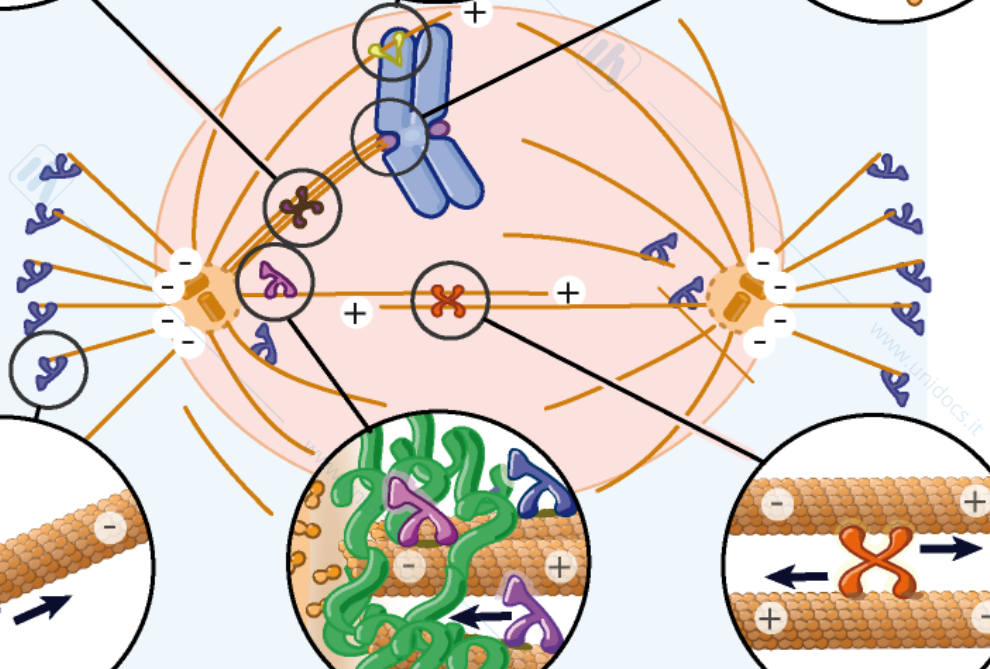
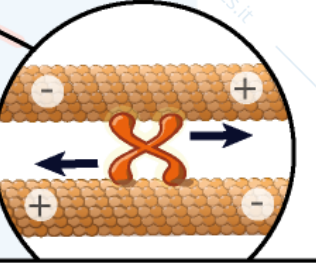
Motori ancorati nella corteccia, che tirano i microtubuli astrali

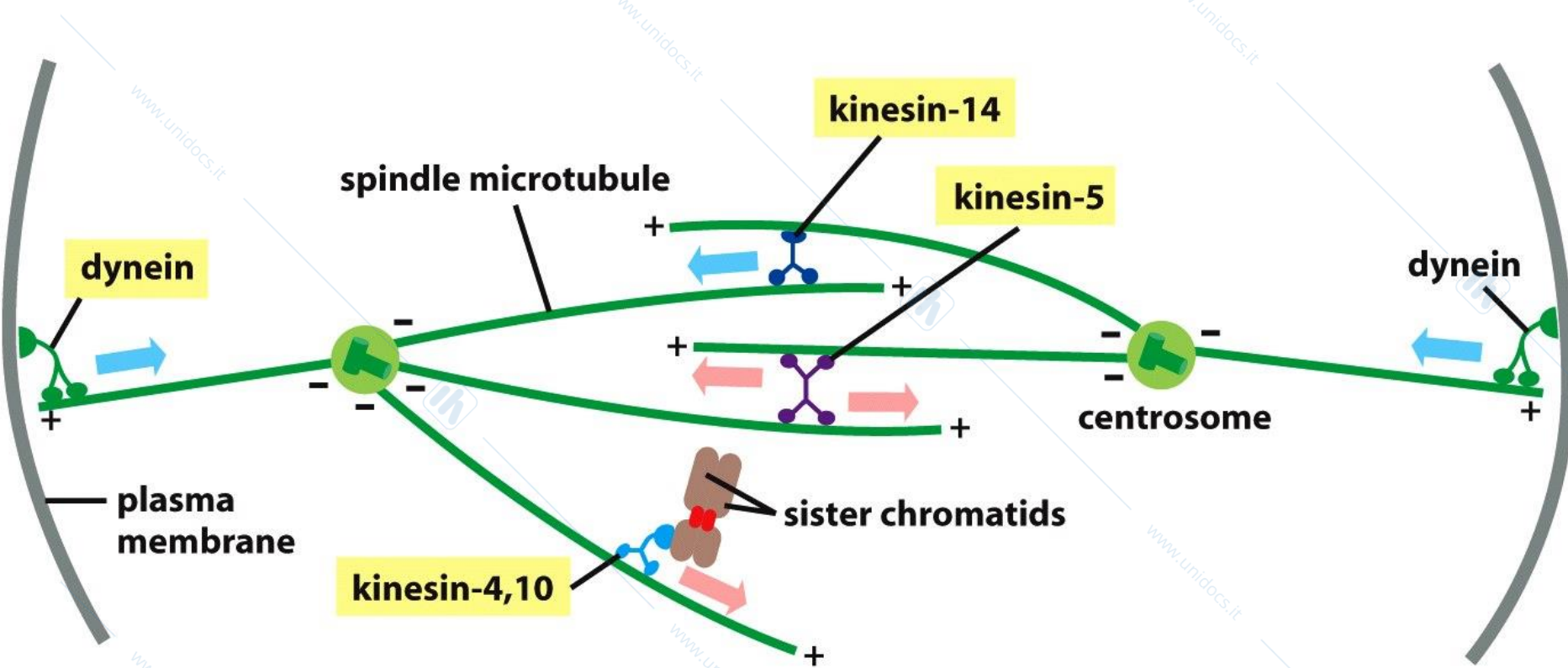


Motori che ancorano i microtubuli e controllano il loro comportamento dinamico a livello di ciascun polo



Motori bipolari che si legano a microtubuli adiacenti di polarità opposta, facendoli slittare l'uno sull'altro





I PRINCIPALI MOTORI PROTEICI DEL FUSO

Figure 17-30 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

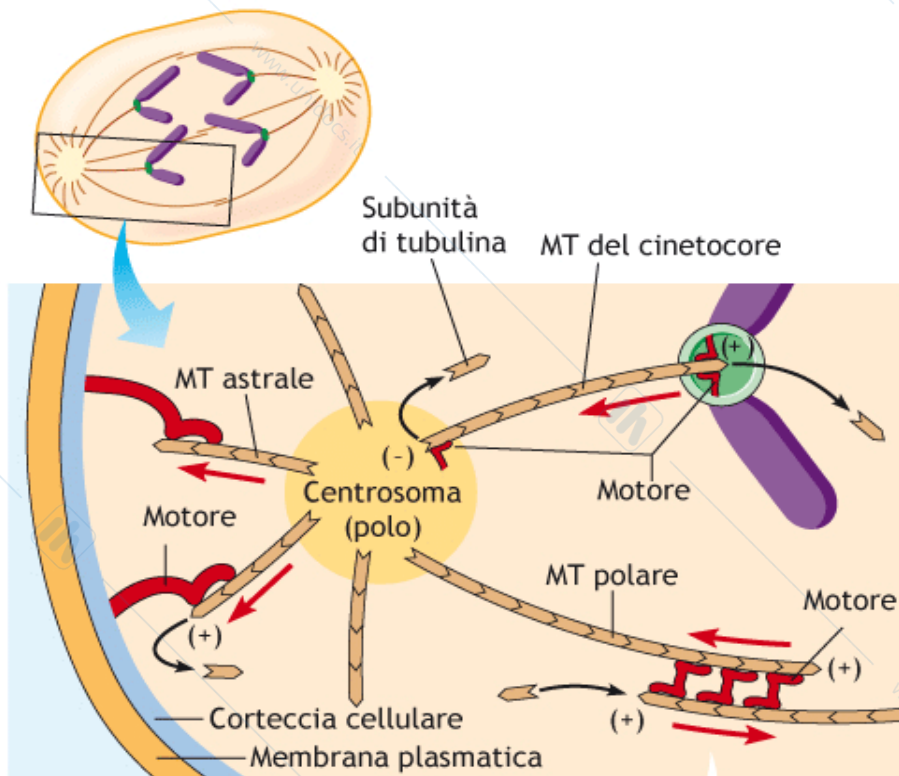


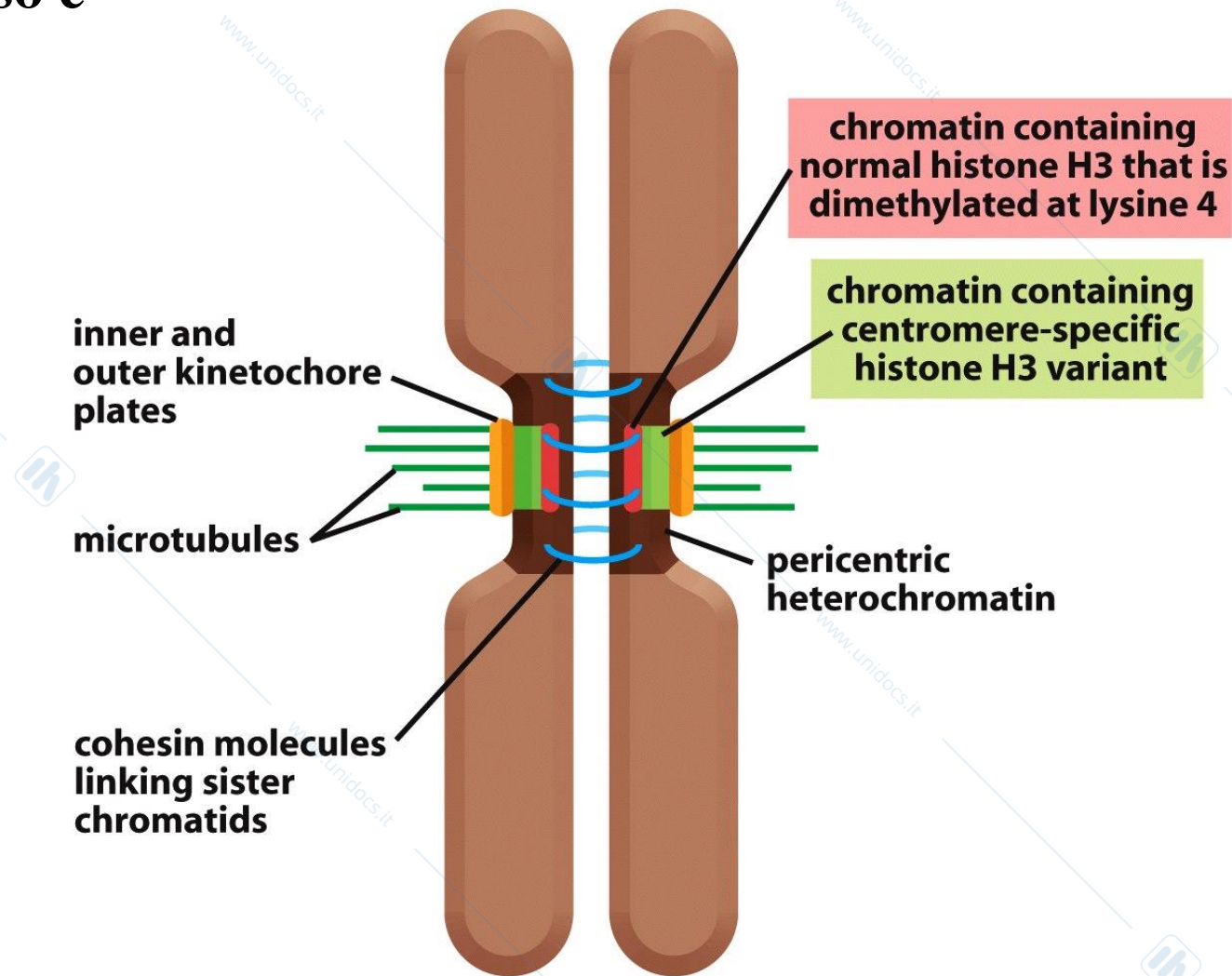
Figura 7.30 Microtubuli astrali. Le proteine motrici dei microtubuli astrali ancorano le estremità positive di tali MT alla corteccia cellulare e, inducendo la depolimerizzazione dei MT astrali alle loro estremità positive, esercitano una forza di trazione sui poli del fuso.



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



L'attacco dei cromosomi al fuso è BIPOLARE



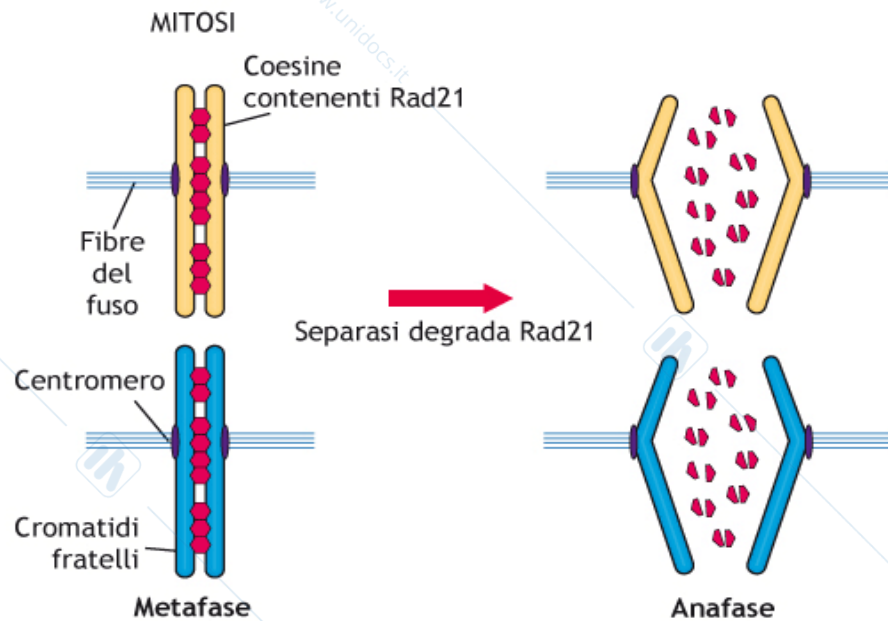
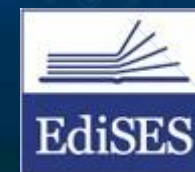


Figura 1.7.3.1 Coppie di omologhi dopo la duplicazione del DNA, ciascun cromosoma è costituito da due cromatidi fratelli identici legati fra loro da un complesso proteico composto da coesine e Rad21. Quando i centromeri si attaccano alle fibre del fuso durante la metafase, si generano tensioni che attivano un enzima, la separasi, che degrada Rad21. Il risultato è il rilascio delle coesine con conseguente migrazione dei cromatidi fratelli ai poli opposti della cellula.

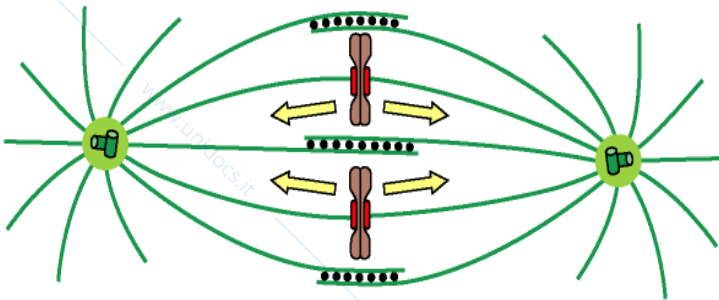


G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES

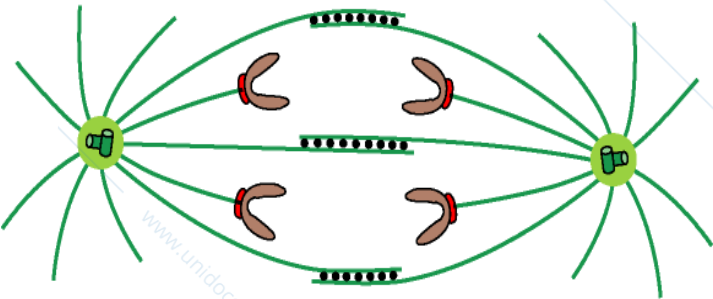


ANAFASE A

I CROMOSOMI VENGONO TIRATI VERSO I POLI

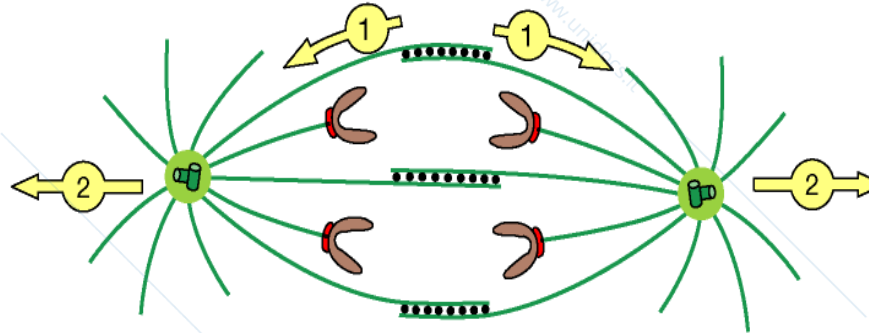


accorciamento dei microtubuli del cinetocoro: ai cinetocori si genera la forza che muove i cromosomi figli verso il polo del fuso cui sono connessi

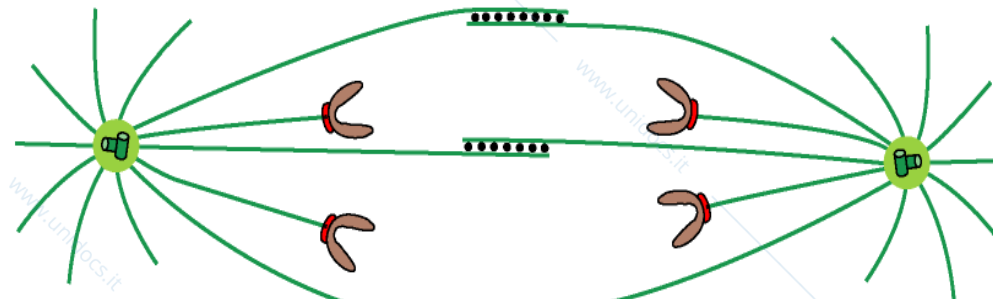


ANAFASE B

I POLI SONO SIA SPINTI SIA TIRATI IN MODO DA ALLONTANARSI TRA LORO



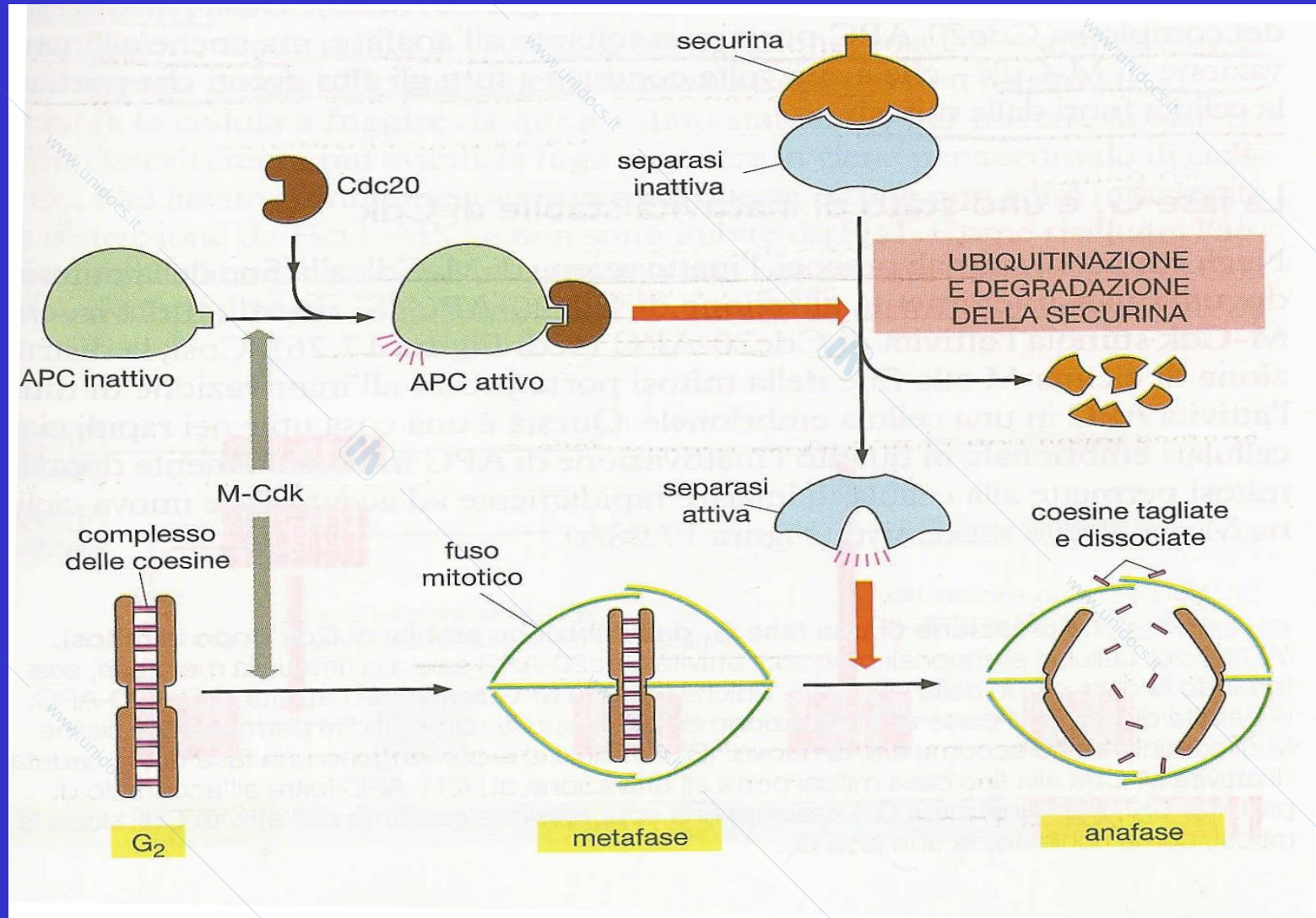
si genera una forza di scorrimento (1) tra microtubuli interpolarari di poli opposti che spinge i poli ad allontanarsi; una forza di trazione (2) agisce direttamente sui poli facendoli allontanare



crescita dei microtubuli all'estremità più dei microtubuli interpolarari

LE FORZE PRINCIPALI CHE SEPARANO I CROMOSOMI IN ANAFASE IN CELLULE DI MAMMIFERO

SEPARAZIONE DEI CROMATIDI FRATELLI DA PARTE DI APC

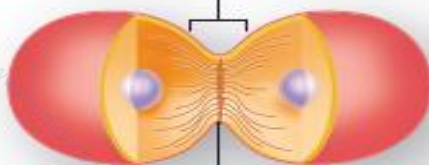


La separazione dei cromatidi fratelli è dovuto, come già detto, a APC, securina e separasi

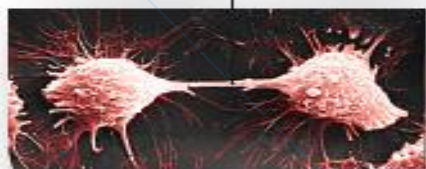


x3595

Solco di divisione



Anello contrattile



x3595



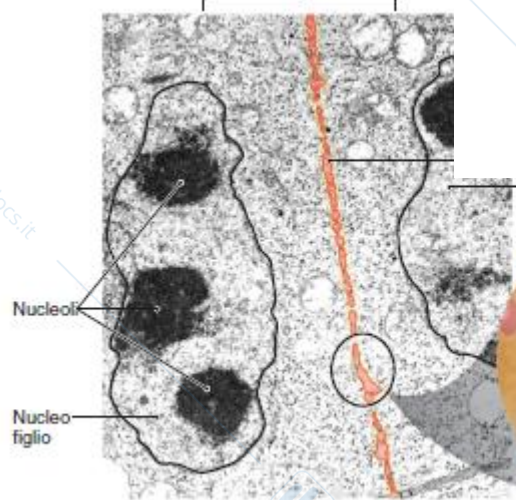
Figura 8.7 La citochinesi nelle cellule animali.

Una singola cellula dà origine a due cellule grazie alla formazione di un solco. Il solco di divisione appare all'inizio dell'anafase, e l'anello contrattile, formato da filamenti di actina, diventa gradualmente più piccolo finché si formano due cellule.

Copyright by R. G. Kessel and C. Y. Shih, Scanning Electron Microscopy in Biology: A Student's Atlas on Biological Organization, Springer-Verlag, 1974.



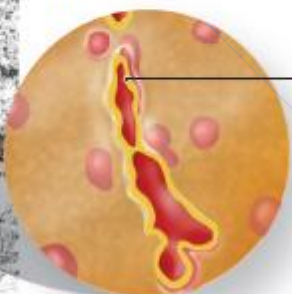
Cellule figlie



Nucleo figlio

Nucleoli

Nucleo figlio



Vescicole contenenti componenti della membrana si fondono per formare la piastra cellulare.

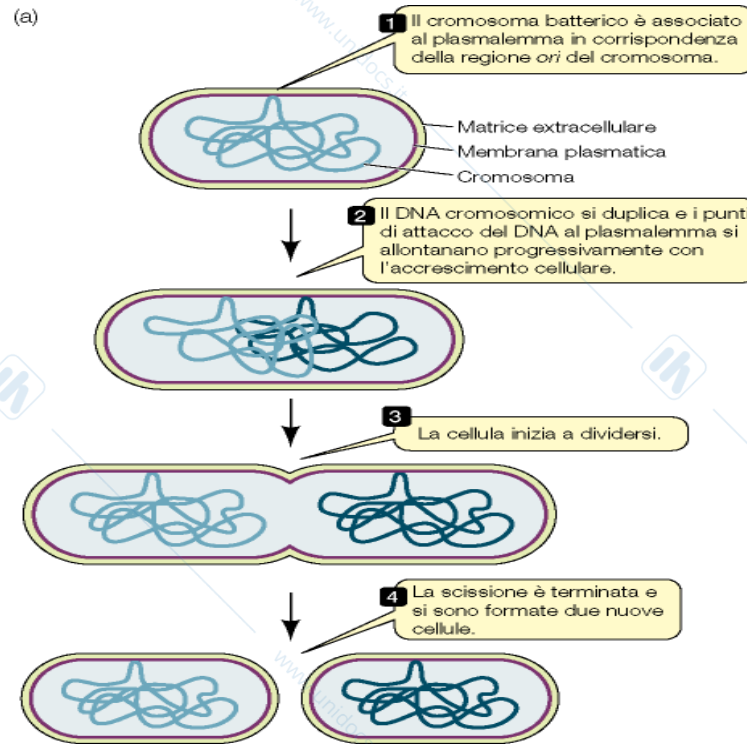
Figura 8.8 La citochinesi nelle cellule vegetali.

Durante la citochinesi in una cellula vegetale, si forma una piastra a metà tra i due nuclei figli e si estende fino alla membrana plasmatica della cellula parentale.

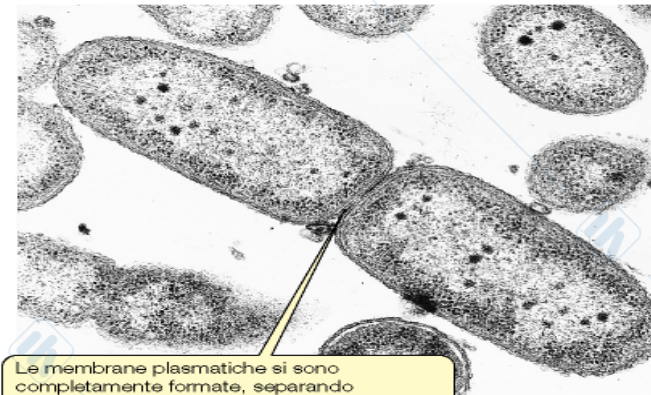


Le cellule procarioti si dividono in un processo chiamato **fissione binaria**

(a)



(b)



Le membrane plasmatiche si sono completamente formate, separando il citoplasma di una cellula da quello dell'altra. Soltanto una piccola porzione della parete cellulare deve ancora essere completata.

◆ TABELLA 17.1

Differenze tra necrosi e apoptosi

Necrosi	Apoptosi
Perdita dell'integrità della membrana plasmatica	La membrana plasmatica forma vescicolazioni, ma rimane intatta
Rigonfiamento cellulare e lisi cellulare	Condensazione cellulare senza lisi
Disintegrazione degli organelli	Gli organelli rimangono intatti
Flocculazione della cromatina	Condensazione della cromatina e aggregazione alla membrana nucleare (marginazione della cromatina)
Lisi completa senza formazione di vescicole	Formazione di vescicole rivestite da membrane (corpi apoptotici)
Processo passivo	Processo attivo (in genere richiede sintesi proteica)
Frammentazione aspecifica del DNA	Frammentazione del DNA ai siti internucleosomici
Processo non regolato geneticamente	Processo regolato geneticamente
Morte di gruppi cellulari	Morte di una singola cellula
Indotta da stimoli non fisiologici	Indotta da stimoli non fisiologici
Evoca infiammazione	Non evoca infiammazione



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

Confronto tra apoptosi e necrosi

- Danno al DNA
- Sottrazione di fattori di crescita o di sostanze nutritive essenziali
- Distacco dal substrato
- Attacco da parte di un linfocita citotossico

• Trauma

CELLULA NORMALE

NECROSI
Morte cellulare in seguito a danno

APOPTOSI
Morte cellulare programmata

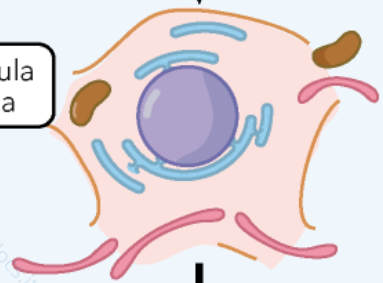
La cellula si rigonfia



Il nucleo si frammenta



La cellula scoppia



La cellula si frammenta



Corpo apoptotico

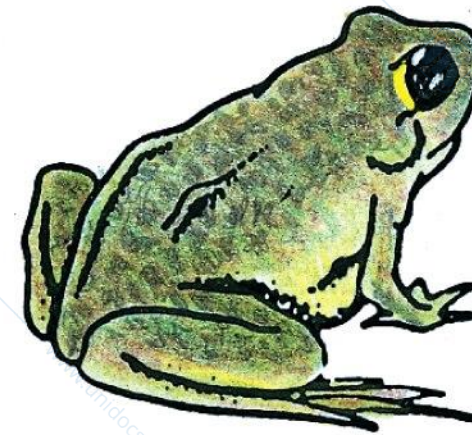
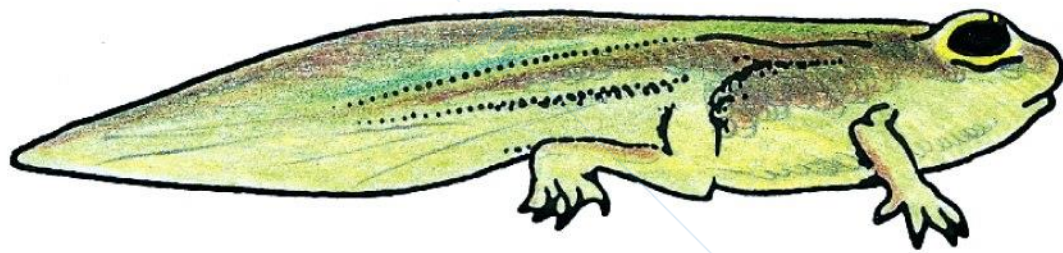
Consequente risposta infiammatoria



Fagocitosi dei frammenti e mancanza di risposta infiammatoria



Fagocita



APOPTOSI DURANTE LA METAMORFOSI DI UN GIRINO IN UNA RANA

Figure 18-3 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

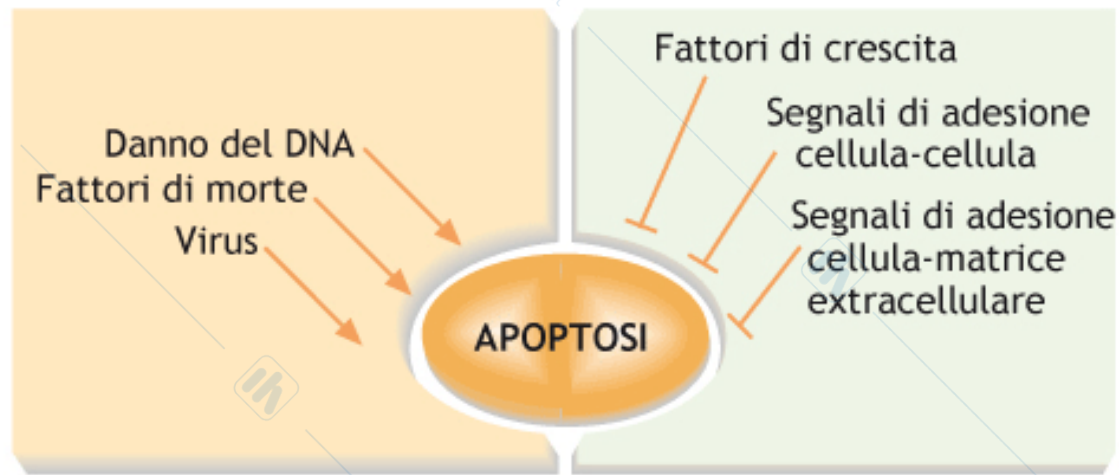


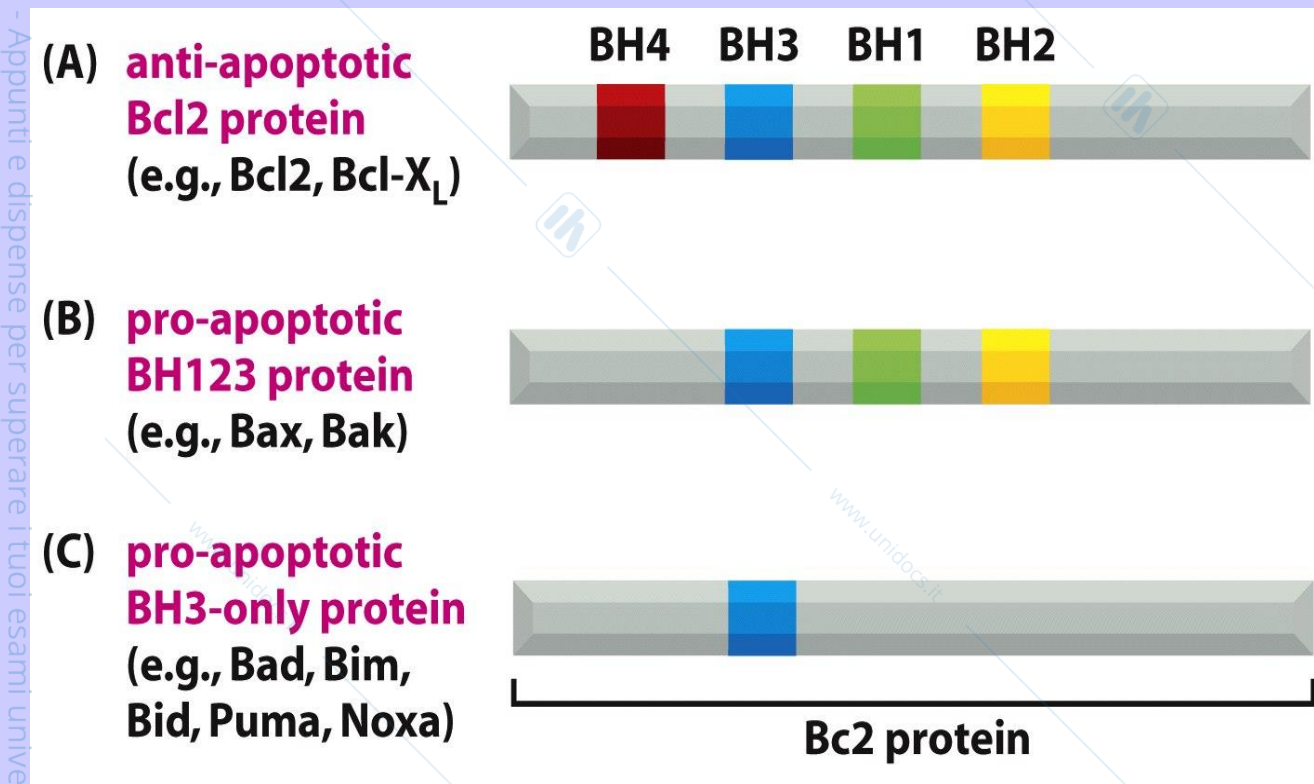
Figura 7.40 I segnali che inducono e che reprimono l'apoptosi.



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

Nei Mammiferi la famiglia di **Bcl-2** è composta da 20 proteine tutte con dominio BH, alcune con funzione pro altre anti apoptotica.

Membranti **anti-apoptotici** 4 domini BH: Bcl2

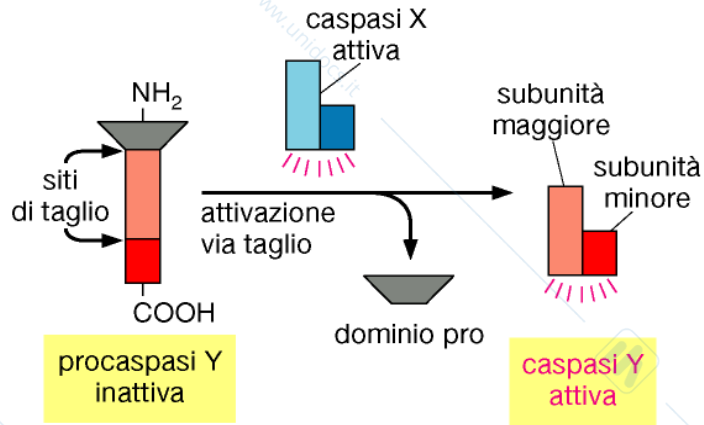


Tra i membri **pro-apoptotici**: famiglia **Bax e Bak** (3 domini, BH1, 2, 3) e la famiglia **BH3 only** (1 dominio BH3), **Noxa, Bid, Bad** ed altre proteine

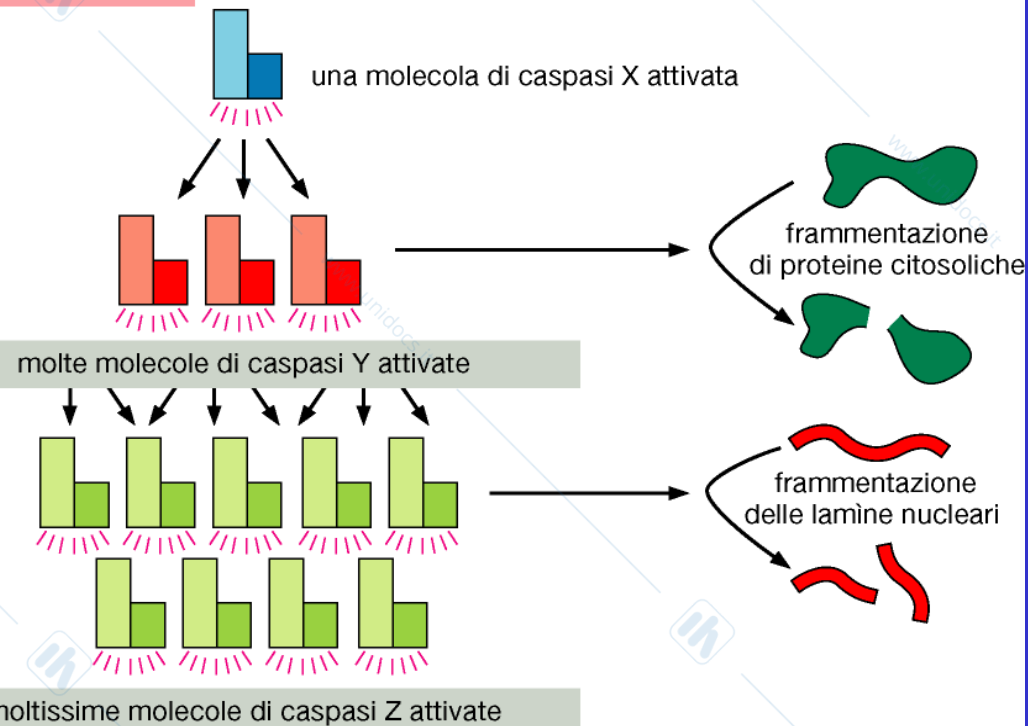
Il macchinario dipende da una famiglia di proteasi con una cisteina nel loro sito attivo che tagliano le loro proteine bersaglio a livello di acidi aspartici specifici: le caspasi

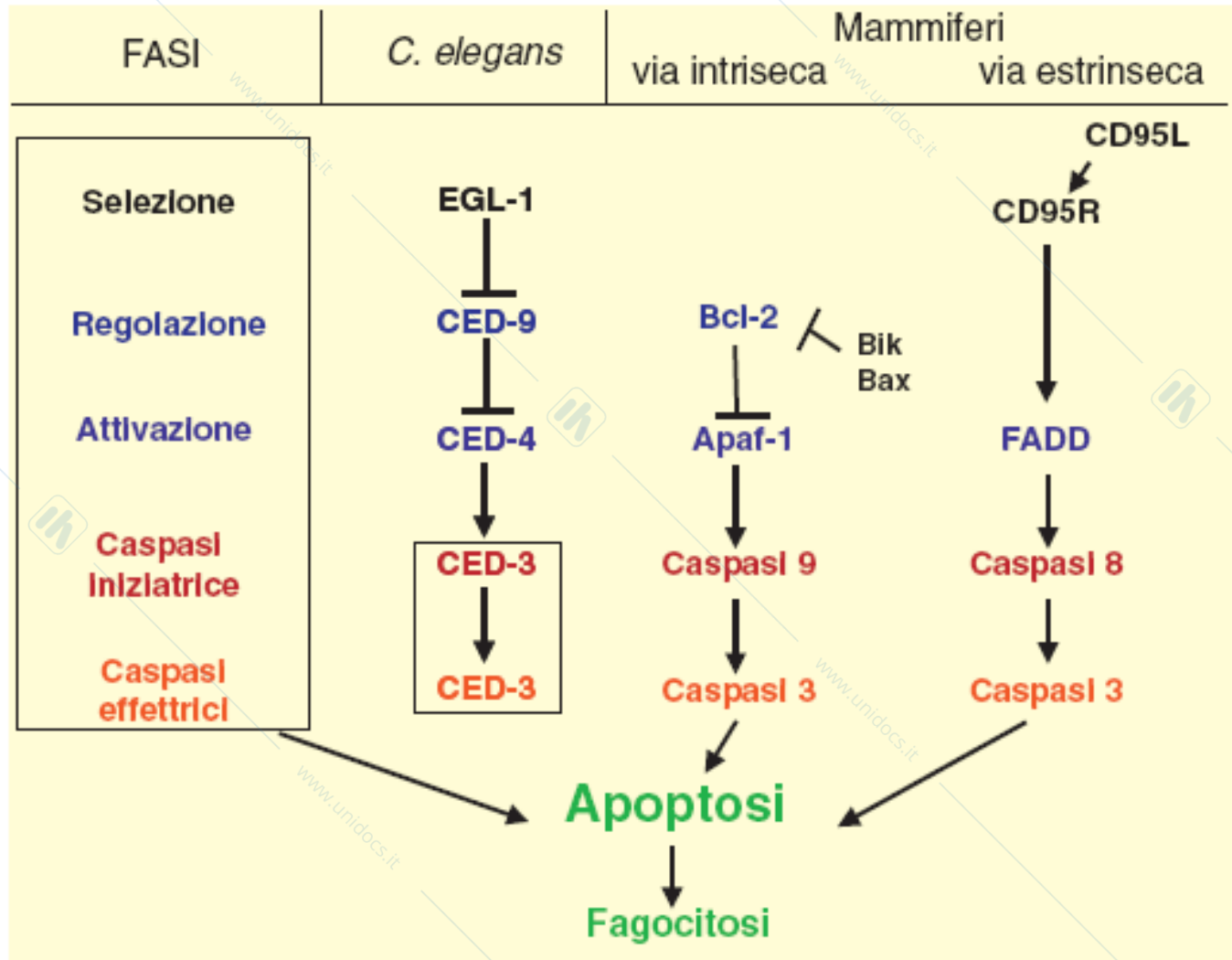
LA CASCATA DELLE CASPASI COINVOLTA NELL'APOPTOSI

(A) attivazione della procaspasi



(B) cascata caspasi



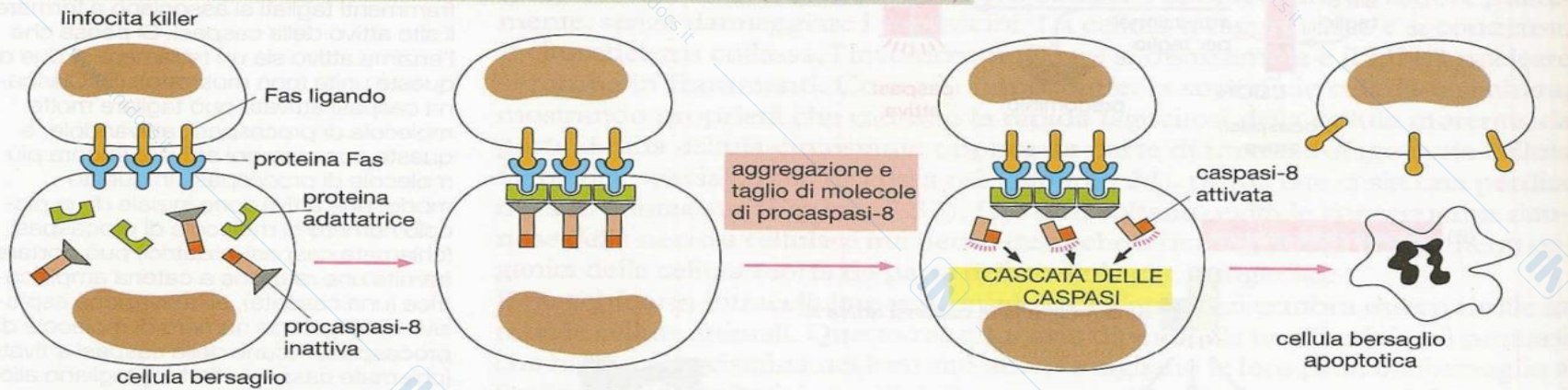


◆ **FIGURA 17.2**
 Rappresentazione schematica delle vie di trasduzione del segnale apoptotico in *C. elegans* e in cellule di mammifero.

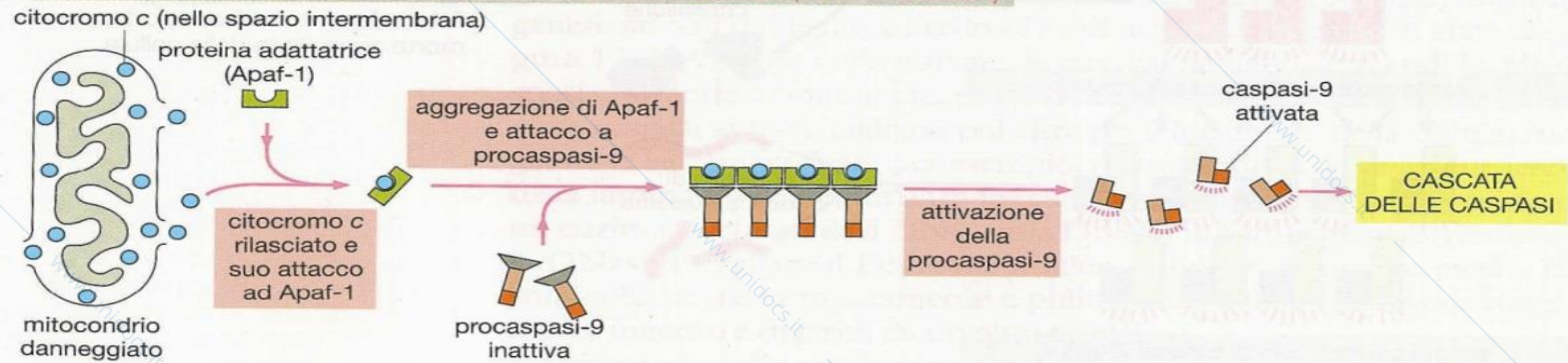


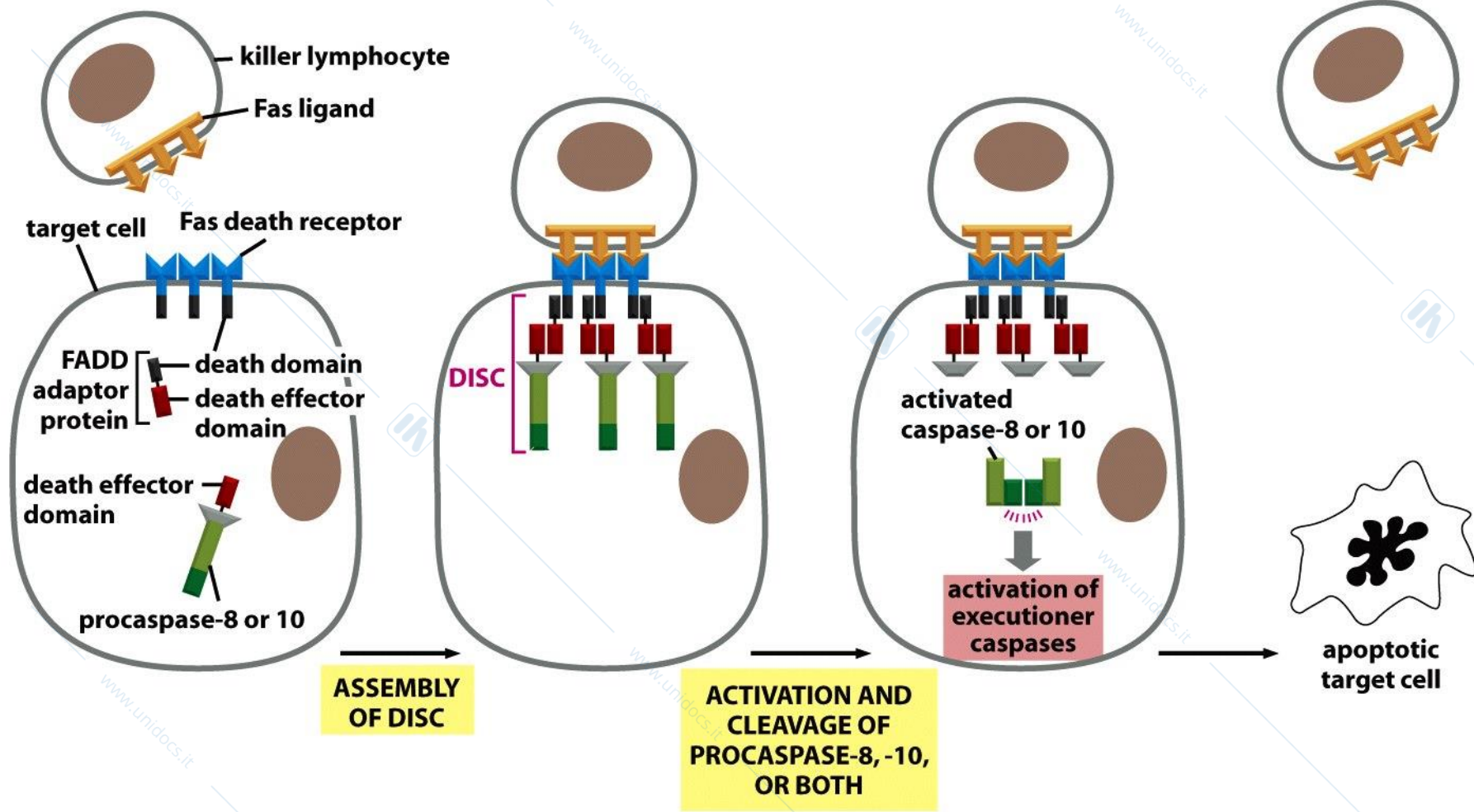
FANTONI, BOZZARO, DEL SAL,
 FERRARI, TRIPODI
 BIOLOGIA CELLULARE
 E GENETICA

(A) ATTIVAZIONE DELL'APOPTOSI DALL'ESTERNO DELLA CELLULA (VIA ESTRINSECA)



(B) ATTIVAZIONE DELL'APOPTOSI DALL'INTERNO DELLA CELLULA (VIA INTRINSECA)



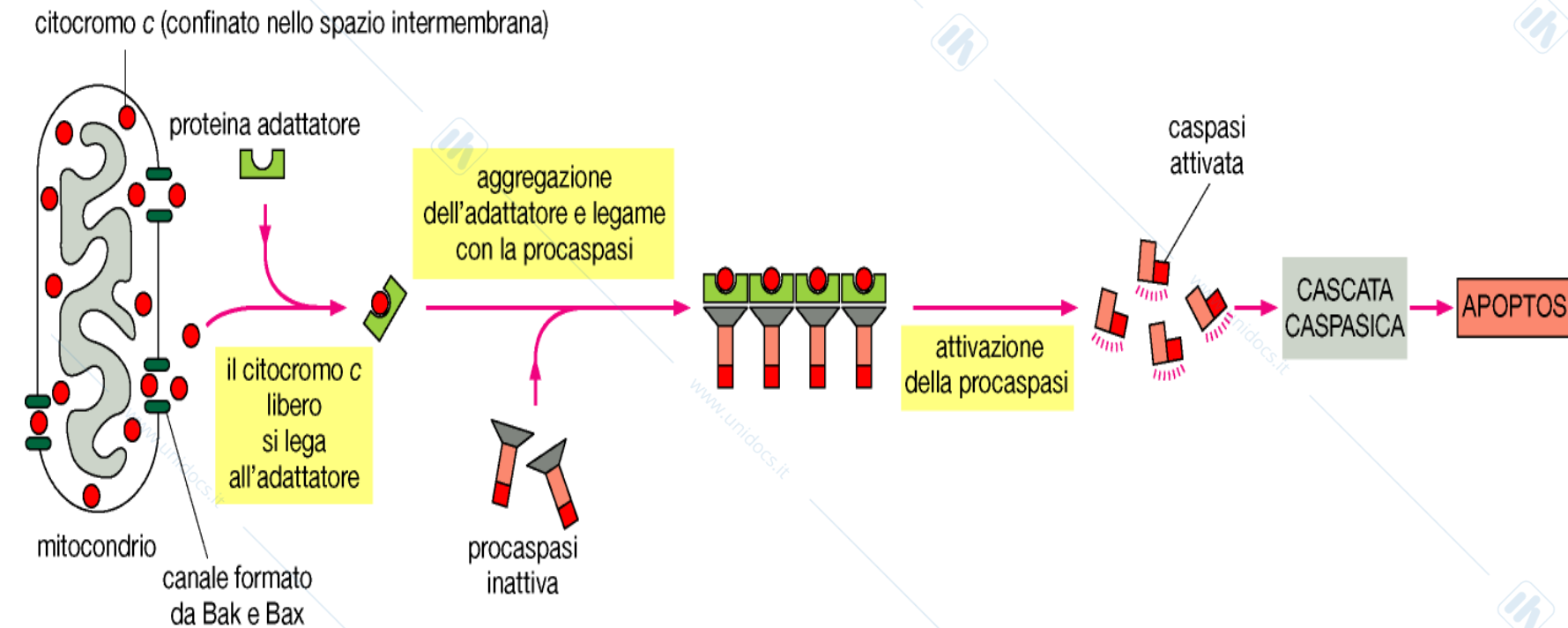


Via estrinseca dell'apoptosi attivata tramite i recettori di morte Fas

Figure 18-6 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Se le cellule sono stressate o danneggiate possono scatenare attivando procaspasi dall'interno.

Nella via meglio compresa:



LA VIA INTRINSECA DELL'APOPTOSI

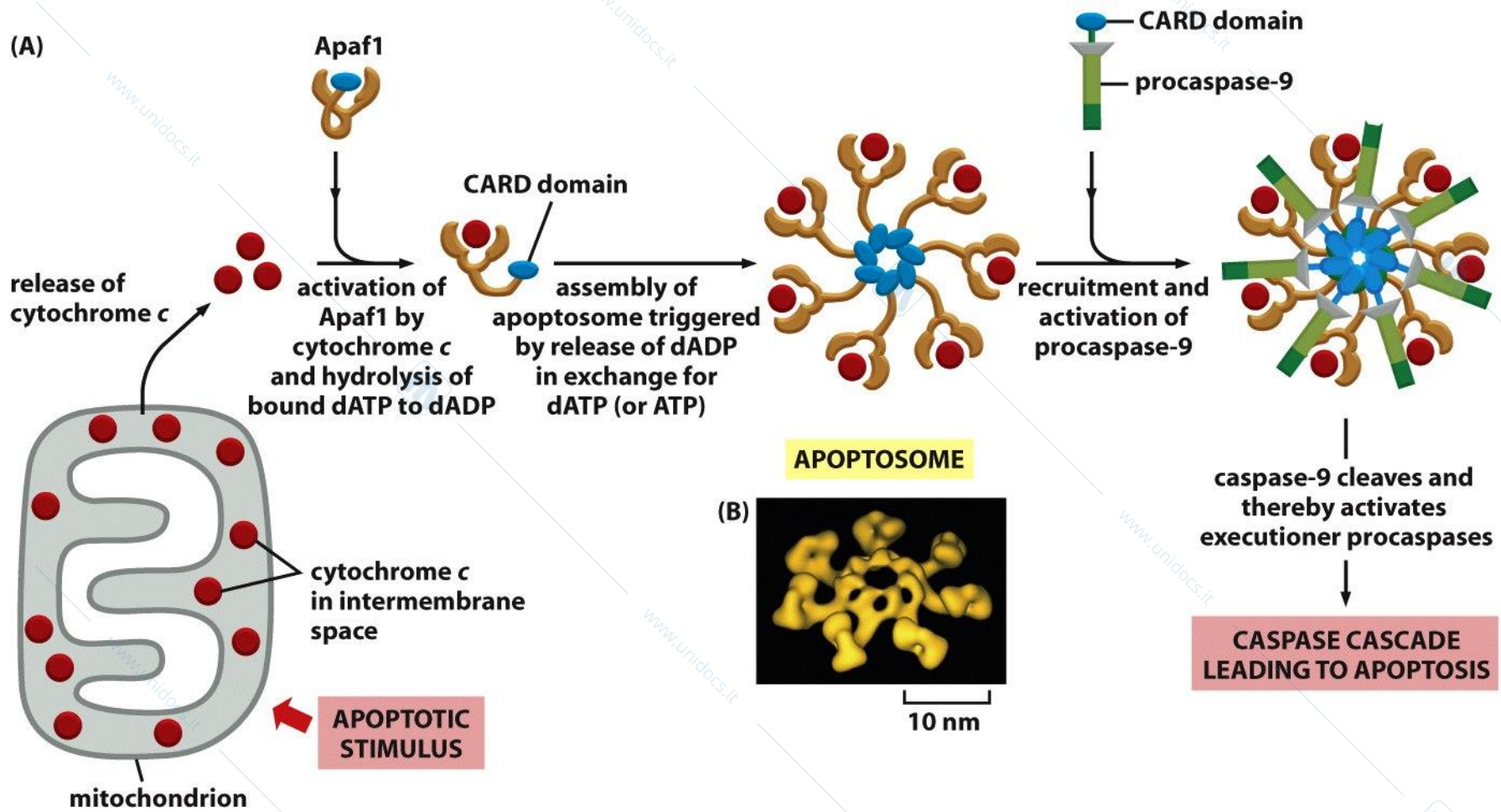
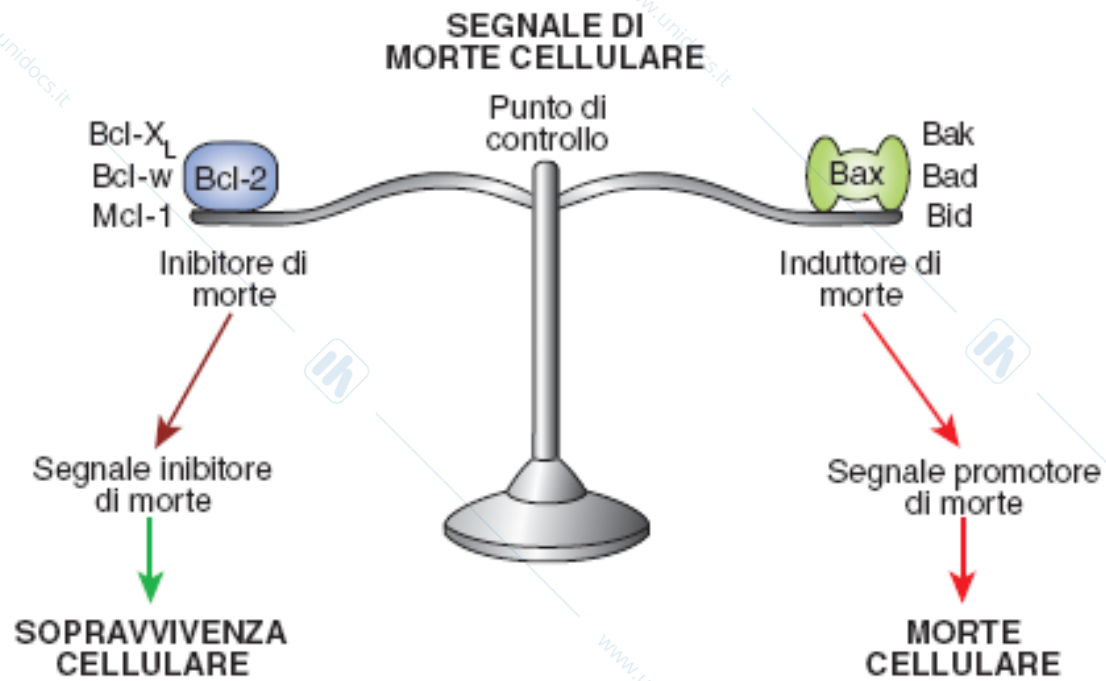


Figure 18-8 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



◆ FIGURA 17.3

I membri della famiglia Bcl2 regolano l'equilibrio tra sopravvivenza e morte cellulare. Variazioni dei livelli tra le proteine che inibiscono o inducono la morte cellulare condizionano la risposta cellulare ai diversi stimoli (vedi testo per i dettagli).



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

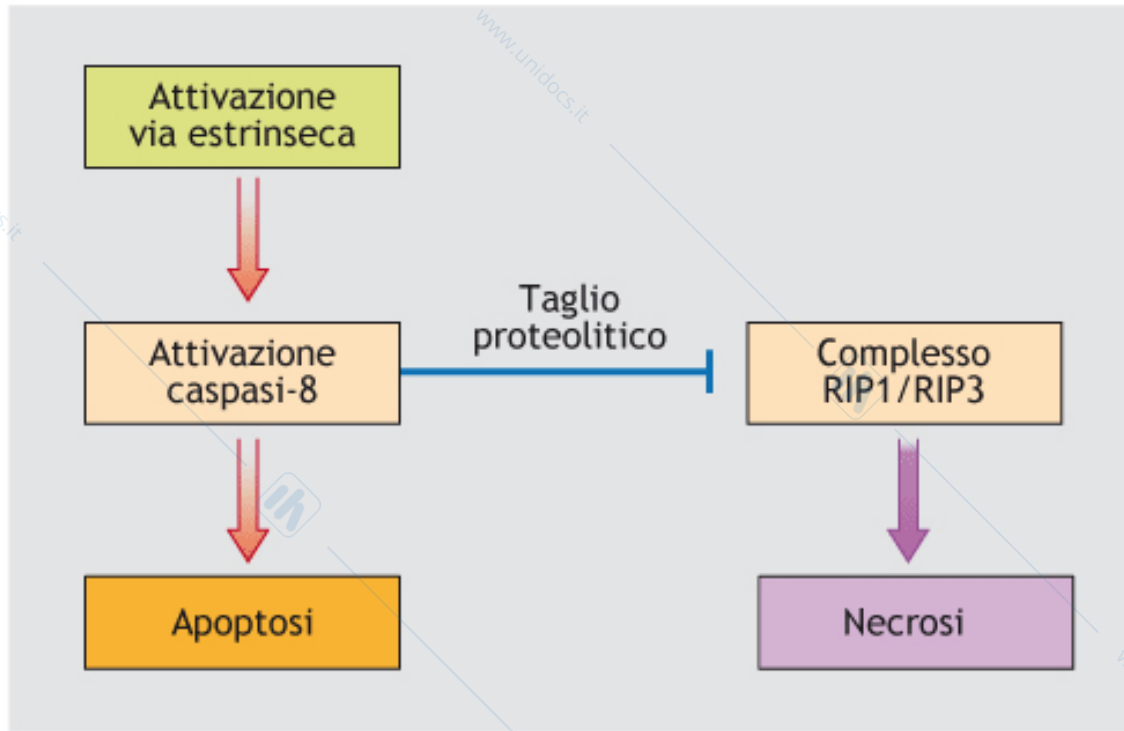


Figura I.7.4.1 La via di segnalazione apoptotica inibisce la necrosi. Difetti nella via apoptotica estrinseca/recettoriale facilitano la morte cellulare per necrosi.



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