

Ciclo cellulare

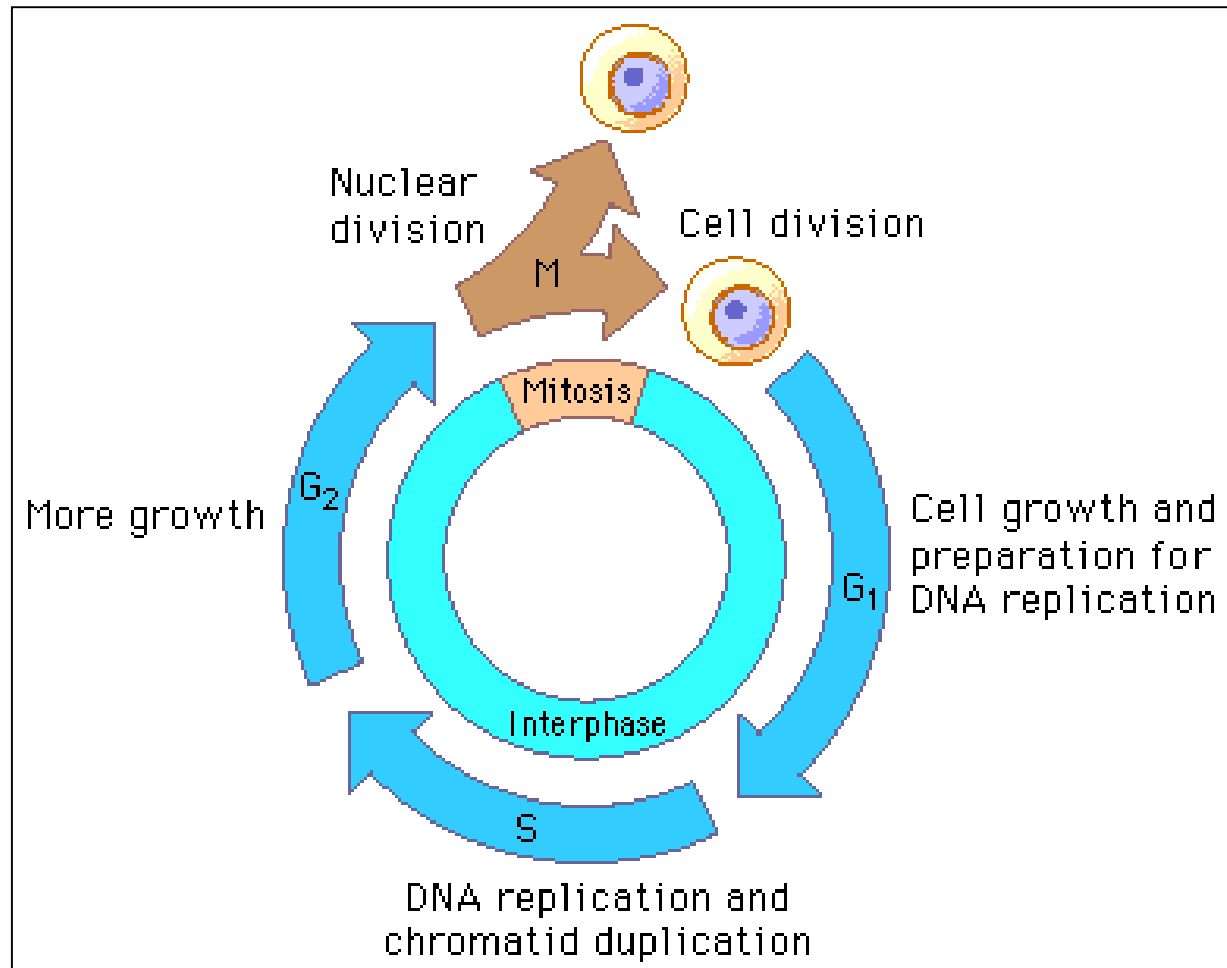
Proliferazione

cellulare

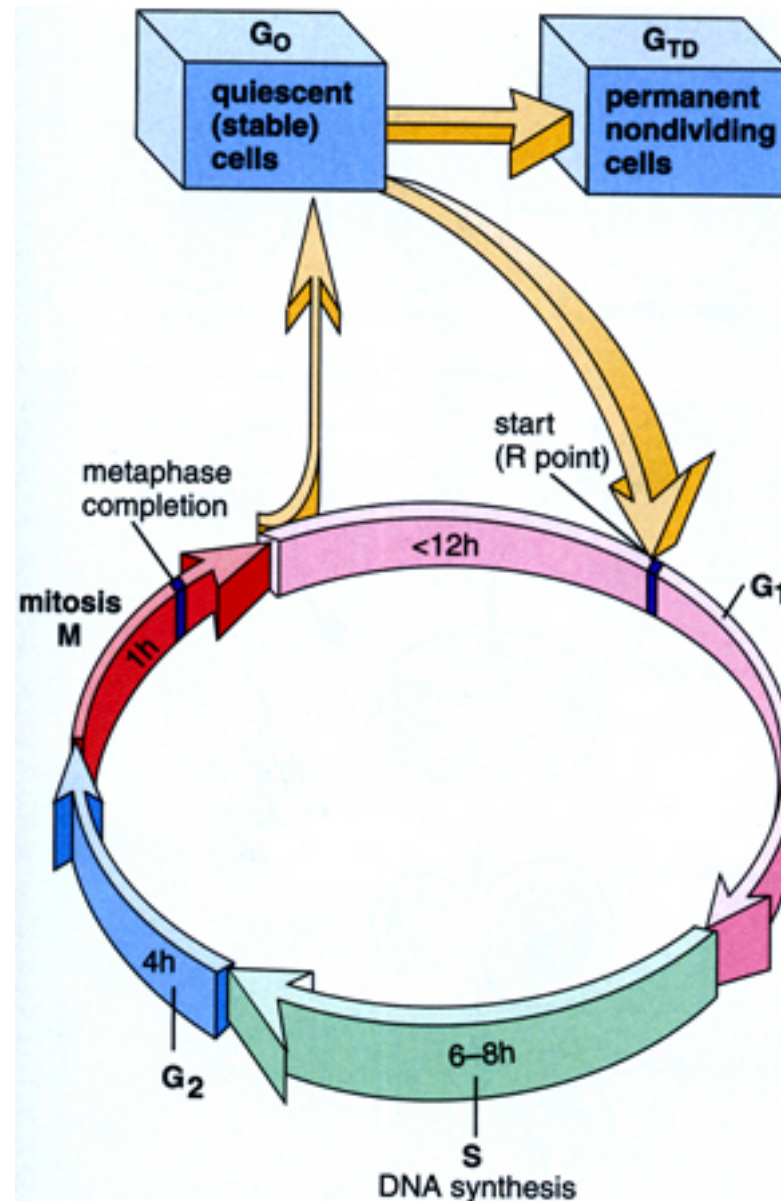
G1 sta per “gap 1”: intervallo o pre-sintesi, S per sintesi, G2 per “gap 2”, o post-sintesi, M è la fase di divisione mitotica.

G1, S, e G2 costituiscono l'interfasi

La durata del ciclo cellulare varia in funzione del tipo cellulare. Cellule in attiva proliferazione in coltura hanno un ciclo cellulare di 24 a 48 ore. La fase la cui durata varia maggiormente è la fase G1



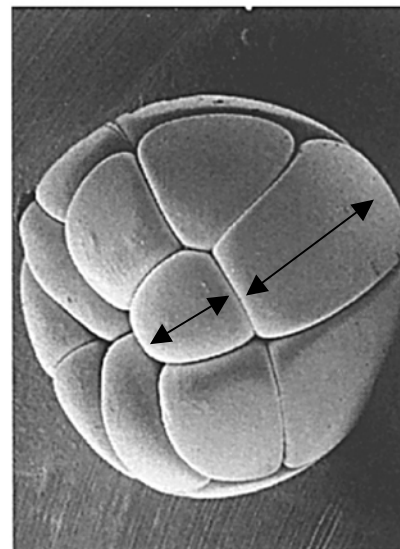
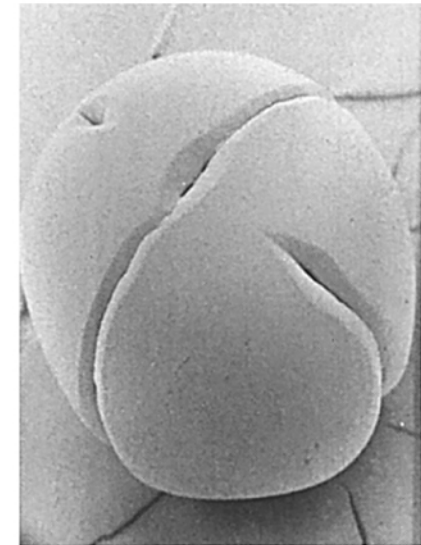
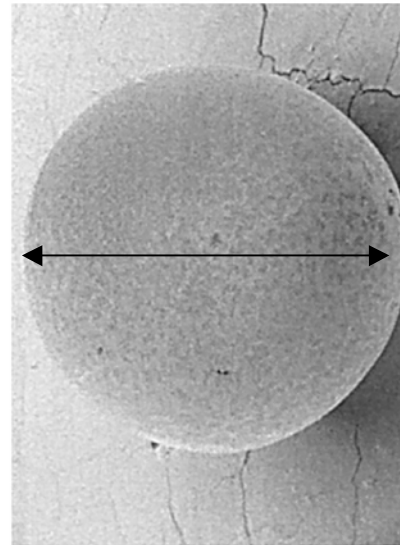
Le cellule che non si dividono più sono dette quiescenti o in G_0 . Cellule come i neuroni del sistema nervoso centrale sono postmitotiche e rimangono in modo permanente in G_0 . Altri tipi cellulari possono invece rientrare nel ciclo cellulare e compiere nuovamente la mitosi.



I primi cili di divisione cellulare dividono lo zigote in molte cellule più piccole.

Nei primi cicli di divisione cellulare dopo la fecondazione, le fasi G1 e G2 sono ridotte al minimo in quanto non è necessaria la crescita cellulare.

Divisioni cellulari asimmetriche differenziano il polo animale dal polo vegetale (Xenopus).

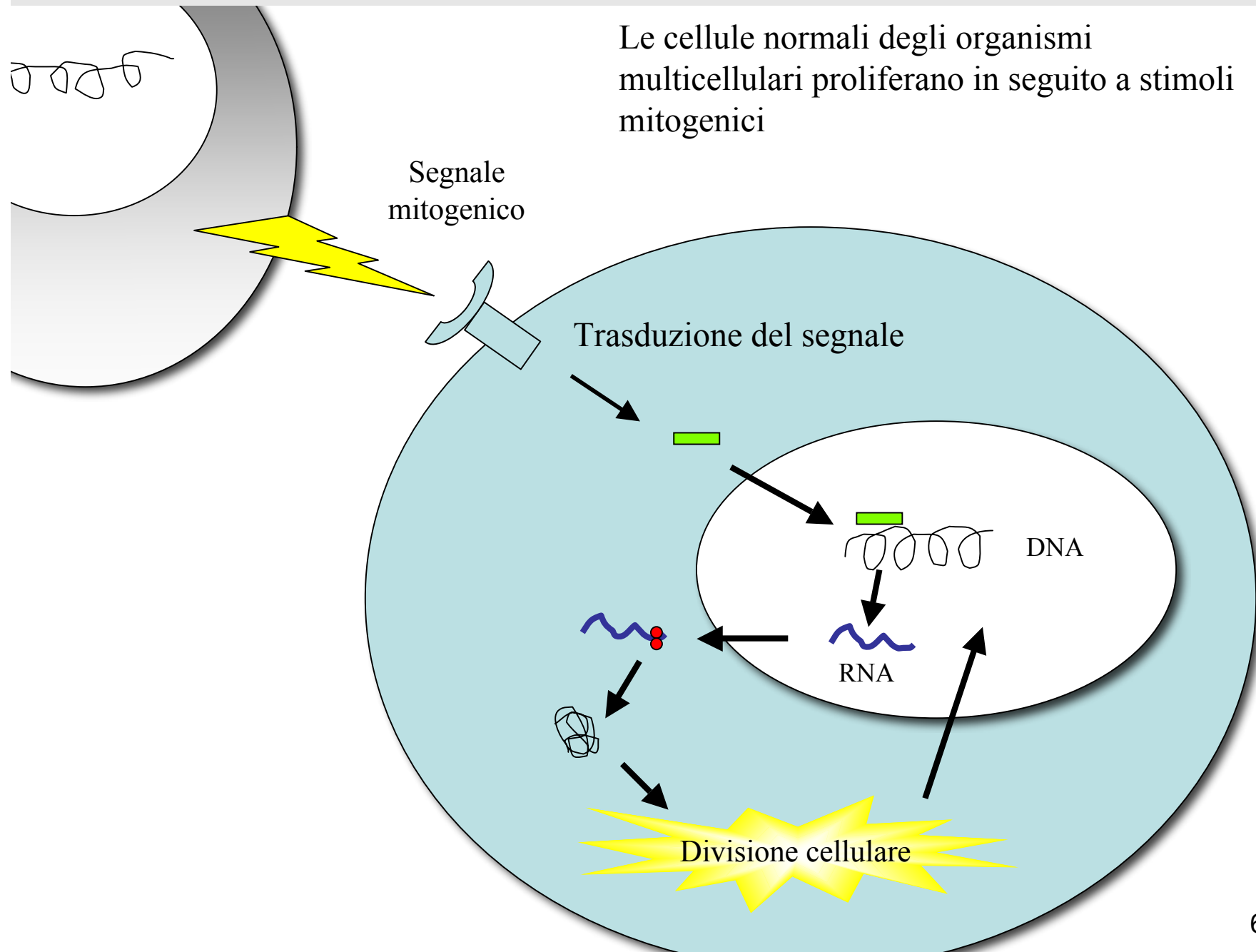


Legge della grandezza cellulare costante (legge di Dietrich)

Cellule dello stesso tipo, in individui di differente mole hanno grandezza uguale, da cui ne derivò la **legge di Driesch o della grandezza cellulare costante** che afferma che non è la grandezza ma il numero delle cellule che condiziona la diversa mole corporea.

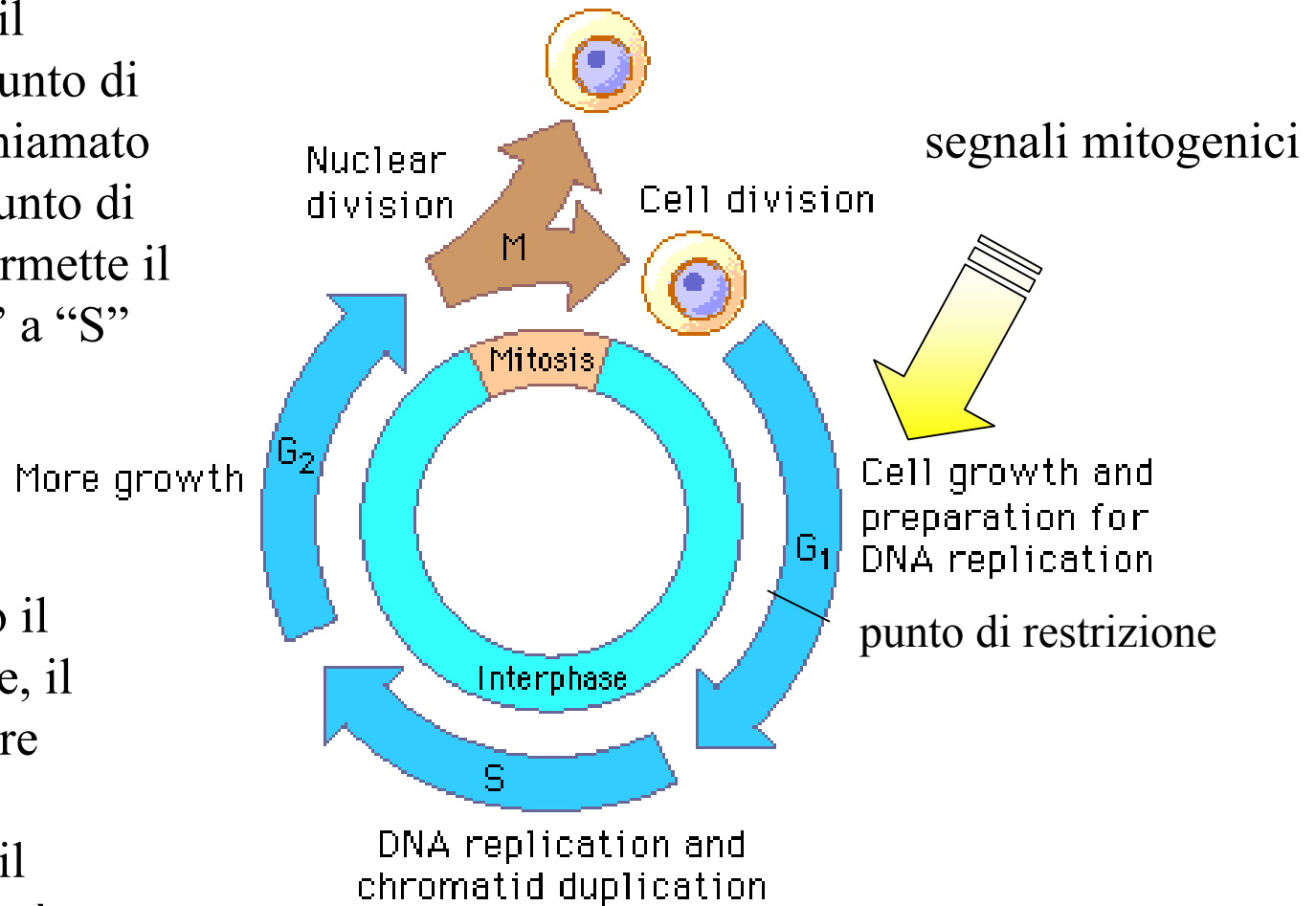
- Cellule somatiche dello stesso tipo in animali di mole diversa hanno la stessa grandezza
- Eccezioni: fibre muscolari scheletriche, neuroni
- Variazioni in conseguenza di stimoli funzionali:
 - Ipertrofia cellulare
 - Ipotrofia cellulare

Le cellule normali degli organismi multicellulari proliferano in seguito a stimoli mitogenici



I segnali mitogenici sono indispensabili per il superamento del punto di controllo di G1 (chiamato anche START o punto di restrizione) che permette il passaggio da "G1" a "S"

Una volta superato il punto di restrizione, il ciclo può proseguire verso la divisione cellulare anche se il segnale mitogenico è stato rimosso.

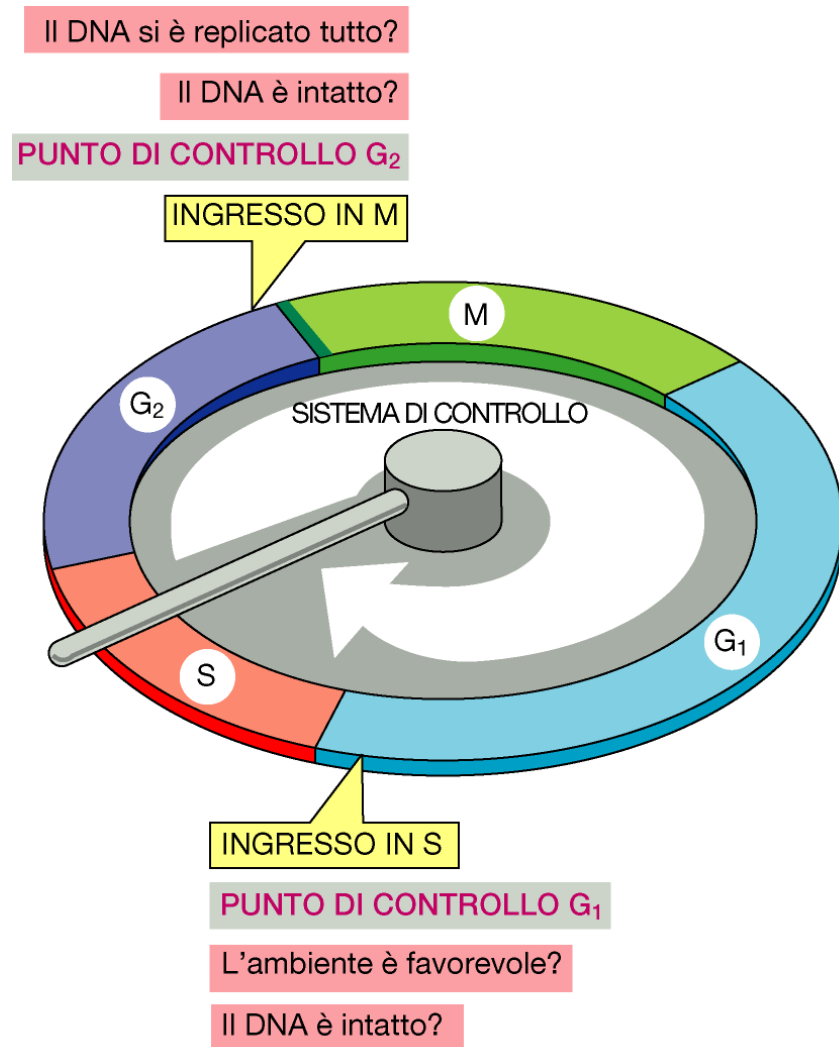


Condizioni per il superamento del punto di restrizione (controllo G1):

- Segnale mitogenico (esterno)

+

- Integrità cellulare (interne):
dimensioni della cellula, DNA
intatto, giuste condizioni di
adesione.....

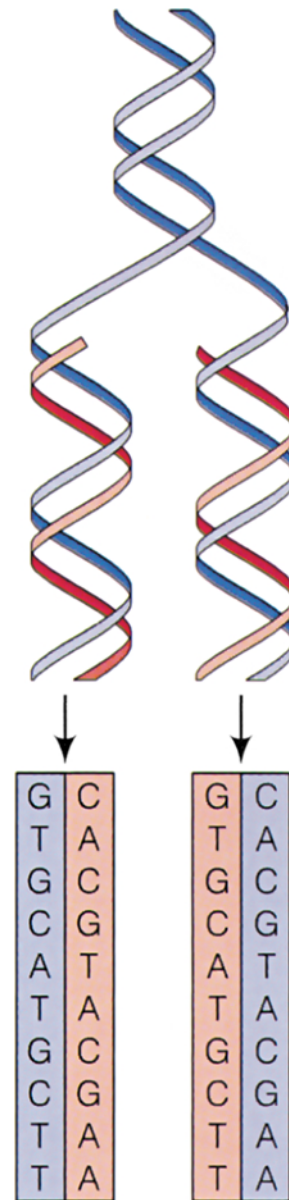
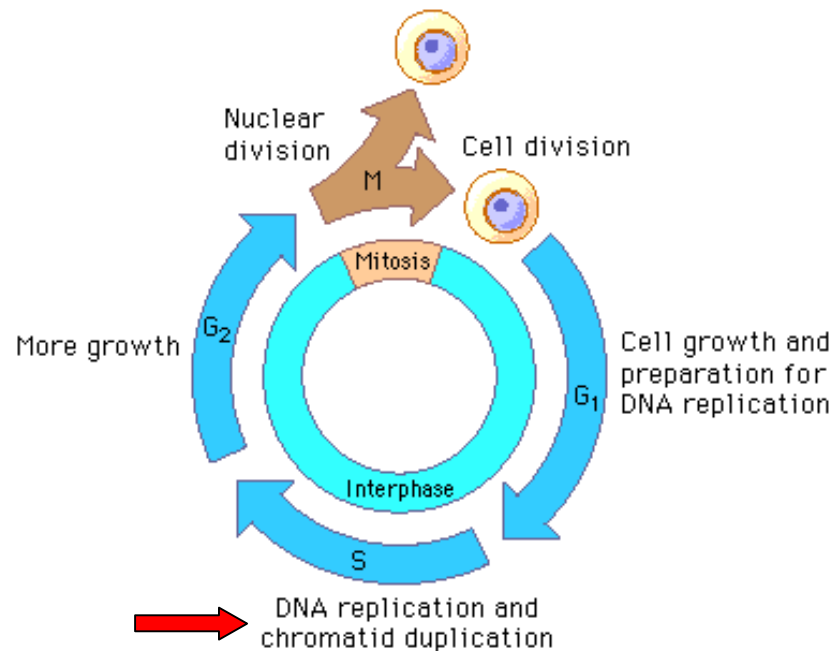


FASE S

Il superamento del punto di restrizione corrisponde permette la trascrizione di mRNA che codificano per enzimi necessari alla replicazione del DNA (compresa la DNA polimerasi).

La replicazione del DNA avviene nella fase S del ciclo cellulare, cioè durante l'interfase.

La replicazione del DNA è semi-conservativa



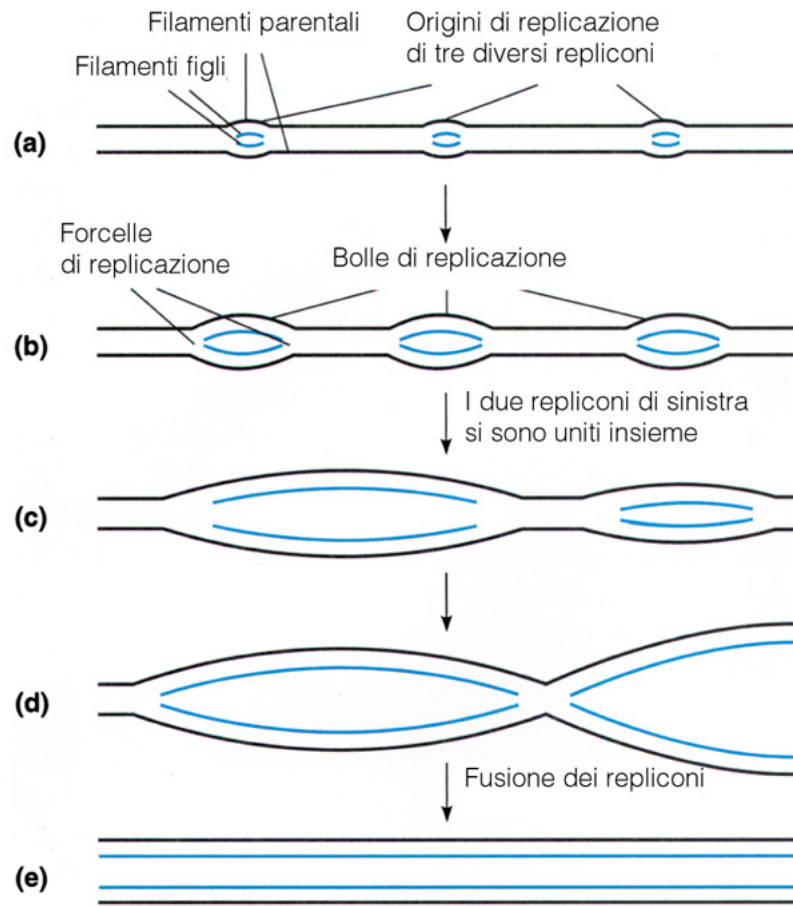
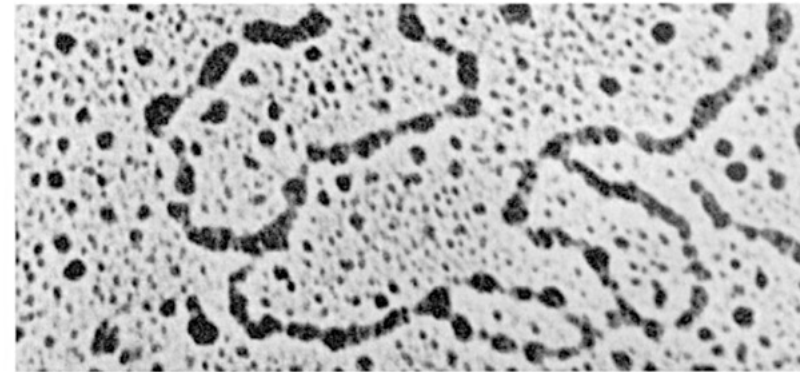


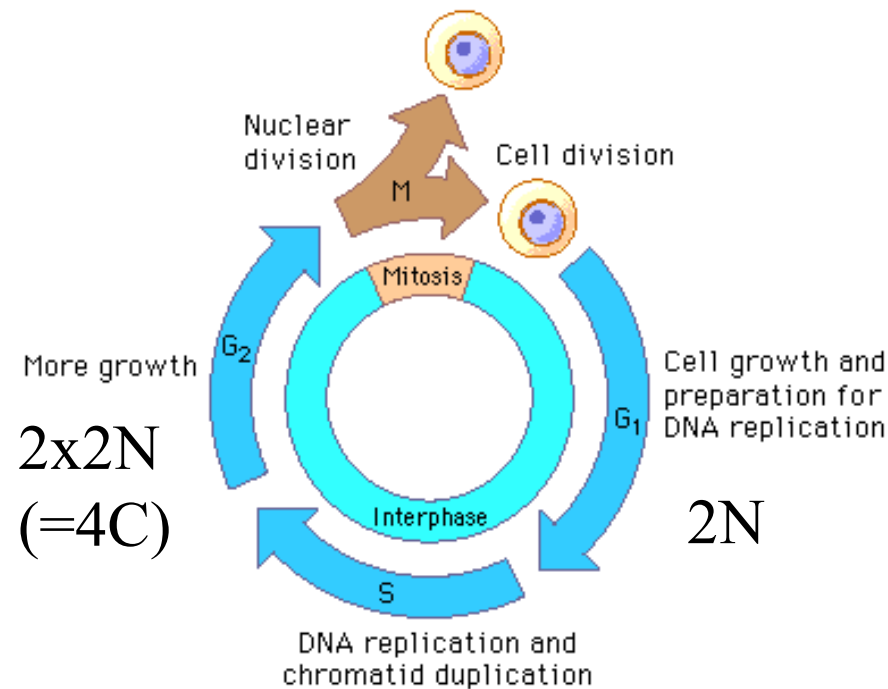
Figura 17-6



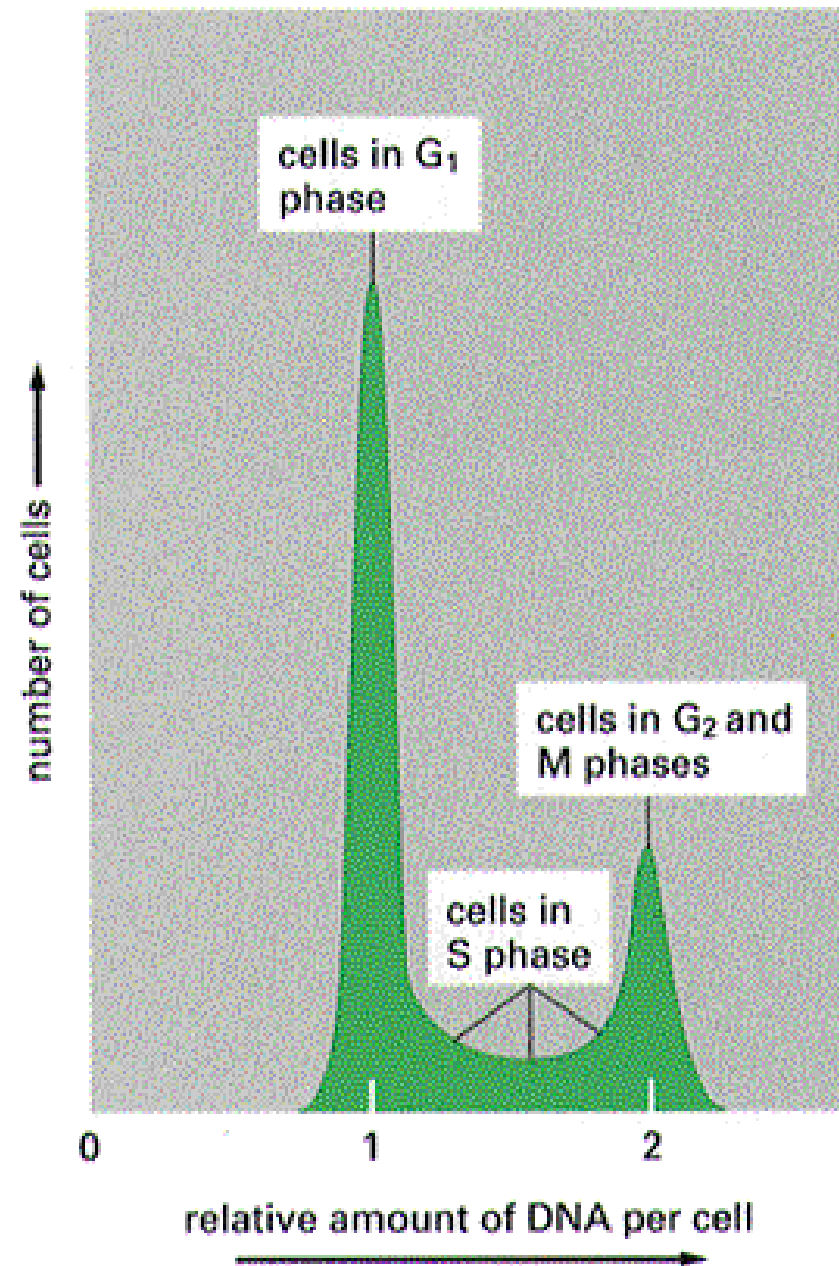
0,25 μm

La replicazione del DNA inizia in più punti, in corrispondenza di regioni precise note come “origini di replicazione”.

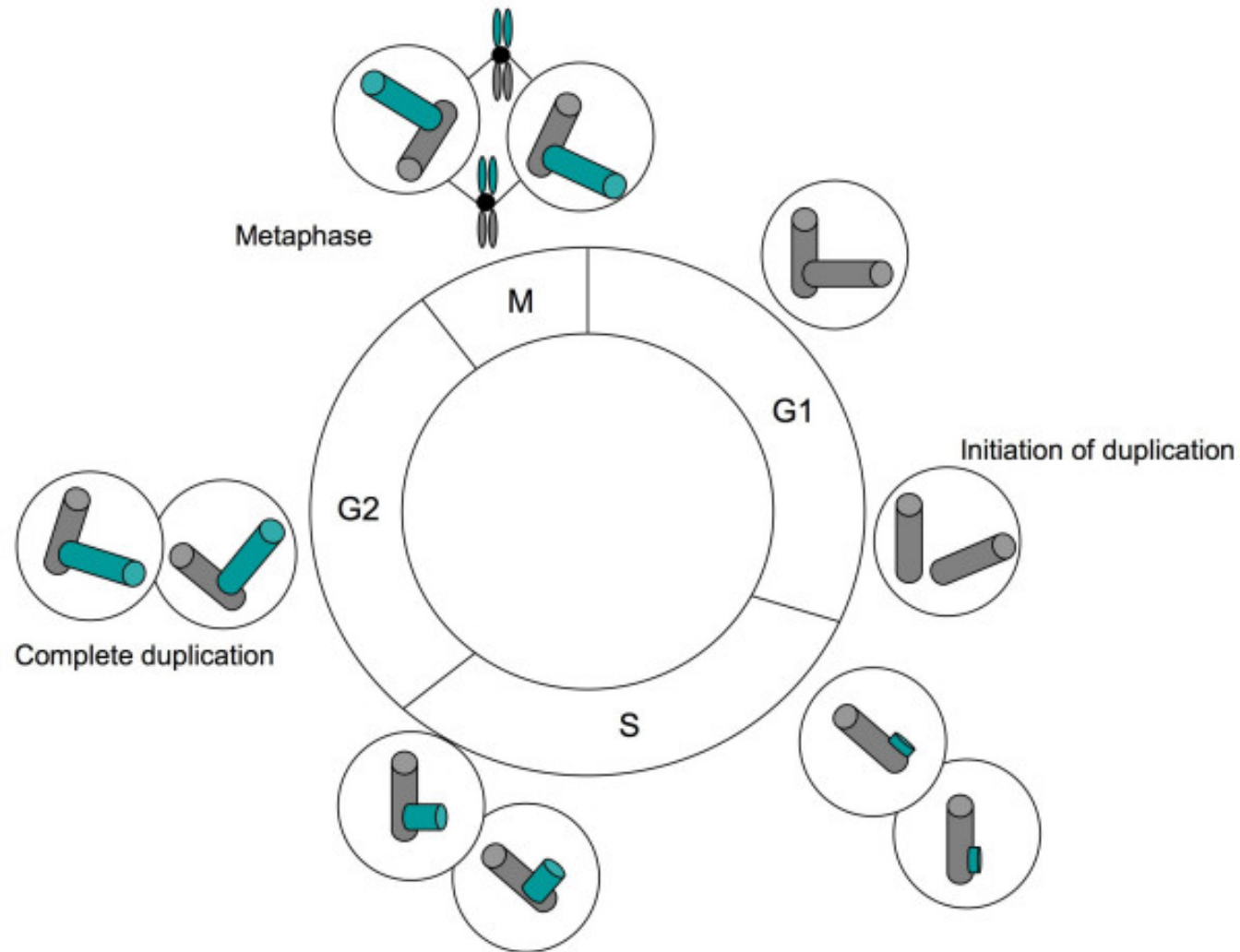
La cellula esce dalla fase S e entra nella fase G₂ quando tutto il DNA è stato replicato.



Le cellule in G₂ contengono due volte più DNA della cellule in G₁. La maggioranza delle cellule si trova in G₁ che è la fase più lunga del ciclo cellulare.

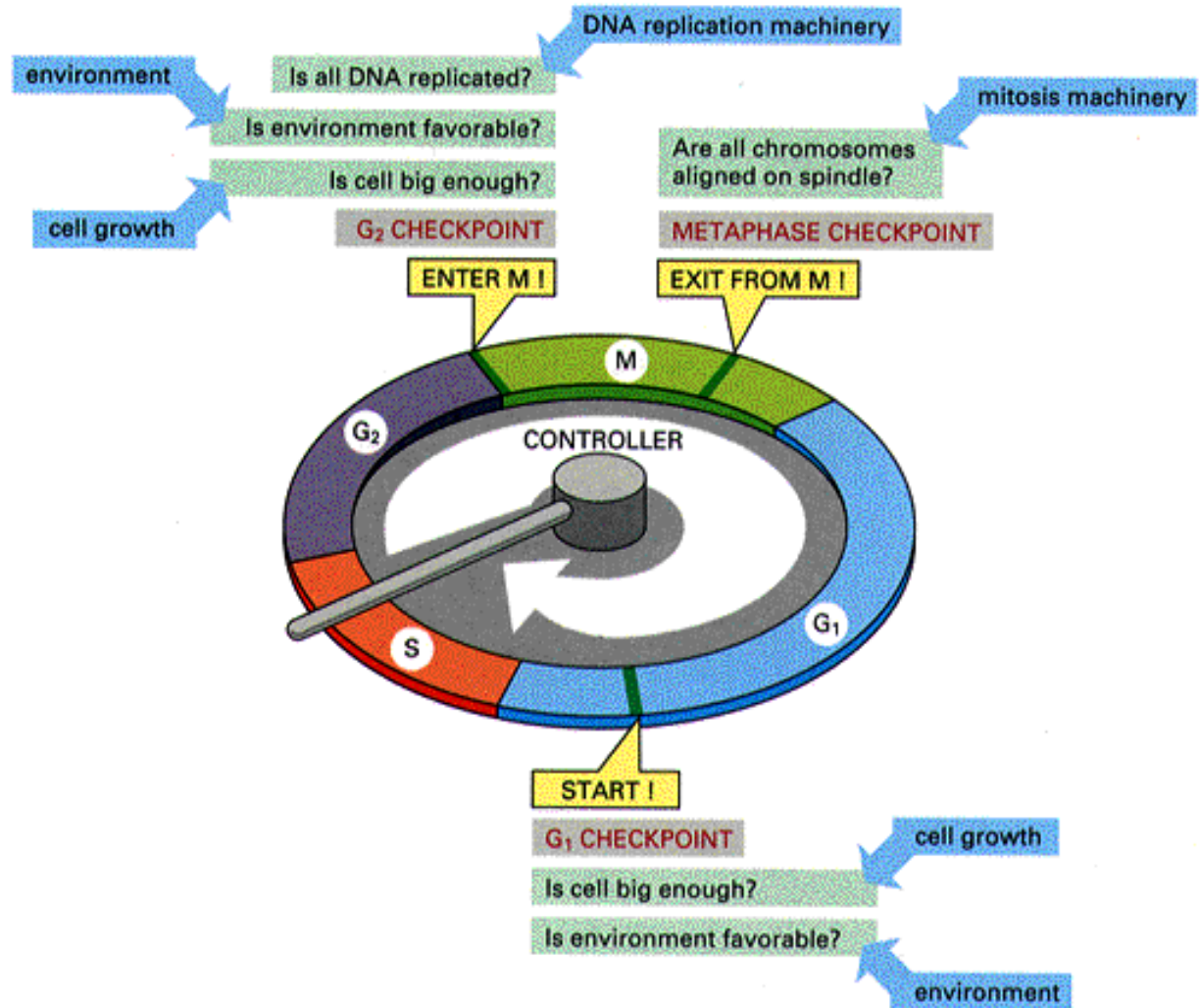


La fase S corrisponde alla duplicazione del DNA ma anche dei centrioli e del centrosoma.



Condizioni per il superamento del punto di controllo G2:

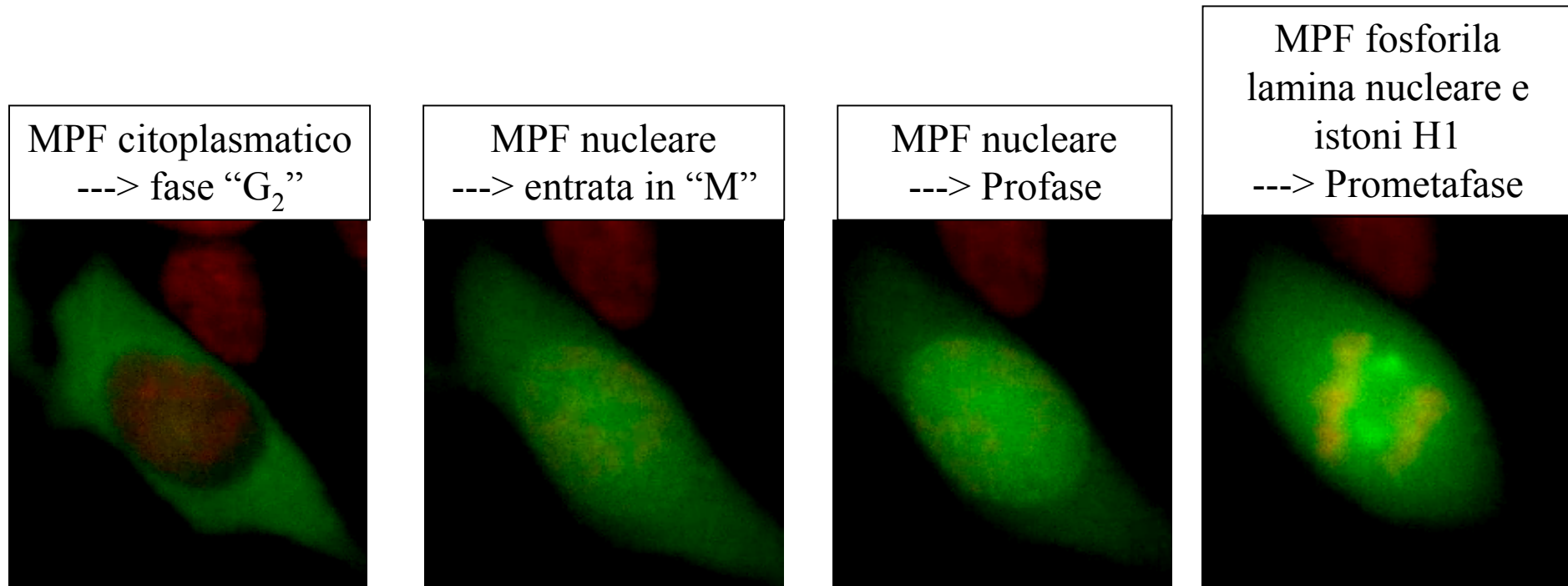
La fase G2 permette alla cellula di raggiungere una dimensione sufficiente per poter affrontare la divisione mitotica. Il punto di controllo G2 può essere superato se gli organelli sono cresciuti a sufficienza, se il DNA è intatto, se ci sono giuste condizioni di adesione.....etc Il superamento del punto di controllo G2 corrisponde all'attivazione del MPF (Maturation Promoting Factor)



Mitosi

Fase M: L'entrata in fase M è dovuta alla traslocazione nel nucleo del MPF e alla sua attivazione.

Proteina di fusione MPF-GFP (verde) e colorante per cromatina (rosso)



MPF porta alla prometafasi perché induce il condensamento della cromatina (fosforilazione dell'istone H1), la formazione del fuso mitotico e la dissoluzione dell'involucro nucleare (fosforilazione della lamina nucleare).

15

proteina di fusione MPF-GFP (verde) e della cromatina (rosso)

fase "G₂"

entrata in fase "M"

Profase

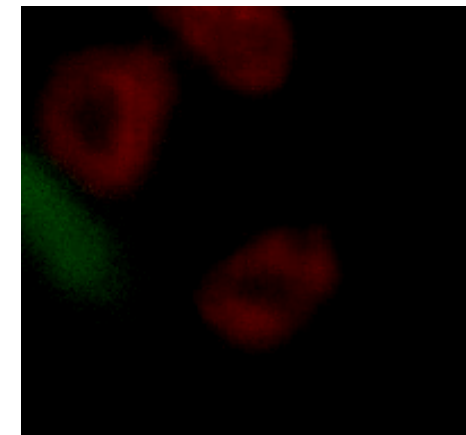
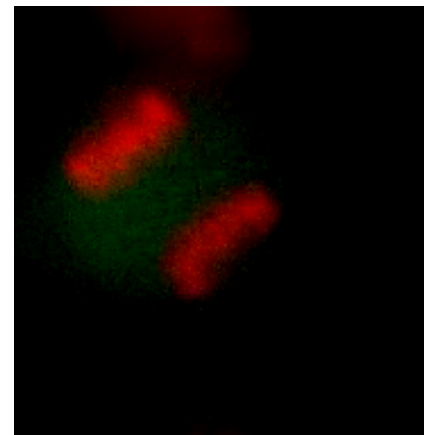
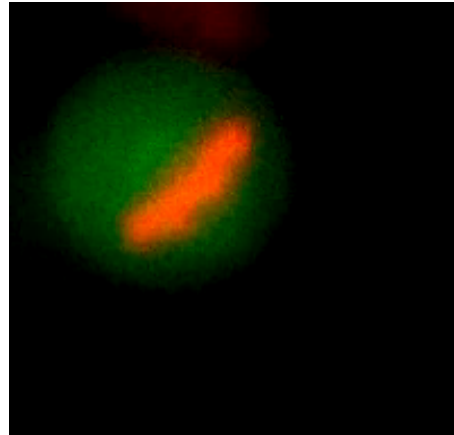
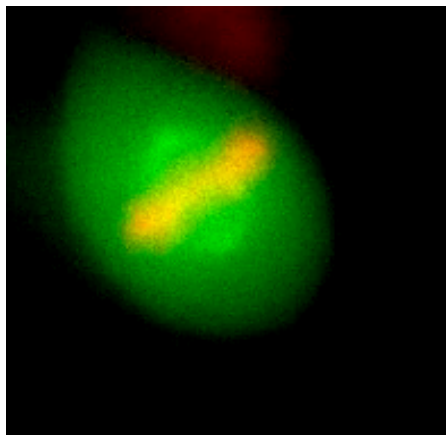
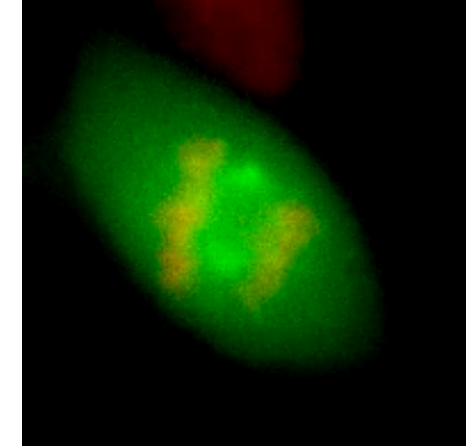
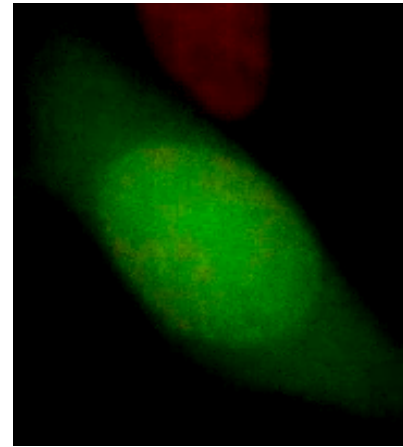
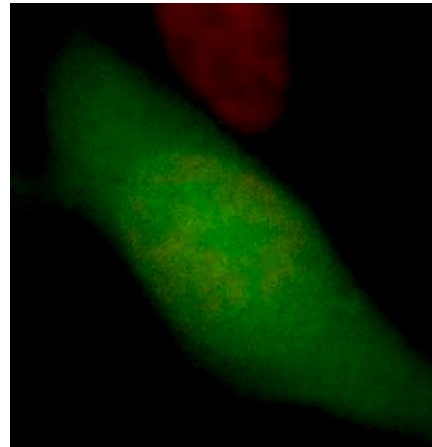
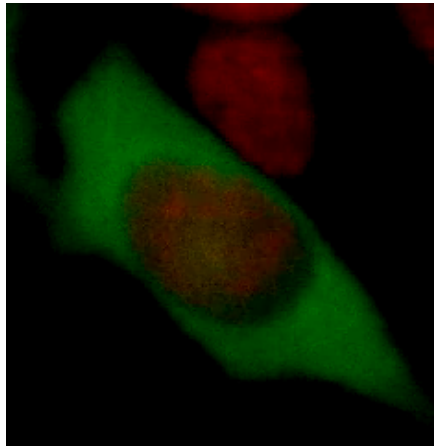
Prometafase

MPF citoplasmatico,
cromatina non condensata

MPF trasloca nel nucleo

MPF nucleare

Fosforilazione della lamina
nucleare e degli istoni H1



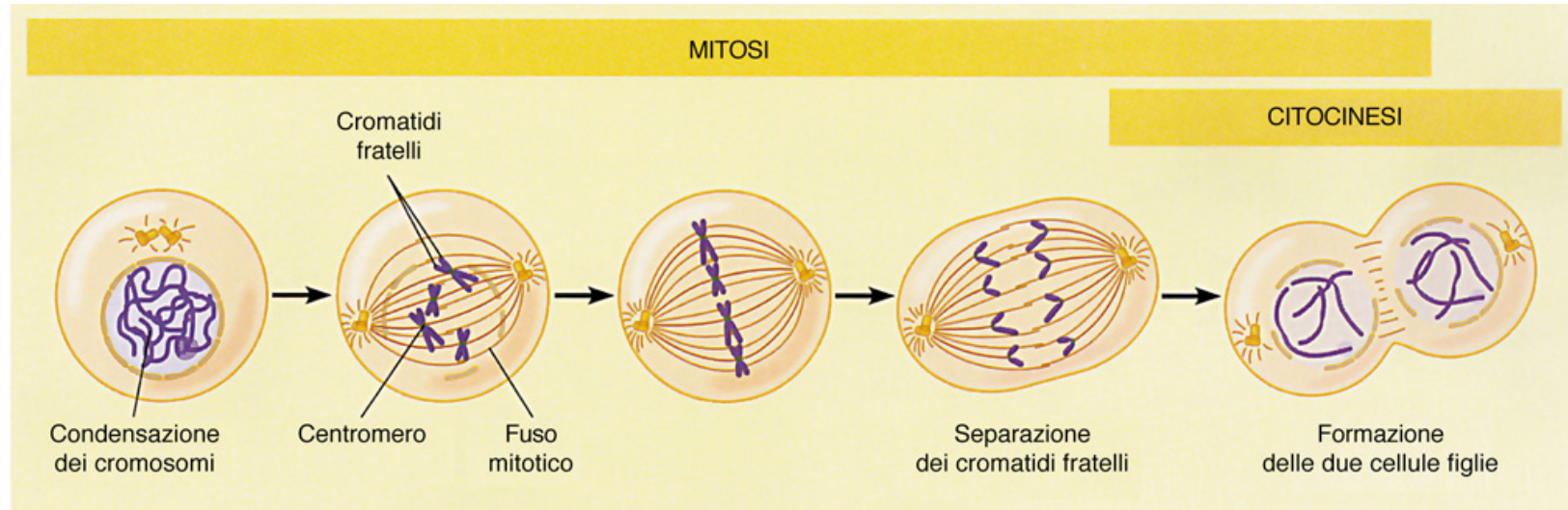
Allineamento di tutti
cromosomi

Metafase

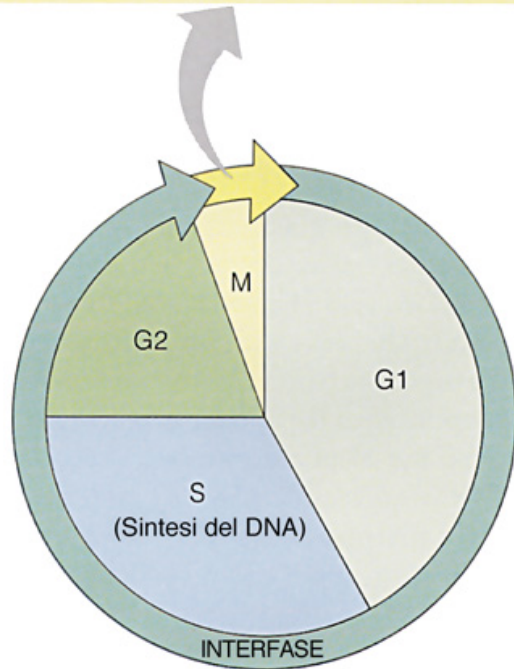
L'APF promuove la distruzione del MPF (notare la diminuzione della fluorescenza della proteina di fusione): questo permette la decondensazione della cromatina e la ricostruzione dell'involucro nucleare.

Anafase

Telofase



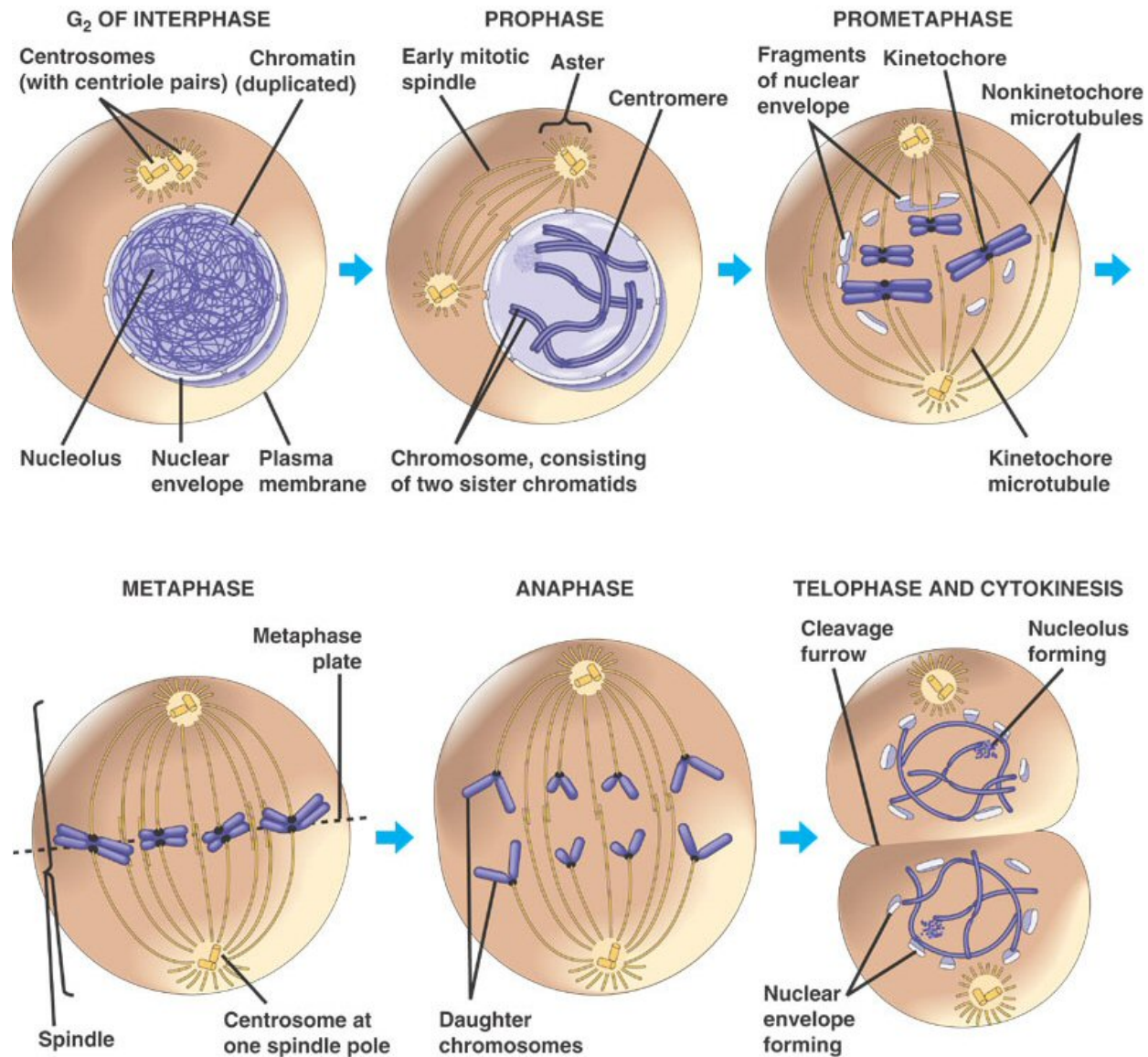
(a) La fase M (mitotica)

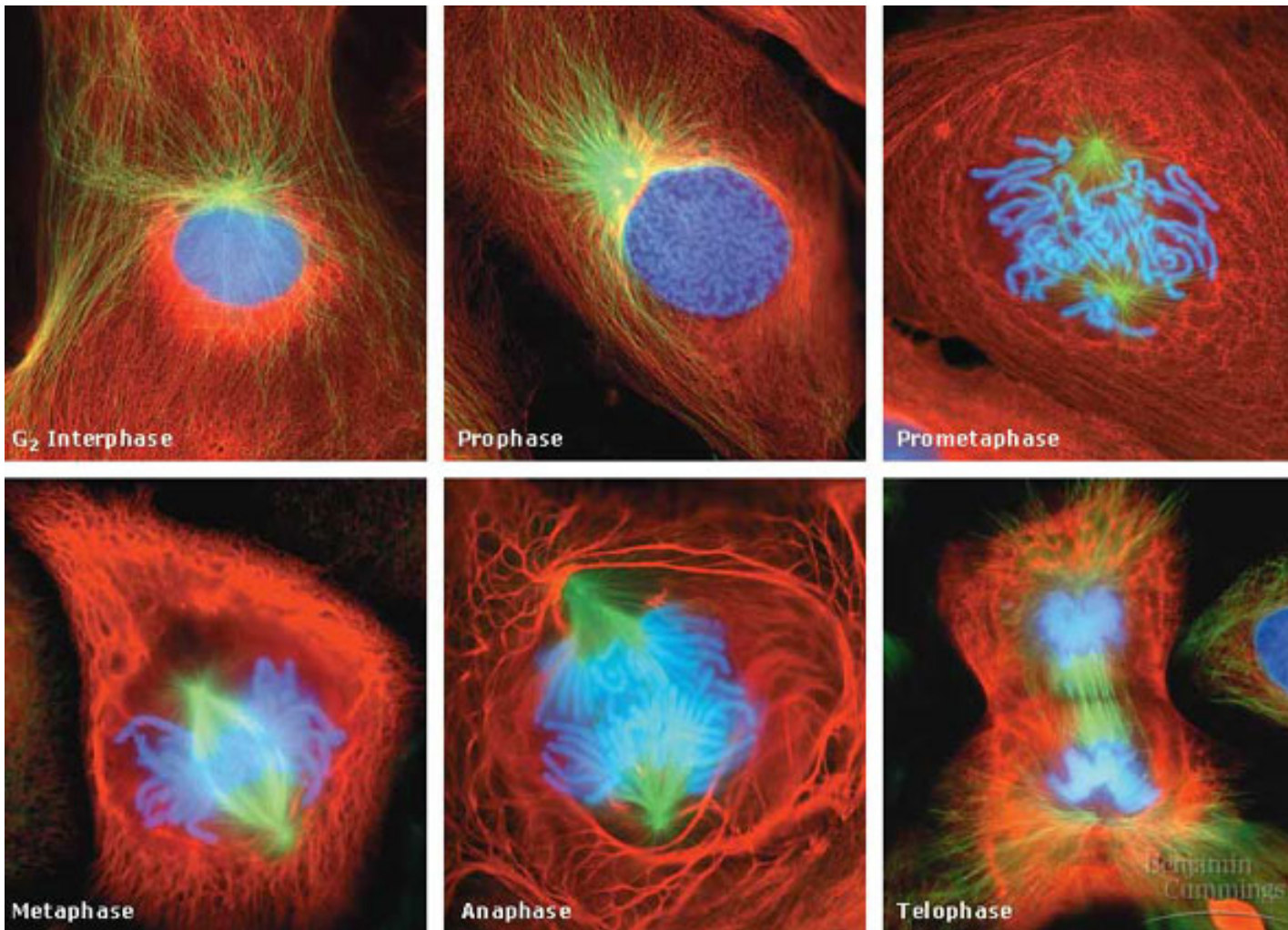


(b) Il ciclo cellulare

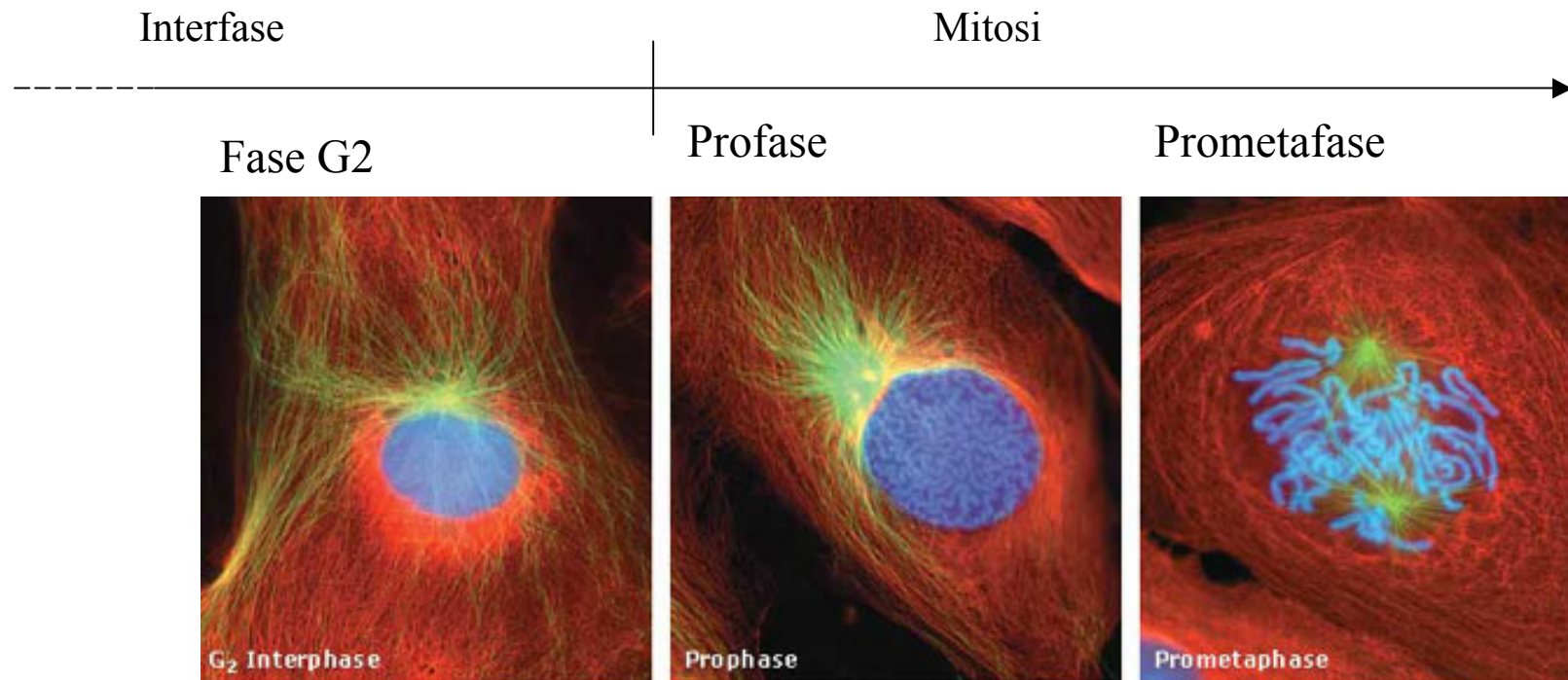
Le fasi della fase M

- Profase e prometafase
- Metafase
- Anafase
- Telofase e citocinesi





Profase e prometafase: MPF fosforila proteine scaffold che si legano alla cromatina e ne promuovono il condensamento. MPF promuove anche la formazione del fuso mitotico e la separazione dei centrosomi. La fosforilazione della lamina nucleare destabilizza l'involucro nucleare che sparisce. In prometafasi non esiste più la separazione tra nucleo e citoplasma.



mitosi

profase

prometafase

metafase

anafase

Telofase e
citocinesi

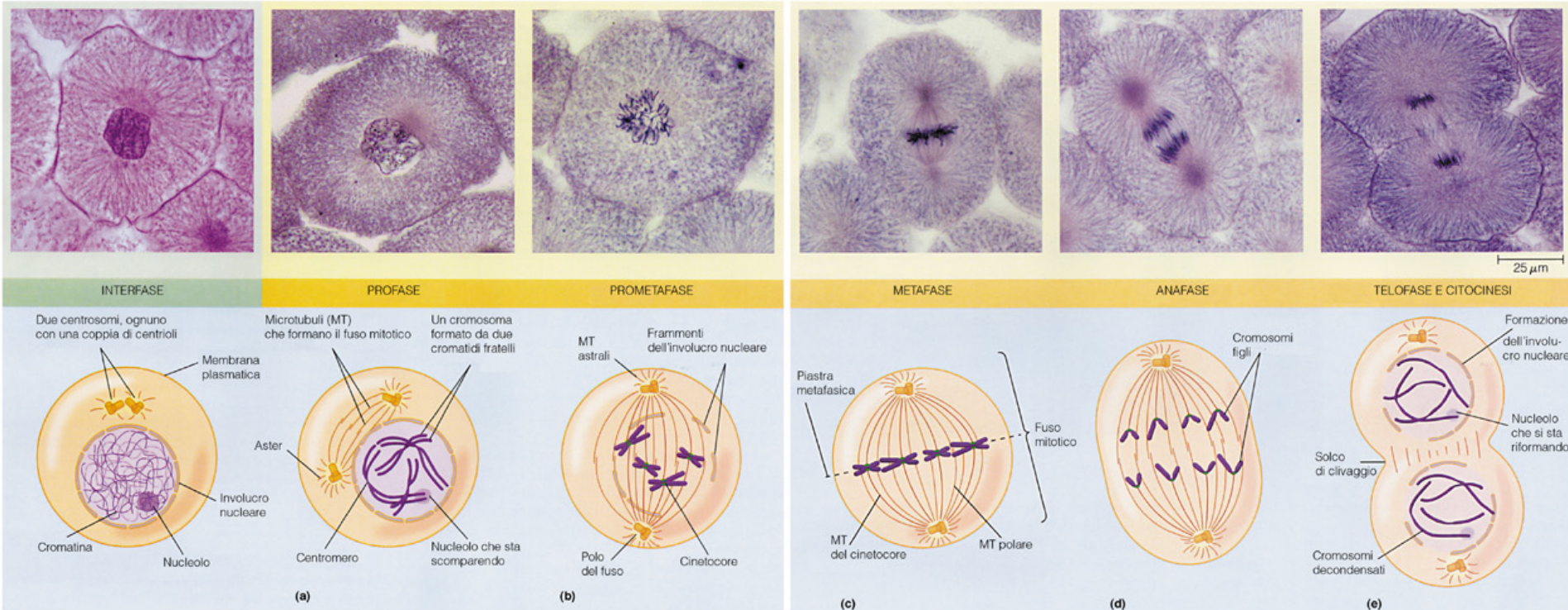


Figura 17-19

profase

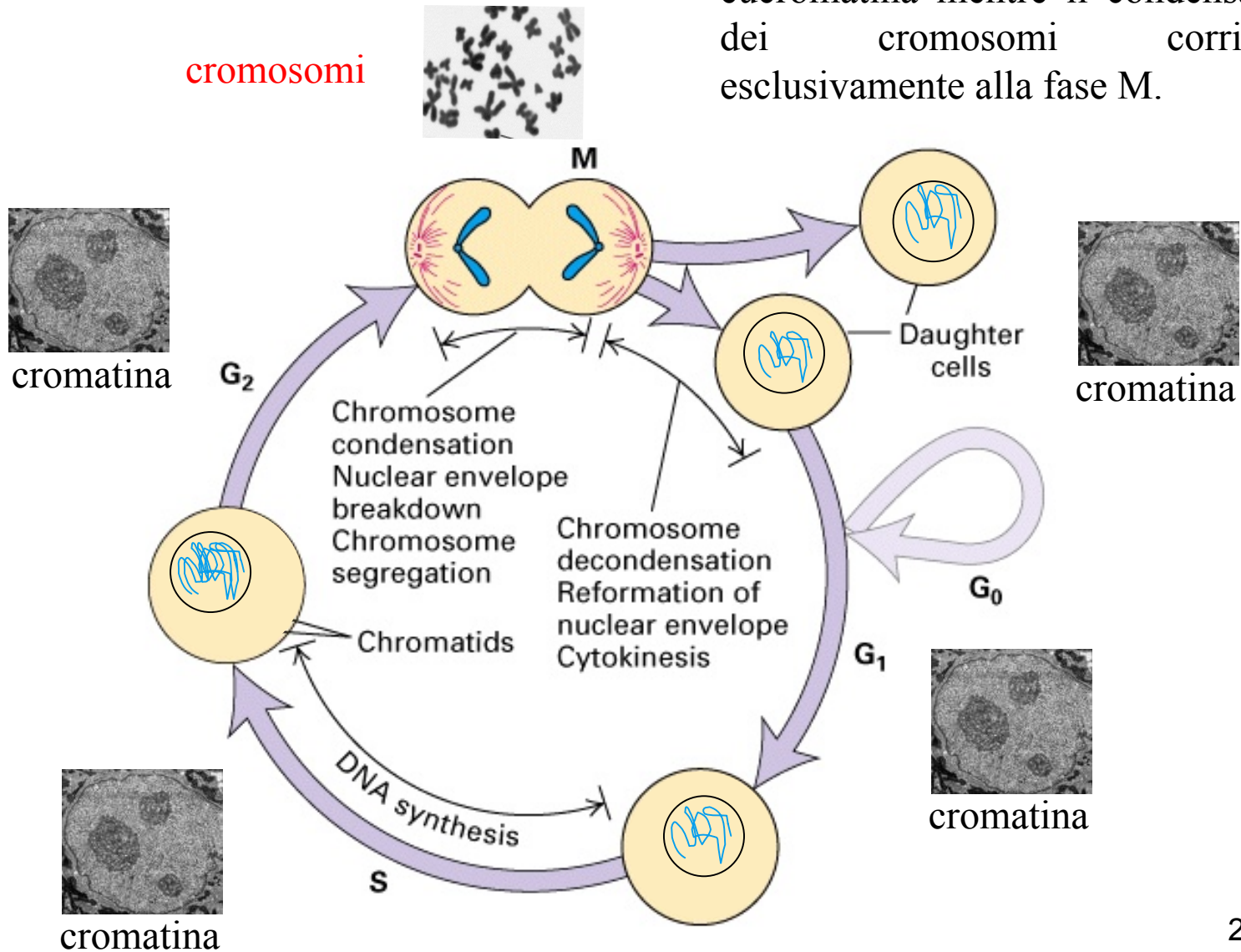
prometafase

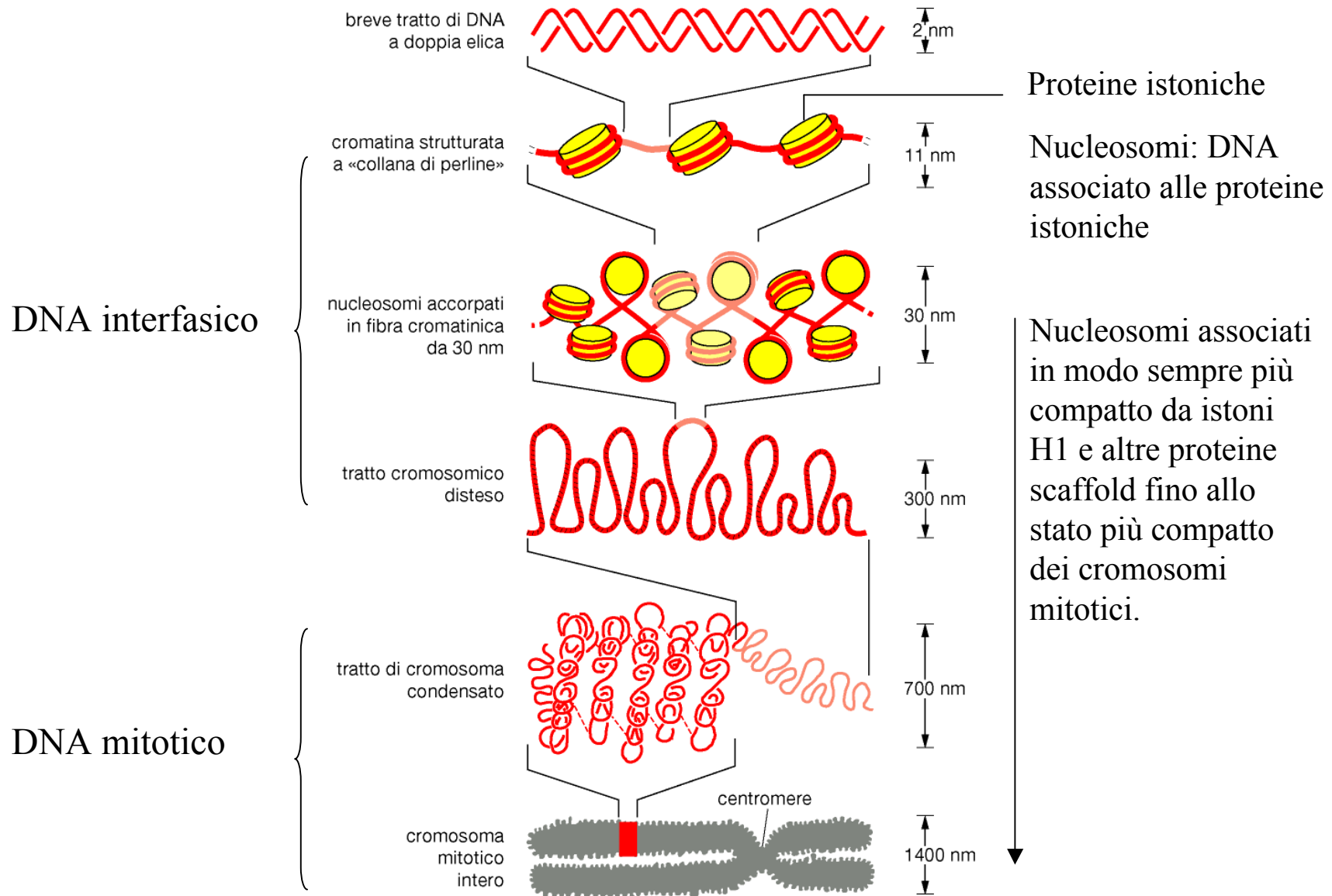
metafase

anafase

Telofase e
citocinesi

Durante tutta l'interfase il DNA è strutturato in eterocromatina e eucromatina mentre il condensamento dei cromosomi corrisponde esclusivamente alla fase M.



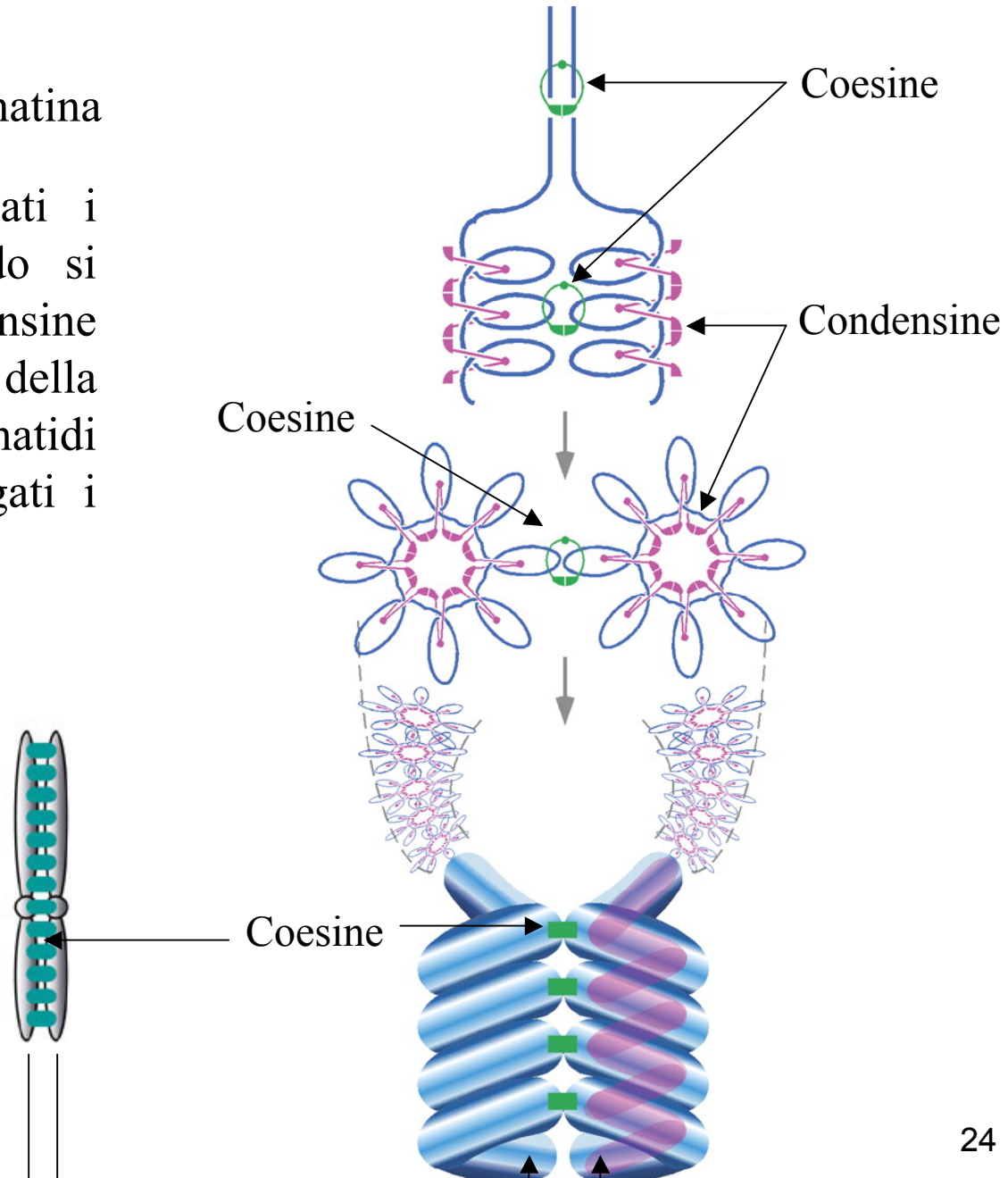


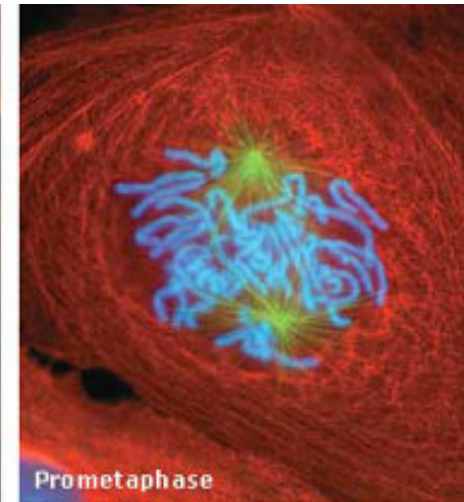
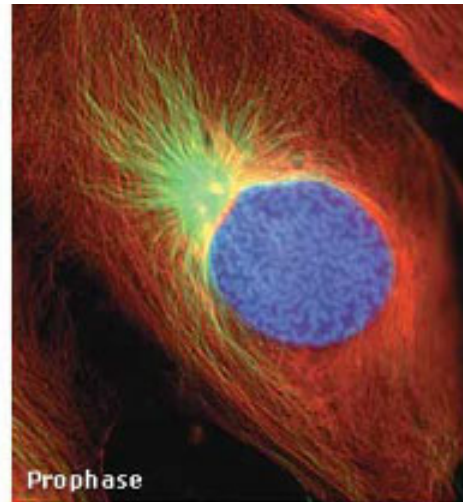
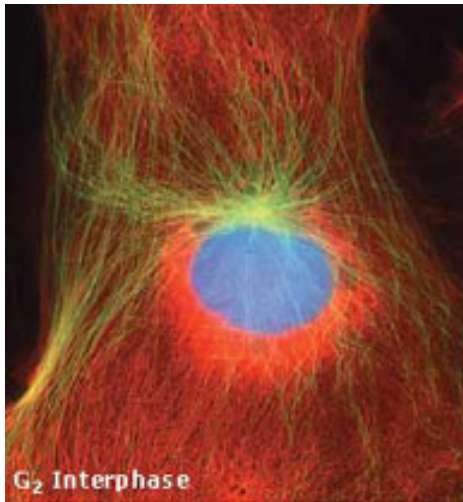
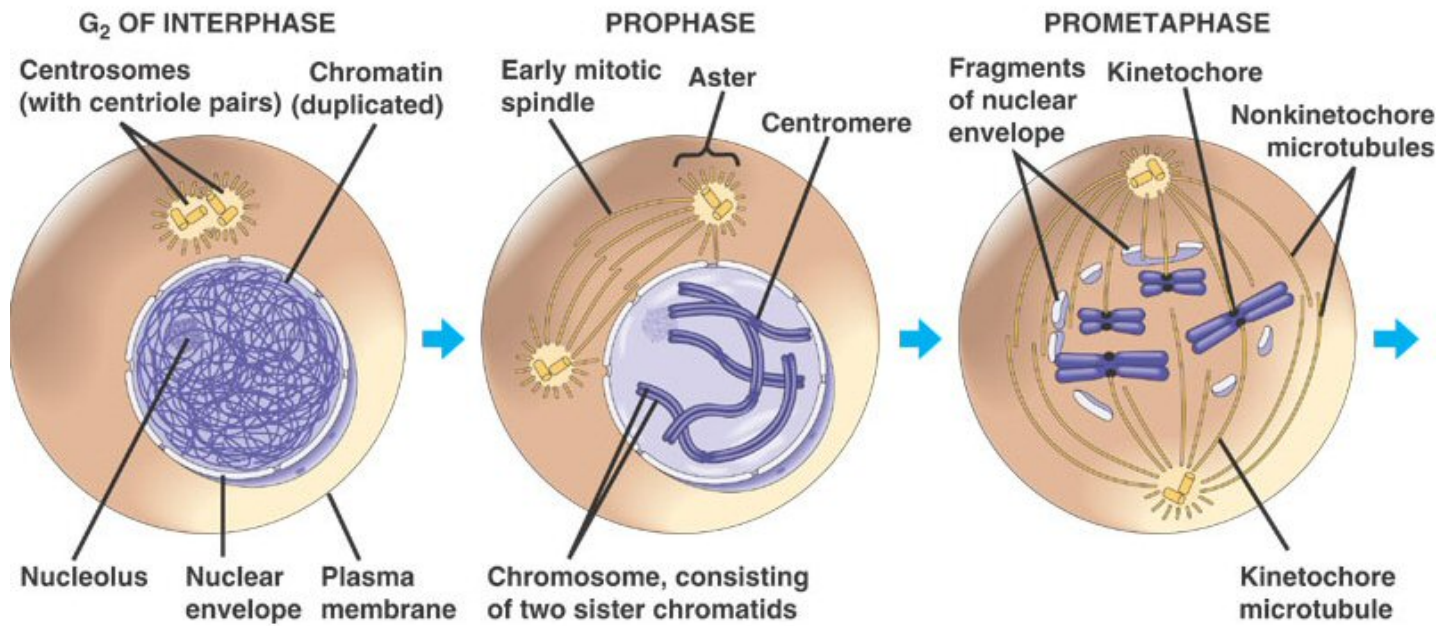
RISULTATO NETTO: OGNI MOLECOLA DI DNA RISULTA STIPATA IN UN CROMOSOMA MITOTICO 10.000 VOLTE PIÙ CORTO DI QUANDO È DISTESO

Condensamento della cromatina

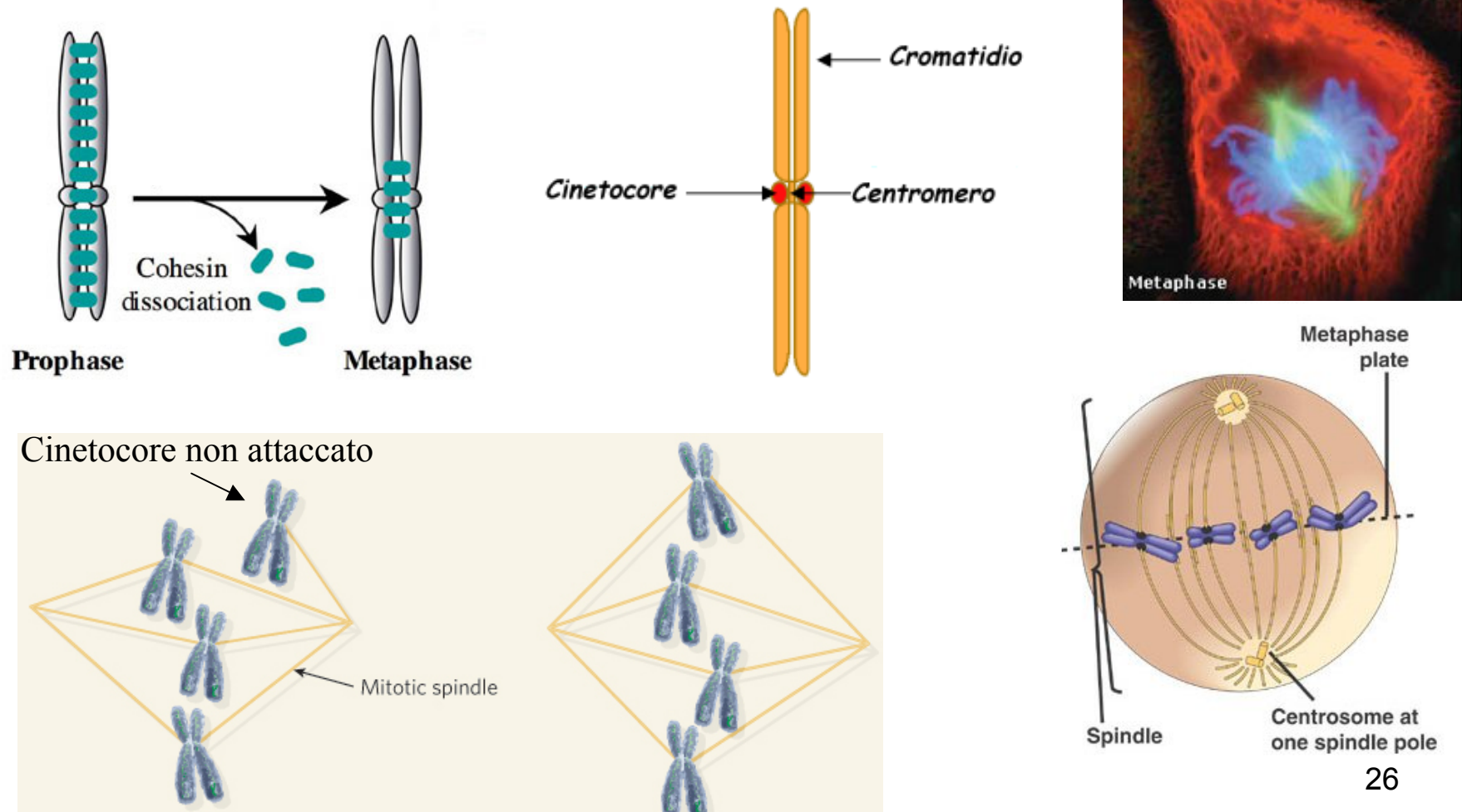
Le coesine tengono legati i cromatidi fratelli. Quando si entra in mitosi le condensine portano al condensamento della cromatina di ciascun cromatidi e le coesine tengono legati i cromatidi fratelli

Profase: cromatidi fratelli condensati e associati



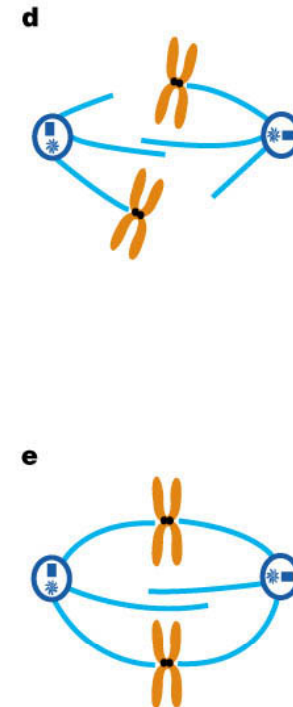
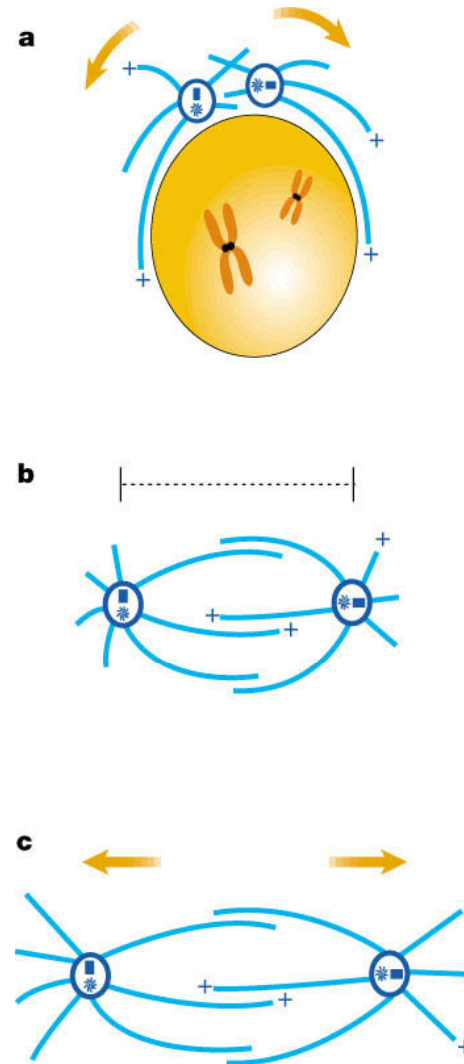


Metafase: i cromatidi fratelli legati da molecole di coesine rimangono associati a in corrispondenza del centromero. A livello del centromero si organizza anche un cinetocore per ciascun cromatidi. I cinetocori concentrano numerose proteine tra cui proteine motrici



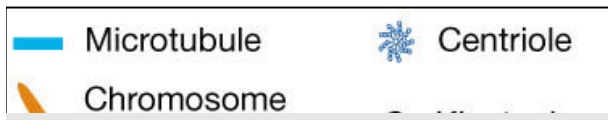
Ruolo e organizzazione dei microtubuli nella formazione della piastra metafasica

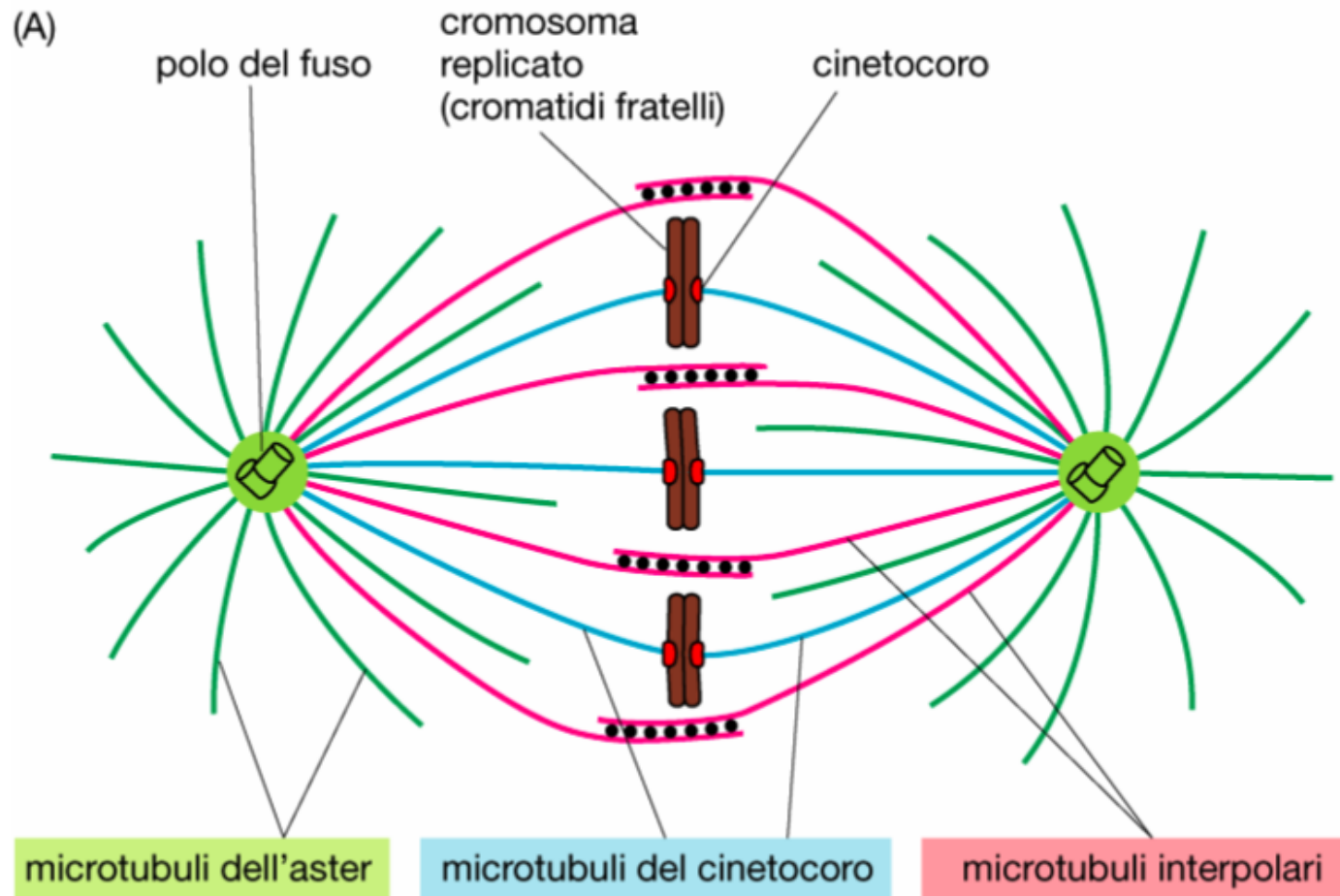
profase



prometafase

metafase

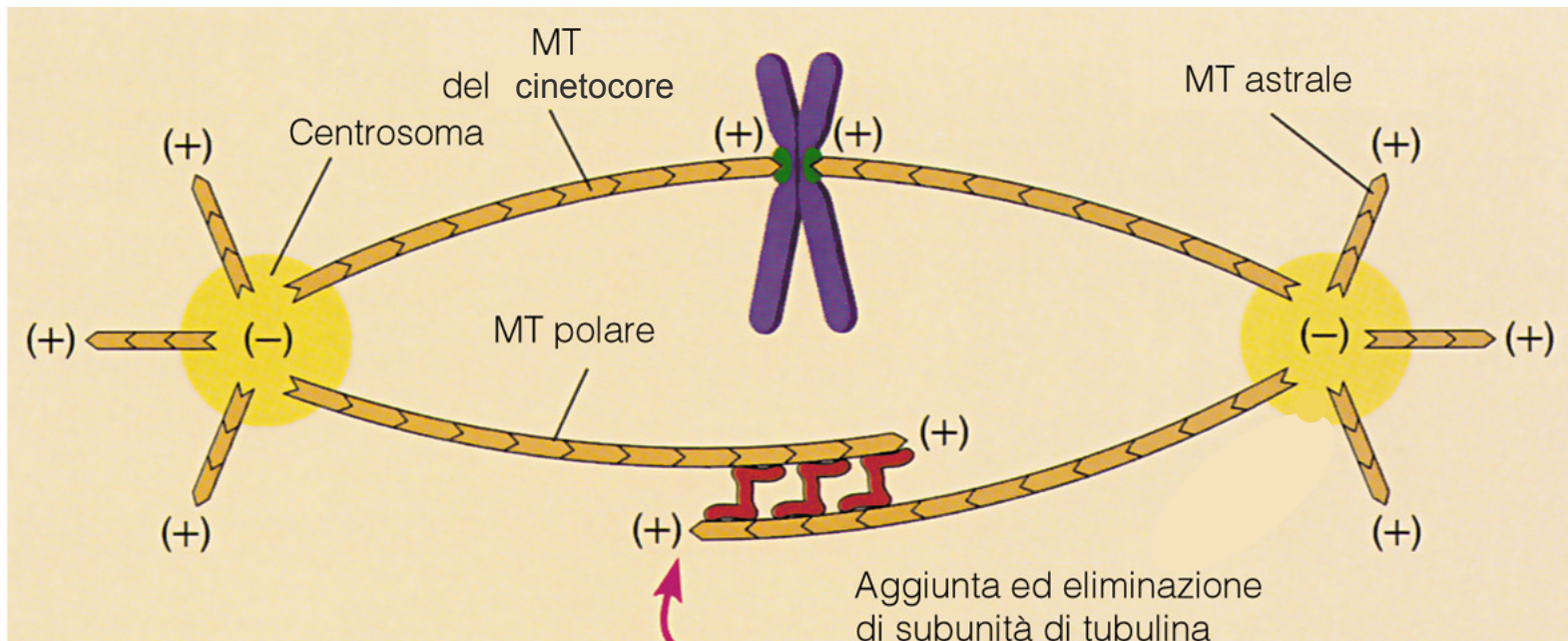
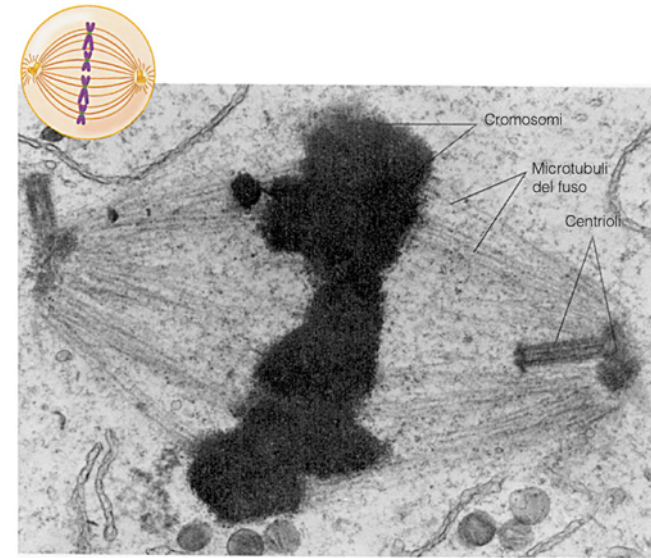




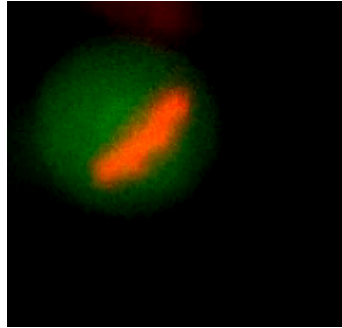
Metafase

Le forze di trazione dei cromosomi verso ciascun polo del fuso raggiungono l'equilibrio quando i cromosomi sono equidistanti dei due poli (piastra metafasica).

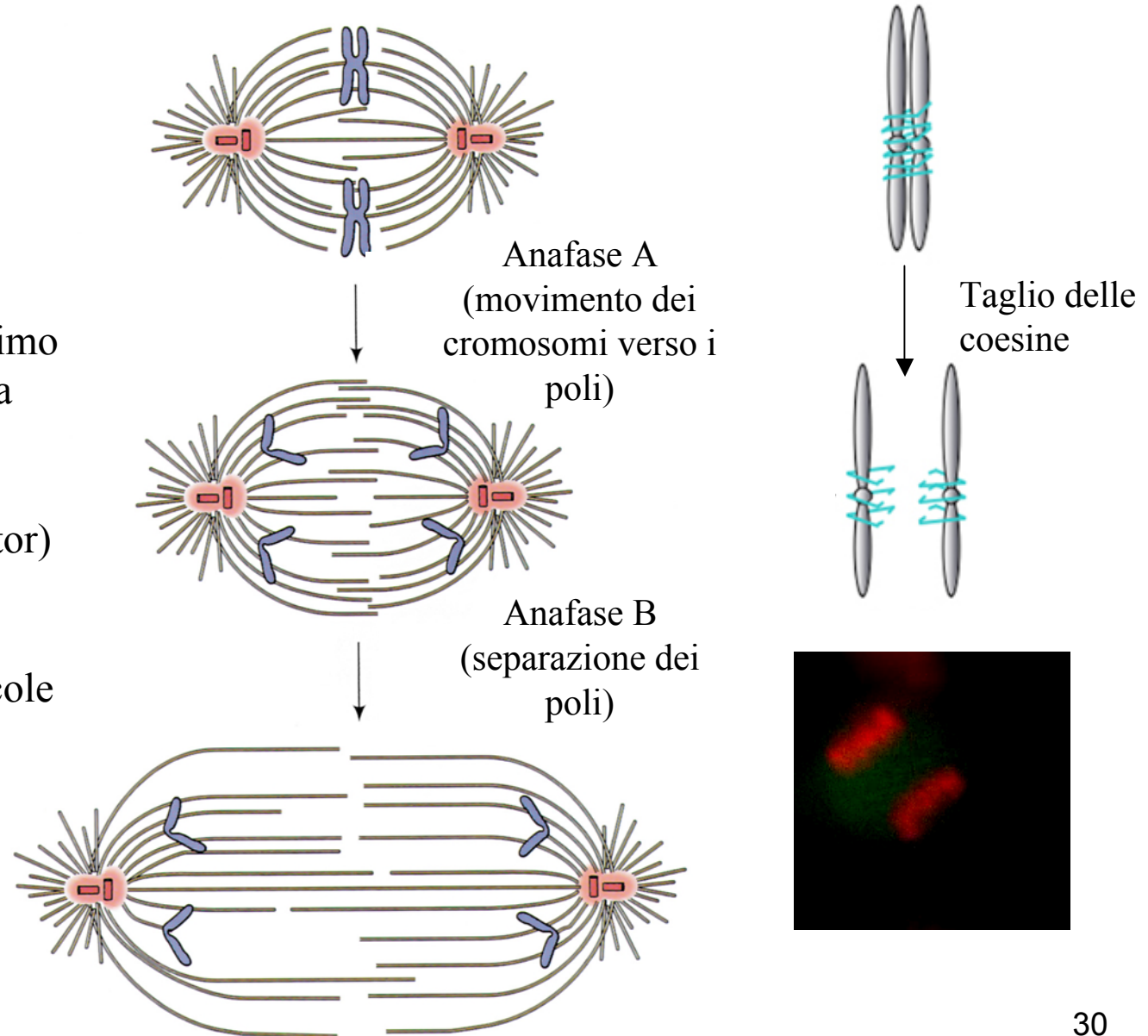
I cromosomi non allineati sulla piastra metafasica impediscono l'entrata in anafase.



Da metafase a anafase:

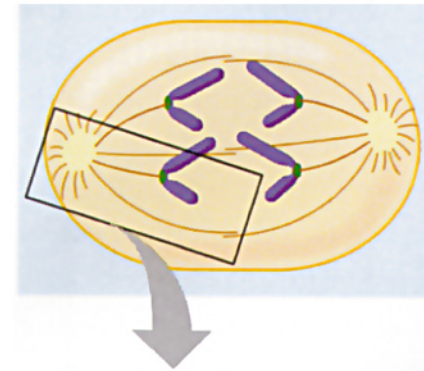
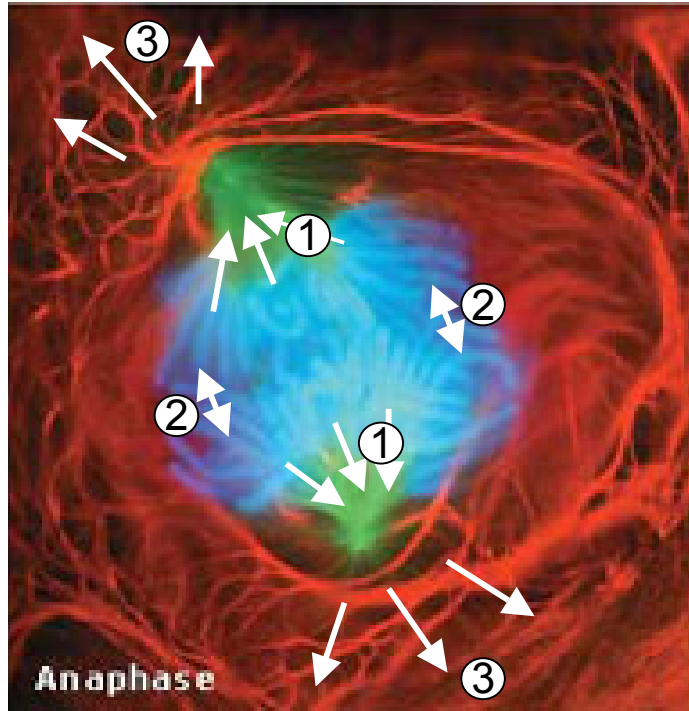


L'allineamento dell'ultimo cromosoma sulla piastra metafasica permette l'attivazione del APC (anafase promoting factor) e l'entrata in anafase. L'APC promuove la distruzione delle molecole di coesina che tengono associati i cromatidi fratelli.

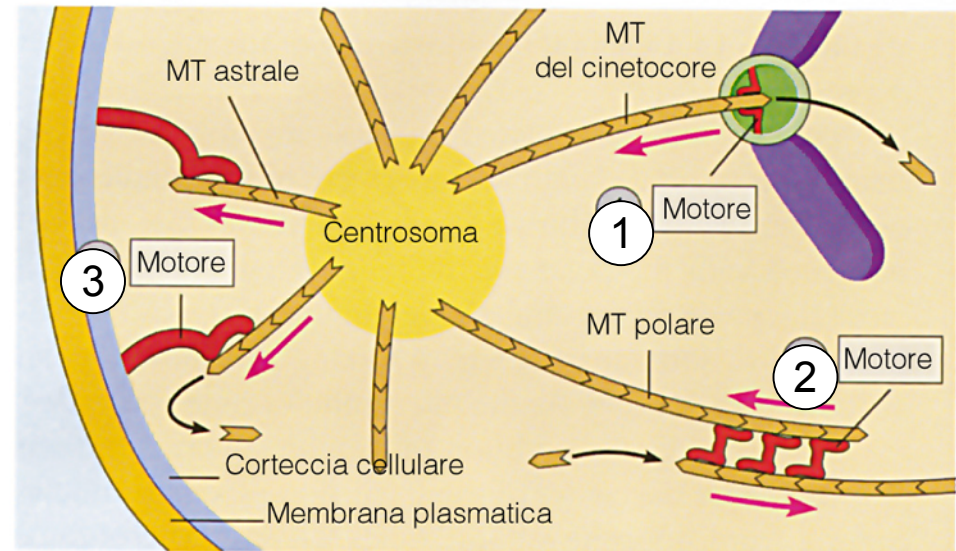


Anafase

3 tipologie di forze concorrono alla separazione dei cromatidi fratelli



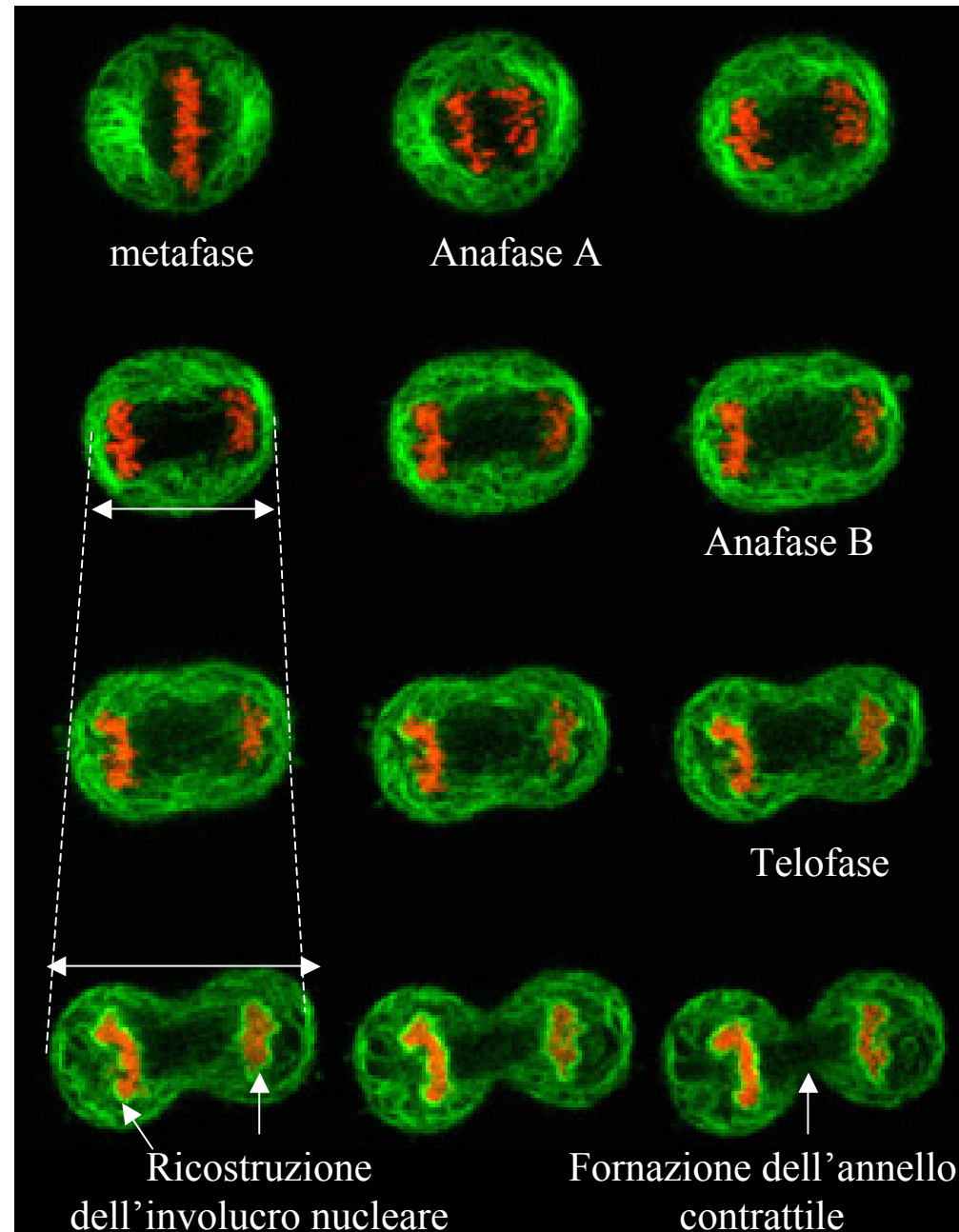
Regolazione differenziata dei microtubuli



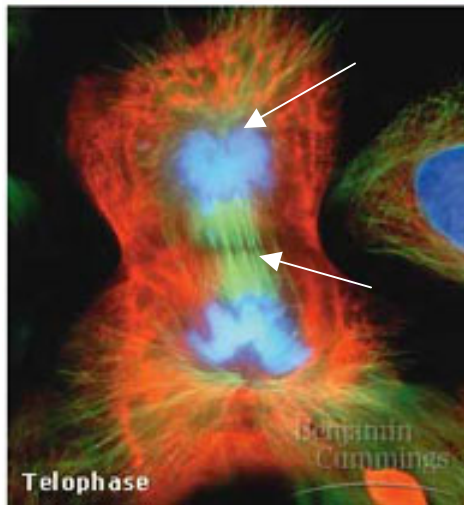
- ① I microtubuli legati ai cinetocori si accorciano e proteine motrici della famiglia delle dineine spostano i cromosomi verso i poli del fuso (centrosomi)
- ② I microtubuli polari si allungano e proteine motrici della famiglia delle cinesine che interagiscono con microtubuli dei poli opposti forniscono la forza motrice che allontana i poli del fuso
- ③ I microtubuli astrali si accorciano e proteine motrici della famiglia delle dineine associate alla membrana plasmatica forniscono la forza motrice che attira alla periferia ciascun polo del fuso

Da anafase a telofase

L'APC oltre alla distruzione della coesina permette anche la distruzione del MPF. In assenza di MPF la cromatina si decondensa e la lamina nucleare non più fosforilata può sostenere la formazione dell'involucro nucleare.

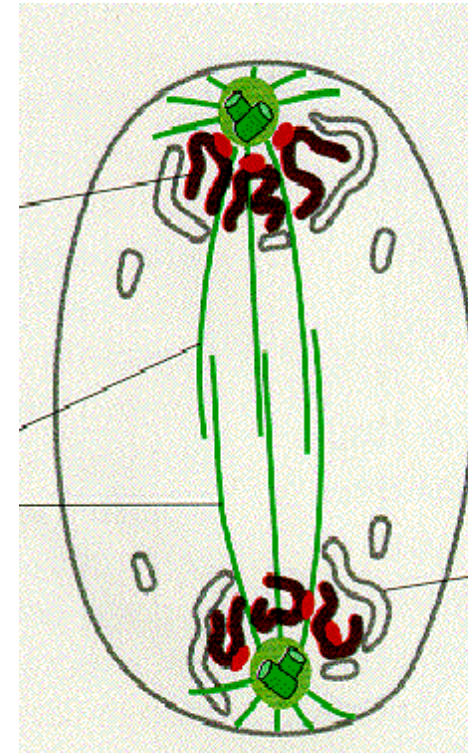


Telofase



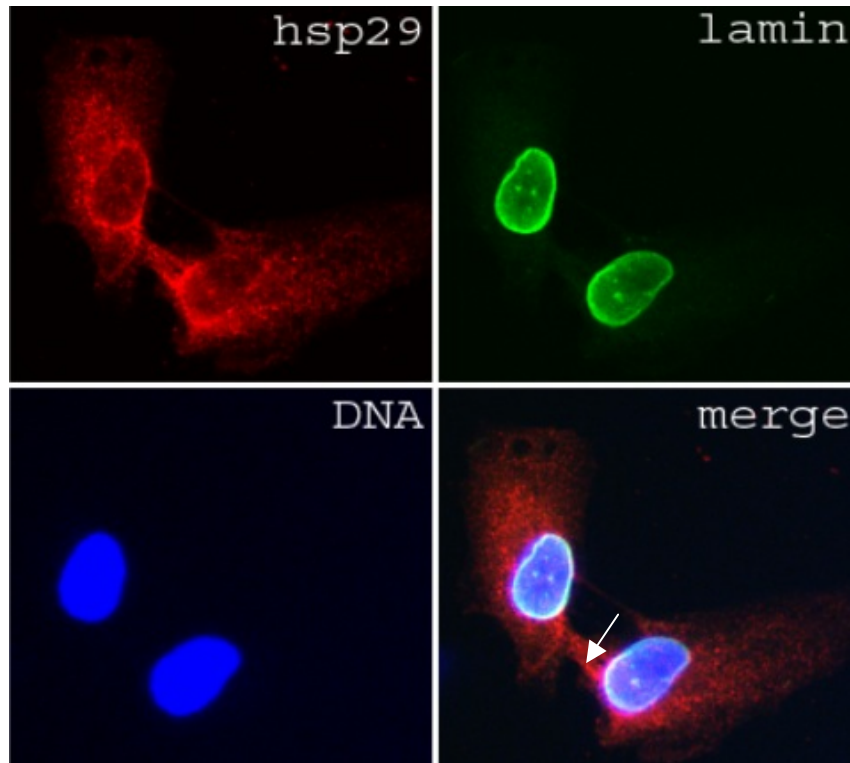
I cromosomi si decondensano e non sono più associati ai microtubuli

I microtubuli dei poli si allungano ulteriormente, sono concentrati nella parte centrale e proteine motrici che associano questi microtubuli forniscono la forza che continua ad allontanare i centrosomi

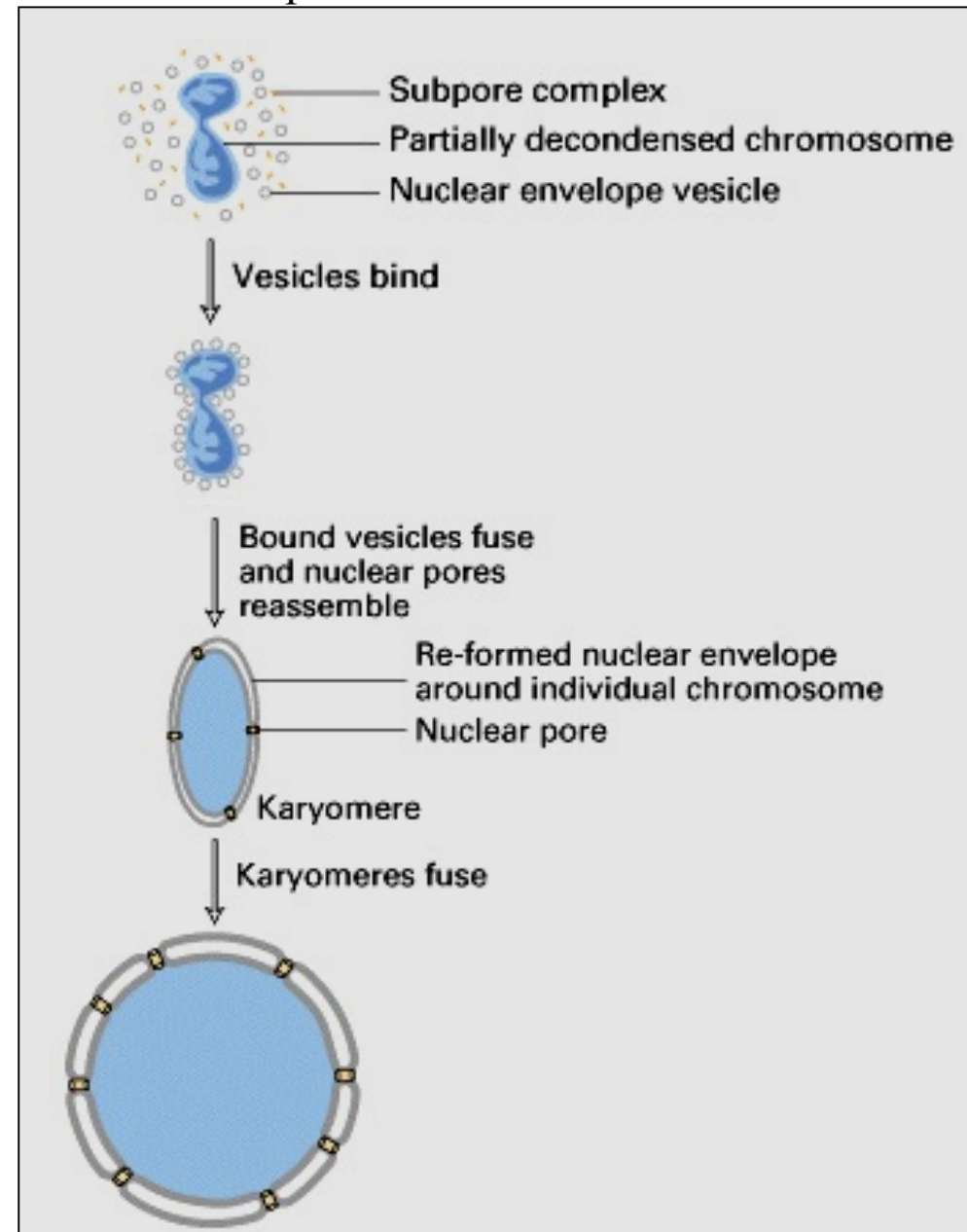


L'involucro nucleare si riforma attorno alla cromatina

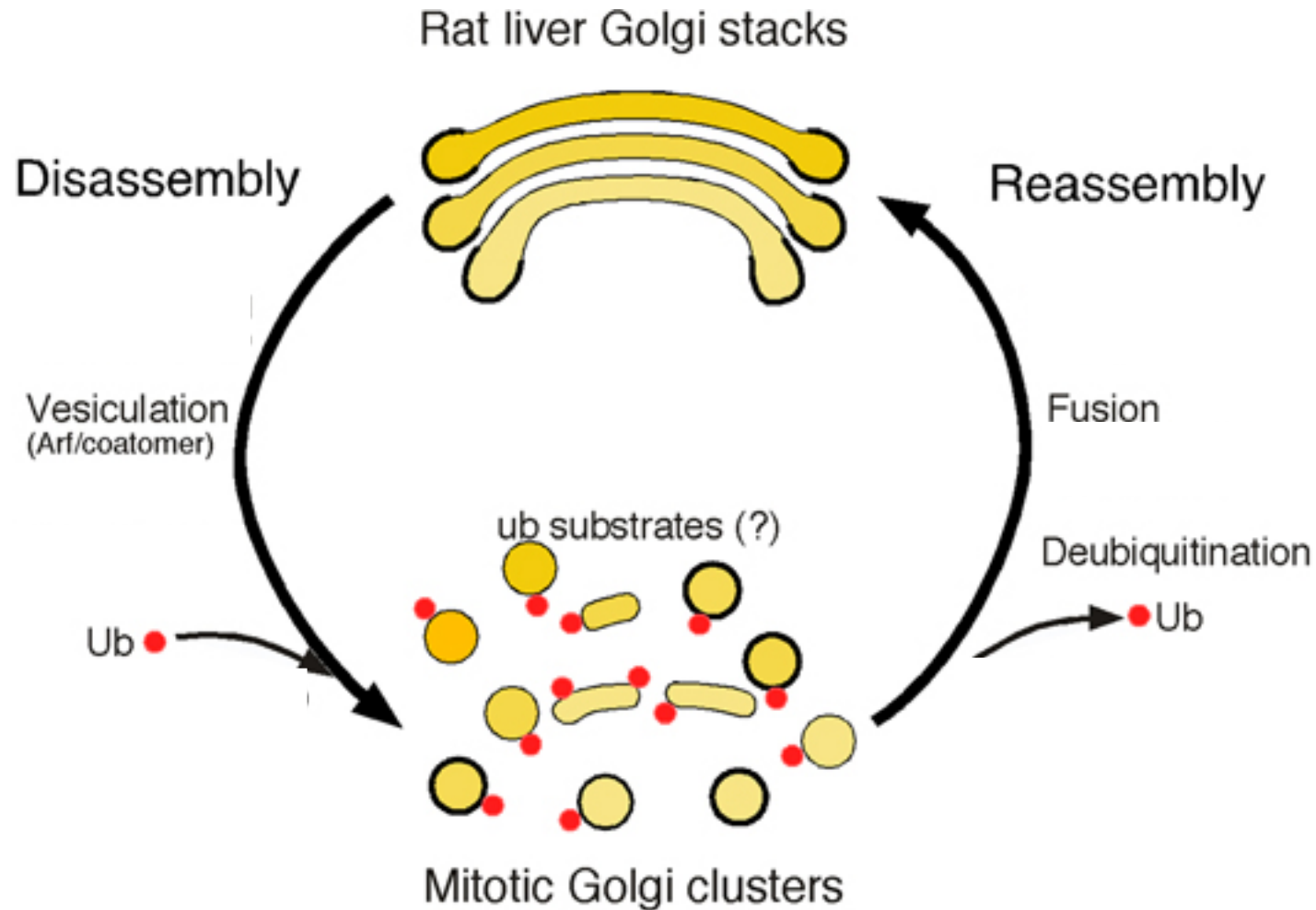
La cromatina associa attorno a se vescicole che si fondono per formare l'involucro nucleare



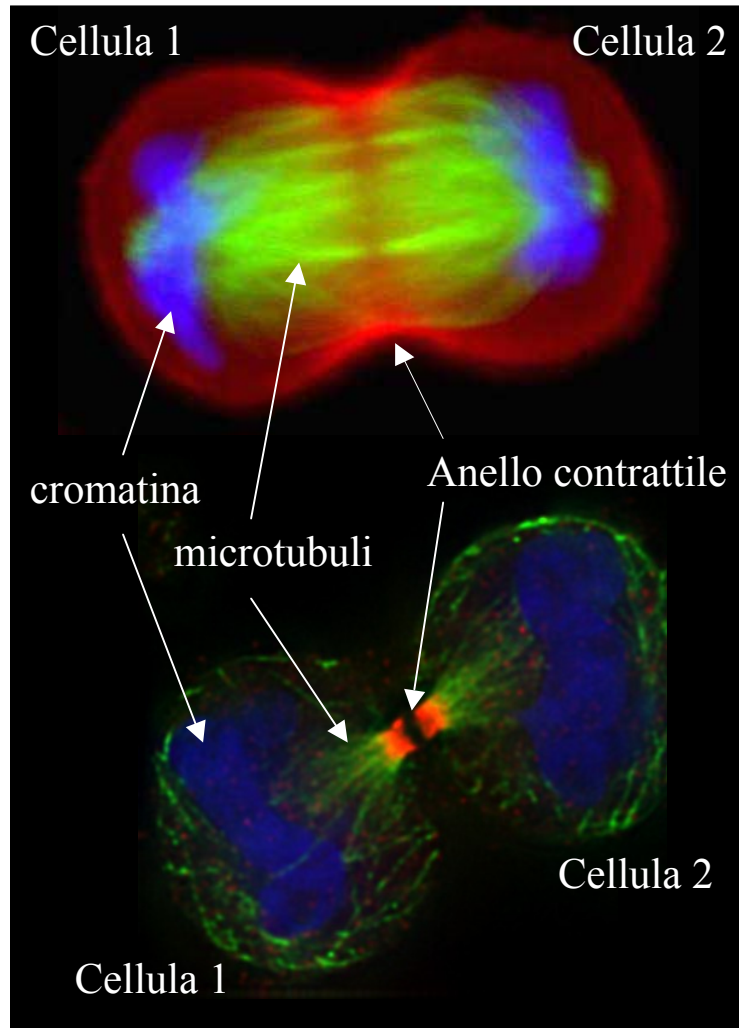
La lamina nucleare (marcatura verde) è localizzata attorno alla cromatina (marcatura blue) come si vede dalla sovrapposizione (merge) delle marcature. I microtubuli (marcatura rossa) non sono più associati alla cromatina ma mantengono separate le due cellule figlie prima della citocinesi (fleccia).



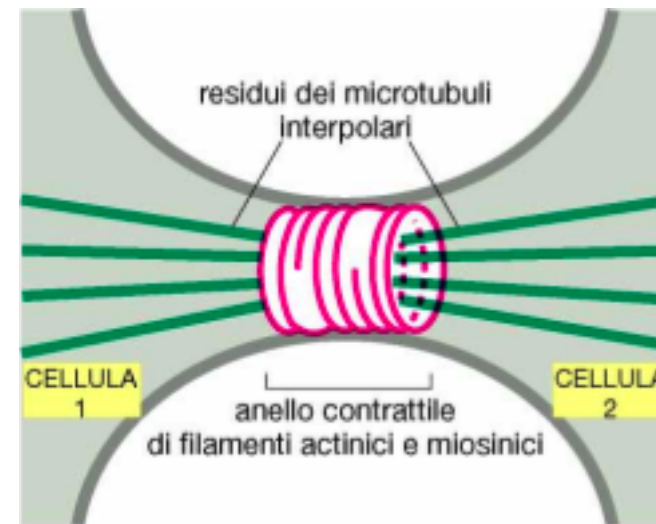
Reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi vanno anche loro incontro a disassemblaggio durante la mitosi e si riasssemblano nelle cellule figlie



Citocinesi

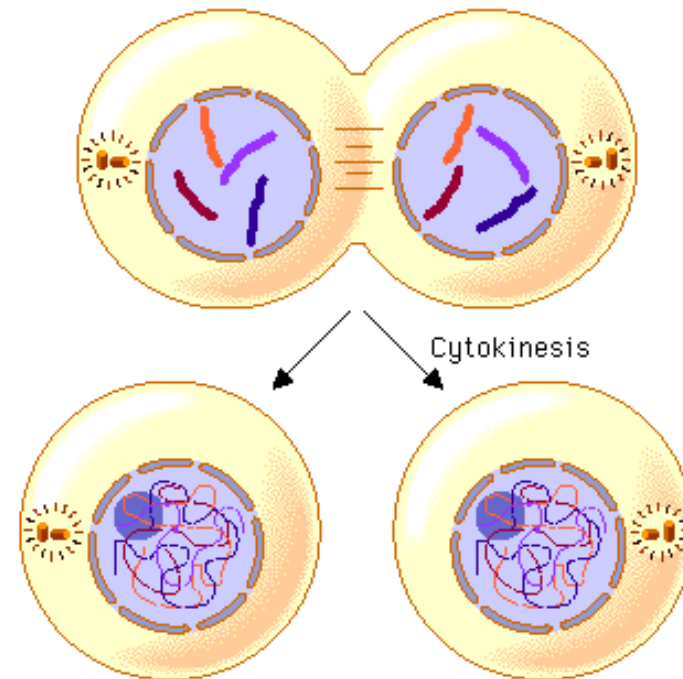
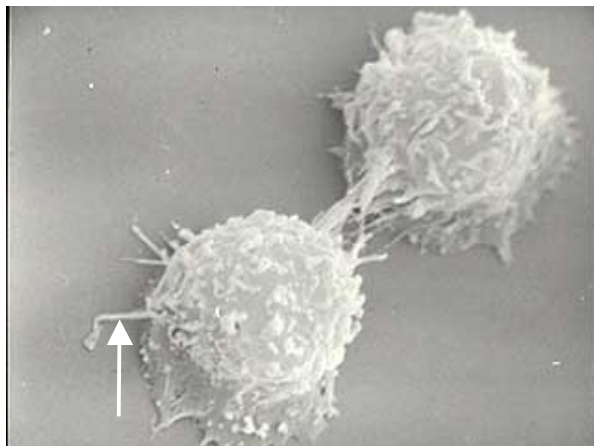
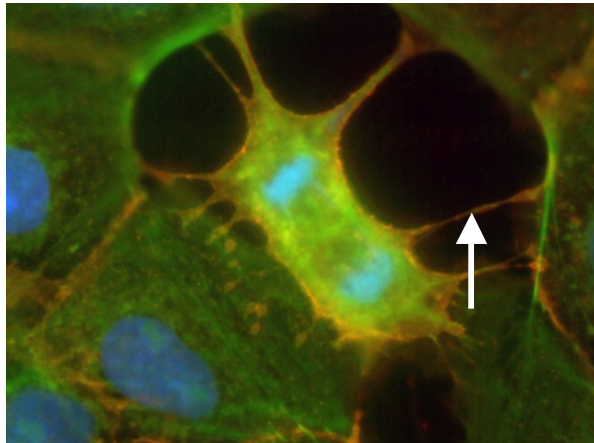


L'anello contrattile di actomiosina si forma attorno ai microtubuli dei poli e si restringe fino alla separazione delle due cellule figlie



Citocinesi

I punti focali di adesione sono importanti per generare le forze di separazione delle due cellule figlie.

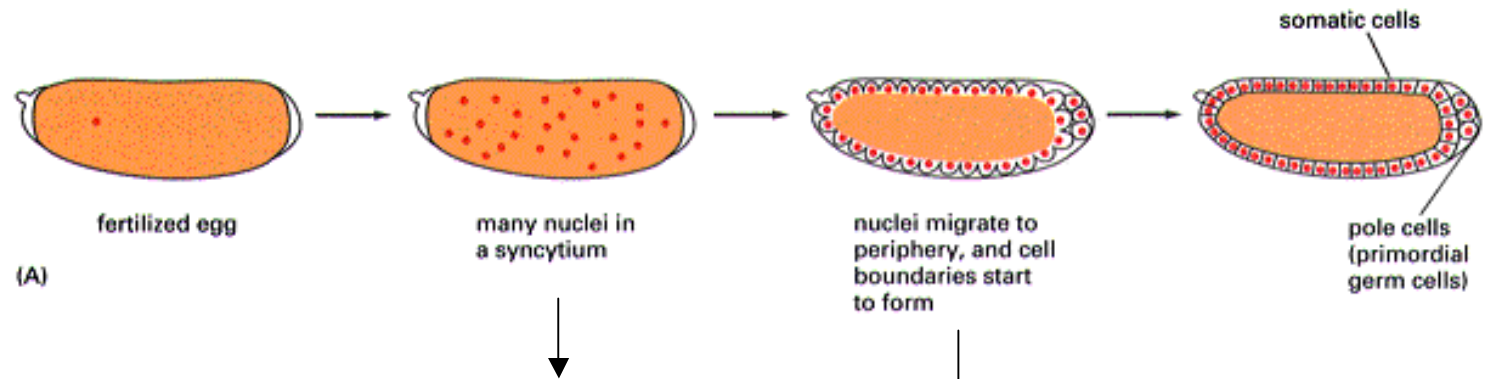


L'adesione cellulare necessaria per la risposta ai fattori mitogenici si allentata durante la mitosi. Questo permette anche l'inserimento delle cellule neoformate nel tessuto.

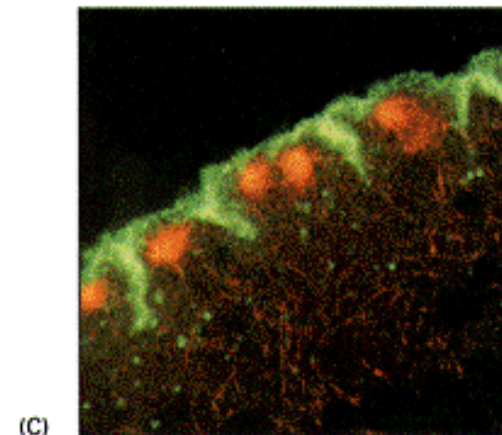
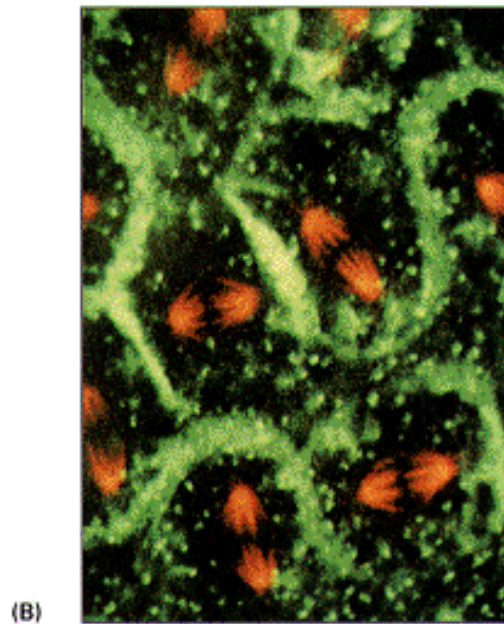
Sincizio

In alcuni casi la divisione non è completa e i citoplasma rimangono connessi: in questo caso si parla di sincizio.

Drosophila



In molti insetti, il blastoderma che si forma all'inizio dello sviluppo embrionale è un sincizio formato da divisioni incomplete.



Anche le fibre muscolari sono un sincizio ma in questo caso il sincizio è dovuto a fusione cellulare (mioblasti) e non a divisioni incomplete.

