

# Ciclo cellulare MITOSI e MEIOSI-2

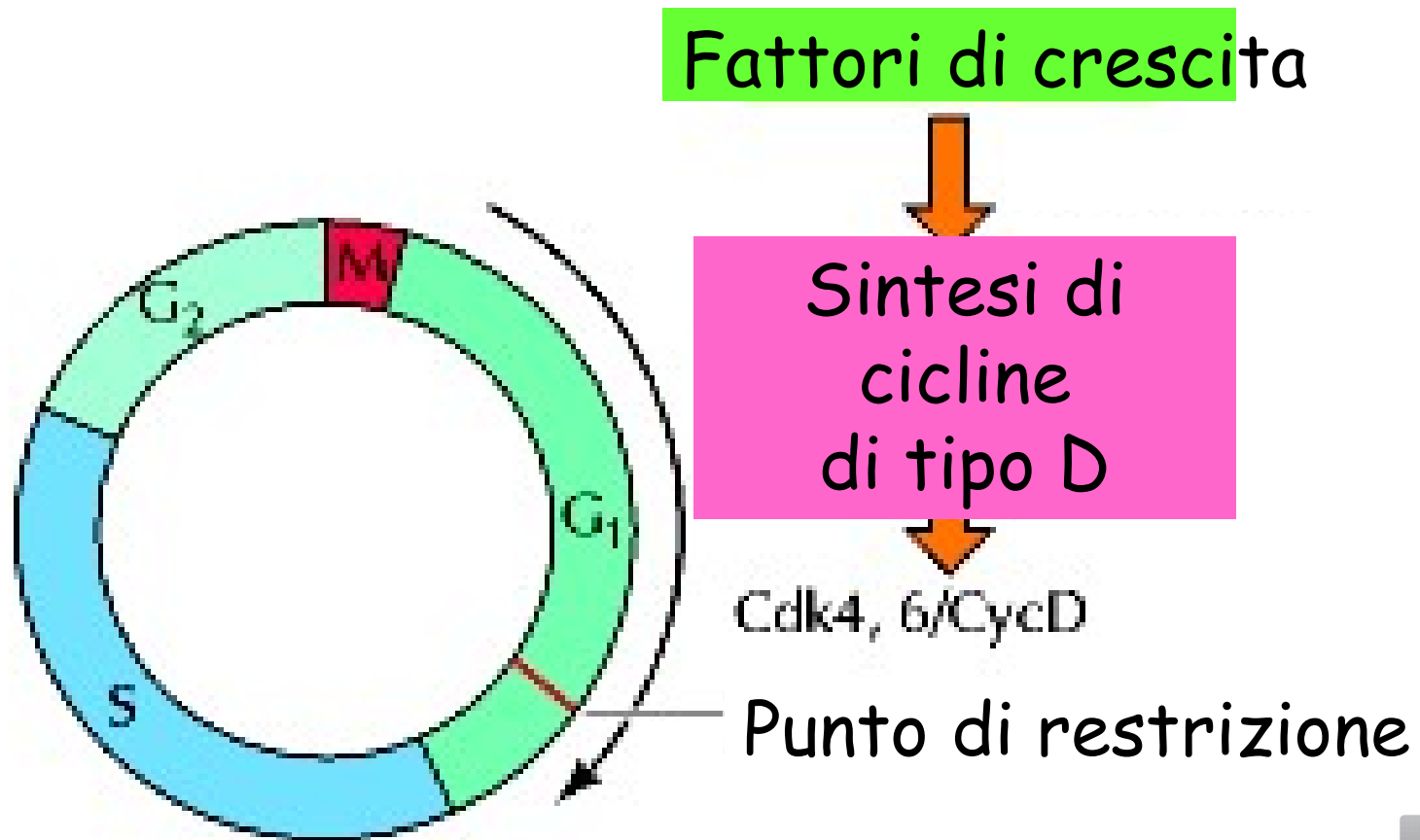
Principi di Biologia e Genetica  
Scienze Motorie  
a.a 2020-21

Dott. ssa Mazzoni Elisa, PhD



## Induzione di cicline di tipo D

Mutazioni che portano alla sovraespressione della ciclina D contribuiscono allo sviluppo di molti cancro umani come linfomi e tumori della mammella. Allo stesso modo mutazioni che inattivano gli inibitori delle Cdk (es p16) che si legano ai complessi Cdk/ciclina si trovano spesso in cellule cancerose umane.



## Controllo del ciclo cellulare: Geni Oncosoppressori

Gene	Tumori ereditari associati	Tumori con mutazioni somatiche	Presunta funzione della proteina
<b>RB1</b>	retinoblastoma familiare	retinoblastoma, osteosarcoma, tumori mammella, prostata ecc.	regolatore trascrizionale; lega E2F
<b>TP53</b>	sindrome di li-Fraumeni	circa 50% in quasi tutti i tumori	fattore di trascrizione; regola ciclo cellulare e apoptosi
<b>INK4a</b>			
	<b>p16</b>	melanoma familiare, carcinoma pancreatico famigl.	inibitore di chinasi ciclina-dipend. (Cdk4-6)
	<b>p19<sup>ARF</sup></b>	? Melanoma familiare?	regola stabilità di mdm2 e p53
<b>APC</b>	poliposi adenomatosa famigl.	Tumori coloretali	regola livelli della $\beta$ -catenina nel citosol; lega i microtubuli
<b>BRCA1</b>	tumori ereditari della mammella e ovaie	ovaie (circa 10%) rari nella mammella	riparo del DNA; complessa Rad51 e BRCA2; regolatore trascrizionale
<b>BRCA2</b>	tumori ereditari della mammella (sia maschi che femmine), tumori pancreatici	rare mutazioni pancreatiche	riparo DNA; complessa Rad51 e BRCA1
<b>WT-1</b>	sindrome di Denys-Drash	tumori di Wilms	fattore di trascrizione
<b>NF-1</b>	neurofibromatosi tipo 1	melanoma, neuroblastoma	p21ras-GTPasi
<b>NF-2</b>	neurofibromatosi tipo 2	Schwannoma, meningioma, ependimoma	legame tra membrana citopl. e citoscheletro
<b>MEN-1</b>	neoplasie endocrine multiple tipo 1	adenoma paratiroide, adenoma pituitario, tumori endocrini del pancreas	non conosciuta
<b>PTEN/MMAC1</b>	sindrome di Cowden; sporadici	gliomi, mammella, prostata carcinomi papillari tiroide, tumori squamosi della testa e collo	fosfoinositolo 3-fosfatasi, proteina tirosin fosfatasi



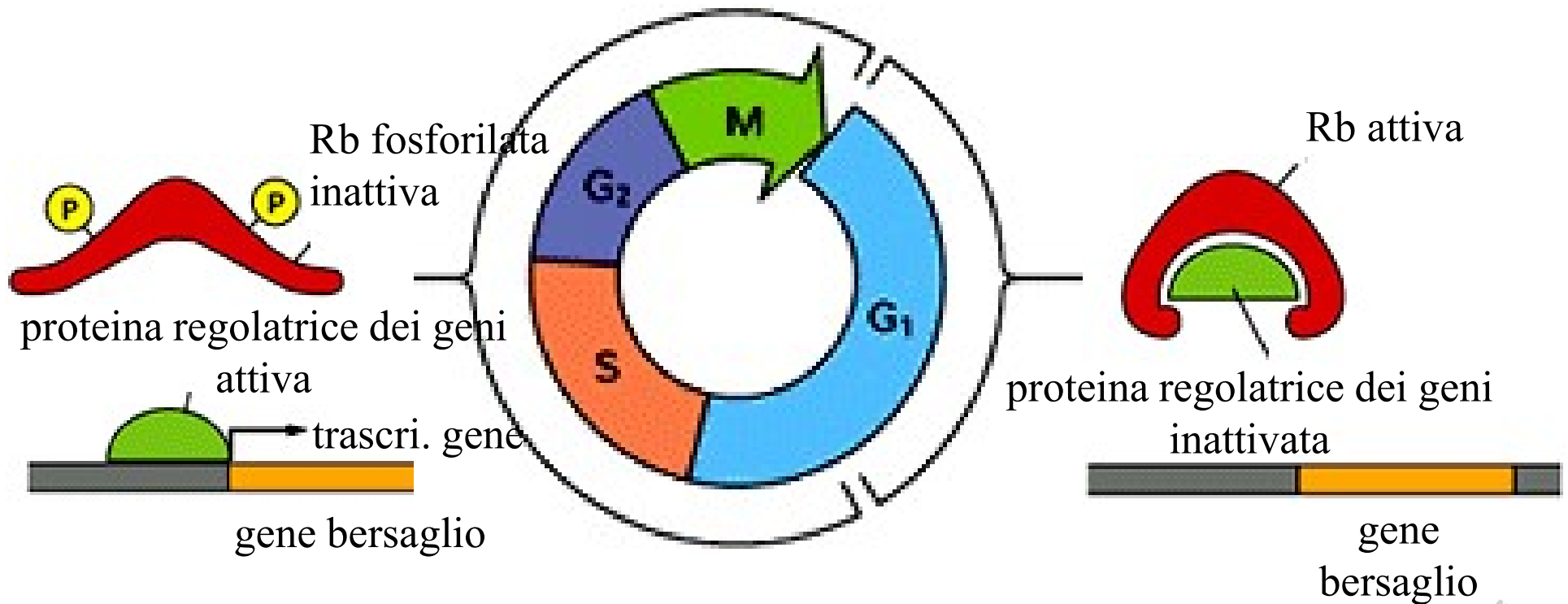
# CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

## I FATTORI CHE REGOLANO IL CICLO CELLULARE

LA PROTEINA DEL RETINOBLASTOMA (pRb) AGISCE PER  
TENERE BLOCCATA LA PROLIFERAZIONE

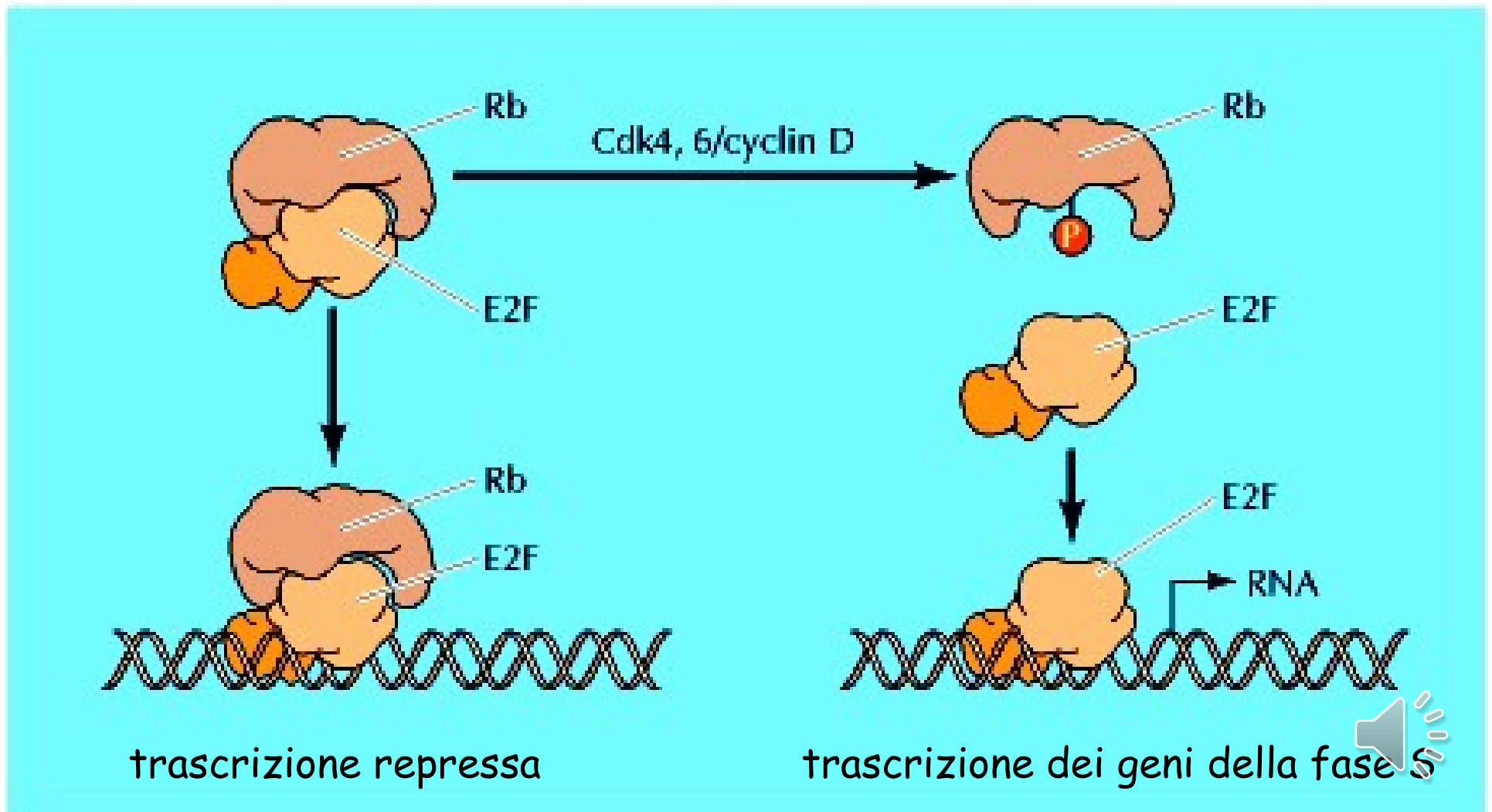
CELLULA CHE PROLIFERA

CELLULA IN  $G_0$



## Regolazione durante il ciclo cellulare di pRb e E2F

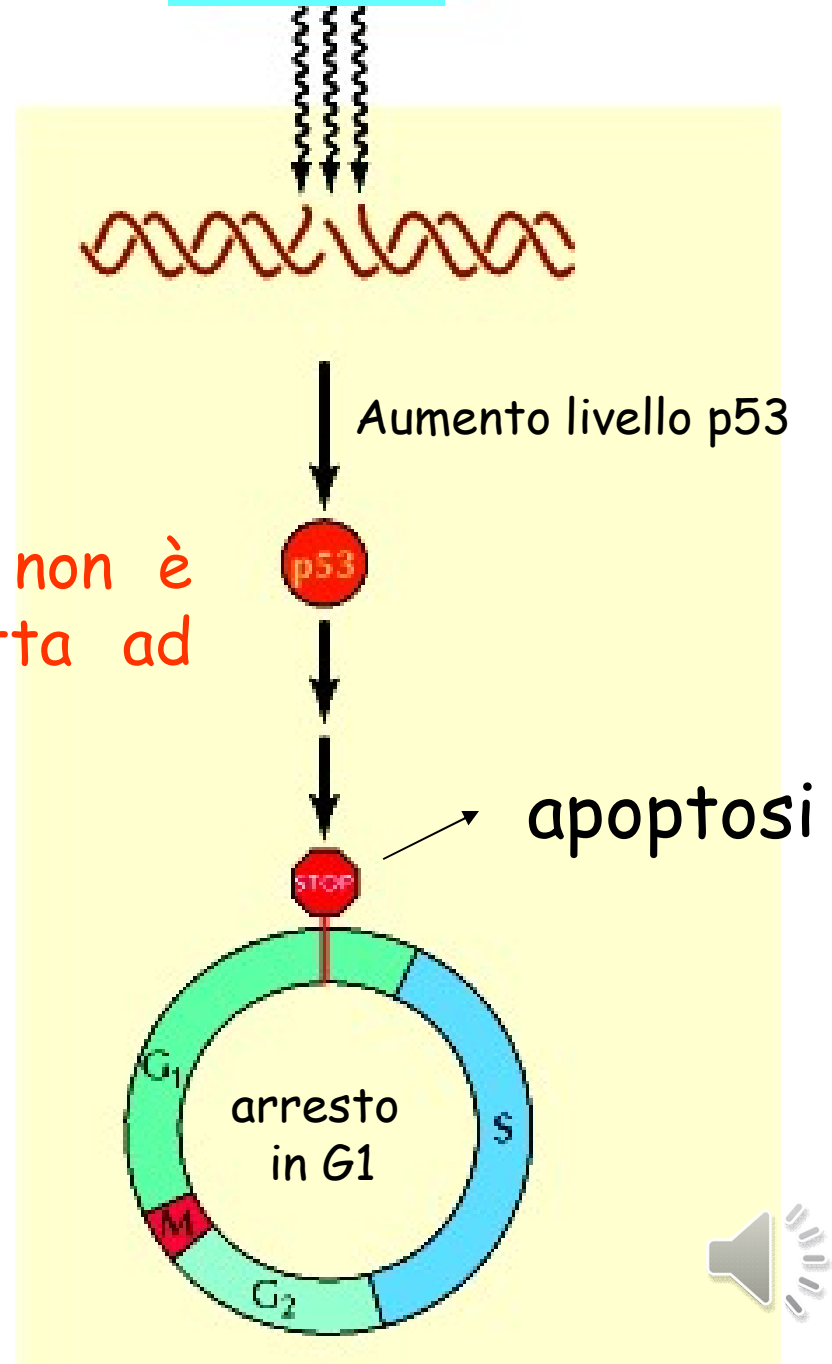
Rb ha un ruolo chiave nell'accoppiamento del ciclo cellulare all'espressione di geni necessari per la progressione del ciclo cellulare e la replicazione del DNA.



## Danneggiamento DNA Radiazioni

Inibitori della progressione del ciclo cellulare

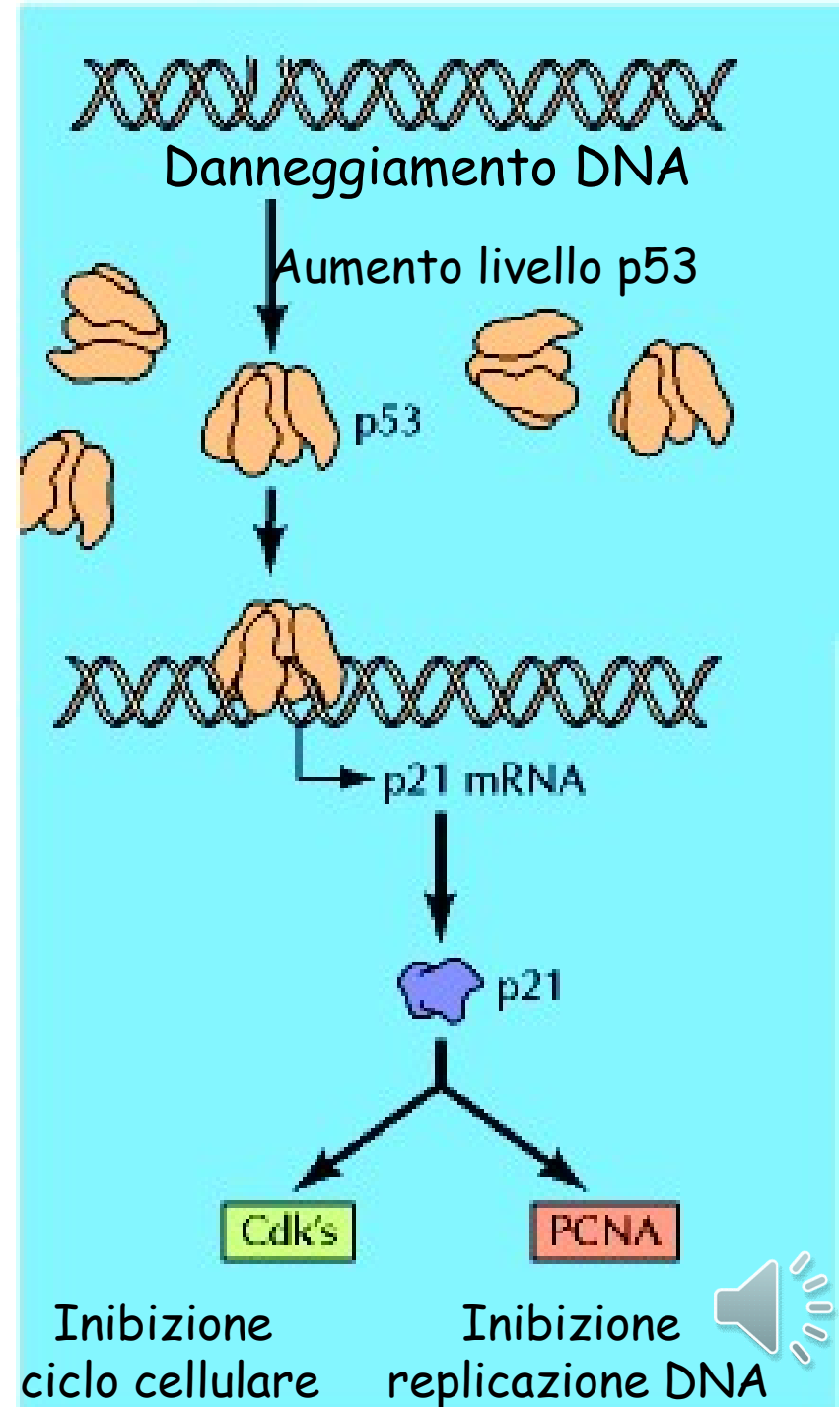
Ruolo della p53 nell'arresto in G1 indotto da danneggiamento del DNA. Se il danno non è riparabile la cellula viene indotta ad autodistruggersi (apoptosi).



## Inibitori della progressione del ciclo cellulare

### Induzione della p21 in seguito al danneggiamento del DNA

Un danno al DNA determina l'innalzamento intracellulare della p53 che attiva la trascrizione del gene p21 responsabile dell'inibizione delle Cdk (attivano il ciclo cellulare). Inoltre, p21 può inibire direttamente la sintesi del DNA legandosi alla PCNA che è una subunità della DNA polimerasi  $\delta$ .

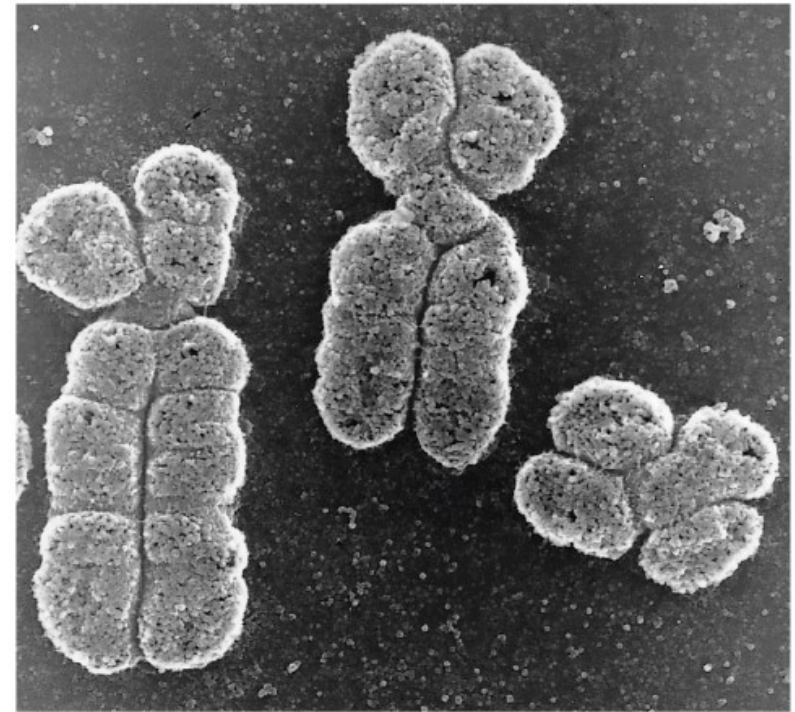
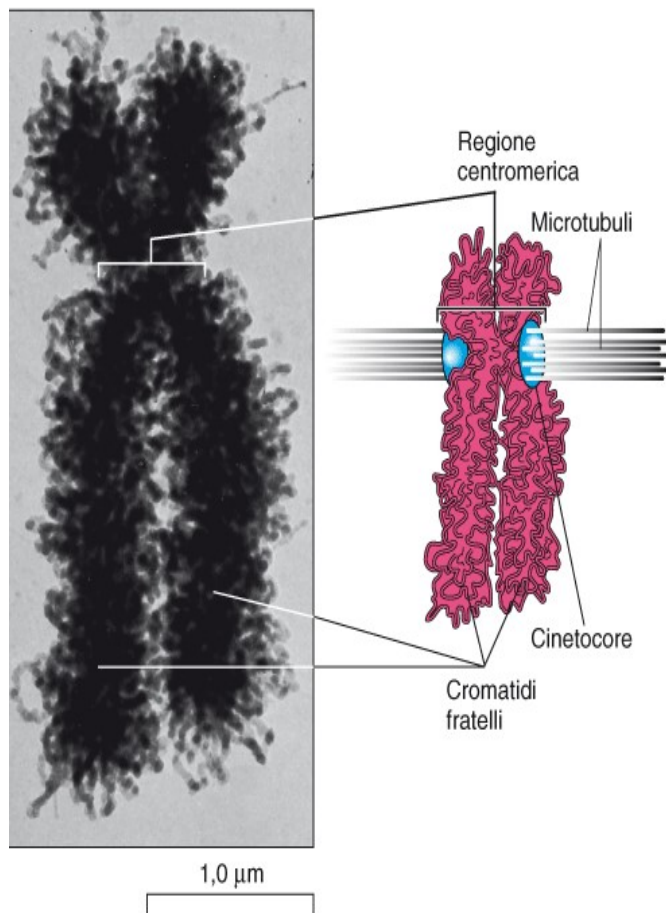




# Cromosomi - cromatidi fratelli – Centromero-Cinetocore

## ◀ FIGURA 10-7 Cromatidi fratelli e centromeri

I cromatidi fratelli, ciascuno costituito da fibre di cromatina altamente condensate, sono strettamente associati nella regione del centromero, indicata dalle parentesi. A ciascun centromero è associato un cinetocore, che serve come punto di attacco ai microtubuli. I cinetocori e i microtubuli non sono visibili in questa fotografia di un cromosoma metafasico eseguita al microscopio elettronico a trasmissione.

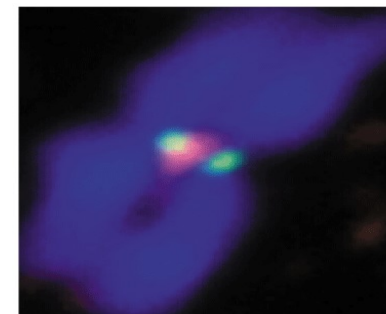


(a)

1 µm

**FIGURA 14.15** Ciascun cromosoma mitotico è formato da una coppia di cromatidi fratelli connessi l'uno all'altro dal complesso proteico della coesina. (a) Micrografia elettronica a scansione di alcuni cro-

**DNA (blu), cinetocori (verde) , Coesina (rosso)**





# COESINE

Quando i cromosomi mitotici si duplicano, i cromatidi fratelli sono inizialmente associati per mezzo di complessi proteici chiamati coesine. I legami mediati dalle coesine sono particolarmente concentrati in prossimità del centromero

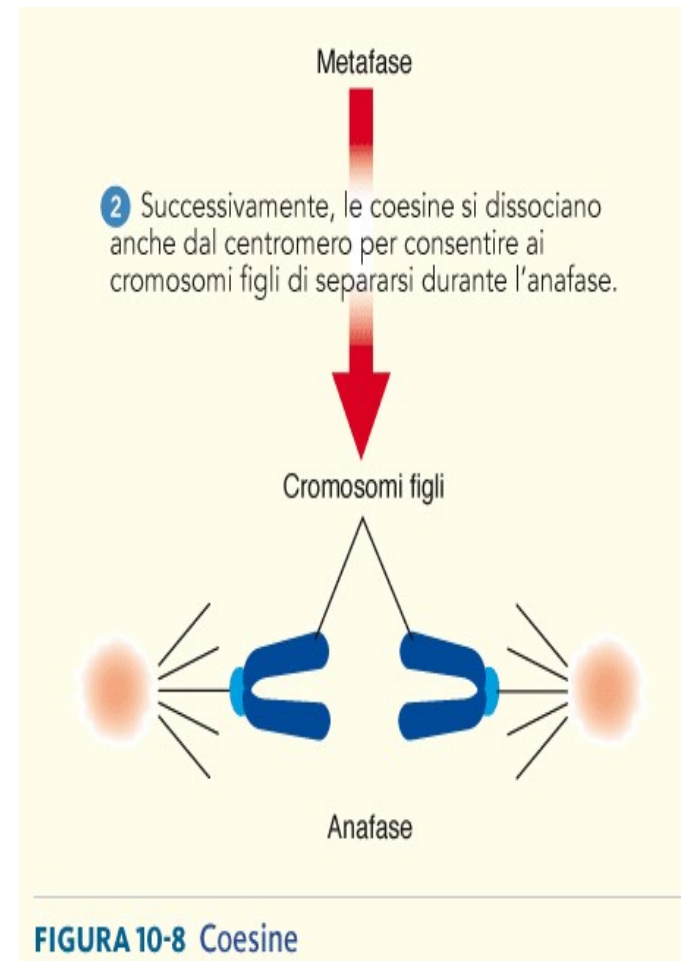
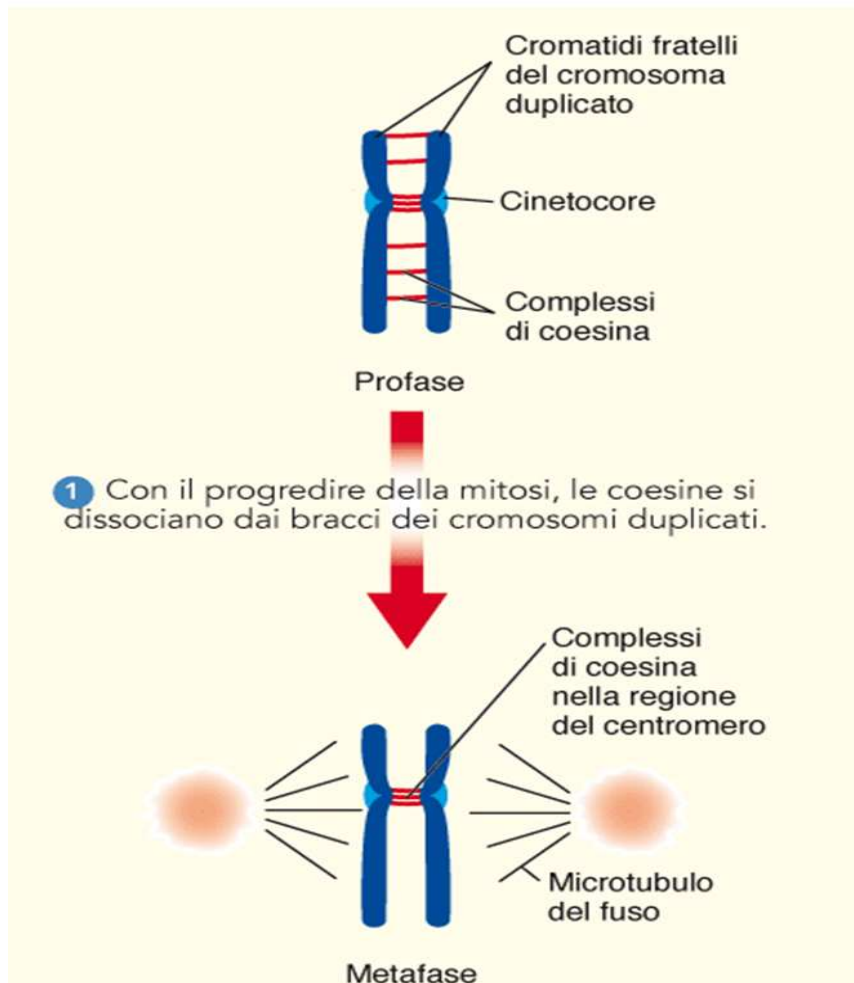


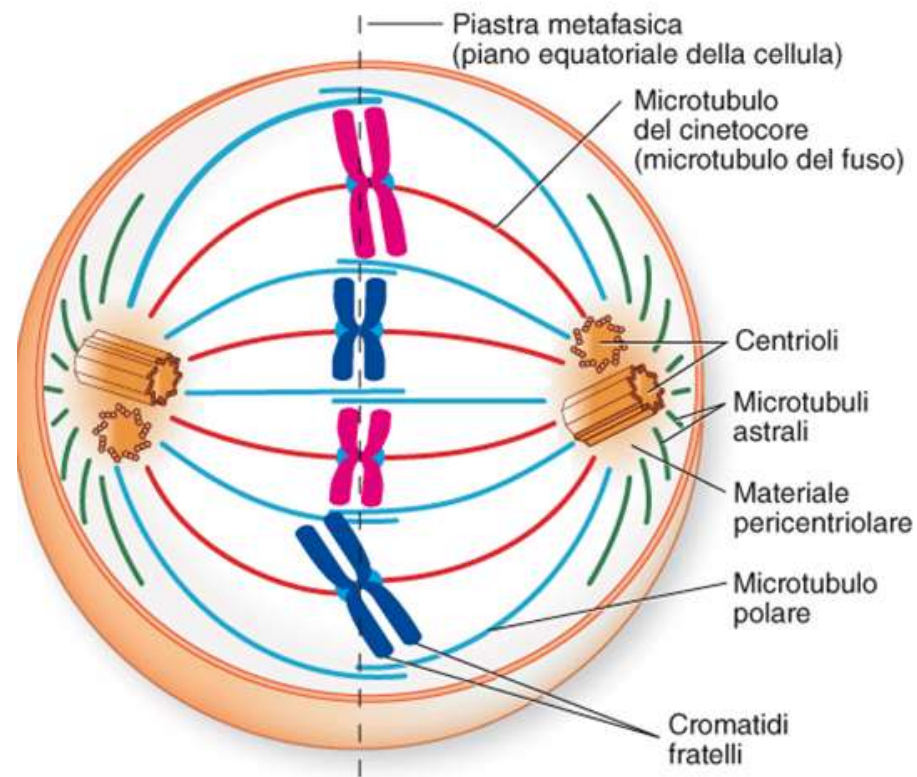
FIGURA 10-8 Coesine



# Fuso mitotico

Il Fuso mitotico è formato da tre tipi di microtubuli:

- (i) microtubuli polari;
- (ii) i microtubuli dei cinetocori ( del fuso)
- i(ii) microtubuli dell'aster

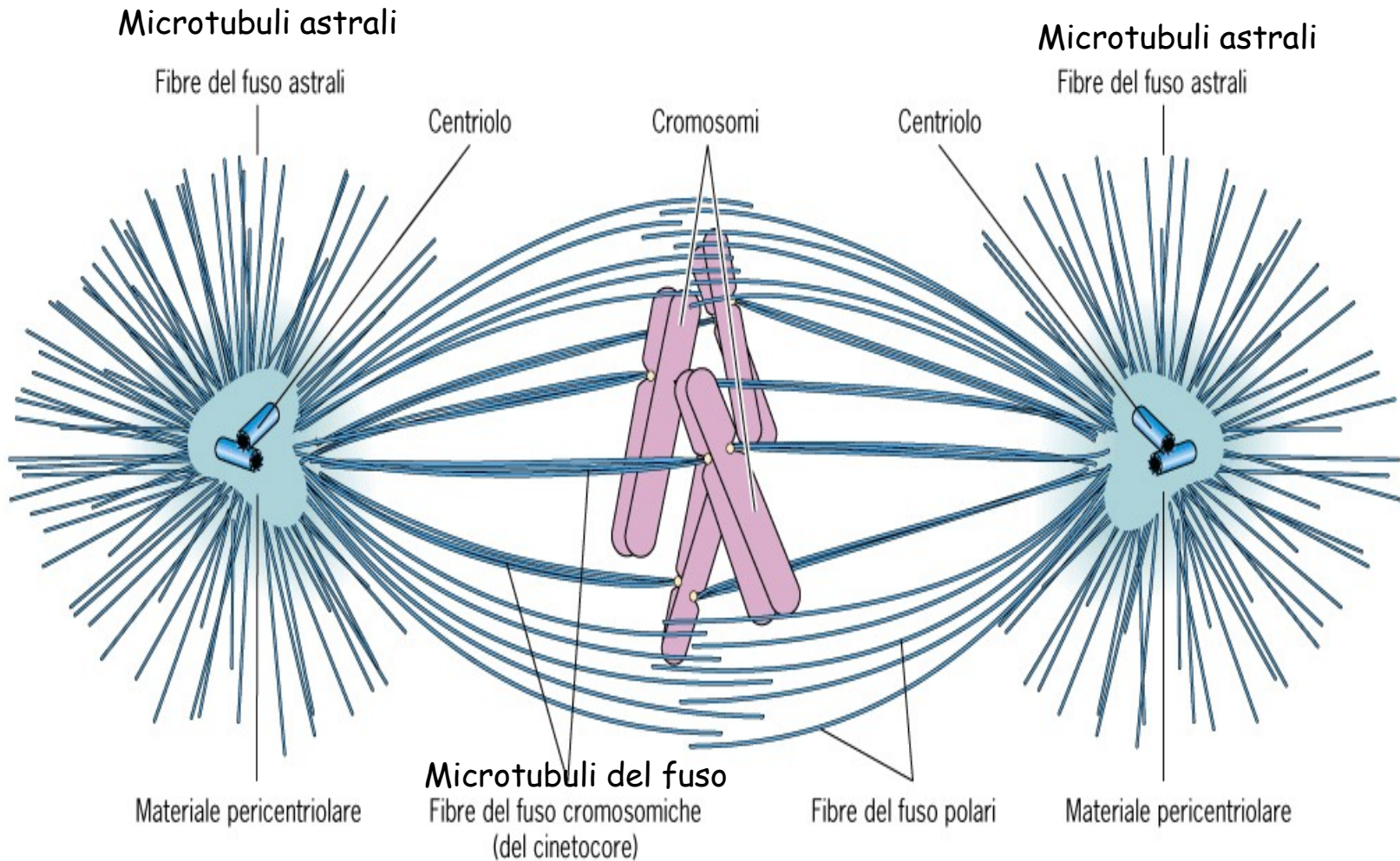


**Figura 10-9 Il fuso mitotico**

Un'estremità di ciascun microtubulo di questa cellula animale è collegata a uno dei poli. I microtubuli astrali (*in verde*) si irradiano in ogni direzione formando l'aster, quelli del cinetocore (*in rosso*) collegano i cinetocori ai poli, quelli polari (*in blu*) si sovrappongono sul piano equatoriale.



# Fuso mitotico



**FIGURA 14.24 Il fuso mitotico di una cellula animale.** Ogni polo del fuso contiene una coppia di centrioli circondati da materiale amorfo pericentriolare dal quale nucleano i microtubuli. Si possono vedere

tre tipi di microtubuli del fuso – astrali, cromosomici e polari – le cui funzioni sono discusse nel testo. Tutti i microtubuli del fuso hanno le loro estremità meno rivolte verso il centrosoma.



# Mitosi

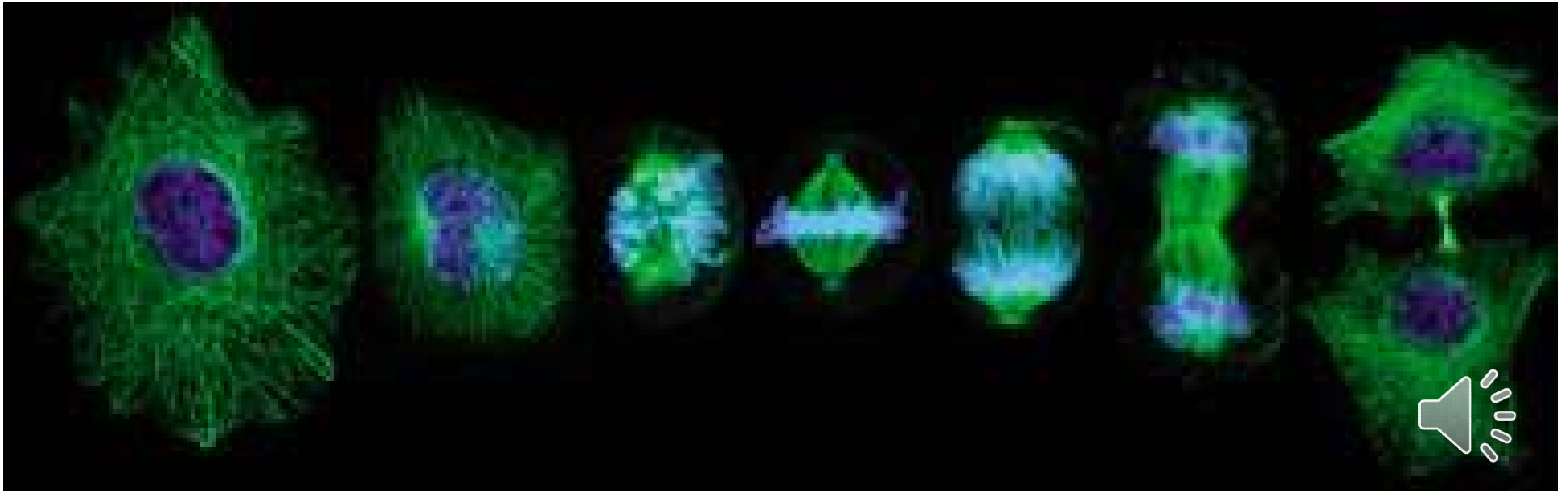
La mitosi è una serie specifica di eventi che permette all'informazione contenuta nel DNA di trasmettersi e distribuirsi fedelmente alle **2 cellule figlie**

La **mitosi** assicura che la cellula madre trasmetta una copia di ogni cromosoma a ciascuna delle cellule figlie

Il numero dei cromosomi è mantenuto uguale ad ogni divisione meiotica

La maggior parte delle cellule del nostro corpo si divide per mitosi (cellule somatiche, cellule del corpo)

**Da cellule somatiche si ha la formazione di 2 cellule diploidi con corredo genetico identico.**





# MITOSI

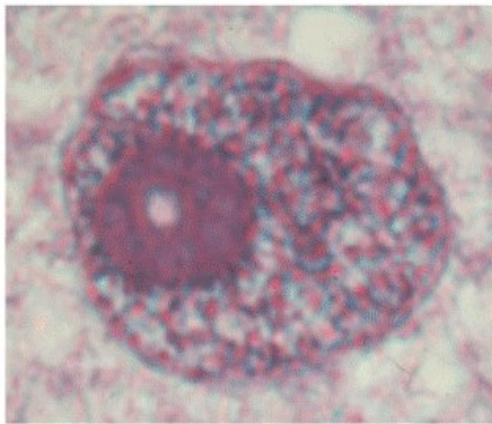
## Mitosi composta da 5 fasi: profase, prometefase, metafase, anafase, telofase

(a) La cellula svolge le sue normali funzioni vitali. I cromosomi si duplicano.

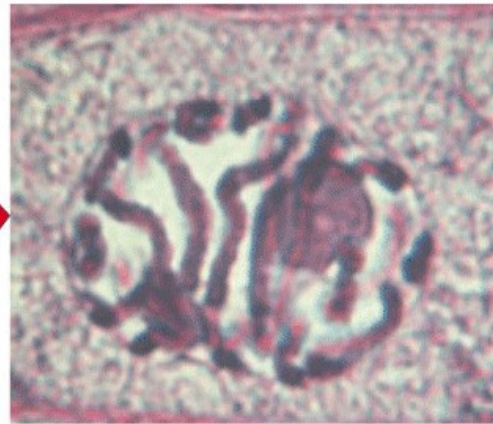
(b) Le lunghe fibre di cromatina si condensano in compatti cromosomi mitotici, ciascuno costituito da due cromatidi uniti a livello dei centromeri. Il citoscheletro si disassembla e si forma il fuso mitotico tra i centrioli, che sono migrati ai poli della cellula. L'involucro nucleare comincia a sparire.

(c) I microtubuli del fuso si attaccano ai cinetocori dei cromosomi. I cromosomi cominciano a spostarsi verso il piano equatoriale della cellula.

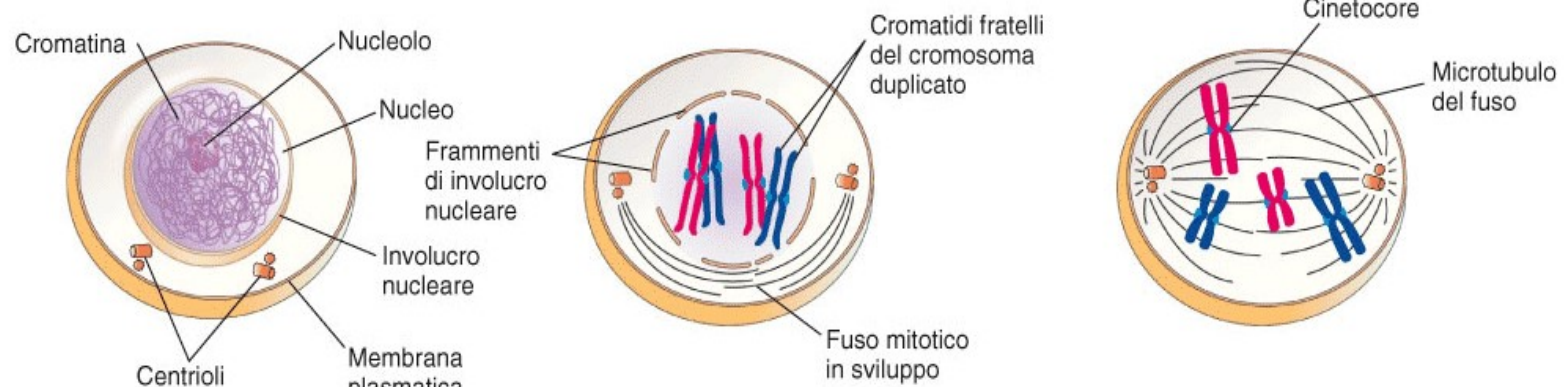
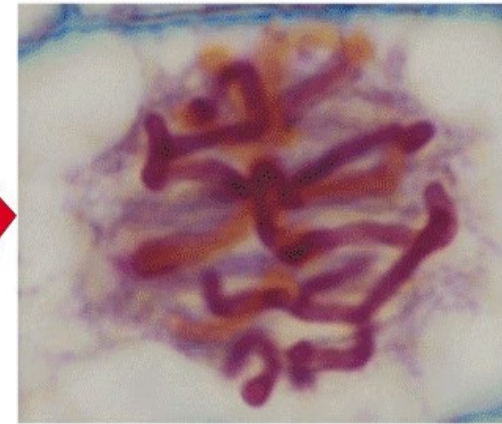
INTERFASE



PROFASE



PROMETAFASE



# MITOSI

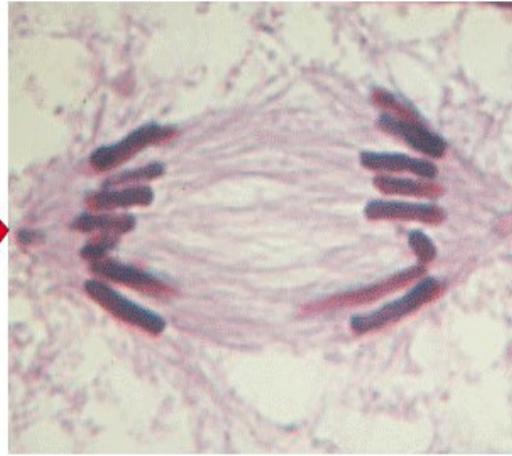
**(d)** I cromosomi si allineano lungo il piano equatoriale della cellula. I microtubuli del fuso attaccano ciascun cromosoma ad entrambi i poli.

**METAFASE**



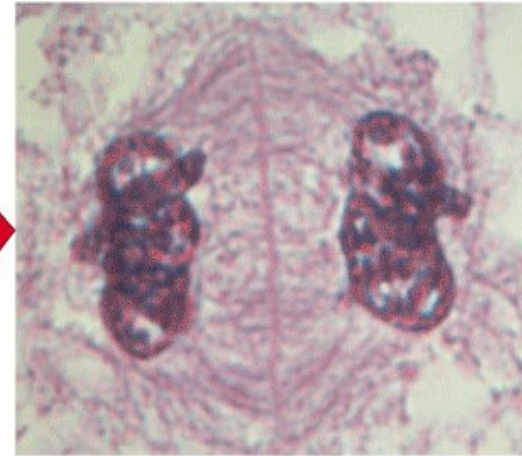
**(e)** I cromatidi fratelli si separano a livello dei loro centromeri. Un gruppo di cromosomi si muove verso ciascun polo della cellula. I poli del fuso si allontanano ulteriormente.

**ANAFASE**

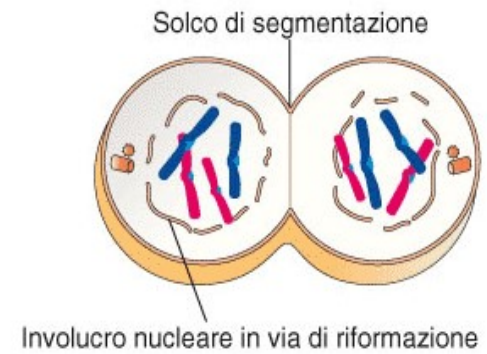
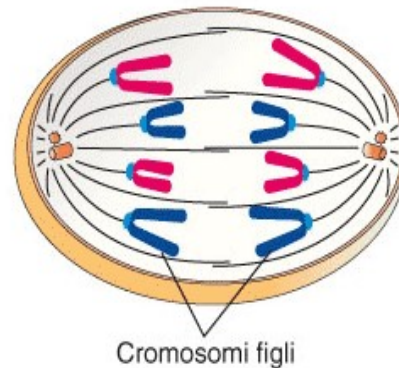
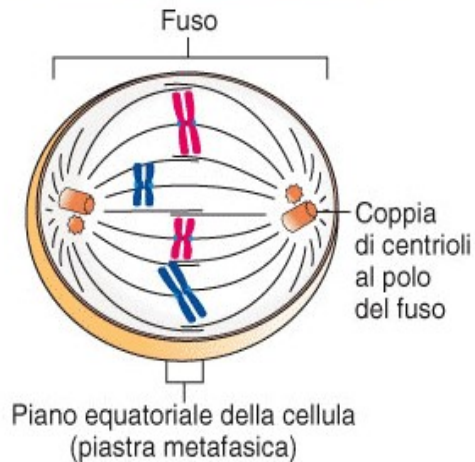


**(f)** I cromosomi sono raggruppati ai poli. I cromosomi si decondensano e comincia a formarsi l'involucro nucleare. La citocinesi produce due cellule figlie.

**TELOFASE**

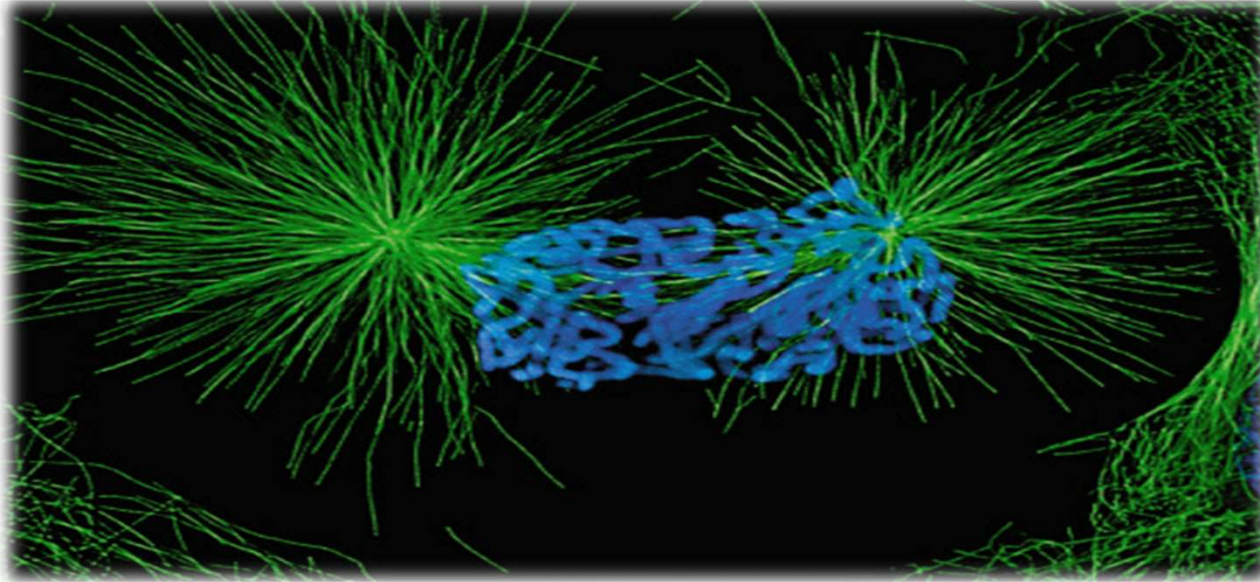


25  $\mu$ m





## Cromosomi in prometafase

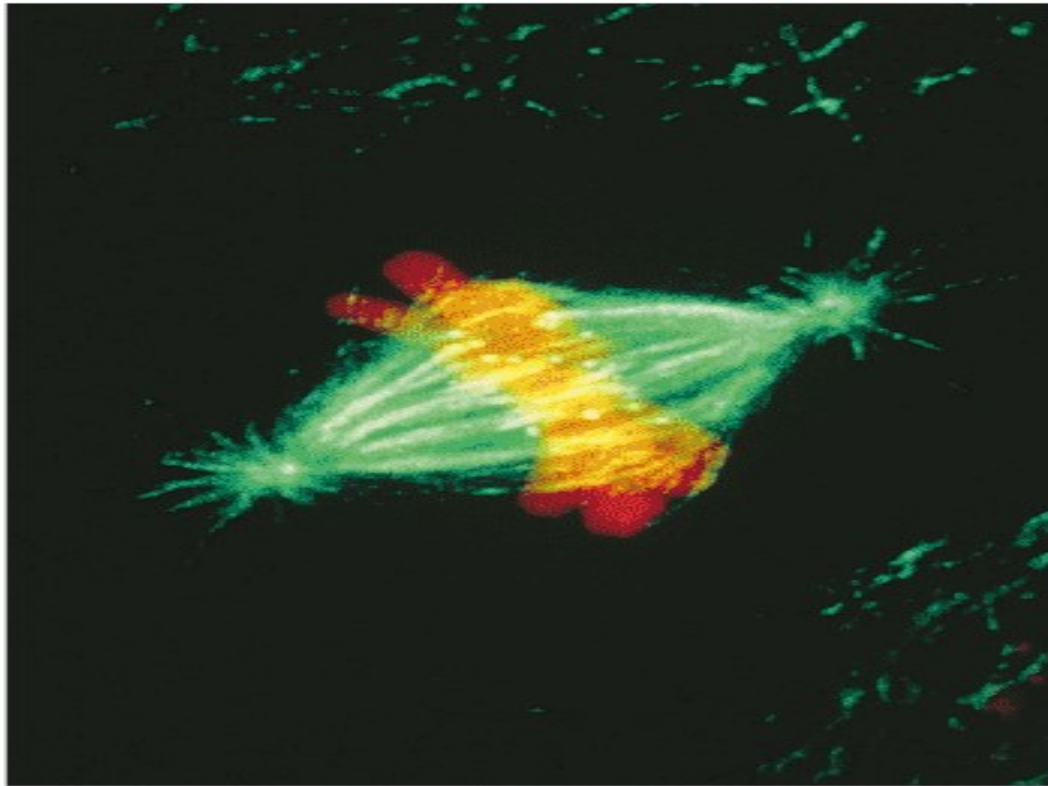


**FIGURA 14.20 Prometafase.** Micrografia a fluorescenza di una cellula di polmone di tritone in coltura allo stadio di prometafase precoce della mitosi, subito dopo la rottura dell'involucro nucleare. I microtubuli del fuso mitotico sono ora capaci di interagire con i cromosomi. Il fuso mitotico appare verde dopo marcatura con un anticorpo monoclonale contro la tubulina, mentre i cromosomi appaiono blu dopo marcatura con un colorante fluorescente. (PER GENT. CONC. DI ALEXY KHODJAKOV).





## Cromosomi in metafase

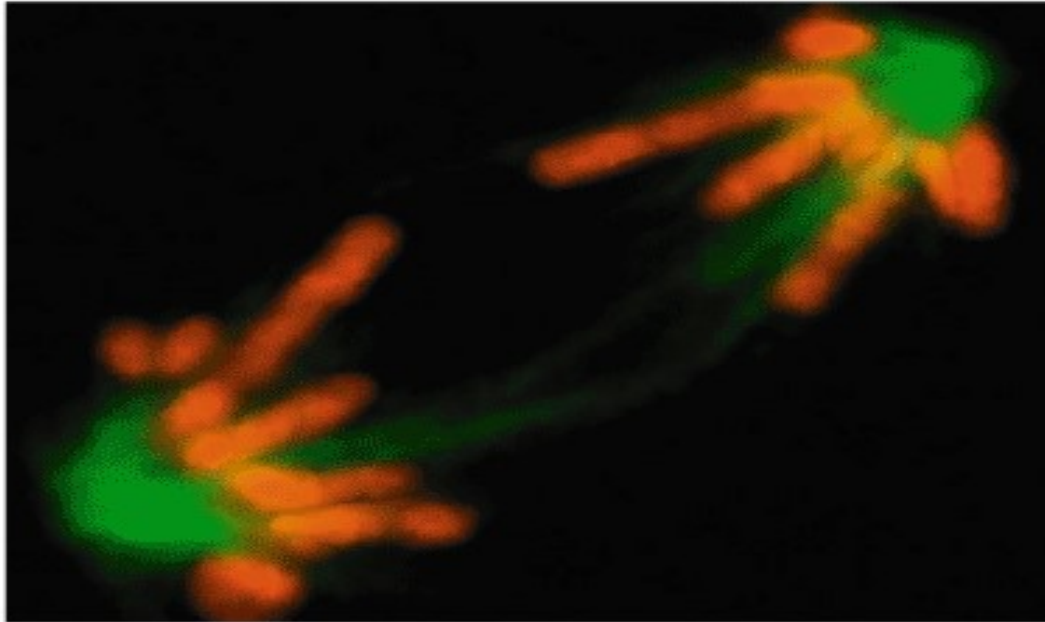


CNRI/Phototake, NYC

**(b)** Cellula animale in metafase, osservata in fluorescenza, con il fuso mitotico e gli aster ben evidenti (i cromosomi sono in *arancio*, i microtubuli in *verde*).



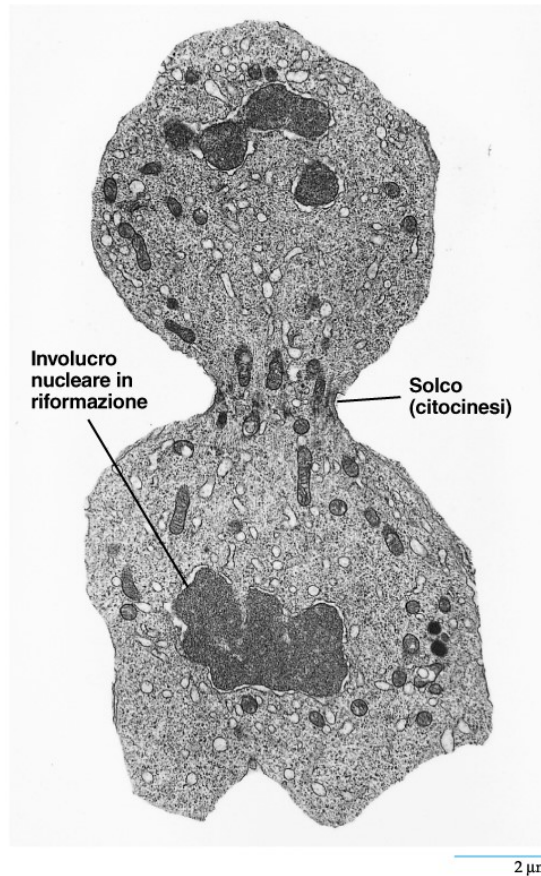
## Cromosomi in anafase



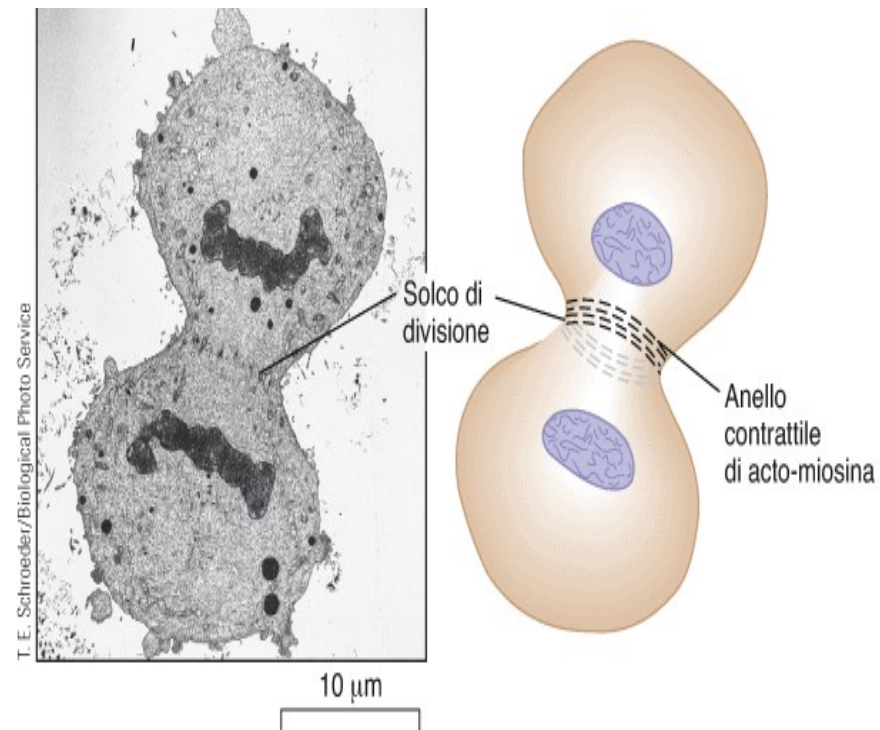
**FIGURA 14.28 Il fuso mitotico ed i cromosomi nella anafase.** (a) Fotografia al microscopio a fluorescenza di una cellula in anafase tardiva, in cui si vedono i bracci dei cromosomi che, in questo stadio sono altamente compattati. Essi sembrano trainati dai cinetocori attaccati alle fibre cromosomiche del fuso che guidano verso i rispettivi poli. Le fibre cromosomiche in questo stadio di tarda anafase sono estremamente corte e non sono più evidenti tra i cromosomi che avanzano ed i poli. Le fibre polari sono chiaramente visibili nell'interzona tra i gruppi di cromosomi che si separano. Si pensa che le attività a livello delle fibre polari siano responsabili della separazione dei poli che avviene durante l'anafase B. (b) Dinamica dei microtubuli durante l'anafase. Le subunità di tubulina sono perse da entrambe le estremità dei microtubuli cromosomici, portando ad un accorciamento delle fibre cromosomiche e al movimento dei cromosomi verso i poli durante l'anafase A. Di contro le subunità di tubu-



# CITOCINESI



**FIGURA 14.32 La telofase.** Micrografia elettronica di una sezione trasversale di una cellula della granulosa ovarica durante la telofase. (DA J. A. RHODIN, HISTOLOGY, OXFORD, 1974).



(a) Questa immagine al microscopio elettronico a trasmissione mostra la formazione del solco di divisione nel piano equatoriale di una cellula animale in coltura durante la citocinesi. Anche nelle cellule fungine in divisione si forma un anello contrattile che determina la citocinesi.



# Mitosi in cellula batterica: scissione binaria

**FIGURA 10-12** Scissione binaria

Il cromosoma batterico è più lungo rispetto a come viene qui rappresentato ed è legato alla membrana plasmatica in un punto (non mostrato).

