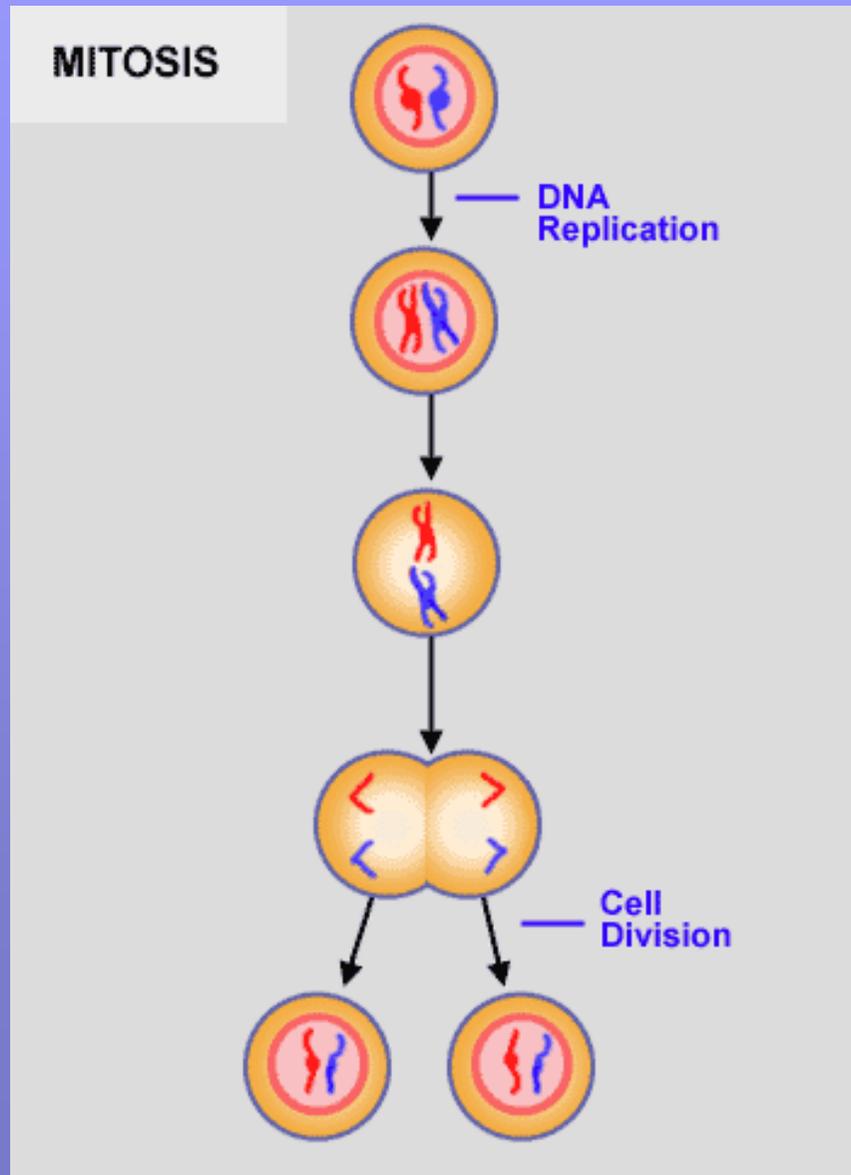


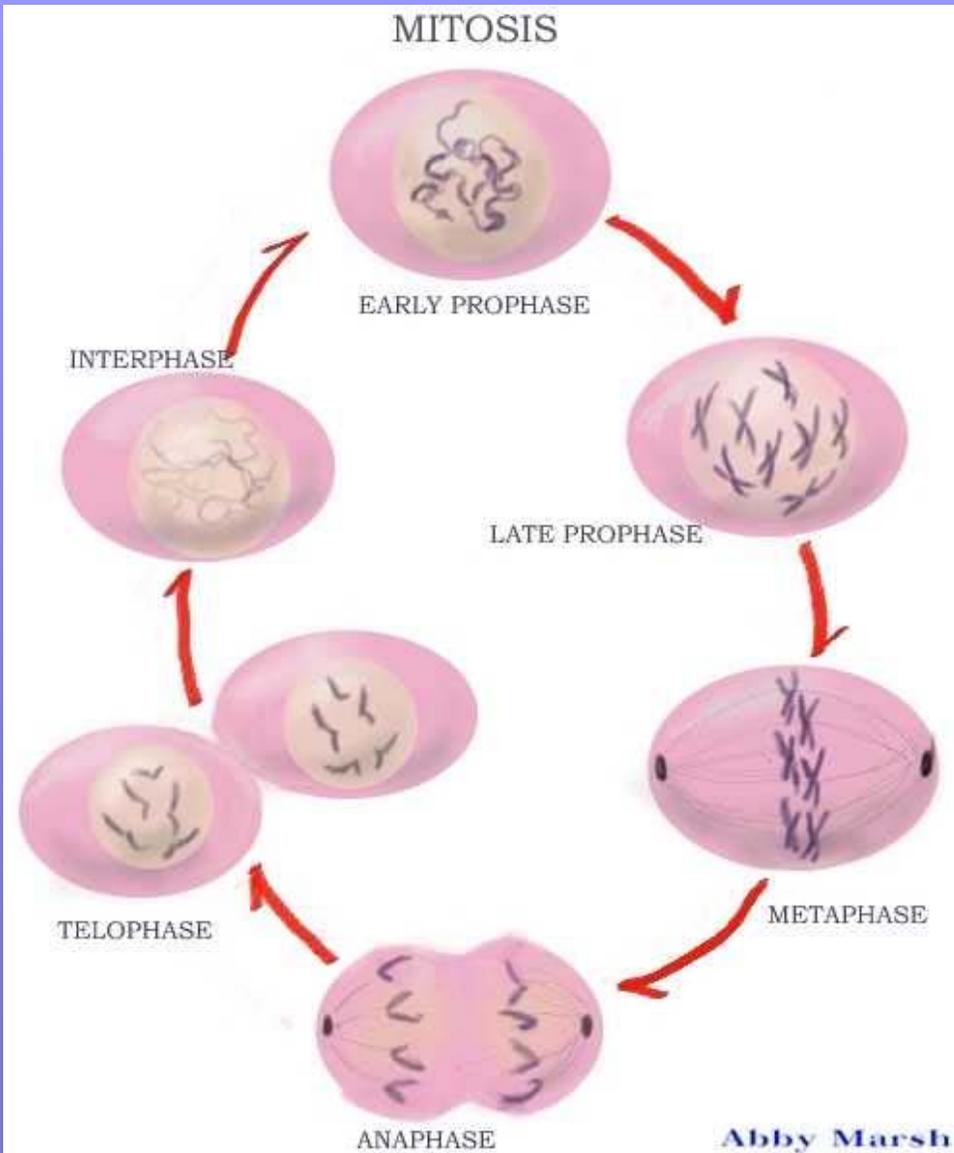
# Mitosi, ciclo cellulare e sua regolazione

**[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)**

# La dinamica del DNA nel corso della mitosi



# Schema delle fasi della mitosi

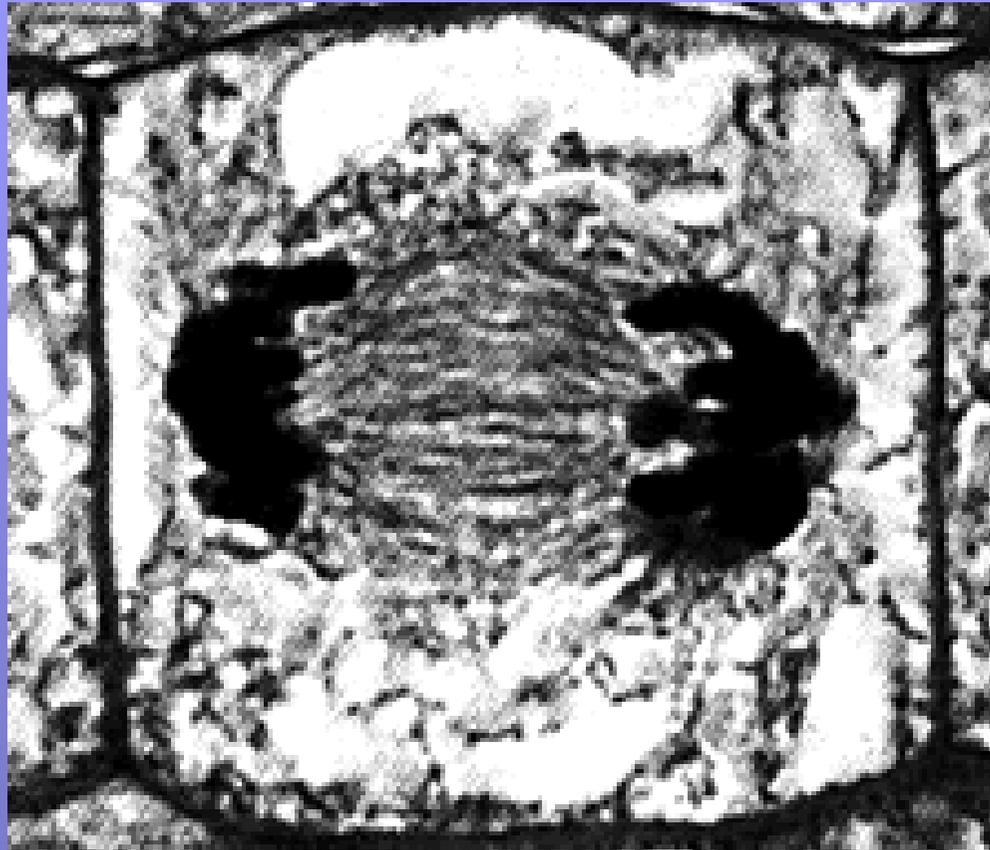


**Immagine al microscopio ottico di cellule  
vegetali in interfase o a diversi stadi della  
mitosi**

**Cells in the tip of an onion root**

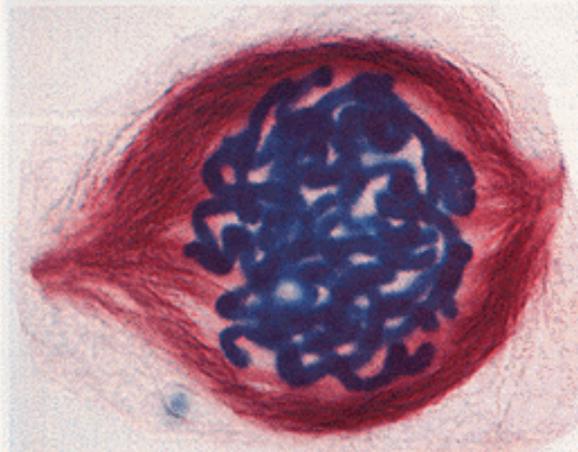


# Il fuso mitotico in una cellula vegetale in anafase

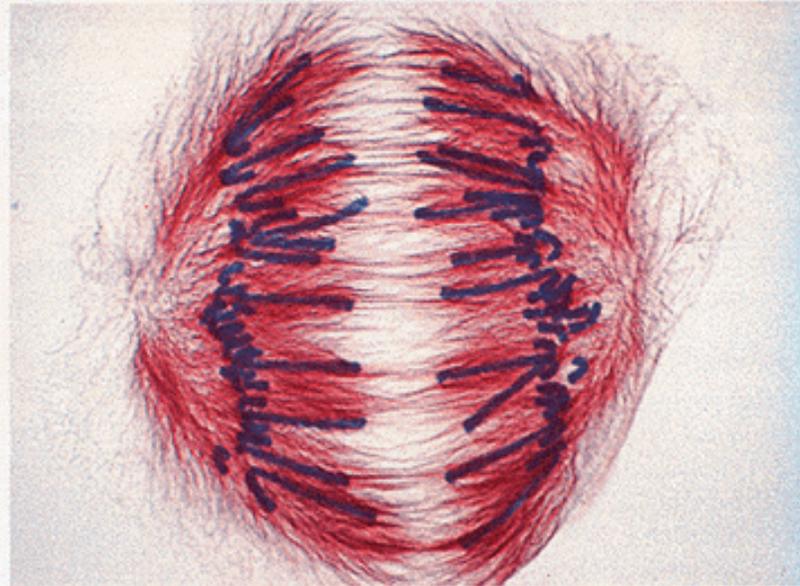


# Fasi della mitosi: profase, metafase, anafase, telofase

A



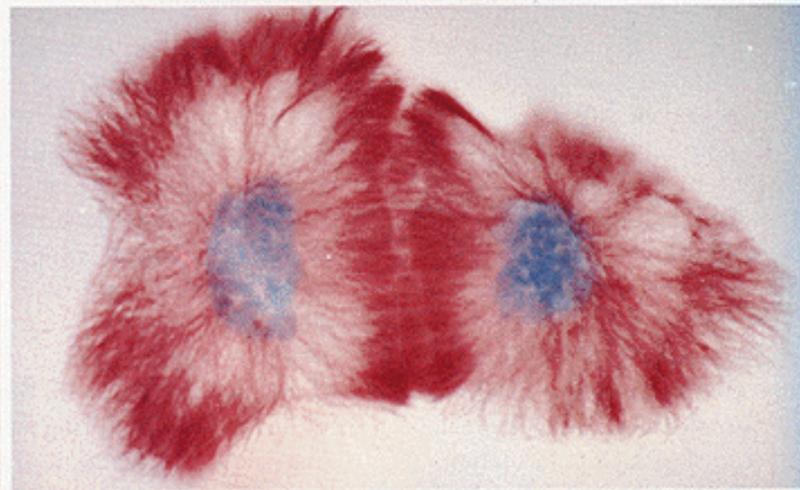
C



B

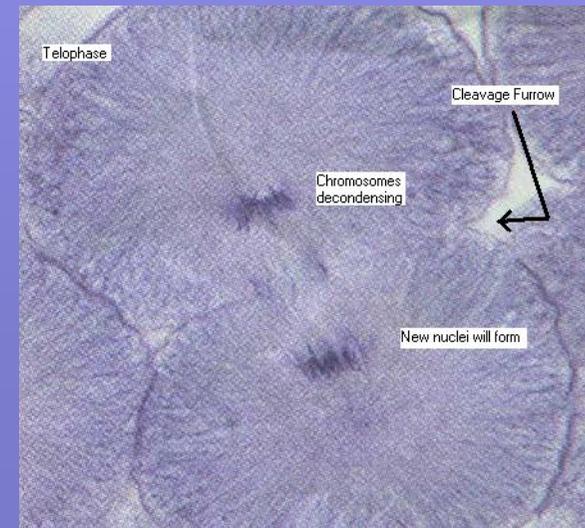
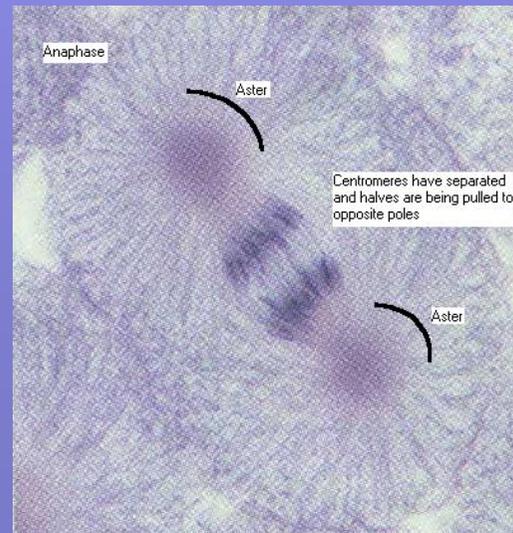
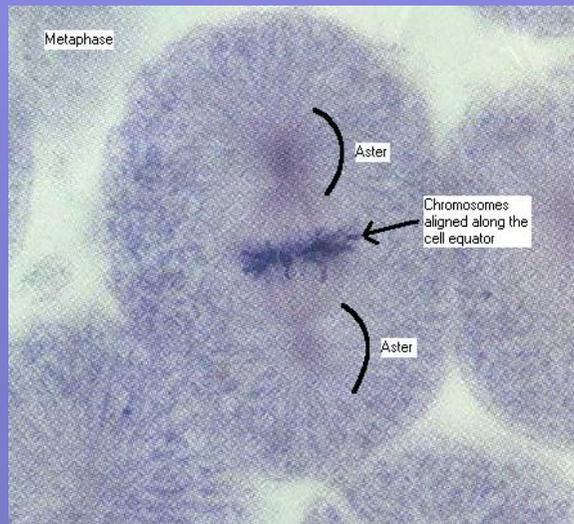
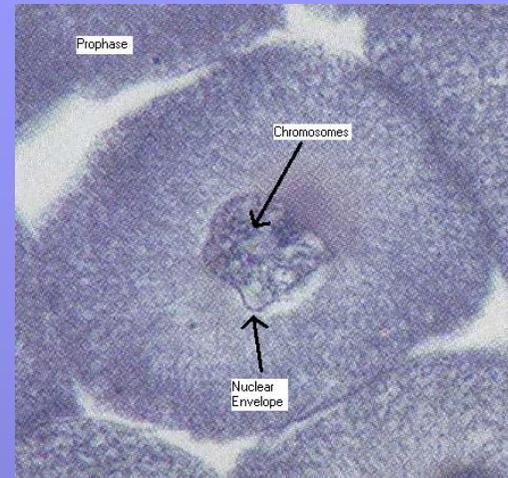
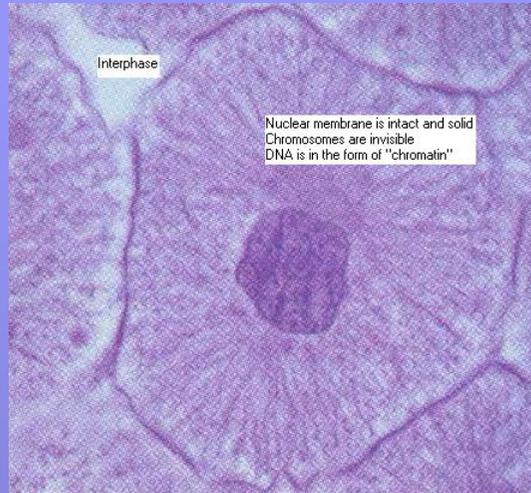


D



Pitt cells in various stages of mitosis: (a) prophase; (b) metaphase; (c) anaphase; (d) telophase (all magnified about 2,700 times).

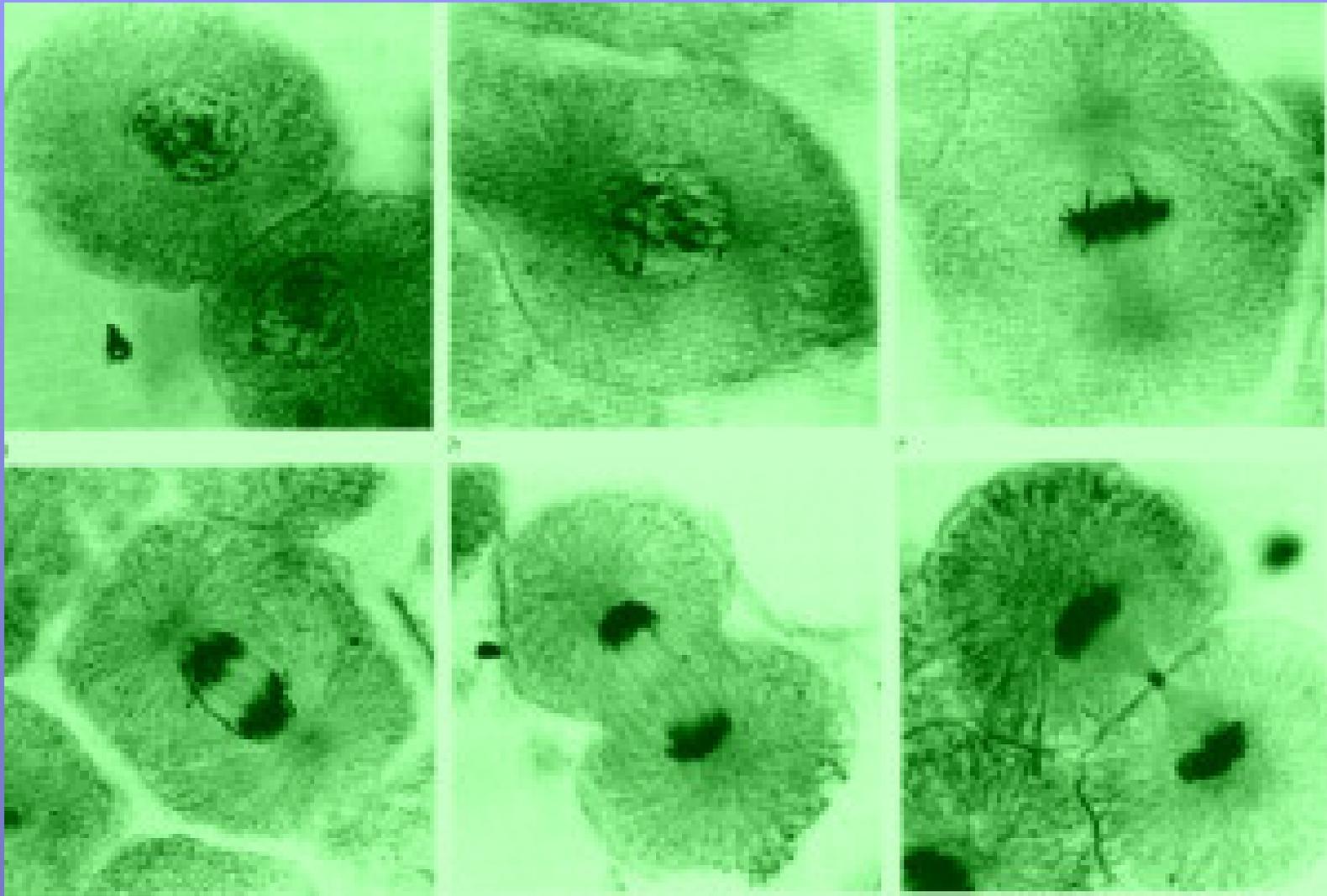
# Mitosi in una cellula animale: interfase, profase, metafase, anafase, telofase



# Un'animazione che mostra le varie fasi della mitosi

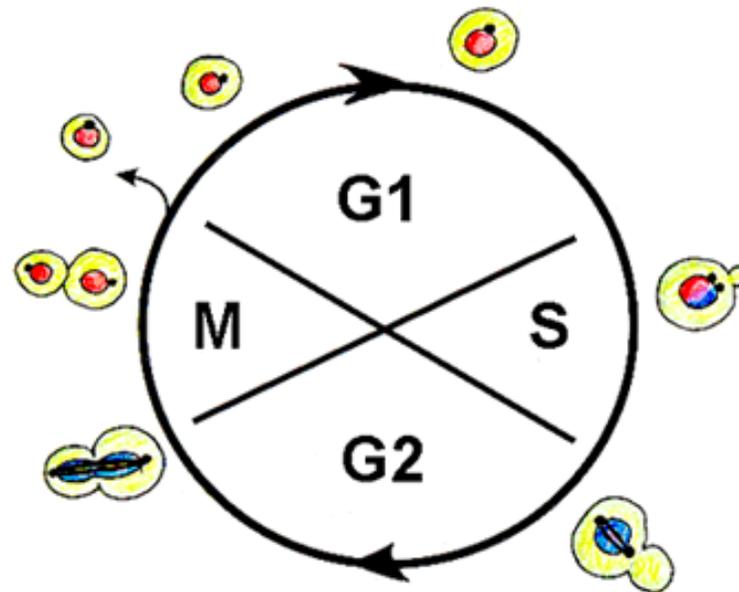
- <http://www.uky.edu/LCC/BSN/BIO/Biology/Labs/BSL110/110Lab2/Lab2Animations.html>

## Un'altra immagine delle fasi della mitosi in una cellula animale

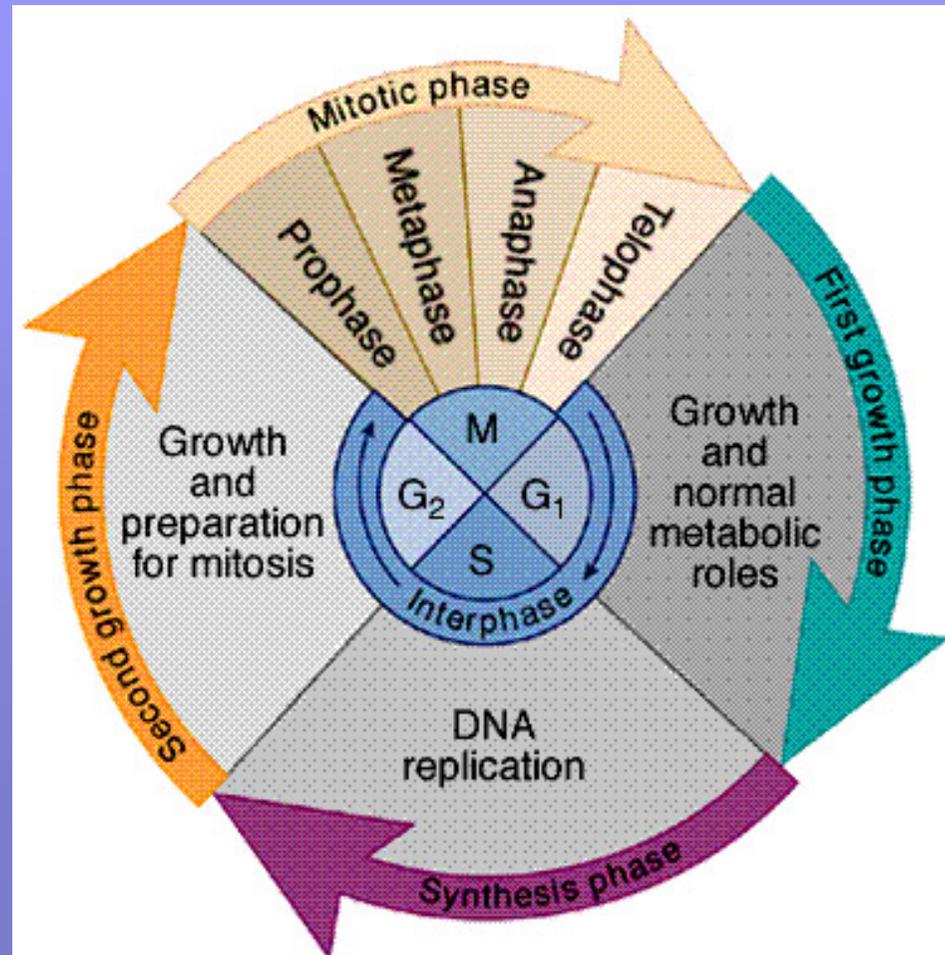


# La divisione ineguale del citoplasma di *Saccharomyces cerevisiae*

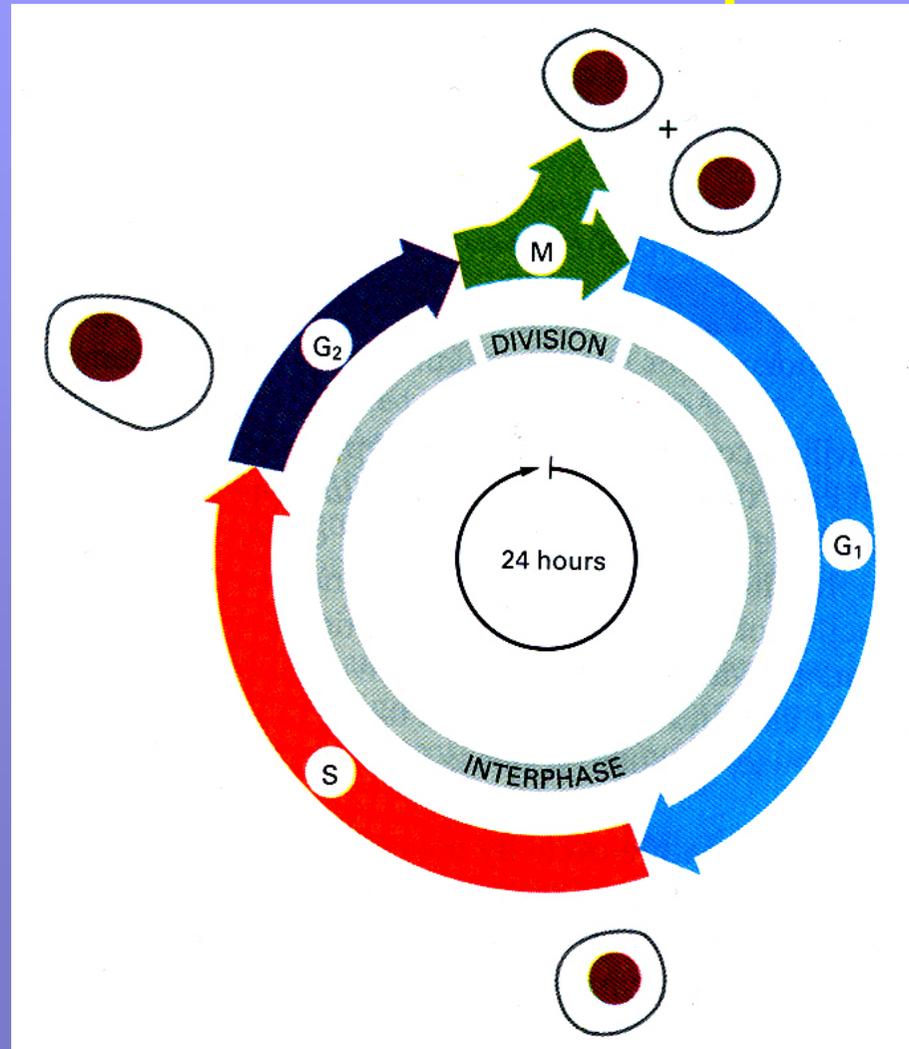
## Mitotic cell cycle



# Le fasi del ciclo cellulare



# Durata delle fasi del ciclo cellulare in un eucariote superiore

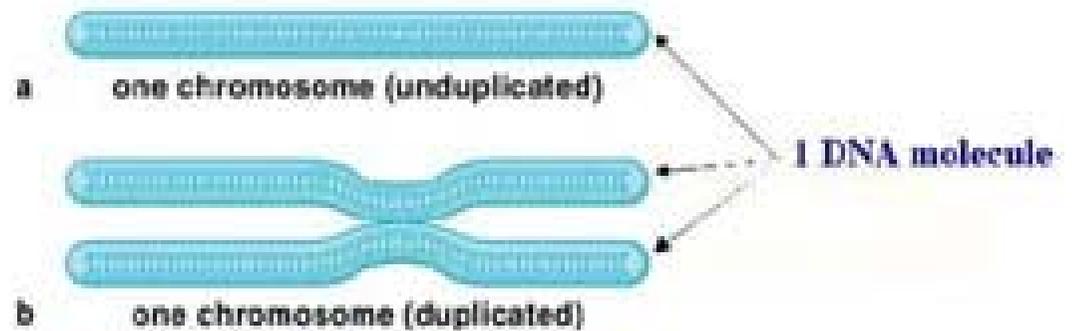


# interfase

- Si duplica il DNA e i cromosomi vengono ad essere così costituiti da 2 cromatidi identici, uniti a livello del centromero
- Con la duplicazione del DNA devono anche essere sintetizzate molecole di istoni in quantità opportuna
- Si duplicano i centrioli, che restano vicini tra loro a livello del centrosoma

# La formazione dei cromosomi inizia in interfase (fase S) con la duplicazione

## Chromosomes are made of DNA molecules



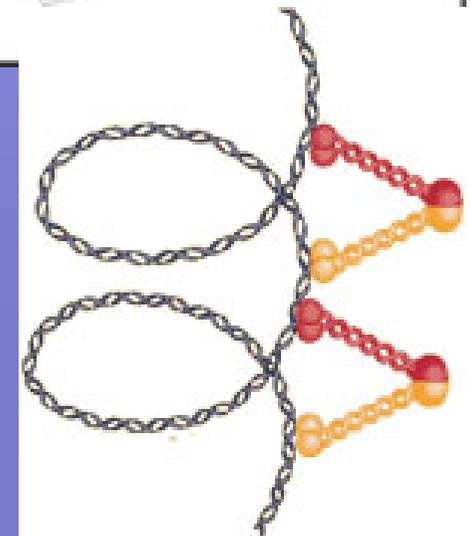
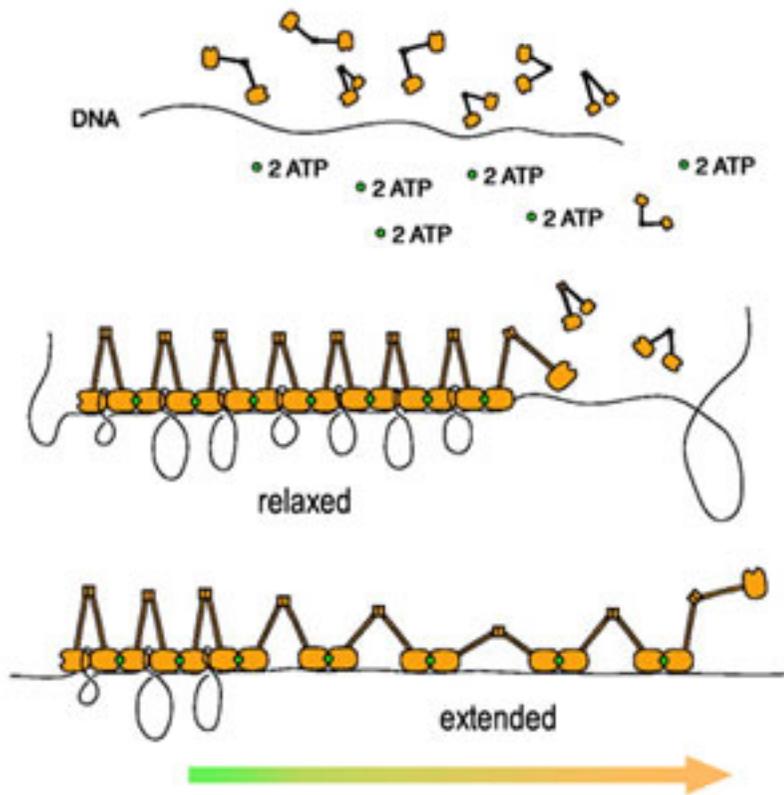
# profase

- Il DNA si condensa e i cromosomi divengono visibili come tali (la condensazione del DNA richiede la fosforilazione di istoni e di altre molecole, tra cui la *condensina*)
- Si forma il cinetocore a livello dei centromeri
- Le proteine della lamina vengono fosforilate e si depolimerizzano; anche molte proteine del poro si fosforilano e il poro si disaggrega: in tal modo l'involucro nucleare può essere allontanato ad opera dei microtubuli; inoltre si perde la connessione DNA-lamine
- I microtubuli si riorganizzano e contribuiscono a disaggregare l'involucro nucleare (fosforilazione di MAP)
- I centrioli iniziano ad allontanarsi verso i poli
- Il citoscheletro di actina si riorganizza (fosforilazione della miosina e di altre proteine associate all'actina)

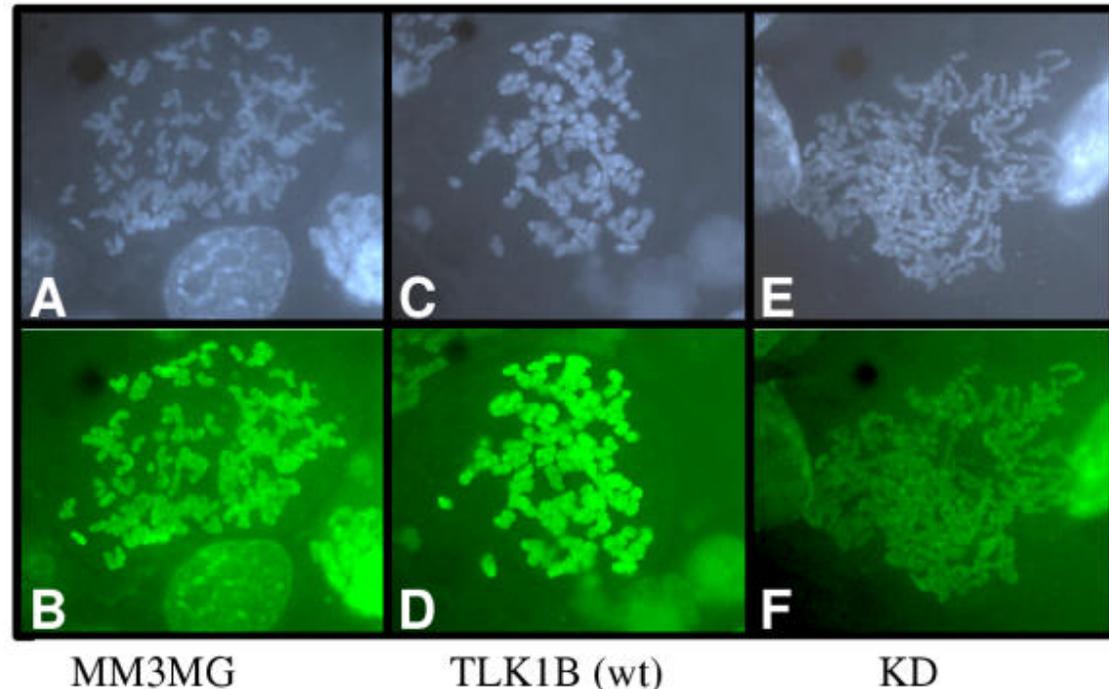
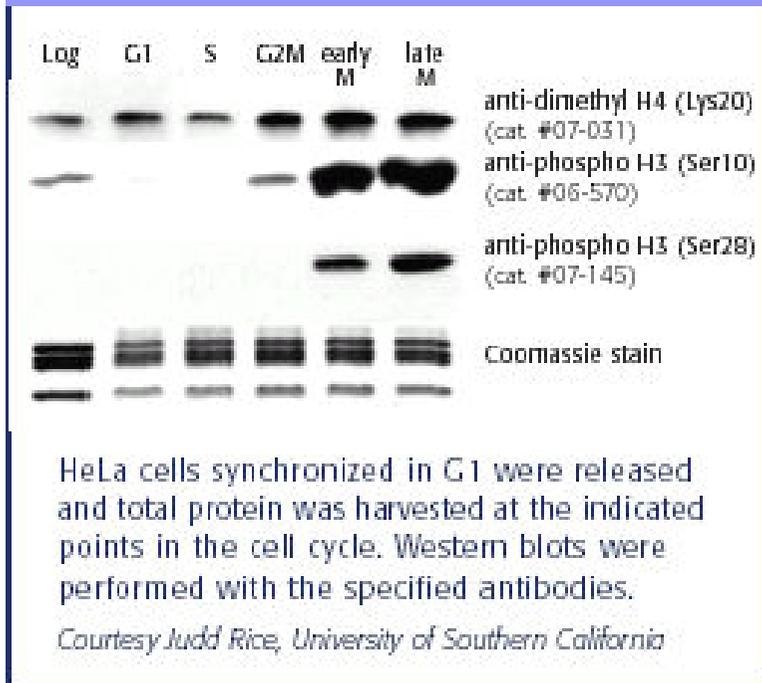
# Profase: la condensazione del DNA

-

## il ruolo della condensina



# Profase: la condensazione del DNA - il ruolo della fosforilazione degli istoni



**La  
fosforilazione  
degli istoni  
nelle varie fasi  
del ciclo  
cellulare**

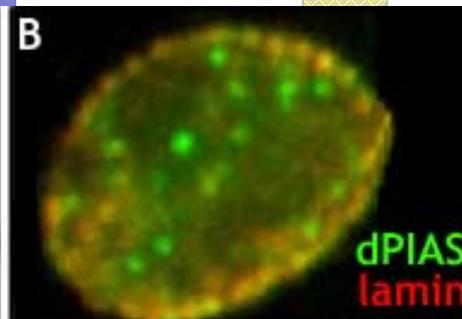
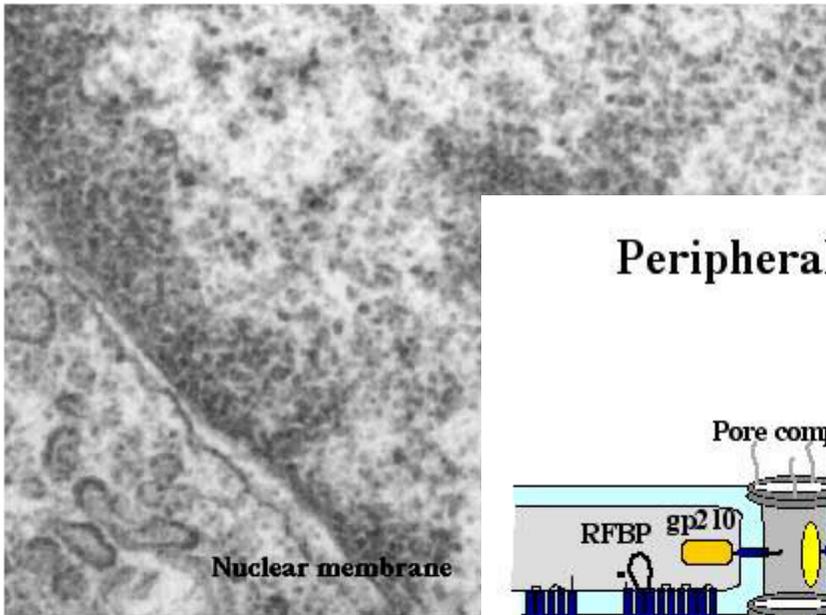
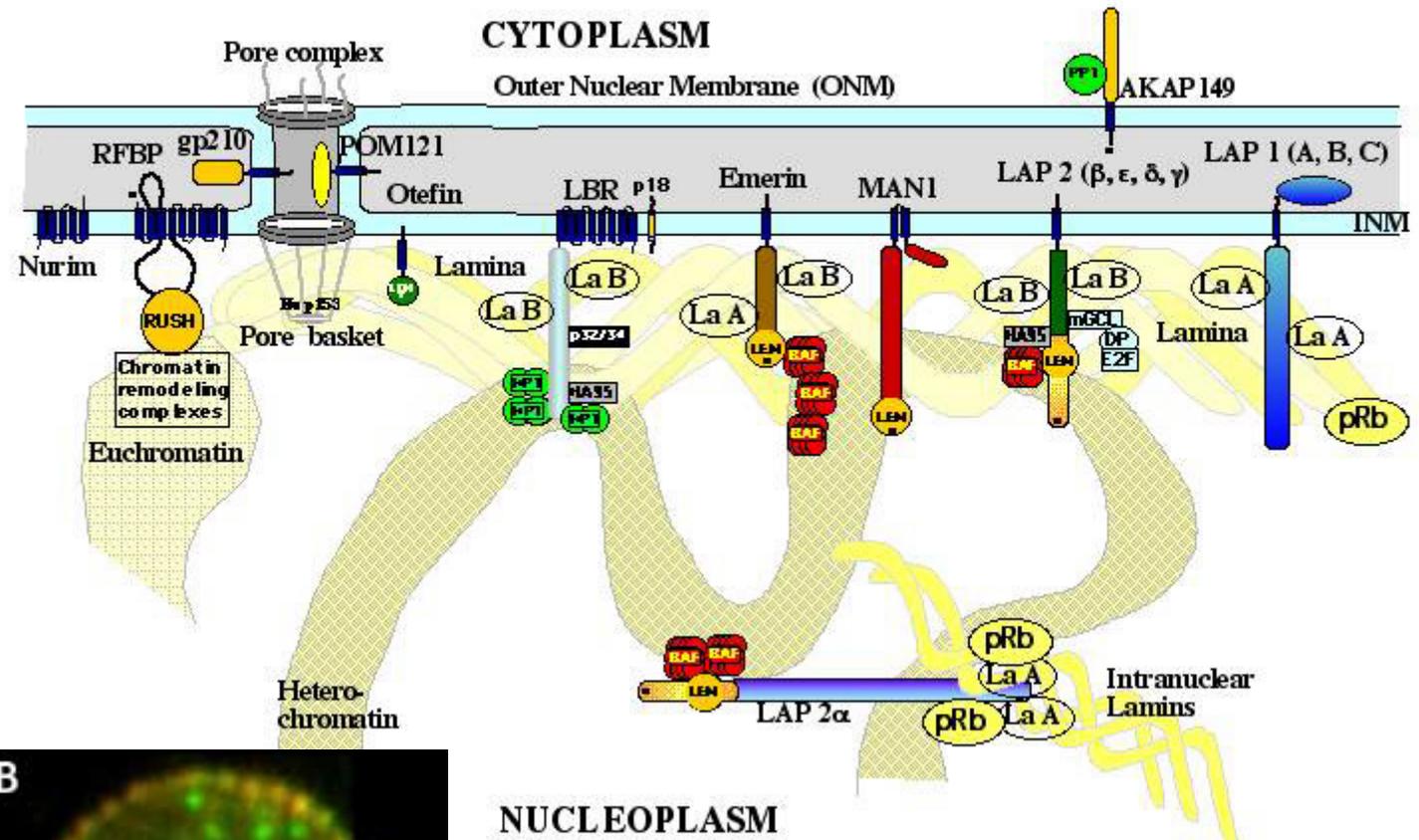
**Istone  
H3  
normale**

**Istone H3  
over-  
espresso**

**Istone H3  
mutante che  
non viene  
fosforilato**

# La lamina nucleare

Peripheral lamina and internal lamin structures organize nuclear and chromatin structure



# Dinamica delle lamine e delle proteine ad esse associate

[http://www.usask.ca/biology/biol316/316questions/Jan22\\_97.html](http://www.usask.ca/biology/biol316/316questions/Jan22_97.html)

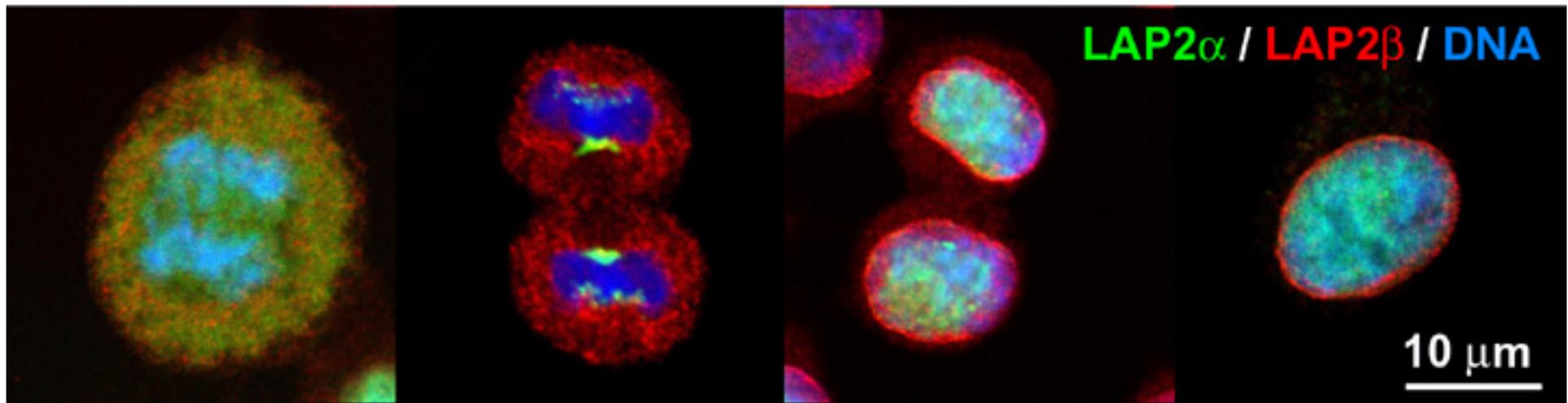
- <http://www.meduniwien.ac.at/medbch/Biochemistry/foisnerproject1.htm>

Anaphase

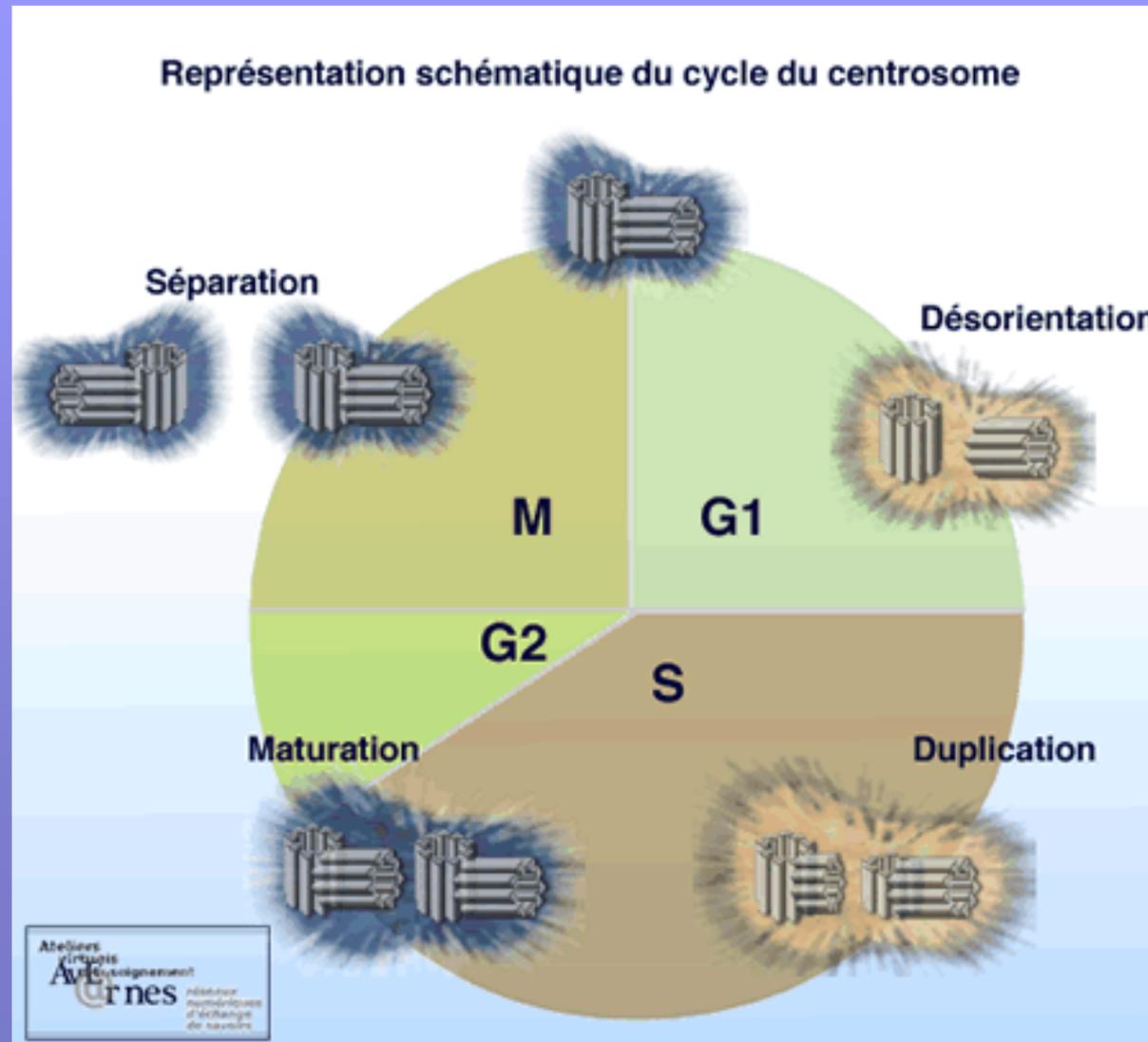
Telophase

G1 phase

S-phase



# La duplicazione dei centrosomi



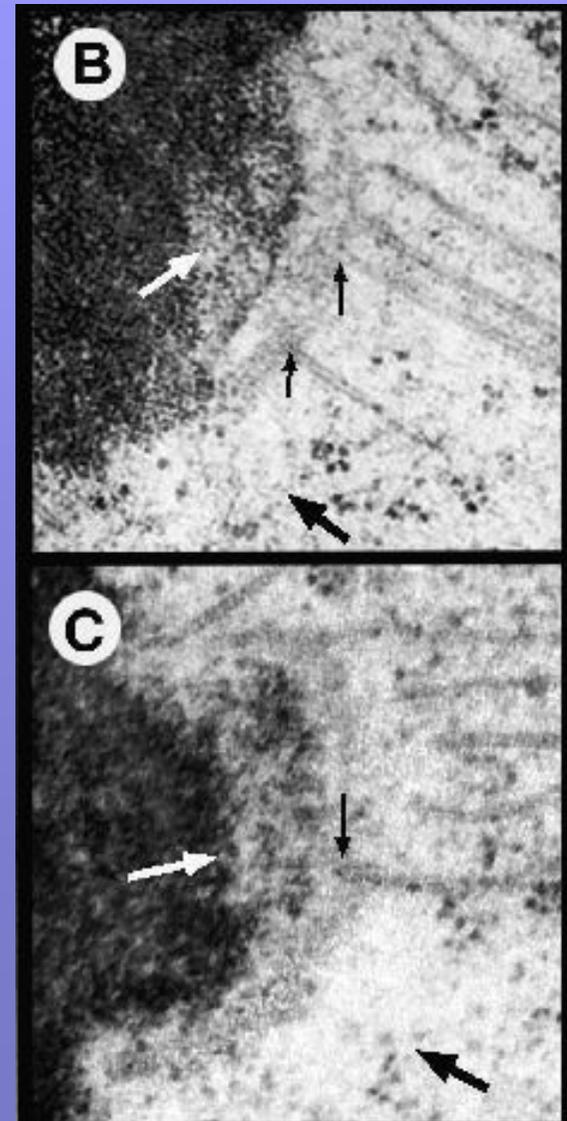
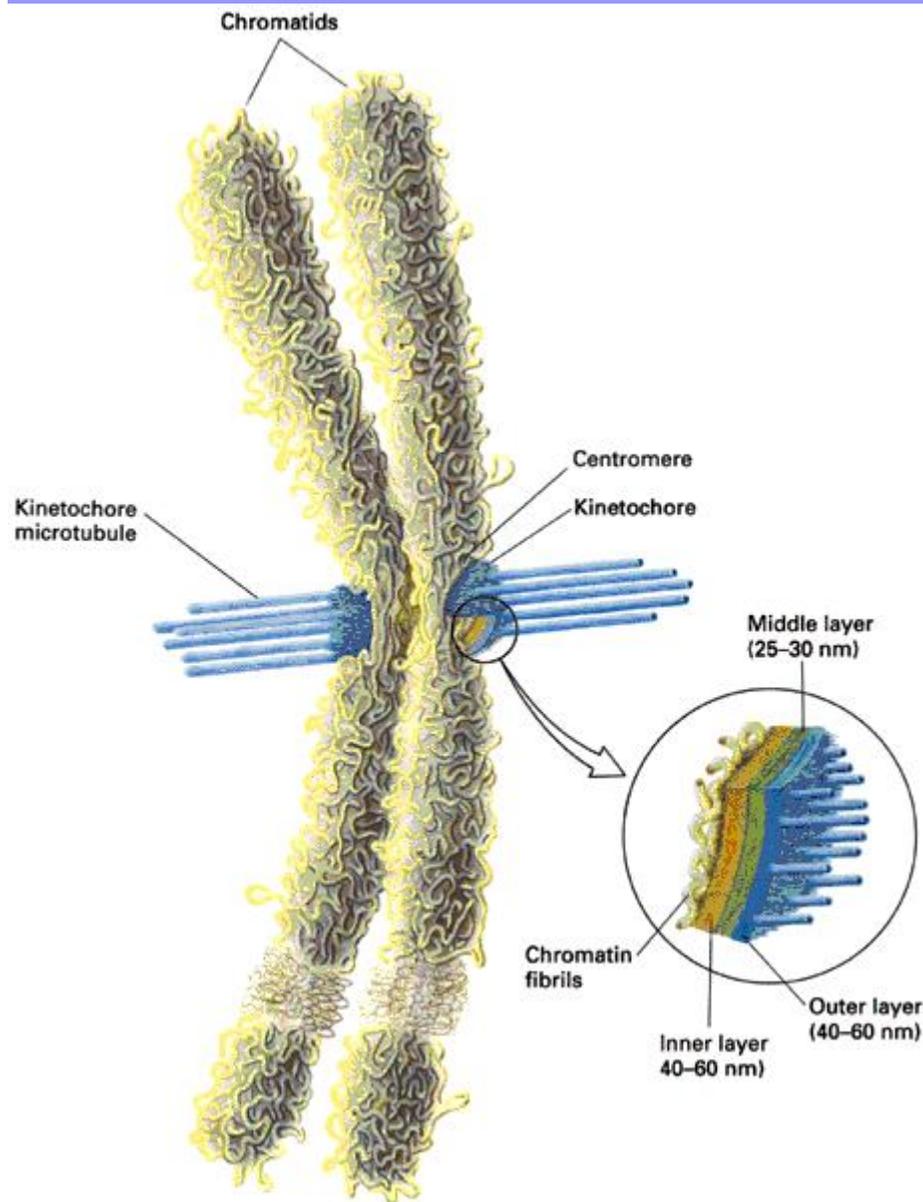
# prometafase

- I microtubuli si legano al cinetocore da entrambi i lati del centromero
- I microtubuli posizionano i cromosomi in piastra equatoriale
- Si organizza il fuso mitotico nelle sue tre componenti principali: fibre cromosomiche, fibre polari, fibre dell'aster, con le relative proteine-motore

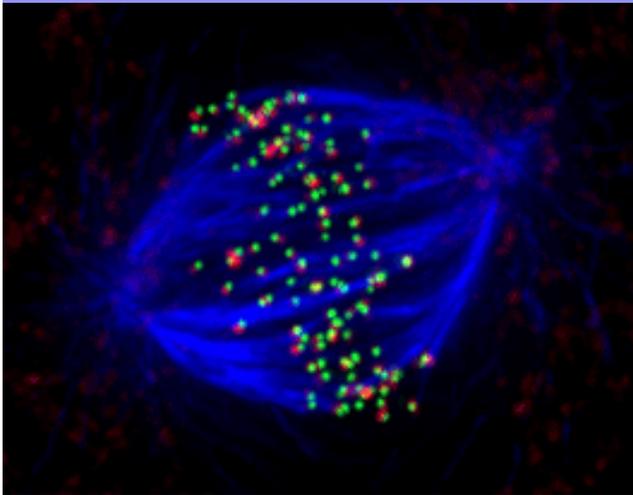
# metafase

- I cromosomi si allineano sul piano equatoriale
- Controllo del perfetto allineamento e attivazione del complesso che promuove l'anafase

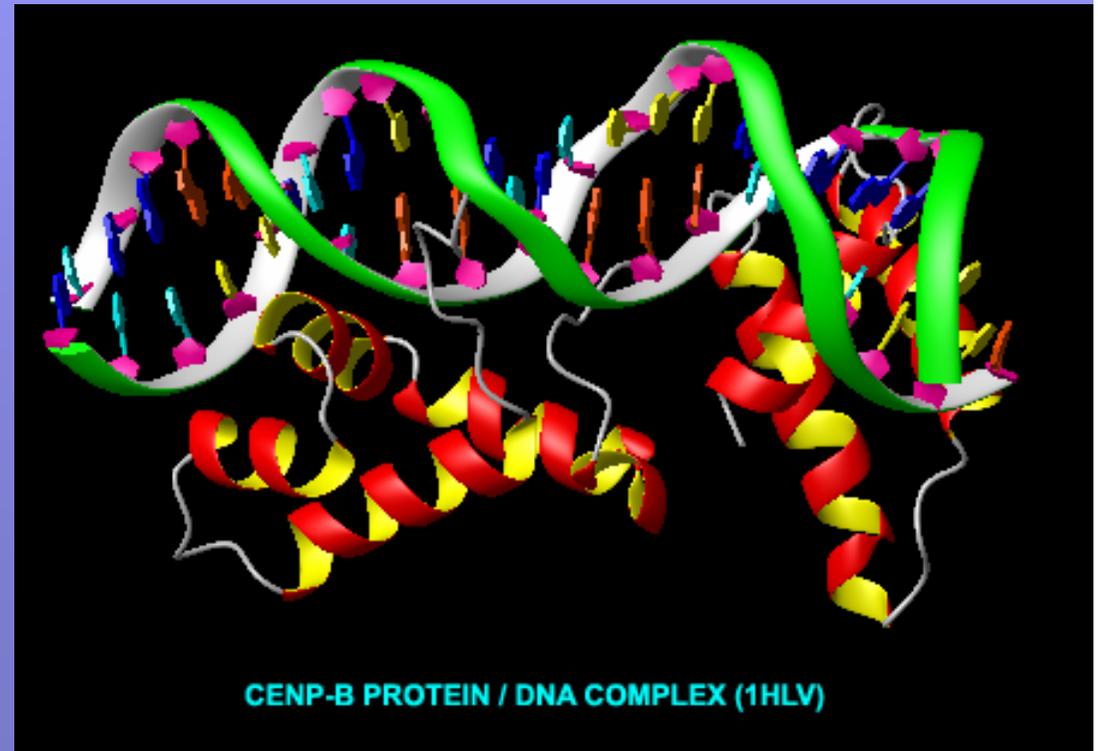
# La struttura del cinetocore



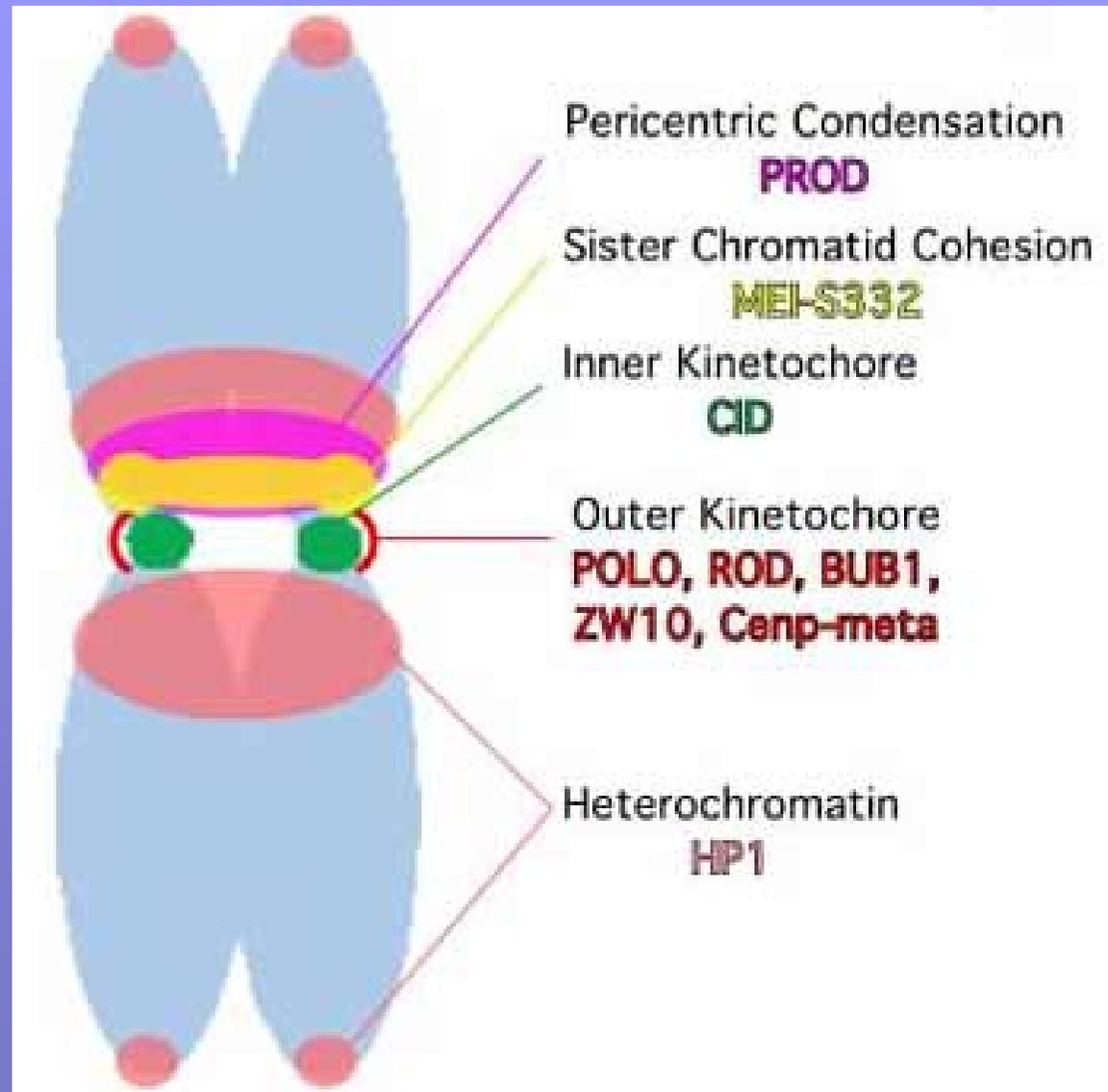
# Le proteine associate al cinetocore



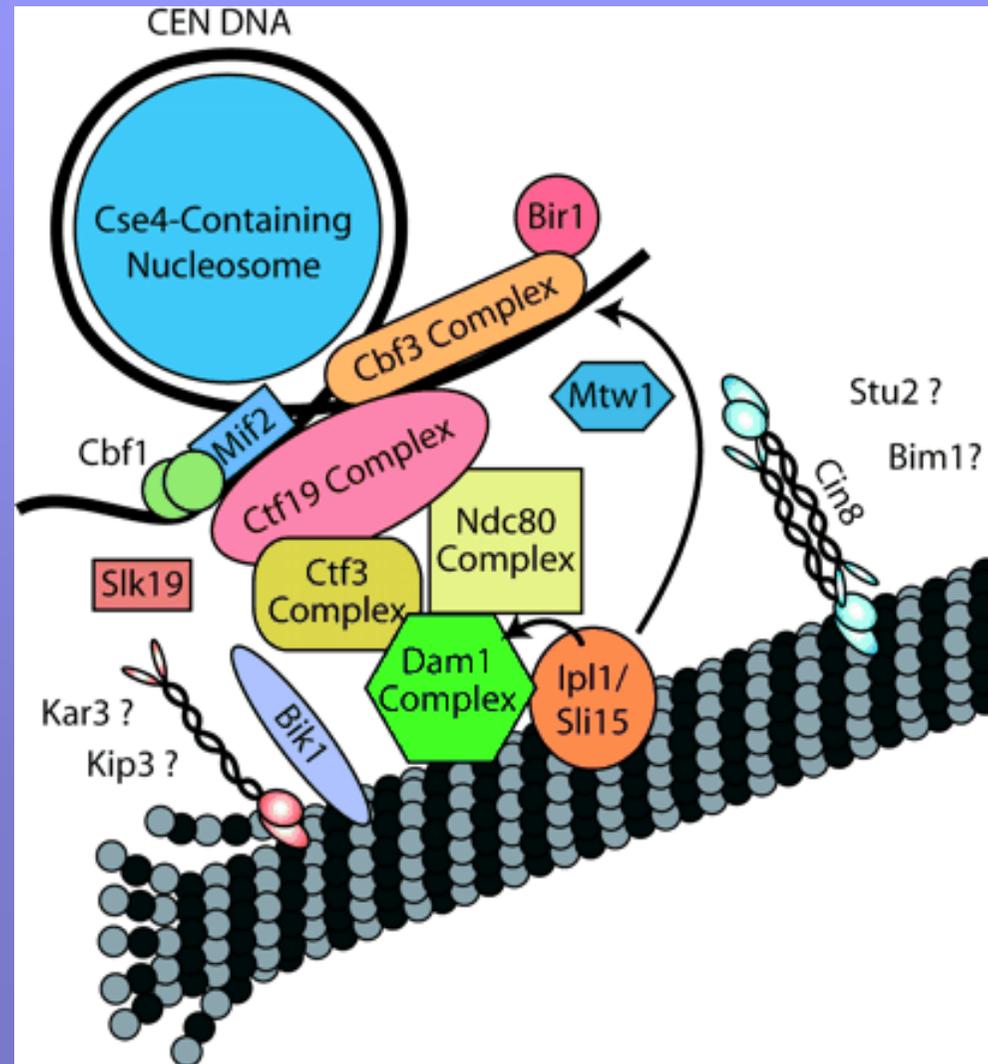
La fluorescenza  
evidenzia due delle  
proteine più abbondanti  
del cinetocore, CENP-A  
e CENP-B



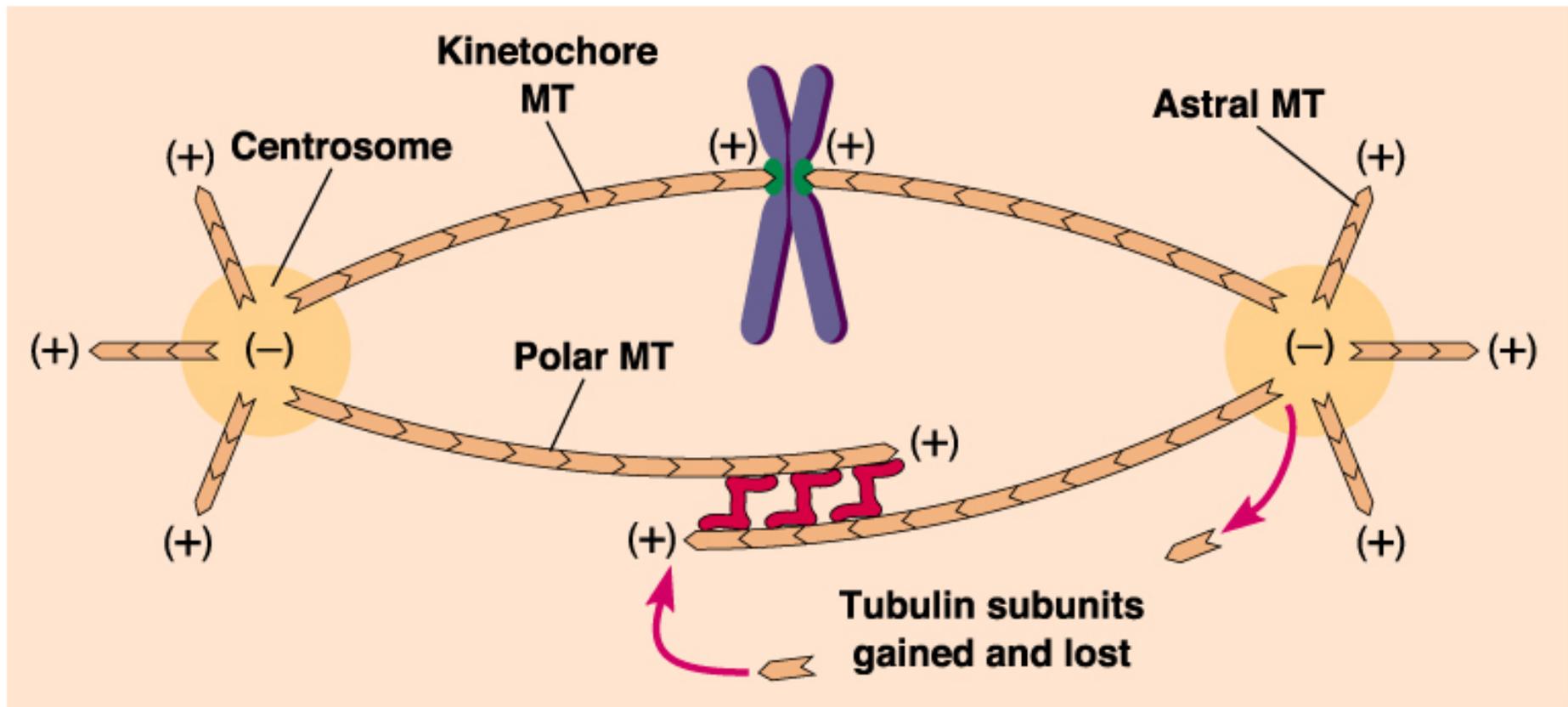
<http://taputea.lbl.gov/research/cen/kinetochore%20structure/cenregionproteins/>



# La struttura del cinetocore del lievito



# La dinamica dei microtubuli in mitosi



# anafase

- La coesina localizzata ai centromeri si disaggrega, consentendo la separazione dei due cromatidi fratelli
- I microtubuli cromosomici si accorciano all'estremità (+), "tirando" i cromosomi verso i poli (motori di dineina)
- I microtubuli polari si respingono nella zona di sovrapposizione (motori di kinesina) e si allungano, determinando un allungamento dell'intera cellula
- I microtubuli dell'aster trattengono l'aster vicino alla membrana, ancorandolo (altre proteine motore)
- Per effetto di queste azioni, la cellula si allunga mentre i cromosomi si allontanano verso i poli

## Miosina e microtubuli nella mitosi

<http://raven.zoology.washington.edu/celldynamics/gallery/liveLabel.html>

## Tubulina nel fuso mitotico

<http://petrus.ncl.ac.uk/urchins/movies4.html>

<http://taputea.lbl.gov/movies/tubes2slow.mov>

## I microtubuli in interfase e le loro modificazioni in mitosi

<http://www.tsukita.jst.go.jp/kiyosue/cytoskeleton.html>

***PRIMA DI ENTRARE IN MITOSI LA CELLULA SI ASSICURA DI***

- **AVERE UN DNA INTEGRO**
- **AVER RAGGIUNTO UN PRECISO RAPPORTO NUCLEO/CITOPLASMA (accrescimento)**
- **(PER GLI ORGANISMI PLURICELLULARI) CHE L'ORGANISMO NECESSITI DI QUELLA DATA MITOSI (fattori di crescita e altri stimoli mitotici)**

***LE FASI DEL CICLO CELLULARE SI SUSSEGUONO ORDINATAMENTE IN MODO DA ASSICURARE CHE***

- **IL CICLO CELLULARE PROSEGUA IN UNA SOLA DIREZIONE (cioè non torni indietro)**
- **OGNI FASE SIA STATA COMPLETATA PRIMA CHE LA SUCCESSIVA ABBA INIZIO**
- **NON SI SIANO CREATE SITUAZIONI DI DANNO AL DNA**
- **I CROMOSOMI SIANO RIPARTITI NEL MODO GIUSTO TRA LE CELLULE FIGLIE**

[The Nobel Assembly at Karolinska Institutet](#)

has today decided to award The Nobel Prize  
in Physiology or Medicine for 2001

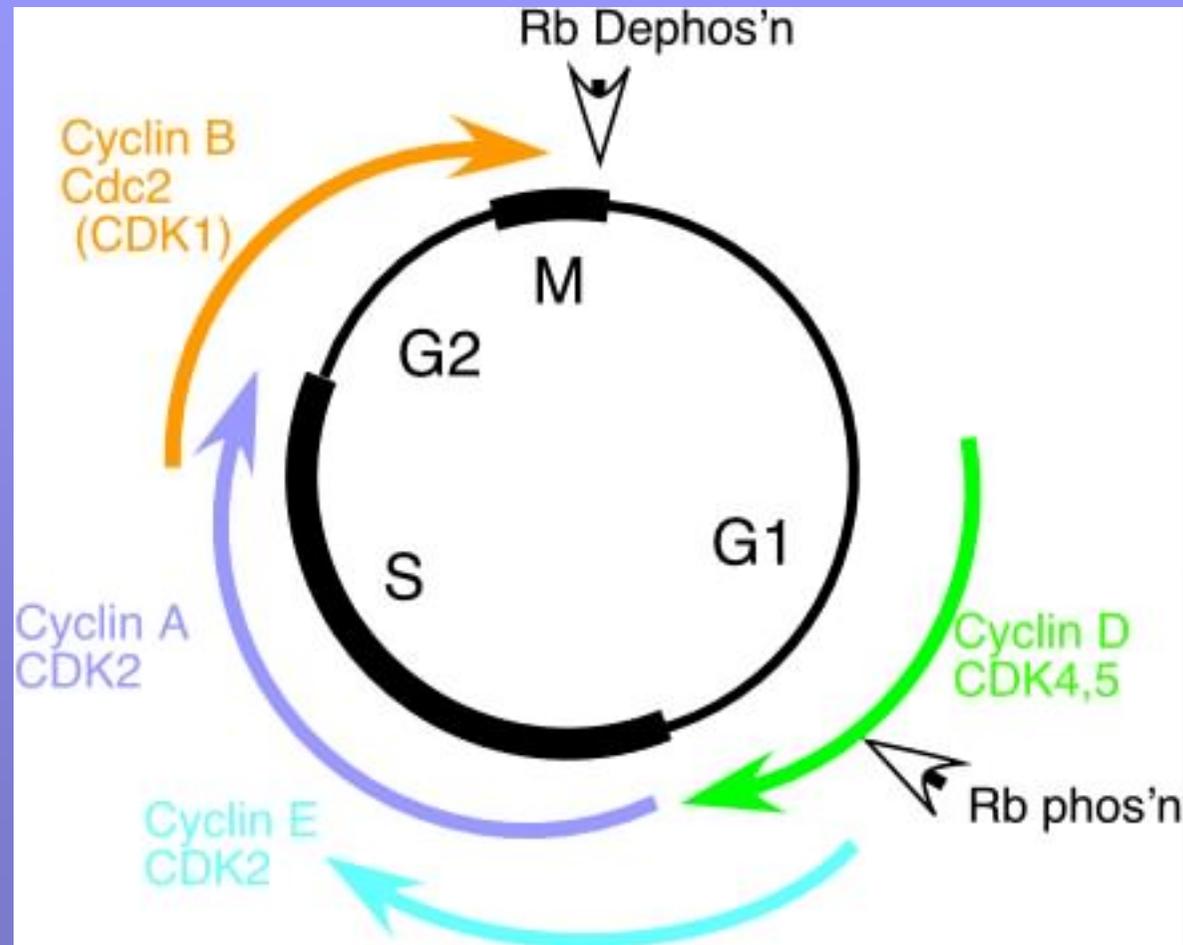
jointly to

**Leland H. Hartwell, R. Timothy (Tim) Hunt  
and Paul M. Nurse**

for their discoveries of  
**"key regulators of the cell cycle"**

[http://nobelprize.org/medicine/laureates/  
2001/press.html](http://nobelprize.org/medicine/laureates/2001/press.html)

# I complessi Ciclina- CDK controllano la progressione del ciclo cellulare



# La regolazione della progressione in G<sub>1</sub>

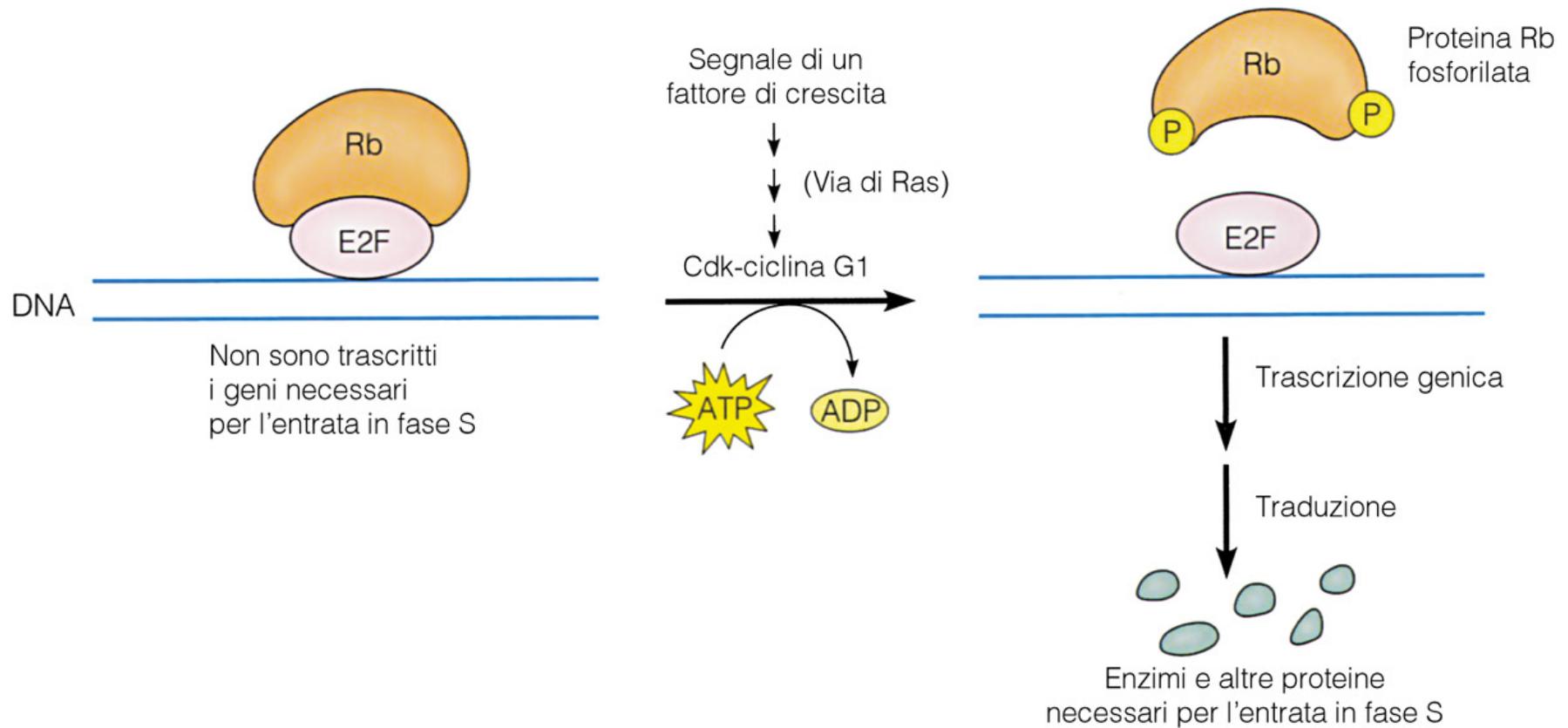
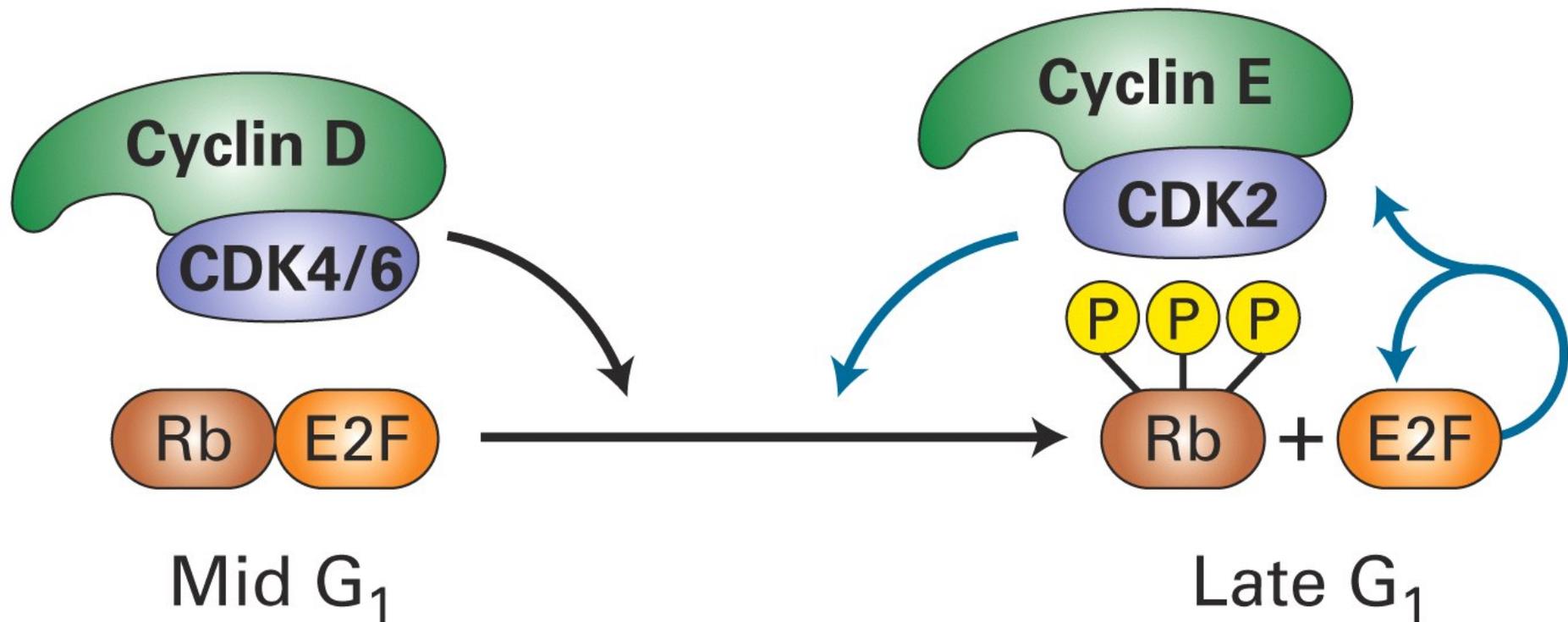


Figura 17-36

## Controllo della progressione in G<sub>1</sub> nei mammiferi e superamento del punto di restrizione



# L'MPF viene regolato da due attività chinasiche, una attivatoria e una inibitoria

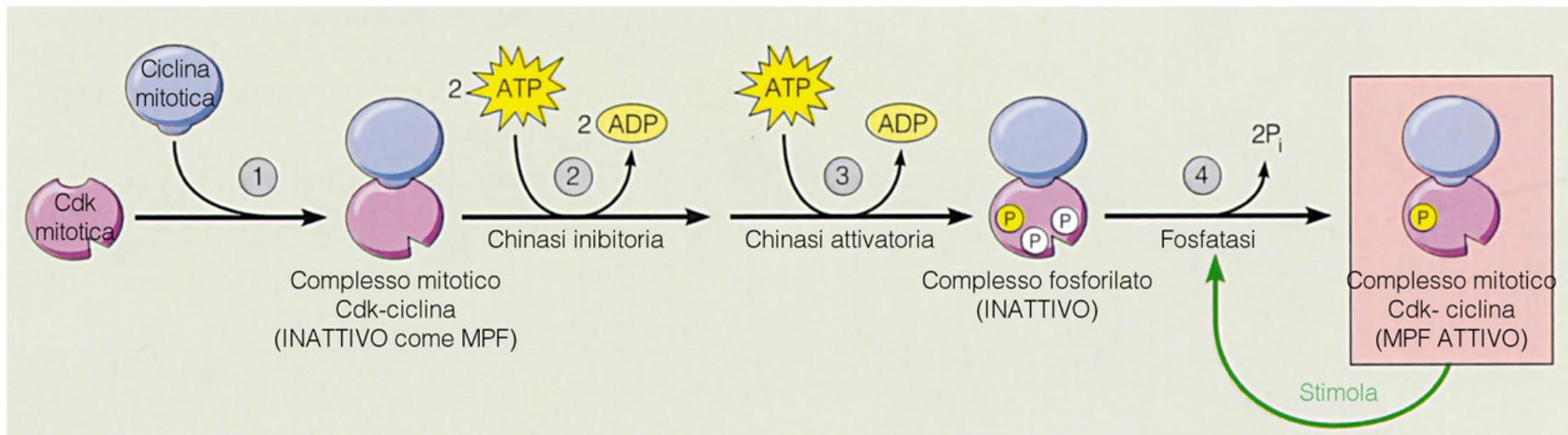


Figura 17-34

# Le funzioni di MPF

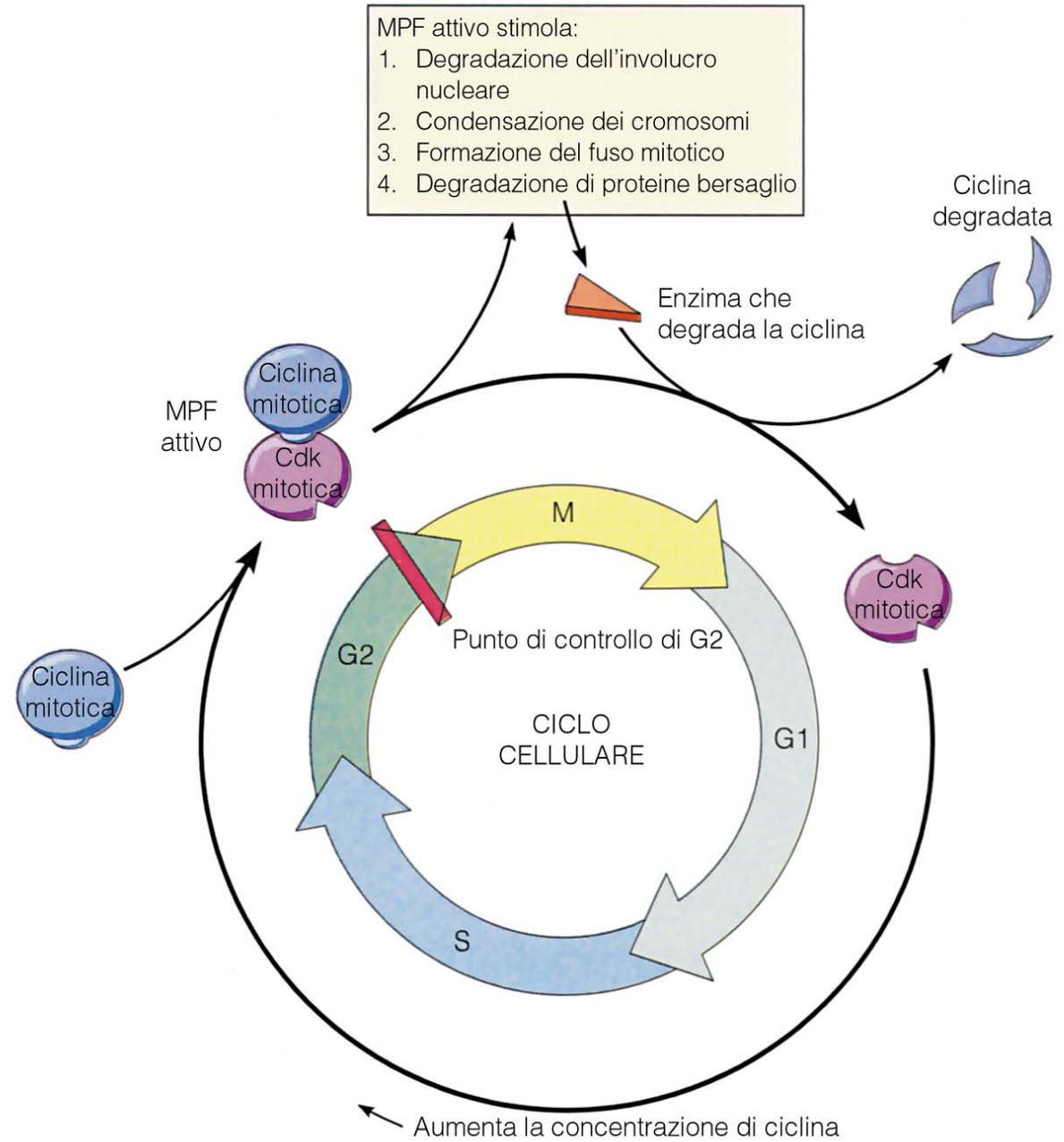


Figura 17-35

# I punti di controllo del ciclo cellulare nei mammiferi

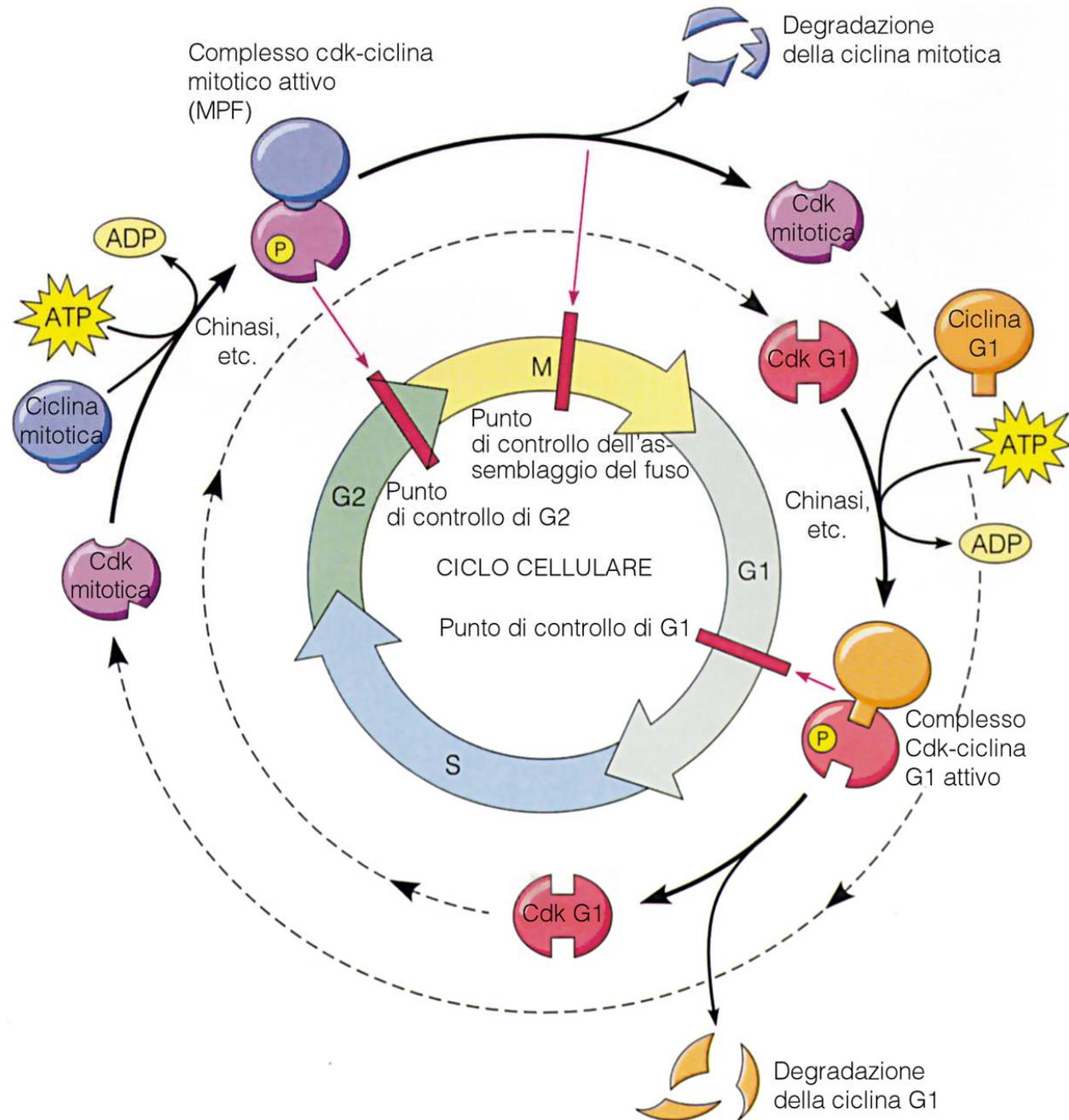
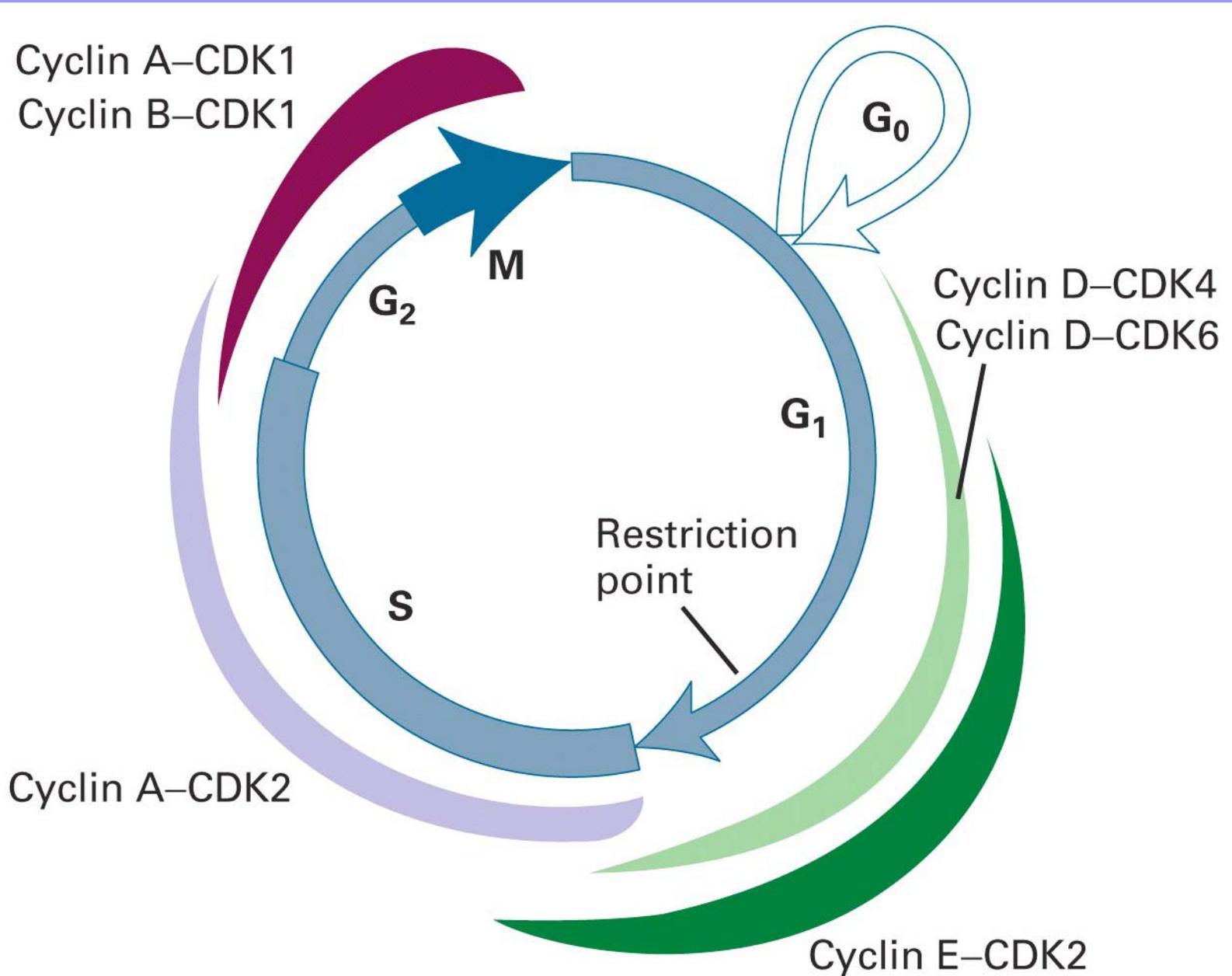
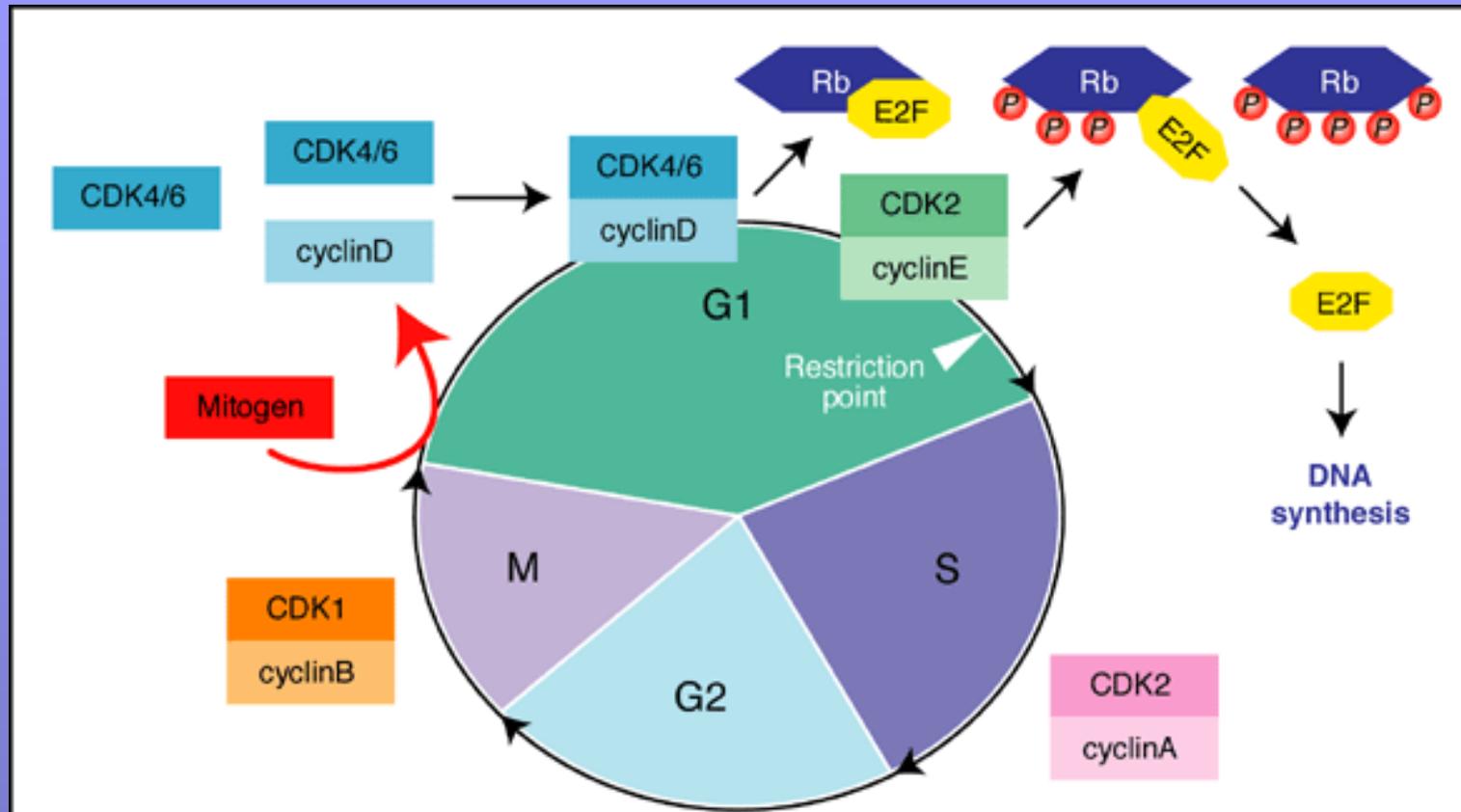


Figura 17-37

# I complessi ciclina-CDK dei mammiferi



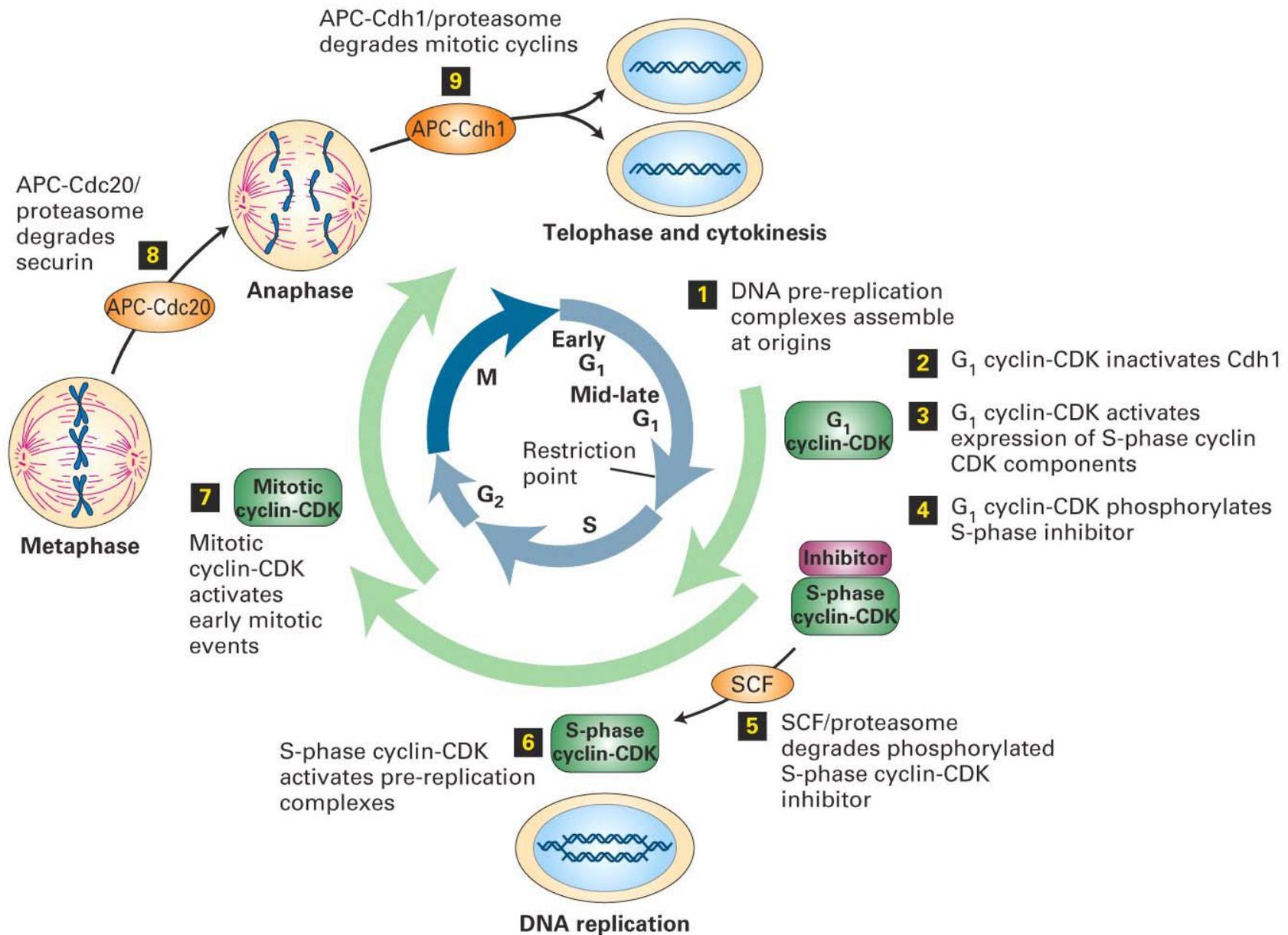
# I complessi ciclina-CDK controllano la progressione del ciclo cellulare



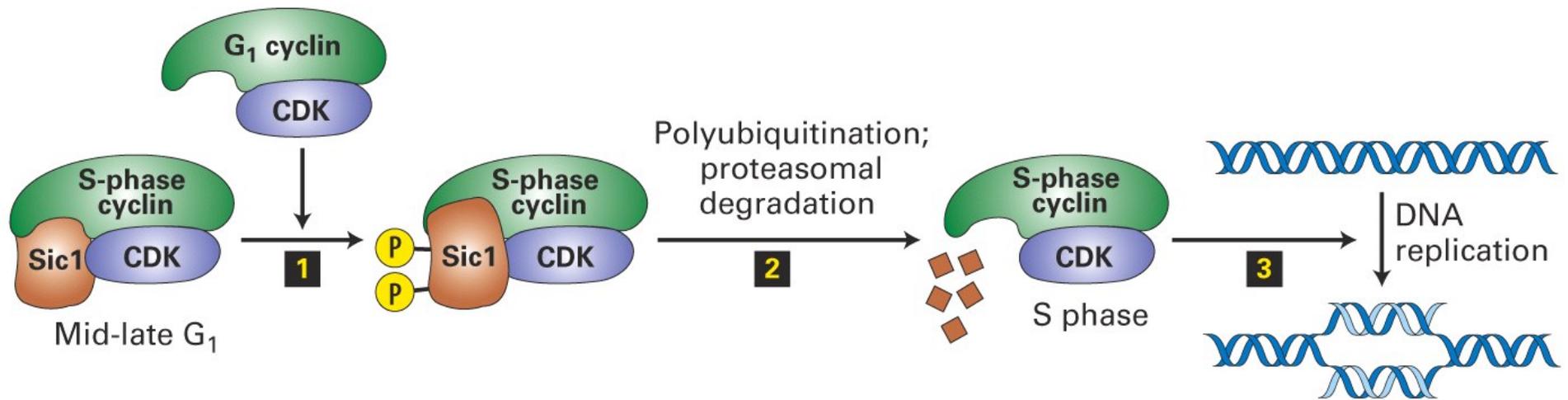
Mitogens drive cell cycle progression by induction of cyclinD and inactivation of the retinoblastoma (Rb) protein

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

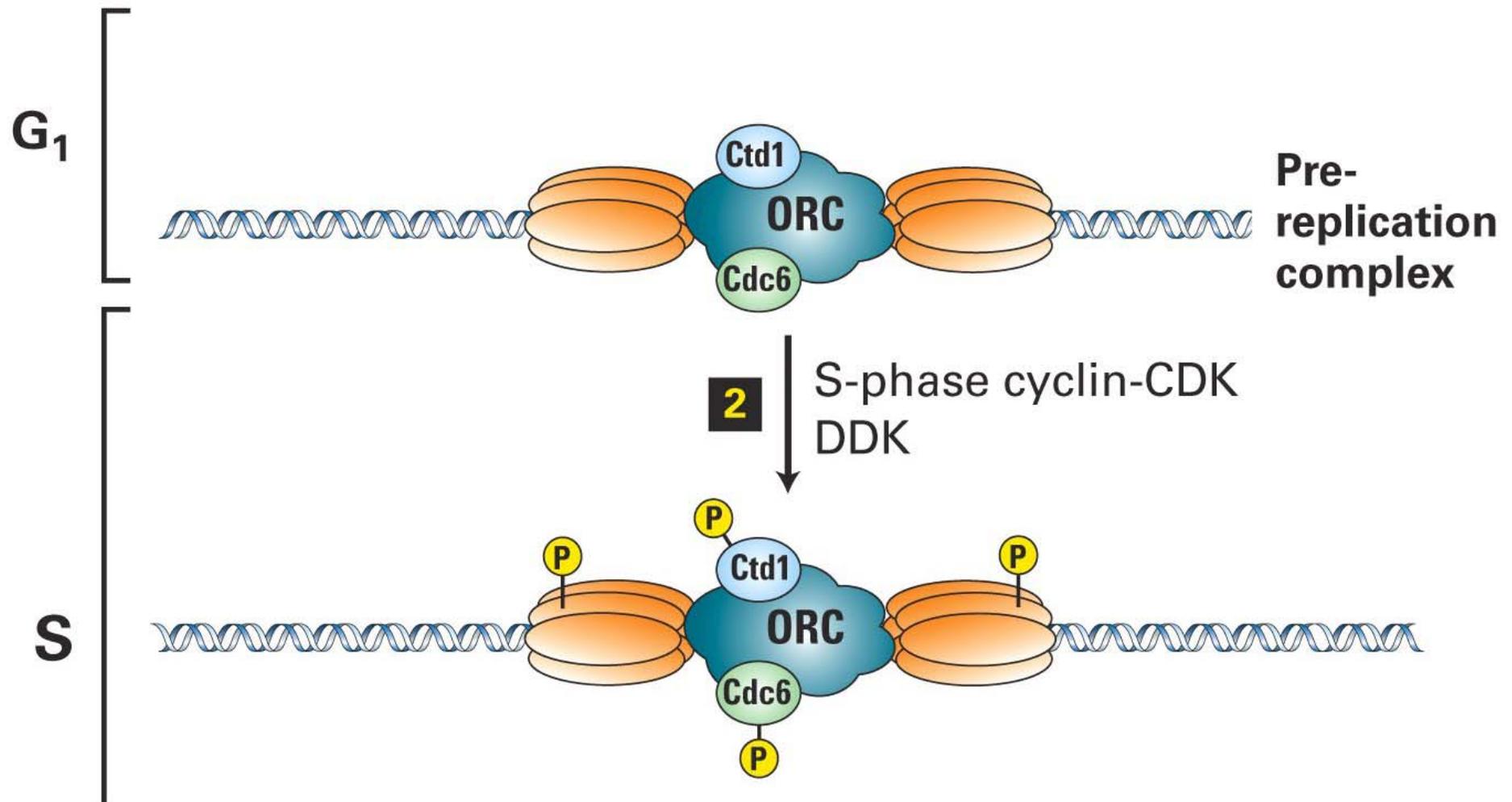
# Schema generale del controllo del ciclo mitotico



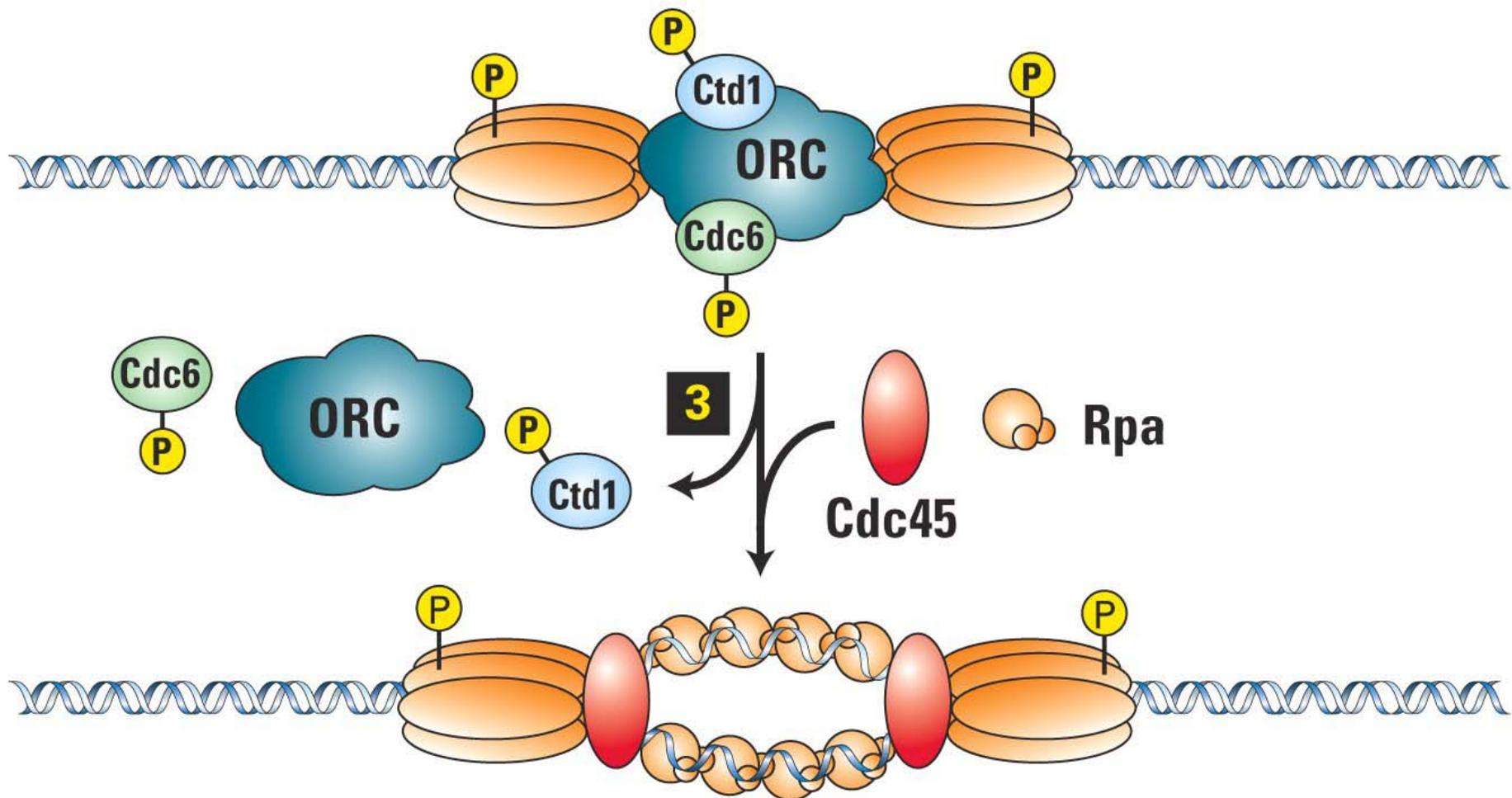
L'inibitore del complesso ciclina-CDK di fase S viene degradato dalla fosforilazione ad opera del complesso ciclina E-CDK2 e la fase S può iniziare



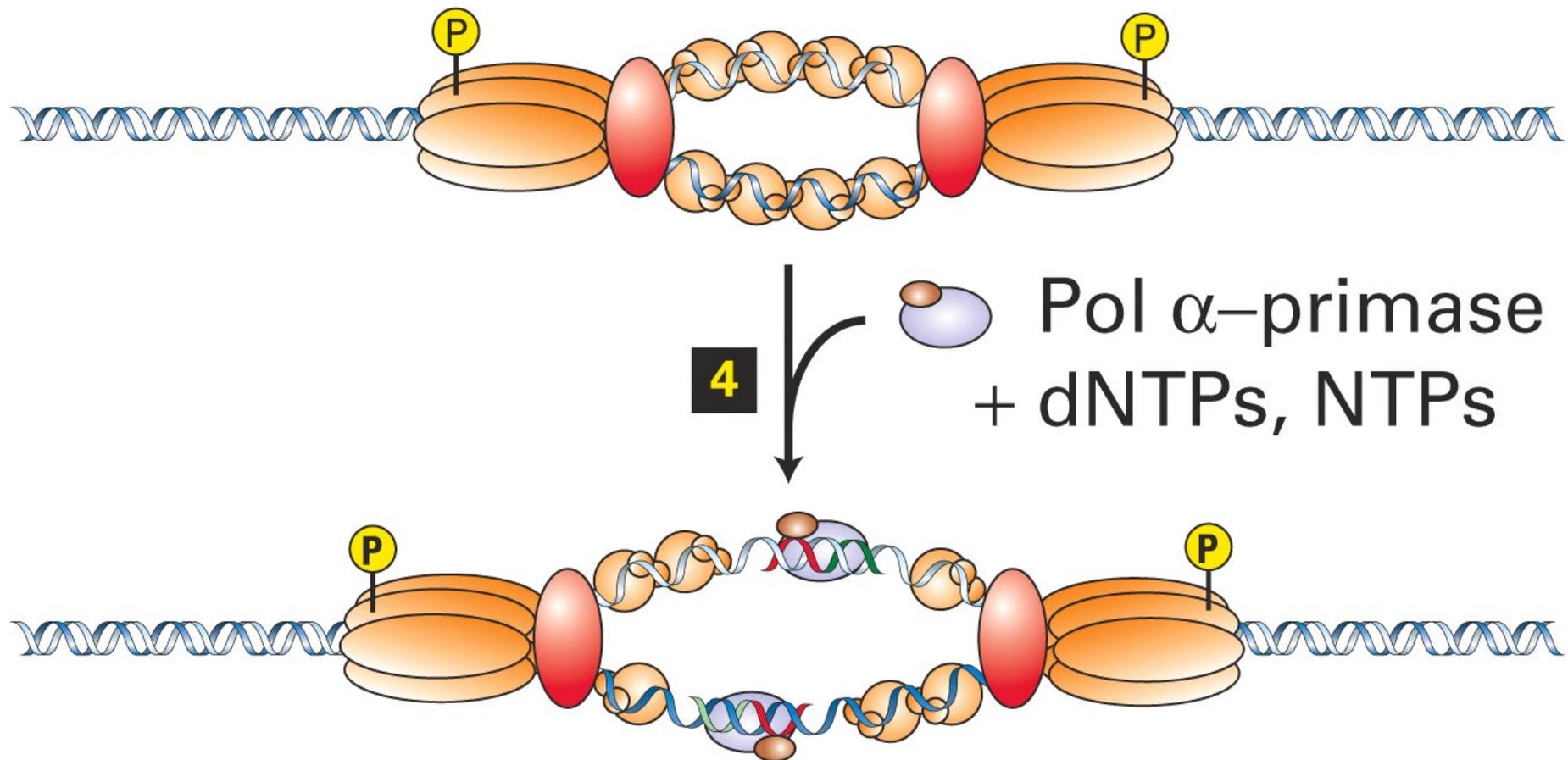
# Le origini della replicazione: i complessi ciclina-CDK di fase S fosforilano il complesso di pre-replicazione



## Le origini della replicazione: la fase S (inizio)

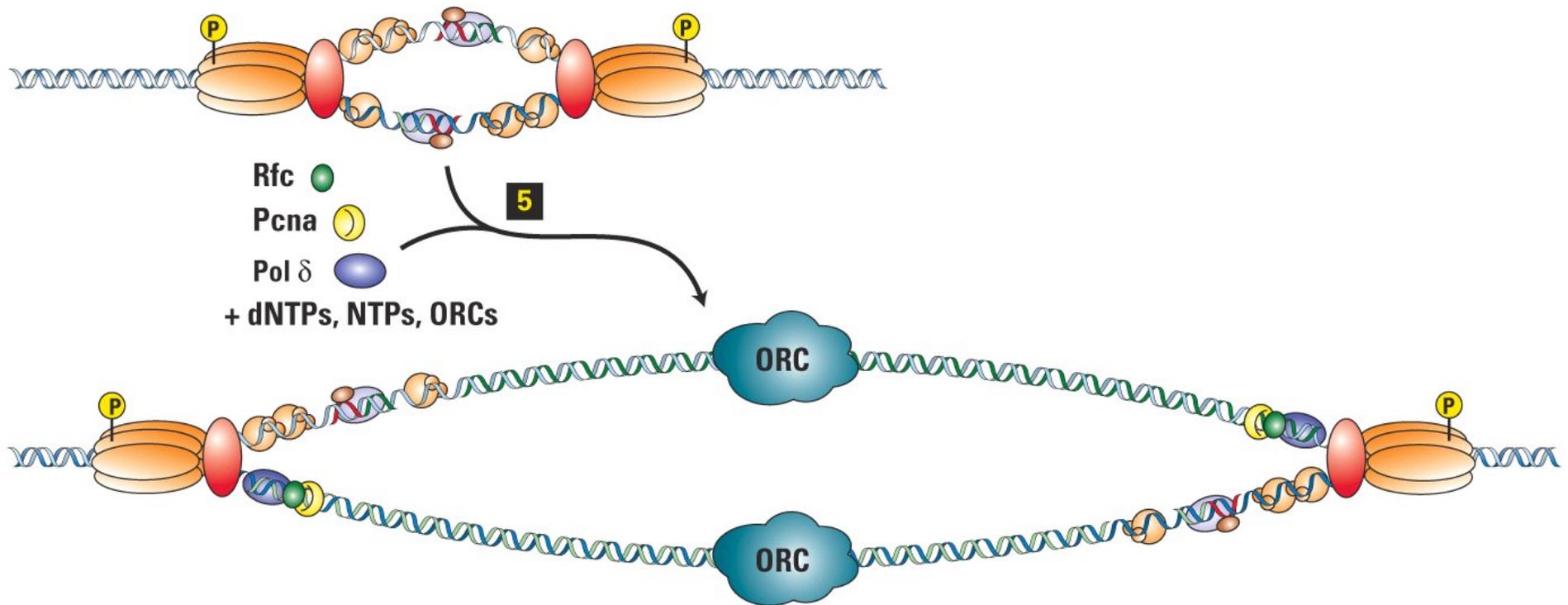


## Le origini della replicazione: la fase S (continuazione)

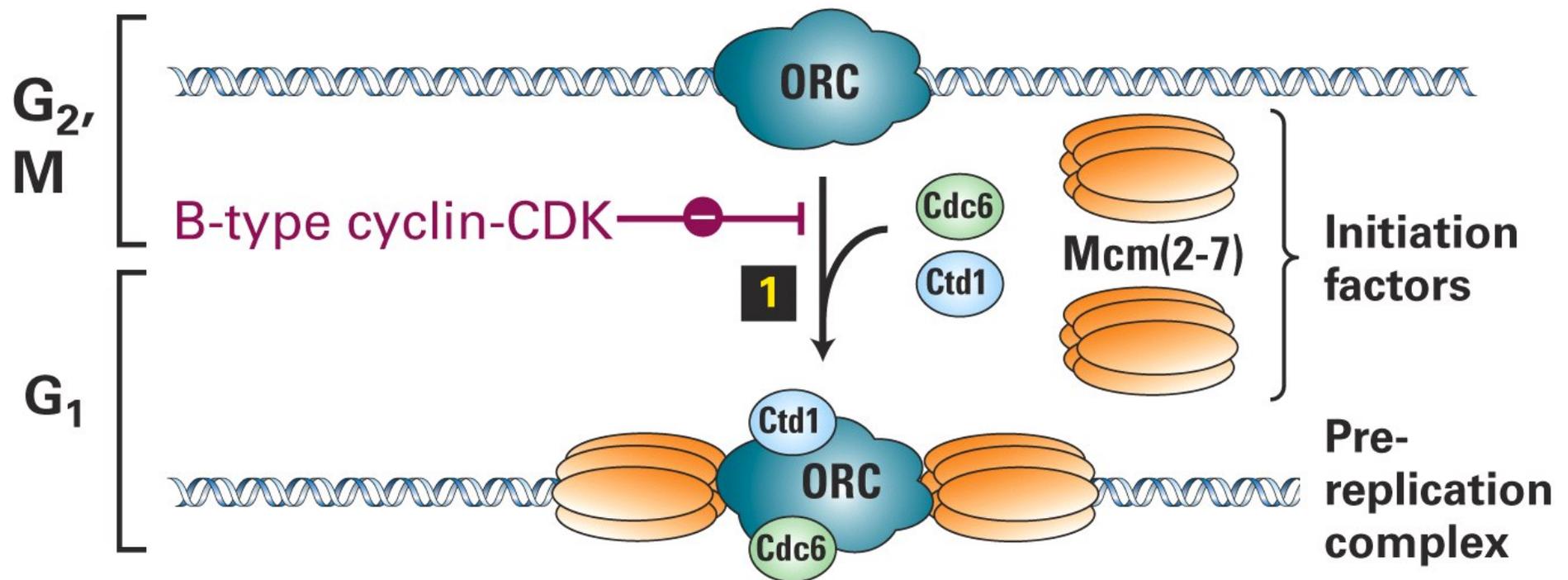


# Le origini della replicazione: la fase S (continuazione)

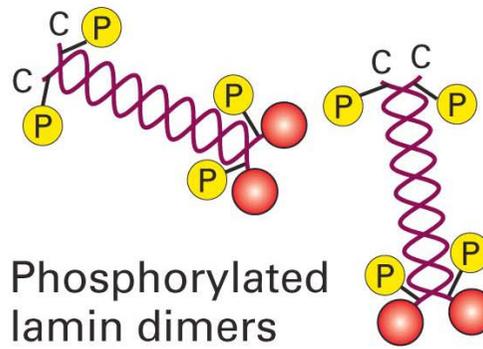
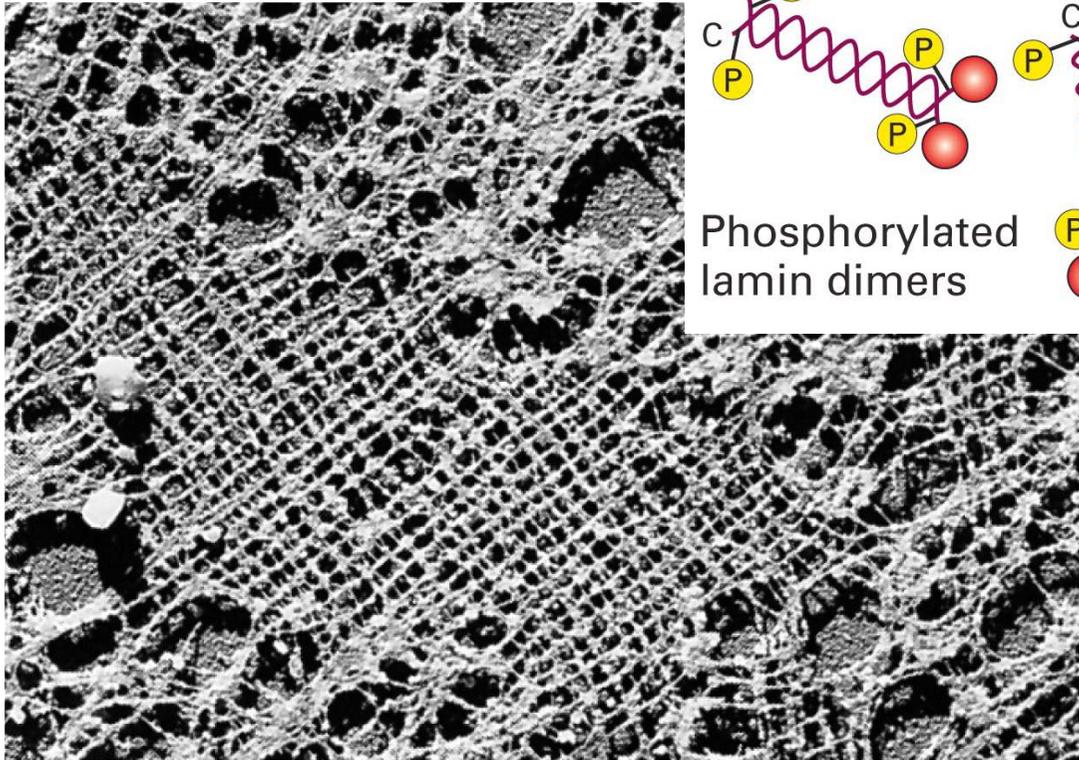
Perdurando la fosforilazione di alcune proteine, ai siti di inizio non può ri-assemblarsi il complesso di pre-replicazione



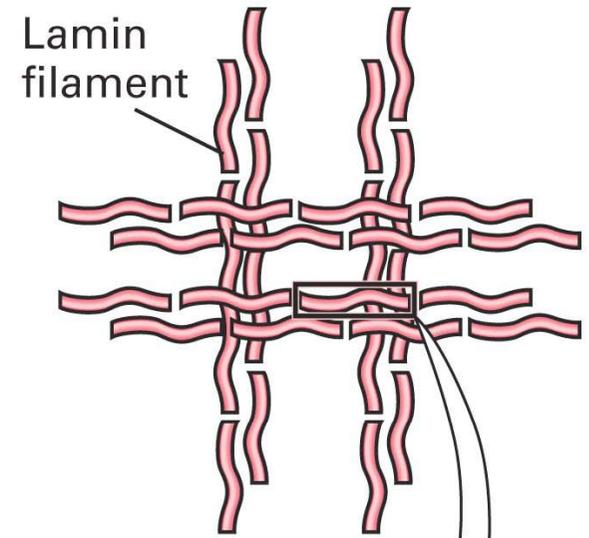
# Le origini della replicazione: dopo la mitosi si possono ri-assemblare i complessi di pre-replicazione



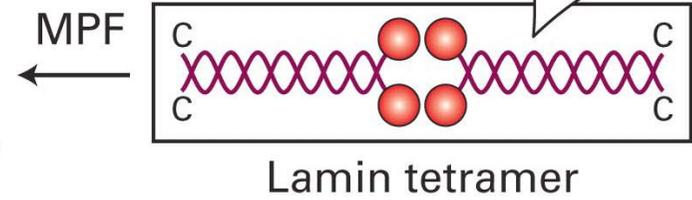
# Modificazioni della lamina nucleare indotte da MPF



Phosphorylated lamin dimers



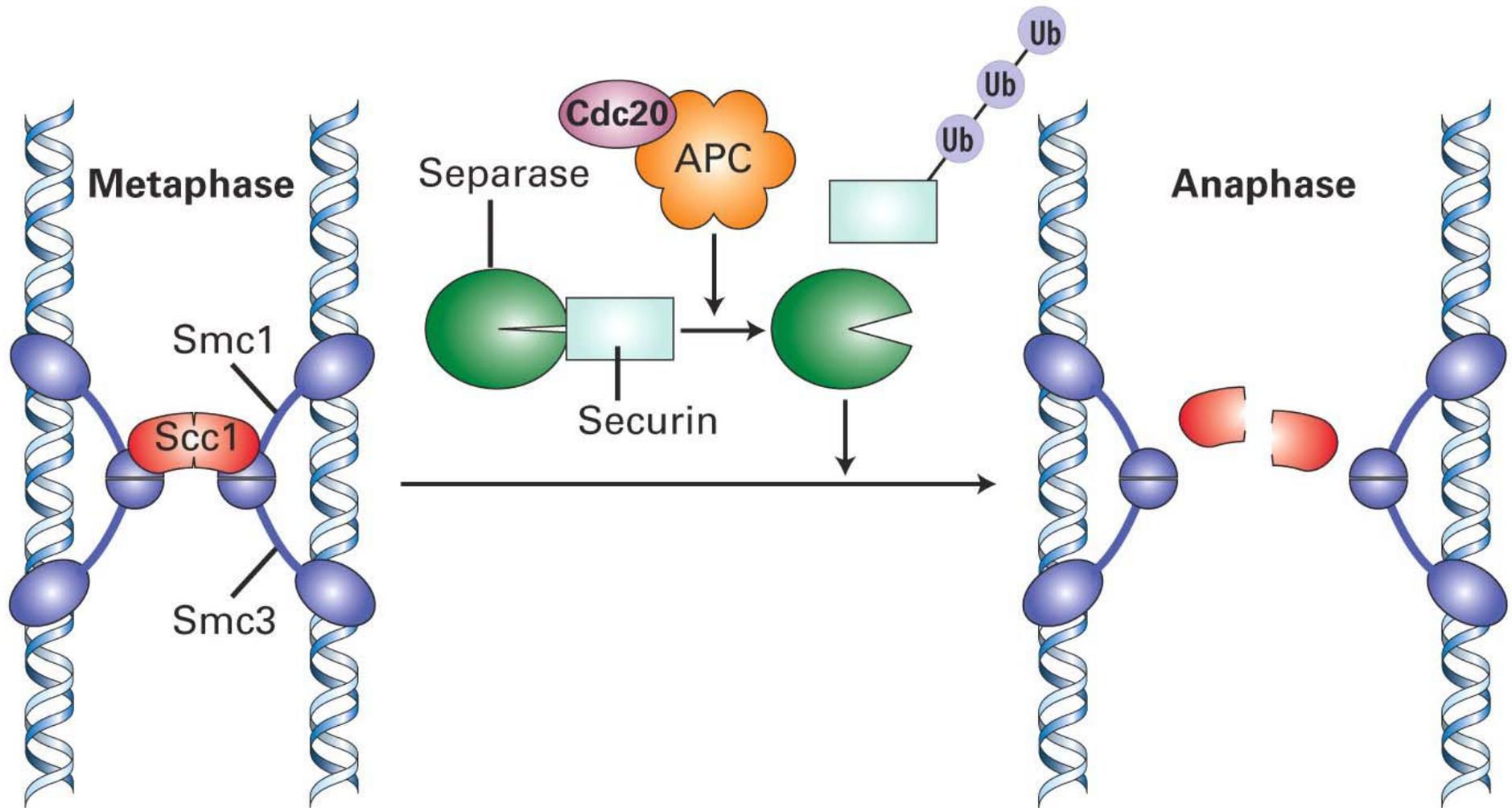
Lamin filament



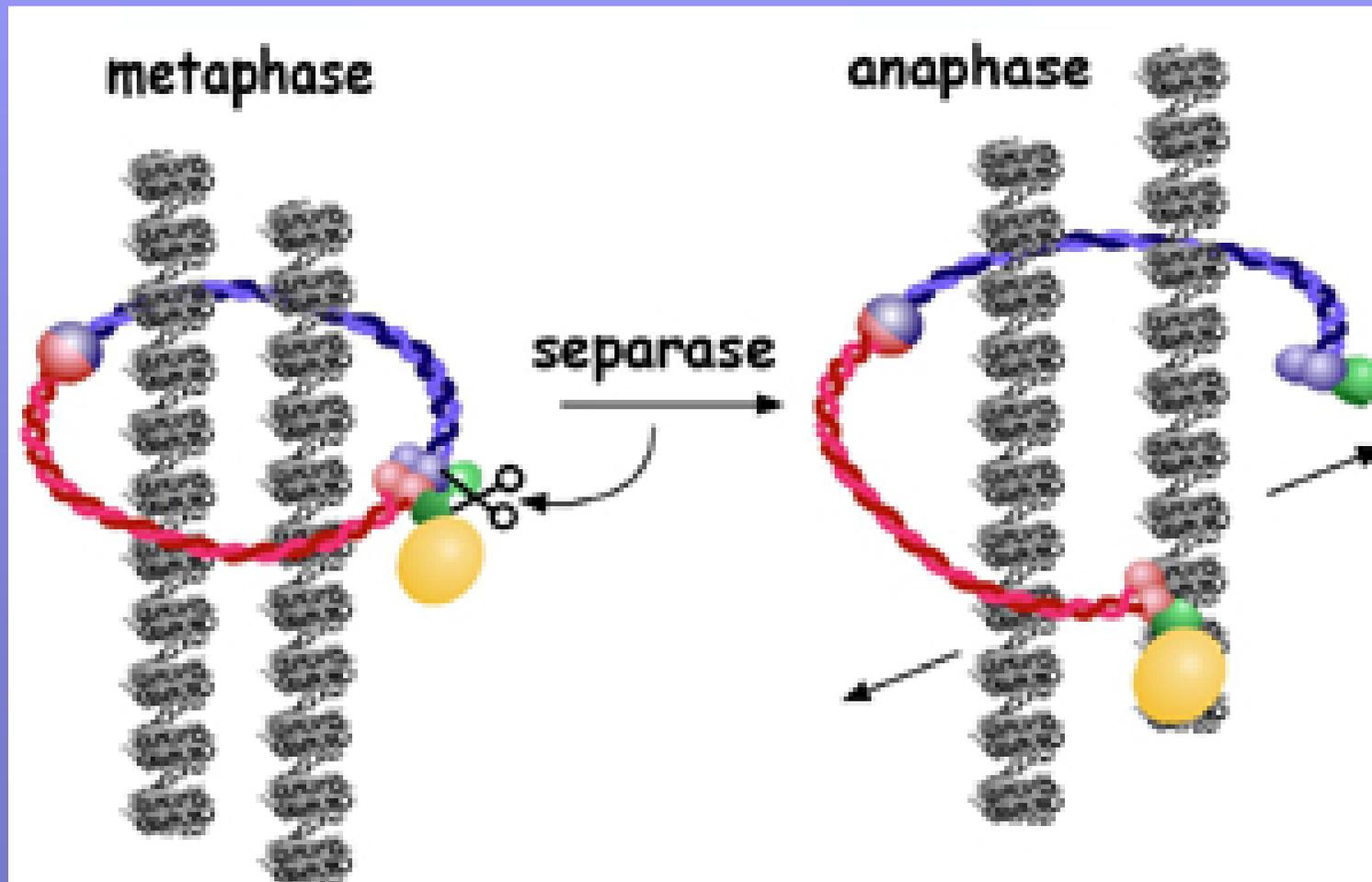
Lamin tetramer

1  $\mu\text{m}$

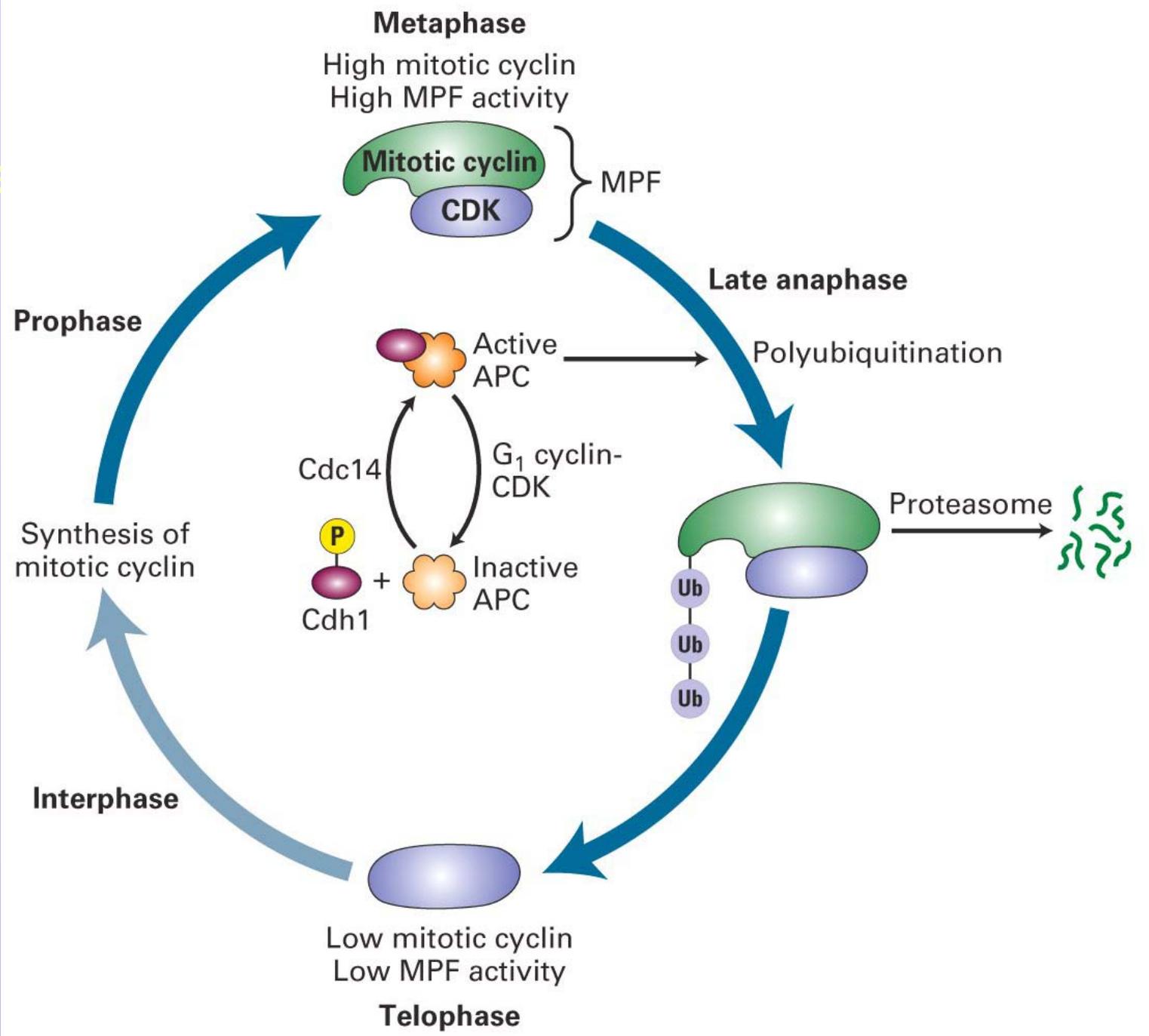
La degradazione della subunità Scc1 della coesina ad opera di APC, attivato da MPF, dà inizio all'anafase



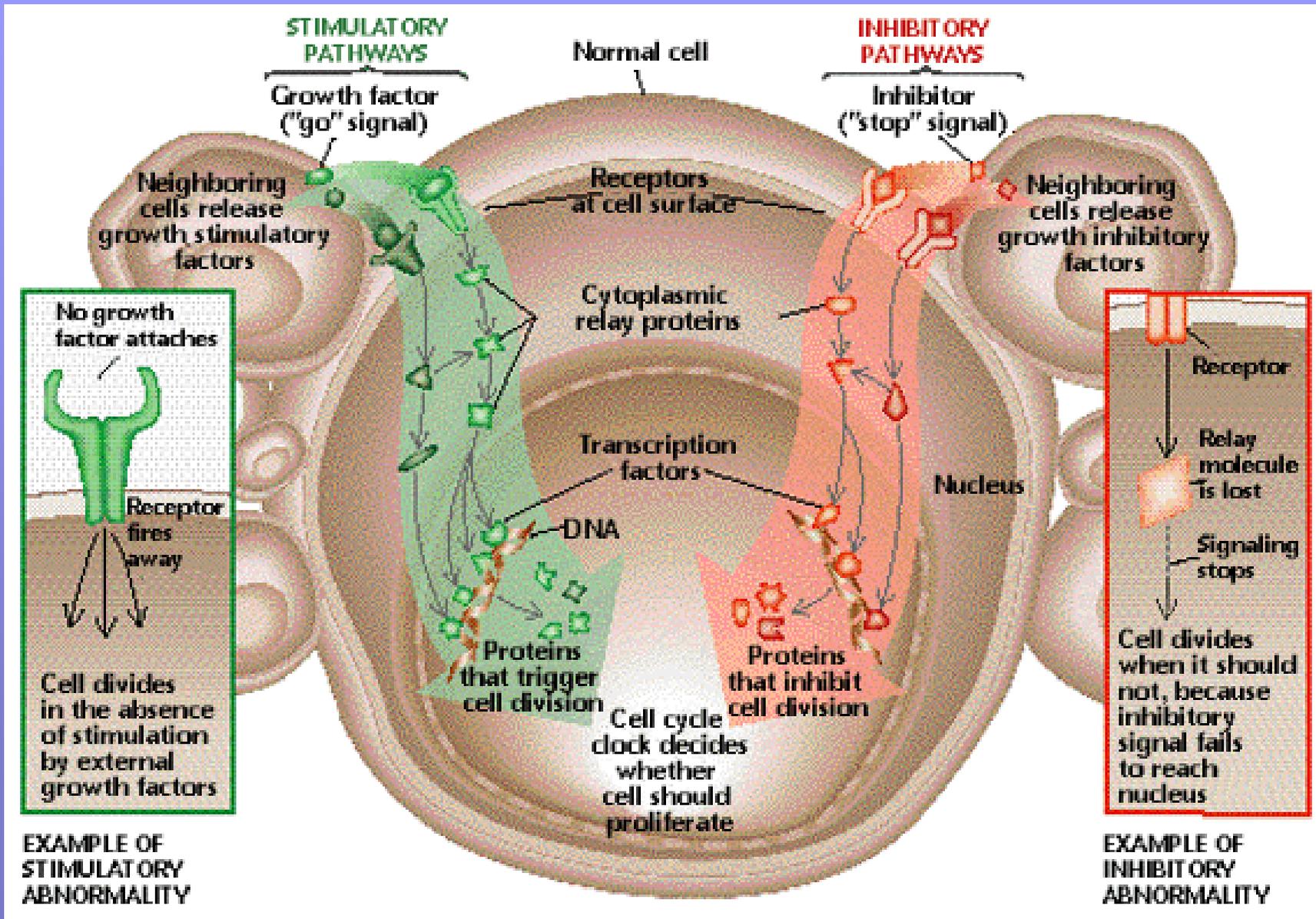
# Schema dell'azione della separasi



# Le cicline mitotiche e la loro degradazione



# Il ciclo cellulare è regolato da segnali di stimolazione e da segnali di inibizione



I segnali di stimolazione (acceleratori), se mutati, se espressi nel momento “sbagliato”, in cellule “sbagliate”, o in eccesso favoriscono la trasformazione tumorale:

## **ONCOGÉNI (meccanismo di gain of function)**

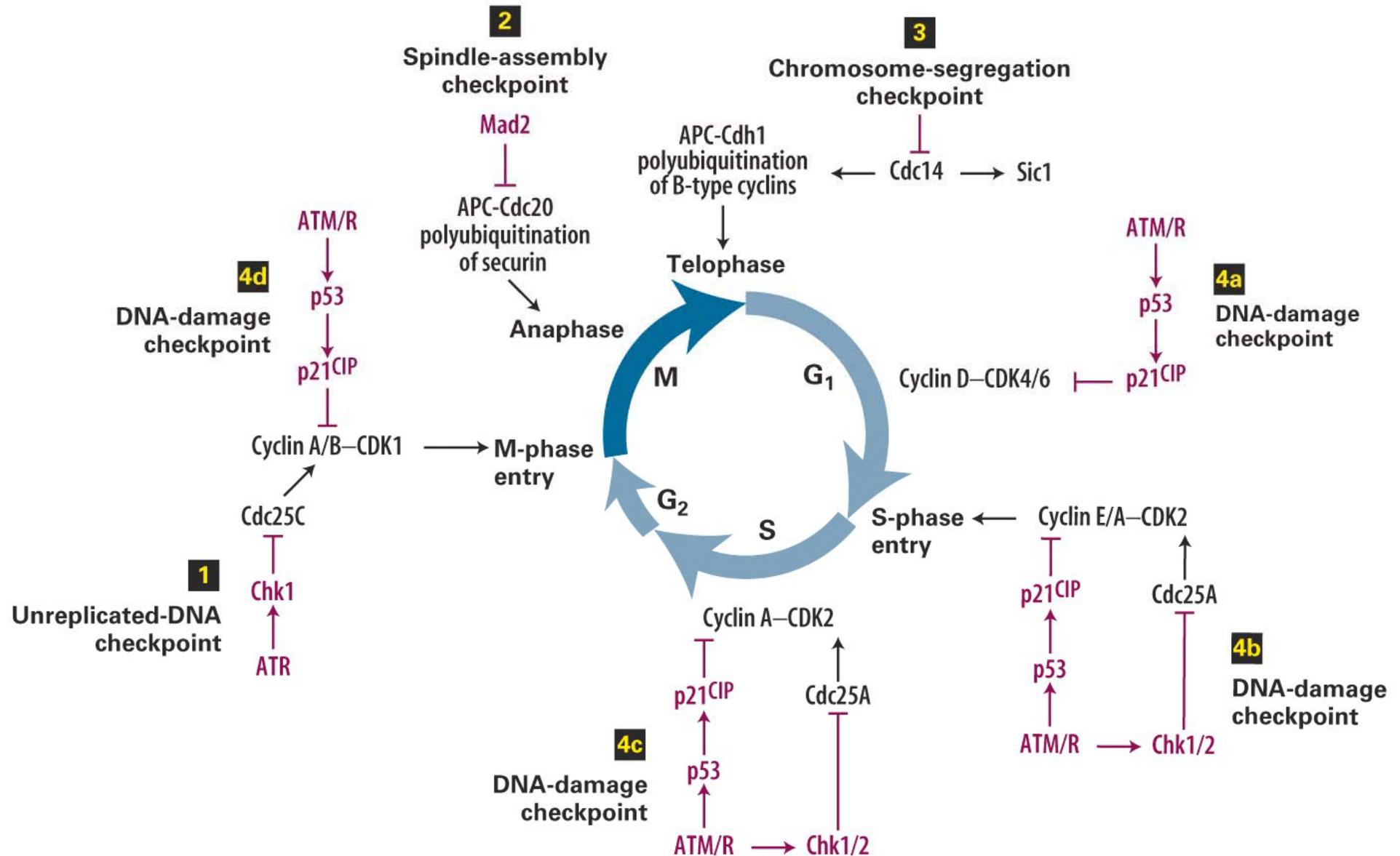
- **Nella fase “decisionale”**: fattori di crescita, loro recettori, molecole coinvolte nella trasduzione del segnale mitotico come G-proteins (ras) o kinasi (MAPK)
- **Nella fase “di esecuzione”**: geni precoci (*myc, fos, jun*), altri fattori di trascrizione, cicline, alcune fosfatasi e altre molecole di regolazione positiva del ciclo cellulare
- **Tutte le proteine e i fattori anti-apoptotici**

I segnali di inibizione (freni), se mutati, se deleti, se non espressi nel momento “giusto”, o in quantità sufficiente favoriscono la trasformazione tumorale:

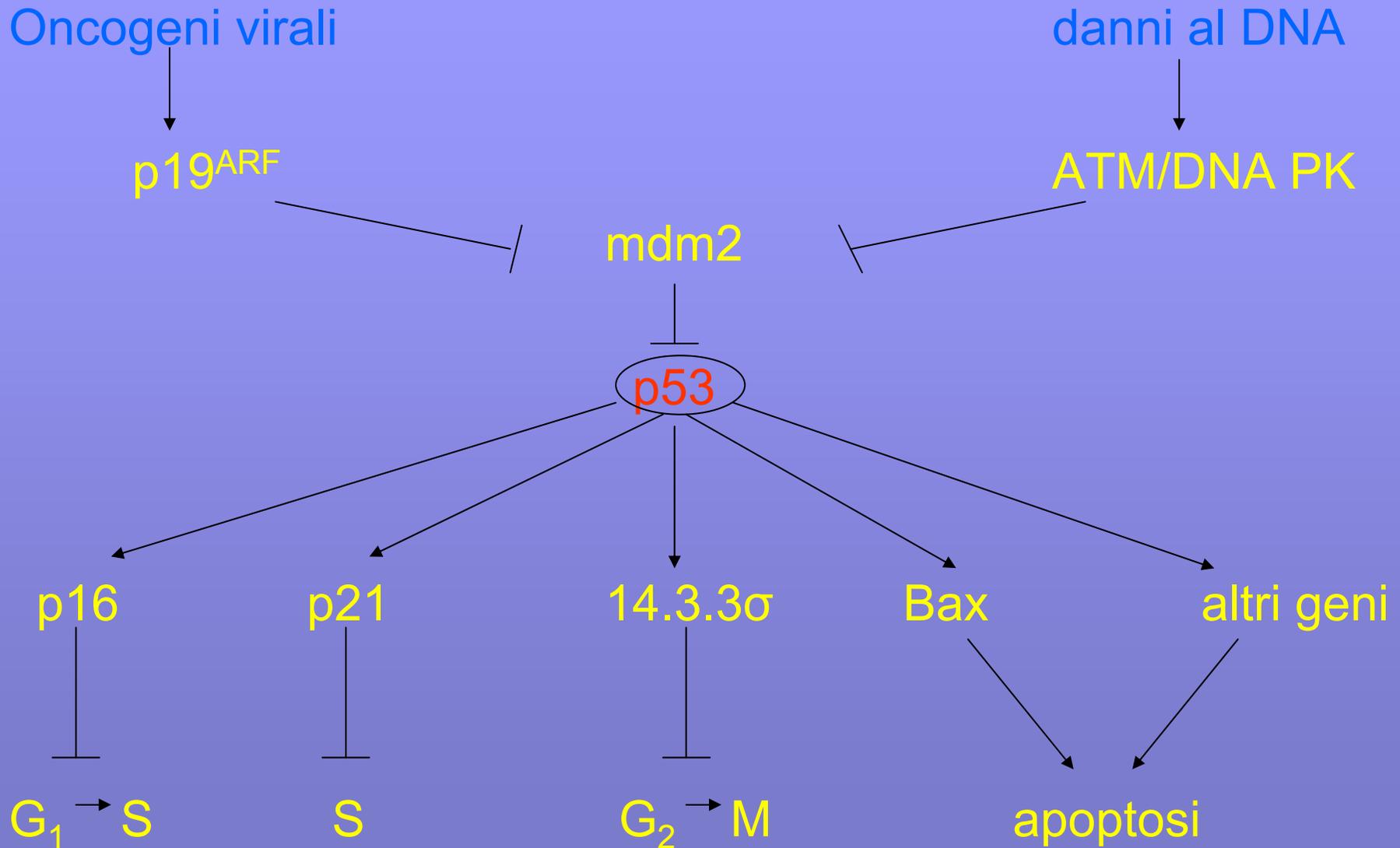
## **ONCOSOPPRESSORI (meccanismo di **loss of function**)**

- Nella fase “decisionale”: fattori di inibizione della crescita, di differenziamento e rispettivi recettori, integrine e molecole di adesione, molecole coinvolte nella trasduzione dei segnali citostatici
- Nella fase “di esecuzione”: Rb e altre molecole di regolazione negativa del ciclo cellulare, inibitori dei complessi ciclina-kinasi, molecole dei check-points come p53
- Tutte le proteine e i fattori pro-apoptotici

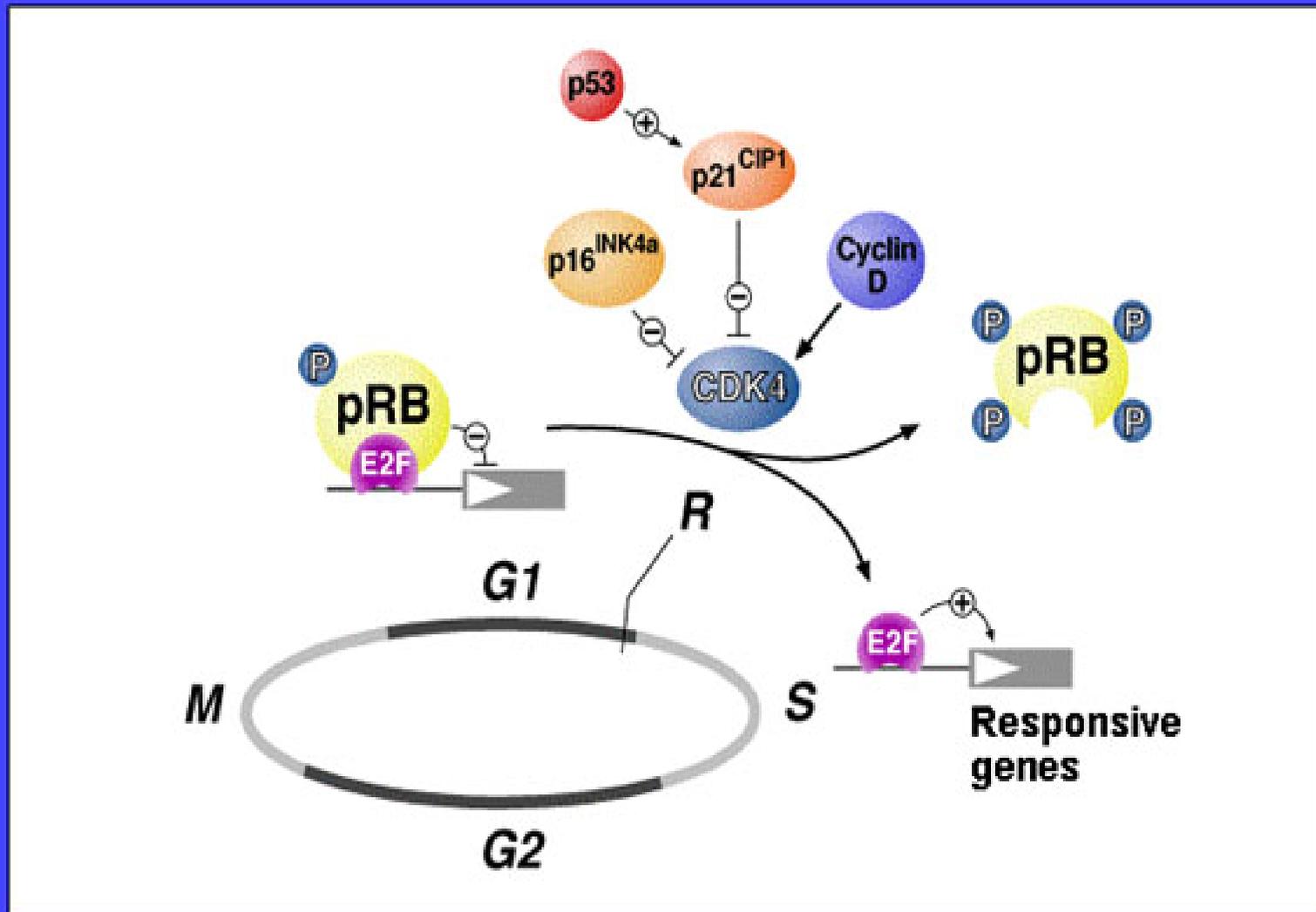
# Schema dei punti di controllo del ciclo cellulare nei mammiferi



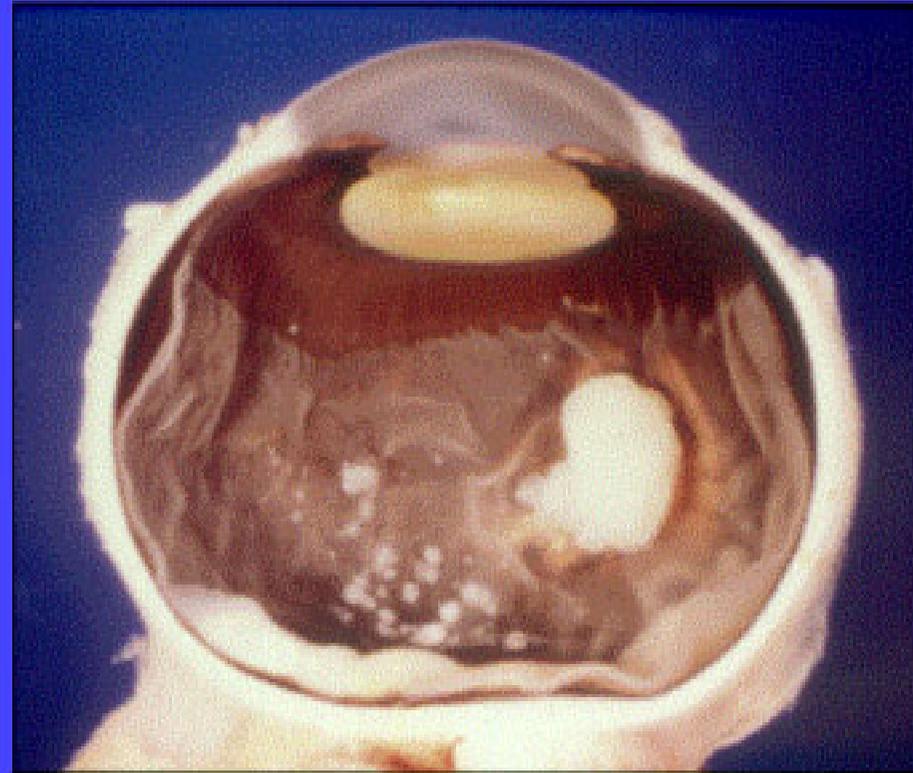
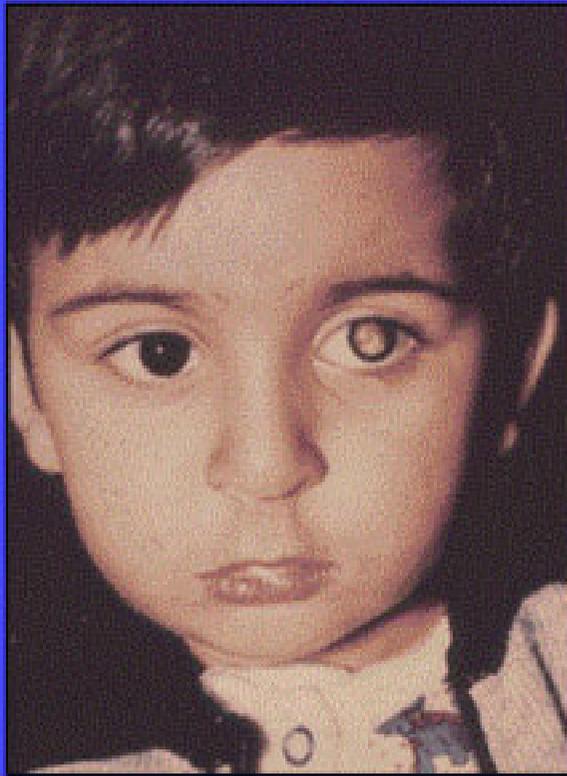
# Danno cellulare e apoptosi: alcuni aspetti (semplificati) delle funzioni di p53



# pRB and cell cycle control



## Clinical presentation of RB



**Incidence:** 1 in 15.000 - 20.000 live births  
**Presenting signs:** leukocoria, strabismus  
**Age at diagnosis:** until age of 5 years (> 90% of pts.)