

# Il ciclo cellulare, mitosi e meiosi

La divisione cellulare è alla base di riproduzione, accrescimento e rigenerazione

(A) Riproduzione



Queste cellule di lievito si riproducono per gemmazione.

(B) Accrescimento



La divisione cellulare contribuisce alla crescita di questo tessuto radicale.

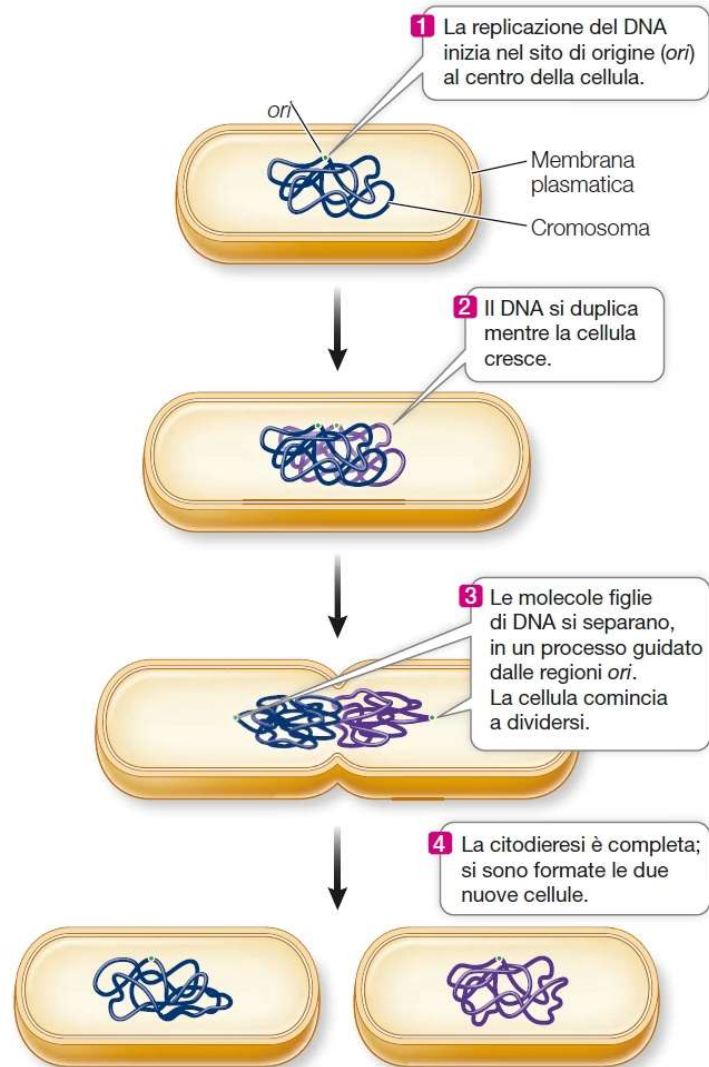
(C) Rigenerazione



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

**Figura 11.1 Conseguenze importanti della divisione cellulare** La divisione cellulare è la base di (A) riproduzione, (B) accrescimento, e (C) riparazione e rigenerazione dei tessuti.

(A) Scissione binaria in un batterio



## Divisione cellulare nei procarioti

(B) Citodieresi in un batterio

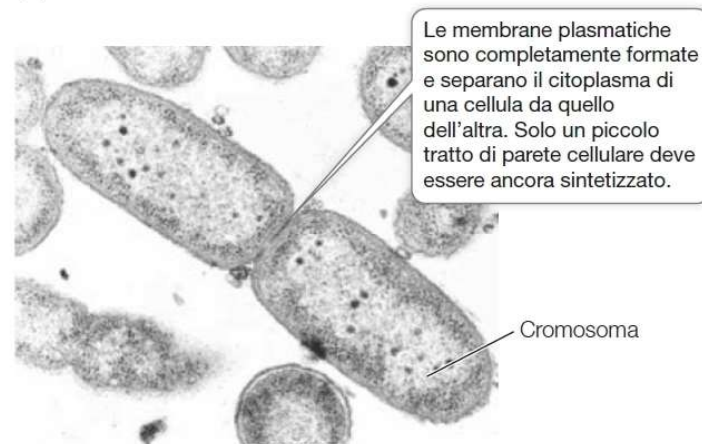
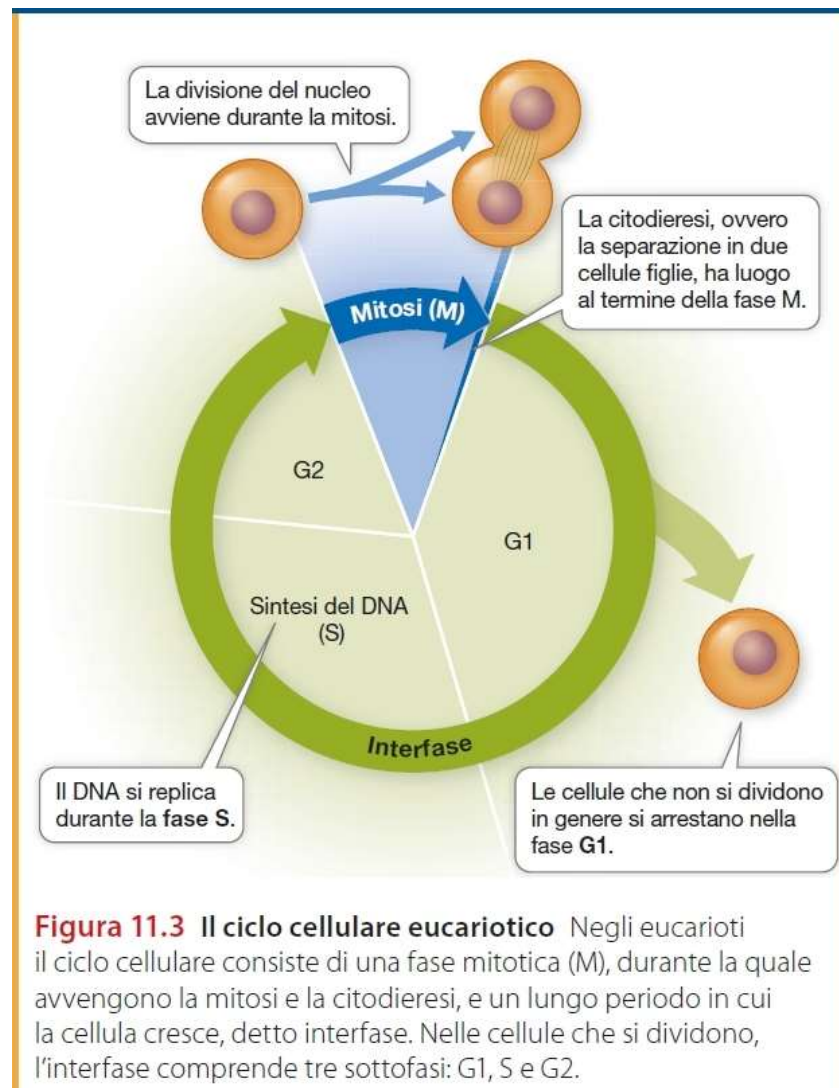


Figura 11.2 La divisione cellulare nei procarioti.

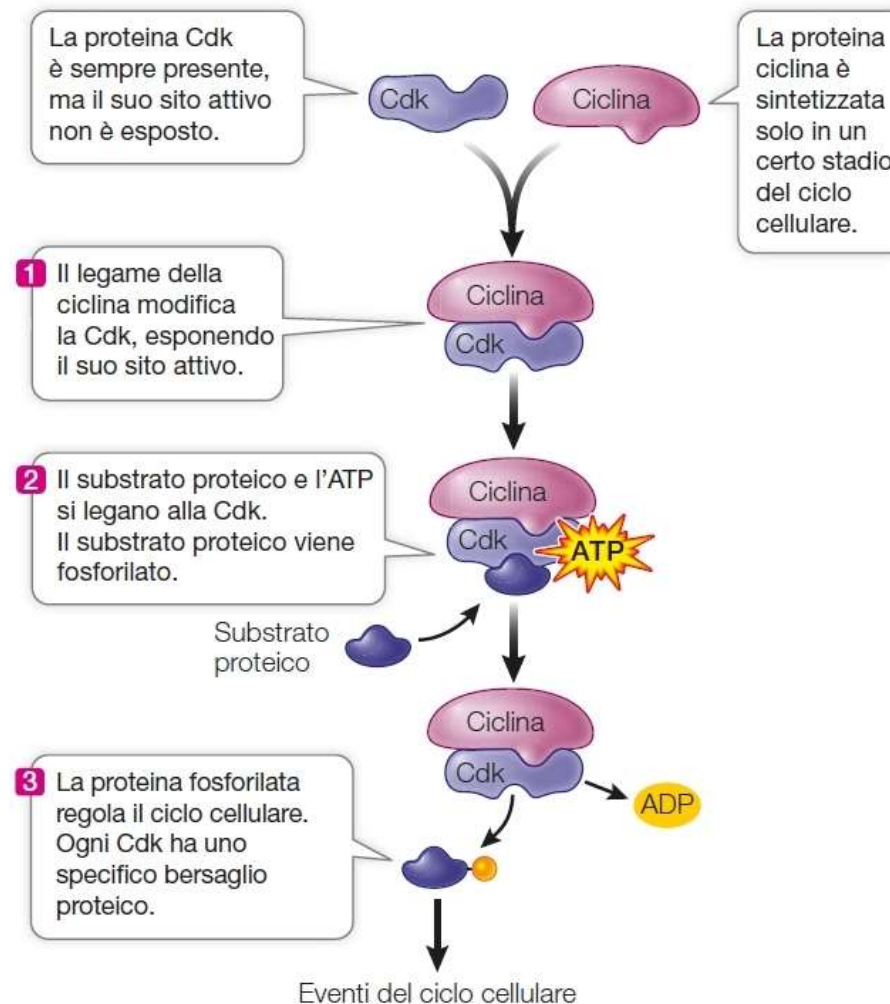


**Figura 11.3 Il ciclo cellulare eucariotico** Negli eucarioti il ciclo cellulare consiste di una fase mitotica (M), durante la quale avvengono la mitosi e la citodieresi, e un lungo periodo in cui la cellula cresce, detto interfase. Nelle cellule che si dividono, l'interfase comprende tre sottofasi: G1, S e G2.

**Le cinasi ciclina-dipendenti (Cdk) e le cicline** determinano la transizione da una fase all'altra del ciclo cellulare. Nell'uomo un tipico ciclo cell. comprende 4 controlli operati da complessi ciclina-Cdk

Catalizzando la reazione di fosforilazione di una determinata proteina bersaglio, le Cdk svolgono un ruolo importante nel dare l'avvio alle varie fasi del ciclo cell.

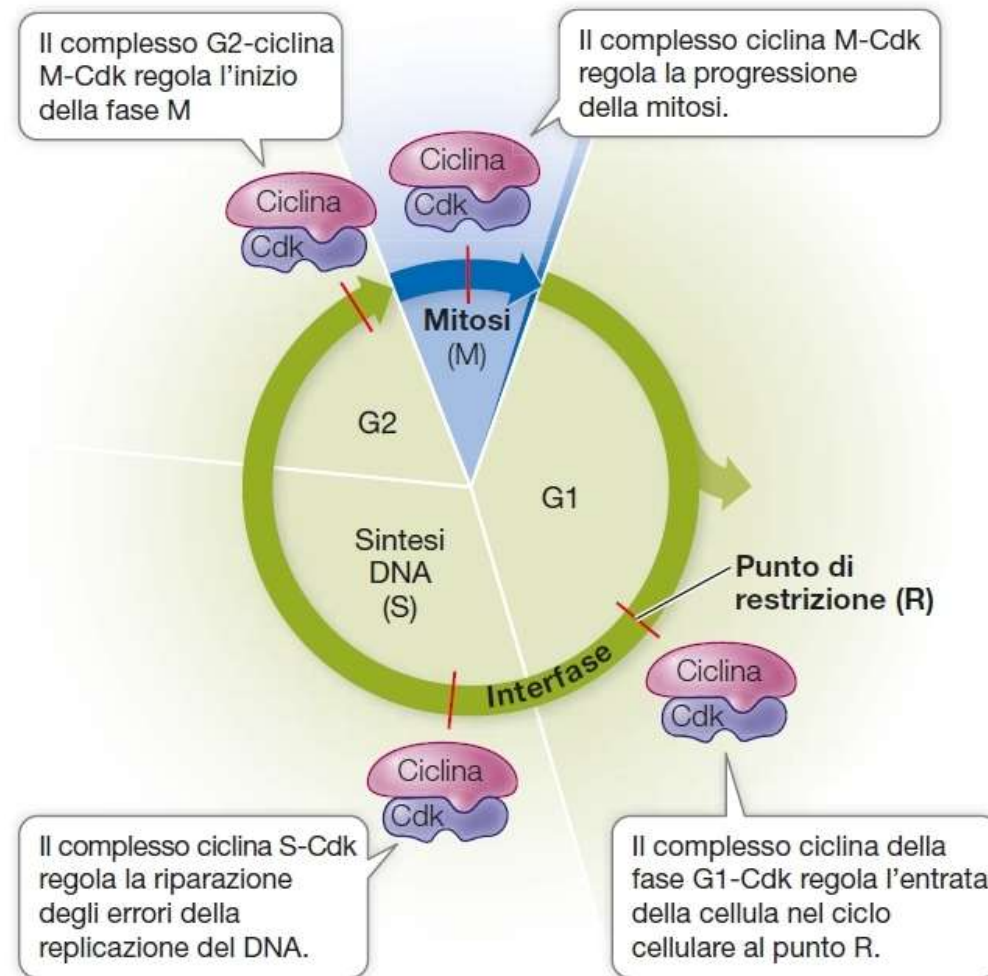
Le Cdk per funzionare devono legarsi alla ciclina (regolazione allosterica)



**Figura 11.4 Il legame della ciclina attiva la Cdk** Il legame di una ciclina modifica la struttura tridimensionale di una Cdk inattiva, rendendola una proteina chinasi attiva. Ogni complesso ciclina-Cdk fosforila una specifica proteina bersaglio durante il ciclo cellulare.

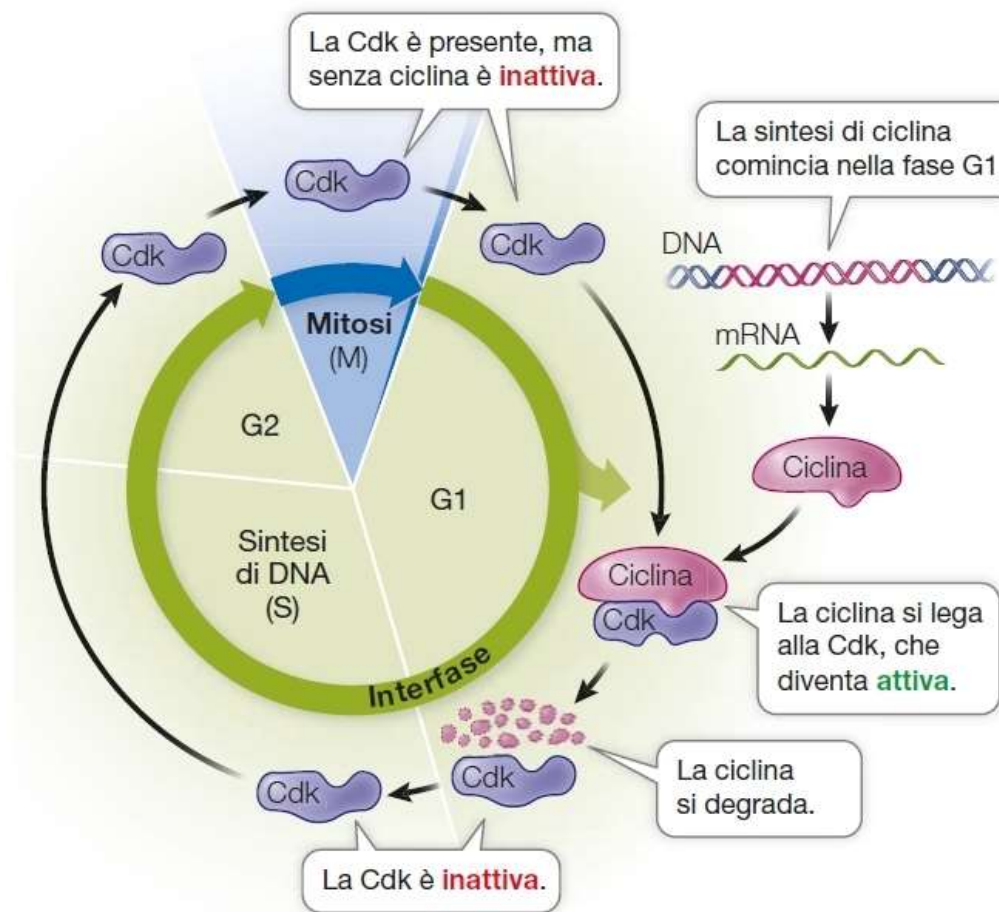
I diversi complessi ciclina-Cdk funzionano come **punti di controllo del ciclo cellulare**

La ciclina-Cdk catalizza la fosforilazione di una proteina chiamata «proteina RB» (proteina retinoblastoma). Quando viene fosforilata la RB si inattiva e cessa di bloccare il ciclo cellulare che supera il punto di restrizione e passa dalla fase G1 nella fase S



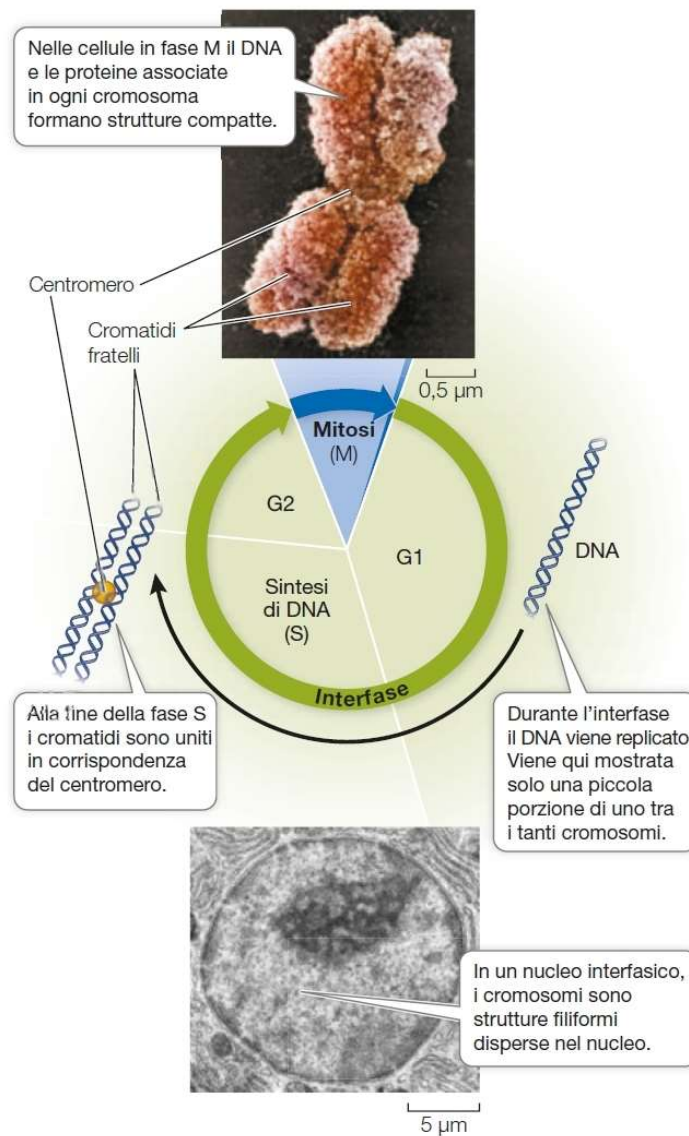
**Figura 11.5** Chinasi ciclina-dipendenti regolano la progressione del ciclo cellulare. Attivando i punti controllo (linee rosse), diversi complessi ciclina-Cdk regolano la sequenza ordinata di eventi nel ciclo cellulare.

Le cicline vengono sintetizzate in un momento ben preciso, poi si degradano.

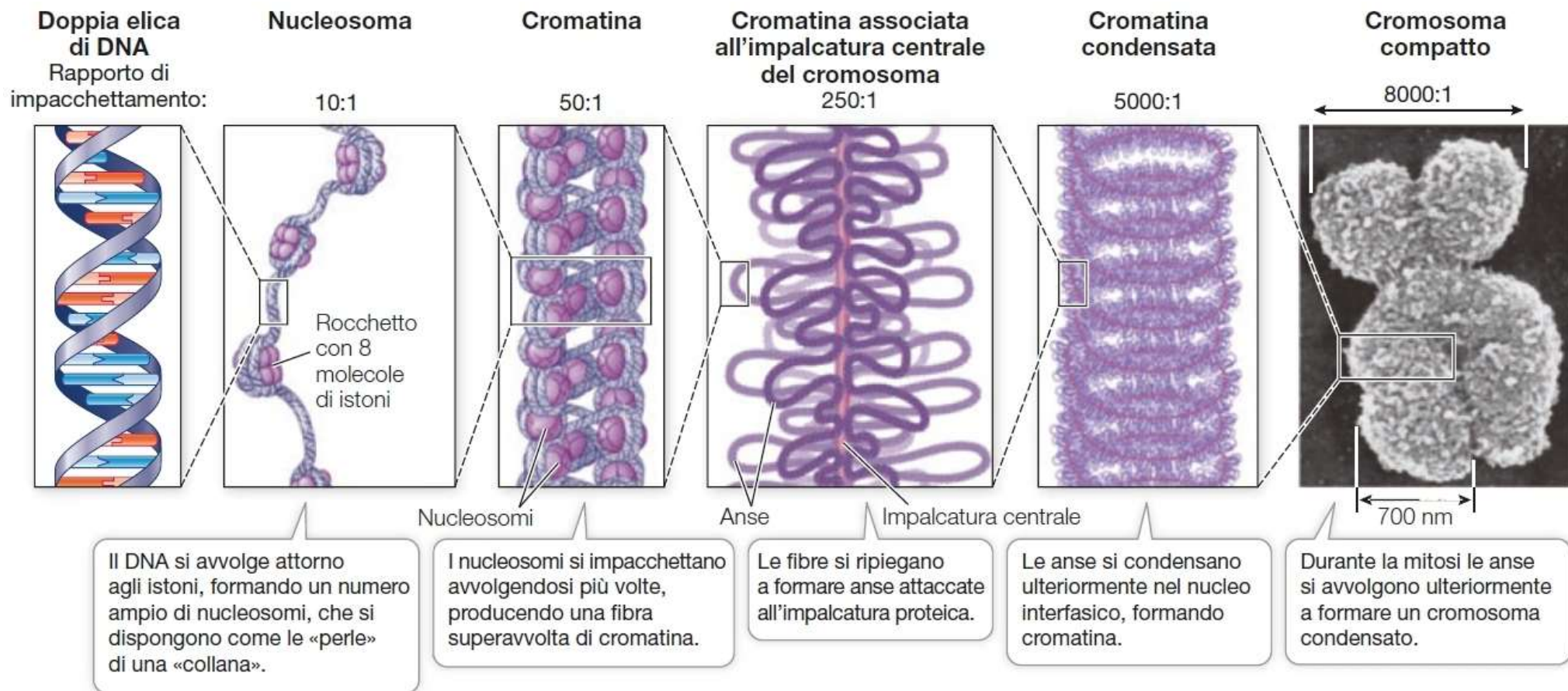


**Figura 11.6 Le cicline sono solo transitorie nel ciclo cellulare**

Le cicline vengono sintetizzate in un momento ben preciso, poi si degradano. In questo caso la ciclina è presente nella fase G1 e in quello specifico momento del ciclo attiva una Cdk.



**Figura 11.7 Cromosomi, cromatidi e cromatina** Il DNA nel nucleo interfase è diffuso e viene compattato quando inizia la mitosi.

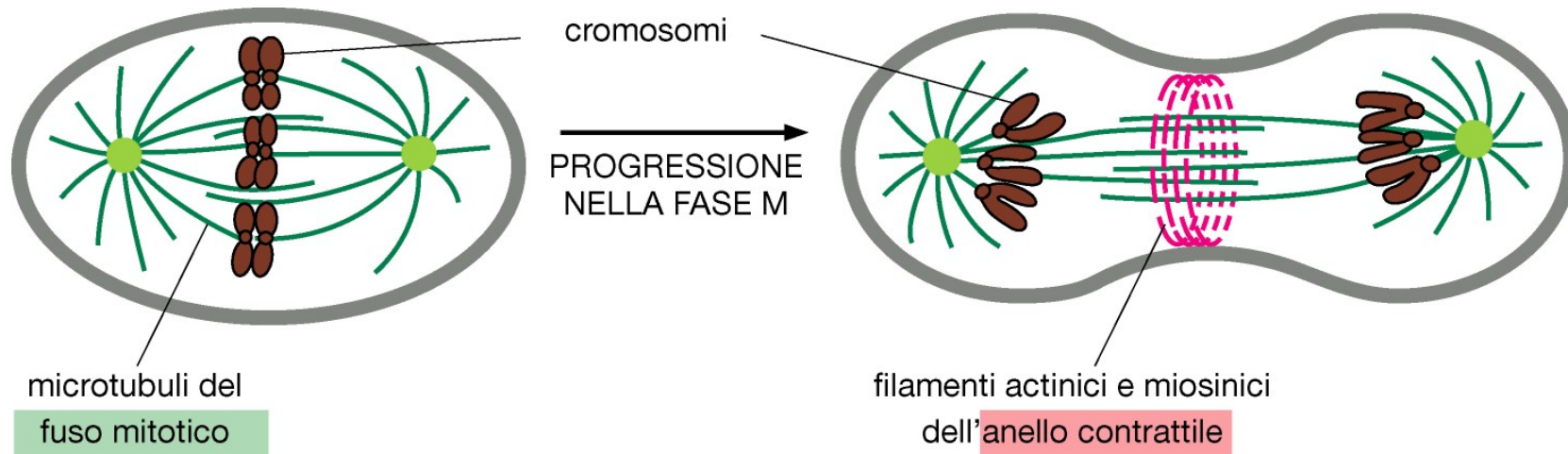


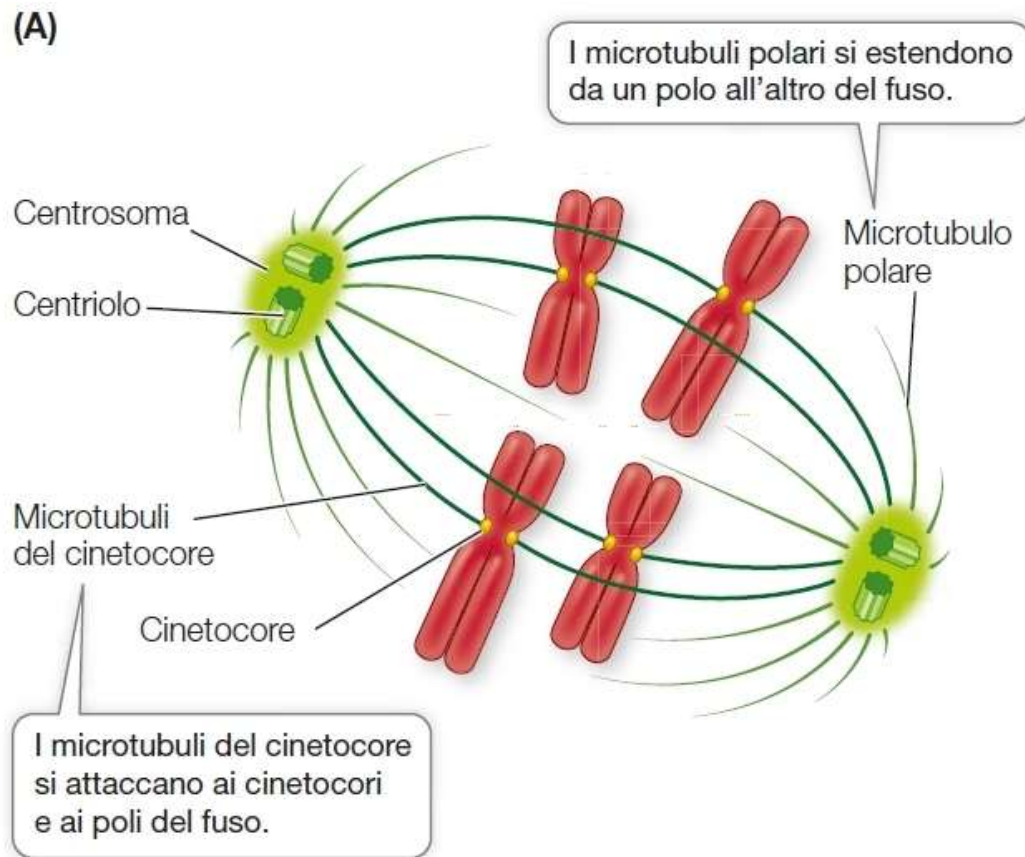
**Figura 11.8 Il DNA è impacchettato in un cromosoma mitotico** Il nucleosoma, formato da DNA e istoni, è l'elemento fondamentale per questa struttura altamente compatta.

Nelle cellule animali 2 strutture citoscheletriche transitorie mediano la fase M.

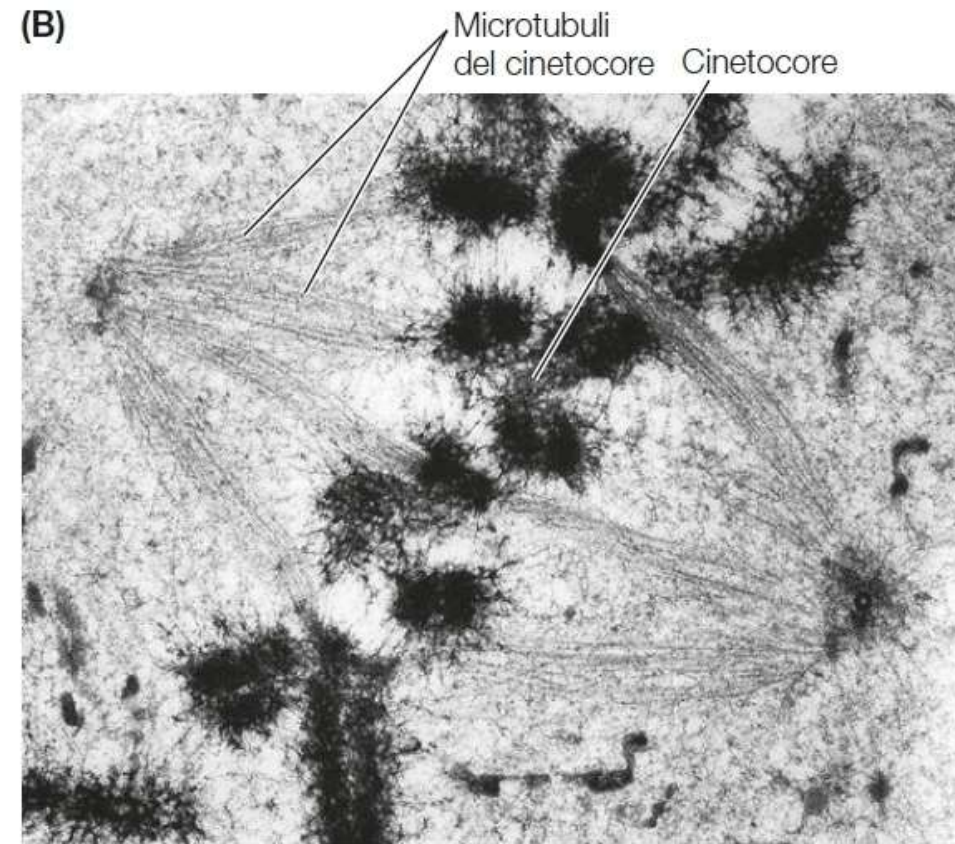
Il fuso mitotico si forma per primo per separare i cromosomi replicati ed è costituito da microtubuli

In seguito si assembla l'anello contrattile per dividere in 2 la cellula. Esso è costituito da actina e miosina





**Figura 11.10 Il fuso mitotico è fatto di microtubuli** (A) Apparato del fuso in una cellula animale in metafase. Nelle cellule vegetali i centrioli non sono presenti. (B) Foto al microscopio elettronico di una metafase, che mette in evidenza i microtubuli del cinetocore.



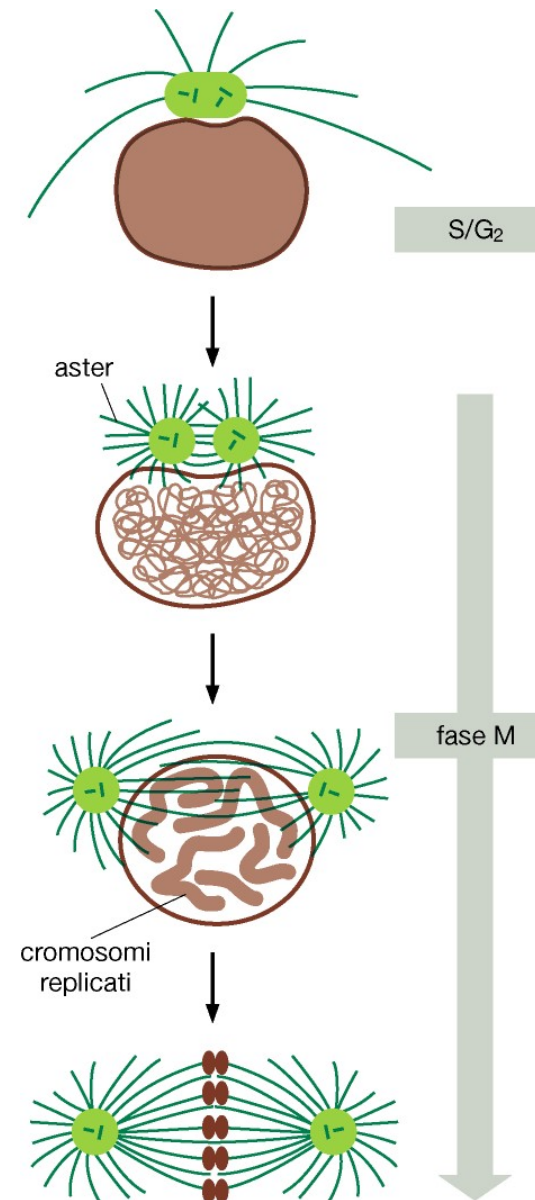
 **Attività 11.2 Il fuso mitotico**  
**The Mitotic Spindle**

Nella cellula interfasica il **centrosoma** si duplica e le 2 coppie di centrioli restano insieme in un complesso unico da una parte del nucleo.

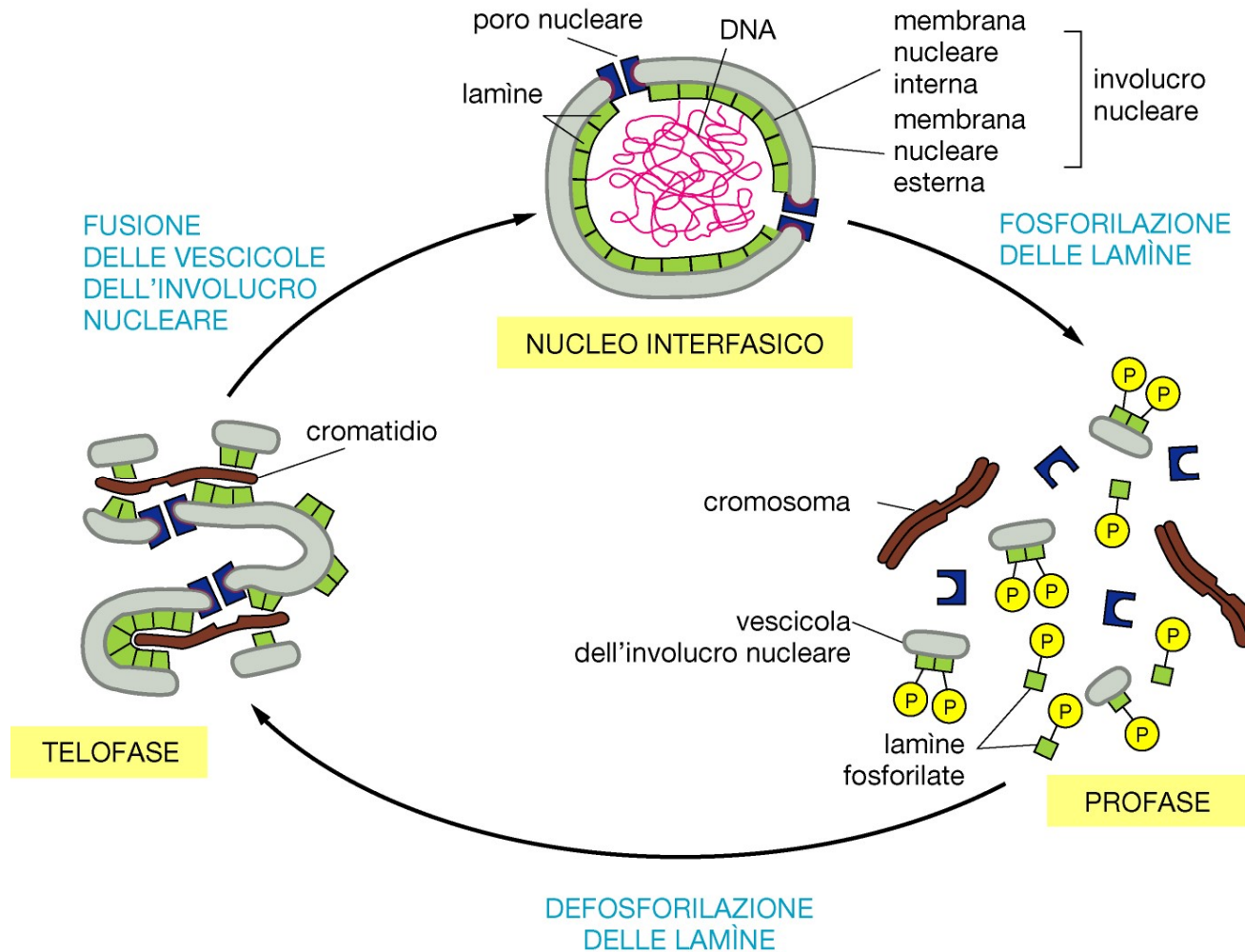
Quando ha inizio la mitosi, i 2 centrosomi si separano e da ciascuno comincia ad irradiarsi un ventaglio di microtubuli, l'**aster**.

I 2 aster migrano ai lati opposti del nucleo a formare i 2 poli del fuso mitotico.

Quando la membrana nucleare si dissolve, il fuso cattura i cromosomi, che poi provvederà a separare in un momento successivo della mitosi



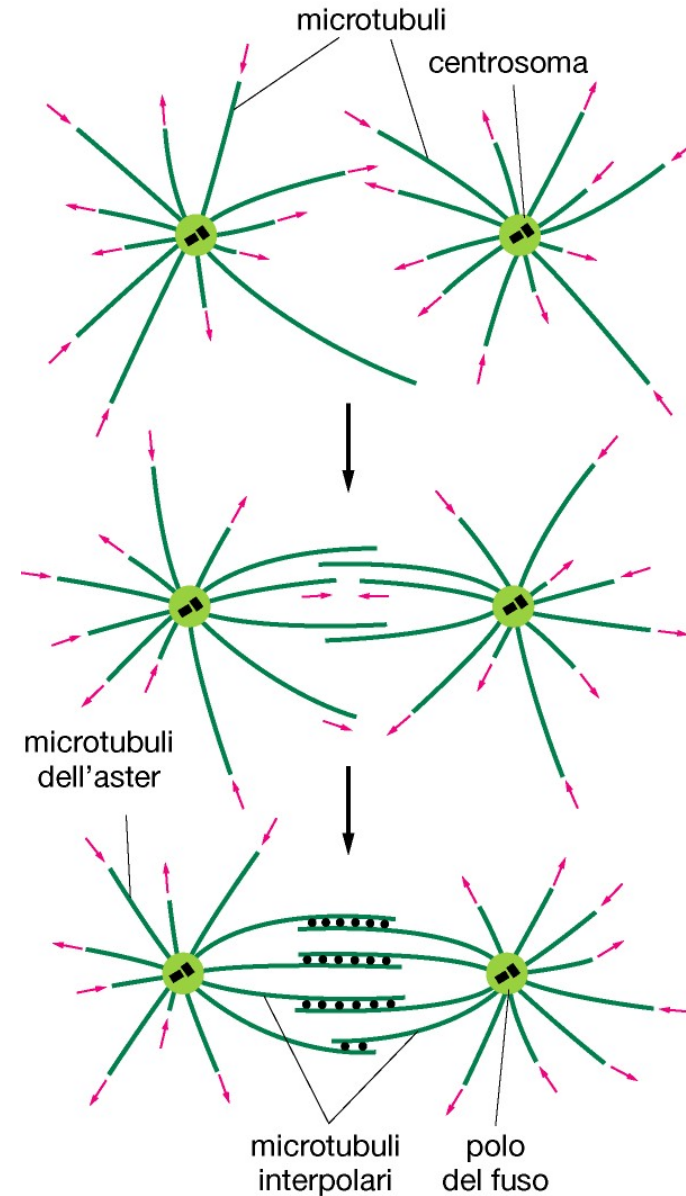
**L'involucro nucleare si frammenta e si ricostituisce durante la mitosi:** alla profase la fosforilazione delle lamine contribuisce a innescare la disintegrazione della lamina nucleare, che a sua volta fa frammentare l'involucro nucleare in tante vescicole. Alla telofase la defosforilazione delle lamine dà il via al processo inverso

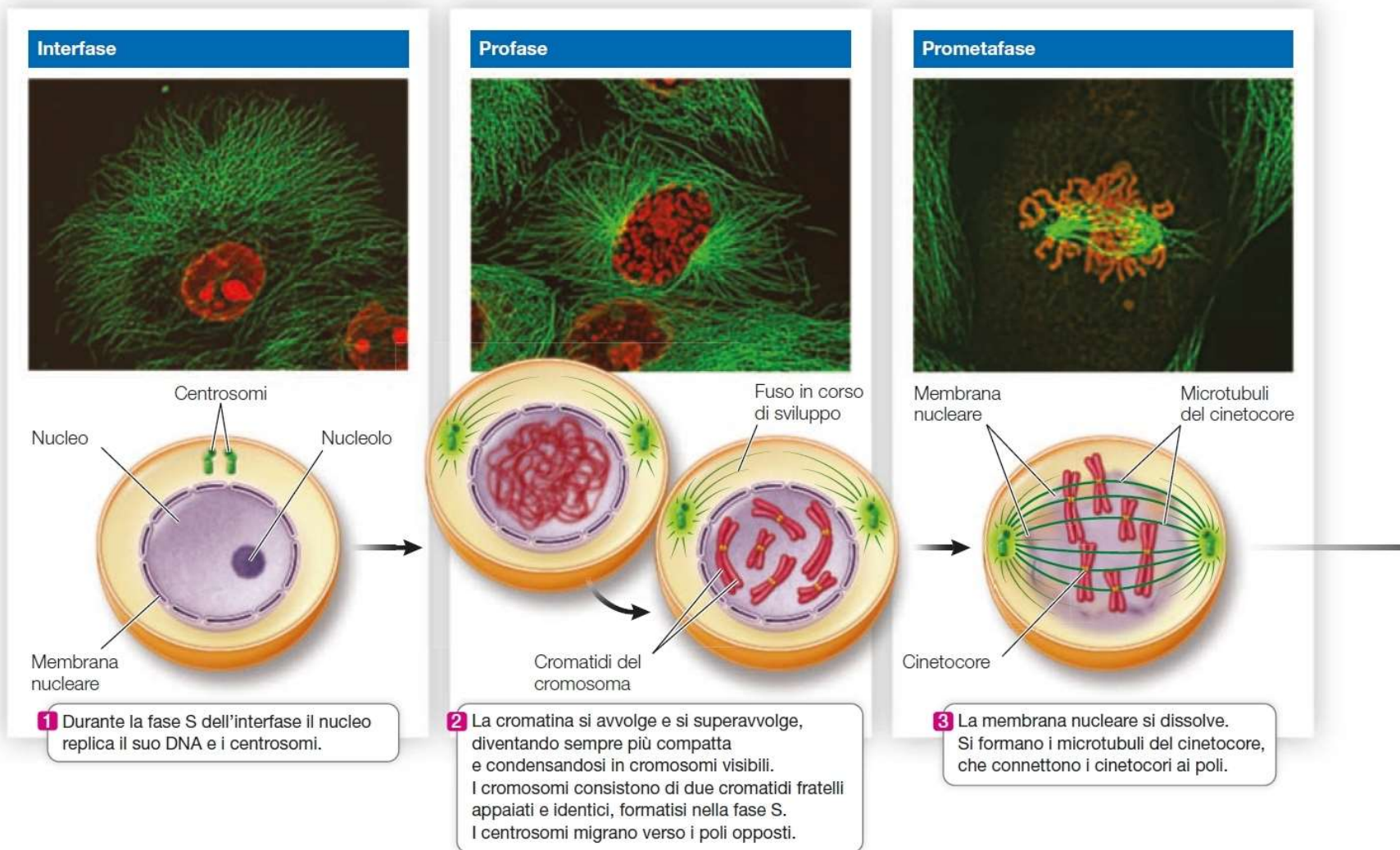


**Il fuso mitotico bipolare si forma tramite la stabilizzazione selettiva dei microtubuli interattivi:**

le estremità (+) dei microtubuli si accrescono polimerizzandosi e si accorciano depolimerizzandosi in un movimento dinamico.

Quando 2 microtubuli connessi a centrosomi opposti interagiscono tra loro in una zona di sovrapposizione, proteine a loro associate li uniscono con legami trasversali e stabilizzano le loro estremità (+), riducendo le probabilità che depolimerizzino





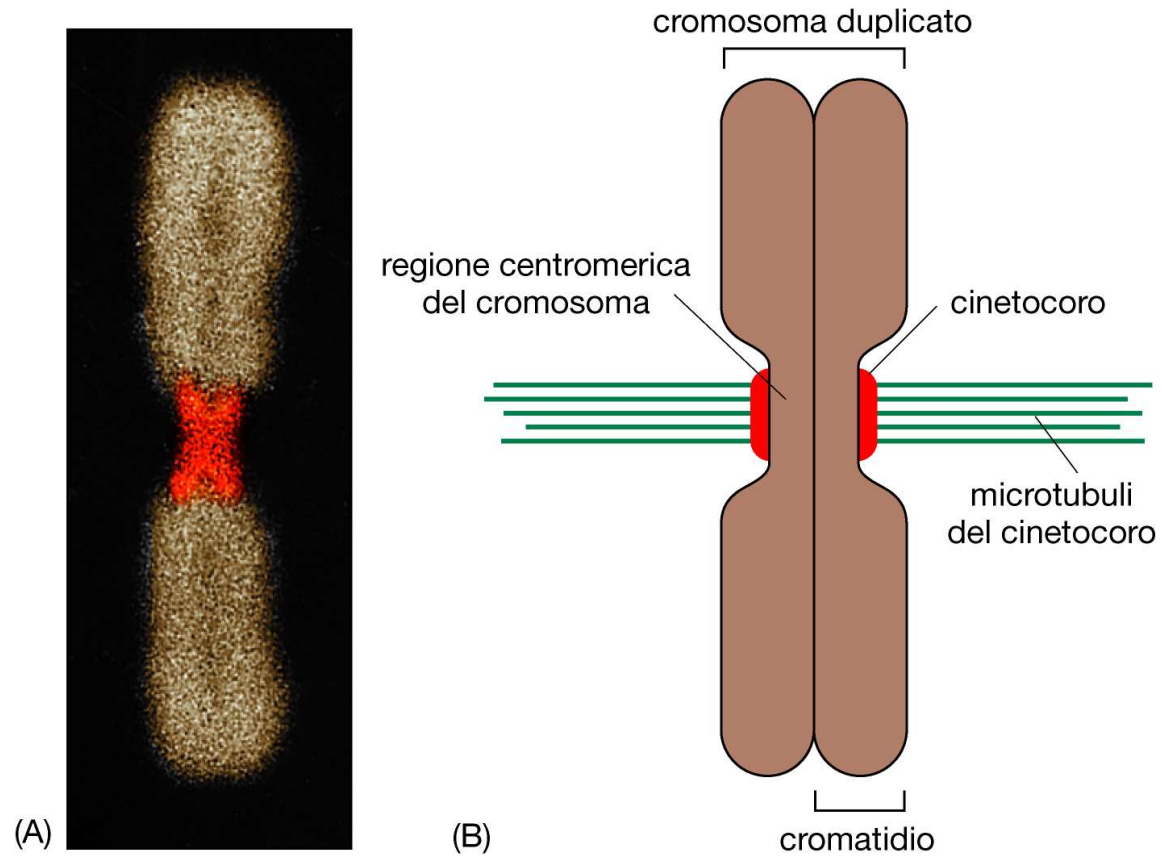
**Figura 11.9 Le fasi della mitosi** La mitosi produce due nuclei geneticamente identici tra loro e al nucleo da cui derivano. Nelle foto al microscopio, un cromoforo fluorescente verde marca i microtubuli, e quindi il fuso; uno rosso invece marca i cromosomi. Nei disegni

i cromosomi sono schematizzati per evidenziare meglio il destino dei singoli cromatidi.

 **Attività 11.1 Immagini della mitosi**  
**Images of Mitosis**

I **cinetocori** attaccano i cromosomi al fuso mitotico:

- a) Cromosoma mitotico fotografato al microscopio a fluorescenza (in rosso i cinetocori)
- b) Schema di un cromosoma mitotico costituito da 2 cromatidi fratelli. Questi sono attaccati ai microtubuli del cinetocoro. Ogni cinetocoro forma una placca sulla sup. del centromero



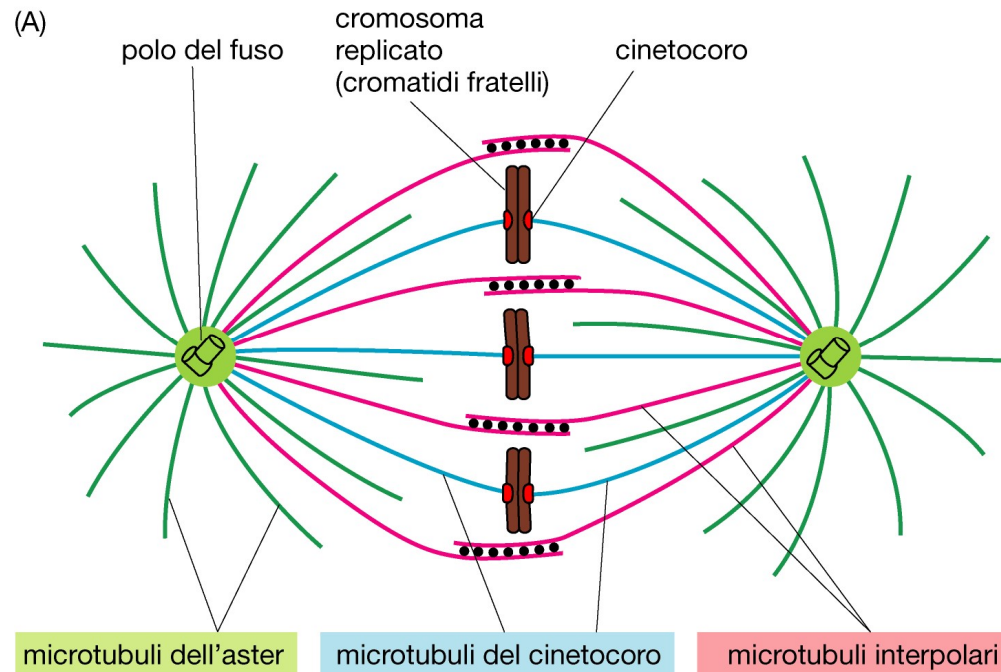
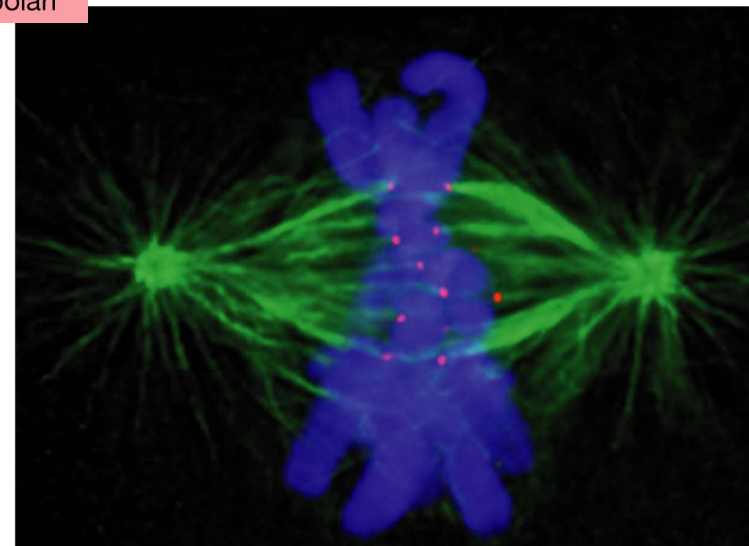


Immagine al microscopio a fluorescenza.

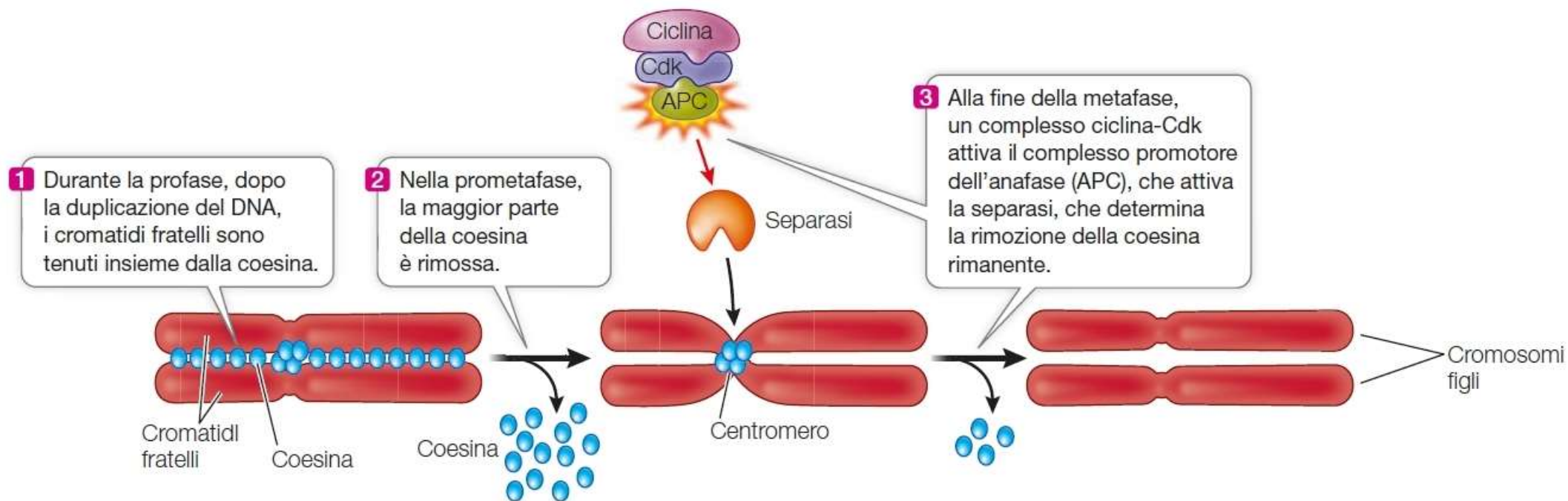
I cinetocori sono colorati in rosso

Il fuso mitotico è costituito da microtubuli di 3 tipi:

- Microtubuli dell'aster
- Microtubuli del cinetocoro
- Microtubuli interpolarari

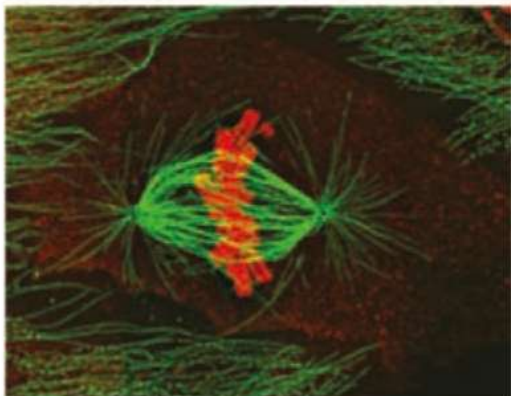


5  $\mu$ m

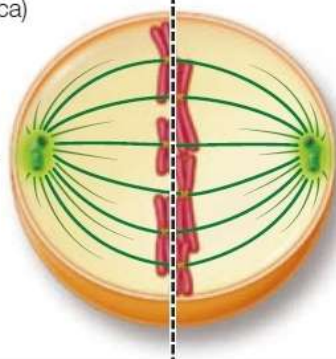


**Figura 11.11 Unione e separazione dei cromatidi** Il complesso proteico coesina tiene uniti i due cromatidi fratelli al centromero. L'enzima separasi idrolizza la coesina alla fine della metafase, permettendo ai cromatidi di separarsi e formare i cromosomi figli.

### Metafase

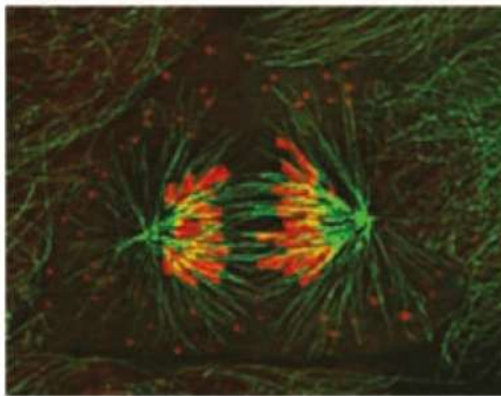


Piastra equatoriale (metafasica)

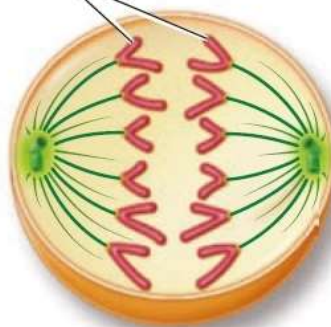


**4** I centromeri si allineano in un piano all'equatore della cellula

### Anafase

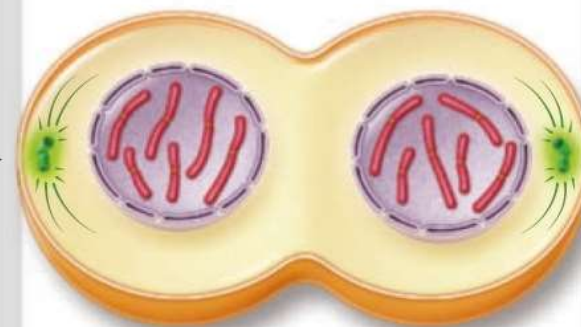
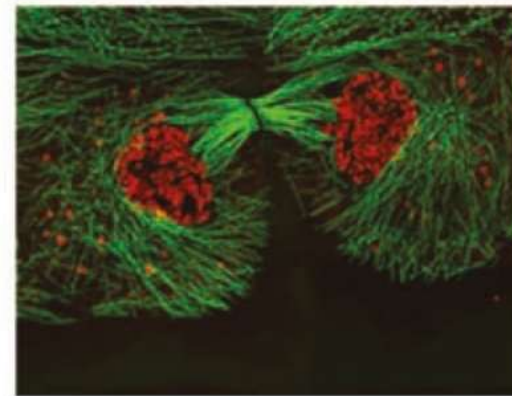


Cromosomi figli



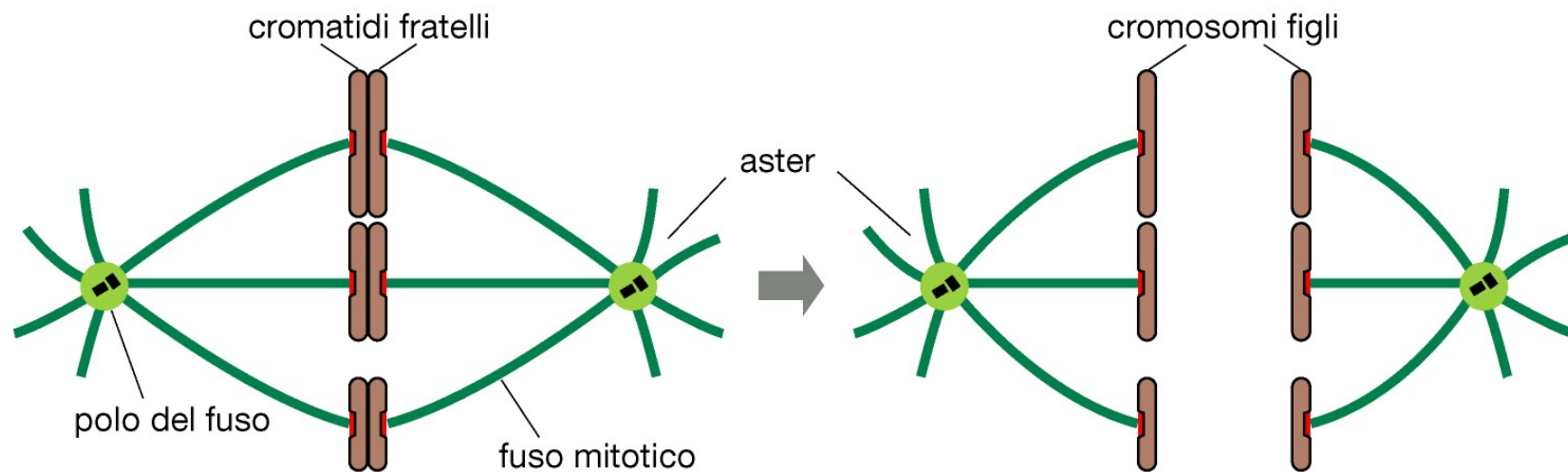
**5** I cromatidi fratelli si separano, e i nuovi cromosomi figli iniziano a spostarsi verso i poli.

### Telofase



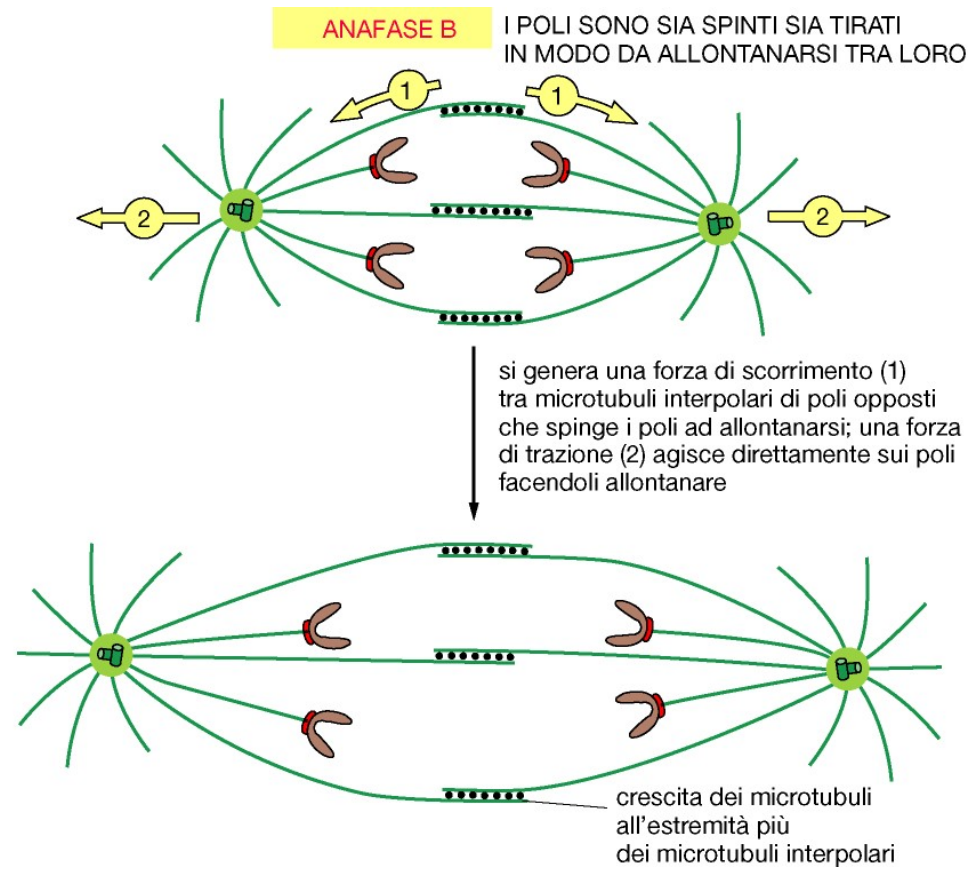
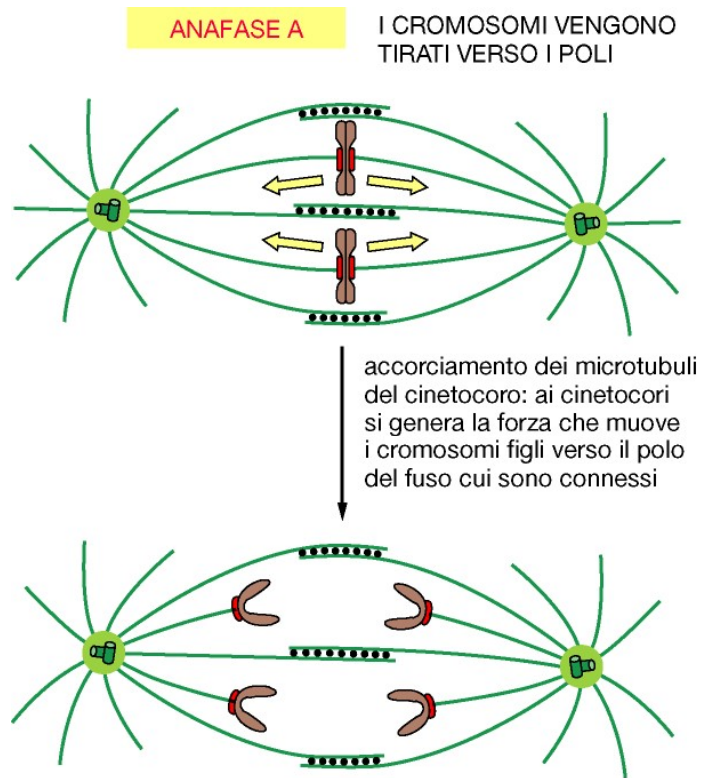
**6** I cromosomi figli raggiungono i poli. Quando la telofase si conclude, si riformano la membrana nucleare e i nucleoli, la cromatina si despiralizza, e dopo la citodieresi le cellule figlie entrano nuovamente in interfase.

I membri della coppia di cromatidi fratelli si separano e diventano 2 cromosomi figli. I cromosomi figli sono poi tratti ai poli opposti della cellula dal fuso mitotico



2 sono i processi che separano i cromatidi fratelli all'anafase:

anafase A e anafase B

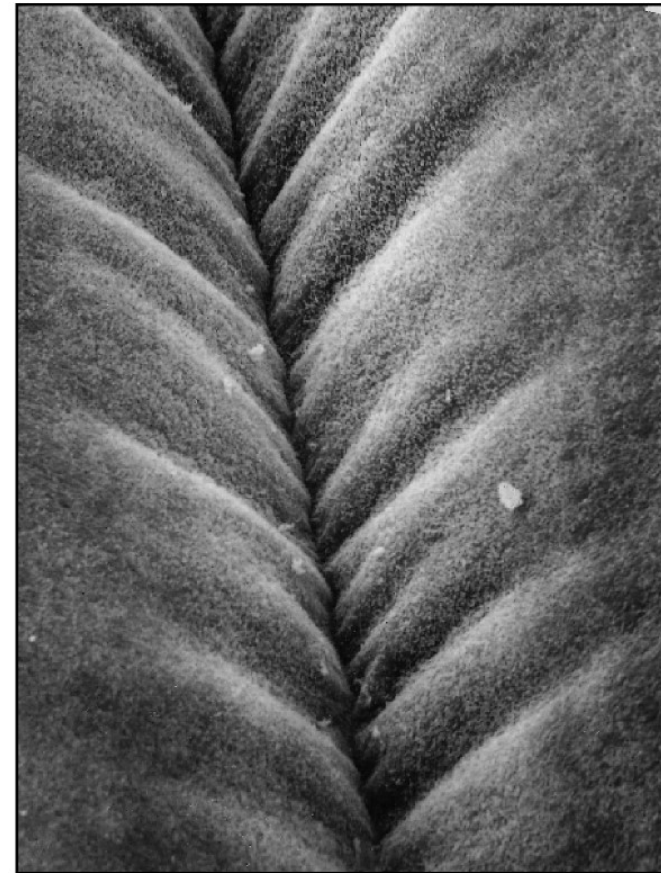


Il solco di scissione della membrana plasmatica deriva dall'azione dell'anello contrattile sottostante



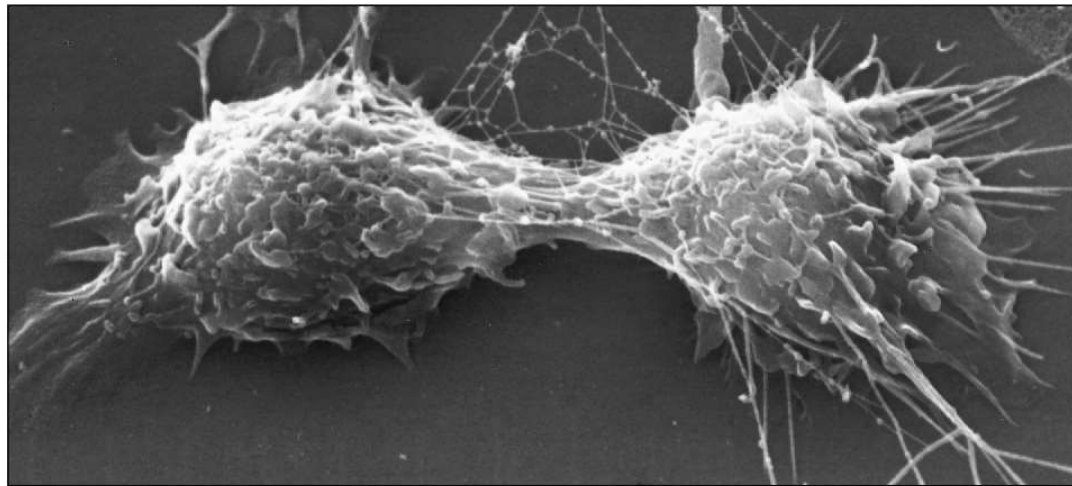
(A)

200  $\mu\text{m}$



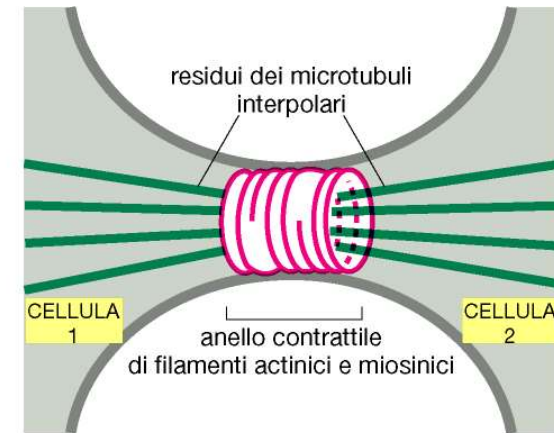
(B)

25  $\mu\text{m}$

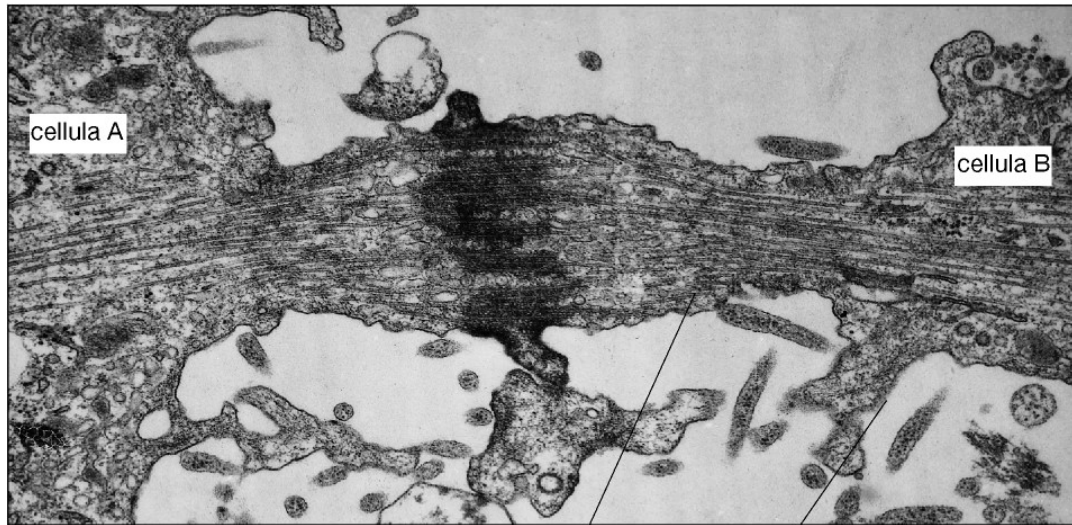


(A)

10 μm



(B)

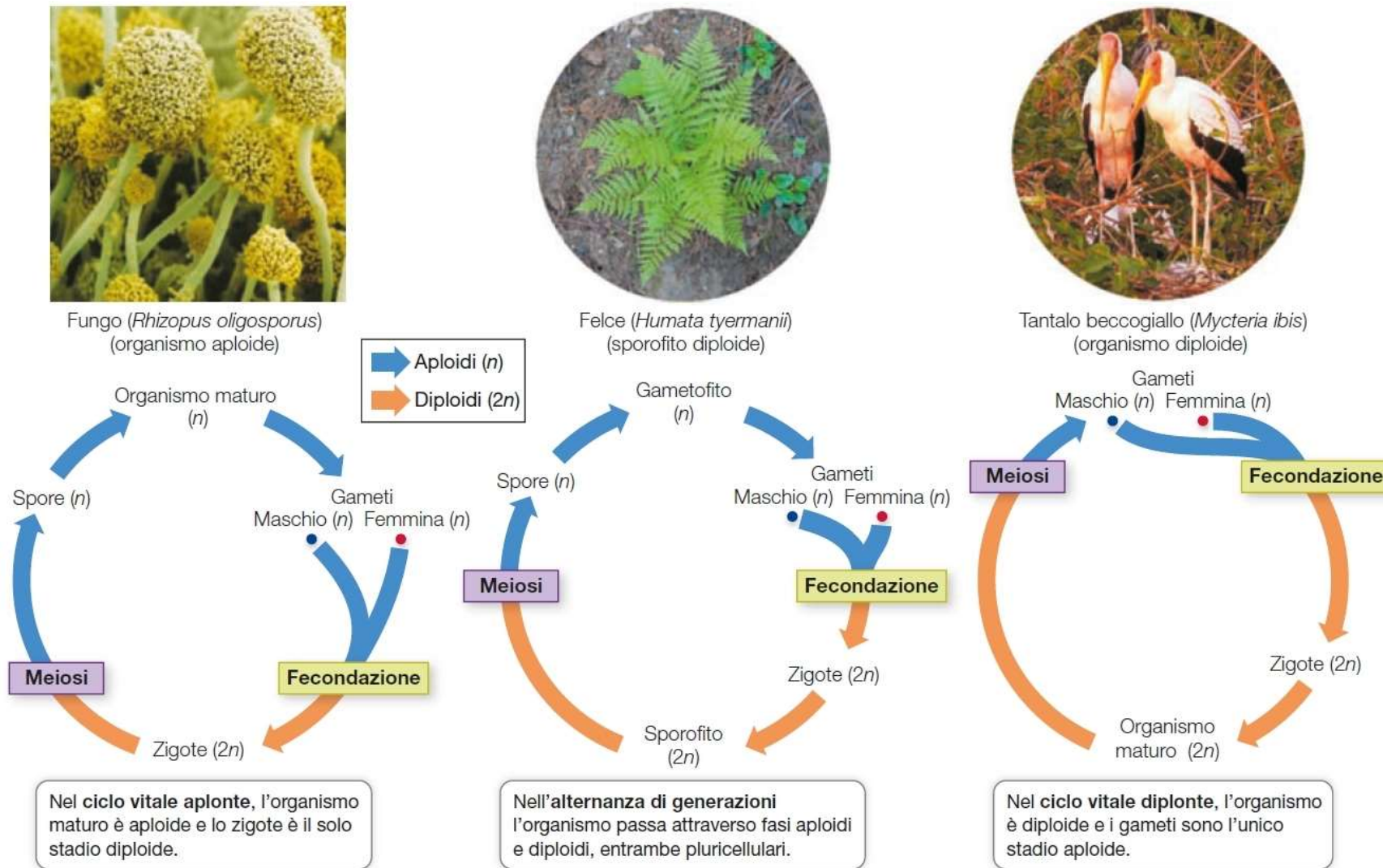


(C)

microtubuli interpolarari residui    membrana plasmatica

1 μm

L'anello contrattile divide la cellula in due

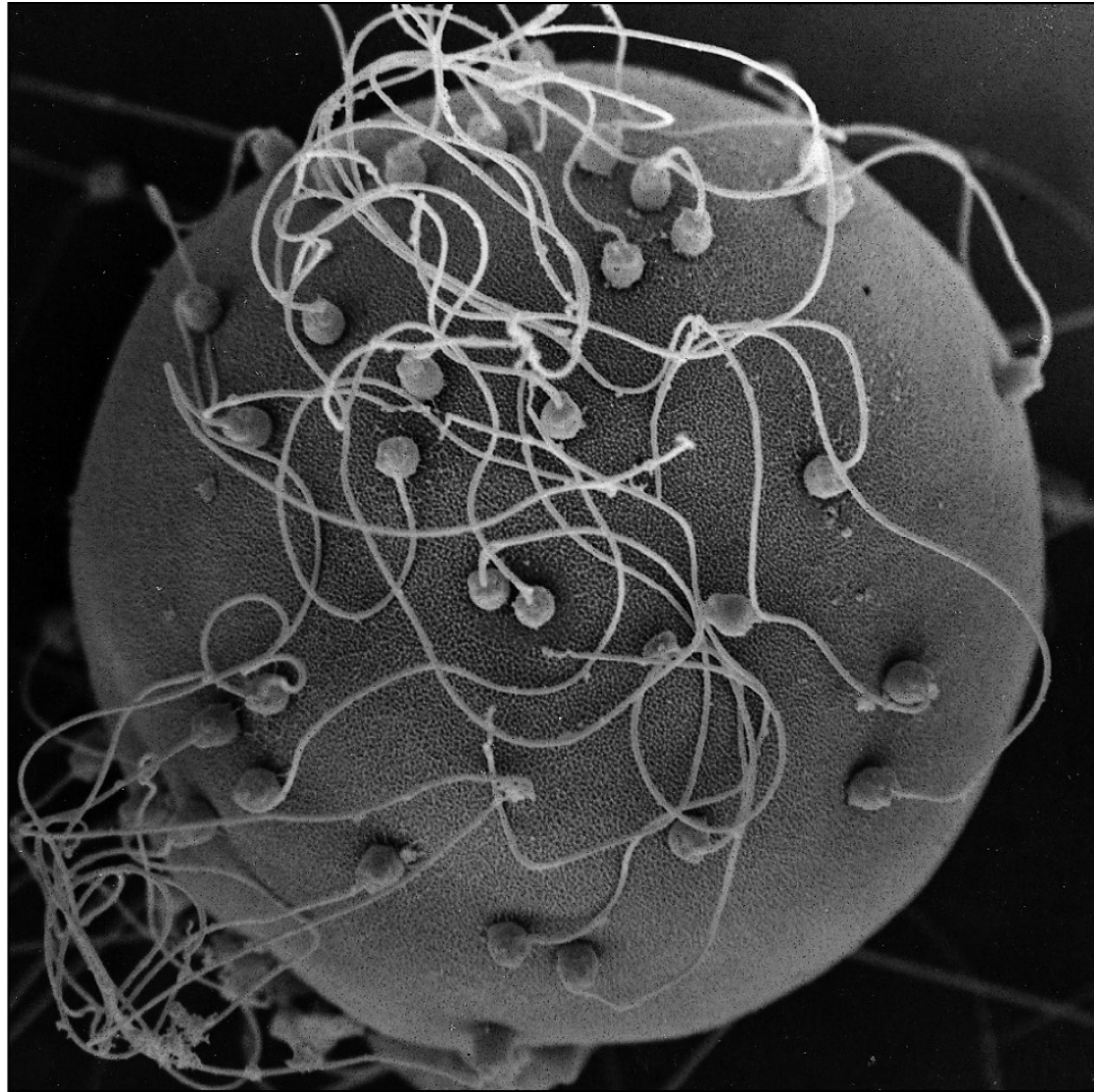


**Figura 11.14** Fecondazione e meiosi si alternano nella riproduzione sessuata. Nella riproduzione sessuata, cellule o organismi aploidi ( $n$ ) si alternano a cellule o organismi diploidi ( $2n$ ).



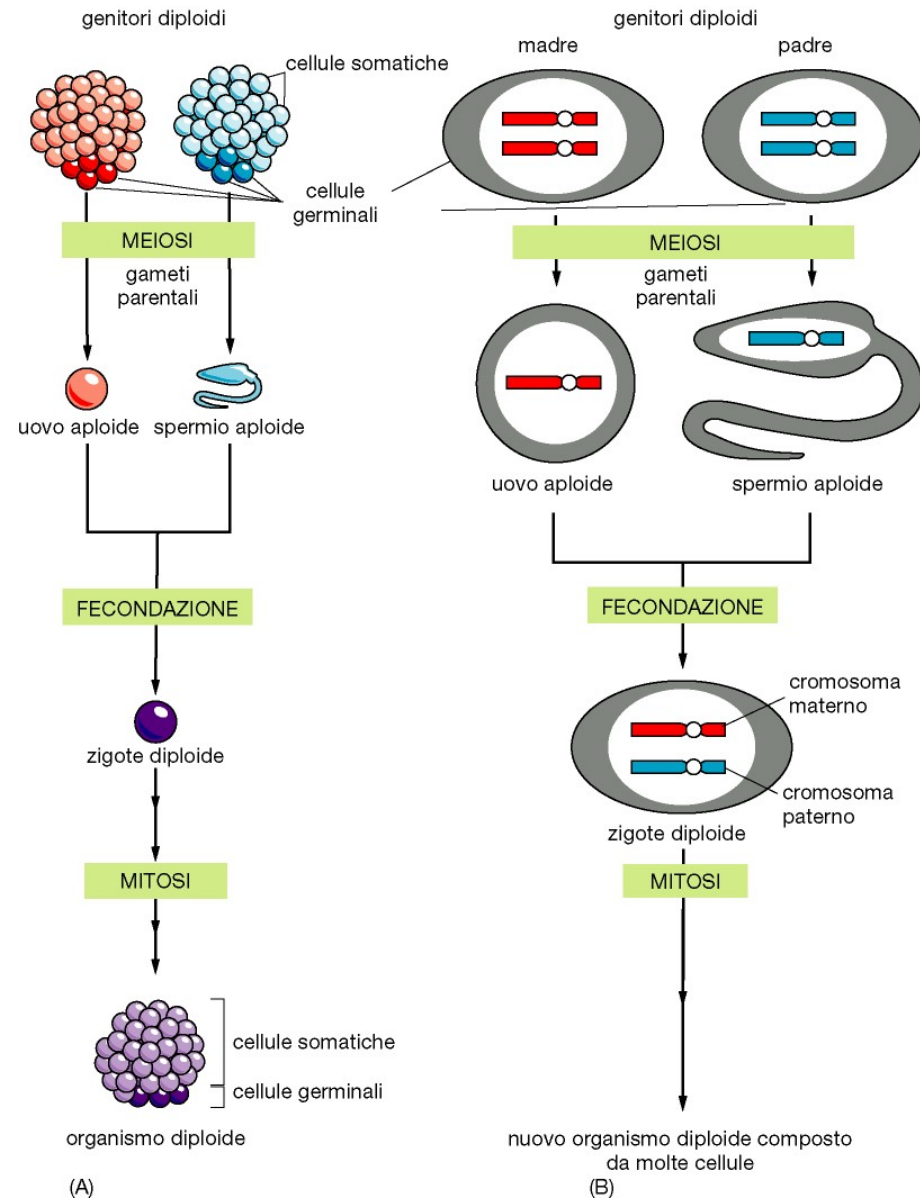
Attività 11.3 Cicli di riproduzione sessuata  
**Sexual Life Cycle**

Nonostante l'enorme  
differenza di dimensioni, lo  
spermatozoo e l'uovo  
contribuiscono egualmente  
al patrimonio ereditario dello  
zigote



50 μm

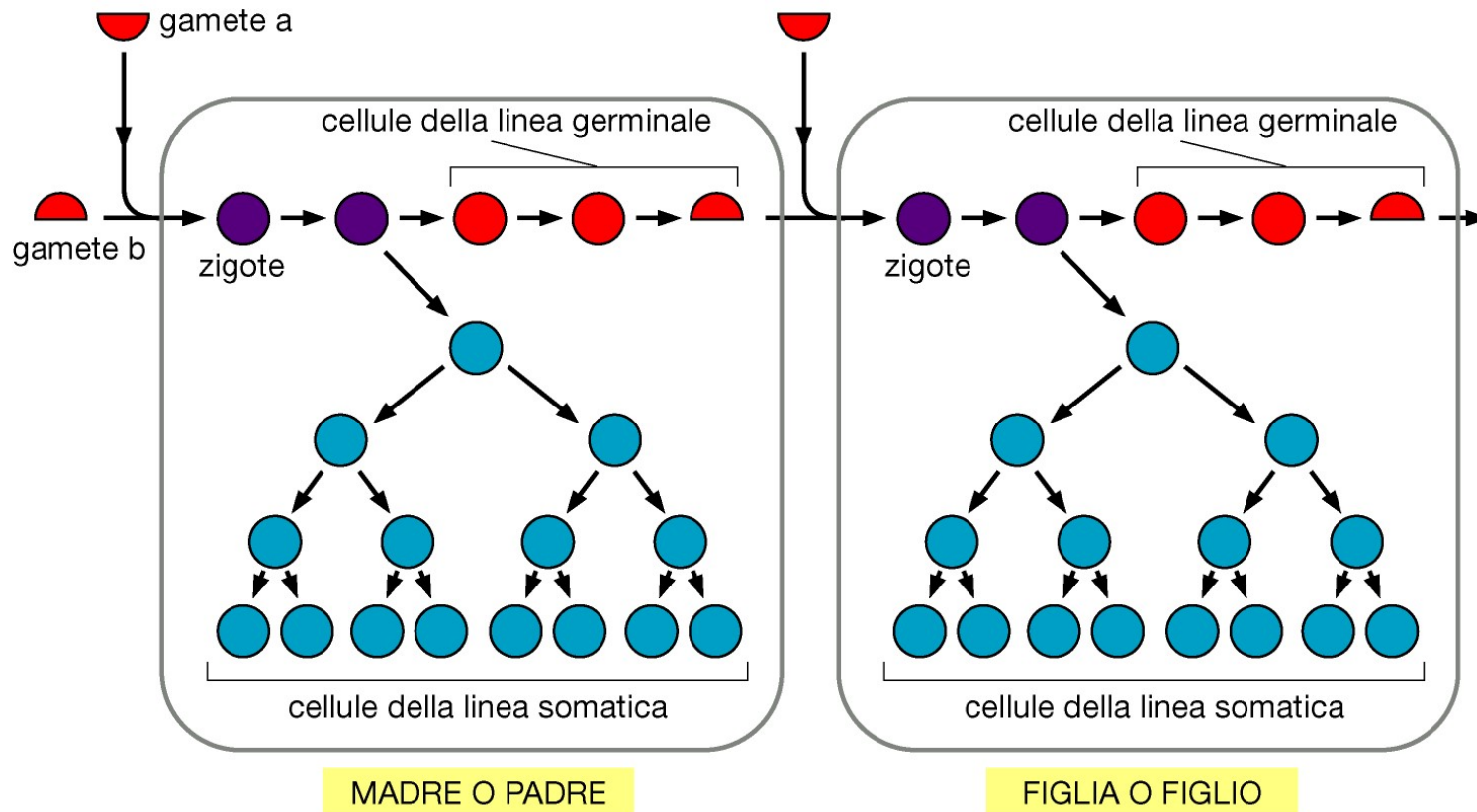
La riproduzione sessuale comporta la presenza di cellule diploidi e cellule aploidi



Le cellule della linea somatica e quelle della linea germinale svolgono funzioni del tutto diverse:

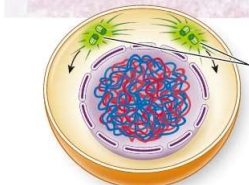
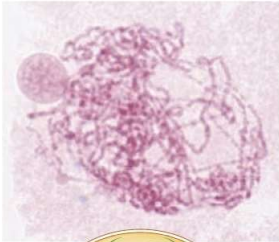
Negli organismi a riproduzione sessuale le cell. della linea germinale trasmettono l'informazione genetica alla generazione successiva.

Le cell. somatiche che vanno a costituire il corpo dell'organismo e quindi necessarie x la riproduzione sessuale non lasciano discendenti



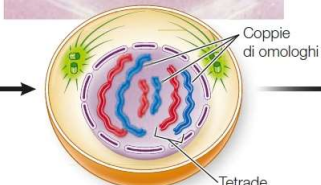
## MEIOSI I

### Profase I iniziale



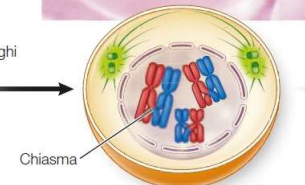
1 La cromatina inizia ad addensarsi dopo l'interfase.

### Profase I intermedia



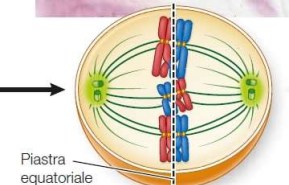
2 La sinapsi porta all'appaiamento degli omologhi; i cromosomi si condensano ulteriormente.

### Profase I tardiva – Prometafase



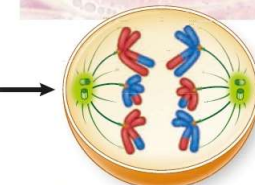
3 I cromosomi continuano a spiralizzarsi e ad accorciarsi. I chiasmi riflettono i punti del *crossing over*, ovvero lo scambio di materiale genetico fra i cromatidi non fratelli di una coppia omologa. Nella prometafase l'involucro nucleare si degrada e scompare.

### Metafase I



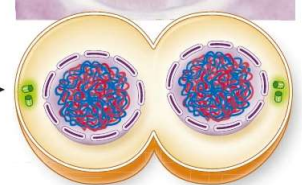
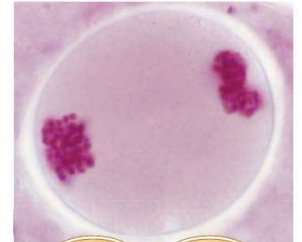
4 I cromosomi omologhi si allineano sulla piastra equatoriale (metafasica).

### Anafase I



5 I cromosomi omologhi (ognuno costituito da due cromatidi) migrano verso i poli opposti della cellula.

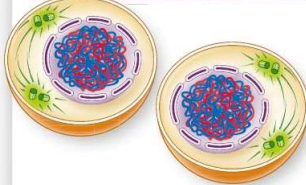
### Telofase I



6 I cromosomi si raccolgono in due nuovi nuclei e la cellula originale si divide completamente.

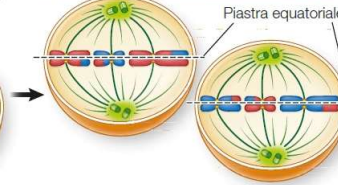
## MEIOSI II

### Profase II



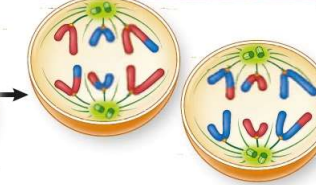
7 I cromosomi iniziano di nuovo a condensarsi, dopo una breve interfase (intercinesi) in cui non c'è replicazione del DNA.

### Metafase II



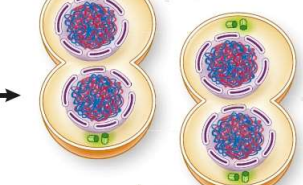
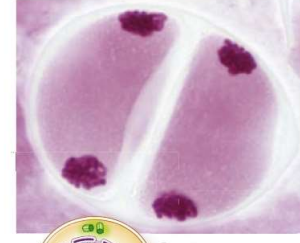
8 I centromeri delle coppie di cromatidi si allineano lungo la piastra equatoriale di ciascuna cellula figlia.

### Anafase II



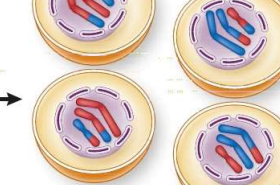
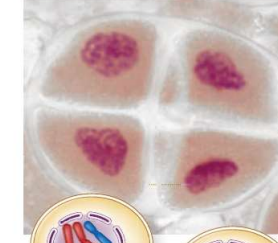
9 I cromatidi infine si separano, poiché vengono tirati ai poli opposti, e diventano cromosomi a tutti gli effetti. A causa del *crossing over* e dell'assortimento indipendente, ogni nuova cellula avrà un suo peculiare corredo genetico.

### Telofase II



10 I cromosomi si raccolgono entro nuovi nuclei e anche il resto della cellula si divide.

### Prodotti



11 Ognuno dei quattro prodotti della meiosi possiede nel proprio nucleo un corredo costituito da un numero aploide di cromosomi.

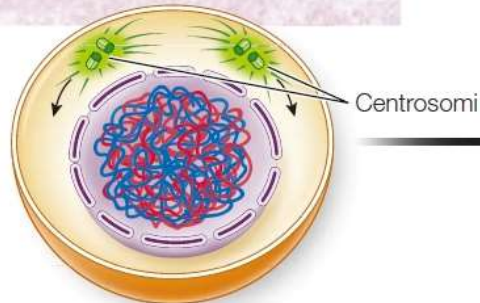
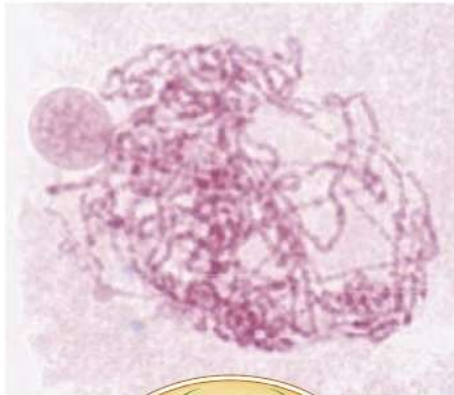
**Figura 11.15 La meiosi: il processo che genera cellule aploidi** Nella meiosi l'assetto cromosomico diploide viene suddiviso tra quattro cellule figlie, ognuna delle quali arriva ad avere una dotazione di cromosomi che è la metà di quella della cellula parentale. Le quattro cellule aploidi sono il risultato di due divisioni nucleari successive. Le micrografie mostrano la meiosi nell'organo riproduttivo maschile di una pianta di giglio; i diagrammi illustrano la corrispondente fase meiotica in una cellula animale. (Per facilitare la comprensione del processo, i cromosomi derivanti da uno dei genitori dell'organismo parentale sono indicati in blu, quelli derivanti dall'altro genitore sono in rosso.)

**Attività 11.5 Immagini della meiosi**  
Images of Meiosis

**La meiosi:** 2 corredi cromosomici vengono suddivisi fra 4 nuclei figli, ognuno dei quali presenta metà dei cromosomi della cellula originaria

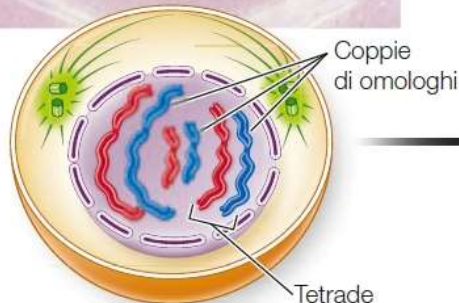
## MEIOSI I

### Profase I iniziale



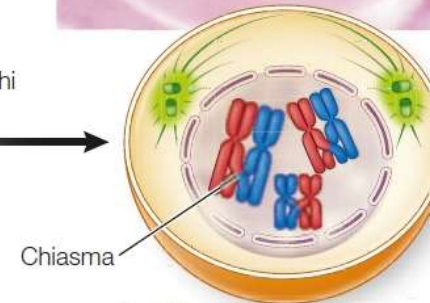
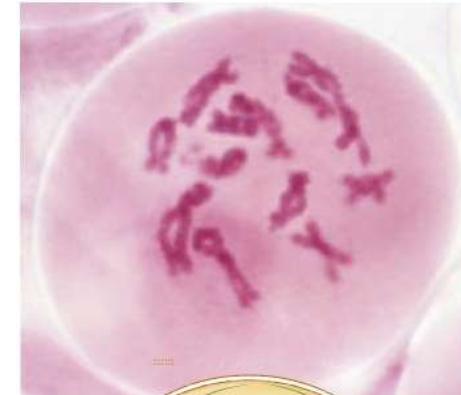
**1** La cromatina inizia ad addensarsi dopo l'interfase.

### Profase I intermedia

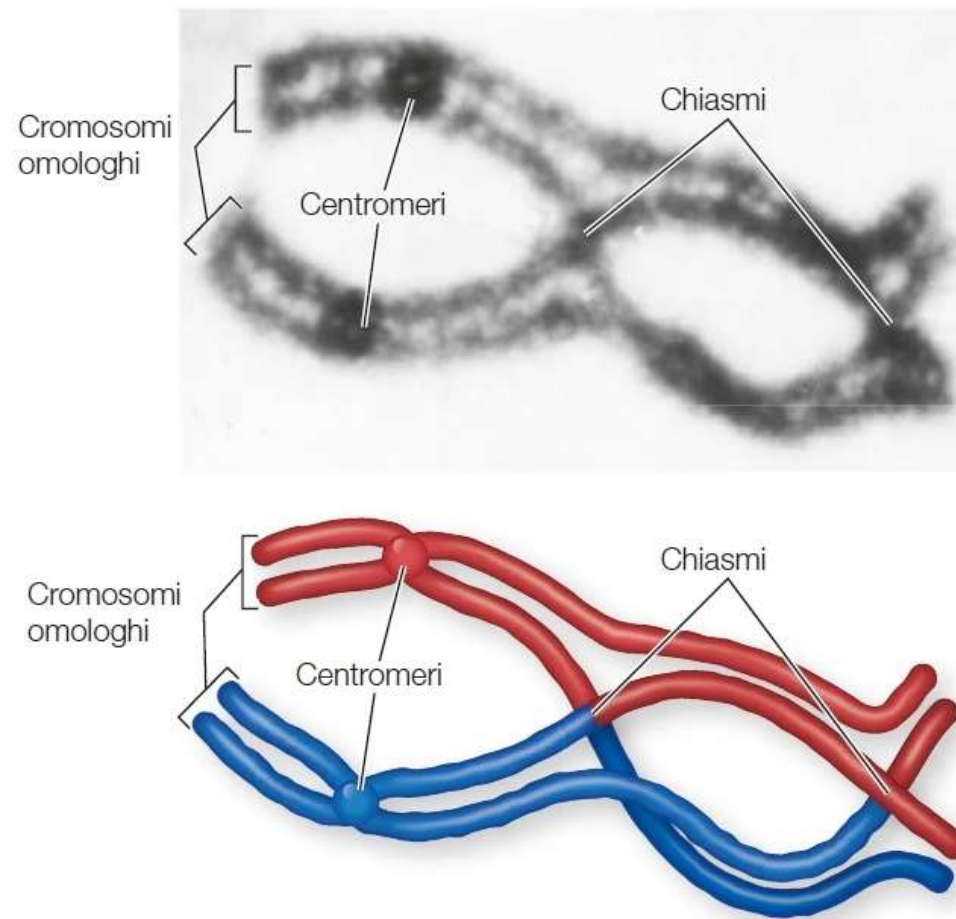


**2** La sinapsi porta all'appaiamento degli omologhi; i cromosomi si condensano ulteriormente.

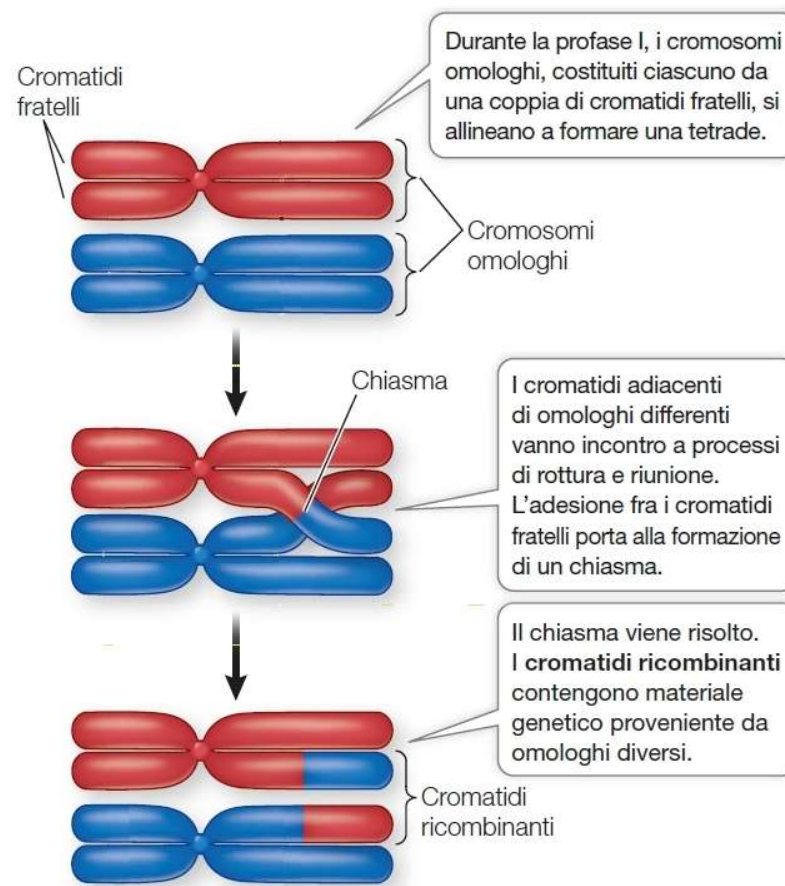
### Profase I tardiva – Prometafase



**3** I cromosomi continuano a spiralizzarsi e ad accorciarsi. I chiasmi riflettono i punti del *crossing over*, ovvero lo scambio di materiale genetico fra i cromatidi non fratelli di una coppia omologa. Nella prometafase l'involucro nucleare si degrada e scompare.

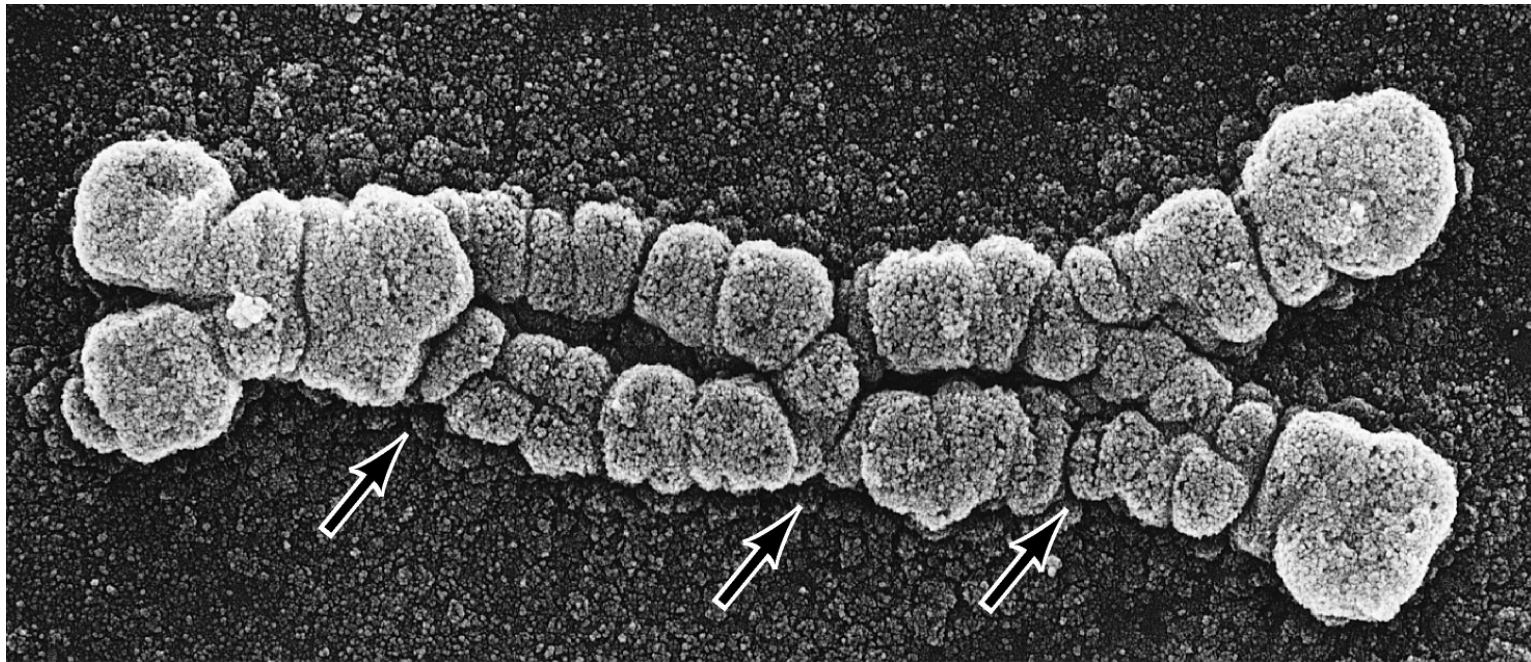


**Figura 11.16 Chiasmi: il segno evidente dello scambio genetico tra cromatidi** Questa fotografia al microscopio mostra una coppia di cromosomi omologhi, ognuno con due cromatidi, durante la profase I della meiosi in una salamandra. Sono visibili due chiasmi.

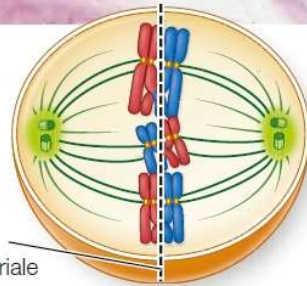


**Figura 11.17 Il *crossing over* dà origine a cromosomi diversi per costituzione genetica** Lo scambio di materiale genetico prodotto dal *crossing over* porta a nuove combinazioni dell'informazione genetica contenuta nei cromosomi ricombinanti. I due colori differenti indicano i cromosomi di origine paterna e materna nell'organismo le cui cellule subiscono la meiosi.

I chiasmi mettono in evidenza lo scambio di materiale genetico fra cromatidi materni e paterni (cromosoma di cavalletta del deserto)



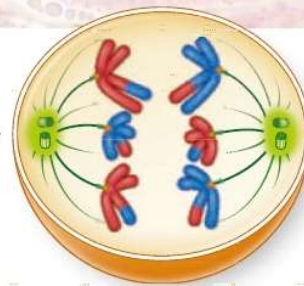
Metafase 1



Piastra  
equatoriale

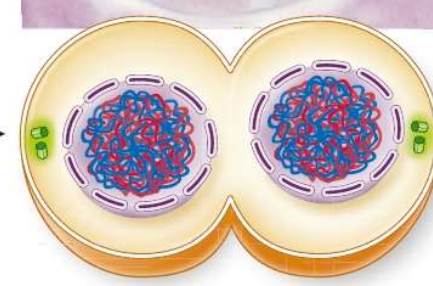
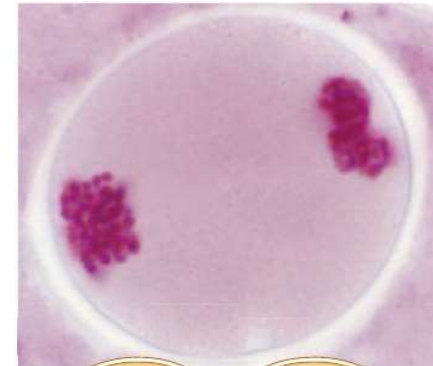
**4** I cromosomi omologhi si allineano sulla piastra equatoriale (metafasica).

Anafase I



**5** I cromosomi omologhi (ognuno costituito da due cromatidi) migrano verso i poli opposti della cellula.

Telofase I



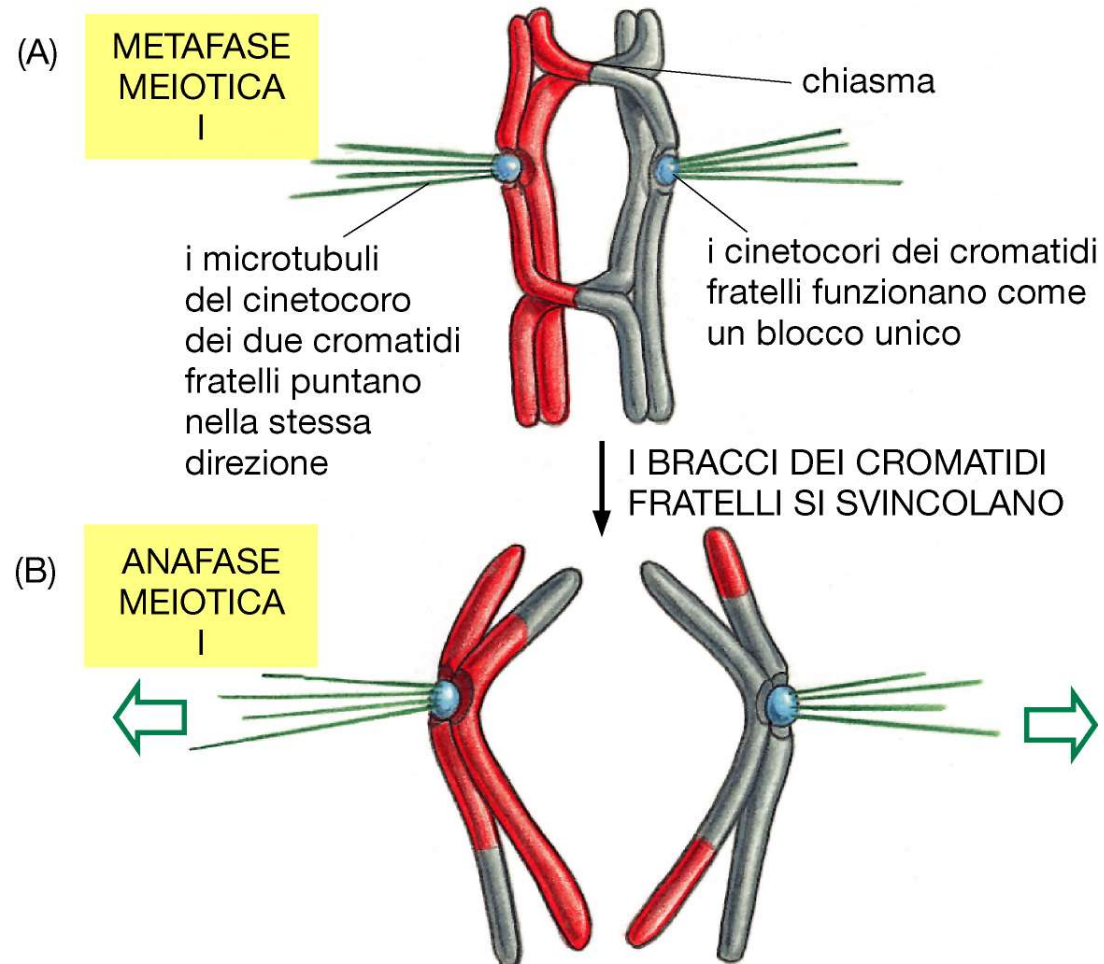
**6** I cromosomi si raccolgono in due nuovi nuclei e la cellula originale si divide completamente.

I chiasmi assicurano la ripartizione corretta dei cromosomi alla meiosi

In metafase I i chiasmi dovuti alla ricombinazione, incatenano tra loro gli omologhi. A questo stadio le coesine mantengono ben attaccati i cromatidi fratelli.

I cinetocori dei cromatidi fratelli funzionano come una sola unità e i microtubuli attaccati puntano verso lo stesso polo

All'anafase le coesine che tengono uniti i bracci dei cromatidi fratelli si degradano ma i cromatidi fratelli rimangono uniti dalle coesine del centromero



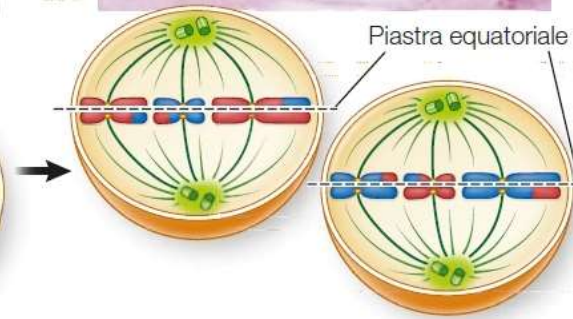
## MEIOSI II

### Profase II



**7** I cromosomi iniziano di nuovo a condensarsi, dopo una breve interfase (intercinesi) in cui non c'è replicazione del DNA.

### Metafase II



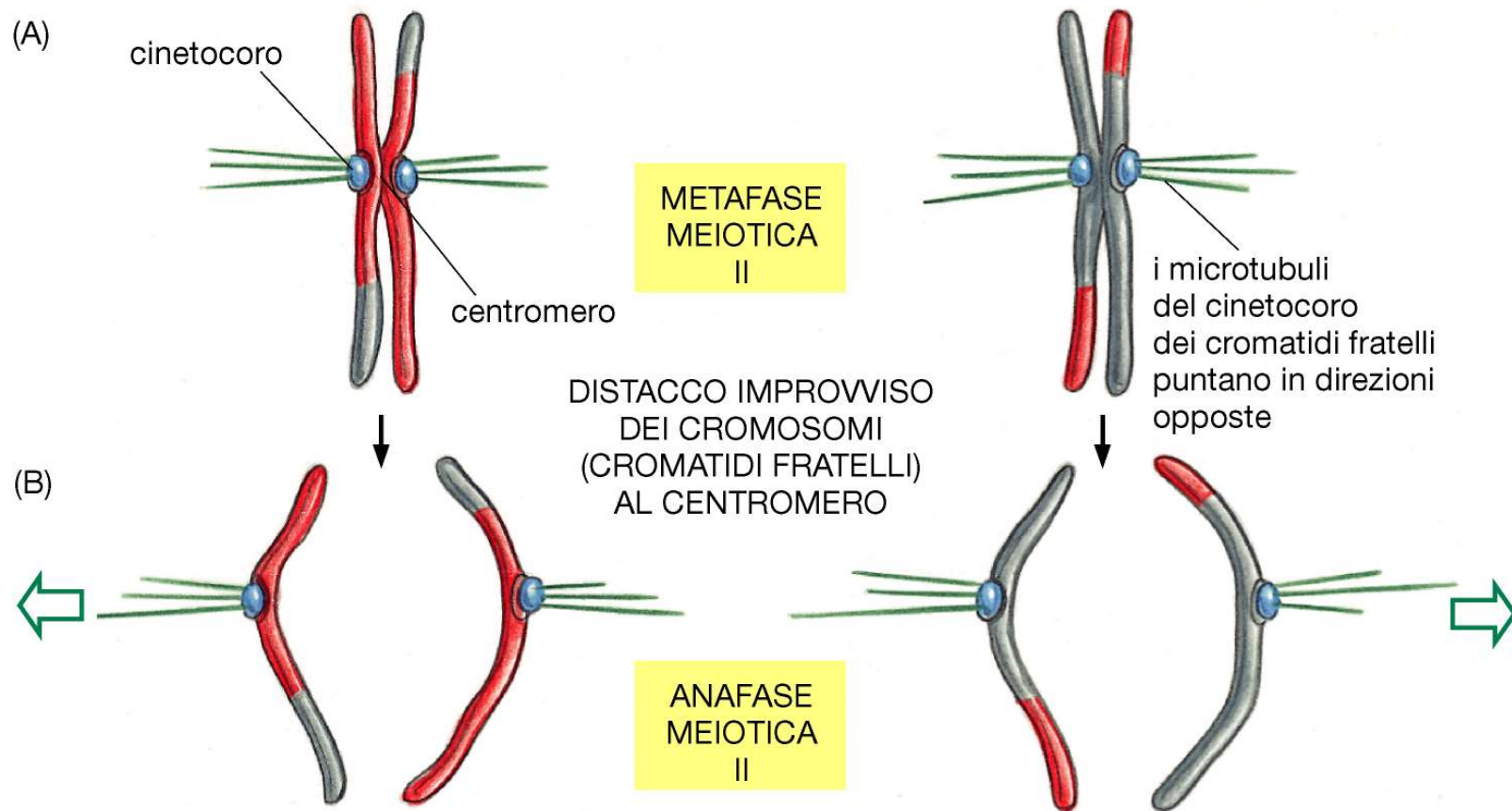
**8** I centromeri delle coppie di cromatidi si allineano lungo la piastra equatoriale di ciascuna cellula figlia.

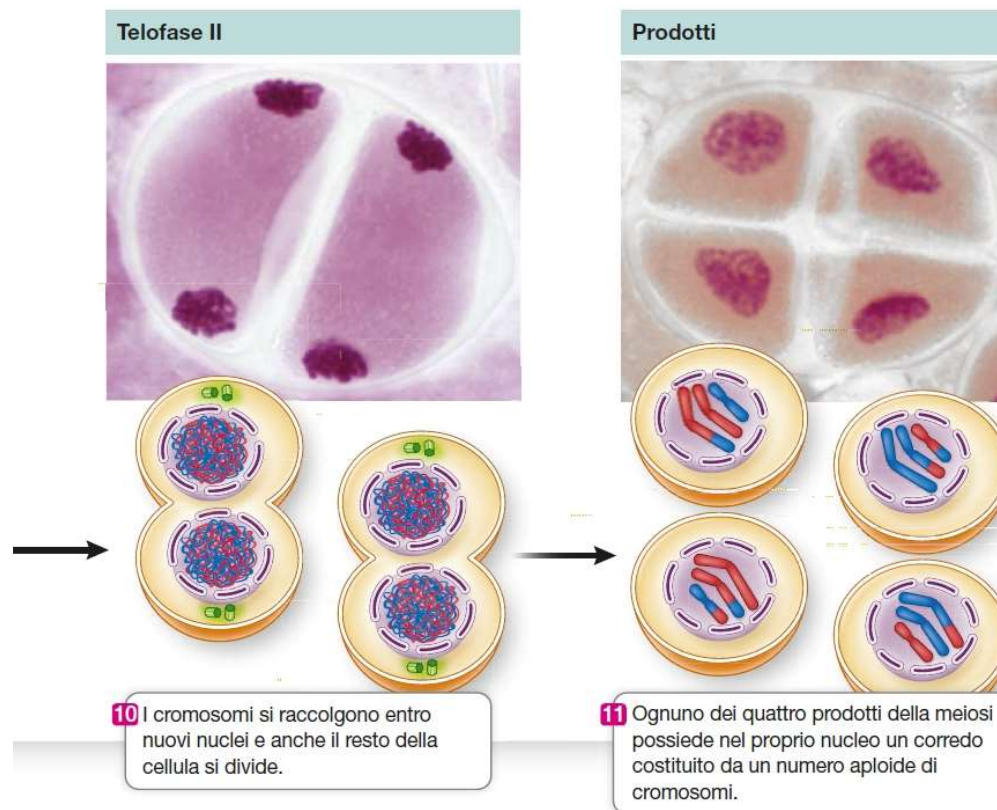
### Anafase II



**9** I cromatidi infine si separano, poiché vengono tirati ai poli opposti, e diventano cromosomi a tutti gli effetti. A causa del *crossing over* e dell'assortimento indipendente, ogni nuova cellula avrà un suo peculiare corredo genetico.

Nella meiosi II, come nella mitosi, i cineotcori di ogni cromatidio fratello funzionano in maniera indipendente, per cui i 2 cromatidi fratelli possono essere tirati al poli opposti del fuso

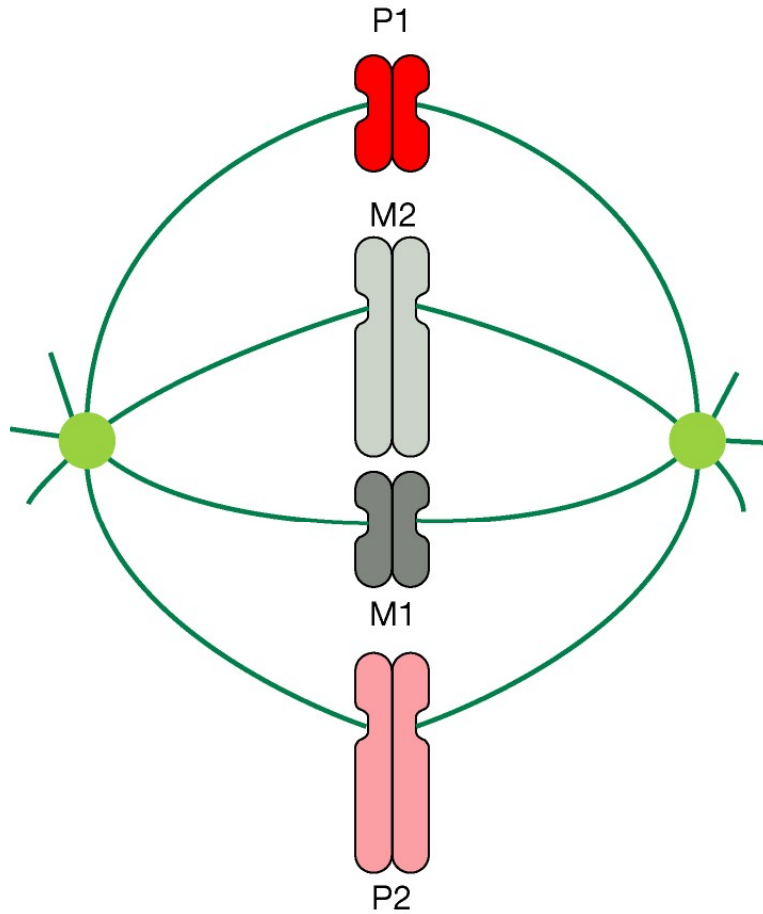




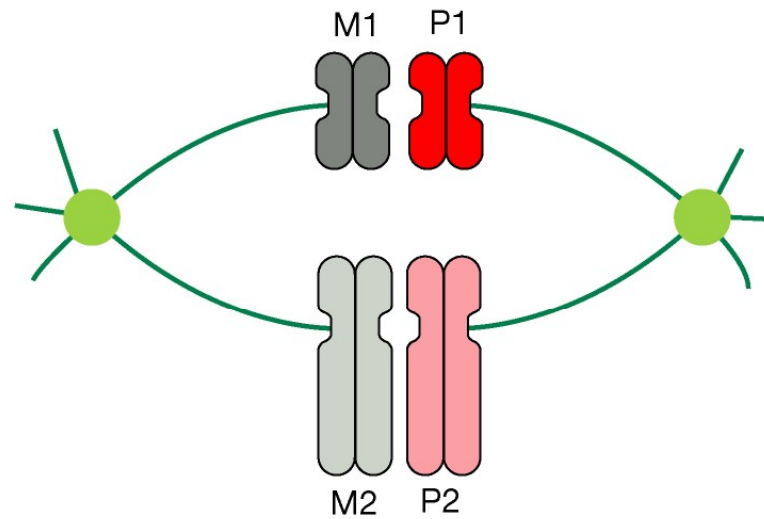
**Figura 11.15 La meiosi: il processo che genera cellule aploidi** Nella meiosi l'assetto cromosomico diploide viene suddiviso tra quattro cellule figlie, ognuna delle quali arriva ad avere una dotazione di cromosomi che è la metà di quella della cellula parentale. Le quattro cellule aploidi sono il risultato di due divisioni nucleari successive. Le micrografie mostrano la meiosi nell'organo riproduttivo maschile di una pianta di giglio; i diagrammi illustrano la corrispondente fase meiotica in una cellula animale. (Per facilitare la comprensione del processo, i cromosomi derivanti da uno dei genitori dell'organismo parentale sono indicati in blu, quelli derivanti dall'altro genitore sono in rosso.)

**Attività 11.5 Immagini della meiosi**  
**Images of Meiosis**

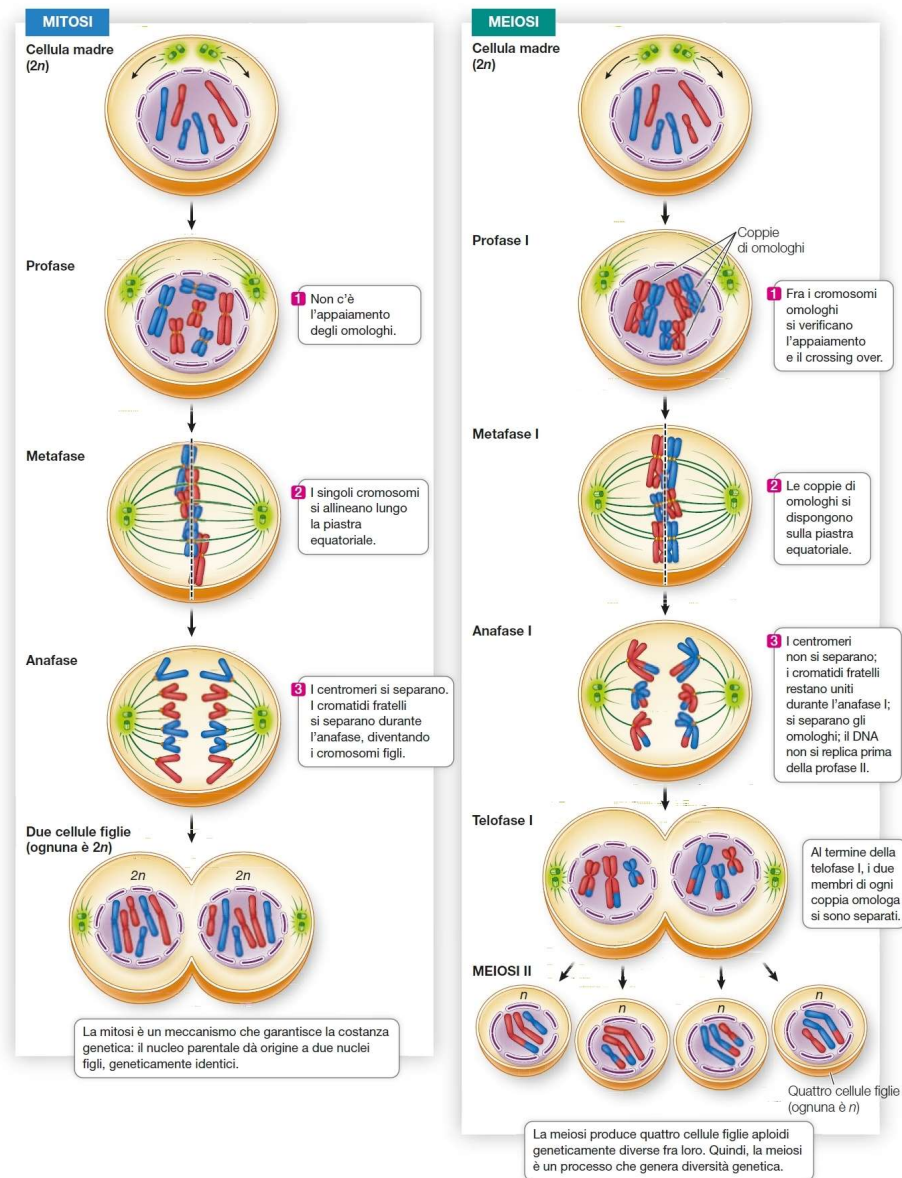
Durante la meiosi i cromosomi omologhi si appaiano prima di allinearsi all'equatore del fuso



(A) Piastra metafase in **mitosi**: i cromosomi omologhi si muovono indipendentemente



(B) Piastra metafase in **meiosi**: i cromosomi omologhi sono appaiati



**Figura 11.18 Confronto tra mitosi e meiosi** La meiosi differisce dalla mitosi soprattutto per l'appaiamento degli omologhi e la mancata separazione dei centromeri al termine della metafase I.

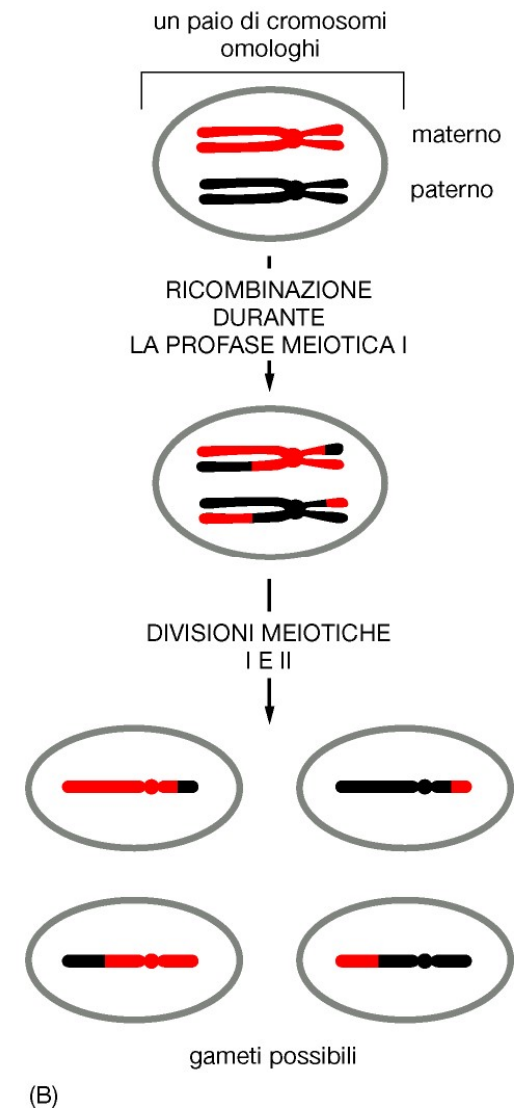
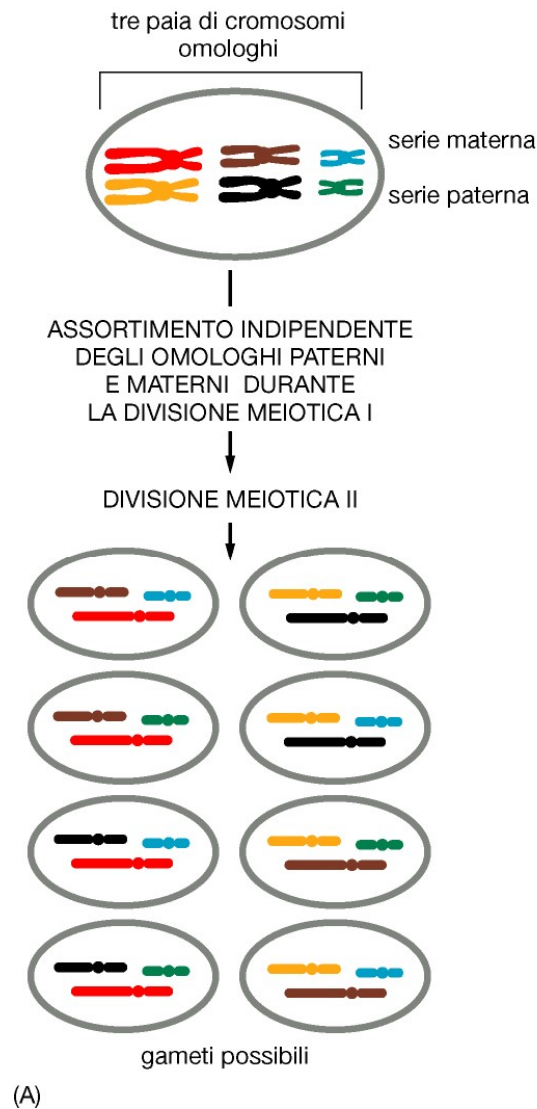
Alla meiosi 2 tipi di riassortimento generano nuove combinazioni cromosomiche

A) L'assortimento indipendente degli omologhi materni e paterni alla meiosi produce  $2^n$  gameti aploidi diversi, per un organismo con  $n$  cromosomi.

Qui per  $n=3$ , ci sono  $2^3$ , cioè 8 possibili gameti diversi. Per semplificare omissa la ricombinazione

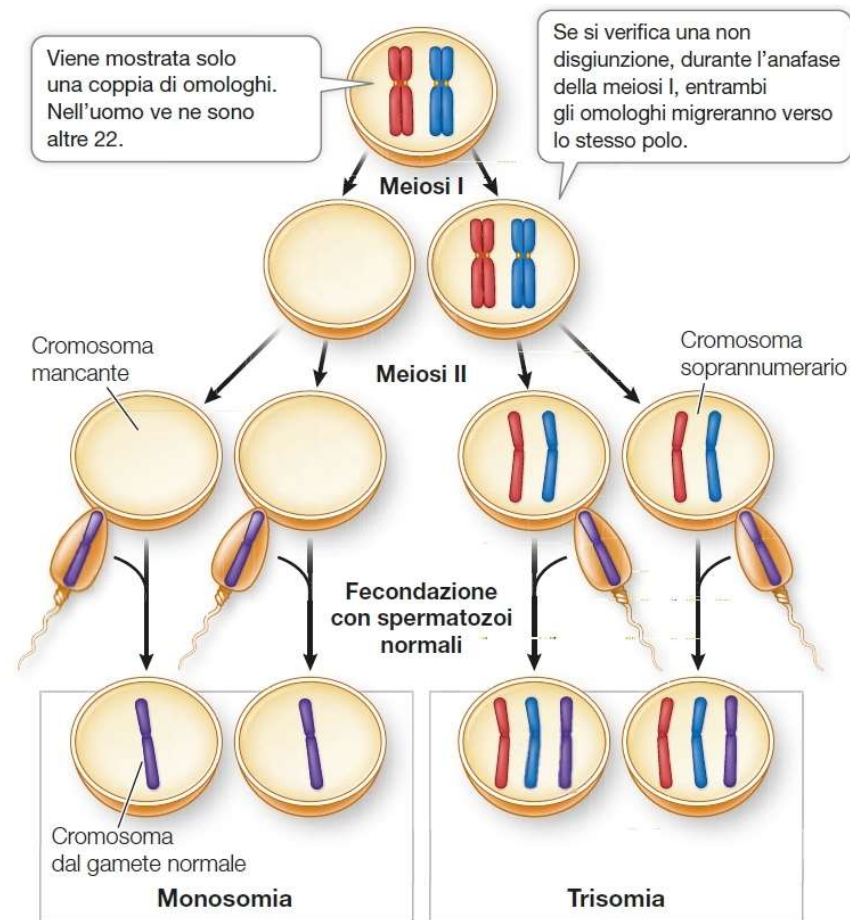
B) Durante la profase meiotica I la ricombinazione porta i cromosomi omologhi a scambiarsi dei segmenti.

**Ad ogni meiosi si verifica sia l'assortimento indipendente sia la ricombinazione. Entrambi i meccanismi accrescono la variabilità genetica degli organismi a riproduzione sessuale**



Eventuali errori nella segregazione cromosomica alla meiosi possono dare origine a gameti con un numero errato di cromosomi.

Il fenomeno della non disgiunzione porta a **aneuploidia**: uno o più cromosomi mancano oppure sono presenti in soprannumero

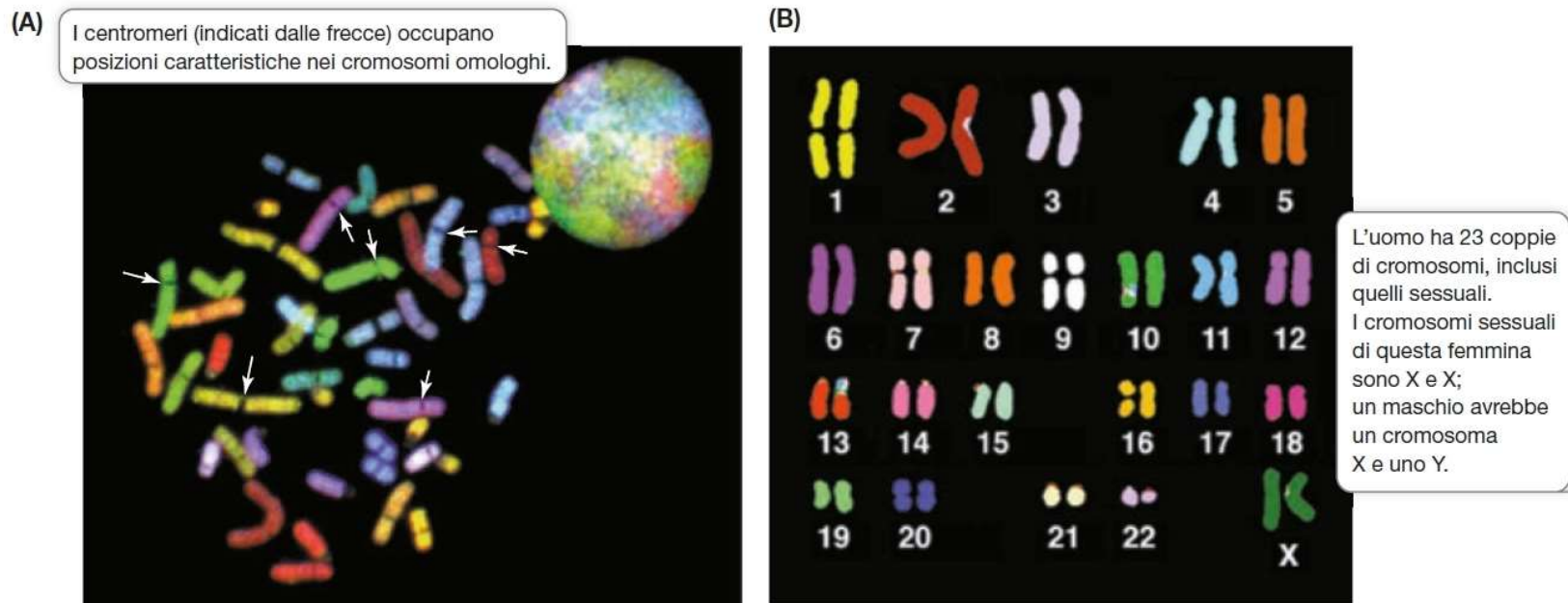


**Figura 11.19 La non disgiunzione porta ad aneuploidia** La non disgiunzione si verifica quando i cromosomi omologhi non si separano durante la meiosi I, come illustrato in questa figura, oppure se i cromatidi fratelli non si separano durante la mitosi o la meiosi II. Il risultato è un'aneuploidia: situazione in cui uno o più cromosomi sono mancanti, o sono presenti in soprannumero. Generalmente, l'aneuploidia è letale per l'embrione in via di sviluppo.

Il **cariotipo** nella fig. a ds ottenuto dall'analisi computerizzata dell'immagine di sn dà **informazioni su numero forma e dimensioni dei cromosomi**

i cromosomi si possono colorare con coloranti diversi ed evidenziare durante la metafase. Ogni cromosoma in questa fase è costituito da 2 cromatidi.

Le cellule umane sono provviste di 46 cromosomi o 23 coppie (una di origine materna e una di origine paterna)



**Figura 11.20 Il cariotipo umano** (A) Cromosomi di una cellula umana in metafase. Il DNA di ogni coppia di cromosomi possiede sequenze nucleotidiche specifiche che vengono marcate con un particolare colorante, in modo che i cromosomi di ogni coppia abbiano un loro colore caratteristico. Ogni cromosoma in questo

stadio è composto da due cromatidi, anche se qui non si possono distinguere. In alto a destra si vede un nucleo interfase. (B) Questo cariogramma, prodotto al computer dall'analisi dell'immagine a sinistra, mostra le coppie di omologhi allineate insieme e numerate, illustrando chiaramente il cariotipo dell'individuo.

**Il numero di coppie di cromosomi omologhi in alcune specie animali e vegetali:**

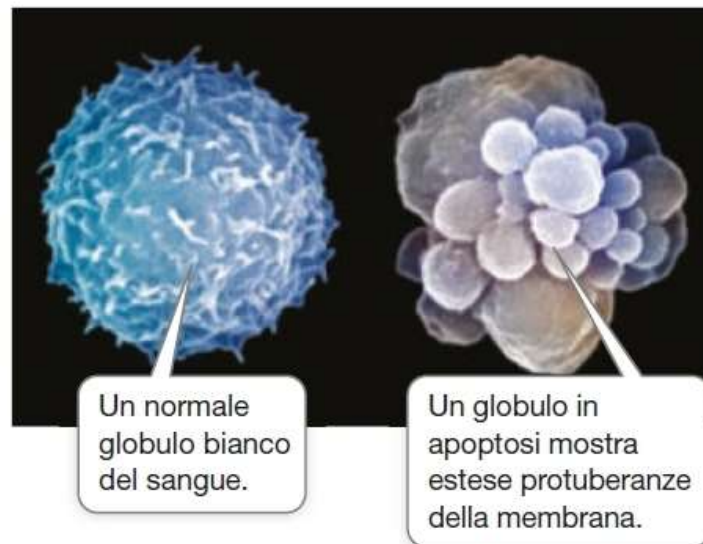
|                 |    |
|-----------------|----|
| Zanzara         | 3  |
| Mosca domestica | 6  |
| Rospo           | 11 |
| Riso            | 12 |
| Rana            | 13 |
| Alligatore      | 16 |
| Scimmia rhesus  | 21 |
| Grano           | 21 |
| Uomo            | 23 |
| Patata          | 24 |
| Asino           | 31 |
| Cavallo         | 32 |
| Cane            | 39 |
| Capra           | 52 |

Le cellule all'interno di un organismo vivente possono morire in 2 modi:

- **Necrosi:** in tessuti o cellule danneggiati meccanicamente o da tossine o carenti di ossigeno e nutrienti. Normalmente queste cellule si gonfiano e scoppiano e riversano il loro contenuto nell'ambiente extracellulare
- **Apoptosi:** eventi programmati di morte cellulare nei normali processi di sviluppo o nei tessuti adulti

2 possibili ragioni per il verificarsi dell'apoptosi:

- La cellula non è più necessaria per l'organismo (la coda della rana)
- Più a lungo la cellula vive, più è soggetta a danni genetici che potrebbero provocare il cancro (le cellule epiteliali esposte a radiazioni e sostanze tossiche, muoiono dopo giorni o settimane e vengono sostituite)



**Figura 11.21 L'apoptosi: la morte cellulare programmata (A)**

Molte cellule sono programmate per «autodistruggersi» quando non sono più necessarie, oppure quando hanno vissuto abbastanza a lungo da accumulare un carico di danni al DNA che potrebbe risultare nocivo per l'organismo. (B) Segnali sia esterni sia interni stimolano

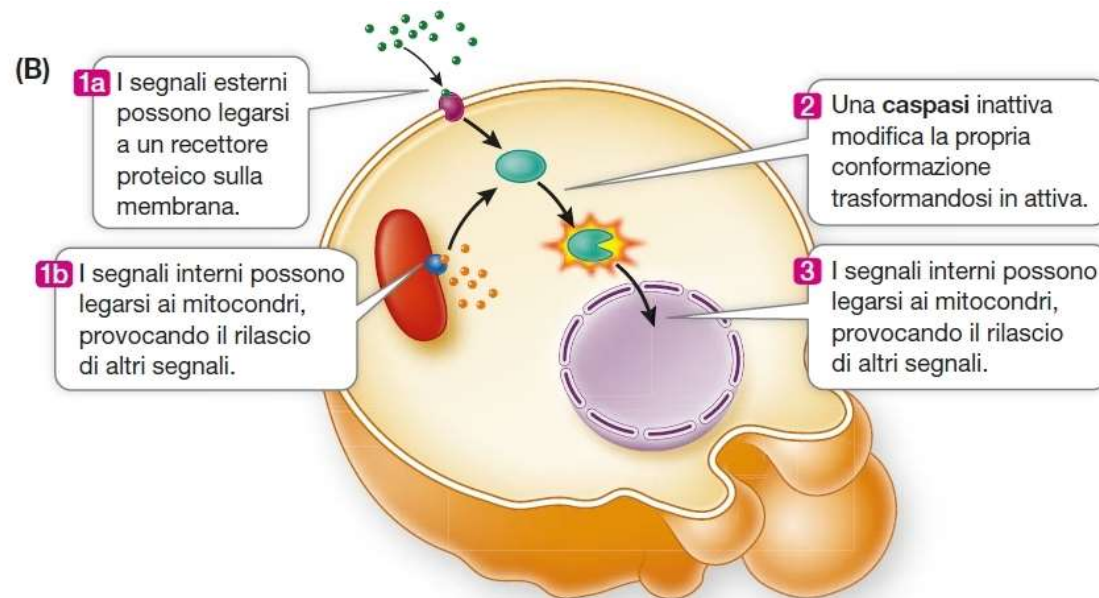
Una grande varietà di segnali sia esterni che interni alla cell possono portare alla morte cell programmata:

**Ormoni, fattori di crescita, infezioni virali, alcune tossine e un danno esteso al DNA**

Questi segnali attivano specifici recettori che attivano vie di trasduzione del segnale che portano all'apoptosi

Alcune vie agiscono sui mitocondri (es aumentando la permeabilità delle membrane, cell muore se i mitocondri non effettuano respirazione cell)

**Caspasi** enzimi attivati durante l'apoptosi. Sono proteasi che idrolizzano molecole bersaglio con una cascata di eventi. La cell muore perché le caspasi idrolizzano proteine della membrana nucleare, i nucleosomi e la membrana plasmatica



(B) Segnali sia esterni sia interni stimolano le caspasi, gli enzimi che degradano particolari costituenti cellulari, portando così all'apoptosi