

Fato della cellula

-
- Proliferazione/quiescenza
 - Differenziamento/staminalità
 - Sopravvivenza/morte
 - Trasformazione cellulare



Le tre Parche di Bernardo Strozzi

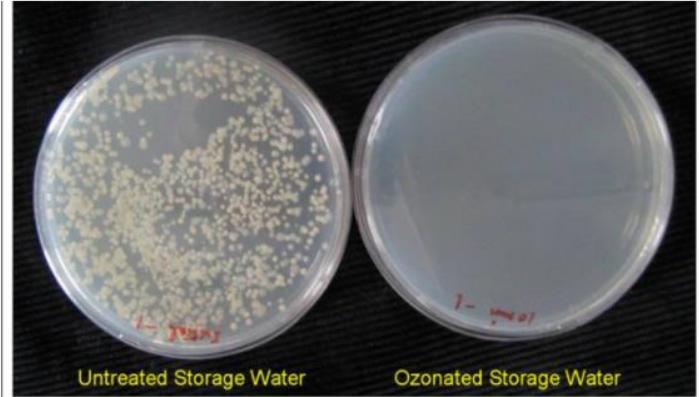
Crescere e riprodursi sono proprietà fondamentali dei viventi



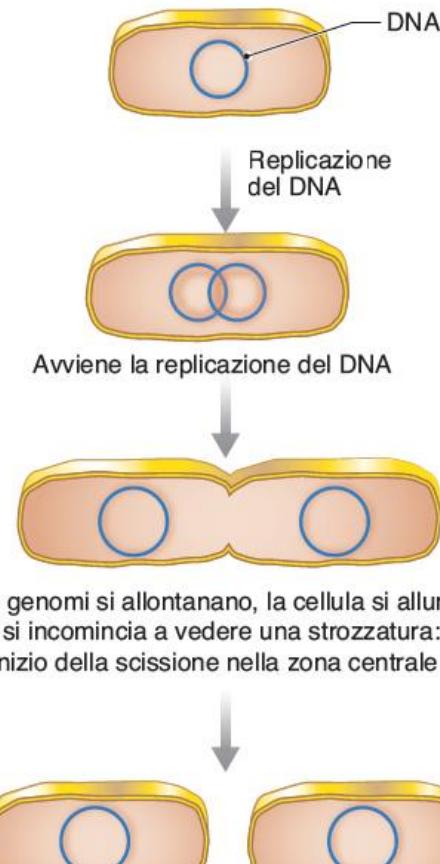
1 di 5

- La capacità degli organismi di **aumentare la propria massa** assumendo sostanze ed energia dall'ambiente che li circonda si definisce **accrescimento**.
- L'**accrescimento** è dovuto sia alla **proliferazione cellulare** sia all'**aumento di dimensioni** delle singole **cellule**.
- La **proliferazione cellulare** avviene mediante **divisione cellulare**, un processo che porta alla formazione di due (*o più*) **cellule figlie** a partire da una **cellula genitore**.

Nei procarioti la divisione cellulare avviene per scissione E' un processo molto rapido- 30 minuti



: <https://www.researchgate.net/publication/311102576>



I due genomi si allontanano, la cellula si allunga e si incomincia a vedere una strozzatura: inizio della scissione nella zona centrale

La scissione è terminata: si sono formate le due cellule figlie

FIGURA 7.1 Divisione per scissione di un batterio.

Divisione cellula eucariotica

Prima della nascita:

divisione molto frequente (nelle fasi iniziali dello sviluppo embrionale);

Dopo la nascita:

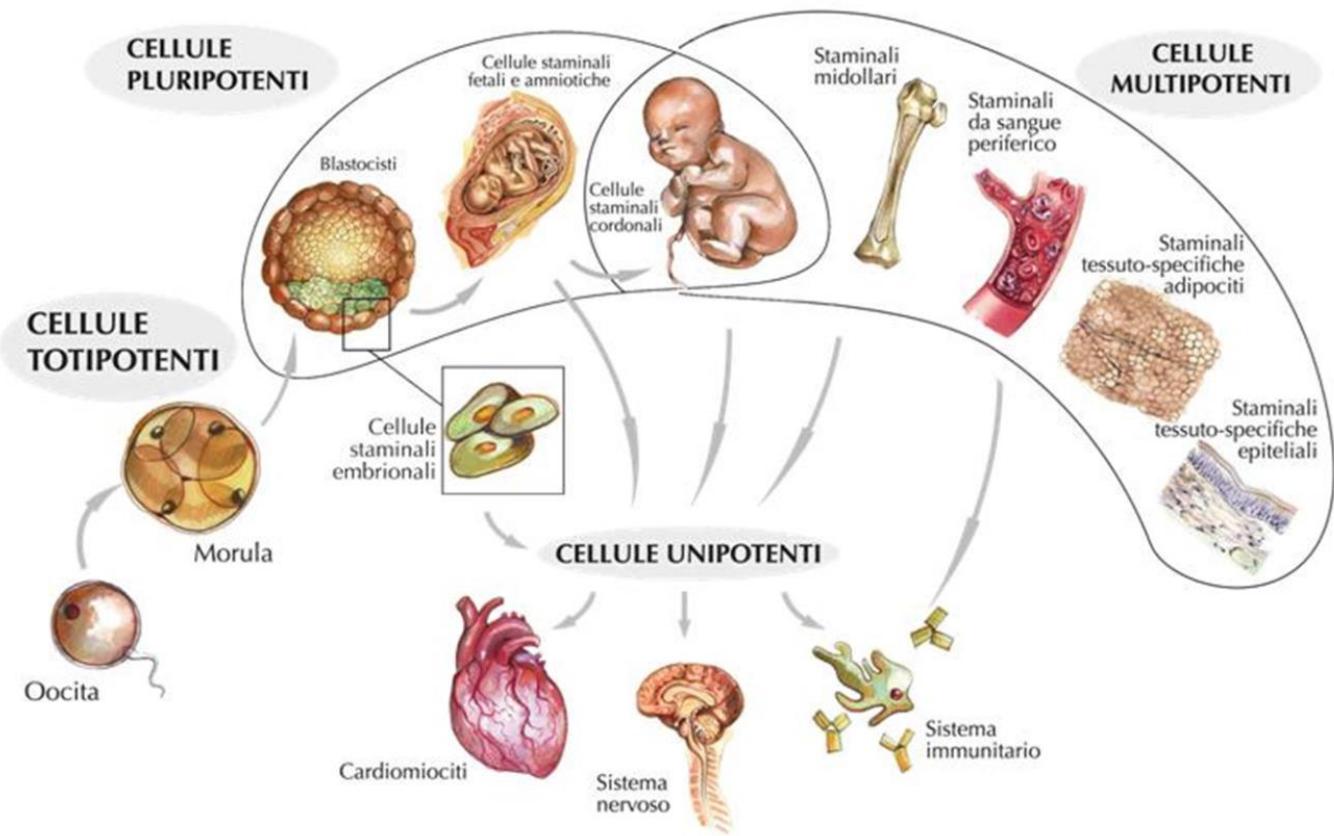
1. cellule somatiche

- cellule che non si dividono mai (**muscolari**);
- cellule che eventualmente riprendono a dividersi (**cellule epatiche**);
- cellule che si dividono continuamente in quei tessuti che si rinnovano come epidermide, epitelio intestinale, endotelio (**cellule staminali progenitrici**).

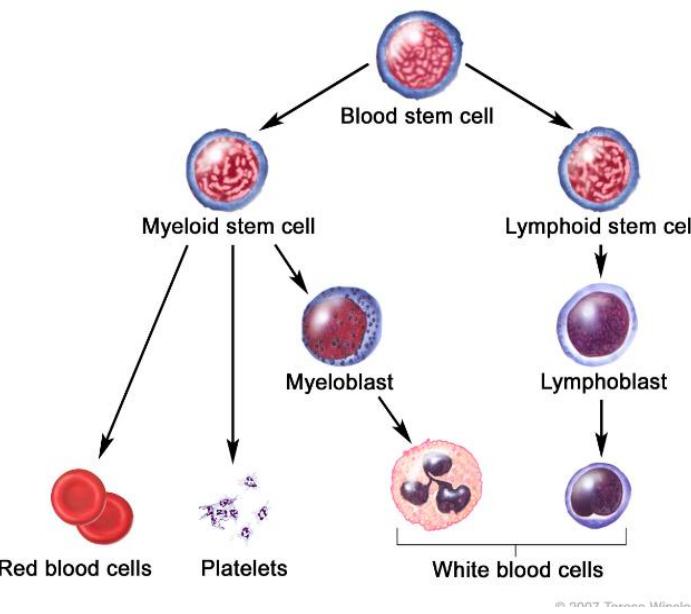
2. *cellule germinali che danno origine ai gameti verranno trattate successivamente (sottounità 7.9).*

Le **cellule staminali** sono cellule **indifferenziate** (**non specializzate**) che possono dare origine (**differenziamento**) a:

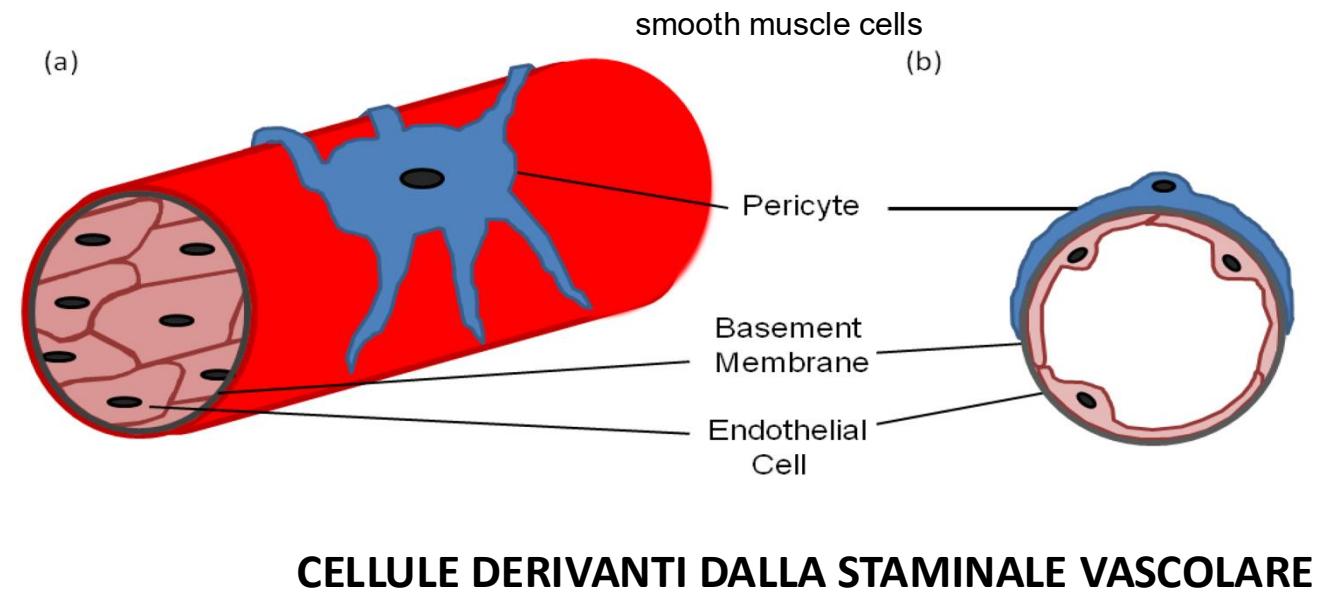
- 1) tutti i tipi cellulari di un organismo e ad alcuni tessuti esterni necessari al suo sviluppo come la placenta e il sacco vitellino (**totipotenti**);
- 2) a molti tipi cellulari ma non quelli esterni tre foglietti embrionali: endoderma, mesoderma ed ectoderma (**pluripotenti**);
- 3) ad alcuni tipi cellulari (**multipotenti** e **oligopotenti**);
- 4) a un solo tipo cellulare (**unipotenti**).



Dopo la nascita troviamo soltanto cellule **unipotenti** (es. epidermide)
multipotenti (es. **cellula ematopoietica** e cellula mesenchimale) o
oligopotenti (**staminali vascolari**- endoteliali, periciti, cellula muscolare liscia parete dei vasi)



CELLULA STAMINALE EMATOPOIETICA



CELLULE DERIVANTI DALLA STAMINALE VASCOLARE

Come si mantiene inalterato il numero (pool) di cellule staminali?

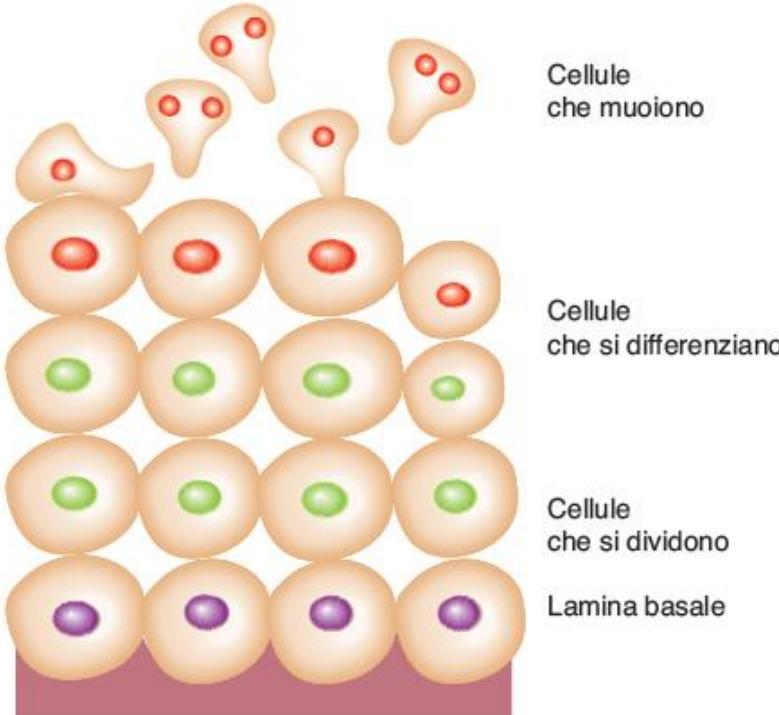


FIGURA 7.4 Esempio di un tessuto ad elevato ricambio come, ad esempio, la nostra pelle. Cellule nello strato più a contatto con la lamina basale sono in attiva proliferazione e si dividono continuamente. Negli strati superiori si consolida il programma differenziativo, mentre negli strati apicali le cellule infarcite di cheratina e proteine accessorie svolgono un'azione protettiva che terminerà con la loro morte e il distacco.

Mesenchimali da tessuto adiposo o midollo osseo possono dare origine a:

- cartilagine
- osso
- tessuto adiposo
- cellule endoteliali?
- cardiomiociti?

Uso terapeutico delle cellule mesenchimali

> Dent Mater. 2022 Aug;38(8):1283-1300. doi: 10.1016/j.dental.2022.06.019. Epub 2022 Jun 16.

Bone regeneration in critical-sized mandibular symphysis defects using bioceramics with or without bone marrow mesenchymal stem cells in healthy, diabetic, osteoporotic, and diabetic-osteoporotic rats

F Camacho-Alonso ¹, M R Tudela-Mulero ², A J Buendía ³, J A Navarro ³, M Pérez-Sayáns ⁴,
A M Mercado-Díaz ⁵

Review > Neural Regen Res. 2023 Mar;18(3):478-484. doi: 10.4103/1673-5374.350193.

Combined cell-based therapy strategies for the treatment of Parkinson's disease: focus on mesenchymal stromal cells

Jannette Rodríguez-Pallares ¹, María García-Garrote ¹, Juan A Parga ¹,
José Luis Labandeira-García ¹

> Dis Model Mech. 2023 May 1;16(5):dmm049630. doi: 10.1242/dmm.049630. Epub 2022 Nov 4.

Drug-based mobilisation of mesenchymal stem/stromal cells improves cardiac function post myocardial infarction

Veneta B Todorova ¹, Nicoleta Baxan ¹, Matthew Delahaye ¹, Sian E Harding ¹, Sara M Rankin ¹

Affiliations + expand

PMID: 36263604 DOI: 10.1242/dmm.049630

Free article

REVIEW article

Front. Bioeng. Biotechnol., 05
February 2020
Sec. Biomaterials
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00043>

This article is part of the Research Topic

The use of Biomaterials with Stem and Precursor Cells in Diseases of the Central Nervous System: A Step to Clinical Trials

[View all 13 Articles >](#)

Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells for Cancer Therapy

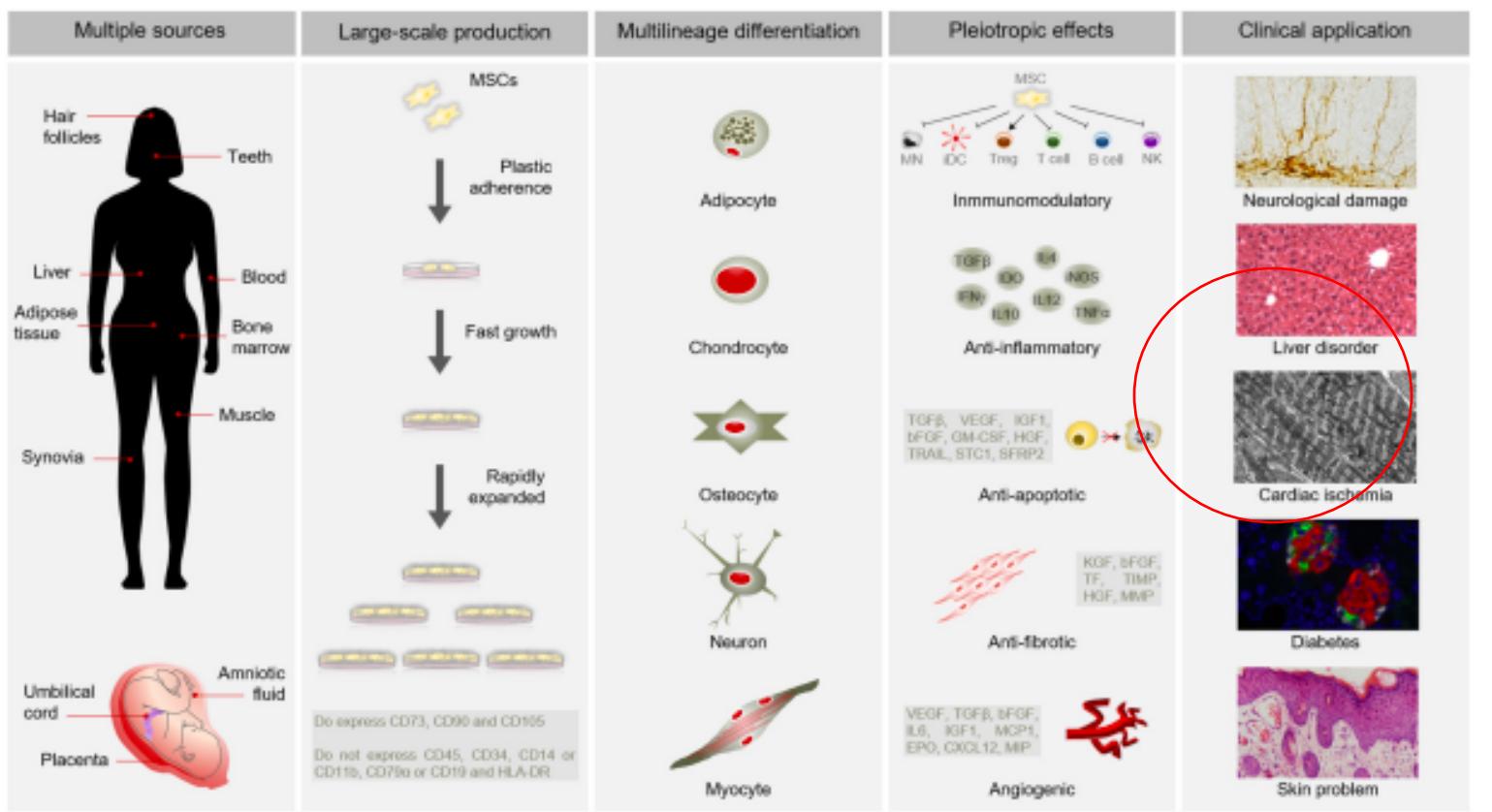
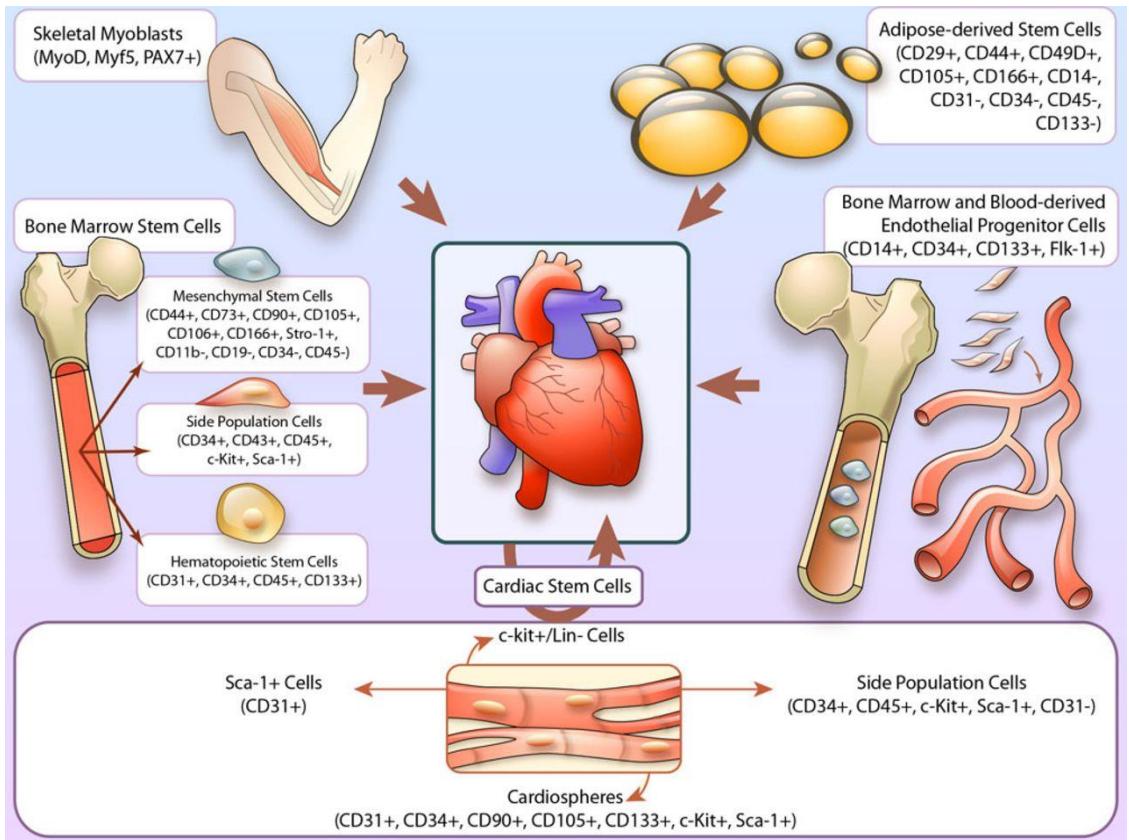


FIGURE 1 | Advantages of MSCs for clinical use. MSCs possess multiple advantages for clinical application. Among other benefits, MSCs can be isolated from several sources, are large-scale produced, differentiate into a variety of cell types and have pleiotropic effects. All these advantages make MSCs suitable for clinical application in different pathological conditions, such as neurological damages, liver disorders, cardiac ischemia, diabetes or skin problems. Abbreviations: HLA-DR, major histocompatibility complex class II DR; MN, monocyte; IDC, immature dendritic Cell; Treg, Regulatory T cell; NK, natural killer cell; TGF β , transforming growth factor; INF γ , interferon γ ; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; IL10, interleukin 10; IL4, interleukin 4; IL12, interleukin 12; iNOS, inducible nitric oxide synthase; TNF α , tumor necrosis factor α ; VEGF, vascular endothelial growth factor; IGF1, insulin like growth factor 1; bFGF, basic fibroblast growth factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; HGF, hepatocyte growth factor; TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand; STC1, stanniocalcin 1; SFRP2, secreted frizzled related protein 2; KGF, keratinocyte growth factor; TF, tissue factor; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases; MMP, matrix metalloproteinases; IL6, interleukin 6; MCP1, monocyte chemoattractant protein 1; EPO, erythropoietin; CXCL12, C-X-C motif chemokine 12; MIP, macrophage inflammatory protein.

Vantaggi delle MSC per l'uso clinico:

- Le MSC presentano molteplici vantaggi per l'applicazione clinica:
- possono essere isolate da diverse fonti**
- sono prodotte su larga scala,**
- si differenziano in una varietà di tipi cellulari

Tutti questi vantaggi rendono le MSC adatte all'applicazione clinica in diverse condizioni patologiche.



Alteration of Notch signaling and functionality of adipose tissue derived mesenchymal stem cells in heart failure

C Fortini ¹, D Cesselli ², A P Beltrami ², N Bergamin ³, A Caragnano ², L Moretti ⁴, F Cecaro ¹, G Aquila ¹, P Rizzo ³, C Riberti ⁴, L Tavazzi ³, A Fucili ¹, C A Beltrami ², R Ferrari ⁵

Affiliations + expand

PMID: 24767126 DOI: [10.1016/j.ijcard.2014.03.173](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.173)

Abstract

Aim: Circulating mesenchymal cells increase in heart failure (HF) patients and could be used therapeutically. Our aim was to investigate whether HF affects adipose tissue derived mesenchymal cell (adMSC) isolation, functional characteristics and Notch pathway.

Methods and results: We compared 25 patients with different degrees of HF (11 NYHA classes I and II and 14 NYHA III and IV) with 10 age and gender matched controls. 100% adMSC cultures were obtained from controls, while only 72.7% and 35.7% from patients with mild or severe HF ($p<0.0001$). adMSC from HF patients showed higher markers of senescence (p16 positive cells: $14\pm2.3\%$ in controls and $35.6\pm5.6\%$ ($p<0.05$) and $69\pm14.7\%$ ($p<0.01$) in mild or severe HF; γ-H2AX positive cells: $3.7\pm1.2\%$, $19.4\pm4.1\%$ ($p<0.05$) and $23.7\pm3.4\%$ ($p<0.05$) respectively), lower proliferation index (Ki67 positive cells: $21.5\pm4.9\%$, $13.2\pm2.8\%$ and $13.7\pm3.2\%$, respectively), reduced pluripotency-associated genes (Oct4 positive cells: $86.7\pm4.9\%$, $55\pm12\%$ ($p<0.05$) and $43.3\pm8.7\%$ ($p<0.05$), respectively; NANOG positive cells: $89.8\pm3.7\%$, $39.6\pm14.4\%$ ($p<0.01$) and $47\pm8.1\%$, respectively), and decreased differentiation markers (α -sarcomeric actin positive cells: $79.8\pm4.6\%$, $49\pm18.1\%$ and $47\pm12.1\%$ ($p<0.05$) and CD31-positive endothelial cells: $24.5\pm2.9\%$, $0.5\pm0.5\%$ ($p<0.001$) and $2.3\pm2.3\%$ ($p<0.001$), respectively). AdMSC from HF patients also showed reduced Notch transcriptional activity (lowered expression of Hey 1 and Hey 2 mRNAs). Stimulation with TNF-α of adMSC isolated from controls affected the transcription of several components of the Notch pathway (reduction of Notch 4 and Hes 1 mRNAs and increase of Notch 2 and Hey 1 mRNAs).

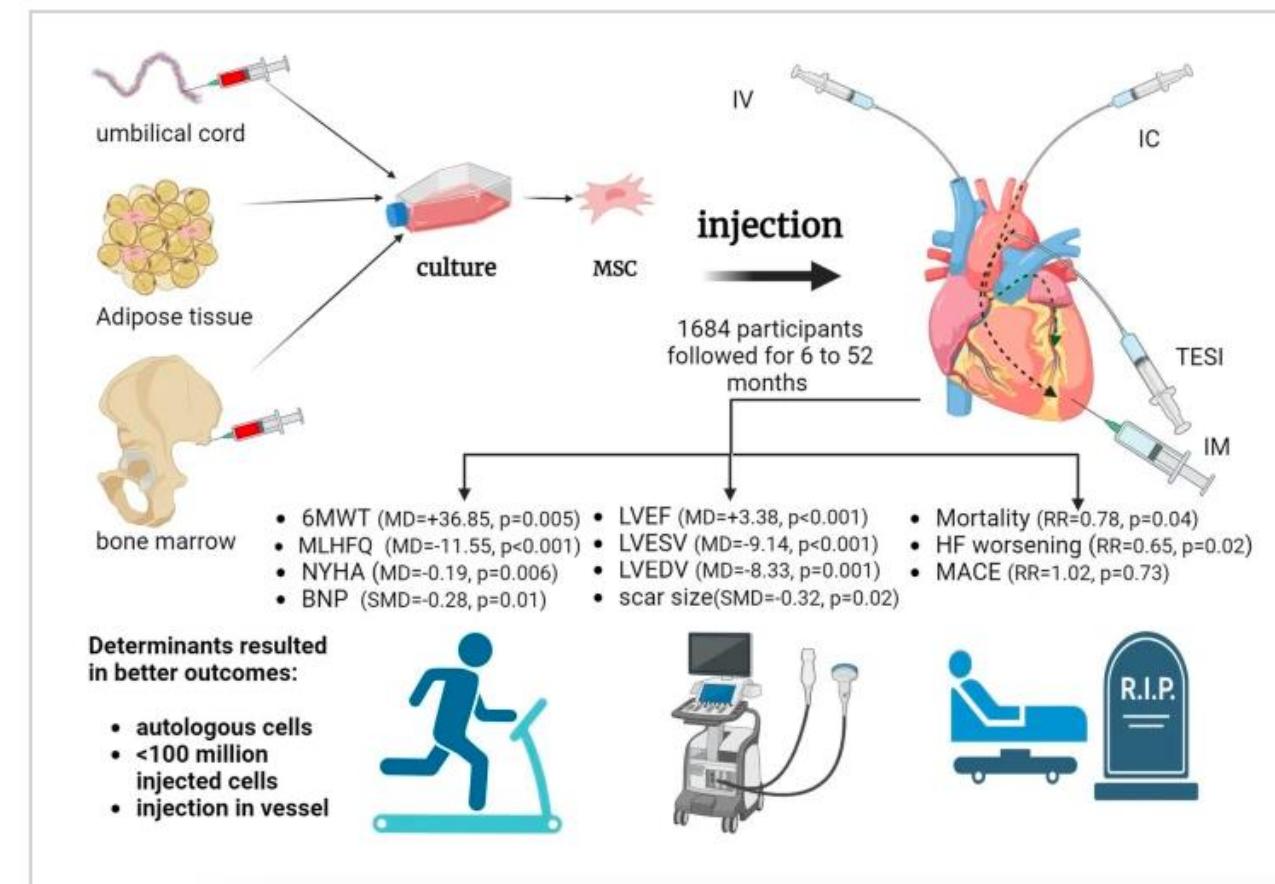
Conclusions: In HF yield and functionality of adMSC are impaired and their Notch signaling is downregulated.

Journal of Translational Medicine

[Home](#) [About](#) [Articles](#) [Submission Guidelines](#) [Submit manuscript](#)
Research | [Open access](#) | Published: 22 August 2024

Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation on major adverse cardiovascular events and cardiac function indices in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials

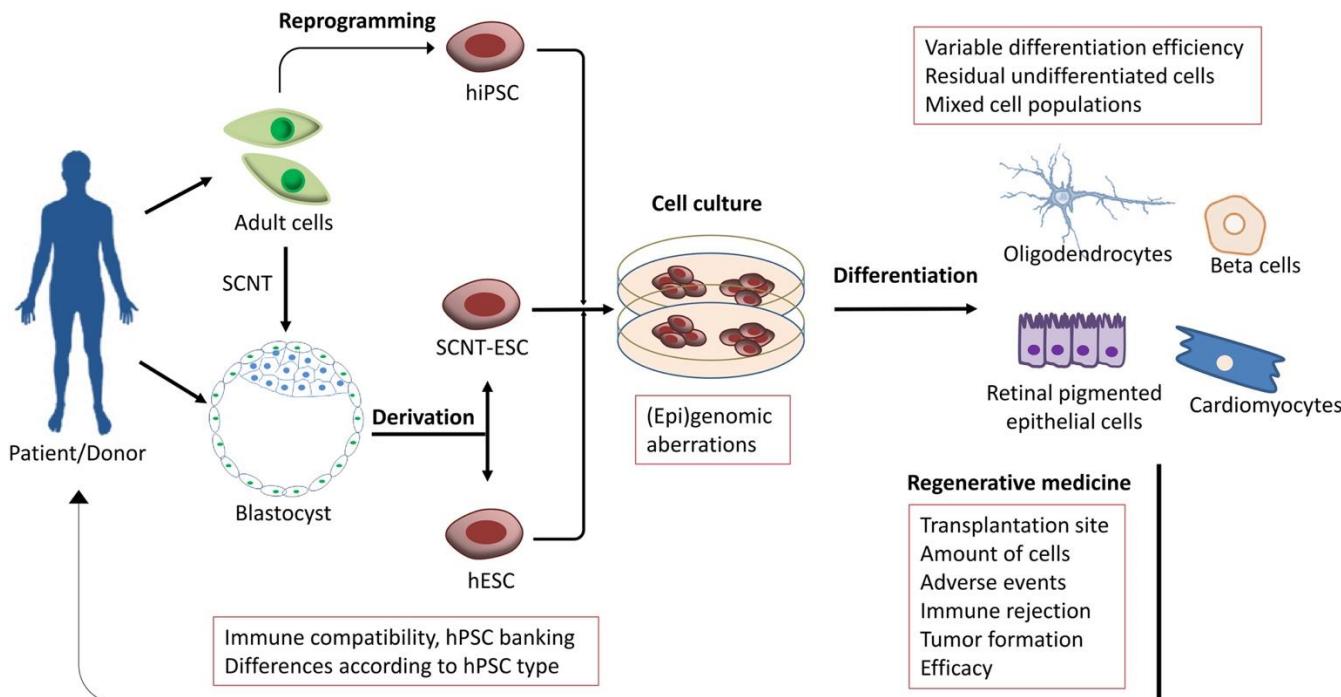
Graphical Abstract



Conclusioni: Il trapianto di cellule staminali mesenchimali nei pazienti con scompenso cardiaco può ridurre la mortalità per tutte le cause e migliorare le condizioni cliniche. Inoltre, questo trattamento migliora gli indici di funzione del ventricolo sinistro e riduce le dimensioni della cicatrice.

Inducible progenitor stem cells (hiPSC): Attivati geni chiave della pluripotenza:

Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc: 1) mantenere la pluripotenza e l'autorinnovamento 2)
 reprimere geni della differenziazione 3) mantenere la stabilità genomica 4)
 promuovere la proliferazione (**Shinya Yamanaka Premio Nobel per la Medicina nel 2012** (condiviso con Sir John B. Gurdon)



DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0291>

- **human embryonic stem cells (hESC)**
- **somatic cell nuclear transfer (SCNT)** Il trasferimento del nucleo di una cellula somatica in un ovocita (cellula uovo) a cui è stato rimosso il nucleo. Il nucleo della cellula somatica viene riprogrammato dai fattori citoplasmatici dell'ovocita, e la cellula risultante inizia a dividersi come un embrione appena fecondato.

Li et al. *Cell Discovery* (2022)8:105
<https://doi.org/10.1038/s41421-022-00446-7>

Cell Discovery
www.nature.com/celldisc

CORRESPONDENCE

Open Access

Generation of high-performance human cardiomyocytes and engineered heart tissues from extended pluripotent stem cells

Li Li¹, Zhongjun Wan¹, Ruxiang Wang¹, Yuxin Zhao¹, Yida Ye¹, Pengcheng Yang¹, Yan Qi¹, Wei Jiang^{1,2}, Lin Cai^{1,2} and Donghui Zhang^{1,2}

Dear Editor,

The availability of functional human cardiomyocytes is essential for cardiac disease modeling, drug screening, and cell therapy, whereas donor human cardiomyocytes are incredibly scarce. Human embryonic stem cells (ESCs) and **induced pluripotent stem cells (iPSCs)** are widely used to provide an unlimited supply of cardiomyocytes through differentiation schemes, such as modulating Wnt/β-catenin signaling^{1,2}. However, the use of ESCs/iPSCs face some challenges, such as heterogeneity, the poor survival rate, and differentiation bias, limiting their application^{3,4}. To solve these problems, massive efforts have been made, including optimizing culture conditions and deriving more powerful new pluripotent cell types³. Mouse and human extended pluripotent stem cells (EPSC) established by Dr. Deng's group⁵ in 2017 have the bidirectional chimeric ability that contributes to both embryonic and extraembryonic lineages. Furthermore, human EPSCs have been shown superior chimeric ability in monkey embryos very recently⁶, which further demonstrates their outstanding developmental potential. In addition, EPSC-derived hepatocytes showed improved function and a more similar transcriptome to human primary hepatocytes than ESC/iPSC-derived hepatocytes⁷. However, whether EPSCs can efficiently generate other

lineages such as cardiomyocytes and how the EPSC-derived cardiomyocytes (EPSC-CMs) function compared with ESC/iPSC-CMs have not been studied yet.

Recently, we have established a Matrigel-based feeder-free method to convert and maintain human EPSCs⁸, which would largely facilitate the application. In this study, we successfully generated functional cardiomyocytes and engineered heart tissue from human EPSCs (experimental design shown in Fig. 1a). In addition, we examined the mitochondrial function, calcium handling, and contractility properties of EPSC-CMs at monolayer and microtissue levels compared with ESC/iPSC-CM controls. We further evaluated the performance of EPSC-CMs in the myocardial infarction model in nude rats.

As reported^{5,7}, EPSCs grew as smaller colonies and expressed pluripotent markers OCT4 and SSEA4 (Supplementary Fig. S1a). To generate EPSC-induced cardiomyocytes, we first tried but failed to get beating cardiomyocytes with standard protocols^{1,9}. Then, by converting EPSC culture into mTeSR™1 medium (a commercial feeder-free maintenance medium for human ESCs/iPSCs) for two days (named as EPMC cells) before initial differentiation (preconditioning), we successfully achieved EPSC-derived cardiomyocytes (Fig. 1b; Supplementary Fig. S1b and Video S1). EPSCs showed stable and repeatable cardiomyocyte production (Fig. 1c), with high efficiency determined by flow cytometric analysis for more

ARTICLE · Online now, September 25, 2024

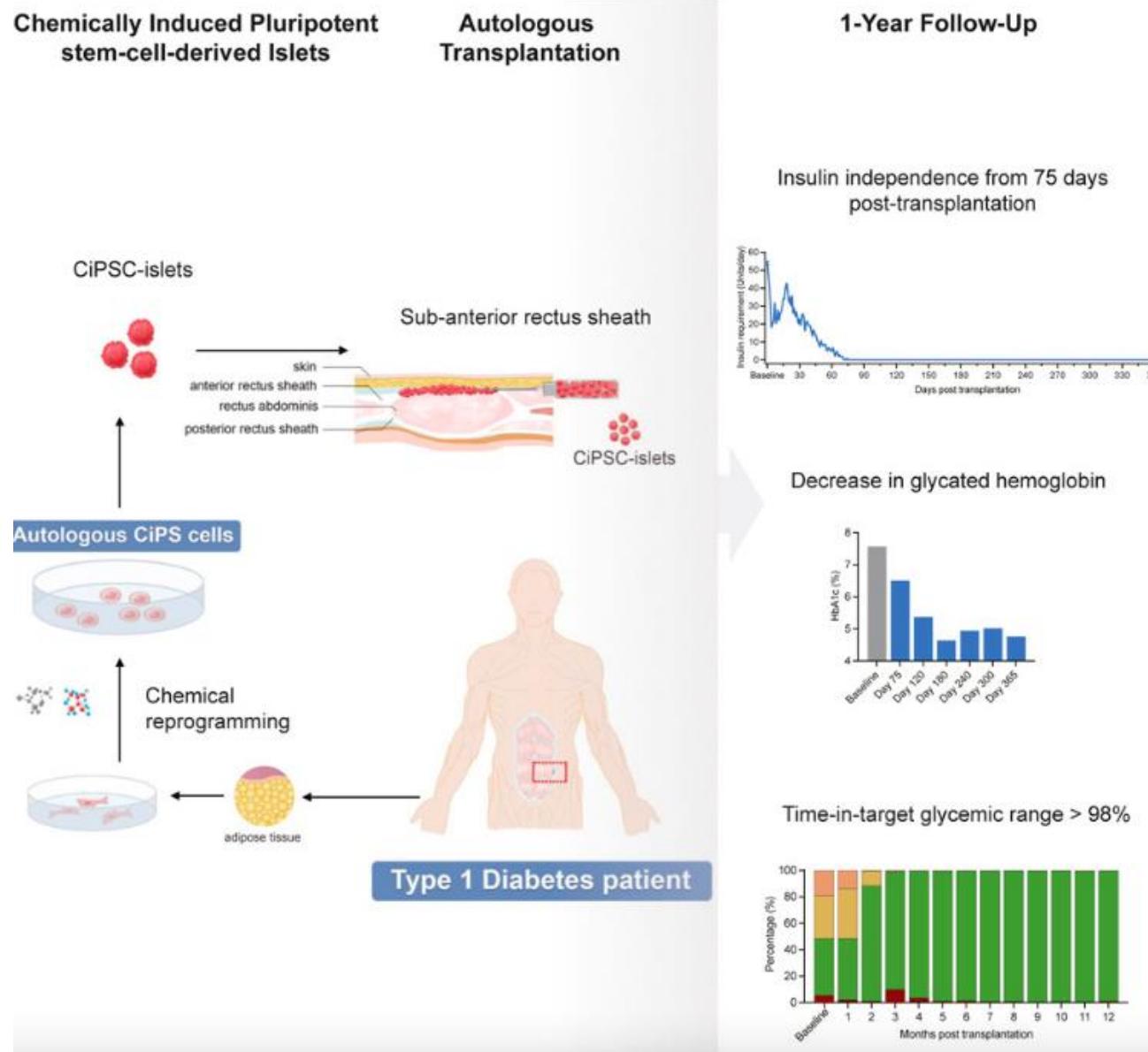
Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient

Shusen Wang  ^{1,10}  · Yuanyuan Du ^{2,3,10} · Boya Zhang ^{1,10} · ... · Shuang Wang ⁹ · Hongkui Deng  ^{2,4,11} Zhongyang Shen  ¹  · Show more[Affiliations & Notes](#)  · [Article Info](#) 
[Get Access](#) ·  Cite ·  Share ·  Set Alert ·  Get Rights ·  Reprints

Un primo studio clinico di **fase I** sull'uomo che valuta la fattibilità del trapianto autologo di isole pancreatiche derivate da cellule staminali pluripotenti indotte chimicamente (isole CiPSC) per il trattamento del diabete di tipo 1.

Il paziente ha raggiunto **un'indipendenza prolungata dall'insulina a partire da 75 giorni dopo il trapianto**. A 1 anno, i dati clinici hanno soddisfatto tutti gli endpoint dello studio senza alcuna indicazione di anomalie correlate al trapianto.

I risultati promettenti di questo paziente suggeriscono che sono giustificati ulteriori studi clinici che valutino il trapianto di isole CiPSC nel diabete di tipo 1.





This content is available to subscribers. [Subscribe now](#). Already have an account? [Sign in](#).

ORIGINAL ARTICLE

f X in e w

Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes

Authors: Trevor W. Reichman, M.D., James F. Markmann, M.D., Ph.D., Jon Odorico, M.D., Piotr Witkowski, M.D., Ph.D., John J. Fung, M.D., Ph.D., Martin Wijkstrom, M.D., Fouad Kandeel, M.D., Ph.D., +13, for the VX-880-101 FORWARD Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published June 20, 2025 | N Engl J Med 2025;393:858-868 | DOI: 10.1056/NEJMoa2506549 | VOL. 393 NO. 9

Copyright © 2025



Abstract

BACKGROUND

Zimislecel is an allogeneic stem cell-derived islet-cell therapy. Data on the safety and efficacy of zimislecel in persons with type 1 diabetes are needed.

METHODS

We conducted a phase 1–2 study of zimislecel in persons with type 1 diabetes. In part A, participants received a half dose of zimislecel (0.4×10^9 cells) as a single infusion into the portal vein, with an option for a second half dose within 2 years. In parts B and C, participants received a full dose of zimislecel (0.8×10^9 cells) as a single infusion. All the participants also received glucocorticoid-free immunosuppressive therapy. The primary end point in part A was safety. The primary end point in part C was freedom from severe hypoglycemic events during days 90 through 365, with a glycated hemoglobin level of less than 7% or a decrease of at least 1 percentage point from baseline in the glycated hemoglobin level at one or more time points between days 180 and 365. Secondary end points in part C included safety and insulin independence between days 180 and 365. Assessment of the primary and secondary end points in part C involved the participants who received the full dose of zimislecel as a single infusion in part B or C. Detection of serum C-peptide during a 4-hour mixed-meal tolerance test was used to assess engraftment and islet function. All the analyses were interim and not prespecified.

RESULTS

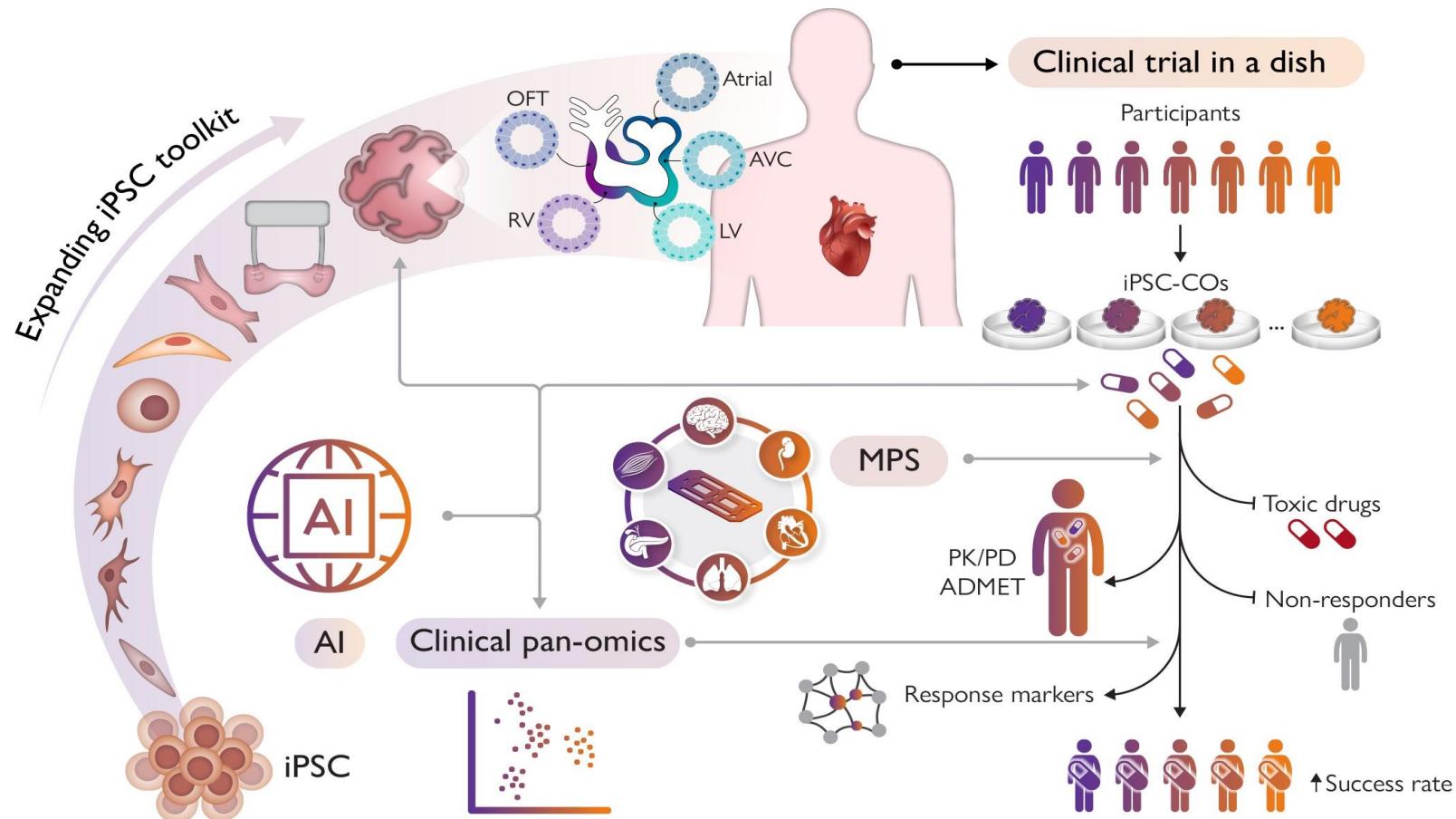
A total of 14 participants (2 in part A and 12 in parts B and C) completed at least 12 months of follow-up and were included in the analyses. C-peptide was undetectable at baseline in all 14 participants. After zimislecel infusion, all the participants had engraftment and islet function, as evidenced by the detection of C-peptide. Neutropenia was the most common serious adverse event, occurring in 3 participants. Two deaths occurred — one caused by cryptococcal meningitis and one by severe dementia with agitation owing to the progression of preexisting neurocognitive impairment. All 12 participants in parts B and C were free of severe hypoglycemic events and had a glycated hemoglobin level of less than 7%; these participants spent more than 70% of the time in the target glucose range (70 to 180 mg per deciliter). Ten of the 12 participants (83%) had insulin independence and were not using exogenous insulin at day 365.

CONCLUSIONS

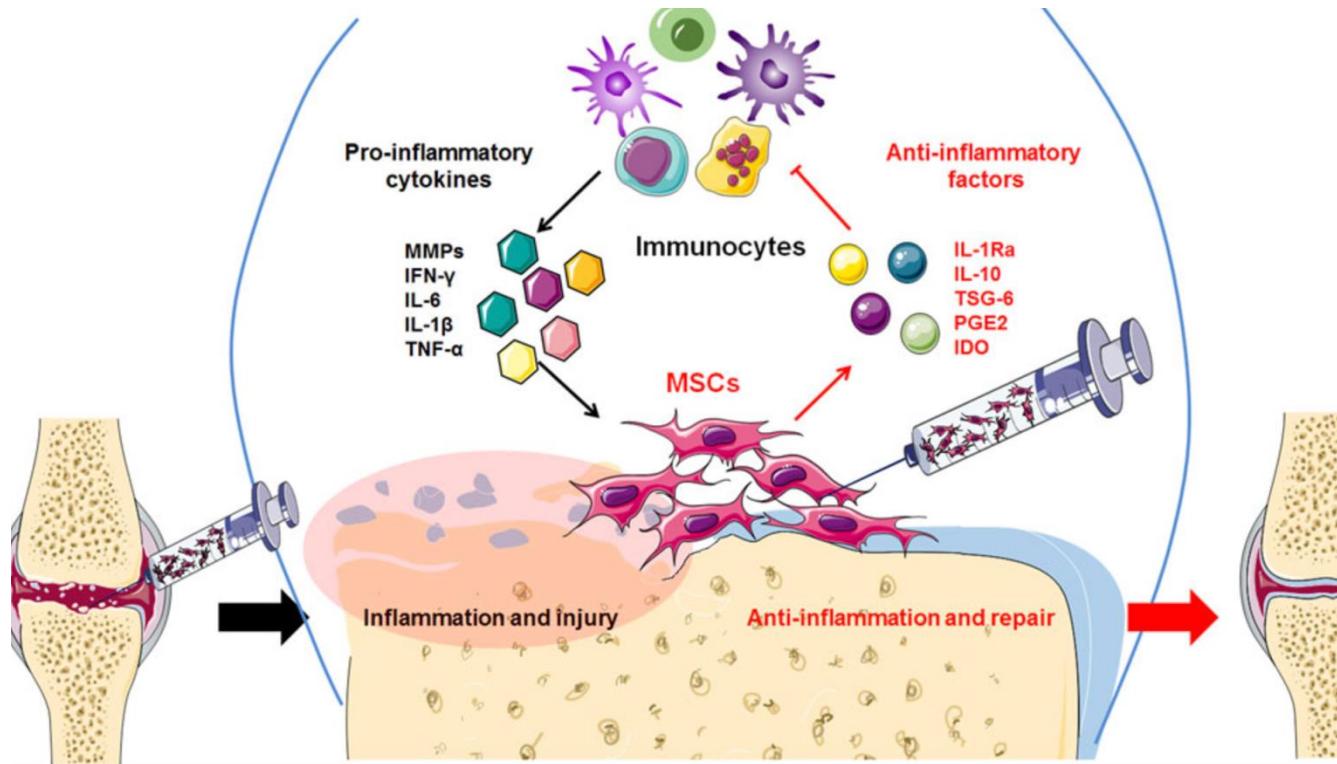
The results of this small, short-term study involving persons with type 1 diabetes support the hypothesis that zimislecel can restore physiologic islet function, warranting further clinical investigation. (Funded by Vertex Pharmaceuticals; VX-880-101 FORWARD ClinicalTrials.gov number, [NCT04786262](#).)

Zimislecel è una terapia allogenica, cioè universale, ottenuta da cellule staminali pluripotenti che vengono trasformate in cellule beta pancreatiche e poi infuse direttamente nel fegato del paziente attraverso la vena porta.

Il panorama della tecnologia iPSC si sta rapidamente spostando dai modelli 2D a strutture 3D più sofisticate che ricapitolano la biologia e le malattie cardiache con una **precisione** senza precedenti



Le cellule mesenchimali possono svolgere un ruolo terapeutico anche attraverso la secrezione di agenti anti-infiammatori



Zhang 2024

Lai 2011

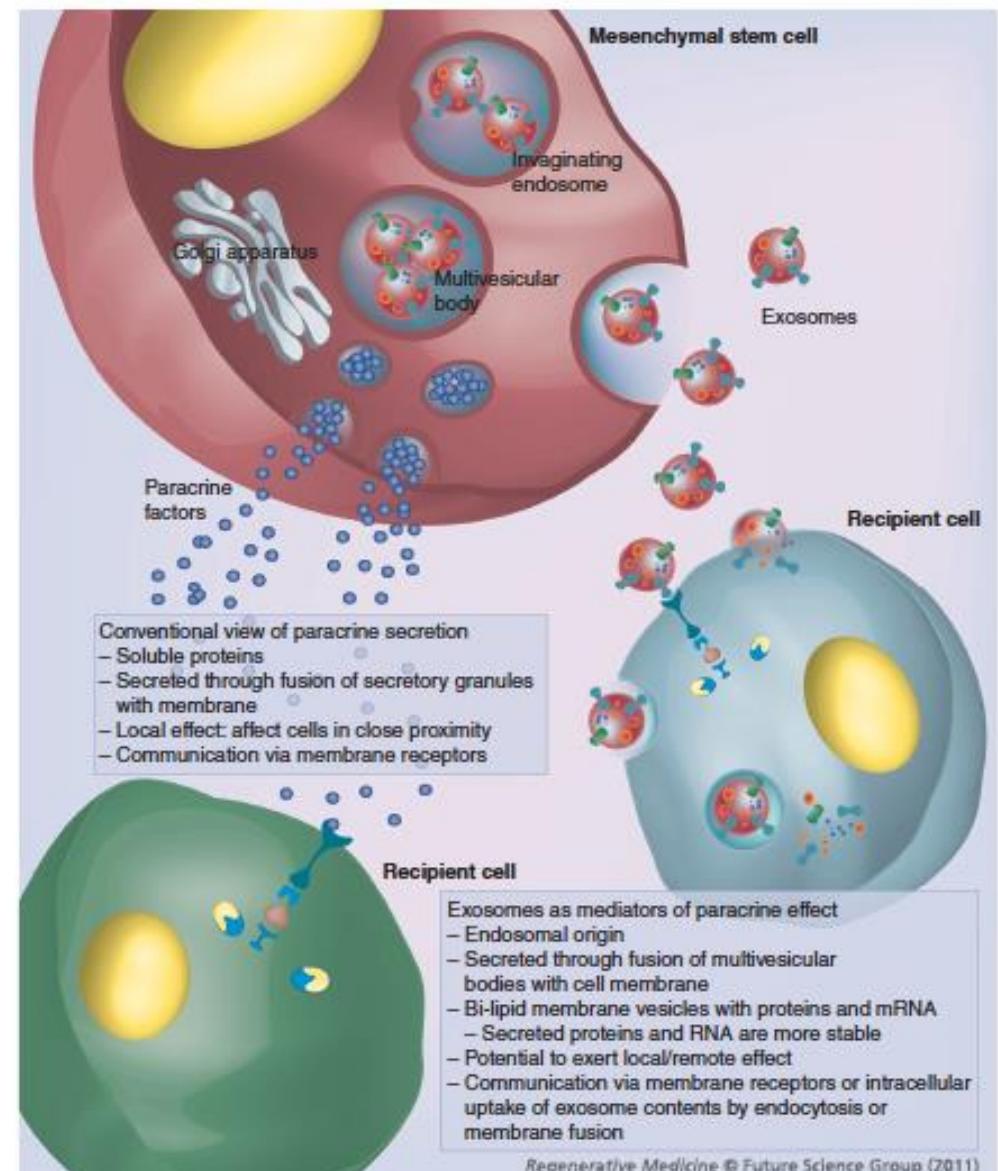


Figure 1. Paracrine effects of mesenchymal stem cells.

Ciclo cellulare

La cellula eucariotica si divide secondo una **controllata** sequenza di eventi (**interfase**) che termina con la **mitosi (divisione cellulare)**. Tale sequenza è definita **ciclo cellulare**

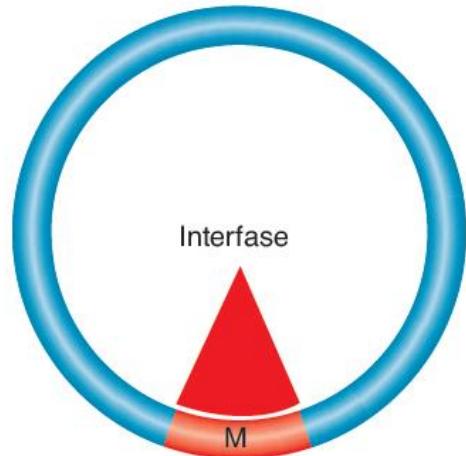
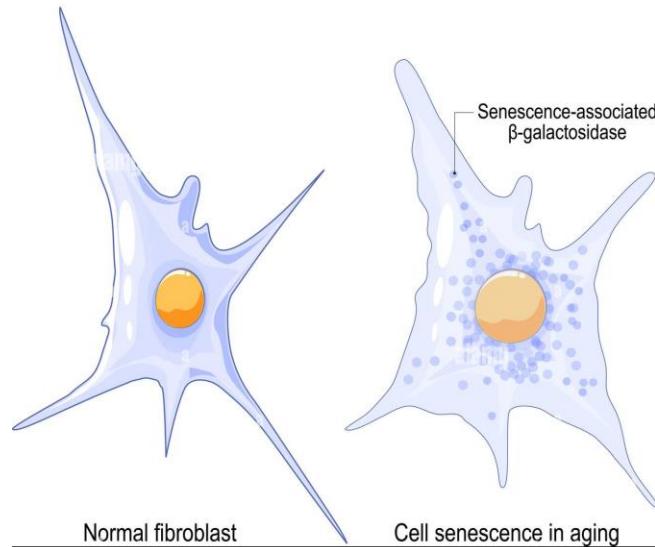


FIGURA 7.2 Il ciclo cellulare rappresentato come un'alternanza di mitosi ed interfase.

 R. Alessandro, C. Bucci, S. Fasano
Manuale di Biologia e Genetica
per il semestre filtro, V Ed.
EdiSES Edizioni

Esistono dei **limiti** alla capacità di dividersi di molte cellule. Cellule **normali** coltivate in laboratorio si dividono un numero definito di volte (i fibroblasti adulti circa 20 divisioni). Raggiunto questo limite si arrestano in modo permanente in uno stato definito **senescenza replicativa**. Questo fenomeno è legato all'accorciamento dei **telomeri**.

CELLULAR SENESCENCE



La durata del ciclo varia tra i vari tipi cellulari: fibroblasti: 24 ore, fasi iniziali sviluppo embrionale: poche ore.

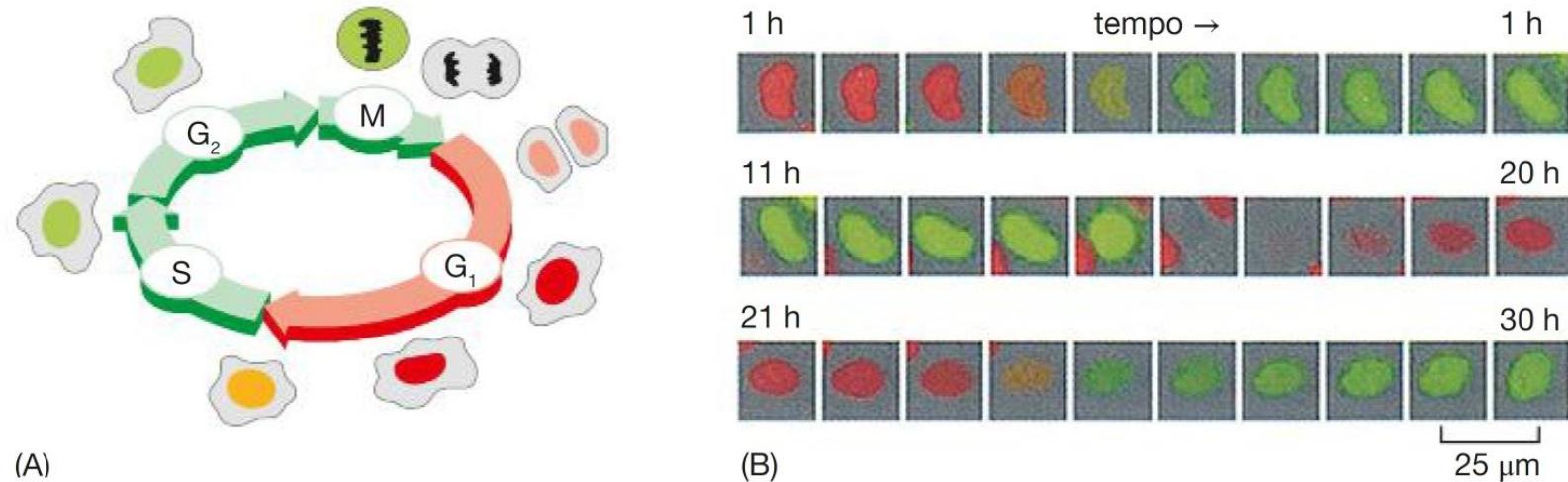


Figura 17.6 La misurazione dei tempi del ciclo cellulare nelle cellule in vita. (A) Il metodo mostrato qui si basa su proteine fluorescenti presenti solo in specifiche fasi del ciclo cellulare, come illustrato nello schema. Inizialmente, una proteina chiamata geminina è marcata con una proteina fluorescente verde. Questa proteina è destinata a essere degradata dall'APC/C, una ligasi ubiquitina attiva dalla metafase alla fine di G₁. Di conseguenza, la fluorescenza verde di questa proteina è visibile dall'inizio della fase S alla metà della mitosi. Una seconda proteina, chiamata Cdt1, è marcata con una proteina fluorescente rossa. Questa proteina è destinata all'ubiquitinazione e alla distruzione dalla fine di G₁ alla telofase della mitosi. Le cellule quindi emettono in rosso dalla fine

della mitosi alla fine di G₁. (B) La microscopia a fluorescenza di una singola cellula di mammifero che esprime queste due proteine mostra un'alternanza di fluorescenza rossa e verde mentre la cellula progredisce attraverso il ciclo cellulare. Queste immagini sono state ottenute ogni ora nell'arco di 30 ore. La cellula era nella fase tardiva della mitosi e nella citodieresi ai punti temporali delle 16 e 17 ore, e solo una delle cellule figlie è mostrata nelle immagini successive. Questo metodo è chiamato Fucci (*Fluorescent Ubiquitylation-based Cell-Cycle Indicator*, indicatore del ciclo cellulare basato sull'ubiquitinazione fluorescente). [Da Sakaue-Sawano, A. et al. *Cell* **132**, 487-498 (2008). Con il permesso di Elsevier.]

Fasi del ciclo cellulare

Le fasi del ciclo cellulare sono:

G₁: la cellula neoformata sintetizza proteine per raggiunge le dimensioni e il corredo di organelli che la caratterizzano. **In questa fase decide se continuare a proliferare o no (rimanere in G₀).**

S: duplicazione del materiale genetico (**DNA**) e di strutture (**centrioli**) necessarie per la sua suddivisione. Il cromosoma ora è costituito da **due filamenti (cromatidi fratelli)**.

G₂: preparazione alla divisione cellulare (esempio: sintesi di tubulina). Vengono inoltre **controllati eventuali errori di replicazione del DNA**.

M: divisione cellulare vera e propria o **mitosi** in cui si separano i chromatidi e il citoplasma si divide (**citodieresi**), producendo **due cellule figlie identiche**.

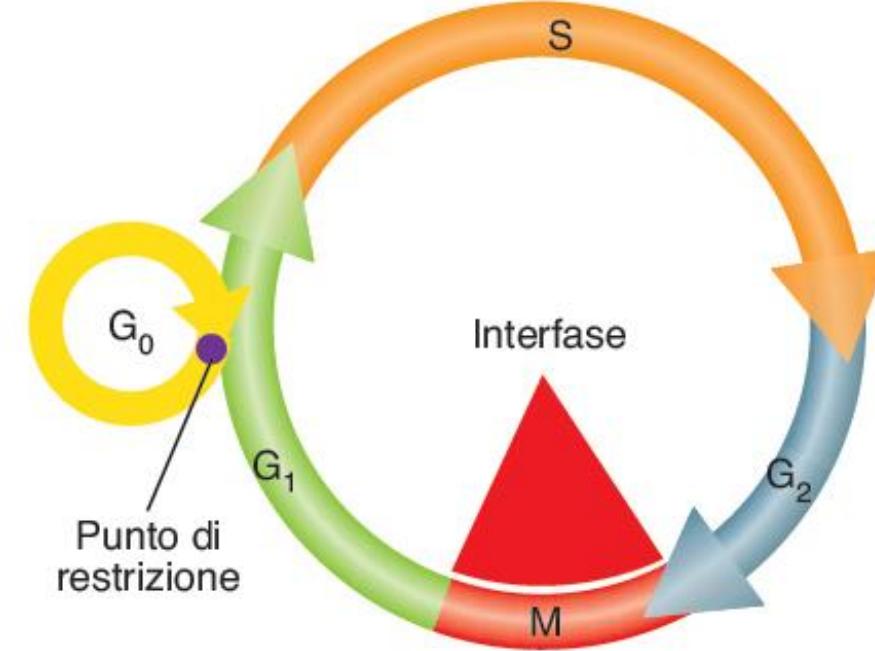


FIGURA 7.3 Le diverse fasi del ciclo cellulare. Alla fase G₁ segue la fase S di sintesi del DNA, alla quale succede la fase G₂. Il ciclo termina con la mitosi e la separazione in due della cellula (citodieresi). Il punto di restrizione in G₁ o START, nel lievito, è un momento decisionale molto importante prima del quale la cellula “sceglie” se dividersi ed entrare in fase S oppure se uscire dal ciclo per entrare in uno stato di non proliferazione denominato fase G₀ del ciclo cellulare o quiescenza.

I checkpoint del ciclo cellulare bloccano la progressione del ciclo

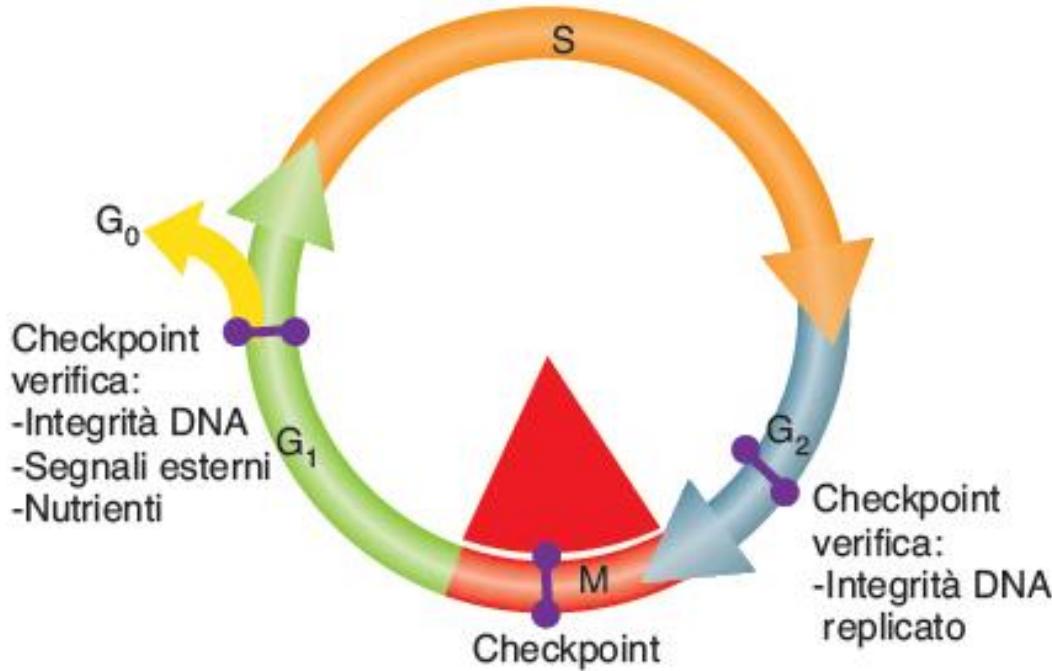


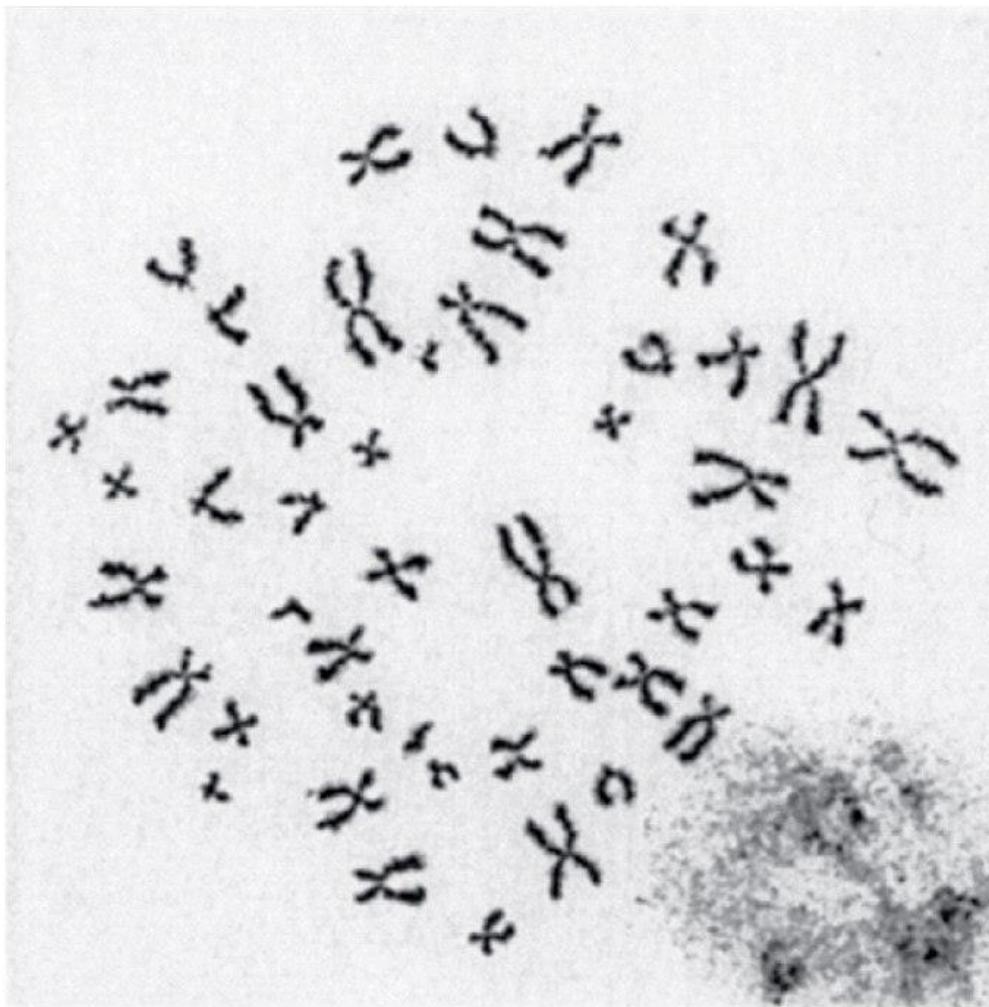
FIGURA 7.7 I diversi checkpoint (punti di controllo) che agiscono durante il ciclo cellulare.



R. Alessandro, C. Bucci, S. Fasano
Manuale di Biologia e Genetica
per il semestre filtro, V Ed.
EdiSES Edizioni

Conseguenze della perdita dei checkpoint: multiple replicazioni del DNA

Rad7 mutation



Conseguenze della perdita dei checkpoint: perdita di un cromosoma



Il meccanismo principale che regola il ciclo cellulare consiste in una modifica **post-traduzionale**: fosforilazione a carico di **serine e/o treonine**

Proteine **chiave** del ciclo cellulare:

1. **cyclin-dependent kinases (cdk): chinasi dipendenti dalle cicline**
2. **cicline**

Struttura e funzione delle proteine: fosforilazione

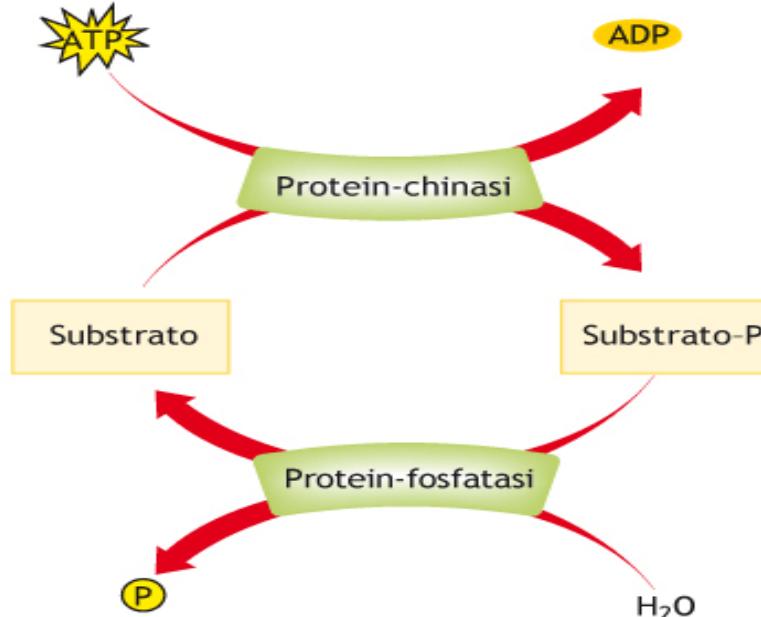


Figura I.42 Regolazione dell'attività di una proteina per modificaione covalente.

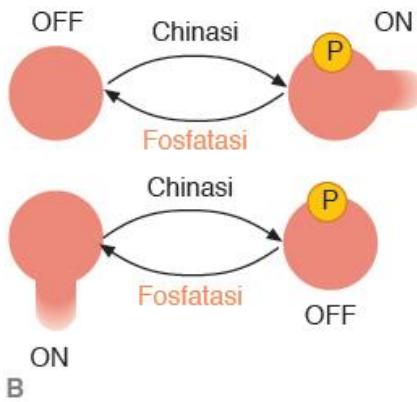
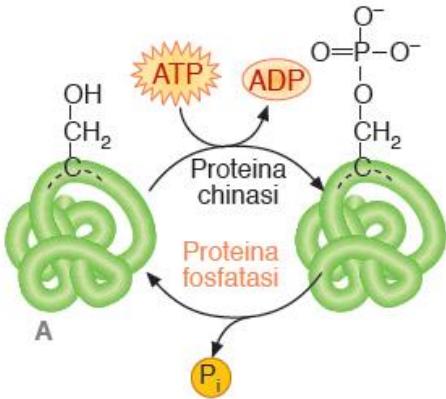


FIGURA 6.25 Reazione di fosforilazione/defosforilazione delle proteine. In una cellula eucariotica, migliaia di proteine possono essere modificate mediante l'aggiunta o la rimozione di gruppi fosfato. Gli enzimi responsabili della fosforilazione sono comunemente chiamati chinasi, mentre quelli che provvedono alla defosforilazione sono detti fosfatasi. In (A) è mostrata la fosforilazione di un residuo di serina. Non sempre la fosforilazione causa l'attivazione di una proteina, ciò dipende dal sito di fosforilazione e dalla struttura della molecola (B).

La fosforilazione può attivare o inibire una proteina

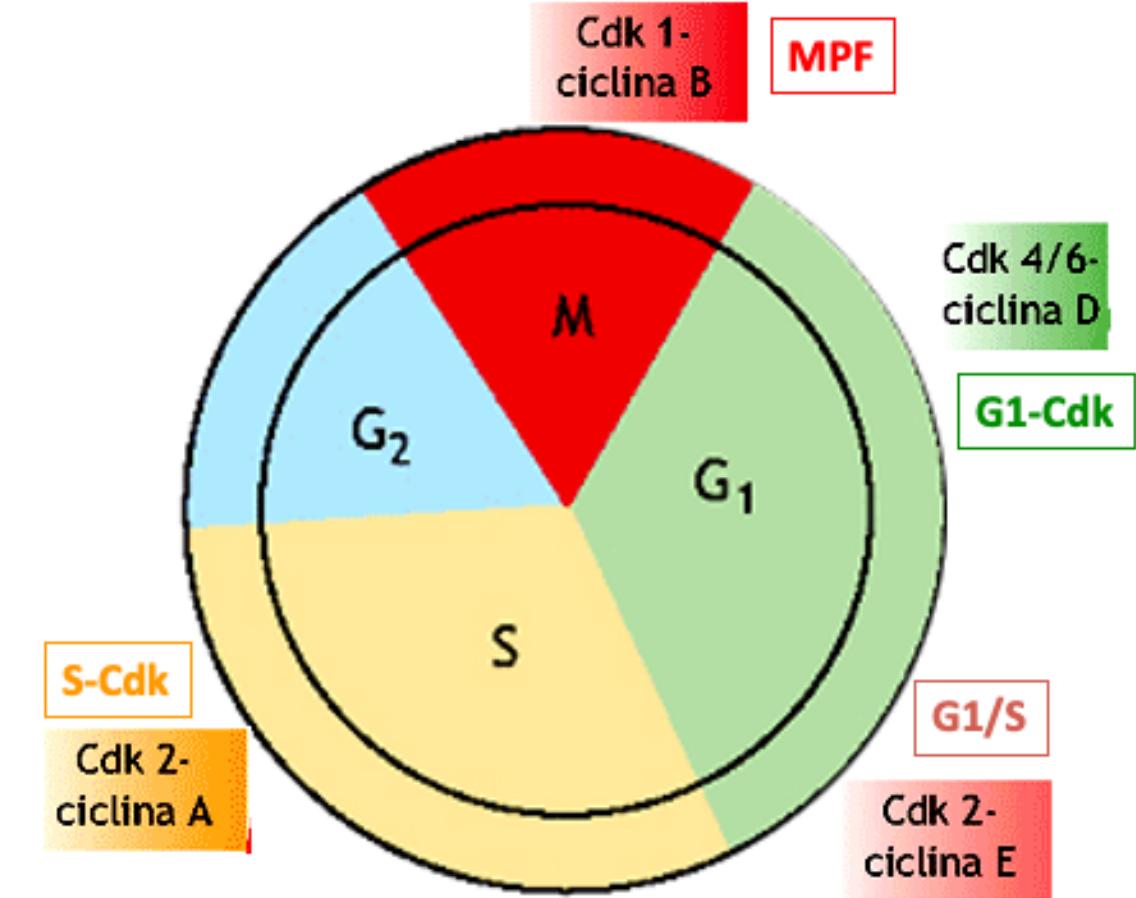




Figura 17.9 Due componenti chiave del sistema di controllo del ciclo cellulare. Quando una ciclina forma un complesso con Cdk, agisce da proteina chinasi per scatenare eventi specifici del ciclo cellulare. Senza ciclina, la Cdk è inattiva.

Complessi ciclina- cdk durante le fasi del ciclo cellulare

Cyclin-Cdk Complex	Cyclin	Cdk partner
G ₁ -Cdk	cyclin D	Cdk4/Cdk6
G ₁ /S-Cdk	cyclin E	Cdk2
S-Cdk	cyclin A	Cdk2
M-Cdk	cyclin B	Cdk1



Attività chinasica dei complessi ciclina- cdk durante le fasi del ciclo cellulare

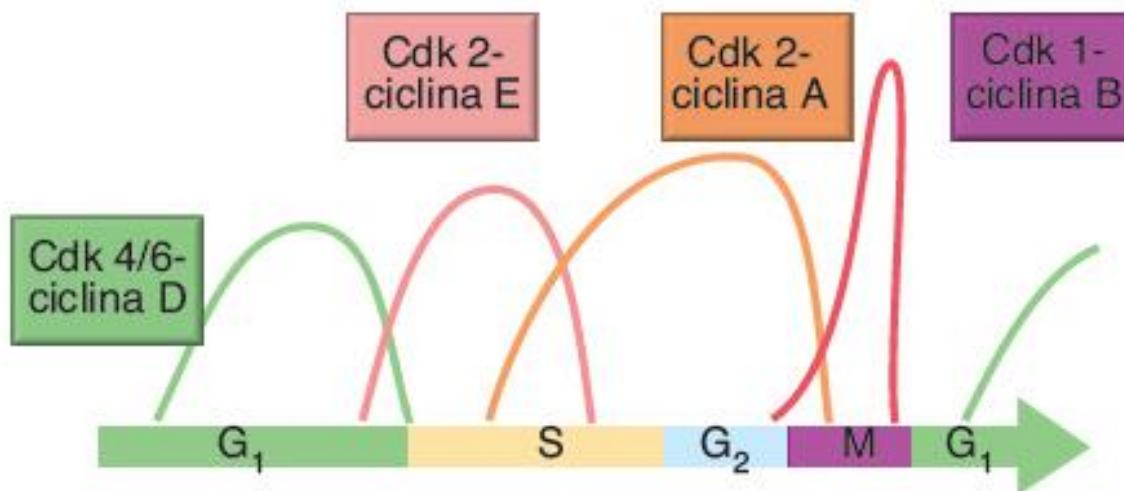
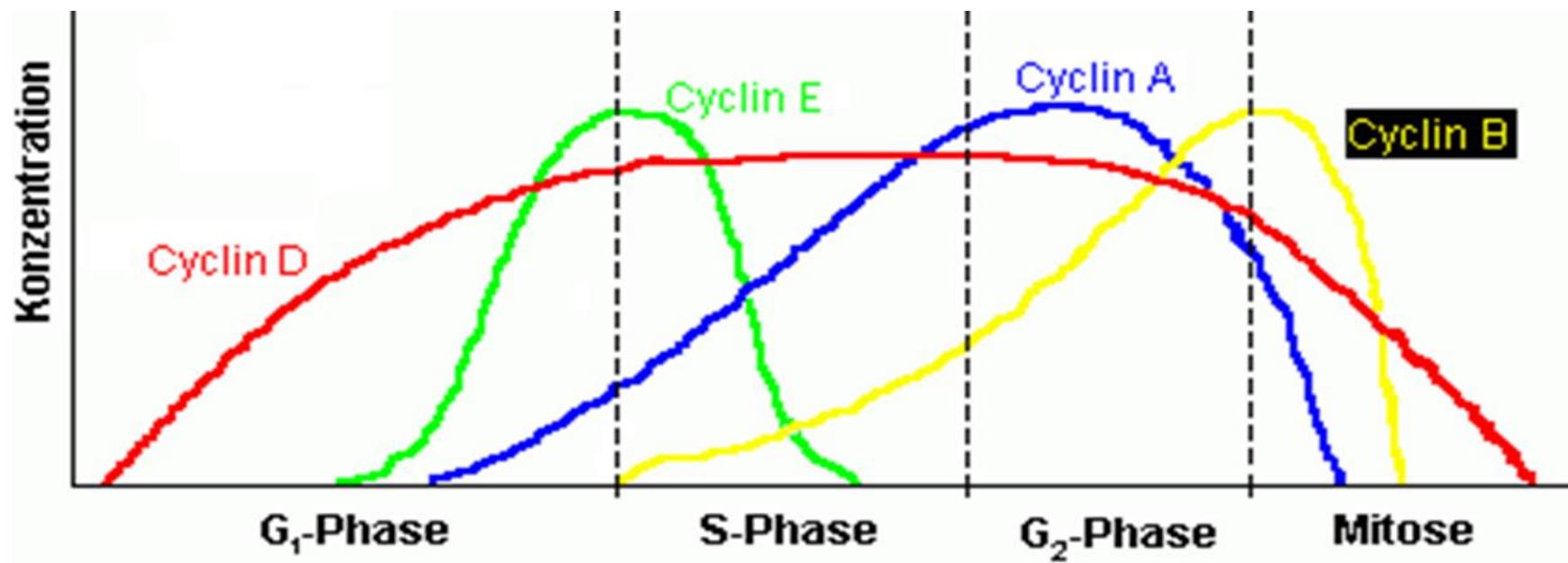


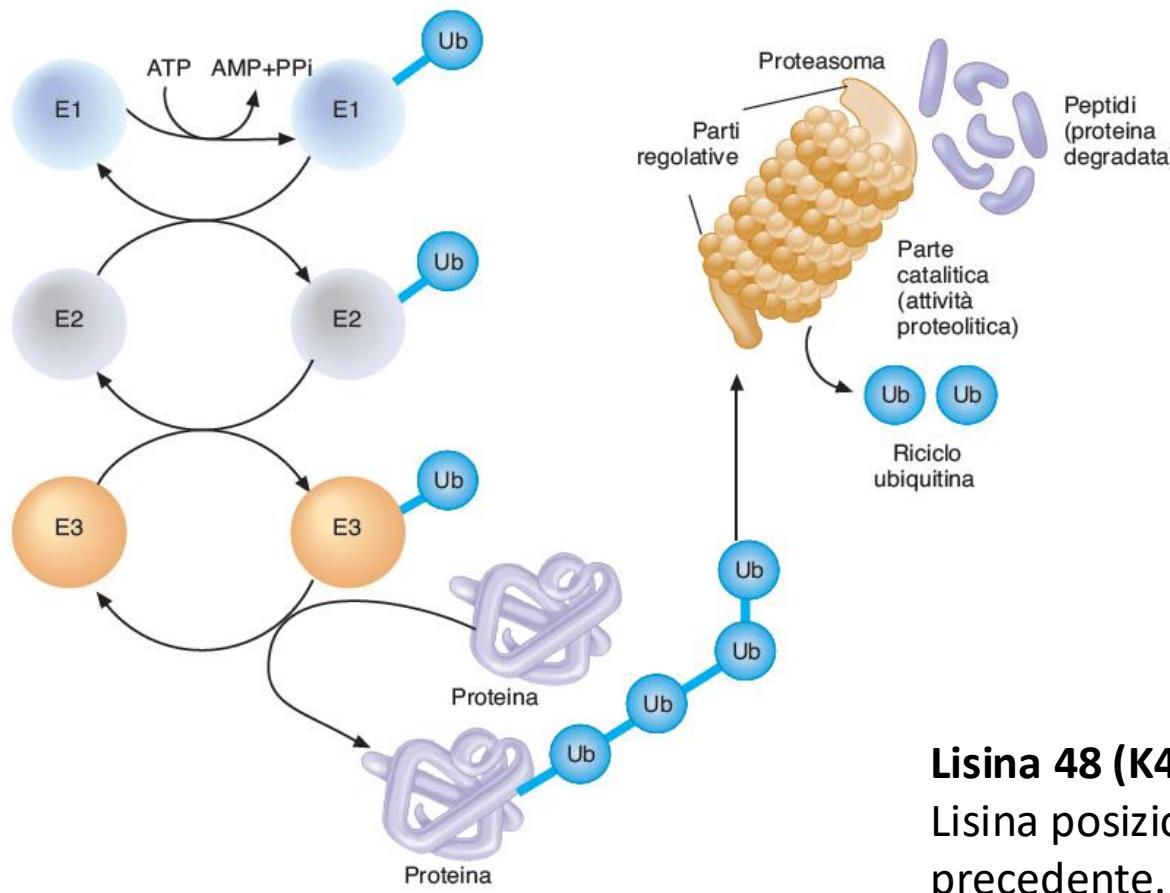
FIGURA 7.16 Espressione delle diverse cicline durante le diverse fasi del ciclo cellulare. Le linee colorate indicano l'attività chinasica dei diversi complessi Cdk-ciclina durante le differenti fasi del ciclo nei mammiferi. Le attività dei diversi complessi identificano bene le differenti fasi del ciclo cellulare.

Passaggio da una fase all'altra del ciclo è regolato dalla degradazione delle cicline



Il crollo delle diverse specie di ciclina, man mano che la cellula avanza da un ciclo cellulare al successivo, è dovuto alla loro degradazione da parte del proteasoma

Degradazione delle cicline



Lisina 48 (K48). L'ubiquitina successiva si lega al residuo di Lisina posizionato al numero 48 della molecola di ubiquitina precedente.

FIGURA 7.14 Rappresentazione schematica del sistema ubiquitina-proteosoma. Gli enzimi E1, E2 ed E3 agiscono in sequenza per trasferire le ubiquitine sulle lisine di una proteina da degradare. La proteina poli-ubiquitinata è riconosciuta dalla componente regolativa del proteosoma. Quest'ultima permette l'entrata della proteina da degradare nella camera proteolitica e distacca l'ubiquitina garantendo così il suo riciclo.

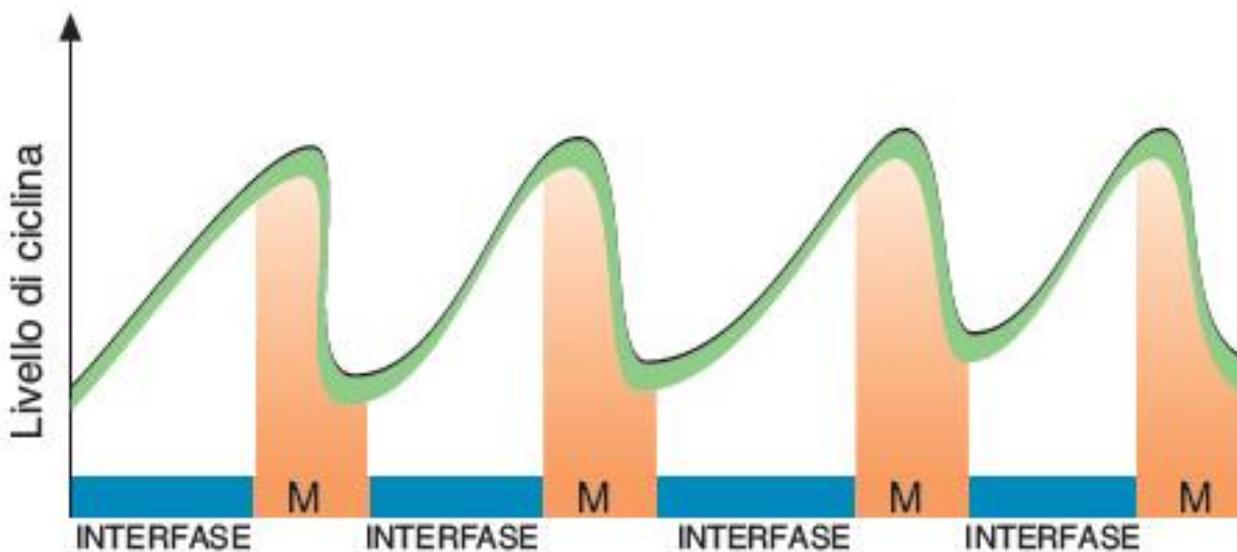


FIGURA 7.11 Variazione nei livelli della ciclina mitotica durante il ciclo cellulare. La ciclina si accumula progressivamente durante l'interfase, raggiunge i suoi livelli massimali all'inizio della mitosi per poi scomparire durante la mitosi, perché rapidamente degradata.



R. Alessandro, C. Bucci, S. Fasano
Manuale di Biologia e Genetica
per il semestre filtro, V Ed.
EdiSES Edizioni

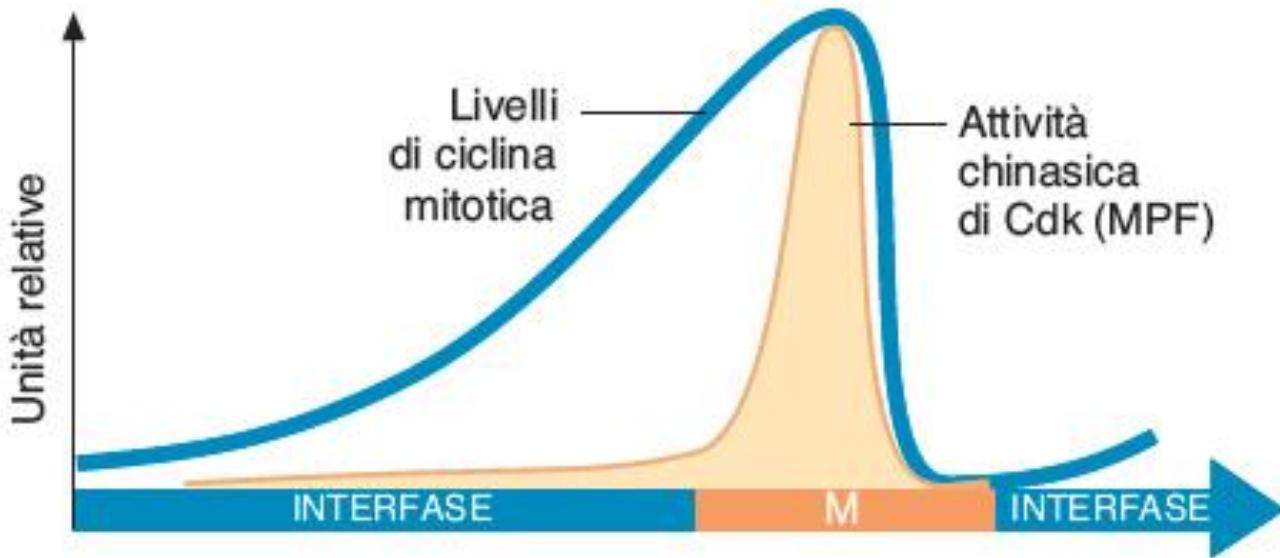


FIGURA 7.12 Analisi comparativa dei livelli della ciclina B (mitotica) e dell'attività di Cdk nel corso del ciclo cellulare. All'accumulo progressivo di ciclina durante l'interfase non corrisponde un'attivazione progressiva dell'attività chinasica, la quale invece si manifesta repentinamente solo alla transizione $G_2 \rightarrow M$.



R. Alessandro, C. Bucci, S. Fasano
Manuale di Biologia e Genetica
per il semestre filtro, V Ed.
EdiSES Edizioni

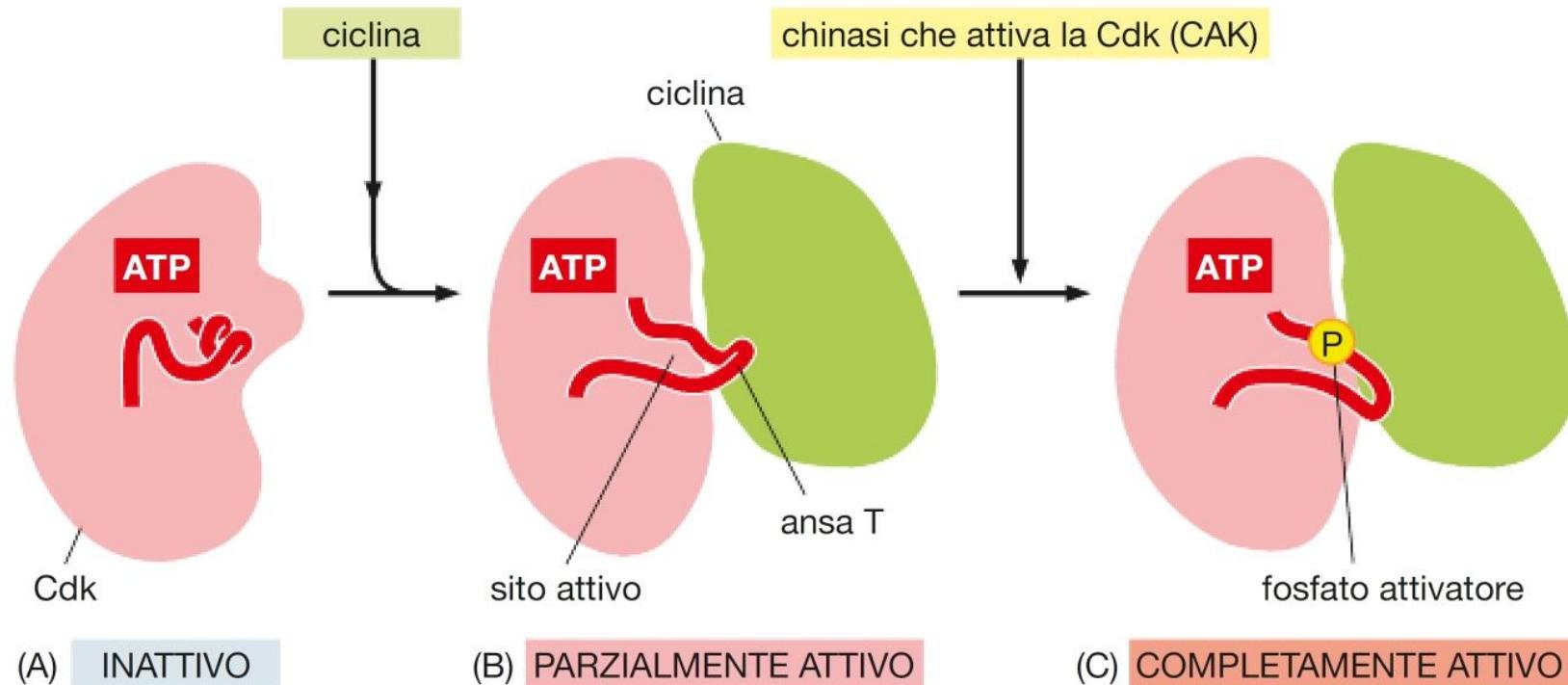


Figura 17.11 Le basi strutturali dell'attivazione di Cdk. Questi disegni sono basati sulle strutture tridimensionali della Cdk2 umana, determinata mediante cristallografia a raggi X. È indicata la posizione dell'ATP attaccato. L'enzima è mostrato in tre stati. (A) Nello stato inattivo, senza ciclina legata, il sito attivo è bloccato da una regione della proteina chiamata ansa T (rossa). (B) L'attacco della ciclina provoca lo spostamento dell'ansa T dal sito attivo, portando a un'attivazione parziale di Cdk2. (C) La fosforilazione di Cdk2 (da parte di CAK) su un residuo di treonina dell'ansa T attiva ulteriormente l'enzima cambiando la forma dell'ansa T, migliorando la capacità dell'enzima di legare i suoi substrati proteici.