

Il Genoma umano

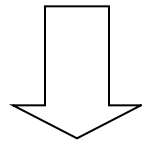
Geni contenuti in una cellula umana



Geni per sintetizzare
RNA

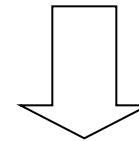
Geni per proteine

Ogni cellula in un determinato momento esprime **solo una piccola parte di questo potenziale (~ 5000 geni)**

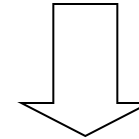


Geni costitutivi o housekeeping

metabolismo
biosintesi
membrana
istoni
ribosomali



Geni tessuto - specifici



**DIFFERENZIAMENTO
CELLULARE**

Perché ci sono cellule differenti?

Se ogni cellula contiene una copia dell'intero genoma
ma le cellule sono di diversi tipi (cellule muscolari, cellule
cardiache, cellule della pelle, cellule del sangue ...)

Che cosa le rende differenti ?

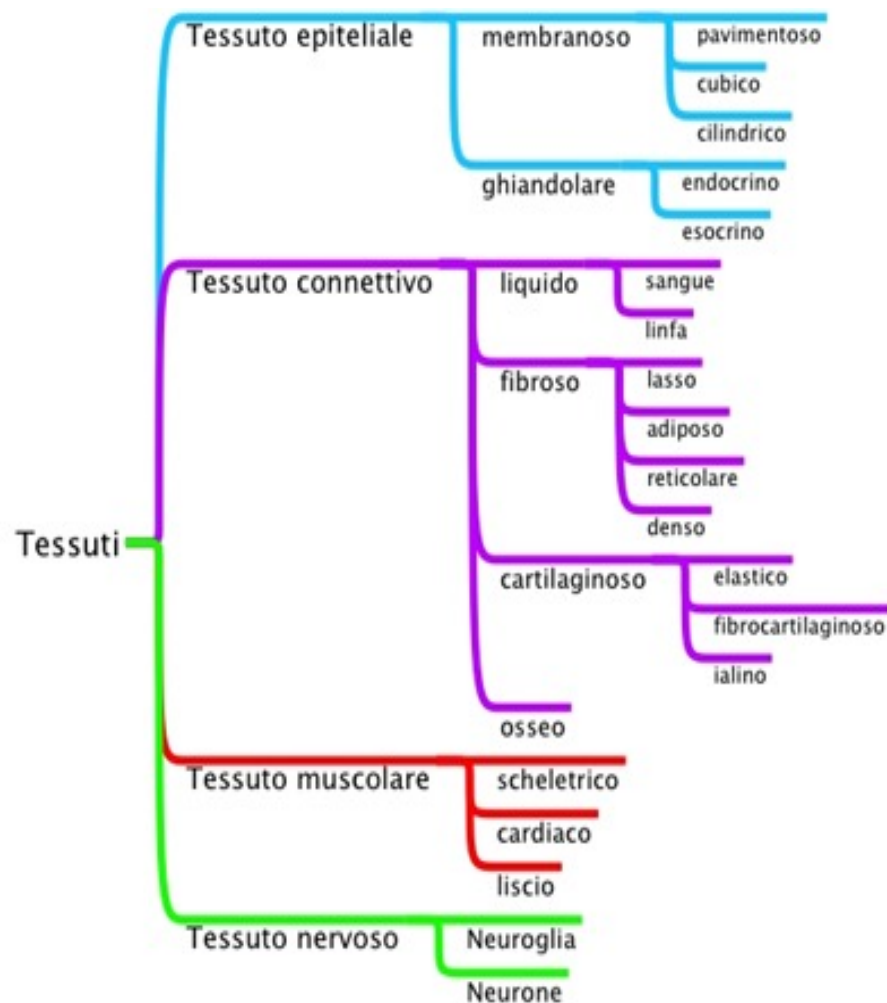
per comprenderlo si studia

l'Espressione genica differenziale cioè

quando, dove, e in che **quantità** ogni gene è espresso.

Differenziamento cellulare

Il processo di differenziamento dà origine a una grande varietà di cellule specializzate. Durante le ripetute divisioni cellulari che portano uno zigote a diventare un organismo pluricellulare adulto, le singole cellule vanno incontro al **differenziamento** e diventano cellule specializzate nella struttura e nelle funzioni.



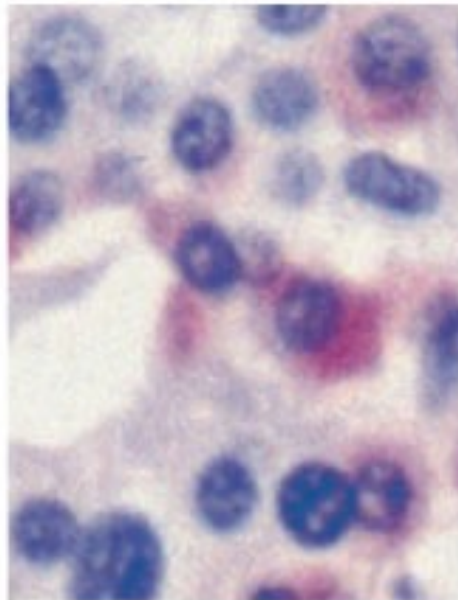
Differenziamento cellulare

Differenti tipi di cellule umane producono differenti tipi di proteine a seconda delle combinazioni di geni che sono attivi in ciascuna di esse.

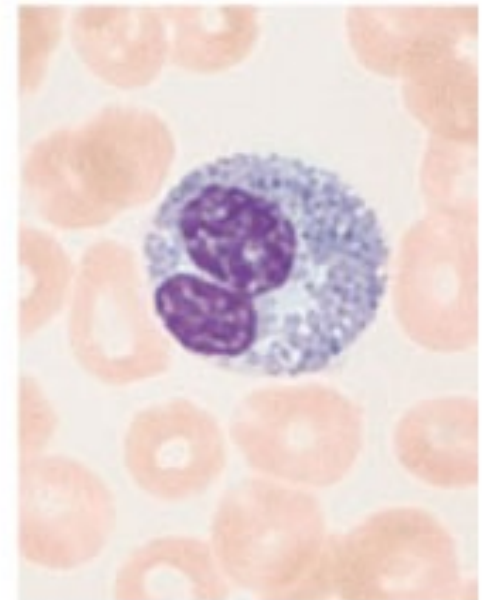
A seconda dei geni attivi, ciascuna cellula assume una specifica struttura e funzione.



Cellule muscolari



Cellule del pancreas



Cellule del sangue

- La divisione cellulare nei procarioti concide con la riproduzione
- Le cellule eucariotiche si possono raggruppare in base alla loro capacità di dividersi:
 - **Cellule perenni**, non si dividono mai dopo il differenziamento (neuroni)
 - **Cellule stabili**, non compiono il ciclo cellulare, ma possono riprenderlo
 - **Cellule che compiono continuamente il ciclo cellulare** (c. staminali)
- Tutte le cellule si riproducono per divisione cellulare
- Negli organismi pluricellulari la divisione cellulare è necessaria durante lo sviluppo e per la rigenerazione dei tessuti



(a)

La divisione cellulare contribuisce all'accrescimento del tessuto radicale.



(b)

Le cellule di lievito si dividono mediante gemmazione. Questa cellula ha quasi completato la divisione...

... mentre quest'altra sta iniziando a dividersi per gemmazione.



(c)

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

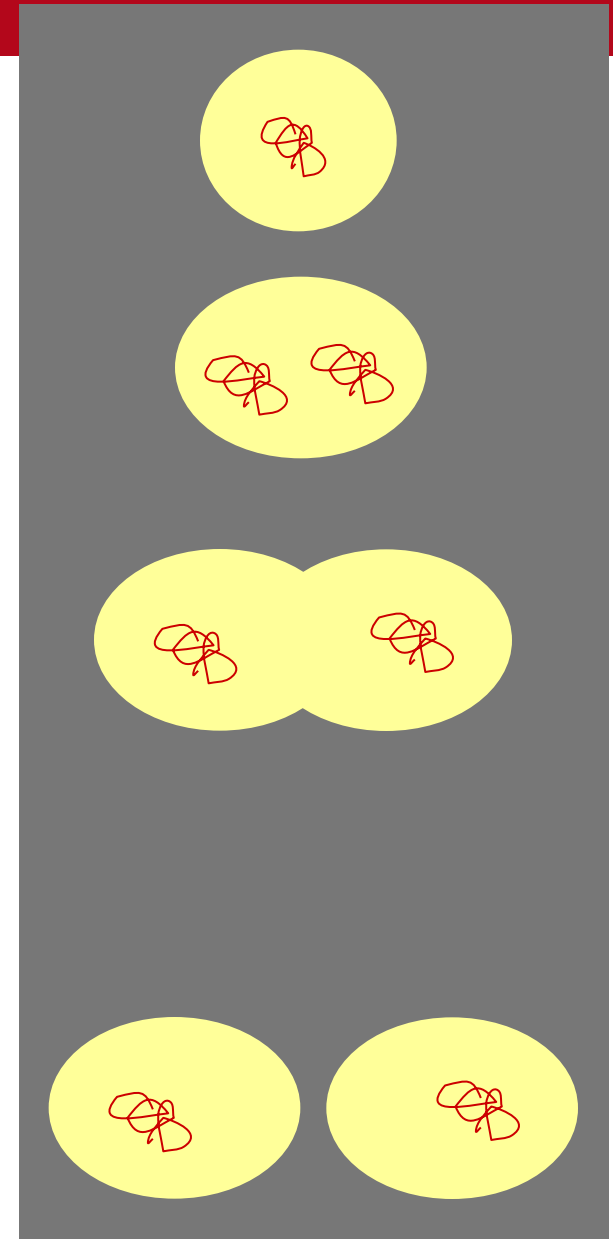
DUPLICAZIONE DEL GENOMA



SEGREGAZIONE DELLE DUE
COPIE DEL GENOMA ALLE
CELLULE FIGLIE



SEPARAZIONE DELLE CELLULE
FIGLIE (CITODIERESI)



IL CICLO CELLULARE MITOTICO

INTERFASE



DIVISIONE



INTERFASE



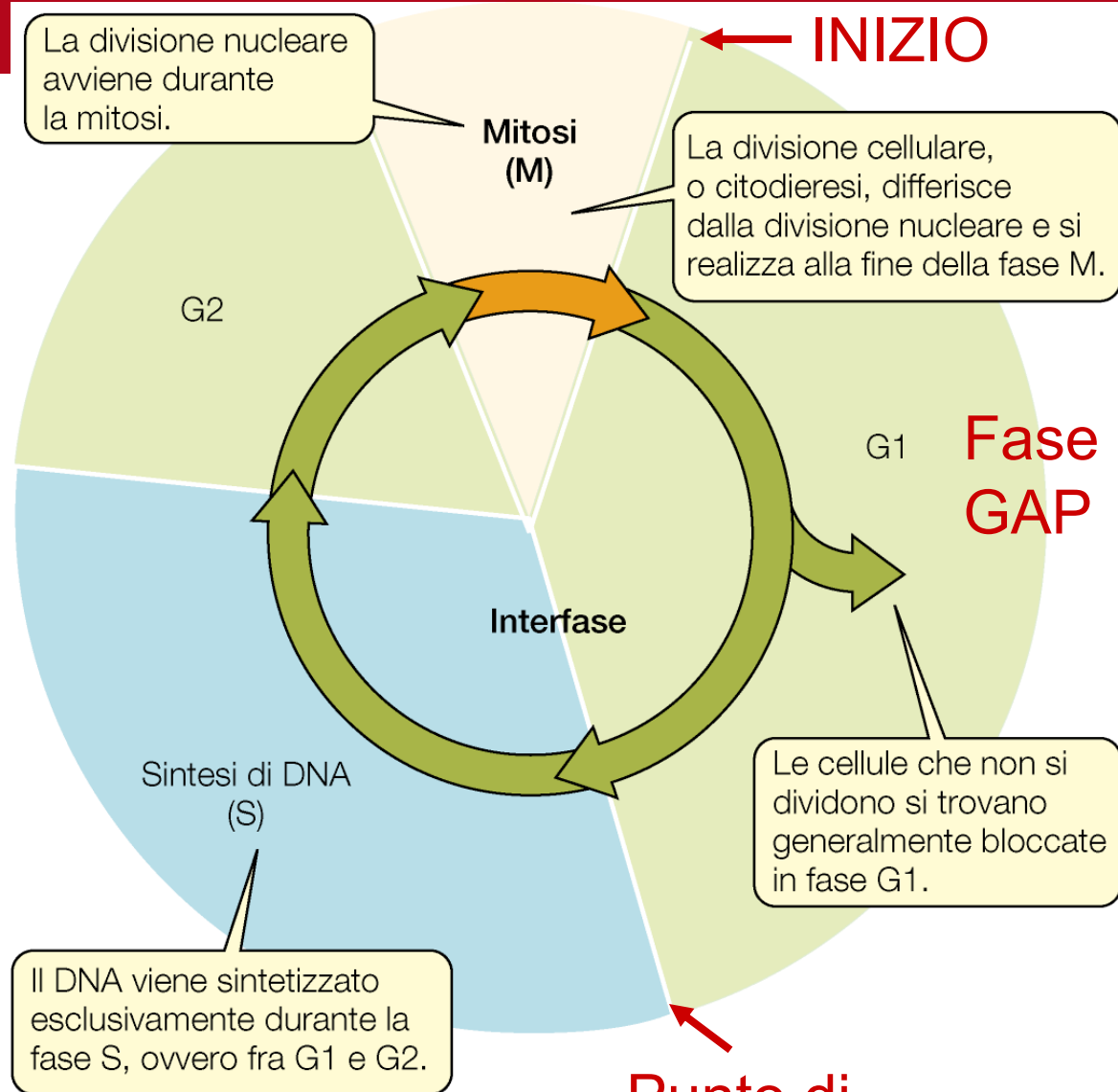
DIVISIONE



INTERFASE



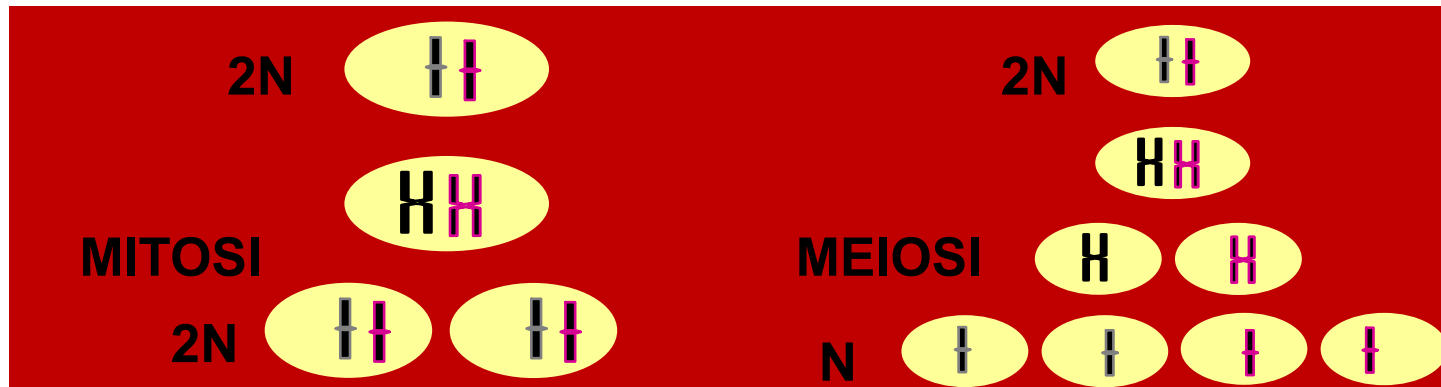
DIVISIONE



La maggior parte delle cellule animali passa molto tempo in interfase, in G0

Punto di
restrizione/start

- Le cellule eucariotiche si dividono con due meccanismi: MITOSI e MEIOSI
- Gli organismi degli eucarioti complessi (animali) derivano da uno zigote, unica cellula formata dall'unione della cellula uovo con lo spermatozoo, attraverso numerosi cicli di divisione cellulare per mitosi
- **MITOSI** = DIVISIONE DELLE CELLULE SOMATICHE
- I GAMETI, cellule aploidi, sono generati da cellule somatiche specializzate per **MEIOSI**



N = numero di tipi
di cromosomi
omologhi

Nell'uomo N = 23

23 COPPIE DI
CROMOSOMI

=

22 COPPIE DI
AUTOSOMI +
UNA COPPIA DI
CROMOSOMI
SESSUALI



MITOSI

Le CELLULE SOMATICHE si dividono per MITOSI, processo che ripartisce in modo identico il materiale genetico alle cellule figlie, generate dalla cellula che si divide

**2N or Diploid Number
in Humans**

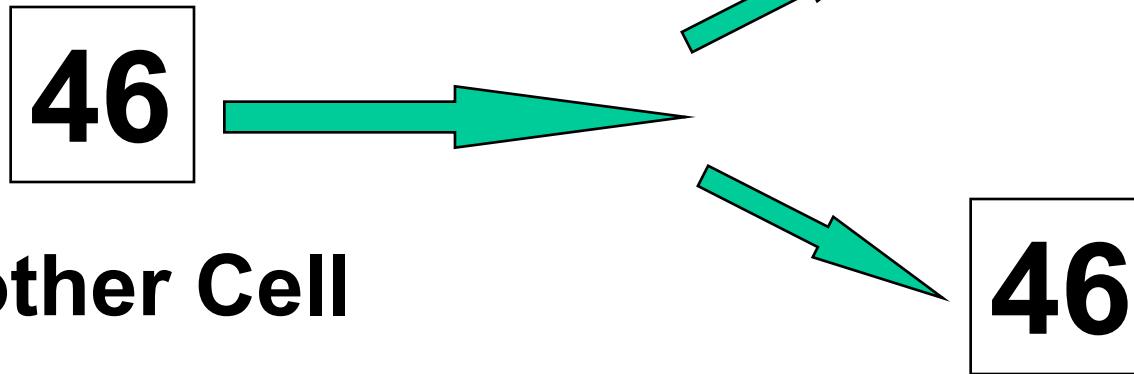
46

Mother Cell

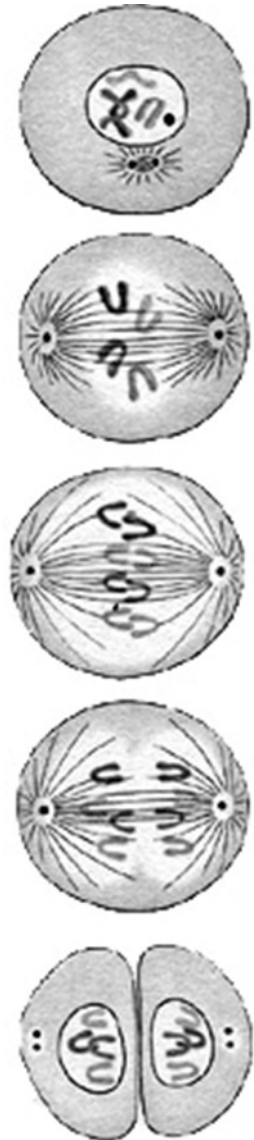
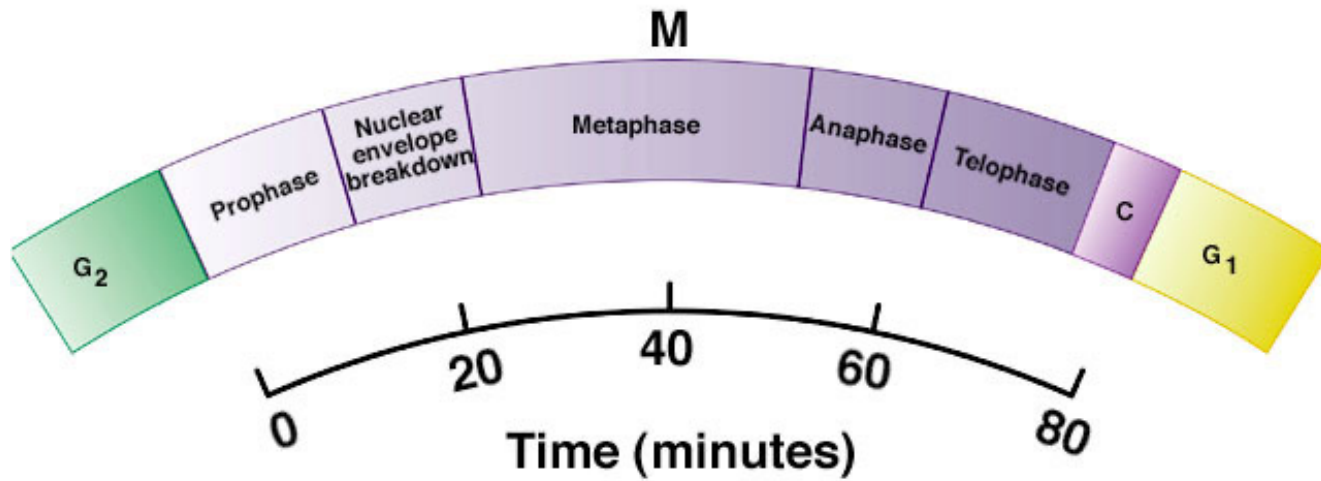
46

46

Daughter Cells

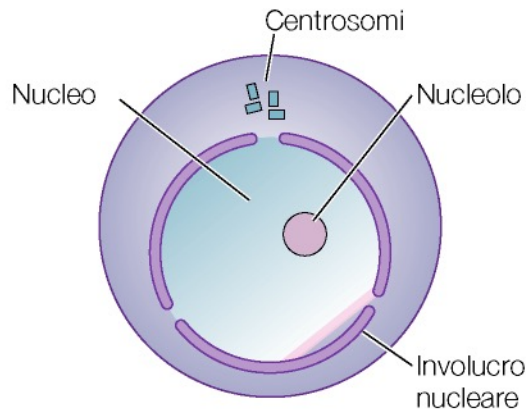
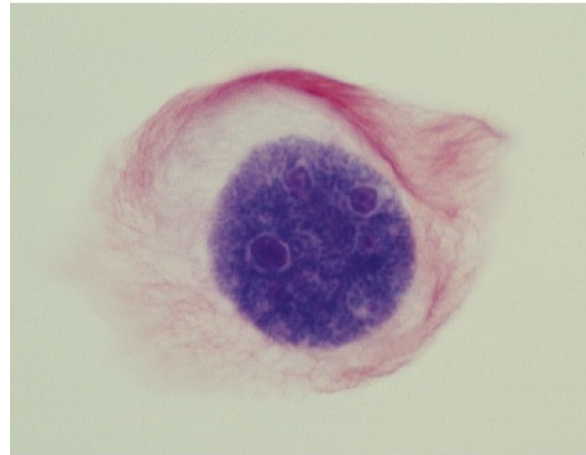


TIPICO TIMING DELLA MITOSI

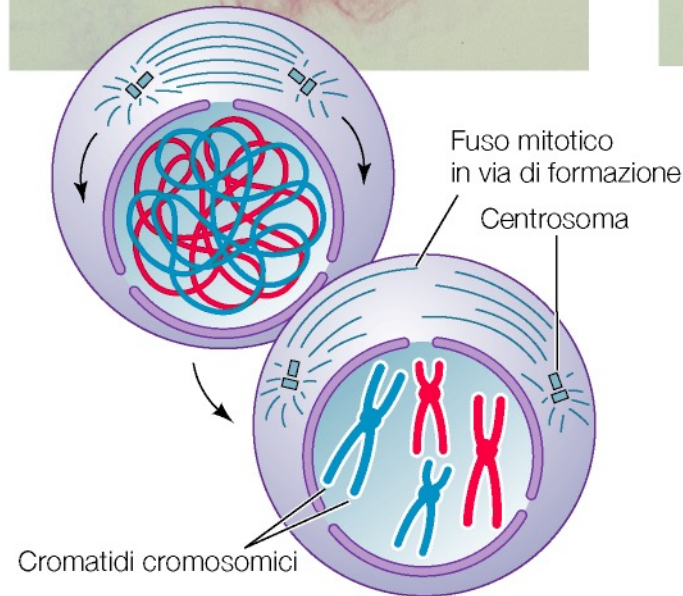


FASI DELLA MITOSI

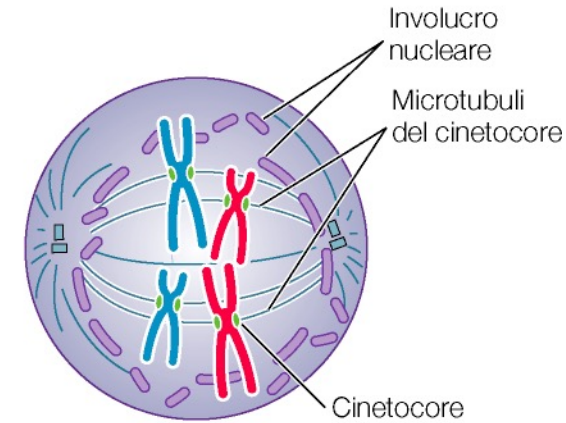
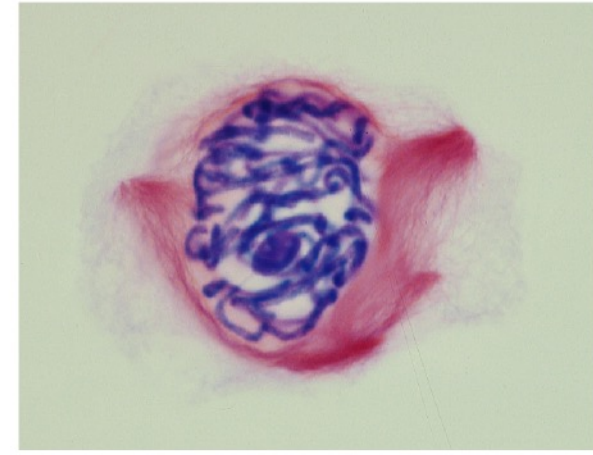
Interfase



Profase



Prometafase



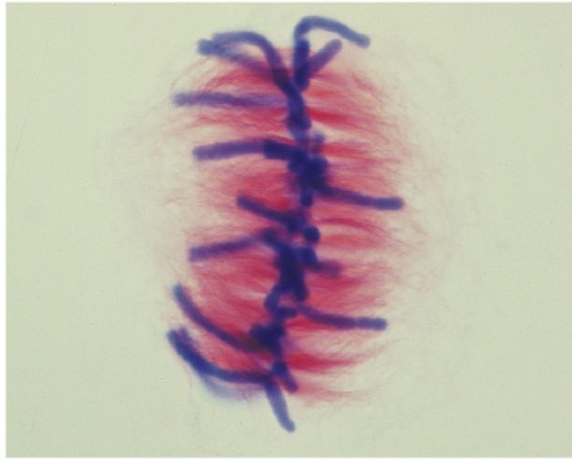
1 Durante la fase S dell'interfase il nucleo duplica il proprio DNA e i centrosomi.

2 La cromatina si spiralizza e si condensa, diventando sempre più compatta fino ad assumere la forma di cromosomi. I cromosomi sono costituiti da cromatidi fratelli appaiati e identici fra loro.

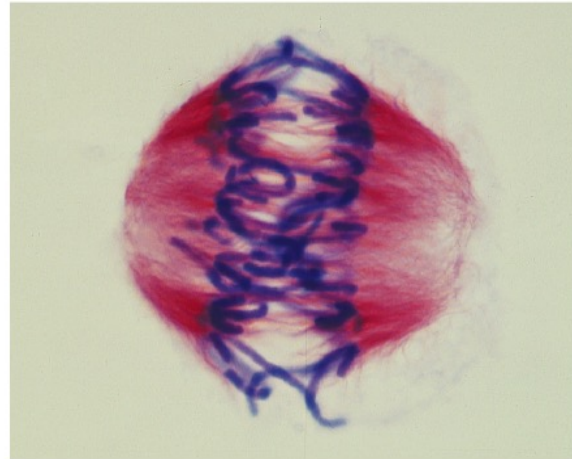
3 L'involucro nucleare si dissolve, i microtubuli del cinetocore iniziano a organizzarsi e collegano i cinetocori con i centri di organizzazione dei microtubuli.

FASI DELLA MITOSI

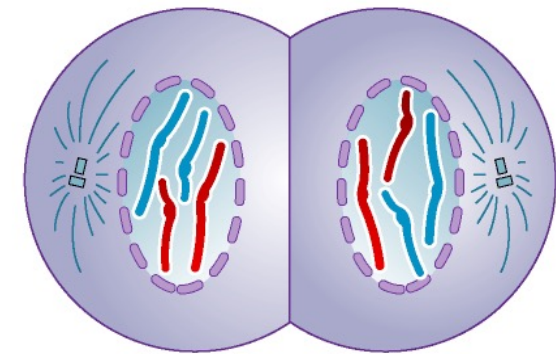
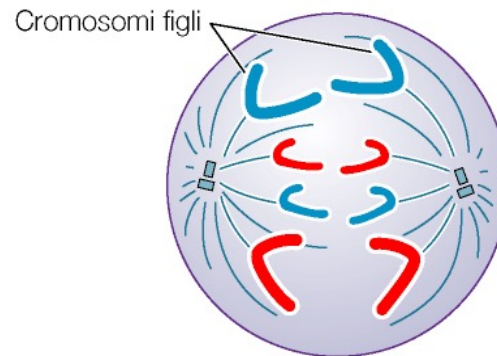
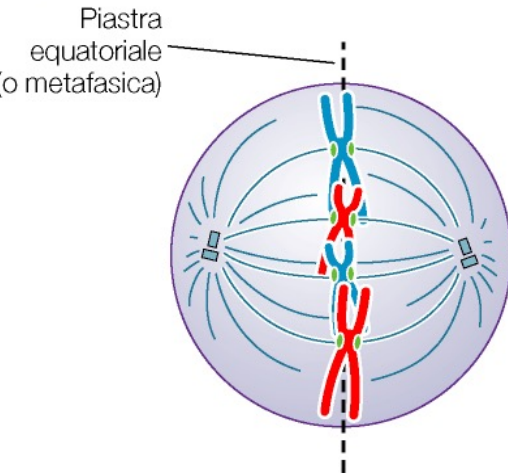
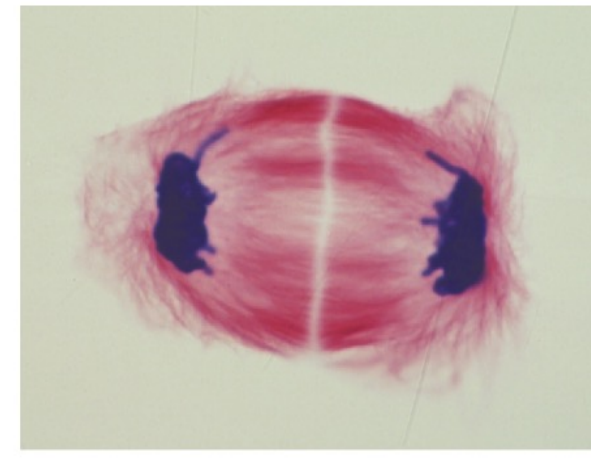
Metafase



Anafase



Telofase



4 I centromeri (regioni che connettono i cromatidi appaiati) si allineano sul piano equatoriale della cellula.

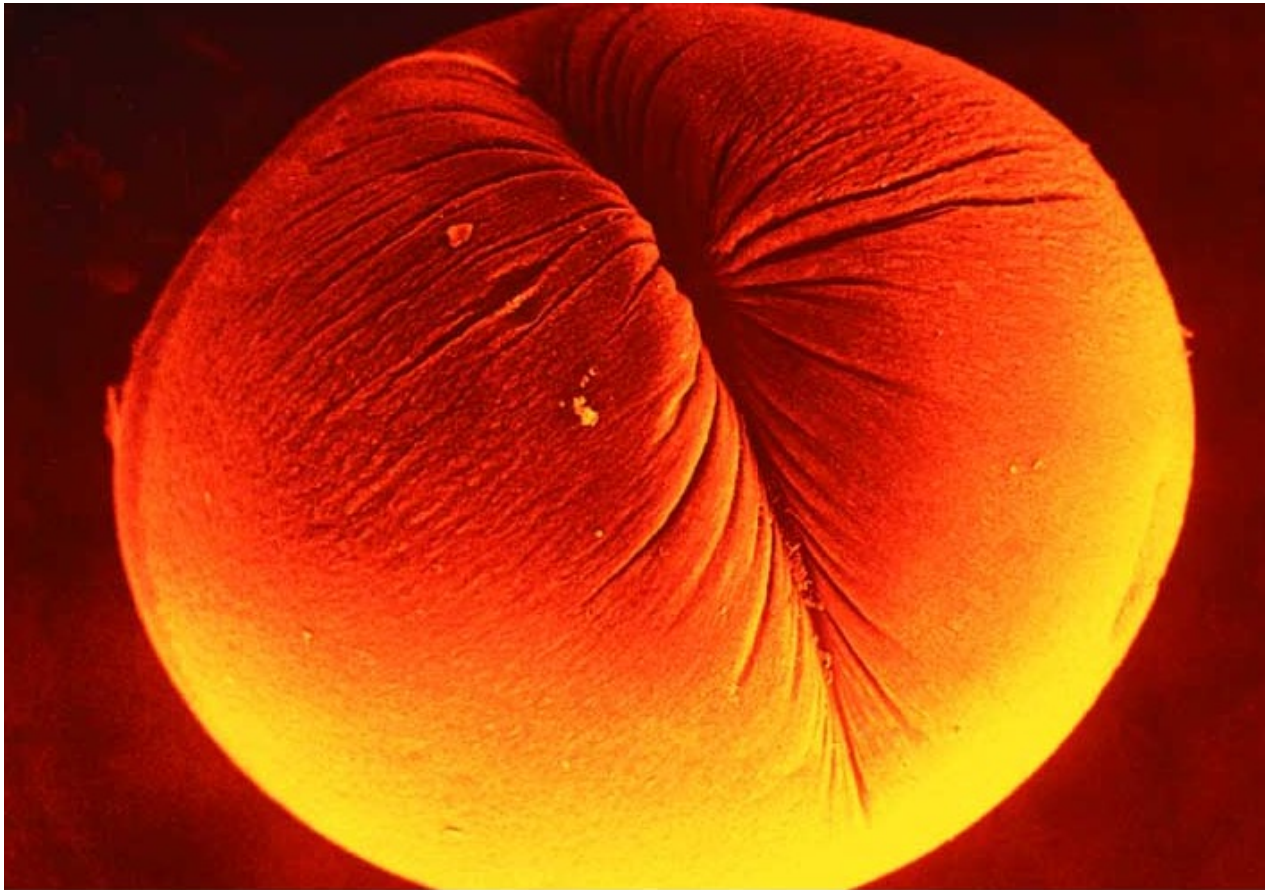
5 I cromatidi appaiati si separano e i cromosomi figli iniziano a migrare verso i poli opposti della cellula.

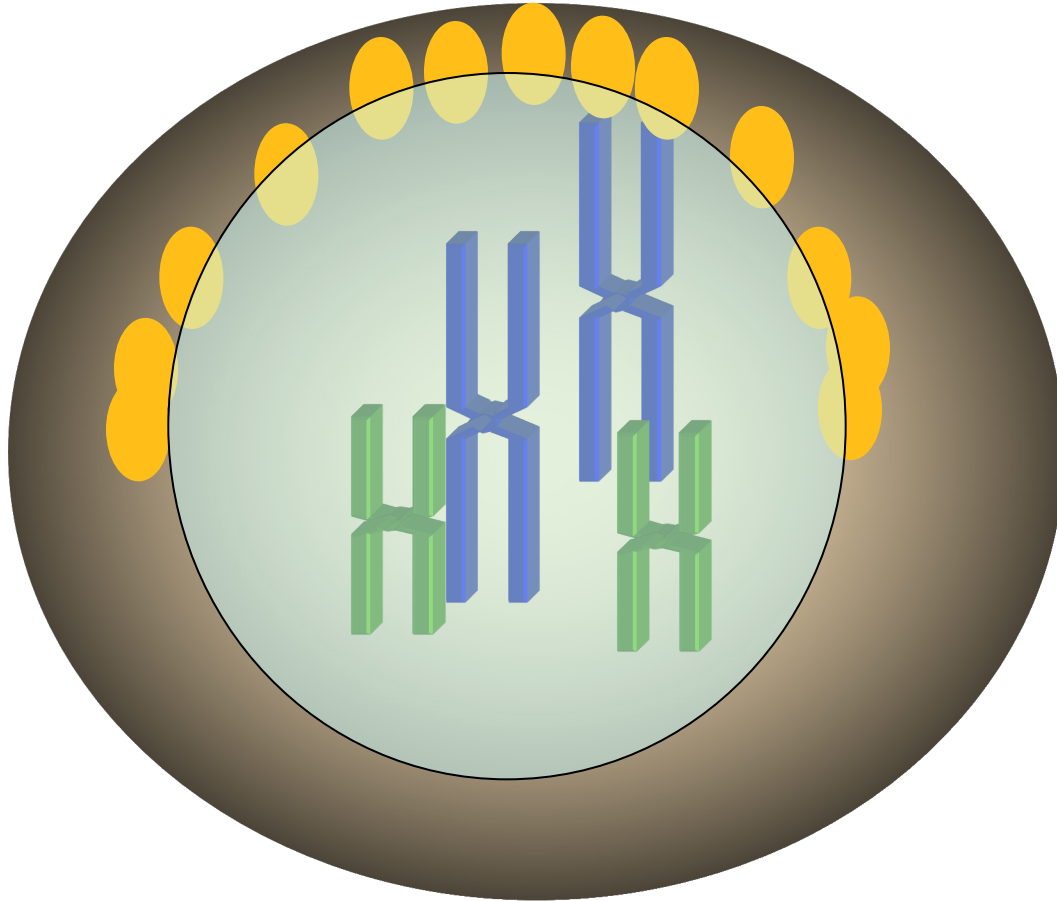
6 I cromosomi figli raggiungono i poli della cellula e la cellula entra in interfase quando l'involucro nucleare e i nucleoli si riorganizzano e la cromatina si despiralizza.

CITODIERESI



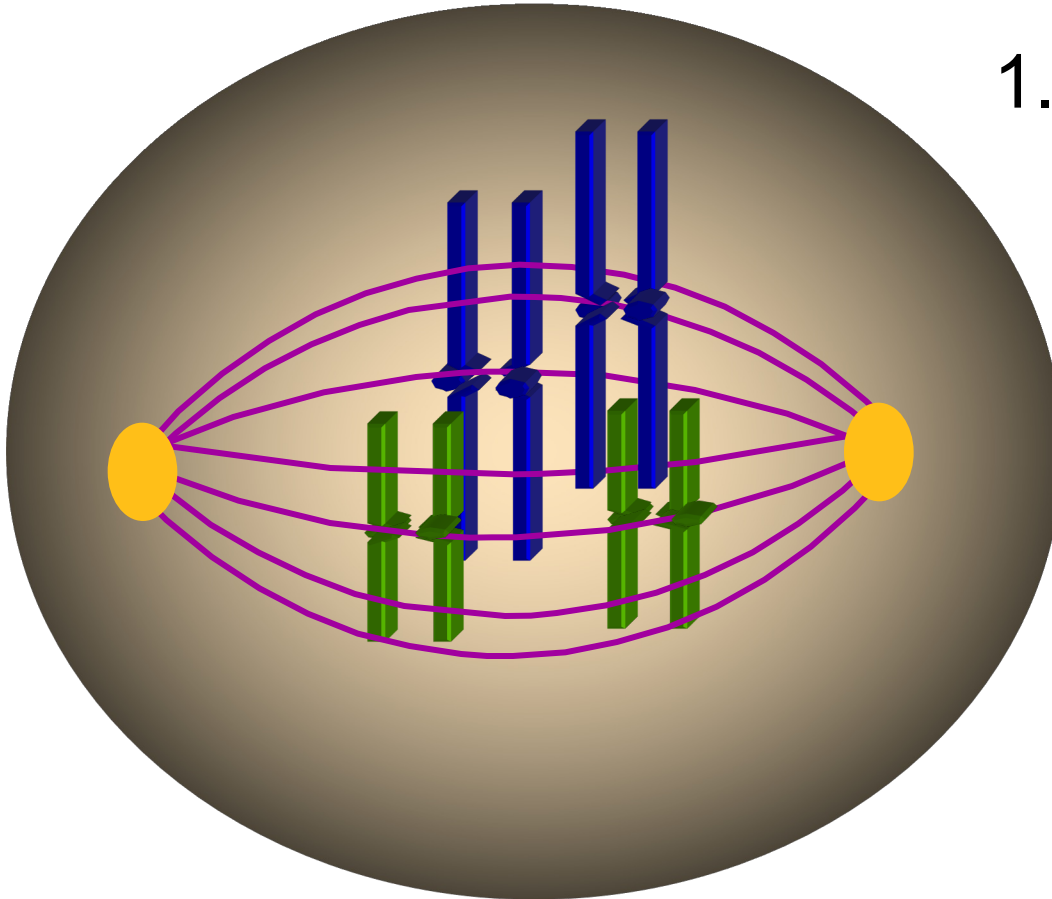
DIVISIONE DEL CITOPLASMA, inizia durante la telofase della mitosi con la comparsa di un solco, in corrispondenza del quale la cellula viene stretta da un fascio circolare, posto sotto il plasmalemma, costituito di actina e miosina.





1. **Profase:** All'inizio della mitosi i cromosomi diventano più visibili.

Poiché il DNA si è già duplicato, appaiono composti da due parti perfettamente identiche, dette **cromatidi** e unite fra loro in un sol punto, il **centromero**.



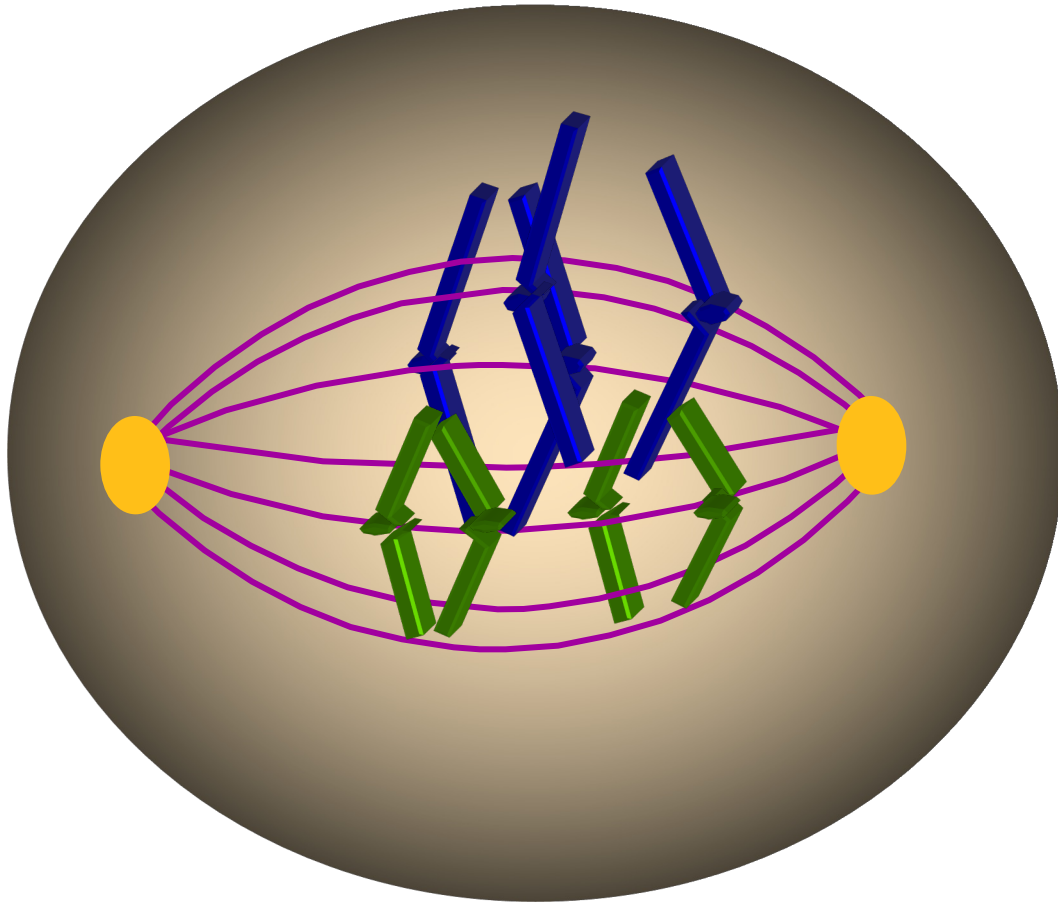
1. Metafase: La membrana nucleare sparisce, i cromosomi si portano al centro della cellula allineandosi lungo la linea equatoriale.

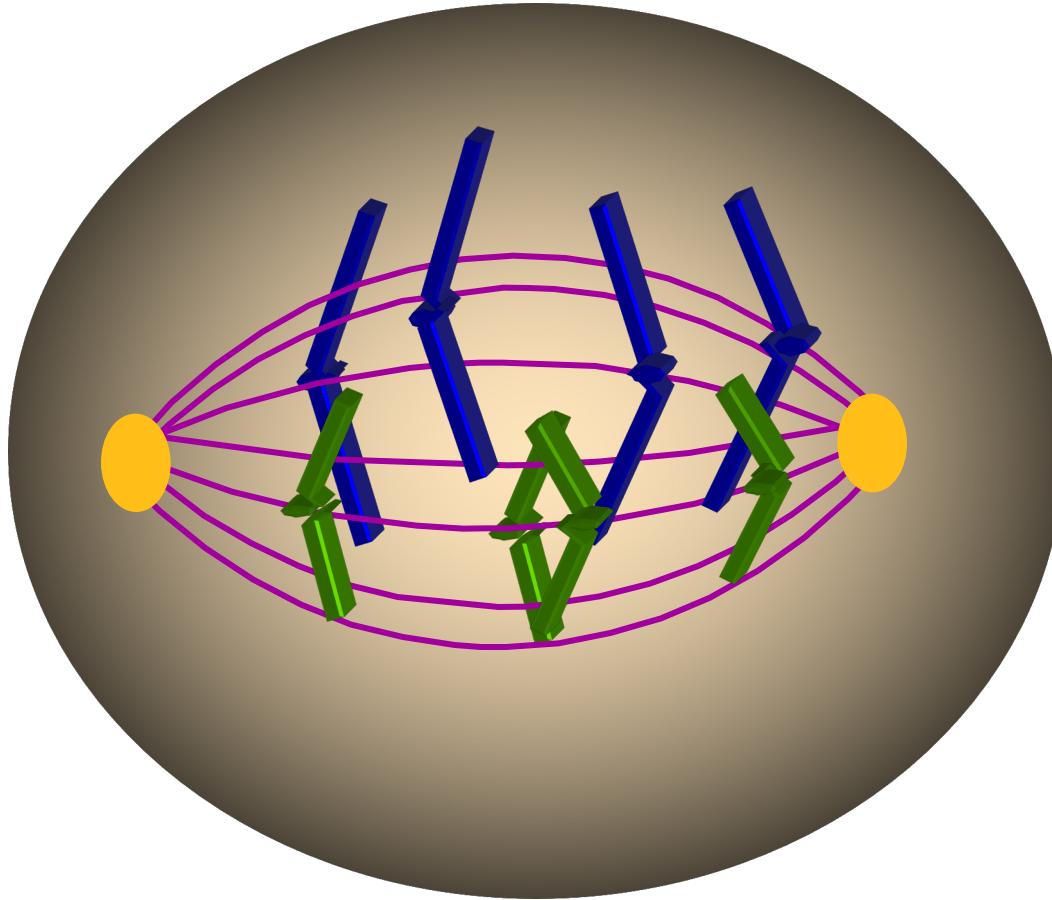
ANAFASE

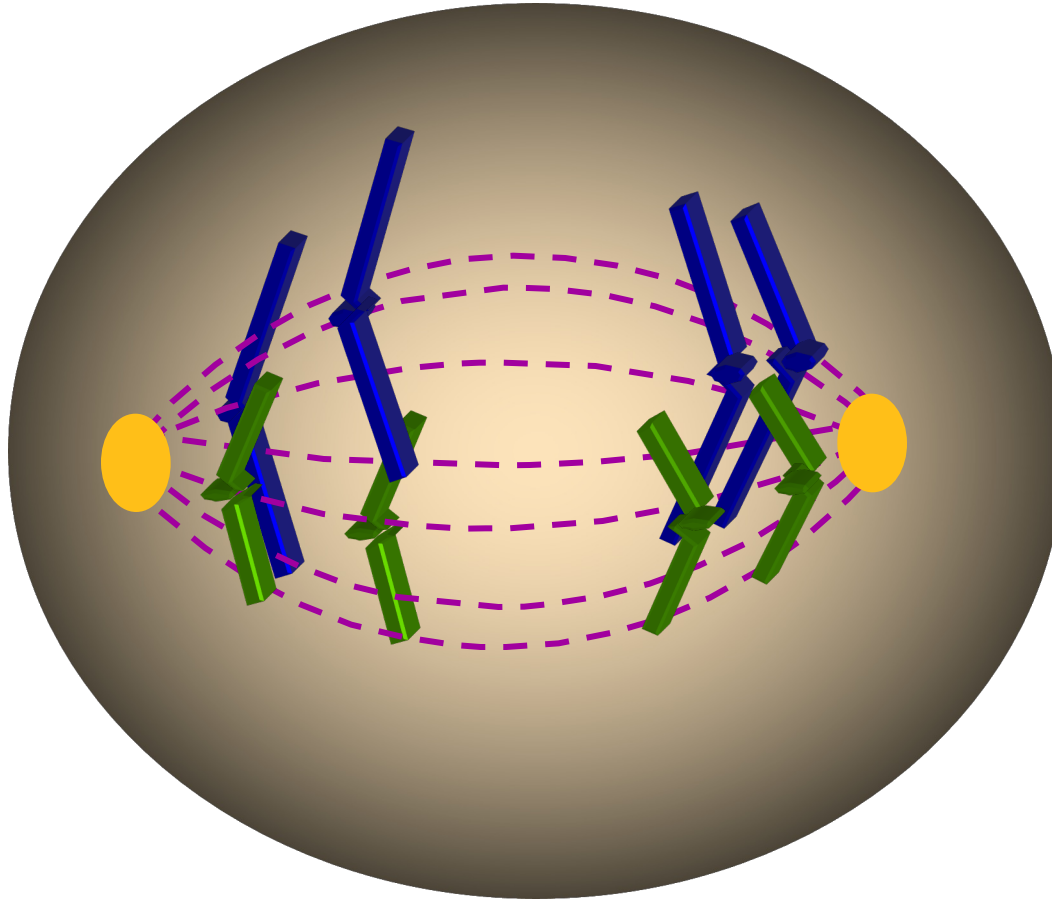
1. Anafase:

Successivamente i due cromatidi che compongono ogni cromosoma vengono separati e trascinati da speciali fibre verso i due poli opposti della cellula.

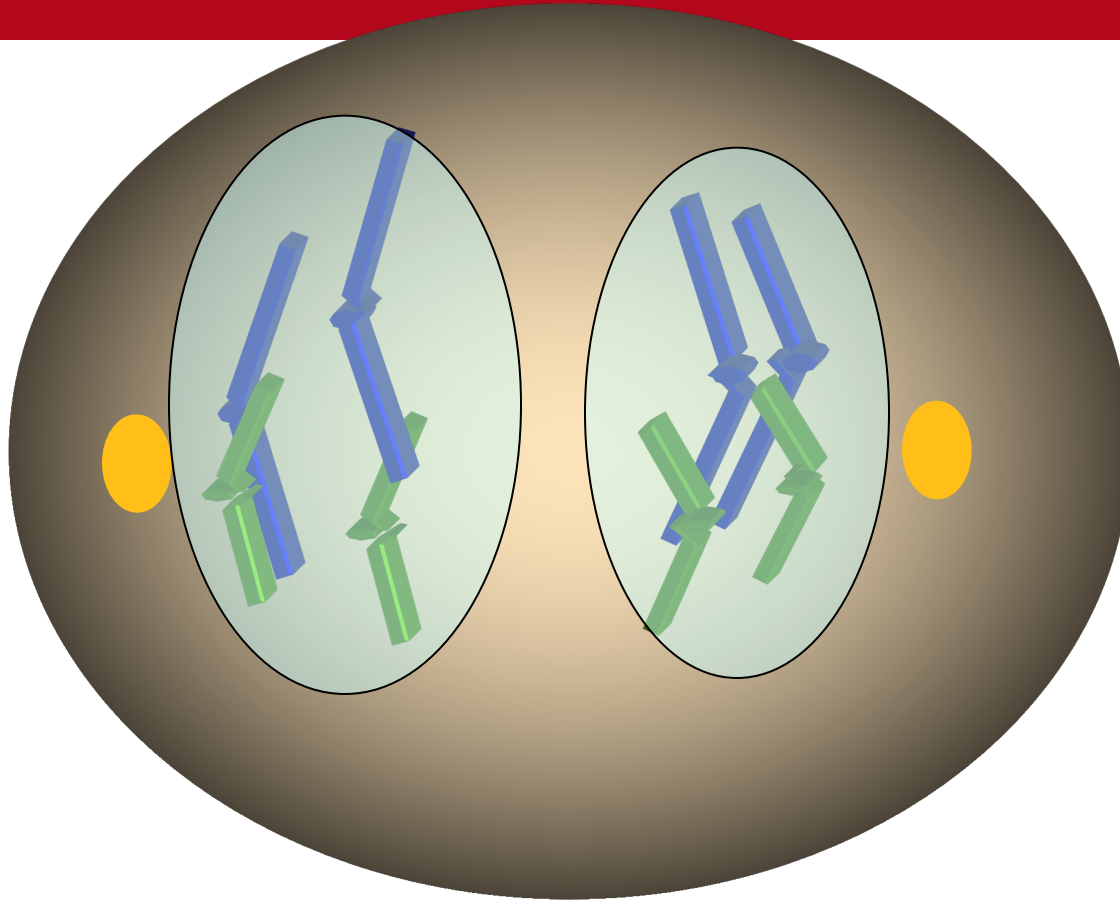
In questo modo a ogni polo è presente un patrimonio genetico completo e identico all'altro.



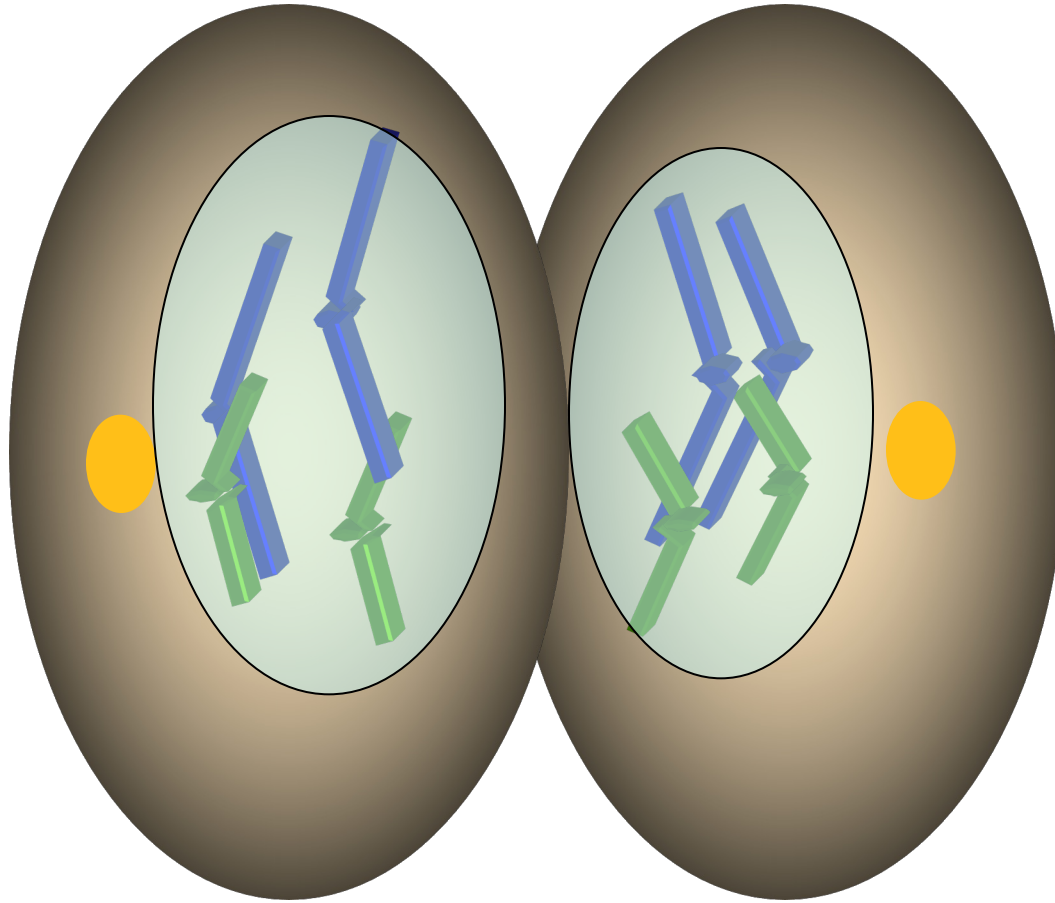




TELOFASE

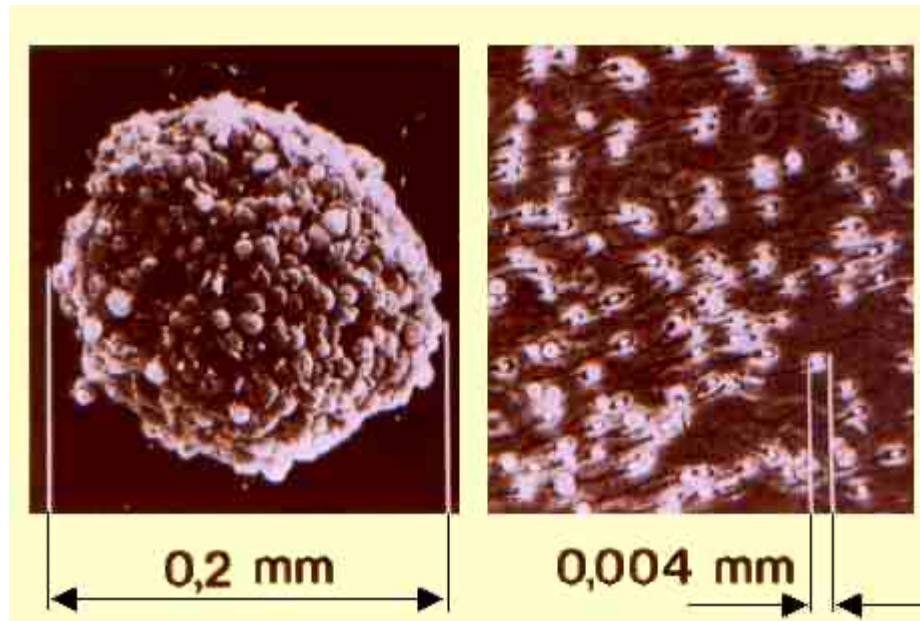


Telofase: attorno a ciascuno dei due gruppi di cromatidi si riforma la membrana nucleare e nella membrana cellulare si forma un solco che si approfondisce sempre di più, finché le due cellule si separano totalmente.



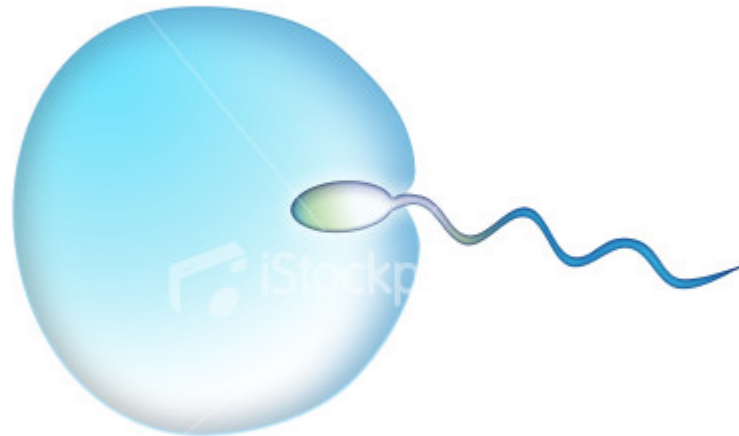
I Gameti

I gameti sono le cellule deputate alla riproduzione



I Gameti

L'incontro di due gameti di sesso diverso si chiama **fecondazione** ed è il primo momento di vita di un nuovo essere.



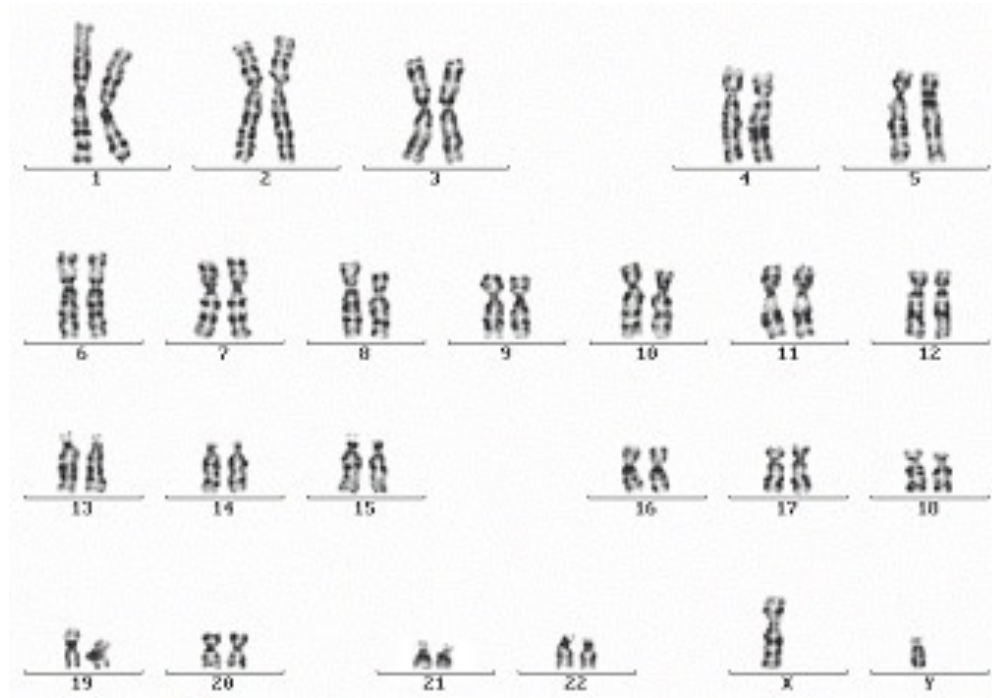
I Gameti

I gameti, a differenza di tutte le altre cellule dell'organismo, hanno un numero di cromosomi dimezzato rispetto al numero tipico della specie.



I Gameti

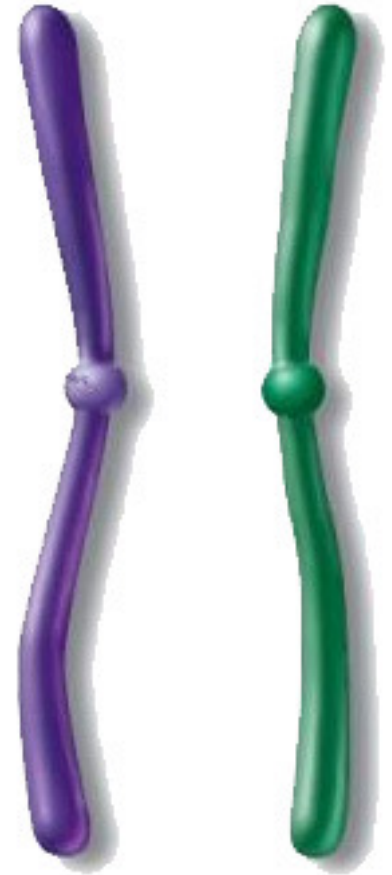
Nella specie uomo, le cellule hanno 46 cromosomi mentre i gameti ne hanno 23!



I Gameti

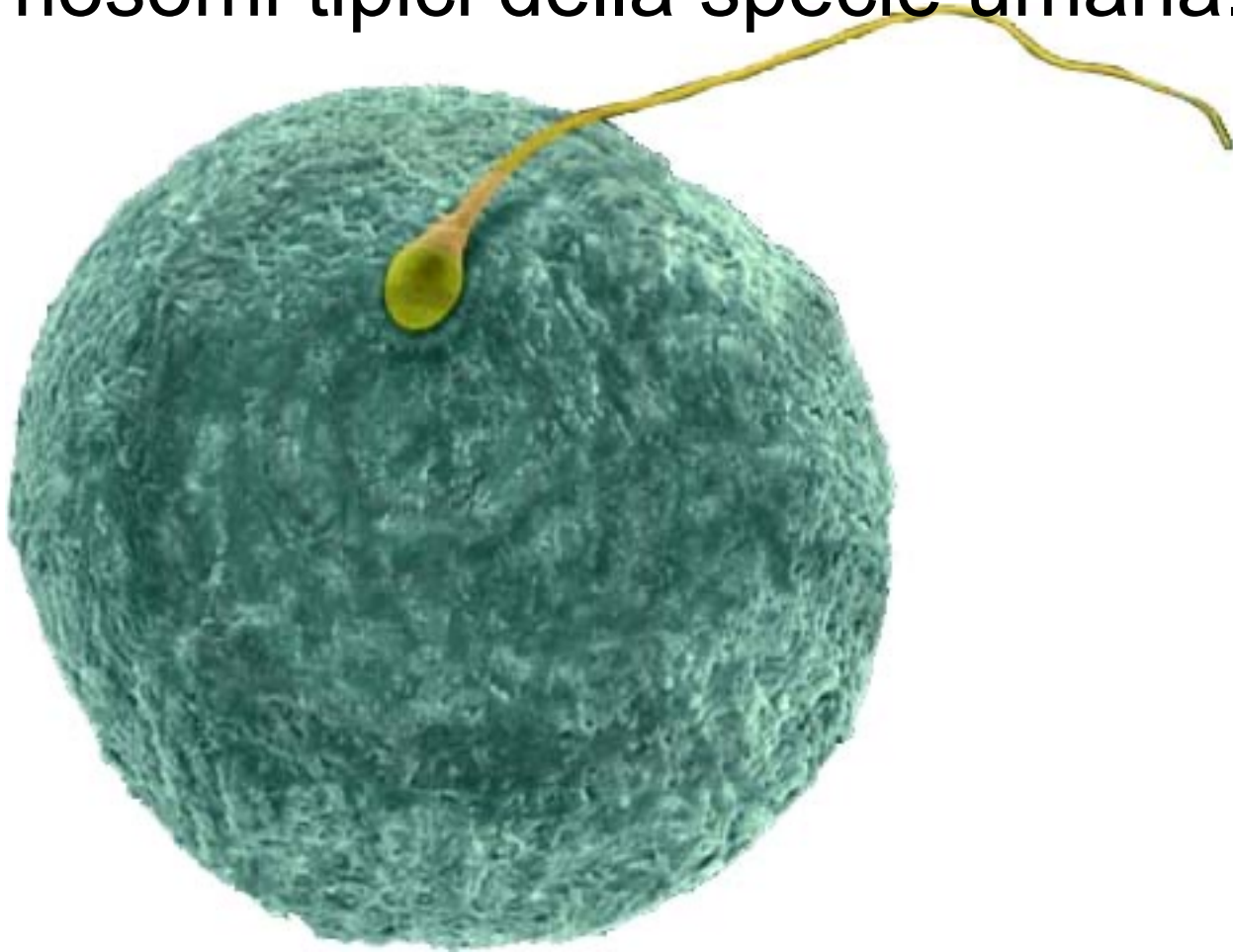
I 46 cromosomi tipici della nostra specie sono formati da 23 coppie di cromosomi omologhi (molto simili).

Ciascun elemento delle coppie proviene uno dal gamete maschile e uno da quello femminile.



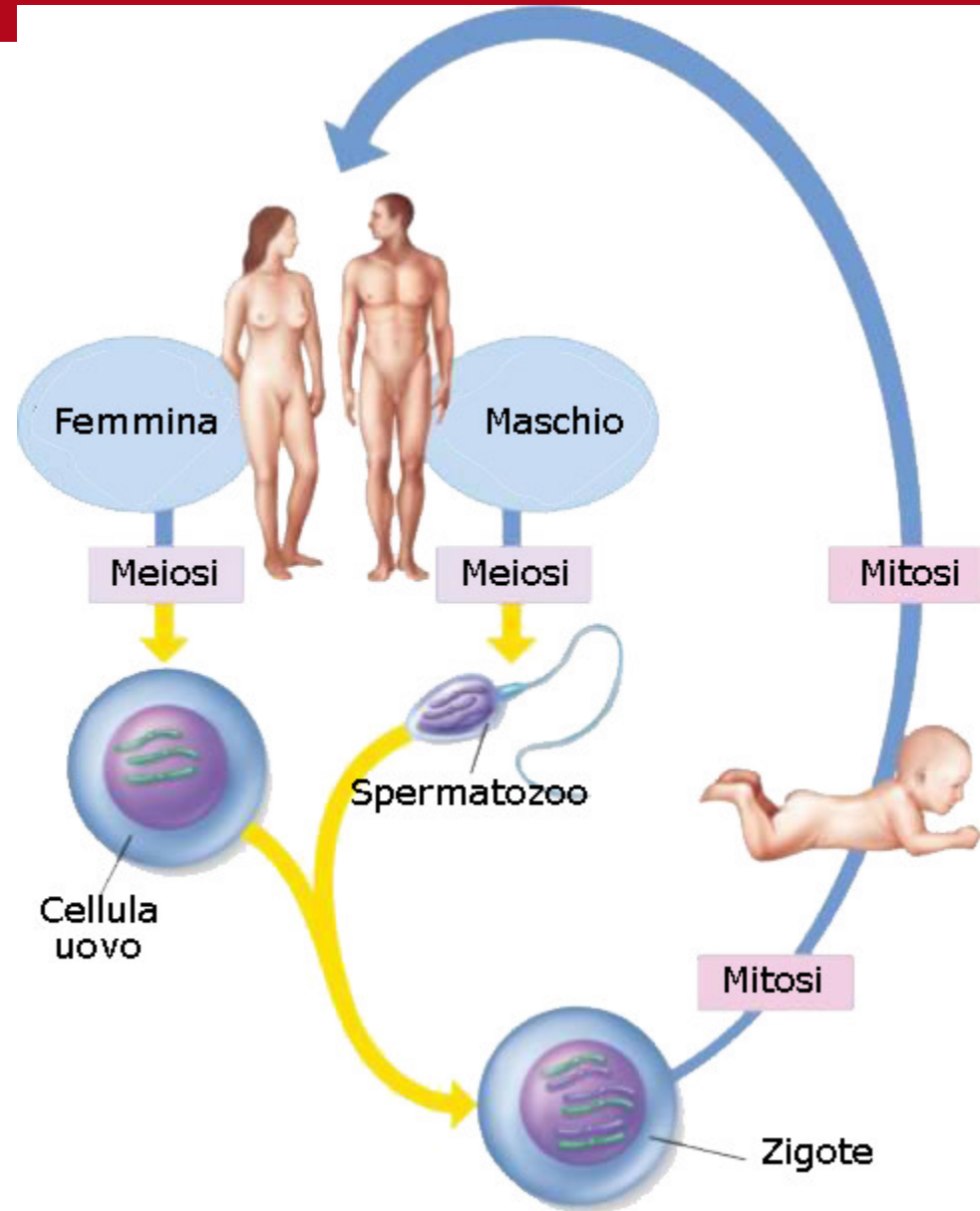
I Gameti

La cellula fecondata (zigote) ha nuovamente i 46 cromosomi tipici della specie umana.



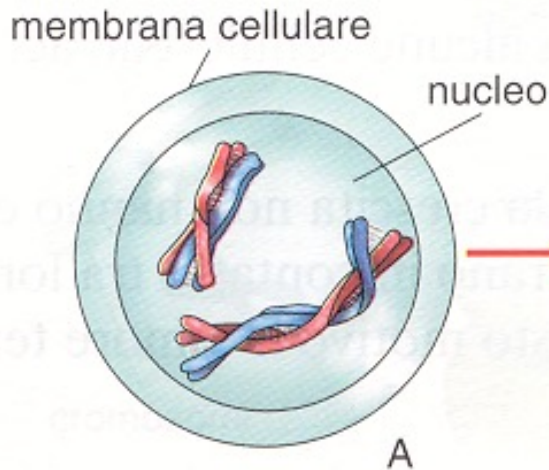
La Meiosi

I gameti si formano attraverso un processo di divisioni successive della cellula detto **meiosi**.

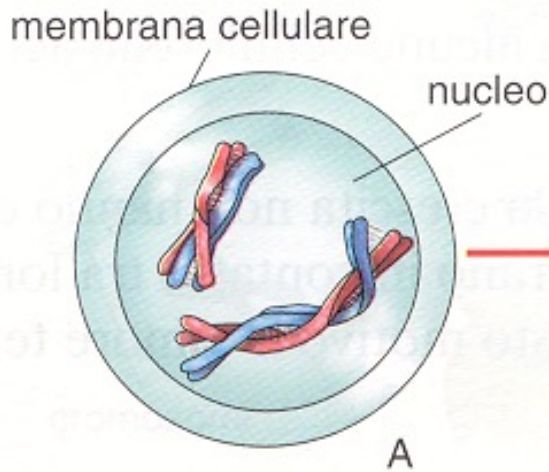


La Meiosi

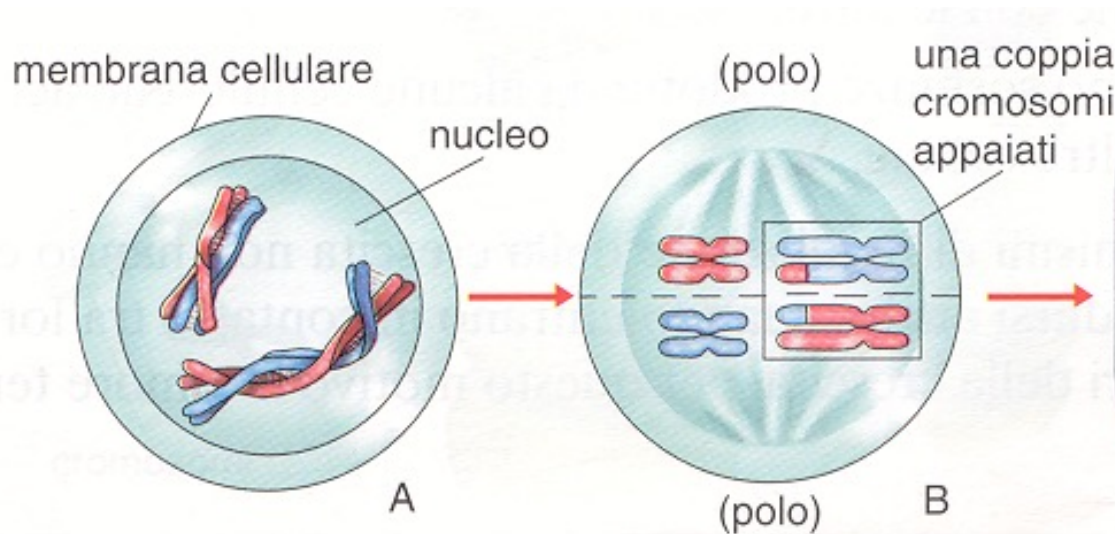
A. All'inizio della prima divisione i cromosomi si duplicano, diventano visibili e la membrana nucleare scompare, proprio come nella mitosi.



Ora però i cromosomi omologhi si appaiano e si scambiano tra loro delle porzioni di DNA
(**crossing over**)

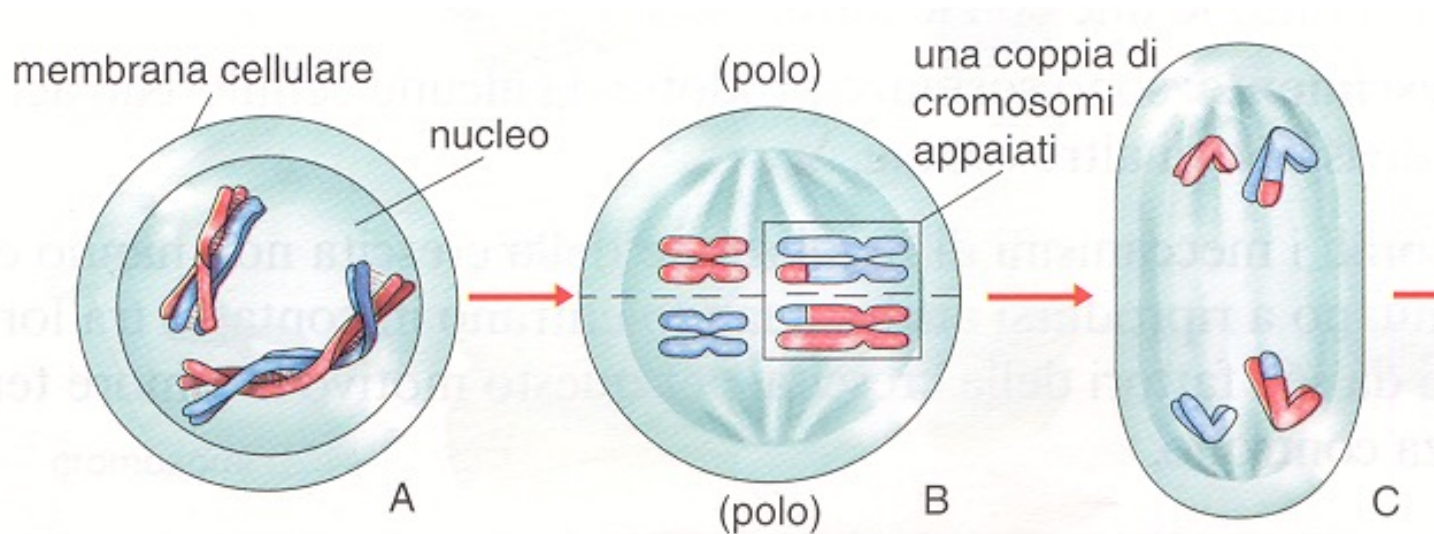


B. I cromosomi omologhi si dispongono lungo la linea equatoriale della cellula



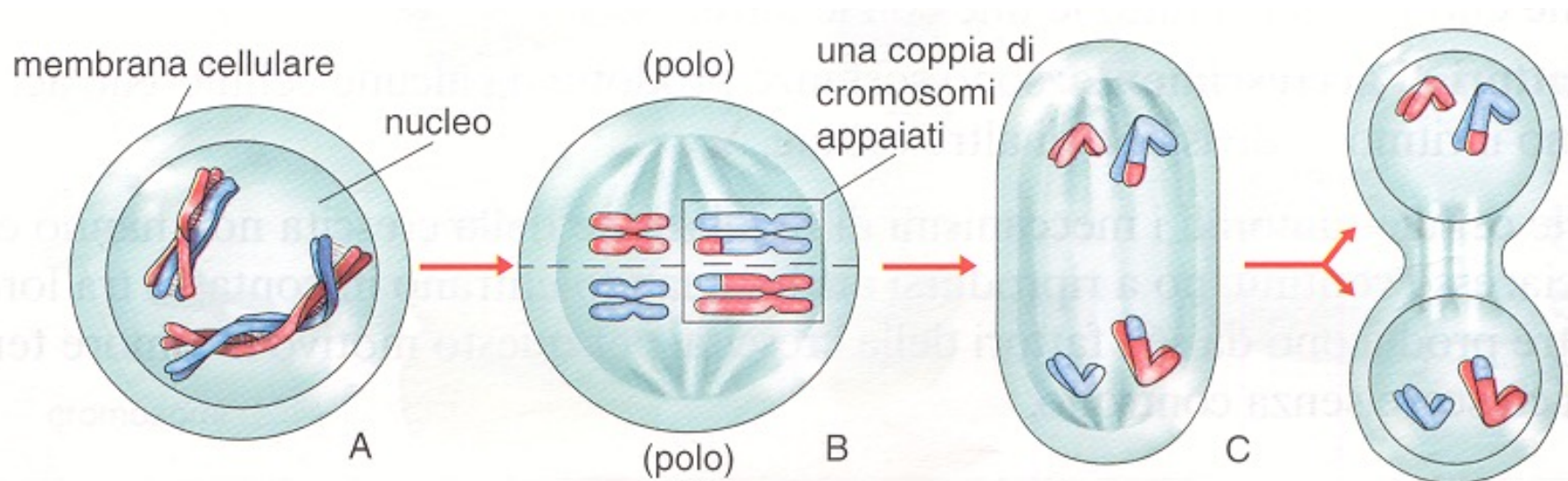
La Meiosi

C. I cromosomi omologhi si separano, migrando verso i poli opposti della cellula, mentre i cromatidi non si separano, come nella mitosi, ma rimangono uniti per il centromero.

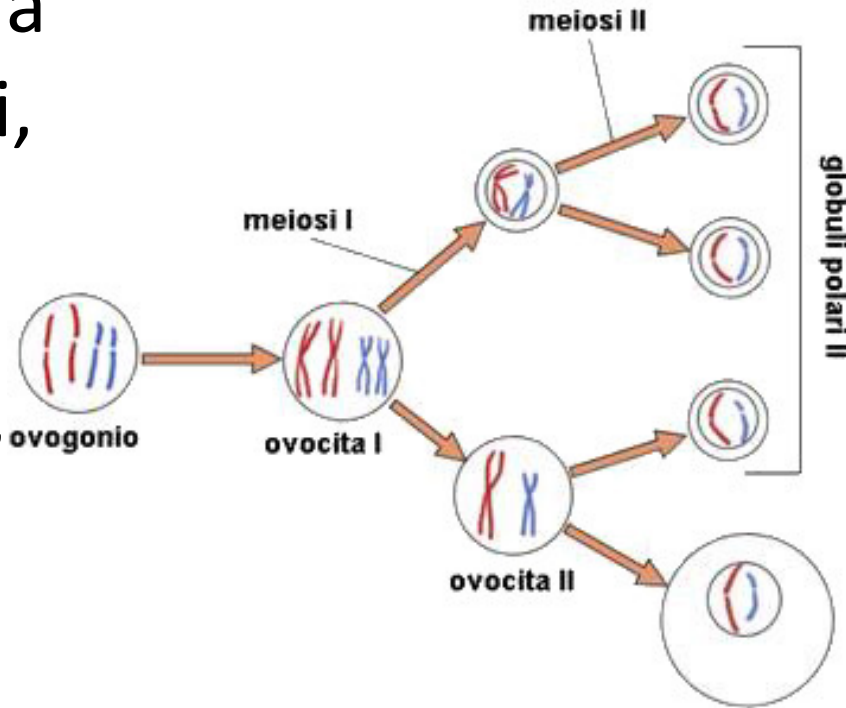


La Meiosi

Le due cellule che si originano da questa prima divisione possiedono quindi la metà dei cromosomi della cellula madre: uno solo per ogni coppia di cromosomi omologhi.

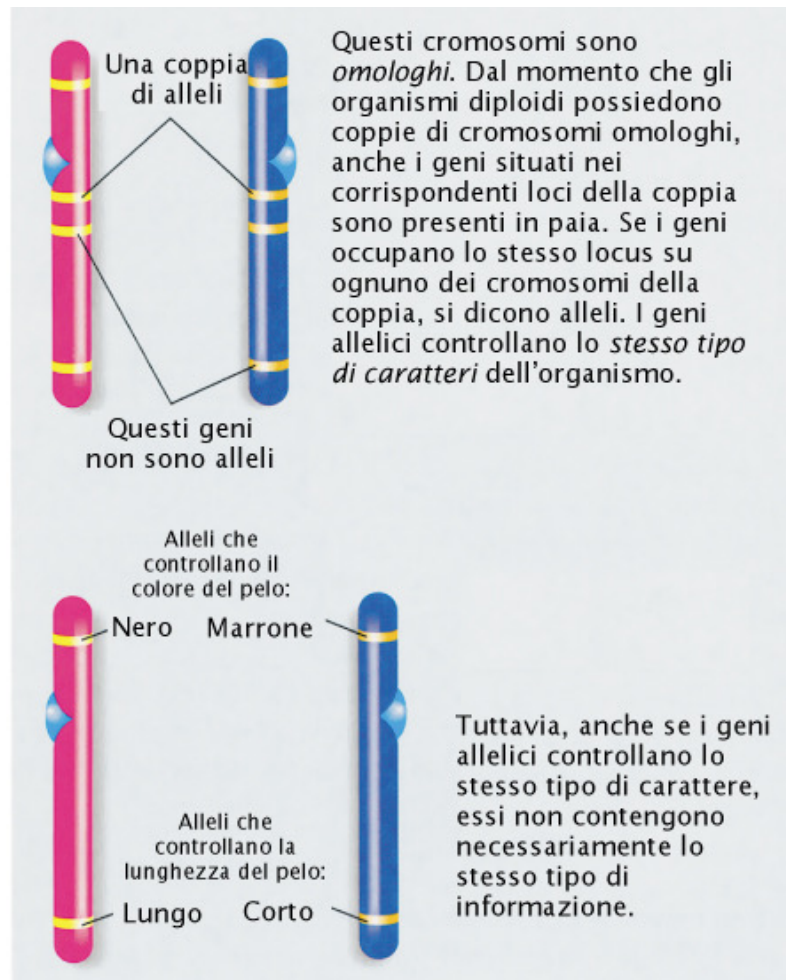
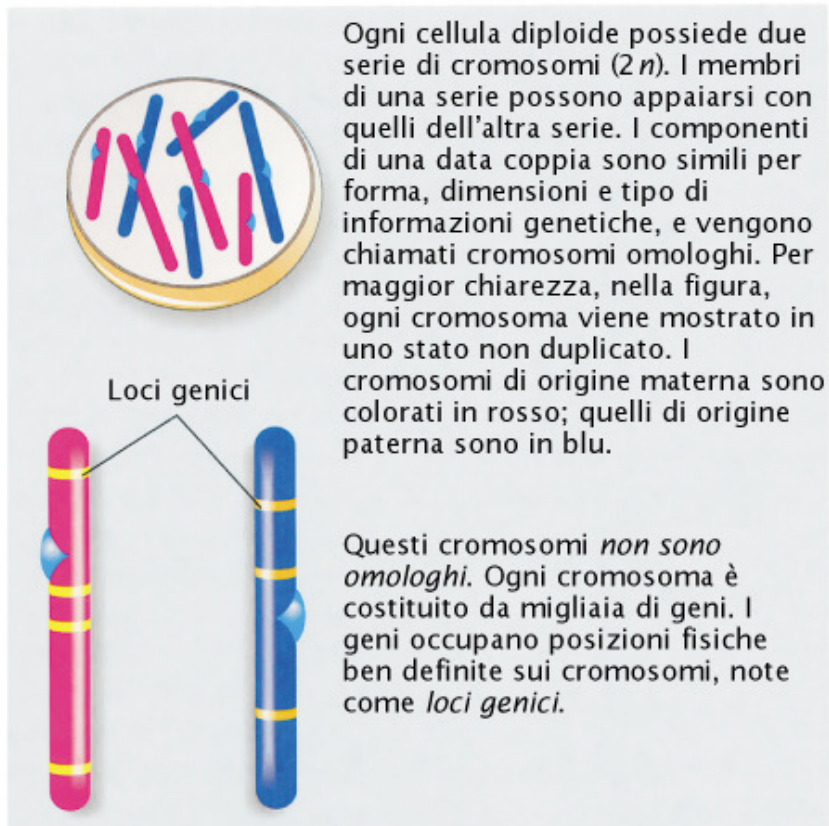


A questo punto le cellule figlie subiscono una seconda divisione, uguale alla mitosi, che però non è preceduta dalla duplicazione del DNA. Le cellule risultanti, gameti, hanno così un numero dimezzato di cromosomi.



LOCI ed ALLELI

- Due geni (o sequenze di DNA) con la stessa funzione presenti allo stesso LOCUS di due cromosomi omologhi si chiamano ALLELI
- Alleli identici: OMOZIGOTE
- altrimenti ETEROZIGOTE



MEIOSI

2N or
Diploid
Number
in Humans

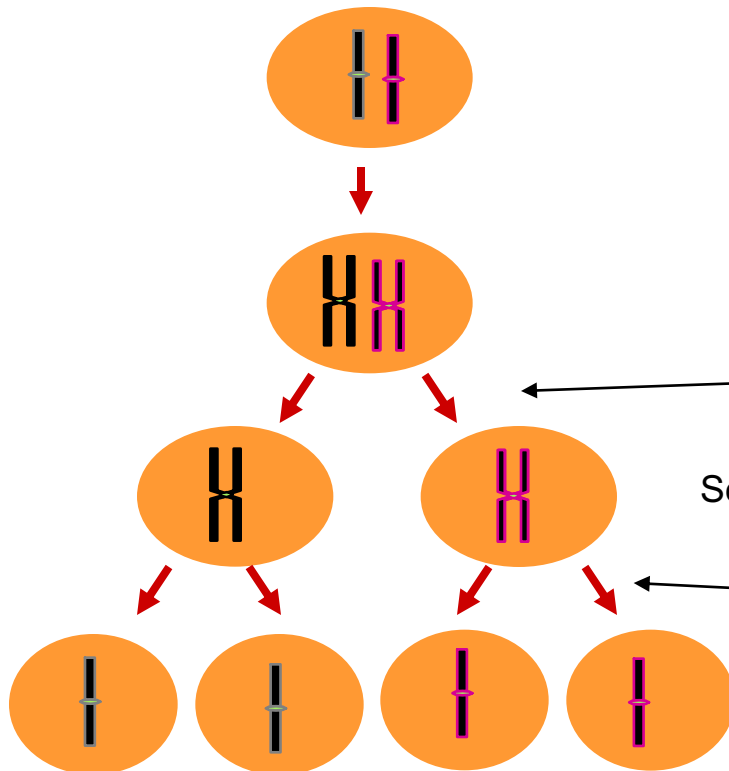
46

Mother Cell

23

Daughter
Cells
Germ Cells

23



I DIVISIONE RIDUZIONALE

Segregazione cromosomi omologhi, corredo aploide duplicato

II DIVISIONE EQUAZIONALE

Segregazione cromatidi fratelli, corredo aploide

MEIOSI



Risultati della Meiosi

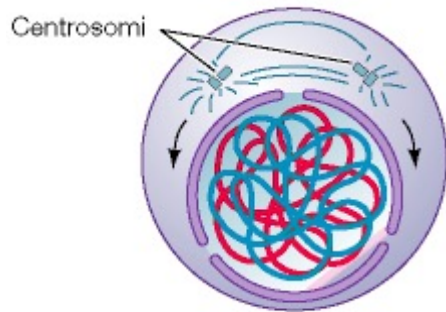
QUATTRO CELLULE

- APLOIDI
- CHE MATURERANNO A GAMETI
- GENETICAMENTE DIVERSE

FASI DELLA MEIOSI

MEIOSI I

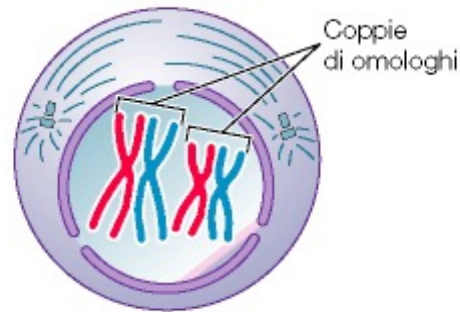
Inizio della profase I



1 Nello stadio che segue all'interfase, la cromatina inizia a condensarsi.

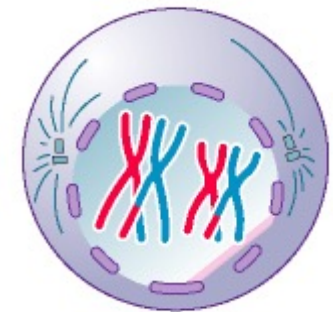
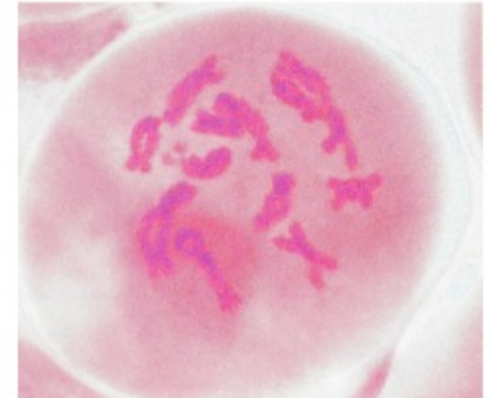
Profase I:
appaiamento e condensazione, crossing-over

Profase I intermedia



2 Le sinapsi appaiono gli omologhi e i cromosomi si compattano. I due colori utilizzati per rappresentare i cromosomi omologhi indicano la loro provenienza da ciascun genitore. In realtà le differenze sono estremamente scarse e riguardano generalmente alleli differenti di alcuni geni.

Tarda profase I-prometafase



3 I cromosomi continuano a spiralizzarsi, accorciandosi ulteriormente. Il crossing over danno origine allo scambio di materiale genetico. Nella prometafase si dissolve l'involucro nucleare.

FASI DELLA MEIOSI

MEIOSI I - Profase

Leptotene: i cromosomi assumono

l'aspetto di filamenti lunghi e sottili.

Zigotene: i cromosomi omologhi si appaiano due a due (sinapsi).

Pachitene: i cromosomi si ingrossano e sono visibili i cromatidi fratelli.

Diplotene: si evidenziano i cromatidi ed inizia la desinapsi.

Quando questa è completa, essi restano incrociati in punti detti chiasmi nei quali è avvenuto il crossing-over (i 4 cromatidi vengono detti tetrade), ed inizia la

Diacinesi (fine della Profase durante la quale le tetradi vanno a formare la placca equatoriale)

Poi si completa la prima divisione meiotica, che porta alla separazione dei cromosomi omologhi, con conseguente produzione di due cellule figlie aploidi, con patrimonio genetico N, ma con contenuto di cromatina 2C.

Leptotene

Chromosomes are unpaired fine threads consisting of two tightly bound sister chromatids

Zygotene

Maternal and paternal homologs pair together to form **bivalents**

Pachytene

Chromosomes thicken
Crossing-over occurs

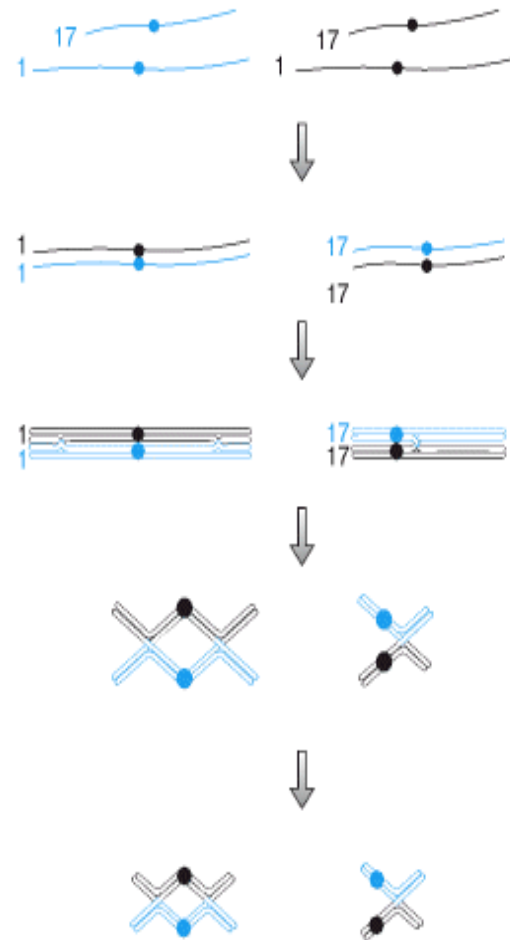
Diplotene

Homologs separate but are held together by **chiasmata**

Crossovers can be counted and positions recorded

Diakinesis

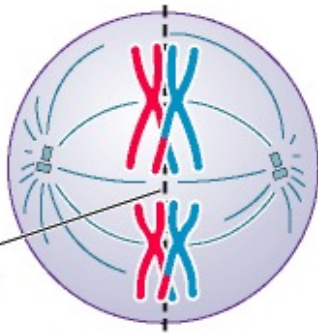
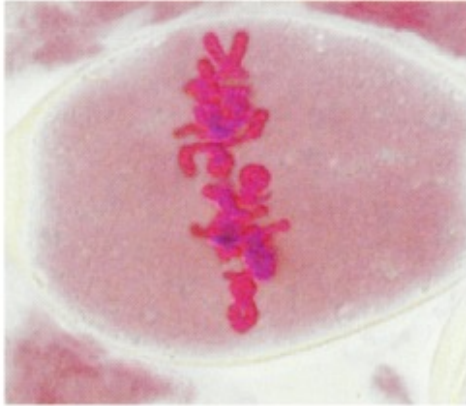
Bivalents more contracted



FASI DELLA MEIOSI

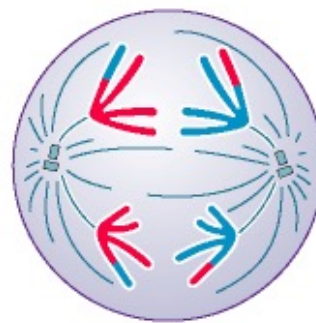
MEIOSI I

Metafase I



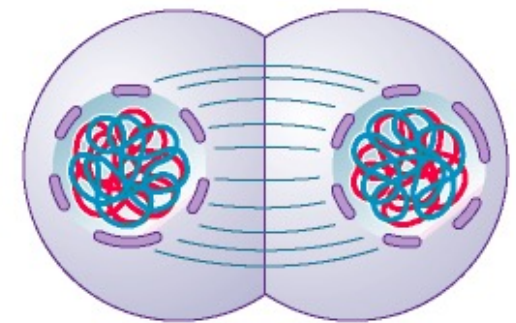
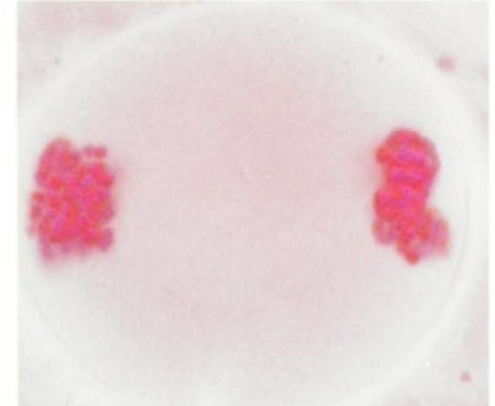
4 I cromosomi omologhi si allineano lungo la piastra equatoriale (metafasica).

Anafase I



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

Telofase I

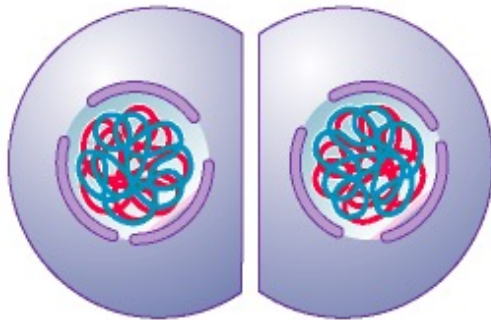


6 I cromosomi si raggruppano a formare due nuclei e il citoplasma si divide.

FASI DELLA MEIOSI

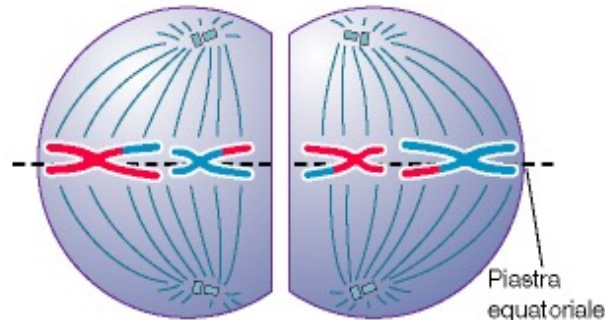
MEIOSI II

Profase II



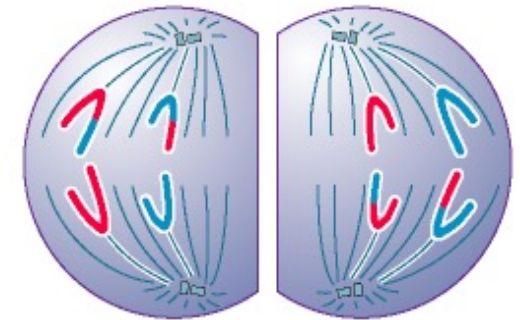
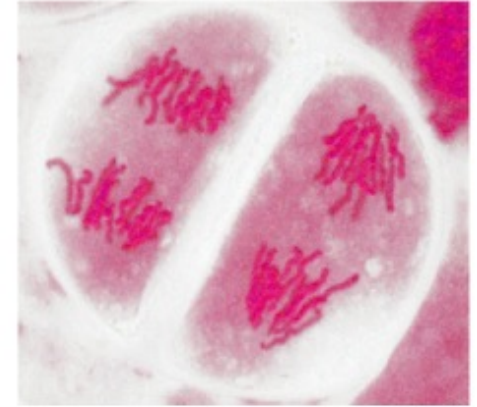
7 In seguito a una breve interfase, nel corso della quale il DNA non è stato duplicato, i cromosomi si condensano nuovamente (intercinesi).

Metafase II



8 I cinetocori dei cromatidi appaiati si allineano in corrispondenza del piano equatoriale di ciascuna delle due cellule.

Anafase II

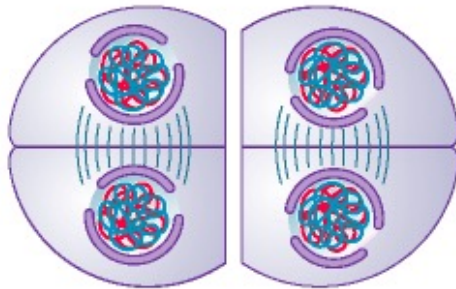
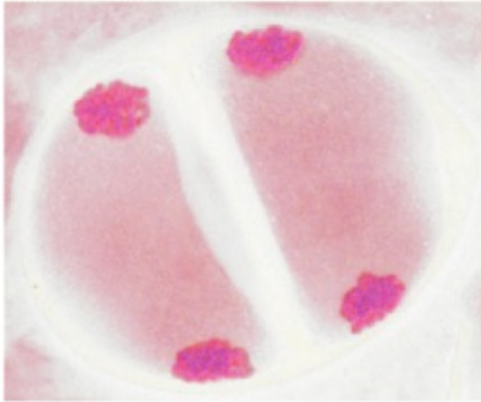


9 I cromosomi si raggruppano a formare due nuclei e il citoplasma si divide.

FASI DELLA MEIOSI

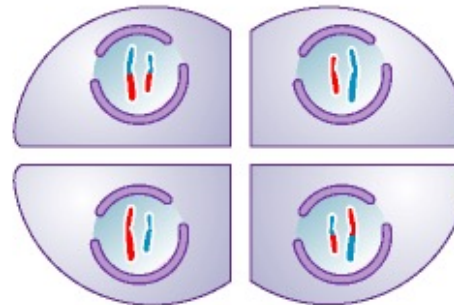
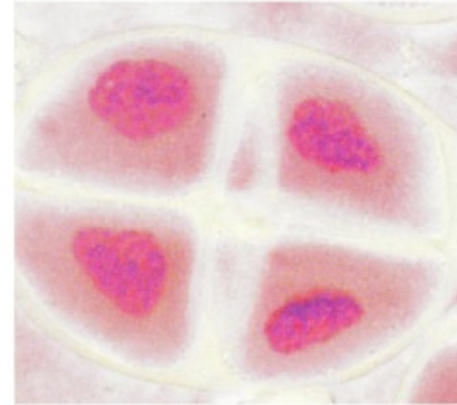
MEIOSI II

Telofase II



10 I cromosomi si raggruppano in nuclei e le cellule si dividono.

Prodotti



11 Ciascuna delle quattro cellule è provvista di un nucleo contenente un numero aploide di cromosomi.

MEIOSI IL CROSSING OVER

Durante la Profase della I divisione meiotica avvengono i crossing over: i cromosomi omologhi si appaiano e si scambiano dei segmenti di DNA per ricombinazione

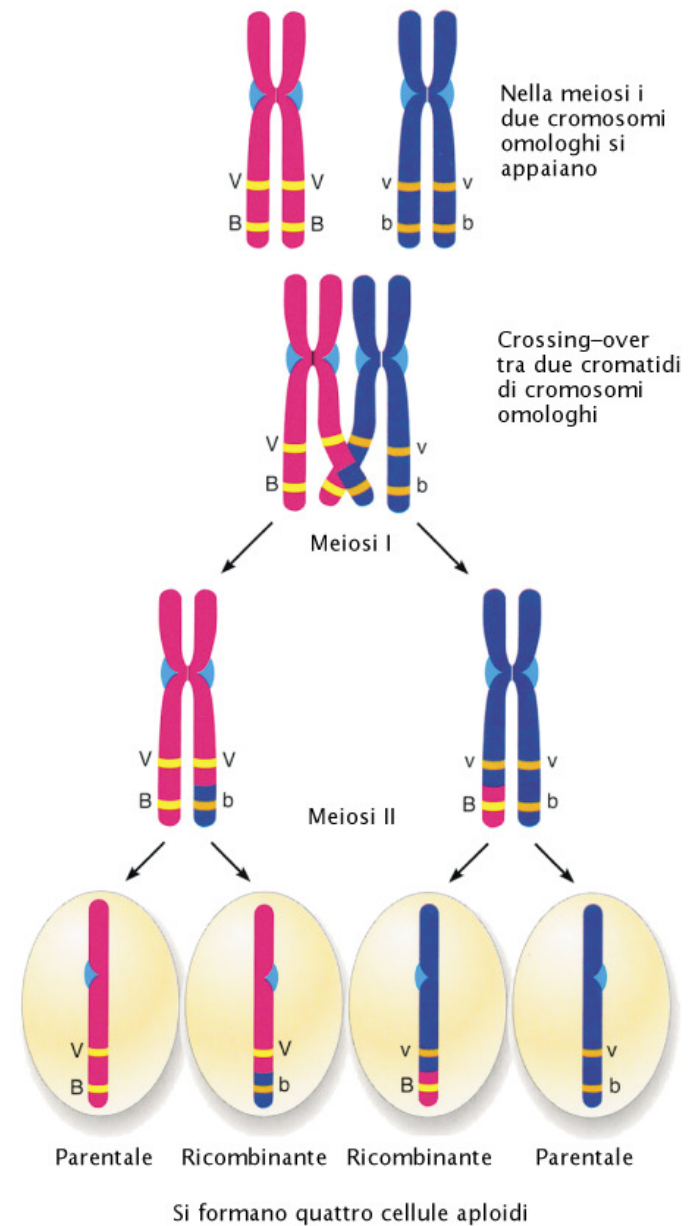
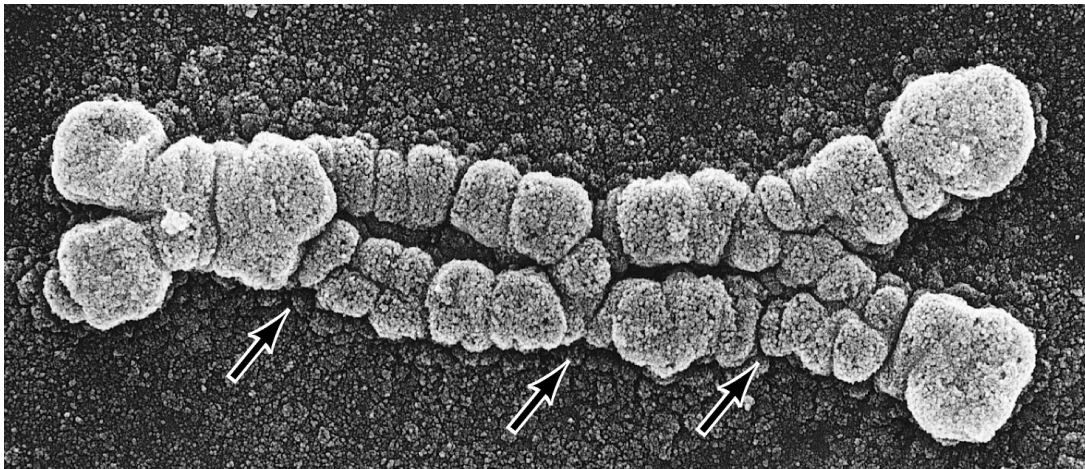
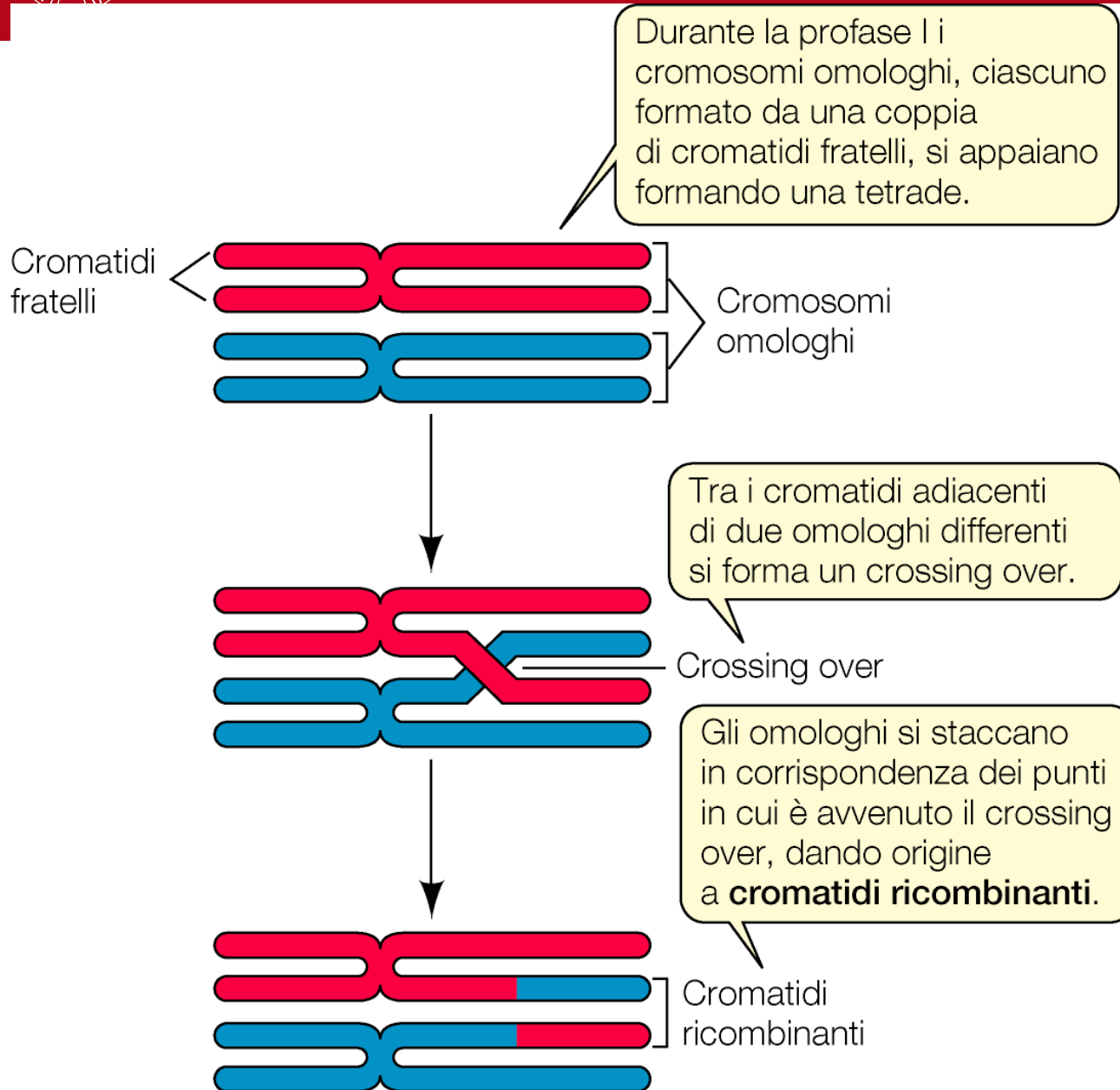


Figura 10-11 Il crossing-over. Lo scambio di segmenti tra cromatidi di cromosomi omologhi permette la ricombinazione di geni associati. I geni che occupano loci distanti su un cromosoma hanno maggiori probabilità di essere separati da un crossing-over rispetto a quelli che si trovano in loci vicini.



MEIOSI – IL CROSSING OVER



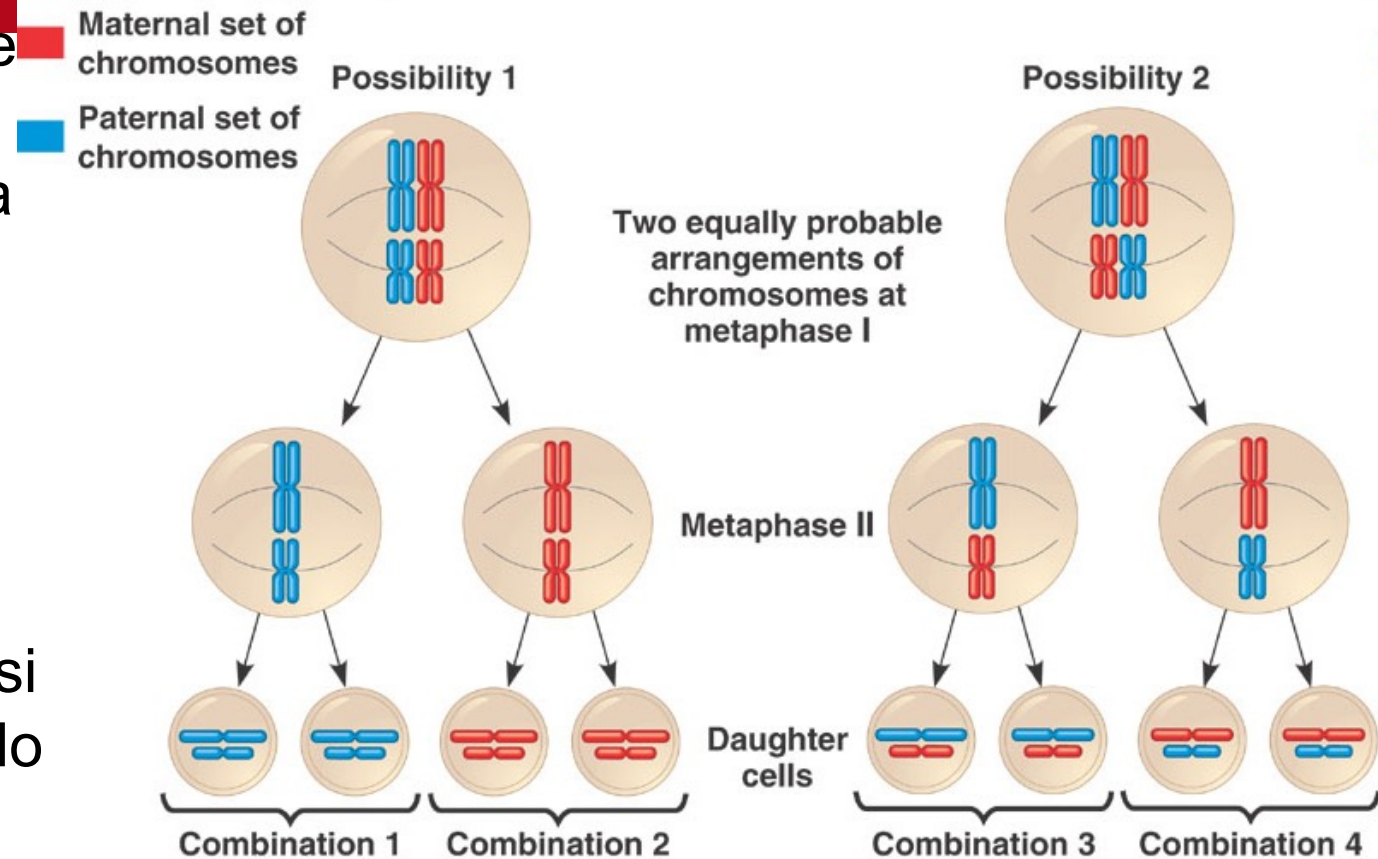
MEIOSI – ASSORTIMENTO INDIPENDENTE

- Durante l'Anafase della I divisione meiotica avviene la separazione dei cromosomi omologhi, ciascuno formato da due cromatidi

- Cromosomi diversi si separano in modo indipendente

- Si hanno così $2^N = 2^{23}$ più di 8 milioni di possibili combinazioni cromosomiche e di tipi di gameti che possono essere prodotti a partire da una specifica cellula

➤ Crossing over + assortimento indipendente → Variabilità genetica



LE RAGIONI DELLA VARIABILITA' GENETICA



LA RIPRODUZIONE SESSUATA GENERA VARIABILITA' GENETICA

- CROSSING OVER

→ cromosomi ricombinanti

- ASSORTIMENTO INDIPENDENTE DEI CROMOSOMI NEI GAMETI

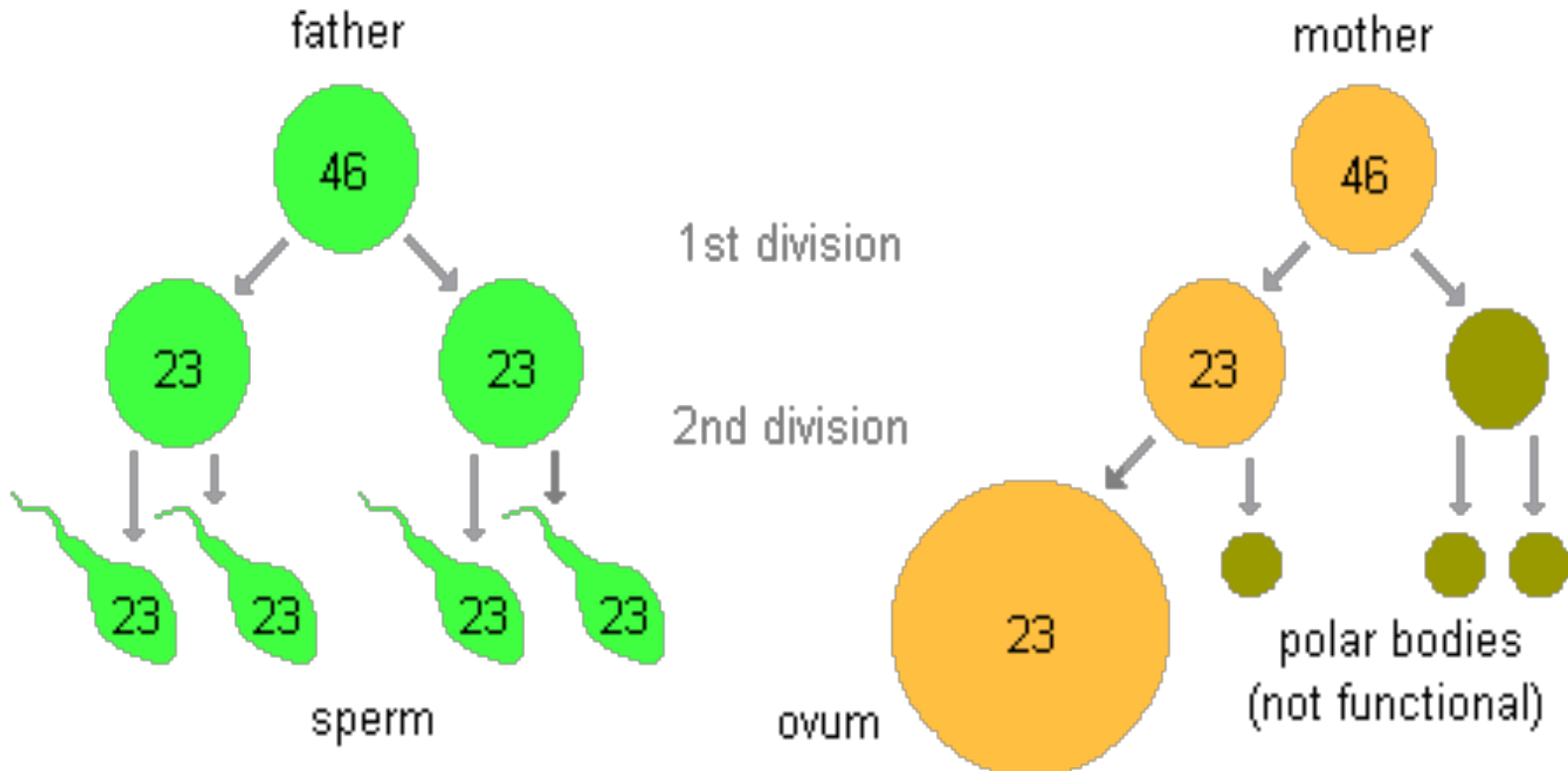
→ 8 milioni di possibili gameti diversi a partire da una singola cellula progenitrice

- FECONDAZIONE CASUALE

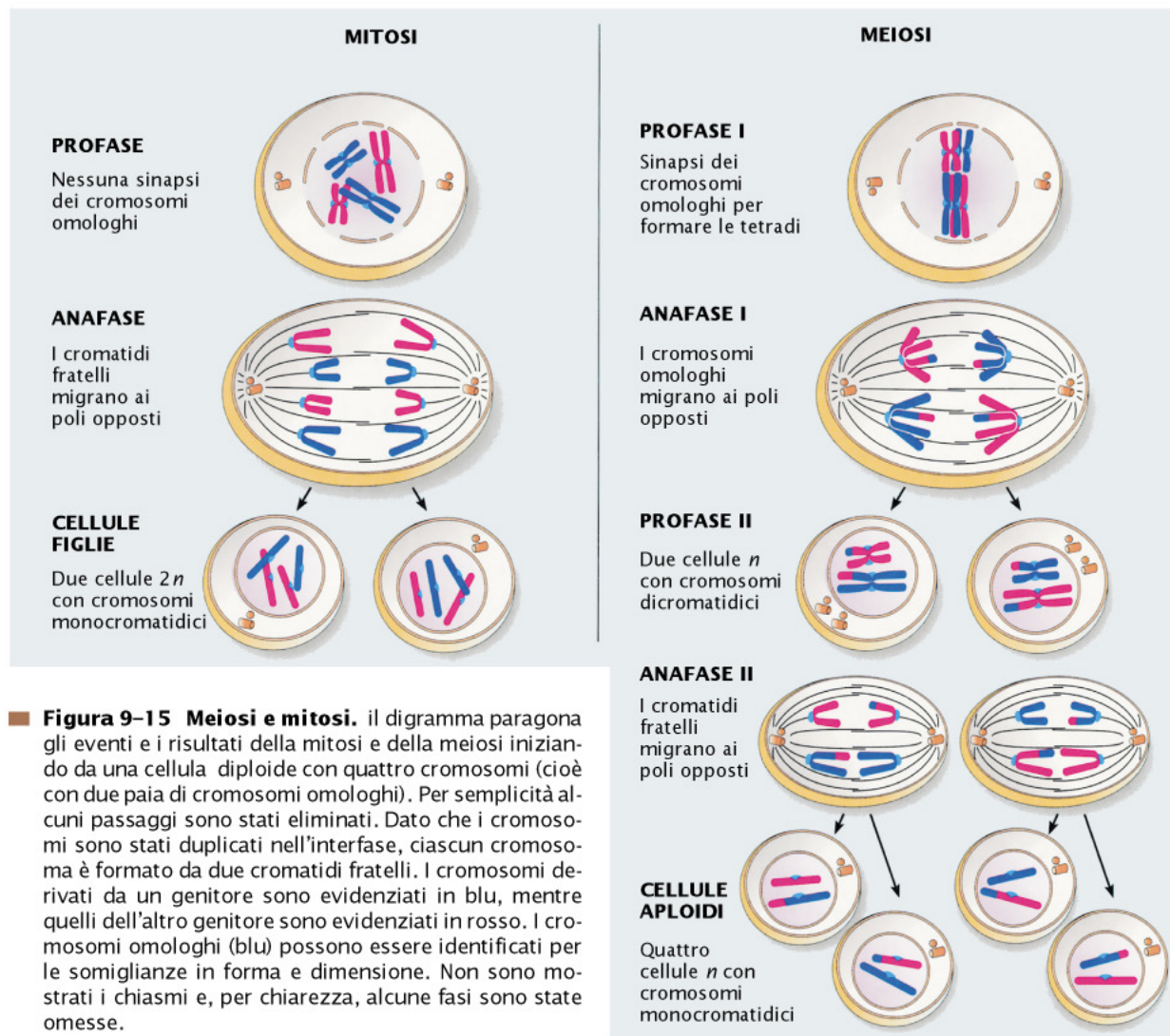
→ 8 milioni x 8 milioni = 70 miliardi di combinazioni !

Produzione dei gameti

- **Spermatogenesi**
 - Produzione degli spermatozoi
- **Oogenesi**
 - Produzione delle cellule uovo



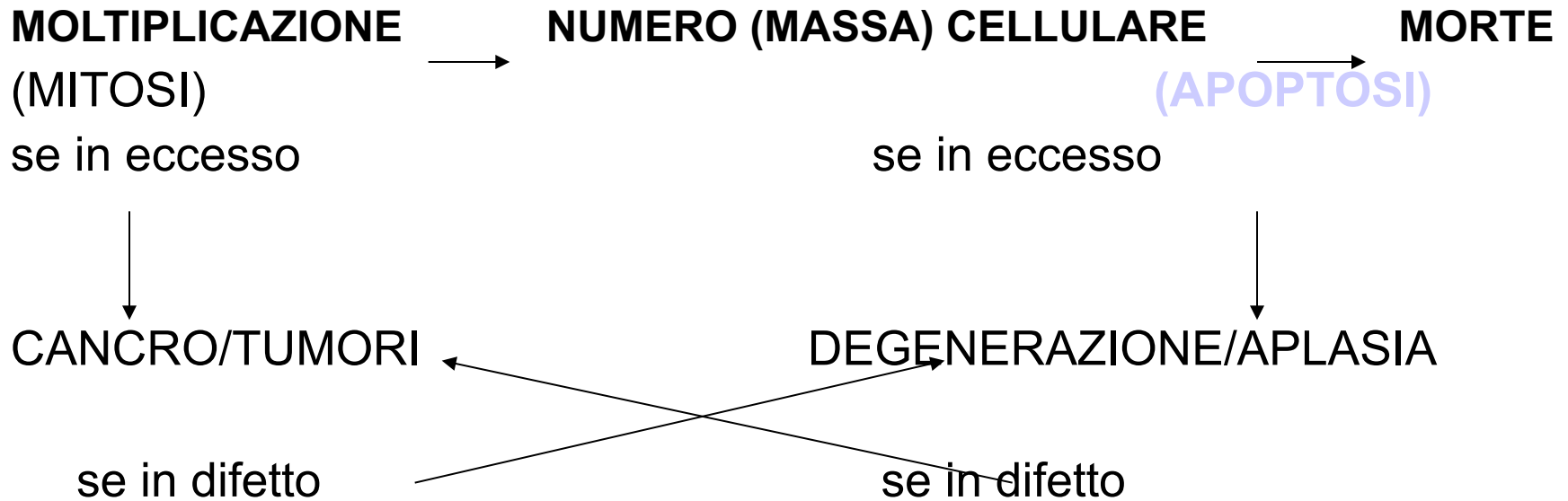
MITOSI vs MEIOSI



■ **Figura 9–15 Meiosi e mitosi.** il digramma paragona gli eventi e i risultati della mitosi e della meiosi iniziando da una cellula diploide con quattro cromosomi (cioè con due paia di cromosomi omologhi). Per semplicità alcuni passaggi sono stati eliminati. Dato che i cromosomi sono stati duplicati nell'interfase, ciascun cromosoma è formato da due cromatidi fratelli. I cromosomi derivati da un genitore sono evidenziati in blu, mentre quelli dell'altro genitore sono evidenziati in rosso. I cromosomi omologhi (blu) possono essere identificati per le somiglianze in forma e dimensione. Non sono mostrati i chiasmi e, per chiarezza, alcune fasi sono state omesse.

OMEOSTASI CELLULARE E APOPTOSI

L'omeostasi cellulare è frutto di un sottile equilibrio, finemente regolato, tra proliferazione e morte cellulare



Molte cellule sembrano contenere nel genoma un programma di suicidio, la cui soppressione è indispensabile per la continua sopravvivenza

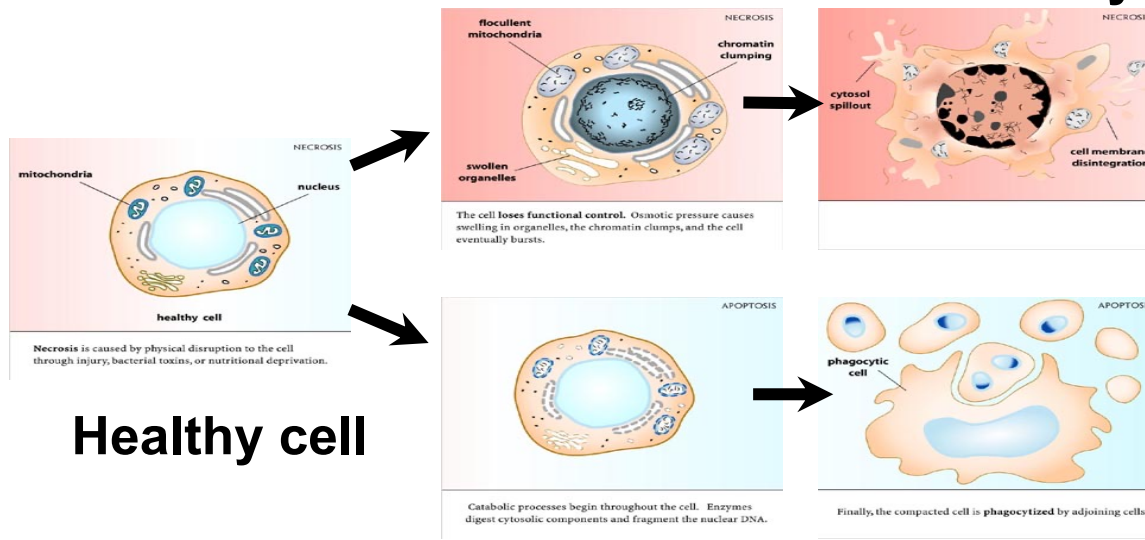
La soppressione del programma di suicidio si attua attraverso fattori e segnali esterni (fattori di sopravvivenza, attacco al substrato, ecc.) che determinano un **controllo sociale** delle cellule

Apoptosis

- Tightly regulated and controlled
- Active participation of cellular components
- Follows a specific ordered pattern of events
- No leakage of cellular contents
- No inflammation
- Induced by cell signaling or slight damage to the cell

Necrosis

- Not regulated or controlled
- Passive process
- Cell swells and disintegrates in a disordered manner
- Rupture of cell membrane results in the leakage of cellular contents into extracellular space
- Associated with Inflammation
- Induced by massive cellular injury



APOPTOSI: morte cellulare programmata o “suicidio cellulare”

È una modalità di morte cellulare “attiva”, tipica di cellule di organismi pluricellulari

È una forma di “suicidio altruista”: spesso la cellula “si sacrifica” per il bene dell’intero organismo

Le modalità della morte sono finalizzate a evitare l’instaurarsi di fenomeni di INFIAMMAZIONE e di AUTOIMMUNITÀ

Il fatto che non dia luogo a fenomeni di infiammazione fa sì che la morte cellulare non sia avvertita dall’organismo (morte indolore)