

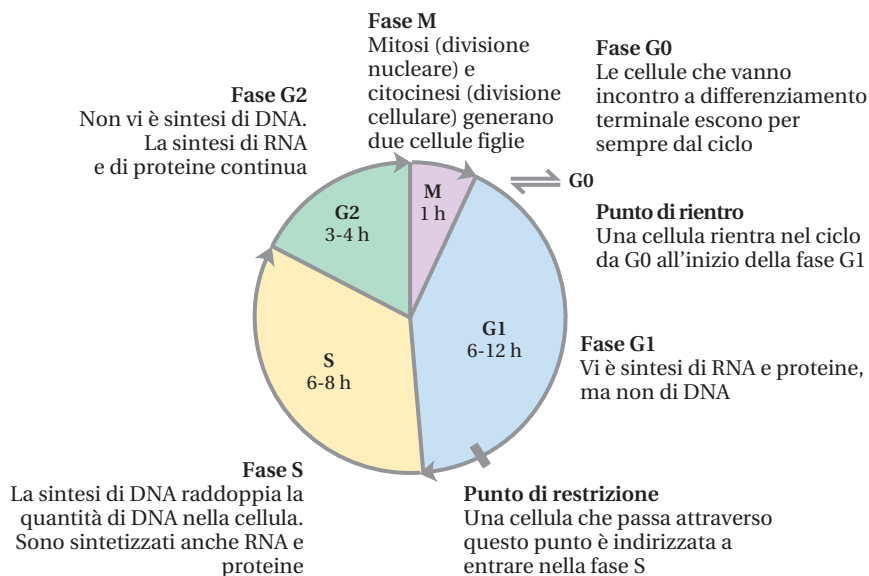
# Il ciclo cellulare e la sua regolazione

Con **ciclo cellulare** si indica il complesso degli eventi molecolari che portano una cellula a dividersi in due cellule geneticamente identiche attraverso il processo della *mitosi*. Sebbene sia continuo, il processo può essere suddiviso in una serie di fasi ognuna delle quali presenta caratteristiche peculiari pur continuandosi nella successiva. Il ciclo cellulare di una tipica cellula eucariotica in coltura ha una durata di circa 24 ore e le sue fasi sono indicate come mitosi (M), latenza 1 (G1, dall'inglese *gap1*), sintesi (S) e latenza 2 (G2). Cellule vitali e metabolicamente attive che si trovano in una condizione quiescente per quanto riguarda la divisione mitotica (non proliferativa) e quindi al di fuori del ciclo cellulare sono dette in fase G0 (**figura 1**).

Subito dopo essere stata prodotta per mitosi, una cellula va incontro a una fase (G1) in cui apparentemente non accade niente di rilevante. In realtà in questa fase la cellula completa il proprio corredo di RNA e proteine, ridotto rispetto a quello presente nella cellula precursore prima che questa andasse incontro alla divisione. Al termine della fase G1 una cellula può «scegliere» se proseguire nel ciclo oppure entrare in una fase quiescente (G0) di durata variabile da ore a giorni all'intera vita cellulare, a seconda del tipo di cellula. Se pro-

segue nel ciclo, terminata la fase G1, la cellula è pronta a iniziare la duplicazione del DNA passando nella fase S. In questa fase, oltre a sintetizzare il proprio DNA la cellula continua anche a produrre quantità significative di RNA e proteine. Nella fase G2 la cellula continua a sintetizzare proteine e va incontro a un rilevante aumento di volume, che quasi raddoppia. Al termine di questa fase la cellula è pronta a iniziare il processo di divisione entrando nella fase M. Durante la fase M si rompe l'involucro nucleare, si forma il fuso mitotico e i cromosomi, ognuno dei quali è stato duplicato, dopo essersi raccolti sullo stesso piano (piastra mitotica), vengono tirati verso parti opposte della cellula in modo da costituire due nuovi set completi. A questo punto si forma attorno a ogni set di cromosomi una nuova membrana nucleare, mentre una strozzatura sempre più profonda del citoplasma finisce per dividere la cellula nelle due cellule figlie, ognuna delle quali sarà fornita di un corredo cromosomico completo e identico a quello della cellula madre.

È evidente anche da questa breve descrizione che il ciclo cellulare richiede il coordinamento spazio-temporale di numerose differenti attività della cellula. Inoltre, altre attività devono indurre la cellula a di-



**Figura 1** Le fasi del ciclo cellulare di una tipica cellula eucariotica in fase proliferativa con le sue principali caratteristiche peculiari. La durata di ognuna delle fasi può variare in cellule di tipo diverso.

vidersi oppure a non dividersi, a seconda del momento funzionale e/o del livello di differenziamento raggiunto. Per esempio, di norma le cellule che hanno raggiunto uno stato differenziato terminale (per esempio, cellule nervose o muscolari) cessano di replicarsi ed entrano in fase G0 rispondendo a specifici stimoli. Tuttavia anche le cellule differenziate, una volta sottoposte a stimoli diversi, possono perdere in parte il loro stato differenziato ed entrare nuovamente nel ciclo replicativo, passando dalla fase G0 alla fase G1. Questo è ciò che accade quando una cellula differenziata dell'organismo si trasforma in una cellula tumorale capace di dividersi in modo non più controllato oppure quando, attraverso trattamenti appropriati *in vitro*, viene fatta tornare in una condizione proliferativa non differenziata (staminalità) che può nuovamente differenziarsi in tipi cellulari specifici. Per tutti questi motivi il controllo del ciclo cellulare è una funzione di fondamentale importanza per qualsiasi organismo, e la sua conoscenza approfondita può aprire la strada a interventi mirati alla lotta contro il cancro e contro numerose patologie degenerative.

I processi di fosforilazione/defosforilazione di proteine catalizzati da specifiche cinasi e fosfatasi, oltre a controllare il metabolismo cellulare ed essere alla base del meccanismo d'azione degli ormoni hanno anche un ruolo di fondamentale importanza nel regolare lo stato di proliferazione o quiescenza di una cellula; essi appaiono universalmente presenti negli eucarioti, in cui assicurano il blocco del ciclo cellulare oppure il passaggio ordinato da una fase all'altra del ciclo stesso.

I tempi e la successione delle varie fasi del ciclo cellulare sono regolati da una famiglia di proteina cinasi, a loro volta regolate da segnali extracellulari che permettono alla cellula di adattare il proprio stato proliferativo alle condizioni esterne, per esempio del tessuto in cui si trova. Questi enzimi sono costituiti da una subunità regolatrice (che prende il nome di **ciclina**) e da una subunità catalitica che prende il nome di **proteina cinasi ciclina-dipendente** (CDK). Le CDK sono inattive in assenza della subunità ciclina e divengono attive solo nelle condizioni in cui questa si lega alla subunità catalitica. Nelle cellule ani-

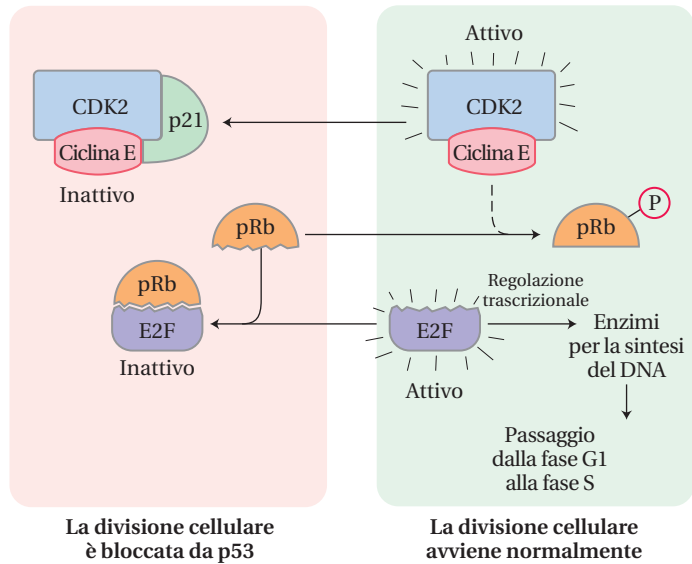
mali sono note almeno dieci diverse cicline e almeno otto diverse CDK, che agiscono in varie combinazioni in momenti particolari del ciclo cellulare fosforilando, e quindi attivando o inattivando, specifiche proteine che svolgono funzioni particolari nelle varie fasi del ciclo. Accanto a questi enzimi, specifiche proteina fosfatasi, defosforilando le proteine fosforilate, le riportano alla condizione funzionale di partenza. Per esempio, una CDK fosforila il *complesso actomiosinico* intracellulare causando la dissociazione di questo, che perde pertanto la capacità contrattile. Il complesso actomiosinico, attraverso la sua contrazione, favorisce la separazione in due parti uguali della cellula in divisione; pertanto la sua fosforilazione impedisce alla cellula di dividersi correttamente, mentre la sua defosforilazione restituisce alla cellula tale capacità. Un'altra CDK fosforila la *proteina del retinoblastoma* (pRB) che, in forma non fosforilata, arresta la divisione cellulare in presenza di danni al DNA legandosi a uno specifico fattore di trascrizione attivo su geni che codificano enzimi coinvolti nella sintesi del DNA. La fosforilazione di pRB ne impedisce l'associazione con il fattore di trascrizione e quindi mantiene la cellula in stato proliferativo (figura 2 a pagina seguente).

Nelle cellule in divisione l'attività dei vari tipi di CDK mostra notevoli oscillazioni. Queste variazioni di attività sono causate da quattro diversi tipi di regolazione dell'attività di questi enzimi:

- fosforilazione/defosforilazione
- degradazione controllata della subunità ciclina
- sintesi controllata di CDK e cicline
- azione di specifiche proteine che inibiscono le CDK

Il primo meccanismo, spesso innescato dalla presenza di danni sul DNA, richiede l'intervento di specifiche cinasi che fosforilano la subunità CDK a livello di specifici residui di tirosina con effetti opposti sull'attività e di specifiche fosfoproteina fosfatasi che riportano le CDK nella condizione di partenza.

Il secondo meccanismo prevede la degradazione controllata di specifiche cicline



**Figura 2** Quando, in seguito a un danno al DNA, pRb è fosforilata dal complesso CDK2-ciclina E, essa si dissocia dal complesso con uno specifico fattore di trascrizione (E2F), rendendolo attivo. E2F favorisce la trascrizione di geni i cui prodotti sono coinvolti nel passaggio dalla fase G1 alla fase S. La defosforilazione di pRb inverte questi effetti bloccando il passaggio dalla fase G1 alla fase S fino a quando il DNA non è stato riparato.

(per esempio, A e B) da parte di un complesso proteolitico cellulare noto come *proteasoma*.

Il terzo meccanismo richiede l'intervento di specifici fattori di trascrizione (per esempio, E2F) che favoriscono la trascrizione dei geni che codificano specifiche cicline e CDK. A sua volta, la trascrizione del gene per E2F è controllata da specifici stimoli extracellulari come quelli rappresentati da *fat-*

*tori di crescita* o *induttori della divisione cellulare (citochine)*.

Il quarto meccanismo è legato alla presenza di specifici inibitori delle CDK capaci di legarsi a queste inattivandole. L'insieme di questi quattro meccanismi di controllo modula la presenza e l'attività di specifici complessi CDK-ciclina che determineranno lo stato proliferativo o di riposo, temporaneo o permanente, di una cellula.