

Corso di Differenziamento Cellulare

**Nuove regolazioni della
morte cellulare programmata**

L' APOPTOSI

MORTE CELLULARE PROGRAMMATA

E' un meccanismo importante per:

- ❑ Il corretto sviluppo
- ❑ L' omeostasi tissutale
- ❑ Come risposta cellulare a stress o patogeni

Apoptosi

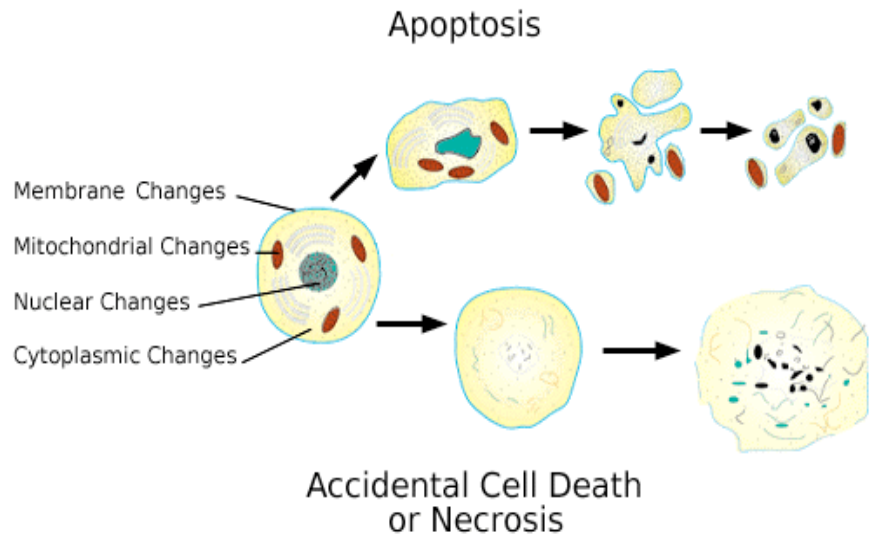
Morte cellulare programmata

- ✓ Perdita dei contatti cellulari
- ✓ Condensazione citoplasmatica e riduzione del volume cellulare
- ✓ Permeabilità normale della membrana
- ✓ Cromatina condensata in tipici aggregati granulari
- ✓ Frammentazione tipica della cromatina
- ✓ Frammentazione della cellula in corpi apoptotici senza rilascio di citoplasma
- ✓ Esposizione della fosfatidilserina
- ✓ Infiammazione assente

Necrosi

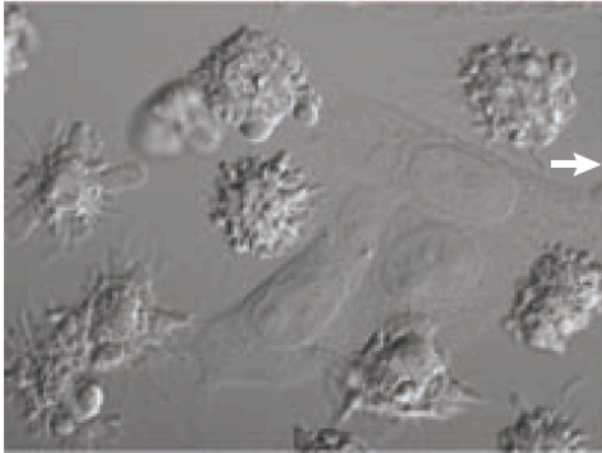
Morte cellulare incontrollata

- Rigonfiamento cellulare e di tutti i compartimenti
- Permeabilità alterata della membrana
- Lisi cellulare con rilascio di enzimi lisosomiali nel fluido extracellulare
- Infiammazione



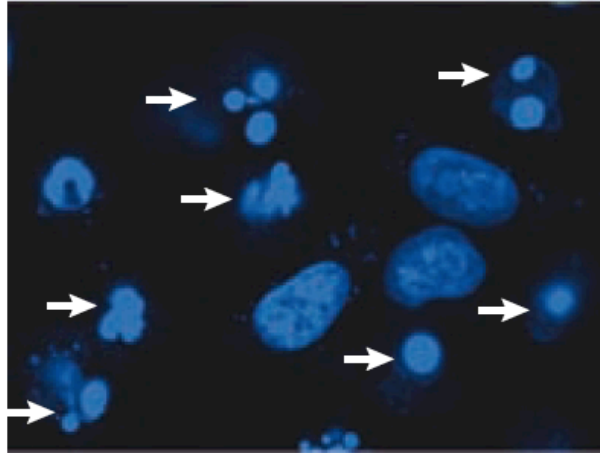
Cellule

Phase contrast

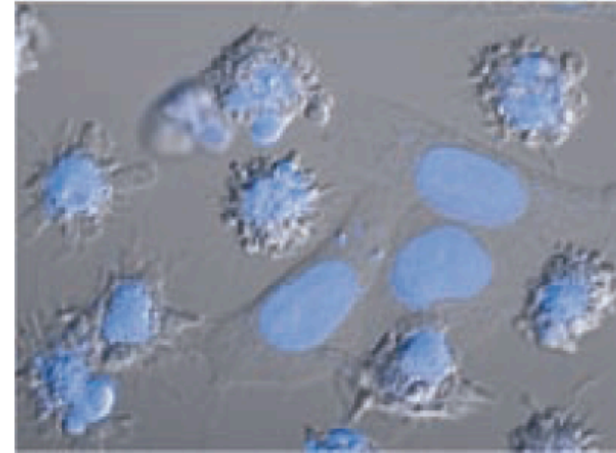


Nuclei

Hoechst



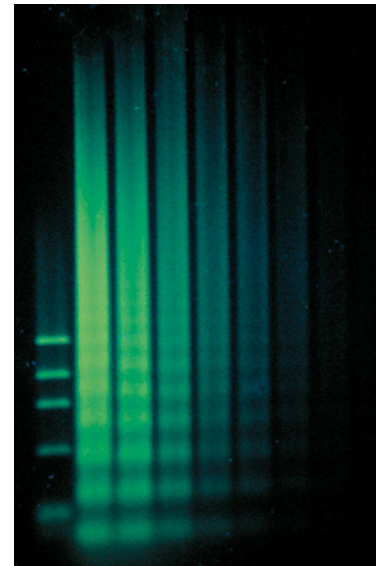
Merge



From Taylor *et al.*, 2008

DNA

La cromatina si frammenta
con un pattern tipico



L'APOPTOSI può essere indotta da:

- Assenza di fattori di crescita
- Danno al DNA (causato da radiazioni, sostanze chimiche, ROS)
- Legame ligando-recettore

Quali sono le vie di segnalazione
dell'*APOPTOSI*?

VIA ESTRINSECA, mediata dai recettori
di morte sulla membrana esterna

VIA INTRINSECA, mediata dal
mitocondrio

Fas
TNFR1

DR3

Trail-R1 (DR4)

Trail-R2 (DR5)

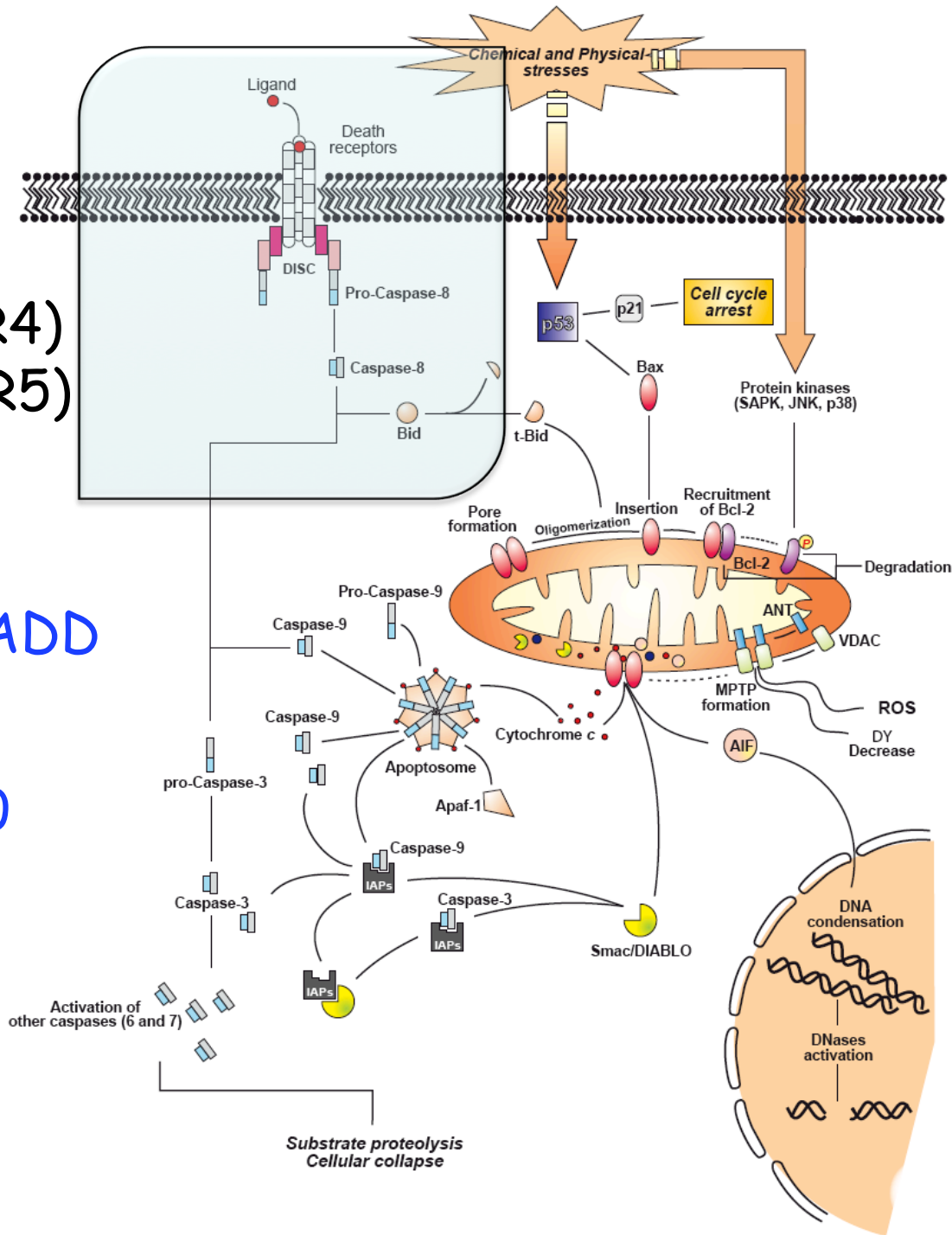
DR6

+

FADD o TRADD

+

Casp-8 o -10



Proteine
Famiglia Bcl2

+

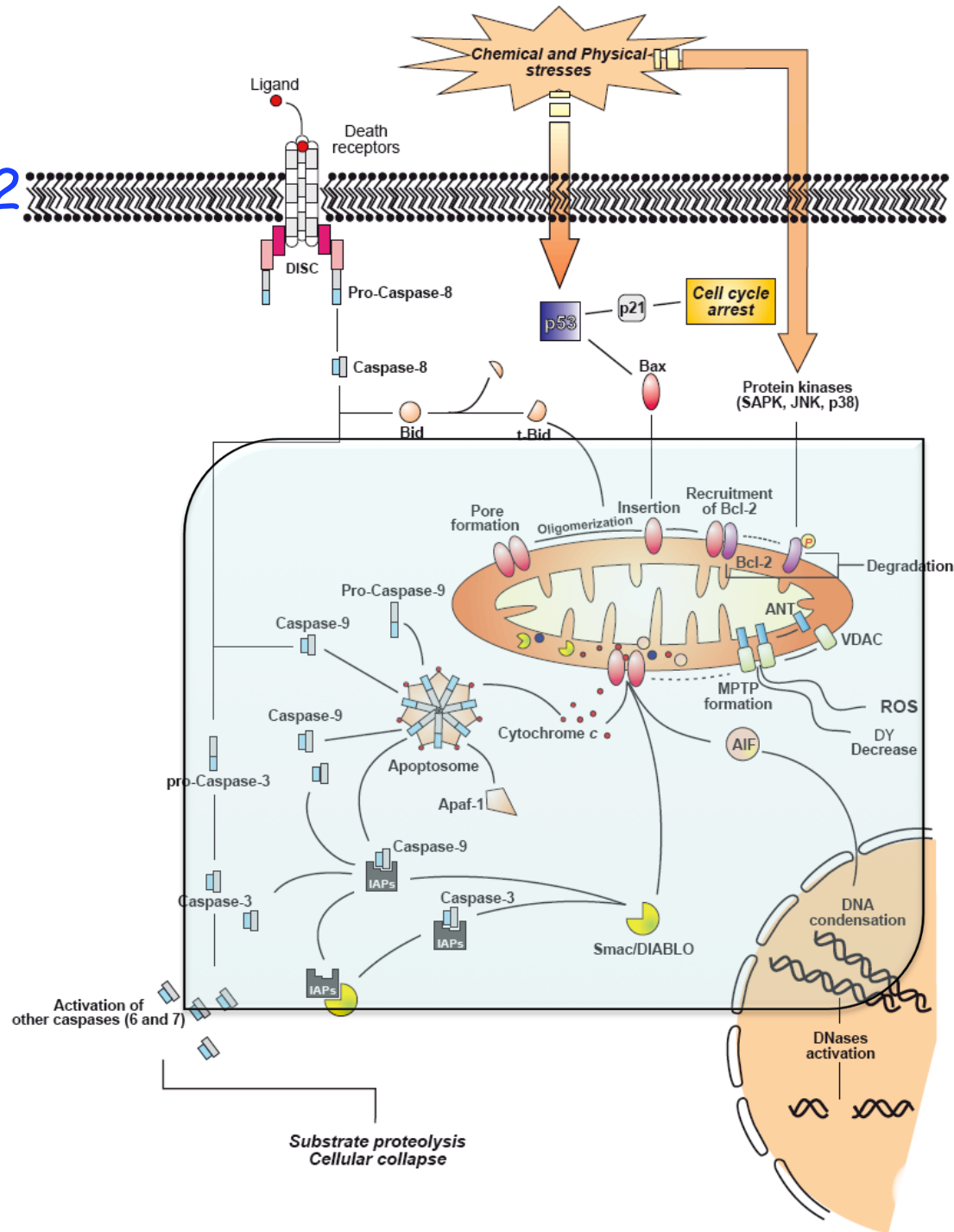
Cyt c

+

Apaf1/ATP

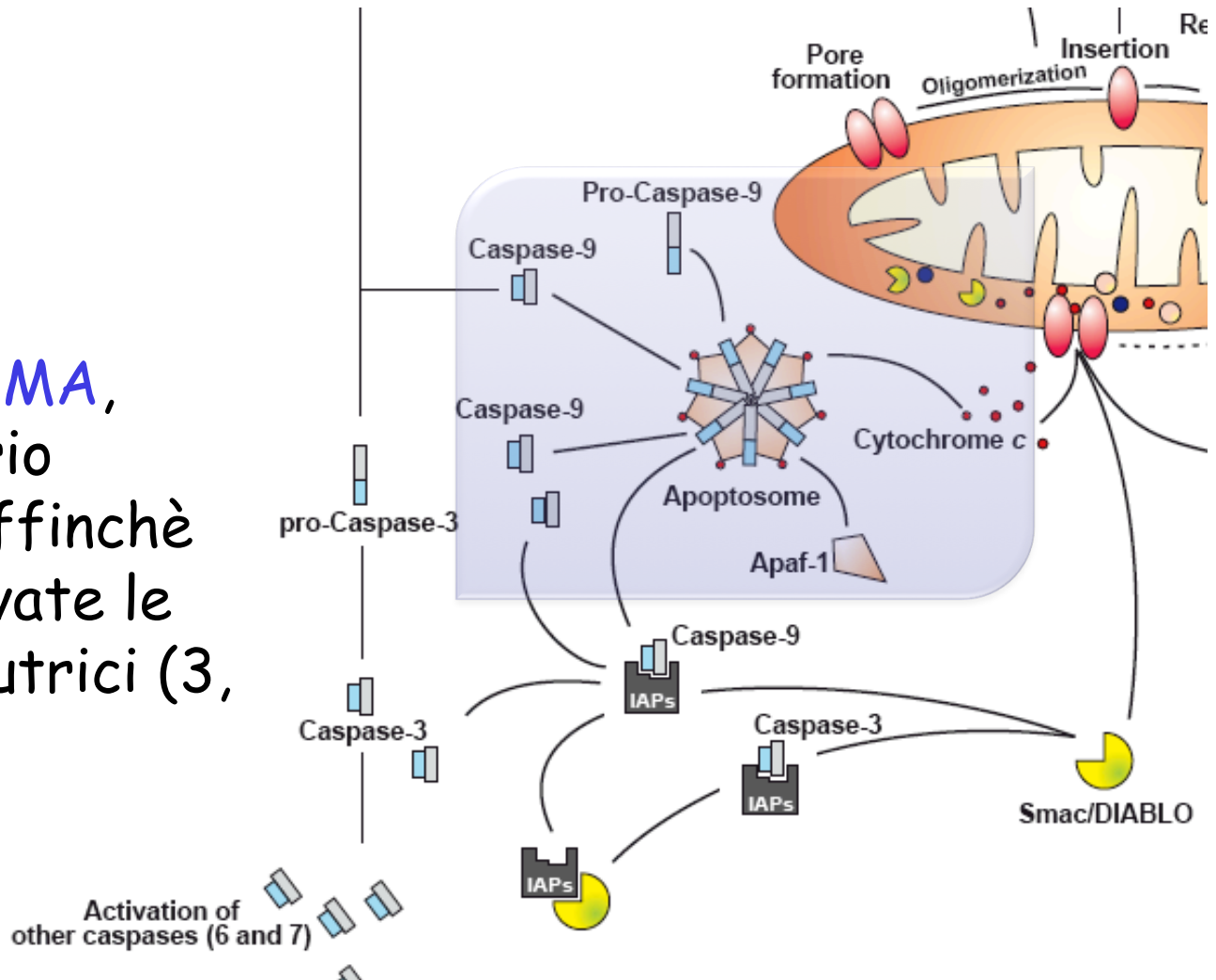
+

Casp-9

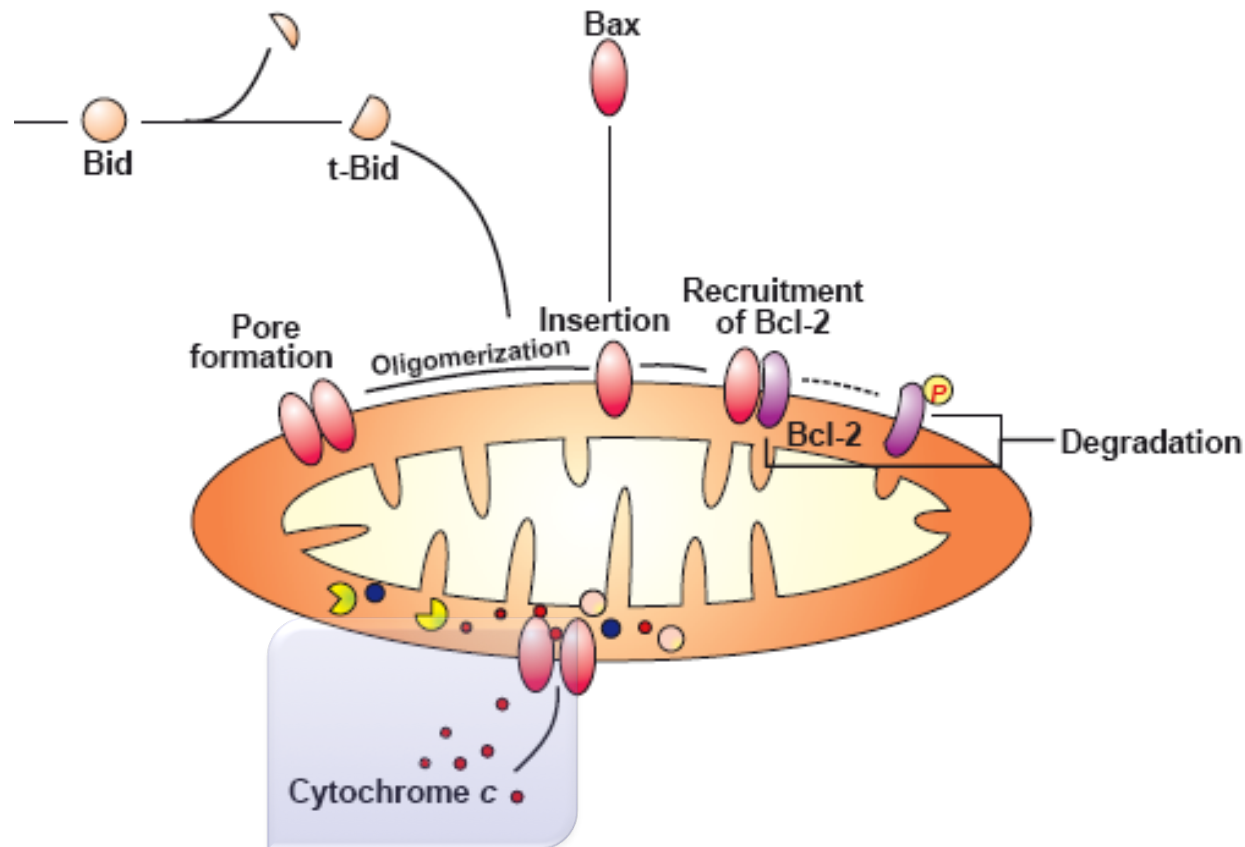


Apaf1-ATP/
citocromo c/
Caspasi 9

formano
l'**APOPTOSOMA**,
un macchinario
necessario affinché
vengano attivate le
caspasi esecutrici (3,
6 e 7)



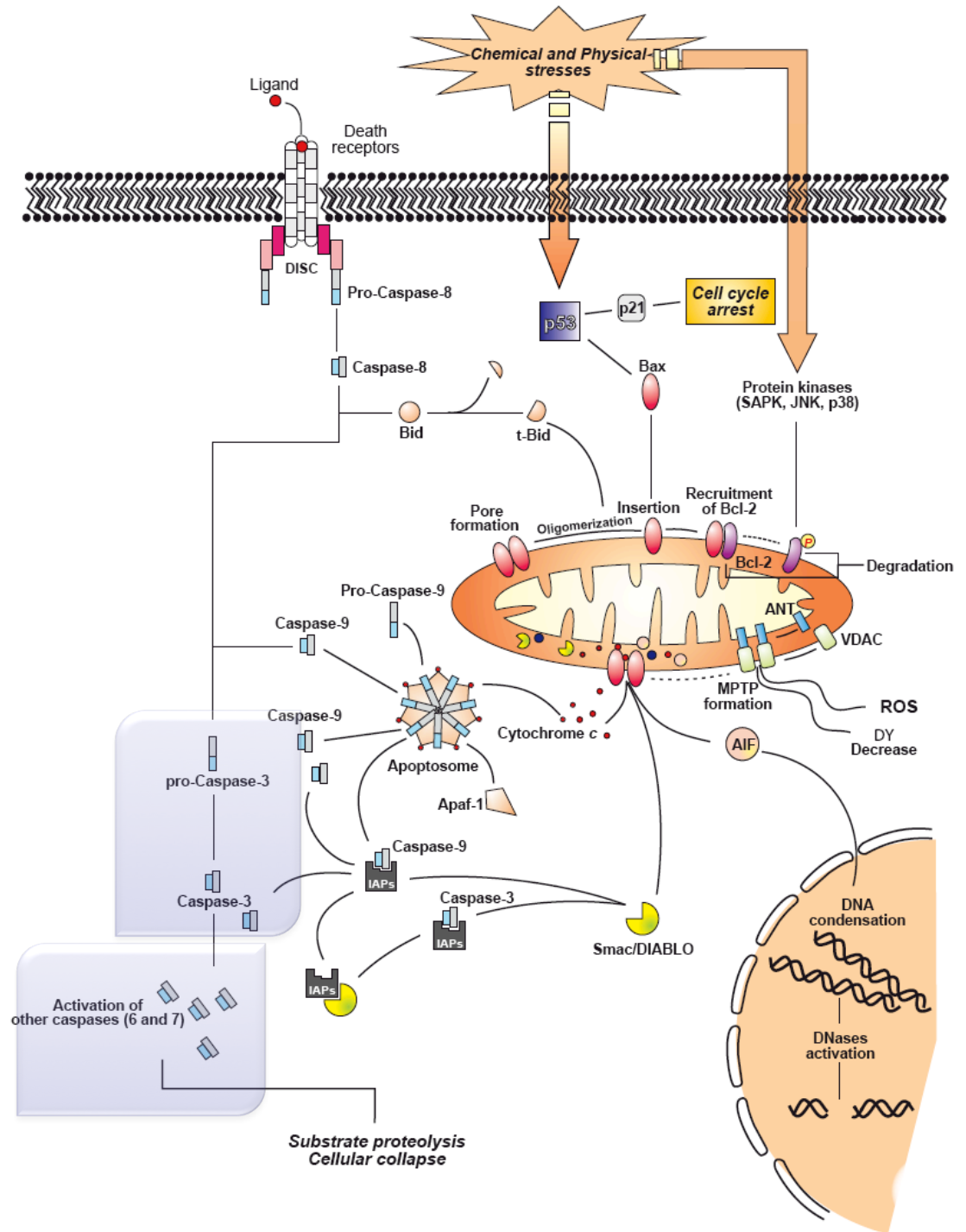
Le proteine della **famiglia di Bcl-2** controllano la permeabilità mitocondriale e il **rilascio di citocromo c**

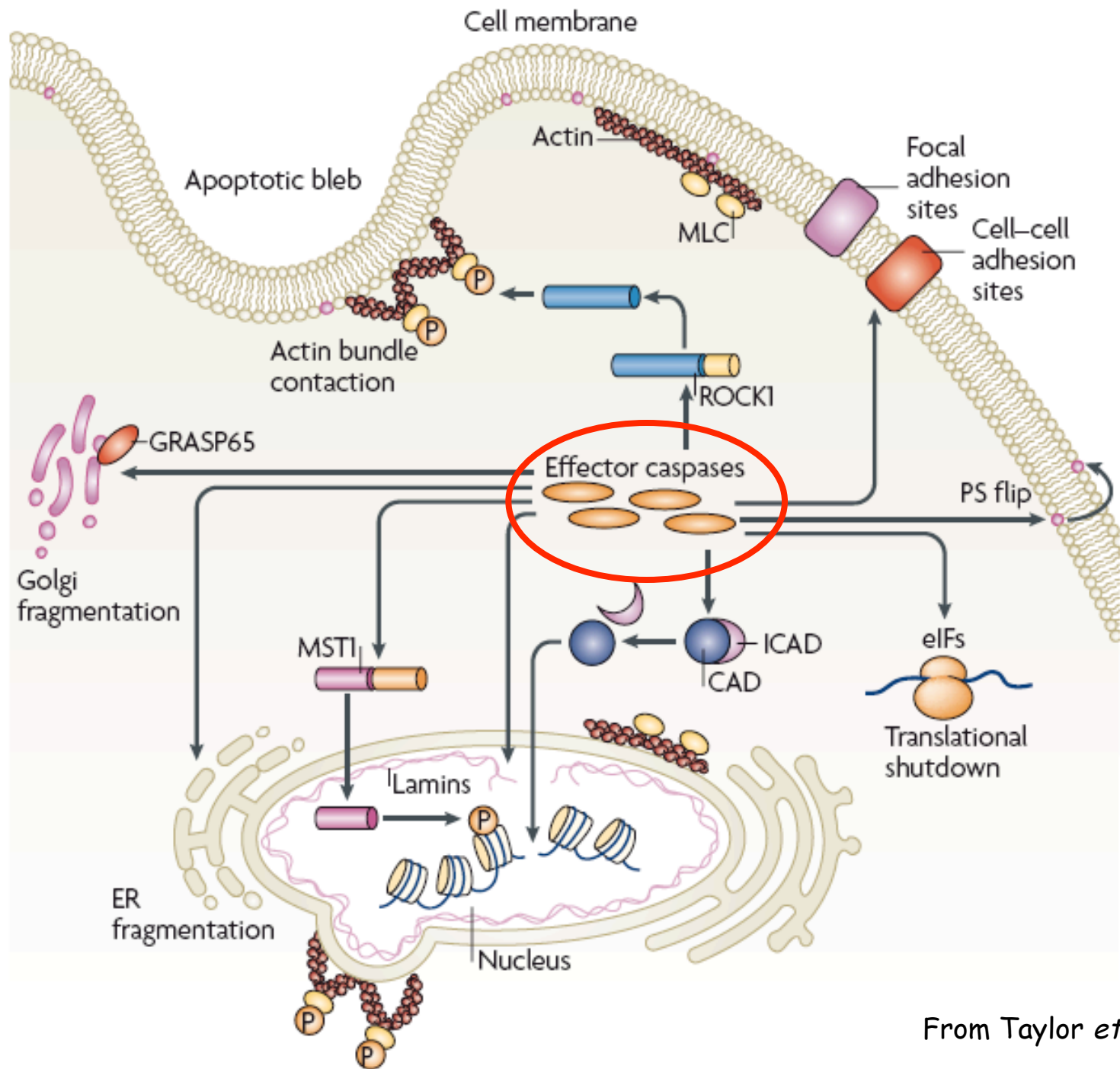


CASPASI ESECUTRICI:

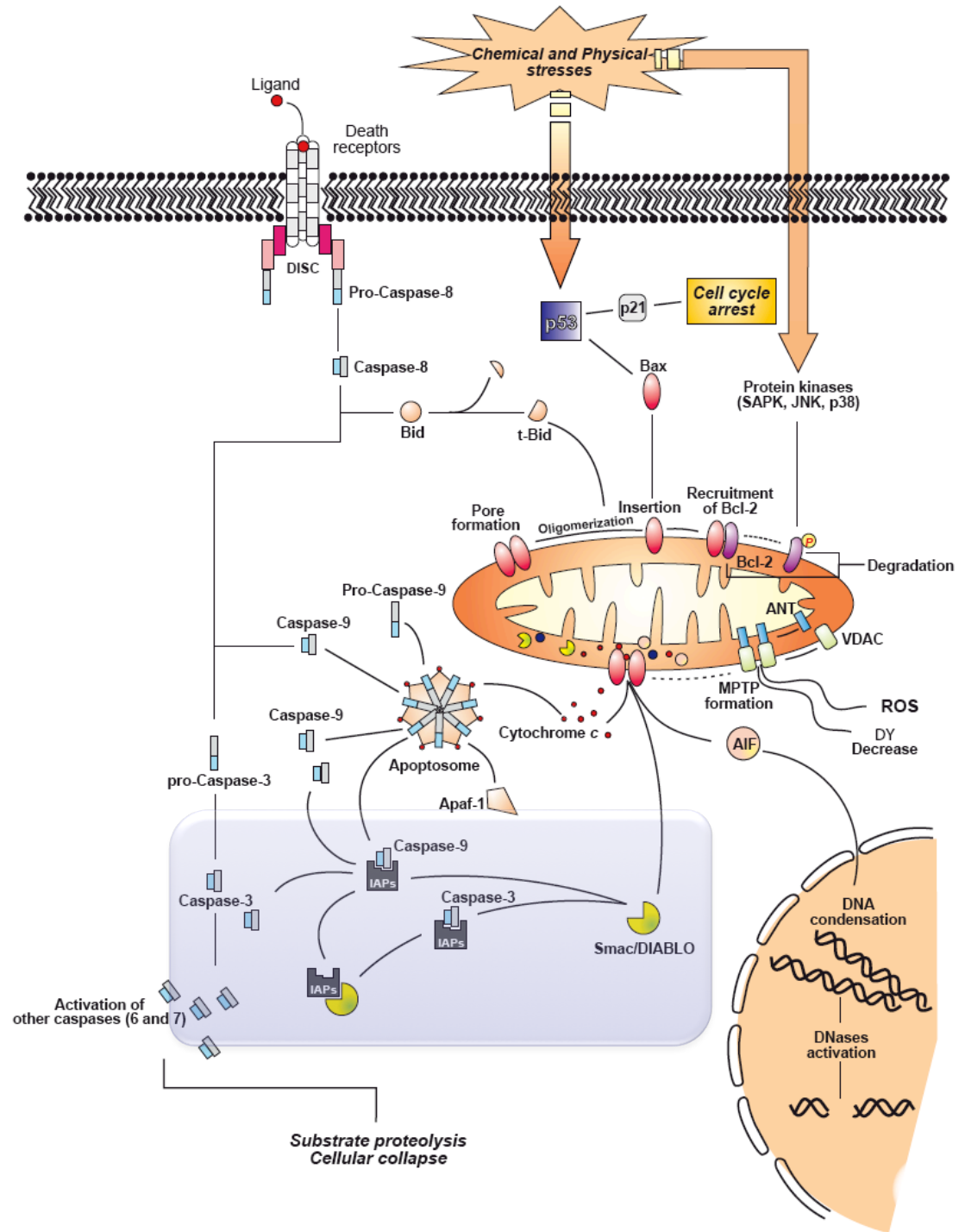
Caspasi 3, 6, 7 in
entrambe le vie
apoptotiche

WB o Saggio
dell'attività per
valutare l'attivazione e
quindi il taglio della caspasi





Via apoptotica
mitocondriale
regolata dalle IAPs
(inibitori delle
caspasi) e da
Smac/DIABLO
(inibitori delle
IAPs)



Apoptosi nello sviluppo

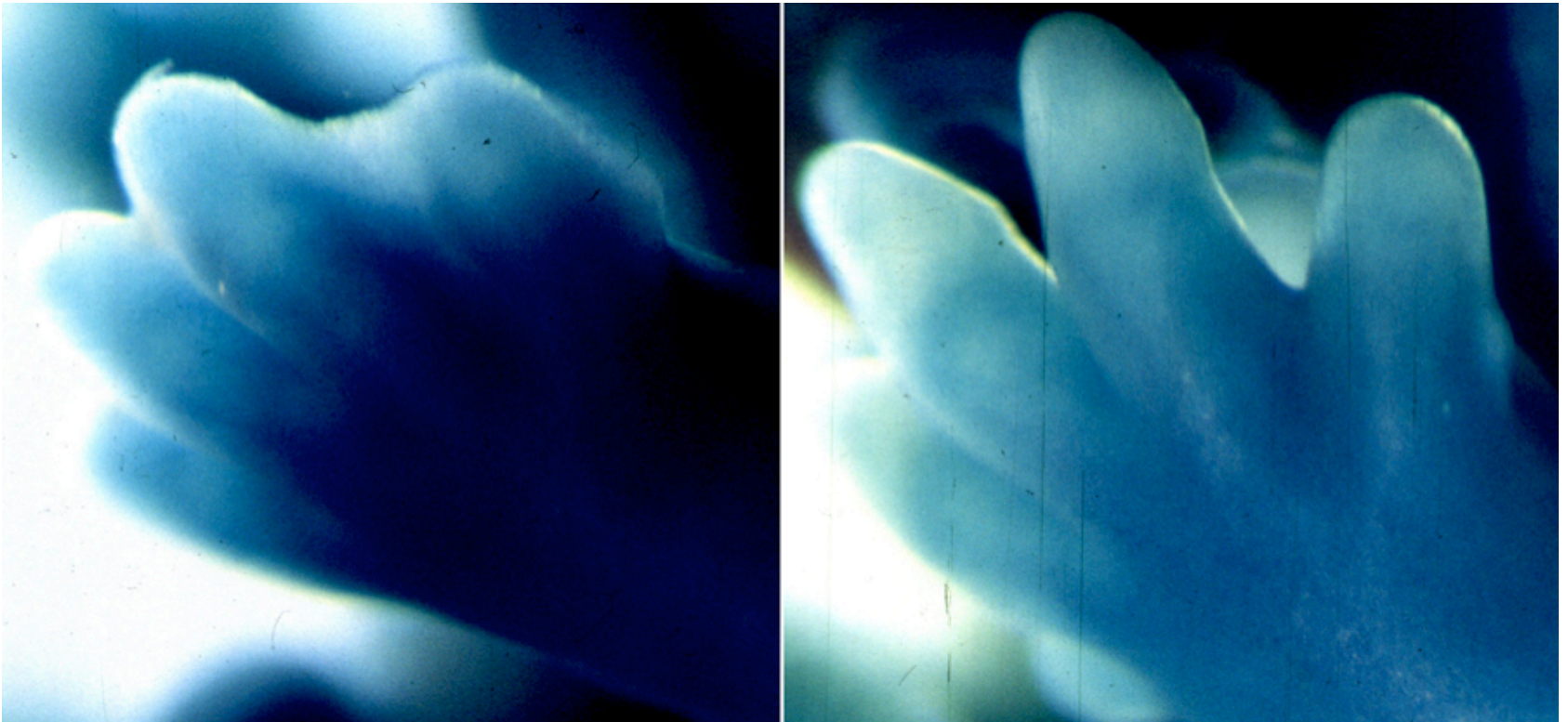
Knock-out e transgenici hanno aiutato a capire
in quali tessuti uno specifico gene apoptotico
funziona

Formazione degli spazi interdigitali

Apaf1 Knock-out:

Assenza di apoptosi

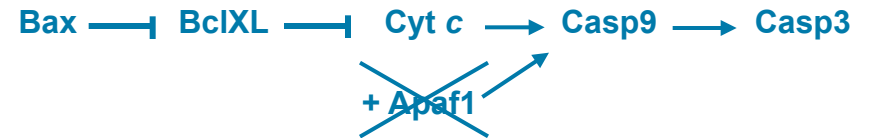
Apoptosi regolare



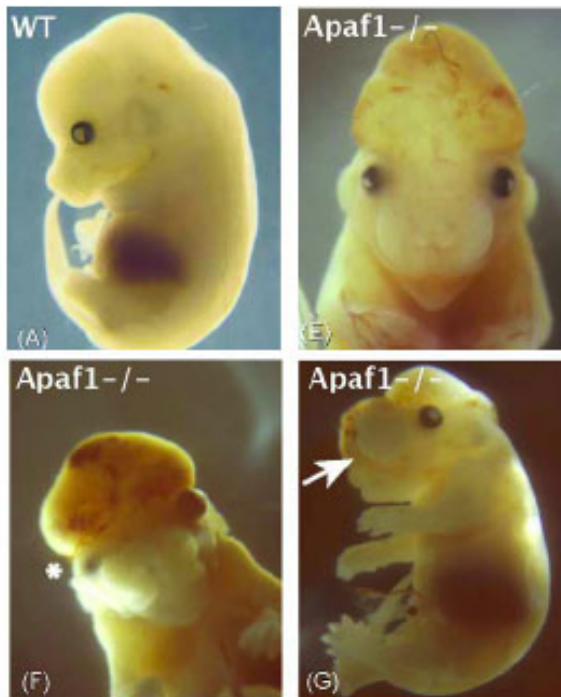
From Cecconi *et al.*, 1998

Sviluppo del sistema nervoso

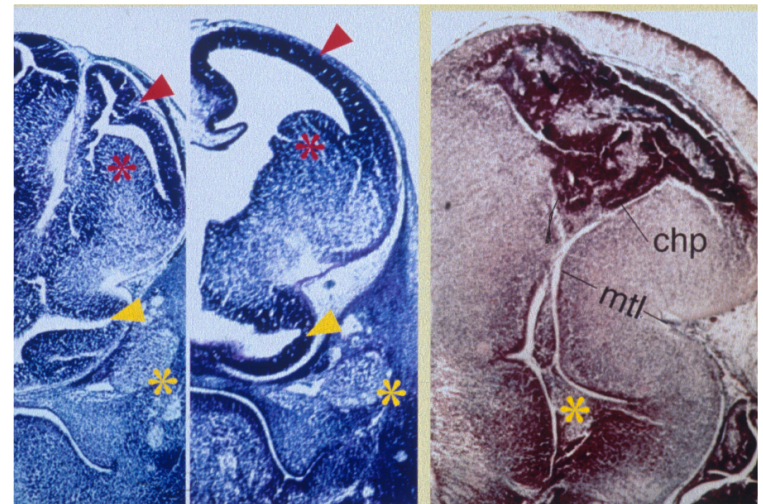
Apaf1 Knock-out:



E 15.5



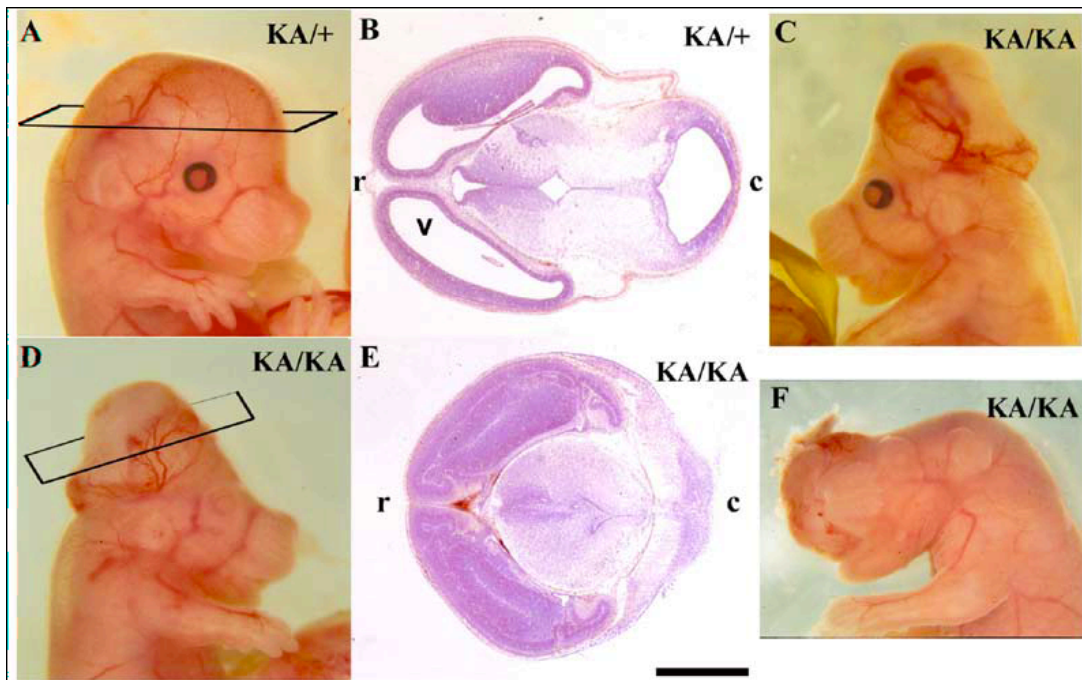
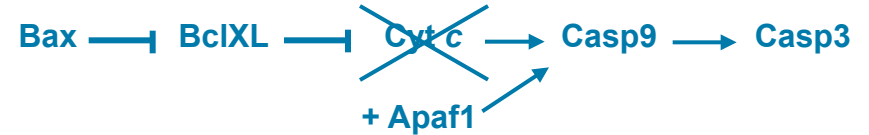
E 12.5



From Cecconi *et al.*, 1998

Sviluppo del sistema nervoso

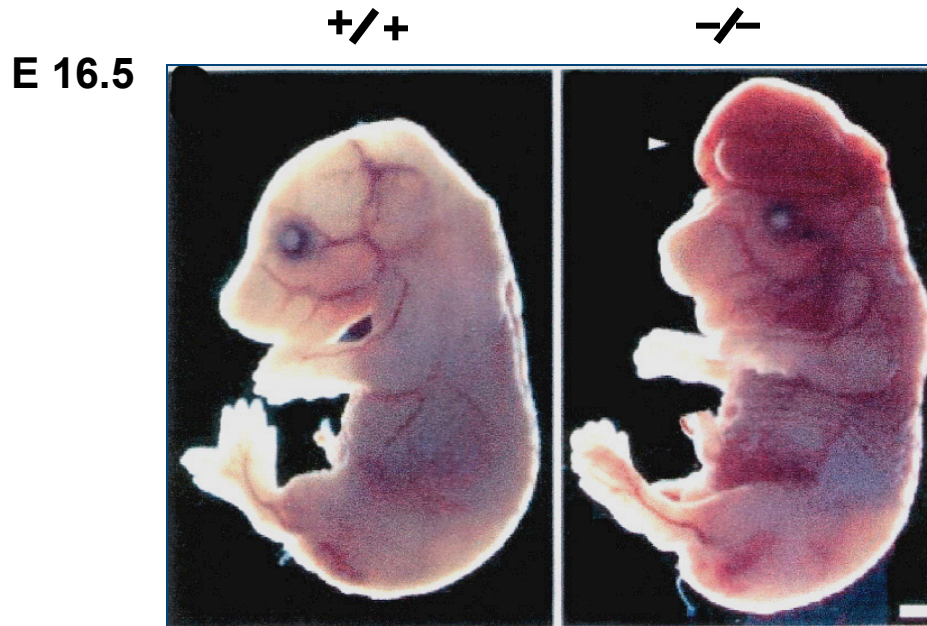
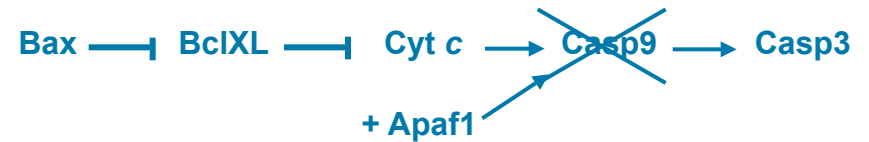
Cyt c Knock-in:



From Hao Z. *et al.*, 2005

Sviluppo del sistema nervoso

Caspase 9 Knock-out:



From Kuida *et al.*, 1998

