

Partiamo da questo breve filmato: <http://www.youtube.com/watch?v=uH4UUv7Cr4A>

A circa 6'30'' ci dice che fin'ora abbiamo solo supersemplificato perché la natura è più complessa, ovvero i cromosomi omologhi ricombinano (crossing over).....
La natura è complessa solo fino a quando non la si capisce!

Quasi niente di sbagliato ma torniamo a noi e cominciamo dalla mitosi:
I cromosomi duplicano allineano e separano

I biologi cellulari avevano osservato i cromosomi duplicati ma avevano potuto osservarli solo a **metafase** quando il DNA o meglio la cromatina (possiamo chiamarlo cromatina? Questa parola indica l'insieme del DNA e delle proteine ad esso attaccate, queste proteine della cromatina svolgono molte funzioni tra cui quella di mantenere il DNA avvolto un po' come il filo dei telefoni) "condensa" e i cromosomi si manifestano per essere osservati come "corpuscoli" o entità definite. Prima di questa fase il DNA è pure avvolto ma, diciamo, in forma estesa, tale che i filamenti non risultano facilmente distinguibili. Ora che abbiamo sotto la lente i cromosomi metafasici vediamo anche che sono due filamenti, infatti il DNA si è già duplicato nella fase iniziale della mitosi. Bene e che sono quei cerchietti lungo ognuno dei due filamenti? Sono i **centromeri**

Da wiki il **centromero**:

Storicamente è definito come "costrizione primaria del cromosoma" in quanto corrisponde alla regione in cui il cromosoma condensato (~~chiamato anche mitotico~~) risulta più sottile, assomigliando a una sorta di strozzatura decentrata.

Con la parola "**centromero**" ci si riferisce alla sequenza di DNA (corrispondente al cerchietto) che insieme a numerose proteine specializzate (ad esempio una forma variante della proteina istonica H3, la CenH3) opera per la corretta segregazione dei cromosomi durante la meiosi e mitosi. Le proteine specializzate vengono anche chiamate nel loro insieme cinetocore (quindi il cinetocore può essere considerato un componente del centromero).

Alla segregazione dei cromosomi contribuiscono anche i microtubuli del fuso mitotico che, durante la divisione cellulare, si attaccano ai cinetocori. I cromosomi, agganciati attraverso queste strutture, si vedono allineati all'equatore del fuso. Nota bene che ogni cromosoma è composto da due cromatidi (dopo replicazione) e che quindi i centromeri e i cinetocori sono DUE. La tensione avvertita dai microtubuli fa sì che questi si accorcino (depolimerizzandosi) nella zona vicino al cinetocore, la coppia di cromatidi che forma il cromosoma è infatti soggetta ad una forza che tende a trascinarli ai poli apposti della cellula. Infine quando sono tutti assoggettati a questa

forza la trazione esercitata dai microtubuli li separa effettivamente e correttamente, trascinandoli ai due poli opposti della cellula.

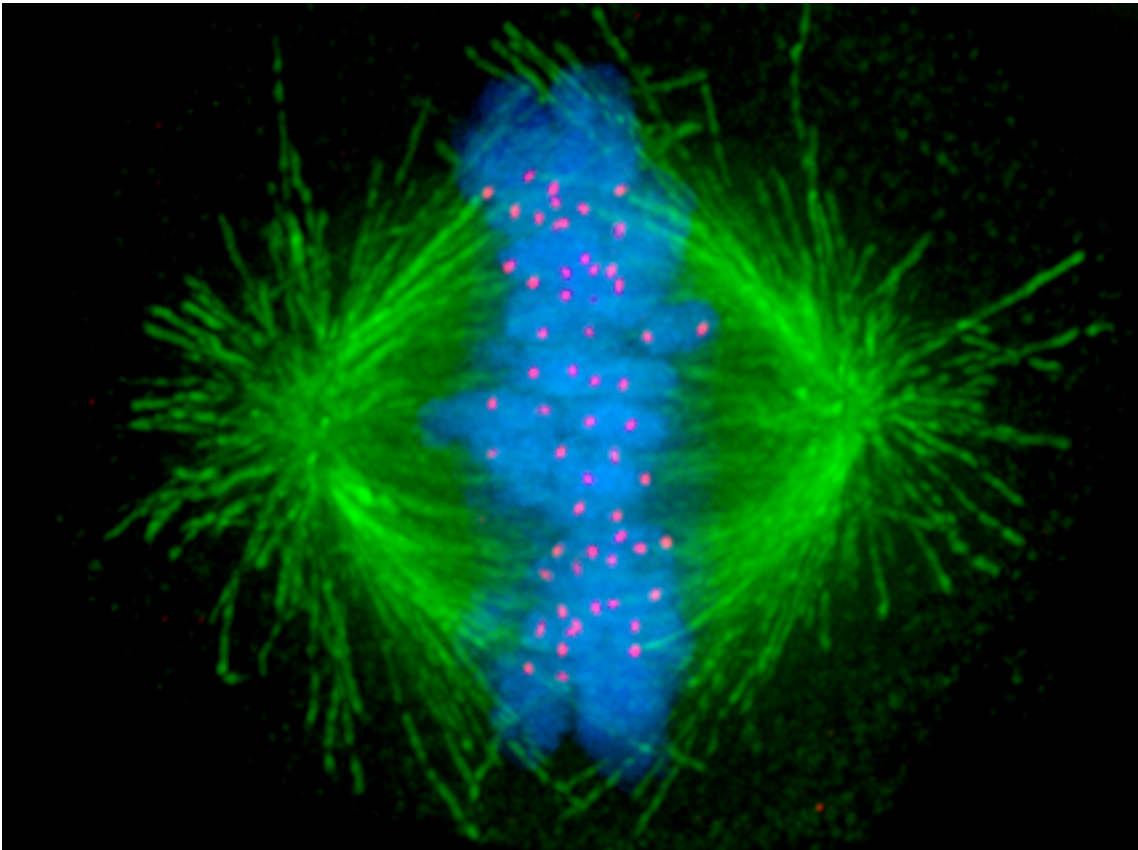
Pre-mitosi (pre-metafase). In cellula umana (da Wiki)
(in questa fase risulta avviato il processo che rileva la tensione)

Blu=cromatina

Rosso=cinetocori

Verde=fibre del fuso=microtubuli

equatore



In sintesi, I cromosomi sono ancorati ai microtubuli del fuso ai cinetocori, attraverso questi cinetocori i microtubuli avvertono tensione, quando tutti i cromosomi sono in tensione si avvia il meccanismo che permette la separazione dei cromosomi.

Come possono attaccarsi le fibre ai cinetocori? Vedi riquadro Fig.2.

Solo amphitelic è il modo corretto, se tutto funziona bene le altre configurazioni saranno scartate ed i microtubuli riproveranno a trovare un attaccamento corretto (cioè amphitelic).

I microtubuli tirano verso i poli. Non abbiamo, però, ancora nominato l'elemento essenziale che manca nel video e che spiega il meccanismo di cui stiamo parlando: **LA COESIONE**.

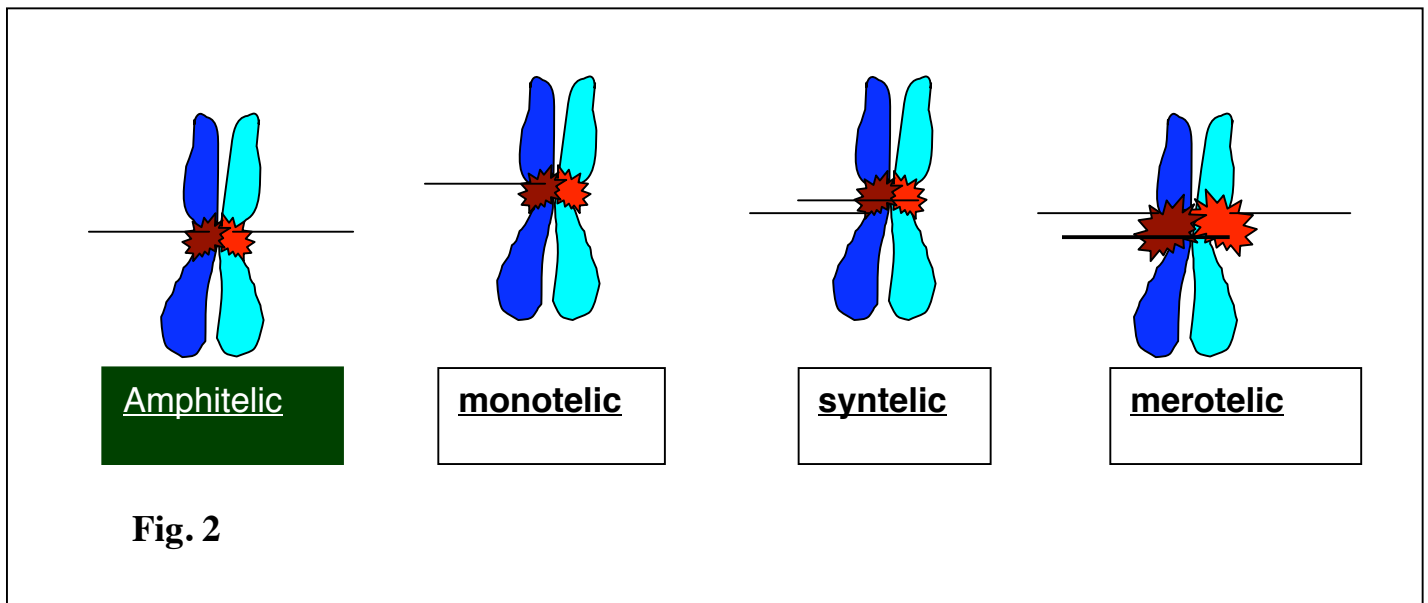


Fig. 2

Durante la replicazione, tra i due cromosomi risultanti (si chiamano cromatidi fratelli, ma in inglese sono sister chromatids) vengono installate delle molecole dette **coesine** che li mantengono appaiati. E' corretto (esperimenti di biochimica hanno fornito questo modello) immaginare le **coesine** come delle fascette (come quelle che mantengono un paio di calzini in vendita). Queste fascette sono disposte lungo l'intera lunghezza dei cromosomi ma specifici eventi molecolari fanno sì che rimangano solo ai centromeri dalla prometafase in poi. Quindi i cinetocori sono effettivamente uniti ed ora si può finalmente capire come funziona il sistema e perchè solo l'attaccamento detto amphitelic risulterà in due cromosomi che fanno sì che i microtubuli emanati dai poli opposti esercitino una tensione che, quando questa tensione sarà avvertita da ogni coppia di cromosomi, ci sarà il segnale che darà il via libera alla **MITOSI**.

Il segnale di "via libera" farà scattare una molecola il cui nome è evocativo della sua funzione, si chiama separasi, e lavora come un paio di forbici sugli anelli delle coesine che tengono assieme i due centomeri.

Tutto chiaro?

Abbiamo ridotto la mitosi ad un puro meccanismo.

Complessa? Io trovo che questo meccanismo è un modo intelligente per separare correttamente degli oggetti basandosi completamente su un sistema meccanico senza dover intervenire usando caratteristiche per scegliere ogni coppia.

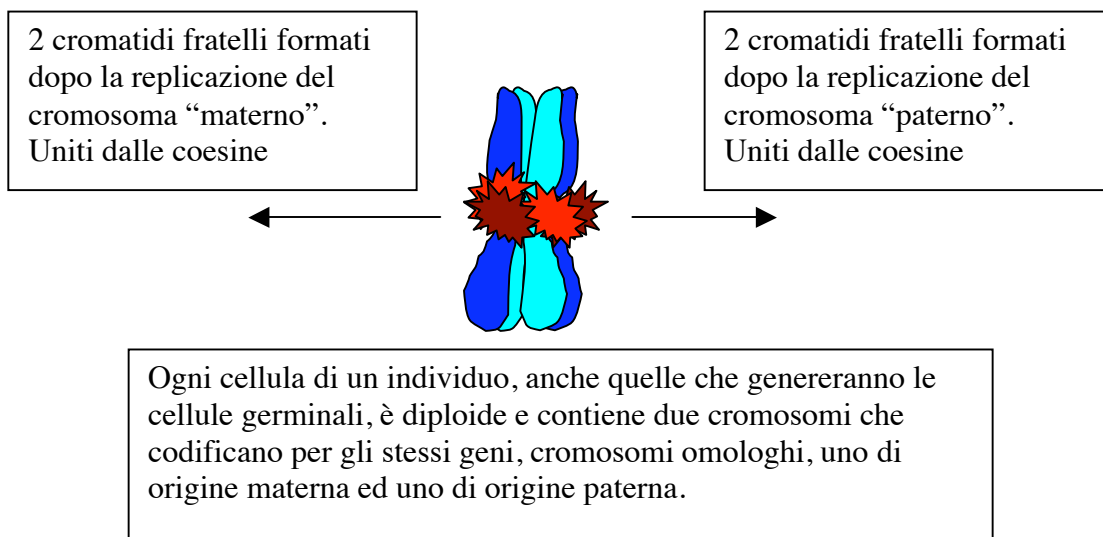
UNIRE PER POI SEPARARE

Se due ciechi andassero insieme a comprare per ognuno di loro un paio di calzini neri, un paio bianchi ed un paio blu. E se la commessa mettesse le sei paia di calzini nella stessa busta. Come farebbero a tornare, ognuno nella propria casa, con la certezza di avere ognuno tre paia di calzini di diverso colore? Prendendoli appaiati ci sarebbero alte probabilità di averne più d'uno dello stesso colore tra i tre scelti. Non possono usare il nostro senso principale, la vista, per discernere i colori. Possono però prendere ogni paio, legato dalla (famosa) fascetta, rompere la fascetta e mettere un calzino in una busta ed uno in un'altra. Così facendo ognuno di loro avrebbe sei calzini (erano dodici in totale, senza considerare i colori) e tra questi sei ce ne saranno SICURAMENTE due neri due bianchi e due blu. Come volevano!

La coesina l'ha messa il produttore e la separasi ha agito meccanicamente senza dover "guardare" i colori o altro.

Quindi: UNIRE PER POI SEPARARE è l'operazione meccanica messa in atto dall'evoluzione per assicurare la corretta segregazione dei cromosomi durante la mitosi.

La meiosi utilizza lo stesso meccanismo di base ma poichè deve prima separare i cromosomi omologhi e poi i cromatidi fratelli, oltre alle **coesine** per unire i cromatidi fratelli al momento della replicazione, si è dovuta inventare qualcosa per tenere assieme (unire) i cromosomi omologhi prima di separarli.



I sistemi viventi lavorano con quello che hanno a disposizione e l'evoluzione determina quale tra le "invenzioni" messe in atto è più efficace affinché la specie si riproduca favorevolmente...

Per tenere assieme i cromosomi omologhi a coppie, la cellula sceglie una via estremamente rischiosa che ha attentamente evitato durante tutti i cicli di crescita che avvengono per divisione mitotica: crea i **CROSSOVERS**. Favorisce lo scambio di DNA tra cromosomi omologhi, sistema di riparo del DNA evitato accuratamente durante la crescita mitotica e, per farlo, induce deliberatamente i danni al DNA che poi riparerà sul cromosoma omologo. Questi danni sono anche tra quelli più deleteri che possano capitare ad una cellula mitotica, sono tagli di entrambi i filamenti che formano la doppia elica di un cromatide, si chiamano proprio tagli dei doppi filamenti (in inglese è meglio: **DOUBLE STRAND BREAKS, DSBs**). E di questi DSBs se fanno tantissimi, molti di più dei crossovers che veramente saranno fatti e che servono per la segregazione degli omologhi, il sistema ha messo in atto di tutto per essere veramente efficace e propagare la specie!

In progress

Adesso dobbiamo vedere la geometria di un crossover, come questo, insieme alle coesine (non solo quelle al centromero ma anche quelle che rimangono lungo il cromosoma), crea la "fascetta" che terrà assieme gli omologhi fino a quando tutti saranno in tensione e daranno il via libera alla prima divisione meiotica, e avremo saputo quel che serve a capire la meiosi.

POI

Volendo possiamo spiegare perchè una cellula mitotica è bene che eviti di riparare un danno al DNA usando la ricombinazione omologa, e possiamo anche aggiungere che i DSBs sono talmente tossici per una cellula in attiva divisione mitotica che possono ucciderla. Molti dei trattamenti usati per curare il cancro agiscono su questo principio: si danneggia il DNA di tutte le cellule, ma quelle che ne risentono prima sono quelle tumorali, quelle che si stanno propagando più velocemente di quelle sane dello stesso tessuto.