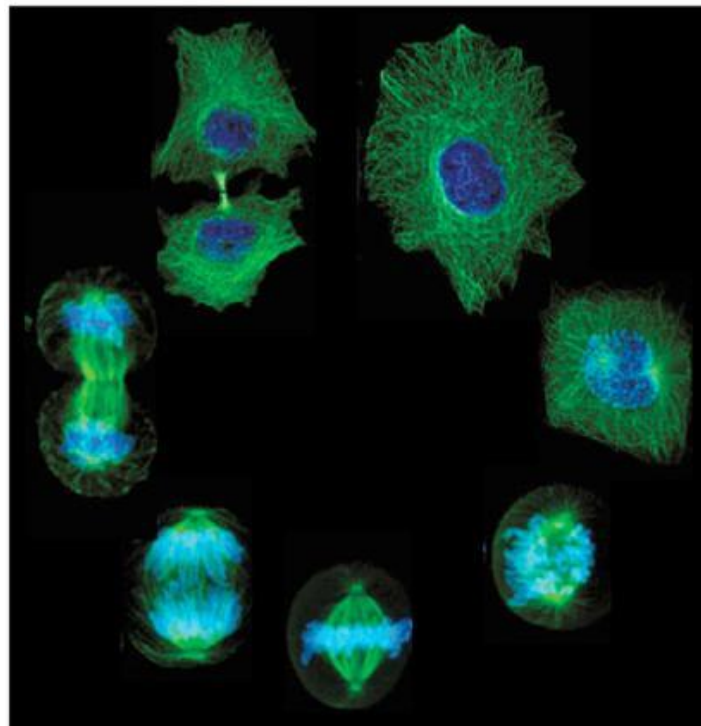


# **Cykl komórkowy i podział komórki**

# Cykl komórkowy

- Cykl obejmujący podwojenie zawartości komórki i podział komórki



# Trochę historii

**Rudolf Virchow**

1855 „Omnis cellula e cellula, id est”

**Robert Remak**

**François-Vincent Raspail**

**Leland H. Hartwell, R. Timothy Hunt,  
and Paul M. Nurse**

2001 Nagroda Nobla



Leland H. Hartwell

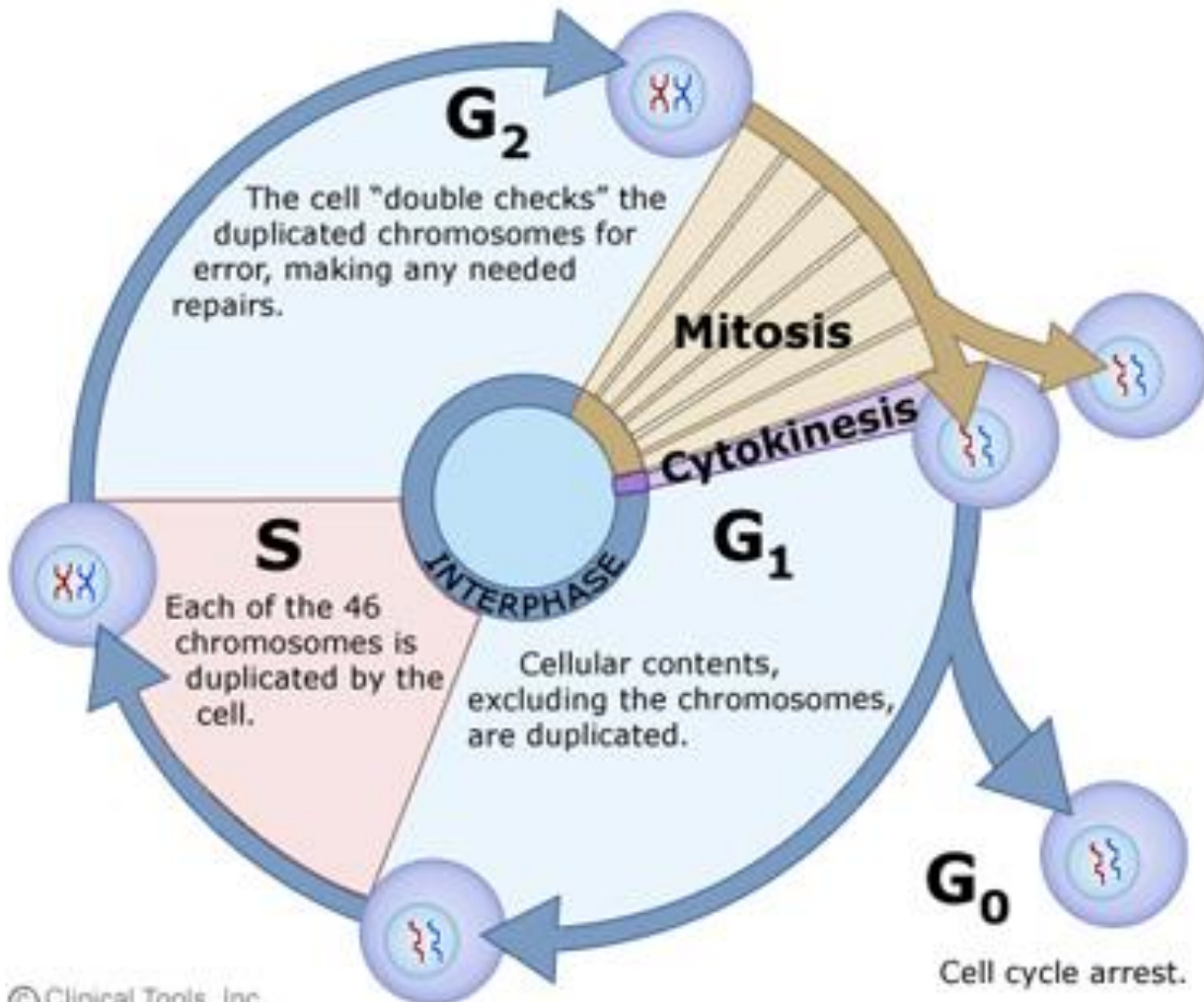


Tim Hunt

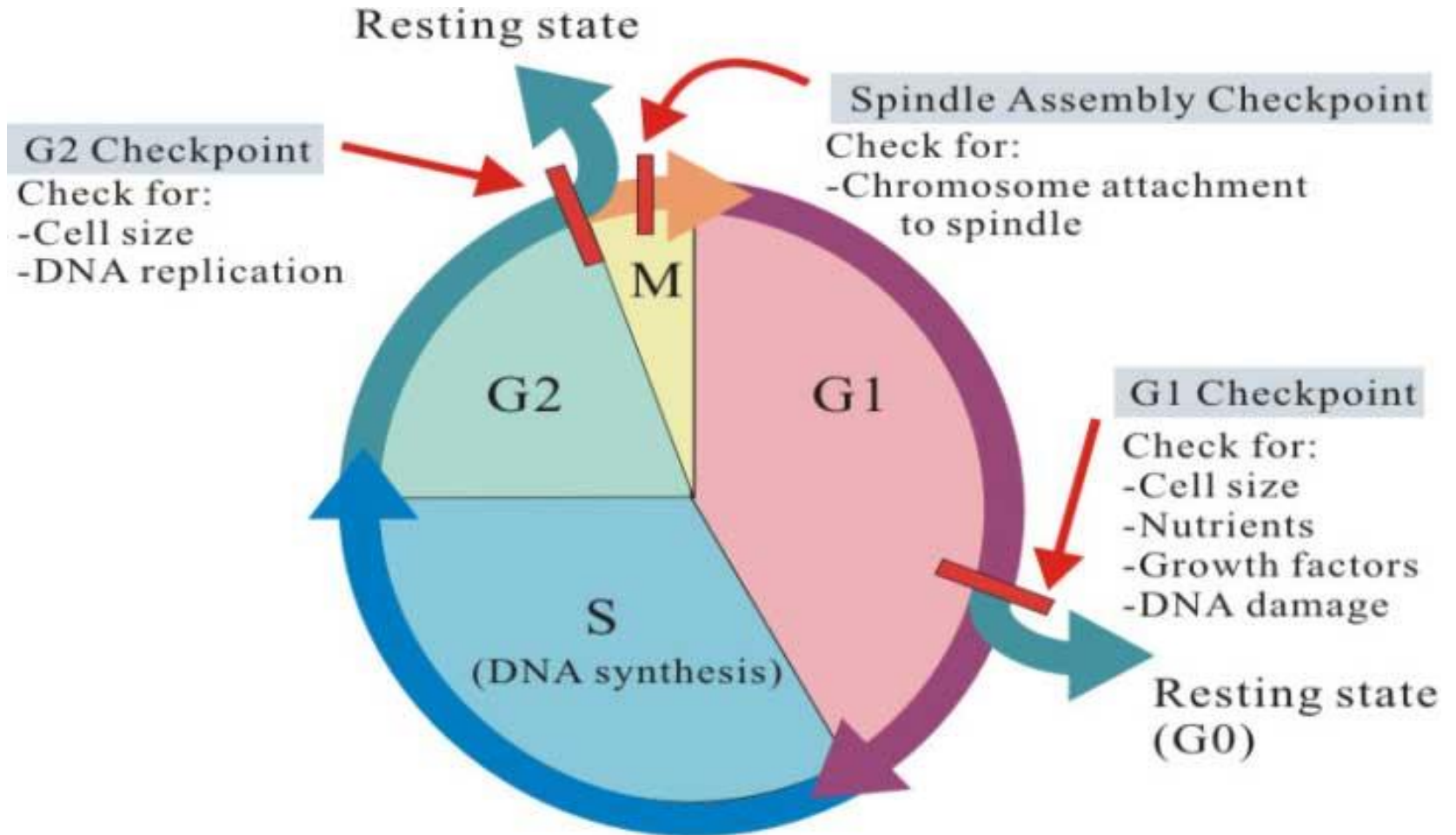


Sir Paul M. Nurse

# Fazy cyklu komórkowego

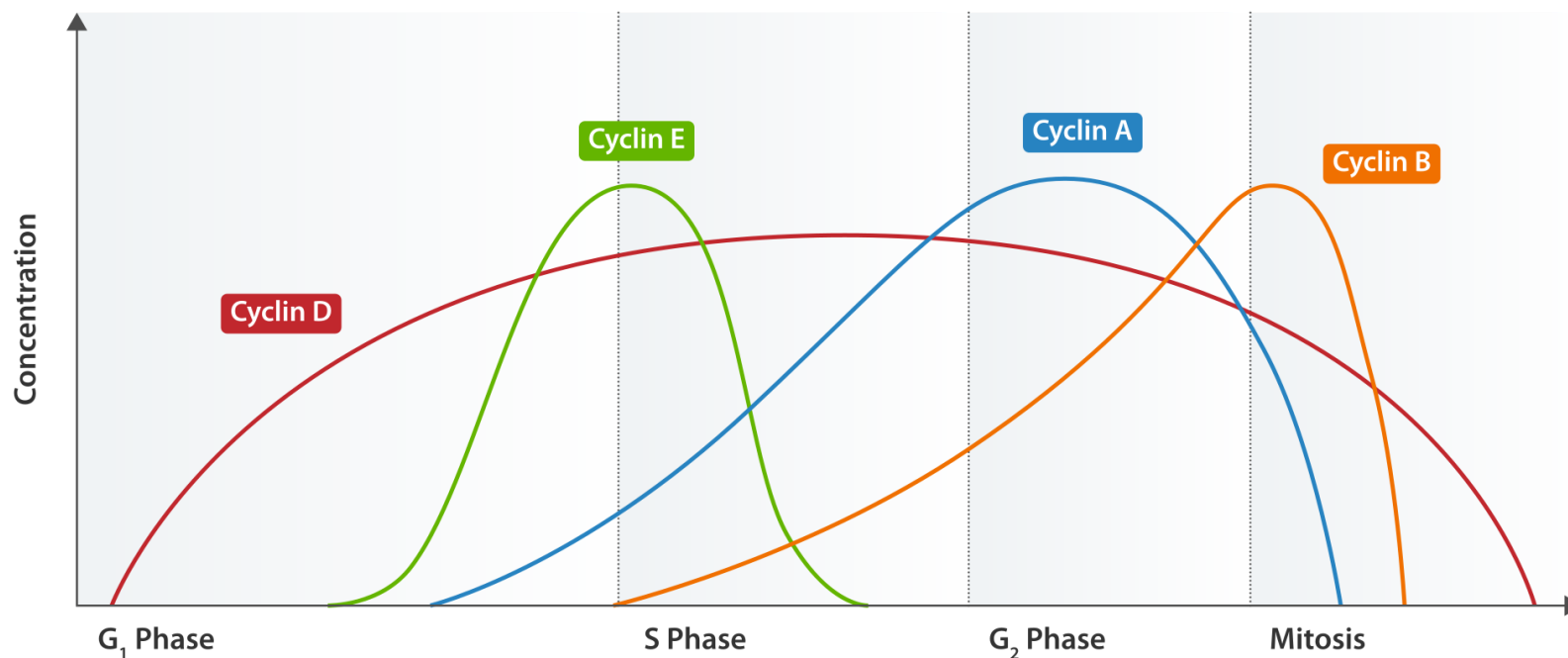


# Punkty kontrolne

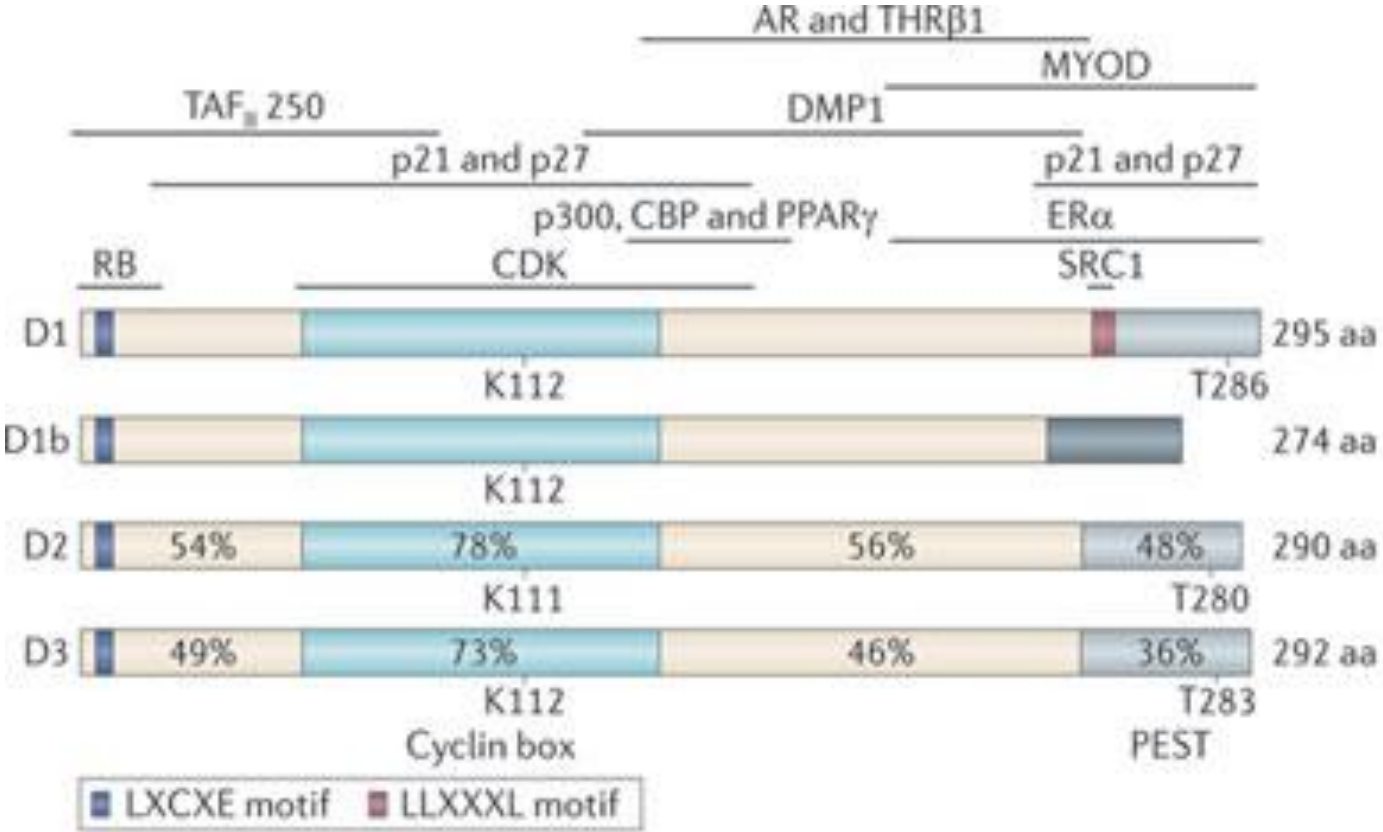


# Układ kontroli cyklu komórkowego

- 2001 r. Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny (Leland Hartwell, Paul Nurse i Timothy Hunt)

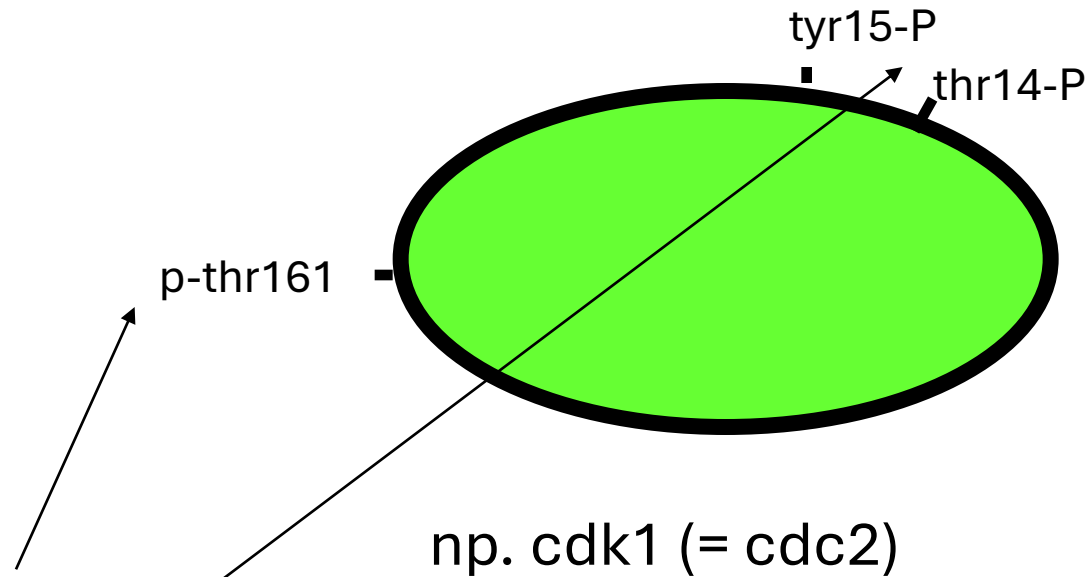


# Cykliny



# Kinazy zależne od cyklin (Cdk)

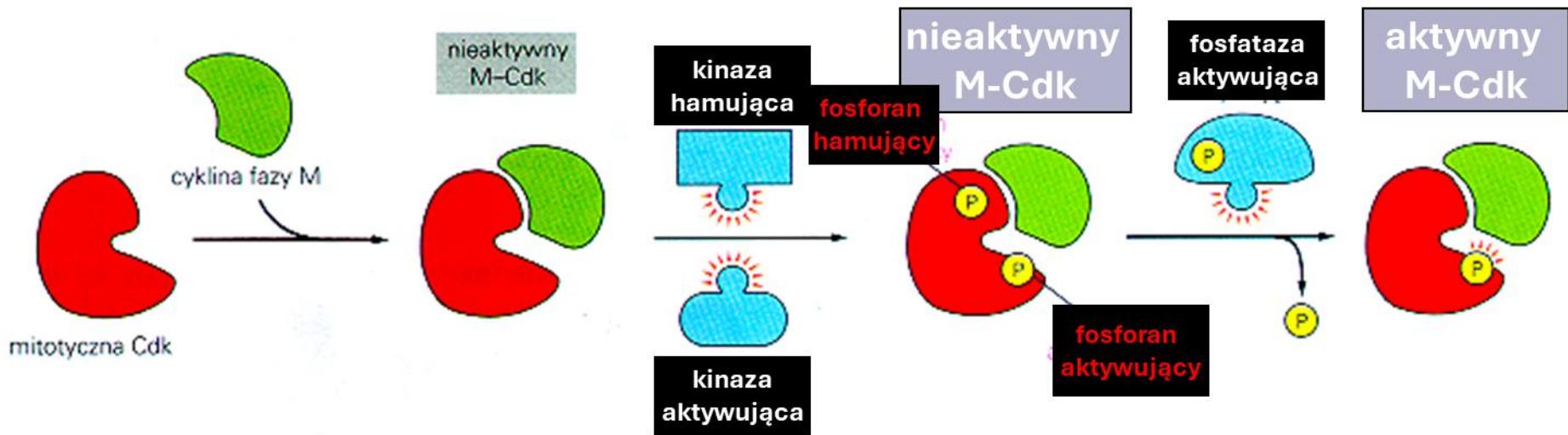
- są to kinazy białkowe
- wiążą się z cyklinami
- posiadają domenę kinazową
- posiadają domenę regulatorową
- **obecne są przez cały czas trwania cyklu komórkowego**







# Wiązanie cykliny z CDK i fosforylacja



# Regulacja ilości cyklin przez degradację

- spadek stężenia cyklin jest spowodowany szybką degradacją cyklin przez proteasom
- rozpad cykliny inaktywuje Cdk

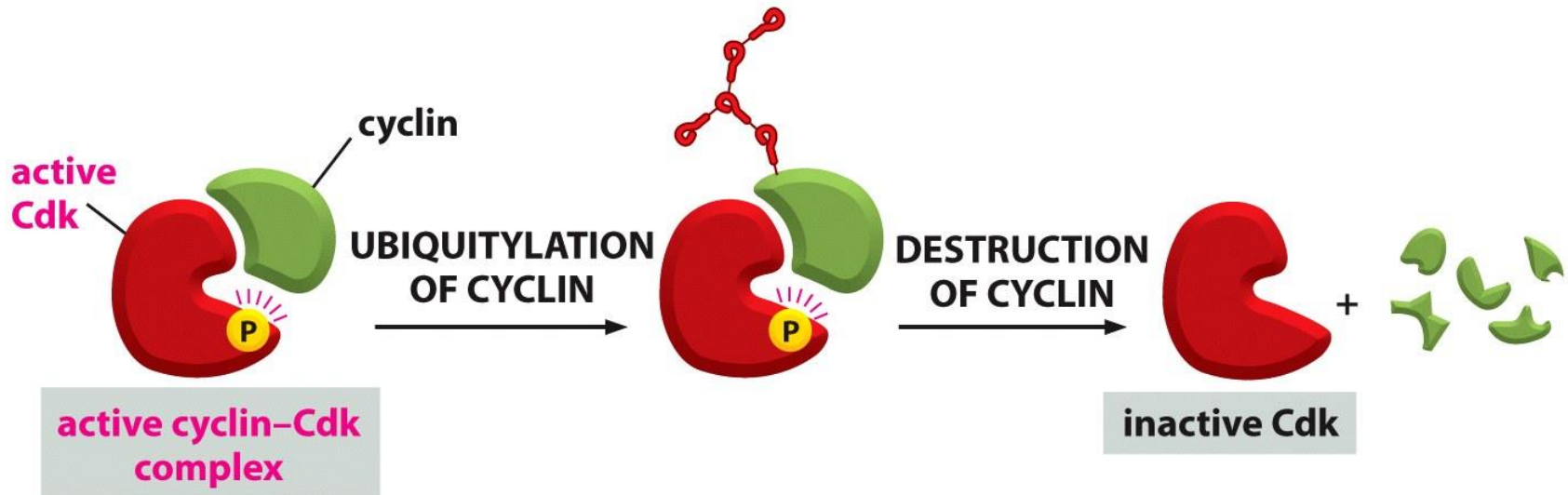
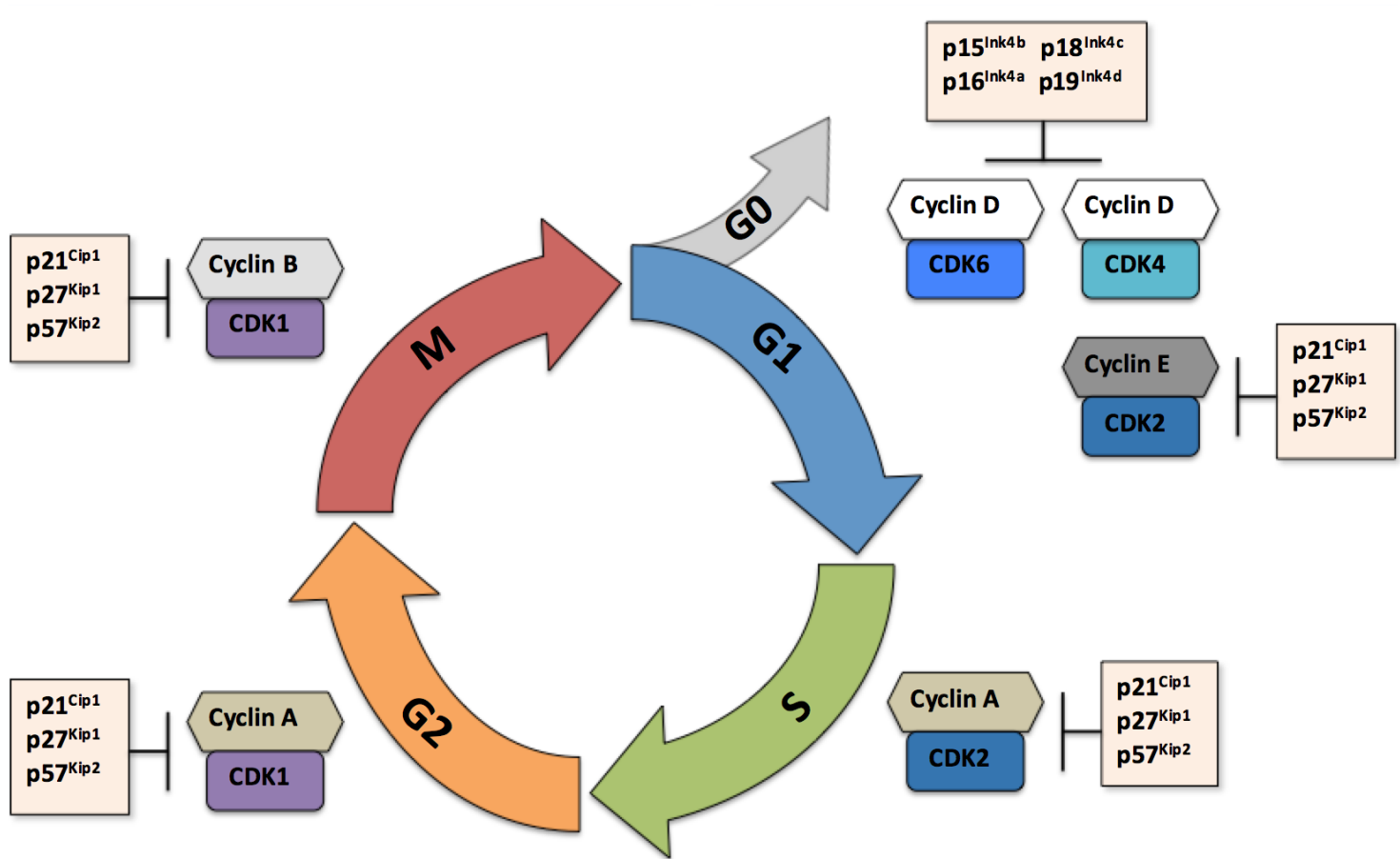


Figure 18-11 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

# Funkcje kompleksów cyklina-Cdk

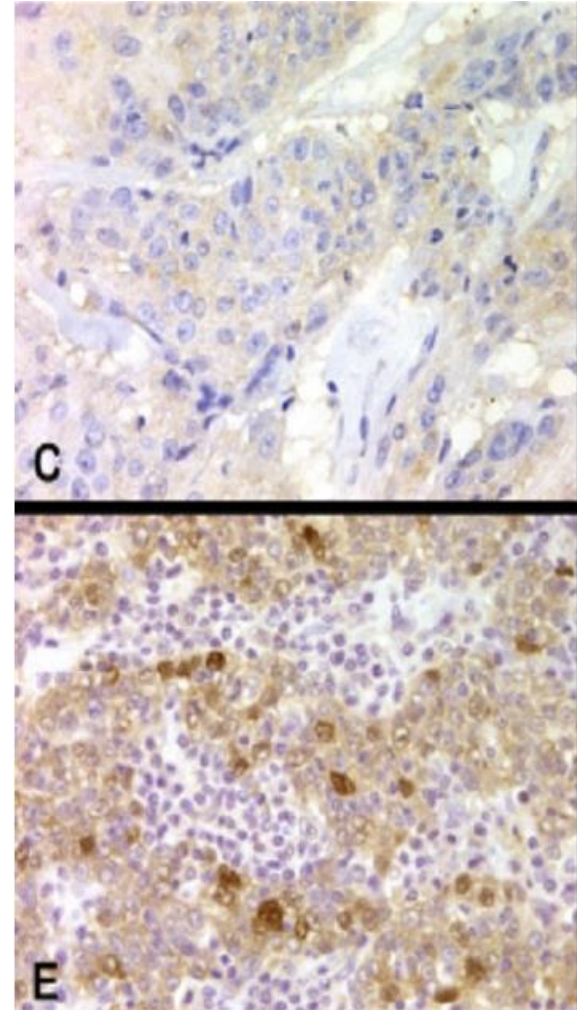
- fosforylacja represorów cyklu komórkowego (Rb)
- uruchomienie biosyntezy histonów
- uruchomienie duplikacji centrosomów
- rozpoczęcie transkrypcji genów białek, które są wymagane na dalszych etapach cyklu komórkowego
- kontrola replikacji DNA

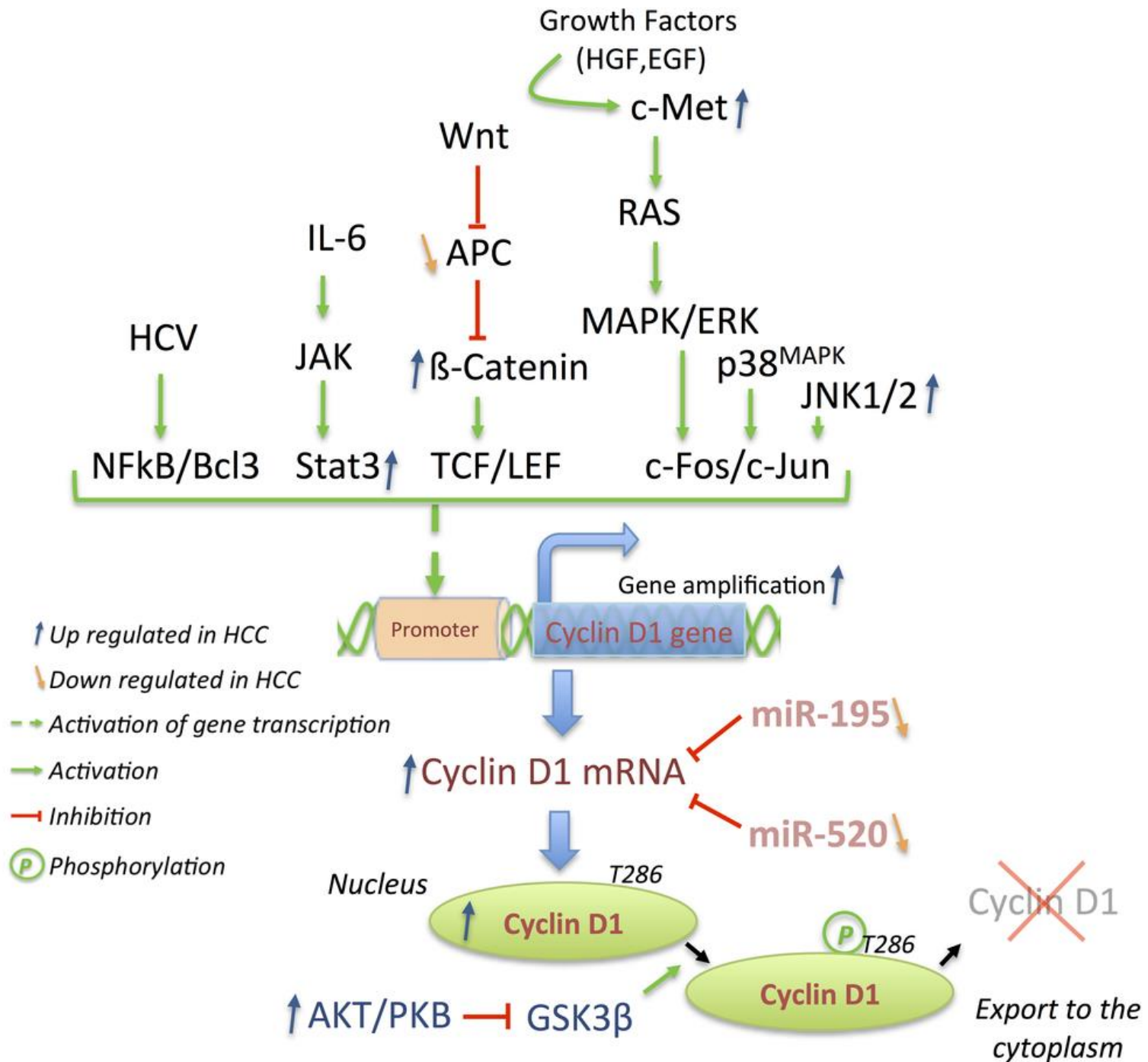
# Inhibitory cdk



# Faza G1 – cyklina D

- jest wyjątkiem wśród cyklin, ponieważ jej obecność zależy od stymulacji komórki przez mitogeny
- w przypadku braku stymulacji mitogenami stężenie cykliny D bardzo szybko spada (w przeciwieństwie do innych cyklin)
- wzrost ekspresji cykliny D jest więc bardzo charakterystyczny dla komórek nowotworowych







# Cyklina D i białko pRb

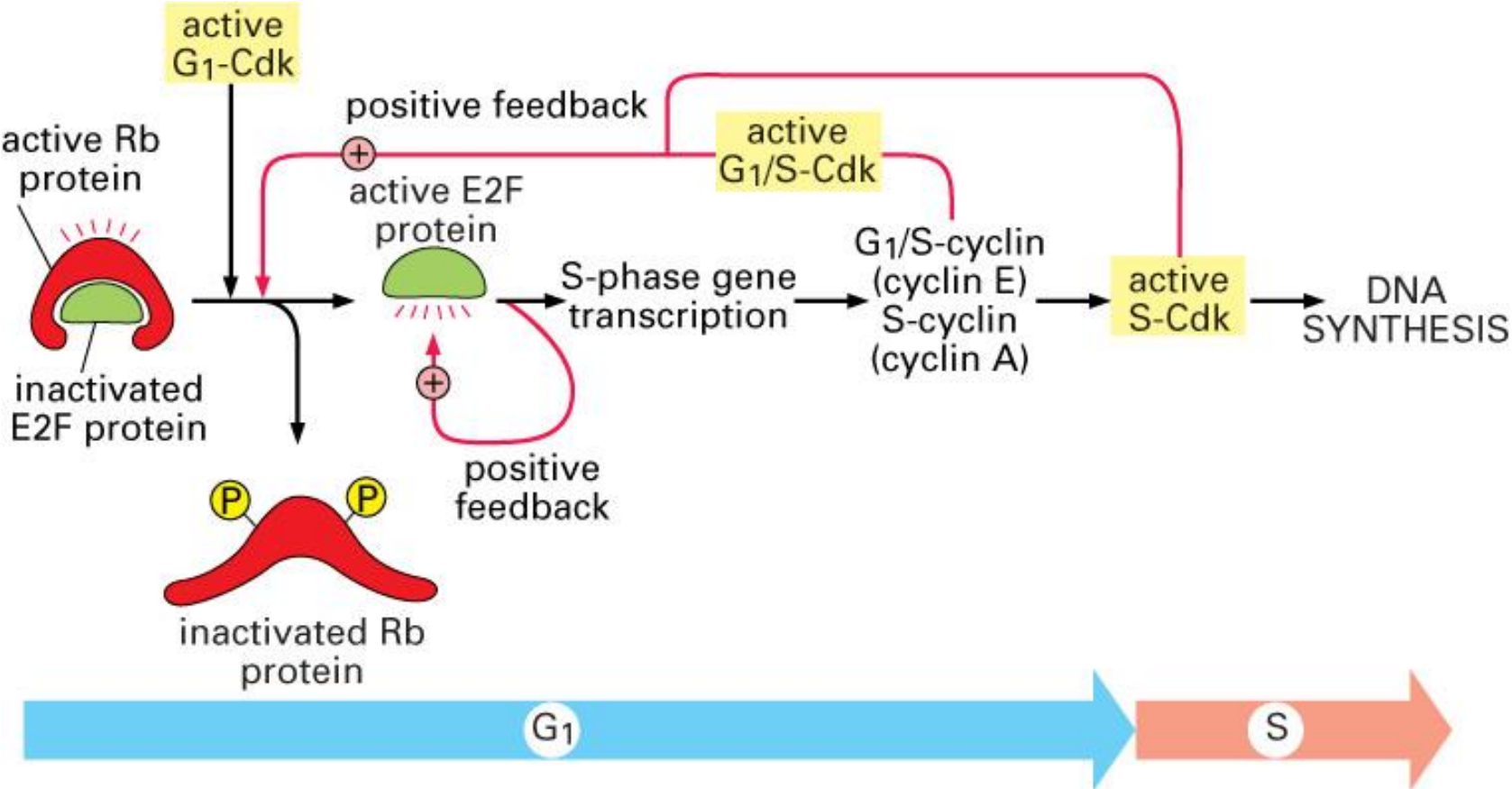


Figure 17-30. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



# pRb i inhibitor p 16

(B)

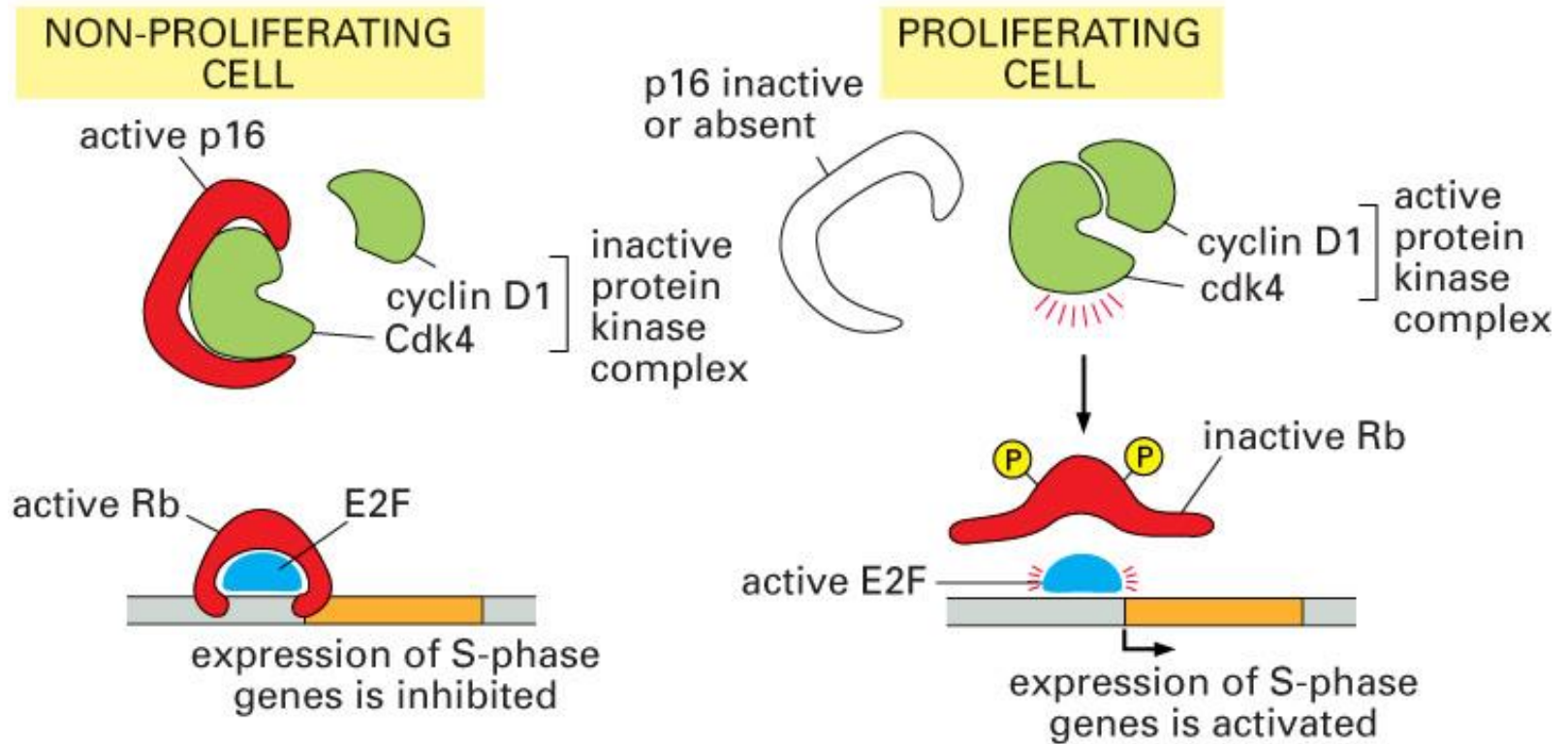
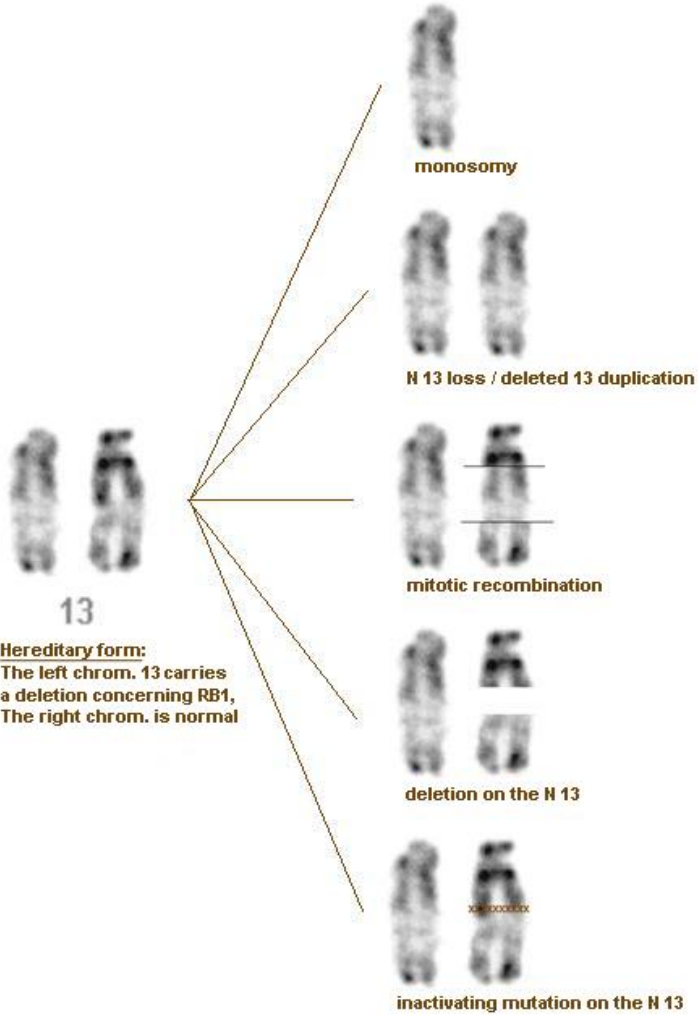
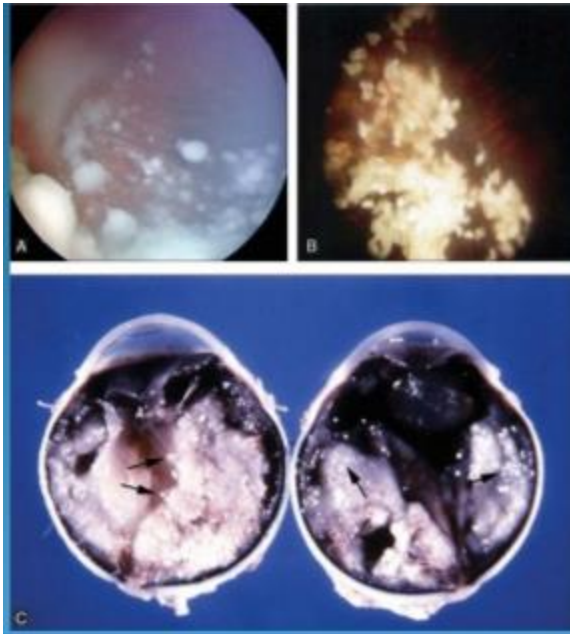
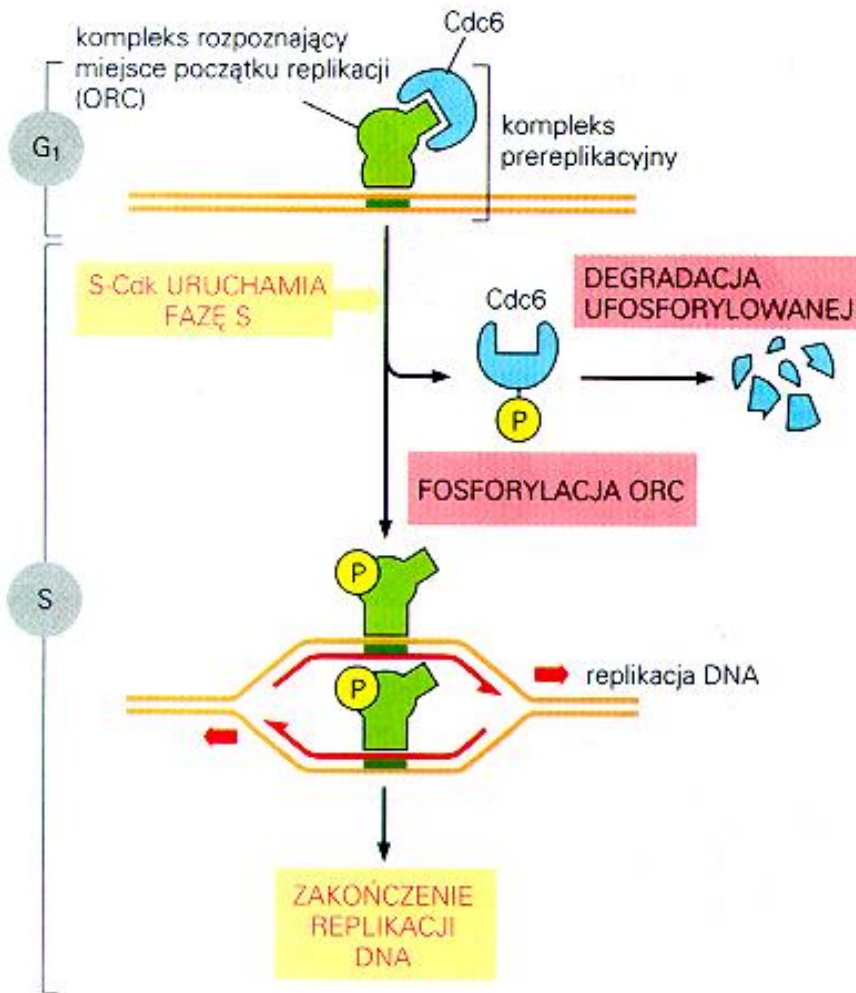


Figure 23-32 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

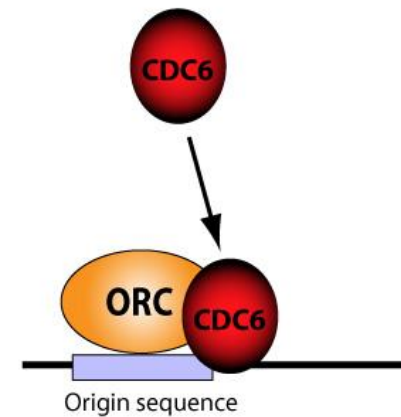
# Retinoblastoma



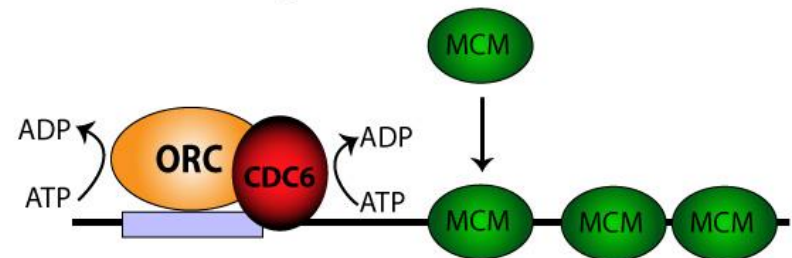
# Kontrola replikacji przez S-Cdk



Recruiting of CDC6 to the origin of replication



MCM Loading



# Nieprogramowana synteza DNA – reperacja DNA

1. Może zachodzić w fazach G1/S/G2
2. ATM- ataxia teleangiectasia mutated
3. ATR – ataxia teleangiectasia and Rad3 related

**Downregulation of  
ATR, CHK1 or WEE1**

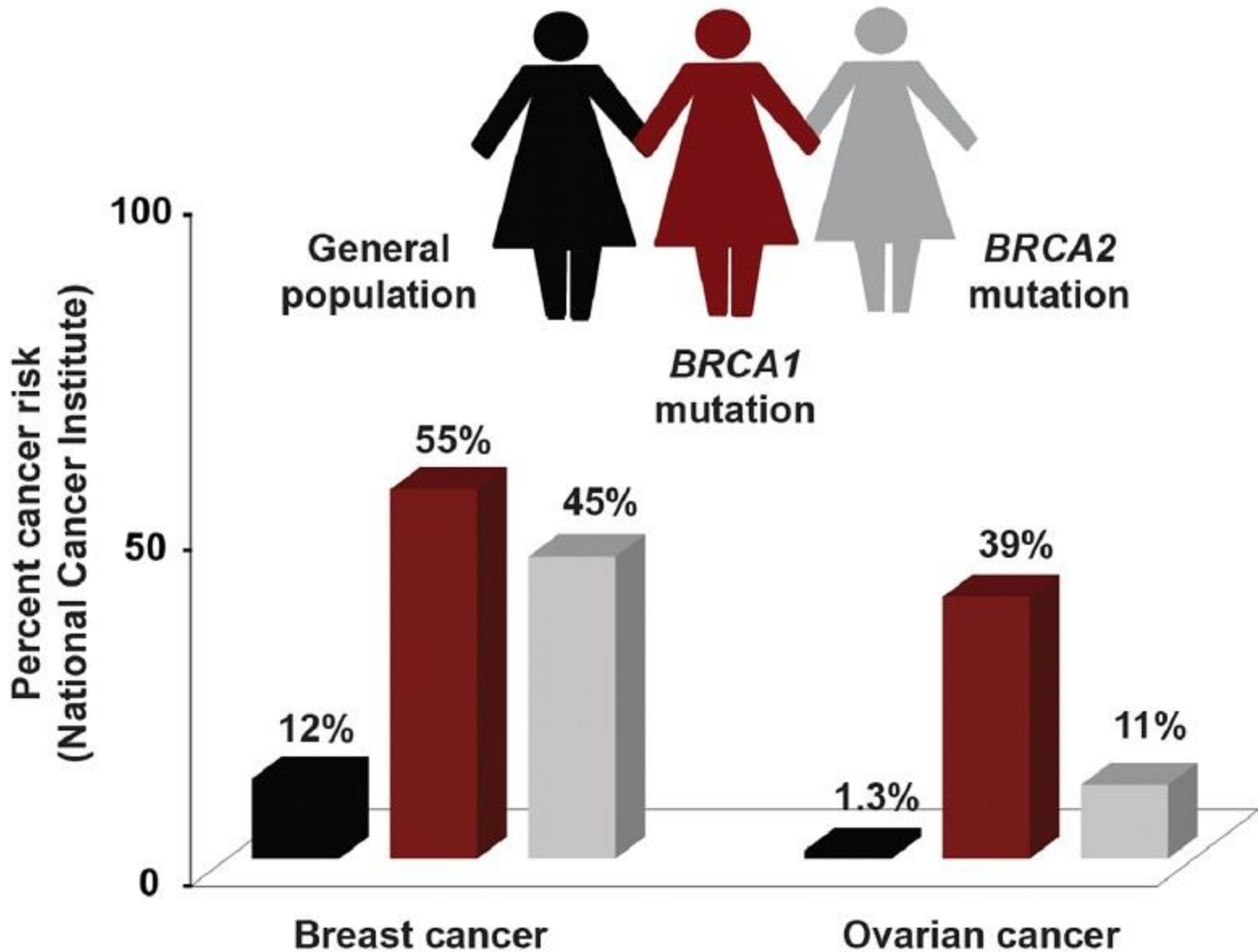
(due to mutations, microRNA etc.)



**Low level DNA damage  
in S phase**

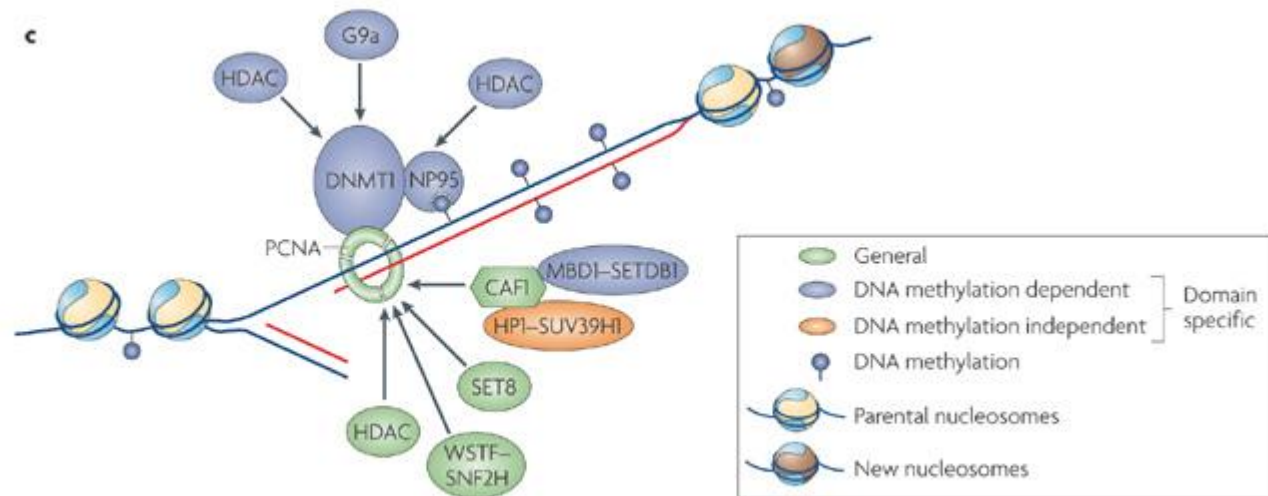


**Genomic instability,  
Tumor progression**



# Podwojenie i odtworzenie epigenomu

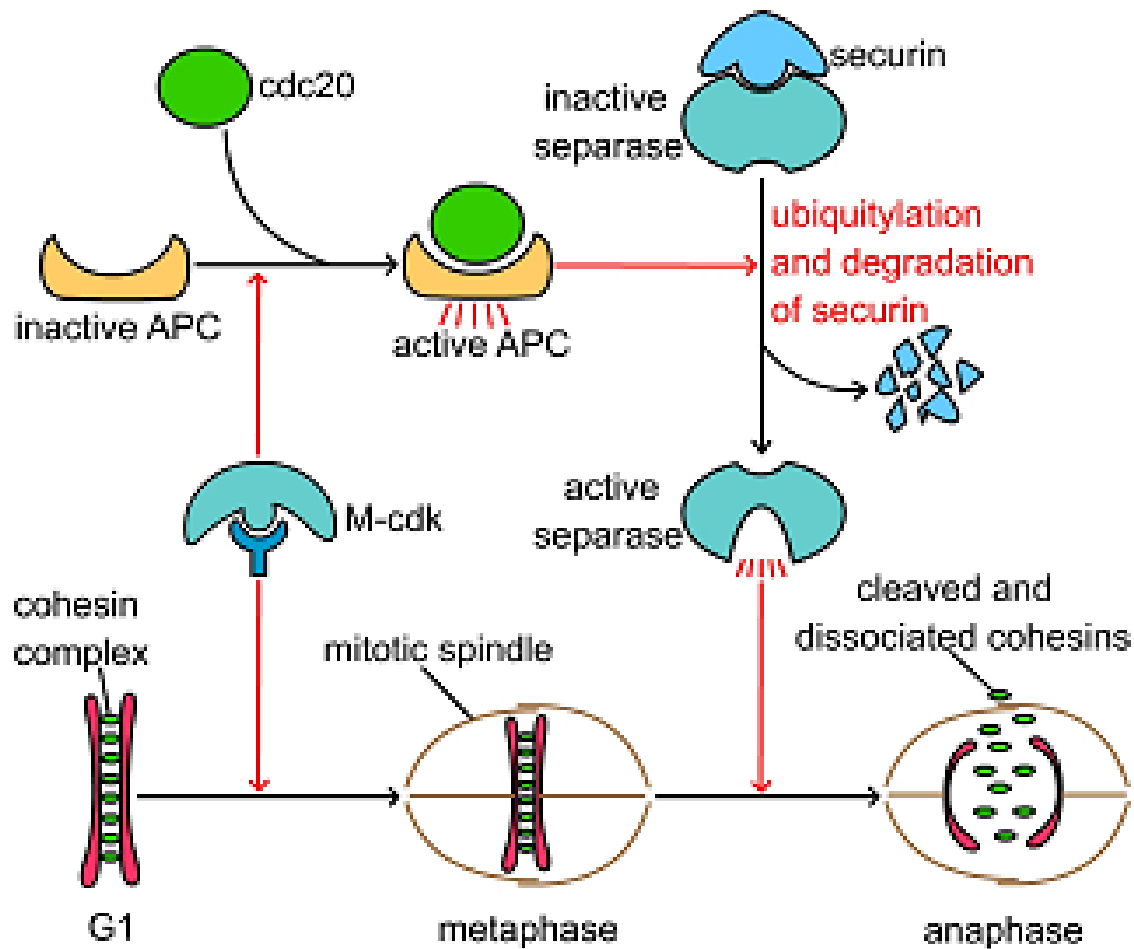
- Bookmarking albo pamięć komórkowa
- PCNA (proliferating cell nuclear antigen)



# Przejście z fazy G2 do M – MPF – cyklinaB/Cdk1

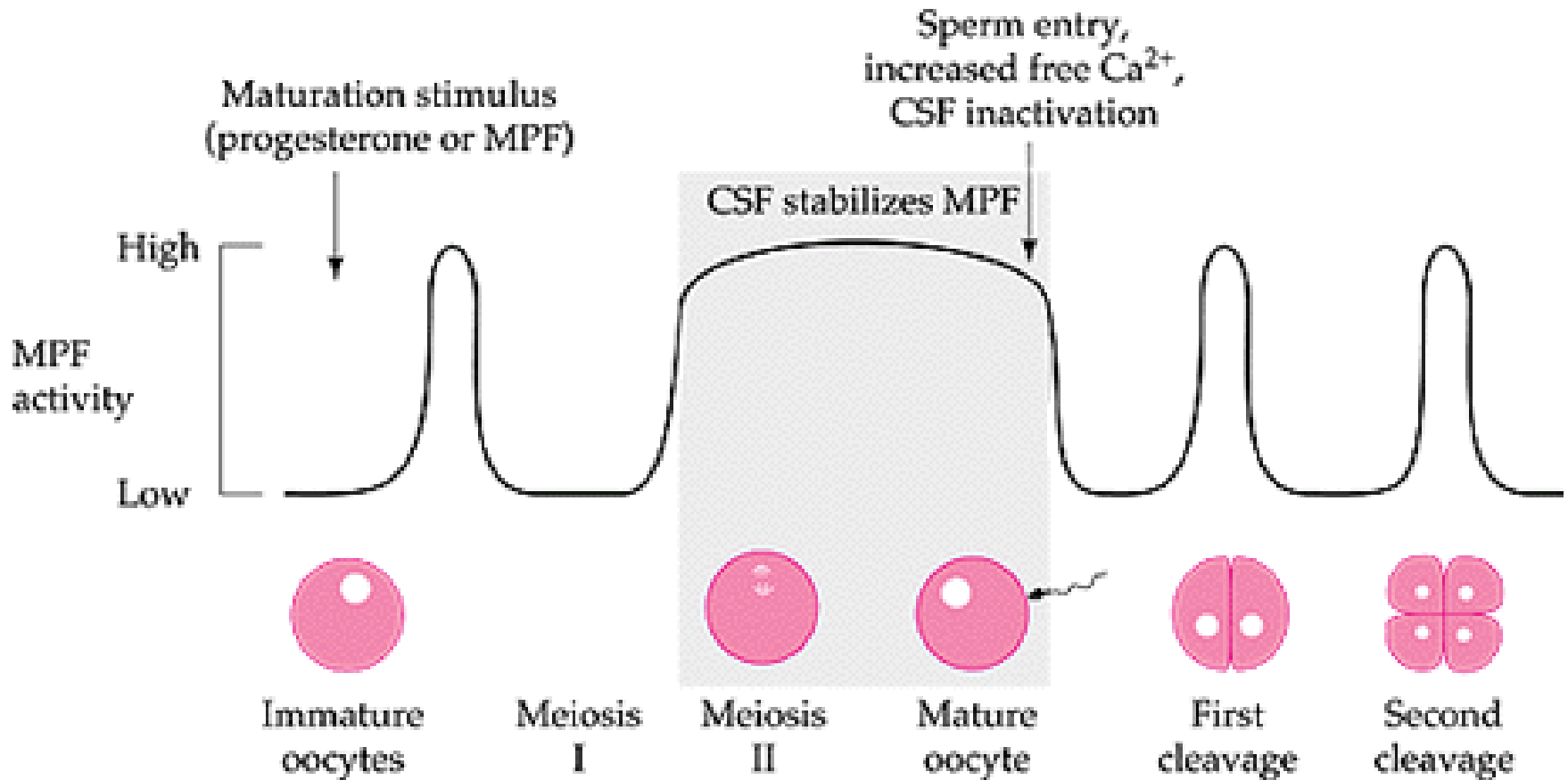
- Inicjuje wrzeciono podziałowe
- Fosforyluje kondensyny
- Fosforyluje laminy jądrowe
- Fosforyluje białko GM130 – fragmentacja aparatu Golgiego i szorstkiej siateczki

# APC – kompleks promujący anafazę





# MPF w mejozie



# P53 – uszkodzenie DNA

- posiada bardzo krótki okres półtrwania (10-15 minut)
- po przyłączeniu białka MDM2 jest degradowane w proteasomie
- w przypadku uszkodzenia DNA p53 jest fosforylowane, co uniemożliwia zwiążanie MDM2
- prowadzi to do gromadzenia się p53 w komórkach z uszkodzonym DNA

# p53 jako czynnik transkrypcyjny prowadzi do produkcji:

- p21 = inhibitor kinaz zależnych od cyklin (Cdk) => ZATRZYMANIE W FAZIE G1
- BAX = białko promujące apoptozę => ŚMIERĆ KOMÓRKI

CO DECYDUJE O TYM, CZY KOMÓRKA WEJDZIE W APOPTOZĘ, CZY ROZPOCZNIE NAPRAWĘ DNA?

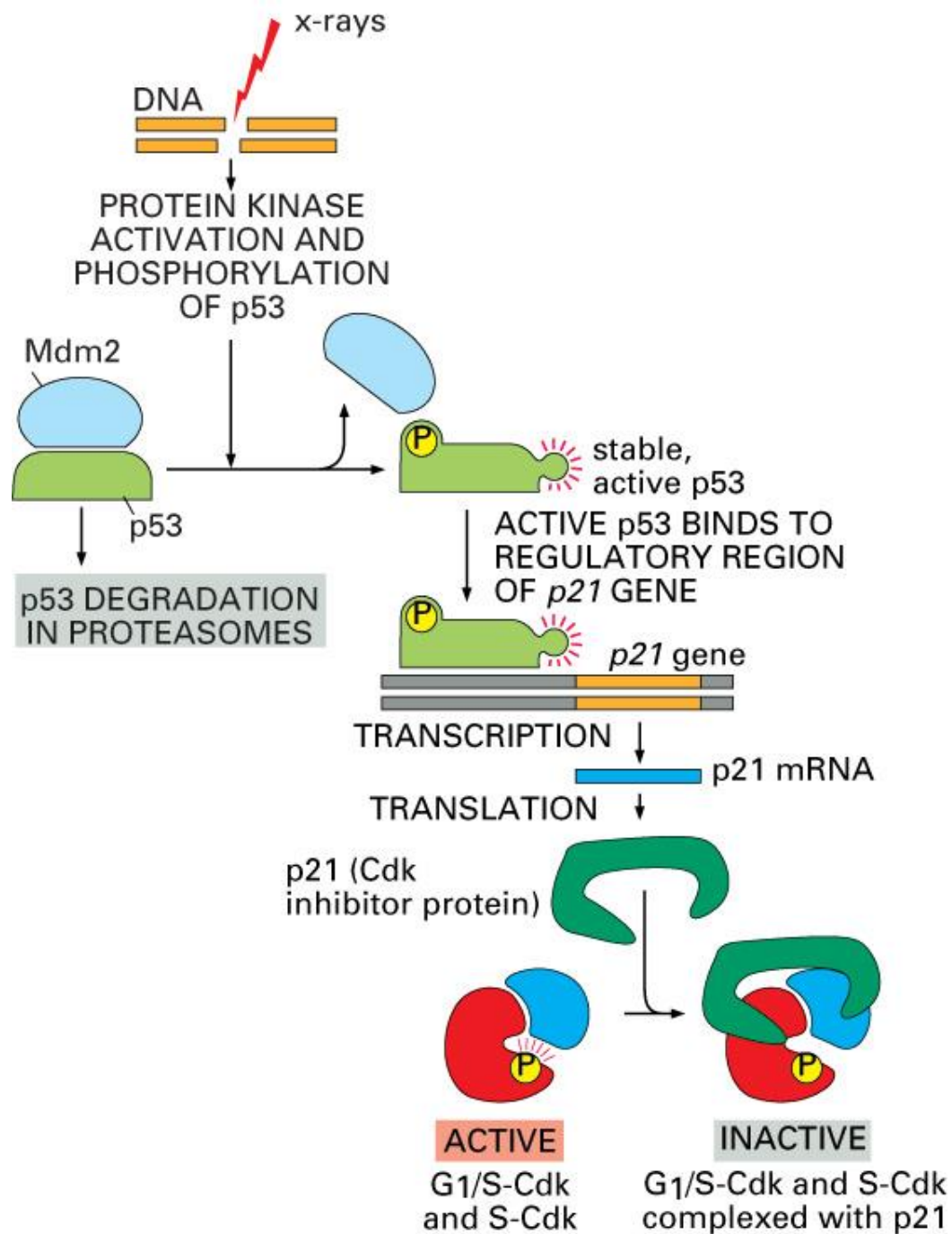
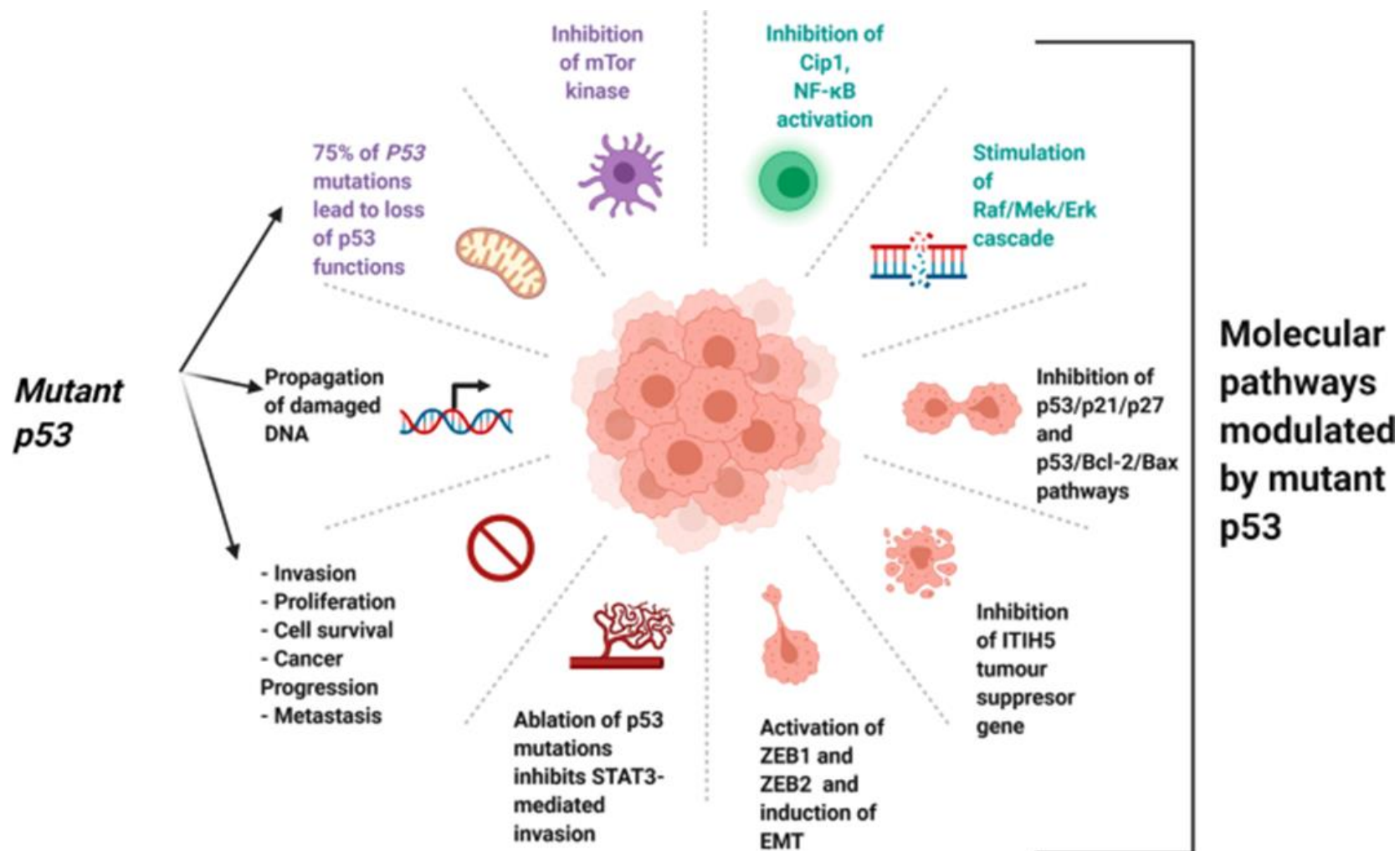


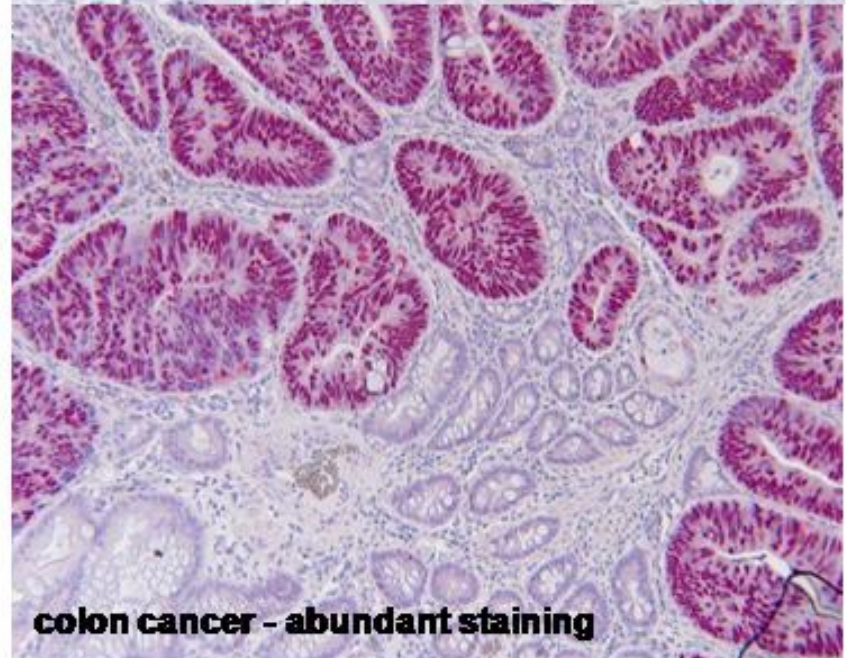
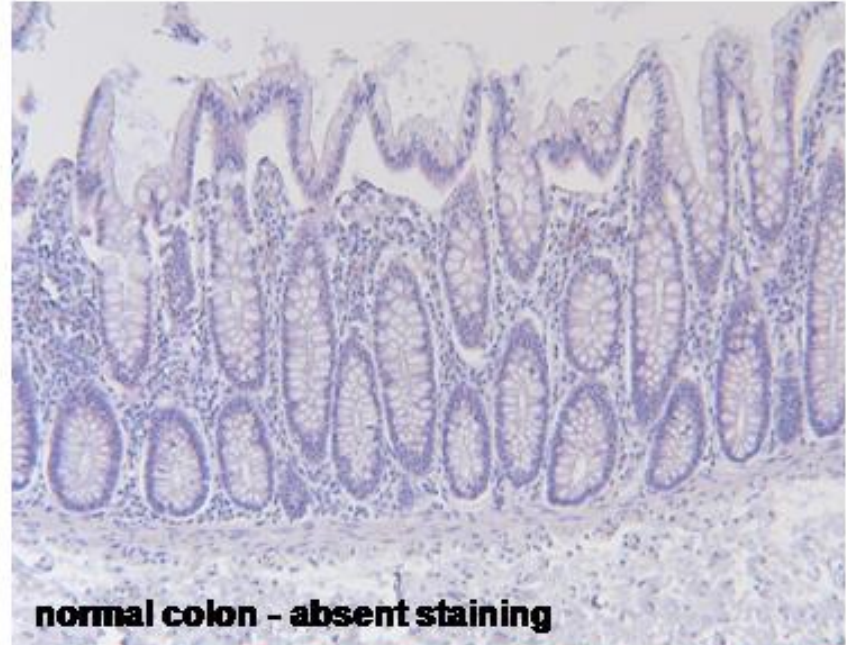
Figure 17-33. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Znaczenie p53



# Rak jelita grubego

## Immunohistochemical staining of p53



# Zespół Li-Fraumeni

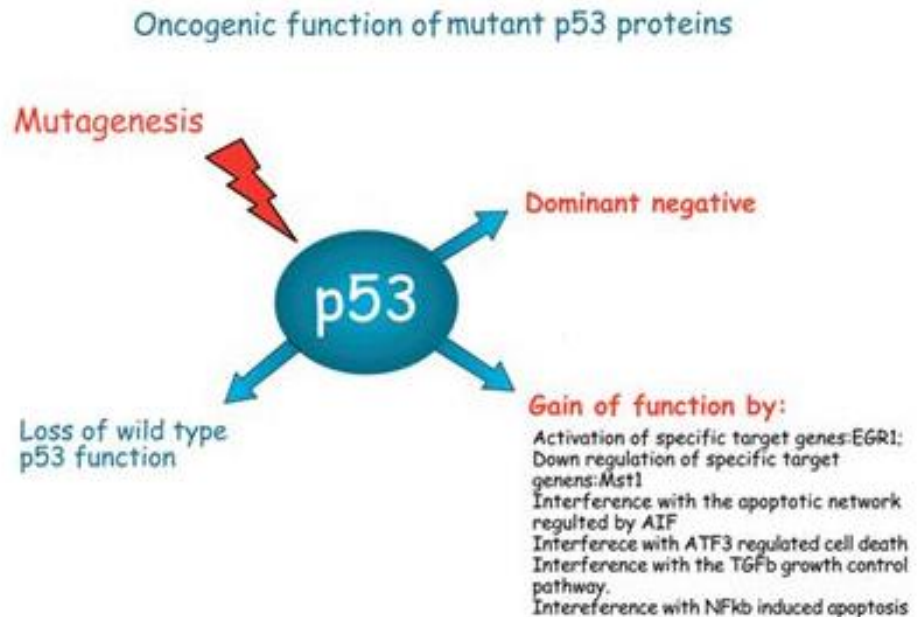
Częstość występowania - 1 na 20000

Dziedziczenie – autosomalne dominujące

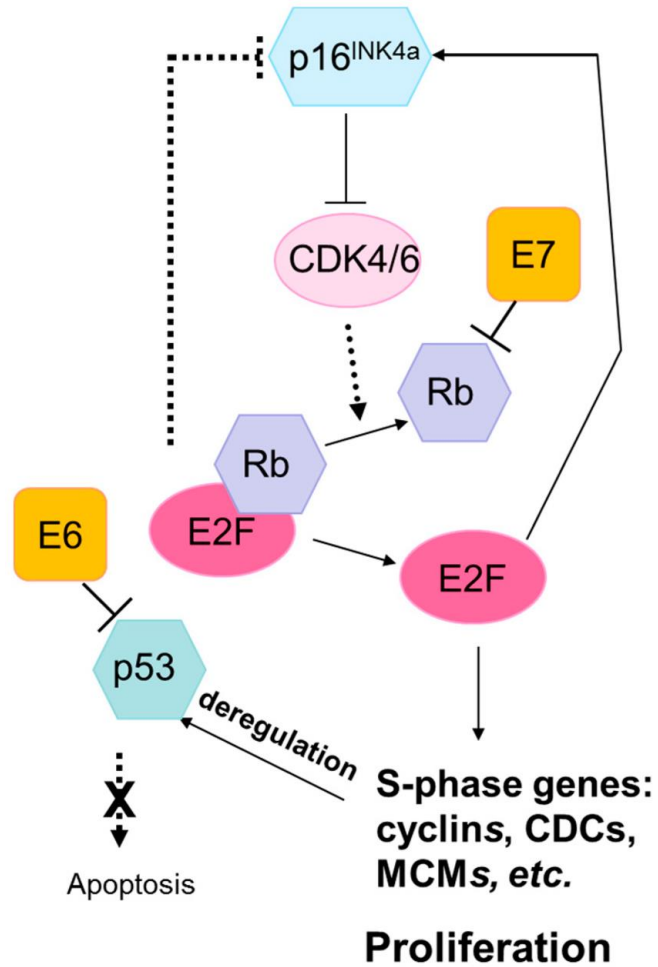
Uszkodzony gen – TP53

Ryzyko rozwinięcia różnego typu nowotworów:

- 50 % w wieku 30 0 35 lat
- 90 % w wieku 60 lat

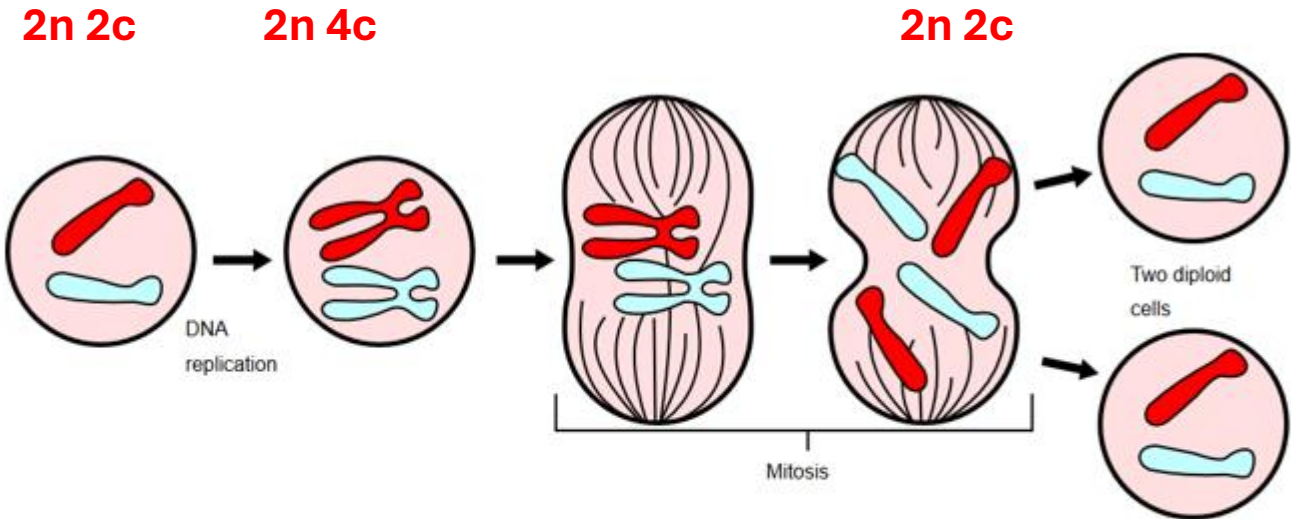
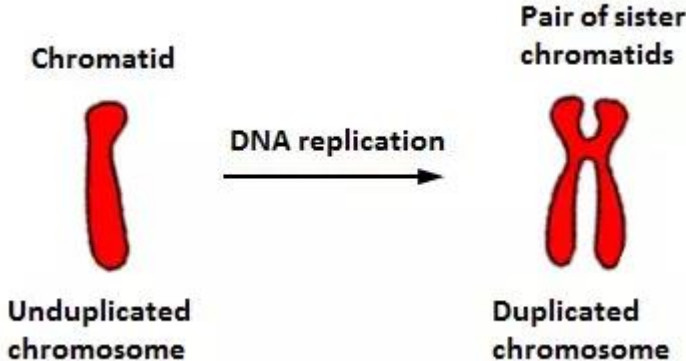


# Human papilloma virus



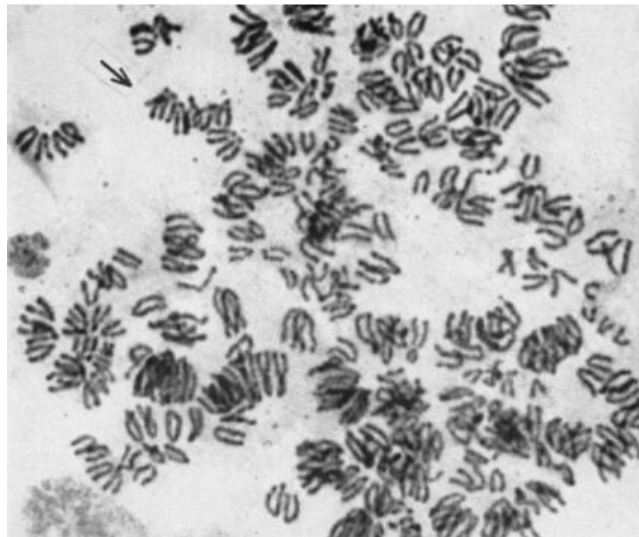
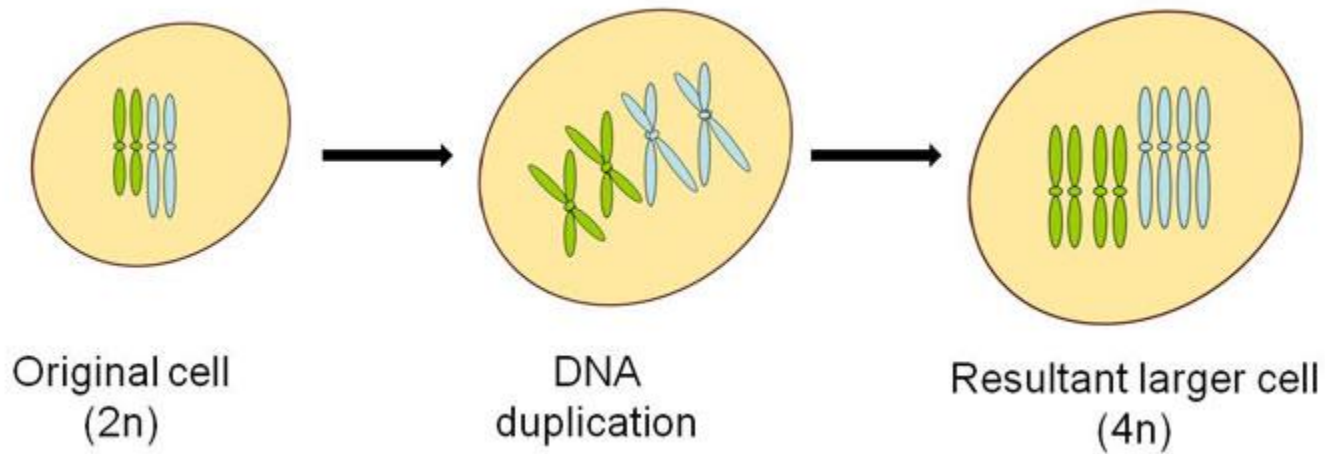


# MITOSIS



Chromosome number	46	46	46	46
Chromatid number	46	92	92	46

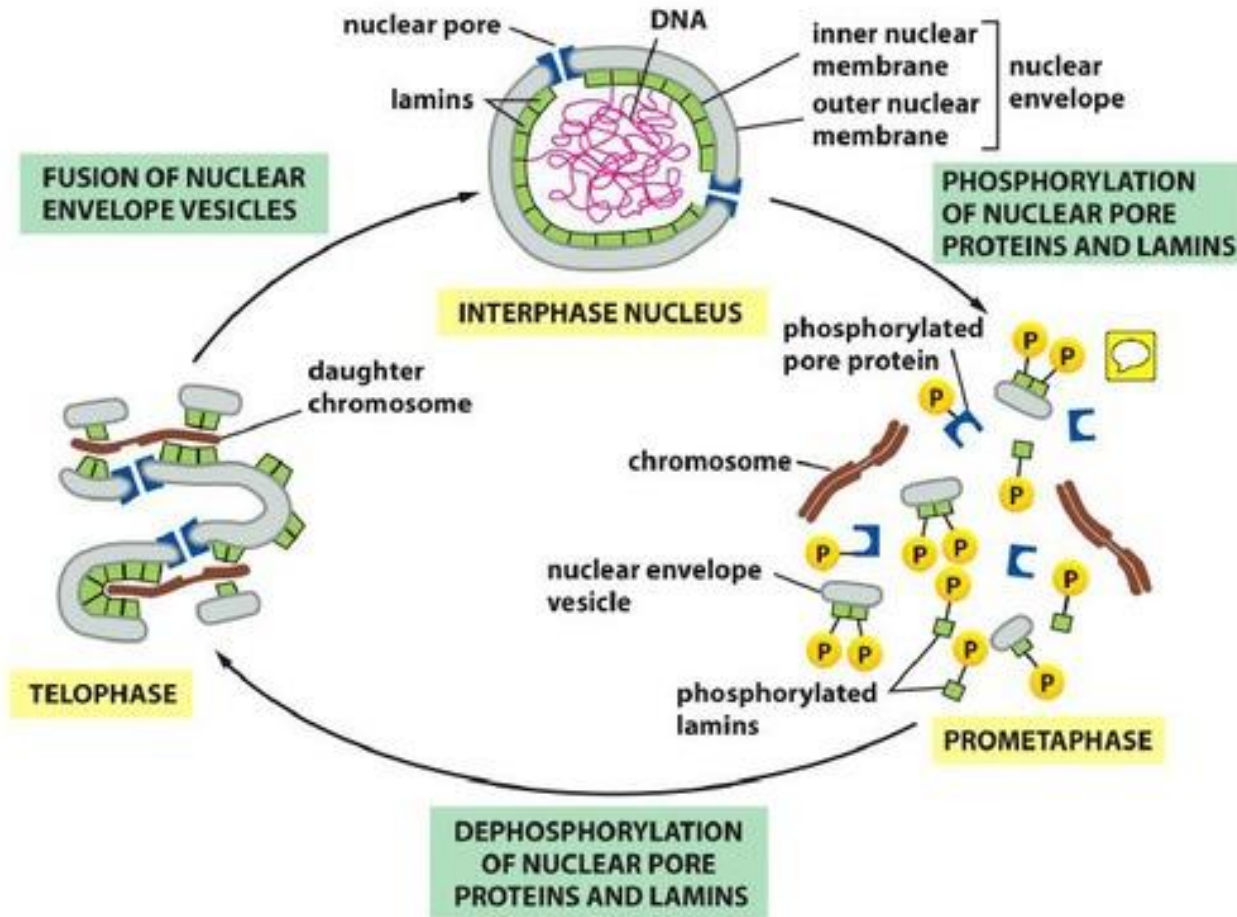
# Podział komórki - endoreduplikacja



Hereditas

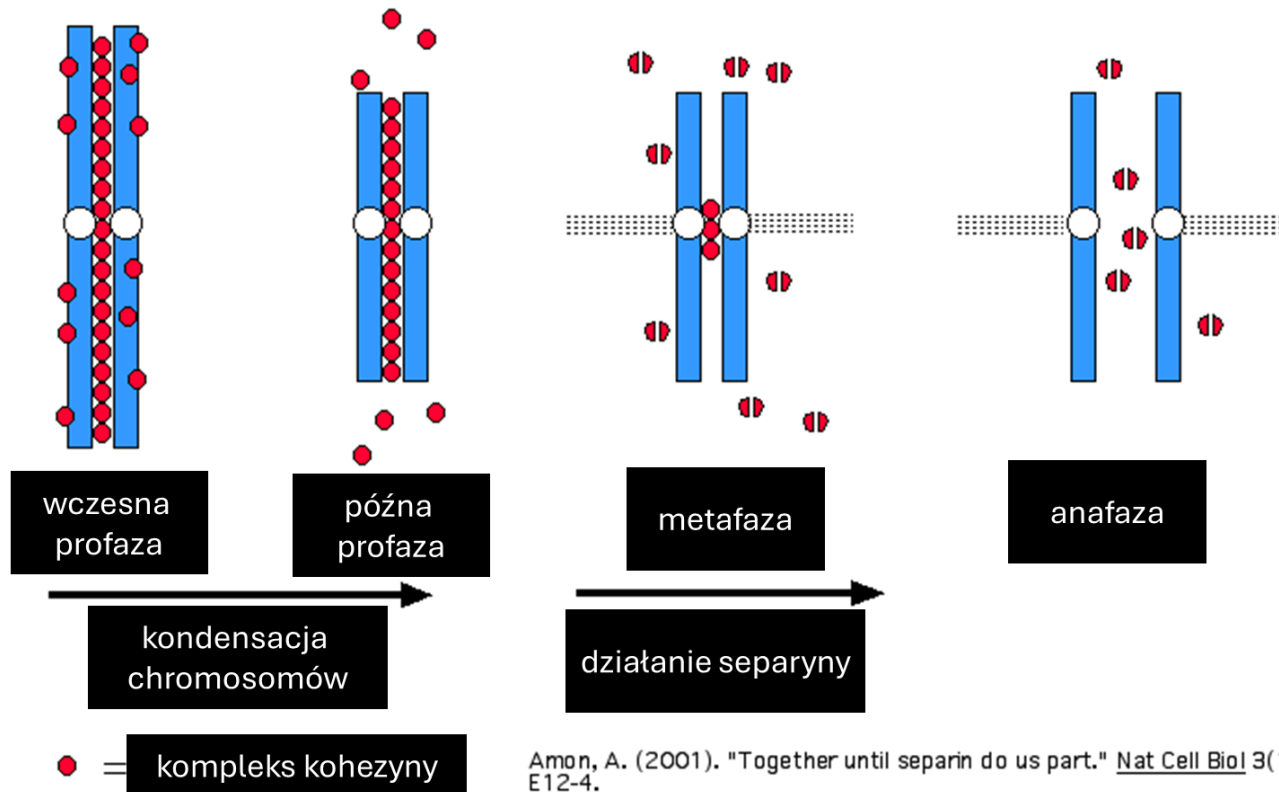
Volume 47, Issue 1

# Mitoza - profaza



# Kohezyny

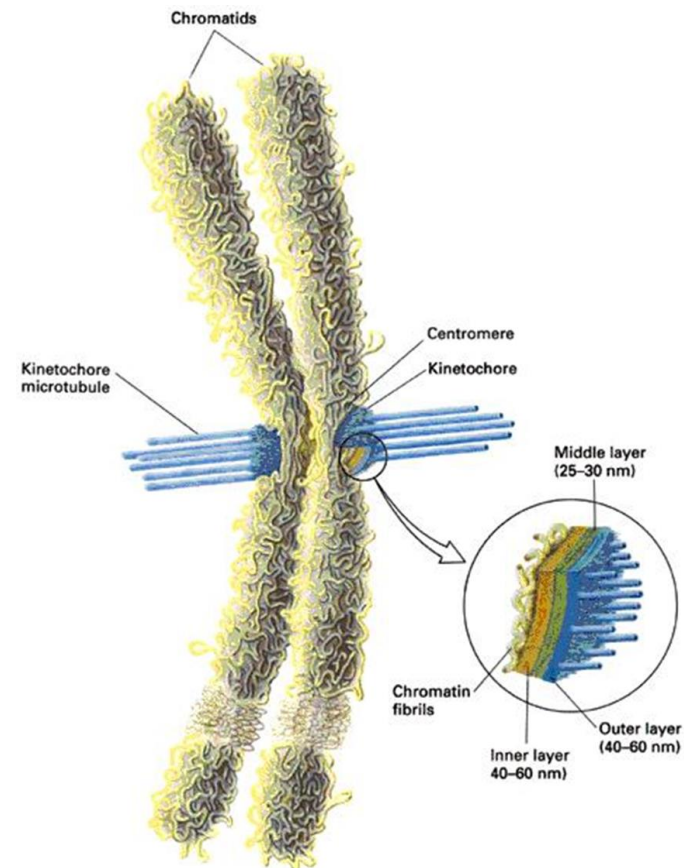
- wiążą ze sobą chromatydy siostrzane w profazie
- w czasie metafazy kohezyny zostają usunięte => pozostają jedynie w miejscu kinetochoru
- w anafazie enzym separaza rozcina pozostałe kohezyny umożliwiając rozejście się chromatyd siostrzanych

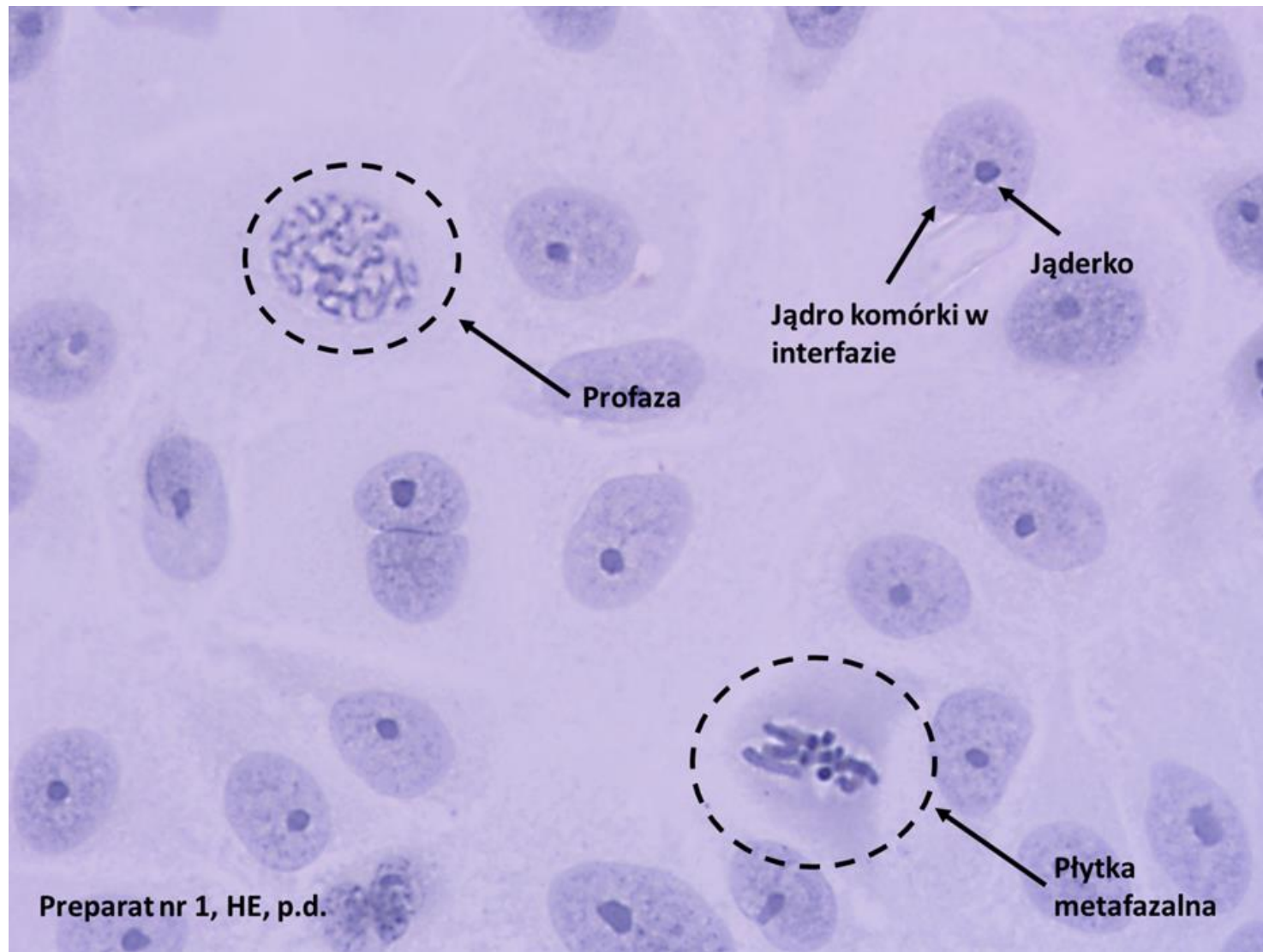


Amon, A. (2001). "Together until separin do us part." *Nat Cell Biol* 3(1): E12-4.

# Kinetochor

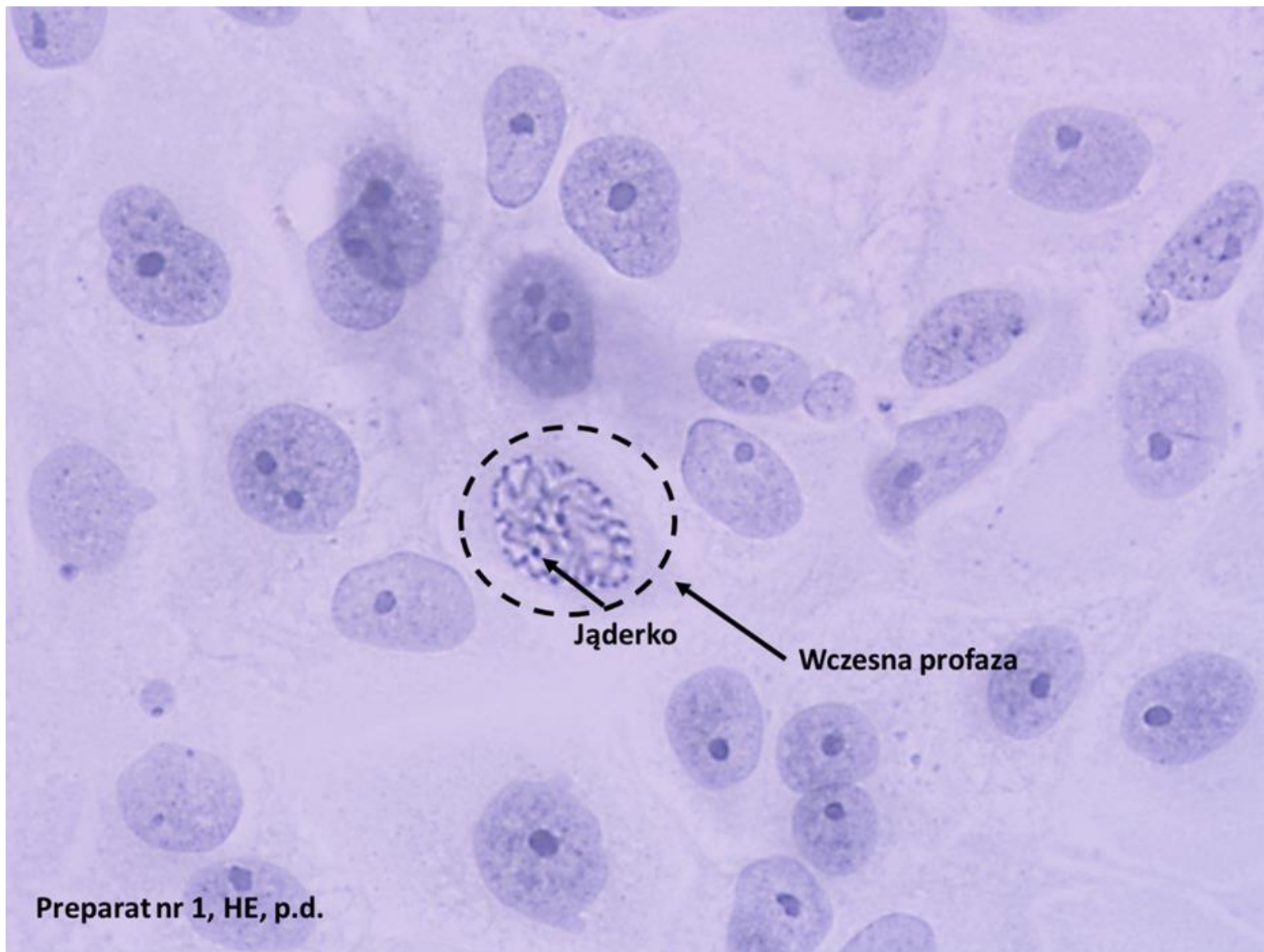
- tuż przed prometafazą białka kinetochorowe zestawiają się w duży kompleks na każdym z centromerów
- każdy podwojony chromosom zawiera dwa kinetochory, po jednym na każdej chromatydzie siostrzanej





Preparat nr 1, HE, p.d.

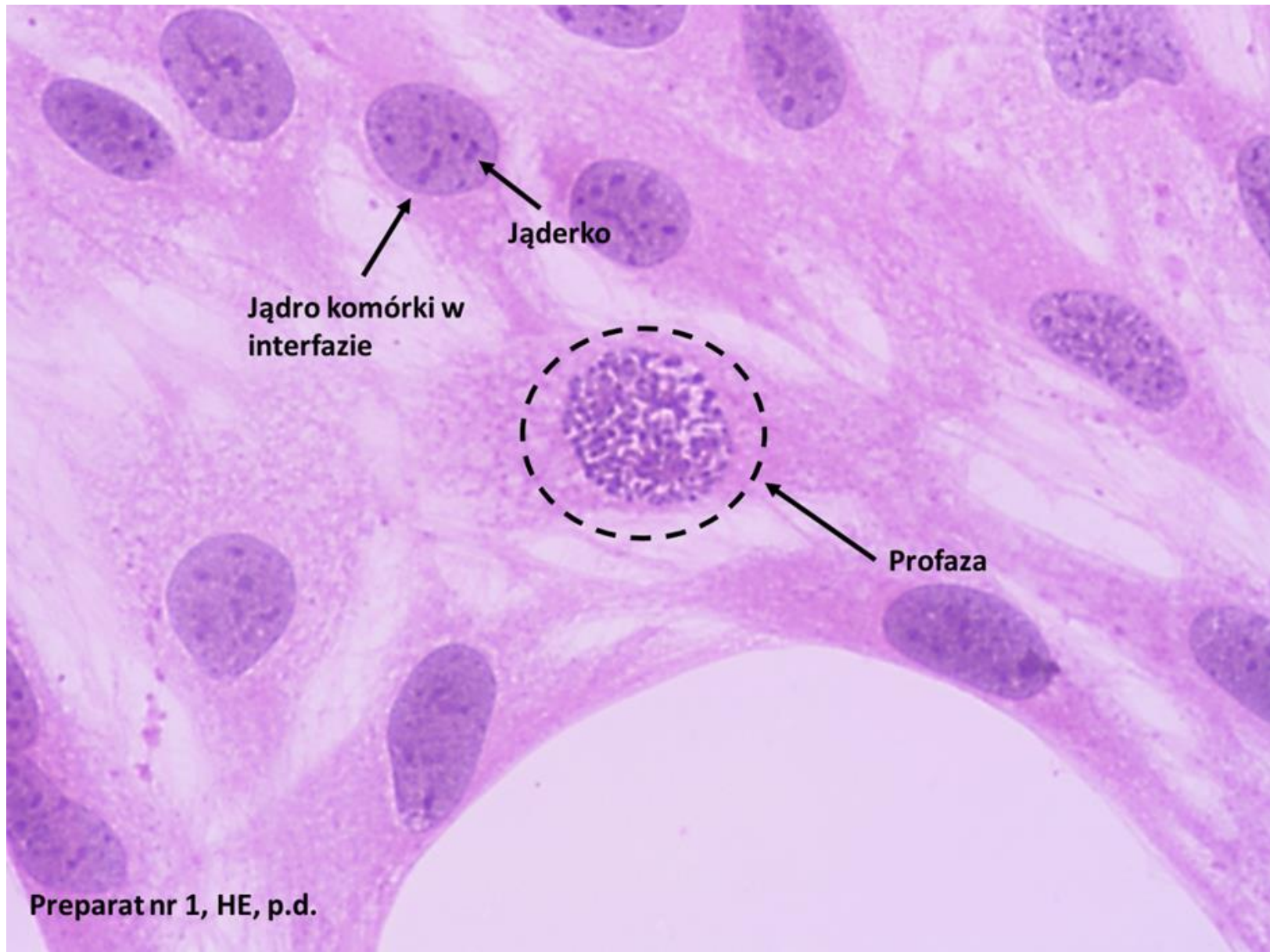




Jąderko

Wczesna profaza

Preparat nr 1, HE, p.d.



Jąderko

Jądro komórki w interfazie

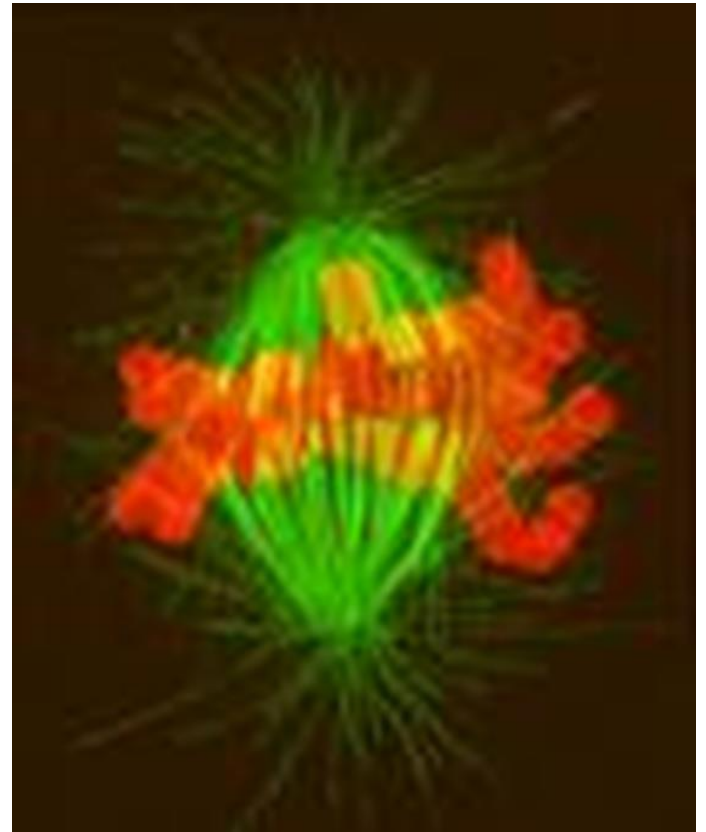
Profaza

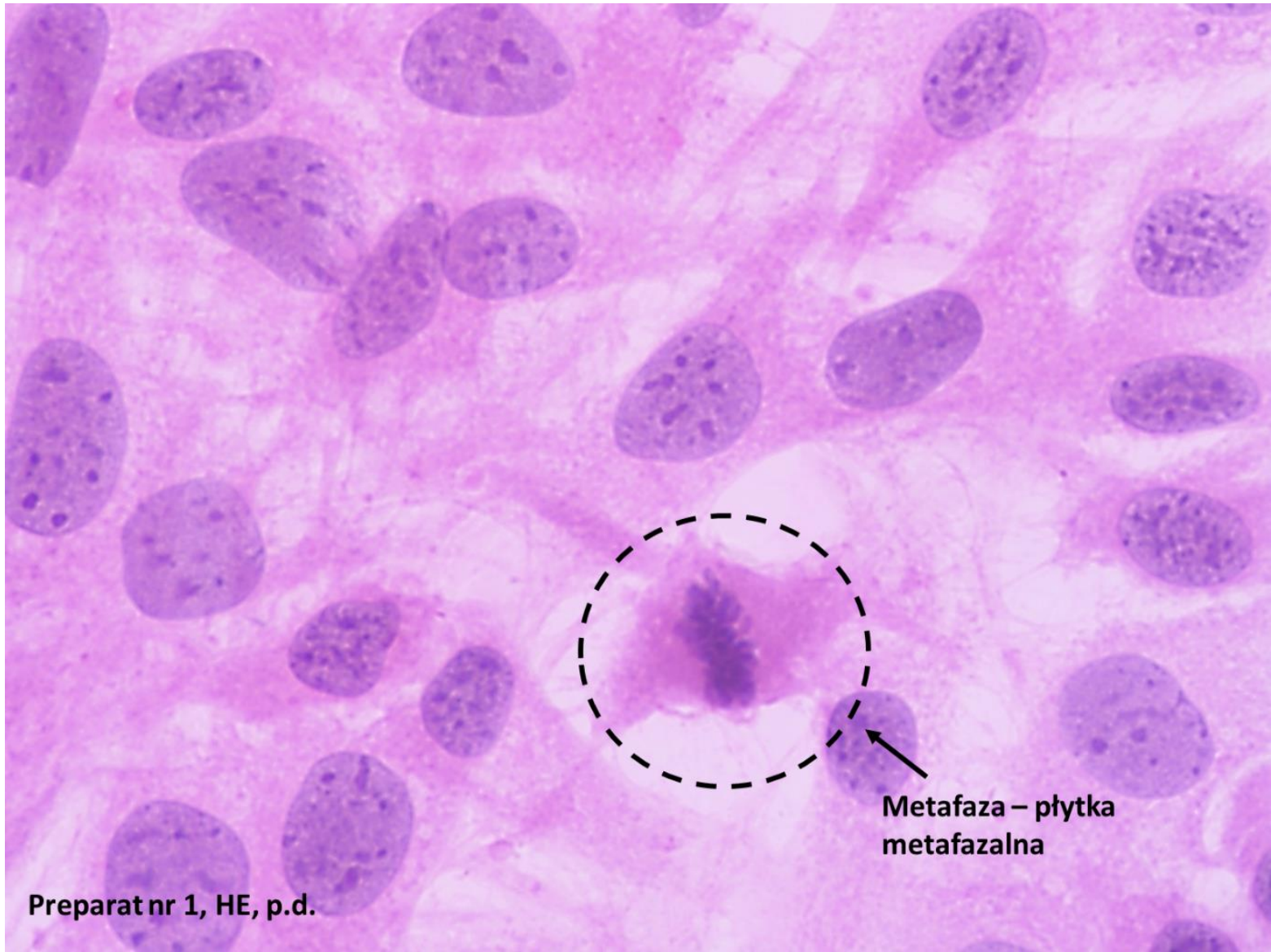
Preparat nr 1, HE, p.d.



# Metafaza

- chromosomy ustawiają się w płaszczyźnie równikowej wrzeciona, tworząc płytkę metafazową
- chromosomy ustawione w płytce metafazowej oscylują w pobliżu płaszczyzny równikowej. Są one jednocześnie przyciągane przez obie mikrotubule do przeciwległych biegunów wrzeciona



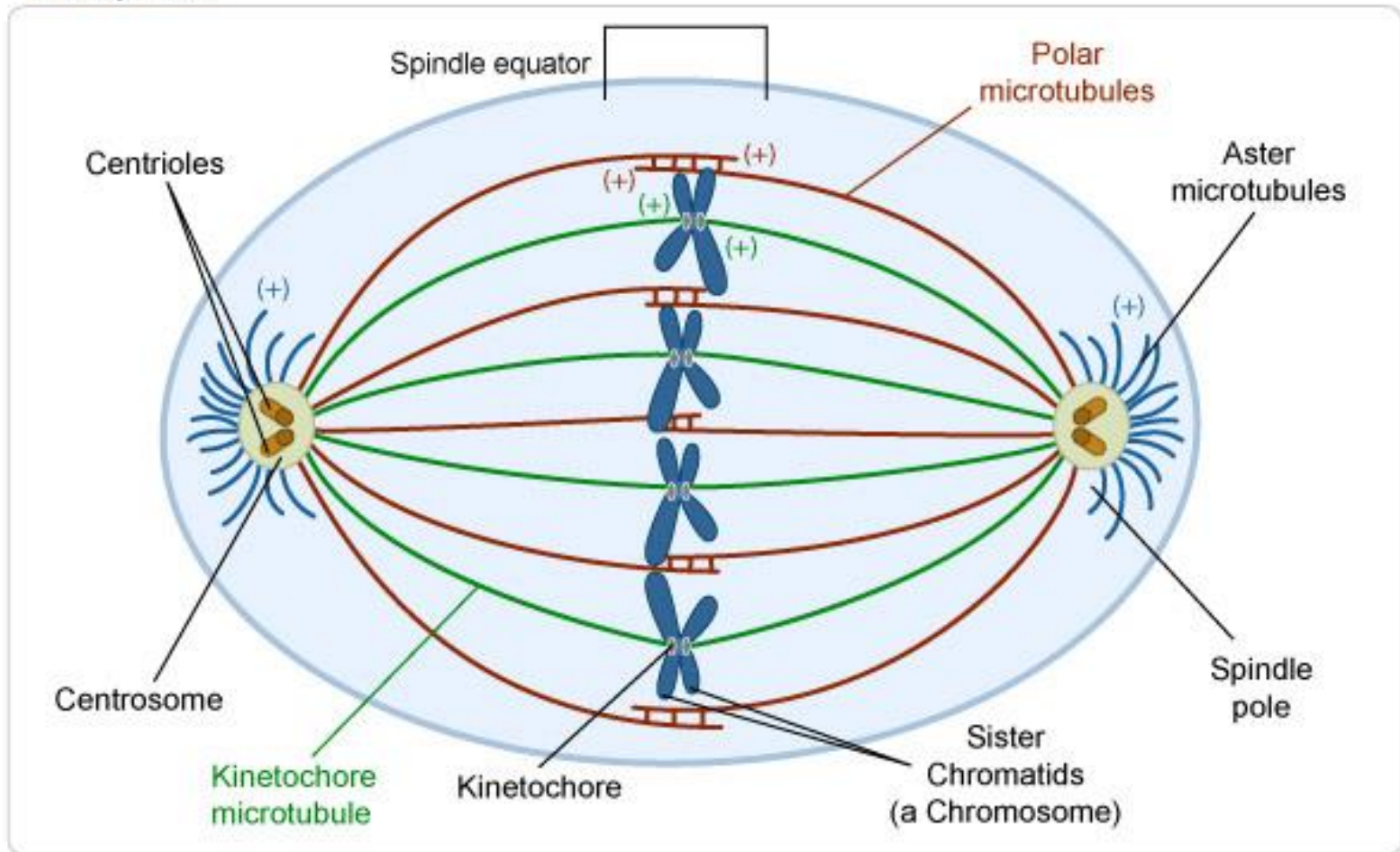


Metafaza – płytka  
metafazalna

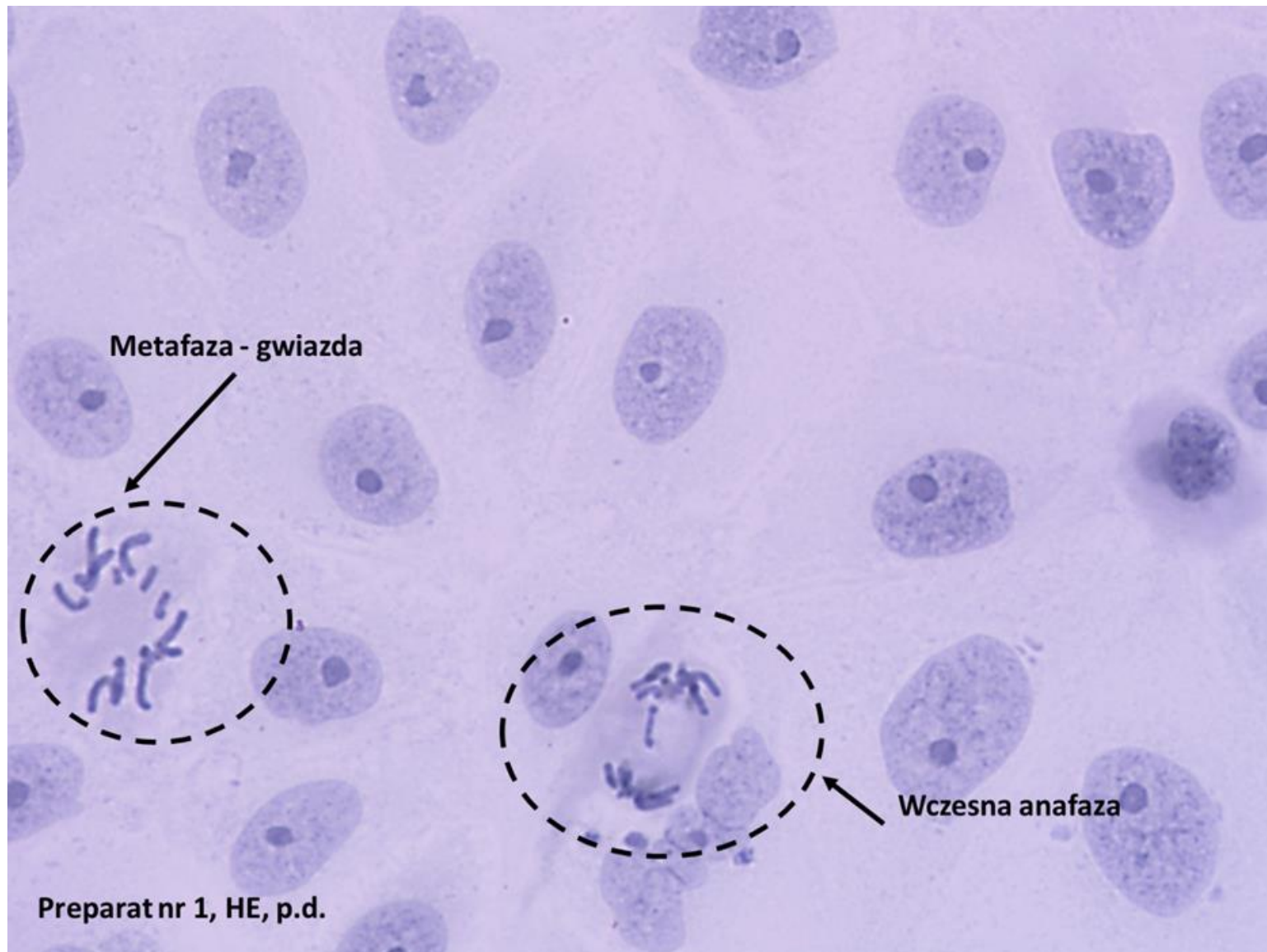
Preparat nr 1, HE, p.d.

# Anafaza – ruch chromatyd

## Metaphase







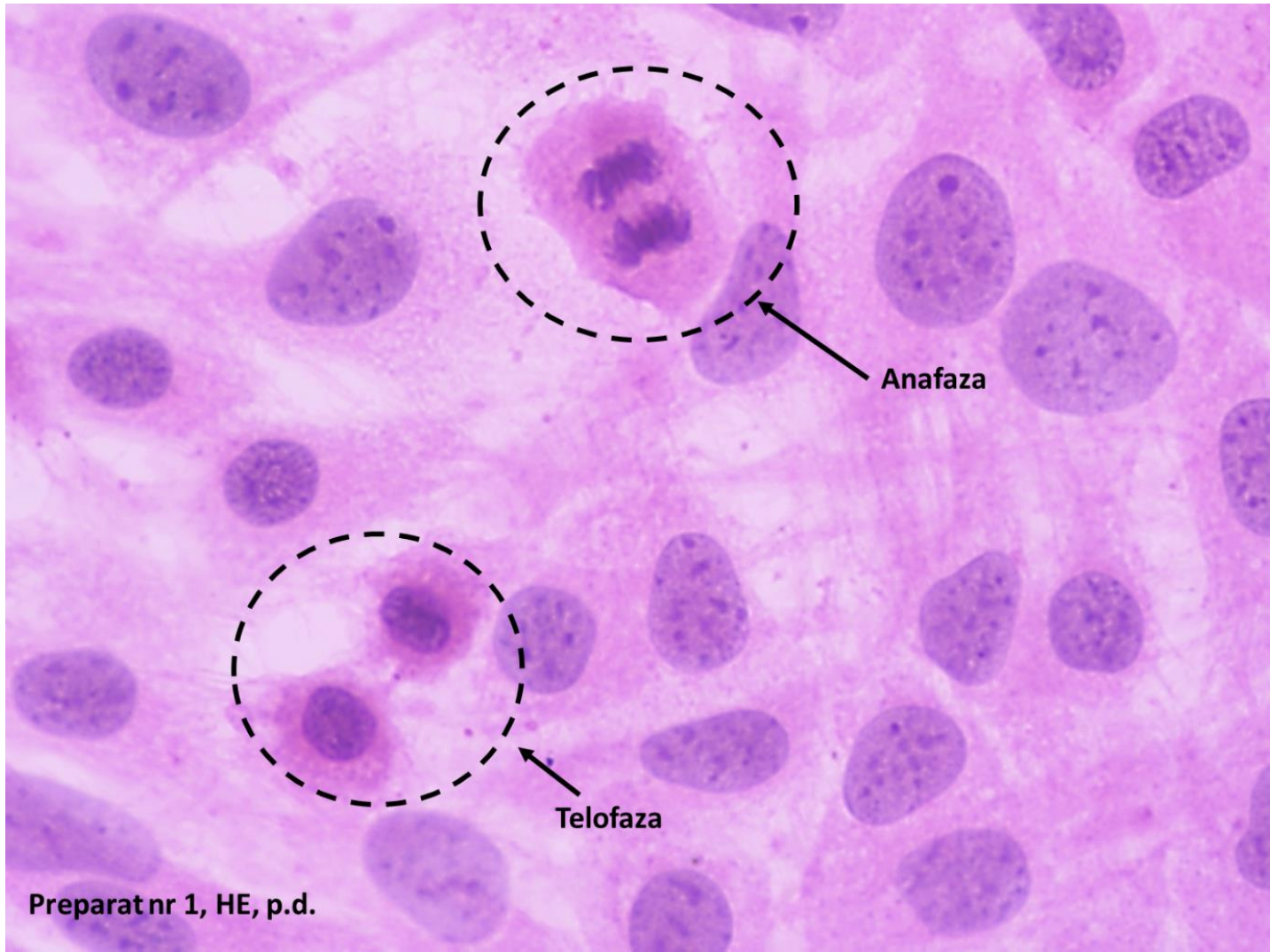
Metafaza - gwiazda



Wczesna anafaza



Preparat nr 1, HE, p.d.



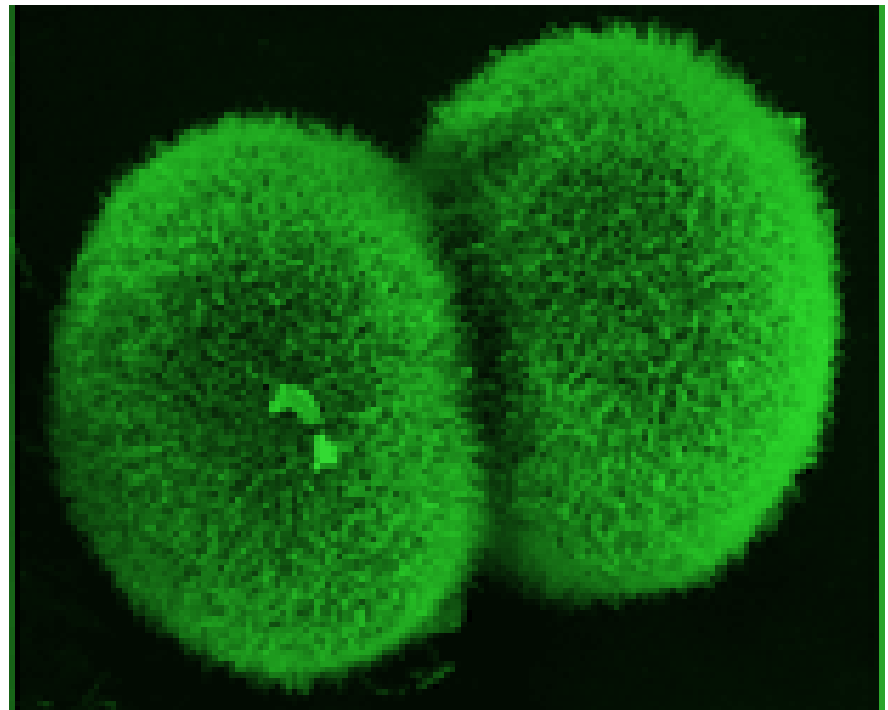
Anafaza

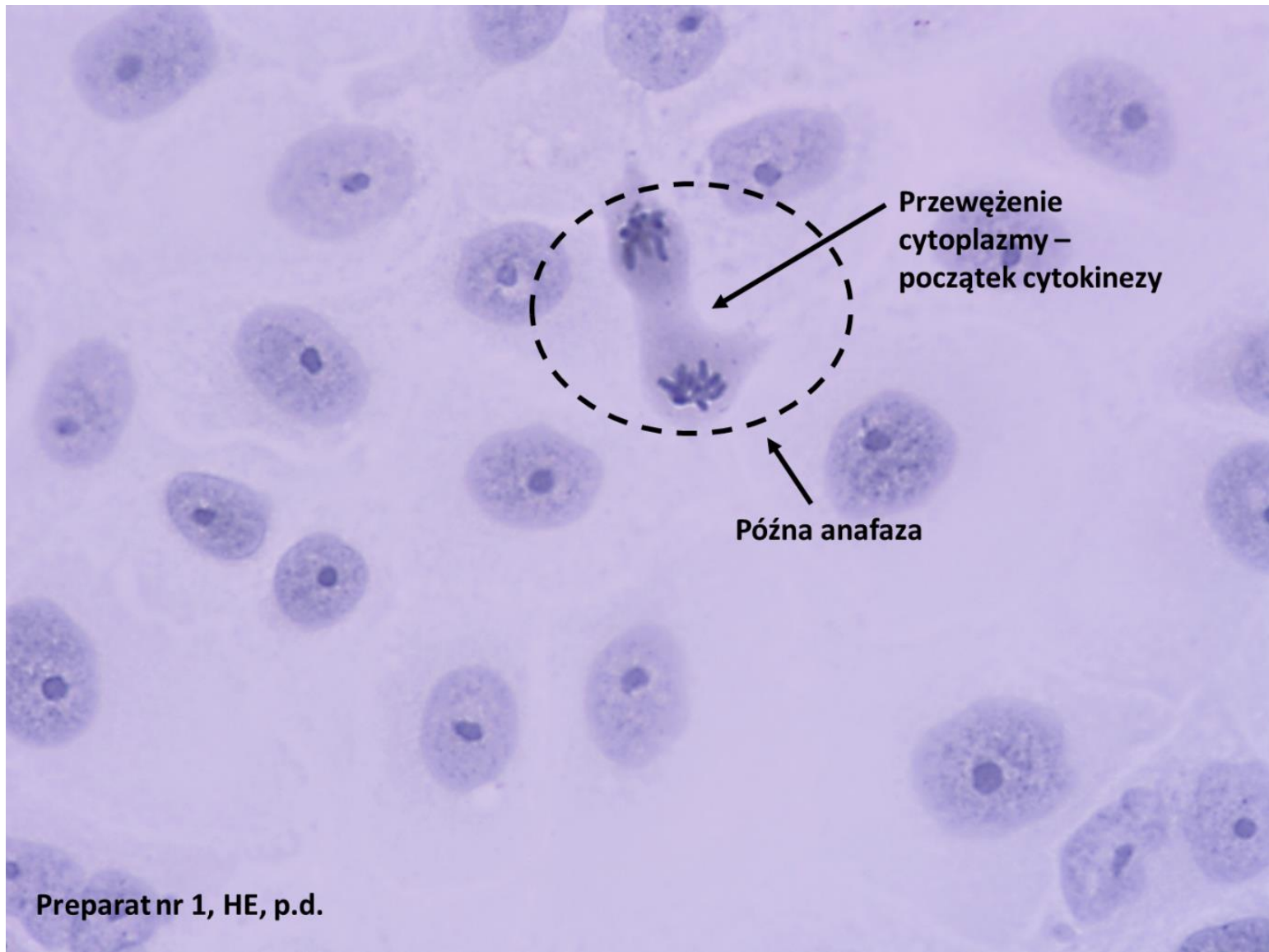
Telofaza

Preparat nr 1, HE, p.d.

# Cytokineza

- proces podziału cytoplazmy między dwie komórki potomne
- rozpoczyna się w anafazie
- w procesie tym uczestniczy struktura zbudowana z filamentów aktynowych i miozynowych: pierścień kurczliwy



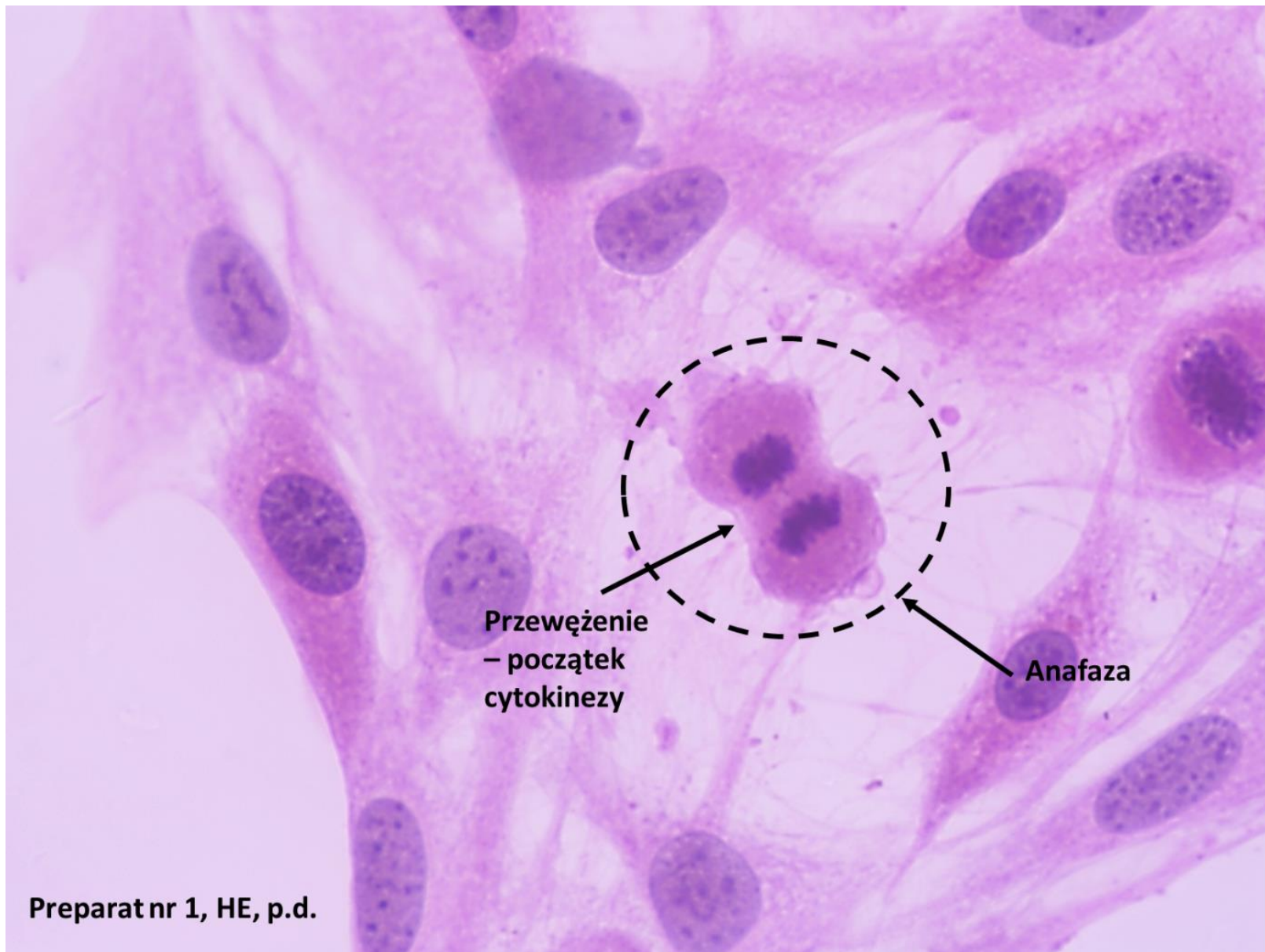


Przewężenie  
cytoplazmy –  
początek cytokinezy

Późna anafaza

Preparat nr 1, HE, p.d.



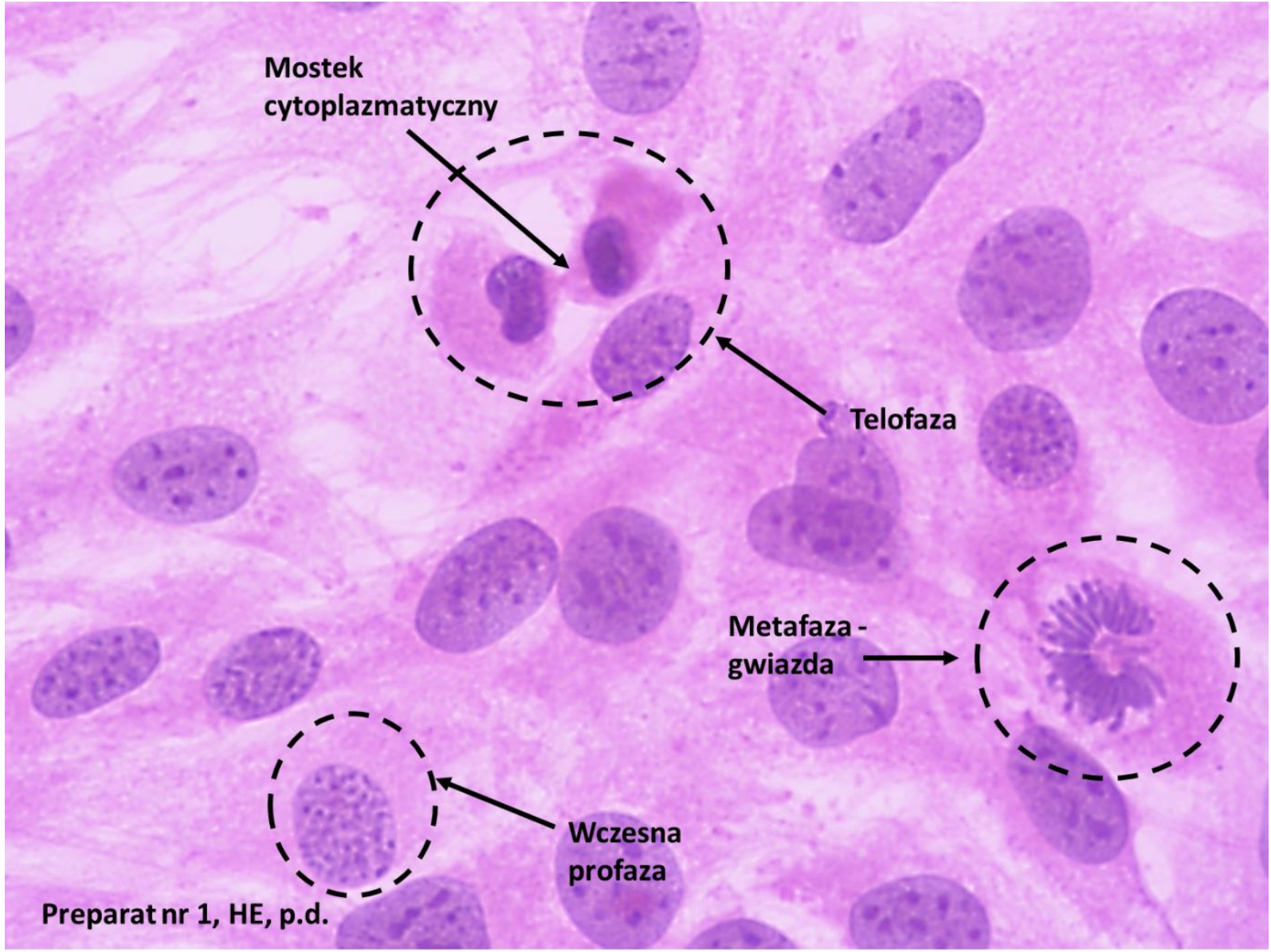


Przewężenie  
- początek  
cytokinezy

Anafaza

Preparat nr 1, HE, p.d.





Mostek  
cytoplazmatyczny

Telofaza

Metafaza -  
gwiazda

Wczesna  
profaza

Preparat nr 1, HE, p.d.

# Substancje stosowane do blokowania wrzeciona podziałowego

- Kolchicyna, kolcemid i nokodazol **hamują polimeryzację** mikrotubul wiążąc się z tubuliną i zapobiegając jej przyłączaniu się do końca plus
- Winblastyna i winkrystyna silnie wiążą tubulinę i prowadzą do **szybkiej depolimeryzacji** mikrotubul, głównie na końcu minus
- Taxol **stabilizuje mikrotubule** wiążąc się z polimerem – uniemożliwia to zachowanie niestabilności dynamicznej mikrotubul, koniecznej do przeprowadzenia podziału chromosomów w anafazie

# Leczenie nowotworów

- Taksol (Paklitaksel) - terpenowy alkaloid wyizolowany z kory cisa zachodniego

