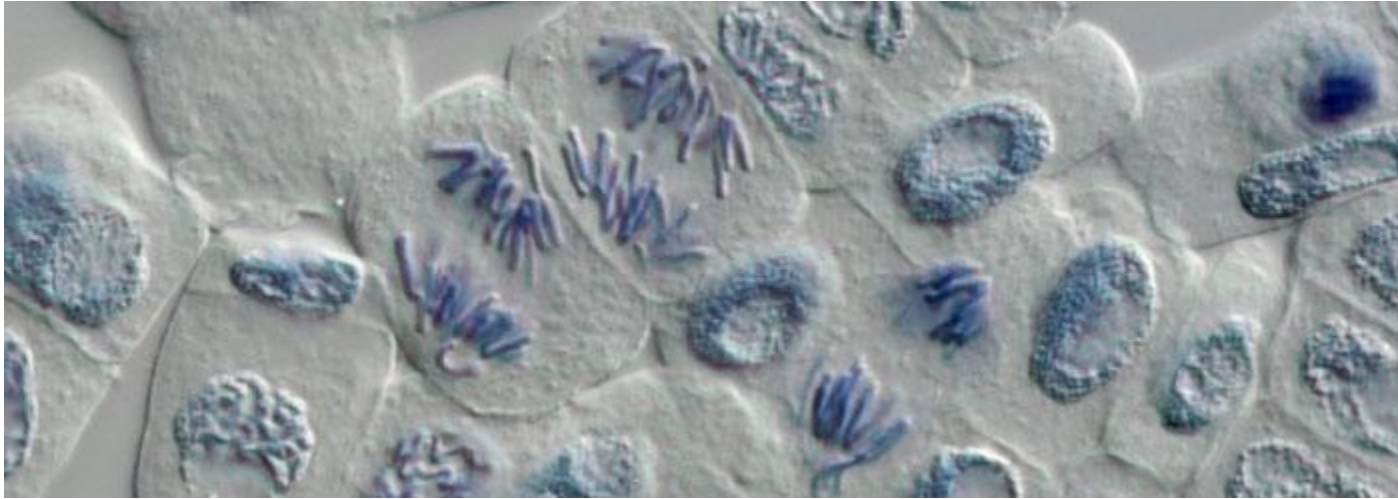
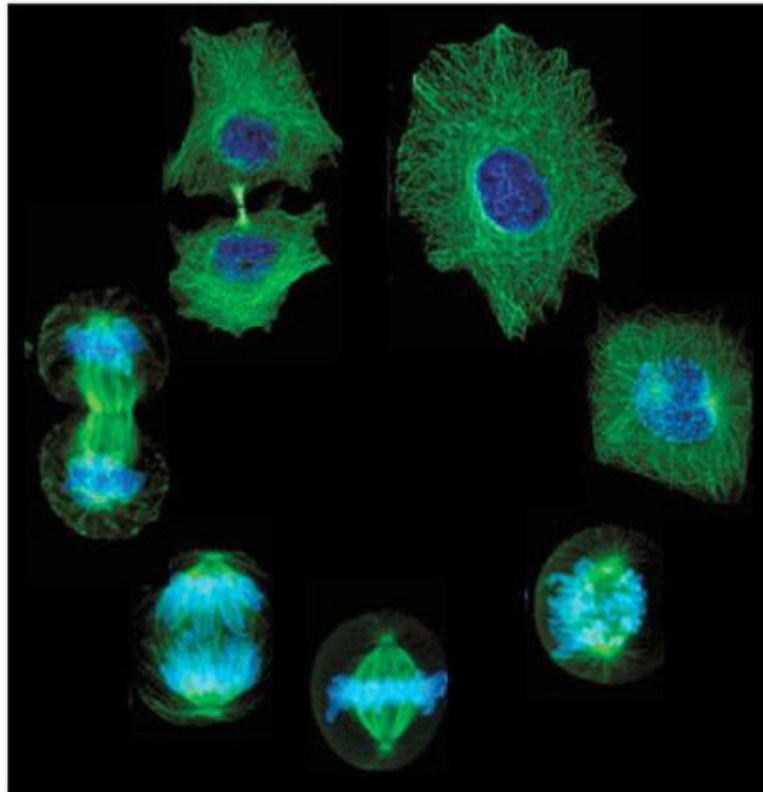


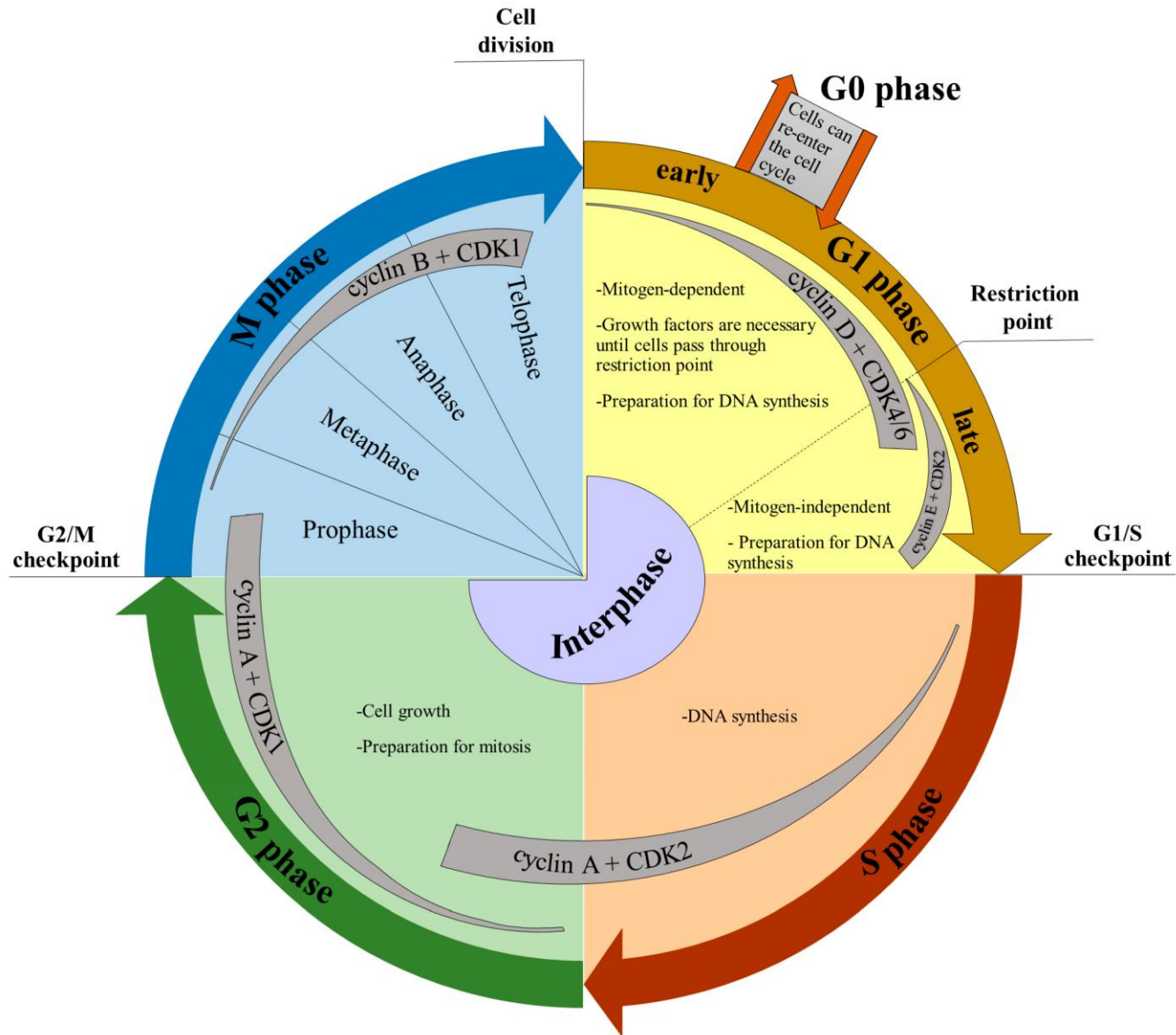


Regulacja cyklu komórkowego

Cykl komórkowy to zespół uporządkowanych i kontrolowanych procesów, przez które przechodzi komórka od momentu “podjęcia decyzji” o proliferacji do podziału na dwie komórki potomne. Obejmuje on zarówno fazy wzrostu i przygotowania do podziału, jak i sam podział.



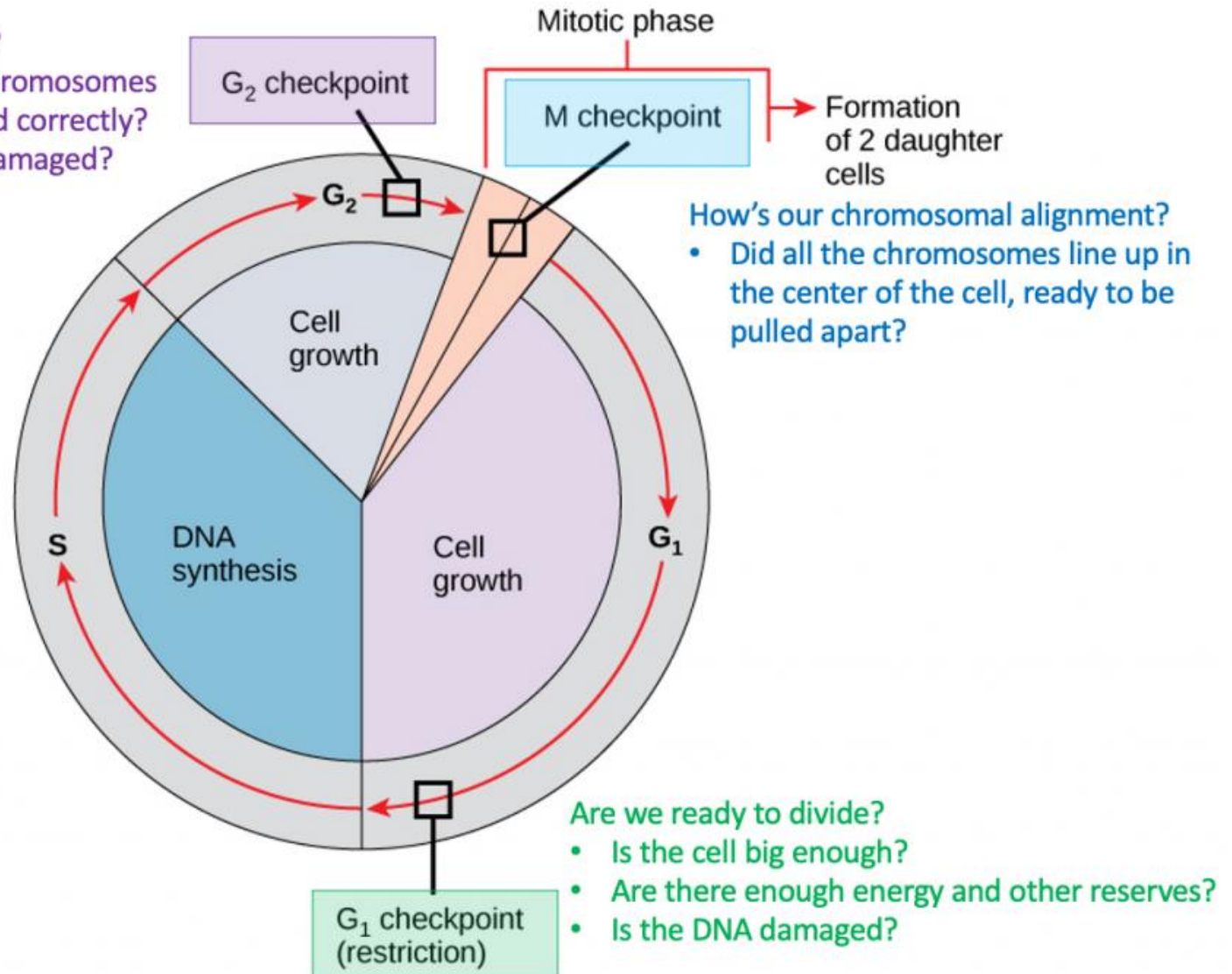
Fazy cyklu komórkowego



Punkty kontrolne

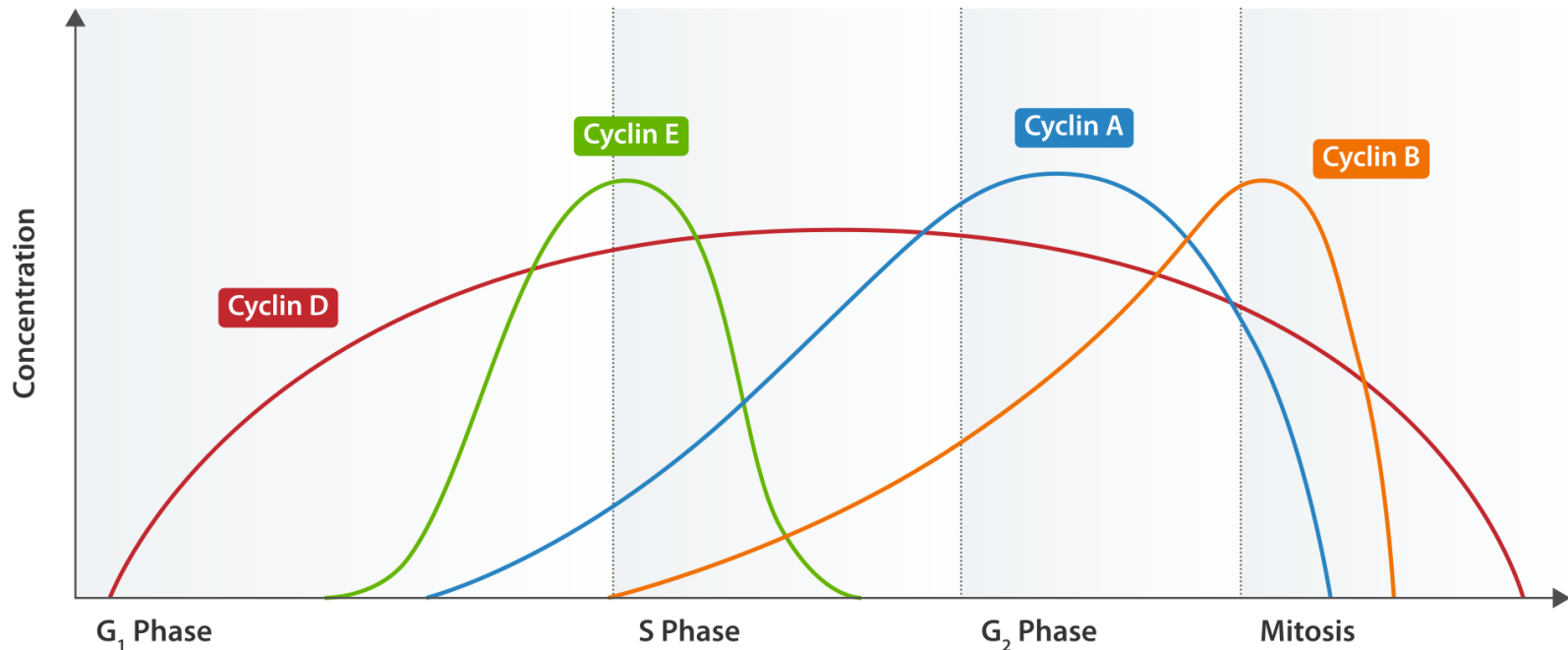
How's our DNA?

- Did all the chromosomes get replicated correctly?
- Is the DNA damaged?



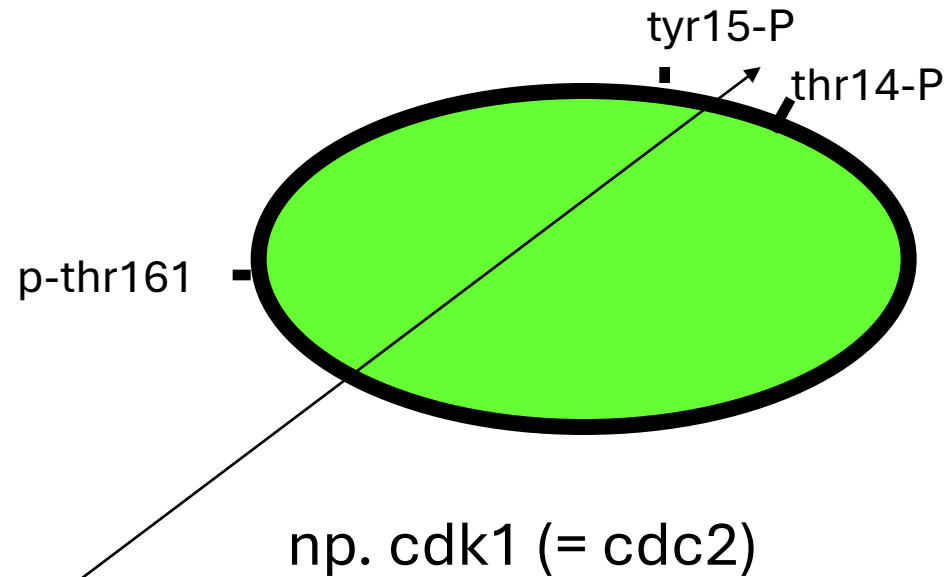
Układ kontroli cyklu komórkowego

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

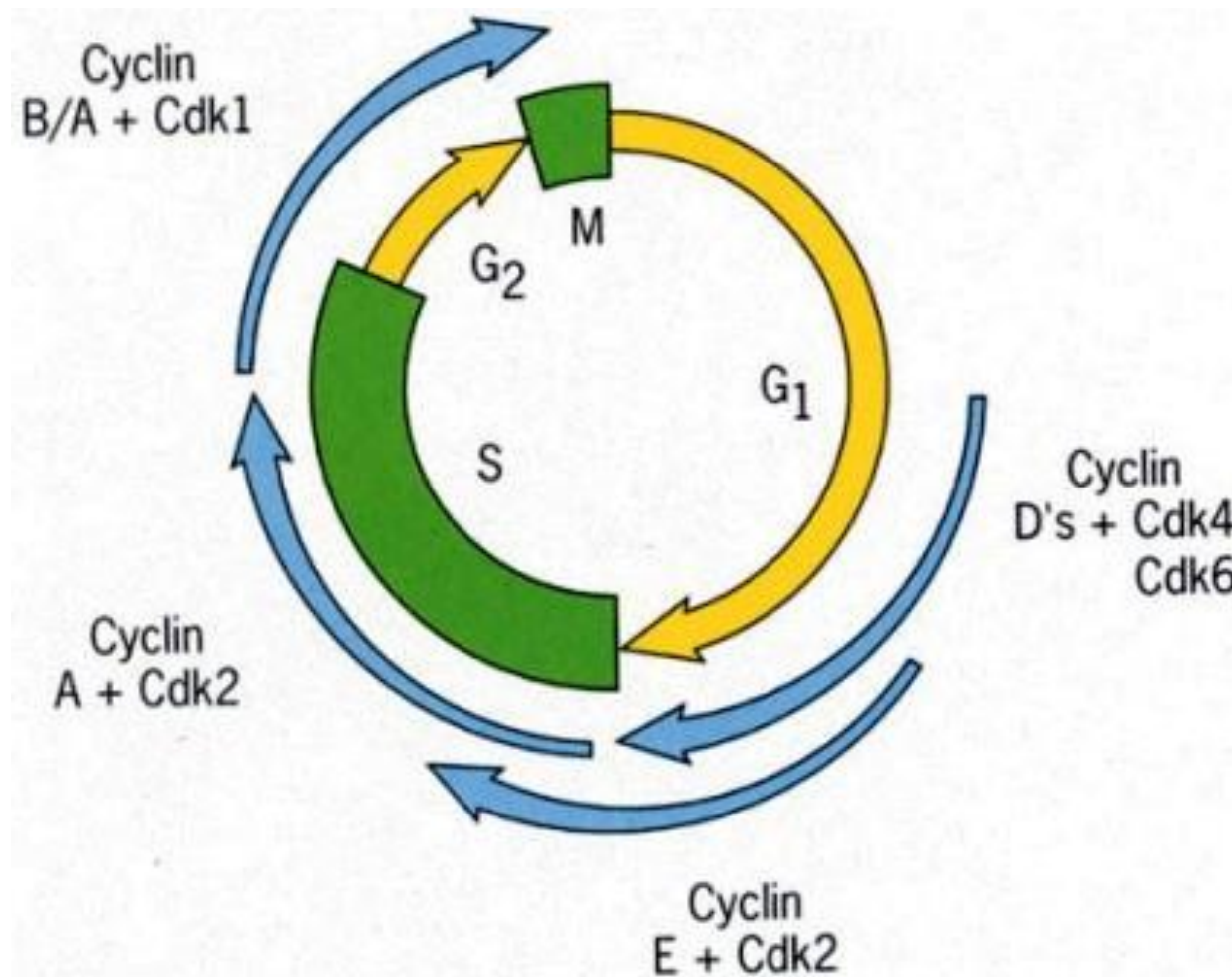


Kinazy zależne od cyklin (Cdk)

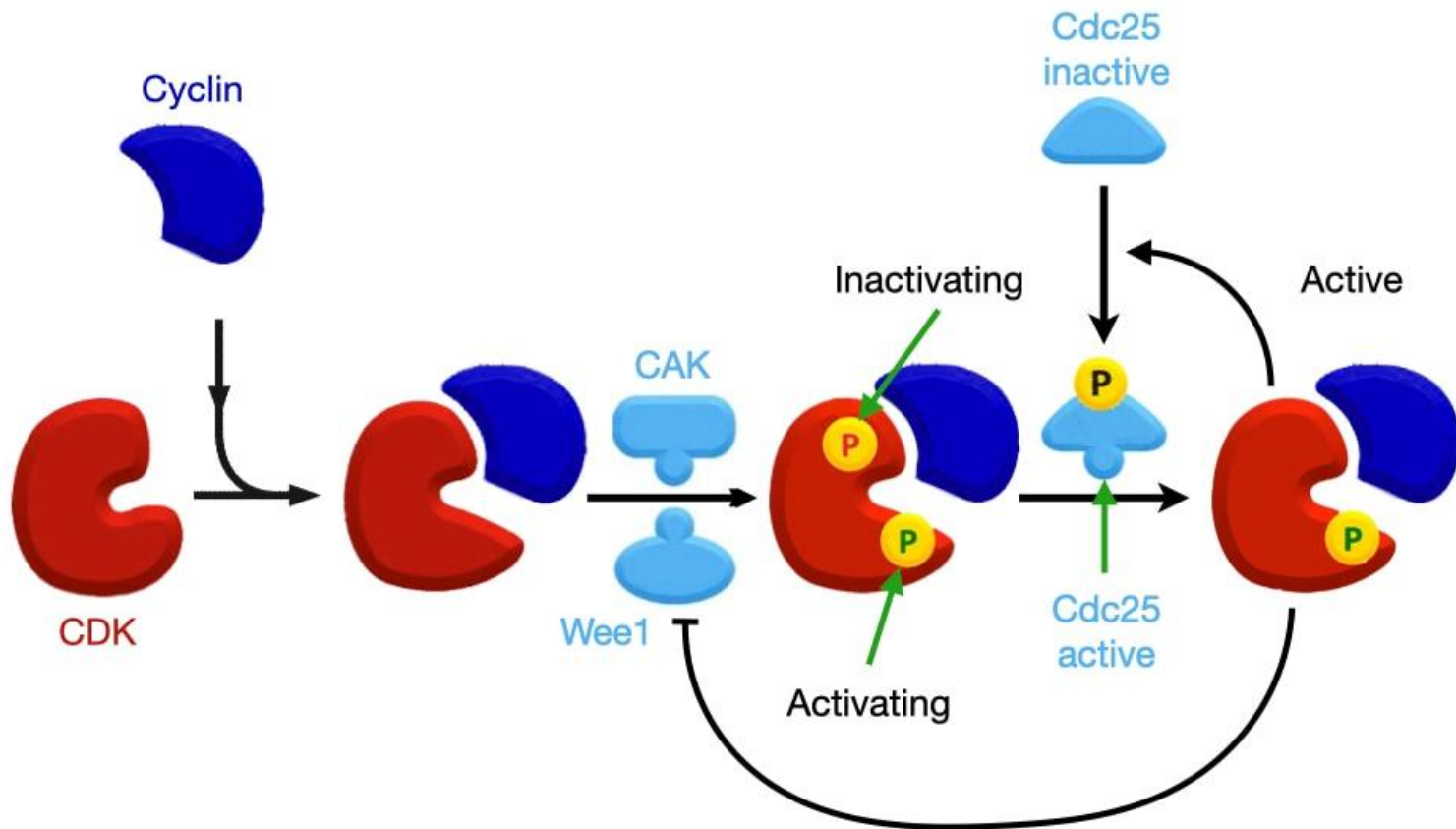
- są to kinazy białkowe
- wiążą się z cyklinami
- posiadają domenę kinazową
- posiadają domenę regulatorową
- **obecne są przez cały czas trwania cyklu komórkowego**



Regulacja cyklu – kompleksy kinaz zależnych od cyklin oraz cyklin



Aktywacja CDK



Regulacja ilości cyklin przez degradację

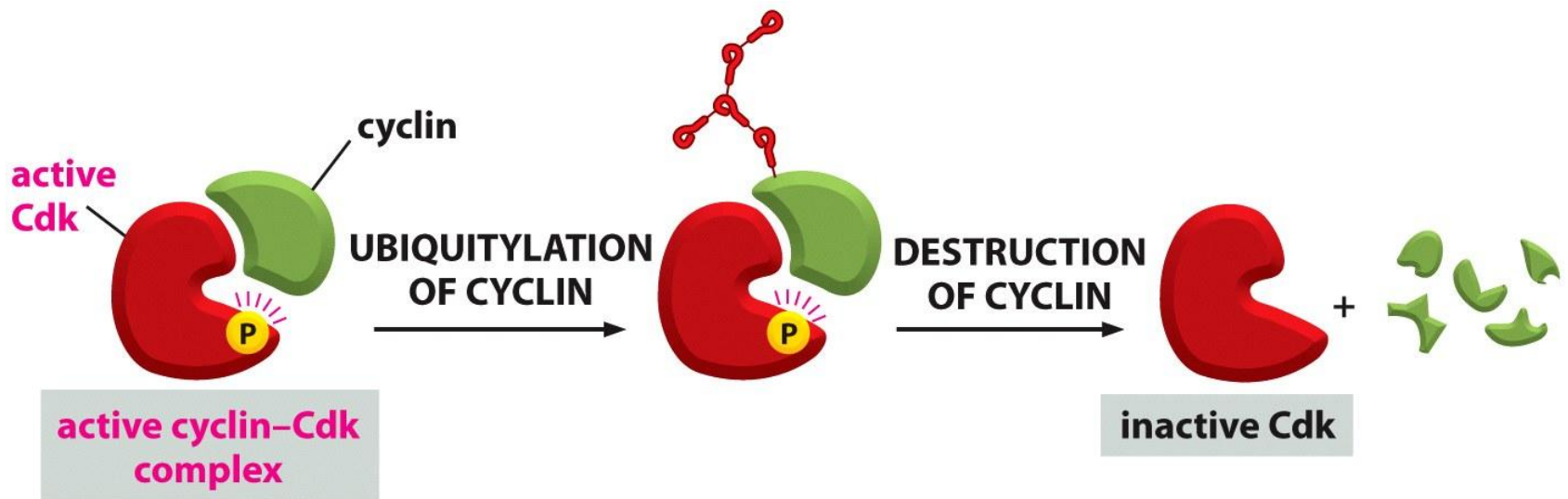
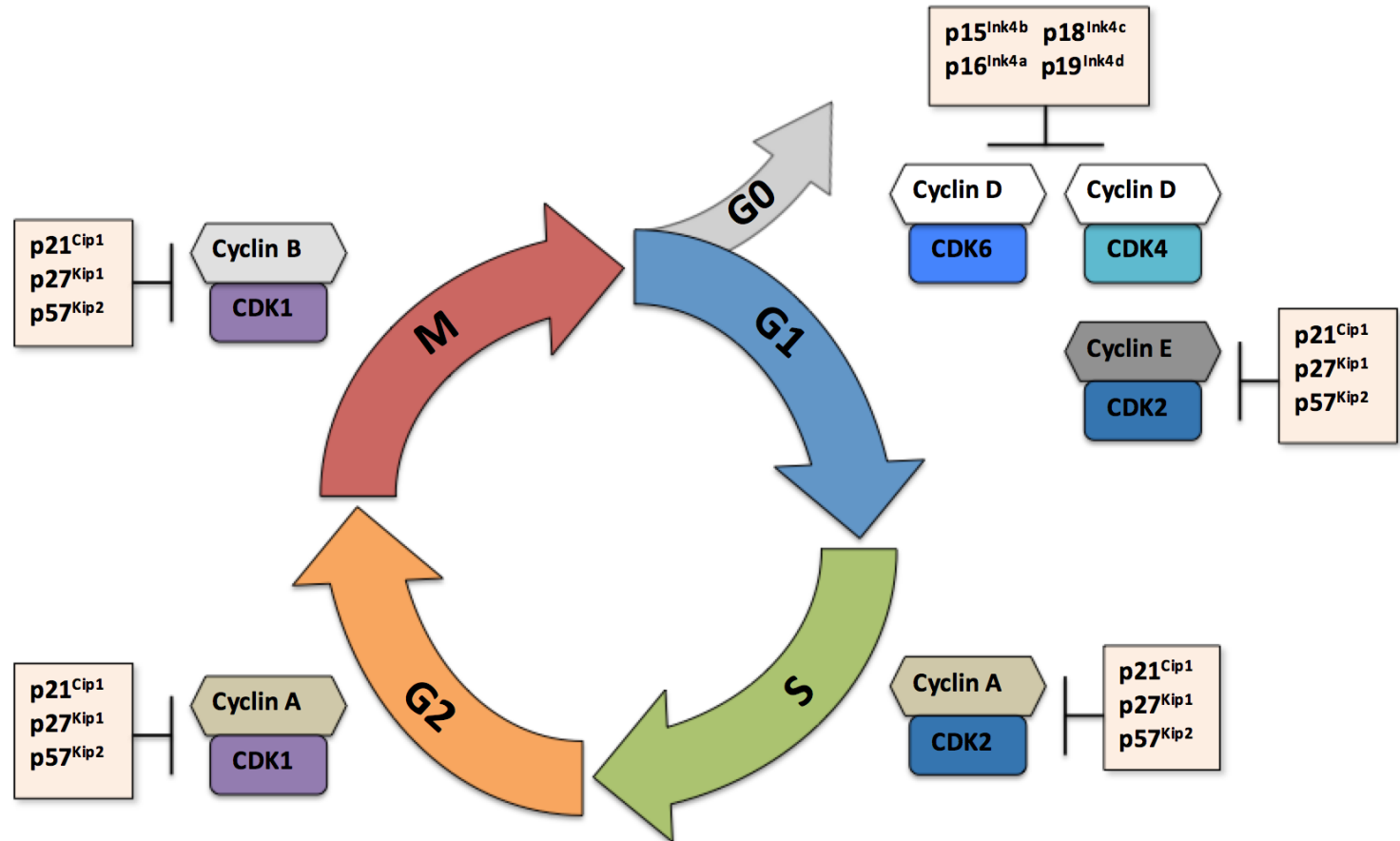


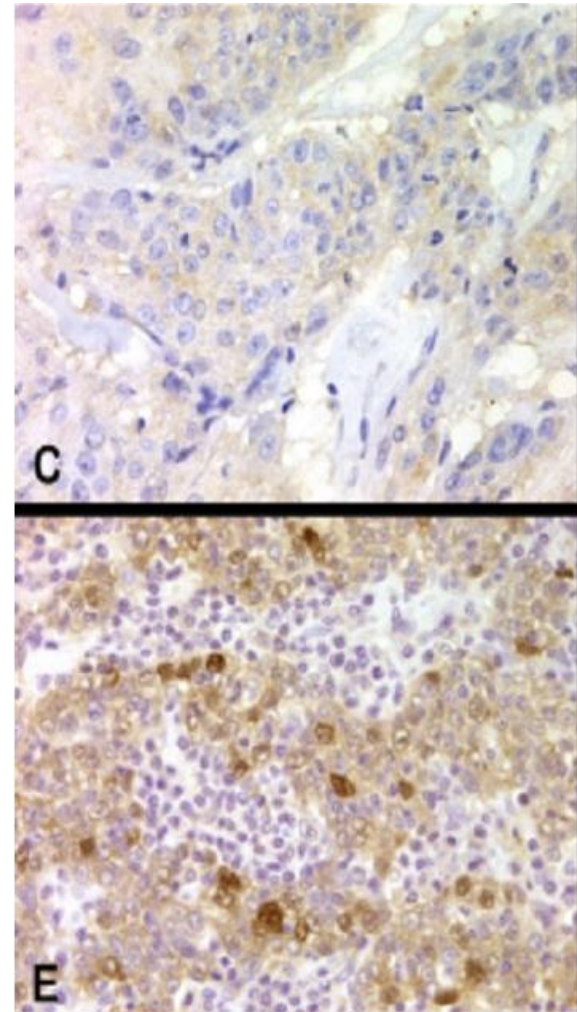
Figure 18-11 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

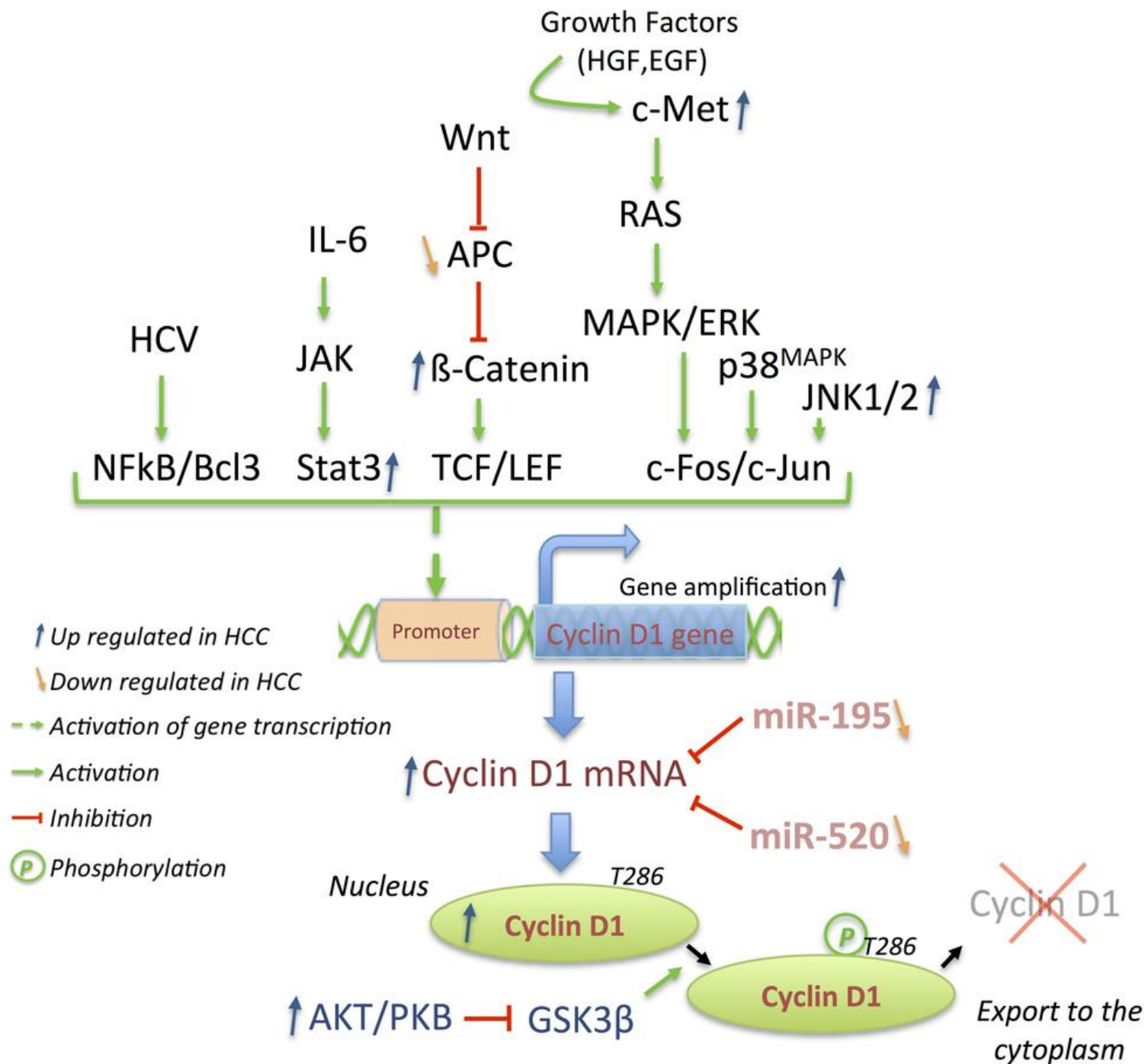
Inhibitory CDK



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

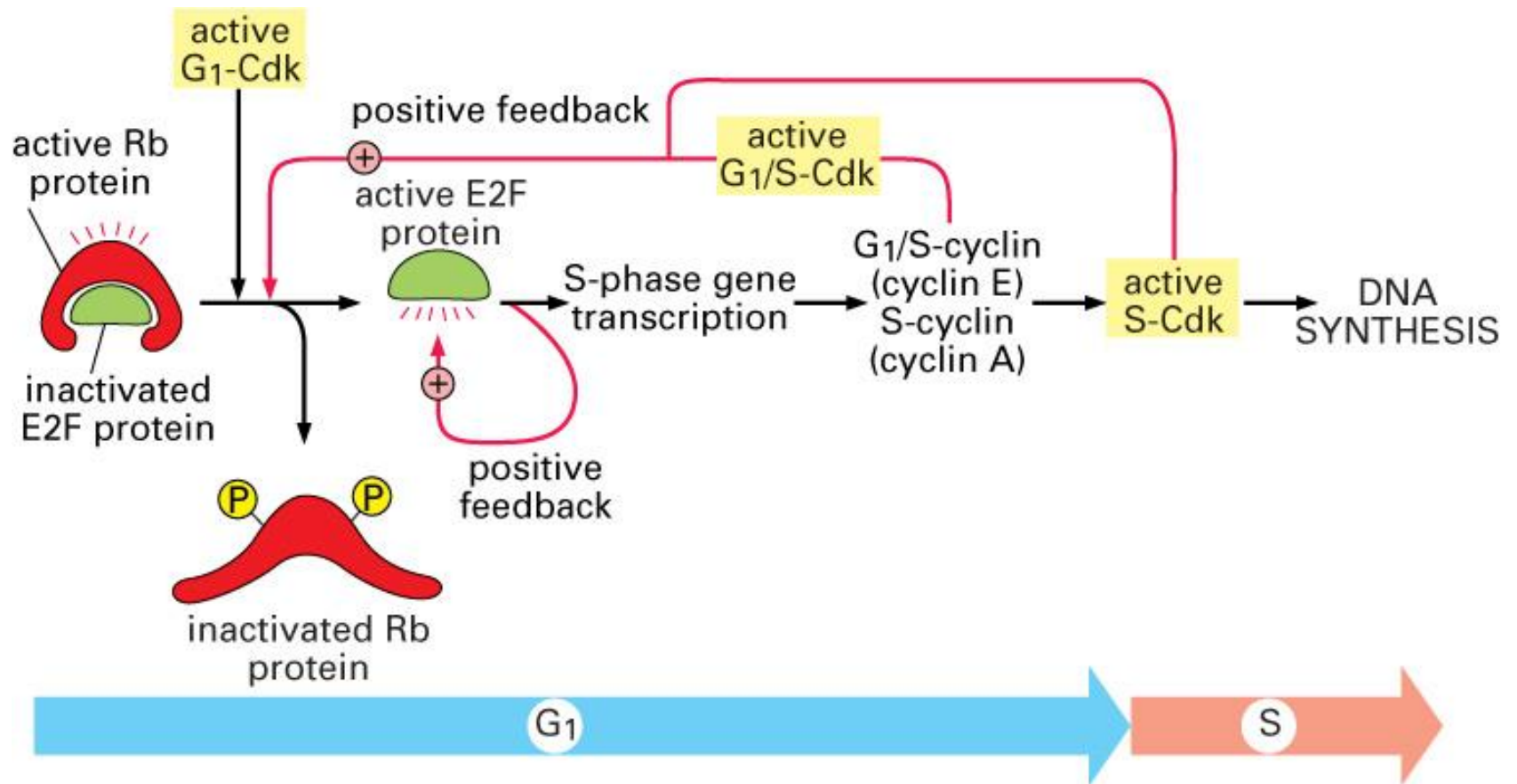


Figure 17–30. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

pRb i inhibitor p 16

(B)

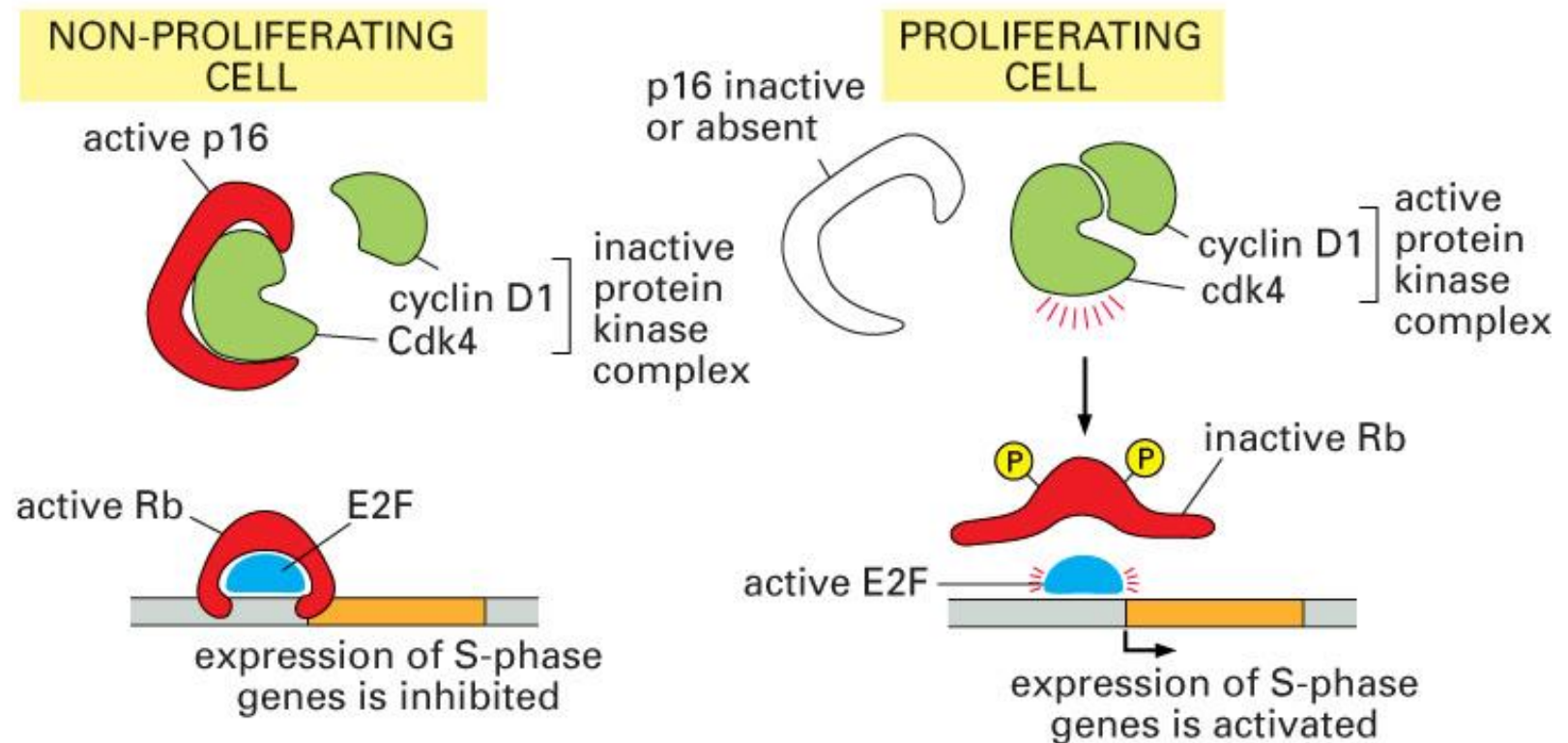
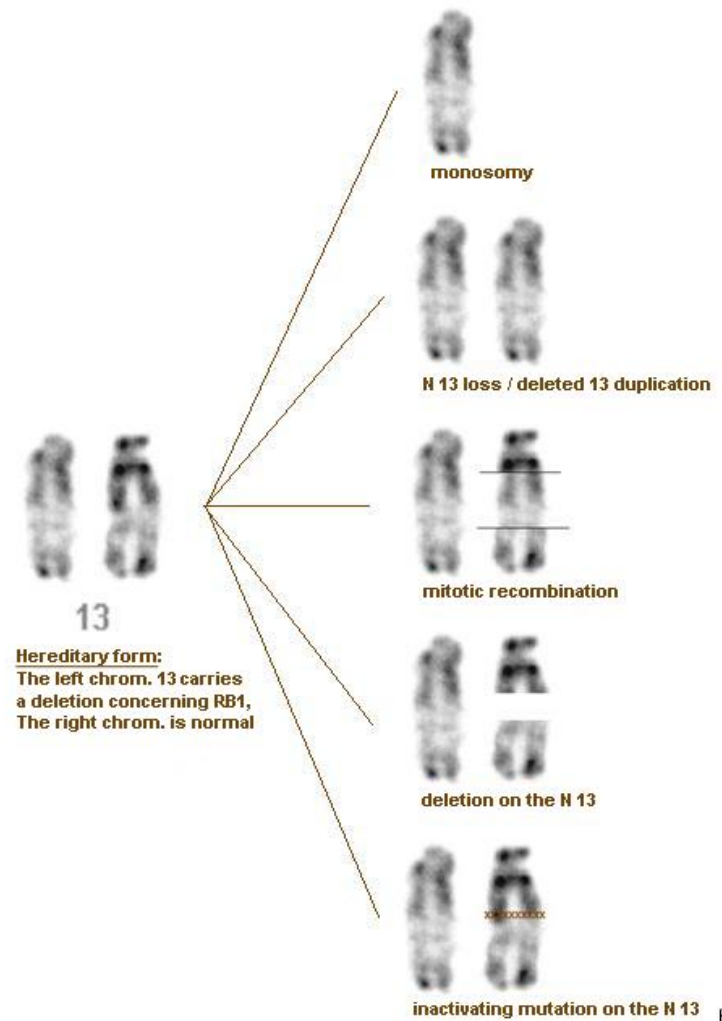
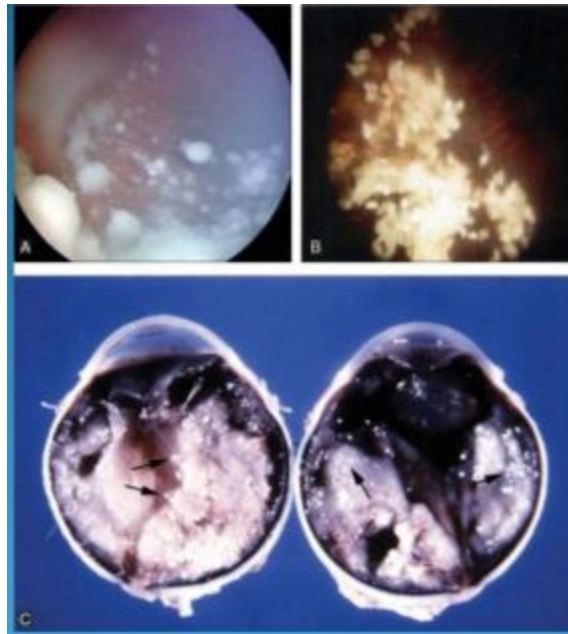
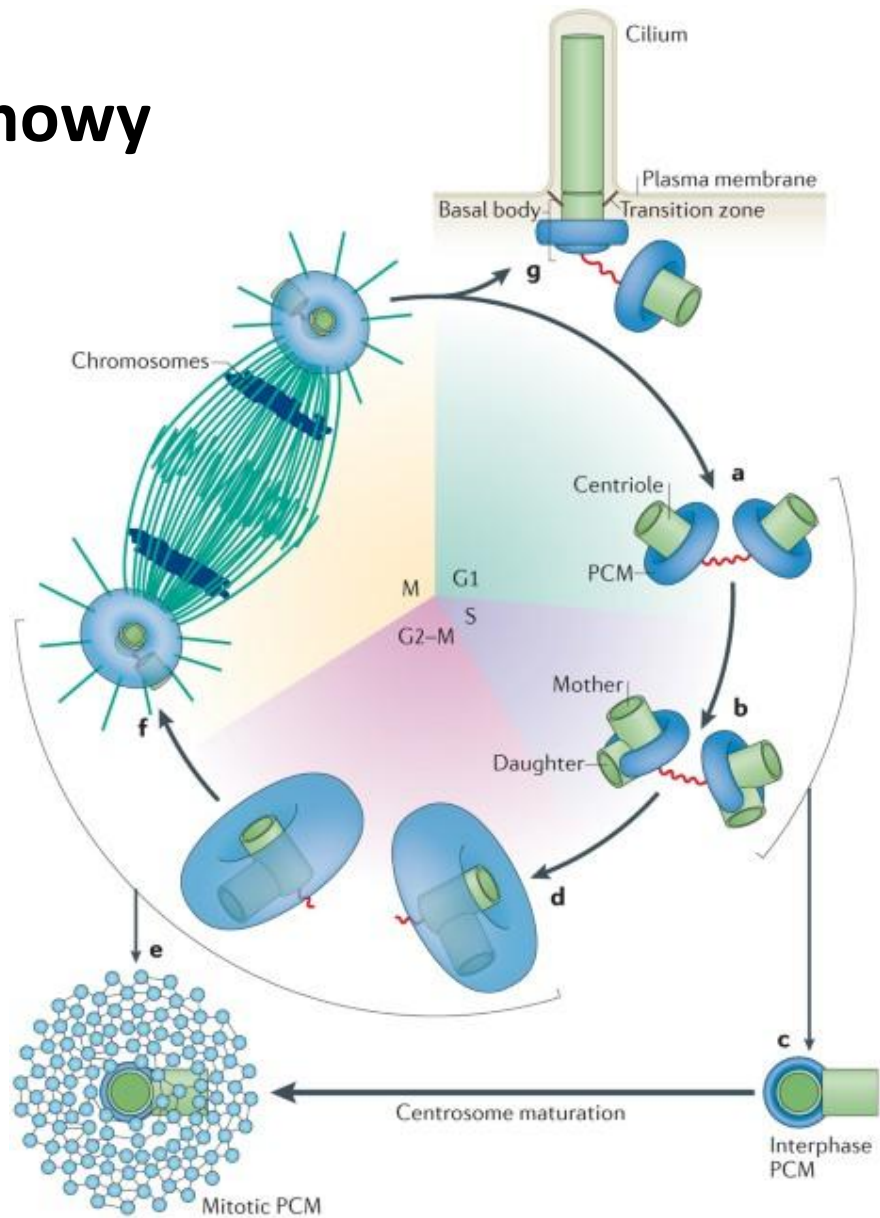


Figure 23-32 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

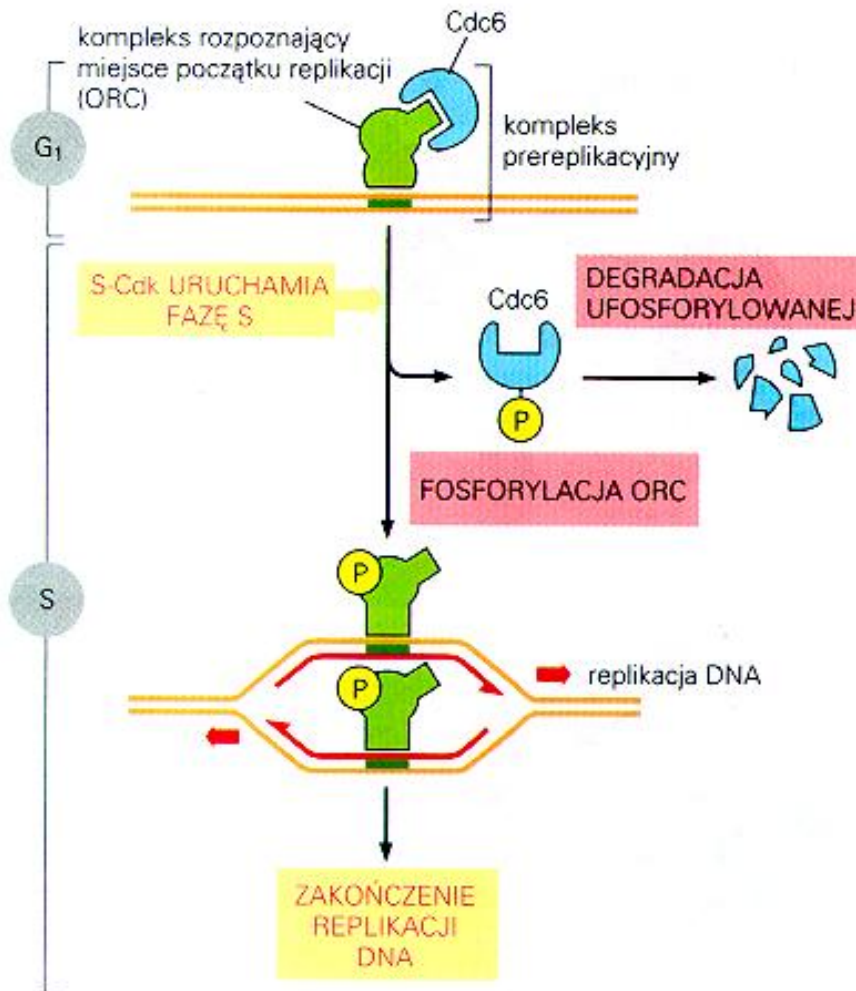
Retinoblastoma



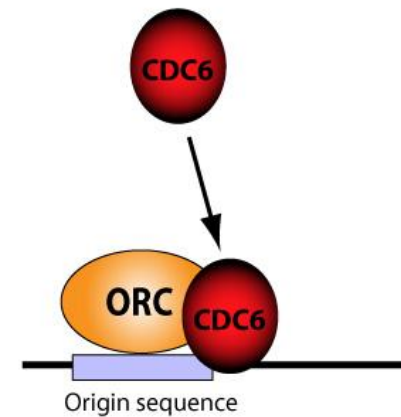
Cykl centrosomowy



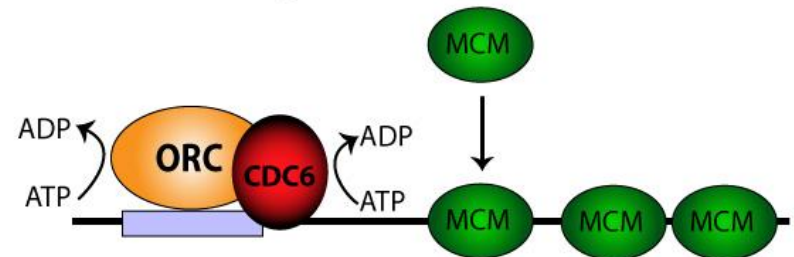
Kontrola replikacji przez S-Cdk



Recruiting of CDC6 to the origin of replication



MCM Loading



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 związanie MDM2
- prowadzi to do gromadzenia się p53 w komórkach z uszkodzonym DNA

P53 – uszkodzenie 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
- Białek naprawiających DNA (nie bezpośrednio)

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

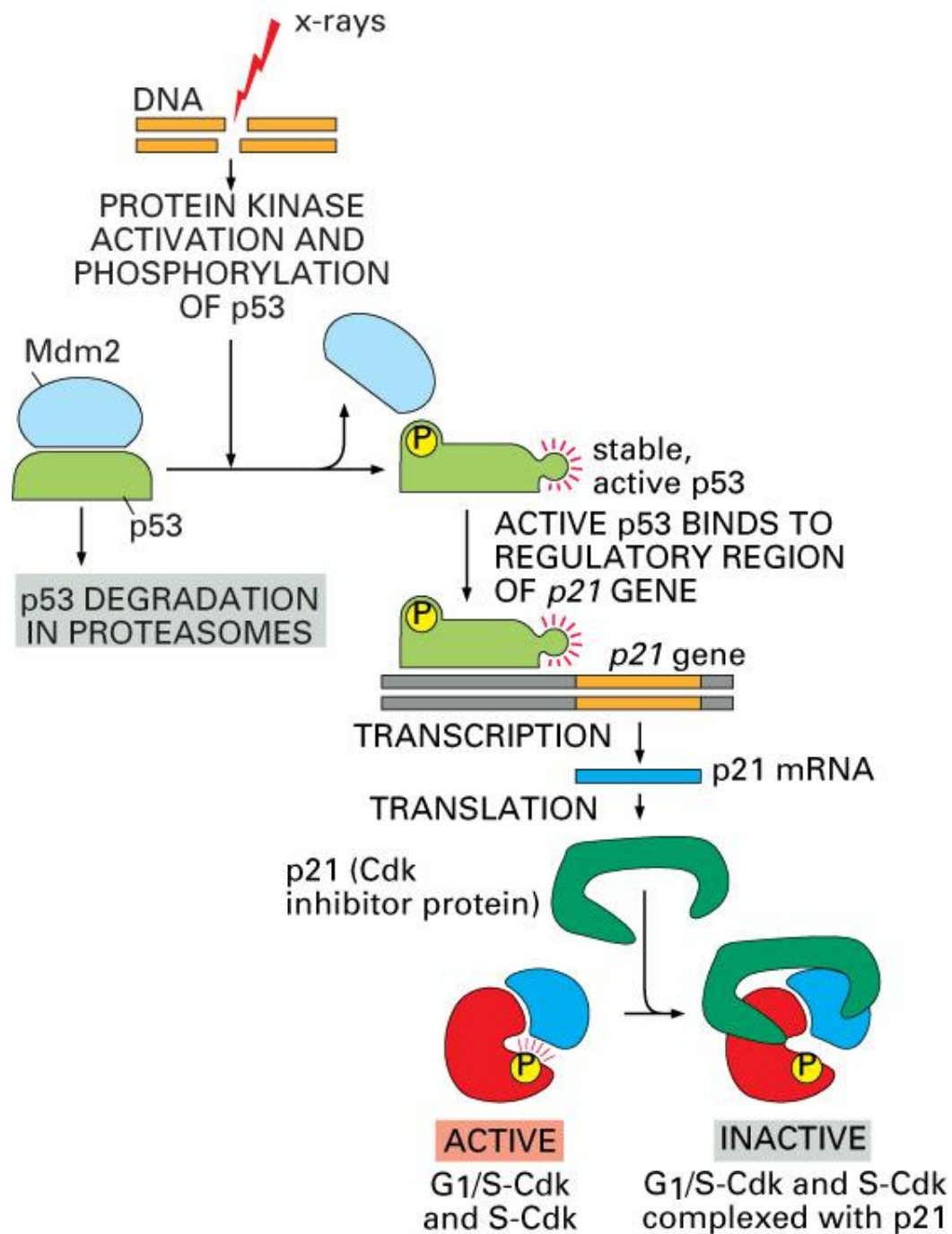
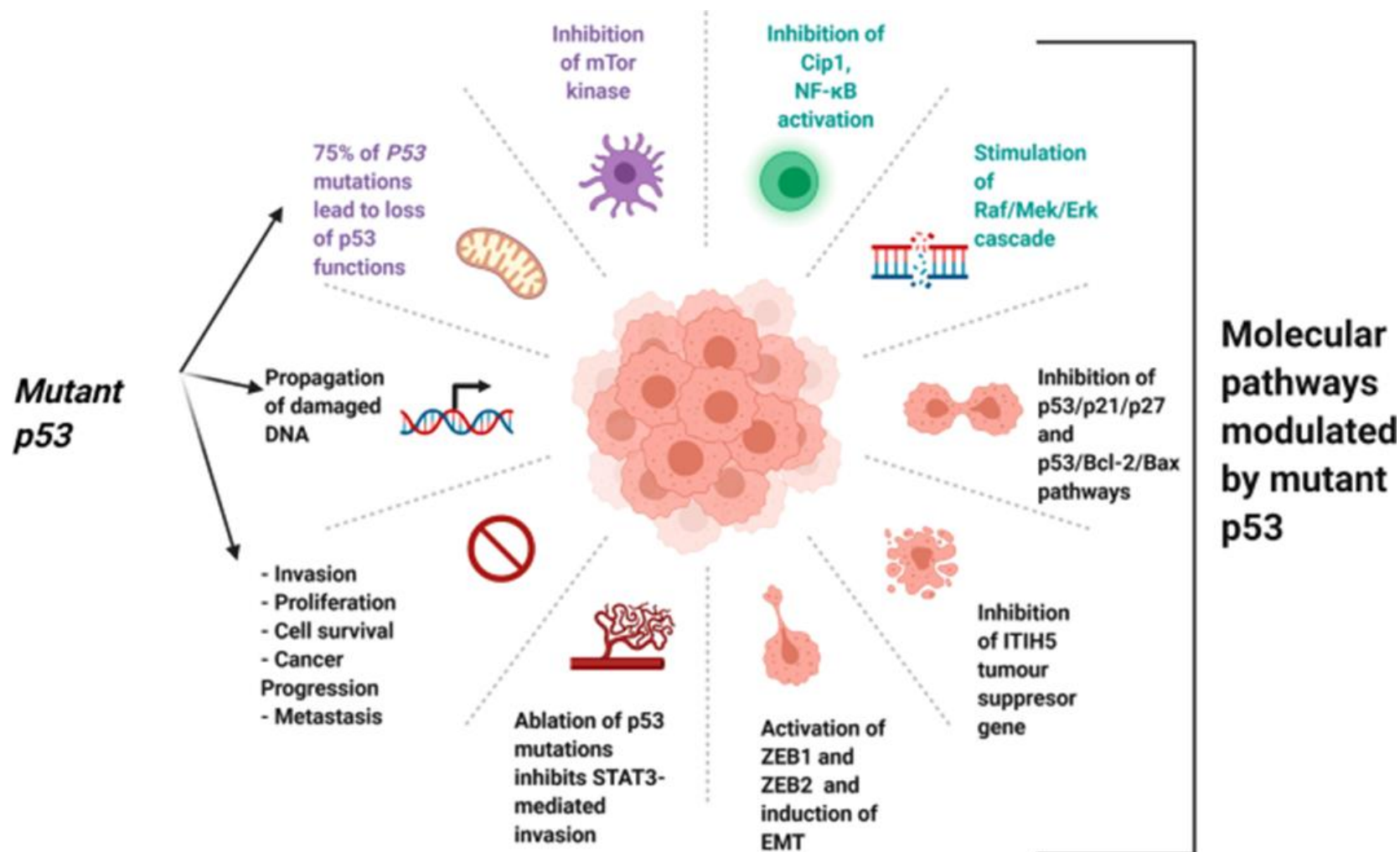


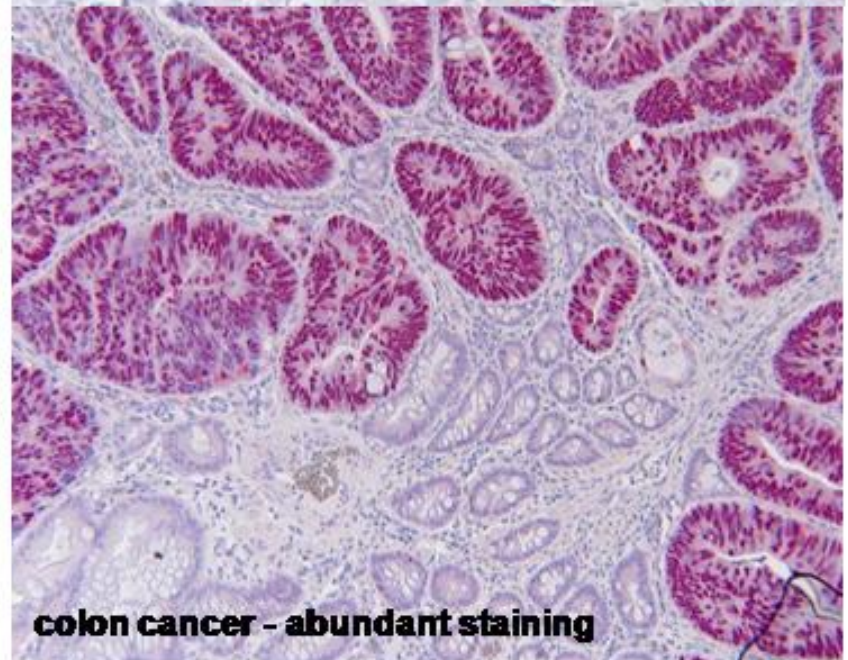
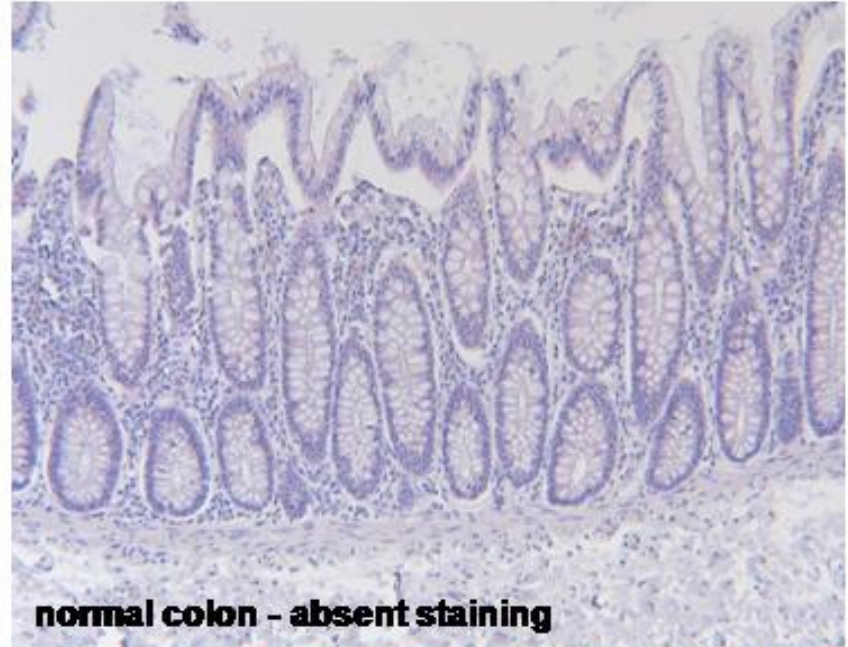
Figure 17-33. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Znaczenie p53



Rak jelita grubego

Immunohistochemical staining of p53



Zespół Li-Fraumeni

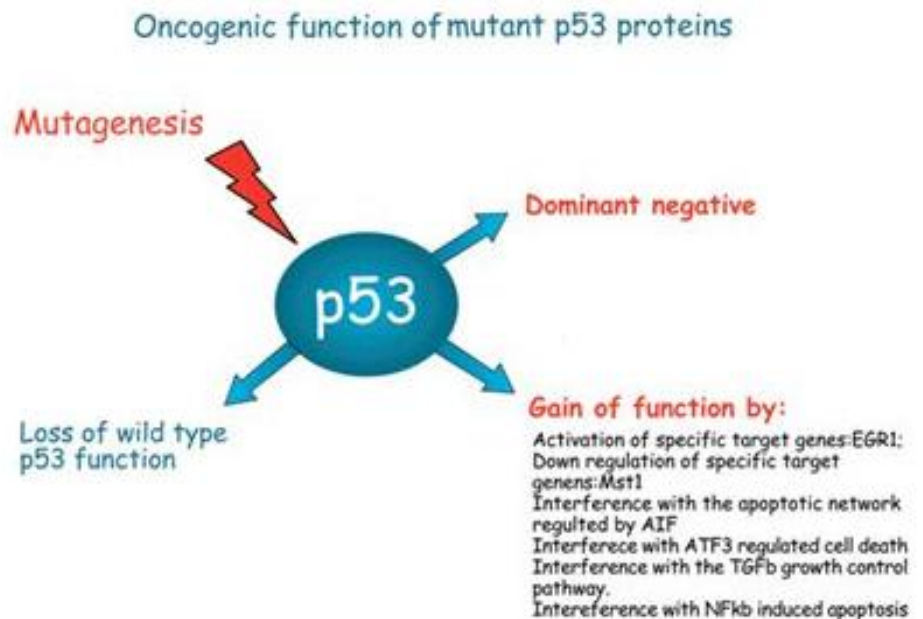
Częstość występowania - 1 na 20000

Dziedziczenie – autosomalne dominujące

Uszkodzony gen – TP53

Ryzyko rozwinięcia różnego typu nowotworów:

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



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**

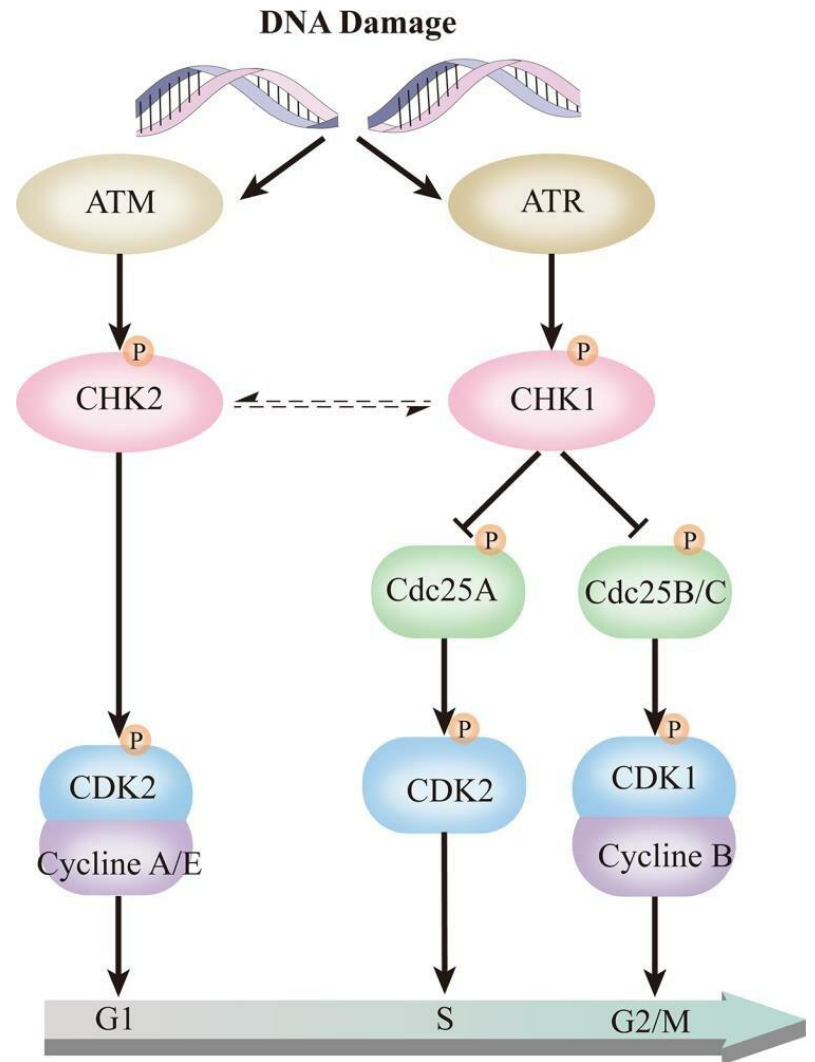
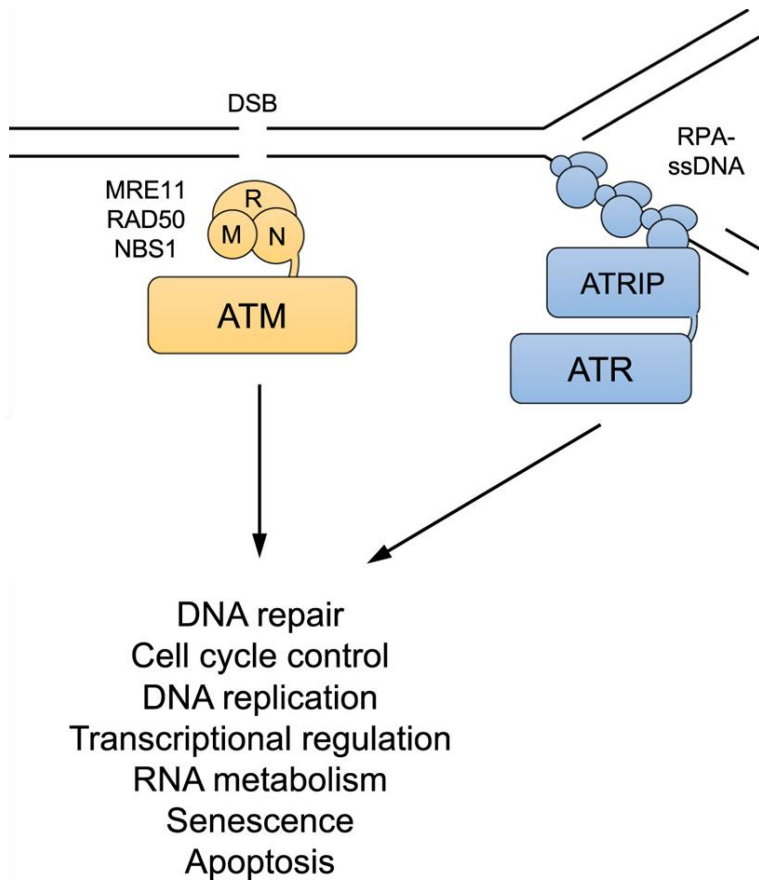
(due to mutations, microRNA etc.)

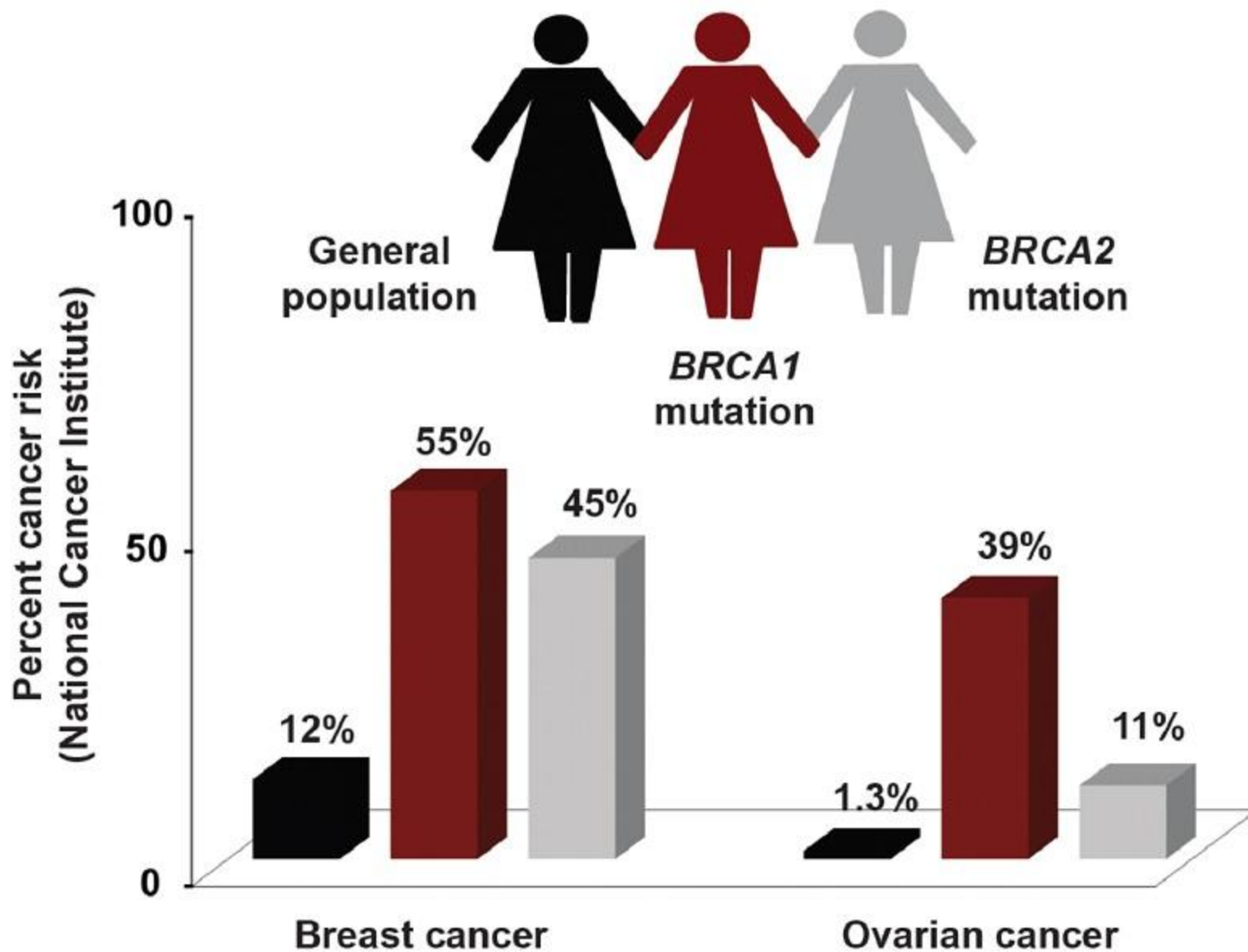


**Low level DNA damage
in S phase**



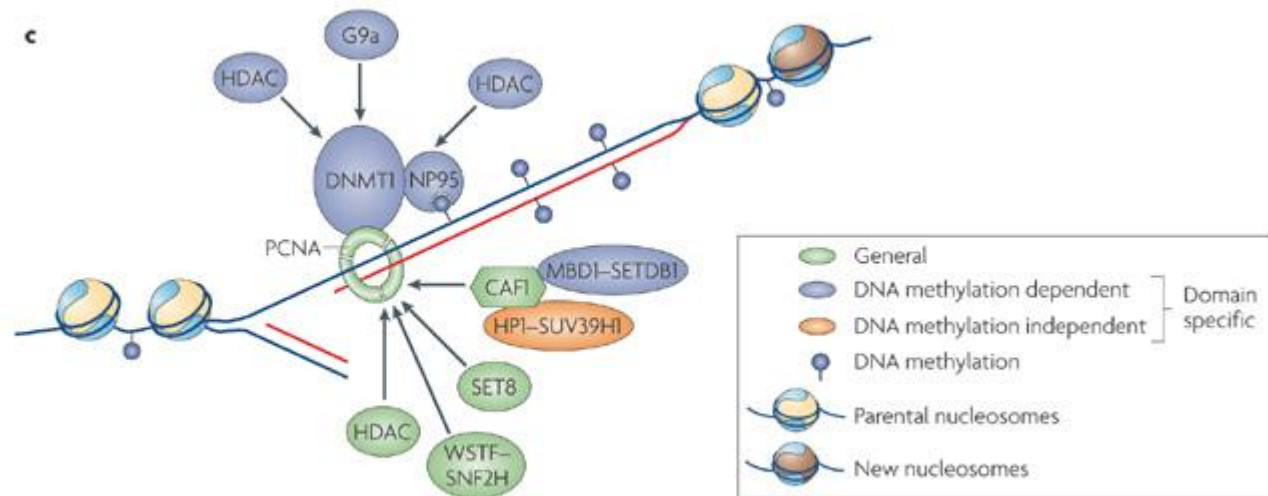
**Genomic instability,
Tumor progression**



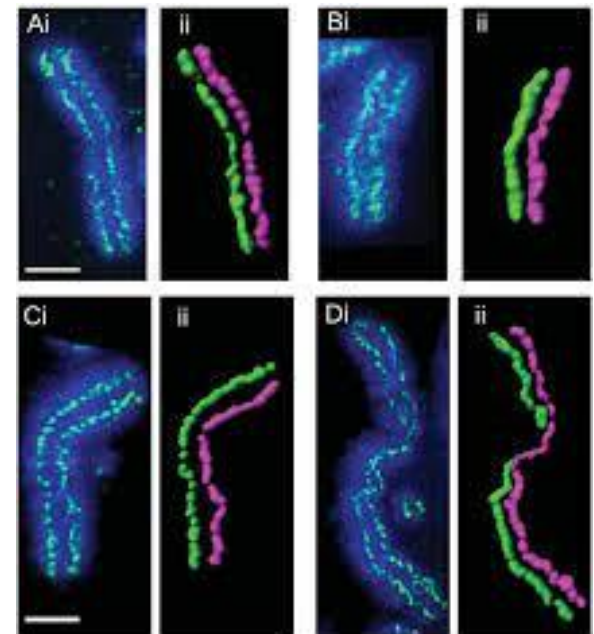
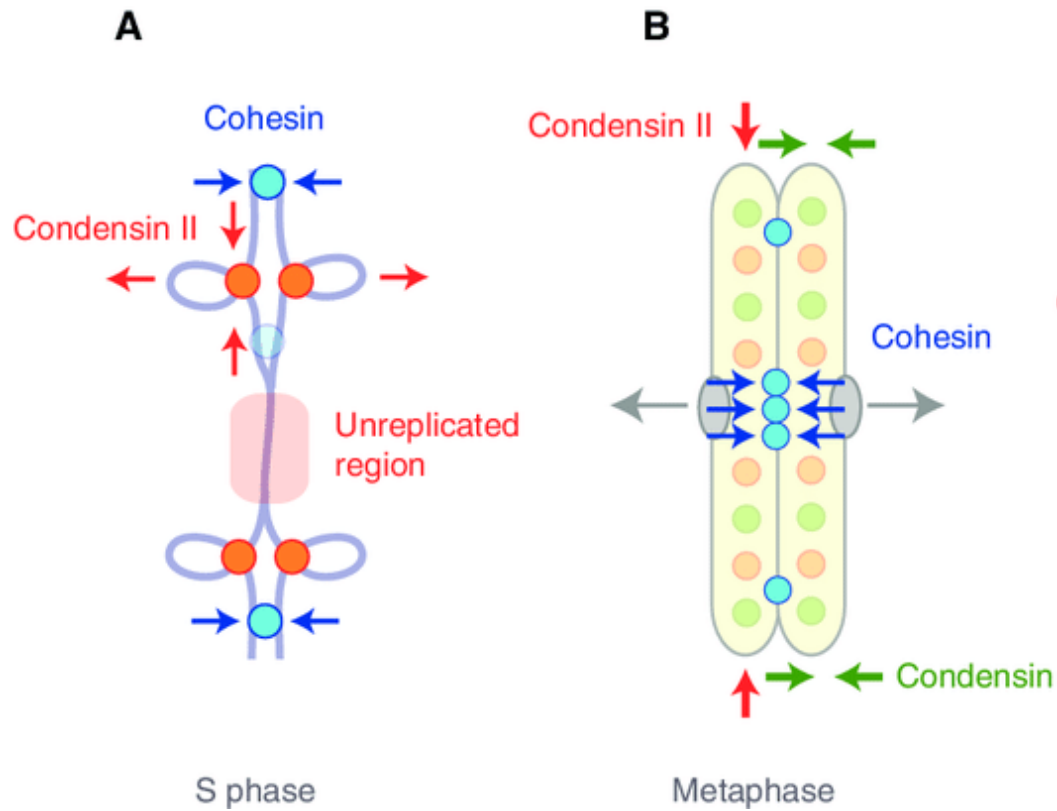


Podwojenie i odtworzenie epigenomu

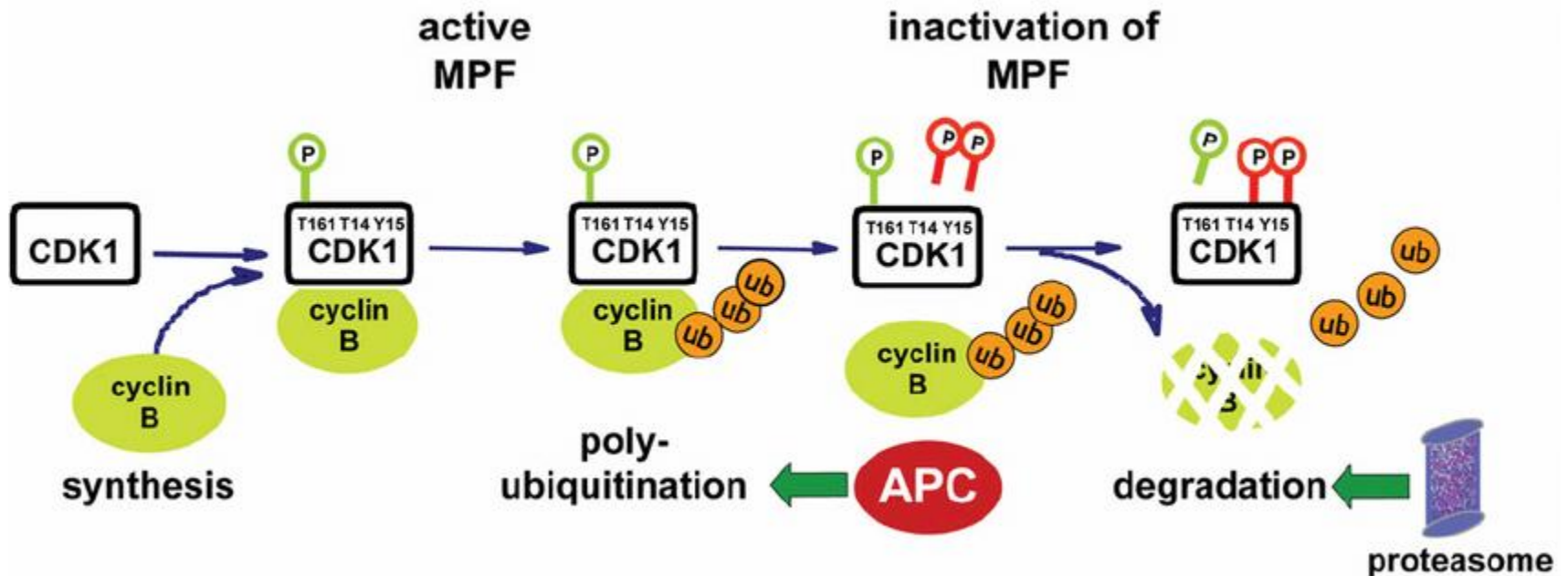
- Bookmarking albo pamięć komórkowa
- PCNA (proliferating cell nuclear antigen)



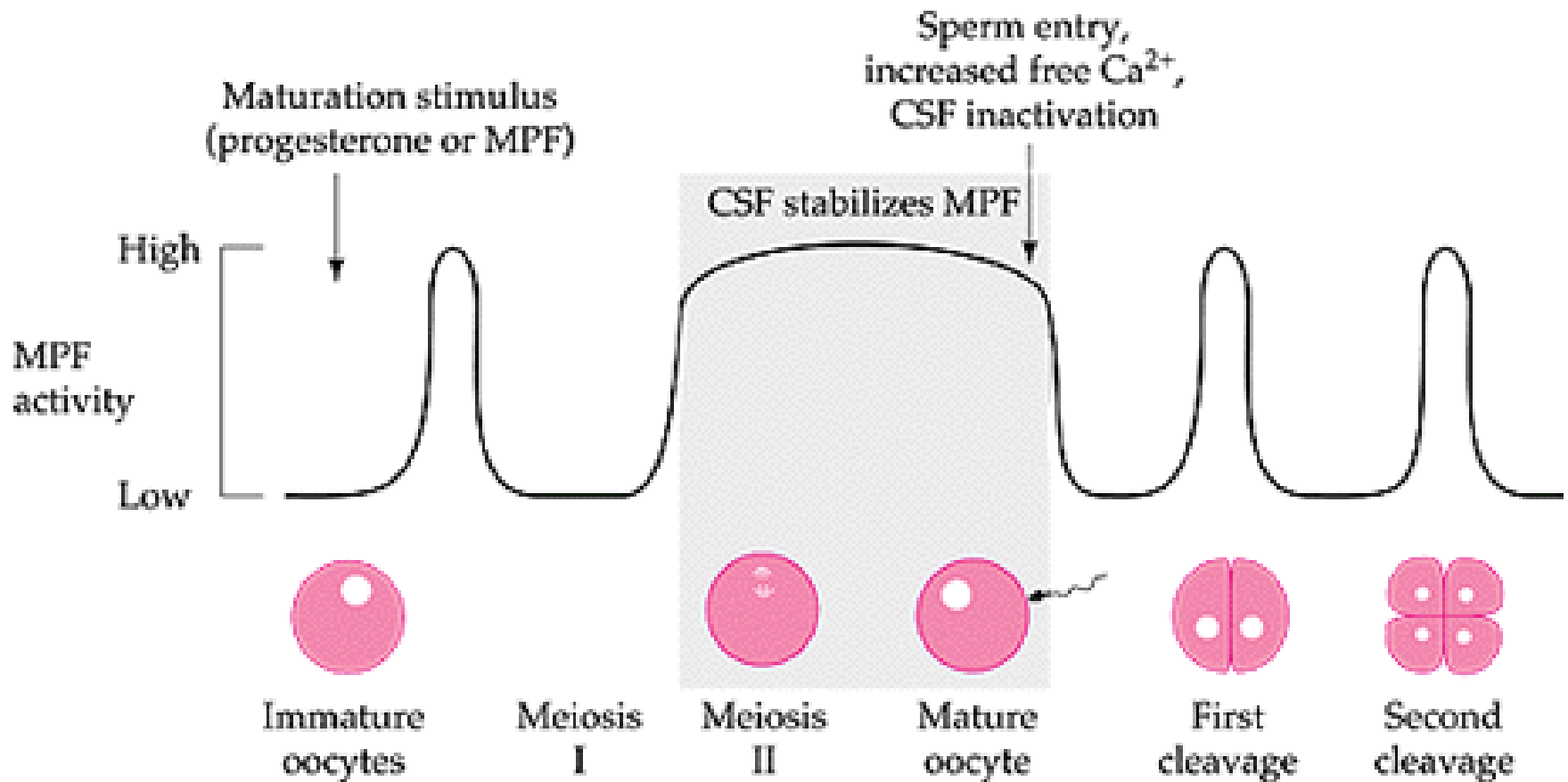
Kohezyny i kondensyny



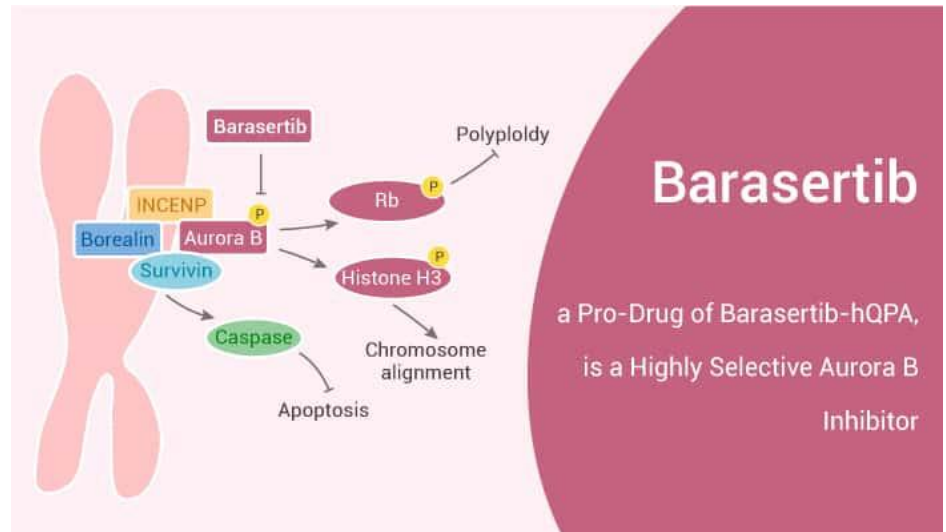
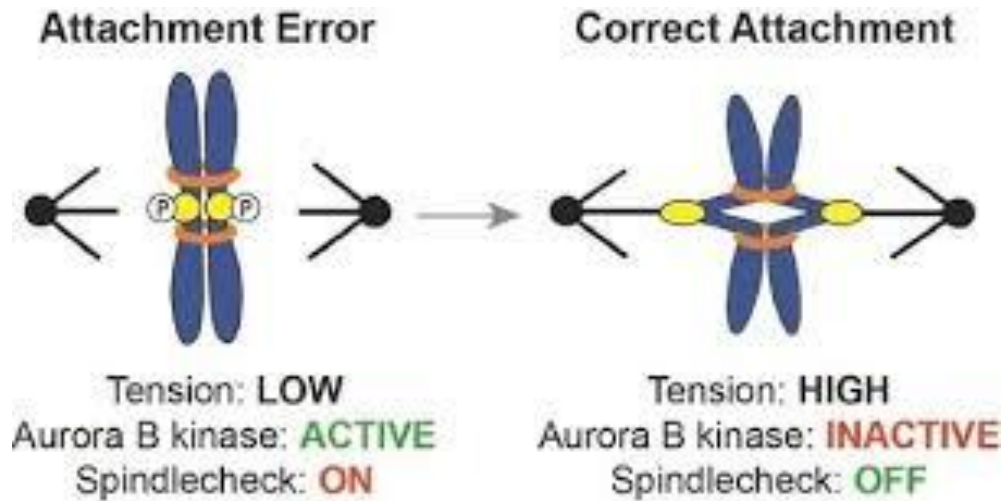
Przejście z fazy G2 do M – MPF – cyklina B/Cdk1



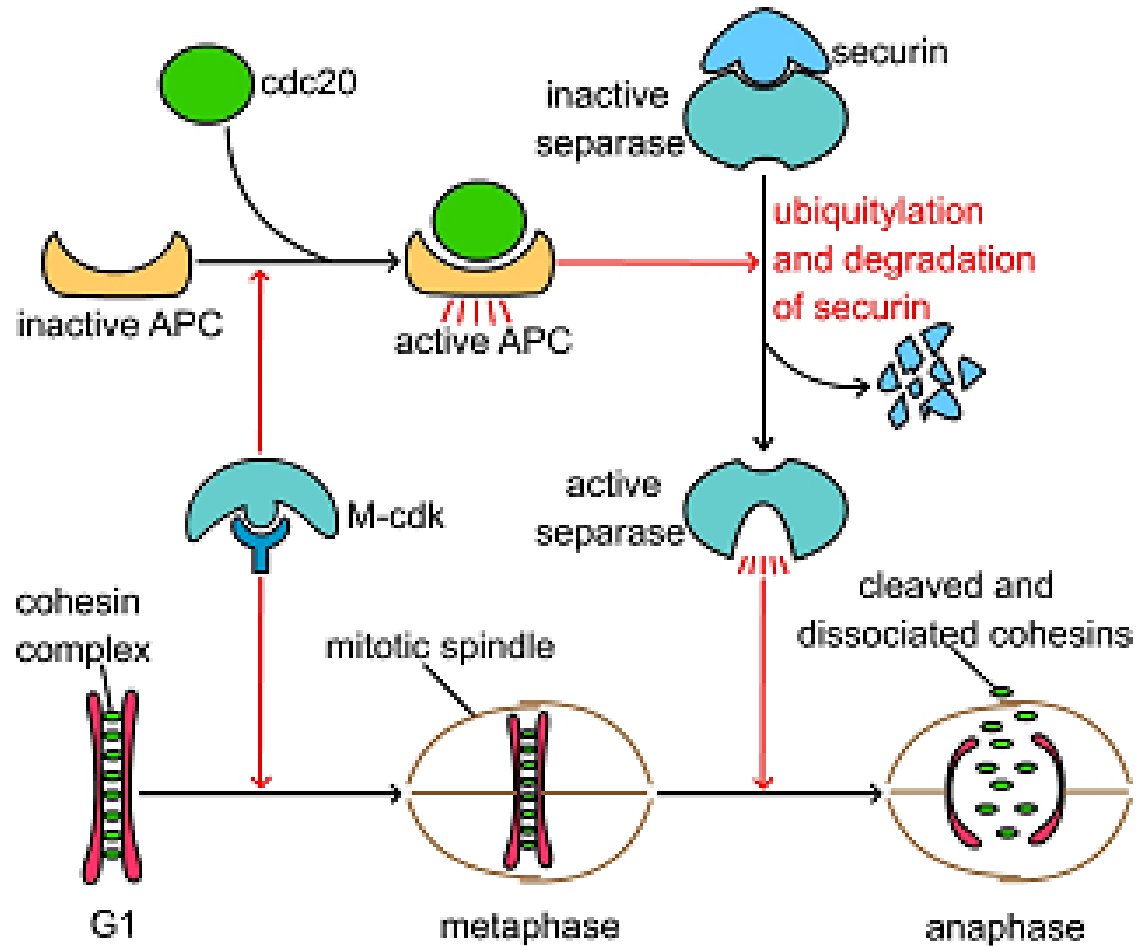
MPF w mejozie



Punkt kontrolny wrzeciona podziałowego



APC – kompleks promujący anafazę



Protoonkogeny i geny supresorowe

- Protoonkogeny – pobudzają cykl
 - Cdk
 - Cykliny
 - Czynniki transkrypcyjne
 - Czynniki wzrostu
 - Receptory hormonów i czynników wzrostu
 - Białka sygnałowe
 - Białka antyapoptotyczne
- Geny supresorowe – hamują cykl
 - Białko Rb
 - Białko p53
 - Inhibitory cyklu
 - Receptory dla czynników hamujących cykl (TGFbeta)
 - PTEN
 - Białka naprawiające DNA
 - Białka proapoptotyczne

Cykl komórkowy a wirusy

Viral disease	Viral	Cellular	Function
Simian sarcoma	<i>v-sis</i>	<i>PDGFB</i>	Platelet-derived growth factor B subunit
Chicken erythroleukemia	<i>v-erb-b</i>	<i>EGFR</i>	Epidermal growth factor receptor
McDonough feline sarcoma	<i>v-fms</i>	<i>CSF1R</i>	Macrophage colony-stimulating factor receptor
Harvey rat sarcoma	<i>v-ras</i>	<i>HRAS1</i>	Cell signaling, activation of MAPK cascade
Abelson mouse leukemia	<i>v-abl</i>	<i>ABL</i>	Protein tyrosine kinase
Avian sarcoma 17	<i>v-jun</i>	<i>JUN</i>	Transcription factor
Avian myelocytomatosis	<i>v-myc</i>	<i>MYC</i>	Transcription factor
Mouse osteosarcoma	<i>v-fos</i>	<i>FOS</i>	Transcription factor

After Strachan, T. and Read, A. (2003). *Human Molecular Genetics*. London: Garland Science.