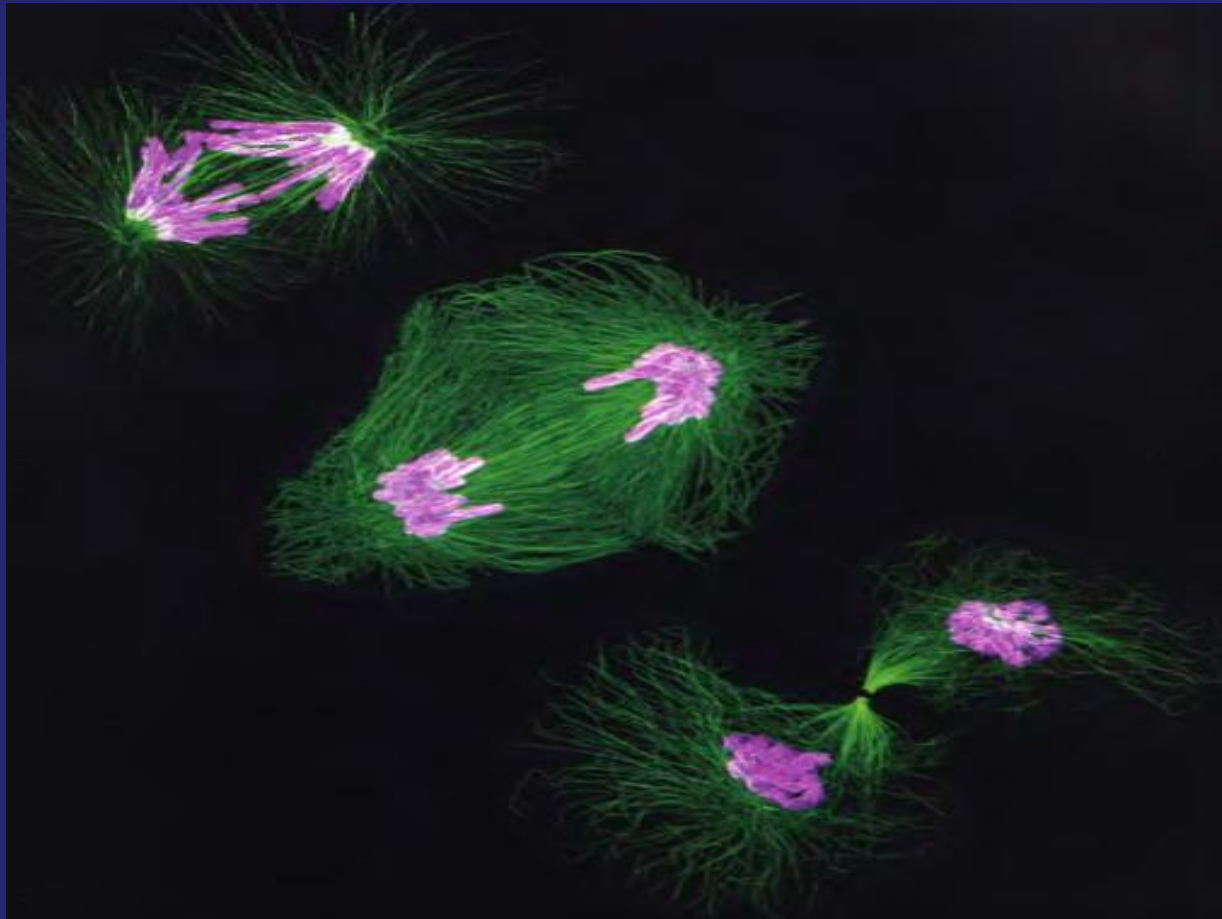
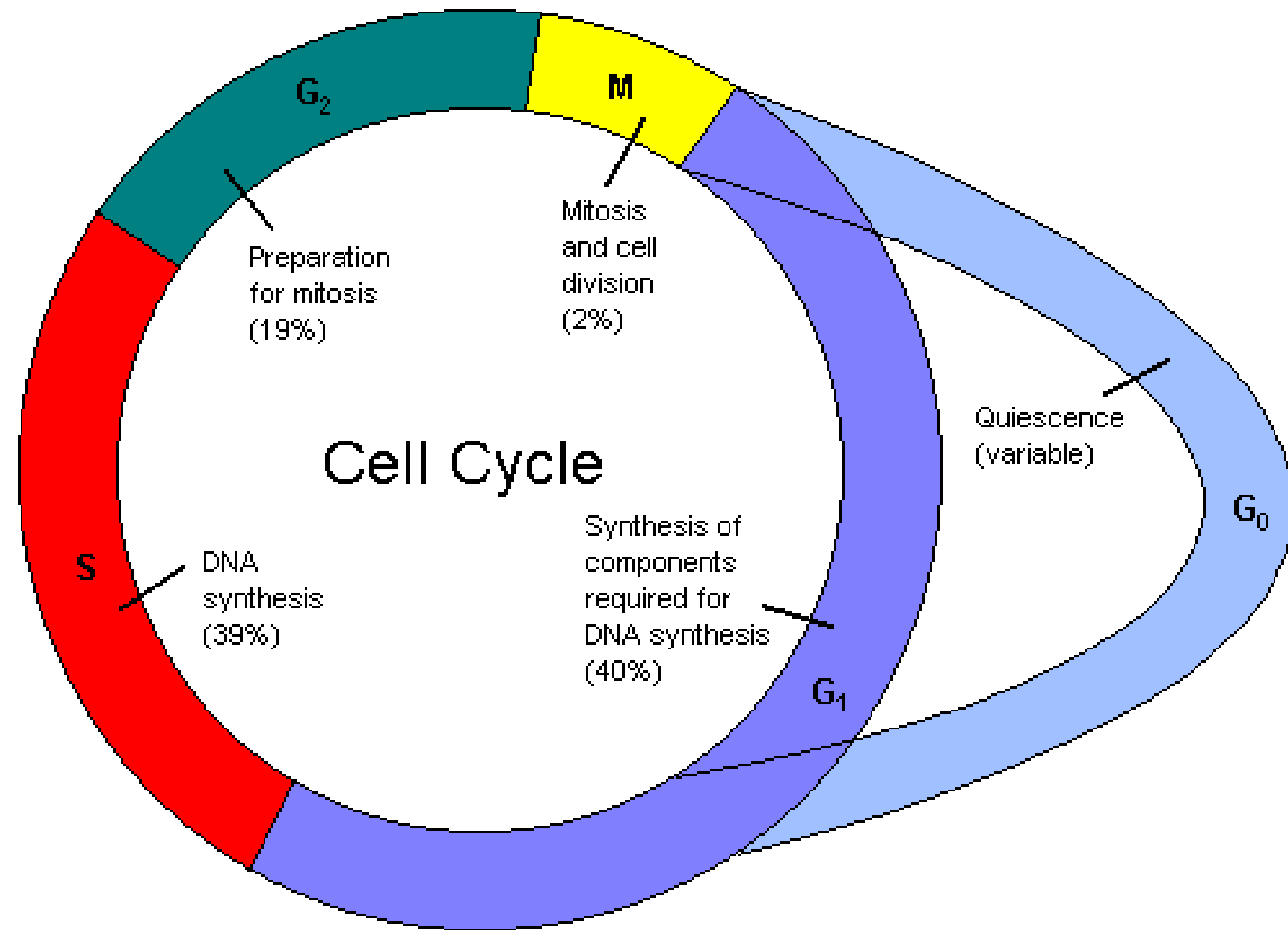


# Genetická analýza bunkového cyklu a genetické základy rakoviny





# Bunkový cyklus

- Bunkovým cyklom sa súhrnne nazývajú na seba nadväzujúce deje, ktorými materská bunka zabezpečuje replikáciu svojho genetického materiálu a rozdelenie bunky na dve dcérske bunky.
- Bunkový cyklus je vysoko usporiadaný proces, ktorého kontrola nedovoľuje pred skončením jedného procesu začatie nasledujúceho procesu.

**Viacúrovňový mechanizmus, ktorý monitoruje priebeh cyklu a umožňuje prechod z jedného štádia do druhého.**

# Fázy bunkového cyklu

**G1 fáza** – dôležitá fáza, bunka sa rozhoduje, či pôjde do delenia,  
monitoring veľkosti bunky

príprava S fázy, syntéza proteínov pre replikáciu

**G0 fáza** – v nepriaznivých podmienkach, bunka zastaví cyklus

**S fáza** – replikácia DNA začína v replikačných začiatkoch (origins)  
otvorenie helixu DNA komplexom proteínov a syntéza DNA,  
syntéza proteínov, ktoré sa viažu na DNA v chromozómoch  
– históny, proteíny, ktoré držia spolu sesterské chromatidy

**G2 fáza** – kontrola zreplikovanej DNA, zostavenie mitotického aparátu

**M fáza** – mitóza – distribúcia duplikovaných chromozómov do  
dcérskych buniek

– cytokinéza – bunková membrána, bunková stena

# Dve základné úrovne kontroly procesov v bunke

**Kontrola DNA replikácie** – presnosť kópie DNA, zabezpečujú kontrolné body BC **Checkpoint**, reparačné komplexy, kontrola bezchybného párovania **Mis-match**

**Kontrola rozdelenia do dcérskych buniek** – správne oddelenie sesterských chromatíd, zabránenie nondisjunkcii - mitotický aparát, crossing over

# Regulácia bunkového cyklu

**Checkpoint** – kontrolný bod, regulačný bod v bunkovom cykle, ktorý je negatívne regulovaný a zastaví bunkový cyklus pri nesplnení podmienok pre ďalšie štádium bunky.

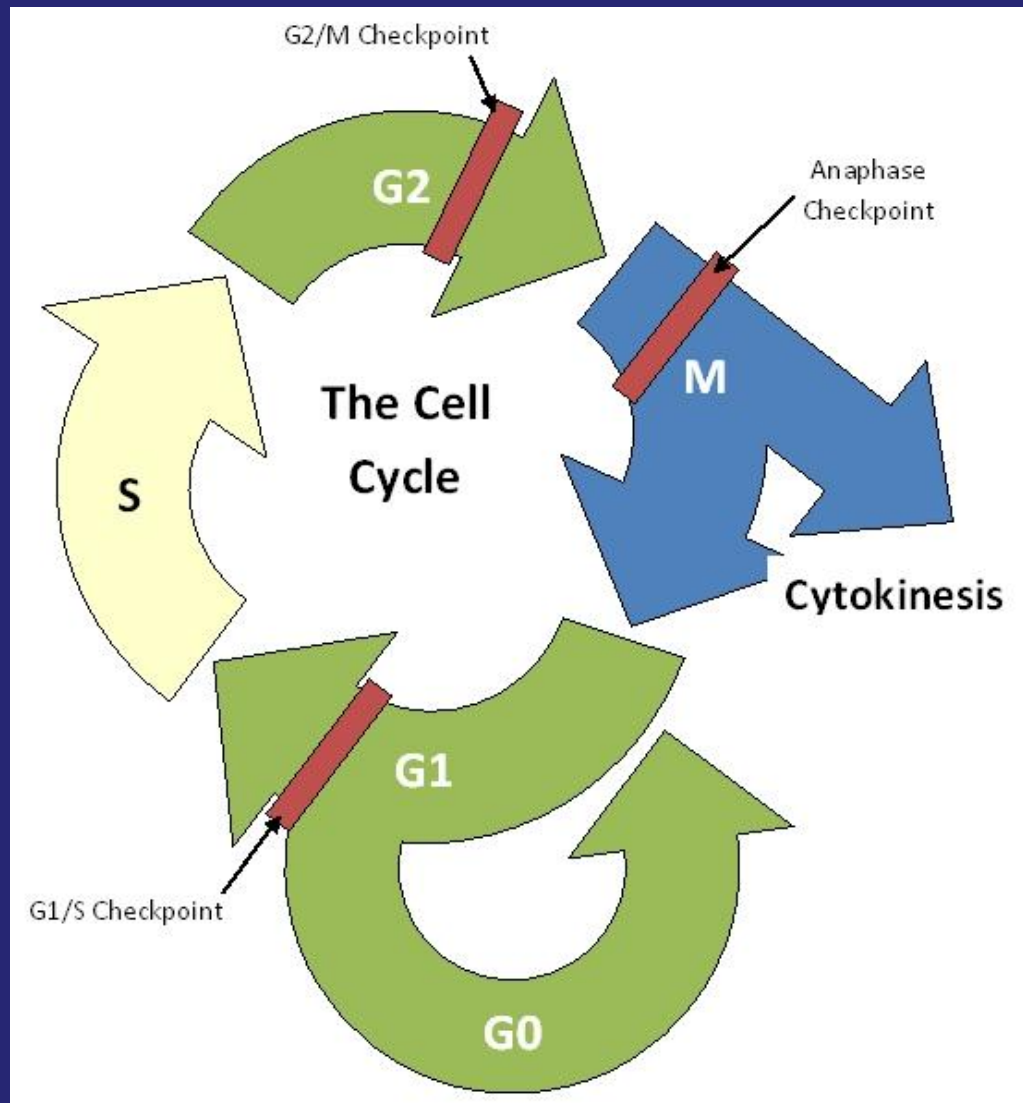
## 3 hlavné kontrolné body

G1/S

G2/M

V mitóze medzi metafázou a anafázou

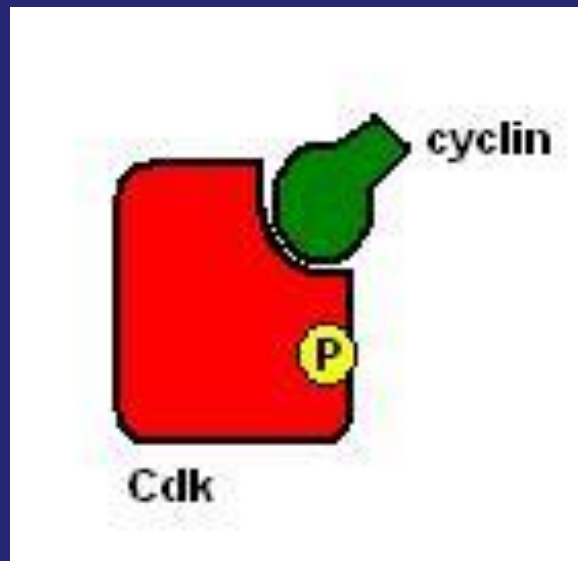
# Regulácia bunkového cyklu



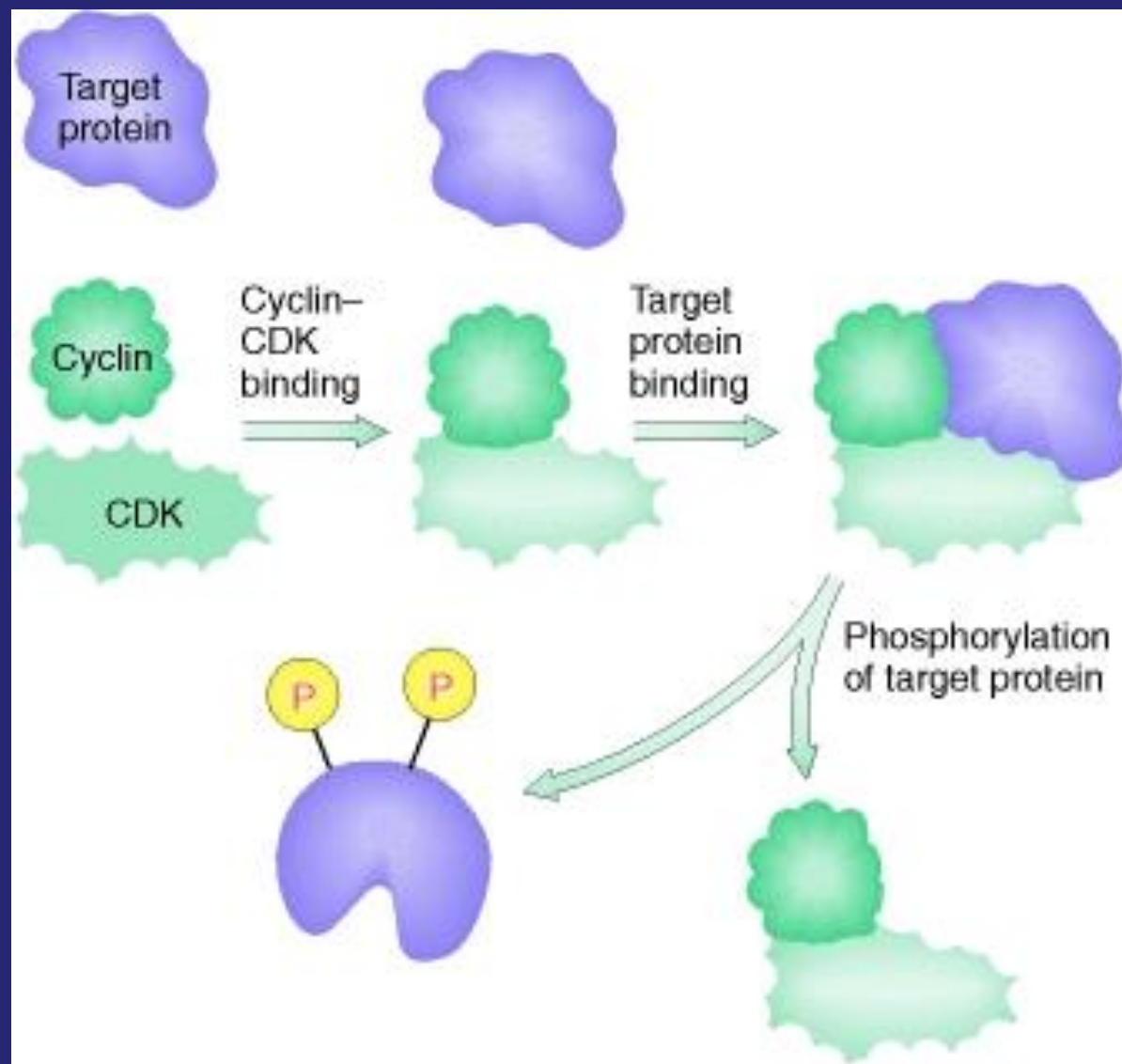
Hlavnými regulátormi bunkového cyklu sú proteínové komplexy **cyklín-závislých proteínkináz a cyklínov**.

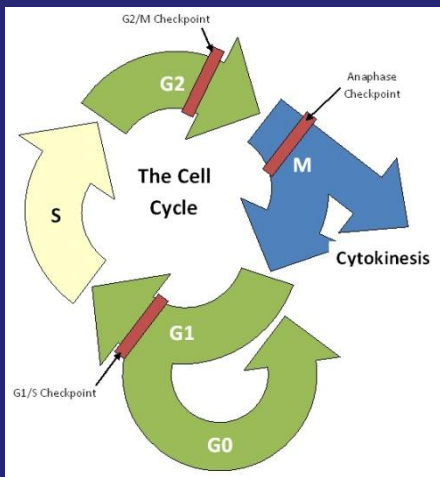
**Cyklín závislé kinázy Cdk**s tvoria katalytickú podjednotku komplexu a **cyklíny** regulačnú podjednotku.

Pri správnom zostavení regulujú aktivitu ďalších proteínov BC ich fosforylovaním.







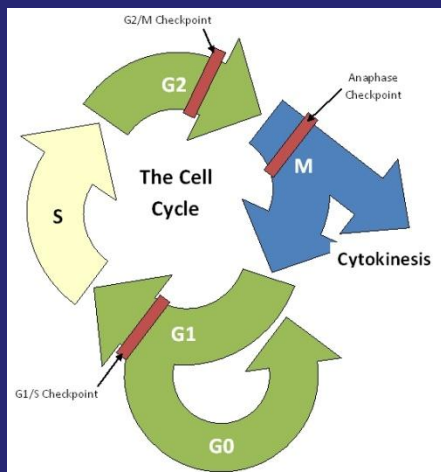


## Kontrolné body bunkového cyklu

**Checkpoint – kontrolný bod**, regulačný bod v bunkovom cykle, ktorý je negatívne regulovaný a zastaví bunkový cyklus, pri nesplnení podmienok pre ďalšie štádium bunky.

**Štart G1/S** – kontrola DNA, monitorovanie poškodení DNA, ak je nepoškodená aktivácia S fázových cyklínov s CDK, spustenie replikácie DNA pri ľudských bunkách je to CDK4 a cyklín D – regulácia vnútornými aj vonkajšími signálmi

**Porucha kontrolného bodu** – hromadenie poškodení - náchylnosť k nádorovému rastu



## Kontrolné body bunkového cyklu

**G2/M kontrolný bod** – kontrola zreplikovanej DNA, kontrola mitotického aparátu, oprava poškodení DNA, ktoré ostali alebo vznikli po S fáze

**Metafáza/anafáza** – aktivácia APC (Anaphase promoting complex), degradácia kohezínu, oddelenie chromatíd a rozchod ku pólom bunky

**Leland H. Hartwell**



**Paul M. Nurse**



**R. Timothy Hunt**



**Press Release: The 2001 Nobel Prize in Physiology or Medicine**

**8 October 2001**

**The Nobel Assembly at Karolinska Institute**

has today decided to award

The Nobel Prize in Physiology or Medicine  
for 2001  
jointly to

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

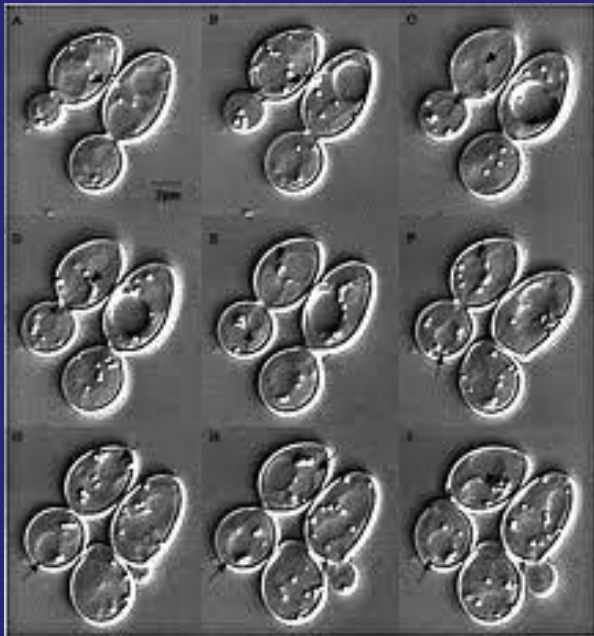
for their discoveries of

**"key regulators of the cell cycle"**

V génoch dôležitých v bunkovom cykle sa nedajú indukovať mutácie, ktoré výrazne narušia ich funkciu.

Indukcia teplotne senzitívnych mutantov

*cdc* (cell division cycle) mutanty u *S. cerevisiae* sa dajú jednoducho rozoznať, pretože pri reštrikčnej teplote (35-36°C) sa zastavia v určitej fáze nepokračujú v bunkovom cykle



**takáto kultúra je úplne synchronná**

Približne 10 % teplotne senzitívnych mutantov sú práve *cdc* mutanty.

Predpokladá sa, že približne 500 génov má určitú úlohu v bunkovom cykle.

Bolo identifikovaných okolo 100 *cdc* mutantov.

Vďaka konzervovanosti základných bunkových procesov je možné komplementovať kvasinkové mutanty génmi z knižníc vyšších organizmov

Kontrola bunkového delenia je regulovaná v normálnych bunkách vnútrobunkovými ale aj extracelulárnymi molekulami ako steroidy, proteínové hormóny, ktoré môžu byť produkované v rôznych tkanivách.

**Rastový faktor** je molekula, ktorá stimuluje bunkové delenie - majú špecifický efekt, viažu sa na špeciálne receptory na membráne buniek, signál je prenesený do vnútra buniek a spúšťa expresiu génov cez transkripčné faktory, ktoré ďalej aktivujú gény potrebné pre bunkové delenie

**Rastový inhibítor** je molekula, ktorá inhibuje bunkové delenie - fungujú podobným spôsobom ako rastové faktory

**V normálnych bunkách funguje okrem regulácie bunkového cyklu pomocou kontrolných bodov apoptická dráha, kde sa eliminujú nepotrebné alebo poškodené bunky.**



# Transformácia bunky na rakovinovú bunku

Mutácie troch typov génov majú vplyv pri zmene normálnej bunky na rakovinovú bunku

**Protoonkogény** – produkty týchto génov v normálnom stave stimulujú bunkovú proliferáciu

**Tumor supresorové gény** – produkty týchto génov v normálnom stave inhibujú bunkovú proliferáciu, v zmutovanom stave spôsobia nekontrolované delenie

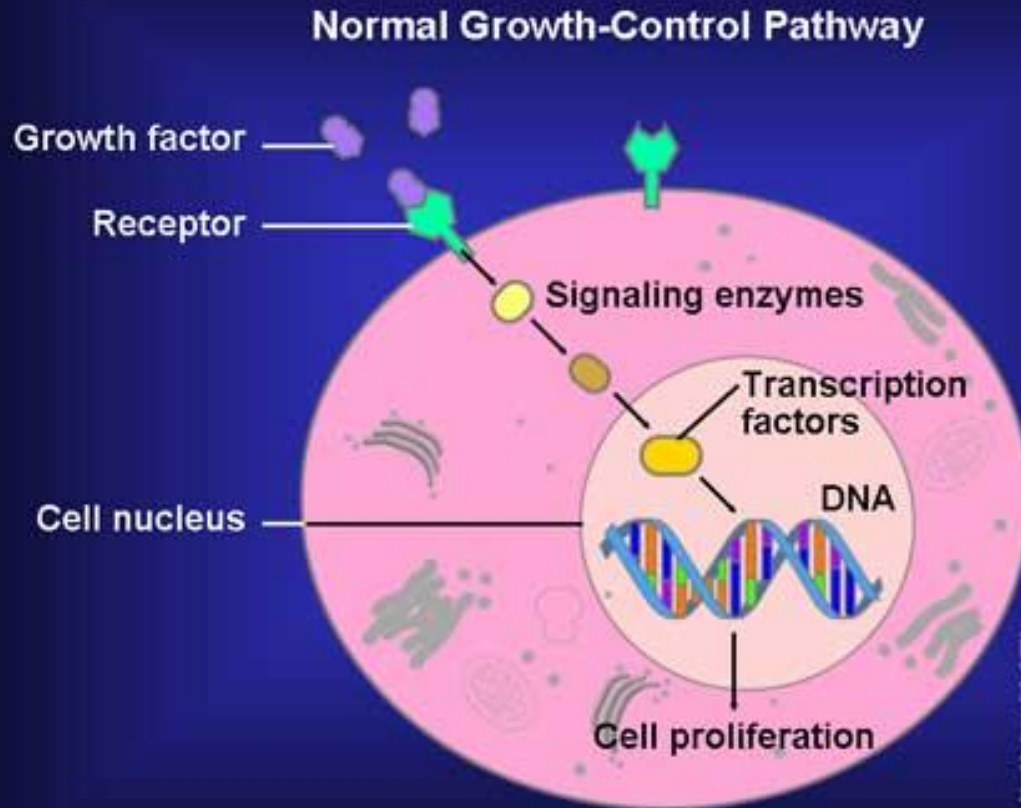
**Mutátorové gény** – produkty týchto génov sa v normálnom stave zúčastňujú v DNA replikácii a reparácii, v zmutovanom stave spôsobia vznik ďalších mutácií

# Vznik rakoviny

- Niektoré DNA aj RNA vírusy môžu vyvolať vznik tumorov
- niektoré retrovírusy majú v genóme onkogény (*v-onc*), ktoré sú podobné proto-onkogénom v normálnych bunkách (*c-onc*) odlišné sú v hlavne v tom, že nevlastnia intróny
- Rakovina môže vzniknúť aj vplyvom mutagénov
- Niektoré typy rakoviny sa vyskytujú v rodinách – dedia sa mutácie génov, ktoré však samotné nespôsobia rakovinu, počas ontogenézy musí nastať minimálne jedna ďalšia mutácia v niektorom z regulačných génov

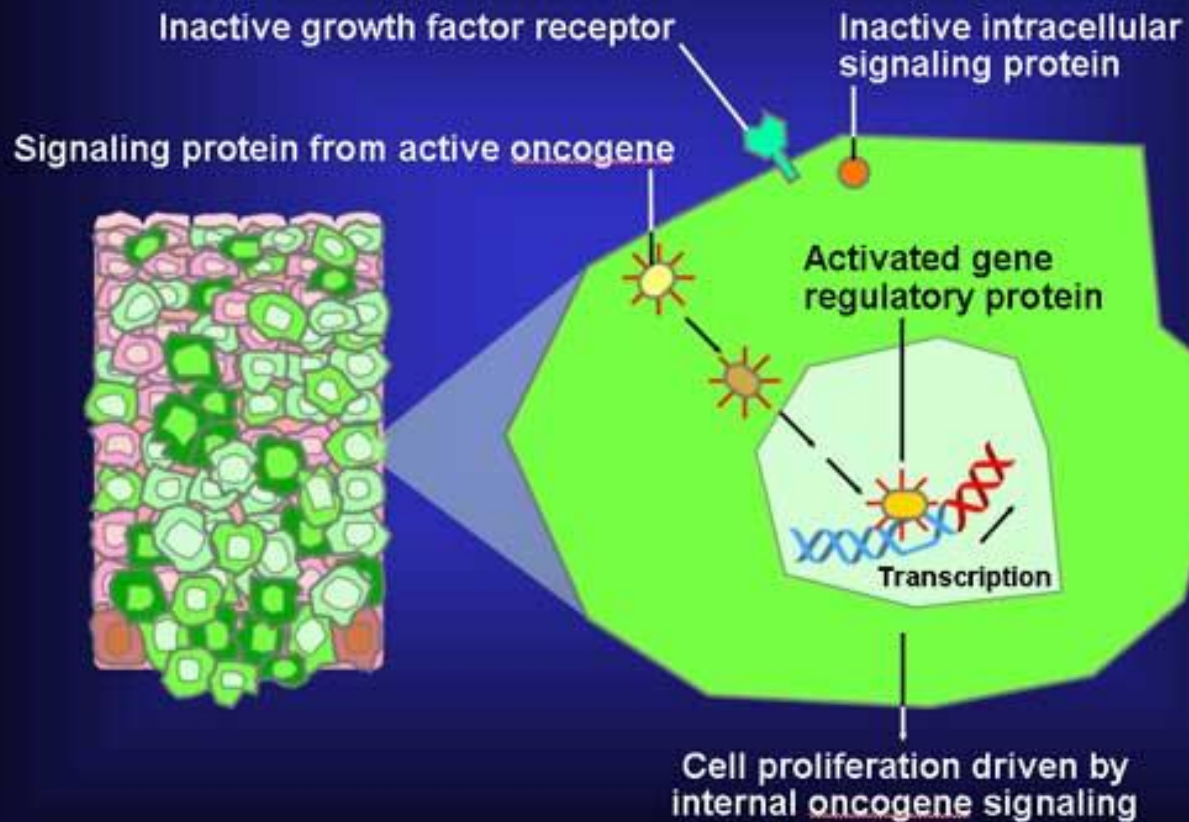


# Proto-Oncogenes and Normal Cell Growth



Adapted by Joanne Kelly, © 2004

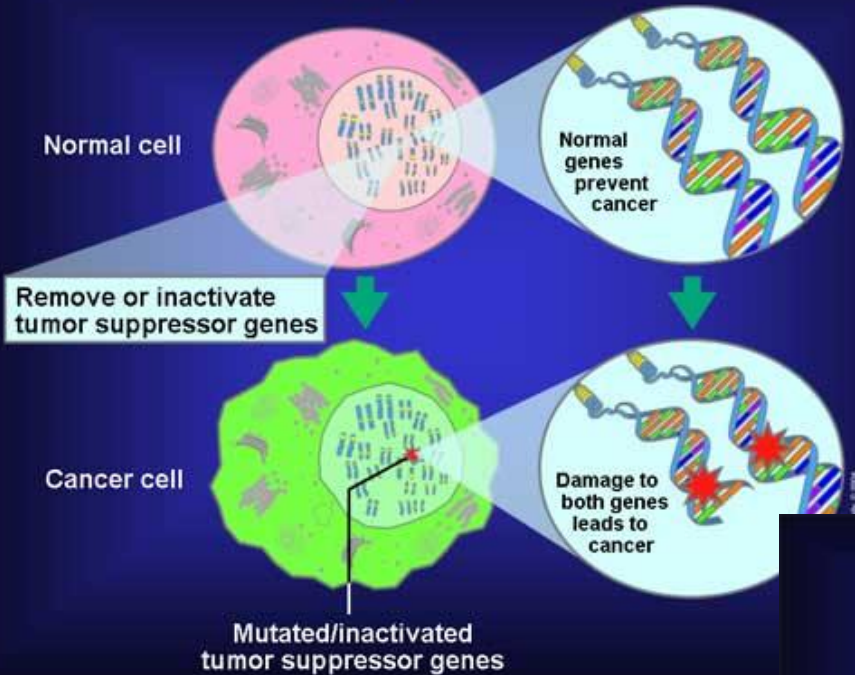
# Oncogenes are Mutant Forms of Proto-Oncogenes



Reprinted by permission from the National Cancer Institute

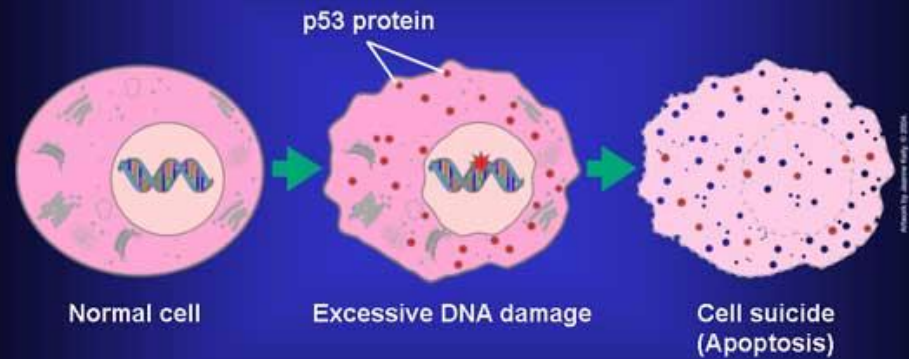
NATIONAL  
CANCER  
INSTITUTE

# Tumor Suppressor Genes

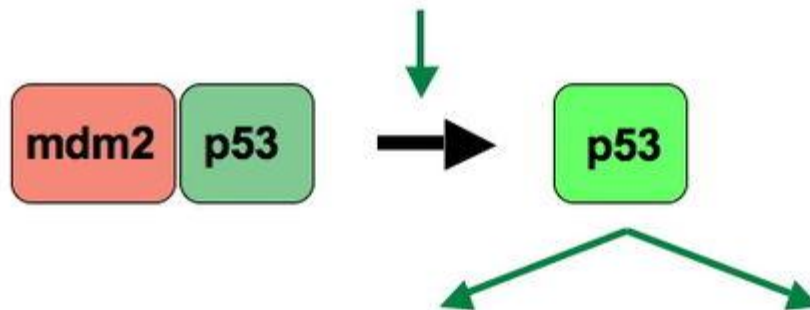


**Ak sú deaktivované oba gény  
na chromozónoch vznik rakoviny**

## p53 Tumor Suppressor Protein Triggers Cell Suicide



**DNA damage**  
**Cell cycle abnormalities**  
**Hypoxia**



**Cell cycle arrest**

**DNA repair**

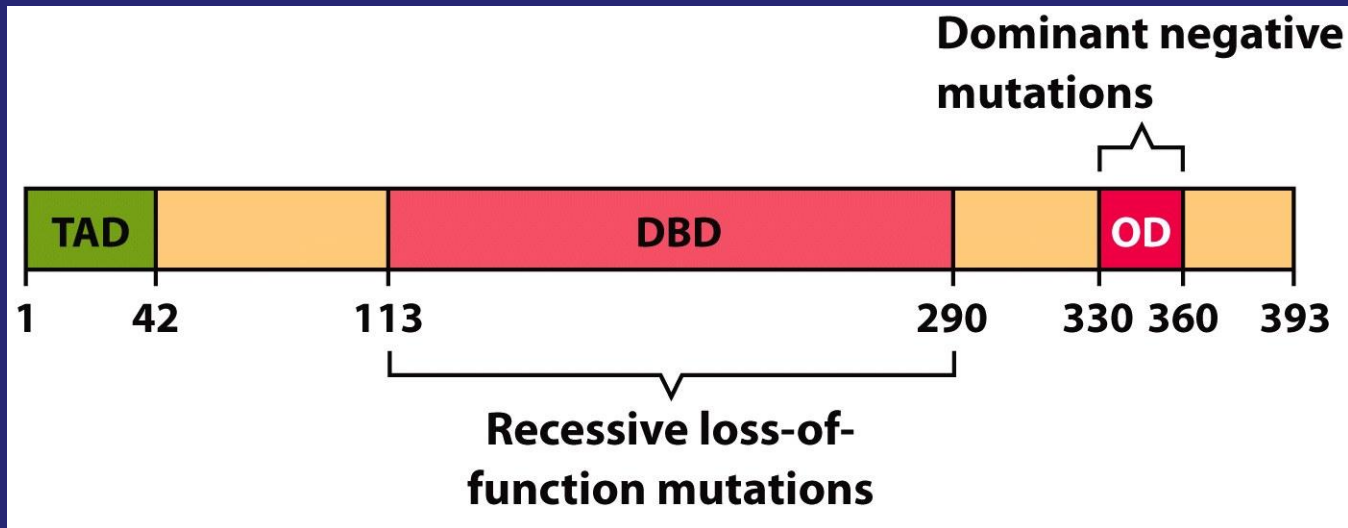
**Cell cycle restart**

**Apoptosis**

**Death and elimination of  
damaged cells**

**CELLULAR AND GENETIC STABILITY**

# Tumor supresorový gén - p53 transkripčný faktor



- väčšina mutácií v inaktivovanom p53 je v DNA-viažucej doméne (DBD) a ovplyvňuje jeho schopnosť viazať sa na enhancery génov, ktoré sú jej substrátmi



Doručená pošta (8) - mirk... x the p53 song (thanks to th... x

www.youtube.com/watch?v=iGQdwSAAz9I

```
graph TD; OA([oncogene activation]) -- red arrow --> p53((p53)); UI([UV-irradiation]) -- red arrow --> p53; IR([ionising radiation]) -- red arrow --> p53; H([hypoxia]) -- red arrow --> p53; p53 -- blue arrow --> DR[DNA repair]; p53 -- blue arrow --> CCA[cell cycle arrest]; p53 -- blue arrow --> A[apoptosis]; p53 -- blue arrow --> S[senescence]; DR --> WB[or whatever is best]; CCA --> WB; A --> WB; S --> WB;
```

1:01 / 3:22

the p53 song (thanks to this tumor suppressor protein)

Roland Houben · 3 videá

26 742

bunkovy cyklus a rak...ppt IMG\_2211 (1).JPG

Zobrazit všechny prevzaté súbory...

EN 14:02 3.12.2013

# DNA Repair Genes

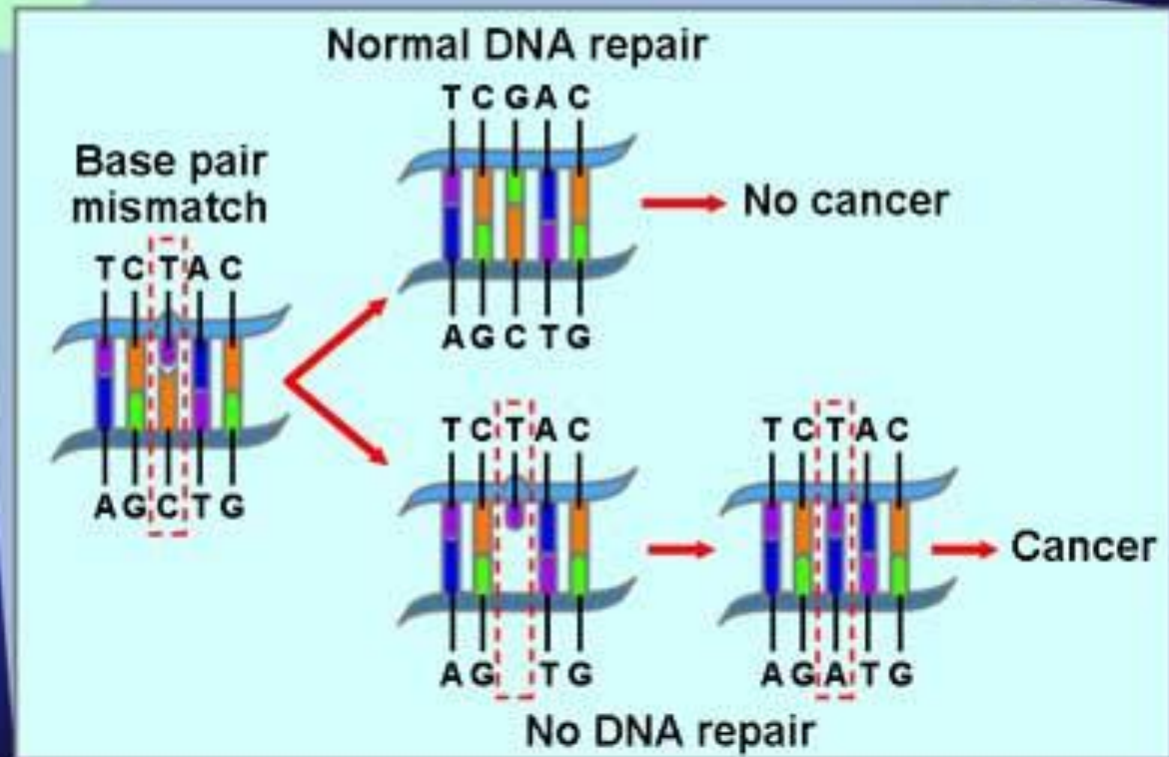
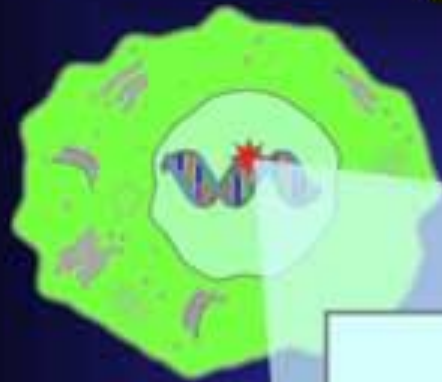
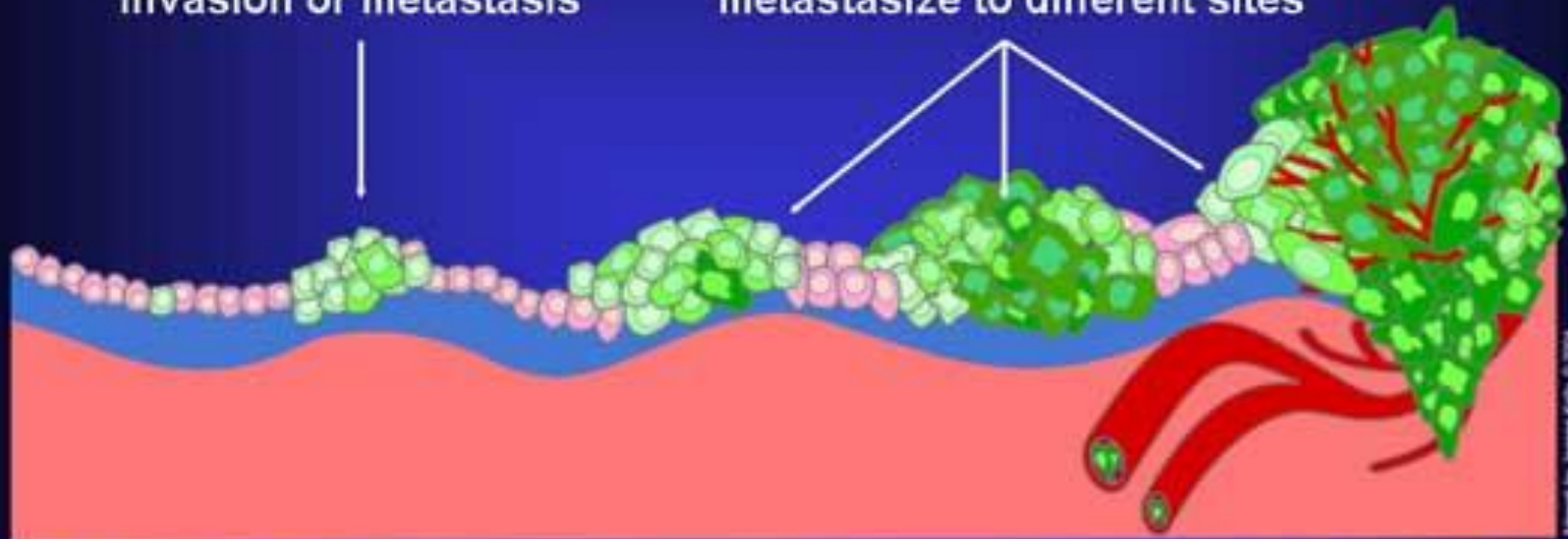


Illustration by Andrew Kelly © 2004

# Cancer Tends to Involve Multiple Mutations

Benign tumor cells grow only locally and cannot spread by invasion or metastasis

Malignant cells invade neighboring tissues, enter blood vessels, and metastasize to different sites



Time

Mutation inactivates suppressor gene

Cells proliferate

Mutations inactivate DNA repair genes

Proto-oncogenes mutate to oncogenes

More mutations, more genetic instability, metastatic disease



# Mutations and Cancer

## Genes Implicated in Cancer

<i>The prime suspects</i>	<i>But</i>
Mutations in:	Other mutations also occur in:
■ Oncogenes	■ Cell death genes
■ Tumor suppressor genes	■ Cell signaling genes
■ DNA repair genes	■ Cell cycle checkpoint genes
	■ Cellular senescence genes
	■ Cellular differentiation genes
	■ Metastasis/invasion genes
	■ Carcinogen –activating genes –deactivating genes

Reviewed by Joanna Kelly © 2004

# Charakteristika rakovinových buniek

- neregulovaný rast
- vznik masy buniek namiesto monovrstvy v tkanivovej kultúre - narušená kontaktná inhibícia
- deformácie cytoskeletu
- syntéza proteínov na povrchu buniek, ktoré sa tam bežne nenachádzajú
- aneuploidia
- nestabilný genóm
- aktívna telomeráza, čo udržiava dĺžku telomér

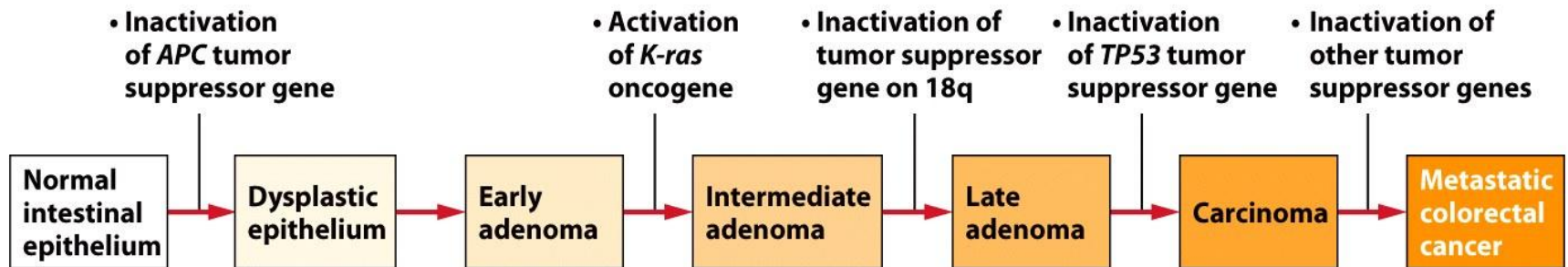
**Ak sú bunky lokalizované na jednom mieste a neinvadujú do tkaniva je nádor benígny ak invadujú sú malígne – zhubné, ak dokážu rozširovať svoje bunky cez krv alebo lymfatický systém, tvoria metastázy**

# Kontrolné body v tumorových bunkách

- V tumorových bunkách je väčšinou bunkový cyklus deregulovaný, čo je zapríčinené genetickými defektami systému, ktorý reguluje typický nárast a pokles CDK-cyklín komplexov počas bunkového cyklu.
- Tieto mutácie môžu byť v génoch, ktoré kódujú cyklíny, alebo v CDK, alebo v génoch, ktorých proteíny odpovedajú na cyklín/CDK komplexy, alebo v génoch, ktoré regulujú osciláciu CDK komplexov.

# Pathway to Metastatic Colorectal Cancer

## Pathway to metastatic colorectal cancer



# Pathway to Androgen-Independent Prostate Cancer

## Pathway to androgen-independent prostate cancer

