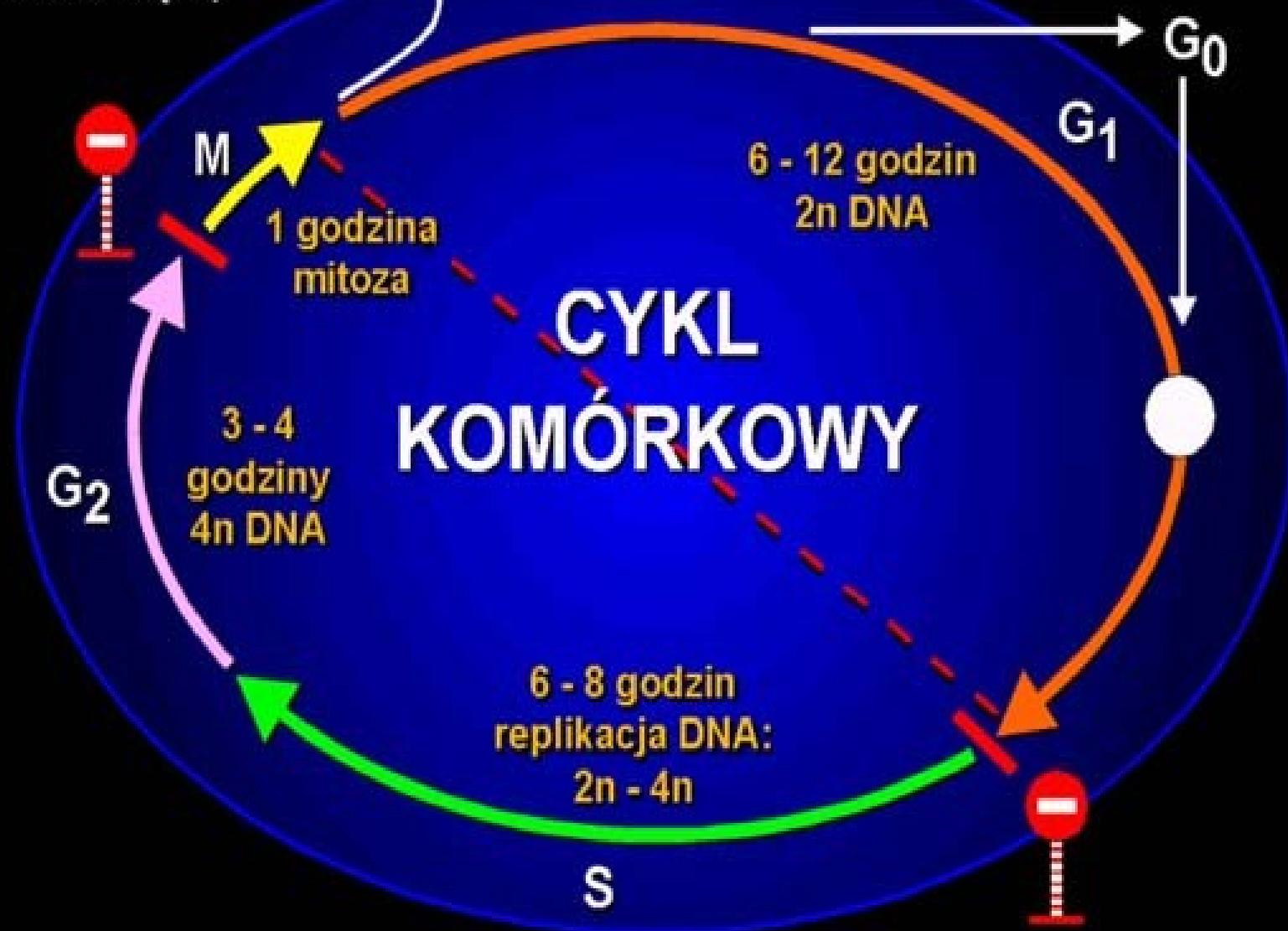
A fluorescence microscopy image of a cell in the process of mitosis. The cell is roughly rectangular with a blue, fibrous cytoskeleton. In the center, the chromosomes are visible as bright, tangled structures. The centromeres are stained red, and the kinetochores are stained green. The background is black.

Cykl komórkowy

komórka potomna
wchodzi w fazę G_1



CYKL KOMÓRKOWY

Ogólne zasady cyklu komórkowego

Pojedynczy cykl komórkowy można podzielić na kilka głównych faz, które reguluje tykający zegar biologiczny:

I. Interfaza - okres pomiędzy podziałami komórki

- **faza G1** - wysoka aktywność metaboliczna, wzrost komórki - komórka wykonuje zadania, do których została powołana, i przygotowuje się do skopiowania swojego materiału genetycznego, czyli replikacji DNA;

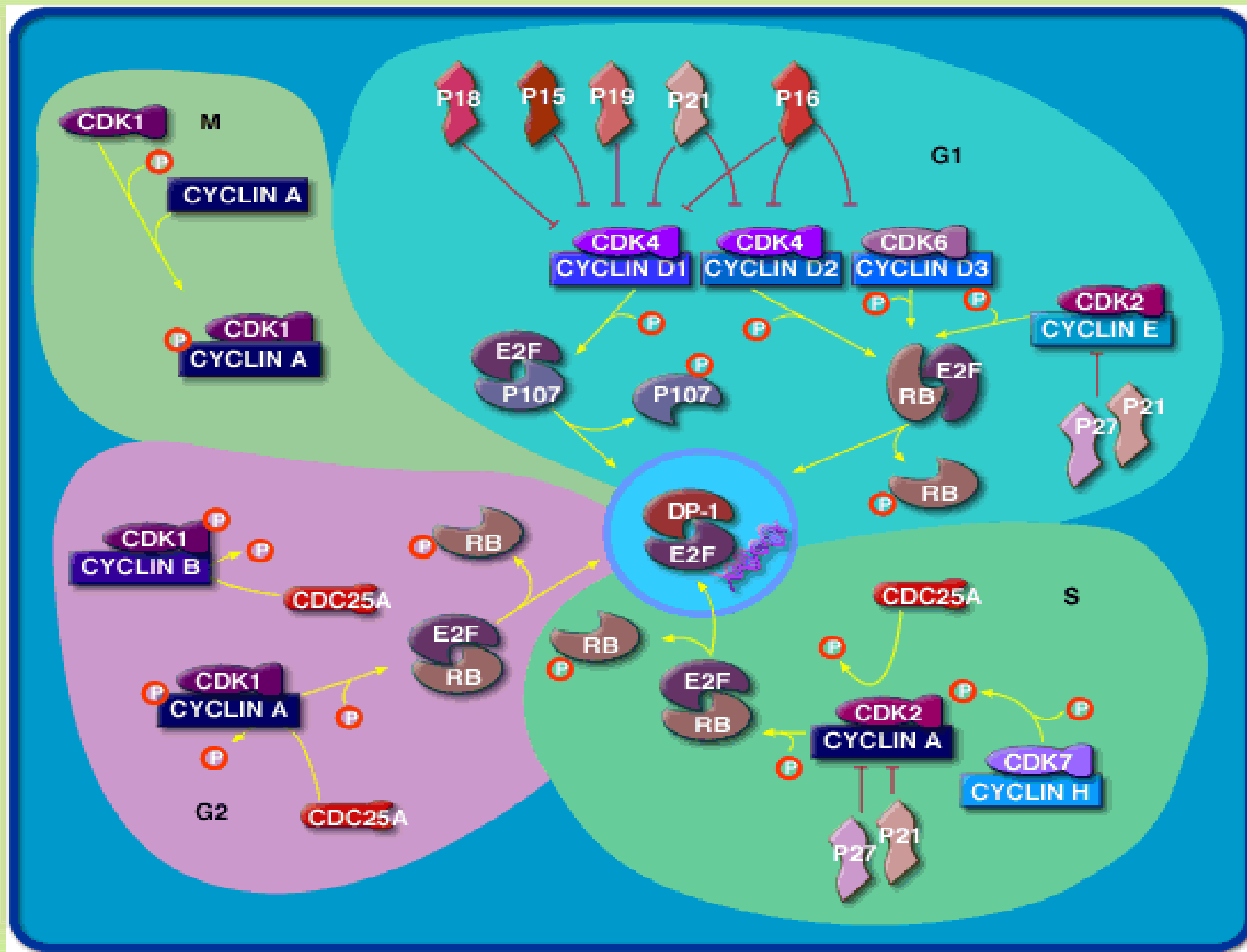
- **faza S** (synteza) - replikacja DNA;

- **faza G2** - końcowe przygotowania do podziału;

- **faza G0** - komórki znajdujące się w fazie G0 też pełnią funkcje, do których zostały powołane przez organizm, ale przestają się dzielić (takimi komórkami są np. dojrzałe neurony). Niektóre komórki mogą wracać z fazy G0 do cyklu komórkowego i dalej się dzielić, jeśli zostaną odpowiednio pobudzone na przykład przez hormony albo czynniki wzrostowe

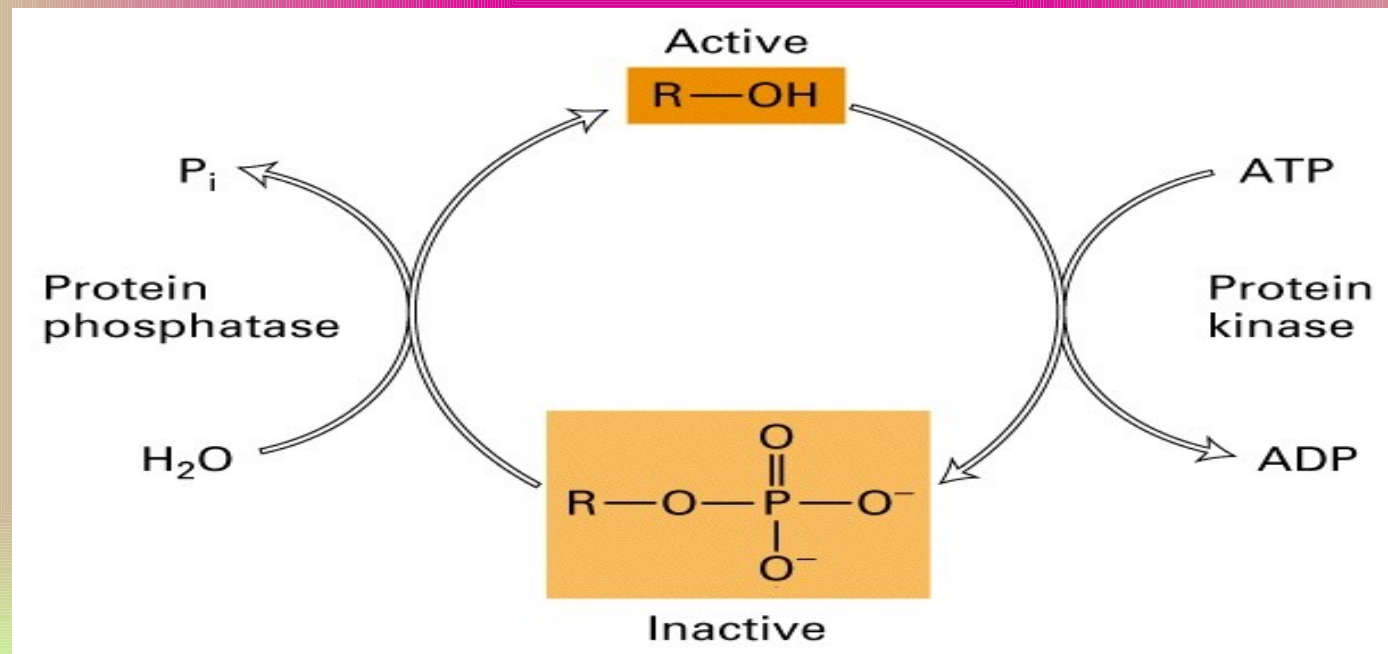
II. Podział mitotyczny

- **faza M** - mitoza - podział, w którym powstają dwie komórki potomne o tej samej liczbie chromosomów.



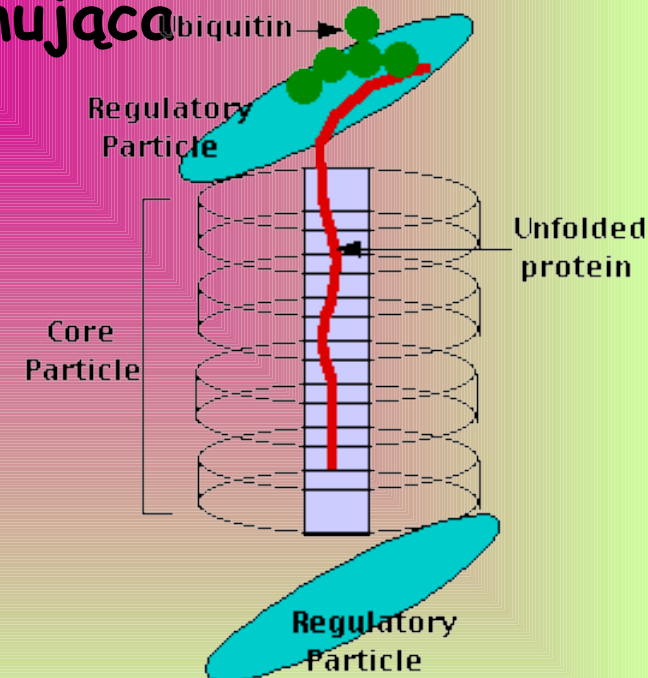
Regulacja aktywności białek po przez chemiczna modyfikację (kowalencyjne przyłączanie grup chemicznych do AA w białkach)

1. Acetylacja
 2. Glikozylacja
 3. Fosforylacja (dlaczego w cyklu komórkowym ???)
- grupy fosforanowe dołączane przez kinazy
 - grupy fosforanowe odłączane przez fosfatazy



Proteoliza białek

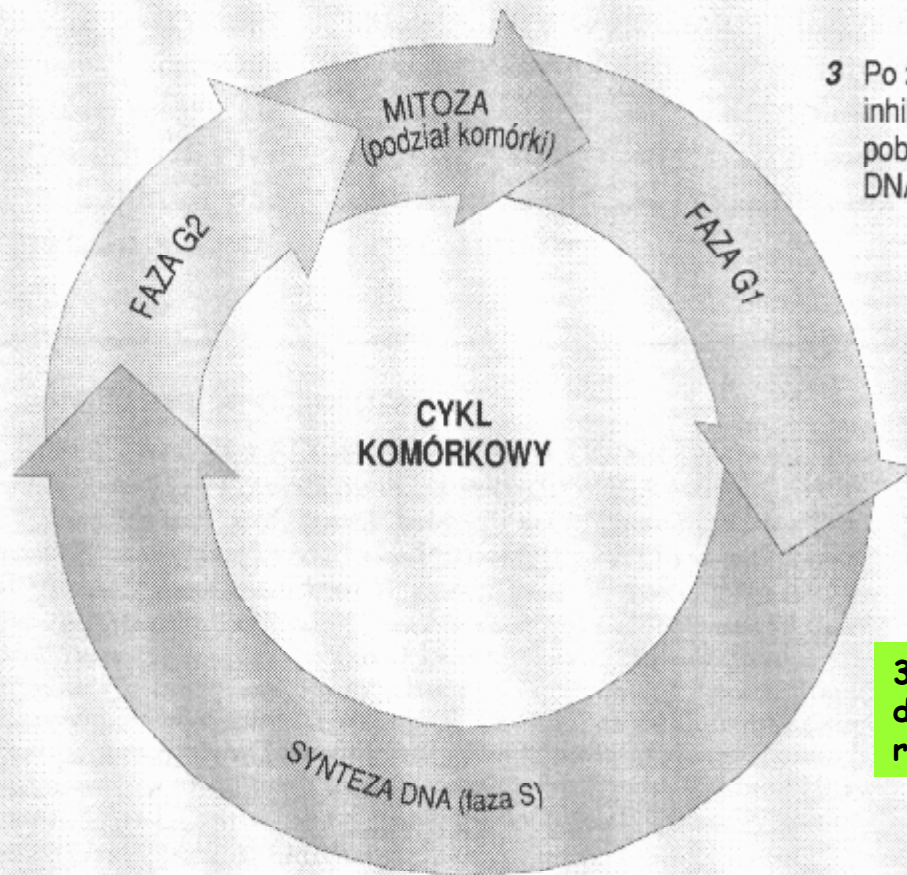
- degradacja białek do aminokwasów w lizosomach bądź proteosomach (białka regulatorowe)
- proces katalizowany przez proteazy (kompleks proteosomu)
- regulacja cyklu komórkowego obejmująca degradację regulatorów



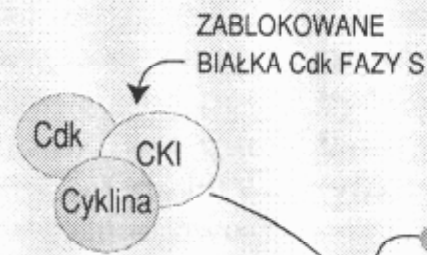
Fosforylacja:

- dodawanie grup fosforanowych do białek
- katalizowana przez kinazy białkowe
- **modyfikacja odwracalna** (działanie fosfataz białkowych)
- regulacja aktywności białek
- istotna rola w ścieżkach przekazywania sygnałów
- białka mogą być fosforylowane w wielu miejscach

Zależność podziałów komórkowych od śmierci białka



2. Dołączanie ubiquityny i proces poliubikwitinacji

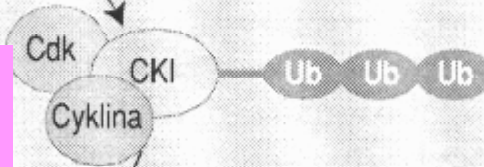


1. Białko zawiera 8-10 AA (sygnał destrukcji), do którego przyłącza się białko rozpoznawające

1 Enzymy naznaczają inhibitor do destrukcji

2 Naznaczony inhibitor wnika do proteasomu, gdzie zostaje rozłożony na fragmenty

3 Po zniknięciu inhibitora białka Cdk pobudzają syntezę DNA



PROTEASOM

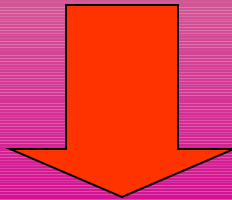
3. Ubykwitylowane białko trafia do proteasomu gdzie jest rozkładane przez proteazy



REGULACJA CYKLU KOMÓRKOWEGO

Kontrola cyklu komórkowego

1. PUNKT RESTRYKCYJNE (START) – późna faza G1

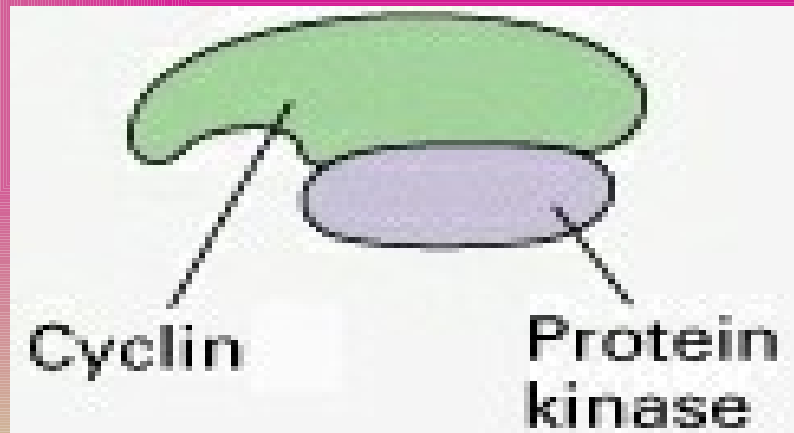


Dzielić się czy nie dzielić,
oto jest pytanie?

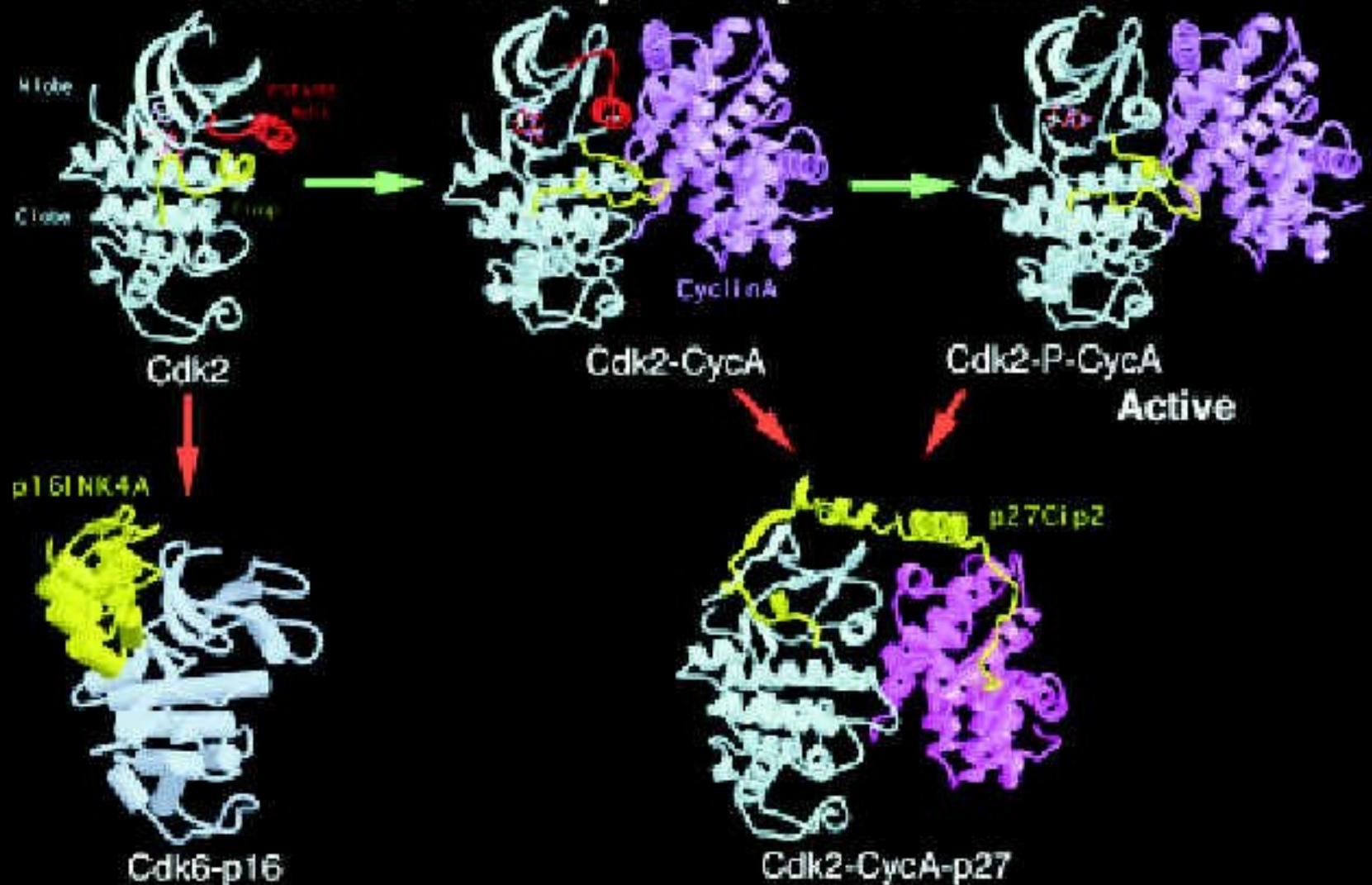
1. Komórki drożdży podejmują decyzje na podstawie wielkości komórek, która jest uzależniona od dostępności składników odżywczych
2. Komórki zwierzęce podejmują decyzje na podstawie obecności białkowych czynników wzrostu zwanych mitogenami, które stymulują wzrost komórki

II. Kompleksy Cdk (cyklinozależne kinazy)

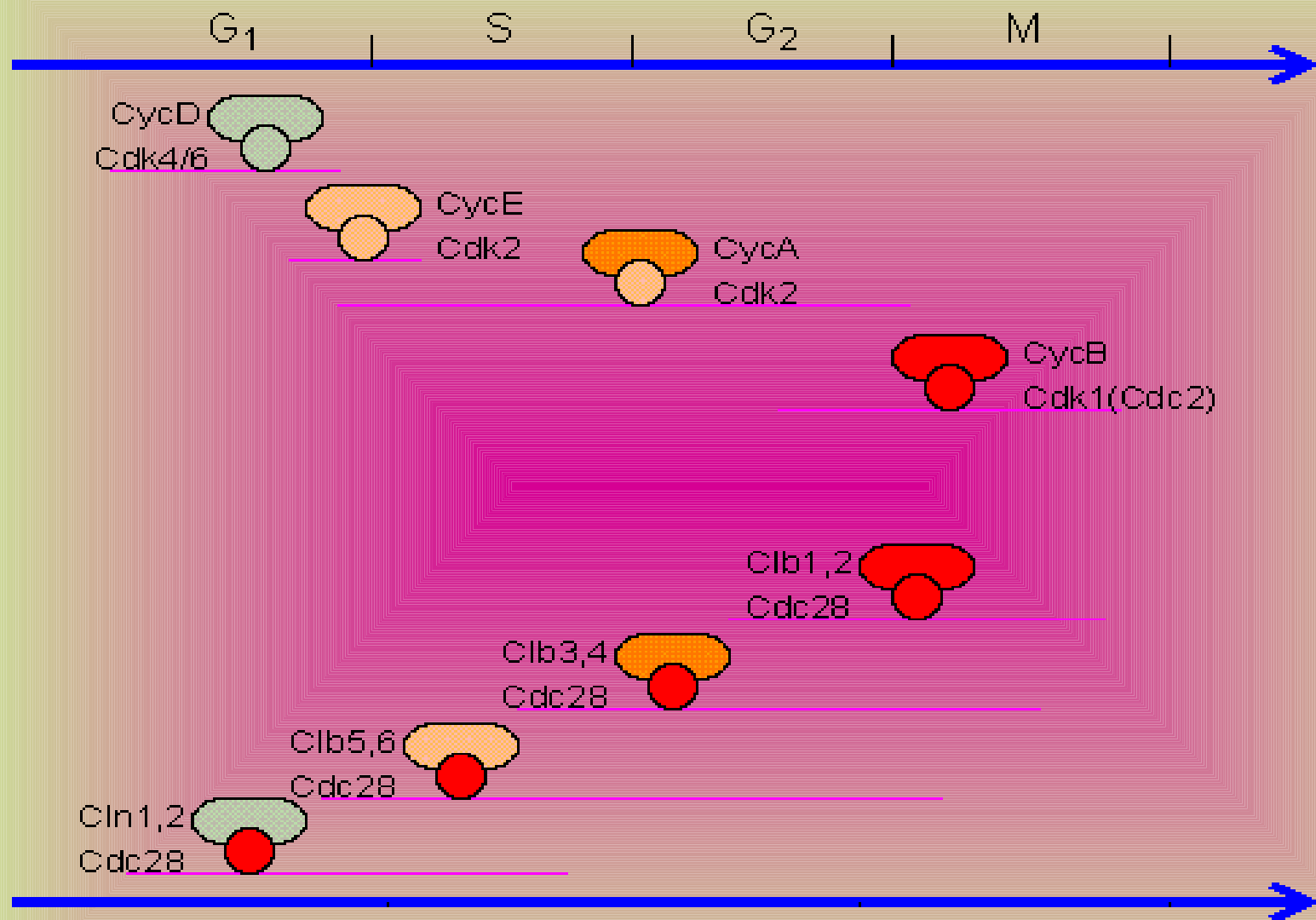
1. Heterodimeryczne kinazy białkowe, które regulują cykl komórkowy:
 - cyklina: podjednostka regulatorowa
 - Cdk kinaza: podjednostka katalityczna
 - różne kompleksy Cdk dla różnych faz cyklu komórkowego



States of the Cyclin-dependent kinase



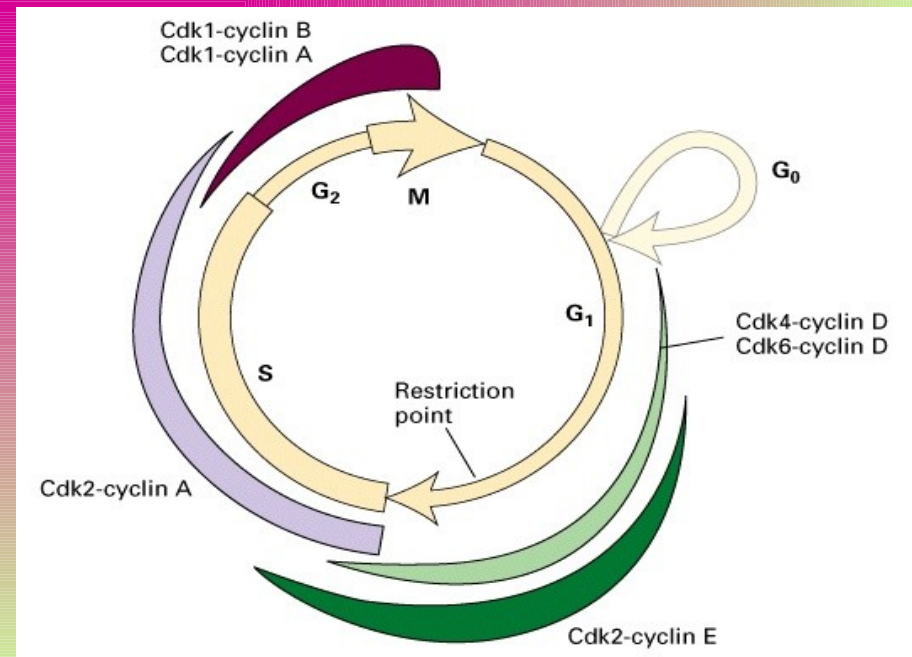
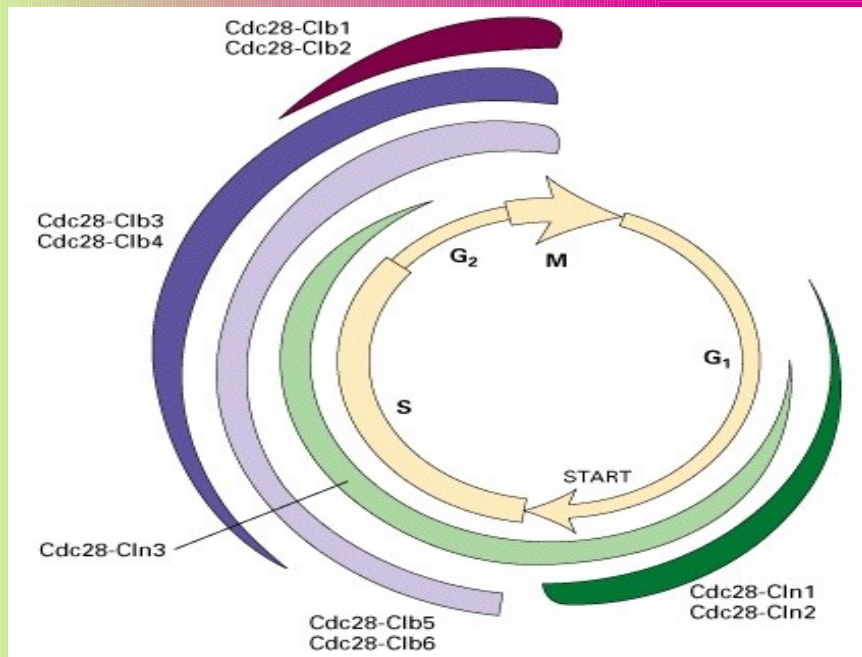
Mammal



Yeast (*S. cerevisiae*)

Cykliny

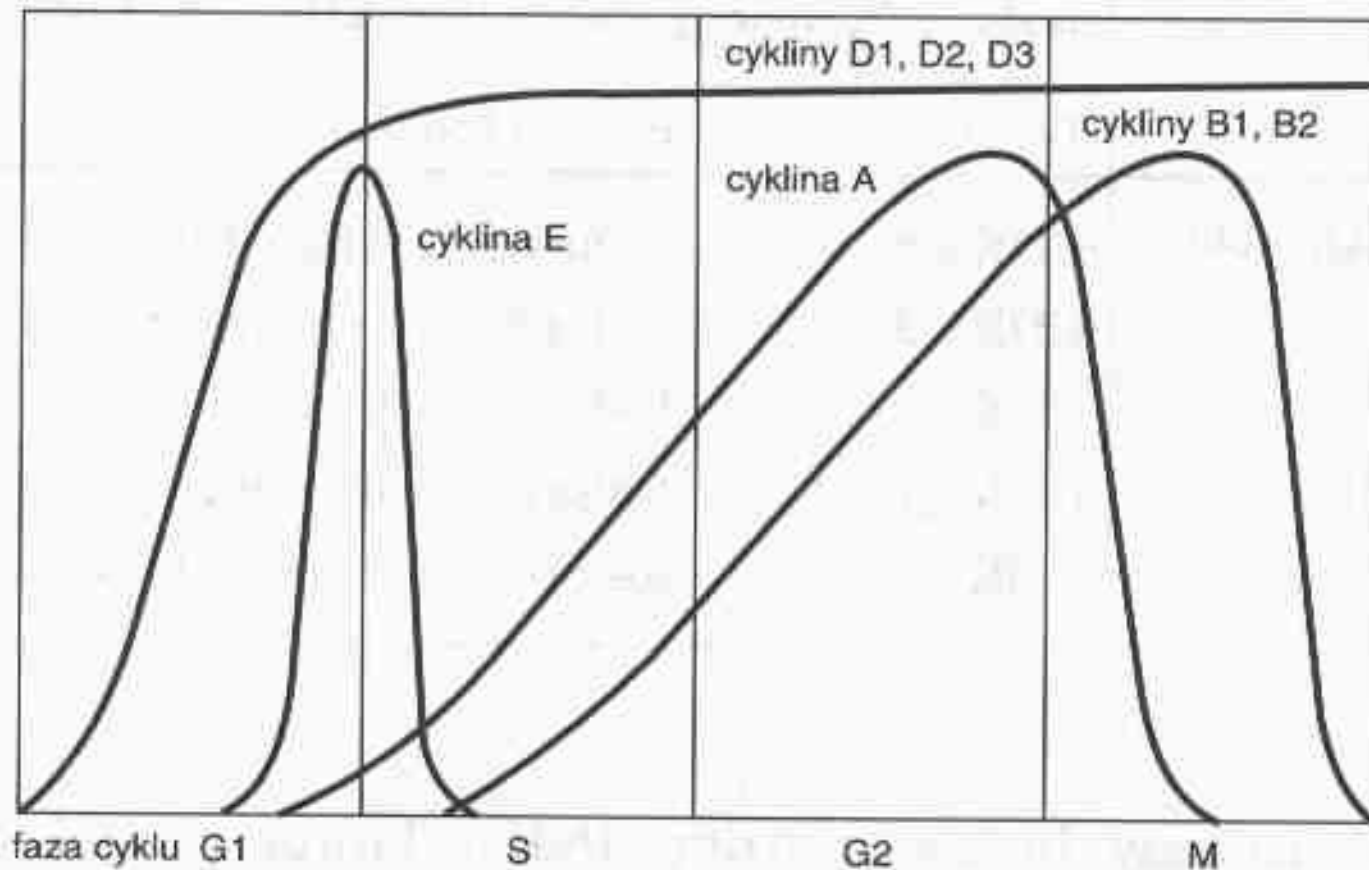
- cykliny to białka, których poziom w komórce zmienia się w różnych fazach cyklu komórkowego
- cykliny łączą się ze swoimi kinazami cyklinozależnymi (fosforylacja) i zmieniają ich aktywność
- degradowane w procesie proteolizy w specyficznych punktach cyklu komórkowego



Rodzaje cyklin

Typ cykliny	Typ kinazy	Funkcja kompleksu
Cykliny D1, D2 i D3	CDK4, 6	fosforylacja w fazie G1
Cykliny E	CDK2, 3	fosforylacja na granicy faz G1/S
Cykliny A, B	CDK2	fosforylacja w fazie S i G2
Cykliny A i B	CDK1 (p34)	fosforylacja na granicy faz G1/S i G2/M
Cykliny H	CDK7	fosforylacja kinaz CDK, wszystkie fazy

Zmiany aktywności poszczególnych cyklin w fazach cyklu komórkowego, w miarę przechodzenia komórki przez fazy G1, G2 i S gwałtownie wzrasta poziom cyklin typu D, A, E i w końcu B.



Kinazy zależne od cyklin

Kinazy to enzymy, które przyłączają grupy fosforanowe do innych cząsteczek, czyli przeprowadzają fosforylację tych cząsteczek; słowo 'cyklinozależne' wskazuje na to, że aktywność tych kinaz jest regulowana przez cykliny.

Typ cykliny	Typ kinazy	Funkcja kompleksu
Cykliny D1, D2 i D3	CDK4, 6	fosforylacja w fazie G1
Cykliny E	CDK2, 3	fosforylacja na granicy faz G1/S
Cykliny A, B	CDK2	fosforylacja w fazie S i G2
Cykliny A i B	CDK1 (p34)	fosforylacja na granicy faz G1/S i G2/M
Cykliny H	CDK7	fosforylacja kinaz CDK, wszystkie fazy

Kompleksy Cdk specyficzne dla danej fazy cyklu komórkowego



I. Kompleksy Cdk fazy G1



II. Kompleksy Cdk fazy S

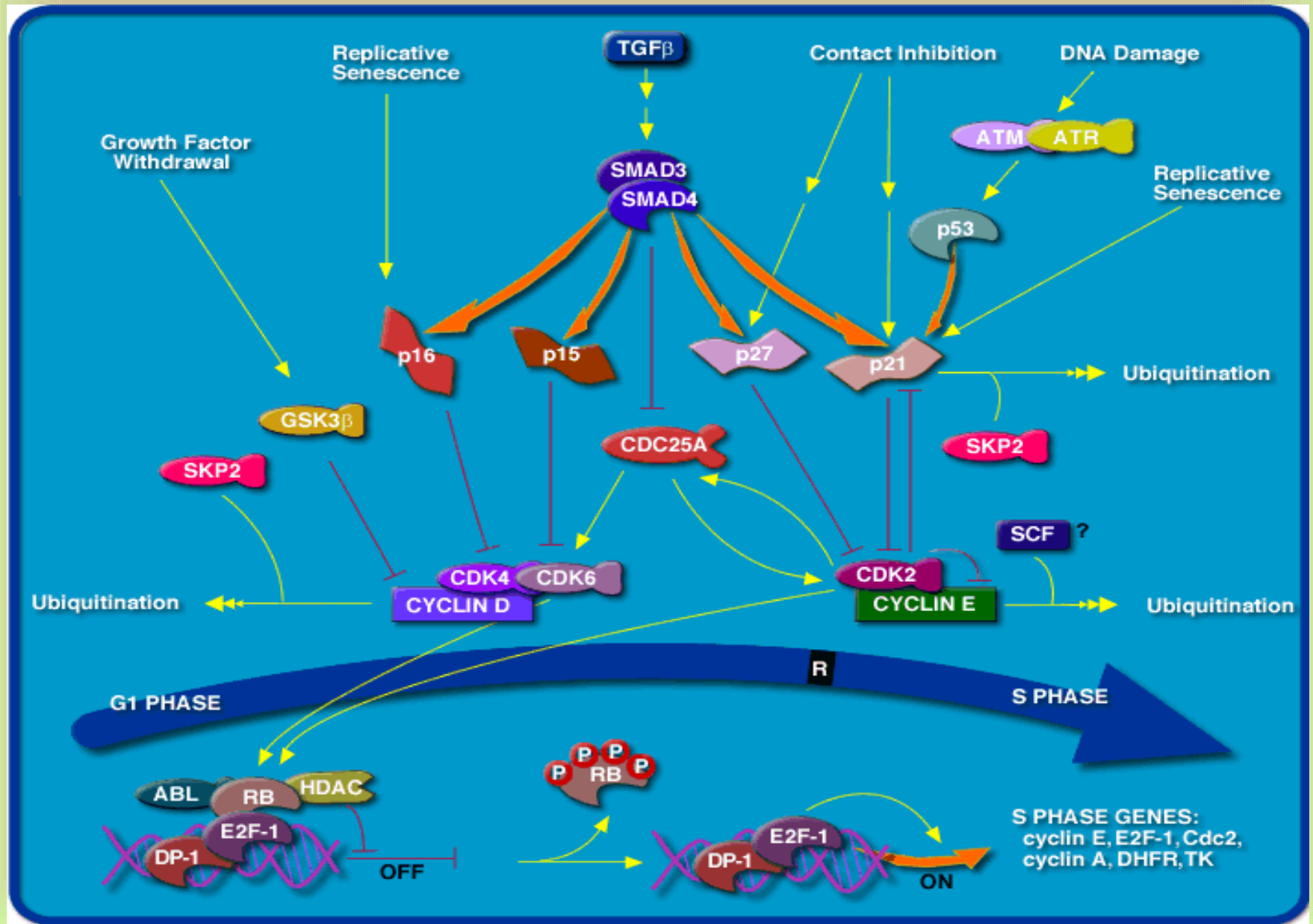


III. Mitotyczne kompleksy Cdk tzw. MPF

Kompleksy fazy G1

- po raz pierwszy aktywowany jest sygnał do replikacji
- przygotowanie komórki do fazy S
- fosorylacja czynników transkrypcyjnych, które podwyższają transkrypcję genów kodujących enzymy wymagane przy replikacji DNA

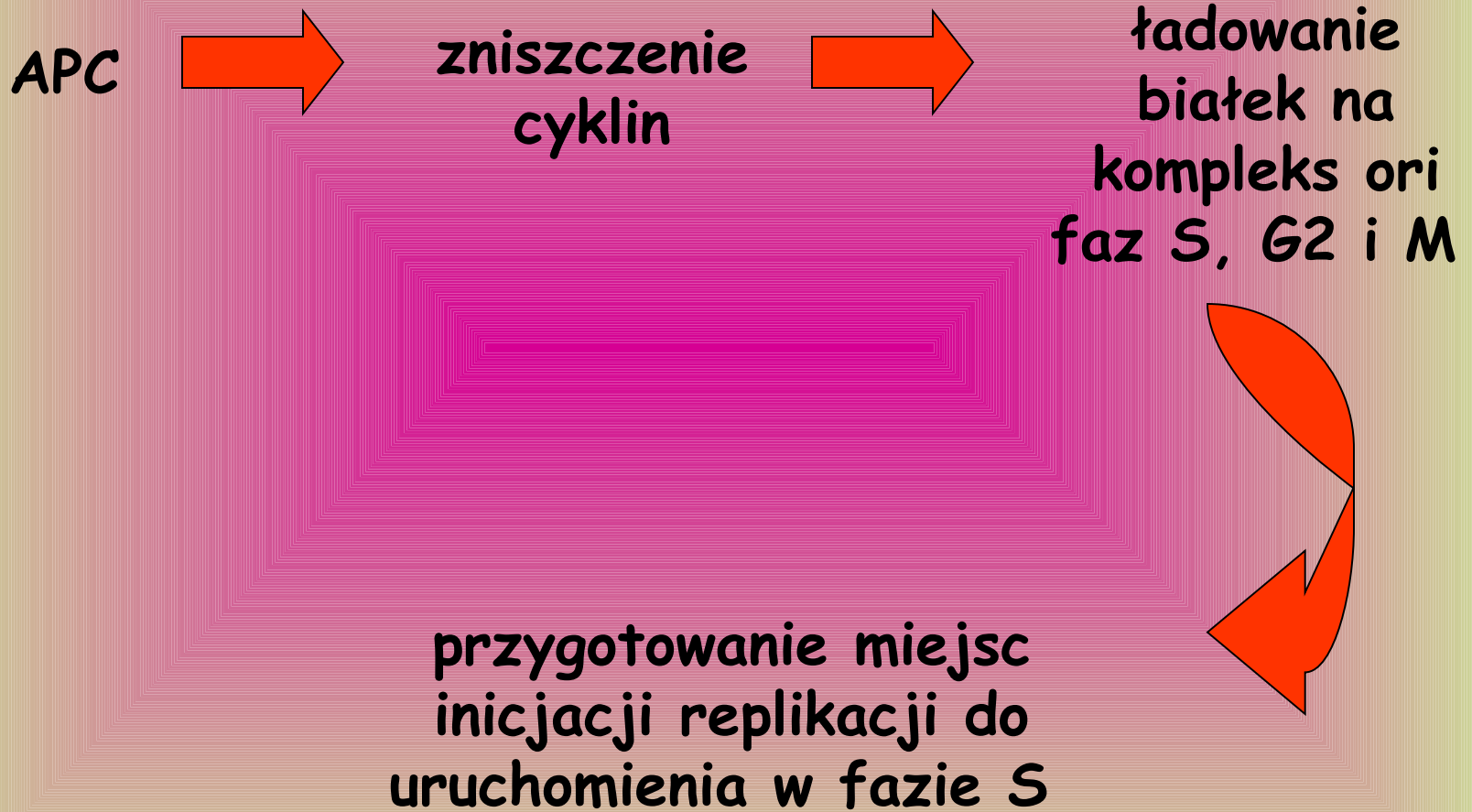
Faza G1



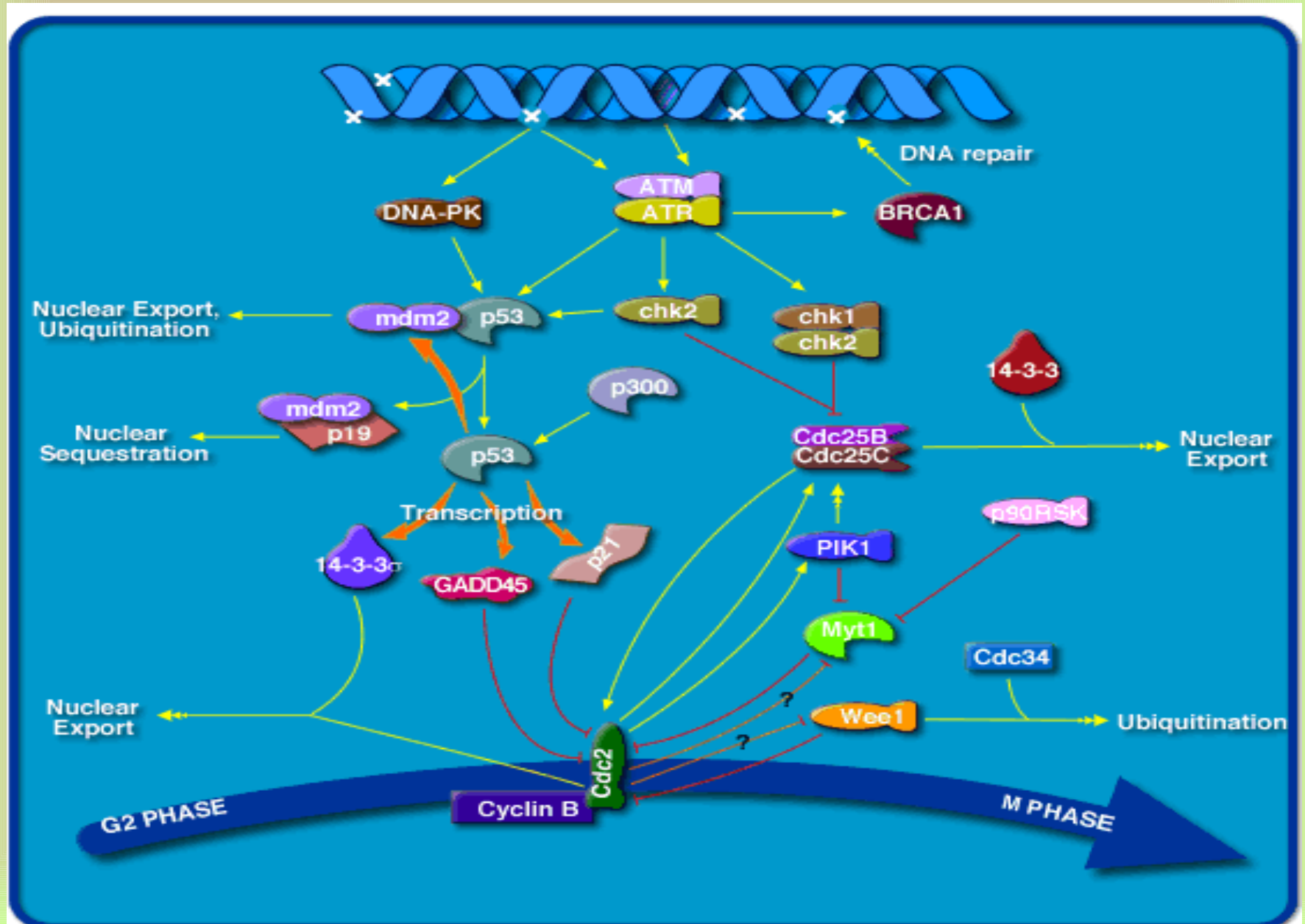
Kompleksy fazy S

- początkowa regulacja procesu replikacji DNA
- aktywność tych kompleksów jest regulowana przez specyficzny inhibitor: kompleksy Cdk fazy G1 powodują degradację inhibitorów kompleksów fazy S w późnej fazie G1, której wynikiem jest aktywacja tych kompleksów
- ufosforylowane białka przyłączają się do miejsc ori replikacji, której wynikiem jest jedna runda powielanie DNA

Faza S



Faza G2

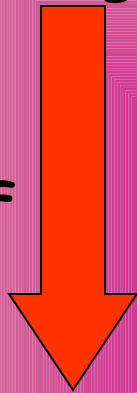


Kompleksy mitotyczne Cdk

MPF (mitosis-promoting factor) -
przejście z późnej fazy G2 do fazy M

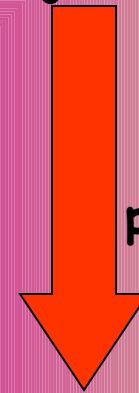
Regulacja mitozy przez aktywację:

Wysoki
poziom MPF



Kondensacja chromosomów
Uszkodzenia otoczki jądrowej
Tworzenie (montowanie) wrzeciona
Aktywacja kompleksów anafazy

Niski
poziom MPF



Segregacja chromosomów
Dekondensacja chromosomów
Odtwarzanie otoczki jądrowej
Replikacja DNA
Podwojenie centrosomu

Fosforylacja specyficznych białek przez MPF

G2

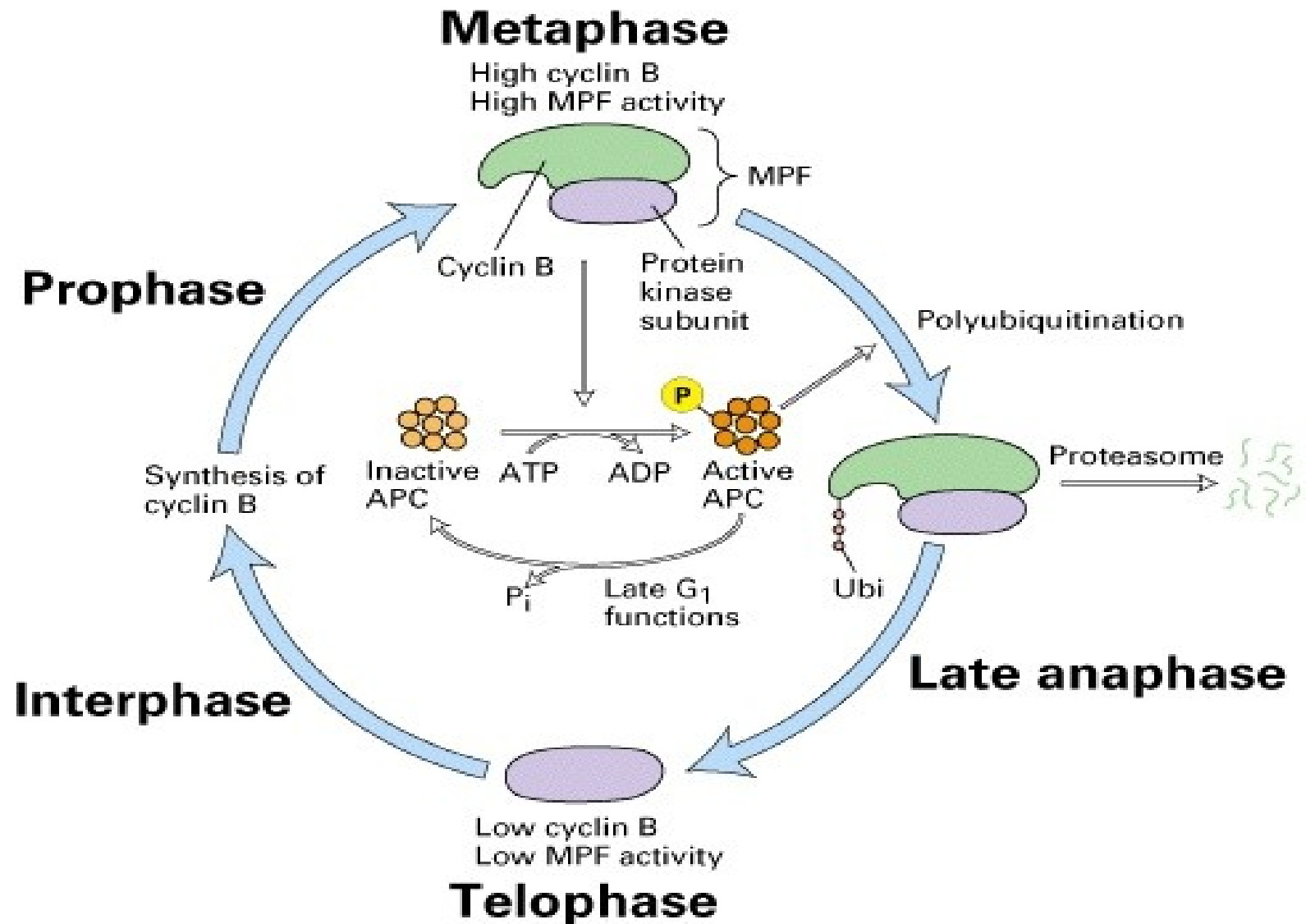


Mitoza

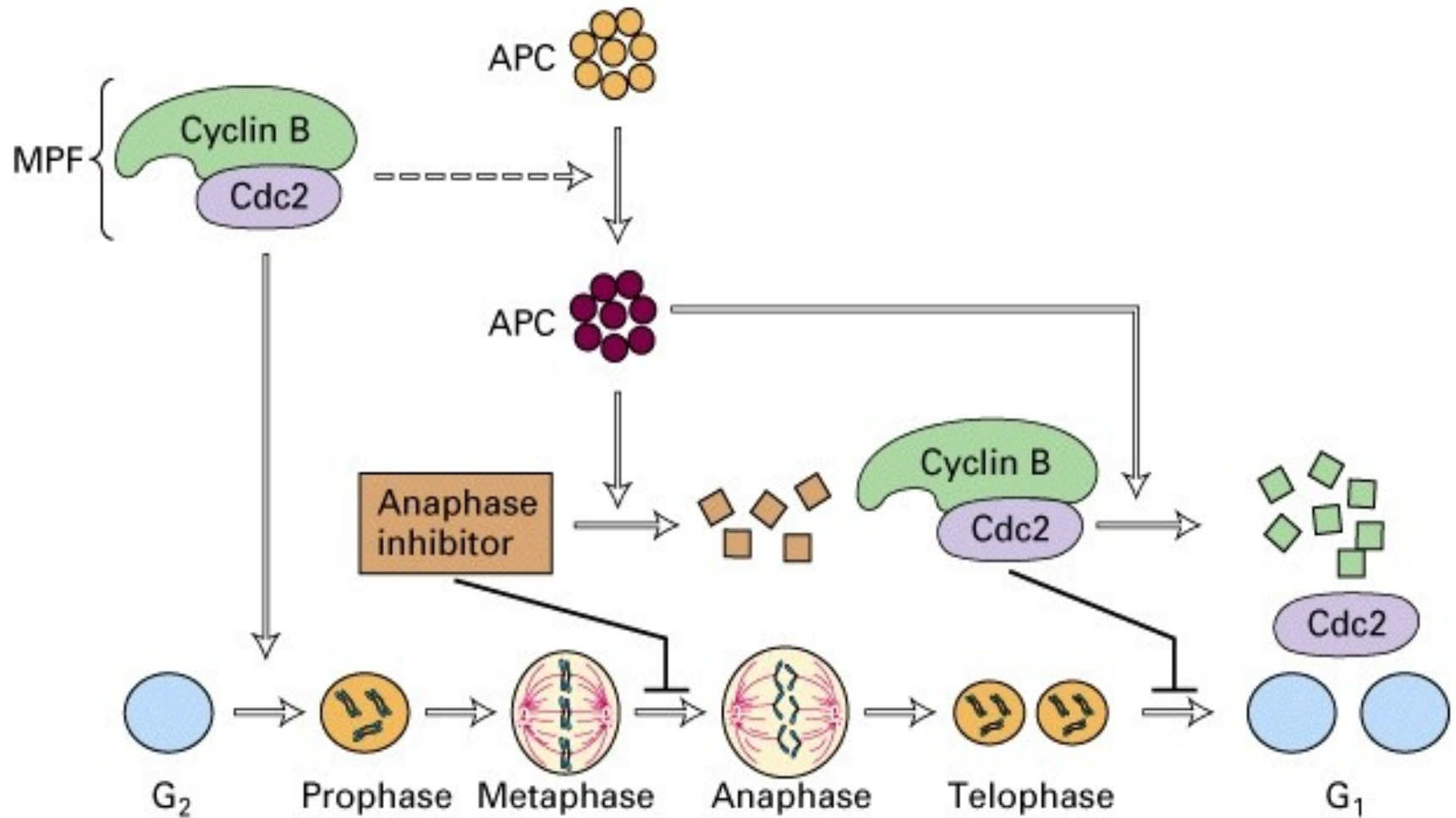
1. Laminy jądrowe - we wczesnej profazie MPF fosforyluje specyficzne reszty serynowe i treoninowe w laminach powodując ich depolimeryzację, a w konsekwencji dezintegrację jądra
2. Fosforylacja Histonu H1 i innych białek rusztowania chromosomu
3. MPF fosforyluje miejsca w łańcuchu lekkim miozyny, przez co hamuje aktywność ATPazy i wiązanie z elementami aktynowymi - blokowanie cytokinezy we wczesnej fazie mitozy

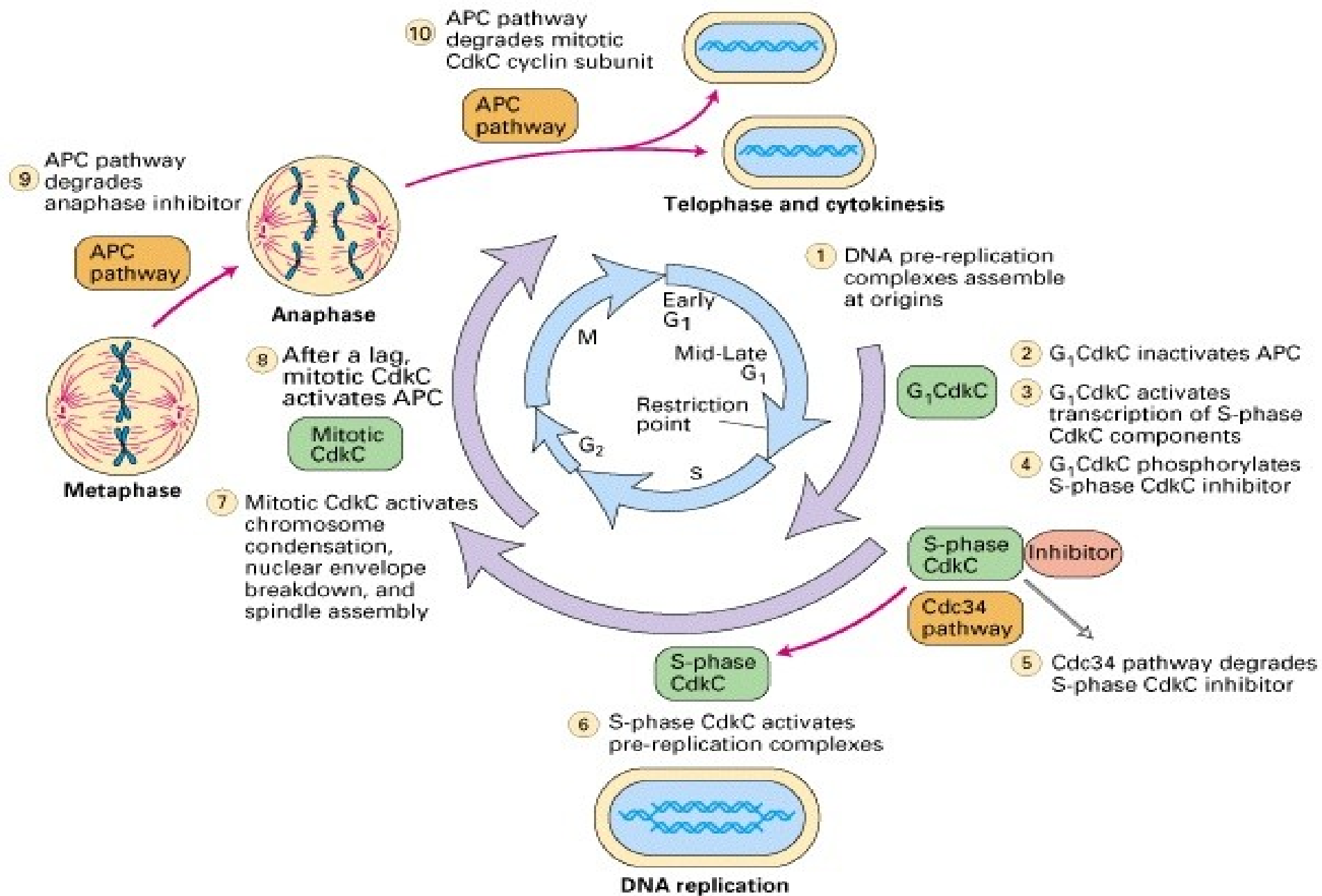
Na początku anafazy MPF ulega rozkładowi.

Mitotyczna regulacja kompleksu CdK



Regulacja APC (anaphase-promoting complex)





APC - anaphase-promoting complex

1. Aktywowany przez mitotyczny kompleks (MPF)
2. Decyduje, które białko ulega degradacji:
 - inhibitor anafazy
 - MPF
3. Kompleks ten pozwala na rozejście się siostrzanych chromatyd

Inhibitory białkowe kompleksów CDK-cykliny - dodatkowy poziom regulacji i jeszcze bardziej kompleksowa kontrola cyklu komórkowego

Nazwa rodziny inhibitorów	Cel inhibitora
rodzina p16	
p16/INK4a, p15/INK4b, p18/INK4c, p19/INK4d	kinazy CDK4 i 6
rodzina p21	
p21, p27, p57	wszystkie kompleksy cyklina/CDK
inne	
p40, Far1	kinaza cdc28

Punkty kontrolne w regulacji cyklu komórkowego

Nieprawidłowe
tworzenie wrzeciona
podziałowego

Prophase

Anaphase

High
MPF

Low
anaphase inhibitor

Cell
cycle

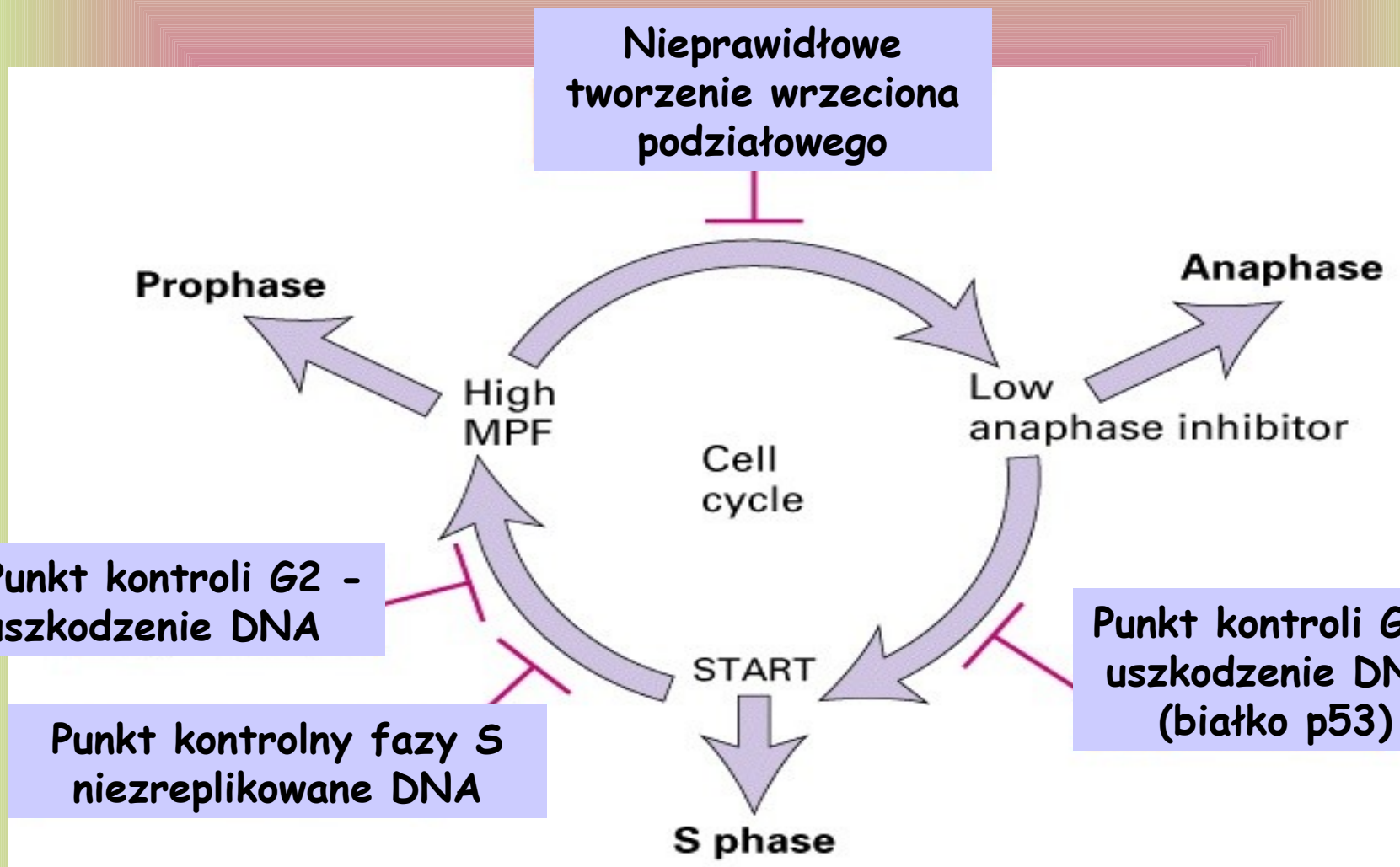
Punkt kontroli G2 -
uszkodzenie DNA

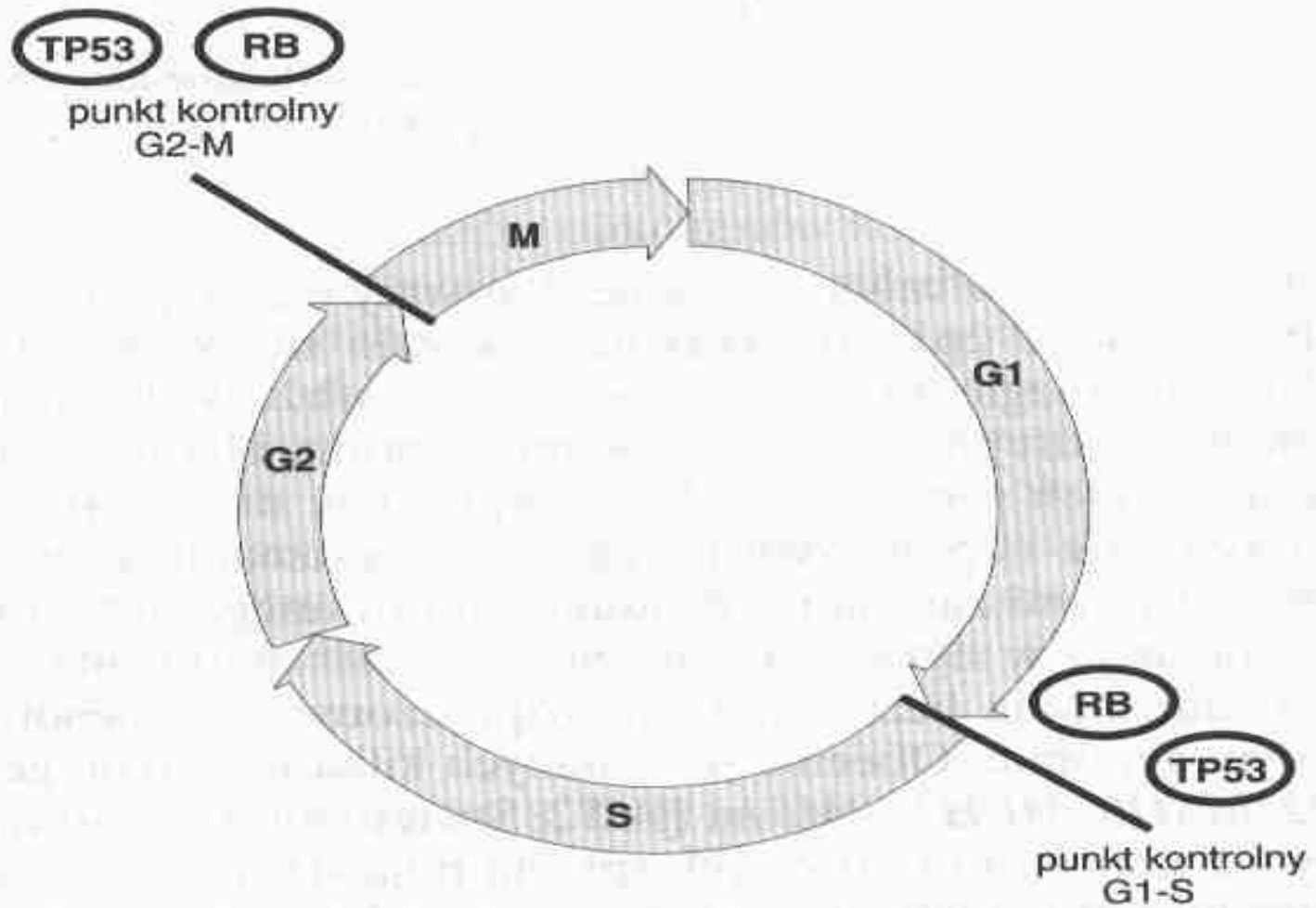
Punkt kontroli G1 -
uszkodzenie DNA
(białko p53)

Punkt kontrolny fazy S
niezreplikowane DNA

START

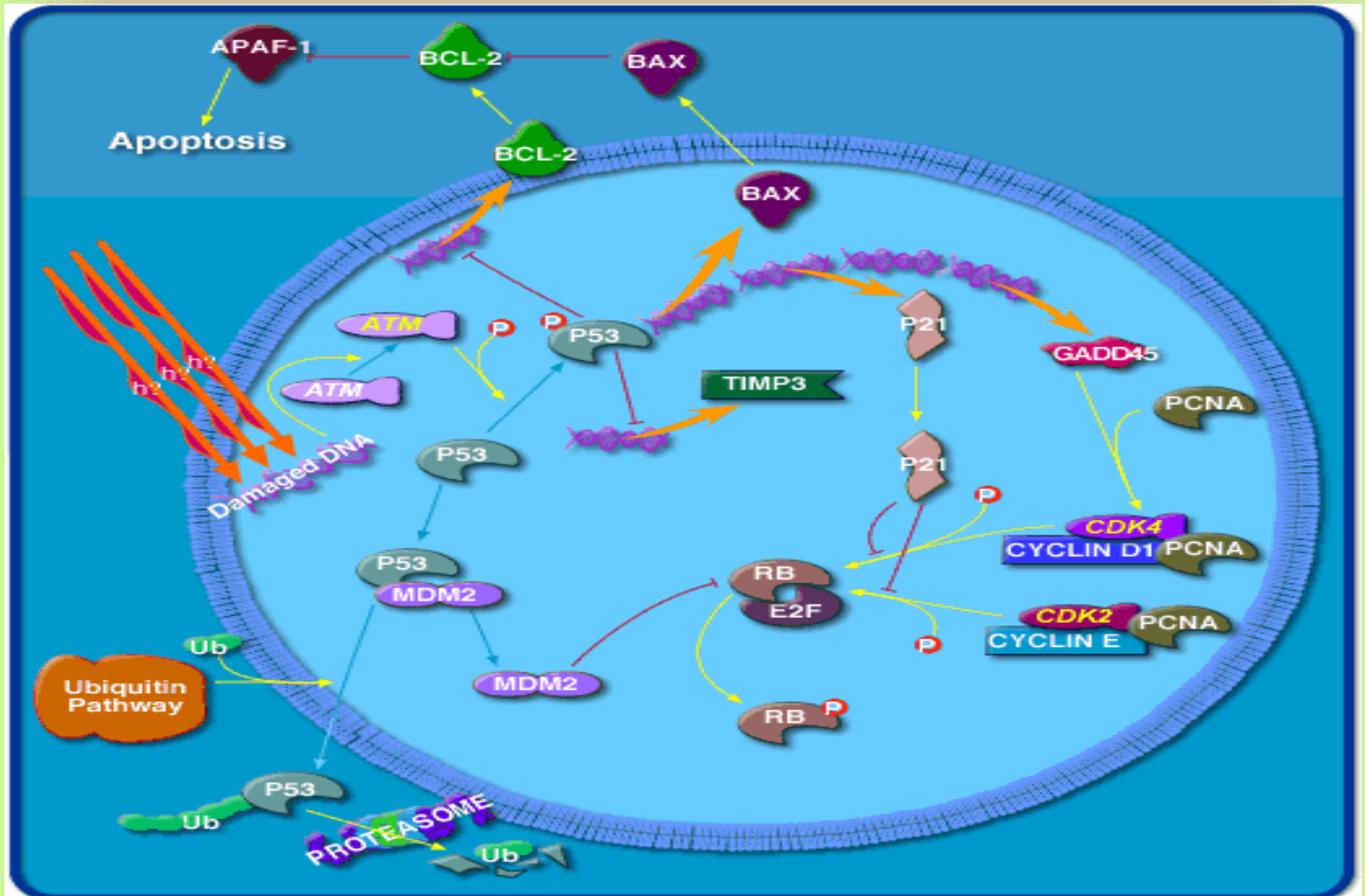
S phase





Punkty kontroli cyklu z udziałem białka p53

Białko p53



(a)



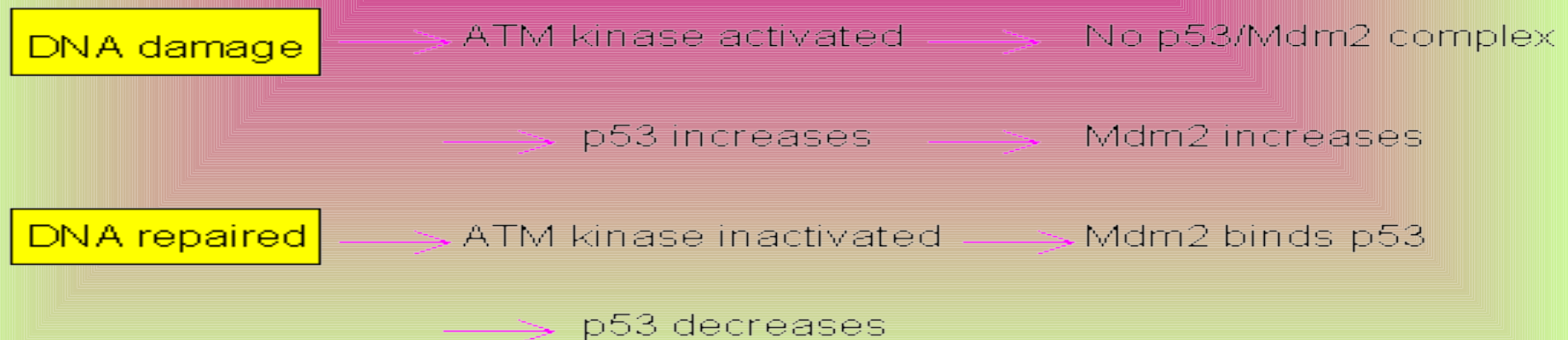
(b) Unphosphorylated p53



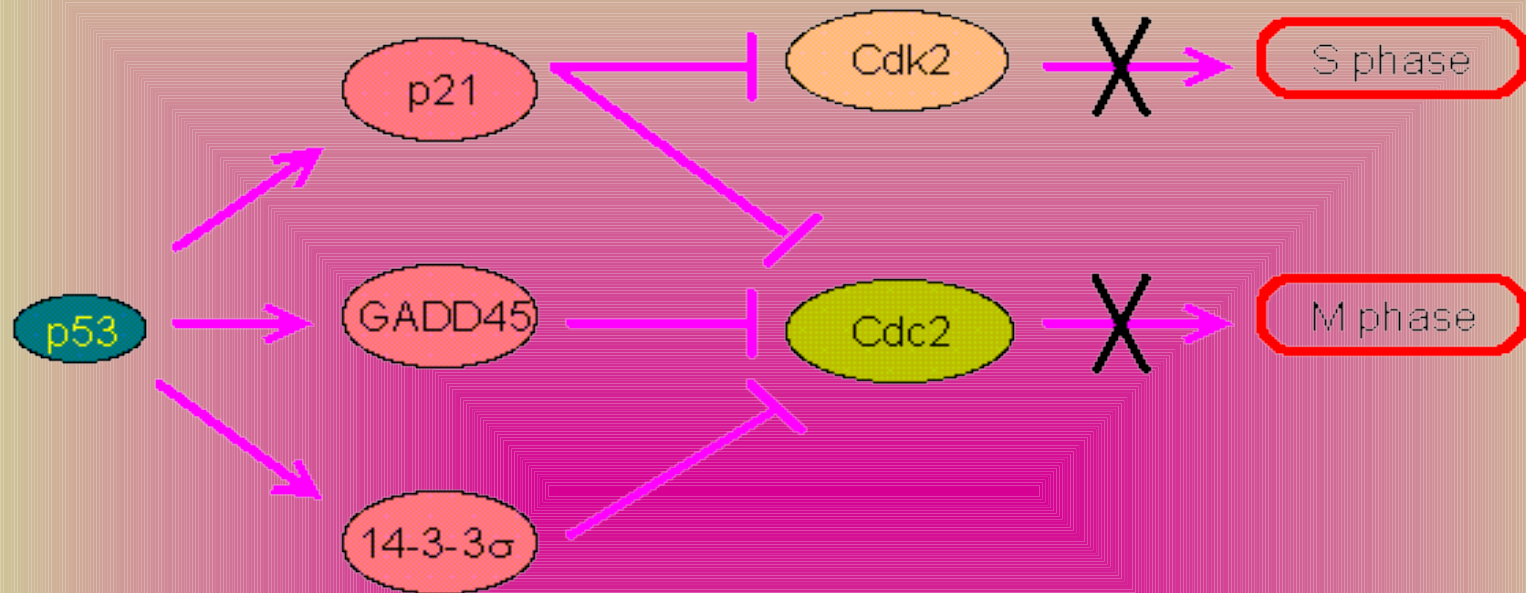
(c) Phosphorylated p53



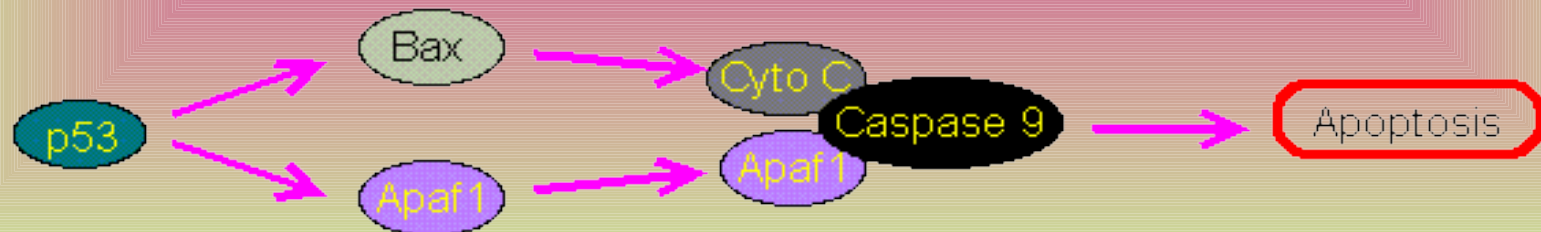
(d)



(a) Growth Arrest



(b) Apoptosis

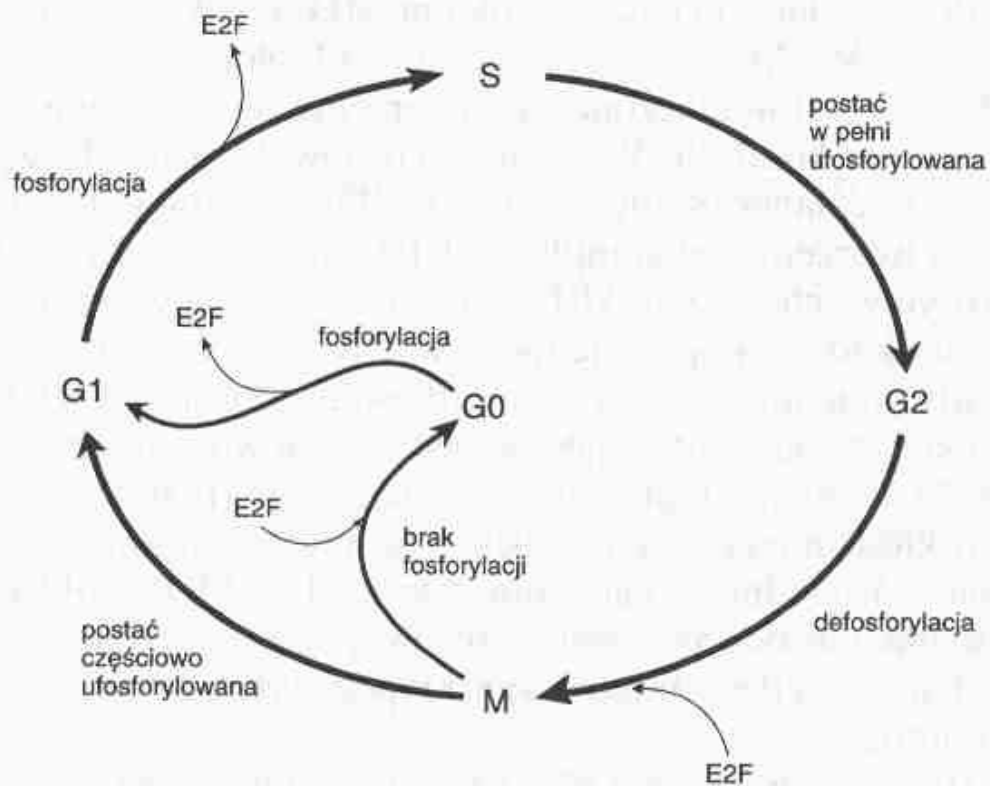


Niektóre geny aktywowane przez białko p53

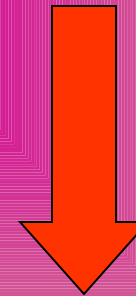
Nazwa genu	Funkcja biologiczna produktu genu	Skutek biologiczny
<i>CIP1/WAF1</i>	inhibitor kinaz CDK	zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1/S i G2/M
<i>MDM2</i>	białko wiążące TP53, czynnik transkrypcyjny	inhibitor aktywności transkrypcyjnej <i>TP53</i>
<i>Cyklina G,*</i> <i>Cyklina D1</i>	białka niezbędne do aktywności kinaz CDK	zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1
<i>EGFR</i>	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu	zatrzymanie cyklu komórkowego
<i>TGFα</i>	cytokina – czynnik wzrostu	
<i>RB1</i>	białko wiążące czynniki transkrypcyjne rodziny E2F	
<i>PCNA</i>	białko uczestniczące w replikacji i naprawie DNA	
<i>GADD45</i>	białko systemu naprawczego	zatrzymanie cyklu komórkowego na granicy faz G2/M
<i>14-3-3*</i>	uczestniczy w indukcji odpowiedzi na czynniki jonizujące	zatrzymanie cyklu komórkowego na granicy faz G2/M
<i>BAX</i>	wiąże antyapoptotyczne białko BCL2	indukcja apoptozy
<i>BCLX</i>	współzawodniczy o wiązanie białka BCL2 z białkiem BAX	zahamowanie apoptozy
<i>FAS/APO1</i>	receptor błonowy	aktywacja apoptozy
<i>PIG1-14*</i>	czynniki uwalniane w odpowiedzi na stres oksydacyjny	apoptoza lub zatrzymanie cyklu komórkowego

* Zachowano zwyczajowe nazwy genów.

Białka Rb



... a także inne



Nazwa genów	Funkcja biologiczna produktów genowych
<i>RB1, RB2, RB3</i>	rodzina białek przenoszących inne białka (białka kieszeniowe)
<i>E2F1, E2F2, E2F3, E2F4, E2F5</i> <i>E2F6(EMA)</i>	rodzina czynników transkrypcyjnych fazy G1 nieznana
<i>DP1, DP2, DP3</i>	białka pomostowe wzmacniające siłę wiązania

LEKI
PRZECIWNOWOTWOROWE

RFT

USZKODZENIA
DNA

p53

Stres
oksydacyjny

NAPRAWA
 $G_0 \rightarrow G_1$

GENEROWANIE
RFT

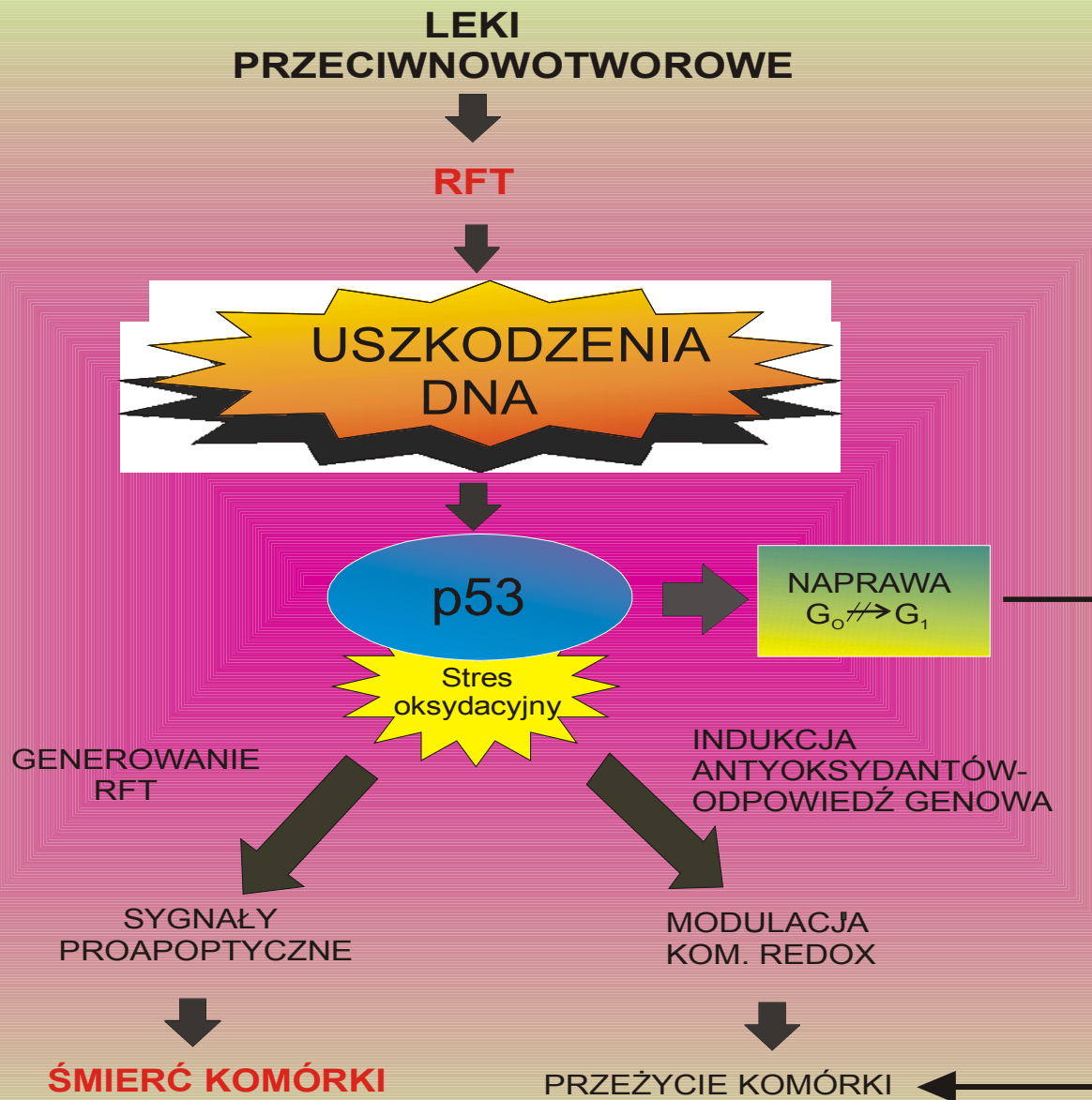
INDUKCJA
ANTYOKSYDANTÓW-
ODPOWIEDŹ GENOWA

SYGNAŁY
PROAPOPTYCZNE

MODULACJA
KOM. REDOX

ŚMIERĆ KOMÓRKI

PRZEŻYCIE KOMÓRKI



8 października 2001r. Komitet Noblowski przy szwedzkim Instytucie Karolinska ogłosił nazwiska laureatów Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii -

Leland H. Hartwell z USA oraz R. Timothy Hunt i Paul M. Nurse z Wielkiej Brytanii - za odkrycie podstawowych regulatorów cyklu komórkowego w organizmach eukariotycznych.



punkty kontrolne

aktywowane kinazy

cykliny