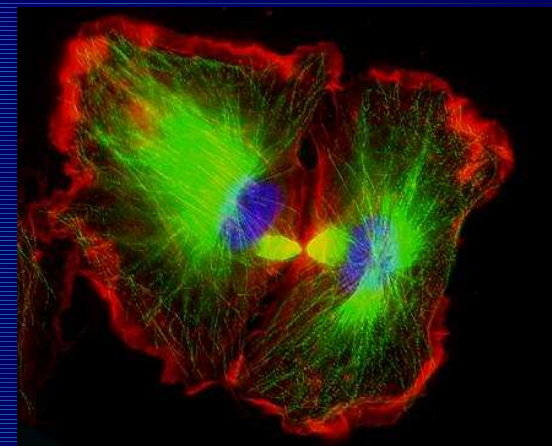
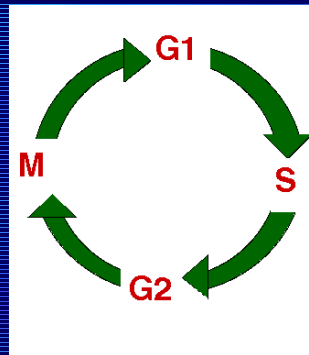
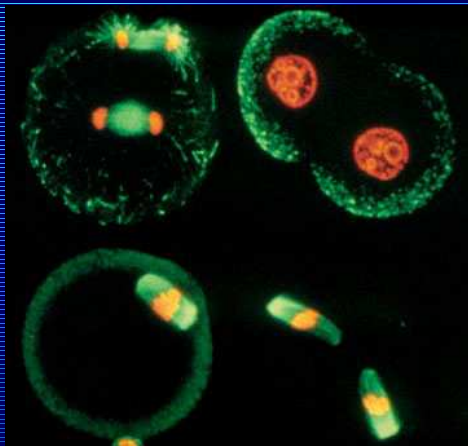
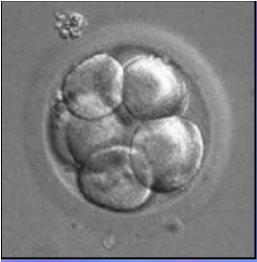


Stručný přehled molekulární regulace buněčného cyklu



Petr Vaňhara, Jan Šmarda

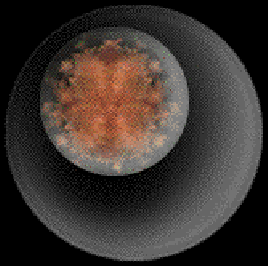
Ústav experimentální biologie
Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity



Kontinuita života – nové buňky vznikají pouze ze stávajících buněk (Virchow 1858). Tento proces trvá již více než 3 miliardy let a nalezneme jej u všech organismů na Zemi

Buněčné dělení je uspořádaný sled akcí (**buněčný cyklus**), který vede ke vzniku identických kopií rodičovské buňky a zajišťuje rozmnožování jednobuněčných organismů i vývoj a regeneraci mnohobuněčných organismů.

Detaily buněčného cyklu se u jednotlivých organismů liší, jeho principy zůstávají ale vždy stejné.

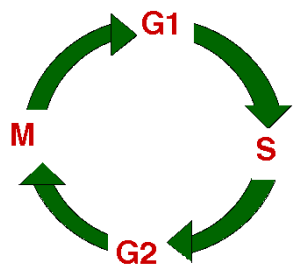


Buněčný cyklus je sled několika událostí:

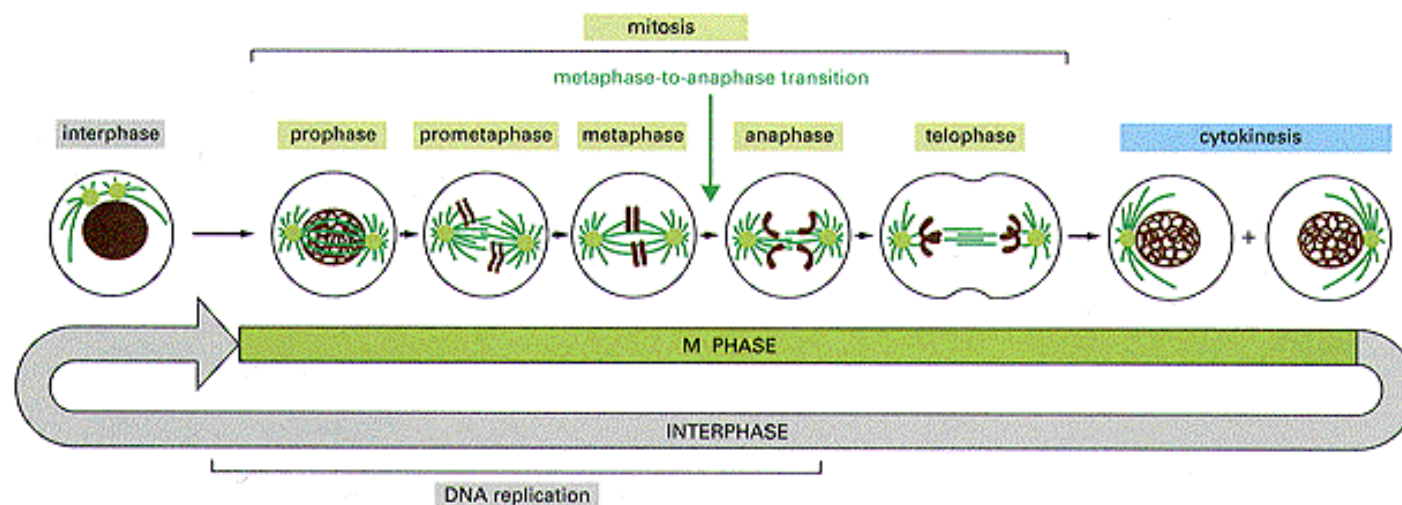
- Růst buňky
- Duplikování genetického materiálu
- Distribuce genetického materiálu do budoucích dceřinných buněk a jejich rozdělení.

Nejjednodušší i nejrychlejší je buněčné dělení **bakterií** (např. *Escherichia coli*).

Naopak u **eukaryot** a zejména mnohobuněčných organismů je podstatně složitější, podléhá neobyčejně přísné kontrole a je velmi striktně regulováno.



Pomocí klasické světelné mikroskopie lze eukaryotický buněčný cyklus rozdělit do dvou základních fází: období relativního klidu (**interfázi**) a vlastní rozdělení buňky – **mitózu a cytokinezi**.





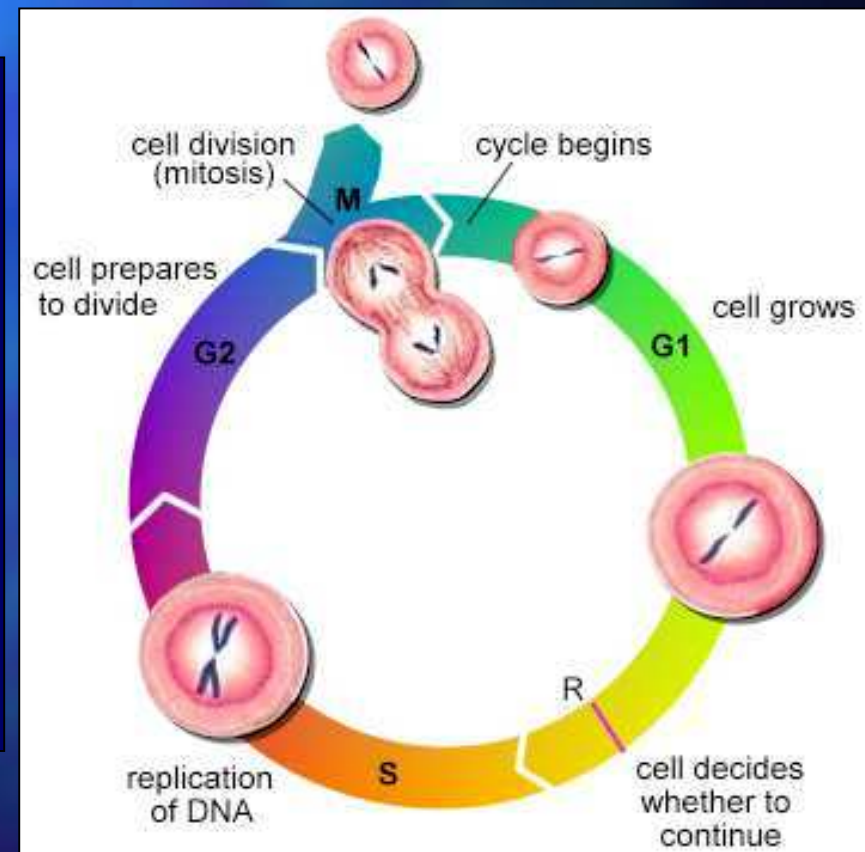
Interfáze – období růstu buňky, duplikace DNA a metabolické aktivity

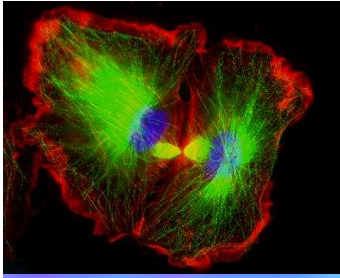
Na základě dějů, které v interfázi probíhají je možné její rozdělení na tři fáze:

G1: „Gap 1“, nejdelší část celého buněčného cyklu, buňka roste, syntetizuje proteiny, replikuje organely

S: „Synthesis“, replikace DNA

G2: „Gap 2“, buňka roste, syntetizuje proteiny, replikuje organely, chromozomy začínají kondenzovat





Mitóza (M) – dochází k rozdělení buňky i genetického materiálu

Rozpad jaderné membrány

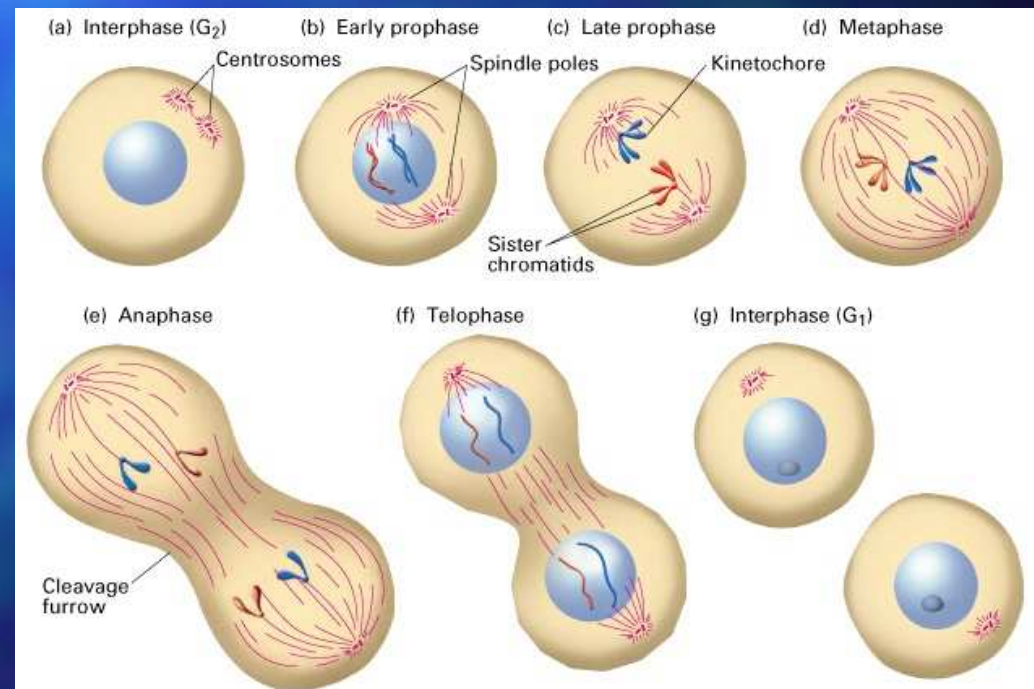
Tvorba mitotického vřeténka

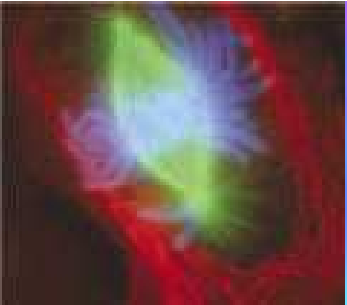
Kondenzace chromozomů

Oddělení chromatid a rozpad vřeténka

Dekondenzace chromozomů

Obnovení jaderné membrány





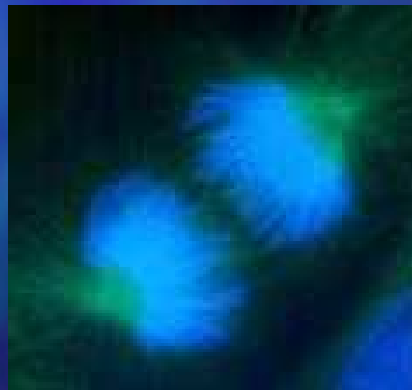
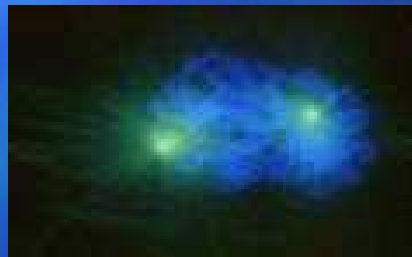
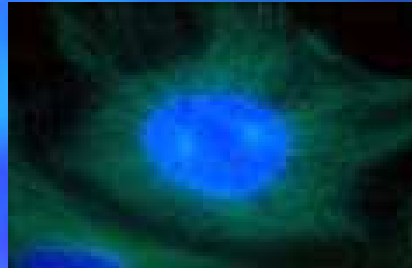
Mitóza (M) je členěna do několika fází,
podle probíhajících dějů

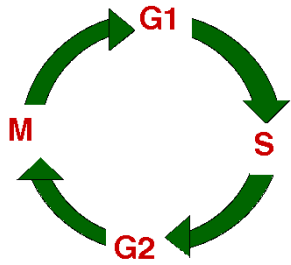
Profáze: kondenzují chromozomy, rozpadá se jaderná membrána, vznikají centrozomy

Metafáze: chromozomy jsou kondenzované a jaderná membrána neexistuje. K chromozomům se pomocí proteinových komplexů (kinetochorů) připojují mikrotubuly.

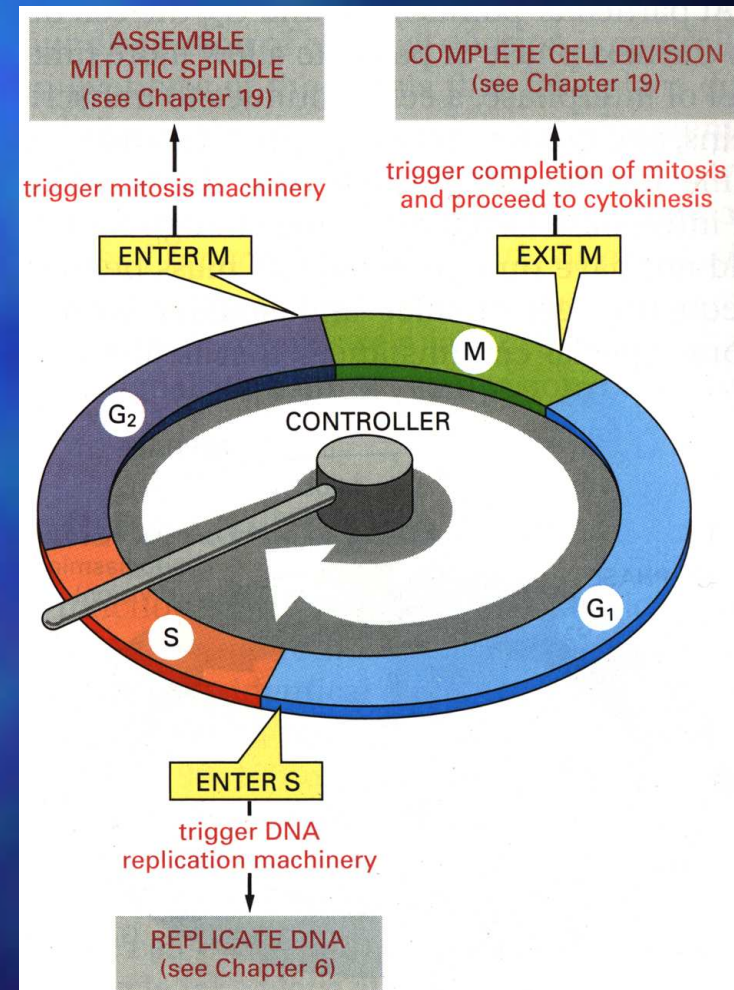
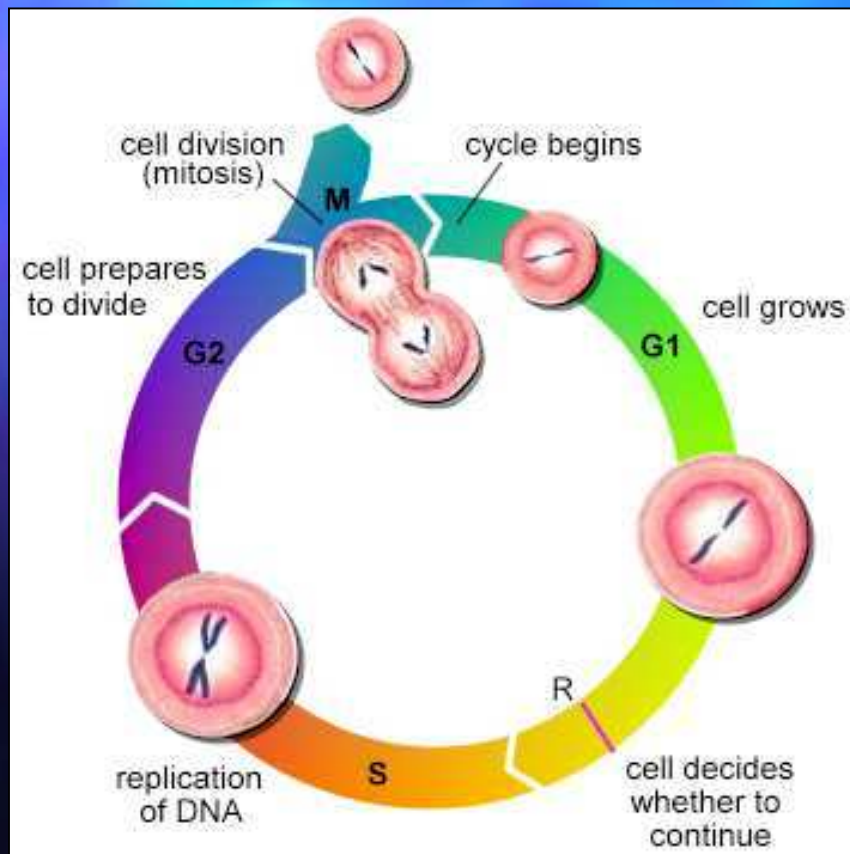
Anafáze: Dochází k rozchodu jednotlivých chromatid

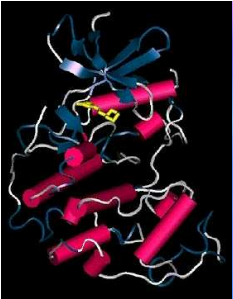
Telofáze: Chromozomy dekondují, vzniká jaderná membrána





Posloupnost jednotlivých fází i jejich správný průběh jsou striktně regulované.



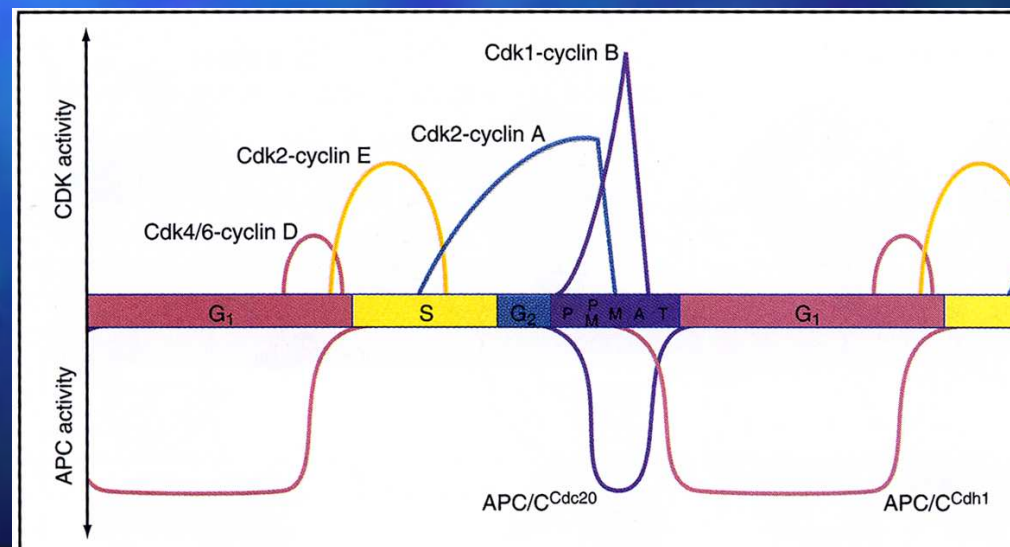


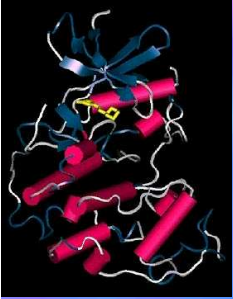
Podstata této regulace leží ve specifické aktivaci proteinů řídících buněčných cyklus.

V každé fázi buněčného cyklu jsou aktivní zvláštní enzymy, tzv. **cyklin dependentí kinázy** (CDK), které vyhodnocují informace z vnějšího i vnitřního prostředí a povolují vstup do další fáze.

Funkční CDK obsahuje regulační podjednotku, proteiny označované jako cykliny, jejichž exprese je specifická pro danou fázi cyklu. Komplex CDK s příslušným cyklinem potom umožní vstup do další fáze cyklu a její správný průběh.

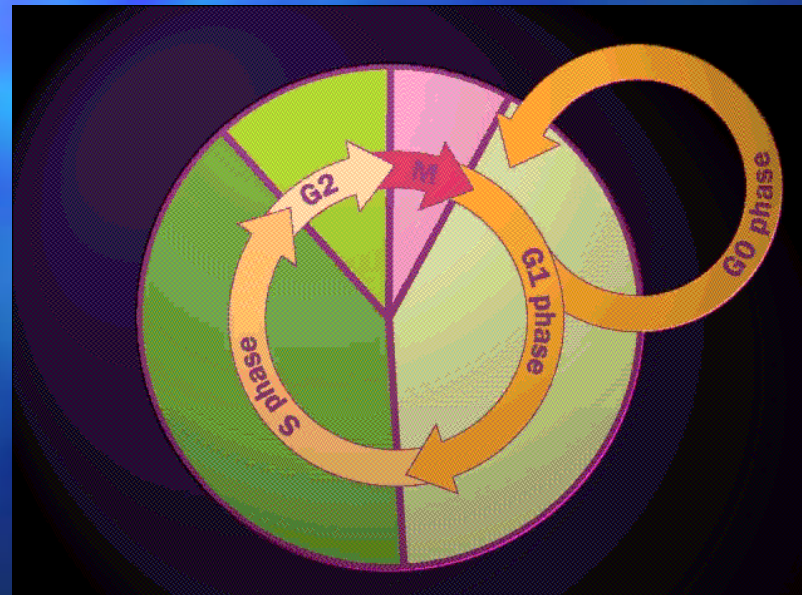
Cyklin dependentní kinázy, jejich inhibitory, ale zejména jejich aktivátory, cykliny, jsou molekulární podstatou regulace buněčného cyklu.





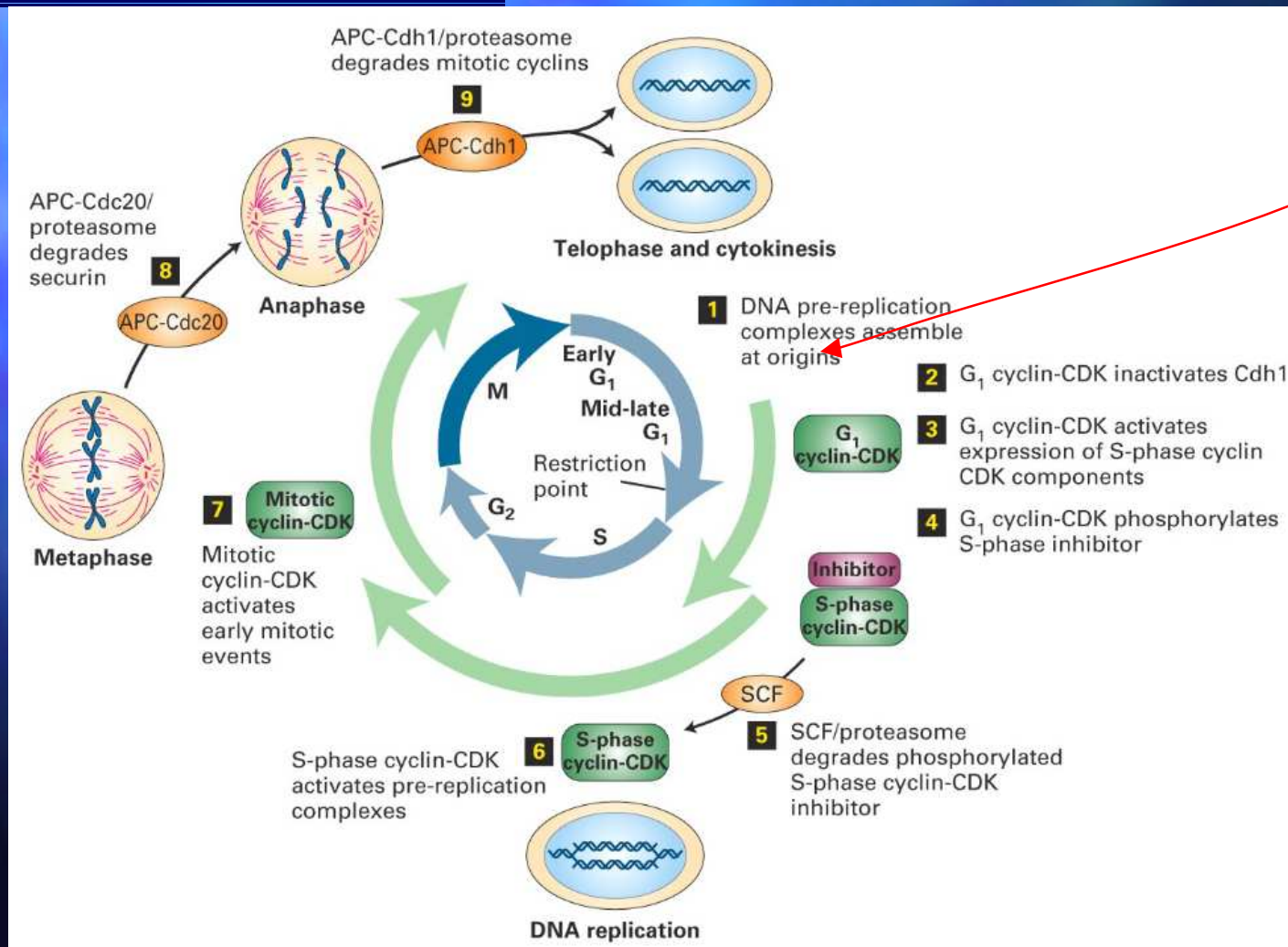
Vstup do fáze **G1** buněčného cyklu – 1. kontrolní bod

Řada buněk v dospělém organismu se nachází v tzv. **G0 fázi** buněčného cyklu, nedělí se, jsou metabolicky aktivní a většinou se jedná o funkční diferencované typy. V případě potřeby je ale možná jejich reaktivace a návrat do buněčného cyklu. **Jak je to zajištěno?**



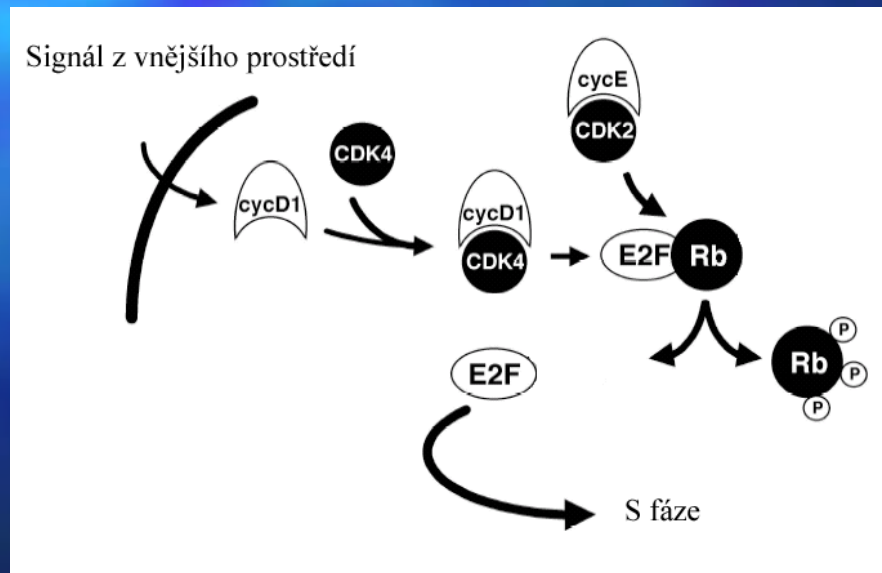
Vstup do fáze G1 buněčného cyklu

Klíčovými CDK nutnými pro vstup do G1 fáze jsou **CDK4/6** a **CDK2**, které jsou aktivovány cykliny rodin D a E.



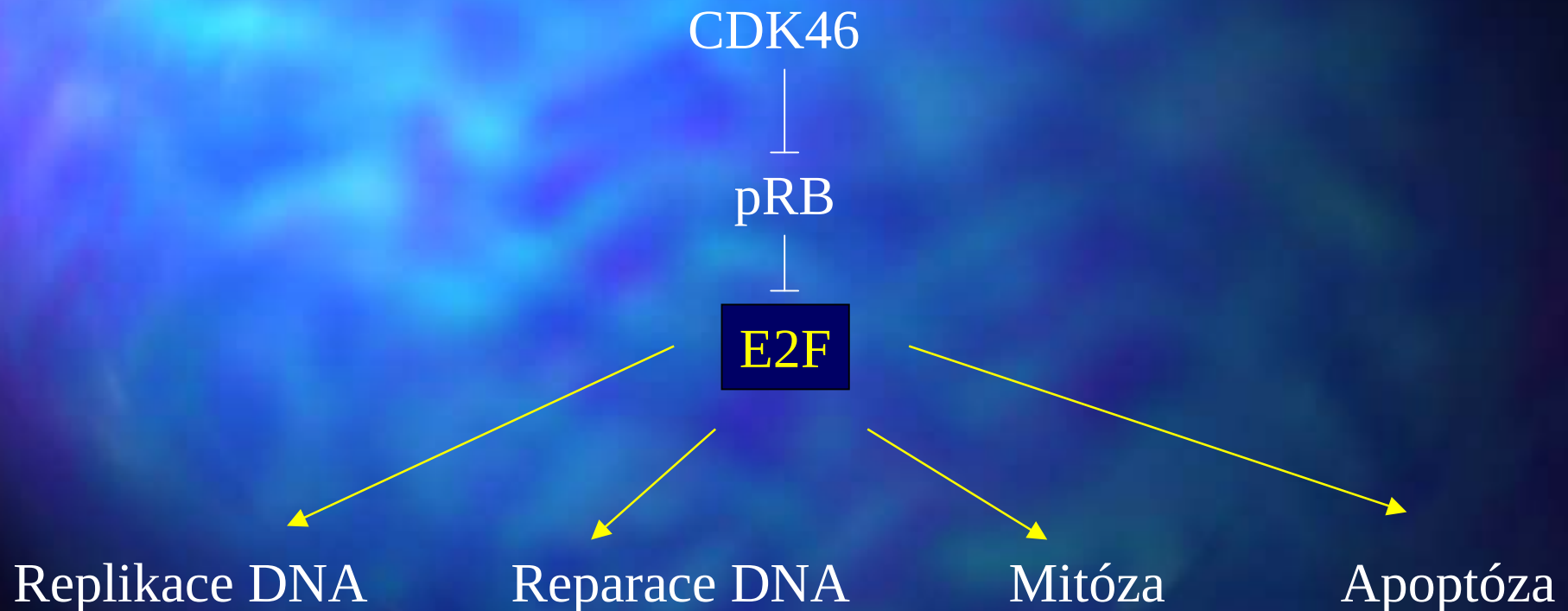
Vstup do fází G1 a S buněčného cyklu

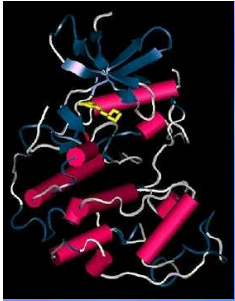
Růstové faktory, přítomné v mimobuněčném prostoru pomocí receptorů v buněčné membráně aktivují signální dráhy, jejichž úkolem zajistit produkci **cyklinu D**. Syntetizovaný cyklin D se váže na „spící“ **CDK4/6**, mění její konformaci a aktivuje ji. Komplex cyklinu D a CDK4/6 zajišťuje mimo jiné také expresi genu pro **cyklin E**. Tento cyklin spolu s partnerskou **CDK2** tvoří komplex, který modifikuje (fosforyluje) protein **pRB**, který brání vstupu buňky do S fáze, tím že vyvazuje další nezbytný protein **E2F**. Modifikovaný pRB uvolňuje E2F, který slouží jako transkripční faktor pro produkci proteinů DNA-replikačního aparátu buňky a dalších složek provázející buňku S fází.



E2F a pRB

Mezi geny regulované E2F tedy patří složky **replikačního aparátu**, enzymy zajišťující **syntézu nukleotidů**, **opravy** (reparace) poškozené **DNA**, ale také některé komponenty řídící pozdější nástup a průběh **mitózy** nebo **programované buněčné smrti** (apoptózy).





E2F, pRB a nádorová onemocnění

Jednotlivé molekulární složky řídící přechod z G1 do S fáze buněčného cyklu bývají často poškozeny v **nádorových buňkách**.

Inaktivovaný pRB nebo příliš **aktivní** E2F byl nalezen např. v buňkách retinoblastomu, nádorů gastrointestinálního traktu, karcinomu prsu, plic, prostaty leukémiích atd.

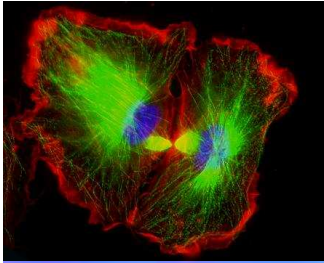
Narušení kontroly přechodu fázemi G1 a S může pro buňku znamenat nezávislost na okolních regulačních signálech – buňka se tak může dělit i podmínkách, které by cyklus normálně zabrzdily. **A důsledek?** Zvýšená pravděpodobnost **nádorové transformace**.

Vstup do mitózy – 2. kontrolní bod

Před zahájením mitózy je nezbytně nutné správně replikovat celou jadernou DNA a zajistit její integritu, tzn. vyloučit přítomnost chyb nebo poškození DNA.

Podobně jako komplex CDK4/6 a cyklinu D, který v G1 fázi reaguje na přítomnost růstových signálů ve vnějším prostředí, existuje podobný komplex – **CDK1 a cyklin B**, který je součástí signálních drah monitorujících stav buňky a integritu genetické informace.

Aktivní CDK1-cyklin B spouští děje vedoucí k zahájení mitózy.



Další kontrolní body buněčného cyklu

Kromě dvou základních kontrolních bodů v G1 a M fázi existují i další, kterými musí buňka úspěšně projít aby dokončila své rozdělení – jedná se např. o správné ukotvení mikrotubulů k chromozomům, sestavení mitotického vřeténka a distribuce chromozomů distribuci.

Velmi důležitou molekulou, která integruje informace o vnitřním stavu buňky, např. poškození DNA, je **protein p53**, který je schopen aktivací inhibitorů CDK (např. p21) **zastavit buněčný cyklus**, zahájit případné **reparační procesy** DNA, ale také, pokud je buňka příliš těžce poškozena, způsobit její zánik procesem **programované buněčné smrti**. Absence funkčního p53 vede k replikaci poškozené DNA, akumulaci mutací v buňkách a výrazně zvyšuje riziko nádorových onemocnění.

Kontrolní body buněčného cyklu - shrnutí

Kontrolní bod G1: Je prostředí příznivé? Je buňka dostatečně velká? Je DNA v pořádku?

S fáze

Ano

Ne

Růst, reparace DNA

Kontrolní bod G2: Je prostředí příznivé? Je buňka dostatečně velká? Je DNA správně a úplně replikována?

Vstup do M fáze

Ano

Ne

Růst, náprava chyb replikace DNA

Kontrolní bod M: Jsou chromozomy správně připojeny k mitotickému vřeténku?

Uspořádání mitotického vřeténka

Ne

Ano

Mitóza



Internetové zdroje:

<http://www.sciencemuseum.org.uk>

<http://www.graylab.ac.uk>

<http://info.cancerresearchuk.org>

http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/cell_bio.html

<http://www.cellsalive.com/>

<http://www.imagecyte.com/>



UEB PřF MU
ILBIT A3, Kamenice 5
625 00 Brno
Pvanhara@seznam.cz

Laboratoř buněčné diferenciacce
Ústav experimentální biologie
Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity