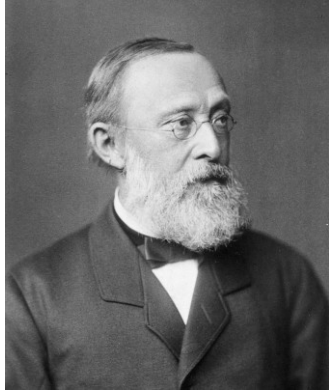


# **Molekulární biologie pro informatiky - 9**

## **Regulace buněčného cyklu**

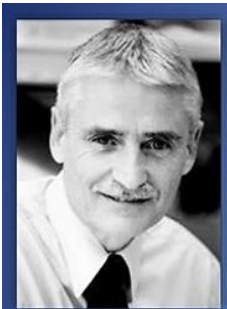
# Historie objevů buněčného cyklu



**„When a cell arises, there must be a previous cell,  
just as animals can only arise from animals and plant from plants.“**

*„Omnis cellula e cellula.“*

**Rudolph Virchow, 1858**



Leland H. Hartwell

2001 - Nobelova cena za objevy v oblasti buněčného cyklu

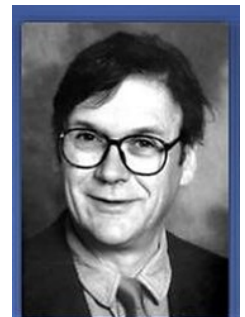
**Leland Hartwell** - specifické geny řídící buněčný cyklus  
- pojem kontrolní body buněčného cyklu

**Paul Nurse** - cyklin-depenentní kinázy  
- evoluční konzervativnost

**Timothy Hunt** - cykliny  
- degradace během buněčného cyklu



Sir Paul M. Nurse



Tim Hunt

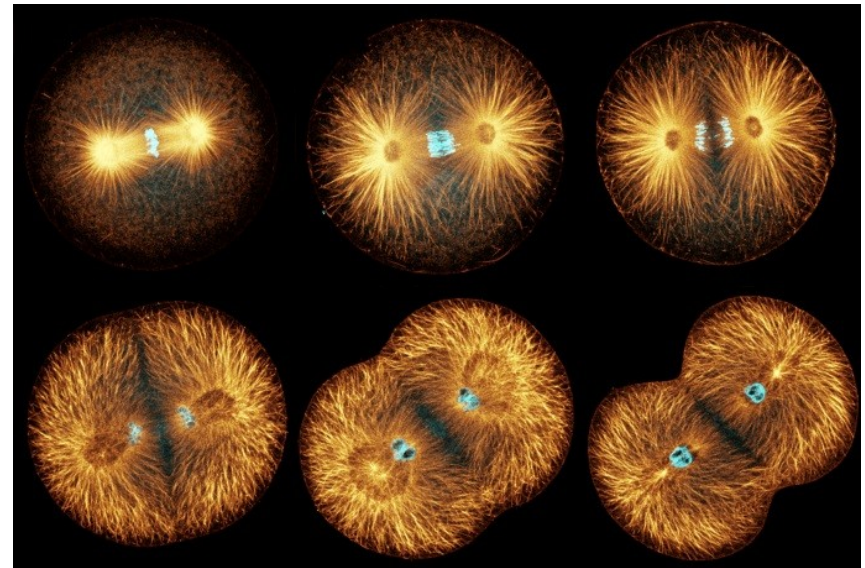
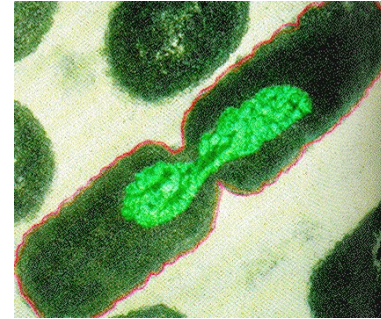
# Dělení buněk

## Prokaryota

- příčné dělení buněk

## Eukaryota

- dělení buněk nezbytné pro
  - růst organismu
  - náhradu poškozených a starých buněk
  - šíření genetické informace: mitóza, meióza
- před rozdělením se buňka musí zvětšit, zduplikovat chromozomy a přesně je rozdělit do dceřiných buněk
- koordinace procesů v rámci buněčného cyklu
- dělení buněk je přísně řízeno
- abnormální vývoj může být příčinou nádorů

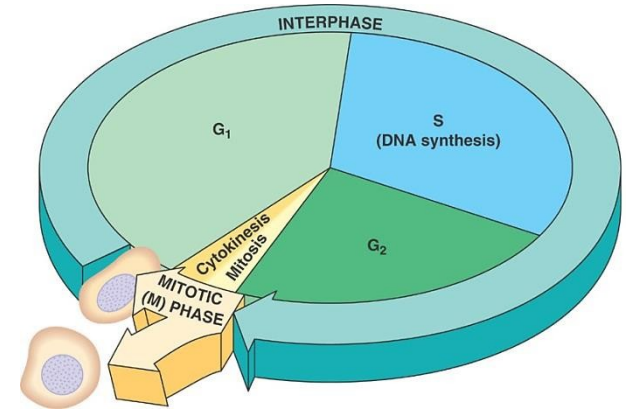


# Buněčný cyklus

## Interfáze

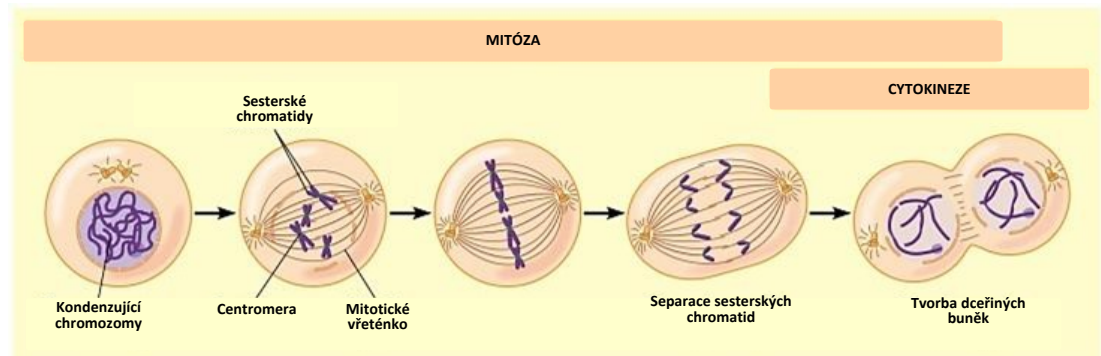
- růst buňky, duplikace organel, zvýšený metabolismus

- G<sub>1</sub>** syntéza RNA a proteinů  
příprava na syntézu DNA (replikační proteiny, histony)
- S** syntéza DNA, duplikace chromozomů
- G<sub>2</sub>** pokračuje syntéza RNA a proteinů  
příprava na M fázi (mitotické vřeténko)



## M fáze

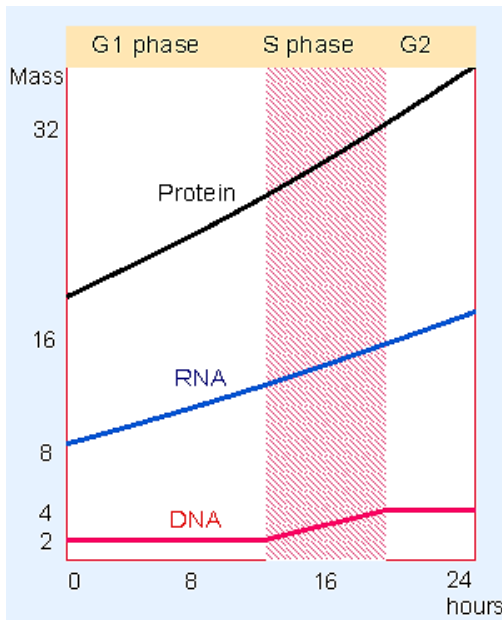
- mitóza, cytokineze
- kondenzace chromatinu
- rozpad jaderné membrány
- tvorba vřeténka a kinetochorů
- separace chromatid
- rozpad vřeténka
- dekonenzace chromatinu
- tvorba membrány, rozdělení buňky



# Buněčný cyklus

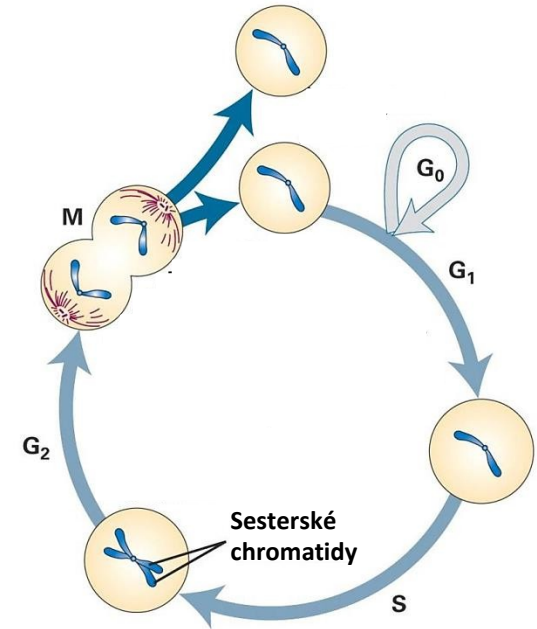
## Syntéza DNA během buněčného cyklu

- DNA se replikuje před vlastním rozdělením buňky
- duplikace chromozomů
- buňka v G<sub>2</sub> fázi má 2× vyšší obsah DNA než v G<sub>1</sub> fázi
- kopie chromozomů jsou spojeny v oblasti centromery
- sesterské chromatidy, které se při dělení jádra oddělují



## Syntéza proteinů a RNA během buněčného cyklu

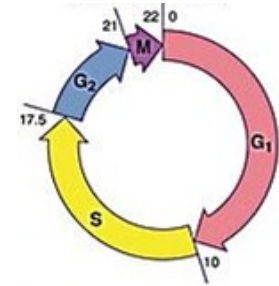
- stejně rychlá během interfáze
- v M fázi klesá syntéza proteinů a zastavuje se syntéza RNA
- histony se tvoří pouze v G<sub>1</sub> a S fázi



# Buněčný cyklus

## Časové nároky buněčného cyklu

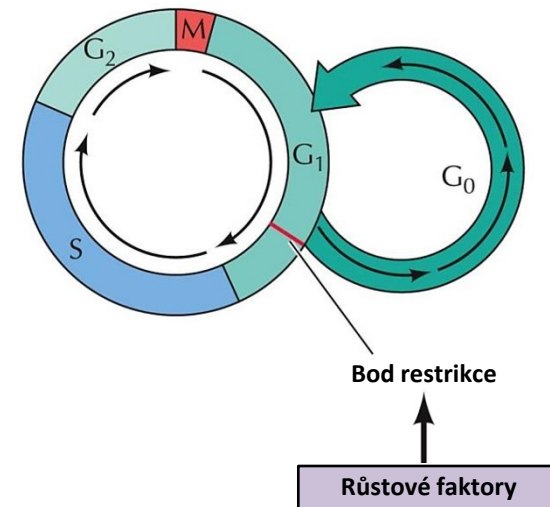
- buňky bez schopnosti se dělit (neurony, svalové b., červené krvinky)
- buňky dělící se jen za určitých podmínek (jaterní buňky, lymfocyty)
- rychle se dělící buňky (epiteliální, krevní kmenové buňky)
- většinu doby zabírá interfáze
- proliferující lidská buňka má cca 22hodinový cyklus
- kvasinky 1,5 - 3 hod, střevní epitel 12 hod, savčí fibroblasty v kultuře 20 hod, savčí játra cca 1 rok
- klidová fáze G<sub>0</sub>



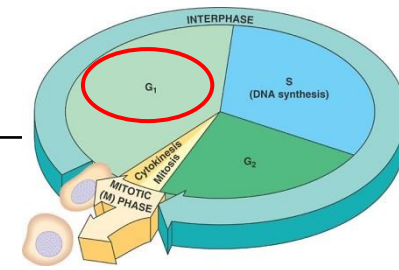
| Cell cycle phase | Length (hours) |
|------------------|----------------|
| G <sub>1</sub>   | 10             |
| S                | 7.5            |
| G <sub>2</sub>   | 3.5            |
| M                | 1.0            |
| Generation time  | 22             |

## Bod restrikce

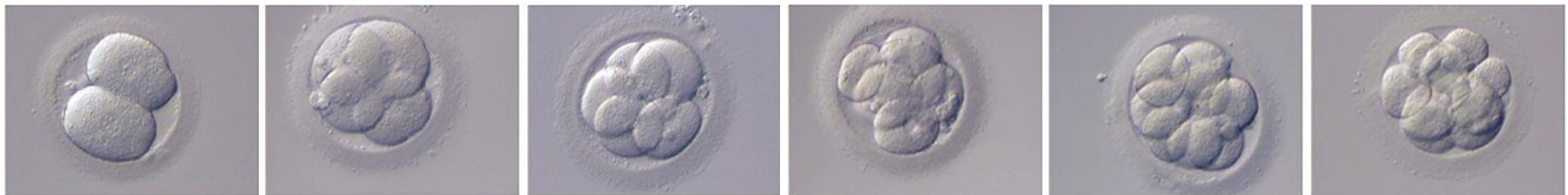
- v pozdní G<sub>1</sub> fázi
- na přechod z G<sub>1</sub> do S je potřeba mimobuněčný signál
- bez tohoto signálu buňka cyklus opustí a vstoupí do G<sub>0</sub>



# G1 fáze



- první růstová fáze, dosažení původní velikosti buňky mateřské
- u raných embryí chybí fáze G1 a G2, buňka se dělí a zmenšuje
- tvorba cytoplazmy a nových organel, syntéza RNA a strukturních i regulačních proteinů
- příprava na S fázi (syntéza replikační proteiny a histony)
- v optimálních podmínkách 9 - 11 hod



2 buňky

4 buňky

5 buněk

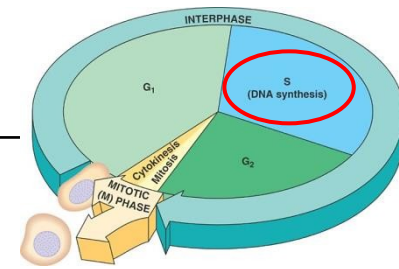
6 buněk

8 buněk

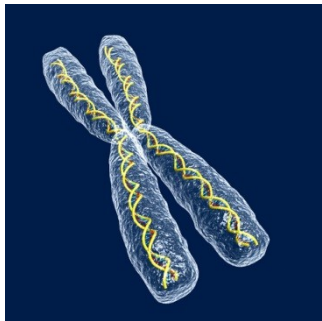
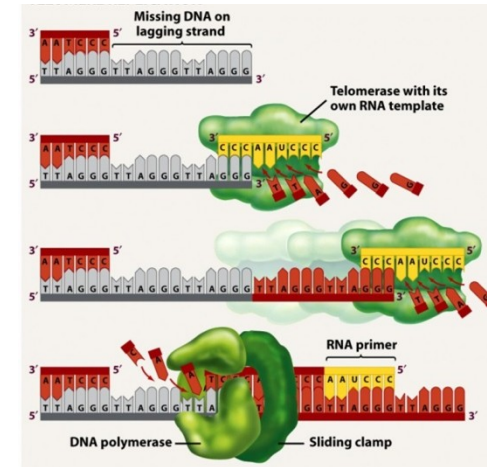
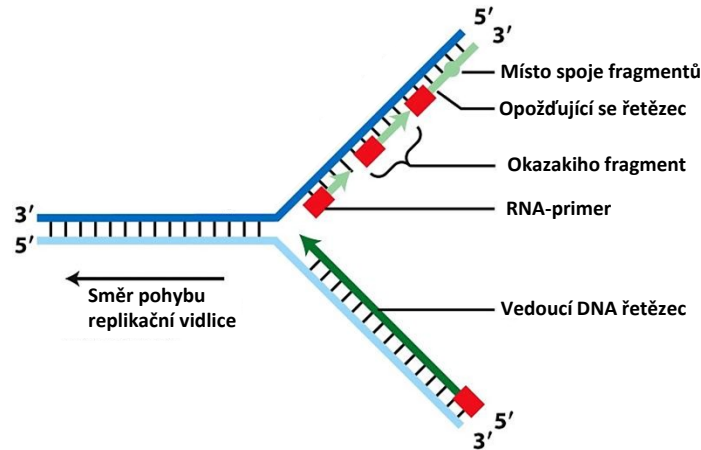
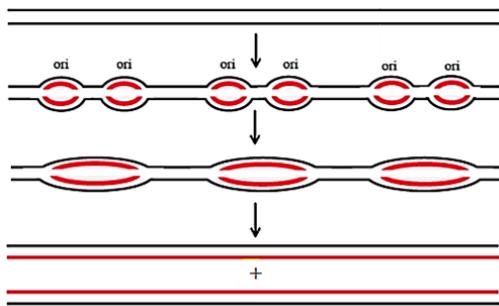
10 buněk

- u raných embryí chybí fáze G1 a G2, buňka se dělí a zmenšuje
- genetický materiál ve formě dekonzenzovaného chromatinu, 2n molekul DNA (46 u lidí)
- 1. kontrolní bod buněčného cyklu (vnější faktory)
  - i) vstup do G<sub>0</sub> fáze: absence růstových faktorů, senescence, diferencované buňky
  - ii) vstup do S fáze: přítomnost růstových faktorů

# S fáze



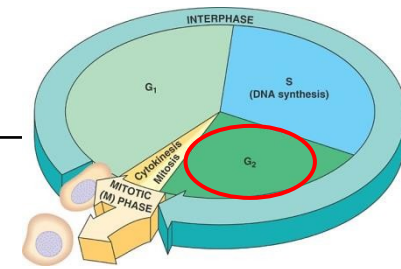
- semikonzervativní replikace DNA
- v místech ori založeny obousměrné replikační vidlice
- syntéza DNA vyžaduje templátový DNA řetězec a RNA primer
- vedoucí řetězec, opoždující se řetězec (Okazakiho fragmenty)
- telomeráza zajišťuje replikace konců lineárních chromozomů



- správnost replikace - přesnost a proofreadingová aktivita DNA polymerázy
  - oprava chybného párování bází
- zdvojení genetického materiálu, chromozomy složené ze sesterských chromatid



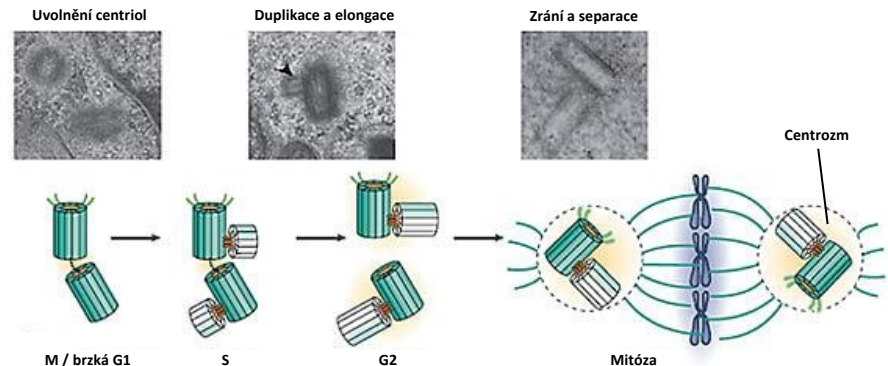
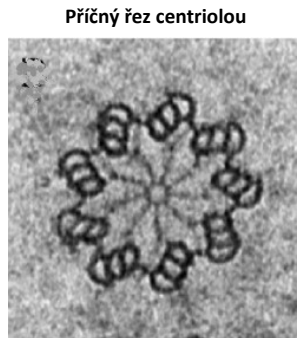
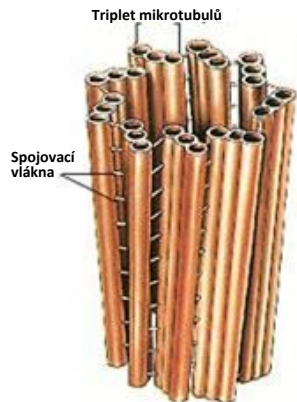
# G2 fáze



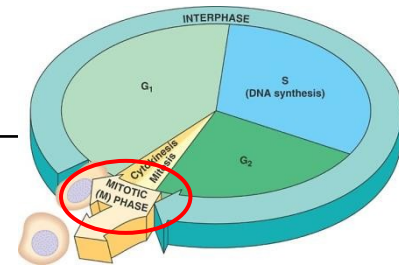
- druhá růstová fáze
- příprava na M fázi - proteiny mitotického vřeténka, duplikace centriolu
- 2 × 2n molekul DNA, dekonzenzovaný chromatin
- 2. kontrolní bod buněčného cyklu (celistvost DNA, správnost replikace)

## Centriola

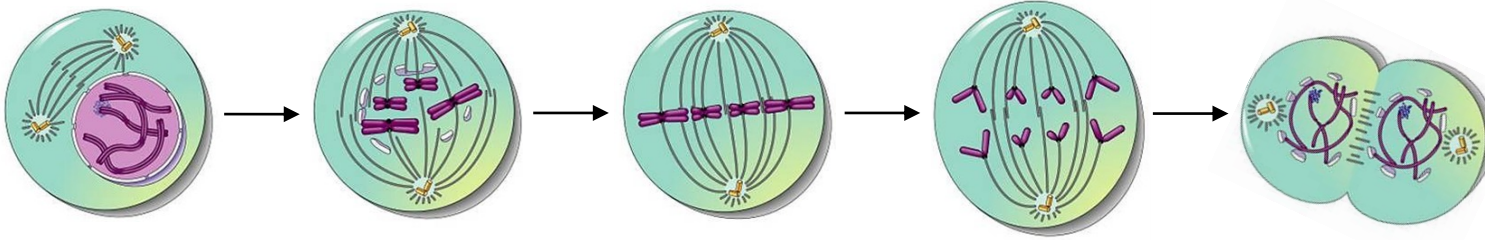
- párová organela, samostatné dělení
- devět trojic mikrotubulů, centrální dutina
- duplikace v S a G<sub>2</sub> fázi
- spolu s dalšími proteiny tvoří centrozom, který organizuje mitotické vřeténko



# M fáze

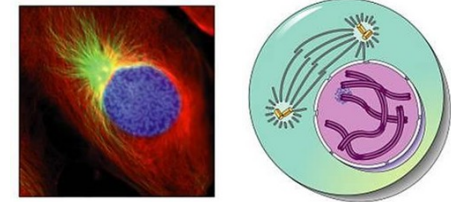


- dělení jádra (mitóza, karyokineze) a cytoplazmy (cytokineze)



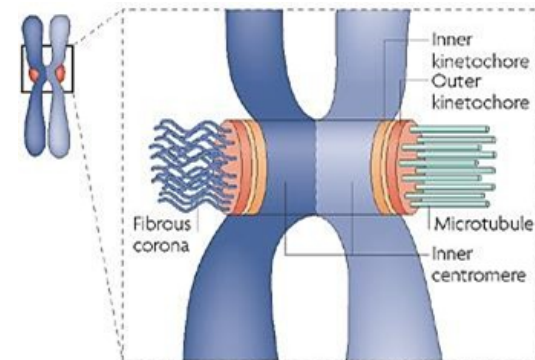
## 1) Profáze

- kondenzace chromozomů
- posun centrozomů na opačné strany buňky
- v centrozomech zahájena tvorba mitotického vřeténka



## 2) Prometafáze (pozdní profáze)

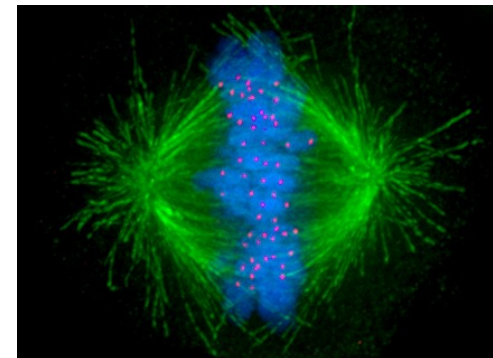
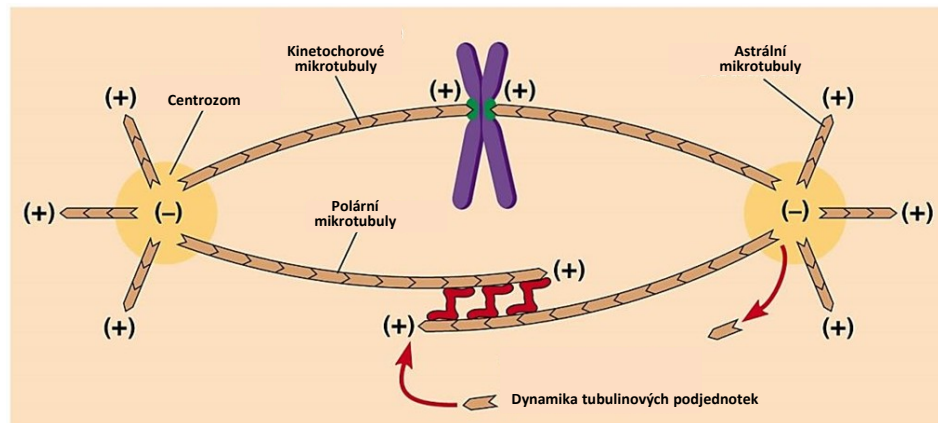
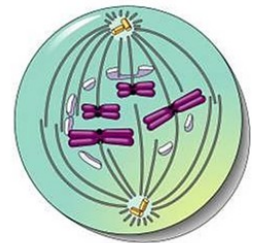
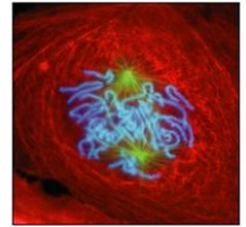
- tvorba kinetochorů (proteinový komplex)
  - vazba chromozomů na mikrotubuly vřeténka
  - vnitřní vrstva váže DNA
  - prostřední vrstva
  - vnější vrstva váže (+) konce mikrotubulů



# M fáze

## 2) Prometafáze (pozdní profáze)

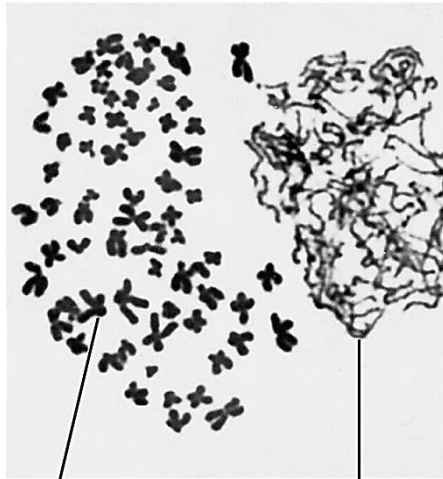
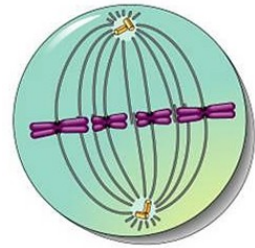
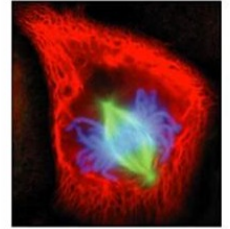
- rozpad jaderné membrány a jadérka
- ustálení centrozomů na opačných stranách buňky
- pohyb chromozómů do středu buňky
- mitotické vřeténko
  - kinetochorové mikrotubuly: připojeny ke kinetochorům
  - polární mikrotubuly: připojeny k tubulům z opačného pólu vřeténka
  - astrální mikrotubuly: připojeny k proteinům plazmatické membrány



# M fáze

## 3) Metafáze

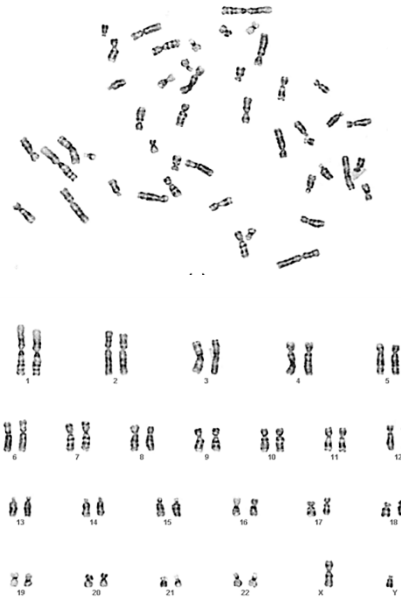
- seřazení chromozomů v ekvatoriální rovině mezi póly vřeténka (metafázní destička)
- sesterské chromatidy každého chromozomu připojeny k opačným pólům vřeténka
- karyotyp z buněk zastavených v metafázi (kolchicin)



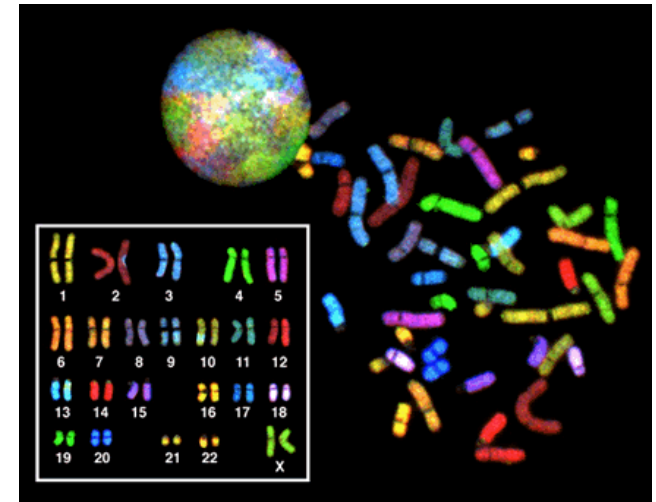
Metafázní chromozomy

G1 chromozomy

Klasický karyogram



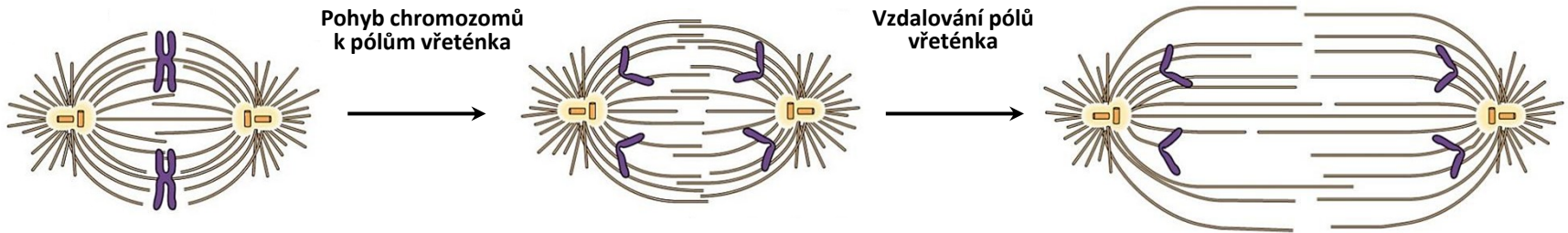
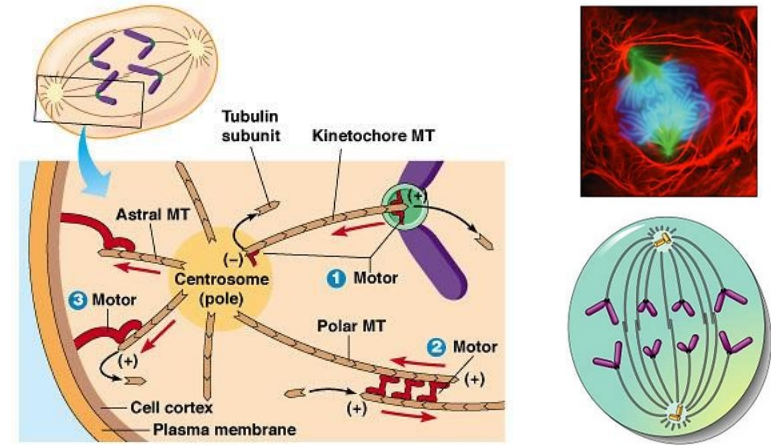
Spektrální karyogram



# M fáze

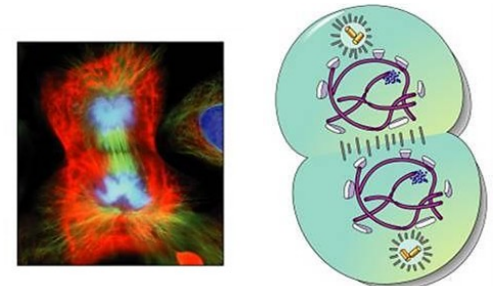
## 4) Anafáze

- separace sesterských chromatid
- pohyb chromatid k pólům vřeténka
- u každého pólu vřeténka shromážděna stejná sada genetické informace, základ dceřiných buněk

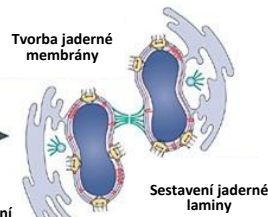
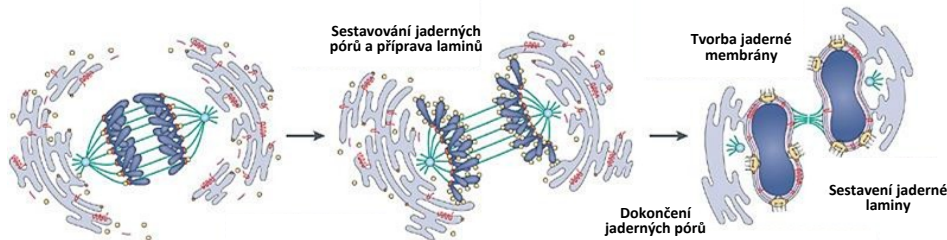
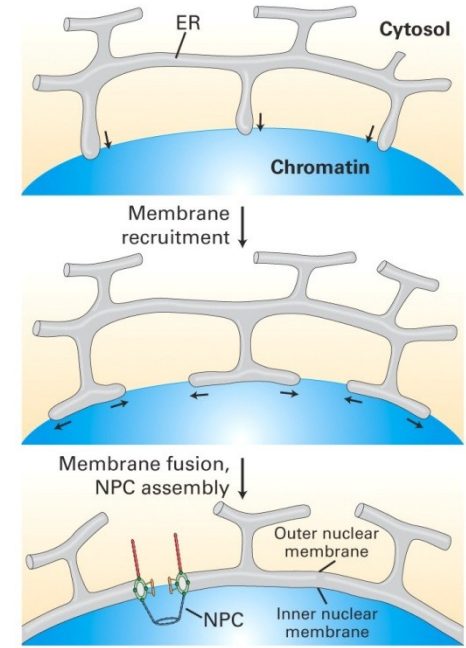
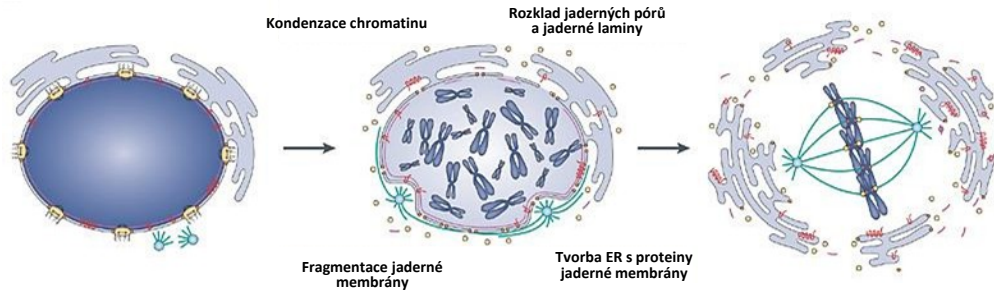


## 5) Telofáze

- příprava na cytokinezi
- chromozomy začínají dekonenzovat
- rozpad kinetochorů, rozpad mitotického vřeténka, tvorba jadérka
- obnova jaderné membrány

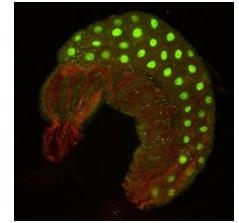


# Jaderná membrána během M fáze



# Cytokineze

- rozdělení cytoplazmy po rozdělení chromozomů k opačným pólům vřeténka
- vznik dvou identických dceřiných buněk
- výjimečně replikace a dělení jádra bez cytokineze (endocykly)
  - např. brzká vývojová stádia *D. melanogaster*

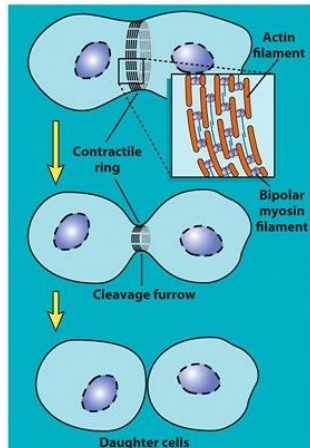


## Živočišná buňka

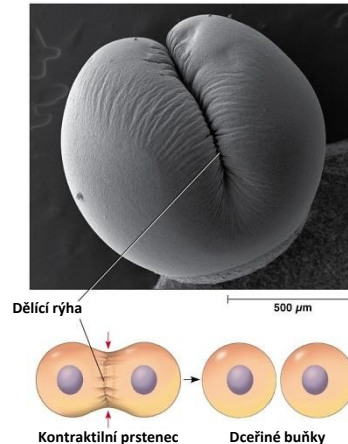
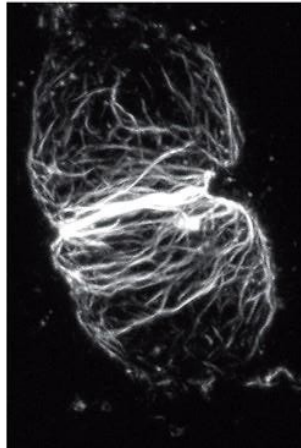
- kontraktilní prstenek z aktinových filament tvoří dělicí rýhu

## Rostlinná buňka

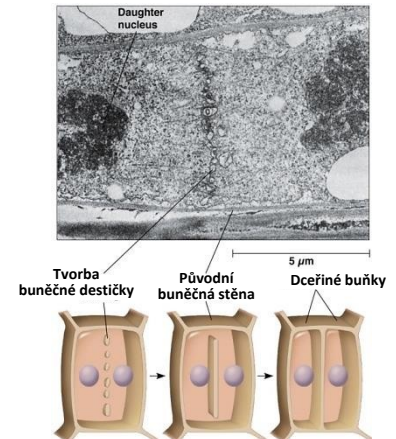
- buněčná destička mezi dceřinými buňkami



Živočišná buňka



Rostlinná buňka



# Meióza

## Nepohlavní rozmnožování

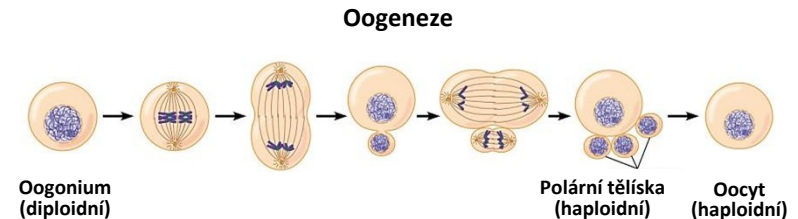
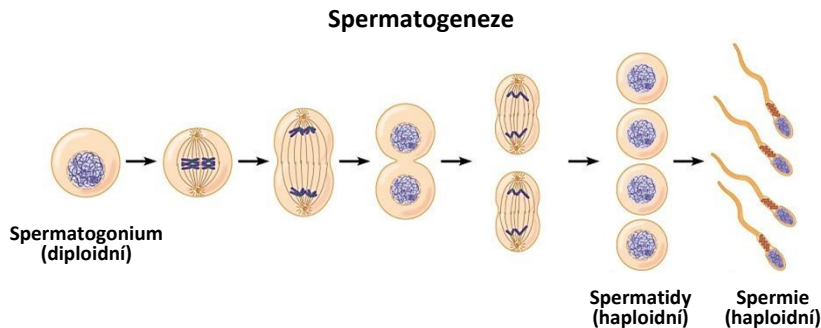
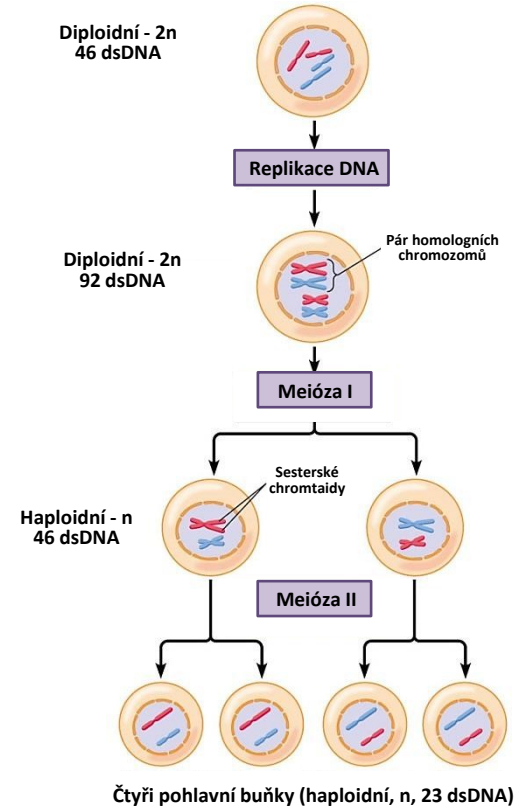
- vznik dvou identických dceřiných buněk
- např. mitóza, binární dělení

## Pohlavní rozmnožování

- spojení dvou buněk za vzniku nové buňky (zygota) je odlišné od těch původních

## Meióza (redukční dělení)

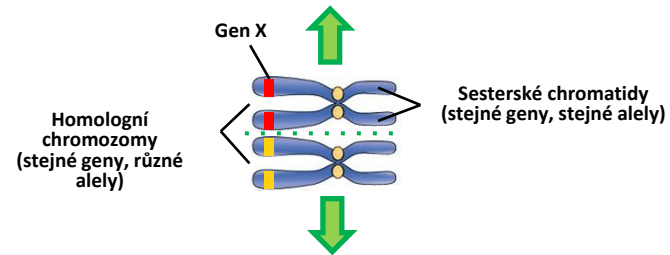
- vznik gamet (vajíčka, spermie)
- interfáze s replikací chromozómů, dvě meiotická dělení
- původní buňka je diploidní ( $2n$ ), vznik čtyř haploidních ( $n$ ) buněk





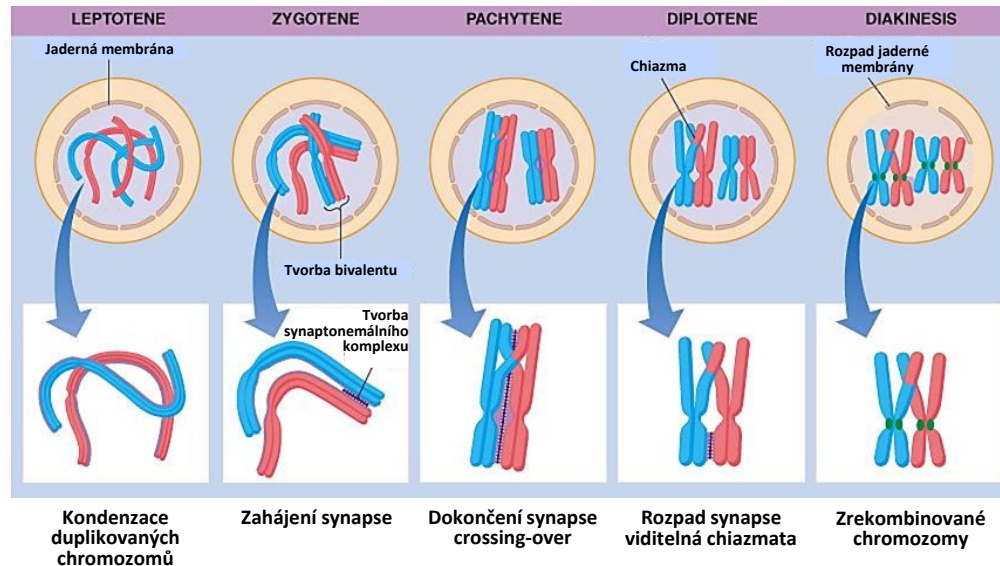
# Meióza I - redukční dělení

- separace homologních chromozomů s různými alelami genu



## Profáze I

- párování homologních chromozomů, chromozomy spojeny synapsí
- crossing-over (homologní rekombinace) - výměna částí chromozomů, zajišťuje genetickou rekombinaci u potomků
- kondenzace chromozomů, tvorba dělicího vřeténka, rozpad jaderné membrány



# Meióza I - redukční dělení

## Metafáze I

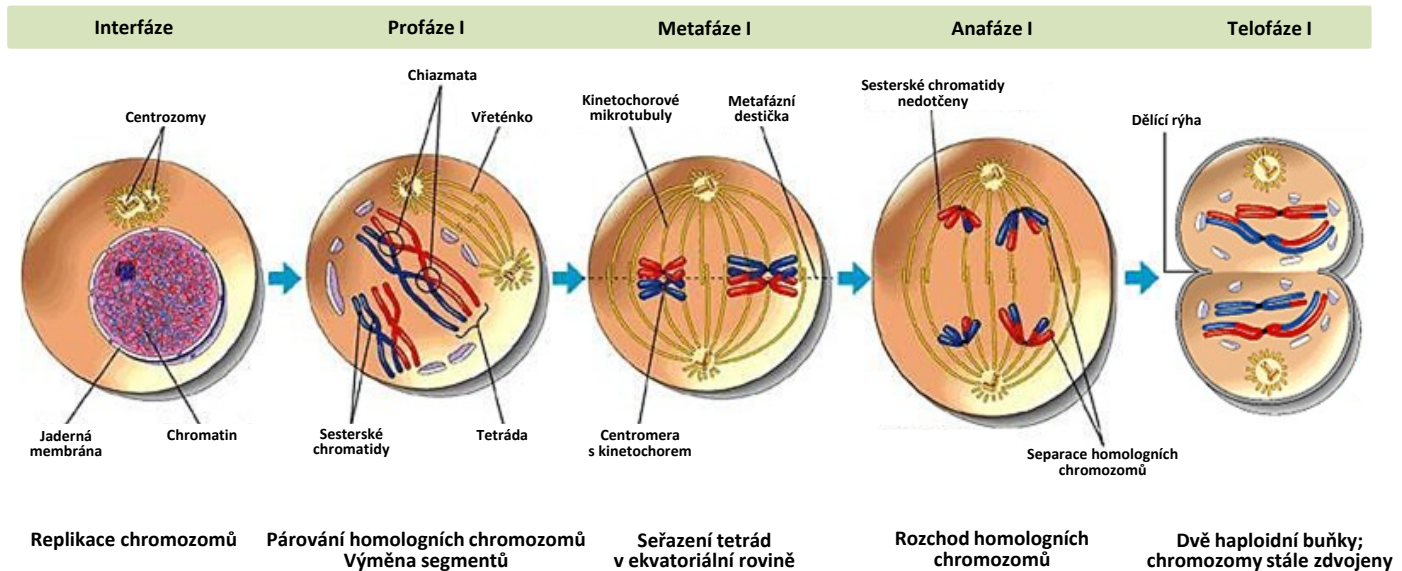
- seřazení párů homologních chromozomů v ekvatoriální rovině

## Anafáze I

- separace homologních chromozomů a jejich pohyb k pólům dělicího vřeténka
- sesterské chromatidy zůstávají spojeny v oblasti centromer

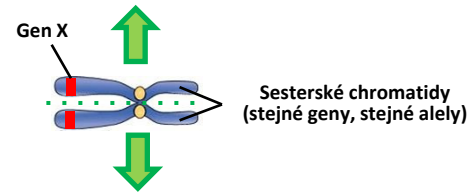
## Telofáze I

- rozpad dělicího vřeténka, obnova jaderné membrány
- cytokineze dělí buňku na dvě



# Meióza II - separační dělení

- separace sesterských chromatid, které obsahují „stejnou“ genetickou informaci



**Profáze II**

rozpad jaderné membrány, tvorba dělicího vřeténka

**Metafáze II**

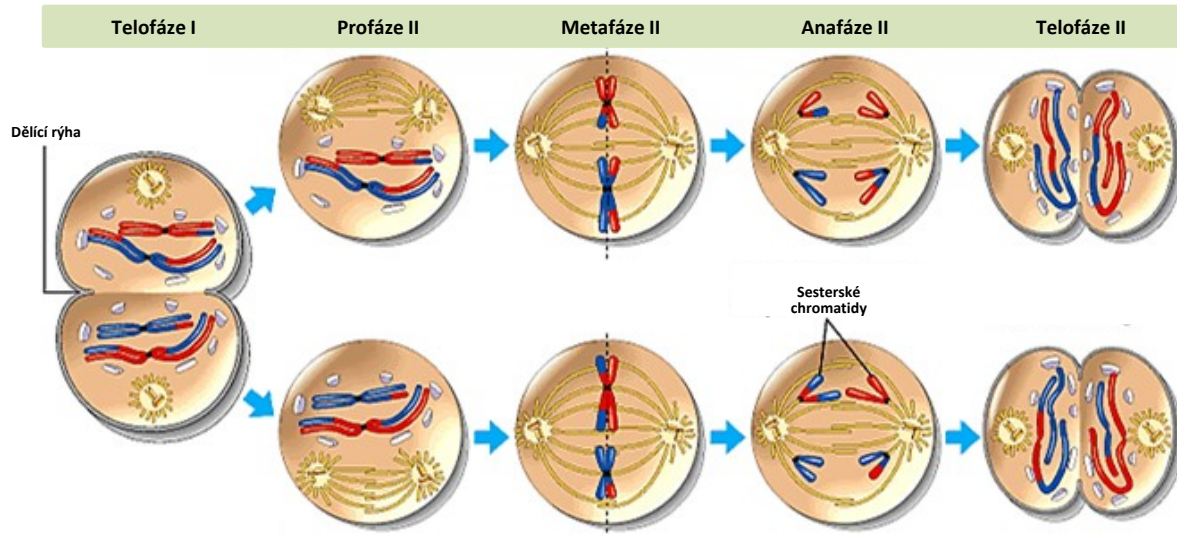
seřazení chromozomů v ekvatoriální rovině

**Anafáze II**

separace sesterských chromatid a jejich pohyb k opačným pólům vřeténka

**Telofáze II**

rozpad dělicího vřeténka, obnova jaderné membrány, cytokineze

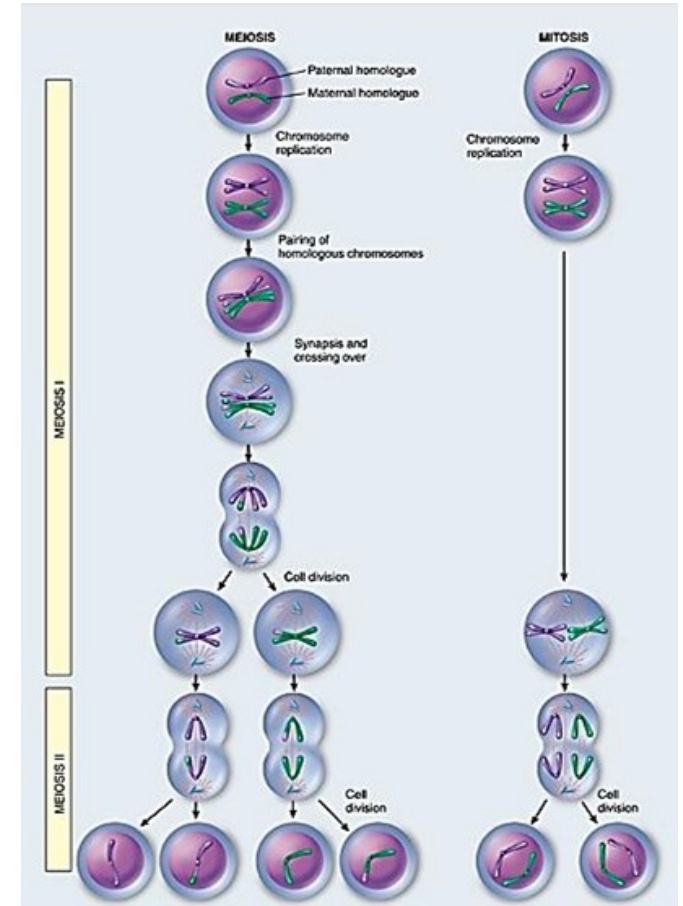


Dvě haploidní buňky;  
chromozomy stále zdvojeny

Během meiózy II dochází ke konečné separaci sesterských chromatid.  
Vznikají čtyři haploidní dceřiné buňky, které obsahují jednu kopii každého chromozomu.

# Meióza

- čtyři haploidní buňky s jednou kopií každého chromozomu
- crossing-overem vznikají různé kombinace alel různých genů v rámci chromozomu
- meióza je základem pro pohlavní rozmnožování
- potomstvo je geneticky odlišné od svých rodičů i sourozenců
- genetická rozmanitost pochází z:
  - nezávislý výběr chromozomů během meiózy I
  - náhodné oplodnění: náhodné oplození vajíčka spermií
  - crossing-over: nové kombinace alel v rámci chromozomu



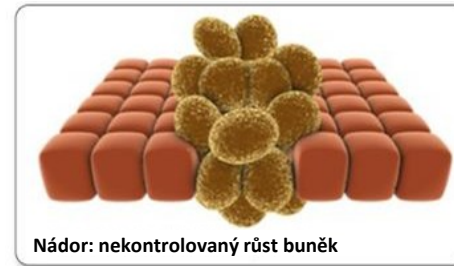
|  | Mitóza   | Meióza  |
|--|--|---|
| Replikace DNA                                  | Během interfáze, před mitózou                          | Během interfáze, před meiózou, pouze jednou   |
| Počet dělení                                   | 1  | 2   |
| Synapse homologních chromozomů                 | Neprobíhá  | Probíhá spolu s crossing-overem mezi nesesterskými chromatidami během profáze I.  |
| Počet dceřiných buněk a jejich genetický obsah | Dvě diploidní (2n) dceřiné buňky, geneticky identické. | Čtyři haploidní (n) dceřiné buňky, obsahují polovinu počtu chromozomů rodičovské buňky, geneticky odlišné od rodičů i mezi sebou. |
| Úloha v lidském těle                           | Produkce buněk pro růst a opravy organismu.            | Produkce gamet které zajišťují genetickou rozmanitost při sexuálním rozmnožování.   |

# Řízení buněčného cyklu

- při dělení reagují buňky na svoji velikost a extracelulární signály (přítomnost živin, růstových faktorů, stresových faktorů, poškození DNA)
- u savců převládá vliv růstových faktorů a mitogenů

## Principy řízení buněčného cyklu

- mitóza neproběhne před koncem replikace DNA, replikace DNA neproběhne bez rozdělení buňky
- poškozená DNA se nesmí replikovat a předat do dceřiných buněk
- chybně spárované chromozomy nesmí dokončit mitózu



## i) posttranslační modifikace proteinů

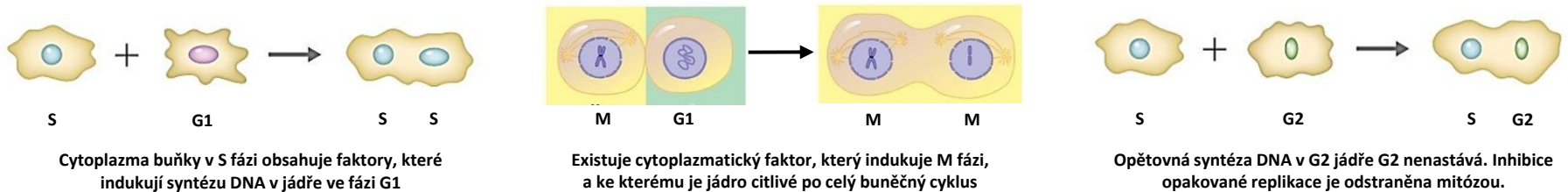
- fosforylace: reverzibilní, proteinkinázy
- proteolýza: ireverzibilní, ubikvitinem + proteazom

## ii) kontrolní body buněčného cyklu

# Řízení buněčného cyklu - historie

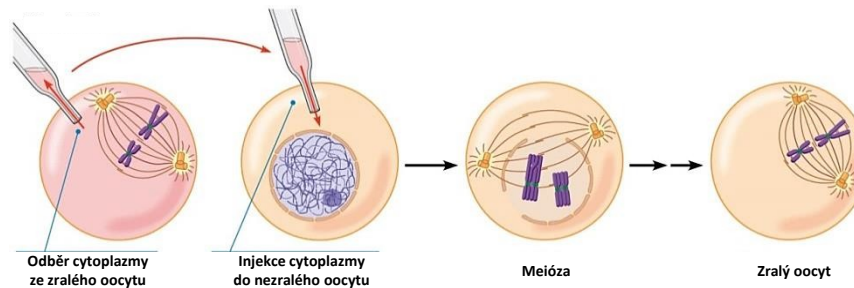
## Potu Rao, Robert Johnson (1970)

- fúze buněk v různých fázích cyklu, vznik heterokaryonu
- buněčný cyklus řízen signály v cytoplasmě
- řízení cyklu ve dvou místech - G1/S přechod, G2/M přechod



## Yoshio Masui, Clement Markert (1971)

- faktor MPF (mitosis-promoting factor), dimer složený z proteinkinázy (CDK) a cyklinu
- *Xenopus laevis* - modelový organismus, velké oocytům



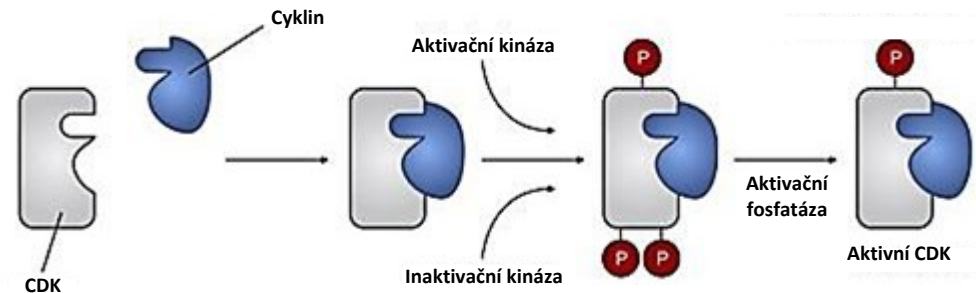
# Faktory zajišťující řízení buněčného cyklu

## Cyklin-dependentní-proteinkinázy (Cdk)

- fosforylace specifických proteinů
- aktivita regulována
  - i) aktivita v komplexu s cyklinem
  - ii) Tyr fosforylační místa - aktivační, inhibiční
    - fosforylace specifickými kinázami, defosforylace fosfatázami
  - iii) inhibitory

- u člověka 5 enzymů

|    |                  |
|----|------------------|
| G1 | CDK4, CDK2, CDK6 |
| S  | CDK2             |
| G2 | CDK2, CDK1       |
| M  | CDK1             |



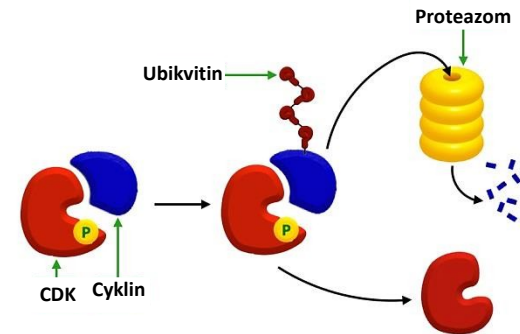
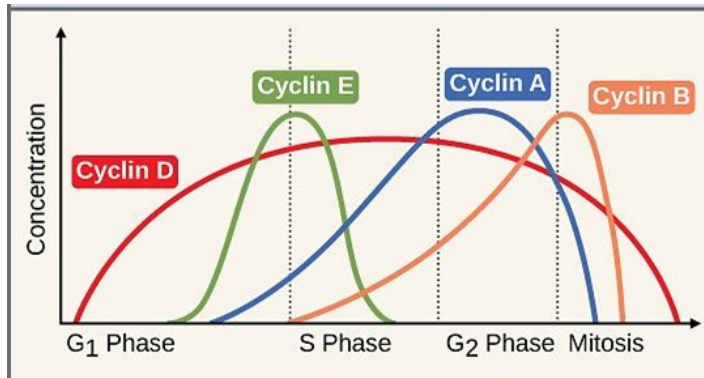
## Inhibitory CDK (CKI)

- negativní regulátory průchodu BC
- vážou se na CDK a tlumí jejich aktivitu, zástava buněčného cyklu v G1
- např. p21

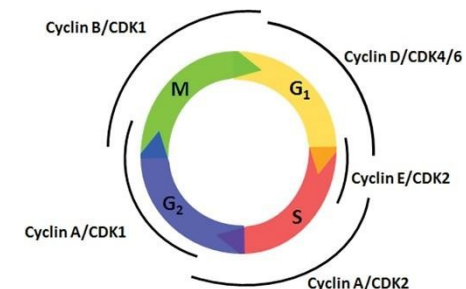
# Faktory zajišťující řízení buněčného cyklu

## Cykliny

- komplexy s Cdk, aktivují Cdk a určují jejich substrátovou specifitu
- jejich koncentrace kolísá během fází BC - specifická syntéza / ubiquitinace a proteolýza



| Fáze BC | Cyklin | CDK              | Funkce                                      |
|---------|--------|------------------|---|
| G1      | D, E   | CDK4, CDK6, CDK2 | Umožňují překonat bod restrikce v pozdní G1 |
| S       | A, E   | CDK2             | Umožňují zahájit replikaci DNA              |
| G2      | A      | CDK2, CDK1       | Navádějí buňku k M fázi                     |
| M       | B      | CDK1             | Podporují mitotické děje                    |

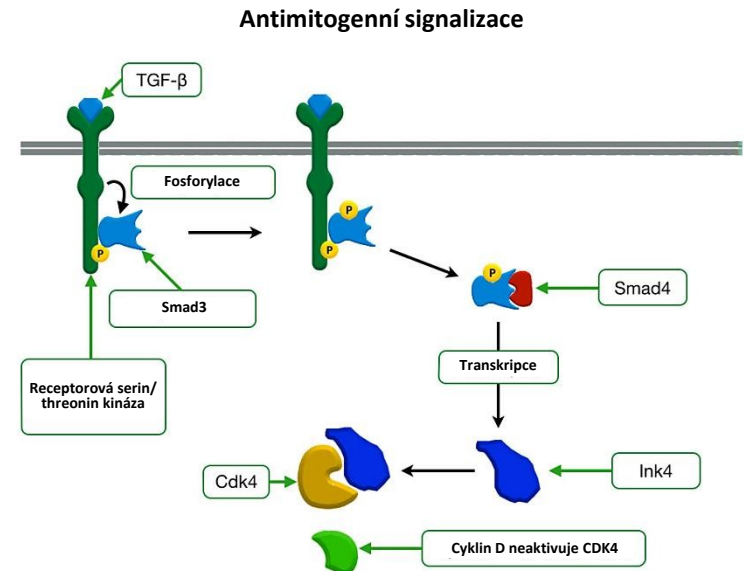
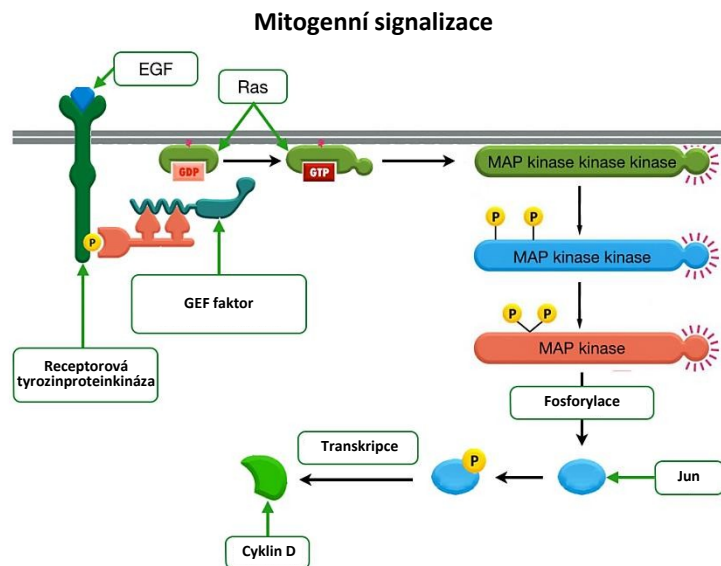




# Řízení buněčného cyklu - raná G1

## Cyklin D - CDK4/6

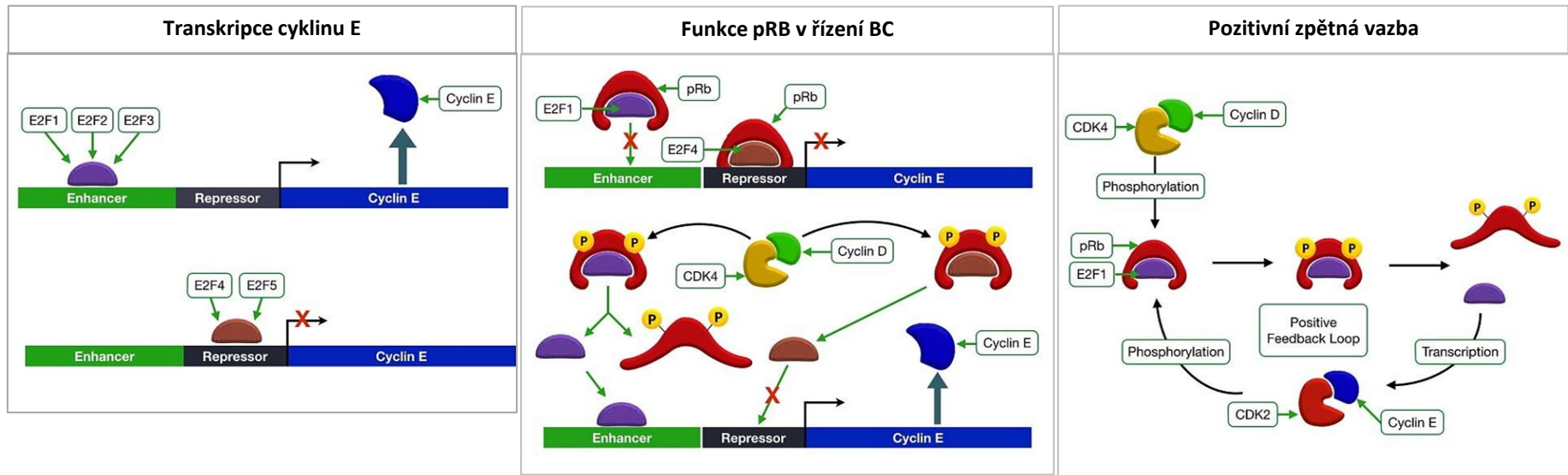
- cyklin D - senzor mitogenních signálů
- aktivace transkripčních faktorů, které zajišťují expresi replikačních proteinů a cyklinu E
- sestavení pre-replikačních komplexů v místech ori
- odpověď na mitogenní signály  
př. EGF - EGFR - GEF faktor - Ras protein - MAP kinázy - transkripční faktory - exprese cyklinu D
- inhibice antimitogenními signály  
př. TGF $\beta$  - TGF $\beta$ R - transkripční faktor Smad3, Smad4 - exprese CDK inhibitoru



# Řízení buněčného cyklu - přechod G1/S

## Cyklin D - CDK4/6, cyklin E - CDK2

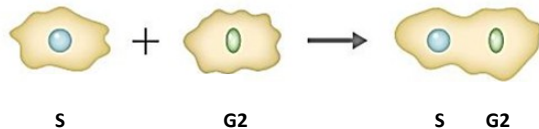
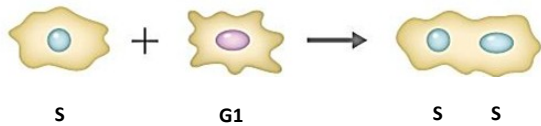
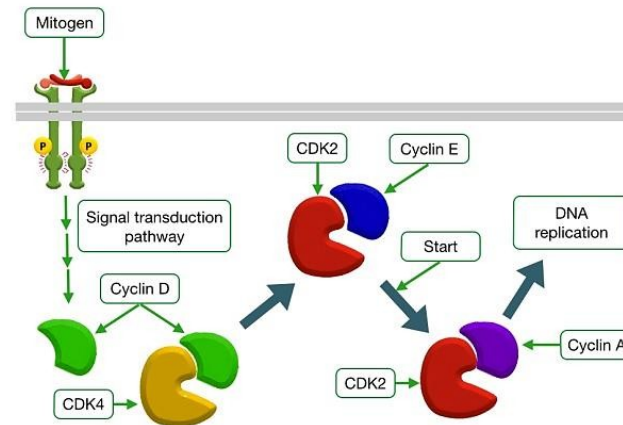
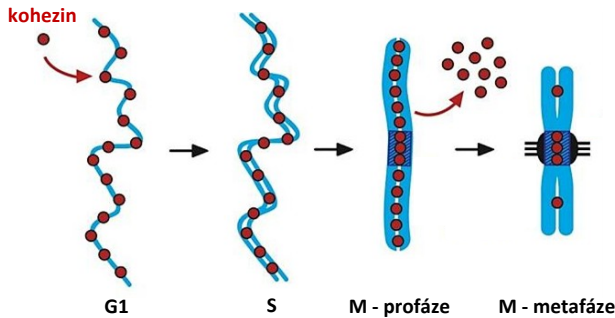
- transkripce cyklinu E řízena transkripčními faktory E2F
- Rb protein (pRb) aktivní v nefosforylované formě, inhibován fosforylací
- v G0 a G1 inhibuje pRb expresi cyklinu E
- po fosforylaci (cyklin D - CDK4/6) se pRb uvolňuje a E2F spouští expresi cyklinu E, cyklinu A a replikačních proteinů
- pozitivní zpětná vazba - cyklin E tvoří komplex s CDK2 a dokončuje fosforylaci pRb



# Řízení buněčného cyklu - S fáze

## Cyklin A - CDK2

- zahájení replikace DNA, zabránění sestavení dalších replikačních komplexů → DNA je replikována pouze jednou
- výsledkem S fáze je vznik dvou sesterských chromatid každého chromozomu spojených molekulami kohezinu



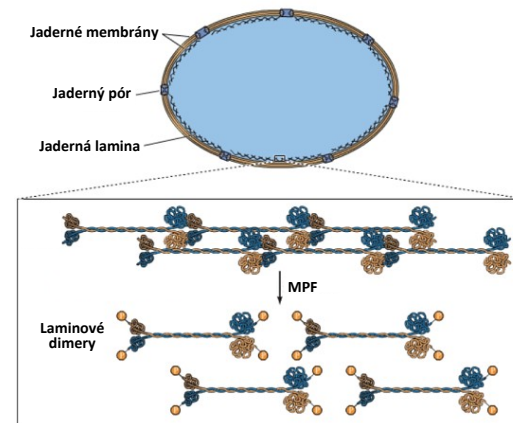
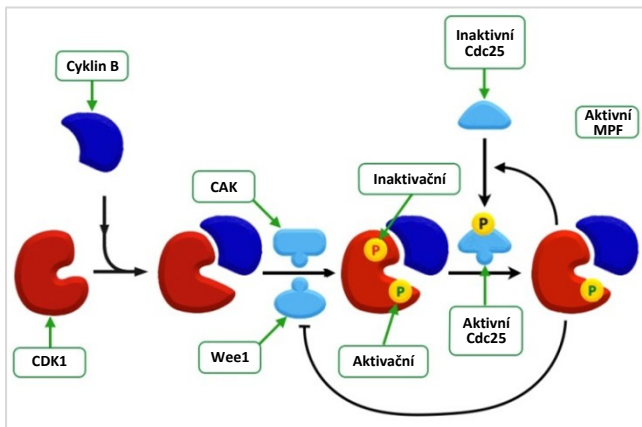
Cytoplazma buňky v S fázi obsahuje cyklin E - CDK2 a cyklin A - CDK2. Již není třeba mitogenní signál.

V jádře G2 buňky neproběhne opakovaná S fáze v důsledku absence pre-iniciačních komplexů.

# Řízení buněčného cyklu - přechod G2/M

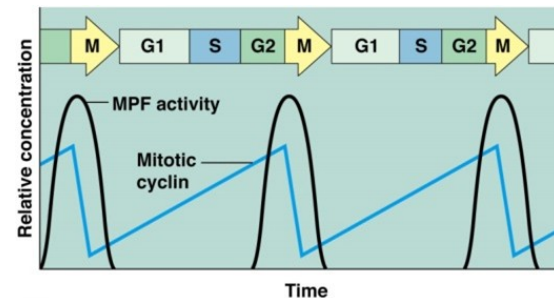
**MPF (mitosis-promoting factor) = cyklin B - CDK1**

- koncentrace cyklinu B roste průběžně během celé interfáze
- CDK1 - inhibiční fosforylace (Wee1) odstraněna fosfatázou (Cdc25), aktivační fosforylace (CAK)
- nárůst aktivity MPF je skokový, při maximální hladině cyklinu B a po odstranění inhibiční fosforylace



**MPF fosforyluje cílové proteiny brzké fáze mitózy**

- kondenzace chromatinu - aktivace kondenzinů
- rozpad jaderné membrány - depolymerace laminů
- tvorba mitotického vřeténka - aktivace centrozomů



# Řízení buněčného cyklu - M fáze

## APC, anaphase-promoting complex

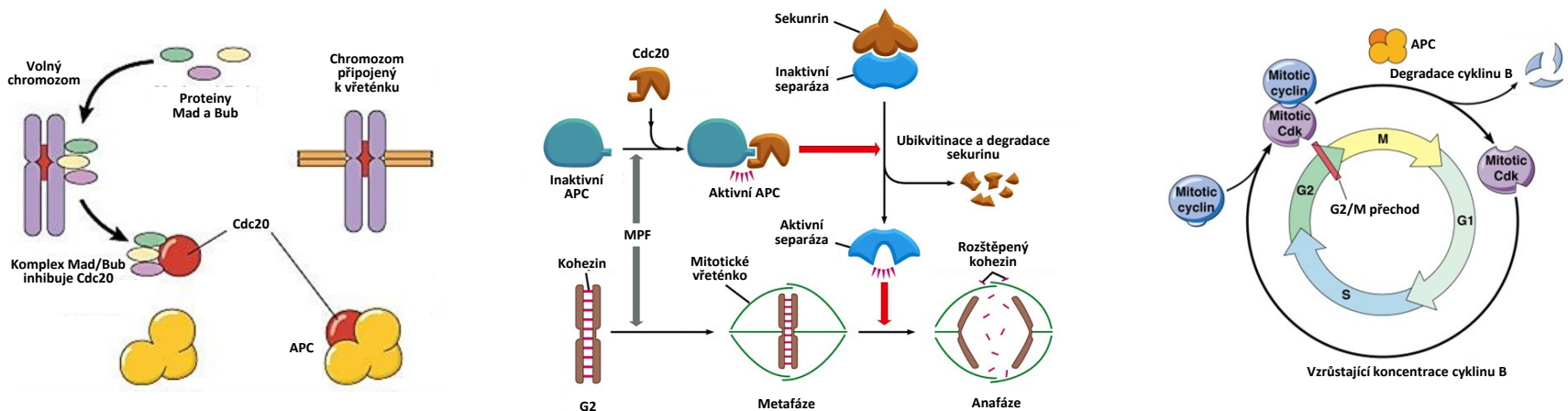
- aktivován v pozdní mitóze působením MPF
- funguje jen po připojení proteinu Cdc20, ten je blokován proteiny Mad a Bub, které ho uvolňují až po správném připojení kinetochorů všech chromozomů k mikrotubulům vřeténka
- připojuje ubiquitin k proteinům, které řídící mitózu

### i) sekurin

- jeho rozklad uvolňuje separázu, která degraduje proteiny spojující sesterské chromatidy

### ii) cyklin B

- inaktivace MPF → konstitutivně aktivní fosfatázy odstraňují fosfátové skupiny z proteinů, které byly fosforylovány MPF, zakončení mitózy, vstup do nové G1



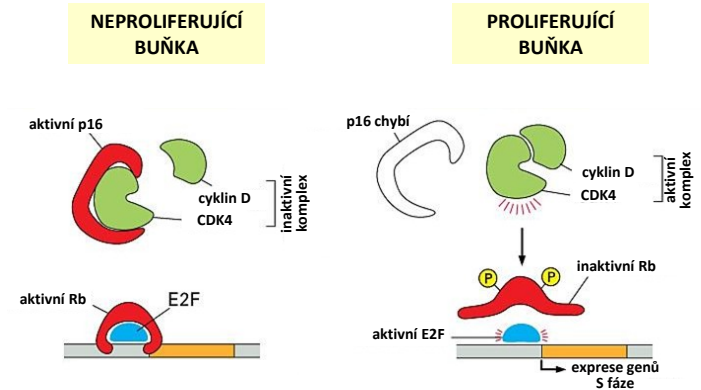
# Inhibitory CDK (CKI)

## Rodina INK4 (INhibitors of Kinase 4)

- p16, p15, p18, p19
- inhibují cyklin D - CDK4/6, zástava v G1

## Rodina CIP (CDK Inhibitory Proteins)

- p21 (cílový gen proteinu p53), p27, p57
- inhibují cyklin D - CDK4/6, cyklin E - CDK2, cyklin A - CDK2, cyklin B - CDK1

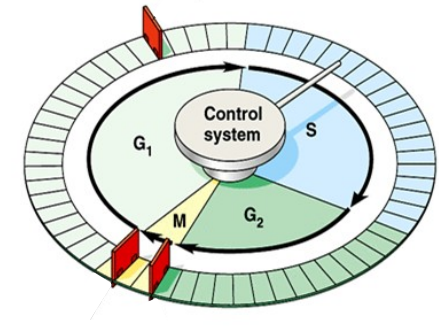


## Farmakologické inhibitory CDK

- deregulace CDK u různých chorob, farmakologické inhibitory blokují ATP vazebné místo CDK
- selektivní účinek inhibitorů možno využít pro léčebné účely
  - nádory, neurodegenerativní choroby (Alzheimerova choroba, ALS, mrtvice)
  - kardiovaskulární choroby (ateroskleróza, hypertrofie srdce)
  - virové infekce (HCMV, HIV, HSV, HPV)
  - parazitická protozoa (malárie, spavá nemoc)

# Kontrolní body buněčného cyklu

- vnímají vnější i vnitřní podněty a zajišťují správný průchod BC
- kontrola dokončení předchozí fáze a splnění podmínek pro fázi následující



## Kontrolní bod G1 - bod restrikce

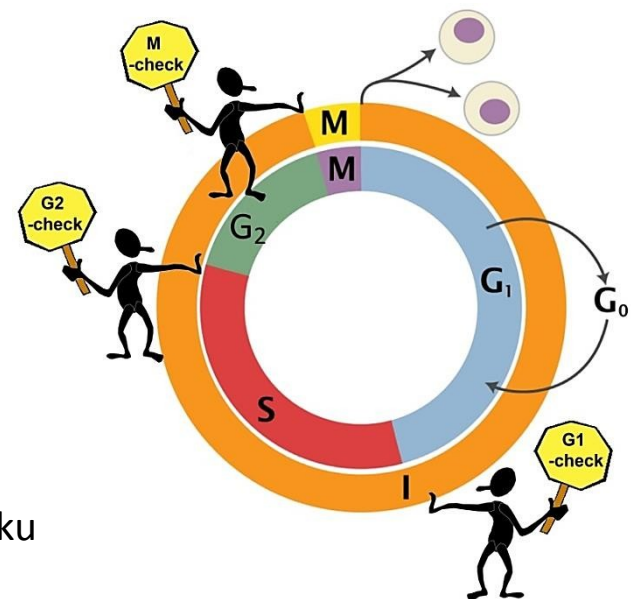
- vnější faktory - živiny, mitogeny, antiproliferační faktory
- po jeho překonání mohou BC zastavit už jen vnitřní faktory
  - celistvost DNA
  - velikost buňky (kvasinky)

## Kontrolní bod G2

- dokončení replikace DNA
- celistvost DNA
- velikost buňky (kvasinky)

## Kontrolní bod M

- přechod metafáze-anafáze
- správné připojení chromozomů k mitotickému vřeténku



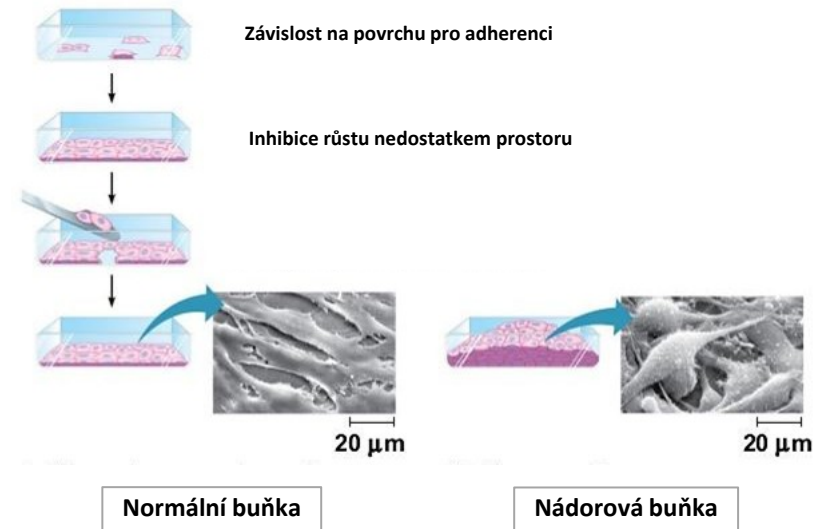
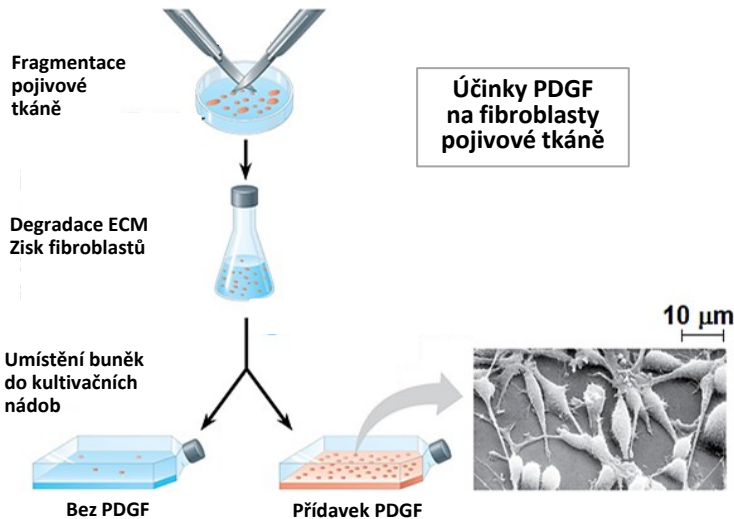
# Kontrolní body buněčného cyklu

## Vnější podněty - chemické

- živiny, signály pro růst, dělení a přežití
  - i) mitogeny - stimulují dělení buněk, přechod G1/S
  - ii) růstové faktory - stimulují růst buněk, syntézu makromolekul
  - iii) faktory pro přežívání - potlačují apoptózu

## Vnější podněty - fyzikální

- prostor a povrch pro adhezenci





# Kontrolní body buněčného cyklu

## Vnitřní podněty

- celistvost DNA, připojení chromozomů k dělicímu vřeténku

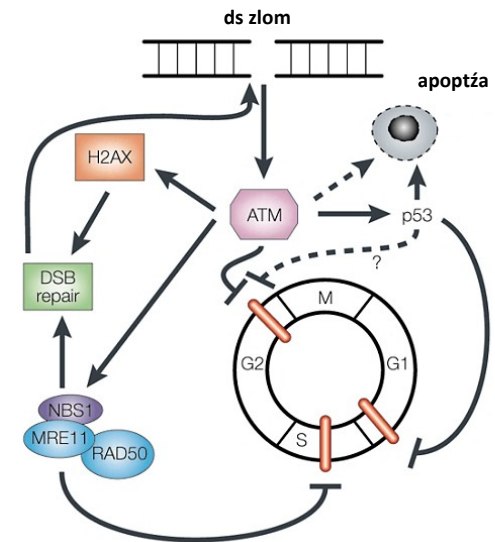
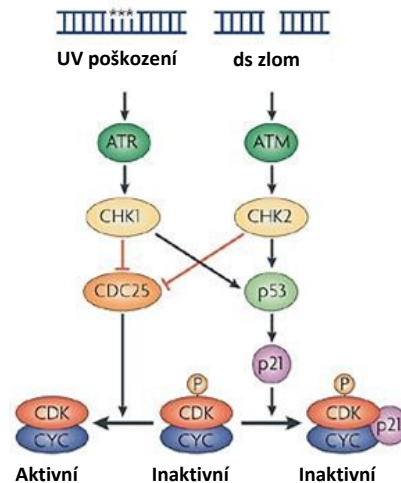
## Poškození DNA

- fyzikální a chemické mutageny, zástava v BC v G1 nebo G2
- opravitelné poškození - zastavení BC do doby opravení DNA x rozsáhlé poškození - apoptóza
- nádorové supresory

**ATM, ATR** - rozpoznání poškozené DNA, aktivace CHK1 / CHK2

**CHK1, CHK2** - aktivace p53, inhibice Cdc25

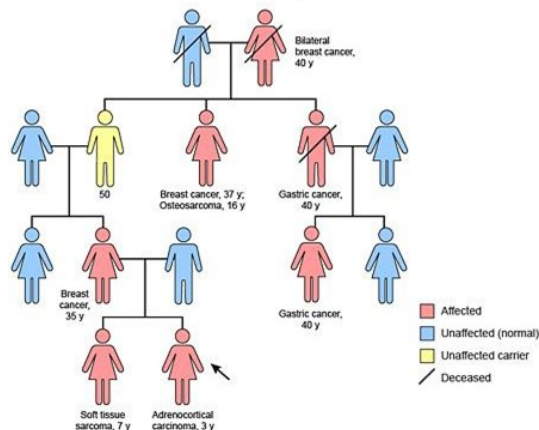
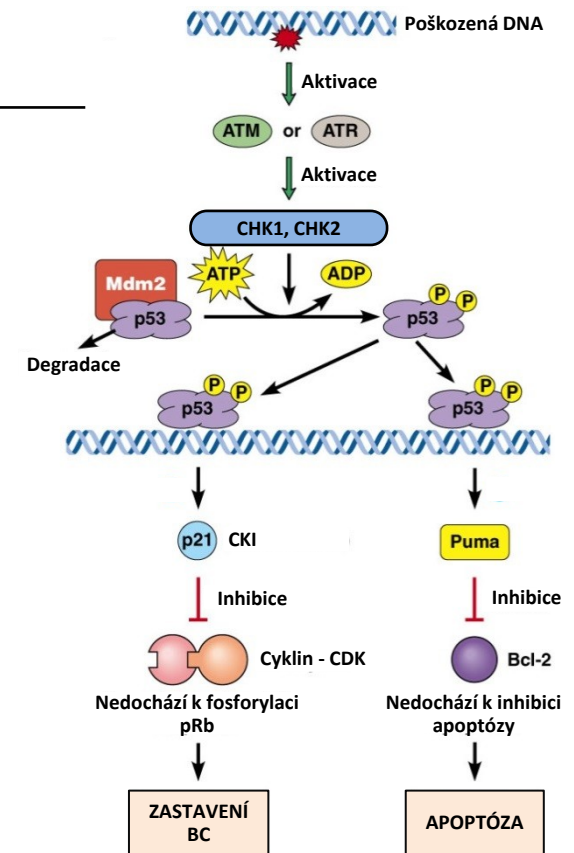
**p53** - zvýšení hladin CKI



# Kontrolní body buněčného cyklu

## p53

- nádorový supresor
- nízká hladina, průběžná degradace, Mdm2 zajišťuje transport p53 z jádra k proteazomu
- stabilizován ve stresových situacích (poškození DNA)
- působí jako transkripční faktor, indukuje
  - zastavení BC: exprese p21/CIP
  - zastavení replikace DNA: inaktivace DNA polymerázy  $\delta$
  - zastavení mitózy: inaktivuje cdc25
  - apoptózu: exprese Bax, Puma



## Deficit p53

- průchod BC s poškozenou DNA
- Li-Fraumeniho syndrom
  - dědičný syndrom, inaktivační mutací p53
  - zvýšené riziko vzniku nádoru (sarkomy, nádory mozku, prsu,...)
  - 50% riziko nádoru do 40 let věku, 90% do 60 let věku

# Kontrolní body buněčného cyklu

## Kontrolní bod dělicího vřeténka

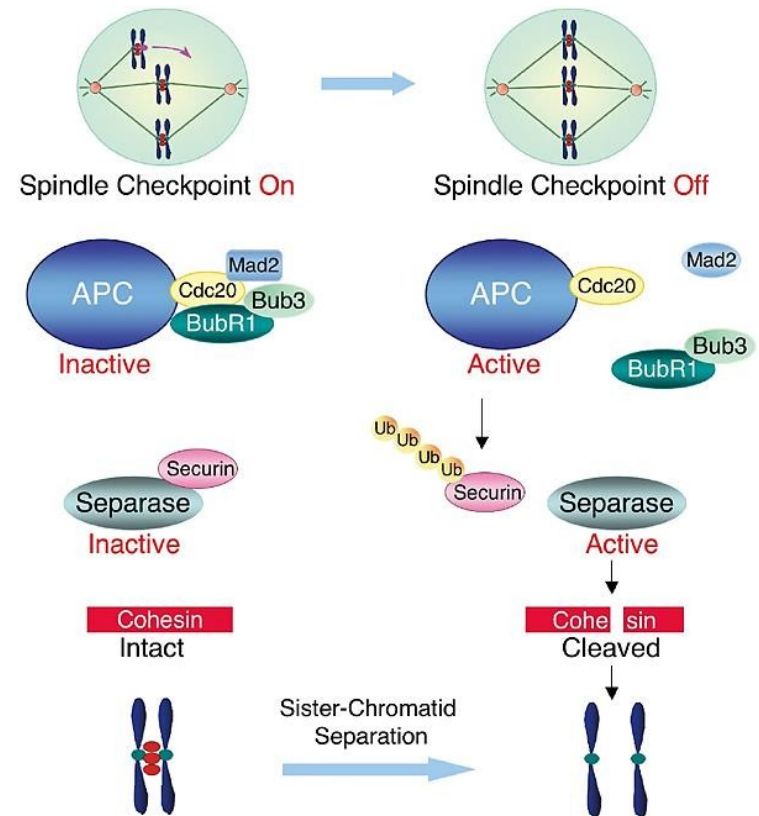
- vstup do anafáze, připojení chromozomů na kinetochorové mikrotubuly dělicího vřeténka
- poškození tohoto kontrolního mechanismu vede k poškození a nondisjunkci chromozomů

## i) kontrolní bod zapnut

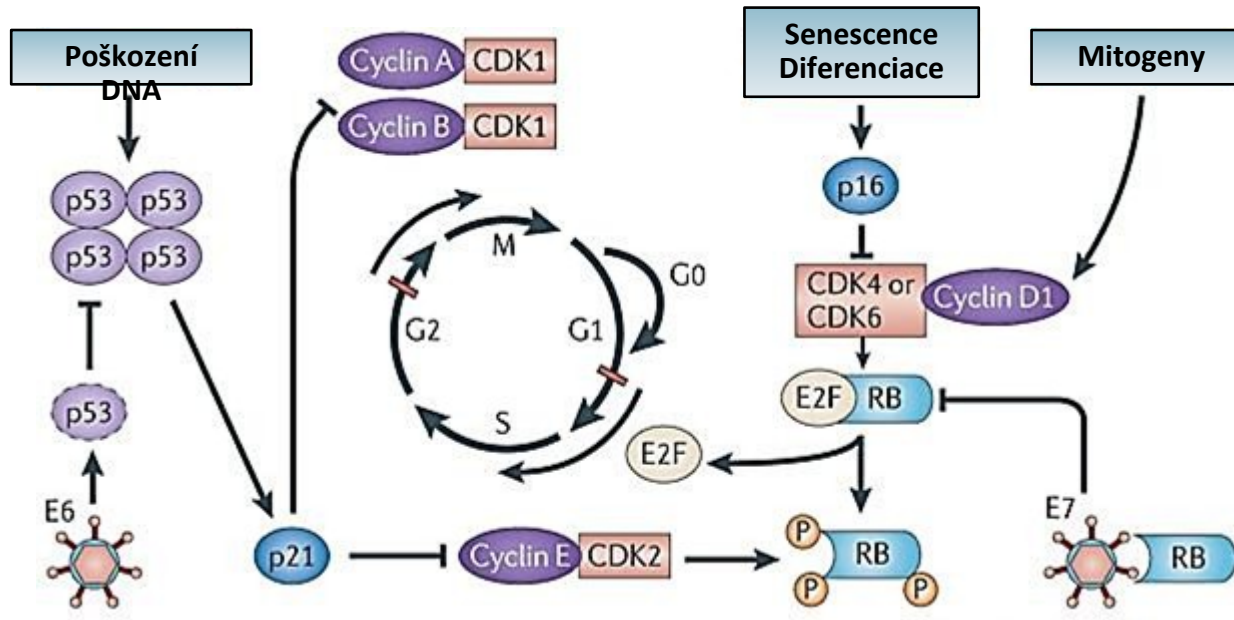
- nepřipojené kinetochory aktivují Mad a Bub
- komplex APC-Cdc20 v inaktivním stavu

## ii) kontrolní bod vypnut

- správná vazba chromozomů na kinetochorové mikrotubuly vyvolává v chromozomech mechanické napětí
- netvoří se komplex Mad-Bub
- komplex APC-Cdc20 degraduje sekurin



# Faktory ovlivňující průchod BC

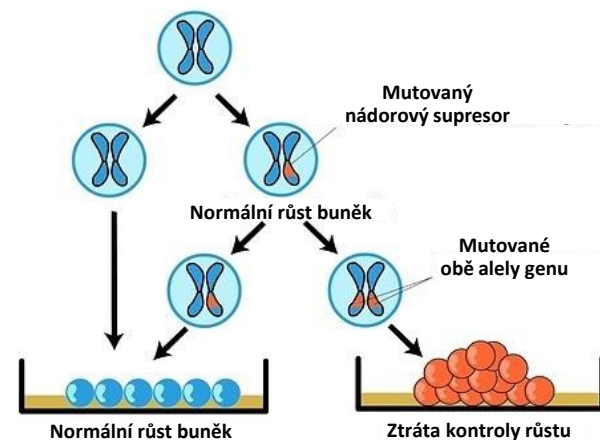
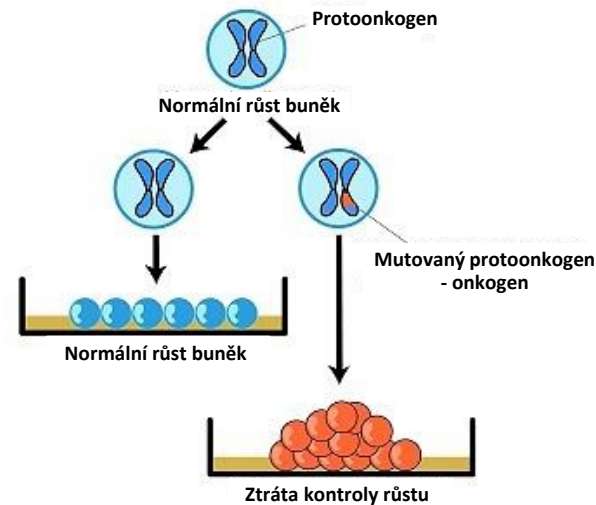


- mitogeny - exprese cyklinu D
- antimitogéní, diferenciační faktory - exprese CKI
- stárnutí buňky - exprese CKI
- poškození DNA - zástava BC přes p53
- virové infekce (např. HPV, lidský papilomavirus) - inhibice p53 a pRb

# Poruchy řízení buněčného cyklu

## Nádorová onemocnění

- nádorové buňky nepotřebují k dělení růstové faktory
- zvýšená proliferace buňky podpoří její transformaci do buňky nádorové
- nádor je v podstatě selhání kontroly buněčného dělení, nekontrolovatelný růst buněk
- **protoonkogeny**
  - aktivují proliferaci buněk
  - při abnormální aktivaci či ztrátě jejich inhibice podporují vznik nádoru
  - př. růstové faktory, cykliny, CDK, E2F, Mdm2, Ras
- **nádorové supresory**
  - potlačují dělení buněk
  - inaktivace či zvýšená inhibice podporuje vznik nádoru
  - př. pRb, p53, p21, p14, p16, TGF- $\beta$ , ATM



# Poruchy řízení buněčného cyklu

## Početní změny chromozomů (aneuploidie)

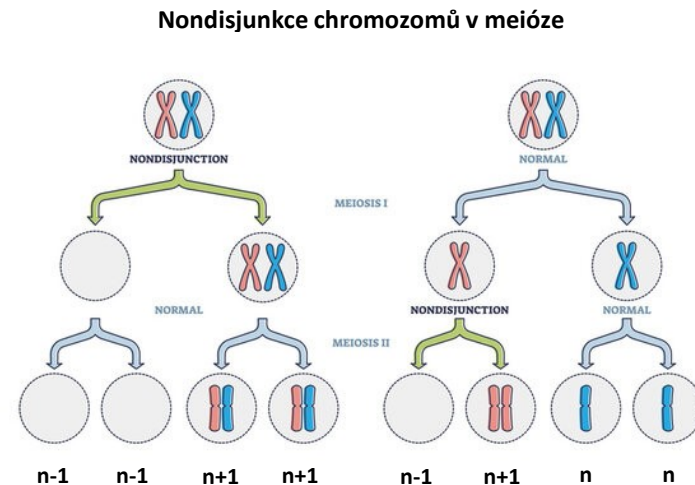
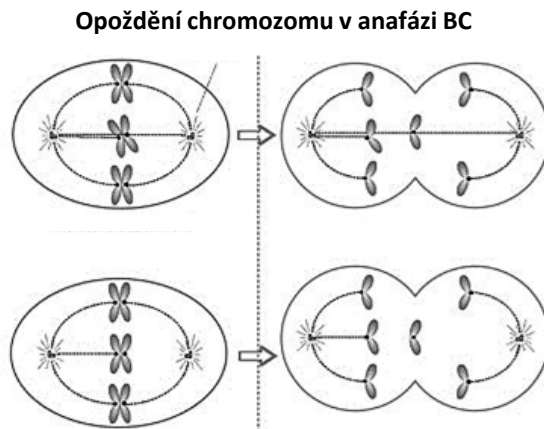
- normální karyotyp 46, XX(Y)      monozomie - např. 45, X      trizomie - např. 47, XY +21
- chyby v kontrolním bodu dělicího vřeténka

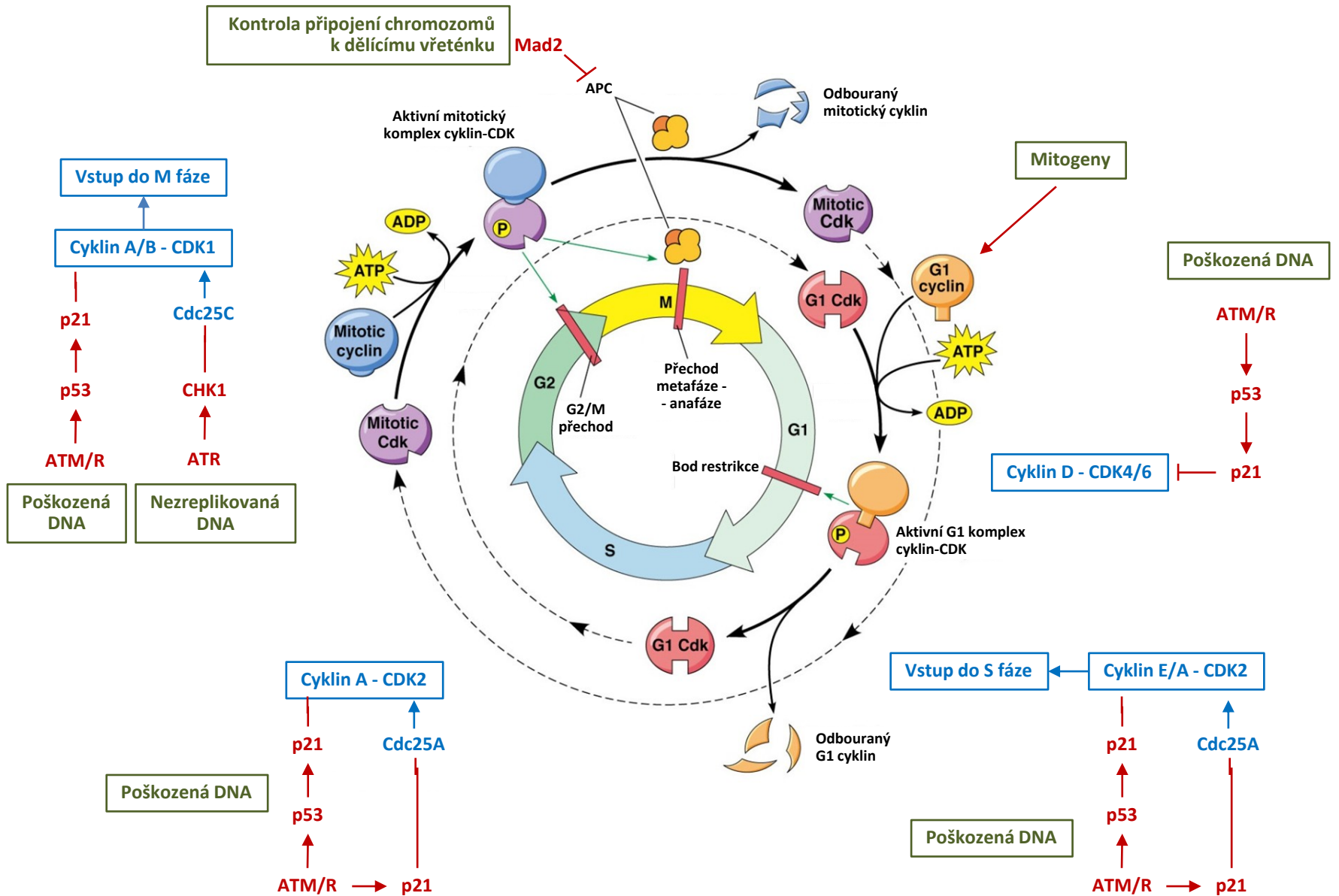
### i) chyby v mitóze

- opoždění chromozomu v anafázi a jeho nezačlenění do dceřiného jádra
- vznik mozaicismu

### ii) chyby v meióze

- nondisjunkce → vznik nulizomické/dizomické gamety → monozomie/trizomie po oplození
- opoždění chromozomu v anafázi → vznik nulizomické/dizomické gamety → monozomie/trizomie po oplození





# Otázky k procvičení

---

Kolik buněk vzniká z jedné buňky, která podstoupí meiózu?

Do jakých dvou hlavních fází se rozděluje buněčný cyklus?

Jaké buňky se množí pomocí mitózy?

Jaký typ mikrotubulů je zodpovědný za vazbu chromozomů během M fáze BC?

Jak se nazývá fáze buněčného cyklu, při které se buňka fyzicky rozdělí na dvě?

Vstup do jaké fáze buněčného cyklu signalizuje aktivní komplex MPF?

Ke vstupu do jaké fáze buněčného cyklu vede degradace G1 fázových cyklinů?

Rozpad jaderné membrány odpovídá začátku prometáfáze (ANO/NE)

Při mitóze jsou jádra dceřiných buněk geneticky shodné s jádrem mateřské buňky (ANO/NE)

Během mitotické profáze obsahuje každý chromozom dvě chromatidy (ANO/NE)

Homologní chromozomy se párují během mitotické profáze (ANO/NE)

Začátek anafáze je inhibován až do seřazení všech chromozomů v ekvatoriální rovině (ANO/NE)

Buňky v G0 fázi buněčného cyklu obsahují stejné množství DNA jako ve fázi G2 (ANO/NE)



# Otázky k procvičení

---

**Co je cílem ubikvitinace komplexem APC na začátku anafáze?**

- a) sekurin
- b) separáza
- c) kohezin
- d) tubulin

**Jaké z následujících tvrzení porovnávajících mitózu a meiózu není pravdivé?**

- a) oba procesy využívají dělicí vřeténko z mikrotubulů
- b) po obou procesech následuje cytokineze
- c) oba procesy jsou pečlivě regulovány
- d) v obou procesech probíhá během profáze crossing-over
- e) oba procesy zahrnují redukci obsahu DNA v dceřiných buňkách

**Jaké z následujících tvrzení o anafázi buněčného cyklu není pravdivé?**

- a) zmenšuje se vzdálenost mezi kinetochory a póly dělicího vřeténka
- b) zvětšuje se vzdálenost mezi sesterskými chromatidami (při mitóze)
- c) rozpadají se mikrotubuly dělicího vřeténka
- d) zvětšuje se vzdálenost mezi oběma póly dělicího vřeténka
- e) dochází k cyklin-dependentní aktivaci CDK1

