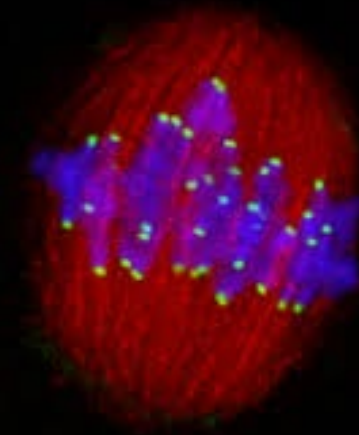
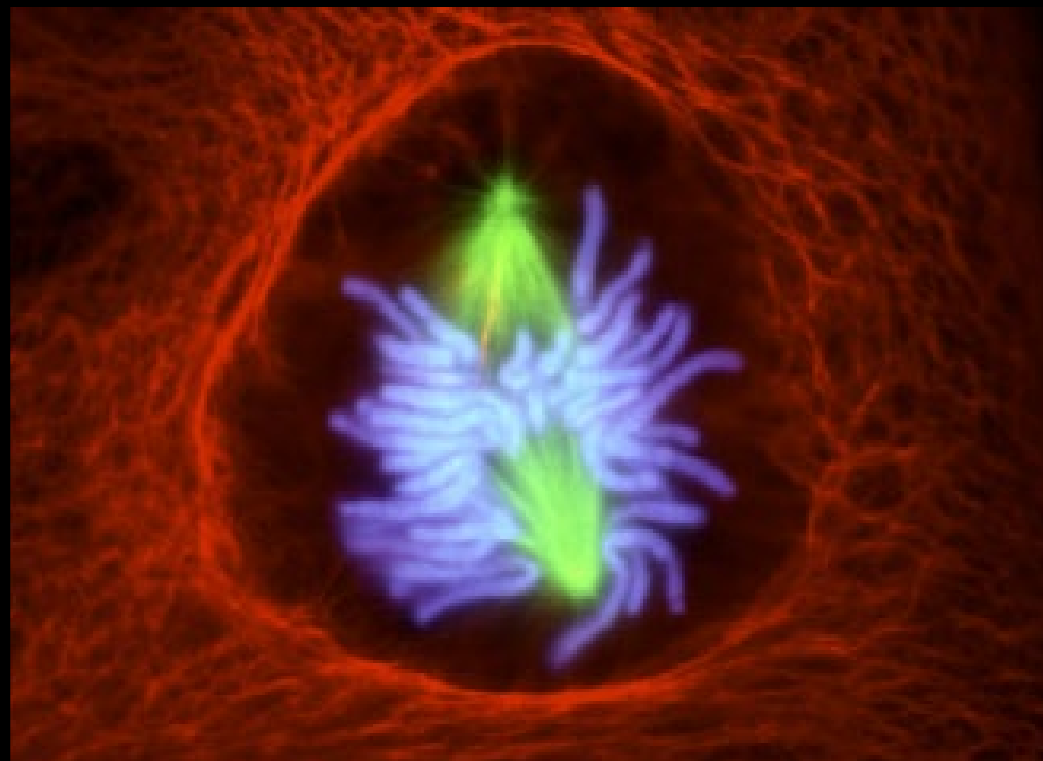
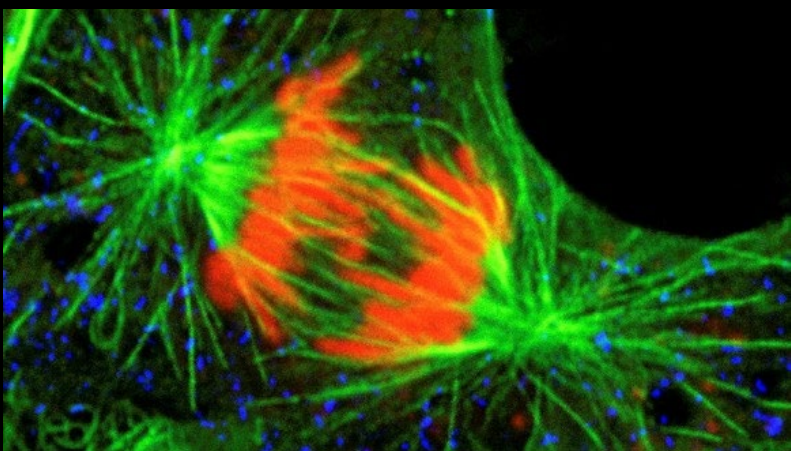


Κυτταρικός Κύκλος



Κεφάλαιο 18
Βασίλης Ρούκος
ΒΙΟΛΟΓΙΑ Ι

Κυτταρικός κύκλος

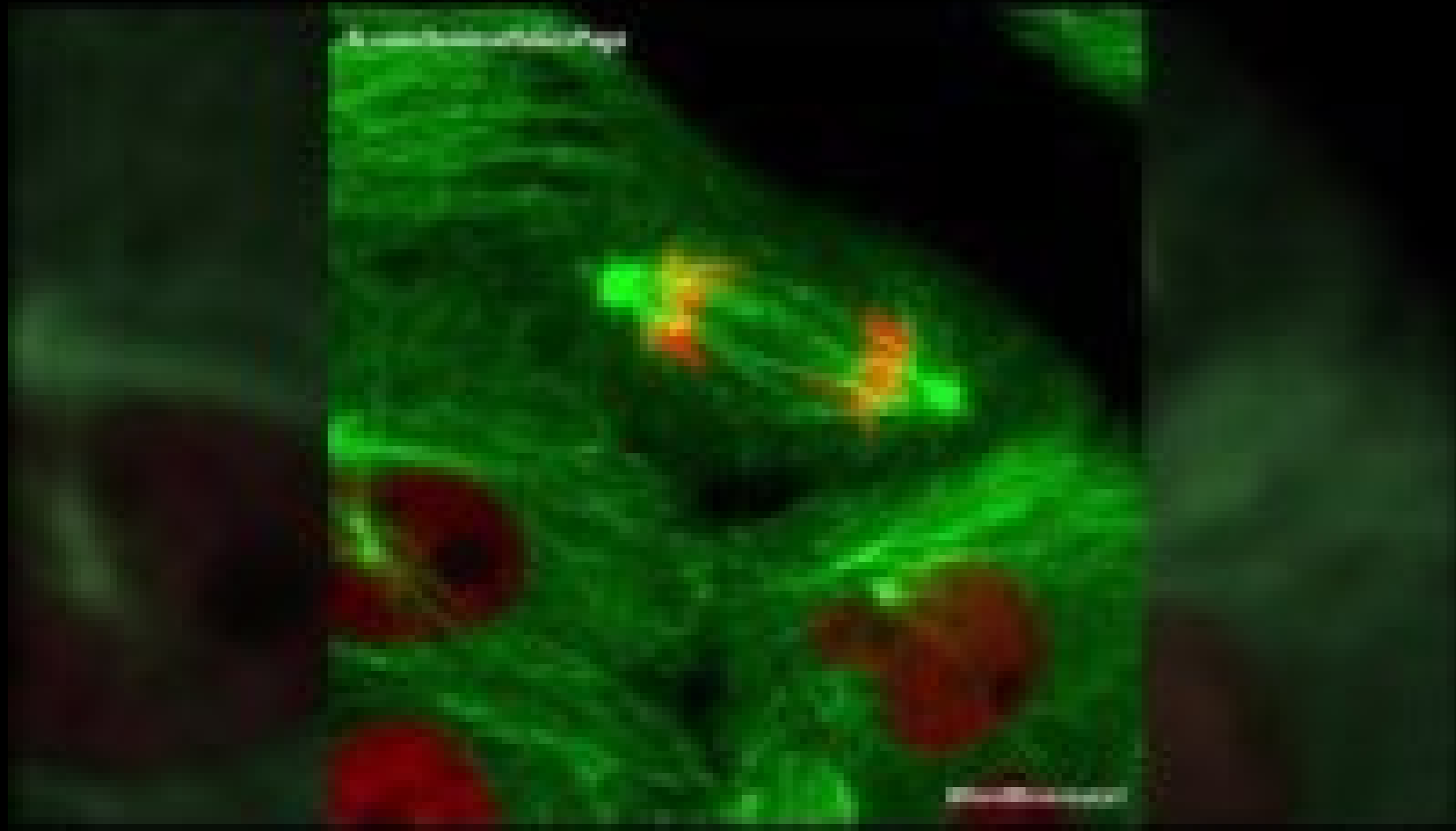
Κυτταρικός κύκλος

Αλληλουχία διεργασιών κυτταρικού πολλαπλασιασμού (cell proliferation)

- 1) διπλασιασμός περιεχομένου κυττάρου (DNA και άλλων συστατικών)
- 2) κυτταρική διαίρεση (μίτωση-κυτταροκίνηση)

ΣΗΜΑΣΙΑ

- Ανθρώπινο σώμα=100 τρισεκατομμύρια κύτταρα (=1000 x αριθμός ανθρώπων που έζησαν ποτέ)
- Όλα τα κύτταρα προέρχονται από τις συνεχείς διαιρέσεις 1 κυττάρου (ζυγωτού)
- Εκατομμύρια νέα κύτταρα/δευτερόλεπτο -Διακοπή κυτταρικού κύκλου=θάνατος-Απορρύθμιση κυτταρικού κύκλου=καρκίνος



Βασικά ερωτήματα

- Πώς το κύτταρο **διπλασιάζει** τα συστατικά του;
- Πώς γίνεται ο **διαμοιρασμός** των συστατικών στα θυγατρικά κύτταρα;
- Πώς το κύτταρο **συντονίζει** τις διεργασίες του κυτταρικού κύκλου;

Νέα κύτταρα δημιουργούνται μόνο από τη διαίρεση προϋπαρχόντων!

Summary

Laureates

Leland Hartwell

Tim Hunt

Sir Paul Nurse

Press release

[Award ceremony video](#)

[Award ceremony speech](#)

[Banquet video](#)

Share this



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001

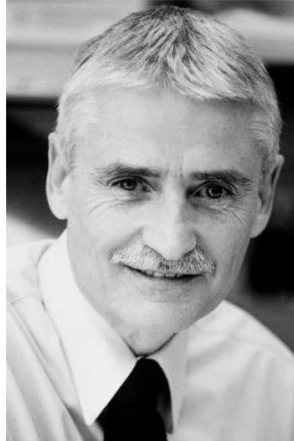


Photo from the Nobel Foundation
archive.

Leland H. Hartwell

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation
archive.

Tim Hunt

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation
archive.

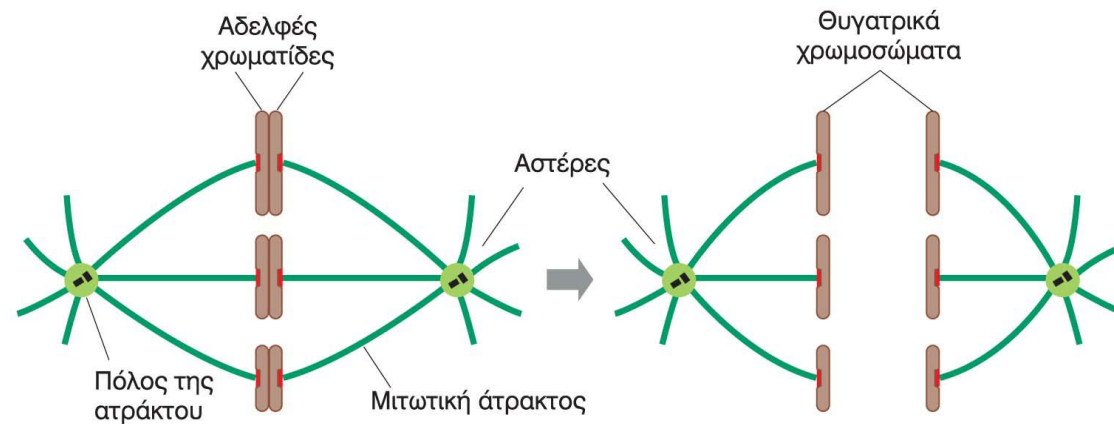
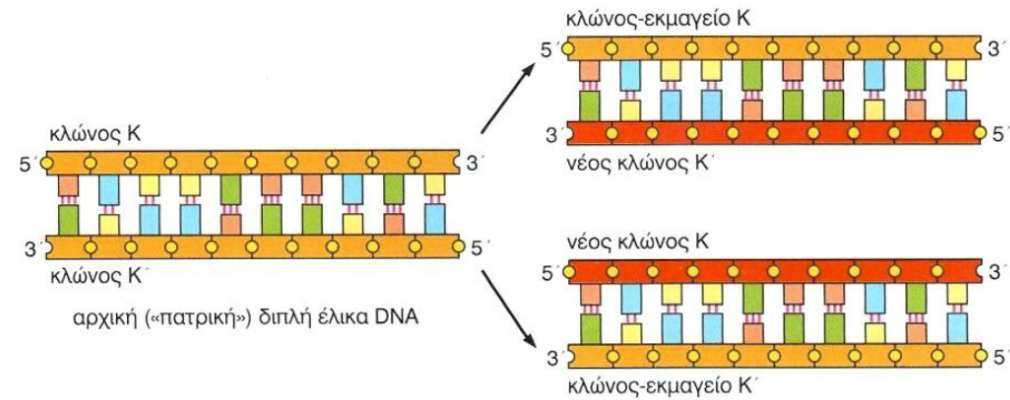
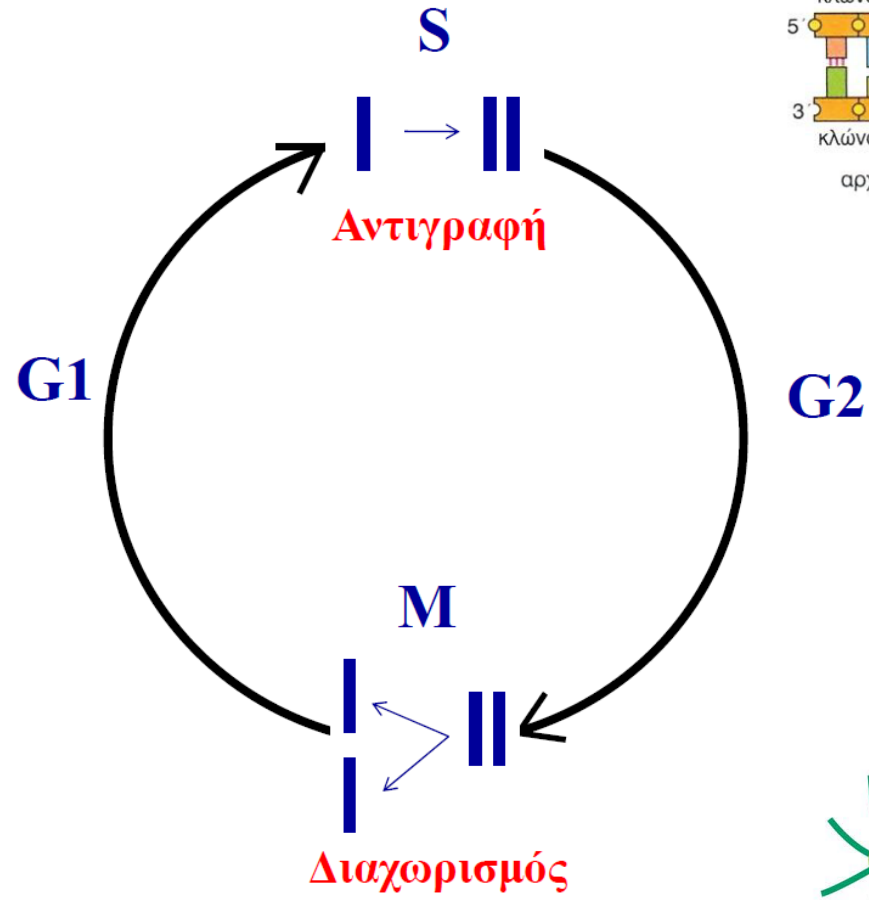
Sir Paul M. Nurse

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001 was awarded jointly to Leland H. Hartwell, Tim Hunt and Sir Paul M. Nurse "for their discoveries of key regulators of the cell cycle"

Η ανακάλυψη του κεντρικών ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου
Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου και καρκινογένεση

Κυτταρικός κύκλος



Φάσεις κυτταρικού κύκλου

G1 Αύξηση κυττάρου

S Διπλασιασμός γενετικού υλικού

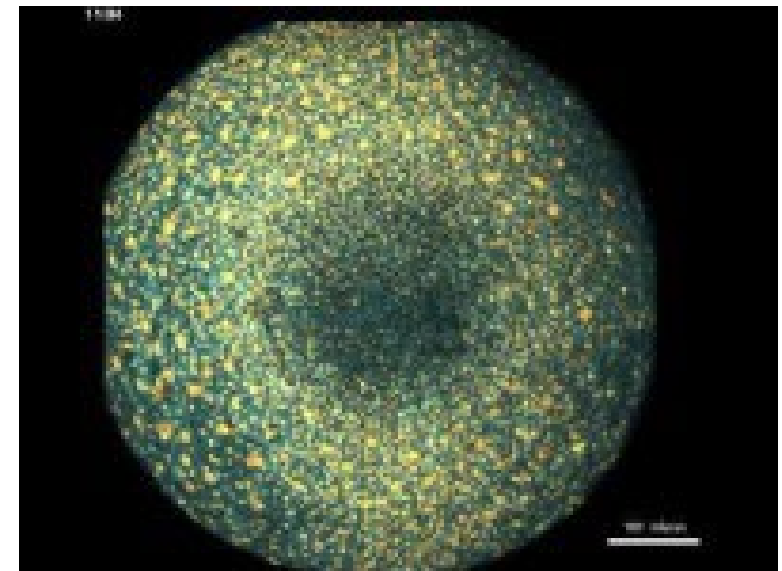
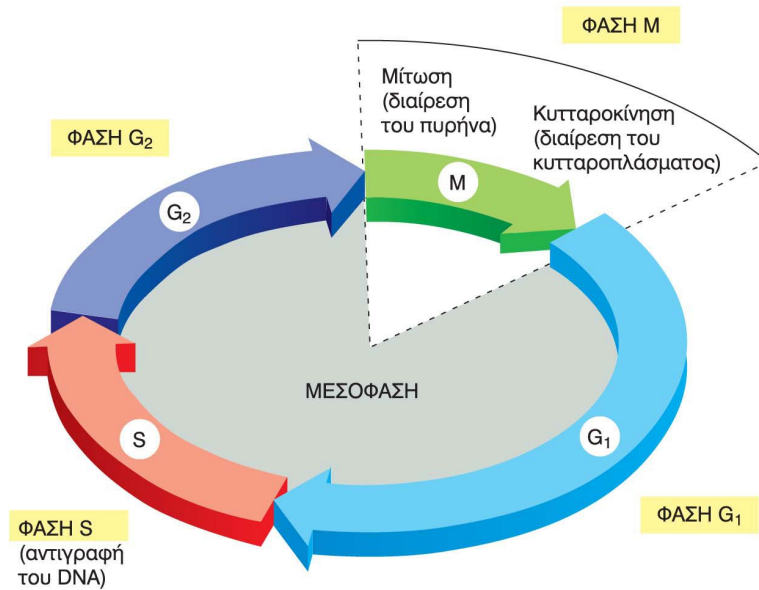
G2 Αύξηση κυττάρου

M Διαχωρισμός χρωμοσωμάτων (Μίτωση)
Διαχωρισμός κυτταροπλάσματος
(Κυτταροκίνηση)

G1, S, G2 = **Μεσόφαση** (interphase)

Φάσεις κυτταρικού κύκλου

Εικόνα 18-2. Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Η μεσόφαση είναι μια περίοδος συνεχούς κυτταρικής αύξησης που αποτελείται από τρεις φάσεις: G_1 , S, και G_2 . Η αντιγραφή του DNA περιορίζεται στη φάση S. Η φάση G_1 είναι το διάκενο ανάμεσα στη φάση M και τη φάση S, ενώ η φάση G_2 το διάκενο ανάμεσα στη φάση S και τη φάση M. Κατά τη φάση M διαιρείται ο πυρήνας (μίτωση) και μετά το κυτταρόπλασμα (κυτταροκίνηση). Σε αυτήν την εικόνα, και σε επόμενες εικόνες αυτού του κεφαλαίου, το μήκος των διάφορων φάσεων δεν έχει σχεδιαστεί σε κλίμακα. Για παράδειγμα, η φάση M συνήθως είναι πολύ μικρότερη και η G_1 είναι πολύ μεγαλύτερη.



Φάσεις κυτταρικού κύκλου

Διάφοροι κυτταρικοί τύποι διαιρούνται με διαφορετικούς ρυθμούς

Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου	12 ώρες
Ινοβλάστες	20 ώρες
Ηπατοκύτταρα	1 χρόνο
Μυικά-νευρικά	ποτέ

Κύτταρα ζύμης	1,5-3 ώρες
Κύτταρα πρώιμου εμβρύου βατράχου	30 λεπτά
Βακτήρια	30-60 λεπτά

Average human cell cycle (approximately 24 hours)

G1 Phase: ~11 hours

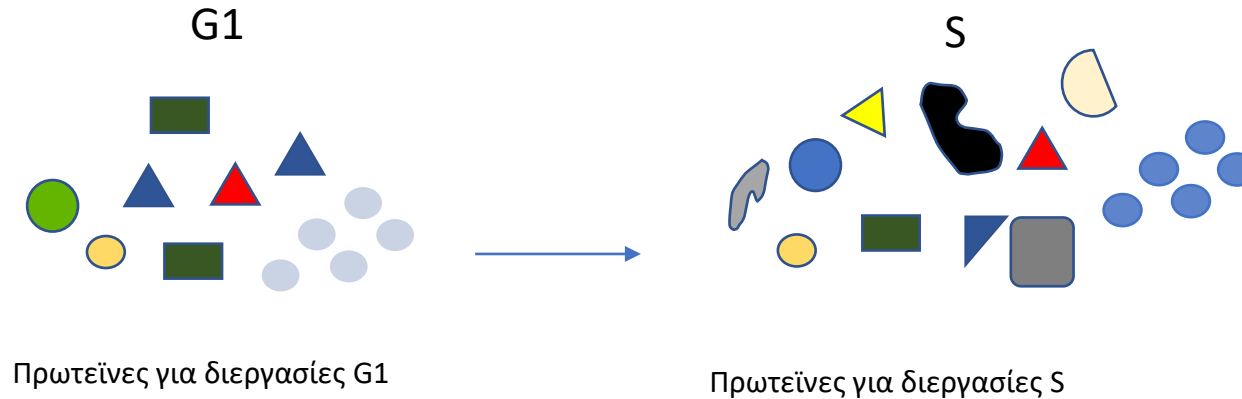
S Phase: ~8 hours

G2 Phase: ~4 hours

M Phase (Mitosis): ~1 hour

Σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου

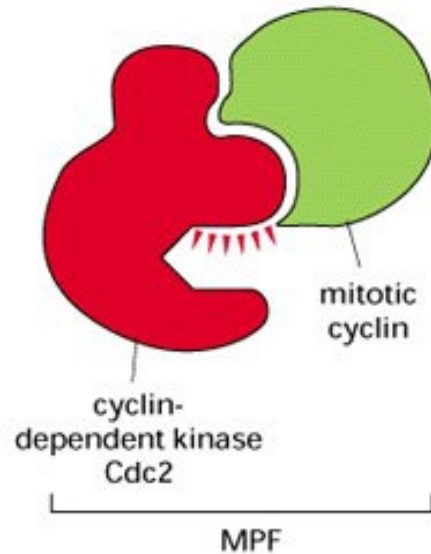
- Παρασκευή νέων συστατικών του αυξανόμενου κυττάρου (DNA, πρωτεϊνών, οργανιδίων)
- Τοποθέτηση συστατικών στη σωστή θέση και την κατανομή τους στα δύο θυγατρικά κύτταρα



- Ρυθμίζει την έκφραση πρωτεϊνών που χρειάζονται για τις διεργασίες κάθε φάσης του κύκλου
- Ενεργοποιεί και απενεργοποιεί πρωτεΐνες/εξαρτήματα στον κατάλληλο χρόνο και συντονίζει όλα τα βήματα

Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (Cyclin Dependent Kinases, CDKs)

Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες
από τις κυκλίνες
Cyclin-dependent protein kinases
or Cdk

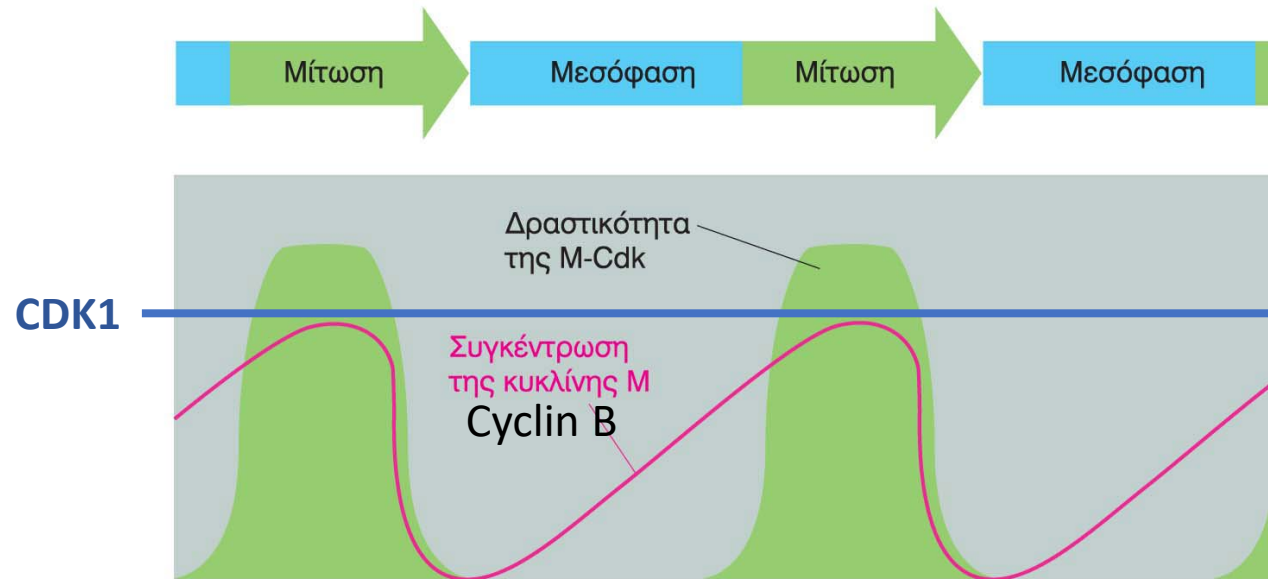


Κινάση: ένζυμο που φωσφορυλιώνει πρωτεΐνες του κυττάρου
Κυκλίνη: ρυθμιστική υπομονάδα, καθορίζει την ενεργότητα της
κινάσης, τα επίπεδά της μεταβάλλονται κυκλικά κατά τη
διάρκεια του κυτταρικού κύκλου

- Πυροδοτούν φάσεις κυτταρικού κύκλου μέσω φωσφορυλίωσης άλλων σημαντικών πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου

Σύστημα κυκλίνης CDK κινάσης

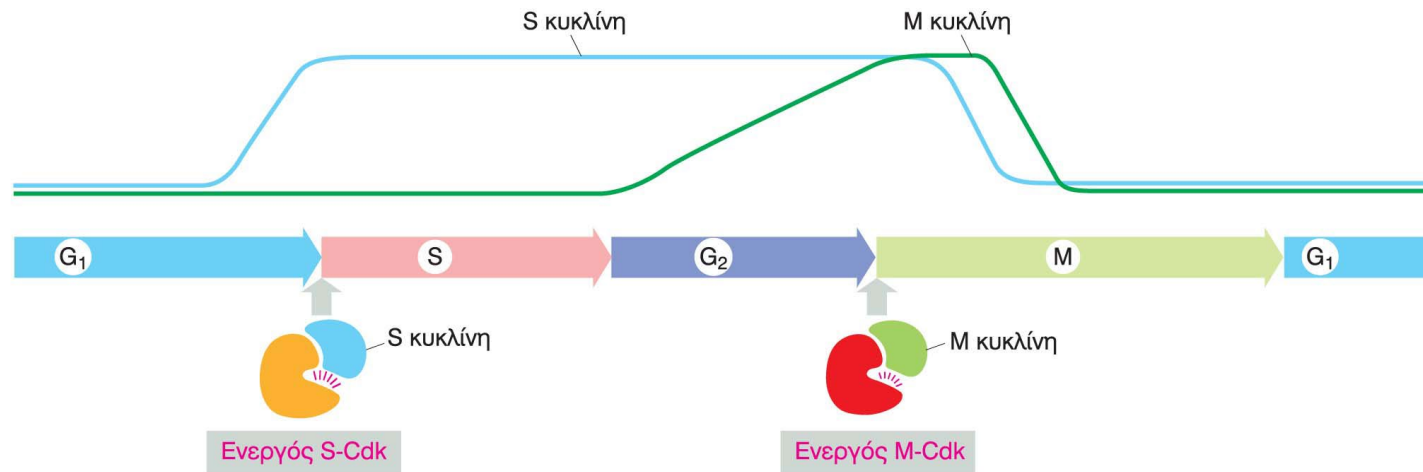
Η ενεργότητα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών **μεταβάλλεται περιοδικά** κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και καθορίζει τις φάσεις του



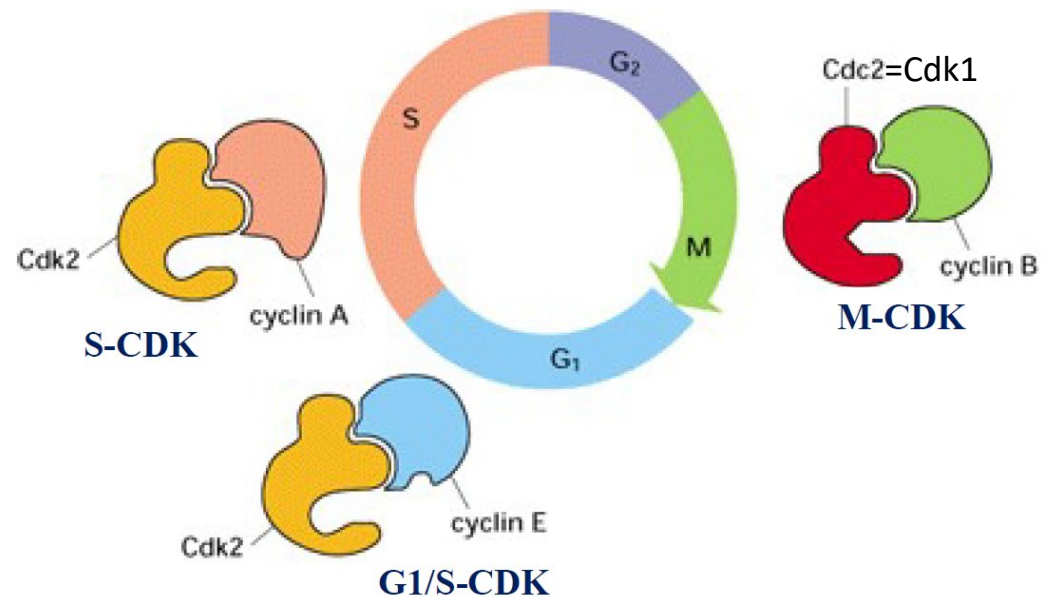
Η ενεργότητά των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών ρυθμίζεται καταρχάς από την **παρουσία-απουσία κυκλίνης**

Εικόνα 18-5. Η δράση των Cd κινασών ρυθμίζεται από τη συσσώρευση των κυκλινών. Ο σχηματισμός ενεργών συμπλόκων κυκλίνης-Cd κινάσης καθοδηγεί διάφορα συμβάντα του κυτταρικού κύκλου, όπως η είσοδος στη φάση S ή τη φάση M. Η εικόνα δείχνει τις αλλαγές της συγκέντρωσης της κυκλίνης και της δραστηριότητας της Cd κινάσης που ευθύνονται για την είσοδο στη φάση M. Η αύξηση της συγκέντρωσης της κυκλίνης (καλείται κυκλίνη M) οδηγεί στο σχηματισμό ενεργού συμπλόκου κυκλίνης-Cd κινάσης (M-Cdk) που εισάγει το κύτταρο στη φάση M. Μολονότι η ενζυμική δραστηριότητα του συμπλόκου κυκλίνης-Cd κινάσης αυξάνει κι ελαττώνεται διαδοχικά κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, η συγκέντρωση της Cd κινάσης παραμένει αμετάβλητη (δεν εικονίζεται).

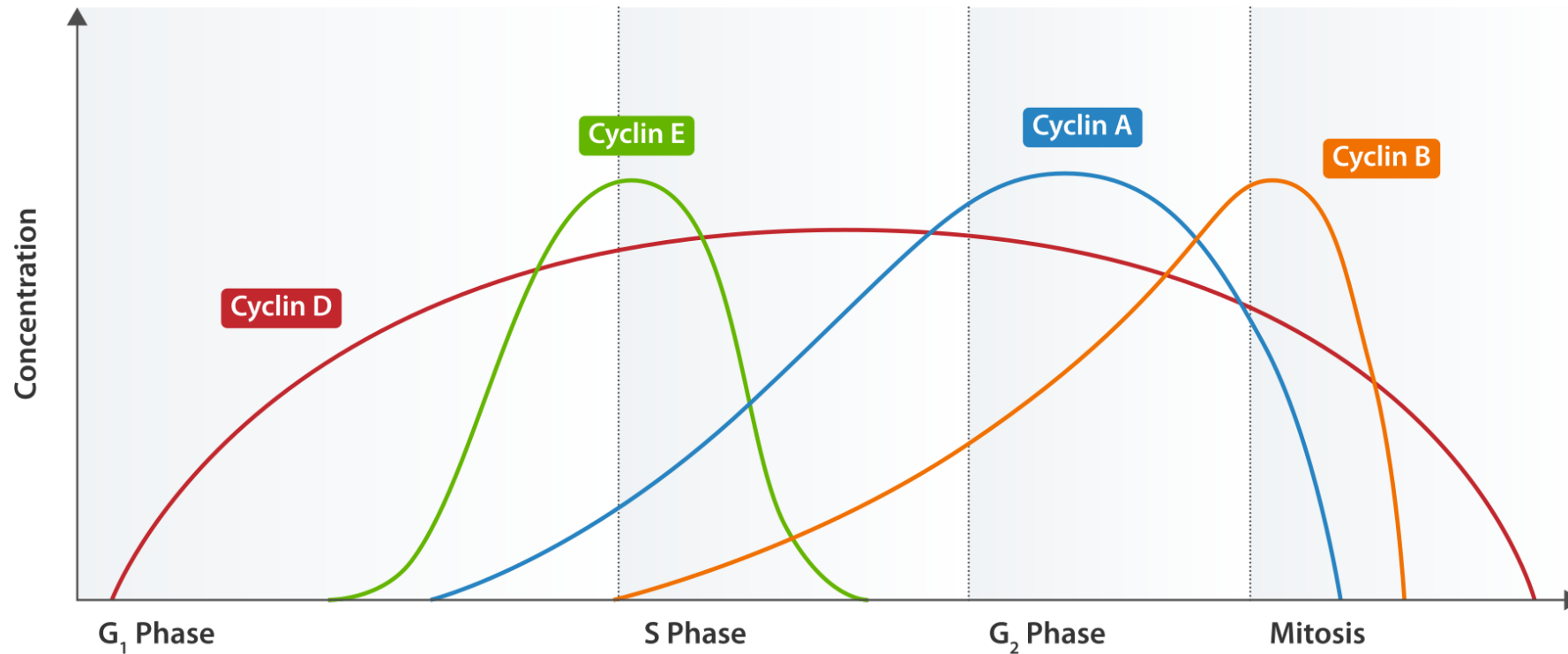
Διάφορα σύμπλοκα κινάσης-κυκλίνης δρουν σε φάσεις του κύκλου



Εικόνα 18-8. Διάφορα σύμπλοκα κυκλίνης-Cd κινάσης δρουν σε διαφορετικά βήματα του κυτταρικού κύκλου. Για λόγους απλούστευσης εικονίζονται μόνο δύο σύμπλοκα κυκλίνης-Cd κινάσης, ένα που προωθεί το κύτταρο στη φάση S κι ένα που το προωθεί στη φάση M.



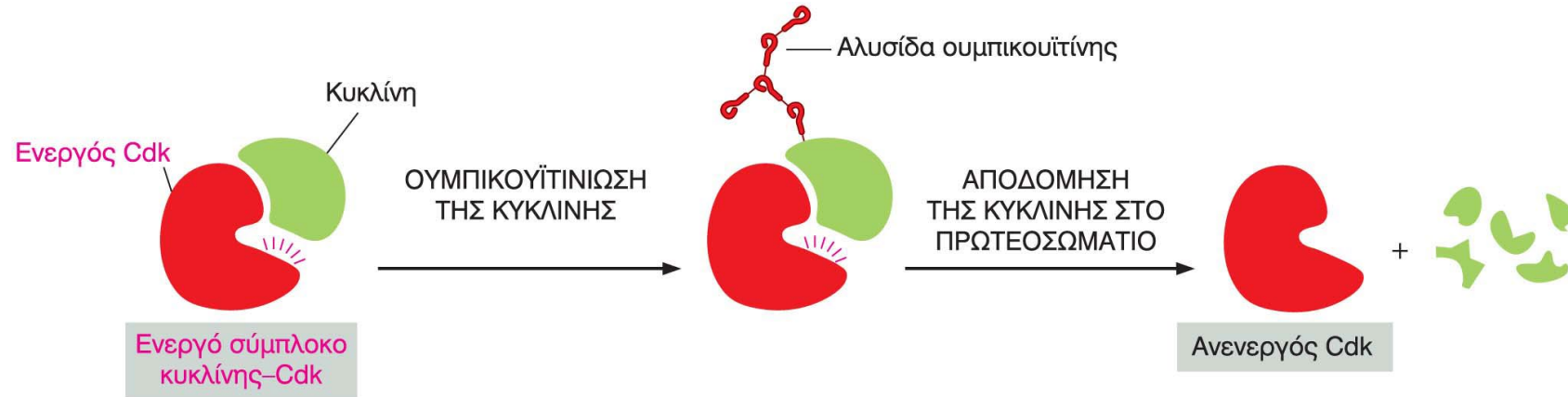
Διάφορα σύμπλοκα κινάσης-κυκλίνης δρουν σε φάσεις του κύκλου



CDKs: **Cdk4/6** **Cdk2** **Cdk2** **Cdk1=Cdc2**

Πως το κύτταρο μπορεί να ελέγξει τα επίπεδα των κυκλινών (περιοδική μεταβολή?)

Δραστικότητα CDKs από αποικοδόμηση των κυκλινών



Εικόνα 18-9. Η δραστικότητα των Cd κινασών ρυθμίζεται με αποδόμηση των κυκλινών. Η ουμπικουΐτινίωση της κυκλίνης οδηγεί στην καταστροφή της στα πρωτεασώματα (βλ. Κεφάλαιο 7). Η απώλεια της κυκλίνης απενεργοποιεί την Cd κινάση.

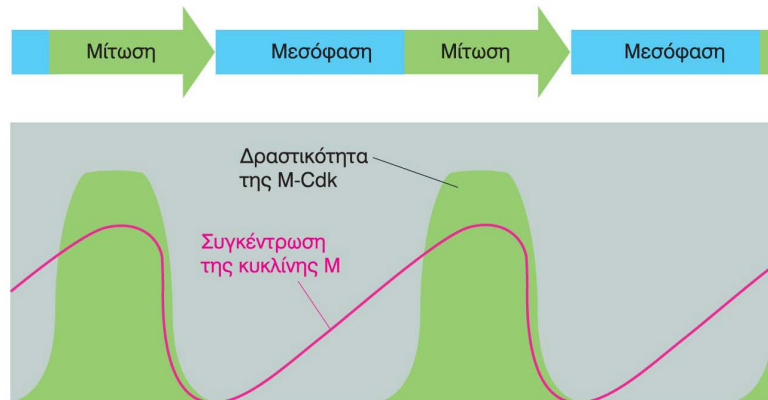


Επιπέδων Κυκλίνης από αυξανόμενη μεταγραφή γονιδίων κυκλινών

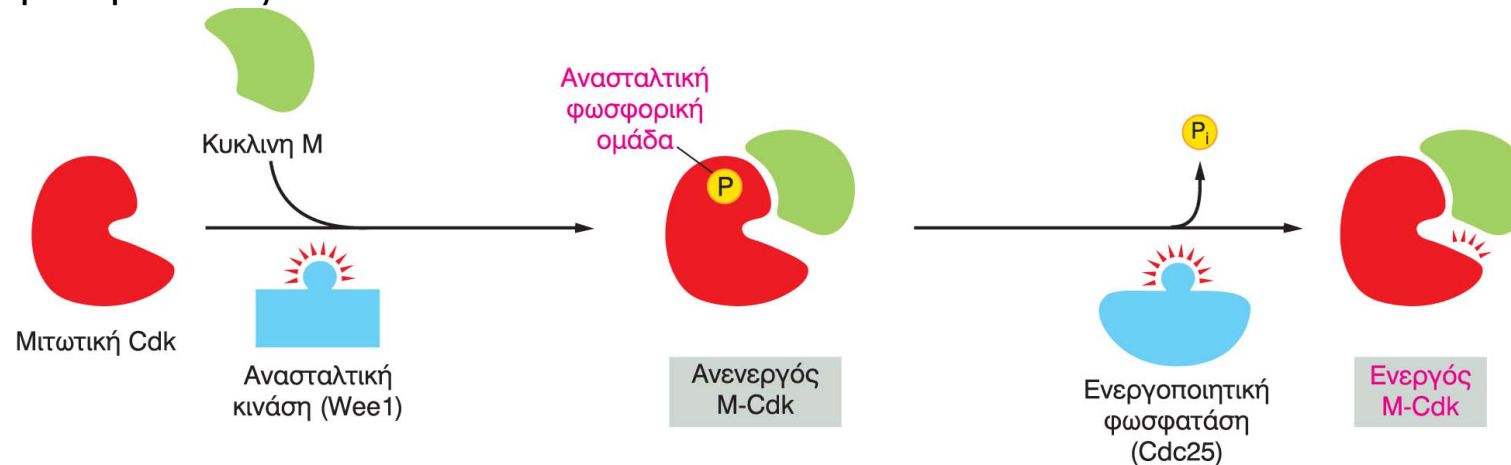


Επιπέδων από ουβικουΐτινίωση και καταστροφή στο πρωτεάσωμα

Ρύθμιση συμπλόκων κινάσης-κυκλίνης: ενεργοποιητική αποφωσφορυλίωση

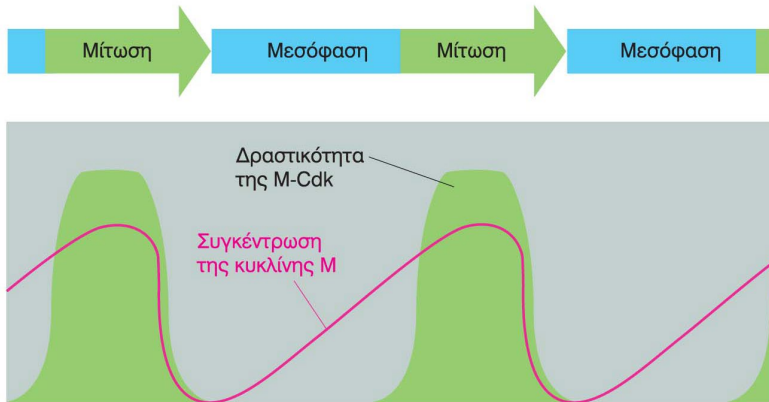


Η δραστηριότητα των Cdks παρεμποδίζεται κι από ανασταλτικές φωσφορυλιώσεις και χρειάζονται ενεργοποιητικές αποφωσφορυλιώσεις από φωσφατάσες



Εικόνα 18-10. Η ενεργοποίηση της M-Cdk μέσω της απομάκρυνσης ανασταλτικών φωσφορικών ομάδων. Όταν σχηματιστεί το σύμπλοκο Cd-κυκλίνης M, φωσφορυλιώνεται σε δύο γειτονικές θέσεις μέσω μιας ανασταλτικής πρωτεϊνικής κινάσης που καλείται Wee1. (Για λόγους απλούστευσης εικονίζεται μόνο μια ανασταλτική φωσφορική ομάδα). Αυτή η τροποποίηση διατηρεί την M-Cdk σε ανενεργό κατάσταση μέχρι ν' απομακρυνθούν οι φωσφορικές ομάδες μέσω μιας ενεργοποιητικής πρωτεϊνικής φωσφατάσης που καλείται Cdc25. Δεν είναι σαφές πώς ελέγχεται το βήμα που πυροδοτεί την φωσφατάση Cdc25.

Ρύθμιση συμπλόκων κινάσης-κυκλίνης: ανασταλτικές πρωτεΐνες CKIs

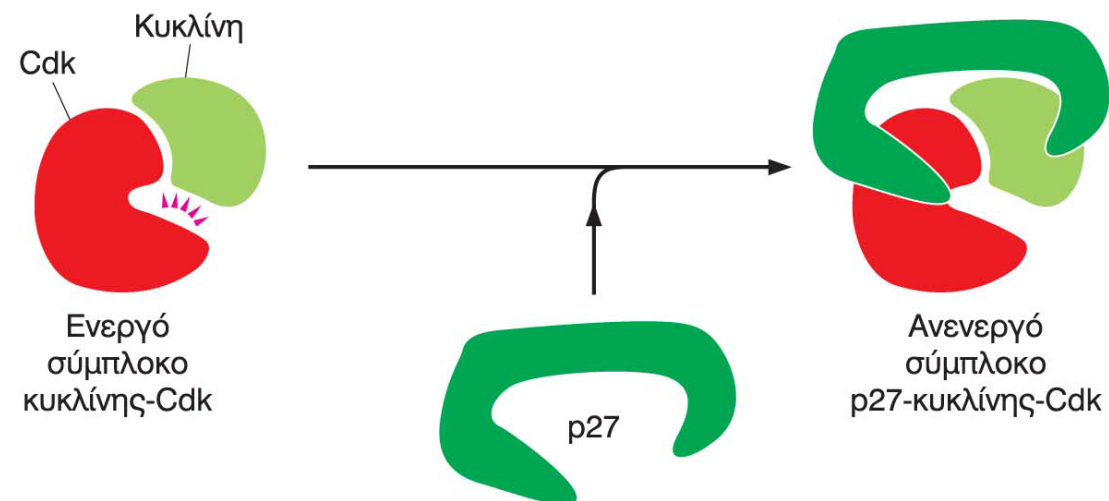


Μικρές πρωτεΐνες που δεσμεύονται πάνω σε σύμπλοκο Κινάσης-κυκλίνης και το αδρανοποιούν (**CKIs: Cyclin-dependent kinase inhibitor proteins**)

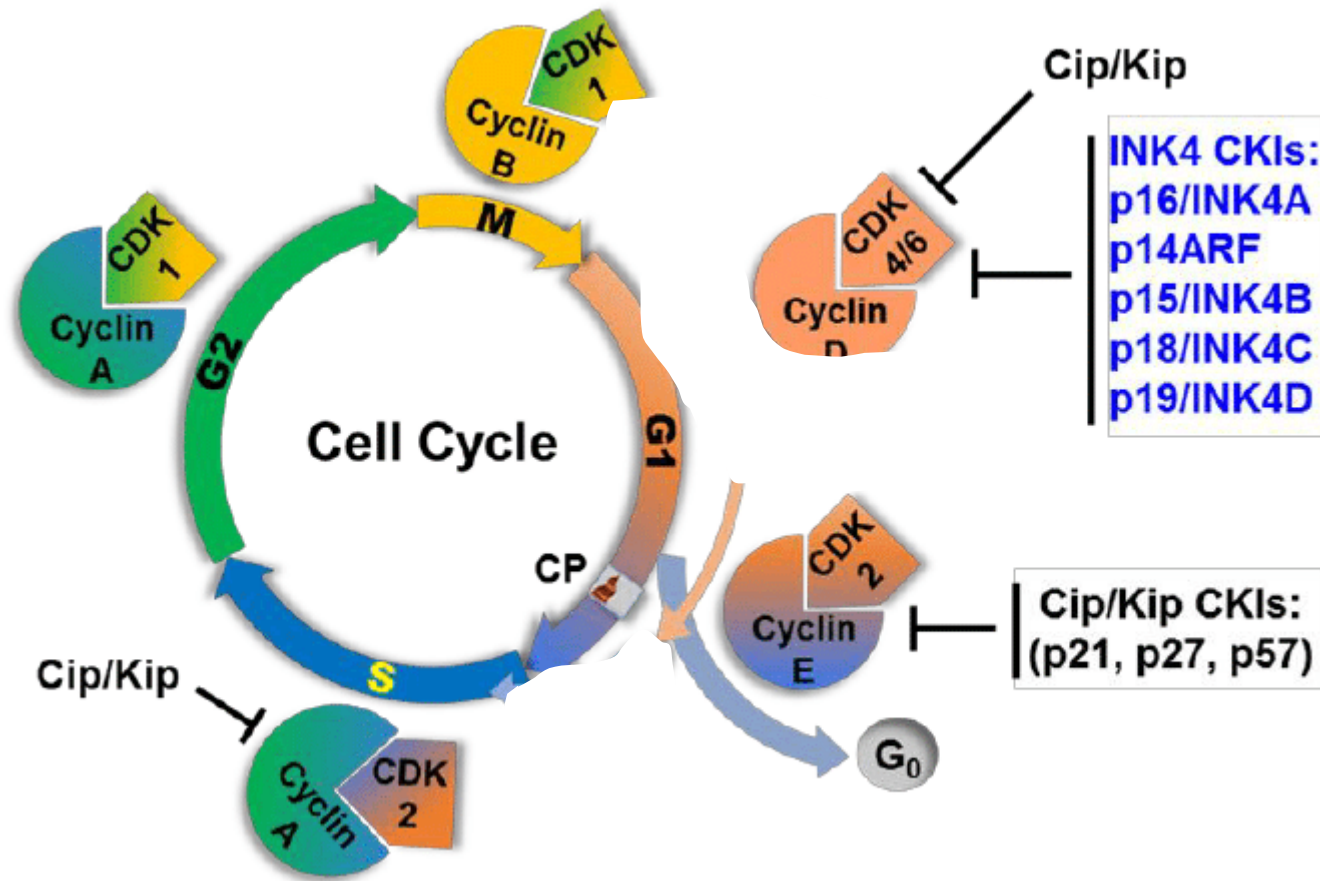
p21
p16
p27

Η δραστηριότητα των Cdk's παρεμποδίζεται κι από ανασταλτικές πρωτεΐνες

Εικόνα 18-11. Η δραστηριότητα μιας Cdk παρεμποδίζεται από την πρόσδεση ενός αναστολέα Cdk. Σε αυτήν την περίπτωση, η ανασταλτική πρωτεΐνη (καλείται p21) δεσμεύεται σ' ένα ενεργοποιημένο σύμπλοκο κυκλίνης-Cdk. Η πρόσδεσή της δεν επιτρέπει στην Cdk να φωσφορυλιώσει τις πρωτεΐνες-στόχους που απαιτούνται για την πρόοδο μέσω της G₁ στη φάση S.



Ρύθμιση συμπλόκων κινάσης-κυκλίνης: ανασταλτικές πρωτεΐνες CKIs



Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDKs)

Η ενεργότητα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών **μεταβάλλεται περιοδικά** κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και καθορίζει τις φάσεις του

Η ενεργότητά τους ρυθμίζεται από

- παρουσία-απουσία κυκλίνης (παρουσία ενεργοποιεί)**
- απενεργοποιητικές φωσφορυλιώσεις (ενεργοποιητική αποφωσφορυλίωση)**
- αναστολείς κινασών (CKIs)**
- Αλλά και ενεργοποιητικές φωσφορυλιώσεις!**

Μηχανισμοί ελέγχου κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs)

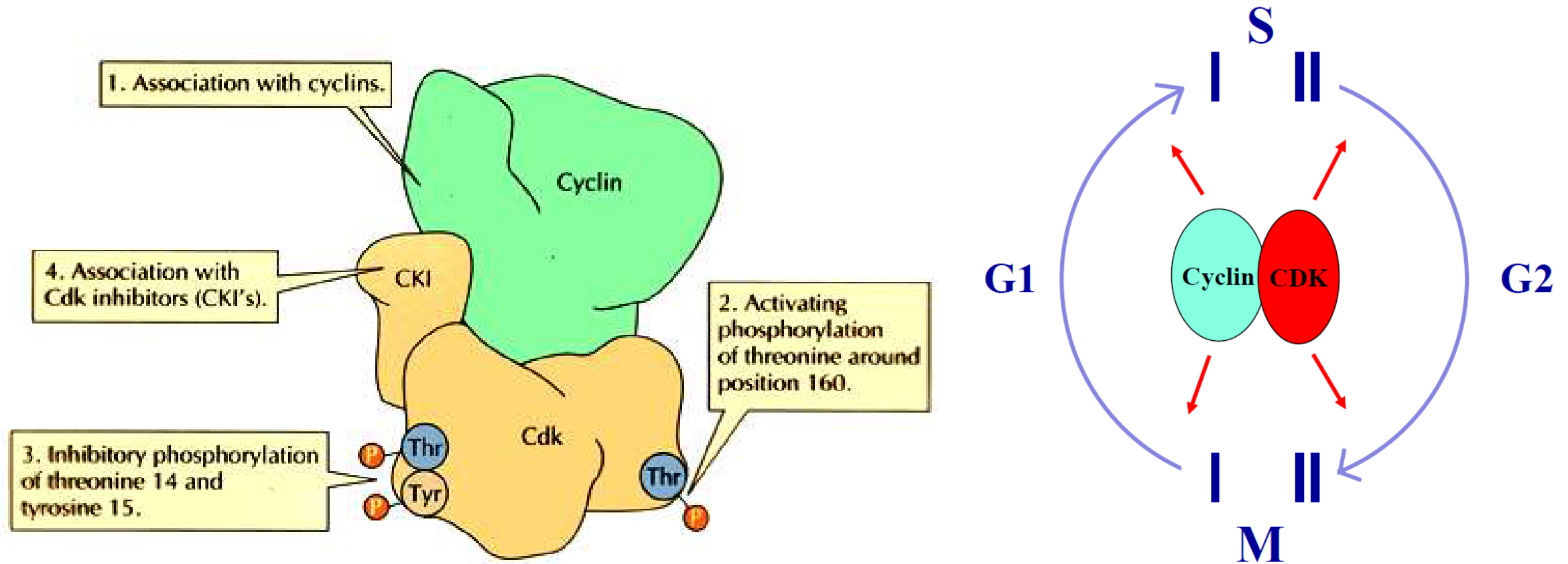
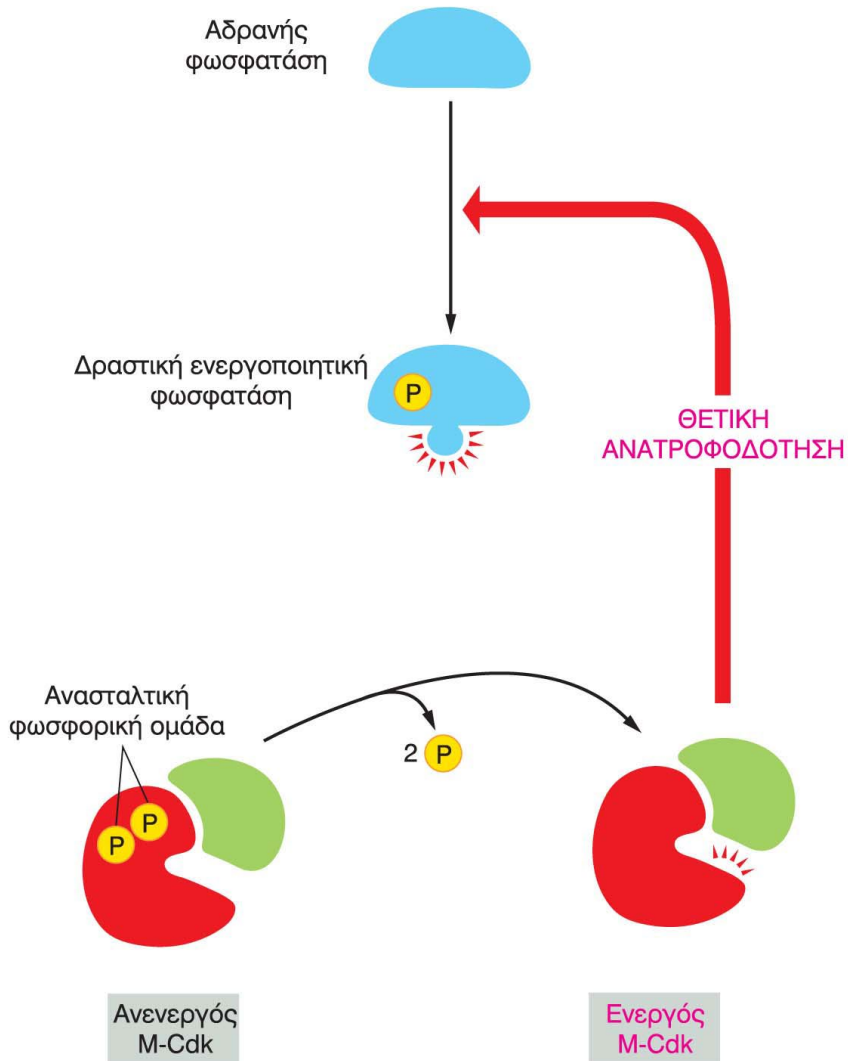


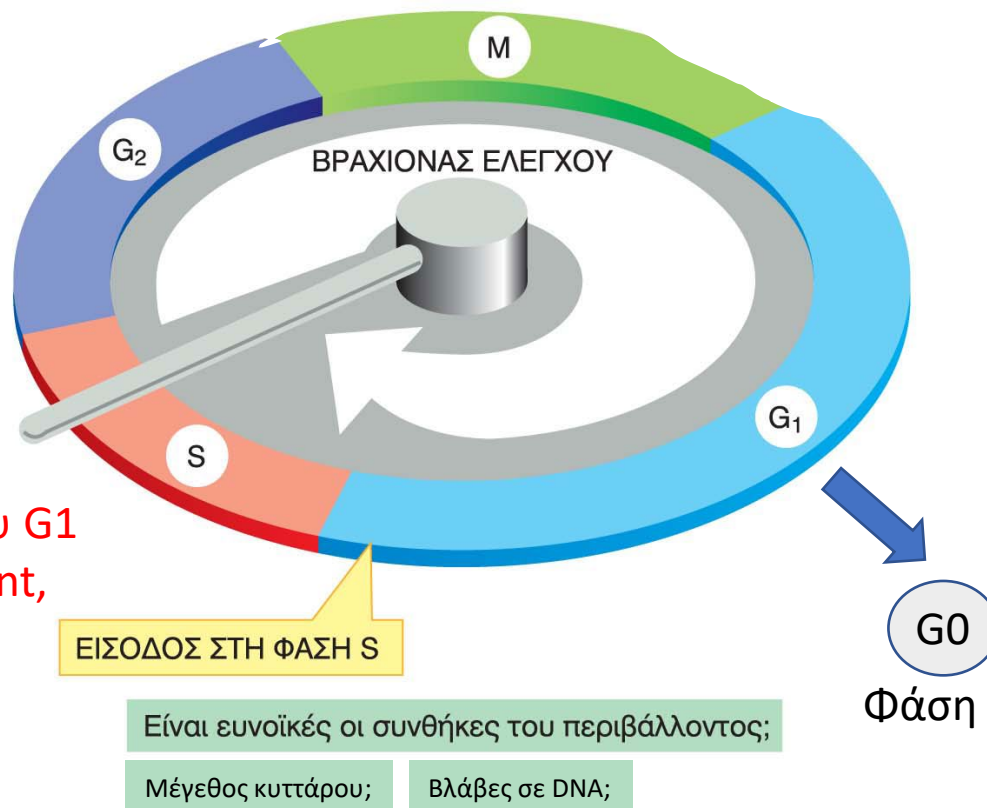
Figure 14.18 Mechanisms of Cdk Regulation

Ενεργοποίηση CDKs με Θετική ανατροφοδότηση



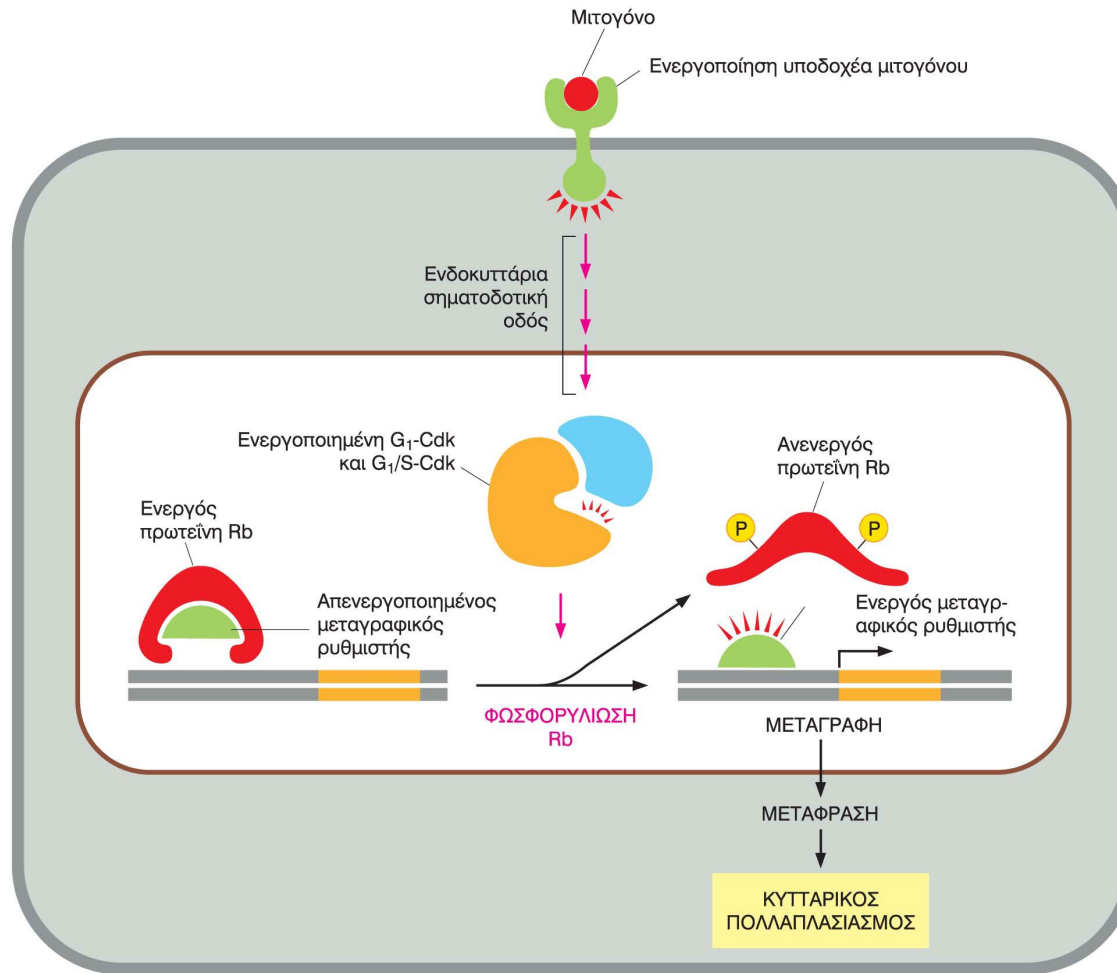
Εικόνα 18-17. Η ενεργοποιημένη M-Cdk ενεργοποιεί έμμεσα περισσότερη M-Cdk. Μόλις ενεργοποιηθεί, η M-Cdk φωσφορυλιώνει και συνεπώς ενεργοποιεί περισσότερα μόρια της ενεργοποιού φωσφατάσης (Cdc25), η οποία μπορεί πλέον να ενεργοποιήσει περισσότερα σύμπλοκα M-Cdk αφαιρώντας τις ανασταλτικές φωσφορικές ομάδες από τη Cd κινάση.

Έλεγχος του κυτταρικού κύκλου



Εικόνα 18-3. Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου. Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου απεικονίζεται σαν βραχίονας ελέγχου που περιστρέφεται κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού και πυροδοτεί βασικές διεργασίες όταν φτάνει σε συγκεκριμένα σημεία της περιφέρειας. Αυτές οι διεργασίες περιλαμβάνουν την αντιγραφή του DNA κατά τη φάση S και το διαχωρισμό των διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση. Το σύστημα ελέγχου μπορεί να σταματήσει προσωρινά τον κύκλο σε ειδικά σημεία μετάβασης (φάση G₁, G₂ και M) αν οι εξωκυττάρια ή ενδοκυττάρια συνθήκες είναι ευνοϊκές.

Μιτογόνα διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλ/μό



Περιπτώσεις ελέγχου του κυτταρικού κύκλου λόγω συνθηκών του περιβάλλοντος

Ρετινοβλάστωμα



Σπάνιος οφθαλμικός όγκος στα παιδιά (1:20,000)

Μεταλλαγή στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο **Rb**

Εικόνα 18-14. Τα μιτογόνα διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αναστέλλοντας, μεταξύ άλλων, την πρωτεΐνη Rb. Όταν δεν υπάρχουν μιτογόνα, η αποφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη Rb διατηρεί ειδικούς μεταγραφικούς ρυθμιστές σε ανενεργό κατάσταση. Αυτοί οι μεταγραφικοί ρυθμιστές είναι απαραίτητοι για τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα μιτογόνα προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας κι ενεργοποιούν ενδοκυττάριας σηματοδοτικές οδούς που οδηγούν στη δημιουργία κι ενεργοποίηση των συμπλόκων G₁-Cdk και G₁/S-Cdk. Τα σύμπλοκα αυτά φωσφορυλιώνουν και απενεργοποιούν την πρωτεΐνη Rb. Έτσι, οι μεταγραφικοί ρυθμιστές είναι πλέον ελεύθεροι να ενεργοποιήσουν τη μεταγραφή γονιδίων που απαιτούνται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Έλεγχος του κυτταρικού κύκλου

Τα συστήματα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου εξασφαλίζουν

- **Εναλλαγή φάσεων κυτταρικού κύκλου**

ολοκλήρωση S πριν την M

πάντα M μετά από S

- **Διακοπή κυτταρικού κύκλου**

για την επιβίωση του κυττάρου (βλάβες σε DNA, έλλειψη θρεπτικών)

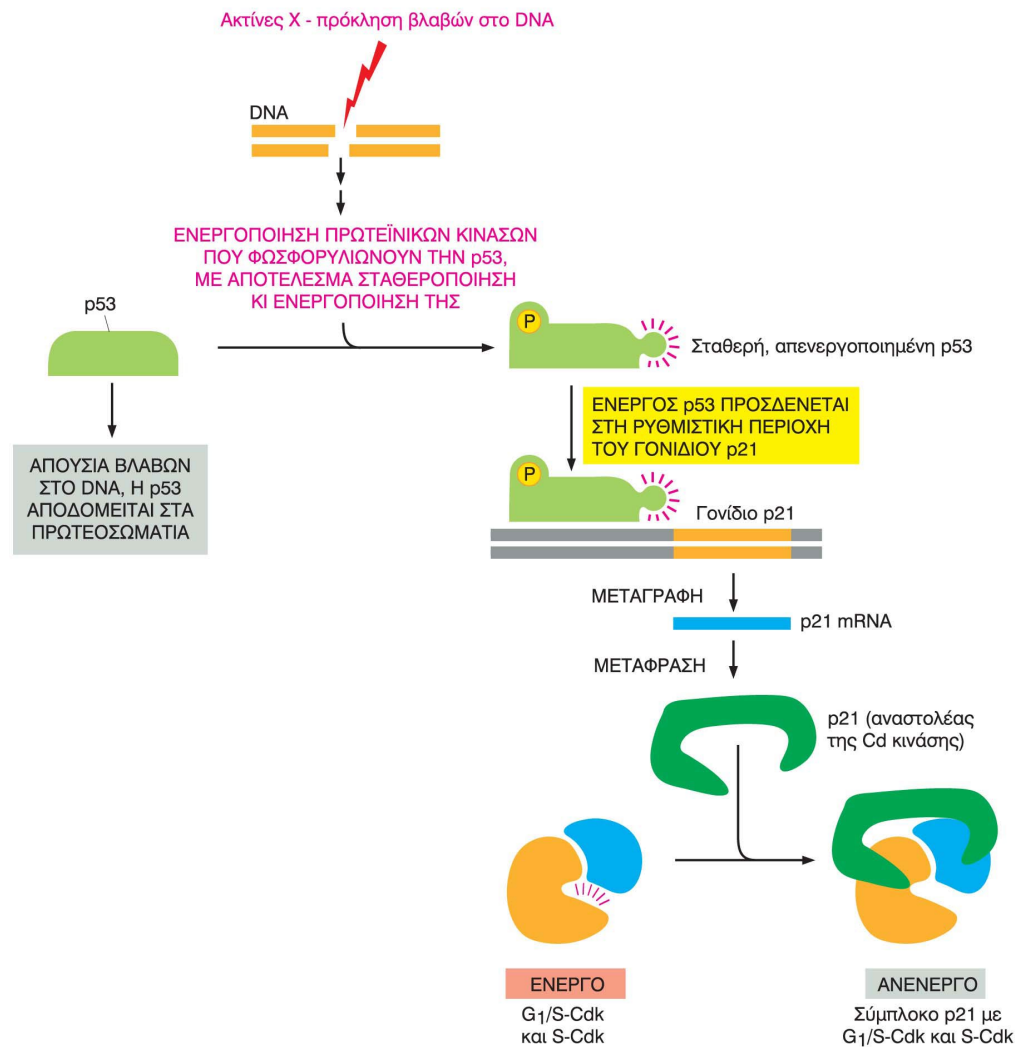
για την επιβίωση του οργανισμού (έλλειψη μιτογόνων (αυξητικών παραγόντων), επαφή με γειτονικά κύτταρα, διαφοροποίηση - γήρανση)

- **Απορρύθμιση ελέγχου**

Κυτταρικός θάνατος

Ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός=καρκίνος

Βλάβες στο DNA σταματούν τον κυτταρικό κύκλο



Εικόνα 18-15. Η βλάβη του DNA σταματά τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G₁. Όταν το DNA υποστεί βλάβη, ειδικές πρωτεϊνικές κινάσες απαντούν ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη p53 και παράλληλα αναστέλλοντας την ταχεία αποδόμησή της. Η ενεργός p53 συσσωρεύεται και διεγείρει τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p21, έναν αναστολέα της Cd κινάσης. Η p21 προσδένεται στα σύμπλοκα G₁/S-Cdk και S-Cdk και τ' απενεργοποιεί. Έτσι, ο κυτταρικός κύκλος σταματά στη φάση G₁.

Βλάβες στο DNA σταματούν τον κυτταρικό κύκλο

- Βλάβη στο DNA οδηγεί σε ενεργοποίηση ενός μεταγραφικού παράγοντα καλούμενου p53
- Ο p53 μεταγράφει το γονίδιο του p21, του αναστολέα των CDK κινασών
- Ο p21 αναστέλει τη CDK
- Ο κυτταρικός κύκλος σταματάει έως ότου επιτευχθεί επιδιόρθωση της βλάβης

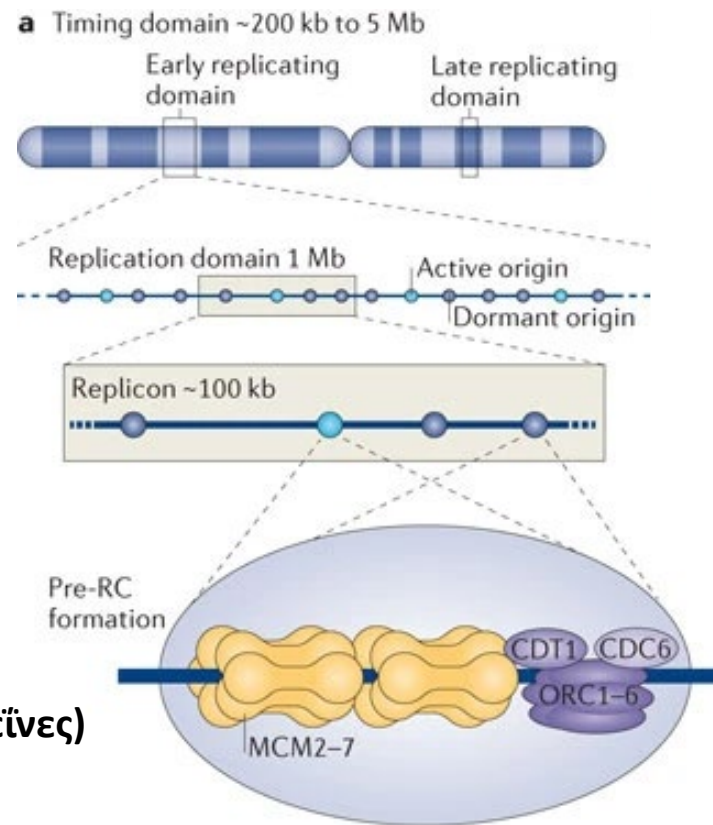
Έναρξη αντιγραφής του DNA και οργάνωση χρωμοσωμάτων

Περιοχές
Χρονισμού

Περιοχές
αντιγραφής

Ρεπλικόνια

Προ-αντιγραφικό
σύμπλοκο
(έναρκτήριες πρωτεΐνες)



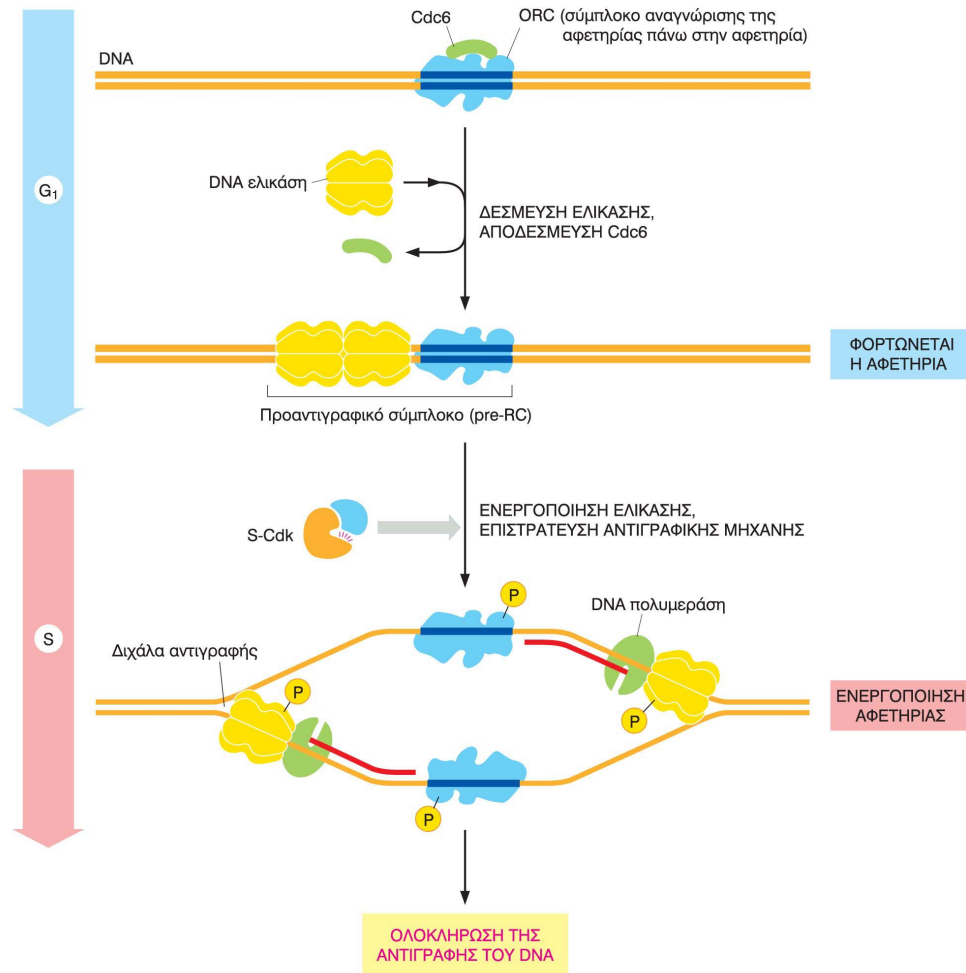
Active=ενεργός
Dormant=αδρανής

Ρεπλικόνιο: το σύνολο της περιοχής του DNA που αντιγράφεται υπό τον έλεγχο μιας περιοχής έναρξης)

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Οι περιοχές χρονισμού (timing domains) αντιστοιχούν σε μεγάλες χρωμοσωμικές περιοχές που αντιγράφονται σε παρόμοιες χρονικές στιγμές, νωρίς ή αργά στη φάση S. Κάθε περιοχή χρονισμού μπορεί να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες περιοχές αντιγραφής, οι οποίες με τη σειρά τους αποτελούνται από 5 έως 10 γειτονικά **ρεπλικόνια** που πυροδοτούνται ταυτόχρονα. Ένα **ρεπλικόνιο** αντιστοιχεί στο τμήμα του DNA που αντιγράφεται αμφίδρομα από μία θέση έναρξης της αντιγραφής με τις κοντινές αδρανείς θέσεις να αντιγράφονται παθητικά.

Έναρξη της αντιγραφής και παρεμπόδιση επανέναρξης



Εικόνα 18-16. Η έναρξη της αντιγραφής του DNA πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Κατά τη διάρκεια της G₁, η Cdc6 προσδένεται στο ORC και αυτές οι δύο πρωτεΐνες φορτώνουν ένα ζεύγος DNA ελικάσων για τη δημιουργία του προαντιγραφικού συμπλόκου. Στην αρχή της φάσης S, η S-Cdk πυροδοτεί την ενεργοποίηση αυτής της αφετηρίας αντιγραφής καθοδηγώντας τη συναρμολόγηση της DNA πολυμεράσης (πράσινο) και άλλων πρωτεϊνών (δεν εικονίζονται) που προκαλούν την έναρξη της σύνθεσης DNA στη διχάλα αντιγραφής (βλ. Κεφάλαιο 6). Επίσης, η S-Cdk παρεμποδίζει την επαναντιγραφή βοηθώντας στη φωσφορυλίωση της Cdc6, η οποία σηματοδοτεί την πρωτεΐνη προς αποδόμηση (δεν εικονίζεται).

Η αντιγραφή ξεκινάει από πολλαπλές αφετηρίες κατά τη Φάση S

Κάθε περιοχή του γονιδιώματος πρέπει να αντιγραφεί μία και μόνο μία φορά ανά κυτταρικό κύκλο

Οι CDKs ρυθμίζουν το σχηματισμό και την ενεργοποίηση συμπλόκων πρωτεϊνών στις αφετηρίες της αντιγραφής

Μόνο κατά την G₁, που οι CDKs είναι απενεργοποιημένες ο παράγοντας Cdc6 συνδέεται με τις αφετηρίες και φορτώνει την ελικάση της αντιγραφής (αδειοδότηση της αντιγραφής)

Ενεργοποίηση των S-CDK στην αρχή της φάσης S οδηγεί σε

- Ενεργοποίηση της αντιγραφής
- Καταστροφή του παράγοντα Cdc6

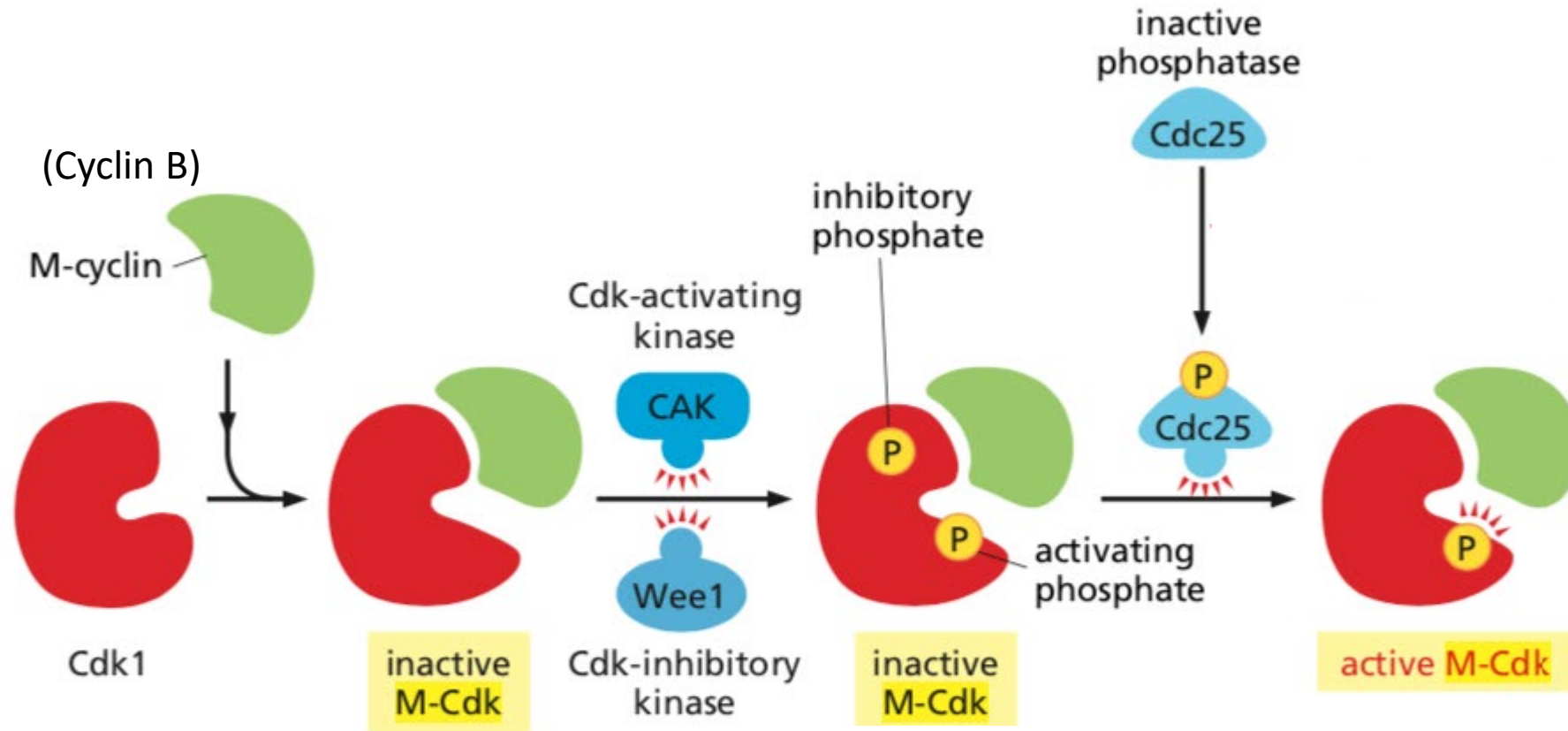
Οι αφετηρίες παραμένουν απενεργοποιημένες μέχρι να καταστραφούν οι CDKs κατά το τέλος της μίτωσης και να προσδεθεί εκ νέου ο παράγοντας Cdc6 στις αφετηρίες

Διαδικασία διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων

Απαιτείται μηχανισμός που να εξασφαλίζει:

- 1) Συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων
- 2) Μετακίνηση των χρωμοσωμάτων
- 3) Ισομερή κατανομή χρωματίδων σε θυγατρικά κύτταρα

Η M-Cdk εισάγει το κύτταρο στη φάση M



Στάδια μίτωσης

ΠΡΟΦΑΣΗ

Συμπύκνωση χρωμοσωμάτων

Μιτωτική άτρακτος συναρμολογείται εκτός πυρήνα

ΠΡΟ-ΜΕΤΑΦΑΣΗ

Αποδόμηση πυρηνικού περιβλήματος

Πρόσδεση μικροσωληνίσκων ατράκτου σε κεντρομερίδιο χρωμοσωμάτων (κινητοχώρος)

ΜΕΤΑΦΑΣΗ

Τοποθέτηση χρωμοσωμάτων σε ισημερινό ατράκτου

ΑΝΑΦΑΣΗ

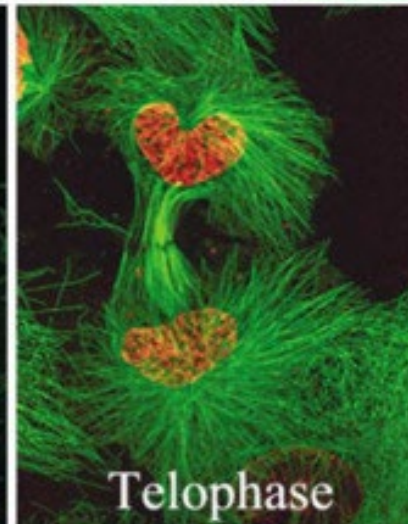
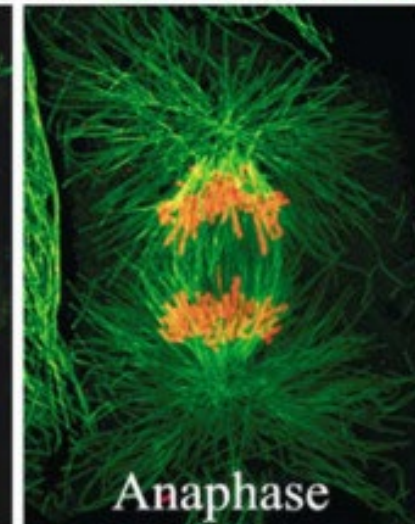
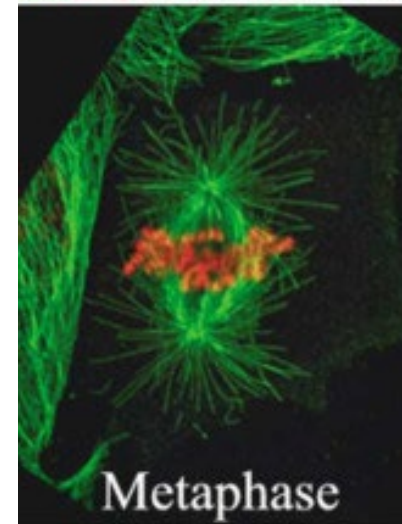
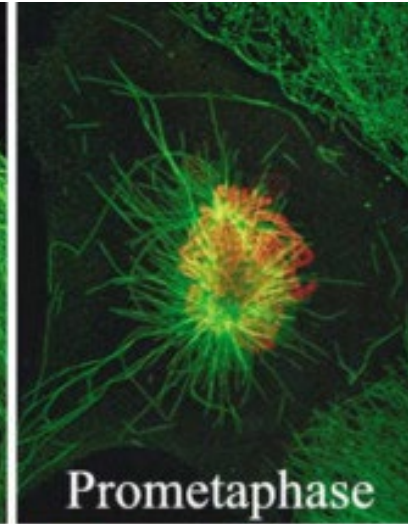
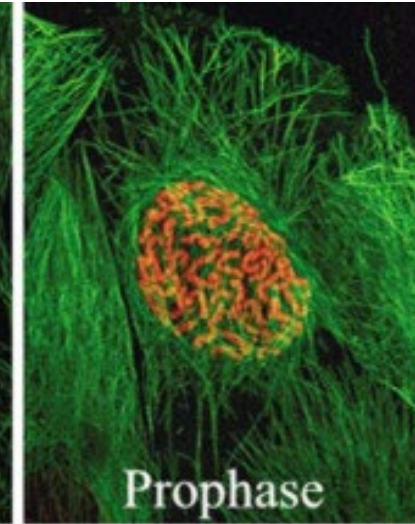
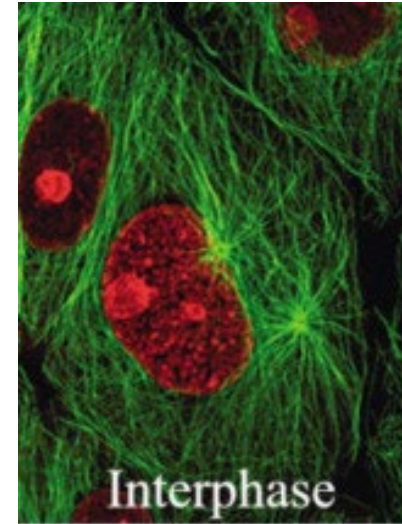
Διαχωρισμός αδελφών χρωματίδων

Μετακίνηση χρωμοσωμάτων προς πόλους (ανάφαση Α, Β)

ΤΕΛΟΦΑΣΗ

Επανεμφάνιση πυρηνικού περιβλήματος

Σχηματισμός θυγατρικών πυρήνων



Μιτωτικά χρωμοσώματα

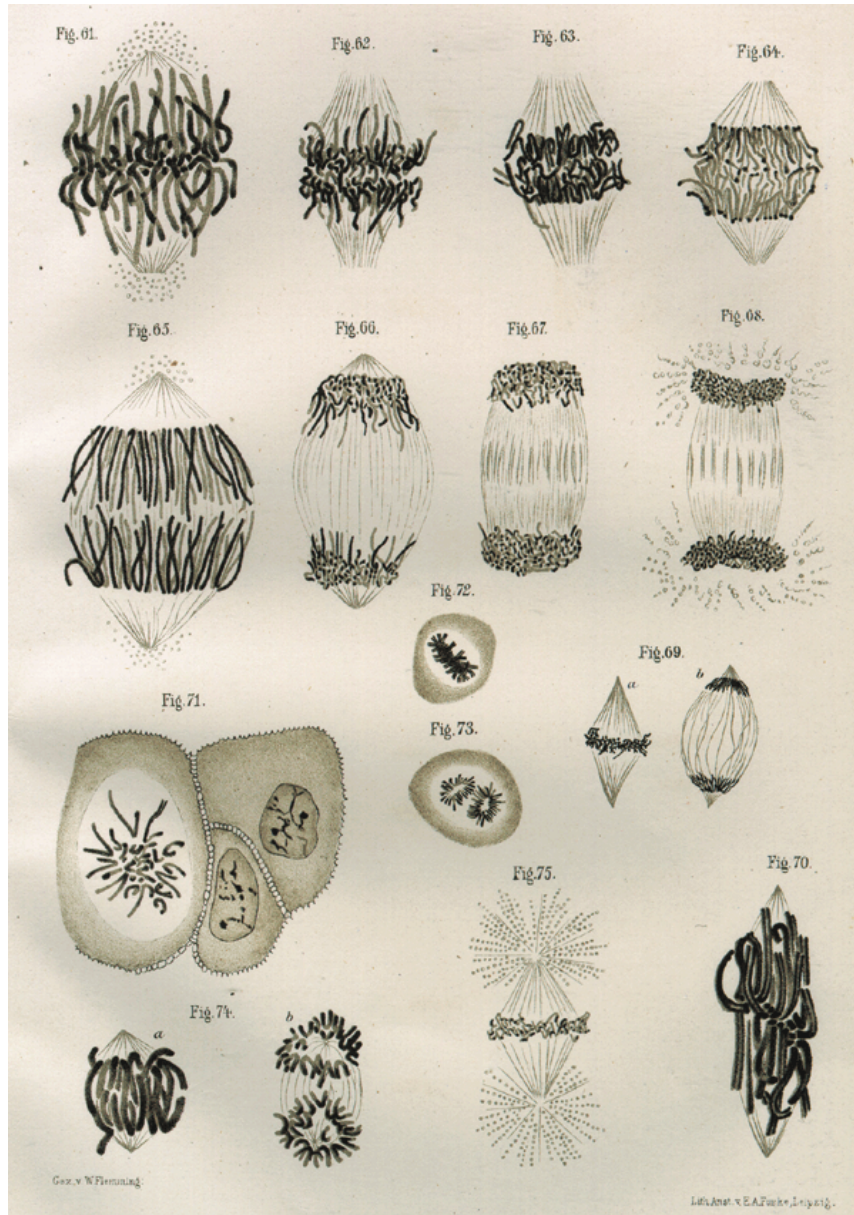
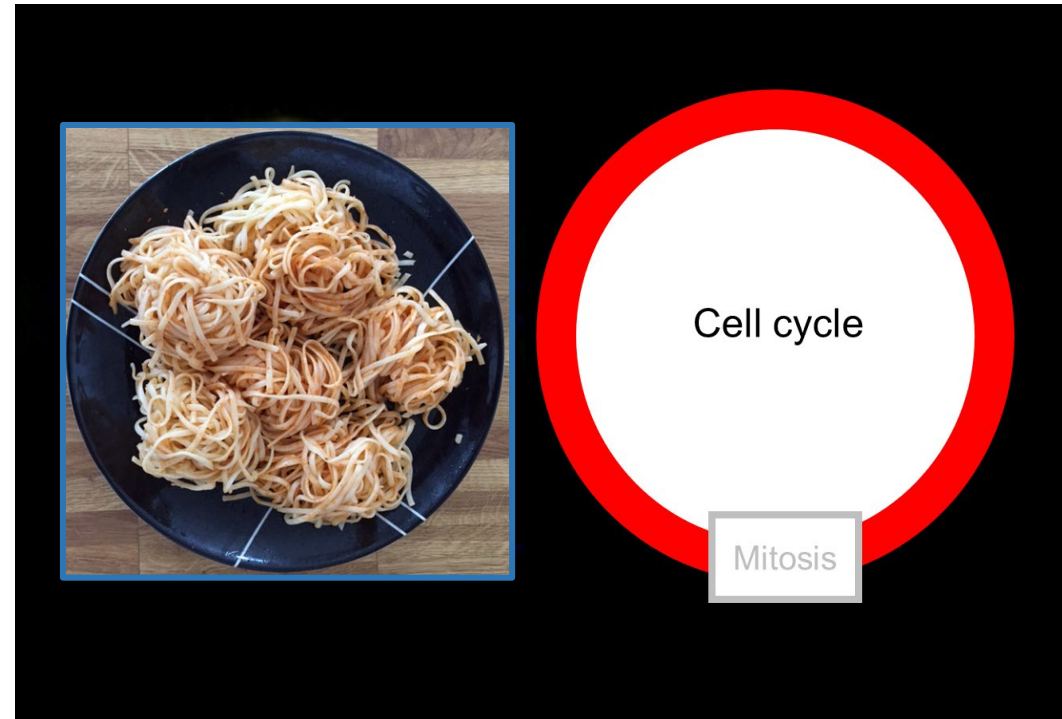
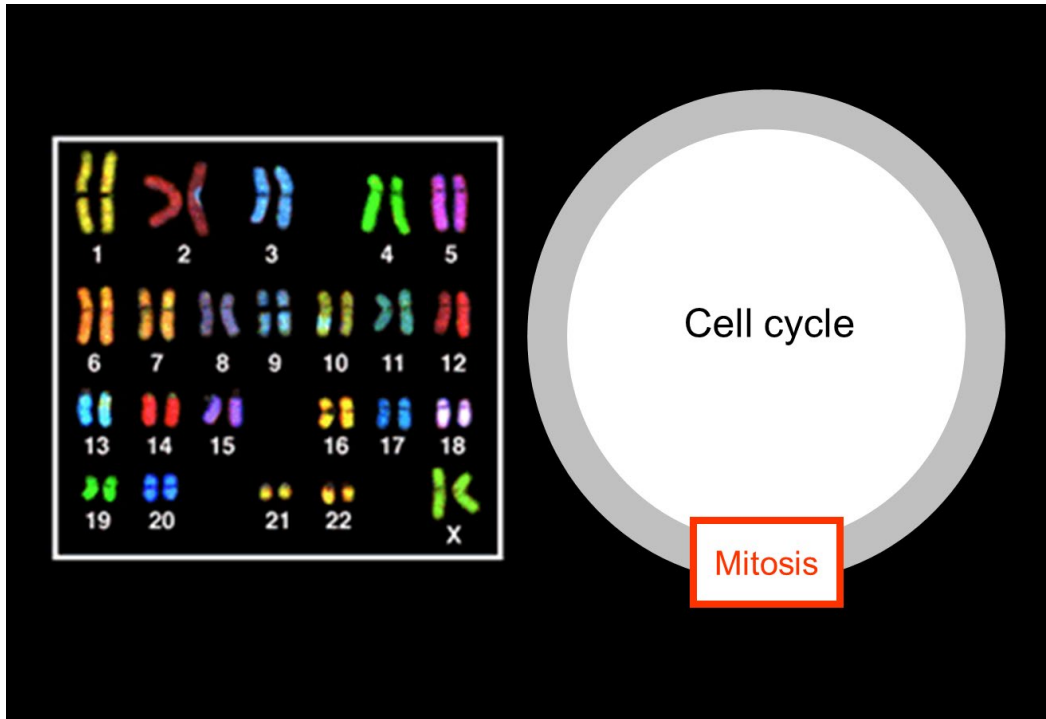


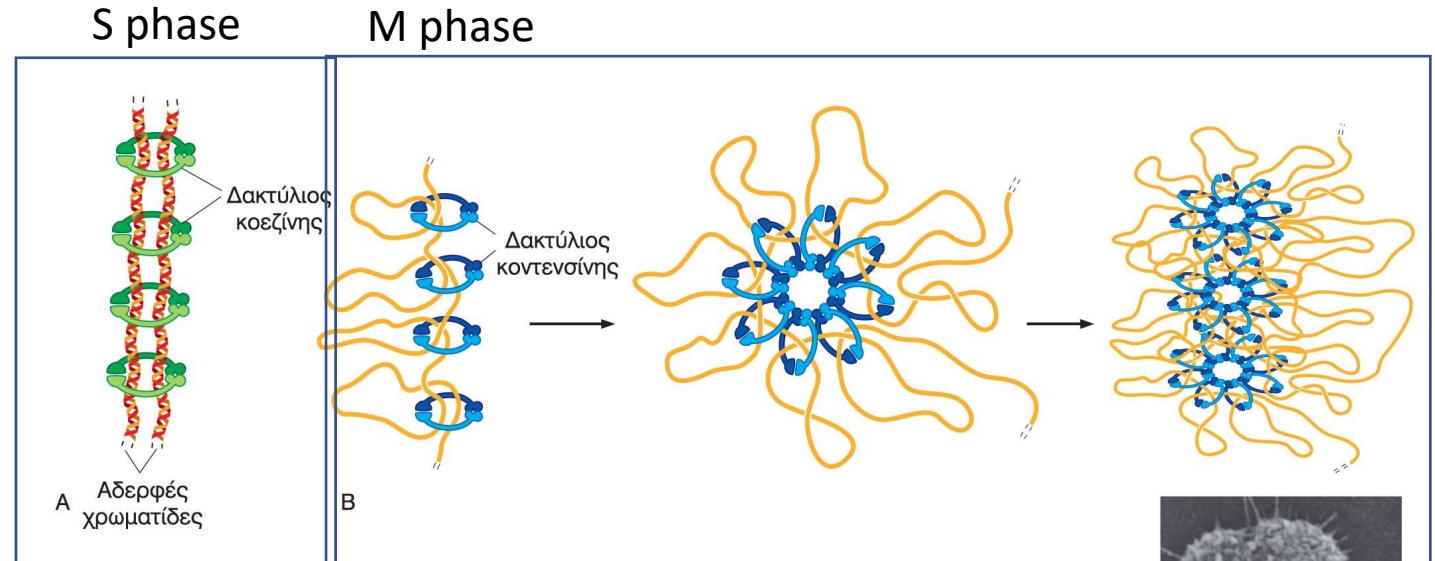
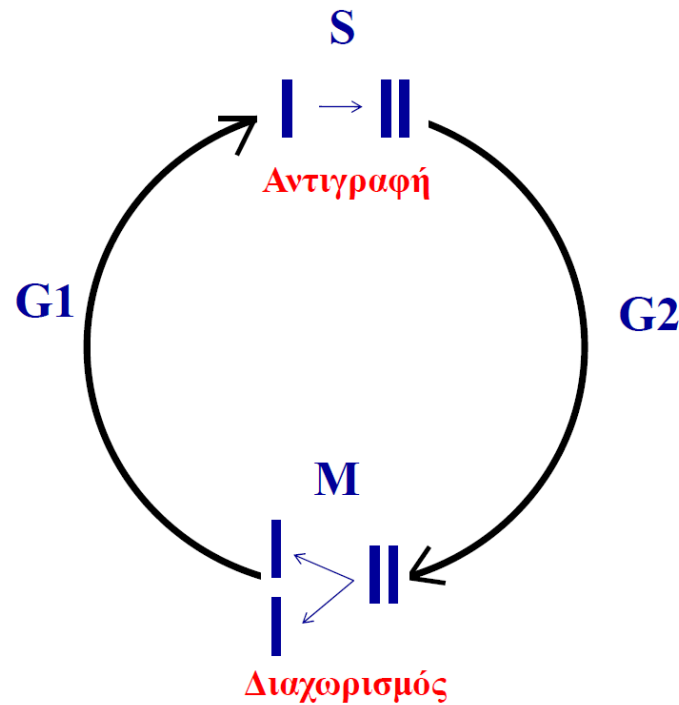
Figure 1: Drawing of chromosomes during mitosis by Walther Flemming, circa 1880

This illustration is one of more than one hundred drawings from Flemming's "*Cell Substance, Nucleus, and Cell Division*." Flemming repeatedly observed the different forms of chromosomes leading up to and during cytokinesis, the ultimate division of one cell into two during the last stage of mitosis.

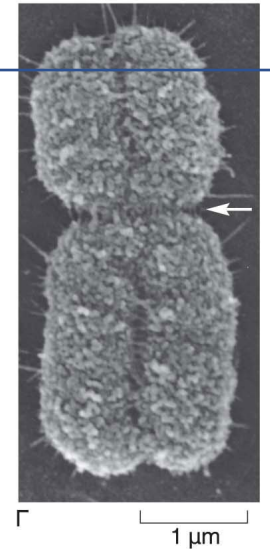
Χρωμοσώματα στη μίτωση / μεσόφαση



Διαμόρφωση διπλασιασμένων χρωσωμάτων για διαχωρισμό

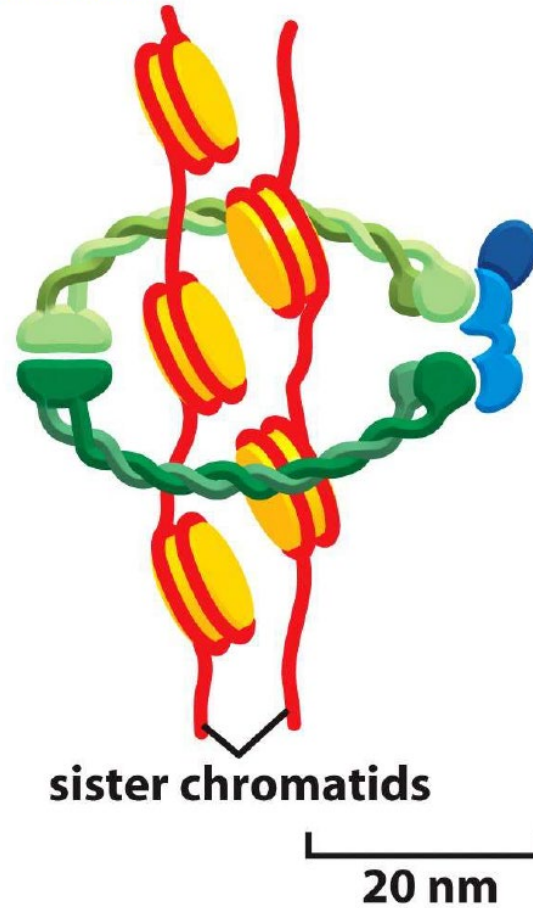


Εικόνα 18-18. Οι κοεζίνες και οι κοντενσίνες βοηθούν στη διαμόρφωση των διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων για διαχωρισμό. (Α) Οι **κοεζίνες** συγκρατούν τις δύο γειτονικές αδερφές χρωματίδες κάθε διπλασιασμένου χρωμοσώματος. Θεωρείται ότι σχηματίζουν μεγάλους πρωτεϊνικούς δακτύλιους που περιβάλλουν τις αδερφές χρωματίδες και τις συγκρατούν μεταξύ τους. Αυτοί οι δακτύλιοι διασπώνται στο τέλος της μίτωσης. (Β) Οι **κοντενσίνες** περιελίσσουν κάθε αδερφή χρωματίδα (με άλλα λόγια, κάθε δίκλωνη έλικα DNA) σε μικρότερες, συμπαγέστερες δομές, διευκολύνοντας το διαχωρισμό τους κατά τη μίτωση. (Γ) Στην ηλεκτρονιομικρογραφία σάρωσης φαίνεται ένα συμπαγνυμένο ανθρώπινο μιτωτικό χρωμόσωμα, το οποίο αποτελείται από δύο αδερφές χρωματίδες που συνενώνονται σε όλο το μήκος τους. Η περισφιγμένη περιοχή (βέλος) είναι η περιοχή του **κεντρομεριδίου**. Μέσω αυτής, η κάθε χρωματίδα θα προσκολληθεί στη μιτωτική άτρακτο που θα διαχωρίσει τις αδερφές χρωματίδες προς το τέλος της μίτωσης. (Γ, Με την άδεια του Terry D. Allen).



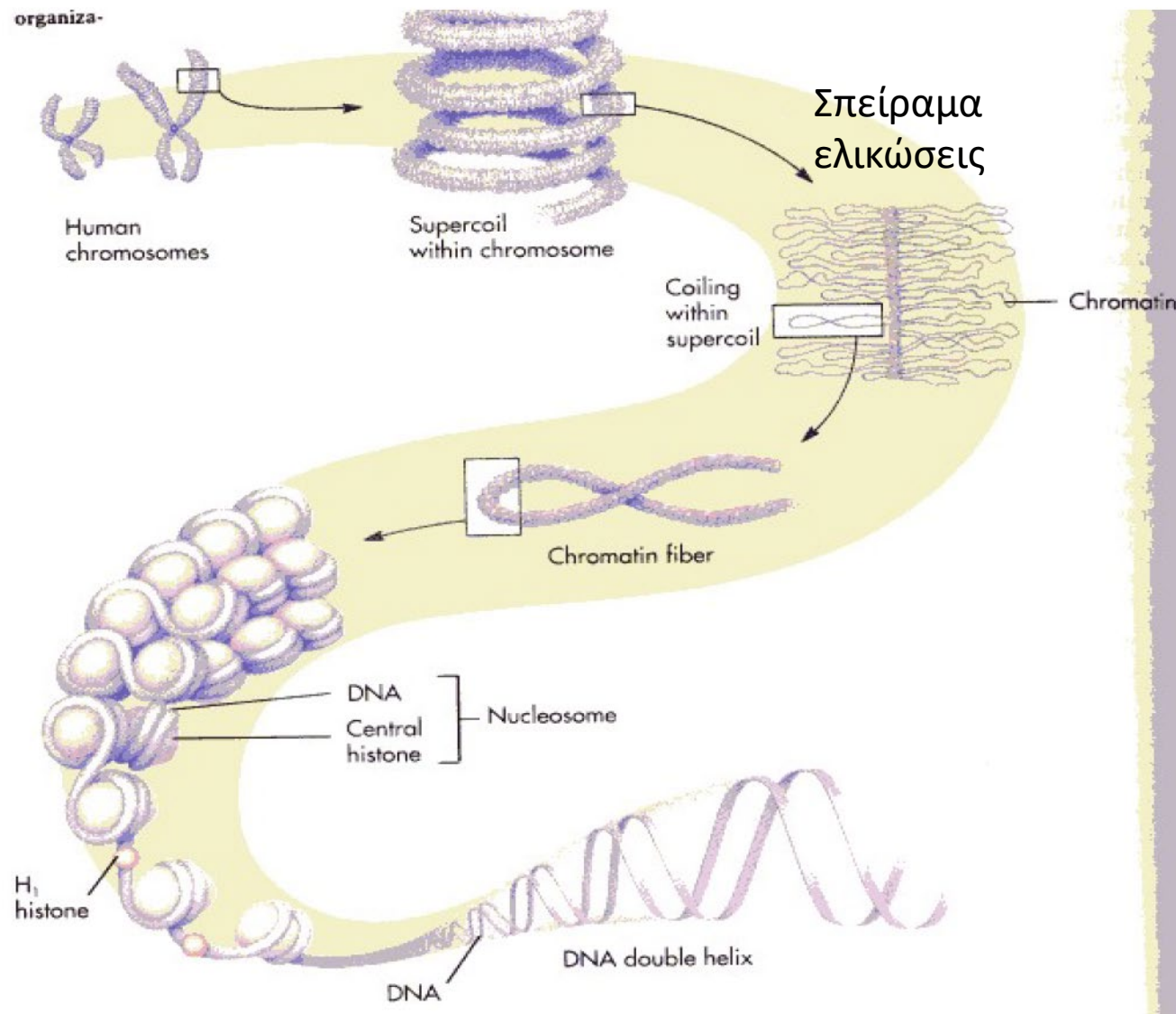
Οι κοεζίνες – cohesins συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες κατά την S/G2

Cohesins



(2 αδελφές χρωματίδες)

Γεγονότα που χρειάζονται για τη συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων κατά την M



Φωσφορυλίωση ιστονών (H1, H3Ser10)

Condensins= συμπυκνωτίνες

Οι condensins προκαλούν τη συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων κατά την Μ

Condensins

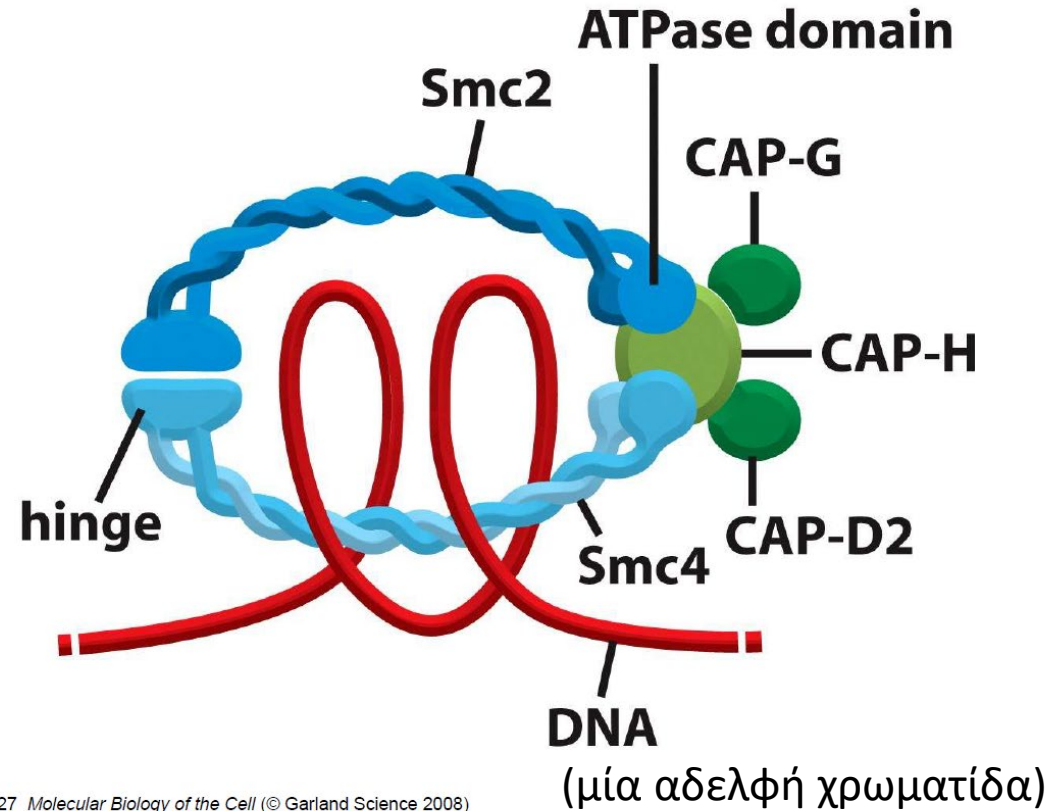
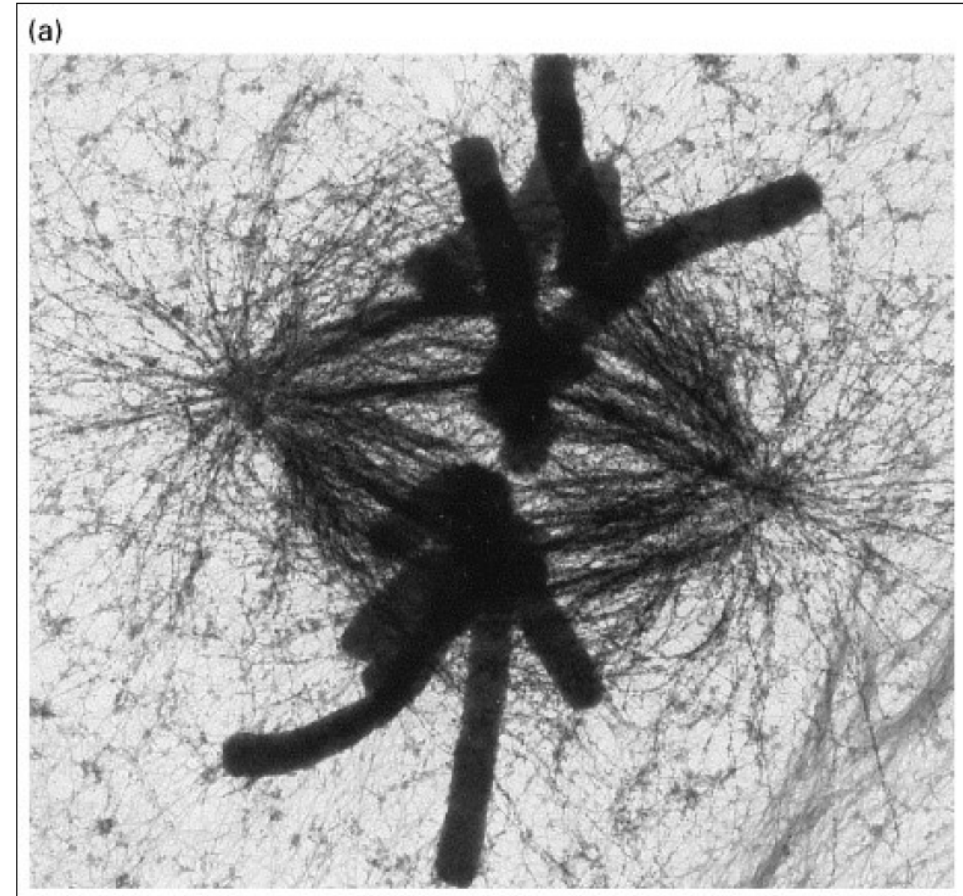


Figure 17-27 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Μηχανικές διεργασίες κυτταροσκελετού κατά την Μ φάση

Μιτωτική άτρακτος (Mitotic spindle): διεκπεραιώνει τη διαίρεση του πυρήνα (μίτωση)

Μικροσωληνίσκοι

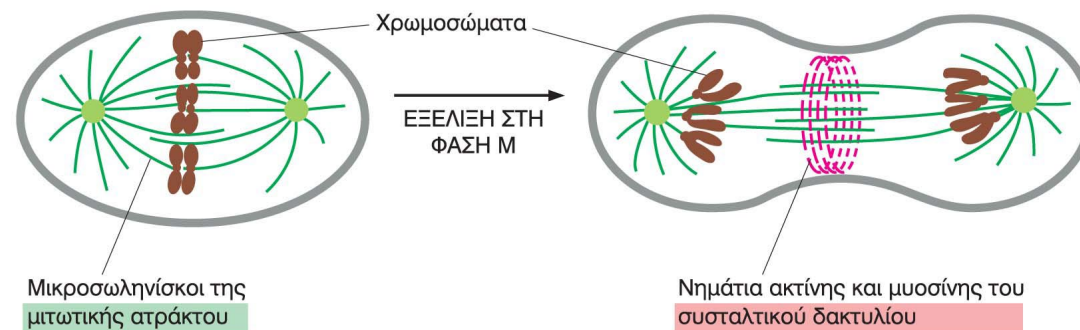
Πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με μικροσωληνίσκους

Κινητήριες πρωτεΐνες

Συσταλτικός δακτύλιος (contractile ring) διαίρεση κυτταροπλάσματος (κυτταροκίνηση, cytokinesis)

Νημάτια ακτίνης

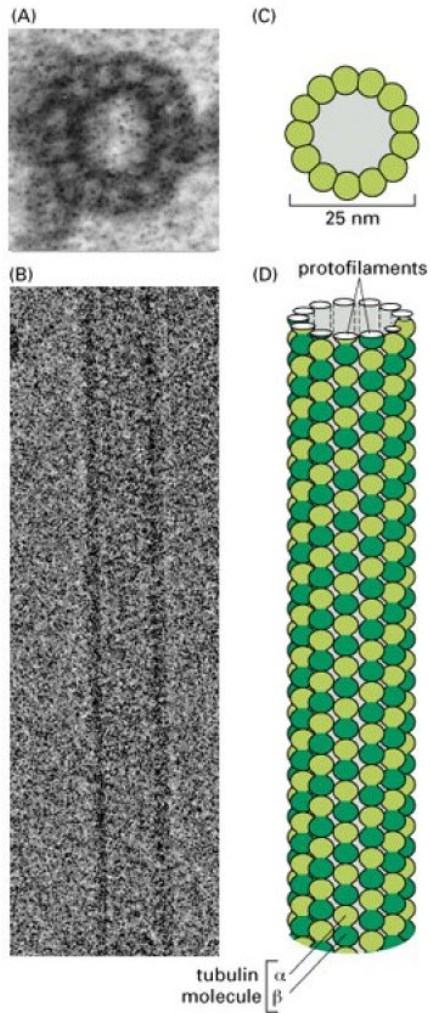
Νημάτια μυοσίνης



Εικόνα 18-19. Δύο παροδικές δομές του κυτταροσκελετού που συμμετέχουν στη φάση Μ στα ζωικά κύτταρα. Πρώτα συναρμολογείται η μιτωτική άτρακτος για το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κι έπειτα ο συσταλτικός δακτύλιος για τη διαίρεση

του κυττάρου στα δύο. Η μιτωτική άτρακτος βασίζεται σε μικροσωληνίσκους, ενώ ο συσταλτικός δακτύλιος σε νημάτια ακτίνης και μυοσίνης. Όπως θα δούμε στη συνέχεια, τα φυτικά κύτταρα διαιρούν το κυτταρόπλασμά τους με πολύ διαφορετικό μηχανισμό.

Η πυρηνική άτρακτος αποτελείται από μικροσωληνίσκους

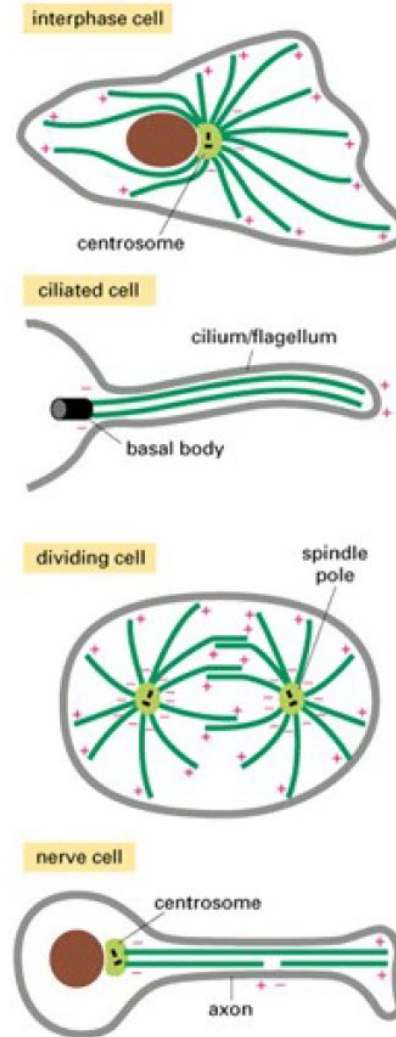


Μικροσωληνίσκοι

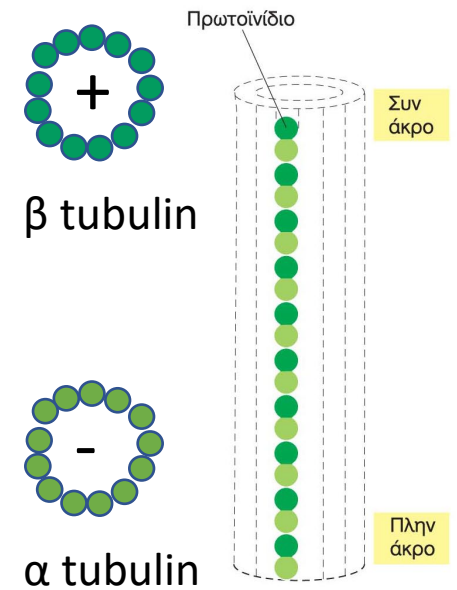
αποτελούνται
από πρωτονημάτια
 α και β τουμπουλίνης

Μεσόφαση:
κυτταροσκελετός

Μίτωση: άτρακτος

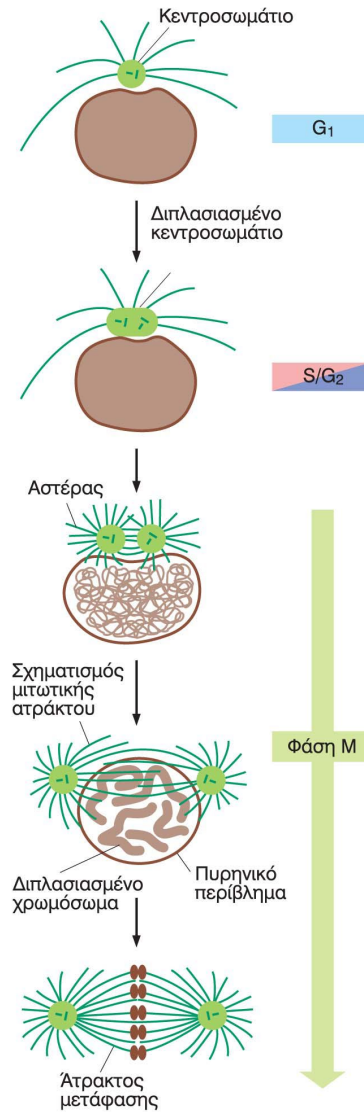
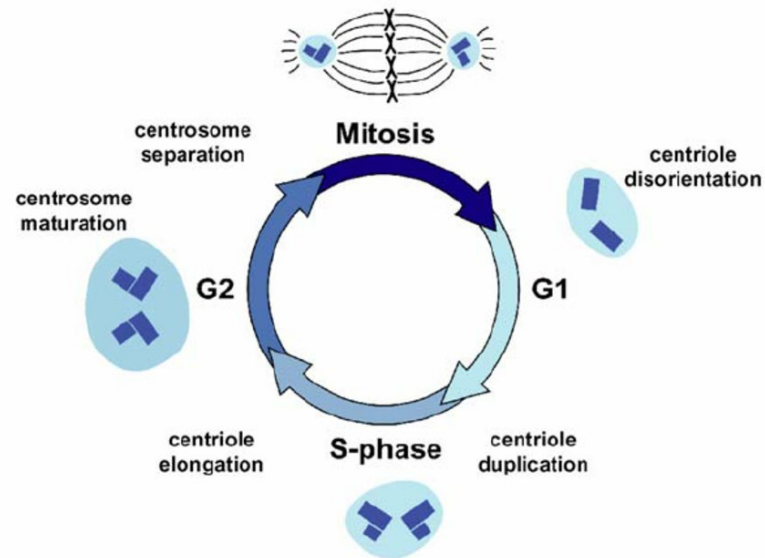


β
 α
Ετεροδιμερές τουμπουλίνης
(= υπομονάδα μικροσωληνίσκου)



Κεντροσωμάτια οργανώνουν μικροσωληνίσκους

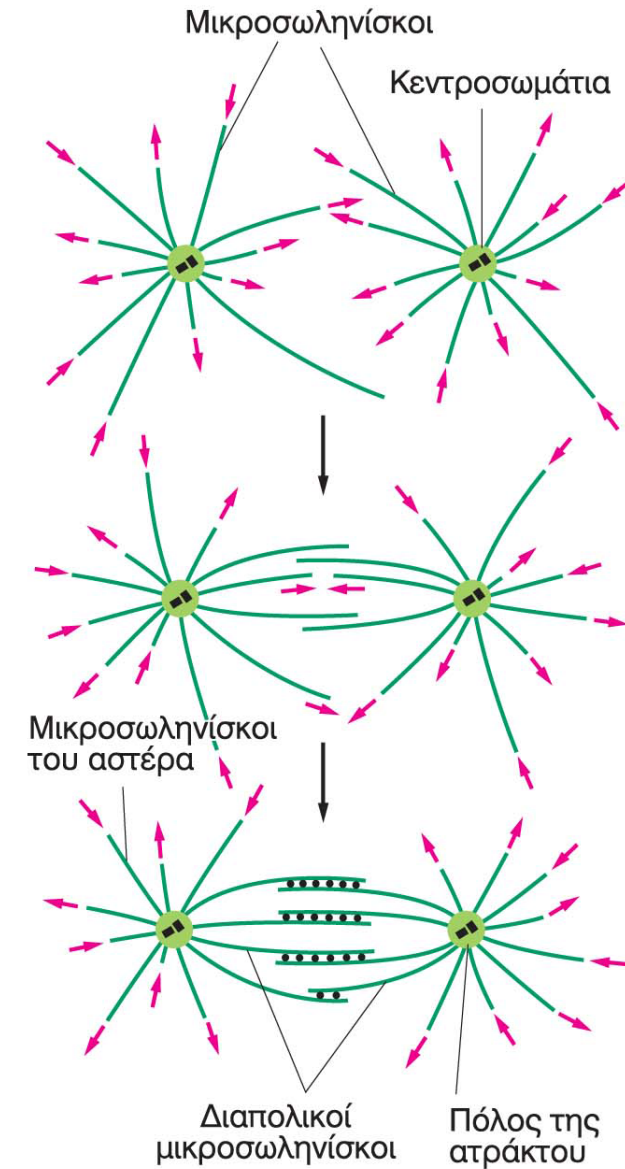
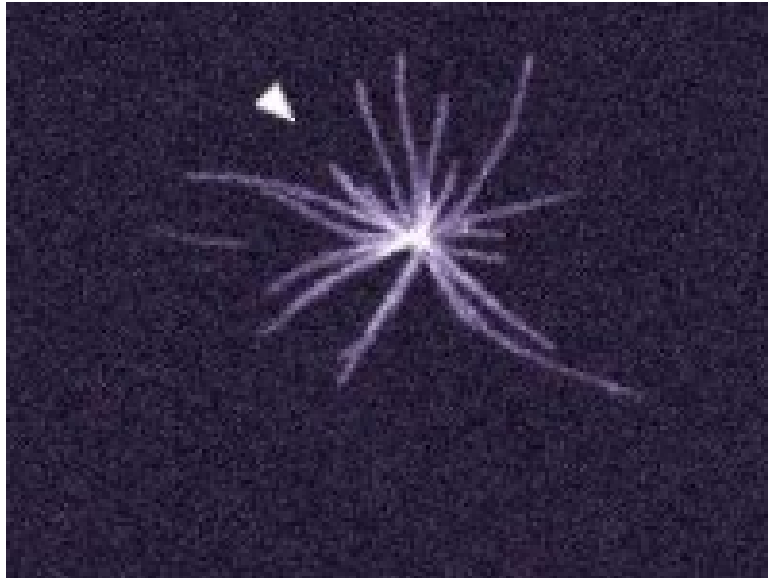
Κεντροσωμάτια
(κέντρα οργάνωσης μικροσωληνίσκων, MTOCs)



Cdks

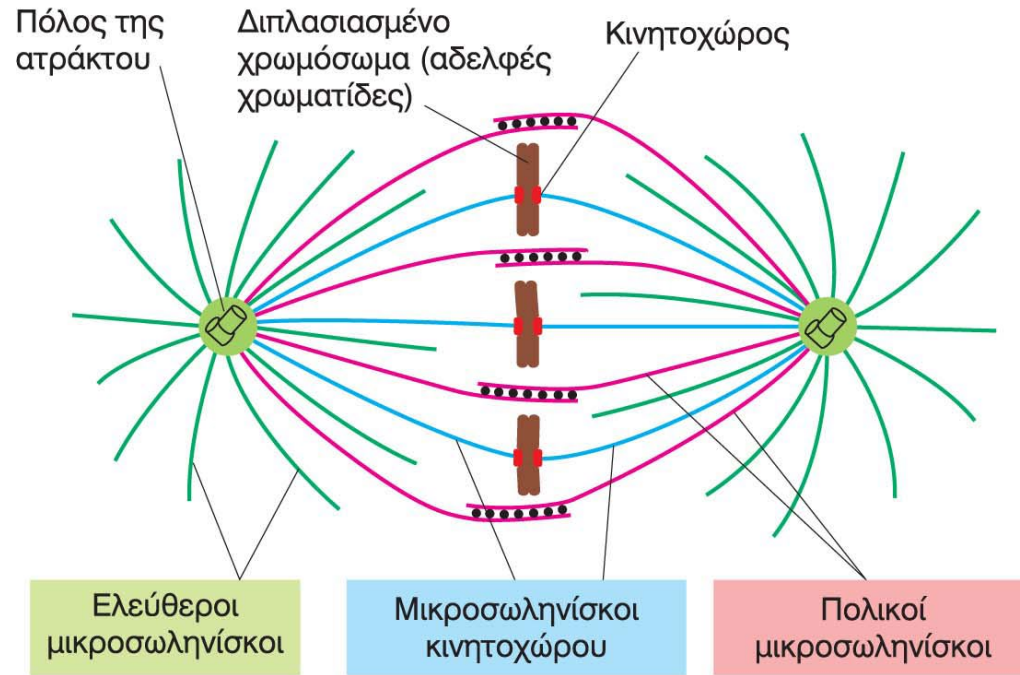
Η μιτωτική άτρακτος συναρμολογείται κατά την πρόφαση

Εικόνα 18-22. Ο σχηματισμός μιας δίπολης μιτωτικής ατράκτου με το μηχανισμό της εκλεκτικής σταθεροποίησης αλληλεπιδρώντων μικροσωληνίσκων. Νέοι μικροσωληνίσκοι εκφύονται από τα δύο κεντροσωμάτια. Στα ζωικά κύτταρα, στο κέντρο κάθε κεντροσωματίου υπάρχει ένα ζευγάρι κεντριδίων. Τα δύο άκρα ενός μικροσωληνίσκου, τα οποία συμβολίζονται ως (συν) και (πλην), έχουν διαφορετικές ιδιότητες. Το άκρο πλην «αγκυροβολεί» στο κεντροσωμάτιο (βλ. Κεφάλαιο 17). Τα ελεύθερα άκρα συν παρουσιάζουν «δυναμική αστάθεια» και ξαφνικά μεταπίπτουν από κανονική αύξηση (κόκκινα βέλη που κατευθύνονται προς τα έξω) σε ταχεία «συρρίκνωση» (κόκκινα βέλη που κατευθύνονται προς τα μέσα). Όταν δύο μικροσωληνίσκοι που ξεκινούν από αντίθετα κεντροσωμάτια αλληλεπιδράσουν σε μια ζώνη επικάλυψης, ειδικές πρωτεΐνες διασυνδέουν τους μικροσωληνίσκους (μαύρες κηλίδες) κι έτσι σταθεροποιούν τα συν άκρα, ελαττώνοντας την πιθανότητα του αποπολυμερισμού.

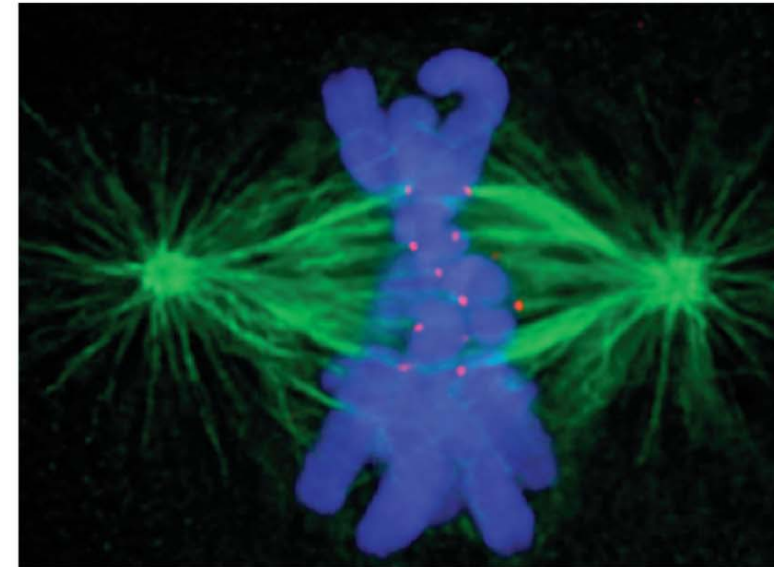


Τα χρωμοσώματα προσκολλώνται στην μιτωτική άτρακτο κατά την προμετάφαση

Κατηγορίες μικροσωληνίσκων μιτωτικής ατράκτου



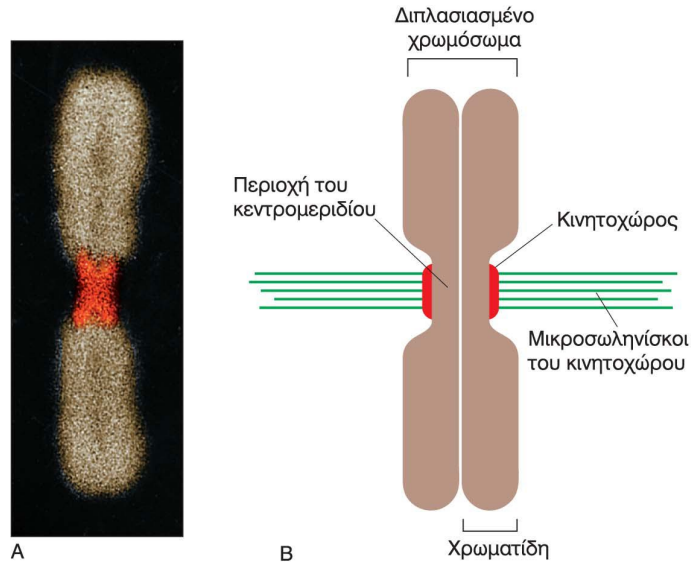
A



B

Εικόνα 18-24. Οι τρεις κατηγορίες μικροσωληνίσκων μιας μιτωτικής ατράκτου. (A) Σχηματική παράσταση μιας ατράκτου στην οποία προσκολλώνται χρωμοσώματα. Παρουσιάζονται οι τρεις τύποι μικροσωληνίσκων της ατράκτου: ελεύθεροι μικροσωληνίσκοι, μικροσωληνίσκοι του κινητοχώρου και διαπολικοί μικροσωληνίσκοι. Στην πραγματικότητα, τα χρωμοσώματα είναι πολύ μεγαλύτερα απ' ό,τι ει-
κονίζεται εδώ, ενώ σε κάθε κινητοχώρο συνήθως συνάπτονται πολλοί μικροσωληνίσκοι. (B) Μικρογραφία φθορισμού: χρωμοσώματα στην πλάκα της μετάφασης μιας πραγματικής μιτωτικής ατράκτου. Κινητοχώροι: κόκκινο, μικροσωληνίσκοι: πράσινο, χρωμοσώματα: μπλε. (B, από A. Desai, Curr. Biol. 10:R508, 2000. © Elsevier Science).

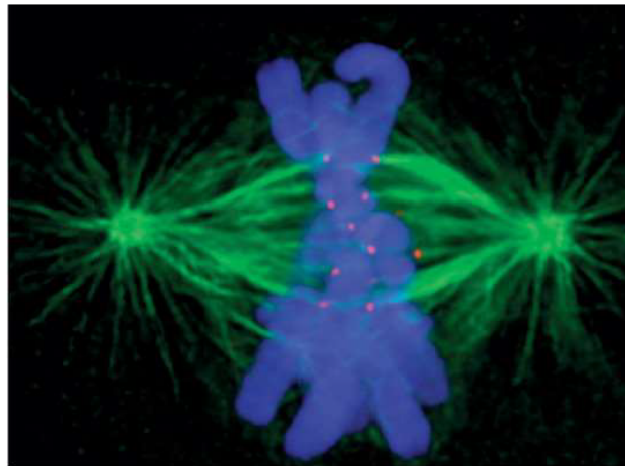
Τα χρωμοσώματα προσκολλώνται στην μιτωτική άτρακτο κατά την προμετάφαση

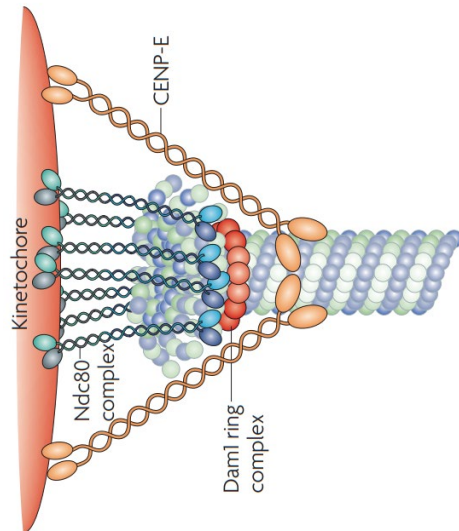
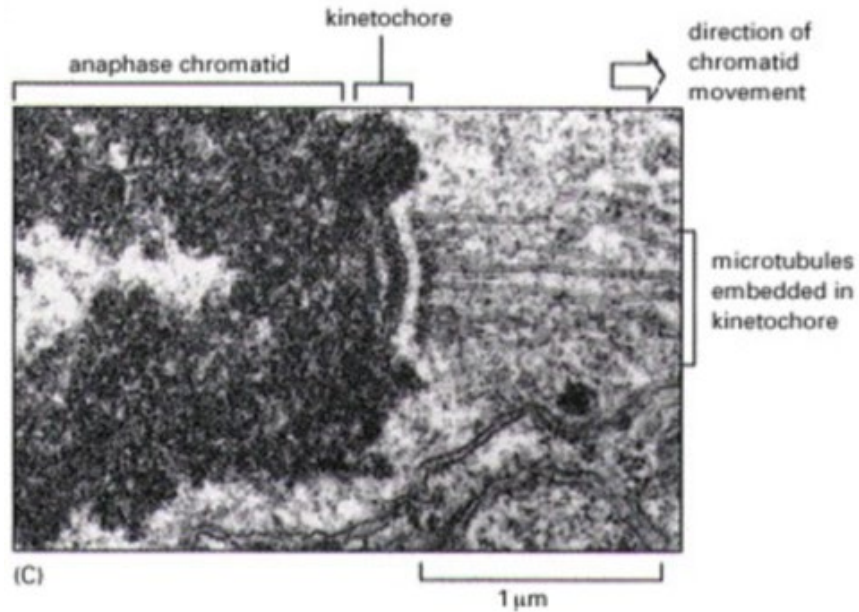


Εικόνα 18-23. Οι κινητοχώροι συνδέουν τα χρωμοσώματα με τη μιτωτική άτρακτο. (Α) Ένα διπλασιασμένο χρωμόσωμα κατά τη μίτωση. Το DNA έχει χρωστεί με μια φθορίζουσα χρωστική (αριστερή φωτογραφία) και οι κινητοχώροι έχουν βαφεί κόκκινοι με φθορίζοντα αντισώματα που αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες του κινητοχώρου (δεξιά φωτογραφία). Τα αντισώματα αυτά προέρχονται από ασθενείς με σκληροδερμία (νόσημα που προκαλεί ίνωση του συνδετικού ιστού στο δέρμα και άλλα όργανα), οι οποίοι, γι' άγνωστους λόγους, παράγουν αντισώματα εναντίον των πρωτεϊνών του κινητοχώρου τους. **(Β)** Σχηματική αναπαράσταση ενός μιτωτικού χρωμοσώματος. Φαίνονται αδελφές χρωματίδες που συνάπτονται στους μικροσωληνίσκους των κινητοχώρων. Κάθε κινητοχώρος σχηματίζει μια πλάκα στην επιφάνεια του κεντρομεριδίου. Τα συν άκρα των μικροσωληνίσκων προσδένονται στους κινητοχώρους. (Α. Με την άδεια του B.R. Brinkley).

Κινητοχώρος

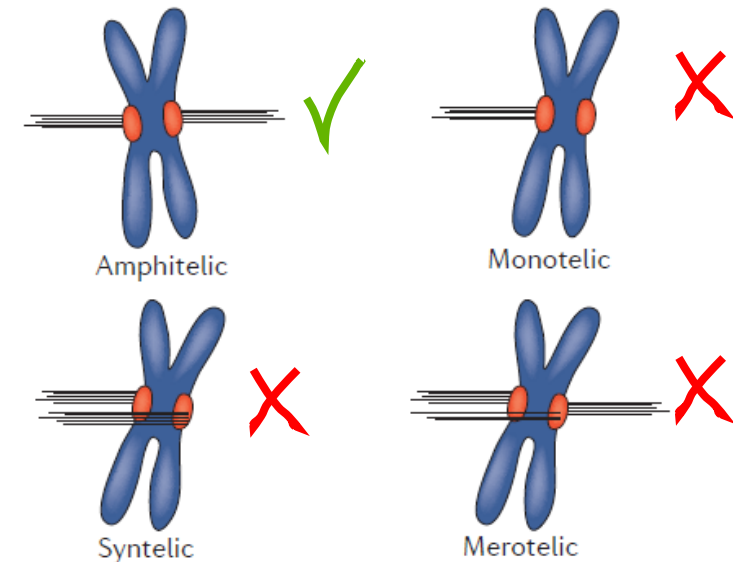
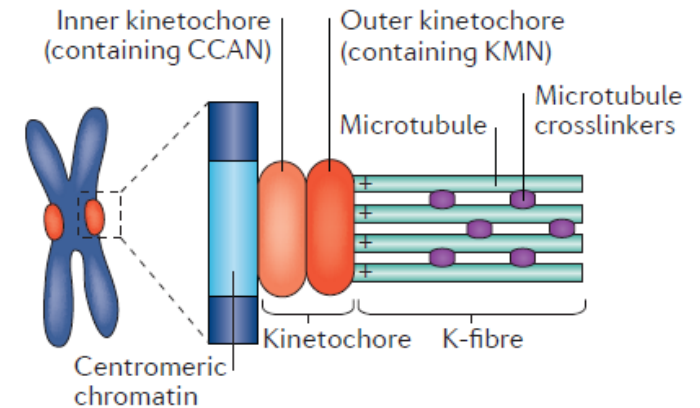
θέση πρόσδεσης
μικροσωληνίσκων σε
κεντρομερίδιο
χρωμοσωμάτων

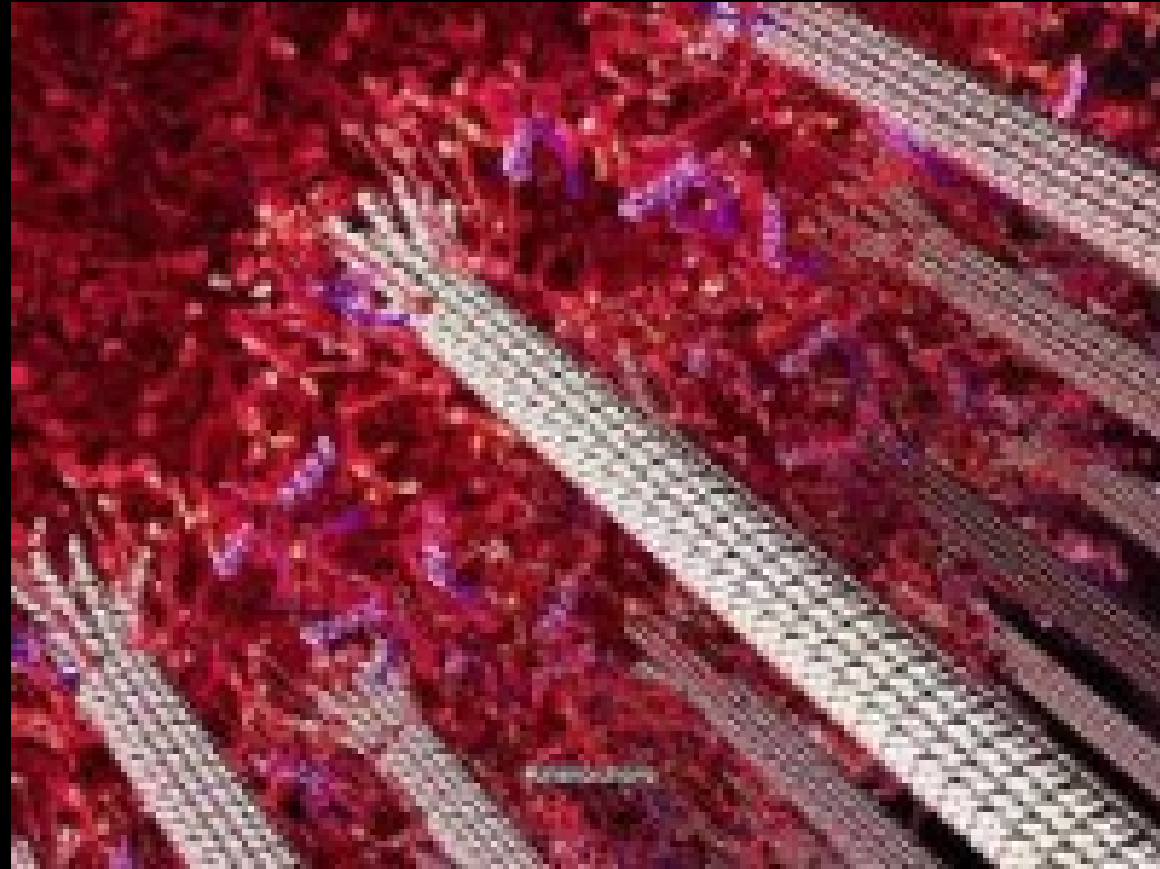




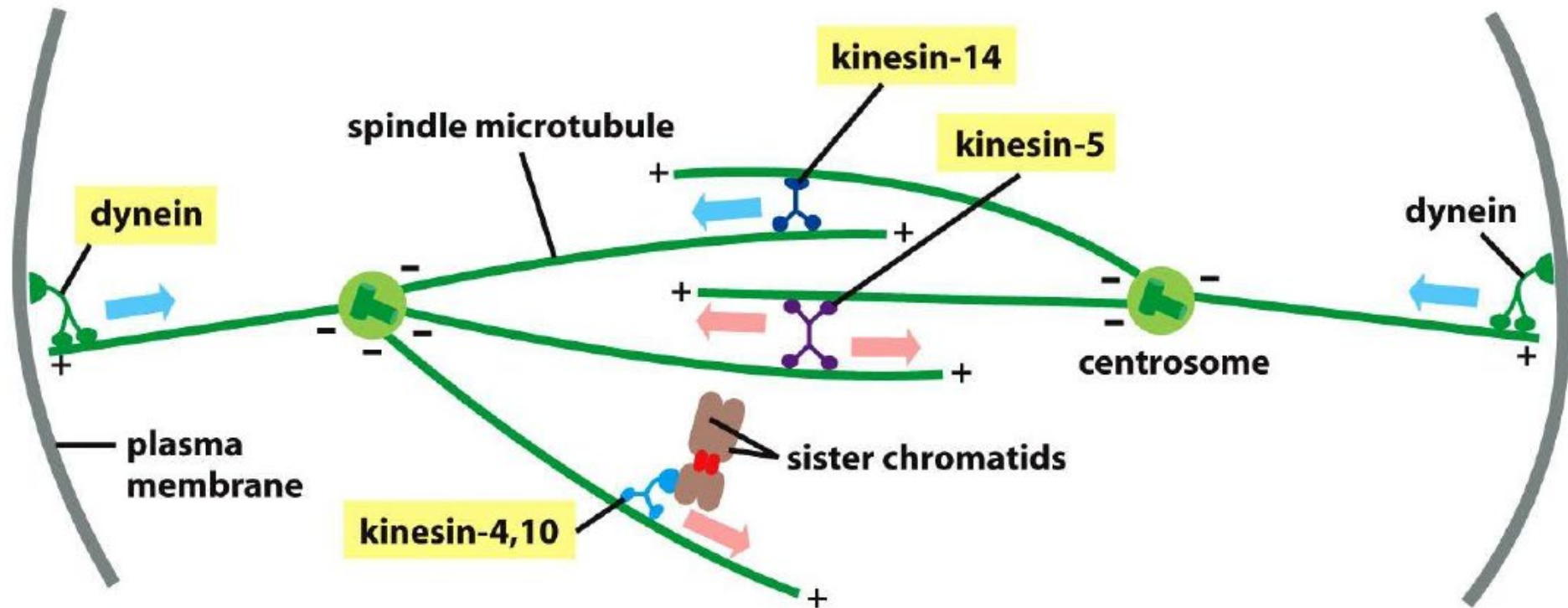
Mitotic spindle assembly in animal cells: a fine balancing act

Suzanna L. Prosser^{1,2} and Laurence Pelletier^{1,3}





Χρωμοσώματα, κινητήριες πρωτεΐνες και κεντροσώματα συνεργάζονται για το σχηματισμό της ατράκτου



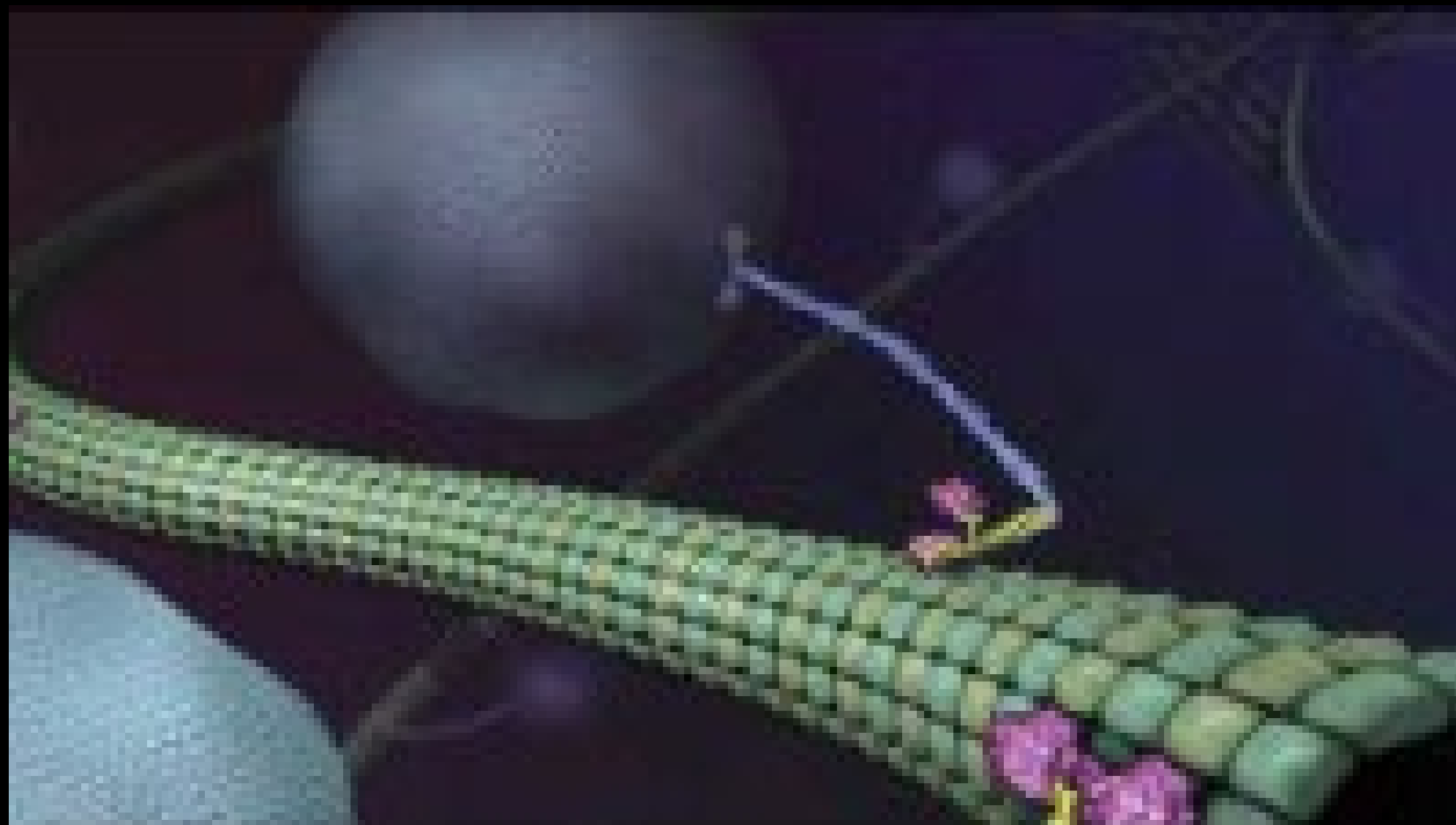
Dyneins- move towards (-) ends of microtubules

Kinesins- move mainly towards (+) ends but there kinesins that move towards minus (-) ends of microtubules

Table 1 | **Motor proteins and their role in spindle assembly**

Protein family	Examples	Directionality and function	Role in spindle assembly	siRNA phenotype
Kinesin-3	KIF14 (REF. 96)	Plus end	Chromosome congression and alignment, bipolar spindle stabilization	ND
Kinesin-4	KIF4A, KIF4B ⁹⁶	Plus end	Chromosome attachment to the spindle, anaphase spindle dynamics, spindle microtubule polymerization rates ¹⁷⁸	Chromosome missegregation
Kinesin-5	EG5 (REF. 96)	Plus end bipolar tetramer, drives extensile sliding of antiparallel microtubules	Centrosome separation and establishment and/or maintenance of bipolarity	Monopolar spindles
Kinesin-6	MKLP1, MKLP2 (REF. 96)	Plus end, crosslinks and moves microtubules	Component of central spindle and essential for cytokinesis	Cytokinesis failure
Kinesin-7	CENPE ⁹⁶	Bi-directional tracker of microtubule tips ¹⁷⁹ , slow processive motor	Mediates lateral kinetochore-microtubule attachments and chromosome congression	Prometaphase and/or metaphase block, failure of chromosomes to congress
Kinesin-8	KIF18A ^{92,93} , KIF18B (complexed with EB1 and/or MCAK)	Plus end, length-specific depolymerization	Regulates microtubule length and chromosome congression	Increased spindle length
Kinesin-10	KID ⁹⁶	Plus end, microtubule- and DNA-binding	Polar ejection force, chromosome congression	ND
Kinesin-12	KIF15 (REF. 94)	Plus end tetramer, crosslinks and focuses plus ends	Maintenance of bipolarity	ND
Kinesin-13 (REF. 180)	• KIF2B • KIF2A¹³¹ • MCAK¹¹¹	Plus and minus ends, microtubule depolymerization	Regulates microtubule length, rate of poleward flux and turnover of kinetochore microtubules, chromosome movements	Monopolar spindles, longer spindles after monastrol washout
Kinesin-14	• HSET, ctk2 (REFS 115,150) • KIFC1 (REF. 96)	• Plus end, crosslinks and slides microtubules • Minus end	• Regulates spindle length and minus-end focusing, centrosome clustering • Bipolar spindle formation	Reduced spindle length, multipolar spindles
Dynein ⁹⁶		Minus end	Focuses spindle poles, transports K- fibre minus ends to the poles, spindle positioning	Mispositioned spindles, unfocused poles; congression problems

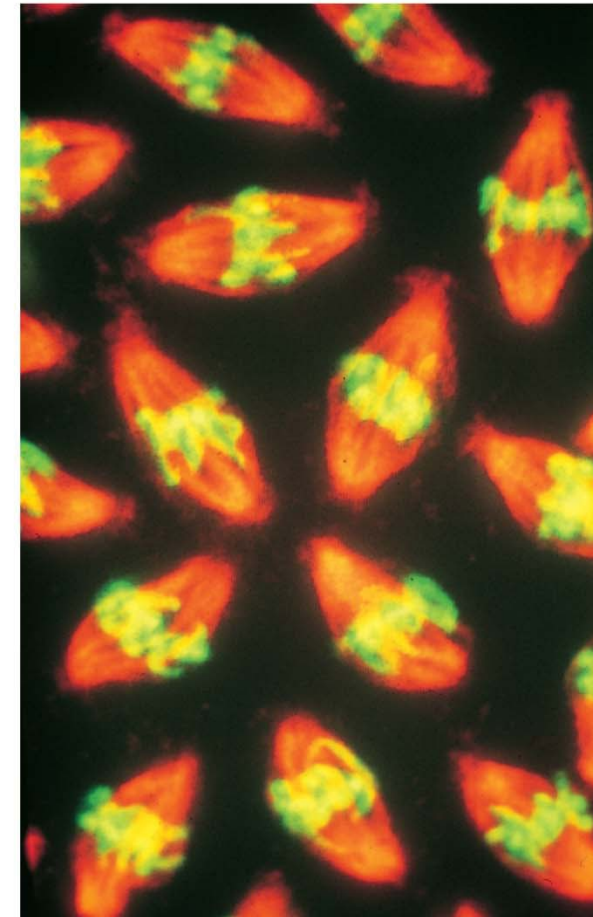
CENPE, centromere-associated protein E; ctk2, *Xenopus laevis* carboxy-terminal kinase 2; EB1, end-binding protein 1; HSET, human spleen embryonic tissue and testes protein; K-fibre, kinetochore fibre; KID, kinesin-like DNA-binding protein; KIF14, kinesin family member 14; MCAK, mitotic centromere-associated kinesin; MKLP1, mitotic kinesin-like protein 1; ND, not determined.



Μετάφαση: τα χρωμοσώματα παρατάσσονται στον ισημερινό της ατράκτου

Οι δυνάμεις που έλκουν τα χρωμοσώματα δεν είναι ακόμη τελείως γνωστές αλλά χρειάζεται συνεχής αύξηση και συρρίκνωση μικροσωληνίσκων και δράση κινητήριων πρωτεϊνών

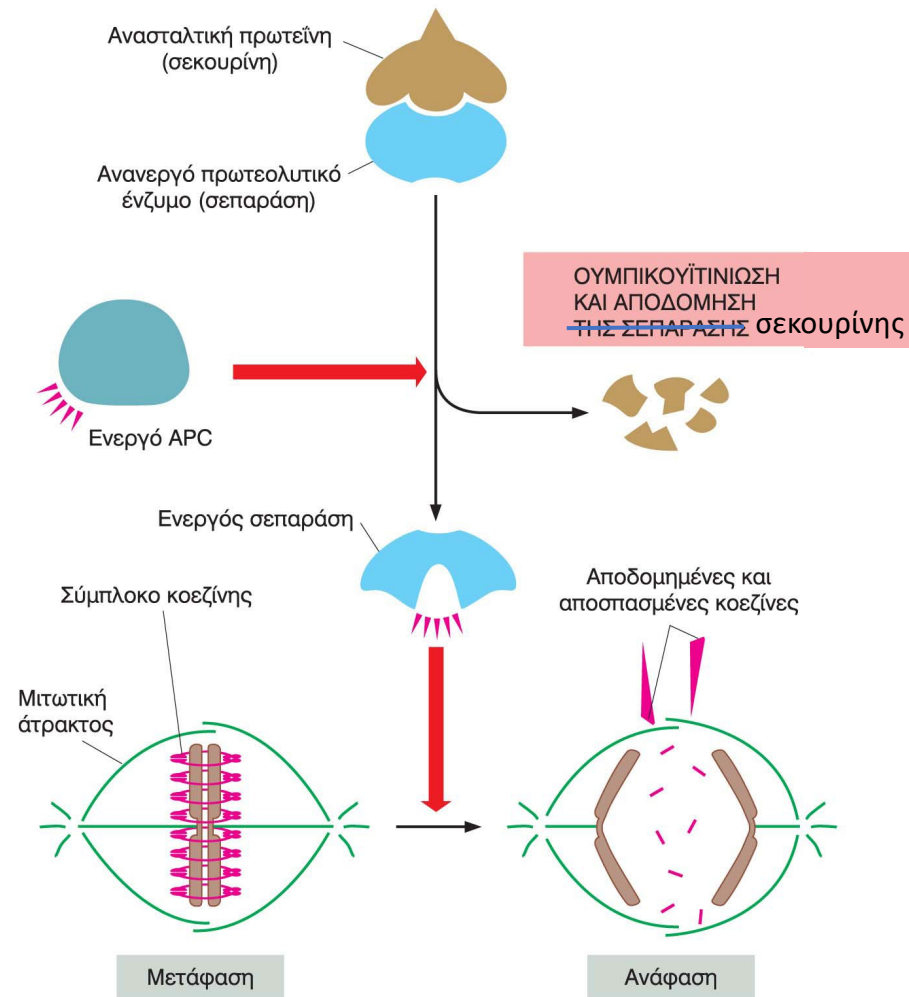
Εικόνα 18-26. Κατά τη μετάφαση, τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα συγκεντρώνονται στο μέσο μεταξύ των δύο πόλων της ατράκτου. Σε αυτή τη μικρογραφία φθορισμού φαίνονται πολλαπλές μιτωτικές άτρακτοι κατά τη μετάφαση σ' ένα έμβρυο της μύγας των φρούτων (*Drosophila*). Οι μικροσωληνίσκοι έχουν χρωστεί κόκκινοι ενώ τα χρωμοσώματα πράσινα. Στο συγκεκριμένο στάδιο ανάπτυξης της *Drosophila*, μέσα σ' ένα μεγάλο κυτταροπλασματικό διαμέρισμα υπάρχουν πολλοί πυρήνες οι οποίοι διαιρούνται συγχρόνως (γι' αυτό όλοι οι πυρήνες της εικόνας βρίσκονται στο ίδιο στάδιο του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή στη μετάφαση). Οι άτρακτοι κατά τη μετάφαση συνήθως εικονίζονται σε δύο διαστάσεις, όπως εδώ. Σε τρισδιάστατη παρατήρηση, τα χρωμοσώματα φαίνονται να συναθροίζονται σε μια περιοχή στον ισημερινό της ατράκτου γνωστή ως πλάκα της μετάφασης. (Με την άδεια του William Sullivan).



4 μm

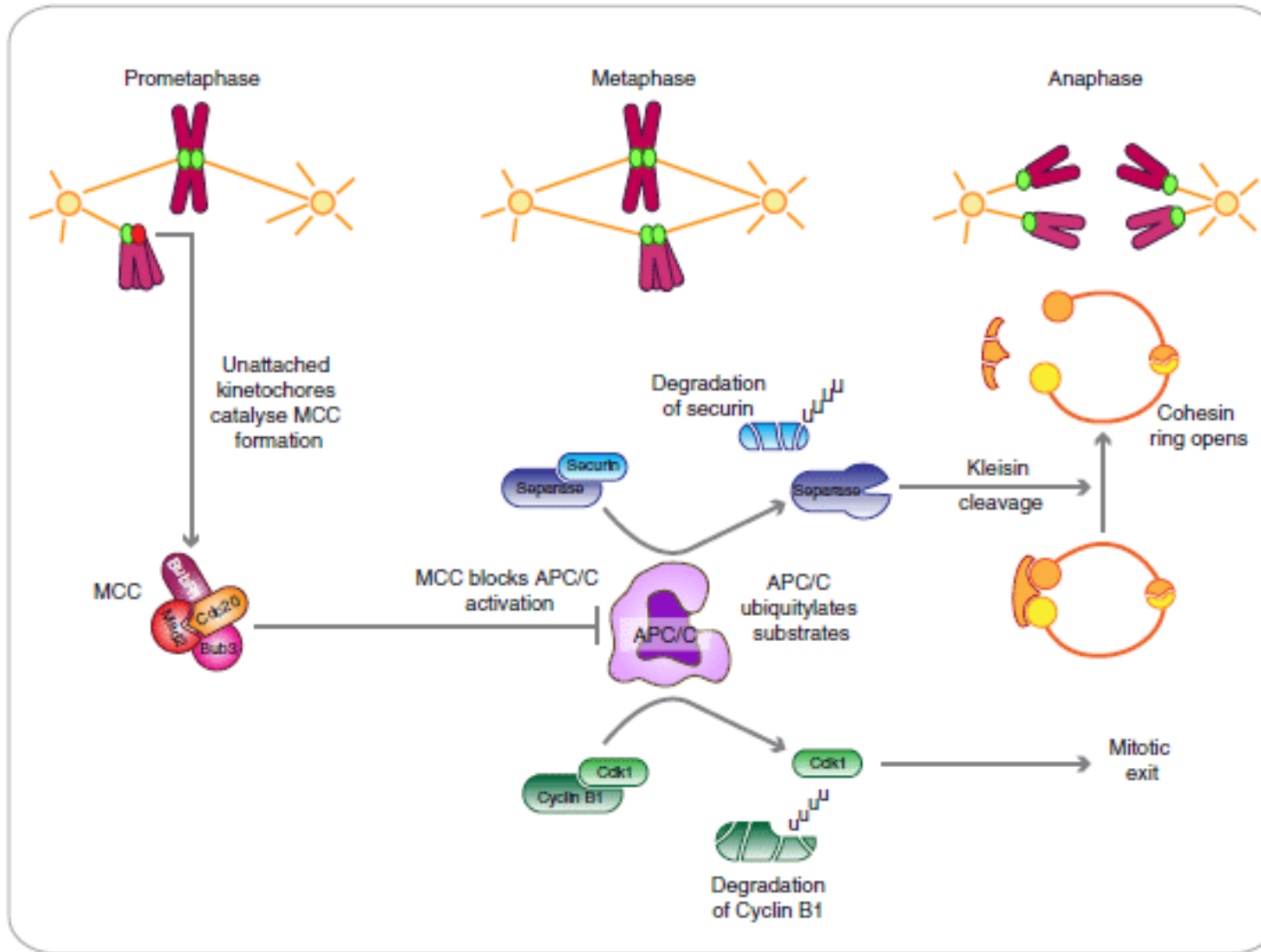
Ανάφαση: Το APC καταστρέφει τις κοεζίνες=> προκαλεί διαχωρισμό χρωματίδων

APC (anaphase promoting complex, σύμπλοκο προαγωγής της ανάφασης): λιγάση ουβικουΐτινης



Εικόνα 18-28. Το σύμπλοκο APC πυροδοτεί το διαχωρισμό των αδελφών χρωματίδων προάγοντας την καταστροφή των κοεζινών. Το APC έμμεσα πυροδοτεί την αποδόμηση των κοεζινών που συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες. Καταλύει την ουμπικουΐτινίωση και καταστροφή της σεκουρίνης, μιας πρωτεΐνης η οποία αναστέλλει τη δράση του πρωτεολυτικού ενζύμου που καλείται σεπαράση. Απαλλαγμένη από την ανασταλτική πρωτεΐνη, η σεπαράση διασπά τα σύμπλοκα των κοεζινών. Μόλις απομακρυνθούν οι κοεζίνες, η μιτωτική άτρακτος μπορεί να τραβήξει και να διαχωρίσει τα χρωμοσώματα.

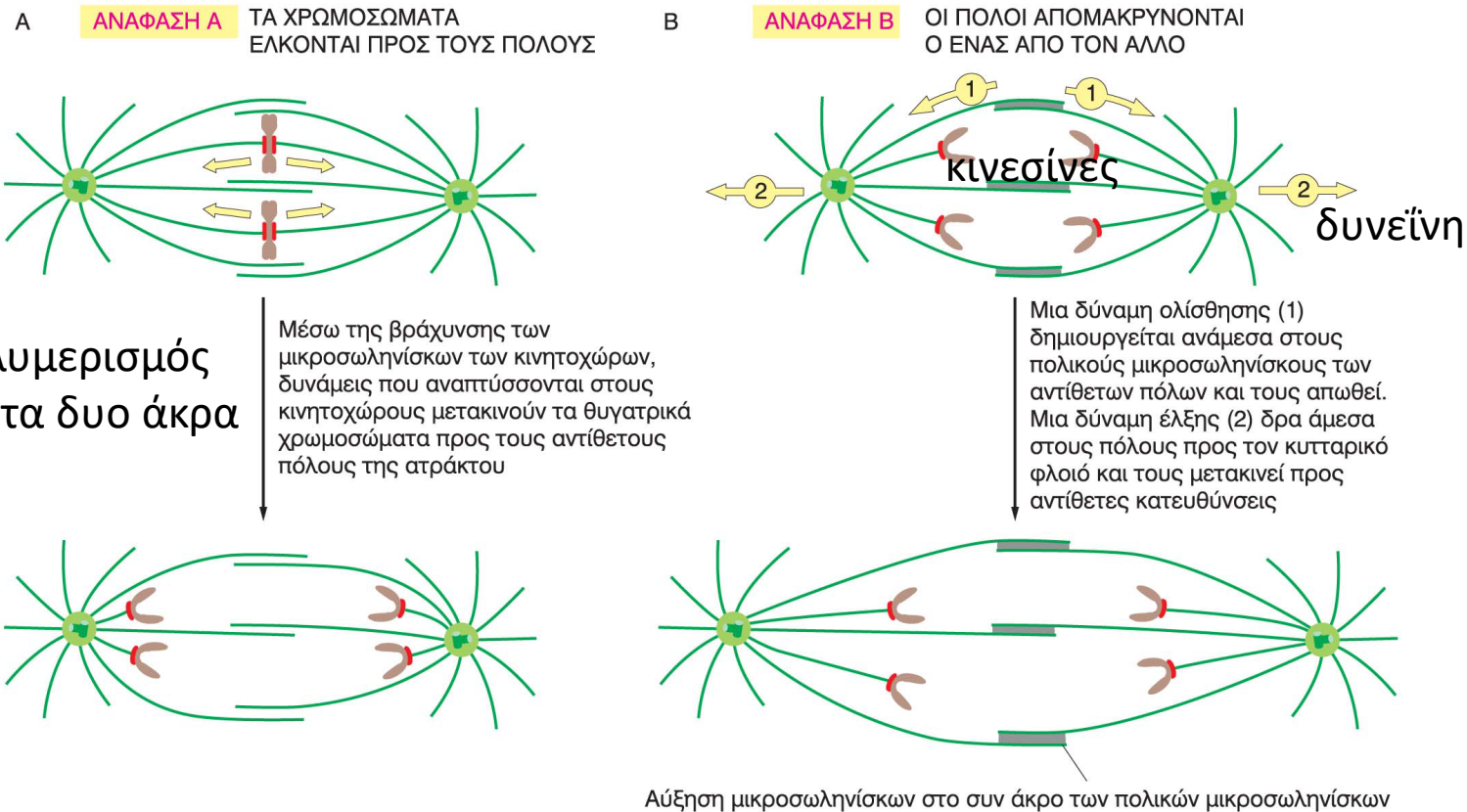
Σημείο ελέγχου της ανάφασης: Spindle assembly checkpoint (SAC) (Σημείο ελέγχου ακεραιότητας ατράκτου)



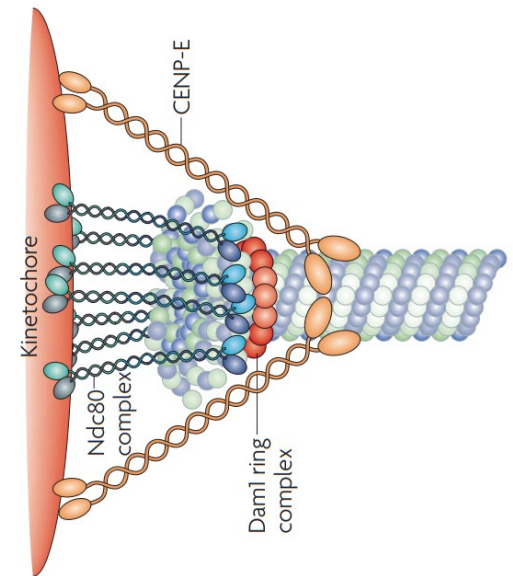
Κάθε κινητοχώρος που δεν έχει διασυνδεθεί με μικροσωληνίσκους στέλνει ένα **ανασταλτικό** σήμα, παρεμποδίζοντας τη δράση του **APC**

Το σύμπλοκο προώθησης της ανάφασης (APC) ενεργοποιείται μόνο όταν όλα τα χρωμοσώματα έχουν σωστά διασυνδεθεί στην άτρακτο

Ανάφαση-έλξη χρωμοσωμάτων προς πόλους

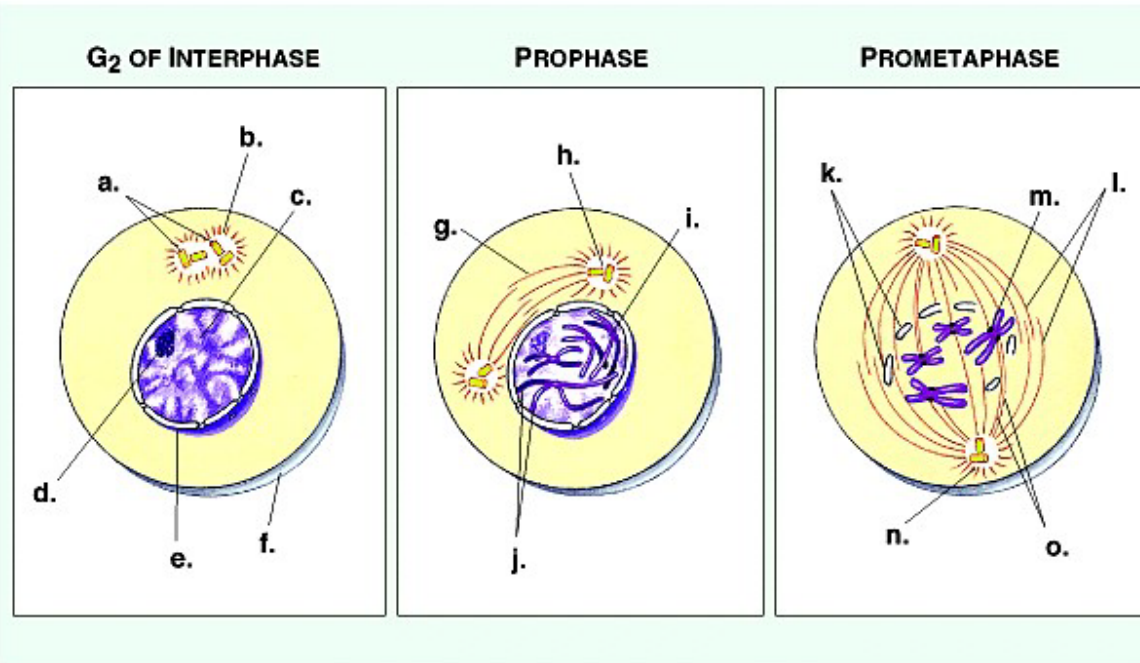


Εικόνα 18-29. Οι δύο διεργασίες που διαχωρίζουν τις αδελφές χρωματίδες κατά την ανάφαση. Κατά την ανάφαση Α τα θυγατρικά χρωμοσώματα έλκονται προς τους αντίθετους πόλους του κυττάρου καθώς οι μικροσωληνίσκοι των κινητοχώρων αποπολυμερίζονται στους κινητοχώρους. Η δύναμη που προωθεί αυτή τη μετακίνηση αναπτύσσεται κυρίως στον κινητοχώρο. Κατά την ανάφαση Β, οι δύο πόλοι της ατράκτου απομακρύνονται ο ένας από τον άλλο εξαιτίας δύο ανεξάρτητων δυνάμεων: (1) επιμήκυνση και ολίσθηση των διαπολικών μικροσωληνίσκων που προσπερνούν ο ένας τον άλλο ωθούν τους δύο πόλους μακριά τον έναν από τον άλλο, (2) δυνάμεις με κατεύθυνση προς τα έξω οι οποίες ασκούνται από μικροσωληνίσκους των δύο πόλων έλκουν τους πόλους σε αντίθετες κατευθύνσεις, προς την περιφέρεια του κυττάρου, τον κυτταρικό φλοιό. Όλες αυτές οι δυνάμεις θεωρείται ότι εξαρτώνται από τη δράση κινητήριων πρωτεϊνών που σχετίζονται με τους μικροσωληνίσκους.



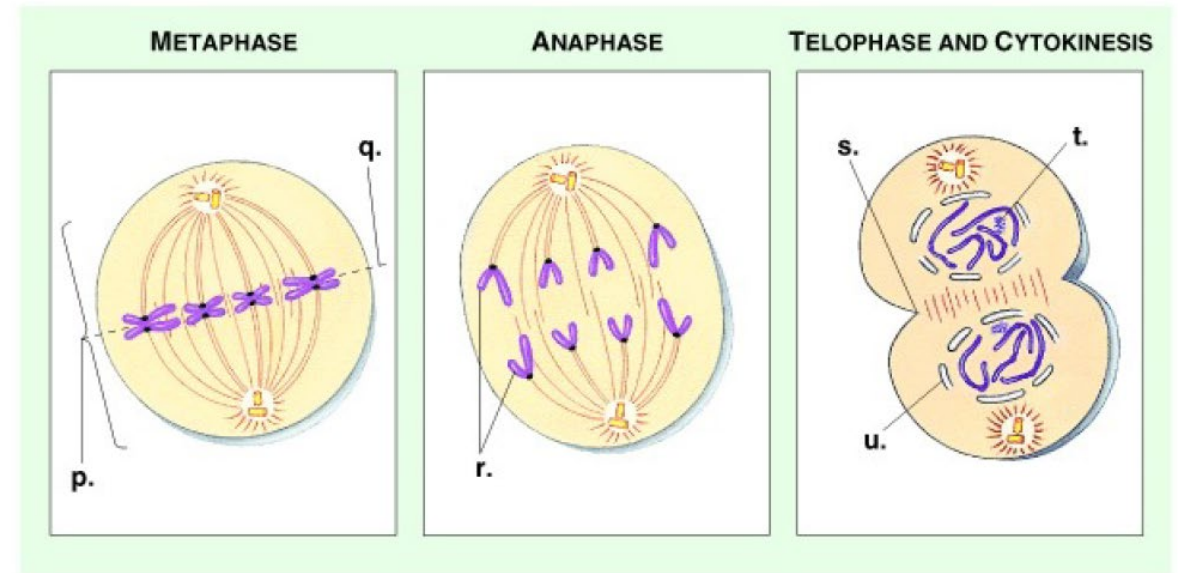
Στάδια Μίτωσης

Figure TF11.6a The stages of mitotic cell division in an animal cell



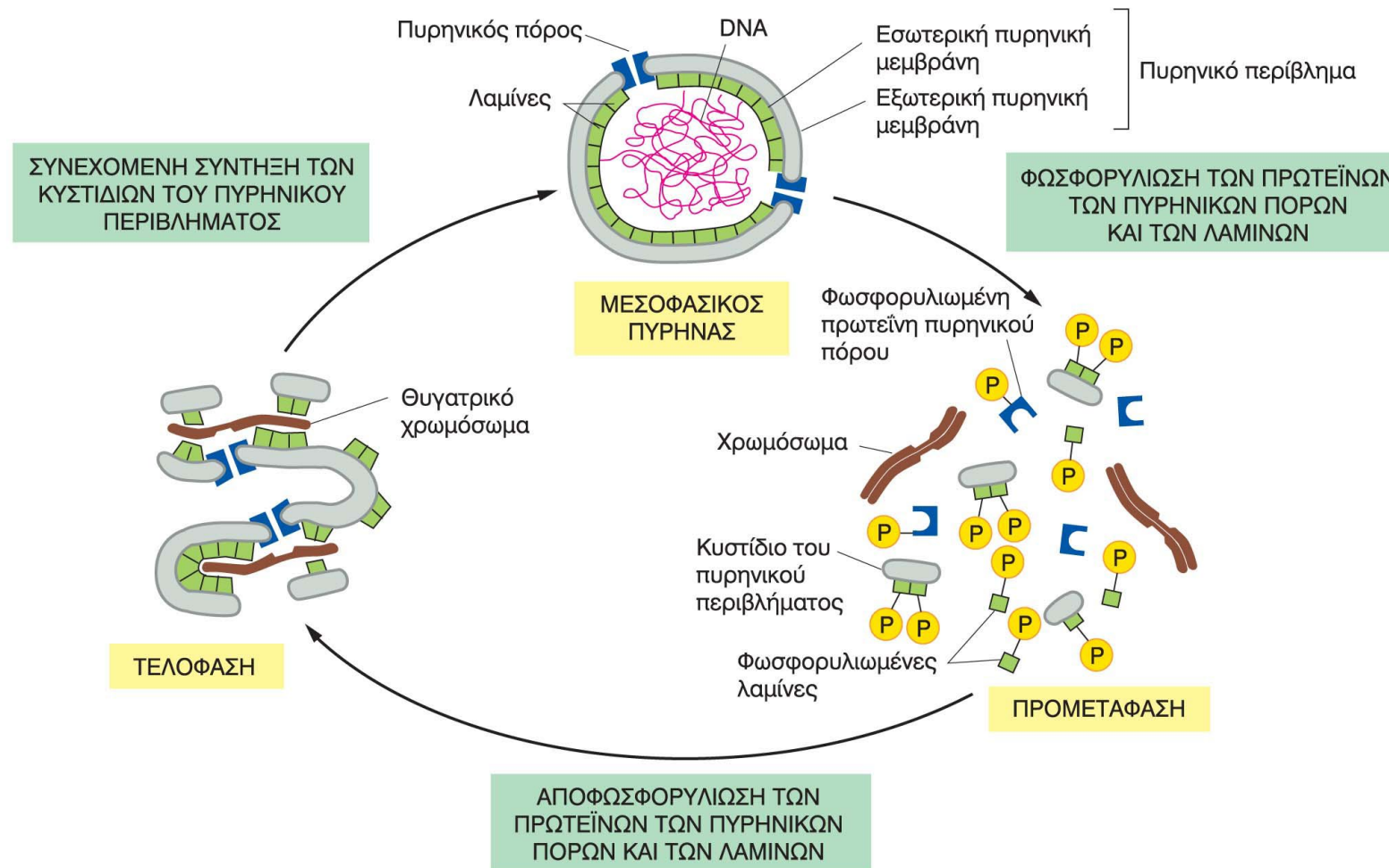
Copyright © The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc., from Campbell's BIOLOGY, Fourth Edition.

Figure TF11.6b The stages of mitotic cell division in an animal cell



Copyright © The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc., from Campbell's BIOLOGY, Fourth Edition.

Αποδόμηση (προμετάφαση) και ανασχηματισμός πυρηνικού περιβλήματος (τελόφαση)



Εικόνα 18-30. Η αποδόμηση και ο ανασχηματισμός του πυρηνικού περιβλήματος κατά τη διάρκεια τη μίτωση. Η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών των πυρηνικών πόρων και των λαμινών πυροδοτεί την αποσυναρμολόγηση του πυρηνικού περιβλήματος κατά την προμετάφαση. Η αποφωσφορυλίωση των ίδιων πρωτεϊνών κατά την τελόφαση αναστρέφει την όλη διεργασία.

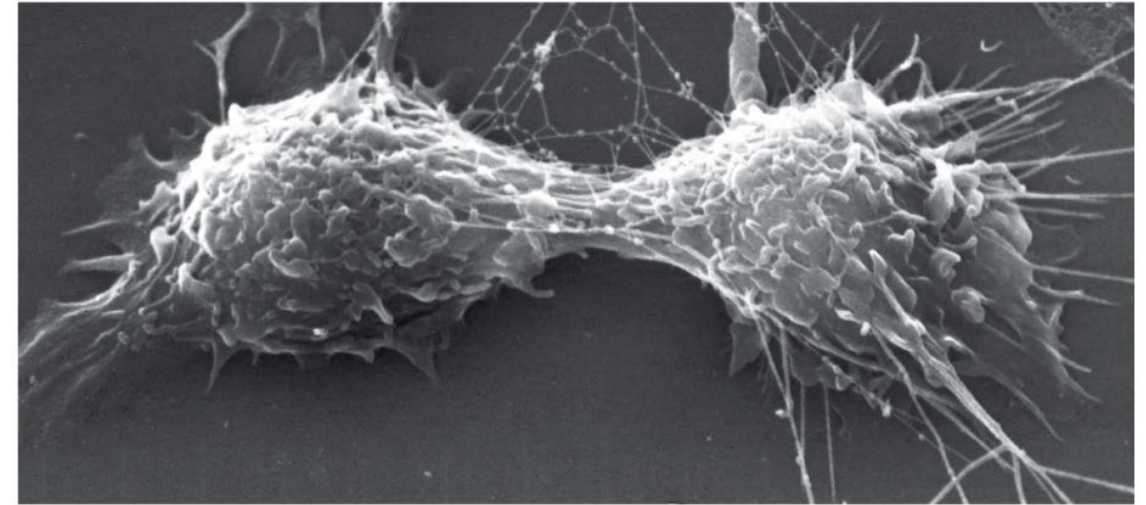
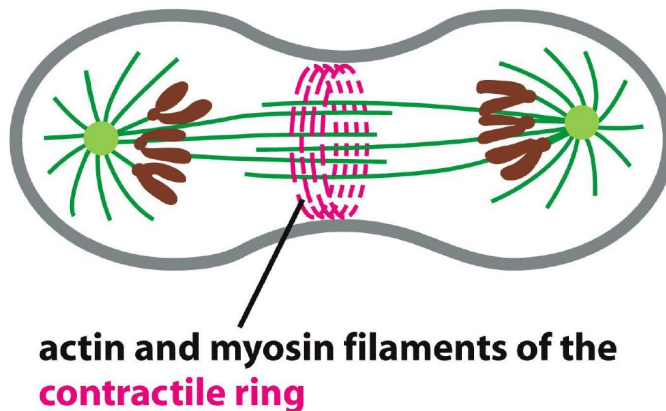
Κυτταροκίνηση

Για την ολοκλήρωση της μίτωσης απαιτείται:

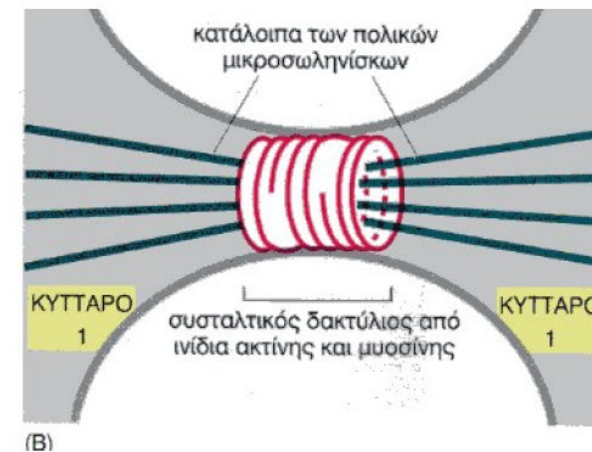
1. Κυτταροκίνηση

- ζώα: περίσφιξη από συσταλτικό δακτύλιο (contractile ring) ακτίνης-μυοσίνης
- φυτά: κατασκευή κυτταρικού τοιχώματος (φραγμοπλάστης)

Κατανομή οργανιδίων (πχ Golgi) επιτυγχάνεται με τον κατακερματισμό τους

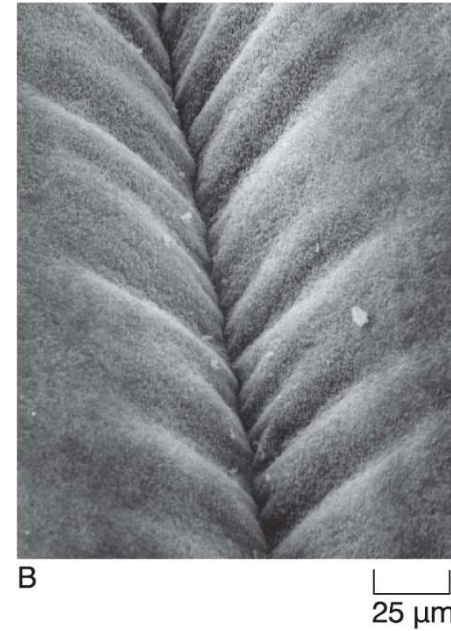
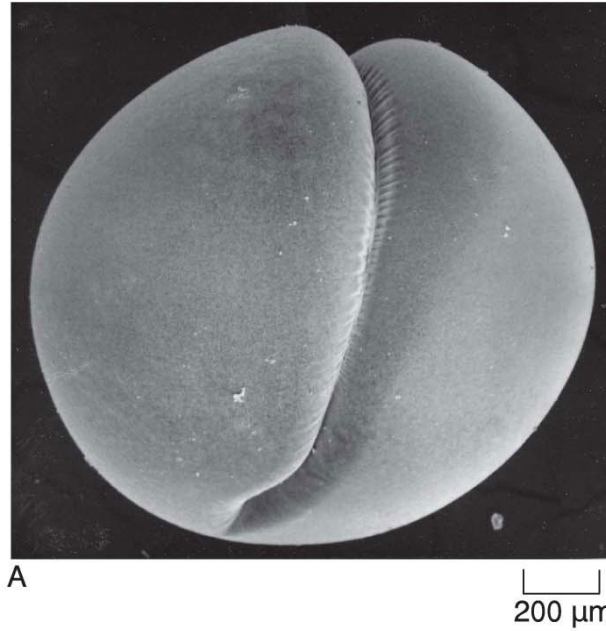


10 μm

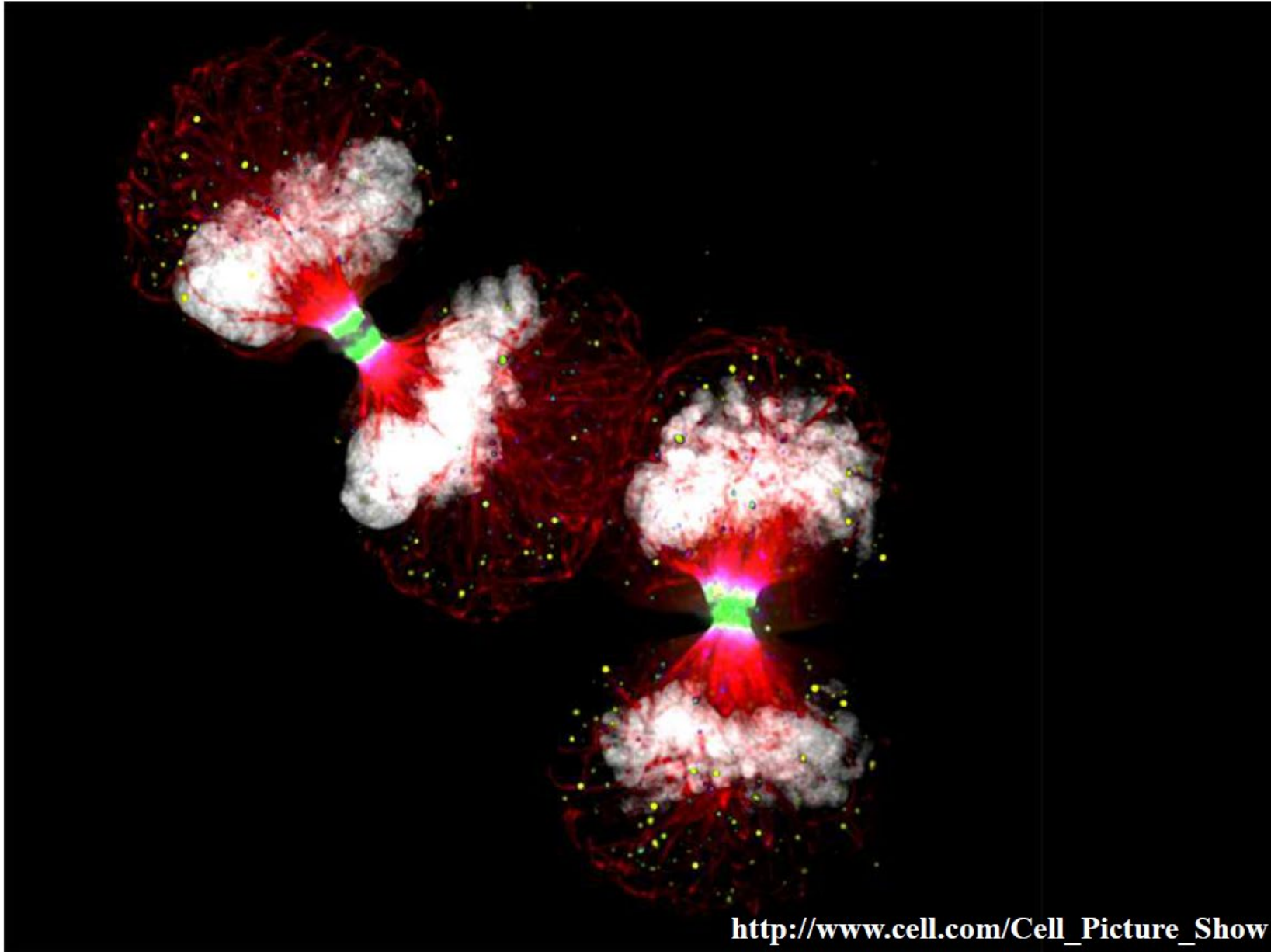


Κυτταροκίνηση

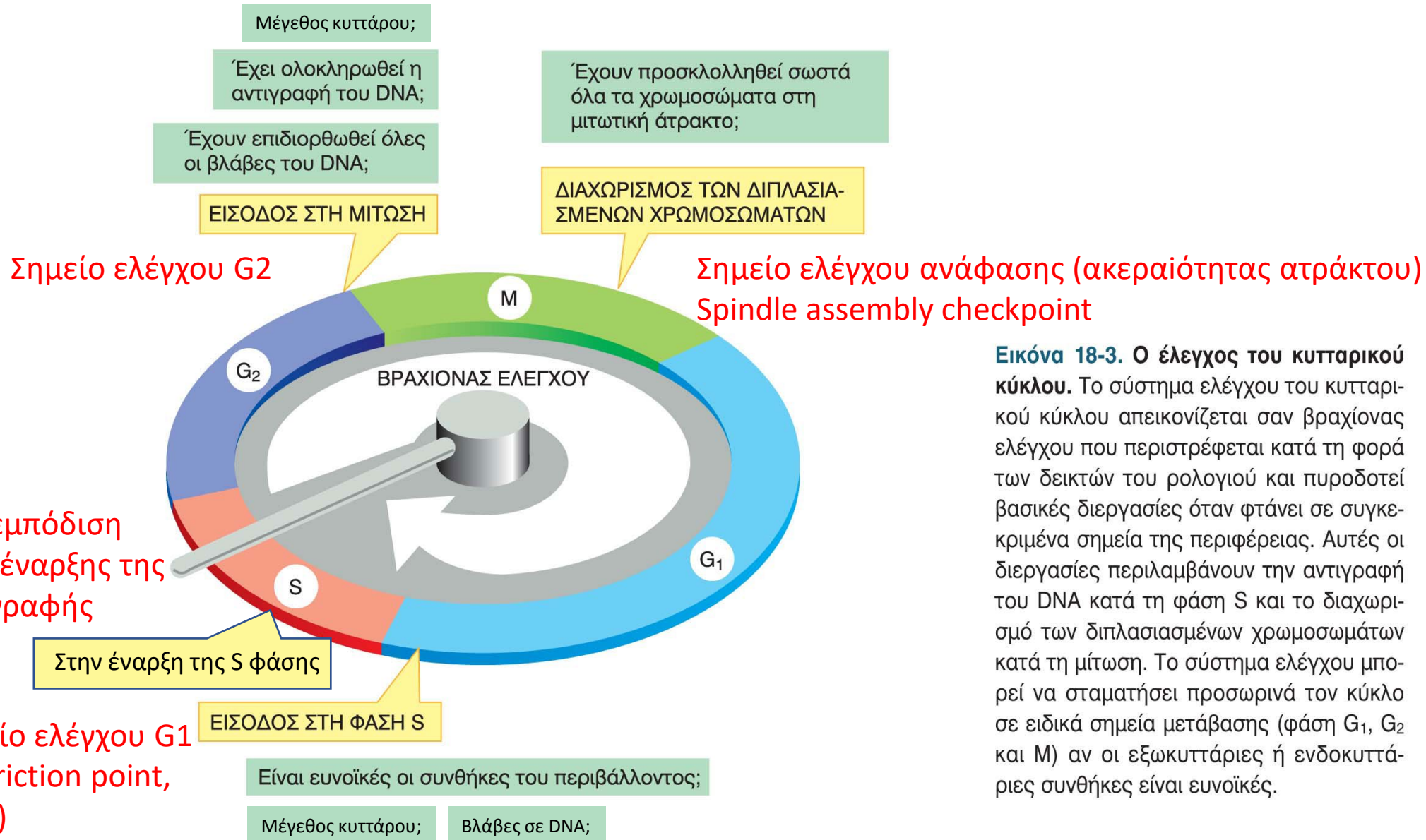
Εικόνα 18-31. Ηλεκτρονιομικρογραφίες σάρωσης από την αυλάκωση σ' ένα γονιμοποιημένο ωάριο βατράχου. Η αυλάκωση της κυτταρικής μεμβράνης προκαλείται από τη δράση του υποκείμενου συστατικού δακτυλίου. Η αύλακα της διαίρεσης είναι ασυνήθιστα σαφής. **(Α)** Άποψη της επιφάνειας του ωαρίου σε μικρή μεγέθυνση. **(Β)** Η επιφάνεια σε μεγαλύτερη μεγέθυνση. (Από H.W. Beams και R.G. Kessel, Am. Sci 36:270-290, 1976 ©Sigma Xi.)



Κυτταροκίνηση



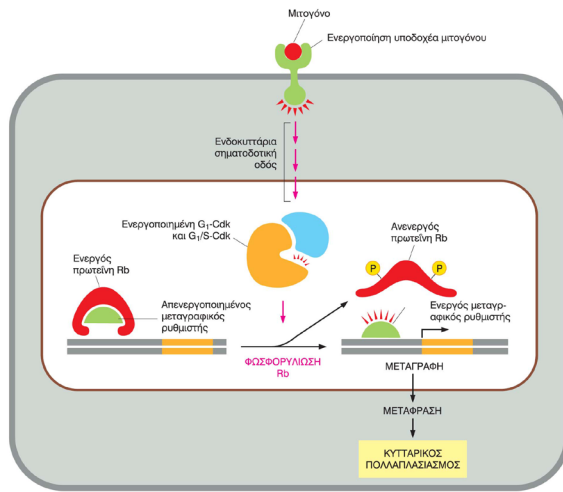
Έλεγχος του κυτταρικού κύκλου



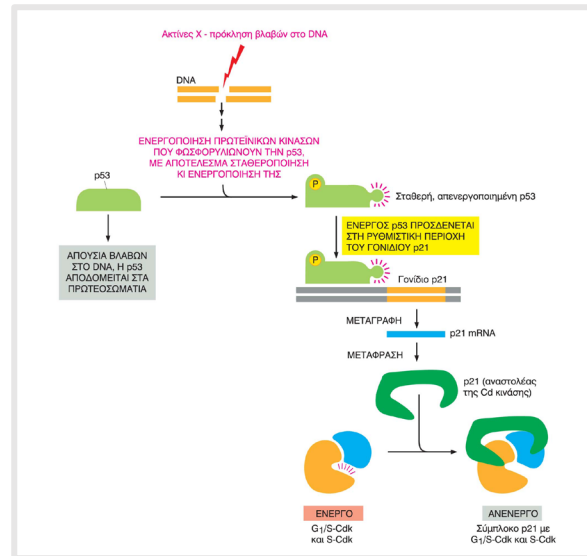
Εικόνα 18-3. Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου. Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου απεικονίζεται σαν βραχίονας ελέγχου που περιστρέφεται κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού και πυροδοτεί βασικές διεργασίες όταν φτάνει σε συγκεκριμένα σημεία της περιφέρειας. Αυτές οι διεργασίες περιλαμβάνουν την αντιγραφή του DNA κατά τη φάση S και το διαχωρισμό των διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση. Το σύστημα ελέγχου μπορεί να σταματήσει προσωρινά τον κύκλο σε ειδικά σημεία μετάβασης (φάση G₁, G₂ και M) αν οι εξωκυττάρια ή ενδοκυττάρια συνθήκες είναι ευνοϊκές.

Σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου

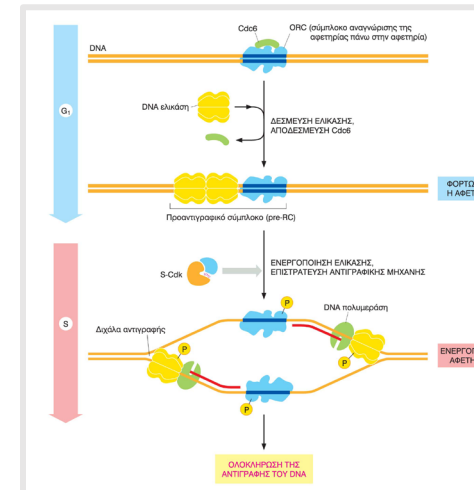
Είσοδος σε S μόνο
παρουσία μιτογόνων



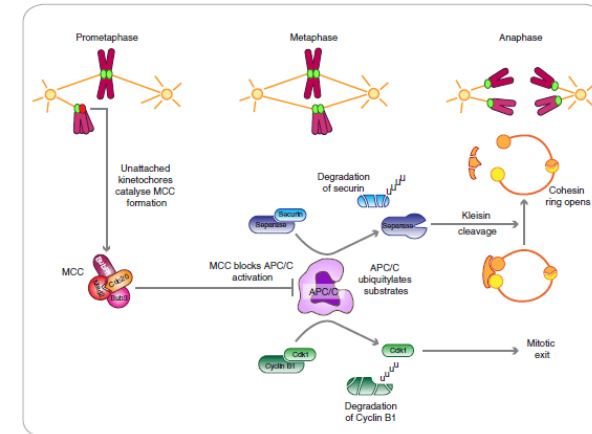
Βλάβες στο DNA σταματούν
τον κυτταρικό κύκλο

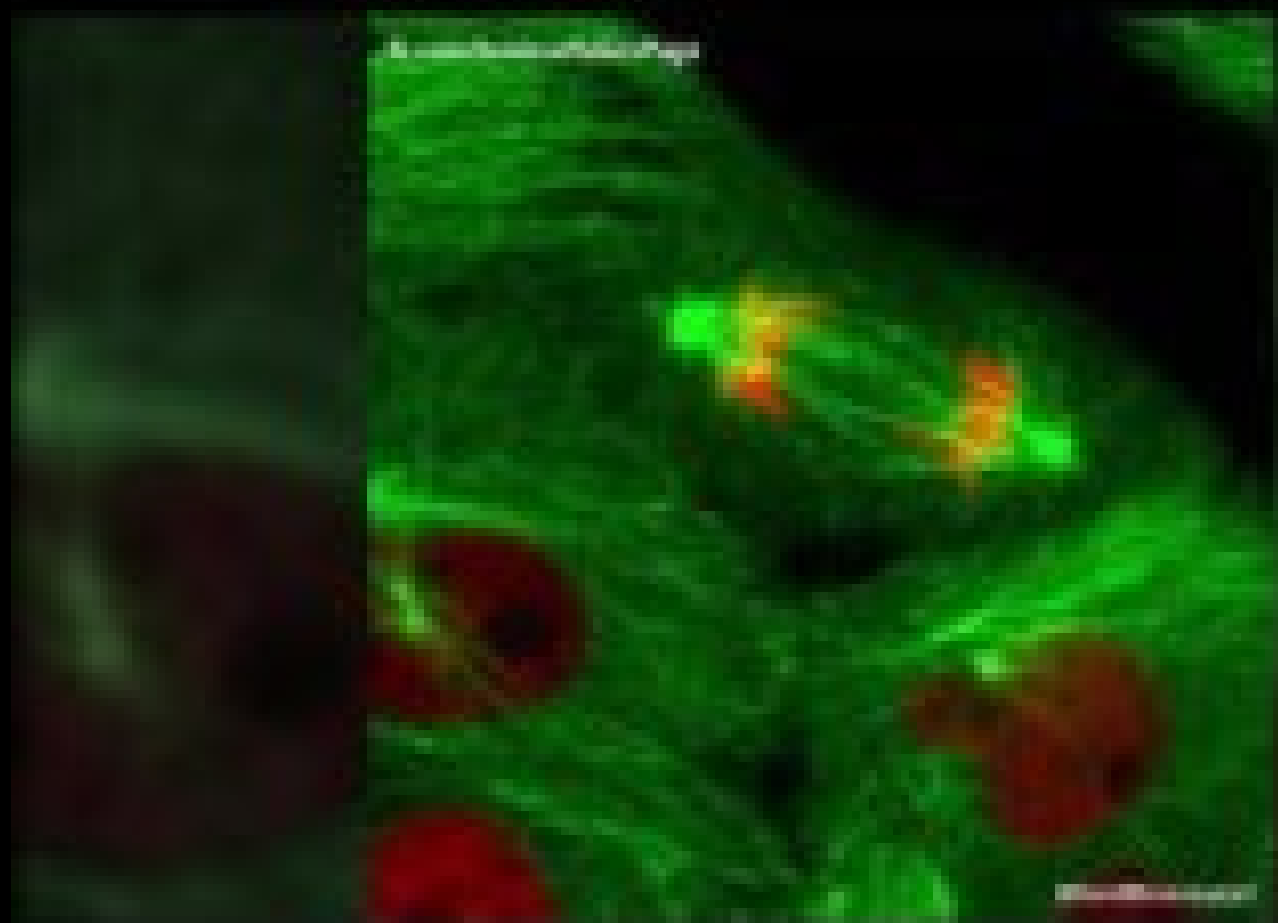
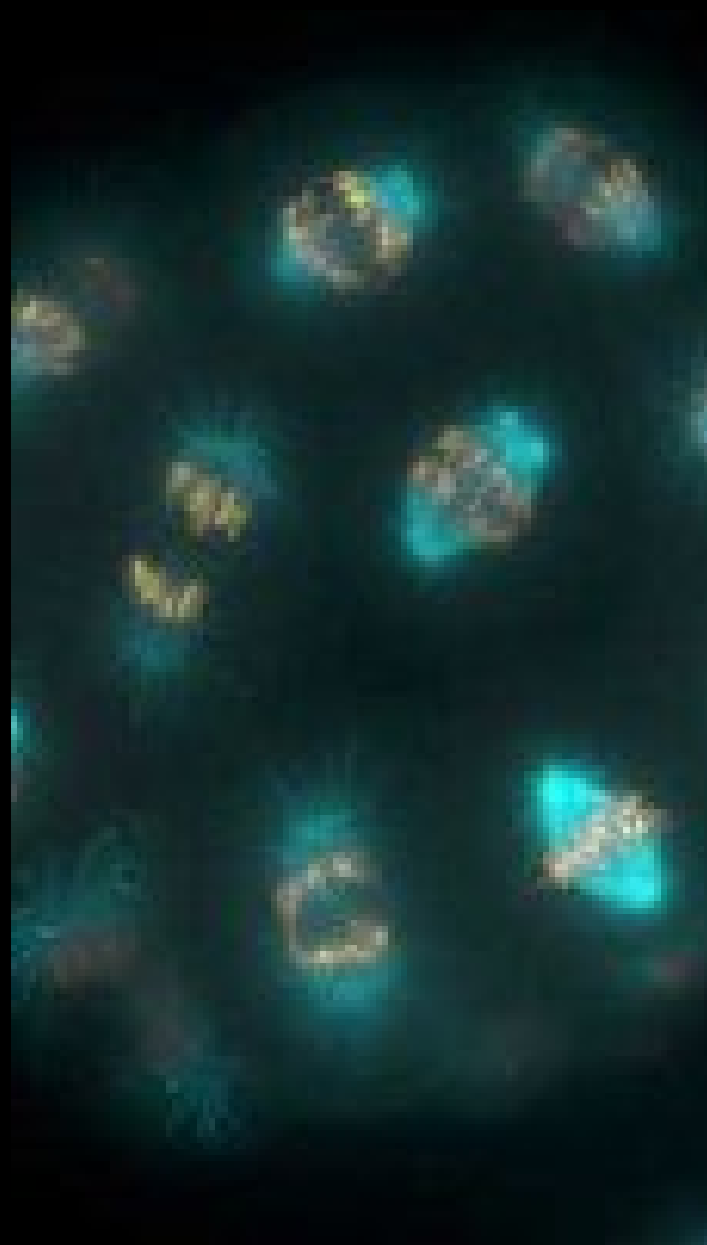


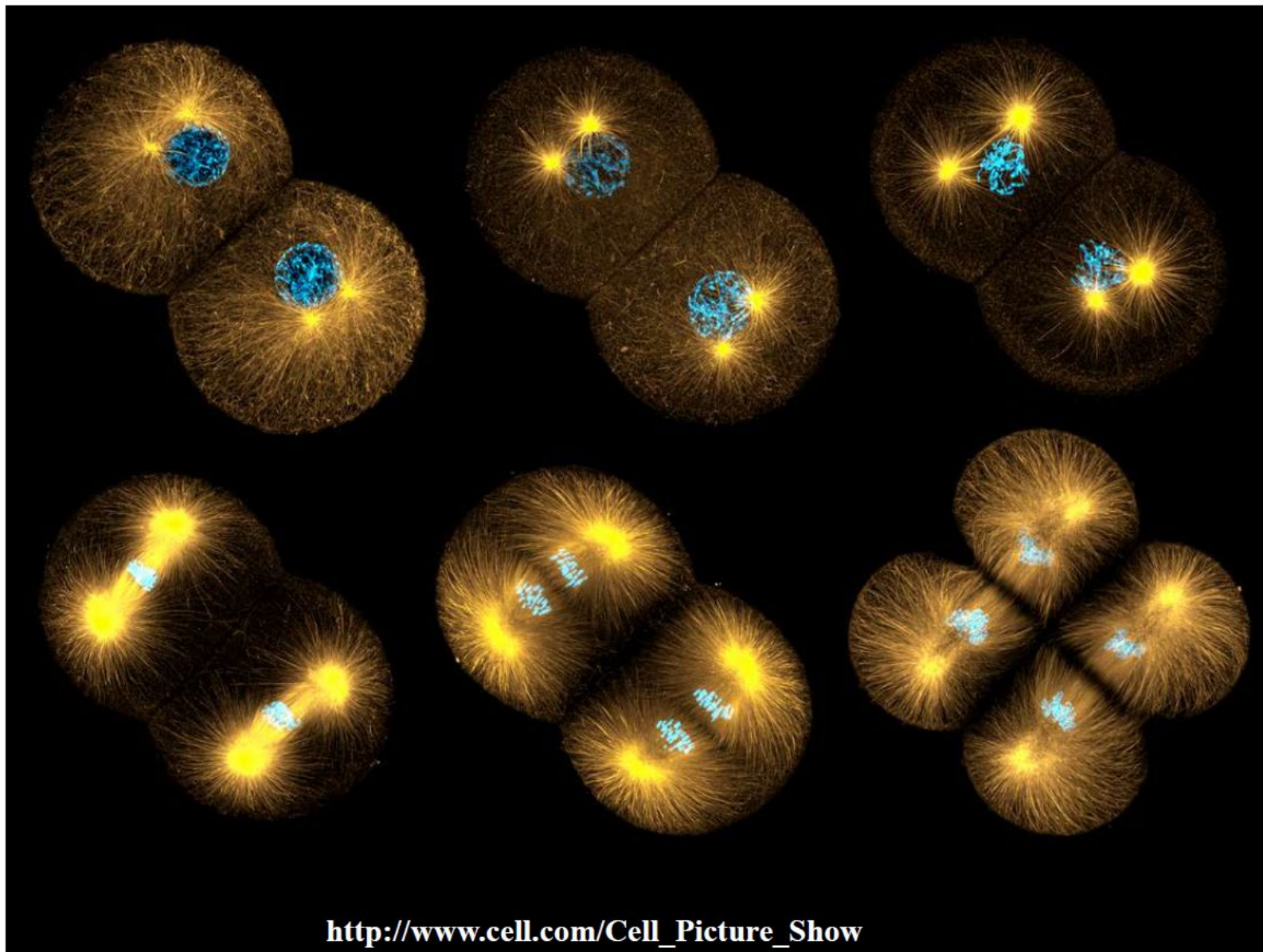
Παρεμπόδιση επανέναρξης
αντιγραφής



Σημείο ελέγχου
ακεραιότητας ατράκτου

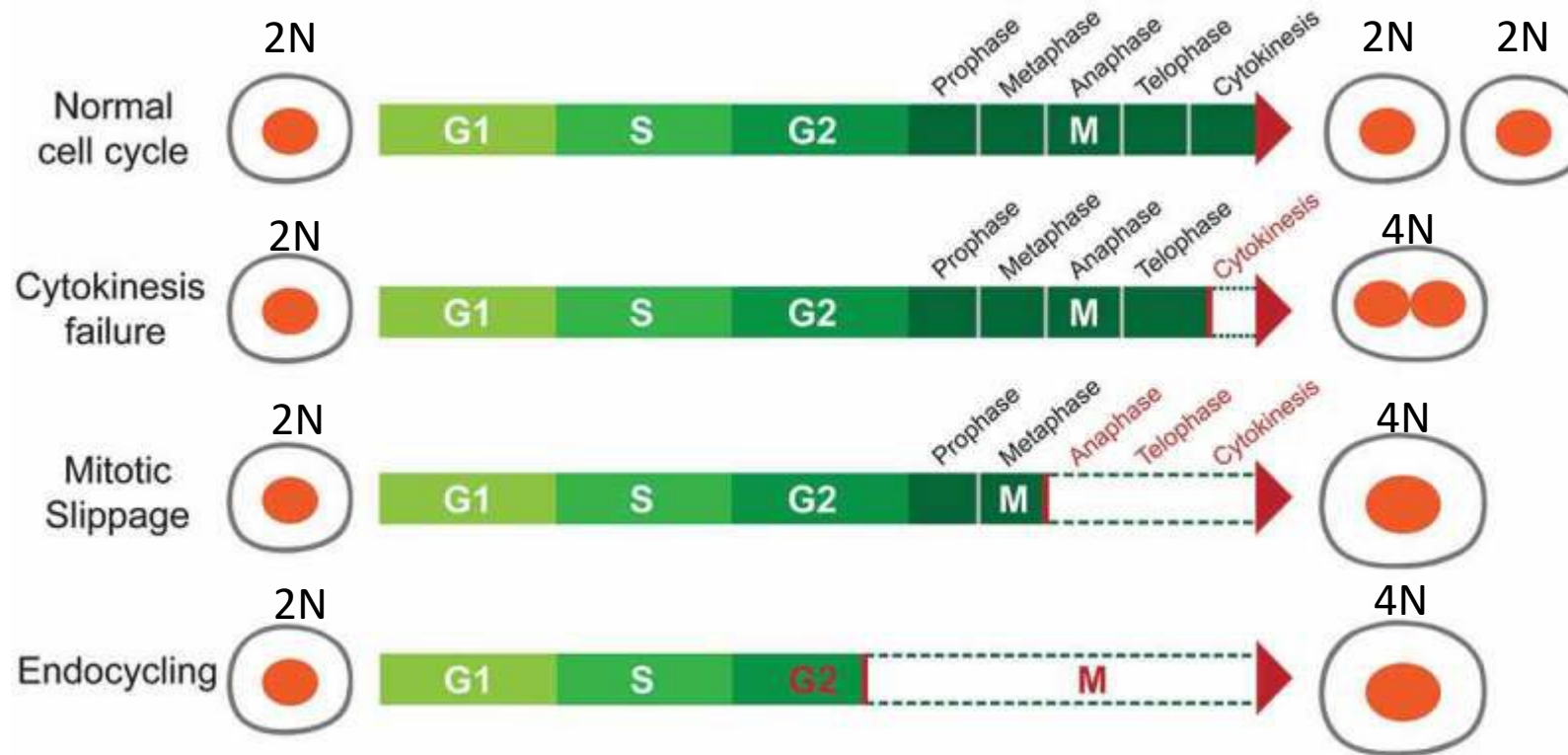






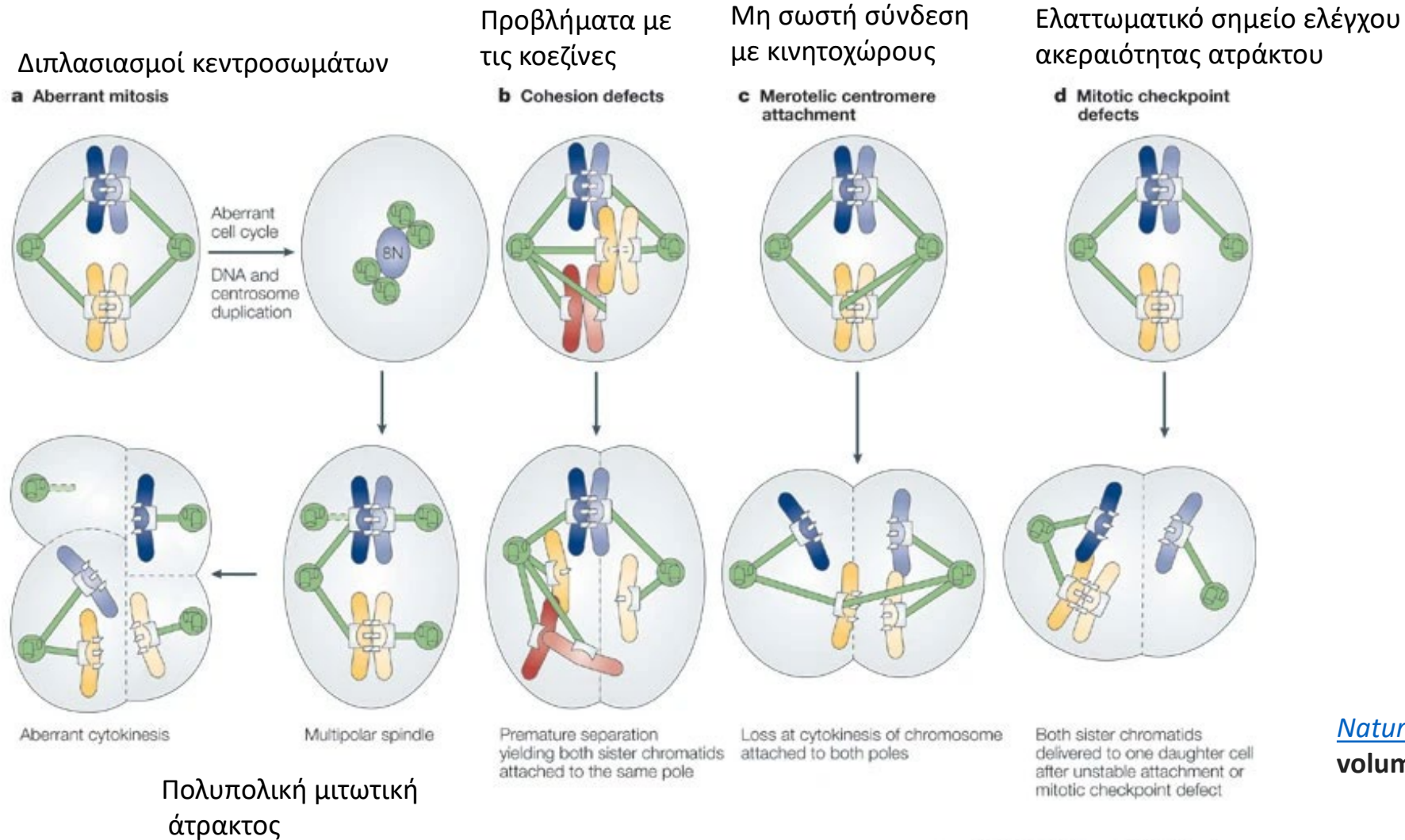
http://www.cell.com/Cell_Picture_Show

Λάθη στη φάση M: Μηχανισμοί πολυπλοειδίας



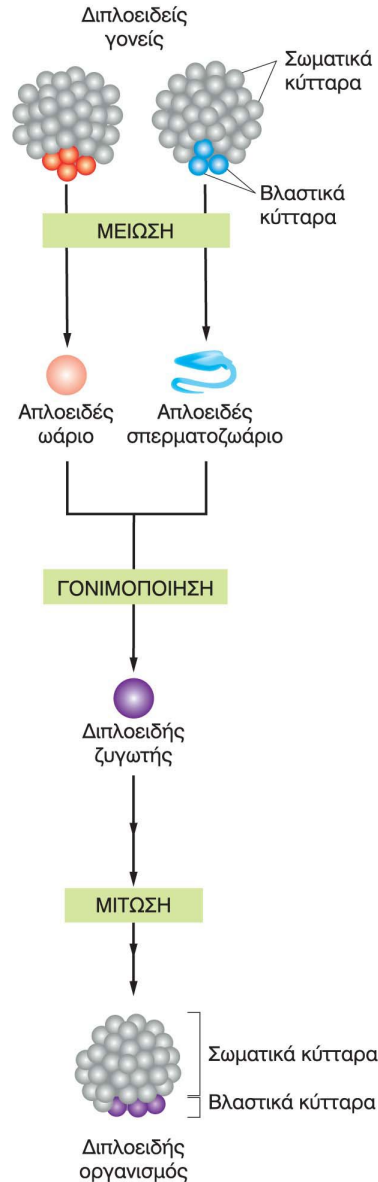
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6592246/>

Λάθη στη φάση Μ: Μηχανισμοί ανευπλοειδίας



[Nature Reviews Cancer](#)
volume 5, pages773–785 (2005)

Μείωση-εξειδικευμένη διαίρεση για τη δημιουργία γαμετών



Germ cells (γεννητικά κύτταρα)

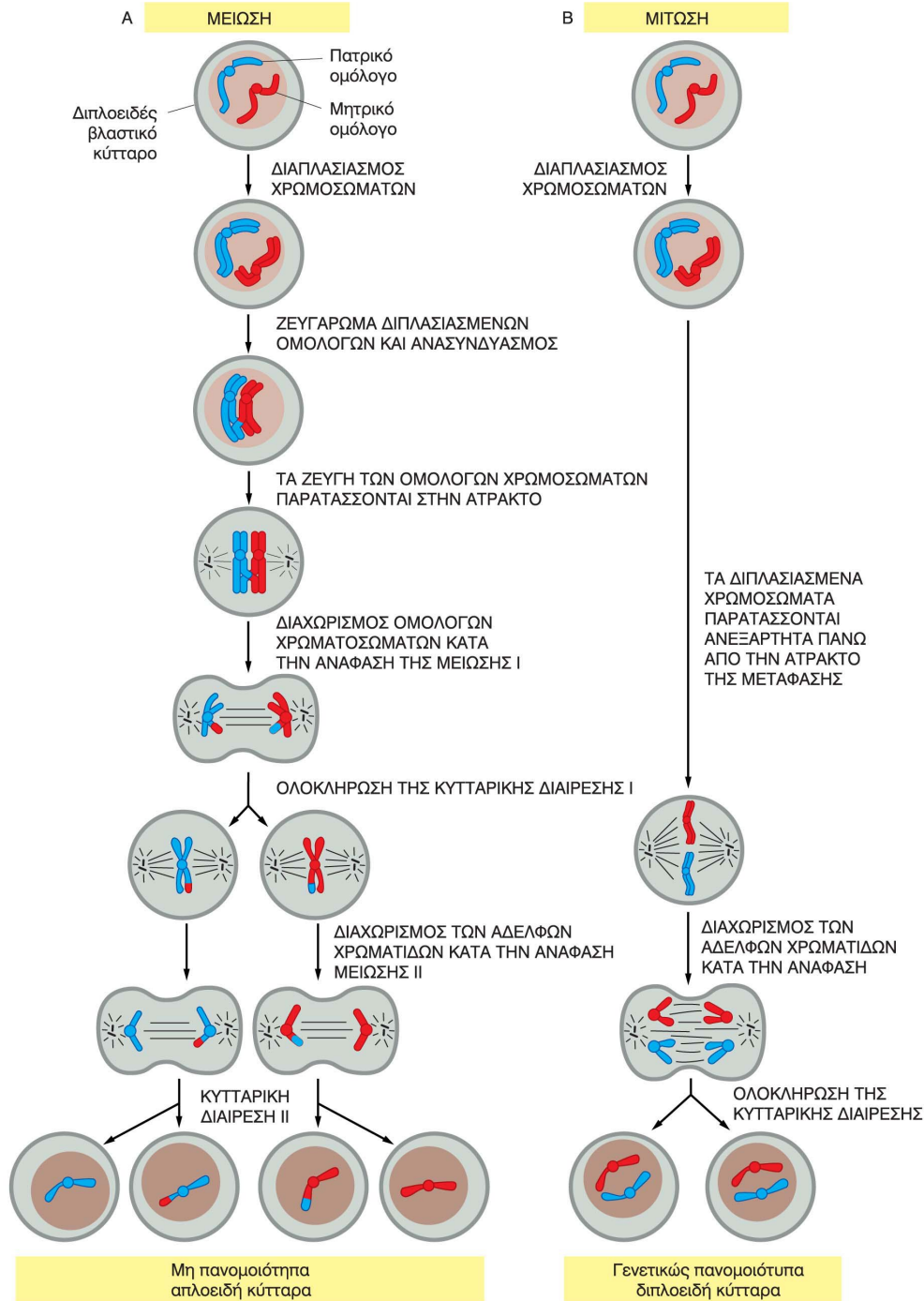
Εικόνα 19-5. Τα ~~βλαστικά~~ και τα σωματικά κύτταρα επιτελούν πολύ διαφορετικές λειτουργίες. Σε ζώα που αναπαράγονται φυλετικά, τα διπλοειδή βλαστικά κύτταρα, τα οποία εξειδικεύονται νωρίς κατά την ανάπτυξη, παράγουν απλοειδείς γαμέτες μέσω της μείωσης. Οι γαμέτες μεταβιβάζουν τη γενετική πληροφορία στην επόμενη γενιά. Τα σωματικά κύτταρα (γκρι) σχηματίζουν το σώμα του οργανισμού και άρα είναι απαραίτητα για τη φυλετική αναπαραγωγή, αλλά δεν αποκτούν απογόνους.

Μείωση

ΦΑΣΗ S ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ

ΜΕΙΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ I

ΜΕΙΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ II



ΦΑΣΗ S ΤΗΣ ΜΙΤΩΣΗΣ

ΦΑΣΗ M

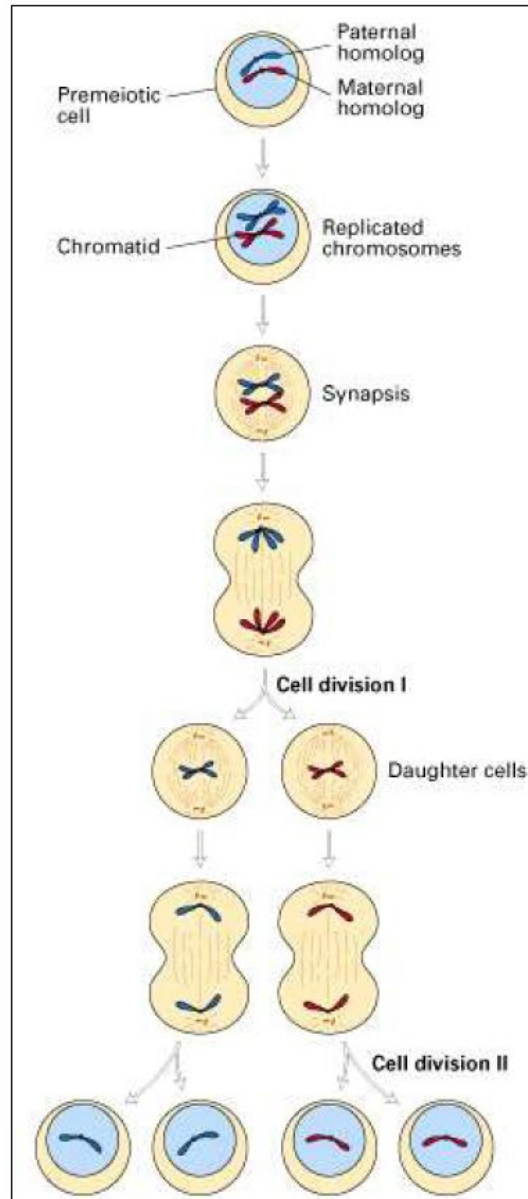
Μίτωση

Εικόνα 19-7. Η μείωση δημιουργεί τέσσερα ανόμοια απλοειδή κύτταρα ενώ η μίτωση παράγει δύο ταυτόσημα διπλοειδή κύτταρα. Όπως και στην Εικόνα 19-4, εικονίζεται μόνο ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. **(Α)** Στη μείωση, για να παραχθούν απλοειδή κύτταρα, μετά το διπλασιασμό των χρωμοσωμάτων απαιτούνται δύο κυτταρικές διαιρέσεις. Συνεπώς, κάθε διπλοειδές κύτταρο που εισέρχεται στη μείωση παράγει τέσσερα απλοειδή κύτταρα, ενώ κάθε διπλοειδές κύτταρο που διαιρείται με μίτωση παράγει δύο διπλοειδή κύτταρα. **(Β)** Ενώ η μίτωση και η μειωτική διαίρεση II συνήθως ολοκληρώνονται μέσα σε λίγες ώρες, η μειωτική διαίρεση I μπορεί να διαρκέσει ημέρες, μήνες ή ακόμα και χρόνια λόγω του μακρού χρόνου παραμονής στην πρόφαση I.

Μείωση

Ορολογία: **N**= αριθμός χρωσωμάτων
απλοειδούς κυττάρου
(chromosome **N**umber)
Στον άνθρωπο **N**=23

C= περιεχόμενο σε DNA
απλοειδούς κυττάρου
(DNA **C**ontent)
Στον άνθρωπο **C**= 3×10^9 bp



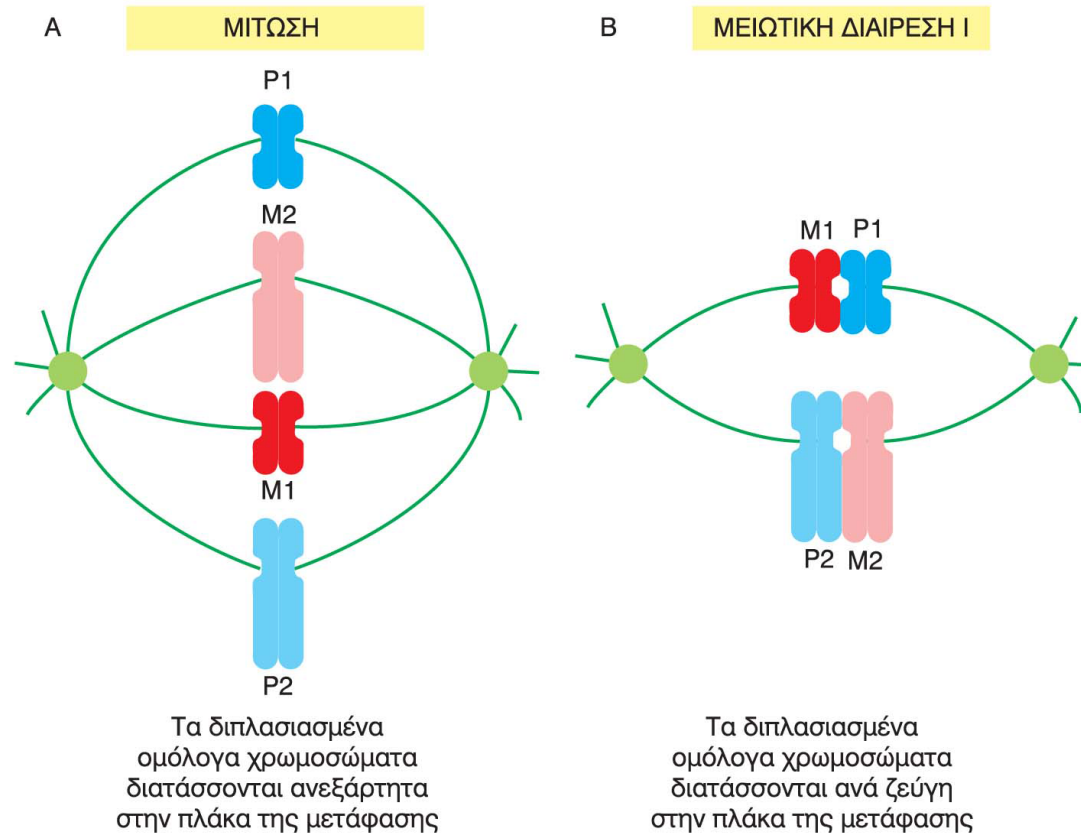
Αντιγραφή $2C \rightarrow 4C$
2N

Μείωση I : $4C \rightarrow 2C$
 $2N \rightarrow 1N$

Μείωση II : $2C \rightarrow 1C$
1N

Μείωση vs Μίτωση στη μετάφαση

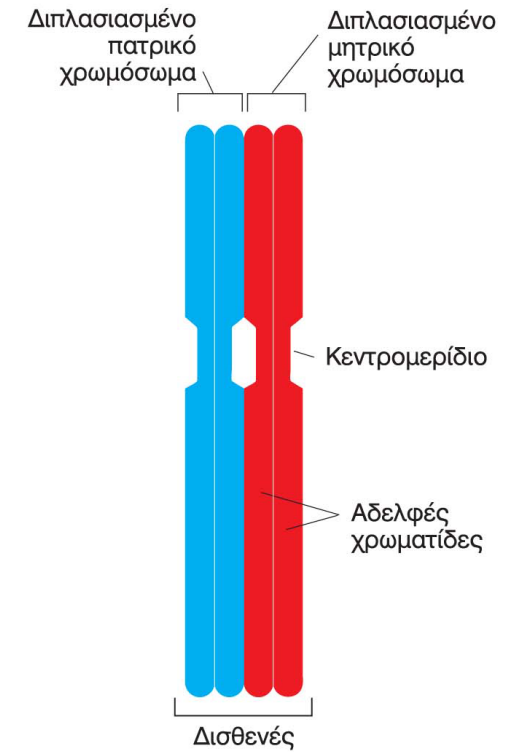
Εικόνα 19-8. Σύγκριση της μετάφασης στη μίτωση και τη μείωση. Στη μίτωση **(Α)** τα ξεχωριστά διπλασιασμένα μητρικά (M) και πατρικά (Π) χρωμοσώματα παρατάσσονται ανεξάρτητα στην πλάκα της μετάφασης. Καθέν' από αυτά αποτελείται από ένα ζεύγος αδελφών χρωματίδων, το οποίο θα διαχωριστεί πριν διαιρεθεί το κύτταρο. Αντίθετα, στη μείωση **(Β)** τα διπλασιασμένα ομόλογα χρωμοσώματα, μητρικά και πατρικά, πρώτα ζευγαρώνουν και μετά παρατάσσονται. Τα μητρικά και πατρικά ομόλογα διαχωρίζονται κατά τη διάρκεια της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, ενώ οι αδερφές χρωματίδες διαχωρίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης. Η μιτωτική και η μειωτική άτρακτος παρουσιάζονται με πράσινο χρώμα.



Πόσα χρωμοσώματα?

Πόσα χρωμοσώματα?

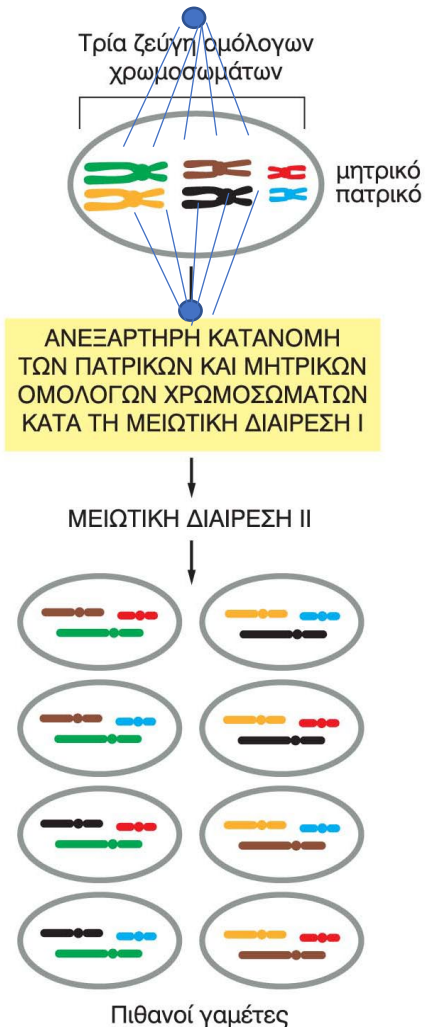
Πόσες συνδέσεις μικροσωληνίσκων με κινητοχώρους?



Εικόνα 19-9. Τα διπλασιασμένα μητρικά και πατρικά χρωμοσώματα ζευγαρώνουν κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση και σχηματίζουν δισθενή. Κάθε δισθενές περιέχει τέσσερις αδερφές χρωματίδες και σχηματίζεται κατά την πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης, πολύ πριν προσδεθεί στη μειωτική άτρακτο.

Η μείωση αυξάνει την ποικιλομορφία των γαμετών

1. Ανεξάρτητος διαχωρισμός χρωμοσωμάτων μητρικής και πατρικής προέλευσης



A

Εικόνα 19-15. Δύο είδη γενετικής ανακατανομής δημιουργούν νέους συνδυασμούς χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. **(Α)** Η αναδιάταξη των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. Σ' έναν οργανισμό με η χρωμοσώματα, από την ανεξάρτητη κατανομή των πατρικών και μητρικών ομόλογων χρωμοσωμάτων παράγονται 2^n διαφορετικοί, απλοειδείς γαμέτες. Εδώ $n=3$, οπότε οι πιθανοί διαφορετικοί γαμέτες θα είναι $2^3=8$. Για λόγους απλούστευσης, στην εικόνα δεν εμφανίζεται ο επιχiasμός των χρωμοσωμάτων. **(Β)** Ο επιχiasμός κατά τη μειωτική πρόφαση I ανταλλάσσει τμήματα των ομόλογων χρωμοσωμάτων κι έτσι ανακατανέμει τα γονίδια πάνω στα ξεχωριστά χρωμοσώματα. Για λόγους απλούστευσης, εικονίζεται μόνο ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. Σε κάθε μείωση συμβαίνει ανεξάρτητη κατανομή κι επιχiasμός χρωμοσωμάτων.

Από την ανεξάρτητη κατανομή πατρικών και μητρικών ομόλογων παράγονται 2^n διαφορετικοί απλοειδείς γαμέτες

$$2^3 = 8,388,604 \text{ συνδυασμοί}$$

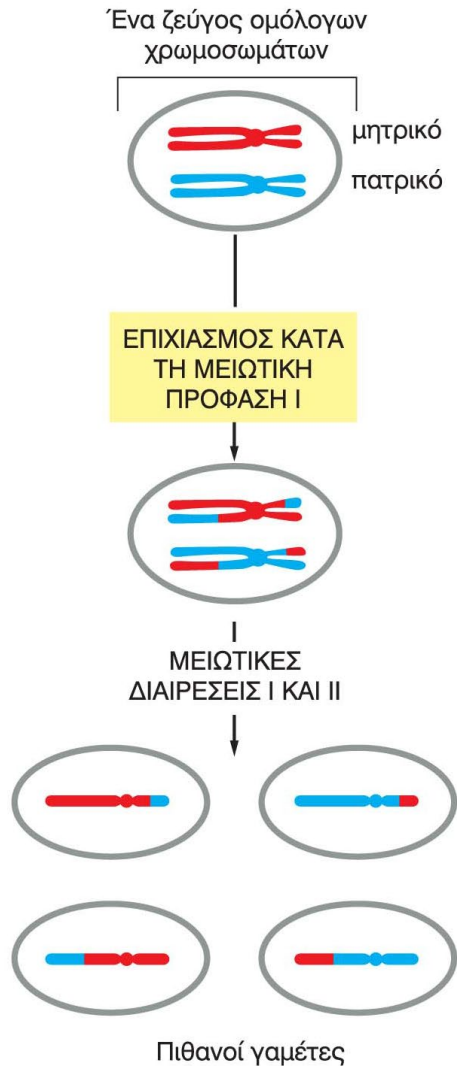
Ποιές οι πιθανότητες τα 2 παιδιά ενός ζευγαριού να έχουν το ίδιο ακριβώς συνδυασμό χρωμοσωμάτων?

$$2^{23} \times 2^{23} = 70,368,744,177,644 \text{ πιθανοί συνδυασμοί}$$

πιθανότητα 1 στα 70 τρισεκατομμύρια !!!

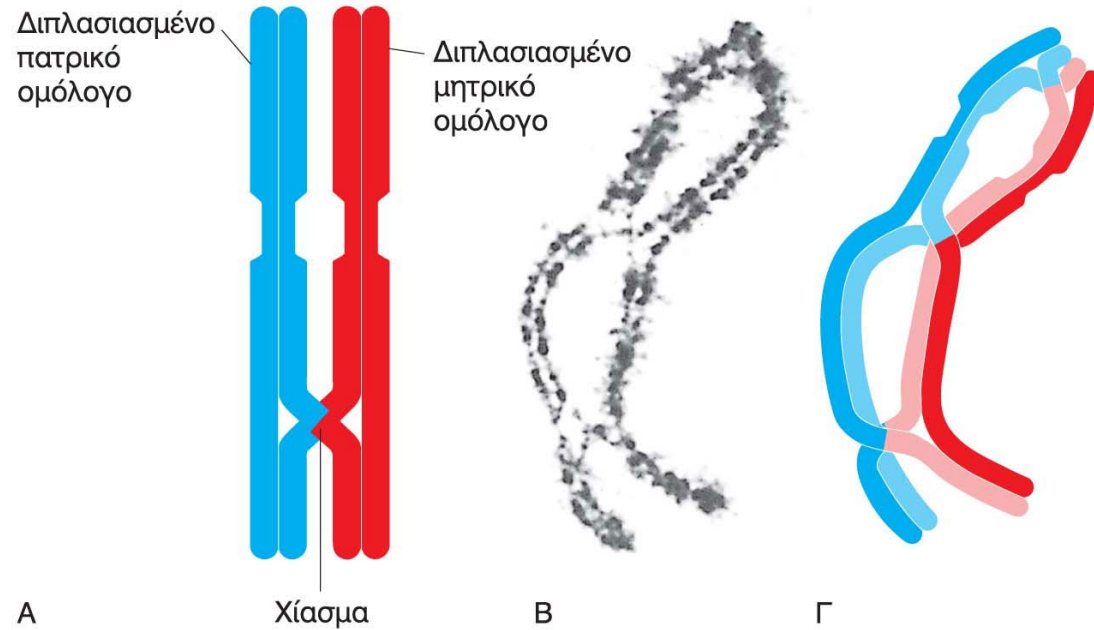
Η μείωση αυξάνει την ποικιλομορφία των γαμετών

2. Επιχιασμός



Εικόνα 19-15. Δύο είδη γενετικής ανακατανομής δημιουργούν νέους συνδυασμούς χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. (A) Η αναδιάταξη των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. Σ' έναν οργανισμό με η χρωμοσώματα, από την ανεξάρτητη κατανομή των πατρικών και μητρικών ομόλογων χρωμοσωμάτων παράγονται 2^n διαφορετικοί, απλοειδείς γαμέτες. Εδώ $n=3$, οπότε οι πιθανοί διαφορετικοί γαμέτες θα είναι $2^3=8$. Για λόγους απλούστευσης, στην εικόνα δεν εμφανίζεται ο επιχιασμός των χρωμοσωμάτων. (B) Ο επιχιασμός κατά τη μειωτική πρόφαση I ανταλλάσσει τμήματα των ομόλογων χρωμοσωμάτων κι έτσι ανακατανέμει τα γονίδια πάνω στα ξεχωριστά χρωμοσώματα. Για λόγους απλούστευσης, εικονίζεται μόνο ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. Σε κάθε μείωση συμβαίνει ανεξάρτητη κατανομή κι επιχιασμός χρωμοσωμάτων.

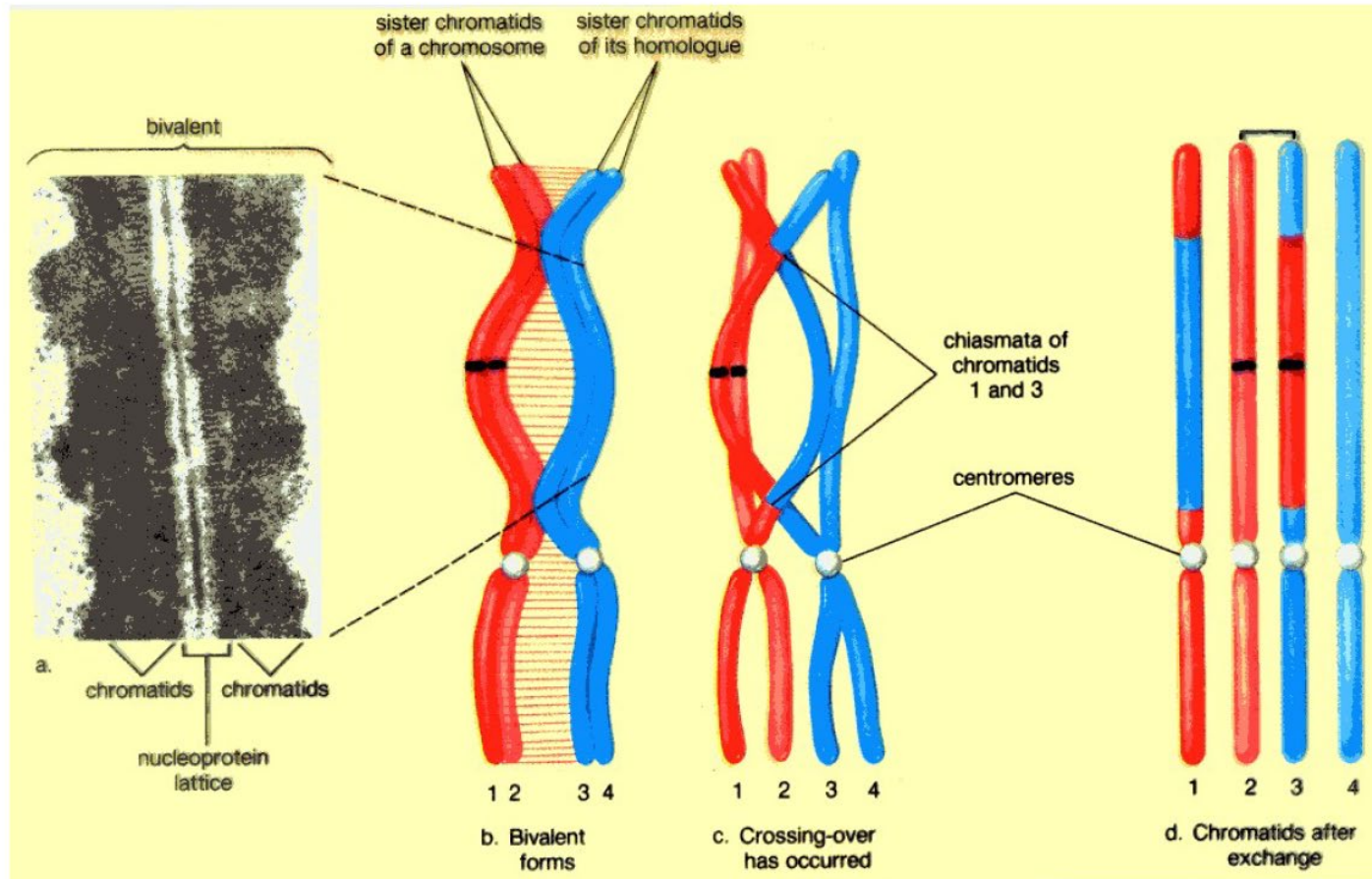
Πρόφαση μείωσης I - ανασυνδυασμός



Εικόνα 19-11. Ο ανασυνδυασμός ανάμεσα σε μια μητρική και μια πατρική χρωματίδη στα ζευγαρωμένα χρωμοσώματα σχηματίζει ένα χίασμα. **(Α)** Σε αυτό το σχηματικό ζεύγος ομολόγων χρωμοσωμάτων κατά την πρόφαση συνέβη ένας επιχiasμός που δημιουργεί ένα χίασμα. **(Β)** Μικρογραφία ενός δισθενούς με τρία χιάσματα από μια ακρίδα. **(Γ)** Καθώς τα μητρικά και πατρικά ομόλογα χρωμοσώματα αρχίζουν να διαχωρίζονται στη μείωση I, χιάσματα όπως εκείνα που εικονίζονται εδώ βοηθούν στη συγκράτηση του δισθενούς. (B, με την άδεια του Bernard John).

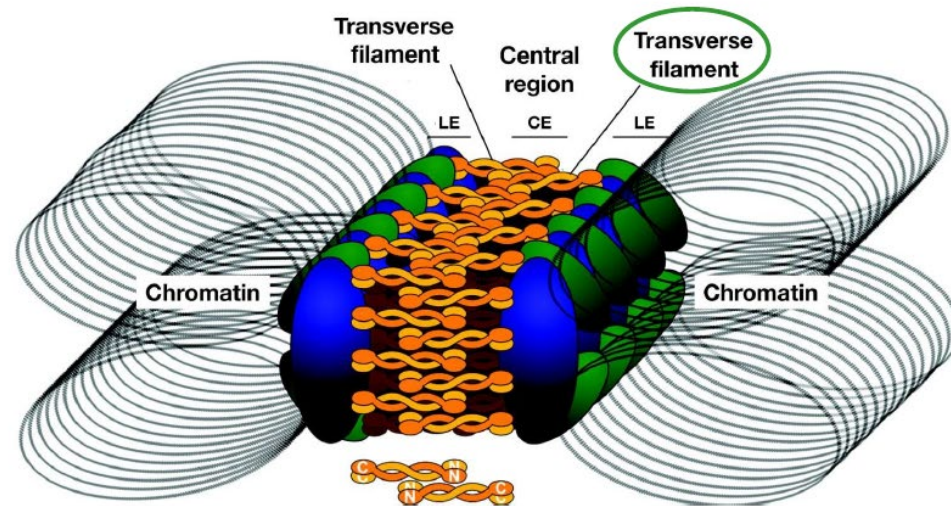
Συναπτονηματικό σύμπλοκο

Συναπτονηματικό σύμπλοκο



Συναπτονηματικό σύμπλοκο

Συναπτονηματικό Σύμπλοκο Synaptonemal Complex



Page and Hawley 2004

Μετάφαση μείωσης I - ανασυνδυασμός

Εικόνα 19-10. Κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, οι μη αδελφές χρωματίδες κάθε δισθενούς ανταλλάσσουν τμήματα DNA. Εδώ, παρουσιάζονται μόνο δύο από τις τέσσερις αδελφές χρωματίδες του δισθενούς. Καθεμία έχει σχεδιαστεί ως διπλή έλικα DNA. Κατά τη μείωση, τα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που διεξάγουν αυτόν τον ομόλογο ανασυνδυασμό (δεν εικονίζονται) αρχικά δημιουργούν μια δίκλωνη εντομή στο DNA της μιας χρωματίδας (είτε μητρική είτε πατρική) κι έπειτα προωθούν την ανταλλαγή κλώνων με την άλλη χρωματίδη. Όταν τερματιστεί αυτή η ανταλλαγή, κάθε χρωματίδη θα περιέχει ένα τμήμα DNA της άλλης χρωματίδας. Πολλά από τα βήματα που παράγουν επιχιασμούς χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση μοιάζουν μ' εκείνα που καθοδηγούν την επιδιόρθωση των δίκλωνων εντομών του DNA στα σωματικά κύτταρα (βλ. Εικόνα 6-30).

ΔΥΟ ΜΗ-ΑΔΕΡΦΕΣ ΧΡΩΜΑΤΙΔΕΣ ΣΕ ΕΝΑ ΔΙΣΘΕΝΕΣ



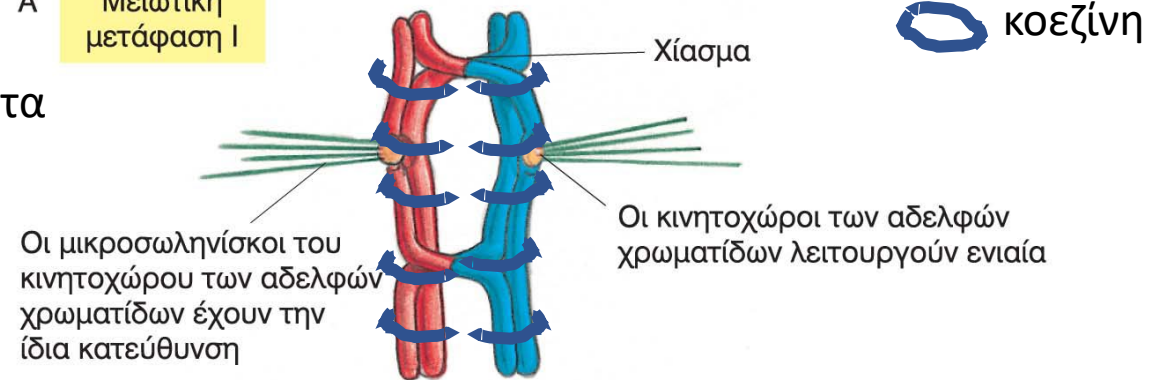
ΜΗ ΑΔΕΡΦΕΣ ΧΡΩΜΑΤΙΔΕΣ ΜΕ ΕΠΙΧΙΑΣΜΟ

Ανάφαση μείωσης I – χιάσματα και κοεζίνες

Τα χιάσματα κρατούν μαζί τα ομόλογα χρωμοσώματα

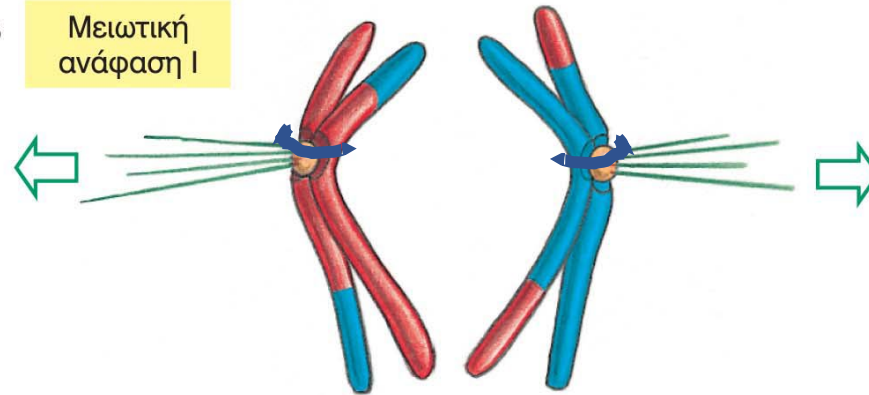
Εικόνα 19-13. Τα χιάσματα διασφαλίζουν το σωστό διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση. **(Α)** Στη μετάφαση I, τα χιάσματα που δημιουργήθηκαν από τον επιχiasμό συγκρατούν τα μητρικά και πατρικά ομόλογα. Σε αυτό το στάδιο, οι κοεζίνες (δεν εικονίζονται) συγκολλούν τις αδελφές χρωματίδες σε όλο το μήκος τους. Οι κινητοχώροι των αδελφών χρωματίδων λειτουργούν ως ενιαία μονάδα στη μείωση και οι μικροσωληνίσκοι που προσδένονται πάνω τους κατευθύνονται προς τον ίδιο πόλο της ατράκτου. **(Β)** Κατά την ανάφαση I, οι κοεζίνες που συγκρατούν τους βραχίονες των αδελφών χρωματίδων αποδομούνται, επιτρέποντας το διαχωρισμό των ομολόγων. Οι κοεζίνες στο κεντρομερίδιο εξακολουθούν να συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες καθώς τα ομόλογα απομακρύνονται.

A Μειωτική
μετάφαση I



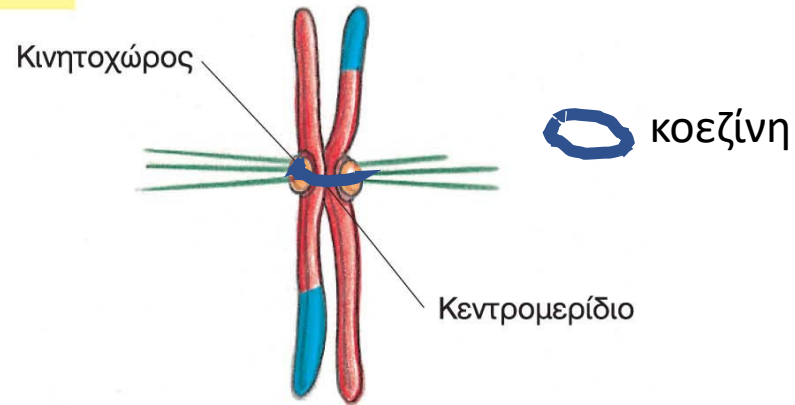
ΟΙ ΒΡΑΧΙΟΝΕΣ ΤΩΝ ΑΔΕΛΦΩΝ ΧΡΩΜΑΤΙΔΩΝ
ΞΕΚΟΛΛΟΥΝ ΕΠΙΤΡΕΠΟΝΤΑΣ ΤΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ
ΤΩΝ ΔΙΠΛΑΣΙΑΣΜΕΝΩΝ ΟΜΟΛΟΓΩΝ

B Μειωτική
ανάφαση I



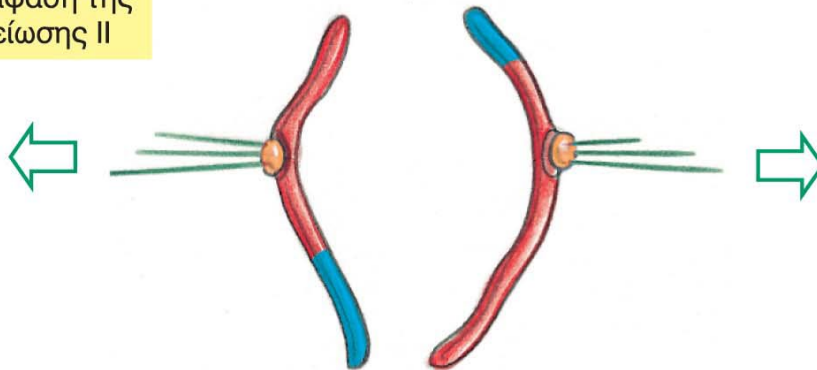
Ανάφαση μείωσης II - κοεζίνες

A Μεταφάση της μείωσης II



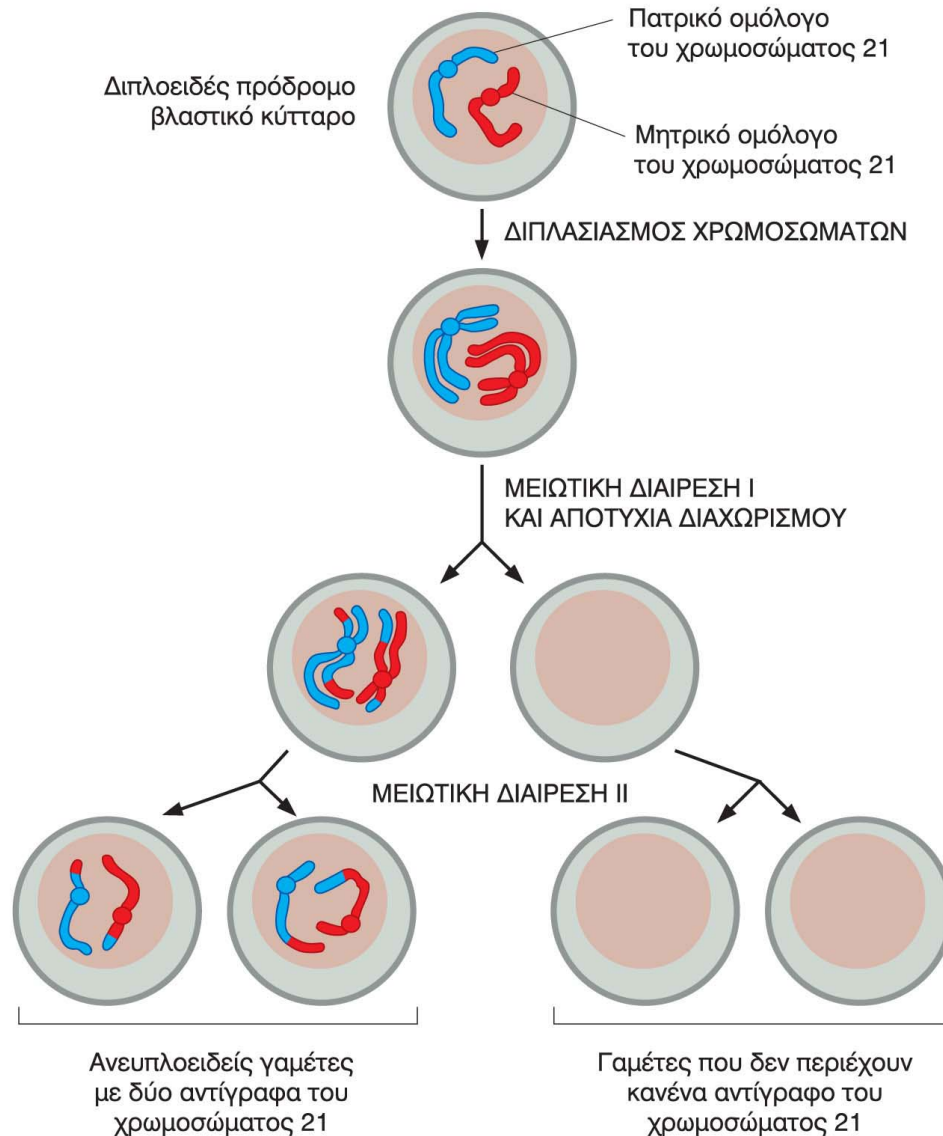
ΟΙ ΚΟΕΖΙΝΕΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΙΔΙΟΥ ΑΠΟΔΟΜΟΥΝΤΑΙ ΚΑΙ ΟΙ ΑΔΕΛΦΕΣ ΧΡΩΜΑΤΙΔΕΣ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΝΤΑΙ

B Αναφάση της μείωσης II



Εικόνα 19-14. Κατά τη μείωση II, όπως και κατά τη μίτωση, οι κινητοχώροι πάνω σε κάθε αδελφή χρωματίδη λειτουργούν ανεξάρτητα, επιτρέποντας στις δύο αδελφές χρωματίδες να κινηθούν προς τους αντίθετους πόλους. (A) Στη μετάφαση II, οι κινητοχώροι των αδελφών χρωματίδων έχουν αντίθετη κατεύθυνση. (B) Στην ανάφαση της μείωσης II, οι κοεζίνες που συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες στο κεντρομερίδιο αποδομούνται. Έτσι, οι μικροσωληνίσκοι των κινητοχώρων μπορούν να τραβήξουν τις ξεχωριστές χρωματίδες προς τους αντίθετους πόλους.

Λάθη στο διαχωρισμό χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση



Εικόνα 19-16. Λάθη στο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μείωση μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία γαμετών με λάθος αριθμό χρωμοσωμάτων. Σε αυτό το παράδειγμα, τα διπλασιασμένα μητρικά και πατρικά αντίγραφα του χρωμοσώματος 21 δε διαχωρίζονται κανονικά κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση. Έτσι, οι δύο από τους γαμέτες δεν παραλαμβάνουν κανένα αντίγραφο του χρωμοσώματος ενώ οι άλλοι δύο παραλαμβάνουν ένα πλεονάζον αντίγραφο. Οι γαμέτες που παραλαμβάνουν λάθος αριθμό χρωμοσωμάτων καλούνται ανευπλοειδείς. Αν ένας από αυτούς συμμετάσχει στη διεργασία της γονιμοποίησης, ο ζυγώτης που θα προκύψει επίσης θα έχει ανώμαλο αριθμό χρωμοσωμάτων. Ένα παιδί με τρία αντίγραφα του χρωμοσώματος 21 θα έχει σύνδρομο Down.

Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Πολλαπλής επιλογής

Το Σύμπλοκο Προώθησης της Ανάφασης (APC) προωθεί την ανάφαση επειδή:

- A. Προκαλεί βράχυνση των μικροσωληνίσκων
- B. Ενεργοποιεί τις καταστροφίνες, οι οποίες αποδομούν τους μικροσωληνίσκους
- Γ. Προκαλεί έμμεσα την αποδόμηση των κοεζινών που συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες
- Δ. Ενεργοποιεί τις κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες, οι οποίες προωθούν την ανάφαση φωσφορυλιώνοντας κατάλληλους στόχους
- Ε. ενεργοποιεί κινητήριες πρωτεΐνες που μετακινούν τα χρωμοσώματα

Λογικά ζεύγη

Τελομέραση

D loop

Διμερή θυμίνης

Ριβοένζυμο

Επιδιόρθωση αταίριαστων βάσεων

Ομόλογος ανασυνδυασμός

Μελαχρωματική ξηροδερμία

Λάθη κατά την αντιγραφή

Πολλαπλής αντιστοίχισης

a. Συναπτονηματικό σύμπλοκο

b. p53

c. cdc6

1. Προσδένεται στις αφετηρίες αντιγραφής

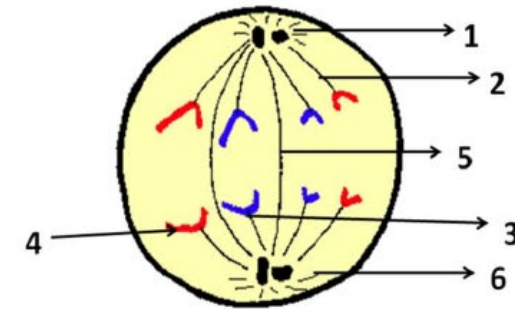
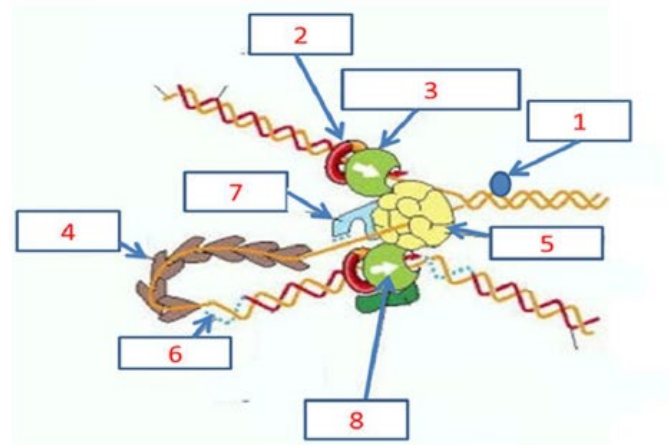
απαραίτητο (η) για την έναρξη της αντιγραφής

2. Διασυνδέει τα ομόλογα χρωμοσώματα κατά τη μείωση

3. Μεταγραφικός παράγοντας-ενεργοποιείται μετά από βλάβη στο DNA

Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Εικόνα



Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Σωστό ή λάθος;

Οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του κυττάρου διορθώνουν μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό

Τα διμερή θυμίνης που προκύπτουν από την υπεριώδη ακτινοβολία αφαιρούνται με το μηχανισμό επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων

Ο ομόλογος γενετικός ανασυνδυασμός απαντάται μόνο σε κύτταρα που κάνουν μείωση

Τα άκρα των χρωμοσωμάτων δεν μπορούν να αντιγραφούν πλήρως από την DNA πολυμεράση

Η τελομεράση είναι ένα ριβοένζυμο

Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Σωστό ή Λάθος;

Κινητοχώρος καλείται ο χώρος στο κέντρο του κυττάρου όπου κινούνται τα χρωμοσώματα κατά τη μίτωση

Κινητοχώρος καλείται ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο μέσω του οποίου οι μικροσωληνίσκοι της ατράκτου συνδέονται με τα χρωμοσώματα στην περιοχή του κεντρομεριδίου

Κατά την κυτταροκίνηση των ζωικών κυττάρων, ο διαχωρισμός των δύο θυγατρικών κυττάρων πραγματοποιείται με τη συστολή των μικροσωληνίσκων της ατράκτου

Ο συσταλτικός δακτύλιος είναι μία παροδική δομή που συγκροτείται κατά την κυτταροκίνηση

Συναπτονηματικό σύμπλοκο καλείται σύμπλοκο που συμμετέχει στη συσπείρωση των χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση

Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Σωστό ή Λάθος;

Κατά τη μίτωση, τα ομόλογα χρωμοσώματα συγκρατούνται μαζί με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνικών συμπλόκων που καλούνται κοεζίνες

Κατά τη μεσόφαση, τα χρωμοσώματα βρίσκονται σε μέγιστη συσπείρωση

Η ανάφαση πυροδοτείται μόνο όταν όλα τα χρωμοσώματα έχουν ορθά τοποθετηθεί στον ισημερινό της ατράκτου

Τα κεντροσώματα έχουν σημαντικό ρόλο κατά τη μίτωση αλλά δεν εξυπηρετούν κάποια λειτουργία στα μη διαιρούμενα κύτταρα

Συσταλτικός δακτύλιος καλείται μία δομή που περισφίγγει τα χρωμοσώματα στην περιοχή του κεντρομεριδίου

Τύποι ερωτήσεων για εξετάσεις

Σωστό ή Λάθος;

Στο τέλος της 1ης μειωτικής διαίρεσης, τα θυγατρικά κύτταρα έχουν τη μισή ποσότητα DNA σε σχέση με τα θυγατρικά κύτταρα που προκύπτουν από μίτωση

Μετά την πρώτη μειωτική διαίρεση, τα θυγατρικά κύτταρα έχουν την ίδια ποσότητα γενετικού υλικού με τα κύτταρα που προκύπτουν από μίτωση, αλλά έχουν διαφορετική γενετική σύσταση από αυτά

Κατά τη μείωση, λαμβάνει χώρα αντιγραφή του DNA, ακολουθούμενη από 2 διαιρέσεις, χωρίς παρεμβαλλόμενη αντιγραφή

Σύναψη καλούμε το ζευγάρωμα των αδελφών χρωματίδων κατά τη μείωση

Κατά τη μείωση II, τα ομόλογα χρωμοσώματα ζευγαρώνουν

Ερωτήσεις κρίσεως

- * Τι θα συνέβαινε σε ένα κύτταρο το οποίο δεν θα μπορούσε να εκφράσει λειτουργικό p53;
- * Τι θα συνέβαινε σε ένα κύτταρο που θα εξέφραζε Συνεχώς υψηλά ποσά του αναστολέα των CDK p21;
- * Τι θα συνέβαινε σε ένα κύτταρο που θα εξέφραζε Συνεχώς υψηλά ποσά του παράγοντα cdc6;
- * Η ενεργότητα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών Ρυθμίζεται με πολλούς τρόπους.
Γιατί;