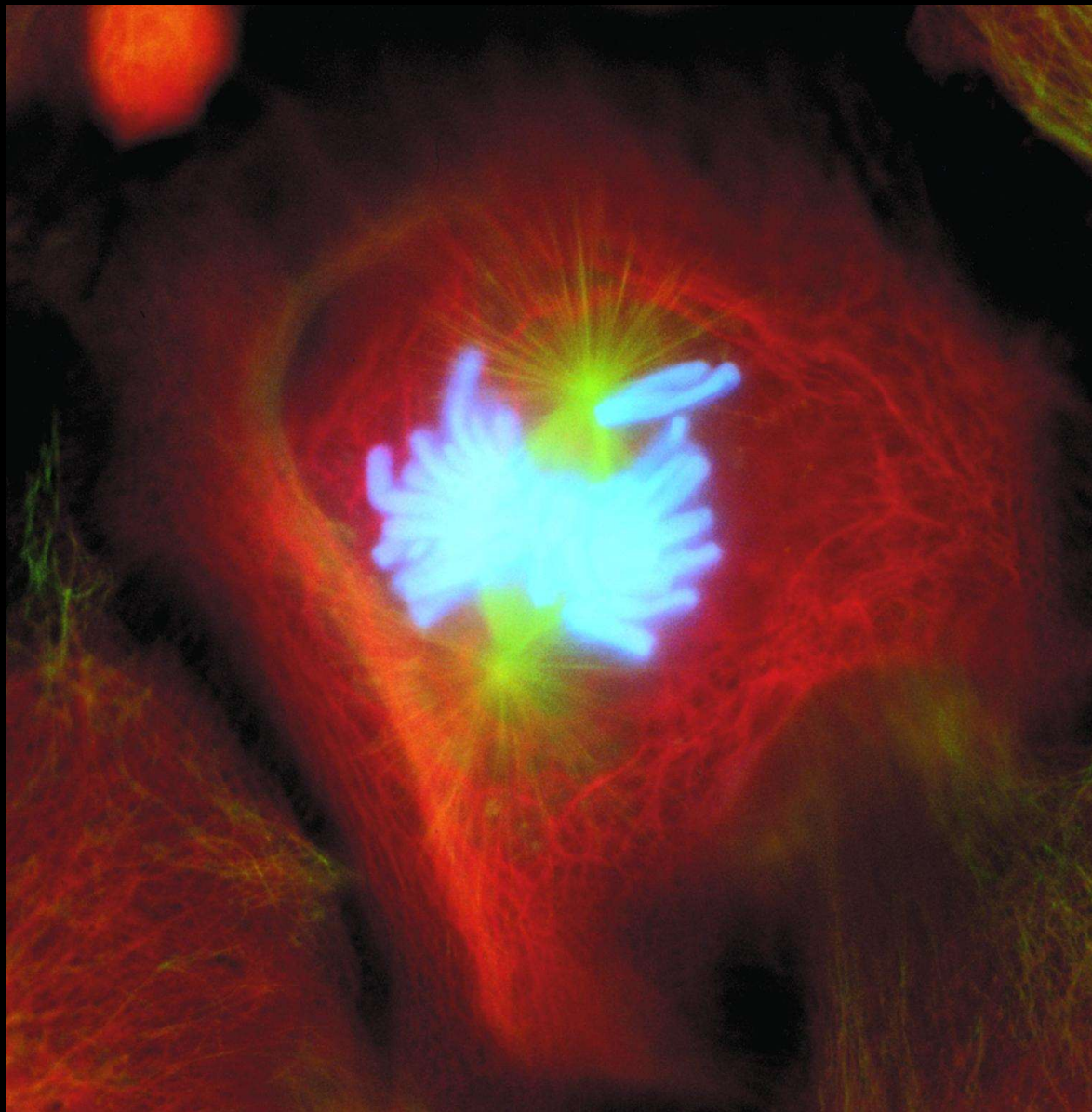


ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ



- 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**

Κυτταρικός κύκλος

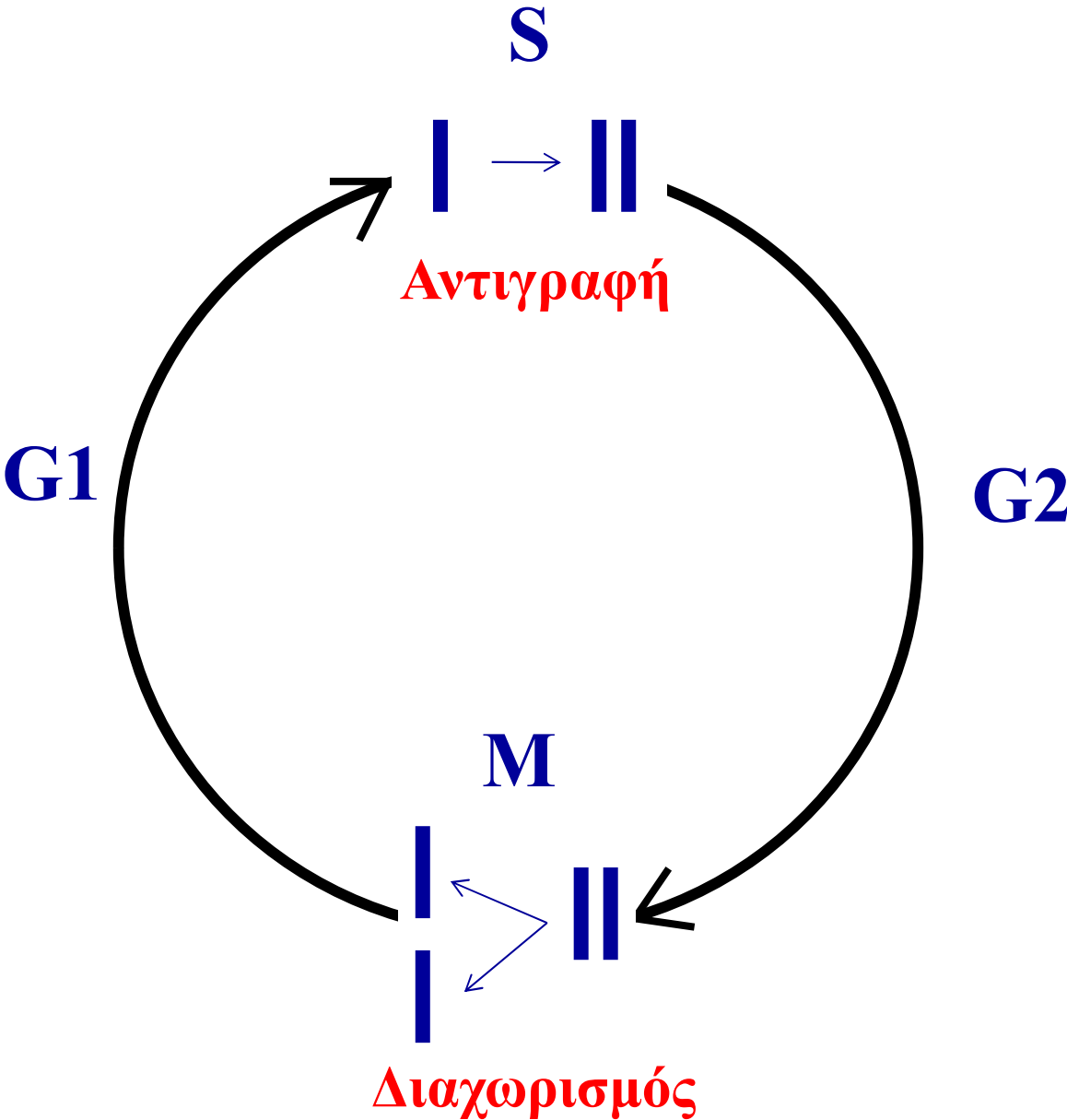
Αλληλουχία διεργασιών κυτταρικού πολλαπλασιασμού

- 1) διπλασιασμός περιεχομένου κυττάρου
- 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_

Ο Κυτταρικός Κύκλος



ΦΑΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

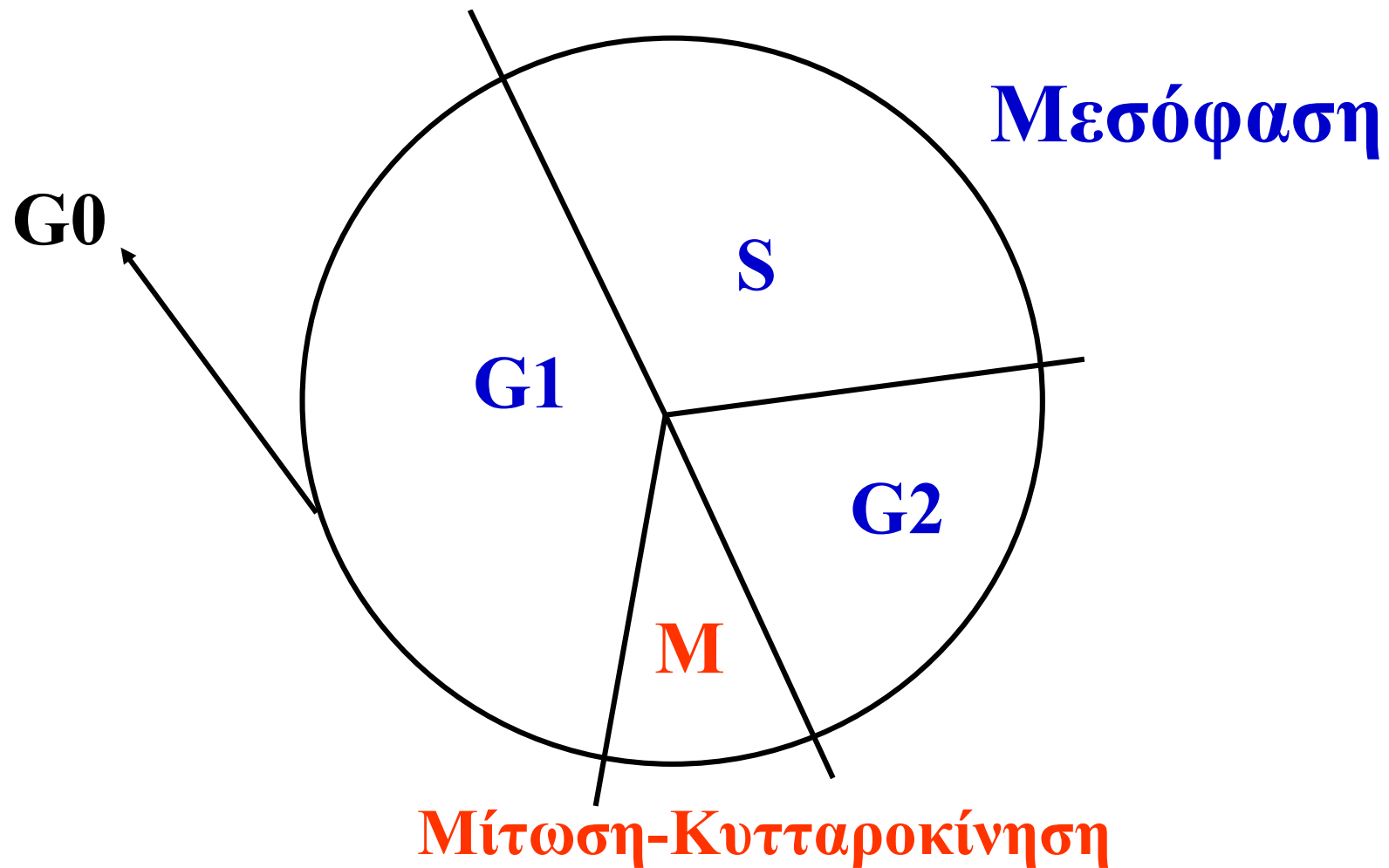
G1 Αύξηση κυττάρου

S Διπλασιασμός γενετικού υλικού

G2 Αύξηση κυττάρου

M Διαχωρισμός χρωσωμάτων (Μίτωση)
Διαχωρισμός κυτταροπλάσματος
(Κυτταροκίνηση)

G1, S, G2 = **Μεσόφαση (interphase)**



Διάφοροι κυτταρικοί τύποι διαιρούνται με διαφορετικούς ρυθμούς

Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου

12 ώρες

Ινοβλάστες

20 ώρες

Ηπατοκύτταρα

1 χρόνο

Μυικά-νευρικά

ποτέ

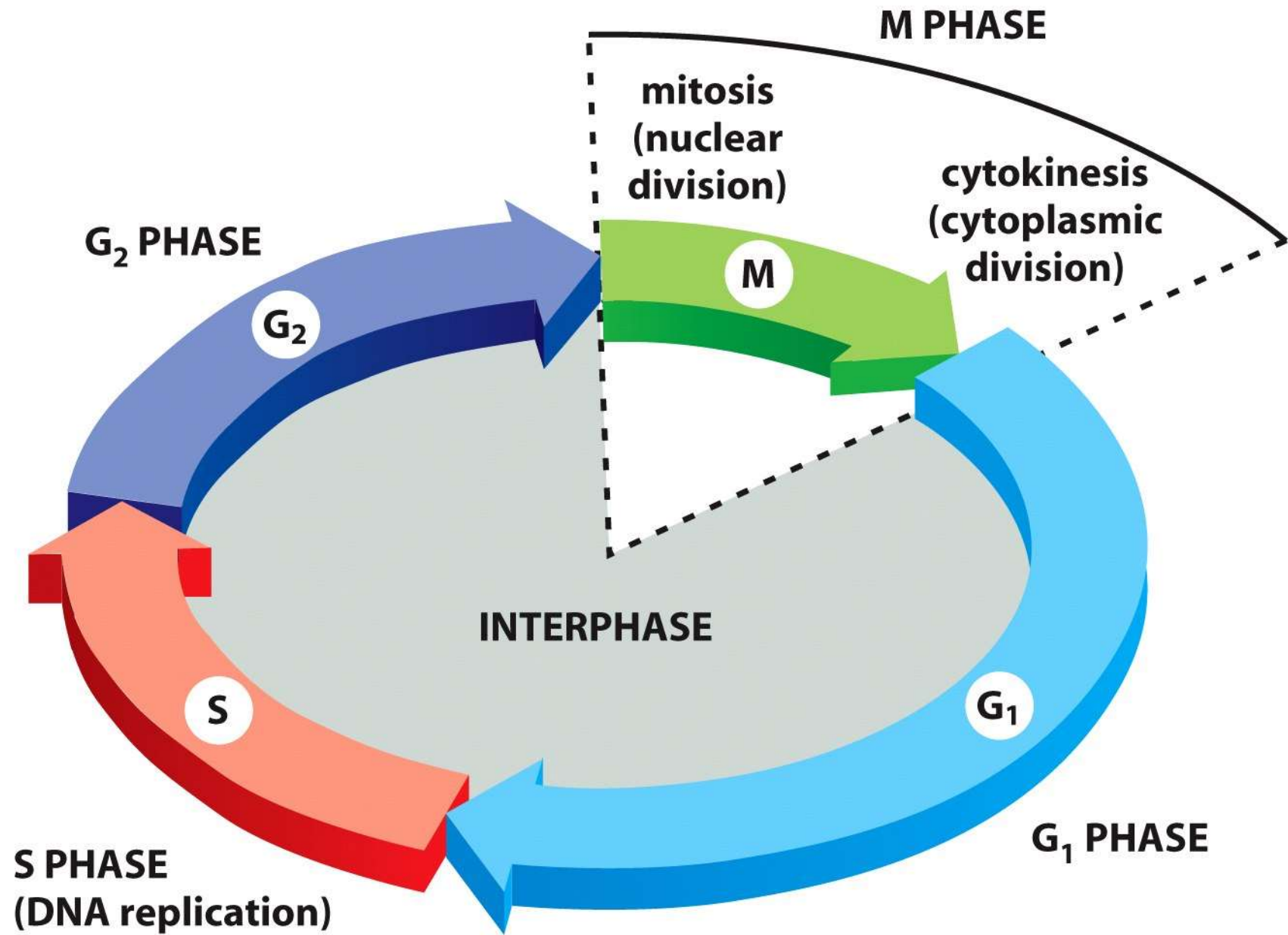


Figure 17-4 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

ΜΙΤΩΣΗ

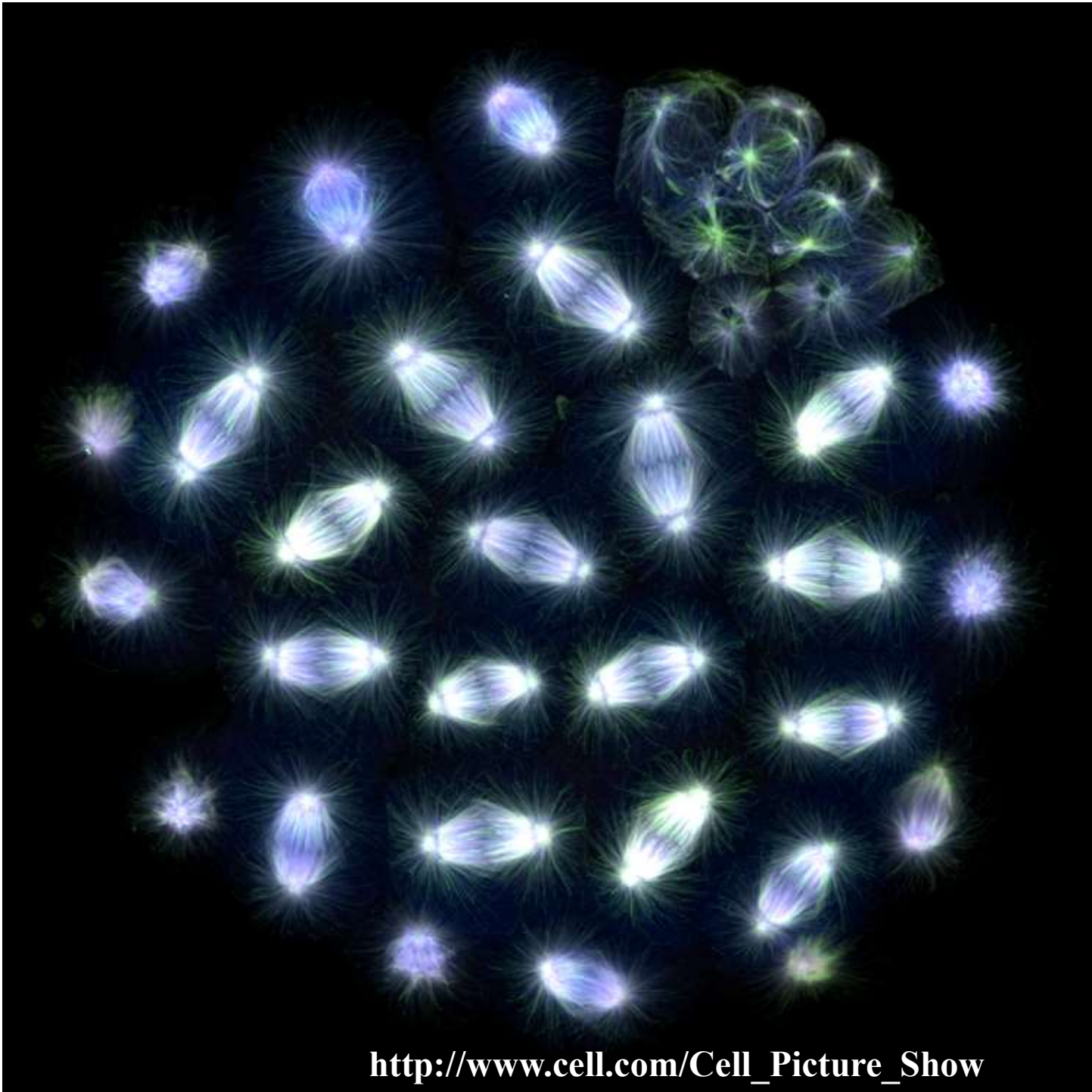
Διαδικασία διαχωρισμού χρωμοσωμάτων

Απαιτείται μηχανισμός που να εξασφαλίζει :

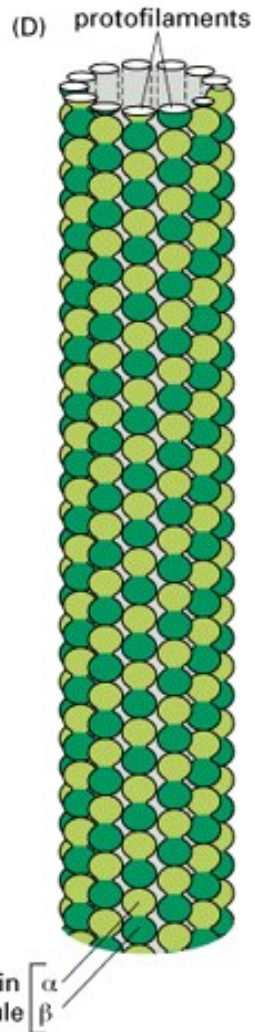
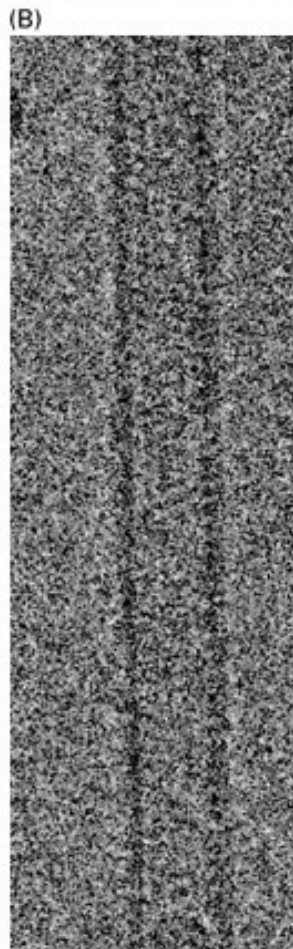
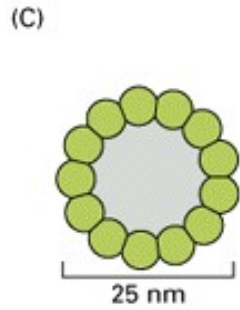
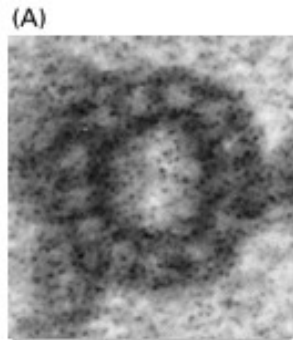
1) Μετακίνηση χρωμοσωμάτων

2) Ισομερή κατανομή χρωματίδων σε θυγατρικά κύτταρα





http://www.cell.com/Cell_Picture_Show

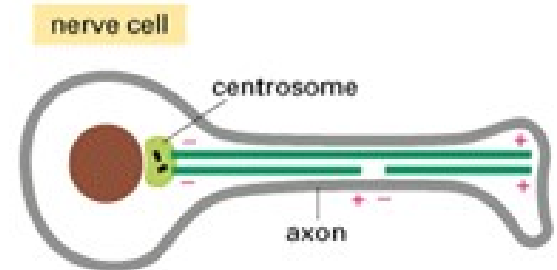
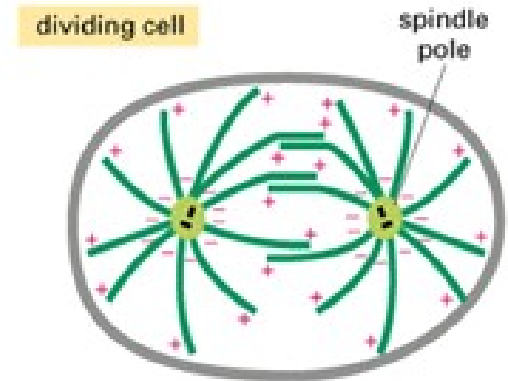
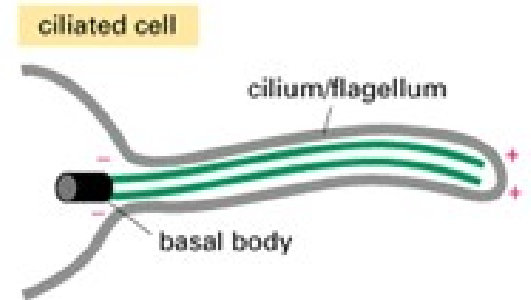
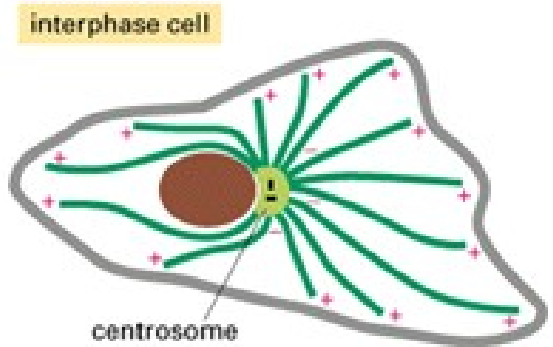


Μικροσωληνίσκοι

αποτελούνται
από πρωτονημάτια
α και β τουμπουλίνης

Μεσόφαση:
κυτταροσκελετός

Μίτωση: άτρακτος



Κεντροσώματα

Κέντρα Οργάνωσης Μικροσωληνίσκων (MTOC)

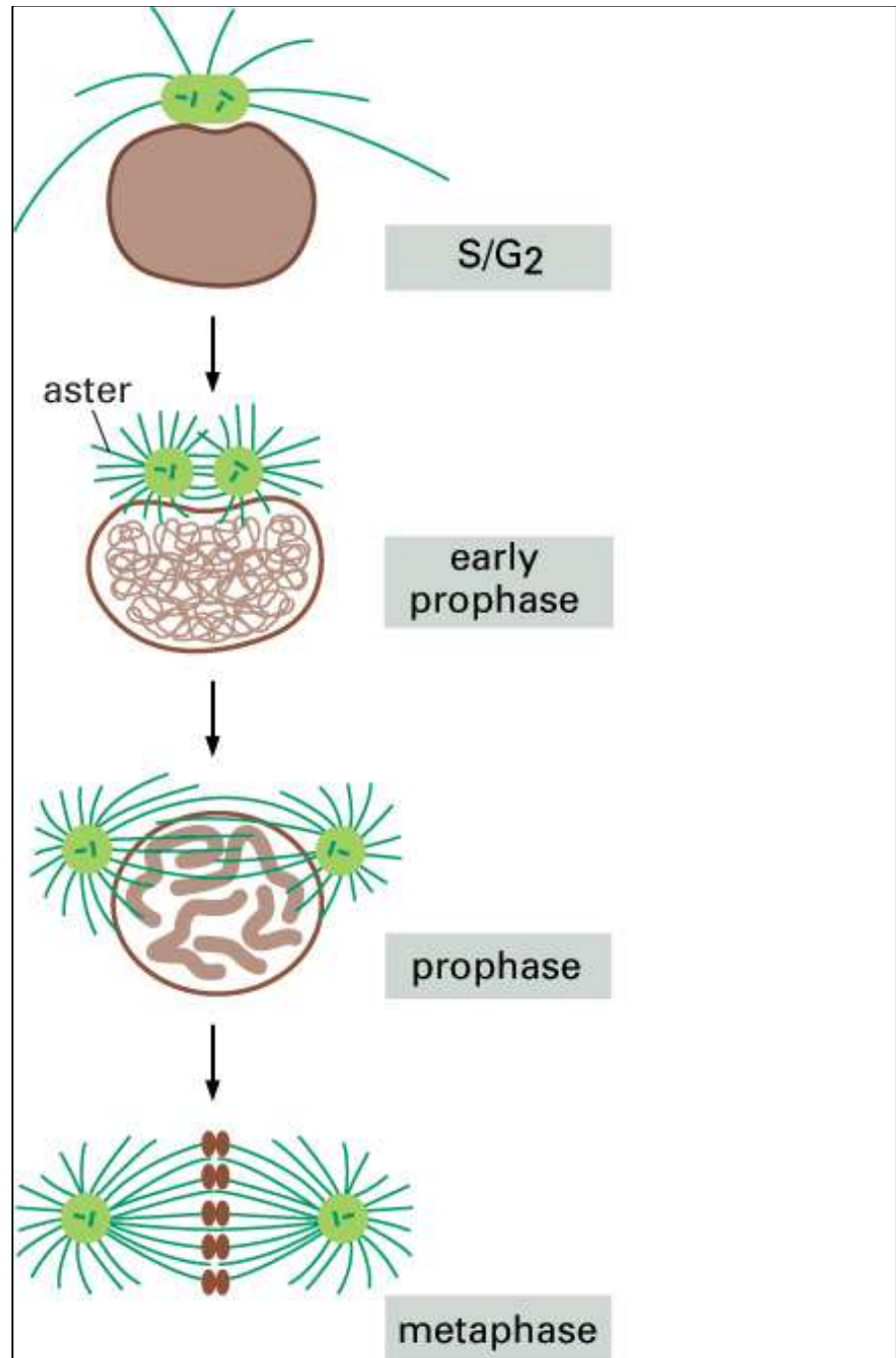


Figure 18-7. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Ο κύκλος των κεντροσωματίων

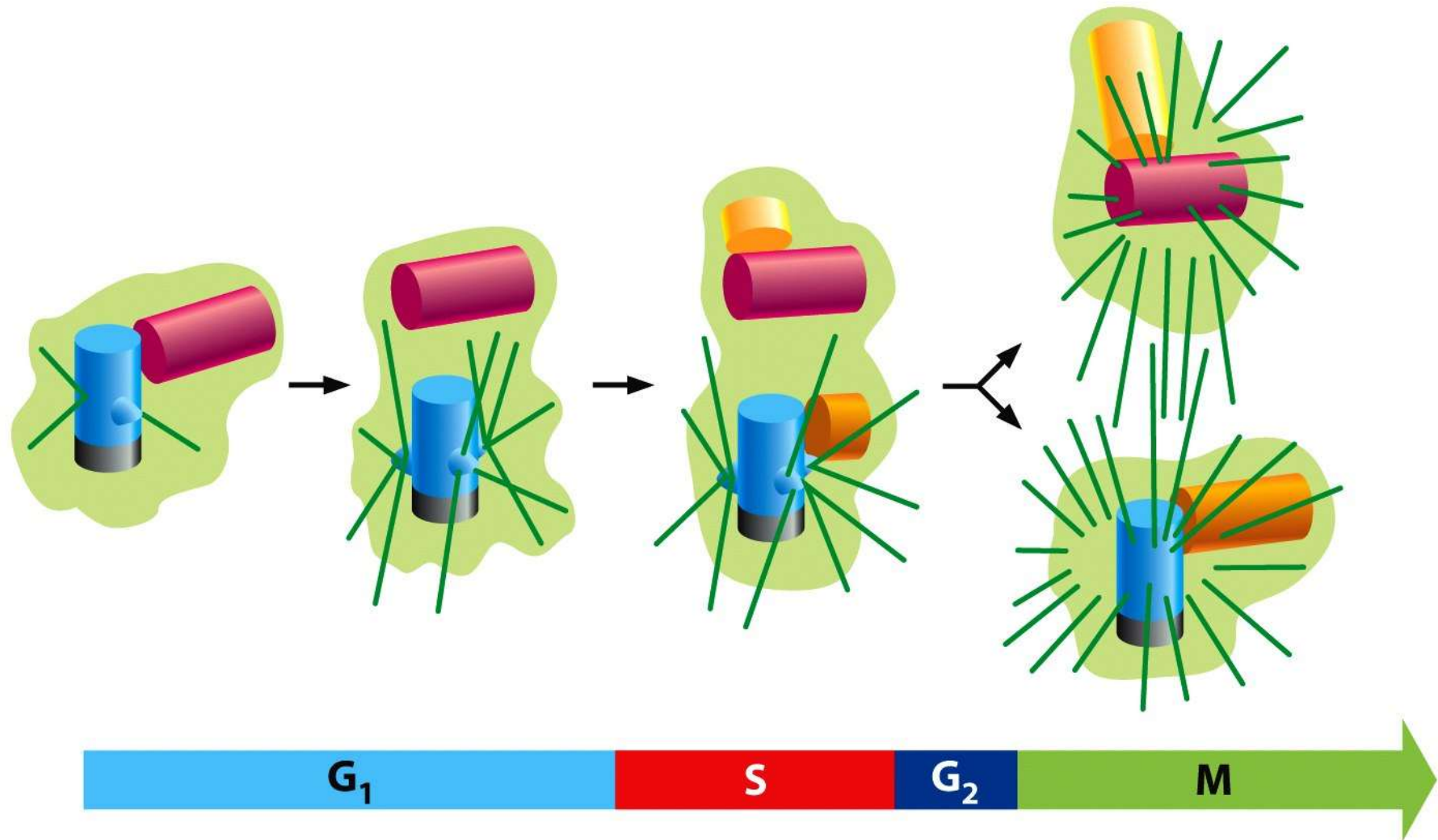
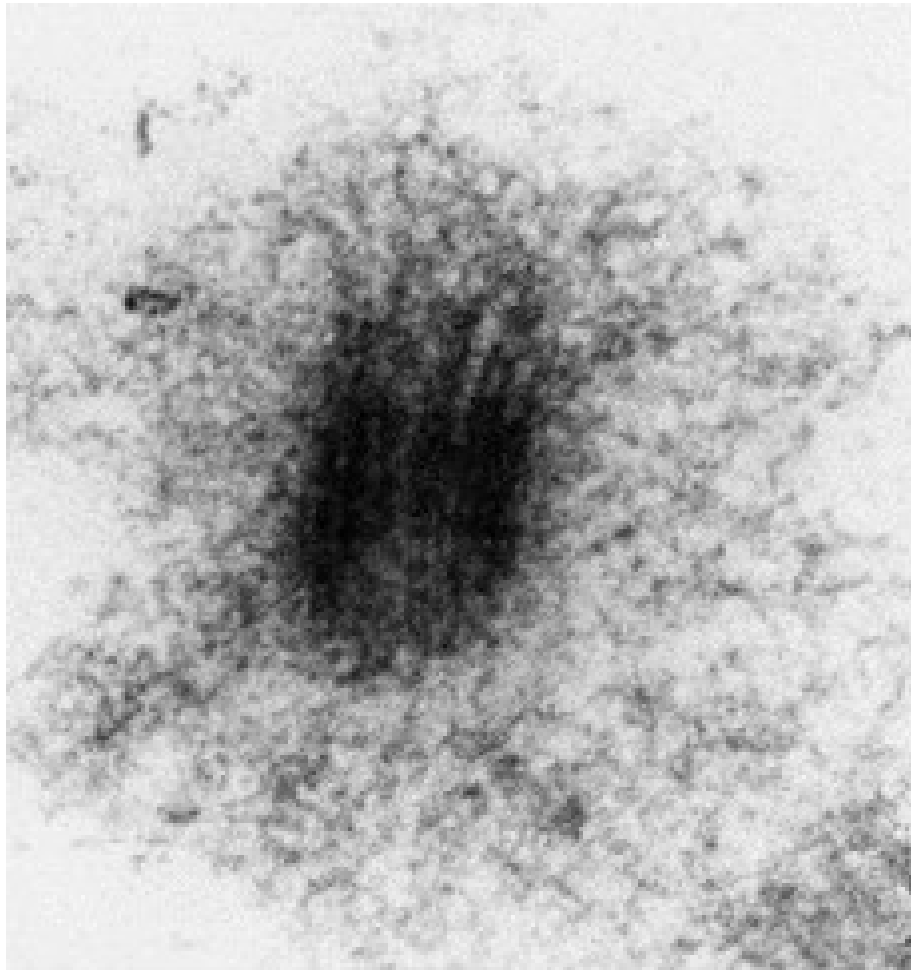


Figure 17-31 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



200 nm

Κεντροσωμάτιο

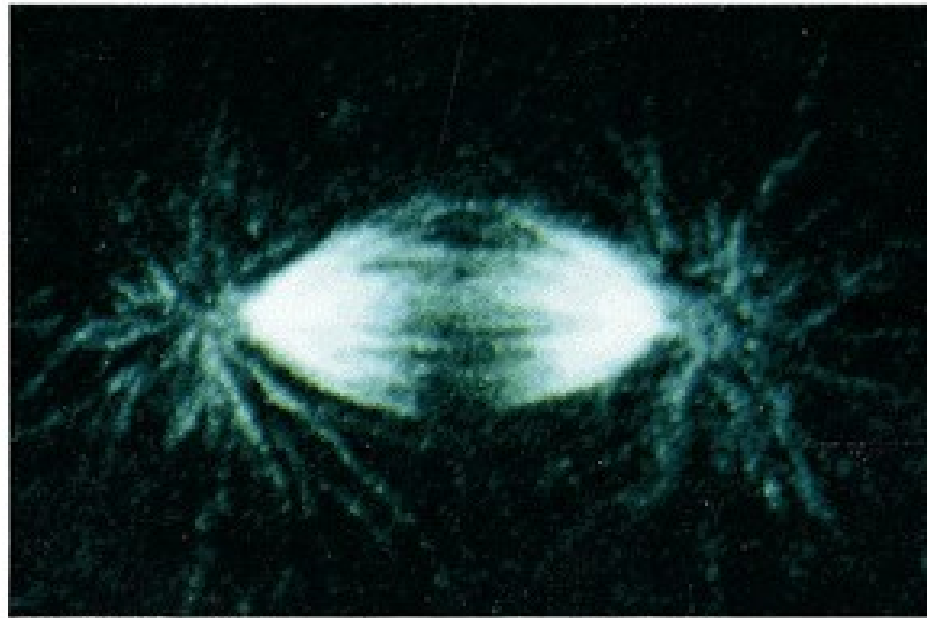


(B)

5 μm

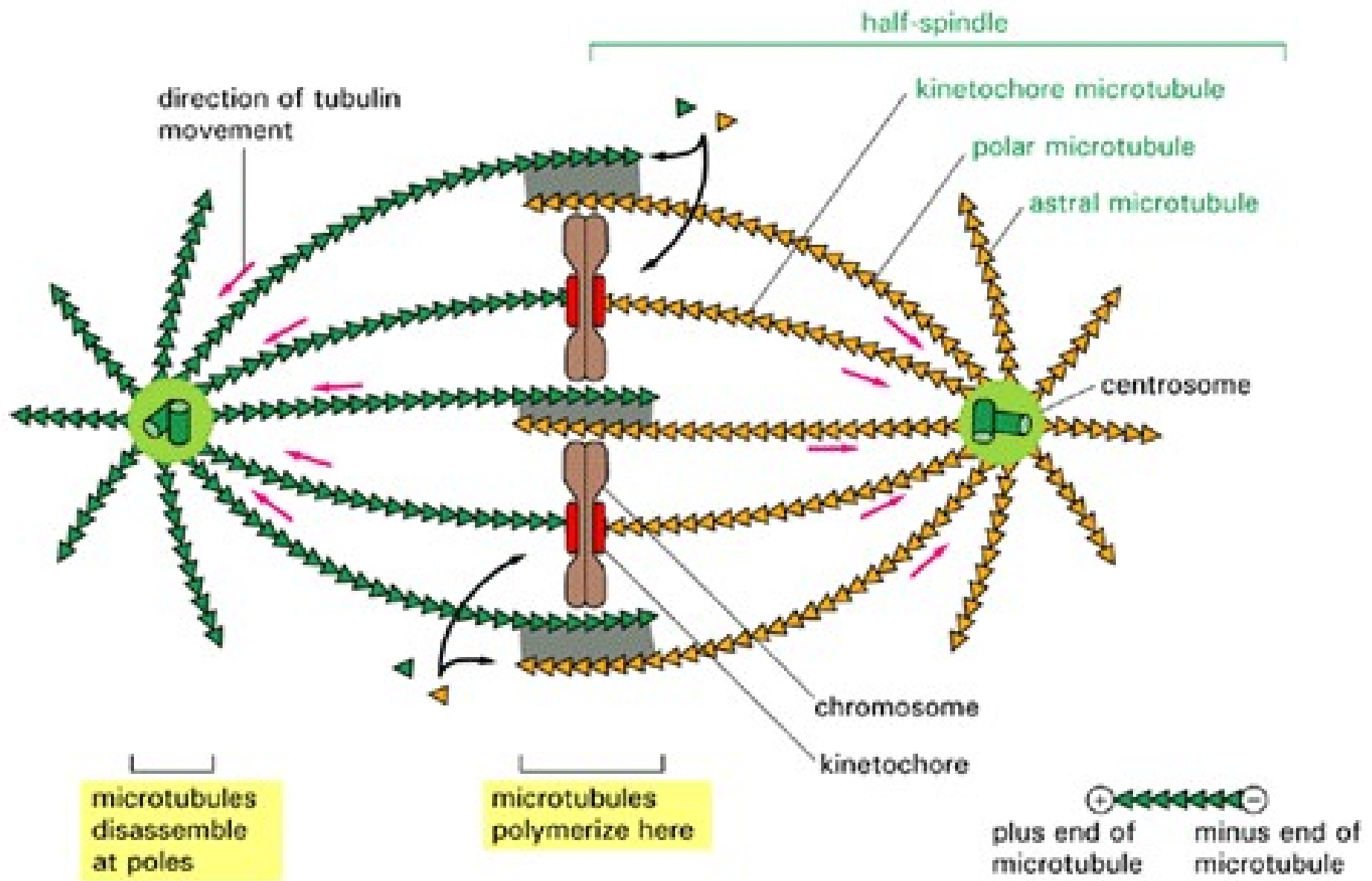
Άτρακτος

Στην αρχή της μίτωσης
Οι μικροσωληνίσκοι οργανώνονται σε άτρακτο



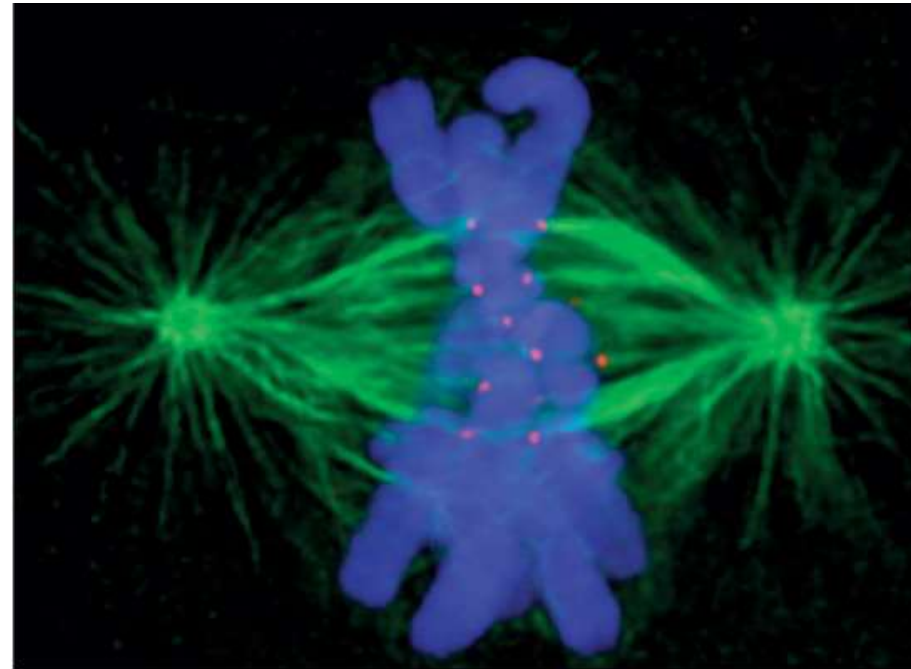
(A)

4 μm

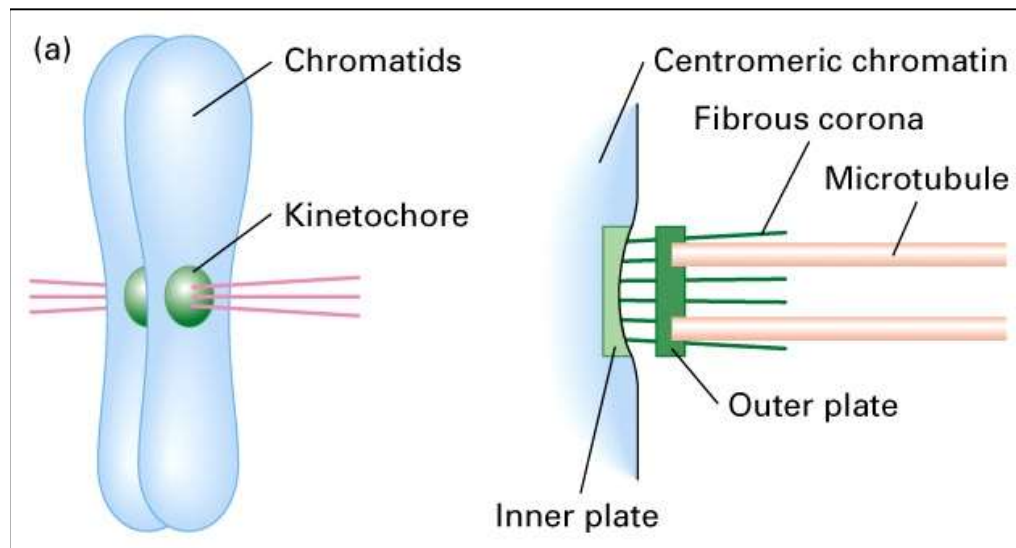


Κινητοχώρος

θέση πρόσδεσης
μικροσωληνίσκων σε
κεντρομερίδιο
χρωμοσωμάτων



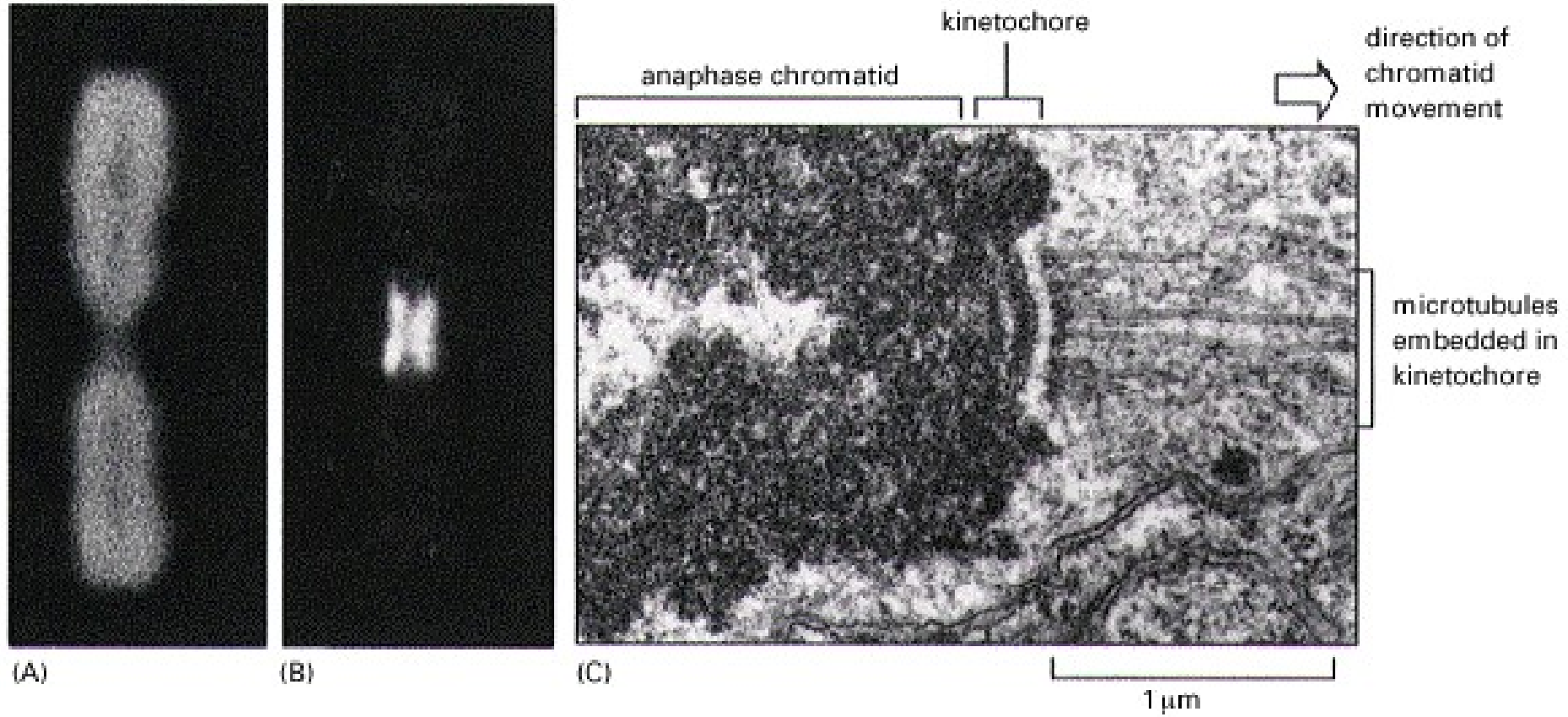
5 μm



8-18. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Lodish Figure 19-39

Κινητοχώρος



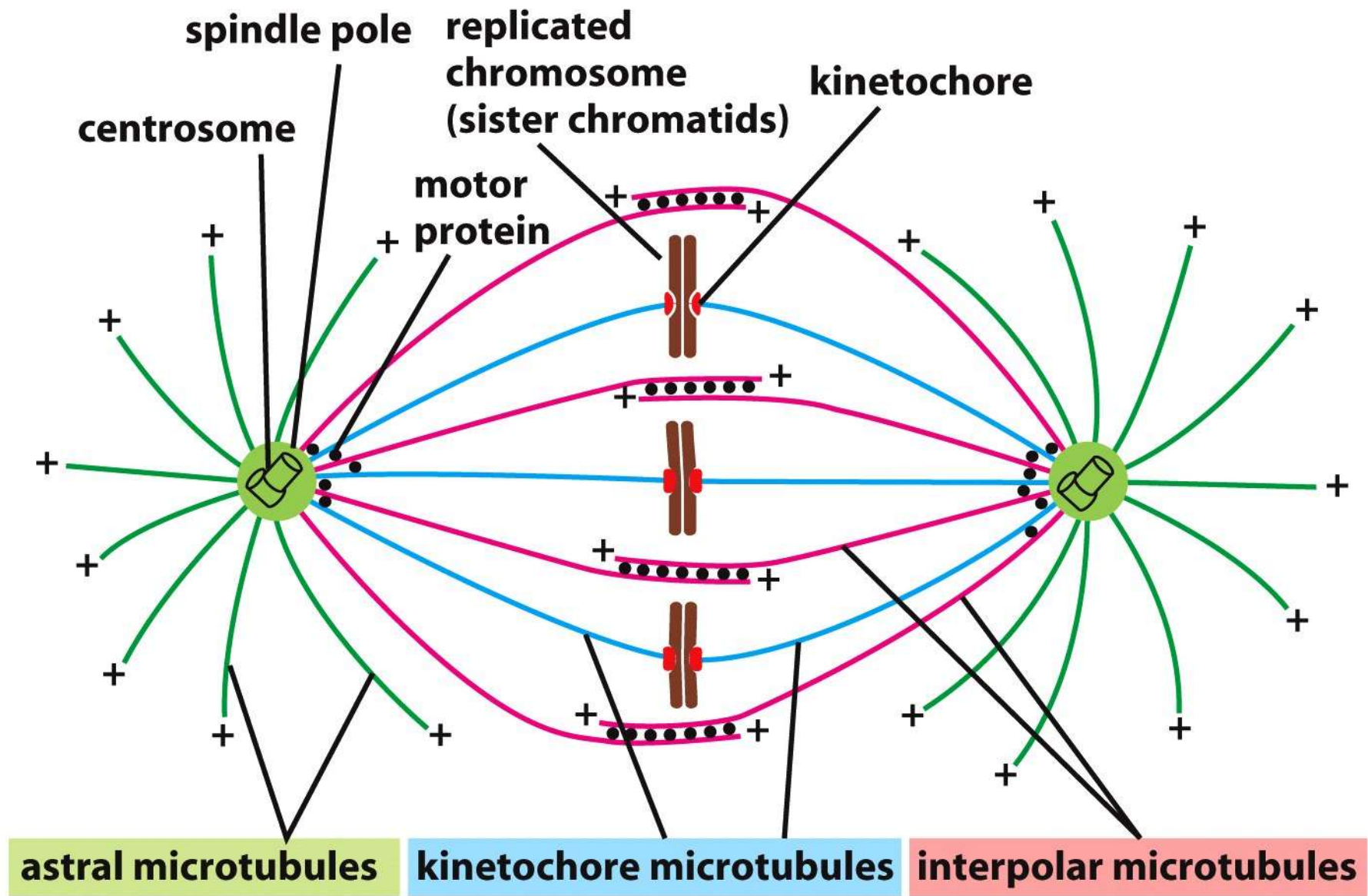


Figure 17-28 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

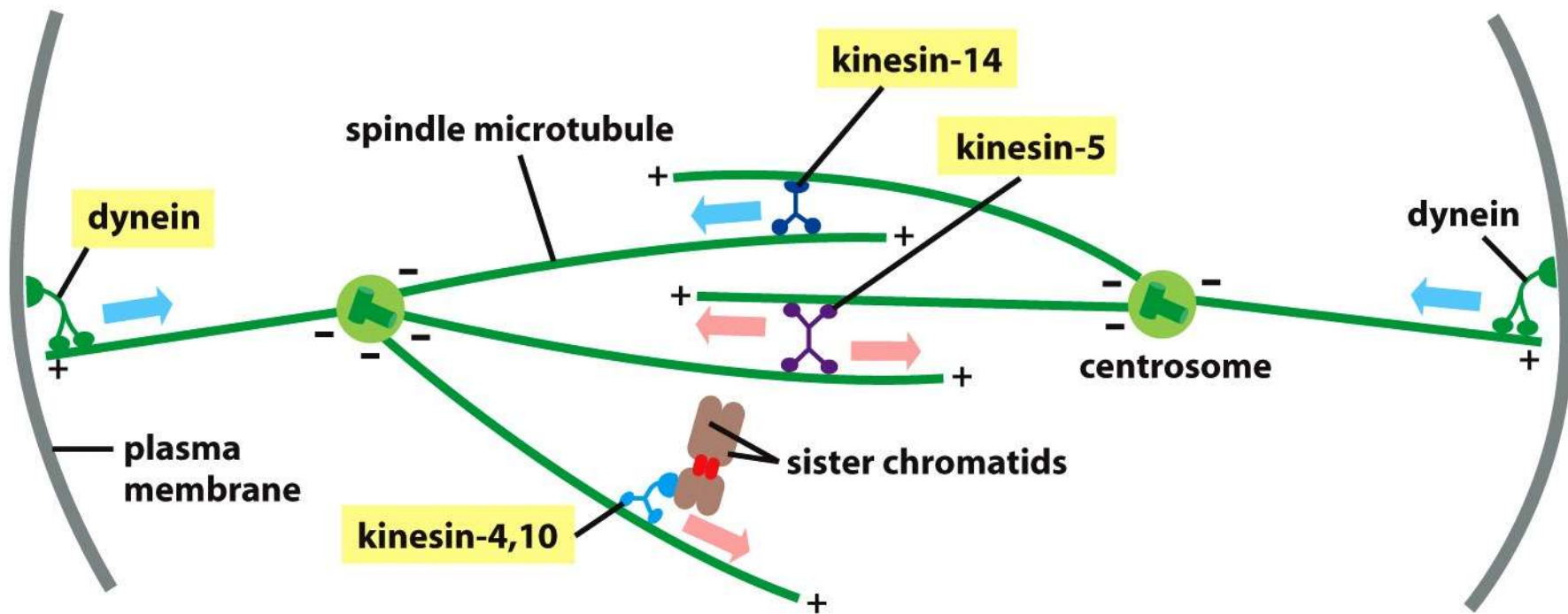
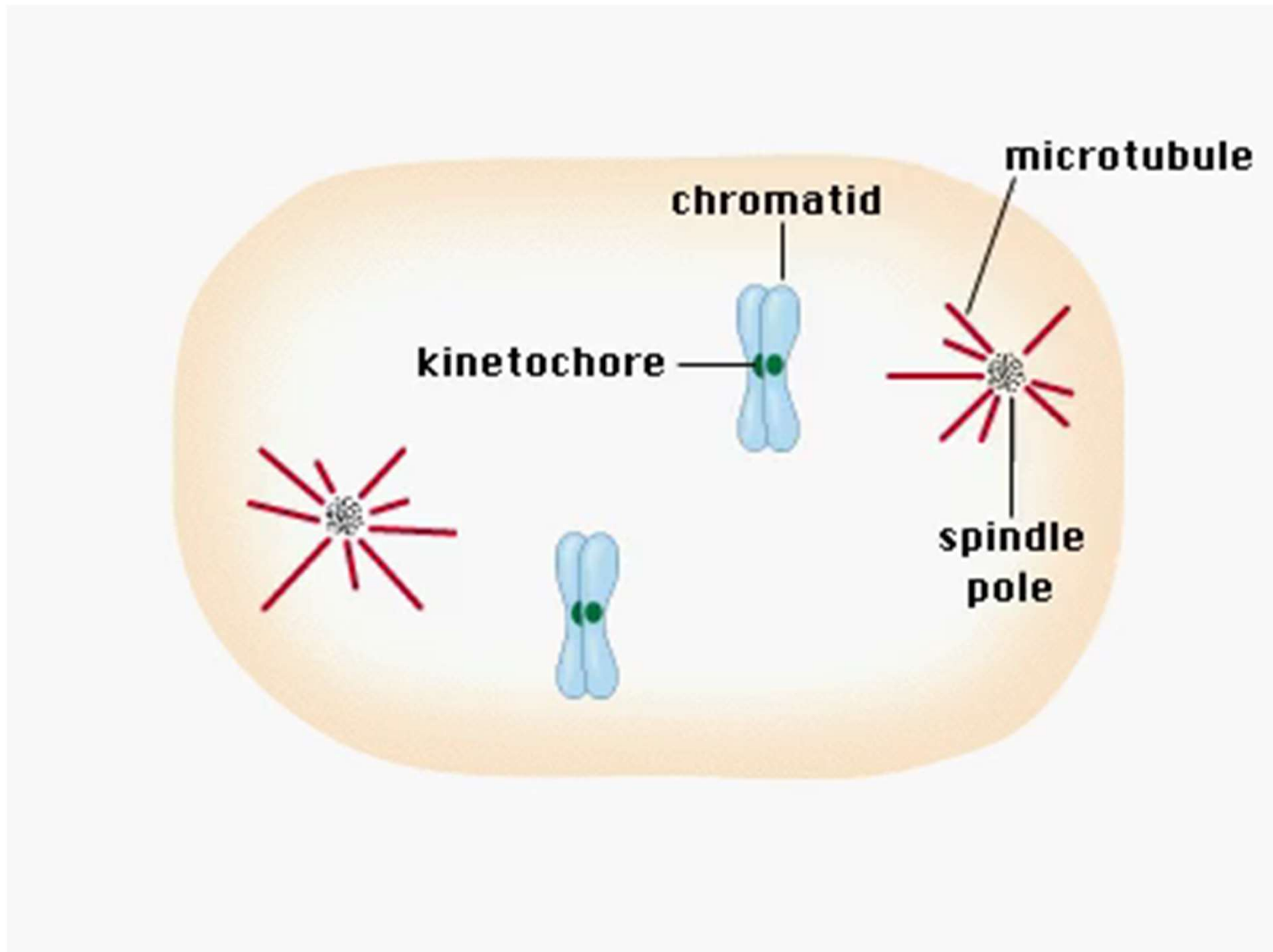
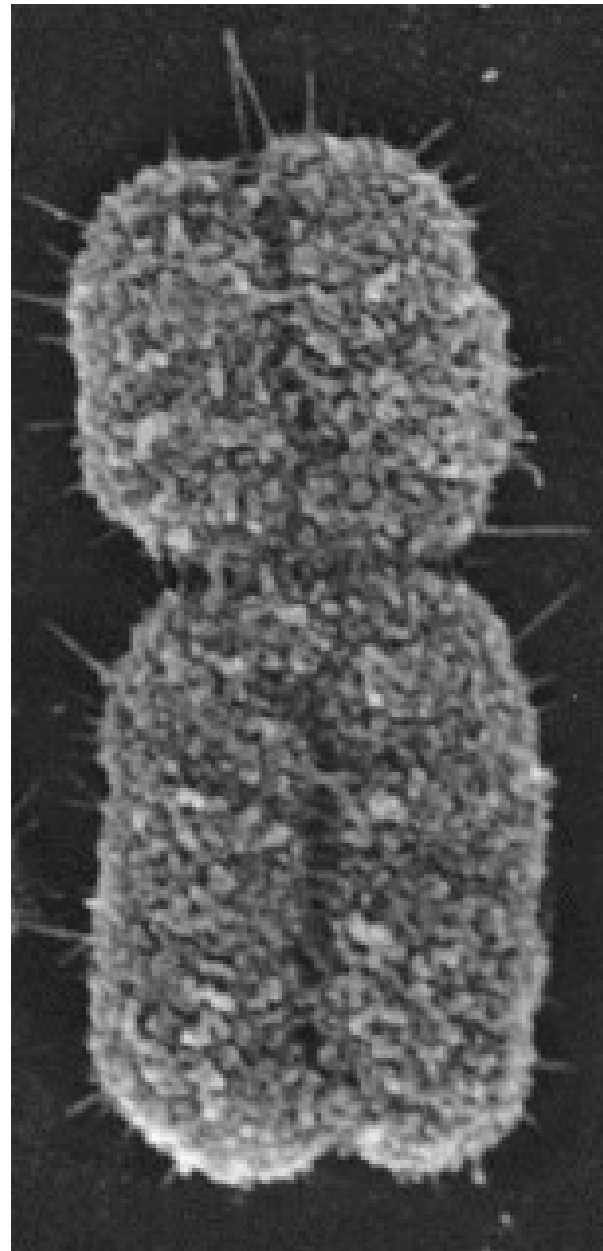


Figure 17-30 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Μετακίνηση χρωσωμάτων στην άτρακτο

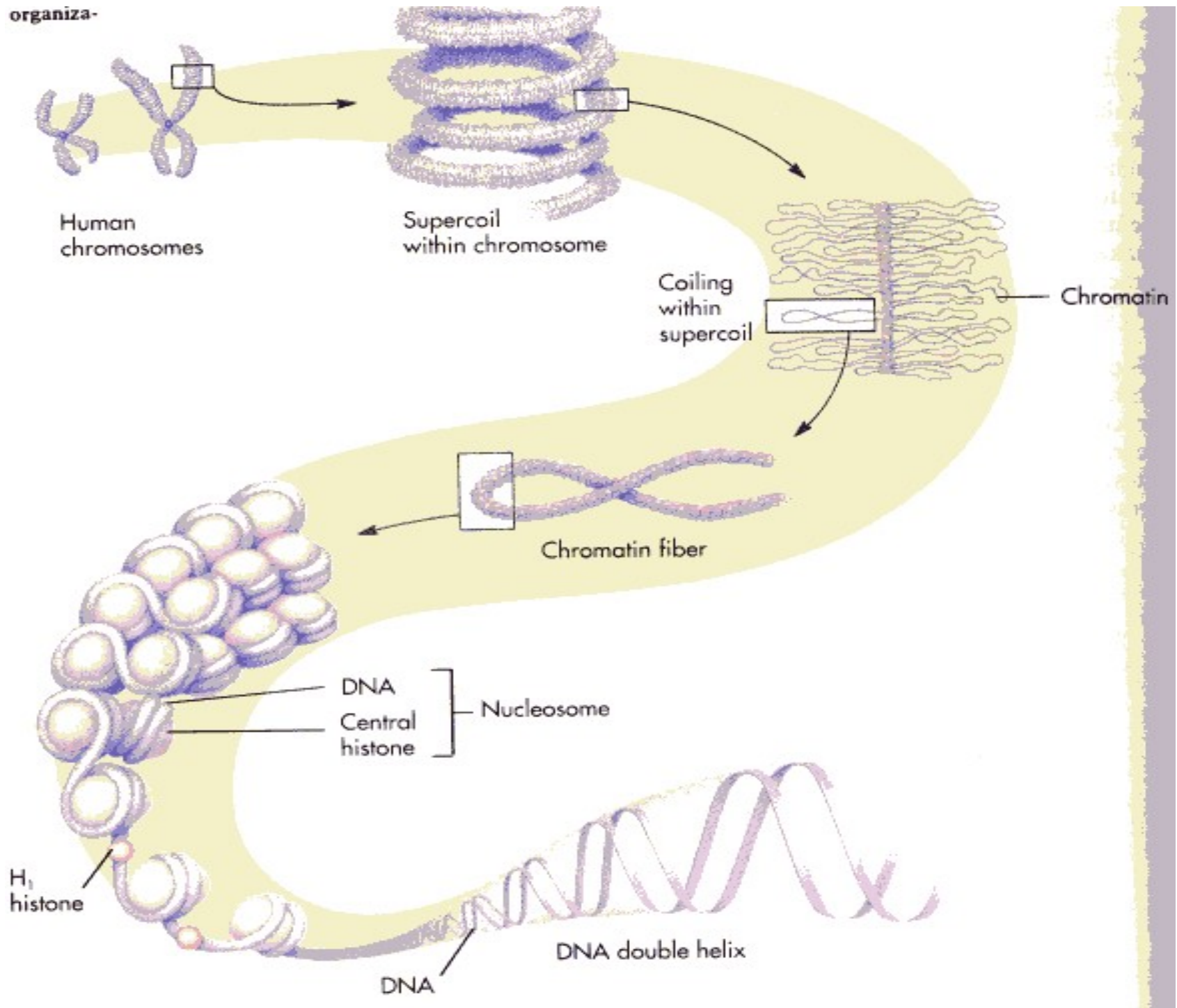


Συσπείρωση χρωμοσωμάτων



1 μm

organiza-



Φωσφορυλίωση ιστονών (ΙΣΤΟΝΗ Η1, Η3)

**CONDENSINS = ΚΟΝΤΕΝΣΙΝΕΣ
ΣΥΜΠΥΚΝΩΤΙΝΕΣ**

Condensins

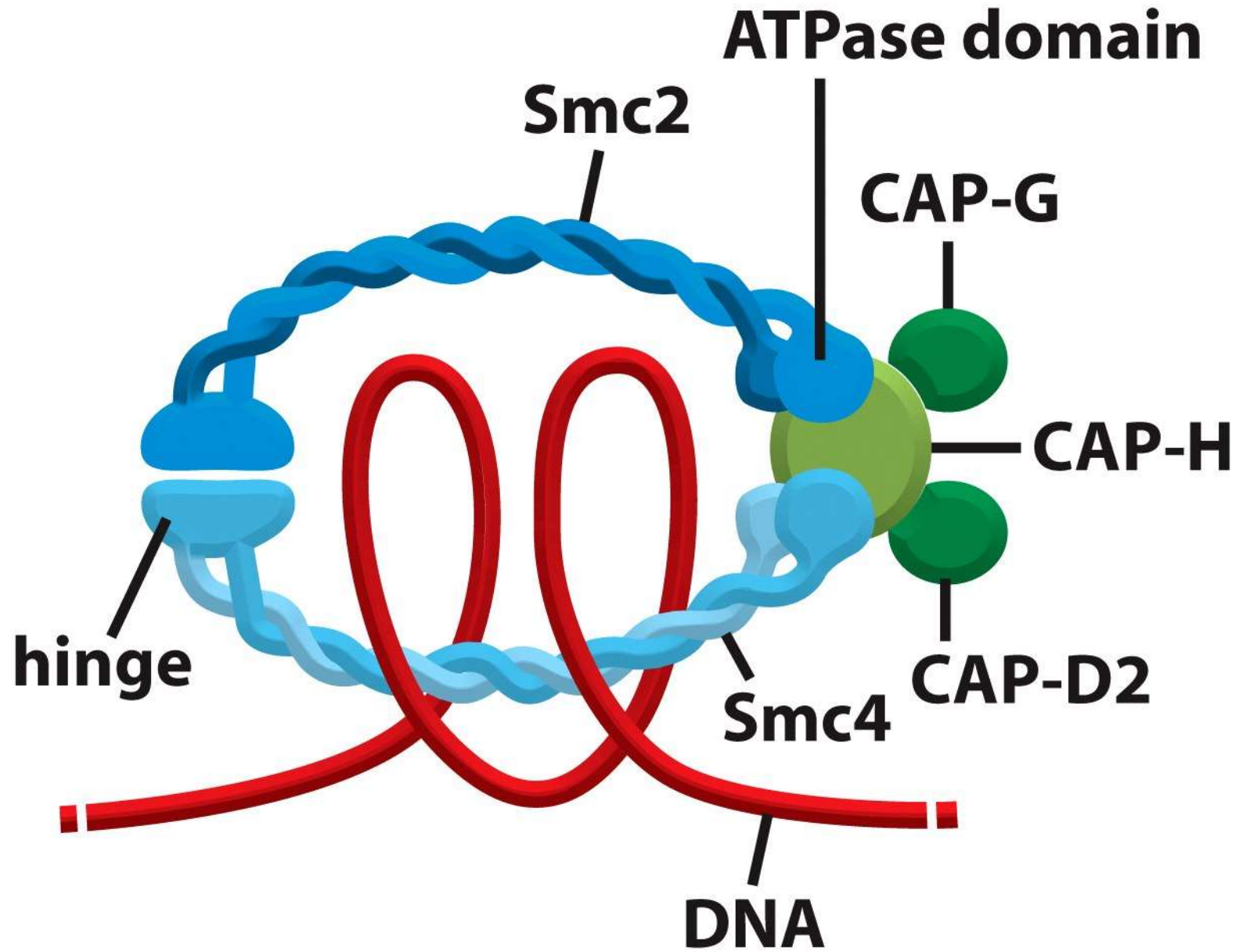
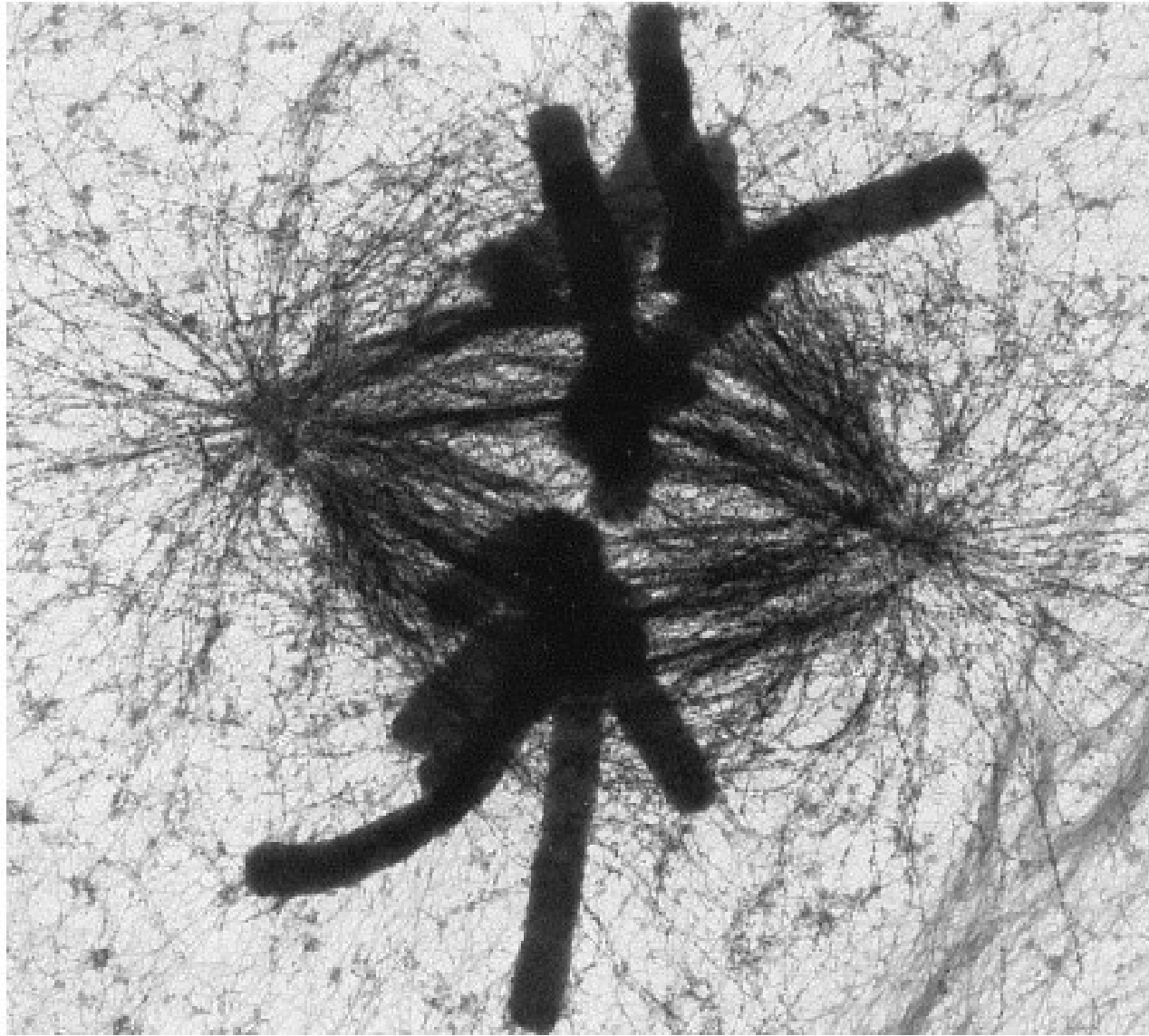


Figure 17-27 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

(a)



ΜΙΤΩΣΗ

Διαδικασία διαχωρισμού χρωμοσωμάτων

1) Μετακίνηση χρωμοσωμάτων

- Μικροσωληνίσκοι, άτρακτος, κεντροσωμάτια
- Κινητοχώρος, κεντρομερίδια
- Συσπείρωση χρωμοσωμάτων
(κοντενσίνες, φωσφορυλίωση ιστονών)
- Διάλυση πυρηνικής μεμβράνης
(πυρηνικού φλοιού -nuclear matrix-, φωσφορυλίωση λαμινών)

2) Ισομερή κατανομή χρωματίδων σε θυγατρικά κύτταρα



Cohesins (κοεζίνες)



G1

S



G2



M

Cohesins

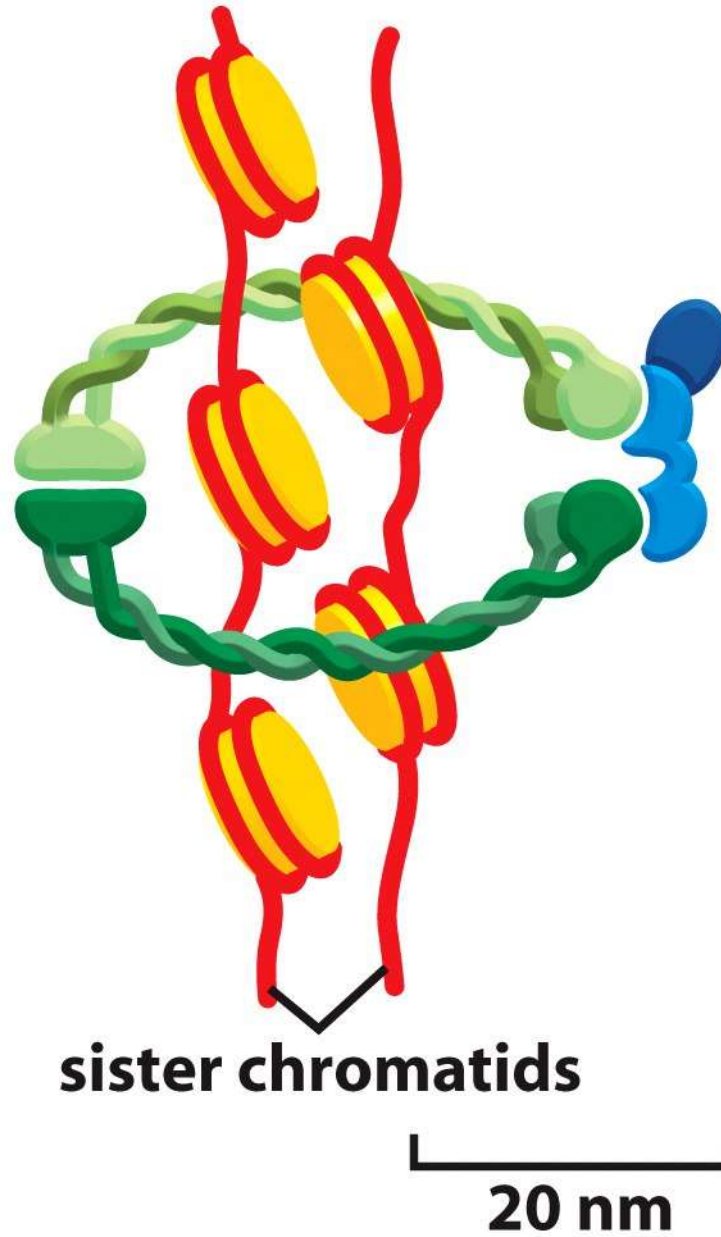


Figure 17-24c *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

ΜΙΤΩΣΗ

Διαδικασία διαχωρισμού χρωμοσωμάτων

1) Μετακίνηση χρωμοσωμάτων

- Μικροσωληνίσκοι, άτρακτος, κεντροσωμάτια
- Κινητοχώρος, κεντρομερίδια
- Συσπείρωση χρωμοσωμάτων
(συμπυκνωτίνες, φωσφορυλίωση ιστονών)
- Διάλυση πυρηνικής μεμβράνης
(πυρηνικού φλοιού -nuclear matrix-, φωσφορυλίωση λαμινών)

2) Ισομερή κατανομή χρωματίδων σε θυγατρικά κύτταρα



- συγκράτηση αδελφών χρωματίδων
πρωτεϊνική κόλλα (cohesin)
- διάλυση κόλλας μόνο όταν κάθε χρωματίδη έχει ενωθεί
με τον αντίθετο πόλο της ατράκτου

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

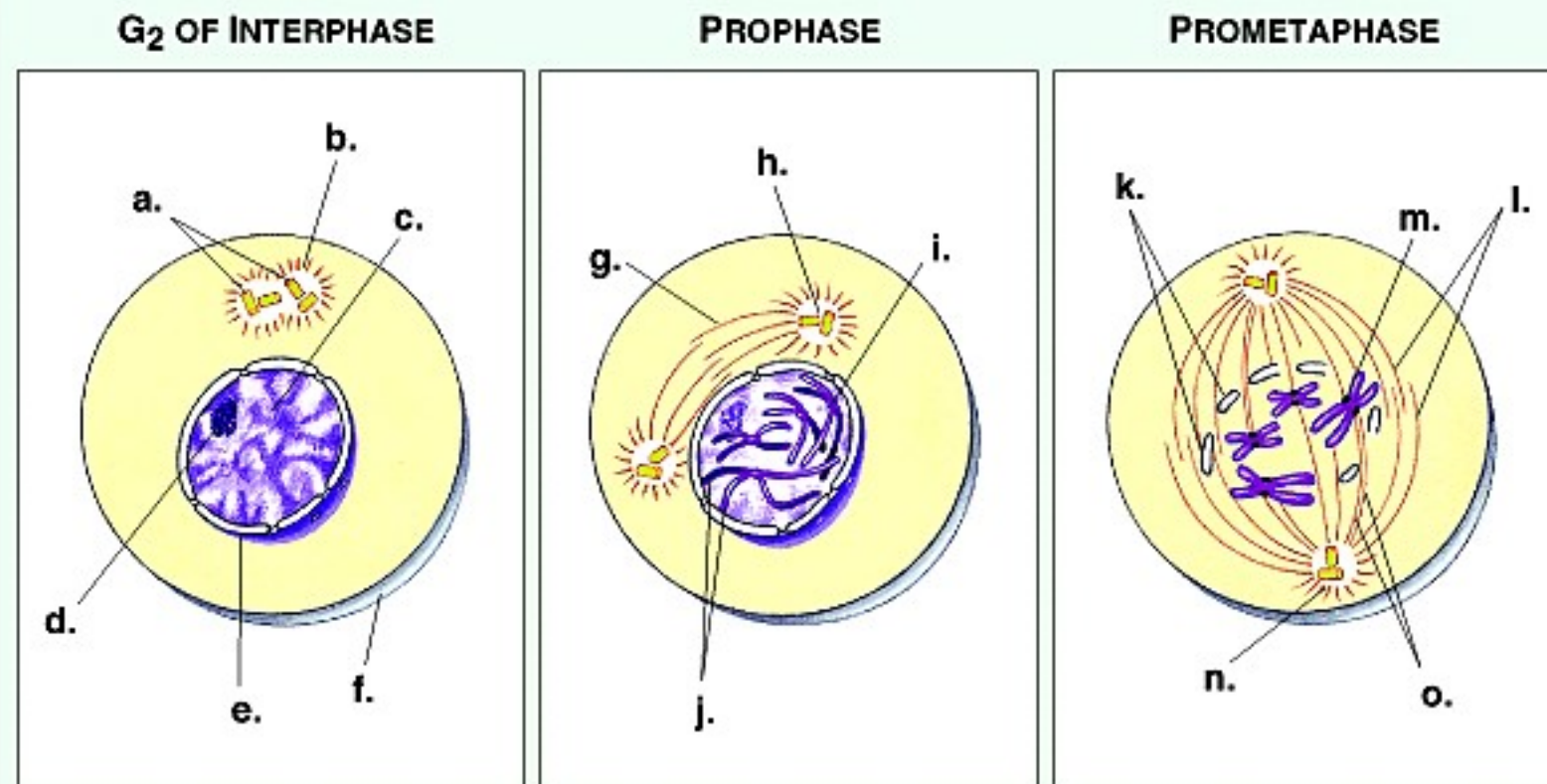
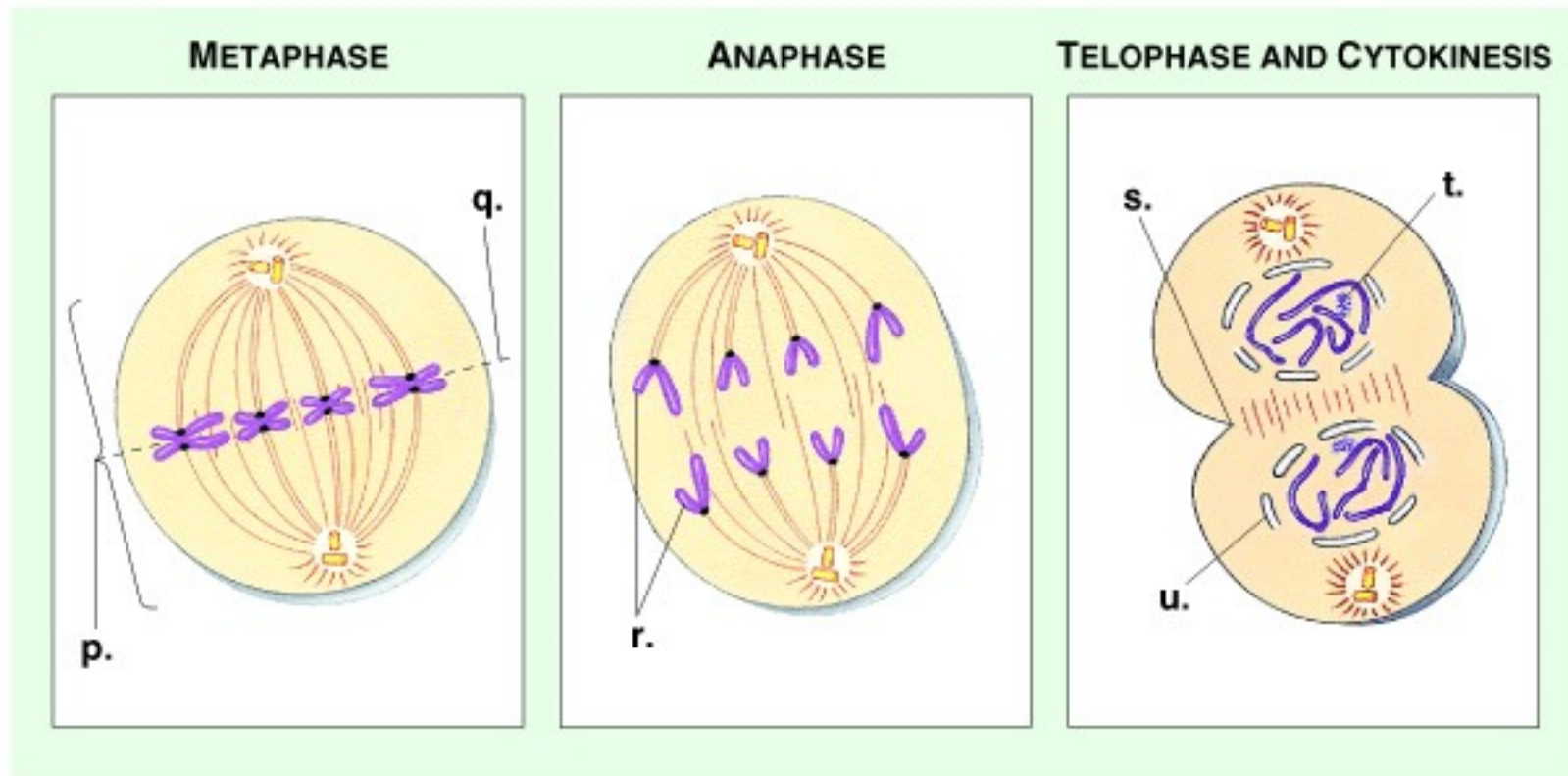
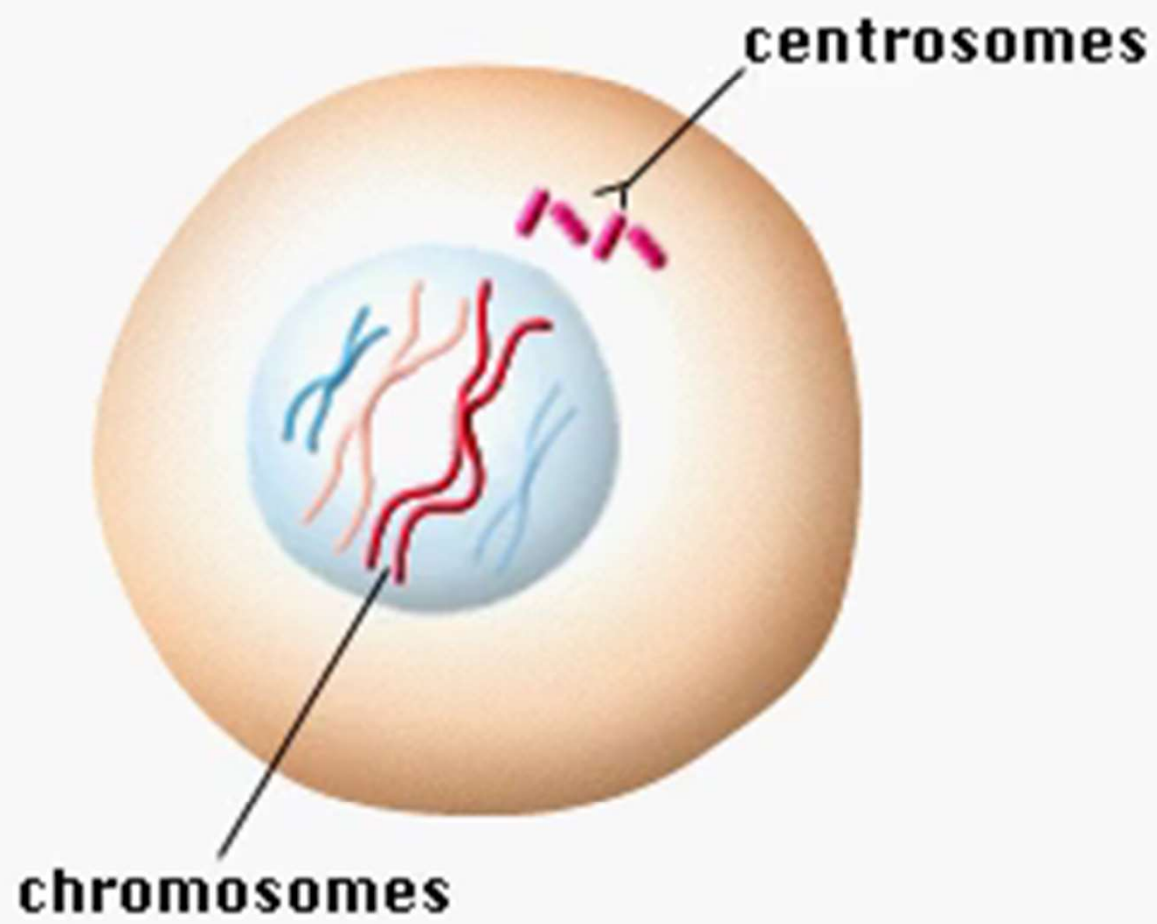
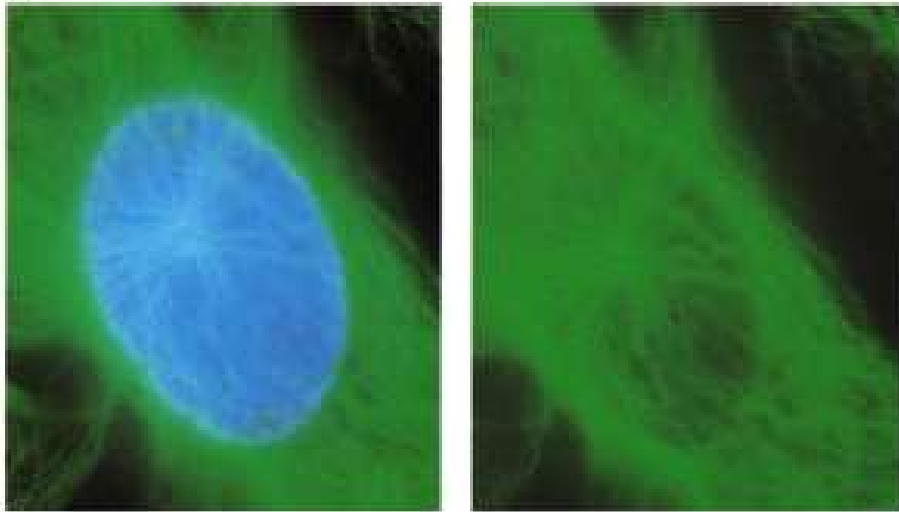


Figure TF11.6b The stages of mitotic cell division in an animal cell



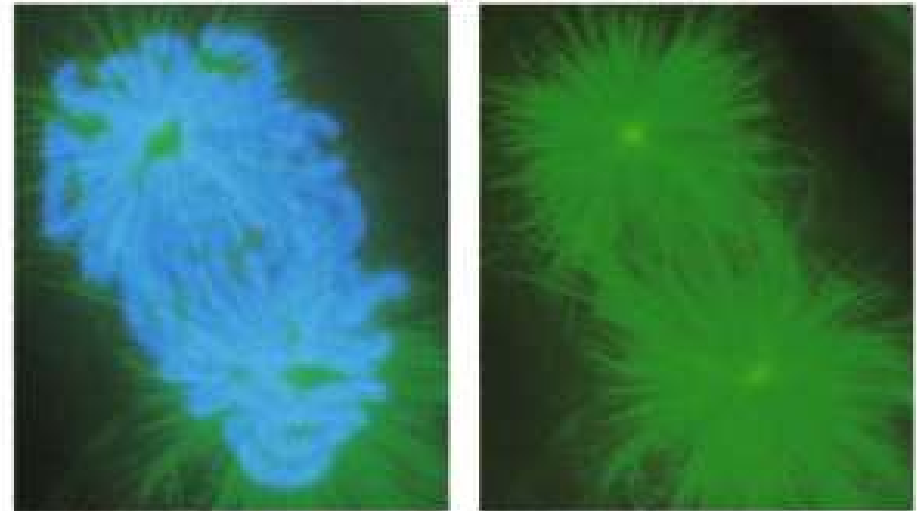


(a)



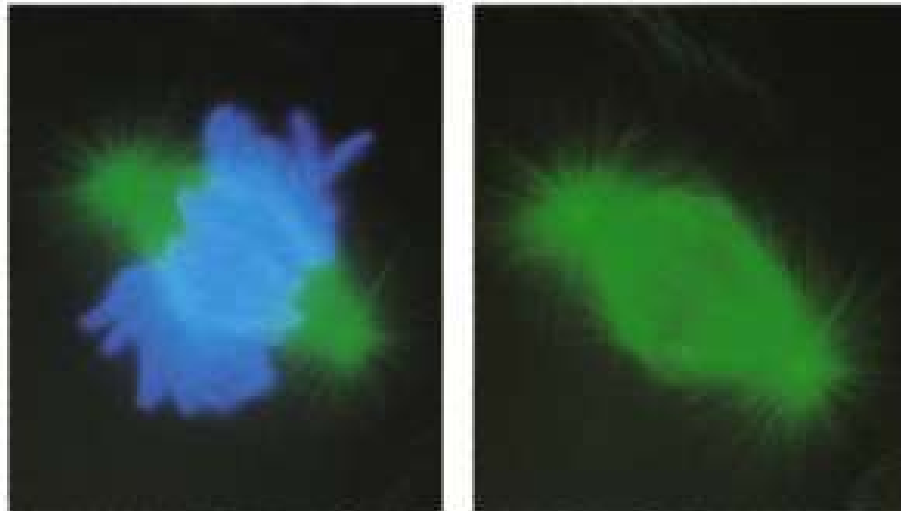
Early prophase

(b)



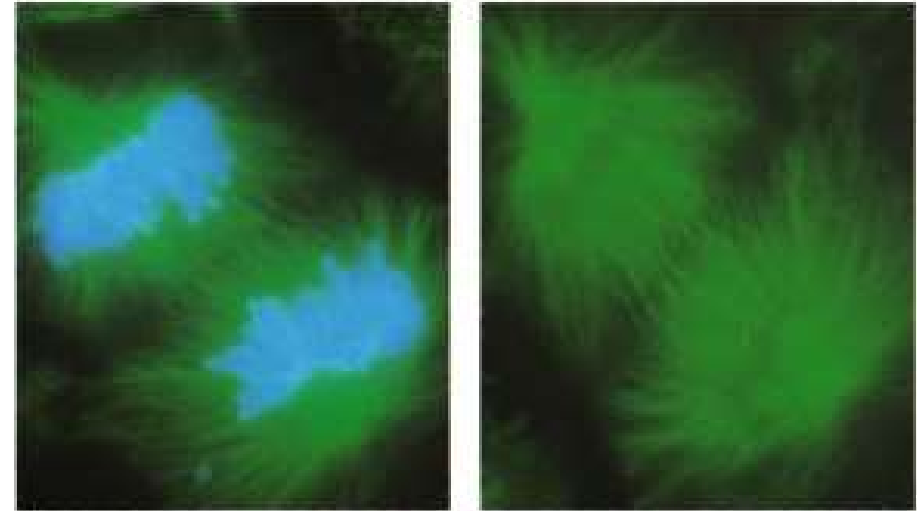
Late prophase

(c)

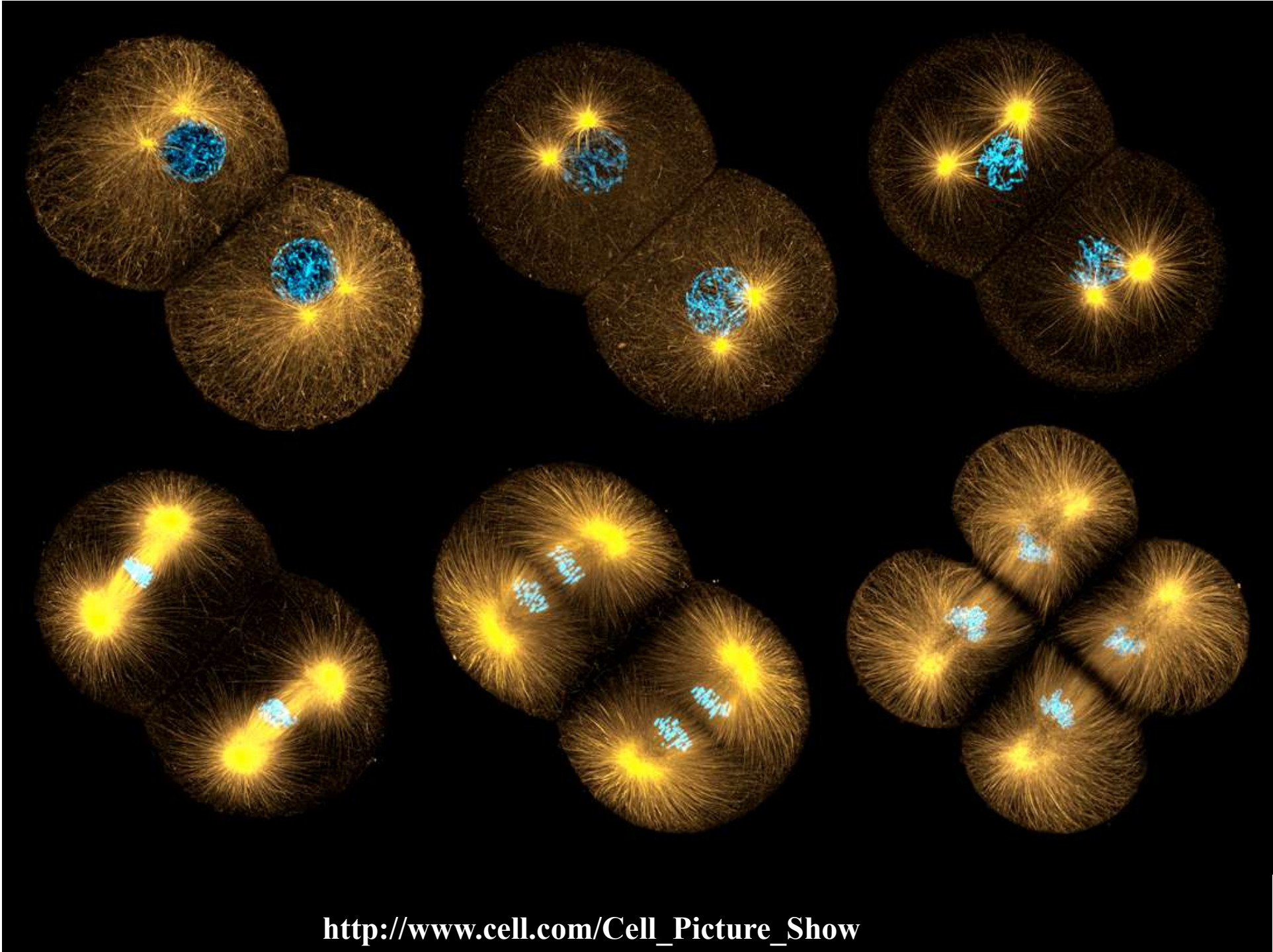


Metaphase

(d)

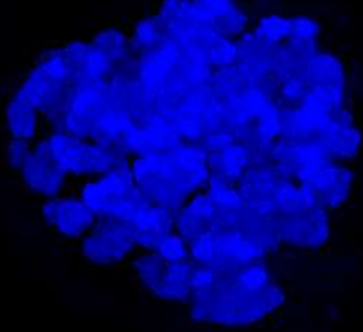


Anaphase

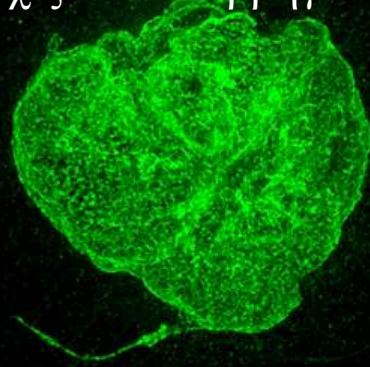


http://www.cell.com/Cell_Picture_Show

Χρωμοσώματα
συσπειρωμένα



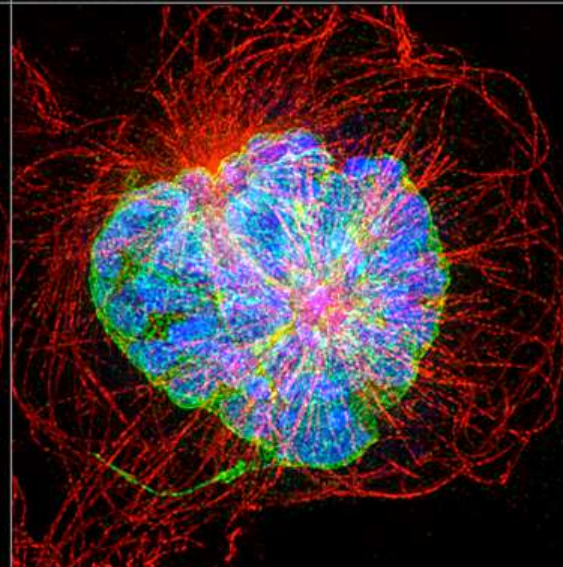
Πυρηνικός φάκελος
(αρχίζει να διαρρηγνύεται)



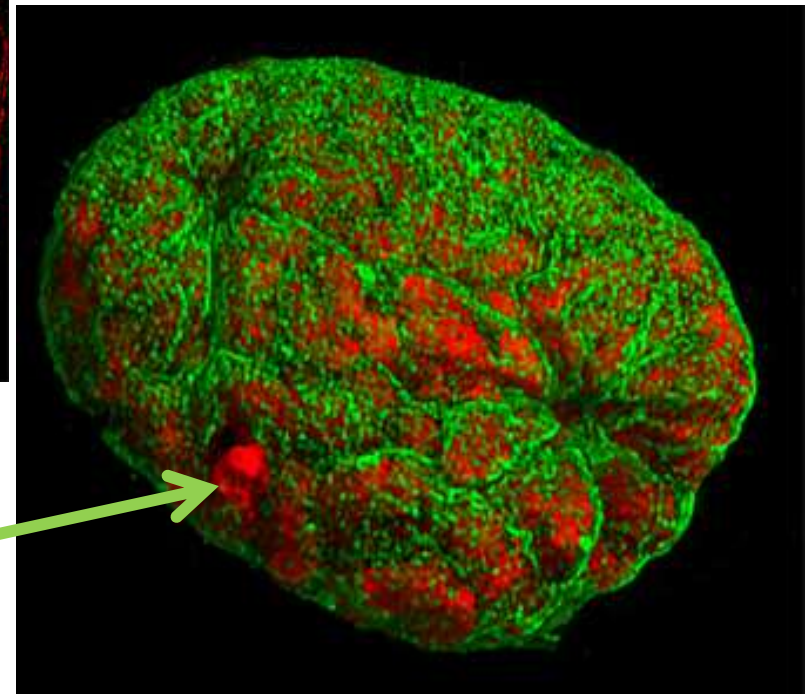
Πρόφαση (τέλος)



Αρχή ατράκτου



Ο πυρηνικός φάκελος αρχίζει να διαρρηγνύεται



Μετάφαση

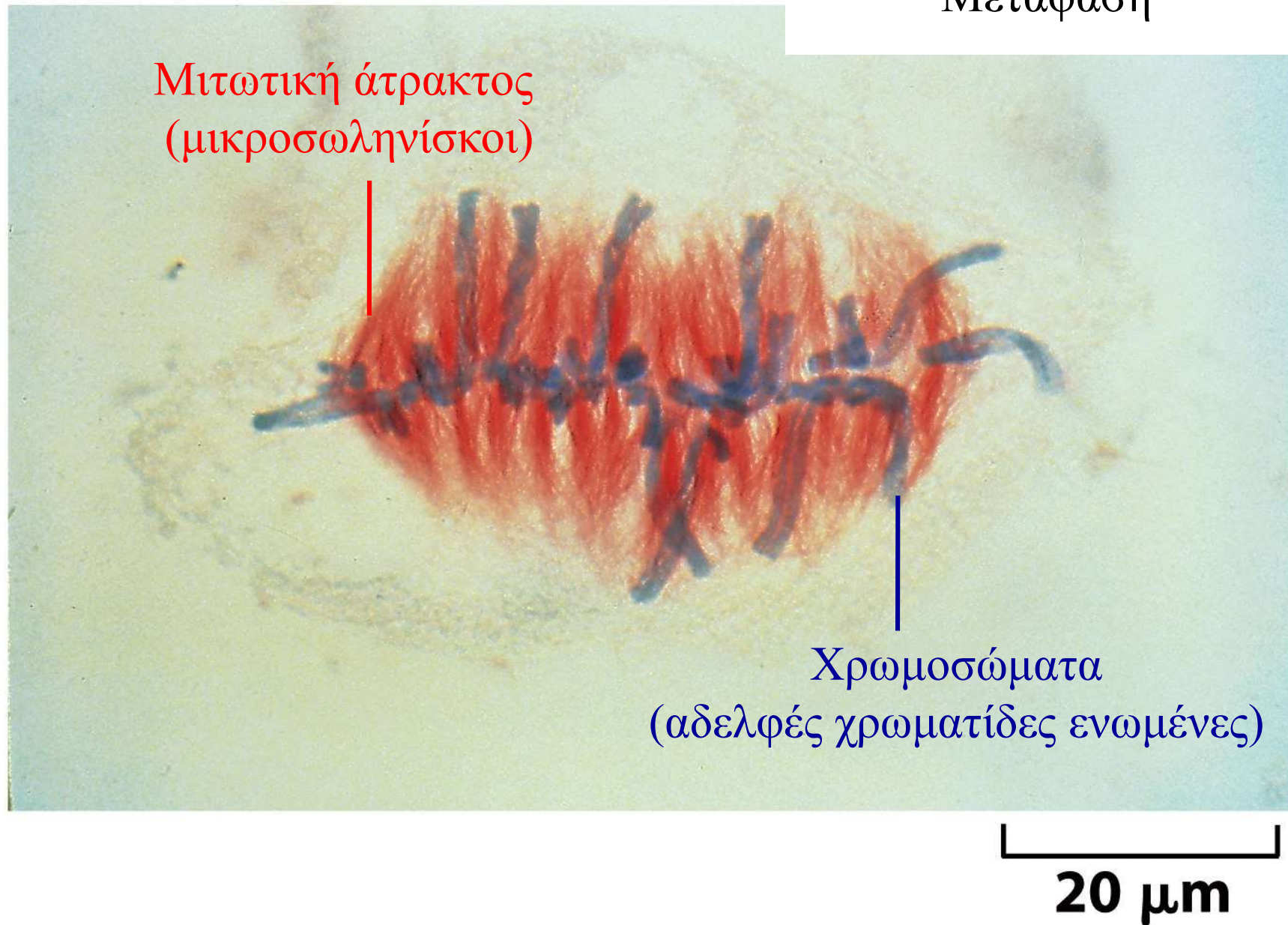
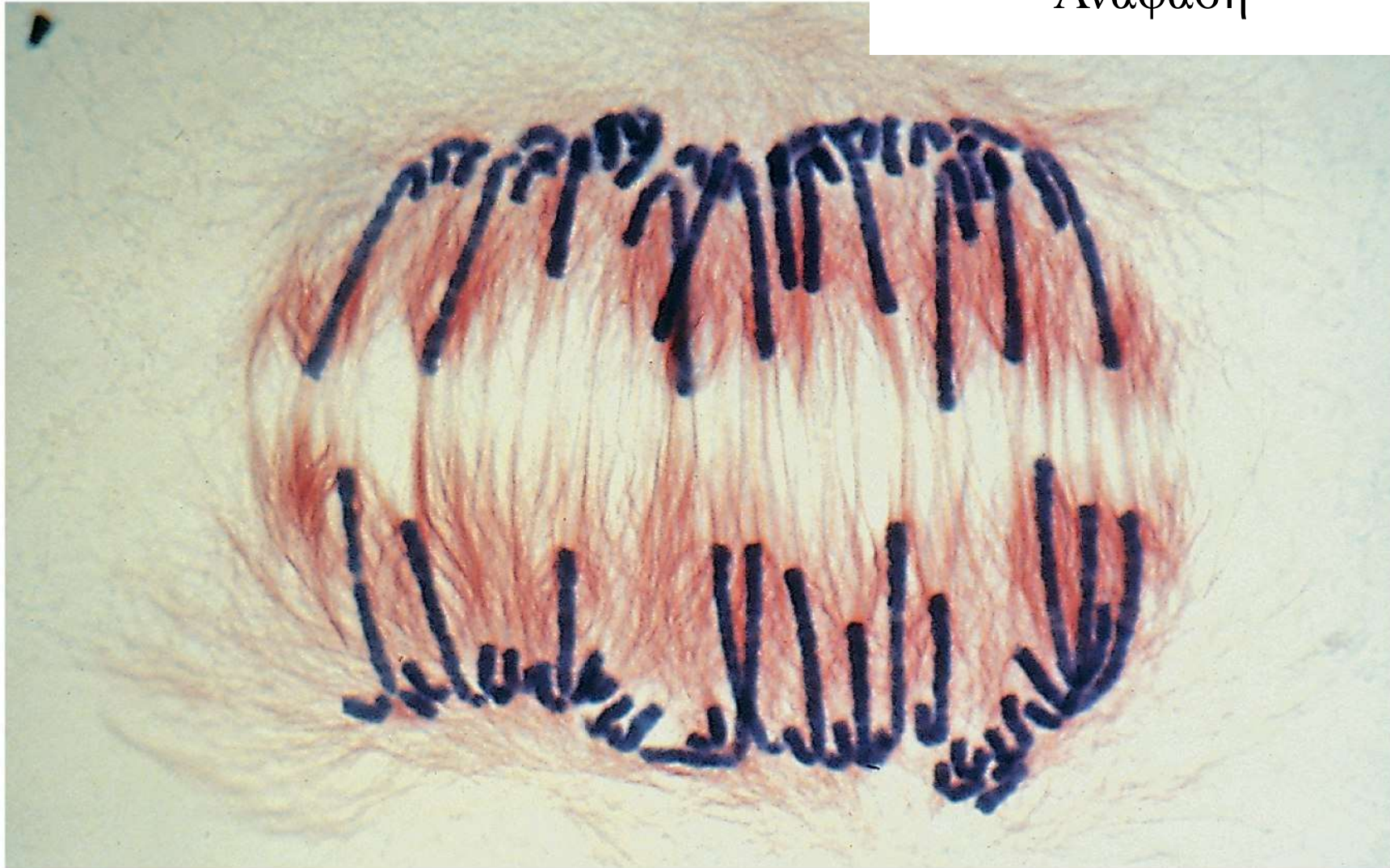


Figure 17-43a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

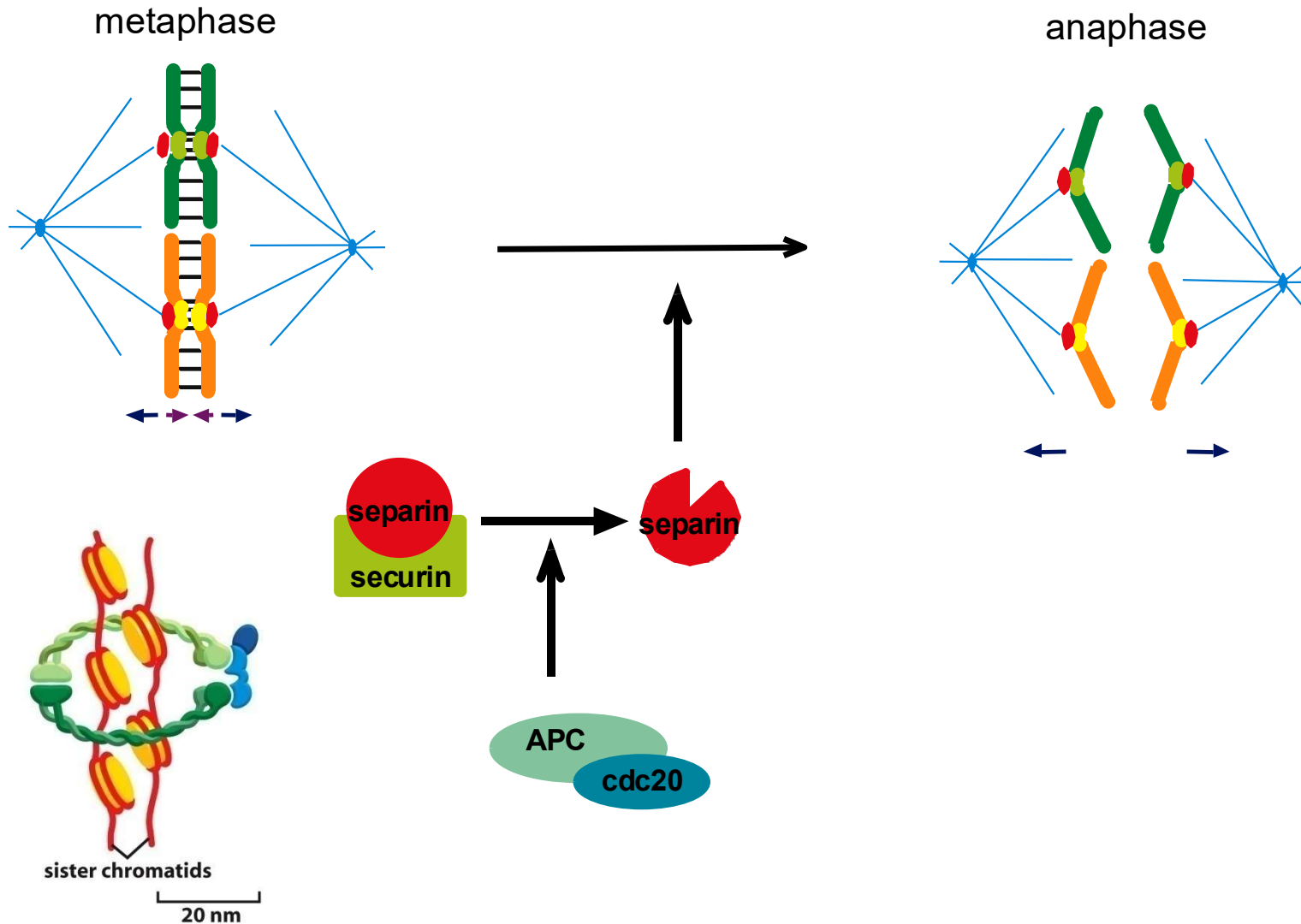
Ανάφαση



20 μm

Figure 17-43b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Το Σύμπλοκο Προώθησης της Ανάφασης (APC) επάγει την καταστροφή των κοεζινών (Cohesins)



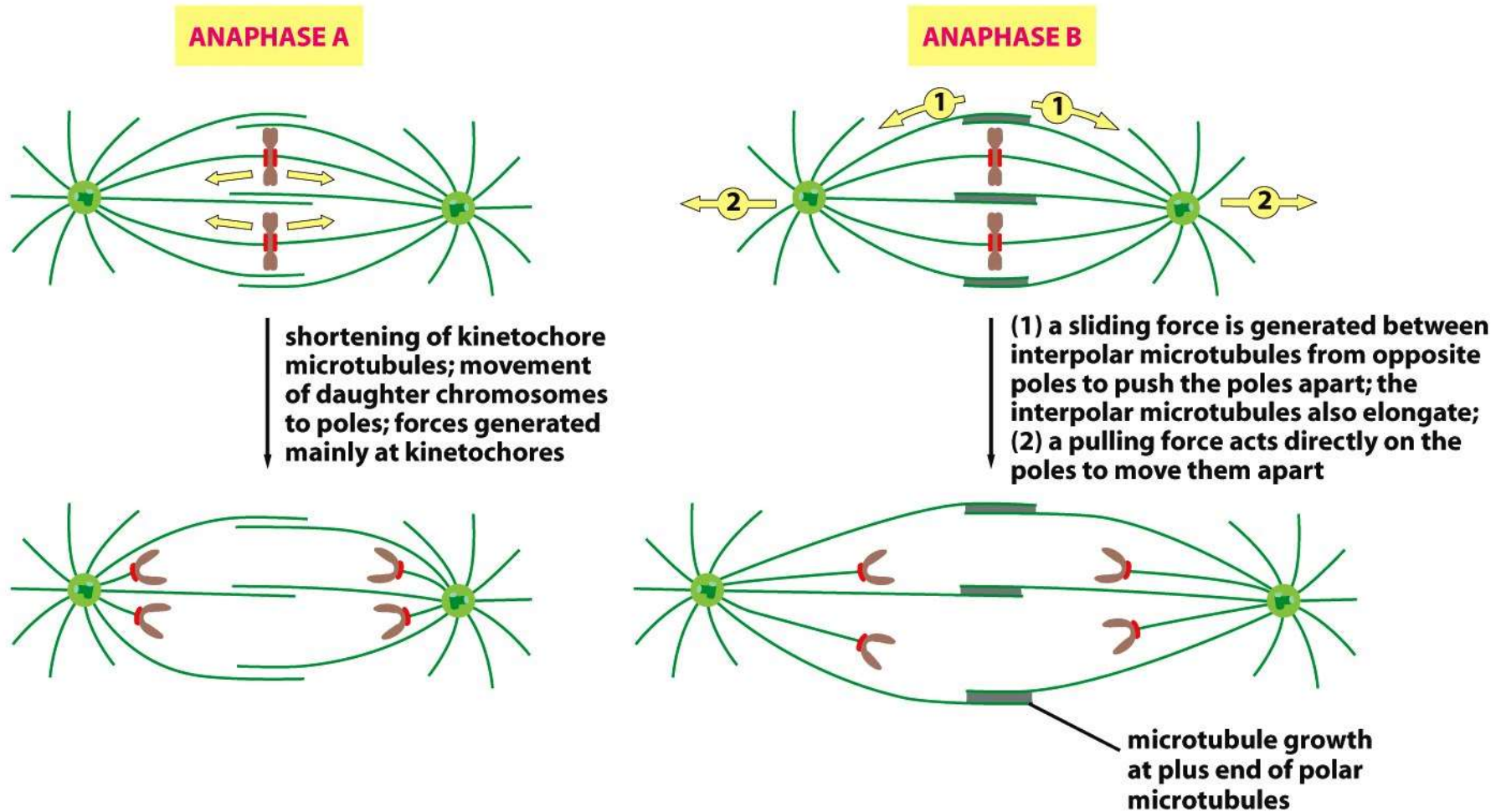


Figure 17-46 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

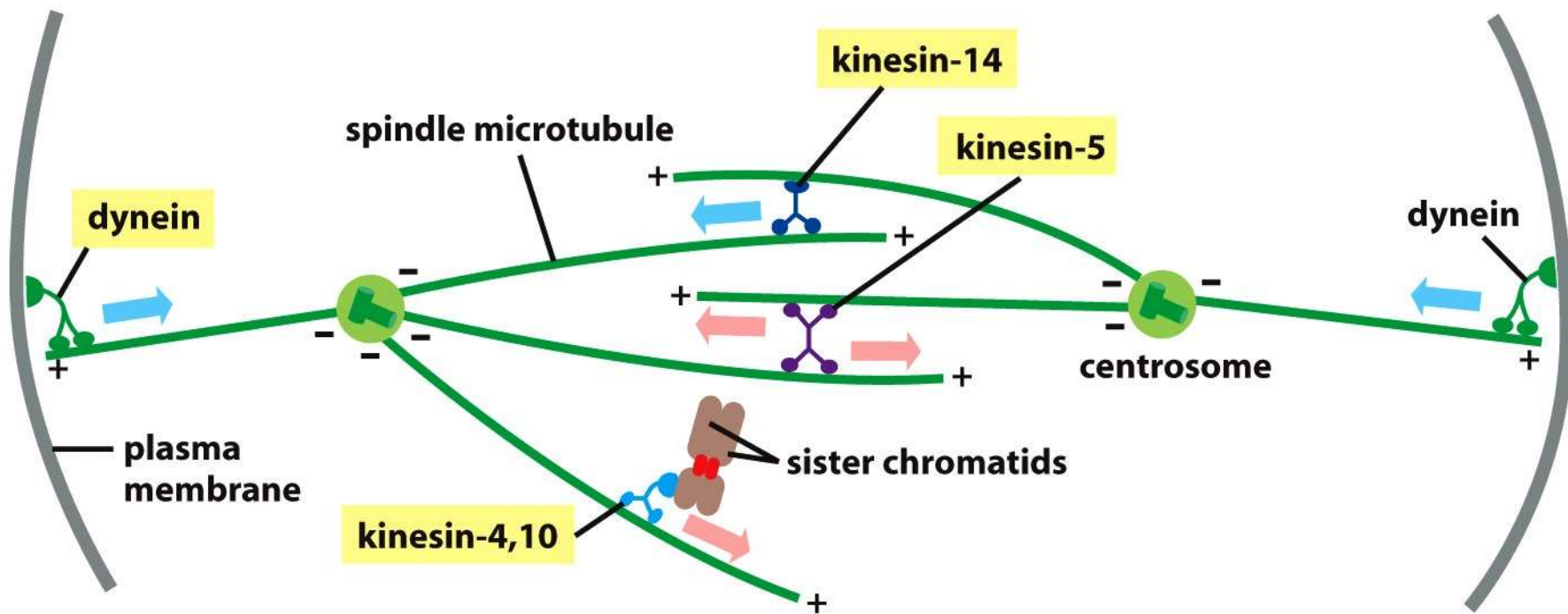


Figure 17-30 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

ΜΙΤΩΣΗ

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

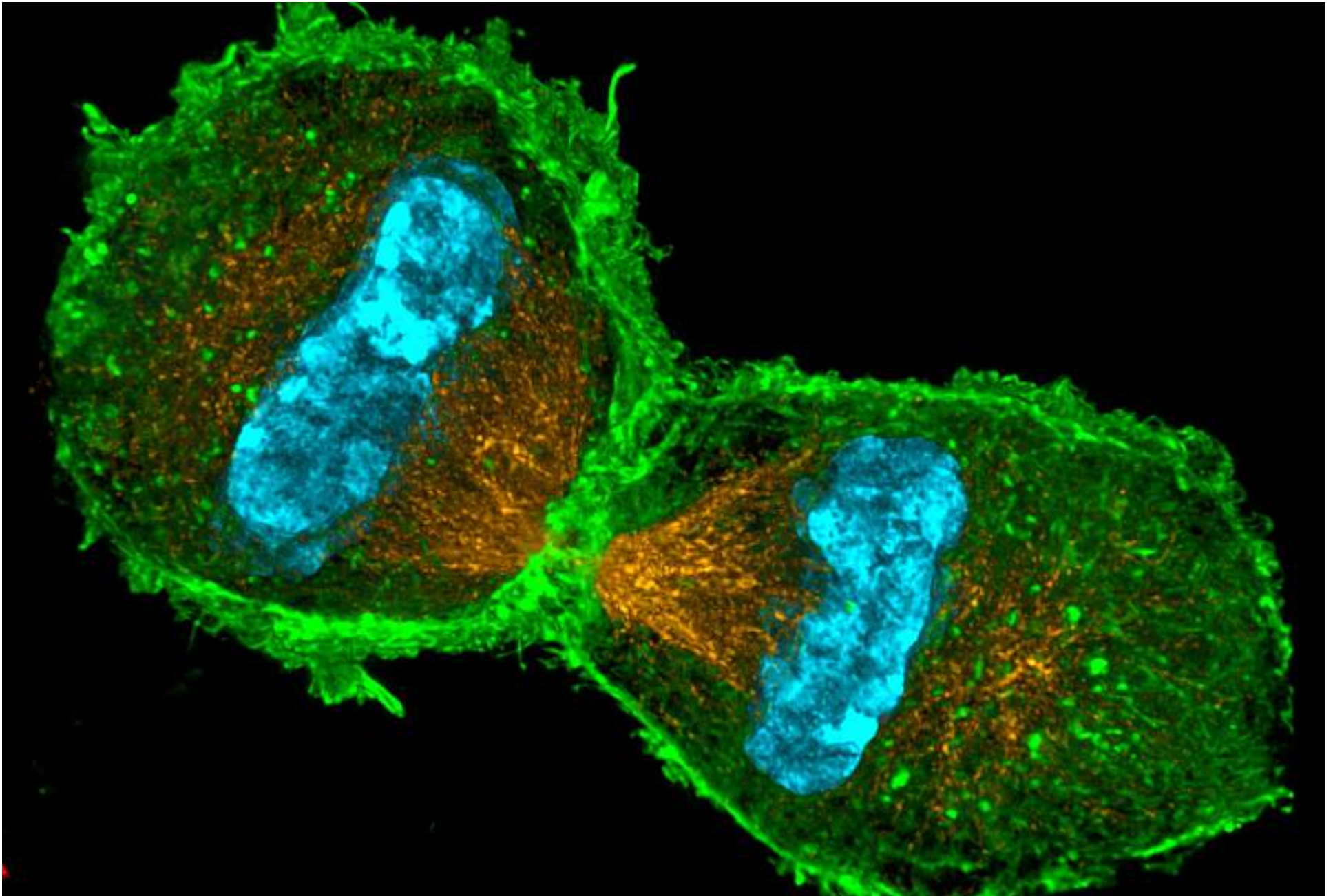
Διάσπαση κοεζίνης = διαχωρισμός αδελφών χρωματίδων

Μετακίνηση χρωμοσωμάτων προς πόλους (ανάφαση Α, Β)

ΤΕΛΟΦΑΣΗ

Σχηματισμός θυγατρικών πυρήνων

Τελόφαση

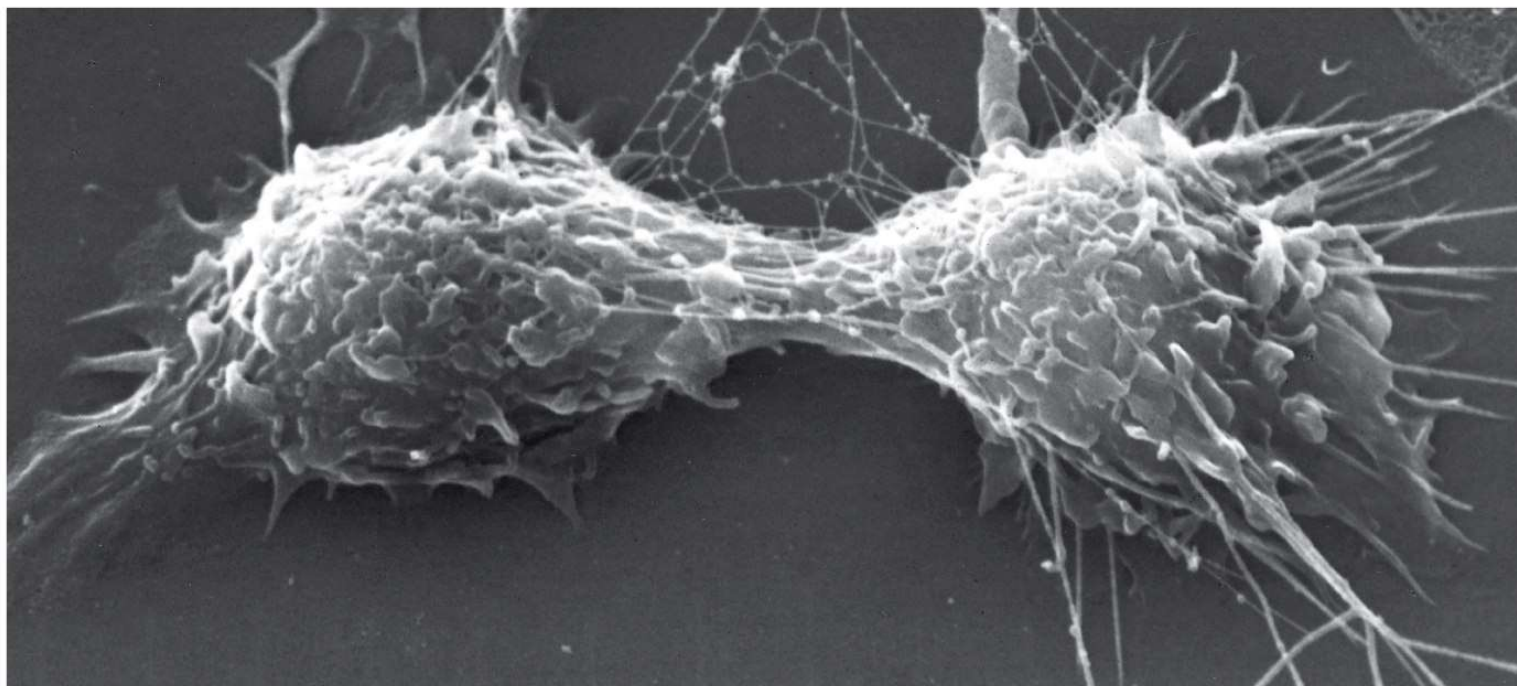


Για την ολοκλήρωση της μίτωσης απαιτείται

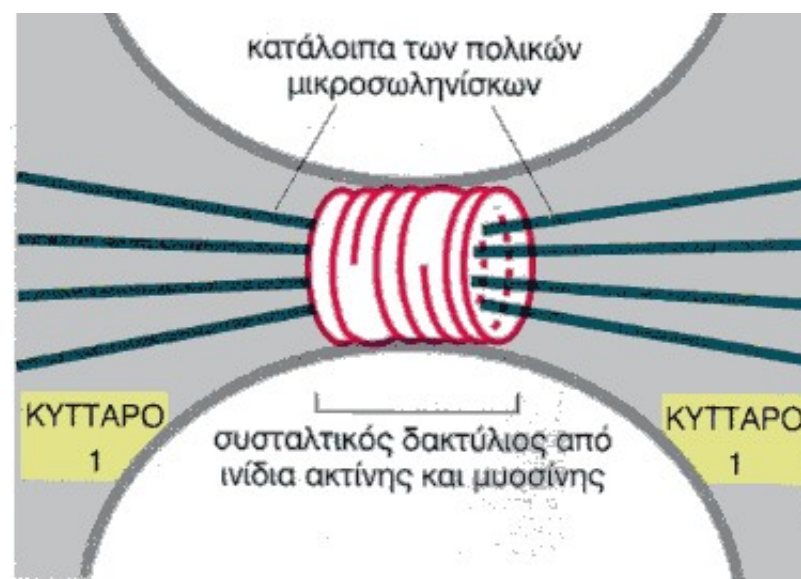
1. Κυτταροκίνηση

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

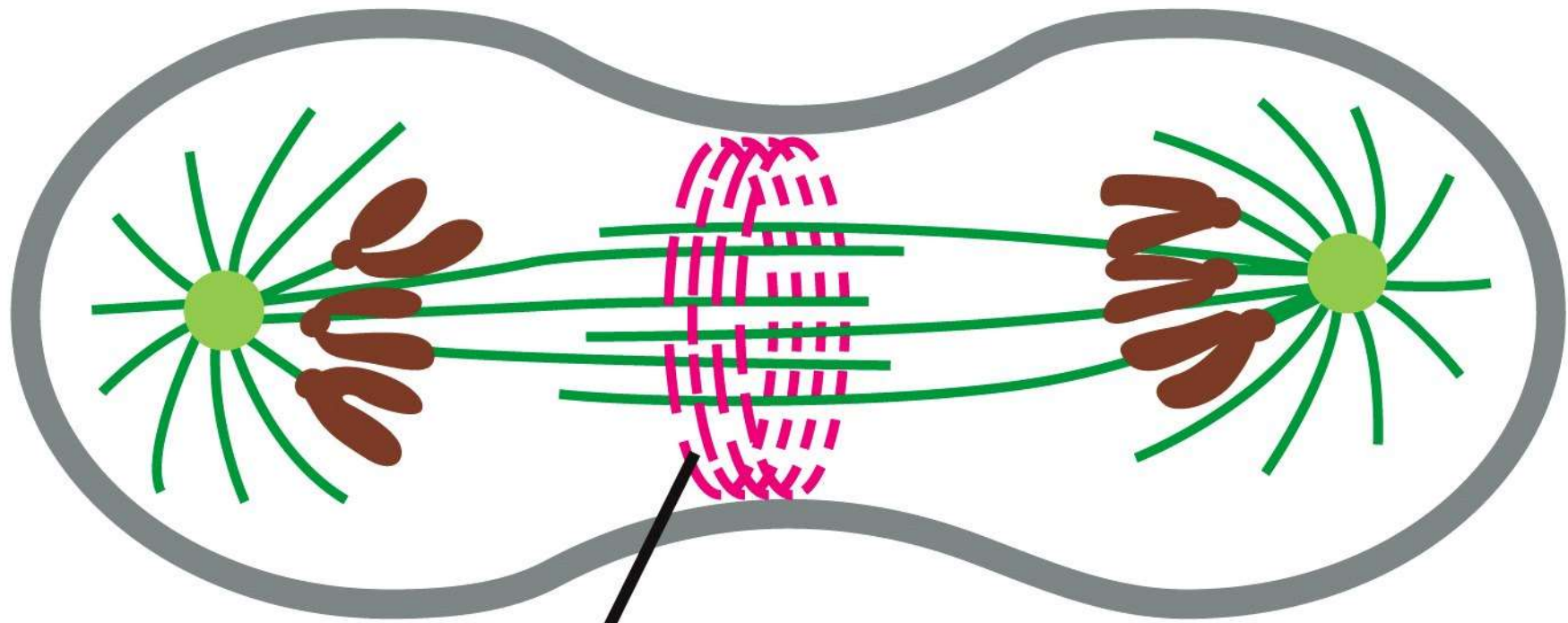
Κατανομή οργανιδίων (πχ Golgi) επιτυγχάνεται με τον κατακερματισμό τους



10 μm



(B)

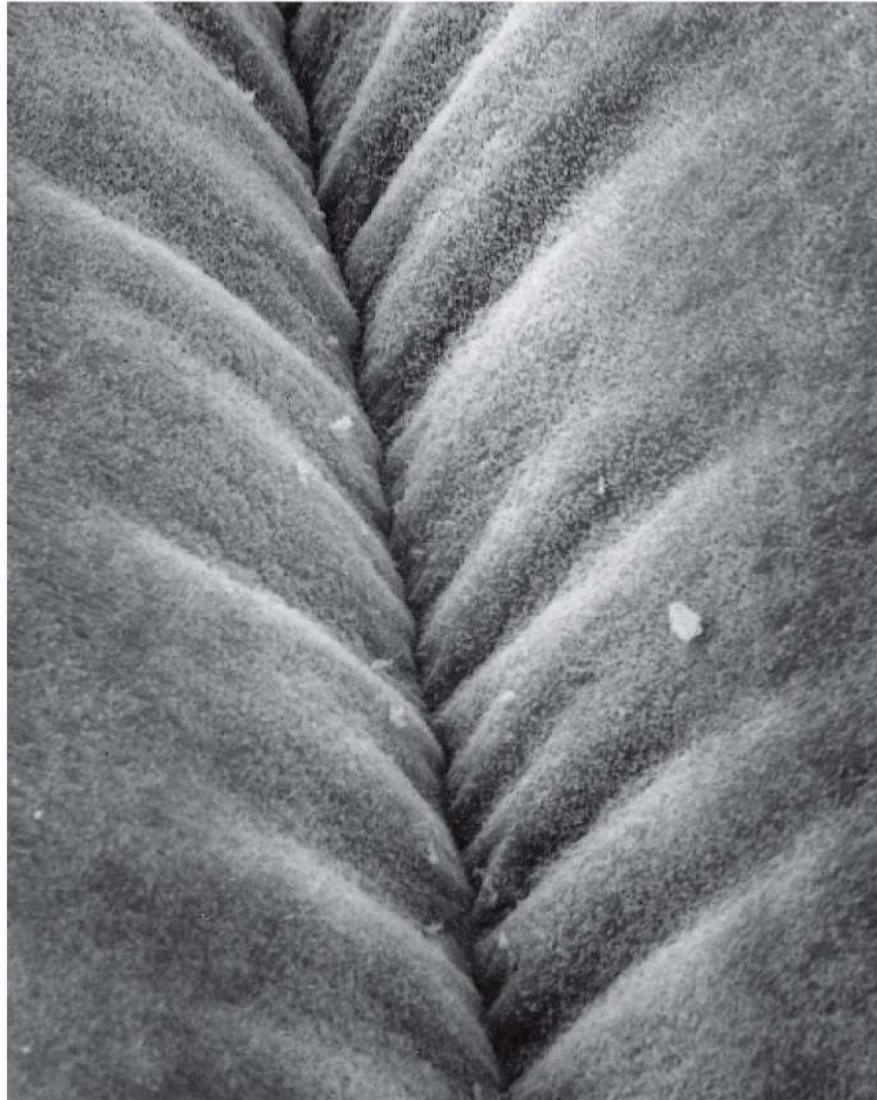


**actin and myosin filaments of the
contractile ring**



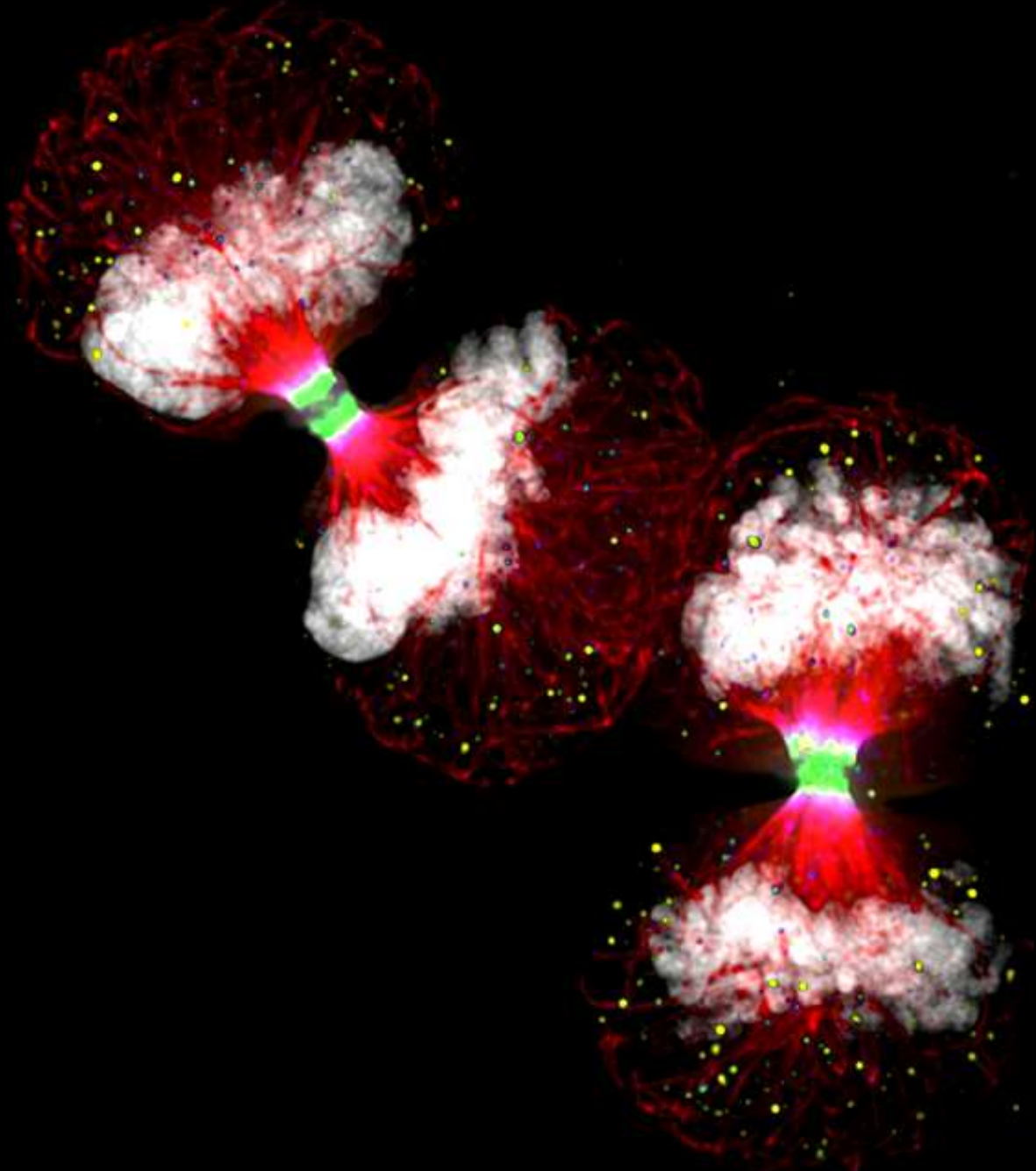
┌───┐
200 μm

Figure 17-49b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



25 μm

Figure 17-49c *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Για την ολοκλήρωση της μίτωσης απαιτείται

1. Κυτταροκίνηση

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

Κατανομή οργανιδίων επιτυγχάνεται με τον κατακερματισμό τους

2. Επαναφορά της κυτταρικής δομής

- διάλυση ατράκτου, σχηματισμός κυτταροπλασματικών μικροσωληνίσκων
- σχηματισμός πυρηνικής μεμβράνης, πυρηνίσκου
- αποσυσπείρωση χρωμοσωμάτων

Cytokinesis

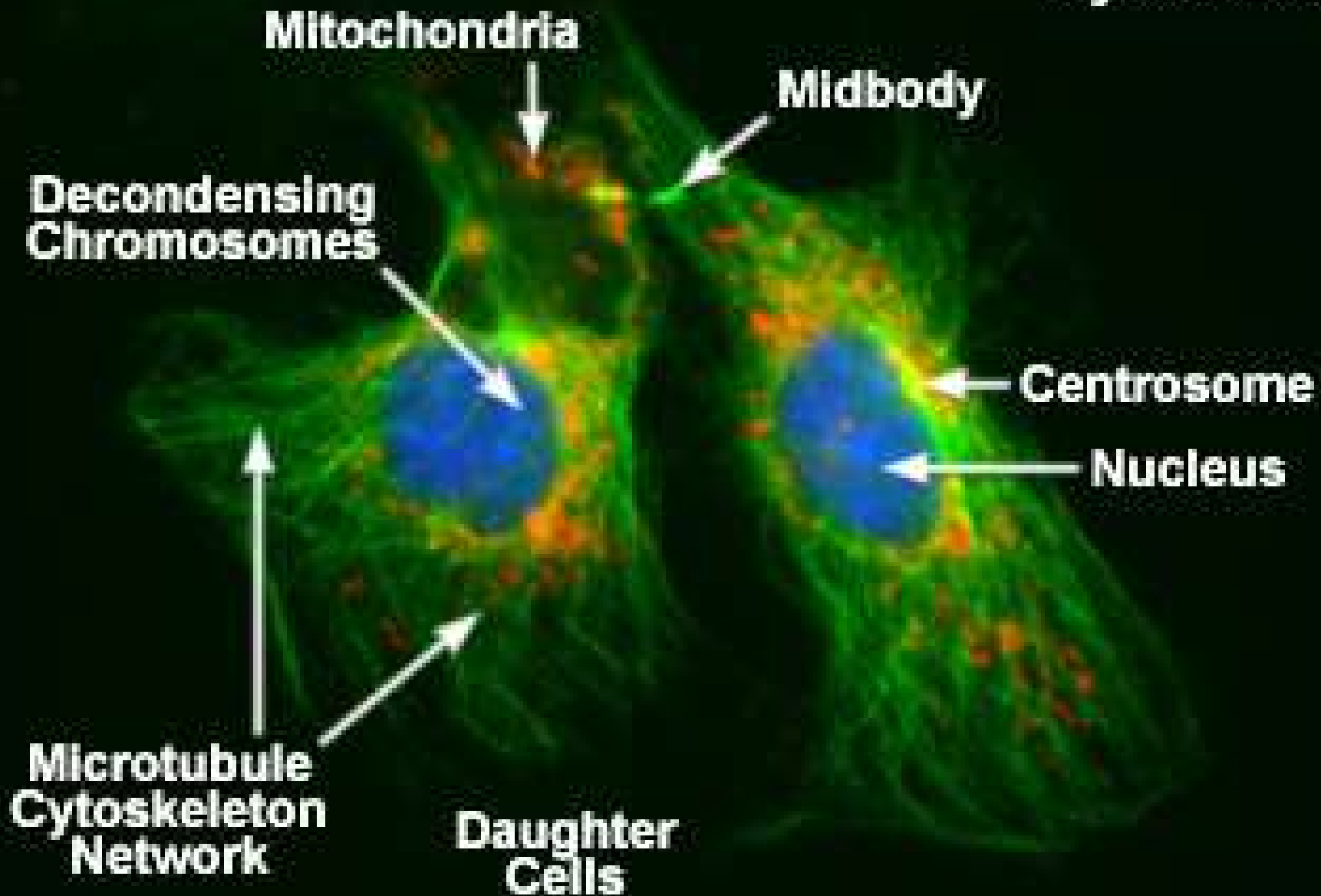
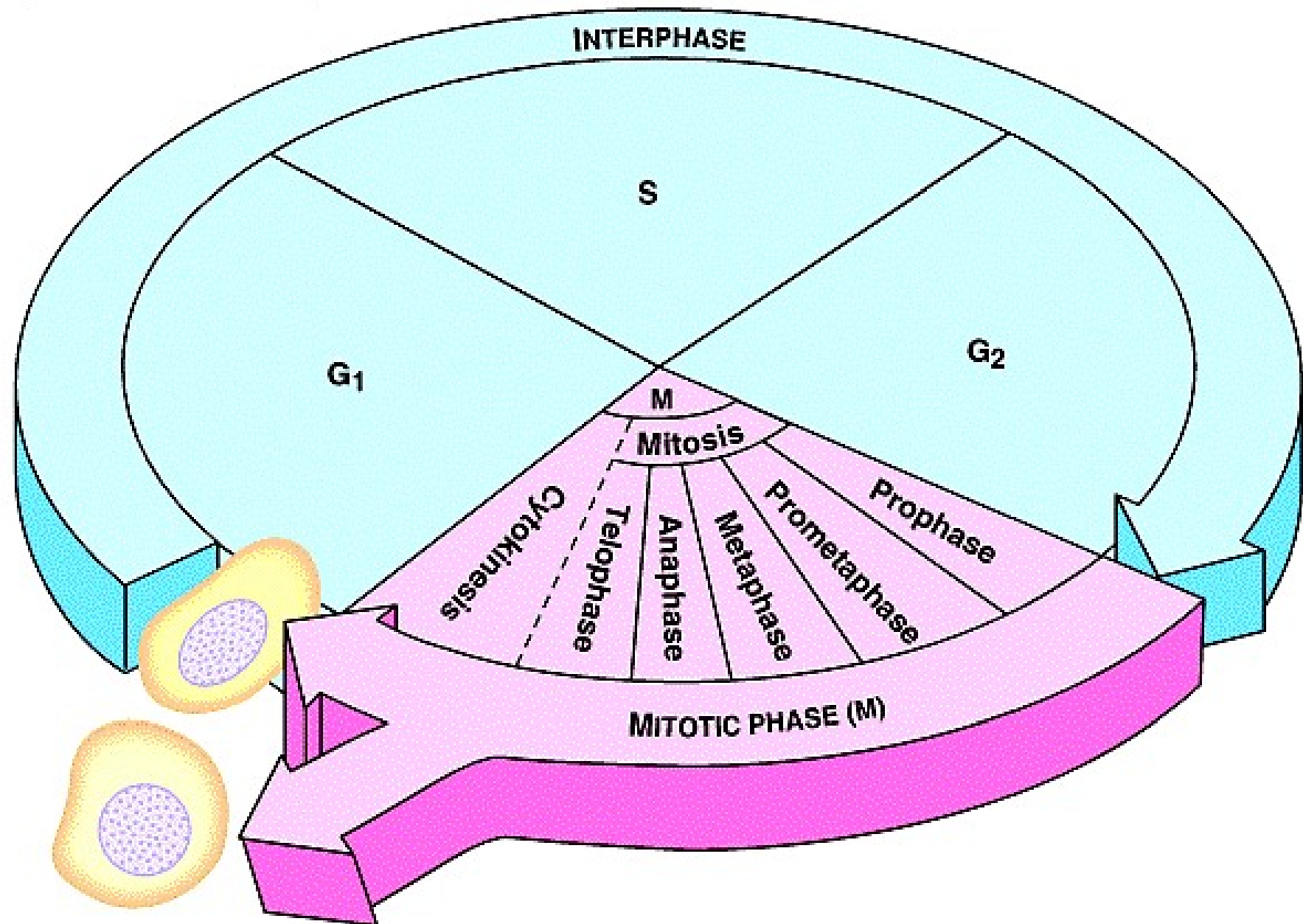


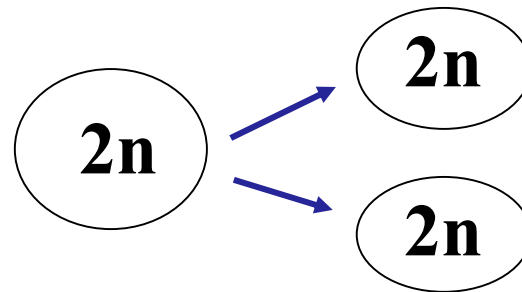
Figure 11.5 The cell cycle



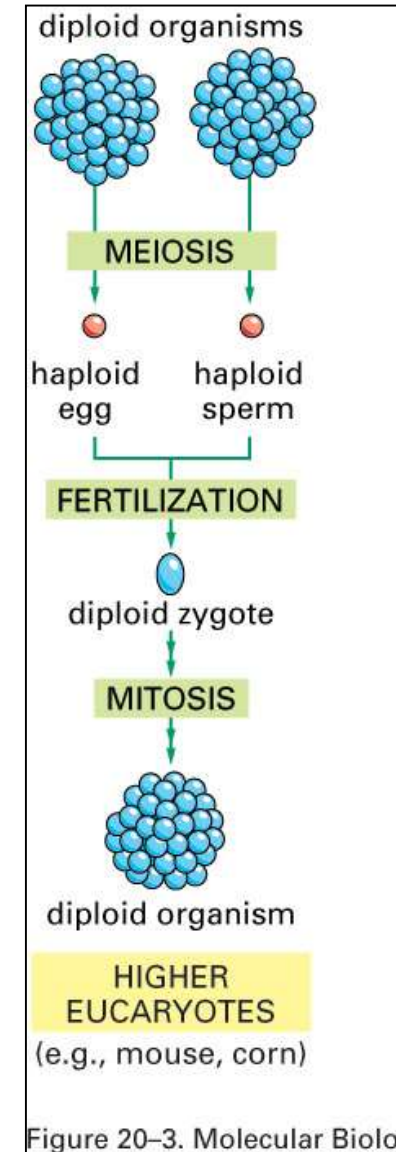
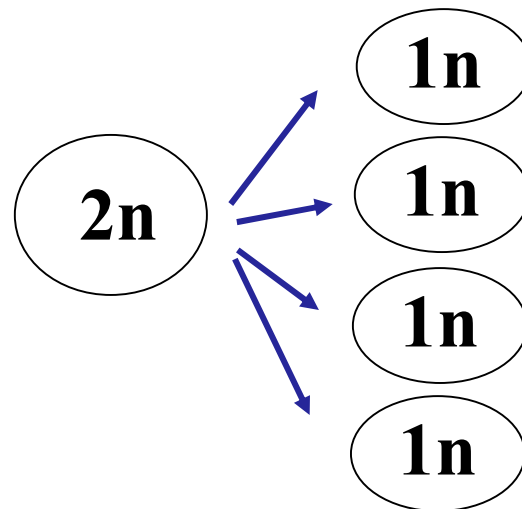
ΜΕΙΩΣΗ

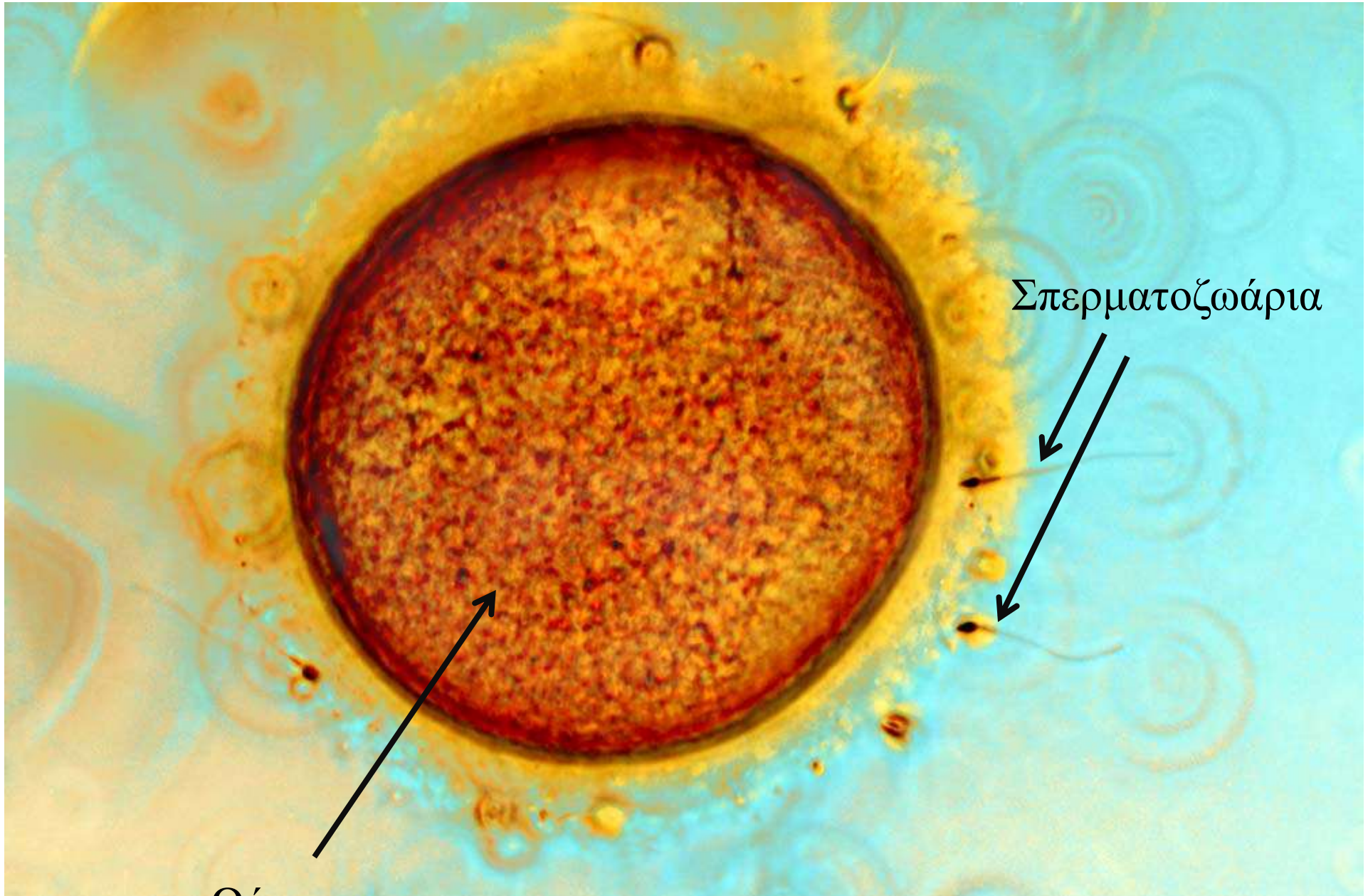
Εξειδικευμένη κυτταρική διαίρεση για δημιουργία γαμετών

ΜΙΤΩΣΗ



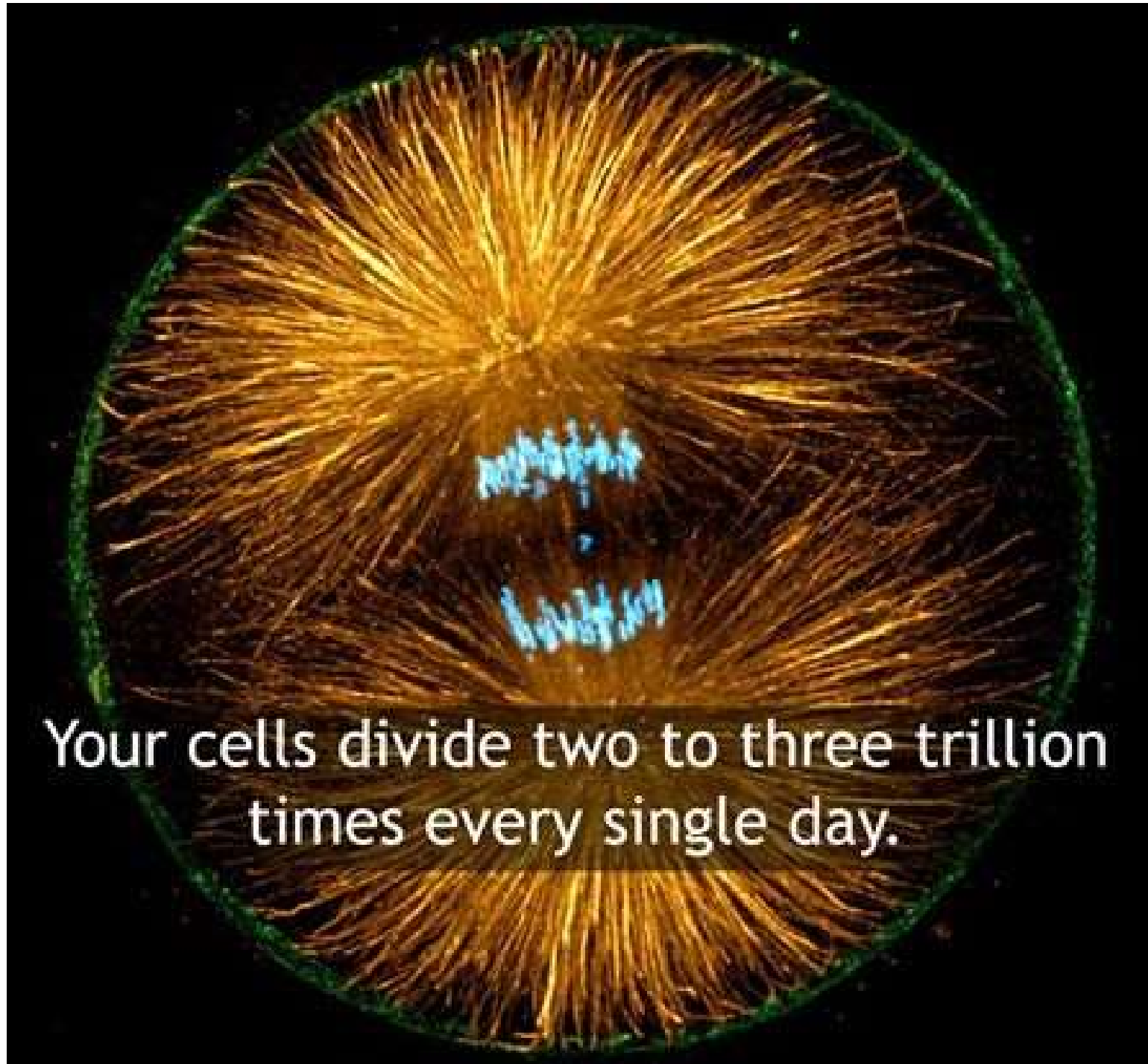
ΜΕΙΩΣΗ





Σπερματοζώαρια

Ωάριο



Your cells divide two to three trillion times every single day.

ΜΕΙΩΣΗ

2 διαδοχικές διαιρέσεις απουσία διπλασιασμού DNA

Μείωση I

Διαχωρισμός ομολόγων χρωμοσωμάτων

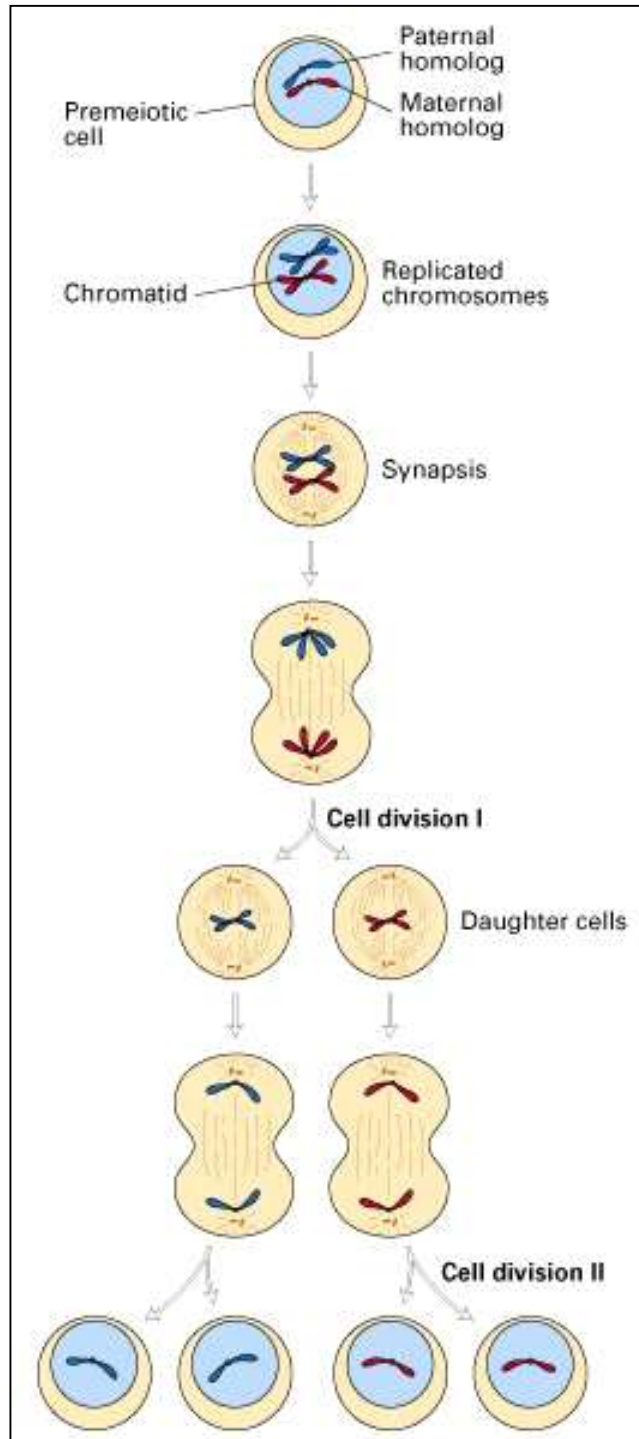
Μείωση II

Διαχωρισμός αδελφών χρωματίδων

ΜΕΙΩΣΗ

N= αριθμός χρωμοσωμάτων
απλοειδούς κυττάρου
(chromosome **N**umber)
Στον άνθρωπο **N=23**

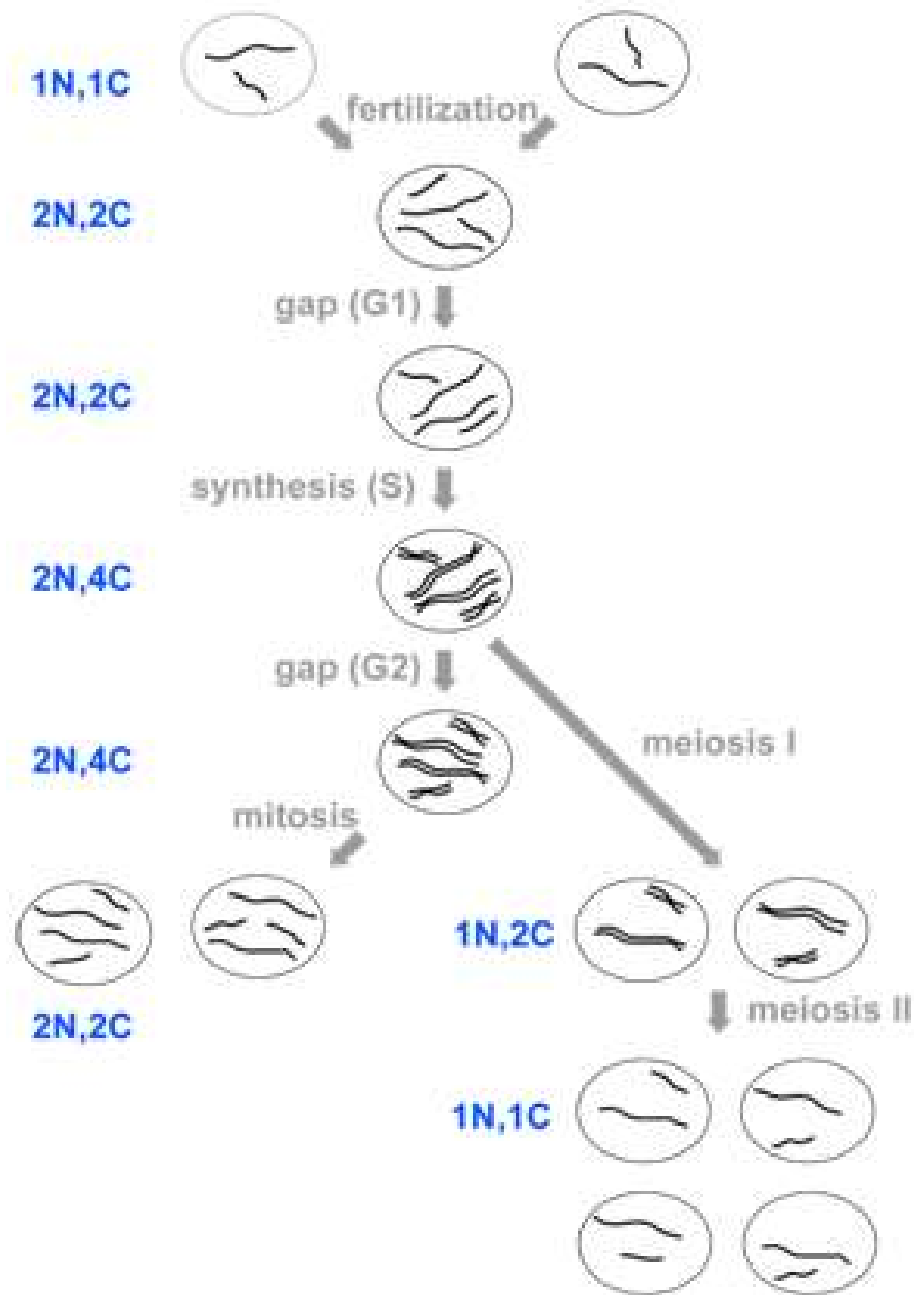
C= περιεχόμενο σε DNA
απλοειδούς κυττάρου
(DNA **C**ontent)
Στον άνθρωπο **C=3x10⁹ bp**



**Αντιγραφή $2C \rightarrow 4C$
 $2N$**

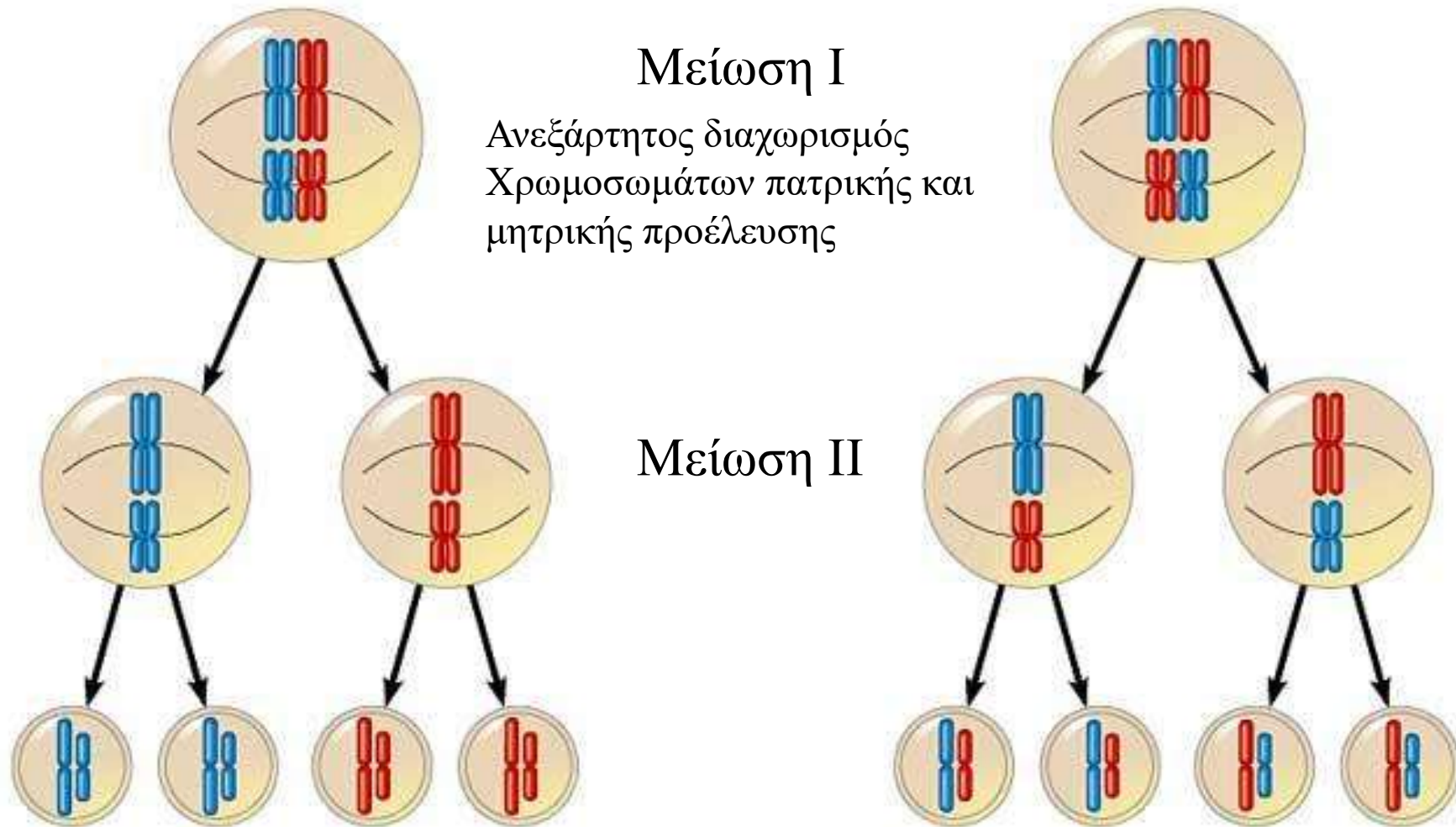
**Μείωση I : $4C \rightarrow 2C$
 $2N \rightarrow 1N$**

**Μείωση II : $2C \rightarrow 1C$
 $1N$**



Η μείωση αυξάνει την ποικιλομορφία των γαμετών

1. **Ανεξάρτητος διαχωρισμός χρωμοσωμάτων πατρικής και μητρικής προέλευσης**



Μείωση I

Ανεξάρτητος διαχωρισμός
Χρωμοσωμάτων πατρικής και
μητρικής προέλευσης

Μείωση II

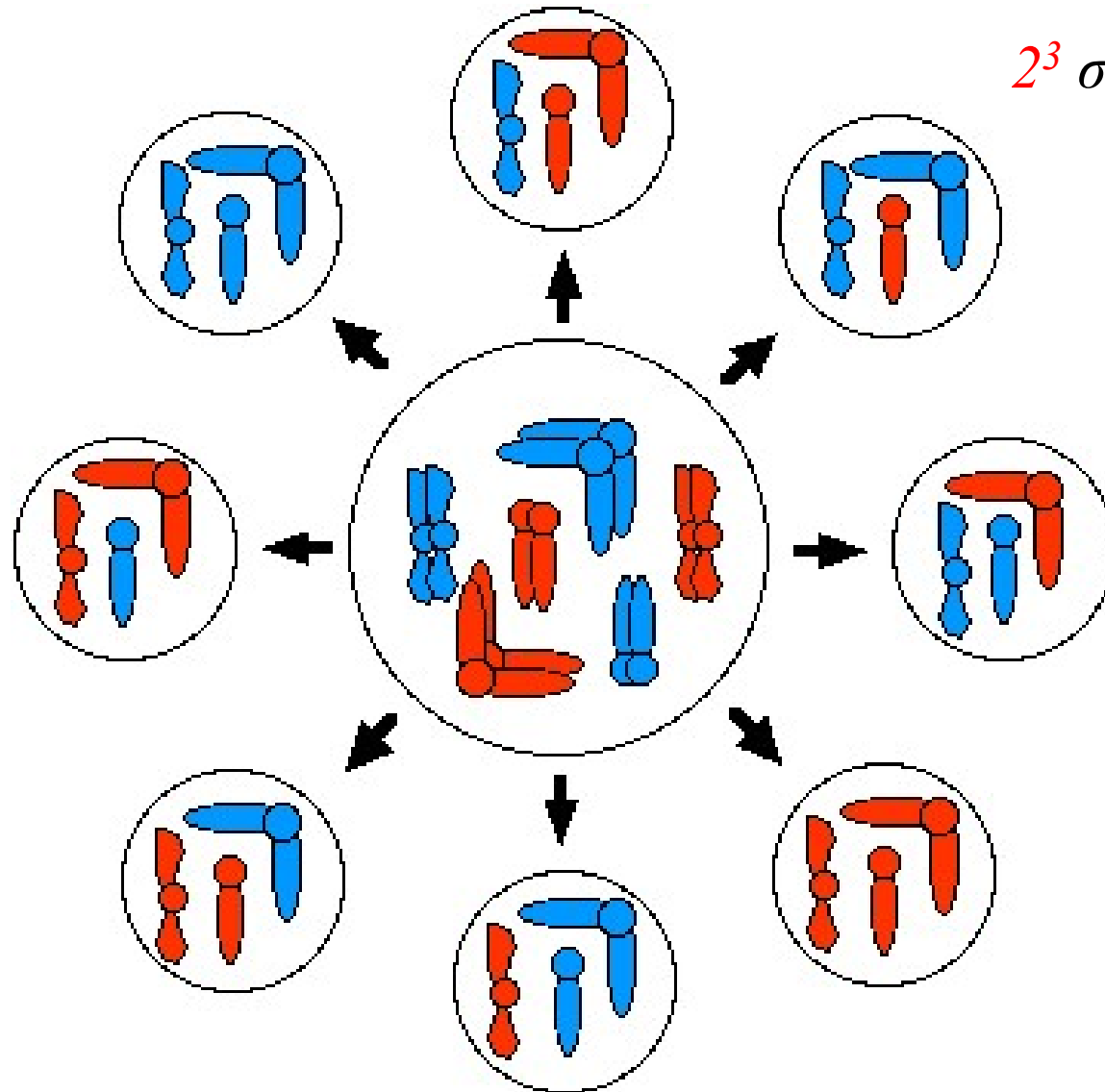
Διπλοειδές κύτταρο με 2 ζεύγη χρωμοσωμάτων

Πατρικά μπλέ, μητρικά κόκκινα

Διπλοειδές κύτταρο με 3 ζεύγη χρωμοσωμάτων

Πατρικά μπλέ, μητρικά κόκκινα

2^3 συνδυασμοί



Ο άνθρωπος έχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων

$$2^{23} \text{ συνδυασμοί} = 8,388,604 \text{ συνδυασμοί}$$

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

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

1 πιθανότητα στα 70 τρισεκκατομύρια !!!!

και όχι μόνο...

Η μείωση αυξάνει την ποικιλομορφία των γαμετών

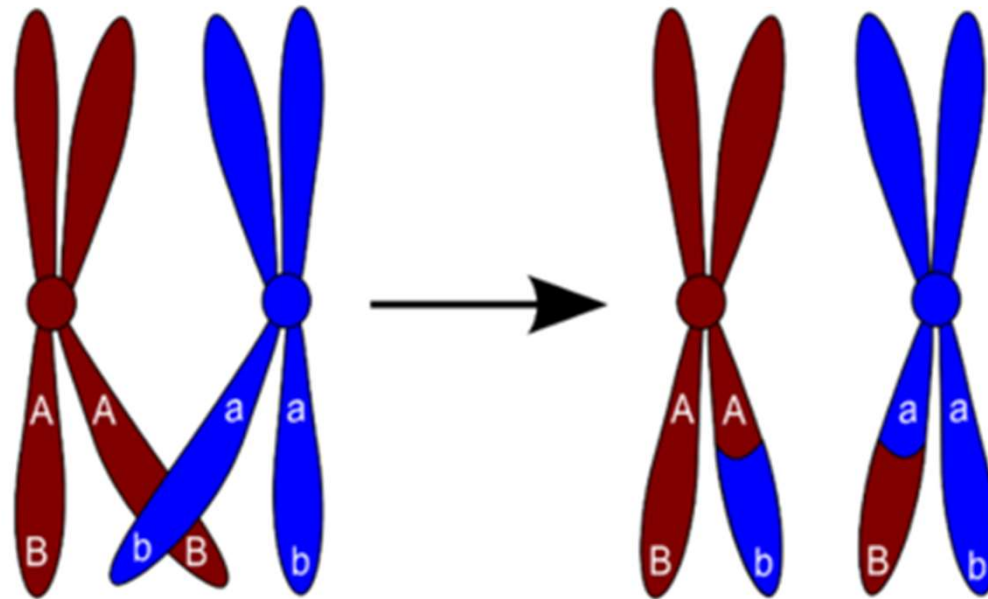
2. Ανταλλαγή γενετικού υλικού ανάμεσα στα ομόλογα χρωμοσώματα

Μείωση I

Ομόλογος γενετικός
ανασυνδυασμός
Χιάσματα

Τα χιάσματα συμβαίνουν
σε τυχαίες θέσεις

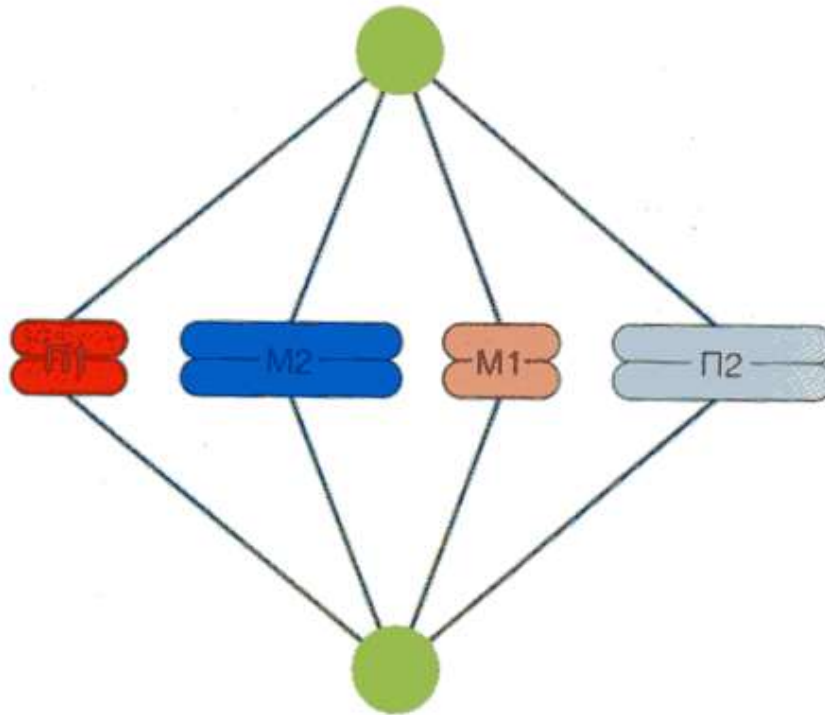
➤ **Κάθε γαμέτης είναι
μοναδικός**



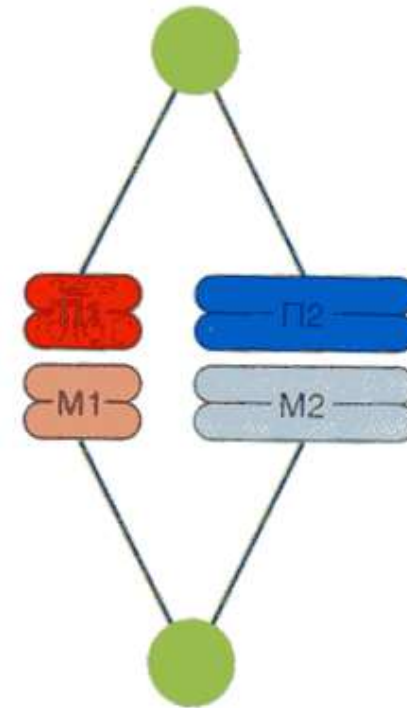
Crossing Over

Πατρικά μπλέ, μητρικά κόκκινα

Κατά τη μείωση Ι, τα ομόλογα χρωμοσώματα
ζευγαρώνουν (**ΣΥΝΑΨΗ**)

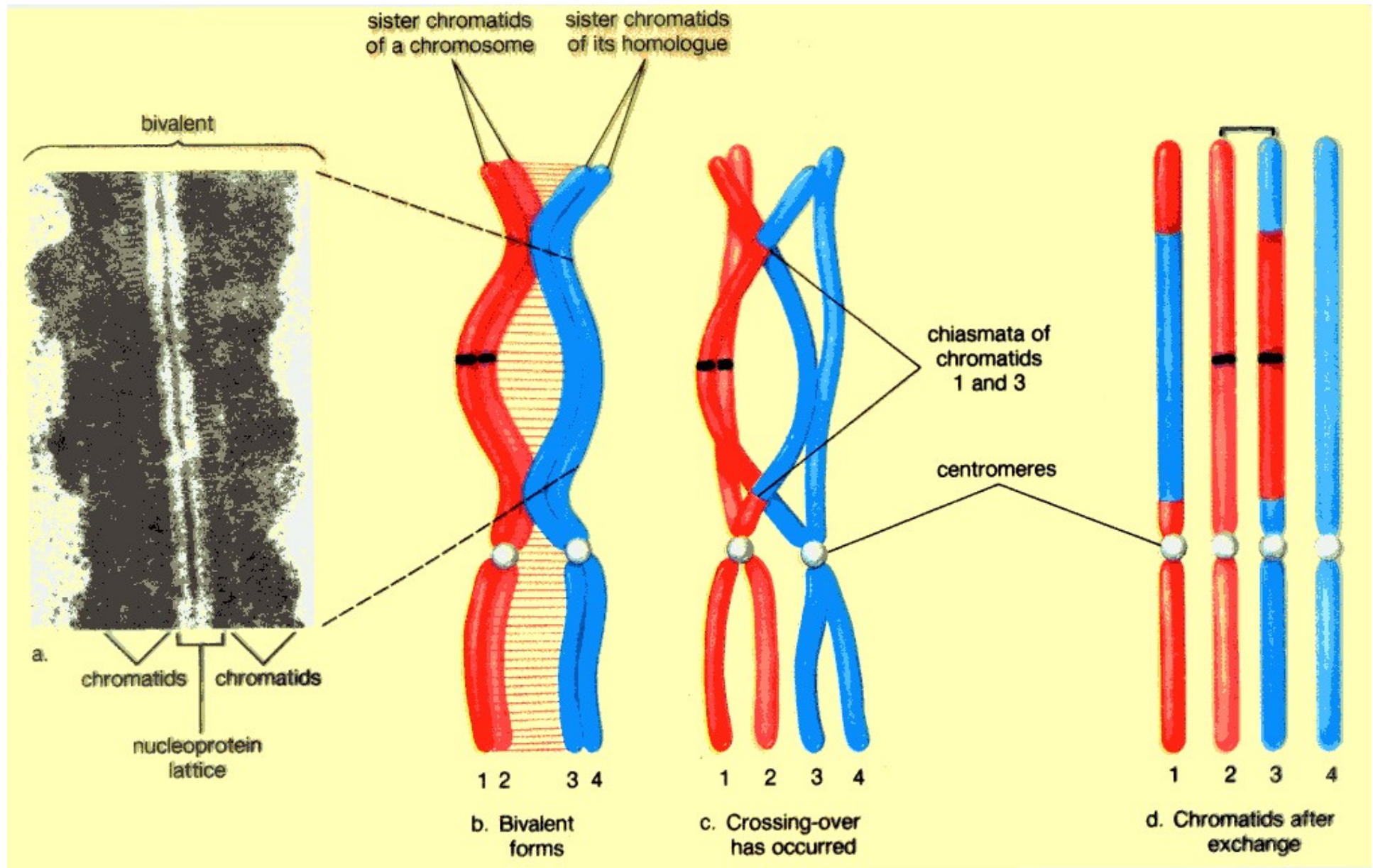


ΜΙΤΩΣΗ

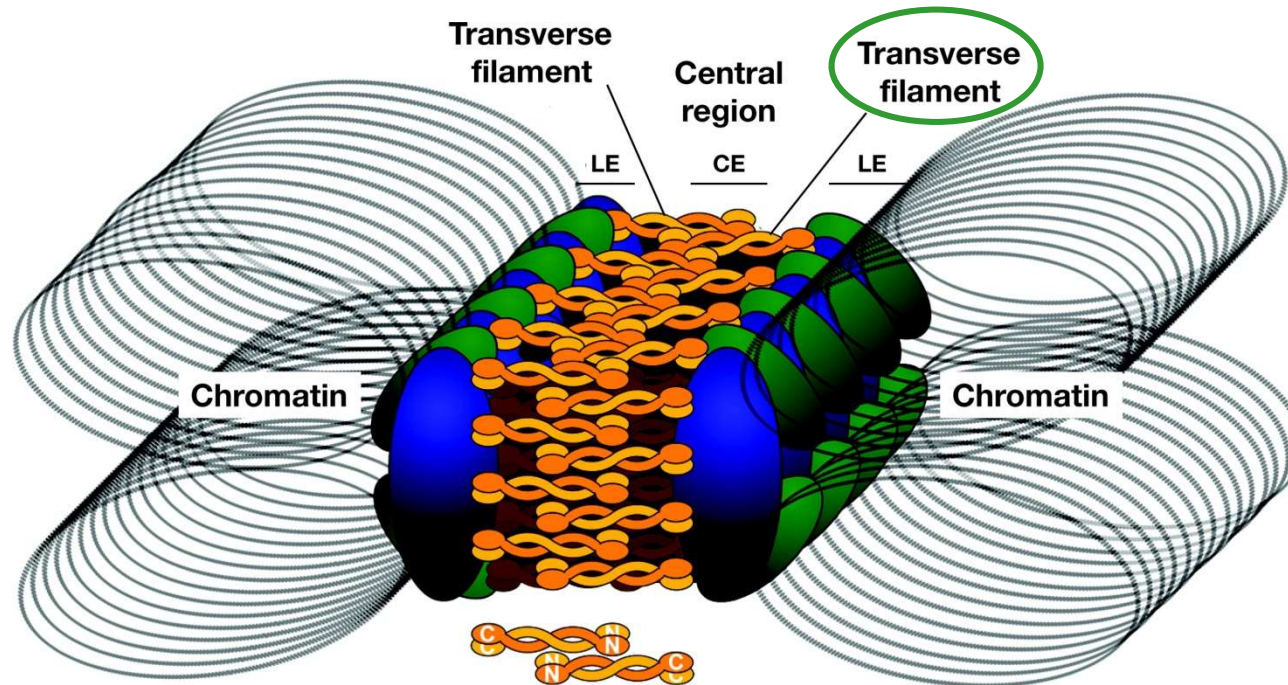


ΜΕΙΩΣΗ Ι

Συναπτονηματικό σύμπλοκο

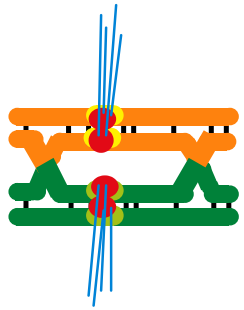


Συναπτονηματικό Σύμπλοκο Synaptonemal Complex

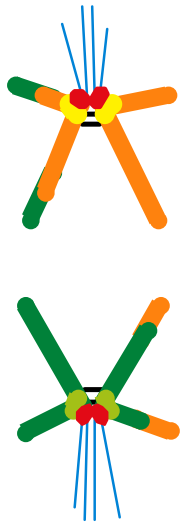


MEIOSIS

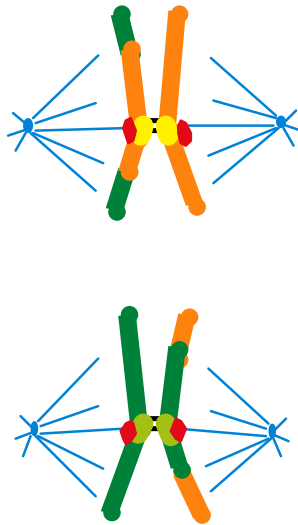
metaphase I



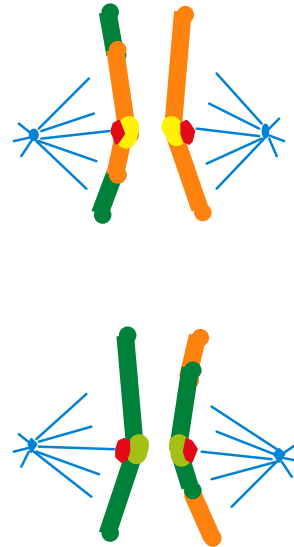
anaphase I



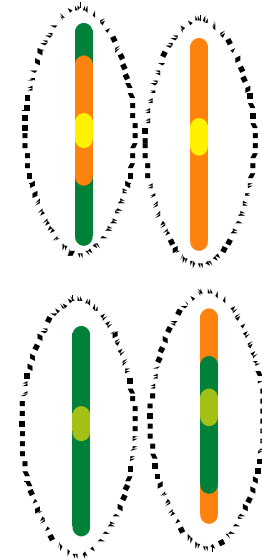
metaphase II



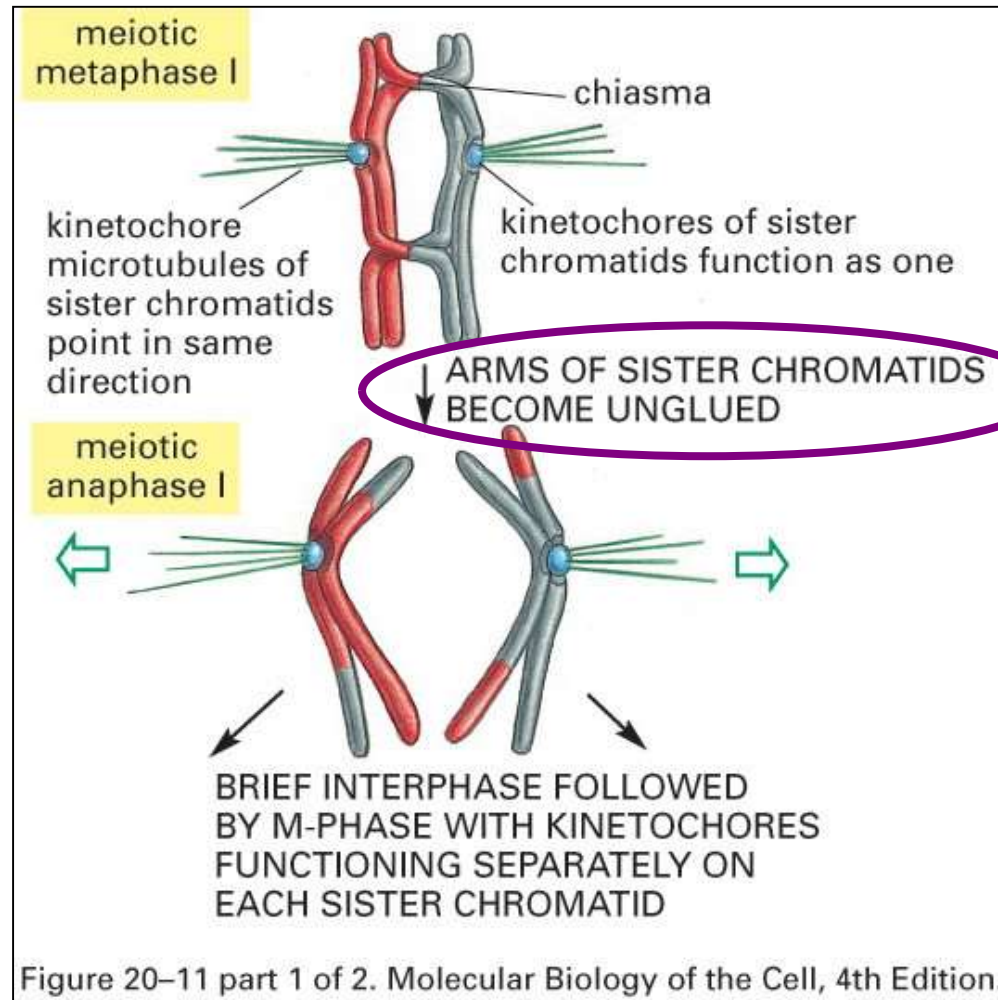
anaphase II



telophase II

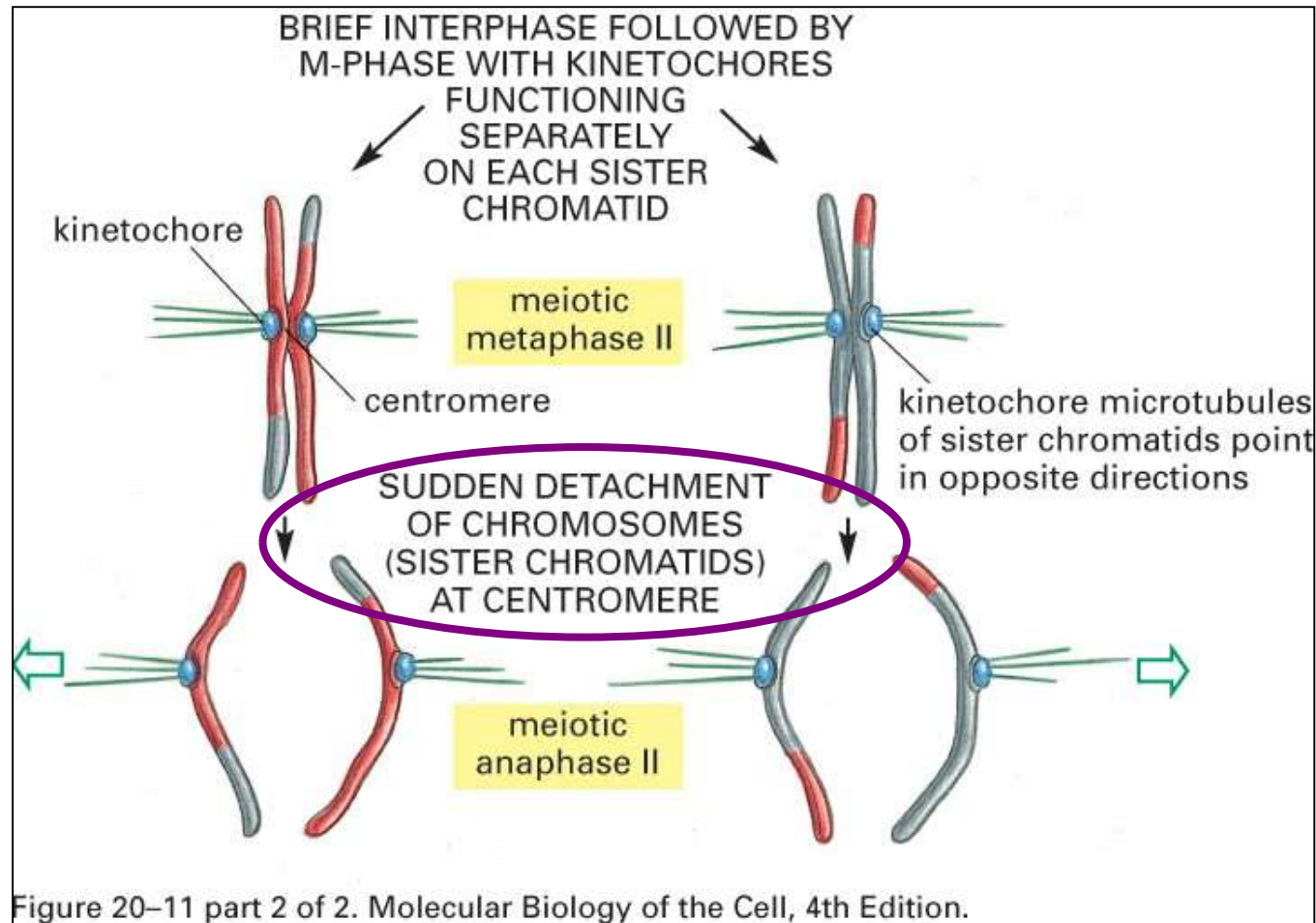


Μείωση I



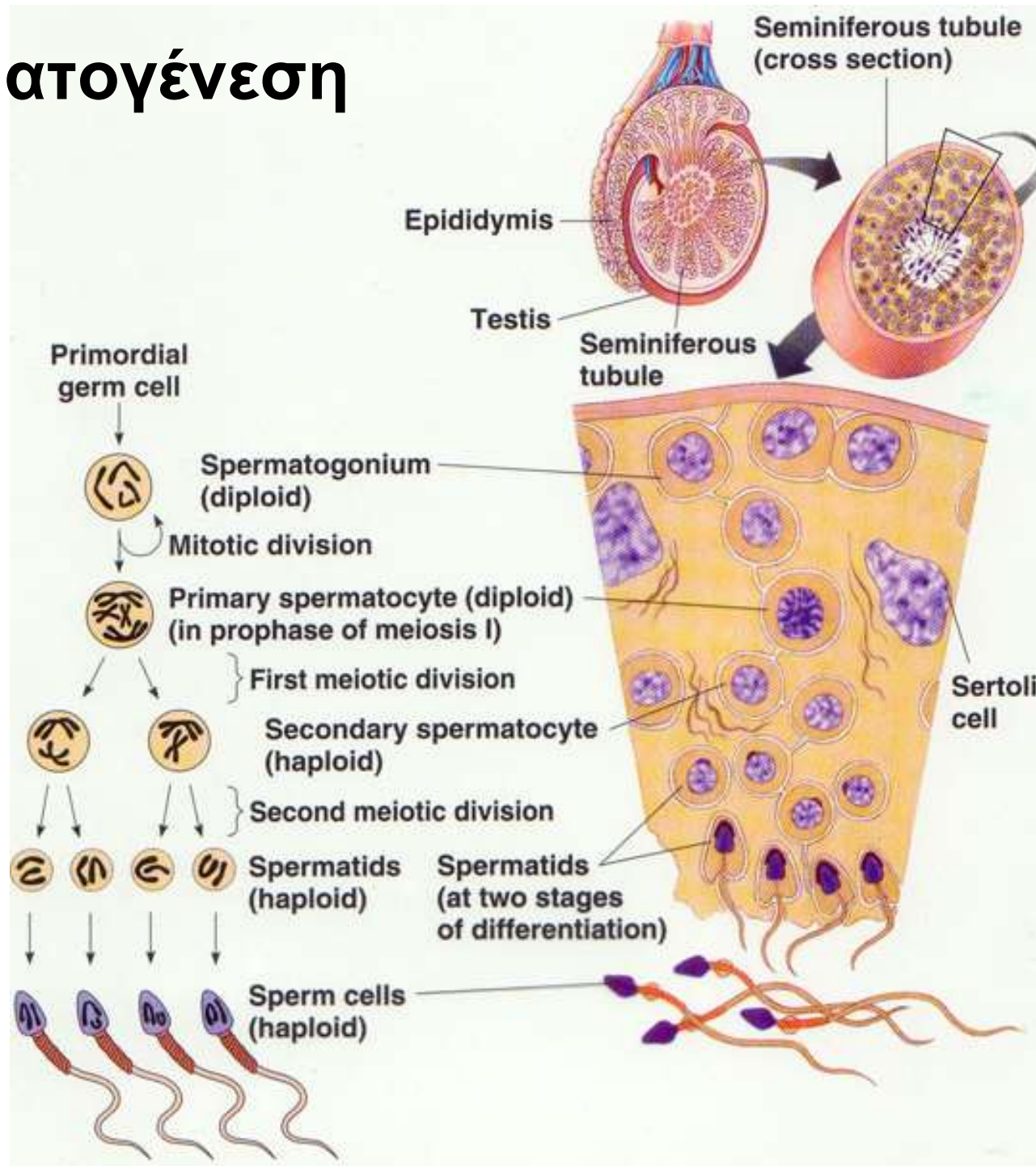
Οι κοεζίνες των βραχιόνων συγκρατούν τα ομόλογα χρωμοσώματα μέχρι την ανάφαση I

Μείωση II



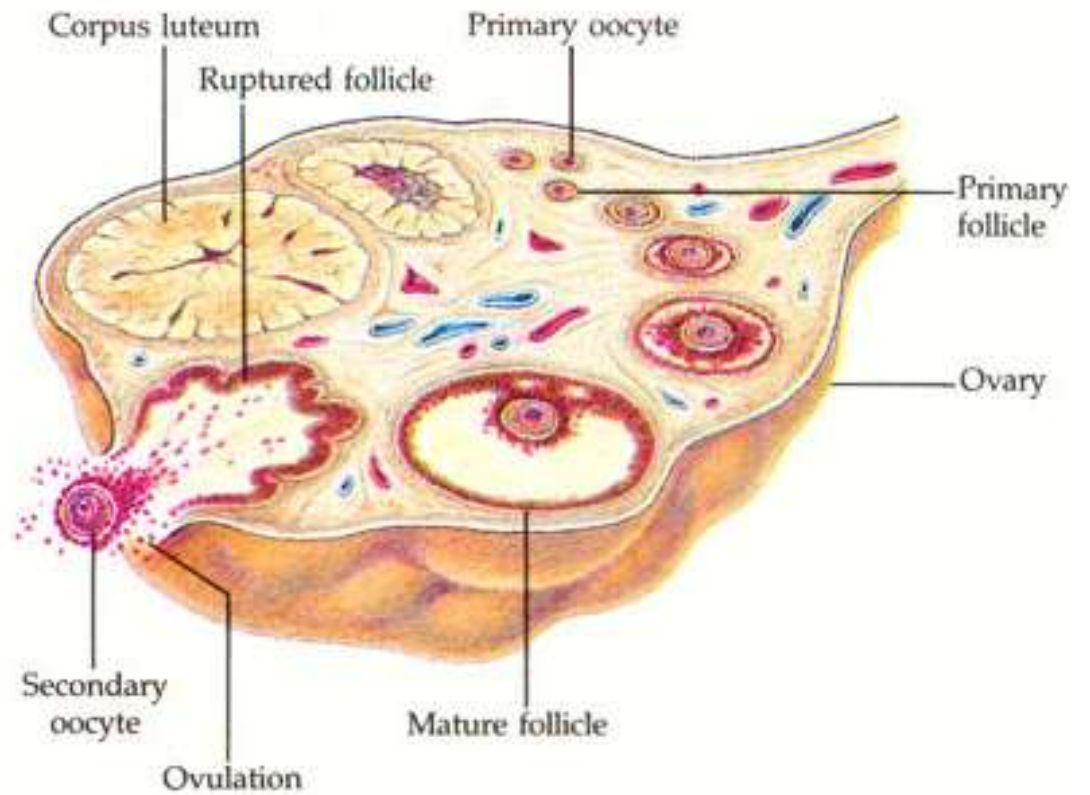
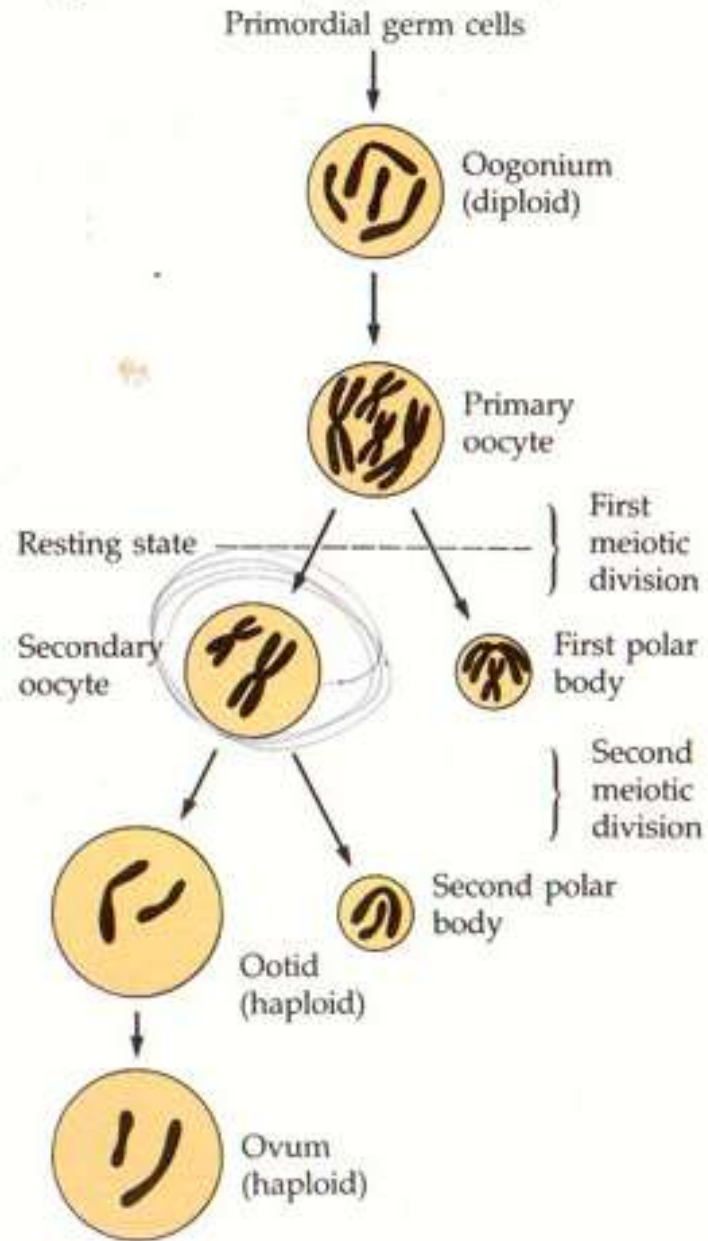
Οι κοεζίνες των κεντρομεριδίων συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες μέχρι την ανάφαση II

Σπερματογένεση



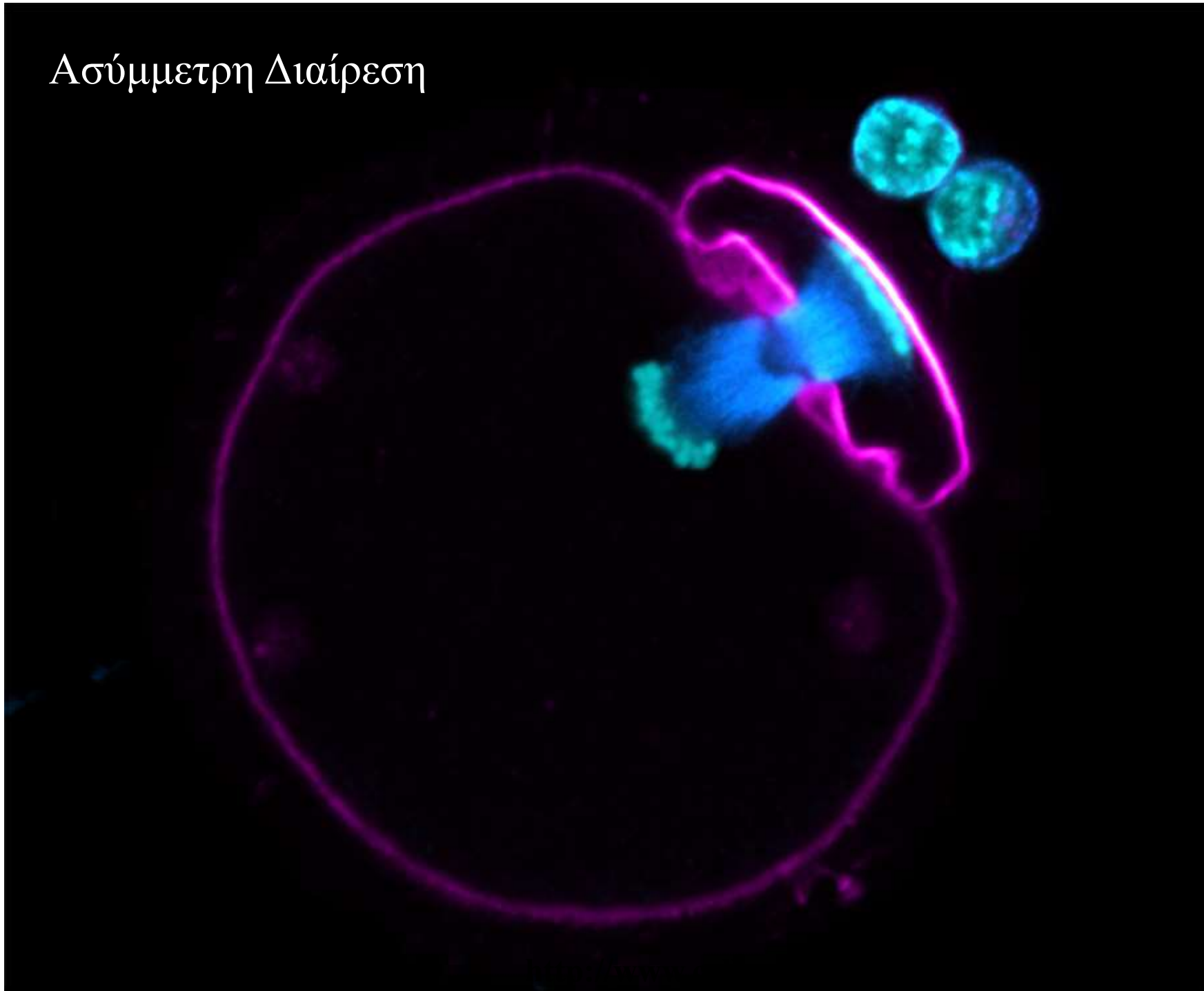
Ωογένεση

Oogenesis (Figure 42.14)



(b)

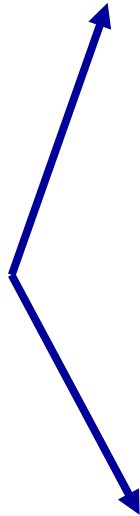
Ασύμμετρη Διαίρεση



**Παράγοντες
Κυτταρικού
Κύκλου**

Μηχανικά εξαρτήματα

Συστήματα ελέγχου



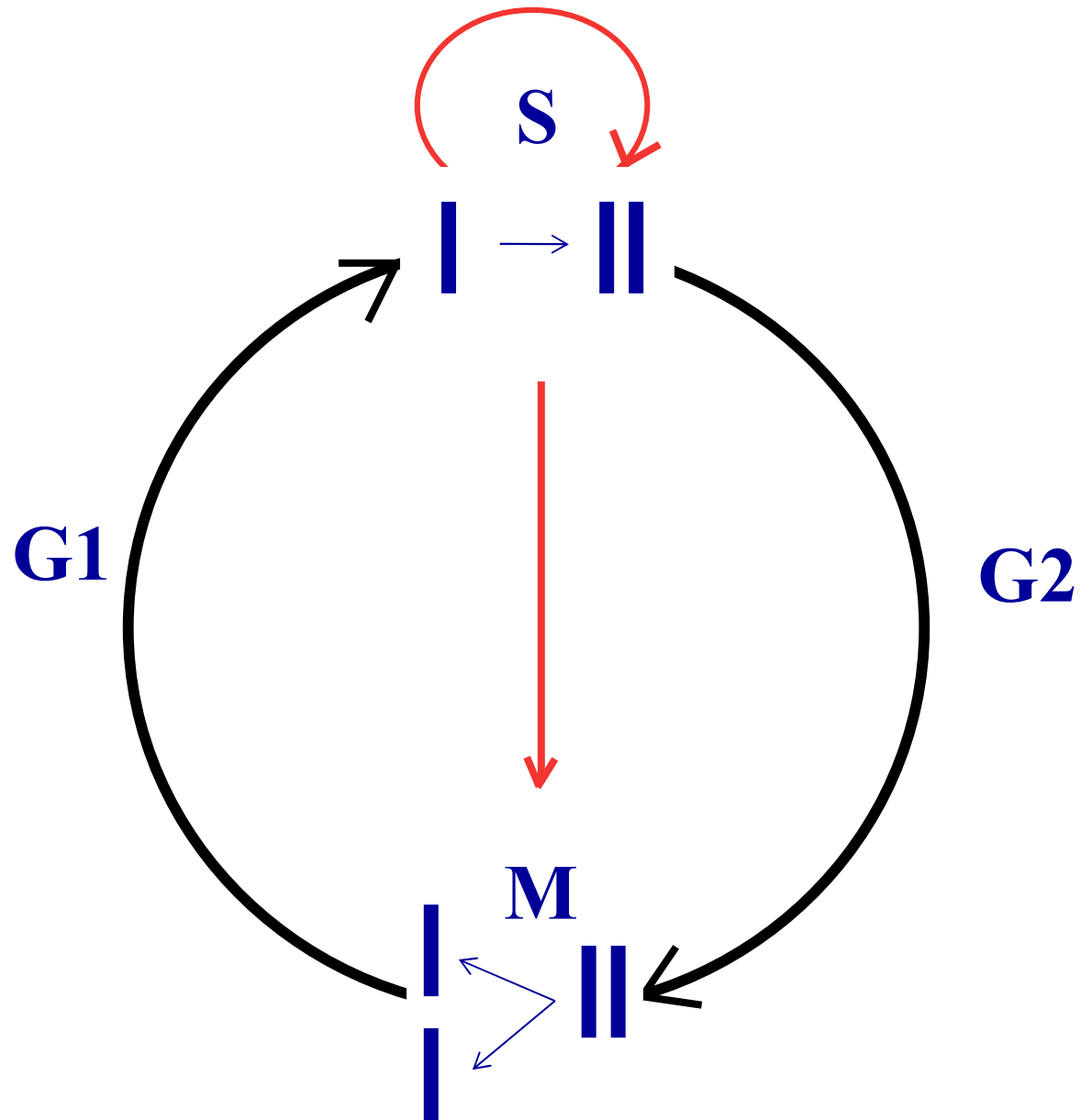
ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Τα συστήματα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου εξασφαλίζουν

- * **Εναλλαγή φάσεων κυτταρικού κύκλου**
ολοκλήρωση S πριν την M
πάντα M ανάμεσα σε δύο S

Διατήρηση γονιδιωματικής σταθερότητας

Ο Κυτταρικός Κύκλος



ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Τα συστήματα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου εξασφαλίζουν

- * **Εναλλαγή φάσεων κυτταρικού κύκλου**

ολοκλήρωση S πριν την M
πάντα M ανάμεσα σε δύο S

Διατήρηση γονιδιωματικής σταθερότητας

- * **Διακοπή κυτταρικού κύκλου**

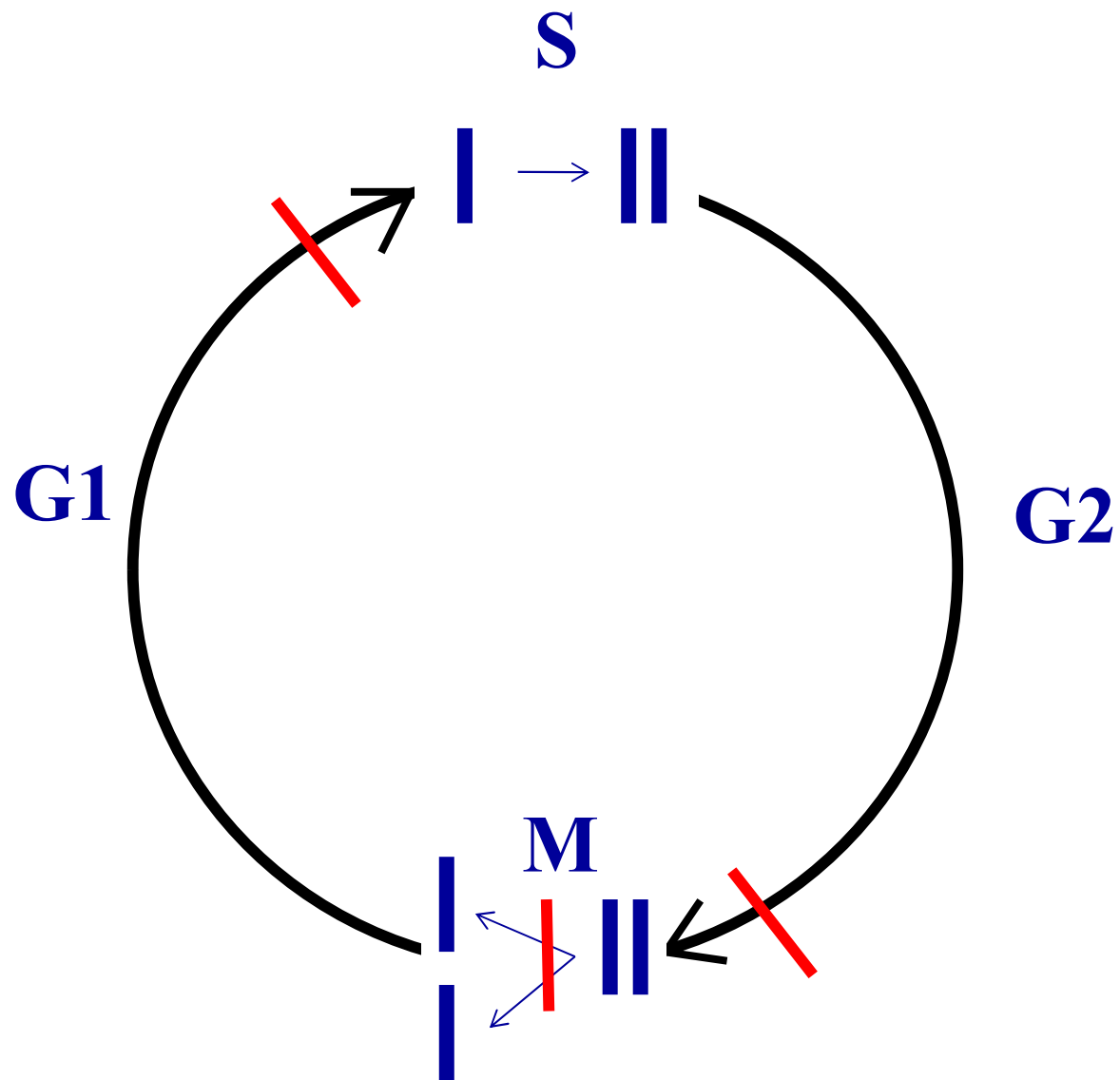
για την επιβίωση του κυττάρου

βλάβες σε DNA
έλλειψη θρεπτικών

για την επιβίωση του οργανισμού

έλλειψη μιτογόνων (αυξητικών παραγόντων)
επαφή με γειτονικά κύτταρα
διαφοροποίηση - γήρανση

Απόκριση σε ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά σήματα



Απορρύθμιση ελέγχου

- * Κυτταρικός θάνατος
- * Ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός=καρκίνος

ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Σημείο Ελέγχου G2

Αντιγραφή

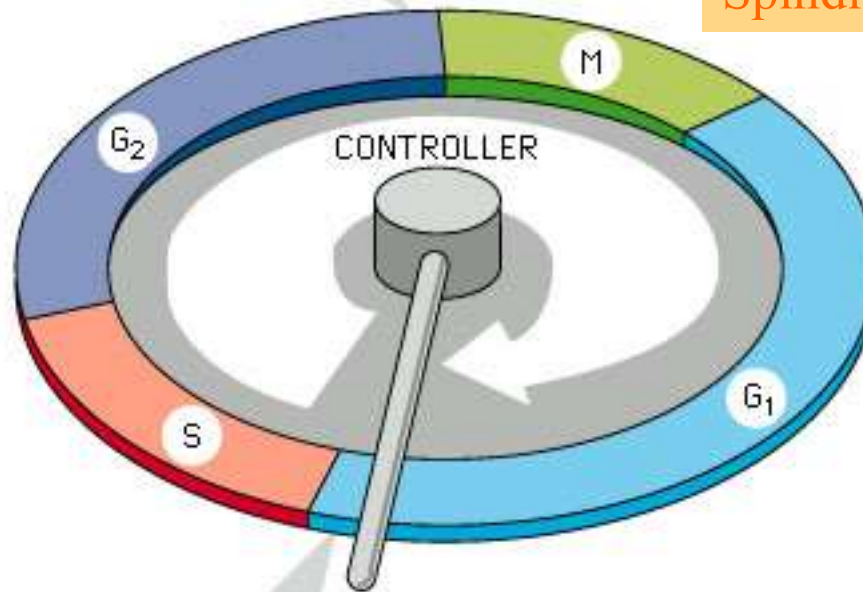
Μέγεθος

Βλάβες σε DNA

Σημείο Ελέγχου Ανάφασης

(ακεραιότητας ατράκτου)

Spindle assembly checkpoint



Σωστή διασύνδεση
χρωμοσωμάτων σε άτρακτο

Σημείο Ελέγχου G1 (Restriction Point, Start)

Μέγεθος

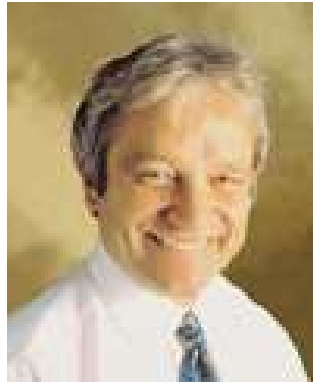
Περιβάλλον

Βλάβες σε DNA

Nobel Ιατρικής 2001



**Leland
Hartwell**



Paul Nurse



Tim Hunt

Ρύθμιση κυτταρικού κύκλου και καρκινογένεση

Η ανακάλυψη του κεντρικού ρυθμιστή του κυτταρικού κύκλου

Nobel Ιατρικής 2001



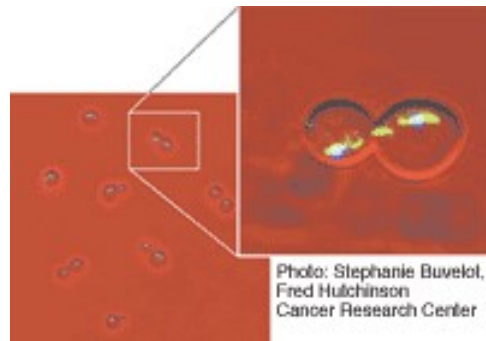
**Leland
Hartwell**



Paul Nurse



Tim Hunt



**Ζυμομύκητας
*Saccharomyces cerevisiae***



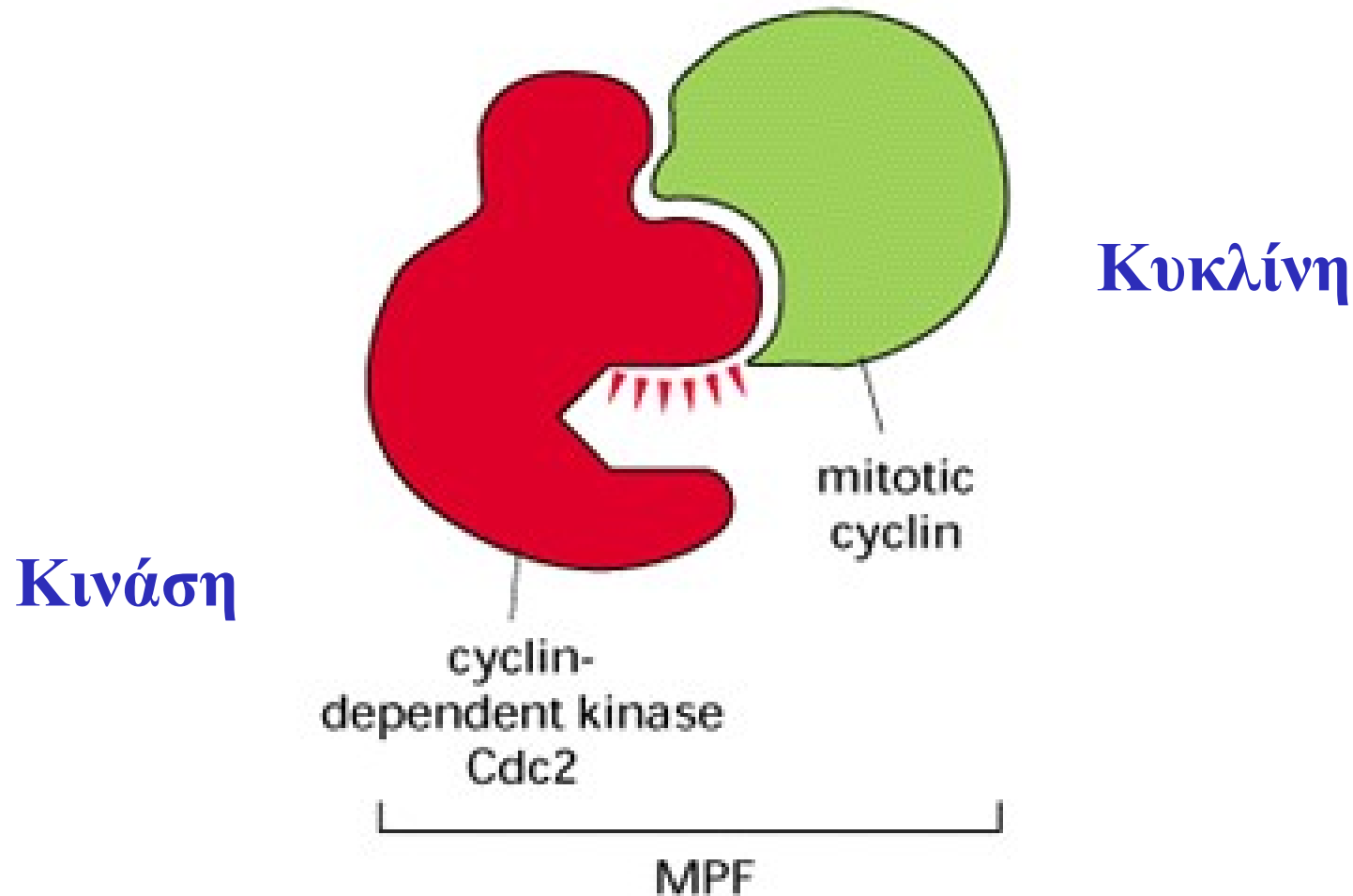
**Ζυμομύκητας
*Schizosaccharomyces pombe***



Αχινός

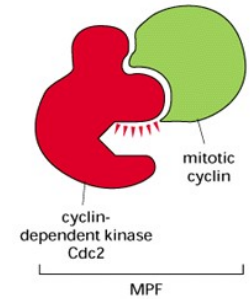
Κεντρικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου

Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)



Παράγοντας προαγωγής της μίτωσης
(Mitosis promoting factor, MPF)

Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)

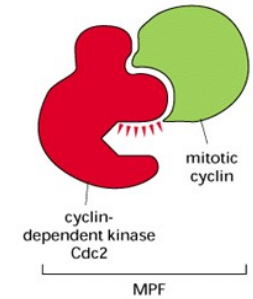


Σύμπλοκα

Κινάσης: 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

Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)

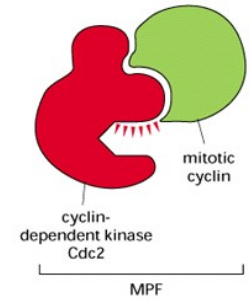


Πυροδοτούν φάσεις κυτταρικού κύκλου μέσω
φωσφορυλίωσης μηχανικών εξαρτημάτων
κυτταρικού κύκλου

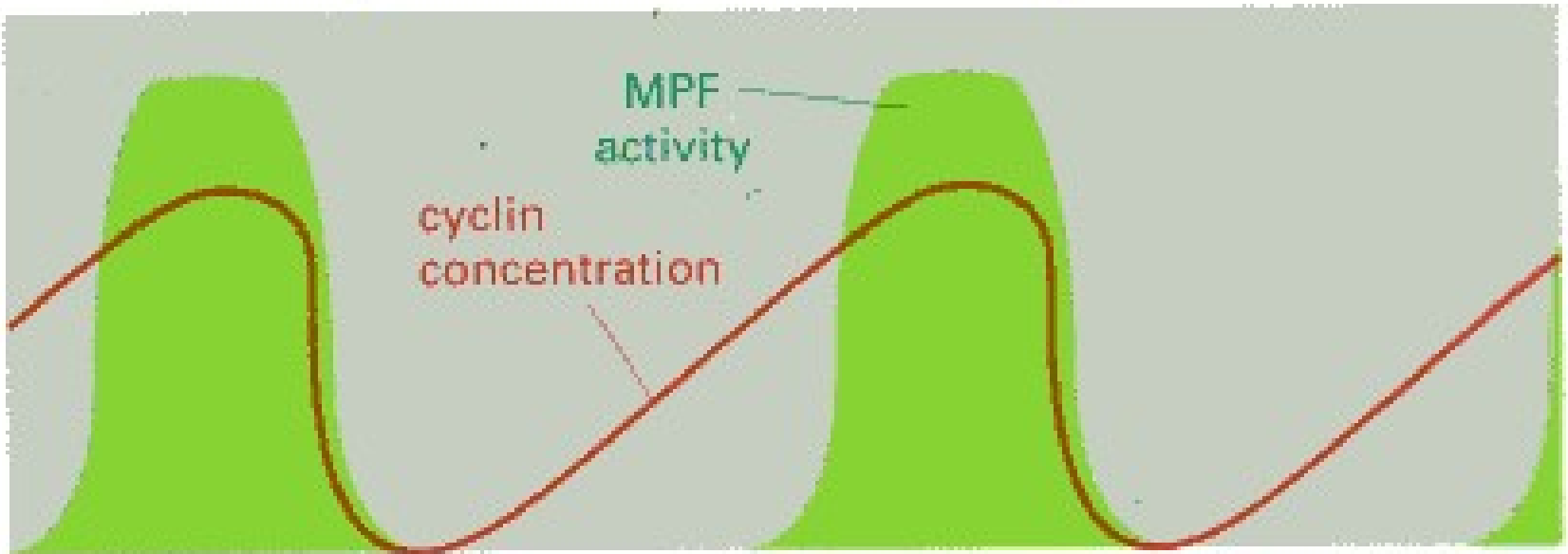
- Ιστόνη H1 -συσπείρωση χρωμοσωμάτων
- Λαμίνες -διάλυση πυρηνικής μεμβράνης
- Πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με
- Μικροσωληνίσκους (MAPs)
-σχηματισμός ατράκτου

Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)

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

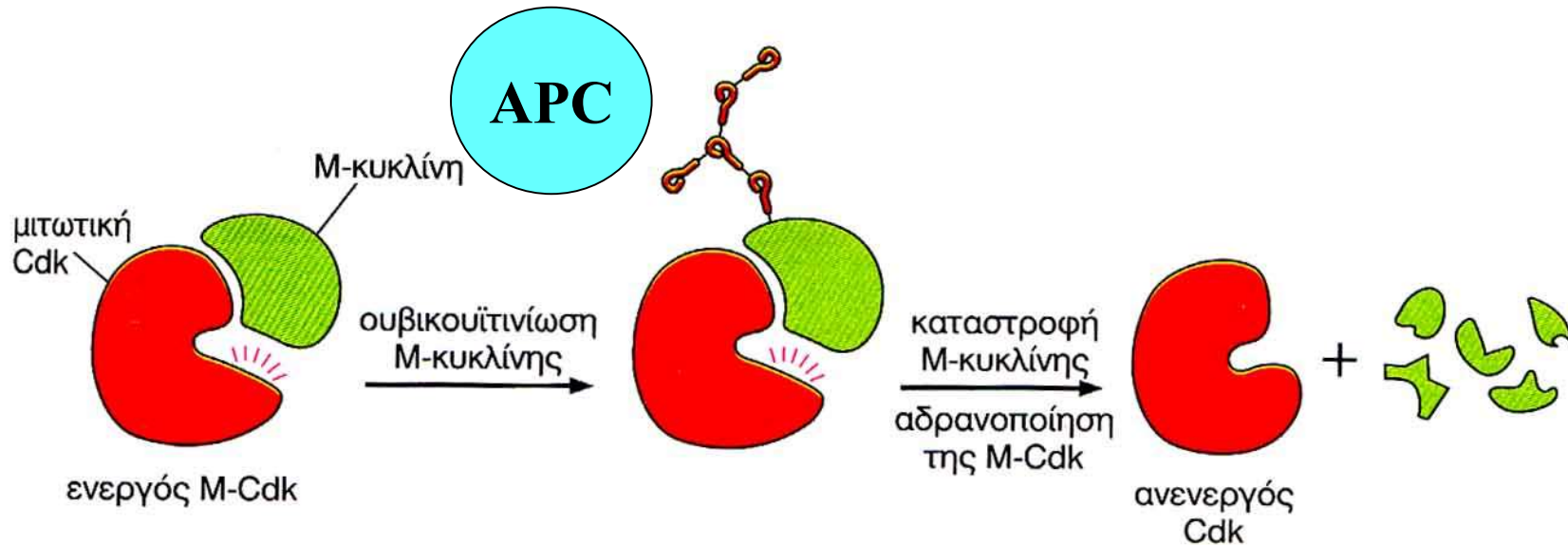


Η ενεργότητά τους ρυθμίζεται από **παρουσία-απουσία κυκλίνης**



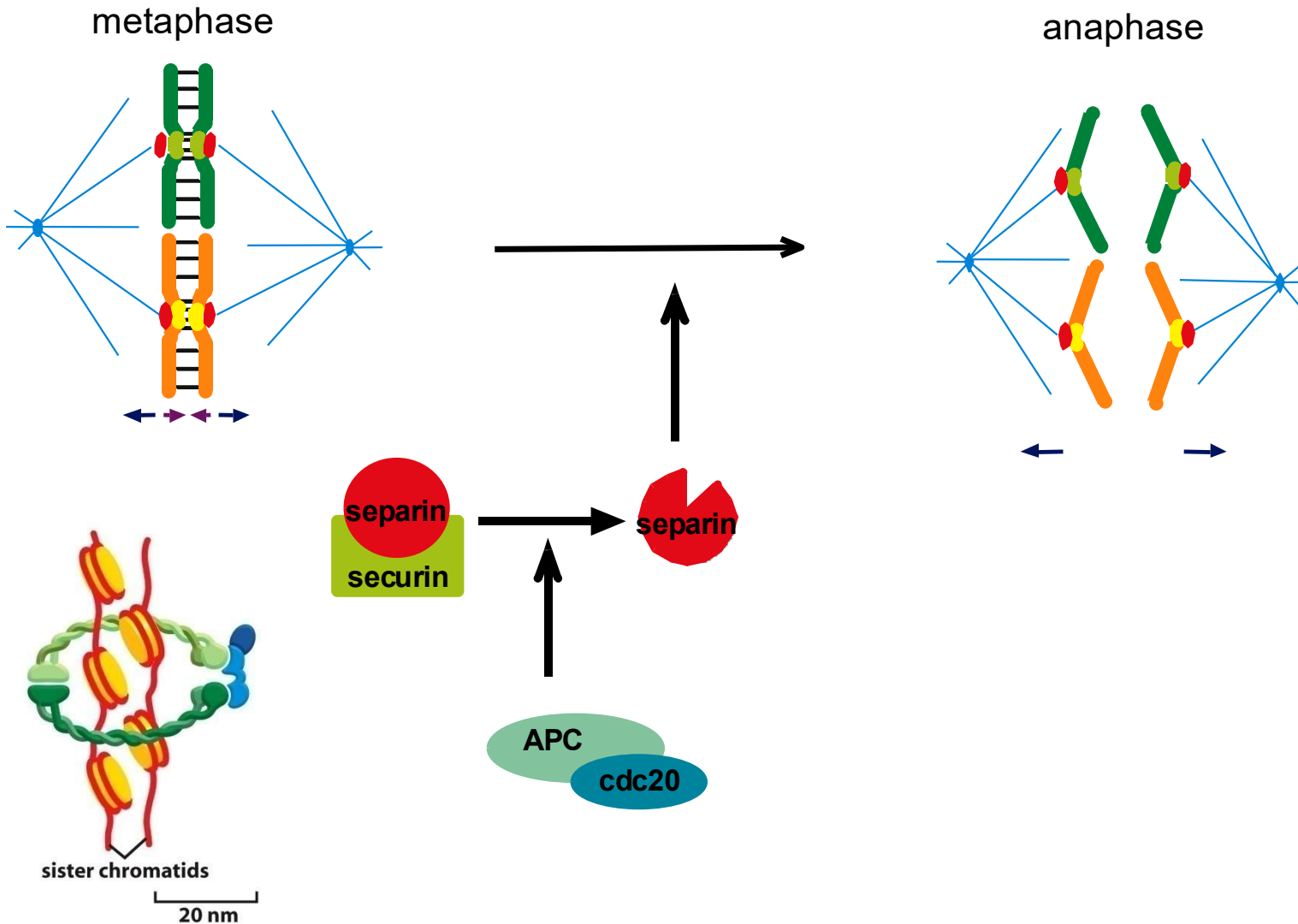
Ειδικές μηχανές πρωτεόλυσης ρυθμίζουν την αποικοδόμηση των κυκλινών

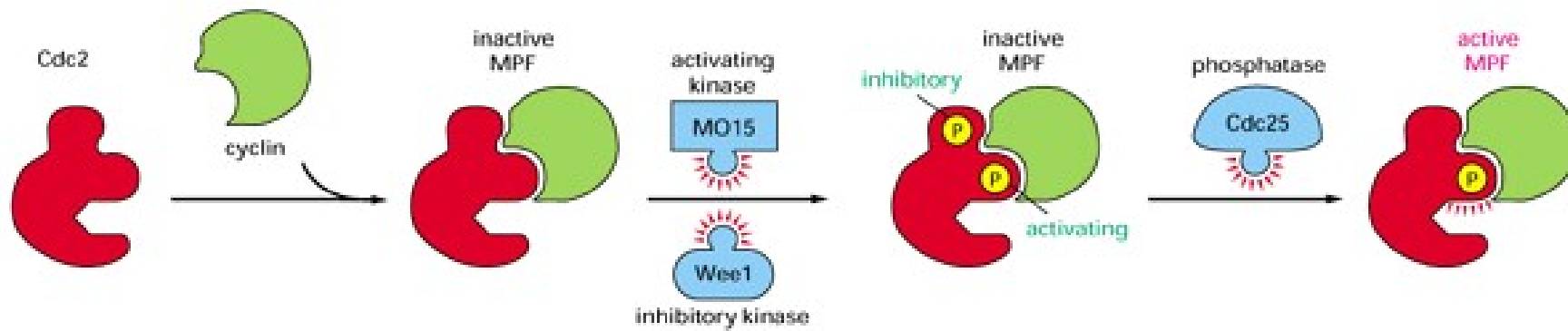
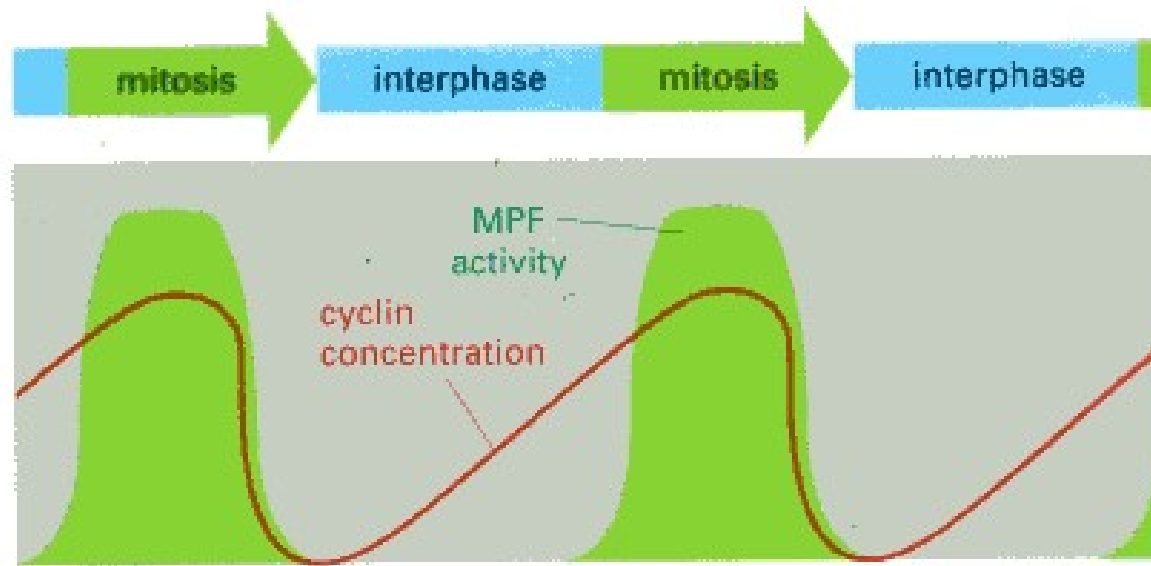
Αλυσίδες ουβικοϋτίνης συνδέονται σε κυκλίνες
Αποικοδόμηση των κυκλινών στα πρωτεασώματα



Anaphase Promoting Complex (APC)
Σύμπλοκο προώθησης της ανάφασης

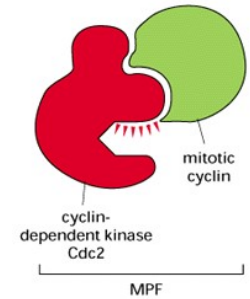
Το Σύμπλοκο Προώθησης της Ανάφασης (APC) επάγει την καταστροφή των κοεζινών (Cohesins)





Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)

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
φωσφορυλίωση-αποφωσφορυλίωση κινάσης
αναστολείς κινασών (CKIs)

Αναστολείς (CKIs)

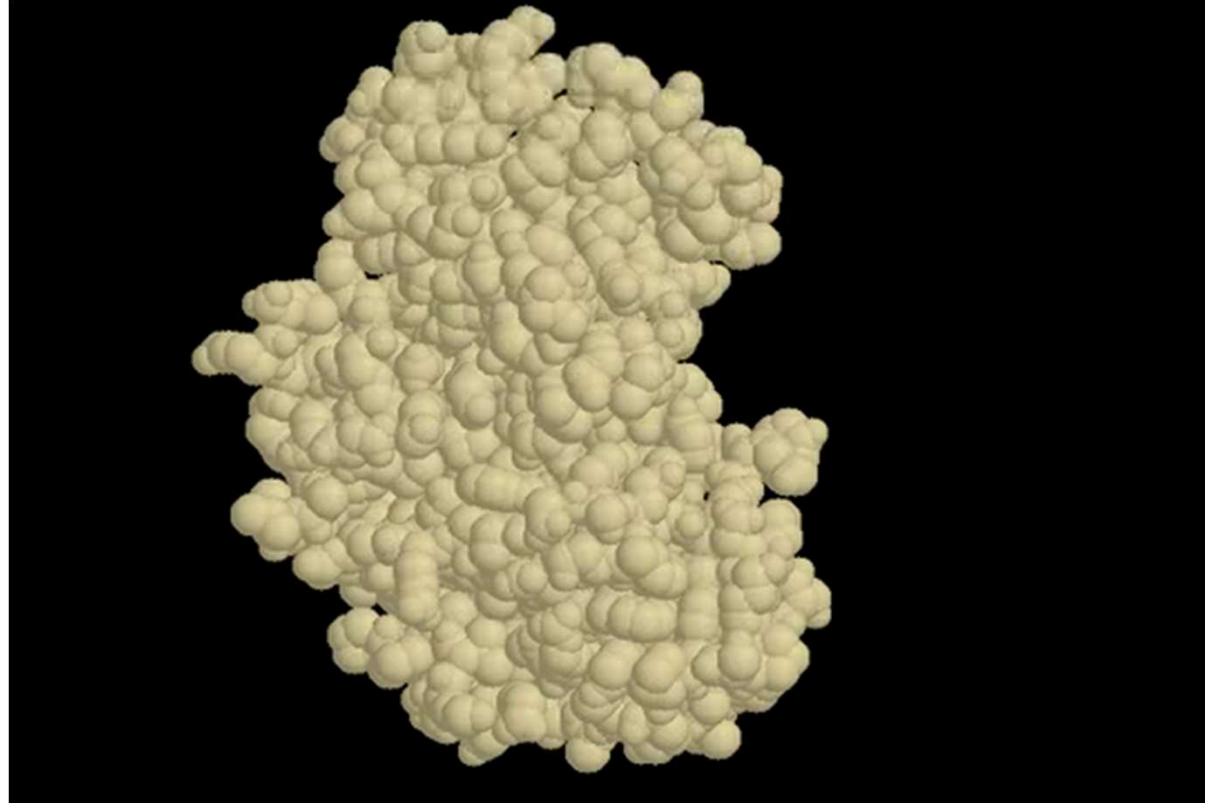
Μικρές πρωτεΐνες που δεσμεύονται πάνω σε σύμπλοκο Κινάσης-κυκλίνης και το αδρανοποιούν

p21*

p16

p27

* p21 = πρωτεΐνη μοριακού βάρους 21 kDa (kilo Dalton)



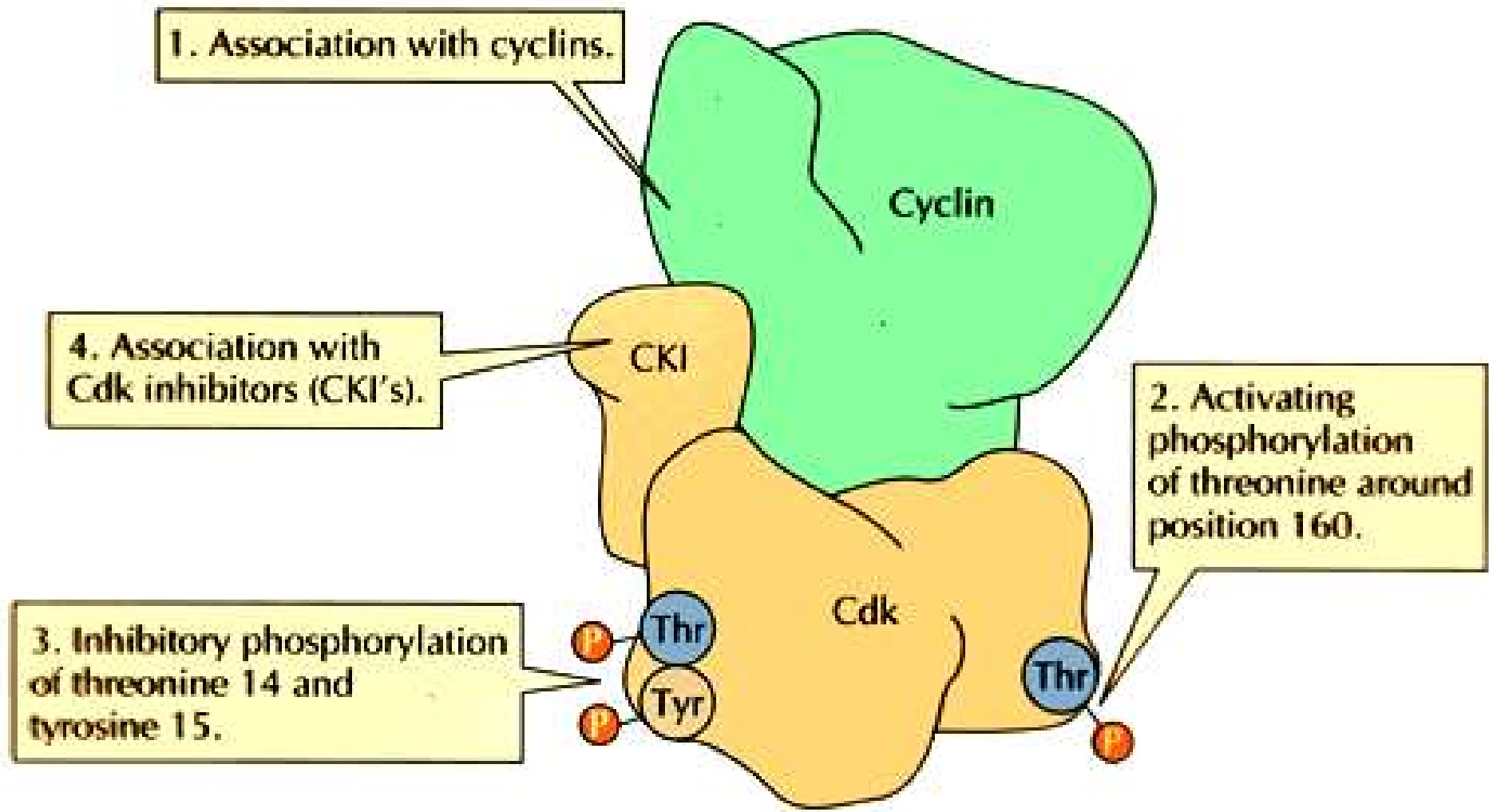
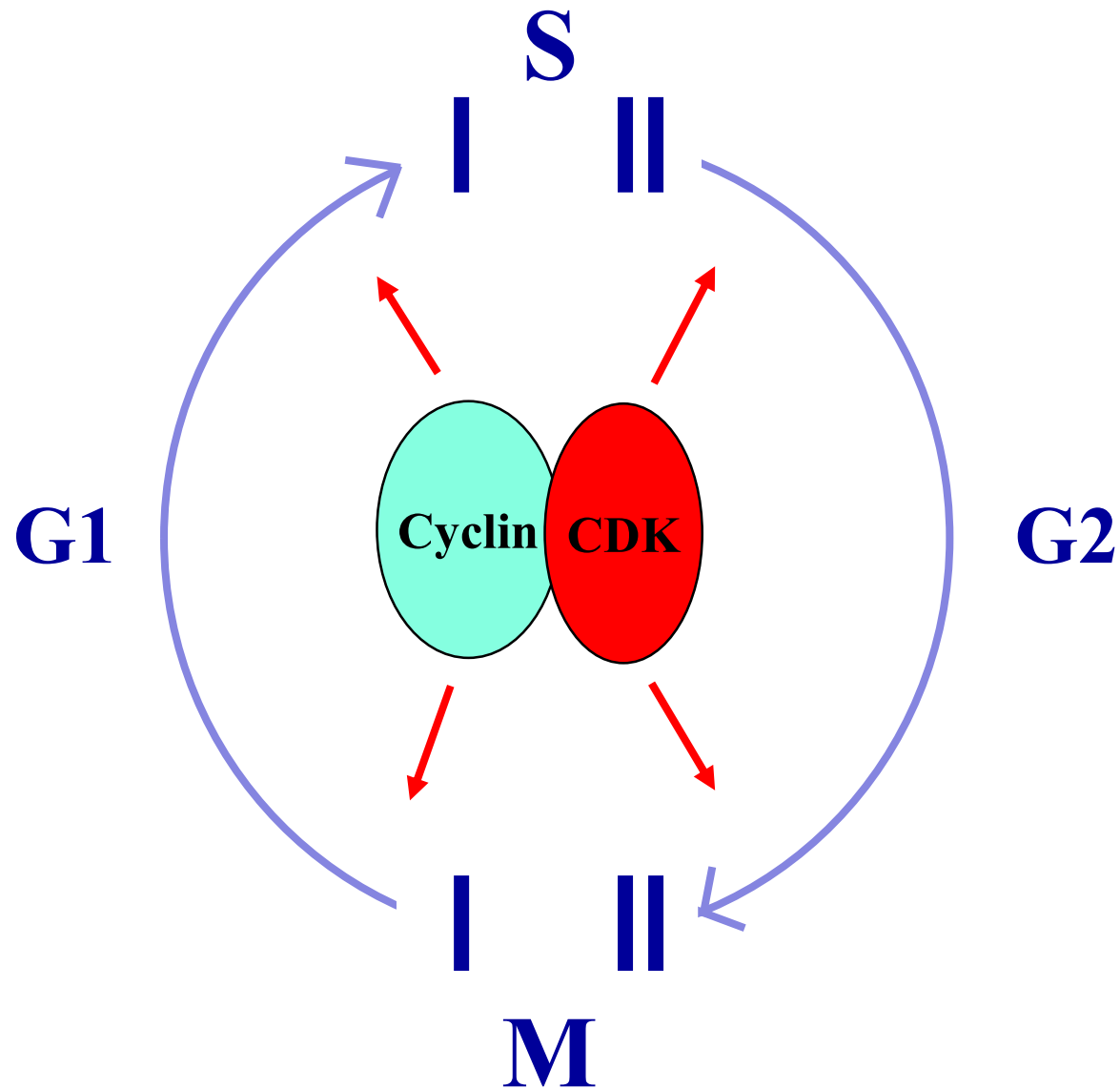
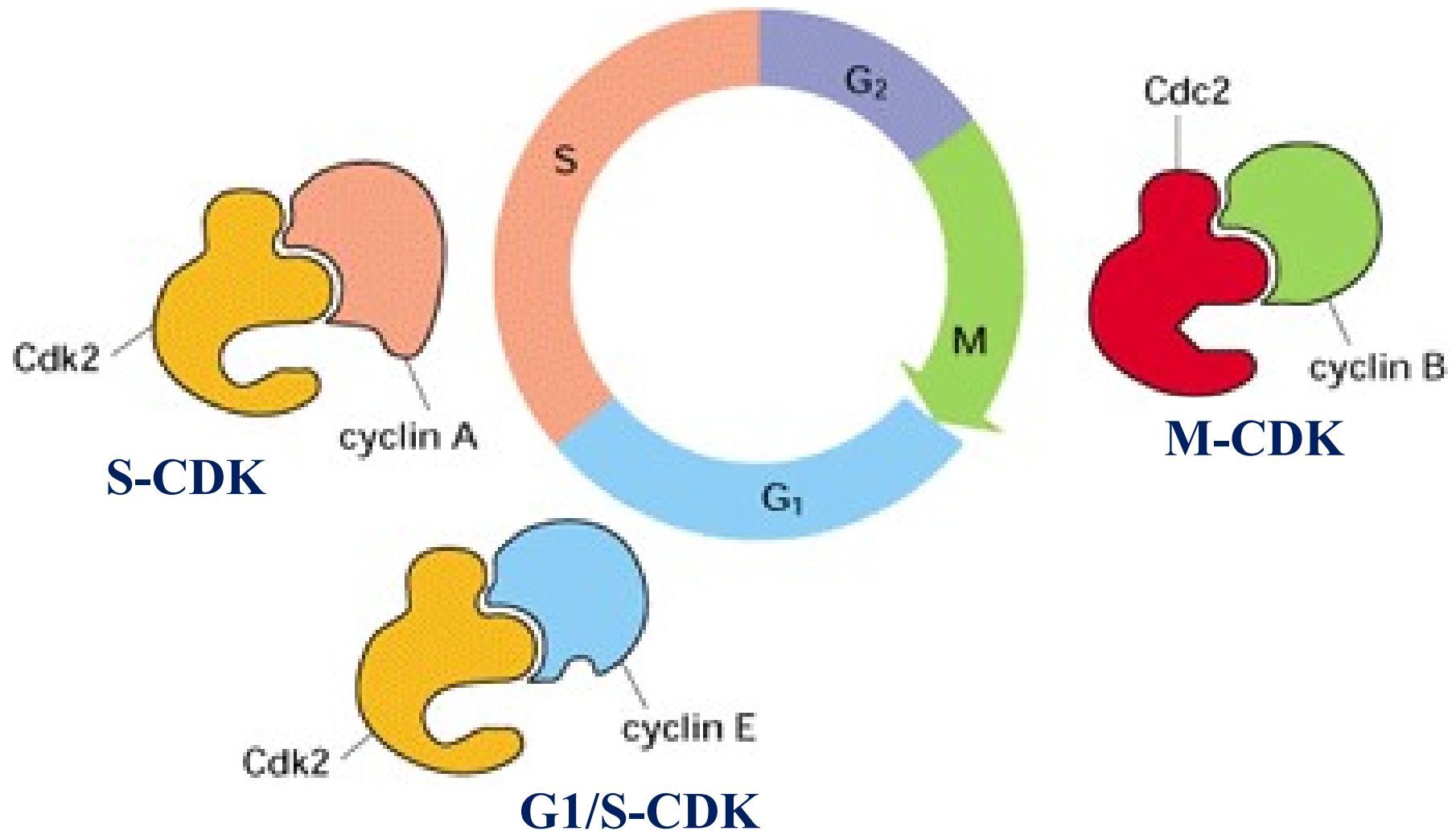


Figure 14.18 Mechanisms of Cdk Regulation

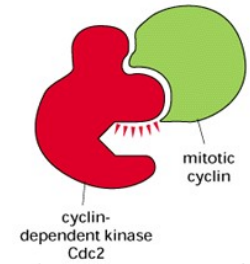
Ο κεντρικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου



Διαφορετικά σύμπλοκα κινάσης-κυκλίνης δρουν στις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου



Κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDK)



Διαφορετικά σύμπλοκα κινάσης-κυκλίνης έχουν άλλα υποστρώματα

κινάση M-φάσης (M-CDK)

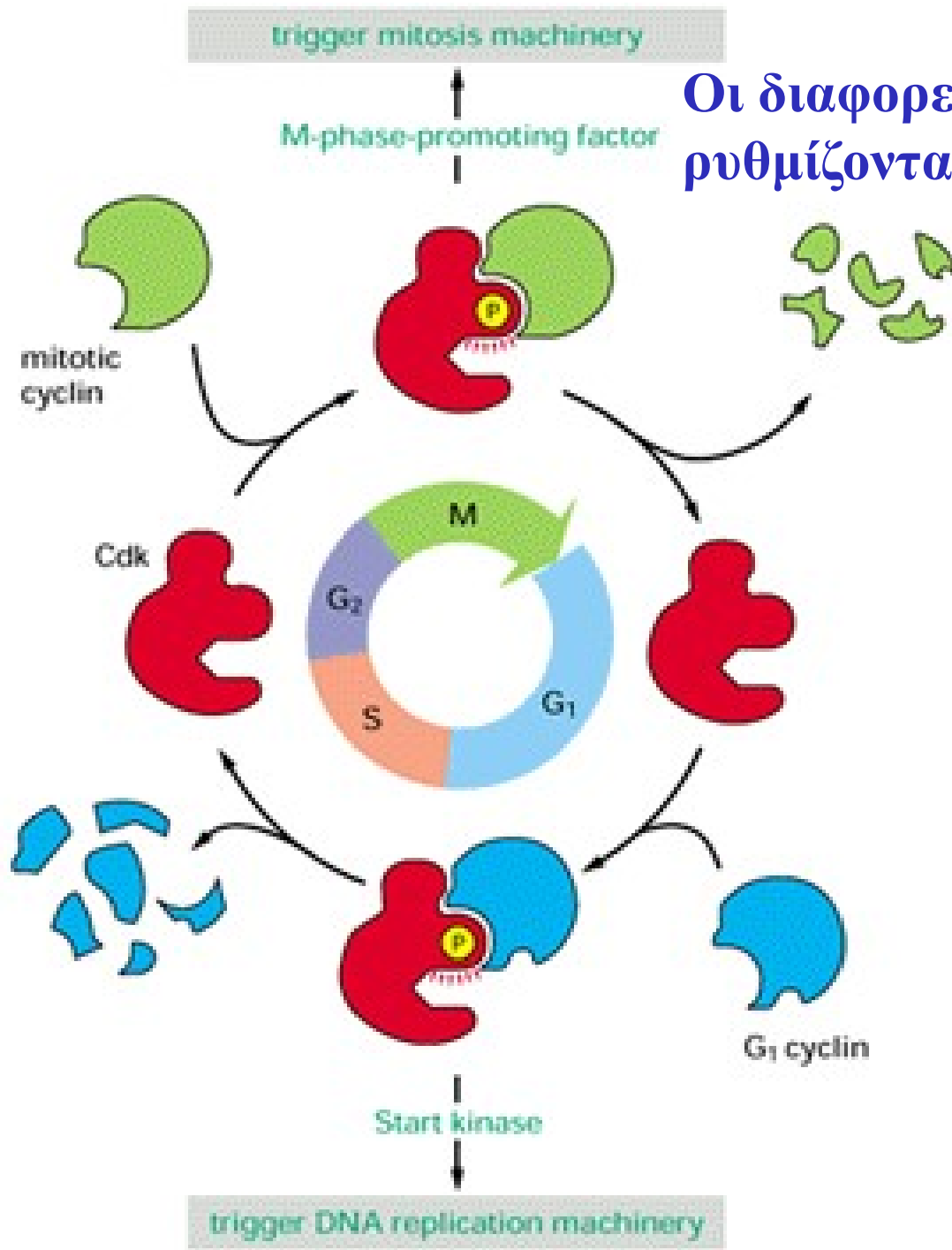
φωσφορυλίωση συστατικών μηχανής διαίρεσης

κινάση G1-φάσης (G1-CDK, G1/S-CDK)

φωσφορυλίωση πρωτεϊνών για είσοδο σε S

κινάση S-φάσης (S-CDK)

φωσφορυλίωση συστατικών αντιγραφικής μηχανής



Οι διαφορετικές CDK ρυθμίζονται με παρόμοιο τρόπο

ΣΗΜΕΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Σημείο Ελέγχου G2

Αντιγραφή

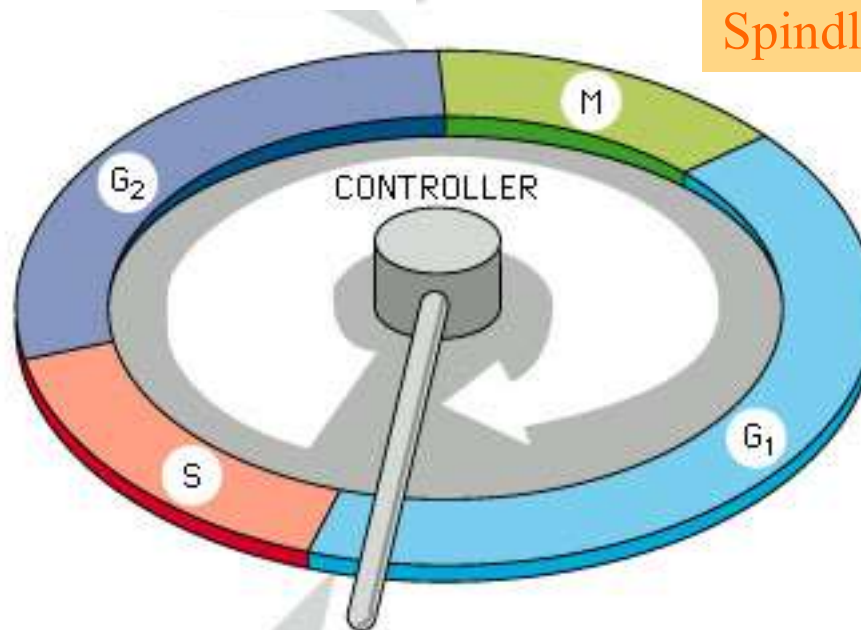
Μέγεθος

Βλάβες σε DNA

Σημείο Ελέγχου Ανάφασης

(ακεραιότητας ατράκτου)

Spindle assembly checkpoint



**Σωστή διασύνδεση
χρωμοσωμάτων σε άτρακτο**

Σημείο Ελέγχου G1 (Restriction Point, Start)

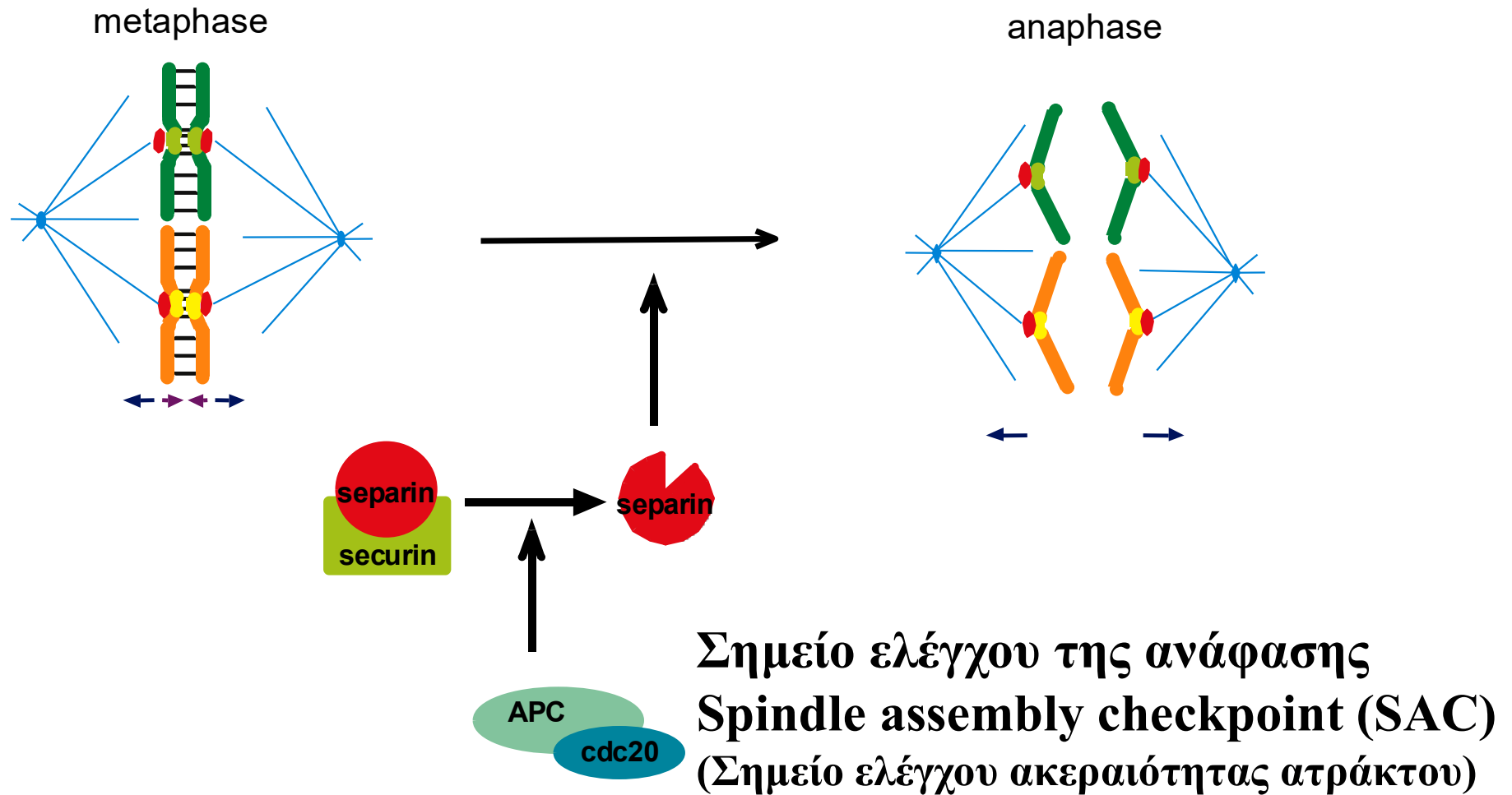
Μέγεθος

Περιβάλλον

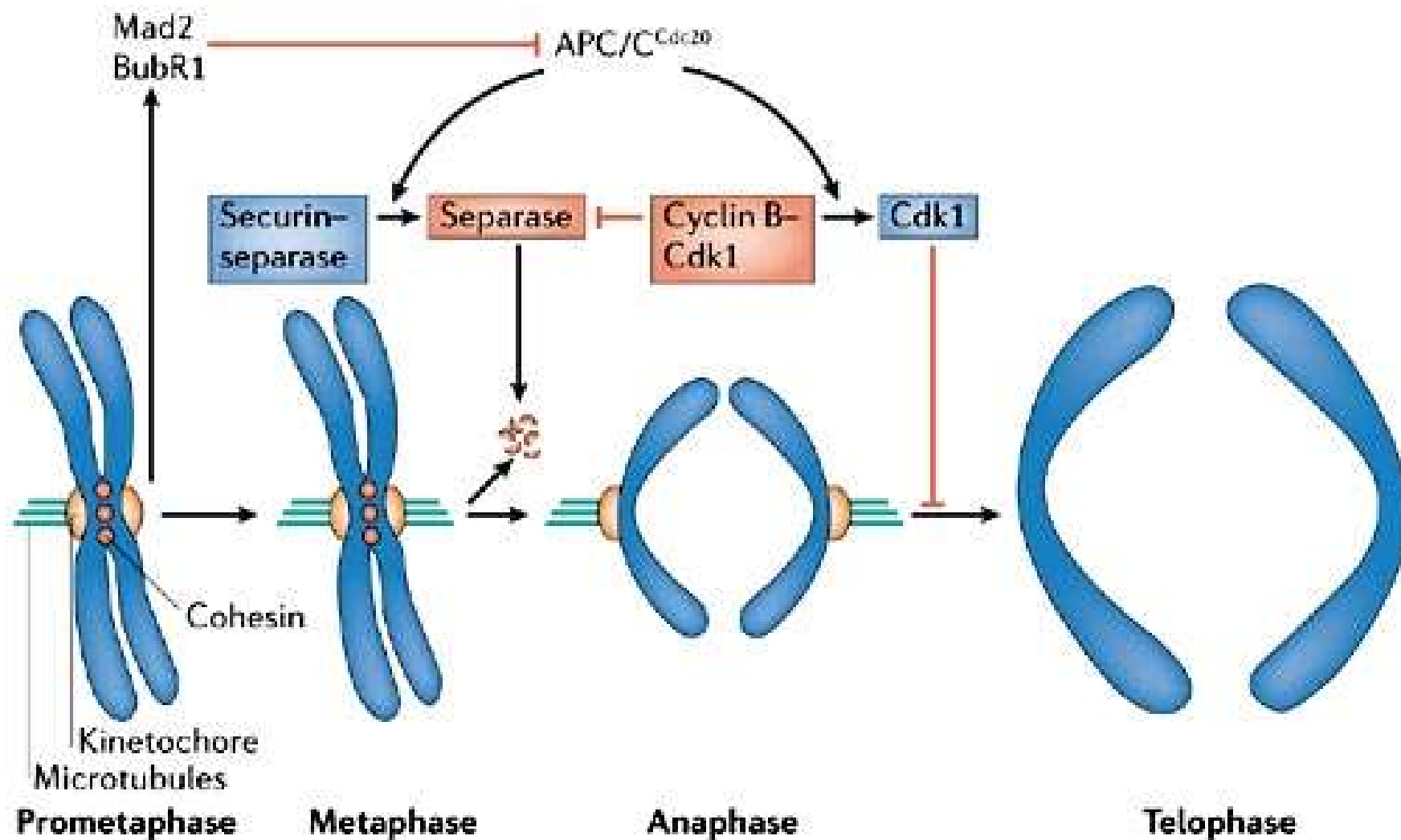
Βλάβες σε DNA

Έλεγχος ανάφασης

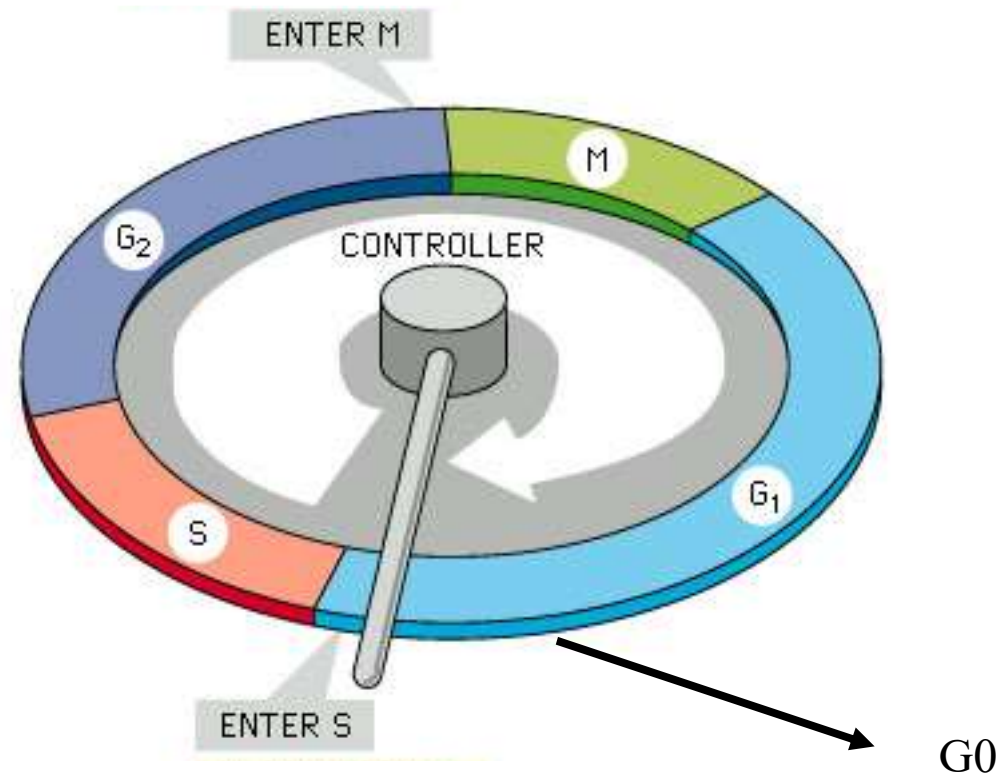
Το σύμπλοκο προώθησης της ανάφασης (APC) ενεργοποιείται μόνο όταν όλα τα χρωμοσώματα έχουν σωστά διασυνδεθεί στην άτρακτο



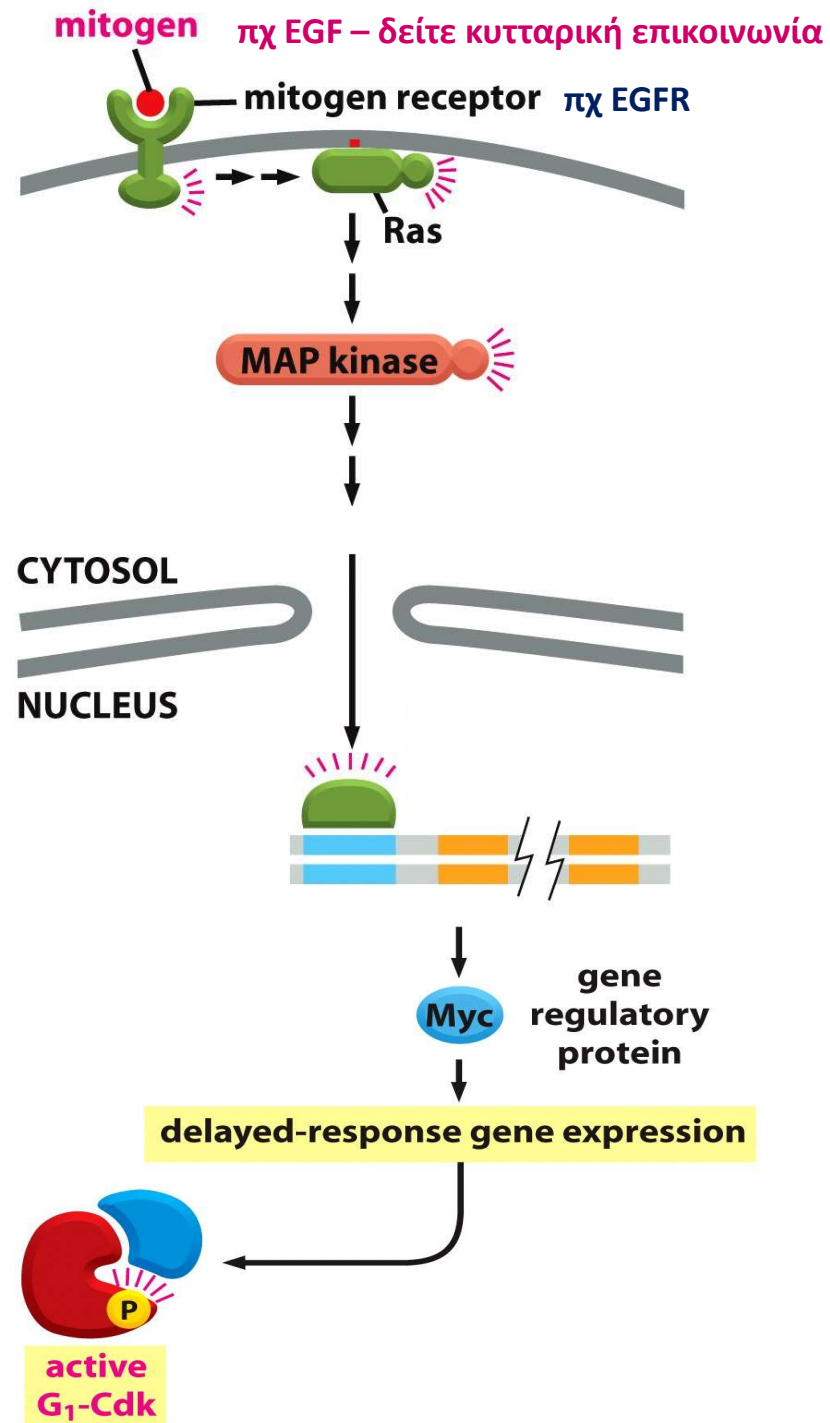
Κάθε κινητοχώρος που δεν έχει διασυνδεθεί με μικροσωληνίσκους στέλνει ένα **ανασταλτικό** σήμα, παρεμποδίζοντας τη δράση του **APC**



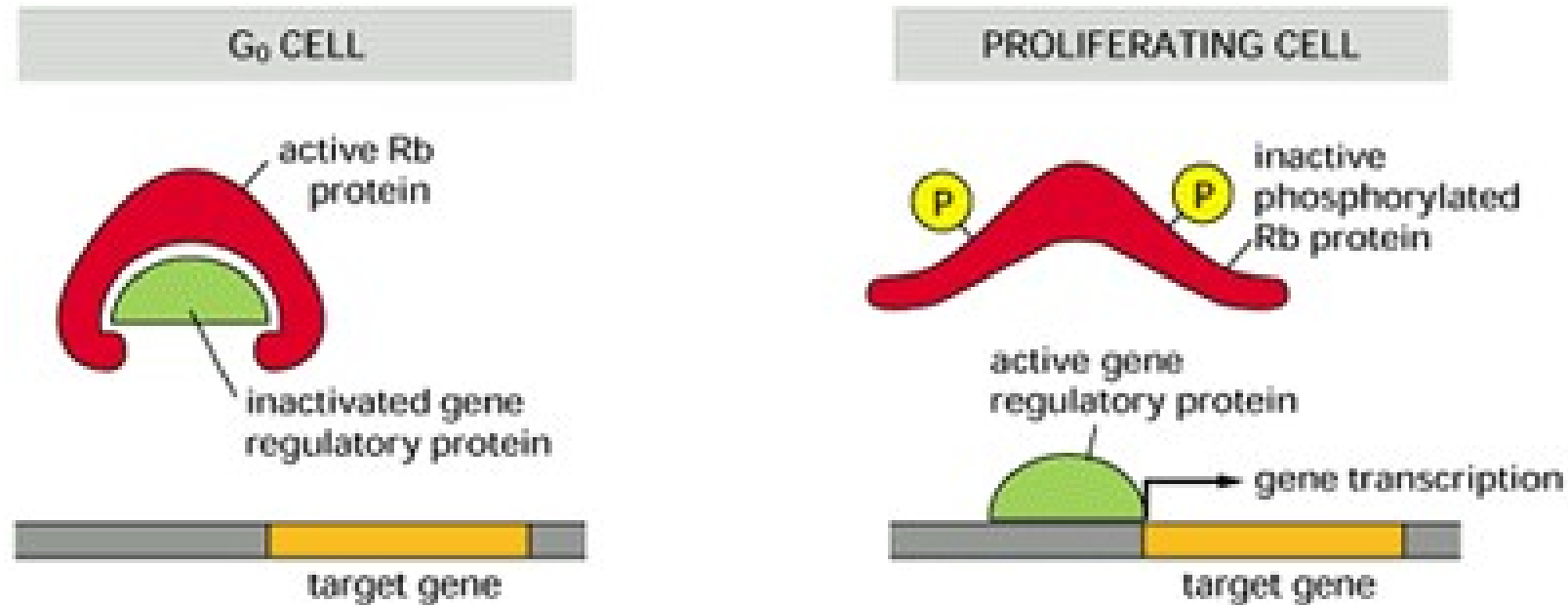
Η έναρξη του κυτταρικού κύκλου (μετάβαση από τη φάση G₁ στην φάση S)
απαιτεί μιτογόνα ερεθίσματα (αυξητικούς παράγοντες)



**Το σημείο περιορισμού
του κυτταρικού κύκλου
Restriction point**

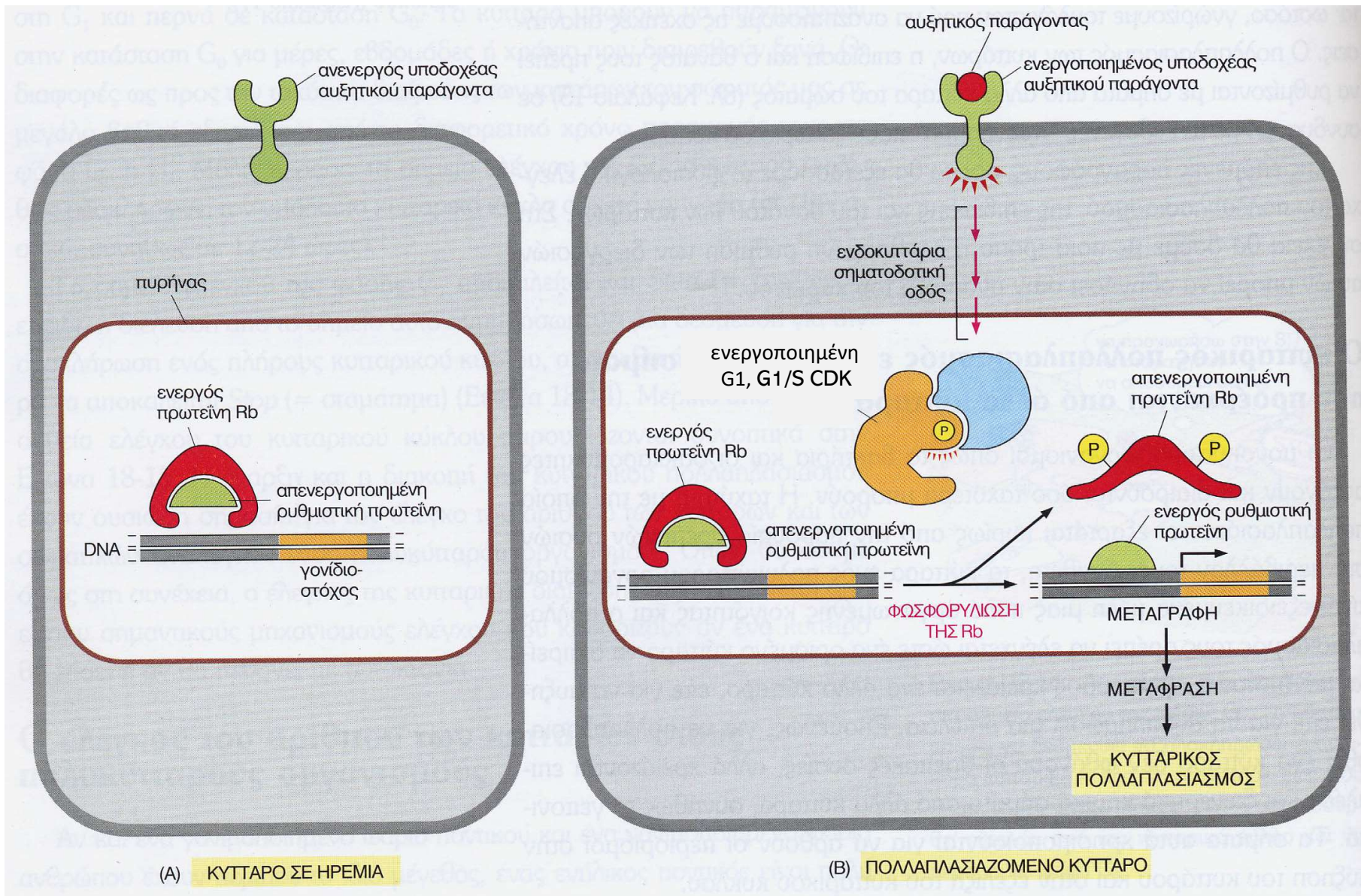


Οι κυκλινοεξερτώμενες κινάσες φωσφορυλιώνουν και **αδρανοποιούν** ένα κεντρικό φρένο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού – την πρωτεΐνη του Ρετινοβλαστώματος Rb



Το pRb

αναστέλλει την μεταγραφή γονιδίων απαραίτητων για τον κυτταρικό κύκλο
Προσδέεται με έναν μεταγραφικό παράγοντα (E2F) και τον αδρανοποιεί
Όταν φωσφορυλιωθεί από τις κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (G1 και G1/S CDKs)
ελευθερώνει τον μεταγραφικό παράγοντα : μεταγραφή γονιδίων κυτταρικού κύκλου -> κυτταρικός πολλαπλασιασμός



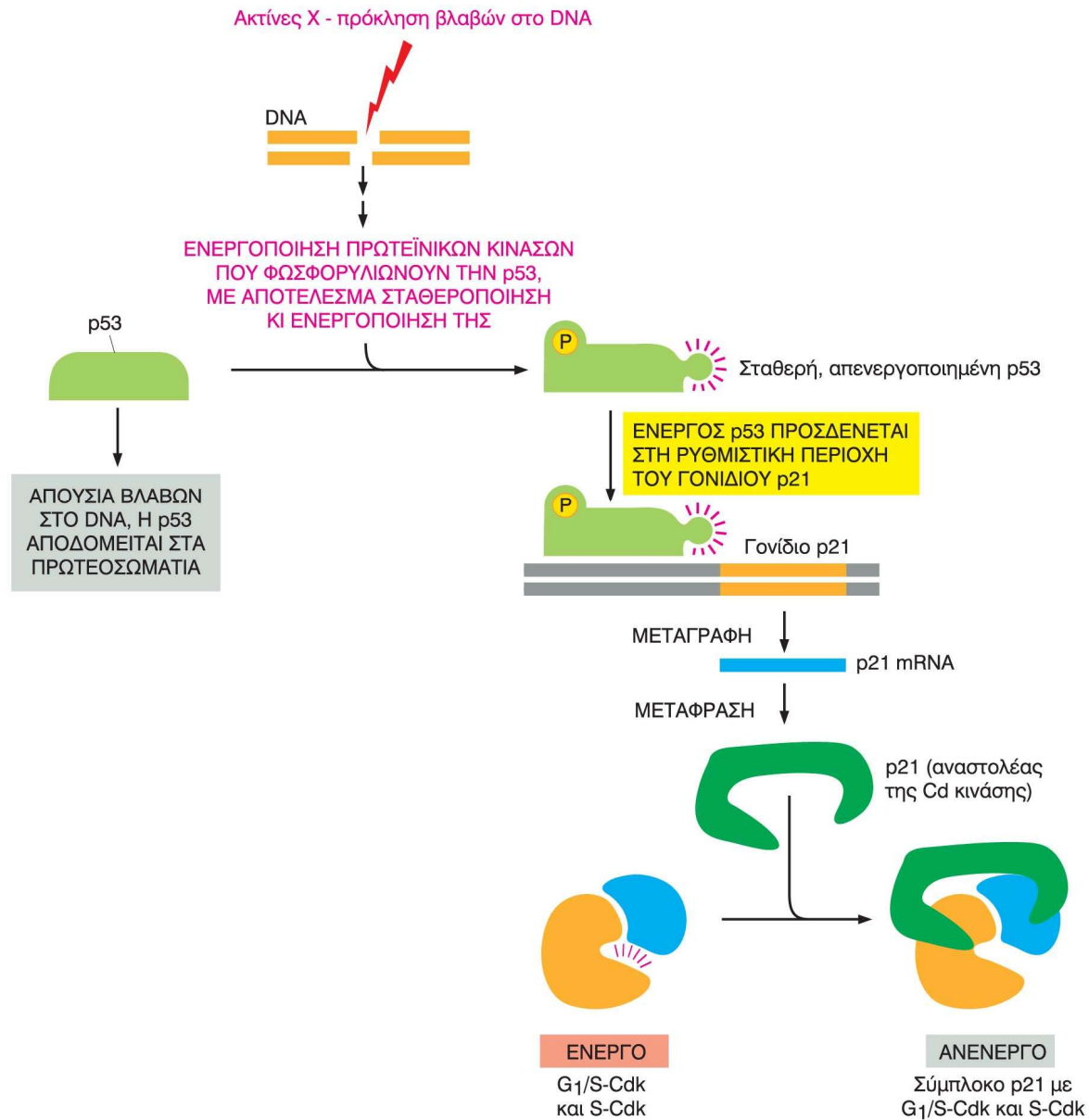
Αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες
Φωσφορυλίωση (αδρανοποίηση) ενός κεντρικού φρένου του πολλαπλασιασμού:
 - pRb (πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος)
Εναρξη κυτταρικού κύκλου

Η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (Rb)

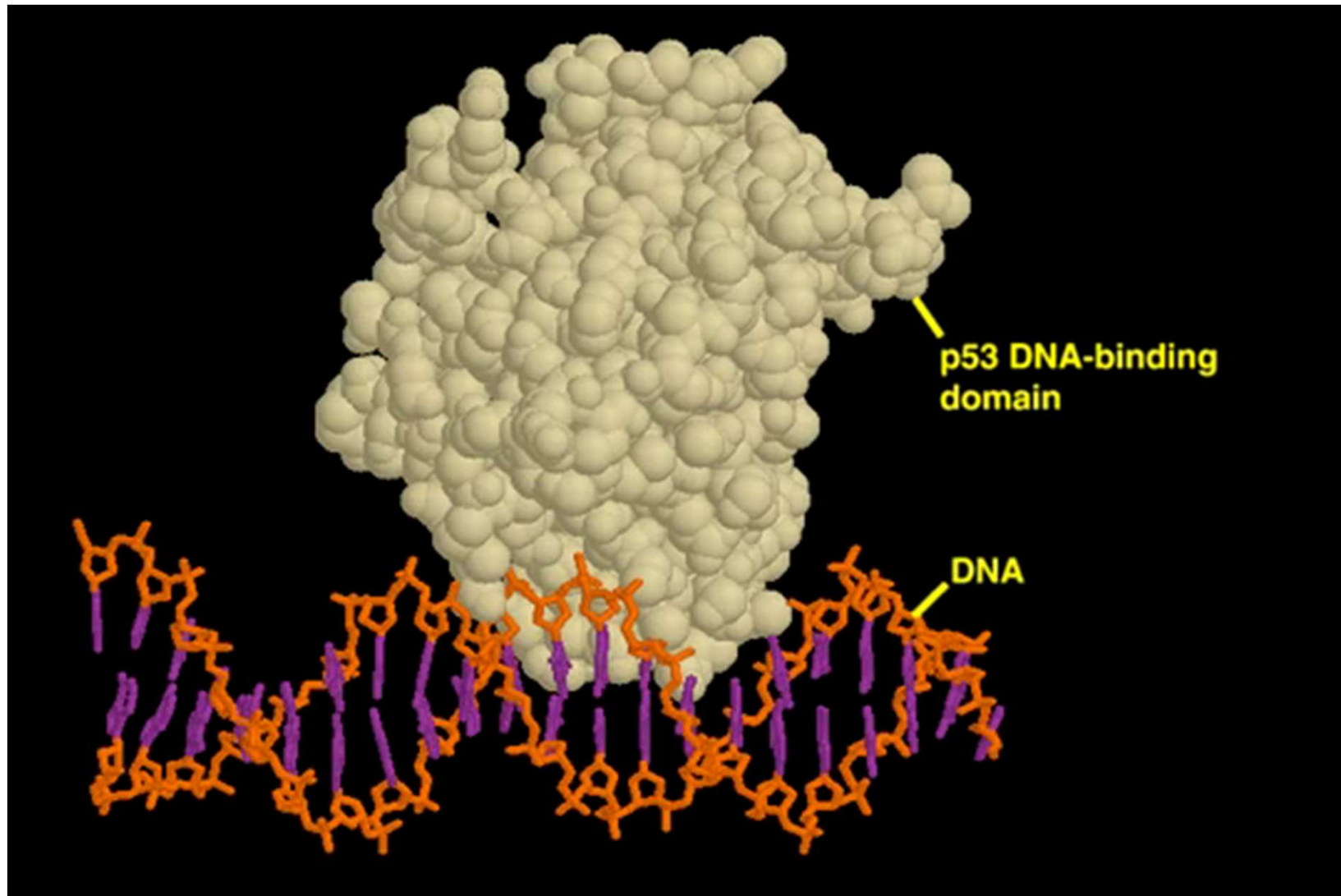
**κύριος διαμεσολαβητής ελέγχου πολλαπλασιασμού από
αυξητικούς παράγοντες
κύριο μοριακό φρένο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού**

**(το pRb θα το ξανασυζητήσουμε στο επόμενο εξάμηνο ως κύριο
ογκοκατασταλτικό γονίδιο)**

Έλεγχος για βλάβες στο DNA



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.



(το p53 θα το ξανασυζητήσουμε στο επόμενο εξάμηνο ως κύριο ογκοκατασταλτικό γονίδιο)

Έλεγχος για βλάβες στο DNA

- 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

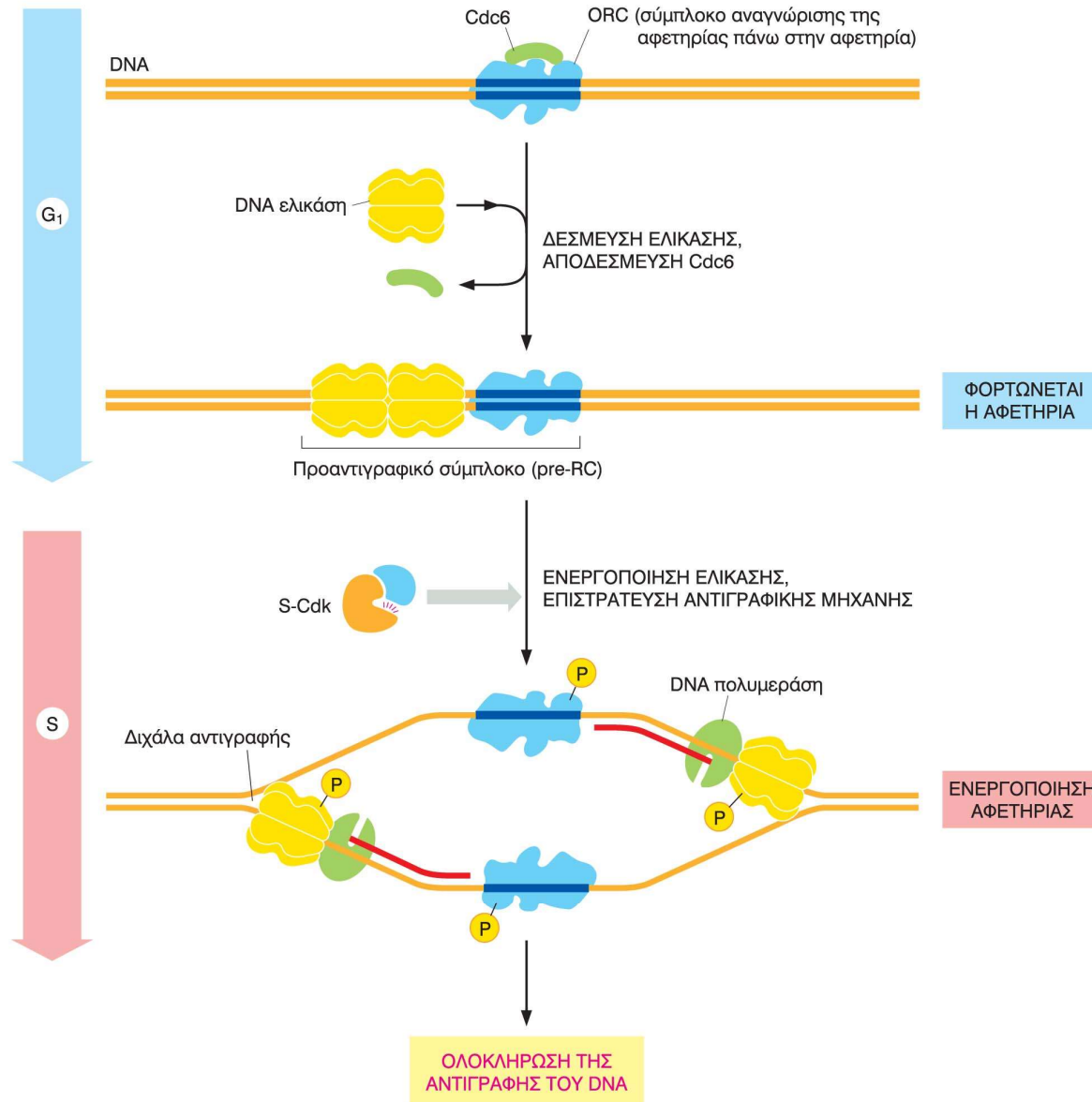
Ρύθμιση της αντιγραφής του γονιδιώματος

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

Η έναρξη της αντιγραφής πραγματοποιείται σε 2 στάδια



Οι CDKs ρυθμίζουν το σχηματισμό και την ενεργοποίηση των συμπλόκων στις αφετηρίες

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

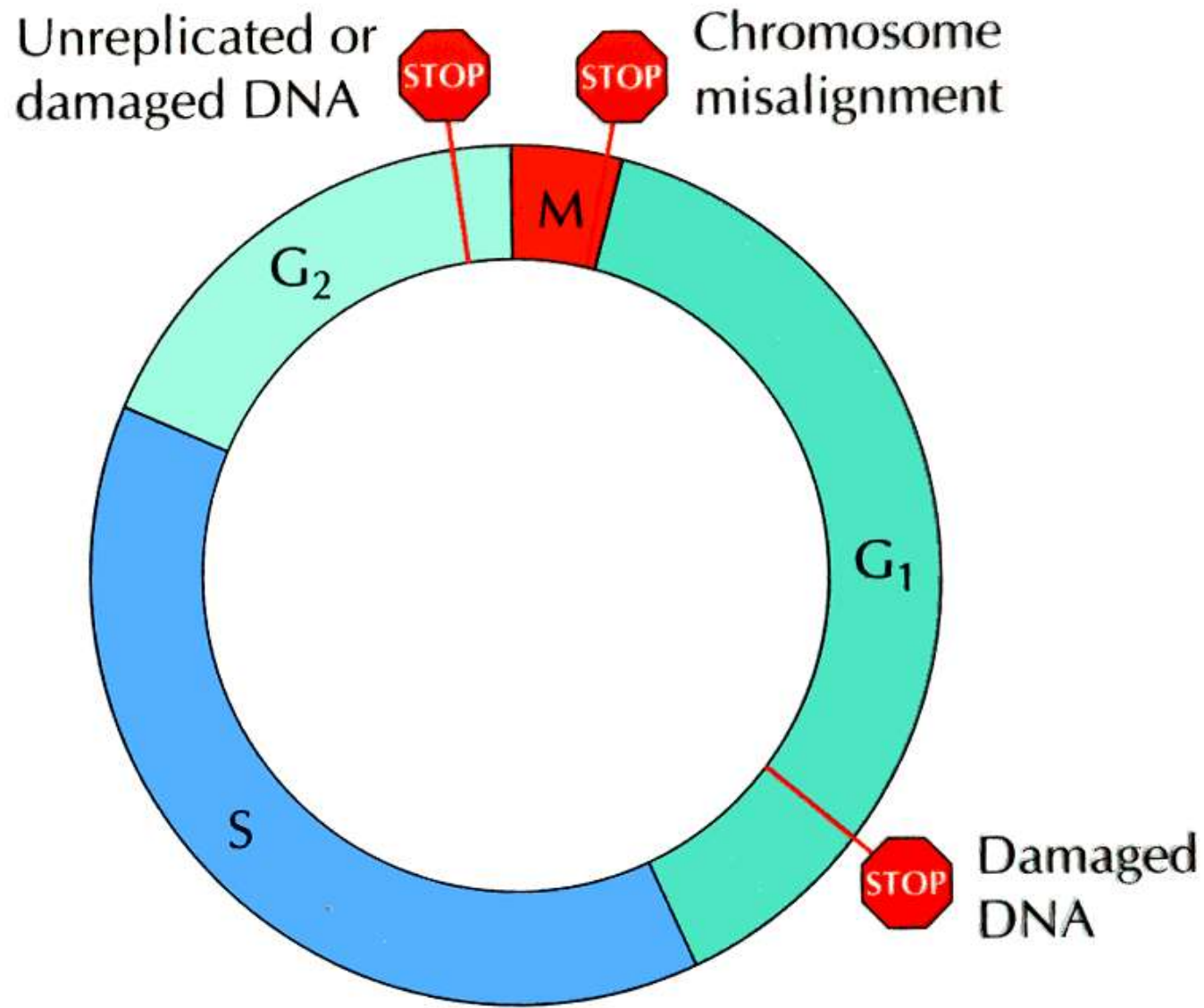


Figure 14.8 Cell Cycle Checkpoints

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

- * Τι είναι κυτταρικός κύκλος, ποιες οι φάσεις του.
Τι είναι μεσόφαση. Τι είναι η φάση G0.
- * Φάσεις της μίτωσης και τι λαμβάνει χώρα σε κάθε μια
- * Τι είναι: μιτωτική άτρακτος, κεντροσωμάτιο, κινητοχώρος, κεντρομερίδιο, κυτταροκίνηση, συσταλτικός δακτύλιος (contractile ring)
cohesins, condensins
Σύμπλοκο προώθησης της ανάφασης
- * Διαφορές μίτωσης-μείωσης
- * Τι είναι συναπτονημικό σύμπλοκο, επιχιασμός

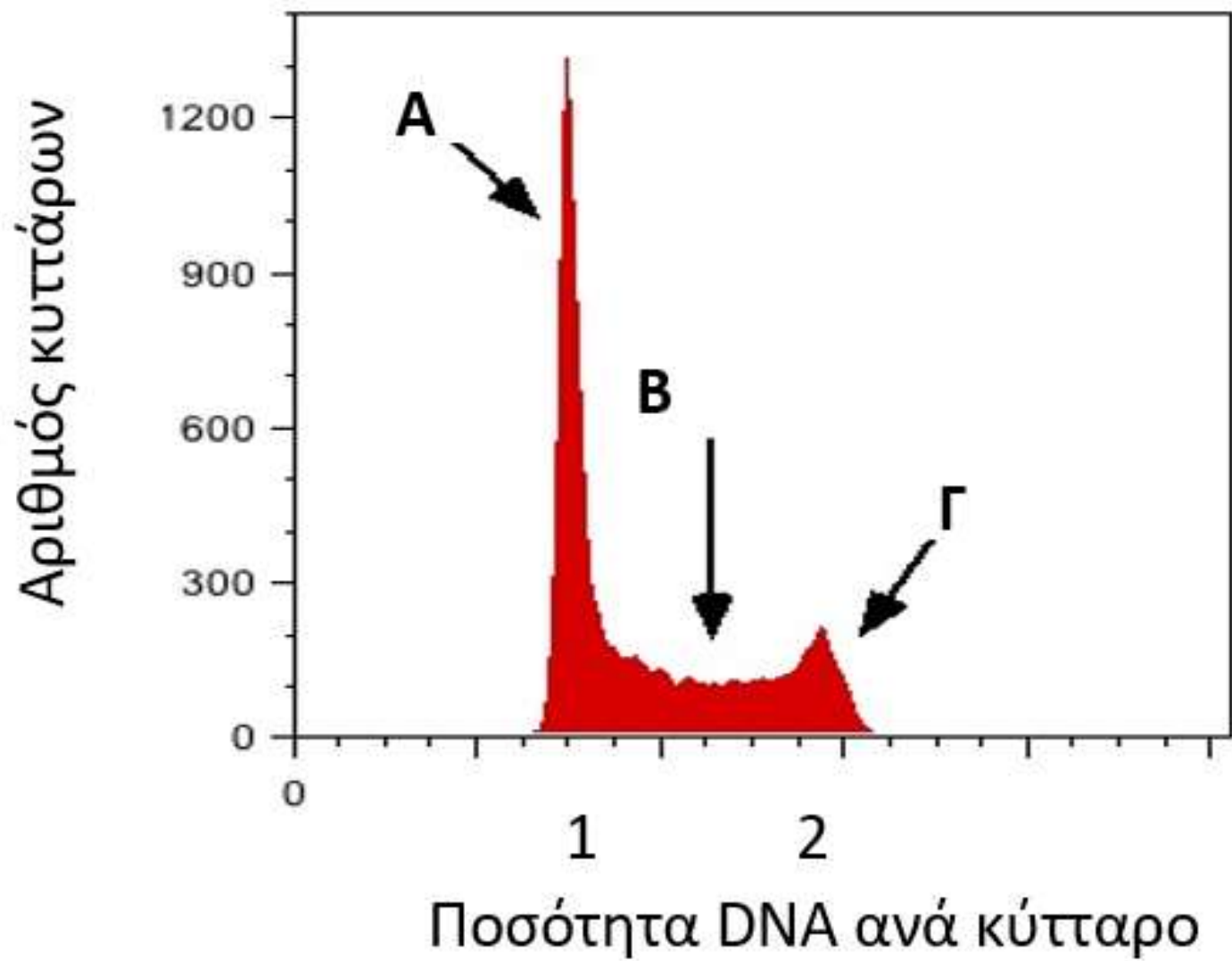
ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

- * Ποια τα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (checkpoints)
- * Τι είναι κυκλινοεξαρτώμενη κινάση (cdk)
κυκλίνη
αναστολέας των cdk (CKI)
p21, p53, cdc6
- * Ποιος ο μοριακός μηχανισμός δράσης των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών, πρωτεΐνες στόχοι

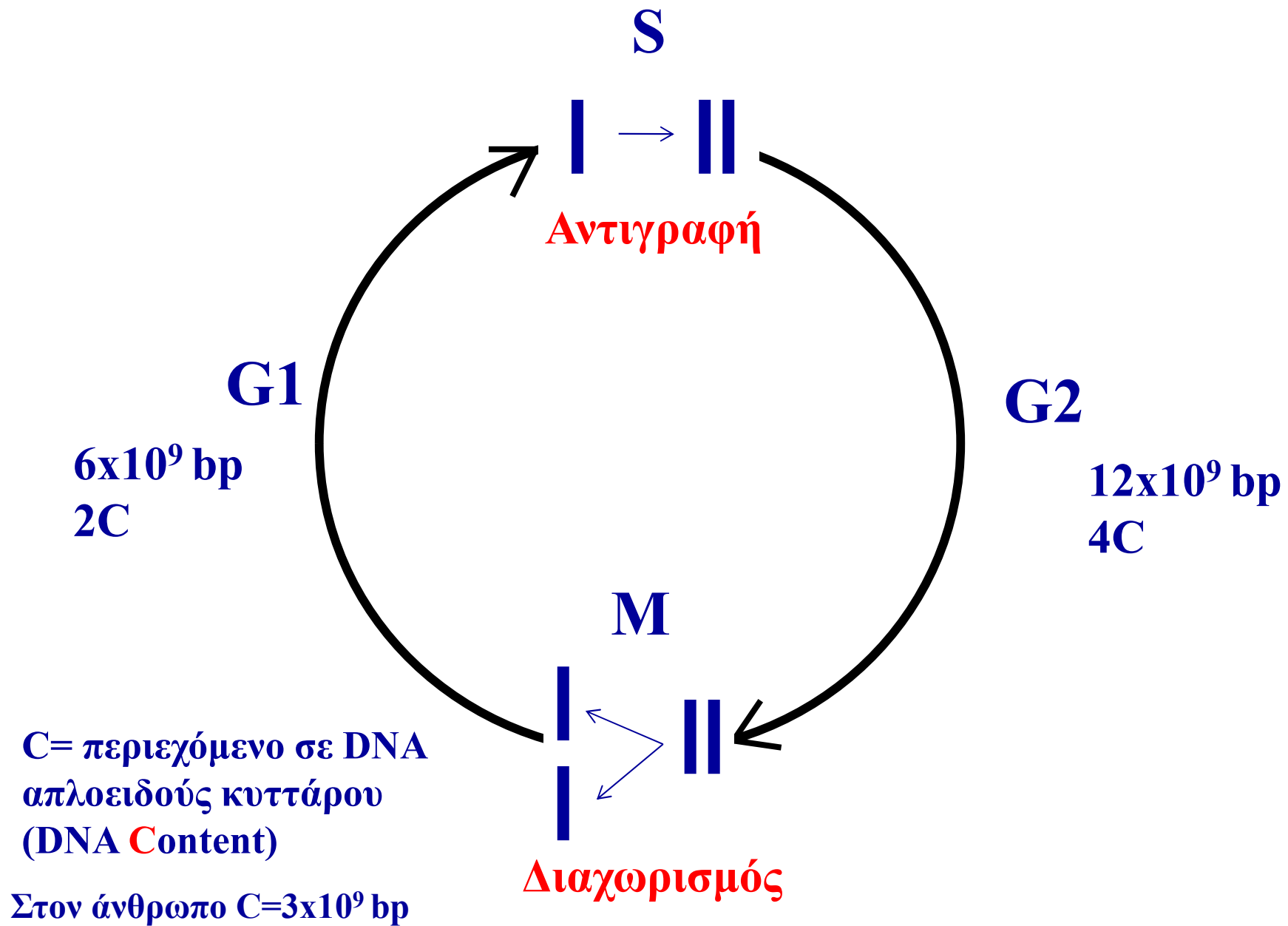
ΥΛΗ

- Alberts** • Κεφάλαιο 18, μέχρι και τη σελίδα 742
5η έκδοση: (όχι απόπτωση)
- Κεφάλαιο 19, μέχρι και τη σελίδα 770

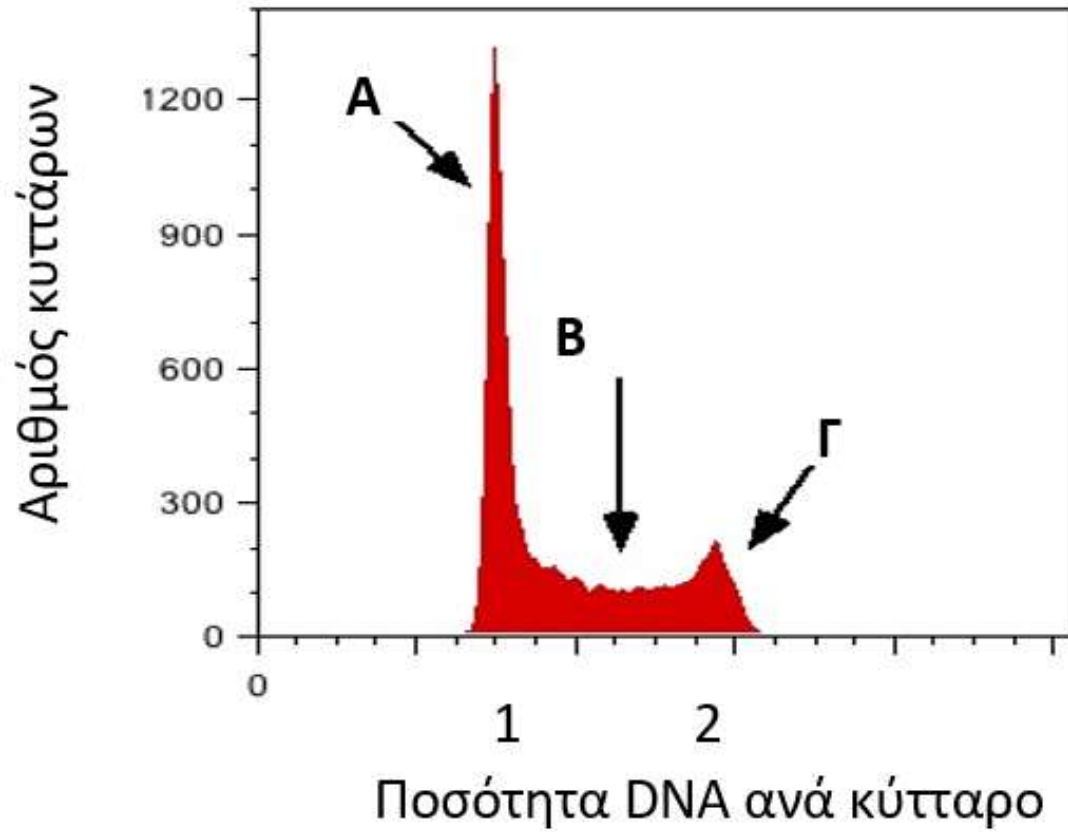
Cooper: Κεφάλαιο 17



Ο Κυτταρικός Κύκλος



Κυτταρομετρία ροής (Flow cytometry)



$$1 = 6 \times 10^9 \text{ bp} = 2C$$

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
- E. ενεργοποιεί κινητήριες πρωτεΐνες που μετακινούν τα χρωμοσώματα

Λογικά ζεύγη

Τελομέραση

D loop

Διμερή θυμίνης

Ριβοένζυμο

Επιδιόρθωση αταίριαστων βάσεων

Ομόλογος ανασυνδυασμός

Μελαχρωματική ξηροδερμία

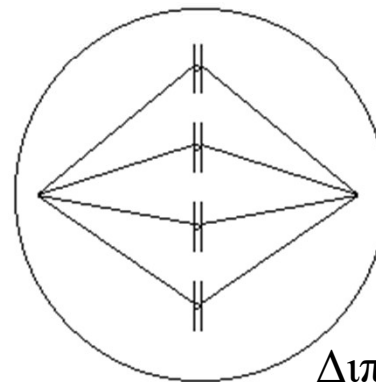
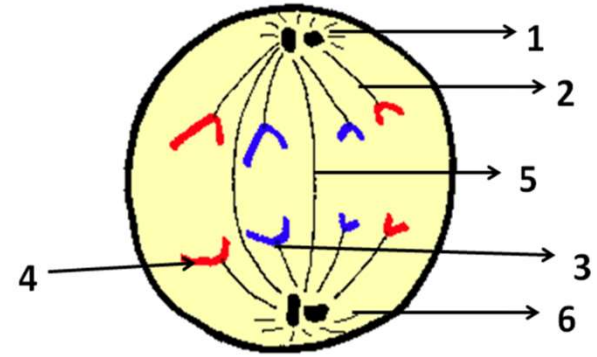
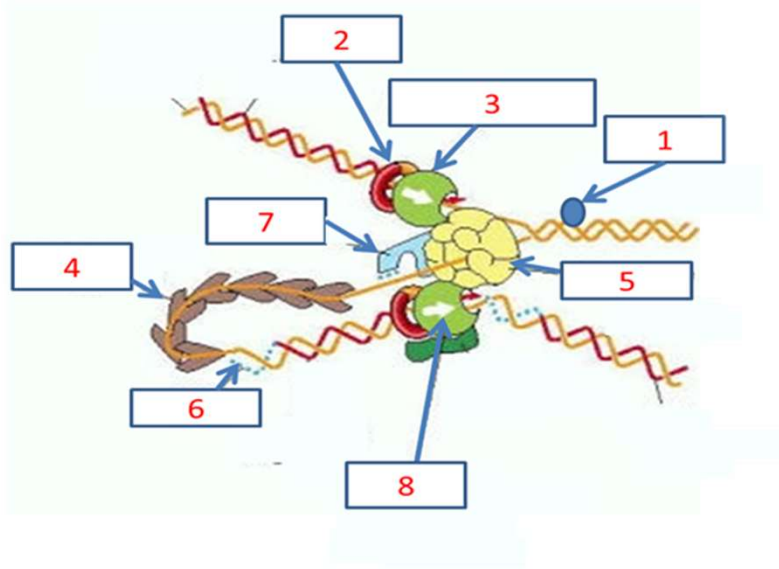
Λάθη κατά την αντιγραφή

Πολλαπλής αντιστοίχισης

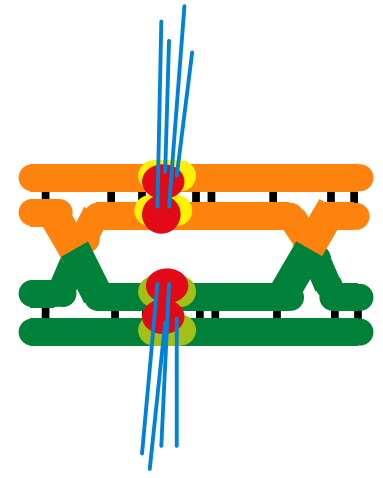
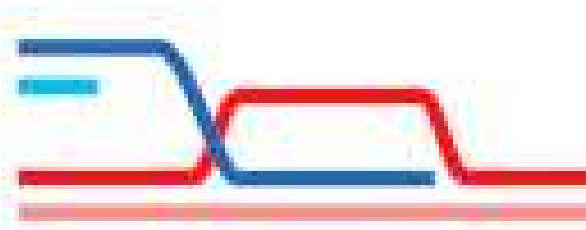
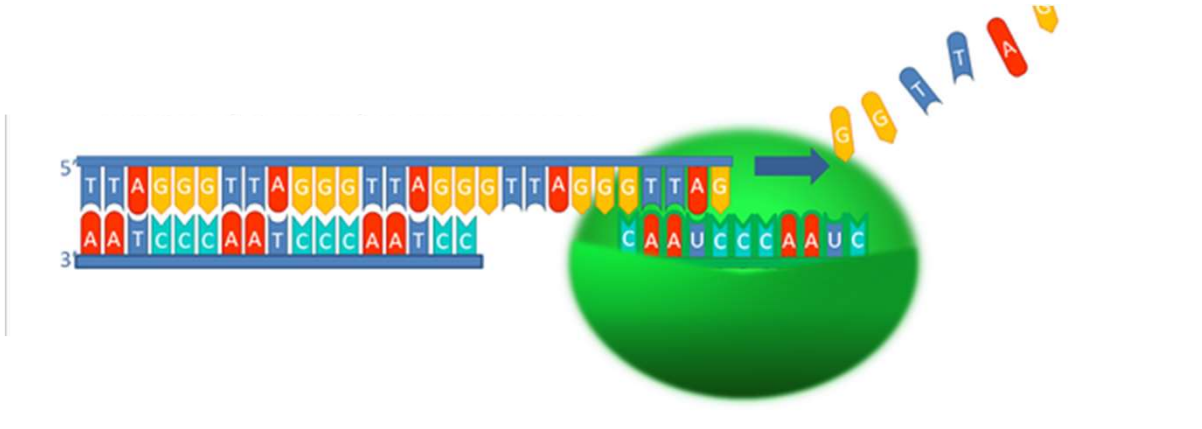
- a. Συναπτονηματικό σύμπλοκο
- b. p53
- c. cdc6

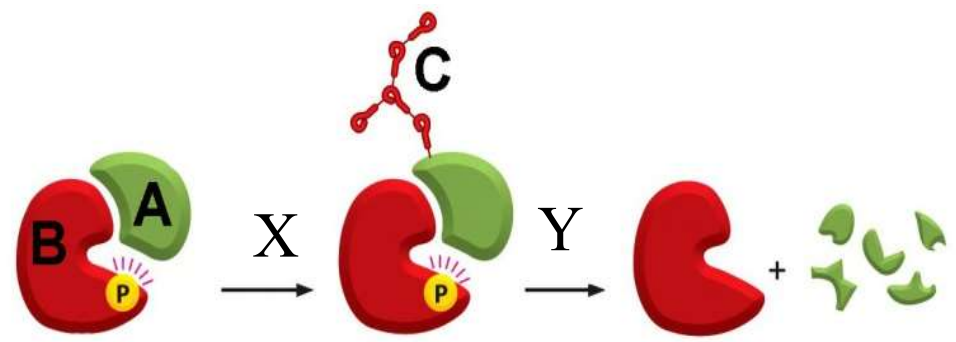
1. Προσδένεται στις αφετηρίες αντιγραφής απαραίτητο (η) για την έναρξη της αντιγραφής
2. Διασυνδέει τα ομόλογα χρωμοσώματα κατά τη μείωση
3. Μεταγραφικός παράγοντας-ενεργοποιείται μετά από βλάβη στο DNA

Εικόνα



Διπλοειδής αριθμός
χρωμοσμάτων 8





Σωστό ή λάθος;

Οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του κυττάρου διορθώνουν μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό

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

Ο ομόλογος γενετικός ανασυνδυασμός απαντάται μόνο σε κύτταρα που κάνουν μείωση

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

Η τελομεράση είναι ένα ριβοένζυμο

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

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

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

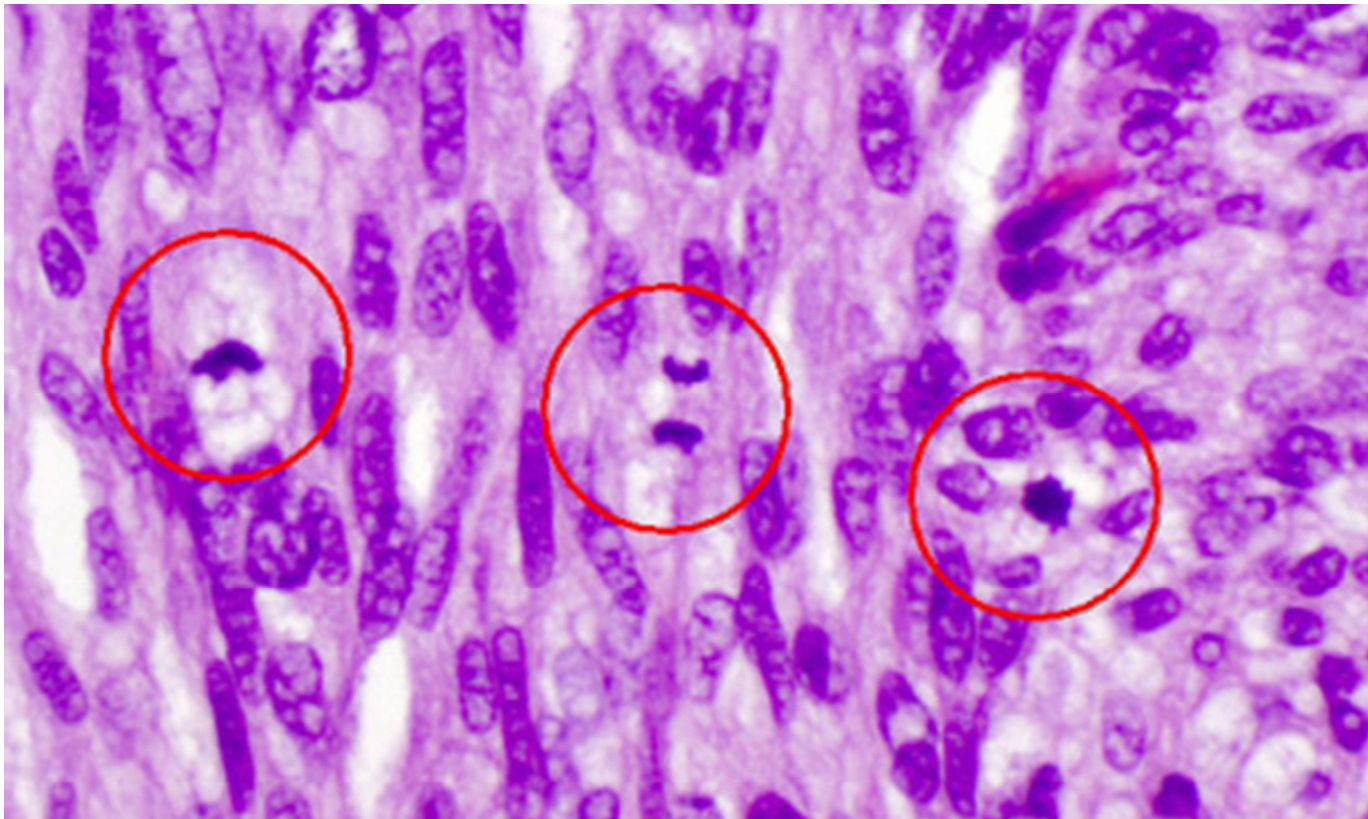
Μετά την πρώτη μειωτική διαίρεση, τα θυγατρικά κύτταρα έχουν την ίδια ποσότητα γενετικού υλικού με τα κύτταρα που προκύπτουν από μίτωση, αλλά έχουν διαφορετική γενετική σύσταση από αυτά

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

Ανάλυση δεδομένων



A B

<i>H. sapiens</i>	CEVPACKRHLLGRKPGAGEIFWYDY
<i>P. troglodytes</i>	CEVPACKQHLLGRKPGAGEIFWYDY
<i>M. musculus</i>	LEIPVSKRHLLGRSPAGEIFWYDC
<i>R. norvegicus</i>	CEIPIPKRHLLGRRPSAGEIFWYDC
<i>G. gallus</i>	SEIPKKNQKLLKRRISSQEVFFDKV
<i>D. rerio</i>	CEVPQYKRKLLGRDHPQEVFFYQD

97 105

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;

Ερώτηση κρίσεως

- * Η ενεργότητα των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών
Ρυθμίζεται με πολλούς τρόπους.
Γιατί;