

# BUNĚČNÝ CYKLUS

# Život buňky (ontogeneze)

1. Vznik – nové buňky vznikají rozdělením již existující buňky. Mezi dělením buňka prodělává tzv. buněčný cyklus.
2. Růst a vývoj - zvětšování objemu a diferenciacce
3. Zánik – buněčná smrt nebo nové dělení

# BUNĚČNÝ CYKLUS

= je posloupnost vzájemně koordinovaných procesů, které vedou od jednoho buněčného dělení k následujícímu buněčnému dělení

Lze rozdělit na:

**M FÁZI** – dělení - mitotická fáze - 2 části: karyokineze a cytokineze

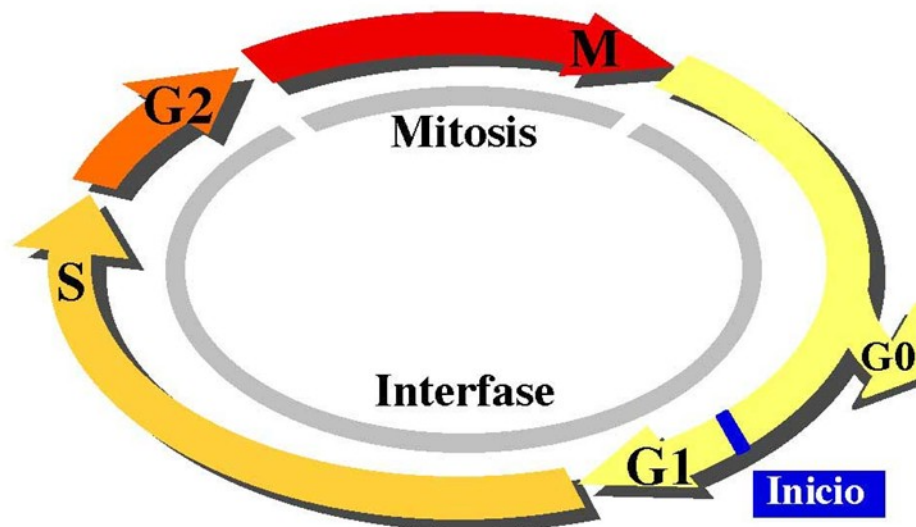
**INTERFÁZE** - přestávka mezi děleními - 90% celého buněčného cyklu

Interfázi se dělí na 3 části:

G1 fázi

S fázi

G2 fázi



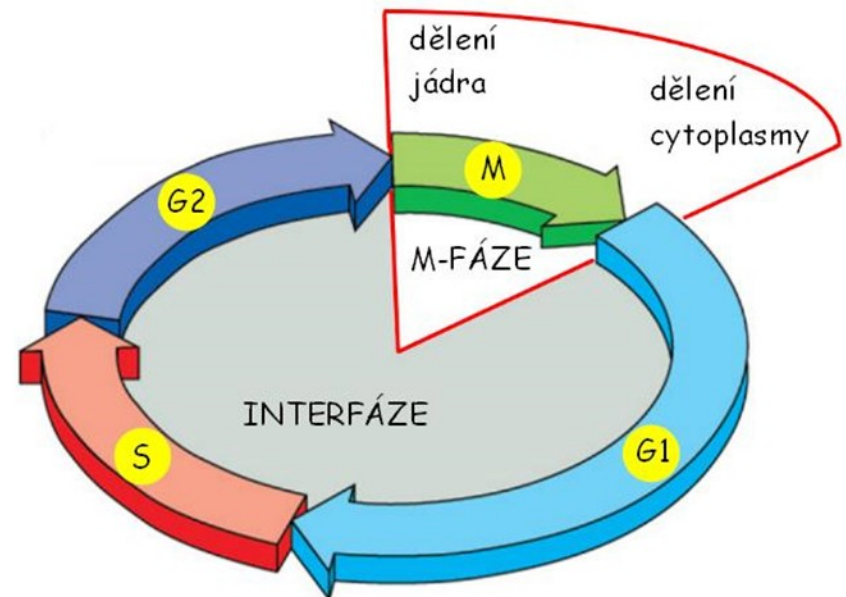
# BUNĚČNÝ CYKLUS

**Karyokineze** = dělení jádra

**Cytokineze** = označuje mechanismy dělení celé buňky

Karyokineze předchází cytokinezi.

Buněčný cyklus popisuje procesy, které probíhají v buňce mezi dvěma po sobě jdoucími cytokinezemi.



## G1 (postmitotická fáze) („first gap“)

- začíná v okamžiku, kdy se po rozdělení mateřské buňky, stává dceřiná buňka soustavou schopnou samostatné existence
- končí zahájením replikace jaderné DNA
- metabolická aktivita
  - Syntéza RNA, proteinů... Transkripce, translace
  - enzymy
  - další látky pro replikaci
  - vytváří se zásoba nukleosidtrifostátů
- zmnožují se buněčné organely - ribozomy, mitochondrie, ER
- při nepříznivých podmínkách upadá buňka do G0
- leží zde hlavní kontrolní uzel cyklu
- opravy poškozeného genomu

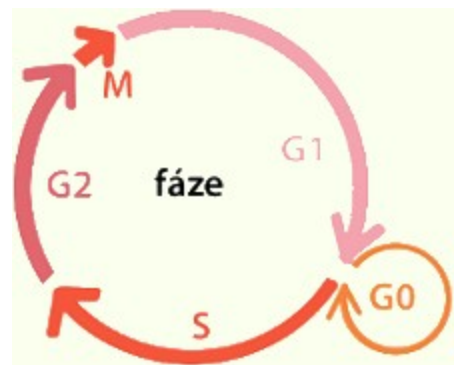
## S (syntetická fáze)

- replikace jaderné DNA (zdvojení množství DNA)
- současná rychlá spřažená syntéza histonů (H2A, H2B, H3, H4 & H1) (aby se mohly tvořit nové nukleozomy a chromatinové vlákno)
  - replikace vlákna  $3' \rightarrow 5'$ : DNA polymeráza, kontinuální replikace („leading strand“)
  - replikace vlákna  $5' \rightarrow 3'$ : DNA polymeráza, diskontinuální replikace („lagging strand“, Okazakiho fragmenty)
- telomeráza: dosyntetizuje DNA na koncích chromozomu
- na konci fáze: chromatidy spojeny v místě centromery; dvojnásobná genová dóza buněk

- G2 (premitotická fáze) („second gap“)
- závislá na dokončení replikace DNA v S fázi
- metabolická aktivita
  - syntéza RNA
  - syntéza a aktivace proteinů (potřebných ke kondenzaci chromozomů)
  - tvorba buněčných struktur (potřebných k tvorbě mitotického aparátu a destrukci jaderného obalu)
- končí zahájením mitózy
- zde leží 2. kontrolní uzel buněčného cyklu - rozhoduje o tom, zda buňka do mitózy skutečně vstoupí

# G0 klidová fáze

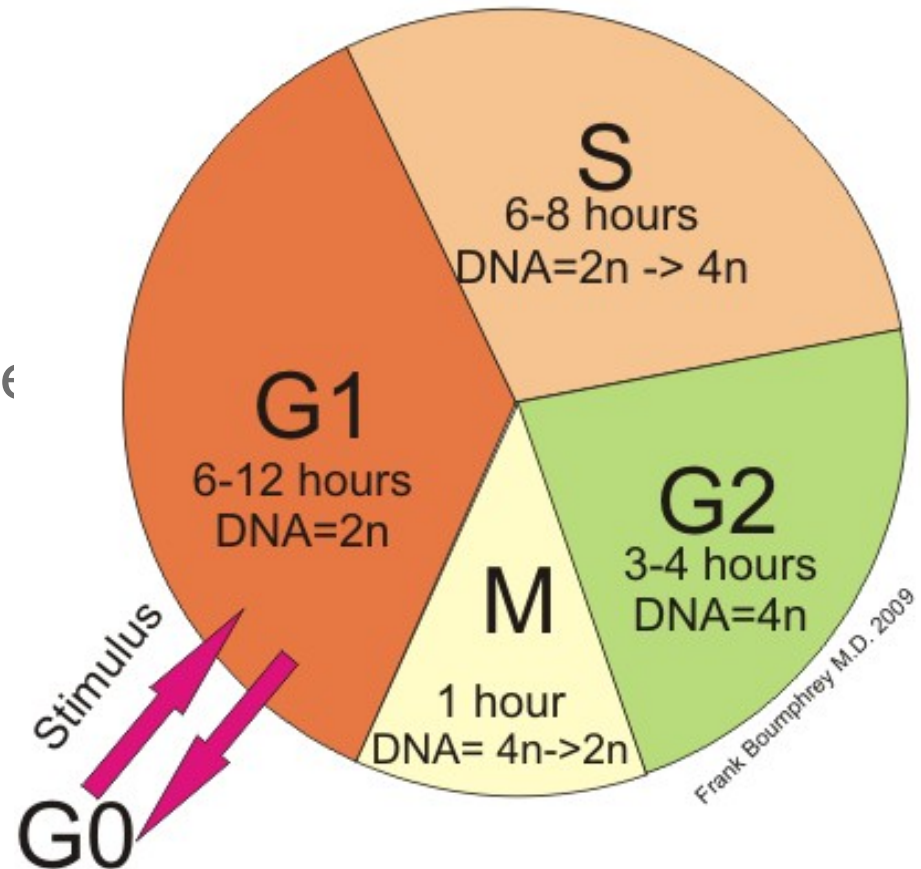
- Jestliže se buňka dostane do nevhodných
- podmínek, může z G1 fáze přejít do fáze G0,
- která zastaví ostatní kroky cyklu
- Aby se z G0 fáze dostala, musí dostat specifický signál v G1 fázi
- V této fázi je většina buněk našeho těla (u člověka je většina nervových a svalových buněk celý život bez dělení)





# Eukaryotic Replication Cycle

(Times are for Cells Growing in Culture)



G0: Resting Phase  
G1: Growth & Metabolism  
S: DNA Replication  
G2: Growth of Structural Elements  
M: Mitosis

## M-fáze

- mitóza → kontrolní bod  
→ cytokineze

## G<sub>1</sub>-fáze

- růst buňky
- kontrolní bod
- možnost vstupu do G<sub>0</sub>-fáze

## G<sub>0</sub>-fáze

- buňka je diferencovaná  
a dále se nedělí

## S-fáze

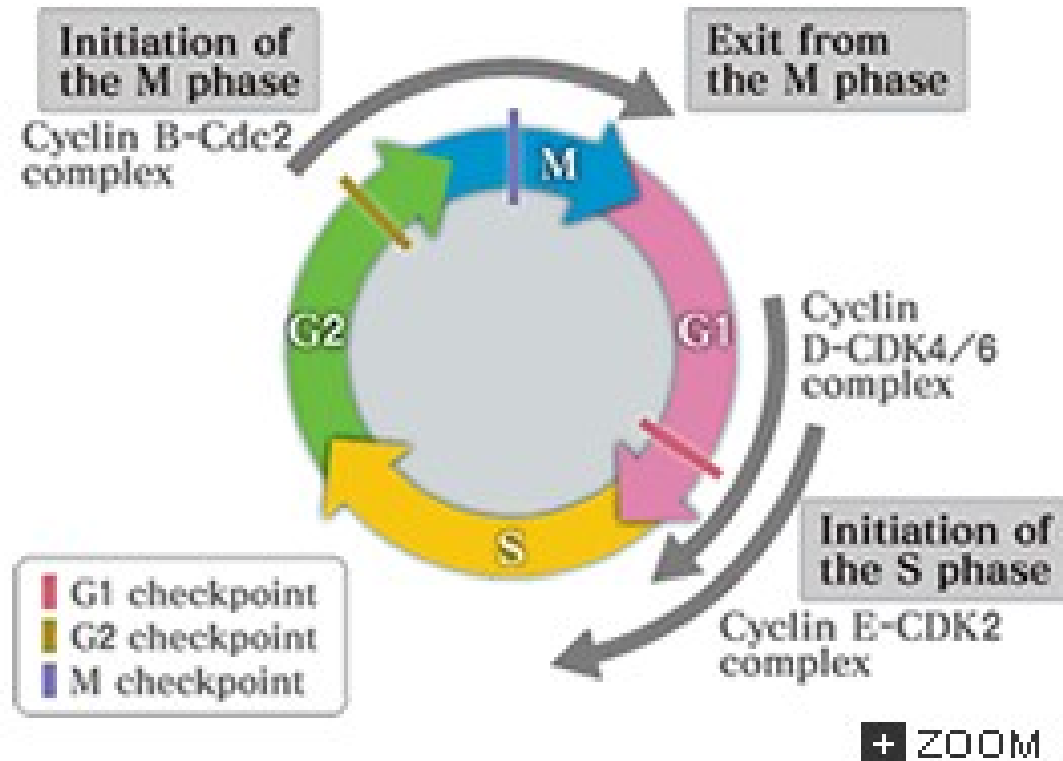
- replikace DNA

## G<sub>2</sub>-fáze

- kontrolní bod
- růst buňky
- kondenzace chromozomů

# REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

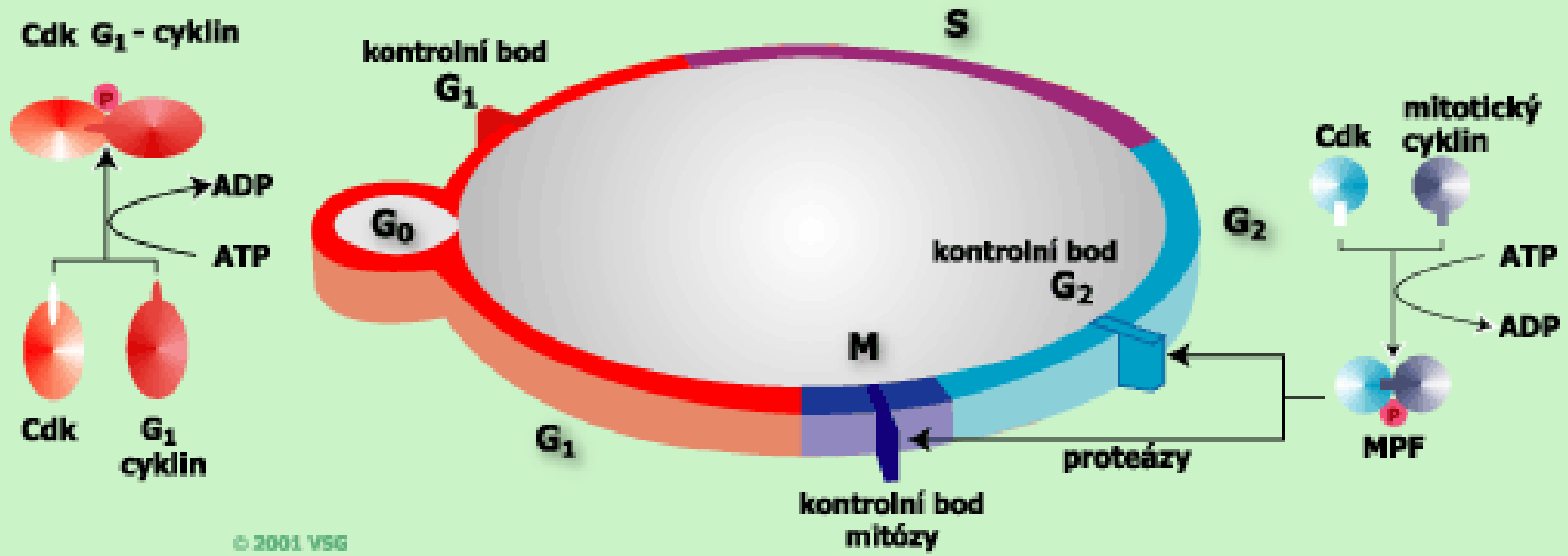
Buněčný cyklus probíhá autonomně, ale buňka má možnost zkontrolovat dokončení předcházejících kroků a příp. zastavit cyklus v KONTROLNÍCH BODECH (CHECKPOINTS).



# SYSTÉM KONTROLNÍCH BODŮ:

- Má zajistit: synchronizaci (následnost) dějů uvnitř buňky v tomto základním schématu:
- replikace DNA - mitóza - cytokineze
- v případě zjištění neúplnosti předcházejícího kroku, dochází k vyslání inhibičních signálů blokujících buněčný cyklus v kontrolním bodu
- regulace buněčného cyklu je klíčová
- pro fungování buňky
- pokyny k proliferaci a diferenciaci buněk
- programovaná buněčná smrt
- poruchy mohou vést až k nádorovému bujení

# Tři hlavní kontrolní body regulace buněčného cyklu



# REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

- Některé buňky se dělí v průběhu celého života např. buňky kůže, střevní sliznice, kostní dřeně
- Jiné jsou připraveny se dělit, ale dělí se pouze v případě zranění jako např. buňky jater
- některé buňky dospělého člověka ztratily zcela schopnost se dělit - vysoce diferencované buňky (diferenciace nedovoluje návrat do buněčného cyklu) neurony a buňky svalů
- většina buněk našeho těla je ve fázi  $G_0$  (taková buňka ale může dostat signál „vpřed“ v  $G_1$  fázi)
- buňky ledvin, endotelu, pankreatu....
- mechanismus regulace buněčného cyklu je klíčový pro pochopení vzniku rakoviny

# Růst a vývoj buněk

## Růst buněk

- Organismus se zvětšuje zvyšováním počtu buněk a zvětšováním jejich objemu. Po rozdělení mateřské buňky na dceřinné buňky zvětšují svůj objem - rostou. Podmínkou růstu je dostatek organických látek.

## Diferenciace

- Z oplodněného vajíčka vznikají všechny buňky organismu, které se mnohdy zásadně liší tvarem i funkcí. Tomuto rozlišení původně "univerzální" oplozené buňky, říkáme diferenciace. Podstatou diferenciace je tlumení aktivity nebo naopak aktivace různých dědičných vloh buňky. Buňky se pak liší tvorbou různých typů bílkovin, které rozhodují o jejich stavbě i o jejich funkci.
- Diferenciace je většinou nevratný děj a plně se uplatňuje při vývoji zárodku.
- U některých typů buněk je diferenciace možná po celý život. Jde o tzv. kmenové buňky, jejichž současný výzkum nejspíše povede k „biomedicínské revoluci“ 21. století. Kmenové buňky jsou důležité především pro obranu organismu, náhradu poškozených nebo ztracených tkání. Využití a podpora těchto procesů je proto součástí mnoha léčebných postupů v medicíně.
- Projevy diferenciace embrya a jejich posloupnost studuje embryologie.

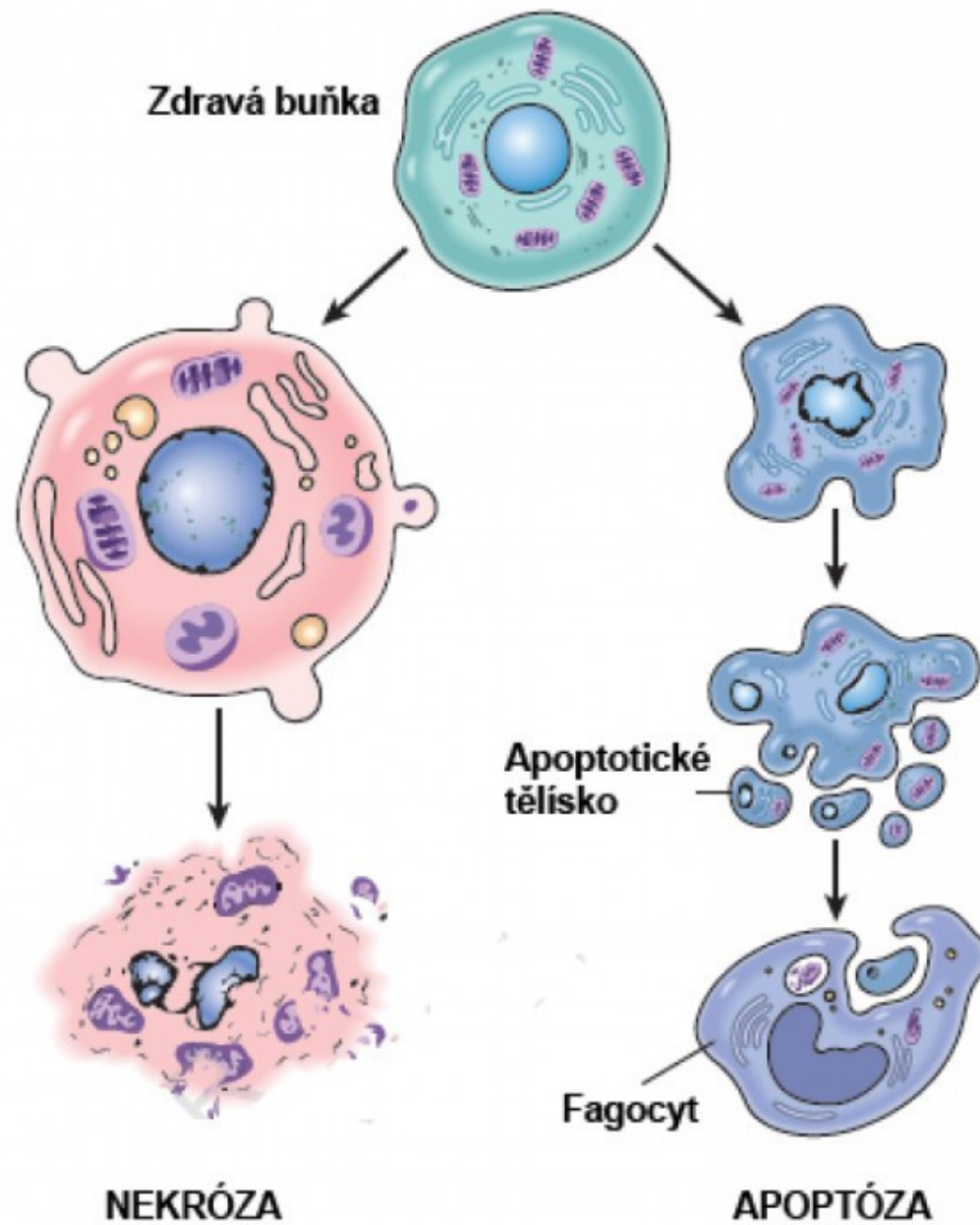
# Stárnutí buňky

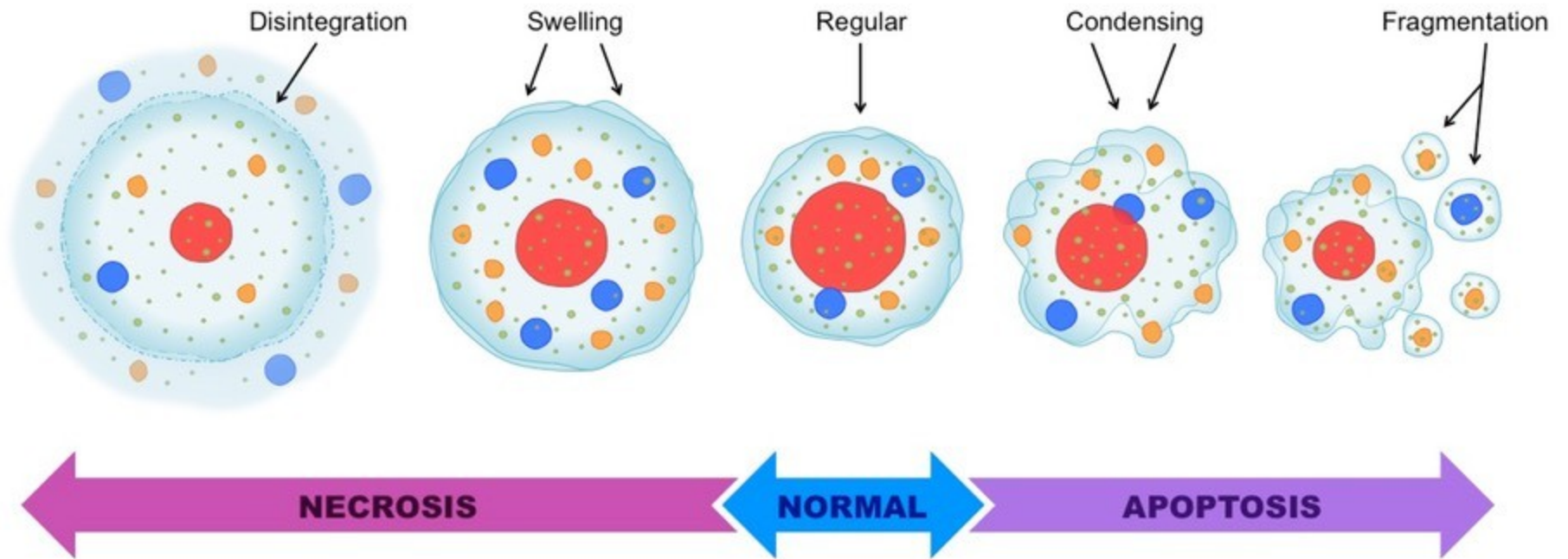
- zásadním projevem stárnutí nediferenciované buňky je ztráta schopnosti dělit se (vliv zkracování telomer)
- schopnost dělit se po určitém množství mitóz ztrácí i buňky žijící v optimálních podmínkách
- opotřebovávání buněk je spojené s postupnou ztrátou jejich funkcí
- některé buňky stárnou spolu s organizmem (nervové a svalové buňky člověka žijí celý jeho život cca 80 let)
- jiné stárnou a opotřebovávají se mnohem rychleji a v průběhu života jsou postupně nahrazované novými (např. pokožkové a krevní buňky–červené krvinky žijí zhruba 120 dní)

# Smrt buňky

- = zastavení životních pochodů buňky
- mnohé buňky zanikají rozdělením – nejedná se tedy o jejich smrt
- **Naprogramovaná smrt buňky – apoptóza a autofagie**
  - plánovaně po určité době, kdy plnila svou funkci (červené krvinky)
  - fyziologická buněčná smrt
- **Nekróza = neřízená odpověď na akutní poškození**
  - neplánovaně při poškození (buňka může být nahrazena při procesu regenerace – hojení ran)
- Regenerace (obnova) – je dána schopností diferencovaných buněk obnovit v případě potřeby své dělení







# PROGRAMOVANÁ BUNĚČNÁ SMRT

- =indukovaný, regulovaný a selektivní proces pro vyřazování určitých buněk
- **Apoptóza** (apoptosis, type I PCD)
  - kaspázy
  - kalpainy, katepsiny, granzymy
- **Autofagie** (autophagy type II PCD)
  - autofagozomy/autolysozomy (lysozomální proteázy)

# Apoptóza

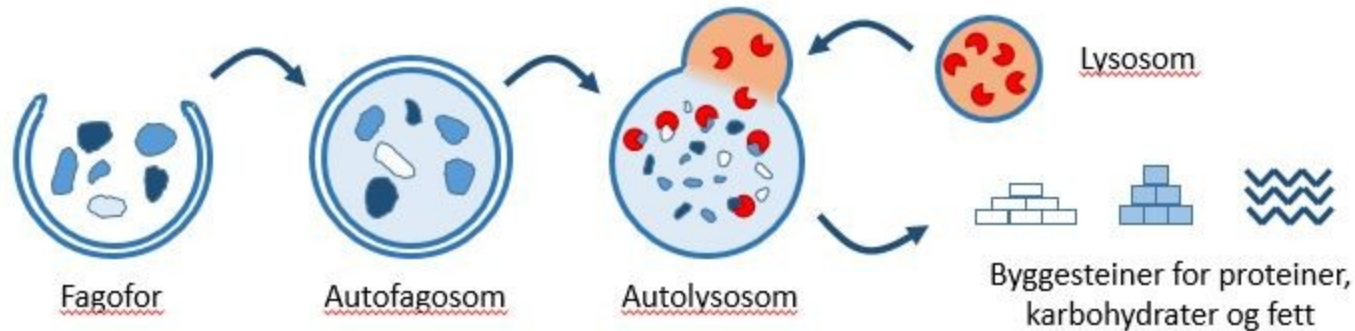
- Heterofagická smrt buňky
- proteolýza prostřednictvím KASPÁZ
- na destrukci buňky se nepodílí vlastní lysozomy
- některé katepsiny z vlastních lysozomů ale aktivují některé kaspázy:
  - →s přímou účastí mitochondrií
  - → prostřednictvím cytoplazmatických receptorů
  - → s granzymem B (proteináza uvolňovaná
  - z cytotoxických T-lymfocytů)

# Autofagie

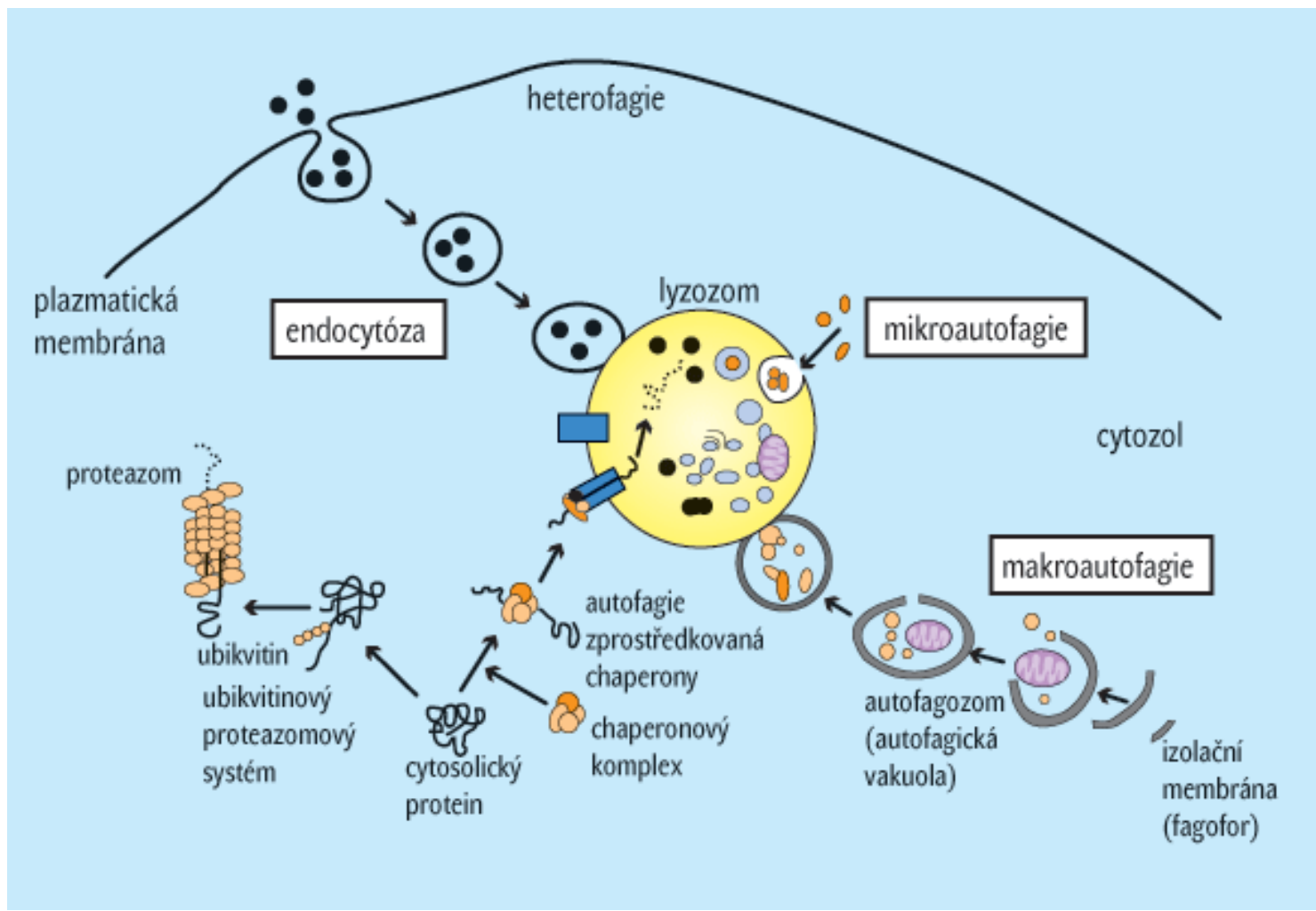
- = buněčný mechanismus degradace větších objemů vnitrobuněčného materiálu, a to včetně celých organel
- v reakci na stres aktivuje buňka autofagii – proces, kdy se organely a část cytoplazmy uzavírají a rozpadají v autofagozomech
- Autofagozomy se spojují s lyzosomy (degradační enzymy)
- Při autofagii vyvolané stresovou reakcí je snaha o obnovení homeostázy a zachování života buňky
- pokud je poškození velké, je v zájmu celku lepší destruovat celou buňku – autofagická programovaná buněčná smrt

# Autofagie

- Fagofor – autofagozom – autolysozom



- hlavní podíl na degradaci mají vlastní lysozomy, které obsahují katepsiny
- proteolýza prostřednictvím **KATEPSINŮ**



# BUNĚČNÉ DĚLENÍ

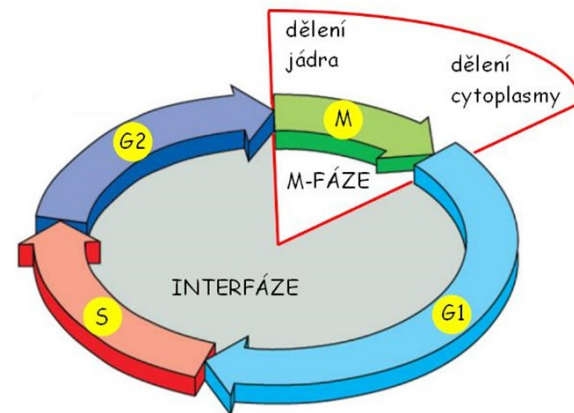


# BUNĚČNÉ DĚLENÍ

Buněčné dělení probíhá v M fáze buněčného cyklu a skládá se z karyokineze a cytokineze.

Typy karyokineze:

- Amitóza = přímé dělení
- Mitóza = nepřímé dělení
- Meióza = redukční dělení

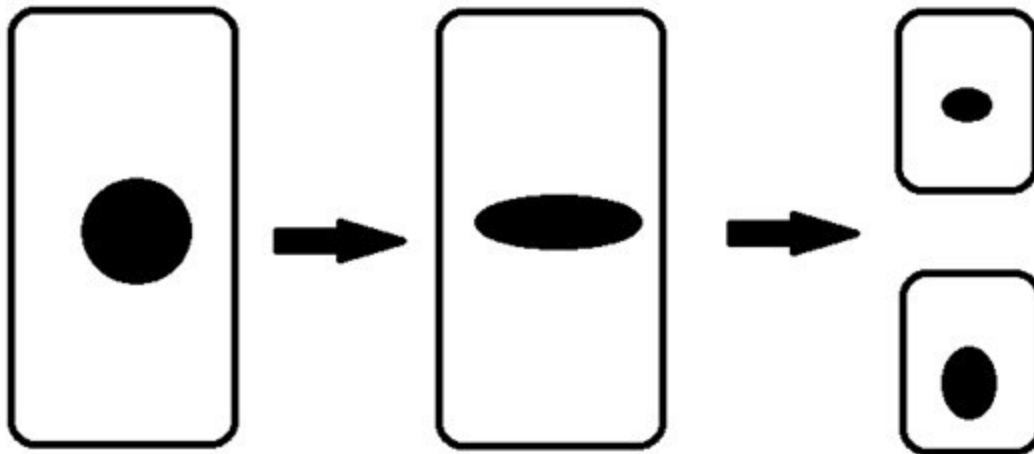


# BUNĚČNÉ DĚLENÍ

## Amitóza

= buněčné dělení, při kterém se **netvoří chromozomy, nevzniká dělicí vřeténko** a obvykle při něm dochází k **nerovnoměrnému rozdělení genetické informace**. **Nezaniká jaderná membrána**. **Nekontrolované dělení**. Probíhá **zaškrcení jádra**, posléze celé buňky. Dělí se tak buňky **alterované (poškozené), nádorové, bakterií a sinic (prokaryot)**.

Jádro se v podélné ose zaškrťí....  
Přímé dělení jádra



# BUNĚČNÉ DĚLENÍ

## Mitóza

= buněčné dělení, které zabezpečuje **rovnoměrné rozdělení** genetického materiálu do dvou nově vznikajících dceřiných buněk.

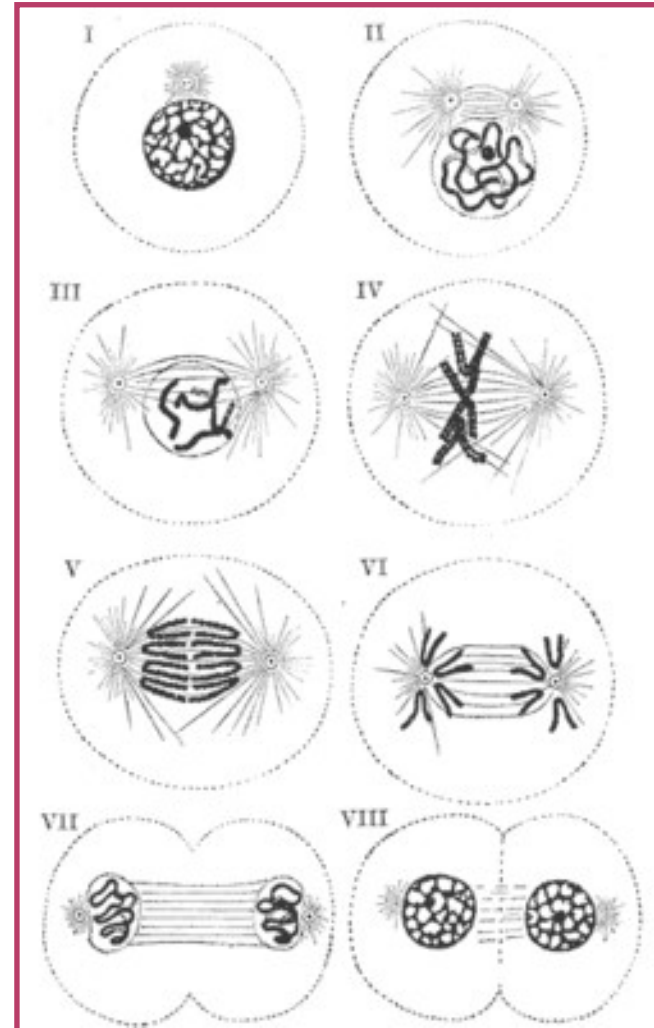
Tento typ buněčného dělení je typický pro tělní (somatické) buňky.

Je to souvislý, kontinuální proces. Konvenčně se ale dělí do čtyř fází:

# FÁZE MITÓZY

## Karyokineze

- I. Profáze
- II. Metafáze
- III. Anafáze
- IV. Telofáze

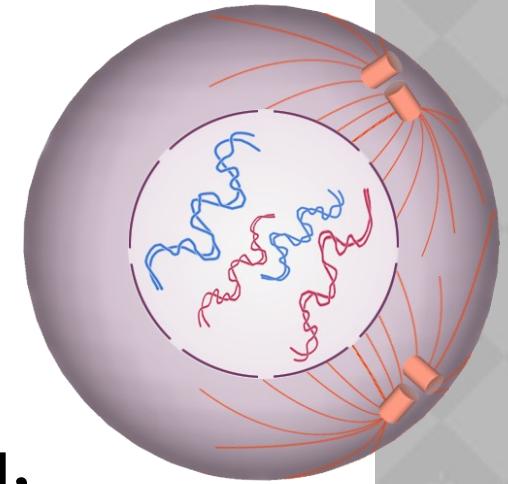


# MITÓZA

- Mitóza = jaderné dělení, při kterém vznikají dceřiná jádra o stejném počtu chromozómů jako mateřské jádro. Obvykle trvá cca 1 hod.
- postmitotická buňka = buňka, která se již nikdy nebude dělit
  - většina velmi specializovaných buněk (neurony, buňky pokrývající vily v tenkém střevu, svalové buňky) se po svém vzniku již nikdy nedělí a jsou tedy postmitotické
  - o postmitotických buňkách přitom nelze říci, že jsou ve fázi G nula, neboť z této fáze se buňka může opět dostat zpět do buněčného cyklu. Postmitotická buňka se zpět do buněčného cyklu již nikdy nedostane

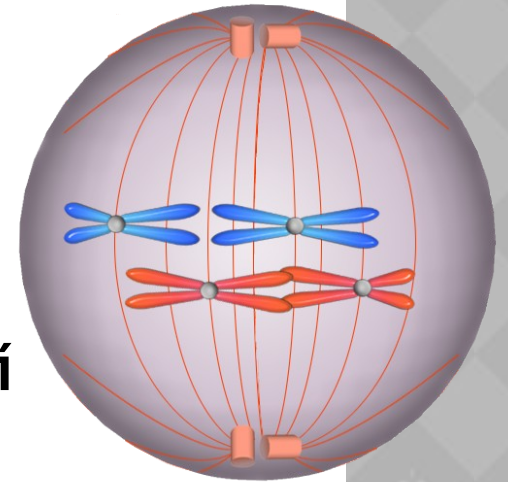
# PROFÁZE

- Během této fáze dochází ke spiralizaci vláken DNA a diferenciaci chromozómů, u kterých jsou patrné dvě chromatidy.
- V závěru této fáze se rozpadá jaderná membrána a chromozómy se rozptylují.
- rozdělené centrozomy se začnou vzdalovat a vytvářet dělicí vřeténko



## METAFÁZE

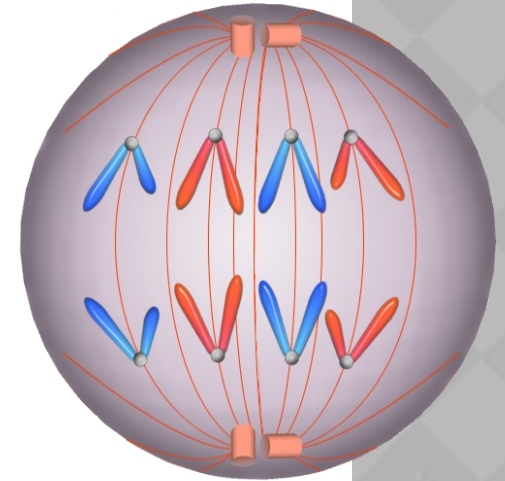
- Chromozómy se seskupují v ekvatoriální rovině buňky a vzniká tak charakteristická metafázová destička.
- Tato fáze je nejvhodnější pro pozorování chromozómů a cytogenetická vyšetření.
- Pokud buňka obsahuje dělicí vřeténko, je již plně vyvinuto.





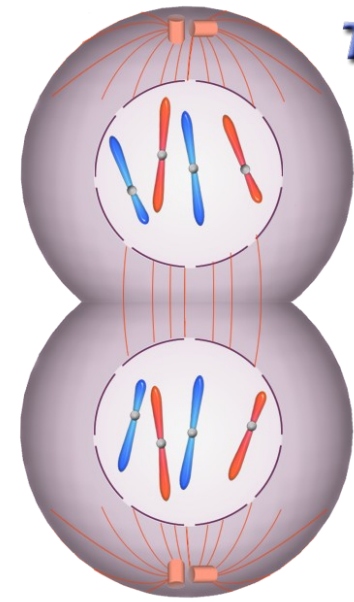
# ANAFÁZE

- Chromozómy jsou v oblasti centromer napojeny na vlákna vycházející z opačných pólů dělicího vřeténka.
- Následně se rozpadají centromery na dvě části, každá s jednou chromatidou, které jsou zkracováním vláken přitahovány k opačným pólům vřeténka a tudíž do odlišných částí buňky.

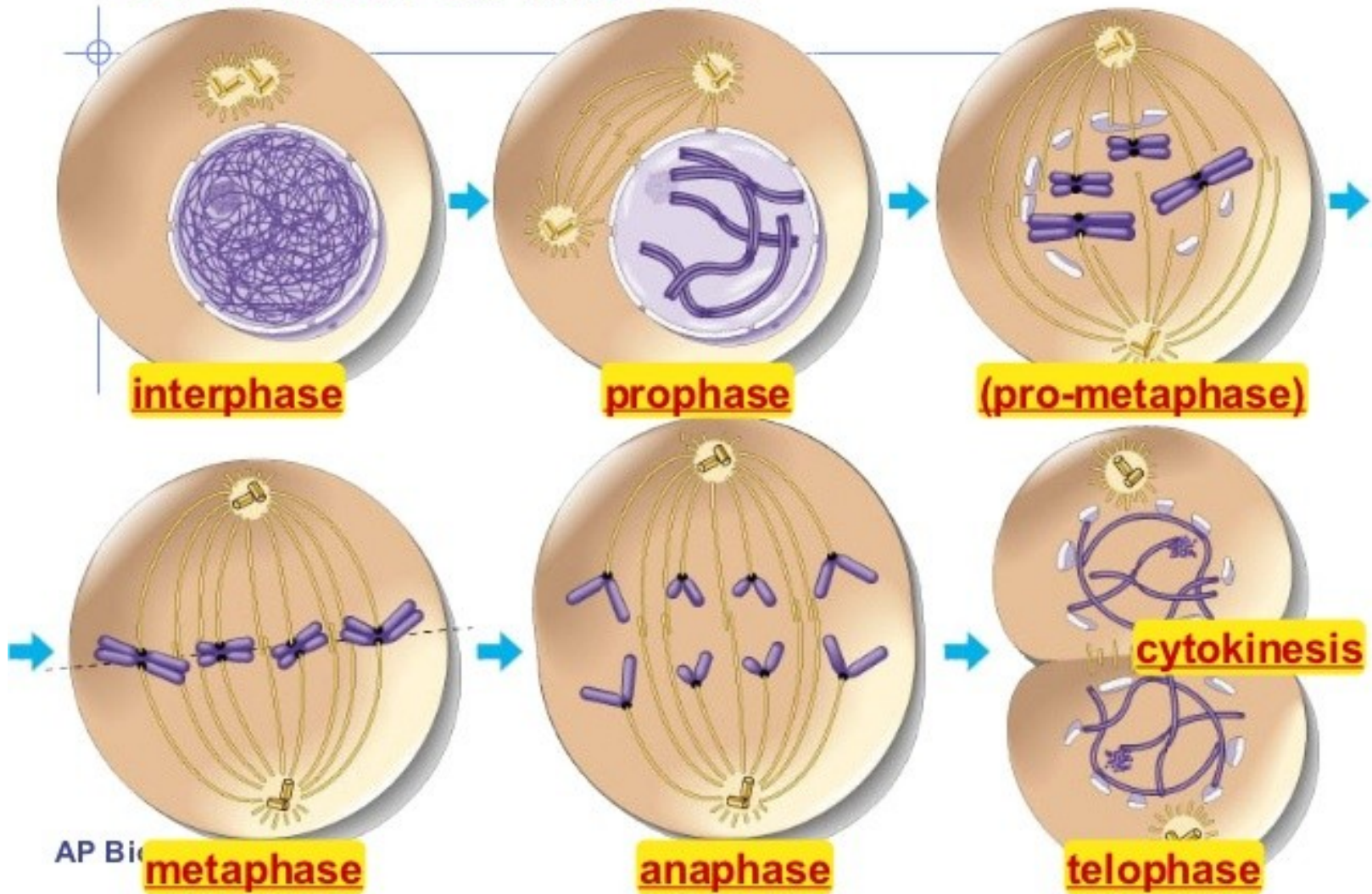


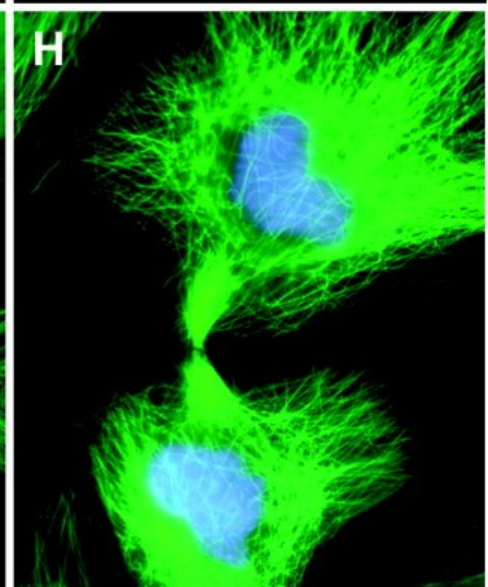
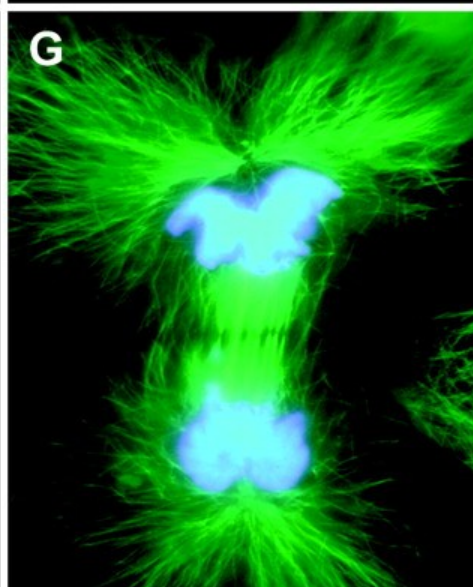
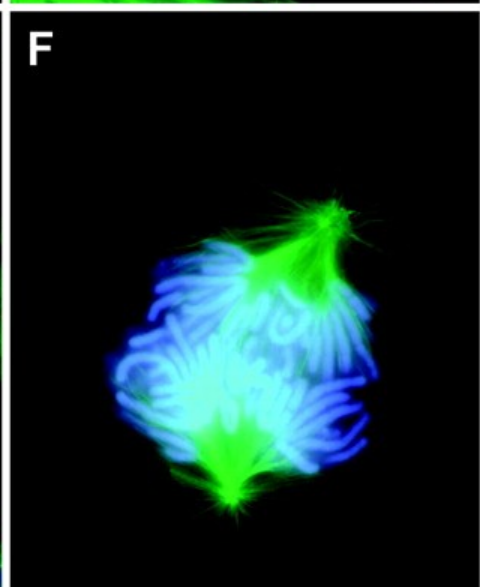
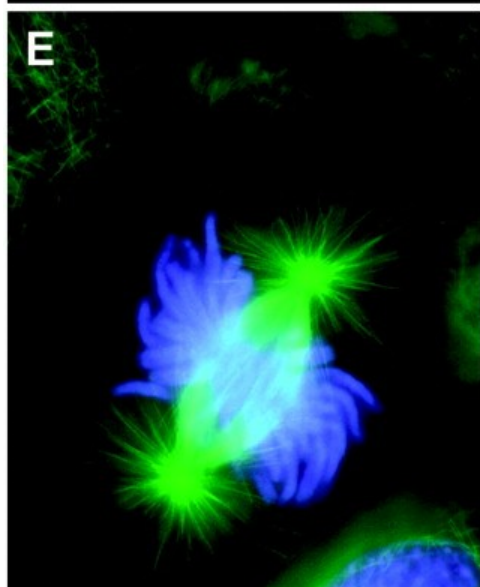
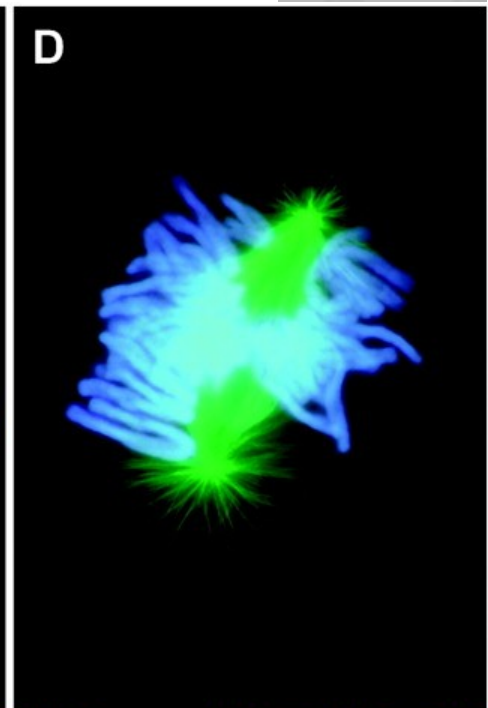
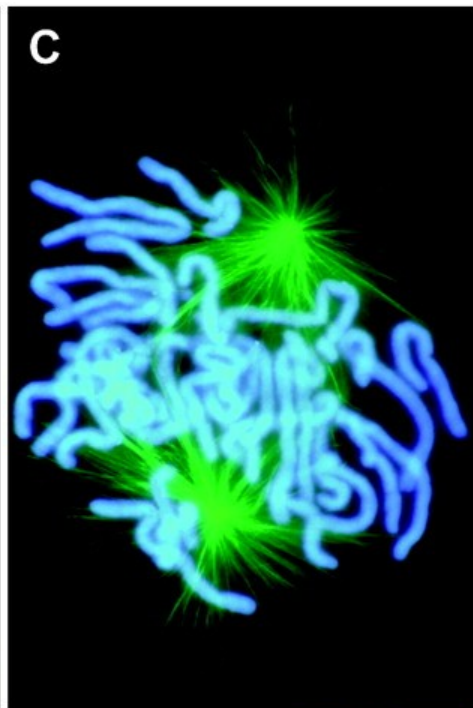
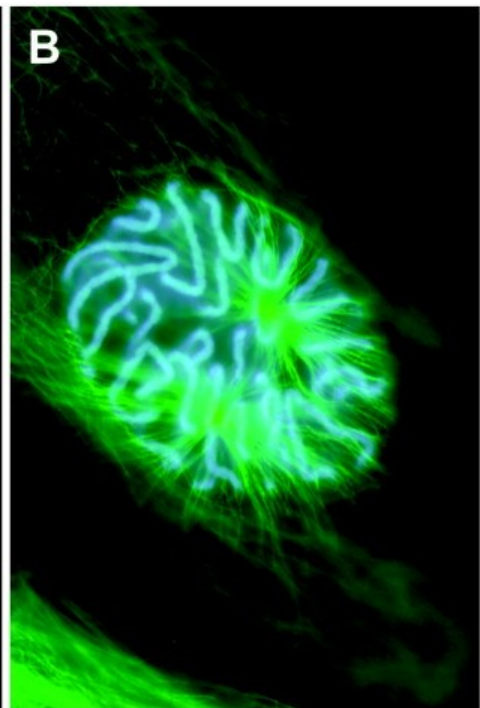
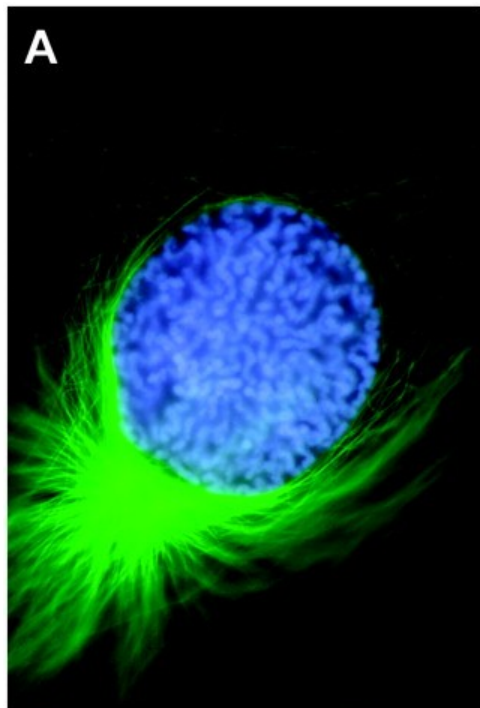
# TELOFÁZE

- Chromozómy jsou nahloučeny u buněčných pólů a despiralizují se, vytváří se kolem nich jaderná membrána.
- Na konci telofáze dochází k zaškrcení buňky a vzniku dvou dceřiných buněk, každé případně jedno nové jádro.



# Overview of mitosis





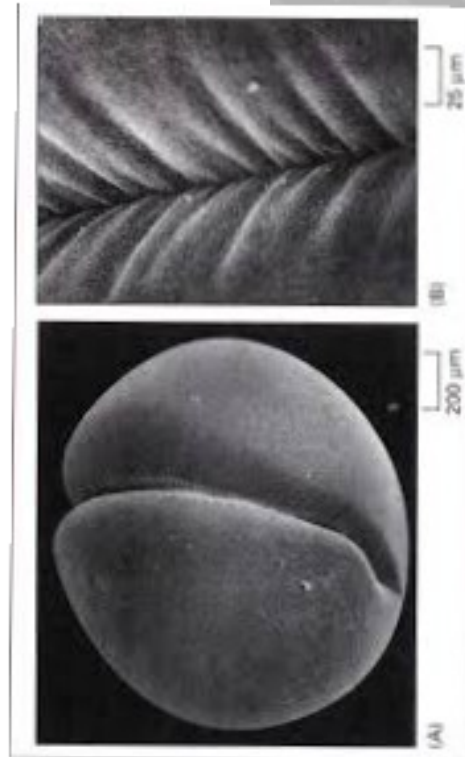
# CYTOKINEZE

- Následuje samotná cytokineze. Při cytokynezi vzniká přepážka mezi dceřinými buňkami trojím způsobem:
- **a) Pučením** typické pro některé prvoky, kvasinky. Na mateřské buňce se vytvoří pupen (nestejně množství cytoplazmy), který se oddělí a teprve později doroste.
- **b) Rýhováním (zaškrcením)** živočišné buňky. Dostředivé dělení. Buňka se jakoby "zaškrtí" od krajů do středu.
- **c) Přehrádečným dělením** rostlinné buňky. Přehrádka mezi buňkami vzniká od středu ke kraji. Odstředivé dělení.

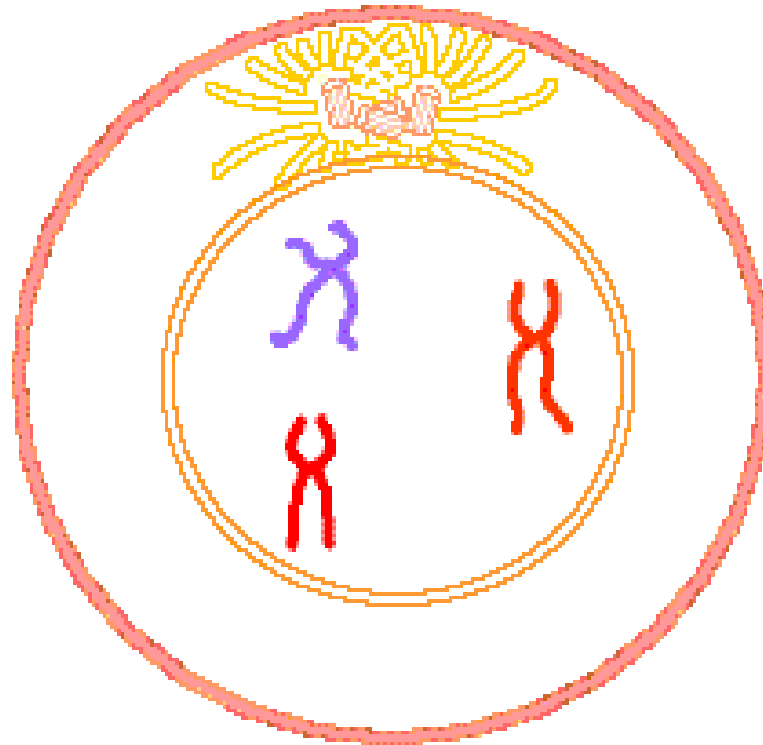
# CYTOKINEZE

## Rýhování - kontraktilní prstenec

- Vytváří se kolmo k podélné ose dělicího vřeténka
- v ekvatoriální rovině těsně pod cytoplazmatickou membránou (kde je zakotvený)
- tvoří ho aktinové a myozinové mikrofilamenta
- Začíná se stahovat již v anafázi
- Nejprve vzniká dělicí žlábek a stahováním se prohlubuje až dojde k zaškrčení a oddělení buněk
- Potřebuje energii a  $\text{Ca}^{2+}$



# MITÓZA



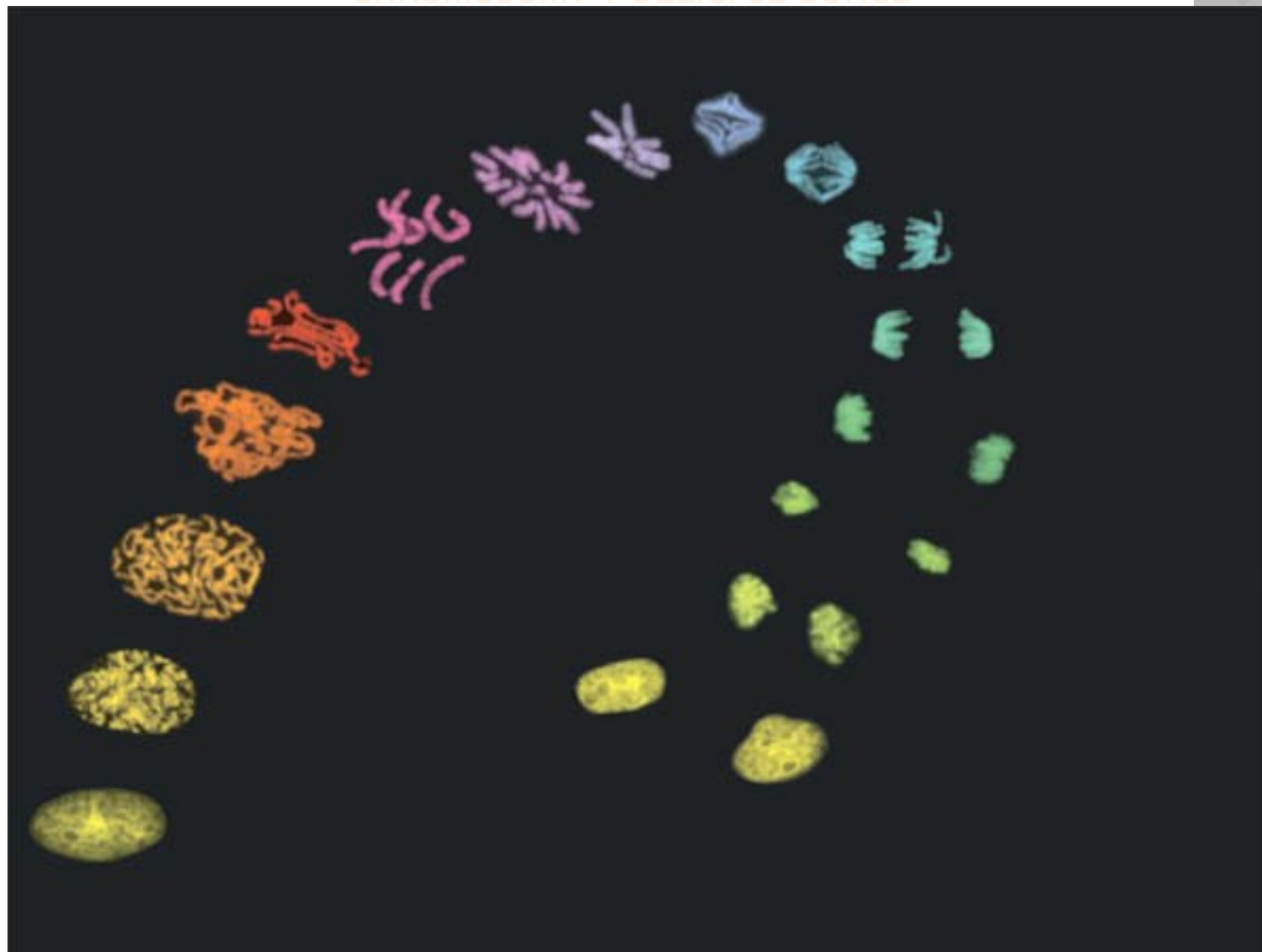
Tato animace se týká živočišné buňky  
Centrozómy většiny rostlinných buněk postrádají centrioly

# MITÓZA - ZAJÍMAVOSTI

- V každém z nás proběhne za život  $10^{16}$  mitóz!
- Pokud počítáme, že naše těla se skládají z cca  $3 \times 10^{13}$  buněk
- ... pak se v průběhu života buňky našeho těla kompletně vymění nejméně 100x!
  - všechny buňky samozřejmě ne, jsou zde buňky, které se nedělí



# CHROMOSOMY V DĚLÍCÍ SE BUŇCE



# MEIÓZA

- Podobně jako před mitózou, i před meiózou je S-fáze, ve které dojde k replikaci DNA a zdvojení chromozomů
- tato replikace je ale následována dvěma po sobě jdoucími děleními
- **Meióza** umožňuje vznik pohlavních buněk - **gamet** s redukováným (haploidním) počtem chromozómů
- výsledkem jsou 4 buňky, každá s polovičním počtem chromozomů než měla rodičovská

# FÁZE MEIÓZY

Meióza představuje dvě dělení jádra, která následují za sebou.

## Meióza I - redukční - heterotypické dělení

- profáze I (leptotene, zygotene, pachytene, diplotene a diakineze)
- metafáze I
- anafáze I
- telofáze I

## Meióza II - ekvační dělení - homeotypické dělení

- profáze II
- metafáze II
- anafáze II
- telofáze II

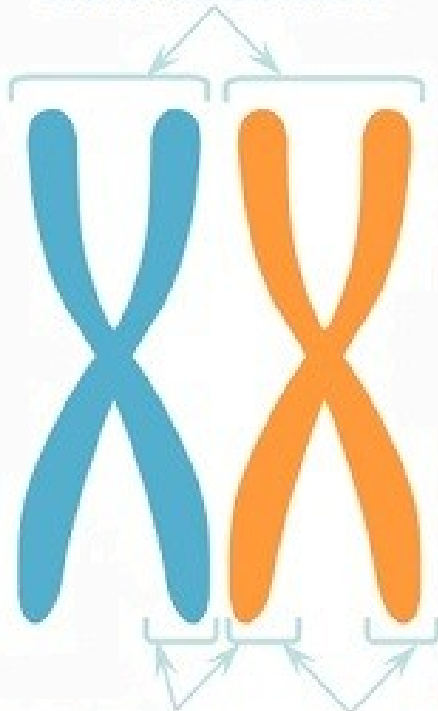
# MEIÓZA

- Během profáze I. meiózy vyhledá každý chromozom svého homologa v procesu zvaném synapse. Vytváří se synaptonemální komplex, při kterém proteinový „zip“ spojí oba homologní chromosomy těsně k sobě podél celé jejich délky. V pozdní profázi synaptonemální komplex mizí a homologní páry jsou v mikroskopu vidět jako tetrády.

# MEIÓZA

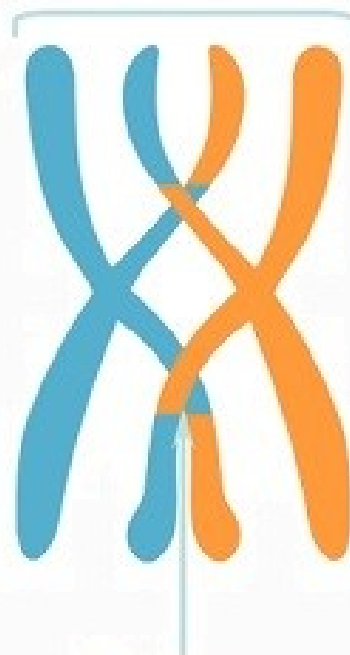
- chiasmata představují „přeskládání“ genetické informace, známou jako crossing-over
- synapse, chiasmata, crossing-over se objevují pouze v profázi I. meiózy, a nikdy při mitóze
- v metafázi I. meiózy se v ekvatoriální rovině formují dvojice homologních chromozómů, nikoli individuální chromozomy jako při mitóze
- při anafázi I. meiózy se sesterské chromatidy neoddělují a k pólům buňky přesunují celé chromozomy

Homologous chromosomes



Non-sister chromatids  
Sister chromatids

Bivalent



Chiasma

Recombinant chromatids

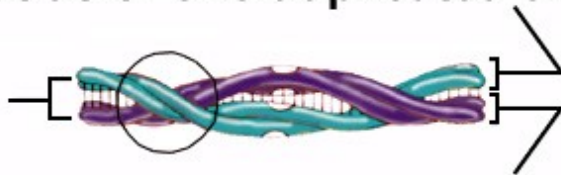


# CROSSING-OVER

© The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

**Sister chromatids of one duplicated chromosome**

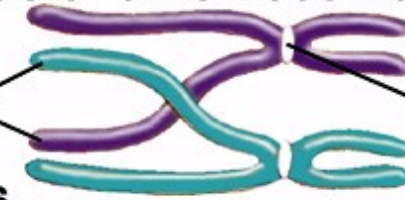
**Synapsis**



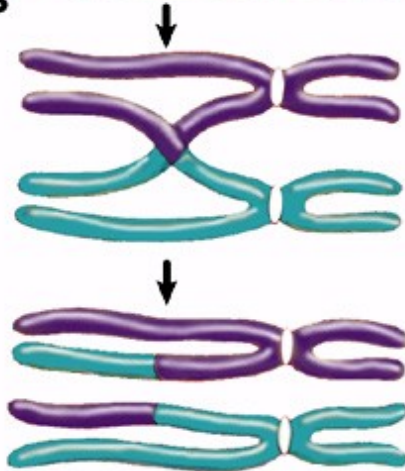
**Sister chromatids of chromosome's homologue**

**Adjacent nonsister chromatids**

**Centromere**



**Crossing Over**



# MEIÓZA I.

## PROFÁZE

- Na konci profáze vzniká dělicí vřeténko
- Mikrotubuly dělicího vřeténka se zachycují do kinetochorů.
- Chromozomy se začínají přesouvat do ekvatoriální roviny
- profáze I. trvá obecně hodiny nebo i dny a typicky zabírá 90% času celé meiózy



# MEIÓZA I

## METAFÁZE

- Chromozomy jsou nyní v ekvatoriální rovině, homologické chromozomy stále těsně u sebe
- mikrotubuly jednoho centrozomu jsou připevněny ke kinetochoru jednoho z homologických chromozomů, mikrotubuly druhého chromozomu jsou připevněny ke kinetochoru druhého z homologických chromozomů

# MEIÓZA I.

## ANAFÁZE

- Chromozomy se oddělí a směřují k opačným pólům buňky
- sesterské chromatidy ale zůstávají u sebe a chromozom se nedělí, putuje celý k jednomu pólu buňky - jeho homolog putuje ke druhému pólu
- Poznámka: toto je rozdíl oproti mitóze, kde se v ekvatoriální rovině nachází chromozomy jako individua, nikoli v homologických párech. Při mitóze se také jeden chromozom rozdělí v místě centromery na dva, v meióze I. nikoli.

# MEIÓZA I.

## TELOFÁZE A CYTOKINEZE

- Na každém pólu buňky je nyní jedna haploidní sada chromozomů. Z homologního páru se přesunul jeden chromozom k jednomu pólu buňky, druhý ke druhému
- každý z chromozomů je ovšem stále tvořen dvěma sesterskými chromatidami
- během telofáze I. následuje zpravidla cytokinese

# MEIÓZA I. - SOUHRN

- Profáze - homologické chromozómy se párují (tvorí tzv. bivalenty), jejich chromozómy se proplétají a může dojít k tzv. crossing - overu
- Metafáze - řazení do ekvatoriální roviny, dělicí vřeténko
- Anafáze - na rozdíl od mitózy jdou k pólům buněk **celé chromozómy** (nikoli jen jejich poloviny, chromatidy, jako u mitózy)
- Do nové buňky se dostane vždy jen jeden z homologických chromozómů, nezávisle na původní příslušnosti k „otci“ či „matce“

# MEIÓZA II. PROFÁZE

- Před meiózou II. není S-fáze (=replikace genetického materiálu)
- Vytváří se dělicí vřeténko a chromozomy migrují do ekvatoriální roviny

# MEIÓZA II. METAFÁZE

- Kinetochory sesterských chromatid jsou připevněny k mikrotubulům opačných centrosomů, podobně jako při mitóze

# MEIÓZA II.

## ANAFÁZE

- Centromery sesterských chromatid se oddělují a sesterské chromatidy - nyní samostatné chromosomy - putují k opačným pólům buňky

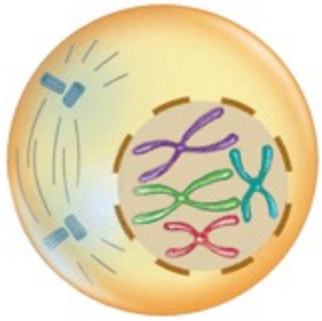
# MEIÓZA II.

## TELOFÁZE A CYTOKINESE

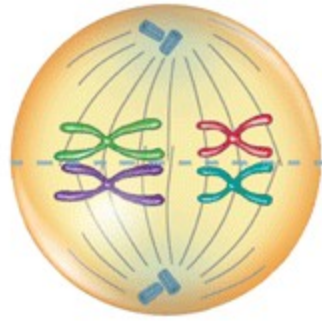
- Na opačných pólech buňky se tvoří jádra
- výsledkem jsou tedy čtyři buňky, každá s haploidním počtem chromozomů



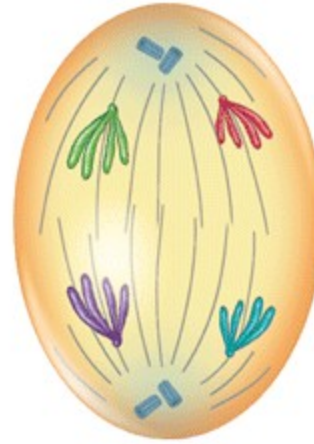
**1** Prophase I



**2** Metaphase I



**3** Anaphase I



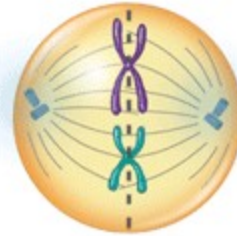
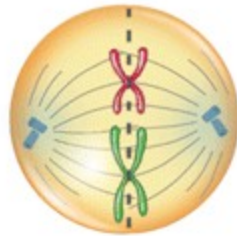
**4** Telophase I



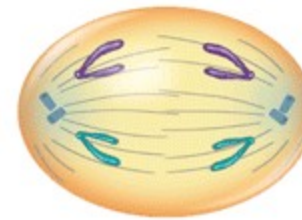
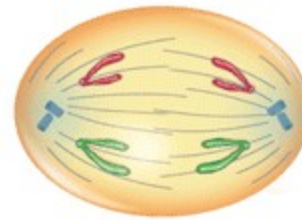
**5** Prophase II



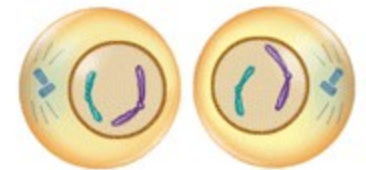
**6** Metaphase II



**7** Anaphase II



**8** Telophase II



# MITÓZA A MEIÓZA - SROVNÁNÍ

