

BUNĚČNÝ CYKLUS A DĚLENÍ BUNĚK

BUNĚČNÝ CYKLUS

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

Lze rozdělit na:

M FÁZI – mitotická fáze -dělení (karyokineze a cytokineze)

INTERFÁZE - přestávka mezi děleními

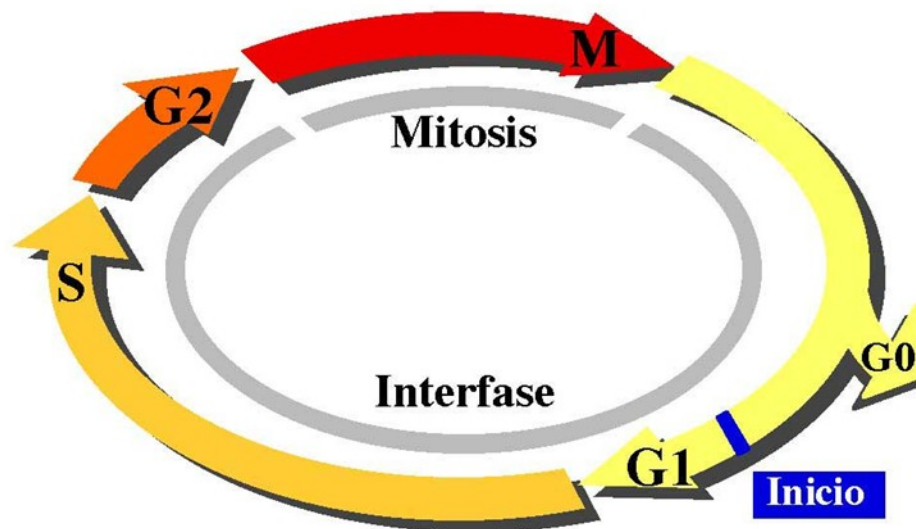
- 90% celého buněčného cyklu

Interfázi se dělí na:

G1 fázi

S fázi

G2 fázi

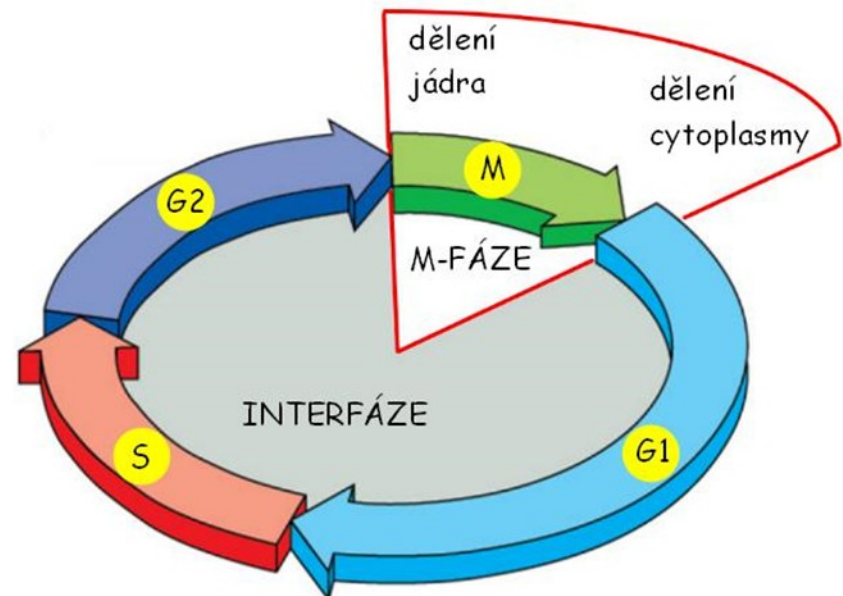


BUNĚČNÝ CYKLUS

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

Termín **cytokineze** označuje mechanismy dělení celé buňky. Procesy, které souvisejí s dělením jádra jsou označovány jako **karyokineze**.

Karyokineze předchází cytokinezi.

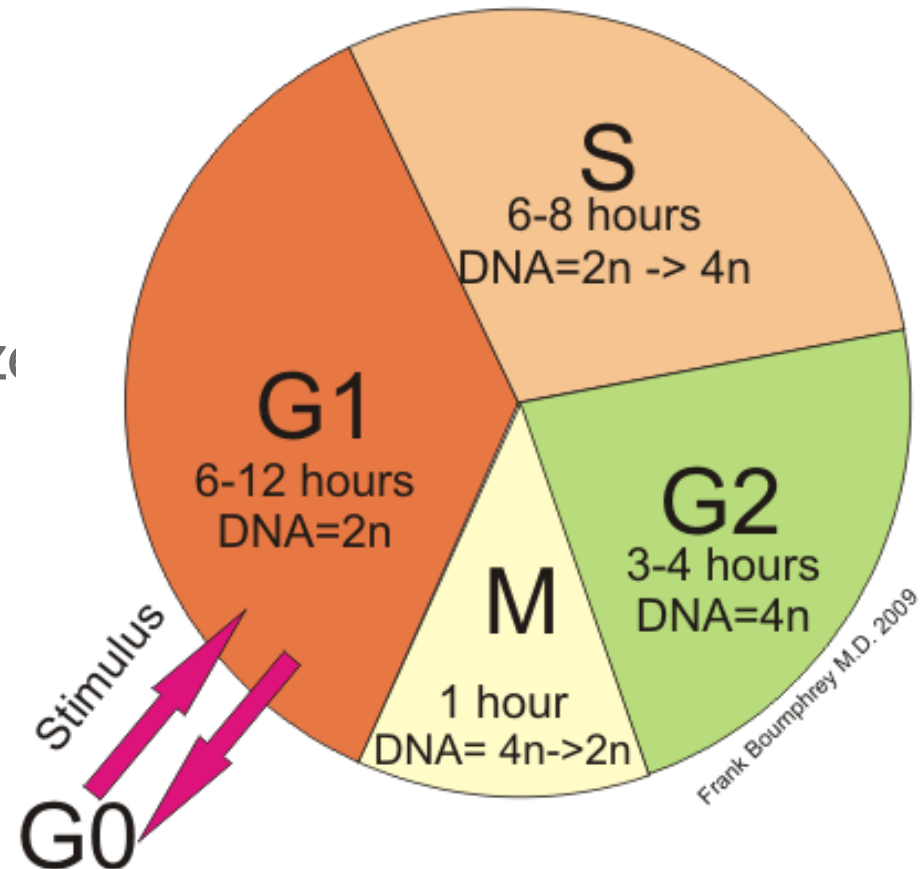


INTERFÁZE

- ◉ G1 (postmitotická fáze) („first gap“) - metabolická aktivita (transkripce, translace)
- ◉ S - fáze - probíhá zdvojení (replikace) DNA
- ◉ G2 (premitotická fáze) („second gap“) - metabolická aktivita
- ◉ Obecně v interfázi probíhá:
 - Tvorba buněčné stěny
 - Růst buňky na původní velikost
 - Tvorba cytoplazmy, dělí se mitochondrie a plastidy, vznikají membrány atd.

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

⊙ G₁-fáze

- růst buňky
- kontrolní bod
- možnost vstupu do G₀-fáze

⊙ G₀-fáze

- buňka je diferencovaná
a dále se nedělí

⊙ S-fáze

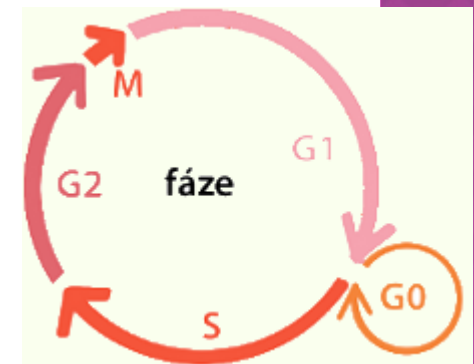
- replikace DNA

⊙ G₂-fáze

- kontrolní bod
- růst buňky
- kondenzace chromozomů

GO FÁZE CYKLU

- ◉ 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



BUNĚČNÝ CYKLUS

M fáze, karyokineze:

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

BUNĚČNÝ CYKLUS

Amitóza

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

BUNĚČNÝ CYKLUS

Mitóza

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

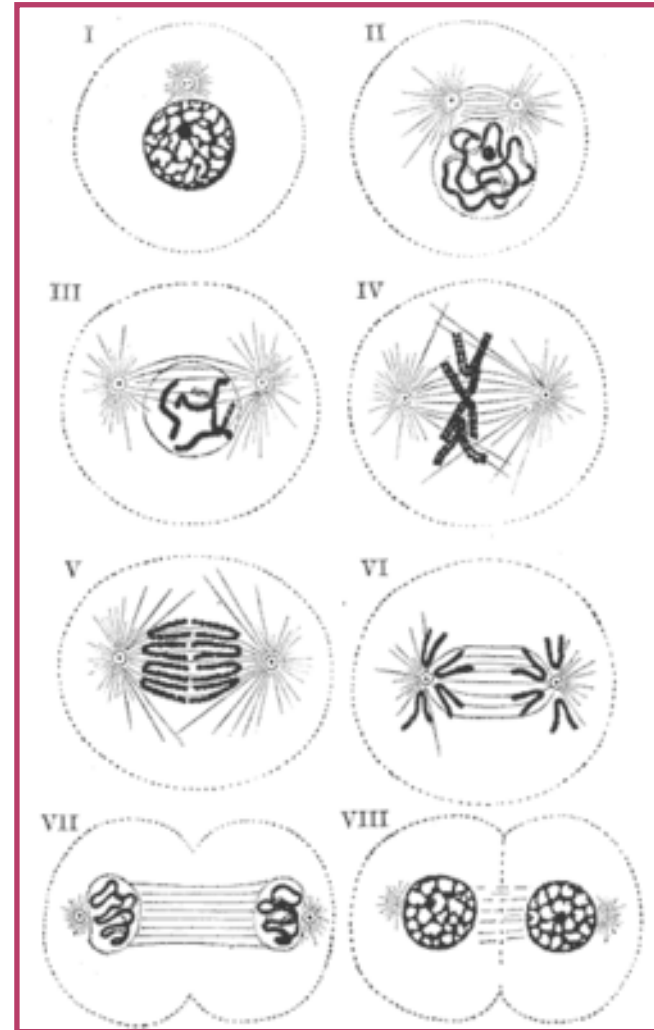
Tento typ buněčného dělení je typický pro tělní (somatické) buňky.

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

FÁZE MITÓZYZ

Karyokineze

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



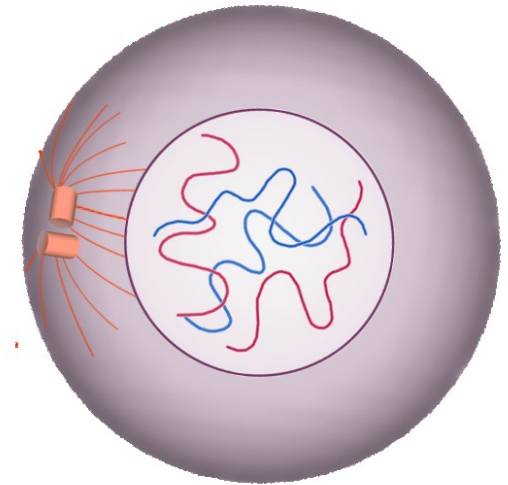
MITÓZA

- ◉ 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 villy 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

INTERFÁZE

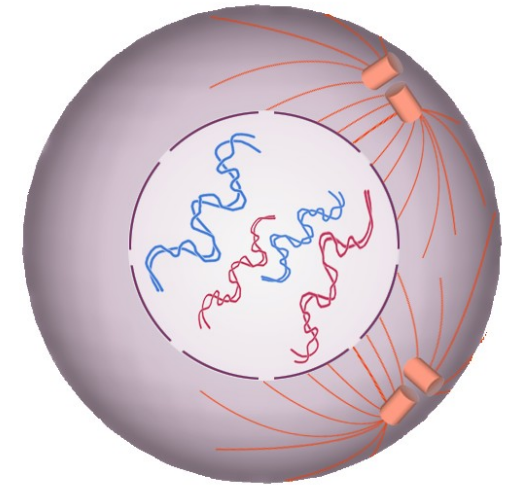
POZDNÍ INTERFÁZE, PŘED PROFÁZÍ

- ◉ Jádro je dobře formované, obaleno membránami
- ◉ jádro obsahuje jedno či více jadérek (nucleoli)
- ◉ mimo jádro se nachází dva centrosomy, vzniklé replikací původně jednoho centrosomu
- ◉ mikrotubuly rostou z těchto centrosomů všemi směry a vytvářejí tzv. aster („hvězda“)
- ◉ chromosomy jsou již dlouho, od S fáze, zreplikovány, ale nejsou ještě pozorovatelné



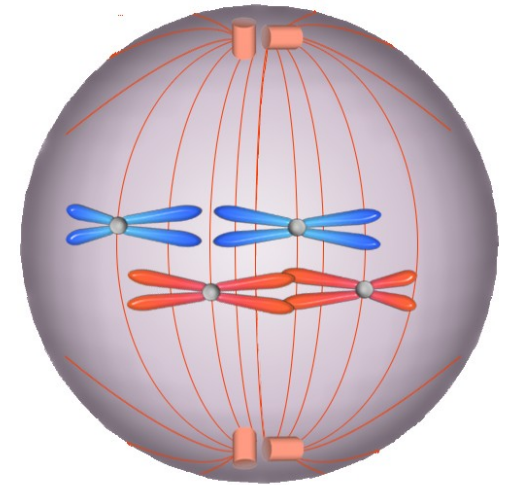
PROFÁZE

- ◉ 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.
- ◉ Pokud je v buněčné plazmě obsažen centrozom, rozdělí se a takto rozdělené centrozomy se začnou vzdalovat a vytvářet dělicí vřeténko.



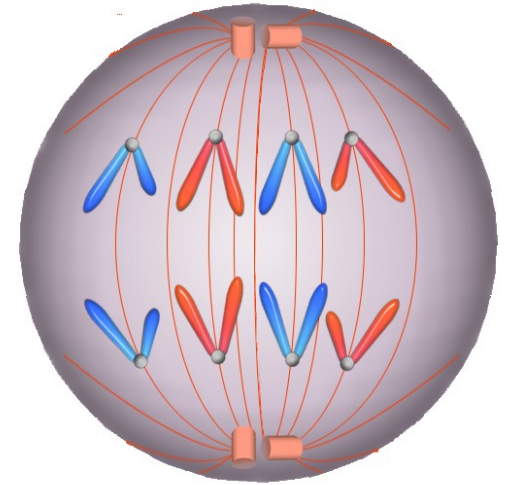
METAFÁZE

- ◉ Chromozómy se seskupují v ekvatoriál 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.



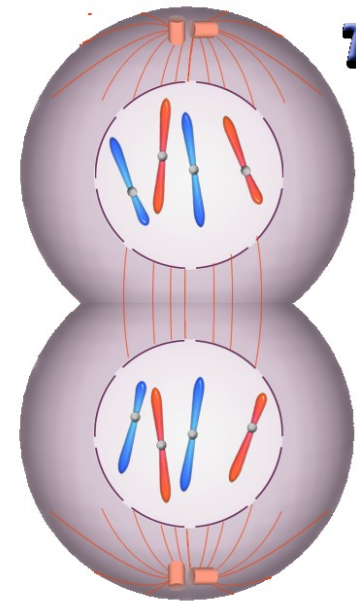
ANAFÁZE

- ⊙ 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.

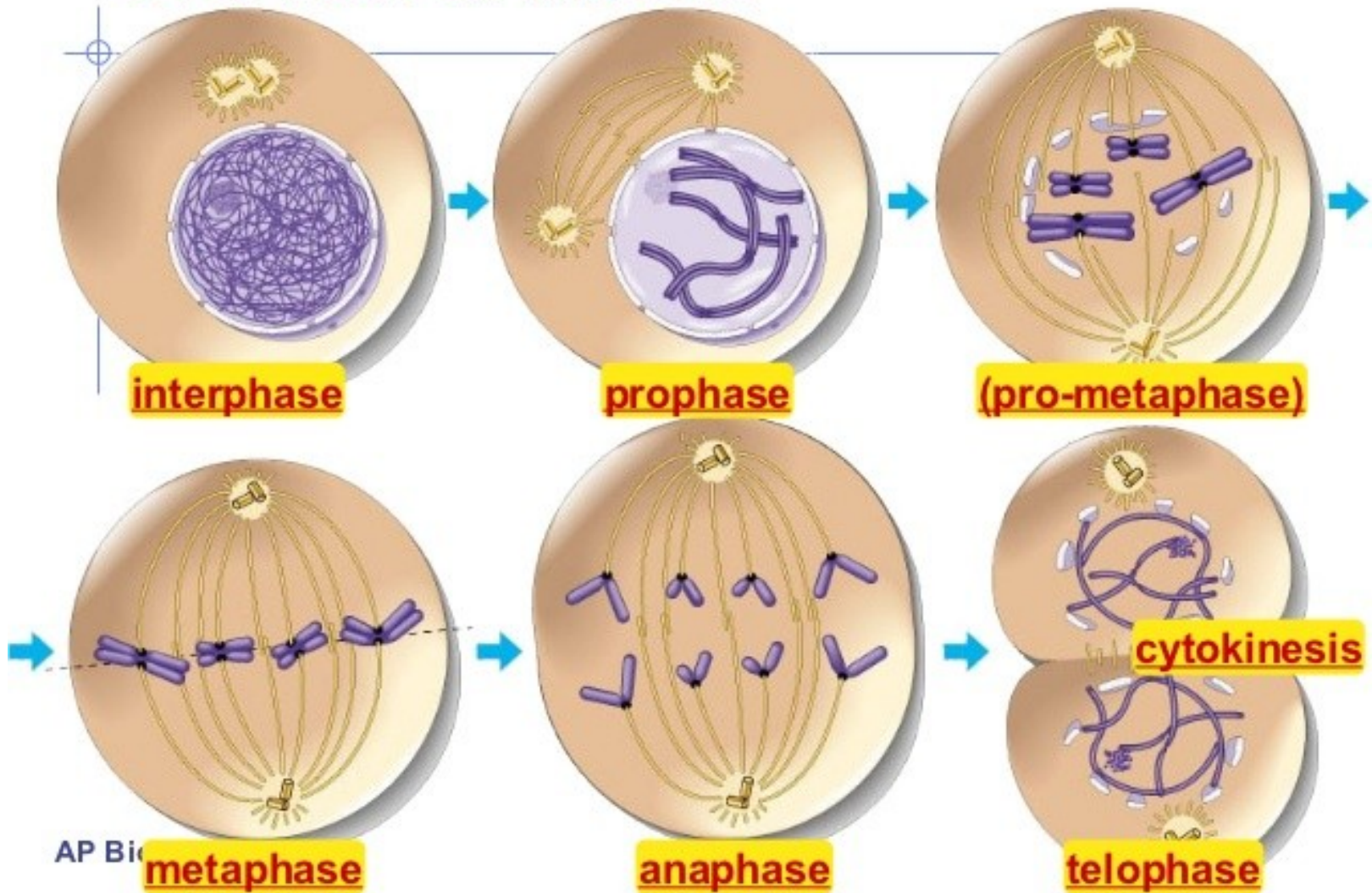


© Tomáš Urban 2014

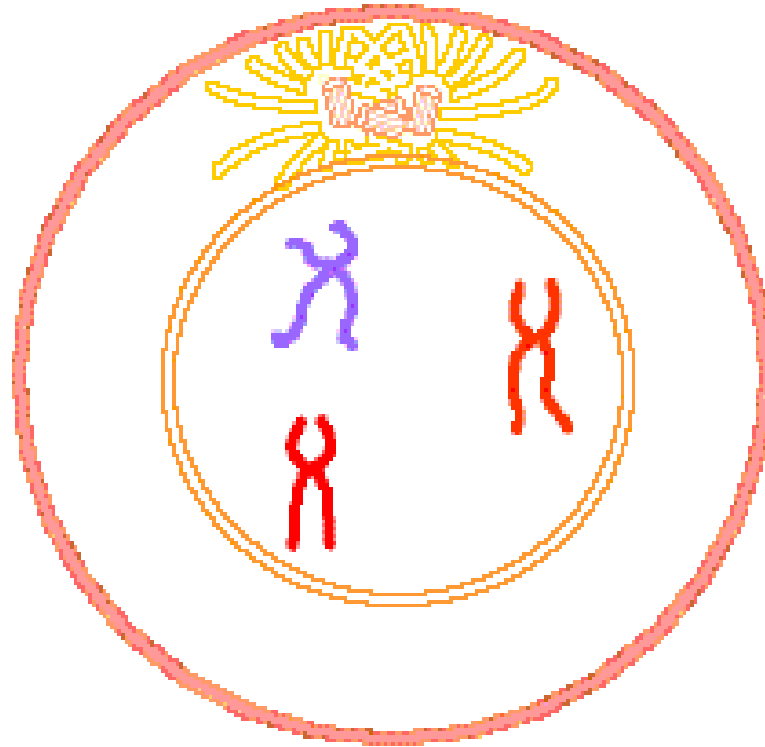
CYTOKINESE

- 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 (nestejné 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.

Overview of mitosis



MITÓZA

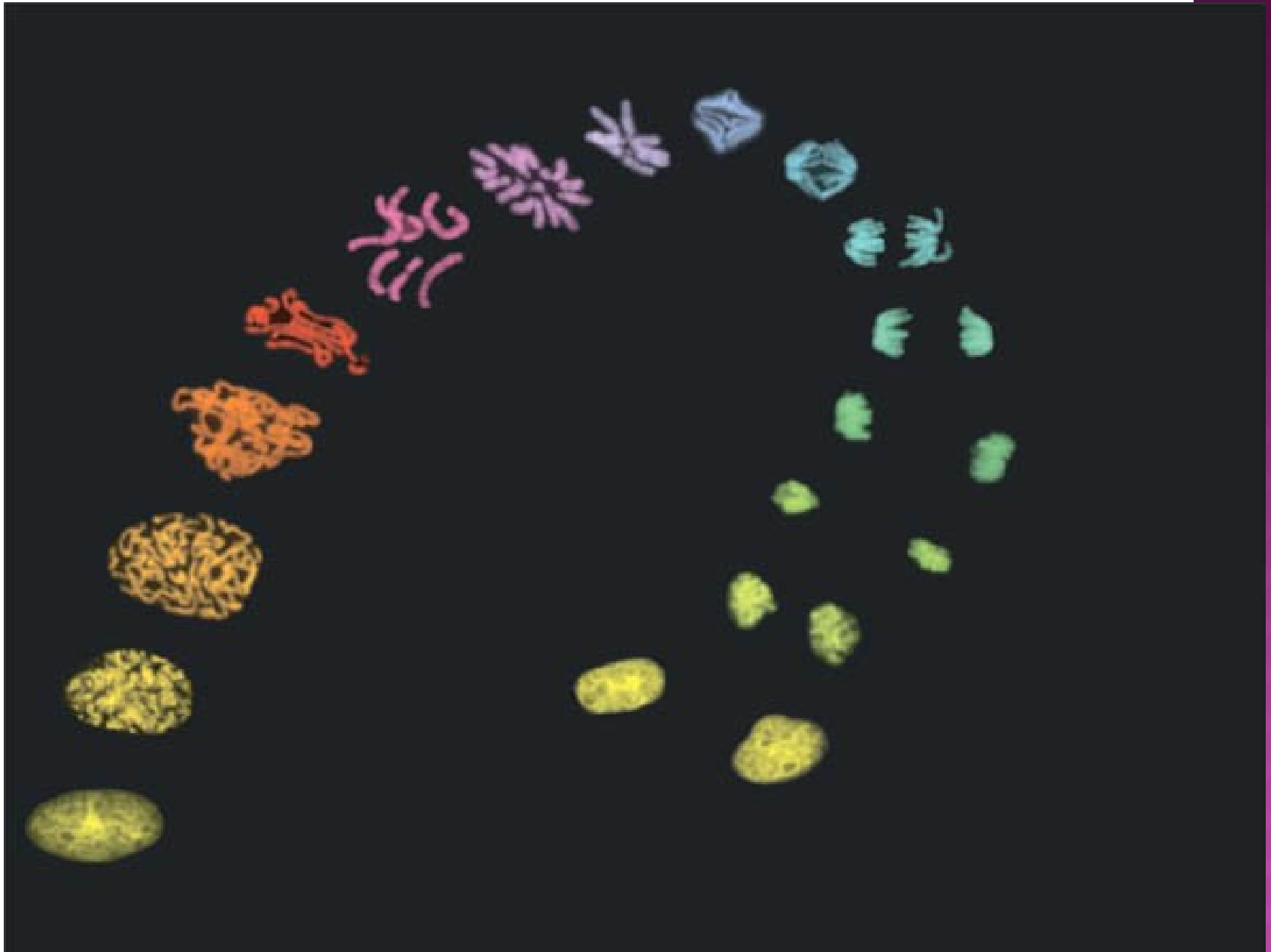


Tato animace se týká živočišné buňky
Centrozómy většiny rostlinných buněk postrádají centrioly

MITÓZA - ZAJÍMAVOSTI

- ⊙ V každém z nás proběhne za život 10^{16} mitóz!
- ⊙ Pokud počítáme, že naše těla se skládají z cca 3×10^{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 DĚLÍCI SE BUŇCE



MEIÓZA

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

Označení „heterotypické dělení“ vychází ze skutečnosti, že princip této etapy meiózy je odlišný od mitózy.

Profáze I

Leptotene: Chromozómy se začínají spiralizovat.

Zygotene: Dvojice homologních chromozómů se začínají propojovat a vytvářejí bivalenty.

Pachytene: Nesesterské chromatidy homologních chromozómů se překřížují. Vznikají chiazmata. Dochází ke crossing-overům.

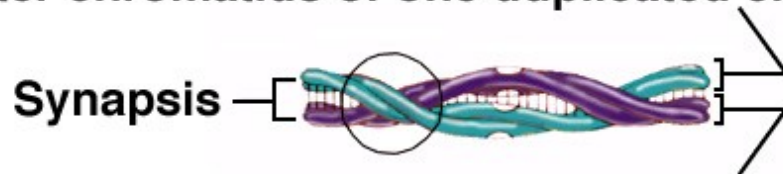
Diplotene: Chromozómy se zkracují. Dochází k částečnému rozpojení chromozómů.

Diakineze: Pokračuje kondenzace již rekombinovaných chromozómů.

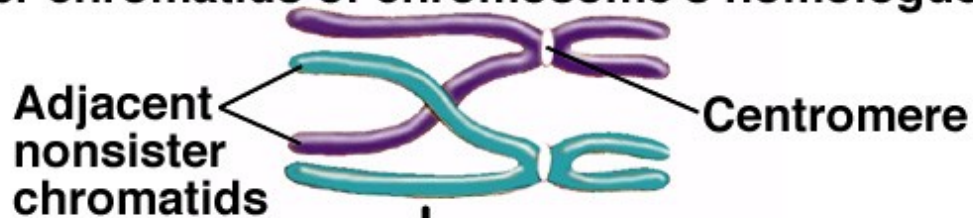
CROSSING-OVER

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

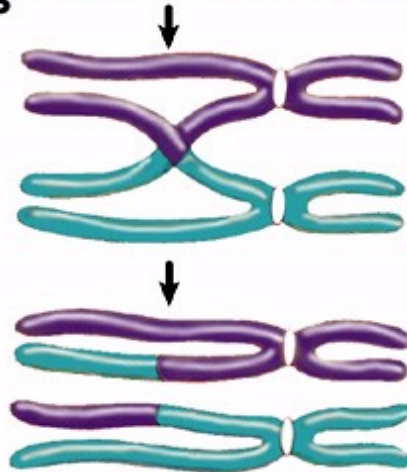
Sister chromatids of one duplicated chromosome



Sister chromatids of chromosome's homologue



Crossing Over



CROSSING-OVER V MIKROSKOPICKÉM PREPARÁTU



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 centrosomu 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.

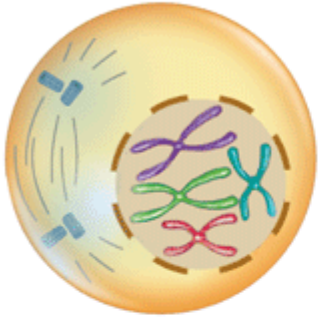
TELOFÁZE A CYTOKINESE

- 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

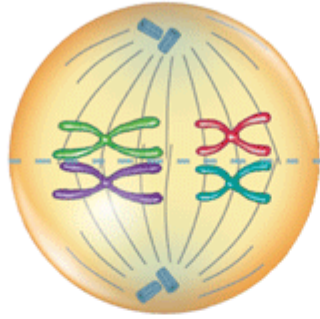
MEIÓZA I. - SOUHRN

- ◉ 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“

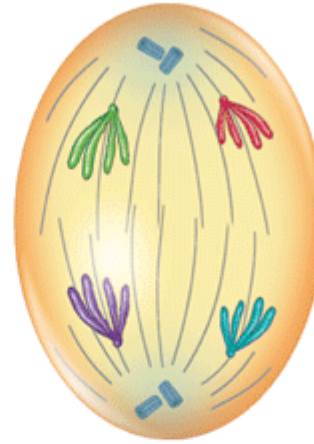
1 Prophase I



2 Metaphase I



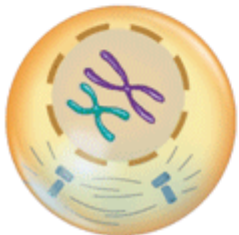
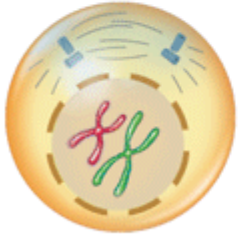
3 Anaphase I



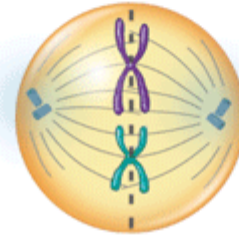
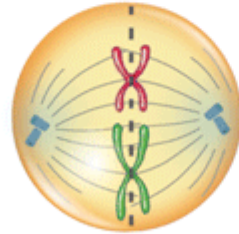
4 Telophase I



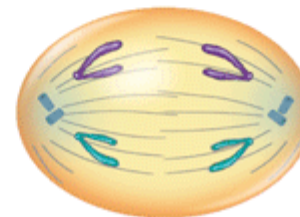
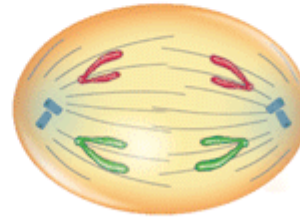
5 Prophase II



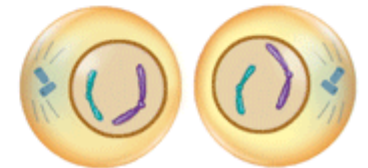
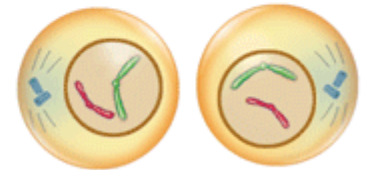
6 Metaphase II



7 Anaphase II



8 Telophase II



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

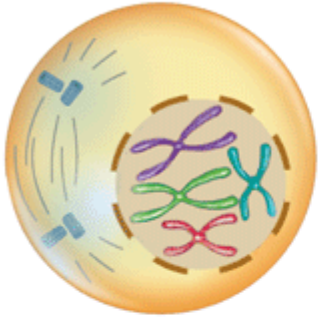
- Centromery sesterských chromatid se oddělují a sesterské chromatidy - nyní samostatné chromosomy - putují k opačným pólům buňky

MEIÓZA II.

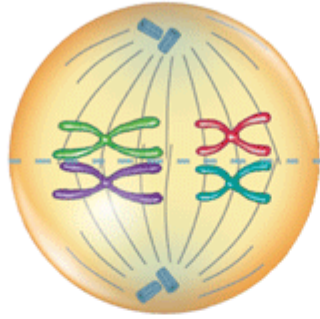
TELOFÁZE A CYTOKINESE

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

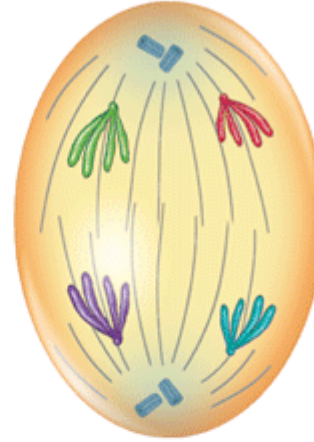
1 Prophase I



2 Metaphase I



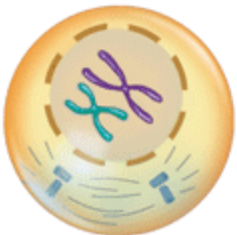
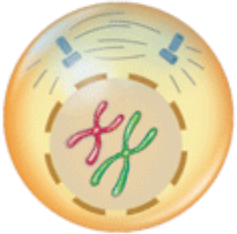
3 Anaphase I



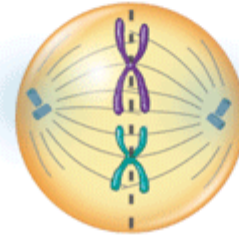
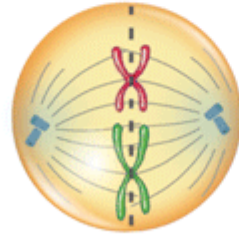
4 Telophase I



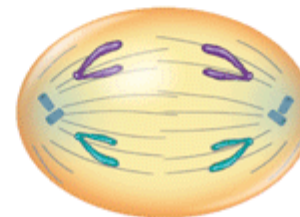
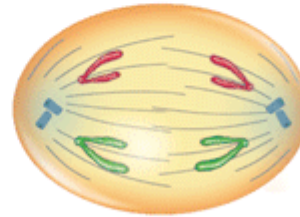
5 Prophase II



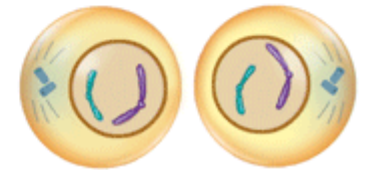
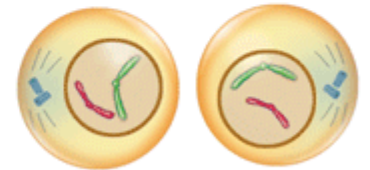
6 Metaphase II



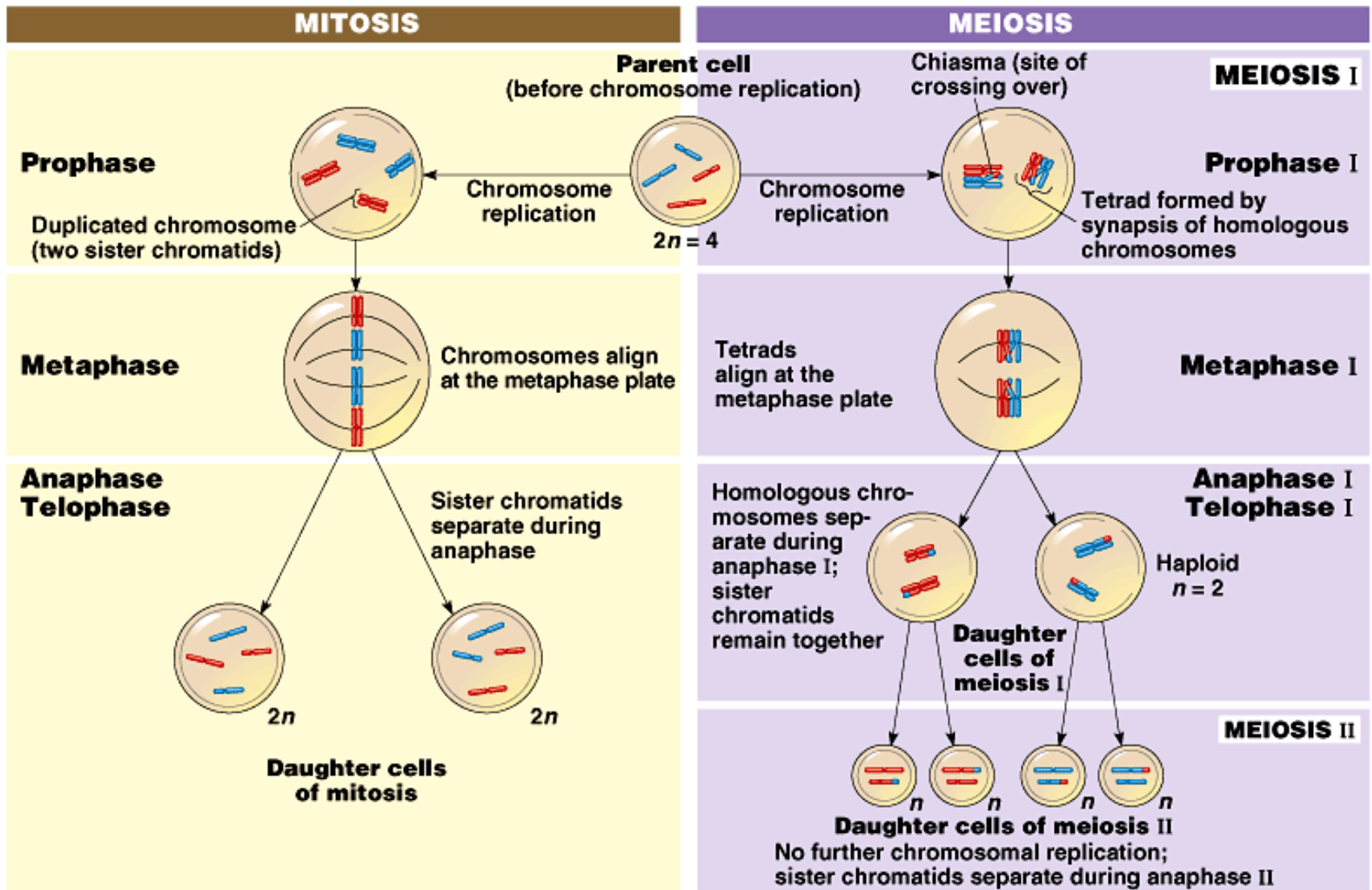
7 Anaphase II



8 Telophase II



MITÓZA A MEIÓZA - SROVNÁNÍ



MITÓZA A MEIÓZA

SROVNÁNÍ

- (1) 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.

MITÓZA A MEIÓZA

SROVNÁNÍ

- ve světelném mikroskopu jsou rovněž patrné struktury ve tvaru písmene X zvané chiasmata



- chiasmata představují překřížení dvou nesesterských chromatid homologních chromozomů

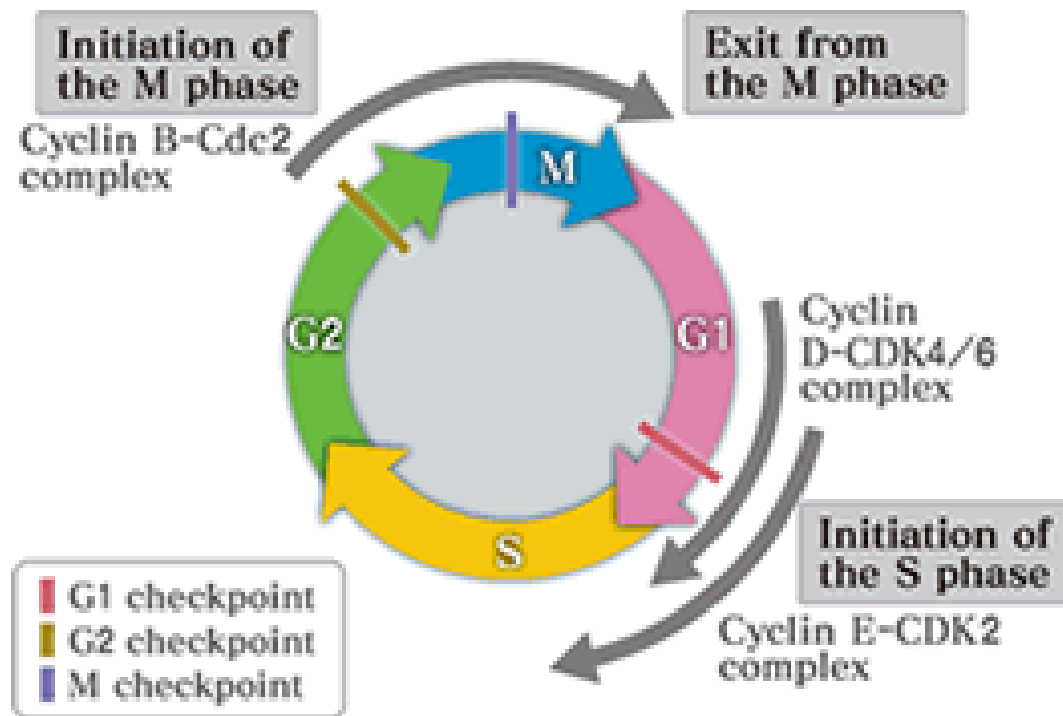
MITÓZA A MEIÓZA

SROVNÁNÍ

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

BUNĚČNÝ CYKLUS

Regulace buněčného cyklu



+ ZOOM

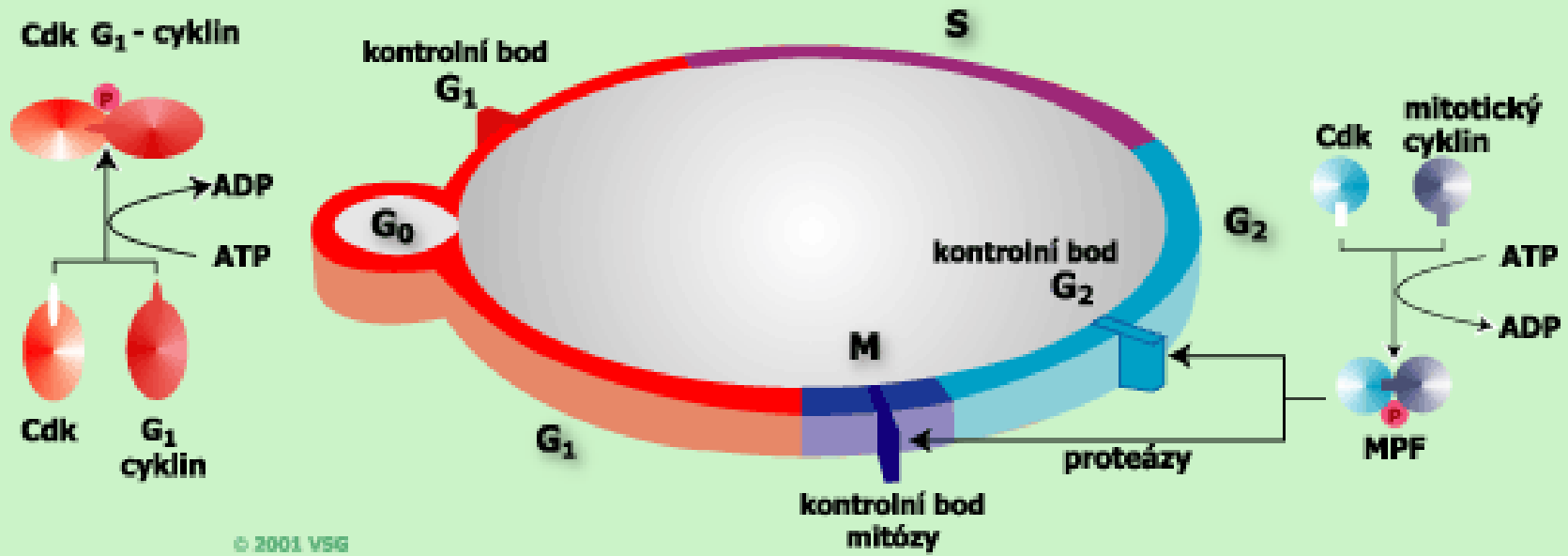
REGULACE

- ◉ G_1 / S - blokáda buněčného cyklu, jsou-li buněčný růst nebo okolní podmínky nepříznivé pro další dělení;
- ◉ G_2 / M - zastavení buněčného cyklu, není-li dokončena replikace DNA event. je-li DNA poškozena;
- ◉ M / G_1 - na přechodu metafáze/anafáze, zastavení, nejsou-li chromozomy řádně připevněny k mitotickému vřeténku.
- ◉ Kontrolní systém buněčného cyklu je založen na oscilacích aktivity **cyklindependentních kináz - Cdk**. Jedná se o proteinkinázy, které tvoří komplexy s cykliny. Katalyzují fosforylaci bílkovinných substrátů, čímž dochází ke změnám v enzymatické aktivitě substrátu a v jeho interakci s jinými proteiny.

REGULACE

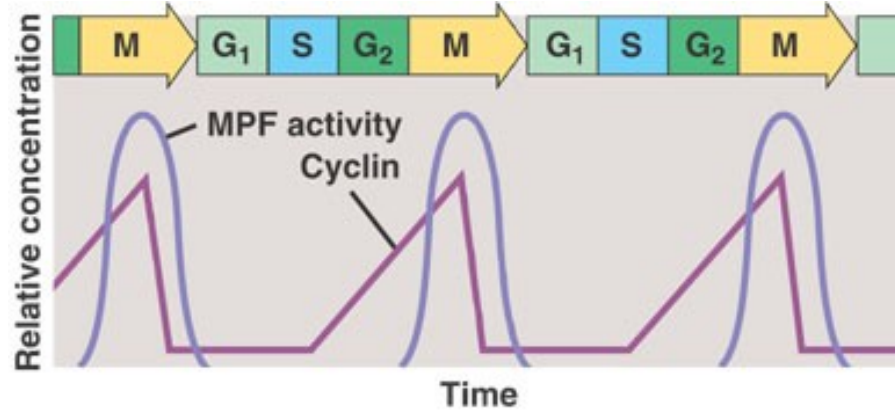
- ◉ Regulace buněčného cyklu je klíčová a její poruchy mohou vést až k nádorovému bujení. Uskutečňuje se na dvou základních úrovních:
- ◉ **aktivace:** $G_0 \rightarrow G_1$. Začíná expresí genů primární odpovědi a poté následuje exprese kaskády příslušných sekundárních genů.
- ◉ **progrese:** $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$.
- ◉ Kontrolní systém monitoruje kompletnost kroků v buněčném cyklu. V případě zjištění neúplnosti dochází k vyslání inhibičních signálů blokujících buněčný cyklus v tzv. kontrolních bodech.

Tři hlavní kontrolní body regulace buněčného cyklu

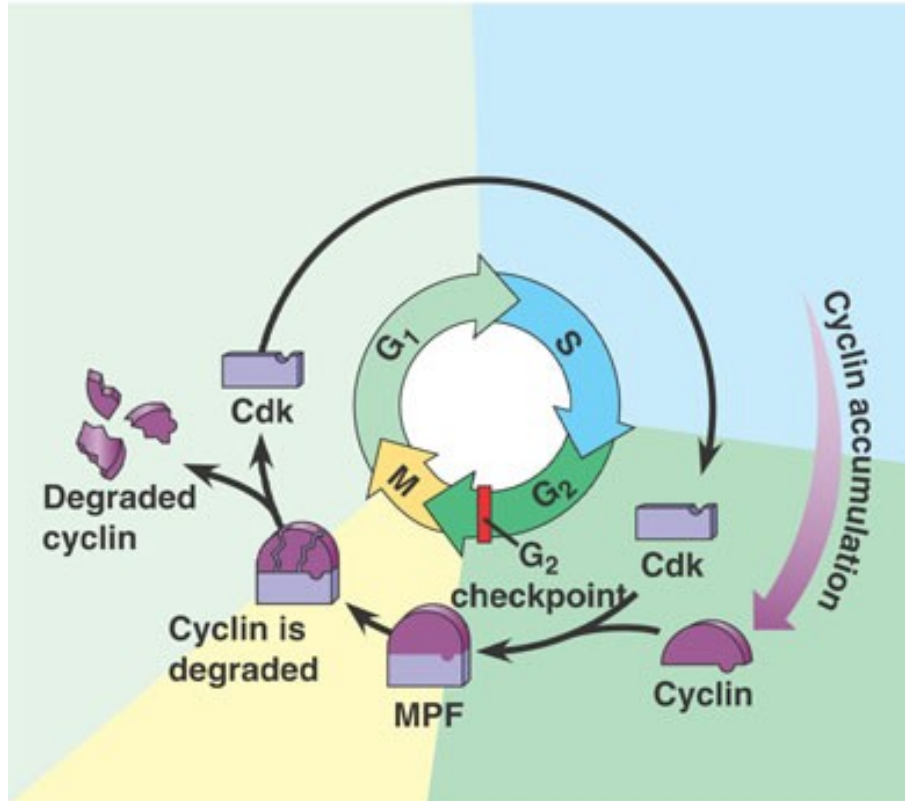


CYKLINY A CYKLIN-DEPENDENTNÍ KINÁZY

- ◉ Kinázy = enzymy, které aktivují či inaktivují jiné enzymy připojením fosfátové skupiny. Kinázy jsou v rostoucí buňce ve stále stejné koncentraci, ale po většinu času jsou neaktivní
- ◉ cykliny = proteiny, jejichž koncentrace v buňce se cyklicky mění
- ◉ aby se kináza stala aktivní, musí se spojit s cyklinem



(a) Fluctuation of MPF activity and cyclin concentration during the cell cycle



(b) Molecular mechanisms that help regulate the cell cycle

REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

- ◉ Některé buňky, např. buňky kůže se dělí v průběhu celého života
- ◉ pokud buňka nedostane signál „vpřed“ v G1 fázi, dostane se do fáze G_0 V této fázi je většina buněk našeho těla
- ◉ jiné, jako např. buňky jater, jsou připraveny se dělit, ale dělí se pouze v případě zranění
- ◉ některé buňky dospělého člověka zřejmě ztratily schopnost se dělit (dříve se uváděly neurony a buňky svalů)
- ◉ mechanismus regulace buněčného cyklu je klíčový pro pochopení vzniku rakoviny

PLOIDIE A ČÍSLO N

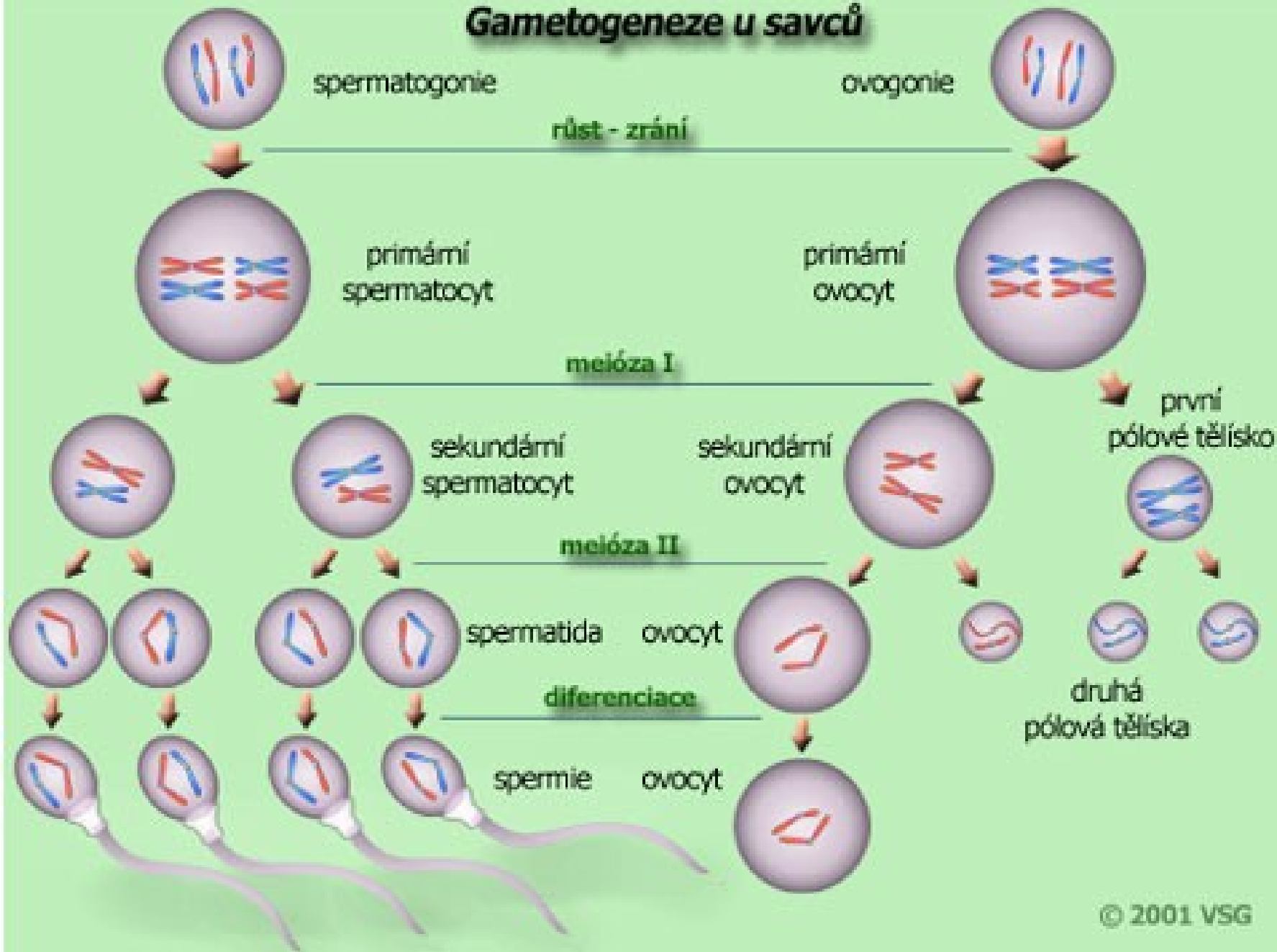
- ploidie = počet kopií každého *chromozomu* přítomného v buněčném jádru
- číslo N = počet každé dvou šroubovicové *molekuly DNA* v jádru

Každý chromozom obsahuje v odlišných fázích buněčného cyklu jednu nebo dvě molekuly DNA.

PLOIDIE A ČÍSLO N

- somatické buňky mají dvě kopie každého typu chromozomu a jsou tedy zvány diploidní
- gamety mají jen jednu kopii každého typu chromozomu a jsou zvány haploidní
- gamety tedy mají v každém chromozomu jednu molekulu DNA a jsou tedy 1N
- v některých fázích buněčného cyklu (G1) mají somatické buňky v každém chromozomu jednu molekulu DNA jsou tedy 2N
- ve fázi G2 a v raných fázích mitosy a meiosy však každý chromosom diploidní buňky obsahuje dvě molekuly DNA a buňka je tedy 4N

Gametogeneze u savců



GAMETOGENEZE

- ◉ Gametogeneze je tvorba pohlavních buněk - gamet
- ◉ Pohlavní buňky vznikají redukčním dělením - meiózou
- ◉ Gamety mají v důsledku redukčního dělení haploidní sadu chromozómů
- ◉ Vytvoří se z buněk zárodečného epitelu pohlavních žláz, které jsou jako ostatní somatické buňky diploidní
- ◉ Vývoj samčích a samičích pohlavních buněk je velmi rozdílný.

GAMETOGENEZE

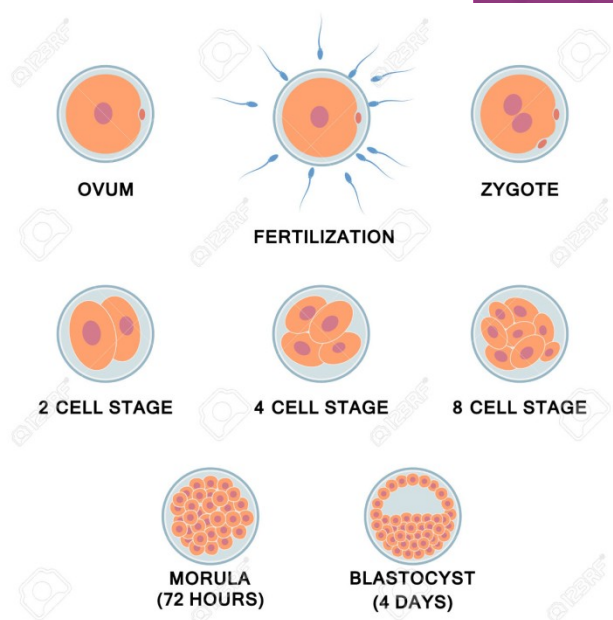
- Savci pohlavní buňky (gamety):
 - samčí (spermie)
 - samičí (vajíčka)
- U savců existuje rozdíl mezi spermatogenezí a ovogenezí
- Při spermatogenezi vznikají z 1 spermatogonie 4 haploidní spermie
- Při ovogenezi se tvoří jen 1 zralé vajíčko a 3 pólocyty neschopné plození

GAMETOGENEZE

- ◉ Segregace chromozomů do gamet je náhodný proces, při němž se nezávisle rozchází homologní pár chromozomů
- ◉ Důsledkem je, že v každé gametě jsou některé chromozomy původní otcovské sady a jiné z mateřské. To znamená, že každá gameta je z hlediska kombinace otcovských a mateřských chromozomů a tedy alel vybavena jinak
- ◉ Alely a jimi kódované znaky se sice dědí, ale nedědí se jejich kombinace
- ◉ Pravděpodobnost, že se do téže gamety dostanou ze všech homologních párů pouze chromozomy jednoho rodiče exponenciálně klesá s počtem chromozomů. Všeobecně obsahuje vždy $1 : 2^{n-1}$ gamet jednu z rodičovských kombinací chromozomů. U člověka s $n = 23$ činí tato pravděpodobnost pro jednu gametu 1:4 194 304.

ZYGOTA

- Základem pohlavního rozmnožování je splynutí dvou gamet, čímž vzniká zygota - diploidní buňka
- tato zygota se mitózou rozdělí na dvě, 4,8,16... až dojde k narození dítěte. Proces pak bude stále pokračovat
- v každé tělní buňce dítěte je tedy přesná kopie genů, které vytvořily zygotu



ZDROJE GENETICKÉ VARIABILITY

- Meioza - crossing over
 - Rozchod chromozomů při meioze (heterotyp. Dělení)
 - Gamety .. Kombinace do zygoty
 - Kombinace obou partnerů
 - mutace
-
- Nikdy nemůže vzniknout totožný člověk
 - Dědičnost ano, ale každý člověk je naprosto jedinečný

- Klíčová slova:
- Fáze buněčného cyklu; pučení; rýhování; přehradečné dělení; karyokineze; cytokineze; homologické chromozomy, mitóza; meióza, poidie buněk