

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

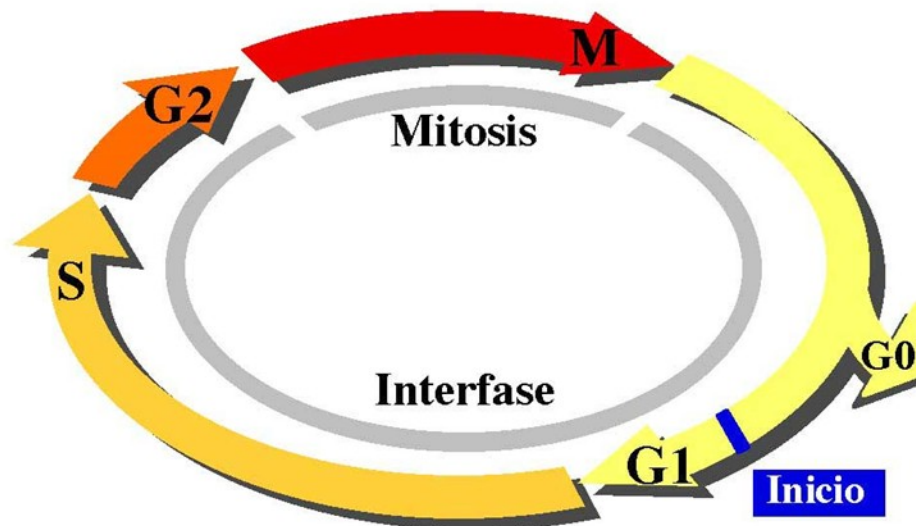
INTERFÁZE - přestávka mezi děleními - 90% celého buněčného cyklu

Interfázi se dělí na 3 části:

G1 fáze

S fáze

G2 fáze



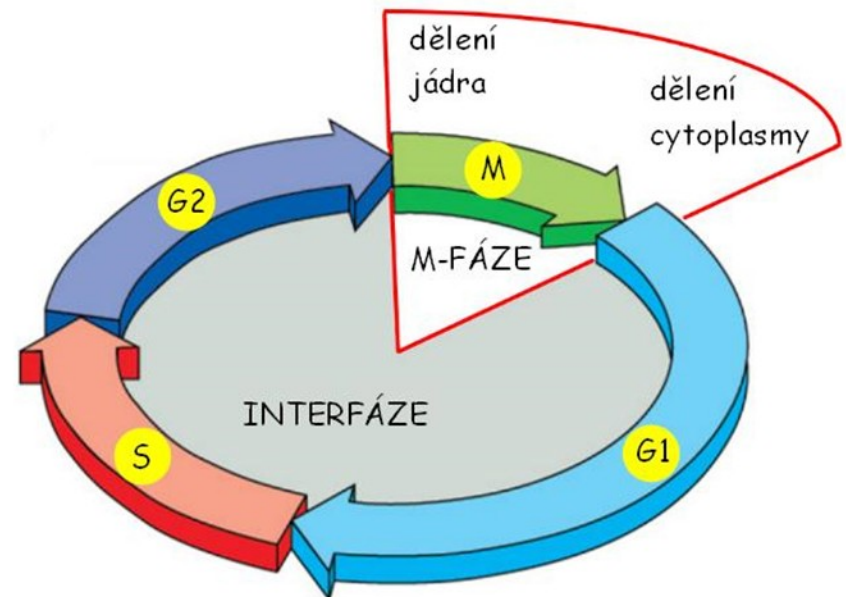
BUNĚČNÝ CYKLUS

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

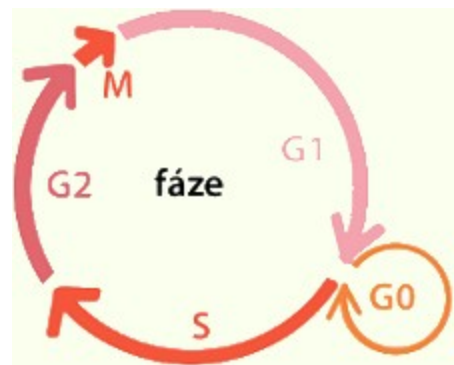
S (syntetická fáze)

- 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)



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

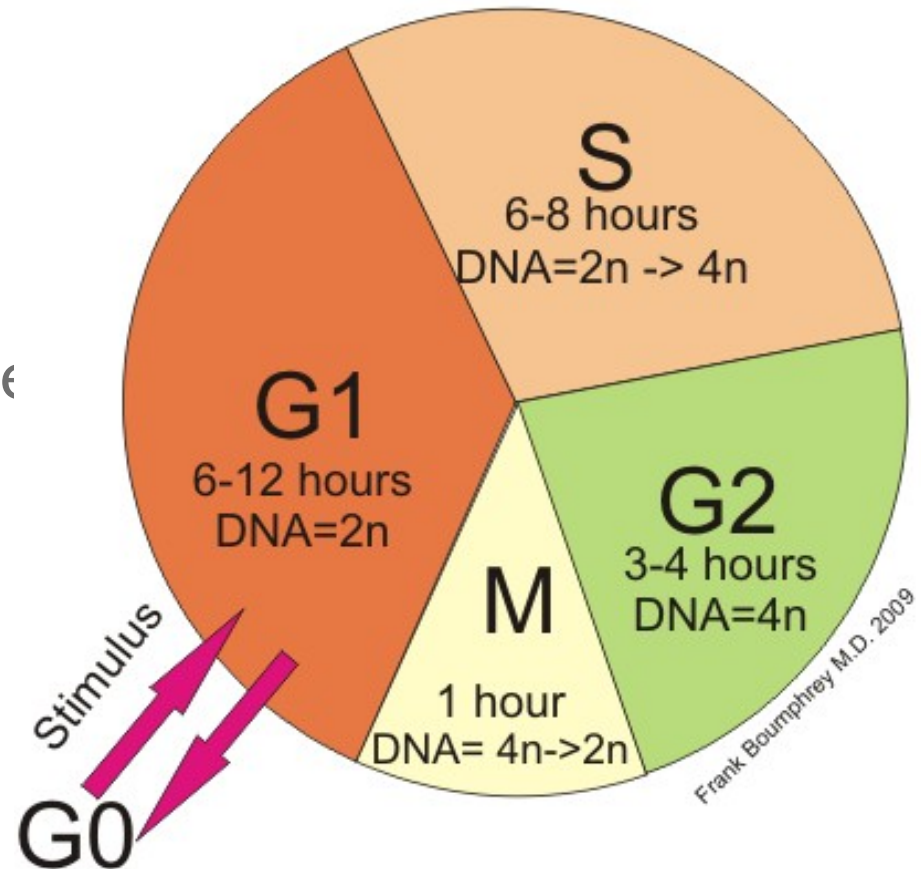
- replikace DNA

G₂-fáze

- kontrolní bod
- růst buňky
- kondenzace chromozomů

Eukaryotic Replication Cycle

(Times are for Cells Growing in Culture)



G₀: Resting Phase

G₁: Growth & Metabolism

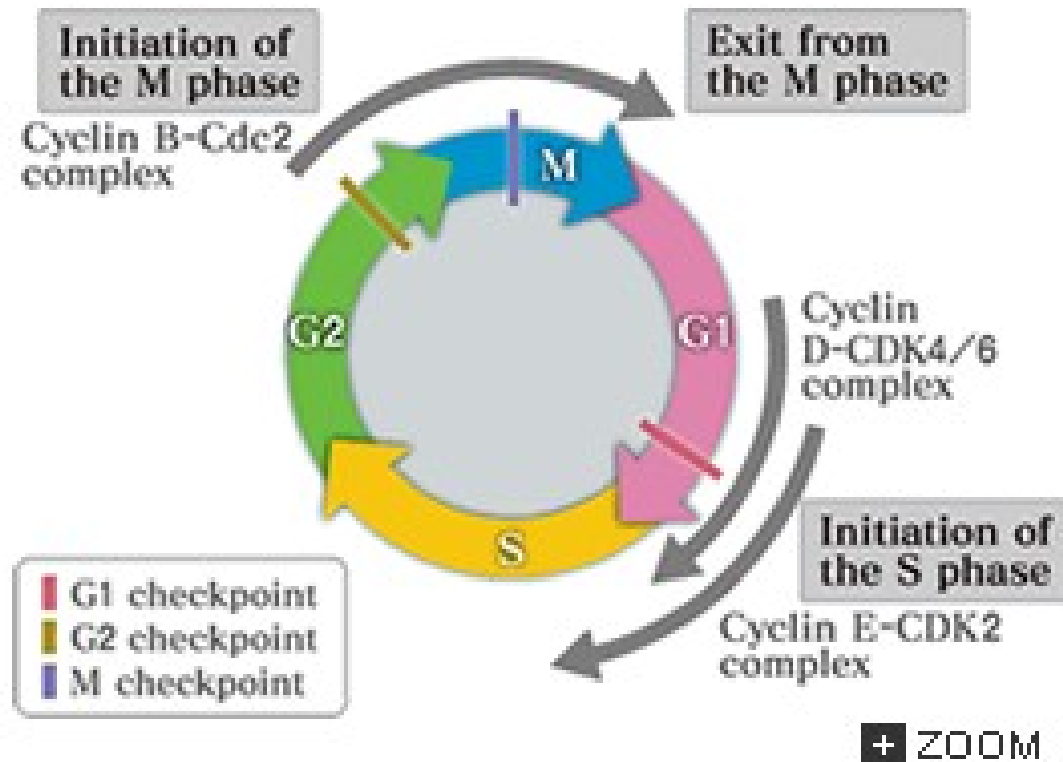
S: DNA Replication

G₂: Growth of Structural Elements

M: Mitosis

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

SYSTÉM KONTROLNÍCH BODŮ:

1. **G1-kontrolní bod**-spouští syntézu DNA (v S-fázi), až buňka dosáhne určité velikosti
2. **G2-kontrolní bod**-spouští mitozu po kontrole zreplikování DNA
3. **M-kontrolní bod**-spouští cytokinezi až buňka dosáhne určité velikosti

VÝSLEDKY KONTROLY BUNĚČNÉHO CYKLU V KONTROLNÍCH BODECH

- proces pokračuje podle plánu
- proces se dokončí a buňka čeká na zlepšení situace (teplota, živiny)
- proces se zastaví a buňka čeká na zlepšení situace
- spustí se programovaná buněčná smrt (apoptóza)

V kontrolních bodech může buňka reagovat také na extracelulární signály: např. na růstové faktory-podpora dělení, -inhibice dělení.

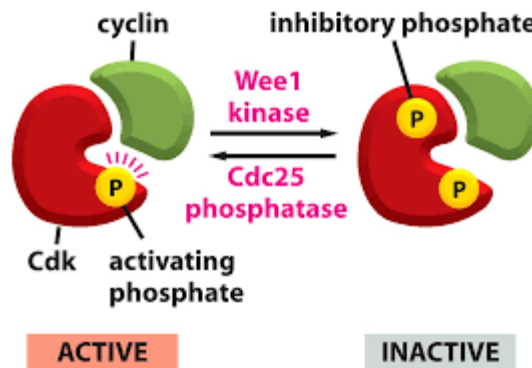
ZPŮSOB REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

Kontrolní systém buněčného cyklu je založen na oscilacích aktivity **cyklindependentních kináz - CdK**.

Složky regulačního systému:

PROTEINKINÁZY - fosforylují (aktivují) proteiny/enzymy = katalyzují přenos fosfátové skupiny z ATP na cílový protein/enzym, kinázy jsou v rostoucí buňce ve stále stejné koncentraci, ale po většinu času jsou neaktivní

PROTEINFOSFATÁZY - defosforylují (odstraňují fosfátovou skupinu)

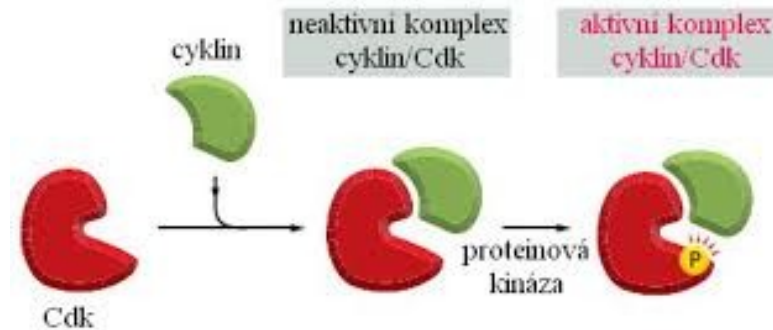


Aktivita těchto specifických proteinkináz (CdK) závisí na vazbě s cykliny.

ZPŮSOB REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

Cyklindependentní kinázy (CdK)

- rodina proteinových kináz
- jejich kinázová aktivita stoupá a klesá v průběhu buněčného cyklu -> cyklické změny ve fosforylaci intracelulárních cílových proteinů - iniciace a regulace událostí spojených s cyklem
- nejvýznamnějším kontrolorem jejich aktivity jsou cykliny
- hladiny cyklinů se mění, hladina Cdk je konstantní
- cyklování hladiny cyklinů v průběhu buněčného cyklu ovlivňuje sestavení a aktivaci komplexu cyklin-Cdk v konkrétních fázích cyklu



CdK připojí cyklin - vzniká komplex CYKLIN+CDK

ZPŮSOB REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

CYKLINY - proteiny bez enzymové aktivity, jejich koncentrace se v buňce cyklicky mění např. během interfáze roste, během mitózy prudce klesá

4 skupiny cyklinů

G1 cykliny – napomáhají řídit aktivitu G1/S cyklinů

G1/S cykliny – aktivují Cdks v pozdní G1, vstup do buněčného cyklu, hladina klesá v S fázi

S cykliny – vážou se na Cdks ihned po vstupu do cyklu, hladina udržovaná až do mitózy

M cykliny – aktivují Cdks regulující vstup do G2/M přechodu, pokles uprostřed mitózy

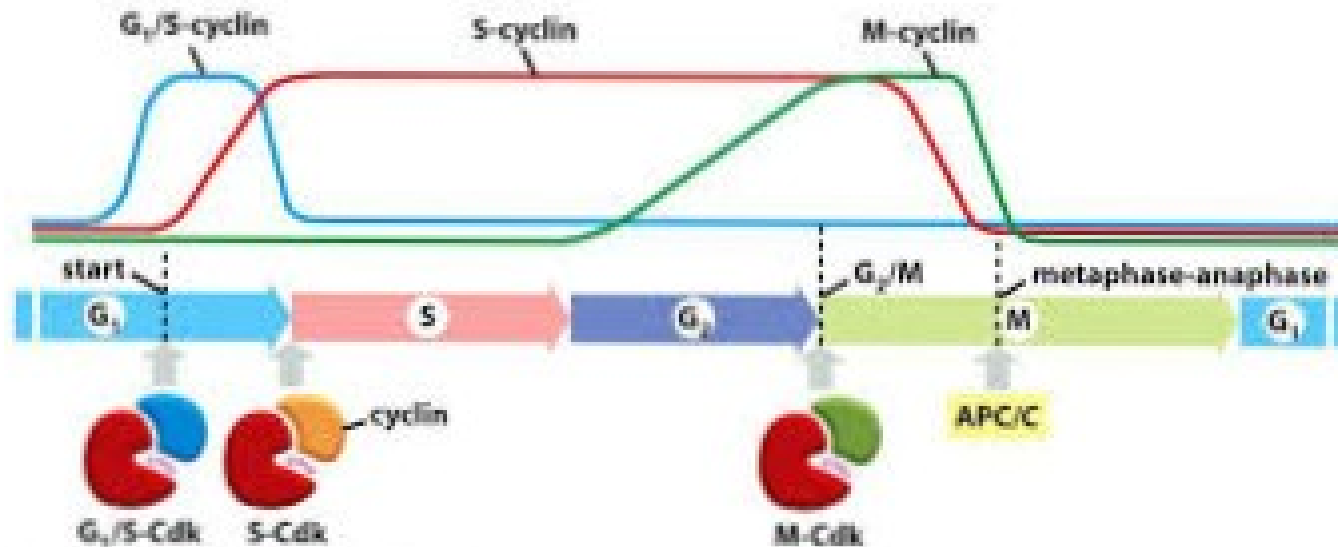


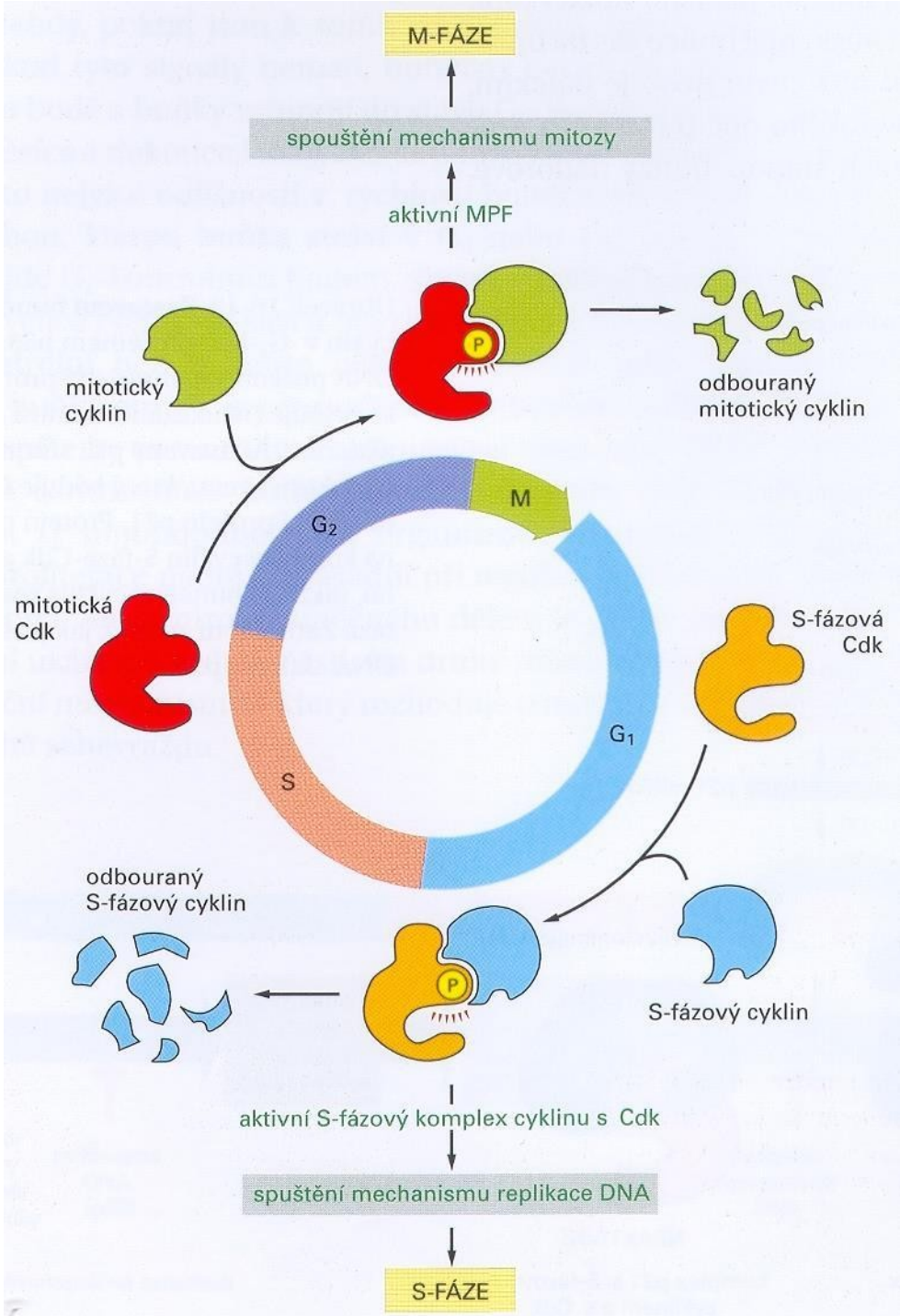
Figure 17-18 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

ZPŮSOB REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

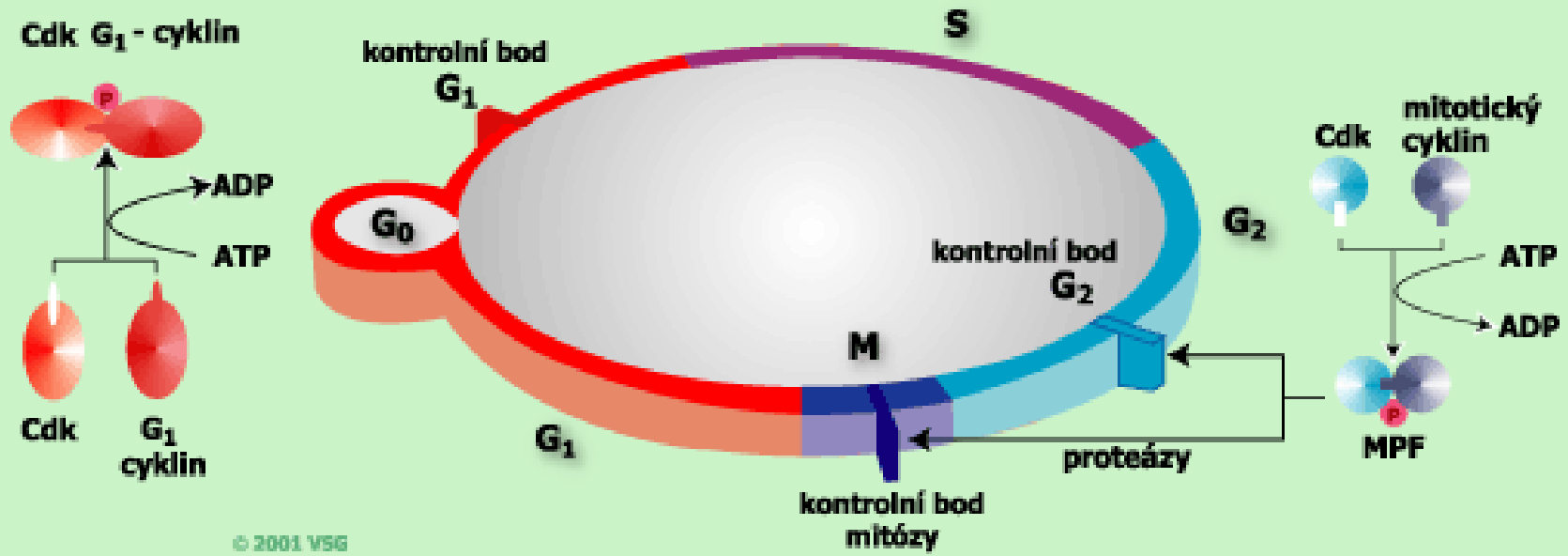
Cyklin+Cdk a proteinfosfatázy aktivují/deaktivují proteiny v buněčného cyklu různé komplexy cyklin+Cdk spouštějí různé kroky buněčného cyklu (přechod jiným kontrolním bodem cyklu).

Regulace CdK

- geny kódující cyklin
- závisí na extracelulárních **růstových faktorech**, které stimulují buňku k proliferaci
- nebo na **inhibičních proteinech** vedoucí k zastavení buněčného cyklu



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

REGULACE BUNĚČNÉHO CYKLU

- V těle dospělého člověka proliferují pouze:
 - Buňky epidermis (obnova během 2 měsíců)
 - Buňky střevní sliznice (obnova za 2 - 3 dny)
 - Buňky kostní dřeně (erytrocyt 120 dní)
 - Pohlavní buňky
 - Kmenové bb při reparaci poškození

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

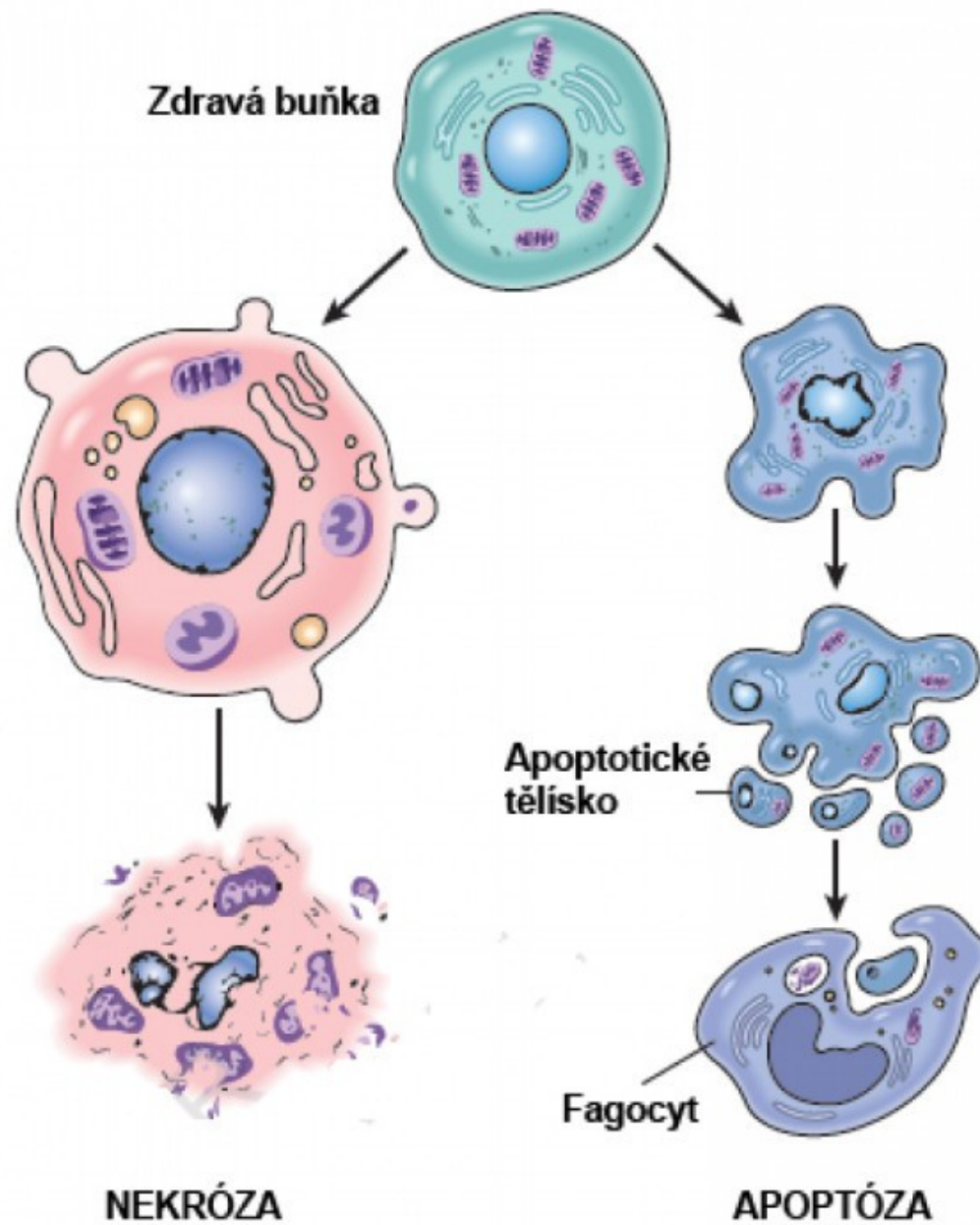
- Z oplodněného vajíčka vznikají všechny buňky organismu, které se mnohdy zásadně liší tvarem i funkcí. Tomuto rozlišení původně "univerzální" oplozené buňky, říkáme diferenciace. Podstatou diferenciace je tlumení aktivity nebo naopak aktivace různých dědičných vloh buňky. Buňky se pak liší tvorbou různých 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.

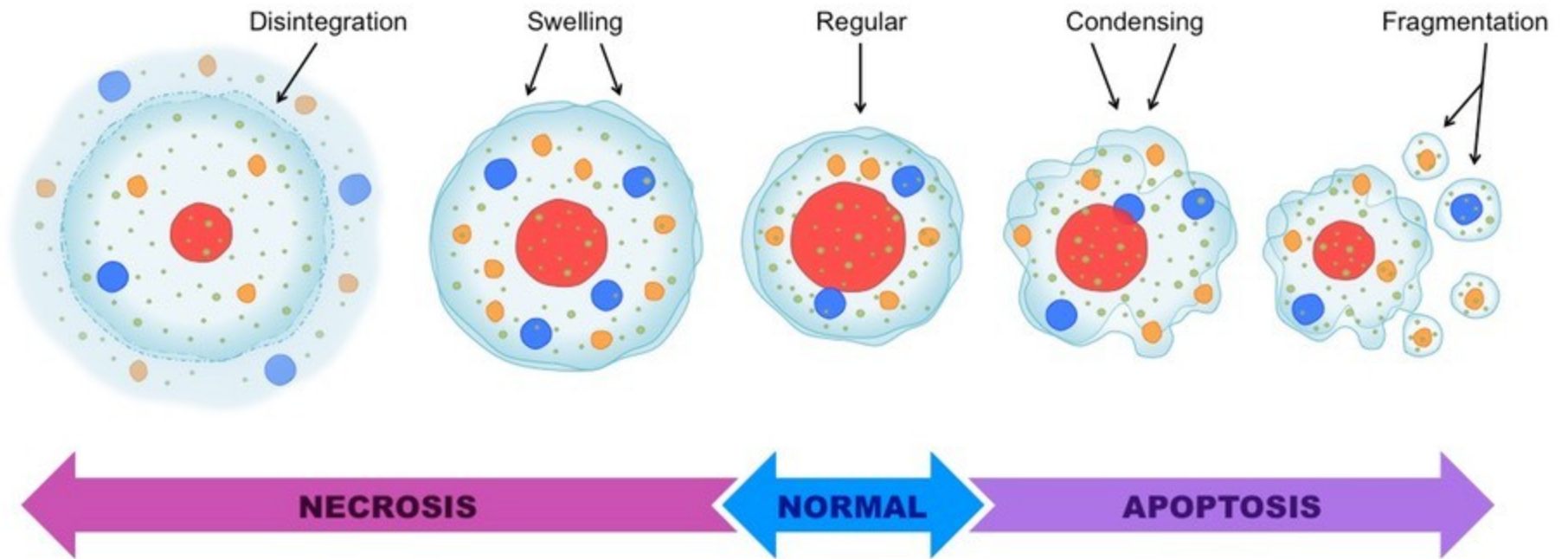
Stárnutí buňky

- 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



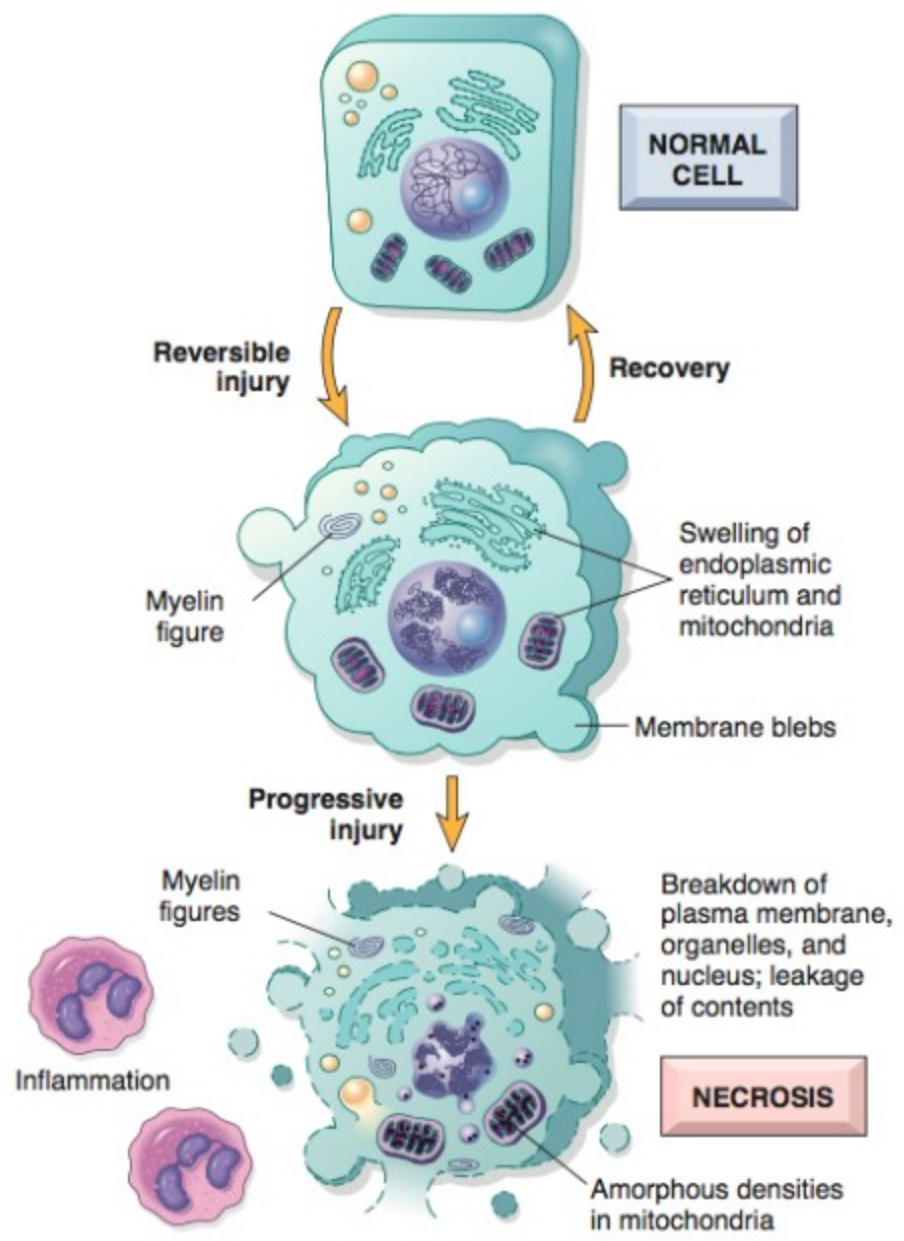


Nekróza

- Indukce nekrózy
- a) rozsáhlé poškození při němž už nemohou být aktivovány mechanismy apoptózy
- b) působení stresových faktorů
 - změny koncentrace iontů, pH...
 - vyčerpání zdrojů energie
 - změny teploty
 - poškození buňky nebo jejích organel

Nekróza

- Příznaky a průběh nekrózy:
- poškození mitochondriální membrán
- pronikání iontů Ca^{2+} do mitochondrií
- zakulacení a prasknutí mitochondrií
- ztráta regulace transportu iontů
- zakulacení buňky (swelling)
- lýze buňky
- invaze makrofágů
- vznik nekrotického ložiska
- zánětlivá reakce



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)

Apoptóza - průběh

- kondenzace cytoplazmy
- zmenšení buňky
- odbourání cytoskeletu
- vznik pyknotického chromatinu
- DNA nahloučená na vnitřní straně jaderné membrány
- odbourání jaderného obalu
- fragmentace DNA
- sraštění povrchu buňky
- rozpad buňky na APOPTOTICKÁ TĚLÍSKA
- fagocytóza svými sousedy nebo makrofágy

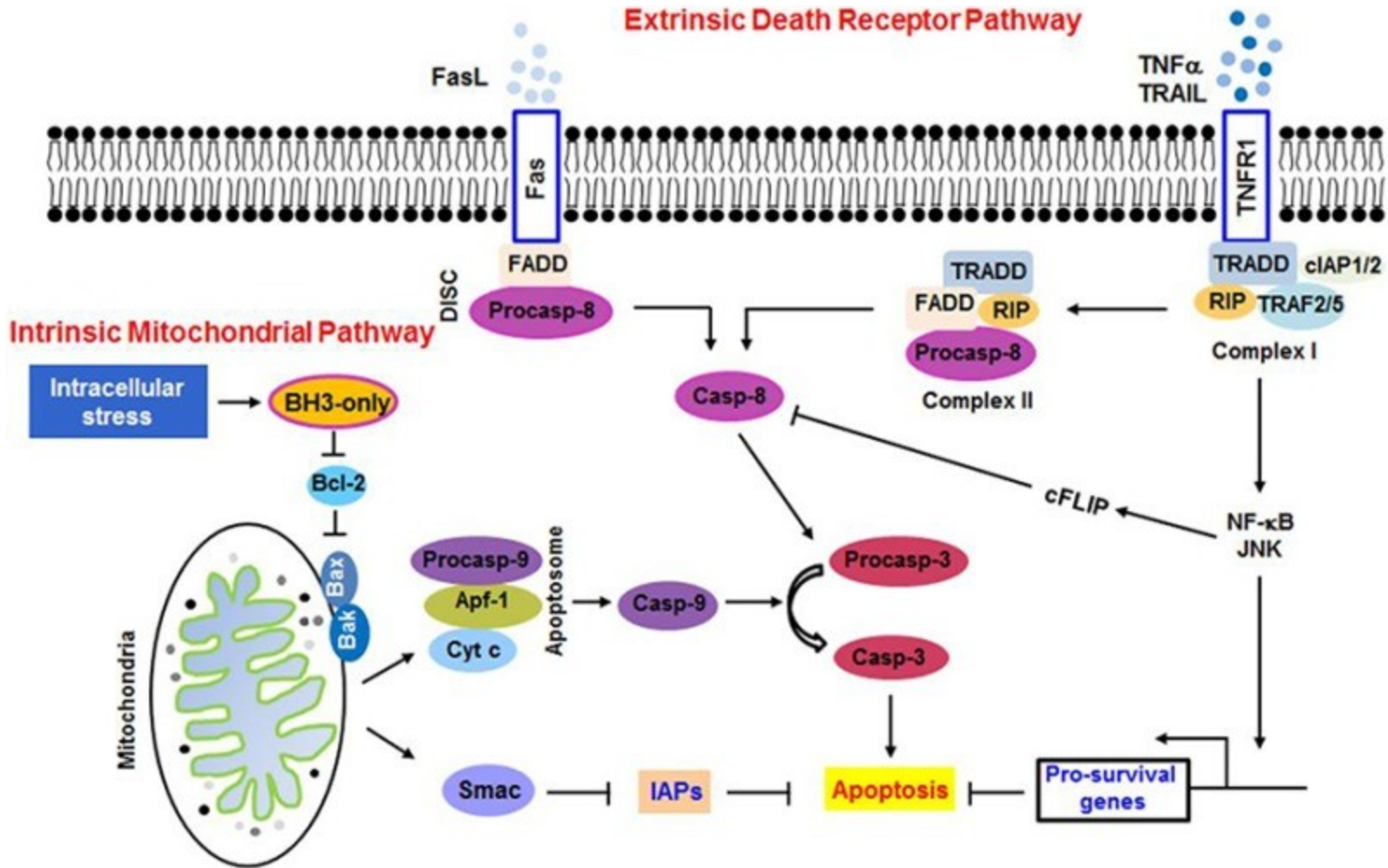
Apoptóza – 3 fáze

- 1. fáze
- Podnět pro započetí děje: poškození buňky, stres, změny hladiny hormonů
- Aktivace kaspáz
 - vnitřní cestou - uvolnění cytochromu c z mitochondrií
 - vnější cestou - aktivace receptorů smrti

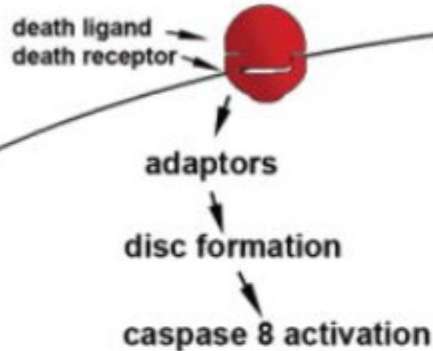
Signály pro spuštění:

- signály přes cytoplazmatické membránové receptory
 - cytoplazmatické membránové „receptory smrti“
 - TNF - aktivace kaspáz (klíčová je kaspáza 3)
- signály přes mitochondriální receptory
 - signály ovlivní propustnost membrán mitochondrie
 - zhroucení transmembránového potenciálu, uvolnění proteinů z membránového prostoru (např. cytochromu c)
 - aktivace kaspáz, endonukleáz
- signály přes endoplazmatické retikulum
 - Signál- uvolnění Ca^{2+}
- steroidní hormony–glukokortikoidy

Apoptóza

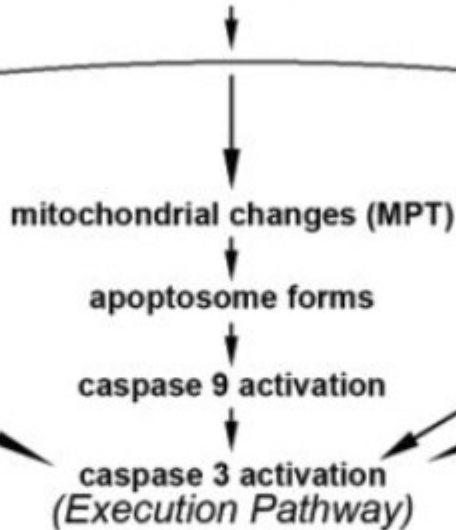


Extrinsic Pathway



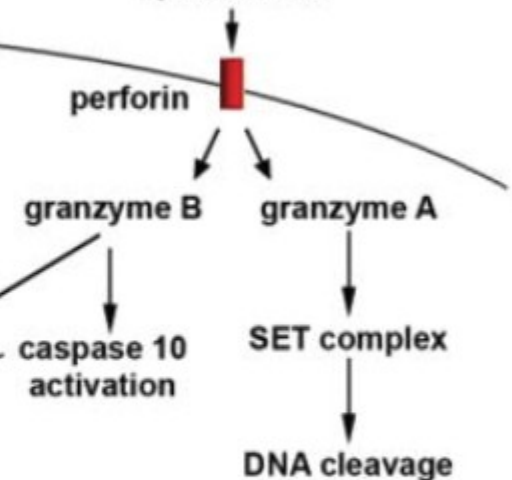
Intrinsic Pathway

radiation, toxins, hypoxia, etc.



Perforin/Granzyme Pathway

Cytotoxic T cells



endonuclease activation → degradation of chromosomal DNA
protease activation → degradation of nuclear and cytoskeletal proteins → cytoskeletal reorganization

↓

cytomorphological changes:
chromatin and cytoplasmic condensation, nuclear fragmentation, etc.

↓

formation of apoptotic bodies

Apoptóza

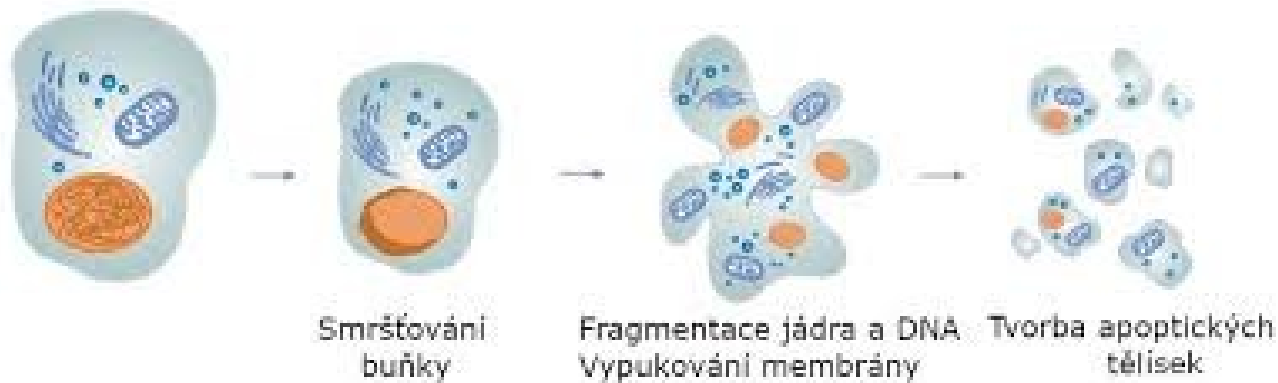
- 2. fáze
- Aktivace regulačních genů - spuštění opravných mechanismů nebo aktivace kaspáz
- Efektorové **kaspázy** – enzymy, kt. štěpí řadu substrátů (cytoskelet, proteiny jaderného obalu, fragmentace DNA) a toto vede k biochemickým a morfologickým změnám buňky
- Kaspázy = specifické proteázy –štěpí cílovou sekvenci proteinů za kys. asparagovou
- DNA se štěpí - endonukleázami mezi nukleozomy na úseky 200 bp a jejich násobky

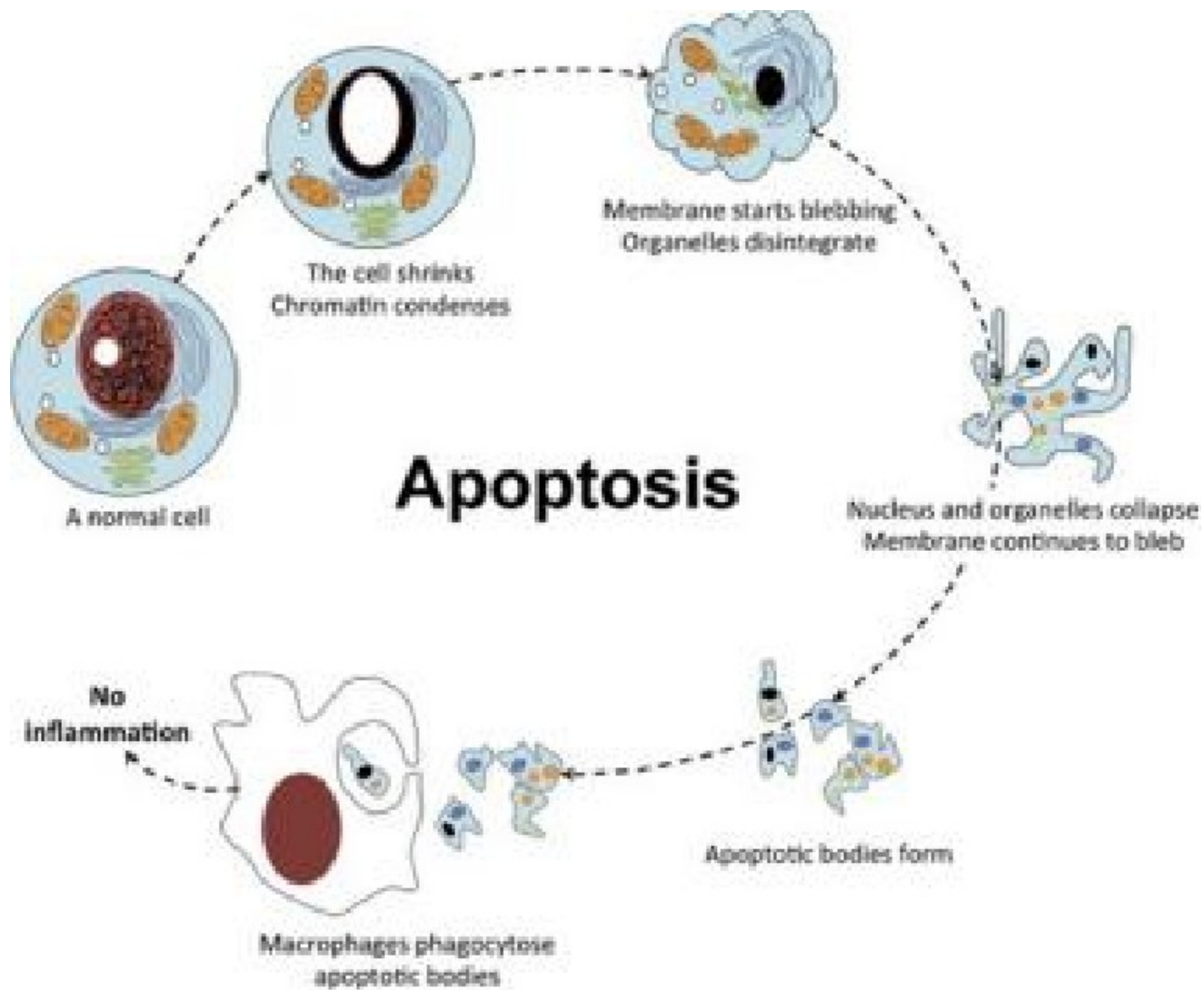
Apoptóza

- K mechanismu:
- účast cytochromu c: uvolňuje se z mitochondrie (membránový příjemce signálů k apoptóze) a způsobí zablokování elektrontransportního řetězce – to vede k tvorbě ROS reactive oxygen species= reaktivní formy kyslíku
- cytochrom c je i přímý aktivátor kaspáz (kaspázy 9)
- ROS součást aktivace apoptózy: zvyšují propustnost membrán lysozomů (uvolnění katepsinů→aktivace kaspáz)
- membránové změny: translokace fosfatidylserinu z vnitřní vrstvy na vnější vrstvu plazmatické membrány
- uvolňuje se Ca^{2+} z ER
- účast i NO

Apoptóza

- 3. fáze
- Rozštěpení buněčných proteinů za pomoci kaspáz a fragmentace DNA za pomoci endonukleáz
- Vznik apoptotických tělísek - fagocytóza



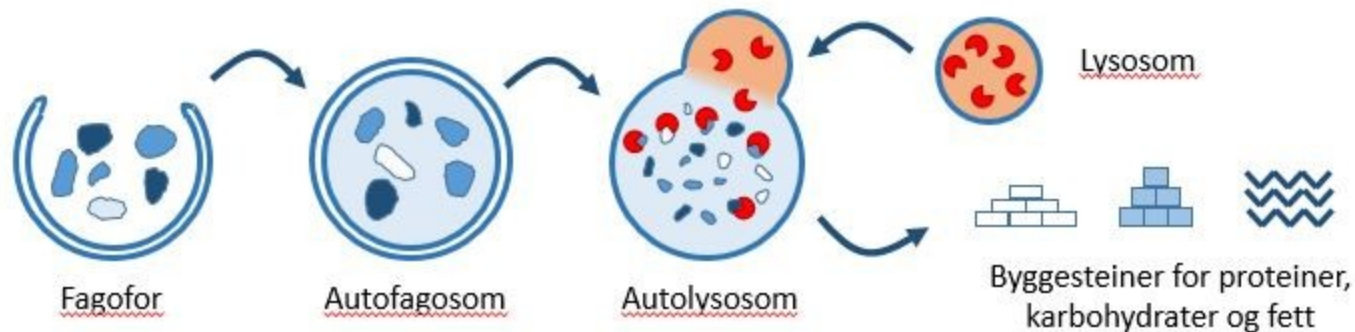


Autofagie

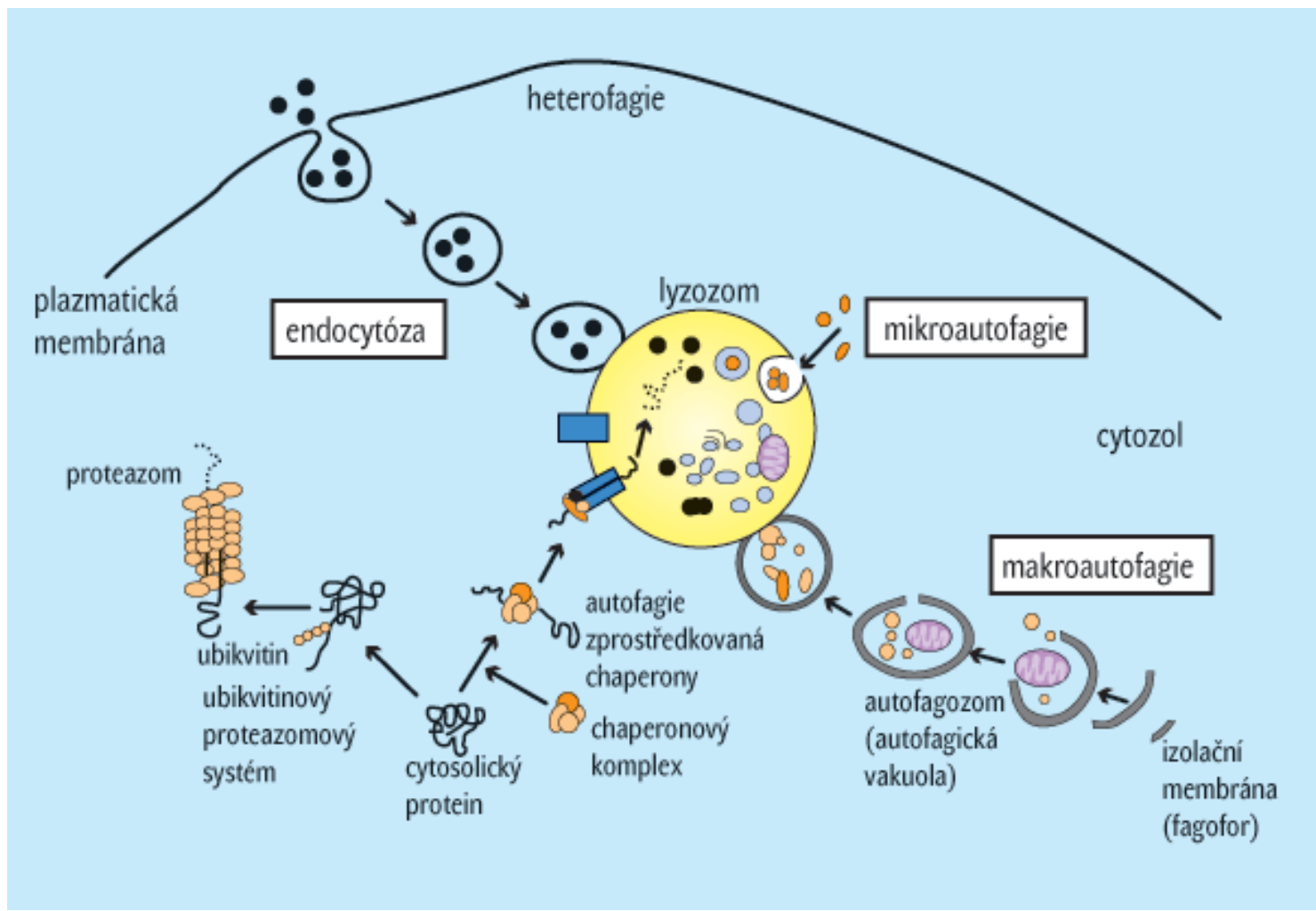
- = buněčný mechanismus degradace větších objemů vnitrobuněčného materiálu, a to včetně celých organel
- v reakci na stres aktivuje buňka autofagii –proces, kdy se organely a část cytoplazmy uzavírají a rozpadají v autofagozomech
- Autofagozomy se spojují s lyzosomy (degradační enzymy)
- Při autofagii 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**



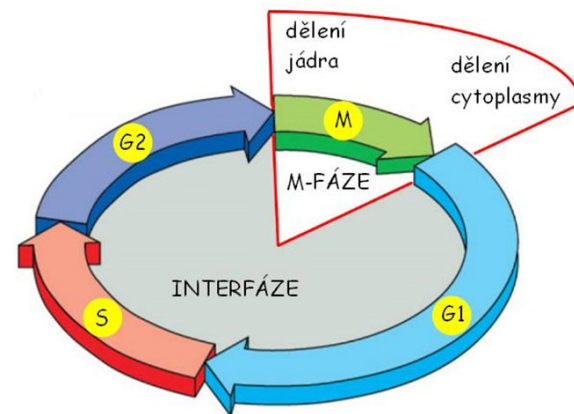
BUNĚČNÉ DĚLENÍ

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

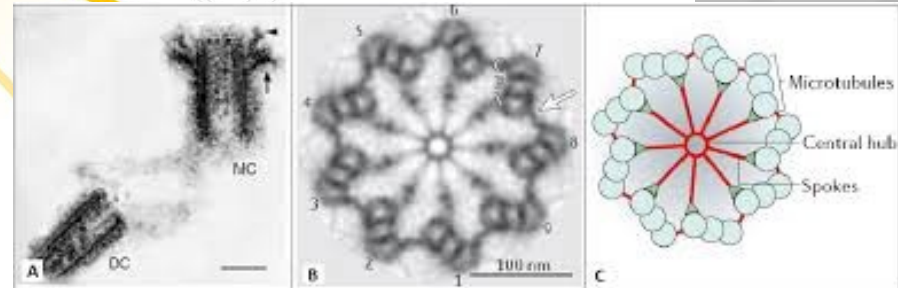
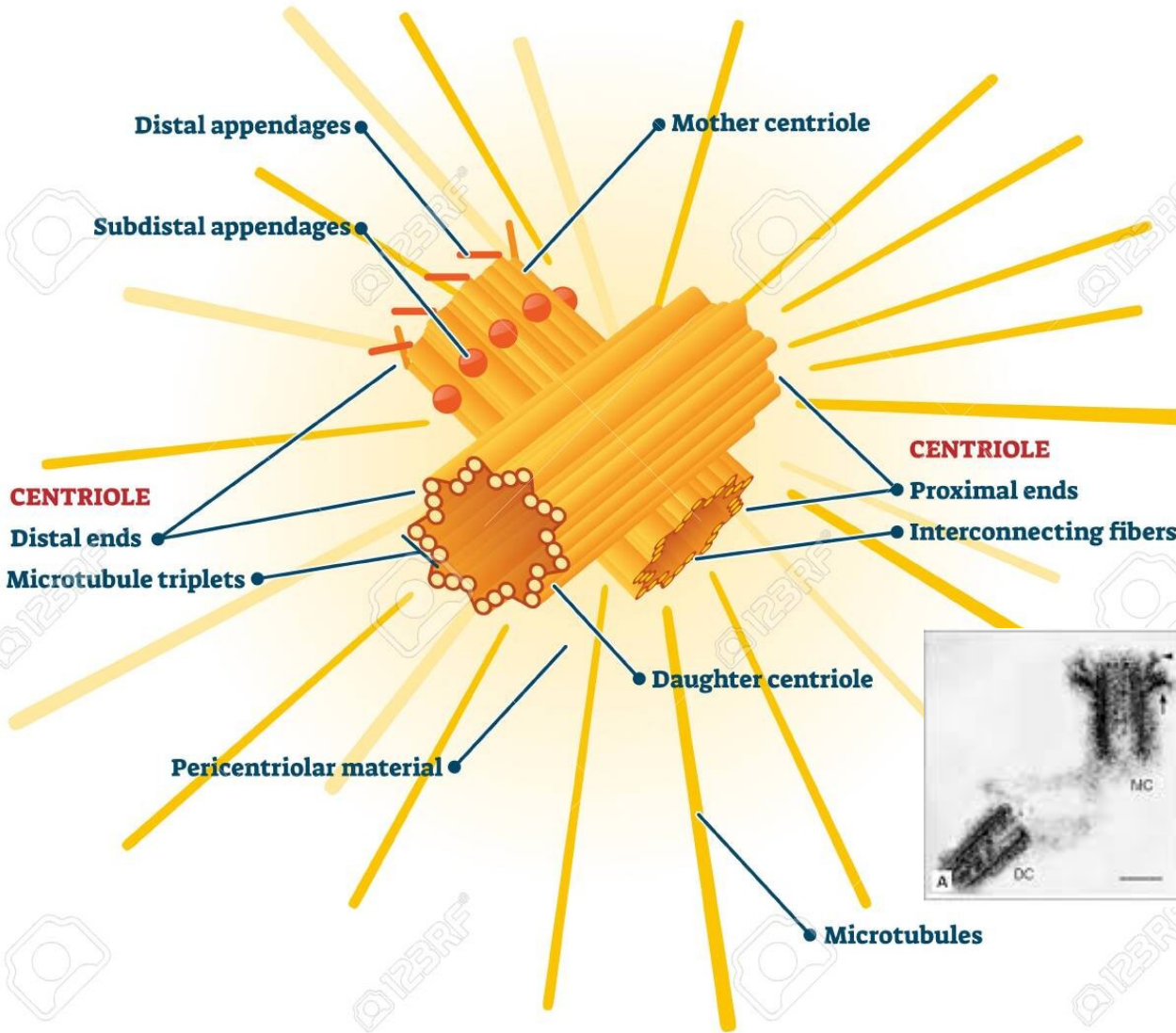


Organely buněčného dělení

Centriola

- párová válcovitá buněčná eukaryotická organela schopná samostatného dělení
- nachází ve většině eukaryotických buněk vyjma vyšších rostlin a hub
- Buňka obvykle obsahuje v G0 fázi a G1 fázi dvě centrioly, spojené a vzájemně kolmo orientované
- Každá z nich se vždy před buněčným dělením zmnoží na dvě – ta starší z páru je označována jako mateřská, mladší jako dceřiná
- Každý pár centriol vytváří společně se svým okolím (centrosféra, astrosféra) tzv. **centrozóm**.
- Stěny centrioly jsou u většiny organismů složeny z devíti trojic mikrotubulů uspořádaných kruhově kolem centrální dutiny.
- Z centrioly vychází mikrotubuly cytoskeletu. Také z ní vyrůstá **dělicí vřeténko**.

CENTROSOME



Organely buněčného dělení

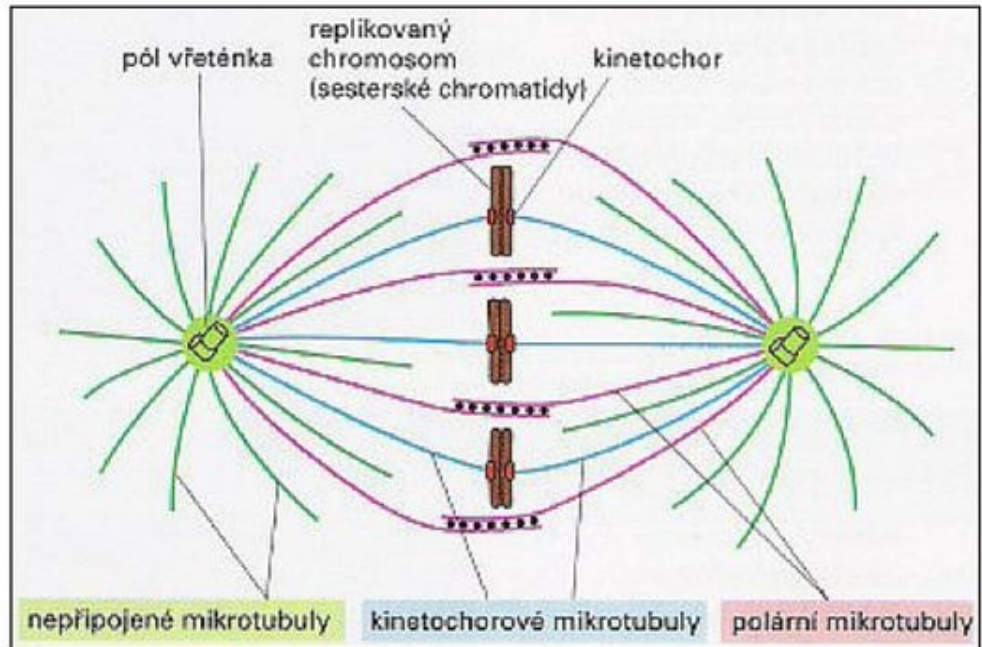
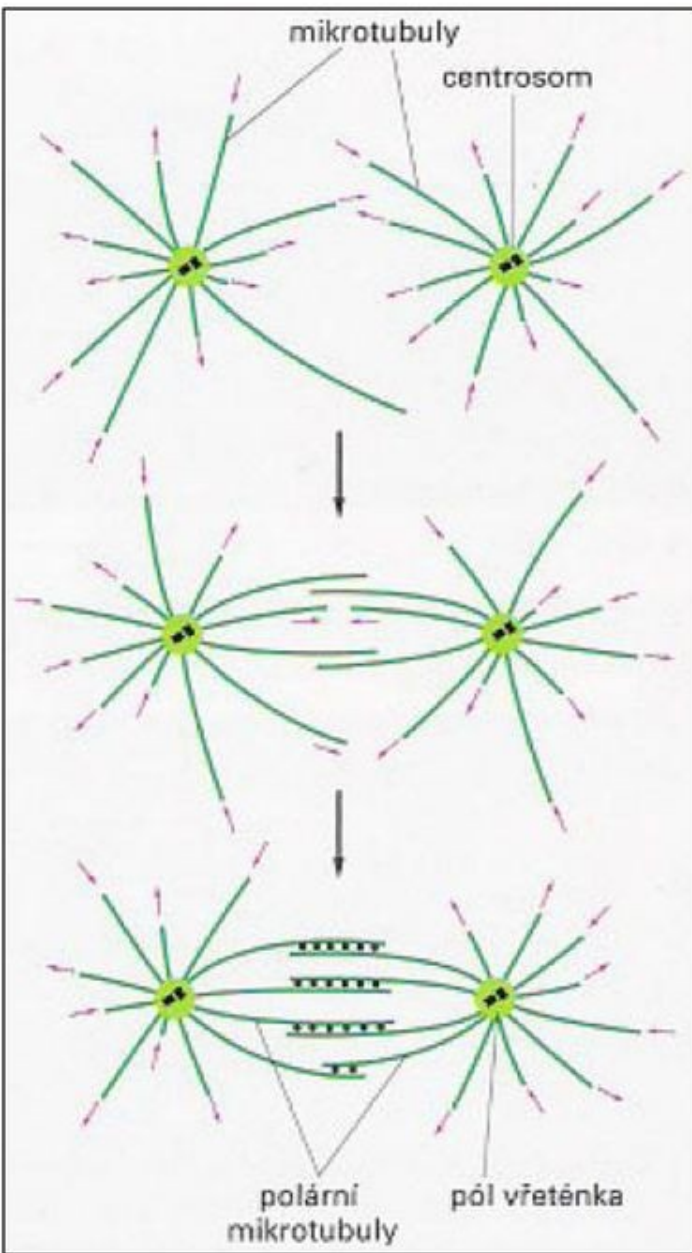
Dělicí vřeténko (mitotické vřeténko)

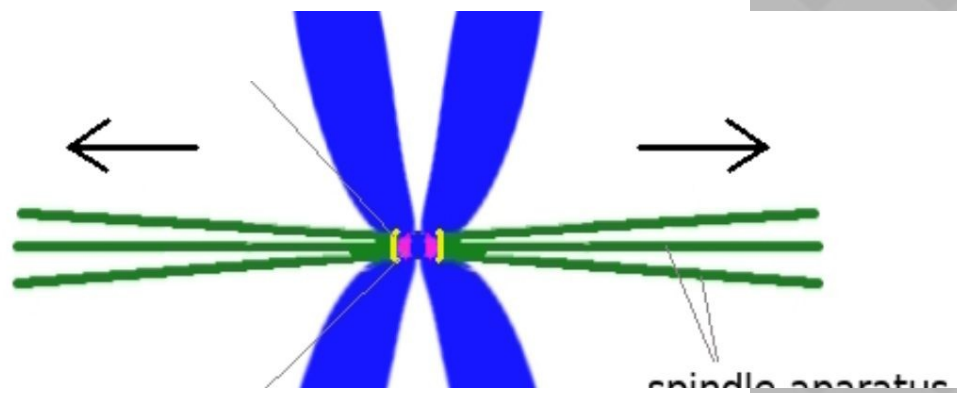
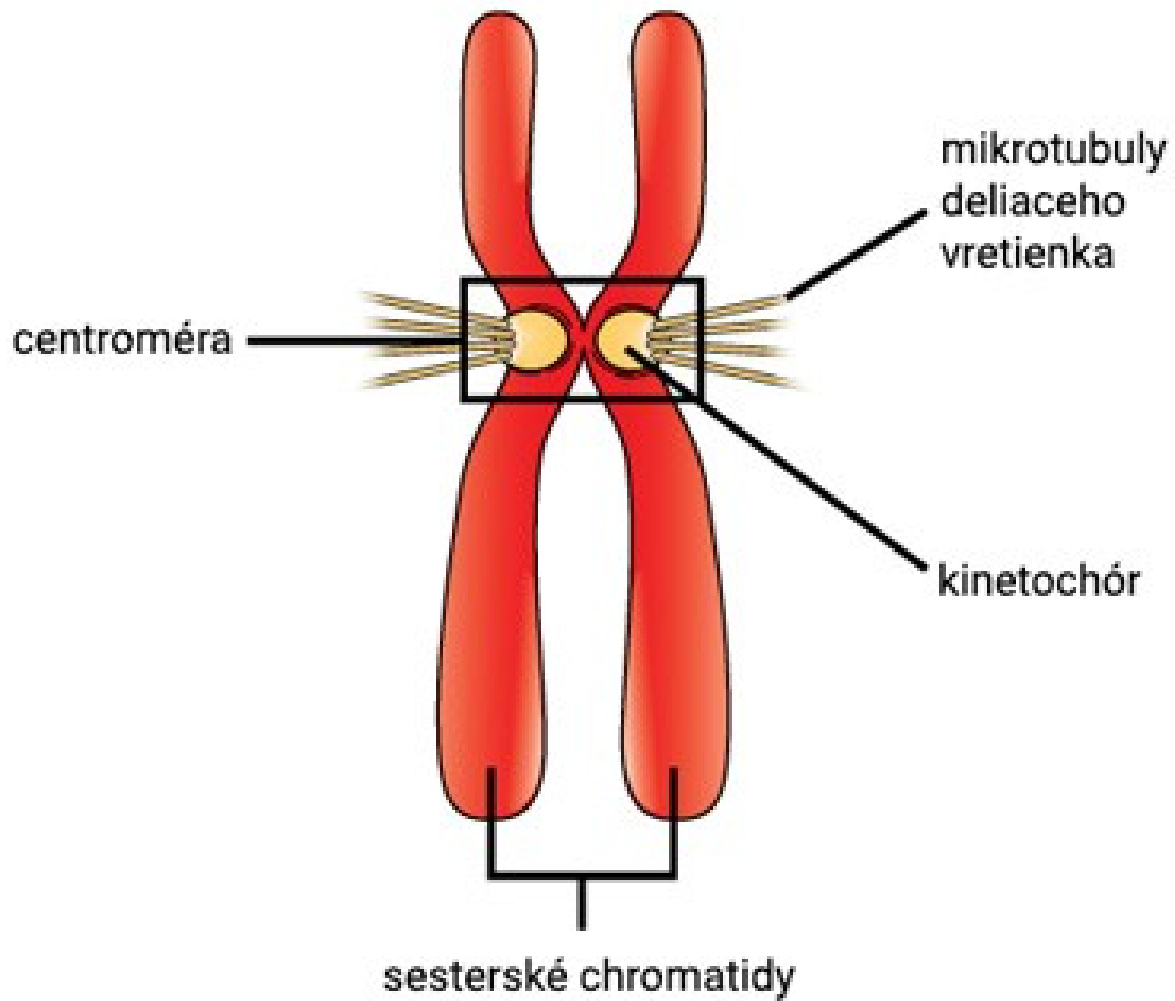
- je buněčná struktura, nezbytná při jaderném dělení (mitóze, či meióze).
- Skládá se z mikrotubulů, které „vyrůstají“ z centrozómů na obou koncích buňky. Vzniká z vláken, která se vytváří mezi rozdělenou centriolou.

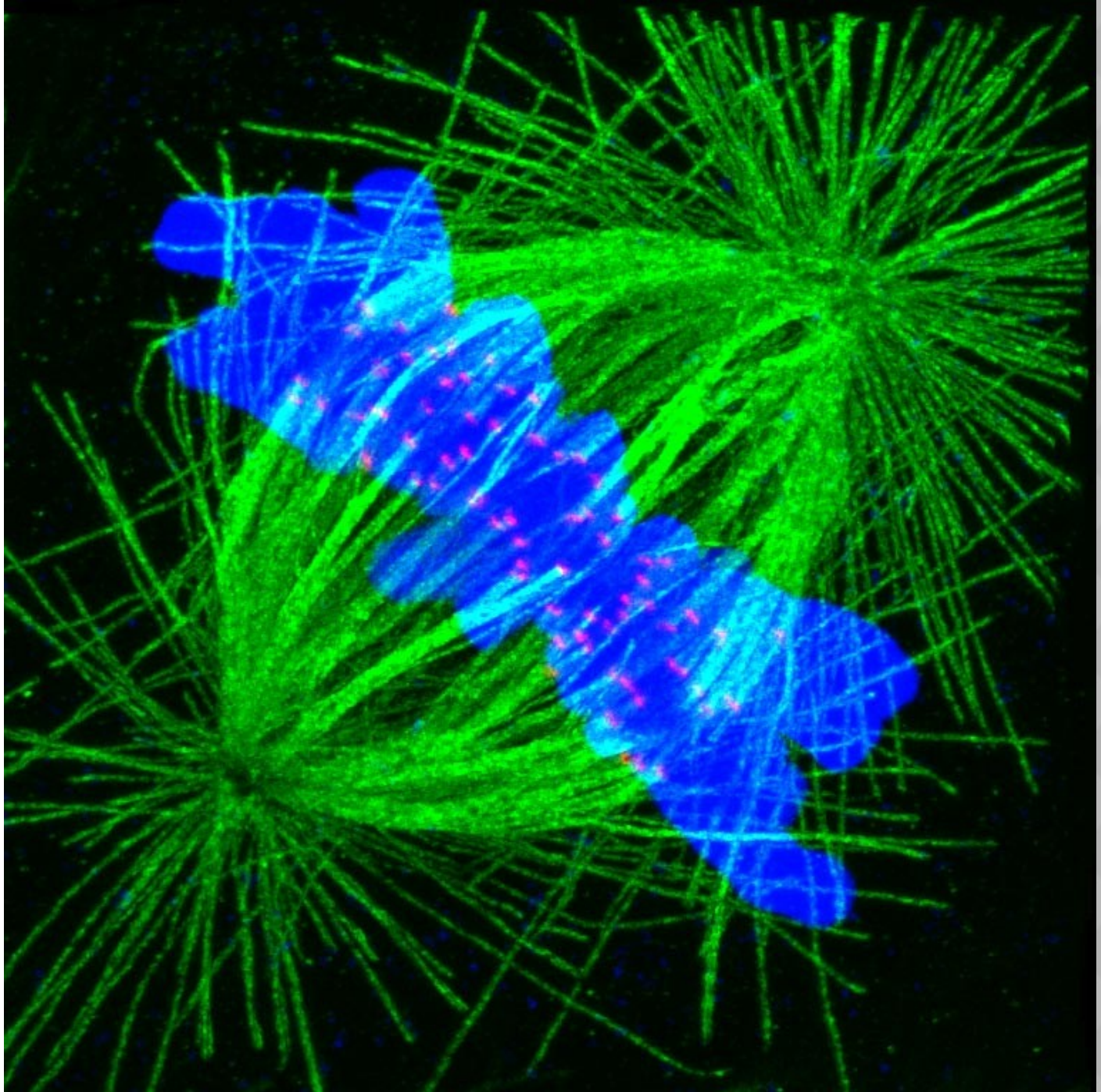
Kinetochor

- velký proteinový komplex nacházející se zpravidla v oblasti centromery chromozomů během mitózy nebo meiózy
- umožňuje napojení chromozomů na mikrotubuly dělicího vřeténka a je také z velké části zodpovědný za pohyb chromozomů k pólům vřeténka během anafáze

DĚLÍČÍ VŘETÉNKO





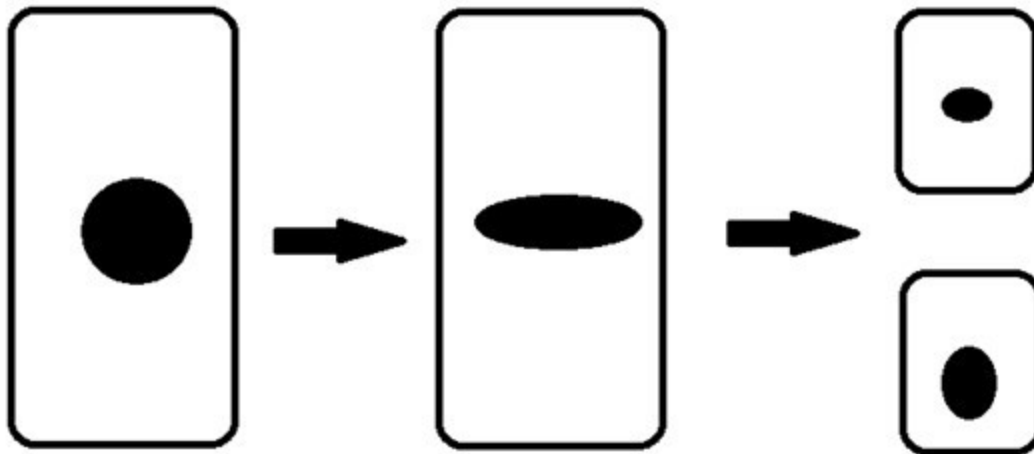


BUNĚČNÉ DĚLENÍ

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.

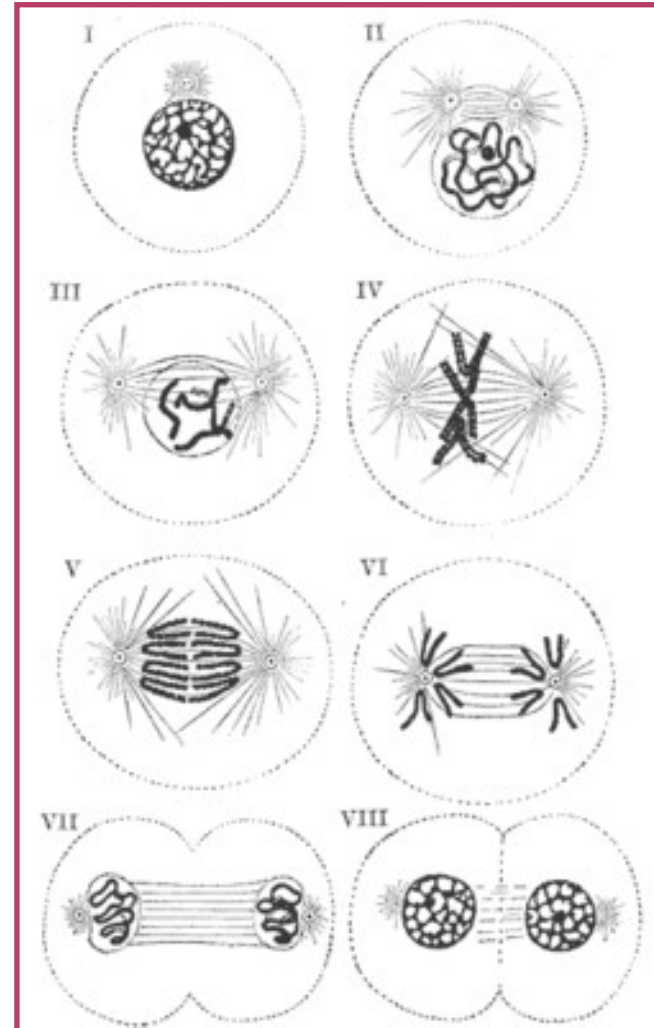
Tento typ buněčného dělení je typický pro tělní (somatické) buňky.

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

FÁZE MITÓZY

Karyokineze

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



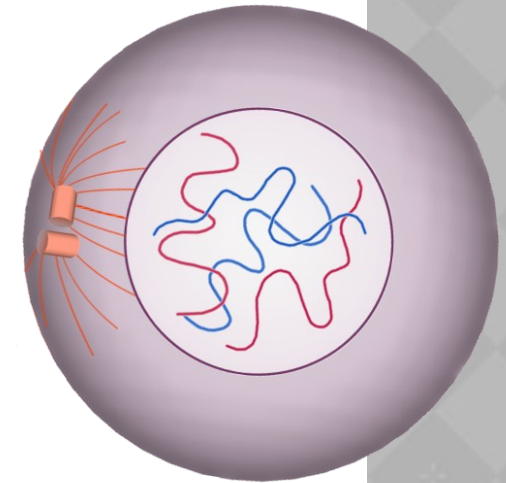
MITÓZA

- 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

INTERFÁZE

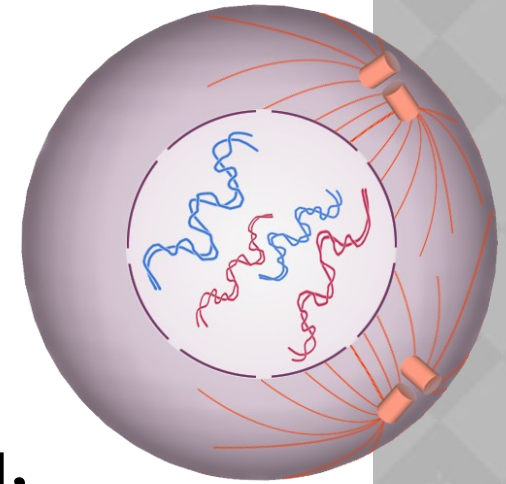
POZDNÍ INTERFÁZE, PŘED PROFÁZÍ

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



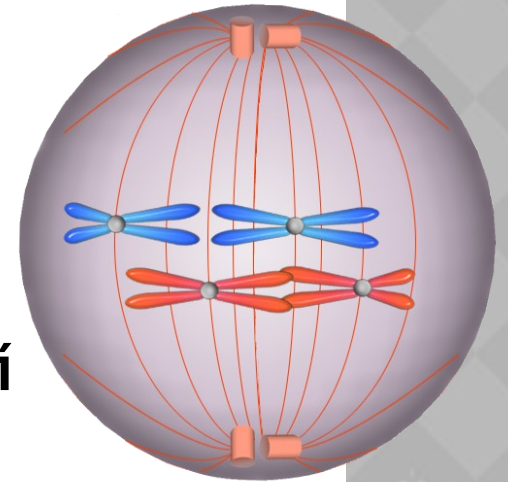
PROFÁZE

- 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.
- rozdělené centrozomy se začnou vzdalovat a vytvářet dělicí vřeténko



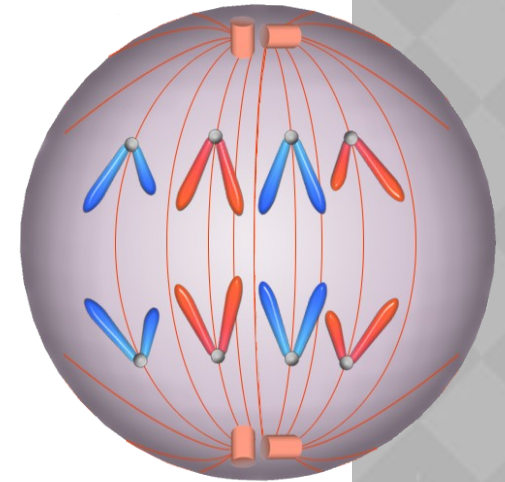
METAFÁZE

- 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.



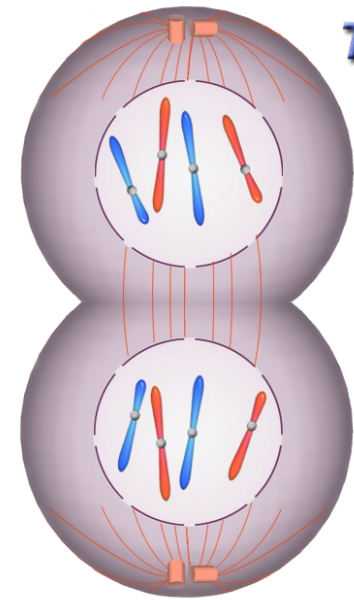
ANAFÁZE

- 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.

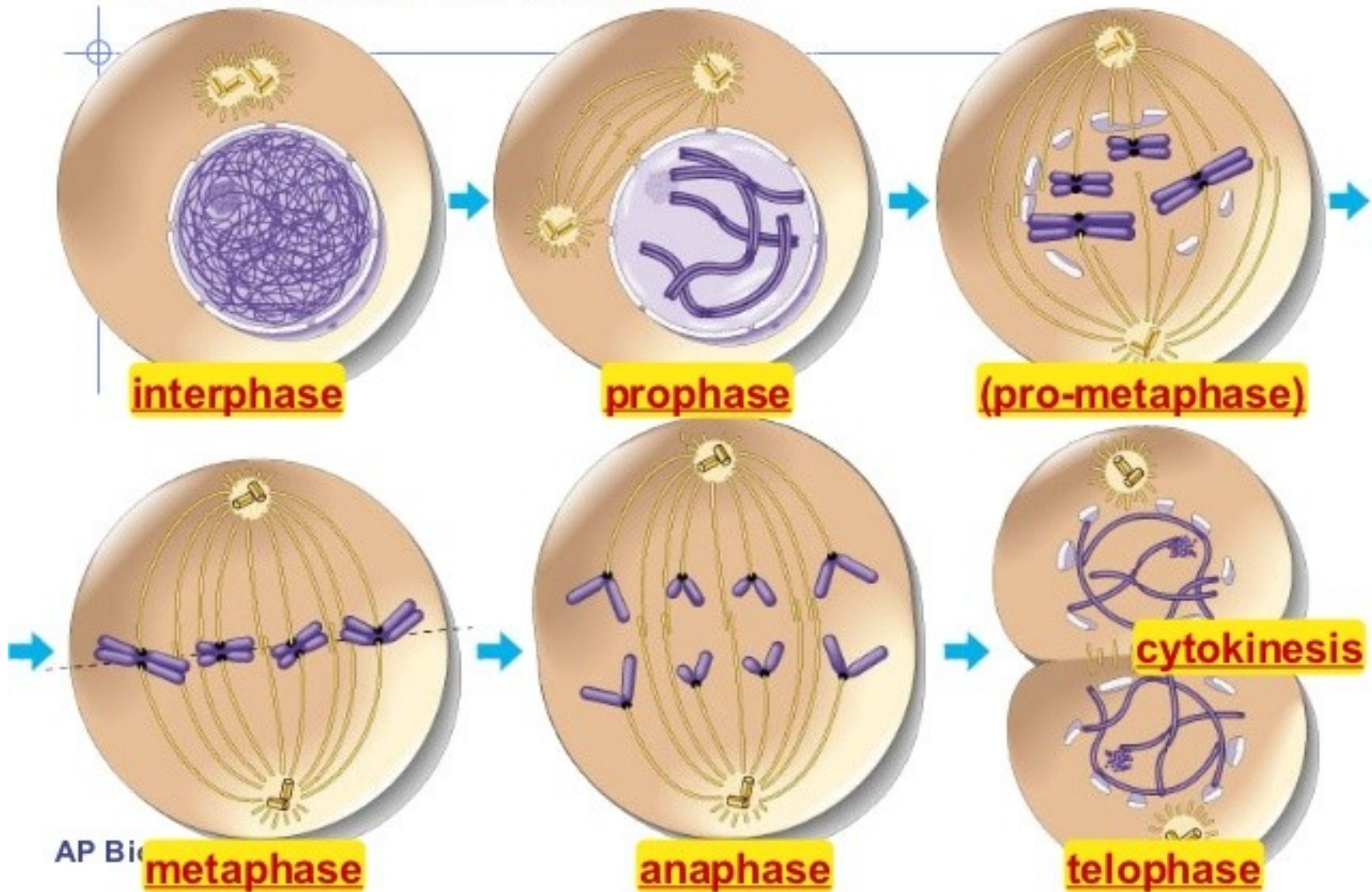


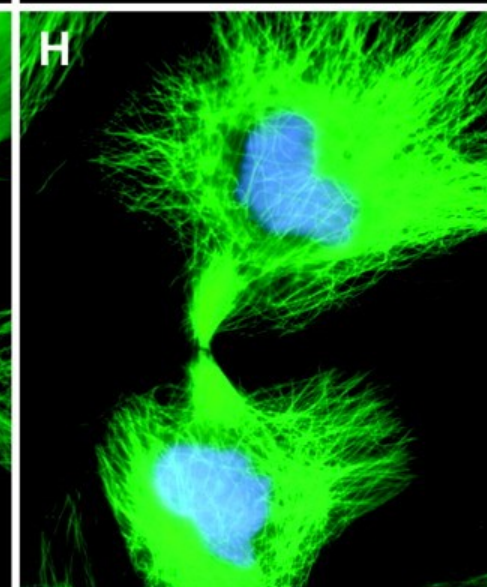
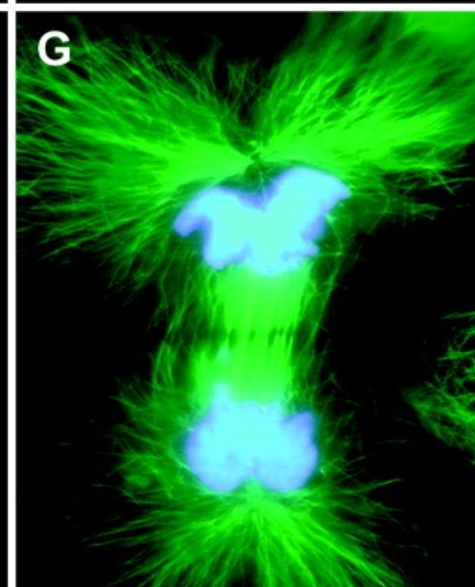
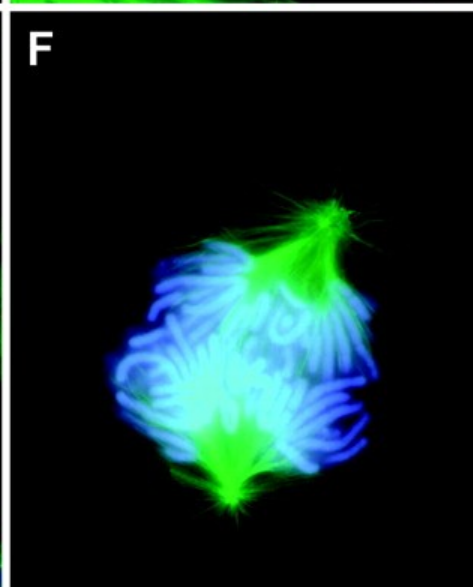
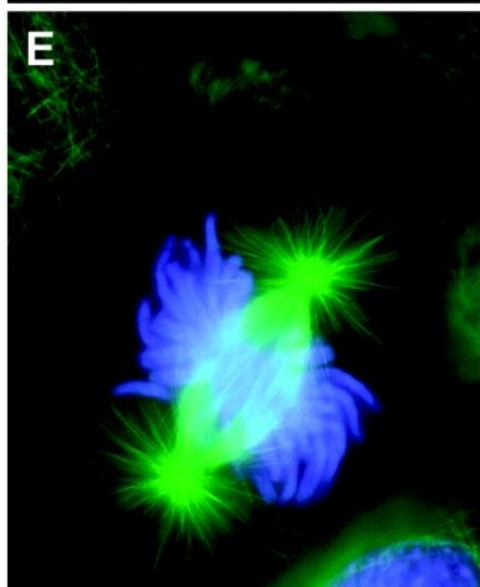
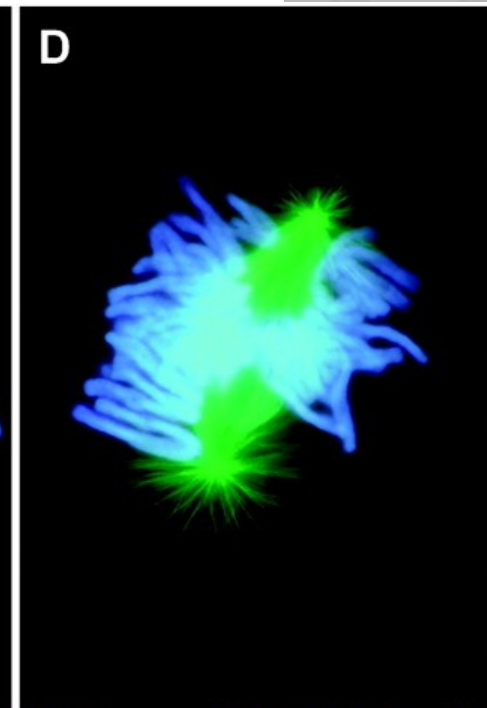
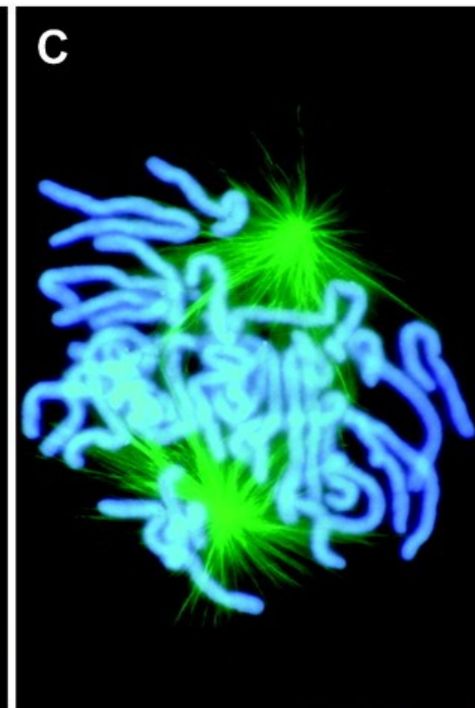
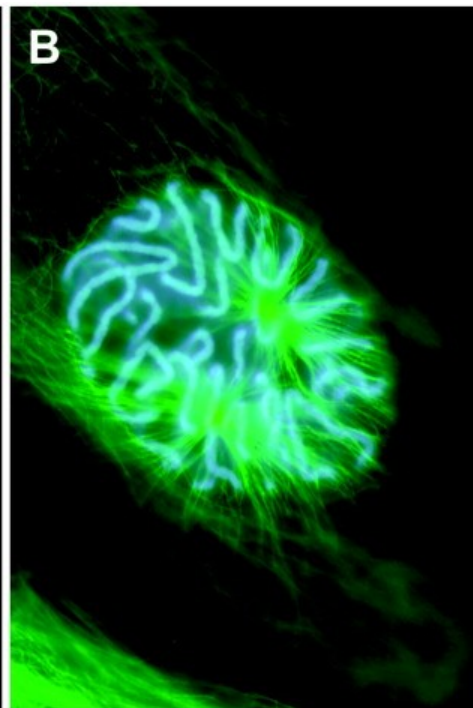
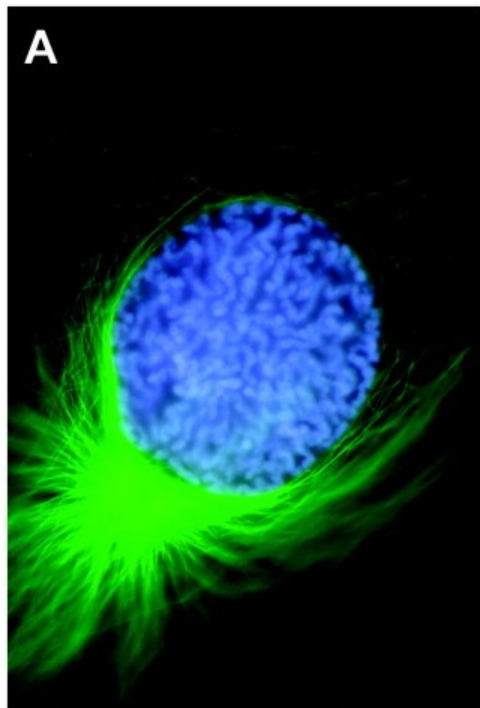
TELOFÁZE

- 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





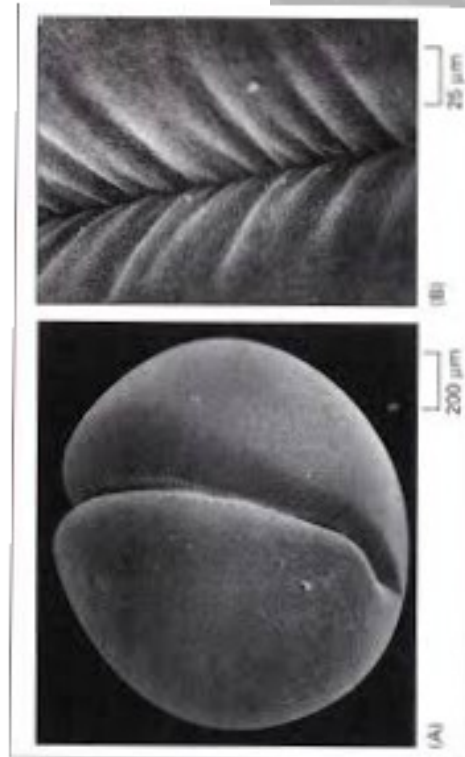
CYTOKINEZE

- 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.

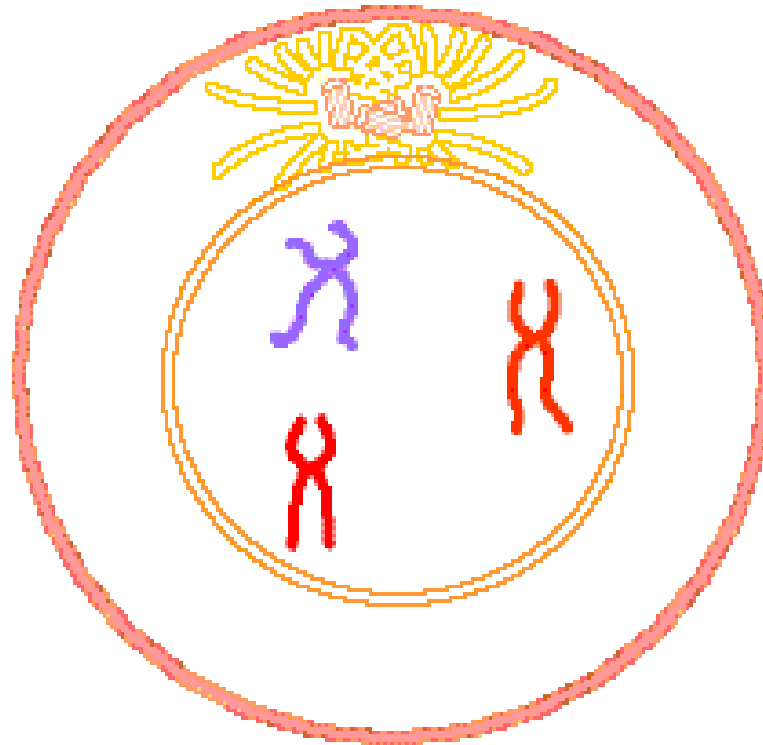
CYTOKINEZE

Rýhování - kontraktílní 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 Ca^{2+}



MITÓZA

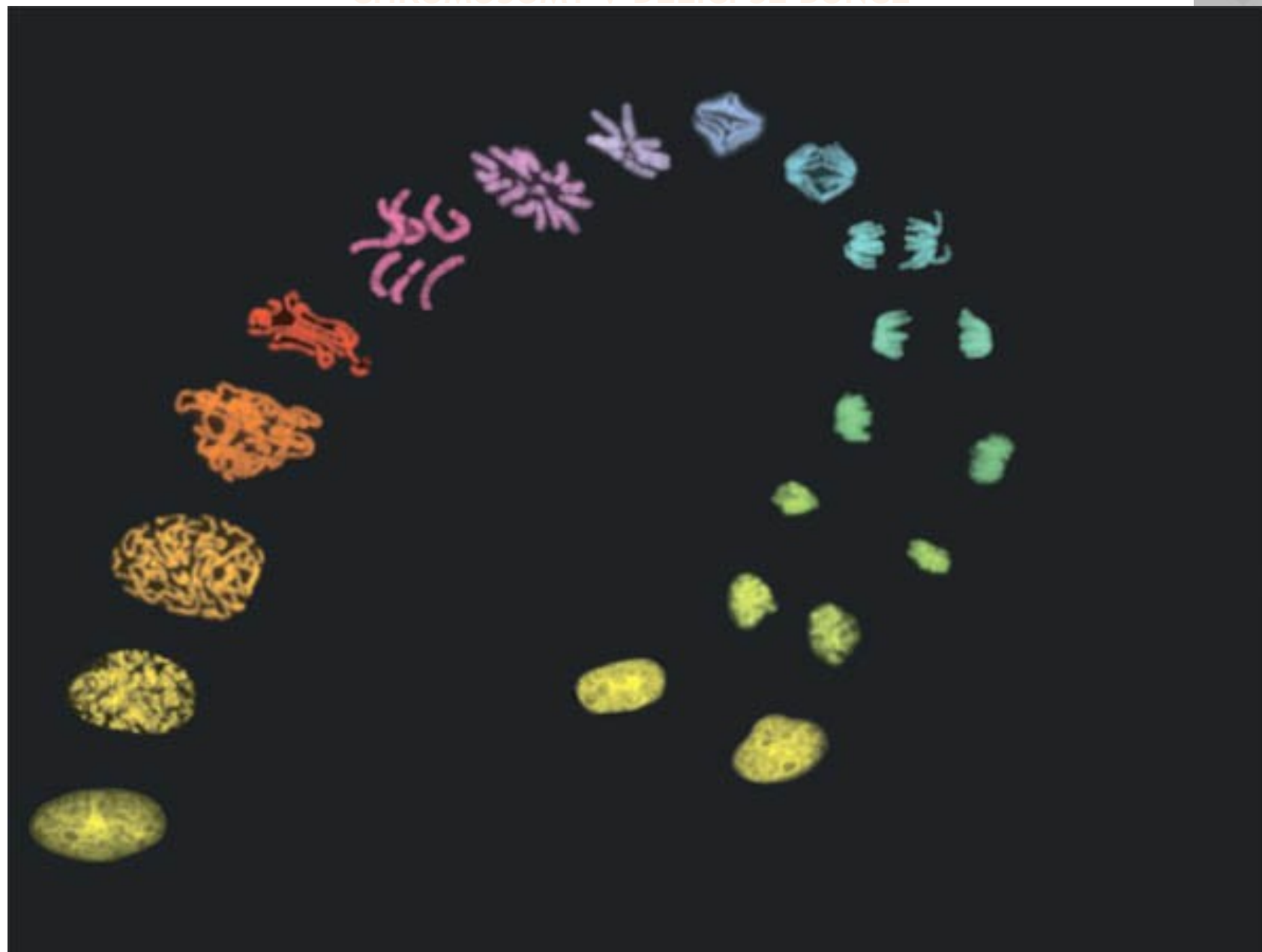


Tato animace se týká živočišné buňky
Centrozómy většiny rostlinných buněk postrádají centrioly

MITÓZA - ZAJÍMAVOSTI

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

MEIÓZA

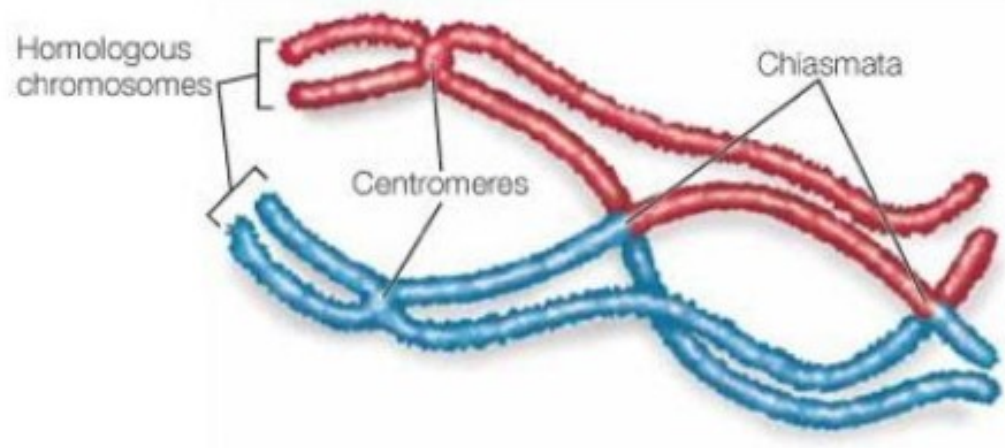
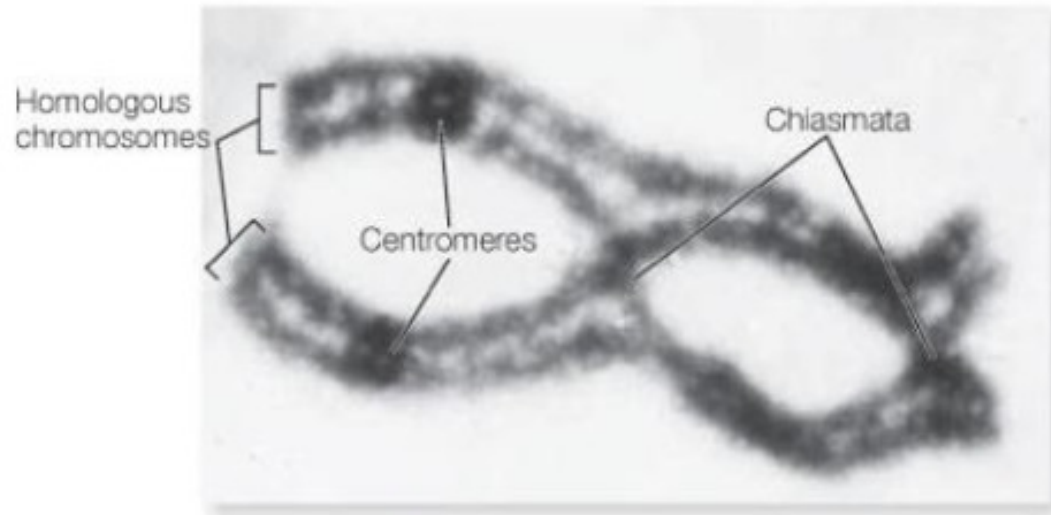
- Během profáze I. meiózy vyhledá každý chromozom svého homologa v procesu zvaném synapse. Vytváří se synaptonemální komplex, při kterém proteinový „zip“ spojí oba homologní chromosomy těsně k sobě podél celé jejich délky. V pozdní profázi synaptonemální komplex mizí a homologní páry jsou v mikroskopu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

MEIÓZA

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



- chiasmata představují překřížení dvou nesesterských chromatid homologních chromozomů



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

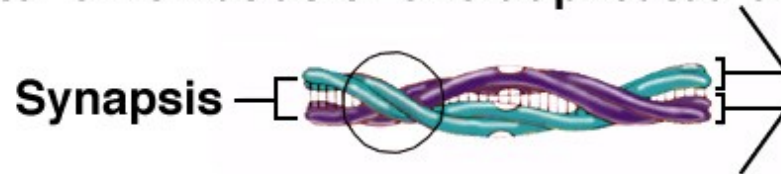
Recombinant chromatids



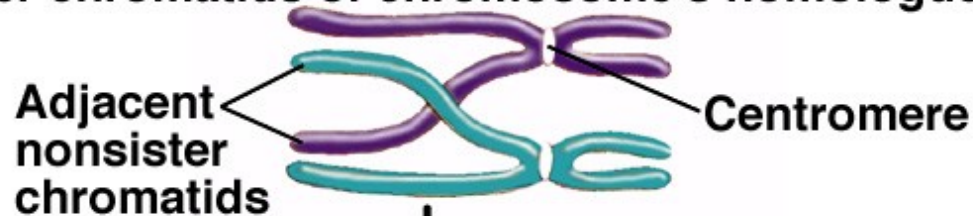
CROSSING-OVER

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

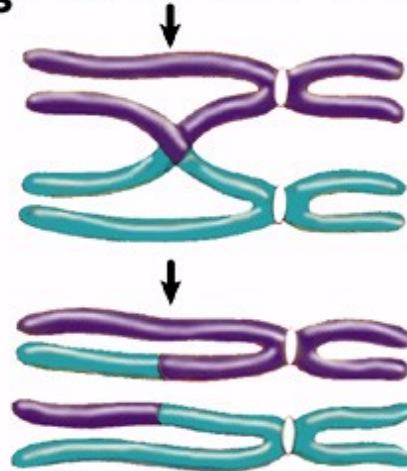
Sister chromatids of one duplicated chromosome



Sister chromatids of chromosome's homologue



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.

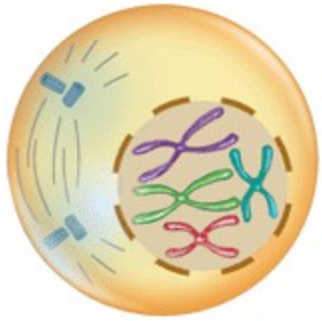
TELOFÁZE A CYTOKINEZE

- 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

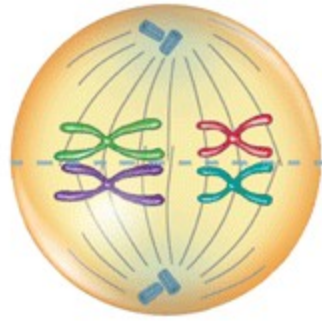
MEIÓZA I. - SOUHRN

- 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“

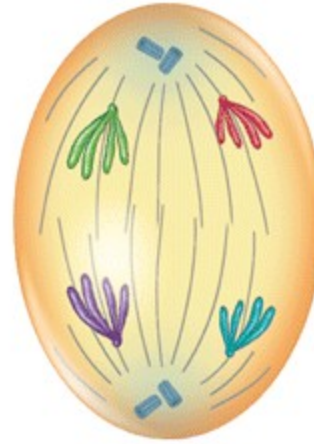
1 Prophase I



2 Metaphase I



3 Anaphase I



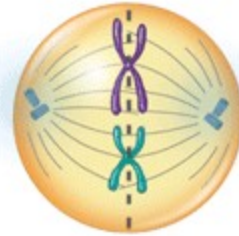
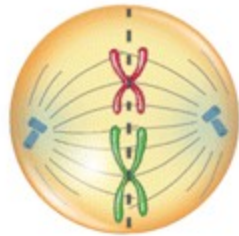
4 Telophase I



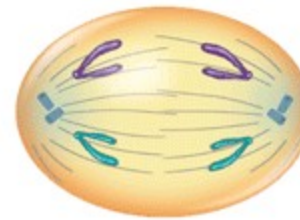
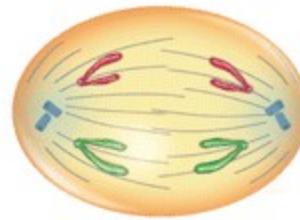
5 Prophase II



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

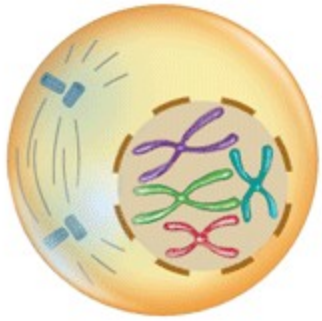
- Centromery sesterských chromatid se oddělují a sesterské chromatidy - nyní samostatné chromosomy - putují k opačným pólům buňky

MEIÓZA II.

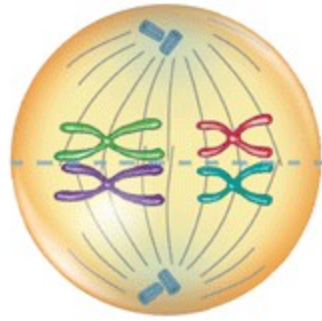
TELOFÁZE A CYTOKINESE

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

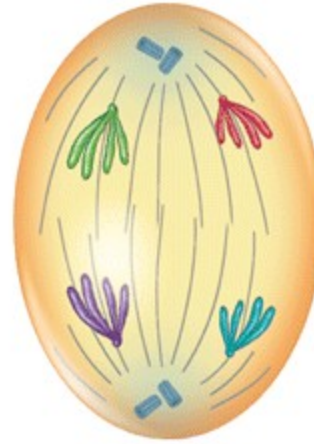
1 Prophase I



2 Metaphase I



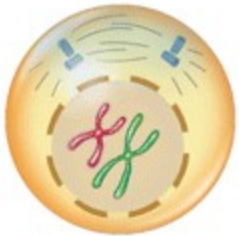
3 Anaphase I



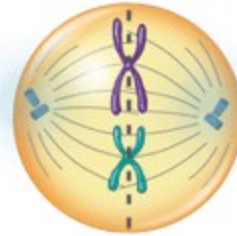
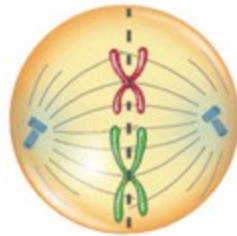
4 Telophase I



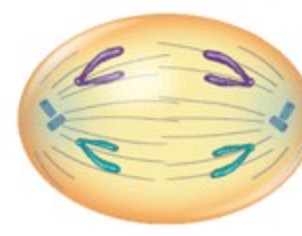
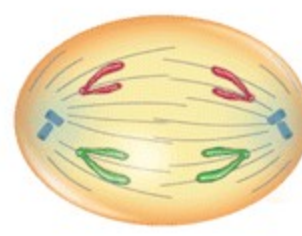
5 Prophase II



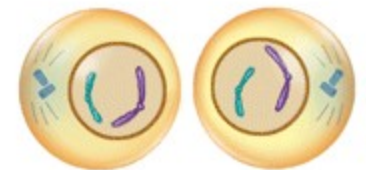
6 Metaphase II



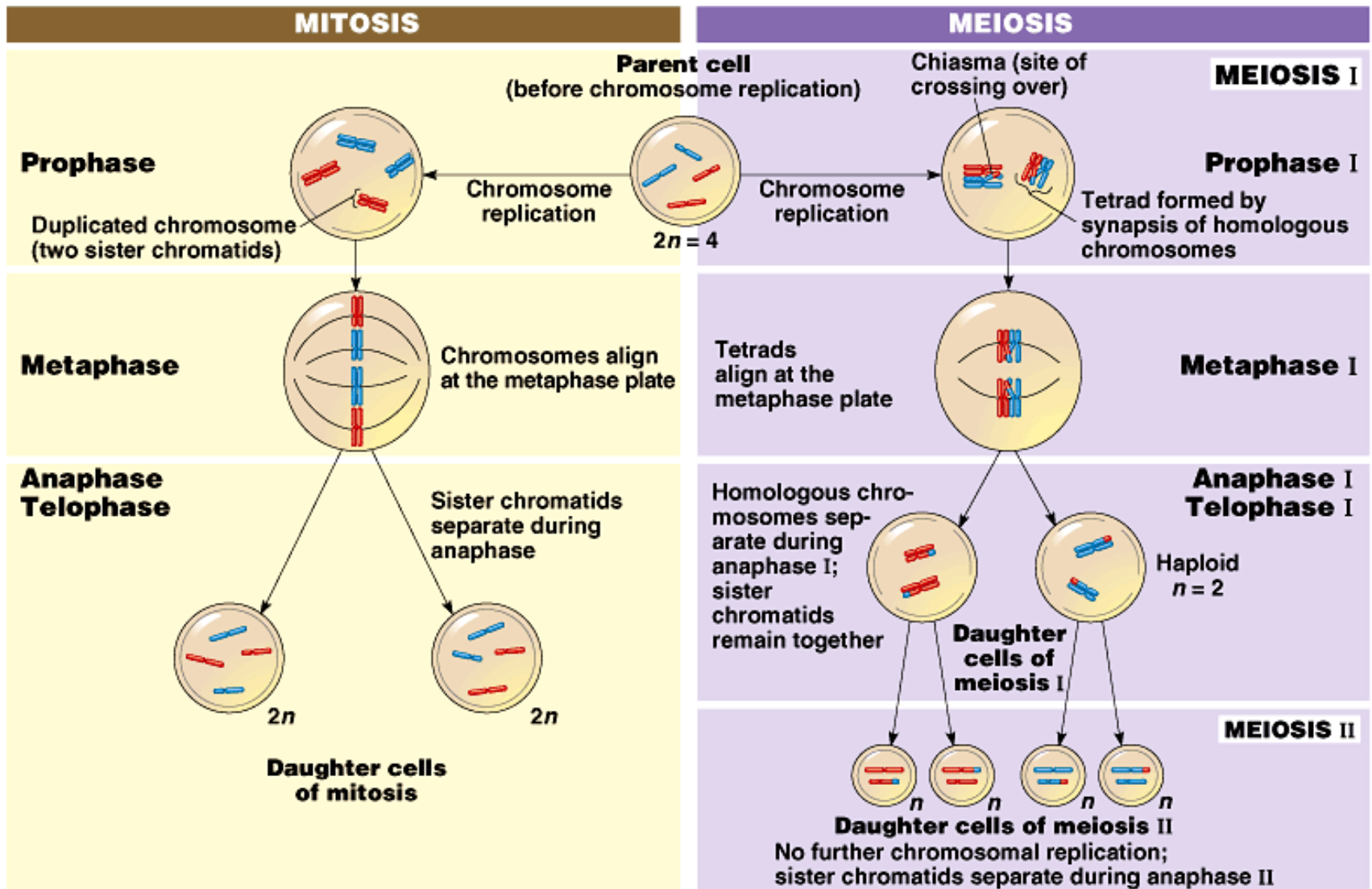
7 Anaphase II



8 Telophase II



MITÓZA A MEIÓZA - SROVNÁNÍ



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 chromozomy těsně k sobě podél celé jejich délky. V pozdní profázi synaptonemální komplex mizí a homologní páry jsou v mikroskopu vidět jako tetrády.

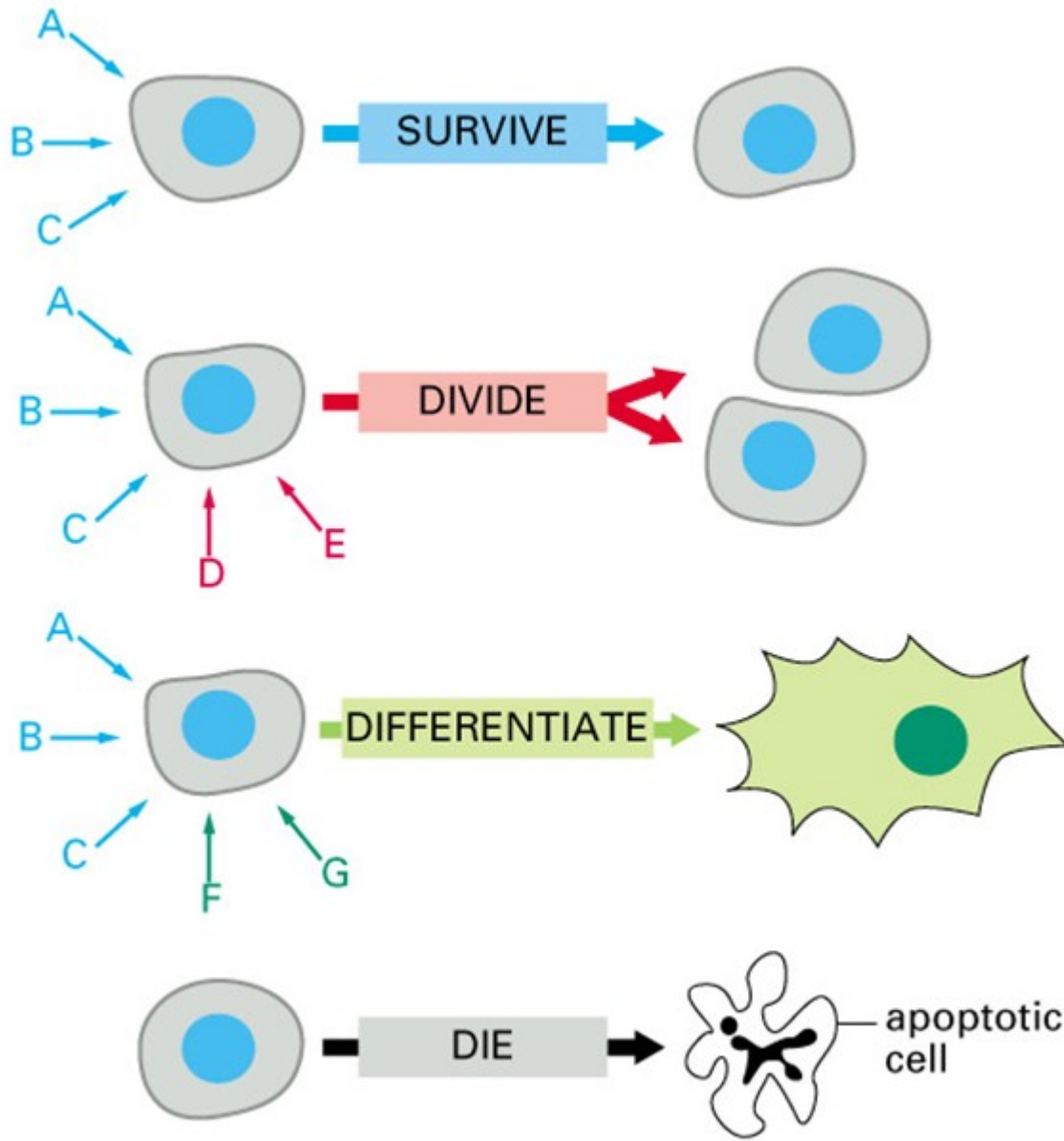
MITÓZA A MEIÓZA

SROVNÁNÍ

- 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

Poruchy dělení

- Rovnováha v buněčných populacích je udržována přesnou regulací procesů proliferace (b. cyklus), diferenciace a apoptózy.
- Chování buněk v rámci buněčného cyklu ovlivňují růstové faktory a rovnováhy mezi stimulačními a inhibičními signály s různým stupněm specifity.
- Přesný účinek daného faktoru je určován buněčným typem, koncentrací faktoru, přítomností jiných podnětů apod.



Poruchy dělení

- živočišné buňky jsou závislé na mnohonásobných mimobuněčných signálech
- Aktivace/deaktivace na různých signalizačních drahách vedou k:
 - **proliferaci**
 - **diferenciaci**
 - **apoptóze**
- Jejich deregulace podporuje tvorbu nádorů.

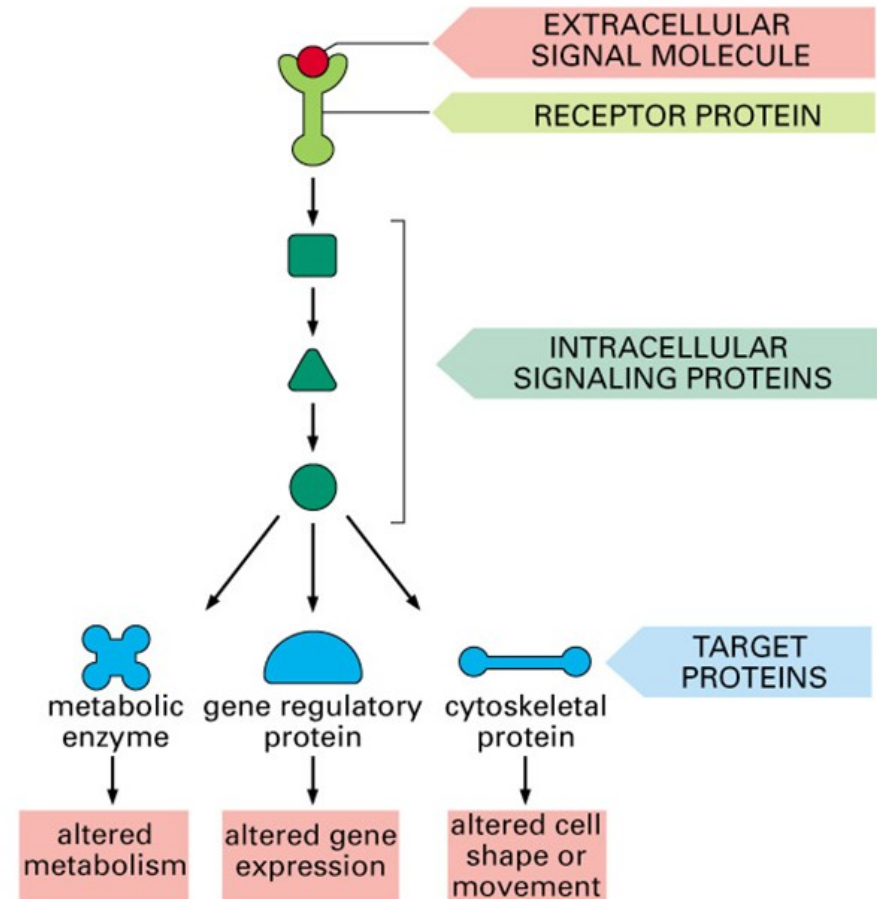


Schéma signální dráhy s extrabuněčnou signální molekulou

Poruchy dělení

- Nadměrná proliferace nebo naopak zástava růstu a buněčná smrt
- Tyto procesy často nejsou patologické
- ↑růst –hypertrofie, hyperplazie
- Změněný růst –metaplazie
- ↓růst –hypoplazie, atrofie
- Buň . smrt –apoptóza, nekróza

Poruchy dělení a buněčný cyklus

<u>Protein</u>	<u>Funkce</u>	<u>Defekt(y)</u>	<u>Typ nádoru</u>
cdk2	Katalytická podjednotka	Zvýšená exprese	Kolorektální karcinom
cdk4	Katalytická podjednotka	Amplifikace	Sarkom, gliom
		Bodová mutace	Melanom
		Zvýšená exprese	Adenomatózní polypóza
Cyclin A	Aktivátor cdk1/2	Stabilizace	Karcinom jater
Cyclin B1	Aktivátor cdk1	Zvýšená exprese	88% Kolorektální karcinom
Cyclin D1	Aktivátor cdk4/6	Amplifikace	40 - 80% Karcinom prsu

- Výzkum regulace stále probíhá a je komplikovaný
- Velkému počtu existujících kináz příbuzných proteinů
- Velkému počtu existujících cyklínů
- Skutečnosti, že různé cyklíny interagují s různými CDK
- Existenci dalších molekul, které interagují s komplexy cyklín/CDK