



FIRST FACULTY OF MEDICINE
CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

Buněčný cyklus &

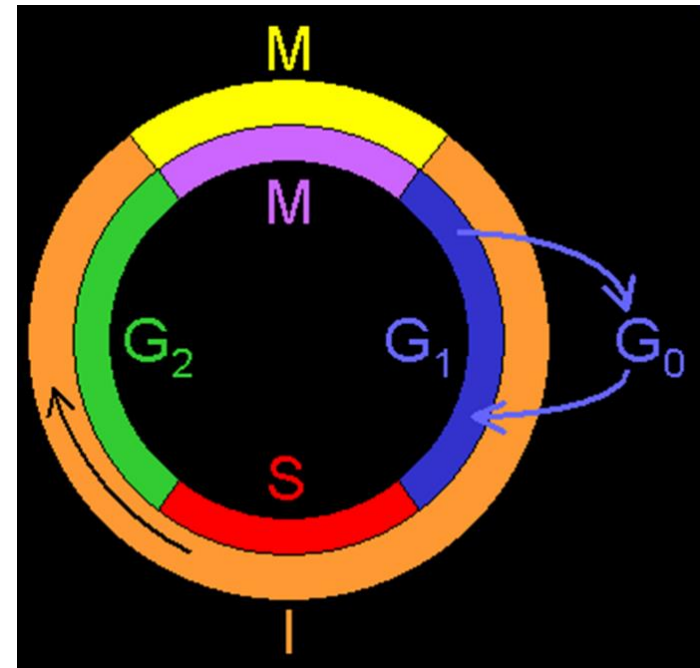
Regulace buněčného cyklu

Dušan Cmarko

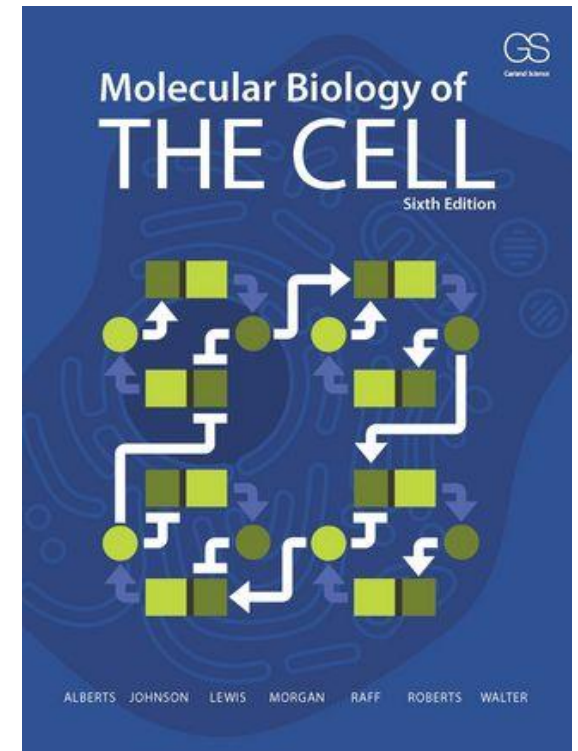
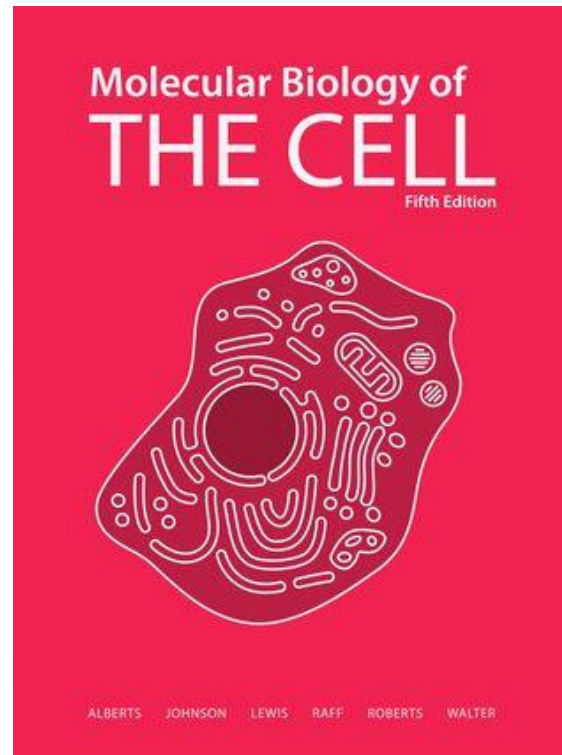
Ústav biologie a lékařské genetiky,
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

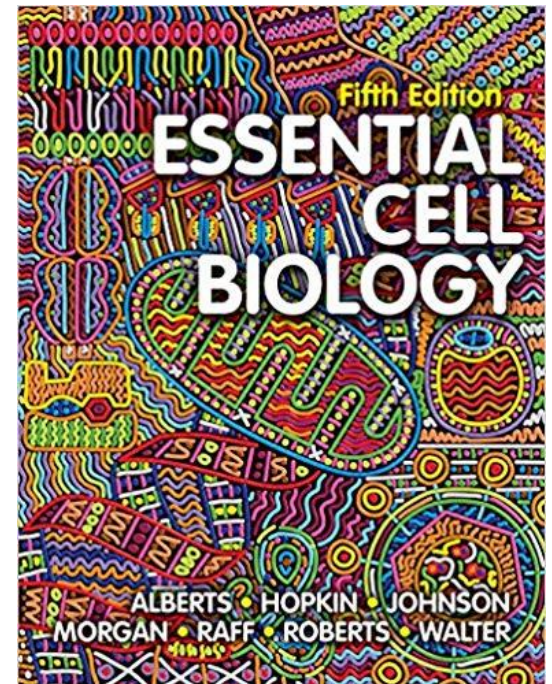
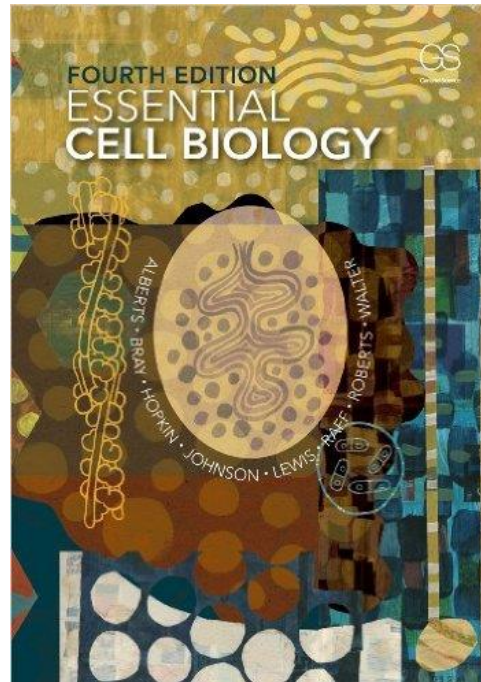
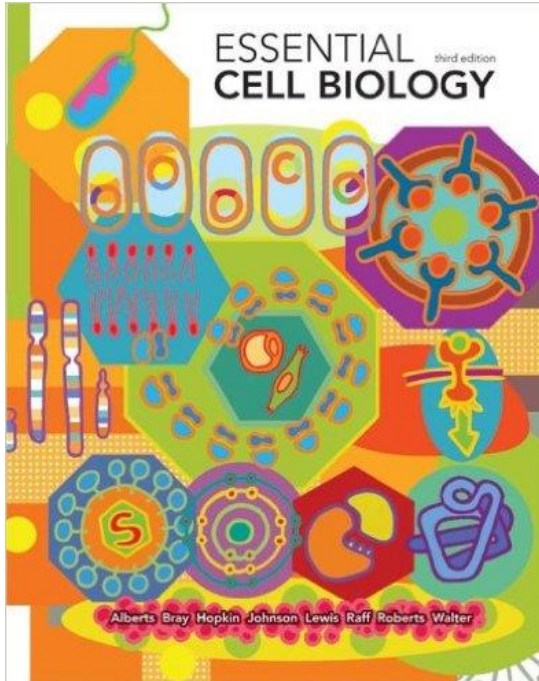
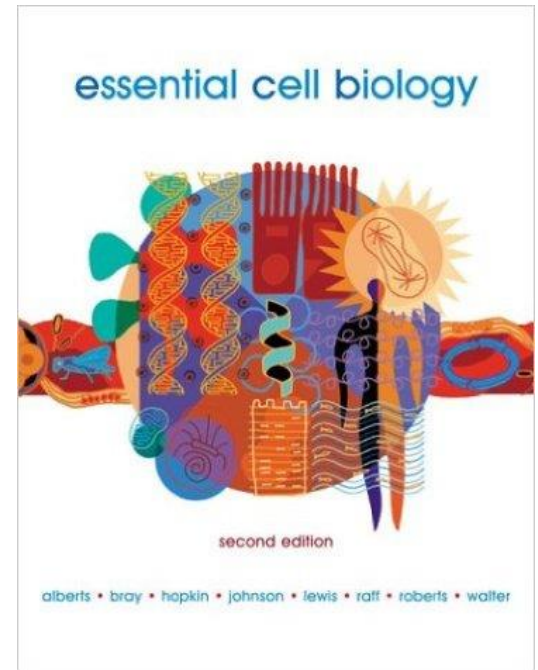
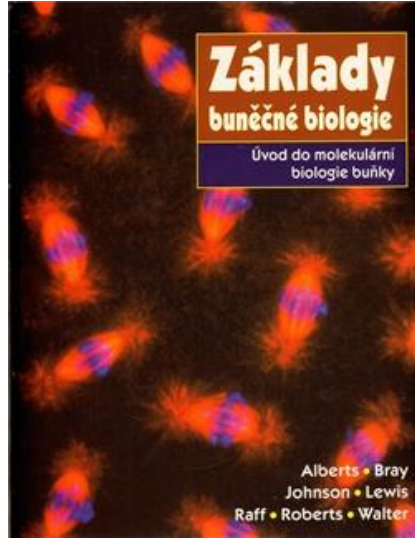
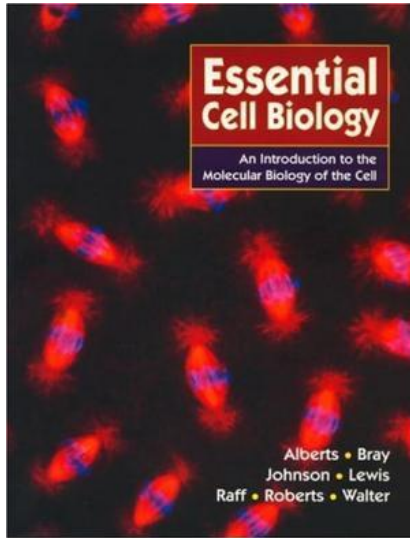
Přednáška

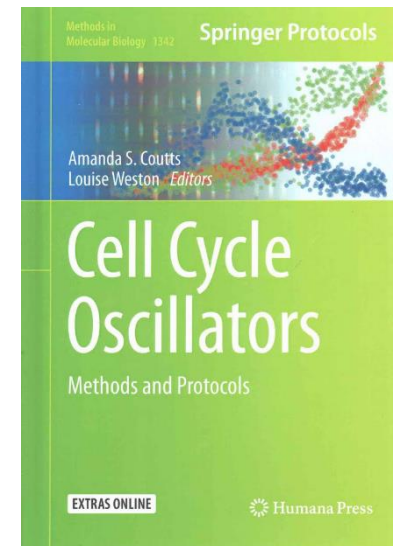
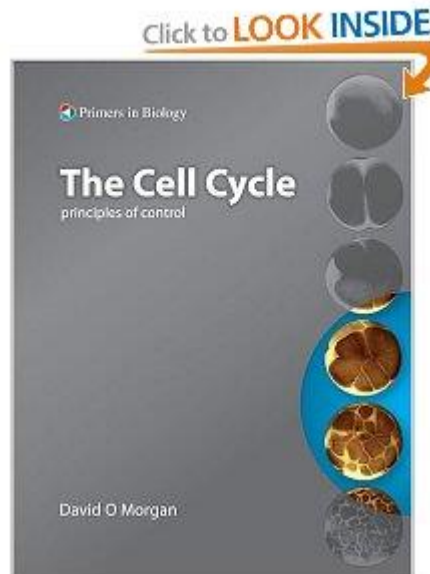
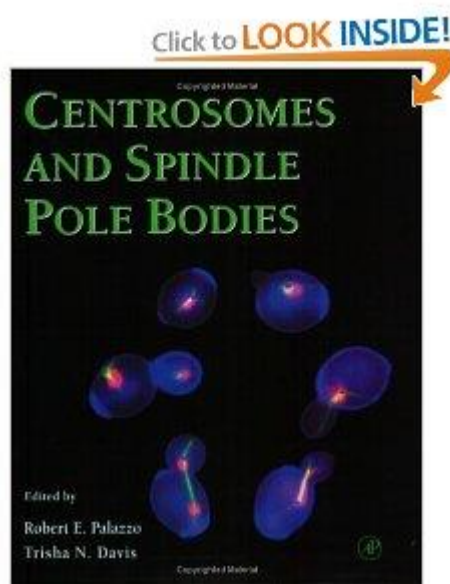
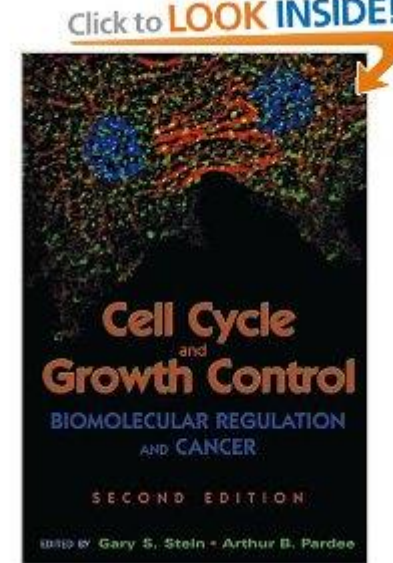
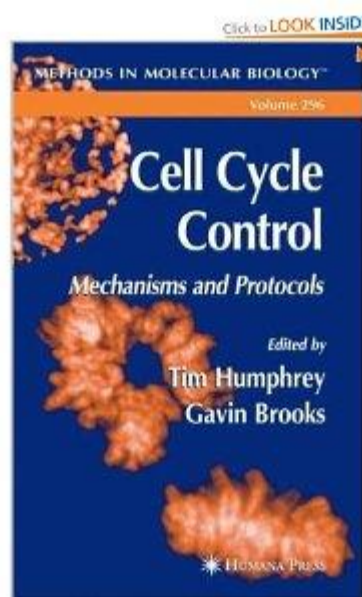
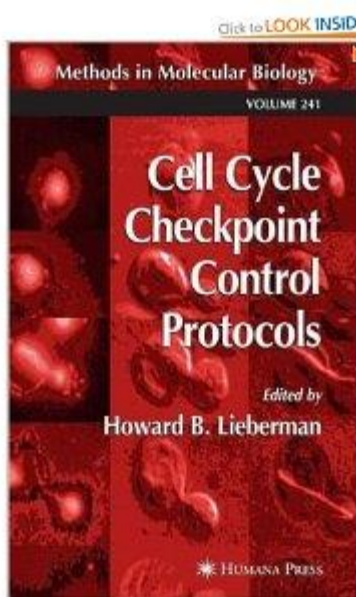
1. literatura, základní informace
2. interfáze: G₁, S, G₂
3. strukturně-funkční analýza
v interfázním buněčném jádře
4. mitóza, meióza
5. regulace buněčného cyklu
6. buněčná smrt



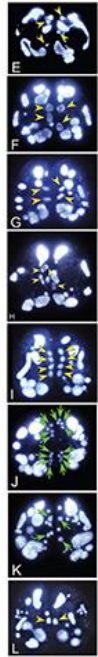
Literatura







Editorial Board



Frederick W Alt
Children's Hospital

Julian Barisk
Genetic Cancer Society

John Ebers
Harvard Medical School

Judith Campisi
Lawrence Berkeley National Lab

Lewis Cantley
Harvard Institute of Medicine

Duncan Clarke
University of Minnesota Medical School

Bruce E Chuman
Paul H. Hain Research Center

Carlo M Croce
Emory Cancer Center

Zbigniew Dzierżykiewicz
New York Medical College

Ronald A DeWiese
Harvard University

Julian Downward
Cancer Research UK

Brian J Druker
Genzyme Health Science Company

Walter S El-Diry
Iowa State University

Stephen H Elledge
Harvard Medical School

Gerard Evan
University of California, San Francisco

David E Fisher
Genzyme Health Science Institute

Elio Falga
National Institutes of Health

Stephen H Friend
MRC

Douglas Green
St. Jude Children's Hospital

Andrew V Gorkov
Roswell Park Cancer Institute

Michael N Hall
University of East

Hilary W Hinds
Tyff Medical Center

Tim Hunt
Cancer Research UK

Tony Hunter
The Salt Institute

Matt Karberlein
University of Washington

Brian K Kennedy
University of Washington

Daniel J Klomberg
University of Michigan

Eugene V Koonin
National Institute of Health

Boris P Kravits
Blotkin Cancer Research Center

Gabi Kriener
Antoni G. Diwan Hospital

Derek P Lane
Institute of Molecular and Cell Biology

Arnold Levine
Institute for Advanced Study

Changjiu Liu
Beijing Biomedical

Michael P E. Lippert
University of Manchester

James A McCubrey
East Carolina University

Geny Melino
University of Rome Tor Vergata

Doruk Mitrani
The Royal Melbourne Hospital

Yoshiko Nakamura
University of Tokyo

Mikhail A Nikolic
Roswell Park Cancer Institute

Paul Nurse
The Royal Society

Andrei Nestorov
National Institutes of Health

Stephen Oren
The Wellcome Institute of Science

Arthur B Pardee
Harvard University

Helen Patricia Thomas
Washington University

George C Prendergast
Thomas Jefferson University

Carol Prives
Columbia University

Martin Roff
University College London

E Premkumar Reddy
Mount Sinai School of Medicine

John C Reed
The Jackson Institute for Medical Research

Steven J Reed
The Scripps Research Institute

James M Roberts
Paul H. Hain Research Center

Igor B Roninson
Orinburg Research Institute

Marlene Rowan
St. Jude Children's Hospital

Leo Sachs
The Wellcome Institute of Science

Paolo Sassone-Corsi
University of California, Irvine

Charles L Sawyers
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

John M Scribner
Brno University

Charles J Shen
St. Jude Children's Hospital

Vladimir P Skolachev
Michigan State University

Frank Slack
Yale University

Gary S Stein
University of Massachusetts Medical School

Qing-Yuan Sun
Chinese Academy of Sciences

George F. Vande Woude
Van Andel Institute

Bert Vogelstein
Johns Hopkins University

Peter K Vogt
The Scripps Research Institute

Karen Vousden
Bevan Institute for Cancer Research

Paul Workman
The Institute of Cancer Research

Michael W Yaffe
Massachusetts Institute of Technology

Yi Xin Zeng
Soochow University

Harald zur Hausen
Deutscher Herpesvirus Institut



Aims & Scope:

Cell Cycle is a bi-weekly peer-reviewed journal of high priority research from all areas of cell biology. *Cell Cycle* covers all topics from yeast to man, from DNA to function, from development to aging, from stem cells to cell senescence, from metabolism to cell death, from cancer to neurobiology, from molecular biology to therapeutics. Our goal is fast publication of outstanding research.

Cell Cycle has a prominent Editorial Board, which includes 3 Nobel Prize winners and other outstanding scientists.



Launched in 2002 by its founding Editor and Editor-in-Chief, Mikhail V. Blagosklonny, *Cell Cycle* is now one of the largest journals in the field. Once bi-monthly, it is now bi-weekly.

Publication office: Taylor & Francis, Group, 530 Walnut Street, Suite 850, Philadelphia, PA 19106.

Cancer cell stemness, responses to experimental genotoxic treatments, cytomegalovirus protein expression and DNA replication stress in pediatric medulloblastomas.

Jiri Bartek Jr, Joanna M. Merchut-Maya, Apolinar Maya-Mendoza, Olesja Fornara, Afsar Rahbar, Christian Beltoft Bröchner, Astrid Sehested, Cecilia Söderberg-Nauclér, Jiri Bartek & Jirina Bartkova

Long non-coding RNA GAS6-AS1 acts as a ceRNA for microRNA-585, thereby increasing EIF5A2 expression and facilitating hepatocellular carcinoma oncogenicity. Jing Ai, Junhui Sun, Guanhui Zhou, Tongyin Zhu & Li Jing

A novel EZH2 inhibitor induces synthetic lethality and apoptosis in PBRM1-deficient cancer cells. Kejia Huang, Rong Sun, Jiarong Chen, Qianye Yang, Yucheng Wang, Yang Zhang, Kun Xie, Tiantian Zhang, Rui Li, Qi Zhao, Liang Zou & Jian Li

Priming chromatin for segregation: functional roles of mitotic histone modifications. M. Lienhard Schmitz, Jonathan M. G. Higgins & Markus Seibert

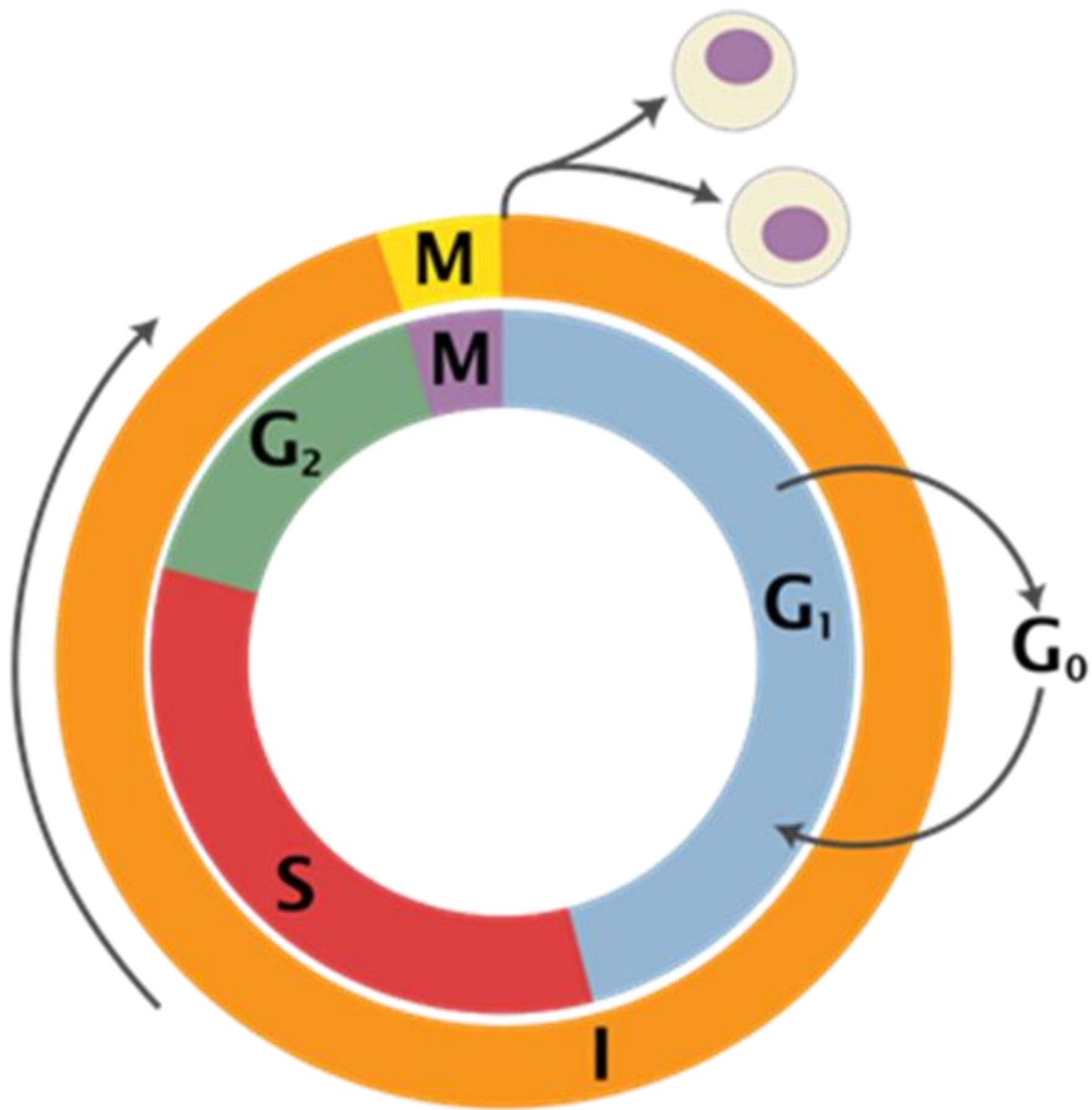
Inflammatory networks cultivate cancer cell metastasis to the liver. Jae W. Lee & Gregory L. Beatty

Up-regulated microRNA-411 or declined RIPK1 inhibits proliferation and promotes apoptosis of synoviocytes in rheumatoid arthritis mice via decreased NF- κ B pathway. Yijiang Huang, Kaizhe Chen, Huachen Yu, Daosen Chen, Lianfu Deng, Yu Zhang, Xinghe Xue & Xiaoyun Pan

Mitotic kinase anchoring proteins: the navigators of cell division. Luke J Fulcher & Gopal P Sapkota

Spontaneous DNA-RNA hybrids: differential impacts throughout the cell cycle. Belén Gómez-González, Sonia Barroso, Emilia Herrera-Moyano & Andrés Aguilera

Telomeres: beacons of autocrine and paracrine DNA damage during skin aging. Stella Victorelli & João F. Passos

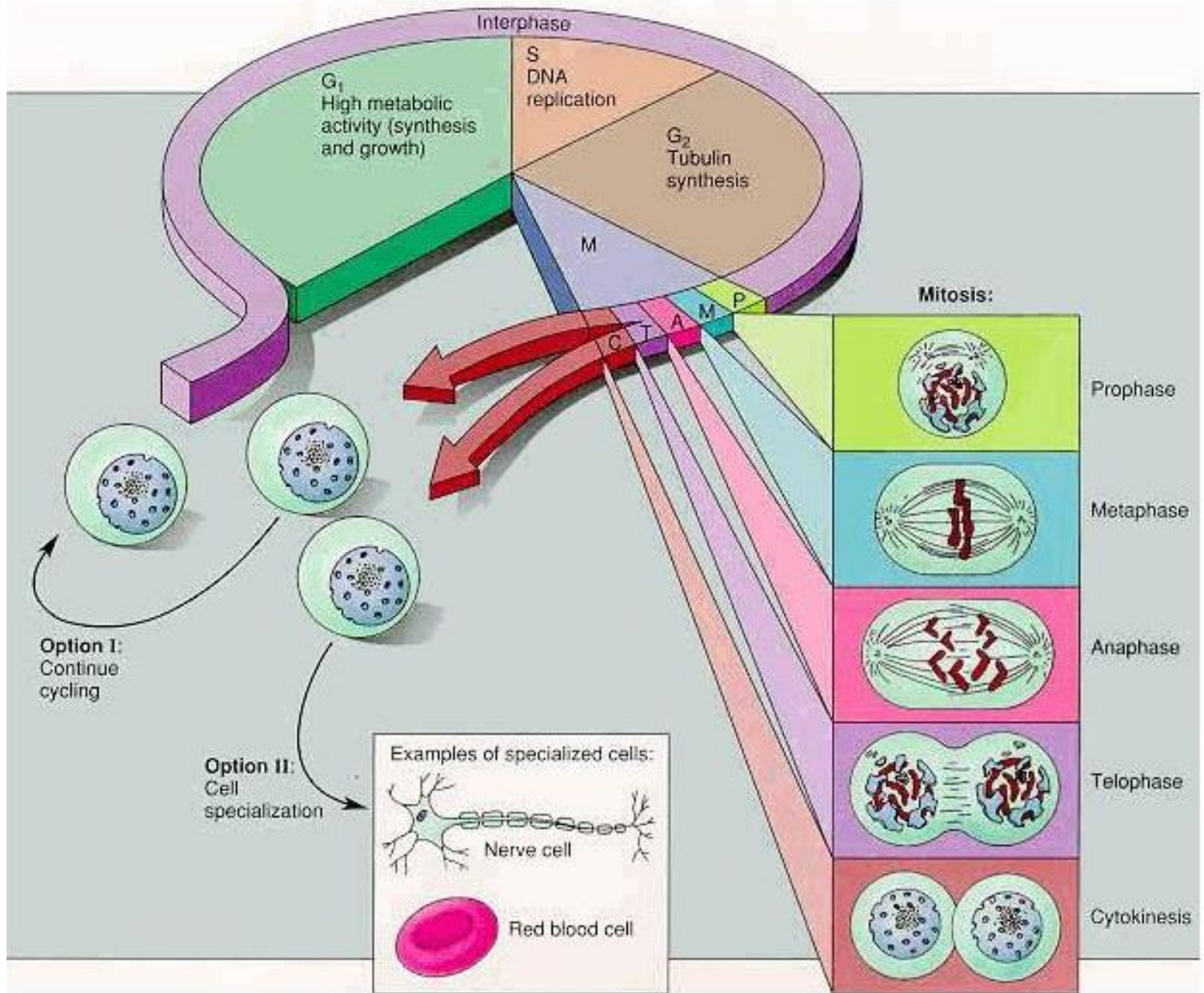


Délka buněčného cyklu

- Bakterie 30 min
- Buňky časného žabího embrya 30 min
- Kvasinky 90 – 180 min
- Buňky střevního epitelu 12 h
- Savčí buňky v kultuře 12 – 15 h
- 24 – 36 h
- 60 – 72 h
- Lidské jaterní buňky 1 rok

Délka fází buněčného cyklu

- **Presyntetická fáze G1**
- 35 - 45% délky cyklu
- Buňka zvětšuje svou velikost, dvojí se jí organely
- Syntéza RNA a bílkovin.
- **Syntetická fáze S**
- Trvá 30 – 40 %
- Nastává replikace DNA (zdvojení).
- **Postsyntetická fáze G2**
- 10 -20 % délky cyklu
- Buňka dále roste a tvoří se struktury pro dělení buňky.
- **Mitóza M**
- Nejkratší – 5 -10%
- Končí vznikem dvou dceřiných buněk.

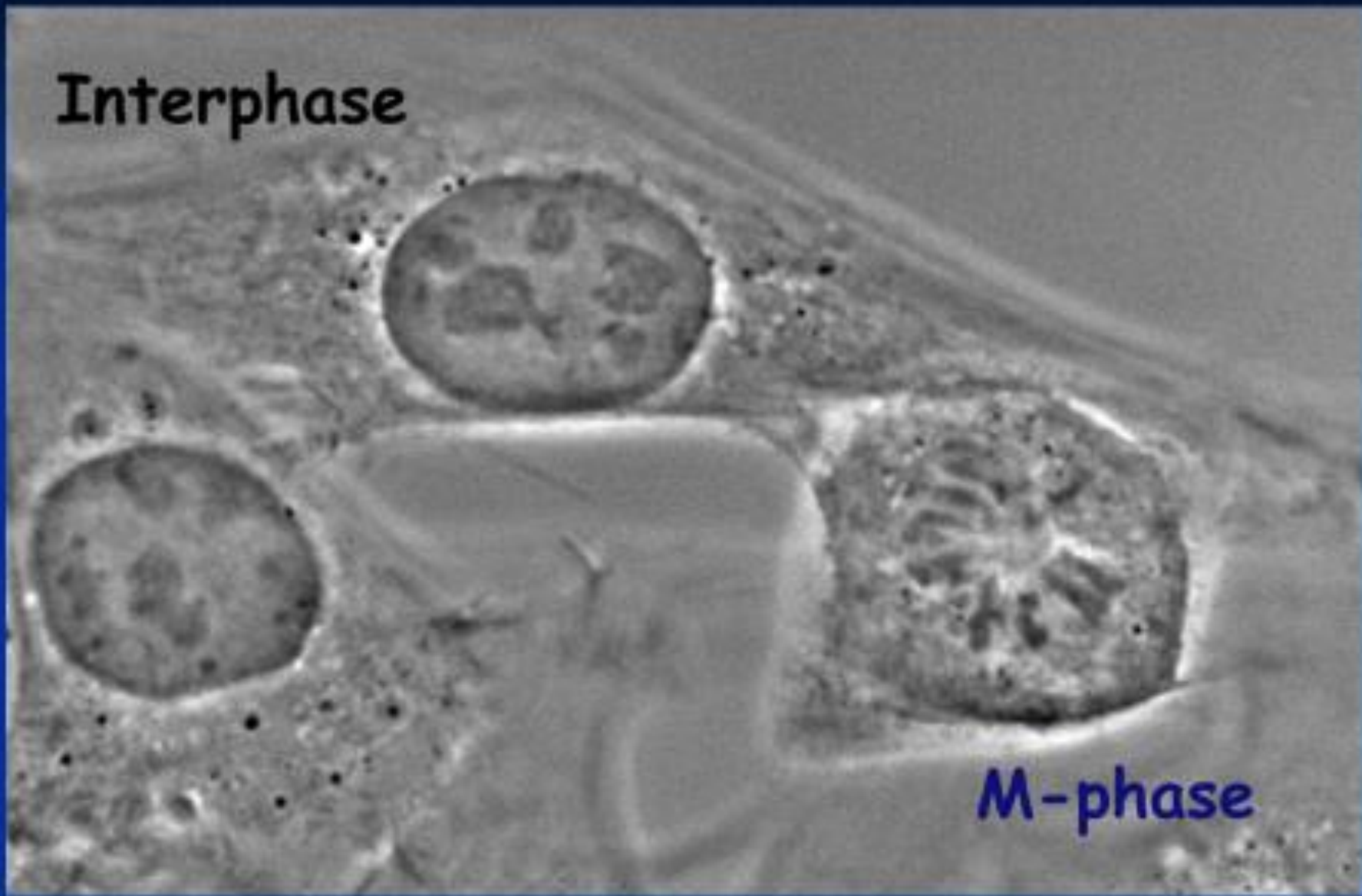


Interfáze

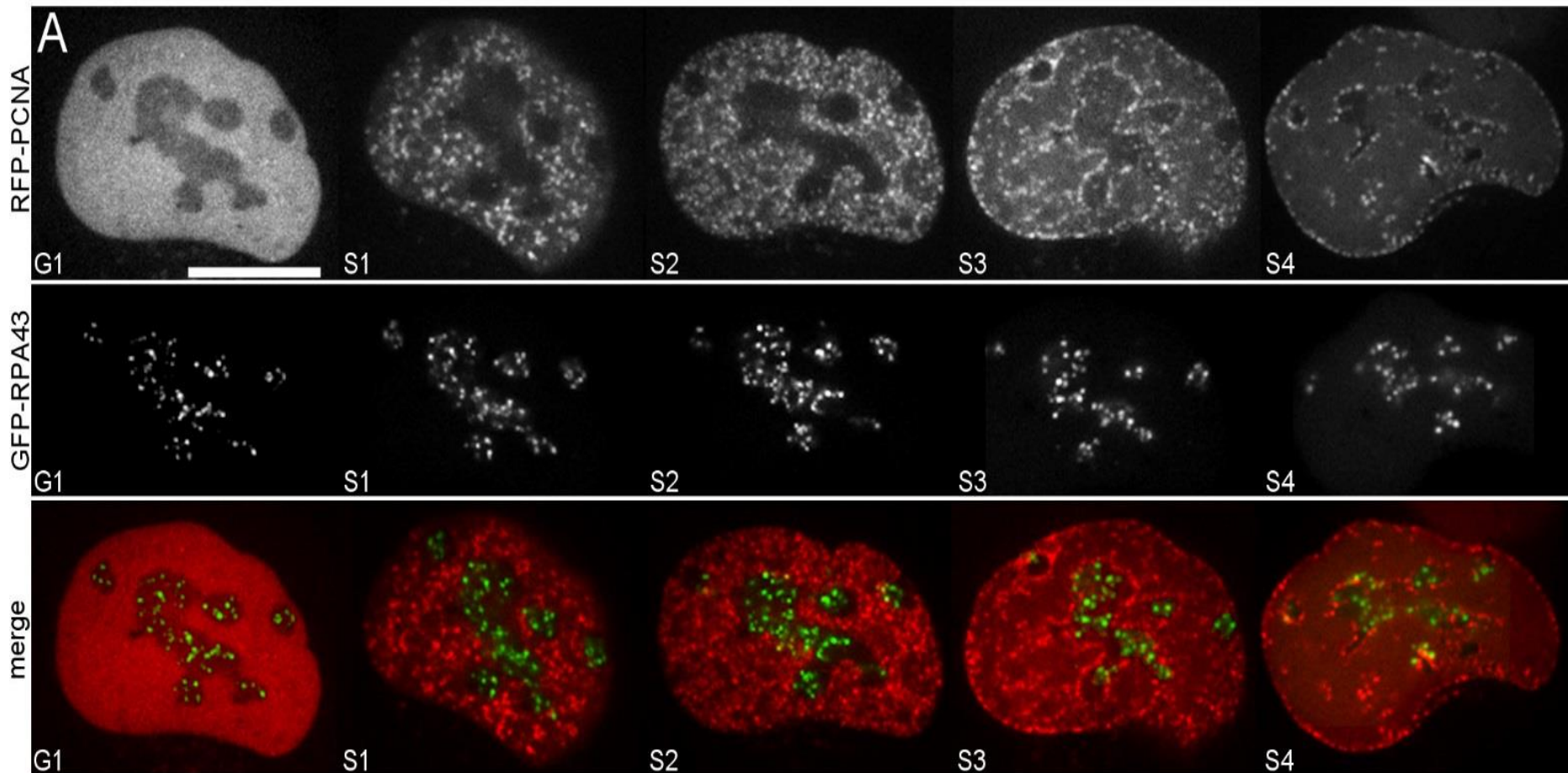
- poměrně dlouhé období mezi dělením buněk, kdy se uvnitř buňky „zdánlivě nic neděje“
- morfologicky „nezajímavá“
- v této době je buněčné jádro ohraničeno jaderným obalem
- chromozomy uvnitř jádra nelze jednoduše pozorovat
- v této době zde probíhají na sebe navazující děje, nutné pro další buněčné dělení
- dělí se do tří samostatných fází **G1, S, G2**

Interphase

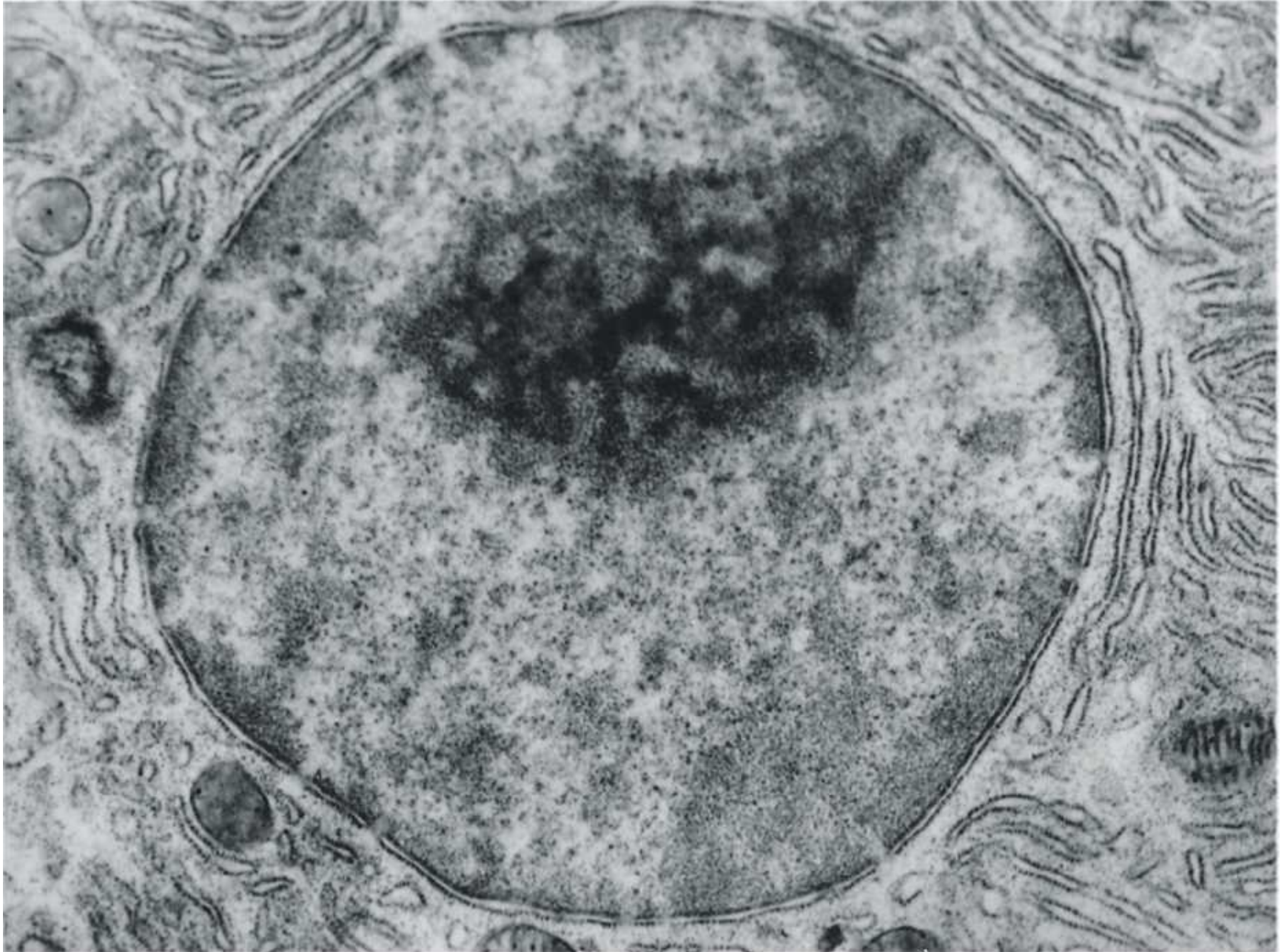
M-phase



Replikační (PCNA) a transkripční (RPA43 – podjednotka polymerázy I) signál.



Buněčné jádro savčí buňky v transmisním elektronovém mikroskopu



G1 fáze

- začíná po ukončení jaderného dělení
- „G“ z angl. „gap“ neboli mezera
- vysoká metabolická aktivita
- v této fázi má buňka možnost pomocí reparačních mechanismů opravit ty části molekul DNA, které byly poškozeny mutacemi (tj. zlomy, ztrátami některých úseků, chybnými zařazeními určitých nukleotidů atd.)
- reparační procesy jsou pro další vývoj buňky velmi důležité, protože zajišťují, aby mateřská buňka pokračovala s nepoškozenou genetickou informací
- rozhodnutí v G1 kontrolním bodě

G0 fáze

- fáze, kdy se buňka již dále nedělí, zastavení buněčného cyklu.
- setkáváme se u diferencovaných buněk. Její nástup je ovlivněn kontrolním uzlem, umístěným na počátku G1 fáze.
- pokud se již buňka nemá dále dělit, vstoupí do G0 (nula) fáze, místo do G1 fáze.
- plně diferencované buňky (např. neurony) se dále již nedělí. Naopak některé jiné buňky (např. jaterní buňky - hepatocyty) jsou schopny v případě potřeby přejít z G0 fáze do G1 fáze a začít se opět dělit.

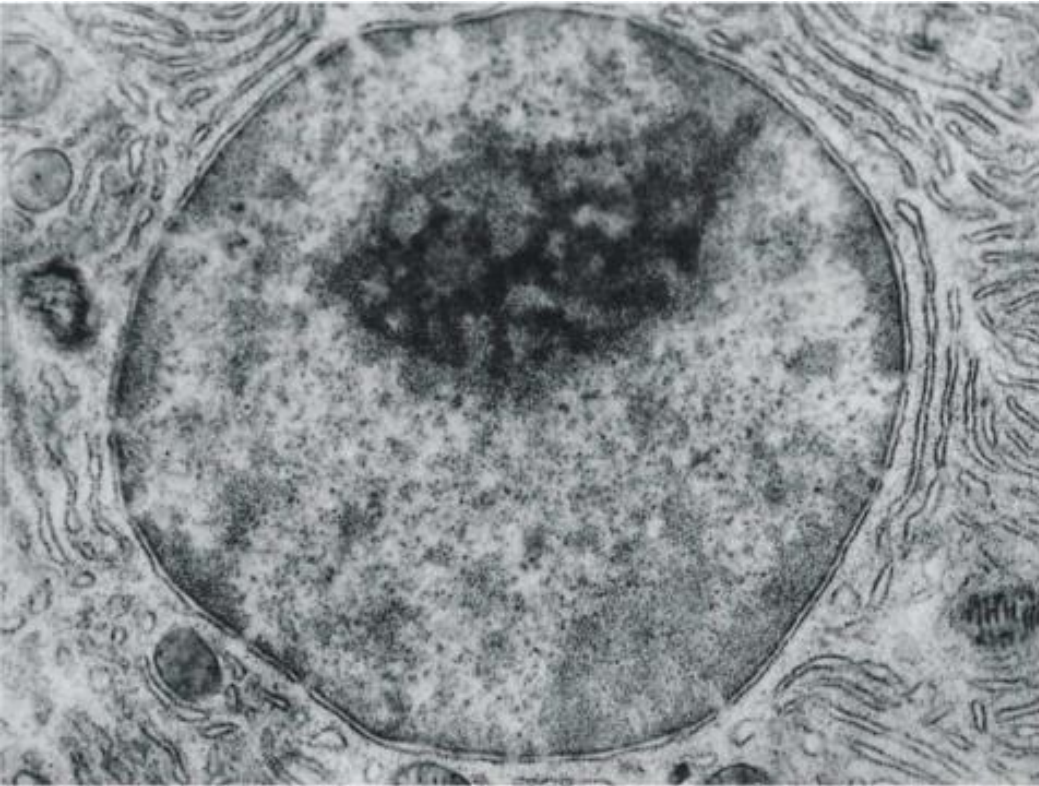
S (syntetická) - fáze

- probíhá zde *syntéza, neboli replikace DNA*. Z původní molekuly DNA se vytvářejí dvě nová vlákna se zcela identickou genetickou informací
- dochází ke zdvojení chromatidy a vytvoření *dvouchromatidového chromozomu*
- kontrolní čtení a oprava chybných nukleotidů (DNA polymeráza, exonukleáza, DNA helikáza)
- další opravné systémy: NMR (*methyl-directed mismatch repair*) a NER (*nucleotid excision repair*).
- syntetizované jsou proteinové komponenty chromatinu
- pokračuje transkripce dalších aktivních genů

G2- fáze

- zdvojený jaderný genom
- příprava na jaderné dělení
- syntetizují se zde proteiny důležité pro průběh mitózy
- zdvojení centrozomu
- fosforylují se proteiny sdružené s mikrotubuly

Strukturně-funkční analýza v interfázním buněčném jádře



Jak je uspořádaný chromatin
Kde probíhá replikace
Kde probíhá transkripce
Kde jsou spící geny
Jak je to s reparacemi
Role nukleárních tělísek
Kde probíhá RNA processing
Kudy vede transport mRNA
Kudy vede transport rRNA
Existence „továren“
Genový „positioning“
Genový „kissing“
Regulace genové exprese

Organizace genomu

Způsob samotného uskladnění nebo organizace genomu je velkou neznámou, neboť lidská somatická buňka „musí umět“ racionálně uskladnit dva metry DNA.

A to je jen prvopočátek problému, neboť buňka „musí“ v rámci genomu exprimovat „správné“ geny, zatímco „nesprávné“ geny – tj. geny, jejichž exprese je v daný okamžik nežádoucí, spící – musí být spolehlivě schovány.

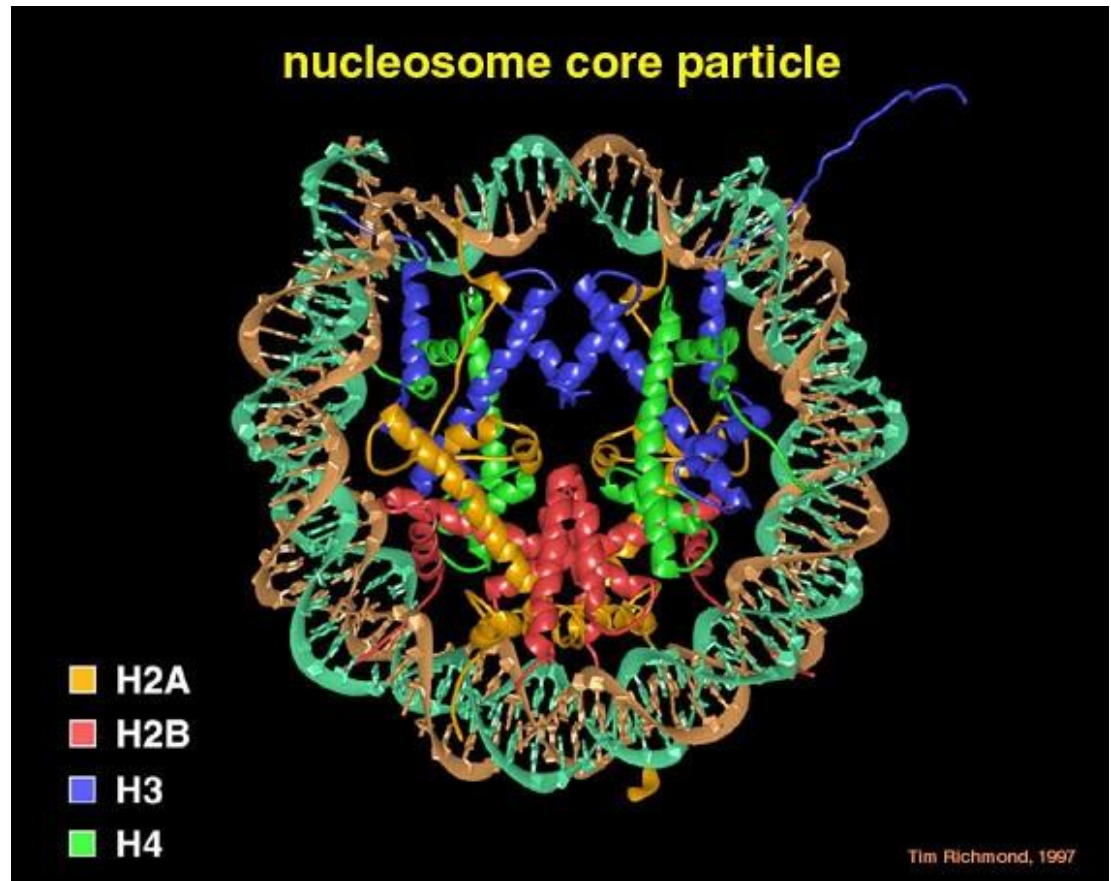
Taktéž je nezbytné, aby buňka byla schopna replikovat, tedy zdvojit množství svojí DNA.

Kromě toho při každém mitotickém dělení, kdy buňka potřebuje rozdělit svůj genom přesně stejným poměrem mezi vznikající dceřiné buňky, se musí celá organizace genomu „rozmontovat“ a následně po skončení mitózy znovu smontovat v dceřiných buňkách.

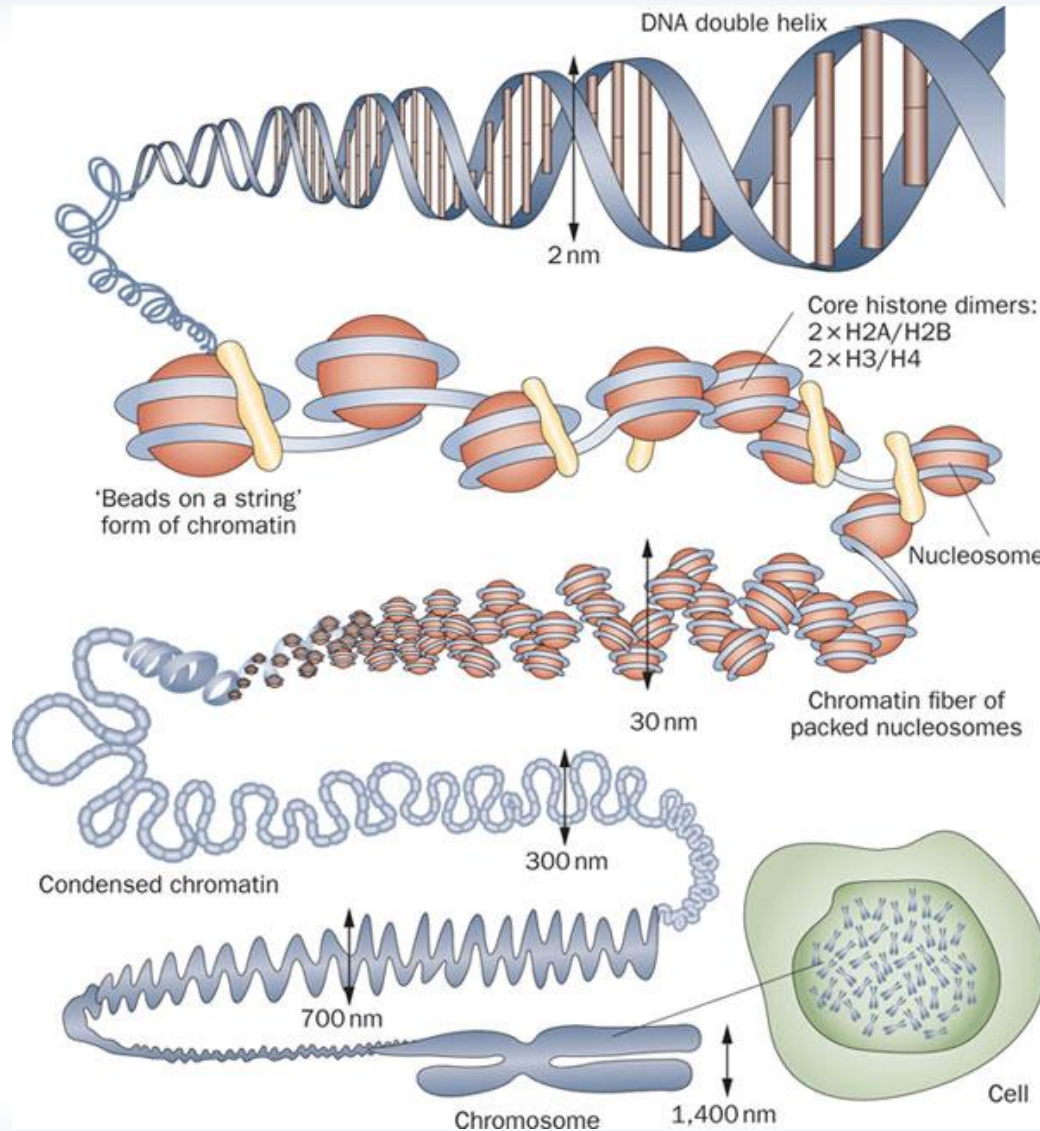
A to vše pod dozorem regulačních, kontrolních a opravných mechanismů!

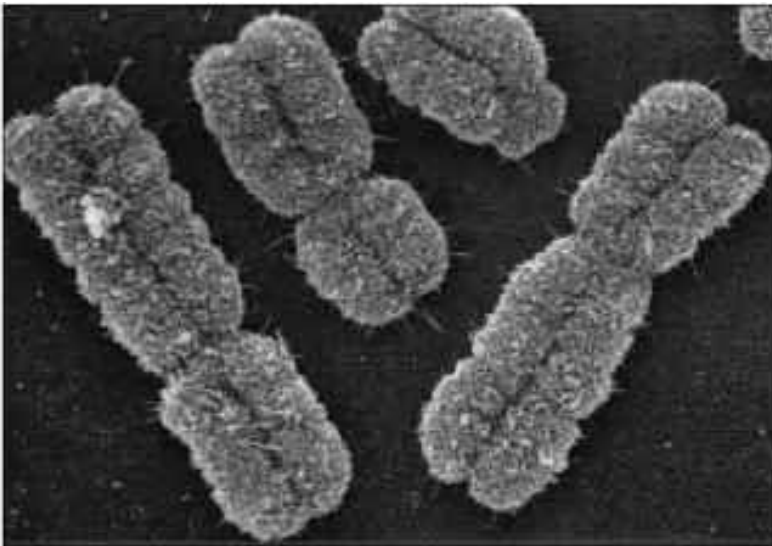
Chromatin

- 1/3 **DNA**
- 1/3 **histons**
- 1/3 **nonhiston proteins**



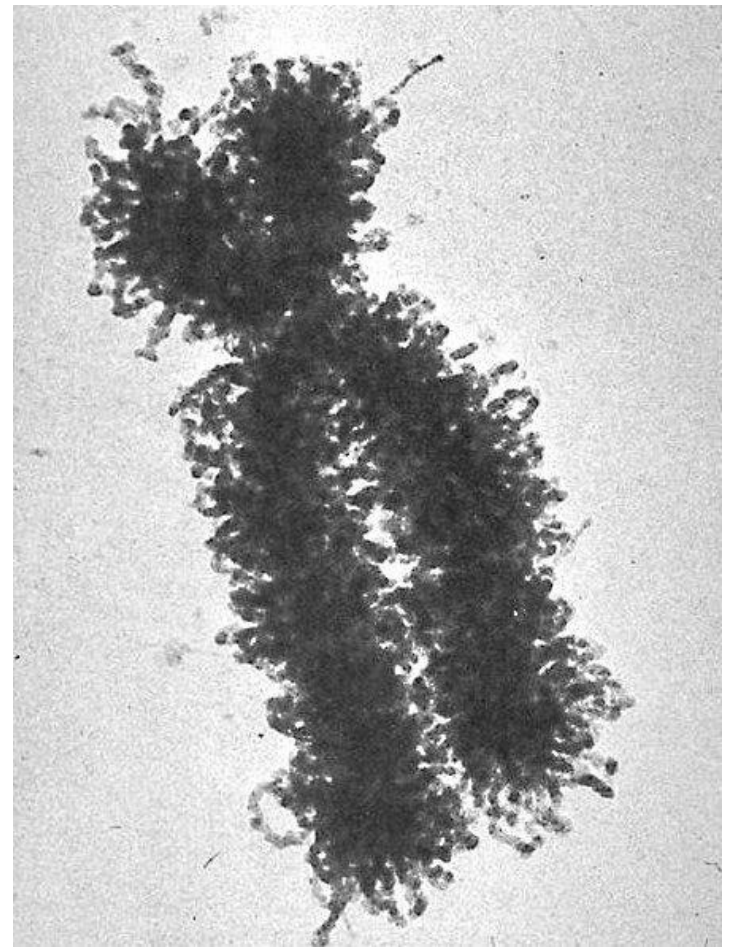
Organizational network of chromatin in the cell



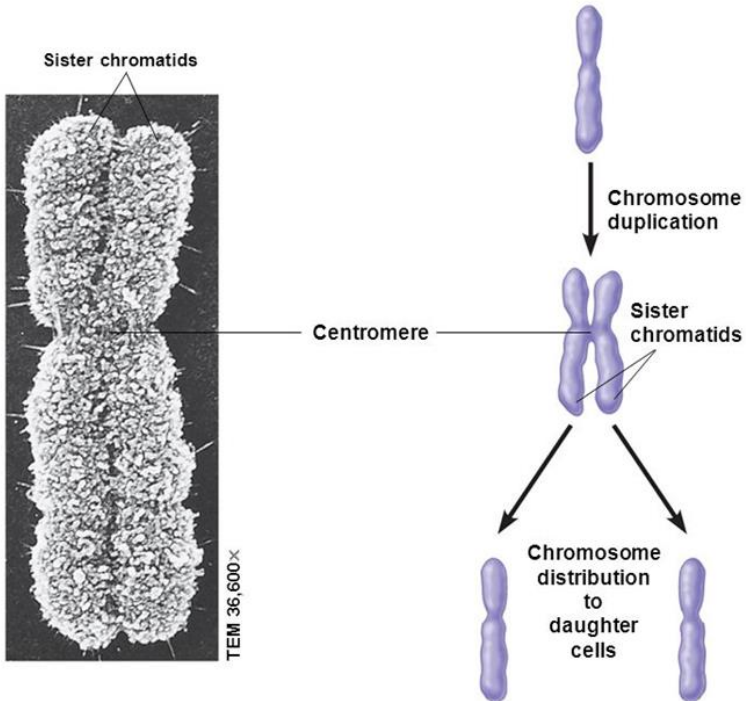


(c)

700 nm



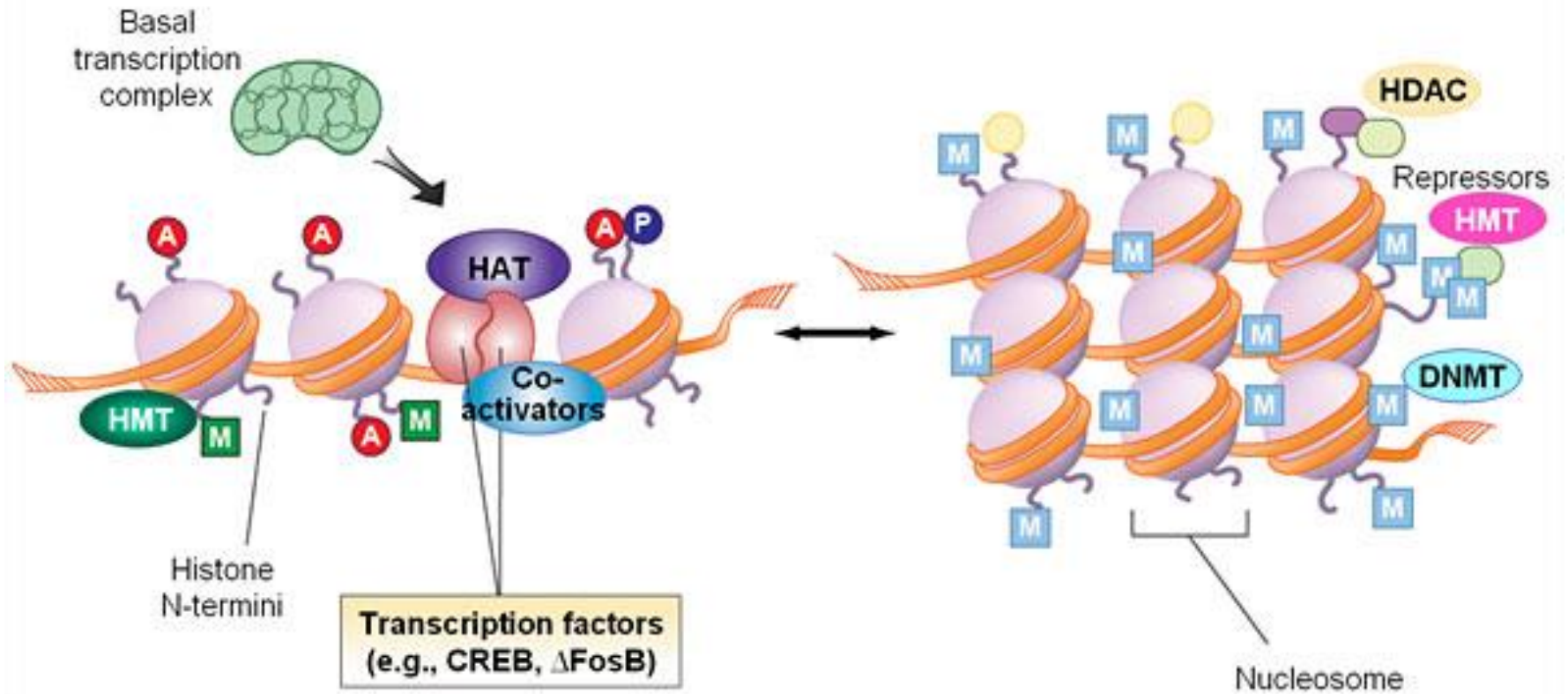
LE 8-4



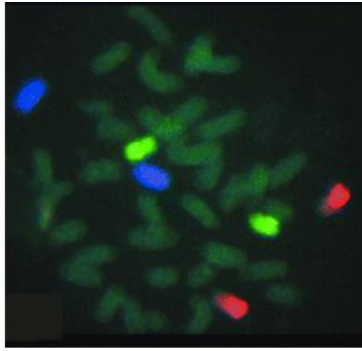
CHROMOSOMY

Active (open)

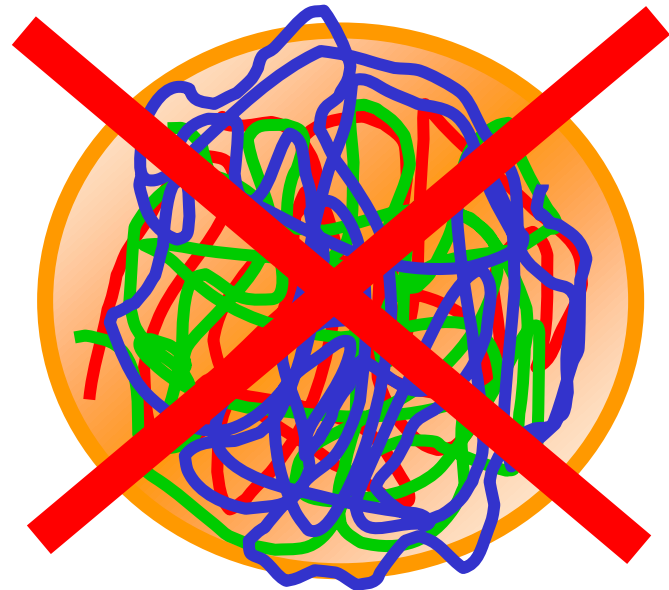
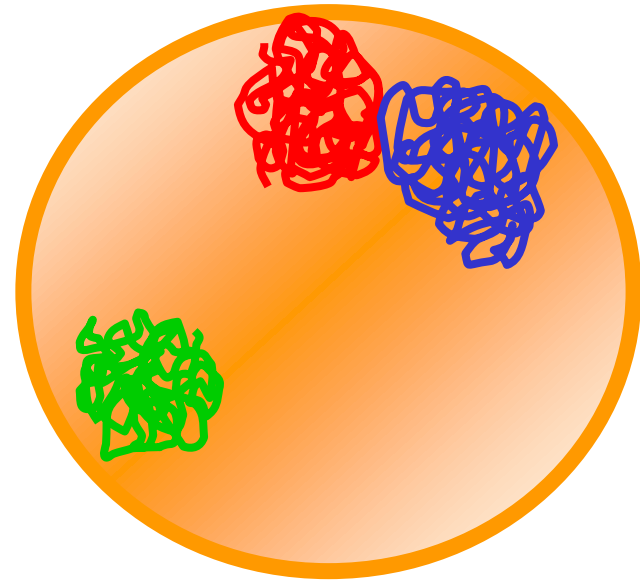
Inactive (condensed)



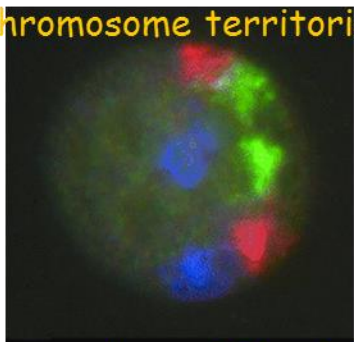
Chromozomy v interfázi existují jako chromozomální teritoria. DNA různých teritorií je „oddělena“



Metaphase (M)



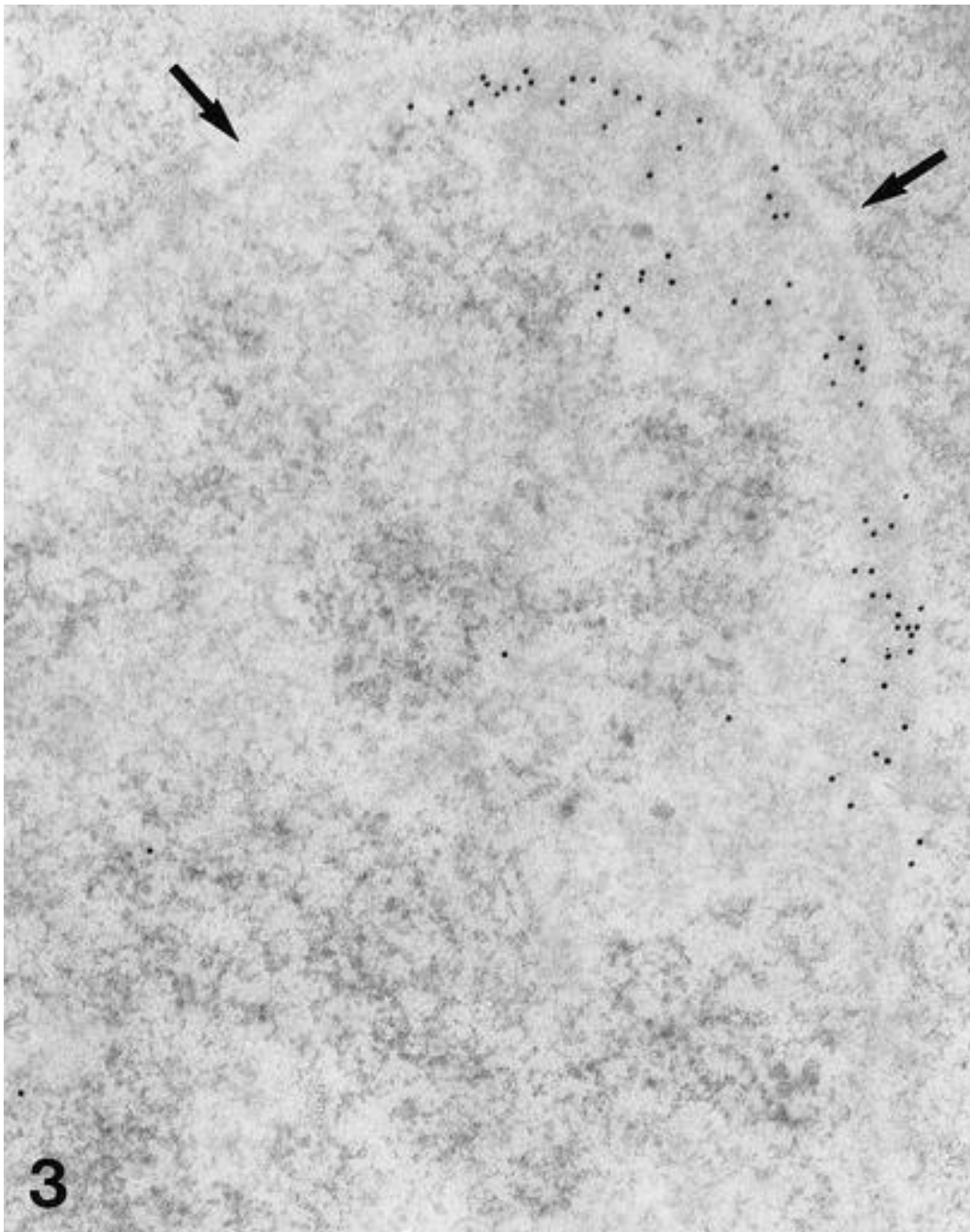
Chromosome territories



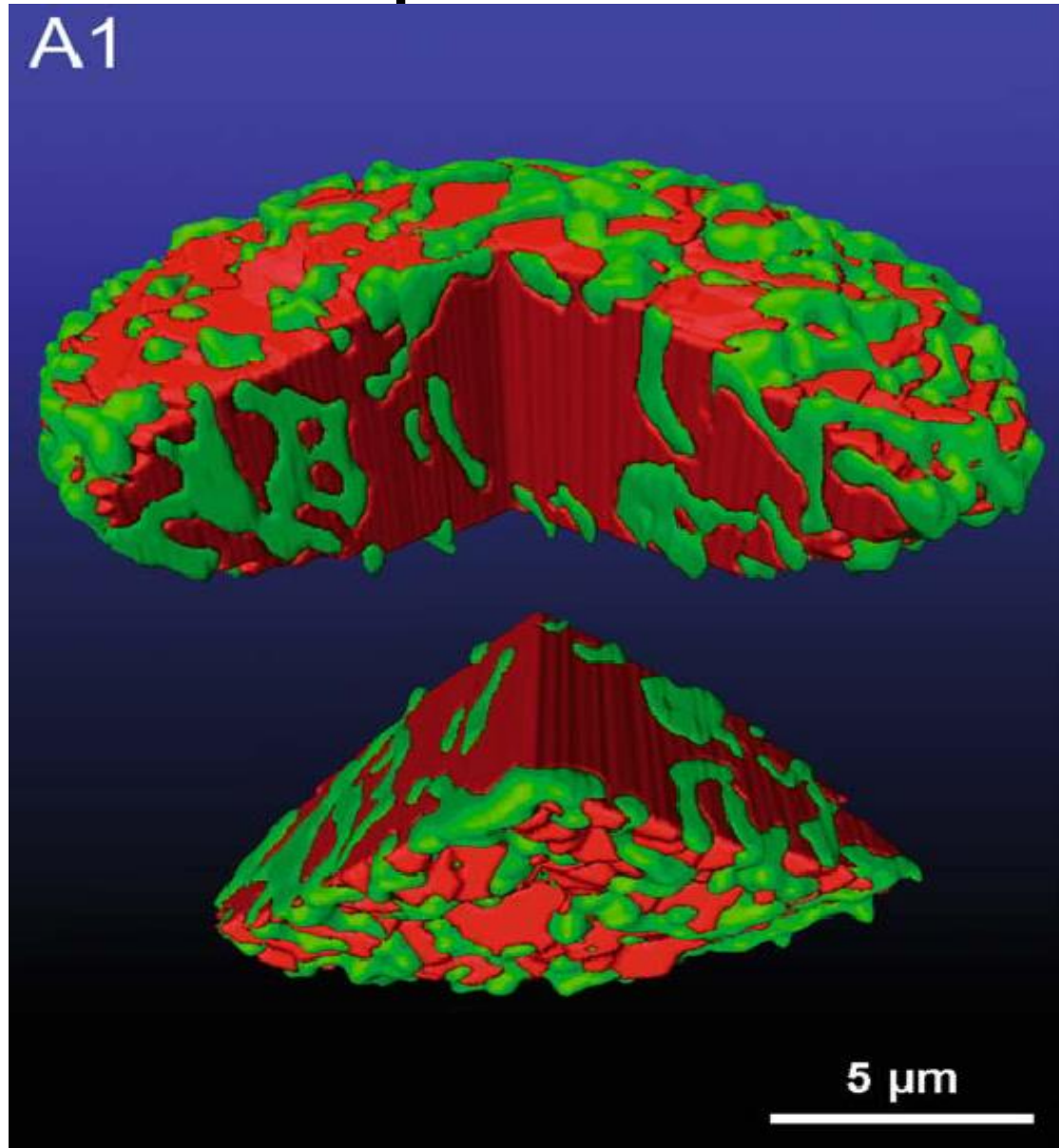
Interphase (G1, S, G2)

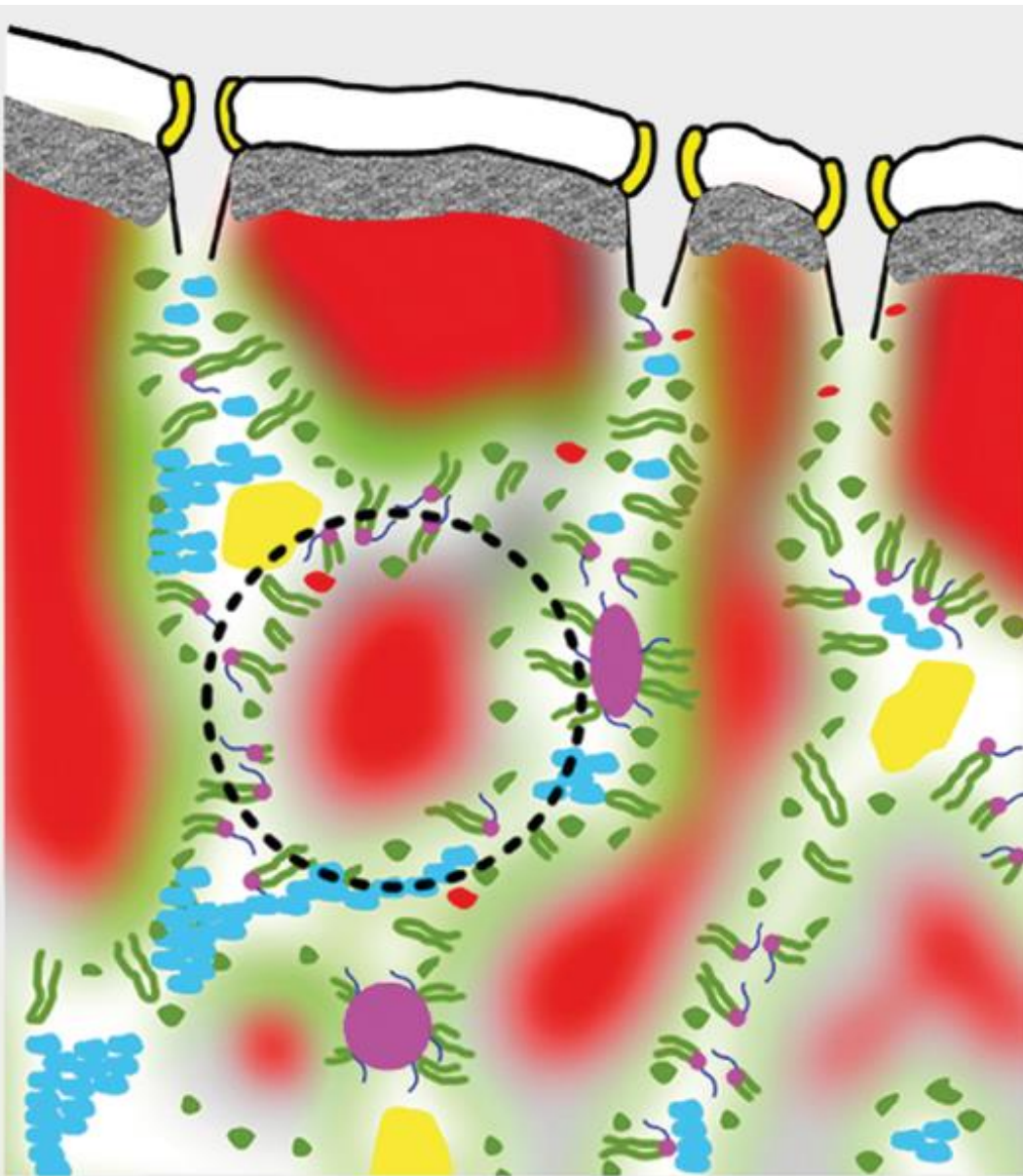
Chromosom/chromosomální teritorium v interfázní buňce.

Byla použita in situ hybridizace. Příslušná sonda byla vizualizována částicemi koloidního zlata prezentujícími se na fotografii černými 12 nm tečkami.



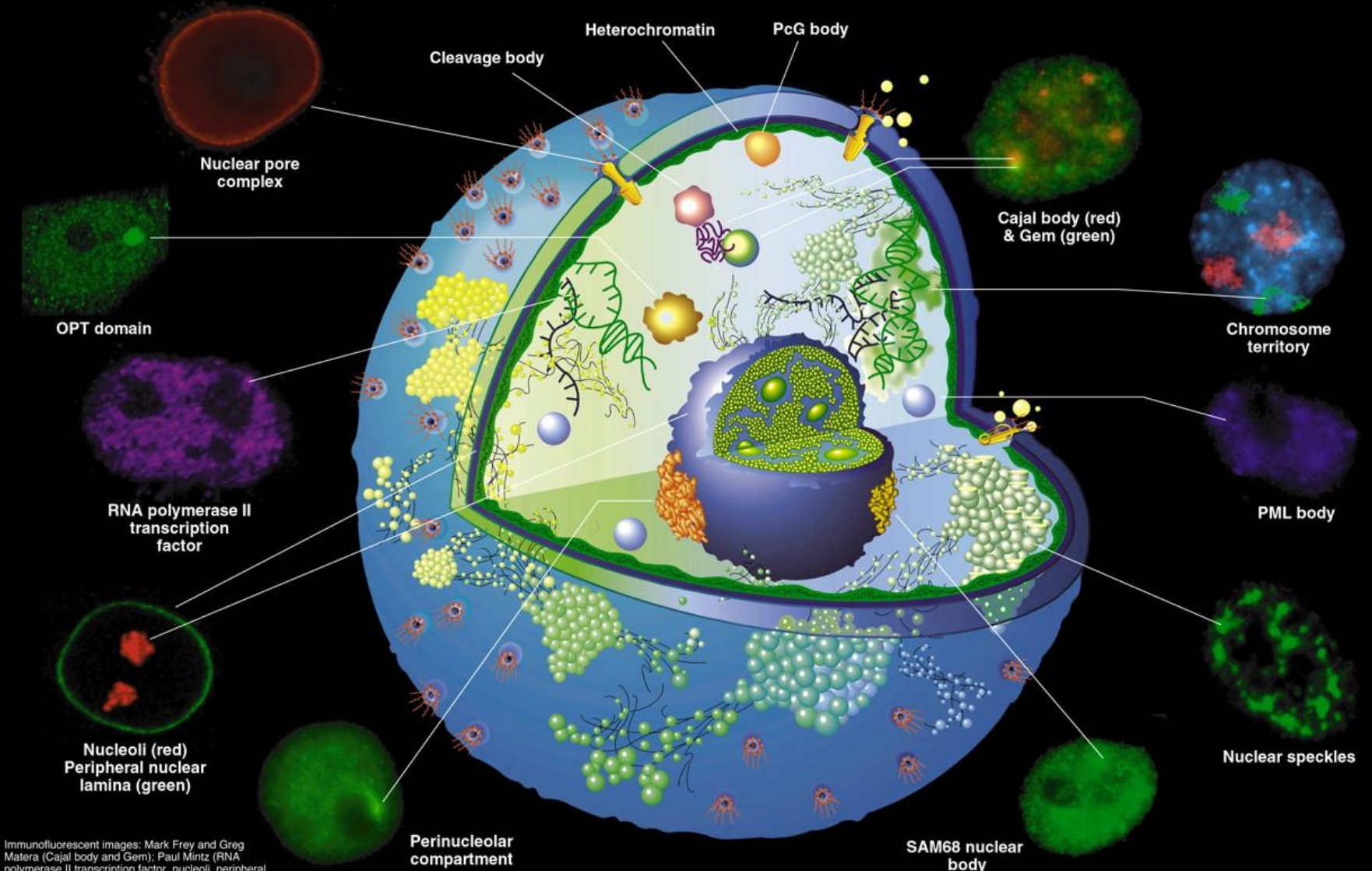
Chromatin a interchromatinový prostor





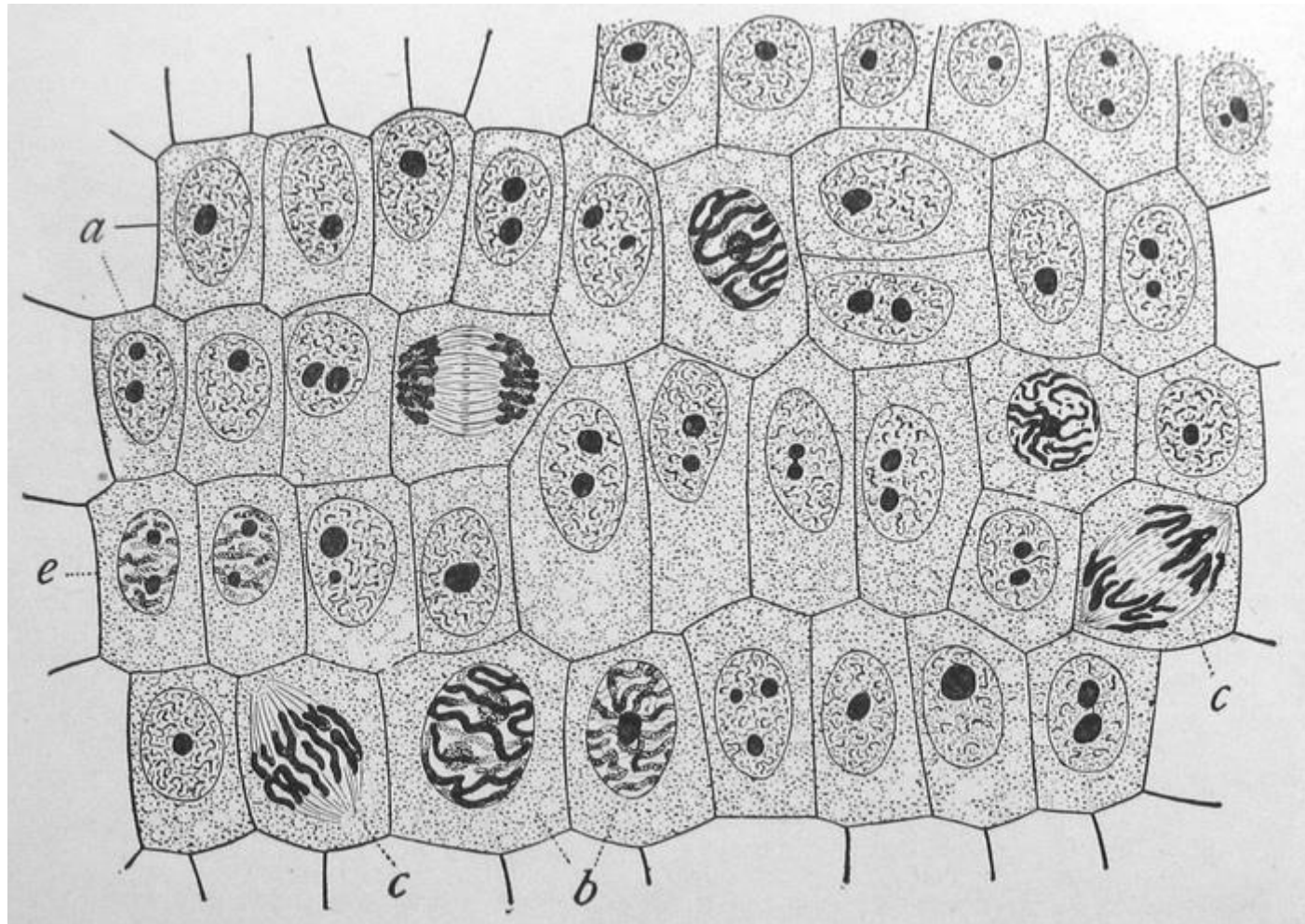
100 nm

Cremer et al.
FEBS Lett. (2015)



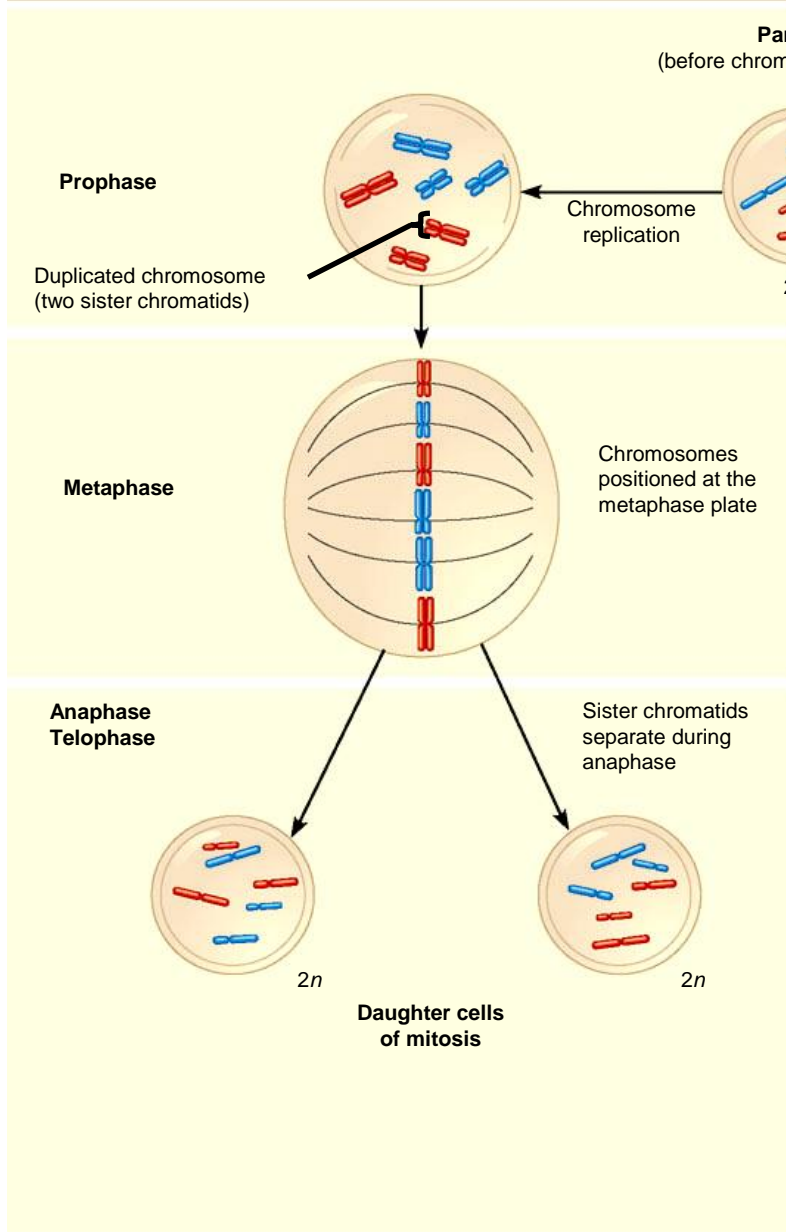
Immunofluorescent images: Mark Frey and Greg Matera (Cajal body and Gem); Paul Mintz (RNA polymerase II transcription factor, nucleoli, peripheral nuclear lamina, perinuclear compartment, PML body and nuclear speckles); Ana Pombo (OPT domain); Stéphane Richard (SAM68 nuclear body); Thomas Ried and Evelin Schröck (chromosome territory)
Design: Jim Duffy

Mitóza

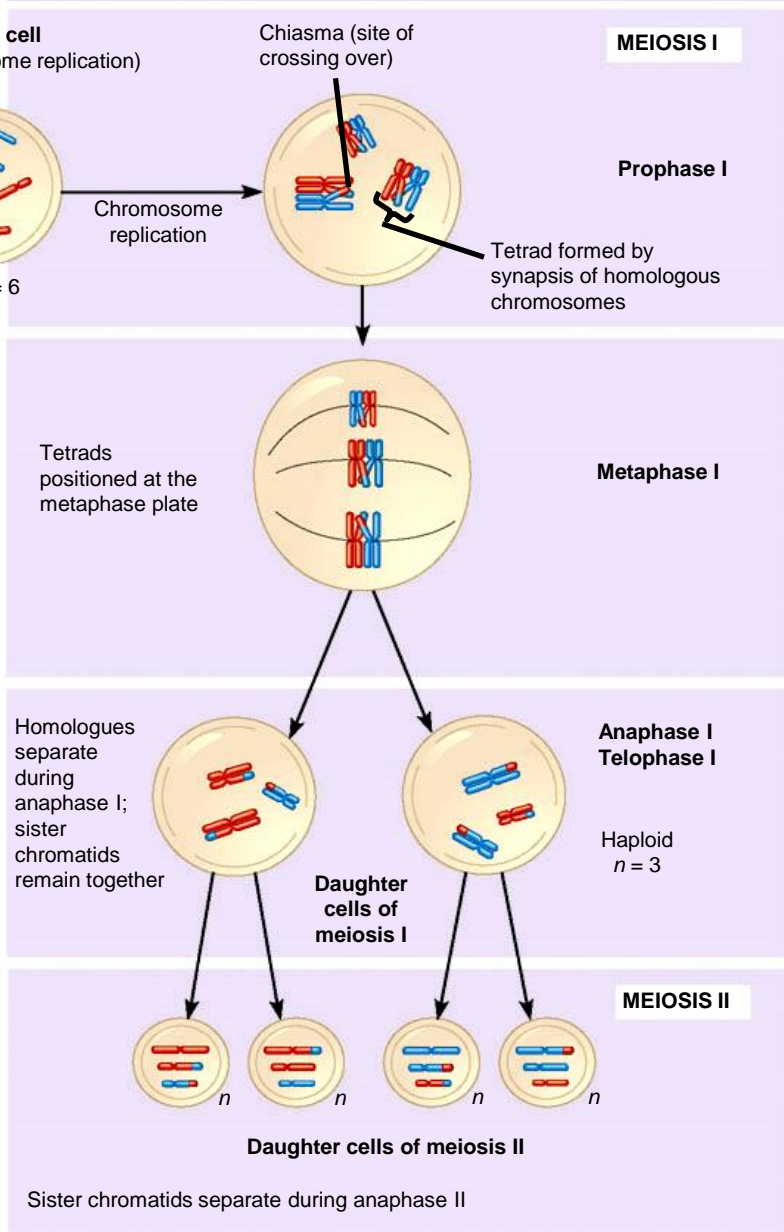


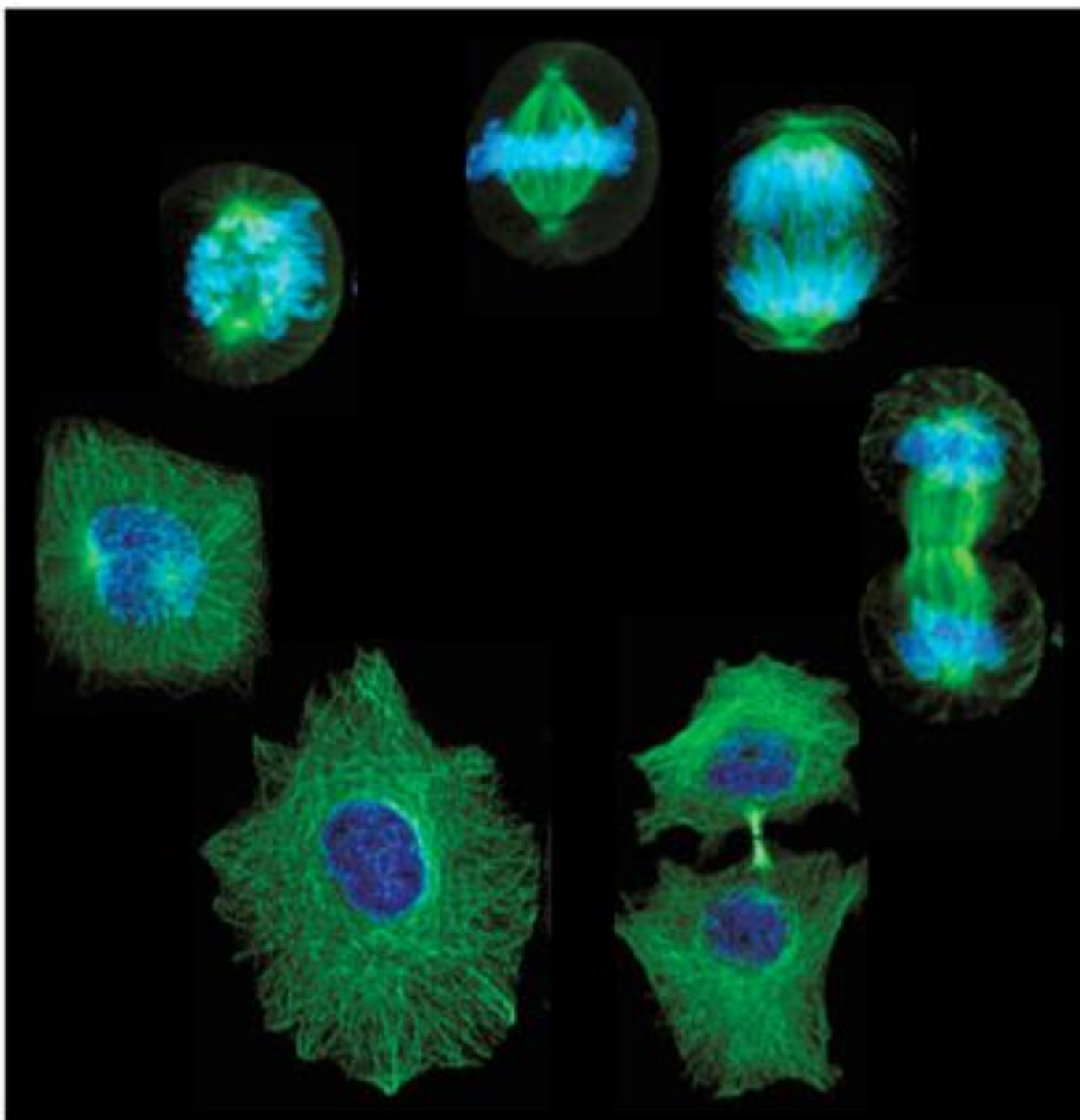
mitóza vs. meióza

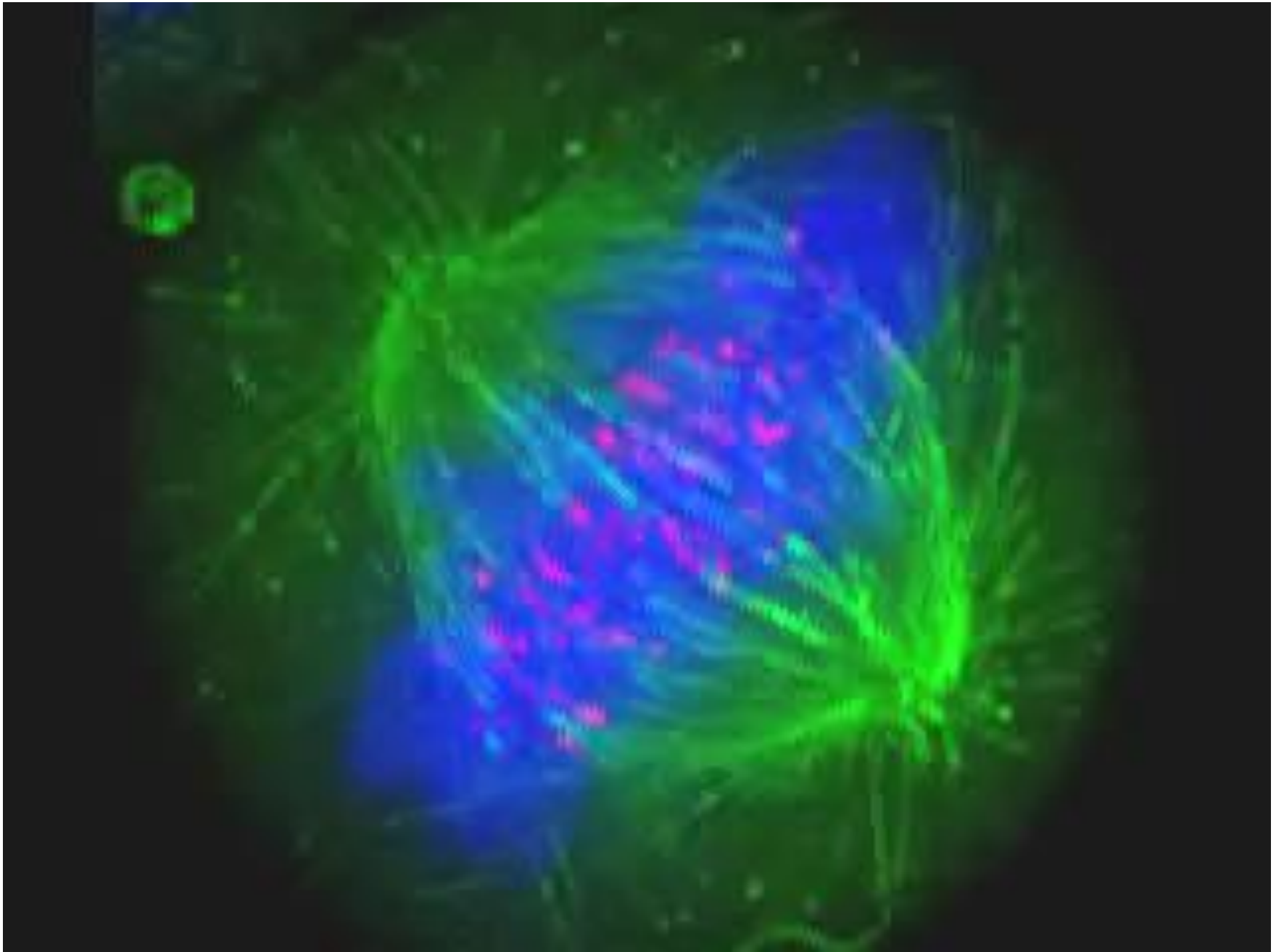
MITOSIS

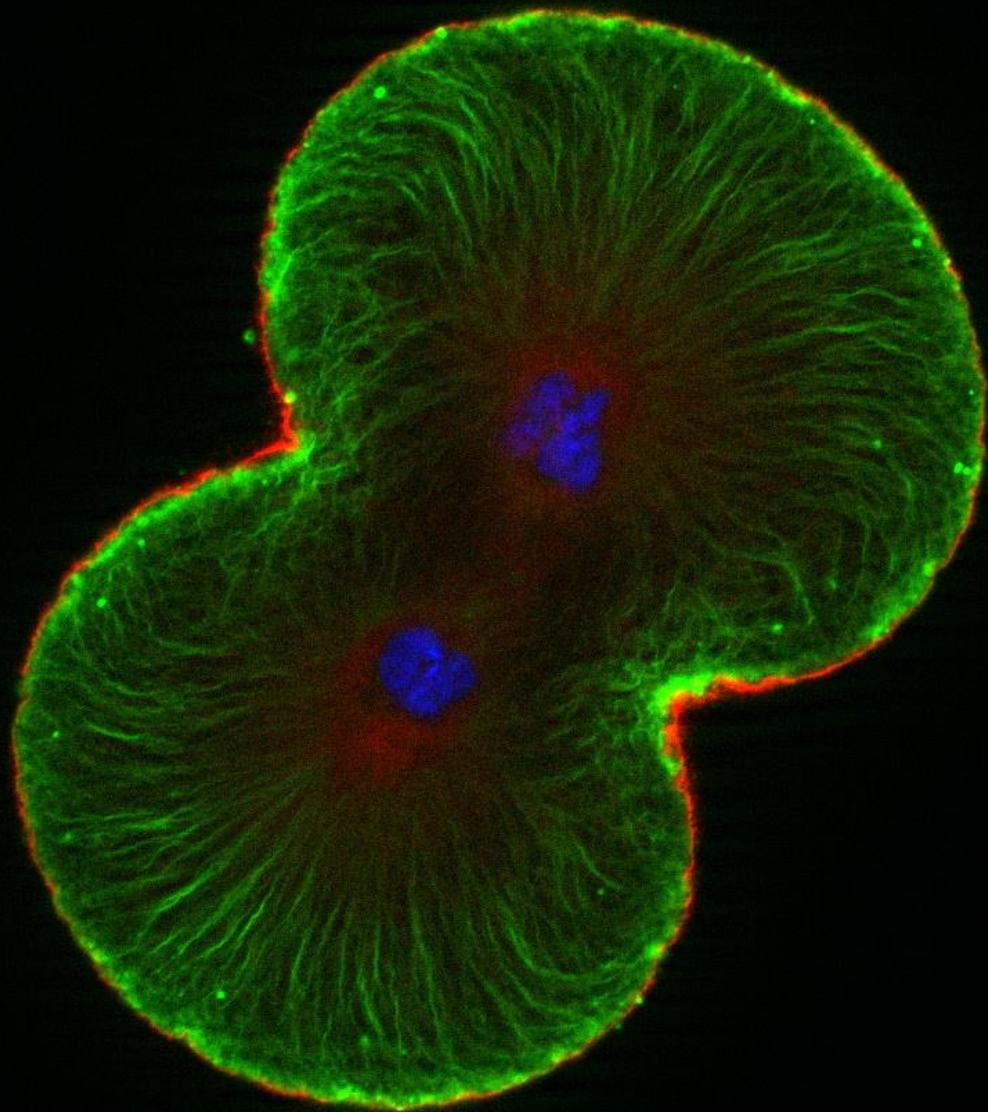


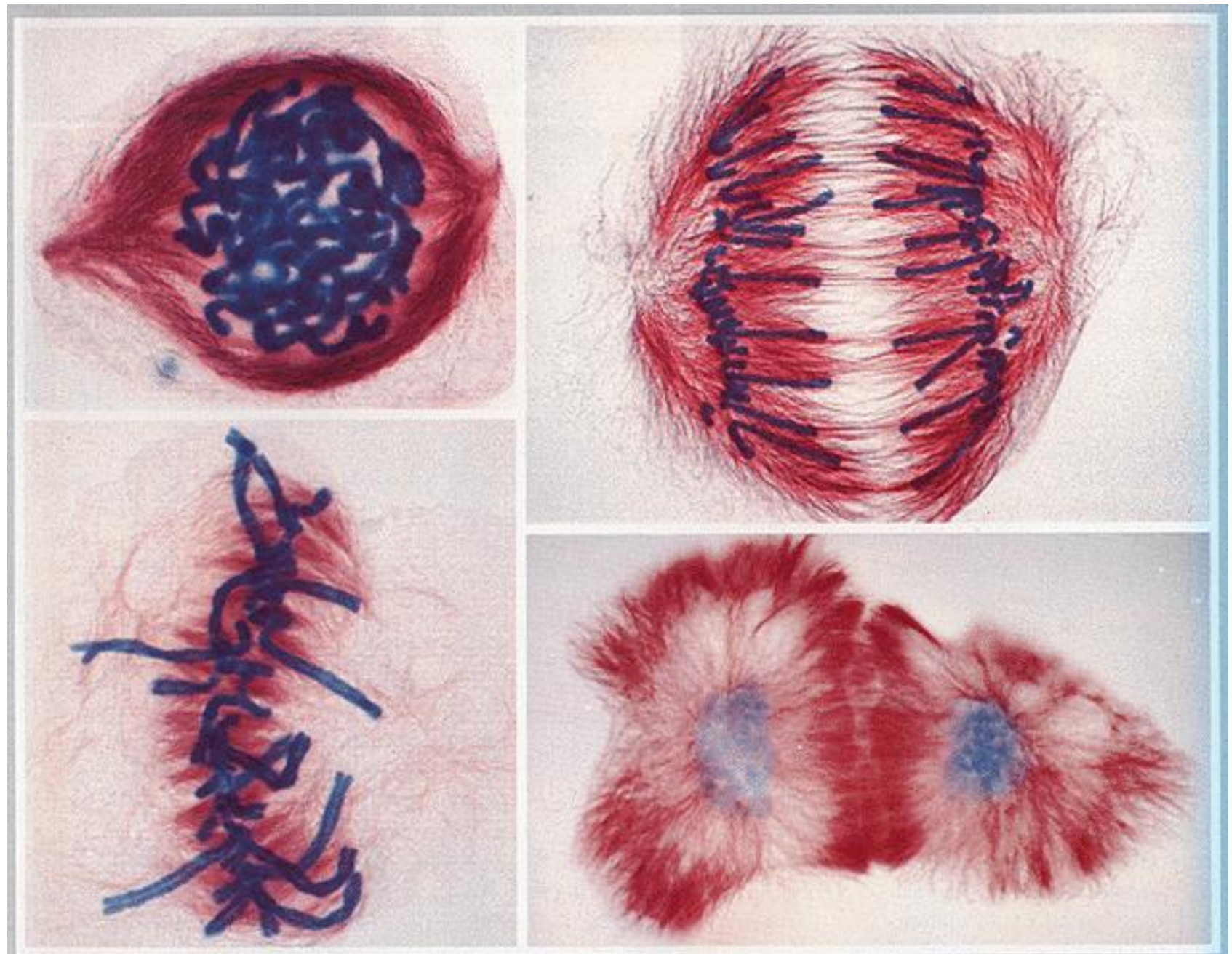
MEIOSIS



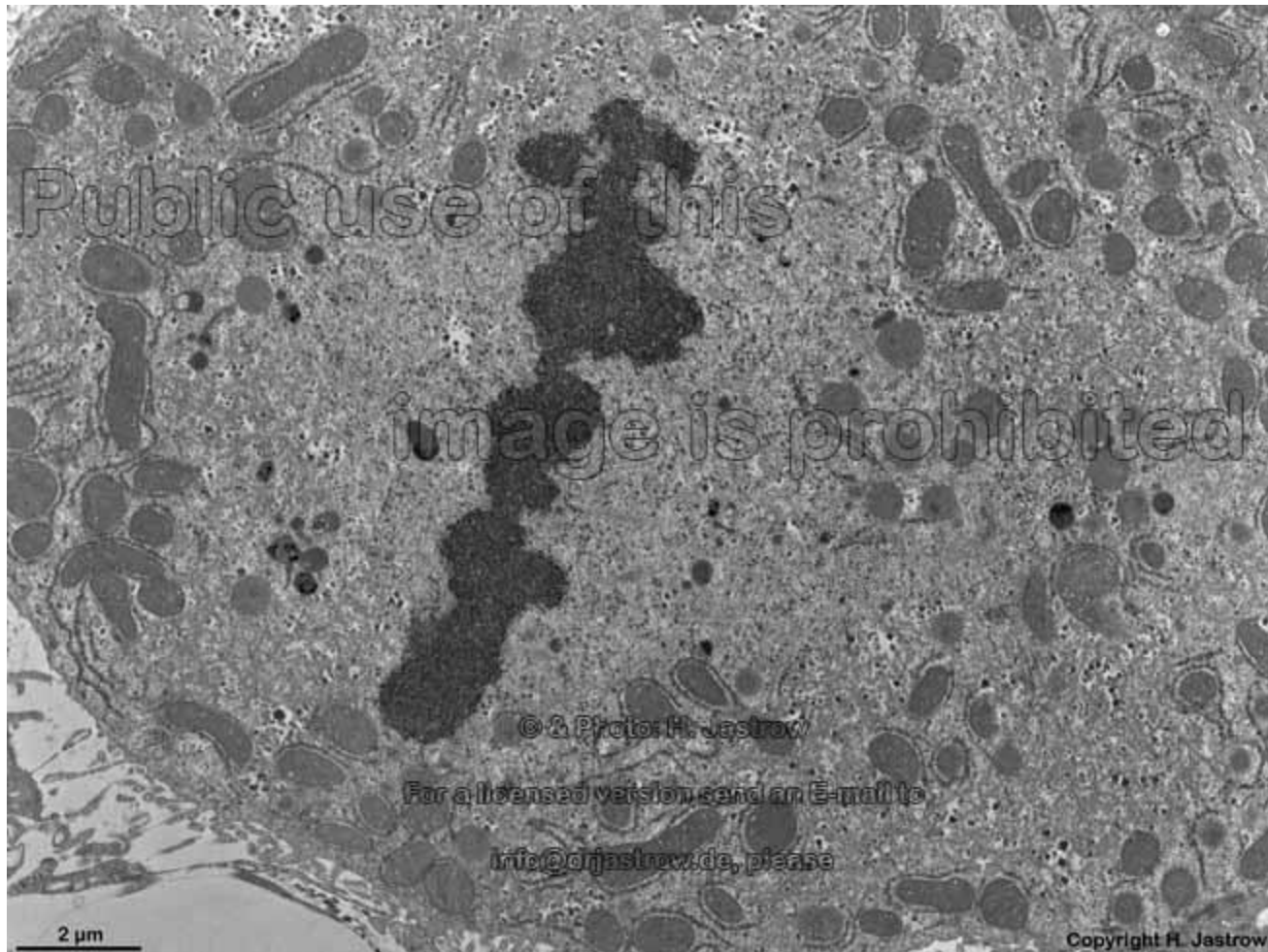








Plant cells in various stages of mitosis: (a) prophase; (b) metaphase; (c) anaphase; (d) telophase (all magnified about 2,700 times).



Public use of this

image is prohibited

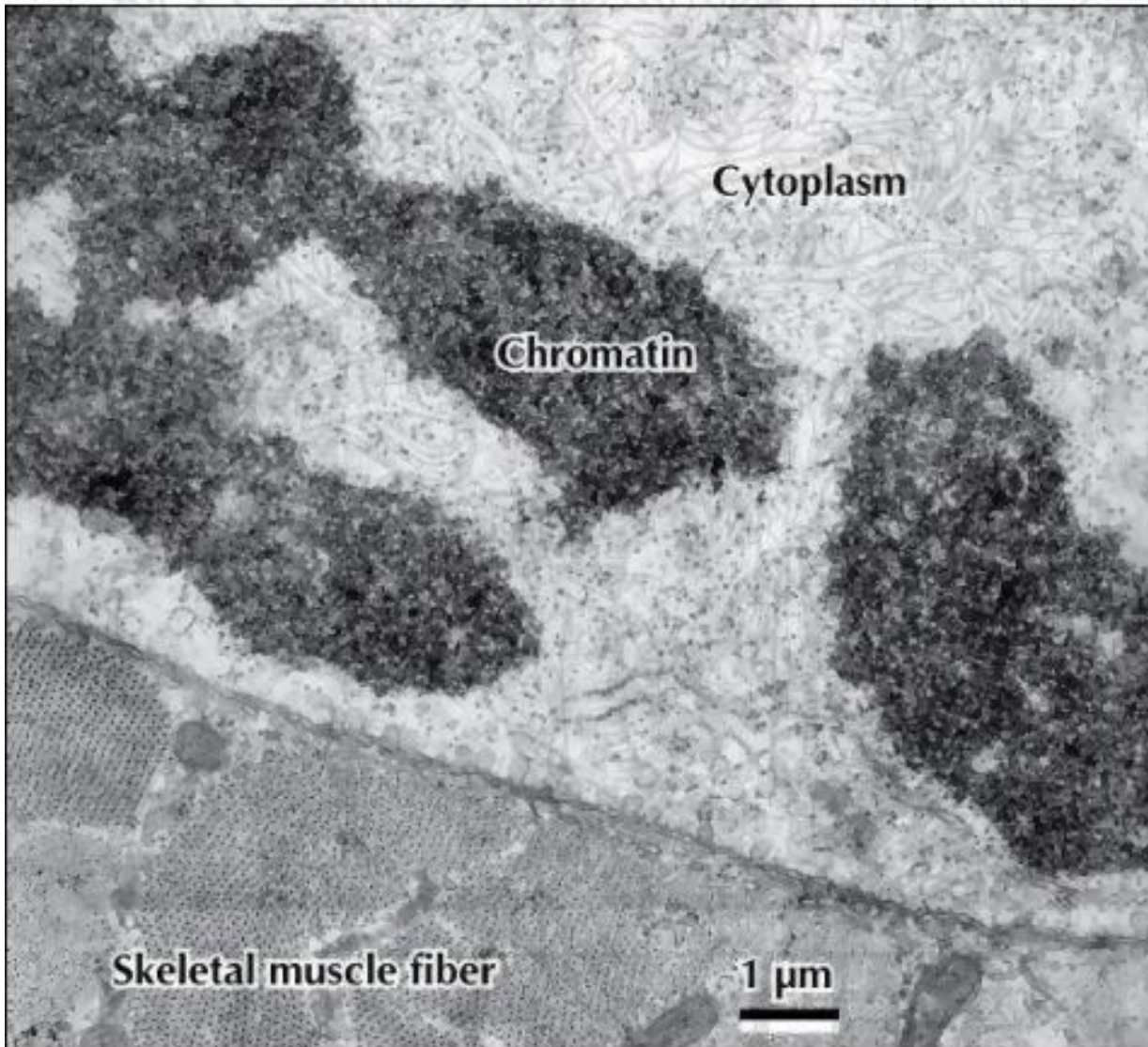
© & Photo: H. Jastrow

For a licensed version send an E-mail to

info@h.jastrow.de, please

2 μ m

Copyright H. Jastrow



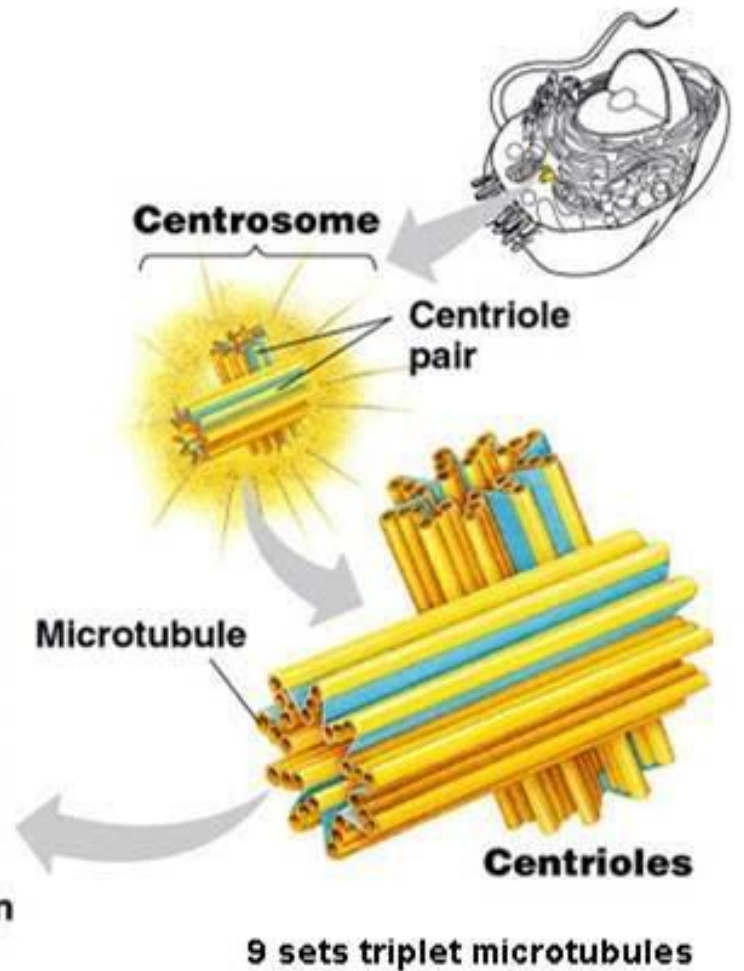


Longitudinal section of centriole

Microtubules

Cross section of centriole

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



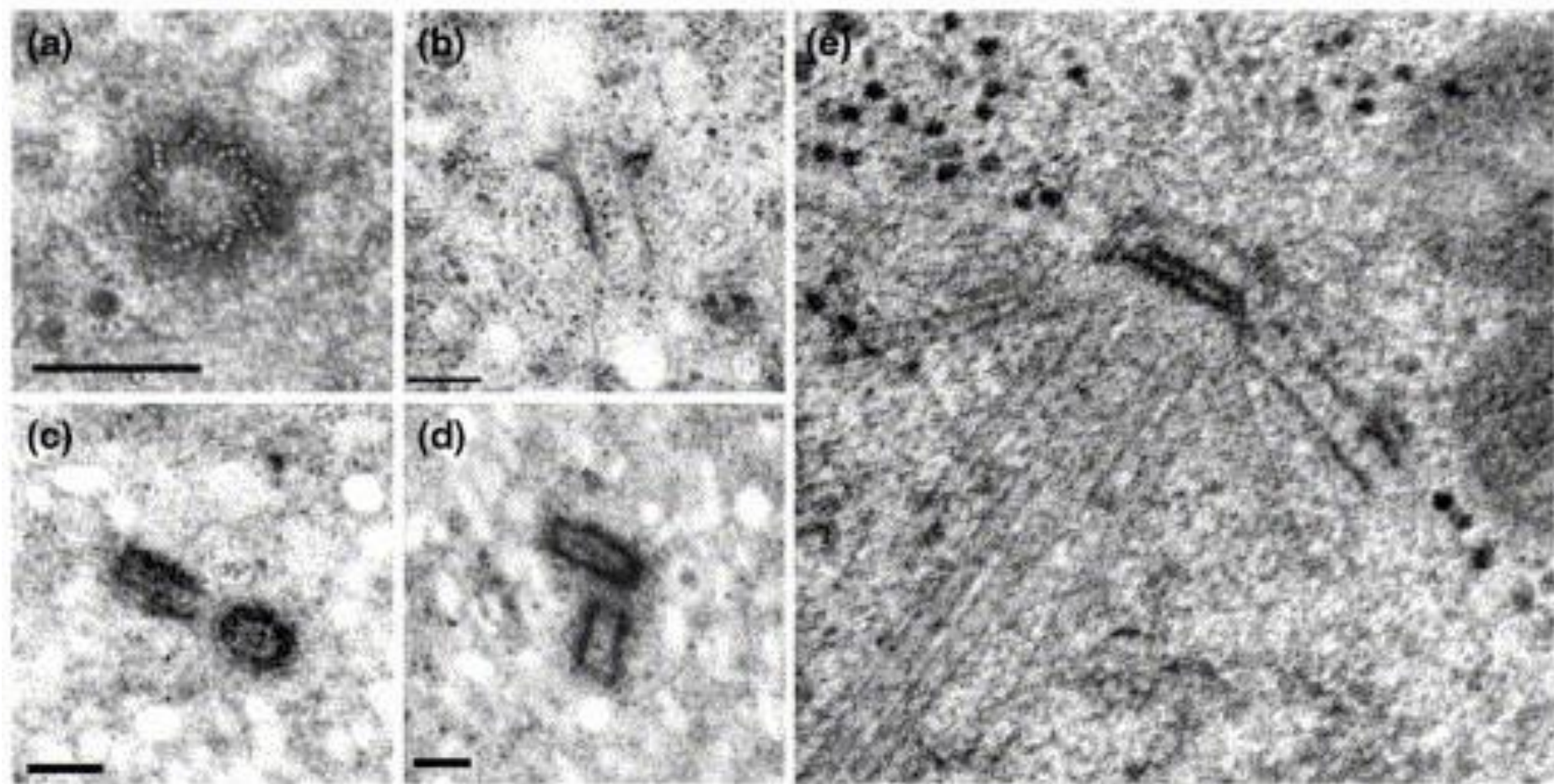
Centrosome

Centriole pair

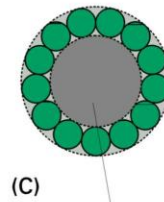
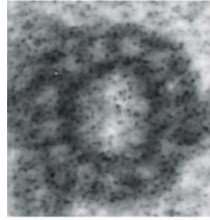
Microtubule

Centrioles

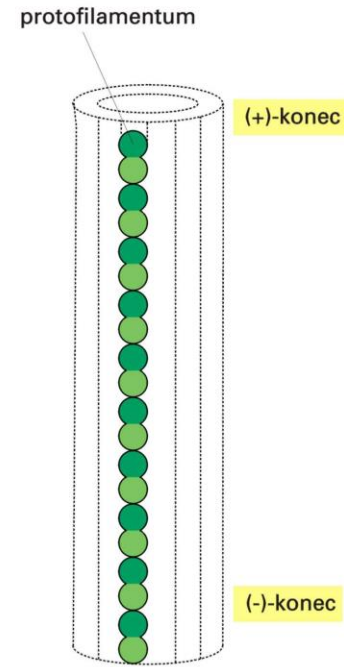
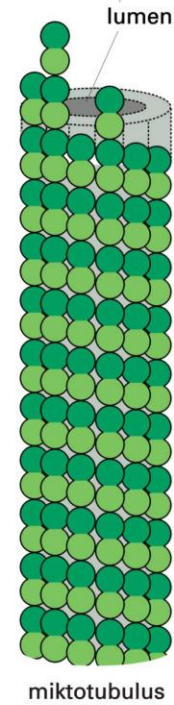
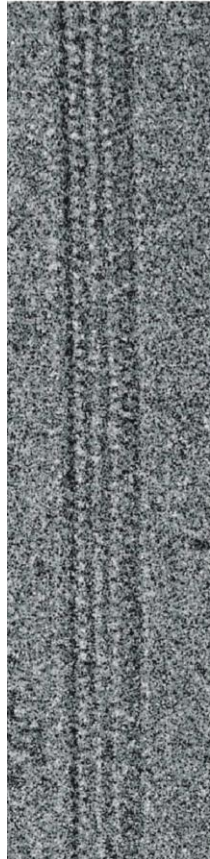
9 sets triplet microtubules



Struktura mikrotubulu



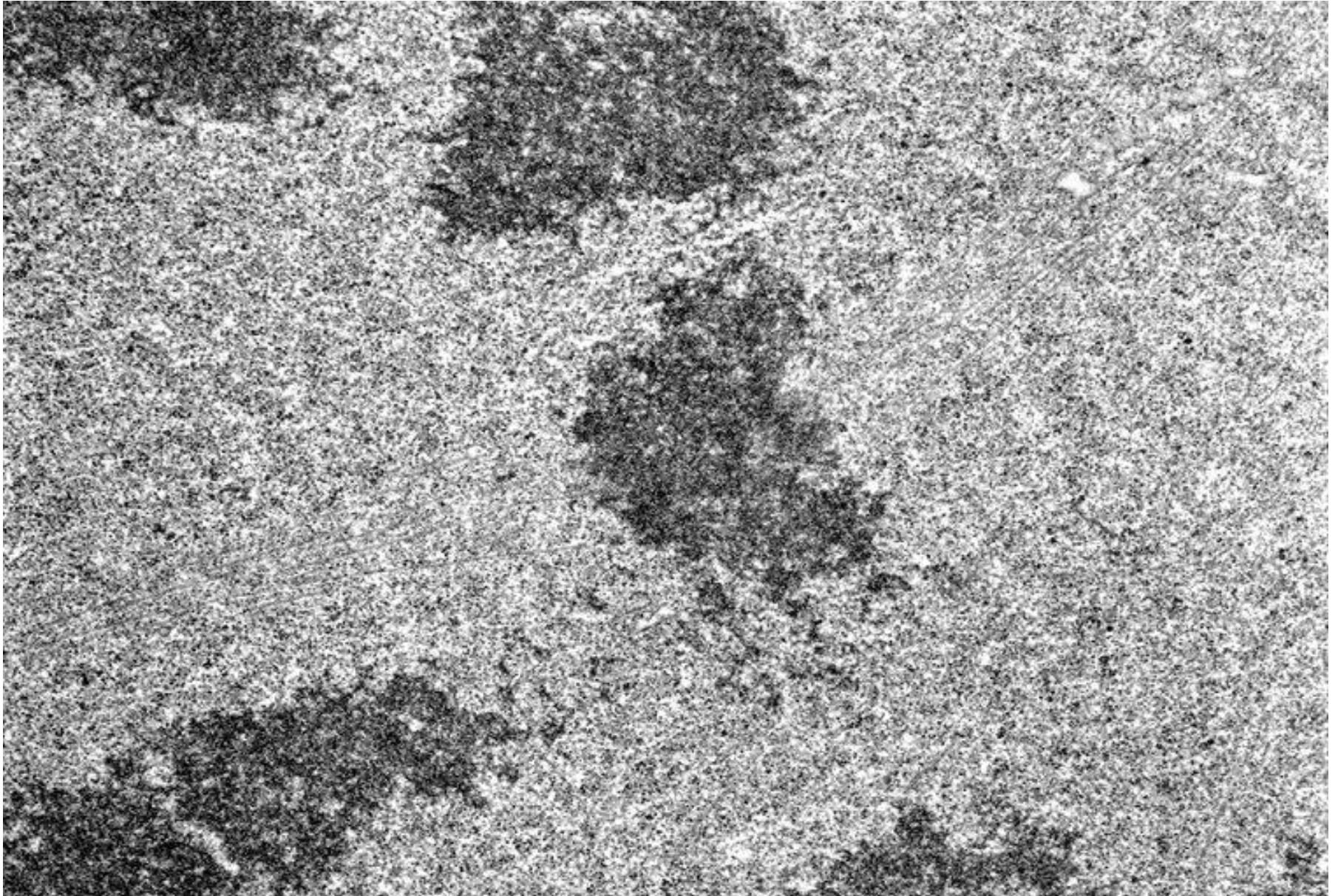
β
 α
molekula tubulinu

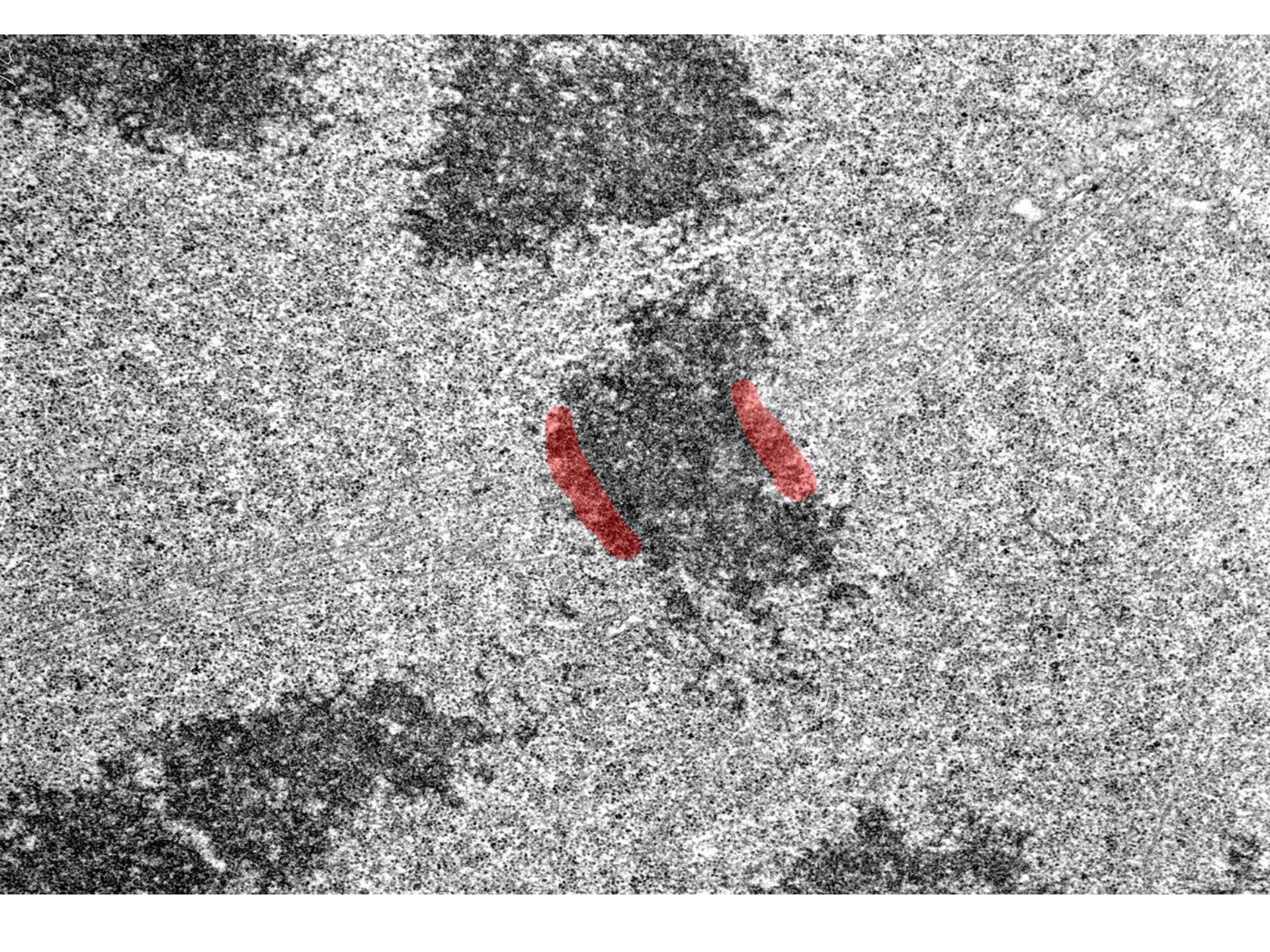


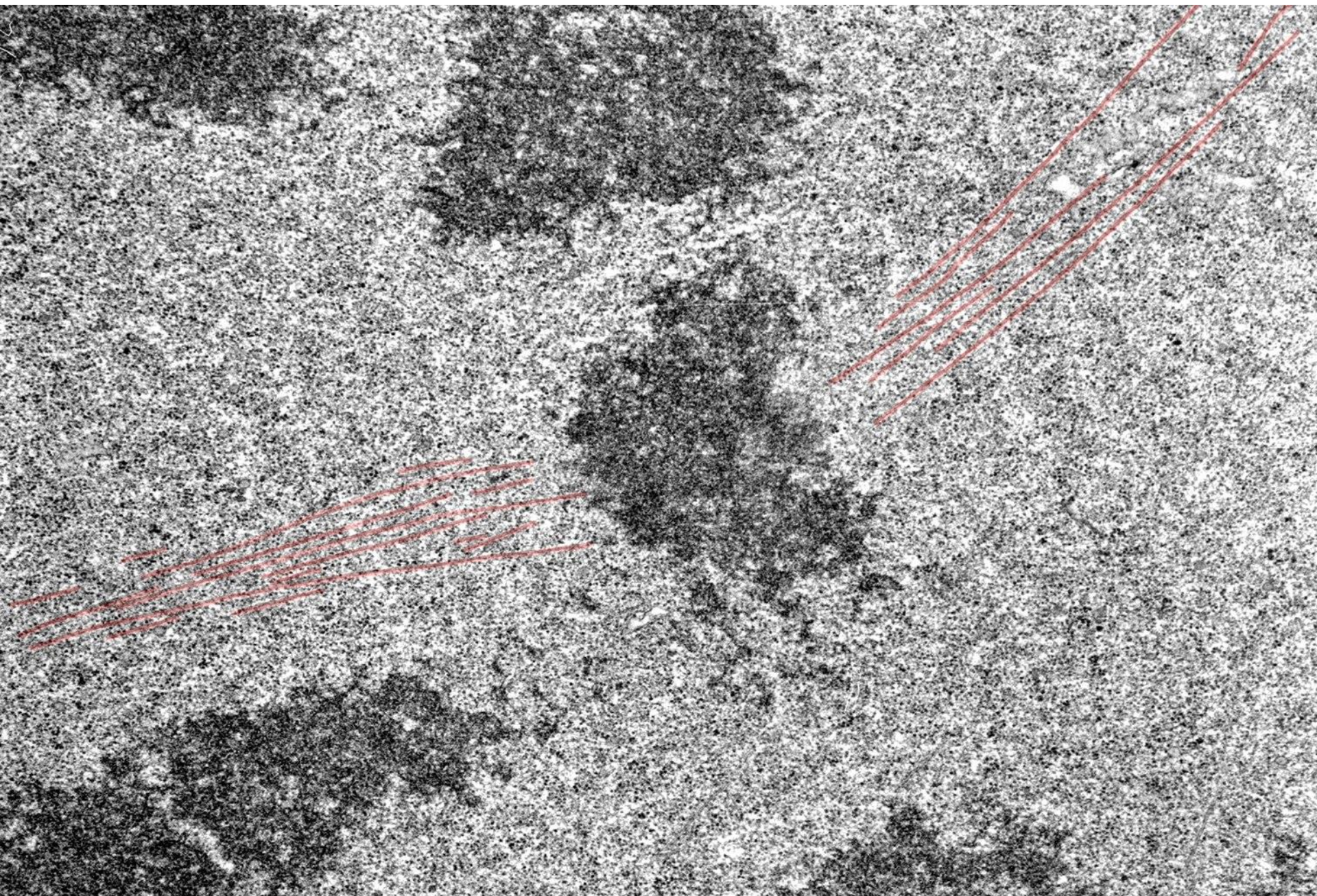
(D)

(E)

Řez mitotickou buňkou. Zvýrazněné jsou kinetochory a mikrotubuly.







Regulace buněčného cyklu

Regulace buněčného cyklu

- některé buňky, např. buňky kůže se dělí v průběhu celého života
- většina buněk našeho těla je ve fázi G_0
- 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 (neurony, buňky svalů ...)
- mechanismus regulace buněčného cyklu je klíčový pro pochopení vzniku rakoviny

Karcinogeneze

= selhání regulace buněčného cyklu

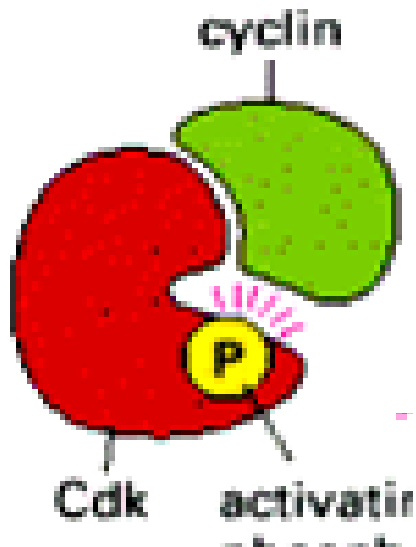
- nádorové buňky víceméně nepotřebují růstové faktory
- nebo si je možná vytváří samy
- celý kontrolní systém buněčného dělení je abnormální
- pokud se přestanou dělit, činí tak v náhodných místech buněčného cyklu, a ne na „checkpoints“

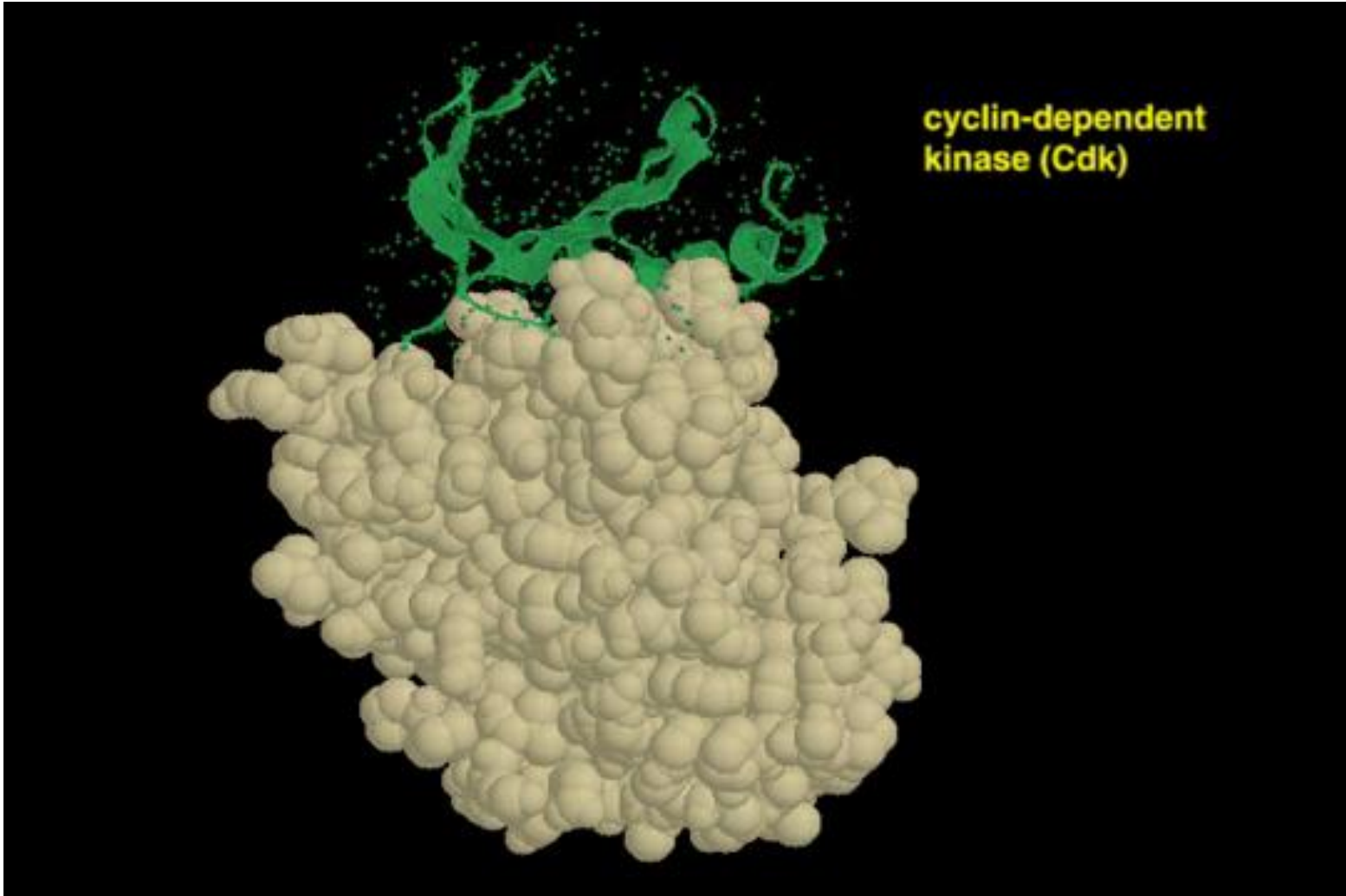
Karcinogeneze

- HeLa buňky = dnes velmi známá buněčná linie, izolovaná v roce 1951 z nádoru pacientky Henrietta Lacks
- v kultuře, mají-li dostatek živin, jsou zřejmě tyto buňky „nesmrtelné“
- nepodléhají Hayflickovu limitu, který způsobí po několika desítkách dělení odumření buněk z důvodu zkrácených telomer.
- tento limit HeLa buňky obchází aktivací telomeráz, enzymů, které jsou schopné zpětně prodloužit telomery.
- normální savčí buňky se v kultuře rozdělí 20-50x, pak zestárnou a zemřou

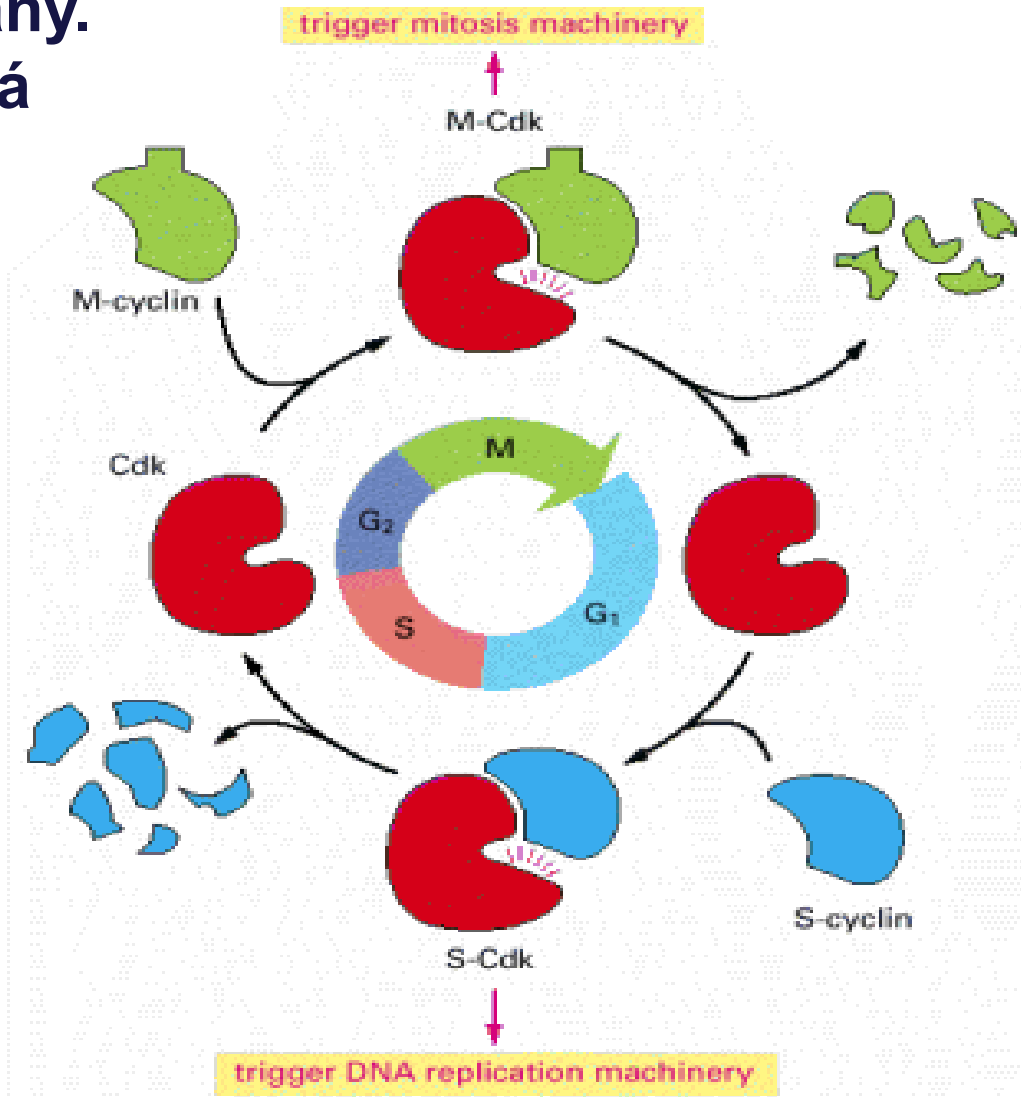
Komponenty systému kontroly buněčného cyklu

- ❖ Cdk (Cyklin-dependentní kinázy) - Kináza je enzym, který přenáší fosfátovou skupinu na určitou cílovou molekulu (substrát). Tento proces se nazývá fosforylace.
- ❖ cyklin - vážou se na regulační místo CDK a způsobují konformační změnu v molekule enzymu.

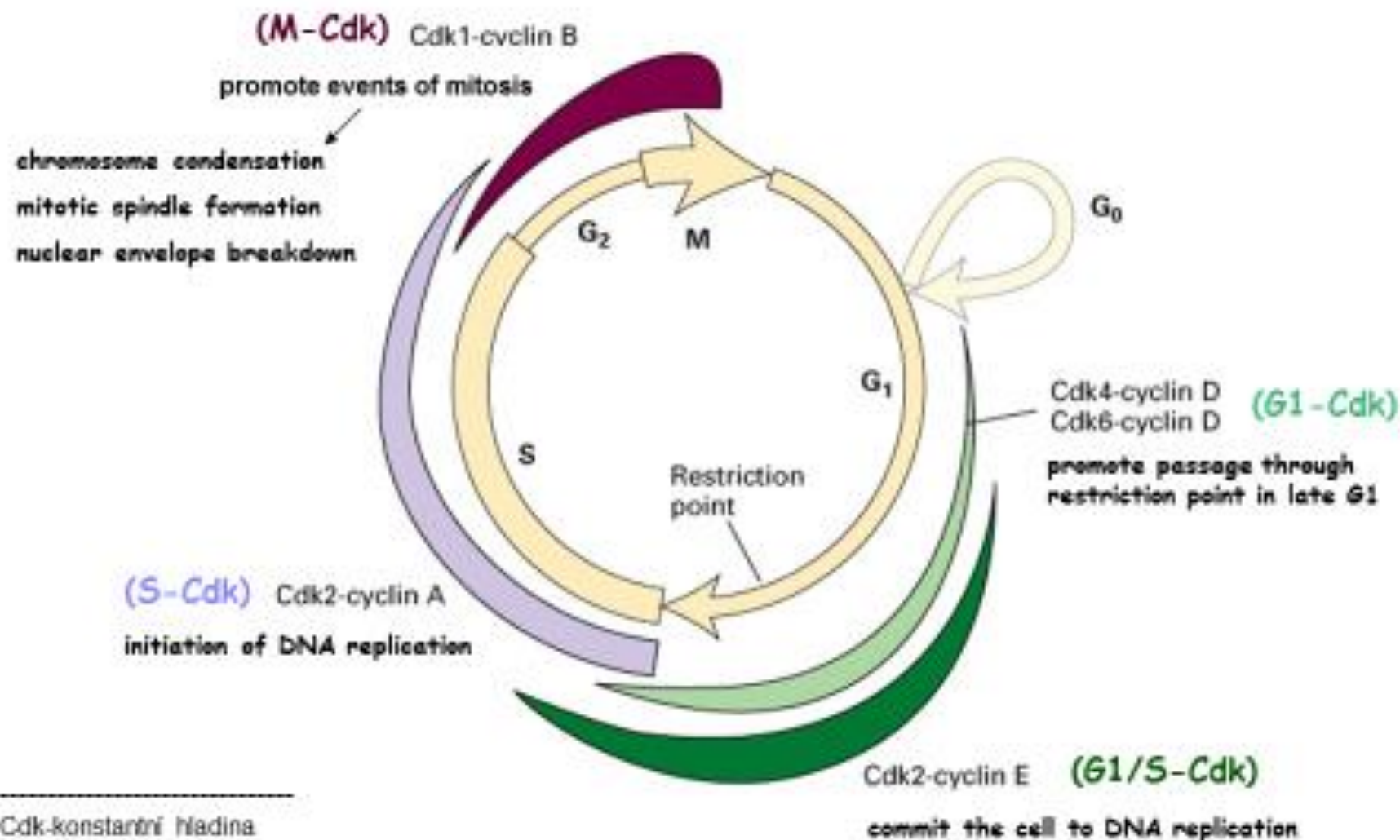




1. Kinázy jsou v rostoucí buňce ve stále stejné koncentraci, ale po většinu času jsou neaktivní.
2. Cykliny jsou během buněčného cyklu periodicky syntetizovány a degradovány.
3. Aktivita Cdk roste a klesá s koncentrací cyklinu v buňce.



Různé komplexy cyklin-Cdk spouštějí různé kroky buněčného cyklu



Aby došlo k dokonalému vyladění všech procesů, buňka musí disponovat mnoha dalšími proteiny.

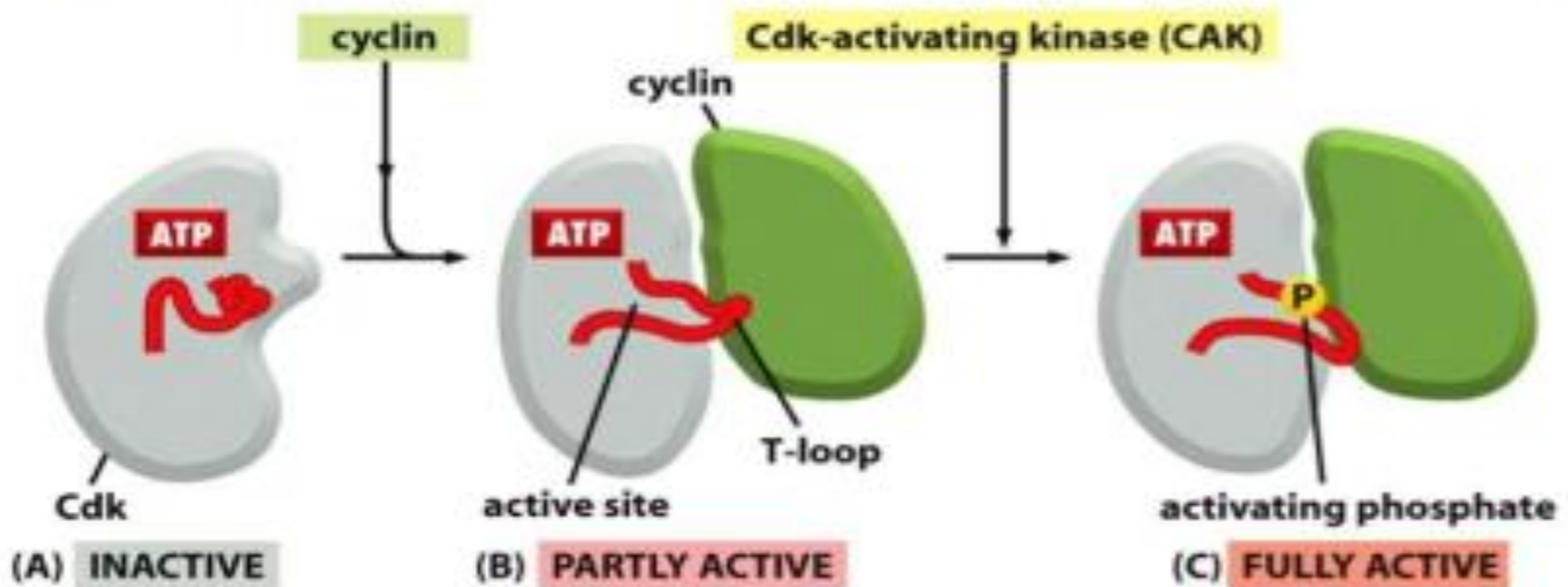
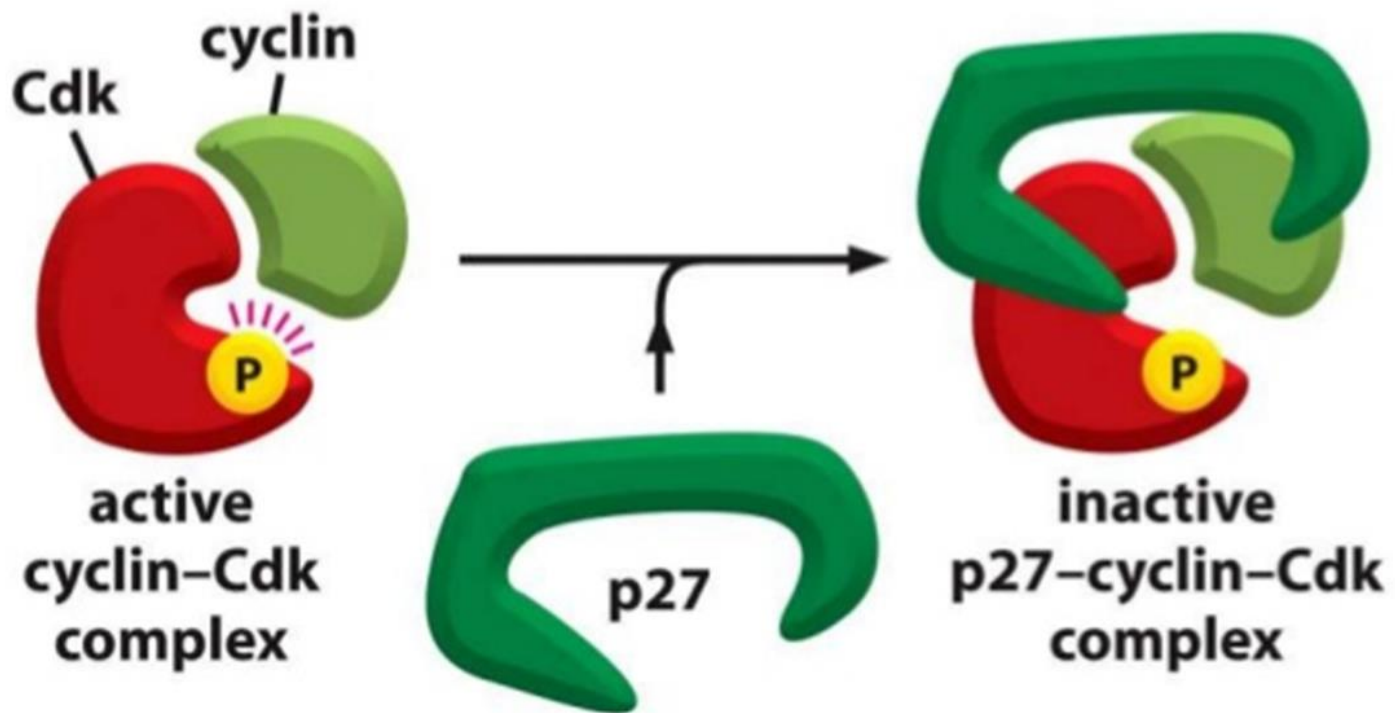
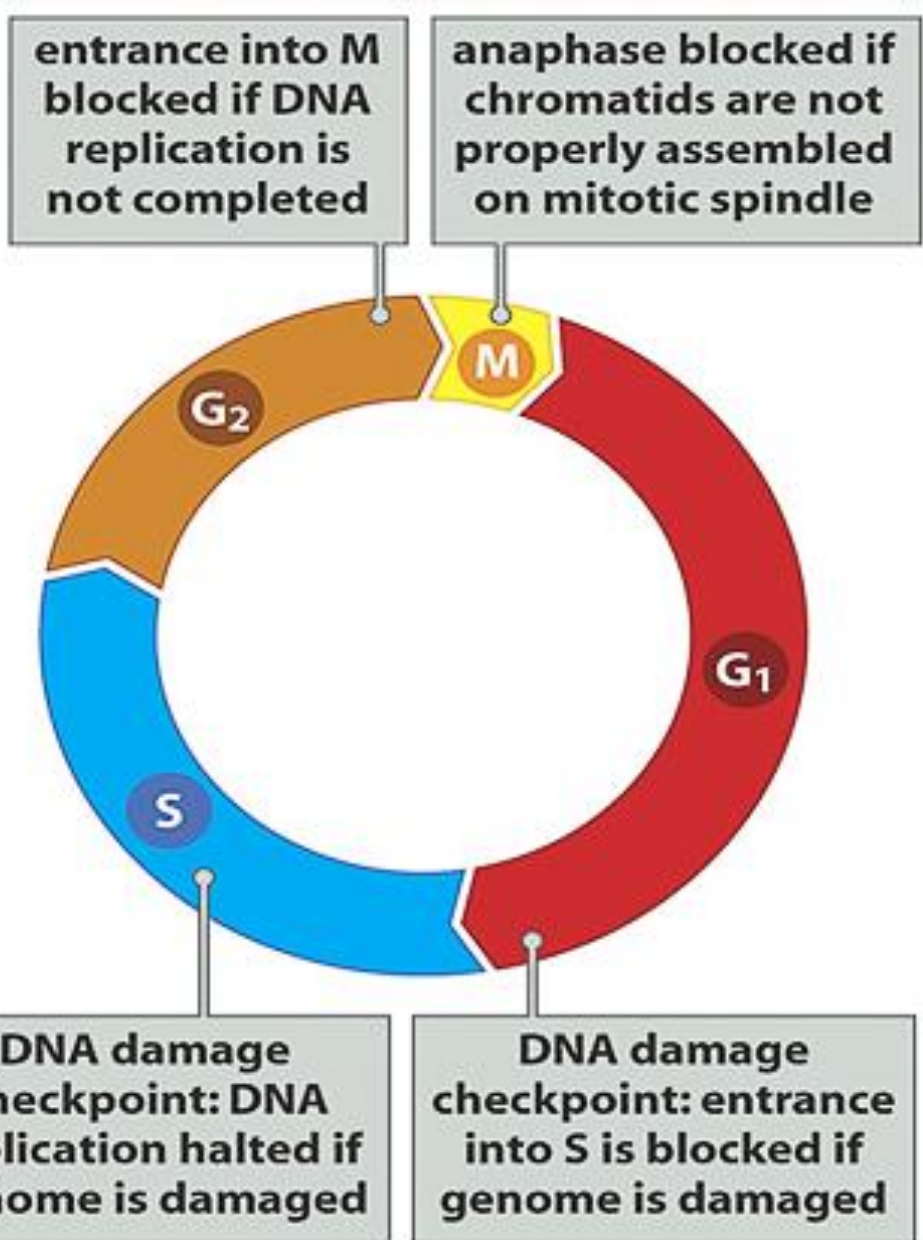


Figure 17-17 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Cdk2 is shown in three states: (A) In the inactive, without cyclin bound, the active site is blocked by a region of the protein called the T-loop; (B) The binding of cyclin causes the T-loop to move out of the active site, resulting in partial activation of Cdk2; (C) Phosphorylation of Cdk2 by CAK at a threonine residue in the T-loop, fully active.





Kontrolní body poškození DNA:

G₁ fáze: vstup do S fáze je blokován při poškození DNA

S fáze: replikace DNA je zastavena při poškození genomu

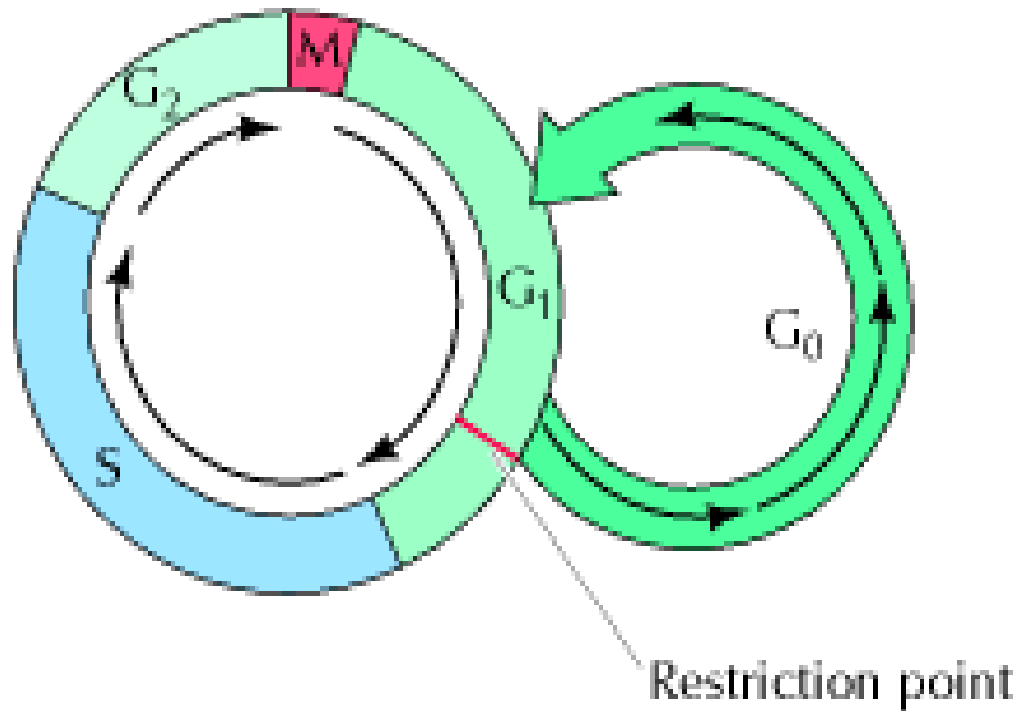
G₂ fáze: vstup do mitózy je blokován, jestliže není dokončena replikace DNA

M fáze: anafáze je blokována pokud nefunguje správně tvorba mitotického vřeténka

G1 regulace

- první kontrolní bod se nachází na konci G1 fáze, těsně před vstupem do S fáze. Je to hlavní kontrolní bod buněčného cyklu.
- buňka je v této fáze senzitivní na extracelulární signály
- jedná se o klíčové rozhodnutí, zda se bude buňka dělit, dělení bude oddáleno, nebo buňka vstoupí do klidové fáze.
- umožňuje dostatek času pro reparační mechanismy, pro odstranění poruch DNA vzniklých mutacemi a selháním těchto mechanismů někdy vznikají buňky nádorové.
- na kontrolním bodu G1 se eukaryotické buňky typicky zastavují, je-li buněčné dělení znemožněno okolními podmínkami, nebo pokud má buňka na delší dobu vstoupit do G0 fáze. V živočišných buňkách je tento kontrolní bod nazýván restričním bodem, v kvasinkách bodem startovním

Rozhodnutí v G_1 kontrolním bodě

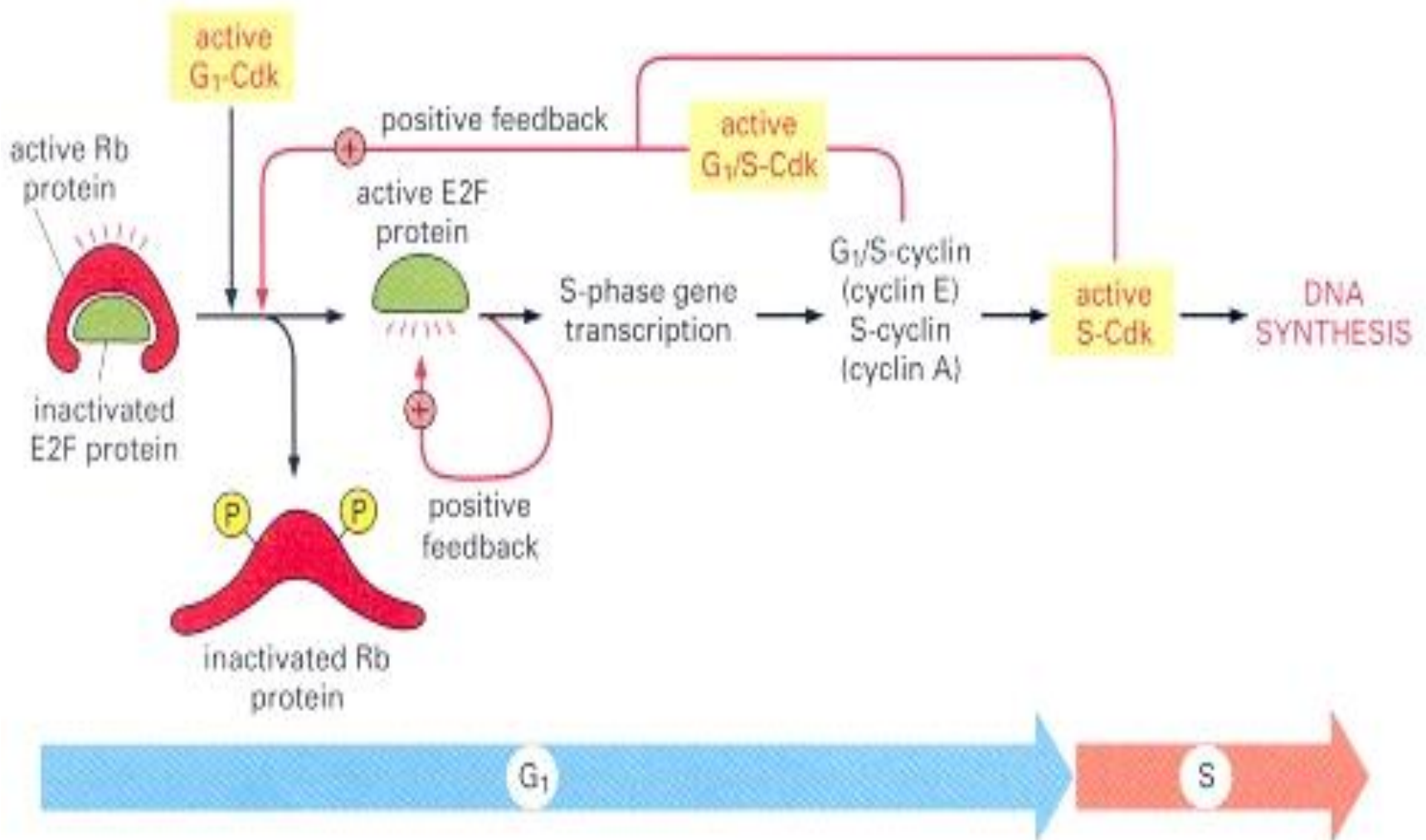


1. Restrikční bod je řízen především činností CKI-p16 (CDK inhibitor p16). Tento protein inhibuje CDK4/6 a zajišťuje tak, že nemůže interagovat s cyklinem D a umožnit tak pokračování buněčného cyklu.
2. Je-li buňka růstovými faktory nebo onkogeny stimulována ke zvýšení exprese cyklinu D, je tento kontrolní bod překonán, protože zvýšená koncentrace cyklinu D umožňuje kompetovat s CKI-p16 o vazbu na CDK4/6.
3. Jakmile vzniknou aktivní komplexy CDK4/6-cyklin D, fosforylují tumor-supresorový protein pRb (retinoblastom), který následně aktivuje dosud inhibovaný transkripční faktor E2F.
4. Ten vazbou na příslušný promotor umožňuje expresi cyklinu E, který následně s CDK2, umožňuje přechod G1/S

Retinoblastomový protein

1. je DNA-vazebný protein přítomný v jádře savčích buněk, který hraje významnou roli v regulaci TF. Díky této roli je schopen tlumit buněčné dělení a tedy i rakovinné bujení – patří mezi nejznámější TS geny.
2. v G1 fázi se váže na E2F transkripční faktory a s pomocí chromatin modelujících proteinů zastavují transkripci mnohých cílových genů. Tento účinek zjednodušeně brání buňkám, aby se nekontrolovaně množily.
3. signál k buněčnému dělení dávají CDKs, které v pravou chvíli vyvazují Rb a ten se díky mnohočetné fosforylaci stává neaktivním. Dochází k transkripci např. cyklinů typu E a A, které směřují buňku z G1 do S fáze.
4. mutantní gen RB je příčinou tzv. retinoblastomu, zhoubného nádoru oka. U jedinců s mutantním RB byly zaznamenány kostní nádory, nádory močového měchýře, ale také prsu, plic či prostaty, stejně jako akutní myeloidní leukemie. Záleží zejména na tom, v jaké části těla k mutaci RB došlo.

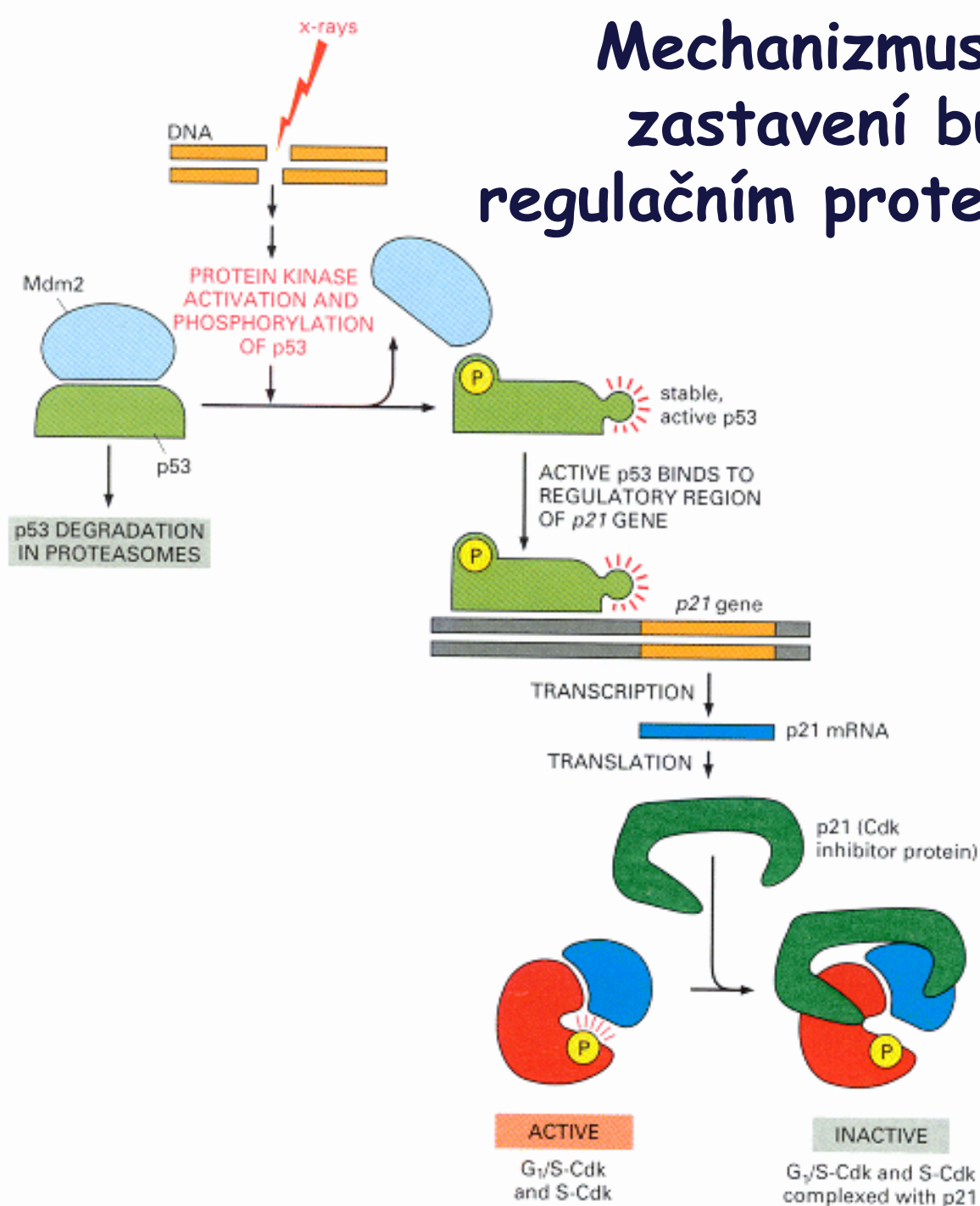
Restrikční bod je řízen především činností CKI protein p16 (CDK inhibitor). Tumor-supresorový protein Retinoblastoma



Protein p53

- p53 je protein kódovaný genem TP53 a zároveň TF zabraňující vzniku nádorů - je tumor supresorový gen.
- reguluje expresi mnohých genů, které mohou kontrolovat růst buněk, apoptózu, opravu DNA ...
- v klidovém stavu je buňkami p53 rychle degradován. důležitou roli hraje protein Mdm2, který jej označuje pro degradaci na proteazomu.
- při poškození DNA je p53 aktivovaný kinázami. p53 pak vyhledává na DNA poškozená místa, spustí transkripci genu p21, který zastaví dělení buňky, dokud není poškozené místo reparováno. Pokud to nelze, buňka spustí programovanou buněčnou smrt.

Mechanismus zodpovědný za zastavení buněčného cyklu regulačním proteinem p53 v G1 fázi



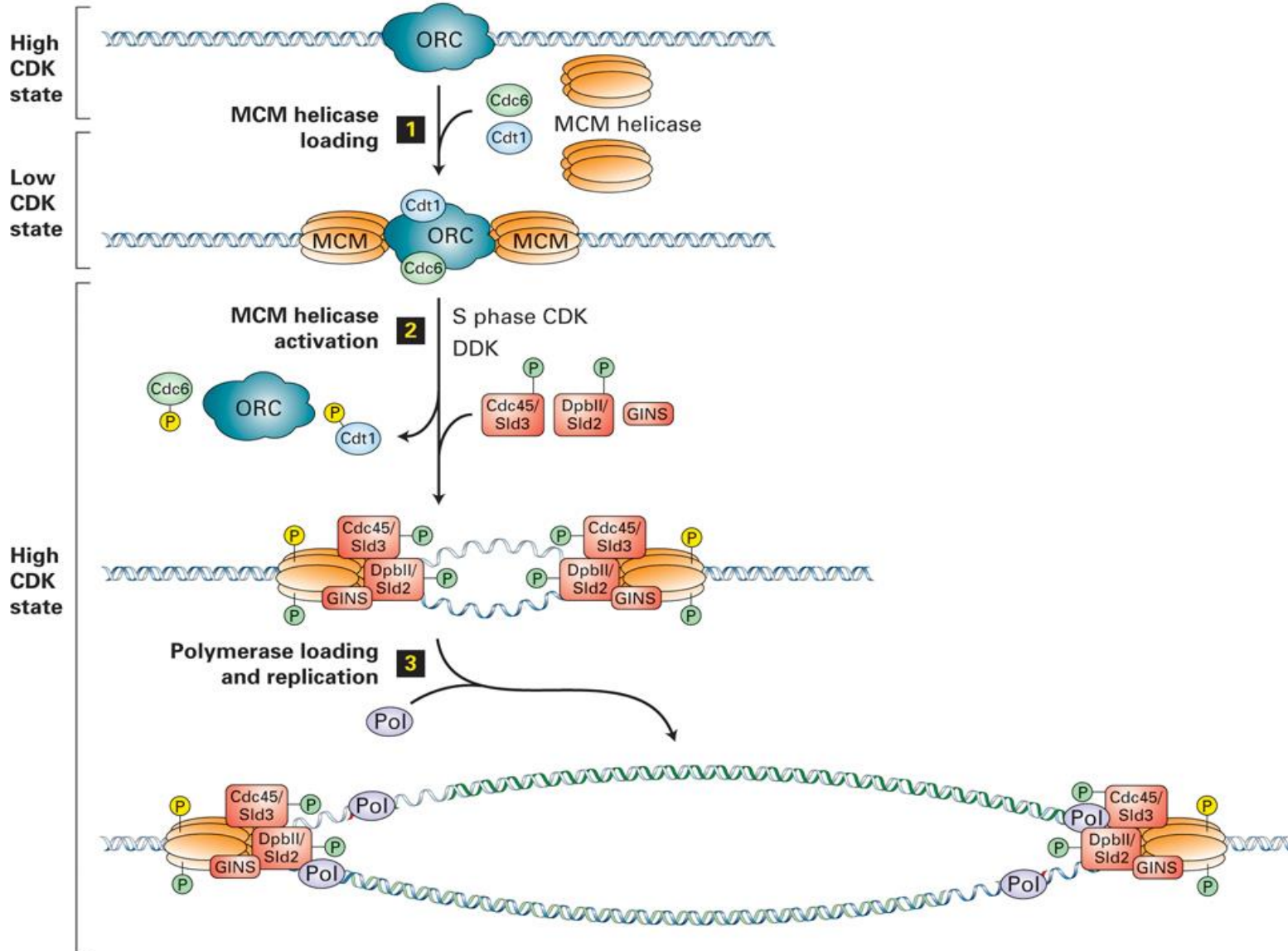
Mutace genu p53 je důležitý faktor při vývoji většiny lidských karcinomů

S fáze

- Komplex E/CDK2 je potřebný pro přechod buňky z G1 do S.
- Ovšem během tohoto přechodu se také zvyšuje hladina cyklinu A a přetrvává během celé S fáze. Cyklin A se pak váže na CDK2. CDK2/cyklin A nyní fosforyluje protein Cdc6, který spouští replikaci DNA.
- Poškození DNA v S fázi nevyvolává zastavení buněčného cyklu, ale pouze jeho zpomalení

Schéma spouštění replikace.

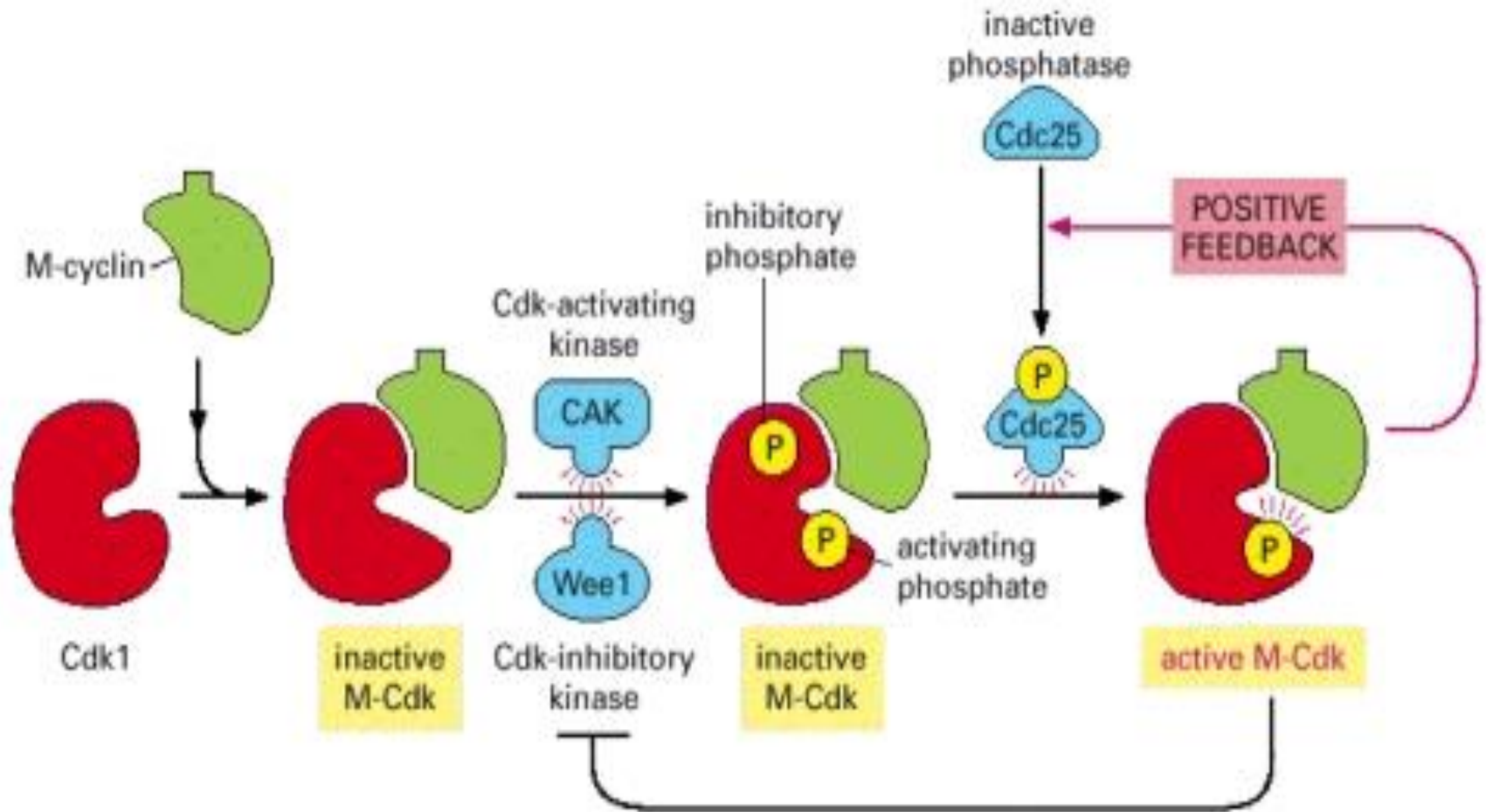
ORC – „origin recognition complex“, MCM – „minichromosome maintenance“ protein, DNA helikáza



G2- regulace

- objevuje se cyklin B. Ten vytváří komplex s Cdk-1 sloužící jako druhý kontrolní bod. Tento kontrolní bod má za úkol nevpustit buňku do M fáze, pokud je syntéza DNA ještě nedokončena nebo poškozena.
- jakmile je kontrolní bod G2 překonán, Cdk-1 jsou aktivovány komplexem MPF (maturation promoting factor nebo mitosis promoting factor).
- důležitým molekulárním mechanismem tohoto kontrolního bodu je činnost aktivační Cdc25 fosfatázy, která z MPF odstraňuje inhibiční fosfátovou skupinu.
- v případě poškození DNA před vstupem do mitózy je inaktivací Cdc25 fosfatázy (fosforylací dalšími protein kinázami) buněčný cyklus zastaven, aby nedošlo k přenosu chybné informace na potomstvo buňky.

Aktivace mitotické Cdk



Metafázní kontrolní bod (spindle-attachment checkpoint)

- nezbytná kontrola, jsou-li všechny chromozomy navázány na mikrotubuly dělicího vřeténka
- dochází k degradaci cyklinu B, který dosud inhiboval APC (anaphase promoting complex). APC pak může aktivovat komplex, který od sebe odděluje sesterské chromatidy.
- jakmile jsou chromatidy odděleny, dochází k jejich oddalování a následné cytokinezi, po níž dceřiné buňky opět vstupují do G1.

Buněčná smrt

- Jestliže dojde k poškození v premitotické fázi nebo poškození je tak závažné, že nelze opravit, p53 vede buňku k buněčné smrti cestou apoptózy.
- Další možností reakce na ireparabilní poškození je mitotická smrt. Buňky nejsou schopny projít mitózou a hynou. Případně projdou buňky několika mitózami a pak zanikají.

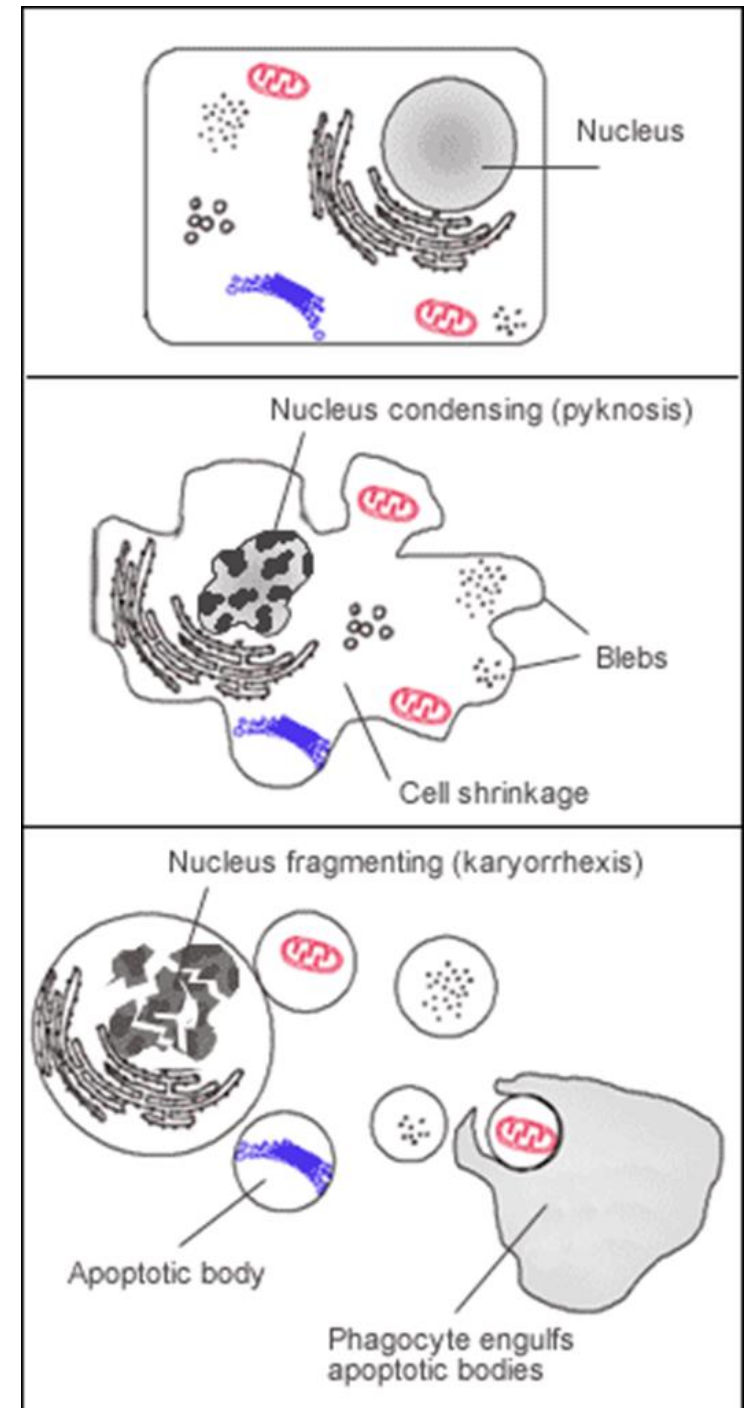
Buněčná smrt

- **Nekróza**
 - ruptura buněčné membrány; uvolnění Ly enzymů, zánět v okolí (+ leukocyty)
- **Apoptóza** – „programovaná smrt buňky“
 - kondenzace chromatinu, fragmentace cytoplazmy, apoptotická tělíska s membránou

Apoptóza

- Zahrnuje sled biochemických procesů vedoucích k typickým změnám vzhledu buňky.
- Je realizována proteolitickou kaskádou kaspáz.
- Následně dochází k šetrnému odstranění zbytků této buňky (a nikoliv k zánětu), čímž se apoptóza v základech liší od nekrózy.

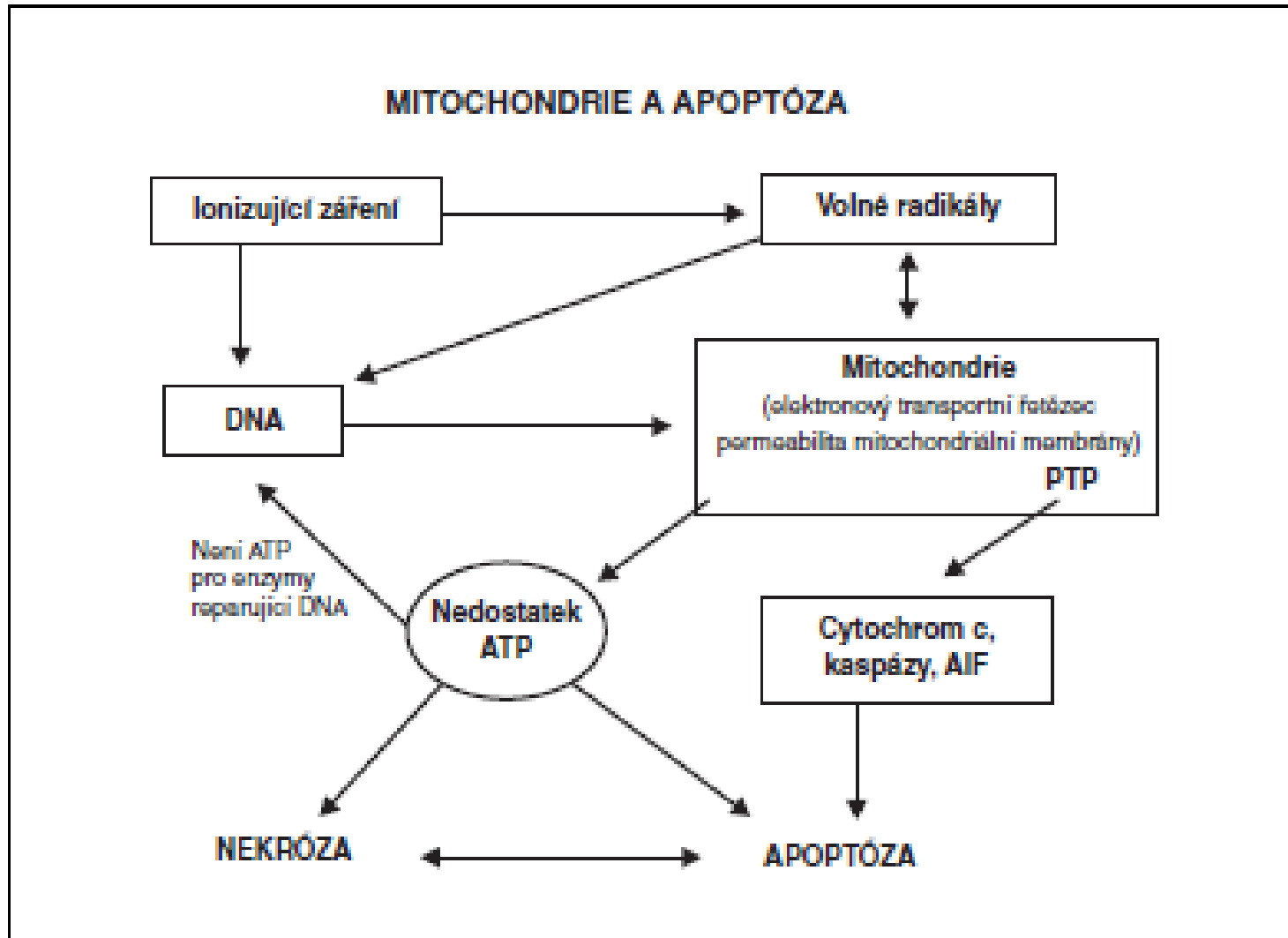
- smrštění buňky.
- blebbing membrány (váčkovité výrůstky).
- změny v struktuře membrány.
- poruchy propustnosti mitochondriální membrány.
- pyknóza chromatinu (kondenzace do kompaktních shluků).
- rozpad buňky na apoptotická tělíčka.



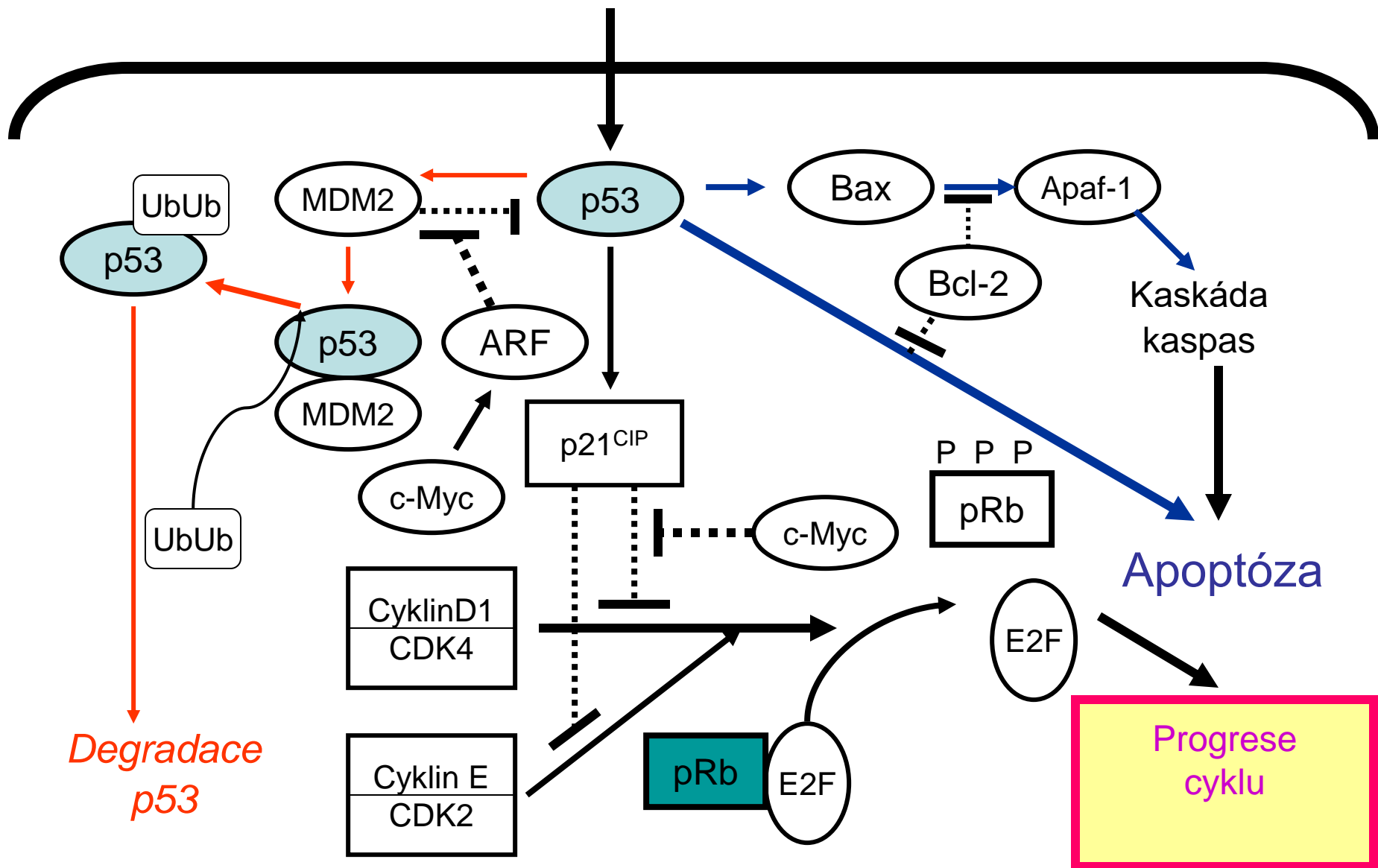
Nekróza

- Nekróza postihuje skupiny na sebe navzájem naléhajících buněk a vzniká jako následek nevratného poškození buněk.
- Buněčný edém (buňka se nafoukne),
- vakuolizace,
- pokles bazofílie a vzestup acidofílie plazmy,
- karyolýza (rozpuštění buněčného jádra),
- v okolí reparativní zánět.

Nekróza x apoptóza



Genotoxický stres
UV-záření
Poškození DNA



Děkuji za
pozornost!

Buněčná signalizace

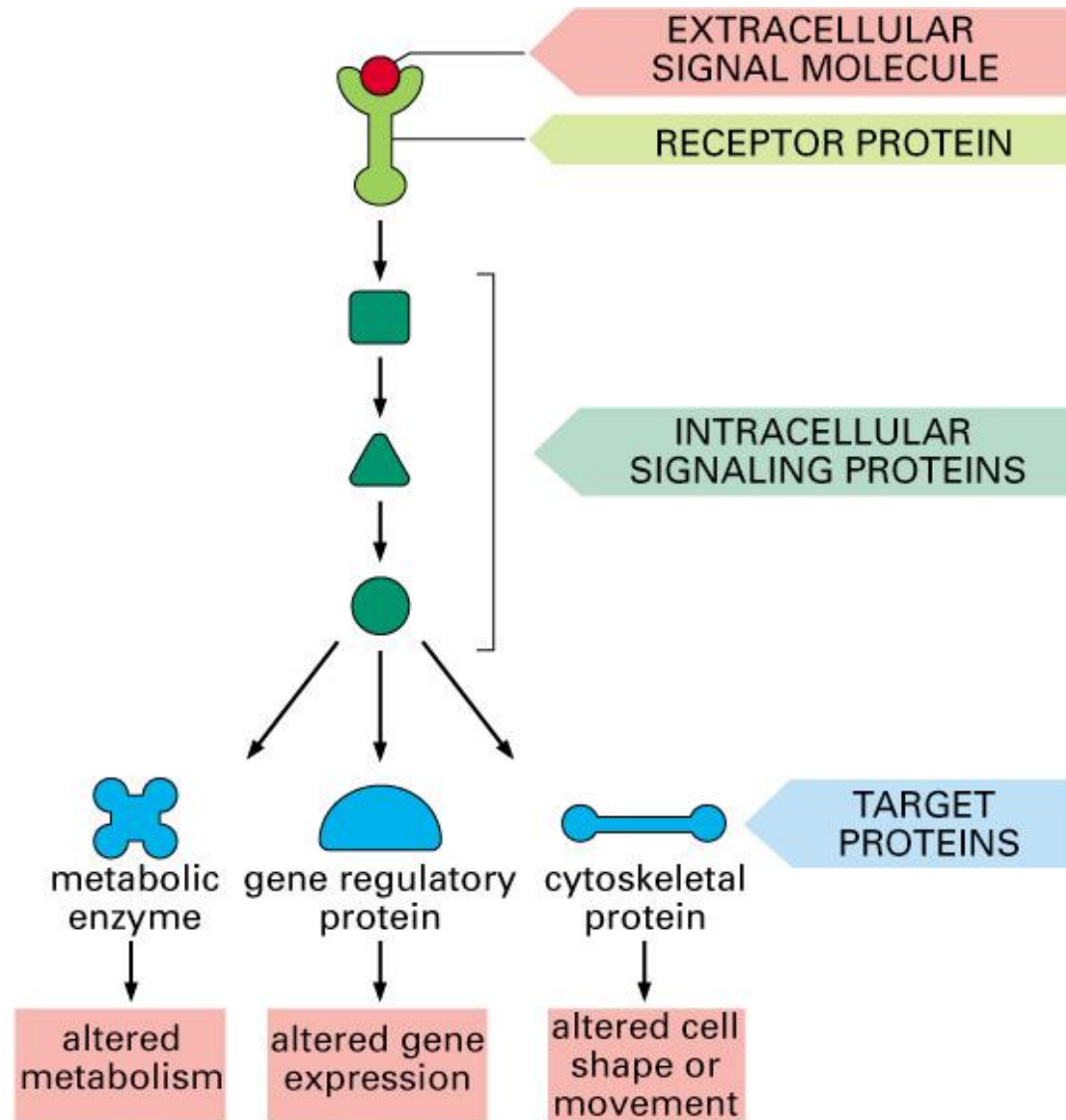


Figure 15–1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

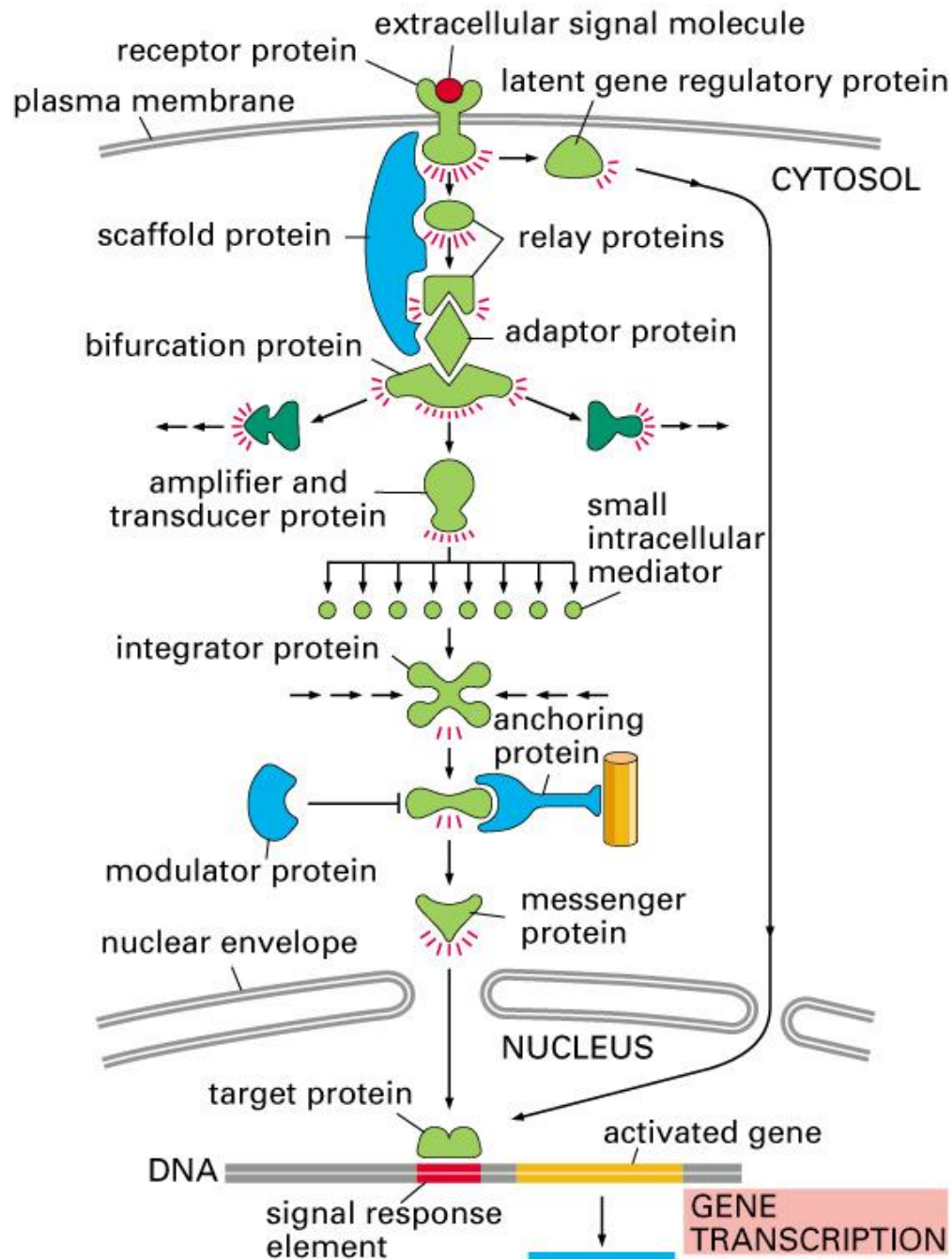


Figure 16-16. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.