

Stanični ciklus

Ilustracije staničnog rasta i diobe.



Ova kolonija poraste preko noći od jedne stanice.

Ovo naraste od jedne stanice za 15-18 godina.

Ovi divovi ne žure sa rastom, par tisuća godina i visoki su par desetaka metara.

Stanični ciklus = molekularni procesi koji utiču na staničnu diobu

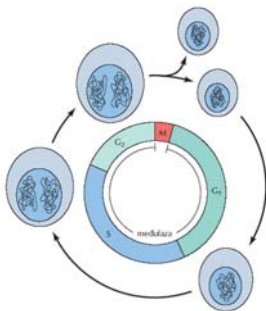
• Molekule koje djeluju na faze staničnog ciklusa:

- porodica protein-kinaza i molekula koje sudjeluju u njihovoj regulaciji (ciklini, inhibitori kinaza...)
 - visoko-očuvani geni od kvasaca do sisavaca
- faktori rasta
 - koordiniraju rast i diobu pojedine stanice sa potrebama cijelog organizma

Dioba stanice sastoji se od četiri koordinirana procesa:

- Stanični rast
- Replikacija DNA
- Podjela kromosoma na stanice kćeri
- Podjela staničnog materijala (citokineza)

Dijelovi staničnog ciklusa



Stanični ciklus se sastoji od :

I. Mitoze (M)

II. Interfaze

- **G₁** = gap 1 - interval između mitoze i inicijacije replikacije DNA

- **S** = sinteza - replikacija DNA

- **G₂** = gap 2 - nastavak rasta i sinteza proteina za mitozu

Trajanje pojedinih dijelova staničnog ciklusa eukariota

MITOZA (5%)

- M 1 sat

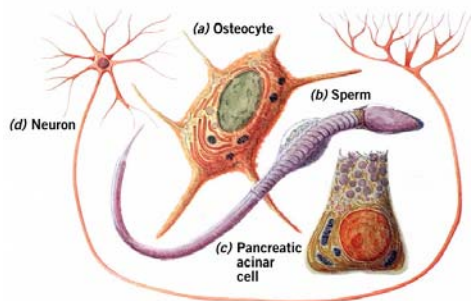
INTERFAZA (95%)

- G₁ 11 sati

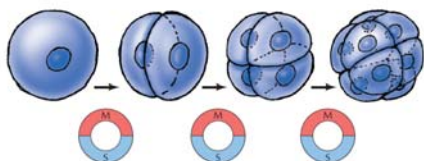
- S 8 sati

- G₂ 4 sata

Diferencijacijom neke stanice gube sposobnost daljnjeg dijeljenja i ulaze trajno u fazu G_0 (neuroni). Neke stanice je moguće inducirati na ponovno dijeljenje (fibroblasti, jetrene, plućne, bubrežne stanice...), a stanični im je ciklus produljen i na godinu dana.

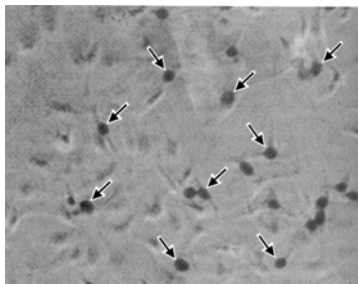


Svako skraćenje trajanja staničnog ciklusa ide na uštrb interfaze tj. staničnog rasta (npr. stanice embrija) pa je nastala blastula tek malo veća od zigote

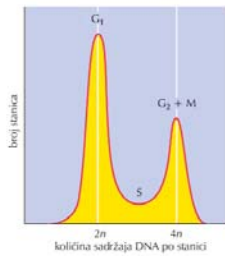


Tumori nikad ne postižu ovakvo ubrzanje jer je za to nužna velika količina uskladištenih proteina za mitozu (histoni, DNA-polimeraze, helikaze, tubulin, lamini...) koje oocita nakupi tijekom faze rasta.

Duljina S faze:
Radioaktivnim timidinom se mogu obilježiti samo stanice koje su u S fazi.



Ako su stanice radioaktivni timidin ugradile na kraju S faze trebat će im četiri sata (što je duljina G2 faze) da se pojave kao prve radioaktivno označene stanice u mitozu.



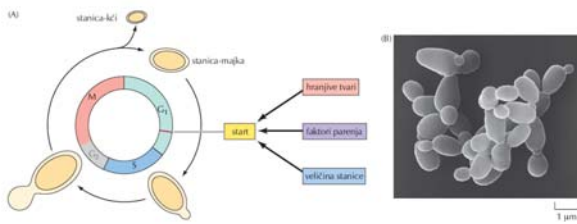
Količina DNA mijenja se tijekom staničnog ciklusa pa se faze ciklusa mogu odrediti protočnom citometrijom.

Somatske stanice su u G_1 fazi diploidne.

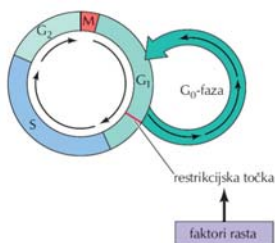
Tijekom S faze polako raste količina DNA da bi na kraju S faze stanica bila tetraploidna.

Dovršetakom citokineze somatske se stanice vraćaju u diploidno stanje.

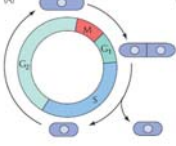
Kako se donosi odluka o podjeli stanice?



U slučaju *S. cerevisiae* stanica se nepovratno odlučuje na diobu u G_1 fazi ciklusa, prolaskom kroz kontrolnu točku ili START.



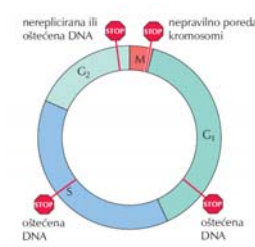
U kompleksnijih višestaničnih eukariota START je zamijenjen restrikcijnskom točkom u kasnoj G_1 fazi na koju djeluju faktori rasta iz okoline, a ne prisutnost hranjivih tvari.

(A)  (B) 

Ponekad glavna kontrolna točka ciklusa nije smještena u G_1 već u G_2 fazi:

- *S. pombe* citokinezu dovršava prije ulaska u S fazu
- oocite ostaju zadržane u G_2 fazi godinama i ulaze u M fazu na hormonski stimulans

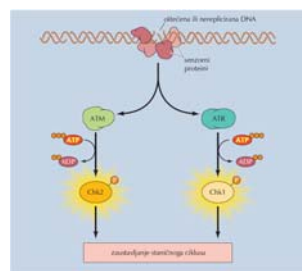
Kontrolne točke u staničnom ciklusu somatske stanice eukariota



G_1 i S- ne replicirati oštećenu DNA
 - nereplicirana ili oštećena DNA
 - nepravilno poredani kromosomi

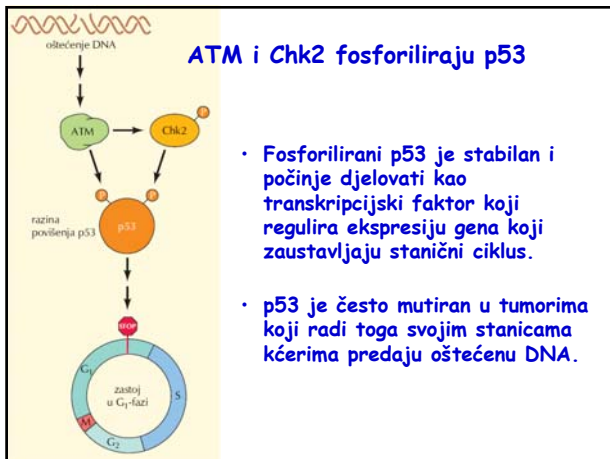
G_2 - ne ući u M dok se ne podijeli cjelokupna DNA i to samo jednom, te ne ući u M ako nije popravljeno oštećenje DNA

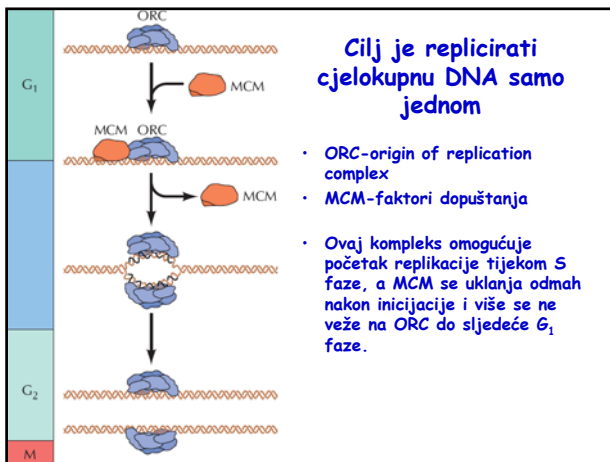
M-provjera rasporeda kromosoma na diobenom vretenu - jednako podijeliti kromosome

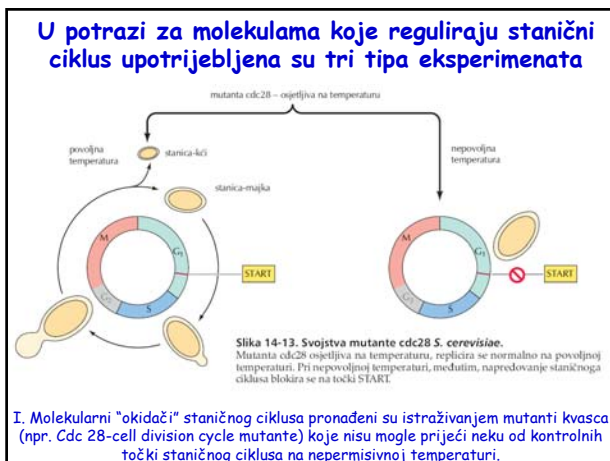


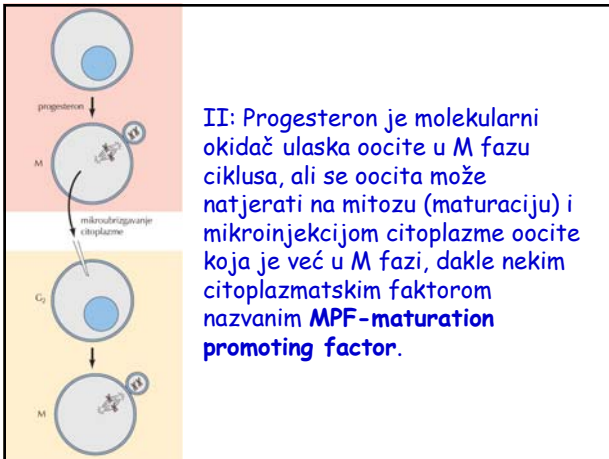
Zastoj u G_1 , S i G_2 fazi izvodi se pomoću senzornih proteina za oštećenu DNA.

ATM - ataxia telangiectasia
 ATM i ATR su kinaze koje fosforiliraju svoje nizvodne kinaze Chk2 i Chk1.

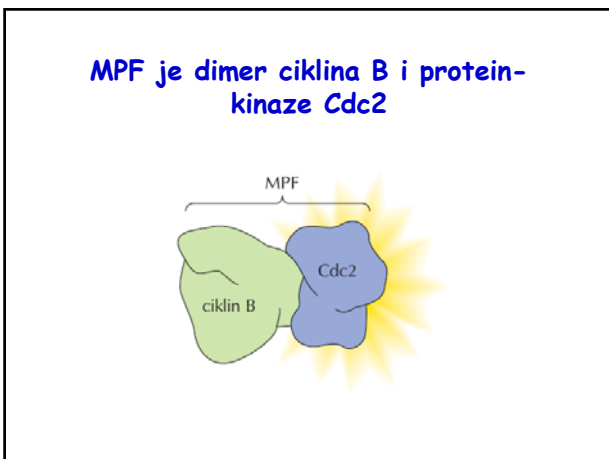


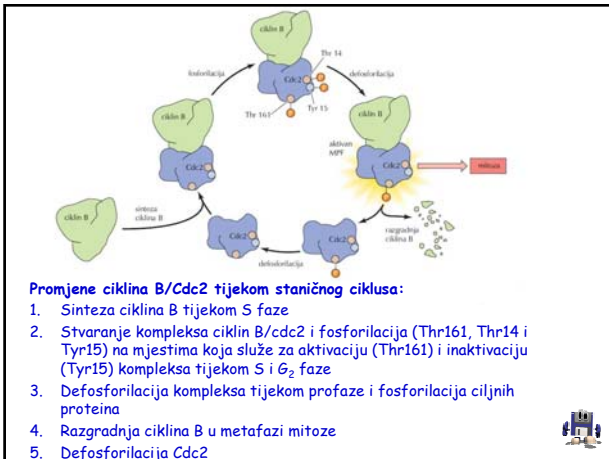


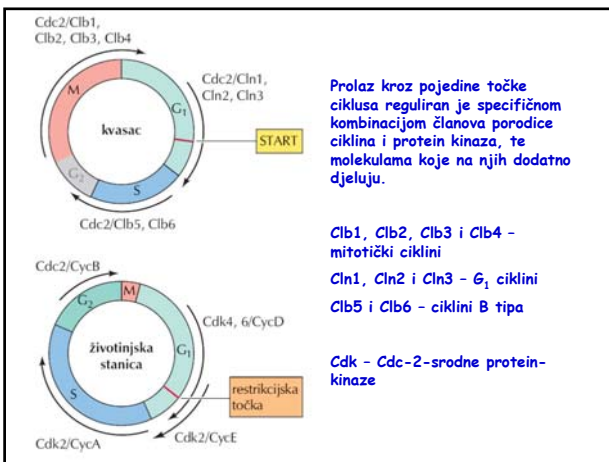












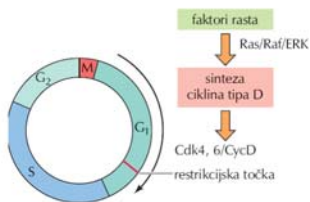


Različiti CKI inhibiraju različite Cdk

Tablica 14-1. Cdk inhibitori

Inhibitor	Kompleksi Cdk/ciklin	Faza staničnoga ciklusa
Porodica Cip/Kip (p21, p27, p57)	Cdk4/ciklin D	G ₁
	Cdk6/ciklin D	G ₁
	Cdk2/ciklin E	G ₁ /S
	Cdk2/ciklin A	S
Porodica Ink4 (p15, p16, p18, p19)	Cdk4/ciklin D	G ₁
	Cdk6/ciklin D	G ₁

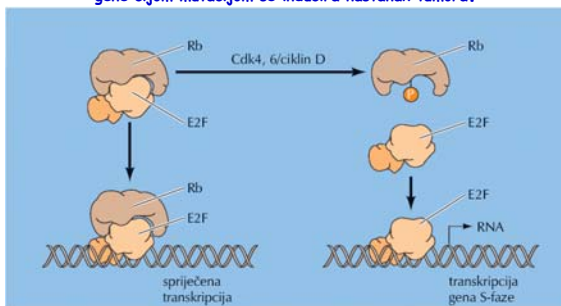
Stanični ciklus se usklađuje sa okolinom putem faktora rasta i ciklina D čija se sinteza nastavlja toliko koliko je prisutan faktor rasta

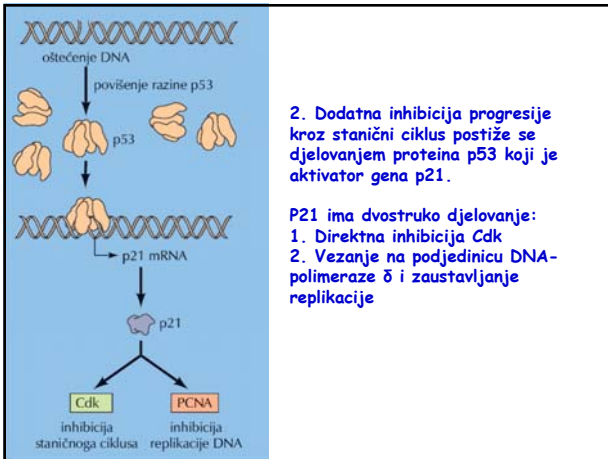


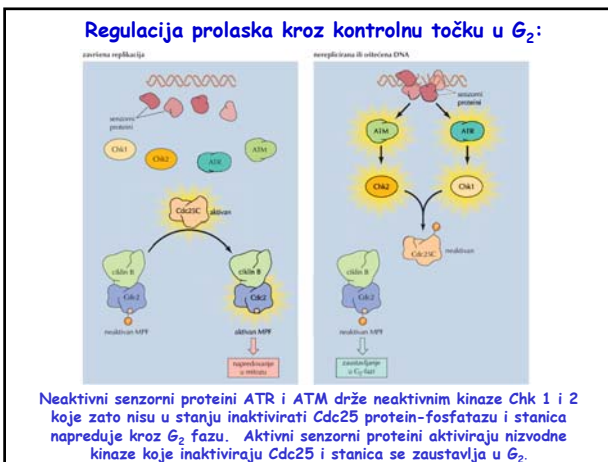
Mutacije proteina ovog signalnog puta stanicu vode u tumorski rast.

Regulacija prolaska kroz restriksijsku točku u G₁:

1. Ciklin D nužan je za uklanjanje represora transkripcije gena S faze. Represorski kompleks Rb i E2F spada u tumor supresorske gene čijom mutacijom se inducira nastanak tumora.

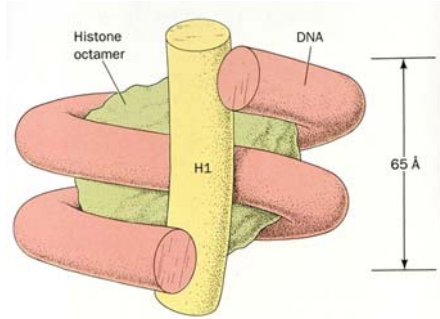




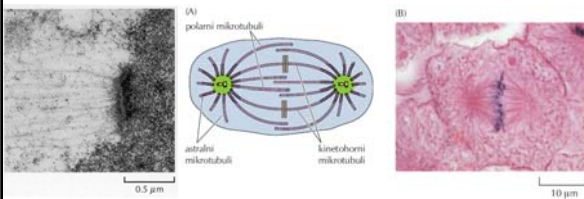


- Nakon prolaska kroz sve kontrolne točke stanica se može podijeliti tj. načiniti slijedeće procese:
- kondenzacija kromosoma (profaza)
 - formiranje diobenog vretena (kasna profaza)
 - učvršćivanje kromatida na diobeno vreteno (prometafaza)
 - provjera pravilosti rasporeda kromosoma u ekvatorijalnoj ravnini i pucanje kinetohora (metafaza)
 - raspodjela podijeljenih kromosoma prema polovima stanice (anafaza)
 - citokineza i formiranje jezgara stanica kćeri (telofaza)

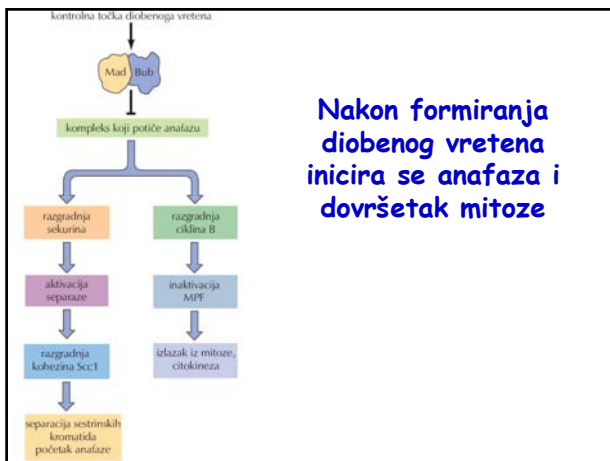
Cdc 2 fosforilira histon H1, ali to nije jedino što omogućava superkondenzaciju kromosoma koja je još dosta nepoznata



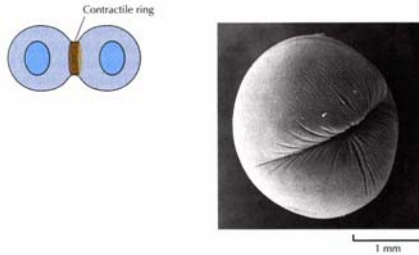
Interfazni mikrotubuli zamjenjuju se velikim brojem kratkih mikrotubula koji izlaze iz podijeljenih i polarno položenih centrosoma



Nakon formiranja diobenog vretena inicira se anafaza i dovršetak mitoze



Posljednja faza stanične diobe sastoji se u citokinezi

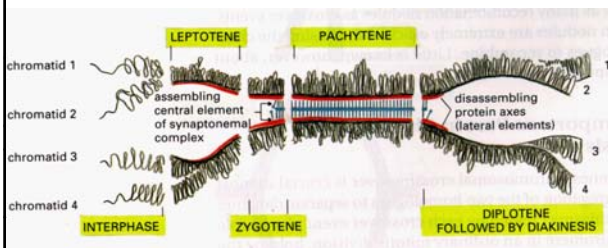


Mejoza je dioba diploidnih roditeljskih stanica kojom nastaju haploidne gamete

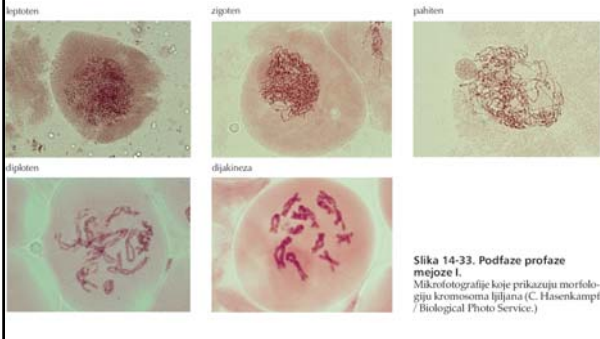
- Sastoji se od dvije uzastopne diobe (mejotičke diobe I i II)
- Prva mejotička dioba se inducira nakon S faze kojom stanica postaje tetraploidna
- U prvoj mejotičkoj diobi sparuju se homologni kromosomi i potom dijele na dvije stanice
- U drugoj mejotičkoj diobi dijele se kromatide svakog kromosoma na dvije krajnje stanice
- Konačni rezultat mejoze su četiri stanice koje imaju jednu kopiju svakog kromosoma



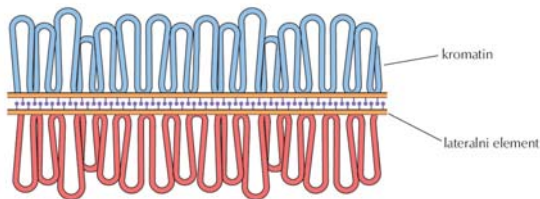
Sljublivanje homolognih kromosoma je najvažniji proces koji razlikuje mitozu i mejozu i omogućava rekombinaciju roditeljskih kromatida procesom crossing-overa tijekom profaze I



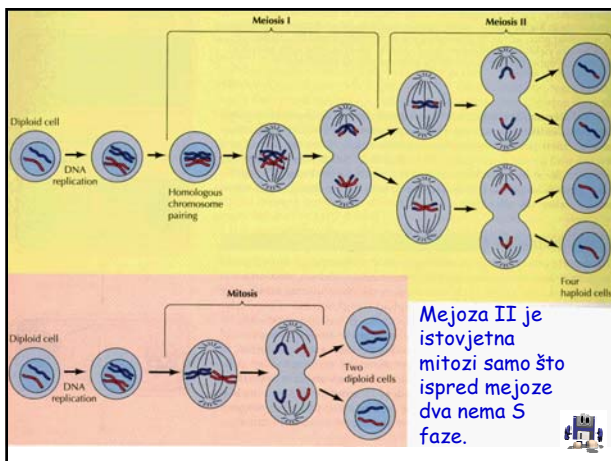
Osnovna razlika u mejozi i mitozu je u profazi prve mejotičke diobe

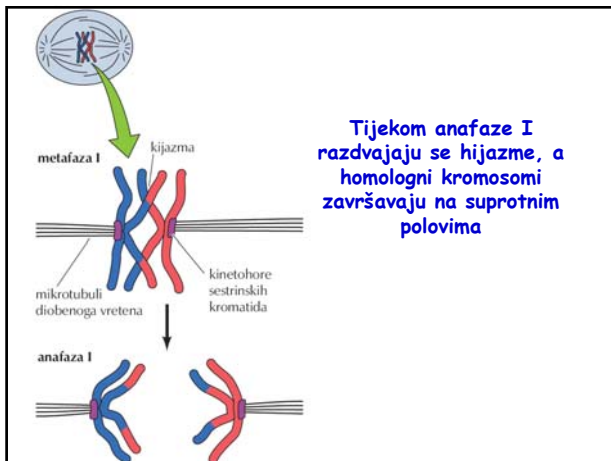


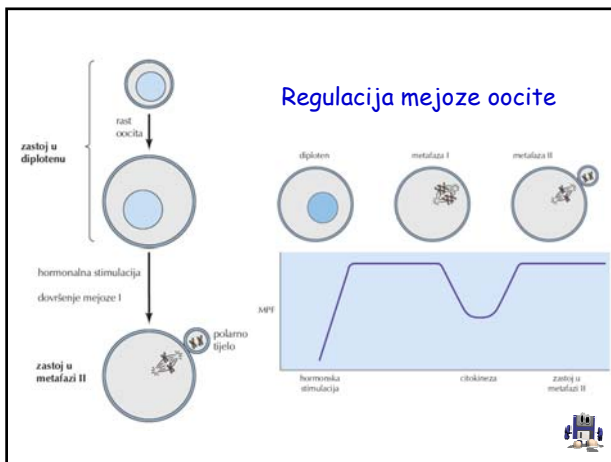
Homologni kromosomi se počinju sljubljevati prije no što je dovršena njihova kondenzacija

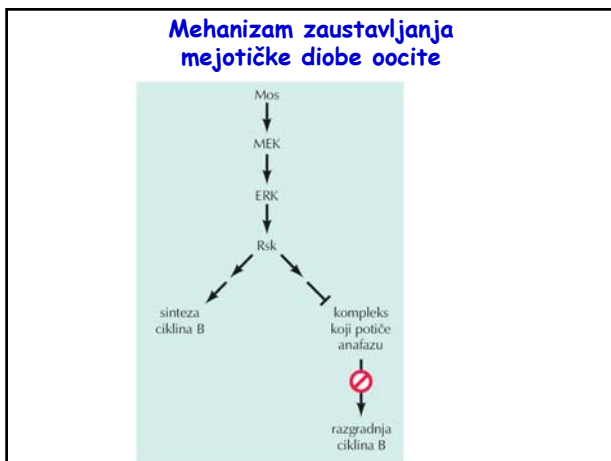


Rekombinacija je dovršena tijekom pahitena kad se kromosomi drže zajedno samo na mjestima crossing-overa - kijazmama

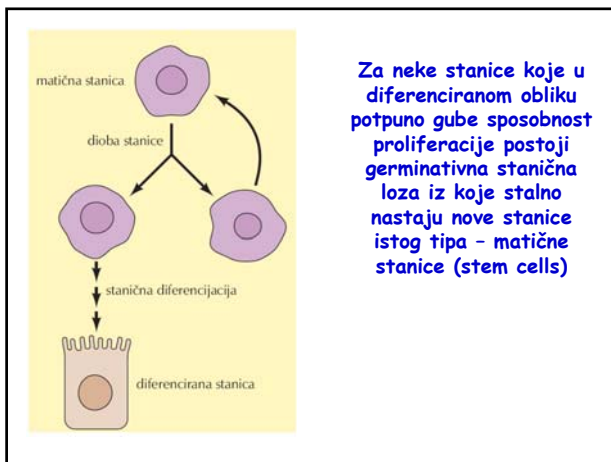




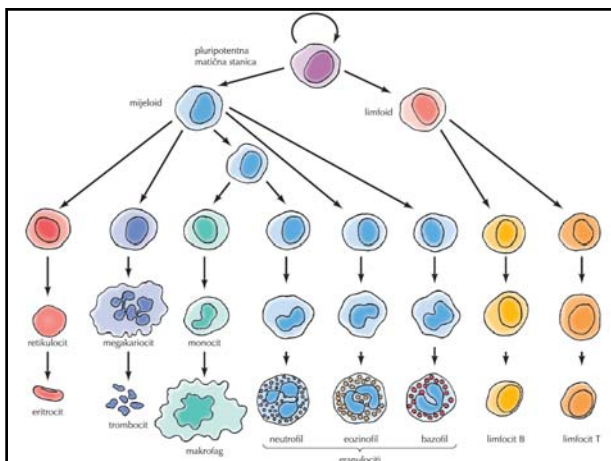


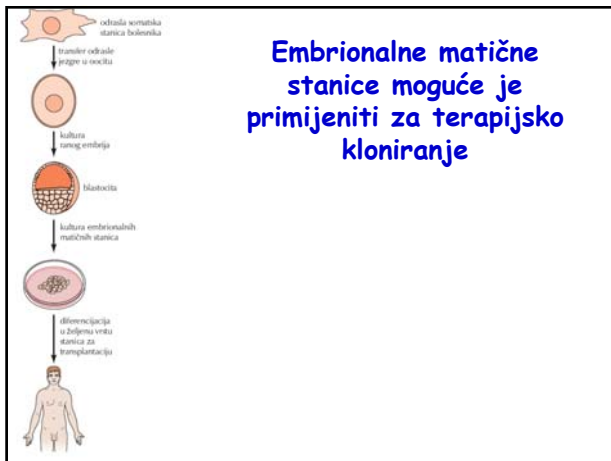






Za neke stanice koje u diferenciranom obliku potpuno gube sposobnost proliferacije postoji germinativna stanična loza iz koje stalno nastaju nove stanice istog tipa - matične stanice (stem cells)





Embrionalne matične stanice moguće je primijeniti za terapijsko kloniranje
