



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Εργαστήριο Βιολογίας, Τομέας Βασικών Ιατρικών Επιστημών
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας

Ο Κύκλος της Κυτταρικής Διαίρεσης
ΚΕΦ. 18, Alberts, MED1952

Νεφέλη Λαγοπάτη
Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Νανοϊατρικής

Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διόλεξης

Θα γνωρίσουμε:

- Τον κυτταρικό κύκλο
- Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου
- Τη μίτωση
- Την κυτταροκίνηση
- Τον έλεγχο του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων

Εισαγωγή

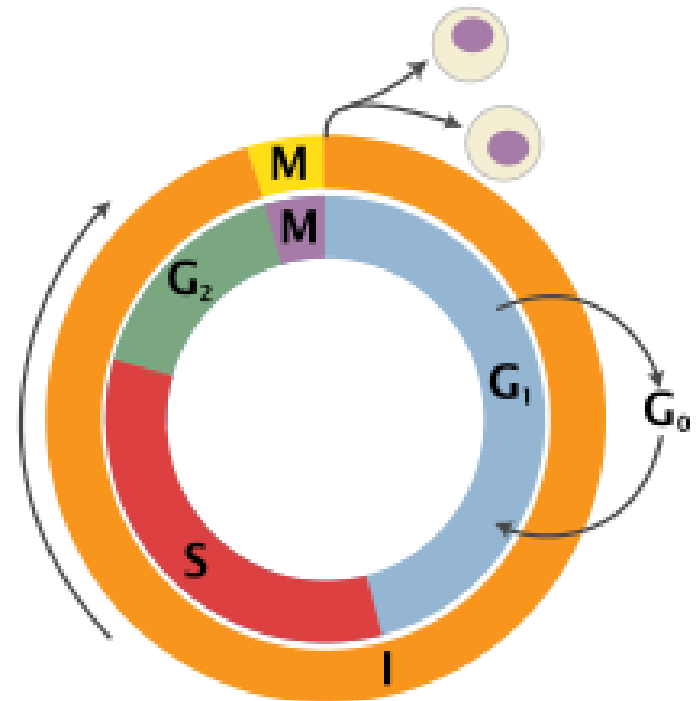
- Κάθε κύτταρο προέρχεται από ένα άλλο κύτταρο.
- Όλοι οι οργανισμοί προέρχονται από επαναλαμβανόμενους κύκλους κυτταρικής αύξησης και διαίρεσης.



Rudolf Virchow (1858)

Εισαγωγή

- Ένα κύτταρο διπλασιάζει και διαχωρίζει το περιεχόμενό του και στη συνέχεια το κατανέμει σε δύο ταυτόσημα κύτταρα και στη συνέχεια διαιρείται μιτωτικά.
- Ο κύκλος πολλαπλασιασμού και διαίρεσης είναι γνωστός ως κυτταρικός κύκλος (cell cycle).

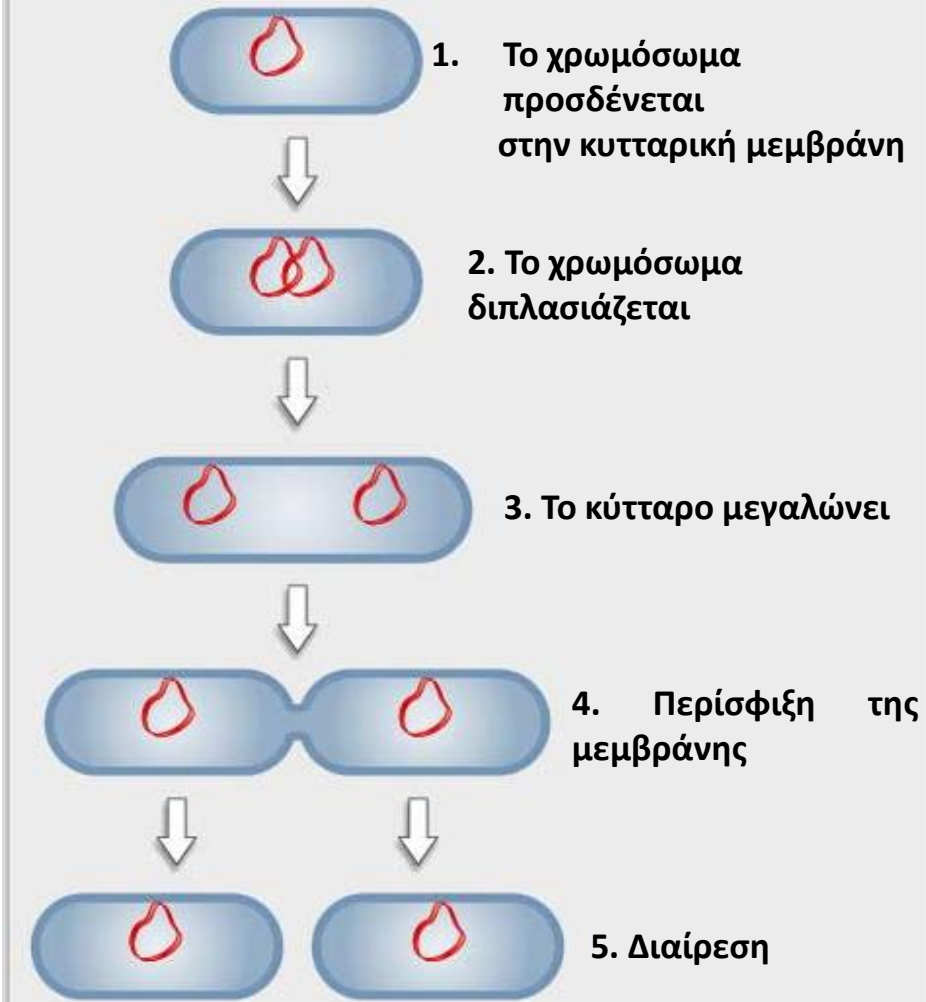


Προκαρυωτικά κύτταρα

Στα προκαρυωτικά κύτταρα (βακτήρια, σακχαρομύκητες) το γενετικό υλικό είναι ένα τμήμα DNA ή ένα χρωμόσωμα.

Τα κύτταρα αυτά διπλασιάζονται, διαιρώντας το περιεχόμενό τους στα δύο.

ΒΑΚΤΗΡΙΑ

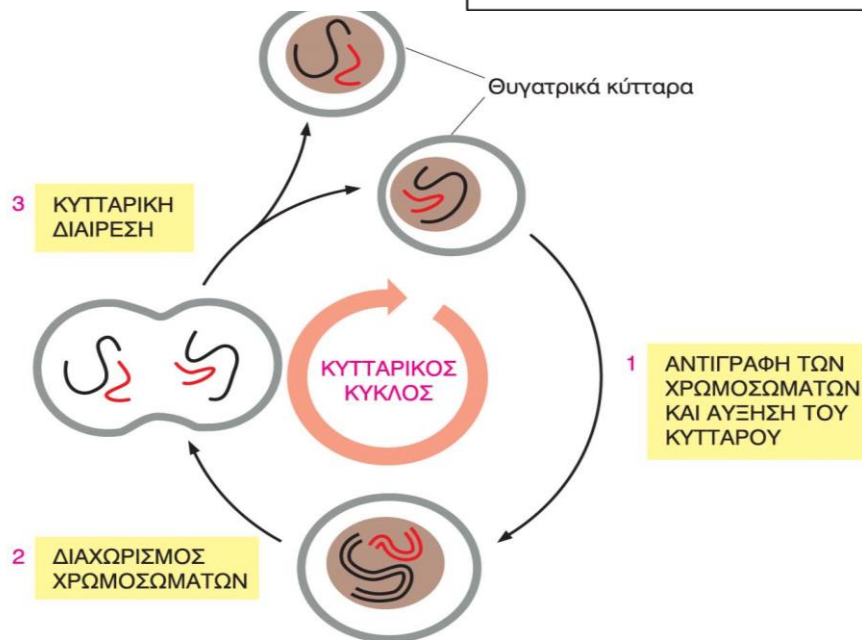
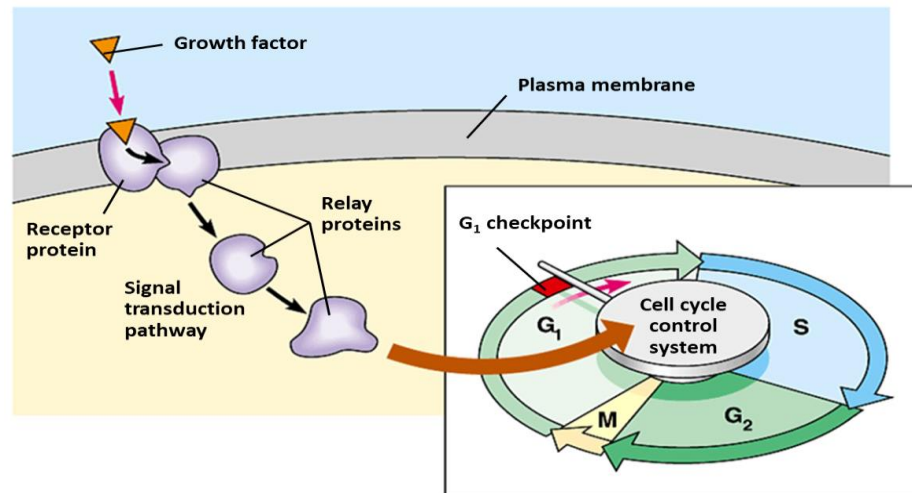


Επισκόπηση Κυτταρικού Κύκλου

Στάδια Κυτταρικής Διαίρεσης

Η κυτταρική διαίρεση ξεκινά από κάποιο σήμα για αναπαραγωγή και διακρίνεται σε 3 βήματα:

1. Αντιγραφή του γενετικού υλικού (DNA)
2. Κατανομή του διπλασιασμένου γενετικού υλικού σε δυο τμήματα του κυττάρου
3. Διαίρεση του κυτταροπλάσματος



Διάρκεια Κυτταρικού Κύκλου

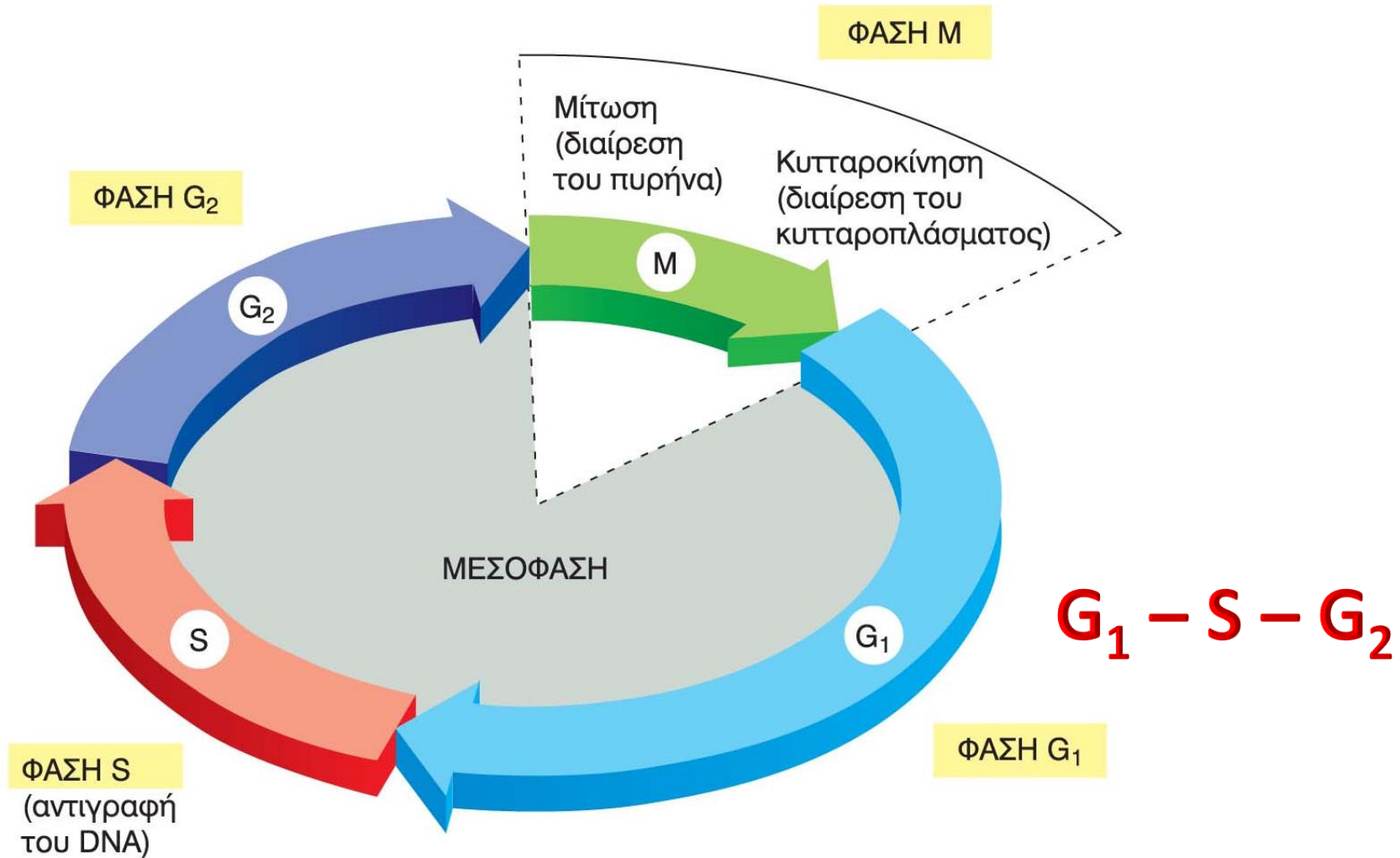
ΠΙΝΑΚΑΣ 18-1. Η διάρκεια του κύκλου ζωής μερικών ευκαρυωτικών κυττάρων

Είδος κυττάρου	Διάρκεια κύκλου ζωής
Κύτταρα πρώιμου εμβρύου βατράχου	30 λεπτά
Κύτταρα ζύμης	1.5-3 ώρες
Επιθηλιακά κύτταρα εντέρου	12 ώρες
Ινοβλάστες θηλαστικού σε καλλιέργεια	20 ώρες

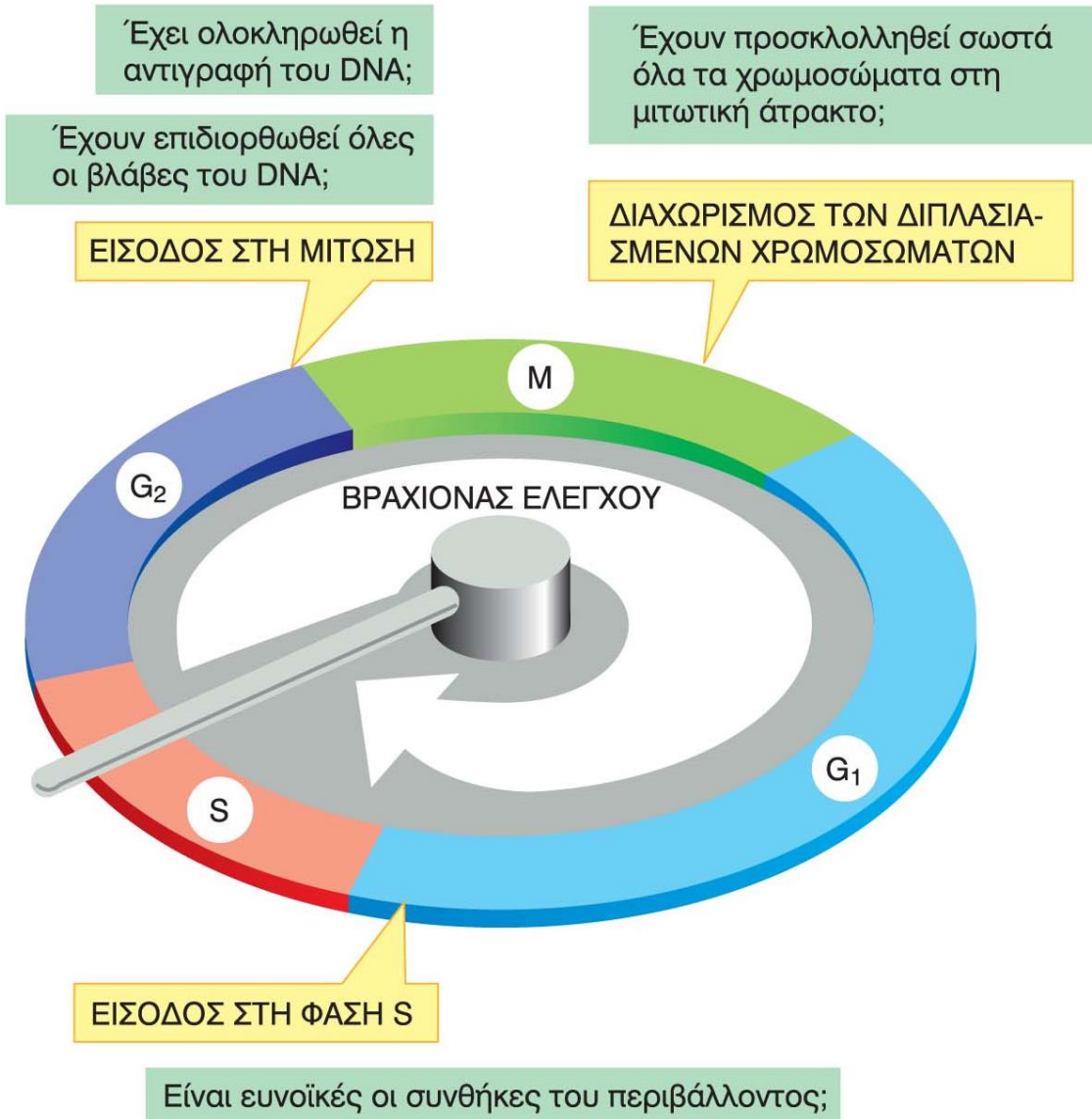
Adapted from Alberts, 4^η έκδοση, Εκδ. Πασχαλίδης

Φάσεις Κυτταρικού Κύκλου

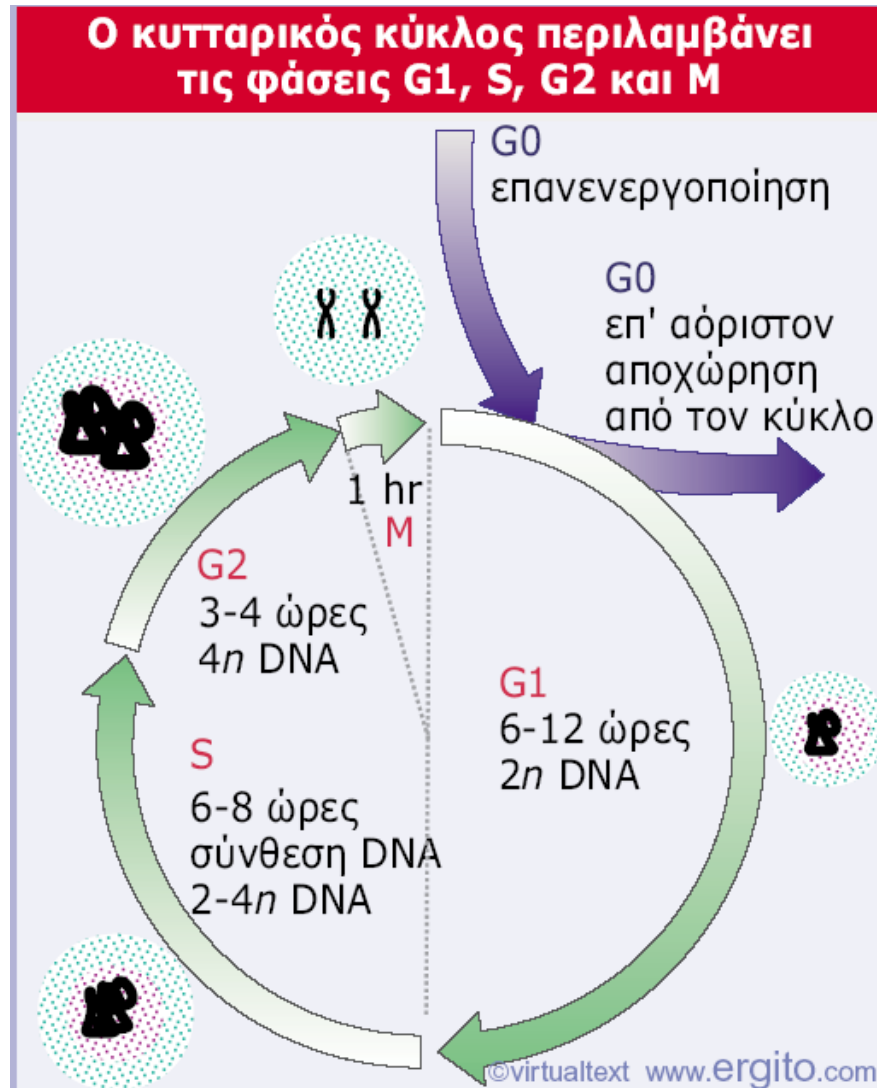
Μίτωση και Μεσόφαση



Έλεγχος Κυτταρικού Κύκλου



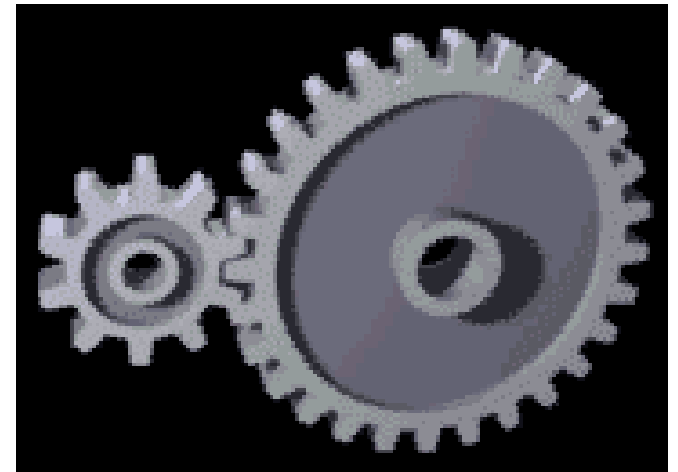
Έλεγχος Κυτταρικού Κύκλου



Τα κύτταρα μπορεί να αποσυρθούν από τον κυτταρικό κύκλο στην G_0 ή να εισέλθουν ξανά σε αυτόν.

Ρύθμιση Κυτταρικού Κύκλου

- Ο χρόνος ολοκλήρωσης των διεργασιών κάθε φάσης ποικίλλει.
- Η βασική οργάνωση της ρύθμισης και της προώθησης του κυτταρικού κύκλου είναι ίδια.



Το Σύστημα Ελέγχου του Κυτταρικού Κύκλου

Ρυθμιστικές Πρωτεΐνες

Αντιδράσεις
Φωσφορυλίωσης



Πρωτεϊνικές κινάσες

Αντιδράσεις
Αποφωσφορυλίωσης



Φωσφατάσες

Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες

Στα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου οι πρωτεϊνικές κινάσες είναι παρούσες σε όλες τις φάσεις.

Σε κάποιες χρονικές περιόδους ενεργοποιούνται και σε άλλες απενεργοποιούνται.

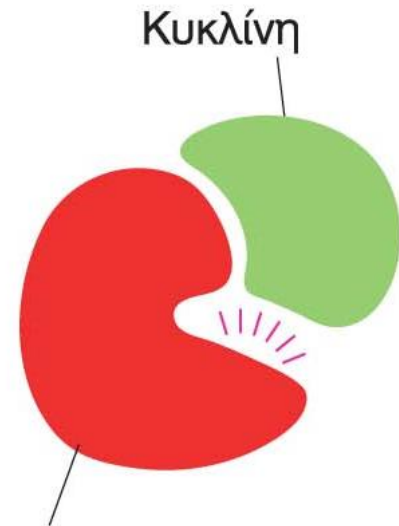
Η ενεργότητά τους αυξομειώνεται κυκλικά, με ενεργοποίησή τους από τις κυκλίνες.

Οι πρωτεϊνικές κινάσες λέγονται κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες / Cyclin-dependent protein kinases-Cdk)

Ρυθμιστικές Πρωτεΐνες

Η συγκέντρωση των κυκλινών διακυμαίνεται με κυκλικό τρόπο, κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

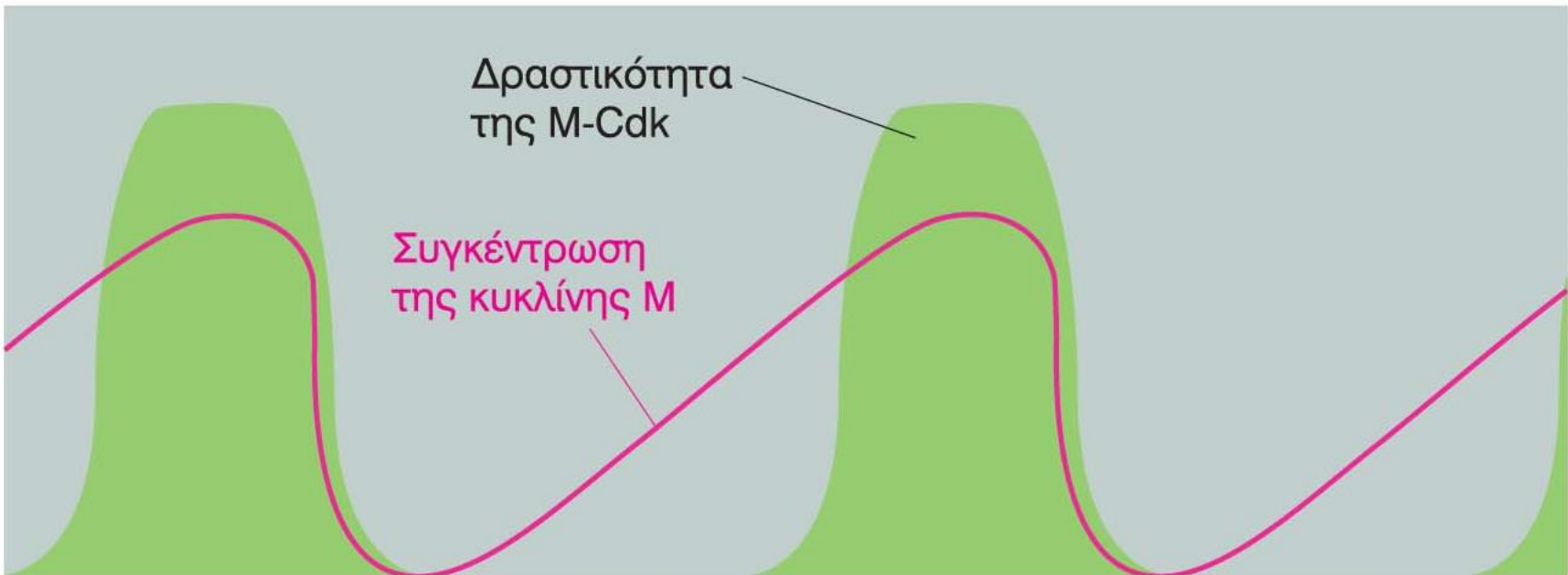
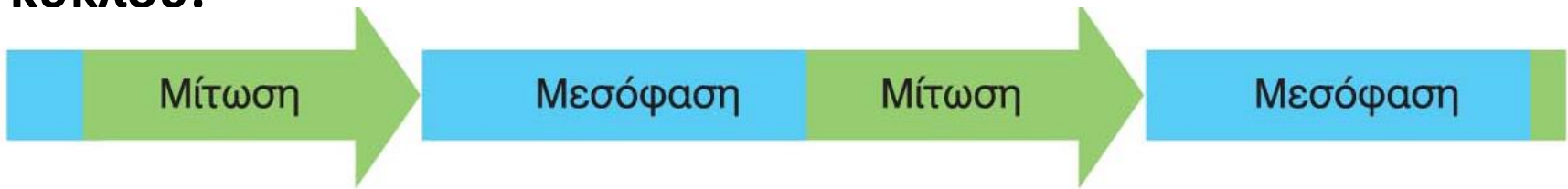
Η κυκλική τους μεταβολή προωθεί την κυκλική συναρμολόγηση και ενεργοποίηση των συμπλόκων κυκλινών-Cdk.



Πρωτεϊνική κινάση εξαρτώμενη από την κυκλίνη (Cdk κινάση)

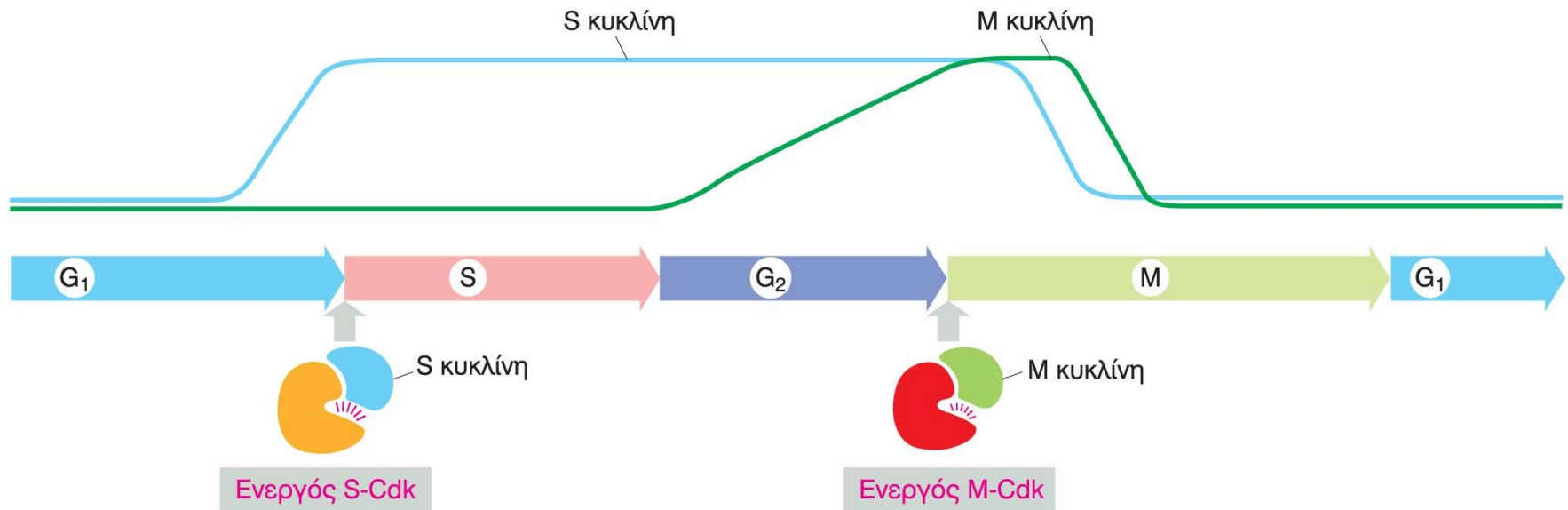
Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες

Η δράση των Cd κινασών ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση των κυκλινών και πυροδοτεί διαφορετικά βήματα του κυτταρικού κύκλου.

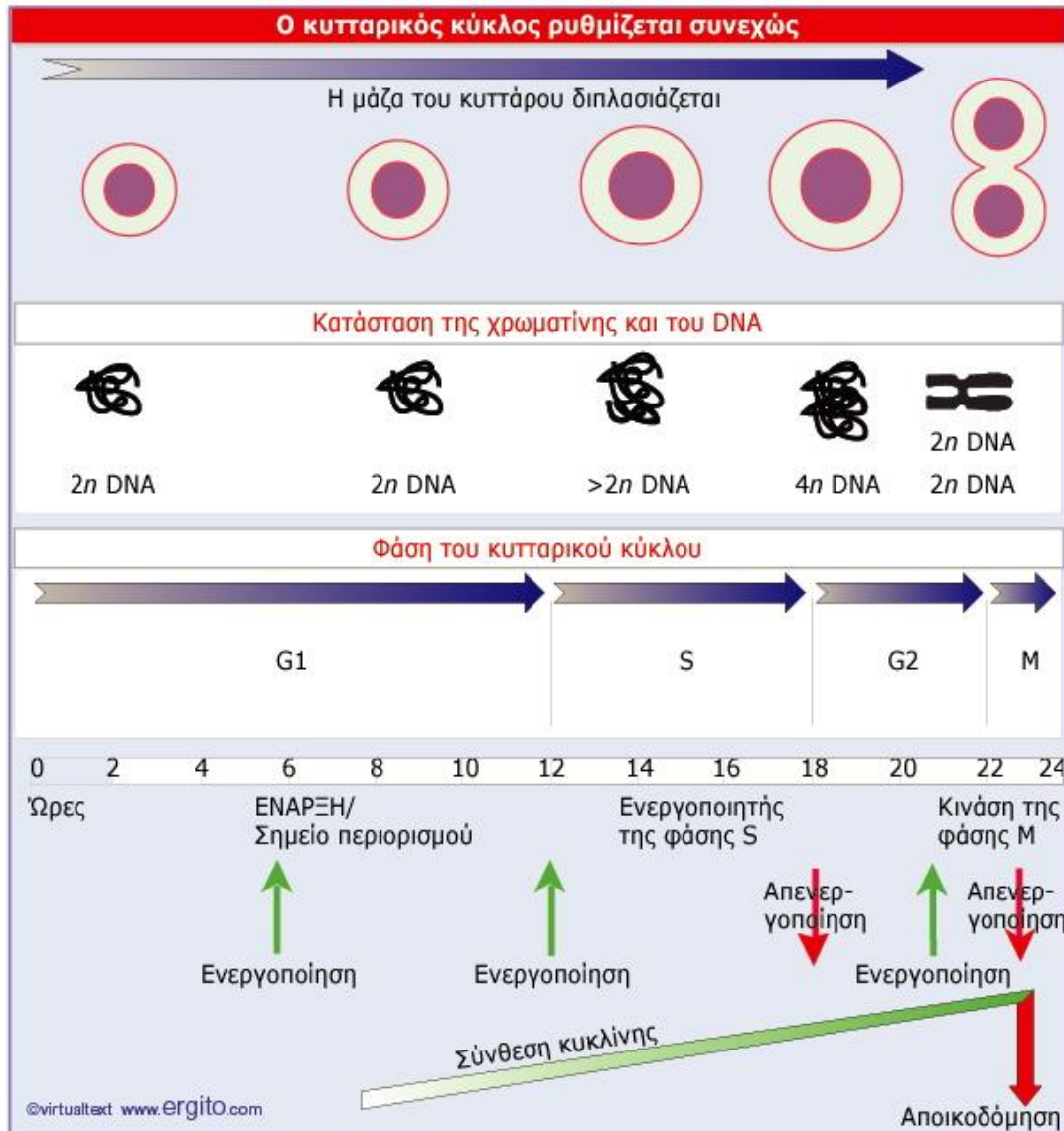


Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες

Οι κυκλίνες S και G1/S πυροδοτούν την είσοδο στη φάση M, φτιάχνοντας σύμπλοκα S-Cdk και G1/S-Cdk.



Ρυθμιστικές Πρωτεΐνες



Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου ελέγχονται από διακριτά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της G1, της φάσης S και της μίτωσης.

Το σύστημα ελέγχου βασίζεται στην κυκλική ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών (Cdks), οι οποίες ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται από τις κυκλίνες.

Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες

Οι κυκλίνες G1 δρουν νωρίτερα στη φάση G1 και φτιάχνοντας σύμπλοκα G1-Cdk πυροδοτούν την είσοδο στη φάση S.

Φτιάχνουν σύμπλοκα G1-Cdk πυροδοτούν την είσοδο στη φάση S.

Ο σχηματισμός των συμπλόκων G1-Cdk στα ζωικά κύτταρα απαιτεί εξωκυττάρια σήματα κυτταρικής αύξησης.

Πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνες

Κάθε σύμπλοκο κυκλίνης-Cd κινάσης φωσφορυλιώνει διαφορετική ομάδα πρωτεϊνών-στόχων στο κύτταρο.

Οι G1-Cdks φωσφορυλιώνουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες που ενεργοποιούν γονίδια απαραίτητα για την αντιγραφή του DNA.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18-2. Οι κύριες κυκλίνες και Cd κινάσες των σπονδυλωτών

Σύμπλοκο κυκλίνης/Cdk	Κυκλίνη	Συνοδός Cdk
G1-Cdk	κυκλίνη D*	Cdk4, Cdk6
G1/S-Cdk	κυκλίνη E	Cdk2
S-Cdk	κυκλίνη A	Cdk2
M-Cdk	κυκλίνη B	Cdk1**

*Τα θηλαστικά έχουν τρεις κυκλίνες D (D1, D2 και D3).

**Το πρώτο όνομα της Cdk1 στα σπονδυλωτά ήταν Cdc2.

Συγκέντρωση κινασών, μεταγραφή και πρωτεόλυση

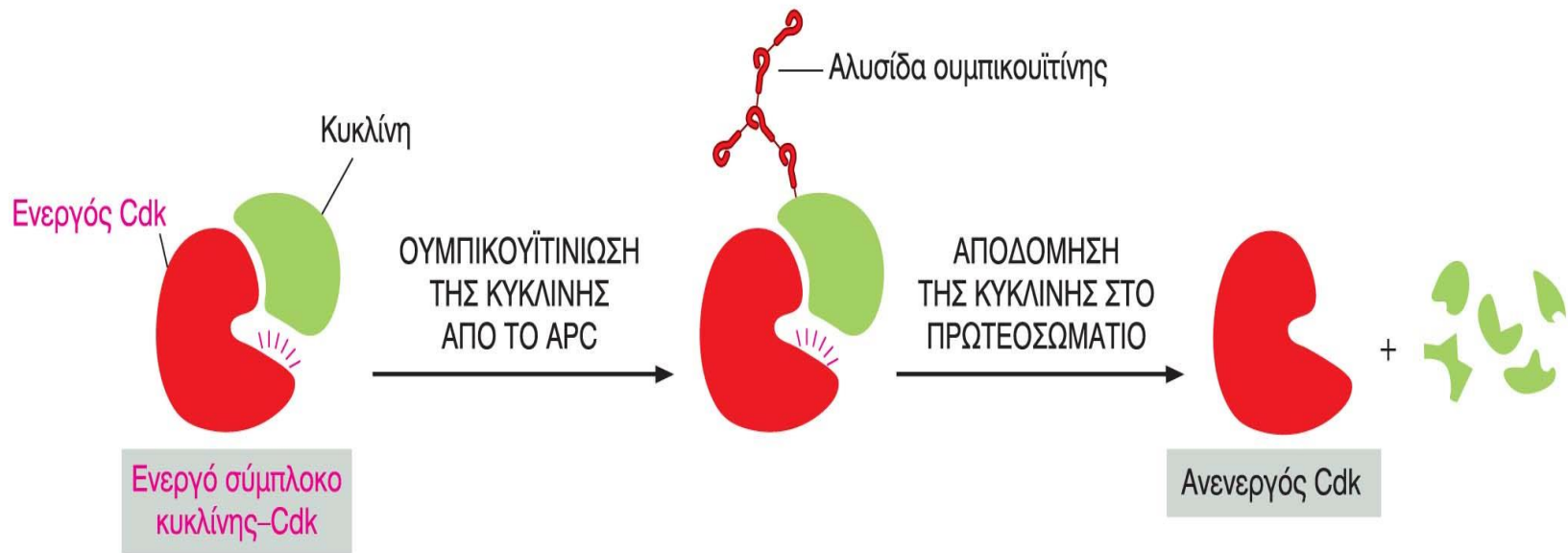
Η αύξηση της κυκλίνης πηγάζει από την αυξανόμενη μεταγραφή των γονιδίων των κυκλινών.

Η μείωση της συγκέντρωσης της κυκλίνης επιταχύνεται από τη στοχευμένη καταστροφή της πρωτεΐνης.

Η ξαφνική αποδόμηση των κυκλικών S και M κατά τη μίτωση εξαρτάται από ένα μεγάλο ενζυμικό σύμπλοκο (σύμπλοκο προαγωγής ανάφασης – APC (anaphase-promoting complex). Προσθέτει μία αλυσίδα ουμπικουΐτινης σε αυτές τις κυκλίνες.

Η ουμπικουΐτίνωση και η αποδόμηση των κυκλινών επαναφέρει την Cdk σε ενεργό κατάσταση.

Συγκέντρωση κινασών, μεταγραφή και πρωτεόλυση



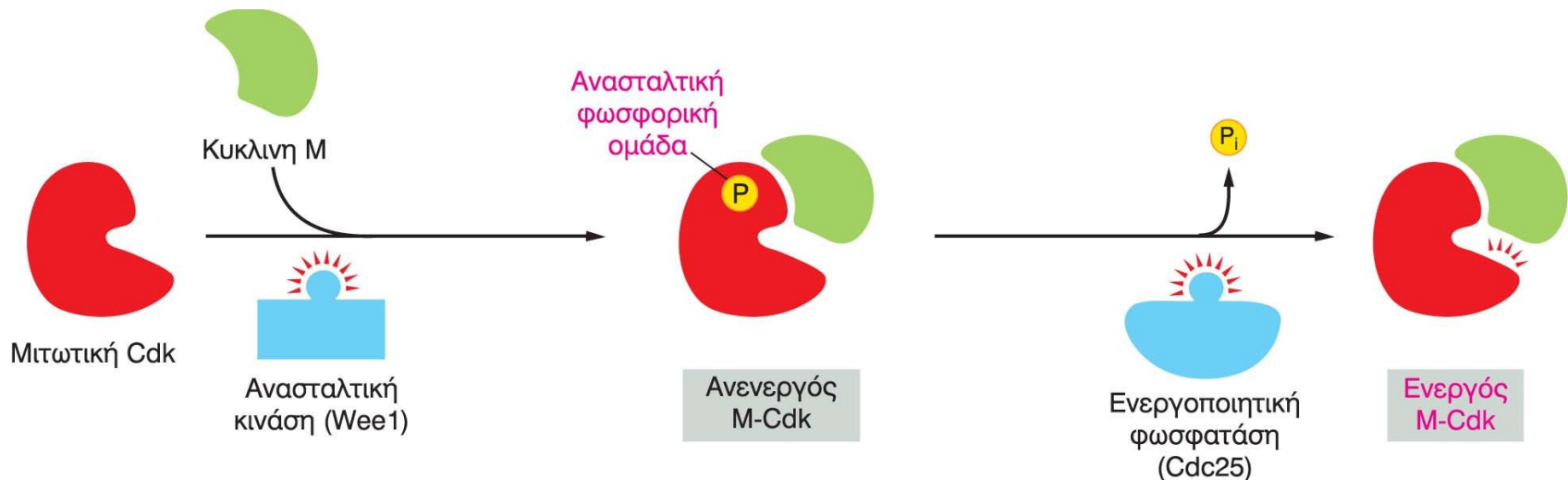
Η δραστηριότητα των Cdk ρυθμίζεται με αποδόμηση των κυκλινών. Η ουμπικουΐτινίωση των κυκλινών οδηγεί στην καταστροφή τους στα πρωτεοσωμάτια. Η απώλεια των κυκλινών απενεργοποιεί τις Cdk.

Φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση

Η συγκέντρωση των κυκλινών αυξάνει σταδιακά.

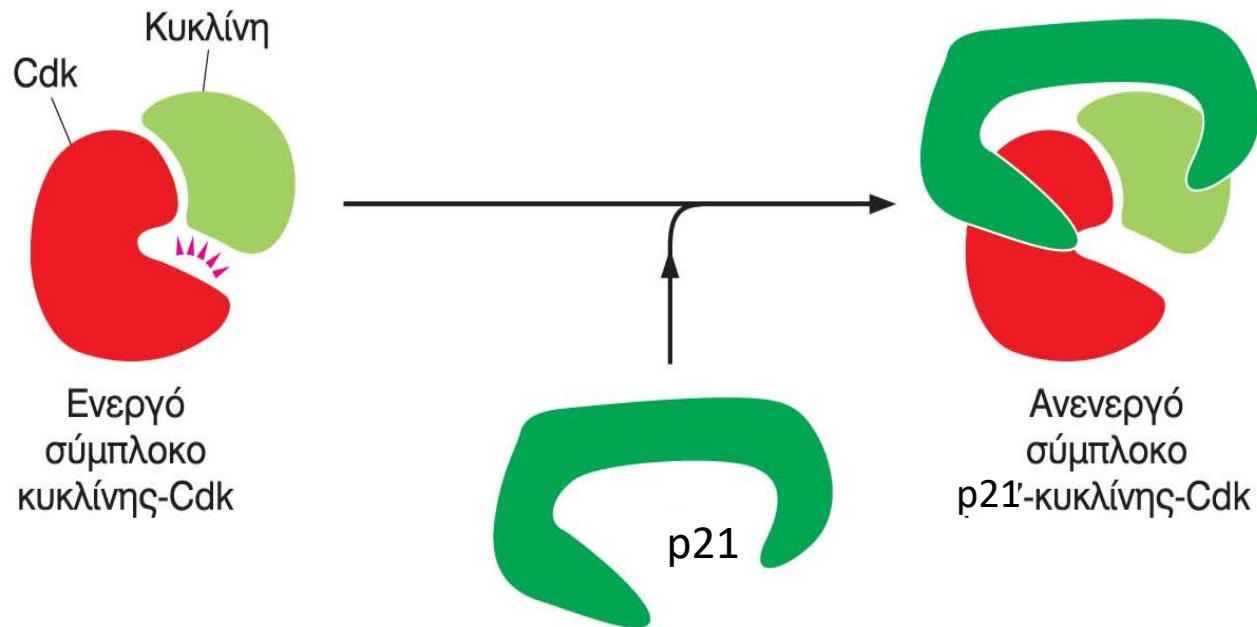
Η ενεργότητα των συμπλόκων κυκλίνης- Cdk αυξάνει απότομα στο κατάλληλο στάδιο του κυτταρικού κύκλου.

Το σύμπλοκο κυκλίνης-Cdk περιέχει ανασταλτικές φωσφορικές ομάδες. Για να ενεργοποιηθεί η Cdk πρέπει να αποφωσφορυλιωθεί μέσω ειδικής φωσφατάσης.

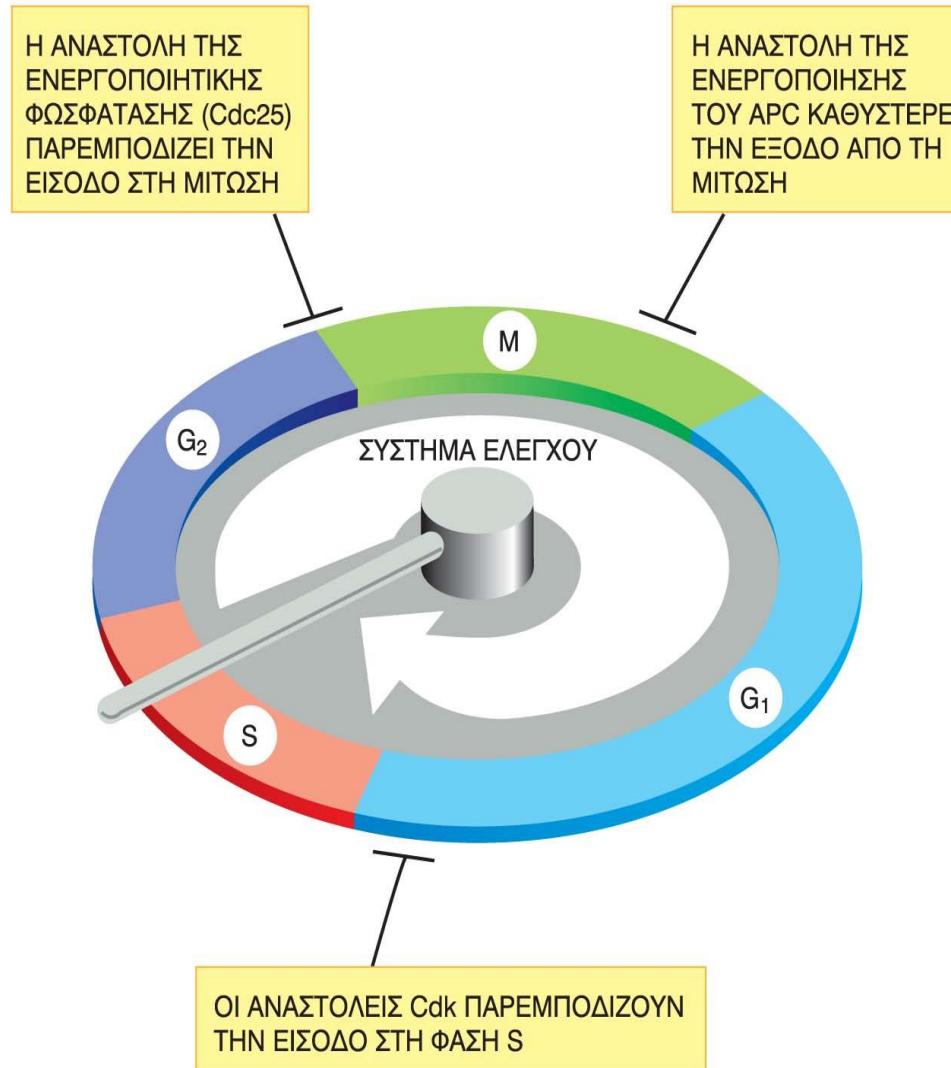


Ανασταλτικές πρωτεΐνες των Cdk

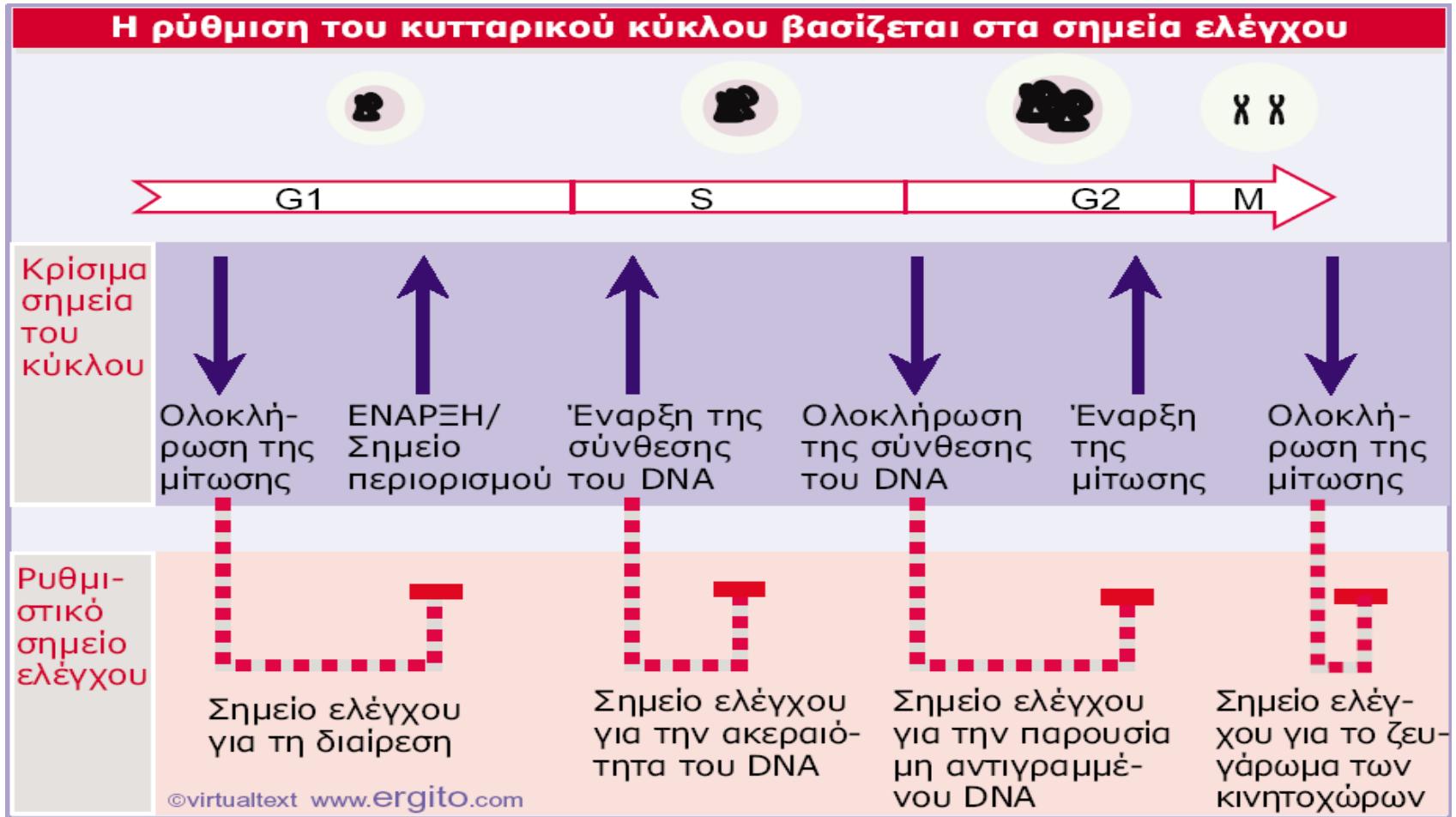
Η δραστηριότητα μιας Cdk παρεμποδίζεται από την πρόσδεση ενός αναστολέα Cdk.



Σημεία Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου




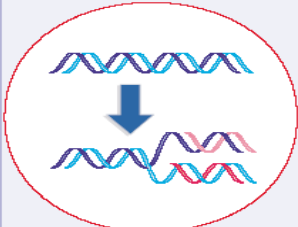
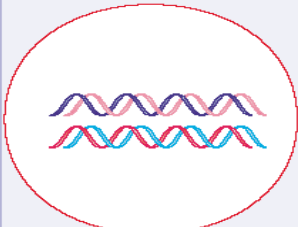
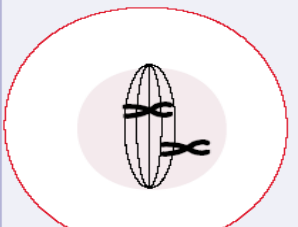
Σημεία Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου



Η ικανότητα του κυττάρου να προχωρήσει στον κύκλο ρυθμίζεται από τα σημεία ελέγχου, στα οποία προσδιορίζεται κατά πόσο έχουν ολοκληρωθεί με επιτυχία τα προηγούμενα στάδια.

Σημεία Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου

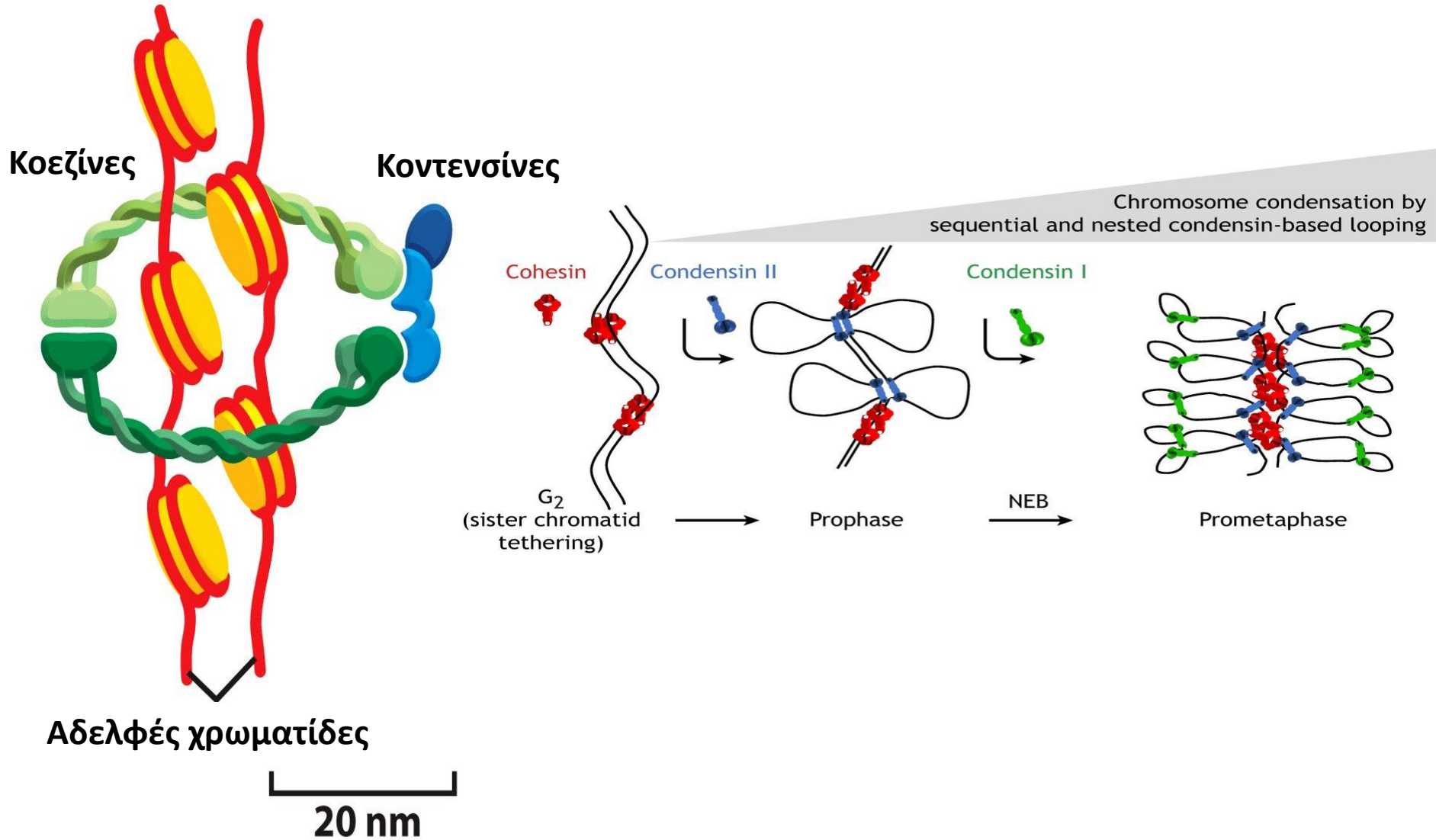
Ο κυτταρικός κύκλος έχει πολλά σημεία ελέγχου

	Στάση στη φάση	Αιτία
	G1	Βλάβη στο DNA
	S	Μη ολοκλήρωση της αντιγραφής
	G2	Βλάβη στο DNA
	Μίτωση	Μη προσδεδωμένος κινητοχώρος

©virtualtext www.ergito.com

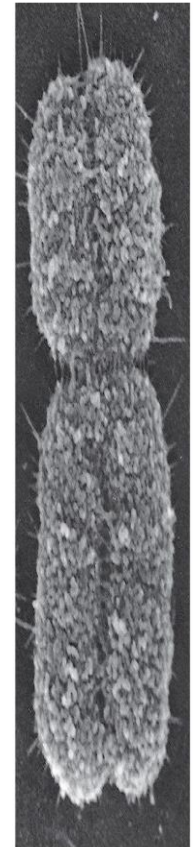
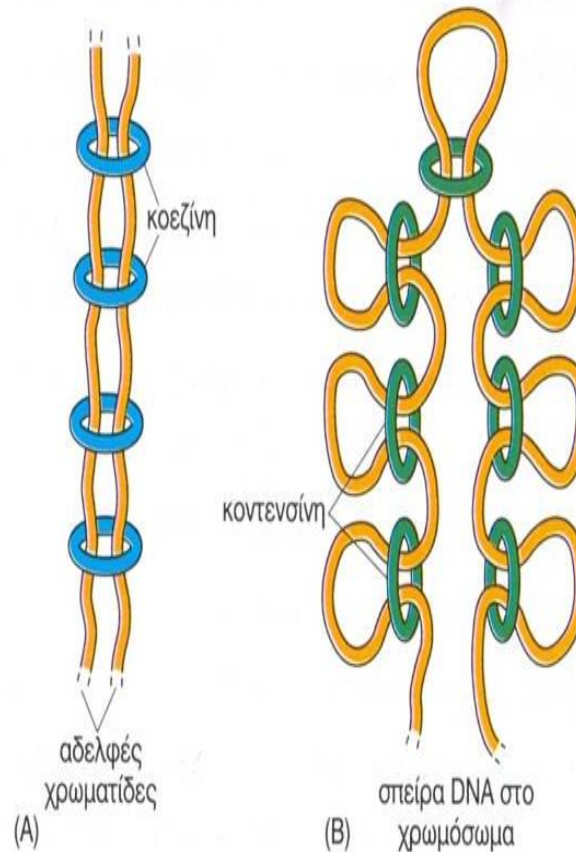
Τα σημεία ελέγχου μπορούν να διακόψουν τον κυτταρικό κύκλο σε πολλά σημεία, ως απόκριση σε ενδογενείς ή εξωγενείς συνθήκες.

ΟΙ ΚΟΕΖΙΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΚΟΝΤΕΝΣΙΝΕΣ



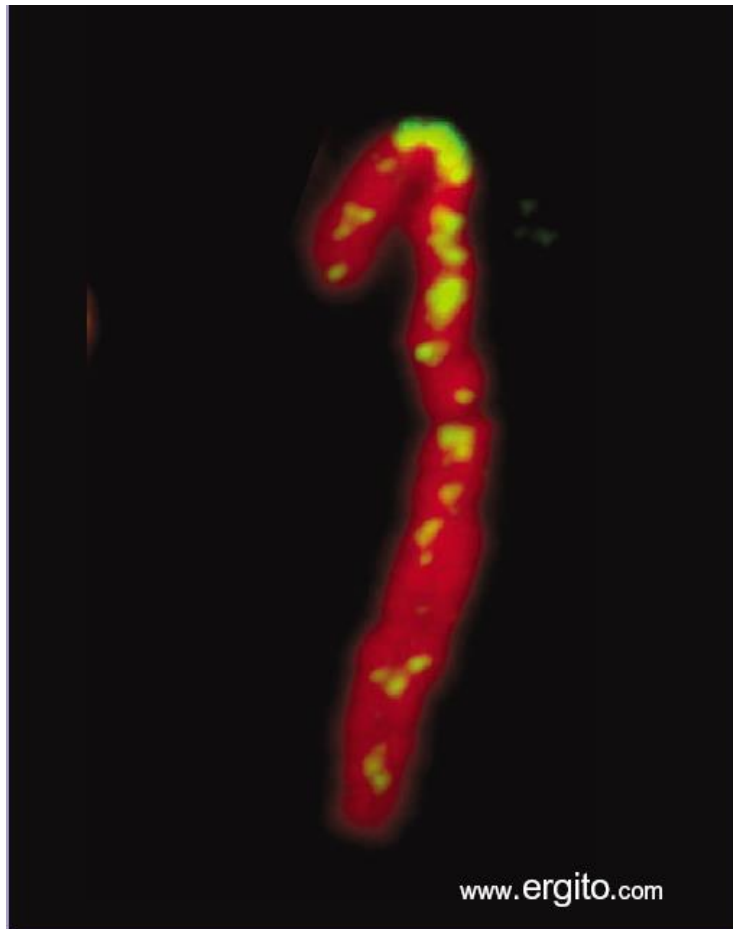
Οι κοεζίνες και οι κοντενσίνες

Εικόνα 19-3. Οι κοεζίνες και οι κοντενσίνες προετοιμάζουν τα αντιγραμμένα χρωμοσώματα για τη μίτωση. (Α) Οι κοεζίνες συγκρατούν τις δύο γειτονικές αδελφές χρωματίδες. (Β) Οι κοντενσίνες περιελίσσουν μονά μόρια DNA κατά τη διεργασία της συμπύκνωσης των χρωμοσωμάτων. (Γ) Οι κοεζίνες και οι κοντενσίνες σμικρύνουν τα μιτωτικά χρωμοσώματα σε μικρές, συμπαγείς δομές που διαχωρίζονται εύκολα κατά τη μίτωση. Στην ηλεκτρονιο-μικρογραφία σάρωσης φαίνεται ένα αντιγραμμένο ανθρώπινο μιτωτικό χρωμόσωμα, το οποίο αποτελείται από δύο αδελφές χρωματίδες που συνενώνονται σε όλο το μήκος τους. Η περισφιγμένη περιοχή (βέλος) είναι η περιοχή του κεντρομεριδίου, όπου συναρμολογούνται οι κινητοχώροι. (Με την άδεια του Terry D. Allen).



1 μm

Οι κοεζίνες και οι κοντενσίνες



Οι κοεζίνες εντοπίζονται σποραδικά κατά μήκος ενός ζευγαριού αδελφών χρωματίδων που παρουσιάζονται εδώ σε πρώιμο στάδιο της μίτωσης.

Το DNA εμφανίζεται κόκκινο και οι κοεζίνες κίτρινες.

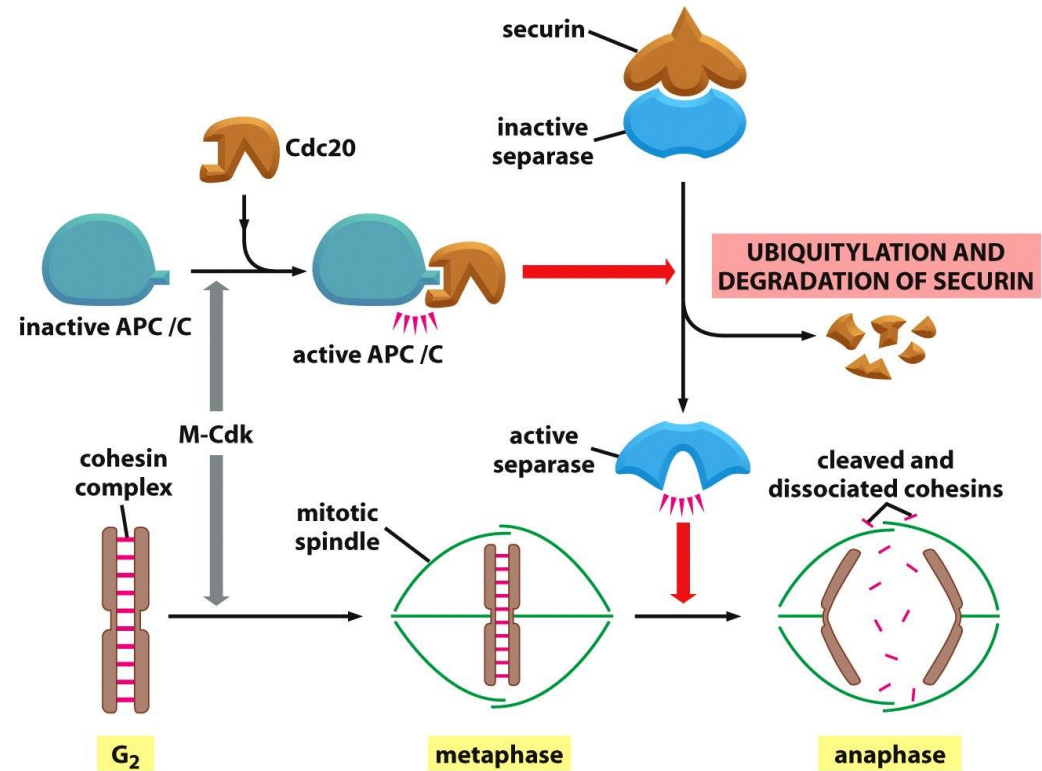
Το ενεργοποιημένο APC πυροδοτεί τη μίτωση

Το ενεργοποιημένο APC πυροδοτεί την αποδόμηση των κοεζινών που συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες

Καταλύει την ουμπικουϊτινίωση και καταστροφή μιας πρωτεΐνης που αναστέλλει τη δράση ενός πρωτεολυτικού ενζύμου

Το πρωτεολυτικό ένζυμο διασπά τα σύμπλοκα των κοεζινών.

Μόλις απομακρυνθούν οι κοεζίνες η μιτωτική άτρακτος τραβά τα χρωμοσώματα



Η Μίτωση

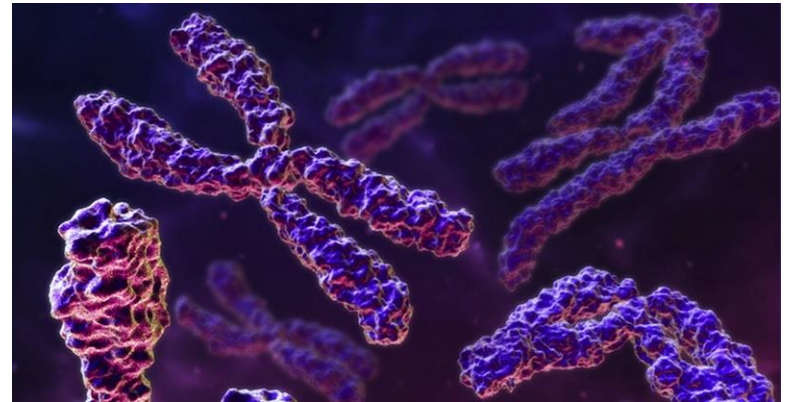
Κυτταρική Διαίρεση

Η κυτταρική διαίρεση έχει δυο φάσεις:

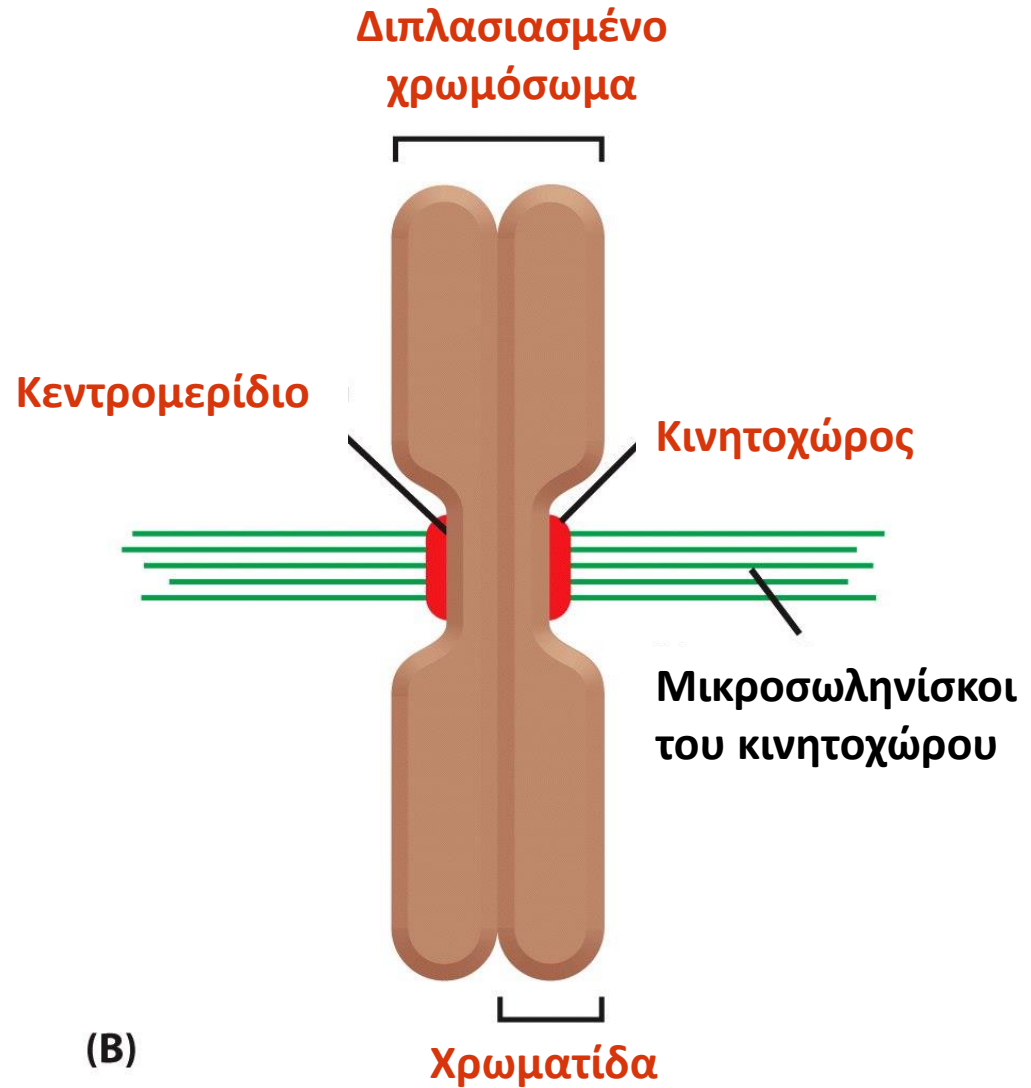
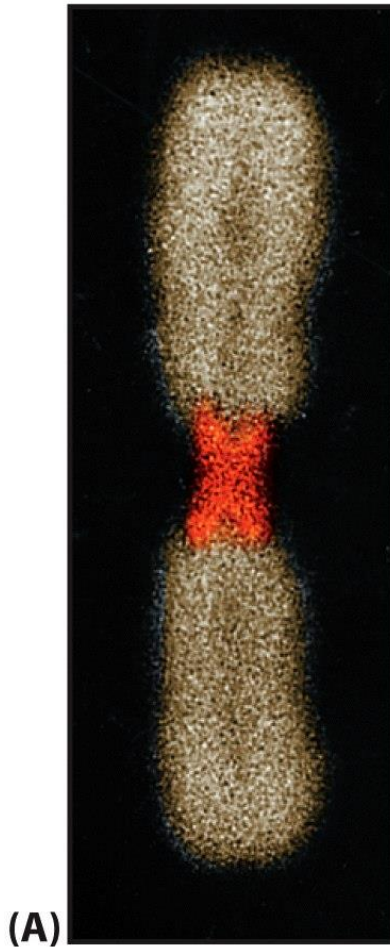
1. Διαίρεση του πυρήνα (**Μίτωση**)
2. Διαίρεση του κυτταροπλάσματος (**Κυτταροκίνηση**)

Η μίτωση

- Η μίτωση εξελίσσεται ως συνεχής ακολουθία συμβάντων.
- Κατά τη μίτωση τα χρωμοσώματα είναι ορατά, λόγω της συμπύκνωσής τους.

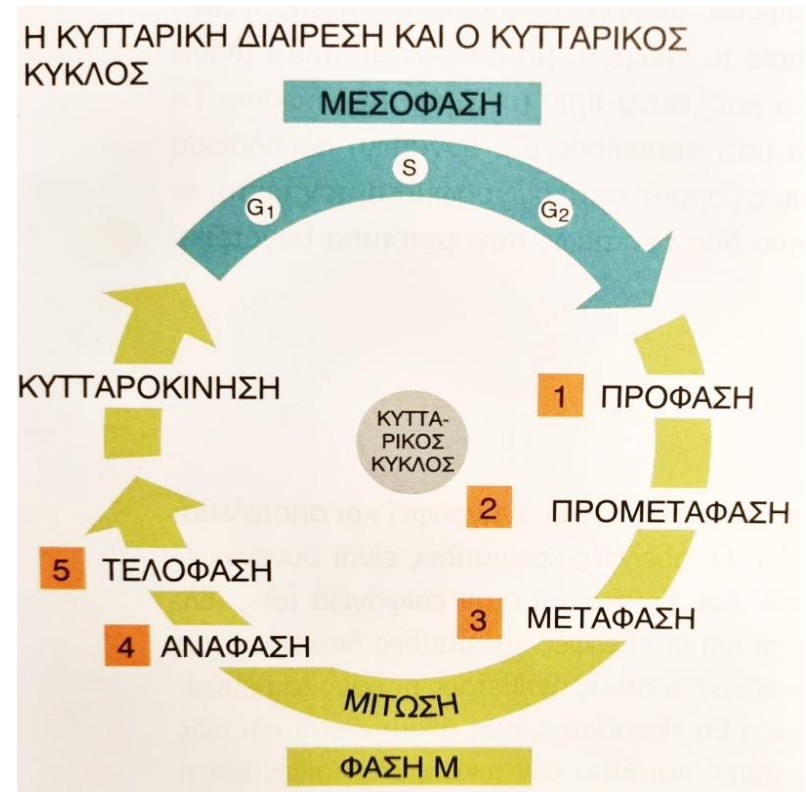


Τα χρωμοσώματα και η μίτωση



Στάδια της Κυτταρικής Διαίρεσης

Η κυτταρική διαίρεση αποτελείται από έξι (5+1) στάδια:

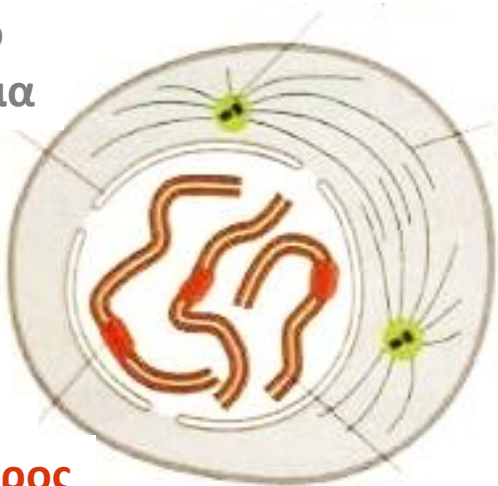


Στάδια της Μίτωσης

1. ΠΡΟΦΑΣΗ

Ακέραιο
Πυρηνικό
Περίβλημα

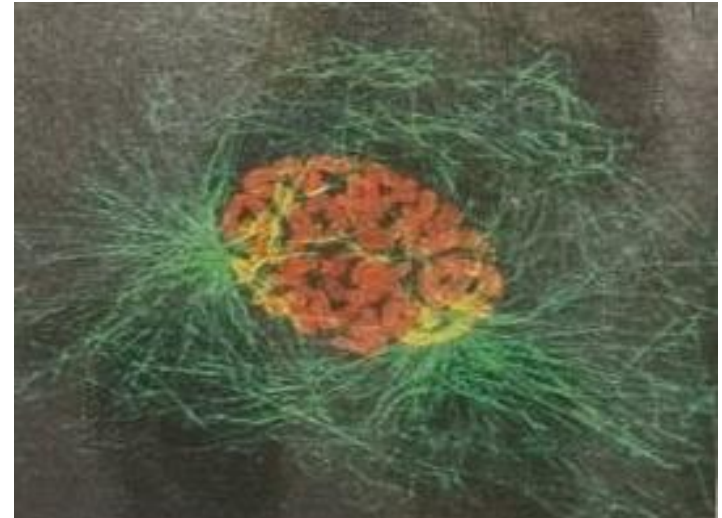
Κεντροσωμάτιο



Σχηματιζόμενη
μιτωτική
άτρακτος

Κινητοχώρος

Συμπυκνούμενο χρωμόσωμα
με δύο αδελφές χρωματίδες
που συγκρατούνται μεταξύ
τους σε όλο το μήκος τους.

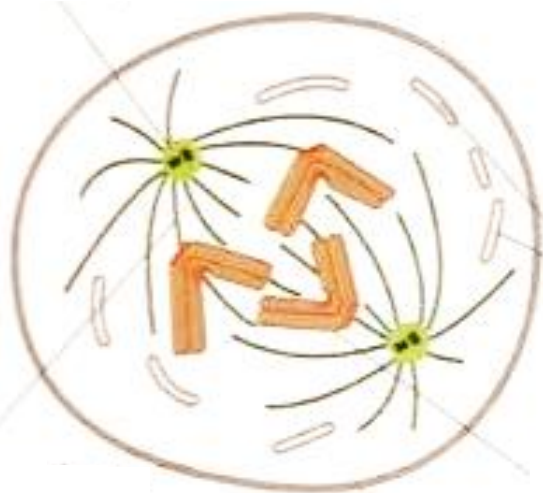


Κάθε διπλασιασμένο χρωμόσωμα που αποτελείται από δύο αδελφές χρωματίδες, συμπυκνώνεται. Έξω από τον πυρήνα συναρμολογείται η μιτωτική άτρακτος ανάμεσα στα δύο κεντροσωμάτια που έχουν αντιγραφεί και απομακρυνθεί το ένα από το άλλο.

Στάδια της Μίτωσης

2. ΠΡΟΜΕΤΑΦΑΣΗ

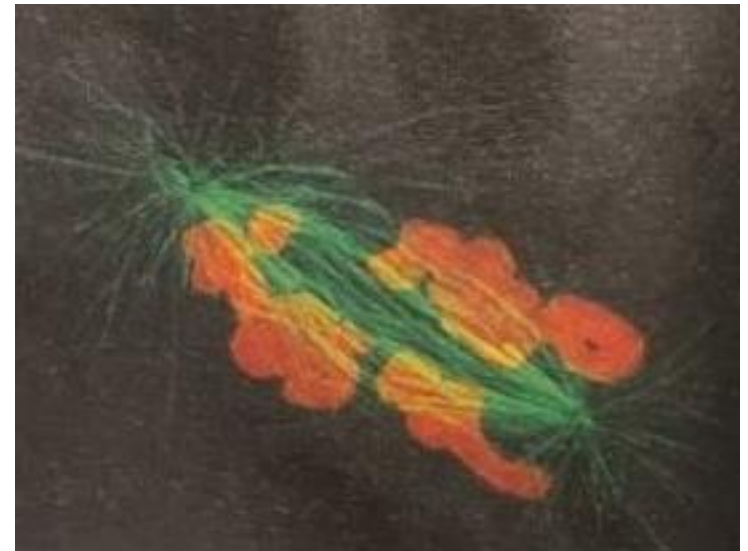
Πόλος της ατράκτου



Κλάσματα του πυρηνικού περιβλήματος

Χρωμοσώματα σε κίνηση

Μικροσωληνίσκος του κινητοχώρου



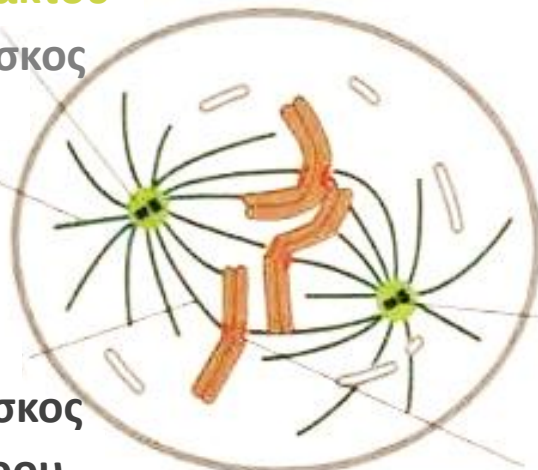
Η προμετάφαση αρχίζει με την αποδόμηση του πυρηνικού περιβλήματος περιβλήματος. Τα χρωμοσώματα θα προσδεθούν στους μικροσωληνίσκους της ατράκτου μέσω των κινητοχώρων τους και να μετακινηθούν.

Στάδια της Μίτωσης

3. ΜΕΤΑΦΑΣΗ

Πόλος της
ατράκτου

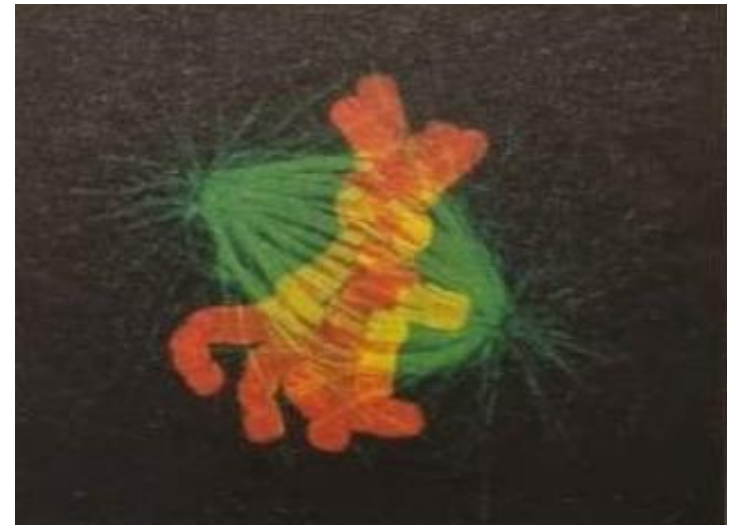
Μικροσωληνίσκος
του αστέρα



Πόλος της
ατράκτου

Μικροσωληνίσκος
του κινητοχώρου

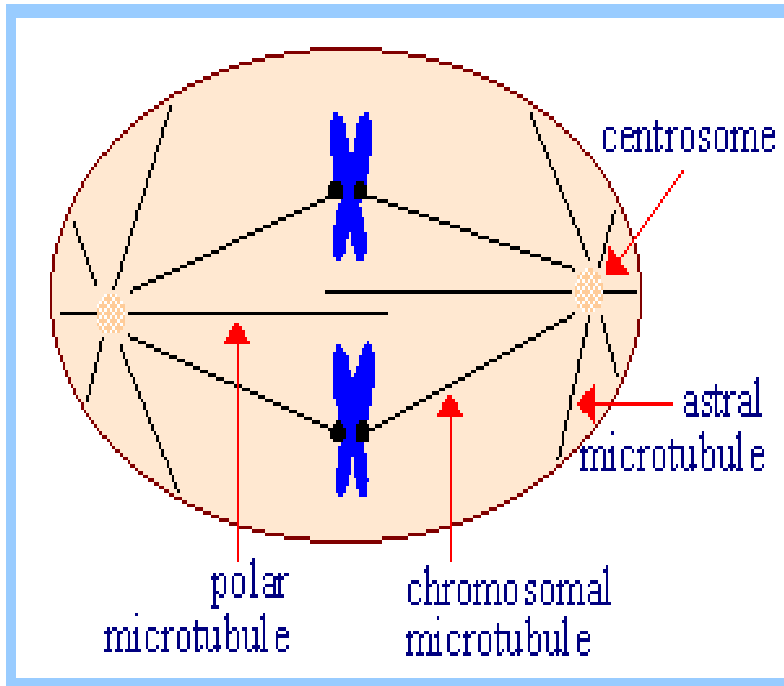
Οι κινητοχώροι όλων των χρωμοσωμάτων παρατάσσονται σε ένα επίπεδο που βρίσκεται στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στους δύο πόλους της ατράκτου.



Τα χρωμοσώματα παρατάσσονται στον ισημερινό της ατράκτου, στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στους πόλους της. Οι ζευγαρωμένοι μικροσωληνίσκοι των κινητοχώρων πάνω σε κάθε χρωμόσωμα συνάπτονται στους αντίθετους πόλους της ατράκτου.

Στάδια της Μίτωσης

3. ΜΕΤΑΦΑΣΗ



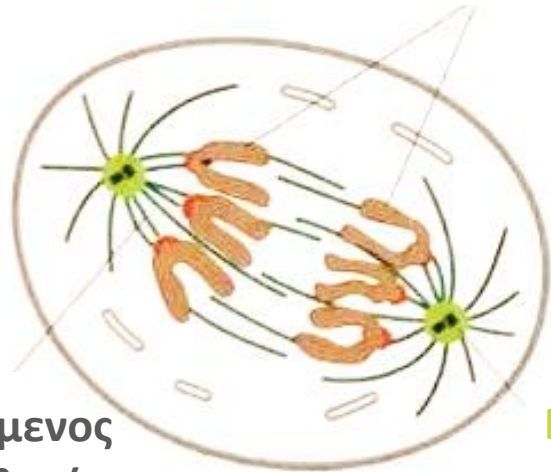
Τα χρωμοσώματα έλκονται από την άτρακτο, η οποία αποτελείται από μικροσωληνίσκους. Οι ίνες της ατράκτου προσκολλώνται σε κάθε κεντρομερίδιο, και με το άλλο άκρο τους με το κεντροσωμάτιο (κέντρο οργάνωσης ατράκτου).

Τα χρωμοσώματα ευθυγραμμίζονται μεταξύ των πόλων της ατράκτου. Και οι ίνες της ατράκτου τα έλκουν στους αντίθετους πόλους. Τα κύτταρα διαιρούνται.

Στάδια της Μίτωσης

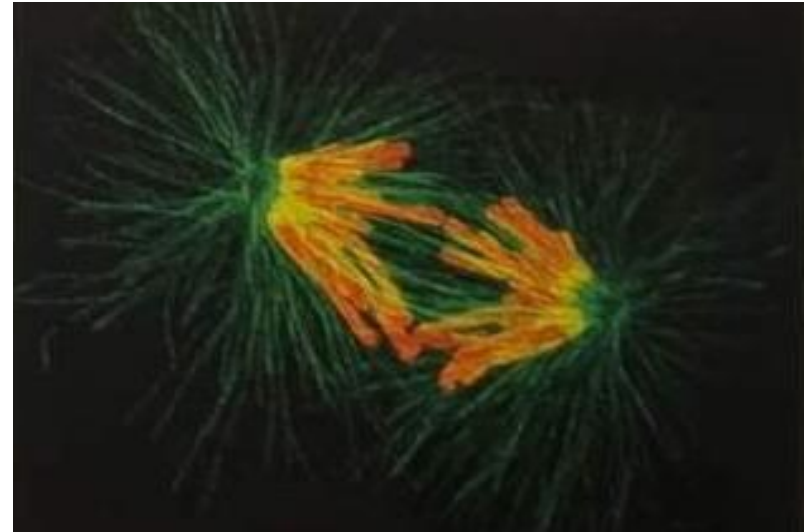
4. ΑΝΑΦΑΣΗ

Θυγατρικά χρωμοσώματα



Βραχυνόμενος
μικροσωληνίσκος του
κινητοχώρου

Πόλος της
ατράκτου που
μετακινείται
προς τα έξω



Οι αδελφές χρωματίδες διαχωρίζονται συγχρονισμένα και καθεμία έλκεται προς τον σύστοιχο πόλο της ατράκτου. Οι μικροσωληνίσκοι των κινητοχώρων βραχύνονται και οι πόλοι της ατράκτου απομακρύνονται ο ένας από τον άλλο. Οι διεργασίες αυτές συμβάλλουν στο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων.

Στάδια της Μίτωσης

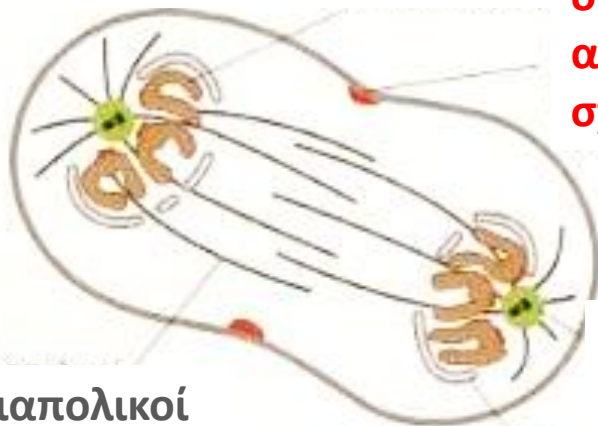
5. ΤΕΛΟΦΑΣΗ

Μία ομάδα
χρωμοσωμάτων στον
ένα πόλο της
ατράκτου

Ο συσταλτικός
δακτύλιος
αρχίζει να
σηματίζεται



Οι δύο ομάδες των θυγατρικών χρωμοσωμάτων φτάνουν στους πόλους της ατράκτου και γύρω τους συναρμολογείται ένα νέο πυρηνικό περίβλημα και ολοκληρώνεται ο σχηματισμός των πυρήνων, σηματοδοτώντας το τέλος της μίτωσης. Η κυτταροκίνηση αρχίζει με τη συναρμολόγηση του συσταλτικού δακτυλίου.



Πόλος της
ατράκτου

Διαπολική
μικροσωληνίσκοι

Το πυρηνικό περίβλημα
ανασυναρμολογείται γύρω
από τα χρωμοσώματα.

Στάδια της Μίτωσης

6. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΗΣΗ

Τα αποσυμπυκνούμενα χρωμοσώματα περιβάλλονται από ένα ολοκληρωμένο πυρηνικό περίβλημα.



Συσταλτικός δακτύλιος που δημιουργεί την αύλακα της διαίρεσης

Επανεμφάνιση της μεσοφασικής διάταξης των μικροσωληνίσκων που εξορμούν από το κεντροσωμάτιο



Το κυτταρόπλασμα διαιρείται στα δύο από το συσταλτικό δακτύλιο ακτίνης και μυοσίνης που περισφίγγει το κύτταρο για να δημιουργήσει δύο θυγατρικά κύτταρα, καθένα με το δικό του πυρήνα.

Τα χρωμοσώματα κατά τη Μίτωση



Κάθε κύτταρο στη φάση G₁ έχει δύο αντίγραφα από κάθε χρωμόσωμα (2n) (ένα μητρικής (πράσινο) και ένα πατρικής προέλευσης (μπλε))

Τα χρωμοσώματα διπλασιάζονται στη φάση S και έτσι στη φάση G₂ το γονιδιακό υλικό ανέρχεται σε 4n.

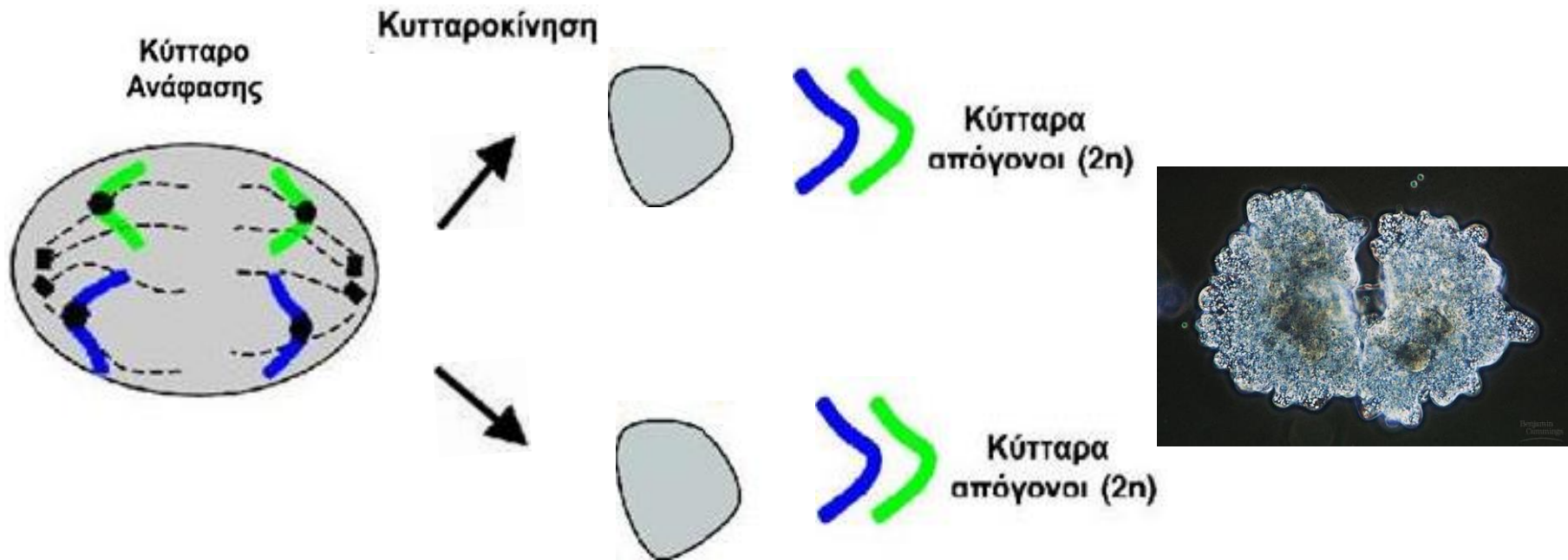
Τα χρωμοσώματα κατά τη Μίτωση



Στη μέση της μίτωσης (μετάφαση), τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα ευθυγραμμίζονται στο κέντρο του κυττάρου με τη βοήθεια της μιτωτικής ατράκτου.

Όλες οι χρωματίδες (που θα αποτελούν το χρωμόσωμα θυγατρικού κυττάρου) από κάθε διπλασιασμένο χρωμόσωμα κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις και η πυρηνική μεμβράνη δημιουργείται γύρω από κάθε ομάδα χρωμοσωμάτων.

Τα χρωμοσώματα κατά τη Μίτωση

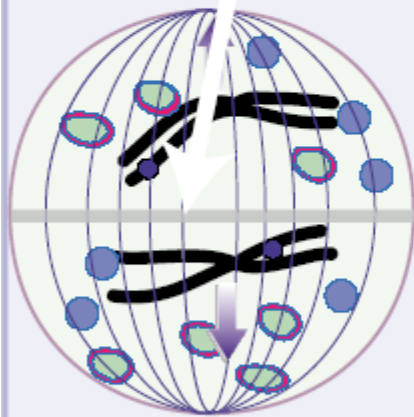


Κατά την κυτταροκίνηση το κύτταρο διαιρείται σε δύο γενετικά πανομοιότυπα θυγατρικά κύτταρα (2n).

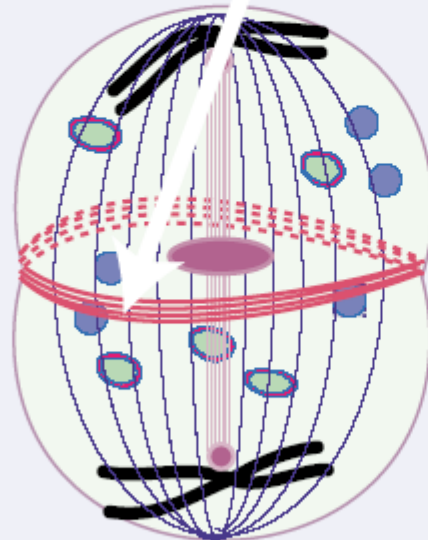
Στάδια της Μίτωσης

Τα θυγατρικά κύτταρα διαχωρίζονται μετά τη μίτωση με την κυτταροκίνηση

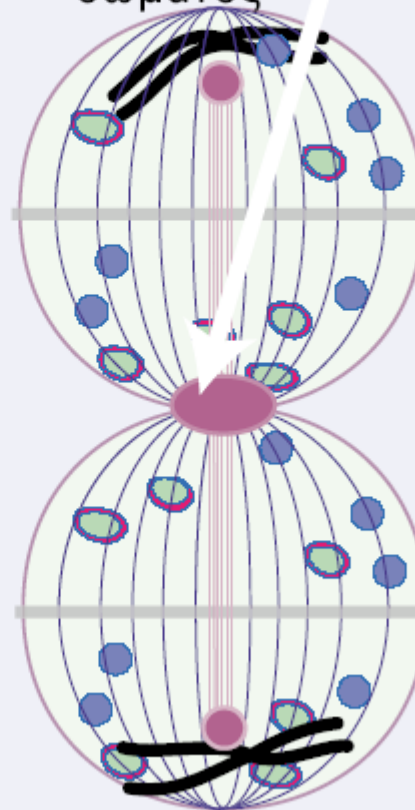
Το επίπεδο της διαίρεσης είναι συγκεκριμένο



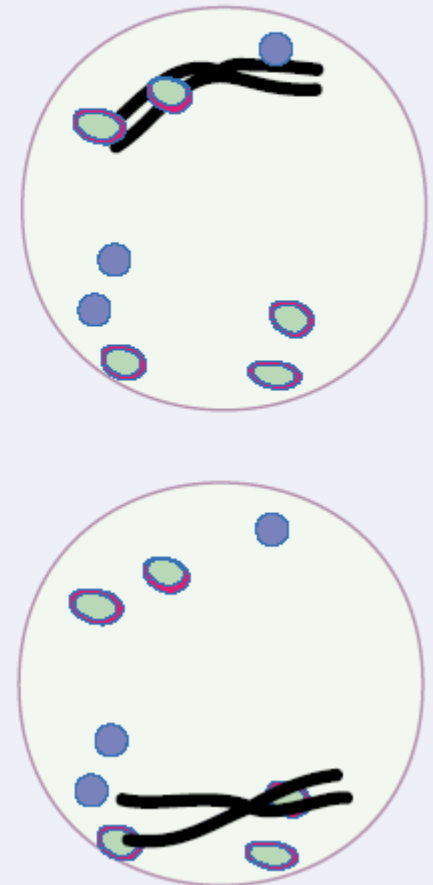
Σχηματισμός συσταλτικού δακτυλίου



Σχηματισμός ενδιάμεσου σώματος



Τα κύτταρα διαχωρίζονται



Η κυτταροκίνηση

Κυτταροκίνηση

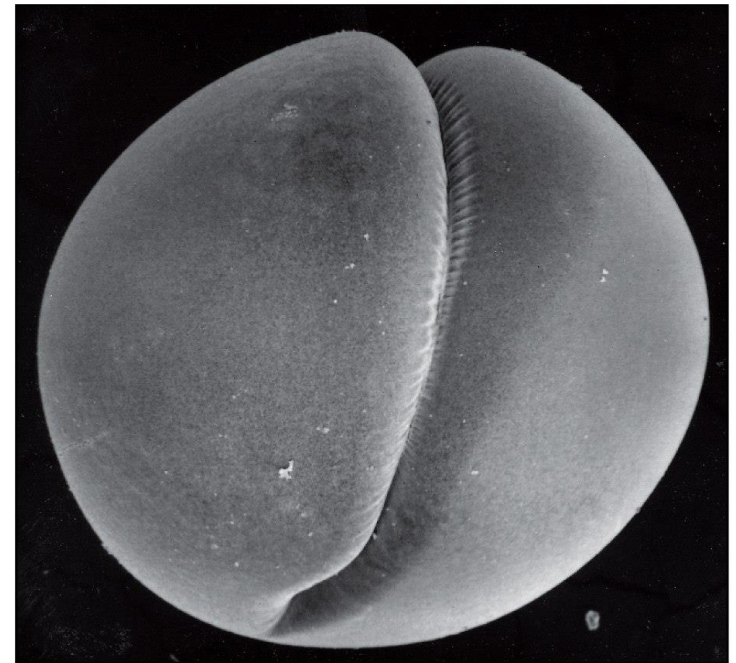
- Η κυτταροκίνηση είναι η διαδικασία διαίρεσης του κυτταροπλάσματος.
- Αρχίζει κατά την ανάφαση και ολοκληρώνεται με το σχηματισμό των δύο νέων κυττάρων.
- Η κυτταροκίνηση βασίζεται στο συσταλτικό δακτύλιο, όπως η μίτωση αξιοποιεί τη μιτωτική άτρακτο (μικροσωληνίσκους).
- Το επίπεδο αυλάκωσης και χρονική εξέλιξη της κυτταροκίνησης βασίζεται επίσης στη μιτωτική άτρακτο (μικροσωληνίσκους).

Μιτωτική άτρακτος και αυλάκωση

Η αυλάκωση και η συρρίκνωση της κυτταρικής μεμβράνης κατά την ανάφαση σηματοδοτεί την κυτταροκίνηση.

Η αυλάκωση συμβαίνει κάθετα προς τον επιμήκη άξονα της μιτωτικής ατράκτου.

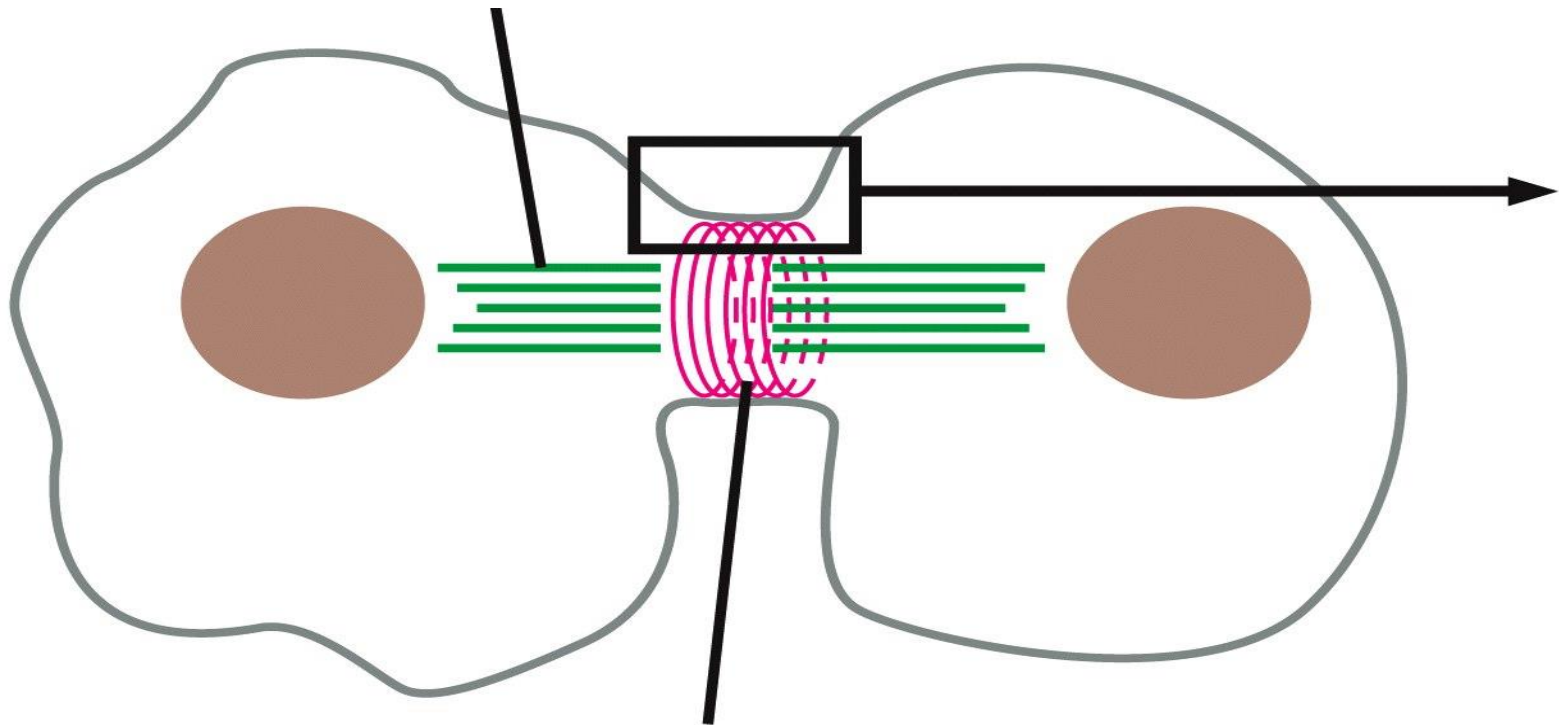
Έτσι διαχωρίζονται τα χρωμοσώματα στα δύο ταυτόσημα θυγατρικά κύτταρα.



200 μm

Συσταλτικός Δακτύλιος

Κατάλοιπα διαπολικών μικροσωληνίσκων

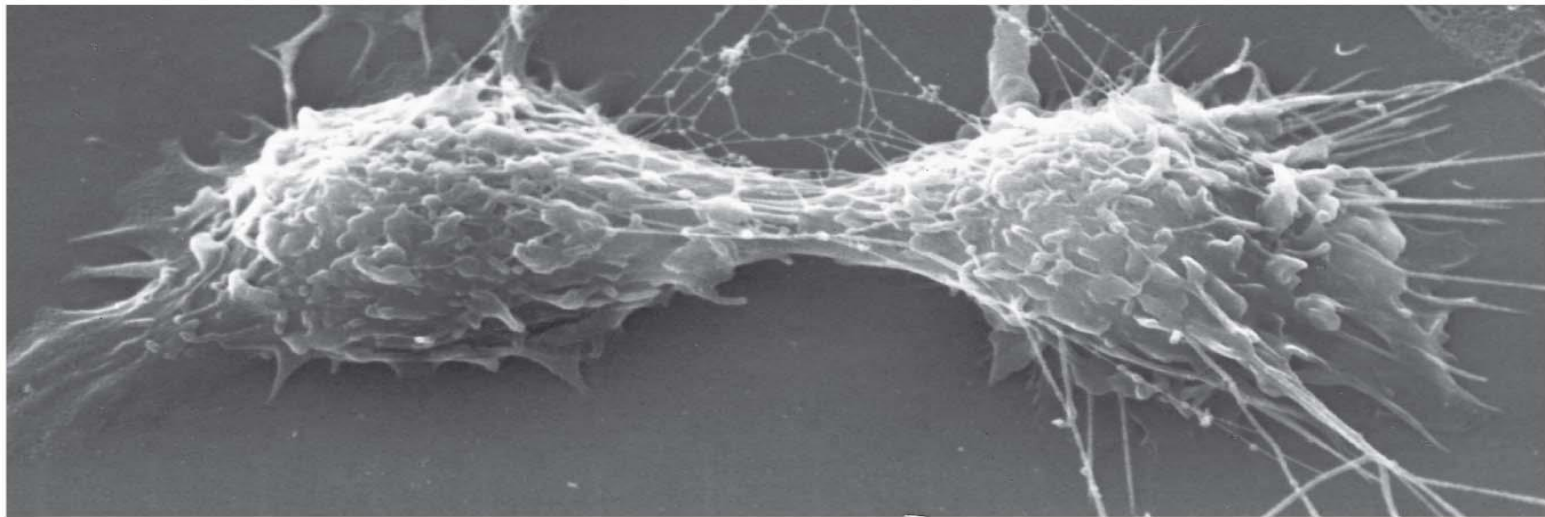


Συσταλτικός δακτύλιος νηματίων ακτίνης και μυοσίνης σχηματίζει την αύλακα της διαίρεσης

Συσταλτικός Δακτύλιος

Ο συσταλτικός δακτύλιος αποτελείται από νημάτια ακτίνης και μυοσίνης και είναι προσωρινή δομή.

Επιτελεί την κυτταροκίνηση και κατόπιν εκφυλίζεται μετά τη διαίρεση.



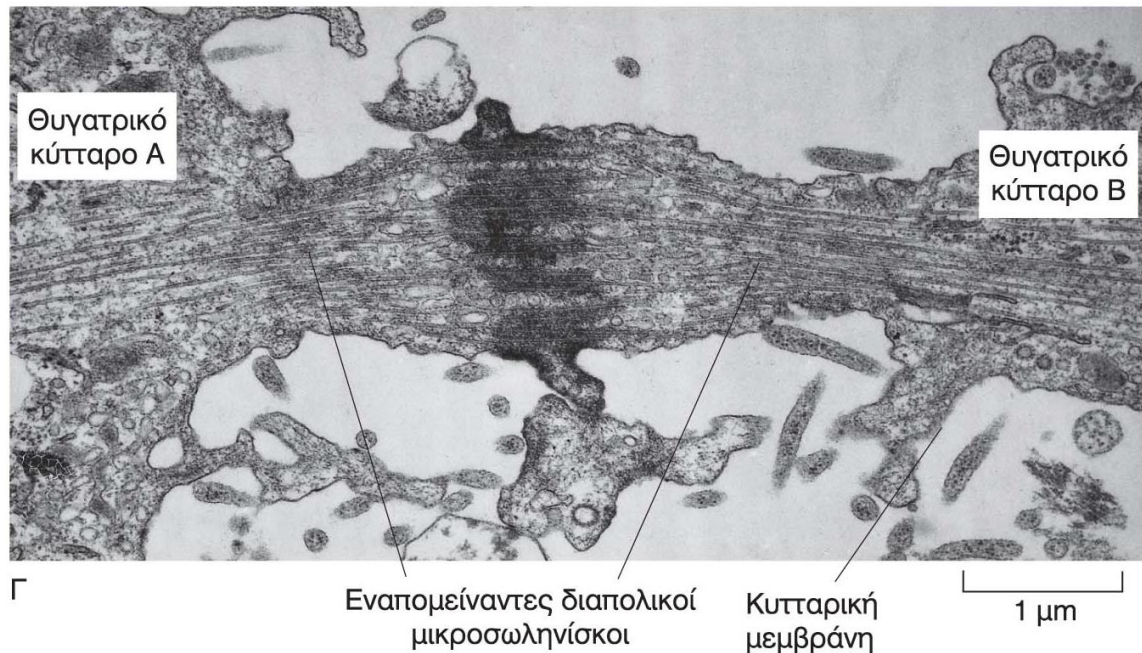
A

10 μm

Συσταλτικός Δακτύλιος

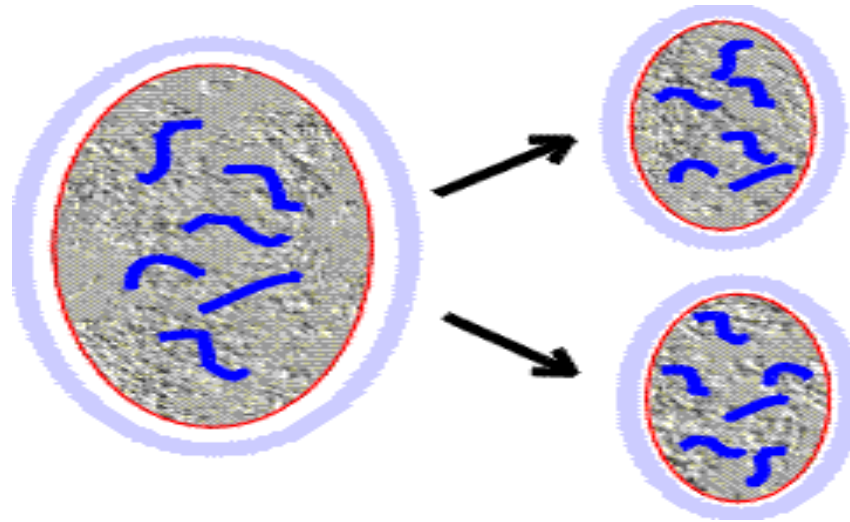
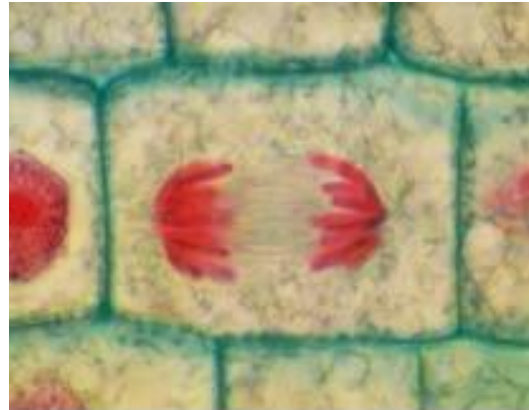
Συναρμολογείται κατά την ανάφαση και προσκολλάται σε πρωτεΐνες που βρίσκονται στην εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης.

Με την ολίσθηση των νηματίων δημιουργείται δύναμη ικανή να διαχωρίσει στα δύο το κύτταρο.

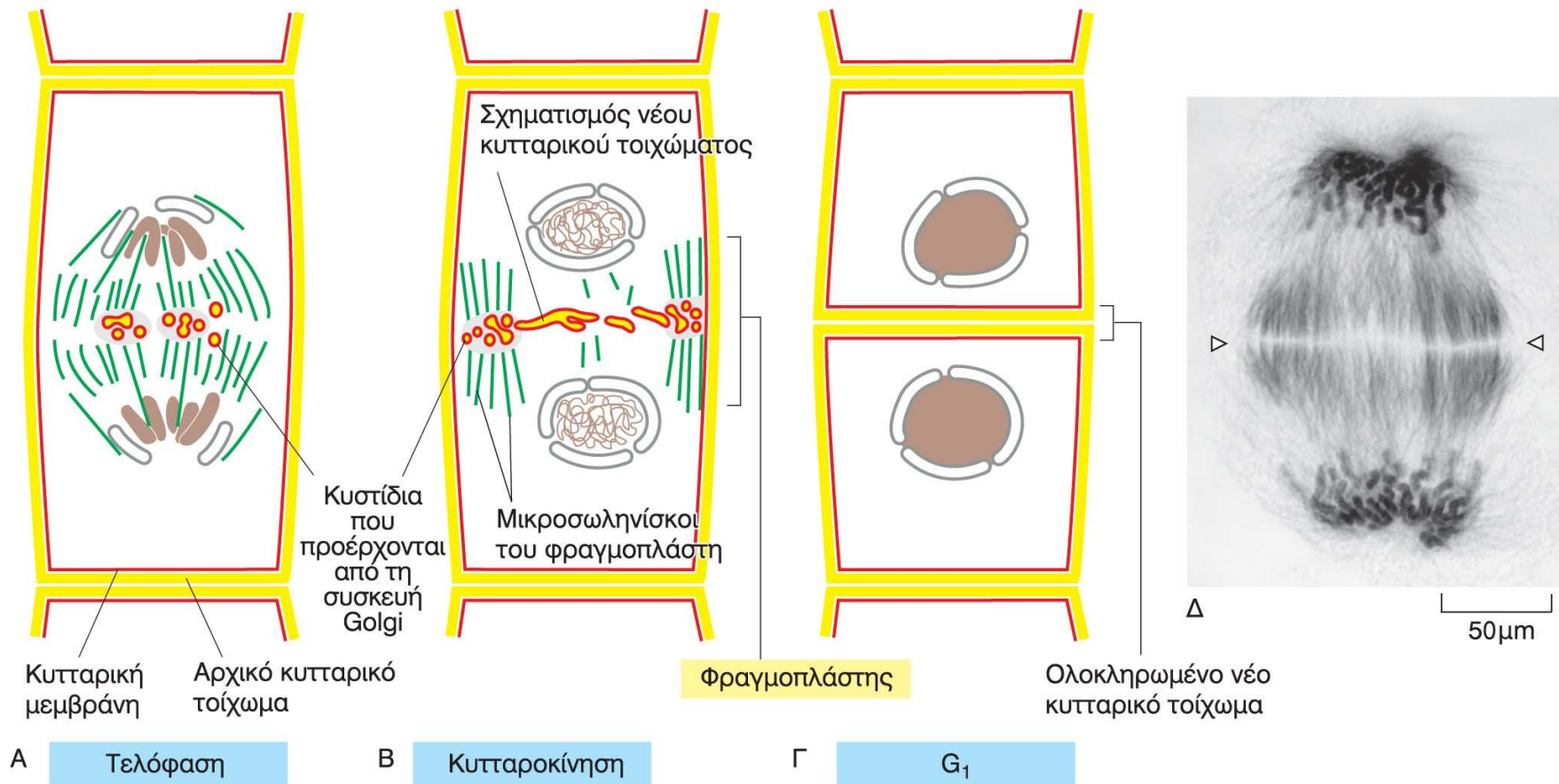


Κυτταρική διαίρεση στα φυτικά κύτταρα

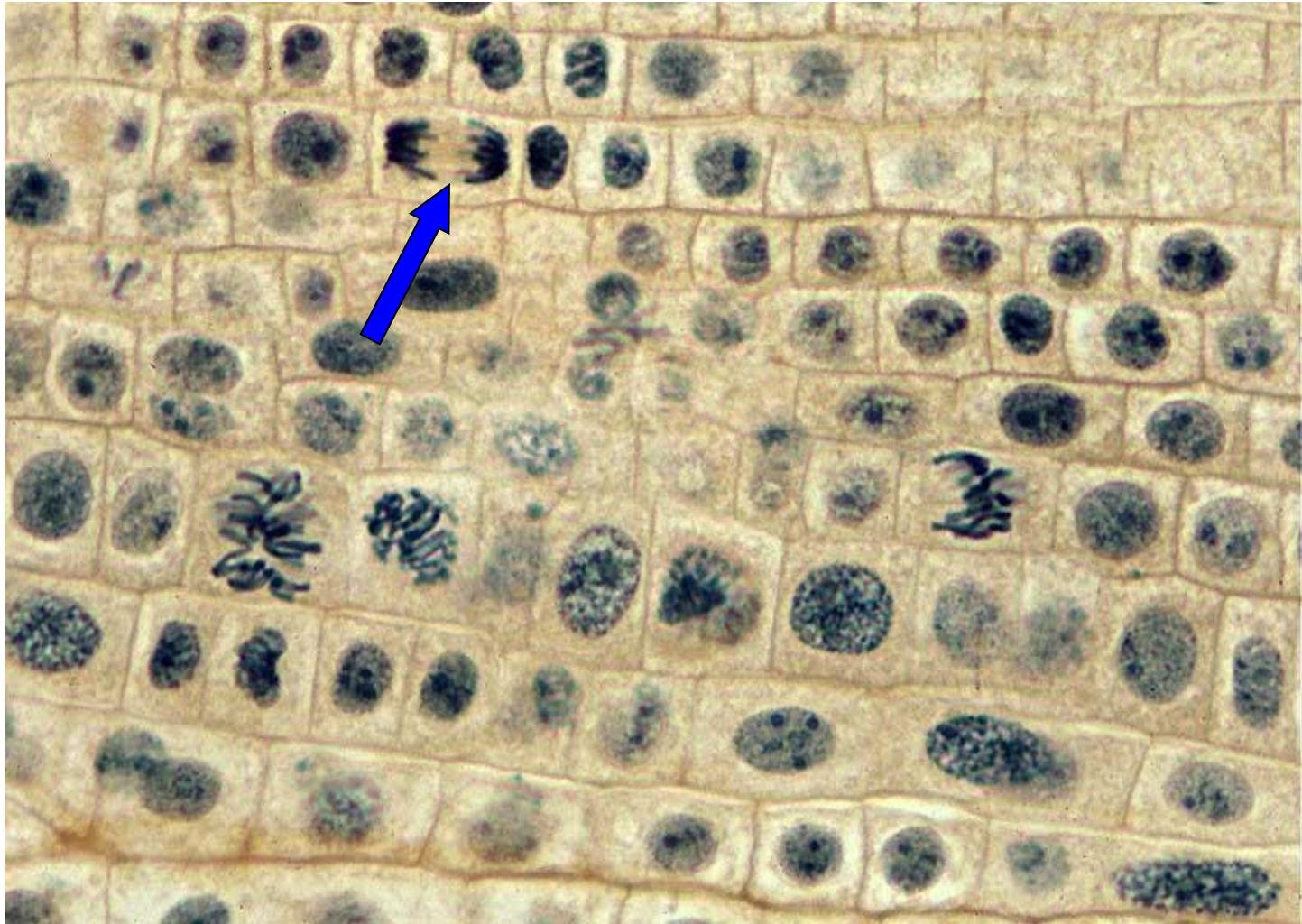
ΜΙΤΩΣΗ



Κυτταρική διαίρεση στα φυτικά κύτταρα



Κυτταρική διαίρεση στα φυτικά κύτταρα



Μίτωση και κυτταρικά οργανίδια

- Τα κυτταρικά οργανίδια (π.χ. μιτοχόνδρια, χλωροπλάστες, ενδοπλασματικό δίκτυο, σύμπλεγμα Golgi) προκύπτουν από αύξηση και διαίρεση των προϋπαρχόντων οργανιδίων.
- Τα μιτοχόνδρια και χλωροπλάστες υπάρχουν σε πολλά αντίγραφα. Διπλασιάζονται σε κάθε κυτταρικό κύκλο και μεταβιβάζονται στα θυγατρικά κύτταρα.

Μίτωση και κυτταρικά οργανίδια

- Στα μεσοφασικά κύτταρα, το ΕΔ είναι συνεχές με την πυρηνική μεμβράνη και οργανώνεται από τον κυτταροσκελετό των μικροσωληνίσκων.
- Κατά την είσοδο στη μίτωση, η αναδιοργάνωση των μικροσωληνίσκων απελευθερώνει το ΕΔ. Το ελεύθερο ΕΔ παραμένει ακέραιο κατά τη μίτωση και χωρίζεται στην κυτταροκίνηση.

Μίτωση και κυτταρικά οργανίδια

- Η συσκευή Golgi κατακερματίζεται κατά τη μίτωση.
- Τα κλάσματα αλληλεπιδρούν με τους μικροσωληνίσκους της ατράκτου, μέσω κινητήριων πρωτεϊνών και έτσι μεταβιβάζονται στα θυγατρικά κύτταρα.
- Τα ριβοσώματα και οι διαλυτές πρωτεΐνες μεταβιβάζονται με τυχαίο τρόπο, κατά τη διαίρεση του κυτταροπλάσματος.

Έλεγχος αριθμού και
μεγέθους κυττάρων

Αύξηση, διαίρεση και θάνατος

Το μέγεθος των οργάνων και του σώματος ρυθμίζεται από θεμελιώδεις διεργασίες, που είναι η αύξηση, η διαίρεση και ο θάνατος των κυττάρων.

Οι διεργασίες αυτές ρυθμίζονται από σήματα ενδογενή ή εξωγενή.



Απόπτωση

Η απόπτωση είναι ένα ενδοκυττάριο πρόγραμμα που καλείται «Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος»

Η απόπτωση συναντάται στους αναπτυσσόμενους, αλλά και στους ενήλικες ζωντανούς ιστούς.



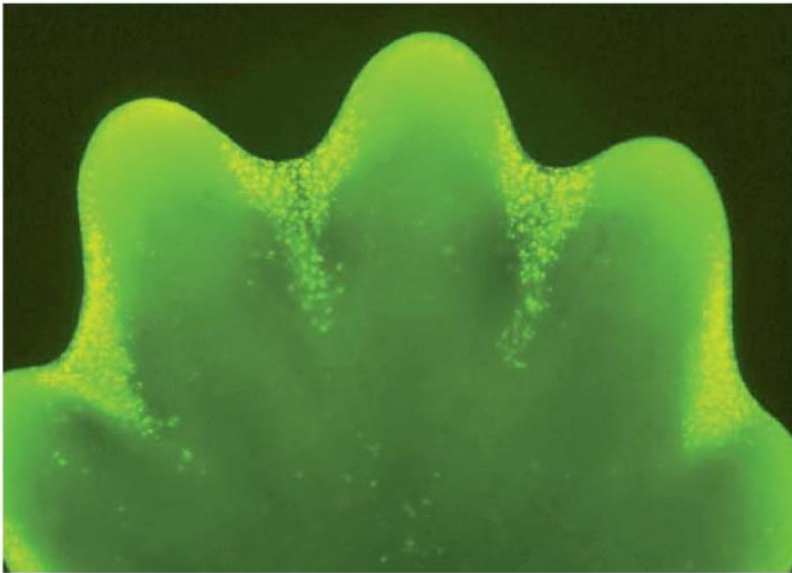
Απόπτωση

Στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών πολλά νευρικά κύτταρα πεθαίνουν λίγο μετά το σχηματισμό τους.

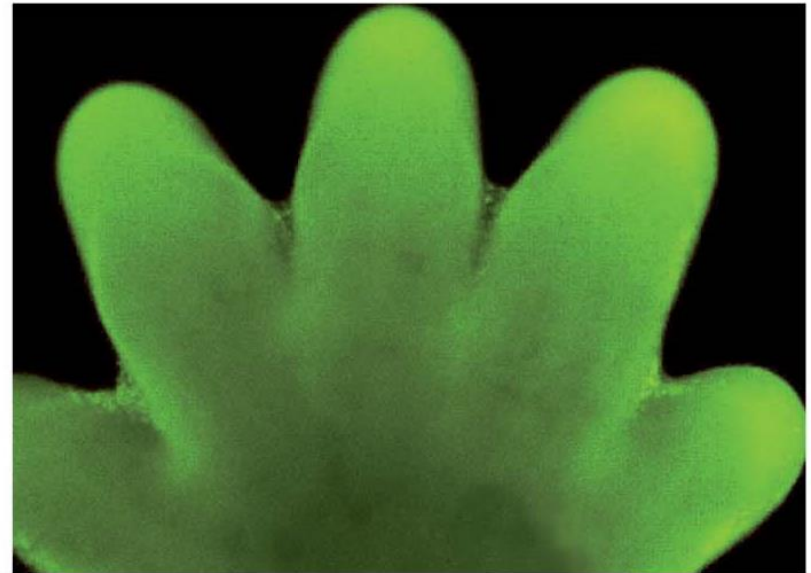
Στο μυελό των οστών και το έντερο υγιούς ενήλικου ανθρώπου πεθαίνουν εκατομμύρια κύτταρα κάθε ώρα.

Ο θάνατος αυτών των κυττάρων δεν είναι δαπανηρός όσο φαίνεται, αφού εξυπηρετεί κάποιο σκοπό.

Απόπτωση



A



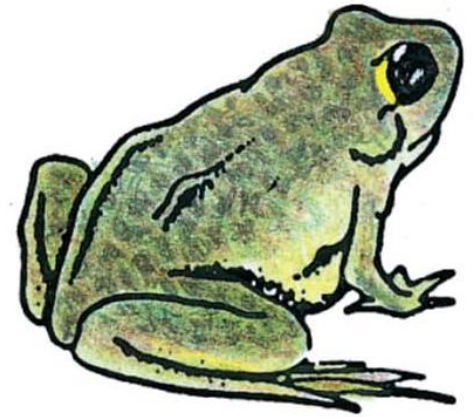
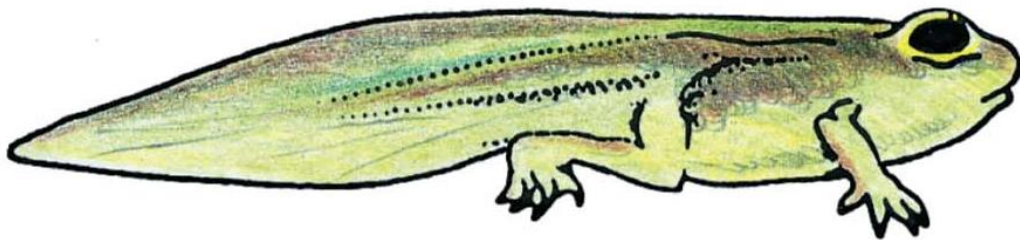
B

1 mm

Ο θάνατος των κυττάρων ανάμεσα στα δάχτυλα κατά την εμβρυική ανάπτυξη οδηγεί στο σχηματισμό της παλάμης.

Απόπτωση

Τα κύτταρα πεθαίνουν όταν η δομή που σχηματίζουν δεν είναι πλέον χρήσιμη.



Κατά τη μεταμόρφωση γυρίνου σε βάτραχο τα κύτταρα της ουράς αποπίπτουν και η ουρά εξαφανίζεται.

Απόπτωση

Κυτταρικός
θάνατος

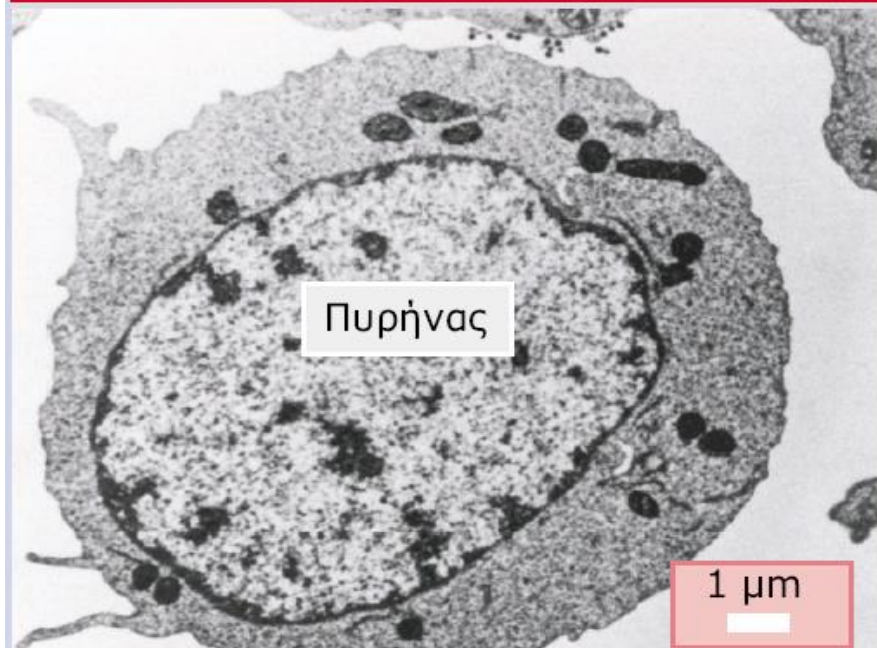


Κυτταρικός
πολλαπλασιασμός

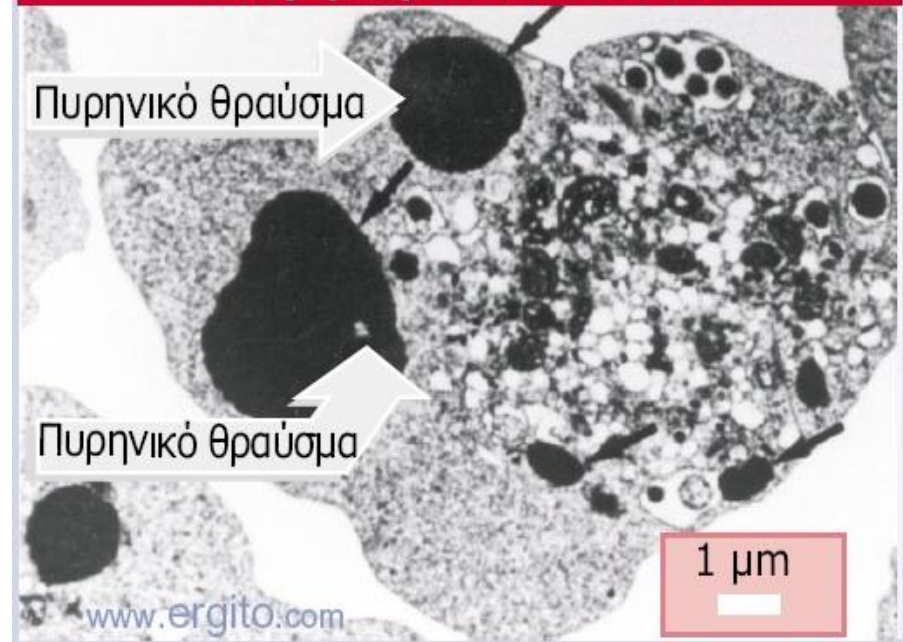
Φυσιολογικό vs αποπτωτικό κύτταρο

Κατά τη διάρκεια της απόπτωσης, η κυτταρική δομή αλλάζει.

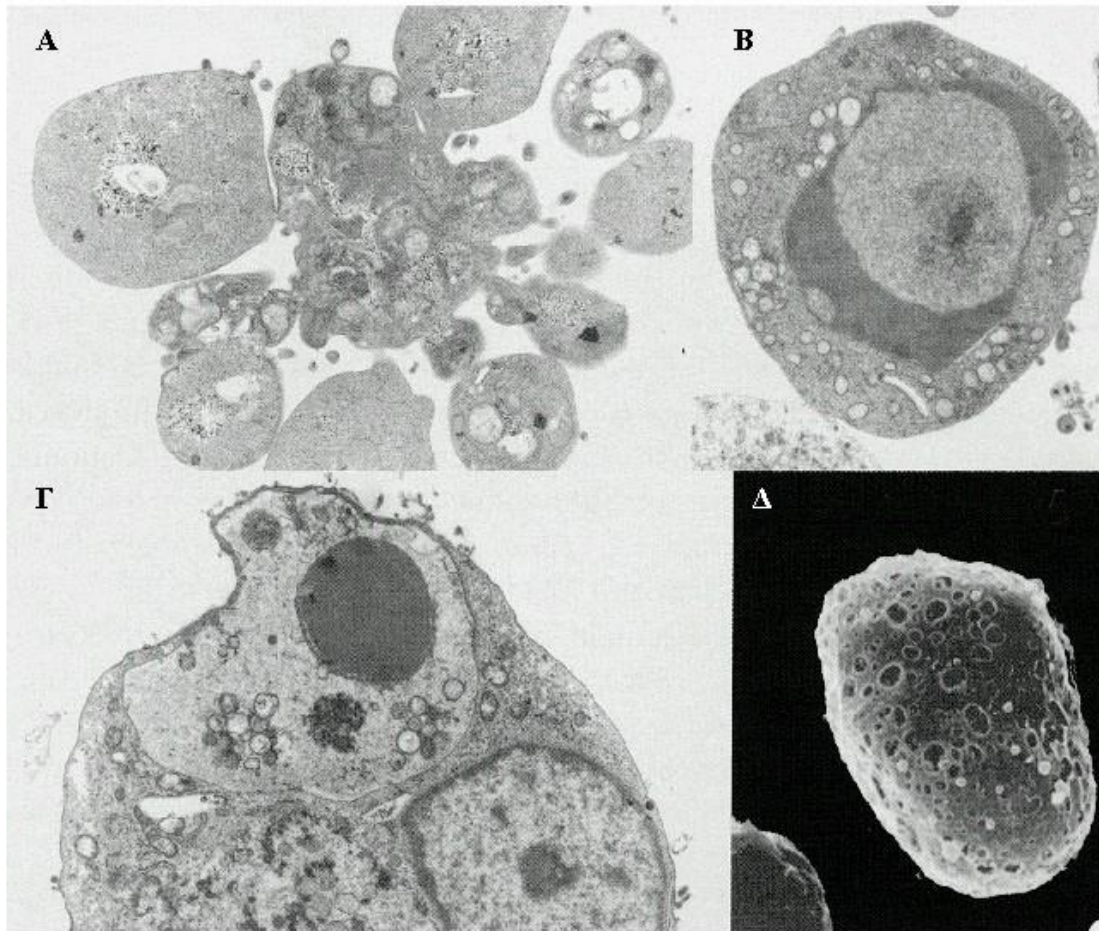
Τα φυσιολογικά κύτταρα
έχουν ευδιάκριτο πυρήνα



Κατά την απόπτωση,
ο πυρήνας αποσυντίθεται



Απόπτωση



Εικ. 17.1. Τα κυριότερα μορφολογικά χαρακτηριστικά της απόπτωσης. **Α.** Ηλεκτρονιογραφία λεπτής τομής ινοβλάστη σε φάση απόπτωσης, με εμφανή το θρυμματισμό του κυττάρου σε αποπτωικά σωμάτια. **Β.** Πρώτιο στάδιο αποπτωτικού θανάτου, με εμφανή την ύπαρξη συμπύκνωσης της πυρηνικής χρωμαίνης. **Γ.** Αποπτωτικό κύτταρο σε φάση φαγοκυττάρωσης από γειτονικό μακροφάγο. **Δ.** Ηλεκτρονιογραφία σάρωσης κυττάρου σε φάση απόπτωσης, με εμφανή την απώλεια μικρολαχνών (*microvilli*) και το σχηματισμό μεμβρανικών αλλοιώσεων (χασμάτων), που δημιουργούνται από τη σύντηξη του ενδοπλασματικού δικτύου και της κυτταρικής μεμβράνης. (Α) X 1.000. (Β) X 2.000. (Γ) και (Δ) X 2.000. [Heath, J.K. (2001), Chapter 9: Cell Survival, Principles of Cell Proliferation, BS].

Απόπτωση, μία οργανωμένη διεργασία

Στο αποπτωτικό κύτταρο:

A) αναπτύσσονται ακαθόριστα εξογκώματα στην επιφάνειά του

B) παρατηρείται συρρίκνωση και συμπύκνωση

Γ) ο κυτταροσκελετός καταρρέει

Δ) το πυρηνικό περίβλημα αποσυναρμολογείται

E) το DNA του πυρήνα θρυμματίζεται σε μικρά κλάσματα

Απόπτωση, μία οργανωμένη διεργασία

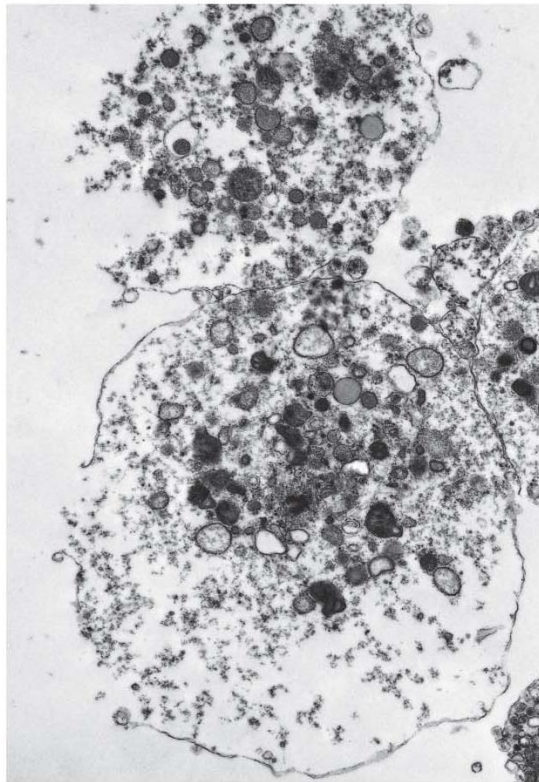
ΣΤ) η κυτταρική μεμβράνη εκδηλώνει ιδιότητες προσέλκυσης φαγοκυττάρων

Ζ) δεν διαρρέονται συστατικά, διότι δεν διαρρηγνύεται η μεμβράνη.

Η) δεν υπάρχει φλεγμονή

Θ) ανακυκλώνονται κάποια οργανικά συστατικά των οργανιδίων από το φαγοκύτταρο

Νέκρωση και Απόπτωση

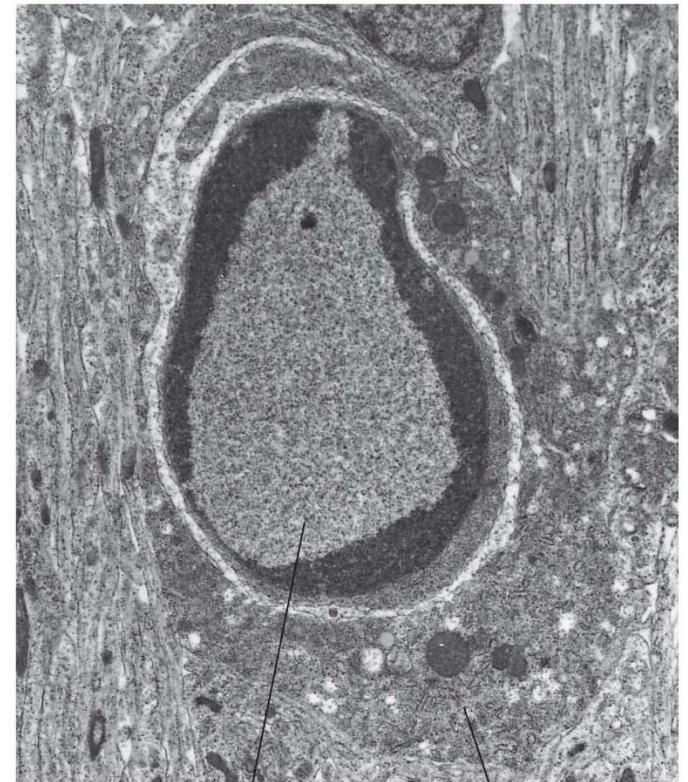


A



B

10 μ m



Γ

Εγκολπωμένο νεκρό κύτταρο Φαγοκύτταρο

Νέκρωση και Απόπτωση

Πίνακας 1. Μορφολογικές και βιοχημικές διαφορές μεταξύ απόπτωσης και νέκρωσης

Απόπτωση

Σε μεμονωμένα κύτταρα
Δεν διαταράσσεται η ακεραιότητα των μεμβρανών

Ελάττωση του όγκου του κυττάρου
Διατηρείται η ακεραιότητα των κυτταροπλασματικών οργανιδίων
Η χρωματίνη συμπυκνώνεται σε μεγάλη μάζα
Μη τυχαίος τεμαχισμός του DNA
Το κύτταρο διασπάται σε μικρά τεμαχίδια → αποπτωτικά σωμάτια
Φαγοκυττάρωση από μακροφάγα και γειτονικά κύτταρα

Οχι φλεγμονώδη αντίδραση
Προκαλείται από φυσιολογικά ερεθίσματα
Είναι ρυθμιζόμενη επεξεργασία με στάδιο σύνδεσης και ενεργοποίησης
Χρειάζεται ενέργεια
De novo μεταγραφή γονιδίων

Νέκρωση

Ομάδες κυττάρων
Διαταράσσεται η ακεραιότητα των μεμβρανών
Αύξηση του όγκου του κυττάρου

Παρουσιάζουν εξοίδηση
Σε μικρές αδροίσεις
Τυχαία διάσπαση του DNA

Καταστροφή του κυττάρου
Φαγοκυττάρωση από μακροφάγα του διάμεσου υποστρώματος
Φλεγμονώδη αντίδραση
Προκαλείται από μη φυσιολογικές επιδράσεις

Απώλεια ρύθμισης της ιοντικής ομοιόστασης
Δεν χρειάζεται ενέργεια
Δεν γίνεται μεταγραφή άλλων γονιδίων

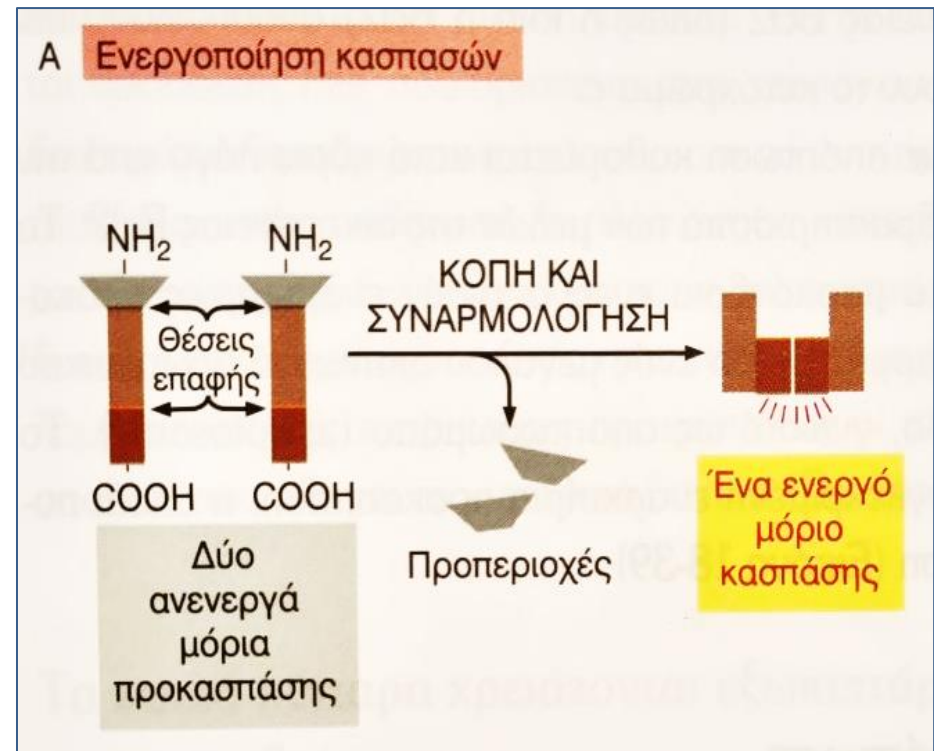
Απόπτωση, ενδοκυττάρια πρωτεολυτική διεργασία

Κασπάσες

Οι κασπάσες είναι μία οικογένεια πρωτεασών.

Παράγονται ως ανενεργά μόρια (προκασπάσες).

Ενεργοποιούνται σε απάντηση σημάτων που επάγουν απόπτωση.



Κασπάσες



Εναρκτήριες

Διασπούν και ενεργοποιούν τις εκτελεστικές κασπάσες

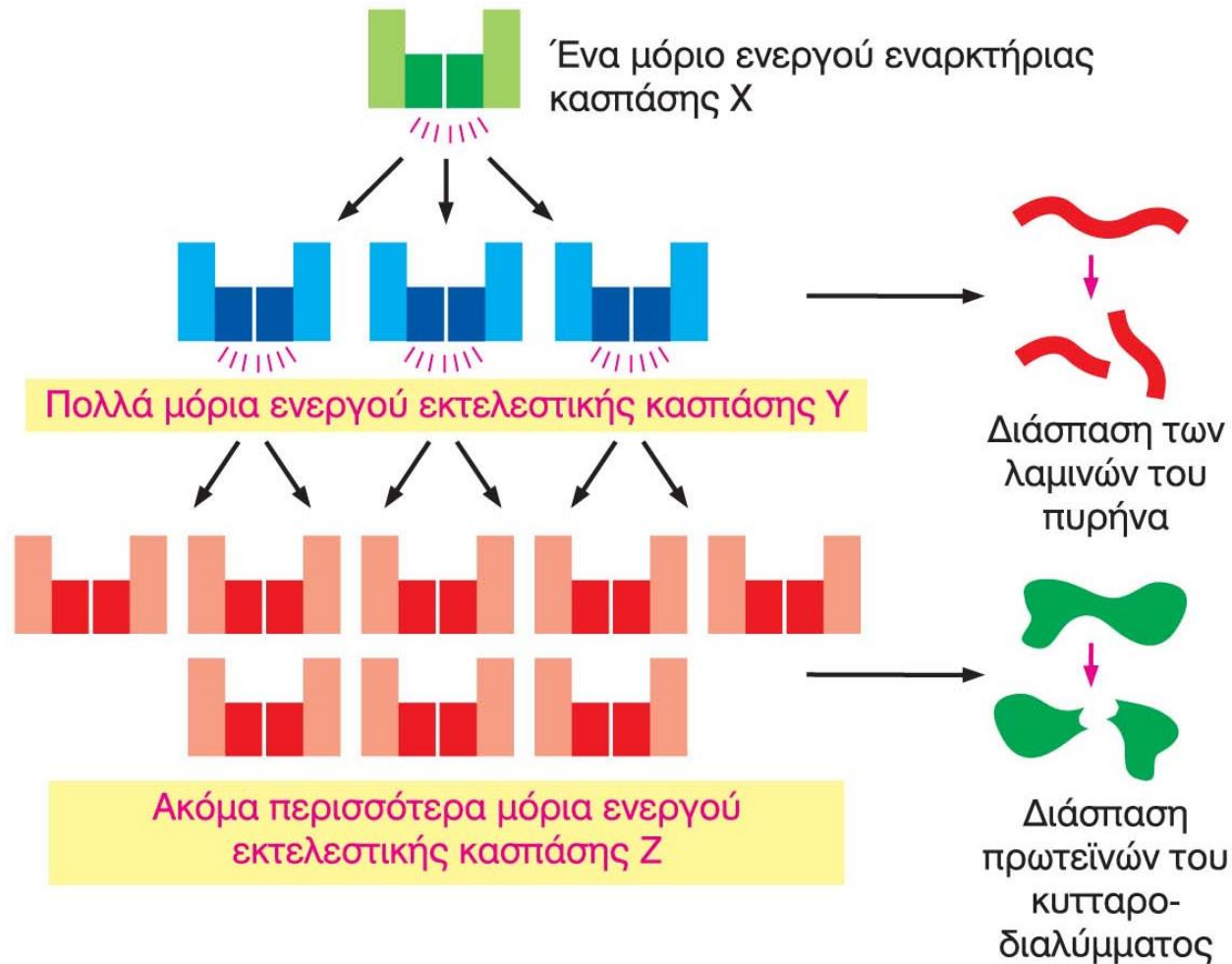


Εκτελεστικές

Ενεργοποιούν άλλους τελεστές, ενισχύοντας την πρωτεολυτική ακολουθία της απόπτωσης και διαμελίζουν άλλες πρωτεΐνες του κυττάρου

Ακολουθία Κασπασών

B Ακολουθία κασπασών



Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2

Η ρύθμιση των προκασπασών γίνεται από τις πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2.



προαποπτωτικά μόρια
(π.χ. Bax και Bak)



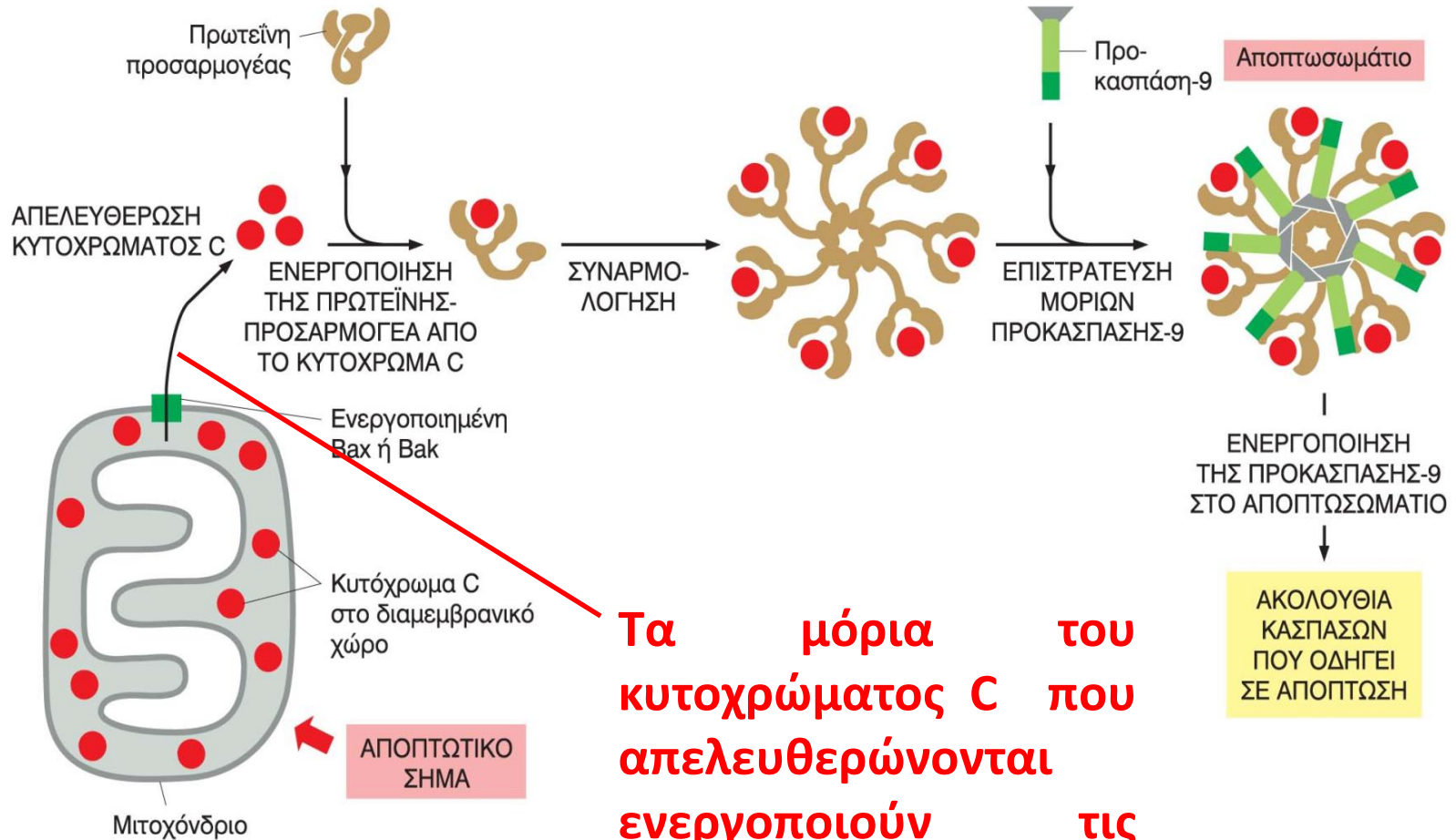
αντιαποπτωτικά μόρια
(π.χ. Bcl-2)

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2

Κάποια μέλη της οικογένειας αυτής δρουν επάγοντας την ενεργοποίηση των προκασπασών και επομένως της απόπτωσης (προαποπτωτικά μόρια) (π.χ. Bax και Bak). Επάγουν την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C (μεταφορέας e^-) από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

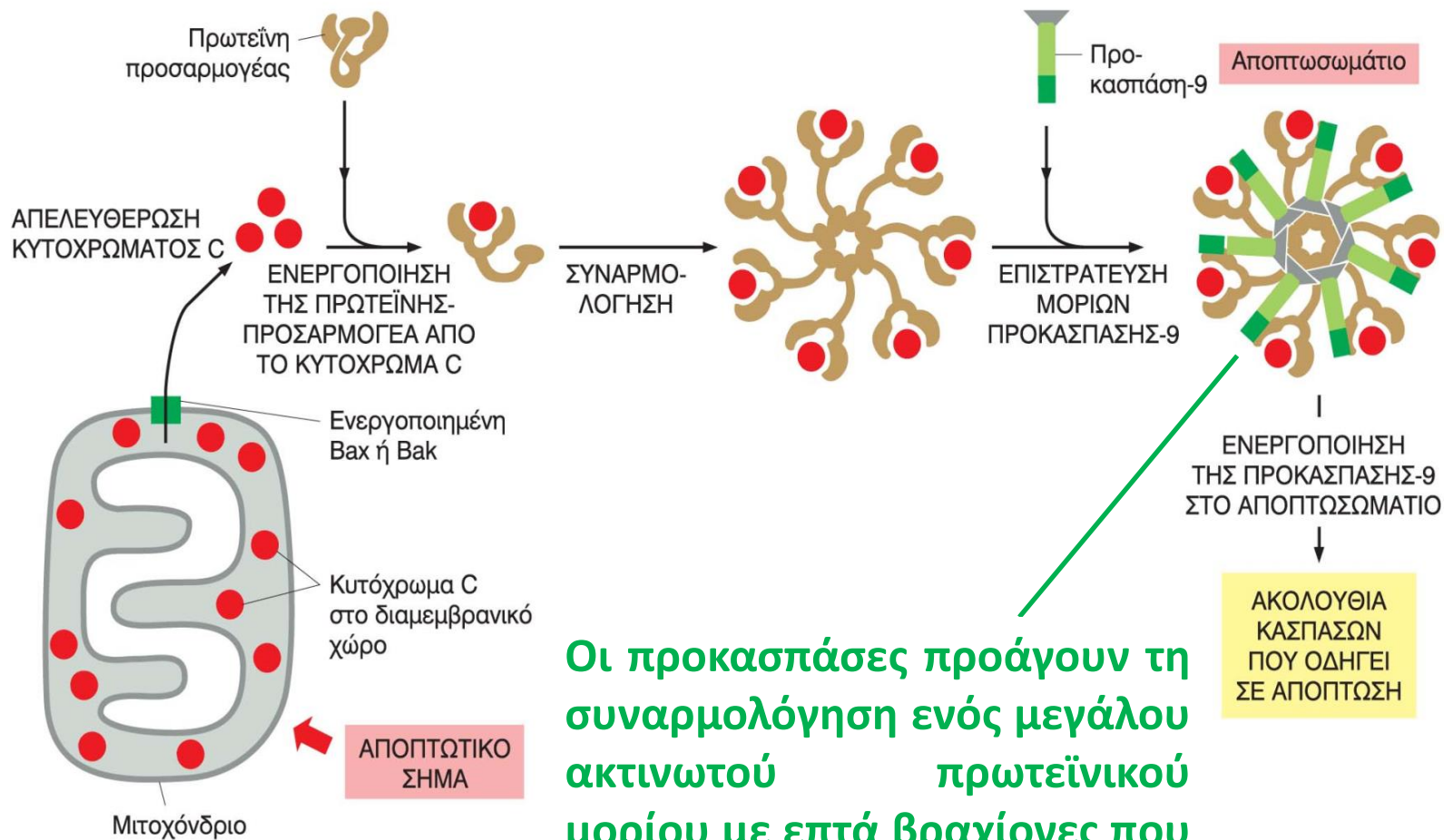
Άλλα μέλη της οικογένειας αυτής δρουν αναστέλλοντας απόπτωση (αντιαποπτωτικά μόρια) (π.χ. Bcl-2). Εμποδίζουν τα Bax και Bak να απελευθερώσουν το κυτόχρωμα C.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2



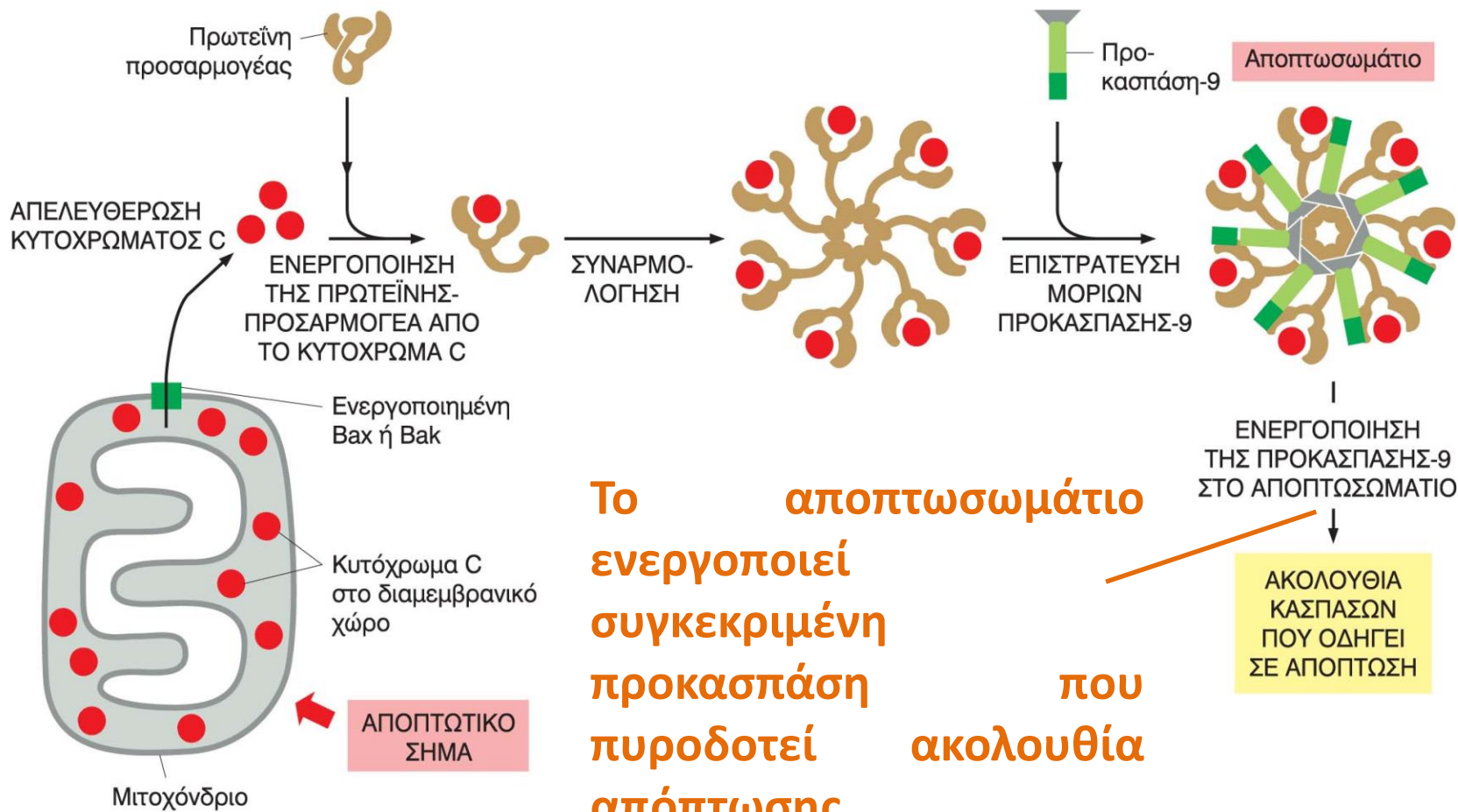
Τα μόρια του κυτοχρώματος C που απελευθερώνονται ενεργοποιούν τις προκασπάσες.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2



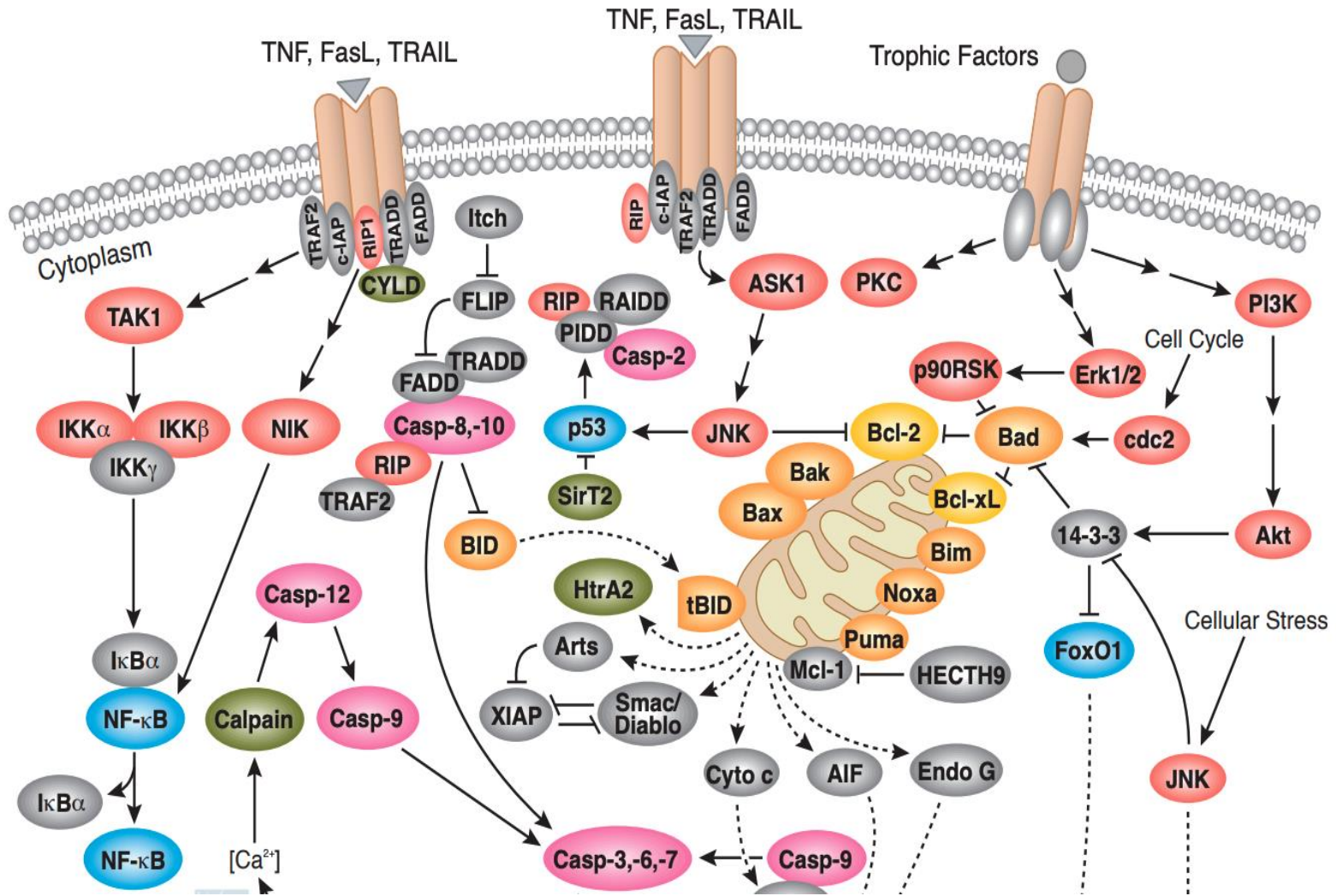
Οι προκασπάσες προάγουν τη συναρμολόγηση ενός μεγάλου ακτινωτού πρωτεϊνικού μορίου με επτά βραχίονες που λέγεται αποπτωσωμάτιο.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2



Το αποπτωσωμάτιο ενεργοποιεί συγκεκριμένη προκασπάση που πυροδοτεί ακολουθία απόπτωσης (καταρράκτης).

Απόπτωση



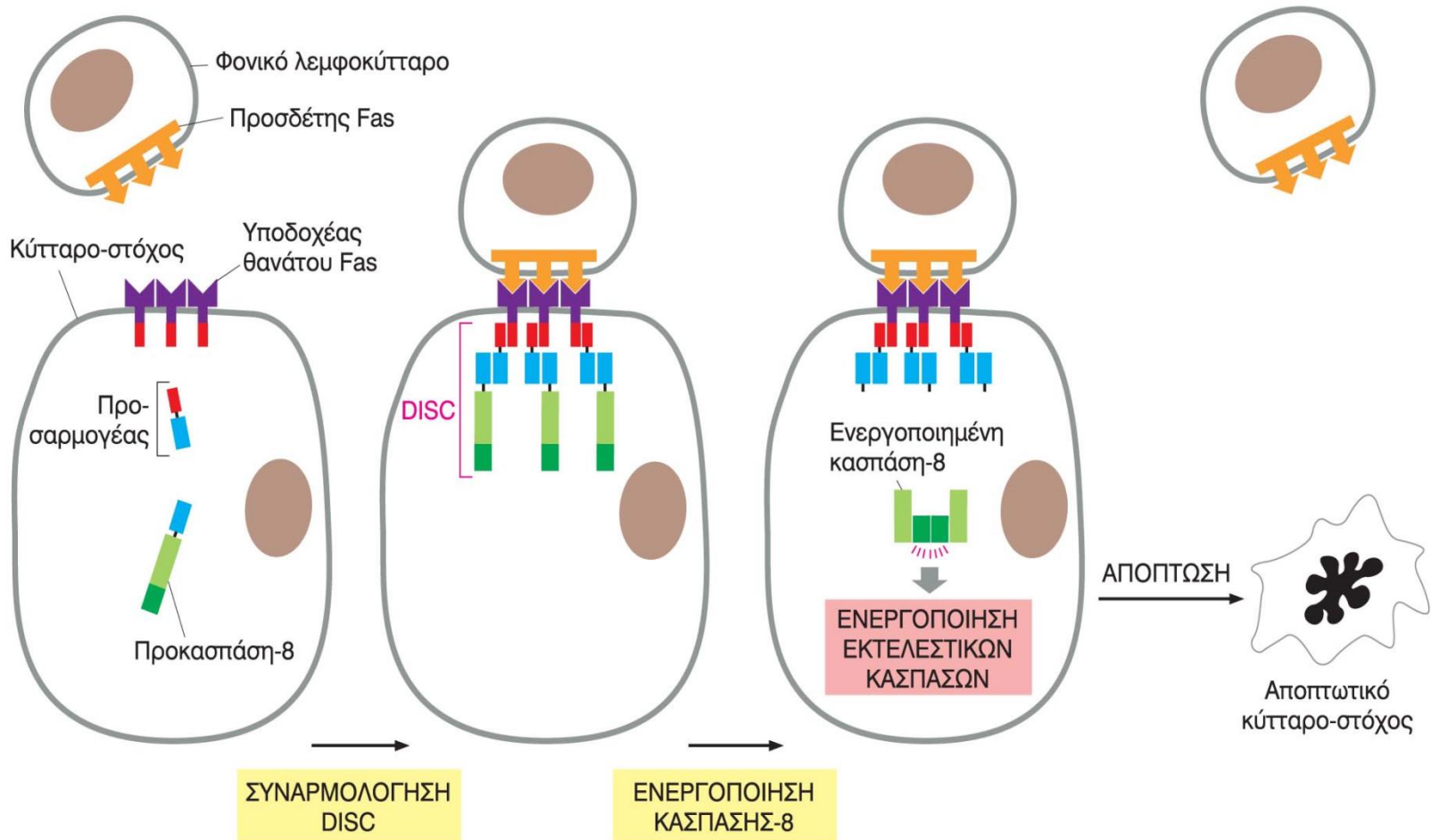
Εξωκυττάρια σήματα επάγουν απόπτωση

- Συχνά εξωκυττάρια σήματα επηρεάζουν τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών της οικογένειας Bcl-2.
- Άλλα εξωκυττάρια σήματα ενεργοποιούν επιφανειακούς υποδοχείς (υποδοχείς θανάτου-death receptors).

Εξωκυττάρια σήματα επάγουν απόπτωση

- Ο Fas βρίσκεται στην επιφάνεια πολλών κυτταρικών τύπων.
- Ενεργοποιείται από μία μεμβρανική πρωτεΐνη (προσδέτης Fas) που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer cells) του ανοσοποιητικού μας συστήματος.
- Τα κύτταρα αυτά ρυθμίζουν την ανοσο-απάντηση, επάγοντας απόπτωση σε άλλα κύτταρα.

Εξωκυττάρια σήματα επάγουν απόπτωση



Εξωκυττάρια σήματα για κυτταρική αύξηση

- Εκτός από επάρκεια σε πρώτες ύλες, ένα κύτταρο για να αυξηθεί και να πολλαπλασιαστεί χρειάζεται και διεγερτικά χημικά σήματα από γειτονικά κύτταρα.
- Αυτός ο μηχανισμός εξασφαλίζει ότι το κύτταρο επιβιώνει αν θεωρείται χρήσιμο και πολλαπλασιάζεται αν είναι αναγκαίο.
- Τα σηματοδοτικά μόρια είναι συνήθως πρωτεΐνες που εκκρίνονται από άλλα κύτταρα ή προσδένονται στην επιφάνεια άλλων κυττάρων.

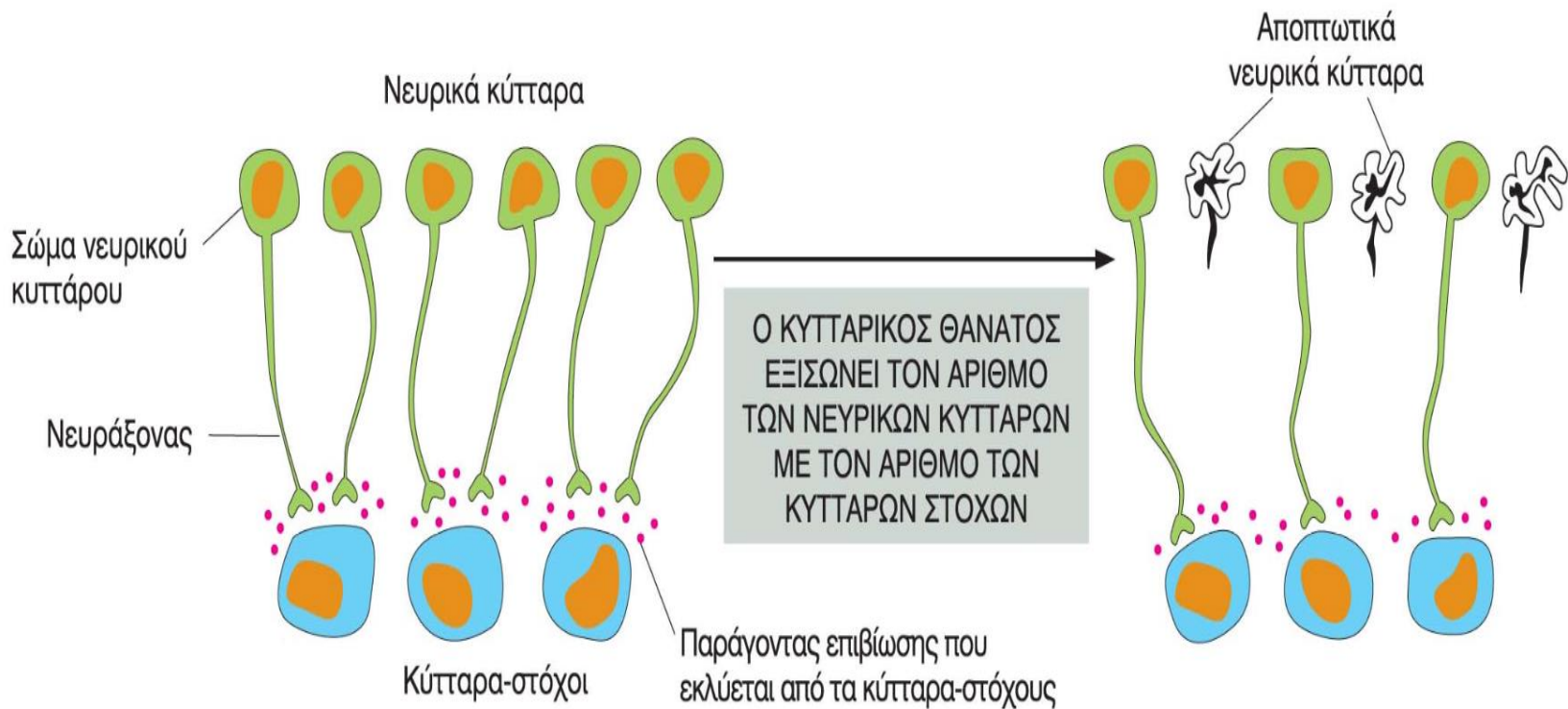
Σηματοδοτικές πρωτεΐνες

Οι σηματοδοτικές πρωτεΐνες με θετική δράση διακρίνονται σε τρεις κύριες ομάδες:

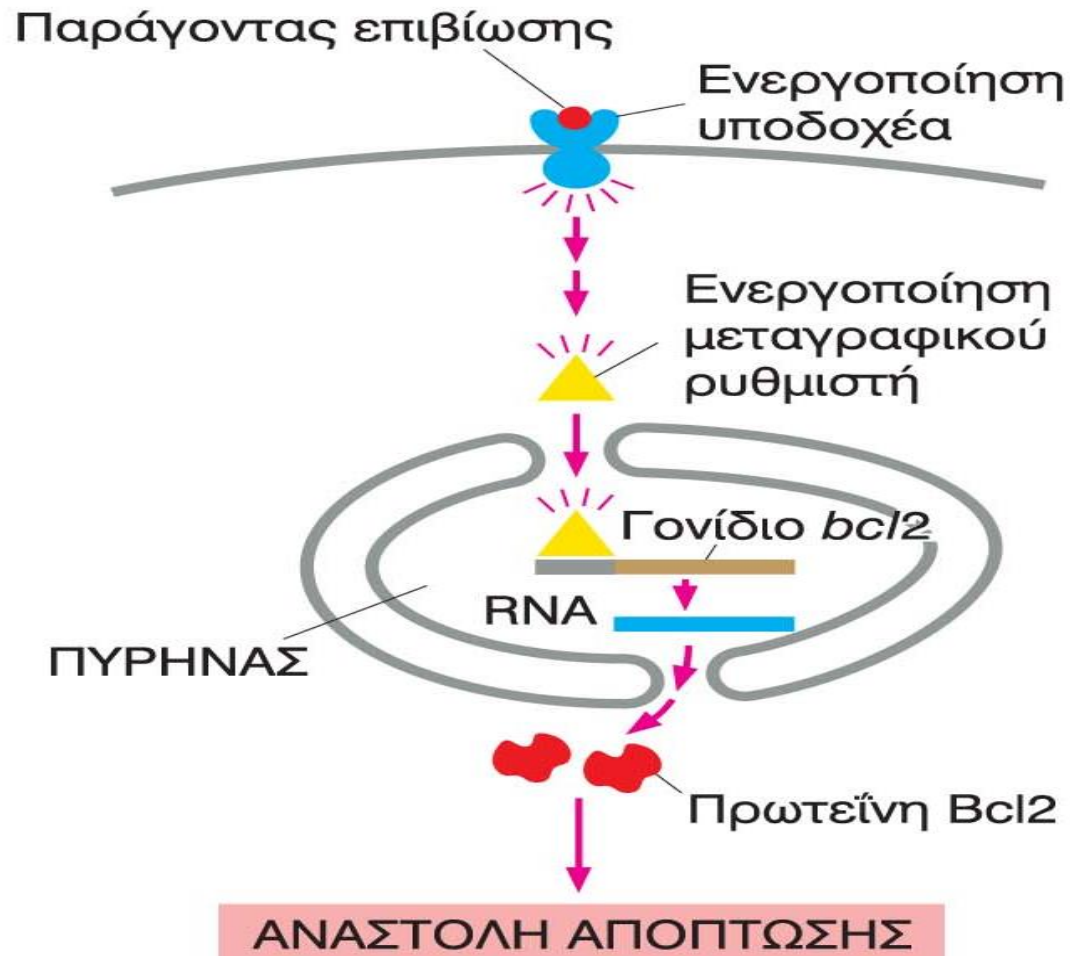
- **Παράγοντες επιβίωσης:** Προάγουν την επιβίωση, μπλοκάρουν την απόπτωση
- **Μιτογόνα:** Διεγείρουν τη κυτταρική διαίρεση, υπερνικώντας ενδοκυττάρια σημεία ελέγχου που αναστέλλουν τον κυτταρικό κύκλο
- **Αυξητικοί Παράγοντες:** Διεγείρουν την αύξηση των κυττάρων (αύξηση όγκου και μάζας), προάγουν τη σύνθεση και μπλοκάρουν την αποικοδόμηση πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων

Παράγοντες επιβίωσης

Οι παράγοντες επιβίωσης (survival factors) απαιτούνται γιατί χωρίς αυτούς ενεργοποιούνται τα μονοπάτια της απόπτωσης.

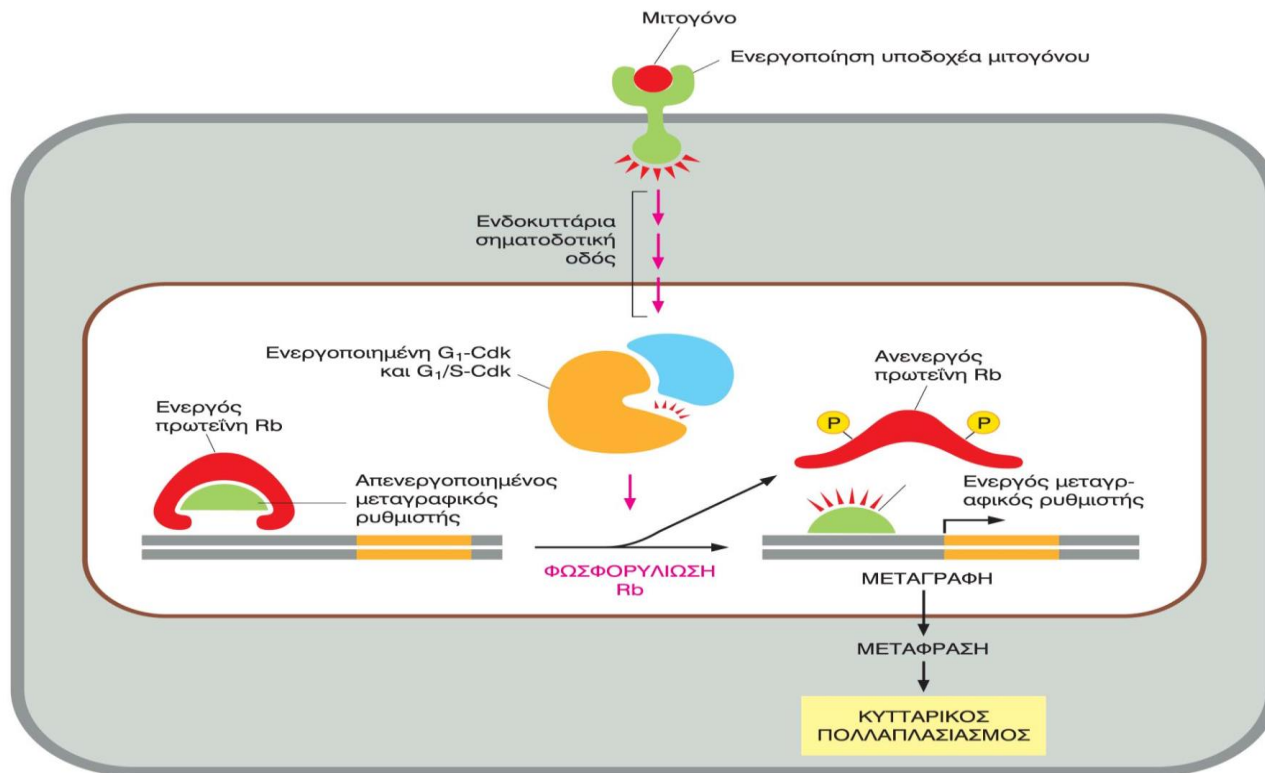


Παράγοντες επιβίωσης



Τα μιτογόνα και η κυτταρική διαίρεση

Μιτογόνα: Εκκρινόμενες σηματοδοτικές πρωτεΐνες. Προσδένονται στην κυτταρική επιφάνεια και ενεργοποιούν σηματοδοτικές οδούς που προάγουν την κυτταρική διαίρεση, διευκολύνοντας την είσοδο στη φάση S.

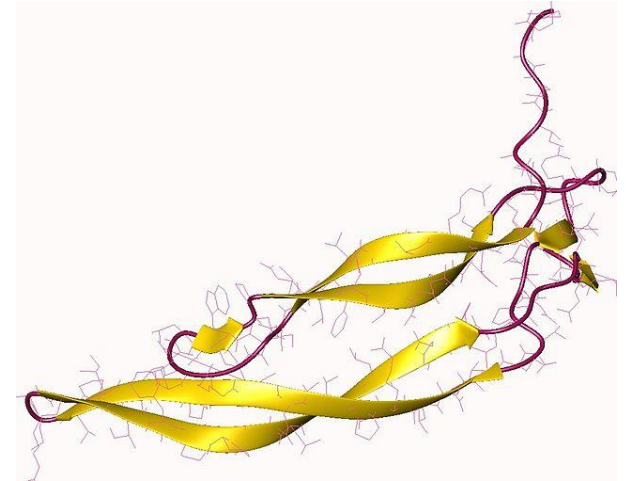


Γνωστά μιτογόνα

PDGF (Platelet-derived growth factor) – Αιμοπεταλικός αυξητικός παράγοντας

Όταν πήζει το αίμα σε ένα τραύμα, τα αιμοπετάλια στο θρόμβο εκκρίνουν PDGF.

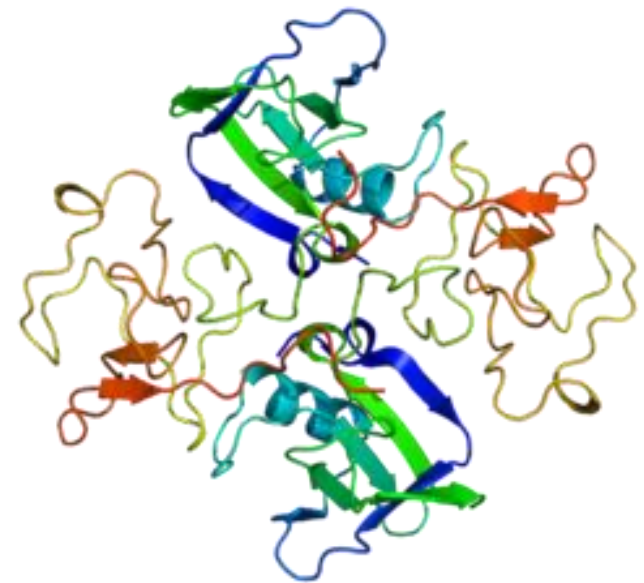
Ο PDGF προσδένεται σε υποδοχείς με δράση κινάσης της τυροσίνης σε επιζώντα κύτταρα στην περιοχή του τραύματος και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους για την επούλωση του τραύματος.



Γνωστά μιτογόνα

HGF (Hepatocyte growth factor) – Ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας

Σε αφαίρεση τμήματος του ήπατος ή καταστροφή του από οξεία βλάβη, ο HGF διεγείρει τα επιζώντα ηπατοκύτταρα σε πολλαπλασιασμό, για να αντισταθμίσουν την απώλεια.



Αυξητικοί παράγοντες και κυτταρική αύξηση

Αν τα κύτταρα διαιρούνταν χωρίς να αυξάνουν, προοδευτικά θα μίκραιναν.

Σε μονοκύτταρους οργανισμούς, η αύξηση εξαρτάται από την επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά.

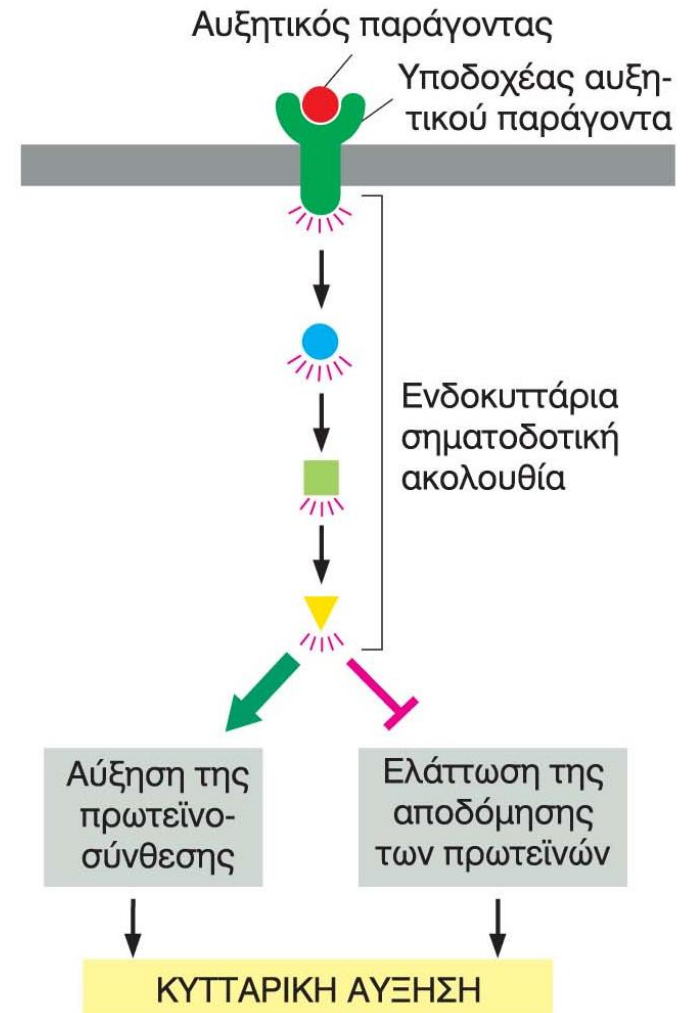
Στα ζώα, η κυτταρική αύξηση εξαρτάται από σήματα προερχόμενα από άλλα κύτταρα.

Η κυτταρική αύξηση δεν βασίζεται σε σύστημα ελέγχου, όπως ο πολλαπλασιασμός.

Αυξητικοί παράγοντες και κυτταρική αύξηση

Οι αυξητικοί παράγοντες προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και ενεργοποιούν σηματοδοτικές οδούς.

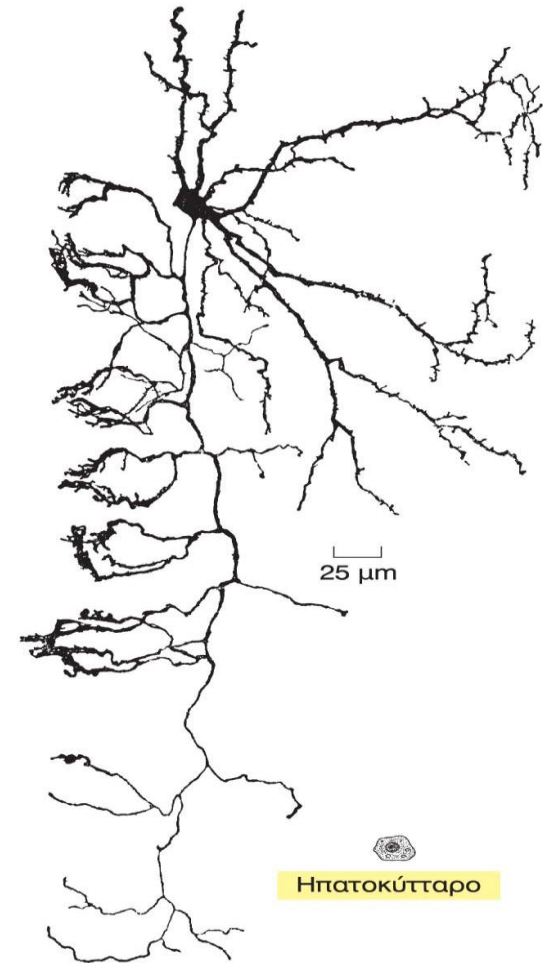
Συσσωρεύονται πρωτεΐνες και επάγεται η σύνθεση μακρομορίων και ελάττωση αποικοδόμησής τους.



Αυξητικοί παράγοντες και κυτταρική αύξηση

Ο νευρώνας προοδευτικά αυξάνει σε μέγεθος μετά την έξοδό του από τον κυτταρικό κύκλο.

Το μέγεθος του ηπατοκύτταρου είναι εντυπωσιακά μικρότερο.



Νευρώνας

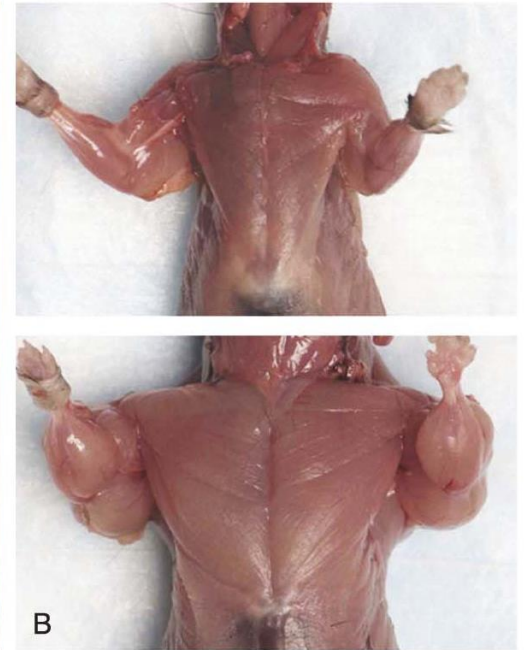
Ηπατοκύτταρο

Εξωκυττάρια ανασταλτικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες

Υπάρχουν εξωκυττάρια σηματοδοτικές πρωτεΐνες που αναστέλλουν την αύξηση των ιστών.

Η μυοστατίνη αναστέλλει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των μυοβλαστών που συντήκονται για να σχηματίσουν γραμμωτά μυϊκά κύτταρα κατά την ανάπτυξη των θηλαστικών.

Εξωκυττάρια ανασταλτικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες



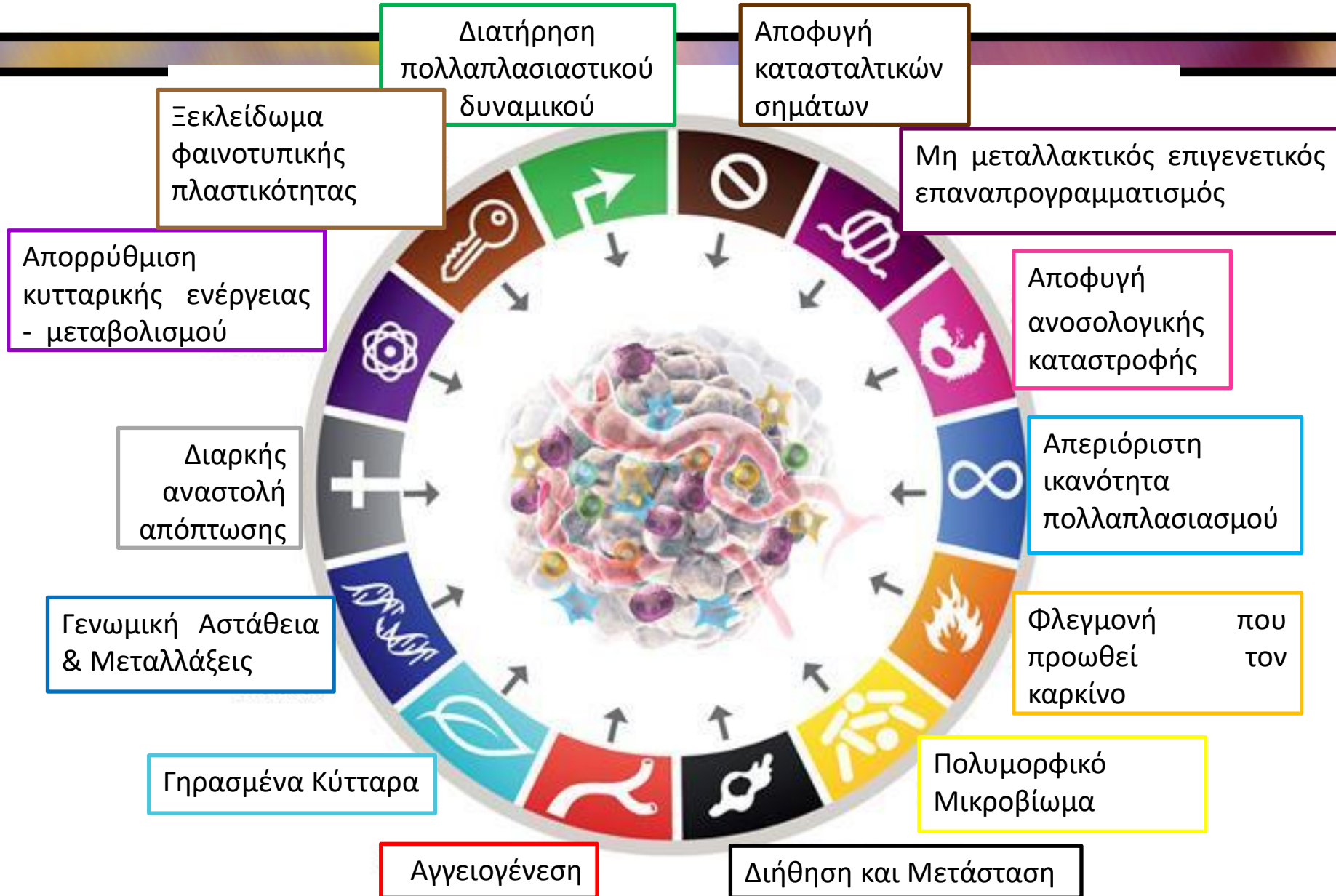
Καρκίνος

Συχνά μεταλλάξεις οδηγούν κύτταρα να διαφεύγουν από τους μηχανισμούς ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης.

Συνήθως τα καρκινικά κύτταρα δεν εξαρτώνται σημαντικά από εξωκυττάρια σήματα πολλαπλασιασμού.

Παράγουν όγκους, λόγω του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού

Χαρακτηριστικά του Καρκίνου



Στοιχεία Επικοινωνίας

Νεφέλη Λαγοπάτη

E-mail: nlagopati@med.uoa.gr

Tel: 210-7462362

Ευχαριστώ για την
προσοχή σας!