

Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je posloupnost vzájemně koordinovaných procesů, které vedou od jednoho buněčného rozdělení k následujícímu buněčnému dělení. Rozdělení na víceméně totožné buňky dceřiné předpokládá zdvojení genetického materiálu a ostatních funkčních kapacit buňky během buněčného cyklu. Mikroskopicky snadno pozorovatelným mezníkem je mitóza (dělí se na **karyokinezi** – dělení jádra a **cytokinezi** – dělení cytoplazmy). Z jedné mateřské buňky vznikají dvě buňky dceřiné – tzv. vegetativní reprodukce (pravidelná distribuce sesterských chromatid do obou dceřiných buněk v mitóze zajišťuje jejich genetickou shodu). Buněčný cyklus je definován obdobím od vzniku buňky (která vznikla dělením mateřské buňky) až do stadia, kdy dojde opět k rozdělení na dvě buňky dceřiné. Toto období, trvající u některého typu buněk 20–24 hodin, u jiného mnohem déle (např. hepatocyty se dělí dvakrát do roka), má dvě stadia: **M fázi** (mitotická fáze, dělení jádra a buňky; asi 30 minut) a **interfázi** (buňka se nedělí). Interfázi dále dělíme na:

- **G₁ fázi** – trvá 9 hodin, buňka roste;
- **S fázi** – 10 hodin, syntéza DNA;
- **G₂ fázi** – 4,5 hodiny, buňka se připravuje na rozdělení.

Některé buňky přechází po mitóze do klidové fáze, takzvané **G₀**. Odtud mohou po různě dlouhé době opět vstoupit do buněčného cyklu – aktivace – nebo v klidovém stavu zůstat. To se týká například neuronů nebo buněk oční čočky.

Fáze buněčného cyklu

G₁ fáze (předsyntetická)

- začíná v okamžiku, kdy se po rozdělení mateřské buňky stává dceřiná buňka soustavou schopnou samostatné existence
- končí zahájením replikace jaderné DNA
- průběh: zdvojení buněčné hmoty, intenzivní syntetické procesy – RNA, proteiny. Buňka roste, vytváří se zásoba nukleotidů a syntetizují se enzymy pro budoucí replikaci jaderné DNA
- leží zde **hlavní kontrolní uzel** cyklu, který rozhoduje o pokračování v interfázi na základě vnějších vlastností
- opravy poškozeného genomu

S fáze (syntetická)

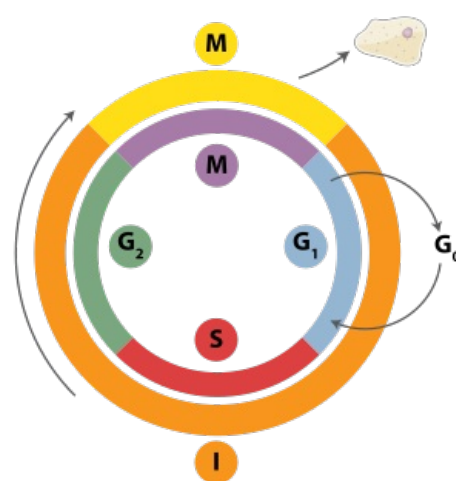
- replikace jaderné DNA (zdvojení množství DNA), současná rychlá spřažená syntéza histonů (H2A, H2B, H3, H4 & H1), aby se mohli tvořit nové nukleosomy a chromatinové vlákno
- replikace vlákna 3' → 5': DNA polymeráza, kontinuální replikace („leading strand“)
- replikace vlákna 5' → 3': DNA polymeráza, diskontinuální replikace („lagging strand“, Okazakiho fragmenty)
- Telomeráza: dosyntetizuje DNA na koncích chromozomu
- na konci chromatidy spojeny v místě centromery; dvojnásobná genová dóza buněk

G₂ fáze (postsyntetická)

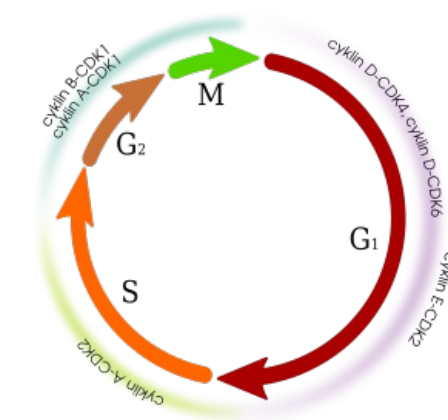
- závislá na dokončení replikace DNA v S fázi
- průběh: syntéza a aktivace proteinů (ke kondenzaci chromozomů, ke tvorbě mitotického aparátu a destrukci jaderného obalu), končí zahájením mitózy
- zde leží **2. kontrolní uzel** buněčného cyklu – rozhoduje o tom, zda buňka do mitózy skutečně vstoupí na základě vnitřních vlastností

M fáze (mitotická)

- jaderné dělení, poslední etapa buněčného cyklu
- chromozomy reduplikované do konce S fáze jsou ohraničeny, sesterské chromatidy odděleny a přemístěny k protilehlým pólům buňky (vlastní mitóza)
- dceřiné buňky obdrží 2 kompletní sady chromosomů a shodnou výbavu cytoplazmatických organel (cytokineze, završuje celý proces)
- mitóza a cytokineze jsou většinou propojené procesy
- kondenzace chromozomů – až 10 000×
- pro pravidelné rozdělení sesterských chromatid do obou dceřiných buněk je důležitý mitotický aparát buňky (tvoří ho **centromery** a **kinetochory**)
- vývoj mitotického aparátu začíná v G₂ fázi – reduplikace centrozomů a výstavba kinetochor pro každou z



Fáze buněčného cyklu



Buněčný cyklus

chromatid

- jednotlivé fáze mitózy viz mitóza
- místo do mitózy může buňky vstoupit i do meiózy (zárodečné buňky)

Mechanismus regulace buněčného cyklu

Regulace buněčného cyklu je klíčová a její poruchy mohou vést až k nádorovému bujení. Uskutečňuje se na dvou základních úrovních:

1. **aktivace:** $G_0 \rightarrow G_1$. Začíná expresí genů primární odpovědi a poté následuje exprese kaskády příslušných sekundárních genů.
2. **progrese:** $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$.

Kontrolní systém monitoruje kompletnost kroků v buněčném cyklu. V případě zjištění neúplnosti dochází k vyslání inhibičních signálů blokujících buněčný cyklus v tzv. kontrolních bodech.

3 kontrolní body

1. G_1 / S - blokáda buněčného cyklu, jsou-li buněčný růst nebo okolní podmínky nepříznivé pro další dělení;
2. G_2 / M - zastavení buněčného cyklu, není-li dokončena replikace DNA event. je-li DNA poškozena;
3. M / G_1 - na přechodu metafáze/anafáze, zastavení, nejsou-li chromozomy řádně připevněny k mitotickému vřeténku.

Kontrolní systém buněčného cyklu je založen na oscilacích aktivity **cyklinindependentních kináz - Cdk**. Jedná se o proteinkinázy, které tvoří komplexy s cykliny. Katalyzují fosforylaci bílkovinných substrátů (a to pouze, pokud jsou navázány na cykliny), čímž dochází ke změnám v enzymatické aktivitě substrátu a v jeho interakci s jinými proteiny. Rozesnáváme celkem 9 Cdk.

Mezi hlavní regulační komplexy patří:

- komplex **cyklin E / Cdk2**: regulace vstupu do S fáze;
- komplex **cyklin B / Cdk1**: regulace vstupu do mitózy.

Cykliny

Cykliny přechodu $G_1 \rightarrow S$

Pro přechod buňky z G_1 do S fáze hraje klíčovou úlohu komplex **cyklin E / Cdk2**. Dochází k tomu obdobným způsobem jako v případě přechodu $G_2 \rightarrow M$. Po vstupu buňky do S fáze se Cdk2 spojí s cyklinem A. Ten je následně zásadní pro udržení a správný průběh S fáze.

Cykliny S fáze

Do této skupiny patří např. **cyklin A**. Hlavní funkcí cyklinů S fáze je aktivace helikáz a iniciace replikace DNA.

Mitotické cykliny

Jedná se například o **cyklin B**. Ten je prakticky nedetekovatelný na počátku G_1 fáze, syntetizován je však po celou dobu interfáze. Dosažení aktivačních hodnot na konci G_2 fáze má za následek aktivaci **Cdk1**. Ta probíhá formou postranlačních modifikací. Aktivovaný komplex **cyklin B / Cdk1** pak umožní vstup buňky do M fáze.

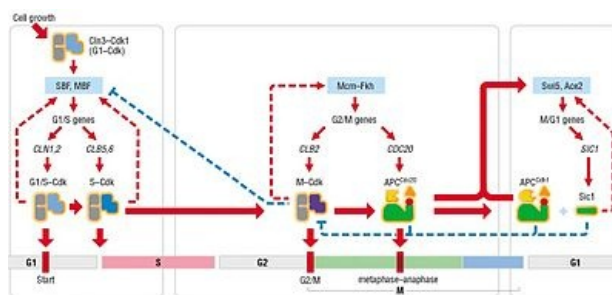
Odkazy

Související články

- Mitóza
- Meióza
- Replikace DNA

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2009]. <<http://www.stefajir.cz>>.



Kontrolní body buněčného cyklu.