

Κυτταρινός Κύκλος



Δρ. Γκατζίδου Ελισάβετ

Μέλος Ε.ΔΙ.Π.

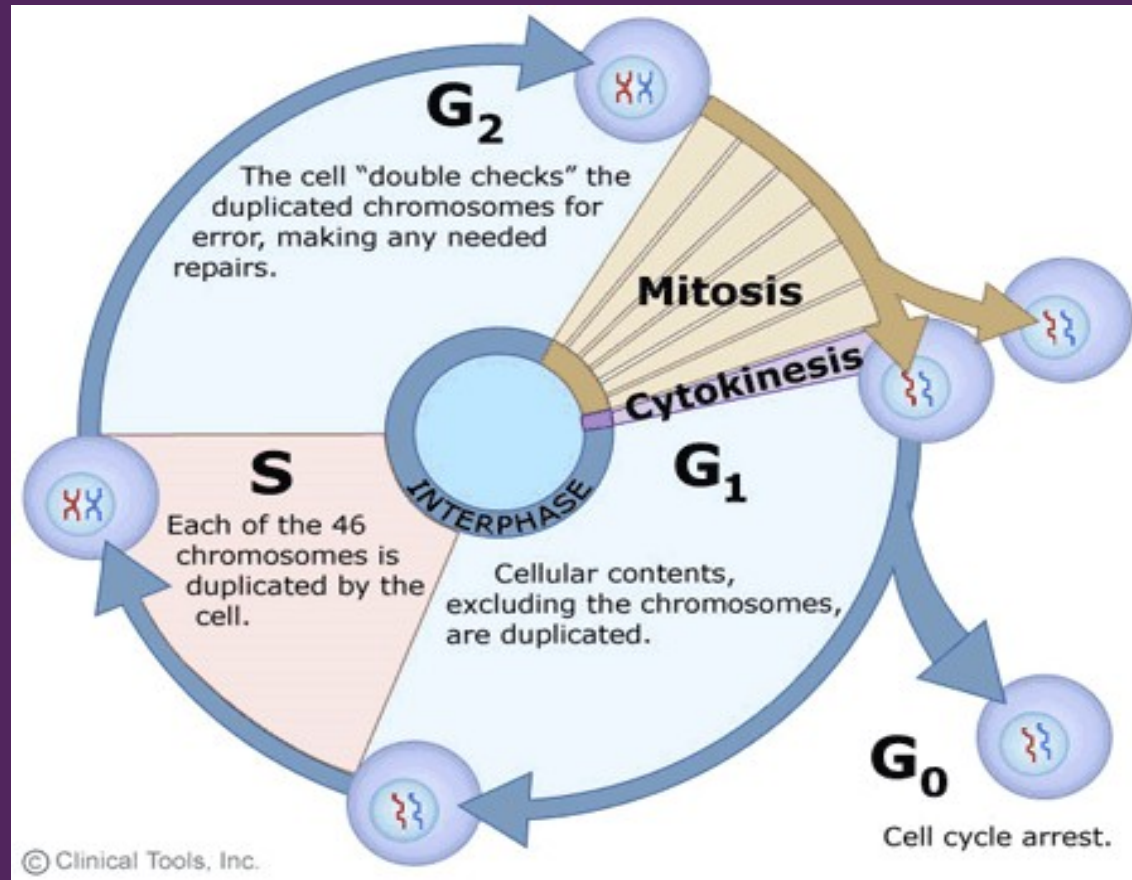
Εργαστήριο Βιολογίας

Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

Κυτταριός Κύκλος

- Ένα κύτταρο αναπαράγεται διεκπεραιώνοντας μία ιεραρχική ακολουθία συμβάντων κατά τη διάρκεια των οποίων διπλασιάζει το περιεχόμενό του και έπειτα διαιρείται στα δύο.
- Είναι κύκλος διπλασιασμού και διαίρεσης.
- Βασικός μηχανισμός με τον οποίο αναπαράγονται όλα τα έμβια όντα.
- Η διάρκειά του ποικίλλει πολύ ανάλογα με το είδος του κυττάρου.

Κυτταρινός Κύκλος



Κυτταρικός Κύκλος

□ Διαιρείται σε 4 φάσεις:

1. **Φάση M** περιλαμβάνει:

- Διάρθρωση του πυρήνα – Μίτωση
- Διάρθρωση του κυτταροπλάσματος – Κυτταροκίνηση

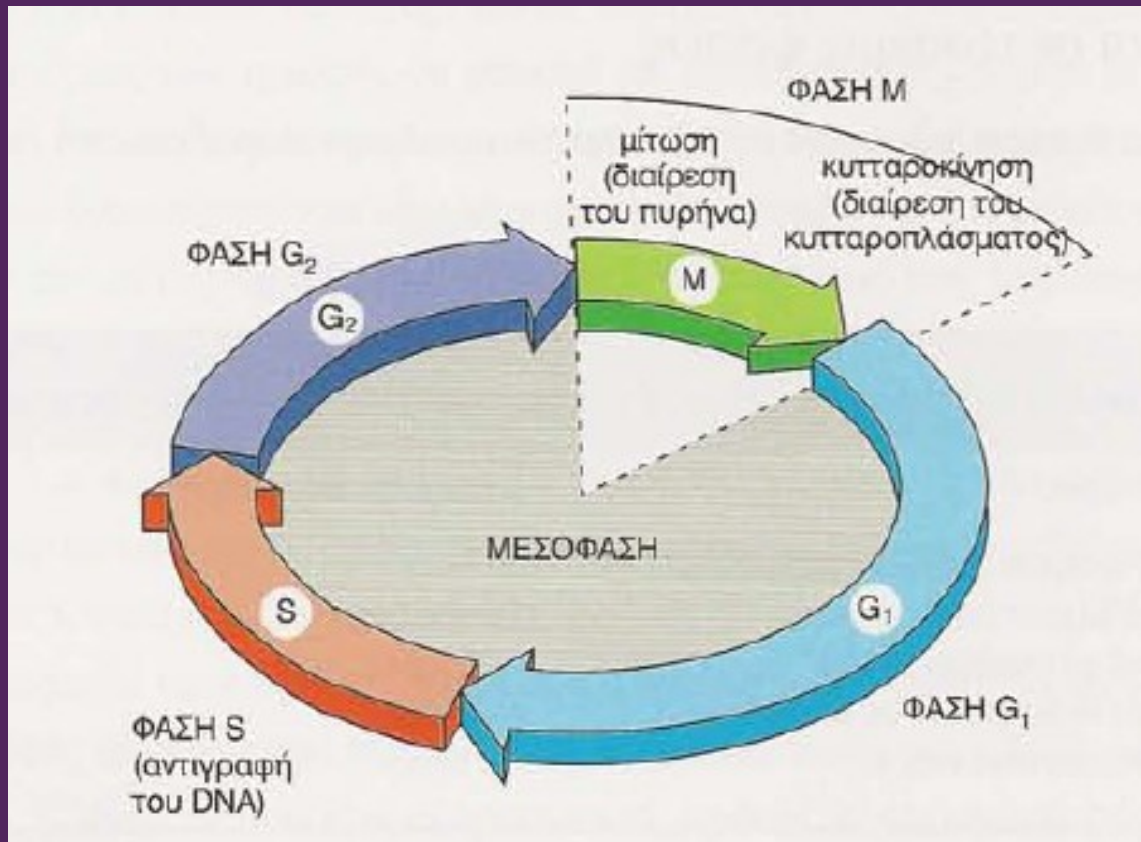
Μεσόφαση: η περίοδος που παρεμβάλλεται ανάμεσα σε δύο Φάσεις M

2. **Φάση S:** το κύτταρο αντιγράφει το DNA του πυρήνα του

3. **G1:** το μεσοδιάστημα ανάμεσα στο τέλος της φάσης M και την αρχή της Φάσης S

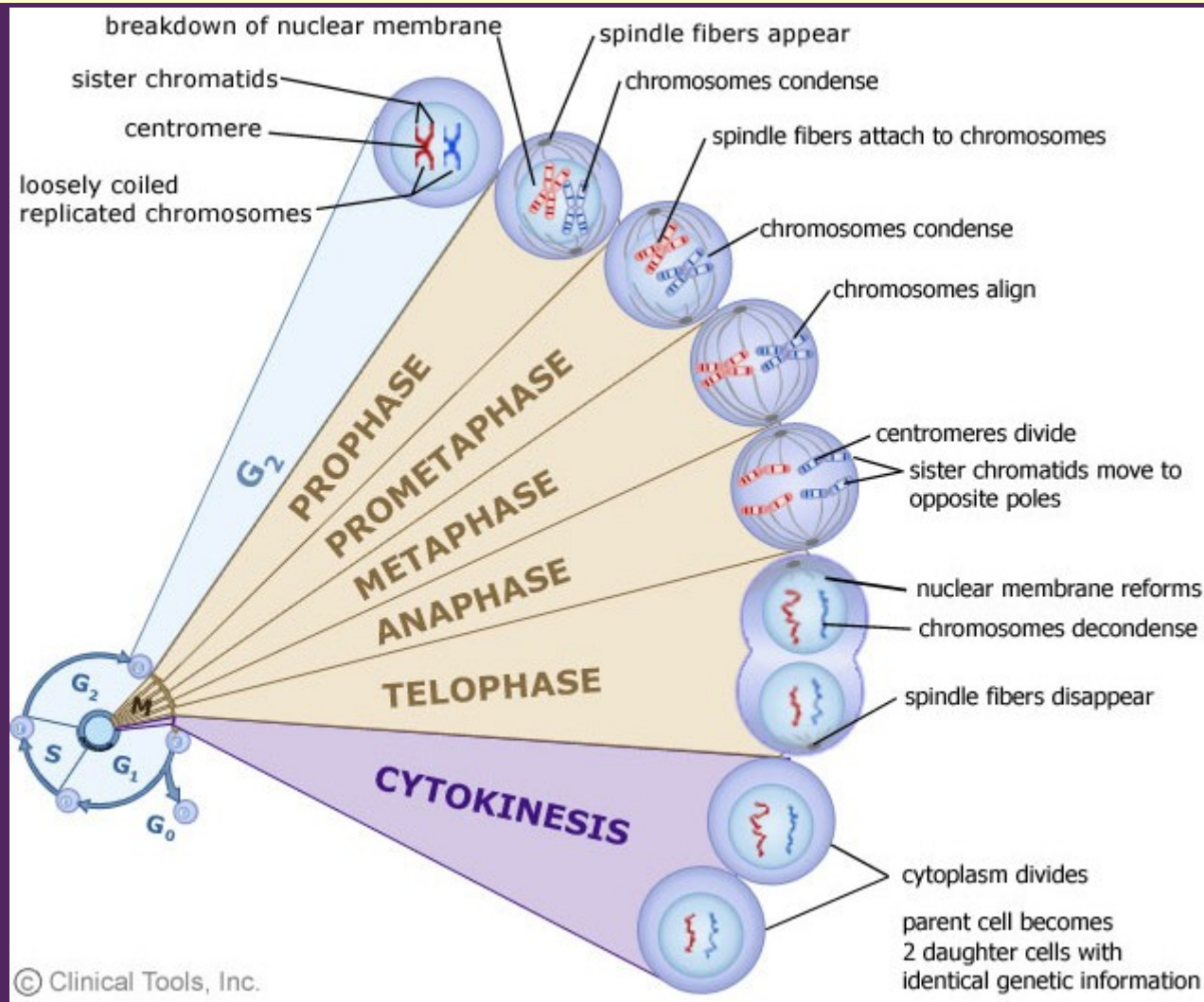
4. **G2:** το μεσοδιάστημα ανάμεσα στο τέλος της Φάσης S και την αρχή της Φάσης M

Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου



Εικόνα 18-2. Οι φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Η μεσόφαση περιλαμβάνει όλο τον κυτταρικό κύκλο εκτός από τη φάση M. Είναι μια περίοδος συνεχούς κυτταρικής αύξησης κατά τη διάρκεια της οποίας αντιγράφεται το DNA. Κατά τη διάρκεια της φάσης M διαιρείται πρώτα ο πυρήνας και μετά το κυτταρόπλασμα. Η φάση G₁ είναι το διάκενο ανάμεσα στη φάση M και τη φάση S, ενώ η φάση G₂ το διάκενο ανάμεσα στη φάση S και τη φάση M.

Οι φάσεις της Μίτωσης



ΣΥΝΑΡΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΤΗΣ ΜΙΤΩΤΙΚΗΣ ΑΤΡΑΚΤΟΥ
(βλ. Κεφάλαιο 19)

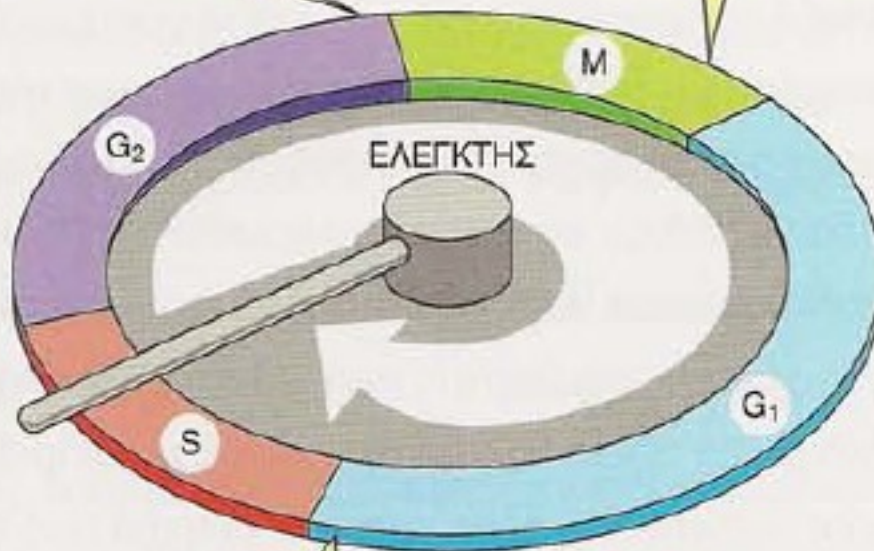
ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ
ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΔΙΑΙΡΕΣΗΣ
(βλ. Κεφάλαιο 19)

ενεργοποίηση του
μηχανισμού της μίτωσης

έναρξη της ανάφασης και πορεία
προς την κυτταροκίνηση

ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΗ ΦΑΣΗ Μ

ΕΞΟΔΟΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΑΣΗ Μ



ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΗ ΦΑΣΗ S

ενεργοποίηση του μηχανισμού
αντιγραφής του DNA

ΑΝΤΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ DNA
(βλ. Κεφάλαιο 6)

Σύστημα Ελέγχου

Κυτταριού Κύκλου

Εικόνα 18-3. Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου. Οι βασικές διεργασίες, όπως η αντιγραφή του DNA, η μίτωση και η κυτταροκίνηση πυροδοτούνται από ένα σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, το οποίο ενεργοποιεί κατάλληλους μηχανισμούς μόλις φτάσει σε ειδικά σημεία του κύκλου.

Σύστημα Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου

- Αποτελείται από ένα σύνθετο δίκτυο πρωτεϊνών
 1. Πυροδοτεί τις κύριες διεργασίες του κυτταρικού κύκλου.
 2. Διασφαλίζει ότι τα συμβάντα του κυτταρικού κύκλου θα διαδραματιστούν με τη σωστή σειρά και κάθε διεργασία θα έχει ολοκληρωθεί πριν ξεκινήσει η επόμενη.
- Πολλαπλά Σημεία Ελέγχου (Στη Φάση G1, στη Φάση G2 και στη Φάση M)
- Βασίζεται στην κυκλική ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών **κινασών.**

Σύστημα Ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου

- Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου μπορεί να διακόψει τον κύκλο σε ειδικά σημεία ελέγχου.
- Τα μοριακά φρένα μπορούν να σταματούν τον κυτταρικό κύκλο σε **ειδικά σημεία ελέγχου (checkpoints)** δίνοντας στο κύτταρο τη δυνατότητα να εκτιμήσει την εσωτερική του κατάσταση και το περιβάλλον του προτού συνεχίσει στον κύκλο.
- Μοριακοί μηχανισμοί → ειδικοί αναστολείς των Cd κινασών (cdk inhibitor proteins) οι οποίοι αναστέλλουν τη συναρμολόγηση ή τη δράση ενός ή περισσότερων συμπλόκων κυκλίνης - Cd κινάσης.

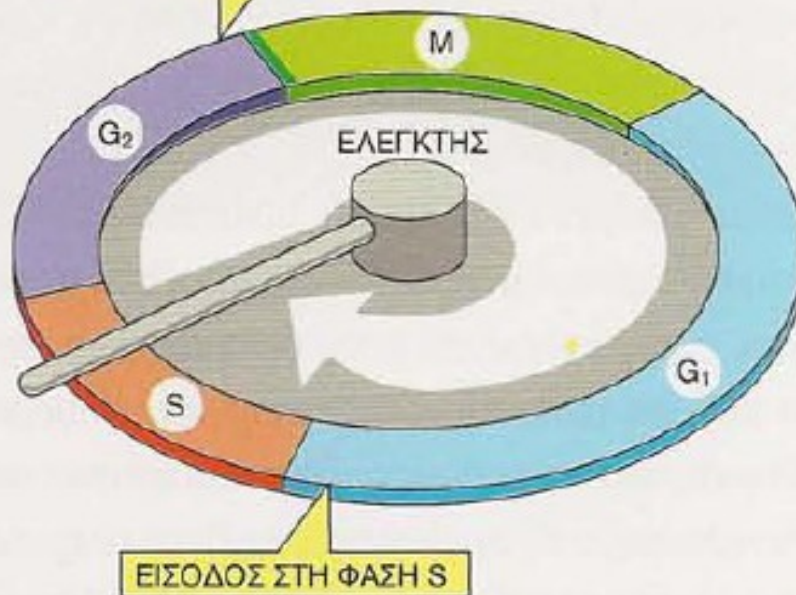
Σημεία ελέγχου στον κυτταρινό κύκλο

Έχει αντιγραφεί όλο το DNA;

Έχει βλάβες το DNA;

ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ G_2

ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΗ ΦΑΣΗ M



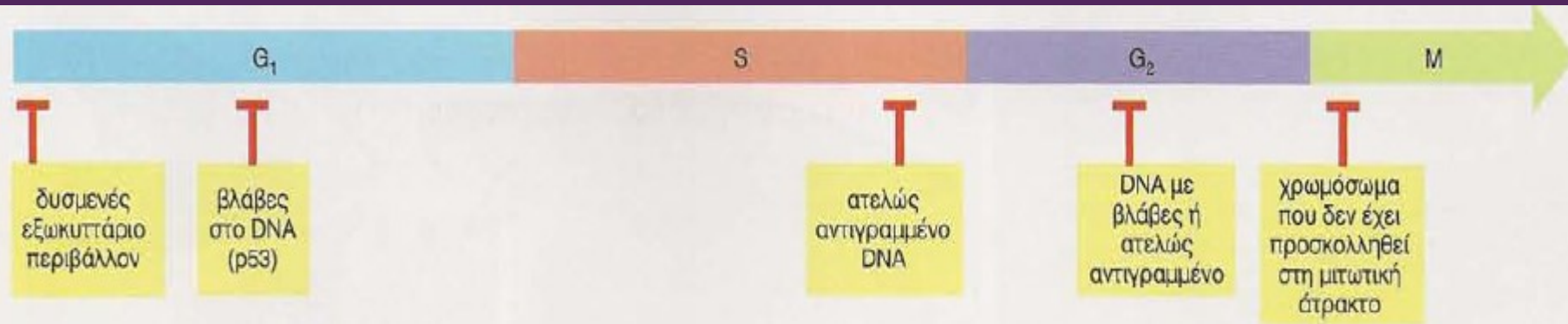
ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ G_1

Είναι ευνοϊκό το περιβάλλον;

Έχει βλάβες το DNA;

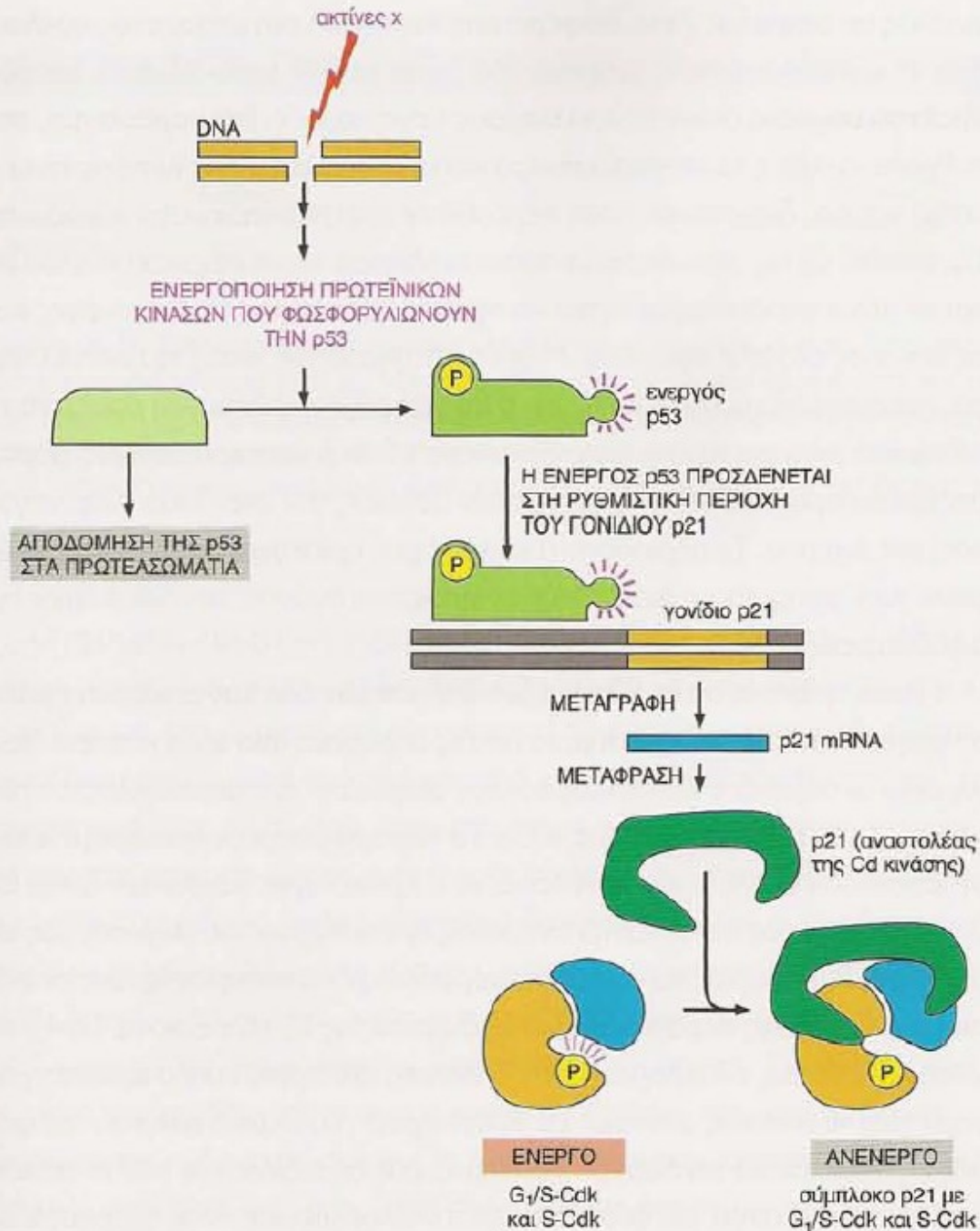
Εικόνα 18-4. Δύο σημεία ελέγχου στον κυτταρινό κύκλο. Η ανατροφοδότηση από τα ενδοκυττάρια συμβάντα του κυτταρικού κύκλου όπως επίσης και διάφορα σήματα από το περιβάλλον του κυττάρου καθορίζουν αν το σύστημα ελέγχου θα περάσει από συγκεκριμένα σημεία ελέγχου. Στη διπλανή εικόνα παρουσιάζονται δύο σημαντικά σημεία ελέγχου, ένα στη φάση G_1 , όπου το σύστημα ελέγχου καθορίζει αν το κύτταρο θα προχωρήσει στη φάση S, και ένα άλλο στη φάση G_2 , όπου καθορίζεται αν το κύτταρο θα προχωρήσει στη μίτωση.

Σημεία ελέγχου στον κυτταρινό κύκλο



Εικόνα 18-17. Σύνοψη μερικών σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Τα κόκκινα σύμβολα *T* αντιπροσωπεύουν πιθανούς παράγοντες ελέγχου (περιορισμούς) στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου που προέρχονται είτε από ενδοκυττάρια διεργασίες οι οποίες δεν έχουν ολοκληρωθεί ή έχουν διαταραχθεί είτε από ένα δυσμενές εξωκυττάριο περιβάλλον (με κίτρινο χρώμα). Το σημείο ελέγχου της φάσης M διασφαλίζει ότι όλα τα χρωμοσώματα θα έχουν ευθυγραμμιστεί στη μιτωτική άτρακτο προτού το κύτταρο προχωρήσει στην ανάφαση, οπότε τα θυγατρικά χρωμοσώματα διαχωρίζονται και μετακινούνται προς τους αντίθετους πόλους της ατράκτου (Κεφάλαιο 19).

Πώς η p53 σταματά τον κυτταρικό κύκλο;



Εικόνα 18-15. Με ποιο τρόπο σταματά τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G₁ η πρωτεΐνη p53. Όταν το DNA υποστεί βλάβη, η πρωτεΐνη p53 αυξάνει και ενεργοποιείται. Αυτό εν μέρει οφείλεται στη φωσφορυλίωση της p53 από ειδικές πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από τη βλάβη του DNA. Η ενεργός p53 διεγείρει τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί έναν αναστολέα της Cdk κινάσης, την πρωτεΐνη p21. Η p21 προσδένεται στα σύμπλοκα κυκλίνης-Cdk κινάσης της φάσης S και τα απενεργοποιεί. Έτσι, ο κυτταρικός κύκλος σταματά στη φάση G₁.

-
- Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου με τα «μηχανικά εξαρτήματα» του κυτταρικού κύκλου μέσω κυκλικής ενεργοποίησης και απενεργοποίησης κρίσιμων πρωτεϊνών που πυροδοτούν ή ρυθμίζουν την αντιγραφή του DNA, τη μίτωση και την κυτταροκίνηση.

- Φωσφορυλίωση (και αποφωσφορυλίωση)

Κινάσες

- Οι αντιδράσεις φωσφορυλίωσης που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο διενεργούνται από μία ομάδα πρωτεϊνικών **κινασών**.
- Cdks: cyclin dependent protein kinases
- Ένζυμα που καταλύουν τη μεταφορά μιας φωσφορικής ομάδας από το ATP στην πλευρική αλυσίδα ενός συγκεκριμένου αμινοξέος της πρωτεΐνης στόχου.
- Οι συνέπειες της φωσφορυλίωσης μπορεί να αναστραφούν γρήγορα με την αφαίρεση της φωσφορικής ομάδας (αποφωσφορυλίωση), μία αντίδραση που διεξάγεται από μία άλλη ομάδα ενζύμων, τις πρωτεϊνικές **φωσφατάσες**.

Κινάσες

1. Πυροδοτούν τη μετάβαση από μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην επόμενη.
2. Στο τέλος της μίτωσης όλες οι Cdks του κυττάρου έχουν μηδενική δράση.
3. Παραμένουν αδρανείς κατά το μεγαλύτερο μέρος της φάσης G1. *Αρκετοί μηχανισμοί αποτρέπουν την επανεργοποίηση των Cdk κατά τη φάση G1, μεταξύ των οποίων η πρόσδεση των αναστολέων των **a** κινασών. Αυτοί οι μηχανισμοί καθυστερούν τη μετάβαση στην επόμενη φάση S και αφήνουν το κύτταρο αυξηθεί. Η διαφυγή από την κατάσταση αναστολής συνήθως συμβαίνει από τη συσσώρευση των G1- κυκλινών, η οποία στα ζωϊκά κύτταρα γίνεται από εξωκυττάρια σήματα που προάγουν τον πολλαπλασιασμό.*

Κινάσες

- ❑ Σε πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, οι πρωτεϊνικές κινάσες του Συστήματος Ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι παρούσες σε όλες τις Φάσεις του κύκλου.
- ❑ Ενεργοποιούνται μόνο σε ορισμένες κατάλληλες χρονικές περιόδους και αμέσως μετά απενεργοποιούνται γρήγορα. Άρα η ενεργότητα καθεμιάς από τις κινάσες αυξάνει και ελαττώνεται με κυκλικό τρόπο.
- ❑ Ρυθμίζονται από τη συσσώρευση και αποδόμηση των **κυκλινών**.

Κυκλίνες

- ❑ Δεν έχουν ενζυμική ενεργότητα αλλά είναι απαραίτητες για την ενεργοποίηση των κινασών του κυτταρικού κύκλου την οποία επιτυγχάνουν μέσω της πρόσδεσής τους στις κινάσες.
- ❑ Ονομάστηκαν **κυκλίνες** επειδή αντίθετα από τις Cdk κινάσες, η συγκέντρωσή τους διακυμάνεται με κυκλικό τρόπο κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.
- ❑ Οι κυκλικές μεταβολές στη συγκέντρωση των κυκλινών προωθούν την κυκλική συναρμολόγηση και ενεργοποίηση των συμπλόκων κυκλινών – Cdks. Η ενεργότητα αυτών των συμπλόκων πυροδοτεί ποικίλα συμβάντα του κυτταρικού κύκλου, όπως η είσοδος στη Φάση M ή στη Φάση S.
- ❑ Η άνοδος και η πτώση των επιπέδων κυκλινών παίζει σημαντικό ρόλο:
 1. Ρύθμιση της δράσης των Cdks κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου
 2. Χρονικό προγραμματισμό των συμβάντων του κυτταρικού κύκλου

Κυκλίνες

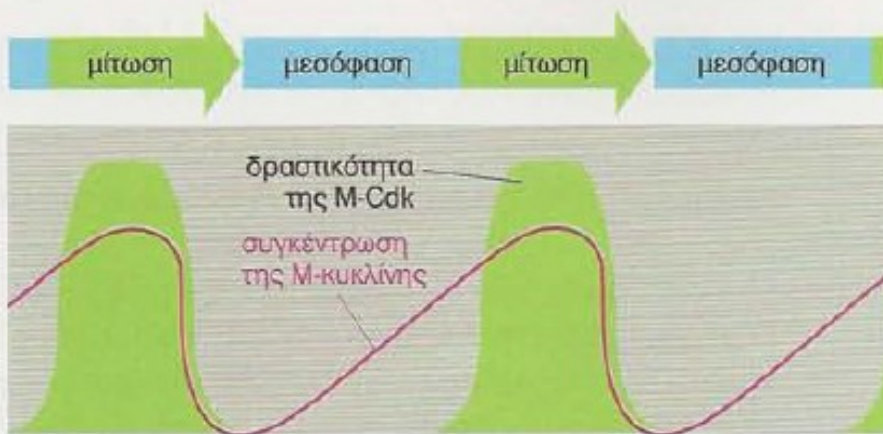
- Η συγκέντρωση κάθε είδους κυκλίνης αυξάνει κατόπιν πέφτει απότομα σε μία ορισμένη χρονική στιγμή του κυτταρικού κύκλου λόγω της αποδόμησης στο μονοπάτι της **ουβικουϊτίνης**.
- Η αύξηση της συγκέντρωσης μιας κυκλίνης συμβάλλει στην ενεργοποίηση της αντίστοιχης Cd κινάσης, ενώ η ταχεία πτώση της επαναφέρει τη συγκεκριμένη κινάση σε ανενεργό κατάσταση.

-
- Άρα η βραδεία συσσώρευση μιας κυκλίνης έως ένα ορισμένο κρίσιμο επίπεδο αποτελεί ένα τρόπο με τον οποίο το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου μετρά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στους κυτταρικούς κύκλους.
 - Κάθε σύμπλοκο κυκλίνης – Cd κινάσης επιδρά σε μία διαφορετική ομάδα πρωτεϊνών στόχων μέσα στο κύτταρο και πυροδοτεί τη μετάβαση σε ένα διαφορετικό βήμα του κύκλου.

Σύμπλοκο Κυκλίνης – Cd Κινάσης



Εικόνα 18-5. Τα δύο βασικά συστατικά ενός συμπλόκου κυκλίνης-Cd κινάσης. Η πρωτεϊνική κινάση που εξαρτάται από την κυκλίνη (Cd κινάση) είναι ένα ένζυμο που καταλύει τη φωσφορυλίωση διάφορων πρωτεϊνών, ενώ η κυκλίνη είναι μια ρυθμιστική πρωτεΐνη απαραίτητη για την ενζυμική ενεργοποίηση της Cd κινάσης. Το ενεργό σύμπλοκο φωσφορυλιώνει κείριες πρωτεΐνες του κυττάρου, αναγκαίες για την έναρξη ενός συγκεκριμένου βήματος του κυτταρικού κύκλου.



Εικόνα 18-6. Η άνοδος και η πτώση της M-Cdk και της συγκέντρωσης της M-κυκλίνης κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου σ' ένα ωκύτταρο. Ενώ η δραστηριότητα της M-Cdk αυξάνει και μηδενίζεται σε κάθε μίτωση, η συγκέντρωση της κυκλίνης σταδιακά αυξάνει κατά τη διάρκεια της μεσόφασης, κορυφώνεται στη μίτωση και πέφτει απότομα καθώς λήγει η μίτωση. Η συγκέντρωση της M-Cd κινάσης δεν μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου: το μόνο που αλλάζει είναι η δραστηριότητά της.

M-Cdk

- Η κυκλίνη που προωθεί στη Φάση Μ ονομάζεται Μ κυκλίνη και το σύμπλοκο με την αντίστοιχη Cdk ονομάζεται Μ-Cdk.
- Η σύνθεσή της ξεκινά αμέσως μετά την διαίρεση του κυττάρου και συνεχίζει σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της μεσόφασης.
- Η κυκλίνη συσσωρεύεται και η συγκέντρωσή της αυξάνει σταδιακά. Αυτό συμβάλλει στο χρονικό προγραμματισμό στην αρχή της μίτωσης.
- Η επακόλουθη ελάττωση της συγκέντρωσης της κυκλίνης πυροδοτεί την έξοδο από τη μίτωση.

M-Cdk

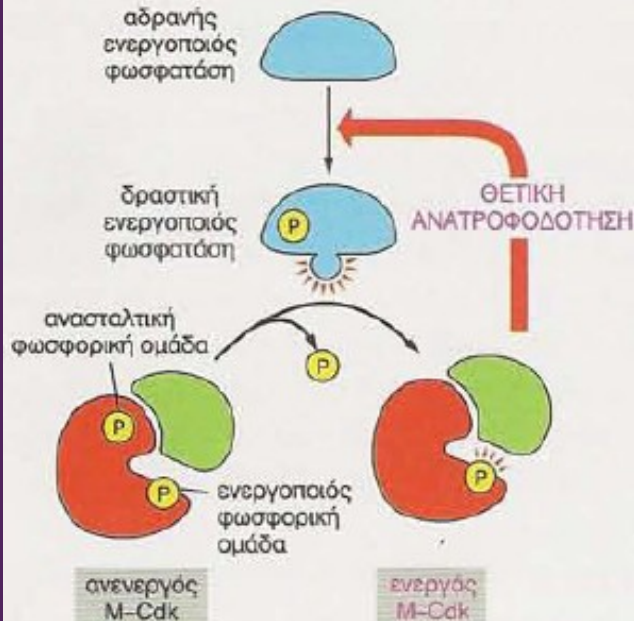
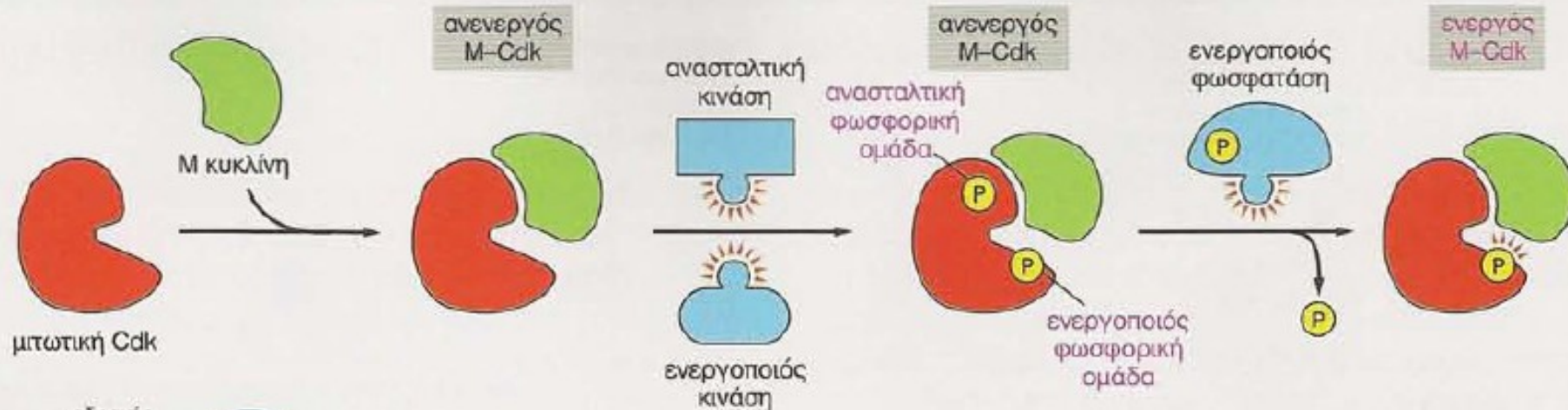
- Η αιφνίδια πτώση της συγκέντρωσης της κυκλίνης κατά τη διάρκεια της μίτωσης οφείλεται στην ταχεία αποδόμηση της από **το πρωτεολυτικό σύστημα που εξαρτάται από την ουβικουΐτίνη**.
- Με κάθε μόριο M κυκλίνης συνδέονται ομοιοπολικά πολλά μόρια ουβικουΐτίνης και το οδηγούν για αποδόμηση στα **πρωτεοσωμάτια**.
- Η καταστροφή της κυκλίνης αδρανοποιεί την Cdk.

M-Cdk



Εικόνα 18-7. Η δραστικότητα των Cd κινασών ρυθμίζεται από την αποδόμηση των κυκλινών. Η ουβικουτίνιωση της κυκλίνης προκαλεί τελικά την καταστροφή της. Η απώλεια της κυκλίνης απενεργοποιεί την Cd κινάση.

M-Cdk



Εικόνα 18-12. Η ενεργοποιημένη M-Cdk ενεργοποιεί έμμεσα περισσότερη M-Cdk. Μόλις ενεργοποιηθεί, η M-Cdk φωσφορυλιώνει και συνεπώς ενεργοποιεί περισσότερα μόρια της ενεργοποιού φωσφατάσης, η οποία μπορεί πλέον να ενεργοποιήσει περισσότερα σύμπλοκα M-Cdk. Παρόλο που δεν εικονίζεται εδώ, η ενεργοποιημένη M-Cdk επίσης αναστέλλει την ανασταλτική κινάση της Εικόνας 18-11, γεγονός που επίσης προάγει την ενεργοποίηση της M-Cdk. Με αυτούς τους τρόπους, η ενεργοποιημένη M-Cdk ενεργοποιεί έμμεσα περισσότερα σύμπλοκα M-Cdk. Έτσι, η ενεργοποίηση της M-Cdk είναι εκρηκτική.

Εικόνα 18-11. Η ενεργοποίηση της M-Cdk με επιλεκτική φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση. Το σύμπλοκο M-κυκλίνης-Cd κινάσης, μόλις σχηματιστεί είναι ενζυμικά ανενεργό. Αργότερα, η Cd κινάση φωσφορυλιώνεται σε θέσεις απαραίτητες για την ενεργοποίησή της και σε άλλες θέσεις που αναστέλλουν τη δράση της. Στο σημείο αυτό, η M-Cdk παραμένει ανενεργός. Όπως εικονίζεται, τελικά ενεργοποιείται από μια φωσφατάση που αφαιρεί τις ανασταλτικές φωσφορικές ομάδες. Δεν είναι ακόμα γνωστό πώς συντονίζεται χρονικά αυτή η ενεργοποίηση.

APC (Anaphase Promoting Complex)

- Σύμπλοκο που προάγει την ανάφαση ή Σύμπλοκο APC



προσθέτει ουβικουΐτινη



η δράση του ενεργοποιείται σε προχωρημένη Φάση της Μίτωσης σε μια διεργασία που εξαρτάται από τη δράση της M-Cdk. Δεν είναι ενεργό σε όλα τα στάδια της Μίτωσης.



δεν είναι αποκλειστικά αρμόδιο για την αποδόμηση της M-κυκλίνης αλλά και για το διαχωρισμό των διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων κατά τα στάδια της Ανάφασης της Μίτωσης.

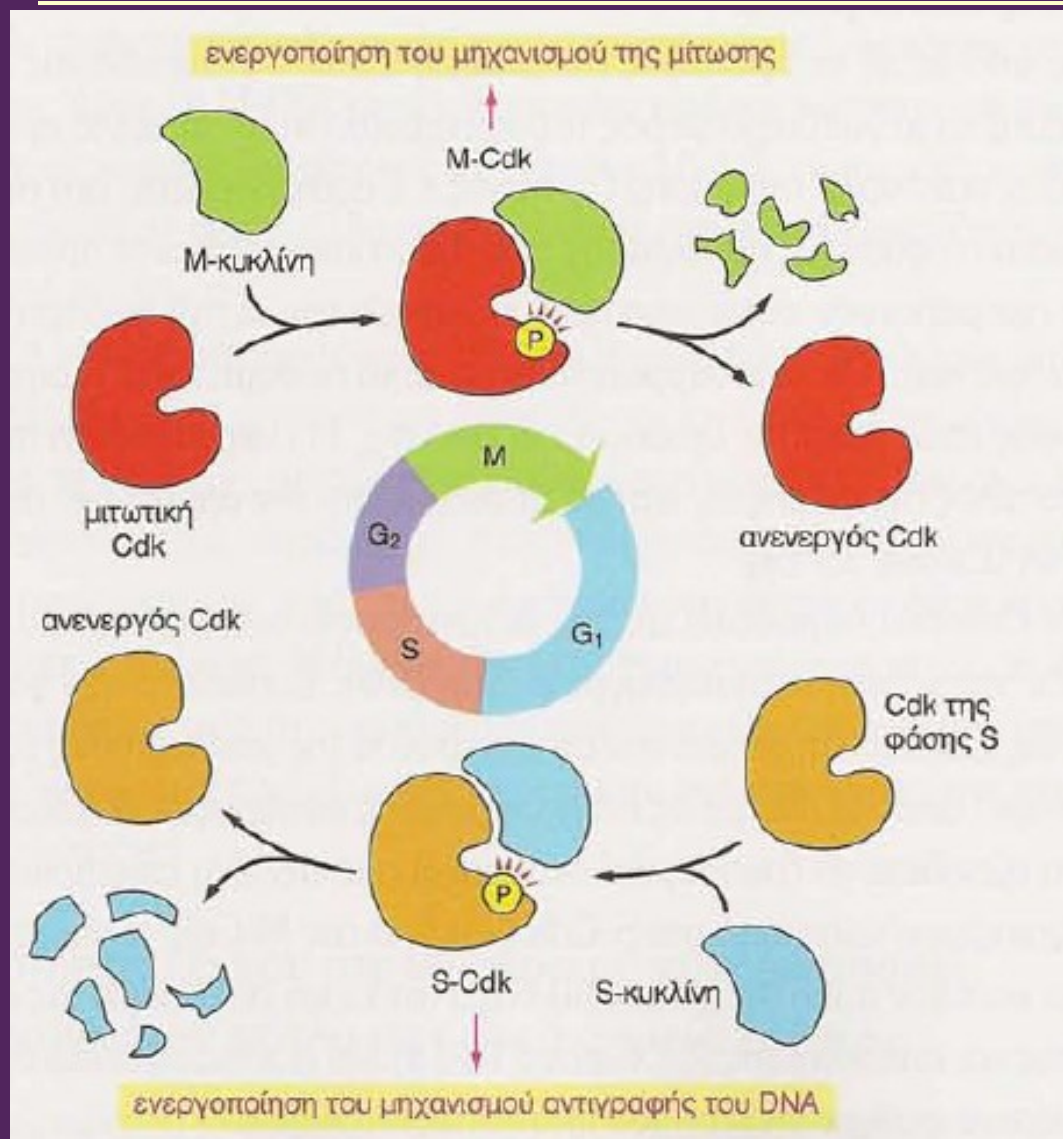
Συμπεράσματα

1. Η συγκέντρωση κάθε είδους κυκλίνης αυξάνει κατόπιν πέφτει απότομα σε μία ορισμένη χρονική στιγμή του κυτταρικού κύκλου λόγω της αποδόμησης στο μονοπάτι της ουβικουϊτίνης.
2. Η αύξηση της συγκέντρωσης μιας κυκλίνης συμβάλλει στην ενεργοποίηση της αντίστοιχης Cd κινάσης, ενώ η ταχεία πτώση της επαναφέρει τη συγκεκριμένη κινάση σε ανενεργό κατάσταση.

Άρα η βραδεία συσσώρευση μιας κυκλίνης έως ένα ορισμένο κρίσιμο επίπεδο αποτελεί ένα τρόπο με τον οποίο το Σύστημα Ελέγχου του κυτταρικού κύκλου μετρά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στους κυτταρικούς κύκλους.

3. Κάθε σύμπλοκο κυκλίνης – Cd κινάσης επιδρά σε διαφορετική ομάδα πρωτεϊνών στόχων μέσα στο κύτταρο και πυροδοτεί τη μετάβαση σε ένα διαφορετικό βήμα του κύκλου.

Δύο σύμπλοκα κυκλίνης – Cd κινάσης

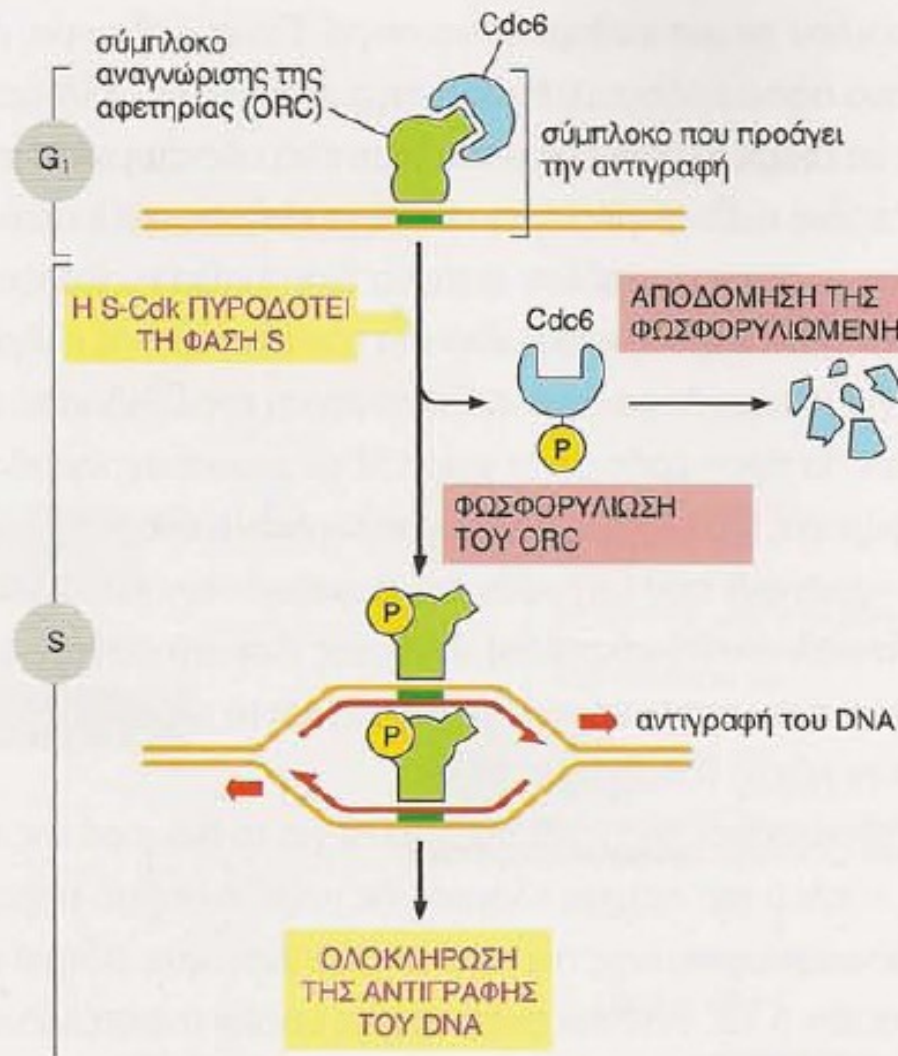


Εικόνα 18-13. Δύο σύμπλοκα κυκλίνης-Cd κινάσης που δρουν σε διαφορετικά βήματα του κυτταρικού κύκλου. Το σύμπλοκο κυκλίνης-Cd κινάσης της φάσης S προωθεί το κύτταρο στη φάση S ενώ το μιτωτικό σύμπλοκο κυκλίνης-Cd κινάσης (M-Cdk) προωθεί το κύτταρο στη φάση M. Και στις δύο περιπτώσεις, για να ενεργοποιηθεί η Cd κινάση απαιτείται πρόσδεση κυκλίνης (όπως επίσης και φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση, βλ. Εικόνα 18-11), ενώ η απενεργοποίηση του ενζύμου βασίζεται στην αποδόμηση της κυκλίνης.

S - Cdk

1. Πυροδοτεί την αντιγραφή του DNA
 2. Αποτρέπει την επαναντιγραφή
- Η ενεργοποίηση της S-Cdk προς το τέλος της G1 **τραβά** την σκανδάλη και **αρχίζει** η αντιγραφή του DNA. **Ενεργοποιεί** την αφετηρία, προκαλώντας συναρμολόγηση της DNA πολυμεράσης και την έναρξη της σύνδεσης του DNA.
 - Η S-Cdk **συμβάλλει** στη φωσφορυλίωση της Cdc6 και προκαλεί την απομάκρυνσή της από το ORC μόλις ολοκληρωθεί η αντιγραφή. Η αποσυναρμολόγηση **εμποδίζει** να ξανασυμβεί η αντιγραφή από την ίδια αφετηρία.

S-Cdk



Εικόνα 18-14. Η S-Cdk πυροδοτεί την αντιγραφή του DNA και διασφαλίζει ότι η αντιγραφή θ' αρχίσει μόνο μια φορά ανά κύκλο. Το σύμπλοκο ORC παραμένει προσδεμένο στην αφετηρία αντιγραφής καθόλη τη διάρκεια του κύκλου. Στις αρχές της φάσης G₁, η ρυθμιστική πρωτεΐνη Cdc6 προσδένεται στο ORC. Με τη βοήθεια της Cdc6, επιπρόσθετες πρωτεΐνες προσδένονται στο γειτονικό DNA και σχηματίζουν ένα σύμπλοκο που προάγει την αντιγραφή. Στη συνέχεια, η S-Cdk (υποβοηθούμενη από μια άλλη πρωτεϊνική κινάση) ενεργοποιεί την αφετηρία, προκαλώντας τη συναρμολόγηση της DNA πολυμεράσης και την έναρξη της σύνθεσης του DNA (βλ. Κεφάλαιο 6). Η S-Cdk επίσης αναστέλλει την επανααντιγραφή φωσφορυλιώνοντας τη Cdc6, η οποία απομακρύνεται από την αφετηρία και αποδομείται. Στην εικόνα δεν συμπεριλαμβάνεται το πρωτεϊνικό σύμπλοκο που συναρμολογείται στην αφετηρία αντιγραφής για να καταλύσει την αντιγραφή του DNA όταν λειτουργεί η αφετηρία.

Φάση S

- ❑ Μόλις διπλασιαστούν τα χρωμοσώματα: τα δύο αντίγραφα κάθε αντιγραμμένου χρωμοσώματος παραμένουν ισχυρά συνδεδεμένα μεταξύ τους υπό τη μορφή **πανομοιότυπων αδερφών χρωματίδων**.
- ❑ Συγκρατούνται από πρωτεϊνικά σύμπλοκα.
- ❑ **Κοεζίνες:**
 1. Συναρμολογούνται κατά μήκος κάθε χρωματίδης ενόσω αντιγράφεται το DNA στη Φάση S.
 2. Σχηματίζουν μεγάλους πρωτεϊνικούς δακτυλίους που περιβάλλουν τις δύο αδερφές χρωματίδες και τις κρατούν ενωμένες.

Φάση S

- Η αντιγραφή του DNA που έχει υποστεί βλάβη αποτρέπεται από ειδικά σημεία ελέγχου.
- Τα σημεία ελέγχου για βλάβες στο DNA (DNA damage checkpoints) στις Φάσεις G1 και S και G2.
- Όταν το κύτταρο περάσει από αυτά τα σημεία ελέγχου, έχει αντιγράψει επιτυχώς το DNA στη Φάση S και έχει διανύσει τη Φάση G2, μπορεί πλέον να εισέλθει στη Φάση M.

Φάση Μ

- Μίτωση (διαίρεση του πυρήνα) και Κυτταροκίνηση (διαίρεση του κυτταροπλάσματος)
- Το κύτταρο αναδιοργανώνει όλα τα συστατικά του και τα μοιράζει ισότιμα στα δύο θυγατρικά κύτταρα.

Φάση Μ

- *Πώς το κύτταρο θα διαχωρίσει με ακρίβεια και θα μοιράσει τα χρωμοσώματά του ώστε κάθε θυγατρικό κύτταρο να παραλάβει ένα αντίγραφο του γονιδιώματος;*
- *Συναρμολογεί δύο εξειδικευμένες μηχανές του κυτταροσκελετού:*
 1. Μία που τραβά και διαχωρίζει τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα (κατά τη μίτωση)
 2. Μία που διαιρεί το κυτταρόπλασμα στα δύο (κατά την κυτταροκίνηση)

M-Cdk εισάγει το κύτταρο στη Φάση M και τη Μίτωση

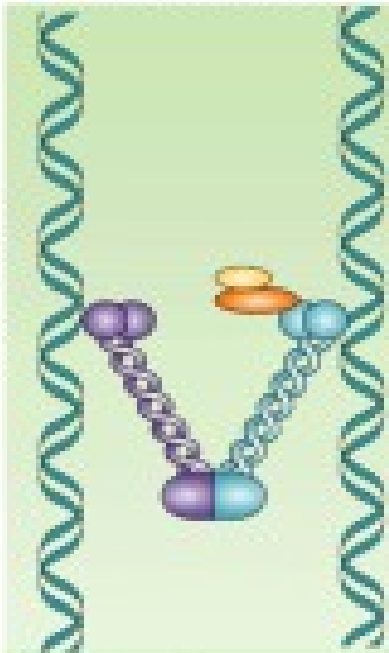
- Η συγκέντρωση της **M - κυκλίνης** αυξάνει σταδιακά και οριοθετεί χρονικά τη **Φάση M**.
- Η αύξηση της **M- κυκλίνης** προκαλεί συσσώρευση συμπλόκων **M-Cdk**. Τα σύμπλοκα αρχικά είναι ανενεργά όμως ενεργοποιούνται απότομα στο τέλος της **Φάσης G2** χάρη στην ενεργοποίηση της **Cdc25**.

Φάση Μ

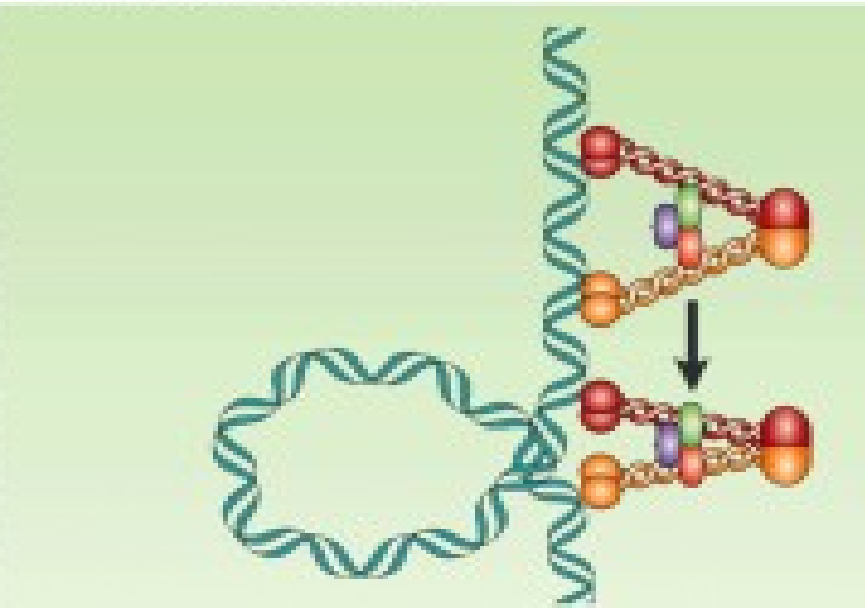
- Αποτελείται από 6 στάδια σε αυστηρή χρονική ιεράρχηση:
 1. Πρόφαση
 2. Προμετάφαση
 3. Μετάφαση
 4. Ανάφαση
 5. Τελόφαση
 6. Κυτταροκίνηση

Old models

Cohesin
Inter-molecular crosslinker



Condensin
Intra-molecular crosslinker

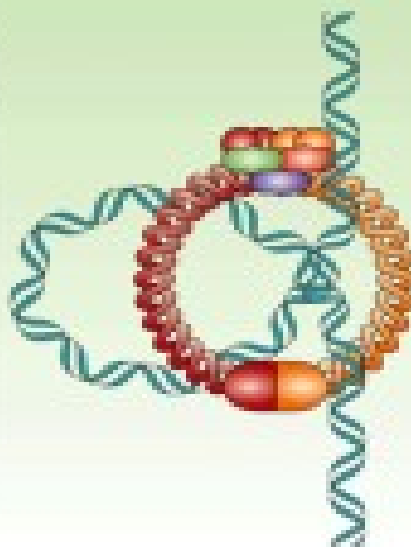


New models

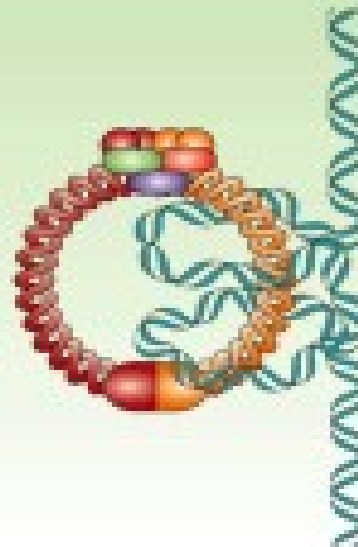
'Embrace'



'Loop fastener'



'Orientated gyre'



Κοεζίνες -
Κοντενσίνες

Κοντενσίνες

- ▣ Πρωτεϊνικά Σύμπλοκα
- ▣ Η M-Cdk πυροδοτεί τη συναρμολόγησή τους
- ▣ Πραγματοποιούν τη συμπύκνωση των αντιγραμμένων χρωσωμάτων
- ▣ Διευκολύνουν το διαχωρισμό των διπλασιασμένων χρωσωμάτων

Ομοιότητες Κοεζίνες - Κοντενσίνες

- Οι κοντενσίνες σχετίζονται δομικά με τις κοεζίνες
- 1. Σχηματίζουν δακτυλιοειδείς δομές
- 2. Συνεργάζονται για να διαμορφώσουν κατάλληλα τα αντιγραμμένα χρωμοσώματα ώστε να είναι έτοιμα για τη μίτωση

Διαφορές Κοεζίνες - Κοντενσίνες

1. Οι **κοεζίνες** συναρμολογούνται πάνω στο DNA κατά την αντιγραφή του στη Φάση S και συνδέουν 2 παράλληλα μόρια DNA (τις πανομοιότυπες αδερφές χρωματίδες).
2. Οι **κοντενσίνες** συναρμολογούνται πάνω σε κάθε ξεχωριστή χρωματίδη στην αρχή της Φάση M και «δένουν» περιοχές του ίδιου μορίου DNA ώστε τελικά το συμπυκνώνουν.

Βιβλιογραφία

- Alberts et.al. 2015. **Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας.** Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Cooper GM και Hausman RE. 2011. **Το κύτταρο: Μία Μοριακή Προσέγγιση.** Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι.Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε.