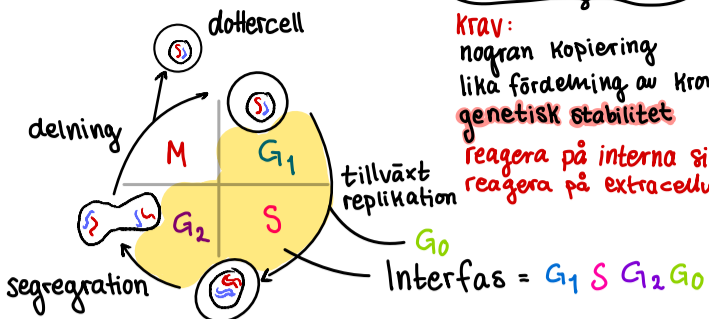


# CELLCYKELN = celledning, proliferation, onkogenes



Krav: noggran kopiering  
lika fördelning av kromosomkopior mellan dottercellerna  
**genetisk stabilitet**  
reagera på interna signaler = checkpoints  
reagera på extracellulära signaler (cell-cell broms/gas)

System som avgör om cellen kan gå in i nästa fas. Se till att fasen innan är korrekt utförd. } Sker mha feedback

## Vad driver cellcykeln? Cyklinberoende kinaser = CDK

Det är **serin/treonin kinaser** som fosforylerar andra molekyler - för katalytisk funktion krävs CDK koncentrationen är konstant genom cykeln men aktiviteten regleras av koncentrationen **cyklin**

Cyklin CDK funktioner:

1. Fosforylerar och aktiverar **enzymer** som driver cellcykeln framåt
2. Inducerar nedbrytning cykliner tillhörande den tidigare fasen.

### Reglering av CDK på posttranslationell nivå:

1. Typen av cyklin avgör vilken aktivitet CDK får. Även vilka substrat som kan binda in.
2. **Aktiverande fosforylering**, CDK regleras genom fosforylering → CDK-aktiverande kinas kan krävas
3. **Hämmande fosforylering**, på ett annat ställe kan fosforyleringen verka hämmande. Ett exempel på en hämmare är **WEE1**, ett kinas. Fosfatet **CDC25** kan defosforylera leder till aktivering
4. **Ubiquitinerings** enzymer sätter på ubiquitin-rester, märks för degradation i proteasom. Ex. på ubiquitin **APC, SCF**

**CDK-inhiberare**: blockerar genom att binda runt komplexet, ex för att hämma fasbyte i cc. Två kategorier.

**Ubiquitin ligaser**. Funktion: märka prot. för degradering för att cc ska fortgå. **APC** märker **Cyklin B, Securin, Geminin**

**Mitogener**: Sekretoriska proteiner, binder till cellreceptorer stimulerar cdk's. **SCF** märker **p27, cyklin B, WEE1**

**Overlevnadsfaktorer**: ex. Bcl2. Förbygga apoptos. **Tillväxtfaktorer**: ökad prot. Syntes (ex). Exempel på signalprotein är **mTOR**

ingen enzymatisk aktivitet men binder och aktiverar kinaser i cellcykeln.

Start: G<sub>1</sub> - CDKs cyklin D 4,6  
Till S fas: G<sub>1</sub>-S - CDKs cyklin E 2  
Till fas G<sub>2</sub>: M-CDKs cyklin A 2,1  
Till fas M: M-CDKs cyklin B 1

**CIP/KIP** blockerar alla cdk's  
p21, p27, p57

**INK4** specifika för cdk4/6 (D)  
p15, p16, p18, p19

Förstör cohesin som håller ihop kromosomerna. Gör att cc kan gå från meta → ana

**G<sub>0</sub> cellcykeln** stannar av celler som inte ska dela sig på ett tag. Cellerna fortsätter att skapa viktiga proteiner men växer ej.

## G<sub>1</sub> cellen växer i storlek. Förbereder sig för delning.

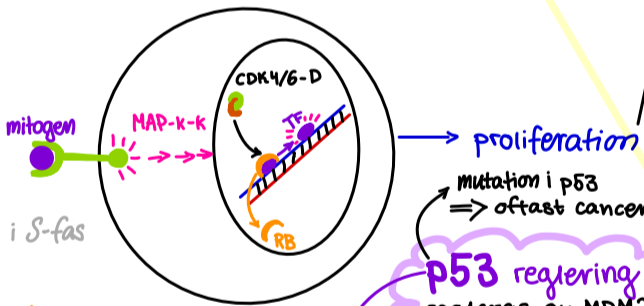
1. Organeller kopieras
2. Proteiner produceras
3. Beslut fattas G<sub>1</sub> eller G<sub>0</sub>?

Beroende av signalen för att fortsätta genom **restriktionspunkten**.

### G<sub>1</sub> checkpoint. Extern reglering.

1. **Mitogen tillväxtfaktor** bildat från andra celler sätter igång MAP-K-kaskaden, stimulerar syntes av **cyklin D**. Men även proteiner involverade i DNA-syntesen och replikationen.
2. **Skapa cyklin-CDK-komplex CDK4/6 - cyklin D**  
Cyklin D binder **CDK4** eller **CDK6** och skapar ett aktivt cyklin-cdk-komplex
3. **Fosforylering av Rb** Retinoblastoma  
**CDK4/cyklin D** fosforylerar Rb som är i nukleus. När Rb fosforyleras släpper den **EF2 (TF)**
4. **Cellproliferation**  
EF2 bildar:

- \* **Cyklin E** binder till **CDK2** fosforylerar Rb
- \* **Cyklin A (S-fas)**
- \* **CDC25** kontrollerar ingång i S-fas
- \* **CDT1 (S-fas)**



### Checkpoint för DNA-skada. Intern reglering.

1. **Skada aktiverar ATM och ATR**  
↓ ds-brott ↓ ss-brott
2. **ATM och ATR**  
Fosforylerar och aktiverar **CHK1** och **CHK2** (checkpoint-kinaser)
3. **CDC25 bryts ner**  
när CHK1/2 fosforyleras. (cdk's hämmas nu, cdc25 kan inte ta bort hämmande p8 cdk's)
4. **p53 fosforyleras**  
av ATM och CHK2. p53 blir aktiv och fungerar som TF. Aktiverar transkription av **cdk-inhibitorn p21**
5. **p21 inhiberar CDK2/cyklin E** → G<sub>1</sub>-arrest vid allvarlig skada p53 → apoptos

**p53 reglering**  
regleras av MDM2 som ubiquitinerar p53. Transkription av MDM2 som svar på p53. Jämvikt! apoptos = tillväxt

p53 aktiverar pro-apoptotiska gener

## S-fas Syntesfas

1. DNA replikeras
2. centrosomen dupliceras
3. centrosomerna vandrar till varsin pol.
4. centrosomerna bildar mikrotubuli.

1. **Post-replikationskomplex** består av **ORC** sitter på DNA efter M-fas. Det är ej funktionellt.
2. **cdc6** rekryteras till komplexet under G<sub>1</sub>-fasen när cdk-aktiviteten är låg
3. **MCM-helikas** binder in **cdc6** lämnar innan S-fas → pre-replikationskomplex är bildat
4. **CDK2/cyklin E** aktiverar **helikas** → replikation

**CDK2/cyklin A** aktiverar replikation - förhindrar även re-replikation genom att göra komplexet till ett post-replikation komplex  
S-cdk sköter detta genom att degradera replikationskomplexet **CDC6** och **CDT1** sitter på komplexet, när de hämmas blir komplexet inaktivt. Hämmas genom:

- \* **CDK2/cyklin E** fosforylerar **CDC6** → degraderas
- \* **S-cdk** inaktiverar **APC** → ökar geminin → hämmar **CDT1**
- \* **CDK2/cyklin E** fosforylerar **ORC** → hämmas

## G<sub>2</sub> förberedande fas inför mitos

1. ytterligare tillväxt
2. proteiner och organeller för mitos skapas

### G<sub>2</sub> checkpoint - Entry M. Intern reglering

1. **CDK1/cyklin B** fosforyleras av **WEE1** vilket håller cellen inaktiv
2. **Polokinas** aktiverar **Cdc25** när DNA är fullständigt replikerat genom fosforylering
3. **Cdc25 defosforylerar CDK1/cyklin B** → aktivt då kan cdc25 konkurrera ut **WEE1** (cellen blir aktiv i cc) → fosforyleras → degraderas

förstärks ännu mer genom positiv feedback

## Apoptos

**Nekros**: celler som dör av akuta skador. Sväller, spricker kan skada närliggande celler  
**Apoptos**: kontrollerad celledöd. Krymper, upplösning. Makrofager äter.

### Spindel assembly checkpoint

Se till att alla kromosomer har kontakt med den mitotiska spolen. Inte → **MCC detektorer**  
**APC** blockerar. Mitos sker ej.  
Bundna → **MCC inaktiveras**  
**APC** aktiveras av **CDK1/cyklin B**

### Förhindra ny Mitos

**CDK1/cyklin B** inaktiveras genom att **APC** märker **Cyklin B** → bryts ner **CDK1** kan ej bli ett aktivt cdk  
**APC** aktivitet → ökad mängd **p27** cdk-inhibitor.  
→ **cellen går till G<sub>1</sub>**

### Intrinsic pathway

- regleras av Bcl2.
1. apoptotiskt stimuli
  2. **Bax/Bcl2** aktiveras (Bcl2 familjen)
  3. **Bax/Bcl2** utsöndrar **Cytokrom C**
  4. **Cyt.c** binder till adaptor.prot → bildar komplex
  5. Komplexet rekryterar **prokaspas-9** → bildar apoptosom
  6. **kaspas-9** aktiveras → **kaspas-9** → **kaspas-9** aktiverar andra kaspaser → **kaspas-kaskad**

### Extrinsic pathway

1. **TNF** binder till **TNF-receptor**
2. **DISC** rekryteras, innehåller **kaspas 8/10**
3. **kaspas** aktiveras → **kaspas-kaskad**

## M-Fas

- Profas**: Mitotisk spole bildas. Stabiliseras av mikrotubuli
- Prometafas**: Kärnmembranet bryts ner när membran.prot fosforyleras. Kromosomerna är då fria i cytosolen. Mikrotubuli och kinetochor binder → 2st mikrot. till en kromosom
- Metafas**: Bildar metafasplattan. Kinesin - motorprotein stabiliserar. Blir spänt eftersom spolarna drar åt varsin håll.
- Anafas**: Systerkromatider dras isär - loss of cohesion cohesin bryts ned av **separate** (inaktiv form **Securin**, aktiveras av **APC**) Dras isär mha mt depolymeriseras och spolarna rör sig bort (motorprot)
- Telofas**: Kromatiderna är vid respektive pol, de dekondenseras. Spolarna lossar och bryts ned.
- Cytokines**: cytoplasman delas. Contractile ring delar. Består av aktin, filament och motorprotein.