

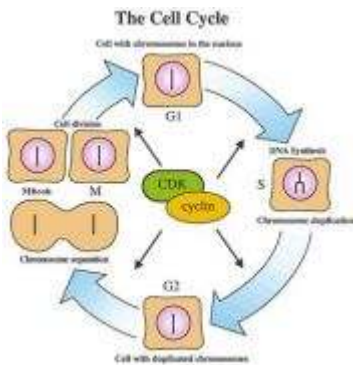
Cellecyklus kontrol og celledød

Eucaryotisk cellecyklus kan deles i 4 faser. Den mest dramatiske fase er **M-fasen**, hvor der forekommer mitose og cytokinese. Den tager ca. en time. **Interfasen** er resten af cellecyklussen, der består af 3 faser: **G1, S-fasen og G2**.

I S-fasen (7 timer) bliver DNA replikeret, der starter i G1 hvor der sker en livlig syntese af RNA og protein samt de øvrige bestanddele hvorved cellen vokser, og i G2 (4 timer) sker der yderligere vækst og samtidigt en kontrollen om at alt DNA er replikeret korrekt inden den er klar til M-fasen (1-2 timer). F.eks. i zycoten er G1 og G2 faser meget kortere, derfor når cellerne ikke vokser før de deler, og der kan udvikle en morula. De første tegn på begyndende M-fasen er at de replikerede kromosomer fra S-fasen kondenserer, at det kan ses i mikroskopet og markerer enden af G2-fasen.

Enden af G1-fasen og G2-fasen er der en checkpoints, dvs. hvis DNA ikke er replikeret eller der er andre forsinkelser (f.eks. et genregulerende protein p53 der aktiverer transskription af gen der koder for Cdk hæmmende proteinp21, der binder sig til G1/S-Cdk og S-Cdk og forhindrer dem i S-fasen), i M-fasen eller hvis der er ikke det miljø for replikationen, går den ikke videre i S-fasen. Cellen går i **G0-fasen**. Hvis der er defekt i p53, vil det lede til mutation og overproduktion af celler, der er kræftfremkaldende. Man siger at over halvdelen af kræftceller er der fundet mutationen af p53. I M-fasen kan mitose ikke forekomme ved at blokere aktiv APC, så kromosomerne bliver ved at hænge sammen til at spindler har taget fat i alle kromosomer til delingen.

(Kilde: www.biokemi.org/biozoom/2001_4/bz_0401b1.htm)



Celler der forlader den normale cyklus og går over i G0-fasen, er differentierede, specialiserede celler som f.eks. nerver, sædceller eller tværstribede muskelceller. Andre celler der aldrig går i denne fase, er stamceller.

Phosphoryleringen af proteiner afhænger af cyclin-dependent protein kinases (Cdks). En gruppe af proteiner cyclin, der binder sig til kineser, således kineser kan blive enzymatisk aktive. De er med til at phosphorylere en bestemt aminosyre, og dermed kontrollere cell-cycle control system. De er således med til at aktivere og inaktivere visse proteiner og proteinkomplekser der initierer eller regulerer DNA replikation, mitose og cytokinese. Dephosphoryleringen foregår via andre enzymer, phosphataser.

F.eks. M-cyklin efter den danner kompleks med Cdk til den aktive form M-Cdk, hjælper celler i M-fasen. Efter enden af M-fasen sker der pludseligt fald af M-cyklin drevet af ubiquitin-dependent proteolytic system, der binder sig kovalent til M-cyclins molekyler, og inaktiverer Cdk. Selve ubiquitin er styret af en protein-kompleks anaphase promoting complex (APC), der tilføjer ubiquitin til cyklin og regulerer mitose. Anafase er også afhængig af APC, derfor navnet anafase. M-cyklin-Cdk kompleks forsat vil være inaktiv til den bliver

phosphoryleret af kinase og dens inaktive site bliver aktiveret af fosfatase (dephosphatase) ved at fjerne det hæmmende fosfat gruppe.

Der er flere forskellige slags cykliner og Cdk'er til hver fase af cyklusen.

I S-fasen et regulerende protein Cdc6 binder sig til origin recognition complex (ORC), og fremmer bindingen af nogle andre proteiner for at forme pre-replikative complex, der binder sig til origin af replikation og klar til at fyre. Efter fyring bliver Cdc6 og andre proteiner løsrevet fra ORC efter markeret for ubiquitin, og forhindrer hermed rereplikationen. S-Cdk hjælper også med at blokere rereplikationen.

I G1 er Cdk'er inaktive og giver cellen lov til at vokse inden S-fasen.

Celler i multicellulær organisme er højt organiseret. Her handler det ikke bare om celle adspredelse, men også celledød. Når der ikke er brug for celler, de begår selvmord ved at aktivere et intracellulært død program, kaldet **Programmed cell death** eller man kalder det normalt også **apoptosis**. Man siger at celledød er med at regulere celle antal og balancere celle adspredelse.

Cellenekrose er når celler ved akut skade går i stykker og spilder deres indhold over deres naboceller dvs. cytoplasmaet kommer i kontakt med ekstracellulærrummet og det kan give inflammation. Hvorimod ved apoptosis dør cellen helt rent uden at spilde sit indhold på nabocellerne og ødelægge dem. Disse celler skrumpes og fortættes yderligere og tiltrækker specialiserede phagocytter, makrofager, der æder disse celler, inden de når at spilde deres indhold.

I modsætning til nekrose er apoptose ofte et led i fjernelse af enkeltceller. Det morfologiske udseende af apoptose er også forskelligt fra nekrose og viser sig ved kondenseringen og ofte fragmenteringen af kernens kromatin og skrumpning af cellen. Til forskel fra den passiv autolyse ved nekrotisk celledød er apoptose en energikrævende proces.

Apoptosis er kontrolleret af en familie af proteaser – enzymer der spalter andre proteiner – kaldet caspaser. De er lavet af inaktiveret procaspase, som er så aktiveret af proteolytisk kløvning som inducerer apoptose. Dermed disse aktiverede caspaser aktiverer andre medlemmer af familien resulterer proteolytisk kaskade. En af caspaser kløver protein lamin, som former nuklear lamina i kernemembranen. Aktivering af apoptose er all-or-none reaktion. Når den engang er aktiveret, kan den ikke vendes tilbage.

Aktivering af procaspaser er reguleret af medlemmer fra Bcl-2 family af intracellulære proteiner. De mest vigtige proteiner er Bax og Bak, der frigør cytochrome c fra mitochondrieri cytosol. Cytochrome binder sig til et adaptor protein, som så aktiverer en specifik procaskade, som aktiverer caspas kaskade der leder til apoptose. Andre medlemmer af Bcl-2 familien inkl. Bcl-2 hæmmer procaspase aktivitet og apoptose. De er med til at blokere Bak og Bax til at frigøre cytochrome c fra mitochondrierne. Nogle andre medlemmer fra Bcl-2 familien er også med til at blokere Bcl-2.

Organ og størrelse er bestemt af 3 fundamentale processer:

- cellevækst
- celle adspredelse
- celledød

Hver af disse processer er reguleret af signaler fra andre celler i kroppen. Unicellulære organismer som bakterier deler vokser meget hurtigt og er afhængig af ernæringen fra miljøet. I multicellulære organisme er kontrolleret så en individuel celle deles kun når den anden celle er krævet – enten for vækst eller for at erstatte tabet af celler. For at kunne vokse må den have ekstracellulær signal molekyler, der indflyderer på cellevækst, celle adspredelse og overlevelse af cellen. Fleste af disse celler enten stimulerer eller hæmmer en eller flere af processerne.

De signalmolekyler, der stimulerer en bestemt proces, deles i 3 store klasser:

- mitogens der stimulerer celle adspredelse
- growth factors der stimulerer cellevækst
- survival factors der sørger for cellens overlevelse

De fleste mitogens er sekret signal proteiner, der sætter sig på overfladen af celler, og får receptorerne til at aktiverer intracellulær signalering der stimulerer adspredelse. Denne signalering bremser det som blokerer transient fra G1 til S fasen. Et eksempel er Retinoblastoma protein, som blev identificeret i øjet cancer hos et barn, retinoblastoma, hvor proteinet manglede eller var defektet. Det protein er rigeligt af i alle celler.

Mitogens aktiverer intracellulær signalering som aktiverer G1-Cdk og G1/S-Cdk kompleks. Disse kinaser phosphorylerer proteinet som frigør det bundet gen regulerende protein som aktiverer gener for transkription for celle formering. En anden af mitogens gruppen er Platelet-derived Growth factor eller PDGF. Når blodet koagulerer i såret, frigøres der PDGF, der binder sig til tyrosine kinases i overlevende celler og stimulerer væksten og heler såret.

Hvis celler deler sig uden at vokse, vil de være meget små, massen vil ikke være store. Cellevækst er ikke afhængig af celle cyklus, da de begynder først at vokse efter celledelingen er slut. Som mitogens binder growth factors også til celle overfladen og aktiverer intracellulær signalering der leder til akkumulering af proteiner og andre makromolekyler og stiger i rate af syntese. PDGF fungerer også som growth factors og stimulerer cellevækst.

Celler har også brug for signaler for at overleve. Hvis de mangler disse signaler, vil de aktivere deres intracellulært suicide program og dø af apoptosis. Disse signaler er derfor med at regulere hvor og hvornår celler er nødvendige. De binder sig også til overfladen af cellen og ved intracellulær signalering med til at holde suicide program undertrykt bl.a. ved regulere Bcl-2 familiemedlemmer.

Myostatin er et sekret signalprotein der hæmmer vækst og celleformering, myoblaste der former muskelceller. Hvis man mangler dette protein, vil musklerne blive for stort.

Cancer fungerer på samme måde, hvor de vokser ud i nærliggende væv, og ødelægger det.