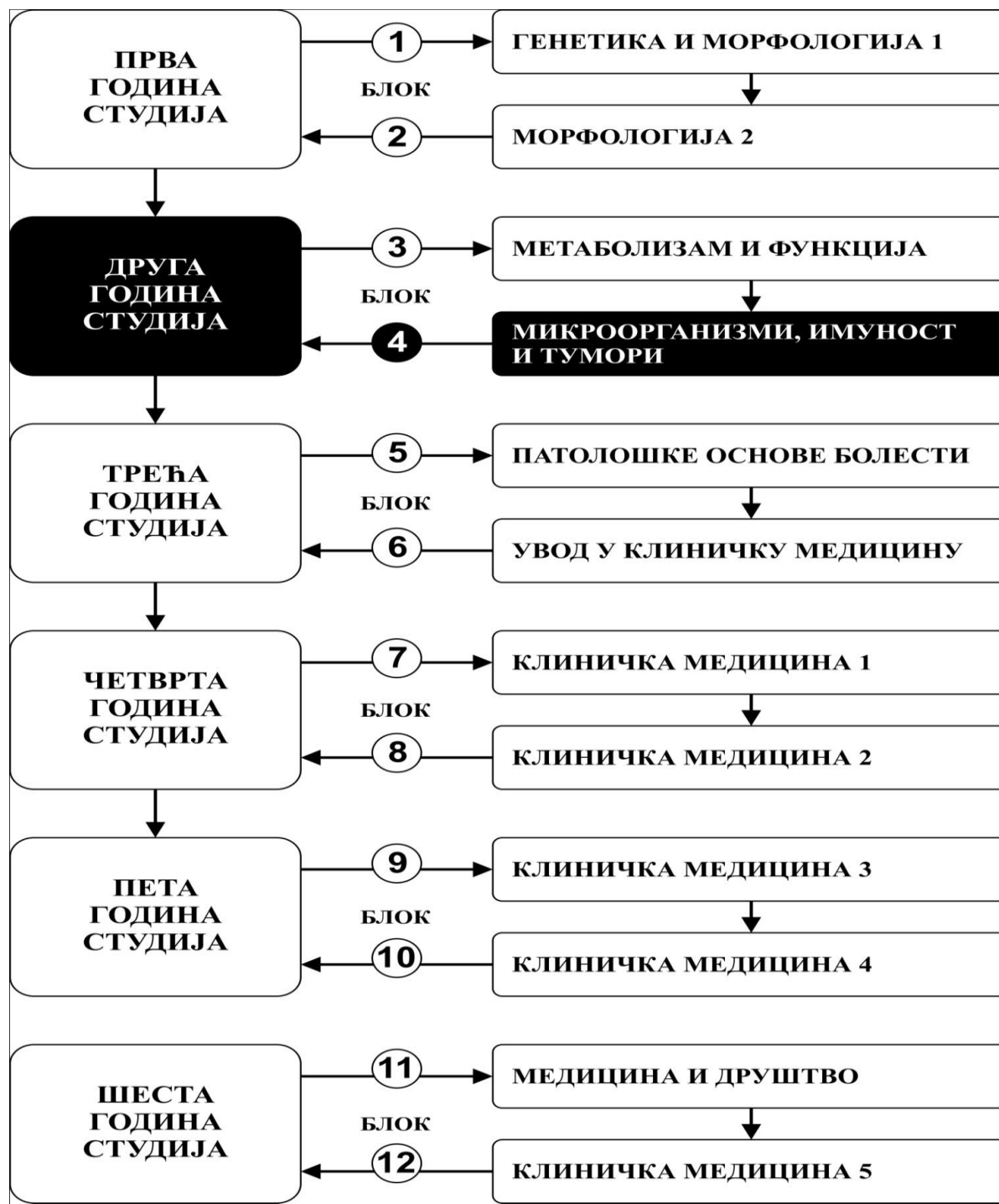




ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ МЕДИЦИНЕ

Четврти блок

МИКРООРГАНИЗМИ, ИМУНОСТ И ТУМОРИ



ПРВИ МОДУЛ

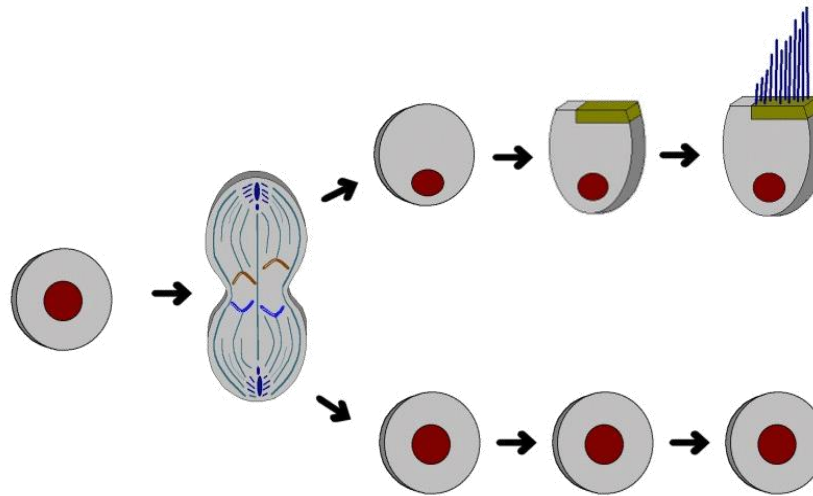
Молекулске основе онкогенезе

Наставна јединица 1

Пролиферација и диференцијација

Пролиферација ћелија

- умножавање ћелија, раст ћелијске популације кроз репродукцију ћелија-ћелијску деобу.

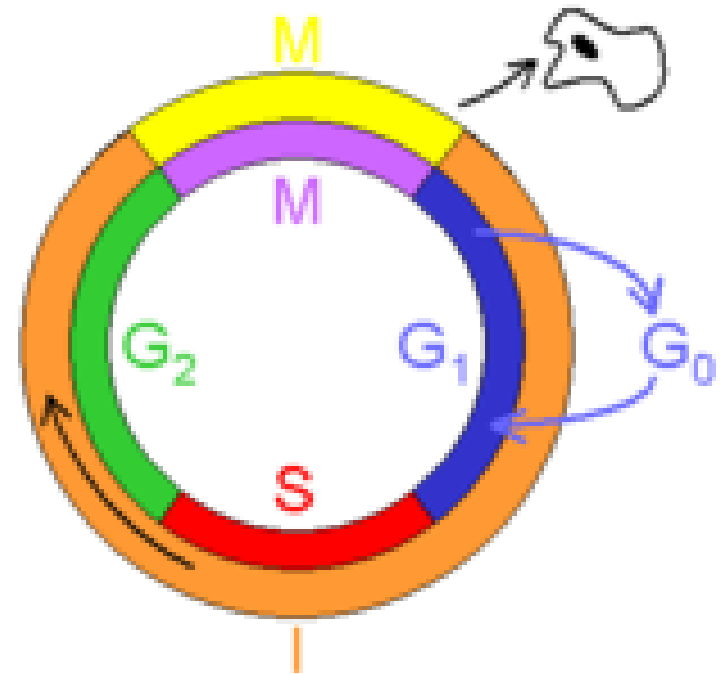


Пролиферација ћелија

- “Пут” од зигота да новорђенчета
- Раст косе
- Кожа
- Цревни епител
- Имунски систем
- Туморске ћелије

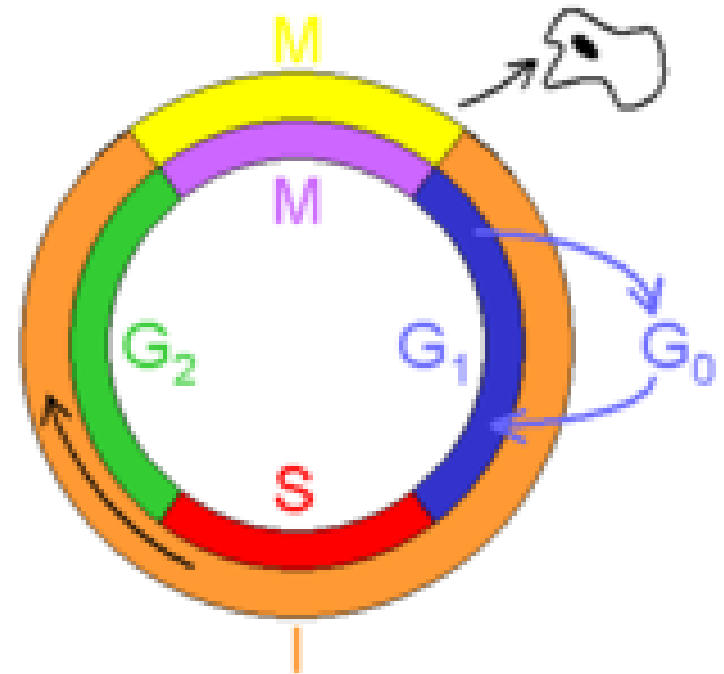
Ћелијски циклус

- 1951. Howard и Pelc:
- GAP1- G1
- syntetic phase - S
- GAP2 - G2
- mitosis - M



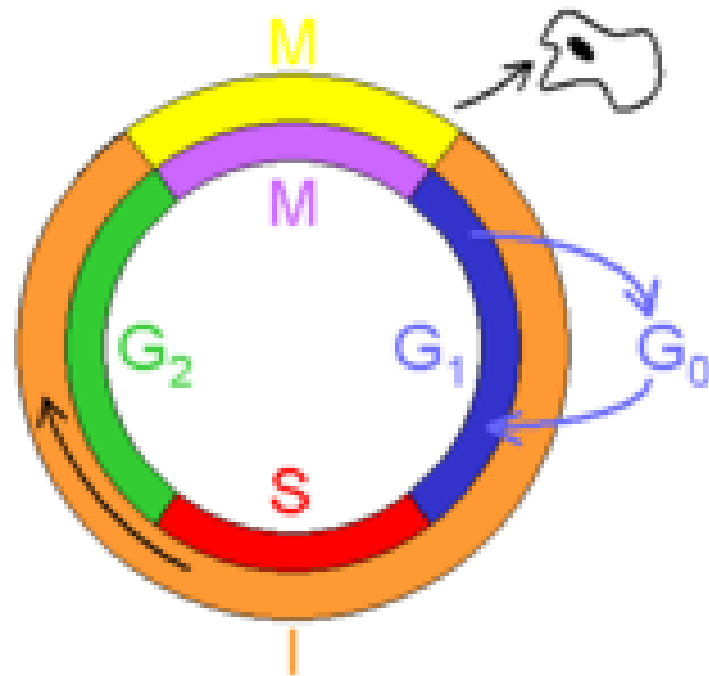
Ћелијски циклус

- G₁- припрема за репликацију
- S- синтеза DNA
- G₂- припрема за деобу
- M- ћелијска деоба



Ћелијски циклус

G₁ и G₂- тзв. тихе фазе ћелијског циклуса током којих се велики број информација из ћелијске околине као и из саме ћелије генерише и одређује да ли и када почињу S и M фаза, регулација ћелијског циклуса.



Ћелијски циклус

Митоза је подељена у пет фаза:

- **Профаза.** Хромозоми су кондензовани. Престаје биосинтеза протеина. Формира се деобно вретено.
- **Прометафаза.** Хромозоми се везују за деобно вретено.
- **Метафаза.** Упарене хроматиде се понаособ везују за микротубуле вретена.
- **Анафаза.** Упарене хроматиде губе кохезију и микротубуле их повлаче ка половима ћелије.
- **Телофаза.** Обрнута профаза. Декондензација хромозома. Почиње биосинтеза протеина.

Потпуно физичко раздвајање ћерки ћелија након митозе- **цитокинеза.**

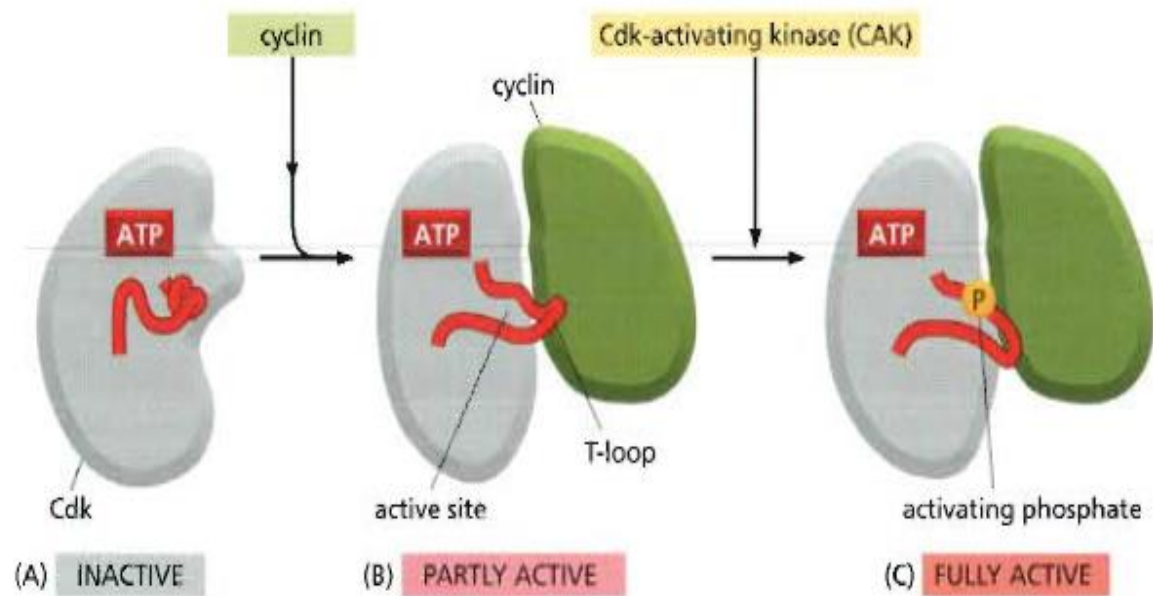
- Пролиферативна фракција
- Мирујућа фракција

Ћелијски циклус

Данас знамо да је ћелијски циклус регулисан циклин-зависним киназама.

- Циклин-зависне киназе (енгл. **CDK**, cyclin dependent kinases) представљају ензиме веома важне за иницијацију репликације.
- Циклини (енгл. Cyclin) су протеини који активирају CDK.
- За активацију CDK су неопходни циклини, чија је експресија пролазна тако да се њихова концентрација мења у зависности од фазе ћелијског циклуса.
- Инхибитори циклин-зависних киназа (**CKI**) када су присутни у довољној концентрацији спречавају активност Cyclin-CDK.

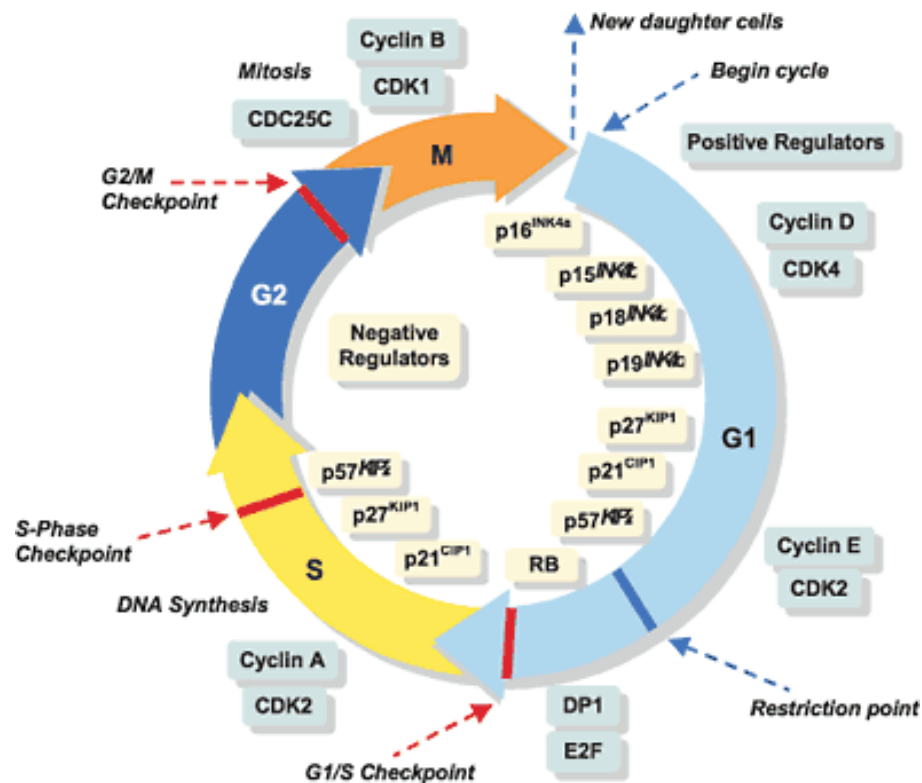
Ћелијски циклус



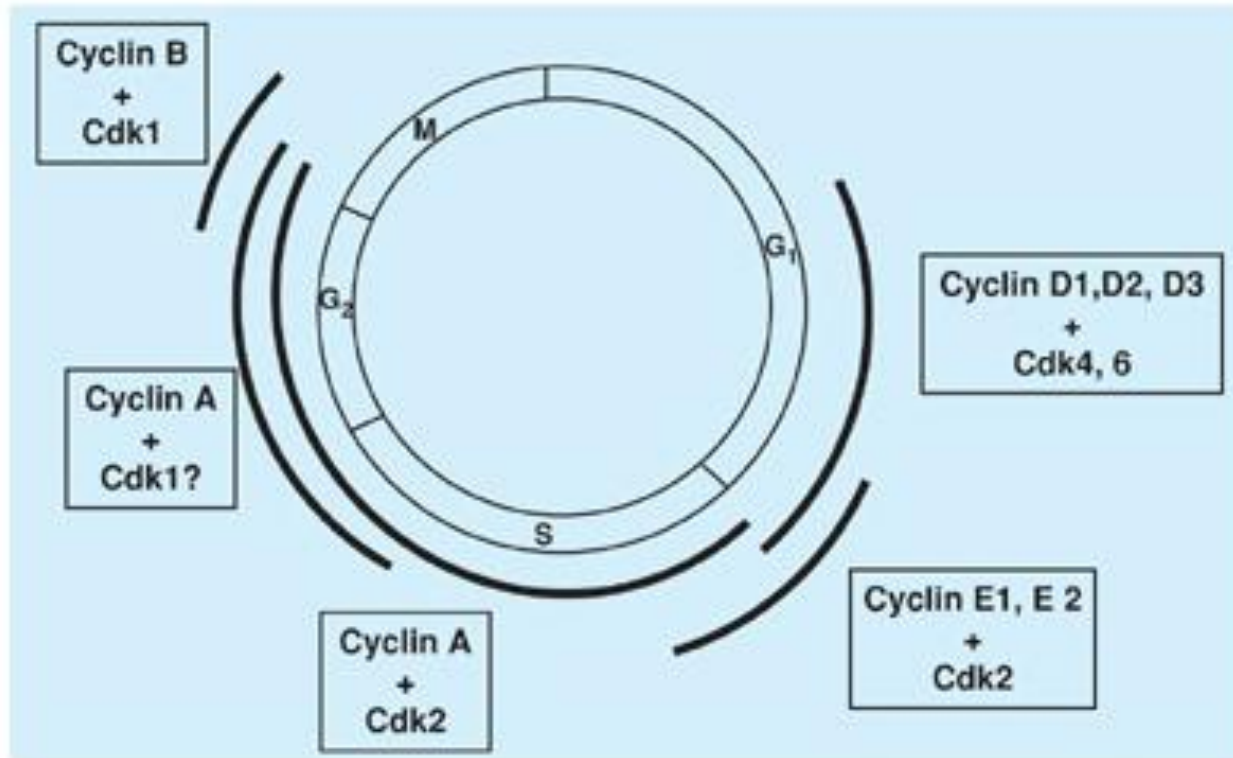
- Фосфорилацијом CDK мења се облик t-loop што омогућава боље везивање за циклин и тиме потпуну активацију CDK

Ћелијски циклус

- Cyclin D1, D2, D3 \Rightarrow CDK4, CDK6 \Rightarrow G1/S
- Cyclin E1, E2 \Rightarrow CDK2 \Rightarrow G1S, рана S фаза
- Cyclin A \Rightarrow CDK2 \Rightarrow S/G2
- Cyclin A \Rightarrow CDK1 \Rightarrow ?, G2
- Cyclin B \Rightarrow CDK1 \Rightarrow G2/M



Ћелијски циклус

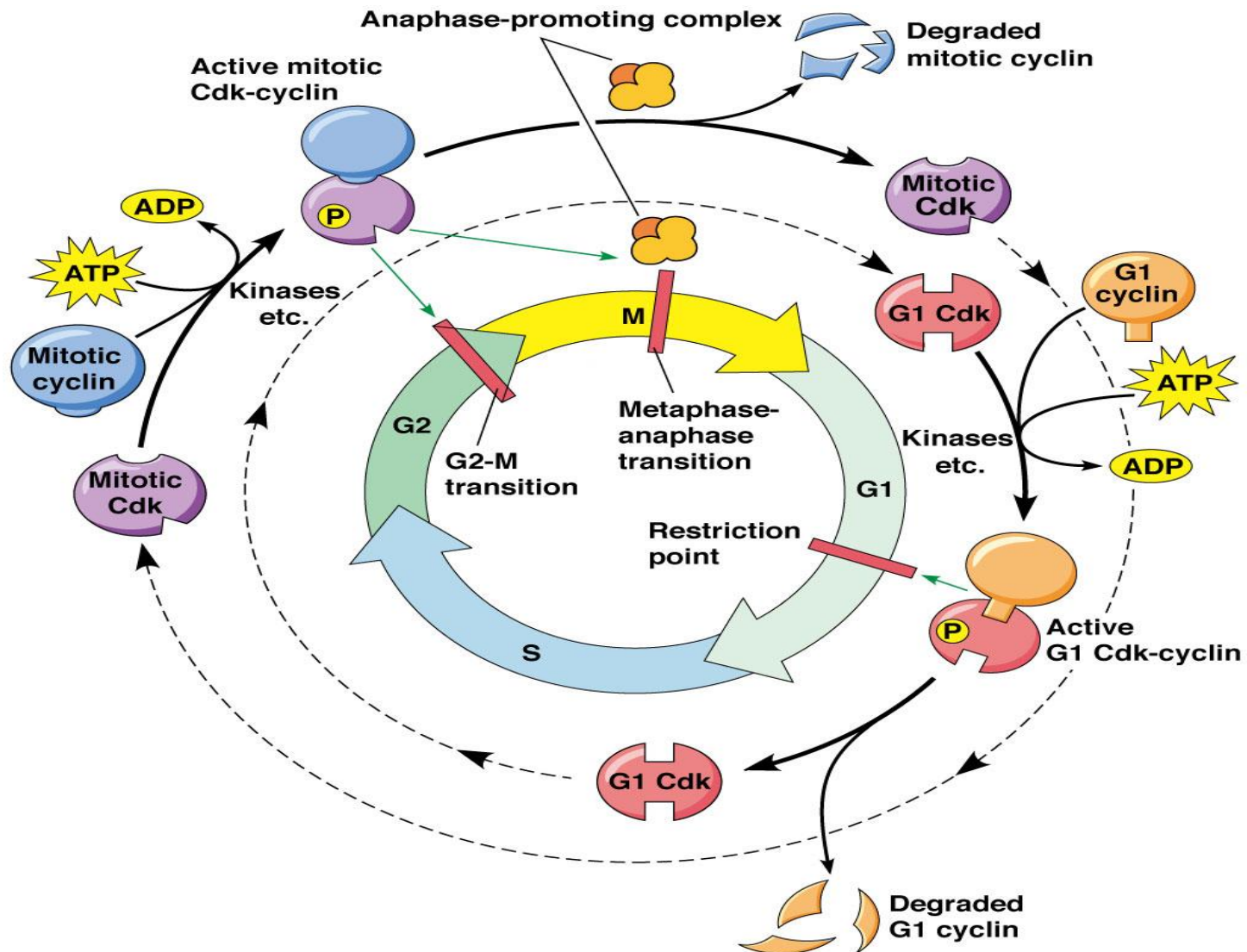


Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Ћелијски циклус

- *CDK* није функционална ако за њу није везан циклин. Први ниво регулације је присуство циклина.
- Само фосфорилисан комплекс циклин- *CDK* је активан.
- Додатна фосфорилација инактивира комплекс- негативна регулација.
- Инхибитори *CDK* могу да се вежу директно за *CDK* и тако је инхибирају.

Регулација ћелијског циклуса



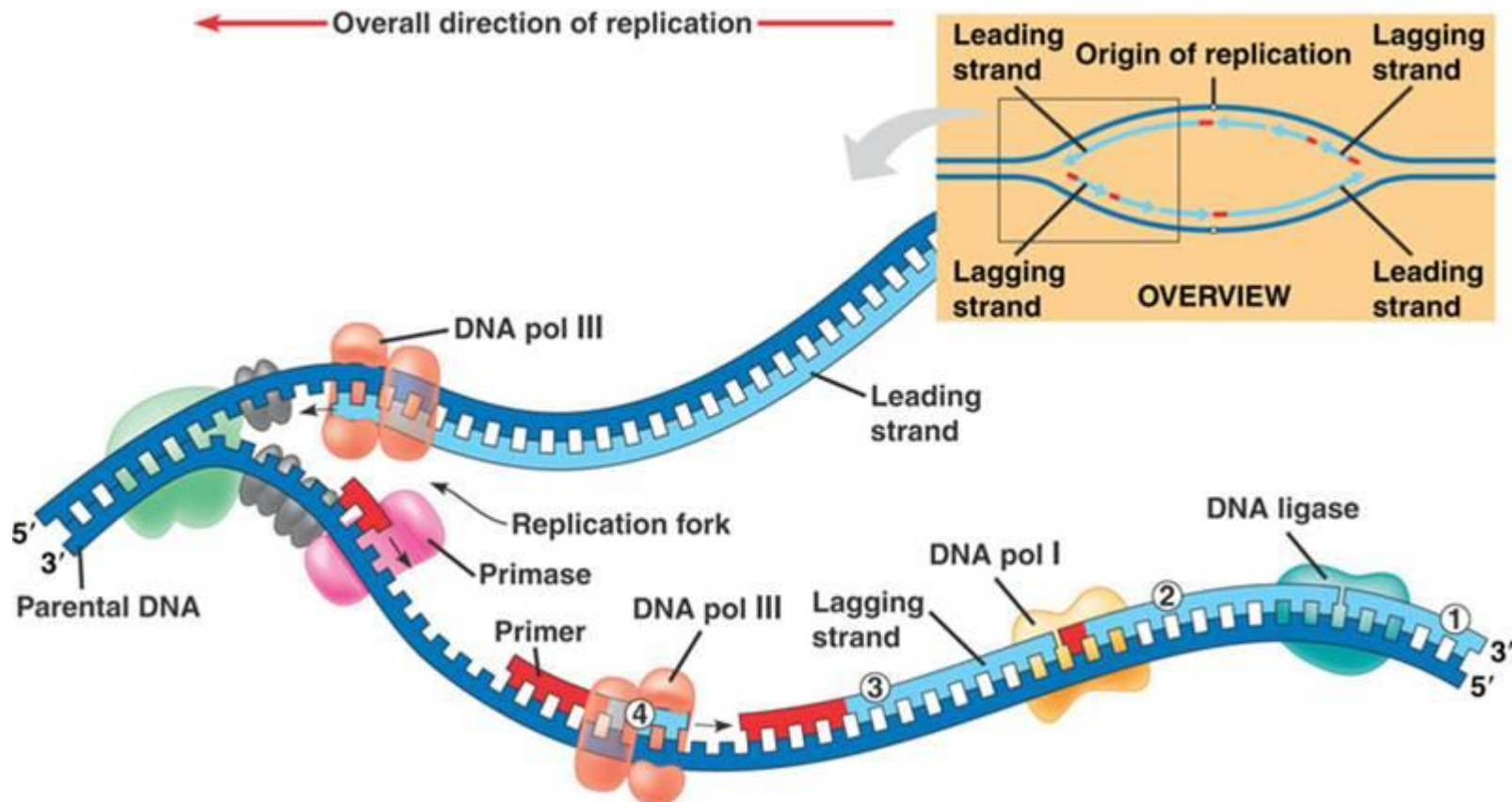
Регулација ћелијског циклуса

- *Протоонкогени*
- *антионкогени (тумор супресор гени)*
- *гени система за поправку DNA*

Регулација ћелијског циклуса

- Ћелијска деоба представља строго регулисан процес.
- Настанак одраслог организма из оплођене јајне ћелије подразумева безброј ћелијских деоба (дупликација) од којих свака захтева прецизну поделу генетског материјала и већине других ћелијских компоненти на ћелије ћерке.

- У основи пролиферације:
- Удвајање генетског материјала- репликација



Регулација ћелијског циклуса

- Организми поседују механизме који спречавају појаву грешке у подели и преносу генетског материјала или, ако се грешке појаве, механизме који их исправљају.
- И поред тога, грешке се дешавају са мерљивом учесталошћу.

Регулација ћелијског циклуса

- Ћелије константно трпе оштећења, која могу да потичу из саме ћелије као нус-продукти метаболизма или из околине као што су хемијски агенси или зрачење.
- Најчешће, до оштећења генетског материјала долази током S фазе као последица грешке у процесу синтезе DNA.
- Оваква оштећења могу да утичу на „опстанак“ ћелије, па се као одговор развија механизам уклањања оштећења.

Регулација ћелијског циклуса

У оквиру контроле оштећења DNA ток ћелијског циклуса стомира се на три нивоа:

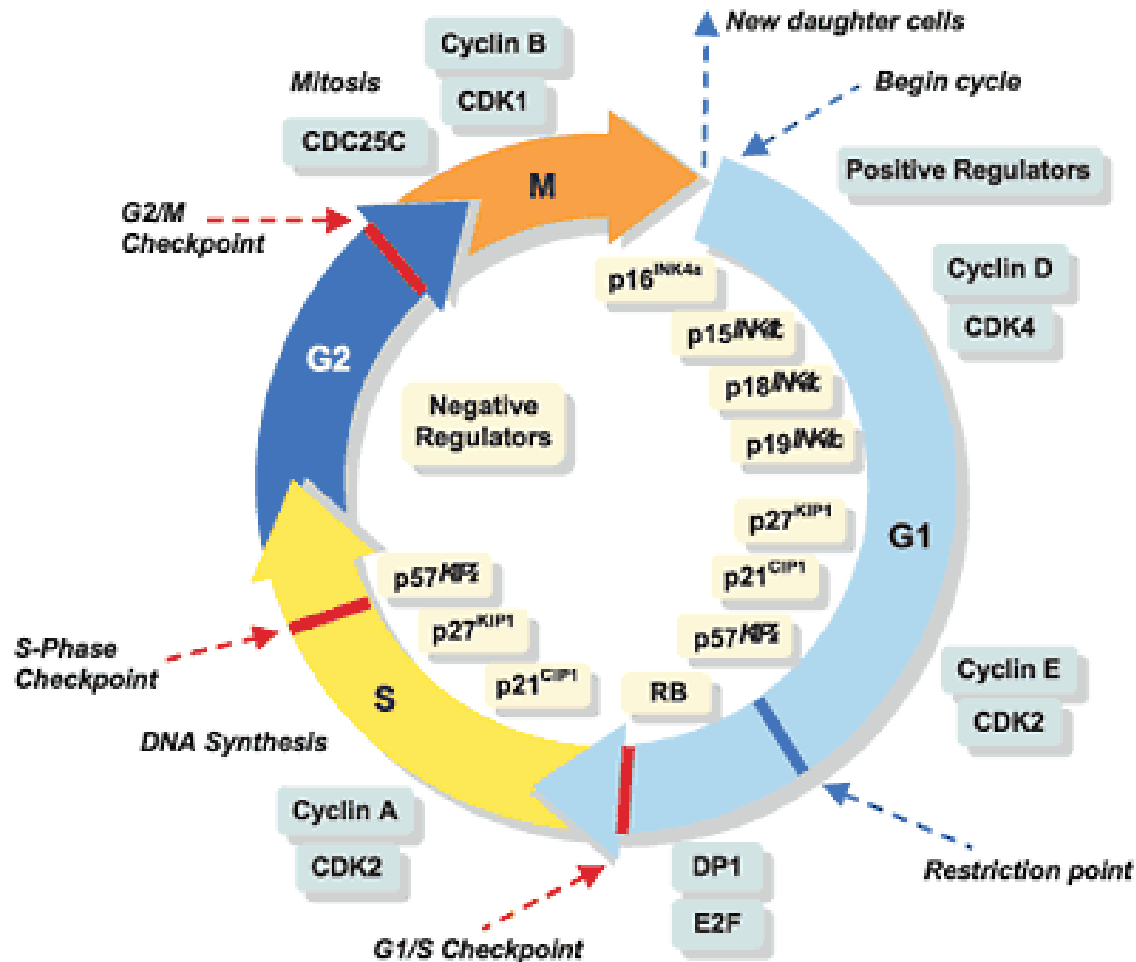
- пре уласка у S фазу (контрола оштећења DNA у G_1 фази)
- током S фазе (интра- S контрола оштећења DNA)
- пре уласка у M фазу (контрола оштећења DNA у G_2 фази).

Иако одговори на различите облике оштећења DNA нису индентични, довољно су слични да генерализујемо принцип деловања.

Регулација ћелијског циклуса

- Оштећење DNA различитих облика иницијално детектује протеински комплекс везан за DNA. У ћелијама сисара два протеина **ATM** и **ATR** представљају генераторе примарног сигнала који се активирају оштећењем DNA у свим стадијумима ћелијског циклуса.

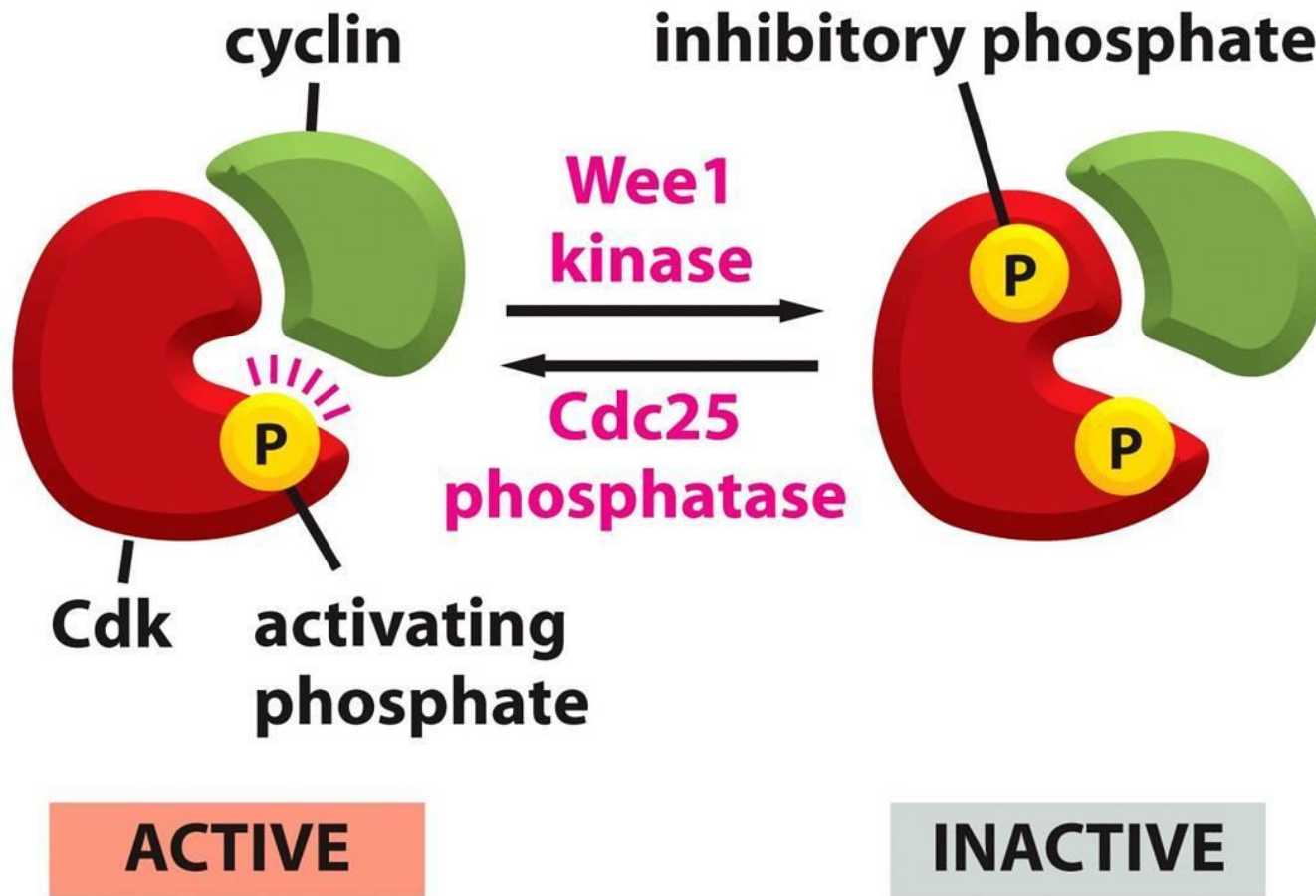
Регулација ћелијског циклуса



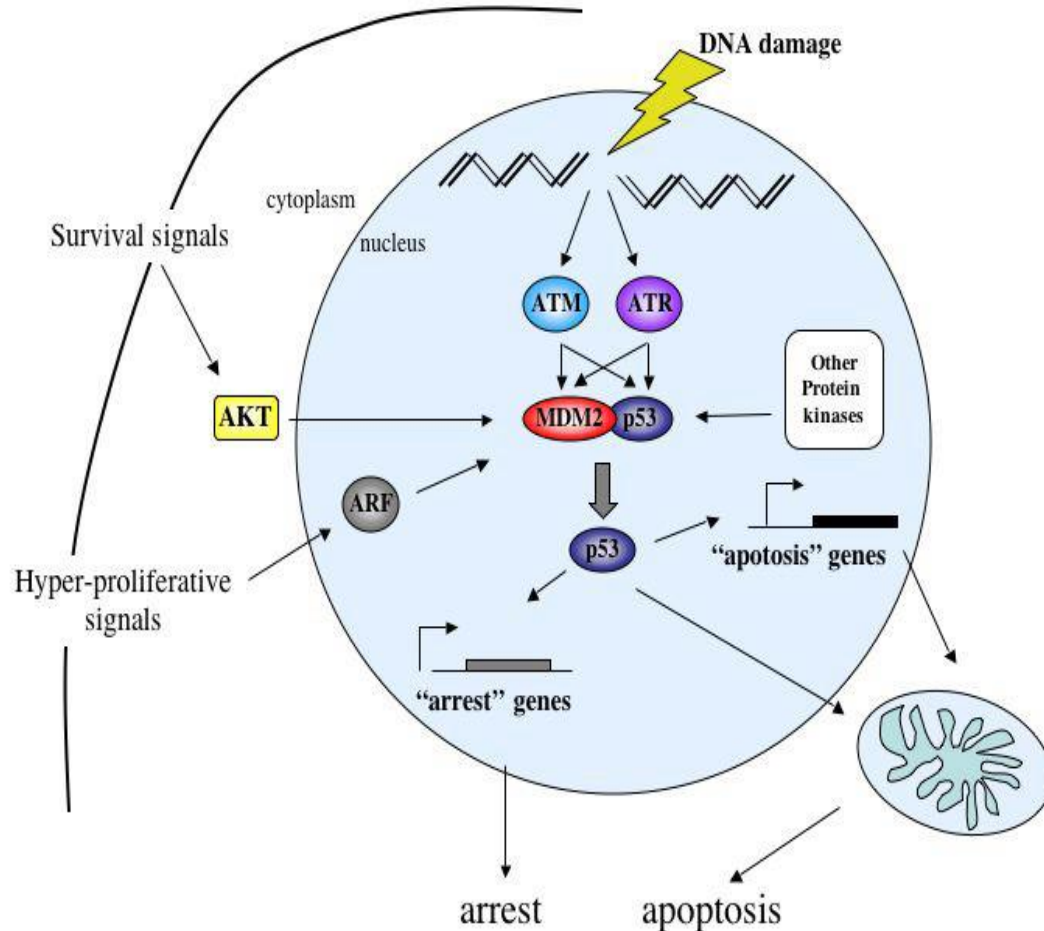
Тумор супресорски гени

- На оштећење регистровано у G_1 и G_2 контролним тачкама ћелија реагује преко транскрипционог фактора познатог као p53.
- Сигнали преко ATM и ATR активирају p53.
- Један од доминантних ефеката активације p53 је експресија p21. Висок ниво овог инхибитора блокира активност комплекса циклин E (A) cdk2, а највероватније и cdk4 и cdk6, што зауставља ћелијски циклус у G_1 фази.

Регулација ћелијског циклуса

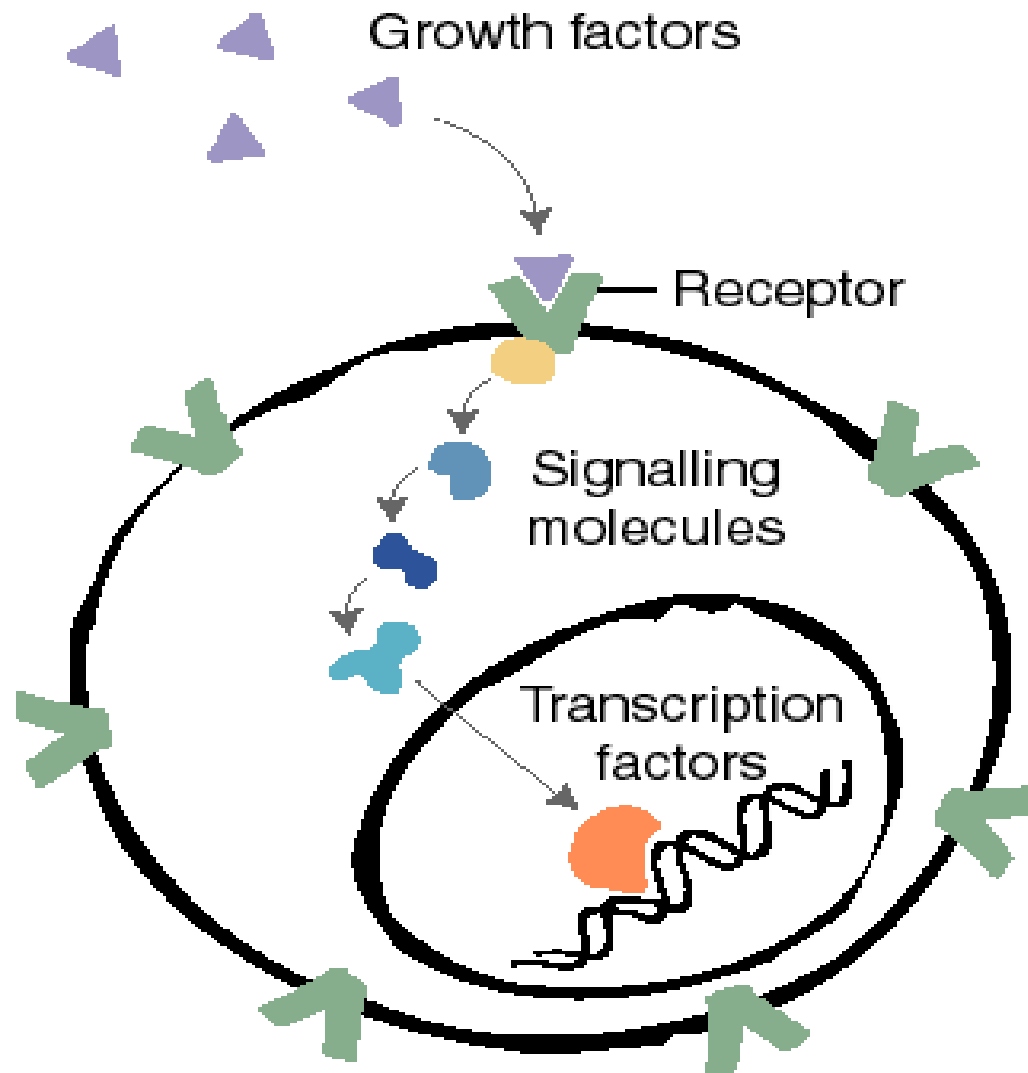


p53



- p53 ↑ Cip/Kip-p21
- Cip/Kip-p21 ↓ cdk2; 4, 6
- G1 arrest
- p53 ↑ BAX, FAS, ☠

Онкогени



Екстраћелијска контрола ћелијског циклуса

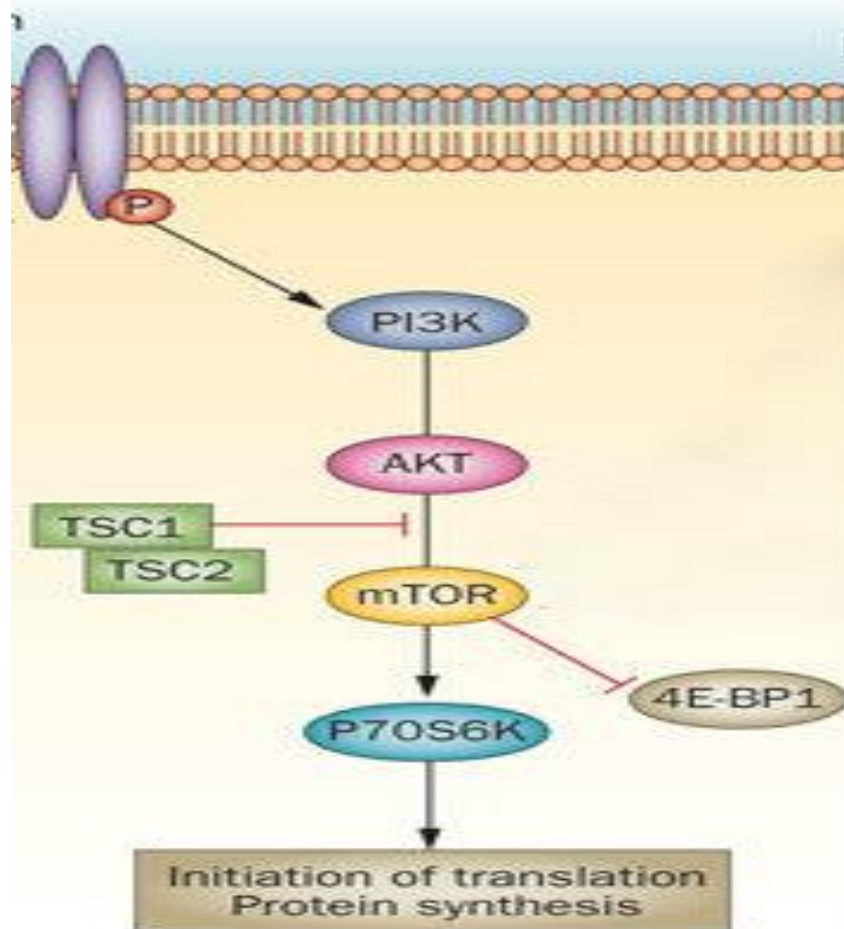
Митогени

- стимулишу ћелијску деобу активирајући G1/S Cdk
- Platelet-derived growth factor (PDGF)
- Epidermal growth factor (EGF)
- еритропоетин

Екстраћелијска контрола ћелијског циклуса

Фактори раста

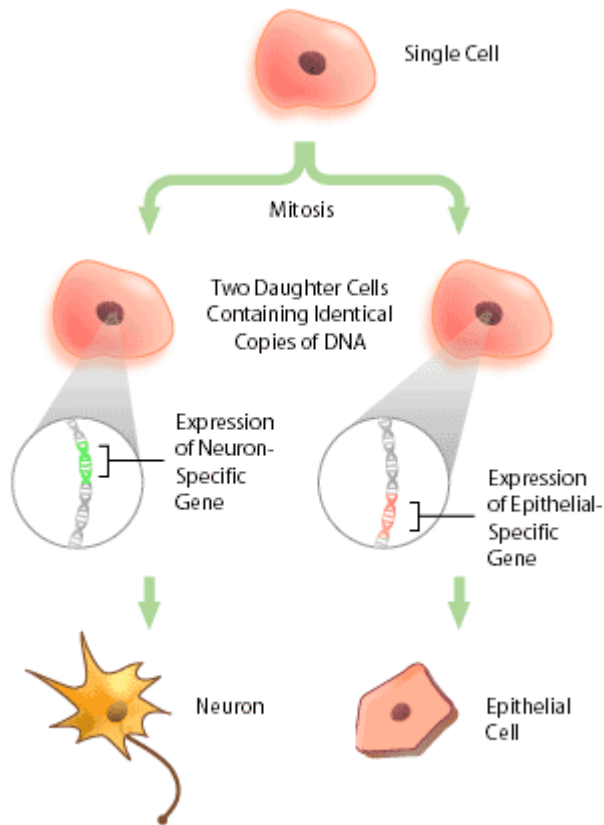
Фактор
раста и
рецептор за
фактор
раста



Ћелијска диференцијација

адаптивни процес који карактерише експресија одређених гена који диктирају синтезу низа протеина формирајући специфичан ћелијски фенотип.

Ћелијска диференцијација



Све ћелије једног организма потичу од оплођене јајне ћелије.

Готово све ћелије једног организма „носе“ исти генетски материјал, пореклом из поменуте оплођене јајне ћелије.

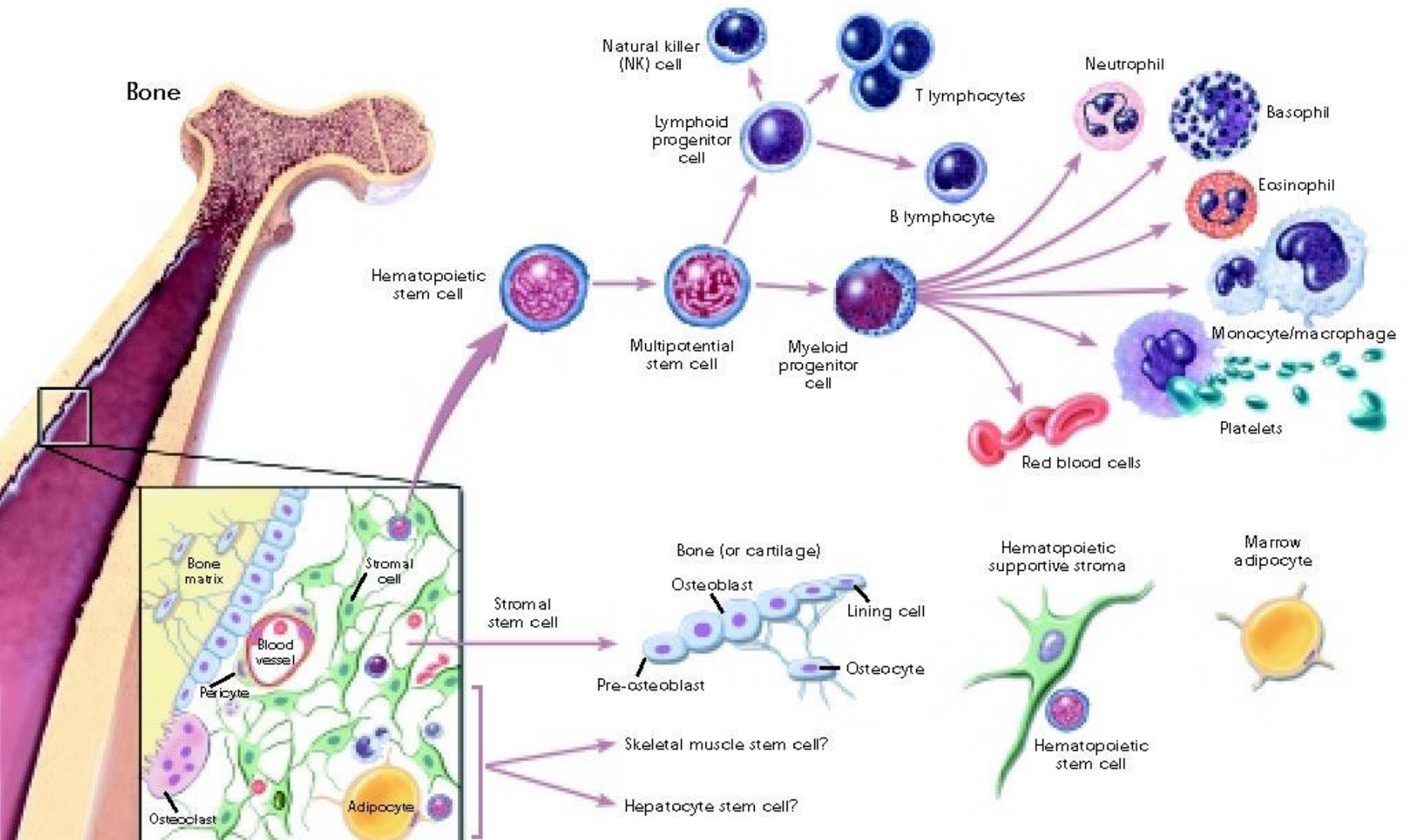
Ћелије се међусобно фенотипски доста разликују иако поседују исти генетски материјал.

Током ембрионалног развоја организма, ћелије локализоване у различитим деловима ембриона почињу да се структурно адаптирају, попримају различите фенотипске карактеристике и улазе у процес **диференцијације**. Диферентоване ћелије формирају различита ткива, а садрже исти сет гена.

Матична ћелија

- недиференцирана ћелија која има неограничену способност деобе, при чему после сваке деобе једна од новонасталих ћерки-ћелија расте и диференцира се у одређеном правцу, а друга остаје недиференцирана, матична ћелија
- према развојном потенцијалу:
 - тотипотентне
 - плурипотентне
 - мултипотентне
 - унипотентне.

Ћелијска диференцијација



Ћелијска диференцијација

Издазак из ћелијског циклуса представља компоненту и први корак ћелијске диференцијације:

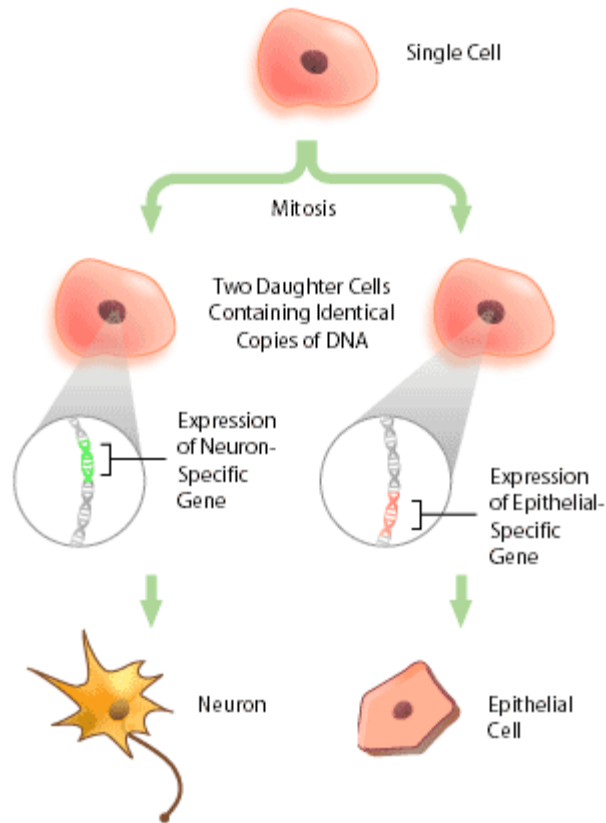
- акумулација G1/S инхибитора cdk
- акумулација INK4, cdk4 и cdk6
- акумулација Cip/Kip, cdk2
- акумулација Rb протеин- p130, cdk2

„заостајање“ ћелије у G1 фази

Ћелијска диференцијација

- Реаранжирање гена.
- Исецање интрона.

Ћелијска диференцијација



- *housekeeping* гени (15.000)
- ТКИВНО-СПЕЦИФИЧНИ гени (1.000)

Диференцијацију карактерише експресија гена карактеристичних за ту врсту ћелија. Ови гени диктирају синтезу низа протеина који формирају специфичан ћелијски фенотип.

Ћелијска диференцијација

