

## Az S-fázis szabályozásának molekuláris háttere (SPF, Cdc6, p53 proteinek); az MPF visszacsatolós biokémiai regulációja; a sejtvázs szerepe a mitózis és a citokinézis során.

Az **S-fázis** szabályozás lényege, hogy az S-fázis alatt S-fázis történjen, és a genom egyszer megkettőződjön. Ezért működik a **mitózis gátlás**, ami addig aktív, **amíg van replikációs villa**. Ilyenkor a replikációs villáknál képződő biokémiai szignál gátolja a cdc25 foszfatázt, ami így nem tudja a preMPF-et aktiválni. Ha a mitózis elkezdődik az S-fázis vége előtt (pontosabban a G<sub>2</sub>-fázis eleje előtt, hiszen ilyenkor még tüzelhetnek késői origók), a replikáció közben, **mitózis katasztrófa** következik be, és a sejt elpusztul (a mitózis katasztrófa korai embriókban gyakoribb).

### A re-replikációs gátlás

Az origókra **ORC-k** (origófelismerő komplex) kapcsolódnak. A G<sub>1</sub>-fázis végén az ORC-hez egy **cdc6** fehérje köt, ami a replikáció **engedélyfaktora**, és magához vonzza a **helikázokat**, melyek a DNS két szálát képesek egymástól elválasztani. Minden ORC-hez két helikáz köt, hiszen egy origóból két replikációs villa indul ki, egy helikáz pedig egy villát nyit meg. Amikor az ORC és a két helikáz összeáll, a cdc6 leválik, ezzel kialakul a **pre-RC** (replikációs komplex). A pre-RC-t az SPF aktiválja, úgy, hogy foszforilezi a helikázokat és az ORC-t. Ennek hatására a két helikáz elkezd fölnyitni a DNS-t. Ezenkívül az SPF foszforilezi a cdc6-ot is, ami ennek hatására lebomlik, így nem tud több ORC-hez kötni.

Ezenkívül a kohezin gyűrűk kialakulnak, a két testvérkromatida már itt összekapcsolódik egymással.

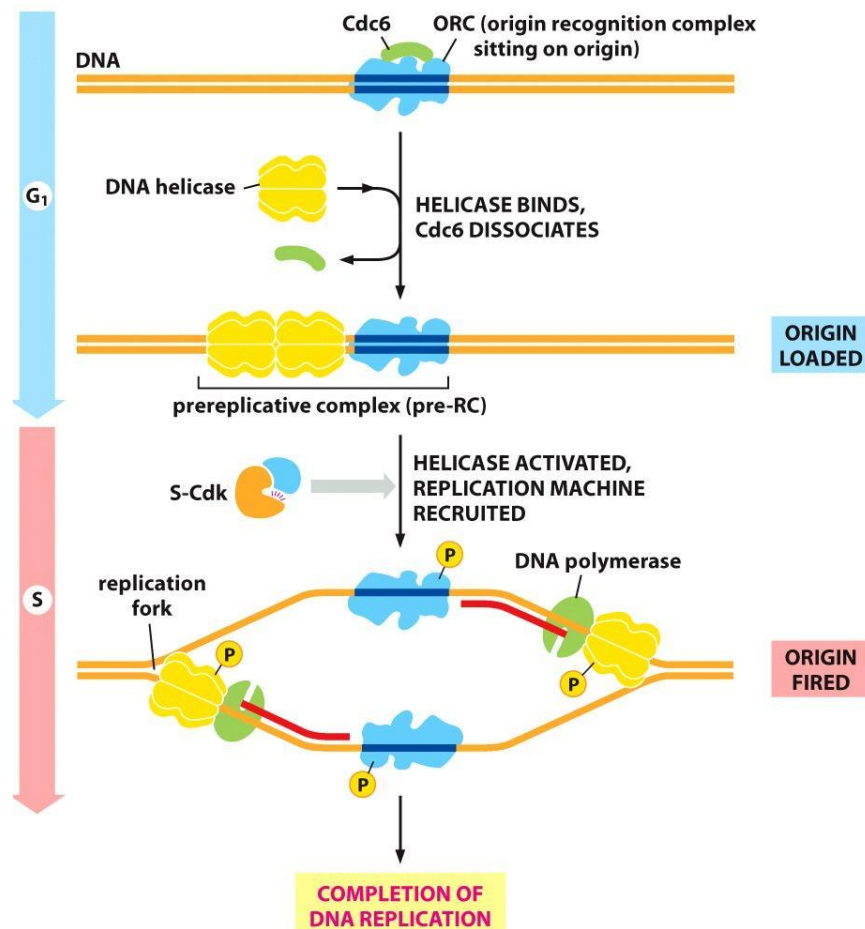


Figure 18-16 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

## A kromozómamutáció megakadályozása

A **p53** egy instabil sejtmagfehérje, ami **folyton termelődik és bomlik**. DNS-törés esetén képződik egy olyan biokémiai jel, aminek hatására a **p53 aktiválódik és stabilizálódik** (mert foszforileződik). **Az aktív p53 a p21 fehérje transzkripciós faktora**, ami pedig egy Cdk inhibitor. Mivel az SPF gátlásával csak az origók tüzelését lehet megakadályozni, ha G<sub>1</sub>-fázisban törik egy kromoszóma, akkor az S-fázis nem indul el, de ha ugyanez S-fázisban történik meg, akkor az S-fázist csak lassítja, hiszen a már kinyílt replikációs villákat nem tudja az SPF hiány megállítani.

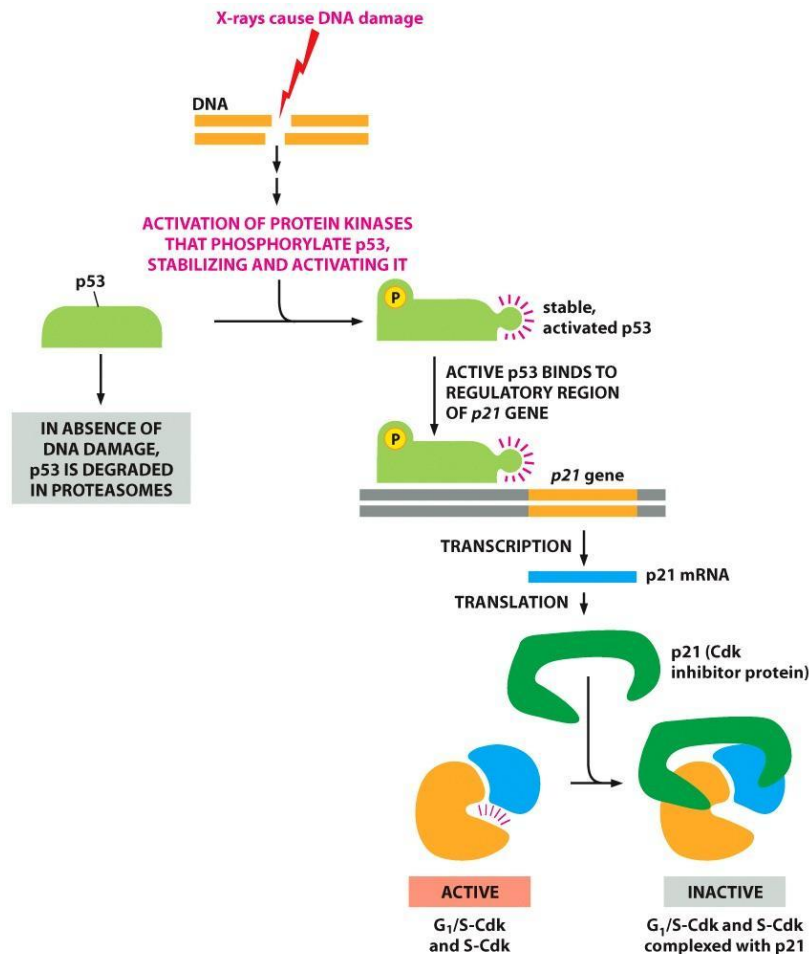
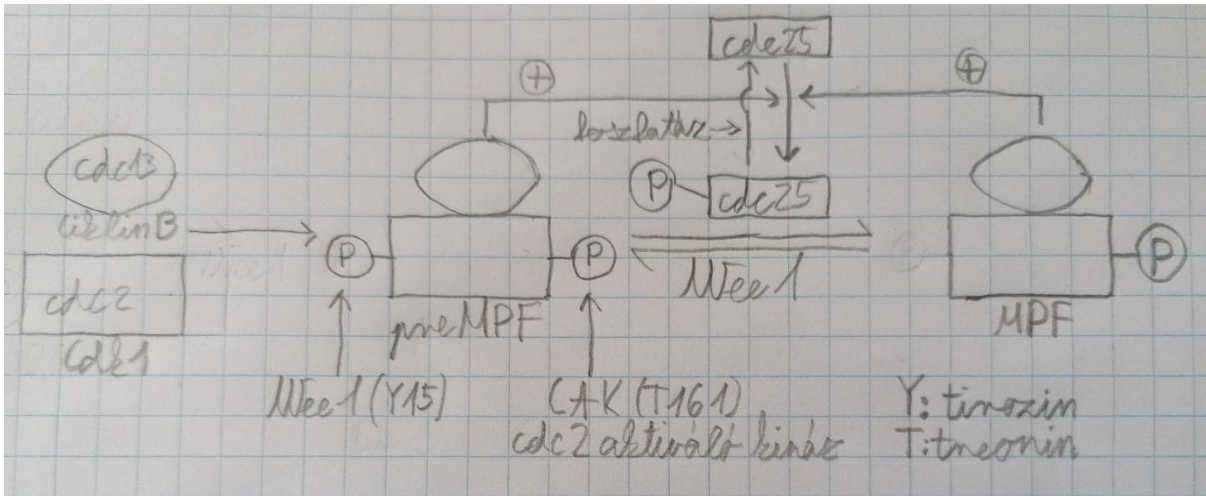


Figure 18-15 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

## Az MPF szabályozása



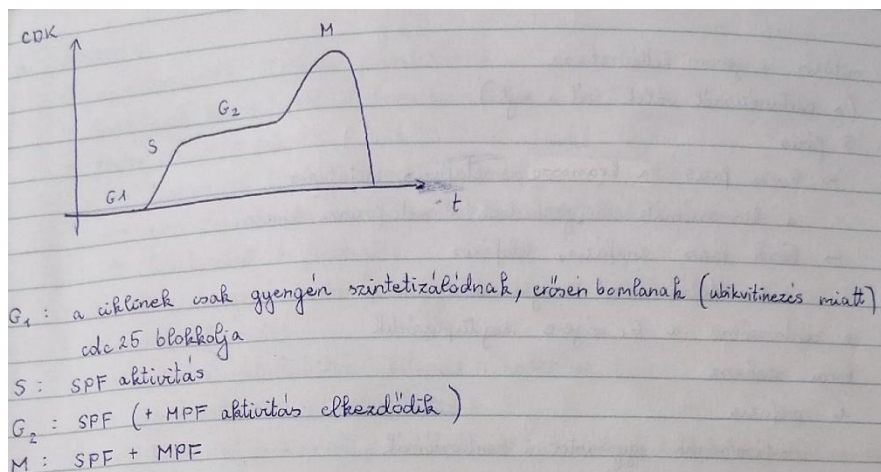
Wee1 hiányában az MPF nem gátlódik, ezért az ilyen sejtmutások hamarabb elosztódnak, emiatt kisebb lesz a méretük.

Az MPF aktivitás ugrásszerű növekedésének magyarázata: amíg nincs elég preMPF, az MPF inaktívulódása gyors, mert hiába foszforilezi a cdc25-öt, azt egy foszfatáz inaktíválja. Mivel a preMPF sem teljesen inaktív, egy bizonyos szint fölött már a cdc25 foszforilezése erősebb, mint a defoszforilezése. Ennek hatására az MPF-szint megemelkedik, ami viszont a cdc25 serkentését idézi elő, és a kör bezárult.

Ennek ellenére az MPF növekedés nem végtelenül exponenciális, egyrészt, mert a negatív visszacsatolás visszatartja, másrészt a preMPF termelődése lassabb, mint az aktiválódása. A negatív visszacsatolás egy ubikvitin ligáz, az APC létében merül ki. Az APC egy MPF-szubsztrát, de rosszabb, mint a cdc25, ezért csak akkor kezdi el foszforilezni, ha a cdc25 már elfogyott. Viszont ha az APC foszforileződött, onnan nincs visszaút, mert az APC ubikvitinezi az MPF (és SPF) ciklin részét, ami ennek hatására a proteaszómába megy és ott lebomlik.

Sarjadzó élesztőkben egy Cdk van és két ciklin szükséges a sejtciklushoz, hasadó élesztőkben viszont az egy Cdk mellett összesen négy ciklin van, ebből egy létfontosságú. Hasadó élesztőkben a preMPF SPF-ként működik.

A függőleges tengelyen az aktív Cdk-szint van ábrázolva (vagyis az SPF, MPF formájú Cdk-k szintje).



## A sejtvázs szerepe a mitózis és a citokinézis során

A mitózis alatt a mikrotubulusok, a citokinézis alatt az aktinváz játszik nagy szerepet.

A mitózis elején az MPF foszforilezi a mikrotubuláris rendszert, ami ezáltal magorsórendszerre alakul. A magorsórendszer dinamikus instabilitása jelentősen nagyobb, mint a sejtvázé. Mire a mitózis elkezdődik, a két centroszóma elfoglalja helyét a sejt két pontján, az osztódás mivoltától függően szimmetrikusan vagy aszimmetrikusan. Ezután háromfajta mikrotubulust hoz létre:

- **Asztrális MT:** kitapad a sejt-kortexhez, ezzel elveszti dinamikáját.
- **Interpoláris MT:** a két centroszóma közötti részen MT a két centroszómából összepárosodik összekötő (kinezintartalmú) komplexek által, dinamikájuk jelentősen lecsökken. Feladatuk, hogy eltartsák egymástól a centroszómákat.
- **Kinetokór MT:** a (dineintartalmú) kinetokór komplexeken keresztül a kromoszómákhoz köt, majd amikor kell, elkezd magá felé szállítani a kromatidákat.

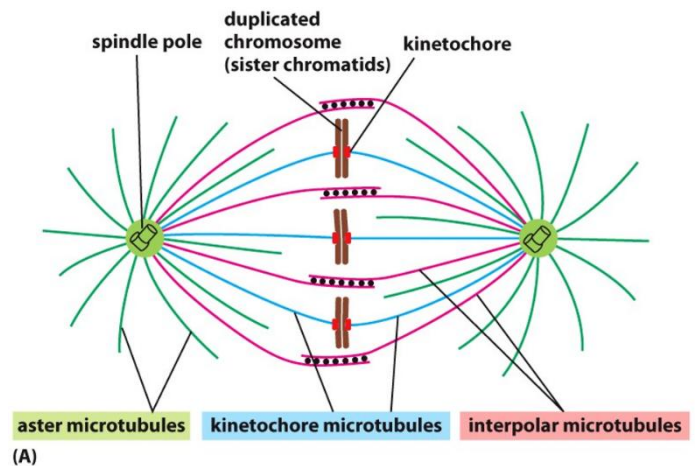


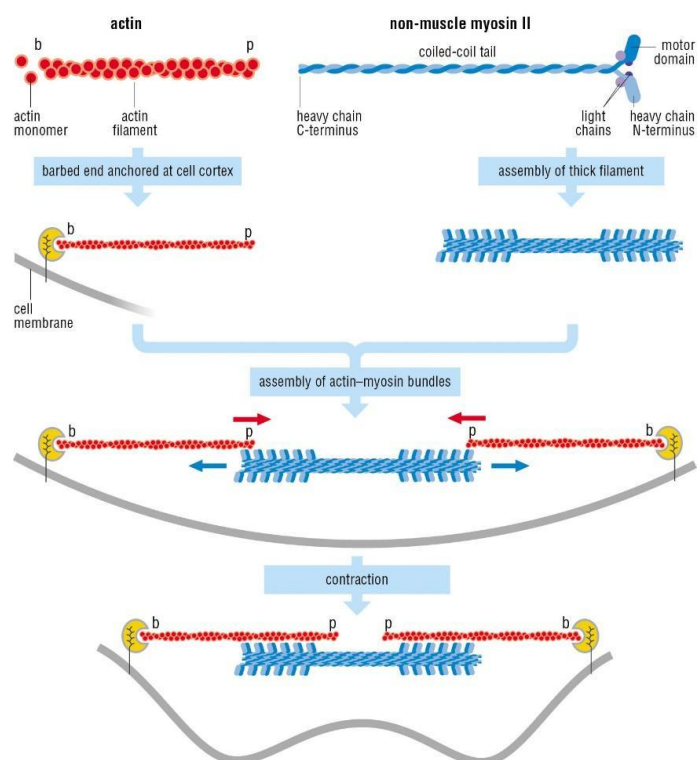
Figure 18-24 Essential Cell Biology, 4th ed. (© Garland Science 2014)

Az első két típus a sejt alakjának megnyúlását eredményezi, utóbbinak csak a mitózis szempontjából van hatása.

Az aktinváz a citokinézis alatt összehúzza a sejtet (kontraktilis gyűrű), ahol elválik a két utód.

Az összehúzódás úgy történik, hogy az aktinfonalak le vannak rögzítve a sejthártyán egy integráns horgonyfehérjével. A b-végük kapcsolódik a horgonyhoz, a p-végük pedig szabad. A miozin-II-k két ilyen fonal p-végére rákapcsolódnak és elkezdik őket egymás felé húzni. Ennek eredményeként a sejthártya behorpad, majd fluiditásának köszönhetően az **osztódási barázda** szabályossá válik. Az aktin azon vége, ami már össze lett húzva, lebomlik, hogy jobban húzhassák a miozinok. Ha már nem lehetne tovább húzni, akkor sem ernyed el a rendszer, hanem a miozin megfog egy másik, még húzható aktinfonalat, és azt kezdi húzni.

From **The Cell Cycle: Principles of Control** by David O Morgan



© 1999-2007 New Science Press