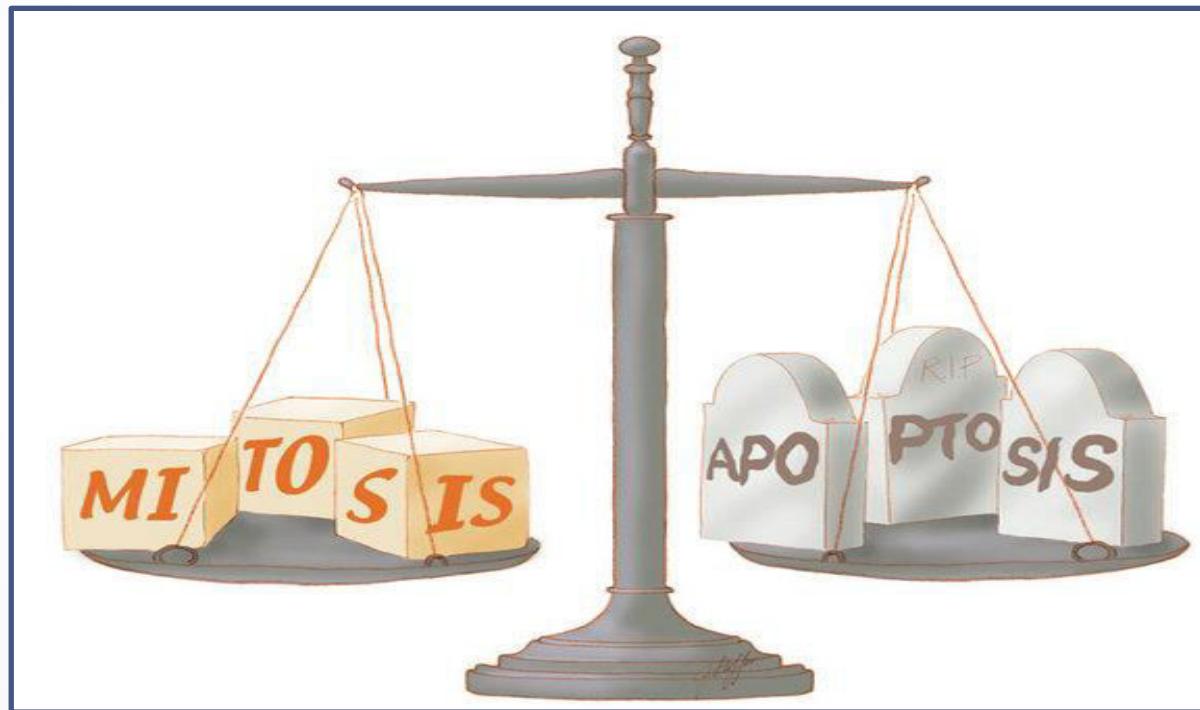
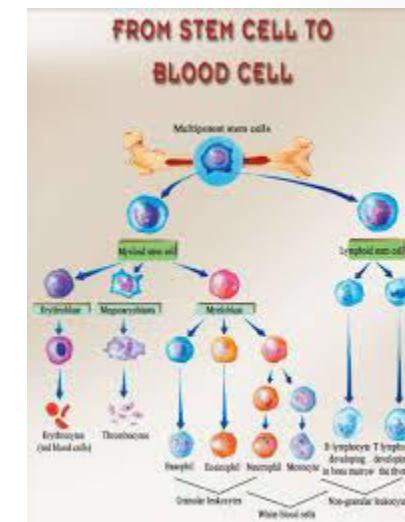
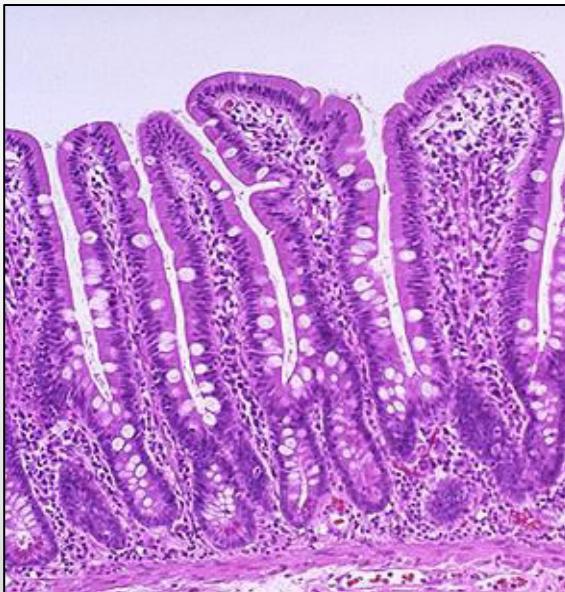
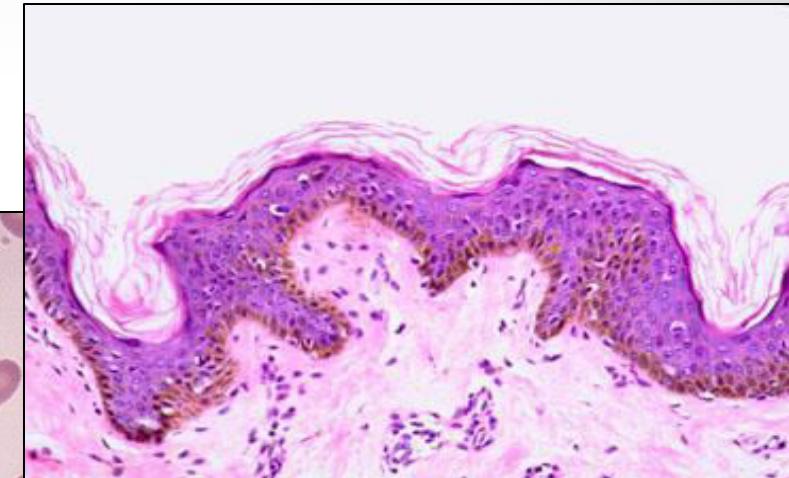
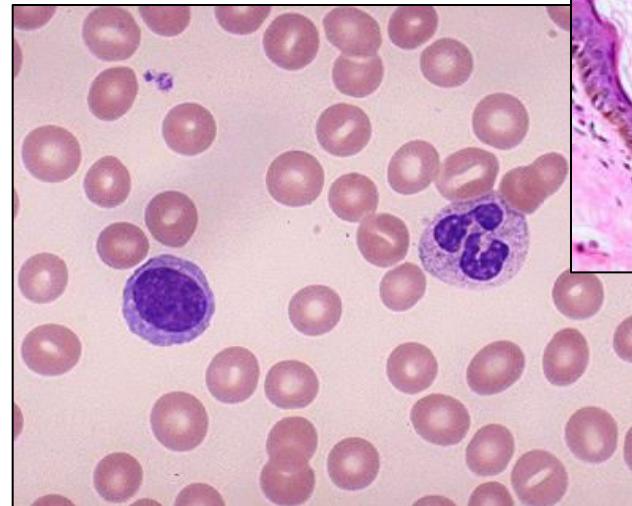
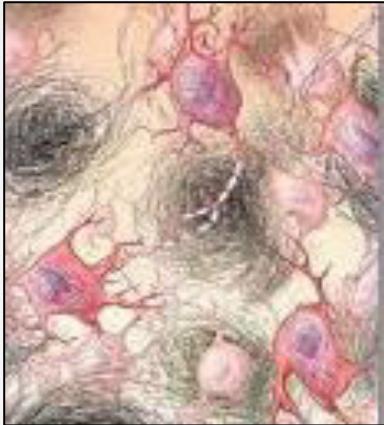


# NASTANAK I NESTANAK ĆELIJA

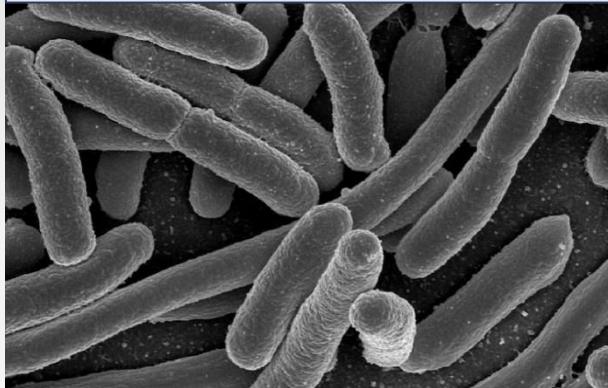




- Životni vek određenog tipa ćelije delom zavisi od tkiva kome pripada.
- Nervno tkivo, krv, epitel creva, epitel kože
- Zdravo tkivo – precizna regulacija

# Zašto se ćelije dele?

sposobnost rasta i reprodukcije

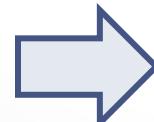


PROKARIOTI – povećanje broja jedinki

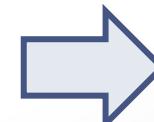
EUKARIOTI -

- rast tkiva i organizma
- regeneracija
- produkcija polnih ćelija - gameta

faktor  
ograničenja  
rasta ćelije

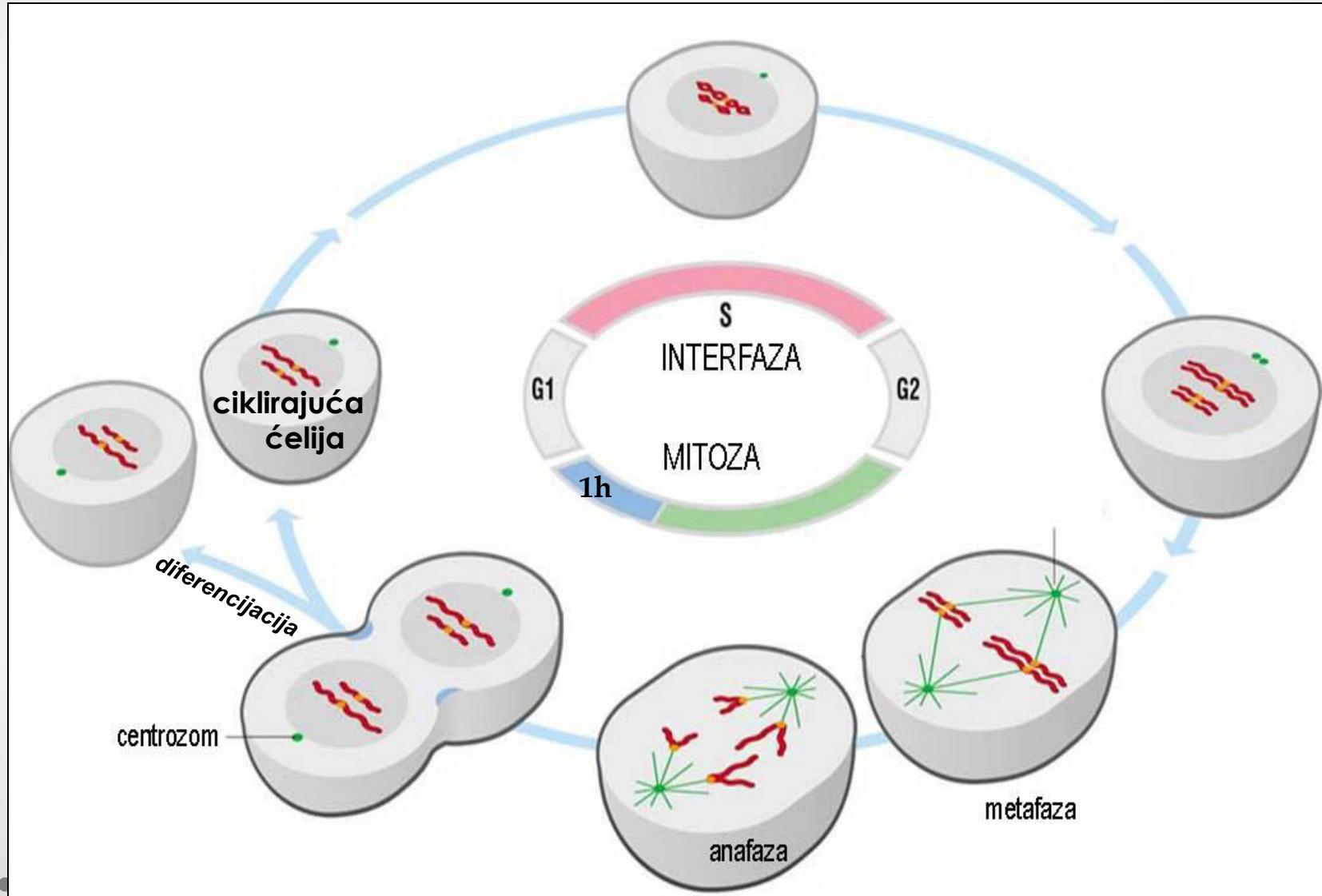


rast ćelije

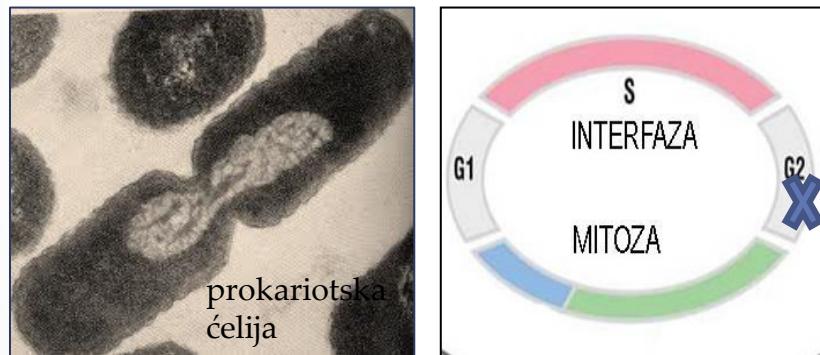
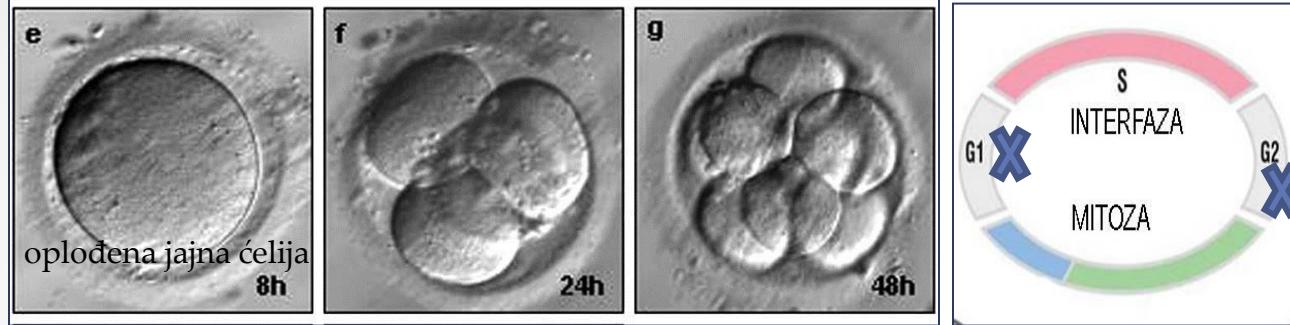


deoba

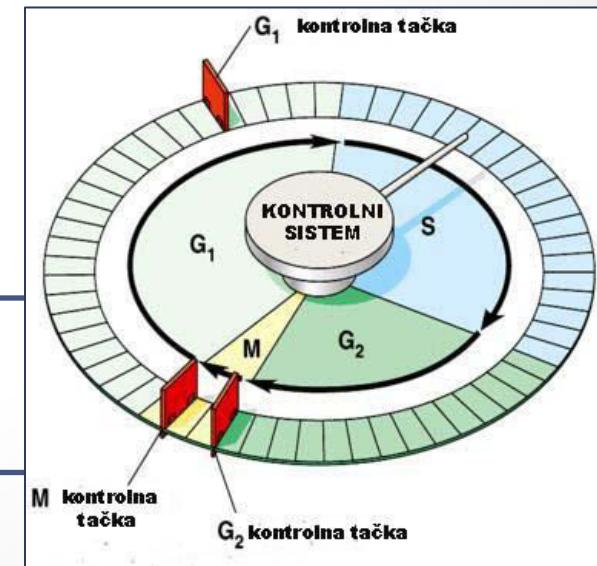
- ćelije sa sposobnošću deobe – ćelijski ciklus
- deobom NE nastaju dve identične čerke ćelije
- događaji u ćeliji koji prethode mitozi



Iako su ćelijski rast i deoba usko povezani, postoje izuzeci.



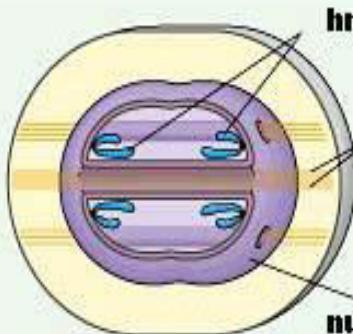
## REGULACIJA ĆELIJSKOG CIKLUSA - KONTROLIŠUĆI SISTEM



## Prokariote



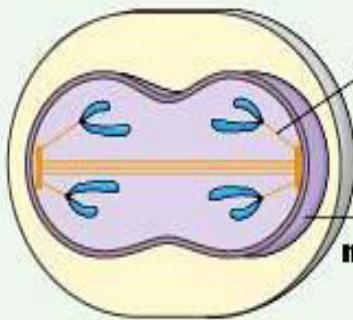
bakterijski hromozom



Dinoflagelate

hromozomi  
mikrotubule

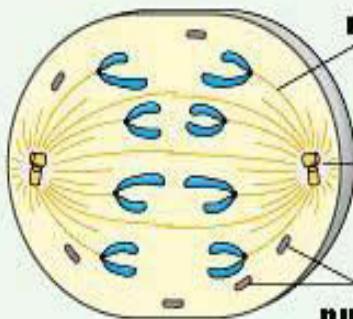
intaktan  
nukleusni ovoj



Diatome

mikrotubule

intaktan  
nukleusni ovoj



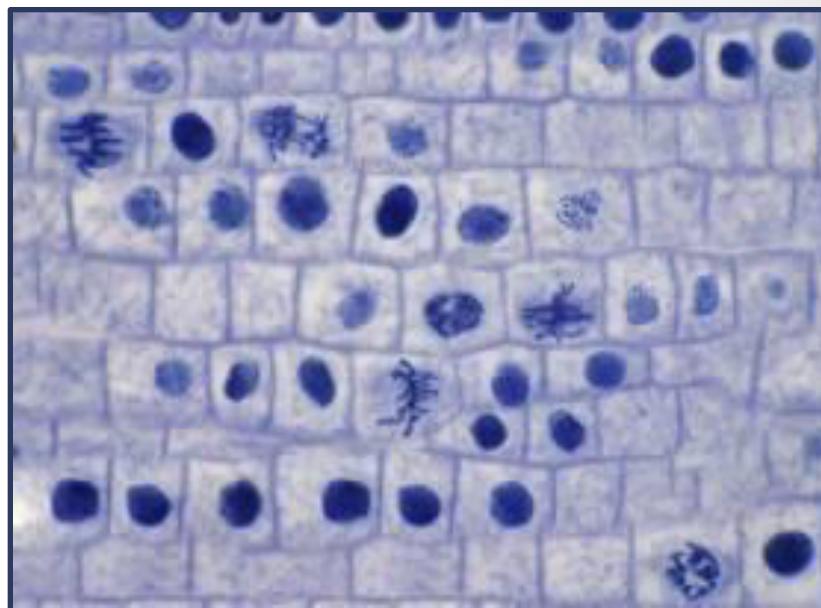
većina eukariota

mikrotubule

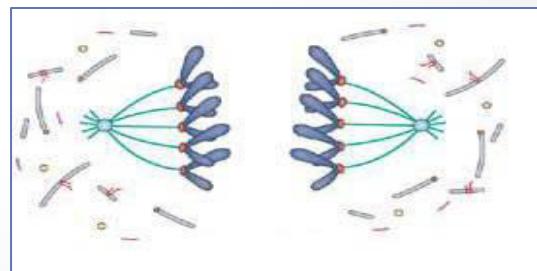
centrozom

delovi  
nukleusnog ovoja

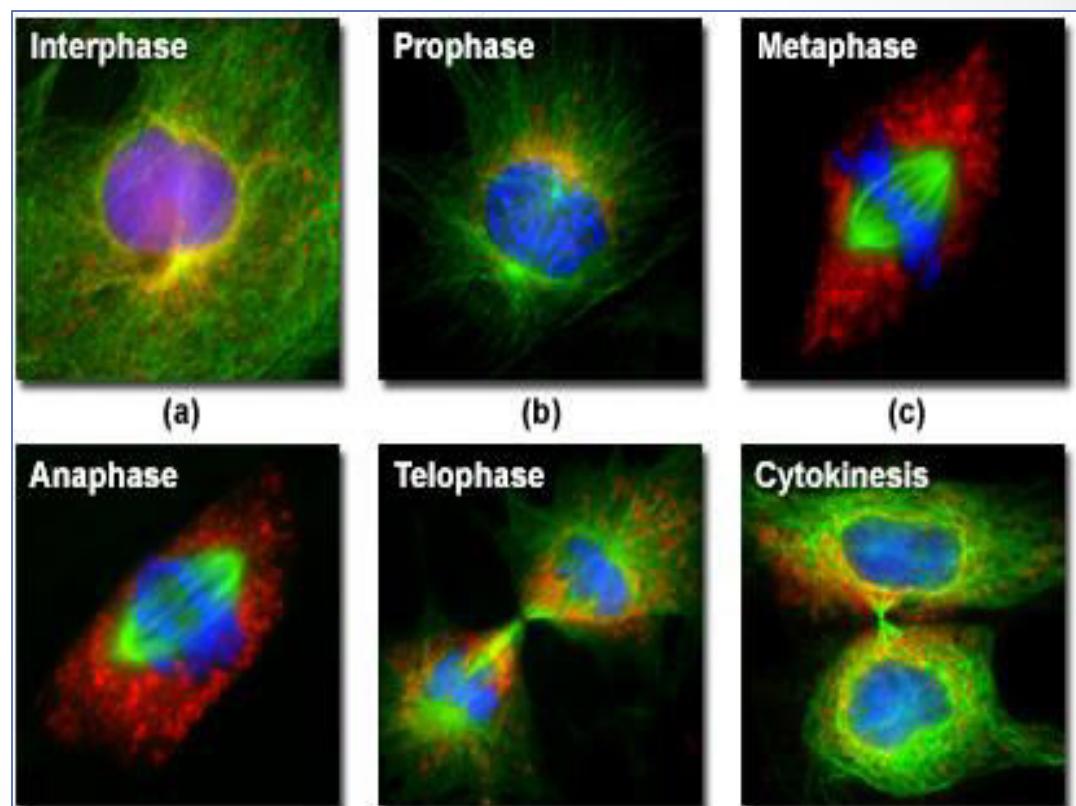
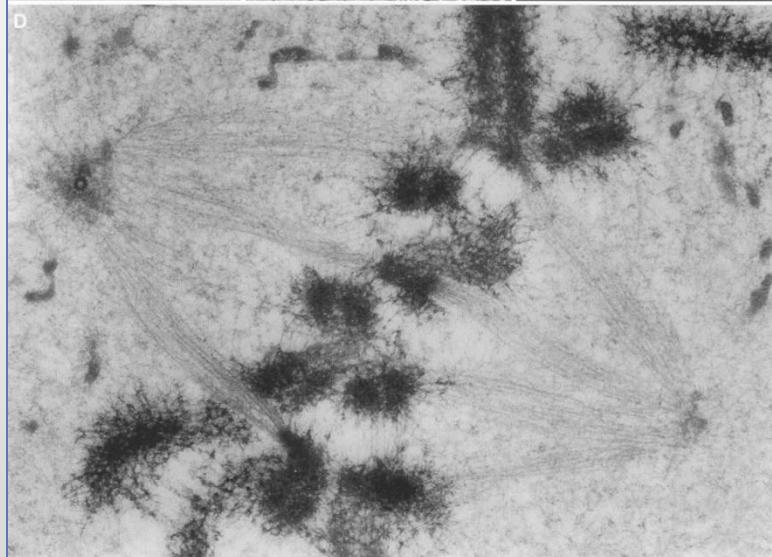
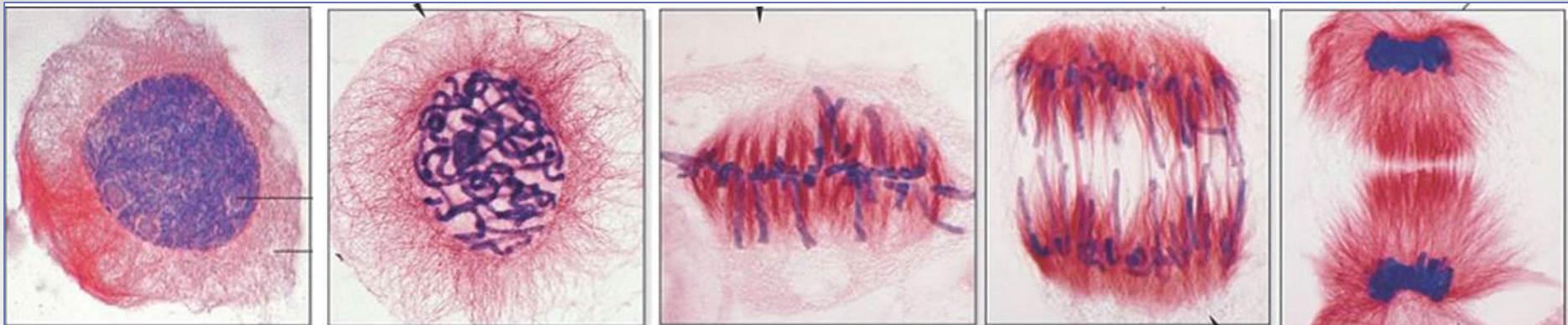
Niži eukarioti - zatvorena mitoza  
Viši eukarioti - otvorena mitoza



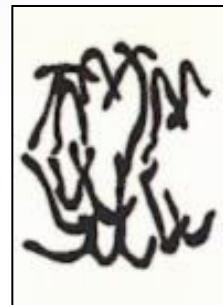
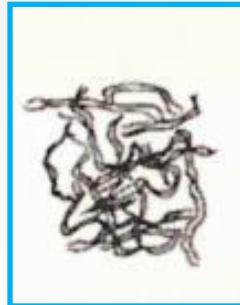
## OTVORENA ORTOMITOZA



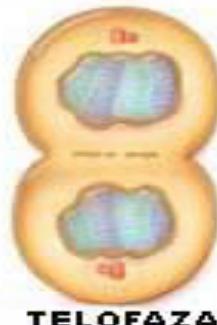
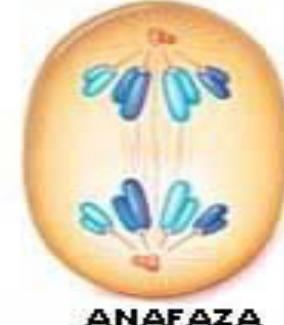
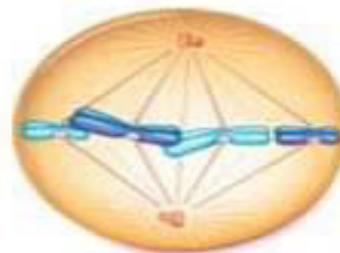
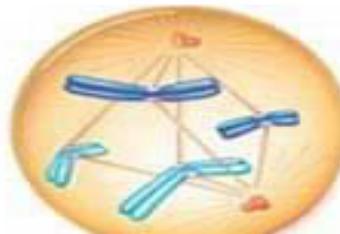
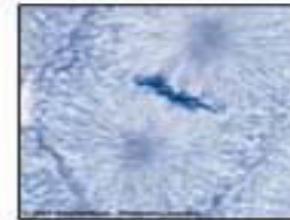
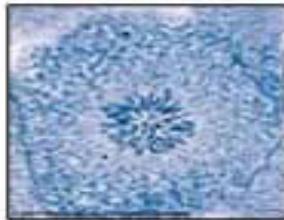
# MITOZA



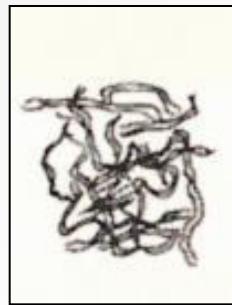
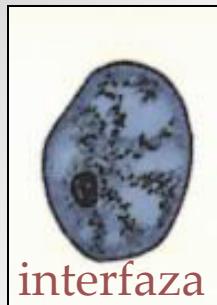
# KARIOKINEZA



**PROFAZA:** Replicirani homologi hromozomi, svaki od po dve blisko pozicionirane sestre hromatide se kondenzuju, postajući uočljivi končići. U nivou centomera svake od sestri hromatida formiraju se kinetohori. Centrozomi počinju polimerizaciju mikrotubula mitotičkog aparata polako se udaljavajući. Kako se u prvom momentu mikrotubule zrakasto šire oko centrozoma zbog bliske pozicije uz nukleus dolazi do "pritiska" mikrotubula na nukleusni ovoj čime se formira ulegnuće. Neki citolozi smatraju da je to morfološki signal za početak dezorganizovanja nukleusnog ovoja. Krajem profaze vizuelno nestaje i nukleolus.



# KARIOKINEZA



profaza



prometafaza



metafaza

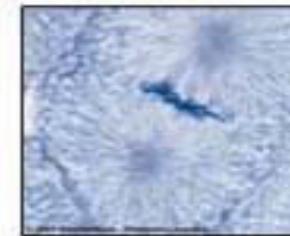
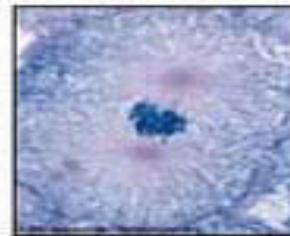
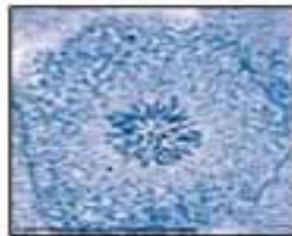


anafaza

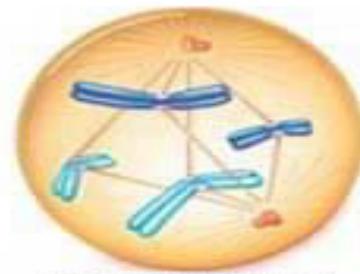


telofaza

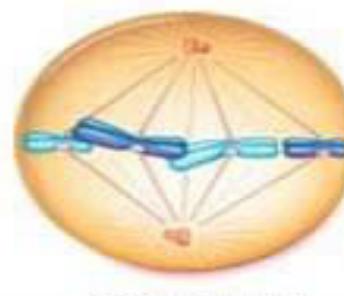
**PROMETAFAZA:** U prometafazi **kondenzacija** hromozoma i udaljavanje centrozoma ka polovima ćelije se nastavljaju. **Nukleusni ovoj** se raspada na vezikule (**nestaje**, dezorganizuje se) omogućavajući hromozomima da se **kontrakcijama nukleoskeleta** (aktin-miozin) pomere ka oblasti ekvatora ćelije. Istovremeno, **mikrotubule** mitotičkog aparata “hvataju”, odnosno pronalaze i **vezuju kinetohore** sestri hromatida.



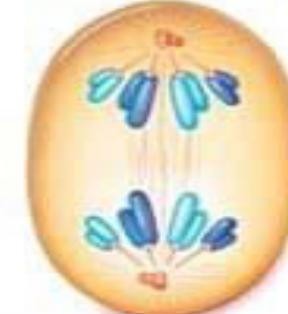
PROFAZA



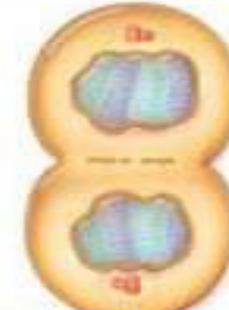
PROMETAFAZA



METAFAZA

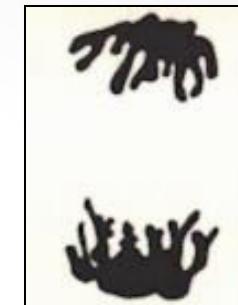
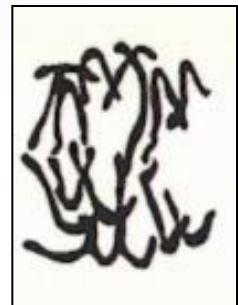
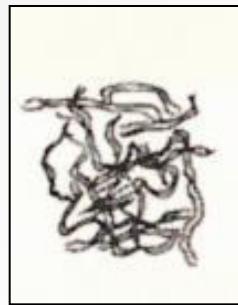


ANAFAZA

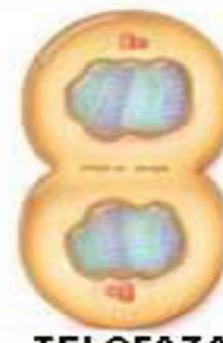
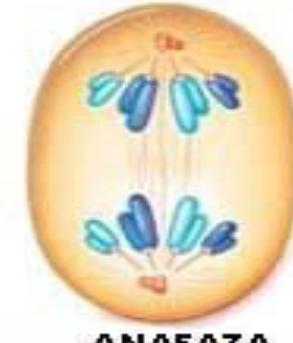
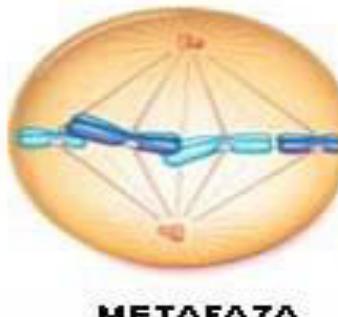
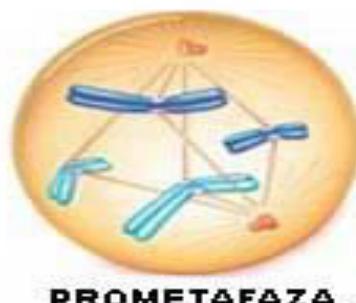
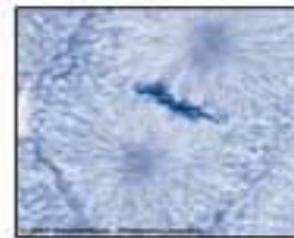
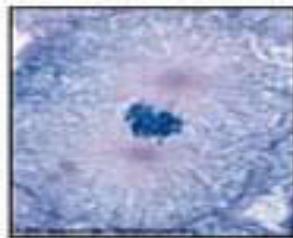
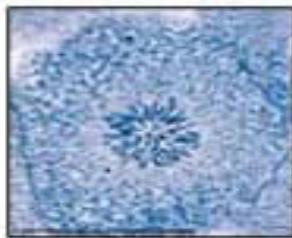


TELOFAZA

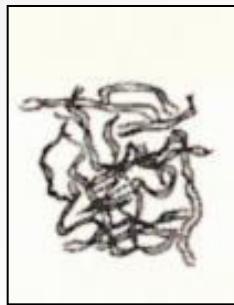
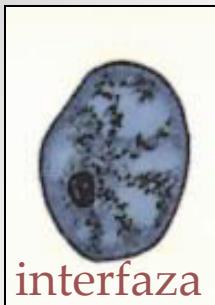
# KARIOKINEZA



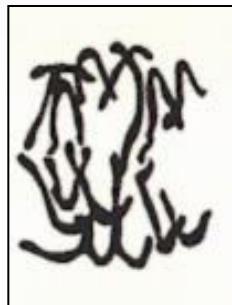
**METAFAZA:** Mitotički aparat je potpuno formiran (centrozomi, mikrotubule deobnog vretena), a hromozomi su maksimalno kondenzovani i poravnati u sredini ćelije tako da su sestre hromatide sa suprotnih strana ekvatorijalne ravni (metafazna ploča). Kariokineza može da otpočne. Kariokinezu omogućavaju tri tipa mikrotubula deobnog vretena koje potiču iz centrozoma: **astralne-** koje se zrakasto šire oko centrozoma ka ćelijskoj membrani, **kinetohorne-** između centrozoma i kinetohora hromozoma i **međupolarne-** između i oko kinetohornih, preklapaju se u nivou ekvatorijalne ravni.



# KARIOKINEZA



profaza



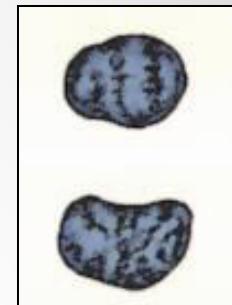
prometafaza



metafaza

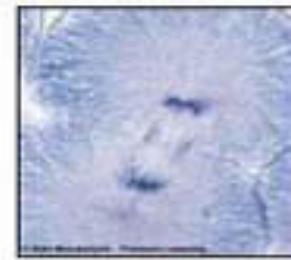
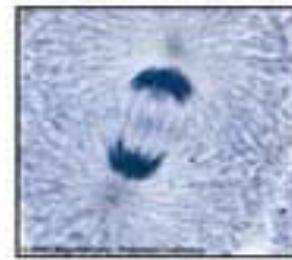
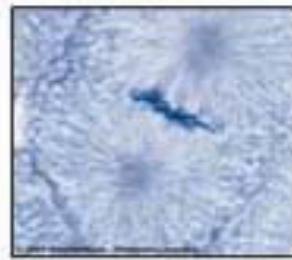
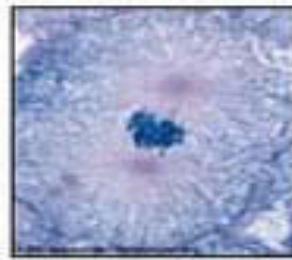
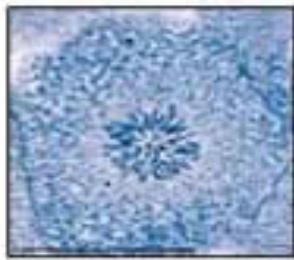


anafaza

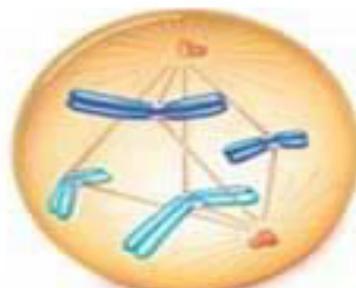


telofaza

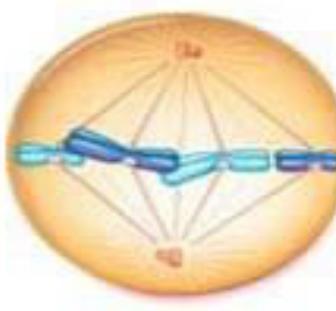
**ANAFAZA:** Sestre hromatide simultano se **razdvajaju** da bi dale genom čerki ćelija, putujući od ekvatorijalne ravni ka polovima ćelija. Razdvajanje sestri hromatida najdramatičniji je od svih događaja u mitozi.



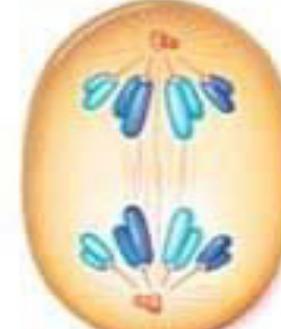
PROFAZA



PROMETAFAZA



METAFAZA

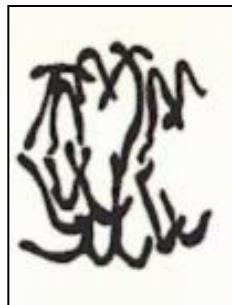
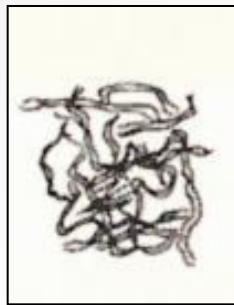
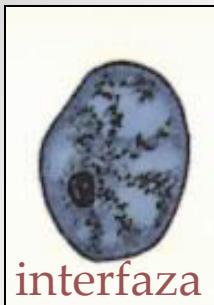


ANAFAZA

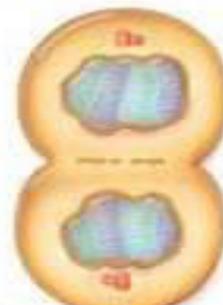
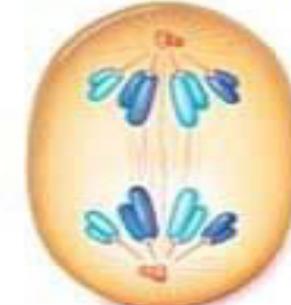
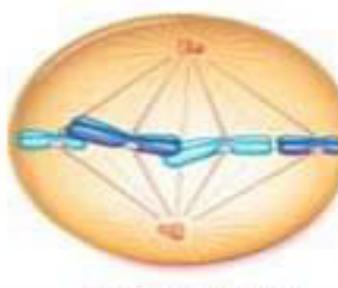
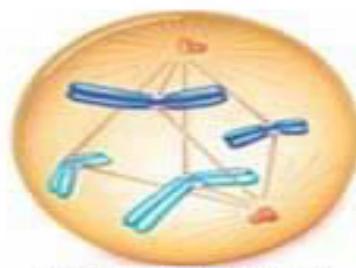
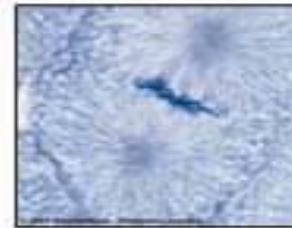
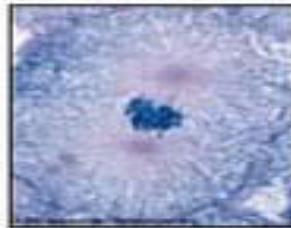
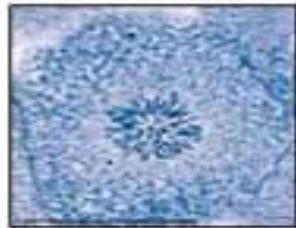


TELOFAZA

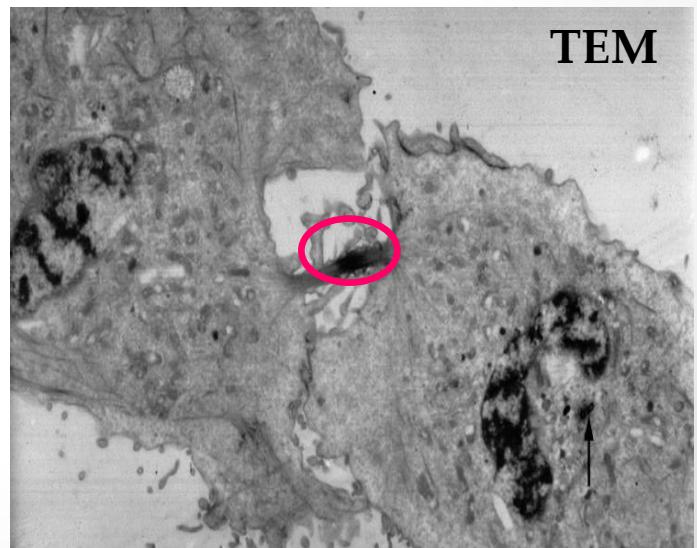
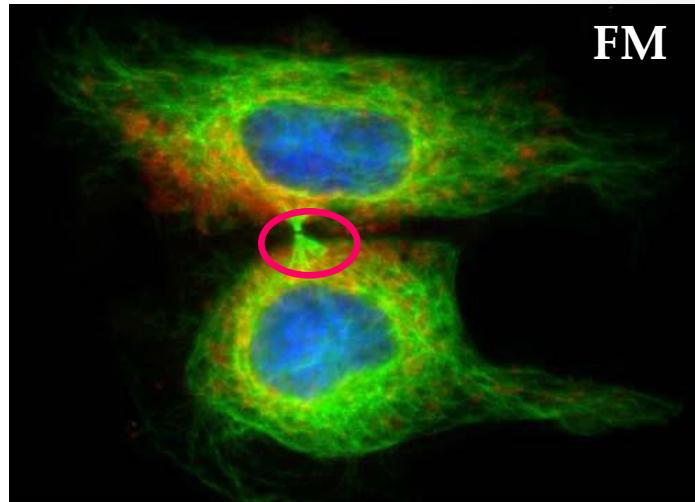
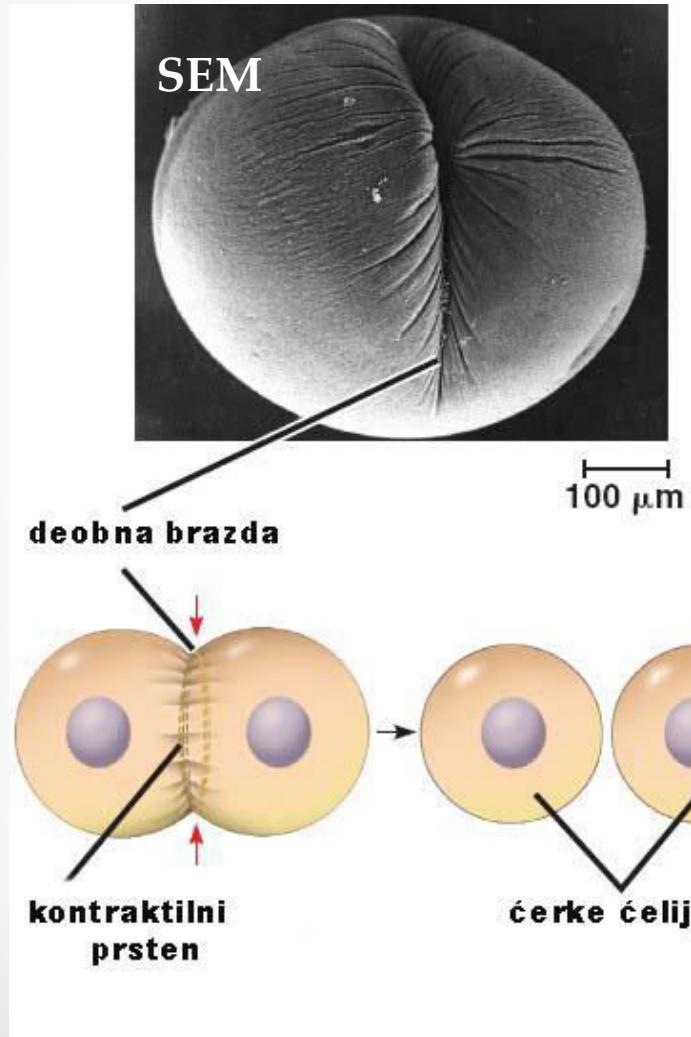
# KARIOKINEZA



**TELOFAZA:** Dva seta hromozoma čerki **pristigla su na polove** i polako se **dekondenzuju** u interfazne, uporedo sa **restauracijom nukleusnog ovoja**. Od mitotičkog aparata preostale su jedino međupolarne, preklapajuće mikrotubule. Krajem telofaze one se “oslobađaju” iz centrozoma zaostajući u sredini (ekvatoru) ćelije (četvrti tip mikrotubula). U istoj oblasti, u nivou ćelijske membrane počinje formiranje **akto-miozinskog kontraktilnog prstena**.



# CITOKINEZA

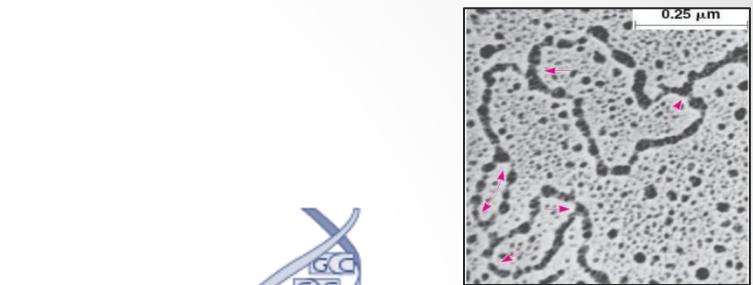
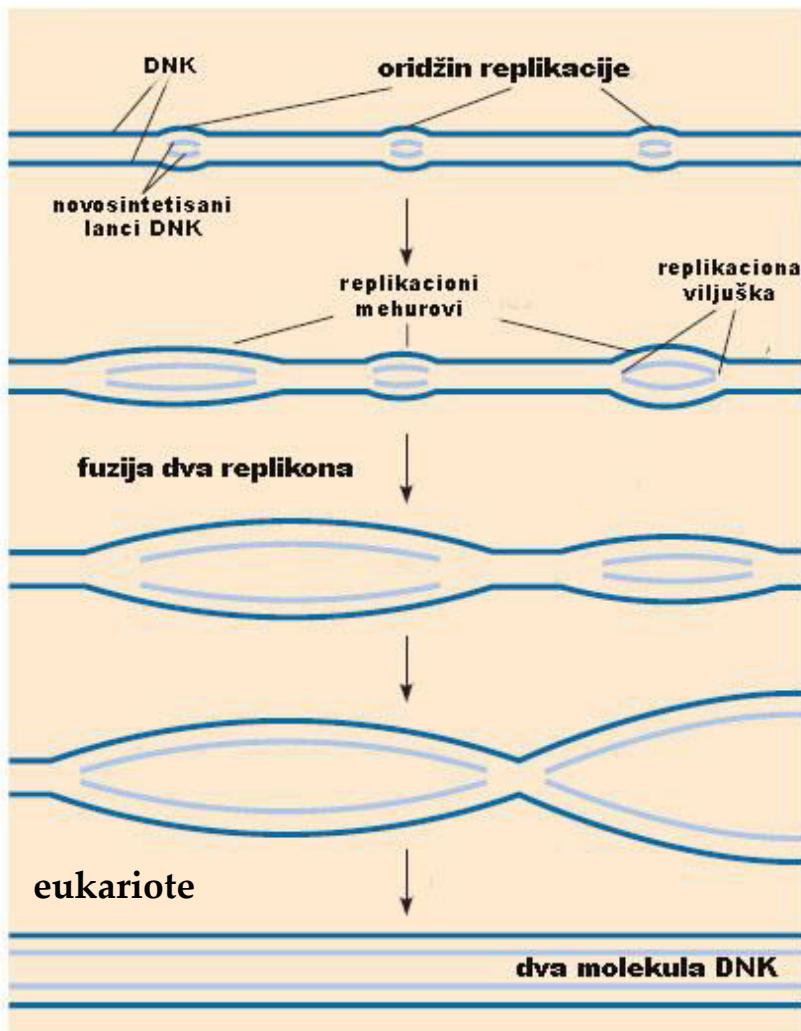


## Ne zaboraviti:

- Samo mali broj ćelija poseduje sposobnost deobe
- Mitozom ne nastaju dve identične ćelije
- Kod nekih ćelija se u mitozi dešava crossing-over!
- Događaji koji prethode/prisutni mitozi
  - Replikacija DNK i centrozoma
  - Promene na drugim organelama

# PROMENE NA NIVOУ HROMOZOAMA

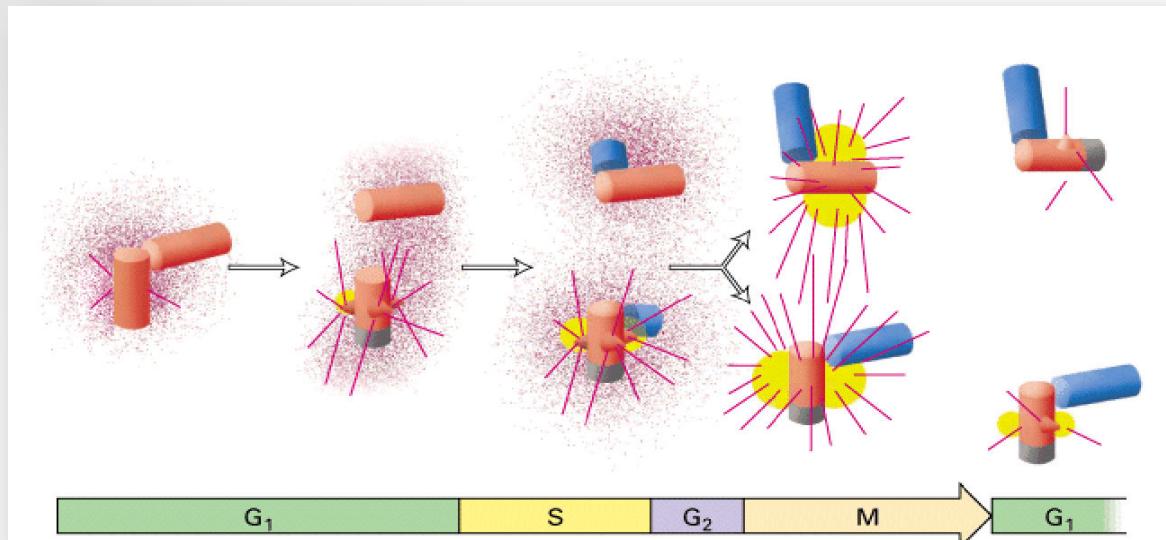
## Duplikacija DNK



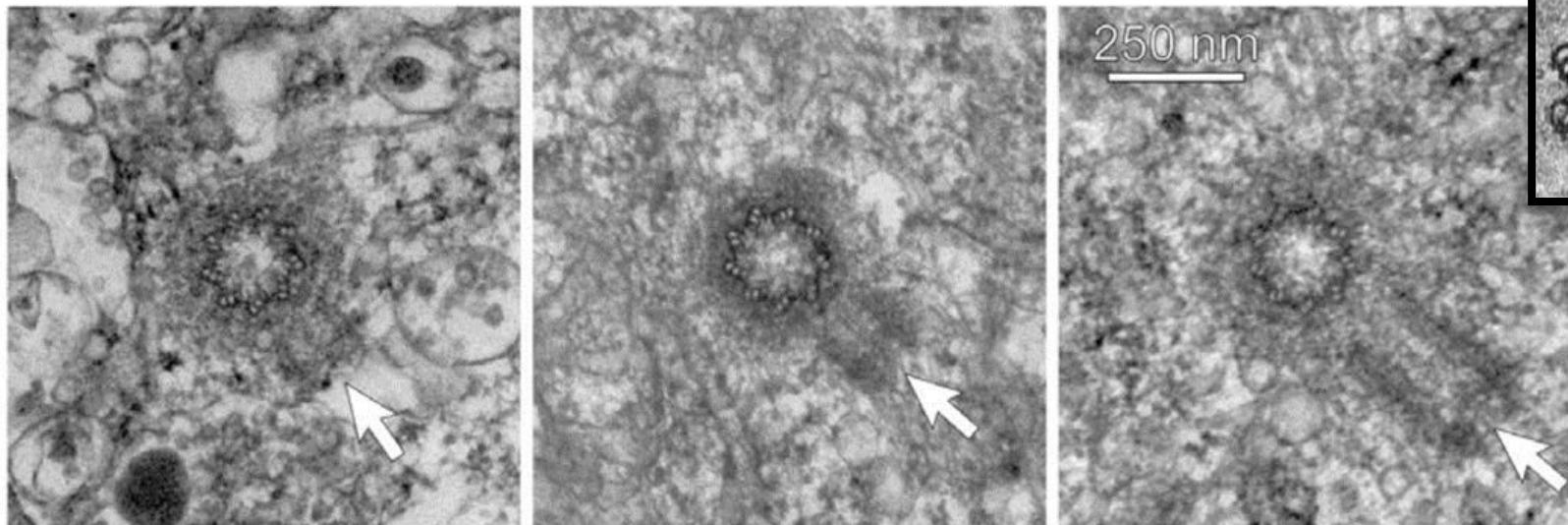
## SEMIKONZERVATIVNA REPLIKACIJA

- Jedan lanac DNK je stari, drugi je novi
- Veliki broj mesta na kojima počinje replikacija
- Brojni enzimi i proteini koji učestvuju u replikaciji  
(DNK polimeraze, drugi enzimi...)
- Nastale sestre hromatide ostaju u hromozomskoj teritoriji , povezane čitavom dužinom proteinima (KOHEZINSKI KOMPLEKSI)
- Povezivanje sestri hromatida se vrši još u toku replikacije
- KOHEZINSKI KOMPLEKS (proteini struktturnog održavanja hromozoma – SMC1, SMC3)

# DUPLIKACIJA CENTROZOMA



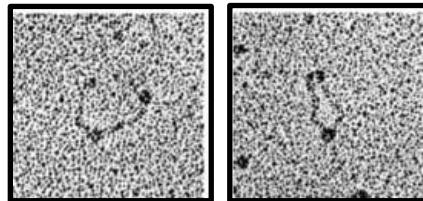
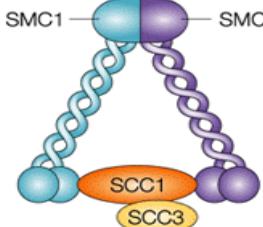
- Istovremeno sa duplikacijom DNK
- Udaljavanje majke i čerke centriole i nastanak dva centriolarna para
- Neophodan je templat - uz majku centriolu
- Templat je proteinske prirode na koji se dodaju mikrotubule A, B i C (tim redom)
- Polimerizacija MT
- Pericentriolarna tela



# PROMENE NA NIVOU HROMOZOAMA

## Povezivanje sestri hromatida

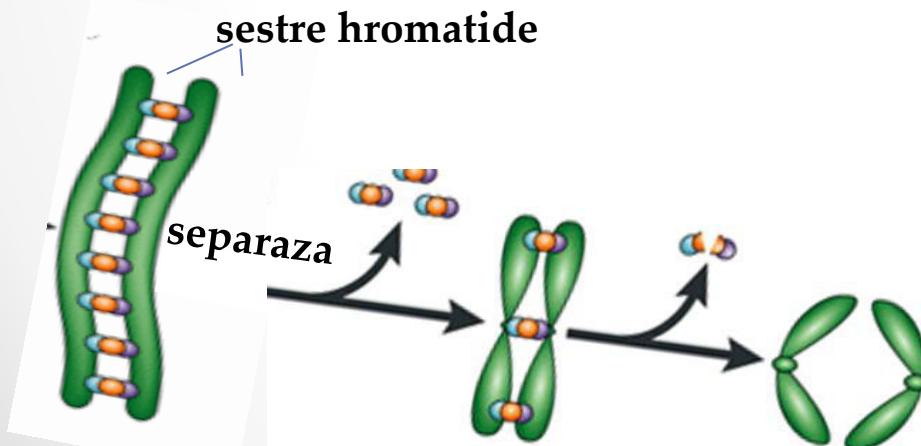
### KOHEZINSKI KOMPLEKS



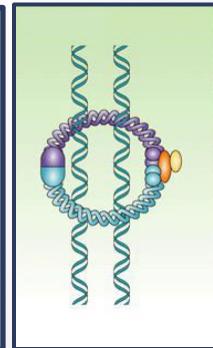
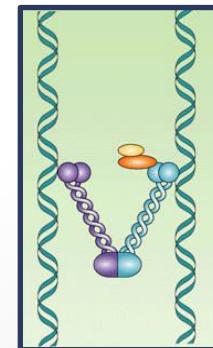
Structural Maintenance of Chromosomes  
(SMC)

sestre hromatide

separaza

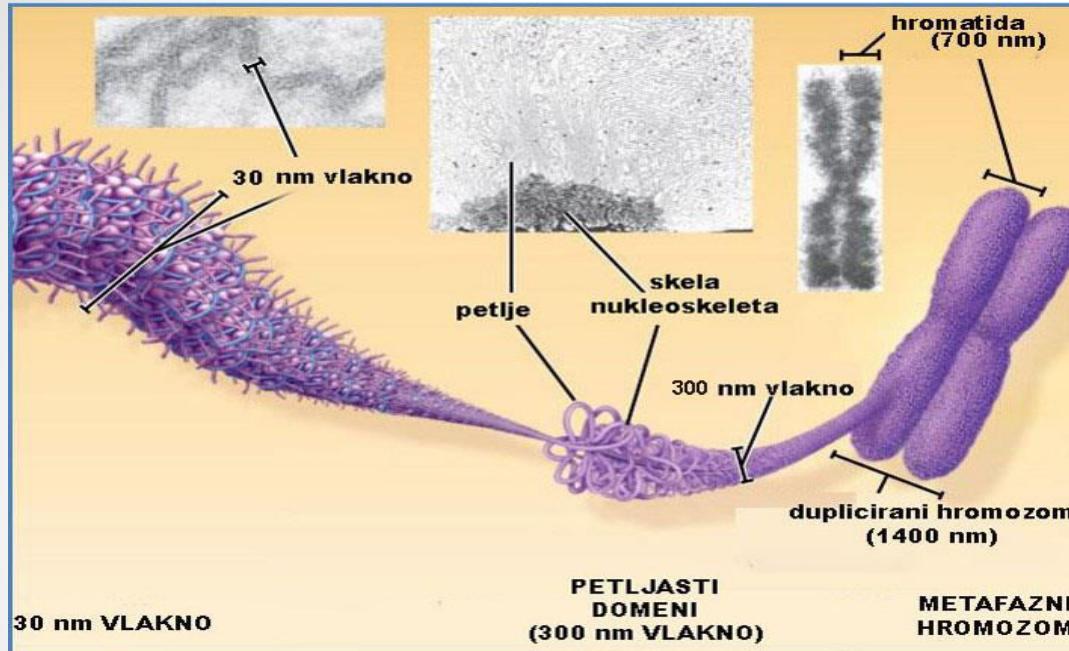


- Priprene za podelu hromozoma počinju još u S fazi ćelijskog ciklusa
- Pored duplikacije DNK, uspostavljanje kohezije između sestri hromatida
- Centralna uloga KOHENZINSKOG KOMPLEKSA koji će „držati“ hromozome zajedno sve do anafaze
- Kompleks od 5 subjedinica - dva proteina iz grupe SMC i tri ne-SMC proteina
- Niži eukarioti – celom dužinom
- Viši eukarioti – kohezini ostaju samo u regionu centromere
- Nekoliko modela koji objašnjavaju organizaciju KH tokom kohezije

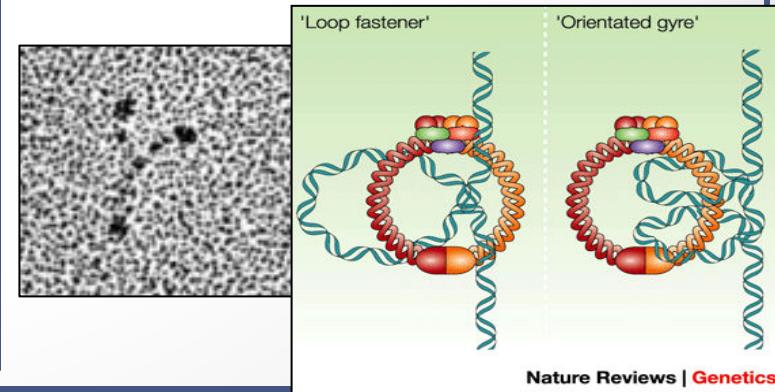
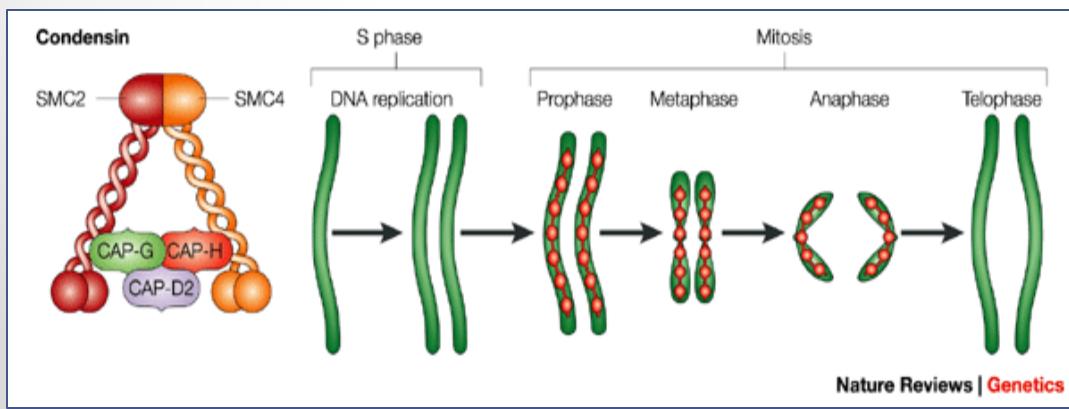


# PROMENE NA NIVOU HROMOZOAMA

## Kondenzovanje (spiralizacija) DNK

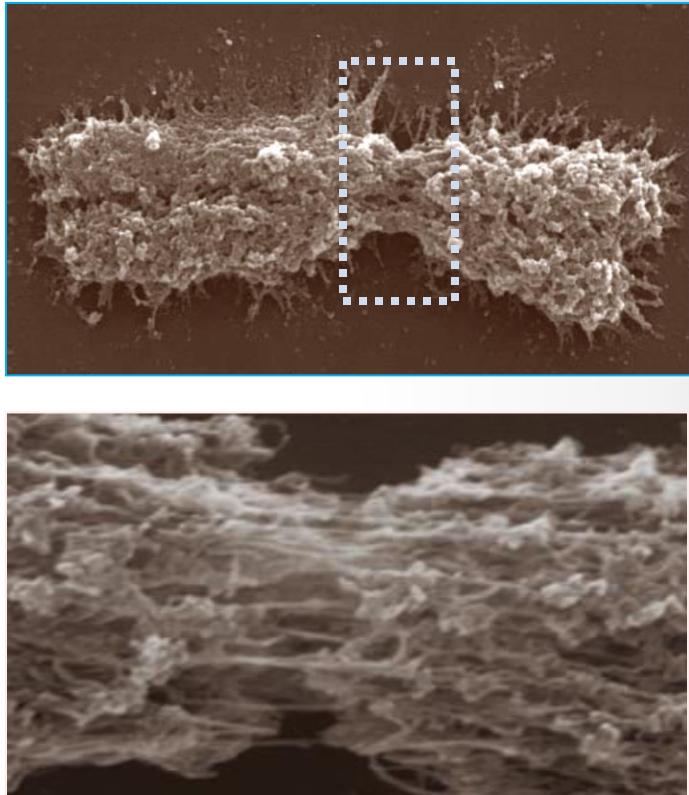
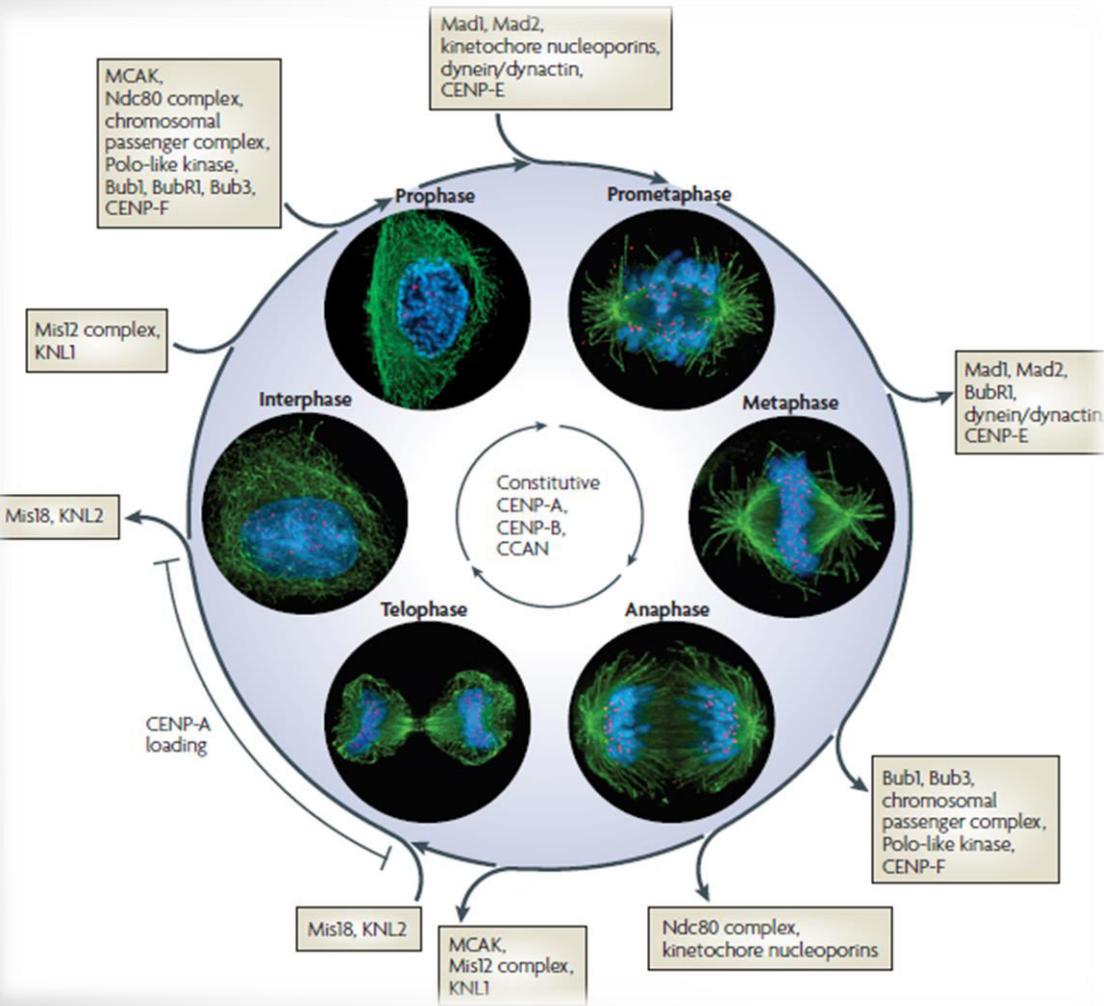


- Kondenzini I i kondenzini II
- kompleks od 5 subjedinica - dva proteina iz grupe SMC i tri ne-SMC proteina
- Interakcija sa DNK – konformaciona promena
- Nekoliko modela o načinu kondenzacije DNK
- Uloga u organizaciji i segregaciji
- Razlika u distribuciji kondenzina I i II i doprinosu prilikom kondenzovanja u mitozi i mejozi
- Uloge u interfaznom nukleusu (genska ekspresija, popravka oštećenja DNK...)

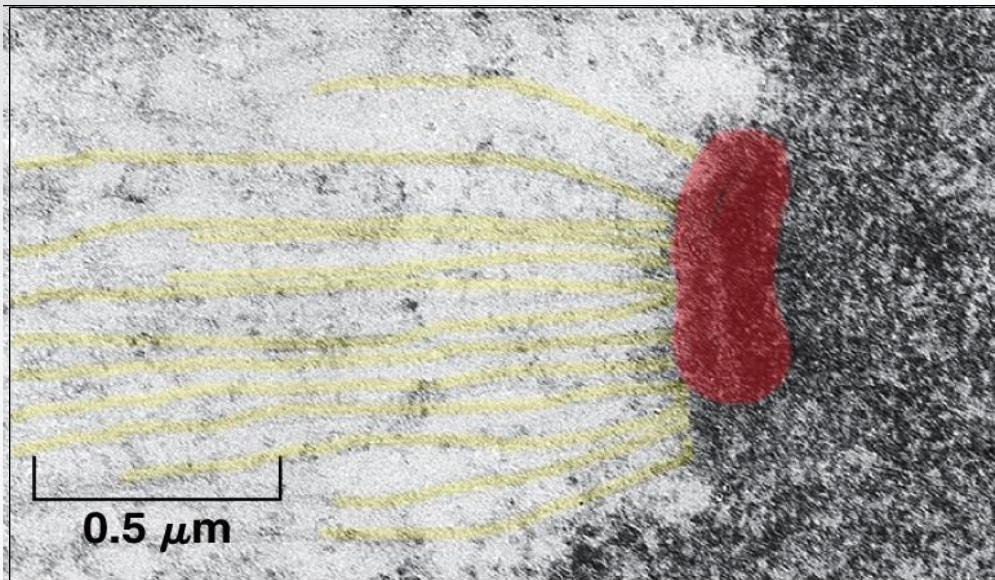


# PROMENE NA NIVOU HROMOZOAMA

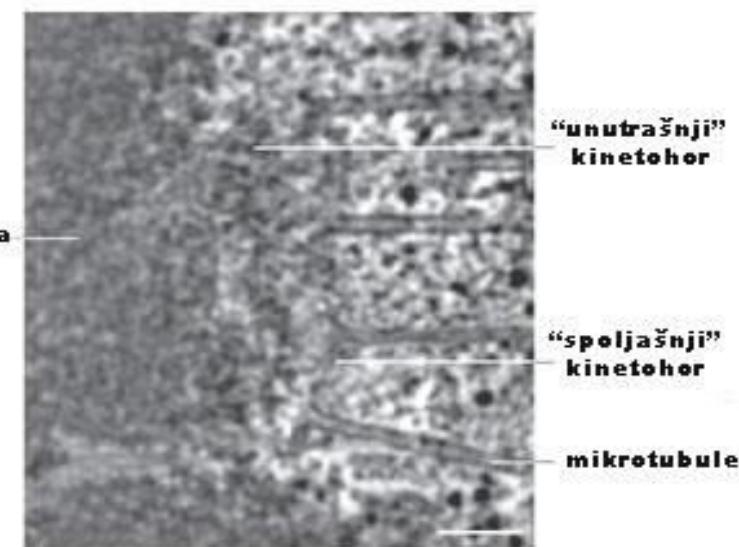
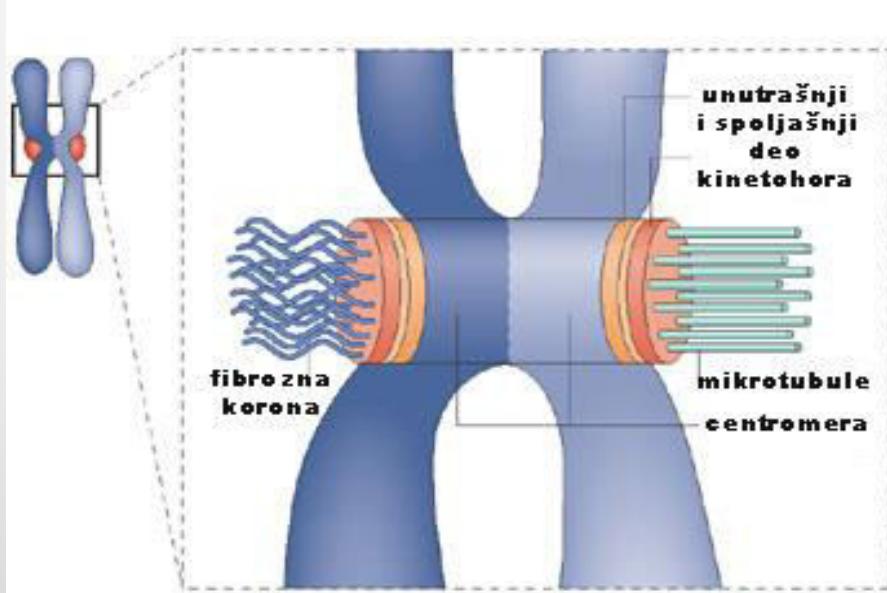
## Kinetohor



- Proteinska struktura koja se formira u regionu centromere
- Specifični proteini (CENP-A varianta histona H3)

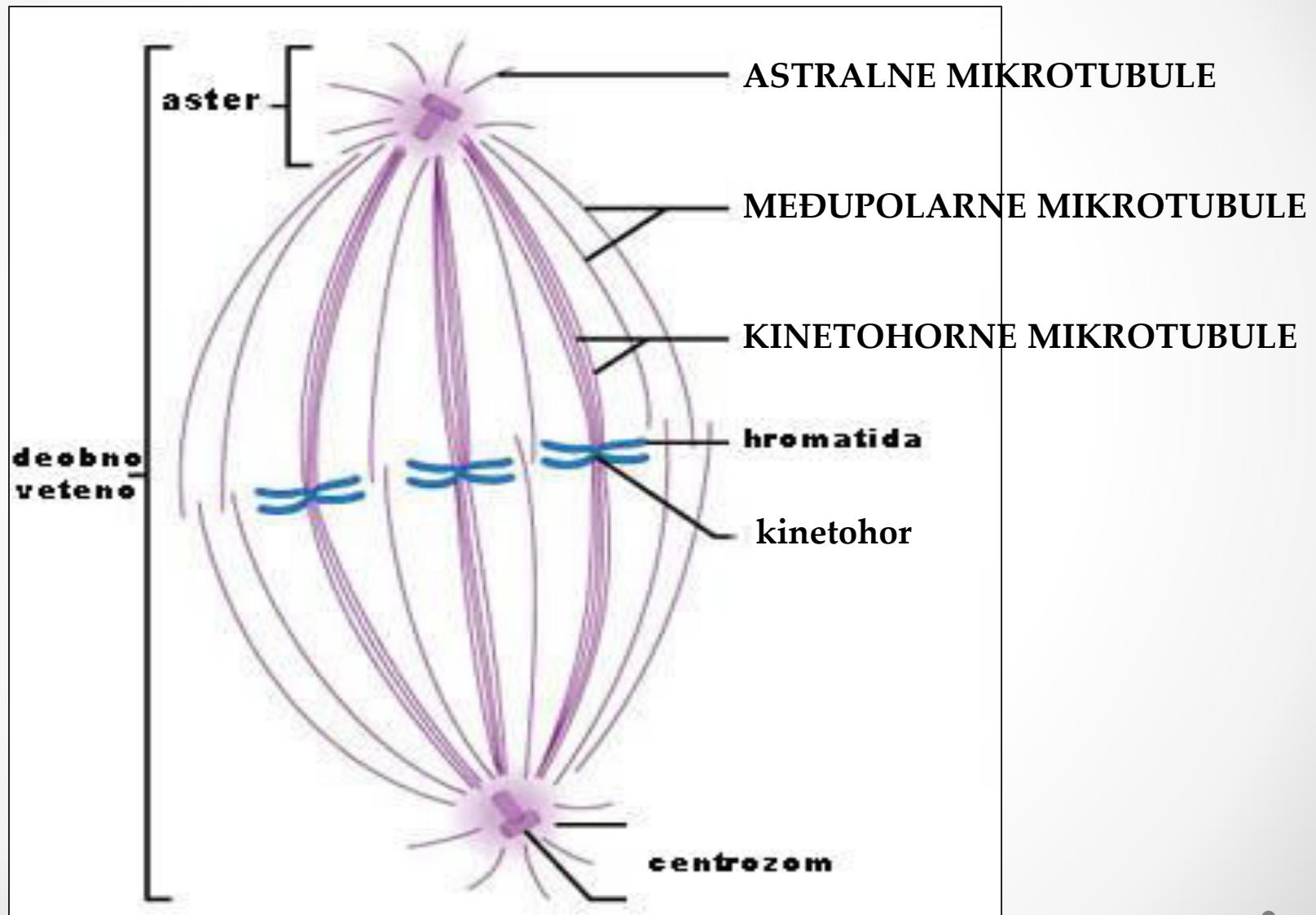


- Dva regiona: unutrašnji (u kontaktu sa hromatinom) i spoljašnji kinetohor (u njega uranaju mikrotubule).
- Uranjanje MT (+) krajem
- Spoljašnji kinetohor je veoma dinamična struktura koja se asamblira samo tokom deobe.
- 1/ više MT u zavisnosti od tipa ćelije

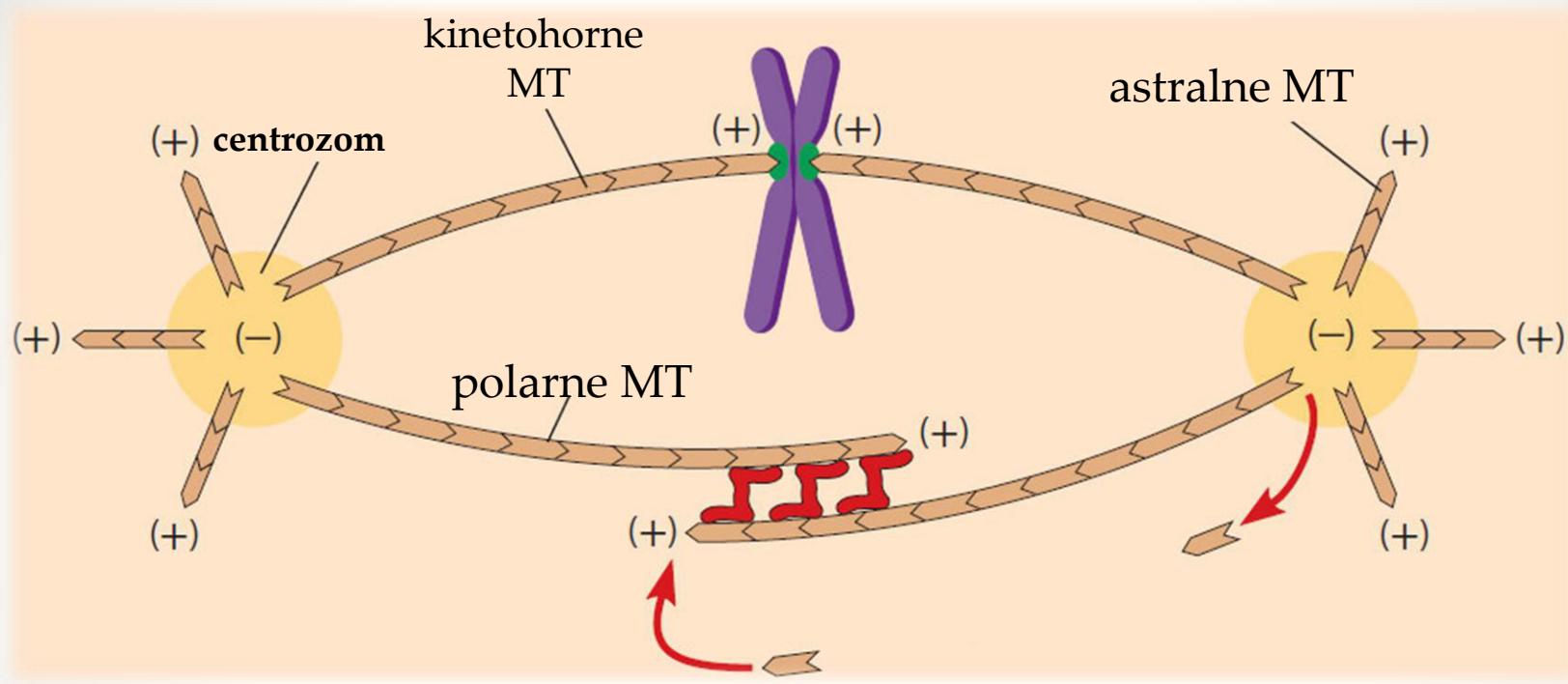


Mikrotubule deobnog vretena pronalaze kinetohore po principu „nađi i uhvati“

# MIKROTUBULE DEOBNOG VRETENA



## Smeštanje hromozoma u deobnu ravan



U osnovi su polimerizacija i depolimerizacija MT – izduživanje i skraćivanje

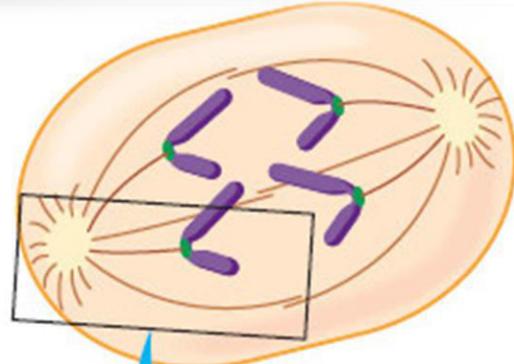
Migracija hromozoma (pokreti napred-nazad) ka centralnom regionu – dve sile:

1. Prva sila koja povlači hromozome ka polovima
2. Druga sila, gura hromozome od polova

Kombinacijom ove dve sile hromozomi se dovode u najstabilniju lokalizaciju - metafaznu ploču.

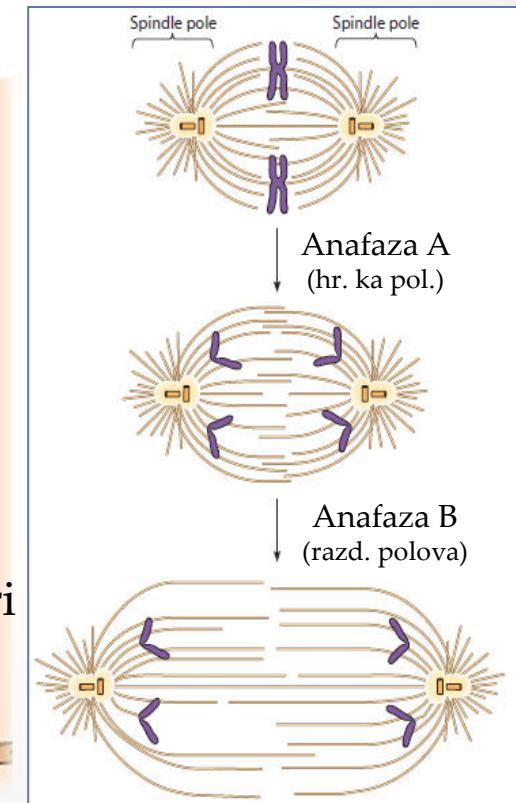
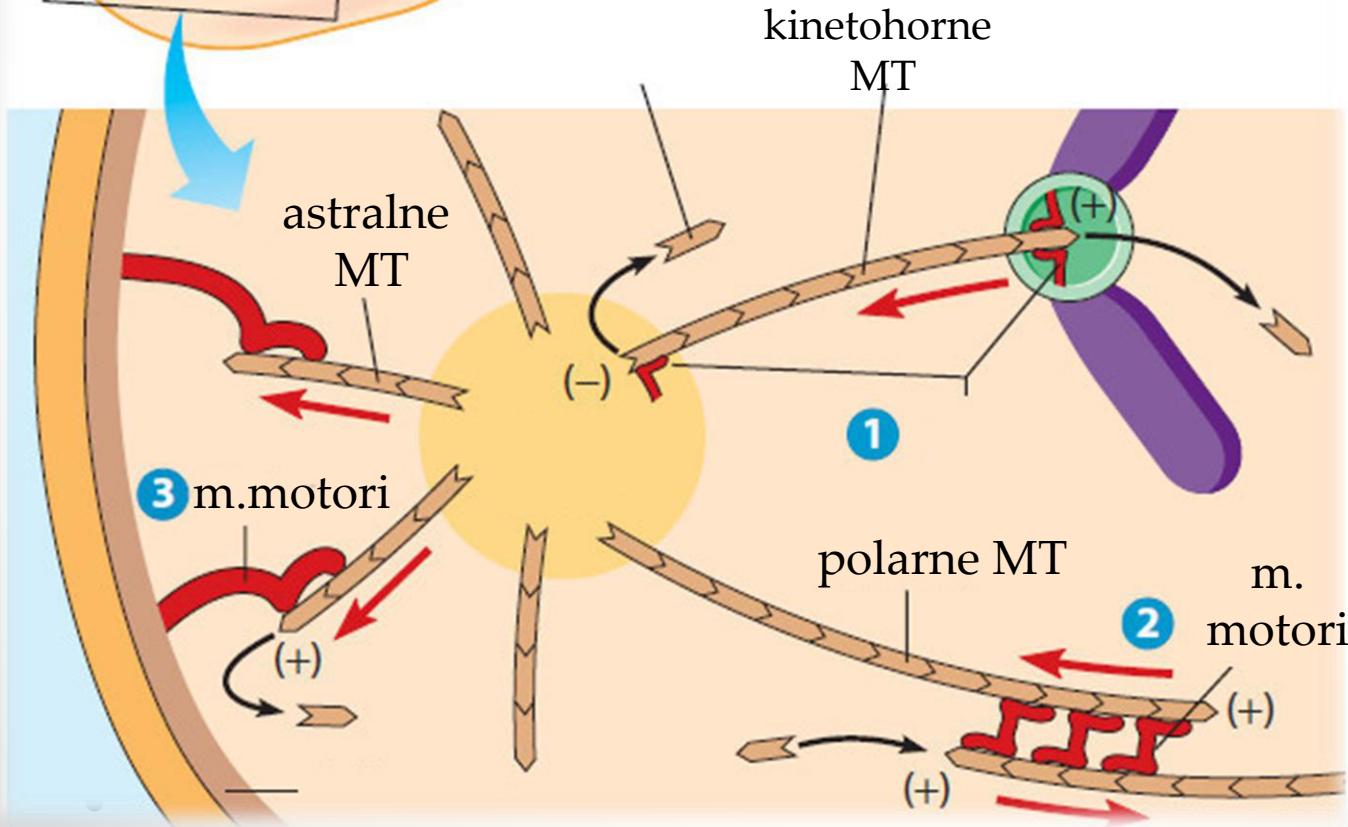
Metafazni pokreti hromozoma u vidu trzaja – stalna tenzija u oba pravca

# Razdvajanje hromozoma



Uloga molekularnih motora

1. Kinetohorne MT – depolimerizacija – pomeranje hromozoma ka polovima
2. Polarne MT - preklapanje – utiču na pomeranje polova jedan od drugog
3. Astralne MT – povezane sa AF ispod CM – polove ka membrani

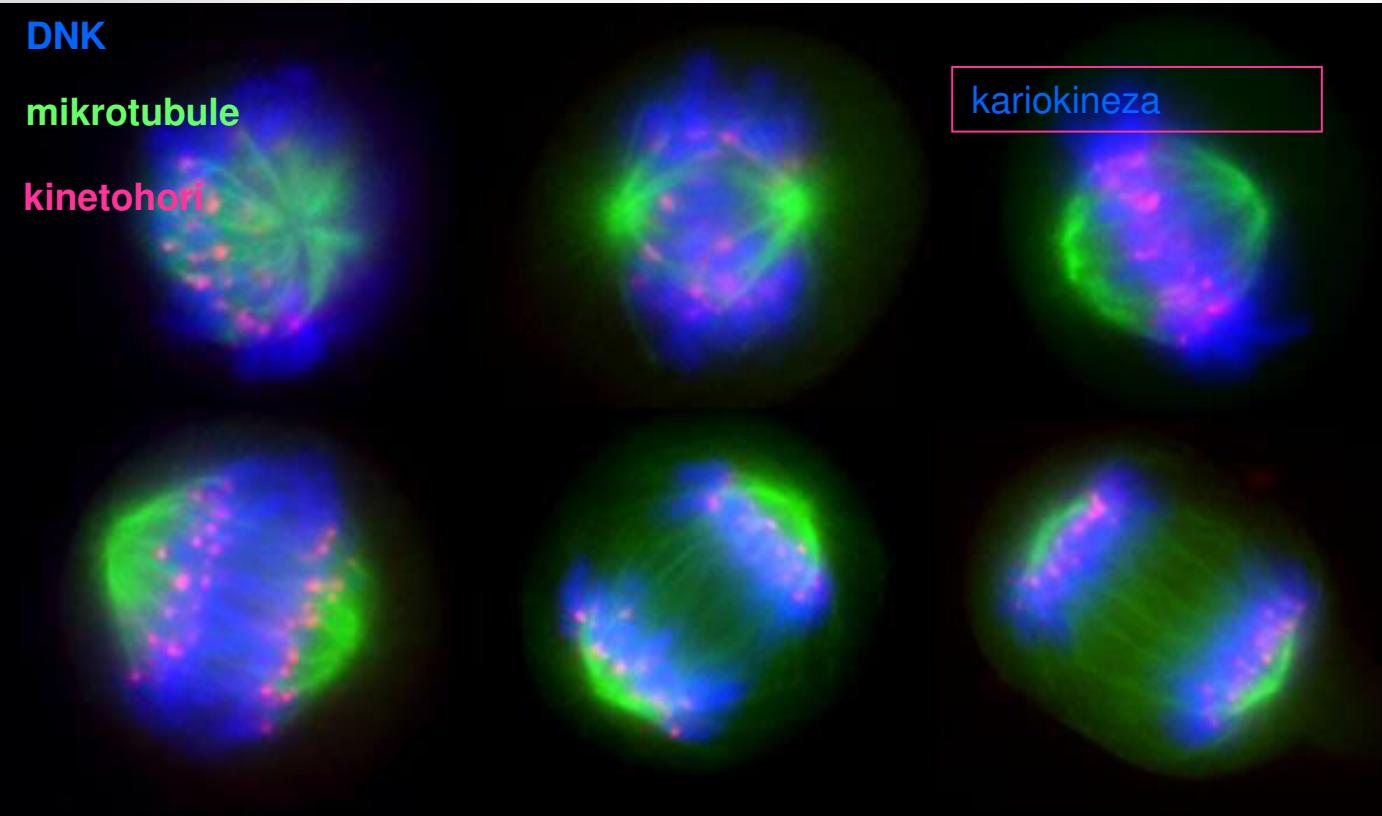


DNK

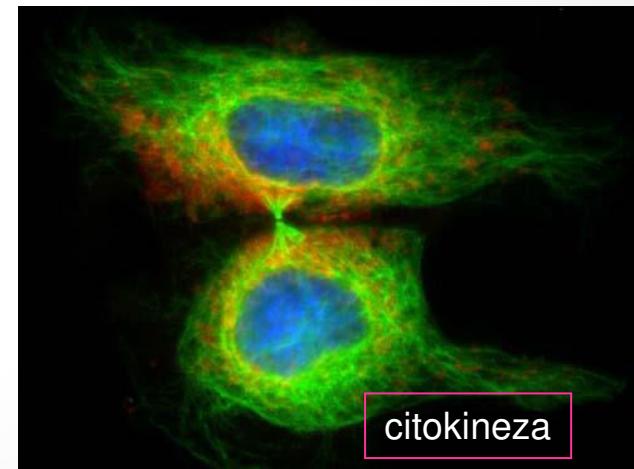
mikrotubule

kinetohori

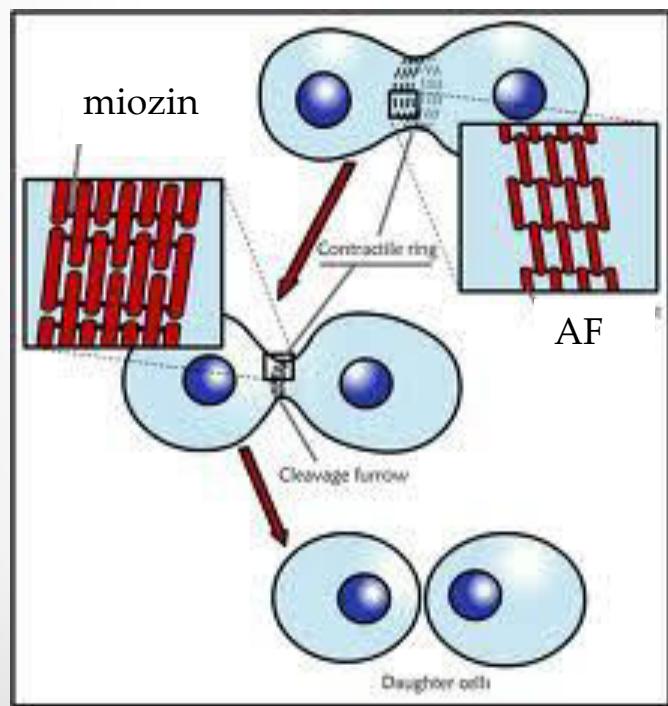
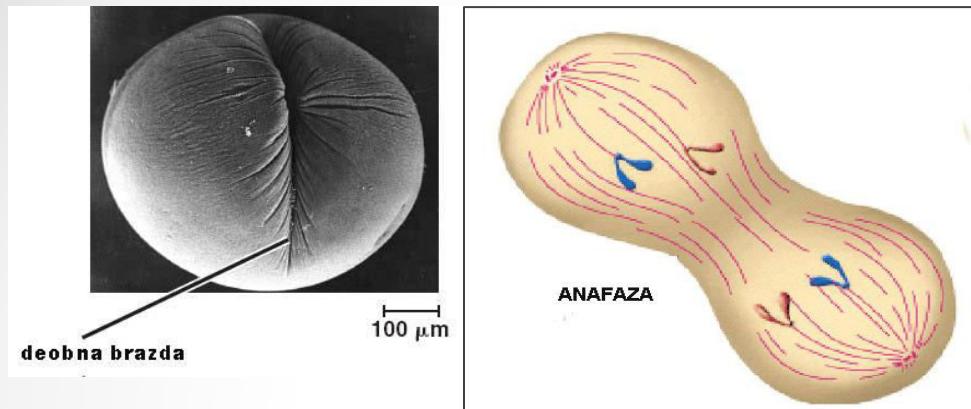
kariokineza



- Duplikacija DNK
- Povezivanje sestrí hromatida
- Kondenzovanje (spiralizacija) DNK
  - Kinetohor
  - Deobno vreteno - mikrotubule
    - Pomeranje hromozoma
- 



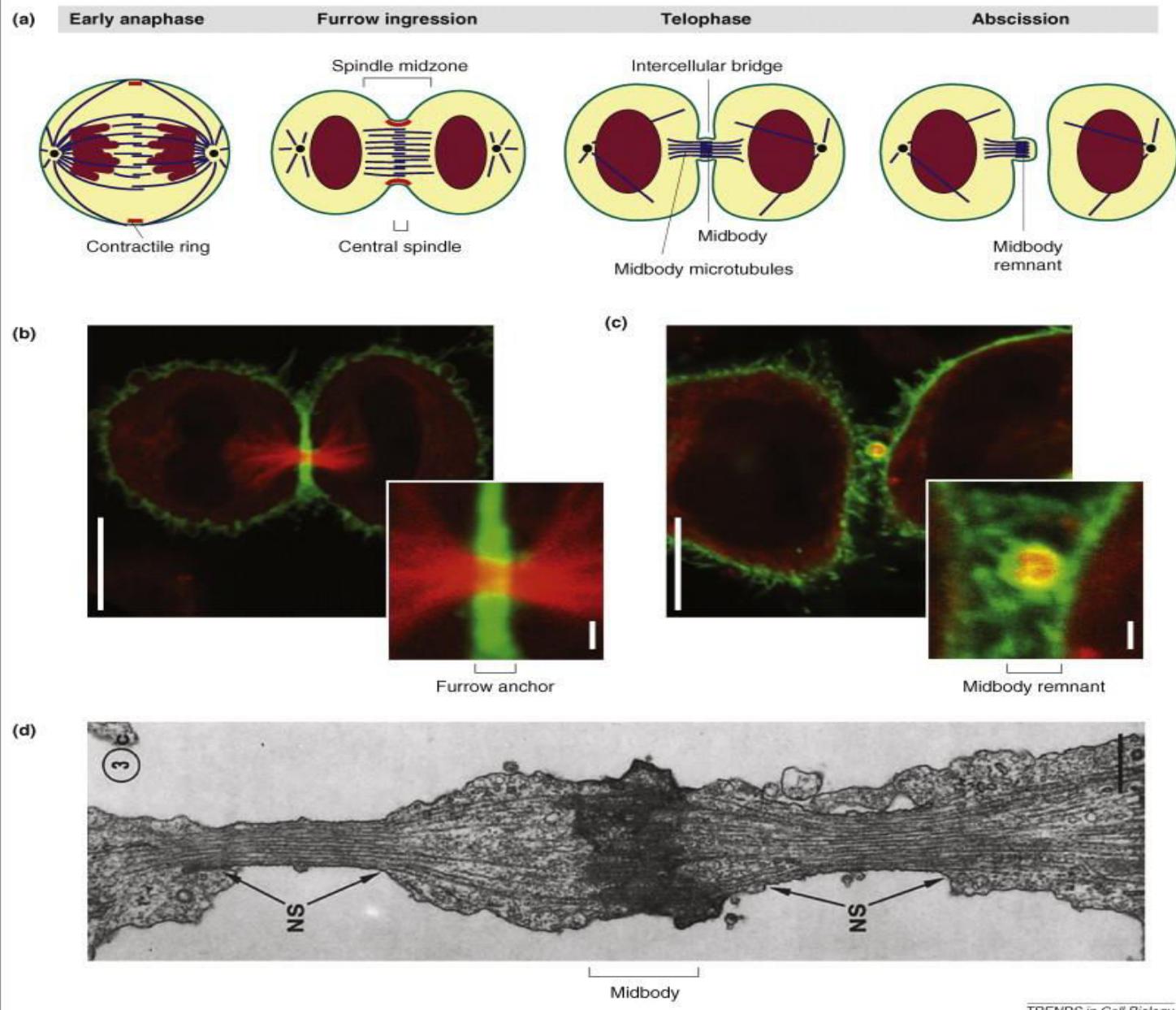
# CITOKINEZA



- Značajne razlike između ćelija životinja i biljne ćelije

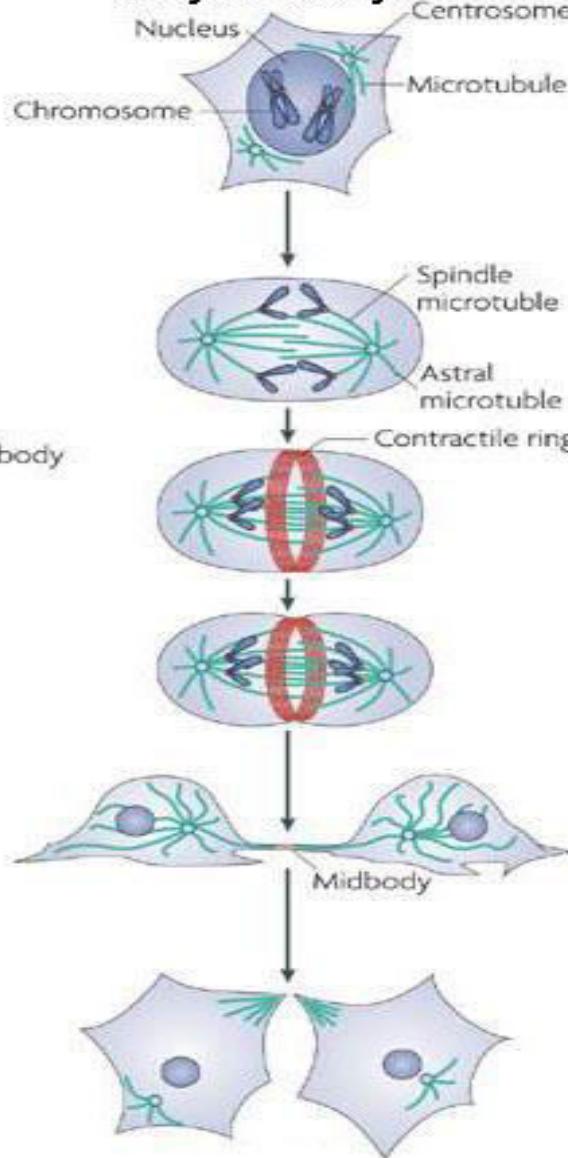
## Ćelije životinja:

- Pojava ubora – deobna brazda (SM)
- Pripreme počinju tokom kariokineze
- Izduživanje ćelije
- Određivanje pozicije deobne ravni  
Međupolarne mikrotubule koje su ostale
- Aktivacija miozina po završetku telofaze
- Formiranje kontraktilnog prstena
- Konstrikcija membrane i citoplazme od spolja ka unutra do podele na 2 čerke ćelije

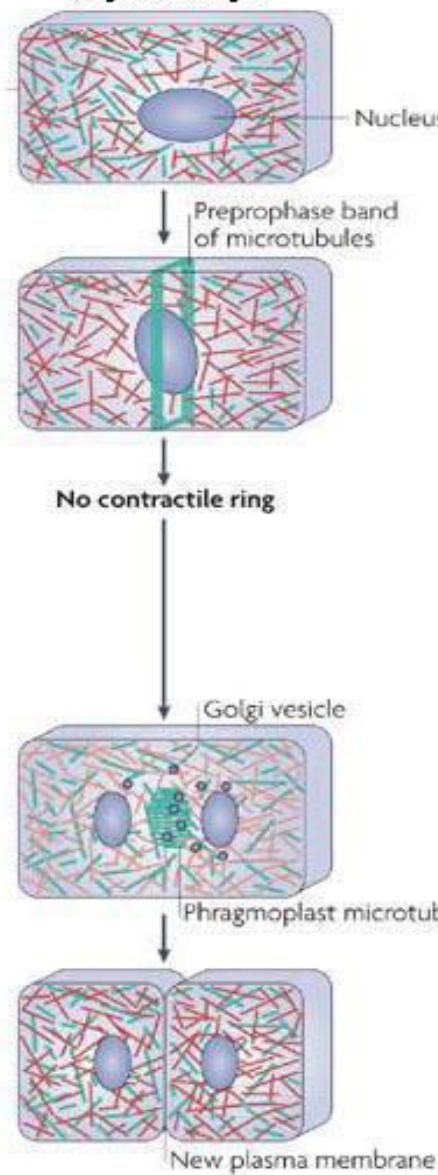


Središnje telo (Flemingovo telo koje čine „preostale“ medupolarne MT deobnog vretena. Brojni proteini koji omogućavaju, između ostalog i finalnu podelu majke ćelije na dve čerke ćelije.

### ćelija životinja

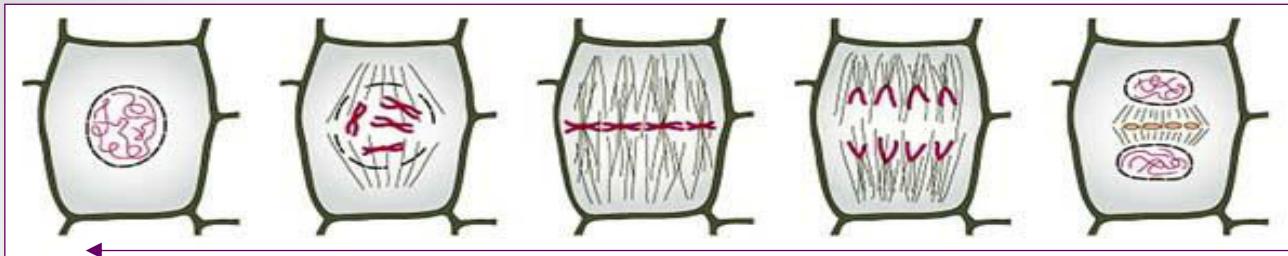


### biljna ćelija

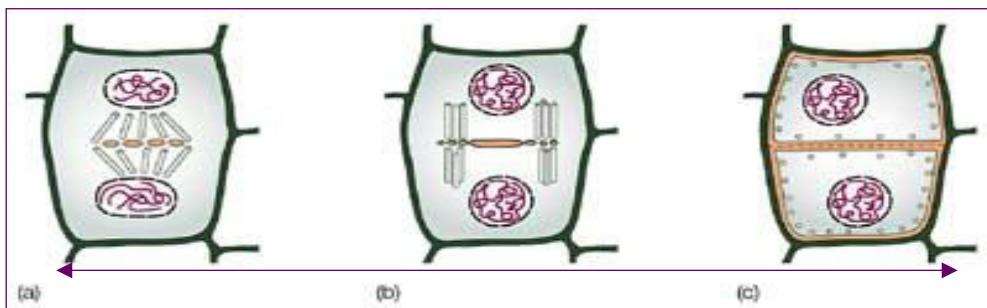
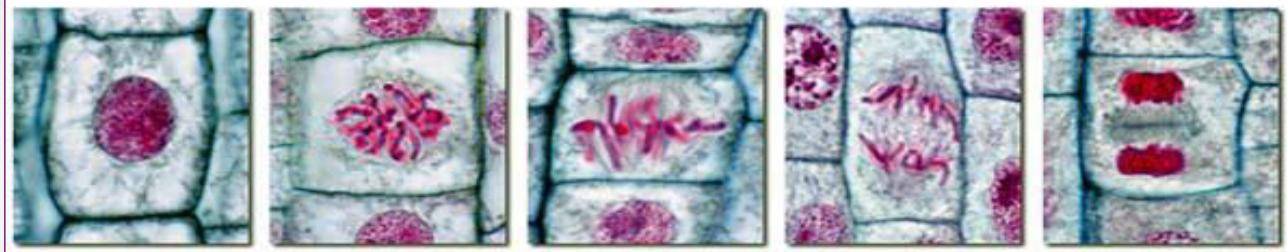


### Prisustvo ĆZ

- Bez formiranja kontraktilnog prstena
- Uloga **preprofazne trake** - submembranski - izgrađena od MT i AF koja se formira pre ulaska u mitozu
- Za razliku od ćelije životinja, citoplazma biljne ćelije se deli iz unutrašnjosti ka periferiji ćelije
- Acentrozomalno deobno vreteno
- Citokineza počinje krajem mitoze – vezikule poreklom iz KG (necelulozna komponenta ĆZ)
- Snop paralelno uređenih MT (poreklom od polarnih MT) – fragmoplast
- Perpendikularno postavljene u odnosu na budući ĆZ
- Fuzija vezikula - ćelijska ploča (ĆZ u nastanku)
- Kontakt ćelijske ploče i ĆZ, podela citoplazme
- Ugradnja celuloze
- Formiranje plazmodezmi



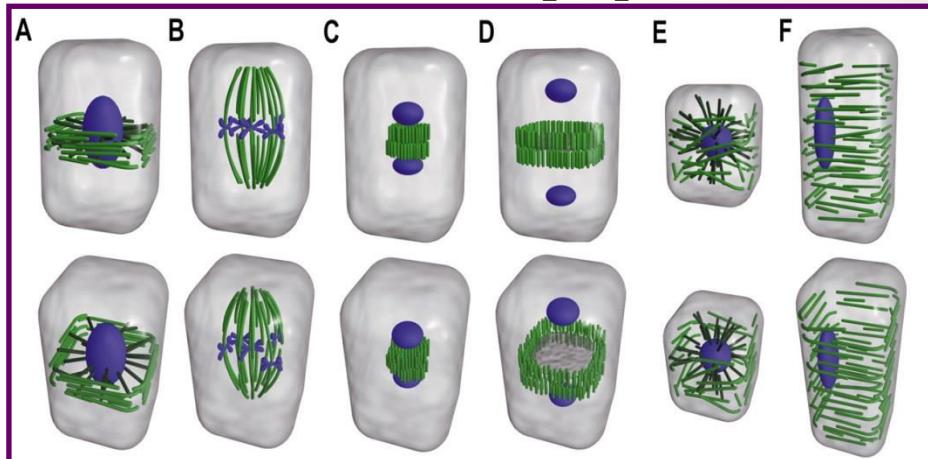
kariokineza



citokineza

preprofazna traka

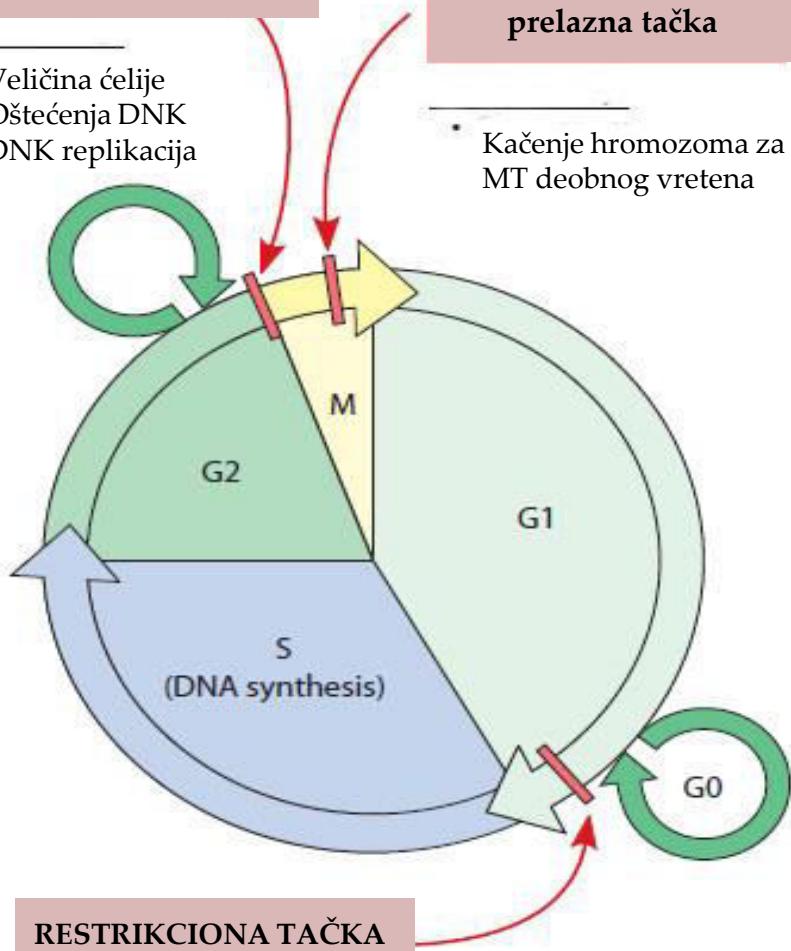
- Submembranske MT – u prsten koji se pozicionira uspod ĆM u nivou ekvatorijalne ravni
- Markira mesto ćelijske ploče
- Deobno vreteno će osom biti postavljeno pependikularno u odnosu na preprofaznu traku



# KONTROLA ĆELIJSKOG CIKLUSA

## G2-M prelazna tačka

- Veličina ćelije
- Oštećenja DNK
- DNK replikacija



## RESTRIKCIJONA TAČKA

- Faktori rasta
- Nutritijenti
- Veličina ćelije
- Oštećenja DNK

## Metafazno-anafazna prelazna tačka

- Kačenje hromozoma za MT deobnog vretena

Varijacije u pogledu brzine ćelijske deobe i mogućnosti da se dele (stem ćelije, nervne i mišićne ćelije, hepatociti, limfociti)

Proteini za proveru uslova za prelazak iz faze u fazu - **kontrola ćelijskog ciklusa**

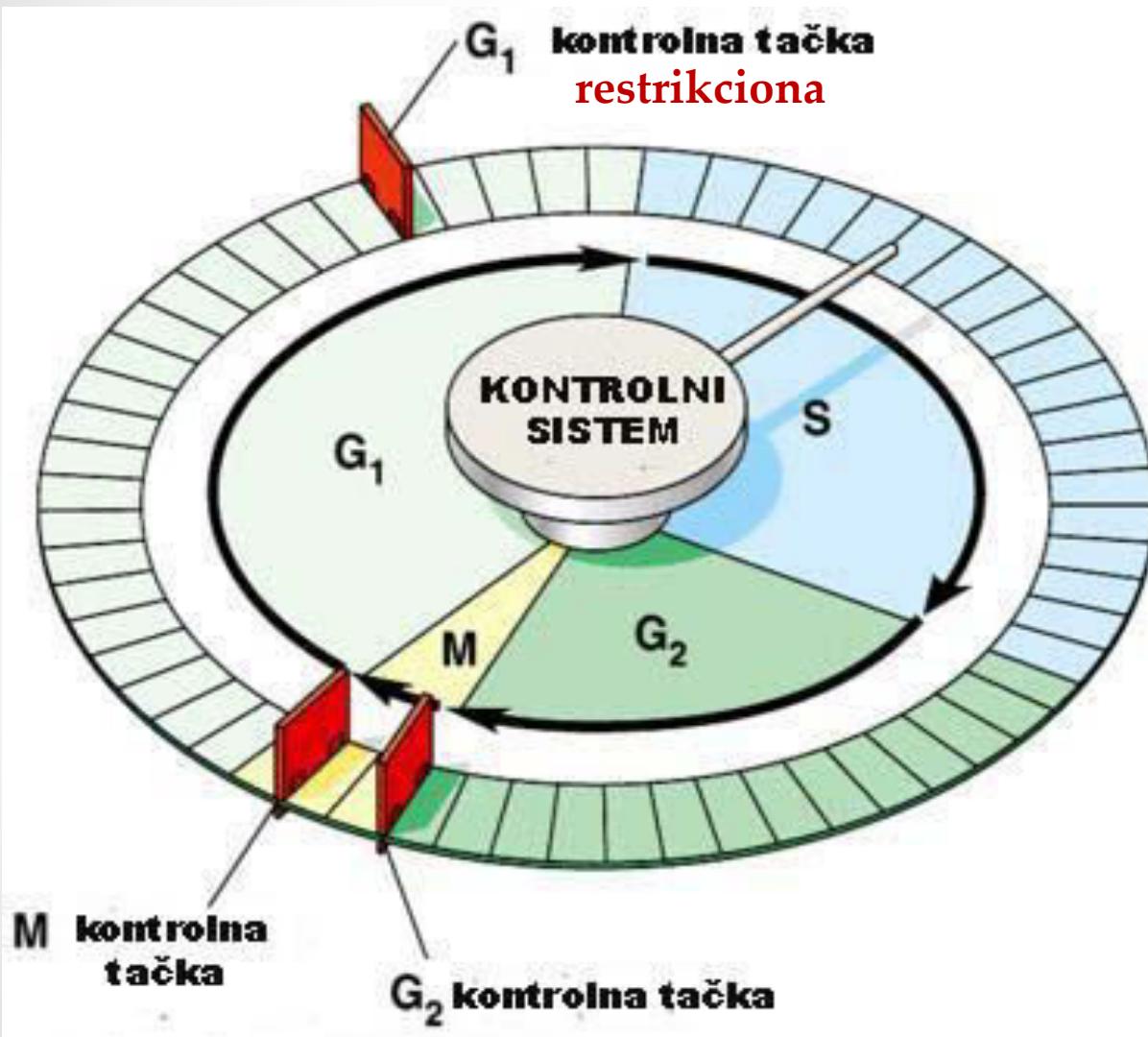
prva tačka – **restripciona tačka**

druga tačka - **G2-M prelazna tačka**

treća tačka - **metafazno-anafazna prelazna tačka**

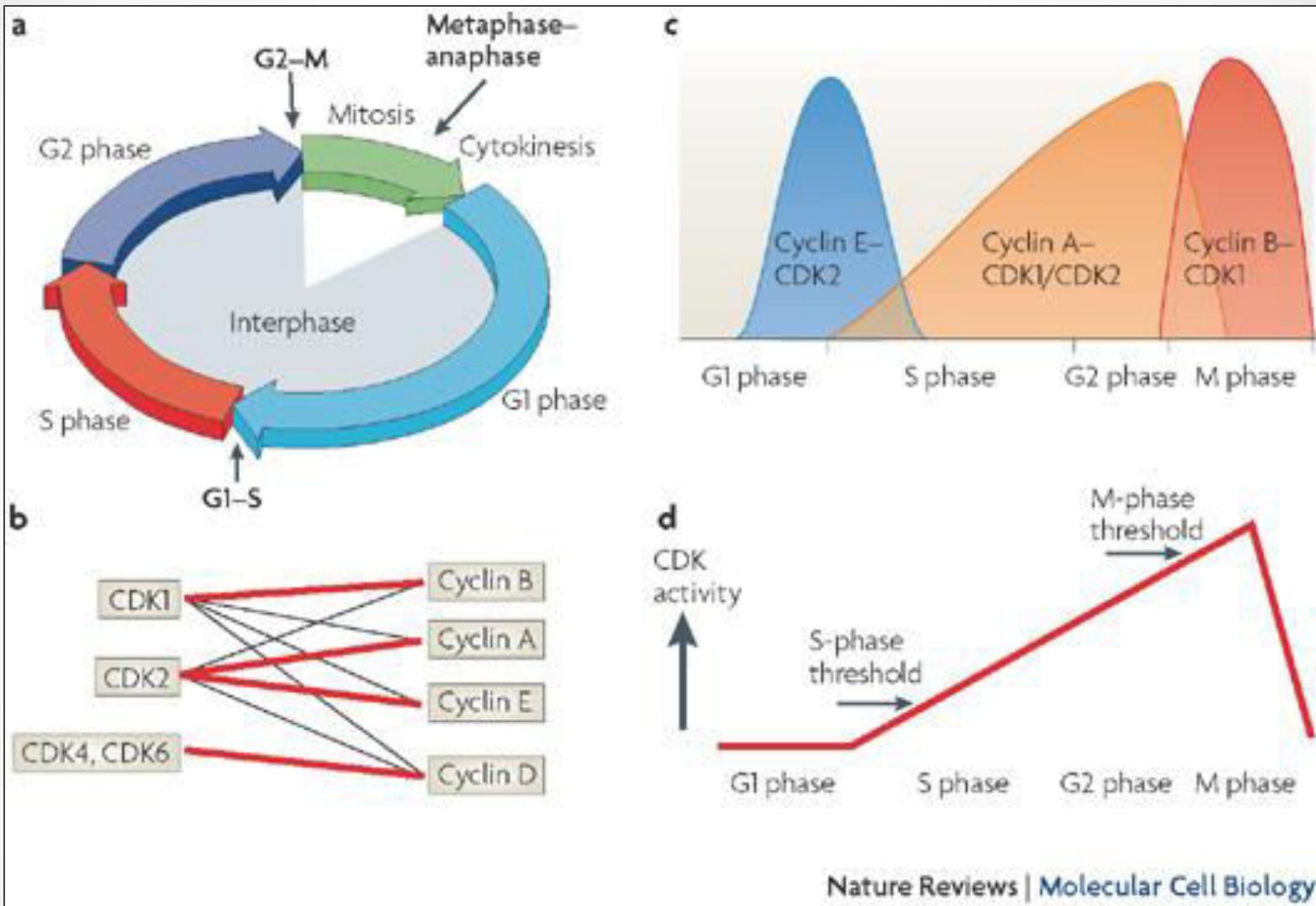
Brojni proteini – centralna uloga **CIKLINA I CIKLIN ZAVISNIH KINAZA**. Povezivanje u kompleks= **CIKLOZOM**

# KONTROLA ĆELIJSKOG CIKLUSA

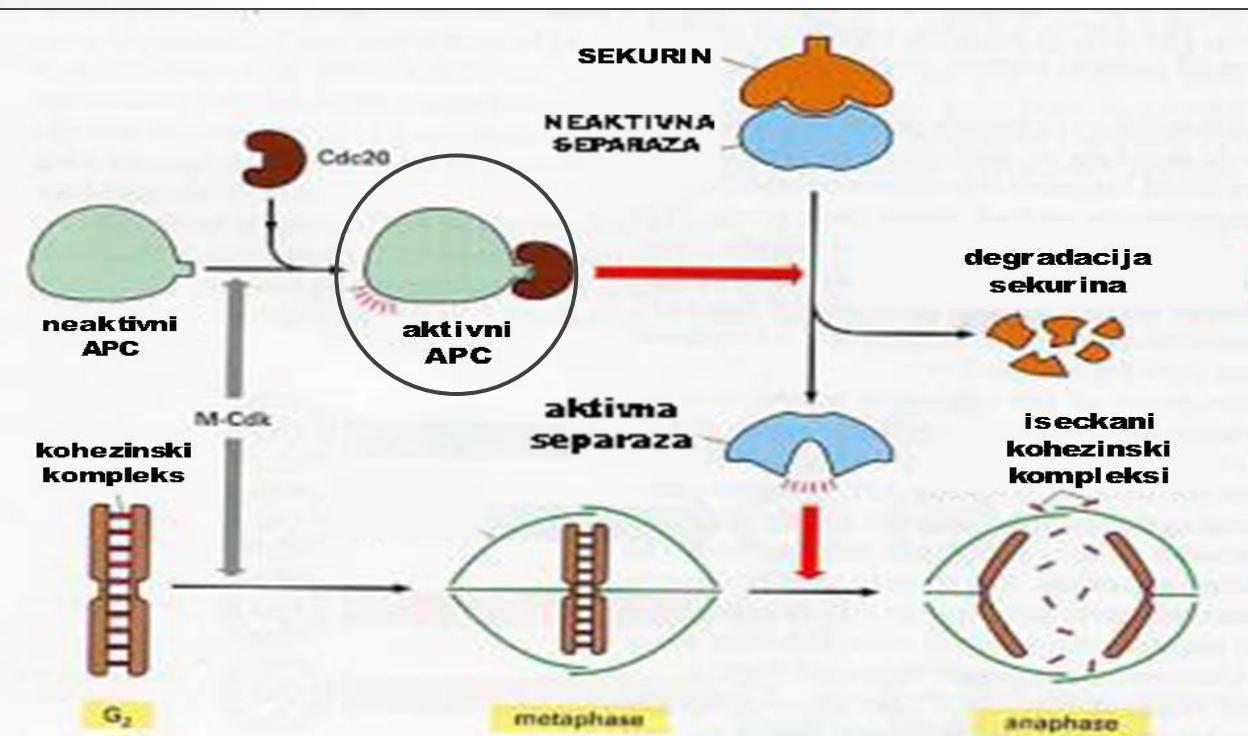
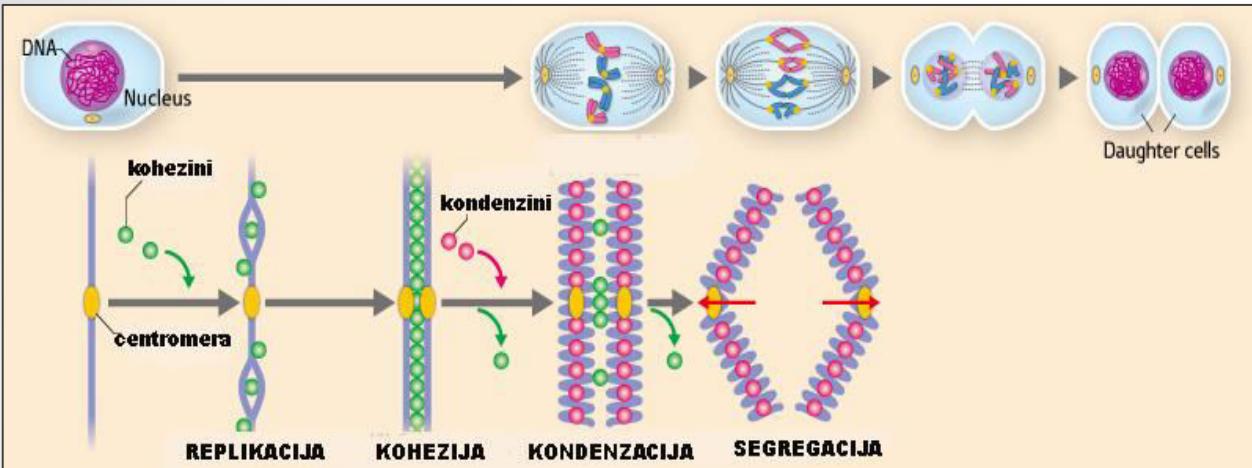


- CDK – enzimska aktivnost
- Koncentracije ciklina variraju u zavisnosti od faze ćelijskog ciklusa
- Ciklini se označavaju slovima
- CDK se označavaju brojevima





# RAZDVAJANJE SESTRI HROMATIDA



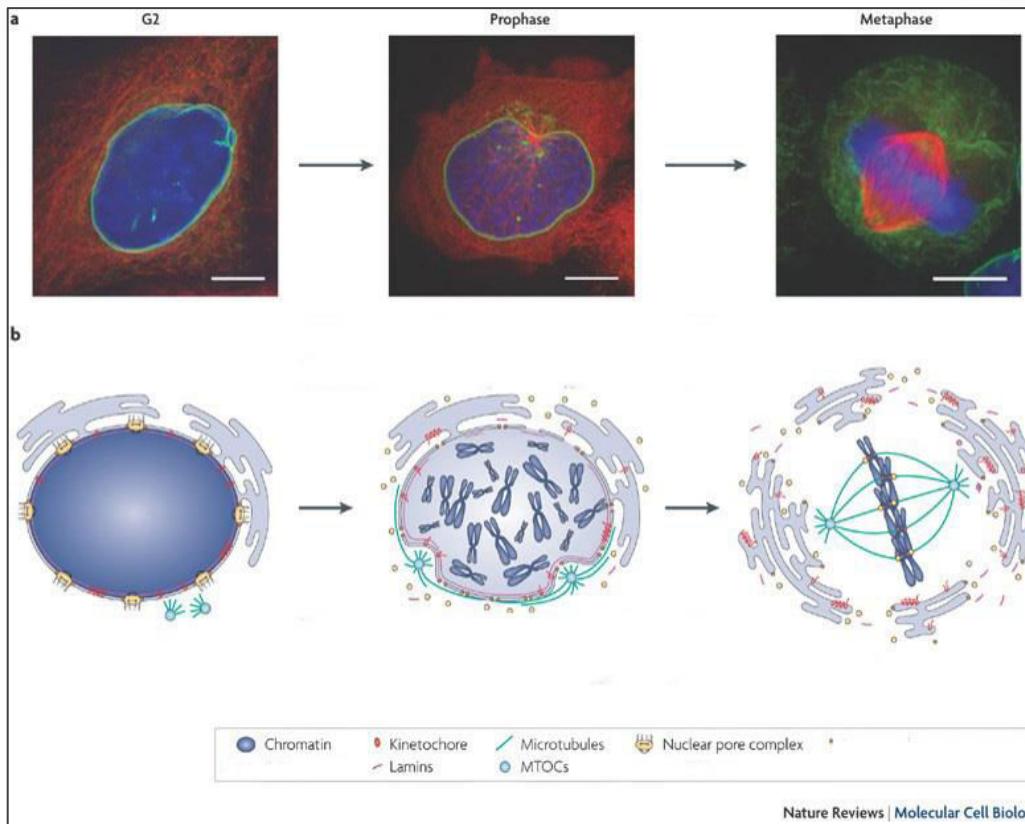
## PRIMER: KOMPLEKS PROMOCIJE ANAFAZE (APC)

Ovaj kompleks reguliše mitozu tako što promoviše destrukciju specifičnih proteina i funkcioniše kao ubikvitin ligaza, čime se protein vodi u degradativni proteazomski put.

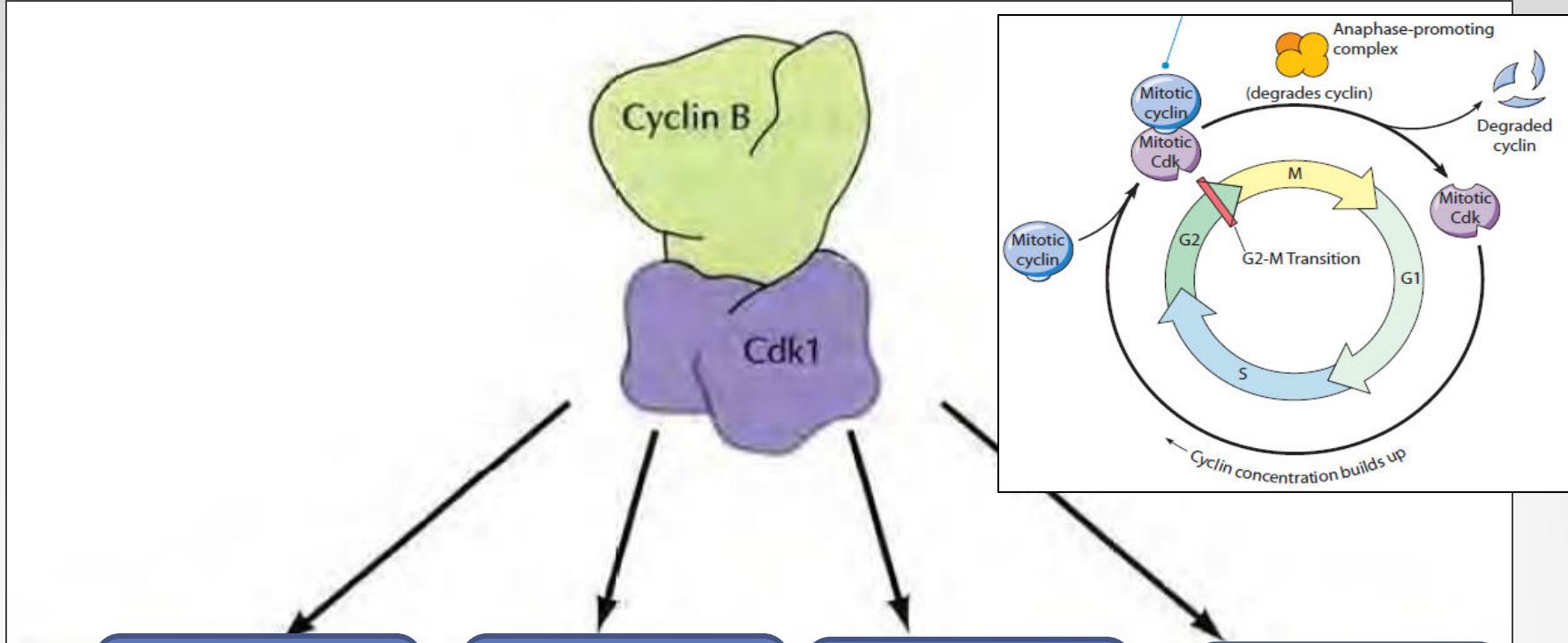
Protein za destrukciju je **sekurin**. Pre anafaze securin je vezan za **separazu**, čime se inhibira razdvajanje sestri kromatida.

Na početku anafaze APC će zakačiti ubikvitin za securin i tako aktivirati separazu koja će da iseče kohezine i omogući kretanje sestri hromatida ka polovima.

# VEZIKULACIJA NUKLEUSNOG OVOJA



- Nukleusni ovoj se raspada na niz malih vezikula kako bi se omogućila podela hromozoma na dve čerke ćelije.
- Ove vezikule se pridružuju ER čime se formira prostor u kome se vrši podela genoma i maksimalno onemogućava mešanje sadržaja nukleoplazme i citoplazme.



Kondenzacija hromatina

fosforilacija kondenzina

Vezikulacija NO

fosforilacija lamina, KNP

Fragmentacija GK

fosforilacija matriksnih proteina GK

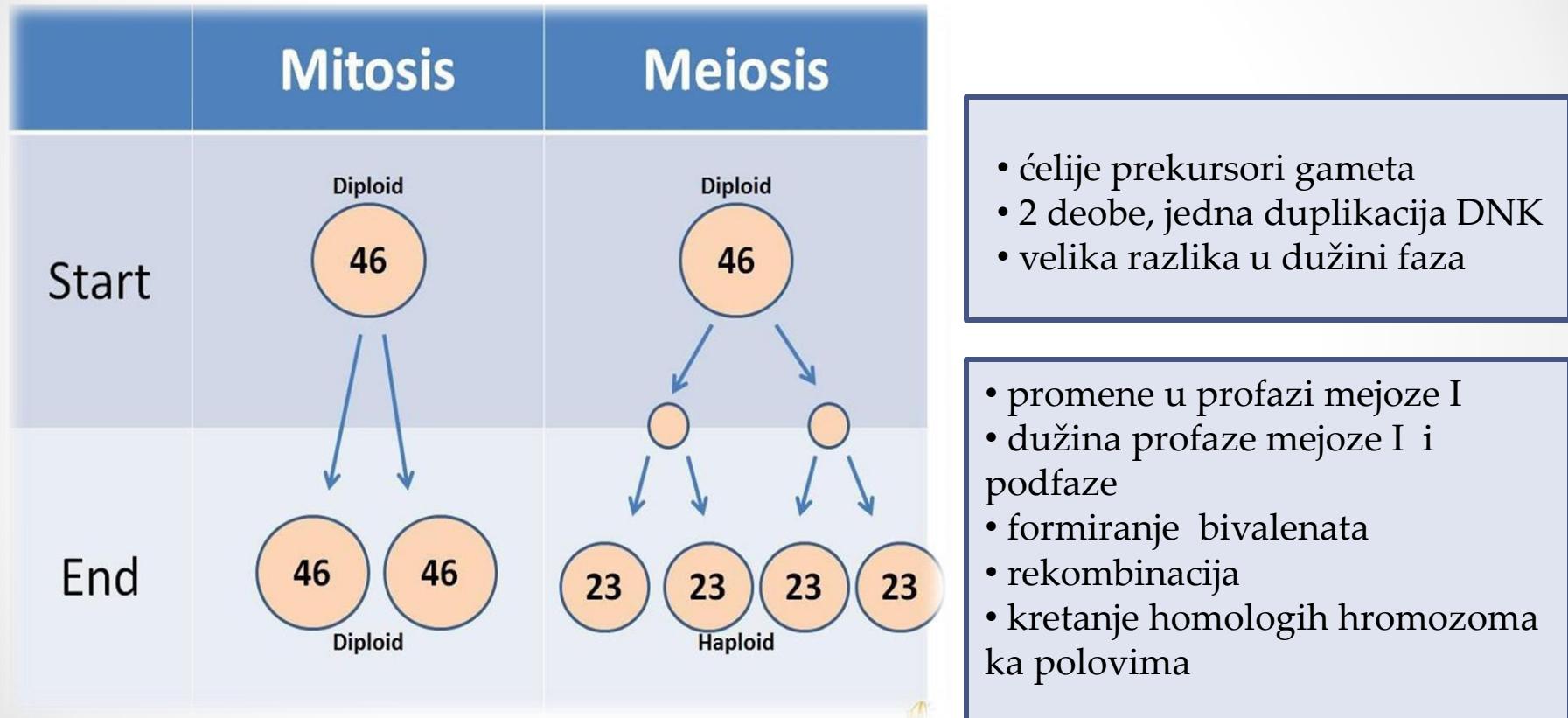
Formiranje deobnog vretena

fosforilacija proteina pridruženih MT i centrozomima

**PRIMER:** M ciklini koji uvode ćeliju u mitozu .

U G1, S i G2 fazi mitotičke CDK su prisutne u određenoj koncentraciji, dok je koncentracija mitotskih ciklina mala, i postepeno se povećava pred ulazak u mitozu. M-CDK i ciklin formiraju aktivan kompleks koji

# MEJOTIČKE DEOBE



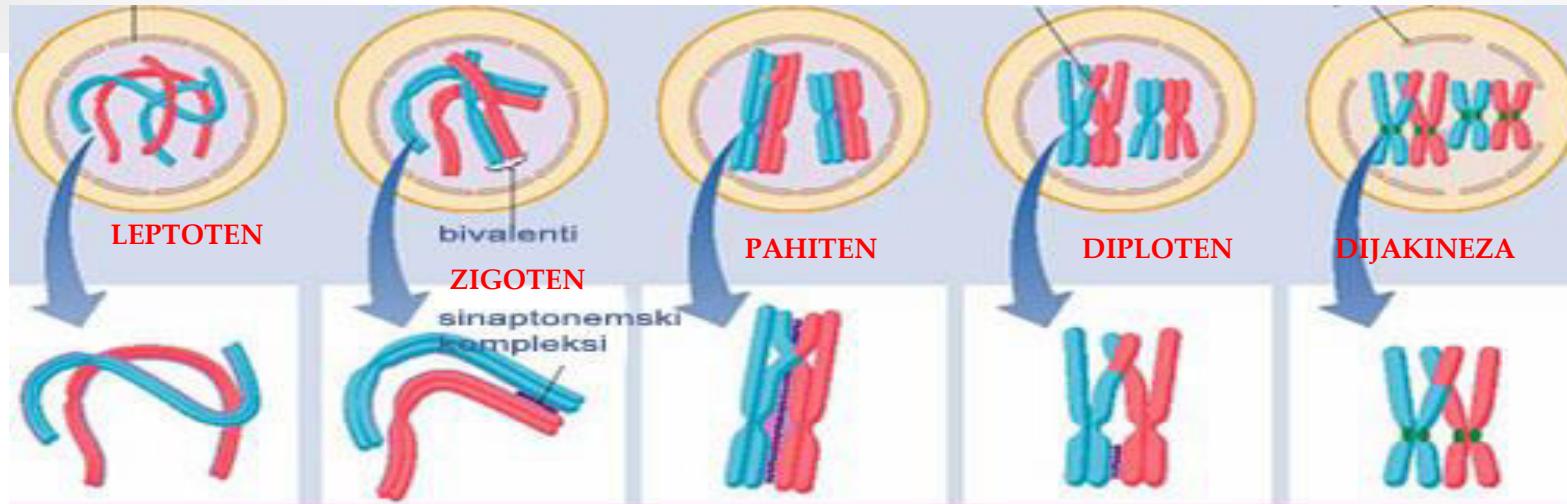
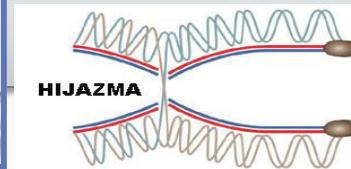
- ćelije prekursori gameta
- 2 deobe, jedna duplikacija DNK
- velika razlika u dužini faza

- promene u profazi mejoze I
- dužina profaze mejoze I i podfaze
- formiranje bivalenata
- rekombinacija
- kretanje homologih hromozoma ka polovima

MEJOZA I

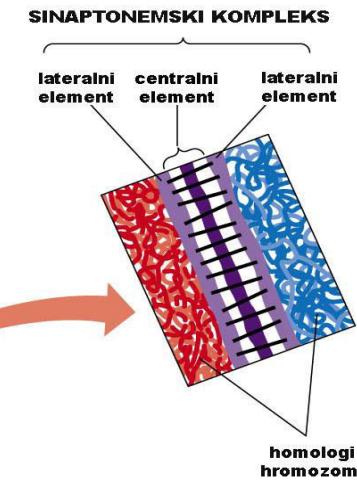
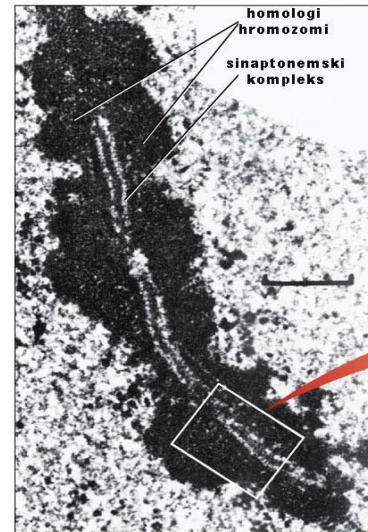
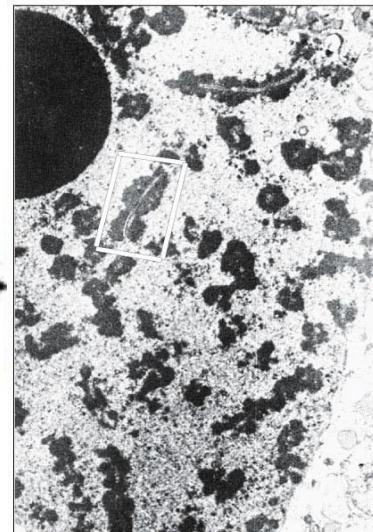
MEJOZA II (mitoza)

# Mejoza I

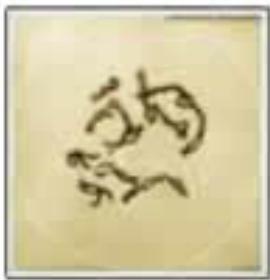


nukleusni ovoj

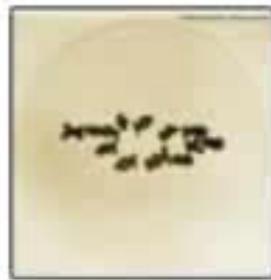
“spareni” hromozomi



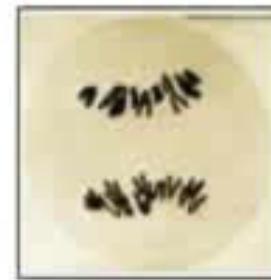
# MEJOZA I



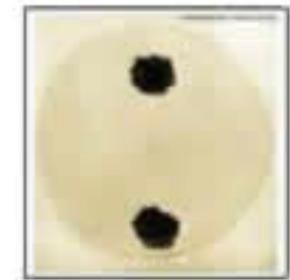
PROFAZA I



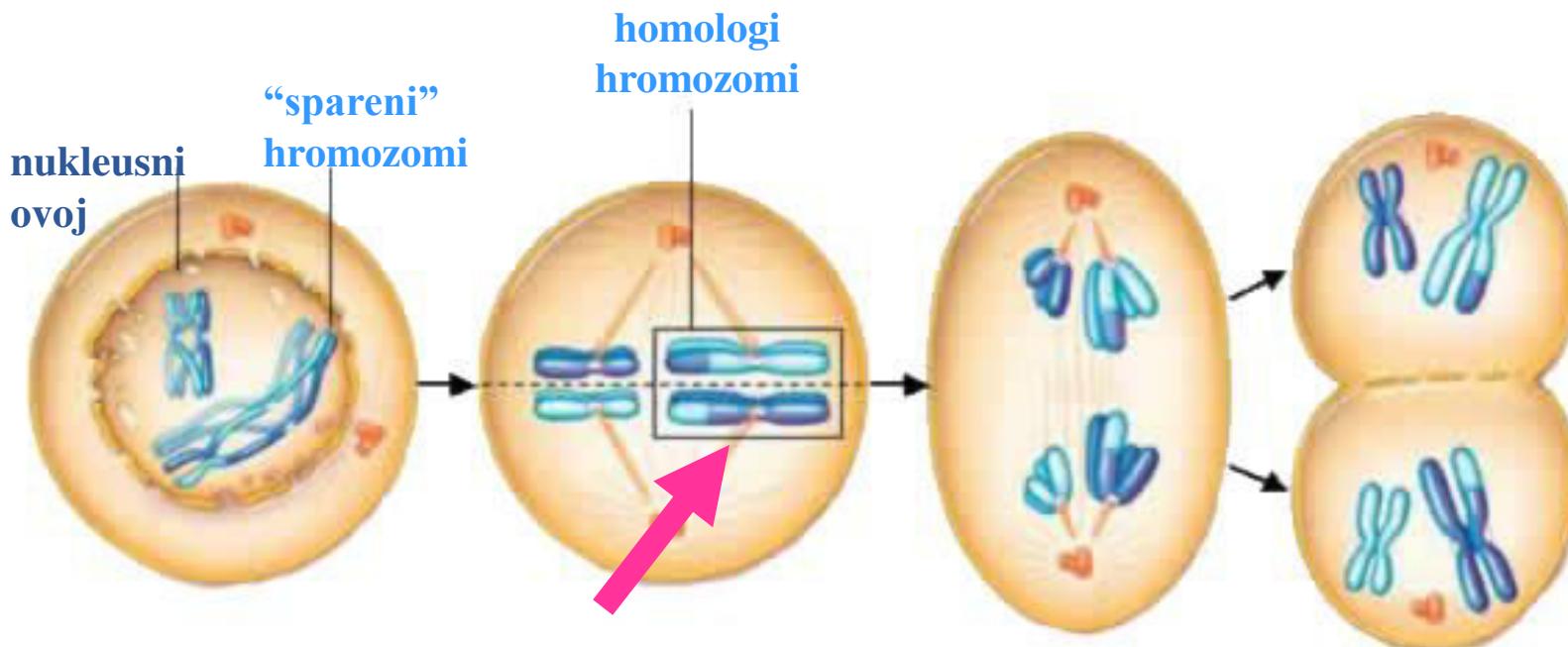
METAFAZA I



ANAFAZA I

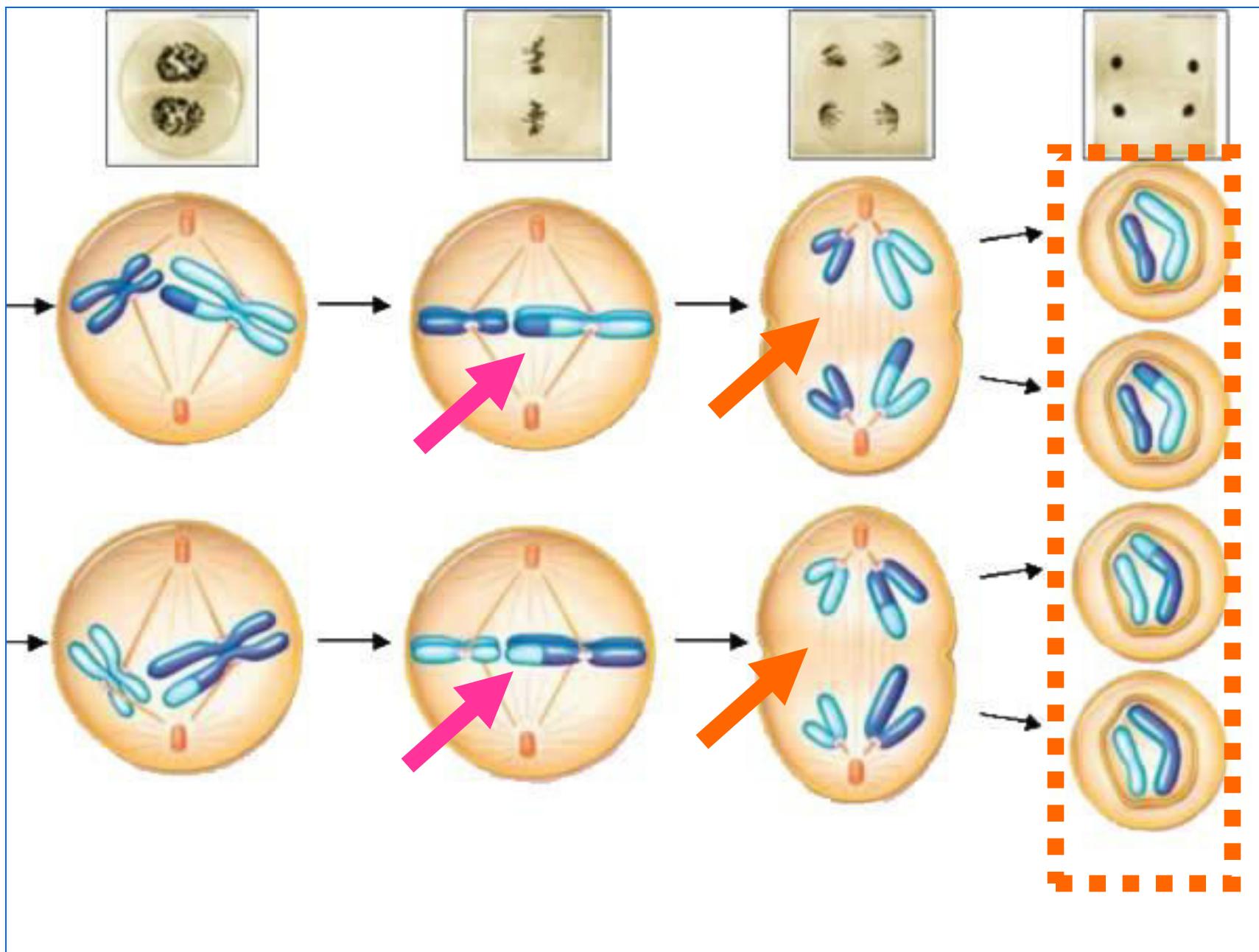


TELOFAZA I



\* „fuzija“ dva kinetohora sestri hromatida

# MEJOZA II



# Polni dimorfizam mejotičkih deoba



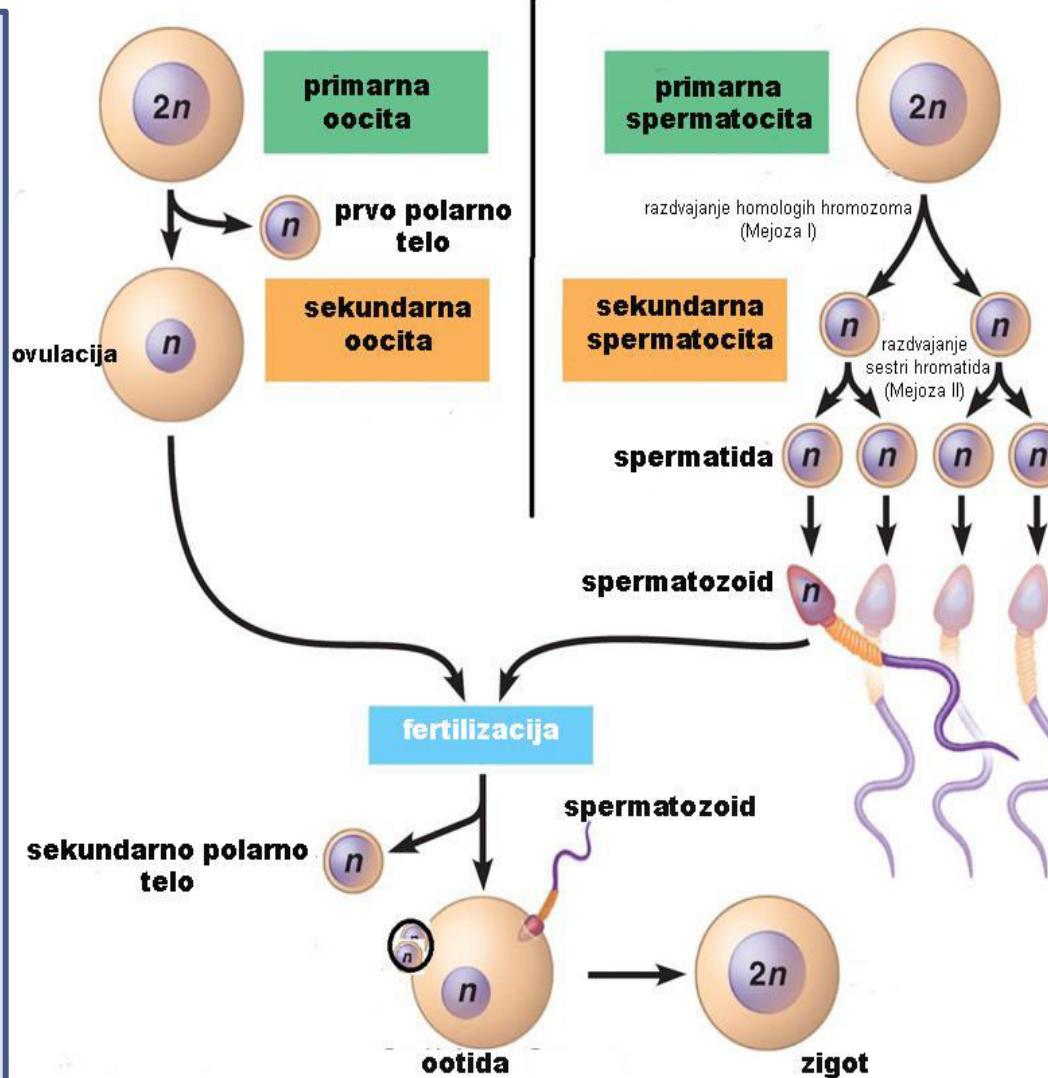
## OOGENEZA

Od diploidne oocite nastaju 4 haploidne ćelije (1 funkcionalna jajna ćelija i 3 polarna tela).

Ženske bebe se rađaju sa određenim brojem oocita I koje su zaustavljene u diplotenu mejoze I. Ulaskom u pubertet jedna oocita I (obično) nastavlja deobu i zastaje u metafazi mejoze II. Ukoliko bude oplođena završće deobu.



## SPERMATOGENEZA



Od diploidne spermatocite nastaju 4 haploidne ćelije (spermatide, funkcionalne i iste veličine). Spermatide će se diferencirati u spermatozoide (flagelumi i druge strukturne promene).