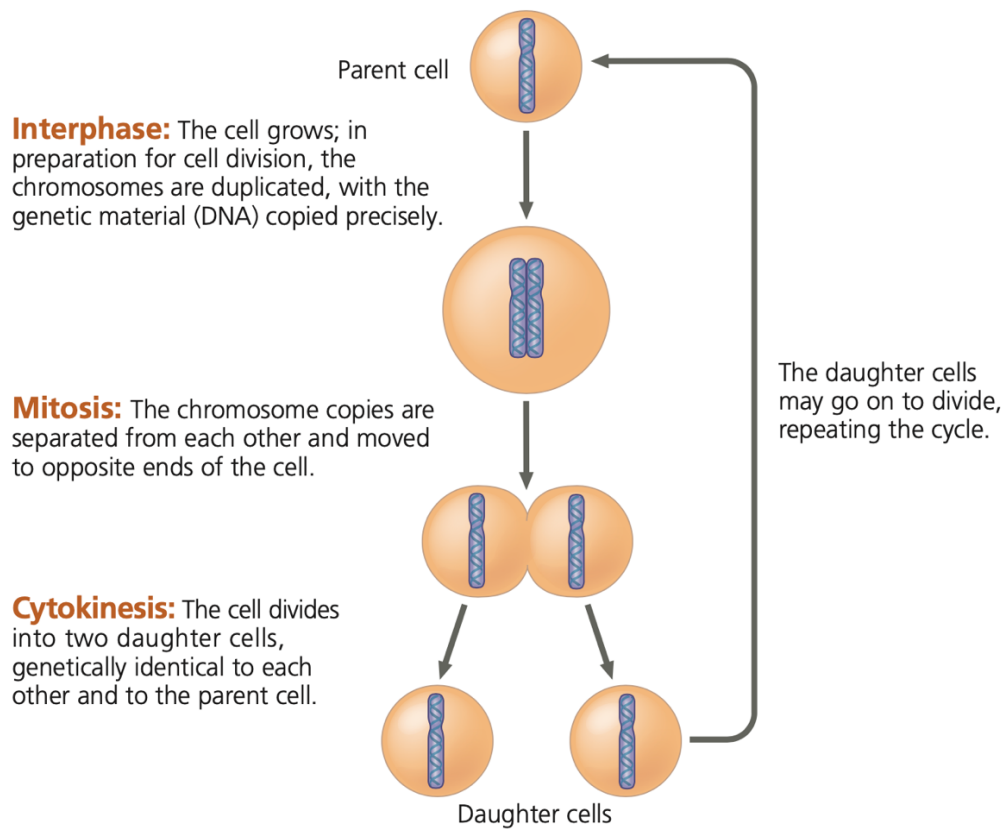


## Mitose

### *Hvordan kan en morcelle gi opphav til to genetisk identiske datterceller?*



En organismes evne til å produsere mer av seg selv er en av de tingene som skiller levende fra ikke-levende materie. Denne ulike evnen til å forplante seg skjer på cellulært nivå og kalles for **celledeling**.

Celledeling spiller en viktig rolle for liv. Når en prokaryot celle deler seg, reproducerer den og gir opphav til en ny organisme. Det samme gjelder for unicellulære eukaryoter, for eksempel amøber. For multicellulære eukaryoter gjør celledeling det mulig for organismer å utvikle seg fra en enkelt celle, det befruktete egget. Celledeling fortsetter med å fornye og reparere fullvoksne flercellede eukaryoter, og erstatter celler som dør grunnet ulykker eller normal slitasje. For eksempel lager alltid celler i beinmargen nye blodceller. Celledeling foregår ikke ved enkel «klyp av og del i to», men er avhengig av en jevn fordeling av identisk genetisk

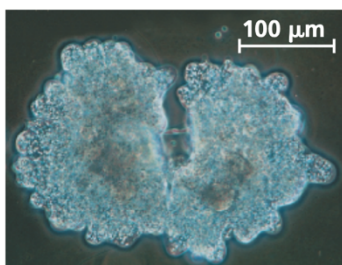
materiale, også kalt **DNA**, mellom to datterceller (meiose er et unntak).

En celle i delingsfasen replikerer sitt eget DNA og fordeler det mellom to motstående ender av cellen før den deler seg i to.

Cellens genetiske informasjon, DNA, kalles dets **genom**. Prokaryote celler har ofte bare et enkelt DNA-molekyl, mens eukaryote celler har flere. Før en celle kan dele seg for å danne to identiske datterceller må alt DNA kopieres og separeres slik at begge

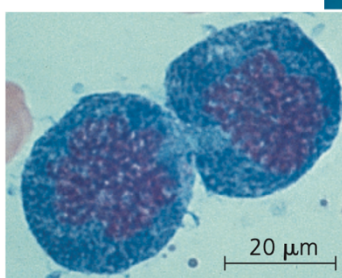
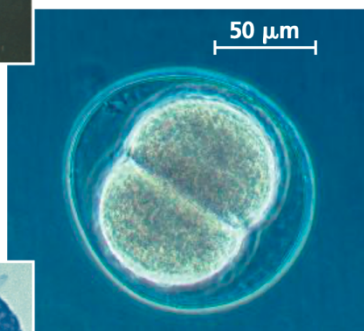
celler ender opp med et komplett genom. Replikasjon og distribusjon av så mye DNA lar seg gjøre fordi DNA-molekylet er pakket inn i strukturer kalt **kromosomer**. Hvert eukaryote kromosom består av et veldig langt DNA-molekyl som er koblet til mange proteiner. DNA-molekylet bærer oppskriften på alt fra noen hundre til flere tusen gener. Proteinene som er koblet på molekylet bidrar til å opprettholde strukturen til kromosomet, samt bidra til å regulere aktiviteten til gener. Hele DNA-komplekset med proteiner kalles et **kromatin**. Hver eukaryot celle har et karakteristisk antall kromosomer i hver cellekjerne. I kjernen til menneskelige somatiske celler er det 46 kromosomer, laget av to sett med 23 hver, en arvet fra hver forelder. Reproduktive celler, også kalt **gameter**, har halvparten av kromosomene som somatiske celler har, altså ett sett med 23. Kål har 18 kromosomer, sjimpanser har 48, elefanter har 56, piggsvin har 90 og en art alger har 148.

Når en celle ikke er i celledelingsfase, og mens DNA replikeres, er DNA en lang og tynn kromatin-fiber. Etter at DNA replikasjonen er ferdig kveiler DNAet seg opp til den grad at man kan se dem gjennom lysmikroskop. Hvert dupliserte kromosom består av to **søsterkromatider**. Som er sammenkoblede kopier av det originale kromosomet. To identiske DNA-molekyler er ofte festet sammen langs hele lengden av proteinkomplekser som kalles **kohesiner**. Denne typen sammenkobling kalles for *søsterkromatid-kohesin*. Hver søsterkromatid har en **sentromer**, en del laget av repeterende sekvenser av kromosomalt DNA hvor et kromatid er festet tett til sitt søsterkromatid. Denne sammenkoblingen er styrt



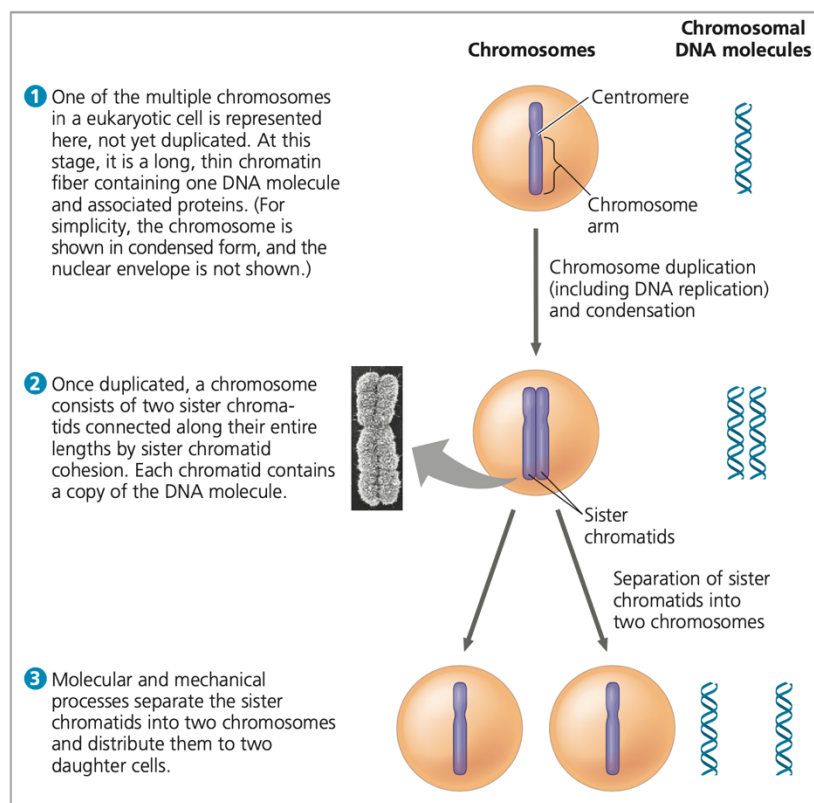
◀ (a) **Asexual reproduction.** An amoeba, a single-celled eukaryote, is dividing into two cells. Each new cell will be an individual organism (LM).

▶ (b) **Growth and development.** This micrograph shows a sand dollar embryo shortly after the fertilized egg divided, forming two cells (LM).



◀ (c) **Tissue renewal.** These dividing bone marrow cells will give rise to new blood cells (LM).

av proteiner som kjenner igjen og binder seg til det sentromere DNAet. Andre proteiner trekker DNAet sammen slik at det dupliserte kromosomet får en «midje». De delene av et kromatid som er på hver sin side av en sentromer kalles en arm til kromatidet. Senere i celledelingen vil de to søsterkromatidene dele seg mellom to nye cellekjerner. Så fort

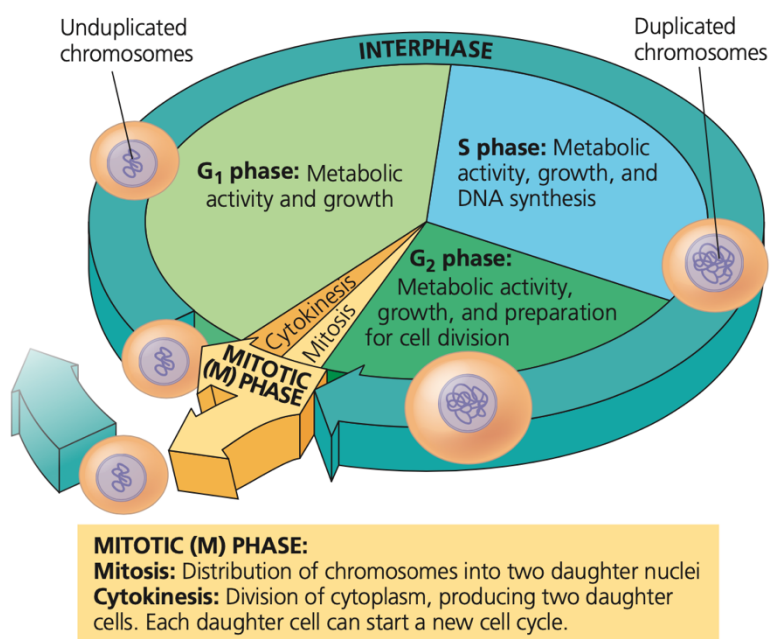


søsterkromatider skilles kalles de ikke lenger for søsterkromatider, men betegnes som individuelle kromosomer. Det er dette steget som til syvende og sist dobler antall kromosomer under celledeling. Hver ny cellekerne mottar en samling kromosomer som er identiske med de fra morcellen. Mitose, delingen av genetisk materiale i cellekjernen, følges vanligvis umiddelbart av cytokinese, som er deling av cytoplasma.

Fra et befruktet egg kan mitose og cytokinese lage de 37 trillioner somatiske cellene som kroppen består av. Samme prosess genererer celler som av ulike grunner må erstattes. Gameter produseres derimot gjennom en prosess som kalles for meiose, som gir datterceller med bare et sett kromosomer. Meiose hos mennesker skjer kun i spesialiserte celler i eggstokkene eller testiklene.

Mitose er bare en del av celledyklusen, som går fra en celle først formes under celledeling, til den selv deler seg i to datterceller. Den **mitotiske fasen (M)**, som omfatter både mitose og cytokinese, er den korteste delen av celledyklusen. Den mitotiske fasen veksler med et mye lengre stadium kalt interfase, som står for 90% av celledyklusen. Interfasen kan igjen deles inn i tre ulike faser: **G<sub>1</sub>-fasen** (det første gapet), **S-fasen** (syntese) og **G<sub>2</sub>-fasen** (det andre gapet). G-fasene ble omtalt som «gap» fordi man opprinnelig trodde at cellene var inaktive i disse fasene. Nå vet man at cellene driver med metabolsk aktivitet og vokser gjennom hele

interfasen. Gjennom alle tre fasene i interfasen vokser cellen ved å produsere proteiner og cytoplasmiske organeller, som mitokondrier og endoplasmatisk retikulum. Duplikasjon av kromosomene foregår gjennom hele S-fasen. Altså, cellen vokser ( $G_1$ ), cellen vokser og replikerer kromosomene sine (S) og cellen vokser mer for å bli stor nok til



celledeling ( $G_2$ ), og deler seg til slutt (M). Om en celle bruker 24 timer på å dele seg, vil M-fasen ta mindre enn en time, S-fasen vil ta mellom 10-12 timer og den resterende tiden deles 5-6 timer og 4-6 timer i hhv.  $G_1$  og  $G_2$ . Celler som ikke deler seg tilbringer tiden sin kontinuerlig i  $G_1$ -fasen, eller en tilsvarende  $G_0$ -fase.

Mitose deles igjen inn i fem steg: **profase, prometafase, metafase, anafase og telofase**. Cytokinese overlapper litt med de senere stegene av mitose.

Mange av hendelsene i mitosen er avhengig av **den mitotiske spindelen** som starter å formes i cytoplasma under profasen. Strukturen består av fiber laget av mikrotubuli og assosierte proteiner. Når spindelen bygges opp, brytes annet mikrotubuli i cytoskjelettet delvis ned slik at man får materiale for å bygge spindelen. I dyreceller bygges spindel-mikrotubuli fra sentrosomer. Sentrioler har ingen rolle i celledeling. Under interfasen dupliseres sentrosomet slik at man får to sentrosomer. De flytter seg fra hverandre under profasen og prometafasen i mitose, mens spindel-mikrotubuli begynner å vokse. Ved slutten av prometafasen er de to sentrosomene i polare ender av cellen. En **aster**, kort spindel-mikrotubuli, strekker seg fra hvert sentrosom. Spindelen inkluderer sentrosomer, spindel-mikrotubuli og asterene. Hvert søsterkromatid har en **kinetochore** – en struktur laget av proteiner som fester seg på spesifikke deler på DNA på hver sentromer. Kromosomenes to kinetochorer peker i motsatt retning av hverandre. Under prometafasen vil spindel-mikrotubuli feste seg til kinetochorene – de kalles da kinetochore-mikrotubuli. Når de er festet, vil de sakte begynne å trekke kromosomene til sin egen pol. Bevegelsen stopper opp når det begynner å trekkes i motsatt retning også. Kromosomene vil trekkes frem og tilbake

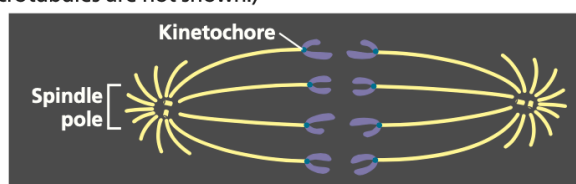
til de legger seg på et plan i midten, mellom de to polene. Dette planet kalles **metafase planet**, og er en imaginær plate fremfor en faktisk struktur. Mikrotubuli som ikke er festet til kinetochore har strekt seg og begynner å interagere med ikke-kinetochore-mikrotubuli fra motsatt pol under metafasen. Innen metafasen har også mikrotubuli fra asterene vokst og kommet i kontakt med plasmamembranen.

Anafasen begynner plutselig når kohesinene som holder søsterkromatidene sammen, kuttes av et enzym kalt **separase**. Når de er separert blir kromatidene individuelle kromatider som trekkes mot motstående ender av cellen.

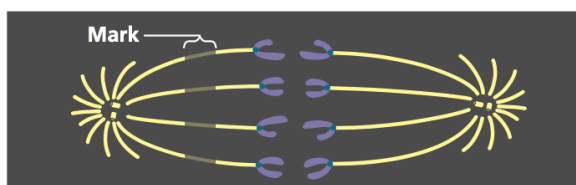
To mekanismer foregår når kinetochore-mikrotubuli trekkes mot polene. Den ene mekanismen, kalt «Pac-man» mekanismen, foreslår at kinetochore «går tur» med kromosomene langsmed mikrotubuli, som depolymeriserer etter at motorproteinet har passert. Andre studier viser at mikrotubuli «rulles inn» av motorproteiner på spindel-polene, og at mikrotubuli depolymeriserer etter at de har blitt passert av motorproteinene. Den generelle oppfatningen er at begge mekanismer foregår, og at deres bidrag varierer fra celle til celle.

I en dyrecelle som deles er det ikke-kinetochore-mikrotubuli som er ansvarlige for å strekke hele cellen under anafasen. Denne typen mikrotubuli har omfattende overlapping under metafasen. Under anafasen reduseres overlappet ved at motorproteiner som er festet til mikrotubuli dytter dem fra hverandre ved hjelp av ATP. Når mikrotubuli dyttes fra hverandre, strekkes cellen. Mikrotubuli blir også noe forlenget ved addisjon av tubulin-subenheter til de overlappende endene, slik at overlappet vedvarer til en viss grad.

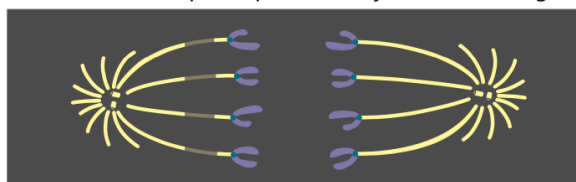
**Experiment** Gary Borisy and colleagues at the University of Wisconsin wanted to determine whether kinetochore microtubules depolymerize at the kinetochore end or the pole end as chromosomes move toward the poles during mitosis. First they labeled the microtubules of a pig kidney cell in early anaphase with a yellow fluorescent dye. (Nonkinetochore microtubules are not shown.)



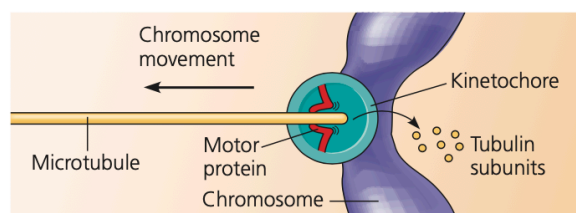
Then they marked a region of the kinetochore microtubules between one spindle pole and the chromosomes by using a laser to eliminate the fluorescence from that region, while leaving the microtubules intact (see below). As anaphase proceeded, they monitored the changes in microtubule length on either side of the non-fluorescent mark.



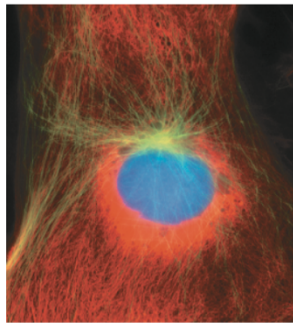
**Results** As the chromosomes moved poleward, the microtubule segments on the kinetochore side of the mark shortened, while those on the spindle pole side stayed the same length.



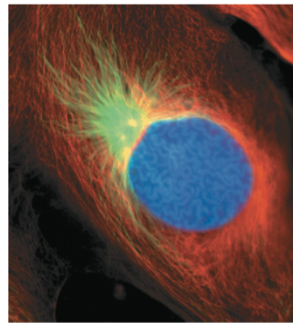
**Conclusion** During anaphase in this cell type, chromosome movement is correlated with kinetochore microtubules shortening at their kinetochore ends and not at their spindle pole ends. This experiment supports the hypothesis that during anaphase, a chromosome is walked along a microtubule as the microtubule depolymerizes at its kinetochore end, releasing tubulin subunits.



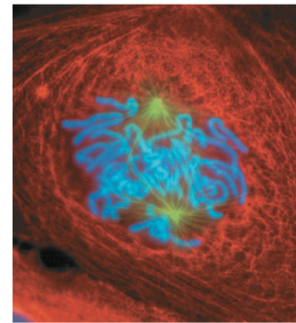
På slutten av anafasen har dupliserte grupper av kromosomer nådd hver sin ende av den strekte cellen. Cellekjernen reformes under telofasen. Cytokinesen starter vanligvis under anafasen eller telofasen. Spindelen vil etter hvert brytes ned ved depolymerisering av mikrotubuliene.



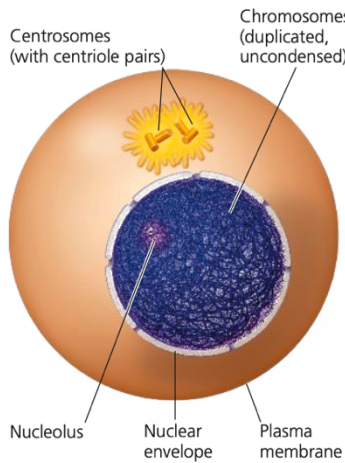
**G<sub>2</sub> of Interphase**



**Prophase**



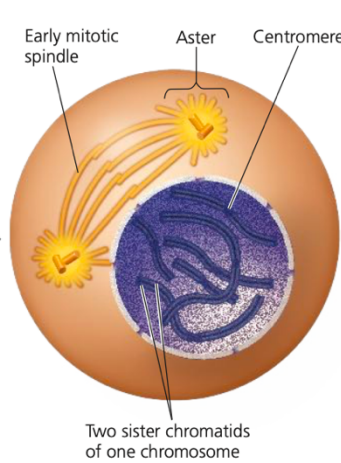
**Prometaphase**



**G<sub>2</sub> of Interphase**

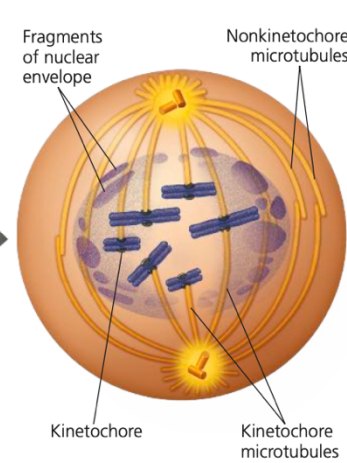
- A nuclear envelope encloses the nucleus.
- The nucleus contains one or more nucleoli (singular, *nucleolus*).
- Two centrosomes have formed by duplication of a single centrosome. Centrosomes are regions in animal cells that organize the microtubules of the spindle. Each centrosome contains two centrioles.
- Chromosomes, duplicated during S phase, cannot be seen individually because they have not yet condensed.

The fluorescence micrographs show dividing lung cells from a newt; this species has 22 chromosomes. Chromosomes appear blue, microtubules green, and intermediate filaments red. For simplicity, the drawings show only 6 chromosomes.



**Prophase**

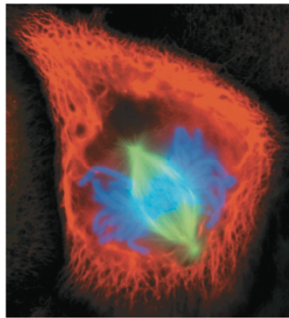
- The chromatin fibers become more tightly coiled, condensing into discrete chromosomes observable with a light microscope.
- The nucleoli disappear.
- Each duplicated chromosome appears as two identical sister chromatids joined at their centromeres and, often, all along their arms by cohesins, resulting in sister chromatid cohesion.
- The mitotic spindle (named for its shape) begins to form. It is composed of the centrosomes and the microtubules that extend from them. The radial arrays of shorter microtubules that extend from the centrosomes are called asters ("stars").
- The centrosomes move away from each other, propelled partly by the lengthening microtubules between them.



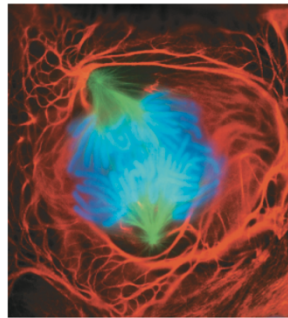
**Prometaphase**

- The nuclear envelope fragments.
- The microtubules extending from each centrosome can now invade the nuclear area.
- The chromosomes have become even more condensed.
- A kinetochore, a specialized protein structure has now formed at the centromere of each chromatid (thus, two per chromosome).
- Some of the microtubules attach to the kinetochores, becoming "kinetochore microtubules," which jerk the chromosomes back and forth.
- Nonkinetochore microtubules interact with those from the opposite pole of the spindle, lengthening the cell.

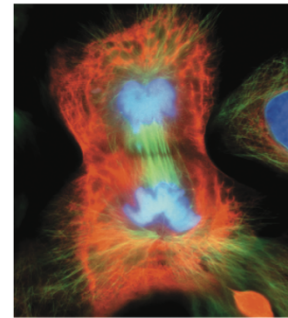
? How many molecules of DNA are in the prometaphase drawing? How many molecules per chromosome? How many double helices are there per chromosome? Per chromatid?



Metaphase

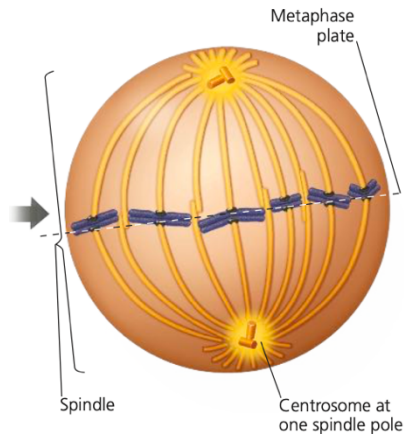


Anaphase



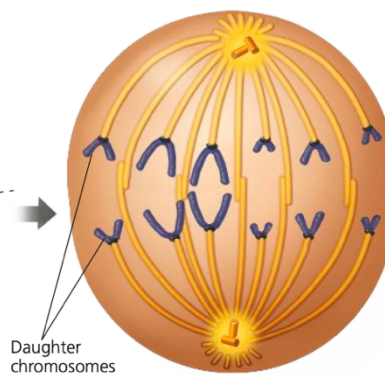
Telophase and Cytokinesis

10  $\mu\text{m}$



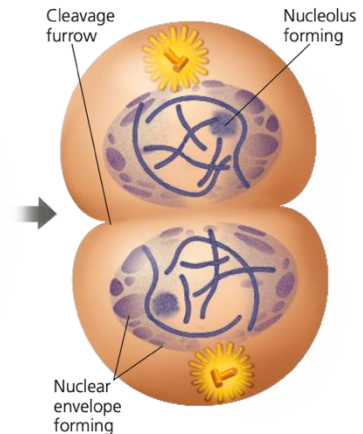
Metaphase

- The centrosomes are now at opposite poles of the cell.
- The chromosomes have all arrived at the *metaphase plate*, a plane that is equidistant between the spindle's two poles. The chromosomes' centromeres lie at the metaphase plate.
- For each chromosome, the kinetochores of the sister chromatids are attached to kinetochore microtubules coming from opposite poles.



Anaphase

- Anaphase is the shortest stage of mitosis, often lasting only a few minutes.
- Anaphase begins when the cohesin proteins are cleaved. This allows the two sister chromatids of each pair to part suddenly. Each chromatid thus becomes an independent chromosome.
- The two new daughter chromosomes begin moving toward opposite ends of the cell as their kinetochore microtubules shorten. Because these microtubules are attached at the centromere region, the centromeres are pulled ahead of the arms, moving at a rate of about  $1 \mu\text{m}/\text{min}$ .
- The cell elongates as the nonkinetochore microtubules lengthen.
- By the end of anaphase, the two ends of the cell have identical—and complete—collections of chromosomes.



Telophase

- Two daughter nuclei form in the cell. Nuclear envelopes arise from the fragments of the parent cell's nuclear envelope and other portions of the endomembrane system.
- Nucleoli reappear.
- The chromosomes become less condensed.
- Any remaining spindle microtubules are depolymerized.
- Mitosis, the division of one nucleus into two genetically identical nuclei, is now complete.

### Cytokinesis

- The division of the cytoplasm is usually well under way by late telophase, so the two daughter cells appear shortly after the end of mitosis.
- In animal cells, cytokinesis involves the formation of a cleavage furrow, which pinches the cell in two.

➔ Mastering Biology BioFlix® Animation: Mitosis Video: Animal Mitosis (time-lapse)

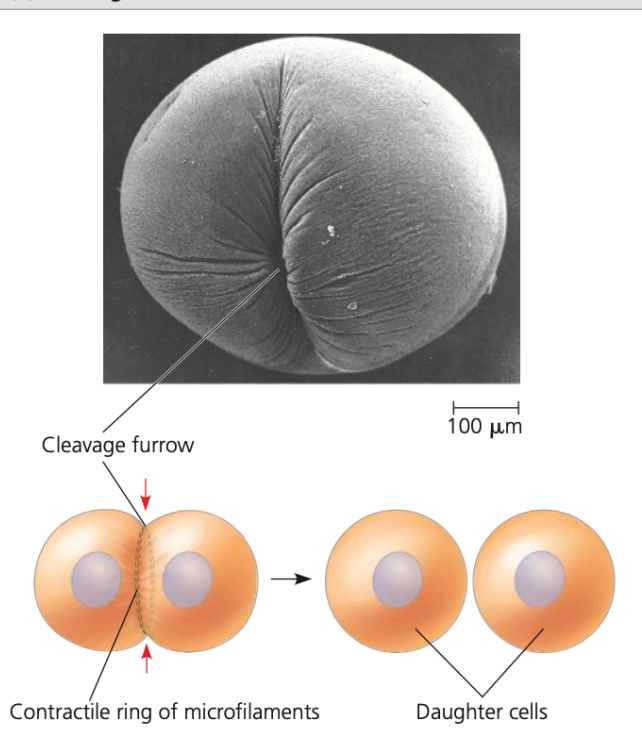
I dyreceller foregår cytokinese ved en prosess som kalles **cleavage** (spalting). Det første tegnet til. Det først tegnet på celledeling er i gang er at en **spaltefure** dukker opp. Dette er et dypt søkk i celleoverflaten i nærheten av den gamle metafase platen. På cytoplasmisk side av søkket er en kontraktil ring av aktinmikrofilamenter assosiert med molekyler av proteinet myosin. Aktinmikrofilamentene interagerer med myosin-molekylene og får ringen til å trekke seg sammen. Dette gjør at spaltefuren blir dypere og dypere frem til morcellen deles i to, slik

at man får to separate datterceller med hver sin cellekjerne og sin halvdel av cytosol, organeller og andre subcellulære strukturer. Cytokinese i planteceller er annerledes. Det er blant annet ingen spaltefure. Under telofasen vil vesikler fra Golgi-apparatet flytte seg langsmed mikrotubuli til midten av cellen hvor de smelter sammen, og danner en **celleplate**. Celleveggmaterialer som bæres i vesiklene samler seg inne i celleplaten når den vokser. Celleplaten vokser frem til den omliggende membranen smelter sammen med plasmamembranen langs omkretsen av cellen.

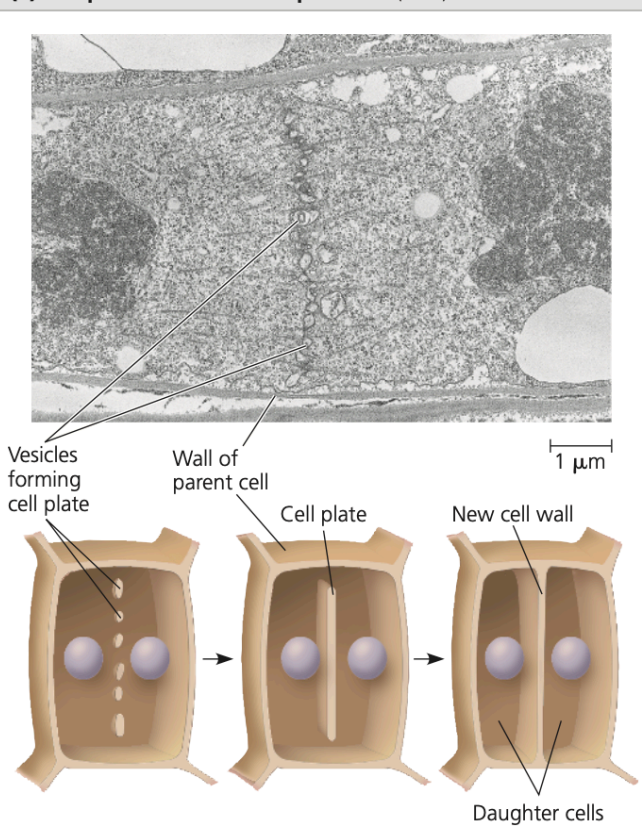
Prokaryote organismer kan gjennomgå en type reproduksjon hvor cellen vokser til omtrent dobbel størrelse, før den deler seg i to celler. Begrepet **binær fisjon** betyr «deling i halv», og refererer til den aseksuelle reproduksjonen til unicellulære eukaryote, for eksempel amøben. Men prosessen i eukaryote organismer involverer mitose, mens den i prokaryote ikke gjør det. De fleste bakterier bærer alle genene sine i et enkelt sirkulært kromosom, med assosierte proteiner. Selv om bakterier er mindre og enklere enn eukaryote celler, har de fortsatt en strukturert celledeling.

I noen bakterier initieres celledeling når DNAet begynner å replikeres på et spesifikt sted, kalt opprinnelsen til replikasjon, noe som produserer to «opprinnelser». Mens kromosomet fortsetter å replikeres, vil en opprinnelse flytte seg raskt til motsatt ende av cellen slik at

(a) Cleavage of an animal cell (SEM)

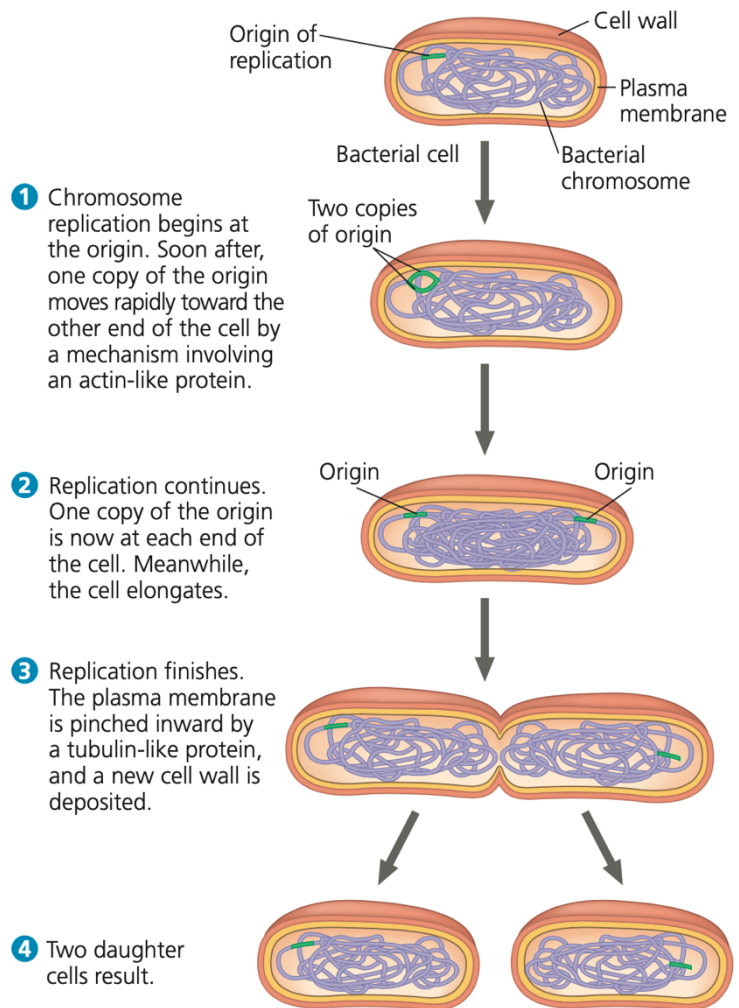


(b) Cell plate formation in a plant cell (TEM)





cellen strekker seg. Når replikasjonen er ferdig, og bakterien har nådd dobbel størrelse, vil proteiner føre til at plasmamembranen knipes sammen innover, og deler morcellen inn i to datterceller. Bakterier har ikke synlig mitotisk spindel eller mikrotubuli.



- 1 Prophase.** The chromosomes are condensing and the nucleolus is beginning to disappear. Although not yet visible in the micrograph, the mitotic spindle is starting to form.
- 2 Prometaphase.** Discrete chromosomes are now visible; each consists of two aligned, identical sister chromatids. Later in prometaphase, the nuclear envelope will fragment.
- 3 Metaphase.** The spindle is complete, and the chromosomes, attached to microtubules at their kinetochores, are all at the metaphase plate.
- 4 Anaphase.** Chromatids of each chromosome have separated. The daughter chromosomes are moving to the ends of the cell as their kinetochore microtubules shorten.
- 5 Telophase.** Daughter nuclei are forming. Cytokinesis has started: The cell plate, which will divide the cytoplasm in two, grows toward the perimeter of the parent cell.

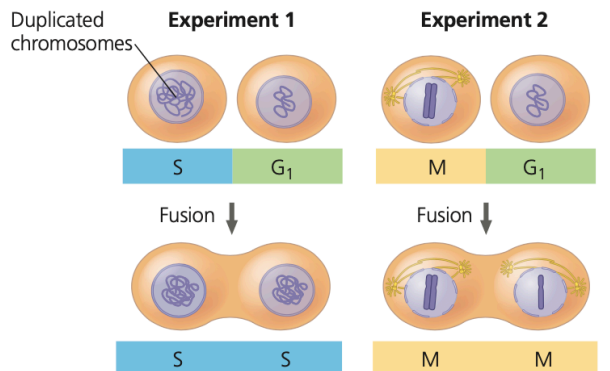
Frekvensen på celledeling varierer mellom type celle. Hudceller deler seg hyppig gjennom et menneskes liv, mens leverceller har muligheten til å dele seg, men sparer det til det er absolutt nødvendig, for eksempel for å reparere en skade. Noen av de mest spesialiserte cellene, for eksempel nerveceller og muskelceller, deler seg ikke i fullvoksne mennesker i det hele tatt. Disse forskjellene kommer av regulering på molekylært nivå.

På tidlig 1970-tallet gjennomførte man flere eksperimenter som førte til hypotesen om at celledeling er regulert av spesifikke signalmolekyler i cytoplasma. Et eksperiment viste blant annet at om man fusjonerte to celler på forskjellige stadier i celledelingen,  $G_1$ - og S-fasen, så ville  $G_1$ -cellen automatisk gå over i S-fasen. Om en celle var i mitosen (M-fasen) og en annen var i  $G_1$ -fasen, ville den andre kjernen automatisk gå over i M-fasen den også.

Eksperimentet vist i figuren til høyre, og flere andre eksperimenter på dyre- og gjærceller viste at de sekvensielle hendelsene i celledelingen er dirigert av et distinkt **cellesyklus-kontrollsystem**, et sett med molekyler i cellen som både trigger og koordinerer de viktige hendelsene i celledelingen. Cellesyklusen reguleres på spesifikke sjekkpunkter basert på både interne og eksterne signaler. Et **sjekkpunkt** i celledelingen er et kontrollpunkt hvor *stopp* og *fortsett* signaler kan regulere syklusen. Tre viktige sjekkpunkter finnes i  $G_1$ -,  $G_2$ - og M-fasene (illustrert i figur). Det er hovedsakelig to typer regulerende molekyler som styrer celledelingen; proteinkinaser og sykliner. Proteinkinaser er enzymer som kan aktivere eller deaktivere andre proteiner ved å fosforylere dem. Mange av kinasene som styrer celledelingen er til stede i en konstant konsentrasjon i en voksende celle, men er på inaktivert form. For å være aktive må slike kinaser

**Experiment** Researchers at the University of Colorado wondered whether a cell's progression through the cell cycle is controlled by cytoplasmic molecules. They induced cultured mammalian cells at different phases of the cell cycle to fuse. Two experiments are shown.

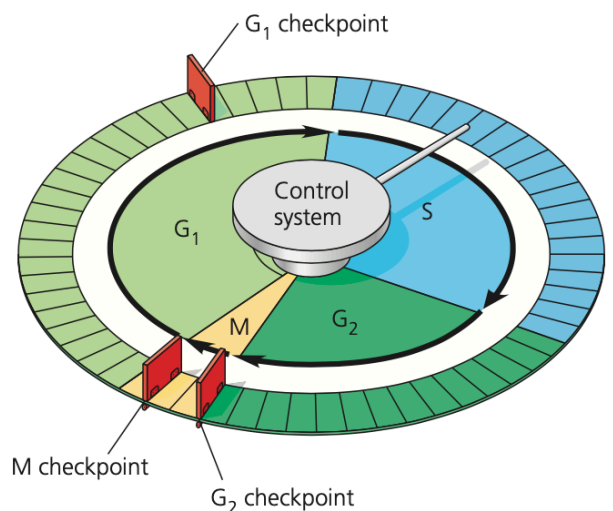
**Results**



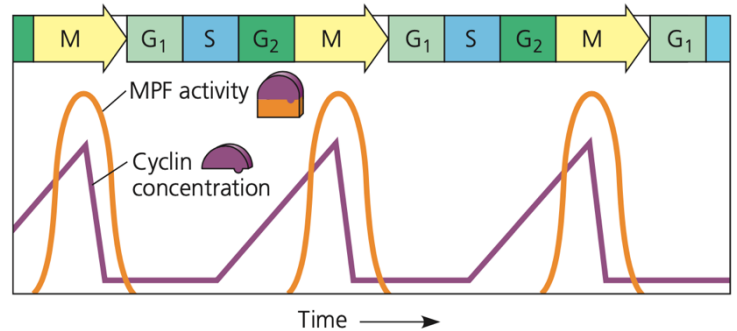
When a cell in S phase was fused with a cell in  $G_1$ , the  $G_1$  nucleus immediately entered S phase—DNA was synthesized.

When a cell in M phase was fused with a cell in  $G_1$ , the  $G_1$  nucleus immediately began mitosis—a spindle formed and the chromosomes condensed, even though the chromosomes had not been duplicated.

**Conclusion** The results of fusing a  $G_1$  cell with a cell in the S or M phase of the cell cycle suggest that molecules present in the cytoplasm during the S or M phase control the progression to those phases.



være festet til en **syklin**, et protein som har fått navnet sitt grunnet den syklisk svingende konsentrasjonen i cellen. På grunn av denne betingelsen kalles denne typen kinaser for **syklin-avhengige kinaser**, eller **Cdks** (*cyclic-dependent kinases*). Aktiviteten til Cdk stiger



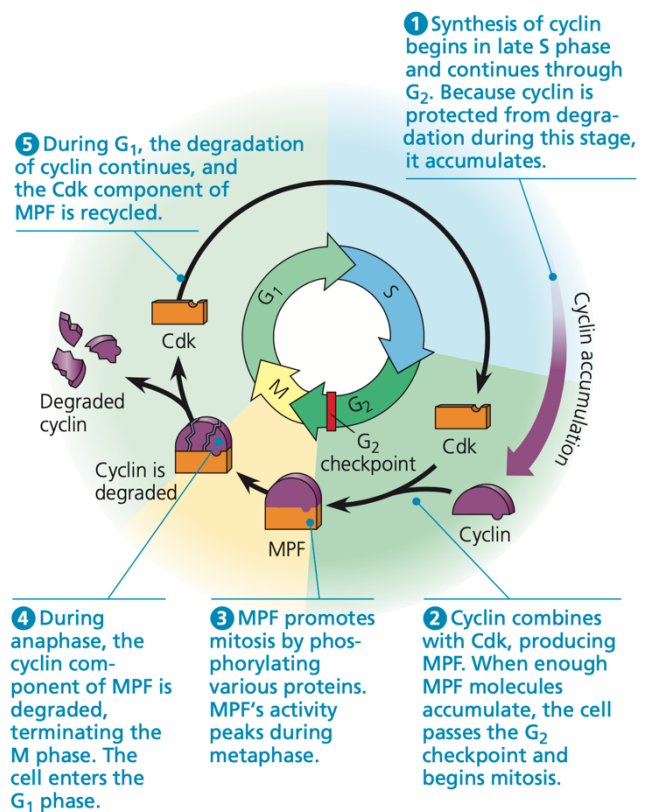
og synker avhengig av konsentrasjonen til syklinene den pares med. **MPF** er et syklin-Cdk-kompleks som først ble oppdaget i froskeegg. Konsentrasjonen av MPF korresponderer til konsentrasjon av sykliner, som stiger under S- og G<sub>2</sub>-fasen, før den synker betraktelig i M-fasen. MPF står for «*maturation-promoting factor*»,

men kan også tenkes på som en «*M-fase-promoterende faktor*» fordi det trigger cellen til å starte M-fasen. Når sykliner akkumulert under G<sub>2</sub> assosierer med Cdk-molekyler vil det resulterende MPF-komplekset aktiveres slik at det kan fosforylere et bredt spekter av proteiner som initierer mitose. MPF fungerer både direkte som en egen kinase, og indirekte ved å aktivere andre kinaser. For eksempel fosforylerer MPF et spekter proteiner i

cellekjernemembranen som fører til fragmentering av cellemembranen under prometafasen. Under anafasen skrur MPF seg selv av ved å initiere en prosess som destruerer sitt eget syklin. Ikke-syklin

delen av MPF, Cdk, forblir i cellen i inaktivert form slik at den kan brukes igjen i neste S- og G<sub>2</sub>-fase. Syklin-Cdk-komplekset gir også klar-signalet ved noen sjekkpunkter, blant annet MPF gjennom G<sub>2</sub>-sjekkpunktet. Cellens oppførsel gjennom G<sub>1</sub>-sjekkpunktet reguleres også av aktiviteten til syklin-Cdk-proteinkomplekser. Dyreceller har minst tre Cdk-proteiner og flere forskjellige sykliner som opererer ved G<sub>1</sub>-sjekkpunktet.

Dyreceller har innebygde stopp-signaler som stopper cellyklusen på de ulike sjekkpunktene frem til det blir overstyrt av fortsett-signaler. Mange av signalene som registreres ved sjekkpunkter kommer fra cellulære overvåknings-mekanismer inni cellen. Disse signalene rapporterer om viktige cellulære prosesser som skal ha skjedd faktisk er



fullførte på korrekt tidspunkt og vis slik at cellen kan fortsette syklusen (eller ikke).

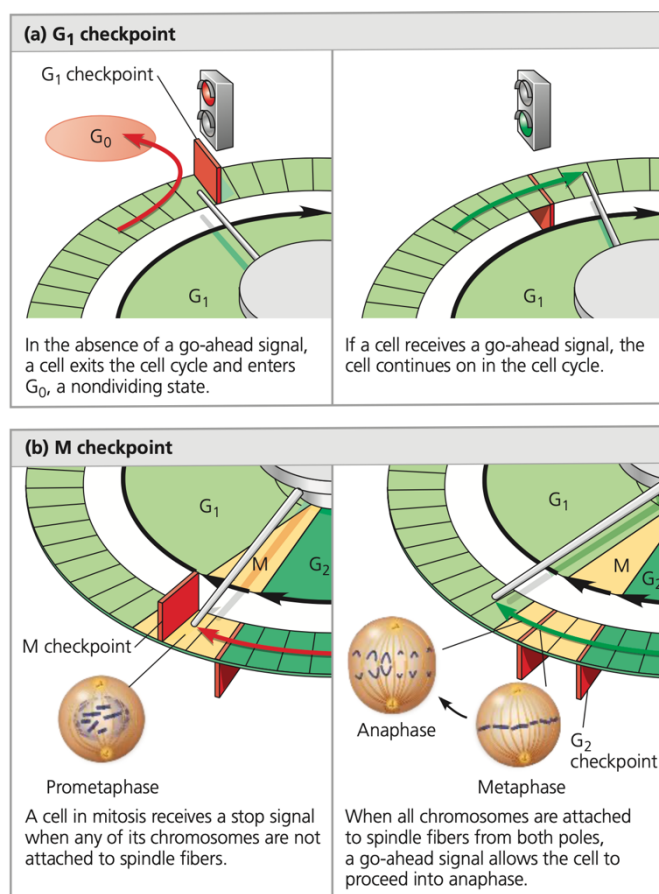
Sjekkpunktene registrerer også signaler fra utsiden av cellen. Disse overføres gjennom signaloverføringsveier. For mange celler virker G<sub>1</sub>-sjekkpunktet å være viktigst. Om cellen får signal om å kjøre på vil den stort sett alltid fullføre G<sub>1</sub>-, S-, G<sub>2</sub>- og M-fasene og dele seg. Om den ikke får noe signal kan den havne over i en **G<sub>0</sub>-fase** hvor den ikke vil dele seg. De fleste cellene i menneskekroppen er i G<sub>0</sub>-fasen. Noen er der konstant (muskel- og nevreceller), mens andre kan «kalles tilbake» fra G<sub>0</sub>-fasen (leverceller) ved hjelp av eksterne faktorer, som vekstfaktorer frigjort grunnet en ulykke.

Et eksempel på et internt signal ved tredje sjekkpunkt, M-sjekkpunktet, er at anafasen ikke starter før alle kromosomer har fått en spindel-mikrotubuli festet til seg og ligger i metafaseplanet. Forskere har funnet ut at så lenge noen kinetochorer ikke er festet til spindel-mikrotubuli vil søsterkromatidene holde sammen og utsette anafasen. Bare når spindel-mikrotubuli er riktig festet til kinetochorene blir riktig regulerende protein-kompleks aktivert. Når komplekset er aktivert vil en rekke molekulære hendelser aktivere enzymet separase, som splitter kohesinene slik at søsterkromatidene kan skilles.

Det finnes flere sjekkpunkter enn de i G<sub>1</sub>-, G<sub>2</sub>- og M-fasene. Et sjekkpunkt i S-fasen stopper celler med skadd DNA. Et sjekkpunkt mellom anafasen og telofasen sørger også for at anafasen er helt ferdig og at kromosomene er tilstrekkelig separert før cytokinesen begynner, slik at man unngår skade på kromosomene.

Det finnes flere eksterne faktorer, både kjemiske og fysiske, som kan føre til celledeling. For celler dyrket i kultur fant man ut at en celle ikke vil dele seg dersom enkelte næringsstoffer mangler. Og dersom alle forhold er gunstige, er det mange dyreceller i kultur som ikke vil dele seg med mindre spesifikke **vekstfaktorer** er til stede. Vekstfaktorer er proteiner som enkelte celler

skiller ut som kan stimulere celler til å dele seg. Ulike celler responderer på ulike typer vekstfaktorer, eller en kombinasjon av vekstfaktorer. Et eksempel er fibroblaster, en

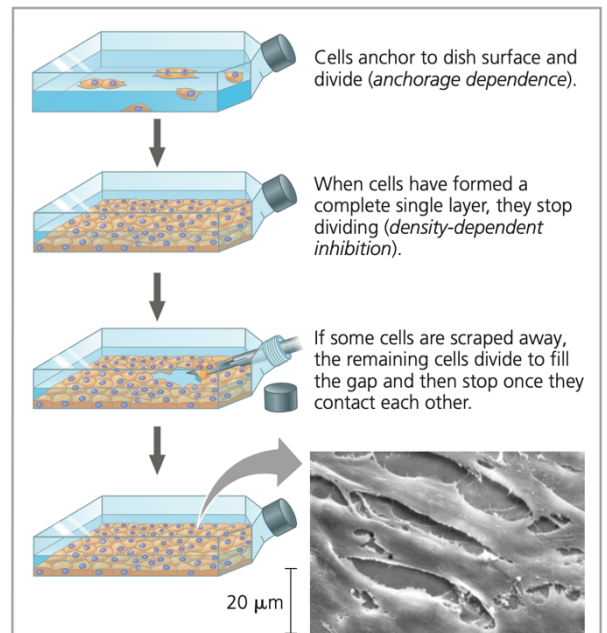
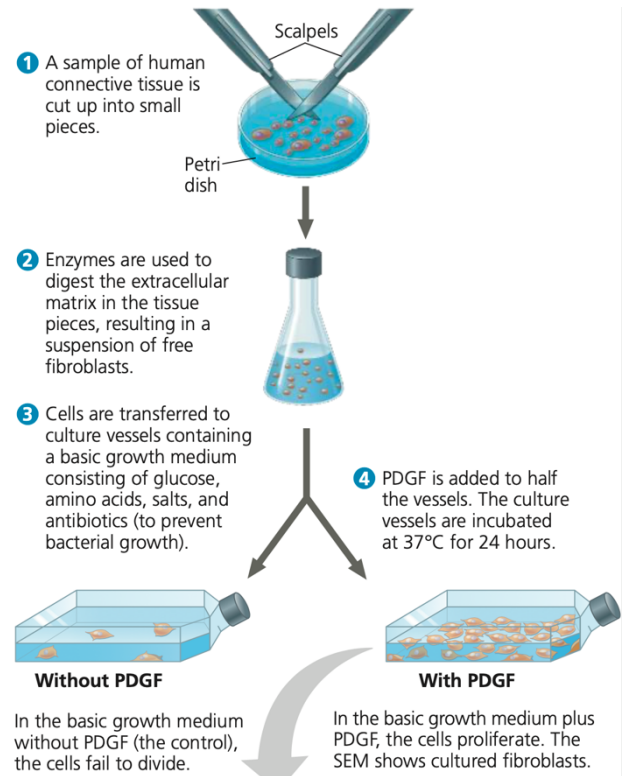


bindevevscelle, som er avhengig av en vekstfaktor kalt PDGF, *platelet-derived growth factor*, som skilles ut fra blodcelle-fragmentene plateleter.

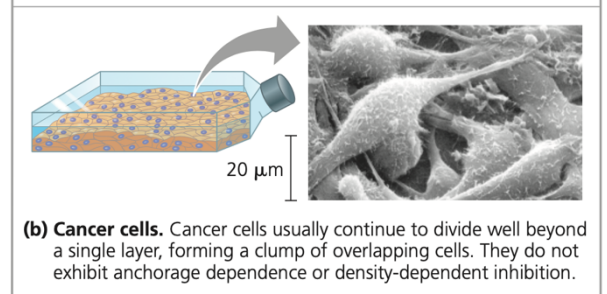
Effekten av en ekstern fysisk faktor på celledeling kan tydelig observeres i **tetthetsavhengig inhibering**, et fenomen hvor tettpakkede celler slutter å dele seg. En studie gjennomført for flere år siden viste at celler i kultur vanligvis deler seg vanlig frem til de danner et enkelt lag på innsiden av en kultur-flaske, og deretter slutter å dele seg. Om noen celler fjernes vil de omliggende cellene begynne å dele seg frem til det igjen er et lag. Det ble oppdaget at cellene binder seg til celleoverflate-proteiner som forhindrer celledeling, selv med vekstfaktorer i miljøet.

De fleste dyreceller har også noe som kalles **forankringsavhengighet**. Det vil si at de er avhengig av å binde seg til noe for å dele seg. Dette kan være innsiden på en kultur-flaske eller den ekstracellulære matriksen til et vev. Eksperimenter viser at, på lik linje som tetthet, er forankring signalisert til cellyklusen. Både tetthetsavhengig inhibering og forankringsavhengighet virker ikke å bare gjelde i kulturer, men også i kroppsvev.

Kreftceller følger ikke de normale signalene som regulerer celledeling. I kultur slutter de ikke å vokse når vekstfaktorene er brukt opp. En logisk hypotese er at kreftceller ikke trenger vekstfaktorer for å vokse. Det kan være at de lager vekstfaktorene som trengs selv, eller de kan ha en anomali i signaleringen som viderefører en vekstfaktors signal, selv ved mangelen på faktoren. En annen mulighet er en anomali i cellyklusens kontrollsystem.



**(a) Normal mammalian cells.** Cell density is limited to a single layer by contact with neighboring cells and the availability of nutrients, growth factors, and a substratum for attachment.



**(b) Cancer cells.** Cancer cells usually continue to divide well beyond a single layer, forming a clump of overlapping cells. They do not exhibit anchorage dependence or density-dependent inhibition.

Den underliggende grunnen til anormaliteten er stort sett alltid en endring i en eller flere gener (f.eks. en mutasjon), som endrer funksjonen til tilhørende proteiner, noe som resulterer i feil i cellesykluskontrollen. Det finnes flere ulikheter mellom vanlige celler og kreftceller. Hvis (og når) kreftceller slutter å dele seg er det ved helt tilfeldige steder i syklusen, ikke ved de normale sjekkpunktene. Kreftceller i kultur kan fortsette å dele seg ut i det uendelige så lenge de får en jevn tilførsel av næringsstoffer, altså de kan bli «udødelige». Et eksempel er **cellelinjen HeLa** (Henrietta Lacks) som ble hentet fra en kreftsvulst i 1951. Celler i kultur som har fått evnen til å dele seg på ubestemt tid har gjennomgått en prosess som kalles **transformasjon**, noe som får dem til å oppføre seg som kreftceller (i celledeling). Til sammenligning vil vanlige dyreceller som vokser i kultur kun dele seg 20 til 50 ganger før de slutter å dele seg, blir gamle og dør. Kreftceller omgår også de normale kontrollene som ville fått en vanlig celle til å gjennomgå apoptose når noe er galt.

Unormal celleoppførsel i kroppen kan være katastrofalt. Problemet starter når en enkelt celle gjennomgår første steget som konverterer den fra en vanlig celle til en kreftcelle. Vanligvis vil en slik celle ha endrede proteiner i membranen, og kroppen vil angripe og drepe cellen selv. Om cellen klarer å unngå dette kan den fortsette å dele seg, og over tid utvikle en svulst. Om de unormale cellene som startet denne svulsten ikke kan flytte seg eller overleve andre steder kalles det en godartet svulst. De fleste godartede svulster fører ikke til seriøse problemer (litt avhengig av lokasjonen), og kan fjernes med operasjon. Problemet er ondartede svulster, som inkluderer celler som har endret genetikk og cellulære endringer som tillater dem å spre seg til flere vev og svekke funksjonen til en eller flere organer. Disse cellene kalles noen ganger **transformerte celler**. En person med en ondartet svulst sies å ha kreft. Spredning av kreftceller til områder langt unna sine opprinnelige steder kalles **metastase**, og som kan foregå ved at endringer i celleoverflaten gjør at de kan miste tilknytningen til naboceller og ekstracellulær matriks, noe som lar dem spre seg til nærliggende vev. Kreftcellene kan også skille ut signalmolekyler som gjør at blodårer vokser mot en svulst. Noen få celler fra svulsten kan gå inn i blodårene eller i lymfesystemet og flytte seg til andre deler av kroppen hvor de kan spre seg og forme en ny svulst.