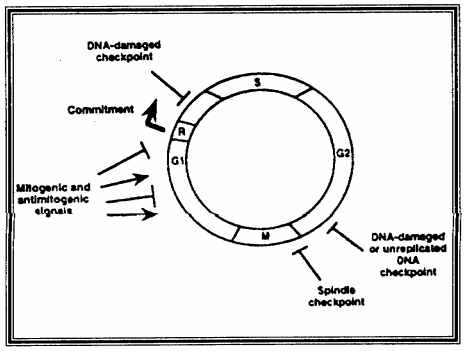
مروری بر چرخه سلولی و عوامل موثر در آن

دکتر امیر جلالی - دکتر سید فرشاد حسینی شیرازی
گروه سم‌شناسی و داروشناسی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

رشد سلولی و تمایز دو جنبه اساسی در موجودات مولتی سلولار است که امروزه مشخص شده است که سرطان در نتیجه رشد نامحدود سلول و بلوک توانایی سلول در تمایز یا مرگ سلولی[1] است (۱).

مدت زمان تقسیم سلولی از یک سلول به سلول دیگر متفاوت است و اغلب بین ۱۰ تا ۴۸ ساعت طول می‌کشد. چرخه تقسیم سلولی به چهار فاز تقسیم می‌شود. فاز مربوط به سنتز DNA (فاز S) و میتوز (فاز M) که توسط دو گاپ با طول متفاوت G1 و G2 جدا می‌شوند (شکل ۱).

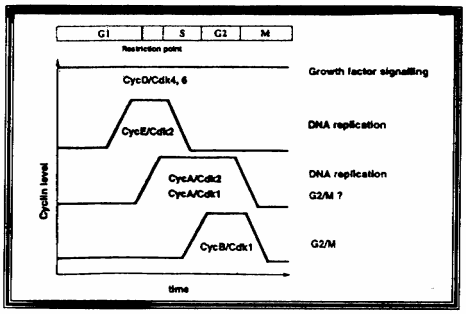


شکل ۱ـ مراحل مختلف چرخه سلولی و مسیرهای سیگنالینگ و لوپ های فید بک کنترل شده چرخه سلولی

مسیر سیگنالینگ تنظیم چرخه سلولی، به نظر می‌رسد عمدتاً[1] مربوط به فاز G1 چرخه سلولی است. مسیرهای بیوشیمی متفاوت چرخه سلولی در پی موفقیت و تکمیل دقیق فاز قبلی تعیین می‌شوند. این مراحل بیوشیمیایی تحت عنوان مراحل کنترلی[2] خوانده می‌شوند. به نظر می‌رسد که ژن‌های مهارکننده رشد و تقسیم سلولی، نقش مهمی درتنظیم مراحل کنترلی داشته باشند که در صورت وقوع حذف و یا موتاسیون در ژن‌های تنظیم‌کننده مراحل کنترلی، احتمال بروز حالت پاتولوژیک گوناگونی چون بیماری سرطان وجود دارد. مرحله خاصی از چرخه سلولی که در قارچ‌ها به عنوان نقطه آغاز[3] و در سلول‌های حیوانی به عنوان گلوگاه[4] نامیده می‌شود، اولین مرحله کنترلی در چرخه سلولی است که رشد سلولی را با تقسیم سلولی هماهنگ می‌کند. بعد از این نقطه سلول‌ها در یک چرخه سلولی قرار می‌گیرند که مطالعات اخیر نشان دهنده وجودمکانیسم‌های تنظیمی در این نقطه است. فاکتورهای رشد جهت ادامه چرخه سلولی در طول فاز G1 تا این‌نقطه اختصاصی لازم هستند و پس از آن، وجود فاکتور رشد ضروری نیست (۳ و۲).

چرخه تقسیم سلولی در سلول‌های یوکاریوت

از کمپلکس‌های پروتئینی تشکیل شده که بر اساس قواعد خاصی فعال شده و شروع وقایع خاصی چون همانندسازی DNA، محو شدن شبکه هسته‌ای[5]،تشکیل دوک[6] و جدا شدن کروموزومی را کنترل می‌کنند. فاکتورهای رشد سیتوژنیک و رسپتورهای اختصاصی آنها، بیان و تجمع آنزیم‌های کینازی تنظیم کننده به نام سیکلین‌ها[7] و تسهیل کننده‌های کینازی وابسته به آنها[8] را سبب می‌شوند. این پروتئین‌ها در مراحل خاصی از تقسیم سلولی فعال وورود به فاز سنتز DNA (S) و میتوز (M) را کنترل می‌کنند (شکل ۲) (۳ و ۲).



شکل ۲ـ نمای شماتیک از انواع سیکلینها در مراحل مختلف چرخه سلولی G1/S ، توسط همولوگهای مختلف cdc2

اولین اطلاعات پیرامون تنظیم چرخ سلولی، از کشف ژن cdc_2^+ در قارچ schizosaccharomyces Promb به دست آمد. پس از آن ژن مشابه در نماتود Saccharomyces Cervisiae شناخته شد که هر دو ژن فوق قادربه بیان کینازهای وابسته به سایکلین (CDKS) مشابه برای عبور از مرحله کنترلی اول G1 به S و آن گاه مرحله کنترلی دوم G2 به M بودند. بعداً معلوم شد که ژن کد کننده CDKs در انسان از لحاظ ترتیب اسیدهای آمینه، ۶۳٪ با ژن‌های فوق‌الذکر مشابهت دارد. هر چند که وجود cdc_2 برای عبور G2/M درپستانداران لازم است ولی در یوکاریوت‌های عالی‌تر مانند انسان عبور G1/S، توسط همولوگ‌های مختلف cdc_2 انجام می‌شود (۲).

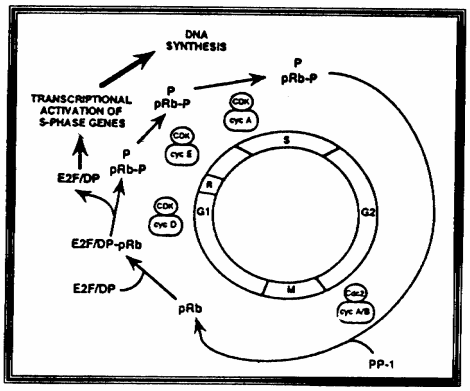
انواع سیکلین‌ها و CDKs در فازهای مختلف

در سلول‌های پستانداران، تعدادی سیکلین و کینازهای وابسته، چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند. CDKیا کیناز وابسته به سیکلین حاوی ۳۰۰ اسید آمینه در قسمت کاتالیتیک است که در حالت تکی

(Monomer) و فسفریله شده ، غیر فعال است. فعال شدن CDKها به یک سیکلین و هم چنین عمل فسفریلاسیون / دفسفریلاسیون همزمان در قسمت های خاصی از قسمت کاتالیتیک ، وابسته است. (۴ و ۱). سه سیکلین گوناگون D,C,E در مرحله کنترل اول (G1) سلول های پستانداران شناسایی شدند که به نظر می رسد گلوگاه چرخه سلولی (Restniction Point) تحت کنترل سیکلین های نوع E و D باشد. هر دو سیکلین به ترتیب در G1 ساخته شده و عامل محدود کننده و کنترل کننده ورود به مرحله S هستند. تولید بیش ازمقدار هر یک از آنها اثر اندکی بر طول فاز G1 داشته و تولید زیاد و هم زمان دو سیکلین ، دوره G1 را به طور معنی داری کاهش می دهد (۵).

نخستین ترکیب کمپلکس Cylin/CDK شناخته شده که پس از عبور سلول پستاندار از حالت خفته[1] فعال می شود. ترکیب سیکلین D با CDK_4 و یا CDK_6 بسته به نوع سلول اتفاق می افتد. سیکلین D درسلول خفته وجود ندارد و بیان آن توسط فاکتورهای رشد تحریک می شود. بر خلاف سایر سیکلین ها،میزان آن در عبور از مراحل گوناگون چرخه سلولی کاهش سریع داشته و تنها افزایش اندکی در اواخرمرحله کنترلی اول (G1) را نشان می دهد. در حالی که سایکلین های E , B و A به طور دوره ای و در مراحل گوناگون چرخه سلولی ظاهر و ناپدید می شوند. در یک مطالعه تزریق میکروآنتی بادی های D1 در مرحله G1 فیبروبلاست ، ورود سلول به مرحله S را مهار کرد که می تواند نشان دهنده لزوم حضور سیکلین D1 از اواسط تا اواخر G1 باشد (۶ و ۵).

به نظر می رسد که پروتئین مهارکننده توموری[1] تحت عنوان پروتئین رتینوبلاستوما (PRb)، مهم ترین هدف برای کمپلکس CyclinD/CDK است. سفریلاسیون PRb توسط این کیناز در گلوگاه چرخه سلولی به غیر فعال شدن عمل این پروتئین و ازآن طریق آغاز رونویسی از ژن های پیشرفت دهنده سلول در طول فاز S می گردد. PRb به صورت هیپوفسفریله (فعال) در سلول خفته و در ابتدا G1 وجود داشته ودر اواسط و اواخر G1 به صورت فسفریله بر روی CDK قرار می گیرد (شکل ۳) (۱).



شکل ۳ ـ در این شکل شماتیک فعال شدن Cyclin/CDK در چرخه سلولی و وابستگی چرخه سلولی به PRb و تداخل آن با فاکتور رونویسی به تصویر آمده است.

سیکلین E، سیکلین دیگری در مرحله G1 است که بعد از سیکلین D سنتز می شود و در اواخر G1 به حداکثر مقدار می رسد. تولید سیکلین A در اواخر فاز G1 شروع و فعالیت کینازی آن اولین بار در فاز S شناسایی شد. به نظر می رسد که در سلول های حیوانی، Cdk_2 پروتئین کلیدی در شروع همانند سازیDNA باشد. سیکلین E و A به ترتیب Cdk_2 را فعال و ورود سلول به فاز S را باعث می گردند. میزان سیکلین E به طور دوره ای نوسان پیدا می کند و پس از ورود به فاز S تجزیه می شود و پس از آن Cdk_2 با سیکلین Aوارد واکنش می شود. تزریق آنتی

بادی‌های CDK_2 یا سیکلین E در اواخر G1 باعث توقف چرخه سلولی می‌شود که نشان می‌دهد فعالیت CDK_2 برای ورود به فاز S لازم است. خنثی سازی عمل سیکلین A به مهارچرخه سلولی در عبور G1/S می‌انجامد. از طرف دیگر CyclinA/CDK_2 احتمالا نقش مستقیمی در تنظیم‌های اساسی همانندسازی داشته به صورتی که تزریق آنتی بادی‌های اختصاصی A در طول یا پس از فاز Sسبب توقف سلول‌هایی که سنتز DNA آنها کامل شده، در مرحله کنترلی دوم G2 شروع میتوز می‌گردد. این مطالعات نقش دوگانه تنظیم سنتز DNA و اشتراک در القاء میتوز سلول‌های پستانداران را برای CDK_2 متحمل می‌سازد (۷ و ۱).

شروع فاز میتوز توسط شبکه پیچیده‌ای از فعال کننده‌های مثبت و منفی در مجموعه‌ای از پروتئین کینازها و فسفاتازها قرار دارد. آغاز میتوز با فاکتور شروع کننده بلوغ[10] (MPF) که در واقع ترکیب سیکلین B با cdc_2 (CDK_1) است، شروع می‌شود. شواهدی دال بر قابلیت MPF در شروع مرحله میتوز در غیاب سنتز پروتئین وجود دارد. CDK_1 با سیکلین‌های میتوزی متفاوت (B,A) کمپلکس می‌دهد. در اغلب گونه‌ها، CyclinB/CDK_1 به صورت مهاری در طول انترفاز باقی می‌ماند و به طور ناگهانی در G2/M افزایش می‌یابد. فعال شدن این کیناز برای تکمیل میتوز، ضروری ولی کافی نیست. تخریب این کمپلکس میتوزی لازمه خروج از میتوز است. به عبارت بهتر می‌توان گفت که انطباق میتوز بارپلیکاسیون DNA با تخریب وغیر فعال شدن CDK ارتباط دارد (۲).

علاوه بر کینازهای فوق الذکر، کیناز دیگری به نام CDK_2 در ارتباط با P۵۳ که یک پروتئین مهارکننده تومور است نیز شناسایی شده است (۴).

تنظیم فعالیت CDK

عبور از یک مرحله سلولی به مرحله بعدی، تحت کنترل شدید رونویسی از ژن‌های سیکلین، تخریب سیکلین‌ها و تغییرات واحدهای کیناز به کمک فسفریلاسیون، قرار دارد.

در مطالعات invitro تشکیل کمپلکس Cyclin/CDK در غیاب فسفریلاسیون نیز دیده شده است که می‌تواند به کمک فعالیت کینازی واحدی تحت عنوان H۱ باشد. فعالیت واحد H۱ با فسفریلاسیون اسیدآمینه ترئونین (T۱۶۰ در cdks) در شاخه ۸ (لوپ T) مرتبه افزایش می‌یابد. این فرآیند با اتصال سیکلین تسهیل می‌شود، زیرا اتصال سیکلین شیفت قابل ملاحظه‌ای در Thr۱۶۰ را سبب می‌شود. تغییر در این ناحیه سبب حذف مهار لوپ T بر قسمت کاتالیتیک و دردسترس قرار گرفتن Thr۱۶۰ برای CAK[11] می‌شود.

CAK کیناز فعال کننده کینازهای وابسته به سیکلین هاست. از سوی دیگر چنین فسفریلاسیونی می‌تواند به پایداری کمپلکس Cyclin/CDK نیز بیانجامد (۲).

فعالیت کیناز CAK در چرخه سلولی تغییری نمی‌یابد و حتی در سلول‌های خفته نیز وجود دارد. ازطرف دیگر، CAK جزیی از کمپلکس فاکتور رونویسی تحت نام TFH است که قادر به فسفریلاسیون انتهاء ترمینال کربوکسیل[12] (CTD) زیر گروه‌های پلی مراز RNA می‌باشد.

این مسأله می‌تواند موید ارتباط ماشین رونویسی و تنظیم کننده‌های چرخه سلولی به کمک این آنزیم باشد. به همین دلیل این جزء در سلول‌های حیوانی تحت نام cdk7 و cyclin H نیز نامیده می‌شود (۵).

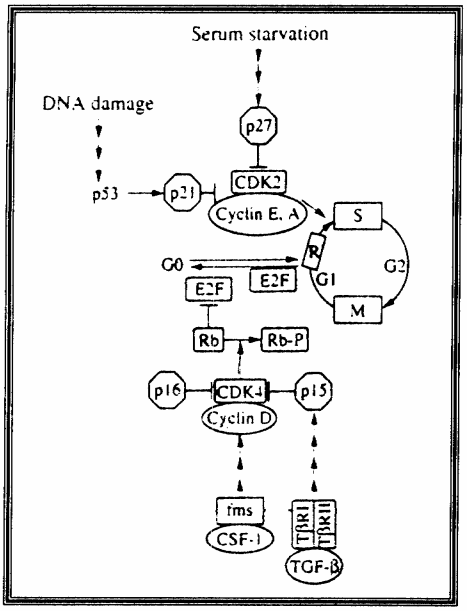
تخریب سیکلین‌ها

در مراحل مختلف چرخه سلولی، تعداد زیادی از سیکلین‌ها به CDK متصل می‌شوند. تعدادی ازسیکلین‌ها به صورت یک حلقه، رونویسی از سایر سیکلین‌ها را تنظیم می‌کنند. مطالعات اولیه نشان داده است که سنتز سیکلین مسؤول عبور از یک فاز خاص چرخه سلولی وتخریب آن باعث شروع فاز بعدی می‌شود. سیکلین‌های G1 ناپایدار بوده و نیمه عمر خیلی کوتاهی دارند. ترتیب اسیدهای آمینه انتهایی سیکلین‌های مرحله میتوز نیز بسیار مشابه بوده و تحت عنوان box Destruction خوانده می‌شود. حذف یا موتاسیون در این توالی اسیدهای آمینه از تجزیه و پروتئولیز متعاقب جلوگیری می‌نماید (۱).

برای پروتئولیز از چنین طریقی، سه عامل لازم است؛ یک آنزیم فعال کننده تحت عنوان ubiquitin (E۱)، آنزیم کونژوگه کننده ubiquitin (E۲) و یک کمپلکس ۱۰۰۰ – ۱۵۰۰ کیلودالتونی تحت نام‌سیکلوزوم یا کمپلکس شروع کننده آنافاز[۱۳] (Apc). کمپلکس‌های E۱ و E۲ در طول چرخ سلولی فعال هستند، در حالی که Apc تنها در مرحله میتوز فعال بوده و نقش اساسی در عبور از متافاز به آنافاز را دارد. مطالعات نشان می‌دهد که فرآیند Ubiquitination در تخریب سایر پروتئین‌های تنظیم کننده چرخه‌سلولی که در رپلیکاسیون DNA دخالت دارند و نیز بعضی از پروتئین‌های تنظیم کننده چرخه سلولی مانند مهارکننده‌های CDK[۱۴] (CKIs) و پروتئین‌های تنظیم کننده اجتماع کروماتیدهای خواهر، نیز نقش‌دارد. مزیت مهم این فرآیند، از دست رفتن سریع فعالیت آنست که غیر قابل برگشت بوده و احتمال فعال‌شدن مجدد، پروتئین تخریب شده را از بین می‌برد. این خود یک مکانیسم قدرتمند در تنظیم چرخه سلولی‌است (۴).

مهارکننده‌های CDK(CKIs)

علاوه بر مکانیسم‌های کنترل کننده یاد شده، معلوم شده که چرخه سلولی تحت تاثیر فاکتورهای خارجی است که باعث ارتباط تقسیم سلولی با محرک‌های محیطی می‌شوند. در برخی از کشت‌های‌سلولی، با افزودن عوامل خاصی، چرخه سلولی متوقف می‌گردد. پروتئین‌های مسؤول این توقف چرخه‌سلولی به نام CKIS خوانده می‌شوند. مشخص شده است که CKIs نقش مهمی در کنترل



شکل ۴ـ مسیر ارتباط دهنده سیگنالهای خارج سلولی به داخل سلولی در ماشین چرخه سلولی

چرخه سلولی ایفاء می‌کنند. CKIs قابلیت فعال شدن در پاسخ به سیگنال‌های خارجی را داشته و فعالیت کمپلکس‌های مختلف Cyclin/cdk را کنترل می‌کنند که در برخی مواقع به صورت یک حلقه

فیدبکی باعث کنترل چک پوینت های چرخه سلولی می شوند و می توانند به عنوان یک جزء ذاتی چرخه سلولی نام برده شود (شکل (۴ (۱).

همان طور که در شکل ۴ ملاحظه می شود، فاکتورهای رشد نظیر ۱-CDF باعث القاء رونویسی ازسیکلین های نوع D می شود که سیکلین D خود باعث فعال شدن CDK_4 و CDK_6 می شود. این کمپلکس برخی تارگت ها را فسفریله می کند که مهم ترین آنها Rb است. از این رو شکل فسفریله Rb قادر به مهارفاکتور رونویسی EsF نخواهد شد و لذا EsF باعث بیان ژن های لازم برای ورود به چرخه سلولی خواهدشد. سیکلین D برای اتصال به CDK*6* با P*15* و P*16* رقابت می کند که P*15* می تواند توسط TGF-B فعال شود. این مسیرها در ایجاد و گسترش سرطان بسیار اهمیت دارند.تمام تنظیم کننده های منفی (TBRII,TBRI,Rb,P*16*,P*15*) را به عنوان ژن های مهارکننده تومور می گویند و تنظیم کننده های مثبت (E_2F,CDK_4,CyclinD,fms) را انکوژن گویند (۱).

مطالعات انجام شده راه های مهاری CKIs را مشخص کرده اند. مهار فعالیت کمپلکس کینازی، تداخل باCAK که میانجی فعال شدن CDK است یا رقابت با سیکلین ها جهت اتصال با واحد کاتالیتیک از جمله این راه ها هستند. پروسه مهار می تواند توسط یک یا ترکیبی از این مکانیسم ها باشد (۲).

CKIs سلول های حیوانی را می توان به دو دسته تقسیم کرد. خانواده Cip/Kip که شامل P*21* cip, P*27*Kipl,P*57*Kips بوده و خانواده مهارکننده های CDK*4*(INK*4*) که شامل P*16* , P*15* , P*18* ,P*19* است (۱).

P*21* نخستین CKIs شناخته شده است که حداقل دو نقش متفاوت دارد: یکی به عنوان مهارکننده CDKو دیگری به عنوان مهارکننده PCNA. P*21* یک کمپلکس چهارتایی با Cyclin/CDK و PCNA تشکیل می دهد. فعالیت مهاری CDK در ناحیه N ترمینال پروتئین و اتصال به PCNA از طرف قسمت C ترمینال انجام می گیرد. PCNA یک ساب یونیت از پلی مرازی است که در رپلیکاسیون و نیز آسیب DNA دخالت دارد (۸).

القاء P*21* توسط P*53* و در پاسخ به عوامل آسیب رسان DNA، صورت می گیرد. P*21* قادر به مهارسیکلین D و E از طریق هیپوفسفریلاسیون PRb و در نتیجه توقف چرخه سلولی در G*1* است. علی رغم این واقعیت، در غیاب P*53*، بیان P*21* به میزان زیادی انجام شده و نشان دهنده احتمال وجودمکانیسم های مستقل برای القاء P*21* است که توسط فاکتورهای رونویسی دیگر القاء می شوند. هر چندکه بسیاری از کنترل های وابسته به P*53* مانند چک پوینت دوک میتوز و پاسخ آپوپتوز در صورت آسیب به DNA، در سلول های فاقد ژن P*21*(-/-P*21*) باقی می ماند. لیکن مکانیسم توقف G*1* در پاسخ به آسیب DNA در این سلول ها تا حدودی از بین می رود که نشان دهنده اعمال اضافی P*53* در چرخه سلولی است که دقیقاً شناخته نشده است (۴ و ۱).

CKIs,P*27* دیگری است که مشابهت نسبی با P*21* دارد و در پاسخ به $TGF-\beta$[۶] آیا تماس مهاری، به CyclinE/CDKs اتصال و آن را مهار می کند. P*27* در سلول های quiescent وجود داشته و با شروع تحریک فاکتور رشد، سریعاً افت پیدا می کند. CAMP که سبب توقف G*1* می شود توسط P*27* میانجی گری می شود که به CyclinD*1*/CDK*4* متصل و از فعال شدن آن توسط CAK ممانعت می کند. با افزودن انترلوکین ۲ به لنفوسیت های T،

میزان P27 کاهش یافته و منجر به فعال شدن کمپلکس های از پیش موجودCyclinE/CDKs می‌شود. P27 نیز می‌تواند تعدادی از Cyclin/CDKs را مهار و بیان بالای آن سلول را در G1 نگه می‌دارد. برخلاف P21، P27 به PCNA متصل نمی‌شود و توسط P53 تنظیم نمی‌شود و از طرفی برای فعالیت P57 به فعالیت PRb و P53 نیازی نیست (۸ و ۷).

P15,16,18,19 خانواده دیگری از CKIs هستند که مهارکننده های اختصاصی CDk4/CDK6 هستند. با توجه به ارتباط مستقل بیان PRb با بیان P16,18 می‌توان پیشنهاد کرد که این دو CKIs می‌تواند در یک لوپ فیدبک داخل سلولی نقش داشته باشند. هر چند که در مطالعات دیگر مشخص شده است که P16 وPRb در مسیر تنظیمی واحدی قرار دارند. تمام INK4 خواص بیوشیمی مشابه نشان داده و به نظرمی‌رسد که باعث میانجی‌گری پاسخ سلولی به سیگنال های آنتی پرولیفراتیو می‌شوند (۱).

لوپ های فیدبک و چک پوینت

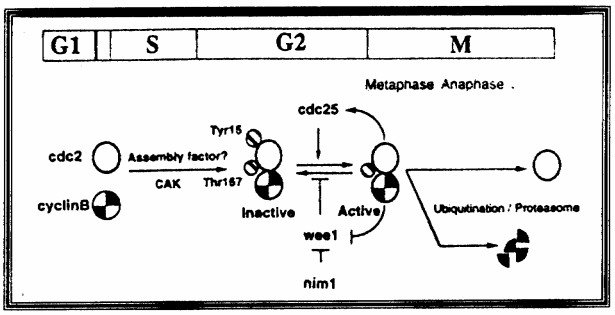
تولید دو سلول دختر از سلول های اولیه می‌بایست همراه با اطمینان از یک نواختی ژنوم ورپلیکاسیون دقیق و توزیع آنها باشد و در صورت وقوع اشتباه، خطاها بایستی از طریق لوپ های فیدبک شناسایی شود و آسیب بایستی قبل از شروع مرحله بعدی چرخه سلولی، ترمیم پیدا کند. به این پروسه هامراحل کنترلی یا چک پوینت گفته می‌شود و بر اساس تکمیل وقایع قبلی، اختصاص پیدا کرده‌اند. درصورت آسیب به DNA، سلول های پستانداران در دو نقطه دچار توقف می‌شود (G1 تا S ,G2 تا M). درمورد چک پوینت G1 قبلا اشاره شد. P53 نقش مرکزی در چک پوینت G1 دارد.

فیبروبلاست های فاقد ژن P53(-/-P53) قادر به ارست در G1 نیستند و به نظر می‌رسد که تخریب P53 برای از بین رفتن چک پوینت G1 کافی باشد. P53 یک فاکتور رونویسی نیز هست و باعث القاء بیان GADD45 و P21 می‌شود که P21یک مهارکننده CDK و PCNA است و از این رو P53 می‌تواند مسؤول توقف ناشی ازآسیب به DNA در G1 باشد. مطالعات invitro نشان داده که GADD45 باعث القاء ترمیم DNA می‌شود. از این رو القاء P53پس از آسیب به DNA، منجر به مهار رپلیکاسیون DNA و القاء ترمیم DNA توسط فعال کردن بیان ژن های P21 و GADD45 شود (۲).

در صورت اشتباه در رپلیکاسیون و اجتماع نادرست اجزاء میتوزی، تجمع ناپایدار ژنتیکی سلول هابدون وجود هر گونه چک پوینت در G2/M مشاهده می‌شود. در یوکاریوت های عالی، G2 چک پوینت جهت بررسی آسیب DNA وجود دارد. به نظر می‌رسد که لوپ فیدبک کنترل شده این چک پوینت، کیناز cdc2(cdk1) بوده و قسمت تنظیمی آن Thr14 و Tyr15 باشند.

در حالت معمول، این قسمت توسط کینازهایی مانند wee1 غیر فعال باقی می‌ماند و باعث غیر فعال ماندن cdc2 حتی در هنگام ترکیب با CyclinB می‌شود. در هنگام میتوز cds25 باعث برداشته شدن فسفات از تیروزین و فعال شدن کمپلکس Cyclin B/cdk1(MPF) می‌شود.

ازاین‌رو کینازهایی شبیه Wee1 و cdc25 می‌تواند در صورت آسیب به DNA از طریق فسفریلاسیون و غیر فعال کردن cdc2 باعث توقف در G2 شوند (شکل ۵). cdc25 و wee1 در مرحله انترفاز به شکل هیپوفسفریله و غیرفعال قرار دارند(۱).



شکل ۵ـ تنظیم کمپلکس Cdc2/cyclinB . اتصال و سیکلین توسط یک پروتئین کیناز CAK که Cdc2 را در قسمت ترئونین فسفریله می‌کند ، تنظیم می‌شود. پس از تشکیل کمپلکس Cdc2 / Cyclin ، Cdc2 سریعاً توسط کیناز (Weel) دیگر در قسمت تیروزین فسفریله می‌شود. در انتها G2 ، یک تیروزین فسفاتاز (Cdc25) باعث برداشتن فسفات از تیروزین و فعال شدن کمپلکس می‌شود. Weel و Cdc25 خود سوبسترا برای Cdc2/cyclinB هستند. شکل فسفریله فعال تر است در حالیکه شکل Cdc25 فسفریله غیرفعال است . این لوپ فیدبک فعال شدن کمپلکس Cdc2/cyclinB را کنترل می‌کند.

زیرنویس :

1. Apoptosis
2. Check point
3. Start
4. Restriction point
5. Nuclear envelope breakdown
6. Spindle formation
7. Chromosome segregation
8. Cyclin
9. Cyclin - dependent kinase
10. Maturation promoting factor
11. CDK Activating kinase
12. Carboxyl - Terminal domain
13. Anaphase promoting complex
14. Cyclin - Dependent kinase inhibitors
15. Proliferative nuclear antigen
16. Trans forming grow th factor - β

منابع :

1. Arellano M, Moreno S. Regulation of CDK/cyclin Complexes During the cell cycle. Int. J. Biochem. cell Biol. 1997; 29 (4) 559 - 573.
2. Grana, Reddy EP. cell cycle control in mammalian cells: role of cyclins, cyclin dependent kinase (CDKs), growth suppressor genes and cyclin - dependent kinase in hibitors (CKIs) . Oncogen. 1995; 11: 211 - 219.
3. Neufeld Tp, Edgar BA. Connections between growth and the cell cycle. current opinion in cell biology. 1998; 10: 784 - 790.
4. Udvardy A. the role of controlled proteolysis in cell cycle regulation. Eur. J. Biochem. 1996; 240: 307 - 313.
5. Imoto M, and etal. Effects of cyclin D1 over expression on G1 progression - Related Euents. Experimental cell Research. 1997; 236: 173 - 180.
6. Weber JD, and etal. Sustained activation of extracellular Signal regulated kinase 1 (ERK1) is reguired for the continued expression of cyclin D1 in G1 phase. Biochem J. 1997; 326: 61 - 68.
7. Lesaca EE, Ensley JF, Yeudall WA. Cellular factors may enable squamous carcinoma cells to overcome TGFB - mediated repression of CDK2 activity. Oral oncology. 1998; 34: 52 - 57.
8. Albercht JH. In volvement of P21 and P27 in the regulation of CDK activity and cell cycle progression in the regenerating liver. oncogen. 1998; 16: 2141 - 2150.