



Genetics

Subject : Cell cycle

Lec no : 21

Done By : Noor Zamel

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

تجدون في guidance مادة الجينتكس على موقع النادي :

medclubhu.weebly.com

GUIDANCE

SLIDES

NOTES

RECORDS

تجدون هنا شرح المادة كاملة

GENITICS ALAA AL-GAZZAR

تجدون هنا شرح الفريق العلمي للمادة كاملة

شرح قديم (الاسلايدات مختلفة) . يمكن الاستفادة منها لفهم المواضيع

OLD GENETICS

يمكن الاستفادة من تفاريغ الدفع السابقة

ATHAR BATCH

YAQEEN BATCH

VEIN BATCH

للوصول الى guidance الجينتكس و تفاريغ
المادة كاملة :



كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة
التيليجرام

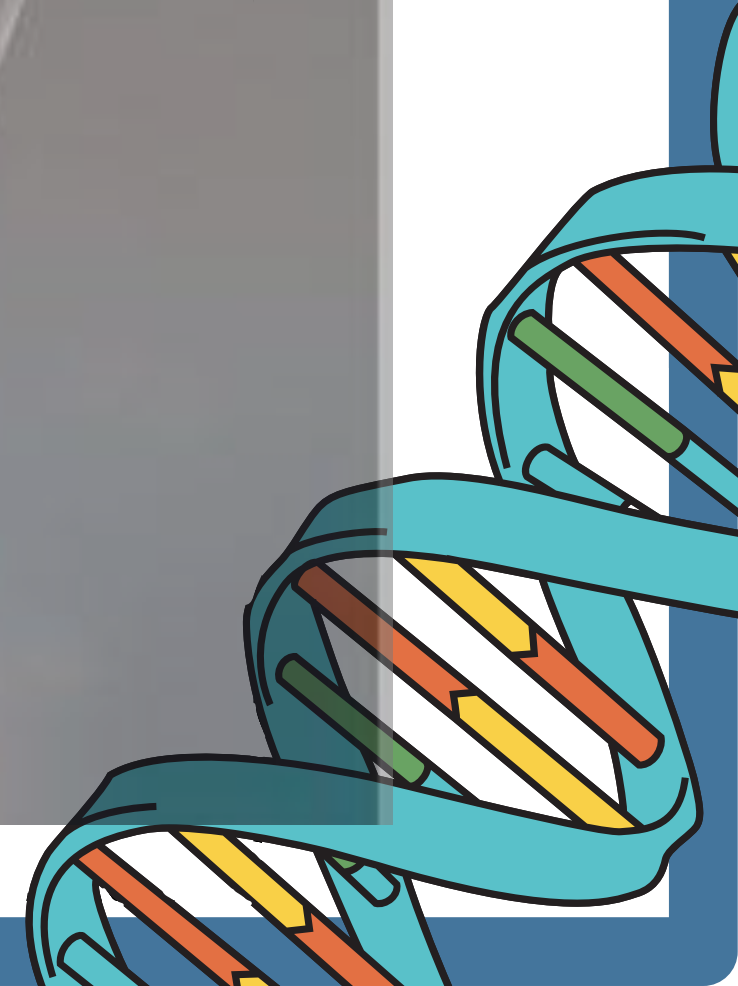




Cell cycle

Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

Nebras Melhem

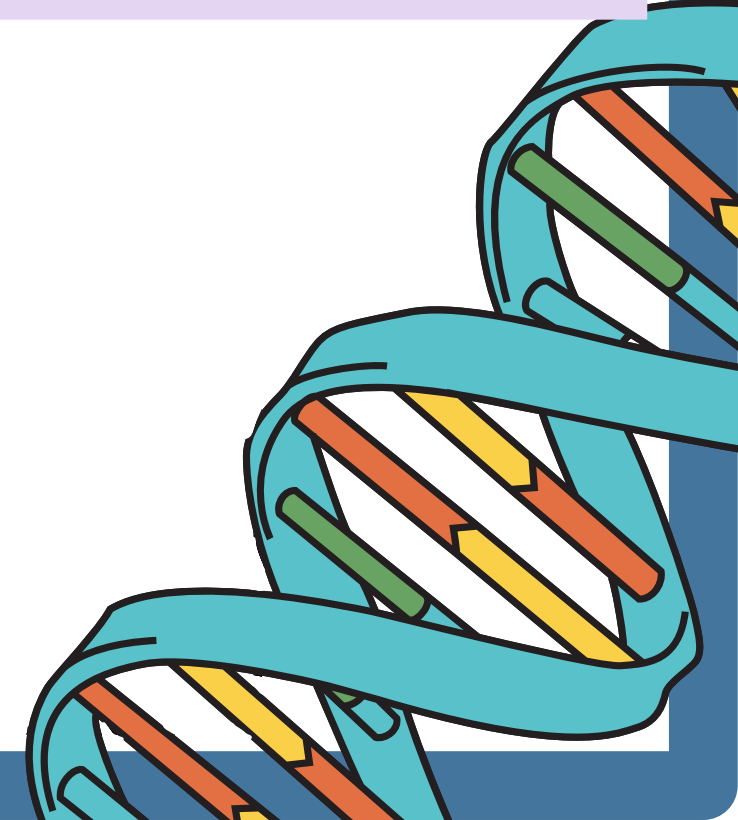


Cell Cycle

- The term cell cycle describes the **events** that lead to **completion of cell division and formation of two daughter cells as a result of mitosis.**
- **The Resting phase (G_0)** (i.e. Gap zero) represents the **time spent by a cell prior to preparation for active division.**
- Some cells will enter the G_0 and may even remain in this phase, a state in which the cells are **viable functional** but are non-proliferative e.g. neuronal cells.

ال cell cycle عبارة عن مجموعة من ال phases
بتأري لإنقسام الخلية وتكون خليتين نتيجة ل ال mitosis

فيه خلايا معينة بتقضي طول عمرها بال G_0 مثل ال
nerve وال muscle cells وهمه اصلاً ما
يصير لهم انقسام ليهك ليه بد هم يد خلوا ال cell
cycle ف بخلوا بال resting phase واللي
بتكون موجودة قبل ال interphase



The Cell Cycle

ال cell cycle عبارة عن 2 phases

Interphase

من intermediary مرحلة متوسطة

The cell grows and copies its DNA

- **G₁**: Cell growth
- **S**: DNA synthesis
- **G₂**: More growth, preparation for mitosis

ما يصير انقسام الخلية

يصير نمو وتصنيع لل DNA

بتجهز بالمواد عشان نقدر بعدين نكون خليةين

هاي المرحلة بتحتوي ع subphases

نفس G1 بس الفرق انه عم نعمل growth
لل DNA اللي عملناه في ال S phase
واكيد عم بنبي كان بروتينات وغيرهم

Mitosis

The cell divides its DNA and cytoplasm, forming two new cells

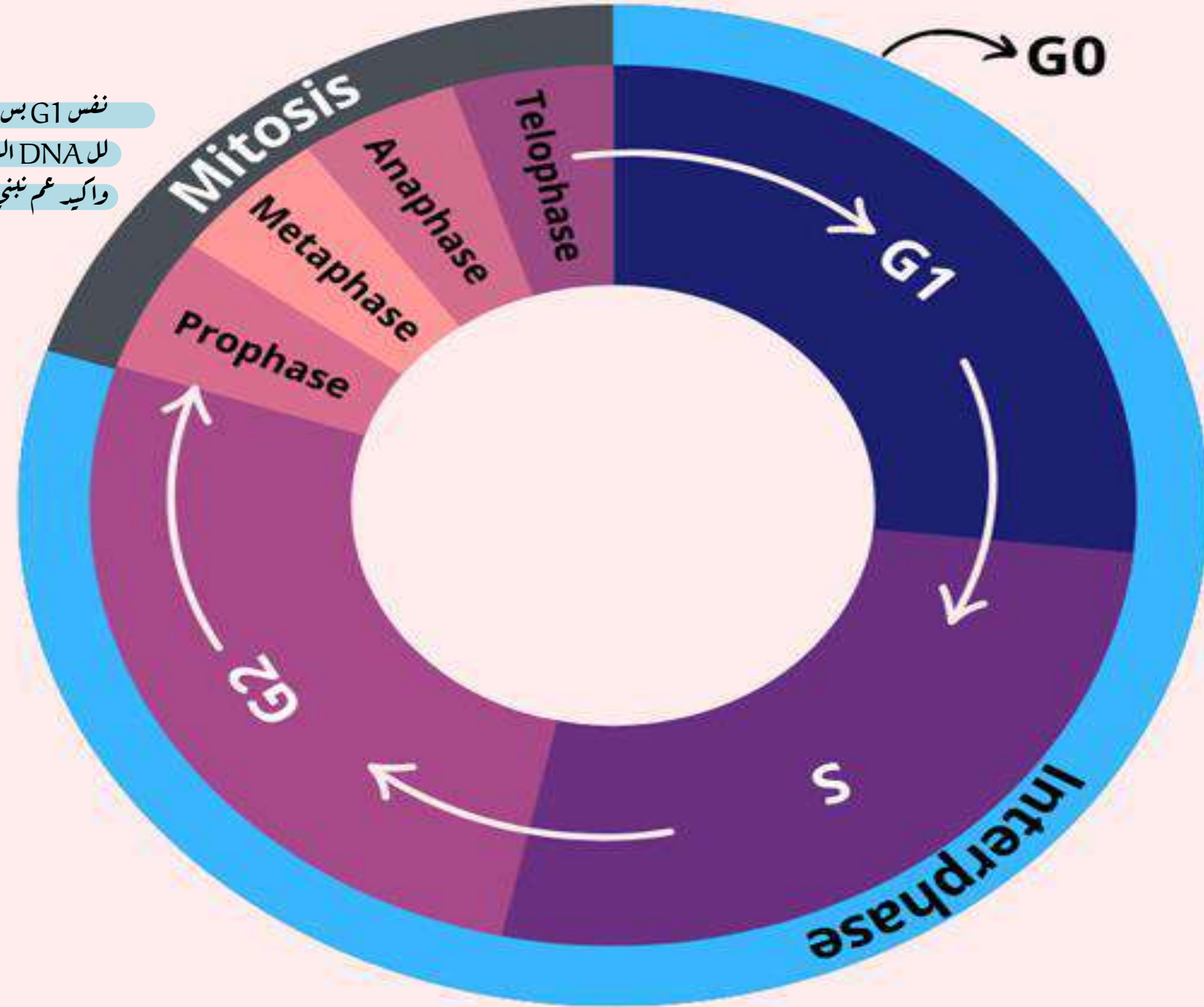
- **Prophase**
- **Metaphase**
- **Anaphase**
- **Telophase**

هون رح يصير انقسام

وهيه مرحلة وحدة وبتحتوي

ع sub subdivisions

G₀: Resting state where the cell performs its functions and is not preparing to divide



Cell Cycle

The cell cycle is divided into 2 main phases:

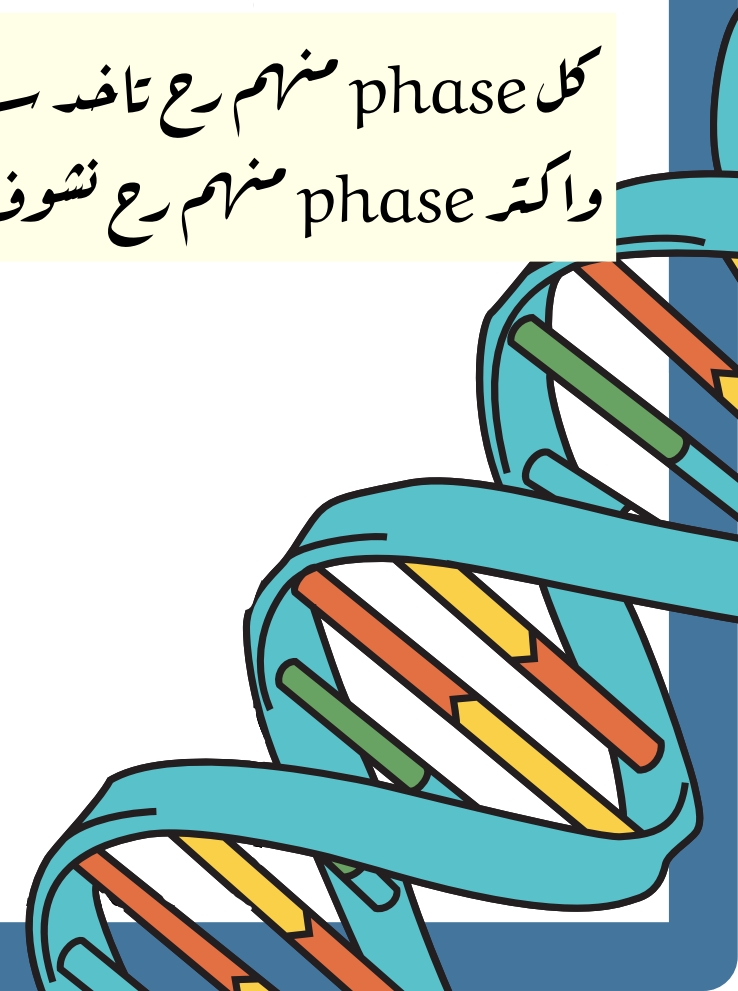
1. **Mitotic phase (M phase)** سميها هاي المرحلة بسبب حدوث عملية ال mitosis وتكون ال 2 cells بالاضافه لتكون threads اسمهم mitosis
2. **Interphase** which is subdivided into:
 - Gap 1 (G1 phase)
 - Synthesis phase (S phase)
 - Gap 2 (G 2 phase)

- The high variability of cell cycle times is due to the variability of the G 1 phase of the cycle.

كل phase منهم رح تاخذ ساعات معينه
واكثر phase منهم رح نشوف فيها تغيرات كبيره هي ال G1

G1 phase has a significant impact on the overall time it takes for a cell to complete the entire cell cycle.

.Variability in G1 phase duration contributes to the overall variability in cell cycle times



Cell Cycle Phases

In rapidly dividing cells, the **cell cycle takes about 24 hours** e.g. hematopoietic & cancer cells.

Hematopoietic cells are cells that form the various blood cell types in the body

❖ Events for each phase:  الذي رج تشرحه هالا بشكل عام بعيداً عن الاستثناءات

➤ G1 phase:

- The duration of this phase is about **6-12 hours**.
- During this phase, RNA and proteins needed for cell division are synthesized.
 - Active RNA & protein synthesis.

بهدول النوعين من الخلايا ممكن ال cell cycle تاخذ فقط ٢٤ ساعة
لكم باقي الخلايا كثير اسرع

وبرضو عنا مثلاً ال liver cells ممكن ياخذوا من ٦ ل ١٢ شهر لبين ما
يصير لهم انقسام

ال G1 phase هيه اطول phase بتاخذ
وقت وانتبهو ع هاي النقطة مهمه

خلال مرحلة ال G1 Phase ، بدنا نجهز الخلية لحتى تحتوي على كمية كافية من المعدات و نعمل mitosis . ف رج يصير في عنا تصنيع ل RNA و Proteins لحتى نقدر نمشي بعملية ال cell cycle من خطوه لخطوه
وزي ما بنعرف البروتينات الها دور بال regulation يعني كل بروتين رج يصنعه رج يكون مهم عنا لل regulation و لل function

Cell Cycle Phases

المرحلة S-Phase تأتي أطول مرحلة ومدتها تقريباً من 6 إلى 8 ساعات . من أسمها يعني ربح نعمل تصنيع للـ DNA والـ RNA .
وبنهاي المرحلة ربح يصير replication للـ DNA . بحيث ربح تصير عنا الكروموسومات tetraploid . يعني مثلاً انا عدد
الكروموسومات عنا 46 (pairs 23) يعني 23 بكل كروماتيد ، وبنسي diploid . هالأ في عملية الـ S-Phase ربح نعمل
replication ف ربح يصير في عنا 23, 23, 23, 23 . فبسميها tetraploid . وموضحة بالرسمه اللي بالسلايد الجاي

➤ S phase:

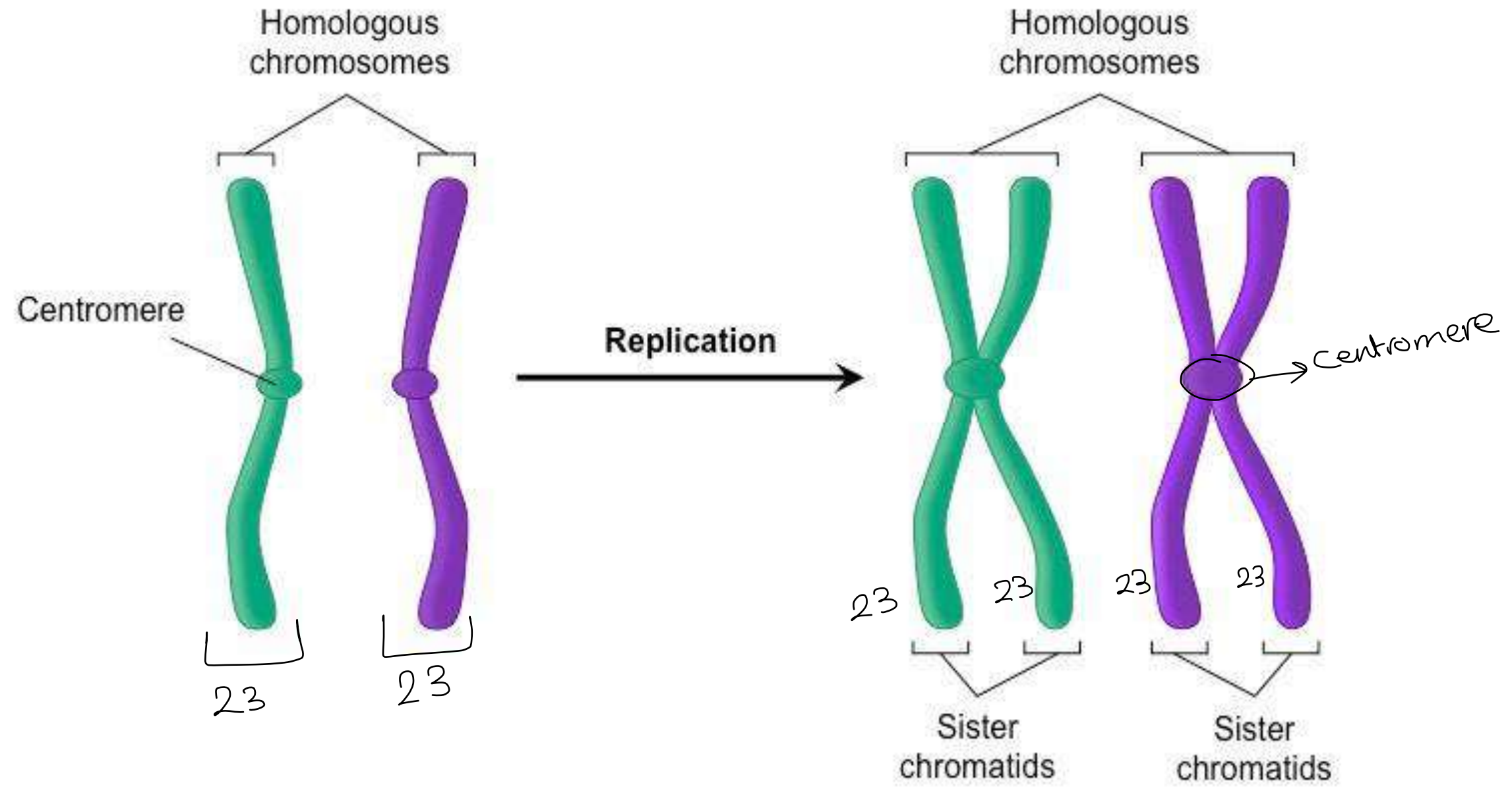
- The duration of this phase lasts about **6 to 8 hours**.
- DNA is replicated (chromosomes are duplicated to become tetraploid).
- These events result in the formation of **two sister chromatids attached at the centromere**.

➤ G2 phase:

- The duration of this phase lasts about **4 to 5 hours**.
- It is a preparatory phase for M phase. So, **DNA repair occurs in this phase**.
- Also, **RNA & protein synthesis** are taking place as well as cytoplasmic enlargement. Most of the proteins synthesized are cytosolic proteins (needs to synthesize enough proteins for 2 cells).

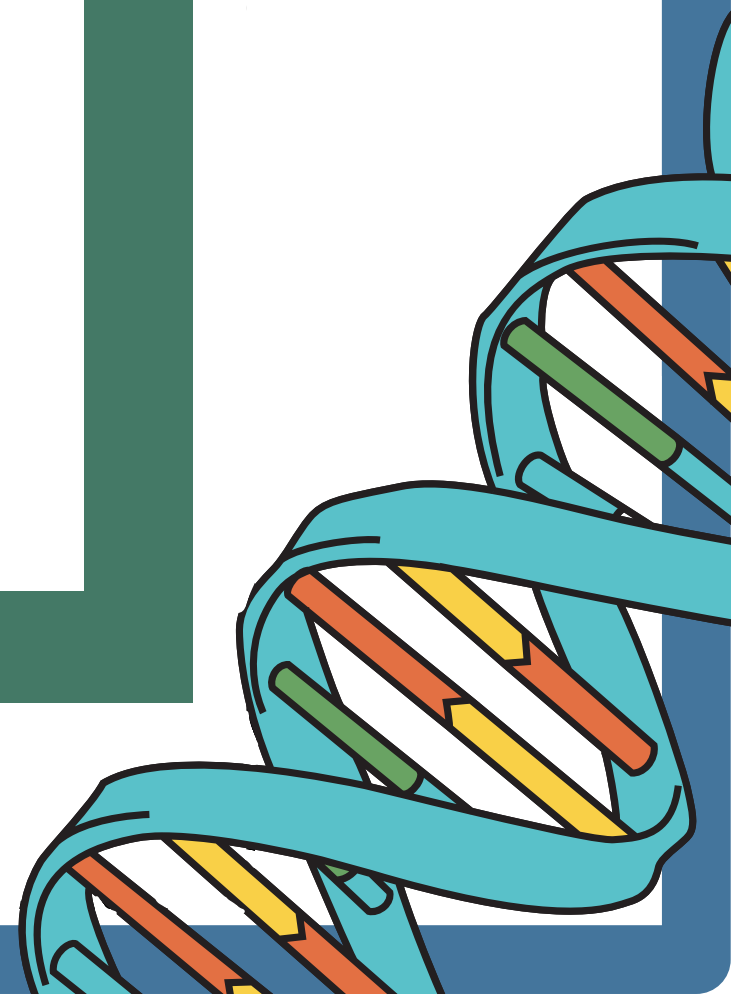
G2-phase هاي المرحلة ربح تاخذ تقريباً ، إلى ه ساعات وهي المرحلة التجهيزية لما قبل الـ mitosis .
ب هاي المرحلة كان ربح يصير عنا تصنيع للـ RNA والـ proteins بالاضافه للـ DNA repair و ربح نرجع نحكي عن هاي المعلومات

لقدام



←
هذه المرحلة تسمى
S-phase

2 sister chromatids



Cell Cycle Phases

آخر phase عنا هيه mitosis phase، أو ال M phase. هي أسرع مرحلة، وبتتم بساعة واحدة بس. في هاي المرحلة رح ينفصلو ال Sister Chromatids ورح يتحركوا باتجاه الاقطاب في الخلية وبالتالي ينفصلوا بشكل كامل، وبعد هيك بصير في انفصال للخليتين عن بعض، وكان شوي رح تشرح شو بصير بالتفاصيل.

➤ M phase:

- It is the shortest phase taking about **one hour**.
- During this phase, the **2 sister chromatids segregate** and move to the **opposite poles** of the mitotic spindle i.e. segregating one of the two sister chromatids to each daughter cell.
- The later cells either enter into G_0 (Resting, undividing, dormant or gap zero phase) or reenter the cell cycle again when there is need for cell growth & repair.

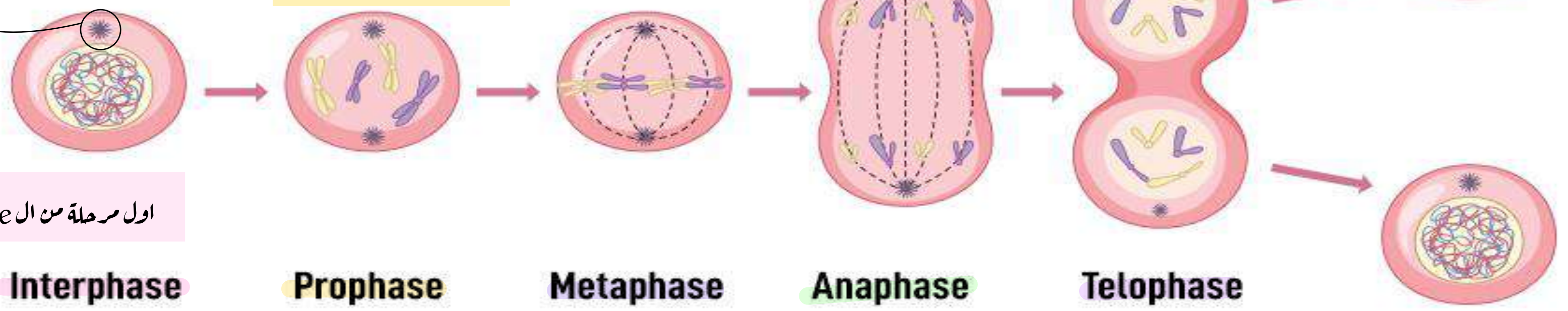
بمعنى إنه الخلايا اللي بتنقسم عنا يا بترجع تدخل في عملية ال cell Cycle أو بتدخل في ال G_0 ، بس بدنا نعرف انه بال G_0 هيه بتضل functional و viable بس الفكرة انه مو لازم متني انه يصير لها division

بال pro مارع تتدخل بالكر و موسومات لساتهم زي ما همه بس ترتبوا
 بس رص يصير عنا اشيين
 ١- ال centriole رص ينقسم ويصير عنا 2 centrioles
 ٢- ال nuclear envelop اللي كان موجود عنا بال
 interphase رص يبيلش تختفي ببداية هاي ال phase و
 نبلش نوصل لنهايتها رص يكون اختفى تماماً

بال anaphase كل centriole رص يبيلش يشد
 بالكر و موسومات باتجاه الاقطاب بالتالي رص ينفصلو
 الكروماتيد من نقطة ال centromere + بصير
 cell pinching (constriction) لل
 membrane في وسط الخلية

هاد ال centriole
 موجود بالخلايا بشكل طبيعي يعني
 هوه من مكوناتها
 مسؤول عن ال organization
 of the microtubules
 اللي هي ايضاً موجودة في الخلية

اول مرحله بال mitosis



اول مرحله من ال cell cycle

Interphase

Prophase

Metaphase

Anaphase

Telophase

هون احنا وصلنا ل G2. كلنا كل اشئ عنا
 في داخل ال nucleus ال proteins
 اللي لازمونا لعملية ال mitosis. و كل
 اشئ جوا ال nucleus متجمع حولين
 بعض (aggregated together)

بال metaphase الكروموسومات رص يرتبوا
 بالوسط عن طريق ال centromeres
 انه ال centromeres هي صير لهم
 attachment مع ال spindle fibers اللي
 جايبين من ال centrioles اللي موجودين عند
 القطبين

بال telophase بصير اشيين:
 ١- بيكتمل ال pinching تقريباً بس ما يكونوا
 انفصلو تماماً
 ٢- ال nucleus envelop اللي اختفى
 بمرحلة ال prophase رص يرجع هون

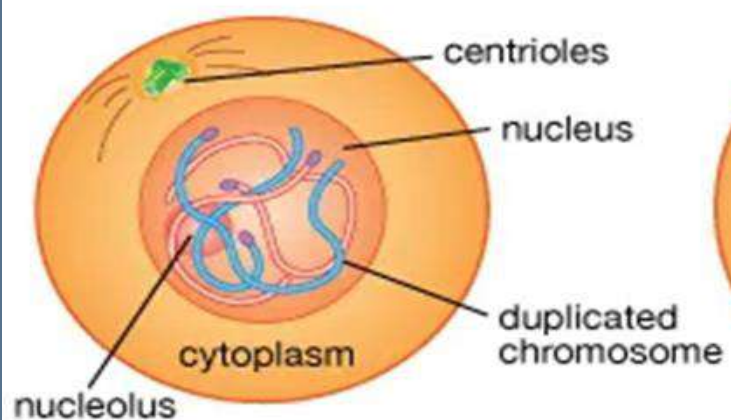
باخر مرحله من ال mitosis اللي هي لما
 يكتمل الانقسام ينفصلوا الخليتين عن بعض
 وبصير عنا خليتين محتوي ع نفس ع نفس
 عدد الكروموسومات ونفس ال
 structure



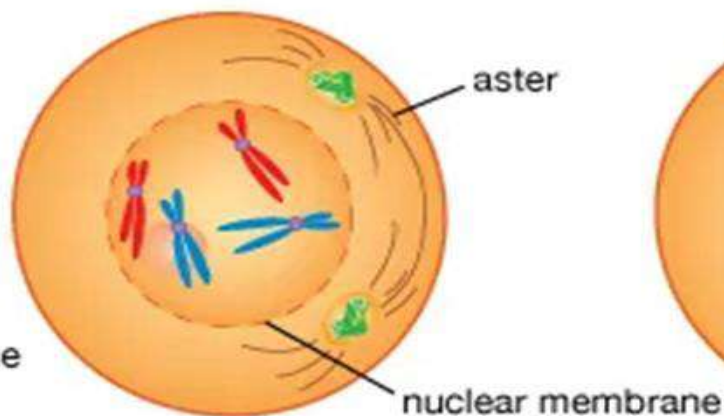


تفاصيل ال mitosis اللى حكيينا هم فوق

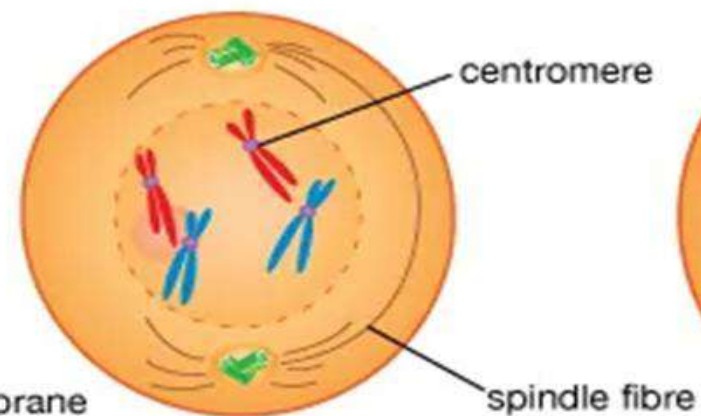
Mitosis, or somatic cell division



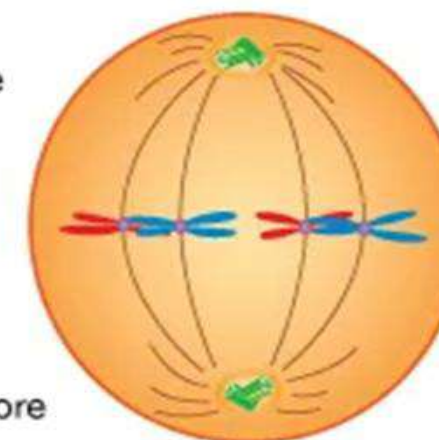
Prior to mitosis, each chromosome makes an exact duplicate of itself. The chromosomes then thicken and coil.



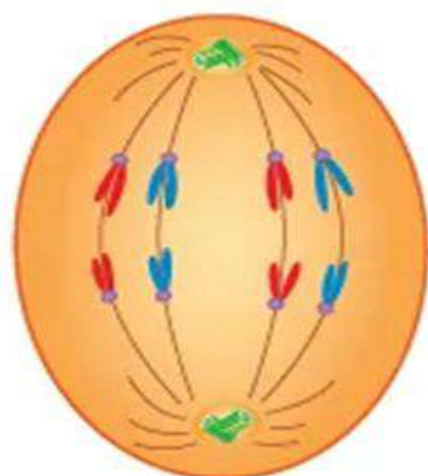
In early prophase the centrioles, which have divided, form asters and move apart. The nuclear membrane begins to disintegrate.



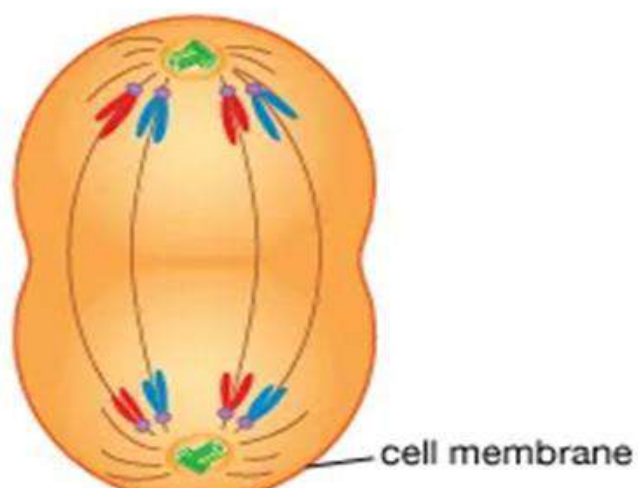
In late prophase the centrioles and asters are at opposite poles. The nucleolus and nuclear membrane have almost completely disappeared.



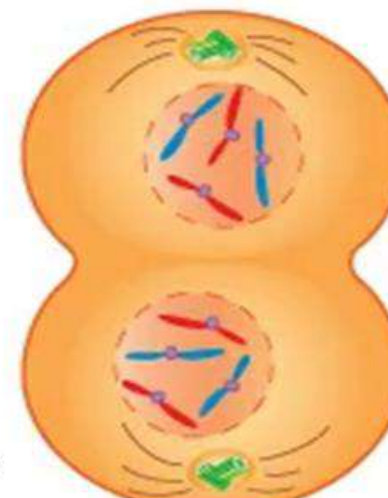
The doubled chromosomes—their centromeres attached to the spindle fibres—line up at mid-cell in metaphase.



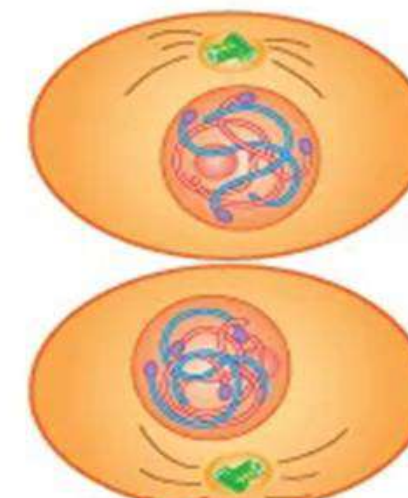
In early anaphase the centromeres split. Half the chromosomes move to one pole, half to the other pole.



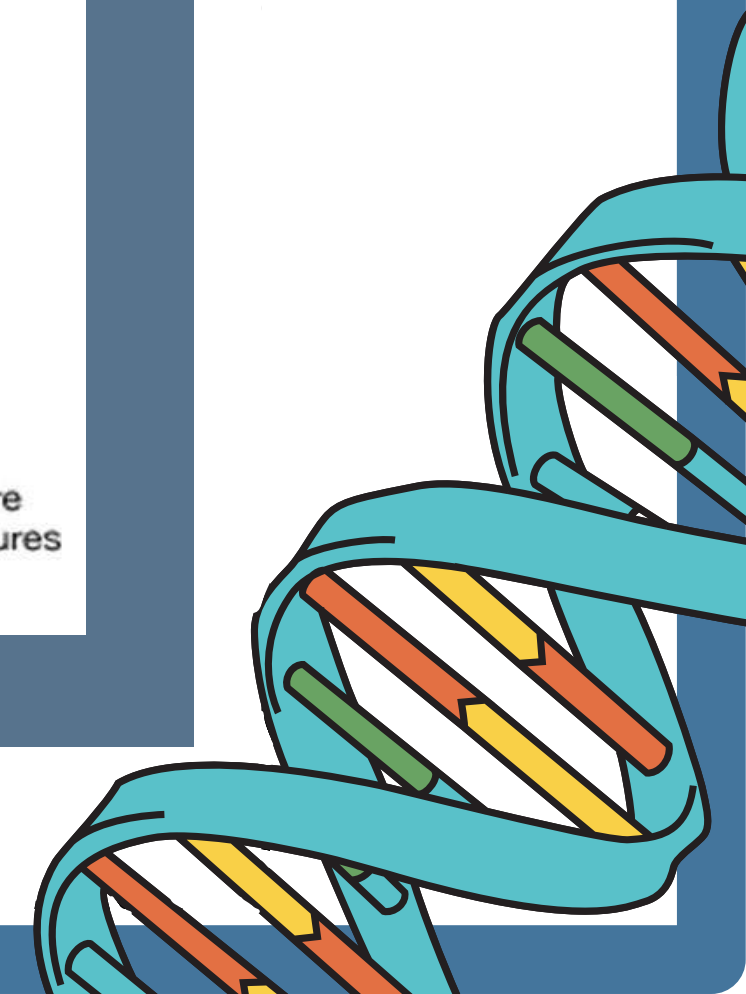
In late anaphase the chromosomes have almost reached their respective poles. The cell membrane begins to pinch at the centre.



The cell membrane completes constriction in telophase. Nuclear membranes form around the separated chromosomes.

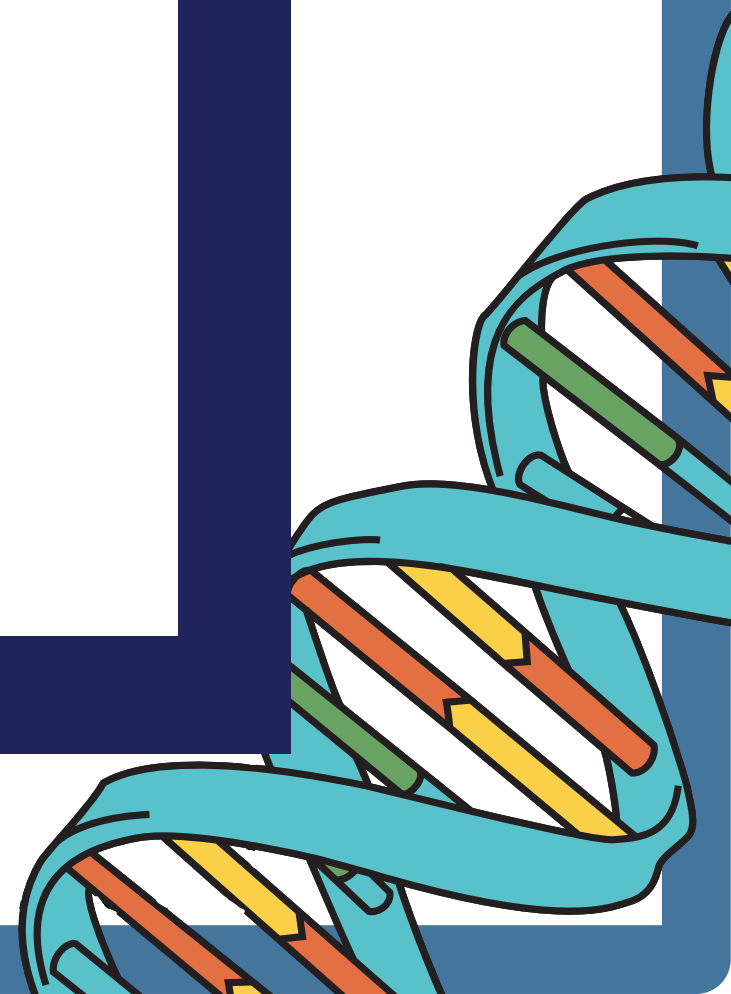
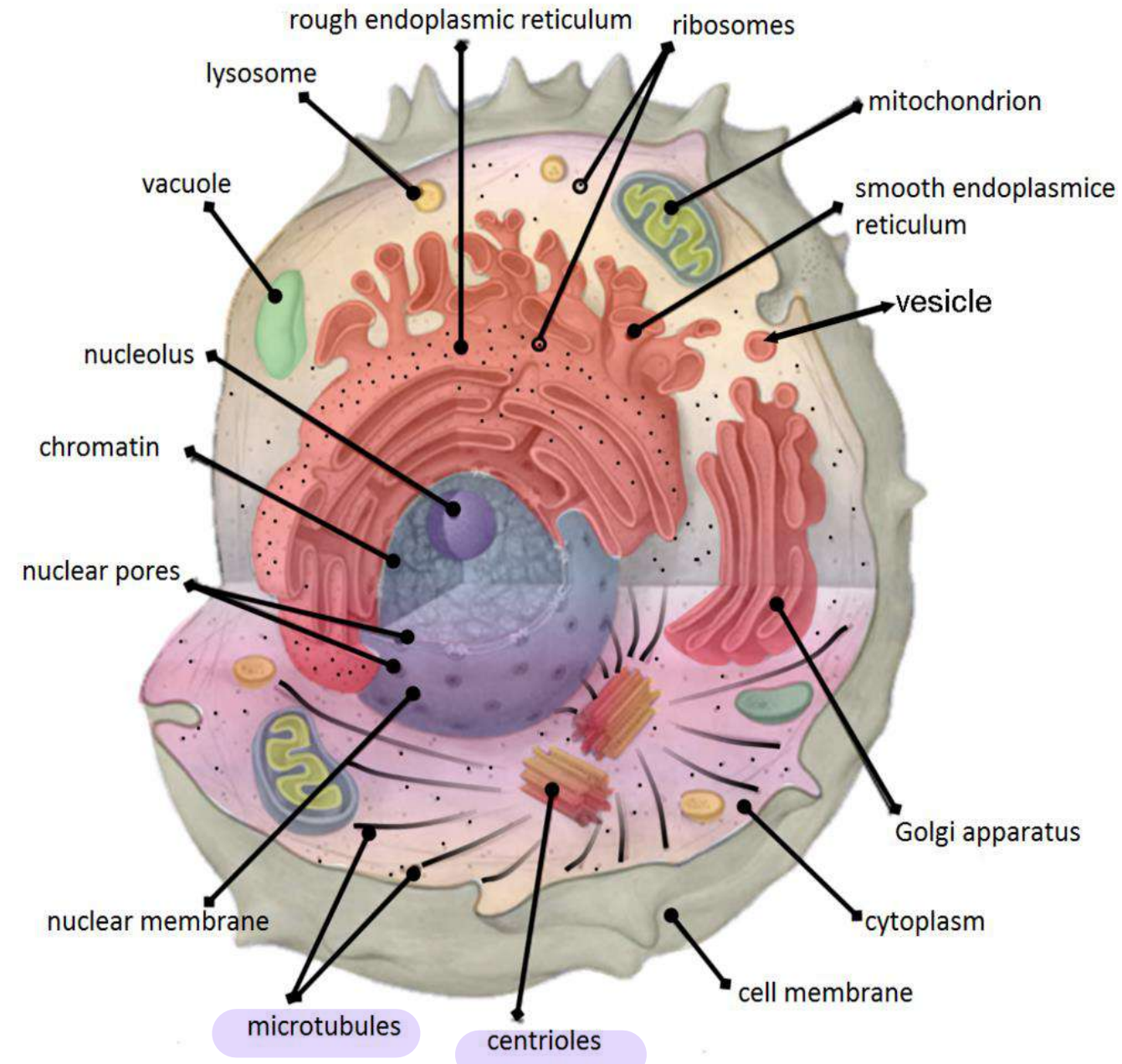


At mitosis completion, there are two cells with the same structures and number of chromosomes as the parent cell.





هون الـ كـتـورـة بـدـها تـحـكـمـنا انـه الـ centrioles والـ Microtubules هـمـه اصـلاً من مـكـونـات الخـليـة بـعـنـي ما اـجـو من فـراغ

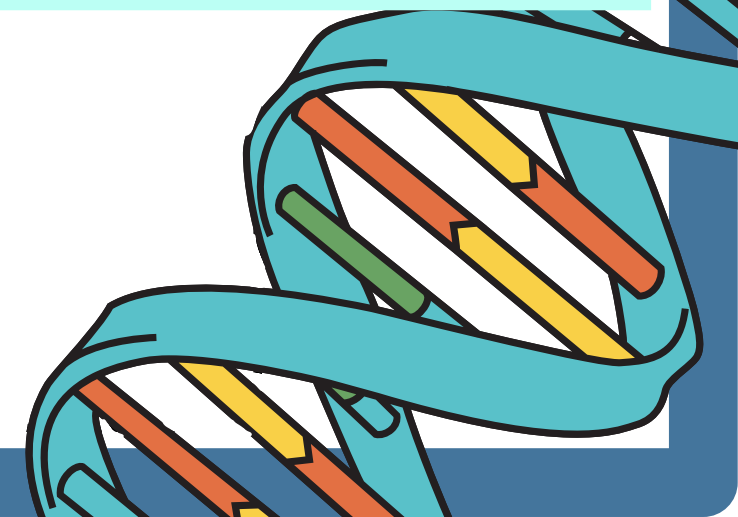


Control of cell cycle (The molecular basis for cell cycle regulation)

- A family of proteins called **cyclins** governs the transition of a cell from one phase to another.
- The concentration of different cyclins increases & decreases during different phases of the cell cycle, and hence their name.
- The cyclins act by **activating** certain **cyclin-dependent protein kinases** (CDKs) that phosphorylate substrates essential for the passage of the cell from one phase to another.

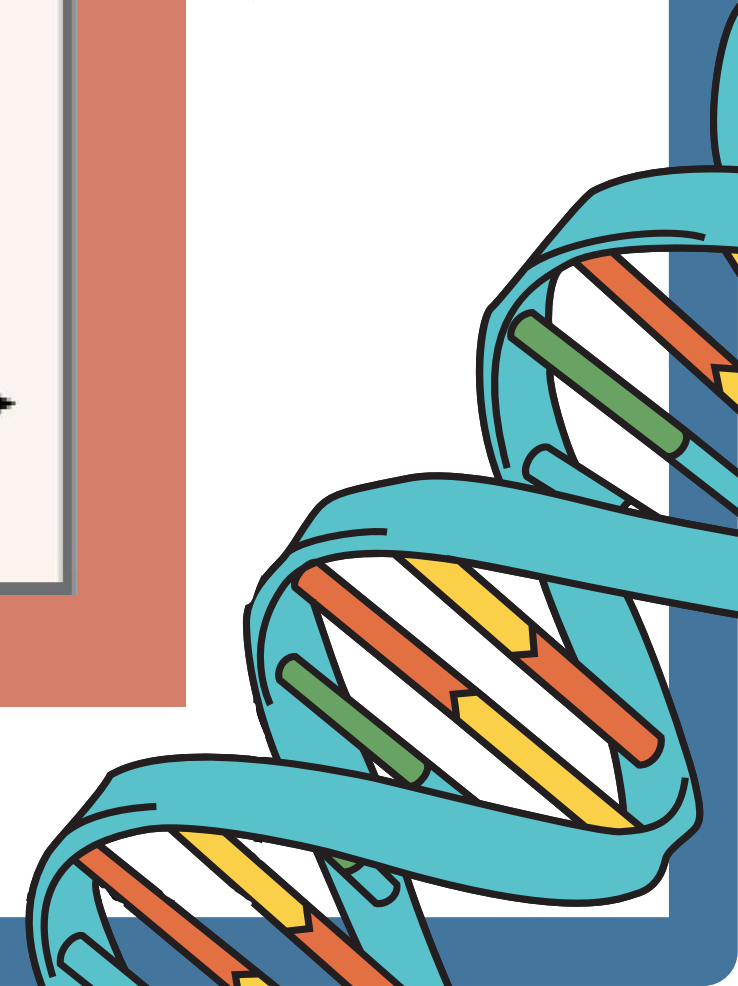
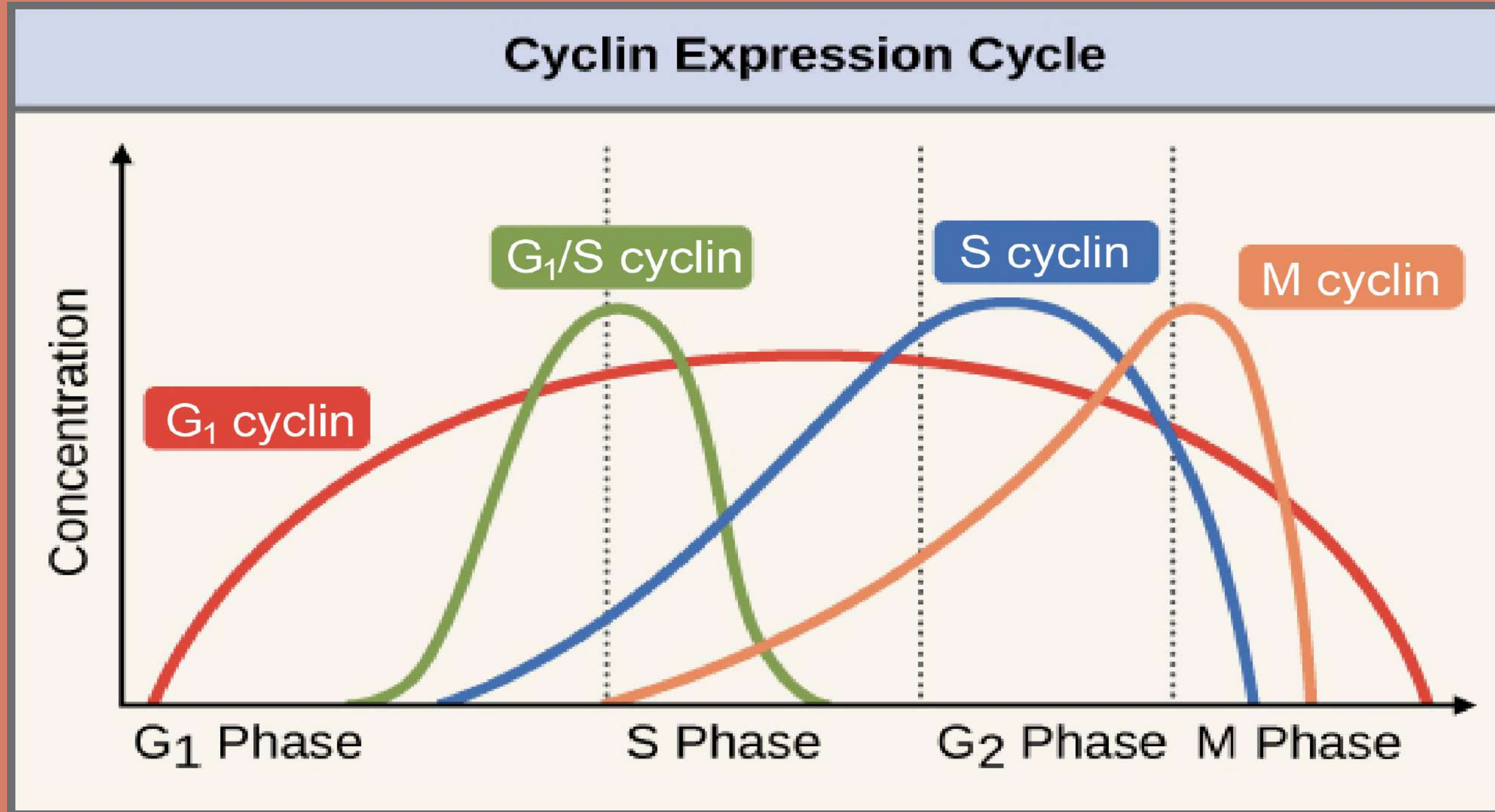
هناك مثالاً بال interphase حتى نعدّي من ال G1 لل S وبعدها لل G0 بنحتاج لبروتينات معينة رح يعملوا cell cycle regulation و بنسمي هذول البروتينات cyclins وتر كيز دول البروتينات مختلف بحيث مثالاً Cyclin E بال S phase يكون تركيزه عالي بس بال G قليل وهياك

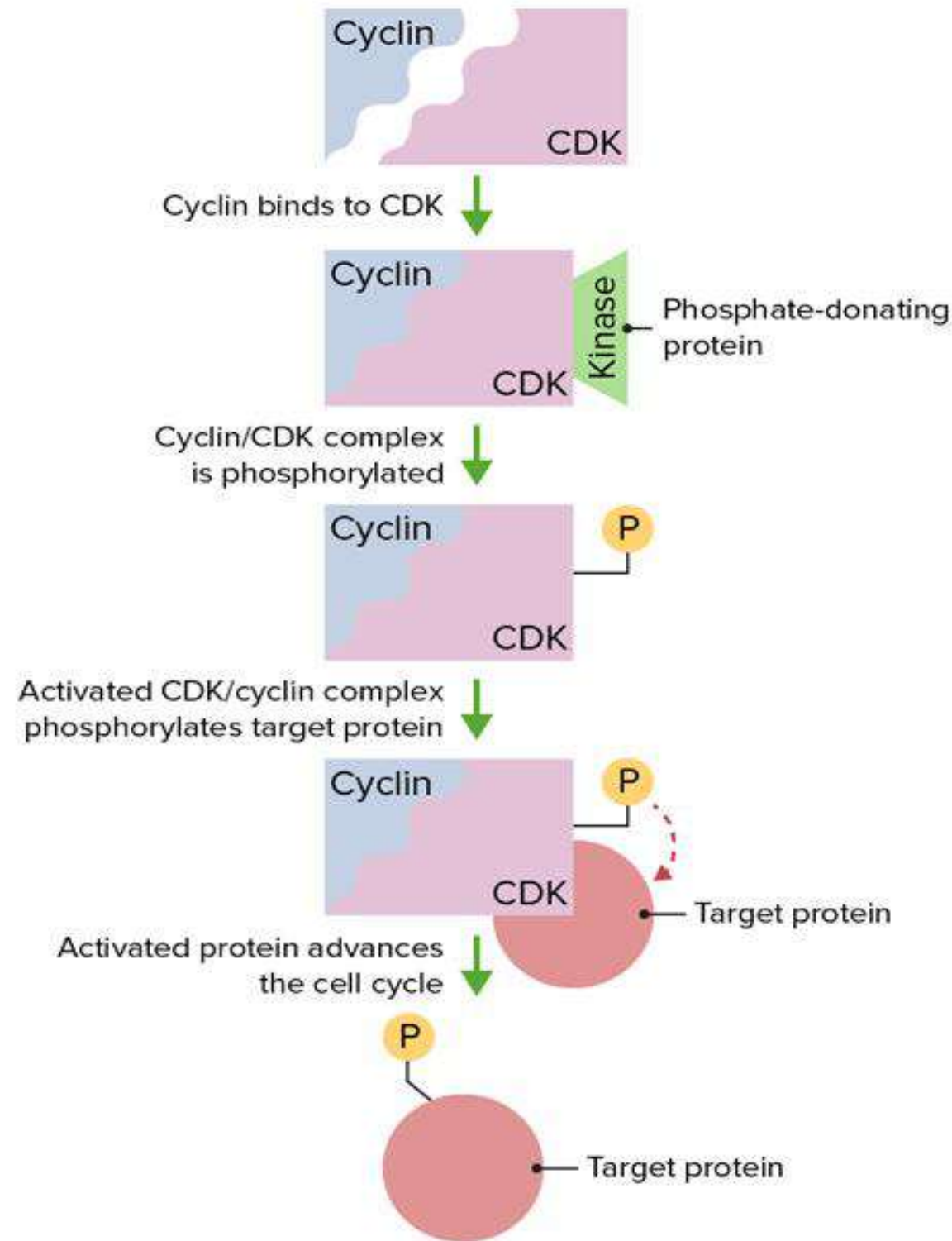
هذول ال cyclins شغالهم يكون انهم يعملوا activation لبروتينات معينة اللي همهم protein kinases ومن اسمهم رح يعملوا phosphorylation ل substances معينين



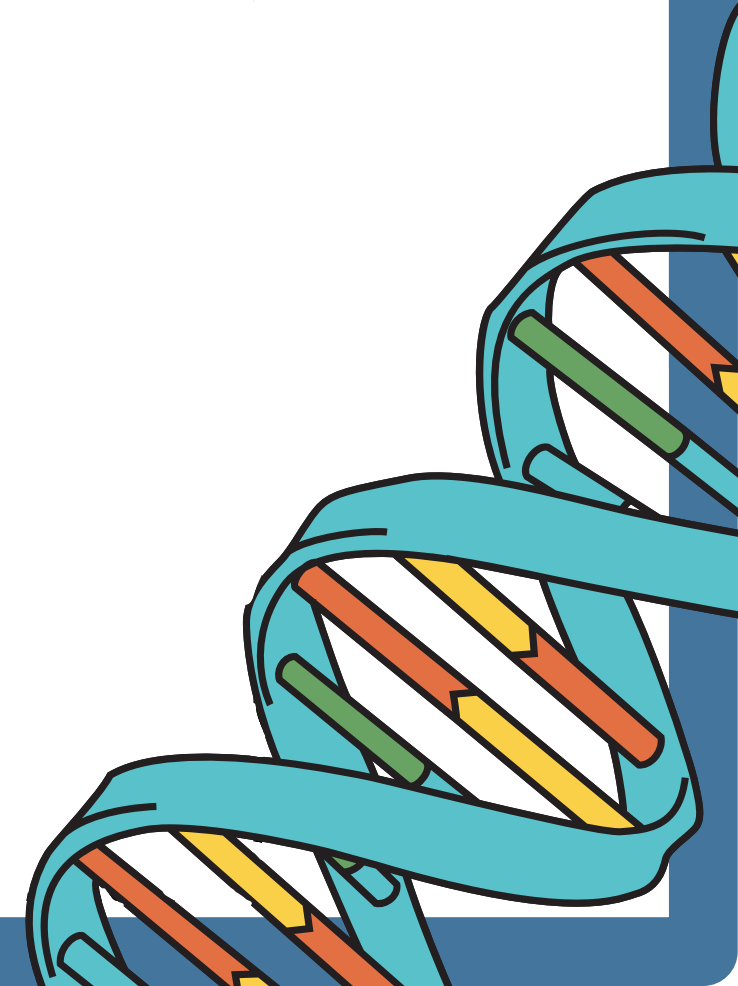


هون الـ كـتـورـة بـدـها تـيـنـكـنا كـيـف اـخـتـلـاف التـركـيـز للـ cyclins بـيـن كل phase و مش مطلوب منا نحفظ اي اشي فيها بس توضيحيه





وهون بتو ضمنا كيف ال cyclin يرتبط
 مع ال CDK (protein kinases)
 وبعدين بصير phosphorylation
 لهاد ال complex وهاد ال
 phosphorylated complex
 بعمل phosphorylation
 target protein



Control of cell cycle

- The cell cycle is initiated by the **binding of a growth factor to growth factor receptor** on the plasma membrane of the cell.
- The **growth factor receptor** undergoes **autophosphorylation on tyrosine residues** (have intrinsic protein-tyrosine kinases (TRKs) in their cytosolic domains) and becomes **active protein tyrosine kinase** that **can catalyze phosphorylation** of certain target proteins (receptor substrates) on tyrosine residues.
- **Phosphorylated target proteins** mediate an intracellular signal that **finally induces the production of cyclins**.

طيب نفوت بموضوع جديد وكان شوي رح نربط كل المواضيع ببعض

* انا كيف اصلاً بنبلش ال cell cycle ؟

الاساس الها هو ال Growth Factor بحيث انه يرتبط مع سطح الخلية ب reseptor ال موجود مع سطح الخلية عشان بالافر نمشي ال cell cycle

ما يرتبط ال GF مع ال reseptor رح يصير

reseptor ال reseptor ال autophosphorylation

نفسه عنده Tyrosine kinase activity ف لما يصير له

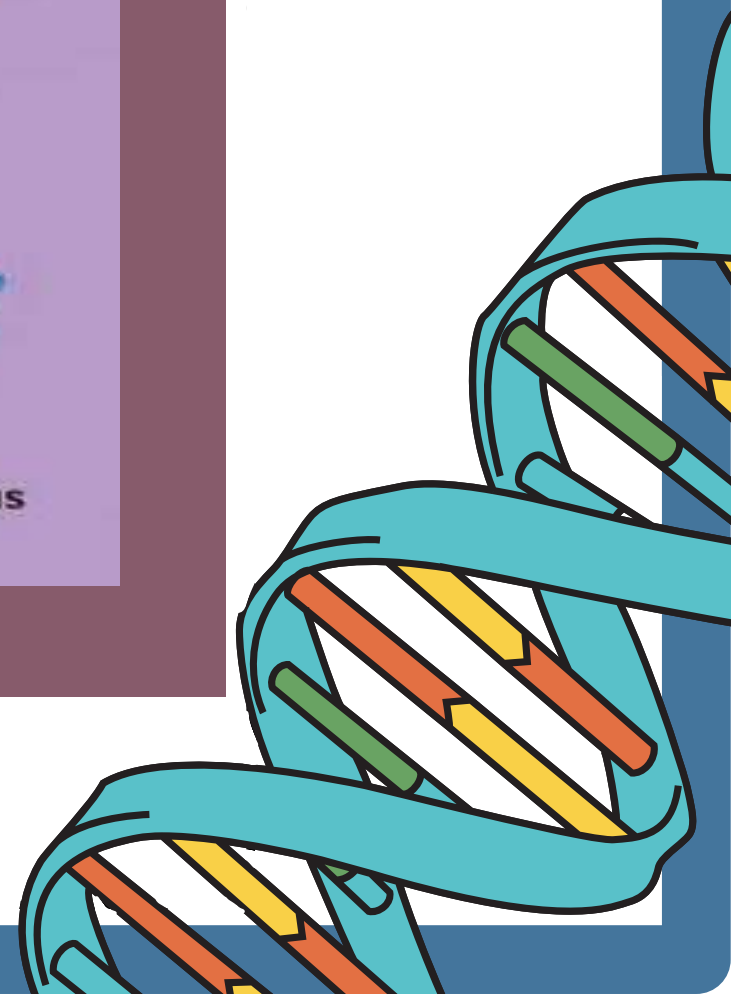
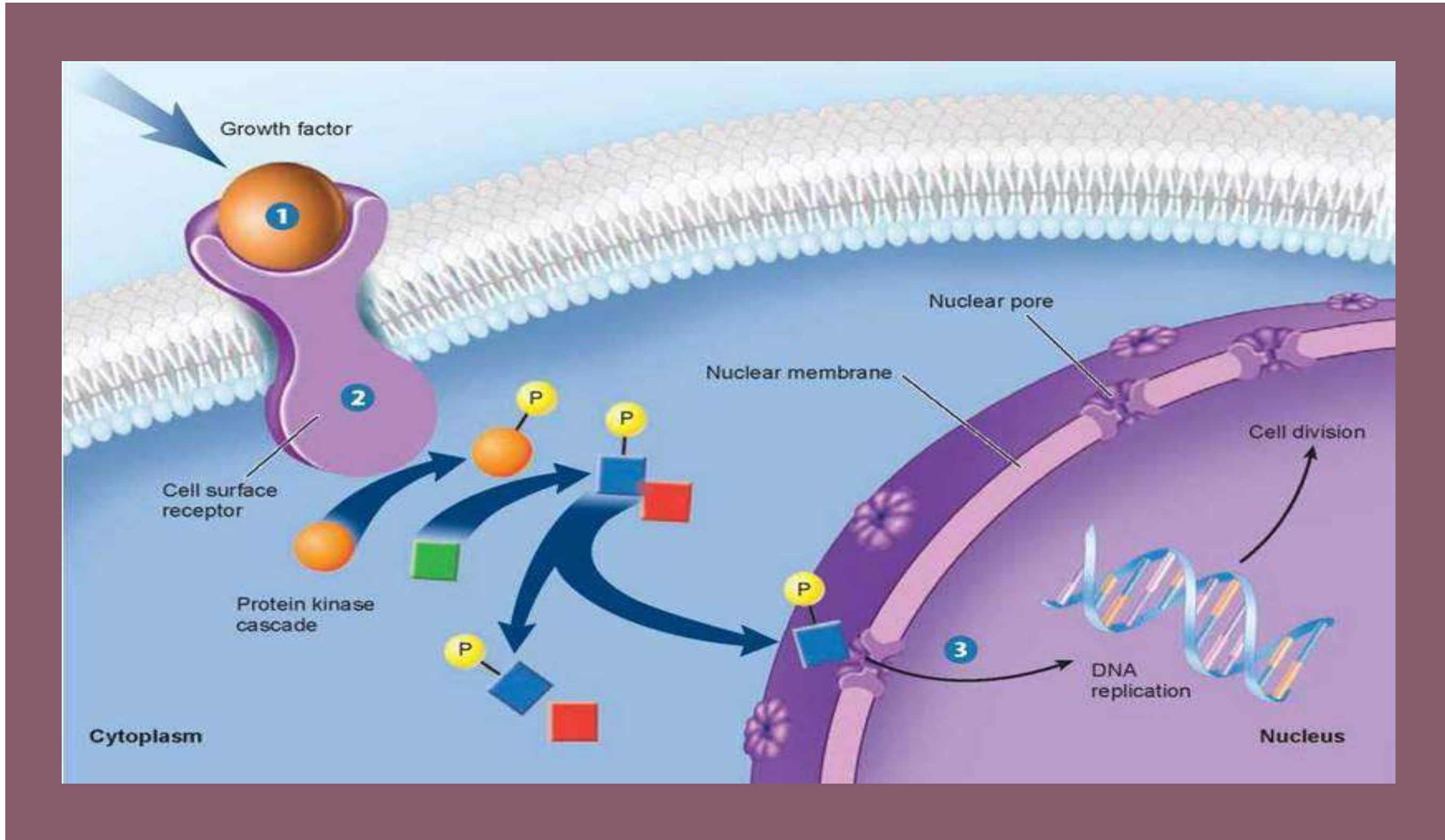
phosphorylation ال tyrosine kinase رح يقدر

يعمل phosphorylation لل substrates وبالتالي

activation من ال cascade كاملة

ال cascade of phosphorylation هيه اللي رح تعمل تحفيز لصنيع ال cyclins

Tyrosine kinase activity plays a crucial role in cell cycle regulation when growth factors bind to cell surface receptors. Upon binding, the receptors undergo autophosphorylation, activating their intrinsic tyrosine kinase activity. This triggers a cascade of intracellular signaling events, ultimately influencing key regulators of the cell cycle, such as cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs). These signaling pathways help regulate cell proliferation, differentiation, and survival.



كثير مهمين ال cyclins ال كتورة ركزت عليهم ومهم نعرف من اي phase لاي phase

Control of cell cycle

لازم يكون بال late عشان بدنا نتقل من آخر ال G1 لا S

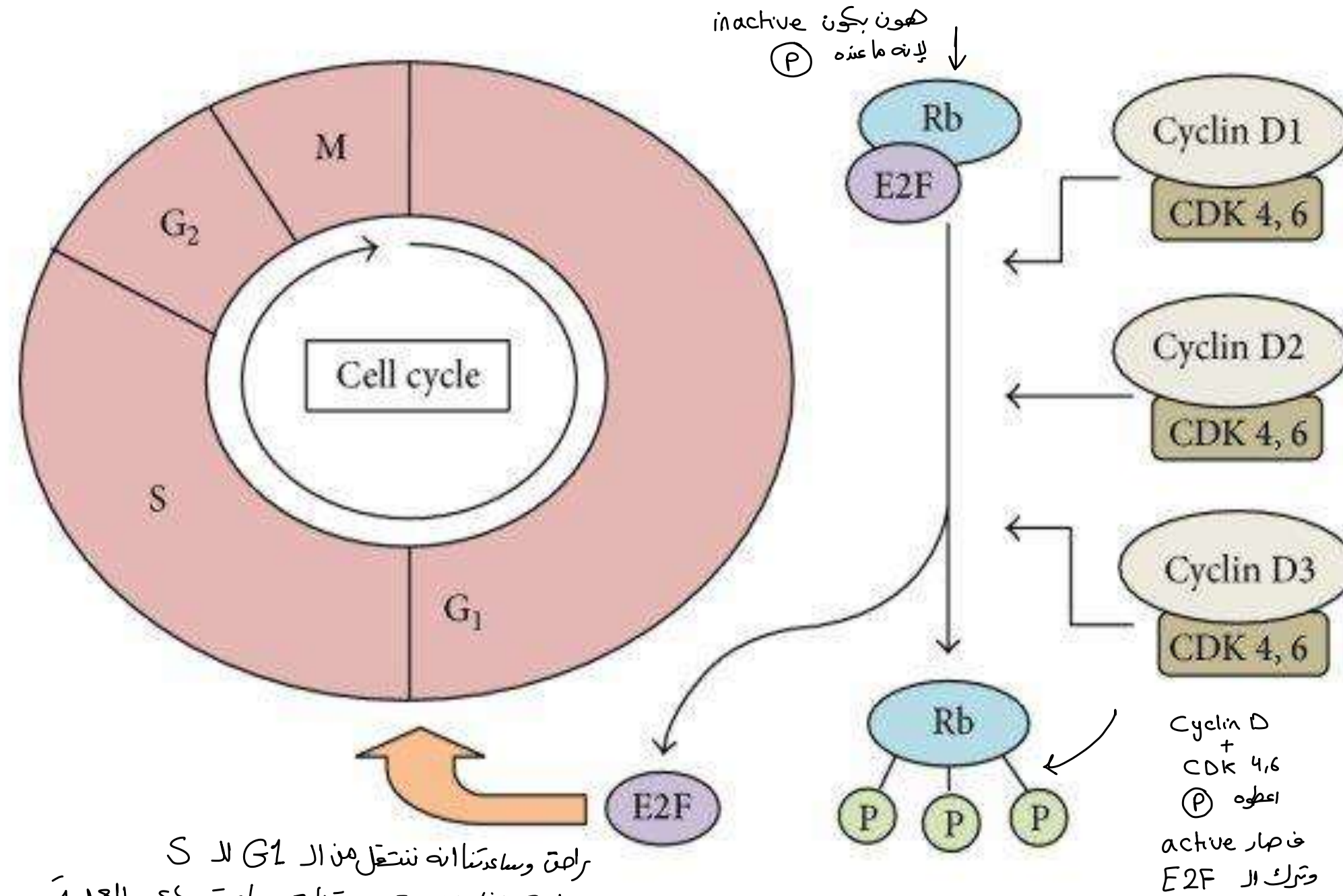
- **Cyclin D** increases late in the G1 phase. It **activates and forms a complex with CDK4 and CDK6** (these two kinases are also synthesized during G1 in cells undergoing active division).
- The **dephosphorylated Rb protein binds to & inactivates** a protein called **transcription factor E2F**.
- The **cyclin D-CDK4/CDK6 complex** catalyzes **phosphorylation** of the **retinoblastoma (Rb) protein**.
- When the **Rb protein is phosphorylated** by **CDK4 or CDK6** it becomes **separated from E2F** which **becomes now active**.
- E2F is **required** for the transcription of genes that code for proteins needed for progression from G1 to S phase (traverse the **G1-S restriction point**).

Cyclin-D مع activation بس تربط مع Cycline Dependent Kinases اسمهم CDK-4 و CDK-6 و هذول ال Kinases 2 رح يصنعوا خلال ال G1 واحنا هكينا اصلاً انه بال G1 رح نصنع بروتينات و RNA عشان نجهز الخليه و هذول ال Kinases مثال عليهم

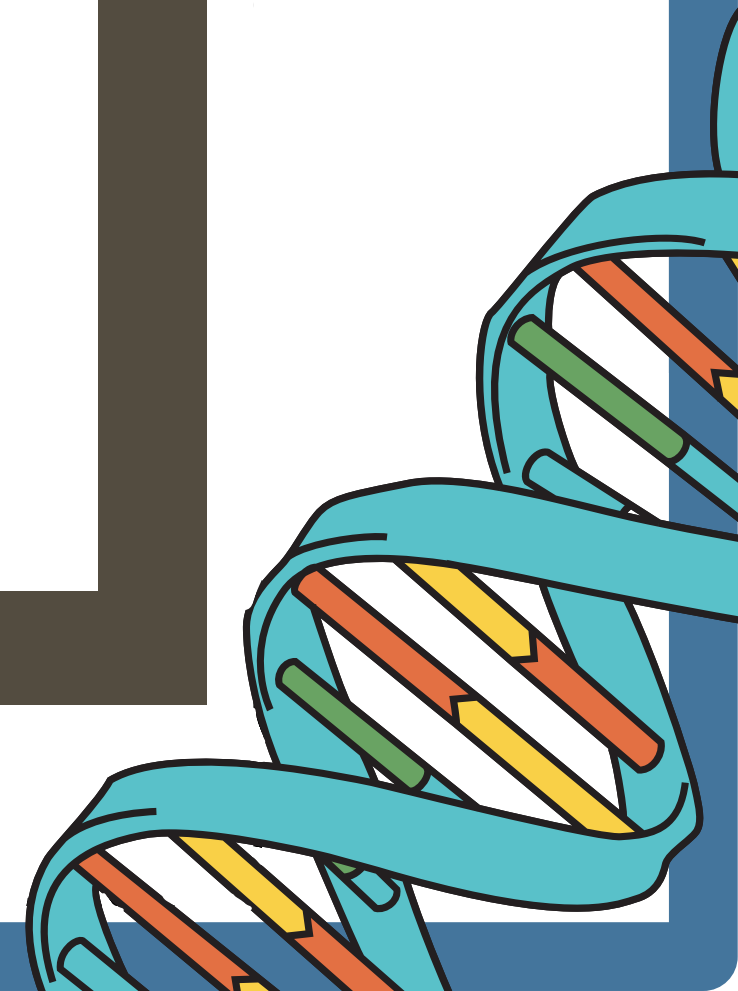
في عنا بروتين اسمه Retinoplastoma protein هاد البروتين يكون مرتبط ب transcription factors اسمهم E2F هذول ال E2F بنحتاجهم يكونوا Active عشان نتقل من ال G1 لل S طيب حالياً ال Retinoplastoma protein مع ال R2F عبارة عن Inactive complex يعني dephosphorelated معناها مو قادرين ناخذ ال E2F عشان نمشي ال cell cycle ، هون تبجي دور ال Cyclin-D اللي مع ال kinases برو هوا بعملوا phosphorylation لل Rb هيك بصير Active وبيترك ال E2F لا يتركها ال E2F هيك بصير activated وبتقدر تساعد في عملية الانتقال من ال G1 phase لل S phase عن طريق انها بتساعد في عملية تصنيع بروتينات وهاي البروتينات بدورها بتعمل انتقال من ال G1 لل S



هاي الرسمة بتوضح الحكي اللي قبلها



رابعة وساعتنا انه نتغل من ال G1 لا S
عن طريقه اننا انتجت بروتينات ساعدت بخرى العملية



Control of cell cycle

- Other cyclins CDKs are involved in different aspects of cell cycle progression.
- **Cyclin E & CDK2** forms a complex in late G1.
- Cyclin E rapidly degraded, and the released **CDK2 then forms a complex with cyclin A.**
- This sequence is necessary for the initiation of DNA synthesis in S phase.
- **The B cyclins** are produced late in the G2 phase.
- ❖ A complex between cyclin B & CDK1 is rate limiting for the G2/M transition in eukaryotic cells.

Cyclin E joins with CDK2 to activate it. This activation of CDK2 is like a key unlocking a door, allowing the cell cycle to progress from one phase to another. Although cyclin E is eventually degraded, its initial binding with CDK2 is necessary for the cell to move forward in its cycle. It's a regulated process ensuring that cell division happens at the right time and in the right way

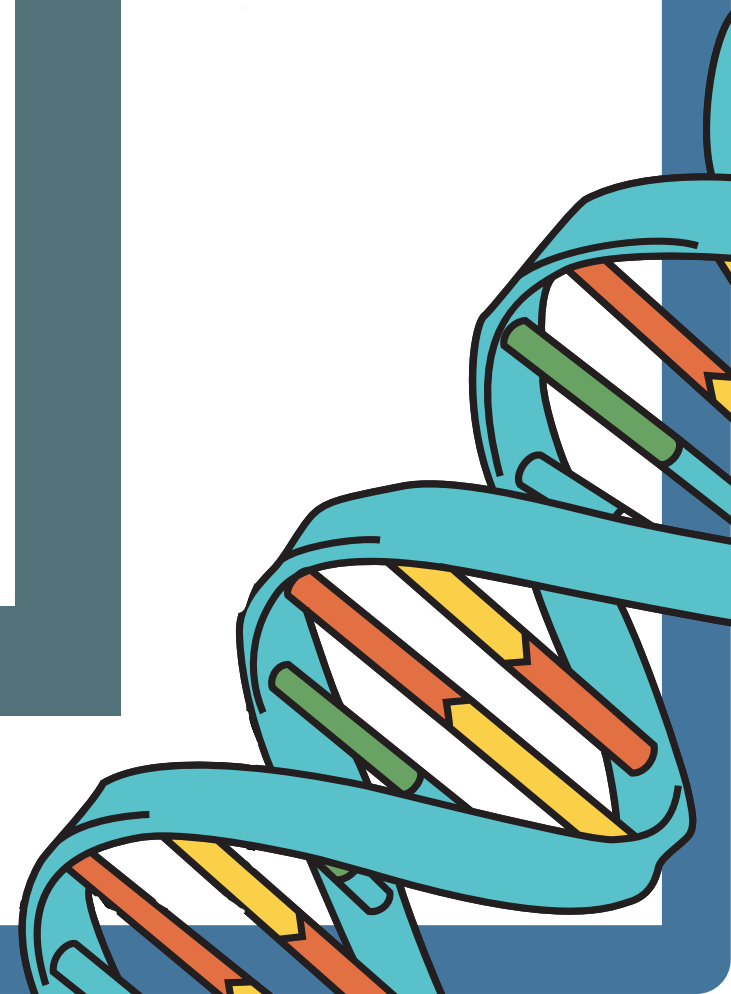
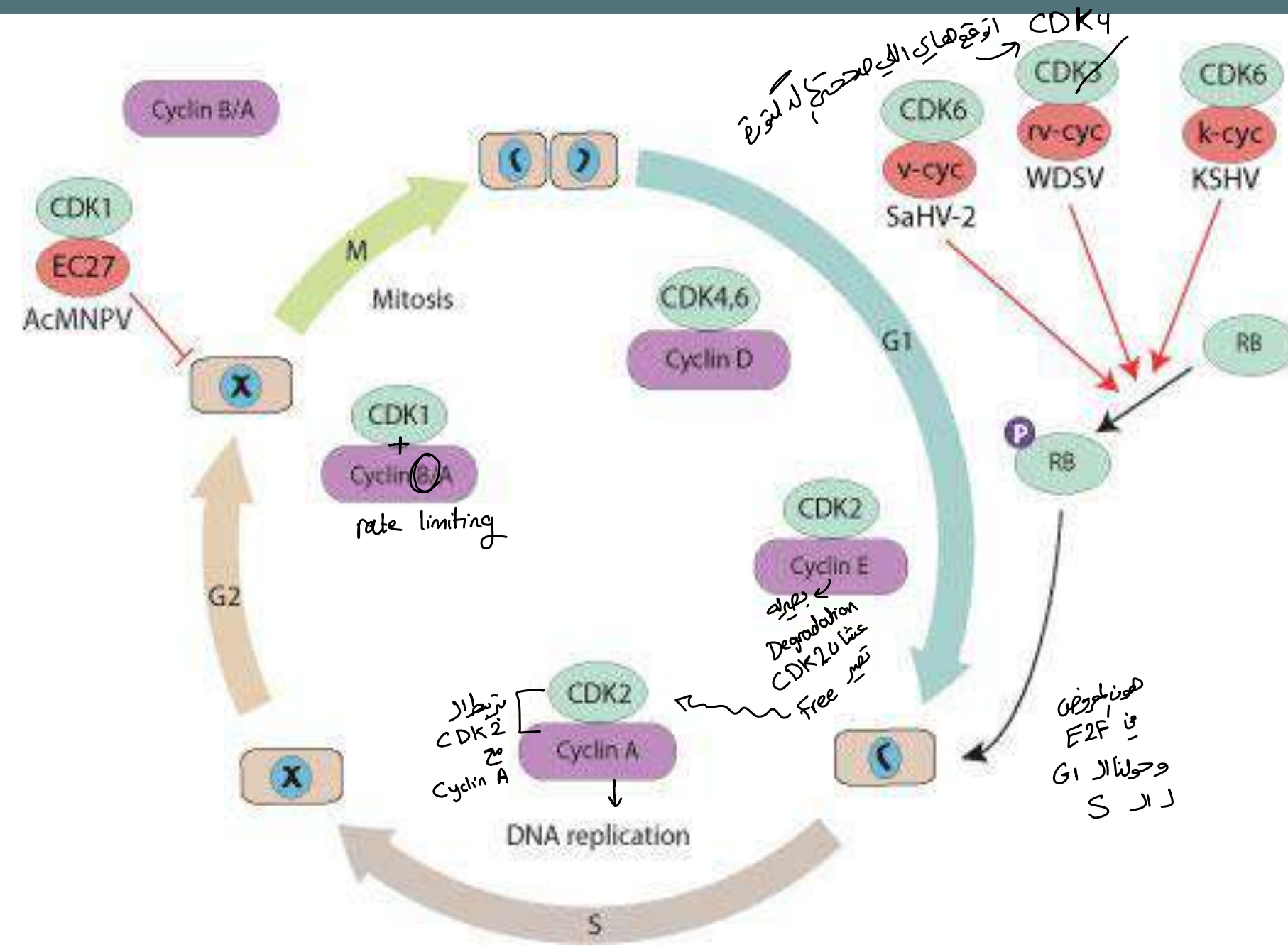
عنا cyclins تانيين مثل ال Cyclin E وهاد موجود بال late G1
ال Cyclin E بكون مرتبط مع ال CDK2 بس هاد الارتباط ما بازمنا كثير يعني بس
ارتباط مبدئي لانه ال CDK2 رح نحتاجها باشي تاني ... فال cyclin E رح يصير لها
degradation و ال CDK2 بصير لها release (قبل ما نكمل طيب ليه اصلاً ترتبط فيها
ما دام هيه رح تتركها طيتلكم توضيح خارجي تحت ⬇) بعد ما يصير لل CDK2 انفصال رح
تيجي ال cyclin A ويرتبط معها فيشكل complex بين
ال CDK2 وال cyclin A وهاد ال complex ضروري حتى نبلش ال DNA
synthesis في ال S phase

كان cyclin الذي هو cyclin B ويتم انتاجه باخر ال G2 معناها رح يحول
ال G2 لمرحلة ال mitosis
هاد ال cyclin B رح يرتبط مع ال CDK 1 وهاد ال complex بنحتاجه لحتى
نعدّي من ال G2 لمرحلة ال mitosis واول ما نعدّي هيك خاص خاصنا دخلنا
مرحلة جديده وخاصنا من ال interphase وما في رجعة اله ف عنشان
هيك بنعتبر هاد ال complex هو ال rate limiting





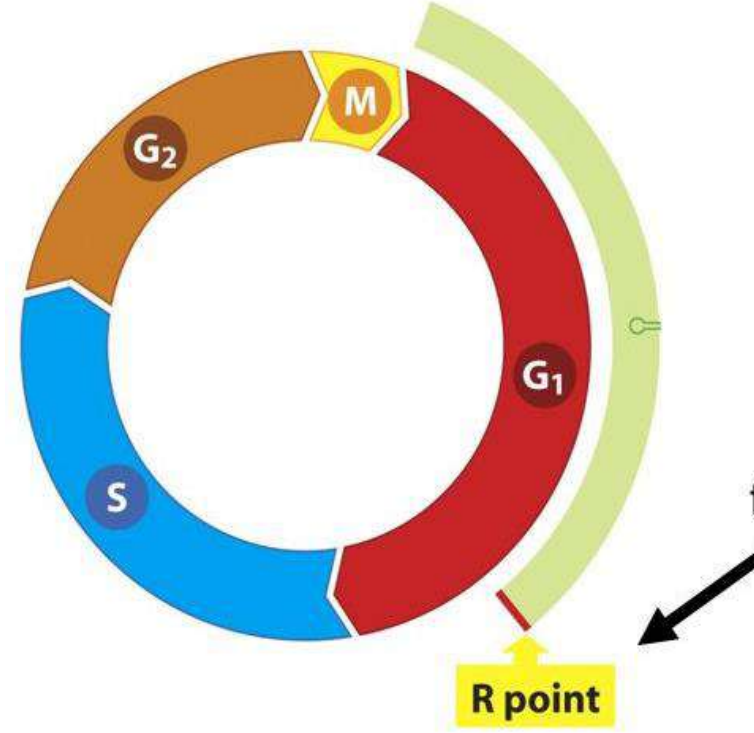
كالعادة صورة توضيحه للحاكي اللي قبل



Restriction point

هكنا انه ال cell cycle عشان نبش فيها اصلاً لازم ال GF يرتبط مع ال receptor تاعه ع سطح الخلية ويصير ال cascade تاع ال phosphorylation

- In the cell cycle there is a **restriction point** (in late G1) at which the cells become committed to enter the S phase and to complete the cycle independent on the presence of growth factors.
- If cultured mammalian cells are removed from medium containing growth factors to one lacking growth factors before they have passed the restriction point, the cells do not enter the S phase.



Growth Factors act Prior to the Restriction Point

في نقطة بال cell cycle اسمها ال restriction point موجودة باخر ال G1 قبل هاي النقطة لازم ال GF يكون ارتبط مع ال reseptor تاعه وبعد هاي النقطة لو انفصل عادي رح تفضل ماشيه ال cell cycle مارح ياتر انفصاله

عشان هيك بنعتبر هاي النقطة اللي بعدها بتصير ال cell cycle مستقلة عن وجود ال GF لكن قبلها لازم يكون مرتبط واذا ما كان مرتبط مارح تصير عملية ال cell cycle

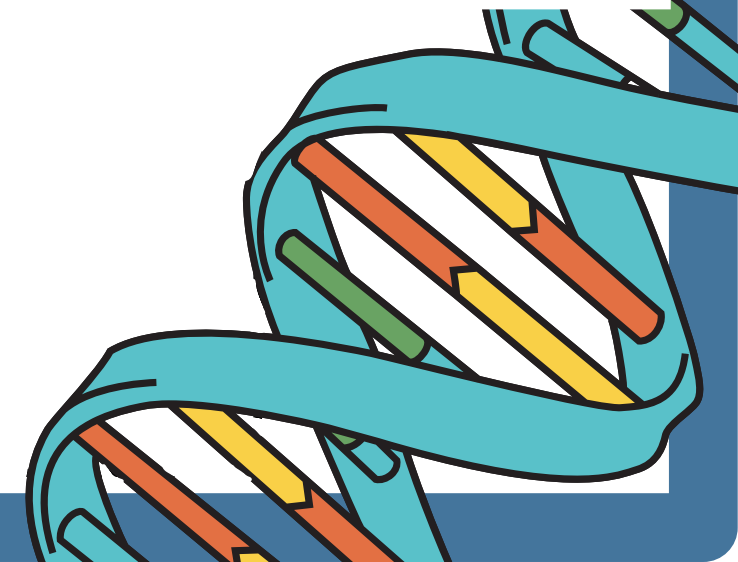
مثال: لو في خلايا طينا هم بيئة فيها GF وبعدين نقلناهم لبيئة تانية ما فيها GF

لو لقينا الخلايا انقسموا لما نقلناهم ع البيئة اللي ما فيها GF رح نعرف انهم لحقوا بعدتوا ال restriction point في

عادي لو شلنا ال GF رح يكملوا ال cell cycle

لكن اذا ما انقسموا بنعرف انهم ما عدتوها ولسا تم بال G1 phase عشان هيك بس شلنا ال GF لما وصلوا ال

restriction point لقت انه ال GF مو مرتبط بالخلية ف ما خلتهم يكملوا ال cell cycle وينتقلوا ال S phase



Cell cycle check points

- DNA, chromosome, chromosome segregation integrity is continuously monitored throughout the cell cycle in 4 check points.

عناء نقاط تفتيش بال cell cycle

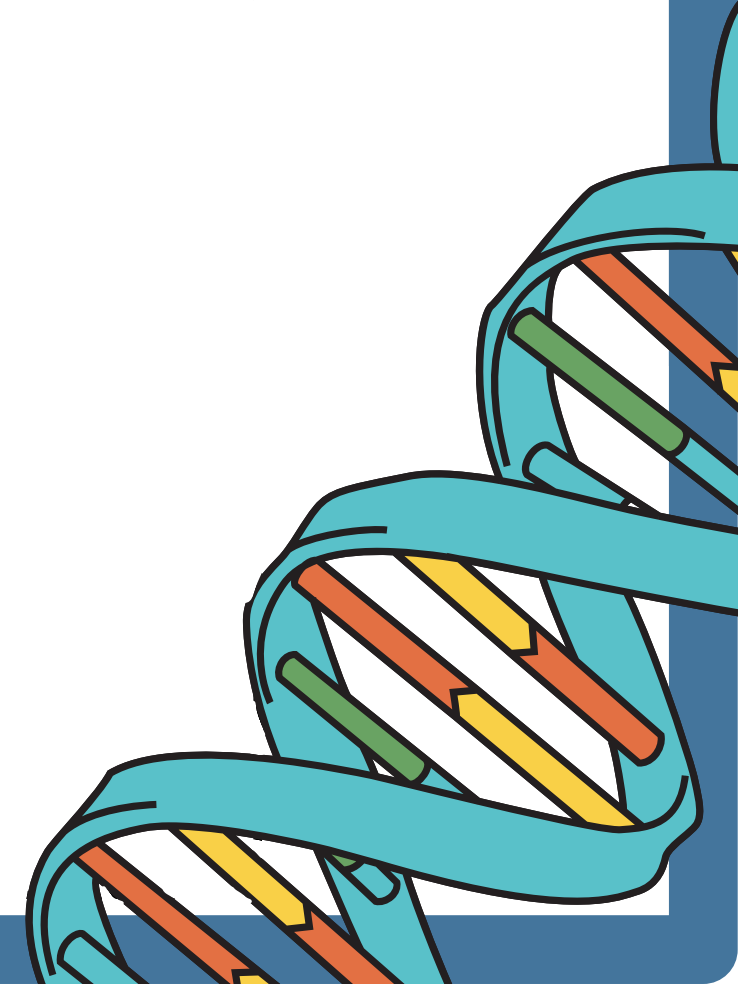
- **DNA damage** is detected in G1 & G2 phases. تنتين وحدة بال G1 و وحدة بال G2 بتأكد اذا في DNA damage لو في بنوقف وبنجمع بعمل repair

- Completeness of **replication** is detected late in the S phase. بال S بتأكد من ال replication

- Proper **chromosomal segregation** machinery is detected in the M phase. بال M بتأكد من انفصال الكروموسومات وانه ال spindles ارتبطوا بال Centromeres صح ومن النصف

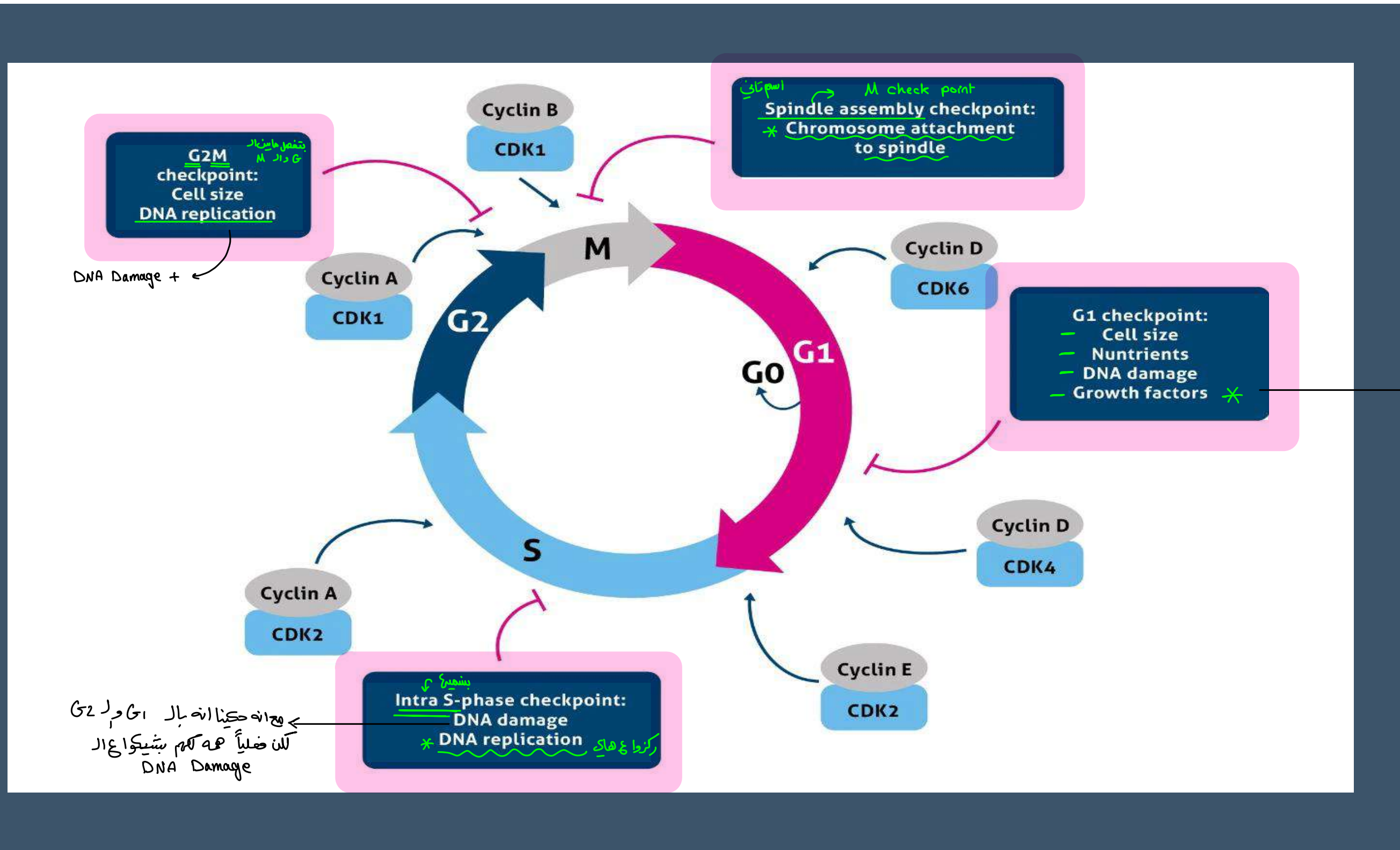
- Cells will not progress through the phase of the cycle in which defects are detected. In some cases, if the damage cannot be repaired, such cells undergo programmed cell death (apoptosis).

ممنوع الخلايا يقدروا بال cell cycle اذا ال check points لقوا اي مشكله
لازم تنحل واذا ما انحلت بتفوت الخلية بال apoptosis (programed cell death)





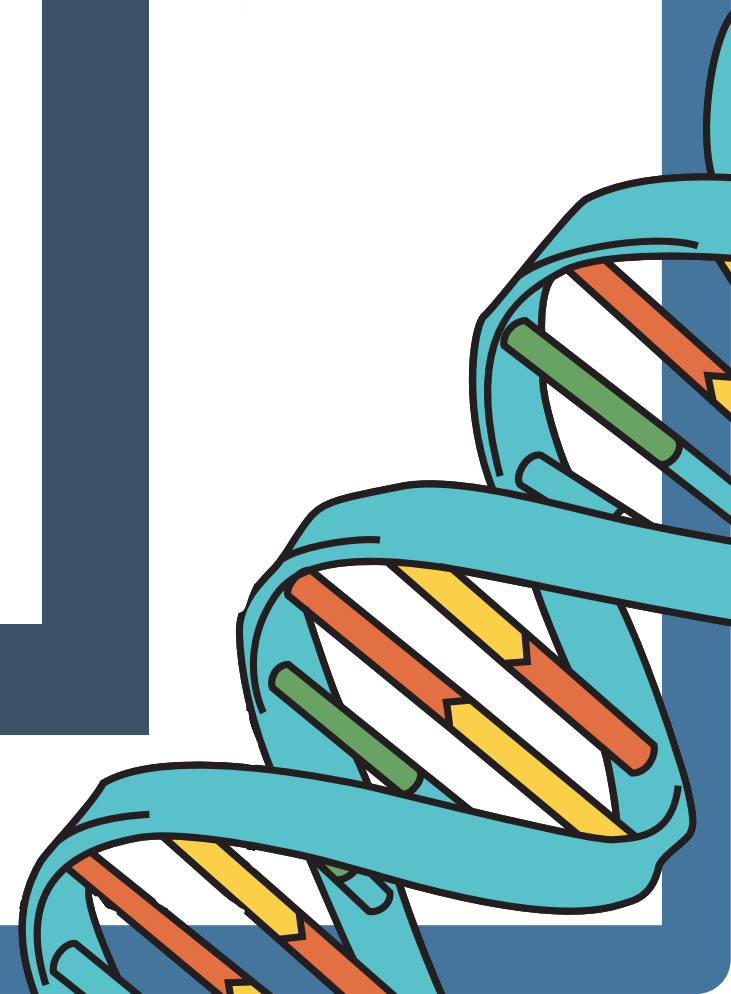
امفظوا بال check points كل وحدة من من شو ببتاكر



سؤال جاي بالا ستحان

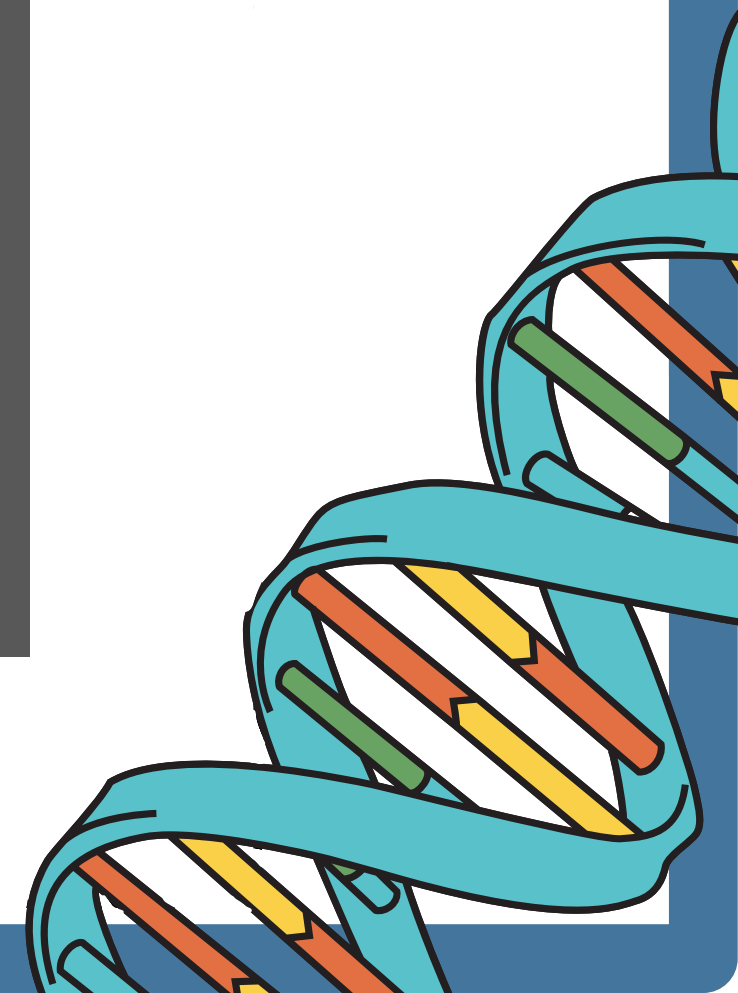
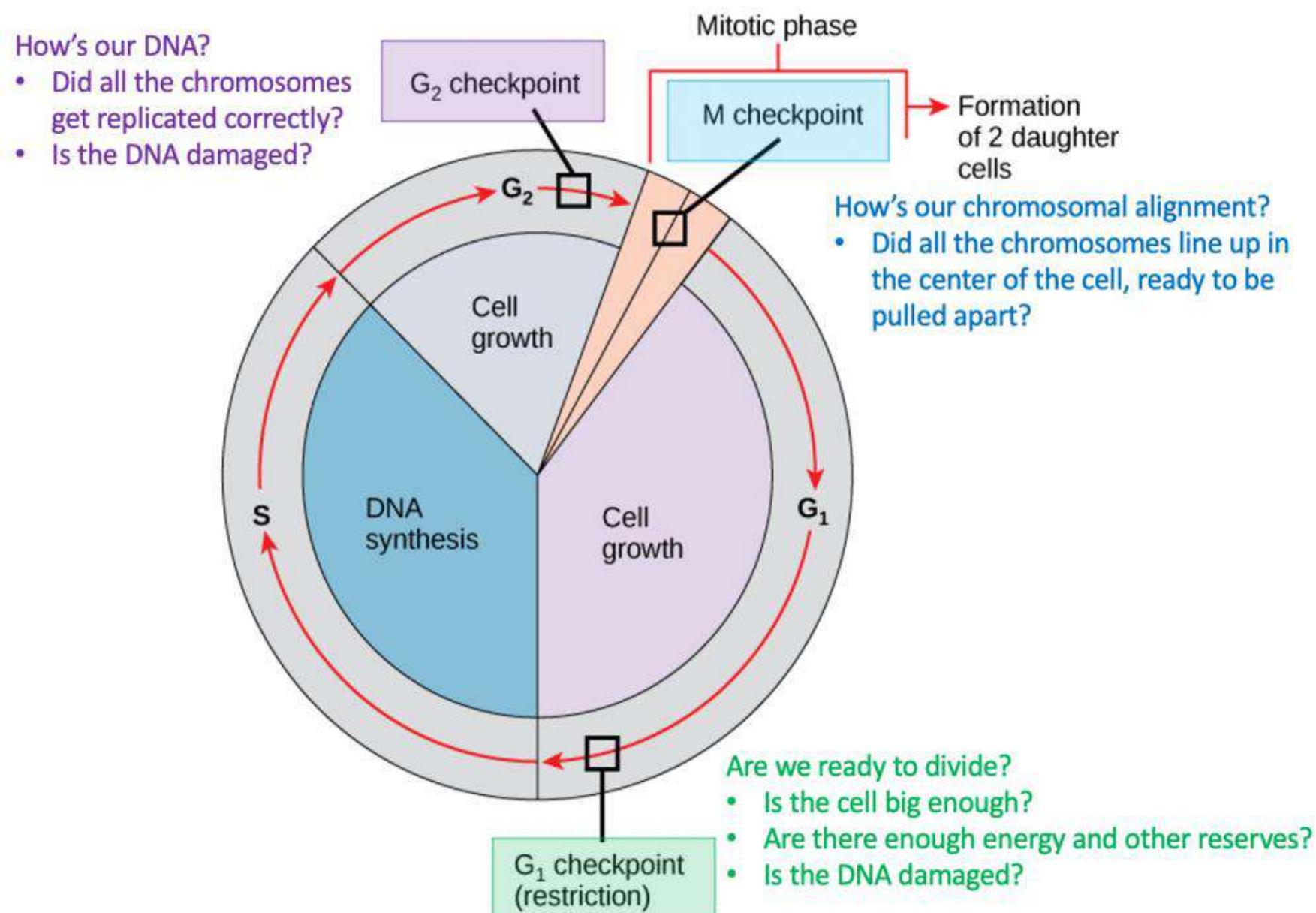
بال G1 check point

ببتاكر من ال GF





الصورة التي قبل احسن من هاي



Apoptosis → Cell Death

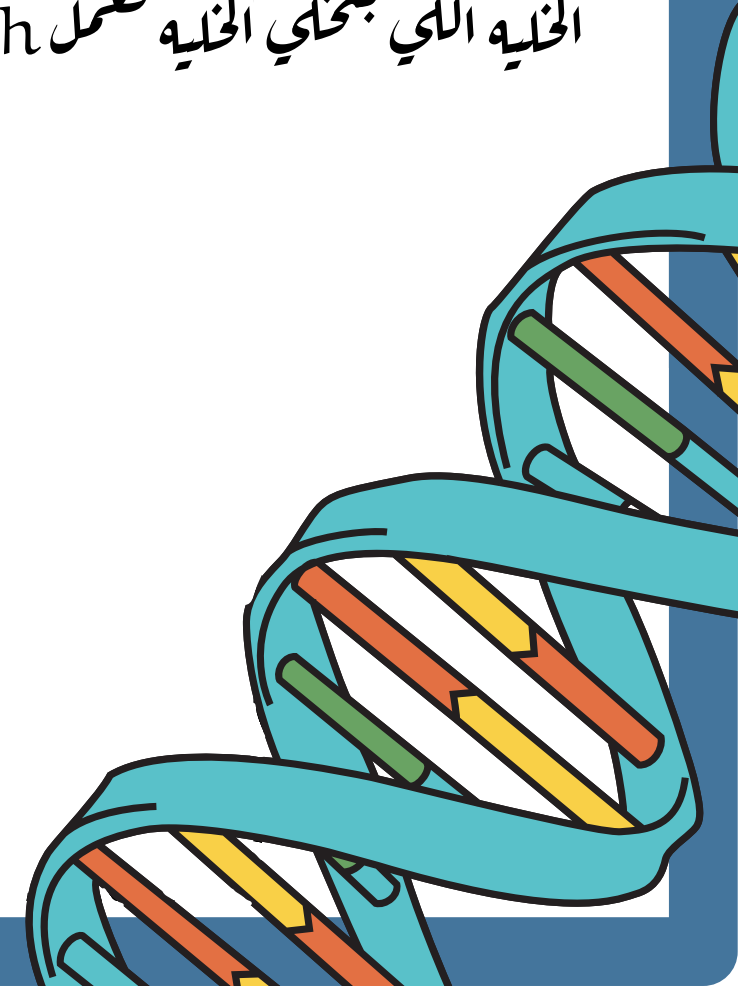
• Apo = off, ptosis = falling

• The cells carry in their nucleus **genetic program for suicide** that can be turned on to get rid of a specific cell, so it is called cell suicide or programmed cell death.

Self Death ←

الخلايا بطبيعتها جوا النواة في genetic program
لل cell death بمعنى هيه مبر مجة جينياً انها تحتوي ع
ال cell death

بنواة الخلية بنقدر نعمل turning on للجينات
الخلية اللى بتخاي الخلية تعمل self death لحالها



Apoptosis

طرق حدوث ال apoptosis؟

It can be induced by several stimuli as follows:

- ❖ Receptor mediated apoptosis results from the **interaction of a ligand** with a specific transmembrane receptor, the most important are the **Fas receptor** and **tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR)**.
- Radiation, hypoxia, free radicals and chemical agents as chemotherapy produce DNA damage.
- These changes **produce activation of p53** which produces **arrest of cell cycle** and **allows for DNA repair** or **activate the apoptotic pathway** through activation of the apoptotic gene i.e. **Bax gene**.

عنا طريقه اسمها receptor mediated apoptosis وفكرتها انه يكون في
receptor ع ال cell اسمهم Fas receptors او TNFR يرتبط فيه ال
substrate وبصير cascade من ال cell signaling لحد ما يوصل لل
activation of apoptotic proteins وبصير ال apoptosis هاي احدي
الحالات اللي بصير فيها

الحالة التانيه للوصول ال apoptosis ممكن عن طريق وحدة من هذول الحالات

لا يصير DNA damage مع بصير activation لل p53 وهاد p53 بس يصير له activation مع يحفز p21 اللي مع يبط ال CDKs
اللي كانوا ياتزونا عشان نعدّي من phase للتانيه وهيك بتوقف ال cell cycle بالكان اللي كانت فيه عشان نعمل repair هاد اذا كان ال damage متورط

طيب اذا كان ال damage كبير بتحفز اشي تاني اللي هو ال Apoptotic gene اللي اسمه bax gene



Apoptosis

لو كان ال bax gene مش موجود لاي سبب سواء mutation او غيره هاد بادي ل cancer development لانه ال Bax يحفز ال apoptosis وال apoptosis بنحتاجه لما تكون الخلية damaged طيب لو الخلية damaged ومو قادرين نفعل repair وما عنا bax معناها رح يتراكموا ال damaged cells ويأدوا ل cancer واشهر مثال ال

- Loss of protein Bax function as a result of gene mutation is associated with cancer development e.g. **gastric adenocarcinoma**.

- **Bcl-2** is an **antiapoptotic protein** that acts through binding with **protein** → **Bax** and produces its **inactivation**.

عكس ال Bax في بروتينات ببطوا ال apoptosis زي ال Bcl2 شغله يكون انه يرتبط مع ال Bax وبعمله inactivation

- Increased level of Bcl-2 is associated with cancer development. →

بس يكون ال Bcl2 مرتفع هاد مؤشر لل cancer

- In normal cells, both **Bax** and **Bcl-2** are present in balance (**the ratio of apoptosis inhibitors to apoptosis stimulators makes death decision**). →

بالخلية بشكل طبيعي بتكون النسبة بين ال Bax و ال Bcl2 متناسبه وفي حال احتجنا لل apoptosis بتفعل ال Bax والعكس نفس الاشي



Apoptosis

كيف ال apoptosis مع بصير ؟

Mechanism of apoptosis:

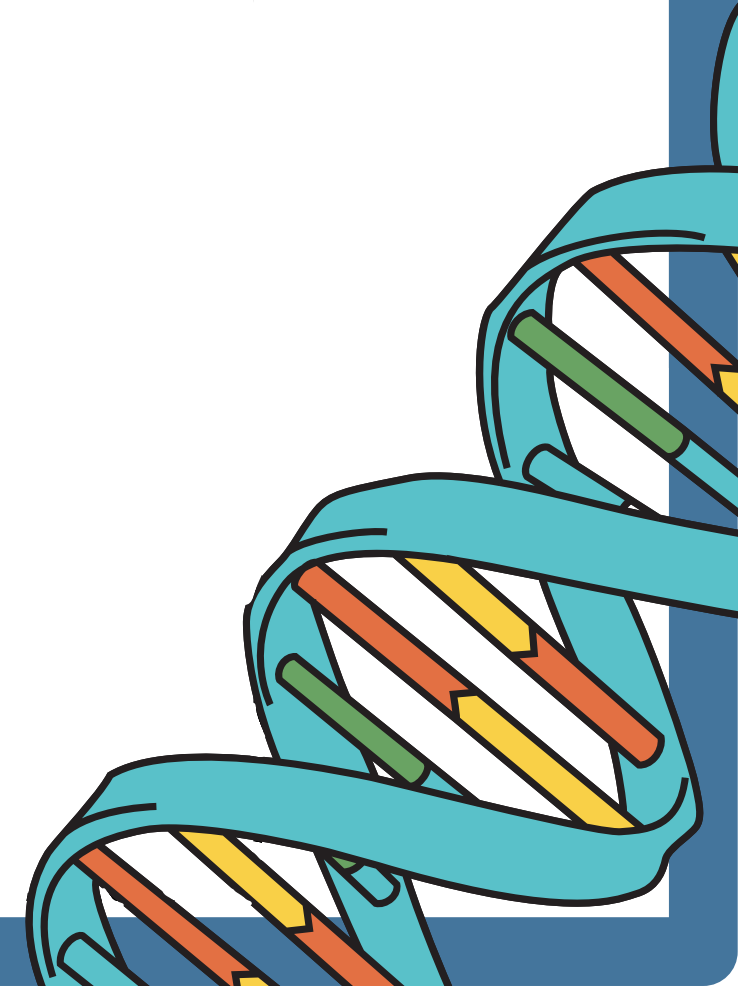
• Apoptosis is initiated by **activation** of certain proapoptotic protein factors that results in the following cascade:

1. Release of cytochrome c from the mitochondria to the cytosol.
2. The **release of cytochrome c** produces an **activation cascade** that leads to **activation of caspases** (group of enzymes that split cellular proteins).

• They derive their name from the “c” from cysteine amino acid present in the catalytic site of the enzyme and **caspase** refers to their unique ability to cleave the substrate after aspartic acid residue.

الـ كـتـورـة مـا رـع تـسـا نـا عـن هـا ي الفـقـر ه

بالبداية بصير release من الميتوكوندريا لل
Cyt C وبس يطلع مع يحفز اشياء من
ضمنهم ال Caspases الـي وظيفتهم تكسر
البروتينات



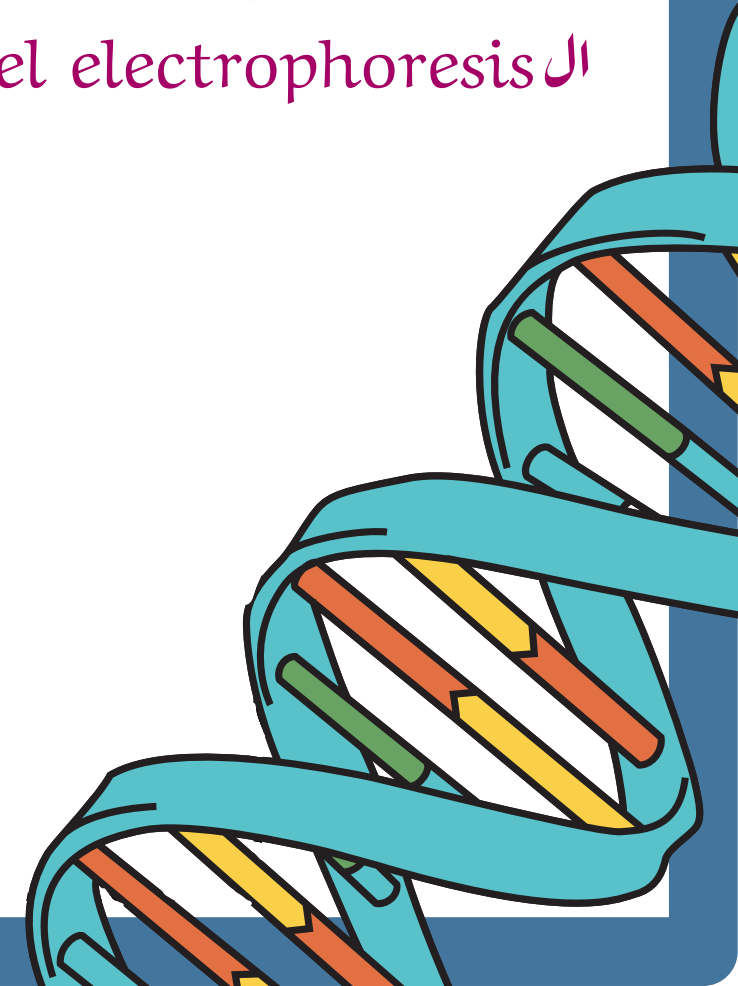
Apoptosis

3. Caspases produce activation of endonucleases that split DNA, termed **caspase activated Dnase (CAD)**.

- CAD produces a series of DNA fragments varying in length by approximately 200 bp (nucleosomal fragments and their multiplies), these fragments have characteristic ladder appearance on gel electrophoresis (it is a diagnostic test).

ال caspases مع يحفزوا ال endonucleases
و بسميهم caspases activated Dnase
لانهم مع يفصلوا ال DNA

و يكونوا DNA fragments كل قطعه عبارة عن 200
BP تقريباً وبتقدر نشوف هذول القطع على شكل سلم ع
ال gel electrophoresis و مع ناخذ عنه لقوام





INTRINSIC PATHWAY OF APOPTOSIS (Mitochondria Mediated Programmed Cell Death Pathway)

