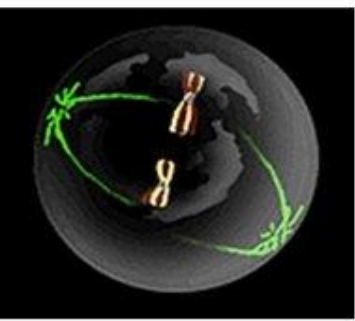


Жизненный цикл клетки. Митотический цикл. Регуляция митотического цикла. Понятие об апоптозе

Лектор: Н.П. Балобанова, к.б.н, доцент

**Кафедра фармацевтического естествознания
им. А.П. Нелюбина
Института Фармации**

Sechenov University
Moscow, Russia



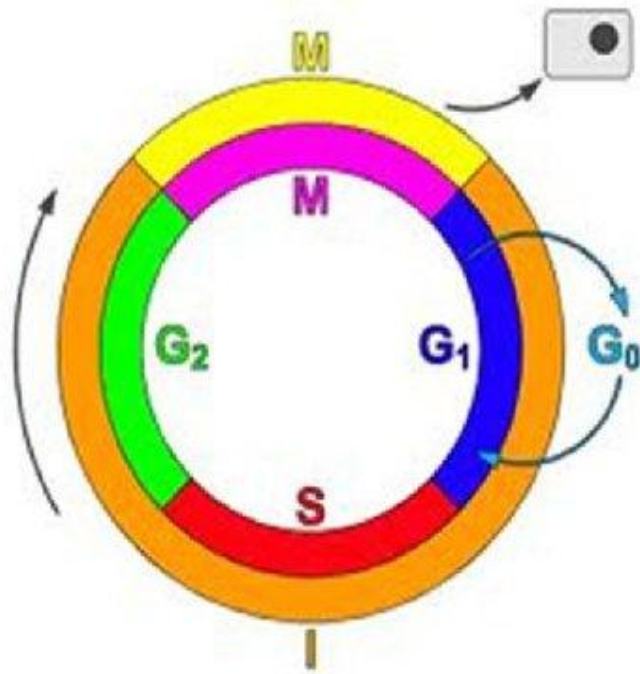
План лекции

- *Понятие о жизненном митотическом цикле клетки*
- *Характеристика периодов митотического цикла*
- *Митоз и его биологическое значение*
- *Виды клеточных комплексов по митотической активности. Понятие о митотическом индексе.*
- *Регуляция митотического цикла*

Жизненный цикл

клетки

(митотический цикл)



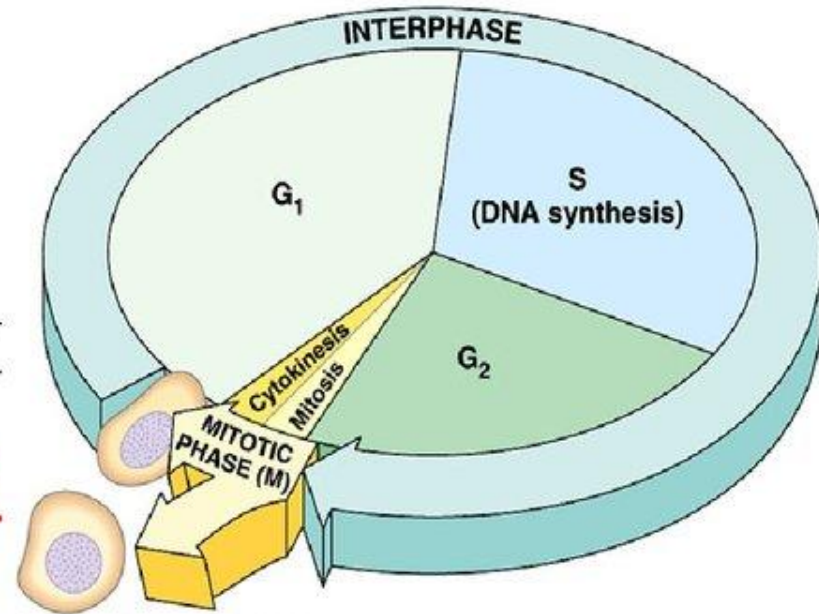
- Это-совокупность всех процессов, происходящих от образования клетки до ее гибели.*

Митотический цикл

- Длительность его различна для различных организмов: *для бактериальных клеток цикл может занимать 20-30 минут;*
- *инфузория-туфелька может делиться 1-2 раза в сутки.*
- *Клетки многоклеточных организмов обладают разной способностью к делению. Если на ранних стадиях развития организма они делятся быстро, то во взрослом организме большей частью теряют эту способность.*

митотический цикл

В типичном митотическом цикле эукариотической клет. выделяют интерфазу митоз

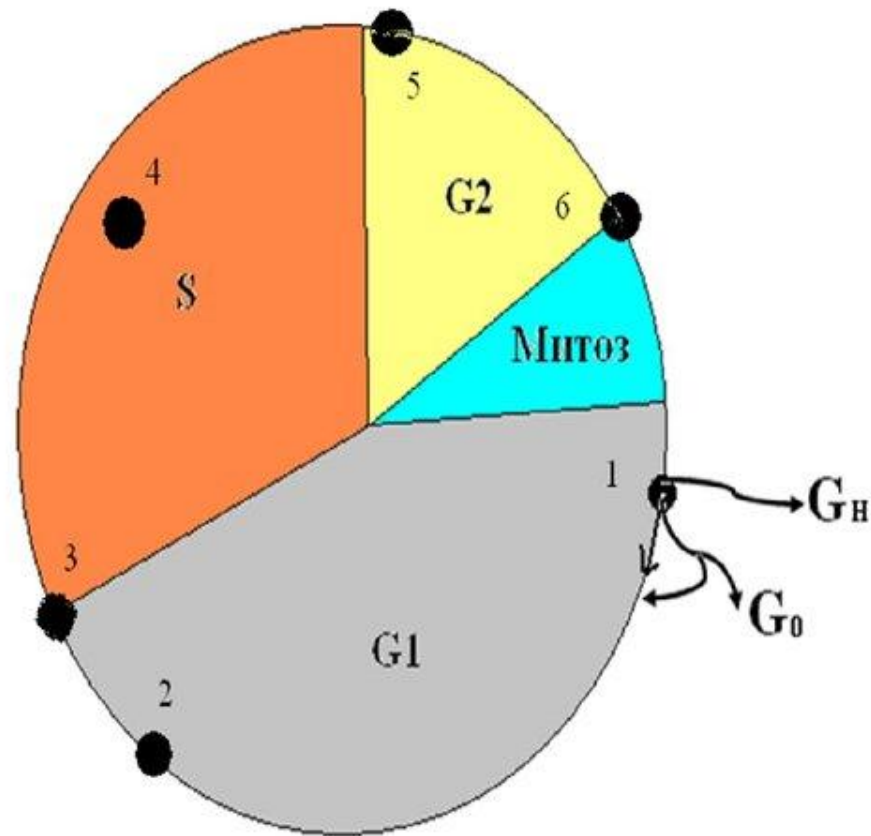


•
—

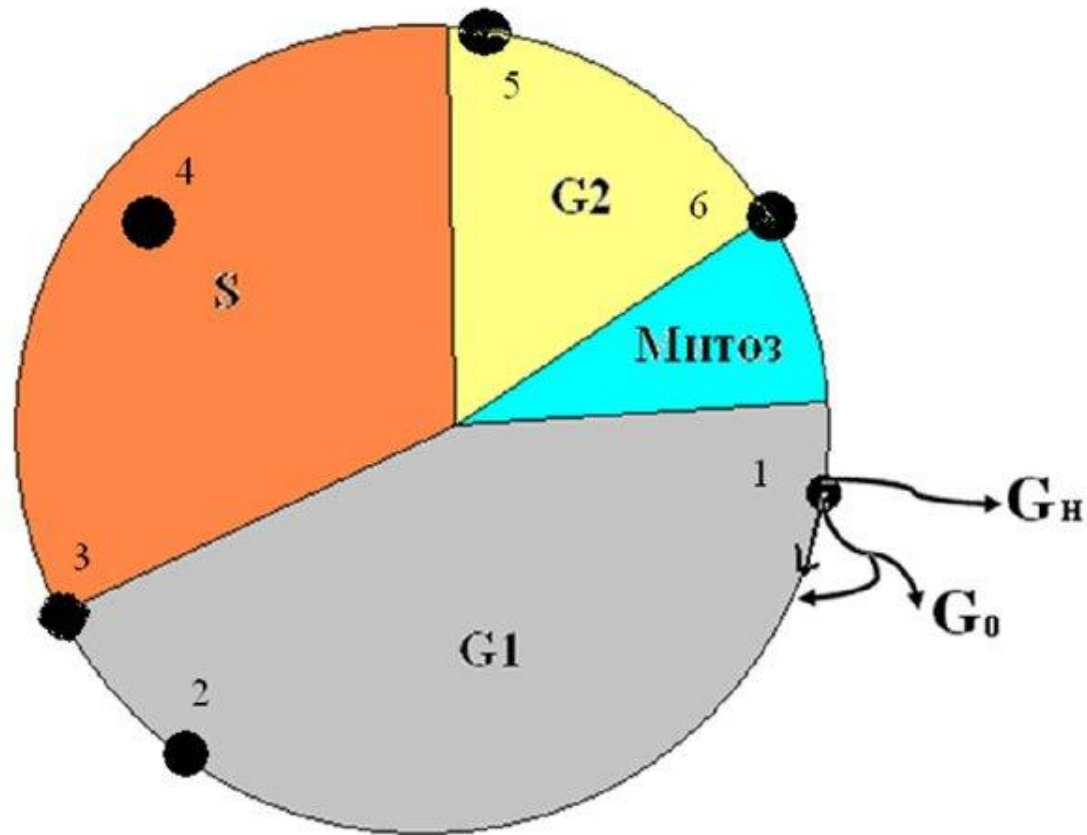
интерфаза

В интерфазе выделяют 3 периода:

1. пресинтетический **G1-**
($2n2c$)
2. период синтеза ДНК,
синтетический **S -** ($2n4c$)
3. постсинтетический,
премитотический **G2 -**
($2n4c$)



• Характеристика жизненного цикла клетки



Пресинтетический период G1

- *Пресинтетический период G1 -*

следует непосредственно за делением (за митозом) и характеризуется ростом клетки, активными процессами метаболизма, накоплением РНК, синтезом белков, необходимых для образования структур клеток.

Клетка в этот период содержит диплоидный набор однохроматидных хромосом.

Это наиболее длительный период: он может продолжаться от 10 часов до нескольких суток.

S-период(сл1)

- В S-периоде, который длится обычно 6-10 часов, *происходит главный процесс - репликация (удвоение) ДНК*, т.е её синтез.



и продолжается синтез РНК и белков, начавшийся еще в G1-периоде:

- 1. происходит интенсивный синтез белков гистонов в цитоплазме и их перемещение в ядро, где они связываются с вновь синтезированной ДНК;**
- 2. к концу периода каждая образовавшаяся хромосома состоит из двух сестринских хроматид, соединенных в области центромеры и сближенных между собой;**
- 3. идет синтез р-РНК, которая используется уже в следующем G2 -периоде.**
- 4. Удваиваются центриоли.**

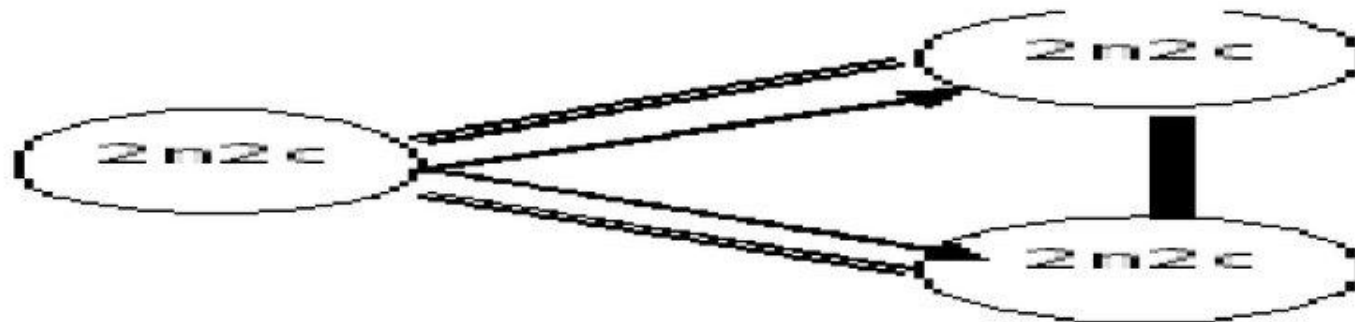
Важно отметить, что удвоение ДНК митохондрий и пластид может по времени не совпадать с S-периодом. Оно происходит независимо от синтеза ядерной ДНК.

G2 -период (пост-синтетический)

- После полного удвоения хромосом наступает **пост синтетический** (иногда его называют **премитотическим**) G2 -период.
- В нем продолжаются синтезы РНК и белков (в это время *синтезируются белки веретена деления*).
- Начинает формироваться фибриллярный *ореол вокруг центролей* (в животных клетках).
- Запасается энергия. (*синтезируется АТФ*)
- Клетка к концу G2 -периода *содержит диплоидный набор(2n) двуххроматидных хромосом т.е. количество ДНК — 4c* Этот период обычно занимает 3-6 часов, после чего клетка **переходит к митозу**.

Митоз и его биологическое значение

- Митоз – это непрямоe деление клетки, при котором *происходит точное распределение генетической информации между дочерними клетками*. Митоз включает в себя два процесса — сложное деление ядра (*кариокинез*) и деление цитоплазмы и собственно клетки (*цитокинез*). Обычно эта фаза занимает около 10% времени всего клеточного цикла.

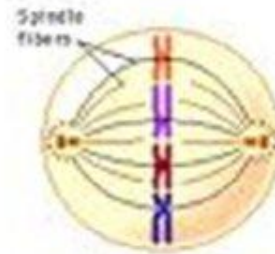


Фазы митоза

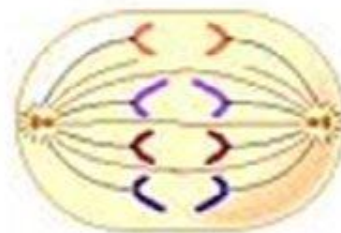
В кариокинезе различают 4 основных фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Они непосредственно следуют друг за другом, и каждая предыдущая обуславливает переход к следующей.



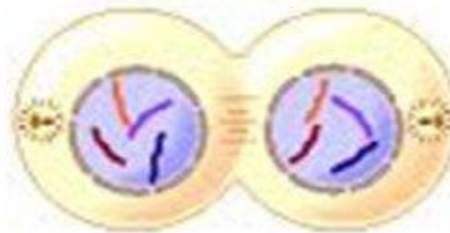
профаза



метафаза



анафаза



телофаза



Профаза



Во время профазы митоза происходят следующие процессы:

- 1. распад ядерной оболочки, на мелкие мембранные пузырьки (за счет фосфорилирования белков ядерной ламины)**
- 2. нарушение стабильности цитоскелета**
- 3. распад ЭПС, Агольджи на фрагменты**
- 4. исчезают ядрышки**

Профаза. (2слайд)

Но главное:

- Хроматин начинает спирализоваться (упаковываться) вследствие чего формируются хромосомы. При этом каждая из них состоит из двух хроматид, т. е. хромосомный набор диплоидный ($2n$), а количество ДНК — $4c$)
- К концу профазы центриоли расходятся к полюсам клетки. Образуется веретено деления из двух типов микротрубочек: **астральных-** (отходят от центриолей во всех направлениях) и **полюсных-** (отходят к экватору)

Метафаза.(1 сл)



-Различают *раннюю метафазу* или **прометафазу**:

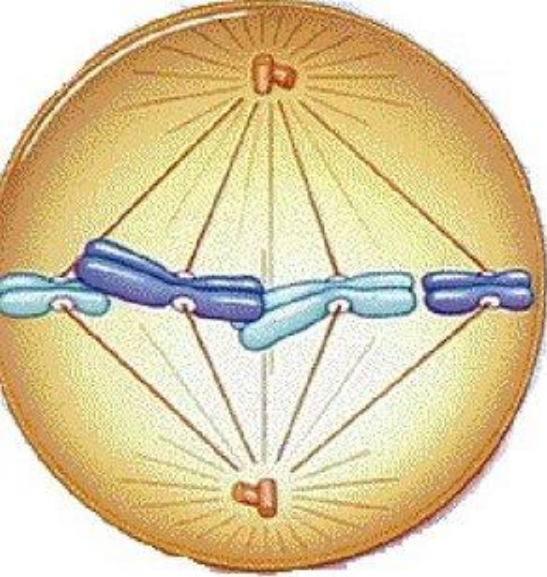
-происходит присоединение хромосом к полюсным микротрубочкам веретена деления с помощью белковых пластинчатых структур в области центромер называемых кинетохорами, на каждой хромосоме по два кинетохора - по одному на каждую сестринскую хроматиду.

-хромосомы начинают двигаться к экватору клетки;.

-хромосомы максимально спирализуются;

- выстраиваются по экватору веретена деления, образуя **метафазную пластинку**.

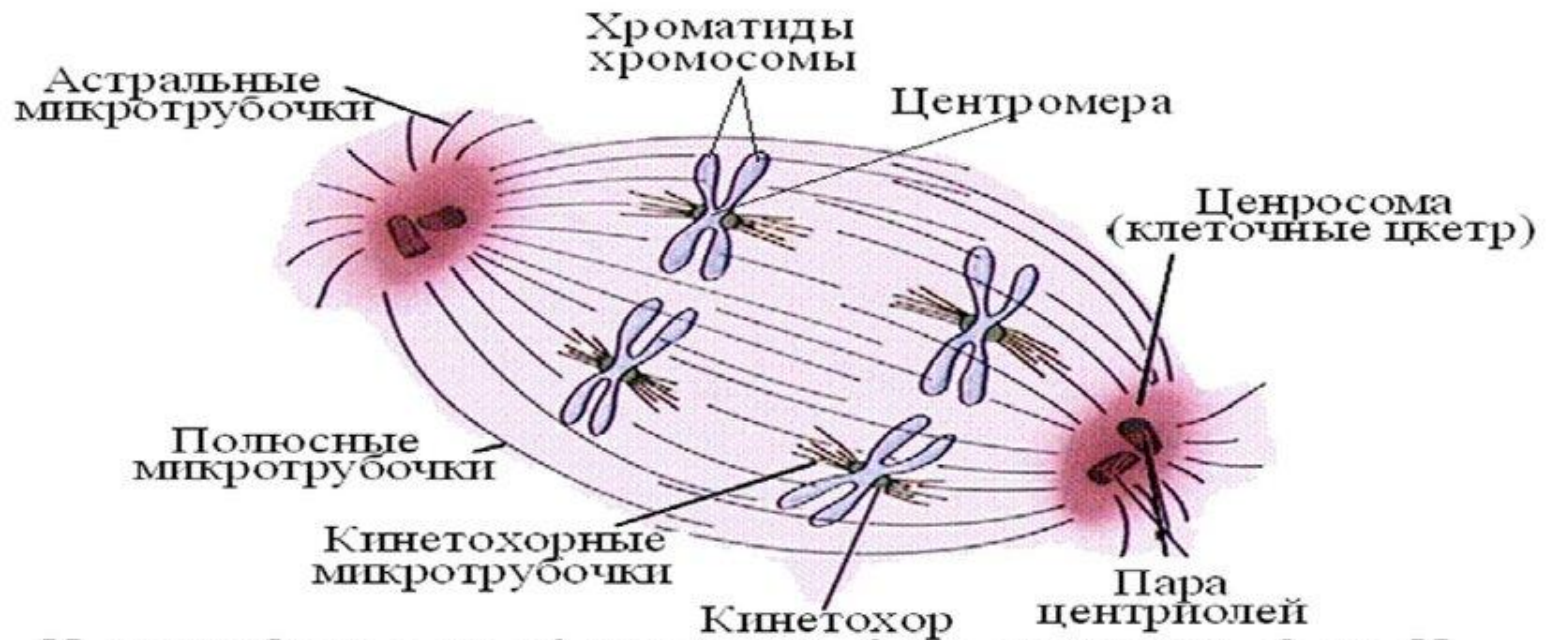
- Содержание генетического материала не изменяется.



Метафаза.

- *В животных клетках* хромосомы располагаются так, что центромерные участки обращены к центру веретена, а плечи — к периферии. Такое расположение хромосом носит название «материнской звезды».
- *В растительных клетках* такого упорядоченного расположения нет.
- *К концу метафазы* завершается процесс обособления сестринских хроматид. Их плечи лежат параллельно друг другу, видна разделяющая их щель. Контакт между ними сохраняется только в области центромеры

Анафаза



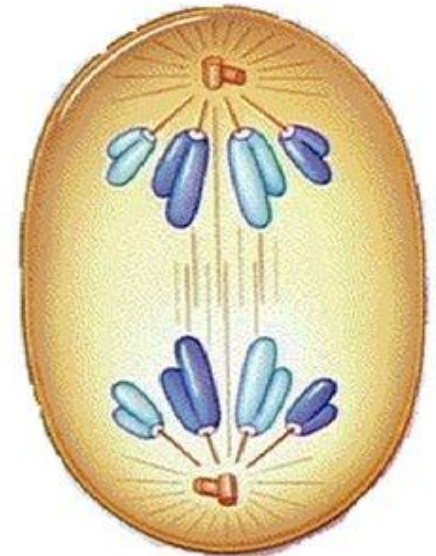
- *В анафазе выделяют два этапа А и В.*
- Во время анафазы А движение хроматид осуществляется за счет сокращения кинетохорных микротрубочек.

Анафаза)

А в *анафазе В* за счет удлинения полюсных и астральных микротрубочек полюса деления клетки отодвигаются дальше, что и формирует дополнительные тянущие силы и способствует расхождению хроматид к полюсам. С этого момента их называют **дочерними хромосомами**.

• **Анафаза** — самая короткая стадия митоза (несколько процентов от всего времени).

В результате анафазы *на разных полюсах клетки* оказываются *два идентичных диплоидных набора однохроматидных хромосом*.

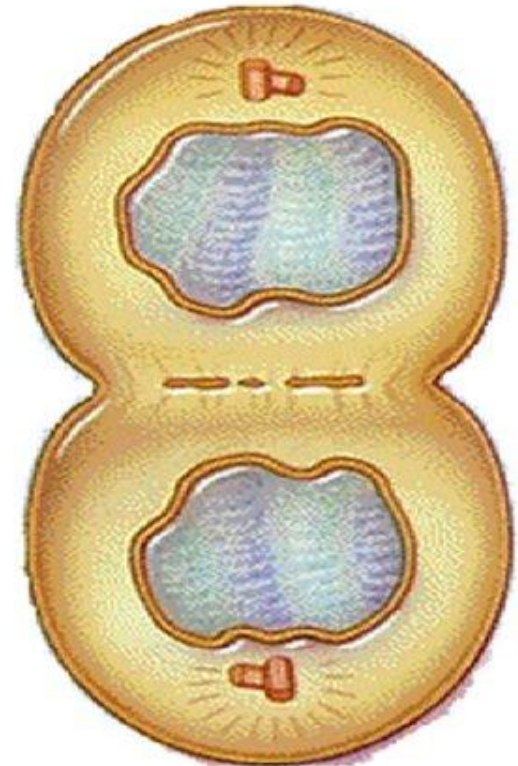
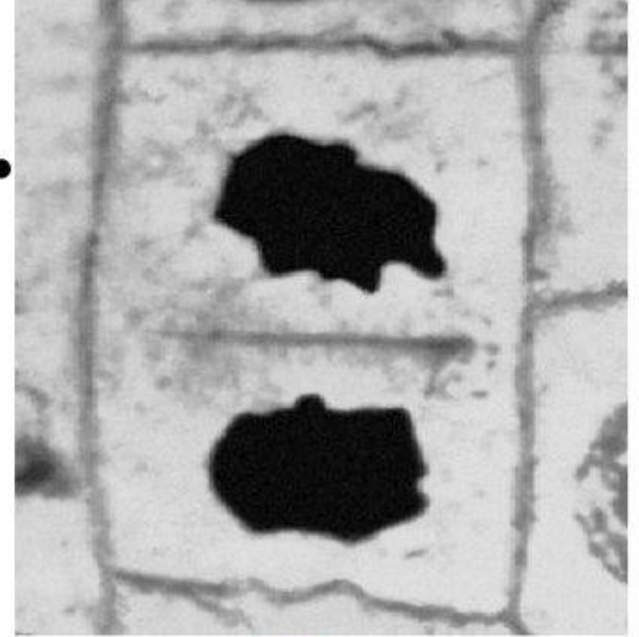


Телофаза.

Она начинается с остановки хромосом и кончается *реконструкцией нового интерфазного ядра.*

Хромосомы *деконденсируются, увеличиваются в объеме.* В местах их контактов с мембранными пузырьками цитоплазмы **строится новая ядерная оболочка.** После ее замыкания **формируется ядрышко.**

Митотическое *веретено* (веретено деления) *разрушается.*



Цитокинез

- За телофазой обычно следует *цитокинез*. Если он не происходит, то образуются многоядерные клетки (эндосперм растений, плазмодий миксомицетов).
- При *делении клеток животных* строго в экваториальной плоскости веретена деления закладывается перетяжка. Она углубляется до тех пор, пока не образуются две клетки. Важную роль при этом играет цитоскелет. Клеточные органеллы распределяются достаточно произвольно.
- *Клетки растений* делятся путем внутриклеточного образования перегородки.

Таким образом, в результате митотического деления происходит точное воспроизводство генетического материала и его равномерное распределение между дочерними клетками, что обеспечивает постоянство кариотипов особей вида и генетическую преемственность в многочисленных поколениях клеток.

Это имеет огромное положительное значение для закрепления полезных признаков и свойств в ряду поколений

- *В то же время митоз закрепляет и отрицательные качества. Такая консервативность препятствует эволюционным изменениям.*
- *Митоз обуславливает важнейшие явления жизнедеятельности: рост, развитие и восстановление тканей и органов, а также лежит в основе бесполого размножения организмов.*

- *Клетки* многоклеточного организма могут *находиться* в одном из *трех* *возможных состояний*:
 - *В цикле;*
 - *В стадии покоя* с сохранением возможности вернуться в цикл;
 - *В стадии терминальной дифференцировки*, при которой способность делиться полностью утрачивается. (зрелые нейроны, зернистые лейкоциты крови, кардиомициты).

Категории клеточных комплексов

- выделяют несколько **различных категорий** клеточных комплексов в многоклеточном организме, которые отличаются по своей митотической активности:

1. Обновляющиеся клеточные комплексы – они представлены не однородными наборами клеток: *стволовые, покоящиеся, специализированные, погибшие*

- В организме есть *постоянно обновляющиеся ткани* – различные типы *эпителия, кроветворные ткани*. В таких тканях существует пул клеток, которые постоянно делятся, заменяя отработавшие или погибающие типы клеток (например, клетки *крипт кишечника, клетки базального слоя покровного эпителия, кроветворные клетки костного мозга*).

В организме существуют также *клетки, которые не размножаются в обычных условиях*, но вновь приобретают это свойство при определенных условиях, в частности при необходимости регенерации тканей и **органов** (*стволовые*).

- **2) Растущие клеточные комплексы**
большинство клеток в них находятся *«вне цикла»* в G0 периоде - в таких комплексах отмечается наличие и специализированных клеток и в тоже время всегда есть клетки либо в стадии митоза либо готовые к нему приступить

3) Стабильные клеточные комплексы
– *нейроны и кардиомиоциты* – для них
характерна высокая дифференцировка и
утрата способности к митозу будут
отмечаться только возрастными
изменения.

Митотический индекс

Для характеристики митотической активности в тканях определяют митотический индекс – это количество делящихся клеток разделенных на 1000 клеток этой ткани.

Митотический индекс:

Число делящихся клеток / 1000 клеток

По величине М.И, судят о типе клеточного комплекса:

100/1000 – обновляющиеся

10/1000 – растущие

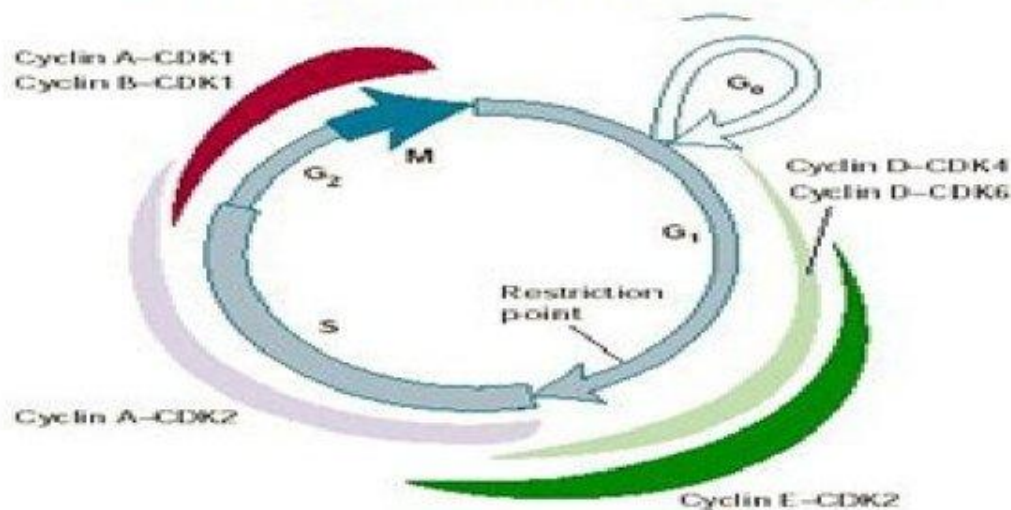
1/1000 - стабильные

Регуляция митотического цикла

- Процесс пролиферации(деления) клеток жестко регулируется как самой клеткой (регуляция клеточного цикла, прекращение или замедление синтеза аутокринных ростовых факторов и их рецепторов), так и ее микроокружением (отсутствие стимулирующих контактов с соседними клетками и матриксом, прекращение секреции и/или синтеза паракринных ростовых факторов).
- Нарушение регуляции пролиферации приводит к неограниченному делению клетки, что в свою очередь инициирует развитие онкологического процесса в организме.

Факторы регулирующие митотическую активность клеток

Жизненный цикл



Жизненный цикл клетки регулируется белками циклинами, концентрация которых меняется на разных фазах цикла. Толщина цветных секторов соответствует концентрации циклинов.

Регуляторные факторы,

контролирующие размножение клеток

- **Экзогенные факторы** находятся в микроокружении клетки и взаимодействуют с поверхностью клетки.
- Факторы, которые синтезируются самой клеткой и действуют внутри нее, относятся к **эндогенным факторам**

Экзогенные факторы

- **Ритмический** - зависит от **внешних** факторов (ритма активности, света температуры) и **внутренних** (нейрогуморальная регуляция)
- **Пищевой** – полноценное питание стимулирует митотическую активность
- **Стресс** – снижает клеточную репродукцию

ЭНДОГЕННЫЕ фАКТОРЫ

- Эндокринный – саматотропин и гормоны щитовидной железы
- Продукты - распада тканей стимулируют митозы и способствуют регенерации
- Митогены – акселераторы
- Цитостатики – супрессоры
- Генетические фАкторы

- В 1989 году была присуждена Нобелевская премия за открытие двух типов генов, управляющих размножением клеток:
- **Протоонкогены акселераторы** – *стимулируют митоз;*
- **Протоонкогены супрессоры** - *подавляют митоз*

Протоонкогены акселераторы

Кодируют семейство белков
называемых **циклинзависимыми
киназами** (ЦЗК 1,2,3,4,5,6 и
циклинов А, В, С, Д, Е.

Протоонкогены супрессоры

Кодируют другую группу

белков-ферментов

подавляющих процессы деления

клеток : Р13, Р15, Р16, Р53 и

убиквитин

точки рестрикции, (чикет поинт точки)

Четкую смену фаз митоза определяют несколько так называемых «точек рестрикции», (чикет поинтов) *после прохождения, которых наступление последующих событий становится обязательным(необратимым)*. При этом точки рестрикции совпадают с появлением в клетке особых регуляторных белков - циклинов и циклин-зависимых киназ (ЦЗК).

• *На разных стадиях* интерфазы и митоза *работают различные комплексы циклинов и ЦЗК*, что и обуславливает четкую смену событий митоза.

Для того чтобы клетка вступила МЦ, она должна получить на мембрану митогенный сигнал, который должен дойти до ядра.

• Перенос митотического сигнала от периферии клетки к ее генетическому аппарату начинается с активации ростовых факторов.

Ростовые факторы (регуляторы пролиферации) секретируются одними клетками, а действуют на другие, которые должны вступить в митоз.

• *Ростовые факторы это небольшие белки, которые связываются с рецепторами клеточной поверхности, в результате возникает волна возбуждения, так называемый трансмембранный перенос сигнала*.

Он происходит в виде реакций фосфорилирования при помощи системы белков ферментов, которые синтезируются под контролем одной группы протоонкогенов.

- Основную функцию, связанную с инициацией пролиферации, берет на себя *плазматическая мембрана* клетки, которая с помощью молекул-рецепторов *воспринимает* различные внеклеточные *митогенные сигналы* и обеспечивает транспорт в клетку веществ, принимающих участие активации деления
- Клетка, получившая митогенный сигнал запускает процесс деления.

Этапы регуляции МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА

1. Точка рестрикции – R1 – это самый **ответственный момент** (период), так как решается «судьба клетки» - войдет она вновь в цикл деления или перейдет в период покоя, а может быть и в стадию терминальной дифференцировки.

- Но когда выбор сделан и клетка вступает в цикл деления, все последующие этапы совершаются автоматически.

**Фактором стимулирующим
клетку к делению является
белок *RUS*, который
выделяется соседними
клетками**

Полученный от белка *RUS* митогенный сигнал включает первый Прото -окоген, который кодирует образование комплекса **ЦЗК 2 + ЦикД**. Этот комплекс в свою очередь запускает работу других генов, кодирующих ферменты репликации ДНК. **А далее в конце пресентетического периода(*R2|S*)- точка рестрикции – *R2*** - включаются гены кодирующие комплексы **ЦЗК 4 + ЦикД, ЦЗК 5,6 + ЦикД**, которые **необходимы для осуществления дорепликативной репарации** т.к. организму нужны клетки с нормальной ДНК.

S-периода(механизмы регуляции)

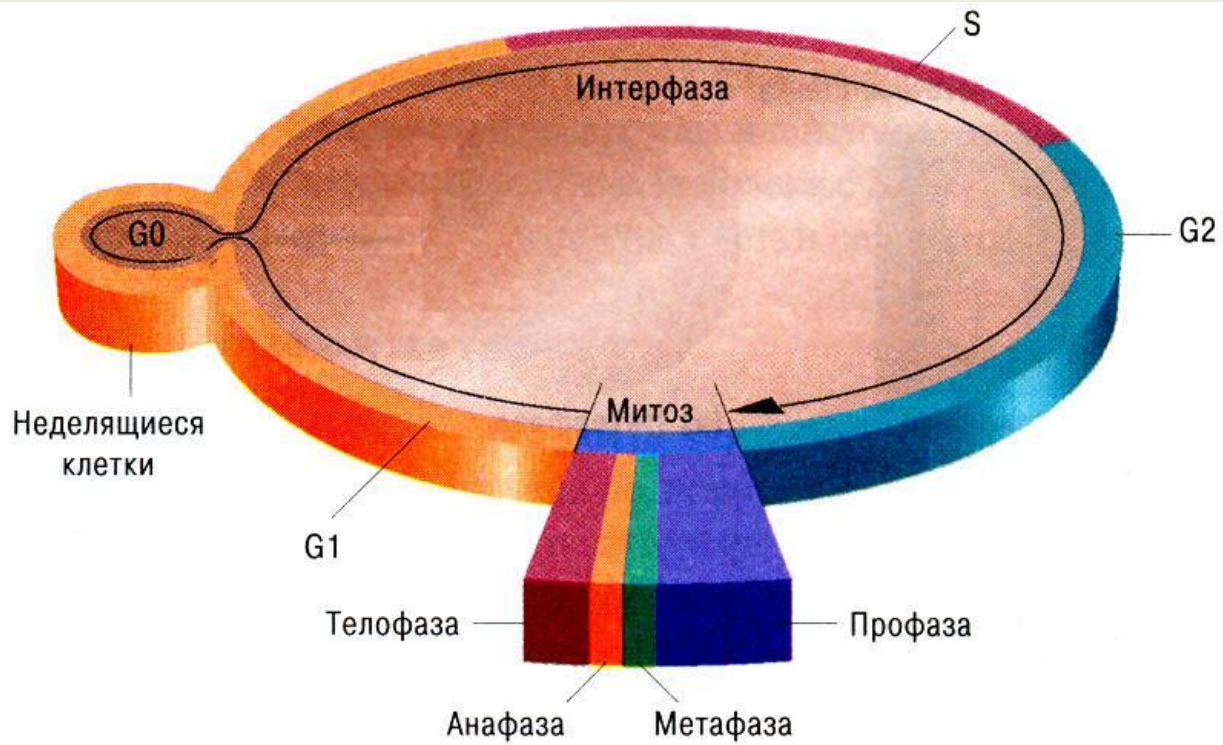
- Начало *S-периода* знаменуется *появление* еще *одного комплекса ЦЗК 2 + ЦикЕ*, который *запускает* работу ферментов *репликации* и инициирует собственно начало удвоения ДНК.
- Затем включается *активатор S в сочетании с ЦЗК 2 + ЦикА*, который *обуславливает элонгацию* синтеза молекулы ДНК.
- В это же время *появляются еще ЦЗК + Цик*, которые *предотвращают повторную репликацию ДНК* (их отсутствие ведет к образованию политентных хромосом),они препятствуют преждевременной укладке ДНК в хромосомы.

G2 фаза(механизмы регуляции)

- G2 фаза – это этап клеточного цикла, который начинается после завершения синтеза ДНК, но до начала её конденсации.
- Основным регулятором прохождения G2 фазы служит комплекс циклин B-CDK2 и митоз стимулирующий фактор (МСФ).
- Выключение клеточного цикла в G2 фазе происходит вследствие инактивации комплекса циклин B-CDK2.
- Регулятором перехода G2 в Митоз является комплекс циклин B-CDK1 + (МСФ).
- , его фосфорилирование /дефосфорилирование регулирует вход в М фазу. R3 (G2/M)
-

- Повреждения ДНК или наличие нереплицированных участков предотвращает переход в М фазу.
- Запускается митоз *распадом комплекса В-CDK1 и повышением в 10 раз концентрации Ca^{2+} (циклин В разрушается с помощью убиквитина в протеосомах).*
- Регуляция этой фазы и завершение митоза *осуществляется благодаря МСФ при взаимодействии его с убиквитином*

- Во взрослом организме человека клетки различных тканей и органов имеют неодинаковую способность к делению. **Кроме того при старении интенсивность пролиферации клеток снижается (т.е. увеличивается интервал между митозами).**
- Еще в 60-ых годах прошлого века **Леонард Хейфлик** установил, что в клеточных культурах соматические клетки человека способны делиться ограниченное число раз. При этом предельное число делений (названное лимитом Хейфлика) сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки принадлежат: так клетки
 - новорожденных делились 80-90 раз;
 - 70-летние 20-30 раз.
- Достигнув лимита клетки, переходили в состояние сенесенса – одряхления, которое характеризовалось резким изменением метаболизма, и в первую очередь нарушением репликации ДНК, а затем наступала гибель клеток.
- Все это заставило задуматься о молекулярных генетических механизмах этого явления, т.е. что побуждает клетку делиться, специализироваться и погибнуть на молекулярном уровне.



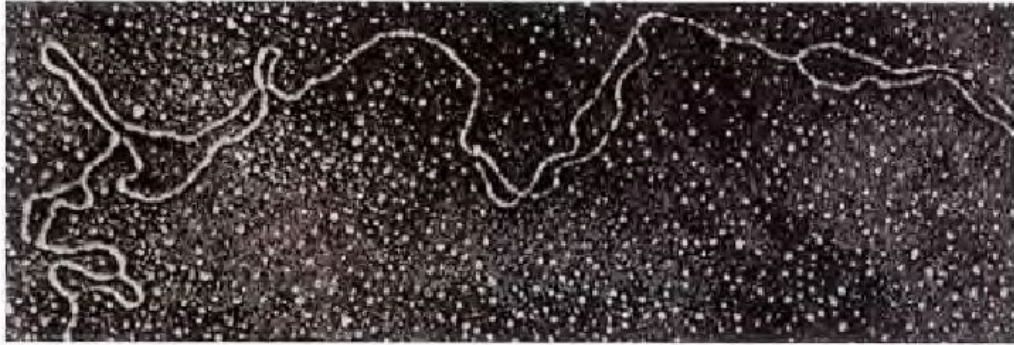
Интерфаза			Митоз
G1	S	G2	M
5	7	3	1

Часы

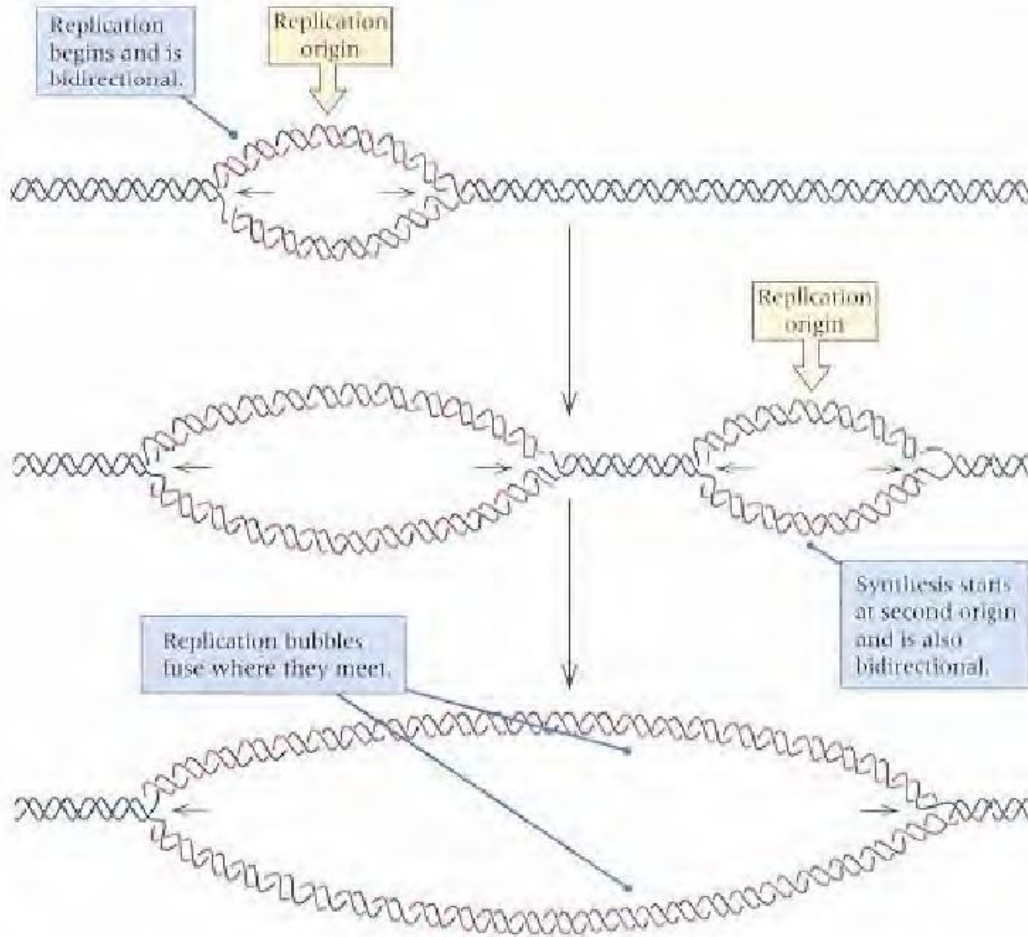
Про	Мет	Ана	Тел
36	3	3	18

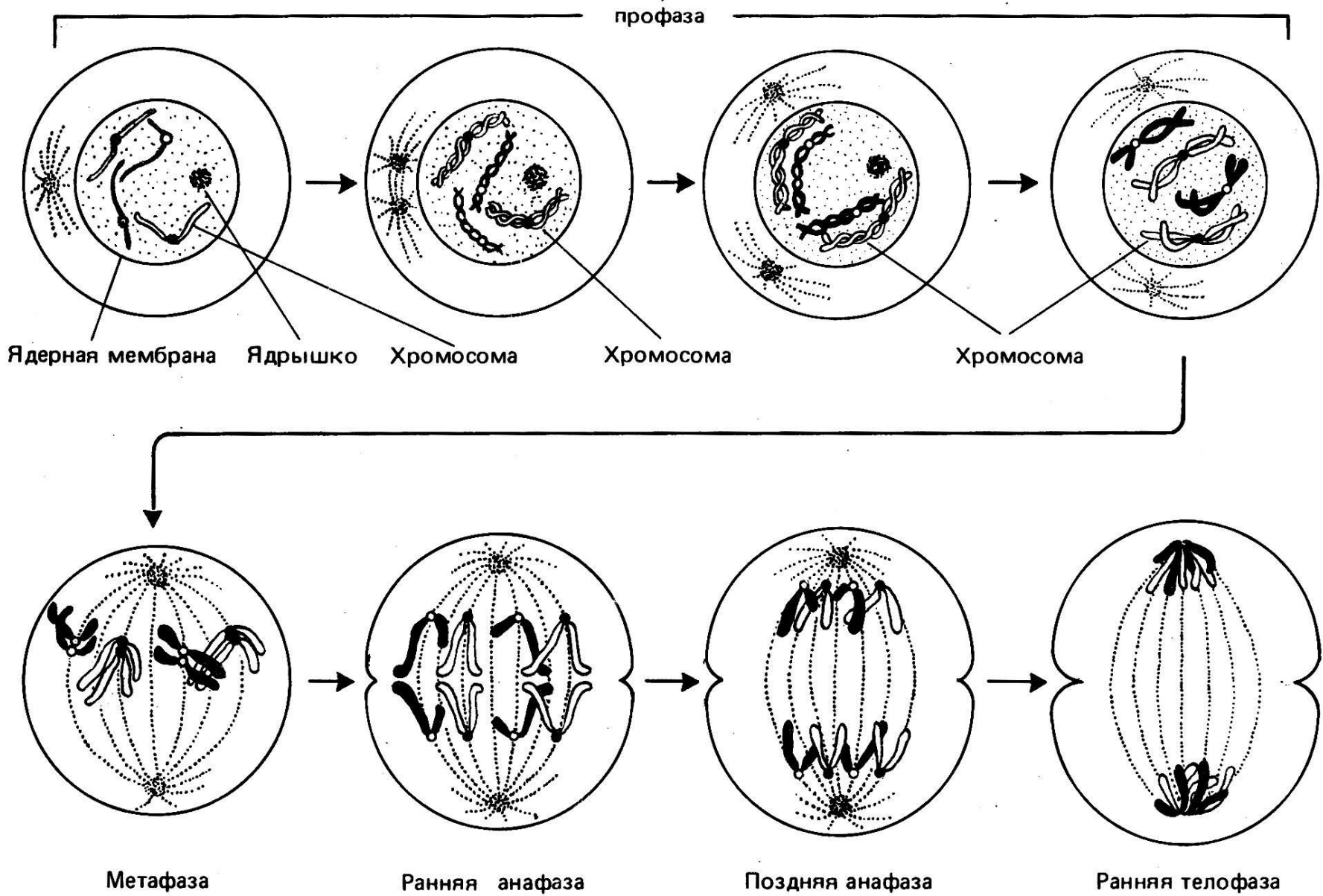
Минуты

(A)



(B)

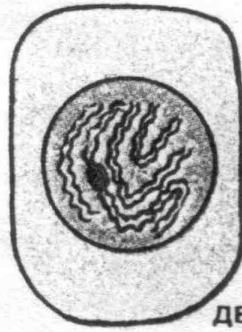




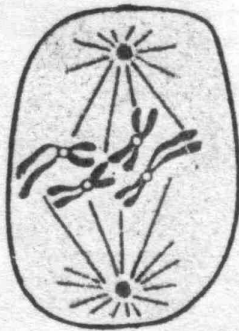
МИТОЗ



Ядро
неделящейся
клетки. Видно
круглое
ядрышко



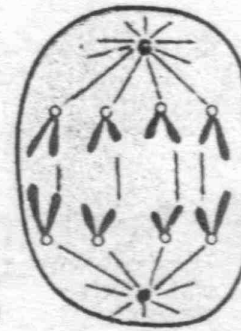
Профаза
Видны
центриоли,
разошедшиеся
к разным
полюсам
клетки, и
двойные хромосомы



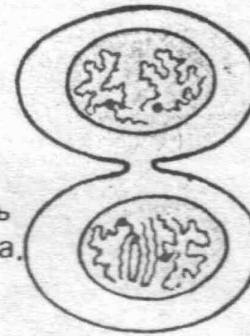
Метафаза
Ядерная
оболочка
растворилась,
видны нити
веретена
деления



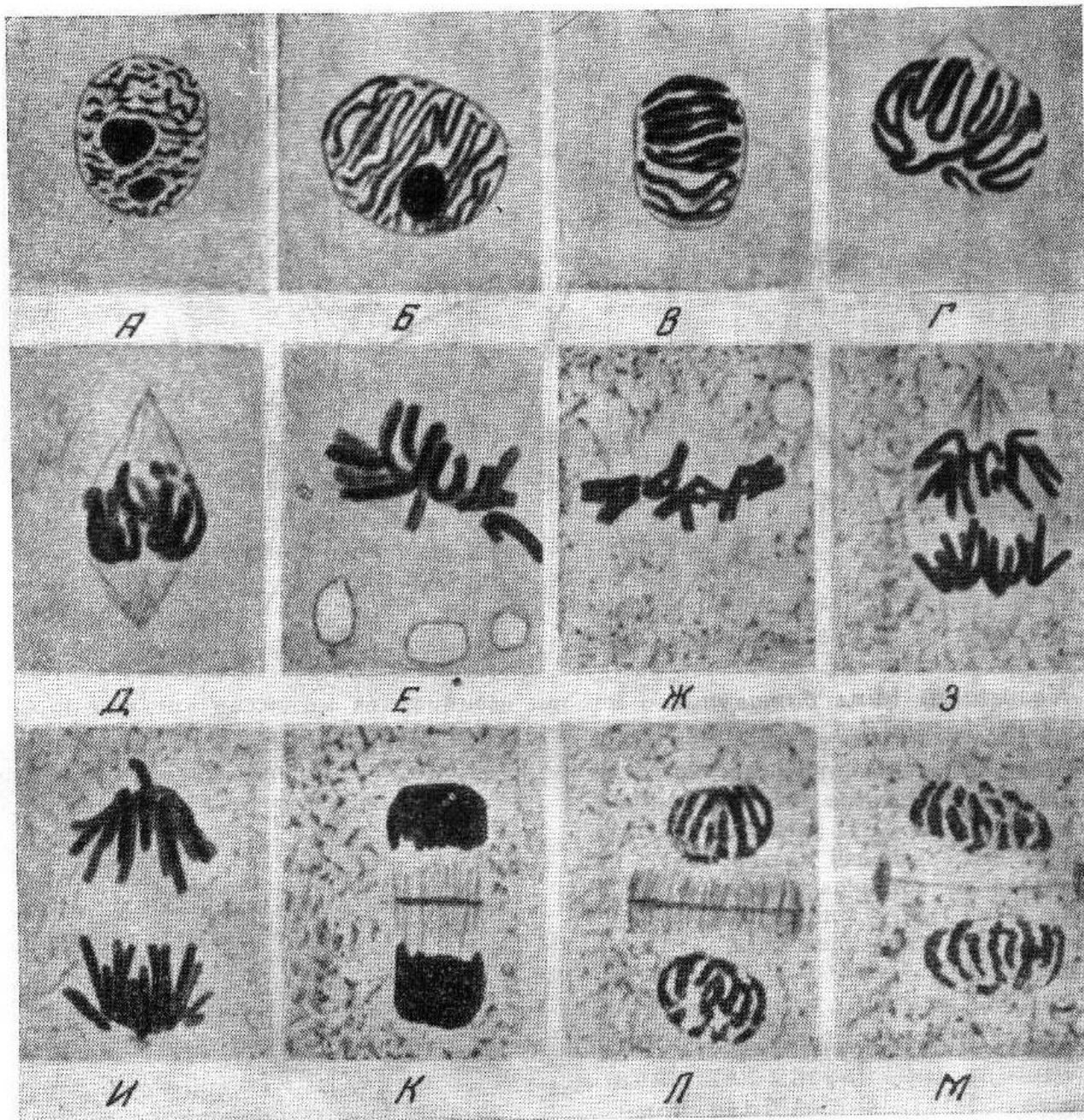
Анафаза
Хромосомы
разошлись к
полюсам клетки



Телофаза
Ядро полностью разделилось
Образовалась ядерная оболочка.
Цитоплазма делится
образованием перетяжки



МИТОЗ



Типы метафазных хромосом

