

# **жизненный цикл клетки**

**Процессы жизненного цикла клеток -  
размножение, дифференцировка и гибель -  
определяют образование, развитие,  
функционирование и смерть организмов.**

От них зависит сохранение структурного и генетического гомеостаза, возможность регенерации и восстановления после действия повреждающих факторов.

**Любые нарушения этих процессов ведут к заболеваниям.**

Возможность контролировать эти процессы и направленно влиять на них открывает новые возможности профилактики и лечения многих заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и другие, разрабатывать более эффективные способы реабилитации.

**Значение изучения жизненного цикла отражено в  
6-ти Нобелевских премиях по физиологии и медицине  
(биологии), присужденных за последние 20 лет**

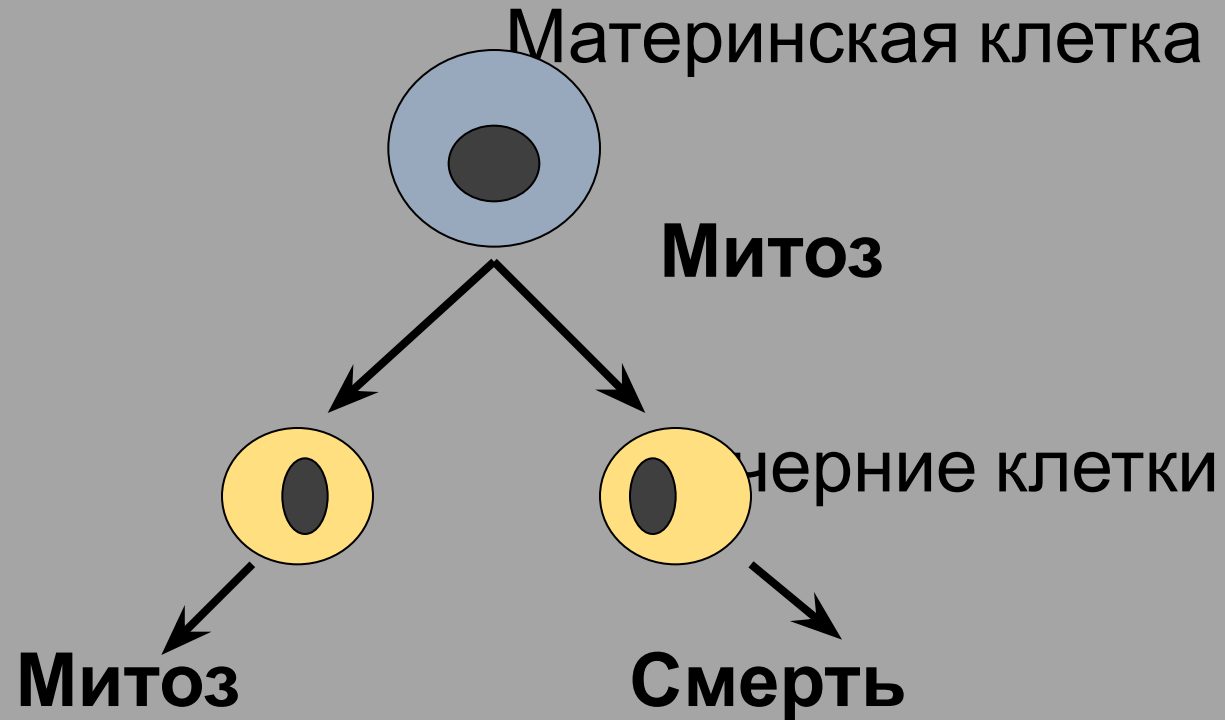
1858 г. Р.Вирхов: клетка происходит из клетки путем деления.

1879 г. В.Флеминг: термины митоз и хроматин

## Виды деления клеток

1. **Митоз** – Не прямое деление. Образование дочерних клеток, генетически идентичных материнской. (*рост, обновление, регенерация, бесполое размножение*).
2. **Мейоз** – два последовательных деления, ведущие к уменьшению набора хромосом в 2 раза. При половом размножении *обеспечивает постоянство набора хромосом и генетическую рекомбинацию в потомстве*.
3. **Эндомитоз** – деление “внутри” клетки или ядра. *Образуются двудерные или полиплоидные клетки*.
4. **Патологические деления** - амитоз, трехполюсной митоз и др.

# Возникновение и судьба клеток

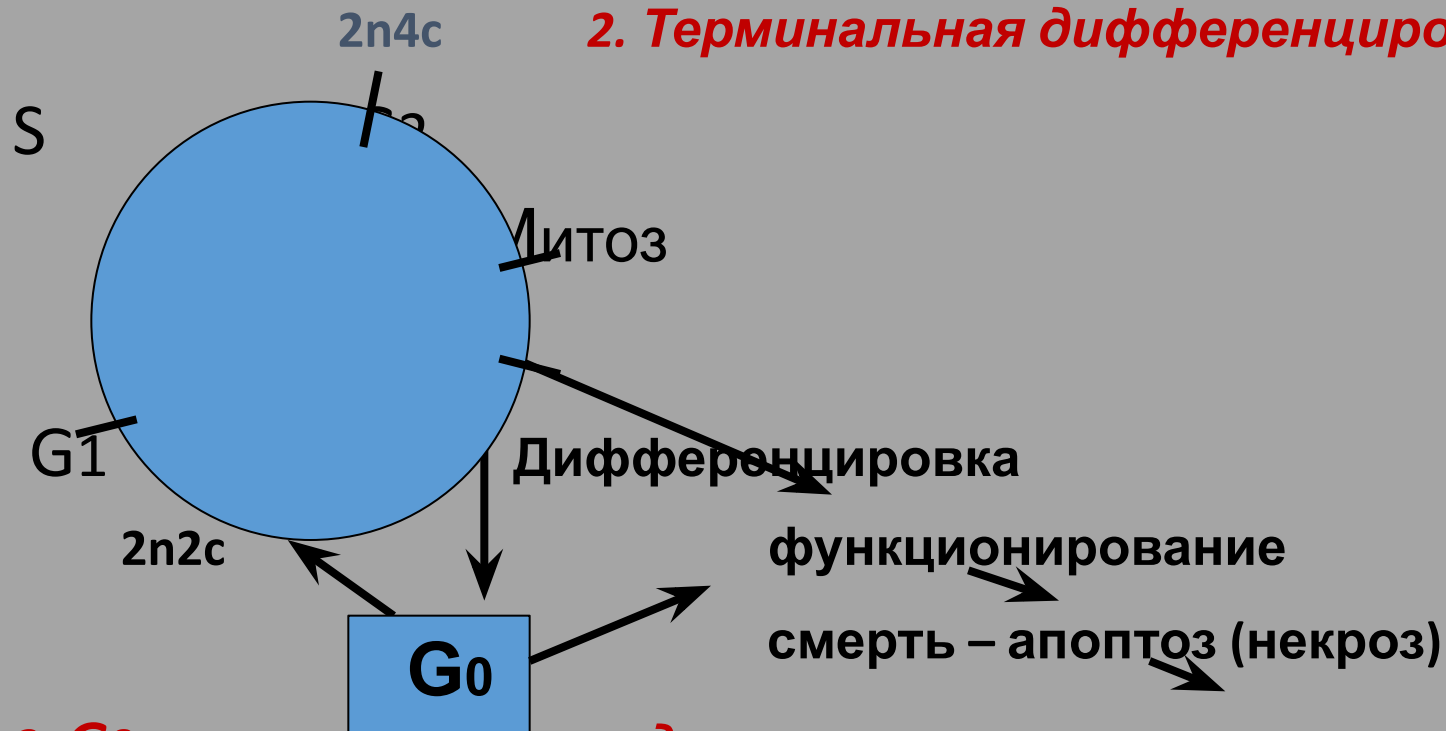


**Жизненный цикл клеток** – период от возникновения при делении до следующего деления или смерти

# Жизненный цикл клеток

## Возможные варианты

### 1. Митотический цикл



### 2. Терминальная дифференцировка

### 3. G0 – временный выход из митотического цикла

# **Виды тканей в зависимости от жизненного цикла клеток**

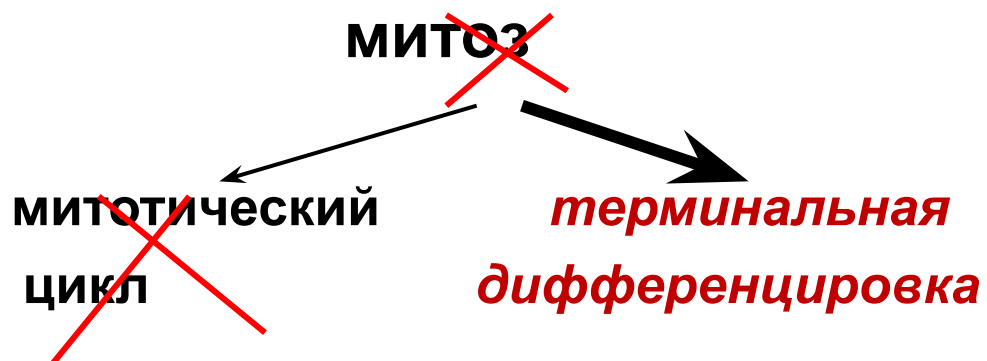
**Стабильные** – все клетки находятся в состоянии необратимой дифференцировки. Гибель части клеток в течение жизни организма ведет к убыванию общего количества клеток в ткани (**нервная, сердечная мышечная**).

**Растущие** – количество клеток в ткани увеличивается, так как доля клеток, идущих в митотический цикл, превышает долю клеток, идущих в дифференцировку (**эмбриональные, регенерирующие, опухолевые**)

**Обновляющиеся** – происходит размножение клеток, однако их общее количество остается постоянным, так как половина клеток переходит в необратимую дифференцировку и погибает (**все эпителиальные и соединительные ткани**)

а) быстрообновляющиеся      б) медленнообновляющиеся

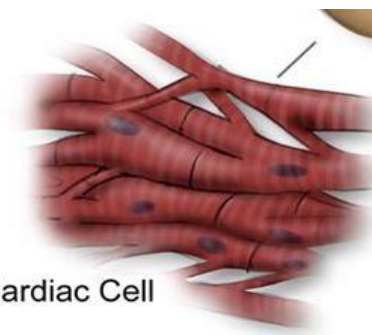
# Стабильные ткани



**нейроны**

Клетки не делятся, находятся в состоянии необратимой дифференцировки.

За счет гибели части клеток в течение жизни происходит убывание общего количества клеток.

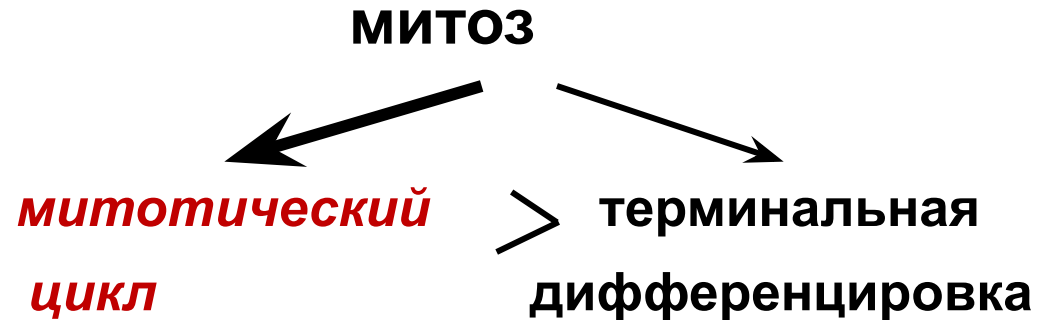


**кардиомиоциты**

В исключительных случаях возможно

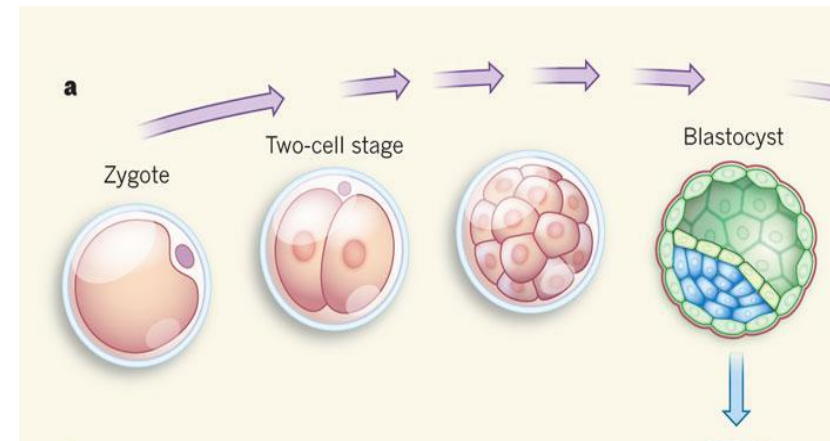
образование новых клеток за счет деления **стволовых** – **возможность регенерации после инсультов и инфарктов.**

# Растущие ткани



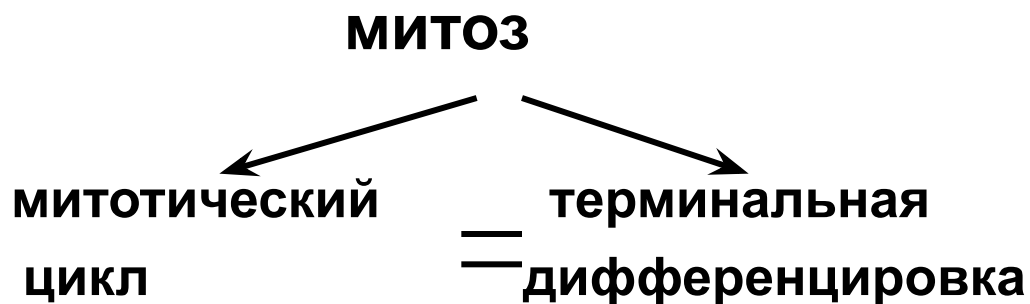
Большая часть клеток идет  
в митотический цикл.  
Количество клеток увеличивается.

- эмбриональное развитие и рост организмов
- восстановление потери клеток при репаративной регенерации
- опухолевой рост





# Обновляющиеся ткани



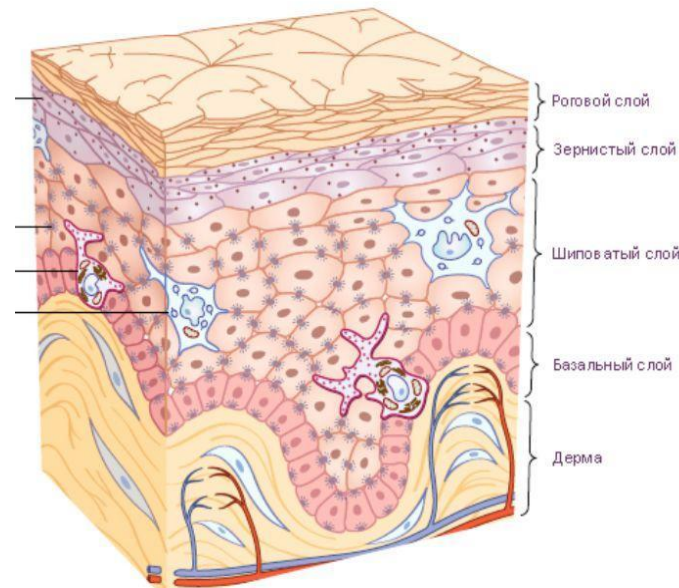
Равная часть клеток идет в митотический цикл и терминальную дифференцировку. Количество клеток остается постоянным.

Постоянное размножение клеток обеспечивает обновление – физиологическую регенерацию.

**1 Быстрообновляющиеся – клетки интенсивно размножаются.**

**Полное обновление клеток занимает от нескольких дней до недель (эпителий кишечника, кожи, красный костный мозг)**

**2. Медленнообновляющиеся – делится очень небольшая часть клеток. Обновление - в течение нескольких лет (печень)**



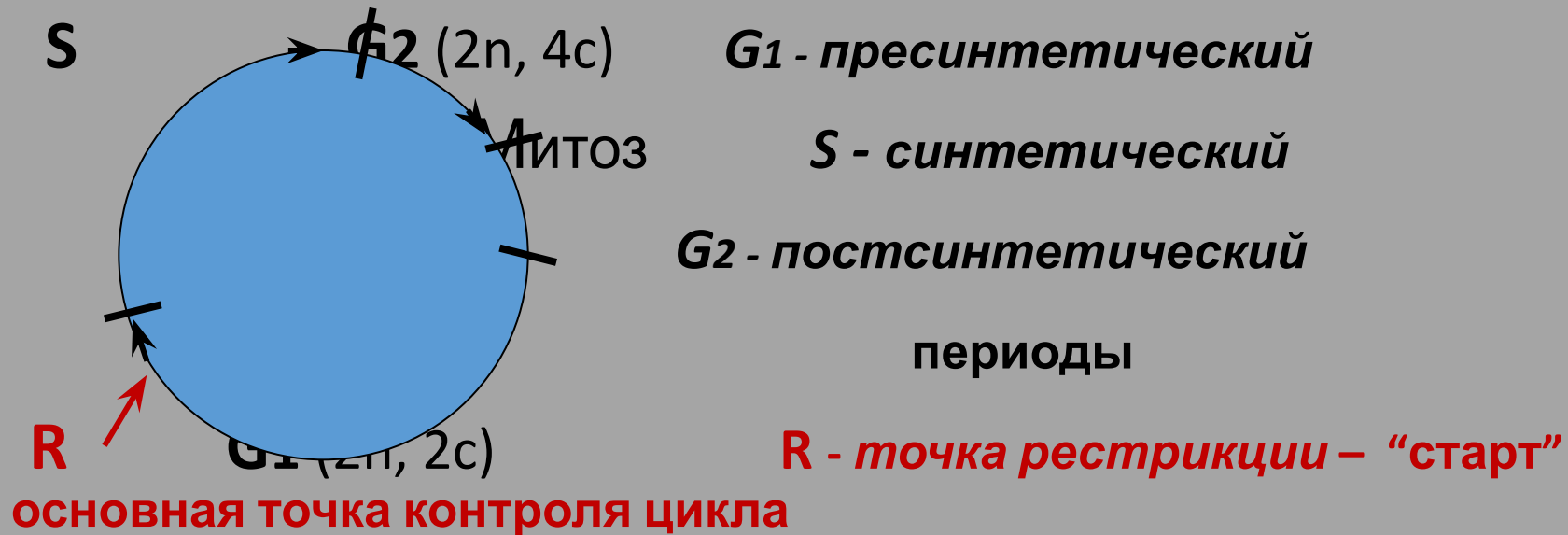
*Эпителий кожи*

# Митотический цикл – период подготовки клетки к делению и митоз

(Говард и Пелк, 1953)

Митотический цикл = интерфаза + митоз

Интерфаза = G1 + S + G2



# Митотический цикл (МЦ)

- Клетки могут вступить в МЦ сразу после митоза или из G<sub>0</sub> периода.
- После прохождения **точки “старт” (точки рестрикции)** клетки неизбежно и необратимо проходят МЦ и делятся.

При возникновении препятствий к делению (недостатке питательных веществ и факторов роста, повреждениях ДНК и т.д.) клетки могут задержаться в любой фазе МЦ для устранения нарушений, а затем продолжить путь к митозу. Невозможность устранения препятствий ведет к гибели клеток – **апоптозу**.

- Клетки, способные делиться, составляют **пролиферативный пул**. Его величина зависит от вида ткани и периода развития и может составлять от **0 до 100%**.
- **Средняя длительность** у млекопитающих: **МЦ = 1 сутки, G<sub>1</sub> = 12-14 час, S = 8 час, G<sub>2</sub> = 1-3 час, Митоз = 1 час.**

Длительность МЦ и его периодов может меняться в зависимости от ткани (органа) и вида организма.

# Основные процессы митотического цикла

## Интерфаза

**G<sub>1</sub>** – рост клеток, удвоение органелл, подготовка к синтезу ДНК

**S** – удвоение ДНК, хромосом и центриолей

**G<sub>2</sub>** – подготовка к митозу (синтез тубулинов и др.)

## Митоз

**Профаза** - 1. Спирализация хромосом (**конденсин**) 2. Расхождение центриолей к полюсам и образование веретена деления 3. Разрушение (фрагментация) ядерной оболочки 4. Исчезновение ядрышка

**Метафаза** - 1. Расположение хромосом в плоскости экватора 2. Прикрепление нитей веретена к кинетохорам

**Анафаза** – Распад **когезинов** - расхождение хроматид (сестринских хромосом) к полюсам

**Телофаза** – 1. Восстановление ядер и ядрышек 2. Деспирализация хромосом 3. Разрушение тянущих нитей веретена 4. Цитокинез: образование и сжатие сократимого кольца, восстановление мембранных органелл из их фрагментов (везикул),

# Основные процессы митотического цикла

## *G1 - период*

- Происходит активный обмен веществ и энергии. Синтез белков, липидов, углеводов.
- Восстановление (после митоза), рост и удвоение органелл.
- Рост клеток.
- Подготовка к синтезу ДНК и удвоению хромосом.
- Перед переходом в S – период клетки проходят основную точку контроля МЦ – **точку рестрикции (Start)**. Проверяется готовность к удвоению хромосом и последующему продвижению по циклу, отсутствие в клетках повреждений. Клетки, не прошедшие контроль, возвращаются в начало G1 или G0 период для исправления нарушений.

# Основные процессы митотического цикла

## S - период

- **Удвоение (репликация) ДНК (2с → 4с).**

- Происходит полуконсервативно

- Начинается с определенных точек (**Ori**). У прокариот – одна точка Ori, у дрожжей – сотни, у млекопитающих – десятки тысяч. Синтез ДНК начинается одновременно во многих, но не всех, точках Ori

- Скорость синтеза ДНК у эукариот – 100 пар нуклеотидов в секунду, в 10 раз медленнее, чем у прокариот (требуется освободить ДНК от гистонов)

- **Удвоение хромосом**

- Образующиеся 2 молекулы ДНК соединяются с гистонами и составляют 2 хроматиды в каждой хромосоме

- 2 хроматиды обвиваются и соединяются белком **когезином**

- **Удвоение центриолей**

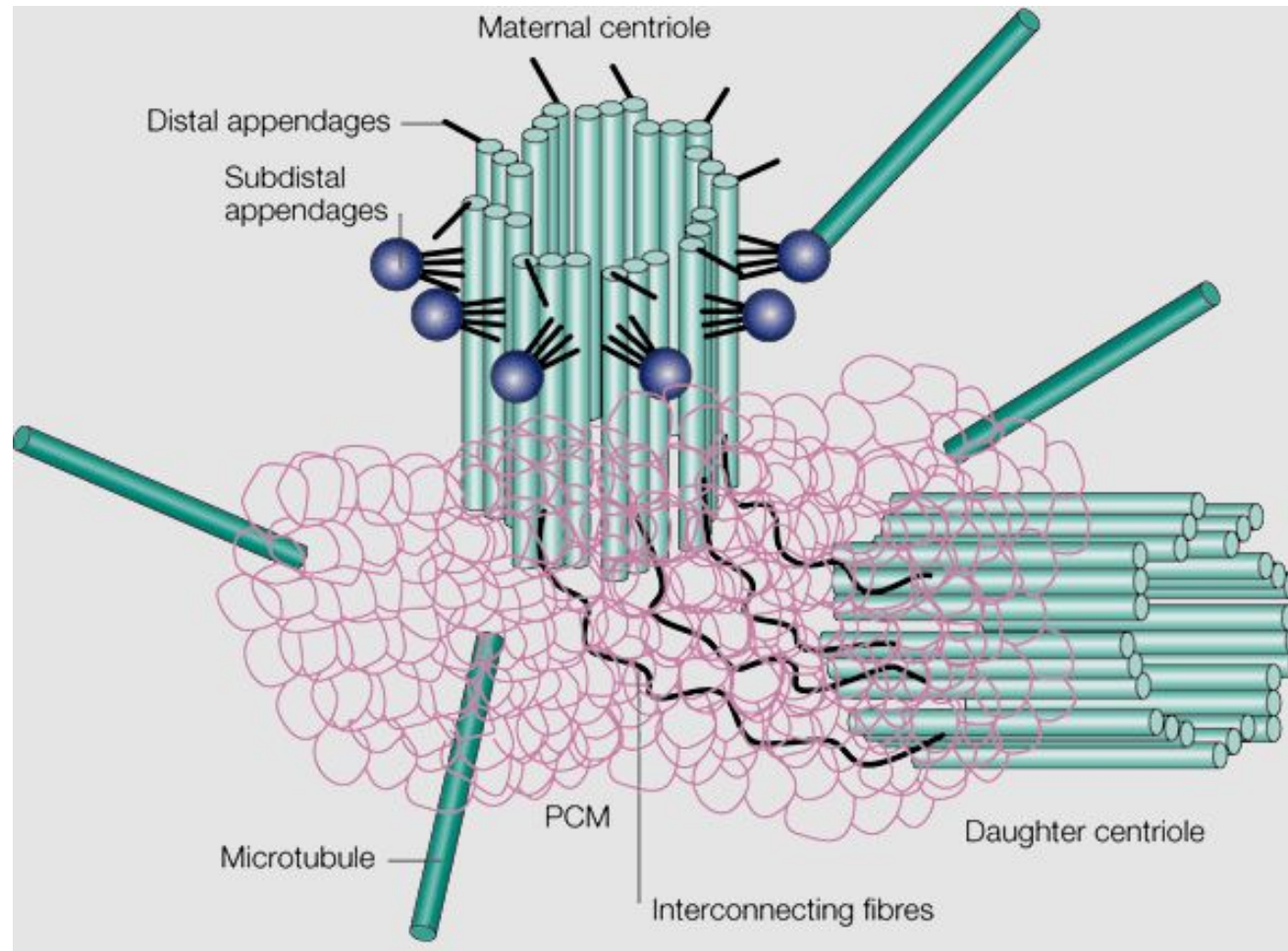
## Основные процессы митотического цикла

### G<sub>2</sub> - период

- Рост клеток (*сохранение ядерно-цитоплазматического соотношения*)
- Пострепликативная репарация ДНК
- Завершение образования центриолей
- Проверка завершенности удвоения хромосом и готовности к делению
- Образование и активация регуляторов перехода к митозу

# Организация centrosомы

Дочерняя и материнская центриоли окружены перичентриолярным материалом (PCM) - комплекс разных белков, выполняющих функции молекулярных моторов, образования тубулиновых микротрубочек и др.





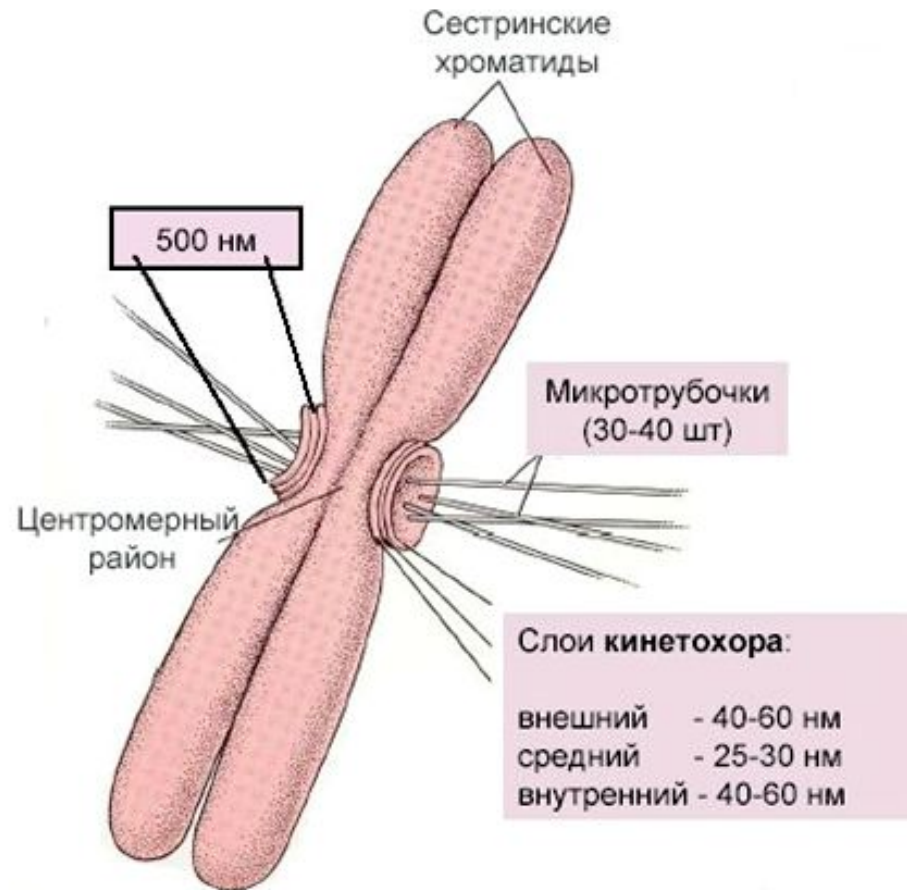
# Основные процессы митотического цикла

## Митоз

- Разрушение ядерной ламины
- Мембраны ядра и органелл (кроме митохондрий) разбираются на везикулы
- Пары центриолей расходятся к полюсам, наращивают тубулиновые микротрубочки веретена
- Спирализация хромосом белковым комплексом **конденсинов** (мигрируют в ядро в начале митоза и активируются киназой Cdk1), а так же за счет фосфорилирования гистонов H1 и H3
- К кинетохорам хромосом прикрепляются нити веретена. Движение хромосом к экватору за счет **белков-моторов** (белки **динеины и кинезины**) центриолей и кинетохоров. При этом происходит укорочение (или удлинение с противоположной стороны) нитей веретена за счет отделения (или присоединения) тубулиновых субъединиц микротрубочек веретена

# Организация кинетохоров

В области центромер хромосом находится сателлитная ДНК, связанная с комплексом центромерных (CENPs) и других белков. При наступлении митоза они организуют кинетохоры



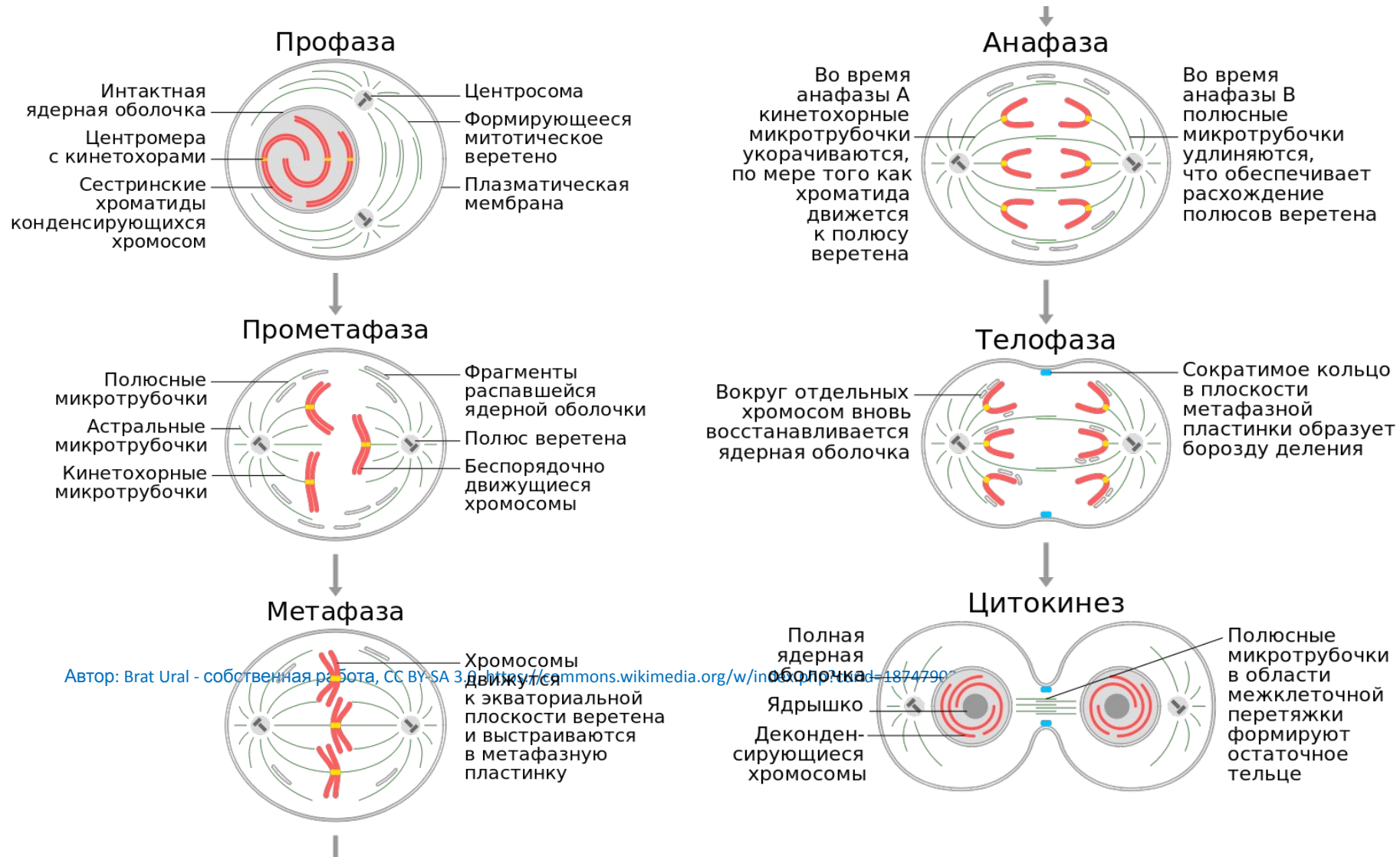
Кинетохоры состоят из многих белков (CENPs, белки-моторы, регуляторные белки контроля клеточного цикла и др.), обеспечивающих присоединение пучков нитей веретена и движение хромосом

# Основные процессы митотического цикла

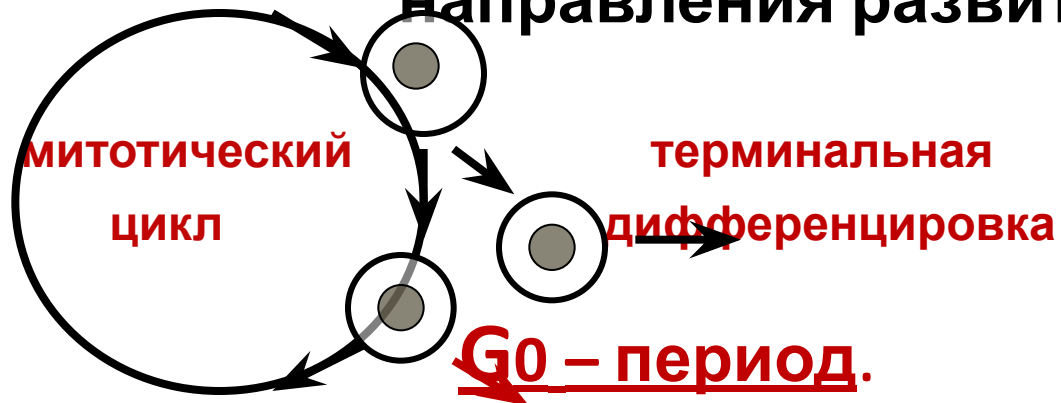
## Митоз

- Разрушение **когезина (Scc1)**, оплетающего и соединяющего две хроматиды: в профазе в области плеч хромосом, при переходе к анафазе – в области центромеры (**Убиквитин** запускает протеолиз **секурина**, который перестает ингибировать **сепаразу**, она активируется и расщепляет **когезин** в области центромеры). Хроматиды (сестринские хромосомы) расходятся к полюсам
- **Кариокинез** – сборка 2-х ядерных оболочек (возможно слияние микроядер - оболочки вокруг отдельных хромосом)
- **Цитокинез** – образование и сжатие **сократимого кольца из актина и миозина** в плоскости экватора, ориентированного осью микротрубочек веретена (у животных)
- Окончательный контроль процессов деления. Разрушение регуляторных молекул митоза (**циклина В** и киназы **Cdk1**)

# Митоз



После митоза возможны три направления развития клеток:



*Временный выход клеток из митотического цикла с сохранением способности к пролиферации*

**Направление развития клеток определяется комплексом внутренних и внешних факторов:**

- видом ткани и местом расположения в ней клетки
- периодом индивидуального развития
- состоянием клетки
- набором и концентрацией регуляторных факторов
- фазой суточного (циркадианного) ритма и т.д.

## Go – период

1. Стволовые (резервные) клетки
  2. Функционирующие клетки обновляющихся тканей
  3. Клетки, вышедшие из митотического цикла для репарации ДНК
  4. Недостаточное количество ростовых или сывороточных факторов не позволяют клеткам вступить в митотический цикл
  5. Вступление клеток в митотический цикл заблокировано факторами контроля (супрессорами) клеточного цикла
- В Go- периоде клетки могут находиться от нескольких часов (исправление повреждений, накопление сывороточных и других регуляторных факторов) до многих месяцев и лет (функционирующие клетки медленно обновляющихся тканей, резервные стволовые клетки: скелетных мышц, нейральные)
  - При определенных условиях клетки из Go- периода могут покинуть пролиферативный пул и перейти в терминальную дифференцировку или апоптоз

# Смерть клеток

- **Апоптоз** — *генетически запрограммированный механизм гибели клеток*

**Механизм:** Активация ферментов, разрезающих ДНК --- фрагментация клеток --- поглощение фагоцитами

**Значение:**

1. Морфогенез – уничтожение лишних клеток.
2. Поддержание структуры - уничтожение “старых” клеток, заменяющихся на новые.
3. Уничтожение поврежденных, патологических и “беспризорных” клеток.

- **Некроз** — *незапрограммированная гибель клеток при повреждениях, не совместимых с жизнью*