

# Регуляция клеточного цикла

# Регуляция клеточного цикла

- **Что регулируется:** 1. Выбор пути



- 2. Каждый из периодов цикла
  - 3. Количество и соотношение клеток, вступающих в каждый из вариантов жизненного цикла
- Количество и соотношение клеток, вступающих в каждый из вариантов жизненного цикла

- **Чем регулируется:** Набором регуляторных внутри- и внеклеточных факторов (несколько сотен)

1. Гормоны (эритропоэтин, инсулин и др.)
2. Ростовые факторы (тромбоцитарный, эпидермальный и др.)
3. Ферменты (циклинкиназы и др.)
4. Рецепторы (восприятие регуляторных сигналов)
5. Сигнальные молекулы (циклины, факторы транскрипции) и др.

# Регуляция пролиферации

- Как регулируется:

**1. Позитивная регуляция** – синтез, накопление и активация комплекса факторов, запускающих каждый из этапов пролиферативного процесса (циклин-киназы, циклины и др.)

**2. Негативная регуляция** – синтез, накопление и активация комплекса факторов, блокирующих пролиферацию

(киназы P16 и P27 блокируют образование циклин-киназного комплекса или ингибируют его)

К факторам позитивной регуляции так же относятся и те, которые блокируют (инактивируют) факторы негативной регуляции.

Разрушение (**протеолиз**, активация протеосом **убиквитин-лигазным комплексом**) факторов позитивной регуляции блокирует вступление клеток в митотический цикл.

При продвижении по циклу после прохождения каждого из его периодов протеолизу подвергаются завершившие свое действие факторы предыдущего периода.

# Генетическая регуляция клеточного цикла

## Гены контроля пролиферации

Синтез факторов позитивной и негативной регуляции

**протоонкогены**

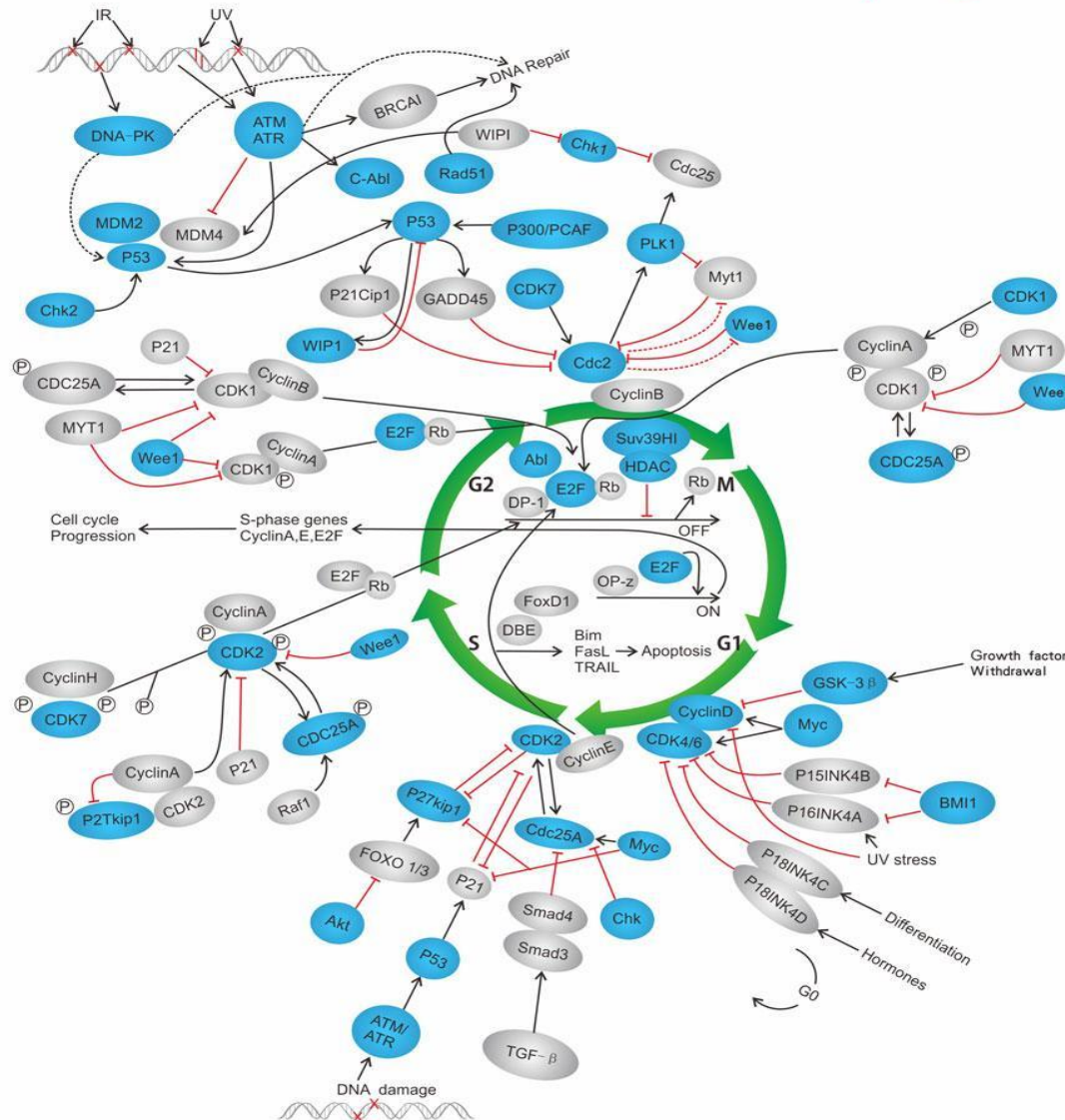
**гены-супрессоры**

*Активация или инактивация определенного набора протоонкогенов и генов-супрессоров является условием синтеза и накопления факторов, необходимых для пролиферации клеток и прохождения каждого из периодов митотического цикла.*

**Мутации генов контроля пролиферации являются одним из обязательных условий канцерогенеза и развития онкологических заболеваний** (мутация протоонкогена → онкоген → неконтролируемое усиление выработки митогенных факторов → рост опухоли) →

# Регуляция клеточного цикла –

CDK Signaling Pathway



сигнальных путей  
киназой  
регуляции клеточного  
оказана  
небольшая  
несколько  
точек) негативных  
линии)  
активных  
линей стрелки)  
уровней регуляции,  
внешних  
киназным  
слом

# Регуляция клеточного цикла

Основные регуляторы митотического цикла -

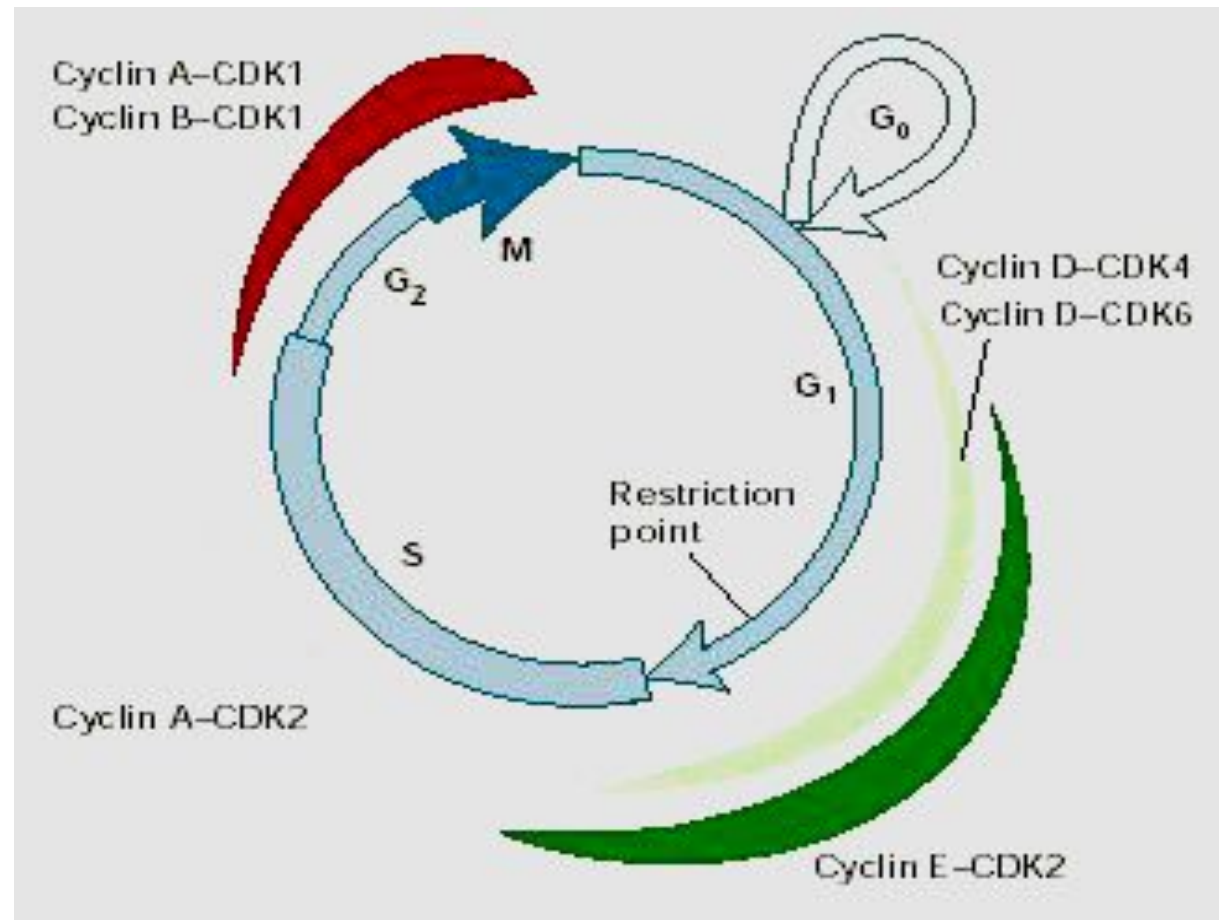
белки **циклины** (**A, B, D, E**) и ферменты **циклин-зависимые киназы** (**Cdk1-6**). В каждом периоде цикла синтезируются свои циклины и киназы. Их объединение в **циклин-киназные комплексы** последовательно запускает строго определенные процессы цикла.

| Период цикла | Циклин-киназа | Циклин |
|--------------|---------------|--------|
| G1           | Cdk – 2, 4, 6 | D, E   |
| S            | Cdk – 2       | A      |
| G2           | Cdk – 2, 1    | B      |
| митоз        | Cdk – 1       | B, A   |

Образование и активация циклин-киназных комплексов находится под контролем большого количества факторов

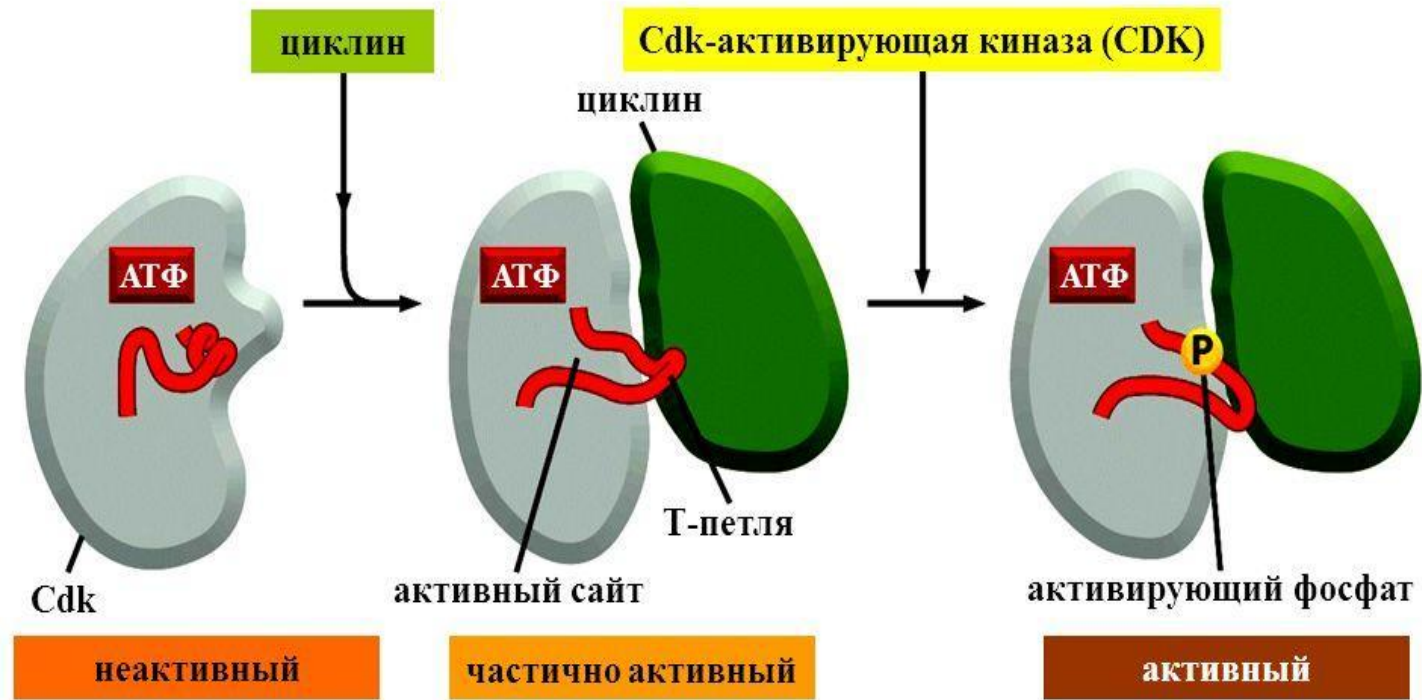
# Регуляция клеточного цикла

Специфические для каждого периода циклин-киназы и циклины синтезируются в цитоплазме, транспортируются в ядро и образуют активный комплекс. При завершении периода активности комплекс деградирует и подвергается протеолизу.



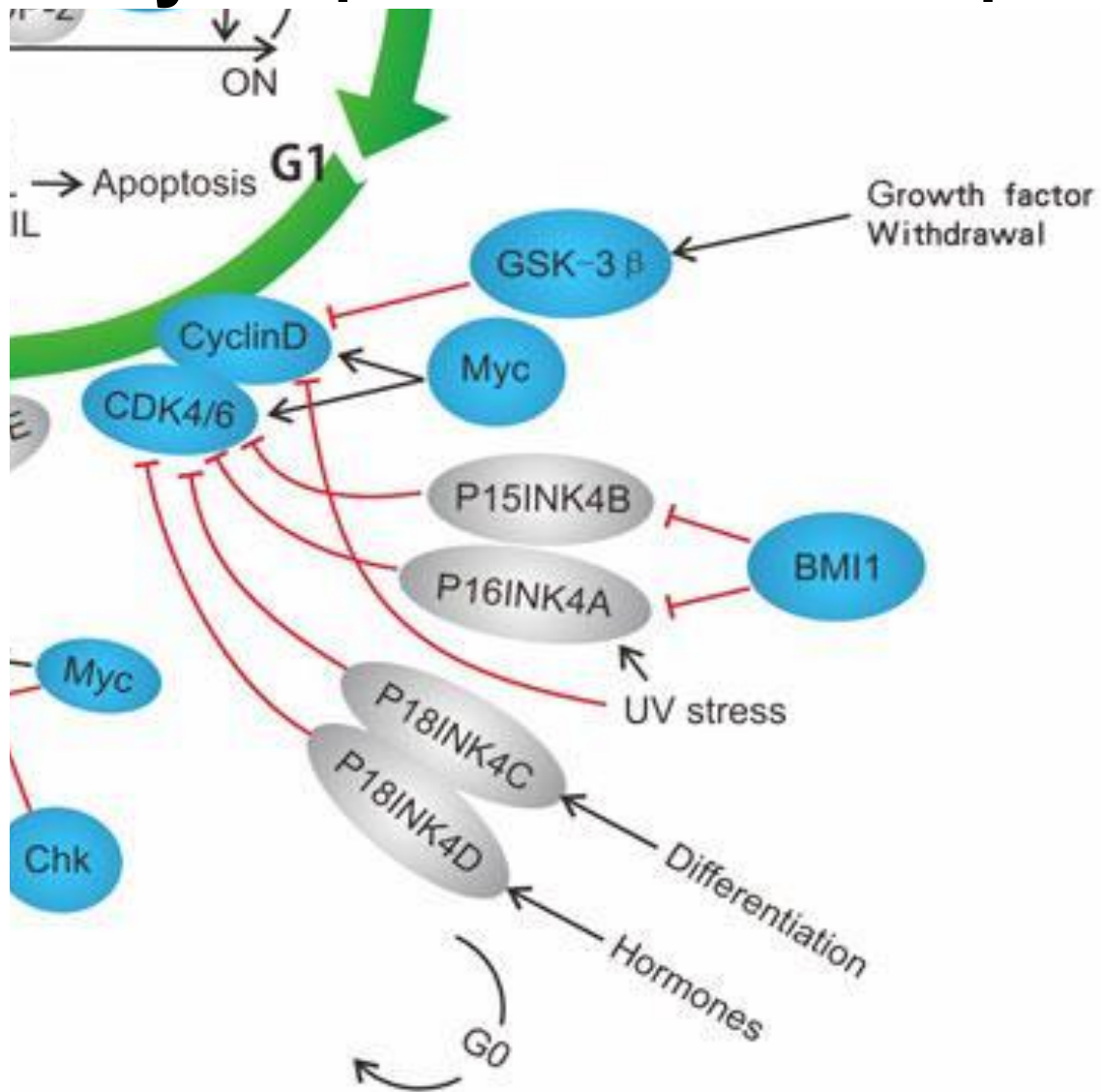
# Регуляция клеточного цикла

Образование активного циклин-киназного комплекса при соединении циклин-киназы (Cdk) и циклина с последующим их фосфорилированием





# Регуляция клеточного цикла –



сигнальных путей  
киназной  
яции клеточного  
оказана  
небольшая  
несколько  
ков) негативных  
ые линии)  
итивных  
ые стрелки)  
ров регуляции,  
энных  
ин-киназным  
ом

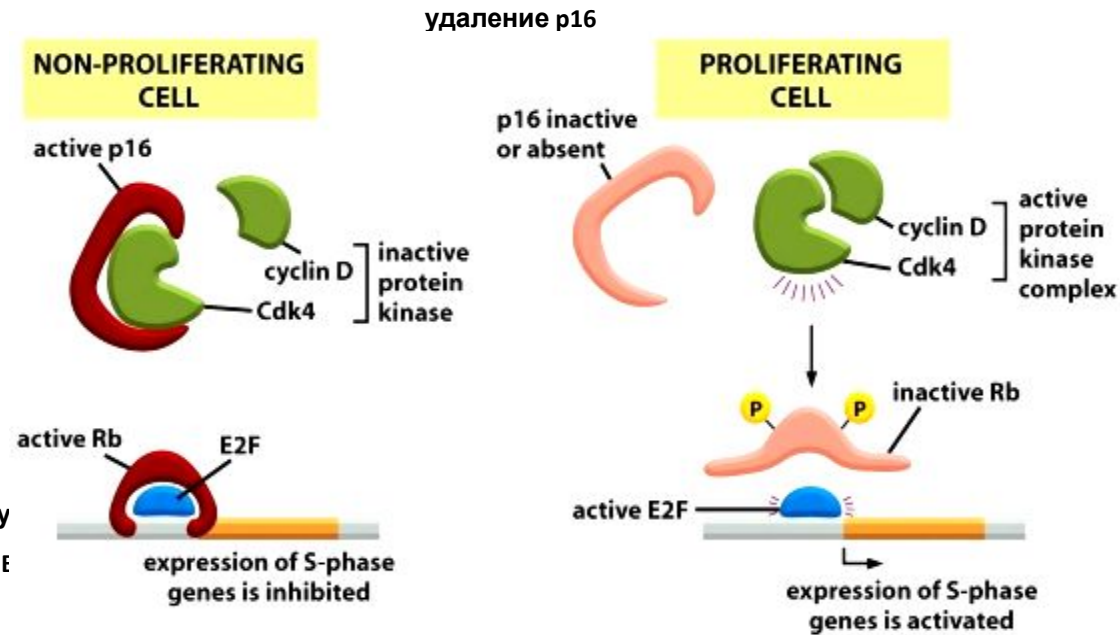
# Активация пролиферации –

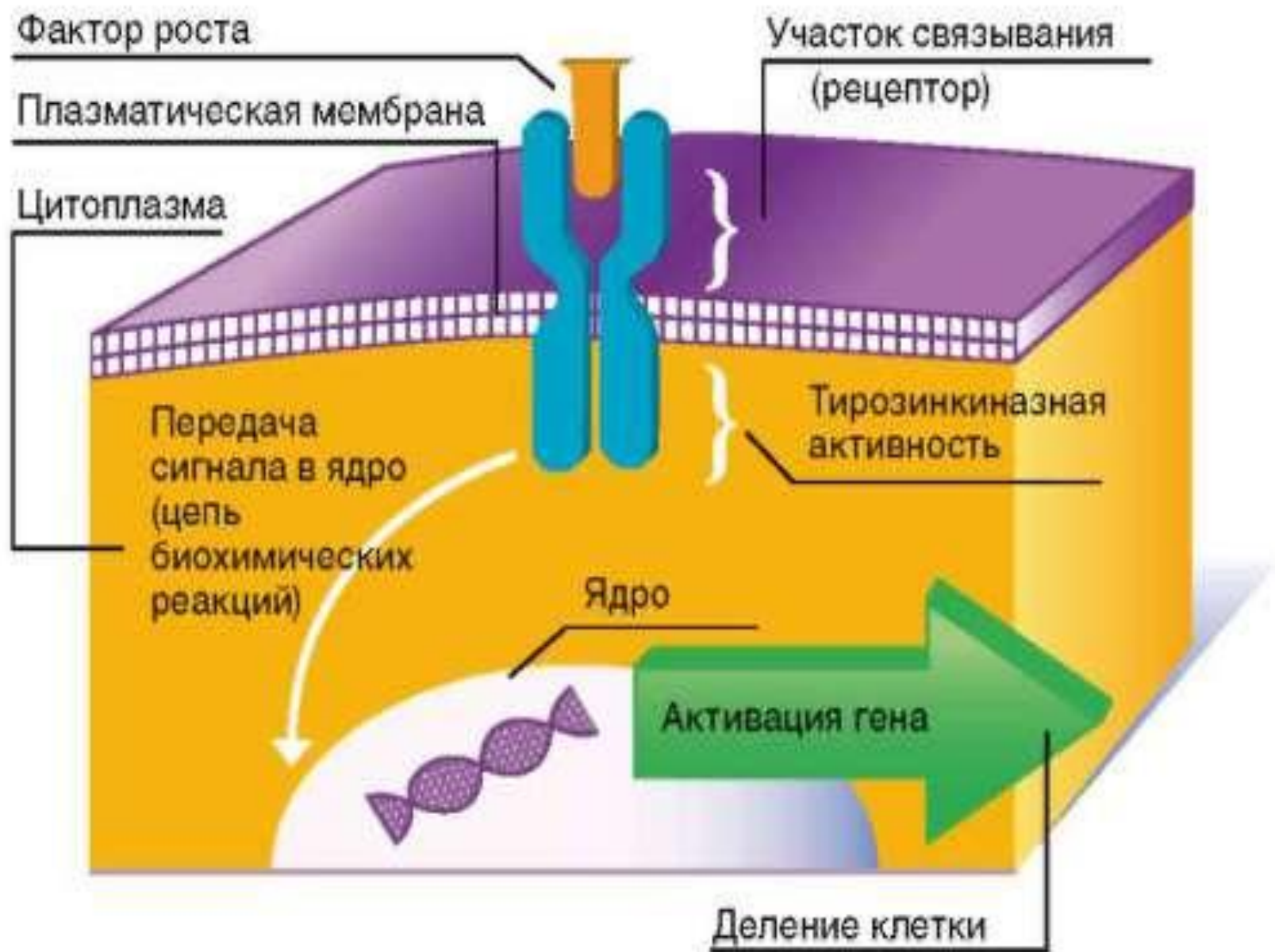
## 2. Внутриклеточные факторы

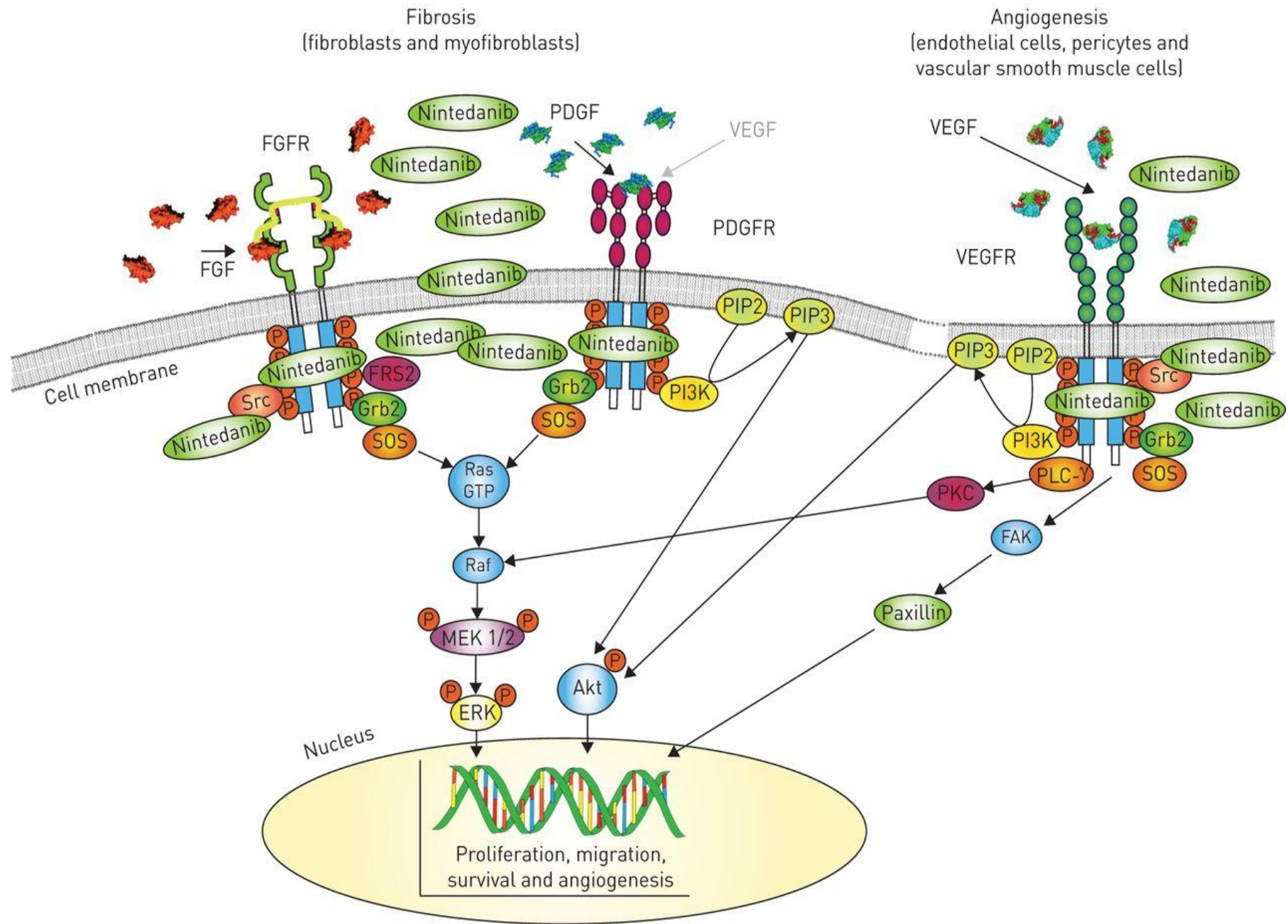
**Пример:** Активация транскрипционного фактора E2F, активирующего ряд генов и запускающего синтез позитивных регуляторов пролиферации, в том числе, самого себя и циклина E.

не активная  
киназа Cdk4  
Заблокирована  
супрессором p16

Супрессор  
ретинобластомы Rb блокиру  
транскрипционный фактор E



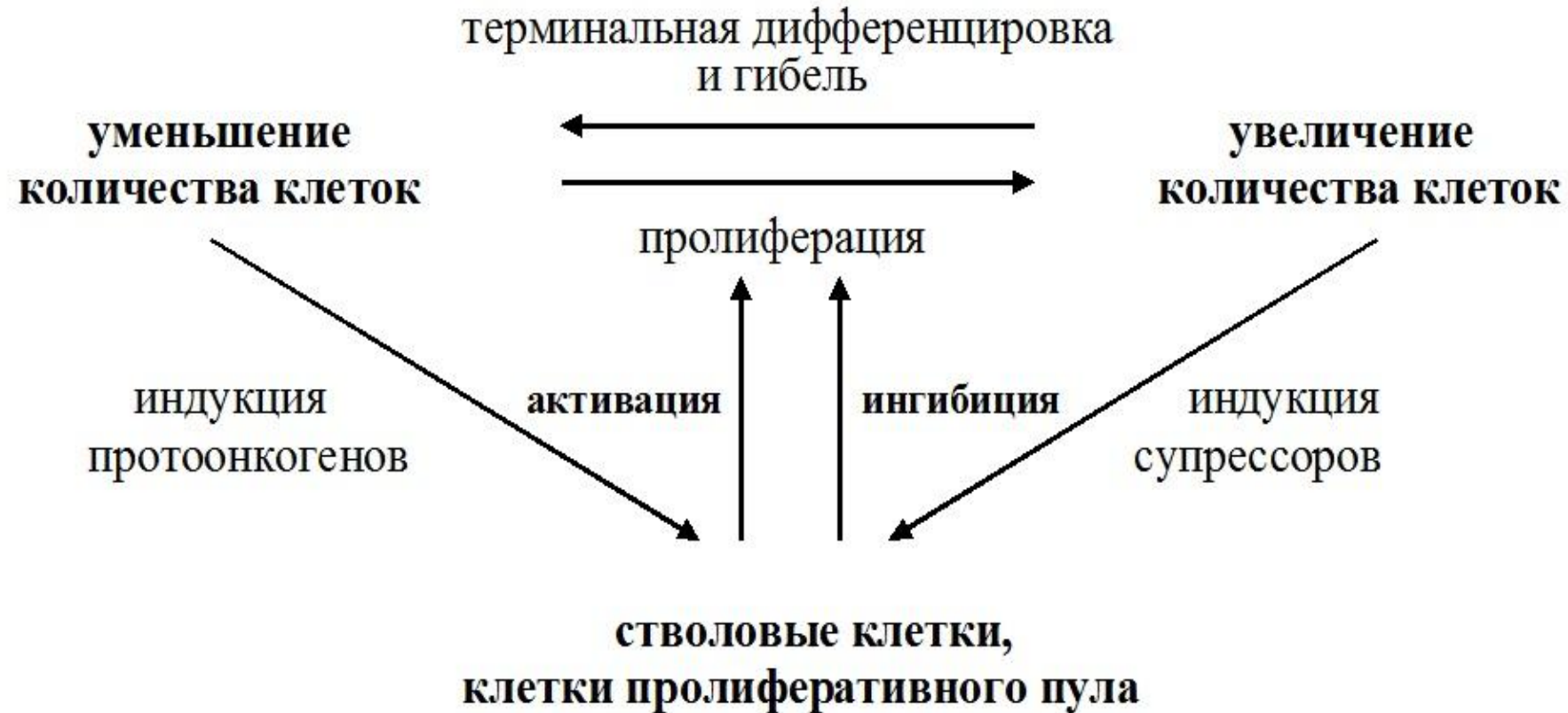




# Регуляция пролиферации

1. Осуществляется согласованно посредством изменения количества и активацией (инактивацией) митогенов и супрессоров
2. Действует **принцип отрицательных обратных связей** – увеличение количества клеток активирует механизмы супрессии, и наоборот. В результате колебательная неравновесная система **стабилизируется**, поддерживая необходимое количество клеток.  
  
Проявлением этих процессов являются **циркадианные** (околосуточные) **ритмы** пролиферации во всех обновляющихся тканях
3. Строго согласованная временная последовательность процессов клеточного цикла и циркадианных ритмов поддерживаются **генами биологических часов** (**Tim, Bmal, Per, Cry** и др.), синхронизируется между клетками и с внешними **водителями ритма** (датчиками времени)

# Регуляция клеточной пролиферации



# Регуляция пролиферации

4. Механизмы регуляции дублируются – единичные ошибки, как правило, исправляются. Нарушения процессов пролиферации происходят при повреждении нескольких звеньев регуляции, мутациях нескольких протоонкогенов или генов супрессоров.

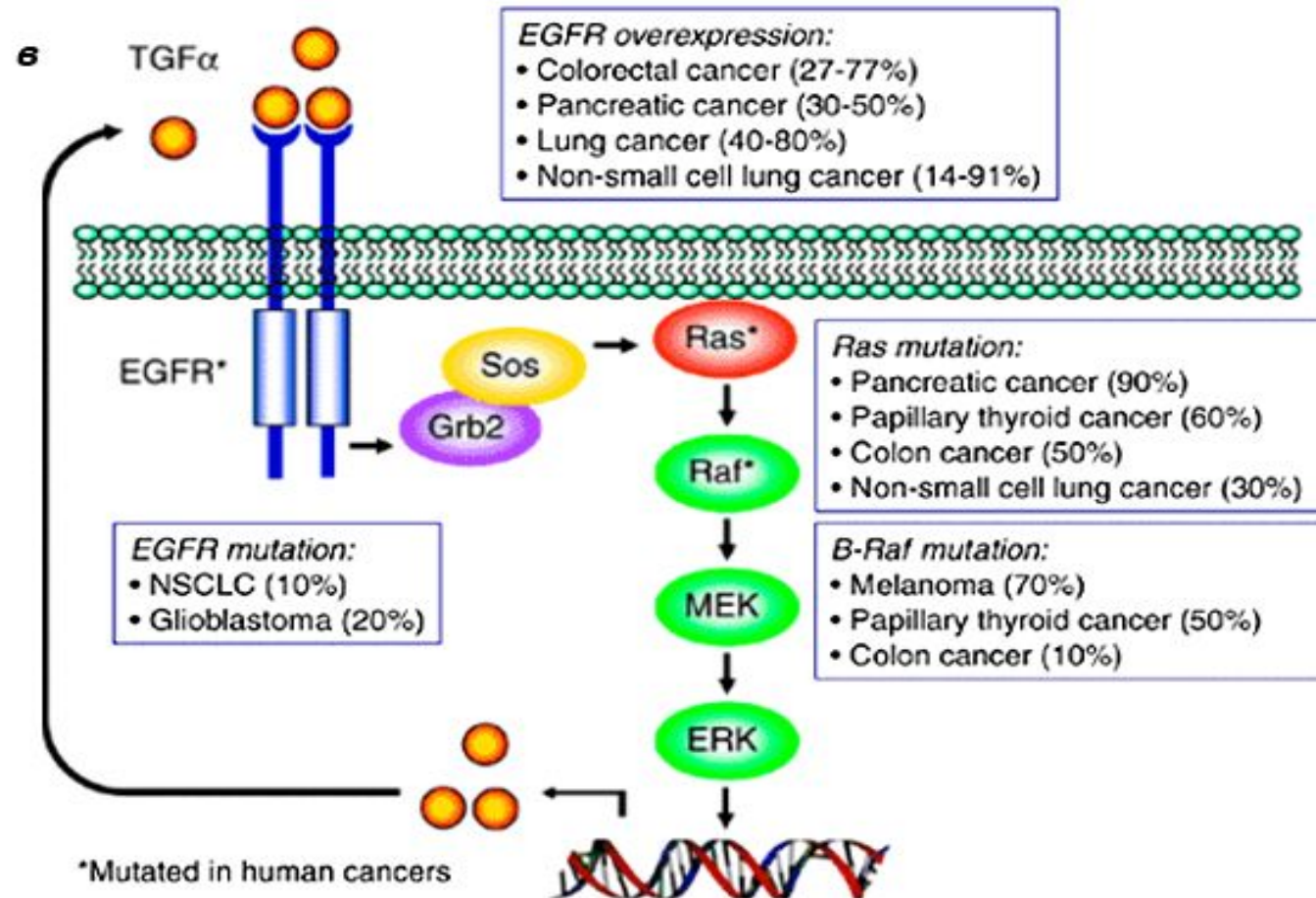
Процесс канцерогенеза и развитие онкологических заболеваний обусловлены мутациями нескольких (3-6) генов. Определение этих генов или их продуктов – маркеров позволяет проводить диагностику и предупреждать развитие (или лечить) заболевания на ранних стадиях.

- **Пролиферацию клеток и митотический цикл контролирует более 200 генов.** Нарушение пролиферации может быть связано с любыми из них и приводит к развитию разных заболеваний, связанных как с недостаточным, так и избыточным размножением клеток.
- При одном заболевании могут нарушаться разные регуляторные звенья пролиферативных процессов.

У каждого больного могут быть свои особенности нарушений

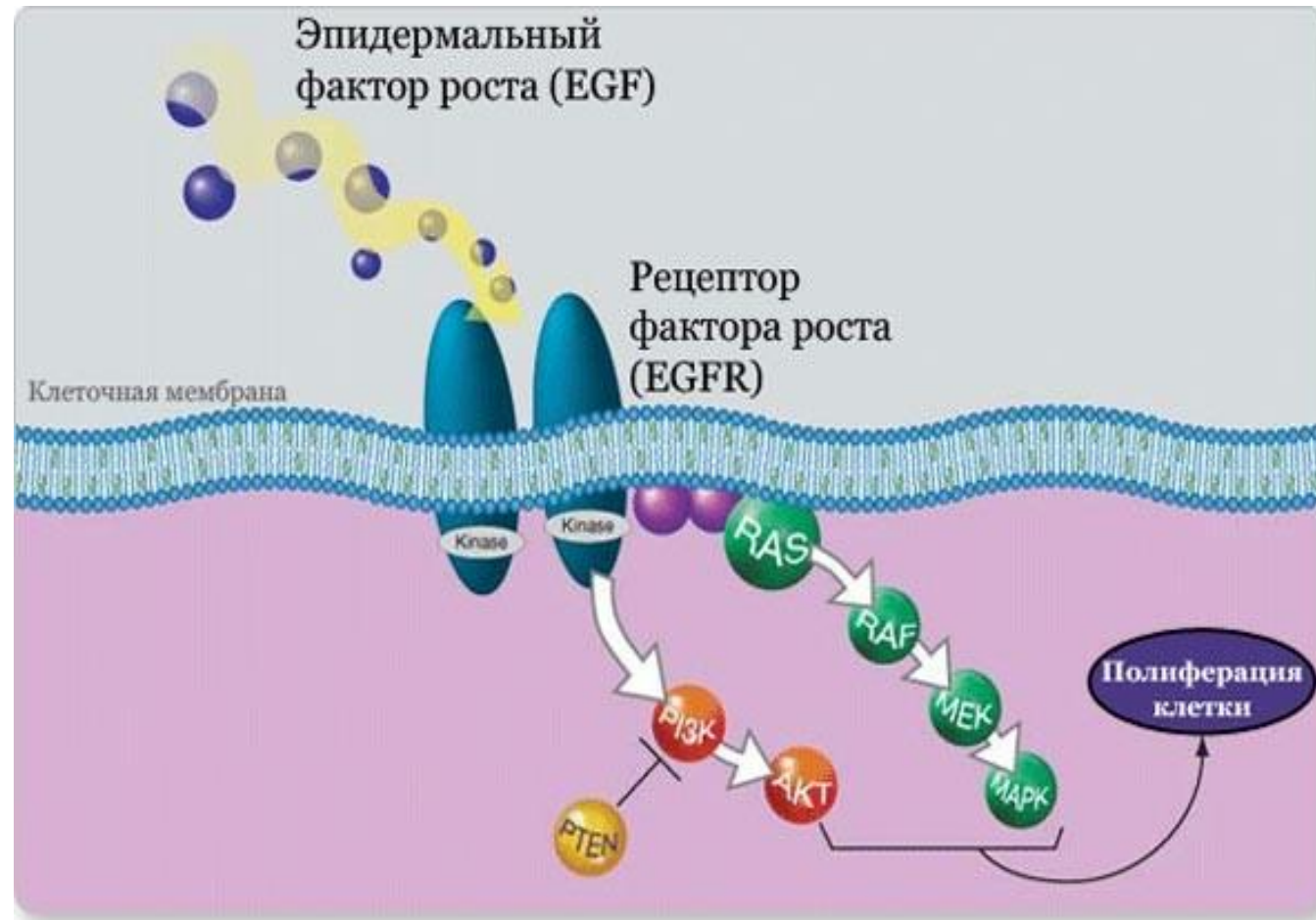
**Персонализированная медицина    Таргетная терапия** →

# Частоты мутаций рецептора эпидермального фактора роста и его сигнального пути при разных формах рака





## лекарства от рака молочной железы (нератиниба)



# Точки контроля митотического цикла

Являются одним из основных механизмов поддержания генетической стабильности и гомеостаза клеточных популяций

**Точка рестрикции (R, Start)** – *запуск митотического цикла*

**Точки контроля в G1, S, G2 периодах и митозе**

- *проверка стабильности ДНК*
- *проверка завершенности процессов пройденного периода*
- *определение готовности к продвижению по циклу.*

***При нарушениях – остановка клеток, восстановление повреждений и продолжение цикла. Если нарушения невозможно исправить – запускается механизм гибели клеток - апоптоз.***

# Точки контроля митотического цикла

## Принцип действия

**Сенсорная система** - обнаруживает ошибку

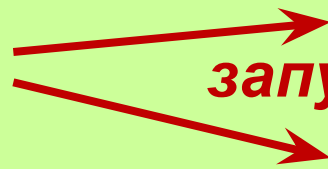
↓  
**Сигнальный модуль** - передает сигнал об ошибке на мишень

↓  
**Мишень** – часть машины контроля клеточного цикла

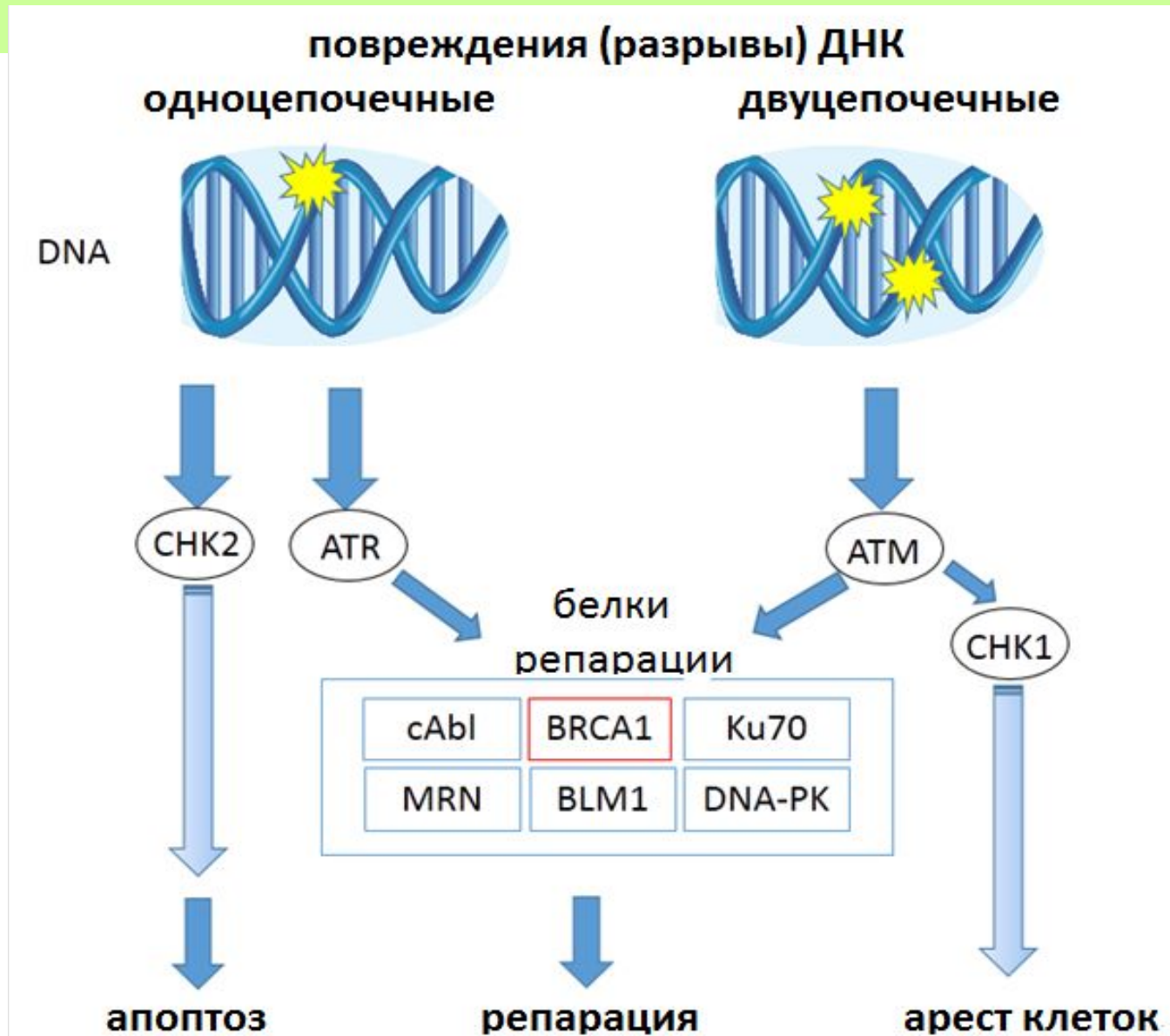
↓  
**остановка клеток в разных периодах цикла**

**исправление ошибок**

**запуск апоптоза**

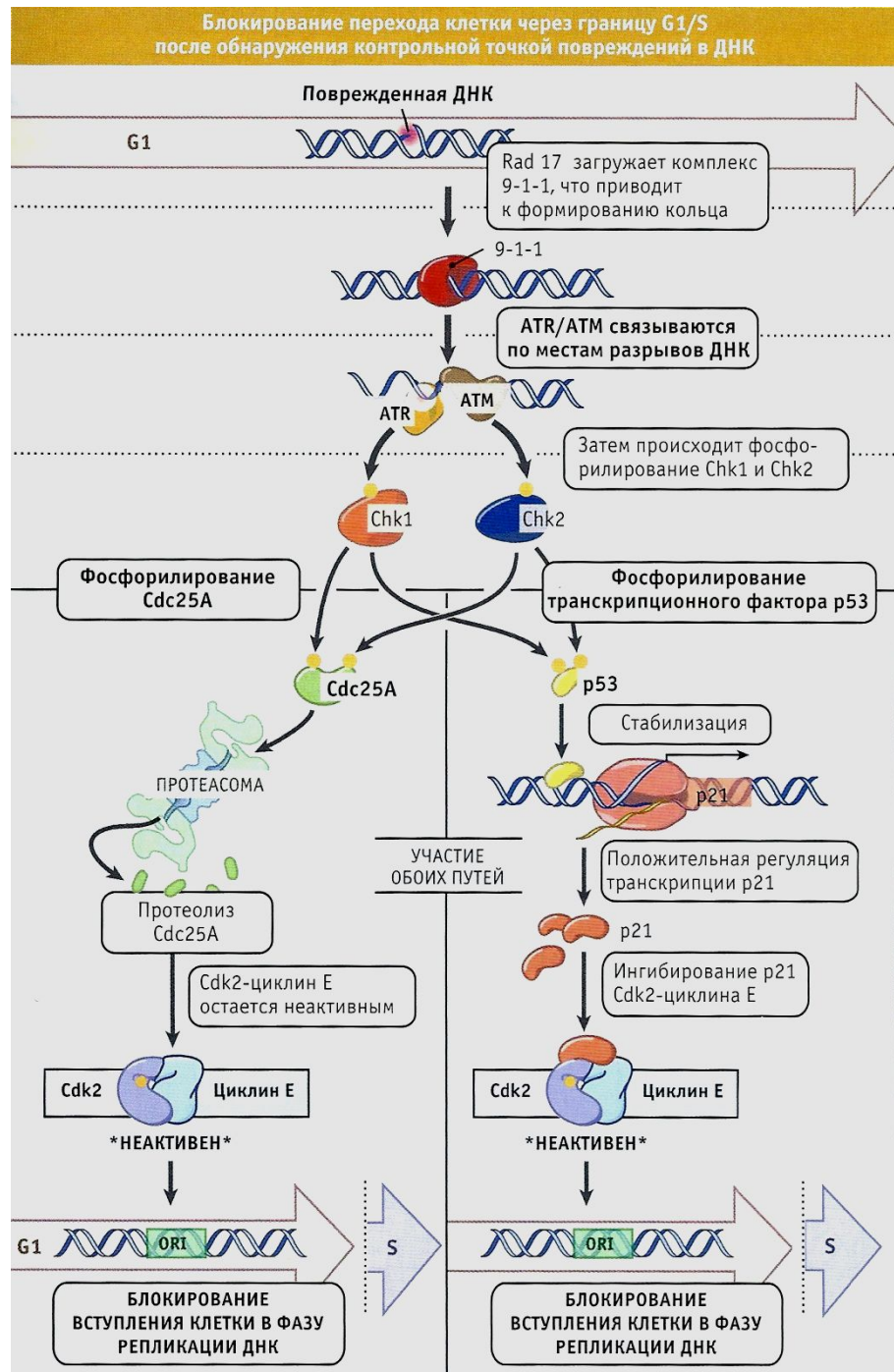


# Точки контроля митотического цикла. Роль BRCA в репарации



# Механизмы действия контрольных точек





Srinivas Venkatram, Kathleen L. Gould, Susan L. Forsburg

# Элиминация клеток с генетическими нарушениями посредством их апоптоза или терминальной дифференцировки.

Точки контроля сопряжены с механизмами репарации ДНК и апоптоза. Мутации в их генах ведут к генетической нестабильности.

