Регуляция клеточного цикла

Регуляция клеточного цикла

- **Что регулируется**: ***1. Выбор пути***

Митотический цикл | *G0- период* | *терминальная дифференцировка*

2. Каждый из периодов цикла 3. 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

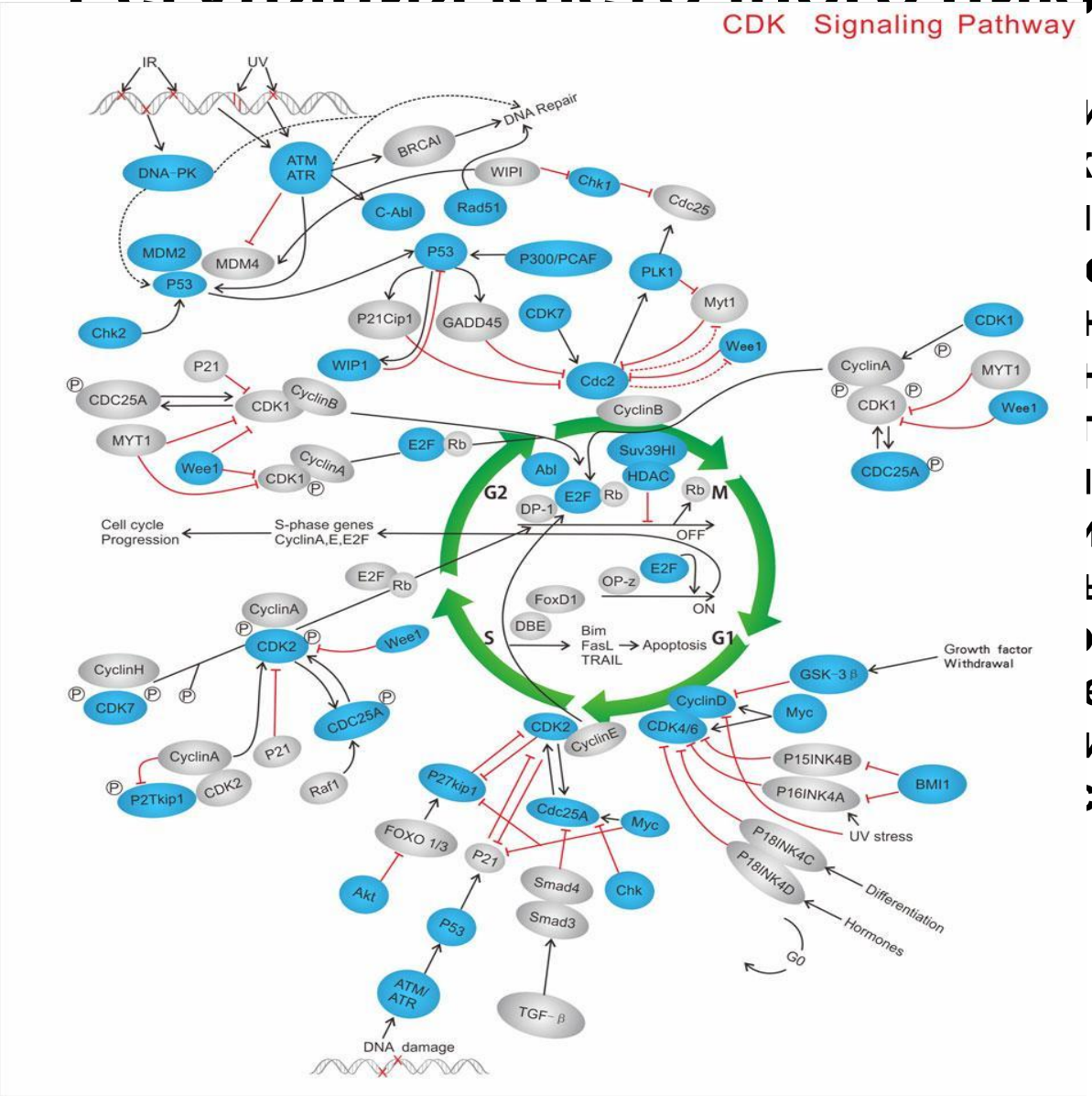
Синтез факторов *позитивной* и *негативной* регуляции

протоонкогены ***гены-супрессоры***

Активация или инактивация определенного набора протоонкогенов и генов-супрессоров является условием синтеза и накопления факторов, необходимых для пролиферации клеток и прохождение 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 –



игнальных путей
киназной
ляции клеточного
оказана
небольшая
несколько
тков) негативных
ные линии)
итивных
ые стрелки)
оров регуляции,
енных
ин-киназным
сом

Регуляция клеточного цикла

Основные регуляторы митотического цикла -

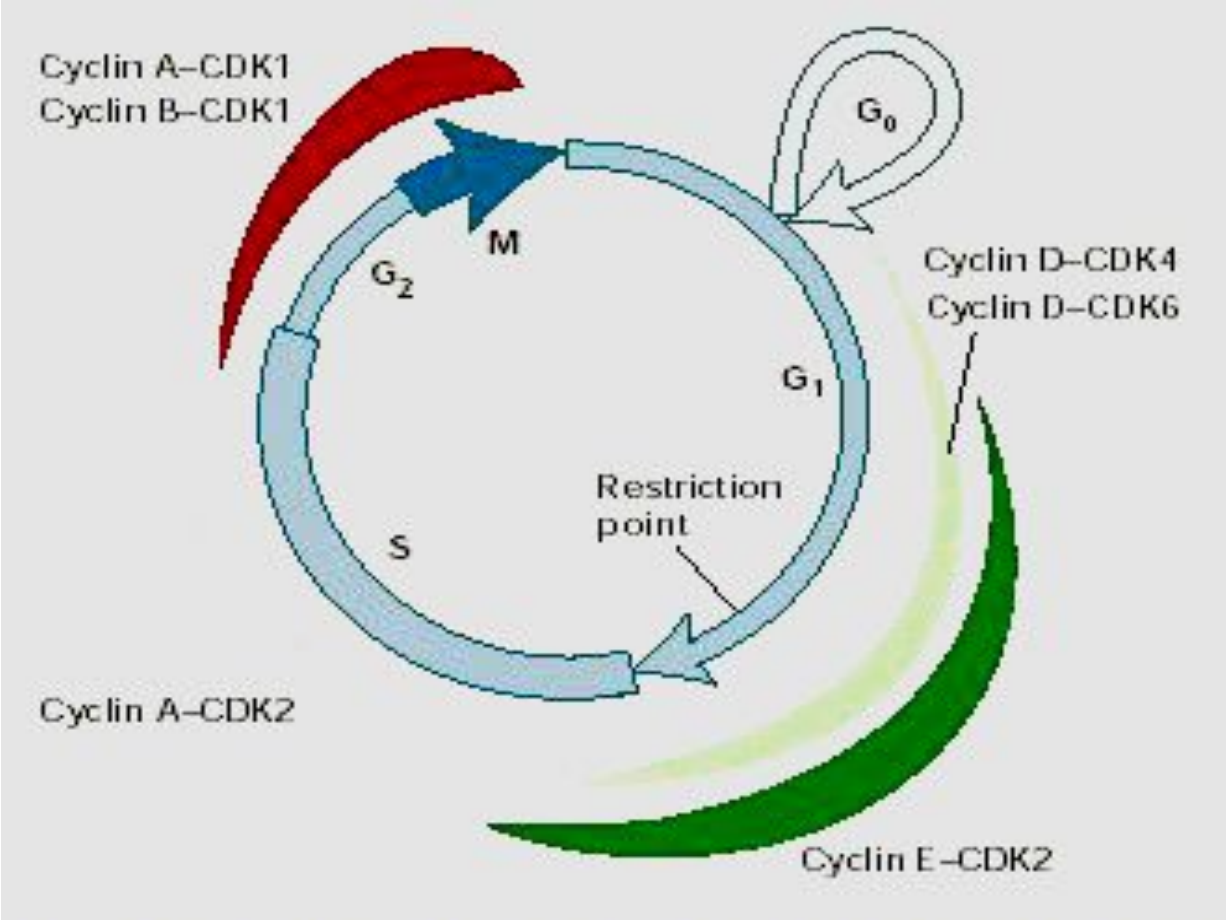
*белки **циклины** (**A, B, D, E**) и ферменты **циклин-зависимые киназы** (**Cdk1-6**). В каждом периоде цикла синтезируются свои циклины и киназы. Их объединение в **циклин-киназные комплексы** последовательно запускает строго определенные процессы цикла.*

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

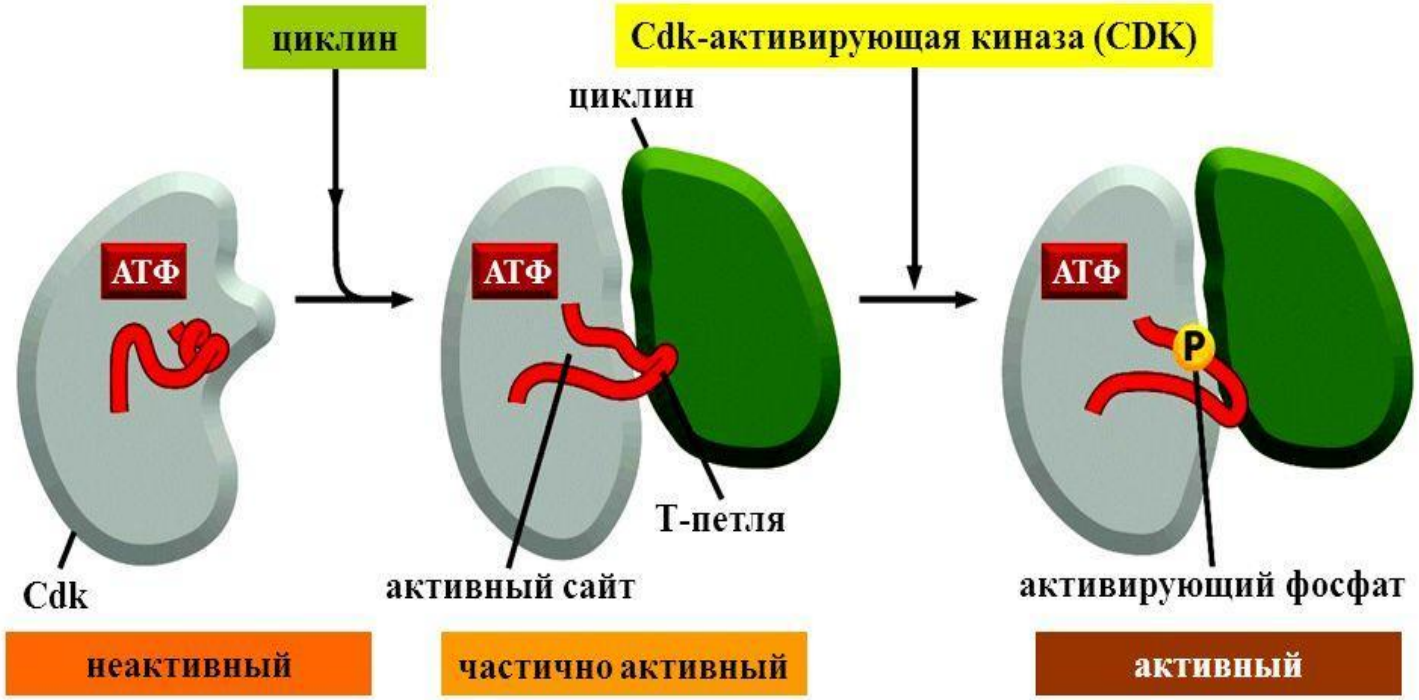
Регуляция клеточного цикла

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.

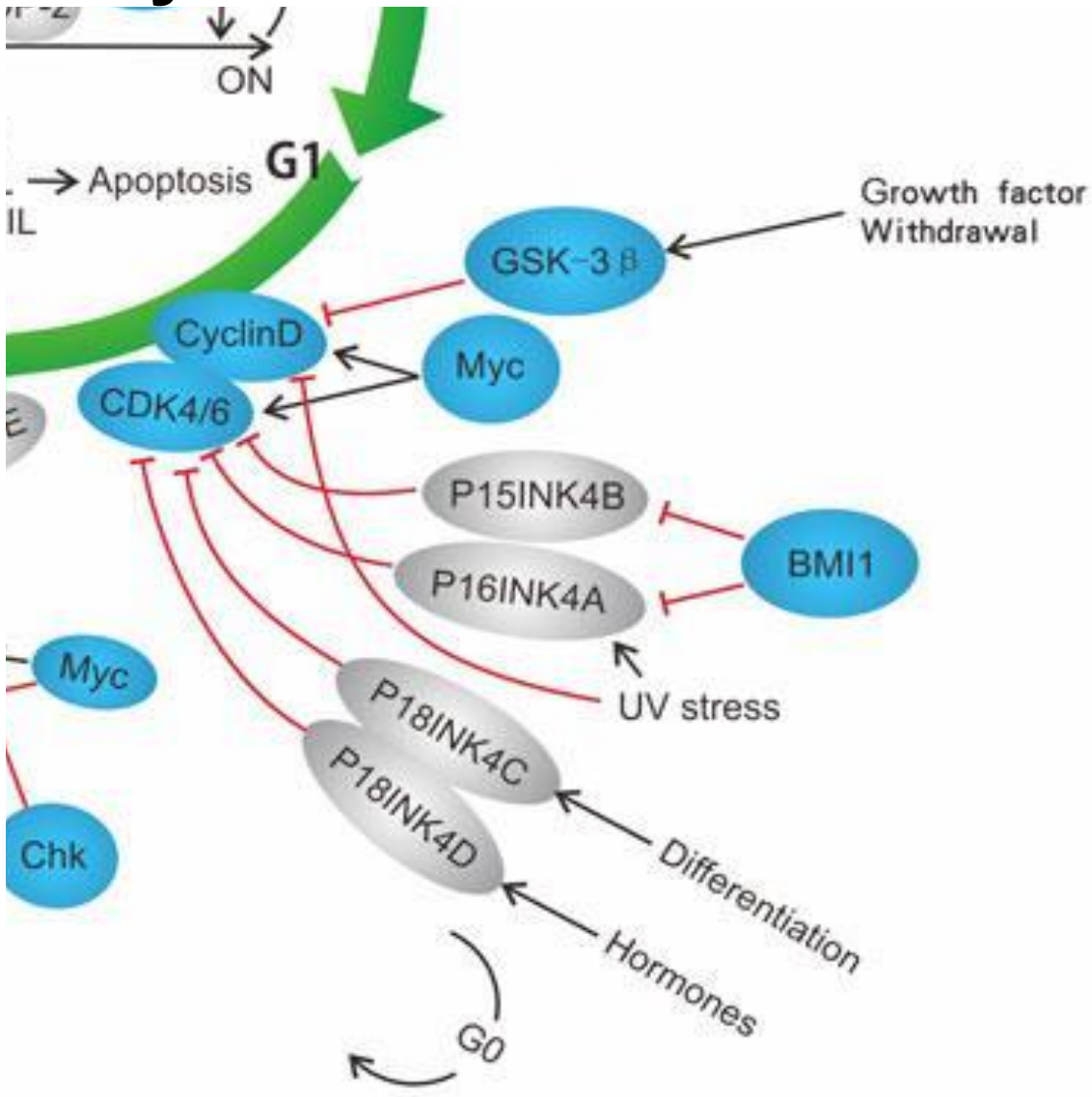


Регуляция клеточного цикла

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



Регуляция клеточного цикла –



игнальных путей
киназной
яции клеточного
оказана
небольшая
несколько
ков) негативных
ые линии)
тивных
ые стрелки)
ров регуляции,
енных
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.**

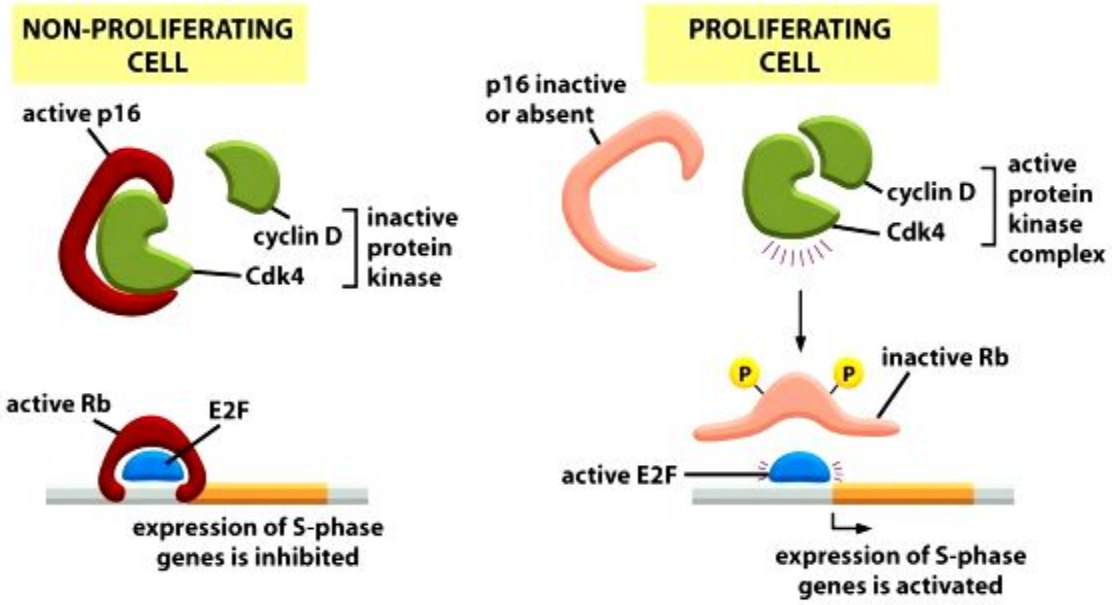
не активная

киназа Cdk4

Заблокирована

супрессором p16

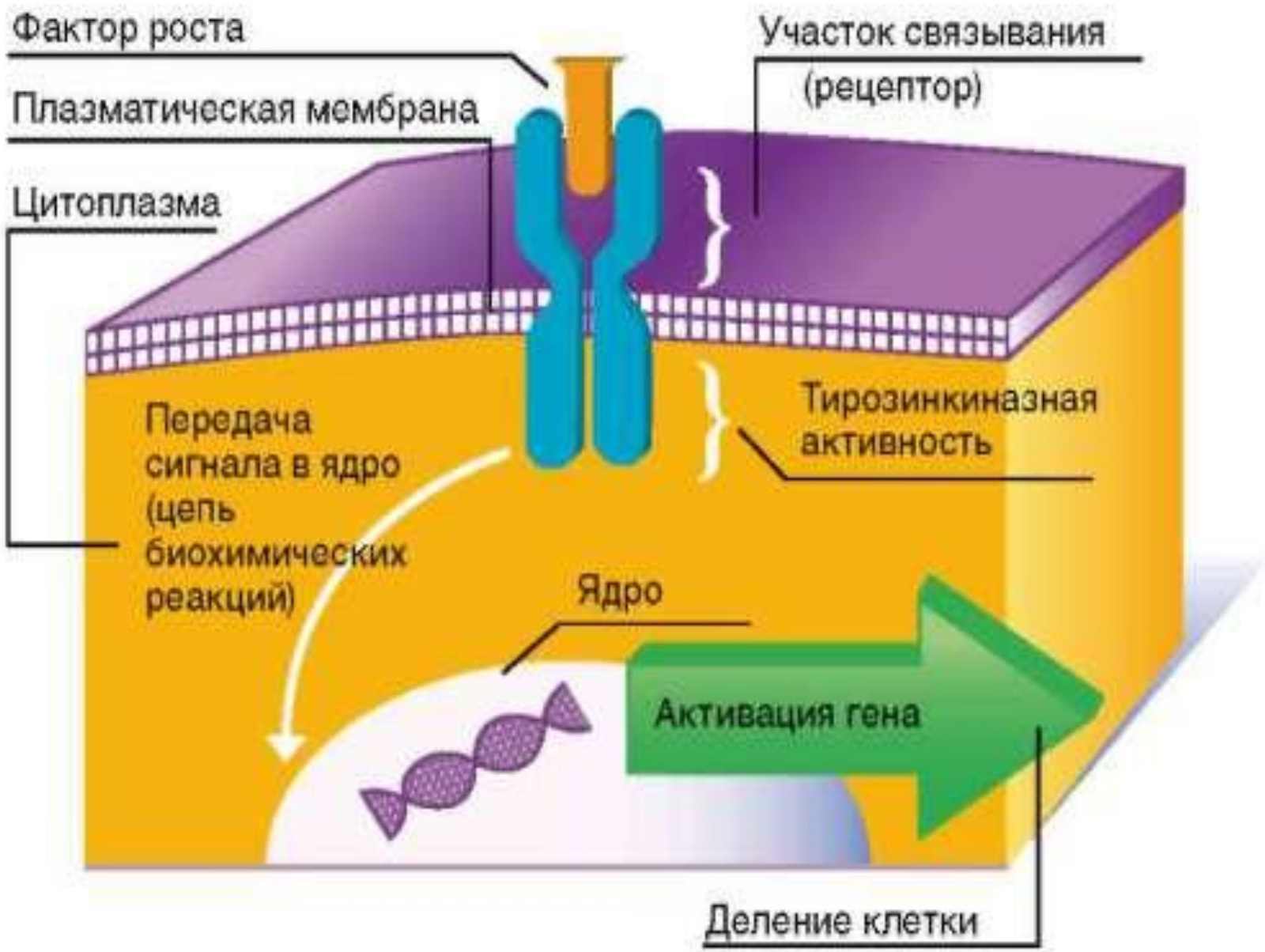
удаление p16

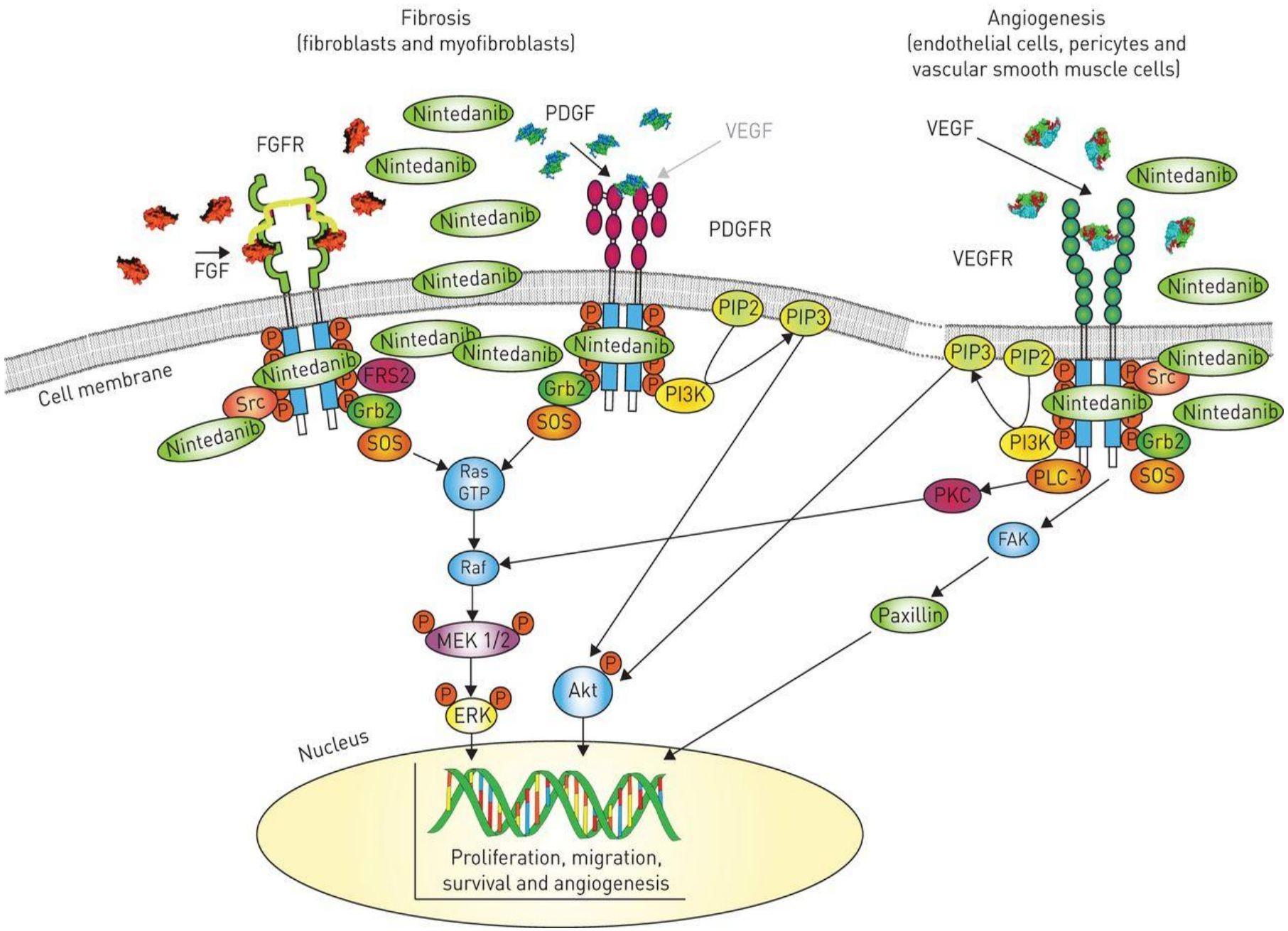


Супрессор

ретинобластомы Rb блокиру

транскрипционный фактор E


Фактор роста
Плазматическая мембрана
Цитоплазма
Участок связывания
(рецептор)
Передача
сигнала в ядро
(цепь
биохимических
реакций)
Тирозинкиназная
активность
Ядро
Активация гена
Деление клетки

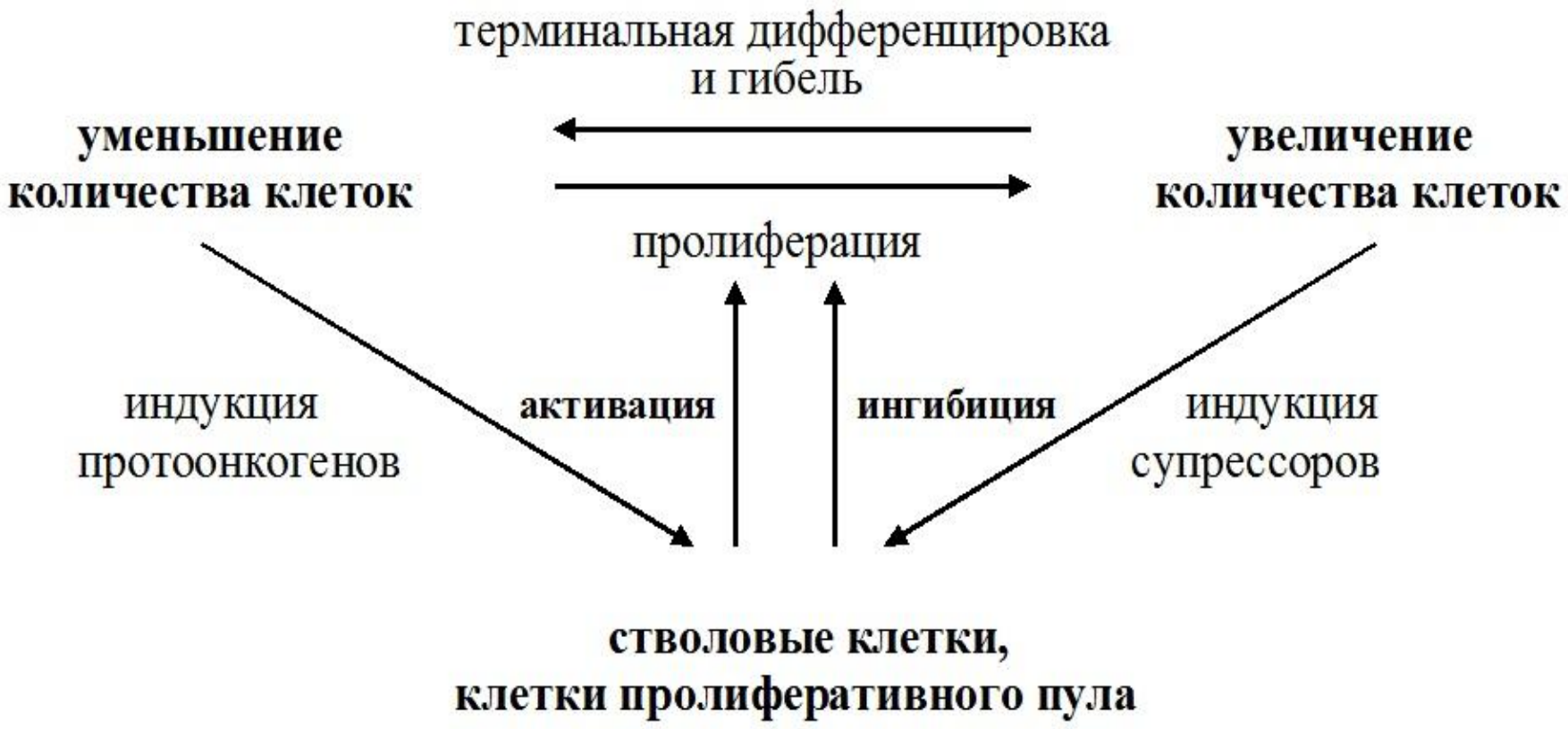

Fibrosis
(fibroblasts and myofibroblasts)
Angiogenesis
(endothelial cells, pericytes and vascular smooth muscle cells)
Nintedanib
PDGF
VEGF
FGFR
PDGFR
VEGFR
FGF
Cell membrane
PIP2
PIP3
FRS2
Grb2
SOS
Src
PI3K
PLC-γ
PKC
FAK
Paxillin
Ras
GTP
Raf
MEK 1/2
ERK
Akt
Nucleus
Proliferation, migration,
survival and angiogenesis

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 временна́я 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.

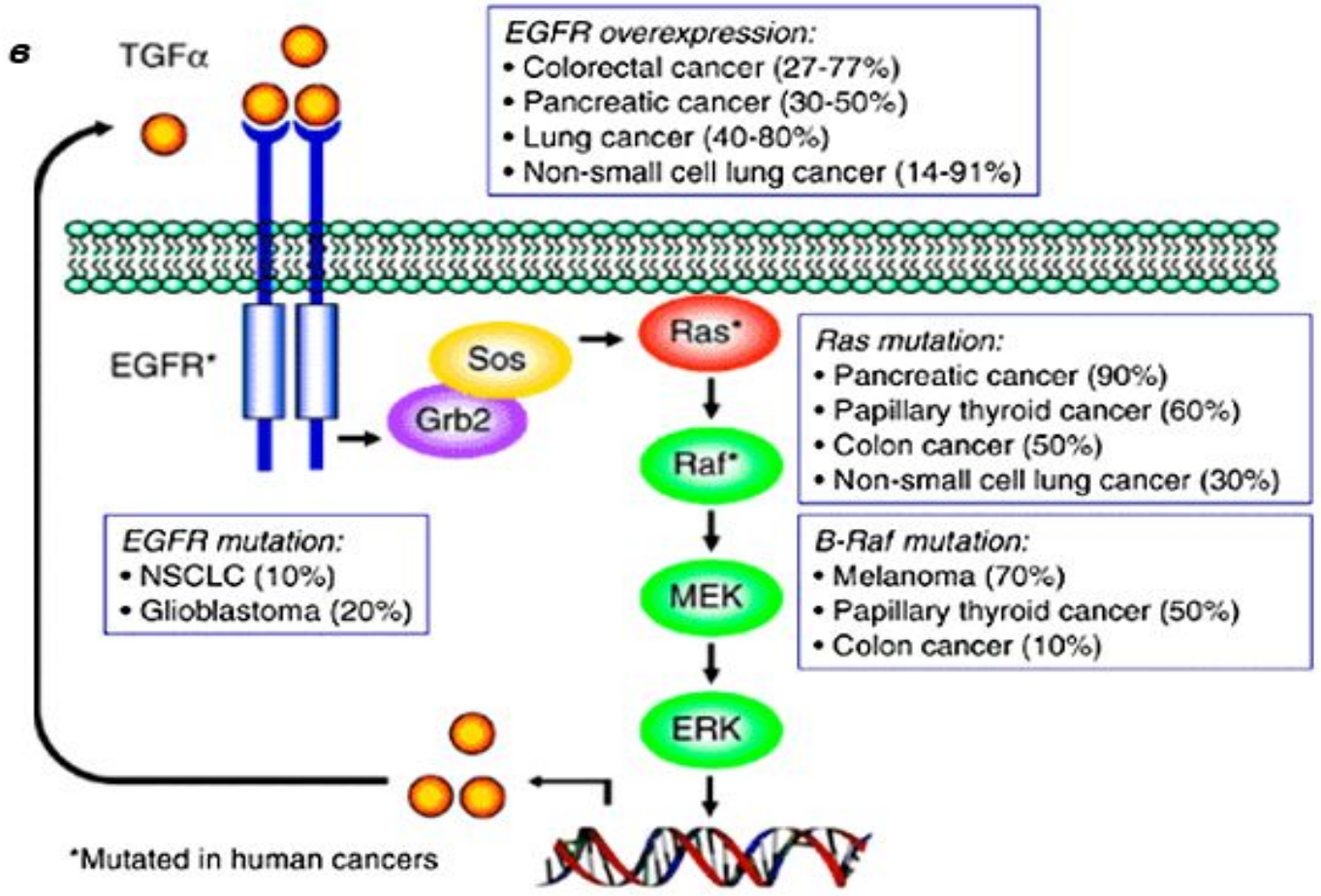
Процесс канцерогенеза и развитие онкологических заболеваний обусловлены мутациями нескольких (3-6) генов. Определение этих генов или их продуктов – маркеров позволяет проводить диагностику и предупреждать развитие (или лечить) заболевания на ранних стадиях.

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

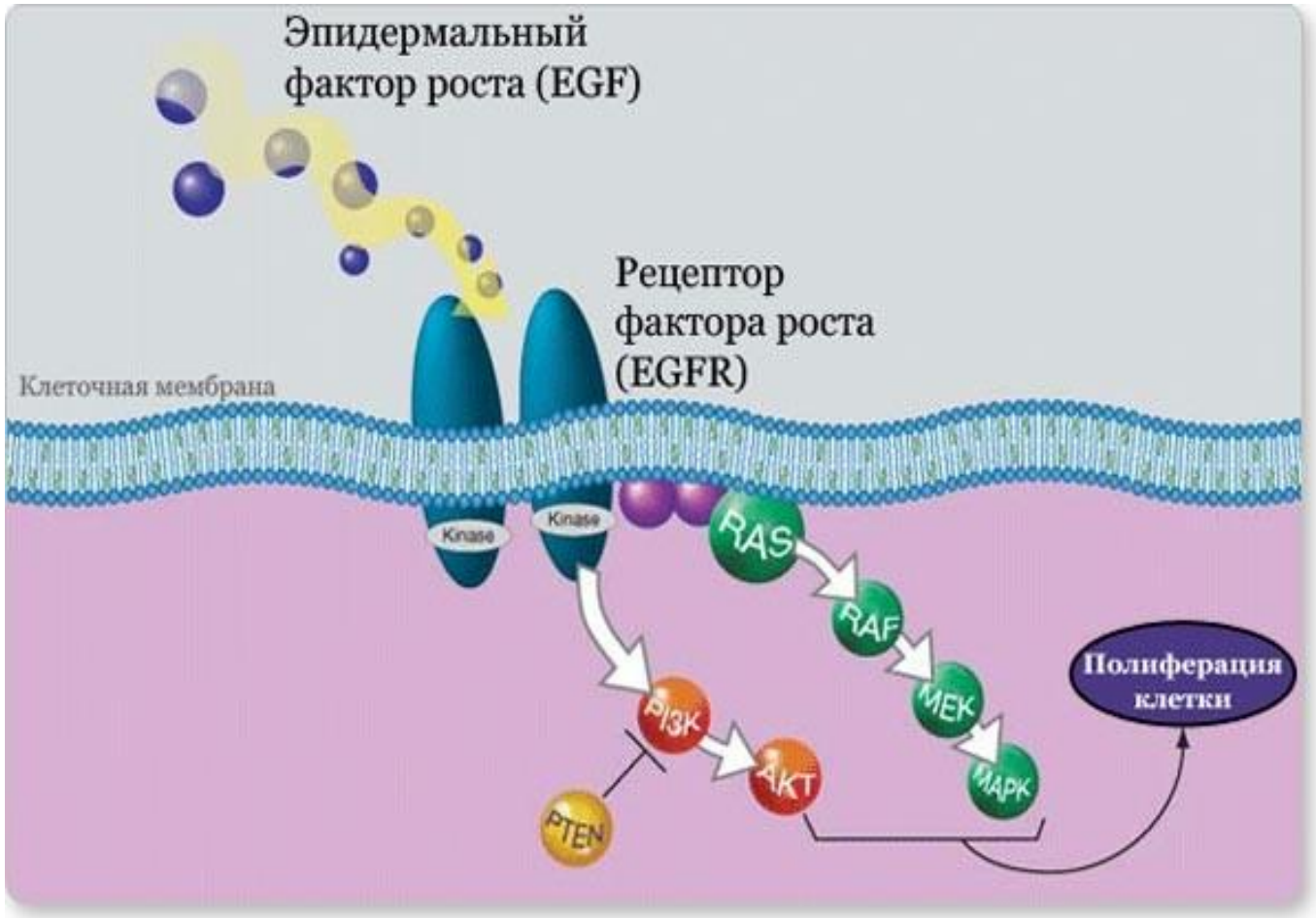
У каждого больного могут быть свои особенности нарушений →

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

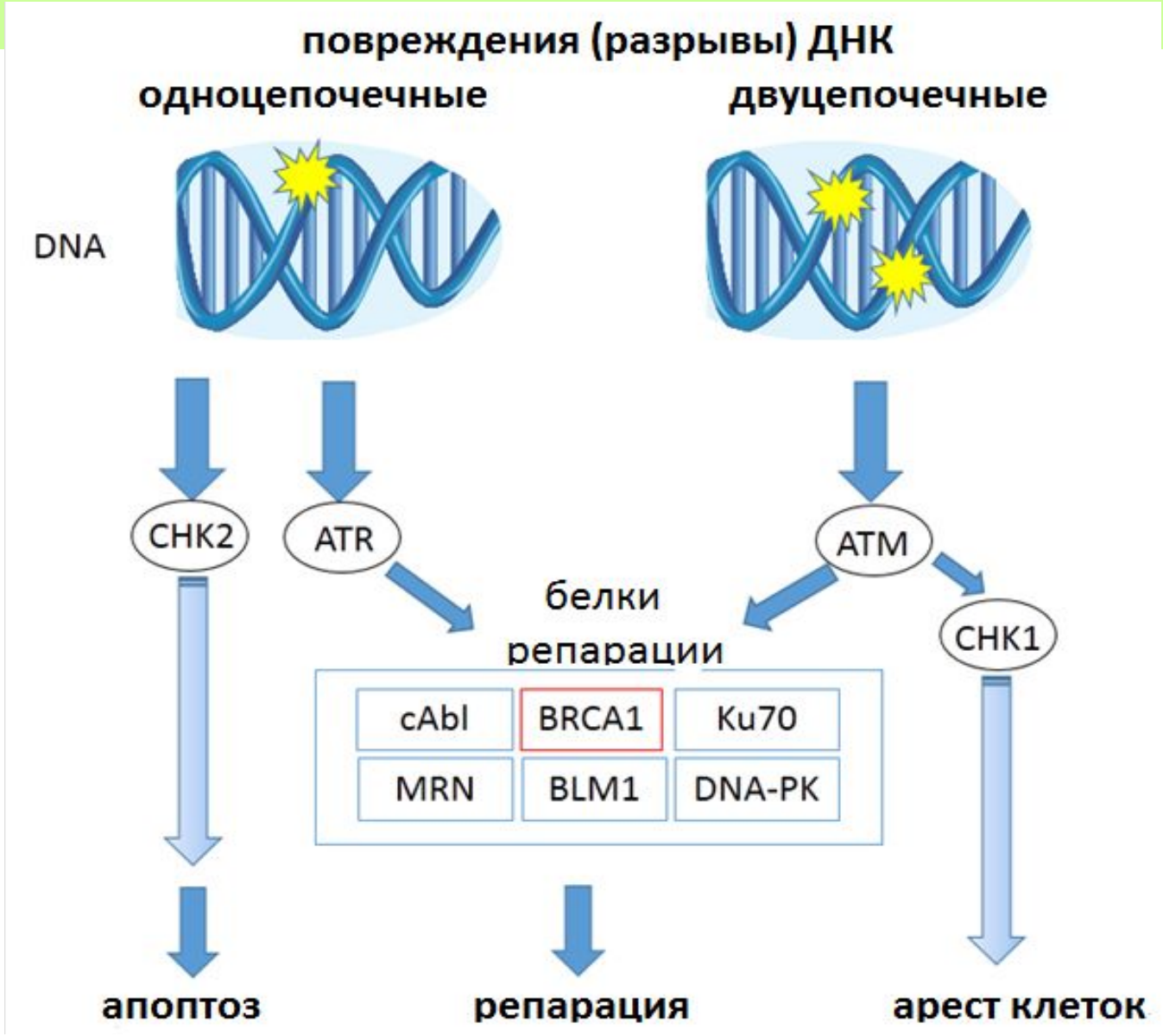
↓

остановка клеток в разных периодах цикла

→ *исправление ошибок*

→ *запуск апоптоза*

Точки контроля митотического цикла.
Роль BRCA в репарации



Механизмы действия контрольных точек

Разрывы ДНК

1- нитевые **2- нитевые**

ATR *сенсоры* **ATM** (белки- киназы, осуществляют фосфорилирование)

ChK 1 *сигналы* **Chk 2**

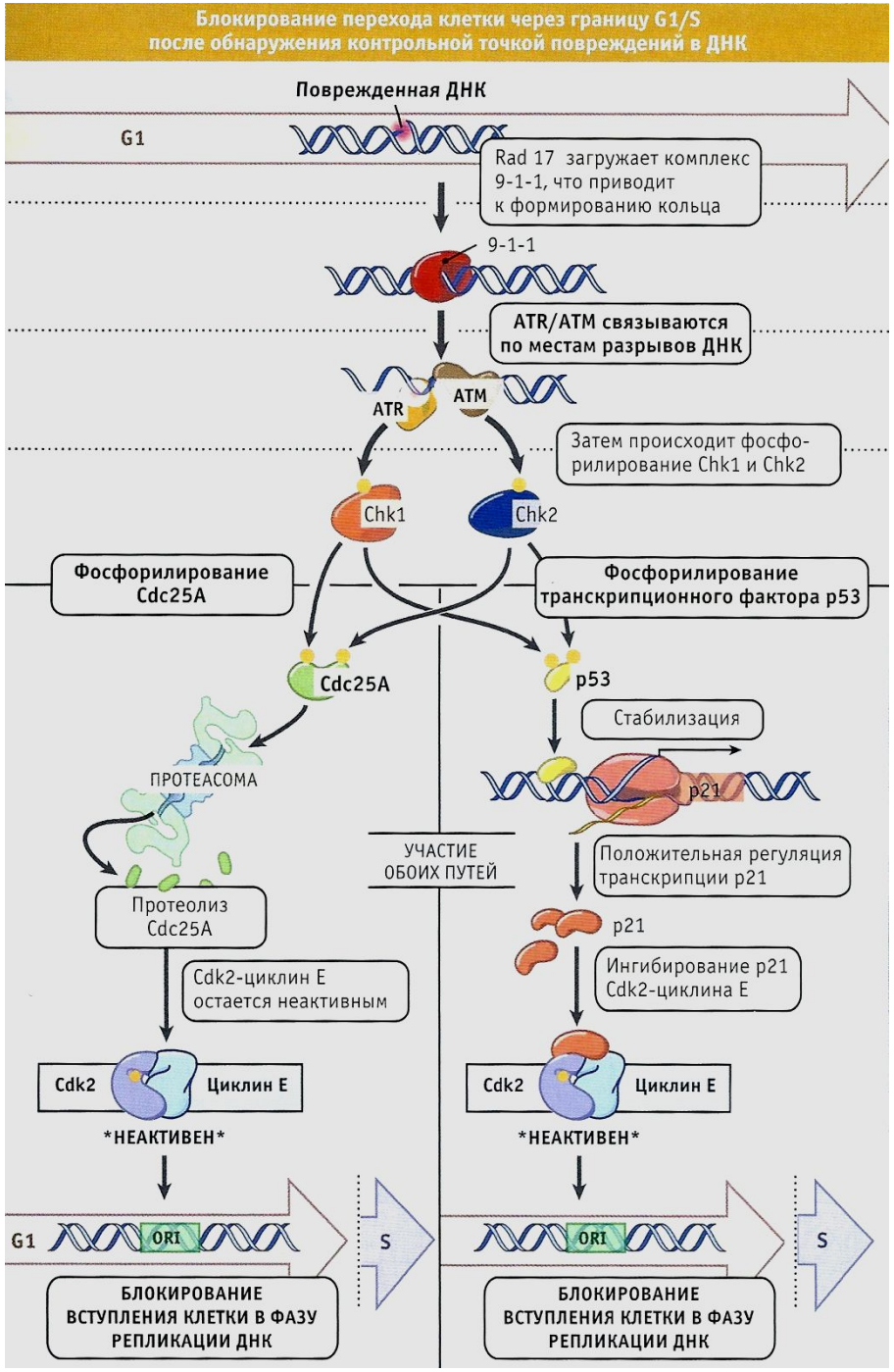
Cdc 25 A **P 53** (белок- супрессор, фактор транскрипции)

Протеолиз в протеосомах **активация транскрипции ряда генов**

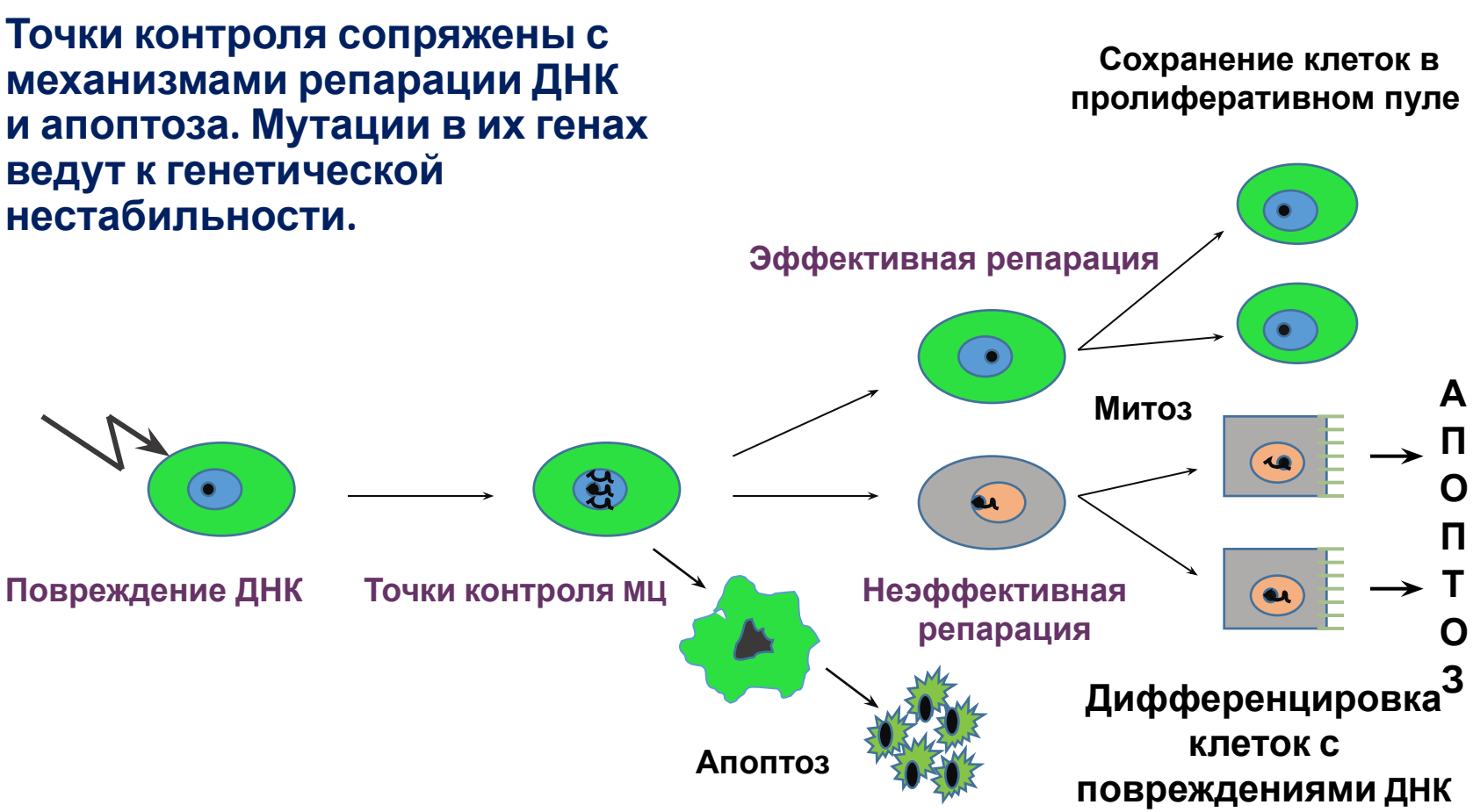
P 21

Не активирует **Ингибирует** **Арест**

циклин – киназный комплекс **клеток**



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.