

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

- **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

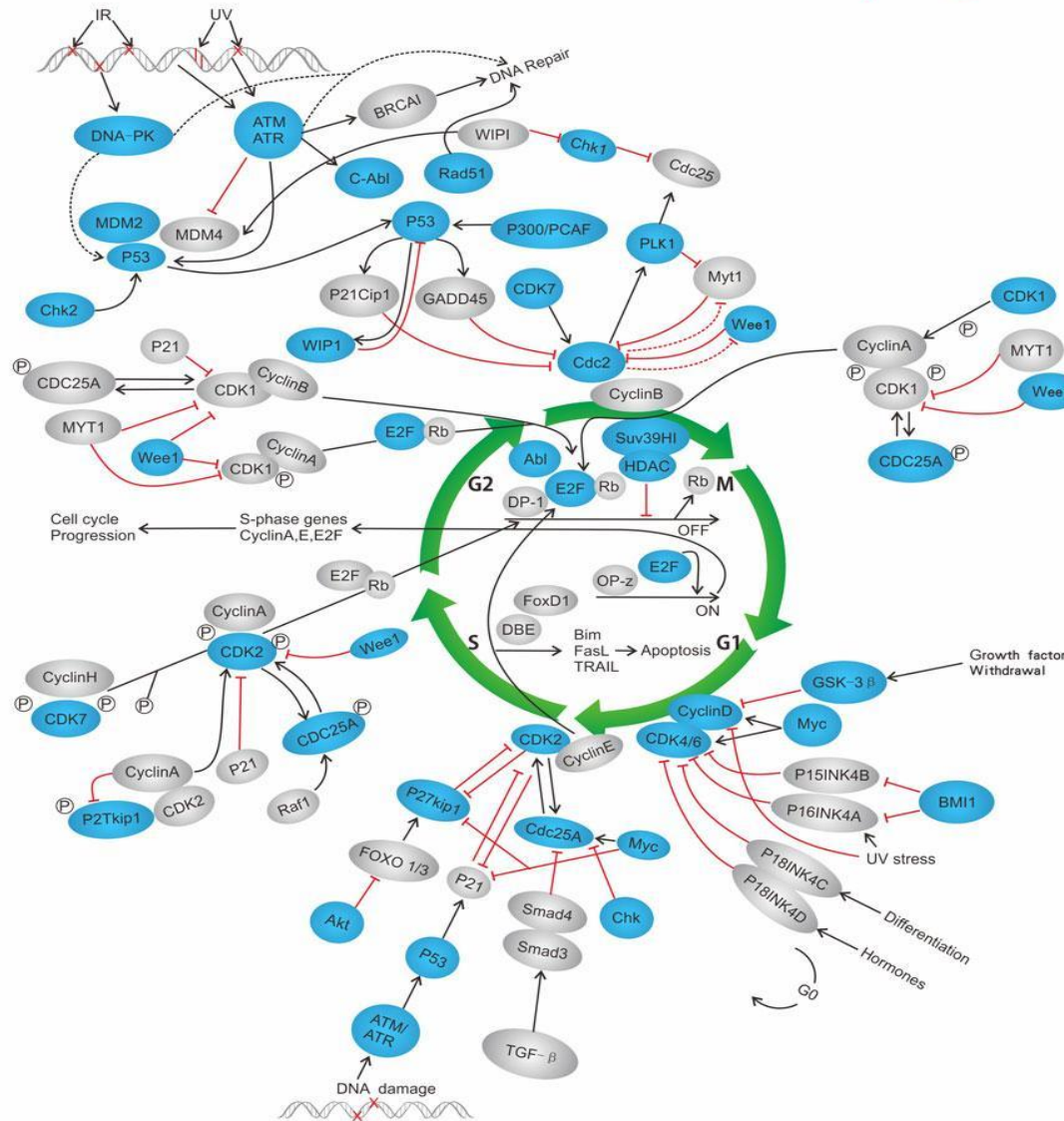
гены-супрессоры

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
киназной
регуляции клеточного
цикла
оказана
небольшая
роль
несколько
линий)
негативных
регуляторов
(зеленые стрелки)
положительных
регуляторов
цикла
киназным
способом

Регуляция клеточного цикла

Основные регуляторы митотического цикла -

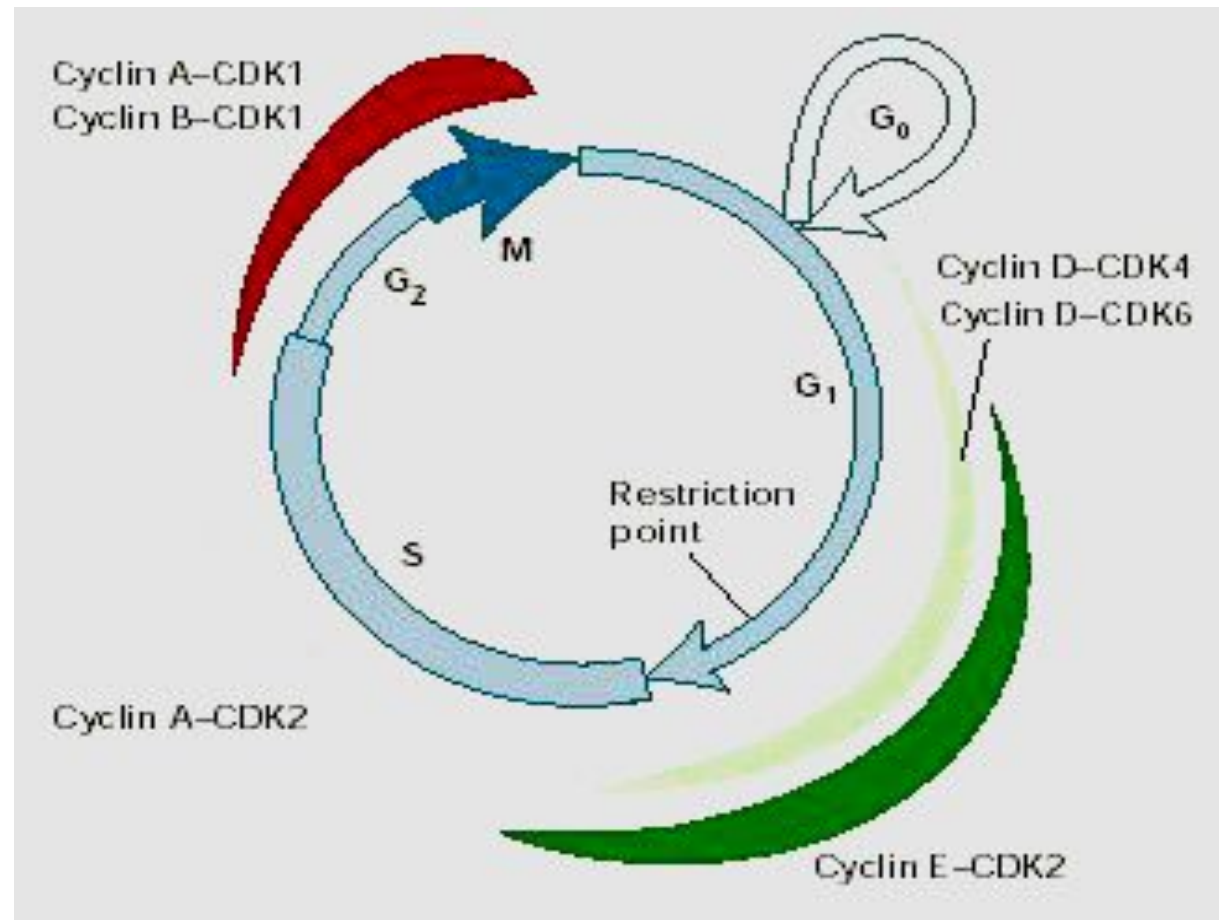
белки **циклины** (**A, B, D, E**) и ферменты **циклин-зависимые киназы** (**Cdk1-6**). В каждом периоде цикла синтезируются свои циклины и киназы. Их объединение в **циклин-киназные комплексы** последовательно запускает строго определенные процессы цикла.

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

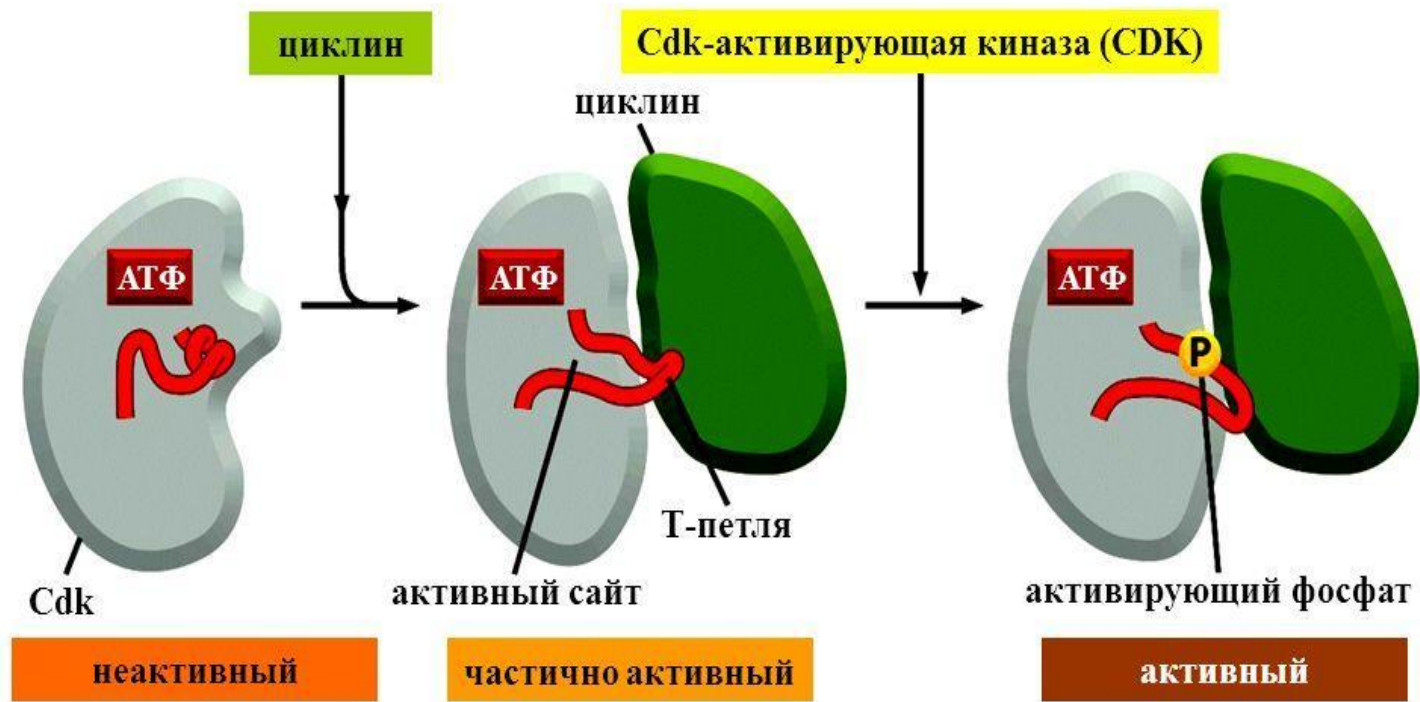
Регуляция клеточного цикла

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.

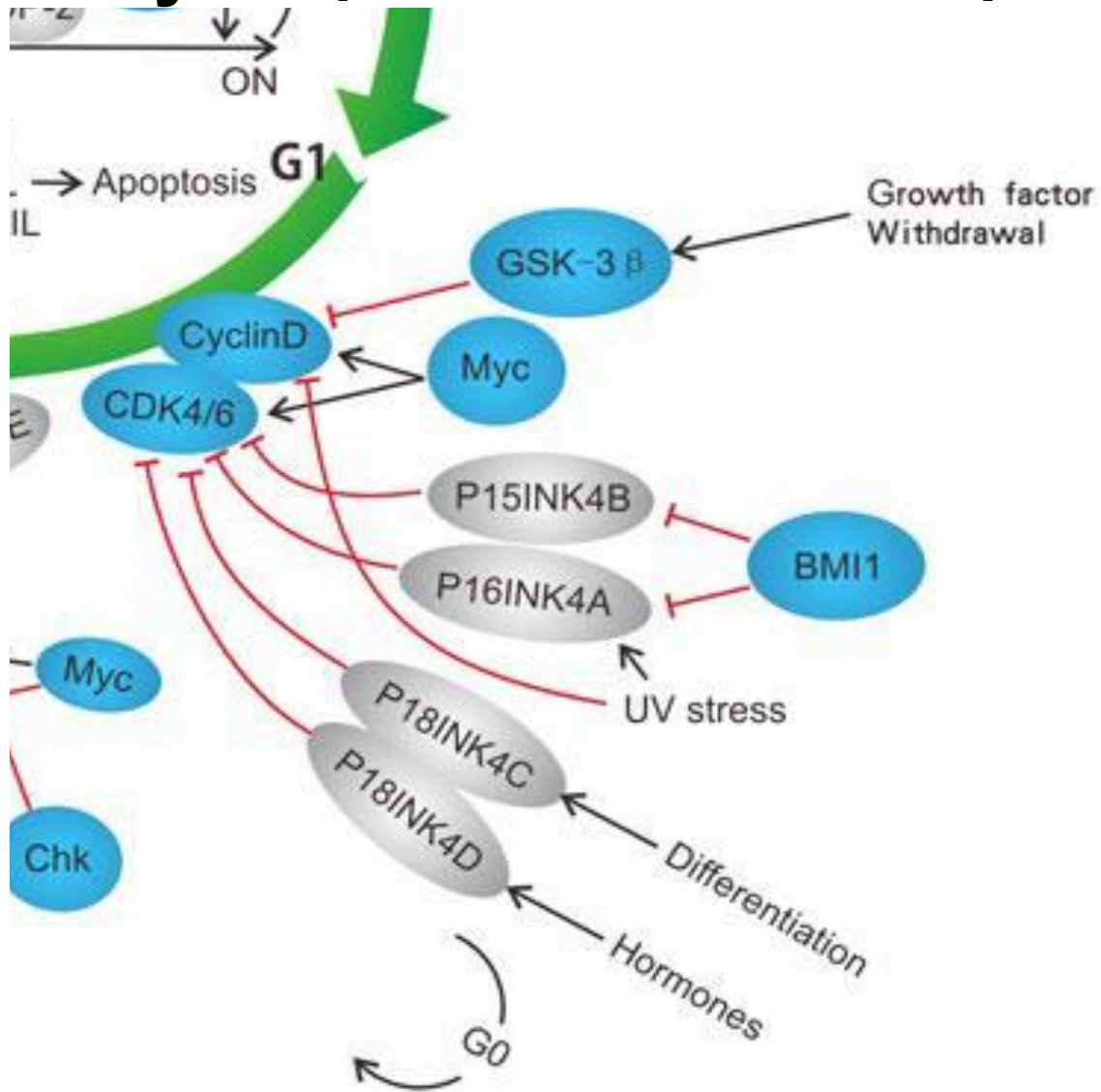


Регуляция клеточного цикла

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

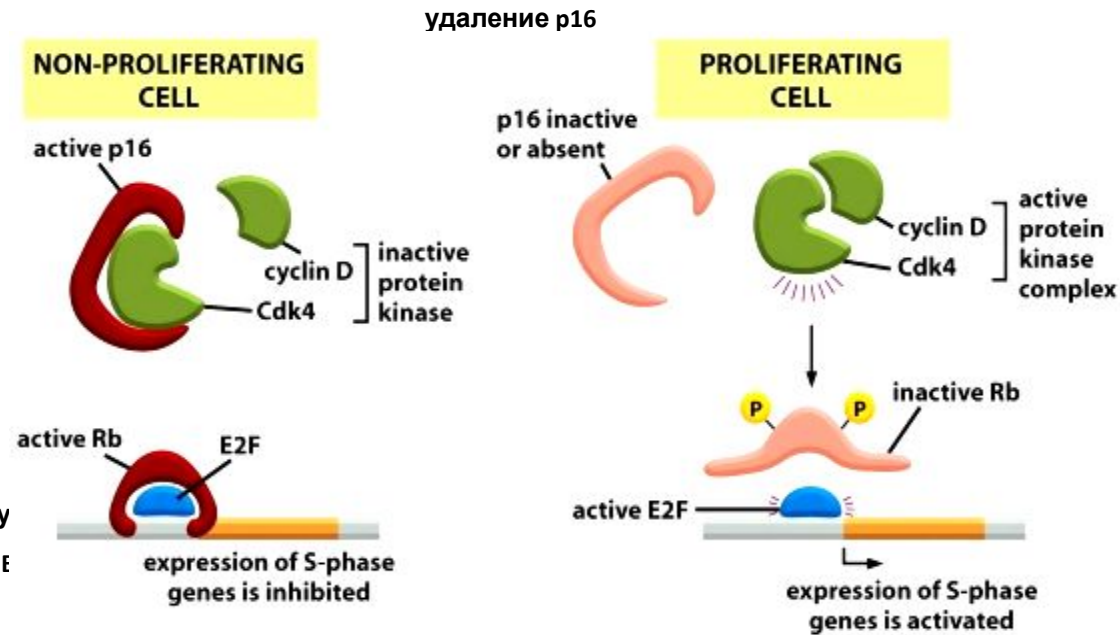
Активация пролиферации –

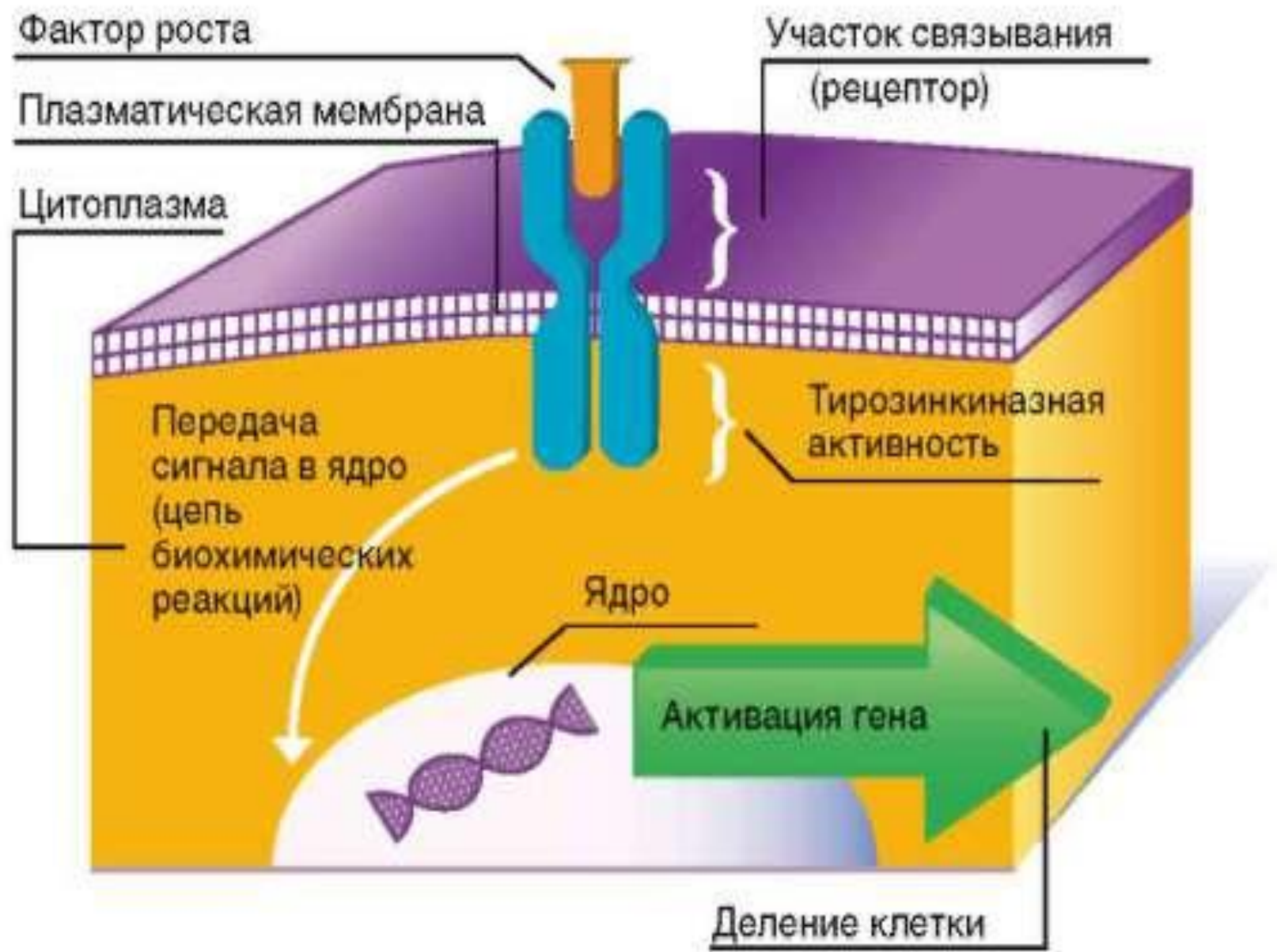
2. Внутриклеточные факторы

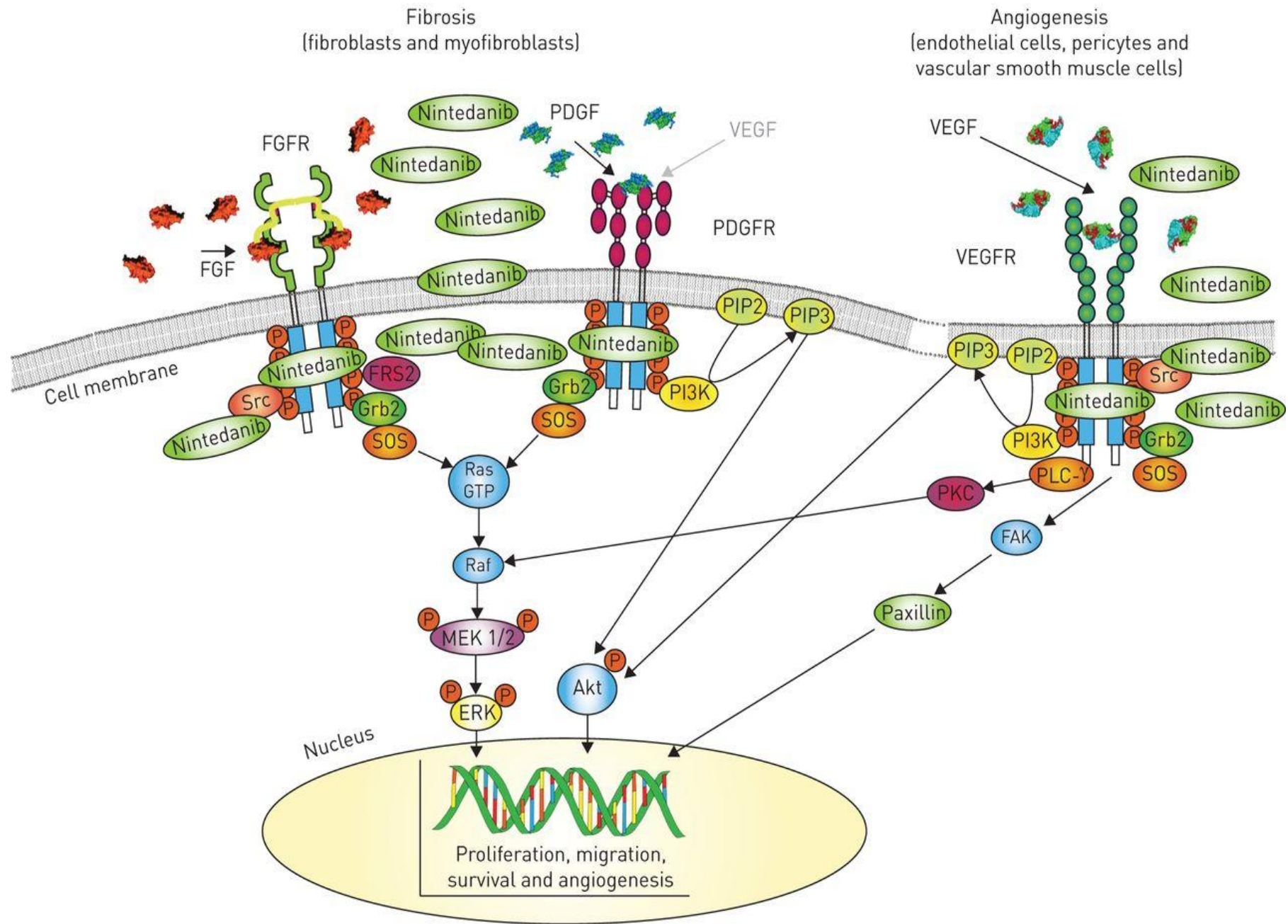
Пример: Активация транскрипционного фактора E2F, активирующего ряд генов и запускающего синтез позитивных регуляторов пролиферации, в том числе, самого себя и циклина E.

не активная
киназа Cdk4
Заблокирована
супрессором p16

Супрессор
ретинобластомы Rb блокиру
транскрипционный фактор E





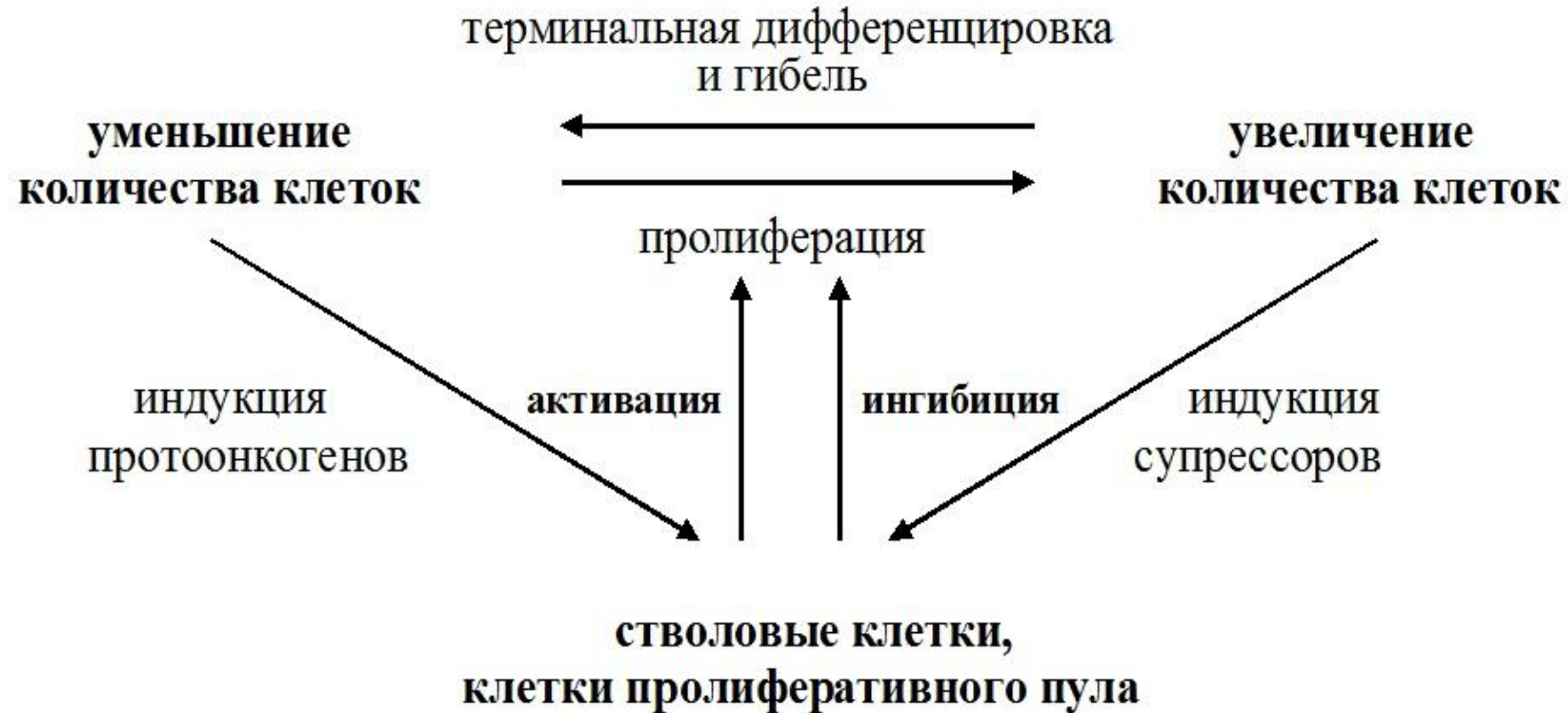


Регуляция пролиферации

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.

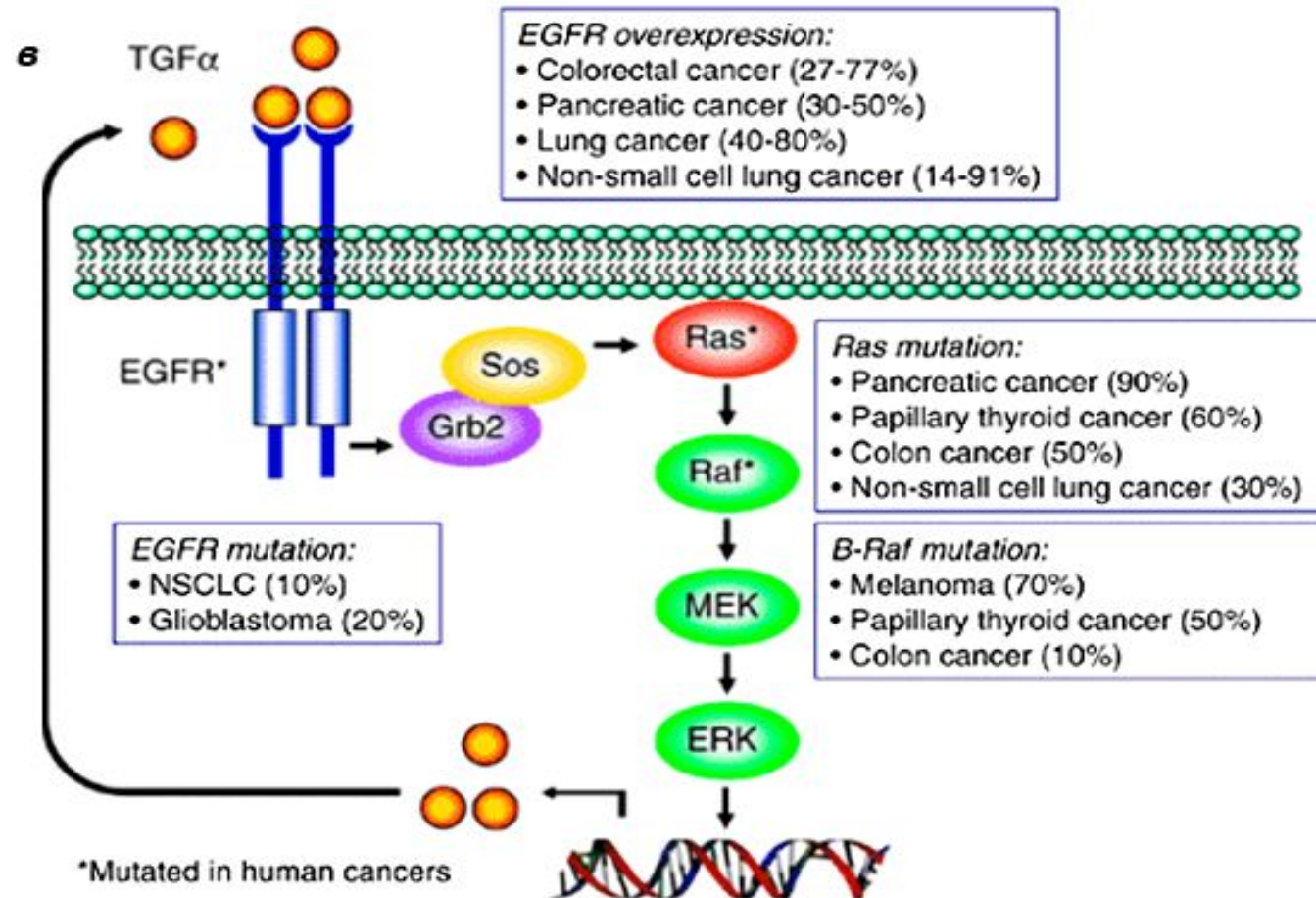
Процесс канцерогенеза и развитие онкологических заболеваний обусловлены мутациями нескольких (3-6) генов. Определение этих генов или их продуктов – маркеров позволяет проводить диагностику и предупреждать развитие (или лечить) заболевания на ранних стадиях.

- **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.

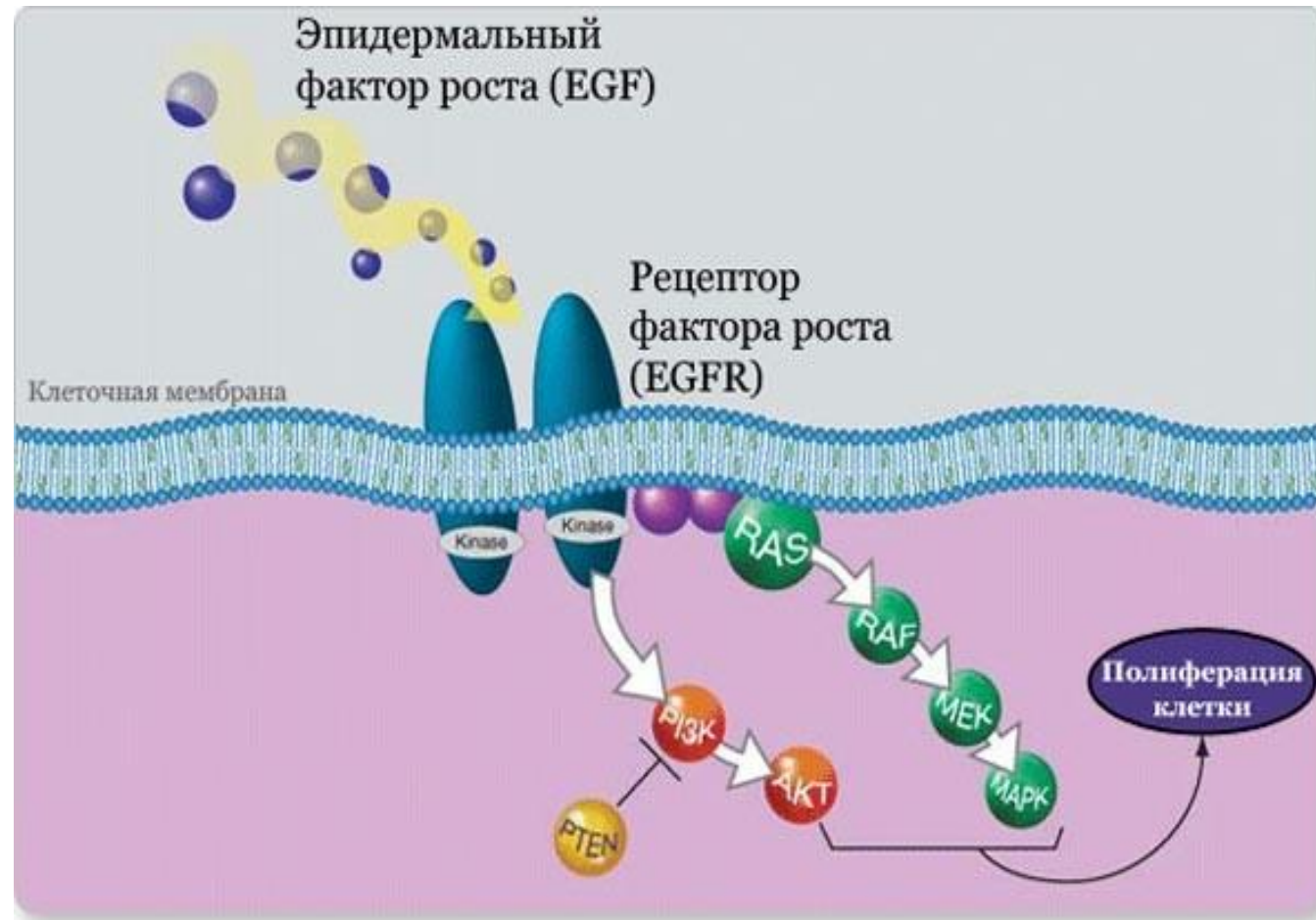
У каждого больного могут быть свои особенности нарушений

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

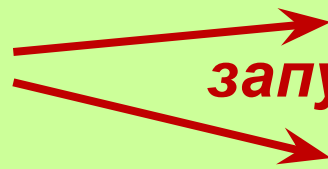
↓
Сигнальный модуль - передает сигнал об ошибке на мишень

↓
Мишень – часть машины контроля клеточного цикла

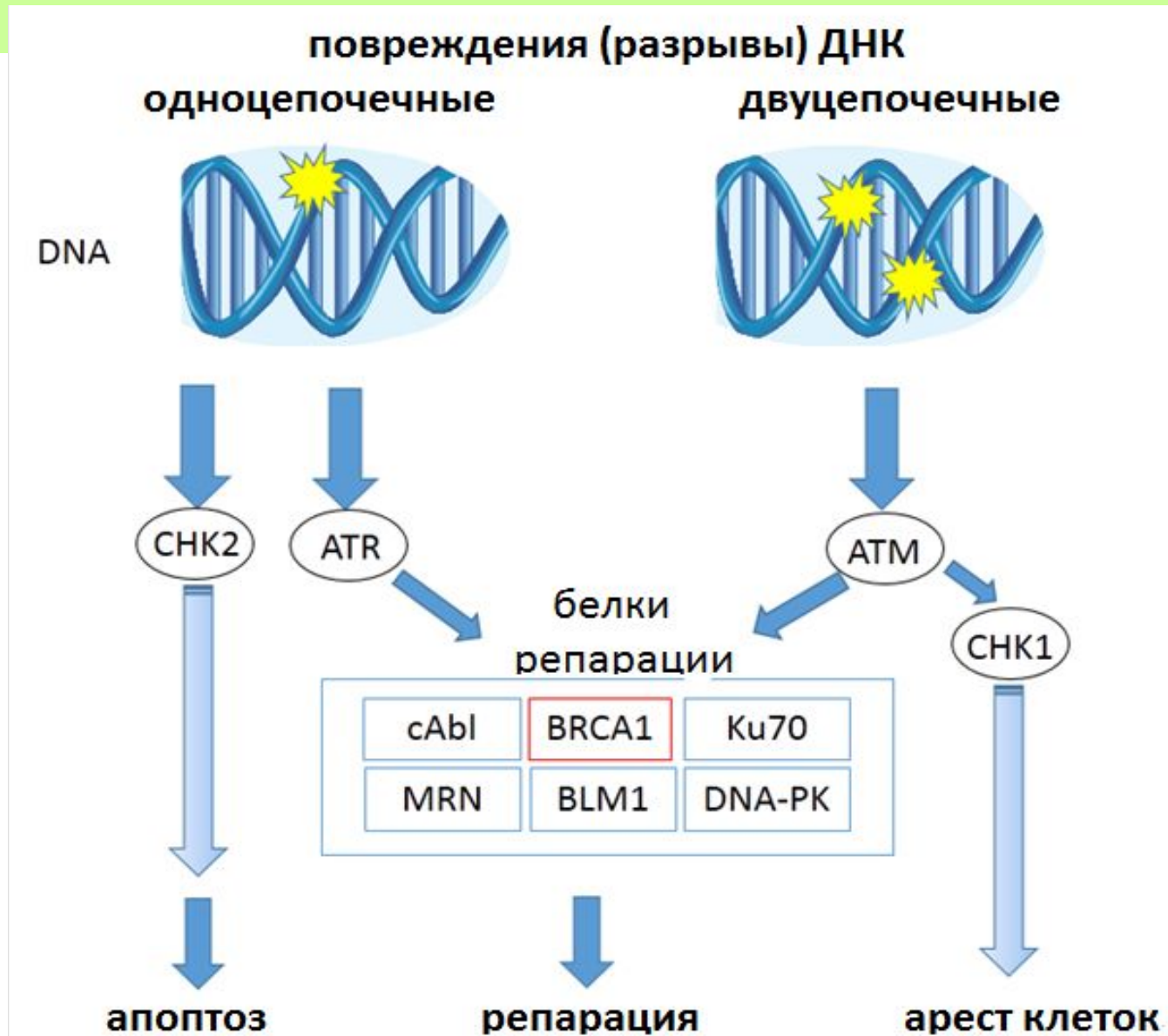
↓
остановка клеток в разных периодах цикла

исправление ошибок

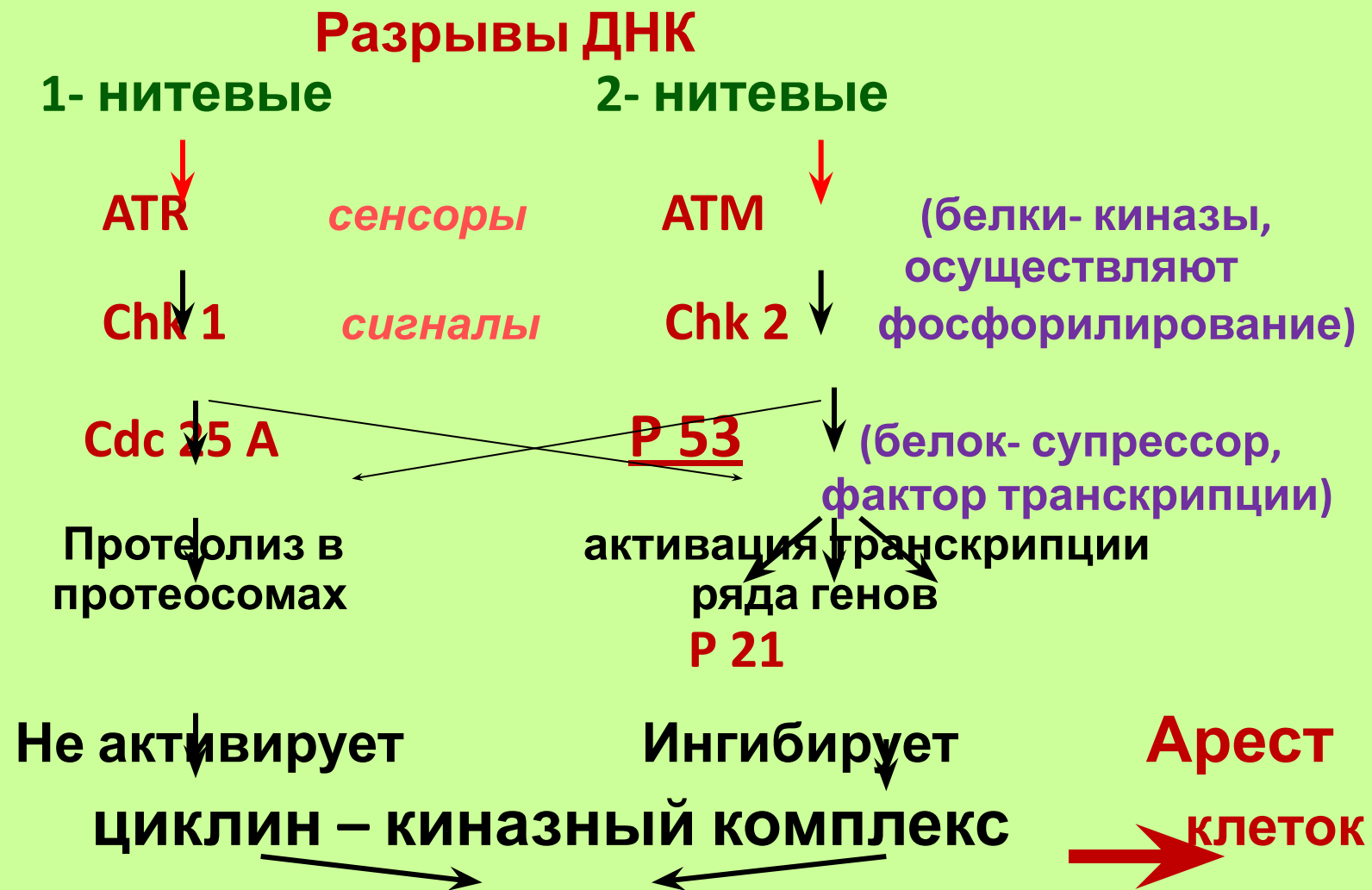
запуск апоптоза

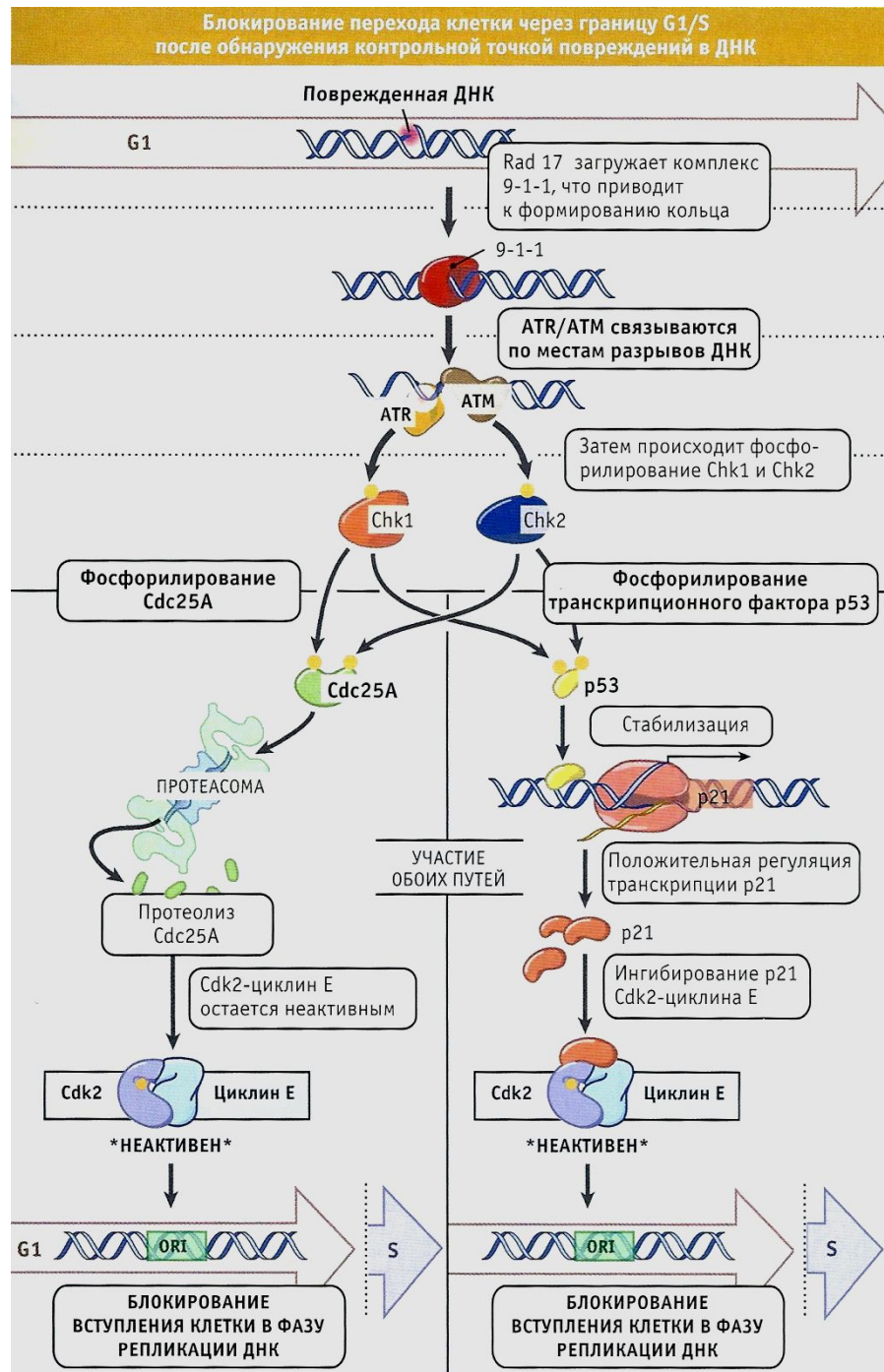


Точки контроля митотического цикла. Роль BRCA в репарации



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.

