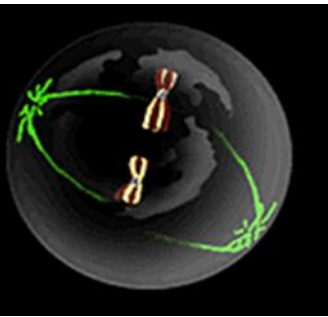


## Лекция 2

**Жизненный цикл клетки.**

**Митотический цикл.**

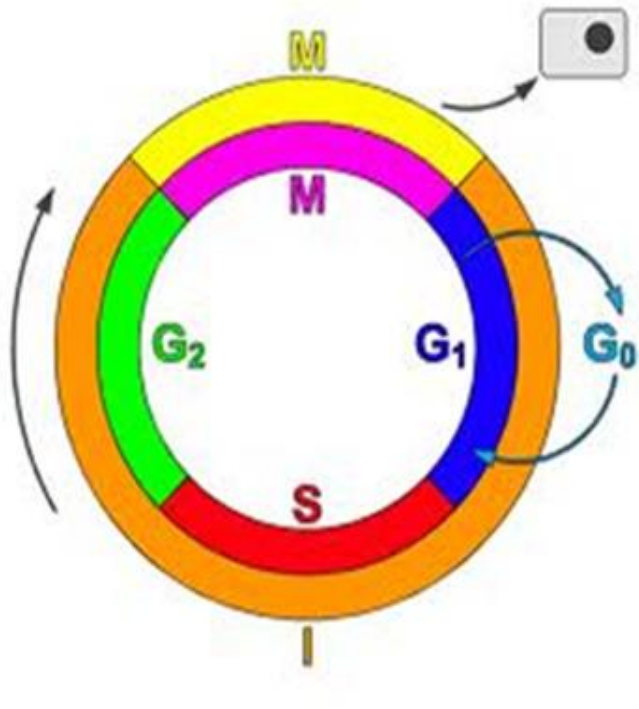
**Регуляция митотического цикла. Понятие об апоптозе**



# *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)*



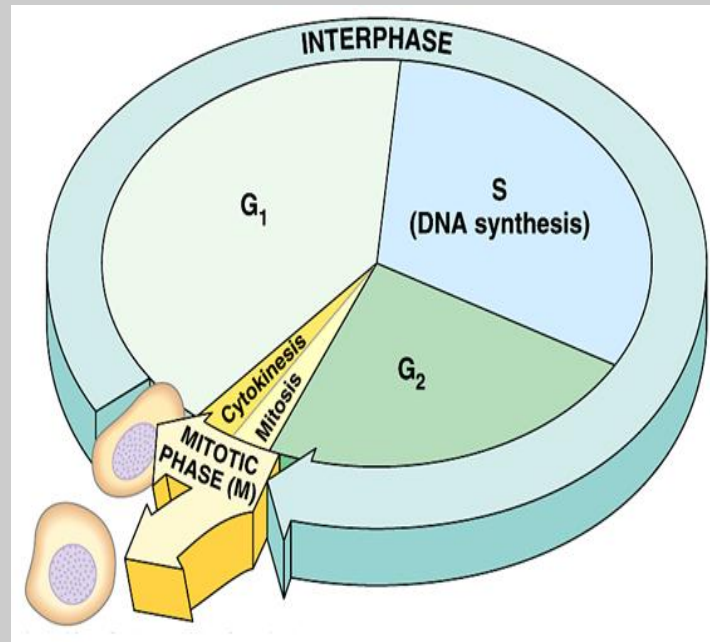
- Это-совокупность всех процессов, происходящих от образования клетки до ее гибели.*

# *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 клетки выделяют интерфазу и митоз



# интерфаза

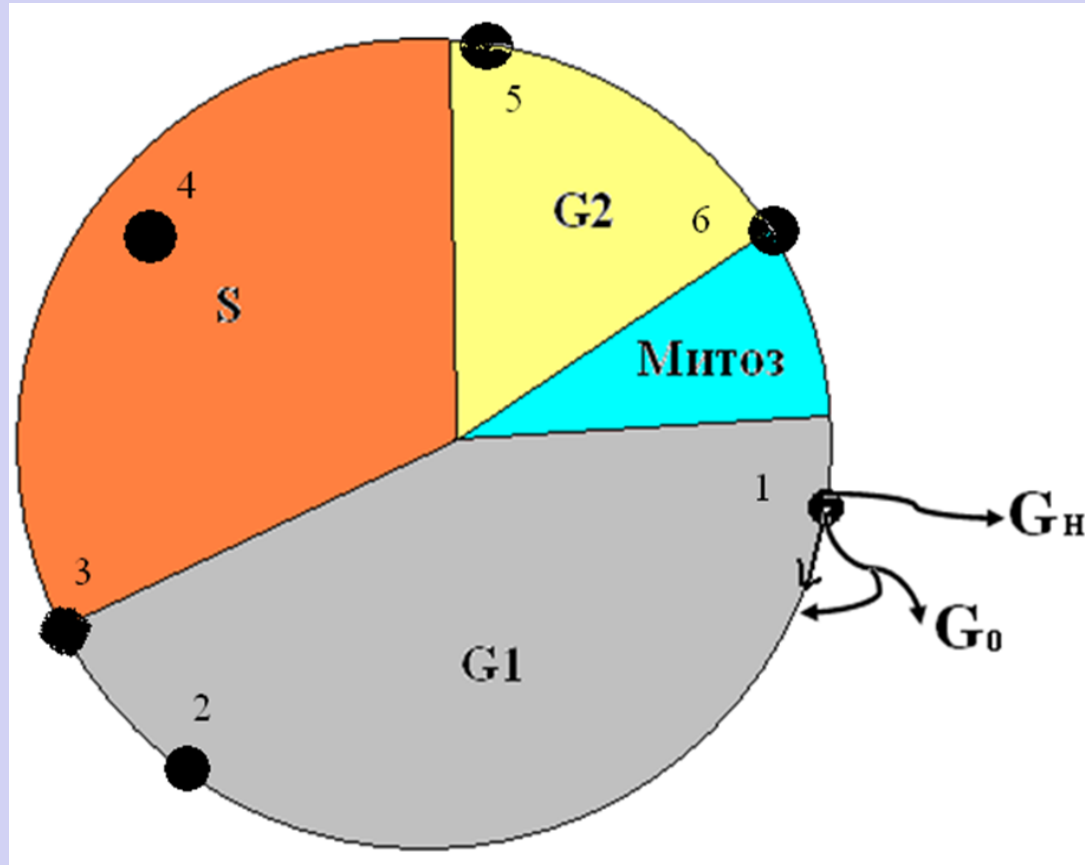
В интерфазе выделяют 3 периода:

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.



Многие клетки, вступающие на путь специализации *могут* значительно *удлинить* свою *G1-фазу*, которая в этом случае обозначается как *G* *состояние «клеточной дифференцировки»* в это время цикл деления этих высок дифференцированных клеток приостанавливается, а *вся энергия расходуется на образование специализированных белков, необходимых для дифференцировки и роста клетки, но не предназначенных для деления.*

Однако в большинстве типов клеток гены клеточной пролиферации могут быть включены снова. Но в *кардиомиоцитах и нейронах* этого

В то время как другие клетки  
( *клетки костного мозга или  
слизистой оболочки  
желудочно -кишечного  
тракта*) почти непрерывно  
делятся и поэтому сразу после  
периода *вступают в S период*,



в которой происходит **главный**  
**процесс** - **полная репликация ДНК.**

Фаза занимает у эукариотической  
клетки 6-10 часов.

Также 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 област центромеры и сближенных между собой;**

**3. идет синтез р-РНК, которая используется уже 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.**

Завершает интерфазу –

«фаза G<sub>2</sub>»

период непосредственной  
ПОДГОТОВКИ клетки к  
делению.

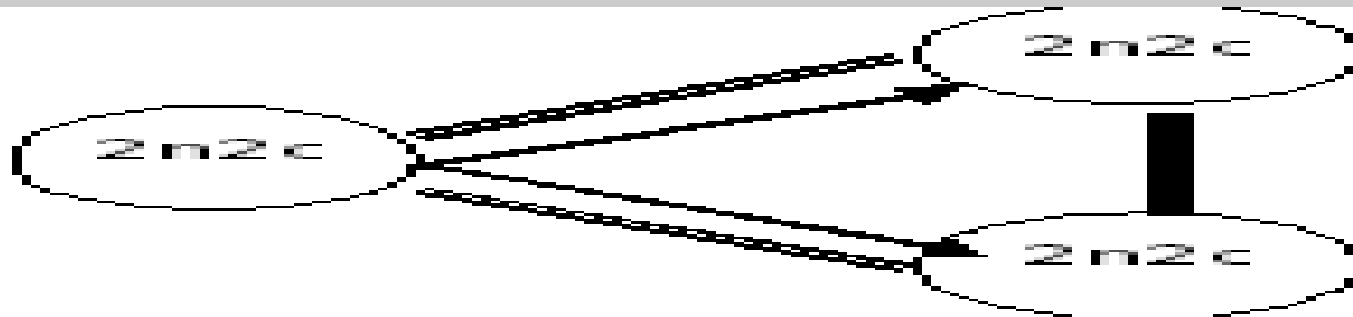
# *G2 -период (пост-синтетический)*

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

Таким образом, в процессе деления каждая клетка проходит четыре последовательные фазы: *M, G<sub>1</sub>, S и G<sub>2</sub>*, последние три из которых занимают не менее 90% времени клеточного цикла.

# Митоз и его биологическое значение

- Митоз – это не прямое 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.



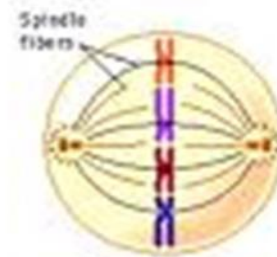


# Фазы митоза

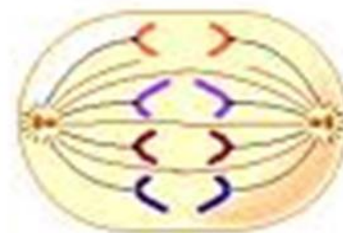
*В кариокинезе различают 4 основных фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Они непосредственно следуют друг за другом, и каждая предыдущая обуславливает переход к следующей.*



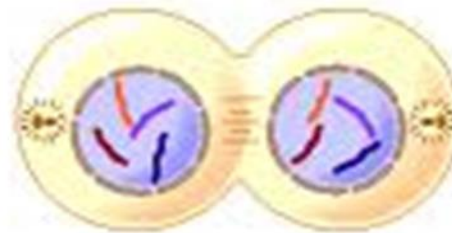
профаза



метафаза



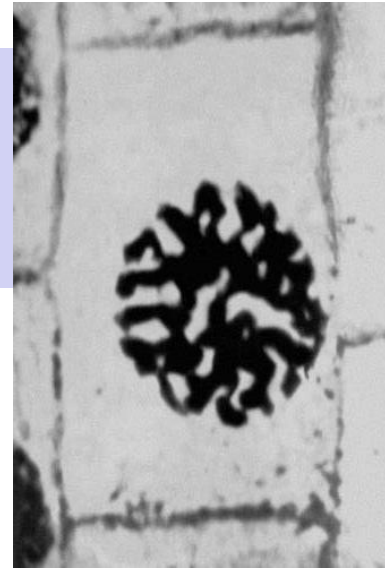
анафаза



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)

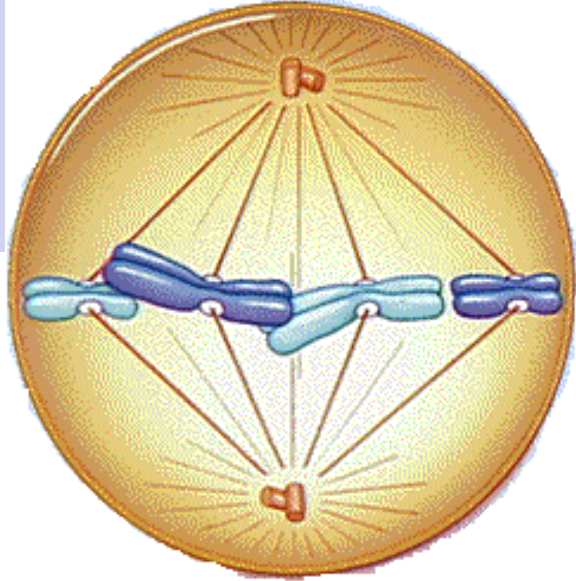
## Но главное:

- 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)



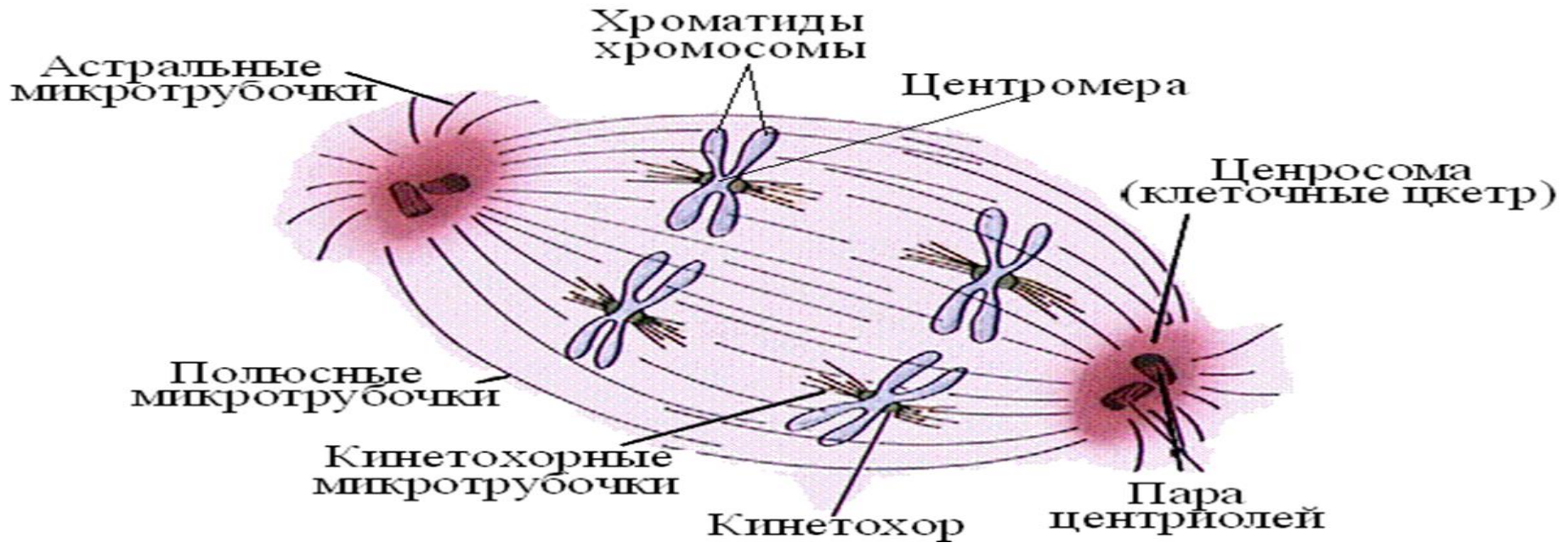
- -Различают *раннюю метафазу* или **прометафазу**:
  - происходит присоединение хромосом к полюсным микротрубочкам веретена деления с помощью белковых пластинчатых структур в области центромер называемых кинетохорами, на каждой хромосоме по два кинетохора - по одному на каждую сестринскую хроматиду.
  - хромосомы начинают двигаться к экватору клетки и выстраиваются по экватору веретена деления, образуя **метафазную пластинку**.
- Содержание генетического материала не изменяется. -хромосомы максимально спирализуются:



## *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



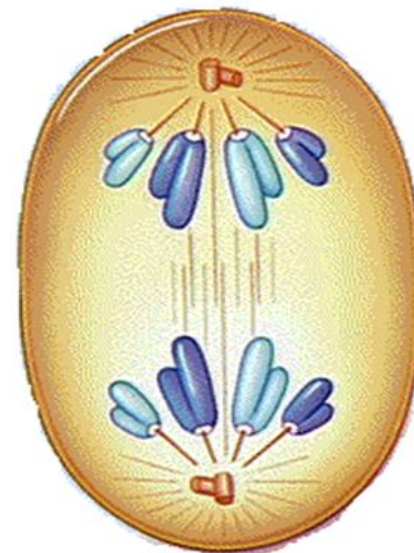
- В анафазе выделяют два этапа А и В.
- Во время анафазы А движение хроматид осуществляется за счет сокращения кинетохорных микротрубочек.

# 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*.

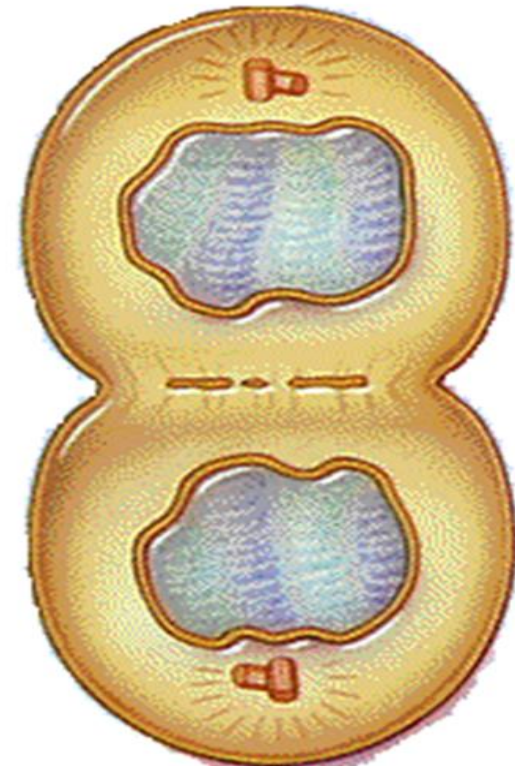
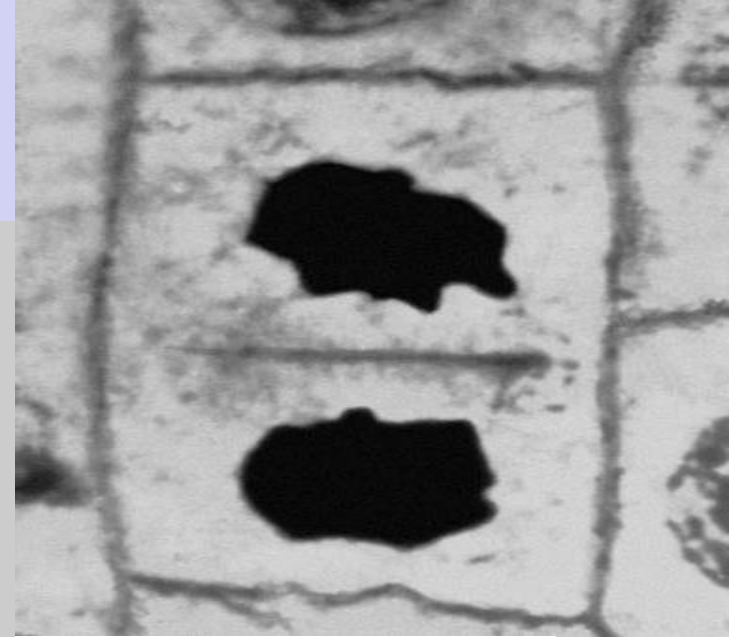


# Телофаза.

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 **крипта 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**  
**изменениями.**



# 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**

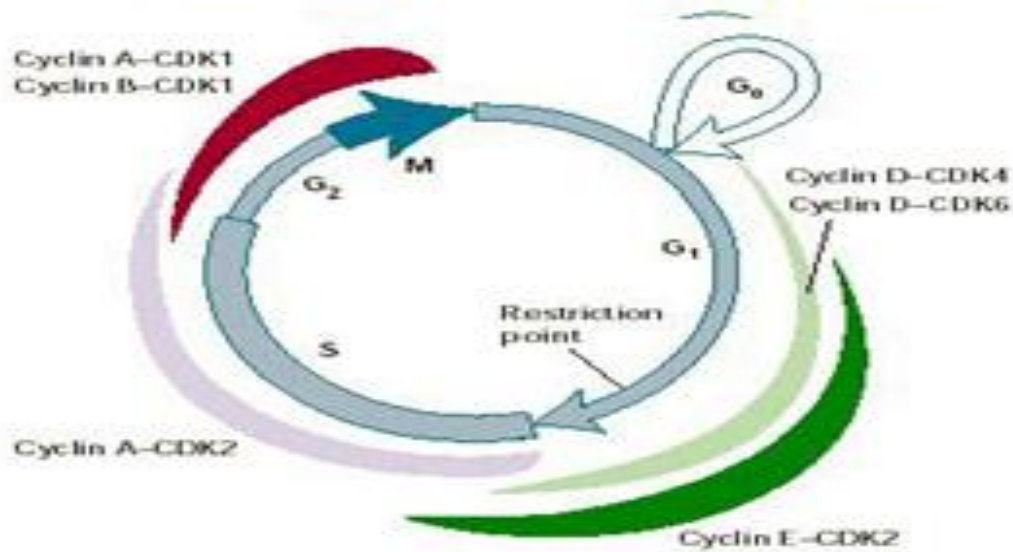
# Регуляция митотического цикла

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.

*Подводя итог можно сказать, что в жизненном цикле клеток идет четкая череда сменяющих друг друга фаз.*

*Исследования показали, что в период чёткой смены фаз имеются несколько так называемых «точек рестрикции» после прохождения которых наступление последующих событий становится необратимым. При этом точки рестрикции совпадают с появлением в клетке особых регуляторных белков -циклинов и циклин -зависимых киназ (ЦЗК):(ЦЗК*

*1,2,3,4,5,6 и циклинов А, В, С, Д, Е.*

*Следовательно смену фаз  
контролируют  
регуляторные факторы*

# 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
- **Стрес** – снижает клеточную репродукцию

# эндогенные факторы

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



- 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* *A, B, C, D, E.*

# Протоонкогены супрессоры

Кодируют образование другой группы 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*

- Для того чтобы клетка вступила МЦ, она должна получить на мембрану МИТОГЕННЫЙ СИГНАЛ, который должен дойти до ядра!!!!!!!

- И 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.*

**Перенос поступившего митогенного 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.**

# 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.

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

**Фактором стимулирующим  
клетку к делению является  
белок *RUS*, который  
выделяется соседними  
клетками ,а действует как  
сигнал на другие**

*Полученный от белка RUS*

*митогенный сигнал включает в*

*работу Первый прото -окоген,*

*который кодирует образование*

*комплекса **ЦЗК 2 + ЦикД.** Это*

*происходит ближе к середине G1-фазы*

*Этот комплекс в свою очередь*

*запускает работу других генов,*

*кодирующих ферменты репликации ДН*

Начало *S-периода* знаменуется *появлением* 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 группа ЦЗК + Цик*, которые *предотвращают повторную репликацию* ДНК (их отсутствие ведет к образованию политентных хромосом), и 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-ЦЗК2

- Регулятором перехода G2 в Митоз является комплекс циклин В-ЦЗК1 + МСФ, его
- Точка рестрикции R3 (G2/M)

- Запускается митоз распадом комплекса циклин В-ЦЗК-1 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
- Повреждения ДНК или наличие нереплицированных участков предотвращает переход в М фазу

Активность различных комплексов ЦЗК + циклинов дополнительно активируется или ингибируется множеством других специфических белков, а значит работой других генов. Т.Е идет многоуровневый контроль клеточного цикла.

В частности сегодня установлены  
два основных семейства *генов*  
*регуляторов :P21 и P15/P16,*  
которые кодируют синтез белков  
регуляторов ингибирующих  
синтез ЦЗК И ЦИКЛИНОВ

- 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 метаболизм, 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 гибнуть на молекулярном уровне.