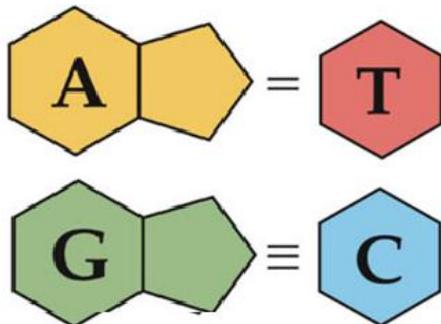
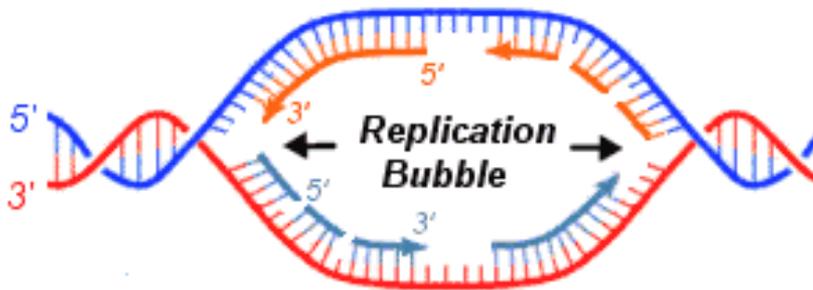
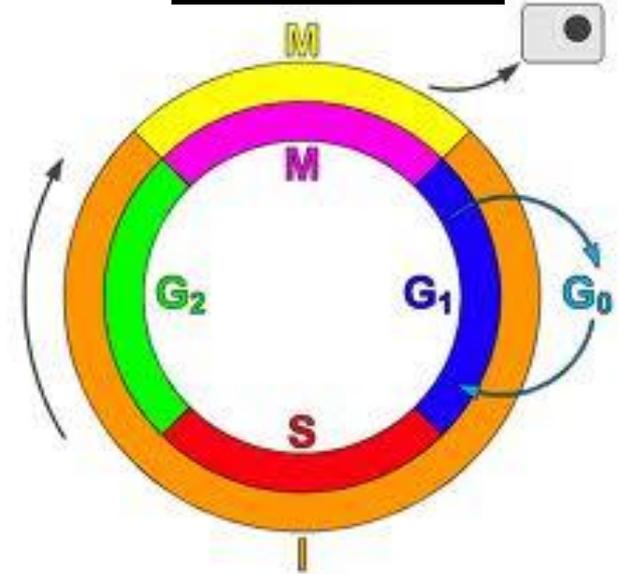
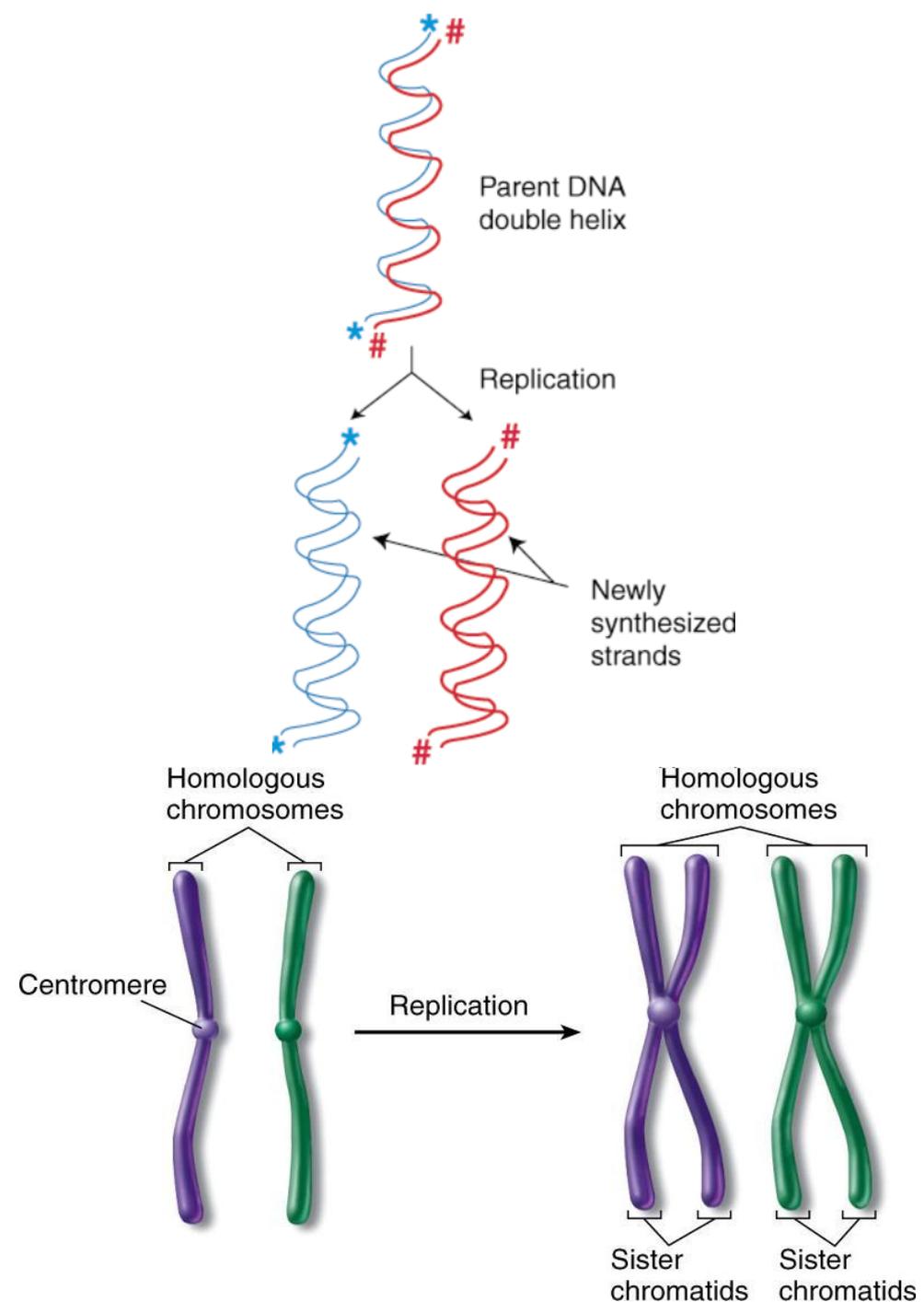
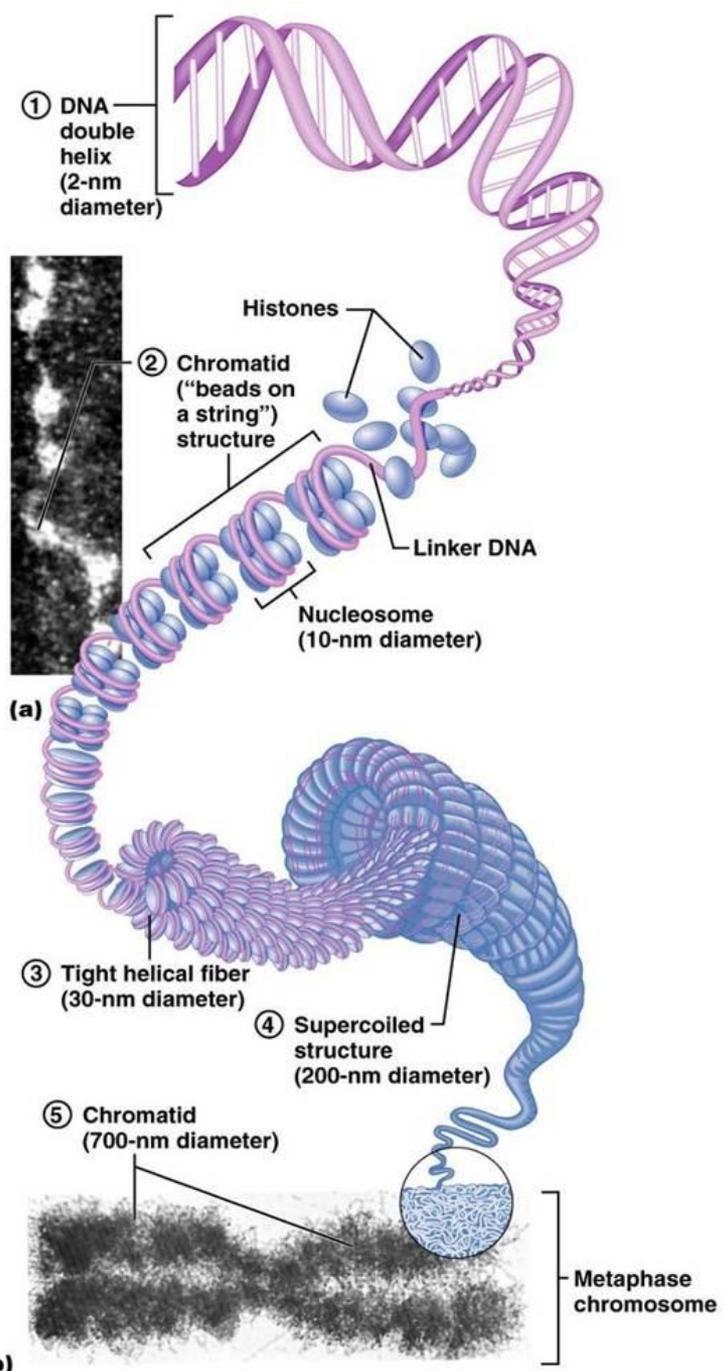


Лекция 2

Основные функции ядра. Хранение и передача наследственной информации



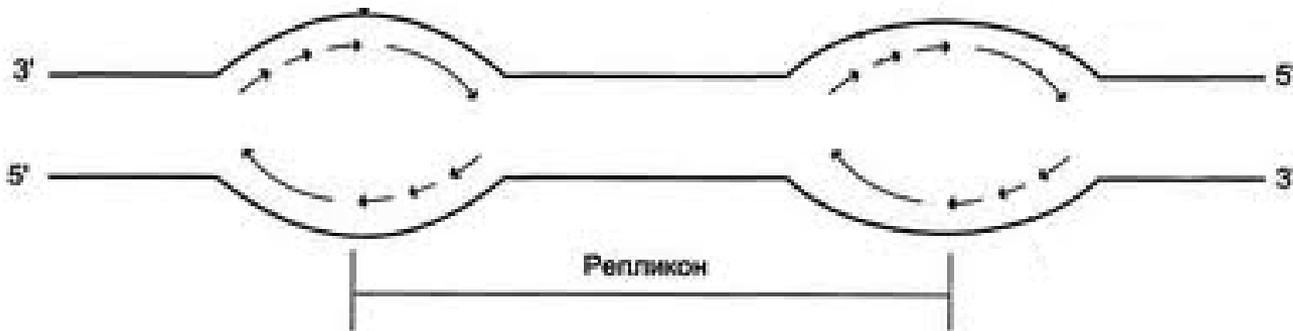
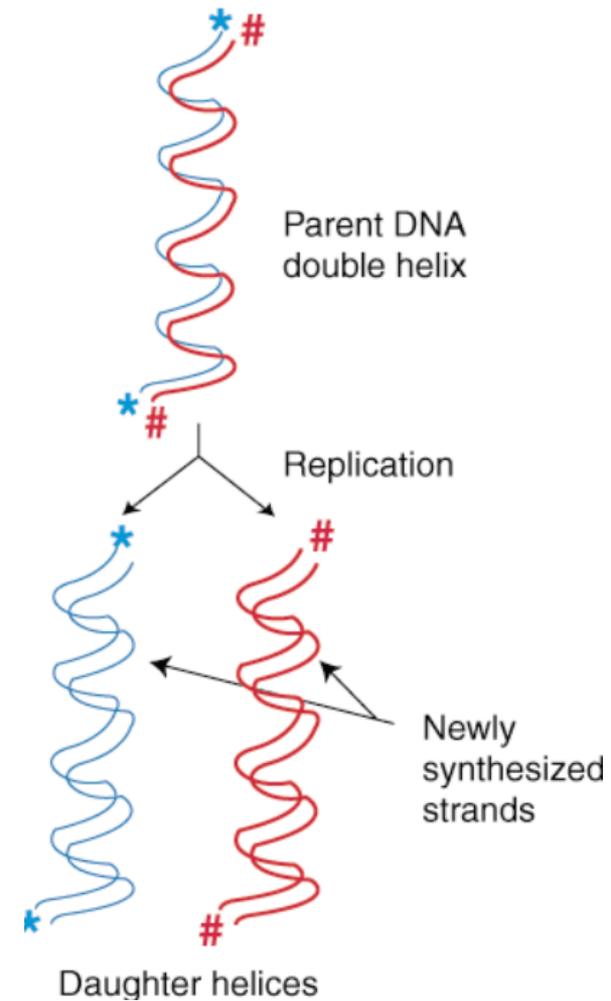
- Хранение генетической информации: репликация и репарация.
- Передача генетической информации на клеточном уровне: митотический и жизненный цикл. Мейоз.
- Регуляция митотического цикла.



Репликация.

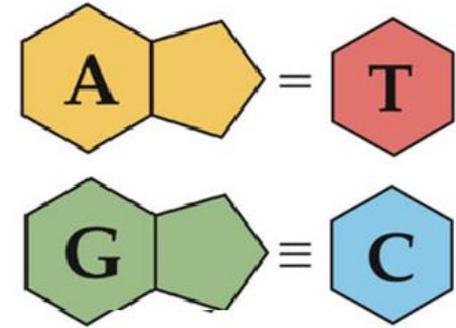
— синтез дочерней молекулы ДНК, идущий во время синтетической (S) фазы жизненного цикла клетки на матрице родительской молекулы ДНК.

- **Единица репликации** — **репликон.**



Принципы репликации:

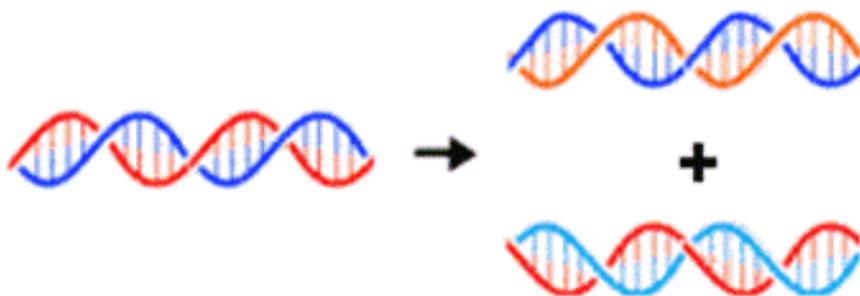
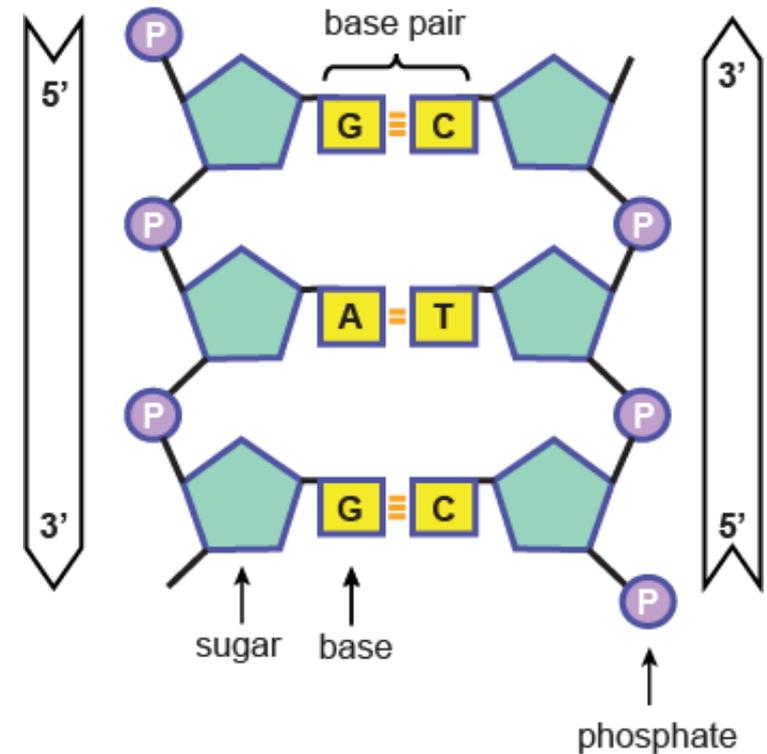
1. Принцип комплементарности

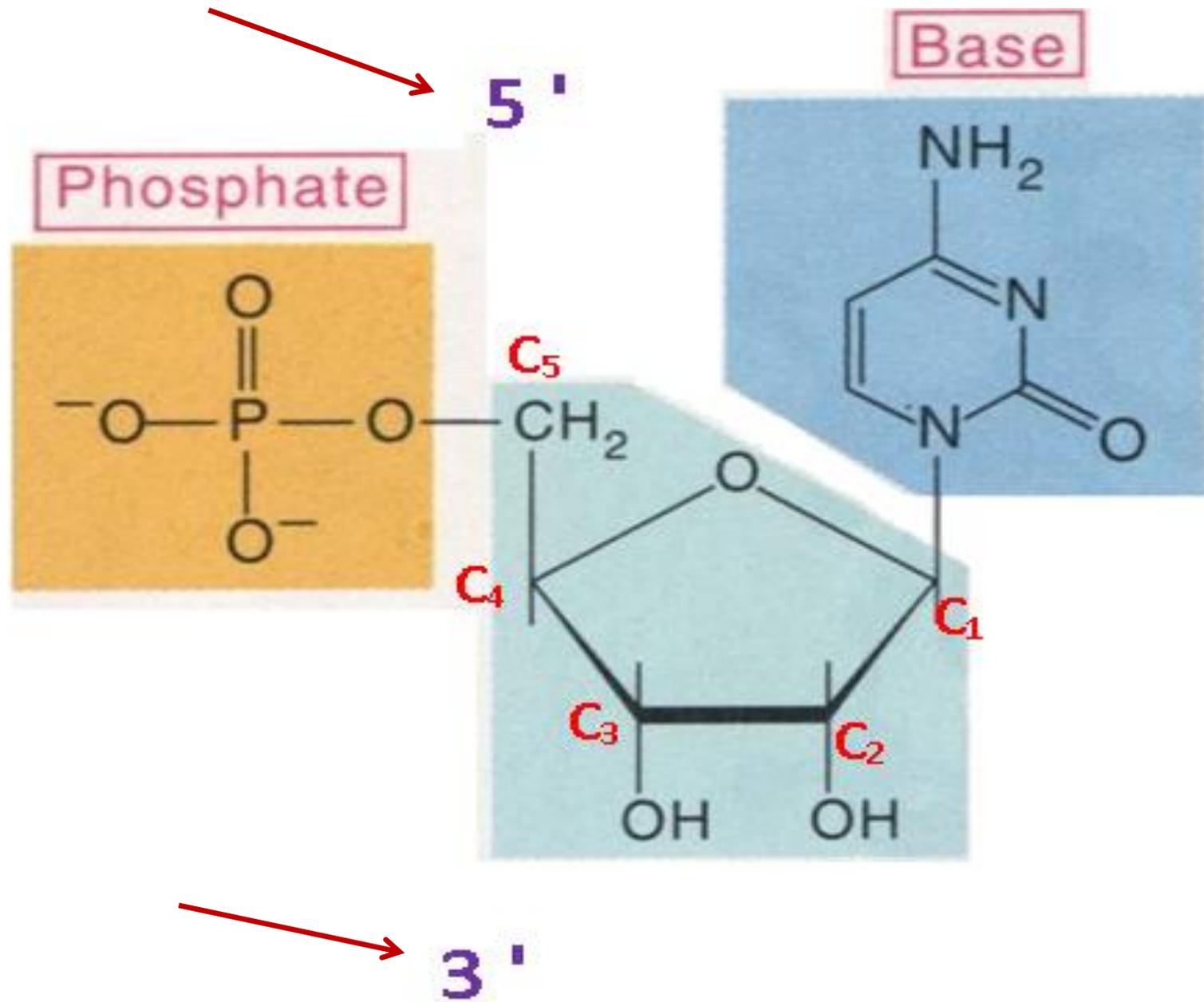


2. Принцип антипараллельности

3. Принцип полуконсервативности.

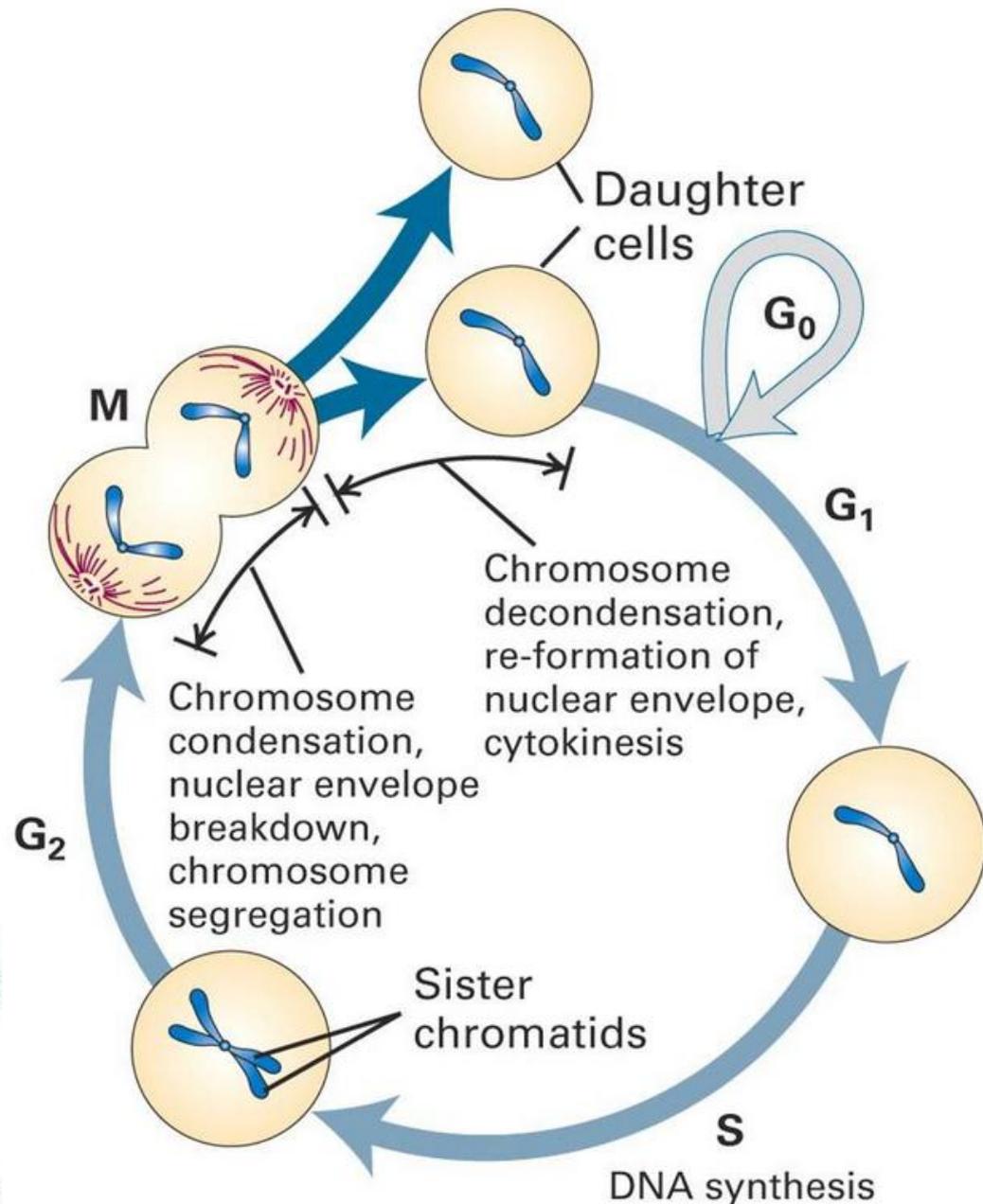
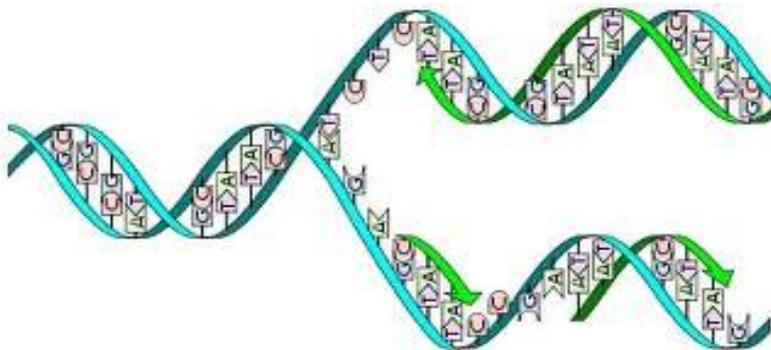
4. Матричный принцип





Этапы репликации:

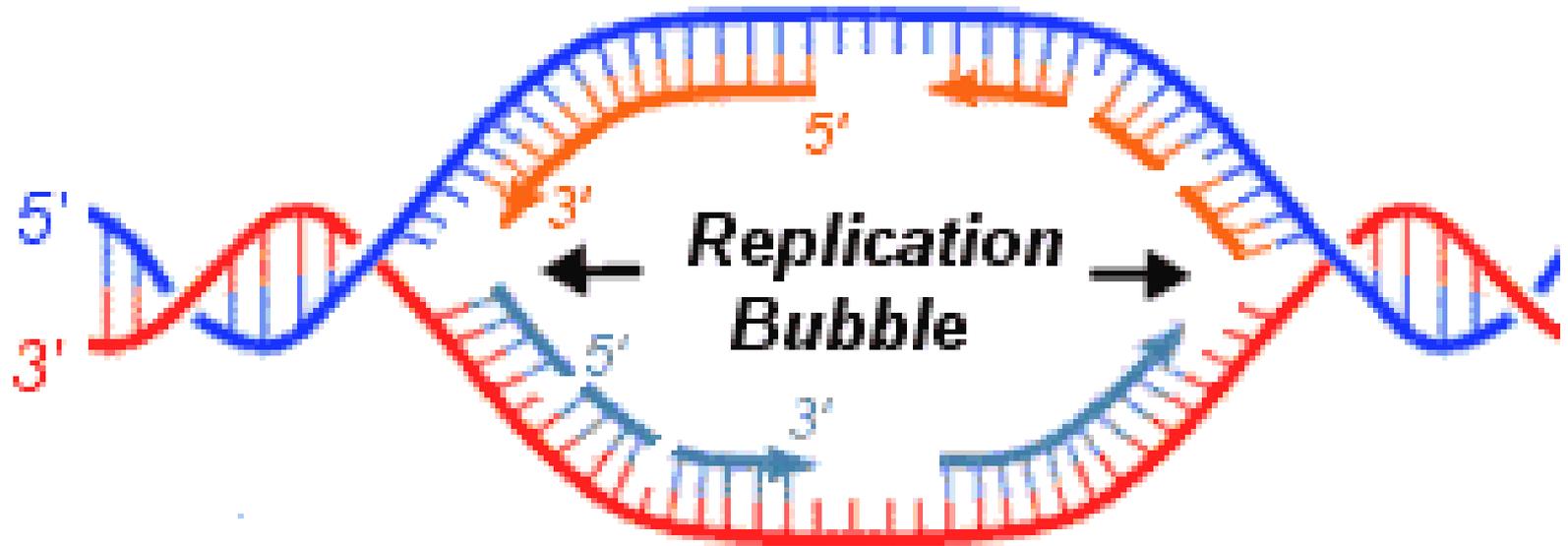
1. **Инициация** - начало
2. **Элонгация** – построение новой цепочки
3. **Терминация** - окончание

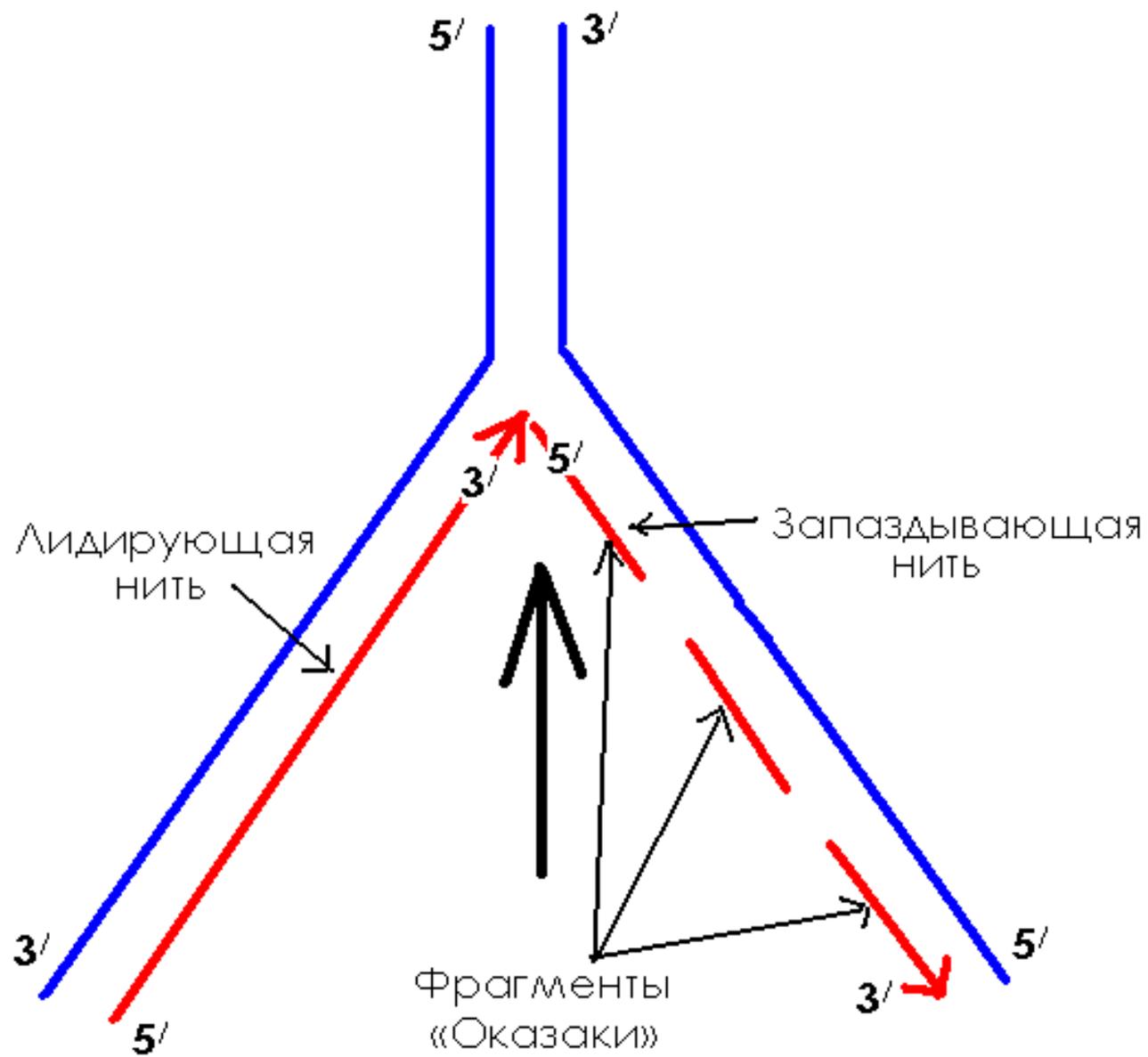


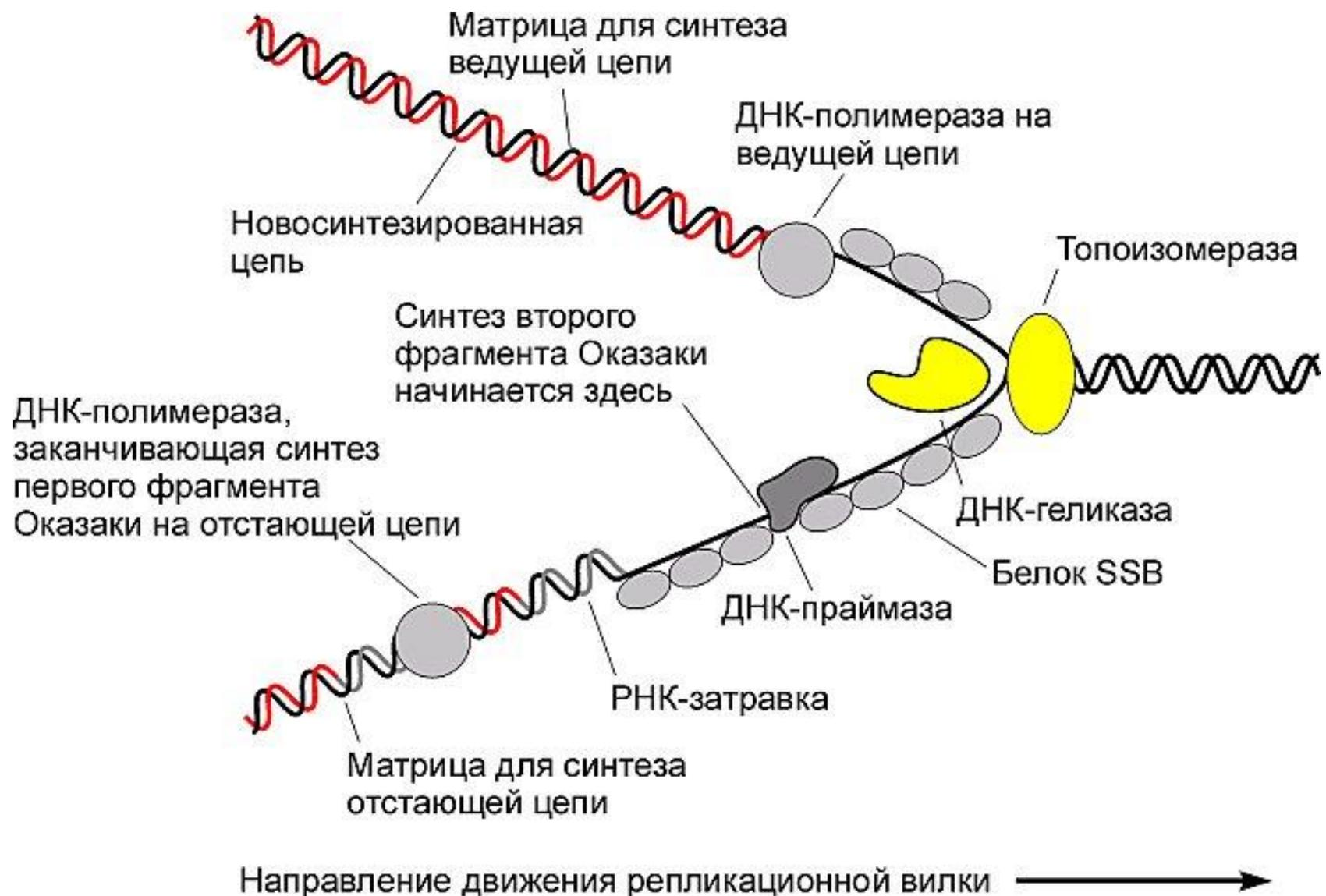
Ферменты для репликации

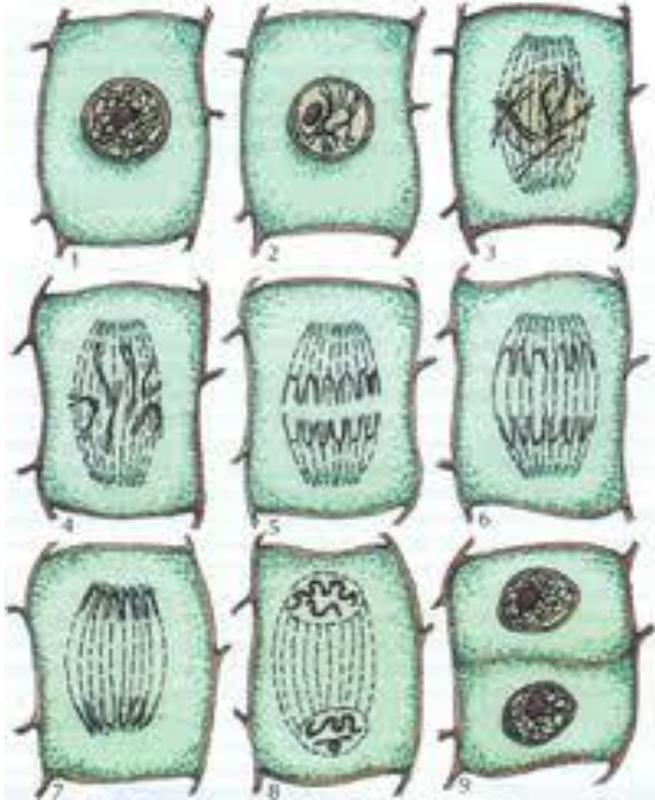
Enzyme	Function in DNA replication
DNA Helicase	Also known as helix destabilizing enzyme - break the hydrogen bonds . Unwinds the DNA double helix at the Replication Fork .
DNA Polymerase	Builds a new duplex DNA strand by adding nucleotides in the 5' to 3' direction . Also performs proof-reading and error correction.
DNA clamp	A protein which prevents DNA polymerase III from dissociating from the DNA parent strand.
Single-Strand Binding (SSB) Proteins	Bind to ssDNA and prevent the DNA double helix from re-annealing after DNA helicase unwinds it thus maintaining the strand separation.
Topoisomerase	Relaxes the DNA from its super-coiled nature.
DNA Gyrase	Relieves strain of unwinding by DNA helicase; this is a specific type of topoisomerase
DNA Ligase	Re-anneals the semi-conservative strands and joins Okazaki Fragments of the lagging strand.
Primase	Provides a starting point of RNA (or DNA) for DNA polymerase to begin synthesis of the new DNA strand.
Telomerase	Lengthens telomeric DNA by adding repetitive nucleotide sequences to the ends of eukaryotic chromosomes .

Репликативная вилка – это часть молекулы ДНК, в которой в данный момент осуществляется синтез новой ДНК.





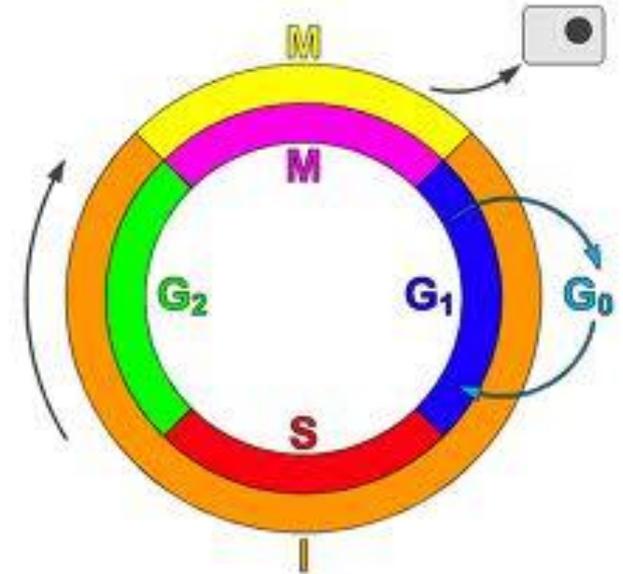




***Жизненный и
митотический циклы
клетки***

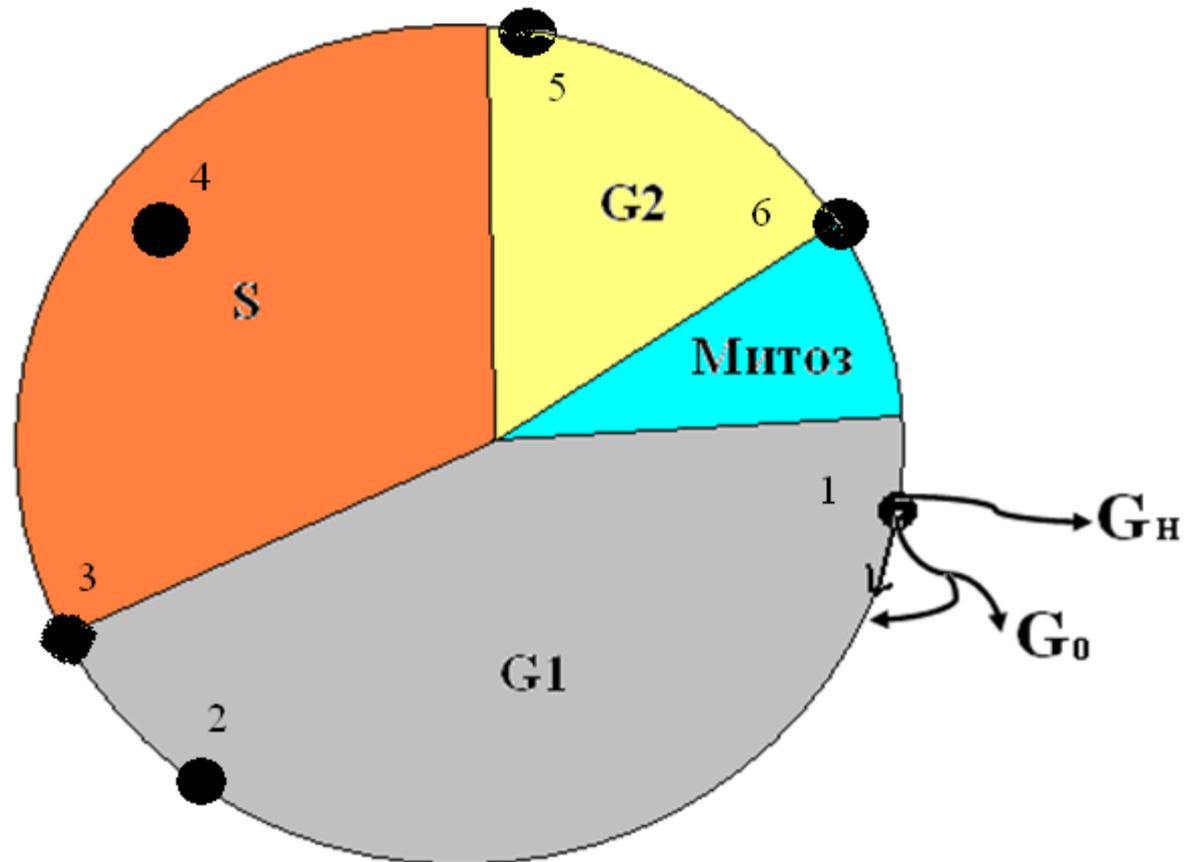
- **Жизненный цикл клетки** - совокупность процессов, происходящих от образования клетки до ее гибели.

- **Митотический цикл** - совокупность процессов, происходящих в клетке при подготовке ее к делению и во время деления.

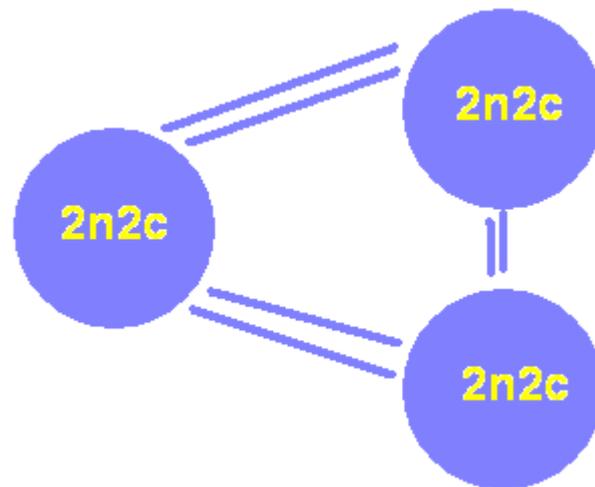


Периоды интерфазы

- пресинтетического, или постмитотического - G1 ($2n2c$)
- синтетического – S ($2n4c$)
- постсинтетического, или премитотического - G2 ($2n4c$)



- **Митоз** - это непрямое деление эукариотических клеток, при котором происходит точное распределение генетического материала между двумя дочерними клетками, каждая из которых получает диплоидный набор хромосом, идентичный исходной клетке.



Митоз включает в себя
два процесса:

I. кариокинез

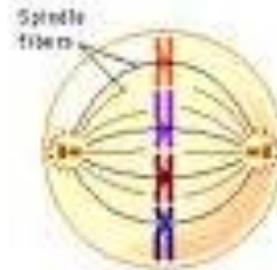
II. цитокинез.

Стадии кариокинеза

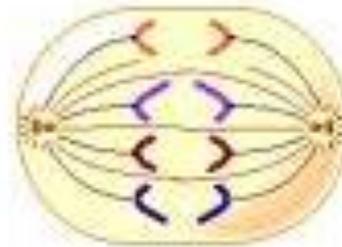
1. профаза
2. метафаза
3. анафаза
4. телофаза



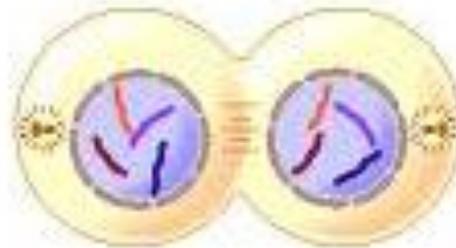
профаза



метафаза



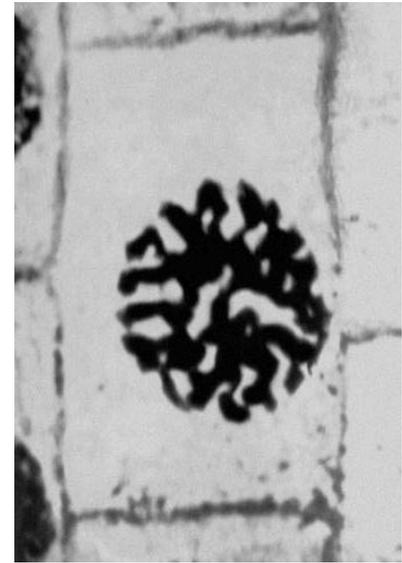
анафаза



телофаза

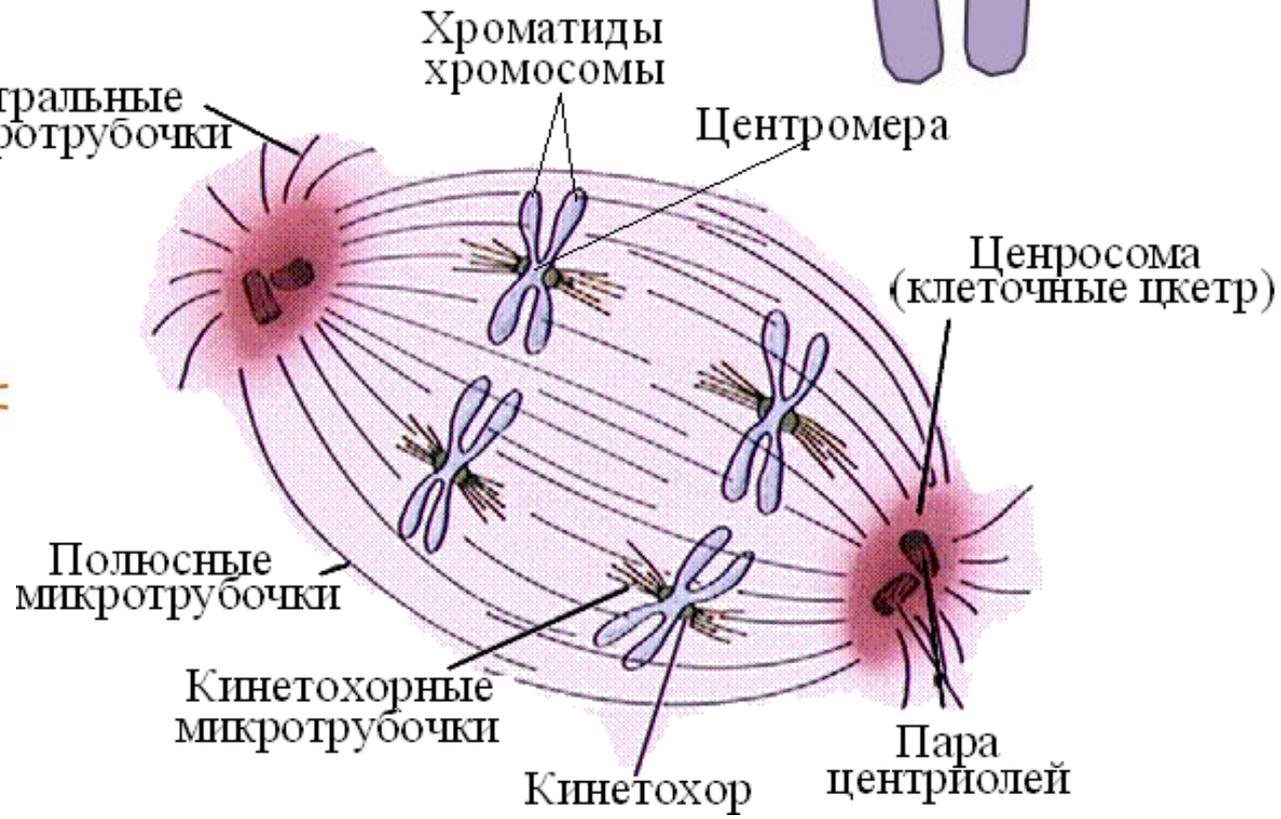
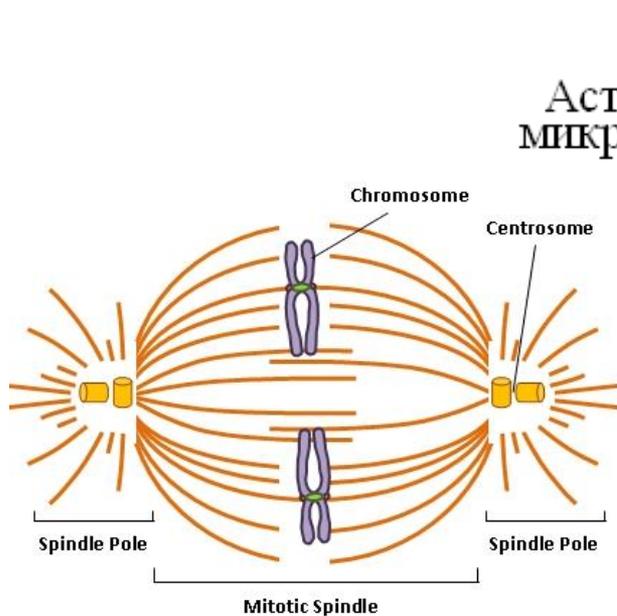
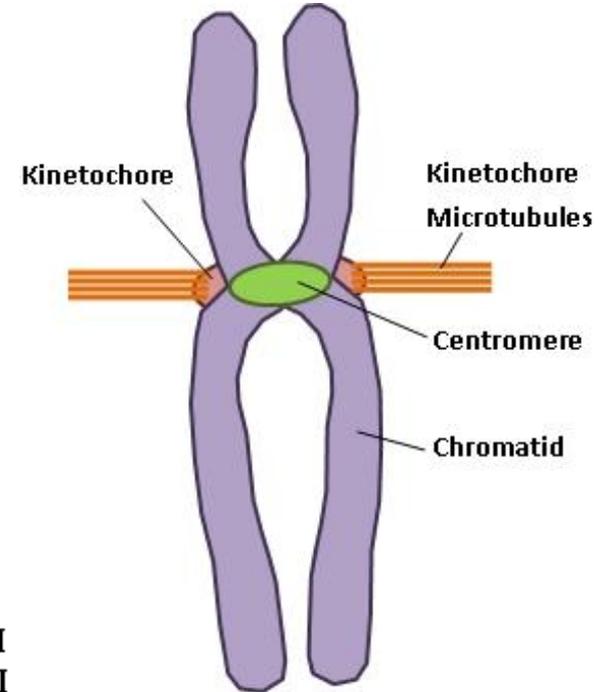
Профаза

- Происходит спирализация хромосом.
- Исчезают ядрышки,
- Разрушается ядерная оболочка.
- К концу профазы центриоли расходятся к полюсам клетки.
- Образуется веретено деления.



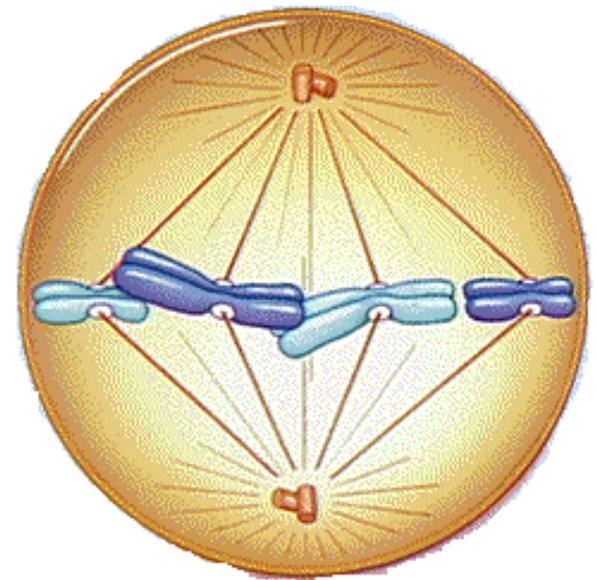
Микротрубочки веретена деления

1. Кинетохорные
2. Полюсные
3. Астральные



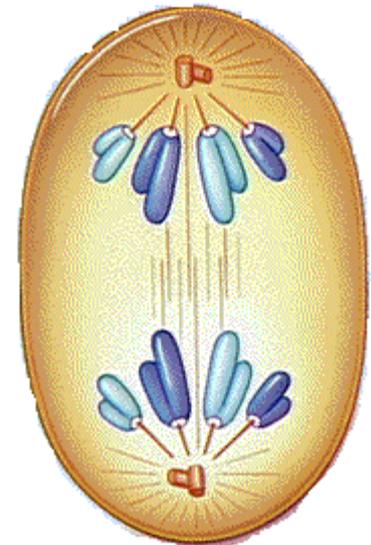
Метафаза.

- Содержание генетического материала не изменяется - набор хромосом $2n4c$.
- Образуя хромосомы
- Двухроматидные хромосомы выстраиваются по экватору, образуя метафазную пластинку.
- К хромосомам прикрепляются нити веретена деления.
- Формирование «материнской звезды».



Анафаза

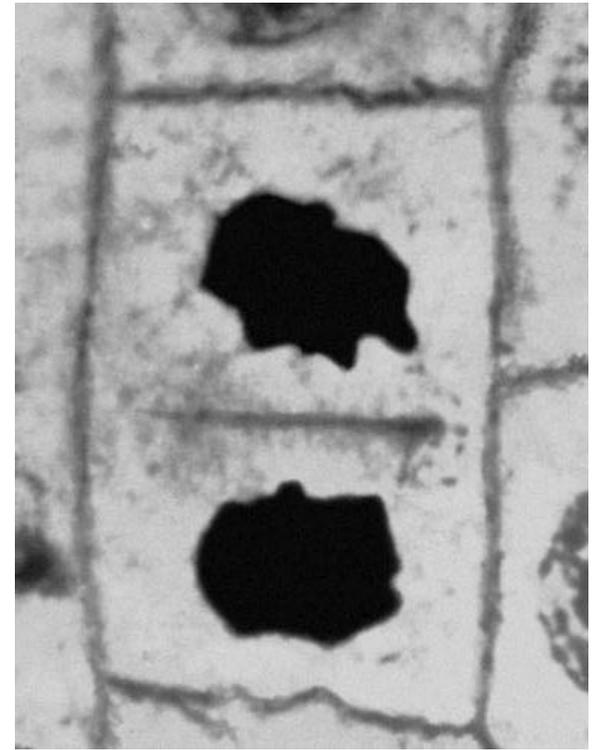
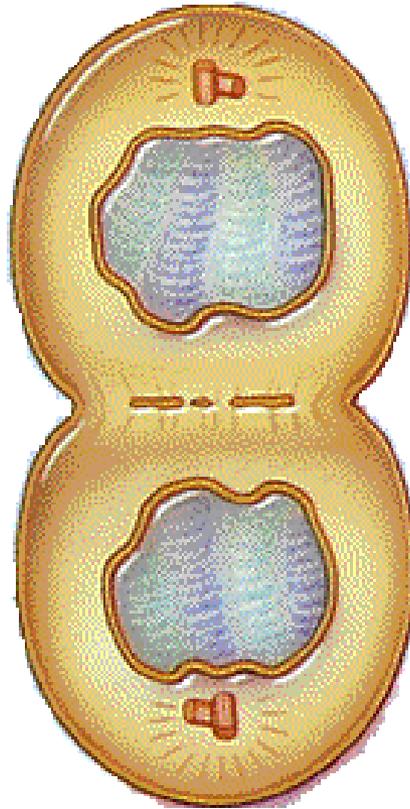
- **Начинается внезапно.**
- **Сестринские хроматиды синхронно удаляются друг от друга к полюсам клетки**
- С этого момента **сестринские хроматиды называют дочерними хромосомами.**
- В результате анафазы на разных полюсах клетки оказываются два идентичных набора хромосом: диплоидный однохроматидных набор хромосом - $2n2c$.



Телофаза.

- Происходят процессы обратные процессам профазы.

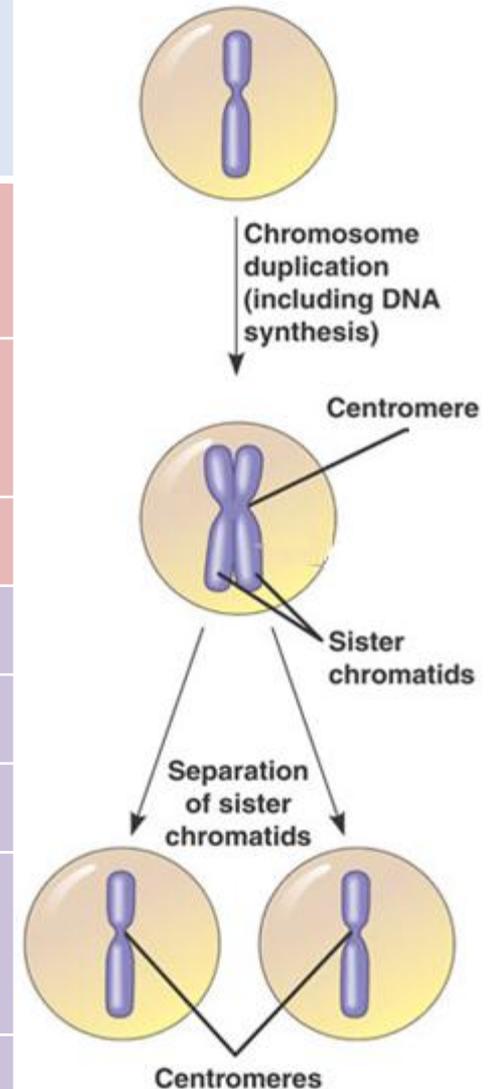
II. Цитокинез



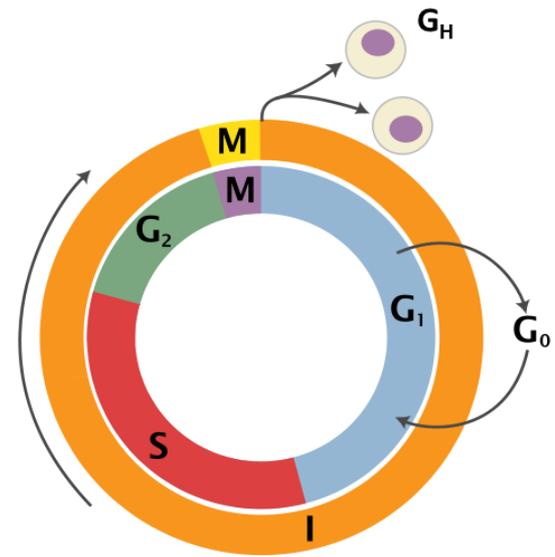
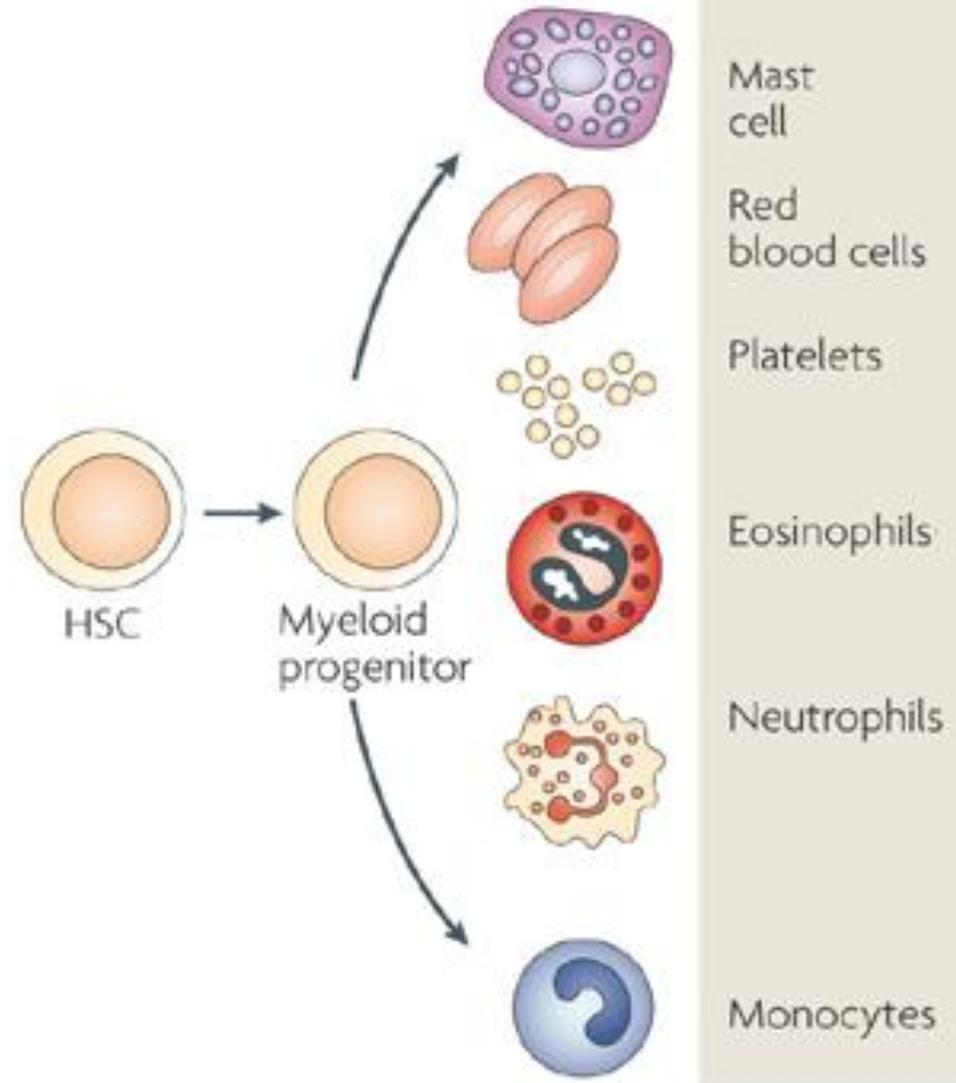
Хромосомный и хроматидный набор

Дублирование хромосомы и распределение во время клеточного деления

Стадия	Хромосом (<u>n</u>) и молекул ДНК или хроматид (<u>c</u>)	
Интерфаза	G_1	$2n \ 2c$
	S	$2n \ 4c$ (репликация)
	G_2	$2n \ 4c$
Митоз (кариокинез)		
профаза	$2n \ 4c$	
метафаза	$2n \ 4c$	
анафаза	$2n \ 2c$ (расхождение хроматид)	
телофаза	$2n \ 2c$	

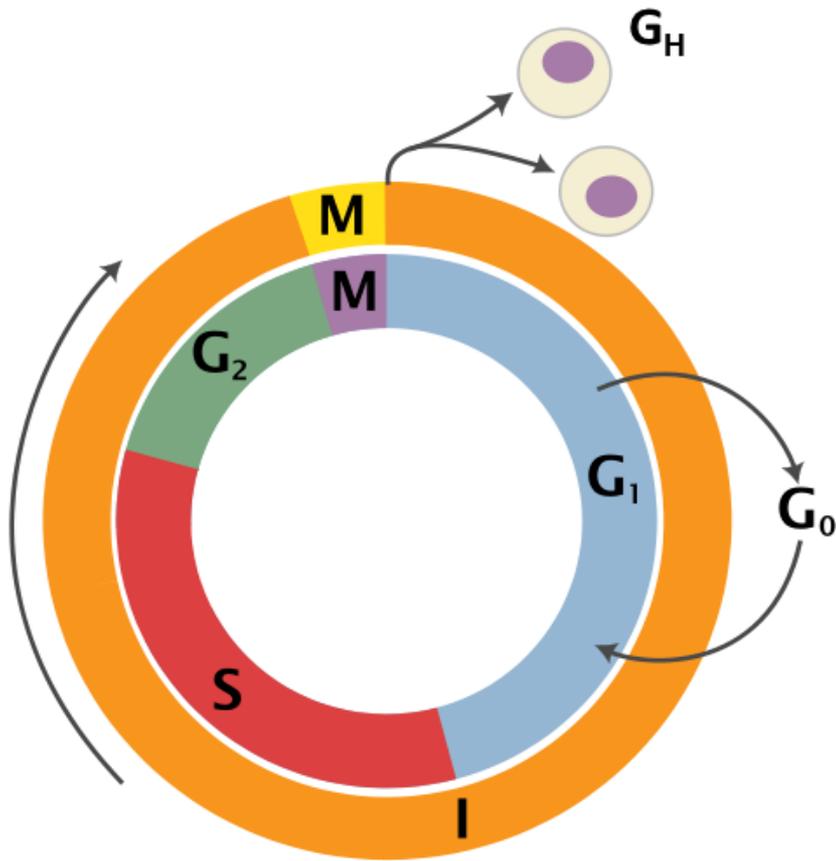


G_0 период – период покоя



- На данном этапе клетка не делится.
- Этот шаг может продлиться несколько часов, несколько дней, несколько лет или целую жизнь.
- Стволовые клетки находятся в фазе G_0
- *Пример:* эти клетки находятся в красном костном мозге. Когда клетка получает сигнал, чтобы делится, эти клетки возвращаются в цикл, фазу G_1 .

G_n период – период терминальной дифференцировки



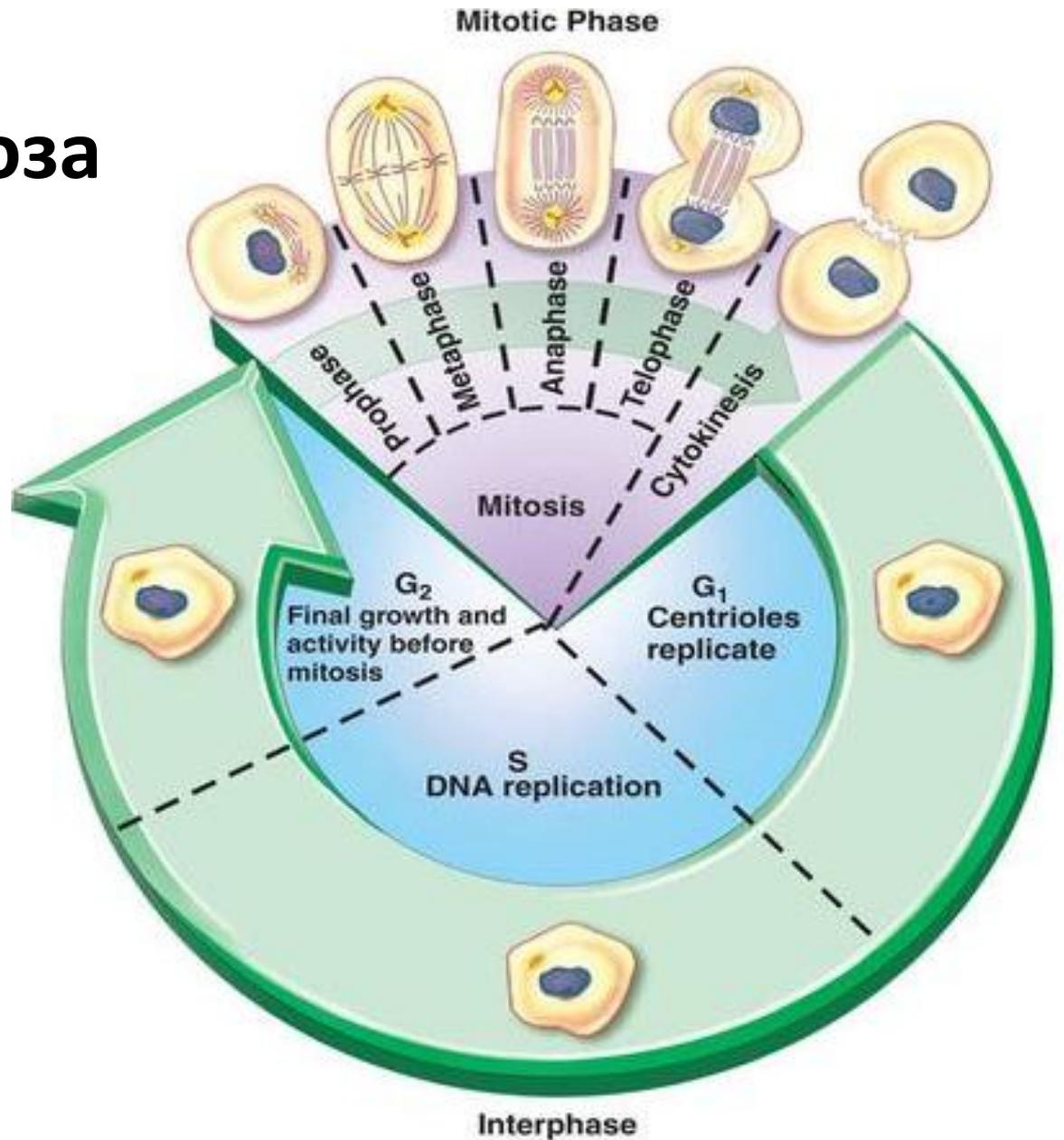
Клетки дифференцируются, выполняют функцию и гибнут.

Вернуться в цикл они не могут

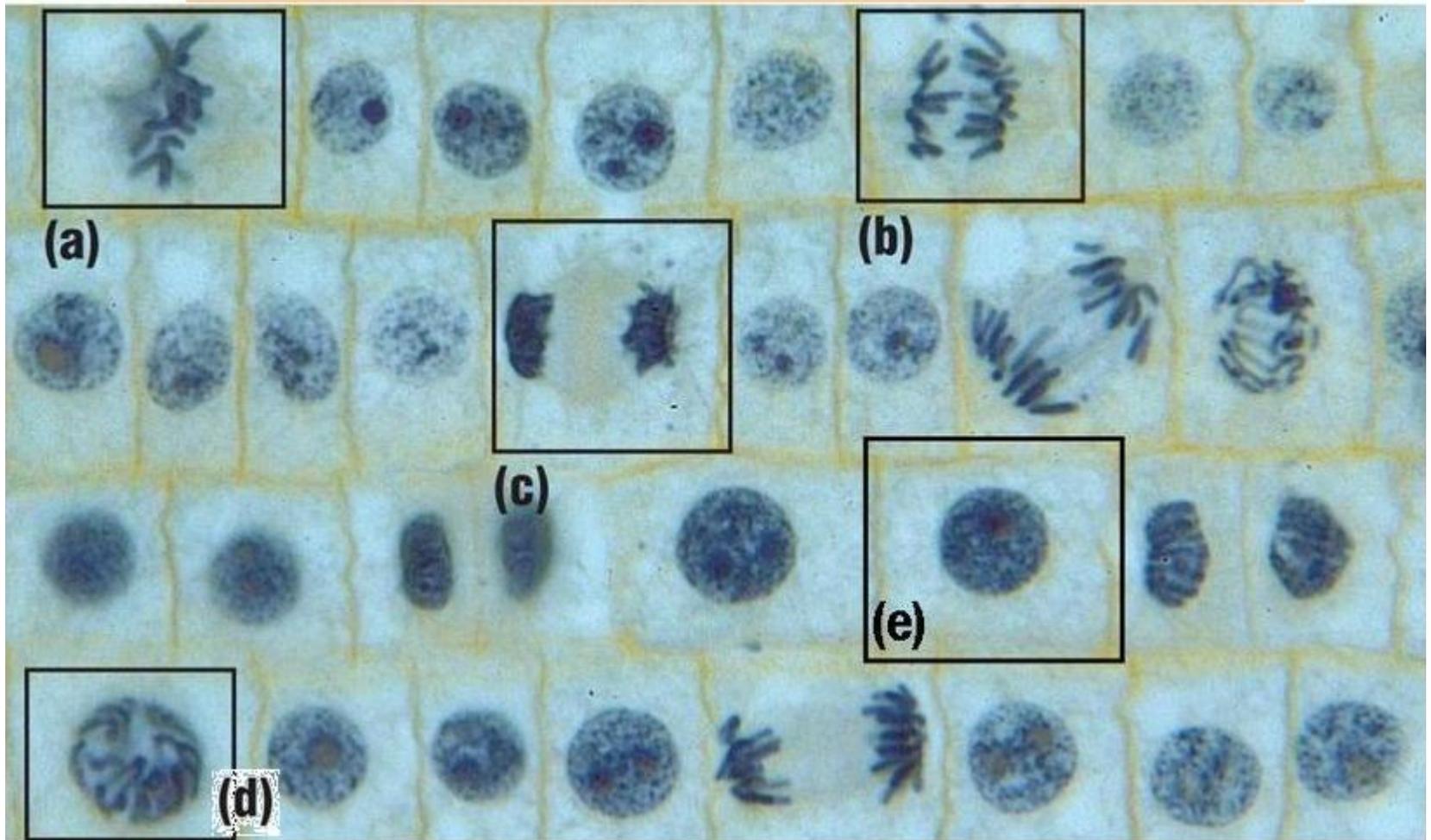
Значение митоза

Лежит в основе

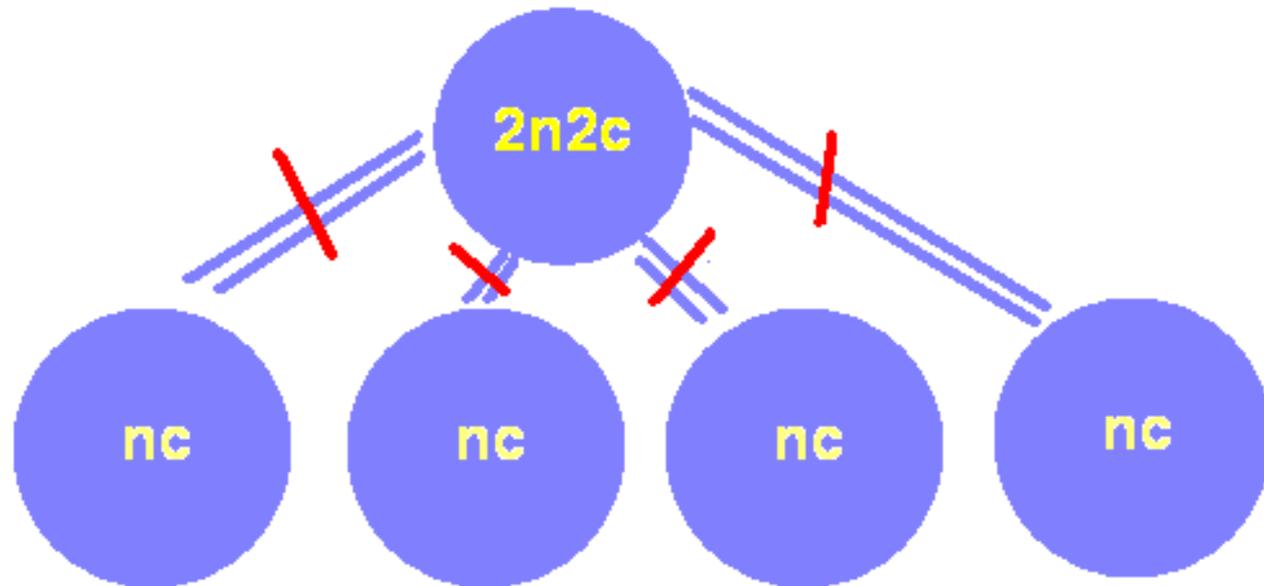
- Роста
- Регенерации



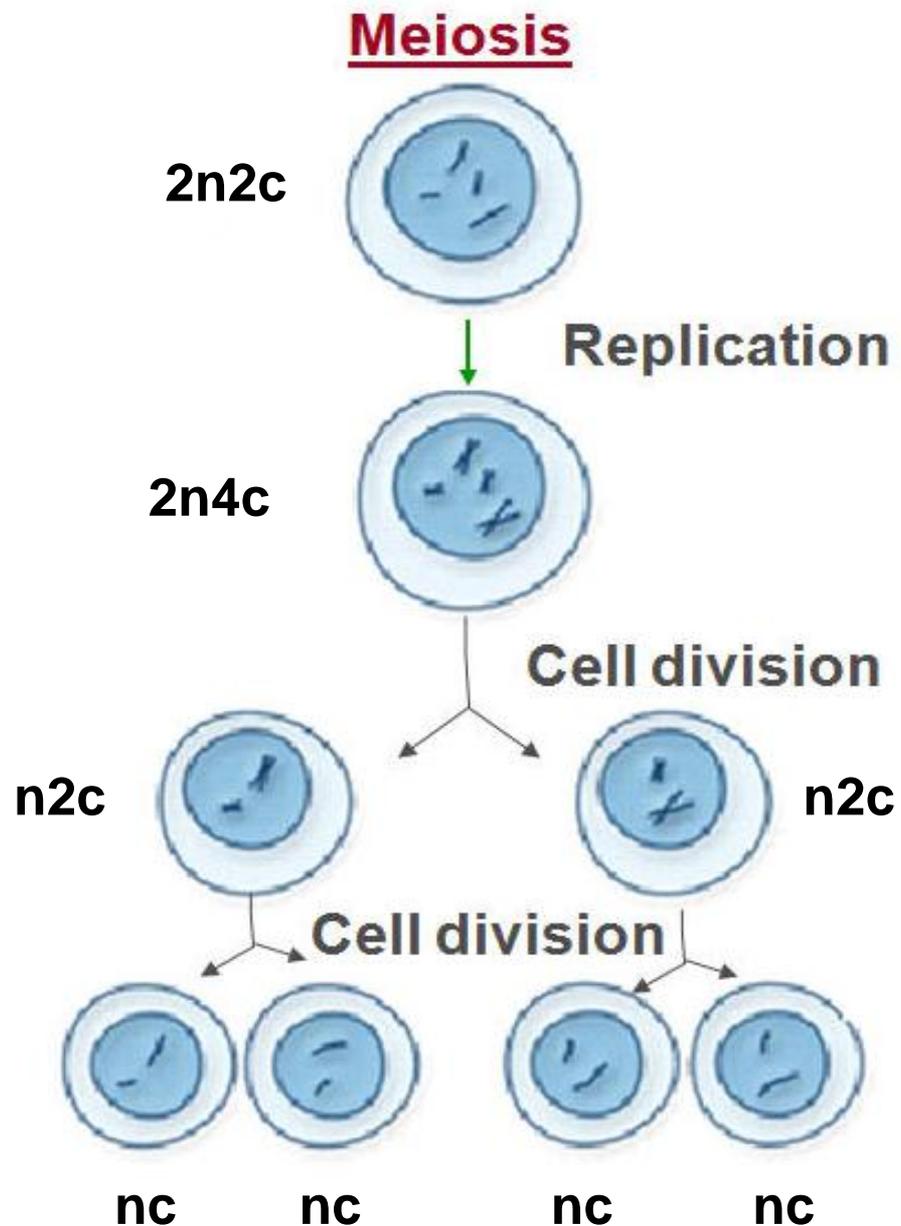
Onion (*Allium*) root tip mitosis



Мейоз - это редукционное деление, которое **лежит в основе образования половых клеток** – гамет у животных и спор у растений.



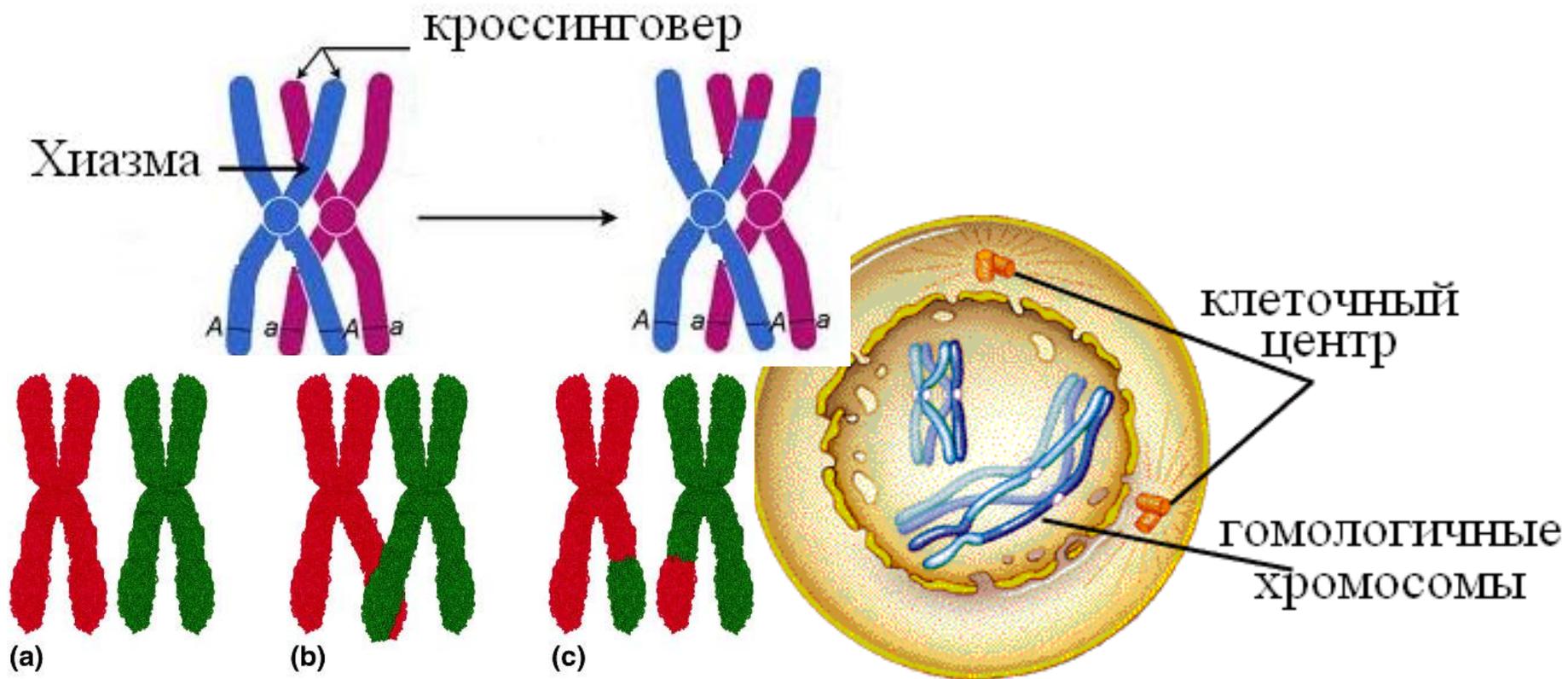
Последовательность стадий мейоза:	
Интерфаза	
Мейоз I	Профаза I
	Метафаза I
	Анафаза I
	Телофаза I
Интерфаза (интеркинез)	
Мейоз II	Профаза II
	Метафаза II
	Анафаза II
	Телофаза II



Профаза I мейоза

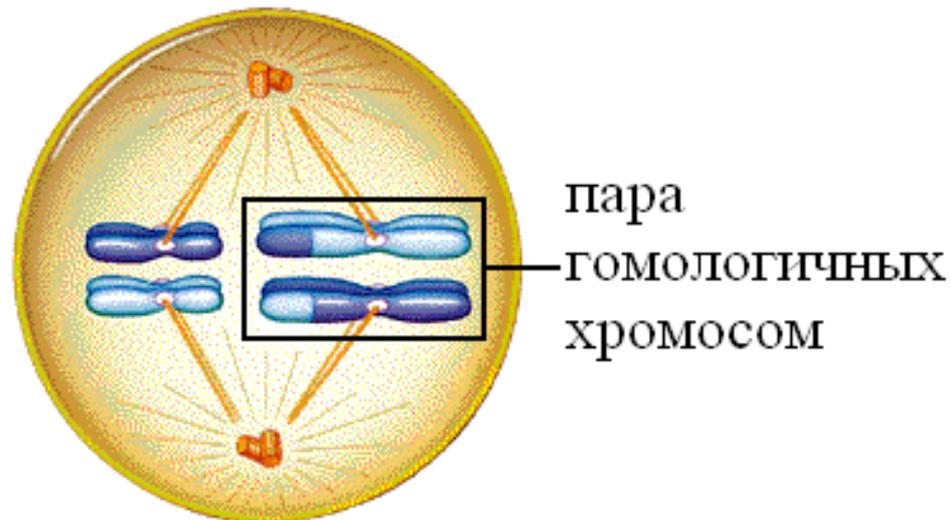
Отличия профазы I мейоза :

1. Конъюгация с образованием бивалентов
2. Кроссинговер



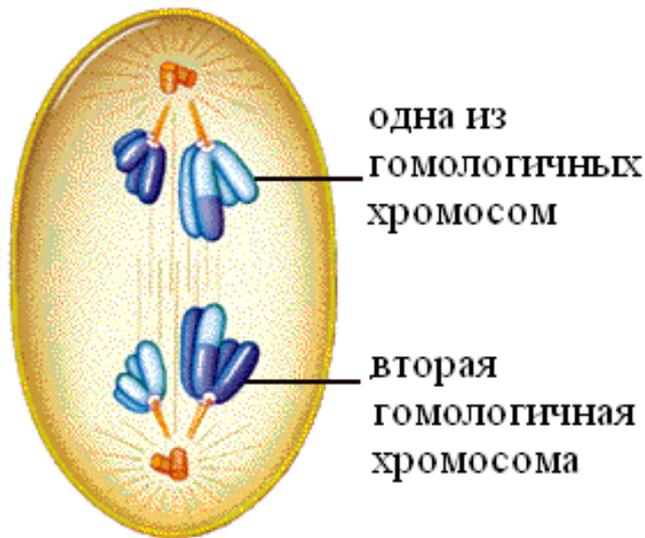
Метафаза I

- спирализация хромосом максимальна.
- Тетраплоидные биваленты располагаются в экваториальной зоне клетки, образуя метафазную пластинку.
- К гомологичным хромосомам присоединяются нити веретена деления.



Анафаза I

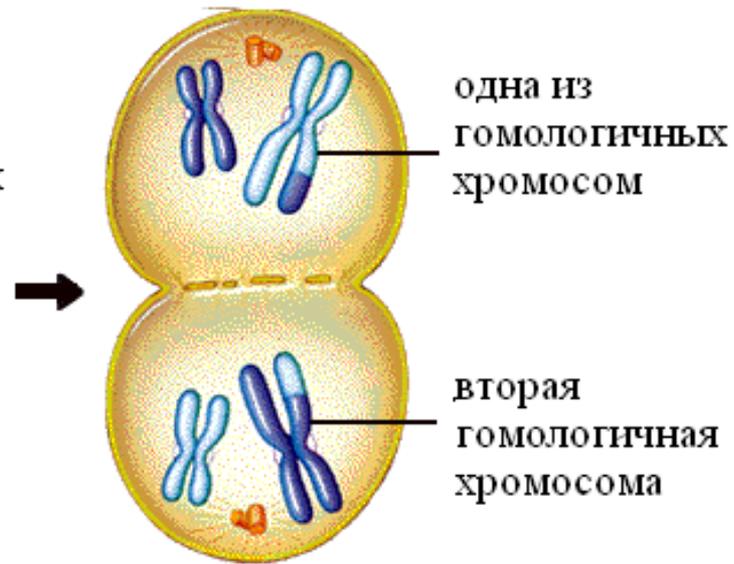
к полюсам расходятся
гомологичные
хромосомы
состоящие из двух
хроматид.



анафаза I

Телофаза I

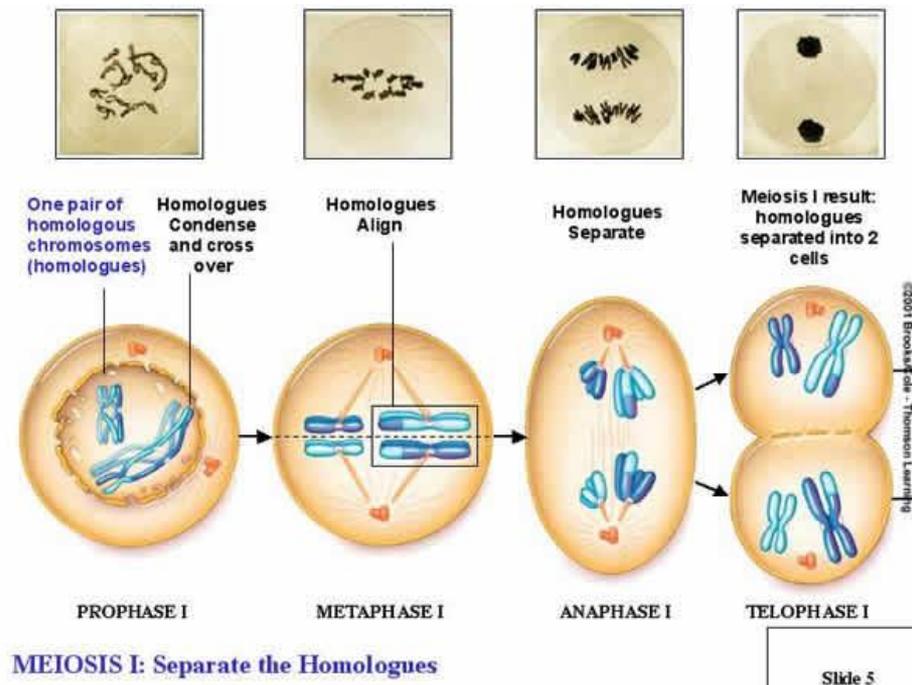
Восстанавливаются
структуры ядра.
Хромосомы остаются
конденсированными.



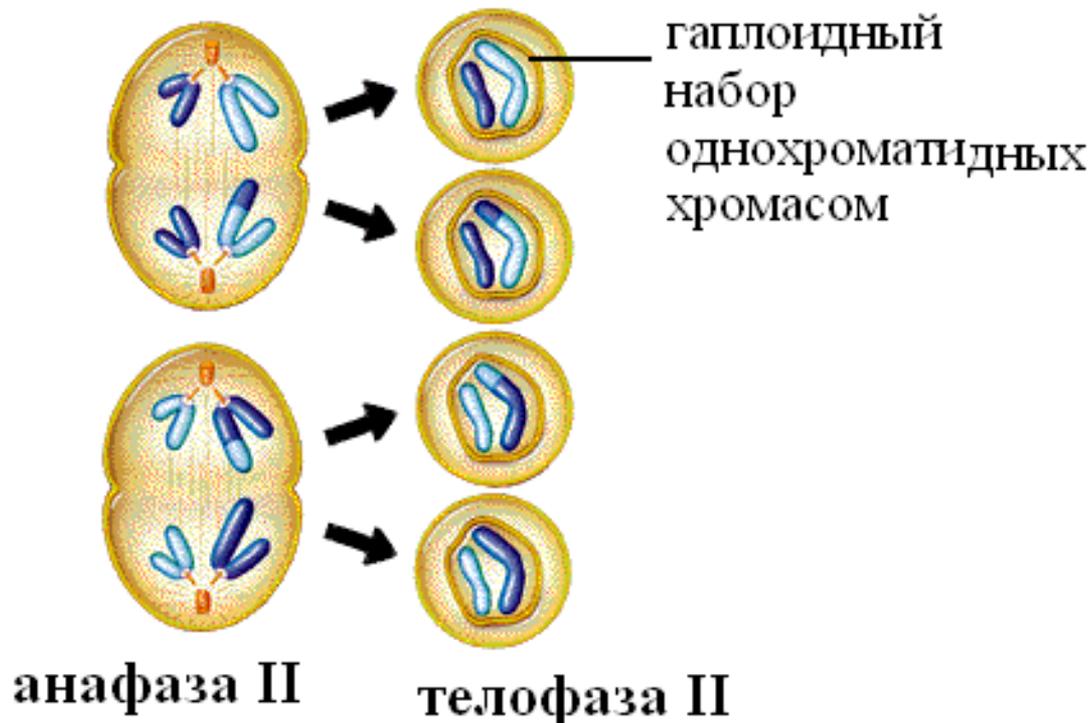
телофаза I

ИТОГ I мейотического деления:

- Из одной диплоидной клетки с двухроматидными хромосомами образуется 2 гаплоидные клетки с двухроматидными хромосомами: $n2c$ (произошла редукция хромосом),
- Хроматиды генетически не однородны, вследствие прошедшего кроссинговера.



- Профаза II
- Метафаза II - на экваторе клетки выстраиваются двухроматидные хромосомы ($n2c$).
- В анафазе II - к полюсам расходятся хроматиды.
- Во время телофазы II - образуются ядра дочерних клеток, с гаплоидным набором однохроматидных хромосом - **nc**.



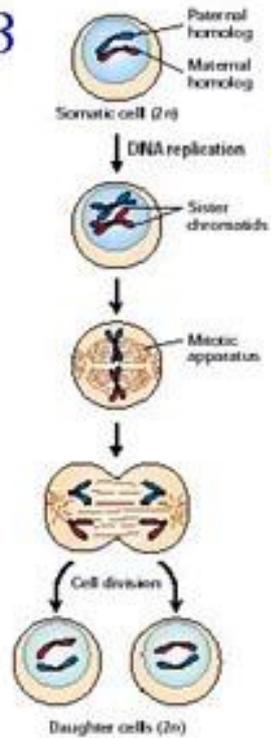
Хромосомный и хроматидный набор

Стадия	Количество хромосом (<u>n</u>) и ДНК или хроматид (<u>c</u>)
Интерфаза I	
G ₁	2n 2c
S	2n 4c (репликация ДНК)
G ₂	2n 4c
Мейоз I	
Профаза I	2n 4c
Метафаза I	2n 4c
Анафаза I	n 2c (Расхождение гомологичных пар хромосом)
Телофаза I	n 2c

Стадия	Количество хромосом (<u>n</u>) и ДНК или хроматид (<u>c</u>)
Интерфаза II G ₁	n 2c
S	n 2c (нет репликации ДНК)
G ₂	n 2c
Мейоз II	
Профаза II	n 2c
Метафаза II	n 2c
Анафаза II	n c (расхождение сестринских хроматид)
Телофаза II	n c

Сравнительная характеристика митоза и мейоза

МИТОЗ



репликация
ДНК

Деление
клетки

Дочерние клетки
(2n)

МЕЙОЗ



кроссинговер

Первое
мейотическое
деление клетки

Второе
мейотическое
деление клетки

Гаметы (1n)

Митотический индекс

Выделяют категории клеточных комплексов, которые отличаются по своей митотической активности.

- **а) Обновляющиеся клеточные комплексы** (например, крипты кишечника, клетки базального слоя покровного эпителия, кроветворные клетки красного костного мозга).
- **б) Растущие клеточные комплексы** большинство клеток находятся «вне цикла» в G_0 периоде – в таких комплексах отмечается наличие и специализированных клеток и клеток либо в стадии митоза либо готовых к нему приступить.
- **в) Стабильные клеточные комплексы** – *нейроны и кардиомиоциты* – для них характерна высокая дифференцировка и утрата способности к митозу. В таких клетках отмечают только возрастные изменения.

Для характеристики митотической активности в тканях определяют **митотический индекс** – это количество делящихся клеток на 1000 клеток этой ткани:

$$\boxed{\text{Митотический индекс}} = \frac{\text{Число делящихся клеток}}{1000 \text{ клеток}}$$

Формы патологии митоза:

- Повреждение хромосом под действием ядов (метанол, колхицин). При этом возникает нарушение целостности хромосом, приводящее к неправильному расхождению их к полюсам.
- Повреждение митотического аппарата приводит к неравномерному распределению хромосом между дочерними клетками.
- Нарушение цитокинеза — возникновение преждевременного или позднего образования борозд деления.

Основная цель регуляции:

- **успешно передать точные нити ДНК (без мутаций) от родительских геномов до дочерних клеток**

Прохождение ДНК без мутаций гарантирует, что цикл производит здоровые и функциональные клетки.

Однако постоянное влияние внешних и внутренних факторов может приводит к нарушению структуры ДНК что в свою очередь может стать причиной рака.

Для предупреждения «сбоев ДНК» существует впечатляющая система контрольно-пропускных пунктов, которые, более или менее, “просматривают” ДНК, проходящую через цикл для предотвращения мутаций.

Регуляция митотического цикла

Процесс пролиферации клеток регулируется регуляторными факторами



Экзогенные факторы –
находятся в
микроокружении клетки и
взаимодействуют с ее
поверхностью

- Ритмический
- Пищевой

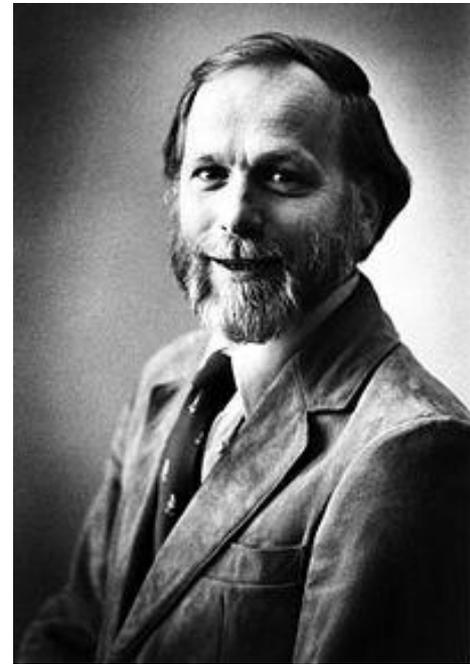
Эндогенные факторы –
синтезируются самой клеткой
и действуют внутри нее

- Эдокринный
- Цитокинный
- **Митогены**
- **Цитостатики**
- Генетический фактор

Генетический фактор регуляции митотического цикла

Д. Бишоп открыл 2 типа генов управляющих
размножением клеток:

Нобелевской премии по физиологии и медицине 1989 года
«за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов»,



Джон Майкл Бишоп родился
22 февраля 1936, США

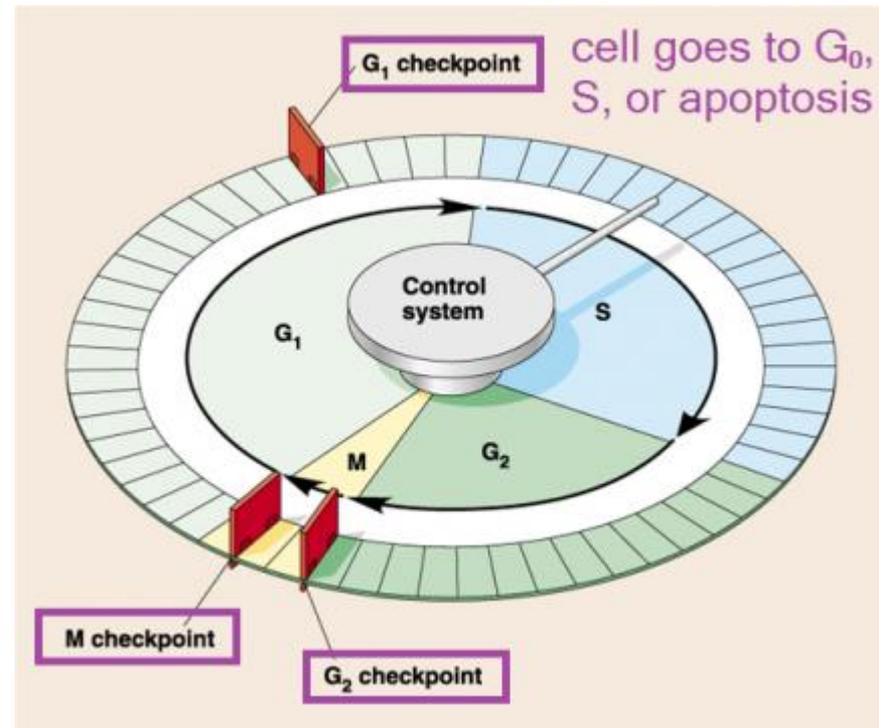
Протоонкогены акселераторы
– стимулирующие митоз

Кодируют семейство белков –
циклин-зависимых кинах
(ЦЗК 1, 2, ...) и **циклинов**

Протоонкогены супрессоры
– подавляющие
митотическую активность

Кодируют группу белков –
R, R, R, R и **убиквитин**

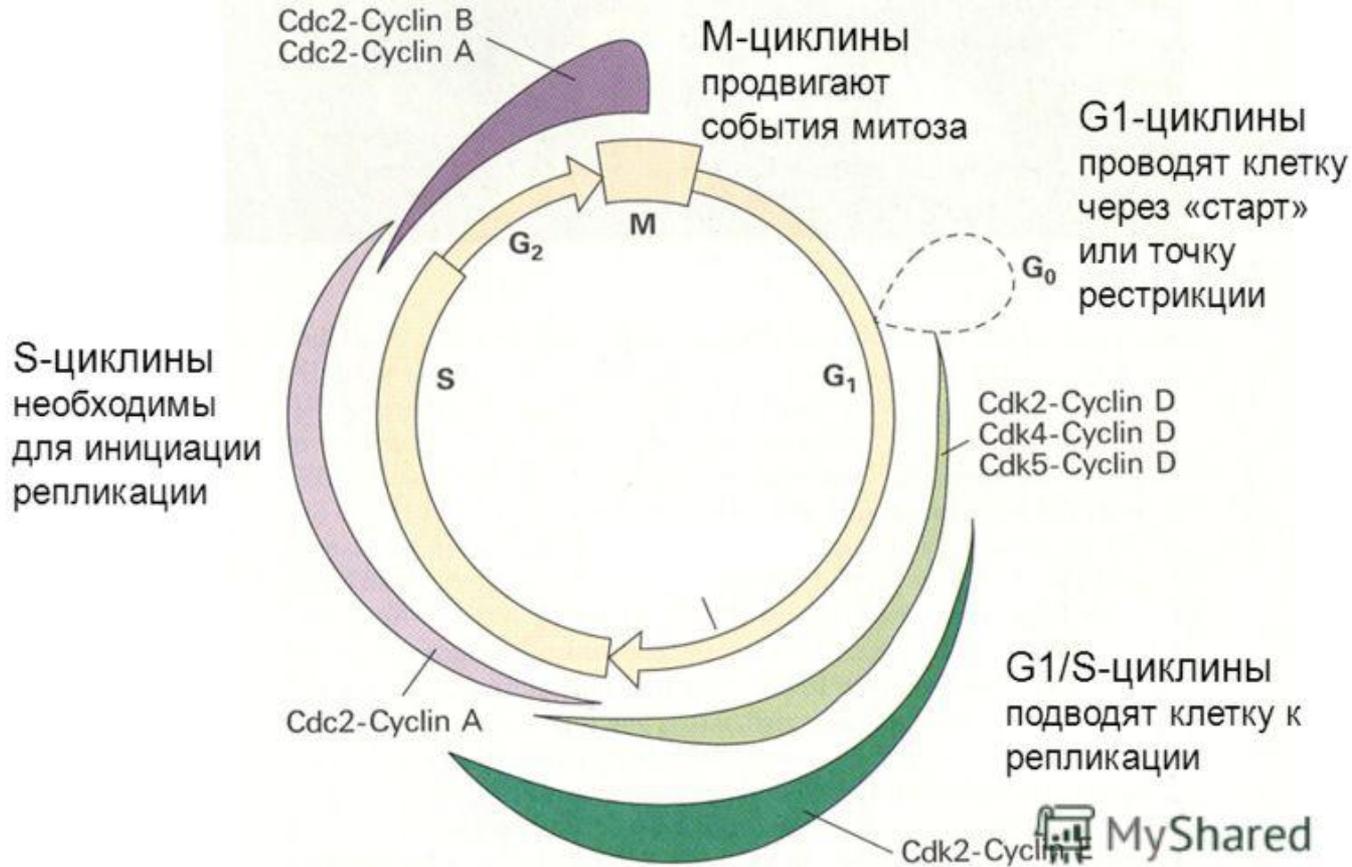
Пропускные «пункты» в регуляции жизненного цикла - checkpoints точки или точки рестрикции



Основные контрольные точки:

1. **G₂ checkpoint** - G₂ – M – вход в митоз
2. **M checkpoint (spindle checkpoint)** – контроль начала анафазы
3. **G₁ checkpoint** – старт митотического цикла
4. Постмитотическая – «решение» судьбы клетки

Циклины высших эукариот



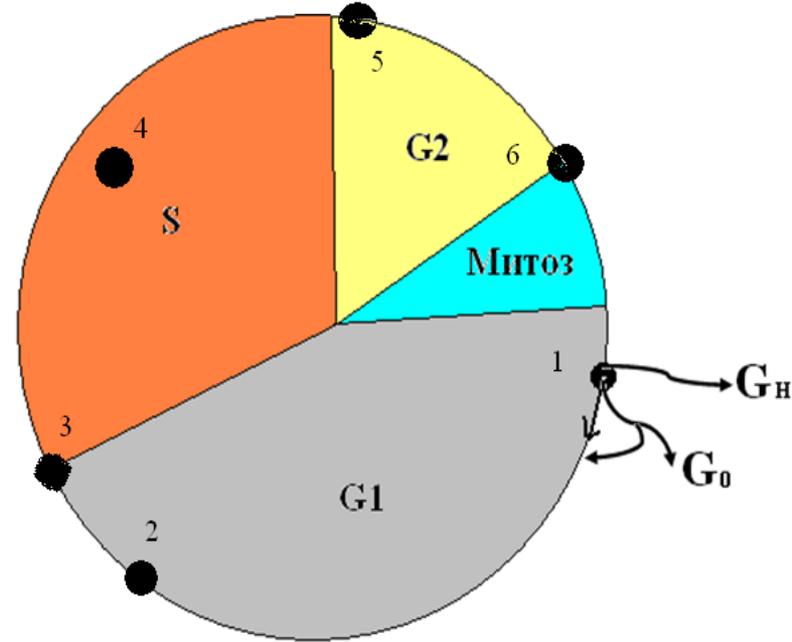
Чтобы клетка вступила в МЦ, она должна получить на мембрану митогенный сигнал, который должен дойти до ядра. Перенос митогенного сигнала начинается с активации ростовых факторов (белков).

При обнаружении повреждений ДНК, p53 (супрессор) останавливает клеточный цикл и активирует ферменты **репарации ДНК**.

Если ДНК не может быть восстановлен, p53 может активировать **апоптоз**, или «самоубийство» клетки, чтобы избежать дублирования повреждение хромосом.

Апоптоз - регулируемый процесс программируемой клеточной гибели.

Нарушения данного процесса может привести к репродукции поврежденной ДНК и увеличению количества «мутантных» клеток



Дорепликативная
(пресинтетическая)

Репарация ДНК -

Фотореактивация

самовосстановление

Пострепликативная
(постсинтетическая)

Эксцизионная

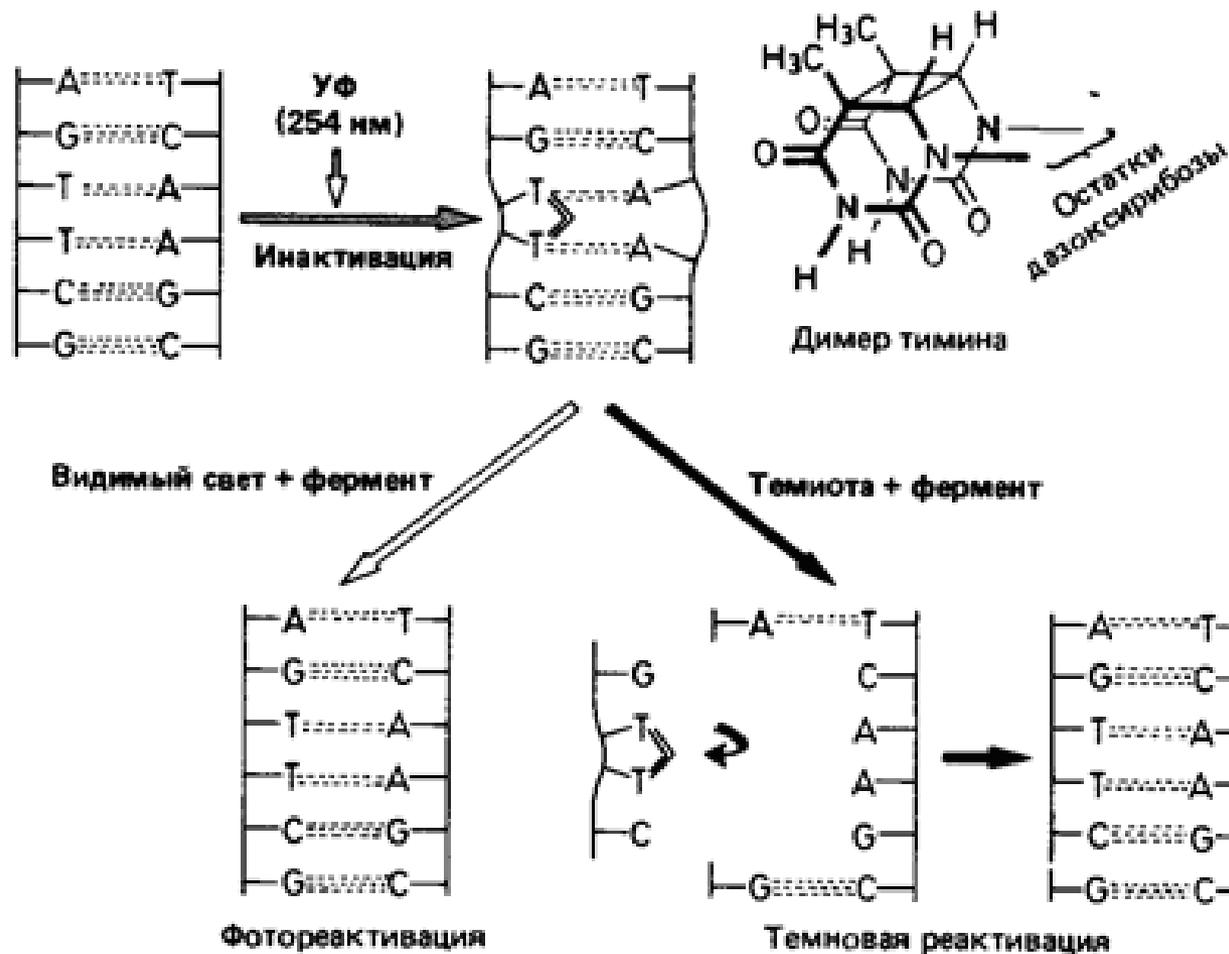
- До синтетического периода, в котором происходит репликация ДНК, осуществляются процессы пресинтетической (дорепликативной) репарации,
- После синтетического периода – постсинтетическая (пострепликативная) репарация.

Выделяют два основных механизма репарации.

- **Фотореактивация или световая репарация.**
 - Репарация осуществляемая в присутствии света. Сине-фиолетовый спектр световых лучей обеспечивает работу *фотореактивирующего фермента*, который расщепляет *тиминовые димеры* и т.о. восстанавливает структуру ДНК.
 - Восстановление повреждений ДНК, вызванны воздействием Уфлучей.

- ***Экцизионная (или темновая) репарация.***

- Специальный фермент эндонуклеаза опознает димер (Т-Т) и разрезает рядом с ним поврежденную цепочку ДНК.
- Образуются свободные концы ДНК.
- Полимераза осуществляет ресинтез удаленного фрагмента цепи, используя в качестве матрицы неповрежденную цепочку.
- Восстанавливает ДНК, поврежденную действием ионизирующей радиации, химических веществ и т.д.



- Если процесс репарации нарушен - это приводит к различным заболеваниям, напр. пигментная ксеродерма.

Спасибо за внимание