

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

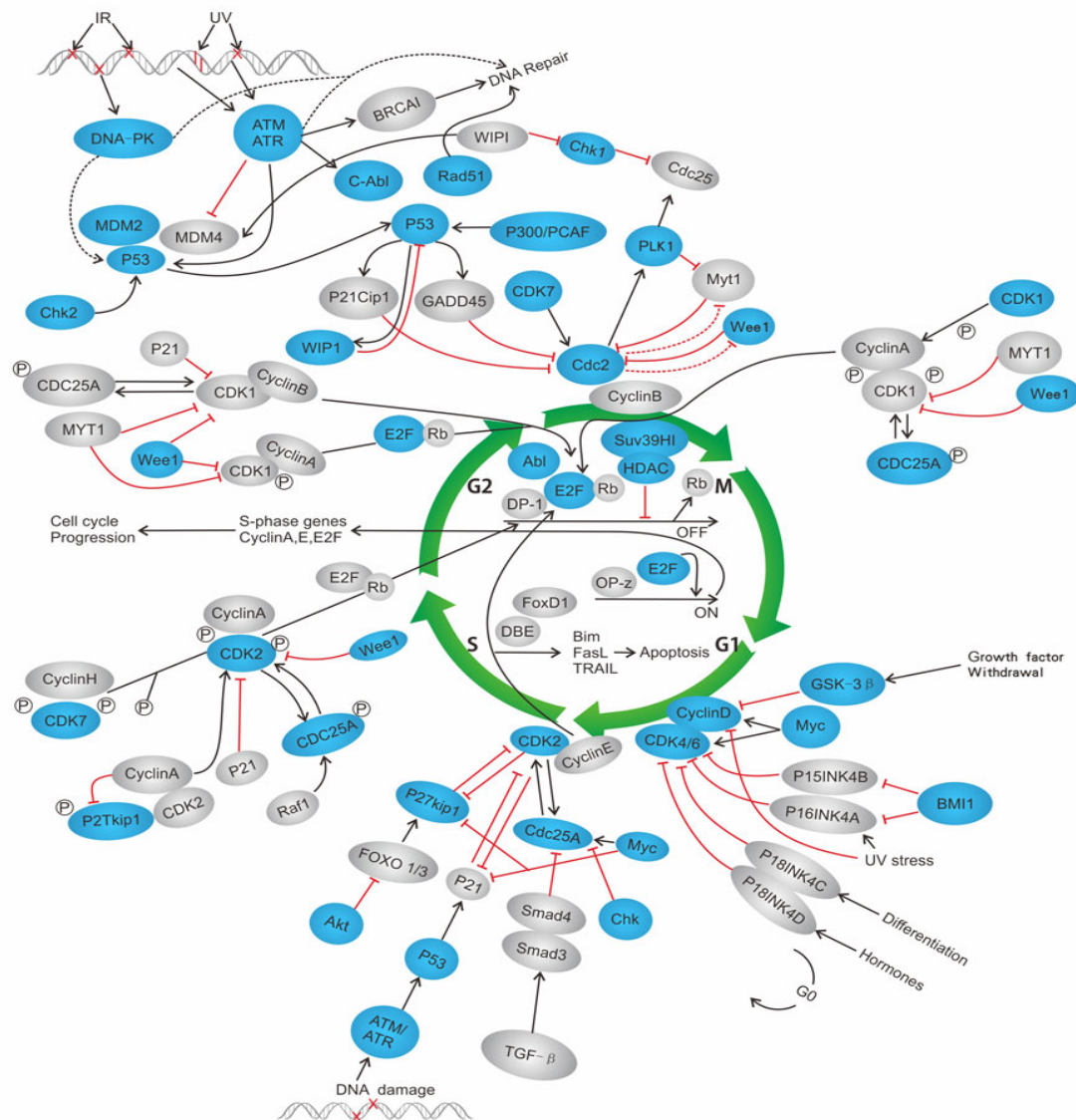
Активация или инактивация определенного набора протоонкогенов и генов-супрессоров является условием синтеза и накопления факторов, необходимых для пролиферации клеток и прохождения каждого из периодов митотического цикла.

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



нальных путей
назой
ции клеточного
казана
эбольшая
есколько
(ов) негативных
е линии)
гивных
е стрелки)
ов регуляции,
чных
-киназным
м

Регуляция клеточного цикла

Основные регуляторы митотического цикла -

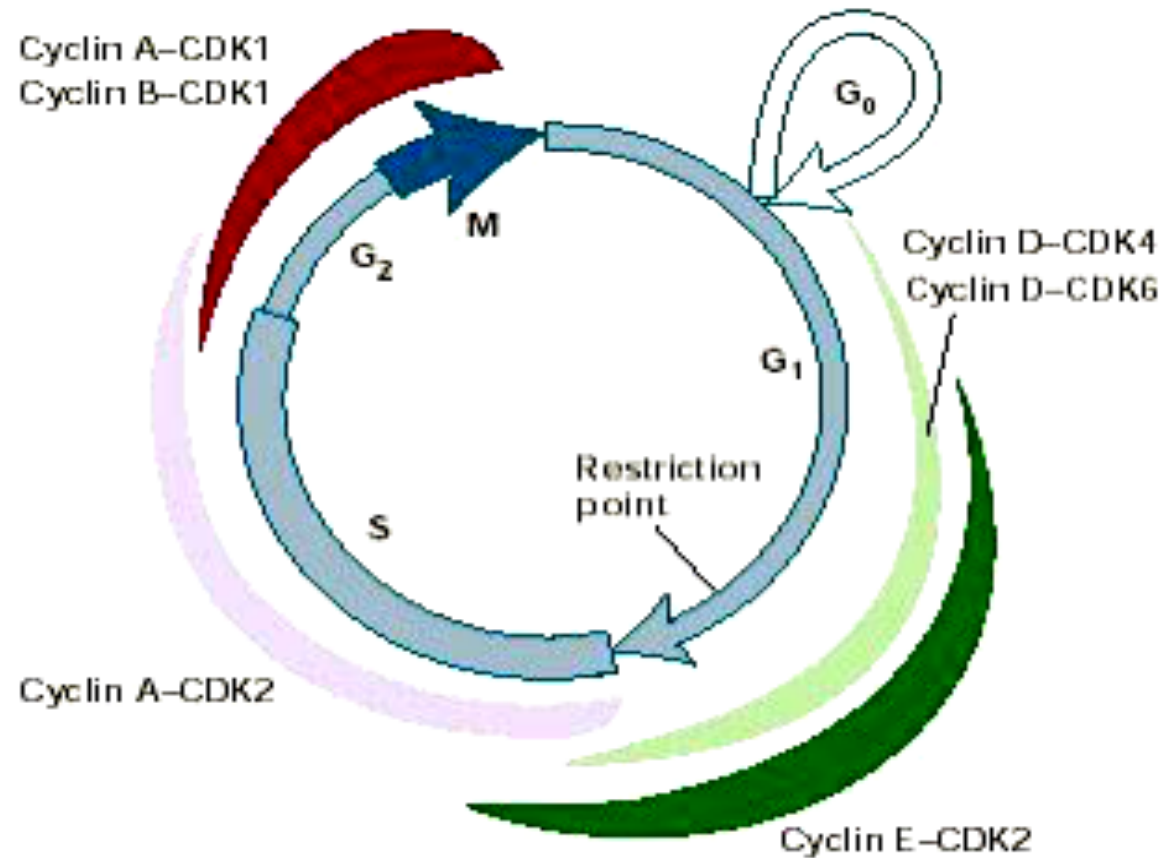
белки **циклины** (**A, B, D, E**) и ферменты **циклин-зависимые киназы** (**Cdk1-6**). В каждом периоде цикла синтезируются свои циклины и киназы. Их объединение в **циклин-киназные комплексы** последовательно запускает строго определенные процессы цикла.

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

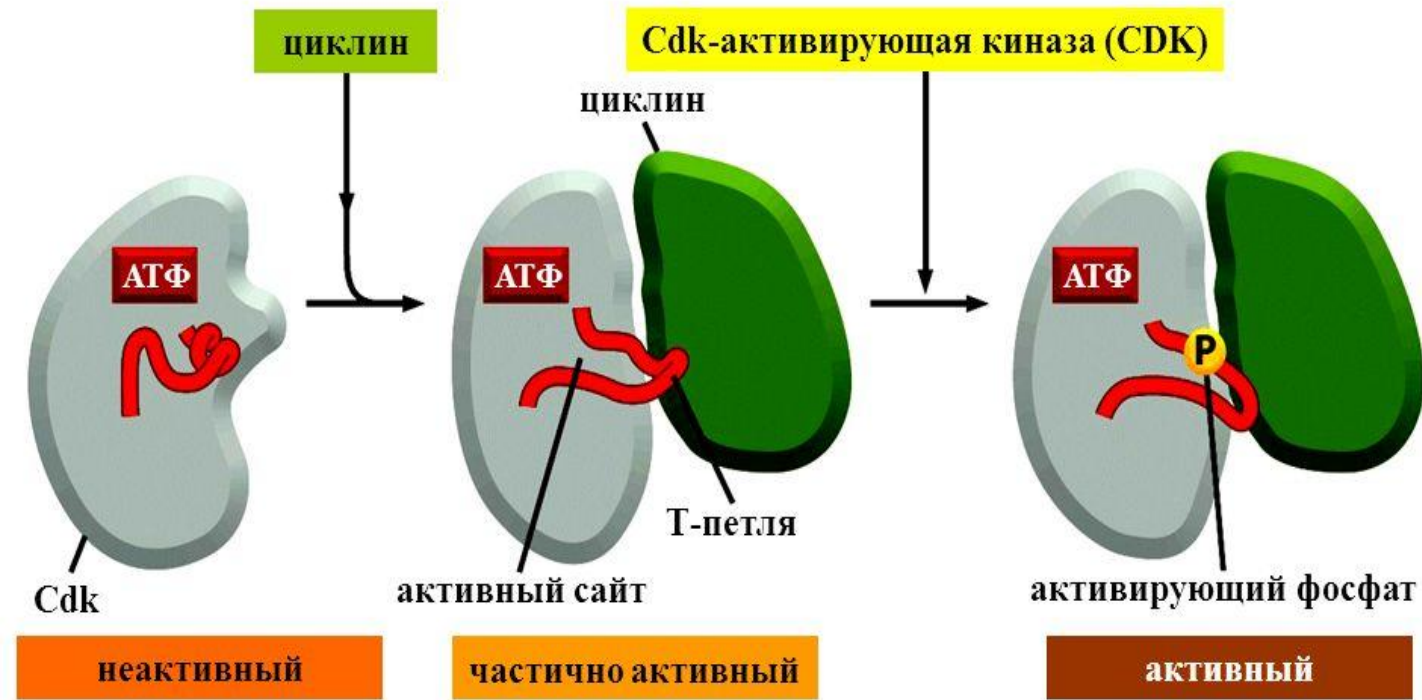
Регуляция клеточного цикла

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



The diagram illustrates the G1/S checkpoint regulatory network. A large green arrow labeled 'G1' points towards the 'S' phase. Key components and their interactions include:

- GSK-3 β** (blue oval) is inhibited by 'Gro' and 'Wit' (black arrows). It inhibits **CyclinD** (red T-bar).
- Myc** (blue oval) is activated by 'Gro' and 'Wit' (black arrows). It activates **CyclinD** and **CDK4/6** (black arrows).
- BMI1** (blue oval) inhibits **P15INK4B** and **P16INK4A** (red T-bars).
- P15INK4B** and **P16INK4A** (grey ovals) inhibit **CDK4/6** (red T-bars).
- UV stress** (black arrow) activates **P16INK4A**.
- Differentiation** (black arrow) activates **P18INK4C**.
- Hormones** (black arrow) activate **P18INK4D**.
- P18INK4C** and **P18INK4D** (grey ovals) inhibit **CDK4/6** (red T-bars).
- CDK4/6** (blue oval) activates **CyclinD** (black arrow).
- CyclinD** (blue oval) activates **CDK4/6** (black arrow).
- Chk** (blue oval) is activated by 'Myc' (black arrow) and inhibits **CDK4/6** (red T-bar).
- G0** (black arrow) leads to the 'G1' phase.
- Apoptosis** (black arrow) is triggered by 'IL'.

чальных путей
 назной
 ции клеточного
 азана
 ебольшая
 сколько
 ов) негативных
 е линии)
 ивных
 е стрелки)
 ов регуляции,
 ных
 и-киназным
 м

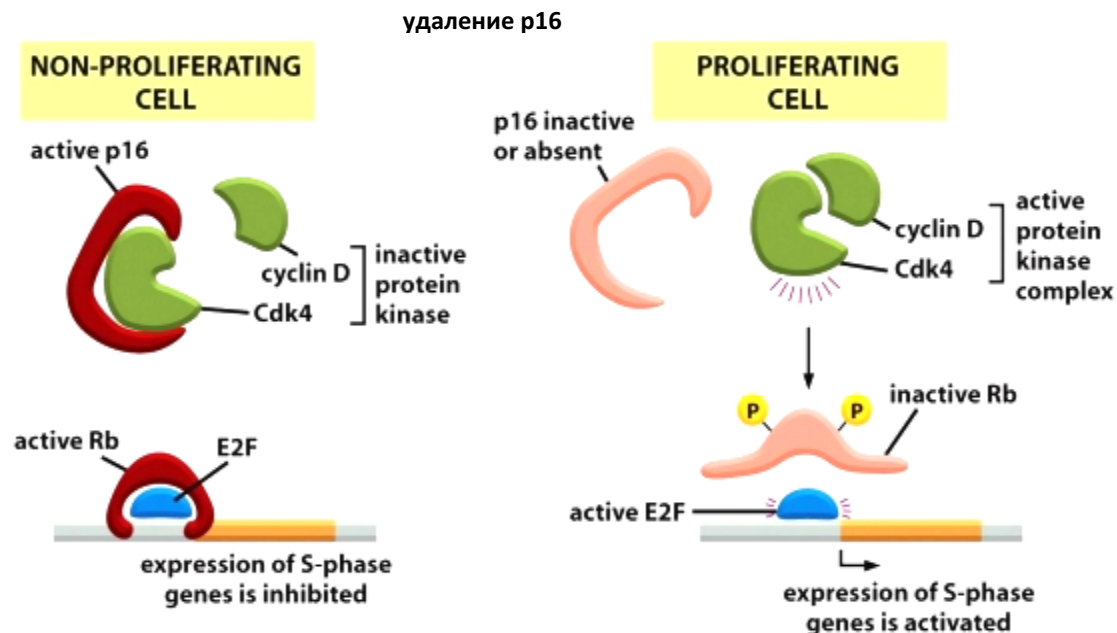
Активация пролиферации –

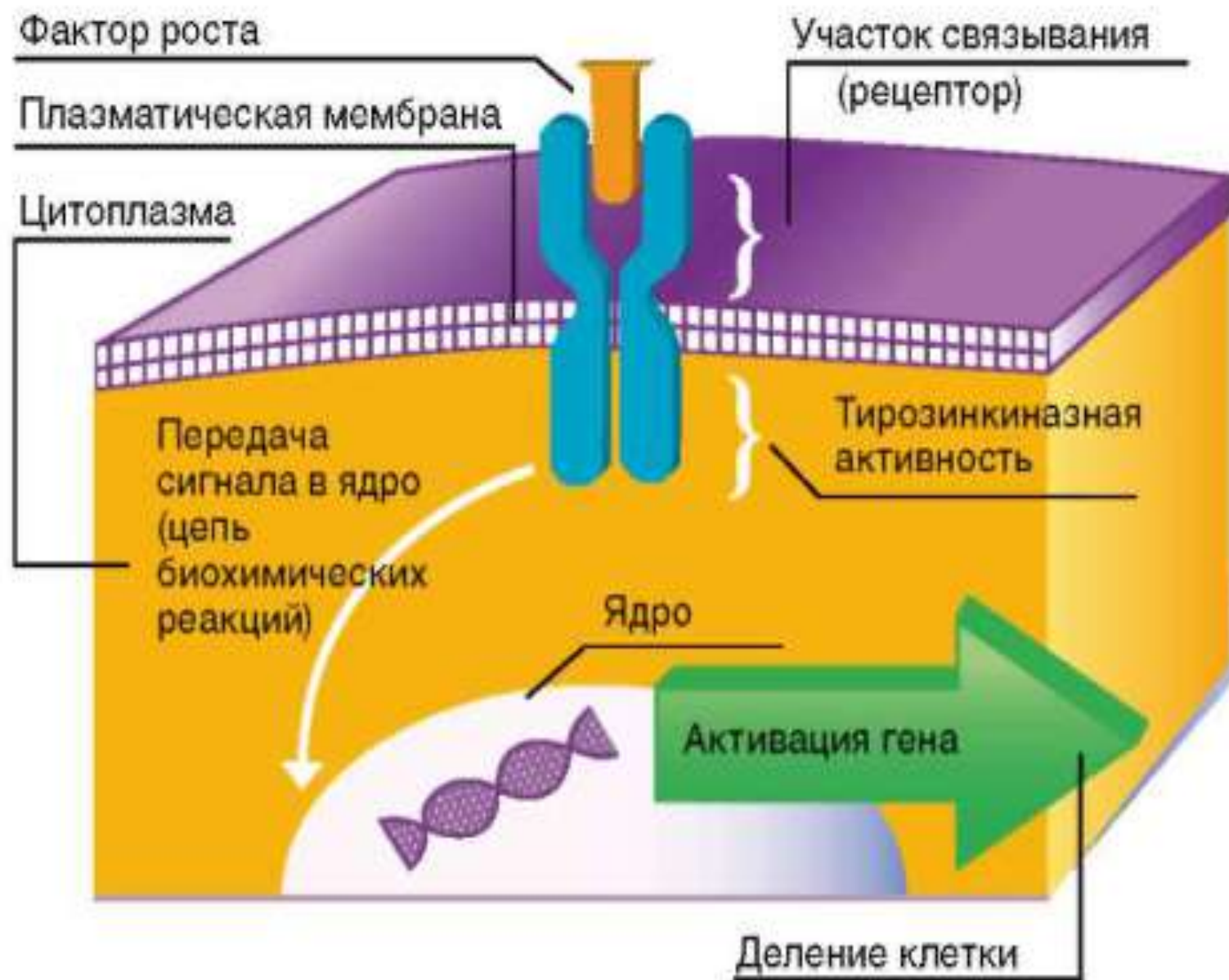
2. Внутриклеточные факторы

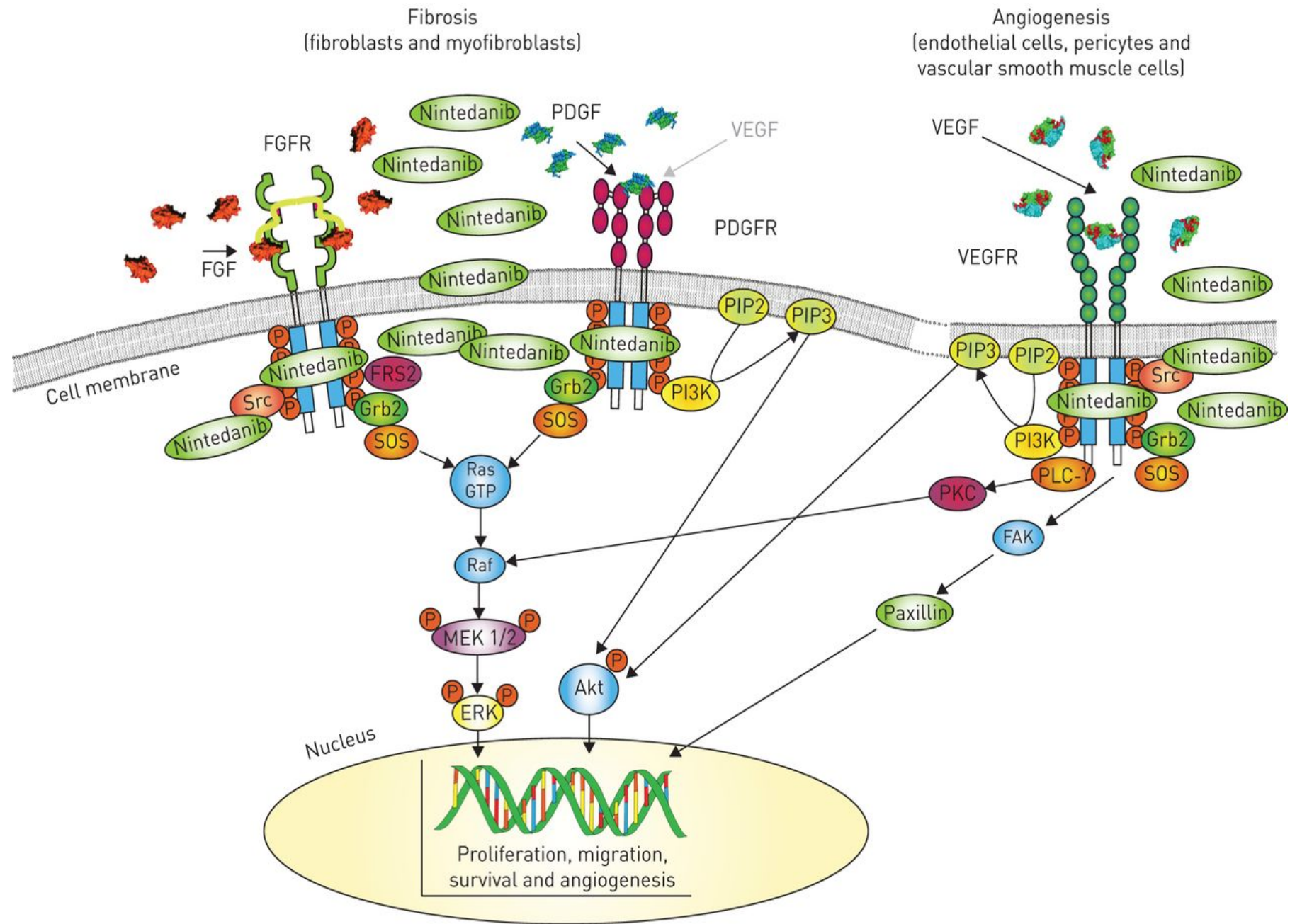
Пример: Активация транскрипционного фактора E2F, активирующего ряд генов и запускающего синтез позитивных регуляторов пролиферации, в том числе, самого себя и циклина E.

не активная
киназа Cdk4
Заблокирована
супрессором p16

Супрессор
ретинобластомы Rb блокирует
транскрипционный фактор E2F







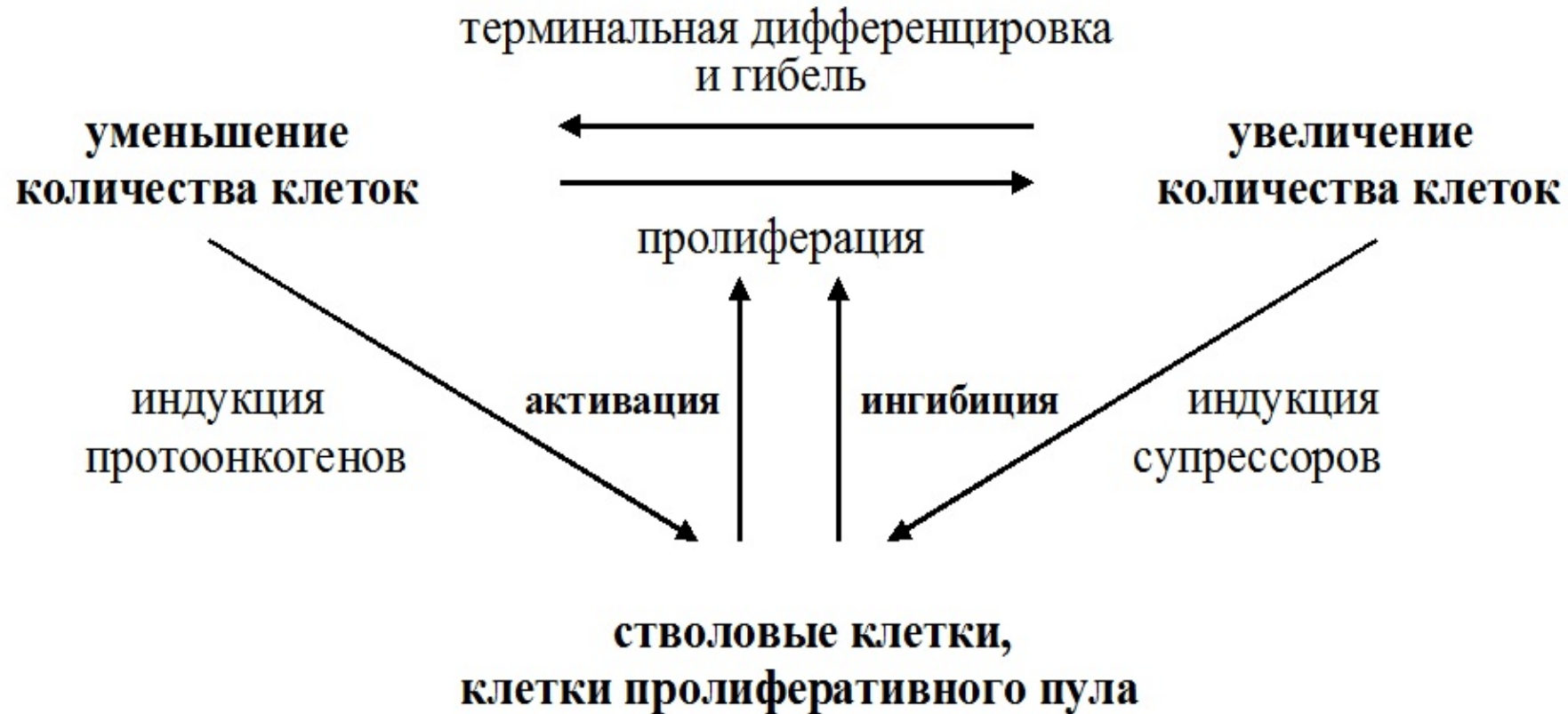
Регуляция пролиферации

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.

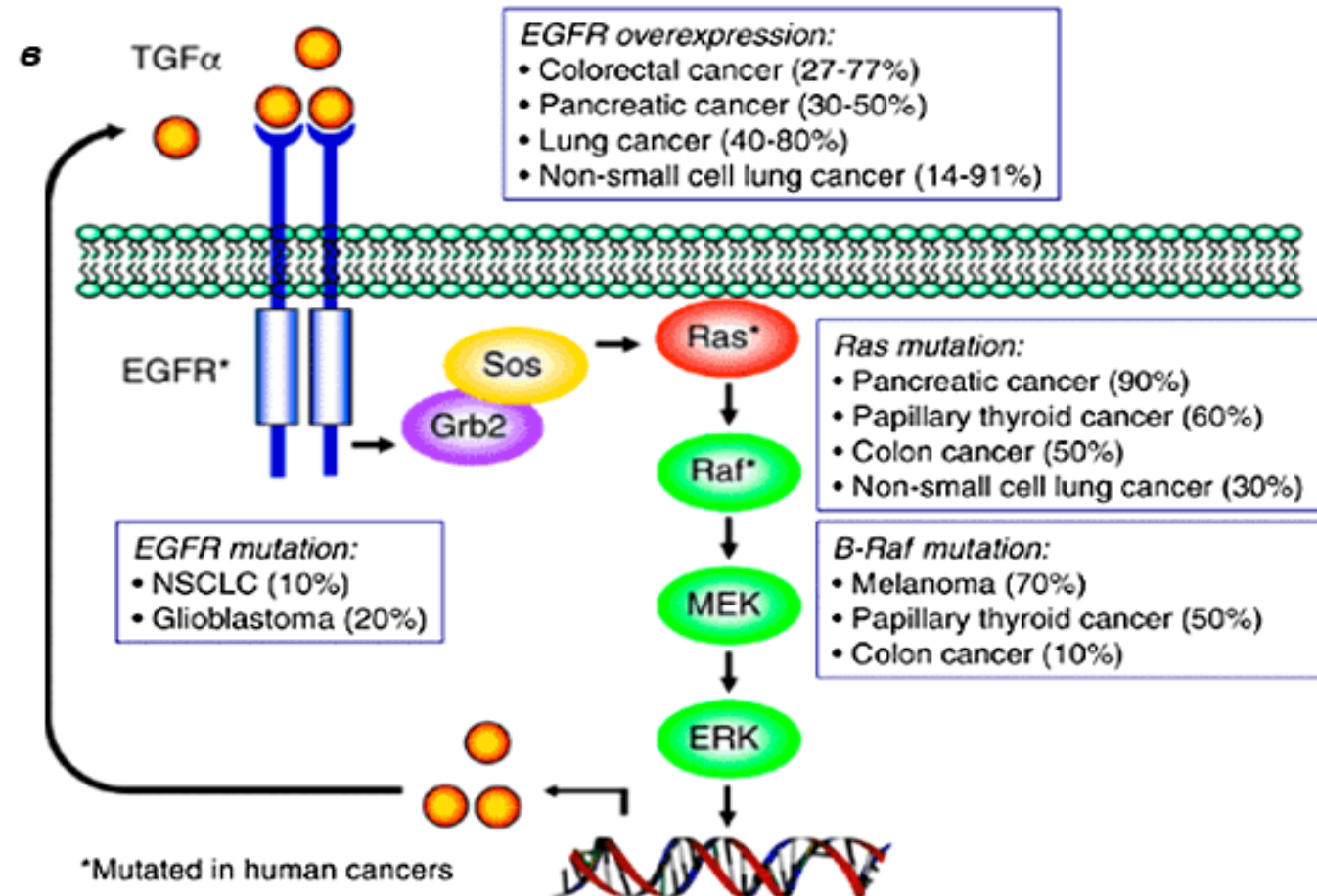
- **Пролиферацию клеток и митотический цикл контролирует более 200 генов.** Нарушение пролиферации может быть связано с любыми из них и приводить к развитию разных заболеваний, связанных как с недостаточным, так и избыточным размножением клеток.
- При одном заболевании могут нарушаться разные регуляторные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

У каждого больного могут быть свои особенности нарушений

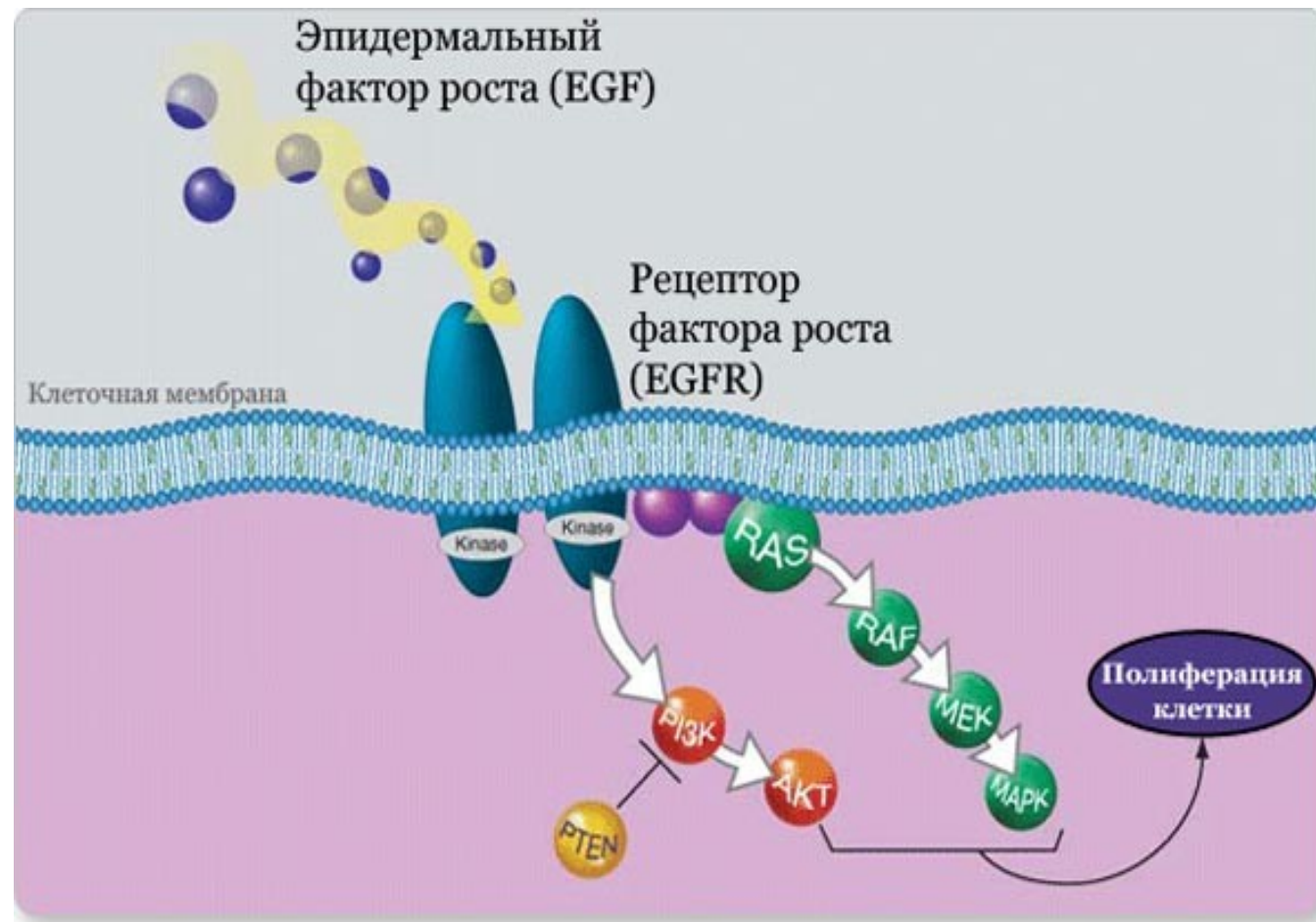
Персонализированная медицина Таргетная терапия →



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**

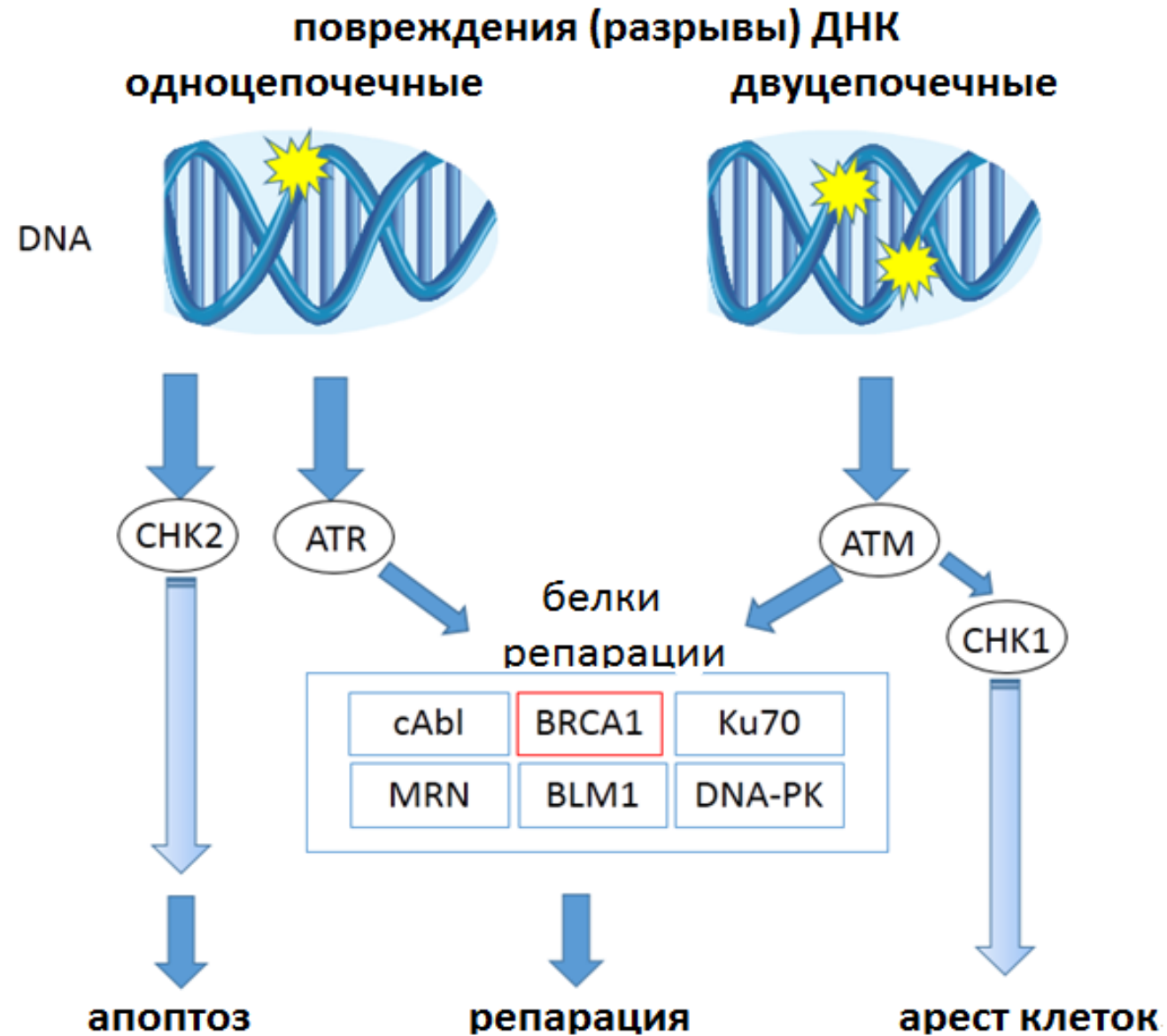
исправление ошибок



запуск апоптоза

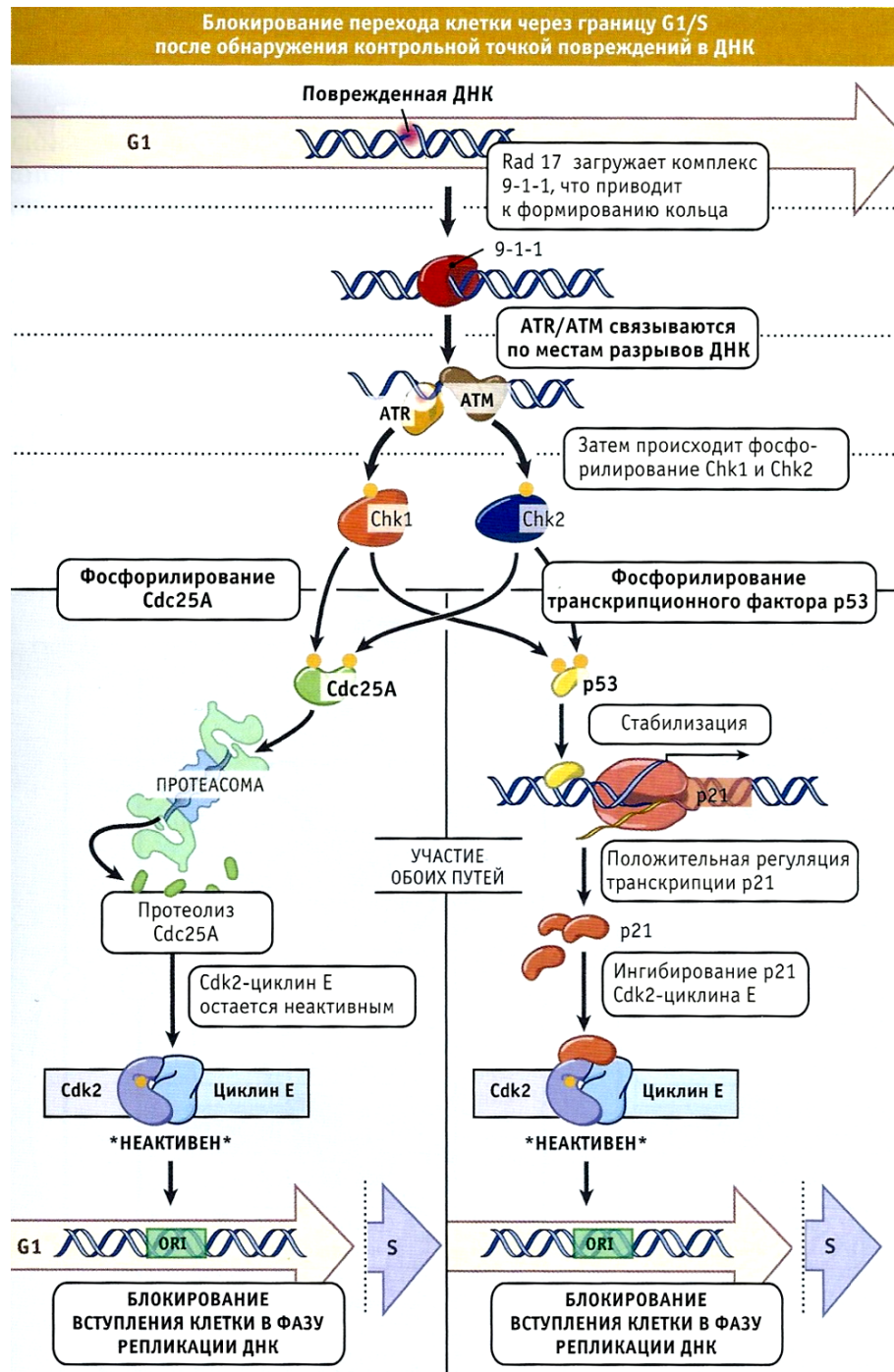


Точки контроля митотического цикла. Роль BRCA в репарации



Механизмы действия контрольных точек





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.

