

жизненный цикл клетки

Процессы **жизненного цикла клеток** - **размножение**, **дифференцировка и гибель** - определяют образование, развитие, функционирование и смерть организмов.

От них зависит сохранение структурного и генетического гомеостаза, возможность регенерации и восстановления после действия повреждающих факторов.

Любые нарушения этих процессов ведут к заболеваниям.

Возможность контролировать эти процессы и направленно влиять на них открывает новые возможности профилактики и лечения многих заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и другие, разрабатывать более эффективные способы реабилитации.

Значение изучения жизненного цикла отражено в 6-ти Нобелевских премиях по физиологии и медицине (биологии), присужденных за последние 20 лет

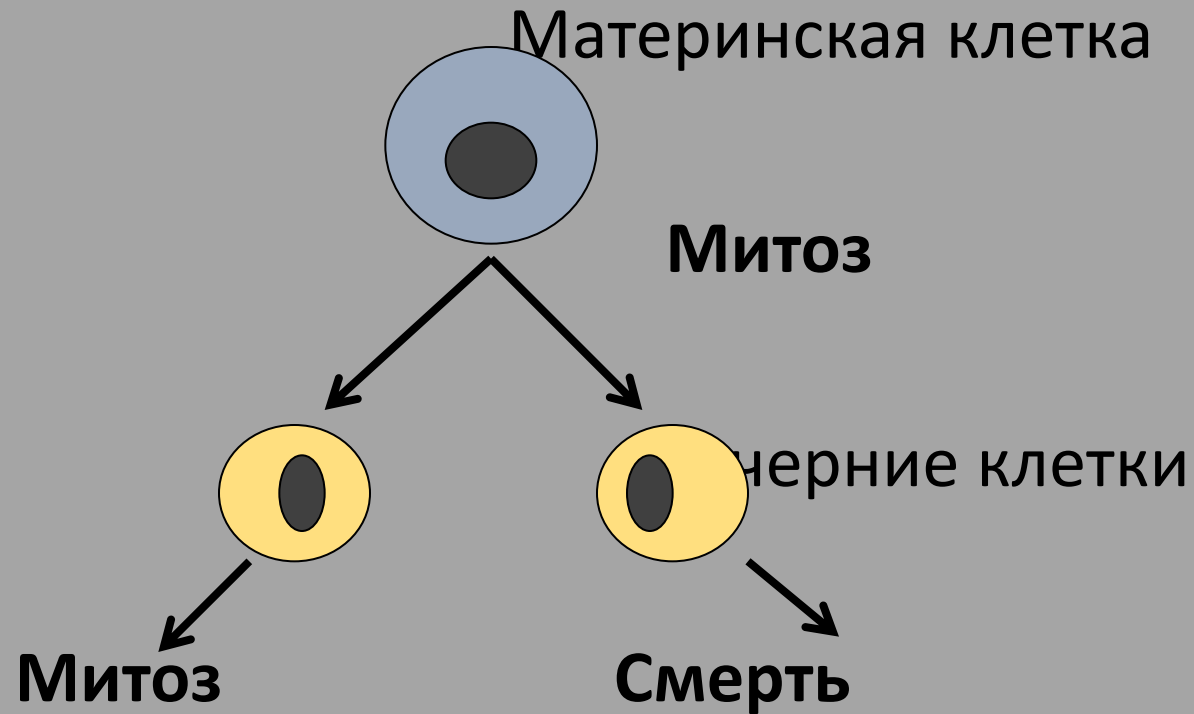
1858 г. Р.Вирхов: клетка происходит из клетки путем деления.

1879 г. В.Флеминг: термины митоз и хроматин

Виды деления клеток

- 1. Митоз** — Не прямое деление. Образование дочерних клеток, генетически идентичных материнской. (*рост, обновление, регенерация, бесполое размножение*).
- 2. Мейоз** — два последовательных деления, ведущие к уменьшению набора хромосом в 2 раза. При половом размножении *обеспечивает постоянство набора хромосом и генетическую рекомбинацию в потомстве.*
- 3. Эндомитоз** — деление “внутри” клетки или ядра. *Образуются двуйдерные или полиплоидные клетки.*
- 4. Патологические деления** - амитоз, трехполюсной митоз и др.

Возникновение и судьба клеток

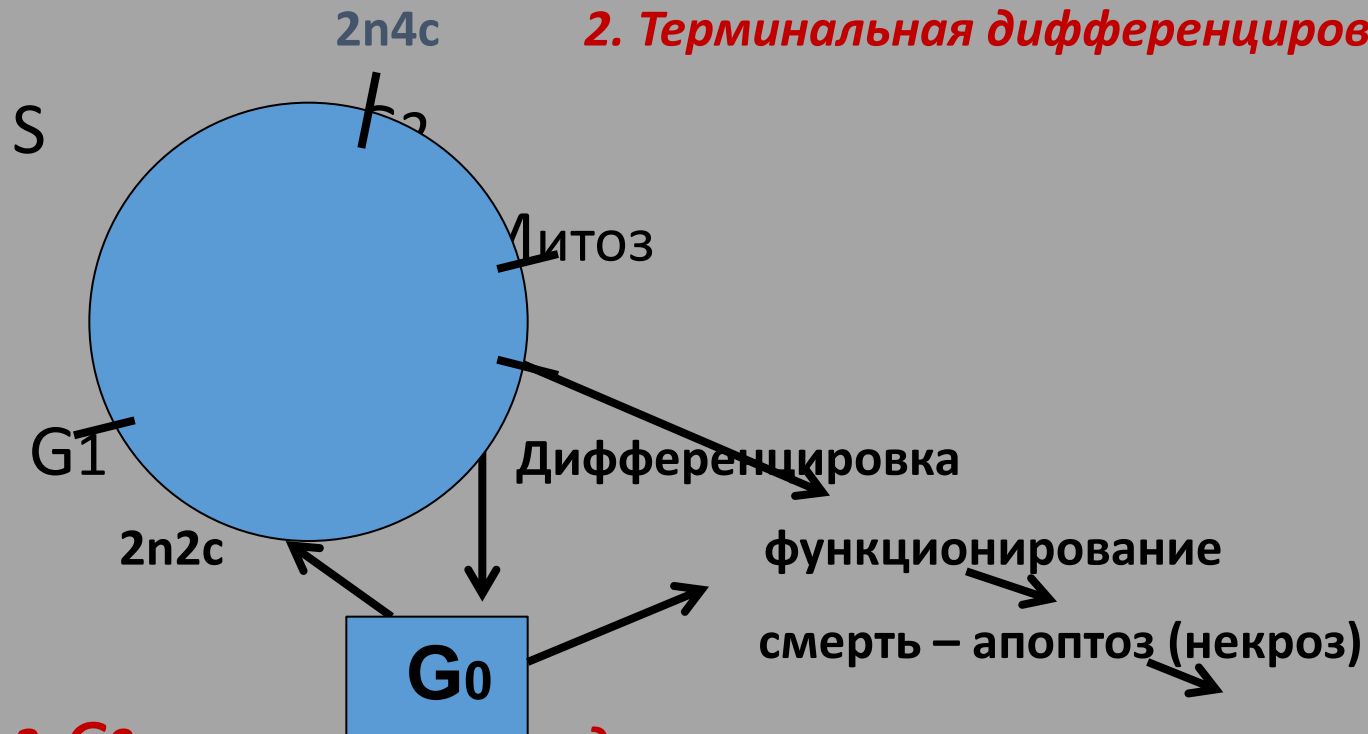


Жизненный цикл клеток – период от возникновения при делении до следующего деления или смерти

Жизненный цикл клеток

Возможные варианты

1. Митотический цикл



2. Терминальная дифференцировка

3. G_0 – временный выход из митотического цикла

Виды тканей в зависимости от жизненного цикла клеток

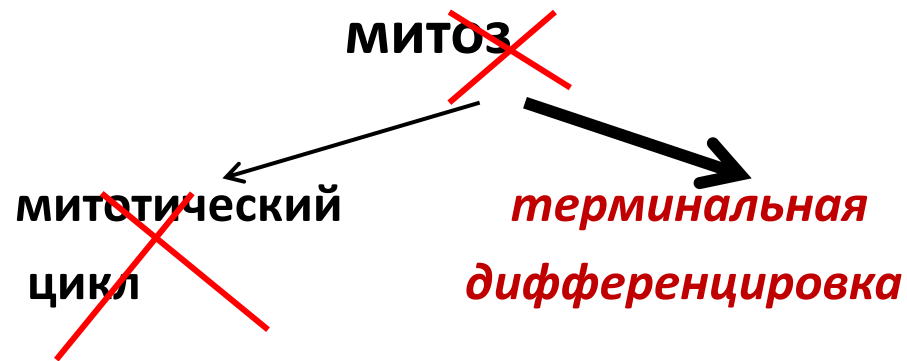
Стабильные – все клетки находятся в состоянии необратимой дифференцировки. Гибель части клеток в течение жизни организма ведет к убыванию общего количества клеток в ткани (**нервная, сердечная мышечная**).

Растущие – количество клеток в ткани увеличивается, так как доля клеток, идущих в митотический цикл, превышает долю клеток, идущих в дифференцировку (**эмбриональные, регенерирующие, опухолевые**)

Обновляющиеся – происходит размножение клеток, однако их общее количество остается постоянным, так как половина клеток переходит в необратимую дифференцировку и погибает (**все эпителиальные и соединительные ткани**)

а) быстрообновляющиеся б) медленнообновляющиеся

Стабильные ткани



Клетки не делятся, находятся в состоянии необратимой дифференцировки.

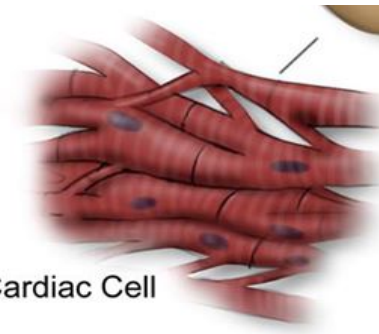
За счет гибели части клеток в течение жизни происходит убывание общего количества клеток.

В исключительных случаях возможно

образование новых клеток за счет деления **стволовых – возможность регенерации после инсультов и инфарктов.**



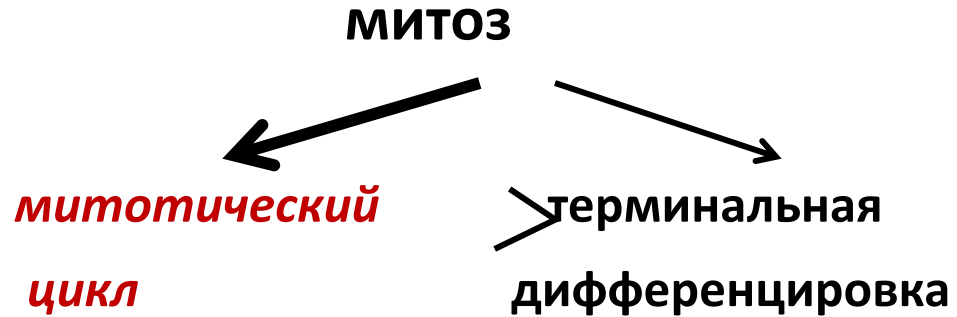
нейроны



Cardiac Cell

кардиомиоциты

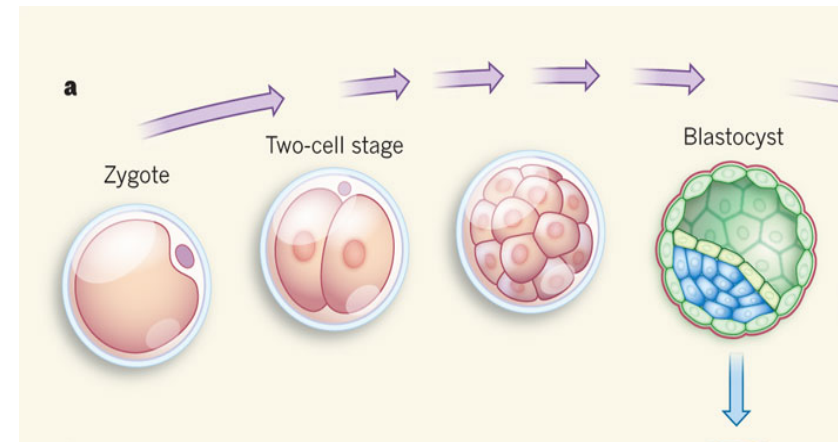
Растущие ткани



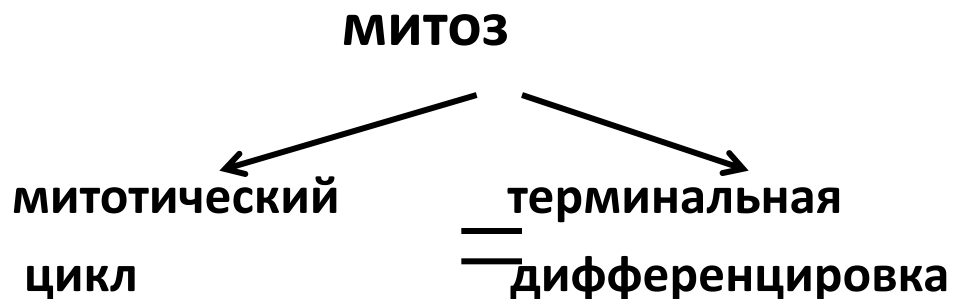
Большая часть клеток идет
в митотический цикл.

Количество клеток увеличивается.

- эмбриональное развитие и рост организмов
- восстановление потери клеток при репаративной регенерации
- опухолевой рост



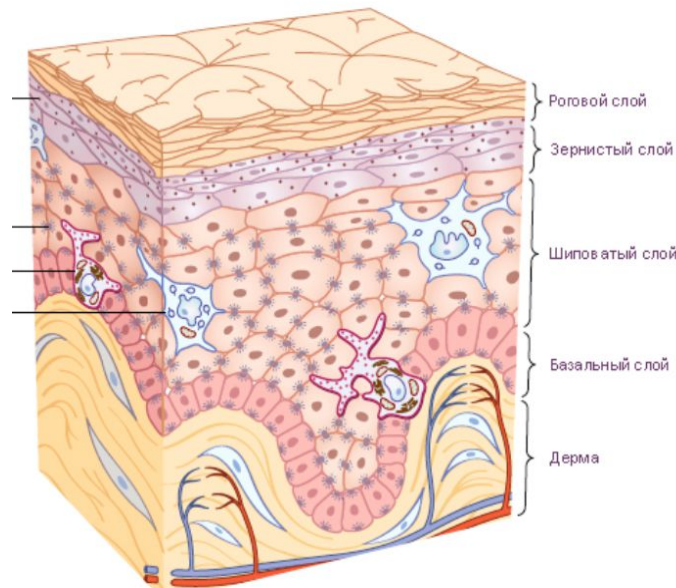
Обновляющиеся ткани



Равная часть клеток идет в митотический цикл и терминальную дифференцировку.

Количество клеток остается постоянным.

Постоянное размножение клеток обеспечивает обновление – физиологическую регенерацию.



Эпителий кожи

. **1 Быстрообновляющиеся – клетки интенсивно размножаются.**

Полное обновление клеток занимает от нескольких дней до недель (эпителий кишечника, кожи, красный костный мозг)

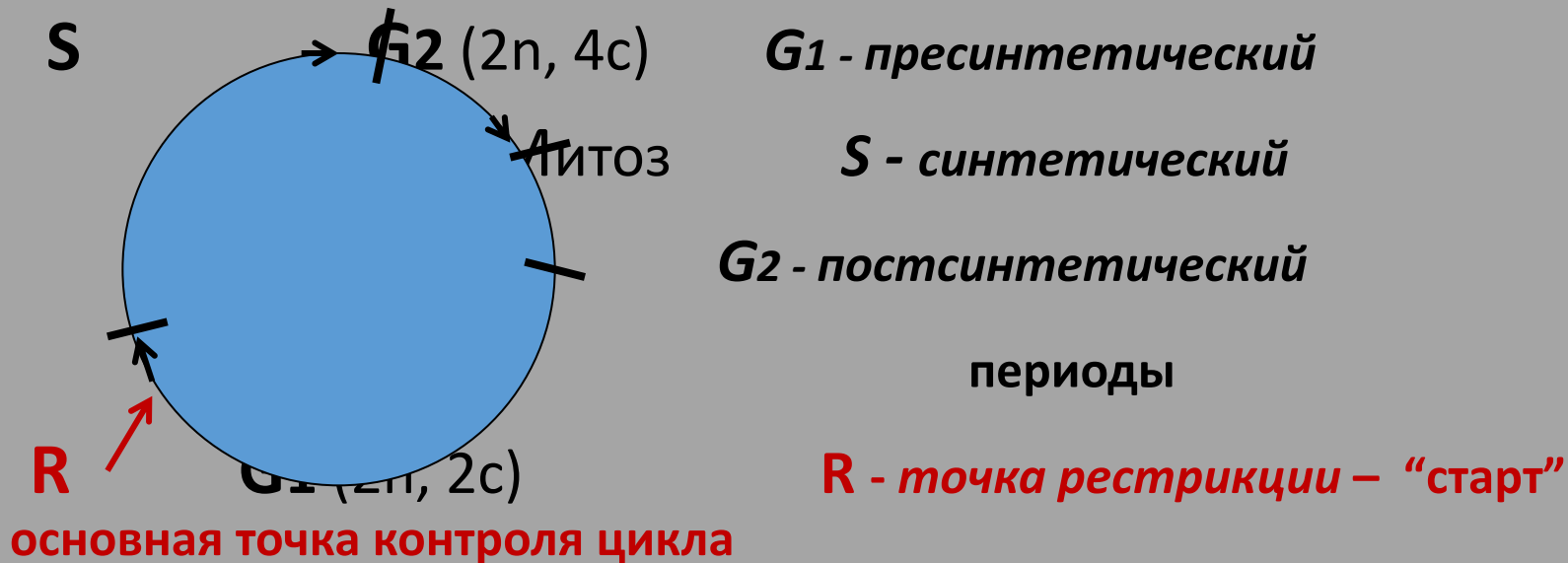
2. Медленнообновляющиеся – делится очень небольшая часть клеток. Обновление - в течение нескольких лет (печень)

Митотический цикл – период подготовки клетки к делению и митоз

(Говард и Пелк, 1953)

Митотический цикл = интерфаза + митоз

Интерфаза = G1 + S + G2



Митотический цикл (МЦ)

- Клетки могут вступить в МЦ сразу после митоза или из G0 периода.
- После прохождения **точки “старт” (точки рестрикции)** клетки неизбежно и необратимо проходят МЦ и делятся.

При возникновении препятствий к делению (недостатке питательных веществ и факторов роста, повреждениях ДНК и т.д.) клетки могут задержаться в любой фазе МЦ для устранения нарушений, а затем продолжить путь к митозу. Невозможность устранения препятствий ведет к гибели клеток – **апоптозу**.

- Клетки, способные делиться, составляют **пролиферативный пул**. Его величина зависит от вида ткани и периода развития и может составлять от **0 до 100%**.
- **Средняя длительность у млекопитающих: МЦ = 1 сутки, G1 = 12-14 час, S = 8 час, G2 = 1-3 час, Митоз = 1 час.**

Длительность МЦ и его периодов может меняться в зависимости от ткани (органа) и вида организма.

Основные процессы митотического цикла

Интерфаза

G1 –рост клеток, удвоение органелл, подготовка к синтезу ДНК

S – удвоение ДНК, хромосом и центриолей

G2 – подготовка к митозу (синтез тубулинов и др.)

Митоз

Профаза - 1. Спирализация хромосом (**конденсин**) 2. Расхождение центриолей к полюсам и образование веретена деления 3. Разрушение (фрагментация) ядерной оболочки 4. Исчезновение ядрышка

Метафаза - 1. Расположение хромосом в плоскости экватора 2. Прикрепление нитей веретена к кинетохорам

Анафаза – Распад **когезинов** - расхождение хроматид (сестринских хромосом) к полюсам

Телофаза – 1. Восстановление ядер и ядрышек 2. Деспирализация хромосом 3. Разрушение тянущих нитей веретена 4. Цитокинез: образование и сжатие сократимого кольца, восстановление мембранных органелл из их фрагментов (везикул),

Основные процессы митотического цикла

G1 - период

- Происходит активный обмен веществ и энергии. Синтез белков, липидов, углеводов.
- Восстановление (после митоза), рост и удвоение органелл.
- Рост клеток.
- Подготовка к синтезу ДНК и удвоению хромосом.
- Перед переходом в S – период клетки проходят основную точку контроля МЦ – **точку рестрикции (Start)**. Проверяется готовность к удвоению хромосом и последующему продвижению по циклу, отсутствие в клетках повреждений. Клетки, не прошедшие контроль, возвращаются в начало G1 или G0 период для исправления нарушений.

Основные процессы митотического цикла

S - период

- **Удвоение (репликация) ДНК (2с → 4с)→**

- Происходит полуконсервативно

- Начинается с определенных точек (**Ori**). У прокариот – одна точка Ori, у дрожжей – сотни, у млекопитающих – десятки тысяч. Синтез ДНК начинается одновременно во многих, но не всех, точках Ori

- Скорость синтеза ДНК у эукариот – 100 пар нуклеотидов в секунду, в 10 раз медленнее, чем у прокариот (требуется освободить ДНК от гистонов)

- **Удвоение хромосом**

- Образующиеся 2 молекулы ДНК соединяются с гистонами и составляют 2 хроматиды в каждой хромосоме

- 2 хроматиды обвиваются и соединяются белком **когезином**

- **Удвоение центриолей**

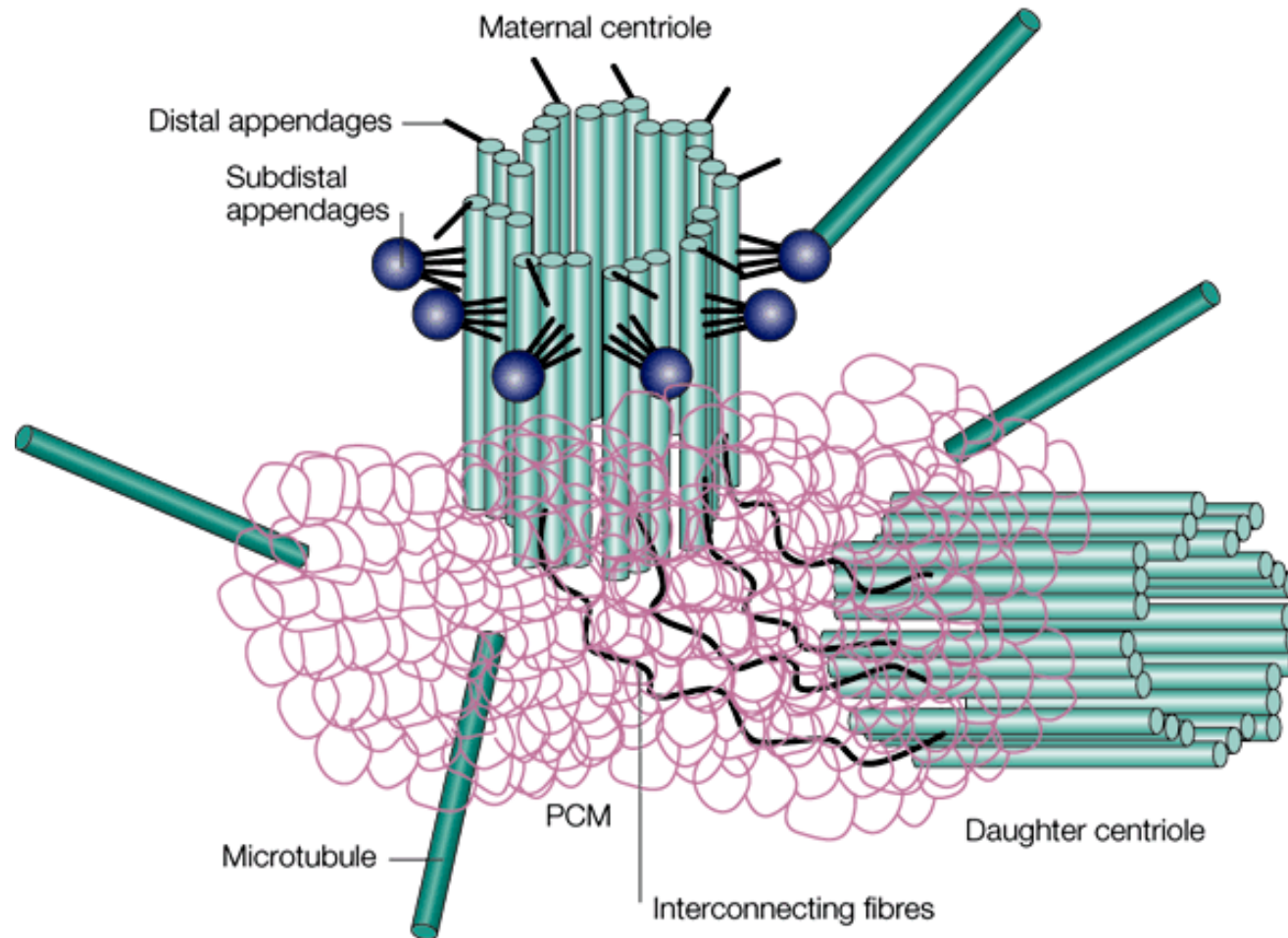
Основные процессы митотического цикла

G2 - период

- Рост клеток (*сохранение ядерно-цитоплазматического соотношения*)
- Пострепликативная репарация ДНК
- Завершение образования центриолей
- Проверка завершенности удвоения хромосом и готовности к делению
- Образование и активация регуляторов перехода к митозу

Организация centrosомы

Дочерняя и материнская центриоли окружены перичентриольным материалом (PCM) - комплекс разных белков, выполняющих функции молекулярных моторов, образования тубулиновых микротрубочек и др.



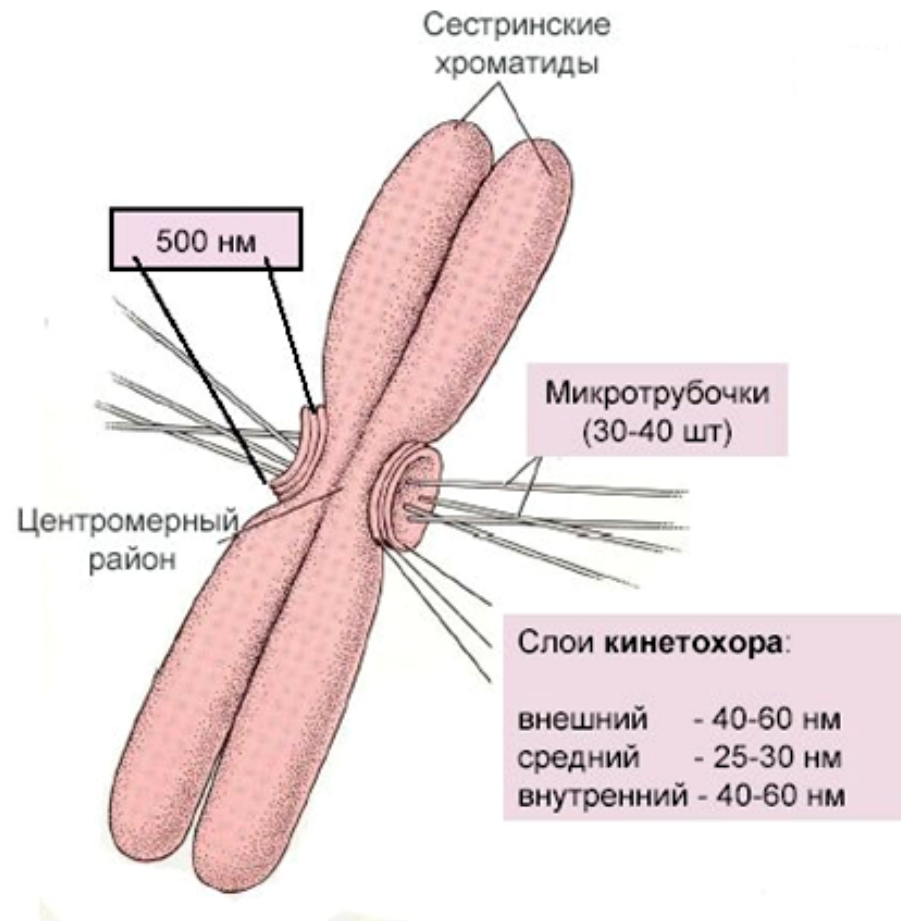
Основные процессы митотического цикла

Митоз

- Разрушение ядерной ламины
- Мембраны ядра и органелл (кроме митохондрий) разбираются на везикулы
- Пары центриолей расходятся к полюсам, наращивают тубулиновые микротрубочки веретена
- Спирализация хромосом белковым комплексом **конденсинов** (**мигрируют в ядро в начале митоза и активируются киназой Cdk1**), а так же за счет фосфорилирования гистонов H1 и H3
- К кинетохорам хромосом прикрепляются нити веретена. Движение хромосом к экватору за счет **белков-моторов** (белки **динеины** и **кинезины**) центриолей и кинетохоров. При этом происходит укорочение (или удлинение с противоположной стороны) нитей веретена за счет отделения (или присоединения) тубулиновых субъединиц микротрубочек веретена

Организация кинетохоров

В области центромер хромосом находится сателлитная ДНК, связанная с комплексом центромерных (CENPs) и других белков. При наступлении митоза они организуют кинетохоры



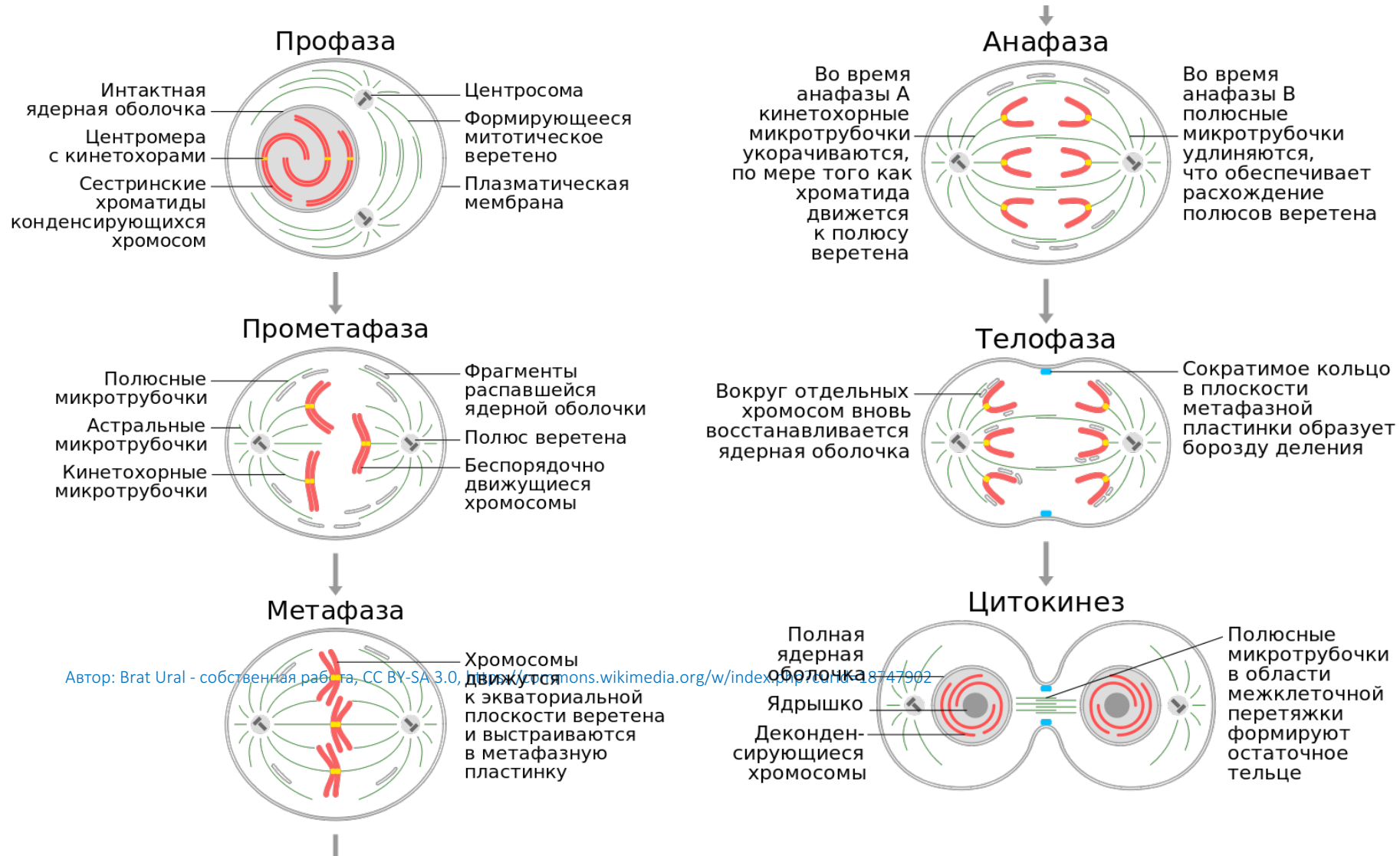
Кинетохоры состоят из многих белков (CENPs, белки-моторы, регуляторные белки контроля клеточного цикла и др.), обеспечивающих присоединение пучков нитей веретена и движение хромосом

Основные процессы митотического цикла

Митоз

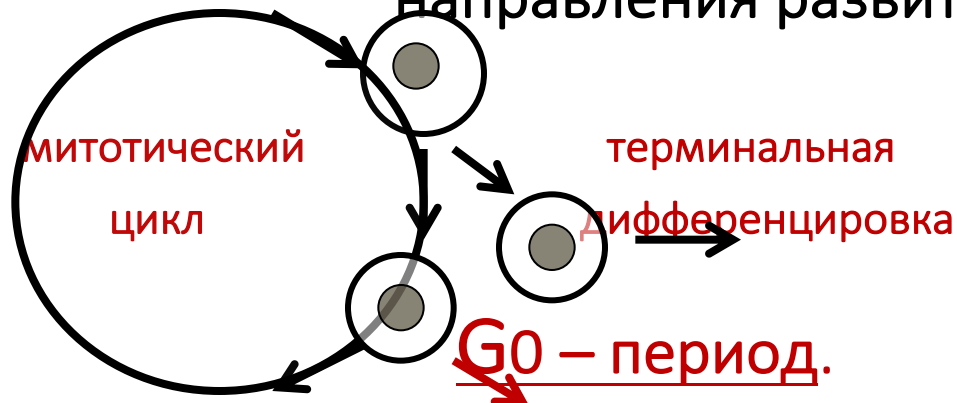
- Разрушение **когезина (Scc1)**, оплетающего и соединяющего две хроматиды: в профазе в области плеч хромосом, при переходе к анафазе – в области центромеры (**Убиквитин** запускает протеолиз **секурина**, который перестает ингибировать **сепаразу**, она активируется и расщепляет **когезин** в области центромеры). Хроматиды (сестринские хромосомы) расходятся к полюсам
- **Кариокинез** – сборка 2-х ядерных оболочек (**возможно слияние микроядер - оболочки вокруг отдельных хромосом**)
- **Цитокинез** – образование и сжатие **сократимого кольца из актина и миозина** в плоскости экватора, ориентированного осью микротрубочек веретена (у животных)
- Окончательный контроль процессов деления. Разрушение регуляторных молекул митоза (**циклина В и киназы Cdk1**)

МИТОЗ



Автор: Brat Ural - собственная работа, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=Митоз&oldid=48747902>

После митоза возможны три
направления развития клеток:



Временный выход клеток из митотического цикла с сохранением способности к пролиферации

**Направление развития клеток определяется комплексом
внутренних и внешних факторов:**

- видом ткани и местом расположения в ней клетки
- периодом индивидуального развития
- состоянием клетки
- набором и концентрацией регуляторных факторов
- фазой суточного (циркадианного) ритма и т.д.

G0 – период

1. Стволовые (резервные) клетки
 2. Функционирующие клетки обновляющихся тканей
 3. Клетки, вышедшие из митотического цикла для репарации ДНК
 4. Недостаточное количество ростовых или сывороточных факторов не позволяют клеткам вступить в митотический цикл
 5. Вступление клеток в митотический цикл заблокировано факторами контроля (супрессорами) клеточного цикла
- В G0- периоде клетки могут находиться от нескольких часов (исправление повреждений, накопление сывороточных и других регуляторных факторов) до многих месяцев и лет (функционирующие клетки медленно обновляющихся тканей, резервные стволовые клетки: скелетных мышц, нейральные)
 - При определенных условиях клетки из G0- периода могут покинуть пролиферативный пул и перейти в терминальную дифференцировку или апоптоз

Смерть клеток

- **Апоптоз** — *генетически запрограммированный механизм гибели клеток*

Механизм: Активация ферментов, разрезающих ДНК --- фрагментация клеток --- поглощение фагоцитами

Значение:

1. Морфогенез – уничтожение лишних клеток.
2. Поддержание структуры - уничтожение “старых” клеток, заменяющихся на новые.
3. Уничтожение поврежденных, патологических и “беспризорных” клеток.

- **Некроз** — *незапрограммированная гибель клеток при повреждениях, не совместимых с жизнью*