

- **ҚММУ**
- Молекулярлық биология және медициналық генетика кафедрасы
- **Дәріс**

Тақырыбы: Жасушалық цикл. Апоптоз туралы қазіргі кездегі көзқарас.

Мамандығы: 5В130100 «Жалпы медицина»

- **Курс:** 1
- **Уақыты:** 50 мин.
- **Дәріскер:** Доцент: Есілбаева Б.Т.

Тақырыбы: Жасушалық цикл. Апоптоз туралы қазіргі кездегі көзқарас.

Мақсаты: жасушалық циклдің тіршілік циклін және апоптоз туралы түсініктерді оқып білу.

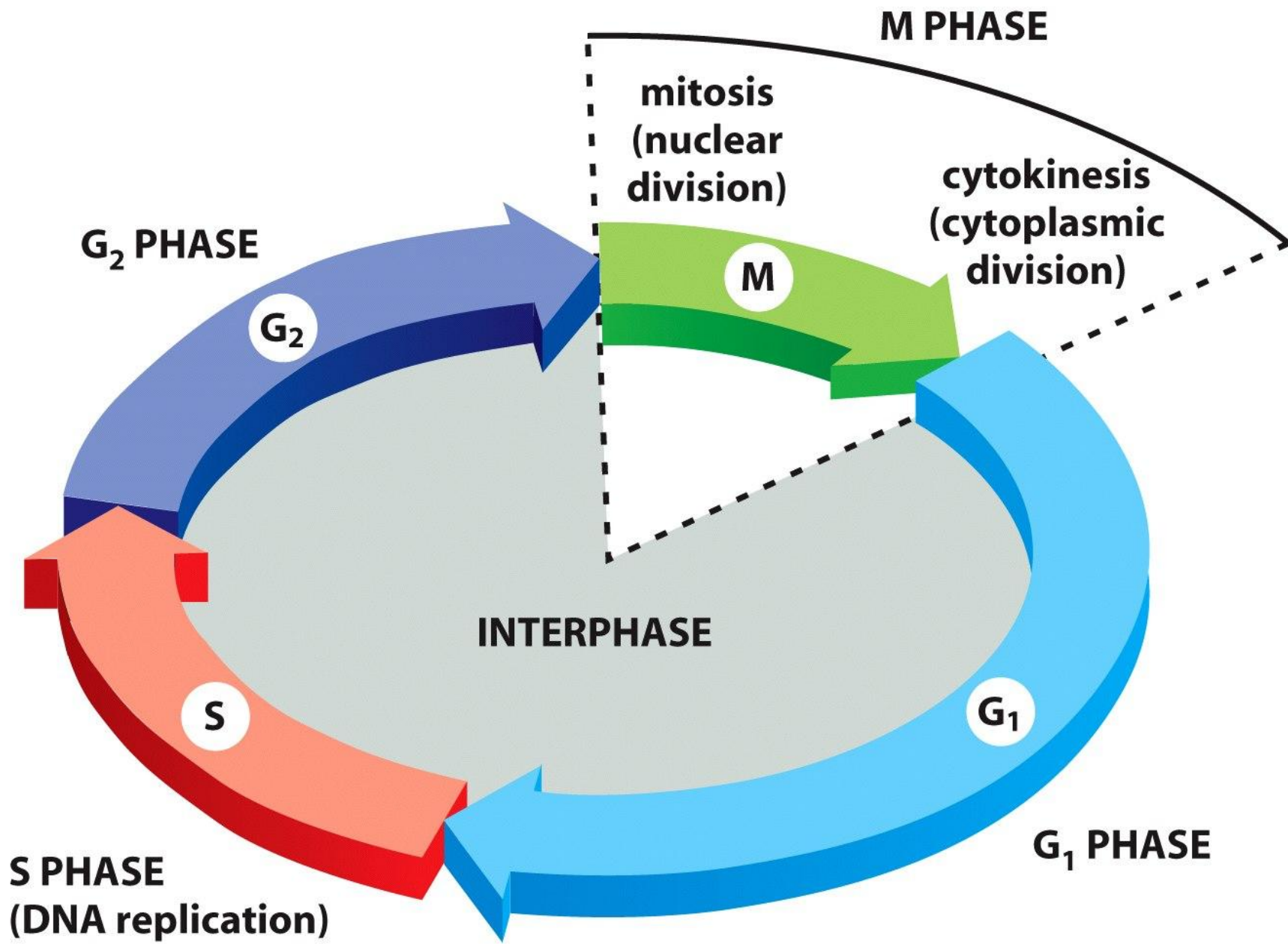
Дәрістің жоспары:

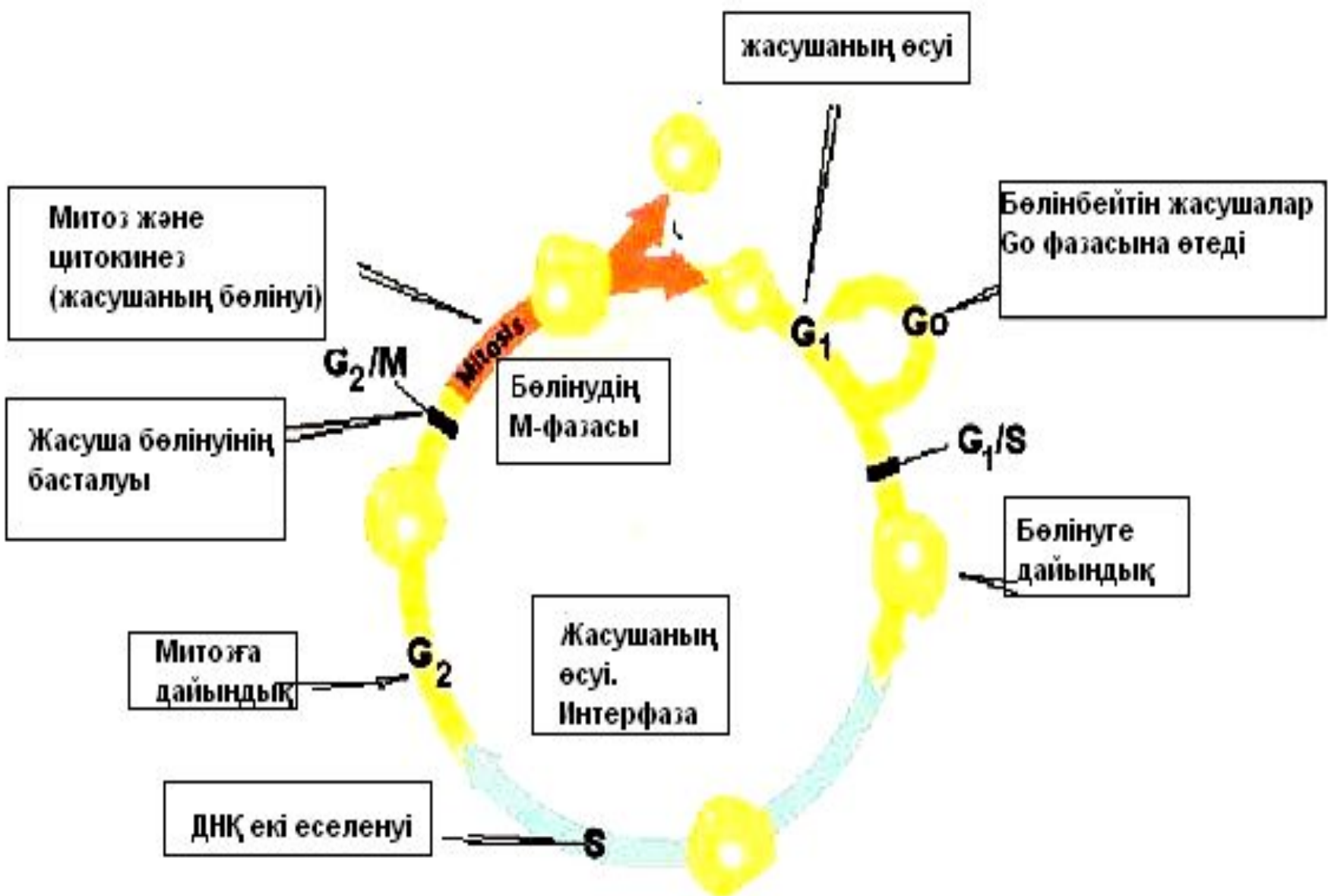
1. Жасушалық цикл фазасының алмасуындағы цинлиндік-байланыстағы киназдың ролі.
2. Жасушалық циклдегі циклиндердің атқаратын ролі.
3. Пролиферацияны тоқтату байланыстары.
4. Жасушалық циклге сипаттама.
5. Интерфаза және оның кезеңдері.
6. Жасушалық циклдің жүйелігі.
7. Митозға сипаттама.
8. Жасушалық циклдегі бақылаушы пунктер.
9. Митоздың биологиялық маңызы.
10. Апоптоздың сипаттамасы.
11. Апоптоз және некроз

Жасушалық цикл

Жасушалық цикл – аналық жасушаның бөліну арқылы түзілген жаңа жасушаның өзіндік бөлінуге дейінгі кезеңді **жасушалық цикл** деп атаймыз. Жасуша тіршілігінің негізгі кезеңдері:

- **Өсу фазасы,**
- **Бөлінуге дайындық фазасы**
- **Бөліну фазасы**





Жасушалық цикл

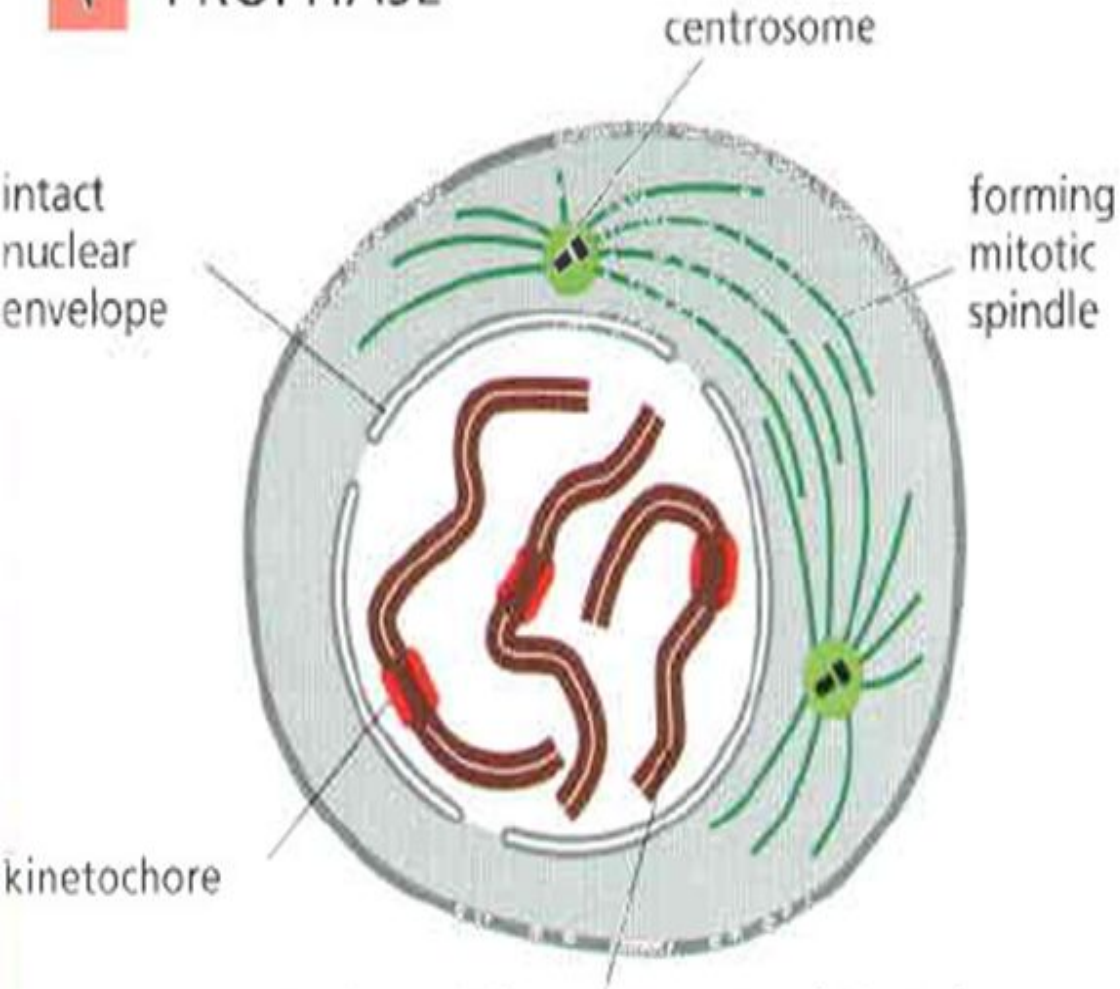
- Жасушалық цикл 3 негізгі кезеңдерден тұрады: **интерфаза, митоз и цитокинез.**
- Жасушалық циклдің ұзақтығы жасуша типіне және ағзаның даму кезеңіне байланысты. Мысалы: ұрықтанған жұмыртқаның жасушалық циклі ұзақ емес.

- **G1- фазасы** жылдам синтезбен сипатталады: митохондрия, Гольджи комплексі, ЭПТ, ядрошық, рибосомалардың түзілуі. Сонымен қатар клеткада құрылымдық және функциональды ақуыздар түзіліп жасушаның өсуі жүреді. Сүтқоректілерде 12 сағатқа дейін.
- **S фазада** -ДНК репликациясы немесе екіеселену процестері өтеді. Гистонды ақуыздардың синтезі жүреді. Әрбір хромосомалар екі хроматидке бөлініп өзара центромерамен байланысады.

- **G2 фазада** биосинтез процесі жүреді және АТФ немесе макроэргтар түрінде энергия сақталады, митохондрия бөлінеді. Бөліну ұршығы түзіліп, центриольдер репликациясы жүреді. Клетканың **M** фазаға өтуі **M** қолдаушы факторлармен бақыланады.
- **Интерфаза** біткеннен кейін кариокинез немесе **митоз** басталады.

- **Митоз дегеніміз**- диплоидты жасушаның бөліну процесі кезінде жаңа екі диплоидты жасушаны беруін айтамыз.
- **Митоз** бес кезеңге бөлінеді.
- профаза.
- прометафаза.
- метафаза,
- анафаза,
- телофаза.

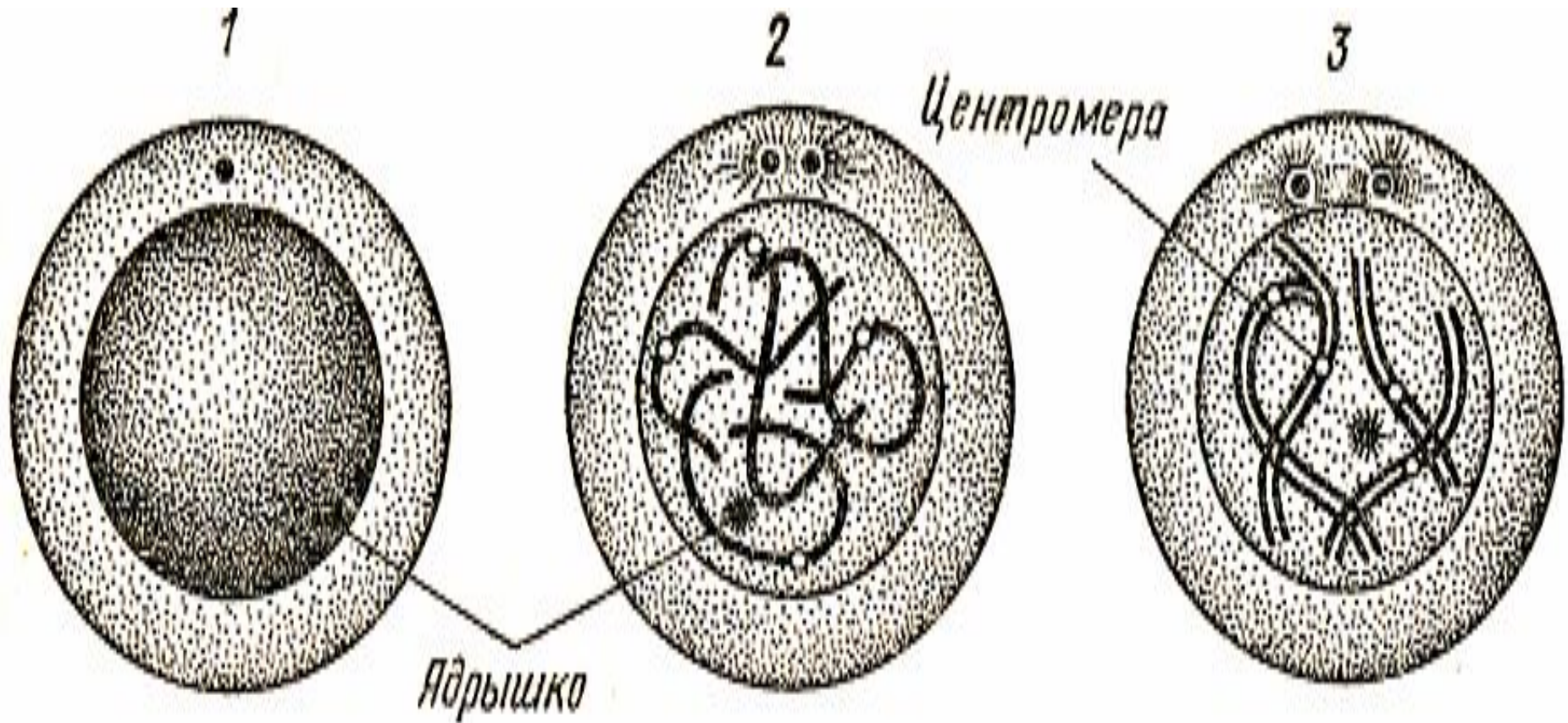
1 PROPHASE

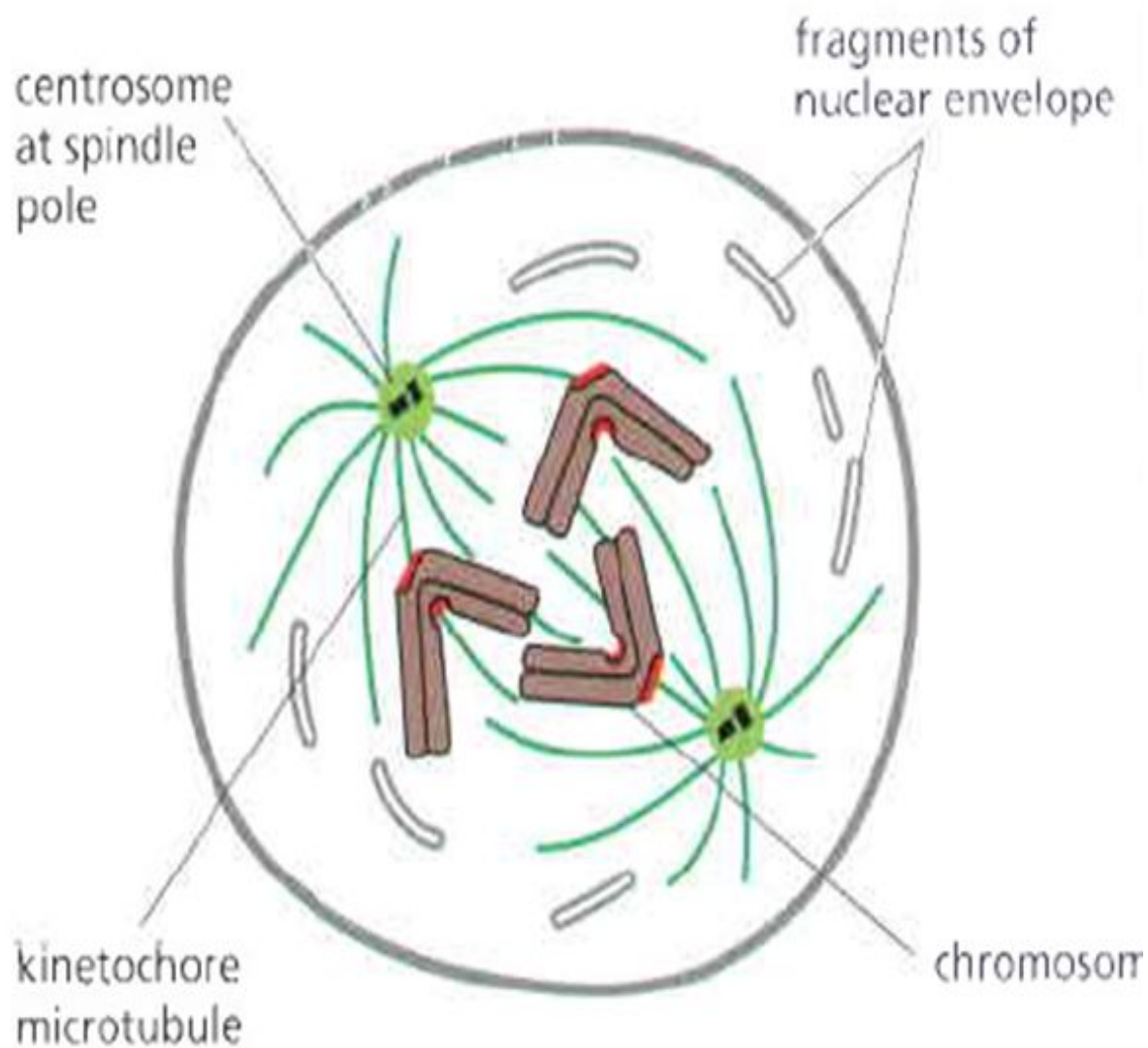


condensing replicated chromosome, consisting of two sister chromatids held together along their length

- **Профаза.** Уақыты бойынша ең ұзақ. Ширатылу мен конденсация процестері жүреді, хроматидтер қалыңдап қысқарады. Центриольдер клетка полюсіне ажырайды, ядрошық кішірейеді.

1-Интерфаза. 2-Ерте профаза. 3. Орташа профаза



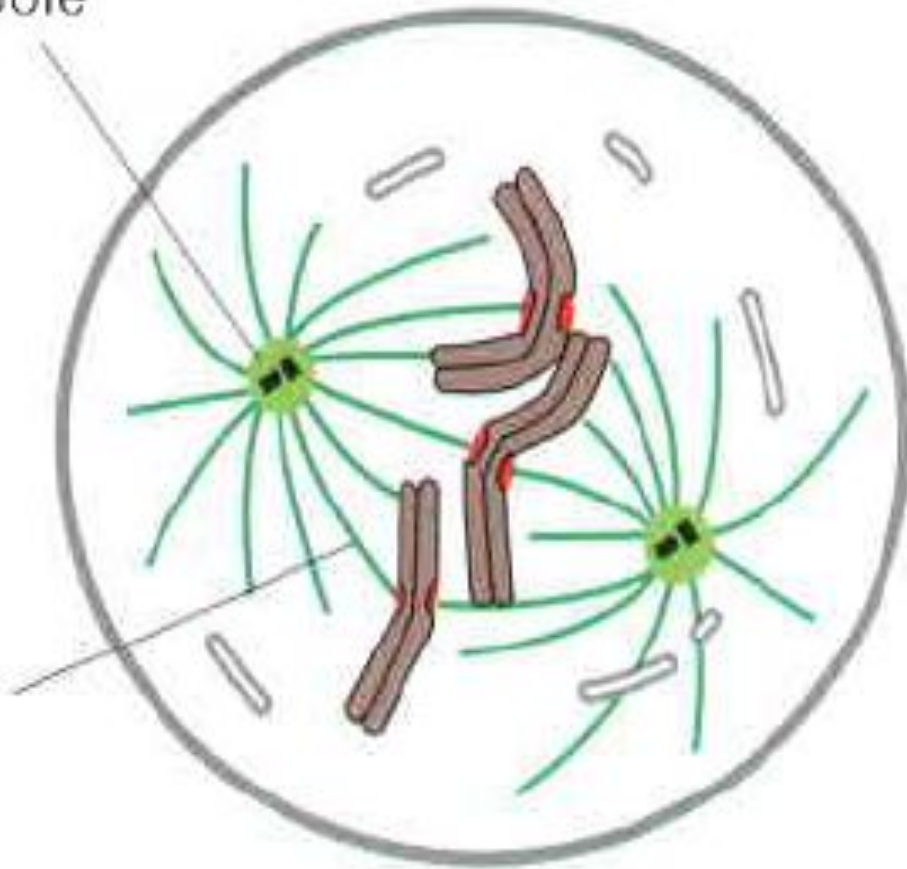


- **Прометафаза**
 - Мембрана қабықшасы еріп майда көпіршікке айналады, ламина, аралық филаменттерге өзгереді.

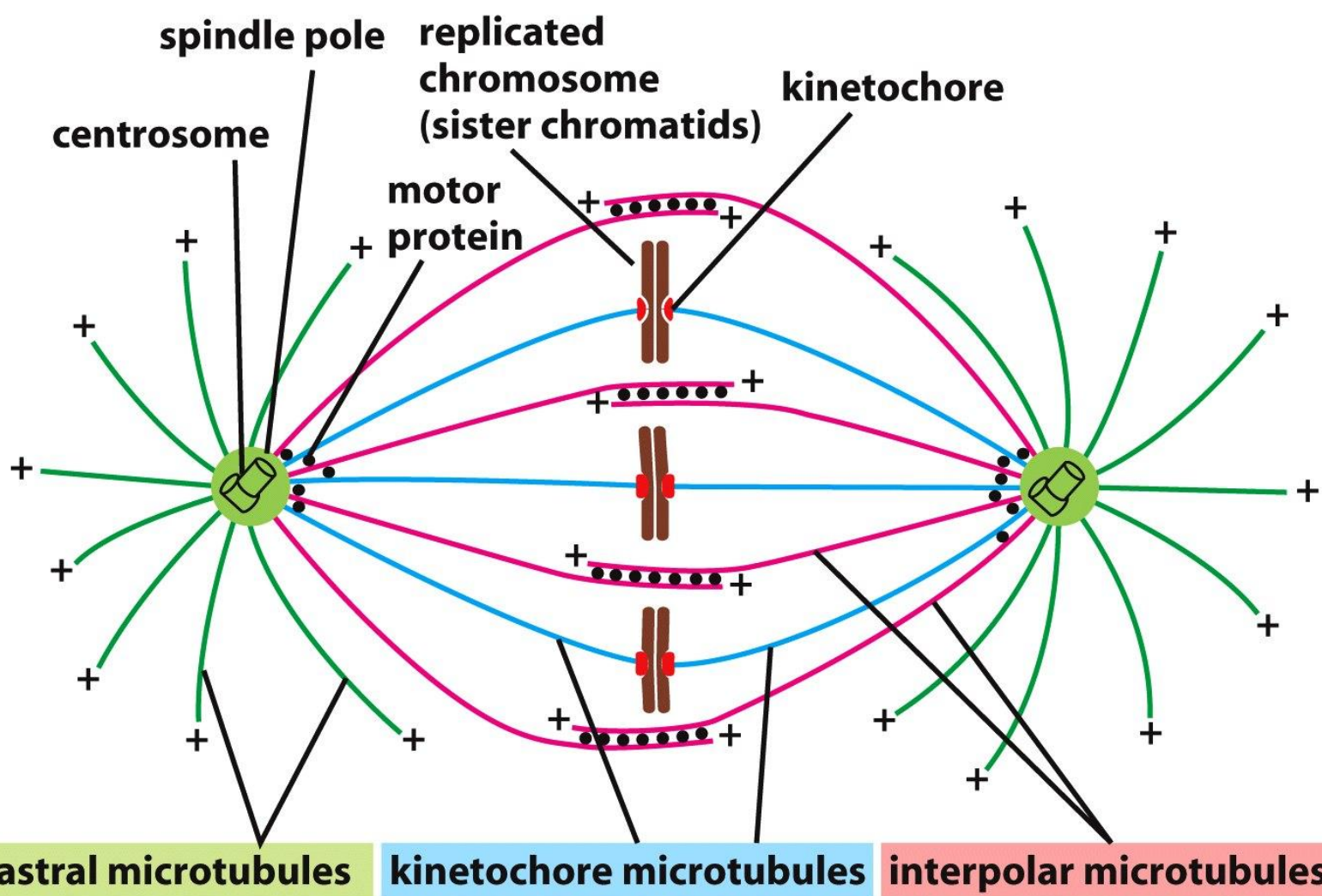
METAPHASE

centrosome at
spindle pole

metachore
microtubule



- **Метафаза.** Бөліну ұршығының қалыптасуы аяқталады. Микротүтікшелер хроматидтердің екі жағына бекініп, оларды қозғалысқа алып келеді. Хромосомалар максимальді спирализацияланады, экватор аймағына орналасып, метафазалы пластинка түзеді.



Микротүтікшелердің 3-түрі бар:

- 1) кинетохорлы – хроматидтерді кинетохор аймағында байланыстырады .
- 2) астральды – центриолдерден жасуша беткейіне қарай бағытталған.
- 3) полярлы – центриолдерден (диплосом) ұршық орталығына қарай жүреді

Aster

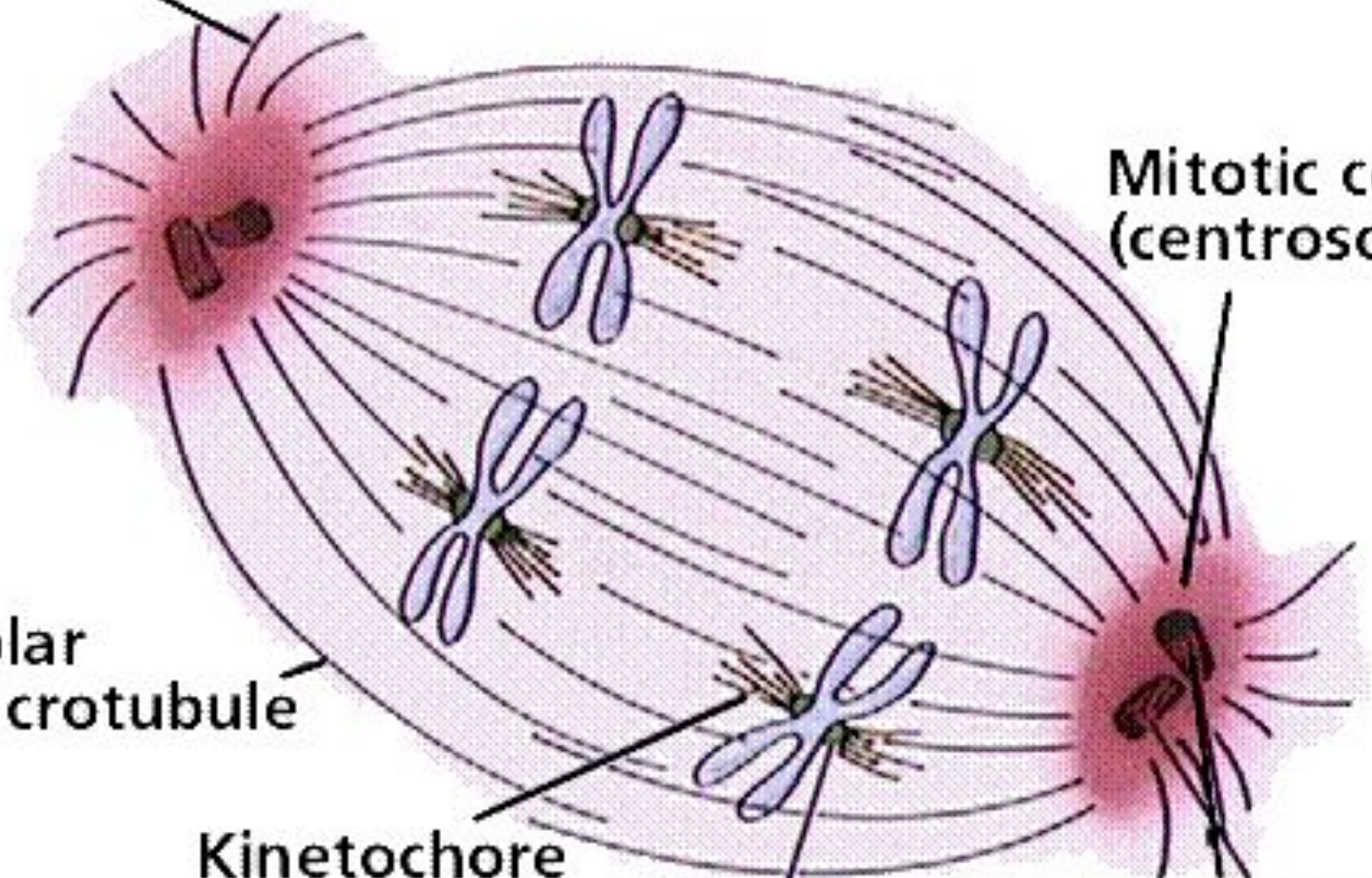
Mitotic center
(centrosome)

Polar
microtubule

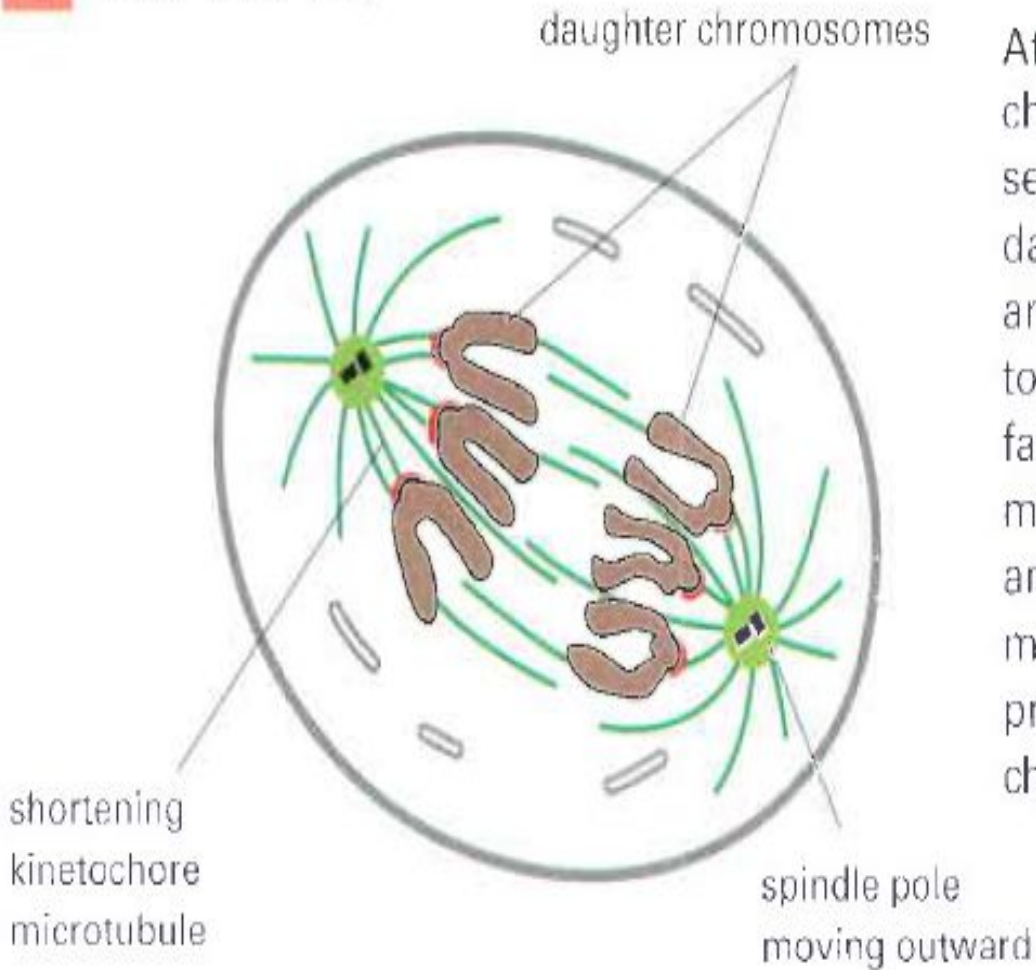
Kinetocho-
re
microtubule

Kinetocho-
re

Centriole
pair



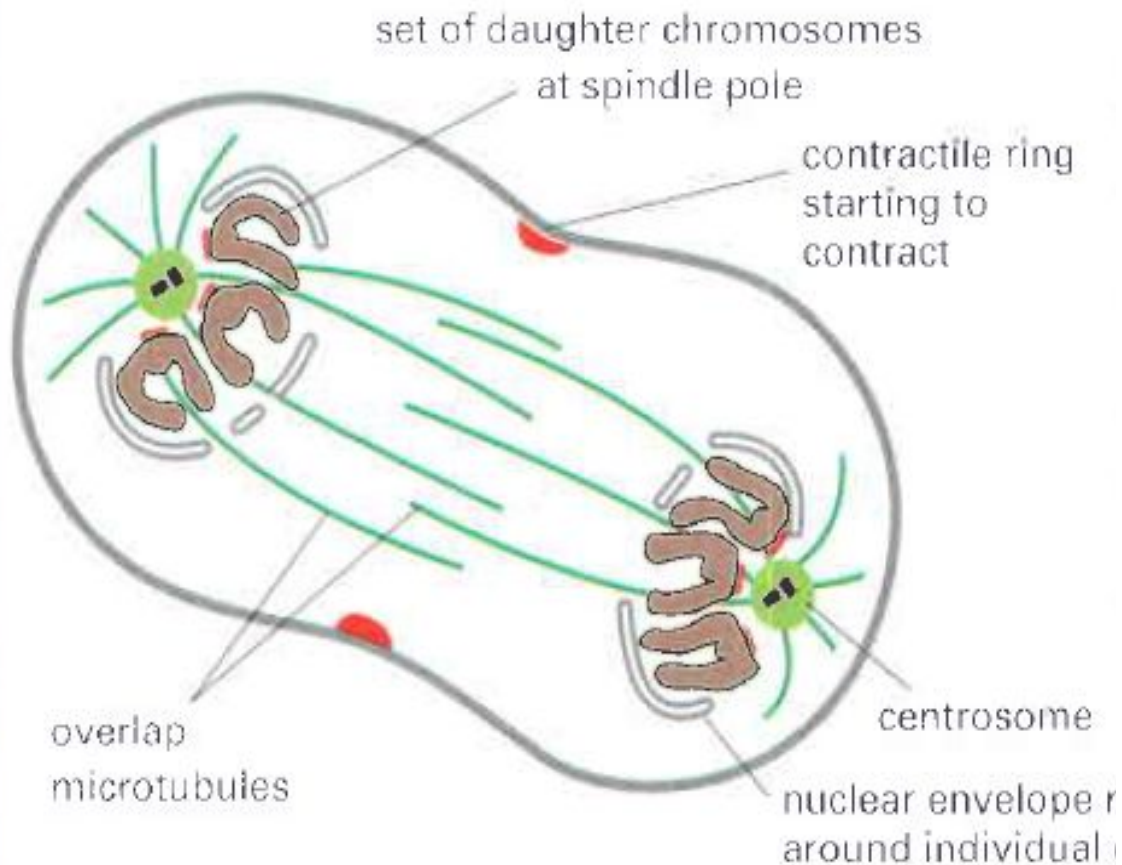
4 ANAPHASE



Анафаза. Бұл өте қысқа фаза. Хроматидтер арасындағы байланыс жоғалады және полюстерге ажырайды. Жеке хромосомаларға айналады. Хромосоманың қозғалуын микротүтікшелер ұзындығының өзгеруі қамтамасыз етеді.

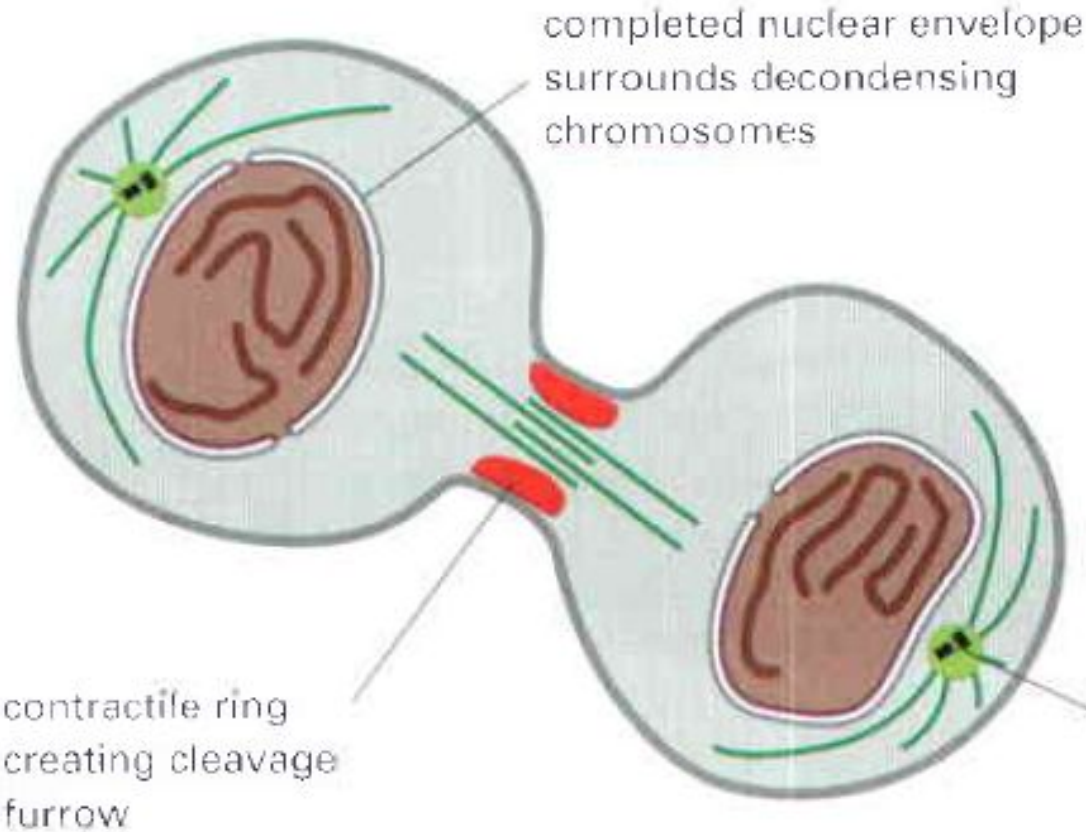
5

TELOPHASE

**Телофаза.**

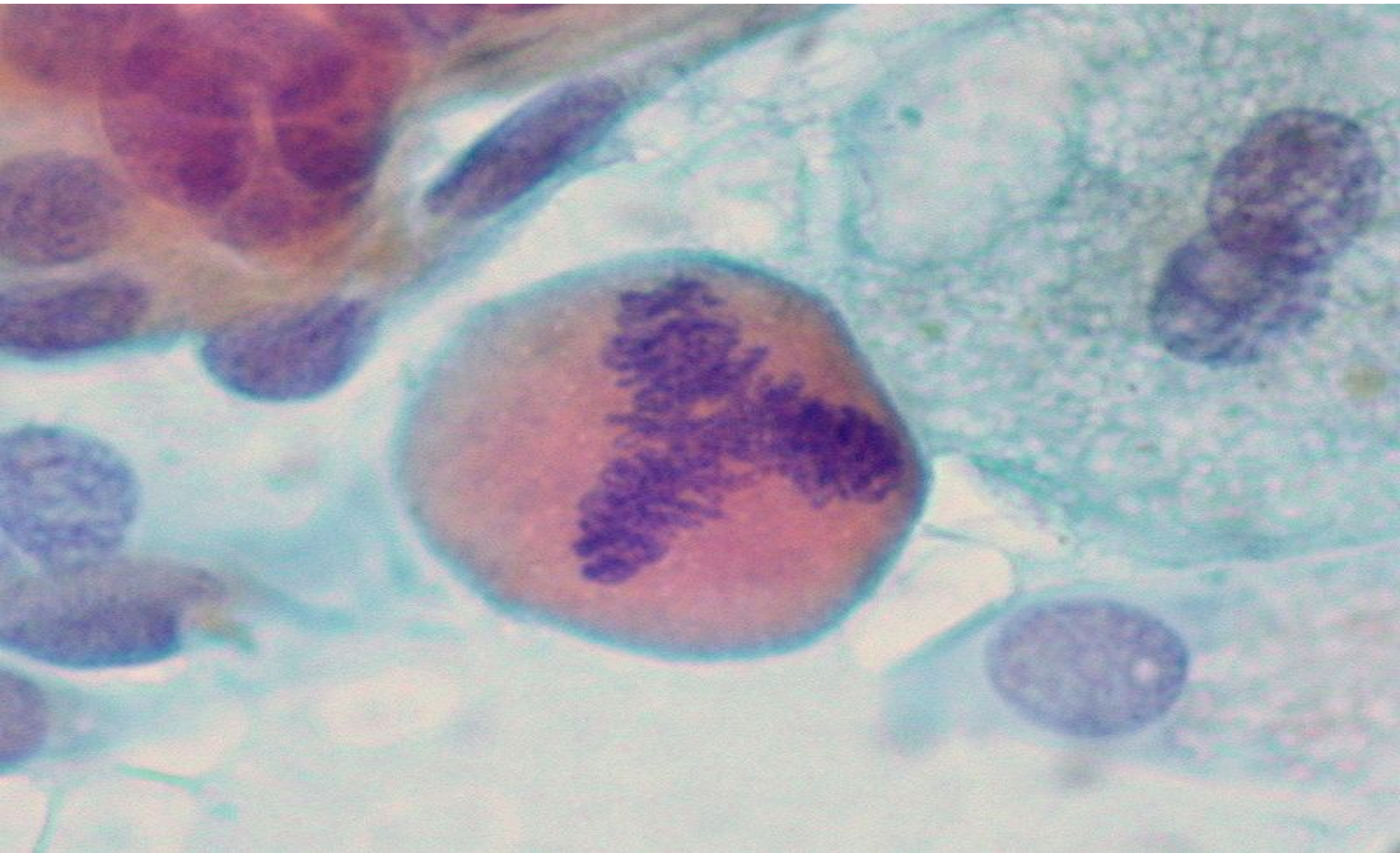
Хромосомалар жасуша полюстеріне жетеді, деспирализацияланып, ұзарады. Бөліну ұршығы жойылып, әрбір хромосомалар айналасында көпіршіктерден ядро қабықшасы түзіледі, ламина және ядрошық қалыптасады.

6 CYTOKINESIS



Цитокинез кезінде цитоплазма актин және миозиннен тұратын жиырылу сақинасы арқылы бөлінеді. Жасуша оргanelлалары – ЭПТ, Гольджи аппараты қайта қалпына келеді.

Бөліну патологиясы. Үш полюсті митоз



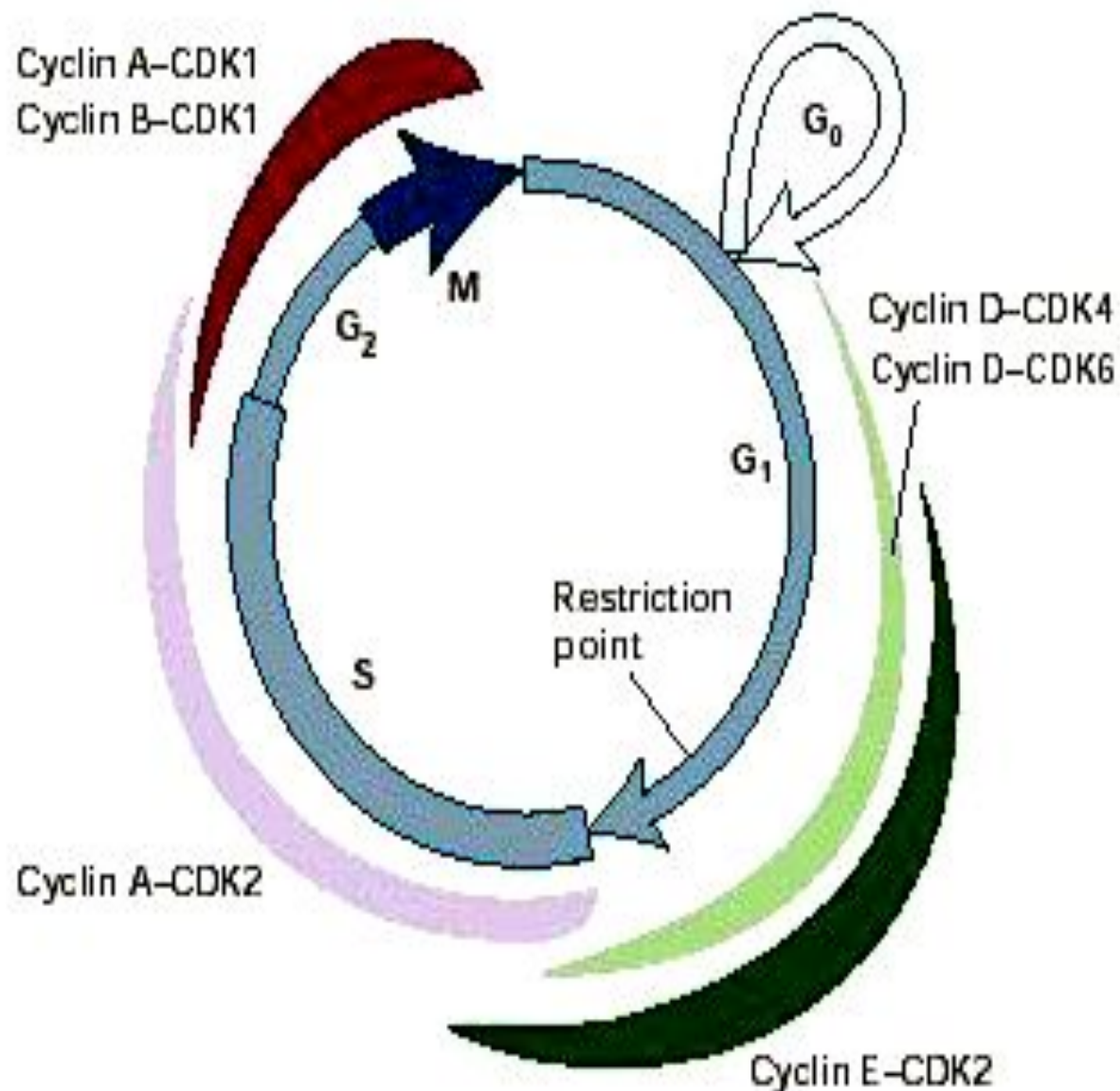
- Жасушалар G1–ге көшкен кезде, ары қарай S-кезеңге өту үшін барлық молекулалық процесстерді жүйелі өтуі керек. Егер бұлай болмаса, жасуша G1 – де жағдайында болып және репликация кешігеді, G1 – фазасы ұзарады. Мұндай жағдай – жасушалық циклдің ерекше жайдайы – **G0** - деп аталады.

Нейрондар, кардиомиоциттер **G0** фазада болады, олар жоғары дифференцирленген және олардағы болып жатқан циклдер тоқтатылады. Сүйек (кемік) майы, асқазан-ішек трактісінің шырышты жасушалары керісінше барлық уақытта бөлінеді. (Сирек **G0** – фазада болады).

- **Жасушалық циклдің реттелуі.**
- Жасушалық цикл фазаларының алмасуына циклиндер және циклинге тәуелді киназалар ақуыздары негізгі роль атқарады.
- Жасушалық циклдің, **Д-циклин**і G1 сатысында жұмыс істейді, ал G1 – сатысын **Е-циклин**і аяқтайды.



- **S –кезеңде А және В циклиндер жұмыс істейді. G2 – фазада В циклинi жасушаны митозға келтіреді және ол М-стимулирлеуші фактор (MPF) болып табылады.**
- **Барлық көрсетілген циклиндер убиквитин мен протеазаның көмегімен жылдам ыдырап кетеді.**



Жасушаның тіршілік циклі циклді ақуыздармен реттелінеді, олардың концентрациясы циклдің әртүрлі фазаларында өзгеріп отырады.

- (Метастазды ісіктердің жасушаларындағы екі аллельді **p53**-гені белсенсіз, зақымдалған ДНҚ репликацияланып, ісіктің өсуіне алып келеді).
- Егер қателер немесе мутациялар репликация процесінде байқалса (S-фазада), онда қатені жөнделгенге дейін және ДНҚ репликациясын дәл өткізгенге дейін, жасуша S-фазадан шыға алмайды.

- G1—ден ***Митозға*** (M) өту осылай реттеледі. Егер зақымдалу алынып тасталынбаса, онда **p53 гені** жасушаның апоптозға өтуіне сигнал береді. Сондықтан, p53 гені «**геном сақшысы**» деп аталады.
- ДНҚ-ның зақымдалу типтері:
 - негіздің өзгеруі (алмасу, тігілу, үзілу);
 - электро-магниттік сәулеленің әсері.

- Әртүрлі ұлпалар әртүрлі митотикалық белсенділікке иелі, **олар бөлінеді:**
- тұрақты;
- өсуші;
- жаңарушы.
- **Тұрақты ұлпалар** – оларда клеткалар бөлінбейді, ДНҚ саны тұрақты (орталық жүйке жүйе клеткалары).
- **Өсуші ұлпалар** – жеке клеткалар митоз жолымен бөлінеді (бүйрек, ішкі секреция бездері, қаңқалы және жүрек бұлшық еттері. Клетканың бөлінуі арқасында ұлпалардың көлемі ұлғаяды).

- **Жаңарушы ұлпалар** - өлген жасушалар жаңа жасушалармен ауыстырылады (эпидермис, сүйек миы, асқазан-ішек трактісінің шырыштары).;
- **Митоздың маңызы.**
 1. Генетикалық тұрақтылық.
 2. Өсу.
 3. Жыныссыз көбею.
 4. Регенерация.

Мейоз- бұл жыныс жасушасының бөлінуі және диплоидты хромосома саны гаплоидтыға төмендейді.

Мейоздың жалпы үлгісі:

жасушада бір рет хромосоманың екі еселенуі /ДНК-репликация/, бөліну 2-і циклдан тұрады:

1-ші және 2-ші мейозды бөліну нәтижесінде бір диплоидты жасушадан төрт гаплоидты жасуша түзіледі.

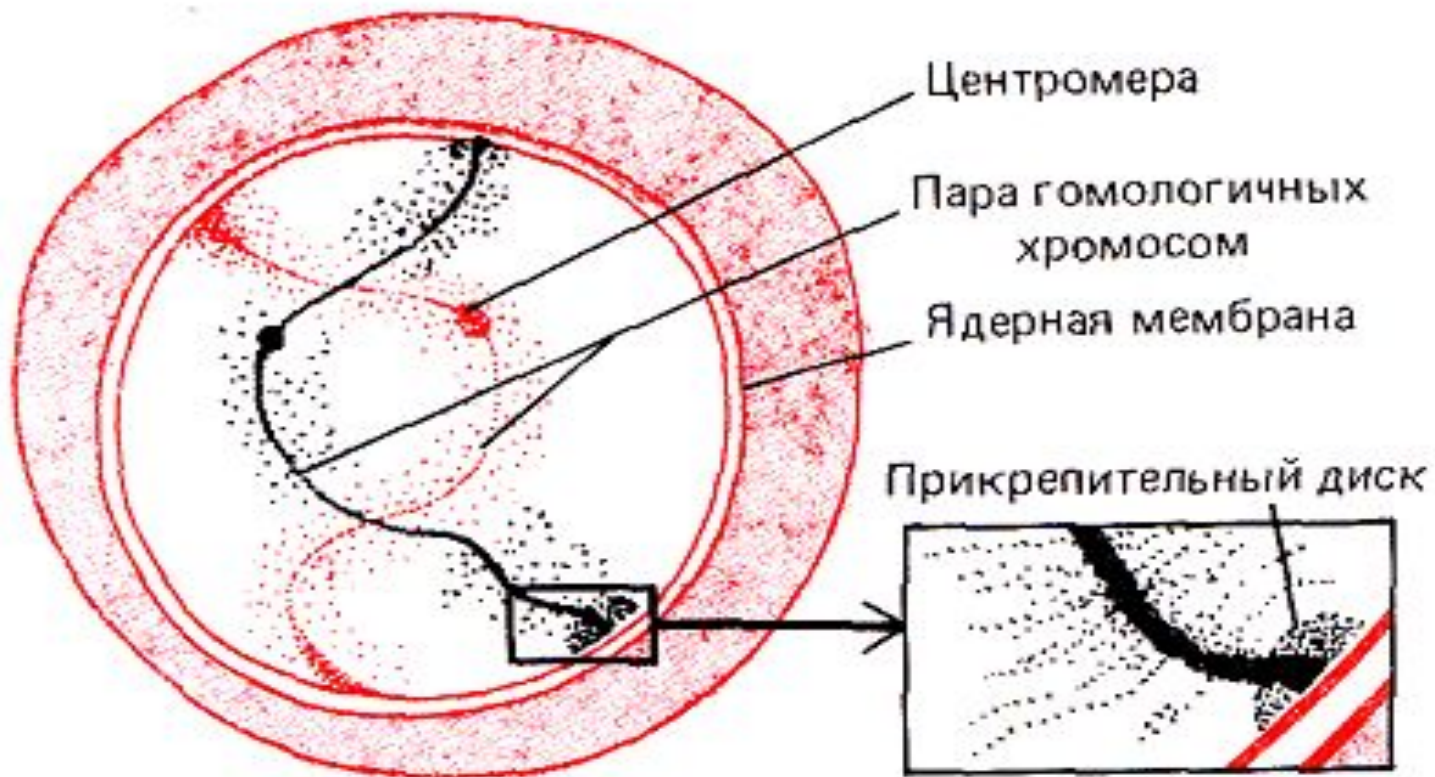
Жасушаның бөліну фазалары: интерфаза, профаза, метафаза, анафаза, телофаза және бөлінуден кейін тағы да интерфаза.

Кроссинговер – гомологиялық хромосомалар арасында бөліктердің алмасуы, бірінші мейозды бөлінудің профазасында жүреді, оның келесі этаптары бар: **лептотена**, **зиготена**, **пахитена**, **диplotена**, **диакинез**

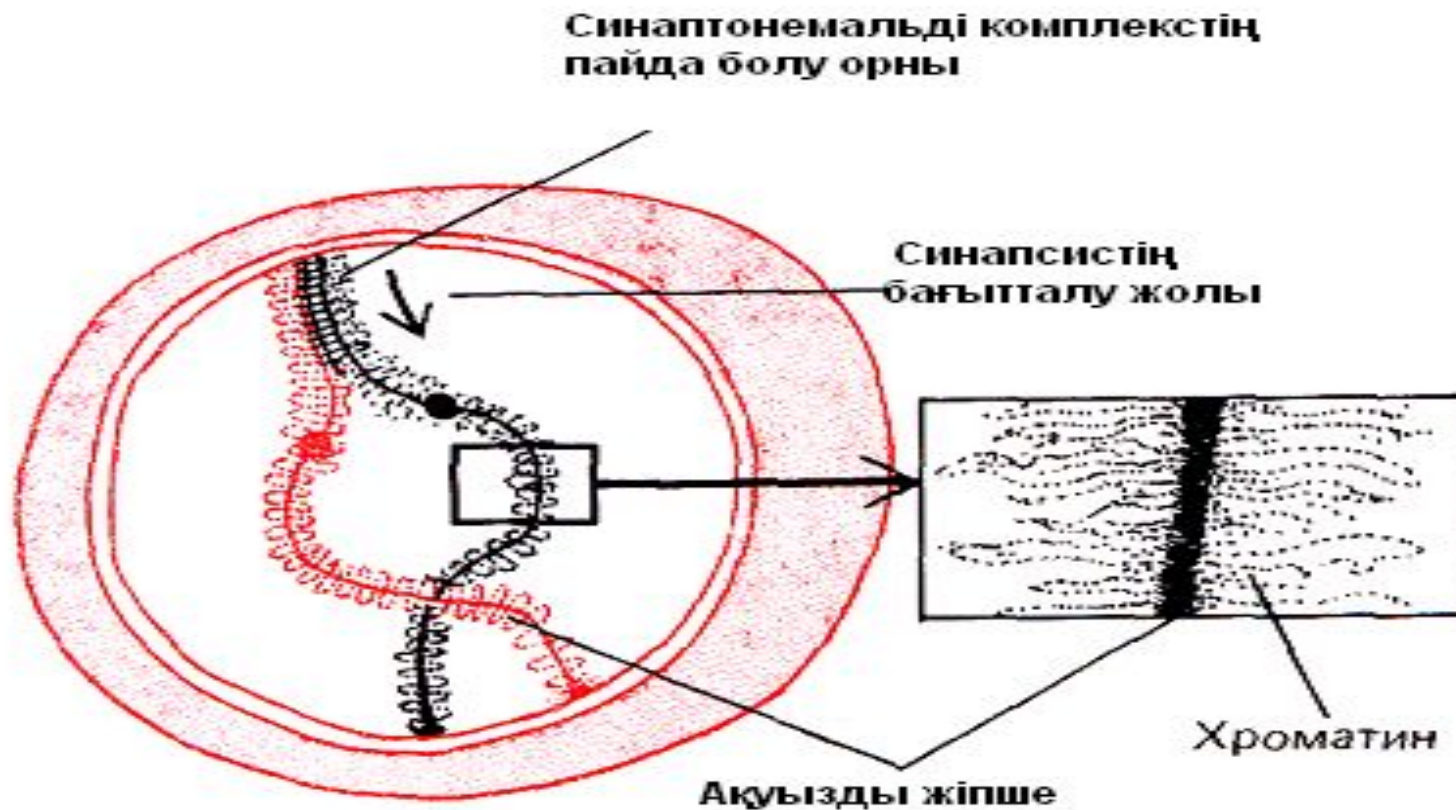
ФАЗЫ ПЕРВОГО ДЕЛЕНИЯ МЕЙОЗА



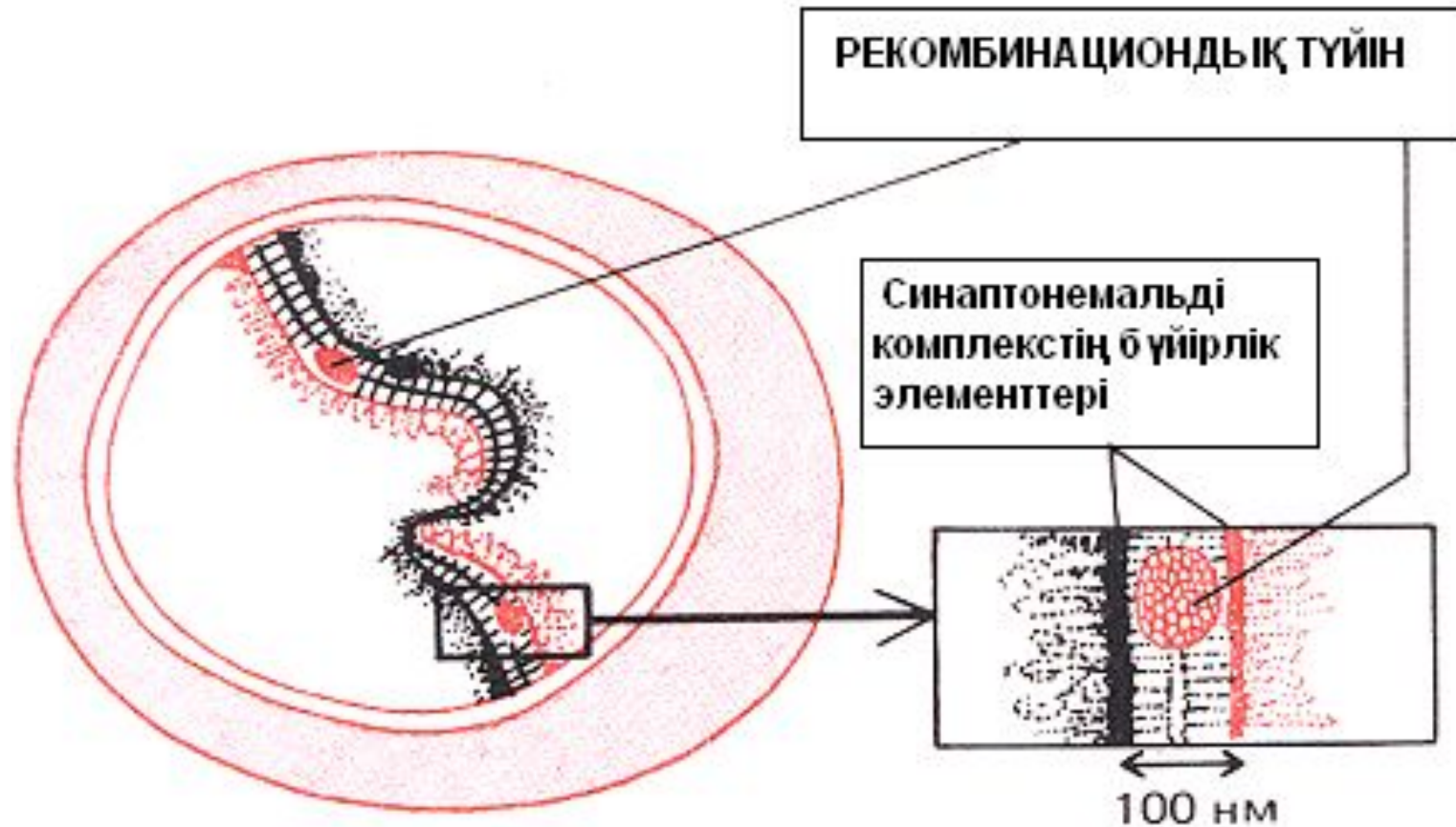
Лептотена фазасында хромосома конденсациясы жүреді, олар ақуызды жіп және ұзын жұқа талшық түзеді. Әрбір хромосома екі соңымен ядро мембранасына бекінеді, сонымен қатар хроматидтен тұрады.



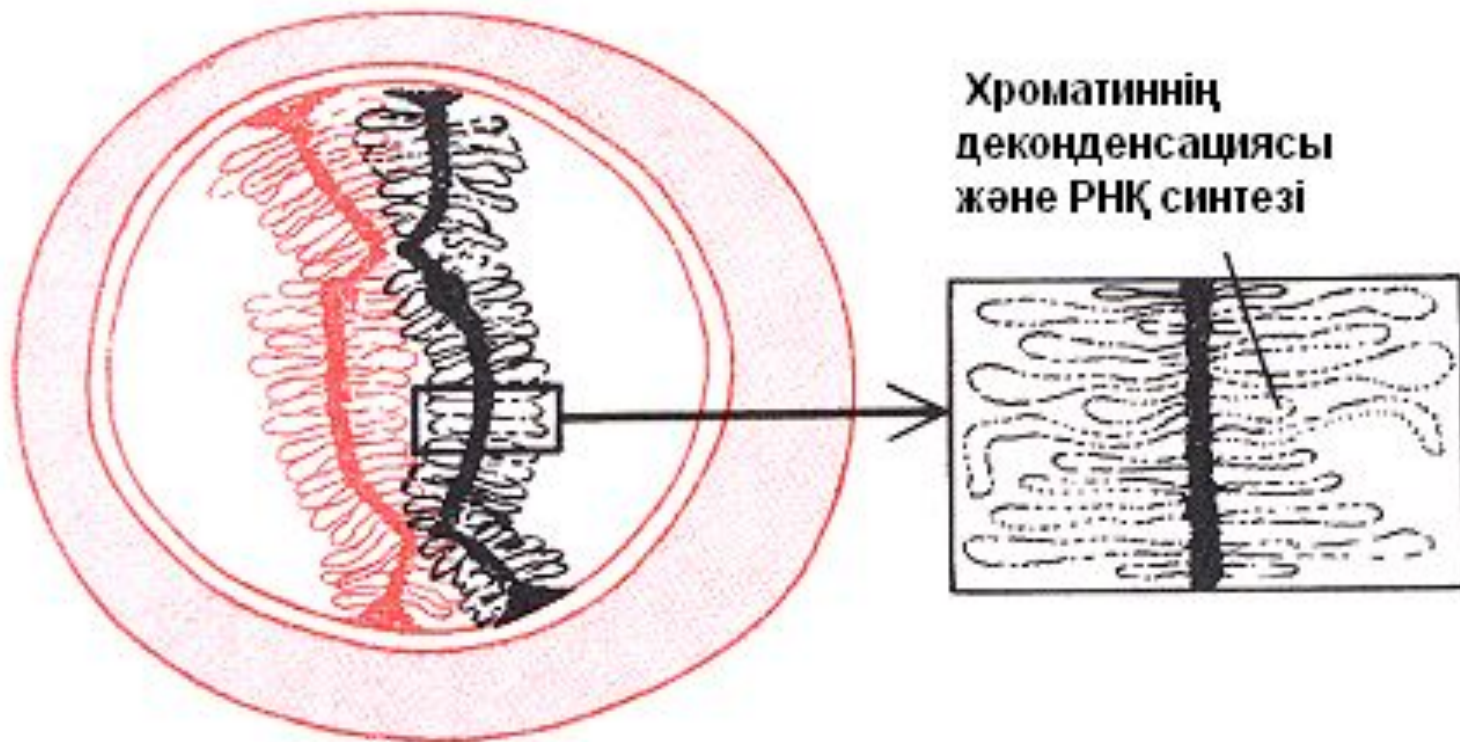
Зиготена синапсисадан, екі гомологтың тығыз конъюгациясынан басталады. Гомологтар конъюгациясынан кейін, олардың ақуызды жіптері жақындап синаптонемальді комплексті түзеді. Конъюгация процесі хромосоманың бірнеше нүктесінен басталады және ұзынан бойлай қосылады. Гомологты хромосоманың конъюгацияға ұшыраған жұптары бивалент деп аталады.



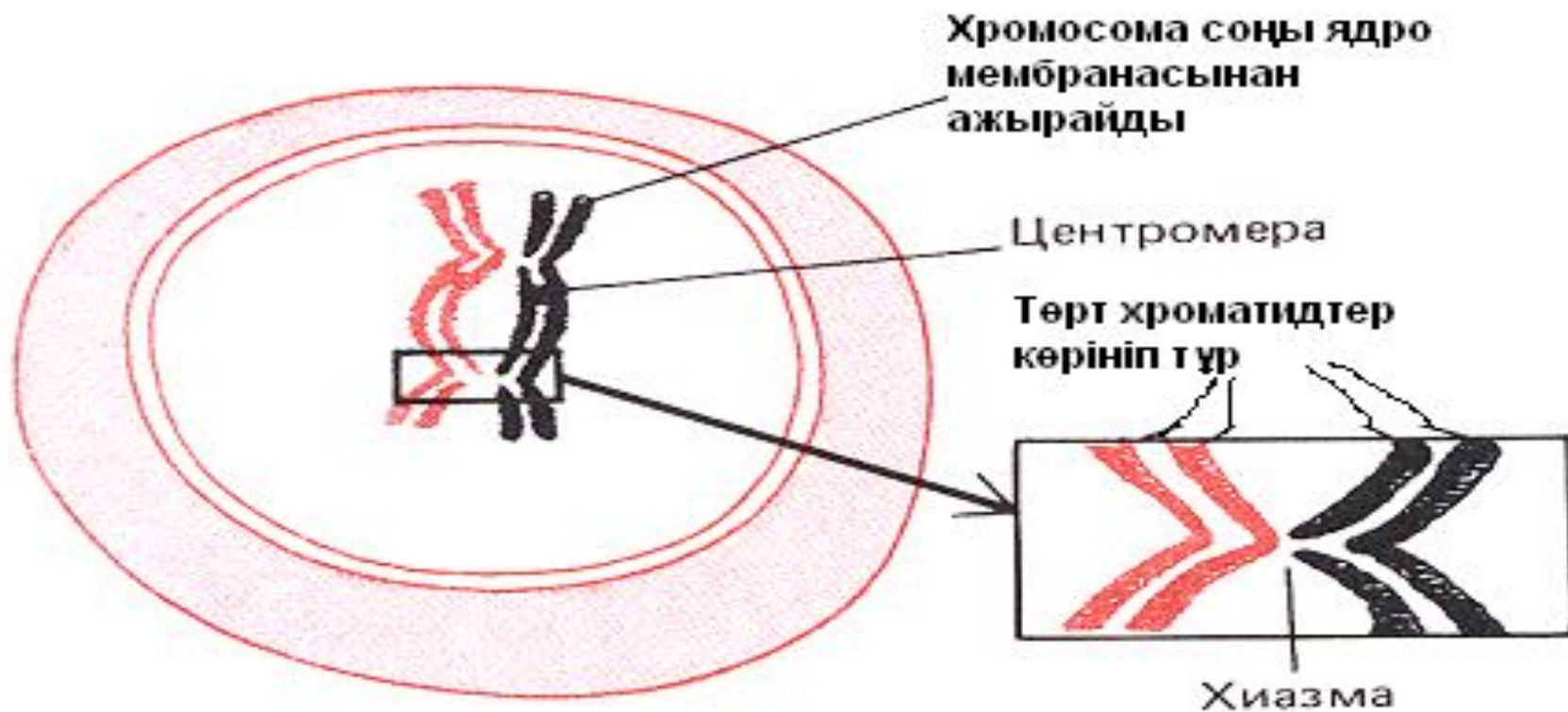
Пахитена. Син.комплекс кроссинговерге ұшырайды және алғашқы әртүрлі хроматидтер арасында, бөліктердің алмасуы жүреді. Гендер бір хромосомадан басқа хромосомаға ауысады және жаңа генді комбинация басталады.



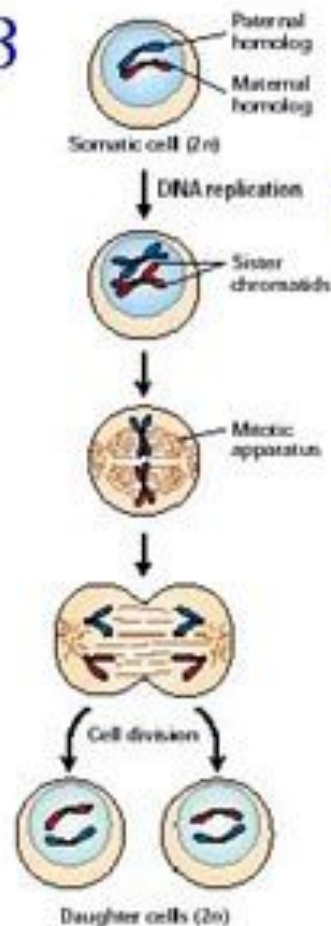
Диплотиенада - синаптонемалық кроссингвер жүрген жерде өзара хиазмамен байланысады. Гомологты хромосомалардың биваленттері бір-бірінен ажырайды, бірақта олар кроссингвер жүрген жерде өзара хиазмамен байланысады. Аталық жыныс жасушасында хиазма саны 60-70, ал аналық жасушада -100-ге жуық.



Диакинез. Центромера және хиазмамен байланысқан гомологты хромосома хроматидтері бір-бірін итеруі әрі қарай жүреді. Хромосома соңы ядро мембранасынан ажырайды. Диакинез кезеңінде ядро қабықшасы, ядрошық жойылып, бөліну ұршығы түзіледі.



МИТОЗ



репликация
ДНК

Деление
клетки

Дочерние клетки
(2n)

МЕЙОЗ



кроссинговер

Первое
мейотическое
деление клетки

Второе
мейотическое
деление клетки

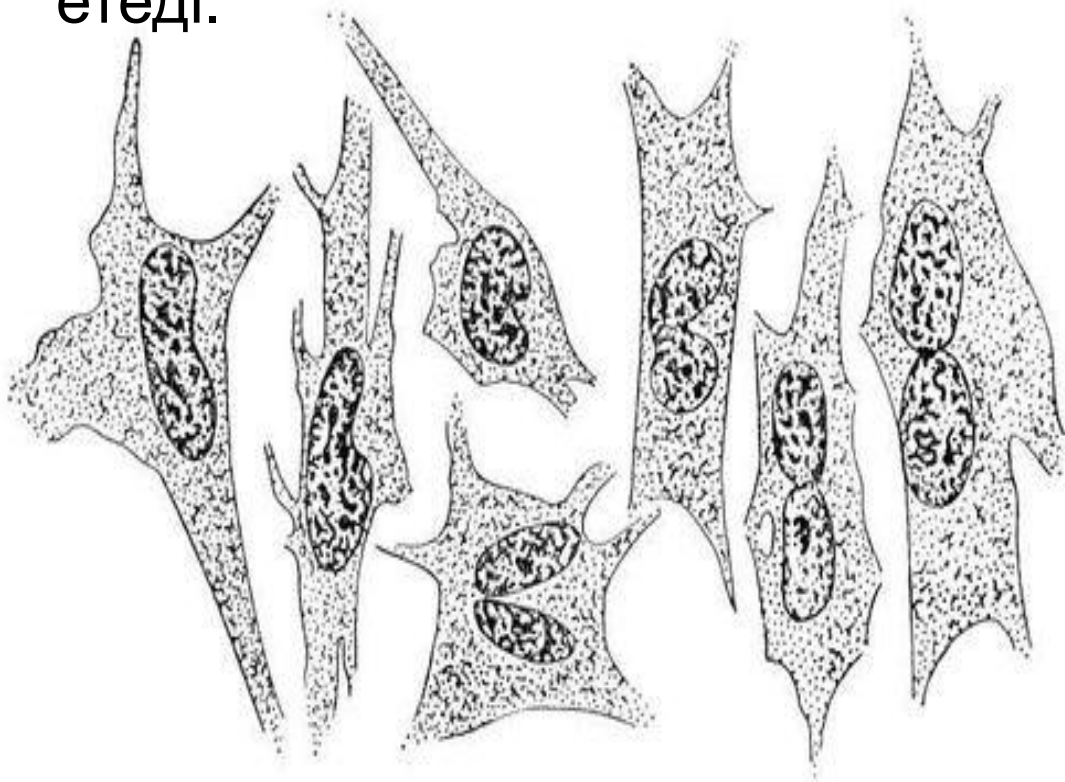
Гаметы (1n)

- Амитоз кезінде ядролық қабықша және ядрошық жойылмайды, ядрода бөліну ұршығы түзілмейді, хромоосмалар қалыпты (деспирализденген) жағдайда болады.
- Амитоз ядроның және оның кейбір компоненттерінің бірдей бөлінбеуін қамтамасыз етеді.

Амитоз (немесе жасушаның тіке бөлінуі) — жасушаның бөлінуі кезінде ұршық түзілмейді. Қарапайымдылардың, өсімдік және жануарлар жасушаларындағы ядроның бөлінуінде кездеседі. Ядролық қабықша және ядрошық жойылмайды,

ядрода бөліну ұршығы түзілмейді, хромосомалар қалыпты (деспирализденген) жағдайда болады.

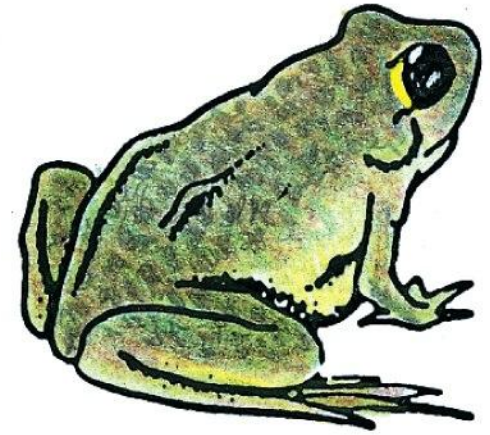
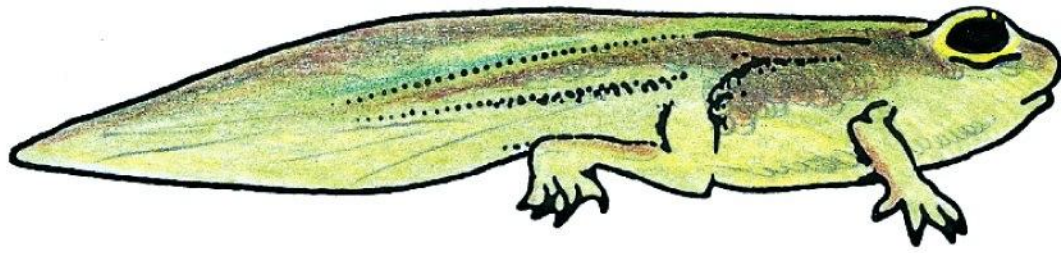
Амитоз ядроның және оның кейбір компоненттерінің бірдей бөлінбеуін қамтамасыз етеді.



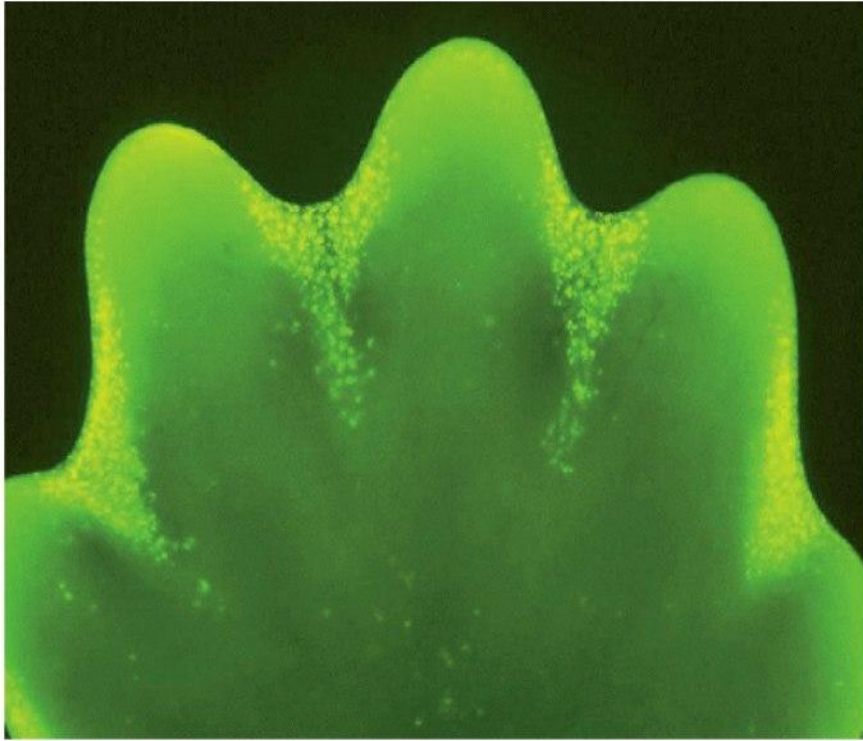
Апоптоз – бұл генетикалық бағдарланған, энергияны қолданумен өтетін, жасуша өлімінің белсенді процесі. Жасуша өлімінің ерекше түрі.

Табиғат жасушаны, қорғану мен репарация механизмдерімен ғана емес, сонымен бірге өзін-өзі өлтіру немесе суицида механизмімен де қамдандырды.

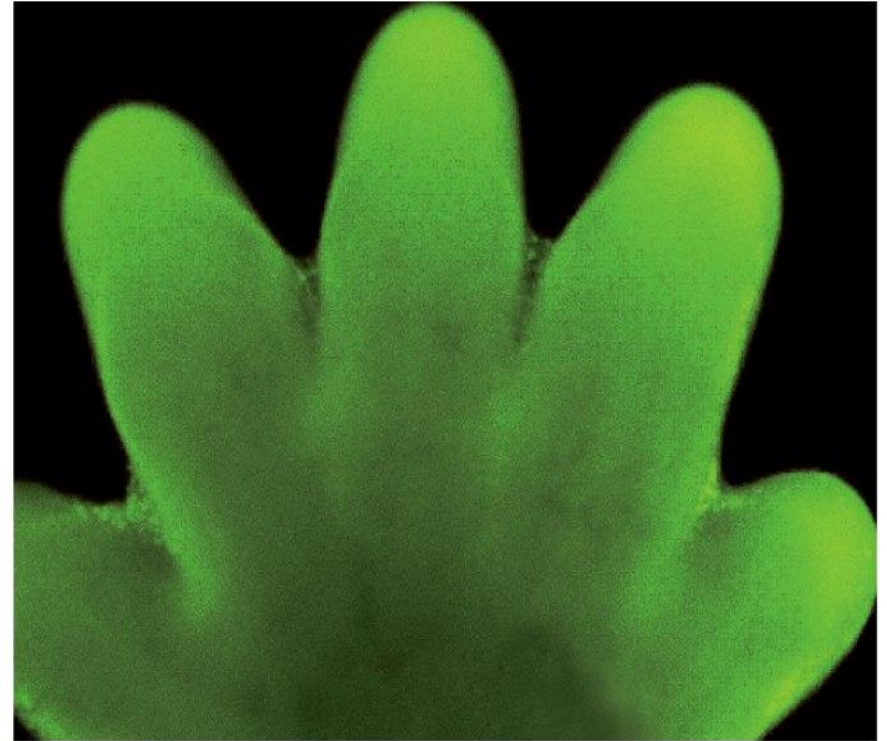
- Жасушаның ескіруі катабиозға («ката» -төмен, «био»- өмір) және жасушаның өліміне алып келеді.
- ***Жасуша өлімі*** – бұл тіршілік әрекеті құбылысының жаңадан кері айналмайтын, өсуге, көбеюге қабилетін жоғалтқан тоқтауы.
- Жасушаларда өмір сүру ұзақтығы әртүрлі болады.



Кейбір жасушалар уақытша міндеттерін орындау үшін пайда болады. Мысалы, метаморфоз кезінде бақаның баласының желбезектері және құйрығы жоғалады. Бұл мүшелердің жасушаларының өмір сүру ұзақтығы бағдарланған. Осындай жасушалардың өліміне арнайы генетикалық бағдарланған жасушаішілік механизмдер белсенді рөл атқарады.



(A)

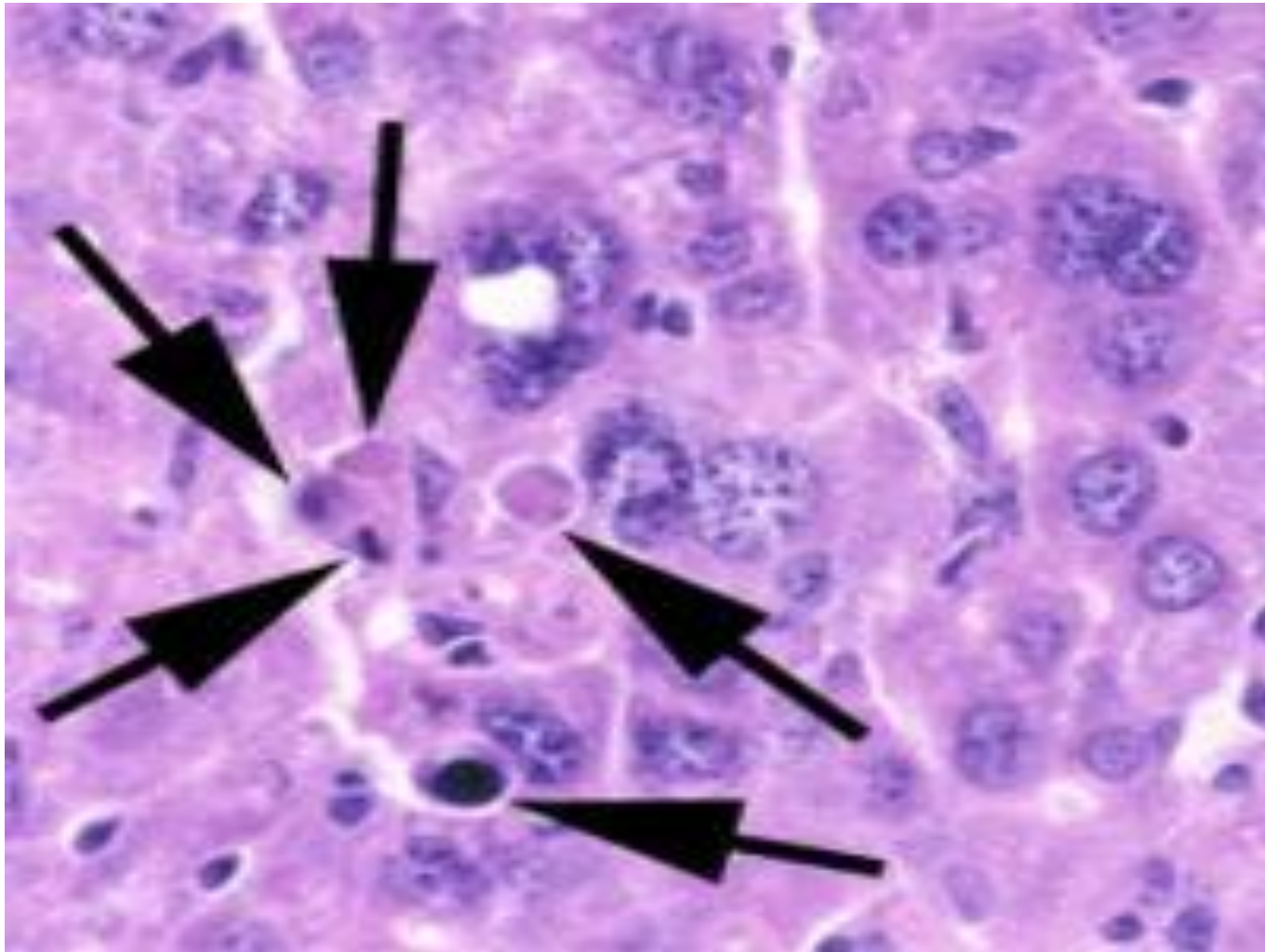


(B)

1 mm

Жануарлардың дамуы кезінде апоптоз қажет емес жасушаларды жояды. Мысалы, апоптоздың көмегімен саусақтар пайда болады.

Стрелкалар апоптозға ұшыраған жасушаны көрсетіп тұр.



- **Апоптоз** – дегеніміз «қоңыр күз» деген мағынаны білдіреді. Апоптоз бағдарламасы келесі жағдайларда жіберілуі мүмкін:
 - Жасушаның халі нашарлағанда, немесе – **«іштей апоптоз»**;
 - «апоптоздық-бұйрық бойынша»** - негативті (жағымсыз) сигнализация сырттан, жасуша рецепторлары арқылы беріледі

- **Іштей апоптоз кезінде –келесі механизмді жіберуі мүмкін:**
- 1. Хромосоманың әртүрлі зақымданулары (ДНҚ- үзілуі, ДНҚ- шыншырының тігілуі);
- 2. Липидтердің асқын тотығуы (ПОЛ) нәтижесінде, мембрананың жасушаішілік зақымдануы.
- Бұл зақымданулар сыртқы факторлардан пайда болады: сәулелену, температураның өзгеруімен, химиялық қосылыстармен, азот оксидімен, радикалдармен.

- Осындай бұзылыстарды стресстер, жасуша қоректенуінің бұзылысы жылдамдатуы мүмкін (мысалы: жас үлкейген сайын бас миында нейрондар азаяды.
- **Апоптоз** – мұндай жағдайда Паркинсон ауруын туғызады.

- Апоптоздық «бұйрық» бойынша –

1. Бұндай апоптоз онтогенезбен байланысты:

- 1- жәндіктердің метаморфоз кезіндегі қуыршақ жасушасының жойылуы;
- 2- эмбриогенездегі хорданың (омыртқа) басталуы;
- 3- уылдырық шашқаннан кейінгі горбуша балығы мүшелерінің жылдам инволюциясы (зат алмасуының төмендеуі, т.б,), өліммен аяқталады.

2. Иммунды жүйелердің пайда болуы және жұмыс істеуі (Т және В-лимфоциттерінің жойылуы).

. Барлық қатардағы лимфоидты қан түзуші жасушалардың дамуы. Мұндай жасушаның дамуы үшін кейбір цитокиндер қажет болады.

• **3. Әйелдердің репродуктивті жүйесінде:**

- жасушалардың жойылуы (ооциттер, фолликулалық жасушалар);
- сары дененің жойылуы;
- лактация тоқтағаннан кейінгі сүт безі лактоциттердің жойылуы.

- **Апоптоздың даму кезеңдері.**

1. Хроматин конденсациясы және жасушалардың сығылысуы (цитоплазма конденсациясы салдарынан). Хроматин ядроның шетінде тығыз гомогенді масса түрінде орналасады. Цитоплазма көлемі азаяды, жасуша өз түрін өзгертеді.

- Ядро мен цитоплазма фрагментациясы (үзіктері), апоптозды денешіктің пайда болуы, ядро қабықшасы және тығыз хроматин массасы фрагменттерге ыдырайды.

- Жасушада терең өсінділер, қалақтар пайда болады, олар біртіндеп үзіледі және оларды **апоптоздық денелер** деп атайды. Оларда ядролы фрагменттер немесе цитоплазма бөліктері болуы мүмкін.

- **Апоптоздық денешіктерді қоршайтын жасушалар фагоцитозы.**
- Апоптоздық денешіктерді фагоцитоздауға фагоциттер ғана емес, және де қоршайтын барлық жасушалар да қабылетті.
Жасушалар апоптозды денені плазмолеммалар үстінің өзгеруі бойынша тани алады.

Некроз

- **Некроз** – бұл жасушаның зақымдалуы кезінде, оның тіршілік ету жағдайының өзгеруі кезіндегі (қан ағымы бұзылысы) дамидын процесс. Осындай жағдайлар кезінде апоптоз механизмі жұмыс істемейді.
- Некроз өте жылдам өтеді, мембрана бұзылады, оның өткізгіштігі бұзылады, клетка ісінеді, лизосома зақымдалған кезде жасушаның автолизі басталады (өзін-өзі сіңіру). Қабыну процесстері басталуы мүмкін.

- **Ферменттер және апоптоз.**
- **Каспазалар** – бұл цитоплазмалық протеазалар. **Каспазалар** – аспарагин қышқылынан құралған пептидті байланыстарды үзіп тастауға қабылетті. Каспаз туыстасына 10 ферменттер кіреді, олар плазмолеммадан келетін, аралық көмекшілермен сигнал әсері арқасында, бір-бірін белсендіруге қабылетті.
- Алғашқы белсенетін **инициирлеуші**, ары қарай белсенетін – **эффекторлық** деп аталады. Алғашқы болып каспаз 8 белсенеді.

- Каспаз активациясын митохондриядан алынған (олардың мембраналарының жоғары өткізгіштік кезінде) факторлар шақырады.

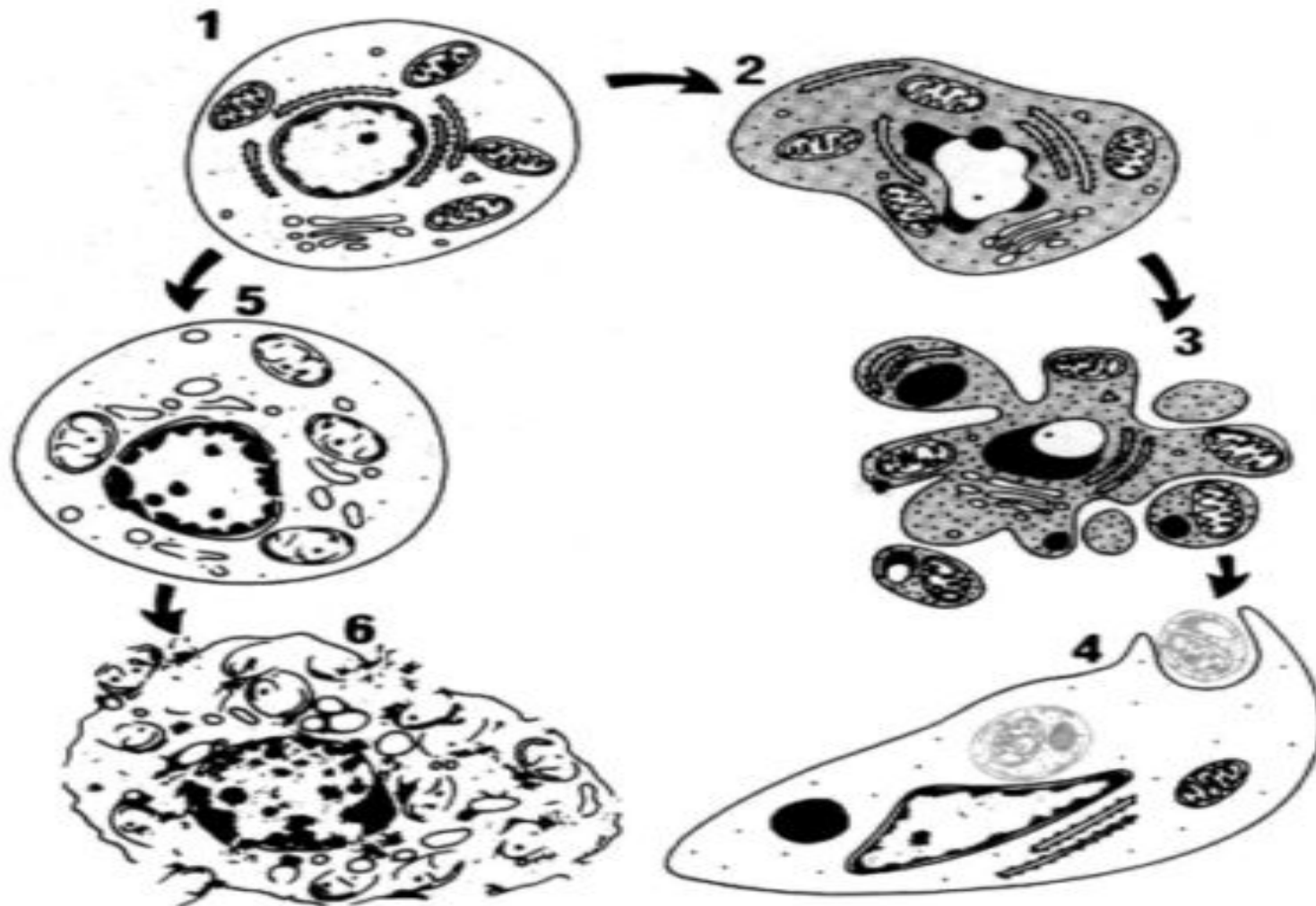
Бұл протеазалар каспаза 9-ды белсендіреді. Каспаздың жұмыс істеуі үшін қажетті жағдайлар: жасушада каспазды ингибирлейтін ерекше ақуыздардың болмауы (апоптоз ингибиторлары).

Апоптоз (оң жақта) и некроз (сол жақта)

1 – қалыпты жасуша; 2 – апоптоздың басталуы;

3 – фрагментация; 4-фагоцитоз; 5-некроз;

6-жасушаның бөлінуі



- **Каспаз нысаналары болып:**
- 1 – цитоплазмалық және ядролық ақуыздар (гистон H1, ламина);
- 2 – репликация және репарация ферменттері (топоизомераза);
- 3 – реттеуші ақуыздар (клеткалық циклді бақылаушы);
- 4 – эндонуклеаз ингибиторлары.

Эндонуклеазалар

- Апоптоз кезінде эндонуклеазалар линкерлі аймақтарға әсер ете отырып ДНҚ-ны фрагменттерге (үлкен және ұсақ) бұзады.

- Каспаз және эндонуклеаздан басқа, апоптозға мүмкіндік беретін жасушада күшті тотықтырғыштар (окислительдер) жинақталады, олар күшті зақымдаушы факторлар және жасуша апоптозын шақырады (бұл азот оксиді (NO), супероксидтік және гидроксидтік радикалдар, пероксинитрит, нитриттер, нитраттар және т.б.).

- Жасушада тотықтырғыш стресс жүреді, оған мембраналар өте сезімтал, олардың өткізгіштігі бұзылады, апоптоздың басталу үшін өте маңызды.
- Қалыпты жасушаларда антиоксидантты қорғаныс жүйесі әсер етеді (каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза).

- Тотықтырғыш стресс кезінде бұл ферменттер көп мөлшердегі тотықтырғыштарға шамасы келмейді.
- Сонымен, плазмолемманың өзгеруі апоптоздық денешіктің көрші жасушалармен жұтылуына мүмкіндік береді.

Апоптоздың басқа биохимиялық маркерлері негативті зарядталған фосфолипид – фосфатидилсерин және цитохром С (тыныс алу тізбектері үшін, олар электрондарды тасымалдайды)

Фосфатидилсерин қалыпты жағдайда плазмалық мембрананың ішкі қабатында орналасады. Апоптоз кезінде сыртқы қабатында орналасады және де ол «Мені же!». деген макрофагтар үшін сигнал болып табылады.

Цитохром С митохондрияларда өтетін фосфорланудың тотықсыздануына қатысады. Апоптоз кезінде цитохром с митохондриядан цитозольға шығады.

- **Апоптозға мысал:**
- **жүйелік қызыл волчанка (системная красная волчанка) –ультракүлгін сәулелері әсерінен тері жасушалары өледі. Бұл жерде ДНҚ-репарация жүйесі бұзылады, әлсіз мутагендік әсердің өзінде терінің генетикалық өзгерістері байқалады.**
- **Синдактилия – жиі аяқ сақсақтарында терілік перделердің болуы.**

- **Бақылау сұрақтары:**

1. «Іштей апоптозды» жіберу механизмі не болып табылады.
2. «Команда бойынша апоптоздың» биологиялық ролі неде.
3. Апоптоз және некроздың айырмашылығы.
4. Апоптоздың негізгі ферменттері.

- **Бақылау сұрақтары:**

1. Профазадағы негізгі құбылыстарды атаңыз.
2. Бөліну ұршығының пайда болу механизмі.
3. Микротүтікшелердің негізгі түрлері.
4. Цитотомаға сипаттама.
5. Қандай циклин клеткалық циклді жібереді.
6. Митоз стимулрлеуші фактордың маңызы неде.
7. S және G2 фазасында қандай циклиндер жұмыс істейді.