

Клеточный цикл

Деление клетки

Размножение или репродукция

является одним из основных необходимых условий живой материи и обеспечивает выживание во времени биологических видов и их эволюцию как таковой. Размножение – свойство живых организмов производить себе подобных, так как в процессе размножения происходит передача в последующие поколения наследственного материала (ДНК).



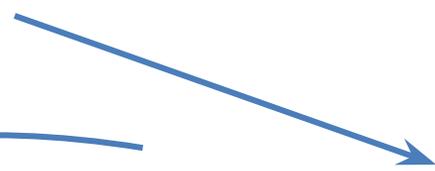
В основе размножения организмов лежат два основных процесса размножения клеток. Универсальным механизмом деления соматических клеток является *митоз* – прямое деление. В основе образования половых клеток лежит другой тип деления – *мейоз*.



Оба типа деления являются частью клеточного цикла,



Клеточный цикл представляет собой весьма сложный процесс, включающий чередование фаз деления и покоя.



Понимание механизмов регуляции клеточного цикла поможет понять причины возникновения аномалий функционирования клетки, в частности, неограниченное деление клетки, приводящее к формированию опухолей, понять механизмы онкогенеза и апоптоза.

В процессе клеточного цикла происходит смена событий, которая находится под неусыпным контролем молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла.

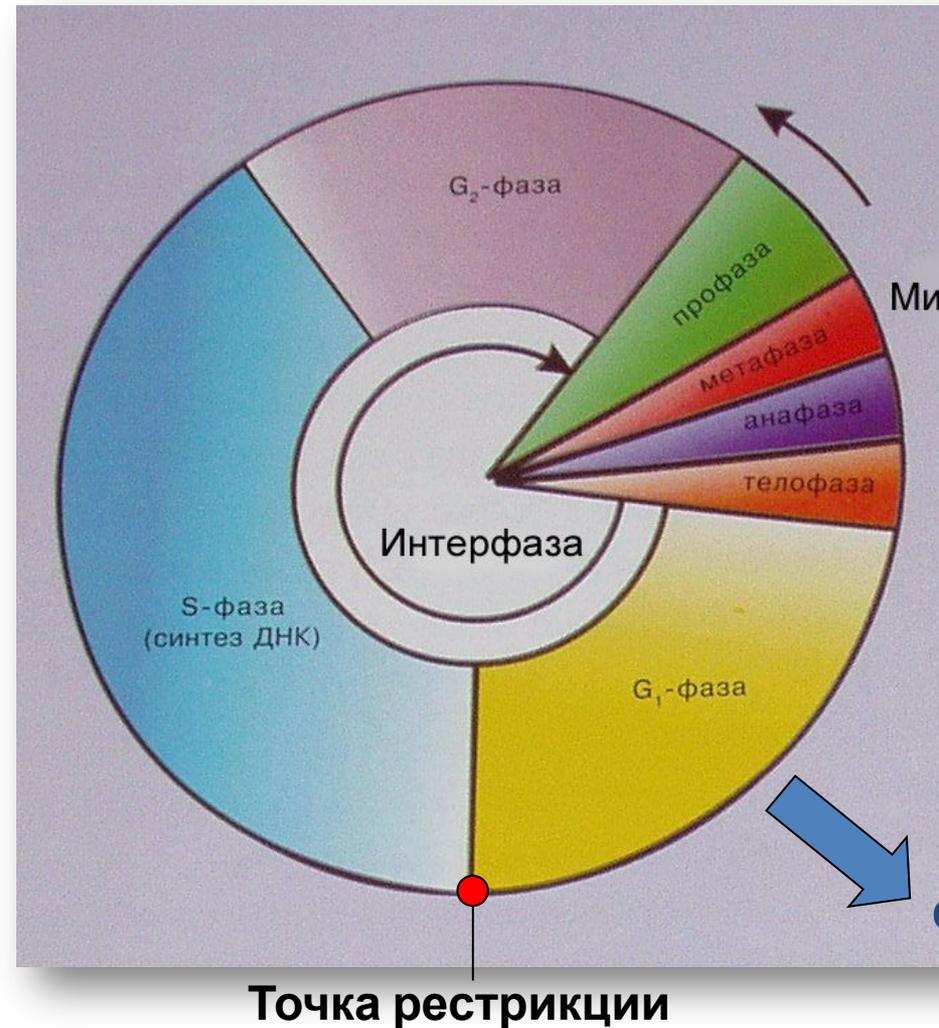
Для любой клетки характерен определенный жизненный цикл, в процессе которого в ней происходят изменения ее структуры, химического состава и функций.

Этот период существования индивидуальной клетки от момента ее образования в результате деления материнской до собственного деления или гибели называется **клеточным** или **жизненным** циклом.

Длительность клеточного цикла у прокариотических клеток – 10 – 20 часов
Длительность собственно деления – 1 час

У клеток сложного организма (например, человека) жизненный цикл клетки может быть различным.

Высокоспециализированные клетки (эритроциты, нервные клетки, клетки поперечно-полосатой мускулатуры) не делятся. Их жизненный цикл состоит из рождения, выполнения предназначенных функций, гибели.



Компонентами клеточного цикла являются:

митотический (пролиферативный) цикл — комплекс событий, происходящих в процессе подготовки клетки к делению и на протяжении самого деления;

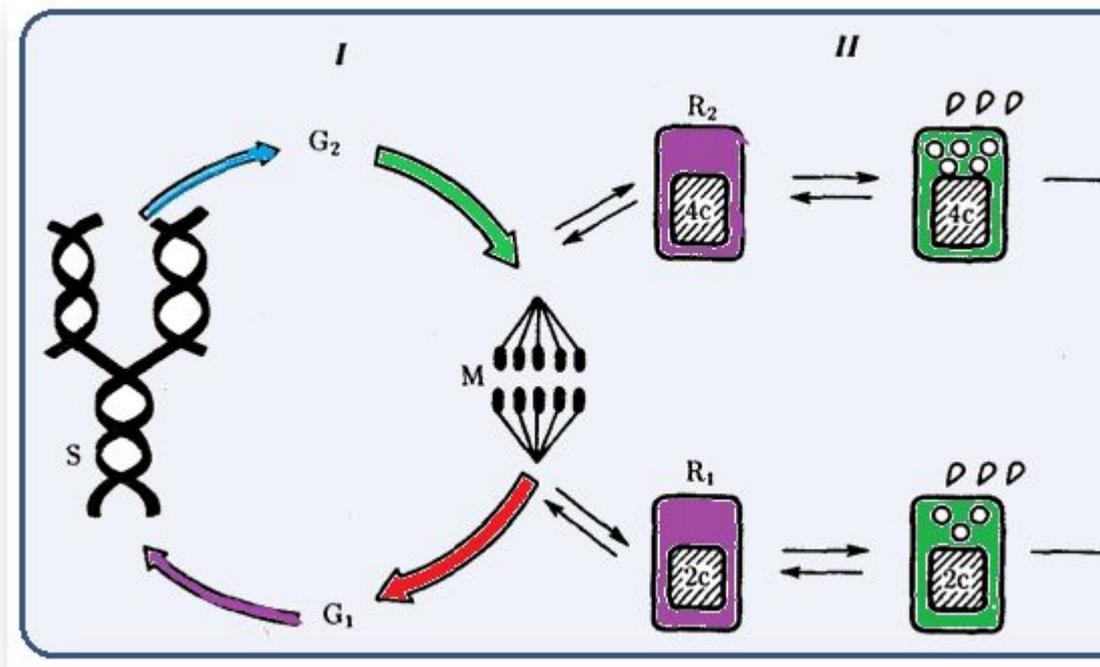
период выполнения клеткой многоклеточного организма **специфических функций**;

G₀-периоды или периоды покоя. В периоды покоя ближайшая судьба клетки не определена: она может либо начать подготовку к митозу, либо приступить к специализации в определенном функциональном направлении.

Жизненный цикл клетки многоклеточного организма.

I — митотический цикл; *II* — переход клетки в дифференцированное состояние; *III* — гибель клетки:

G₁ — пресинтетический период, G₂ — постсинтетический (предмитотический) период, M — митоз, S — синтетический период, R₁ и R₂ — периоды покоя клеточного цикла; 2c — количество ДНК в диплоидном наборе хромосом, 4c — удвоенное количество ДНК



Клеточный цикл эукариот

Период клеточного роста, называемый «**интерфаза**», во время которого идет синтез ДНК и белков и осуществляется подготовка к делению клетки

Периода клеточного деления, называемый «фаза М» (от слова mitosis — **митоз**).

G₁-фазы (от англ. *gap* — промежуток), или фазы начального роста, во время которой идет синтез **мРНК, белков и других клеточных компонентов;**

S-фазы, во время которой идет репликация ДНК,

G₂-фазы, во время которой идет подготовка к митозу

Кариокинез
(деление клеточного ядра);

Цитокинез
(деление цитоплазмы)

У дифференцировавшихся клеток, которые более не делятся, в клеточном цикле может отсутствовать G₁ фаза. Такие клетки находятся в фазе покоя.

Интерфаза ($G_1 + S + G_2$)

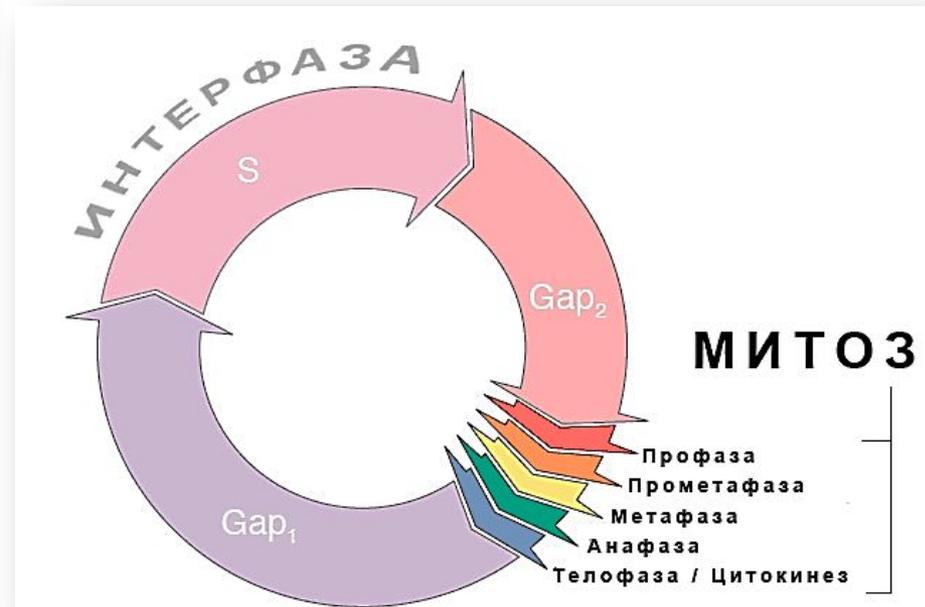
Занимает 90% всего клеточного цикла.

Период наибольшей метаболической активности

Период подготовки к делению

Ядро интактно, заполнено тонкими нитями – хромосомами

Это период между двумя делениями



G_1 – рост клетки, синтез РНК, белков, подготовка хромосом к делению

S – репликация ДНК (и центросом)

G_2 – подготовка к митозу, запасание энергии, синтез ахроматинового веретена

G1-пресинтетический период

- 1 - Интенсивные процессы биосинтеза белка. Молодая клетка растёт, достигая размеров материнской, за счет усиления синтеза топлазматических белков;
 - 2 - восстанавливается необходимый объем ганелл, который сократился в результате ления материнской клетки;
 - 3 - синтезируются м-РНК необходимые для пликации ДНК, белки - инициаторы реплици ДНК, также белки и РНК, необходимые я образования клеточных структур;
 - 4 - клетка приобретает черты организации терфазной клетки.
- Длительность периода составляет от 10 сов до нескольких суток

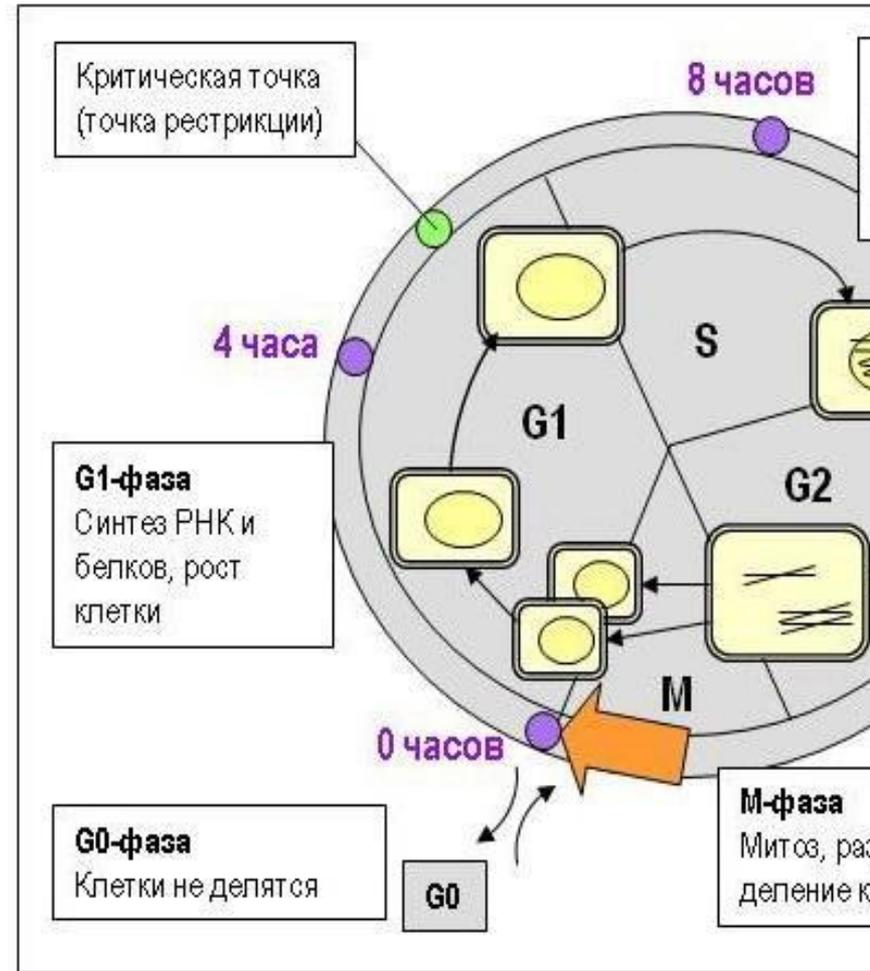
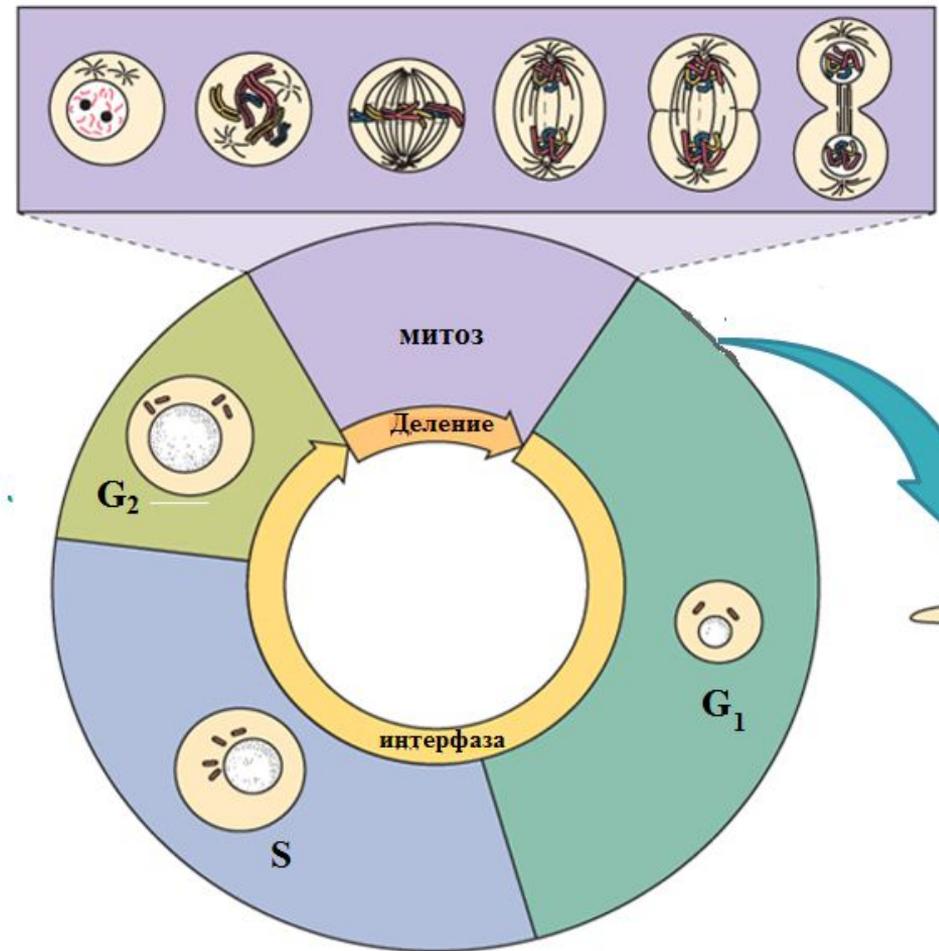
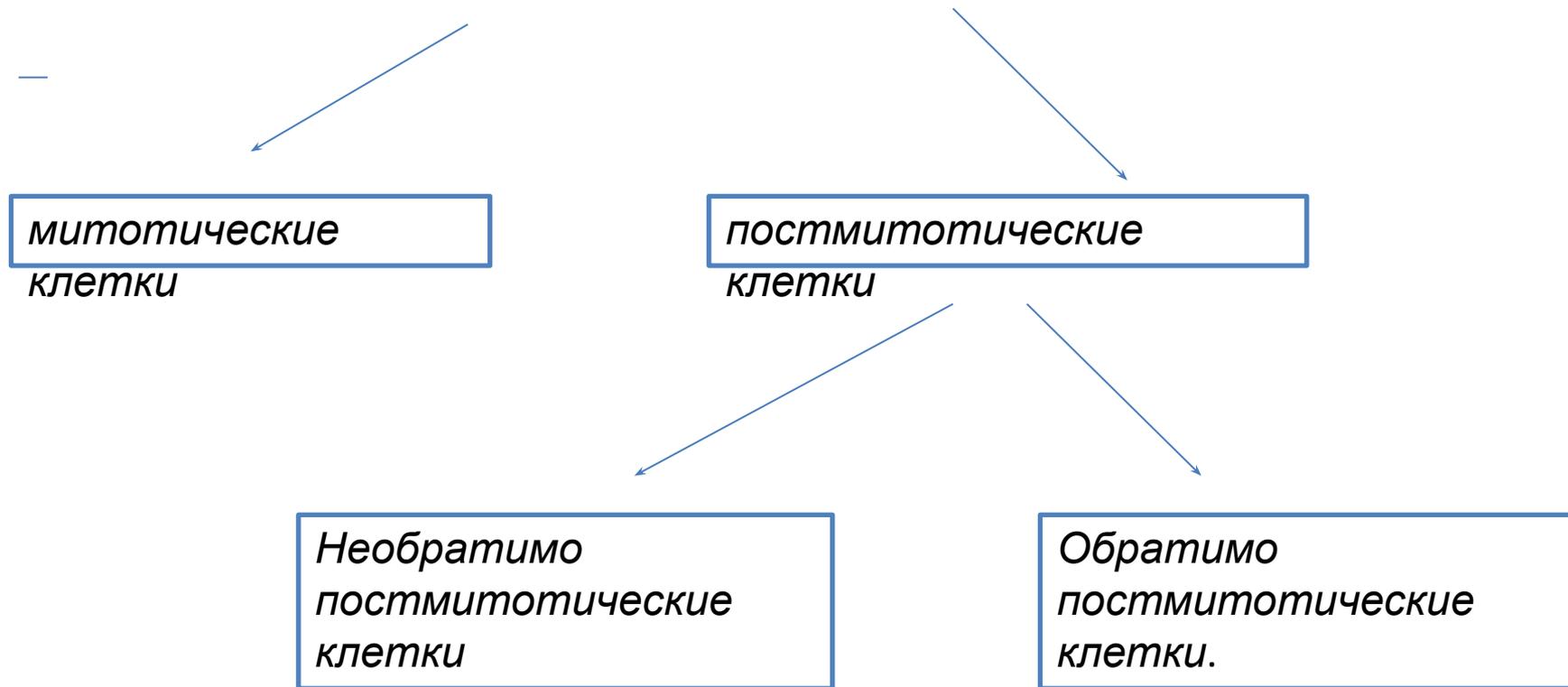


Рис. 34. Клеточный цикл

Некоторые специализированные клетки (мышечные, нейроны, клетки хрусталика и др.) после вступления в G₁-период переходят в неактивное, «неделящееся» состояние. Поэтому у них отсутствуют два последующих периода митоза. Такие клетки всю жизнь проводят в состоянии **G₀-периода** вплоть до своей гибели. Некоторые другие клетки (лейкоциты, клетки печени) после пребывания в G₀-периоде могут выходить из него и приобретать способность к делению, проходя все периоды митоза.



Типы клеток в зависимости от способности к делению



G_0 -фа́за, или фа́за поко́я —

период клеточного цикла, в течение которого клетки находятся в состоянии покоя и не делятся.

G_0 -фаза рассматривается как отдельная стадия покоя вне клеточного цикла.

Некоторые типы клеток, как, например, нервные клетки, клетки сердечной мышцы, мышечные клетки вступают в состояние покоя при достижении зрелости (то есть когда закончена их дифференцировка), но выполняют свои главные функции на протяжении всей жизни организма.

Некоторые клетки никогда не вступят G_1 -фазу, в то время как другие клетки в G_0 -фазе могут потом начать делиться.

Клетки некоторых типов в зрелом организме, как, например, паренхимные клетки печени и почек вступают в G_0 -фазу почти навсегда, и побудить их вновь начать делиться могут лишь особые обстоятельства. Другие типы клеток, как, например, эпителиальные клетки, продолжают делиться в течение всей жизни организма и редко входят в G_0 -фазу.

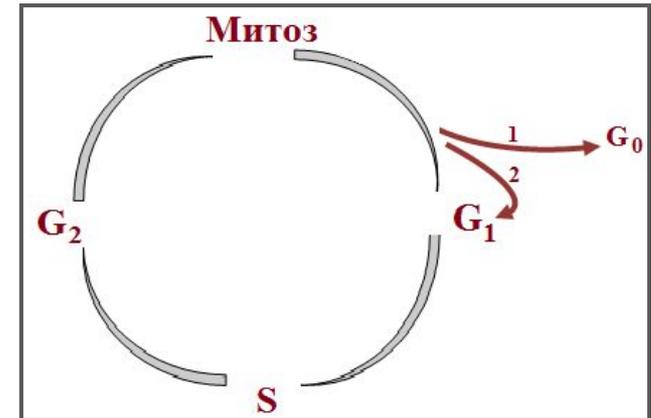
G_0 -

период

- Наступает за фазой G1
- Клетка экспрессирует белки, которые используются не для клеточного деления
- Гены, кодирующие запуск клеточного деления «выключены»
- Гены, кодирующие белки, необходимые для клеточной дифференцировки «включены»
- Кардиомиоциты, нейроны постоянно находятся в фазе G_0 и цикл деления в них не возобновляется (все гены деления «выключены» навсегда)

□

Если в клетках процессы подготовки к переходу в S-период не происходят, то клетка остается в G_1 -периоде. В ней начинают синтезироваться белки, которые не используются при клеточном делении. Такие клетки называются **вышедшими из митотического цикла**. Клетки, вышедшие из митотического цикла, вступают в **G_0 -период**. Этот выход может быть **необратимым** и **обратимым**. В зависимости от способности таких клеток возвращаться к митозу или не вступать в следующий митотический цикл они делятся на **необратимые постмитотические** клетки и **обратимые постмитотические** клетки.



братимые постмитотические клетки – это клетки делящиеся только в пролиферативном периоде, а затем полностью теряющие способность к делению. К ним относятся: нейроны, сердечные мышечные клетки, волокна скелетных мышц, клетки эпителия кожи (кроме базального слоя).

Жизненный цикл этих клеток включает следующие процессы:

митоз



детерминация (определение пути дифференцировки клетки)



дифференцировка (появление специфических черт строения для выполнения определенных функций)



специализация (заключительный этап дифференцировки)



период активного функционирования клетки и выполнения ею своих функций

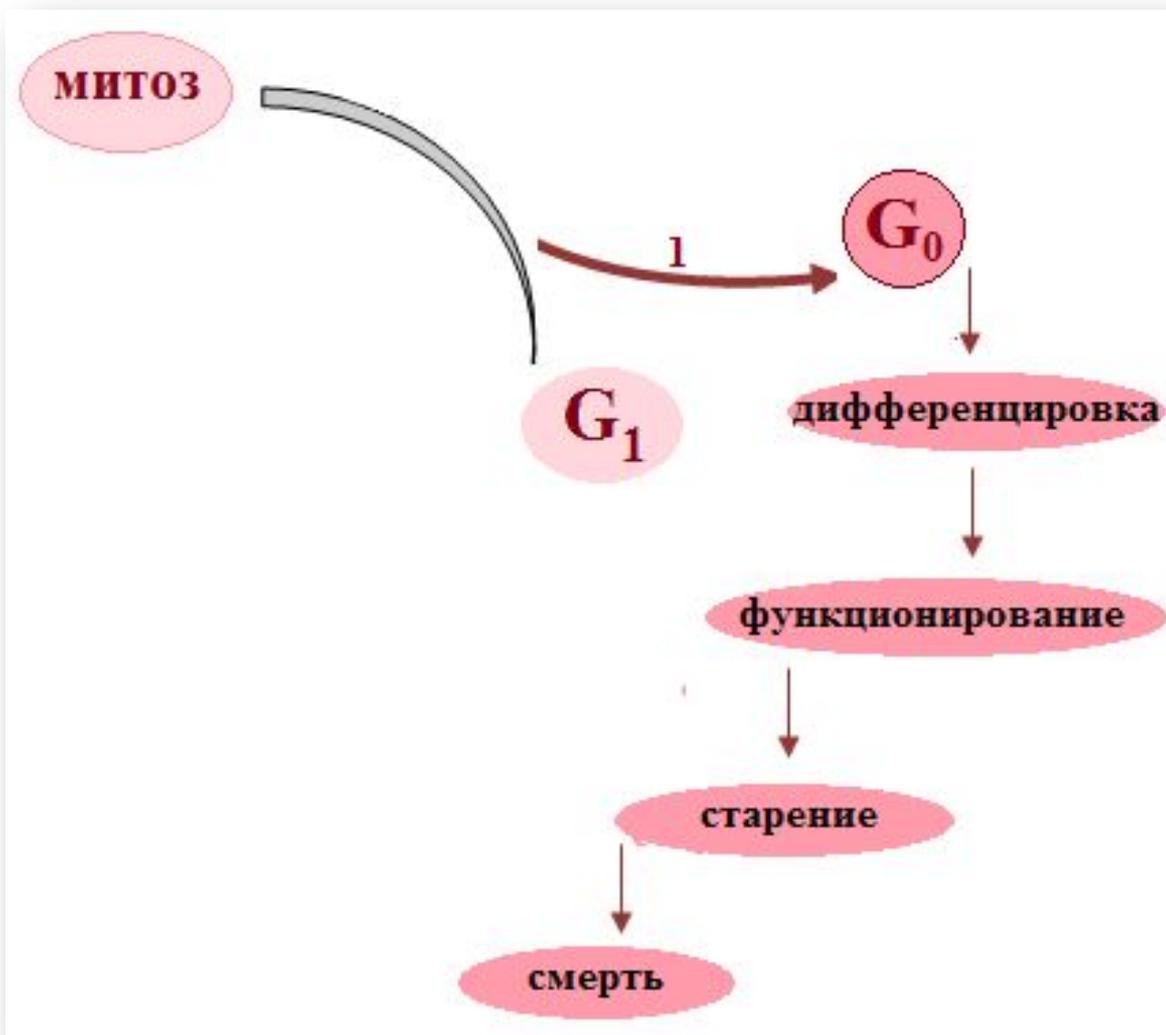


старение клетки



смерть клетки.

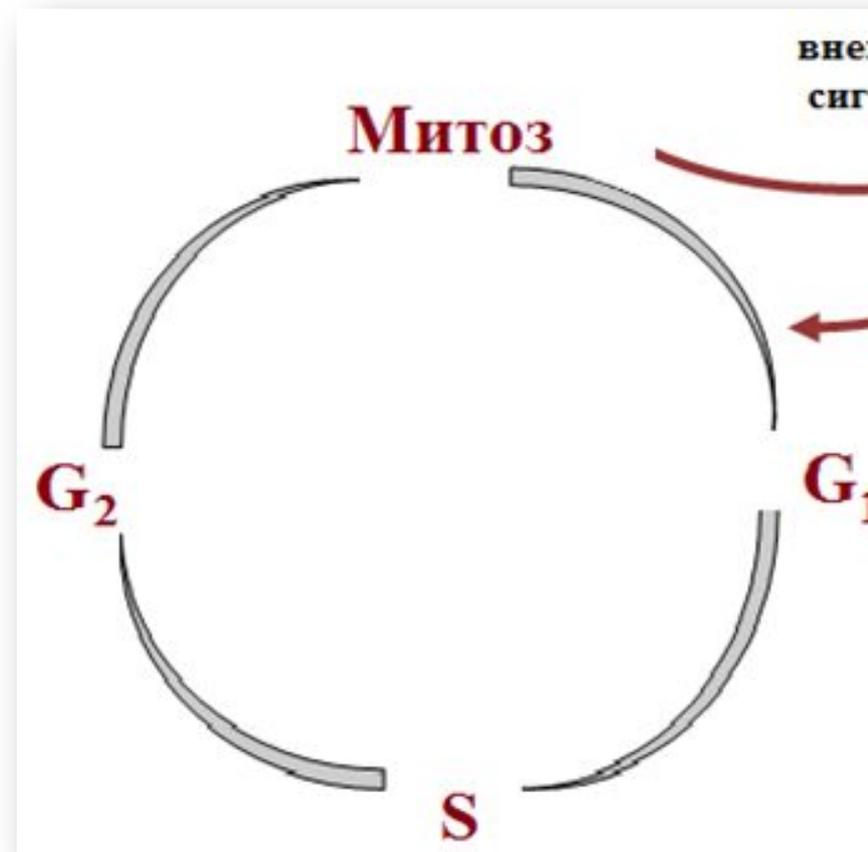
Для необратимых постмитотических клеток клеточный цикл ограничен G_1 -периодом с выходом в G_0 -период.

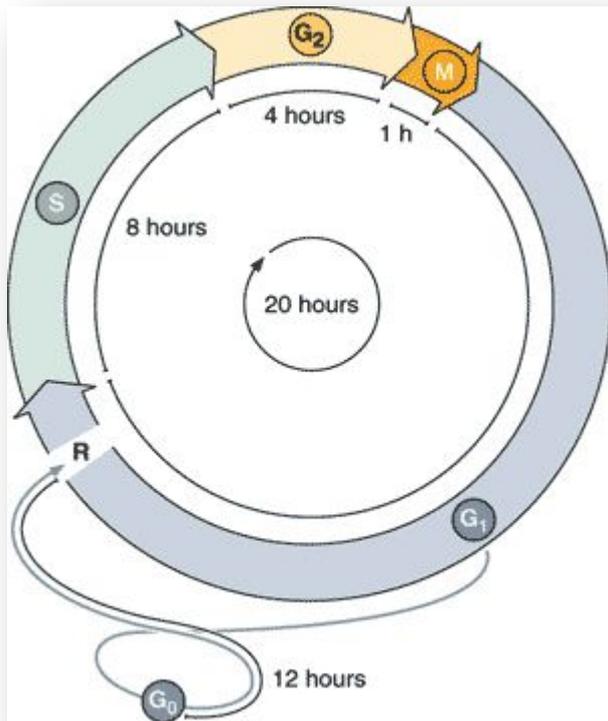
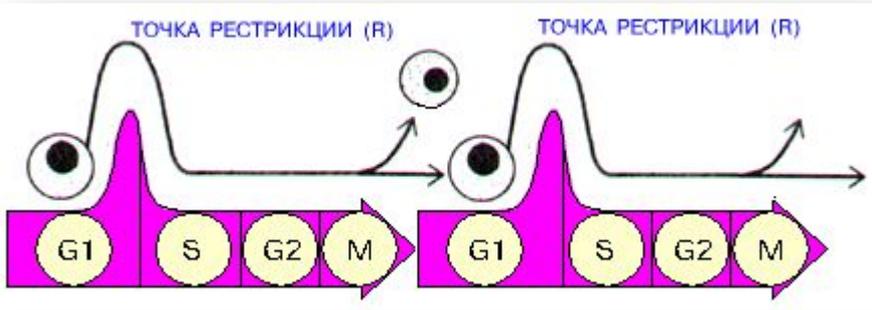


Обратимые постмитотические клетки.

Это клетки большинства тканей организма. Они выйдут из митотического цикла в G_0 -период, дифференцируются, функционируют как тканевые клетки, а затем могут возвращаться в митотический цикл под действием внешних сигналов.

К *обратимым постмитотическим* клеткам относятся клетки печени, «спящие» стволовые клетки костных, скелетных мышечных тканей, гемопоэтические клетки, лимфоциты и др. Такие клетки служат резервом ткани, а также обеспечивают регенерацию органа или ткани. **Стволовые** клетки обладают неограниченными способностями к делению, но делятся редко и после завершения деления остаются в G_0 -периоде, после выхода из которого становятся *полустволовыми* и интенсивно делятся, восполняя клеточные потери. Для клеток, способных делению после перерыва, *точка рестрикции* находится в конце G_0 -периода.





Митотические клетки - это клетки, способные делиться постоянно.

Когда клетка входит во вторую половину периода в ней происходят определенные молекулярные процессы, которые подготавливают ее к переходу в S-период:

активно идут процессы синтеза ферментов репликации ДНК,

накапливается материал для синтеза (свободные дНТФ) и клетка вступает в митотический цикл.

Если подготовка к делению не завершилась, то клетка войдет в S-период. В случае говорят, что клетка прошла **рестрикции** (лат. *restrictio* - ограничение). Эта предшествует S-периоду; для митотических она находится в конце G₁-периода.

К митотическим клеткам относятся клетки базального слоя эпителия, сперматоциты, гемопоэтические клетки, клетки слизистой желудочно-кишечного тракта, клетки коры мозга и др.

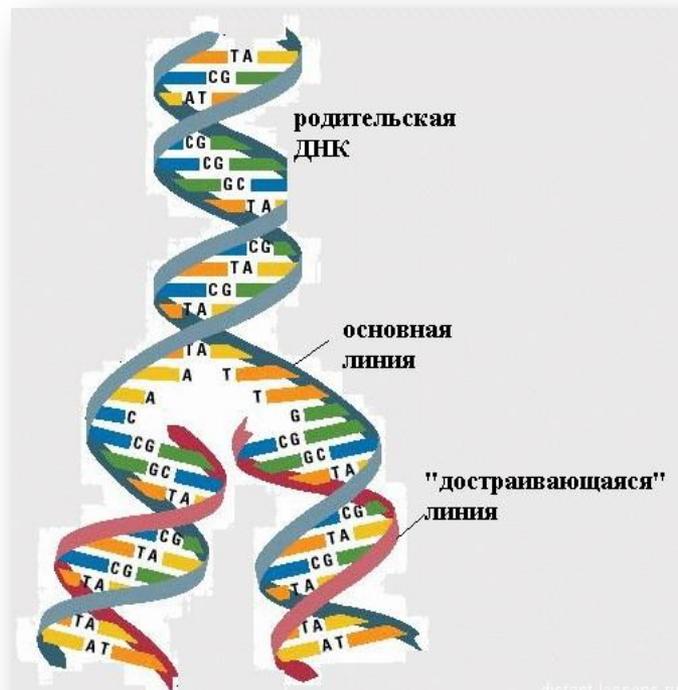
Для митотических клеток продолжительность митотического и клеточного цикла идентичны.

S - синтетический период

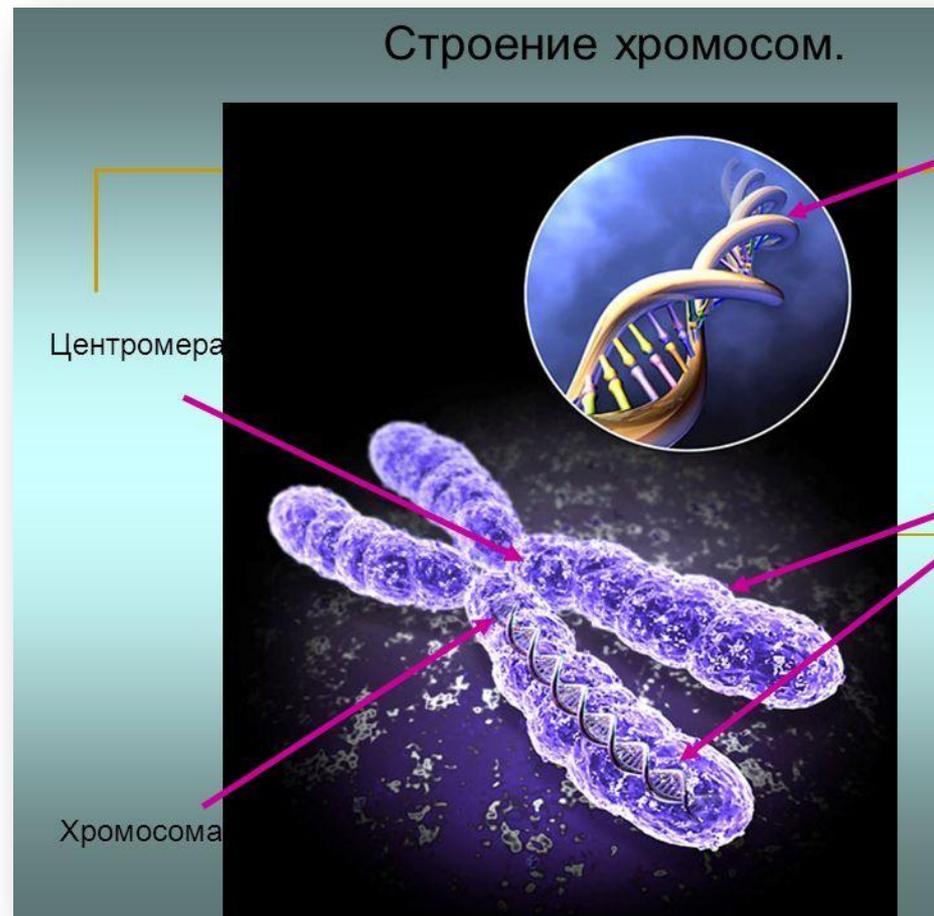
Происходит синтез молекул ДНК, хромосомных структур и удвоения центриолей. Процесс синтеза ДНК называется **репликацией**.

К концу S-периода каждая хромосома состоит из двух молекул ДНК, образующих дочерние хроматиды. Таким образом, содержание ДНК удваивается и становится равным $4n$.

Продолжительность периода составляет - 6-10 часов.



Строение хромосом.



2- постсинтетический или ремитотический период.

в нём происходит:

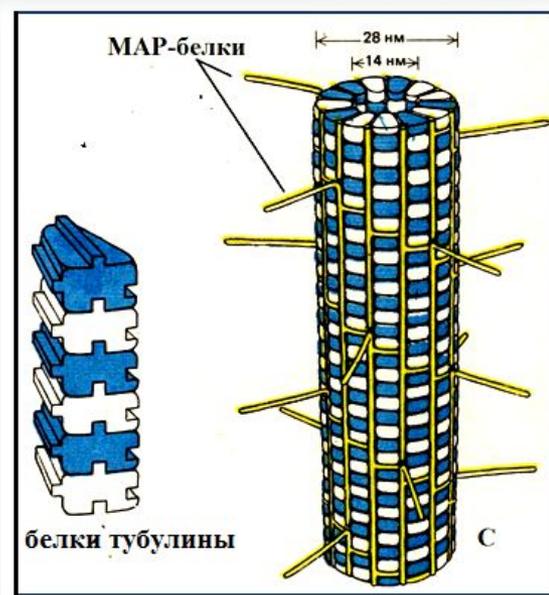
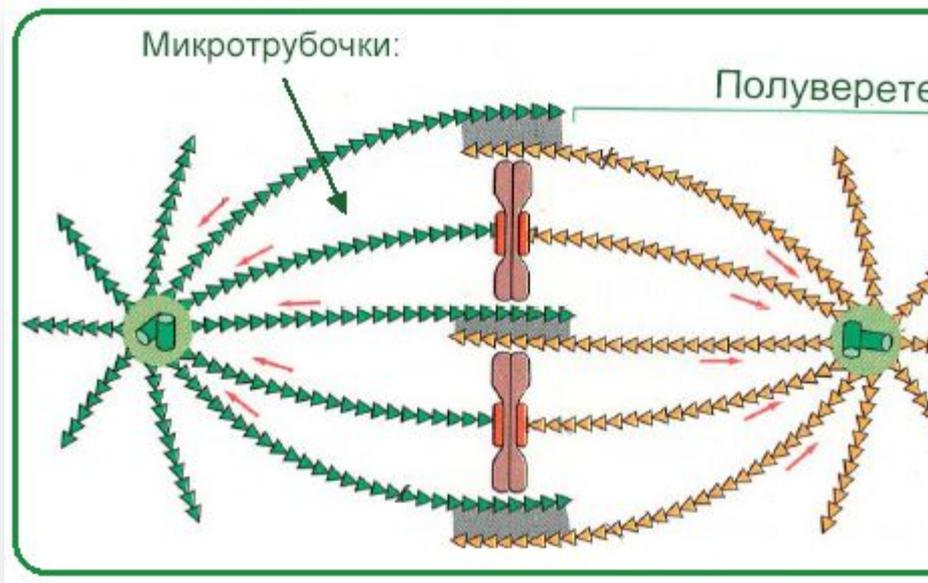
1 - синтез белка тубулина, необходимого компонента микротрубочек, из которого в профазе митоза будет формироваться веретено деления (хроматиновое веретено);

2) синтез ядерных РНК (и-РНК и р-РНК) и белков, необходимых для утолщения клеток в митоз;

3) накопление энергии;

4) удвоение массы цитоплазмы по сравнению с началом интерфазы.

Длительность периода составляет 4 часа.



Типы деления клеток



Американский биолог, лауреат Нобелевской премии Г. Дж. Миллер писал:

«Каждую секунду в нашем теле сотни миллионов неодушевленных, но очень дисциплинированных маленьких балерин сходятся, расходятся, выстраиваются в ряд и разбегаются в разные стороны, словно танцоры на балу, исполняющие сложные па старинного танца.

Этот древнейший на Земле танец — Танец Жизни. В таких танцах клетки тела пополняют свои ряды, и мы растем и существуем».

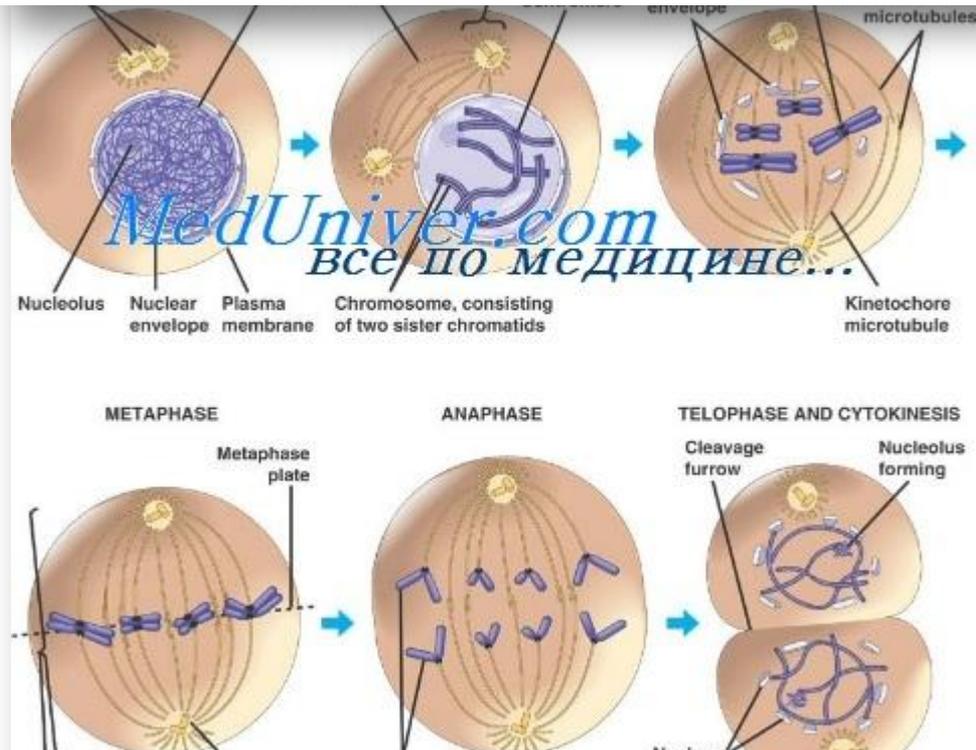
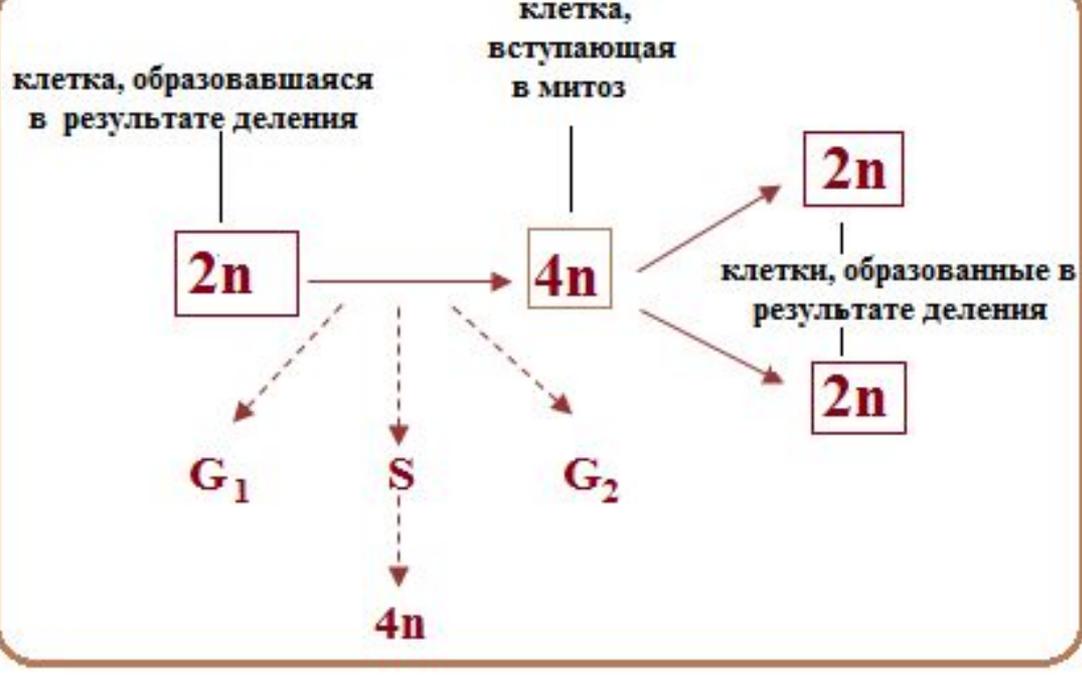
Мито

3

непрямое деление ядра
 характерно для
 животных клеток тела.
 особенность митоза заклю-
 чается в обеспечении
 идентичности
 наследственного
 материала ядра в ряду
 делений. В результате
 дочерние клетки после
 деления получают:

1 - набор хромосом,
 идентичный
 материнскому, то есть,
 обеспечивается равно-
 мерное распределение
 наследственного
 материала между
 дочерними клетками;

2 - сохраняется
 идентичность набора
 хромосом: диплоидные
 клетки после деления
 остаются диплоидными



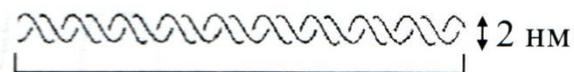
Впервые митоз у растений наблюдал Чистяков, а детальное описание процесса было дано ботаником Страсбургером.

Перед профазой хромосомы конденсируются



б

Двойная
спираль ДНК



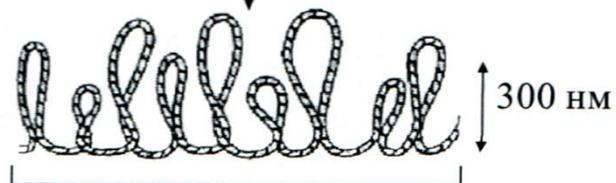
«Бусы
на нити»



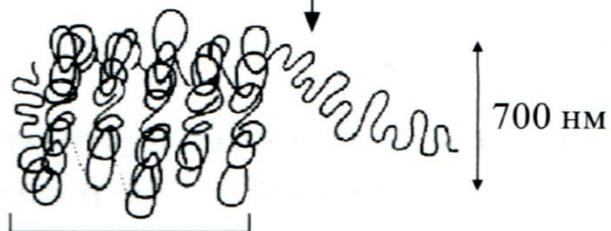
Хроматиновая
фибрилла



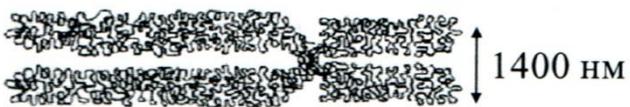
Вытянутые
петли

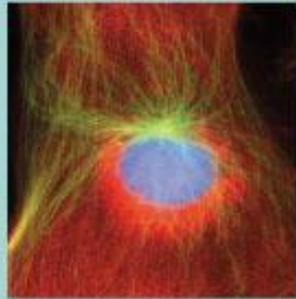


Компактные
петли

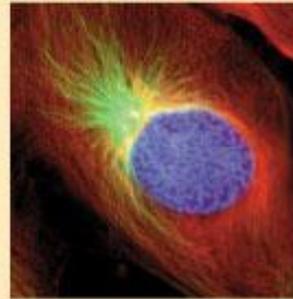


Метафазная
хромосома

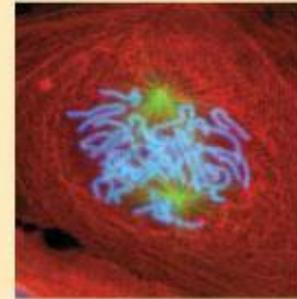




G₂ OF INTERPHASE



PROPHASE

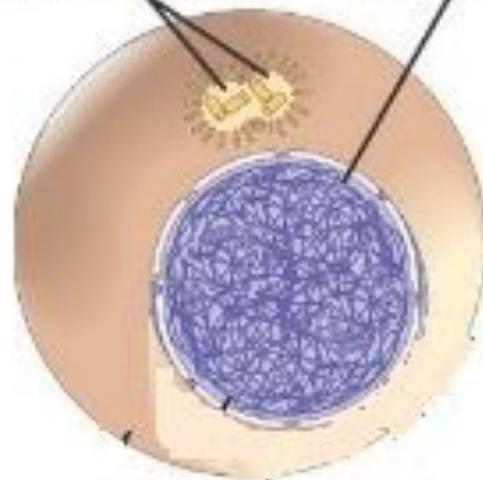


PROMETAPHASE

G₂ период интерфазы

Центромеры

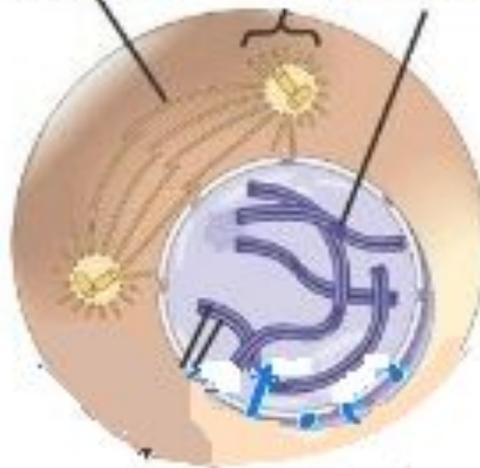
Хроматин



Профаза

веретено деления

центромеры

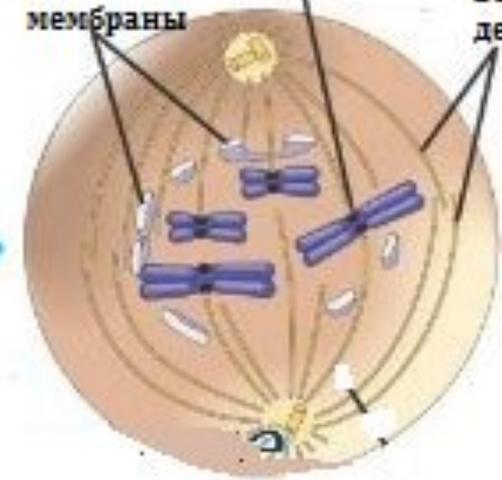


Метафаза

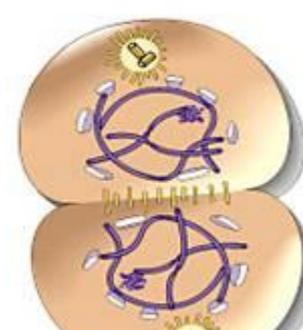
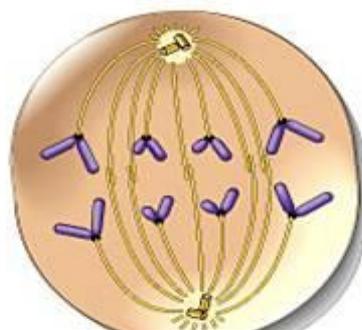
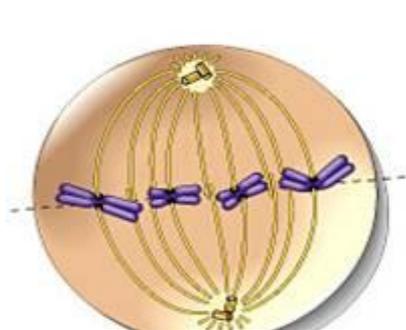
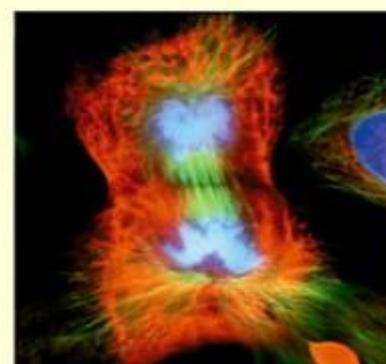
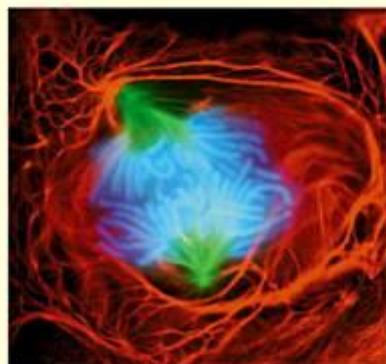
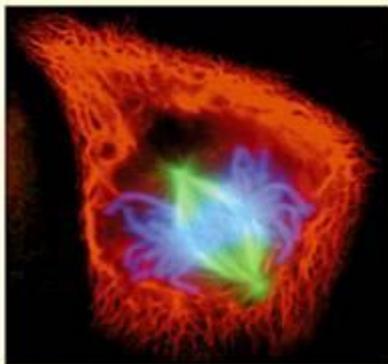
остатки яд мембраны

кинетохор

веретено деления



Метафаза, анафаза,
телофаза

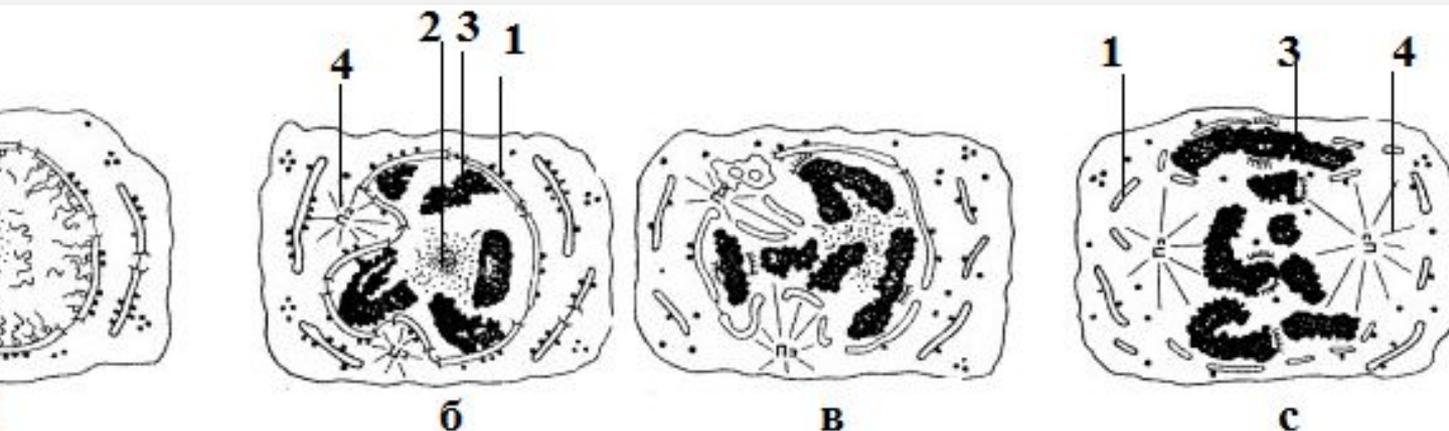
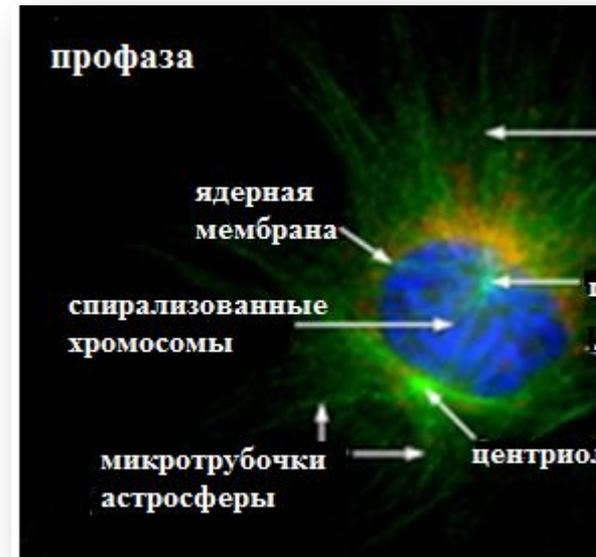




ядерная мембрана и ядрышки ещё присутствуют; хроматин спирализован; клеточный центр уже поделился с образованием двух центриолей

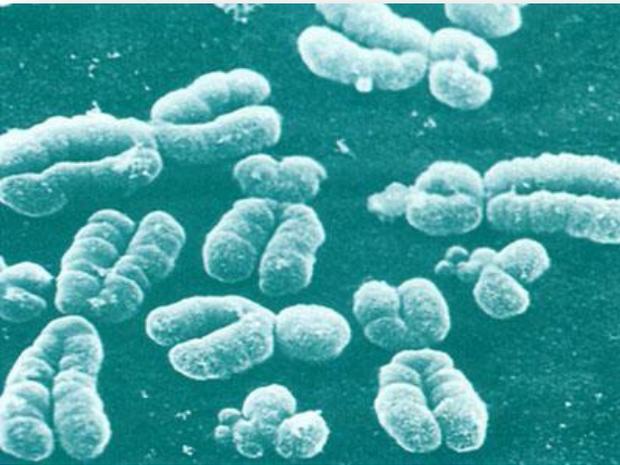


исчезают ядрышки и ядерная мембрана;
видны спирализованные хроматиновые нити;
центриоли расходятся к полюсам

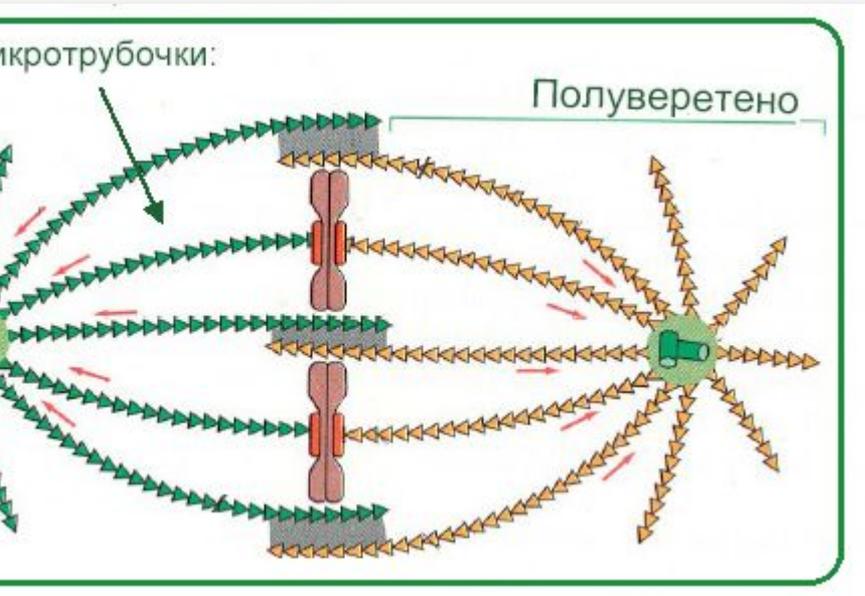


Метафаз

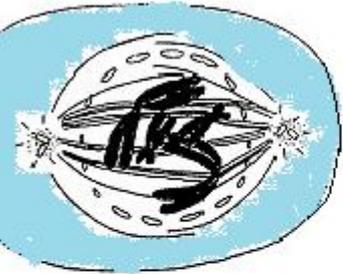
а



Пары хроматид прикрепляются к нитям веретена (микротрубочкам) и перемещаются до тех пор, пока их центромеры не выстроятся по экватору веретена перпендикулярно его оси

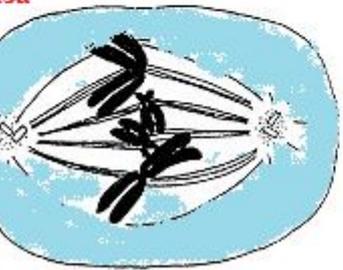


прометафаза

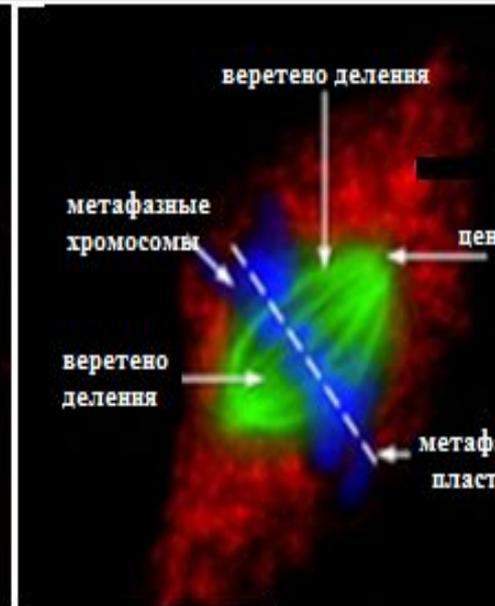
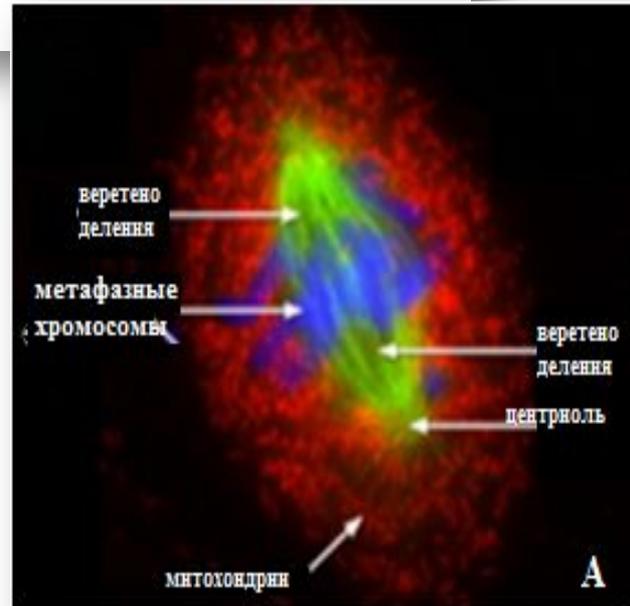


хромосомы максимально спирализованы и движутся к экватору;
начинается присоединение центромер хромосом к веретену деления;
центриоли расположены на экваторе

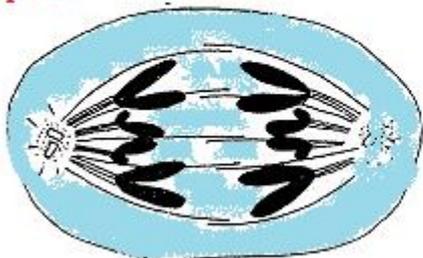
метафаза



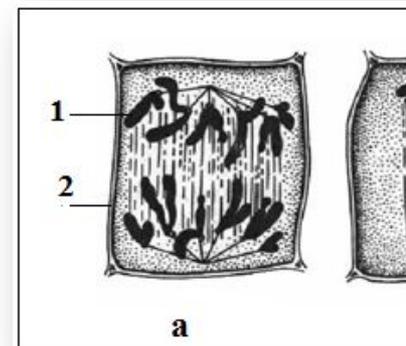
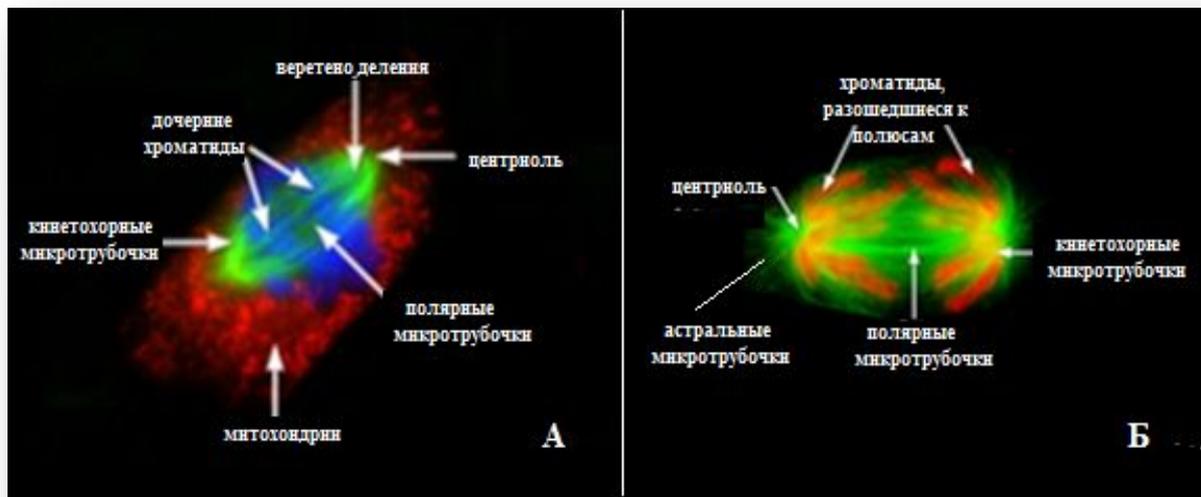
хромосомы расположены строго на экваторе;
каждая хромосома соединена с микротрубочками веретена деления;

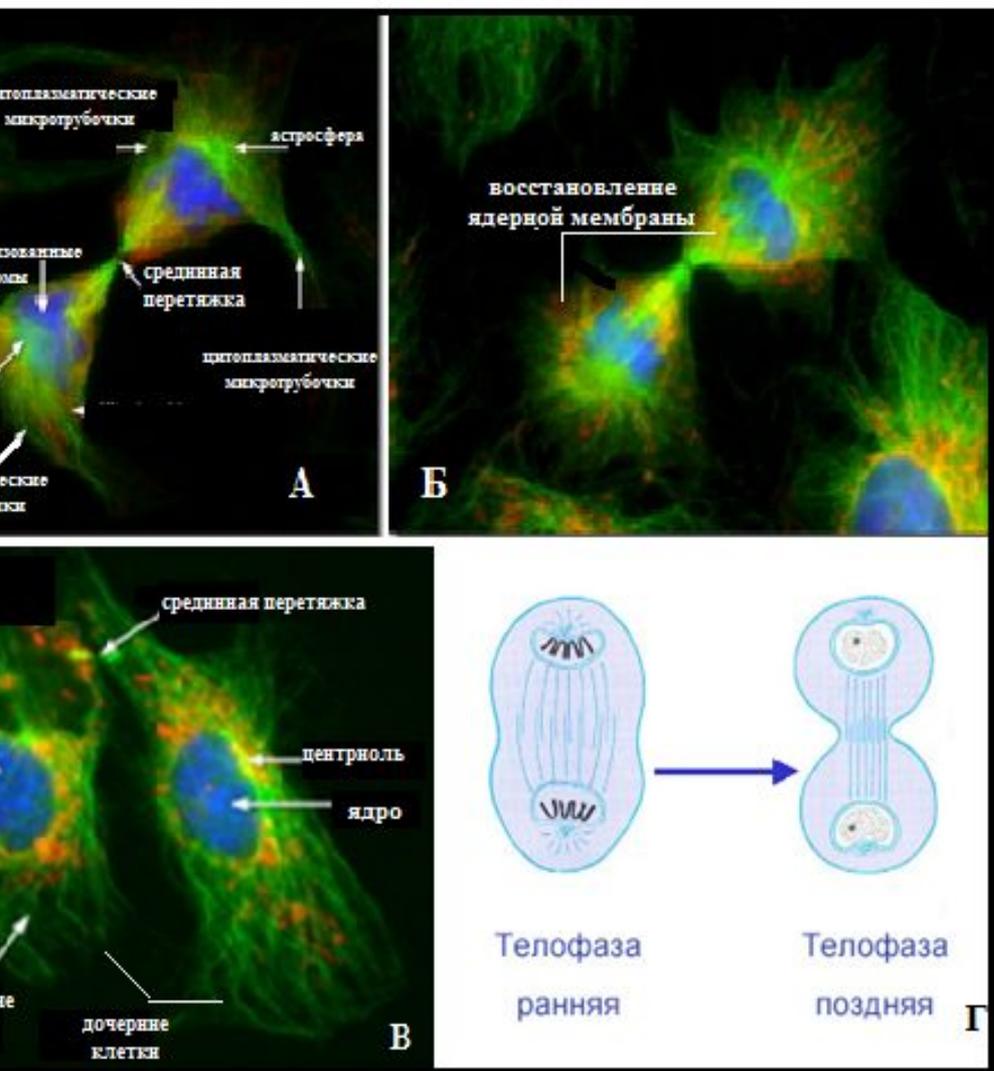


анафаза

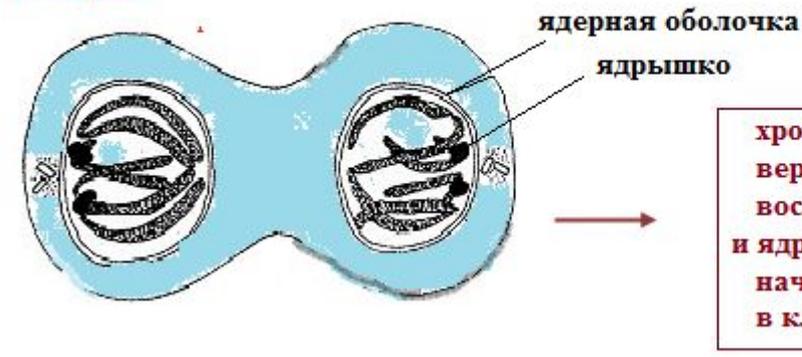


центромера хромосом делятся;
нити веретена деления растягивают сестринские хромосомы к полюсам

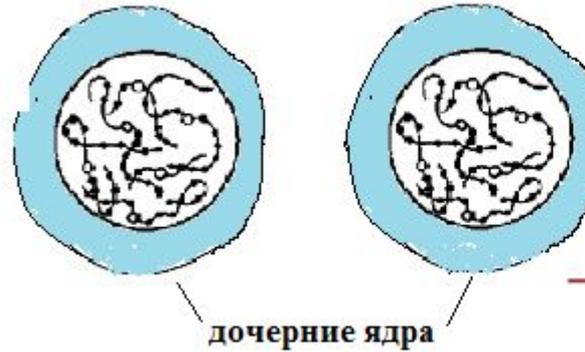




телофаза

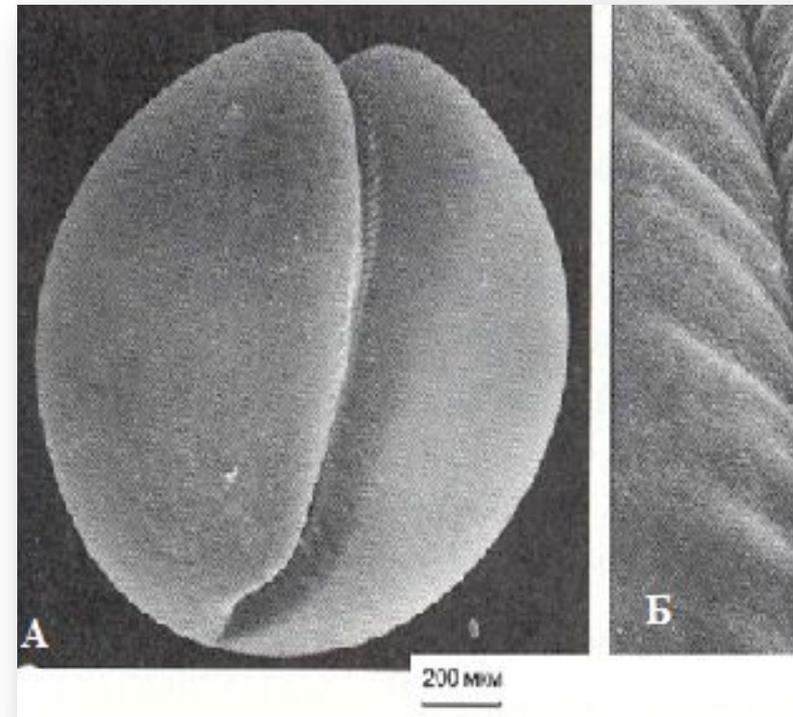


А-В - фотографии электронограммы тело митоза в животной клетке: А –ранняя телофаза, Б –поздняя телофаза; В – цито в поздней телофазе; в синий цвет окраше хромосомы, в красный – ядерная мембра зеленый микротрубочки; Г – схематиче изображение телофазы;

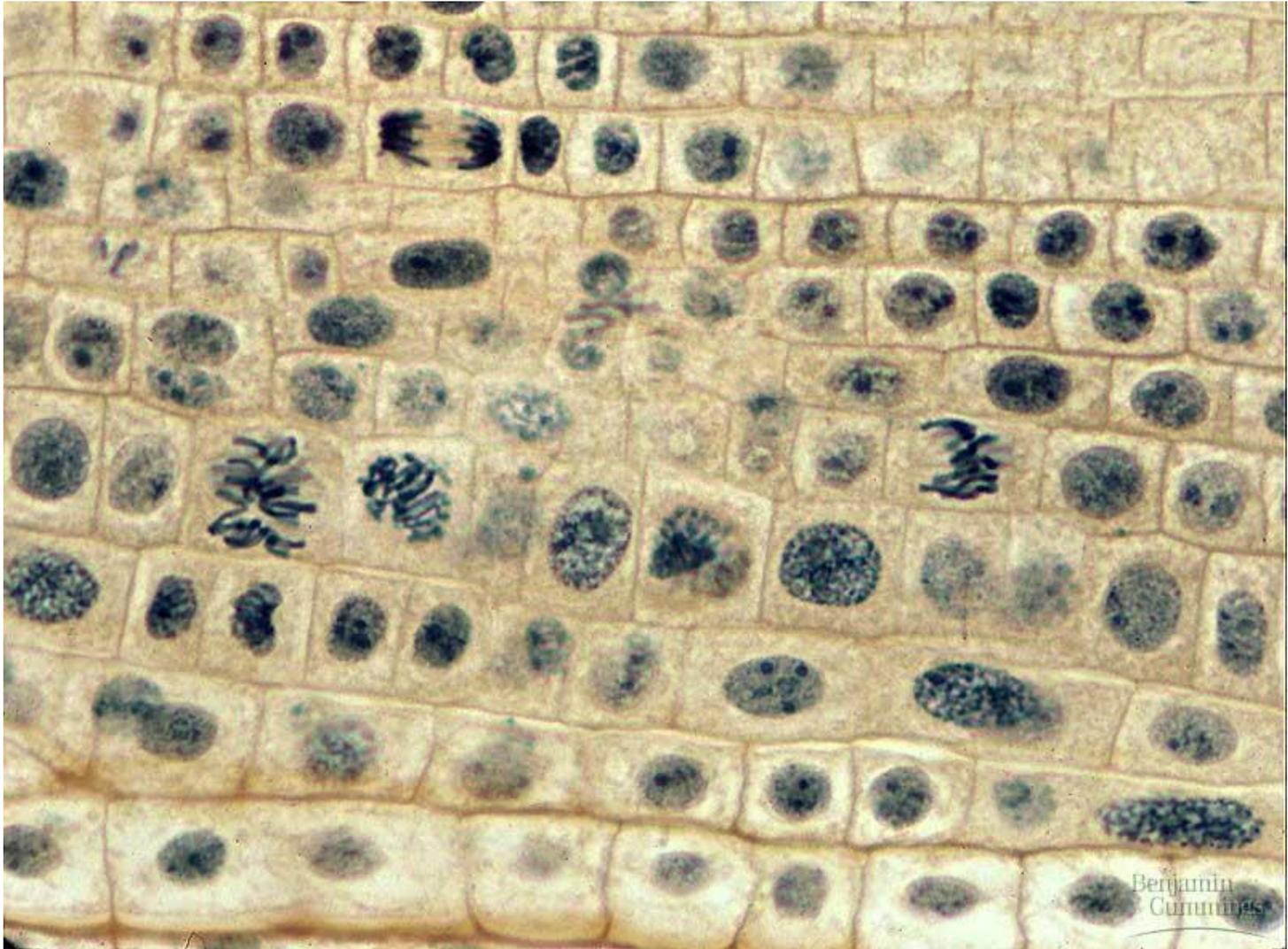


завершилось разделение
образование двух дочерних
хромосомы полностью
и видны в виде нитей хроматид
сформированы интерфазы
митоз завершен

Цитокинез (цитотомия) - разделение клетки на две дочерние с помощью **сократительного актин-миозинового кольца**. Актин-миозиновое сократительное кольцо начинает формироваться в поздней анафазе под внутренней поверхностью плазмолеммы в районе экватора. Направление первичной борозды и сократительного кольца определяет расположение веретена деления. Первой на поверхности клетки возникает борозда, под ней формируется так называемое **сократимое кольцо**. Сокращение кольца происходит за счет взаимодействия актина микрофиламентов с миозином, подобно



Митоз (анафаза) в растительной клетке



Значение митоза

1. **Размножение** – например у одноклеточных организмов (амеба)
2. **Развитие, рост и генетическое постоянство** – у многоклеточных митоз – это часть эмбрионального развития, роста, регенерации и наследственности
3. **Клеточный метаболизм**

Митоз без цитокинеза

- Митоз без цитокинеза образует массу цитоплазмы со многими ядрами.

Пример:

- стадия свободных ядер при эмбриональном развитии мух, подобных ***Drosophila***

Эндорепликация

- **Эндорепликация** – это репликация ДНК во время S фазы клеточного цикла **без последующего митоза и/или цитокинеза**
- Эндорепликация происходит в определенных клетках животных и растений

Варианты эндорепликации:

- репликация ДНК с полным митозом, но без цитокинеза (+ М, — цитокинез).
- повторная репликация ДНК без формирования новых ядер в телофазе (+++репликация, — ядра в телофазе). Результатом может быть:
 1. Полипloidия: реплицированные хромосомы остаются в клетке
 2. Политения: реплицированные хромосомы остаются в линии, формируя гигантские хромосомы.
 3. различные промежуточные состояния между **1** и **2**

Полиплоидия

- В полиплоидных клетках число хромосом **на n больше**, чем в **диплоидной клетке ($2n$)**: триплоидная ($3n$), тетраплоидная ($4n$) ...
- Полиплоидия обычно ограничена определенными тканями у животных, такими как:
 - **гепатоциты**;
 - **мегакариоциты**; мегакариоциты, из которых образуются тромбоциты, могут проходить через 7 S фаз, образуя гигантские клетки с одним ядром, содержащим **$128n$** хромосом. Их фрагментация дает тромбоциты.
 - гигантские **трофобластные** клетки в плаценте.
- *Полиплоидия у растений – очень частое явление*

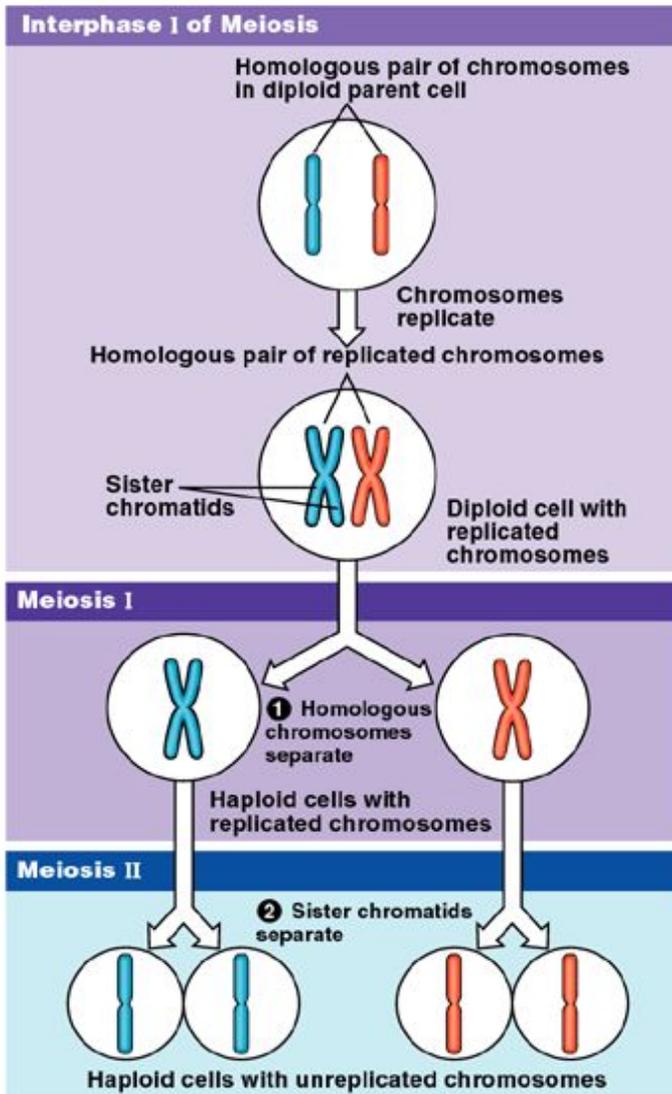
Полиплоидия у животных

- Полиплоидия у животных очень редка. Она обнаружена у некоторых насекомых, рыб, амфибий и рептилий. До недавнего времени о полиплоидии у млекопитающих не было известно. Однако, 23 сентября 1999 в журнале **Nature** было сообщено о **полиплоидной крысе** (тетраплоид; $4n = 102$), обнаруженной в Аргентине.
- Полиплоидные клетки больше, чем диплоидные; в ядрах клеток увеличенное количество ДНК. Клетки печени Аргентинской крысы больше чем клетки диплоидов, а их сперматозоиды сравнительно огромные. Головка нормального спермия млекопитающего содержит около 3.3 пикограммов (10^{-12} g) ДНК; спермии крысы содержат 9.2 пг.

Нарушения митоза, соматические мутации

- Следствием нарушения митоза (*патологического митоза*) являются **дочерние клетки с разными кариотипами**
- Патологический митоз – одна из причин соматической анеуплоидии (-1, +1, -2, +2 ...)
- Патологический митоз наблюдается при:
 - лучевой болезни
 - вирусных инфекциях
 - раке

Мейоз – не прямое редукционное деление диплоидной клетки на 4



Мейоз I

(редукционное деление)

Интерфаза I

Профаза I делится на 5 стадий:

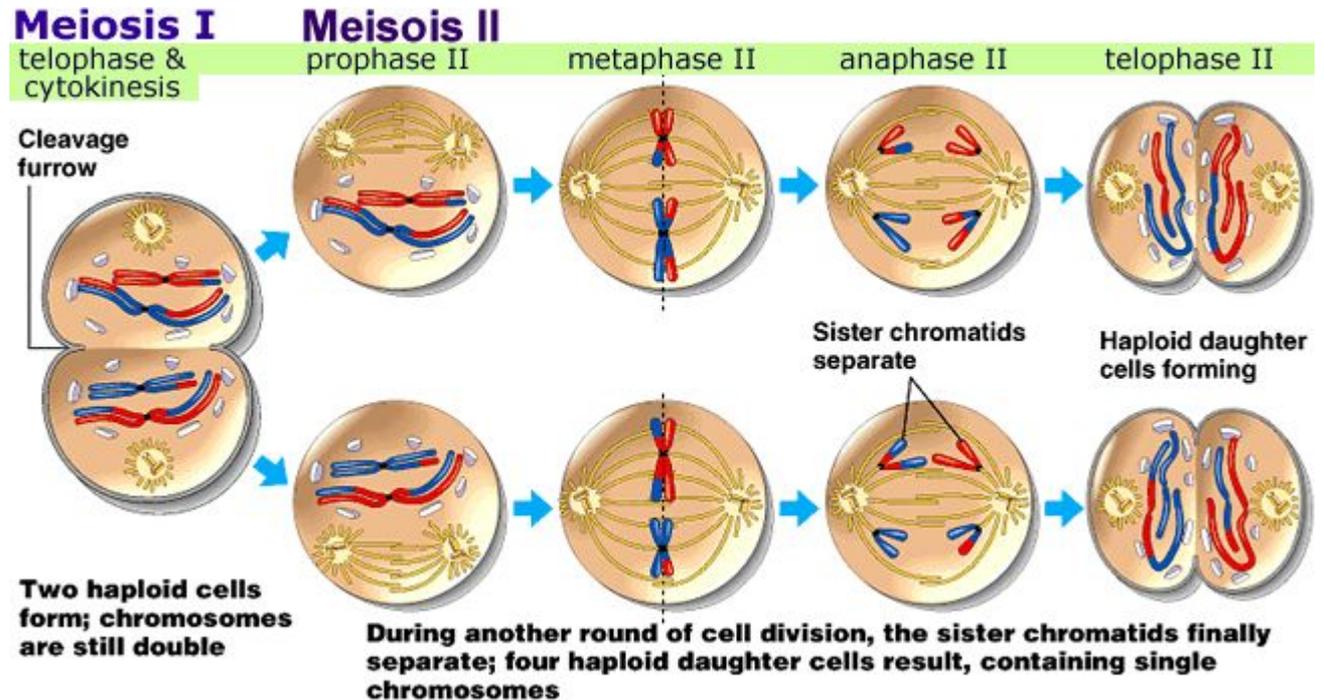
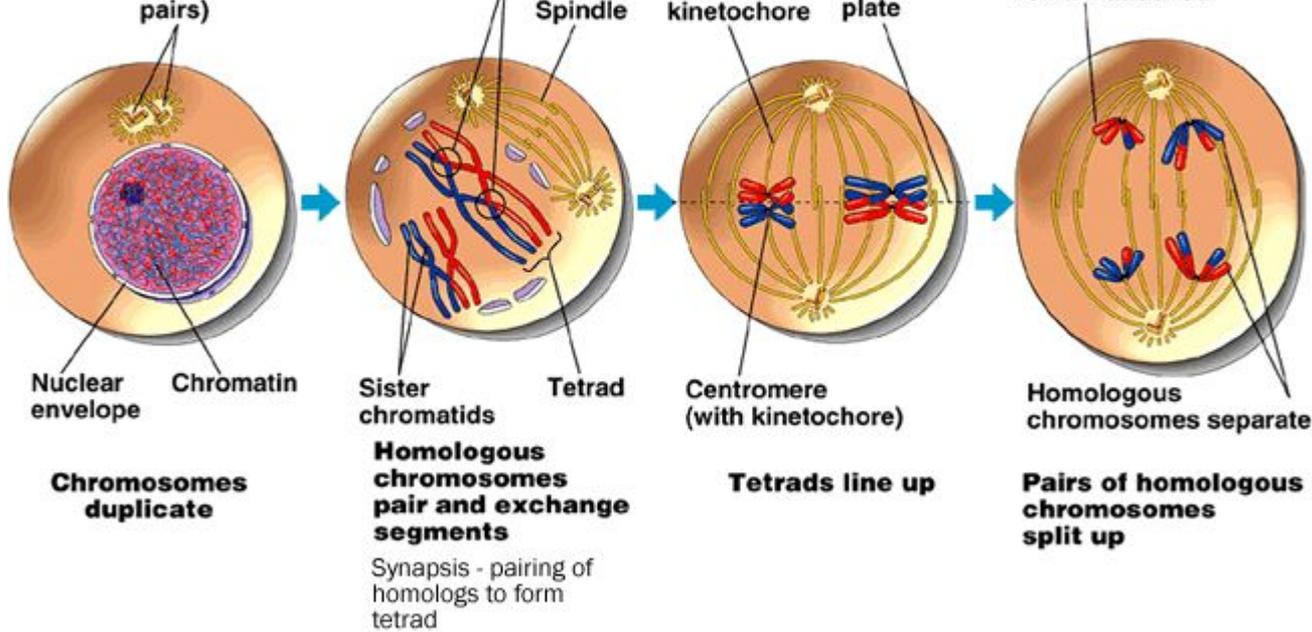
1) Лептонема

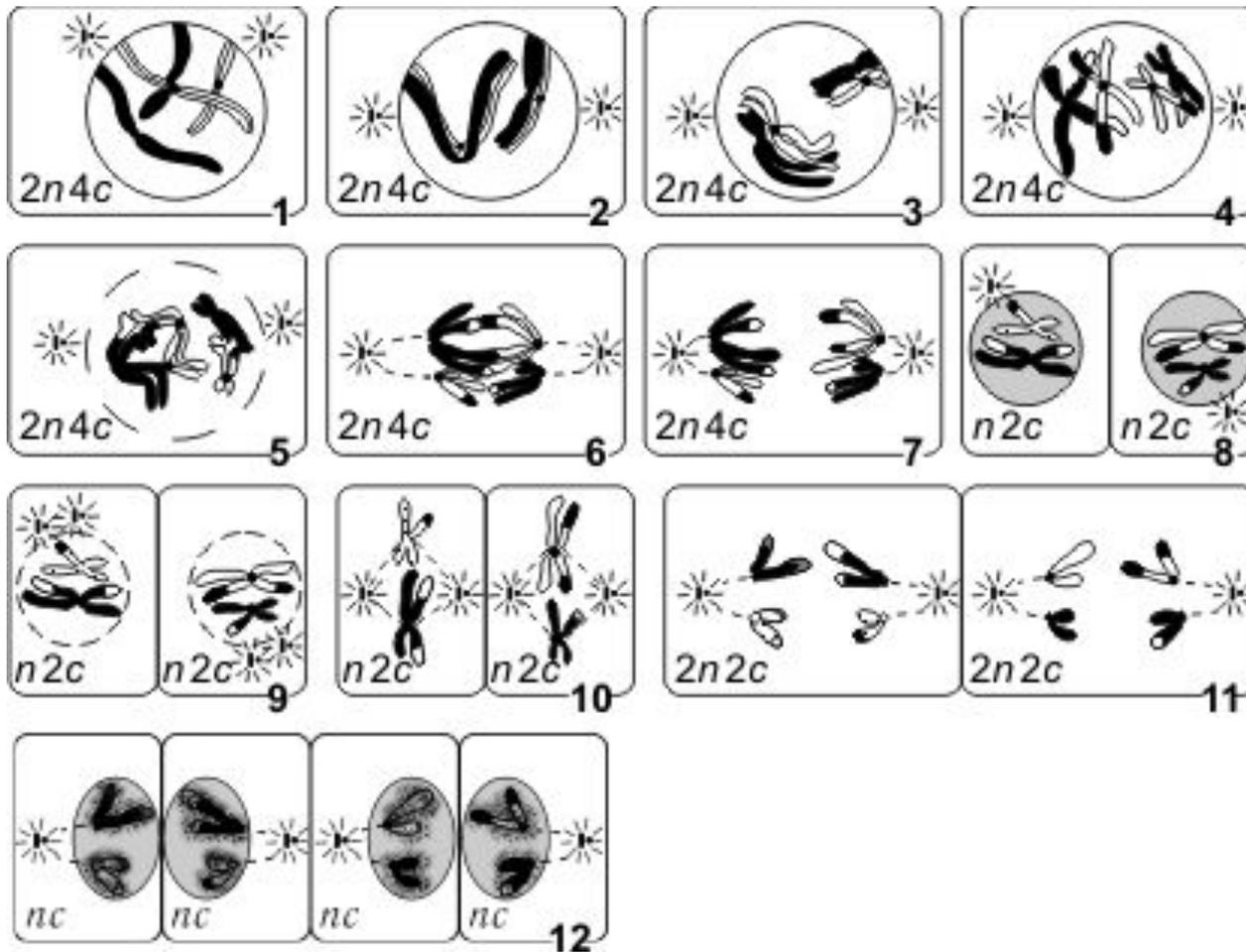
2) Зигонема

3) Пахинема

4) Диплонема

5) Диакинез





Профаза 1 подразделяется на следующие стадии: **лептотена** (начало репликации ДНК), **зиготена** (начало формирования гомологичных хромосомных бивалентов), **пахитена** (формирование синаптонемального комплекса), **диplotена** (начало кроссинговера), **диакинез** (завершение формирования бивалентов). Метфаза 1 (метафаза 1), анафаза 1, телофаза 1 (телофаза 1), профаза 2 (профаза 2), метафаза 2 (метафаза 2) ...

1 — лептотена; 2 — зиготена; 3 — пахитена; 4 — диплотена; 5 — диакинез; 6 — метафаза 1; 7 — анафаза 1; 8 — телофаза 1; 9 — профаза 2; 10 — метафаза 2 ...

Биологическое значение мейоза:

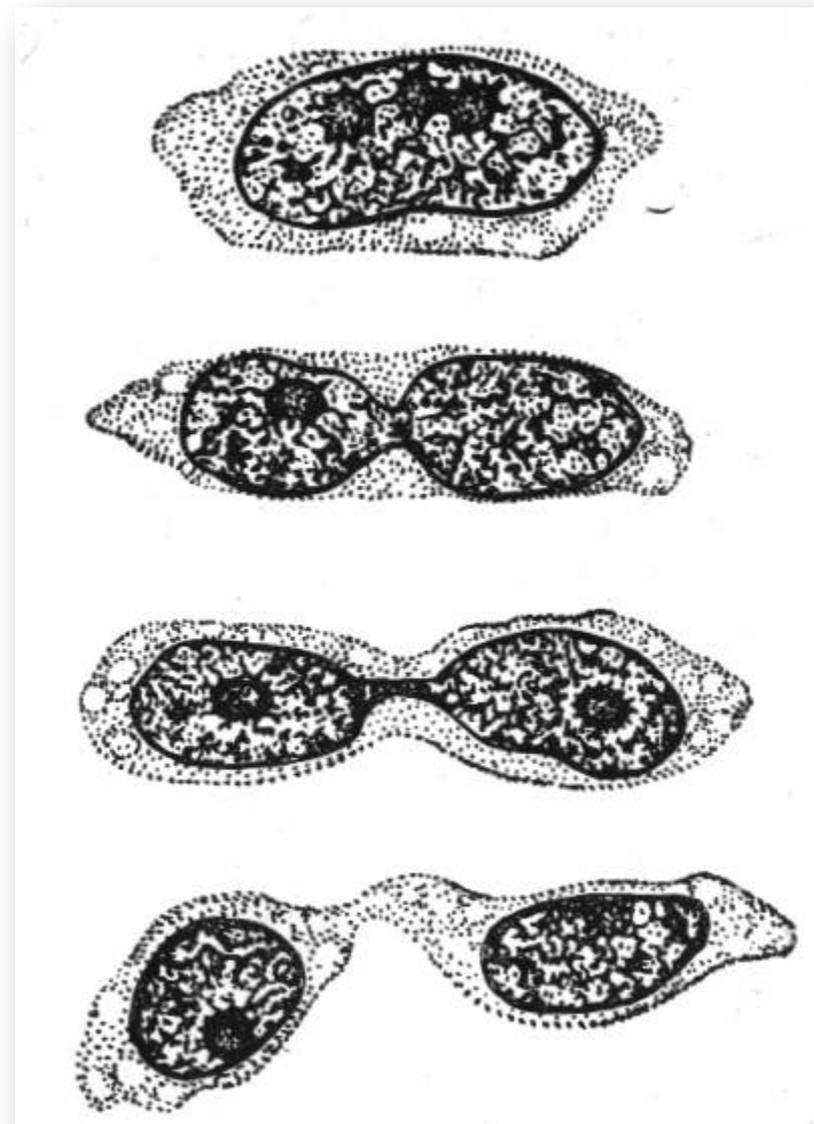
- 1) является основным этапом гаметогенеза;
 - 2) обеспечивает передачу генетической информации от организма к организму при половом размножении;
 - 3) дочерние клетки генетически не идентичны материнской и между собой.
- Атак же, биологическое значение мейоза заключается в том, что уменьшение числа хромосом необходимо при образовании половых клеток, поскольку при оплодотворении ядра гамет сливаются. Если бы указанной редукции не происходило, то в зиготе (следовательно, и во всех клетках дочернего организма) хромосом становилось бы вдвое больше. Однако это противоречит правилу постоянства числа хромосом. Благодаря мейозу половые клетки гаплоидны, а при оплодотворении в зиготе восстанавливается диплоидный набор

Митоз	Мейоз
1. Происходит в соматических клетках	1. Происходит в созревающих половых клетках
2. Лежит в основе бесполого размножения	2. Лежит в основе полового размножения
3. Одно деление	3. Два последовательных деления
4. Удвоение молекул ДНК происходят в интерфазе перед делением	4. Удвоение молекул ДНК происходит только перед первым делением, перед вторым делением интерфазы нет
5. Нет конъюгации	5. Есть конъюгация
6. В метафазе удвоенные хромосомы выстраиваются по экватору отдельно	6. В метафазе удвоенные хромосомы выстраиваются по экватору парами (бивалентами)
7. Образуются две диплоидные клетки (соматические клетки)	7. Образуются четыре гаплоидные клетки (половые клетки)

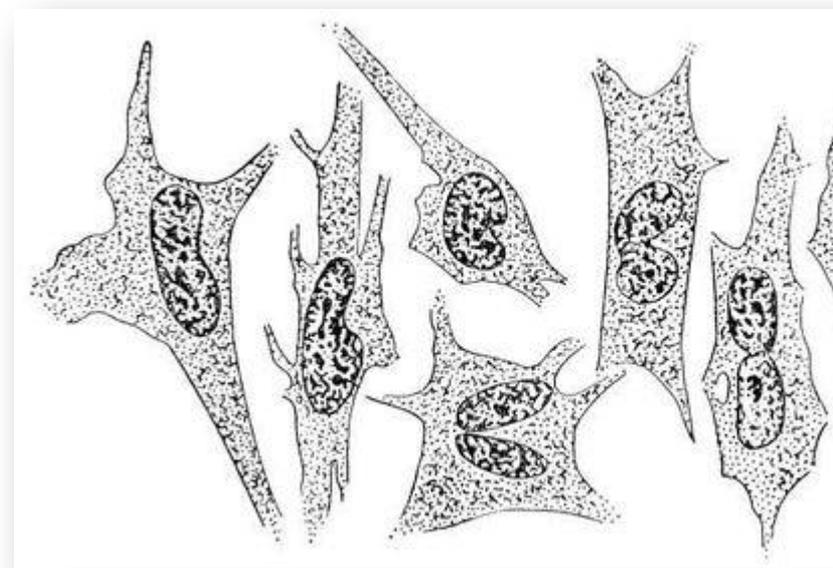
Амитоз — прямое деление интерфазного ядра путем перетяжки без образования хромосом и веретена деления.

вне митотического цикла. Описан для стареющих, патологически измененных и обреченных на гибель клеток. После амитоза клетка не способна вернуться в нормальный митотический цикл.

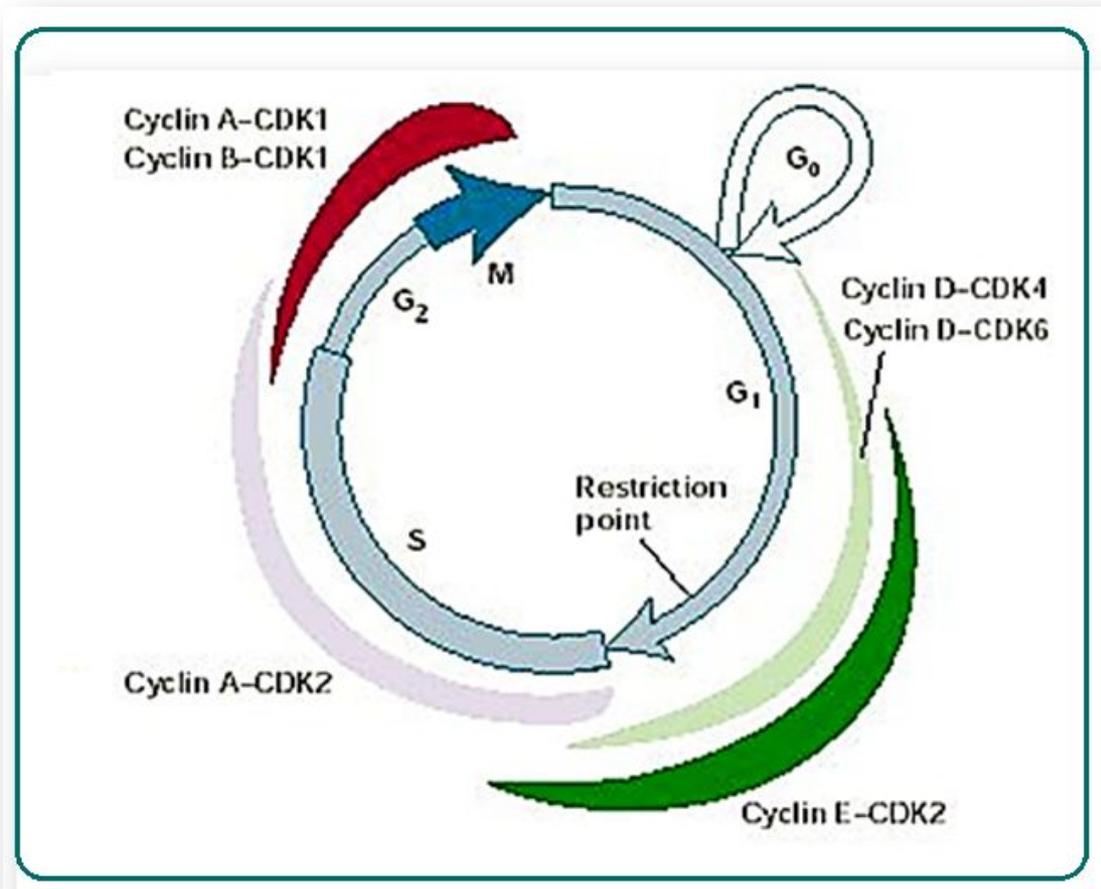
При **Амитоз**, в отличие от [митоза](#), или непрямого деления ядра, ядерная оболочка и ядрышки не разрушаются, веретено деления в ядре не образуется, [хромосомы](#) остаются в рабочем (деспирализованном) состоянии, ядро или перешнуровывается или в нём, внешне неизменном, появляется перегородка; деления тела клетки — [цитотомии](#), как правило, не происходит (рис.); обычно **Амитоз** не обеспечивает равномерного деления ядра и отдельных его компонентов.



В большинстве случаев при **Амитоз** делится только ядро и возникает двуядерная клетка; при повторных **Амитоз** могут образовываться многоядерные клетки. Очень многие двуядерные и многоядерные клетки — результат **Амитоз** (некоторое число двуядерных клеток образуется при митотическом делении ядра без деления тела клетки); они содержат (суммарно) полиплоидные хромосомные наборы (см. [Полиплоидия](#)).

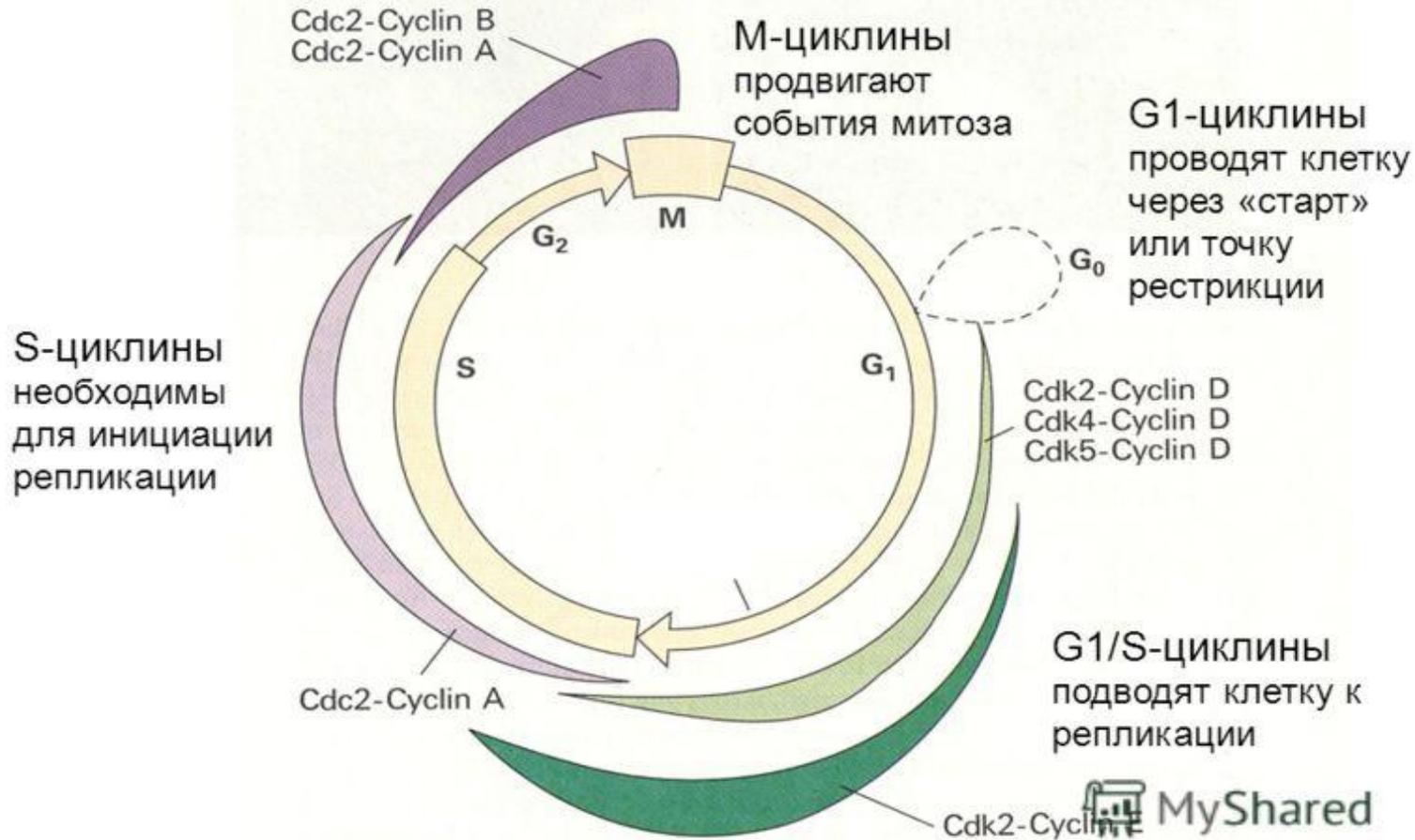


Амитотическое деление ядер
соединительнотканых клеток кролика в



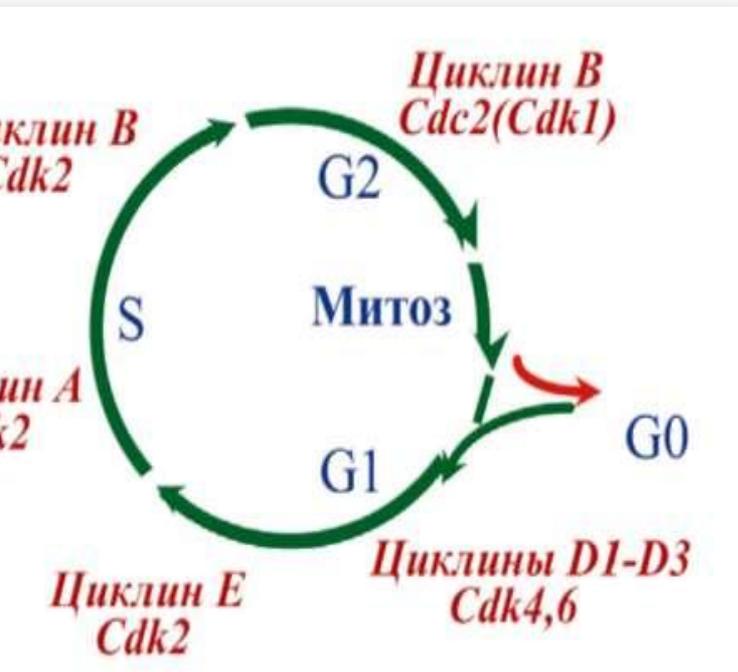
Жизненный цикл клетки регулируется белками циклинами, концентрация которых меняется на разных фазах цикла. Толщина цветных секторов соответствует концентрации циклинов.

Циклины высших эукариот



Циклин-зависимые киназы ([англ. cyclin-dependent kinases, CDK](#)) — группа белков, регулируемых [ЦИКЛИНОМ](#) и циклин-подобными молекулами. Большинство циклин-зависимых киназ участвуют в смене фаз клеточного цикла; также они регулируют [транскрипцию](#) и процессинг [мРНК](#).

Циклин зависимые киназы (Cdk) - это клеточные машины, которые запускают события клеточного цикла и являются своеобразными часами этих событий. Кроме того, они выполняют функцию информационных процессоров, которые интегрируют внеклеточные и внутриклеточные сигналы для тонкой координации событий клеточного цикла.



CDK участвуют в регуляции клеточного цикла циклинами. Их обозначают как CDK1 - CDK6 в порядке возрастания. [CDK1](#) ассоциируется с [циклинами A](#) и участвует в переходе [G2-M](#). [CDK2](#) может связываться с [циклинами A, E, D](#) и участвует в переходе [G1-S](#) и прохождении через S-период. [CDK3](#) подобно CDK2, участвует в переходе [G1-S](#). [CDK4](#) и [CDK6](#) участвуют в регуляции перехода [G1-S](#).