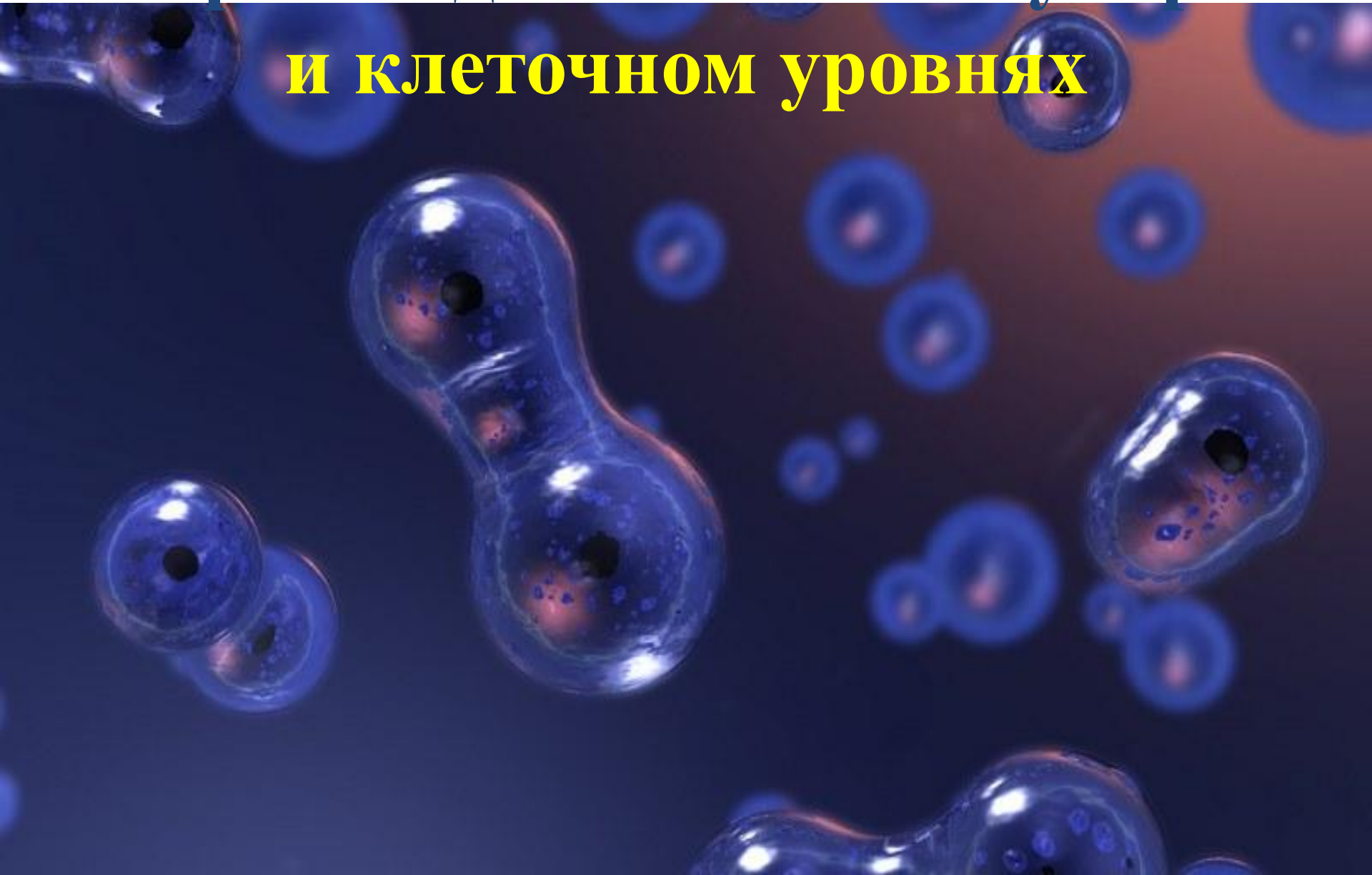


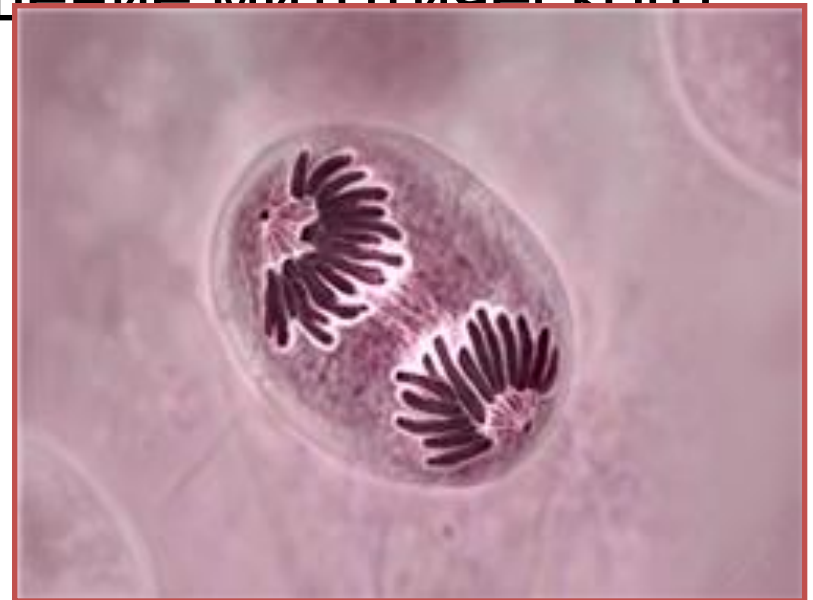
Тема лекции

Воспроизведение на молекулярном и клеточном уровнях



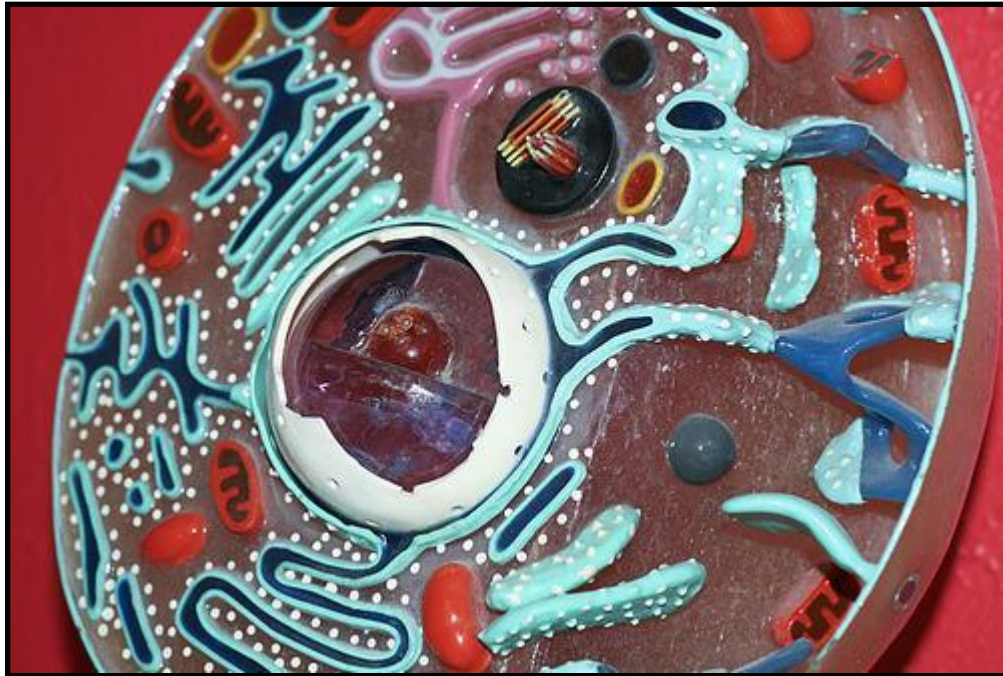
План:

- 1. Временная организация клетки
- 2. Место репликации ДНК в жизненном цикле клетки
- 3. Динамика структуры и функции хромосом в жизненном цикле и взаимосвязь этих изменений с функцией клеток
- 4. Механизм митоза, нарушение митотического цикла
- 5. Амитоз, эндомиоз
- 6. Апоптоз



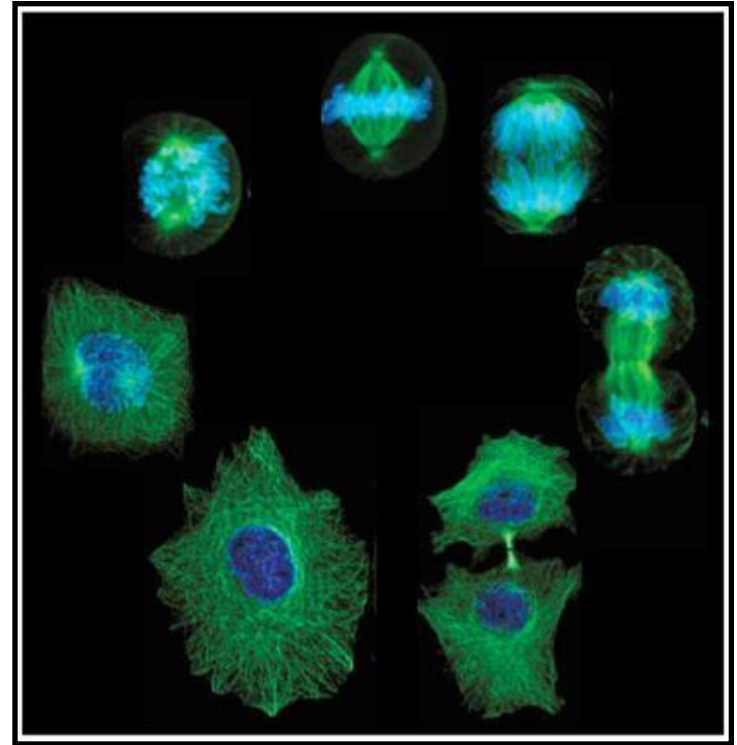
Жизненный (клеточный) цикл клетки (ЖЦК)

- – период жизни клетки от момента ее рождения (в результате деления материнской клетки) до собственного деления или естественной гибели.



Размножение или пролиферация (от лат. proles — потомство, ferre — нести) клеток

- — это процесс, который приводит к росту и обновлению клеток.
- процесс характерен как для одноклеточных, так и многоклеточных организмов.

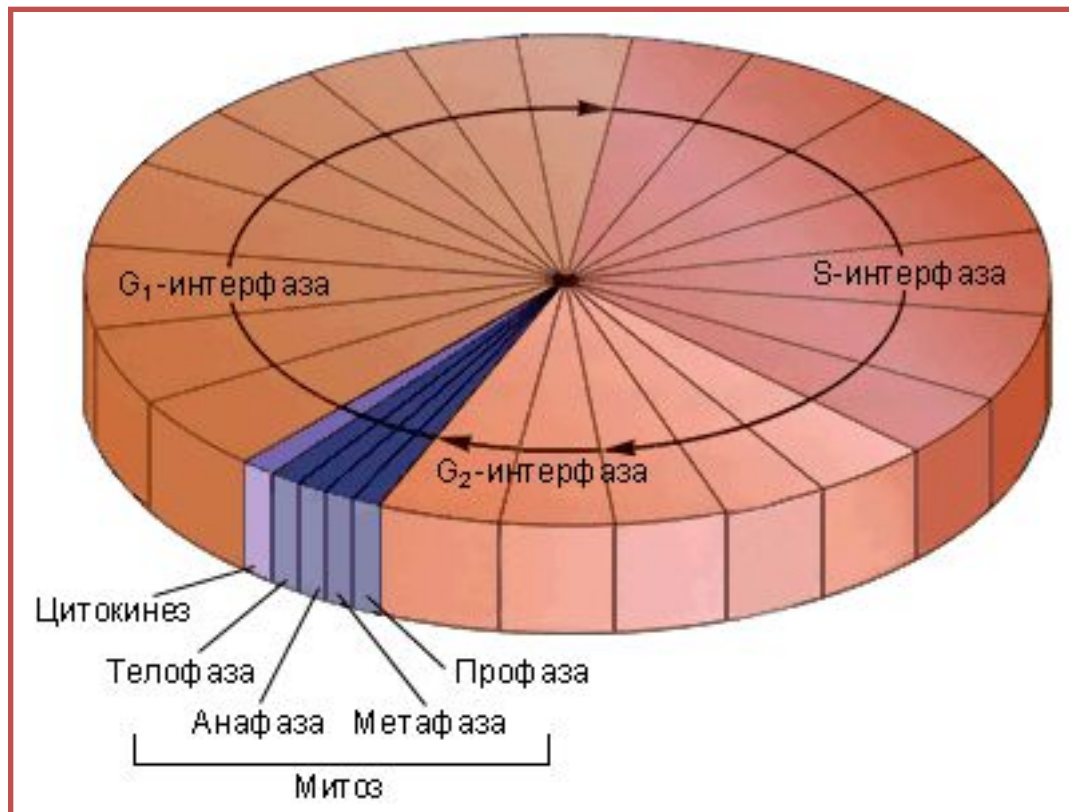


В митотическом делении клетки различают

- — разделение исходного ядра на два дочерних ядра - **кариокинез** (от греч. caryon — ядро, kinesis — движение), представляет собой хромосомный цикл,
- и следующее затем разделение цитоплазмы с образованием двух дочерних клеток -**цитокинез** (от греч. cytos — клетка, kinesis — движение), представляющее собой цитоплазматический цикл
- **Термины «митоз» и «кариокинез» — синонимы**
- **Кариокинез и цитокинез протекают синхронно**

МИТОТИЧЕСКИЙ ЦИКЛ

- совокупность процессов, происходящих в клетке от одного деления до другого



МИТОТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

- - ЧИСЛО МИТОЗОВ на 1000 клеток.
- **Данные о митотическом индексе имеют важное практическое значение**
- в оценке интенсивности регенерации органов,
- действия лекарственных веществ и т. д.



Митотическая активность клеток разных тканей организма человека:

- 1. Постоянно делящиеся в обновляющихся тканях** (клетки базального слоя покровного эпителия, в том числе эпителия ротовой полости, клетки эпителия кишечника, кроветворные клетки костного мозга, рыхлая и плотная соединительная ткани).
- 2. Не размножающиеся в обычных условиях,** но делящиеся при процессах репаративной регенерации или в культуре (клетки печени, лейкоциты).
- 3. Навсегда утратившие способность делиться** (нейроны, эритроциты, мышечные).

ЖЦ клеток, не способных к
делению (у
высокодифференцированных клеток,
утративших способность делиться)

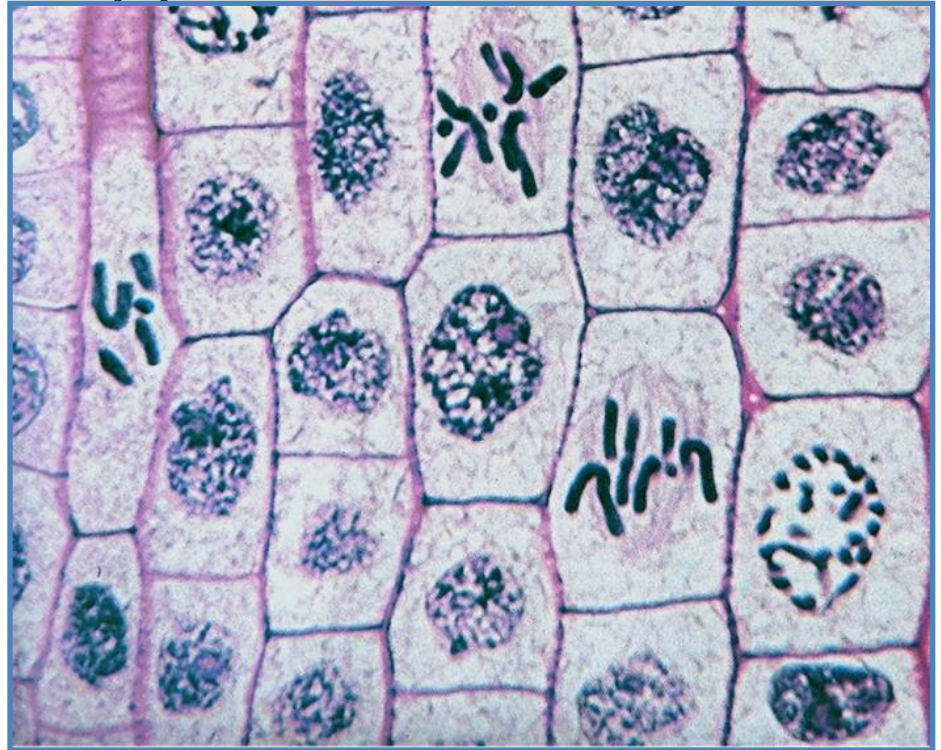


Гетерокаталитическая интерфаза

Смерть

Клеточный цикл может включать периоды:

- Период выполнения клеткой специфических функций.
- Митотический цикл – процесс подготовки клетки к делению и само деление.



- **Период покоя** – ближайшая судьба клетки не определена (стволовые клетки), она может либо начать подготовку к митозу, либо приступить к специализации в определенном функциональном направлении.

Клетки, находящиеся в состоянии пролиферативного покоя:

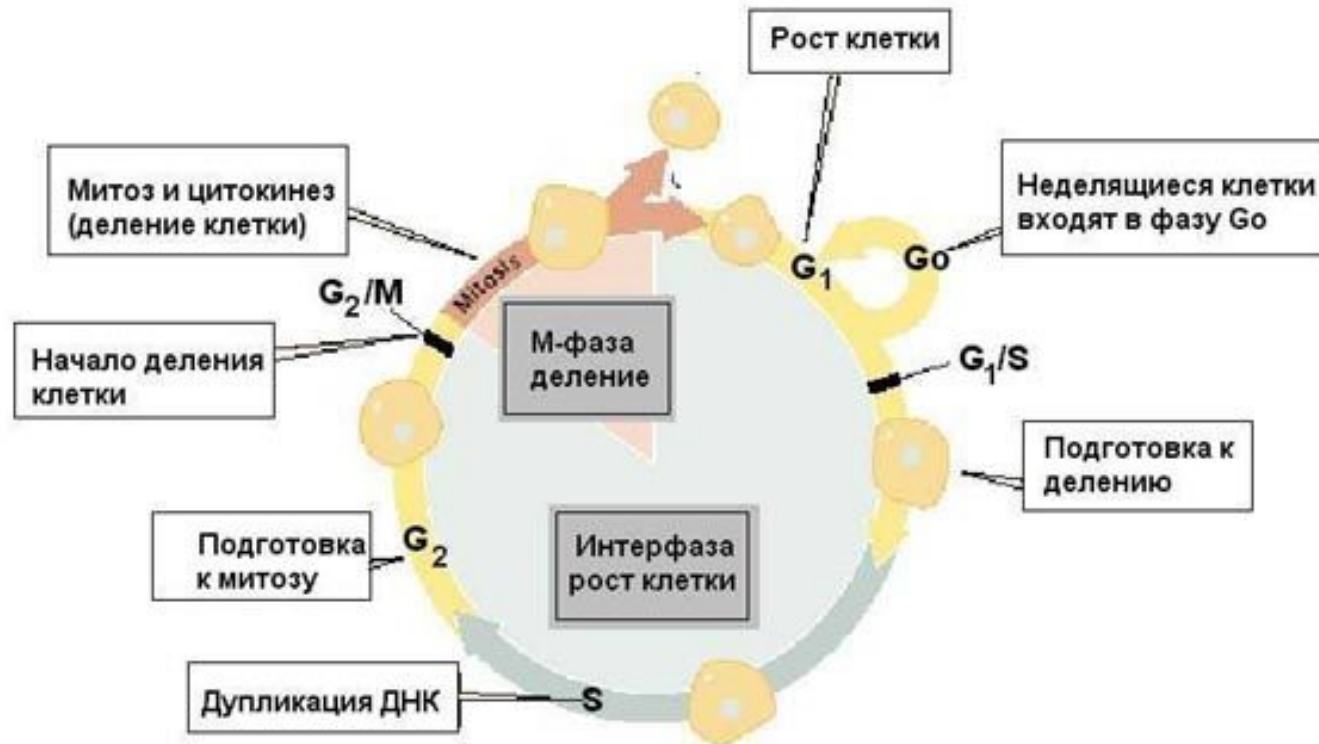
- **представлены в основном клетками, выходящими из митотического цикла, а также небольшим числом стволовых клеток,**
- **рассеяны среди пролиферирующих клеток и практически не отличимы от них по морфологическим признакам,**
- **при вступлении в митотический цикл имеют более длительный период G_1 ,**
- **имеют сниженную проницаемость плазматической мембраны для ионов, нуклеозидов, сахаров и пр.,**
- **обладают высокой степенью конденсации хроматина и сниженной его активностью,**
- **обладают механизмом самоподдержания без самовоспроизведения.**

Региональные стволовые клетки

находятся в G_0 -периоде

– периоде покоя

Период G_0 – фаза «вне цикла»



Клеточный цикл

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ:

- обладают неограниченной способностью к самоподдержанию;
- полностью сохраняют пролиферативный потенциал и возможность образовывать функционально специализированные поколения клеток.

ЖЦ клеток, способных к делению



Гетерокаталитическая интерфаза(ГКИ)

– период жизни клетки, когда она
выполняет свои функции

Митотический цикл (М фаза)

Автокаталитическая интерфаза (А.К.И.) –
период подготовки клетки к делению.

- Митоз (<1 часа)

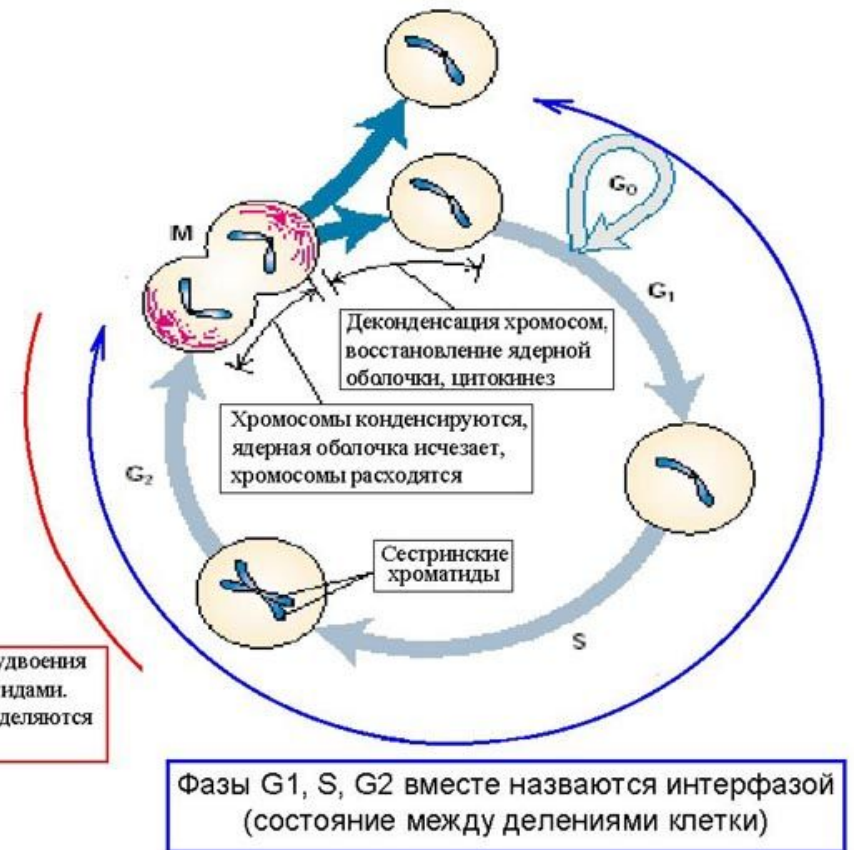
В гетерокаталитическую интерфазу (Г.К.И.)

- транскрибируются гены,
контролирующие синтез белков,
необходимых для осуществления
функции данной клетки.

АВТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРФАЗА (А К И)

- **слагается из G_1 -, S-, G_2 -
периодов:**

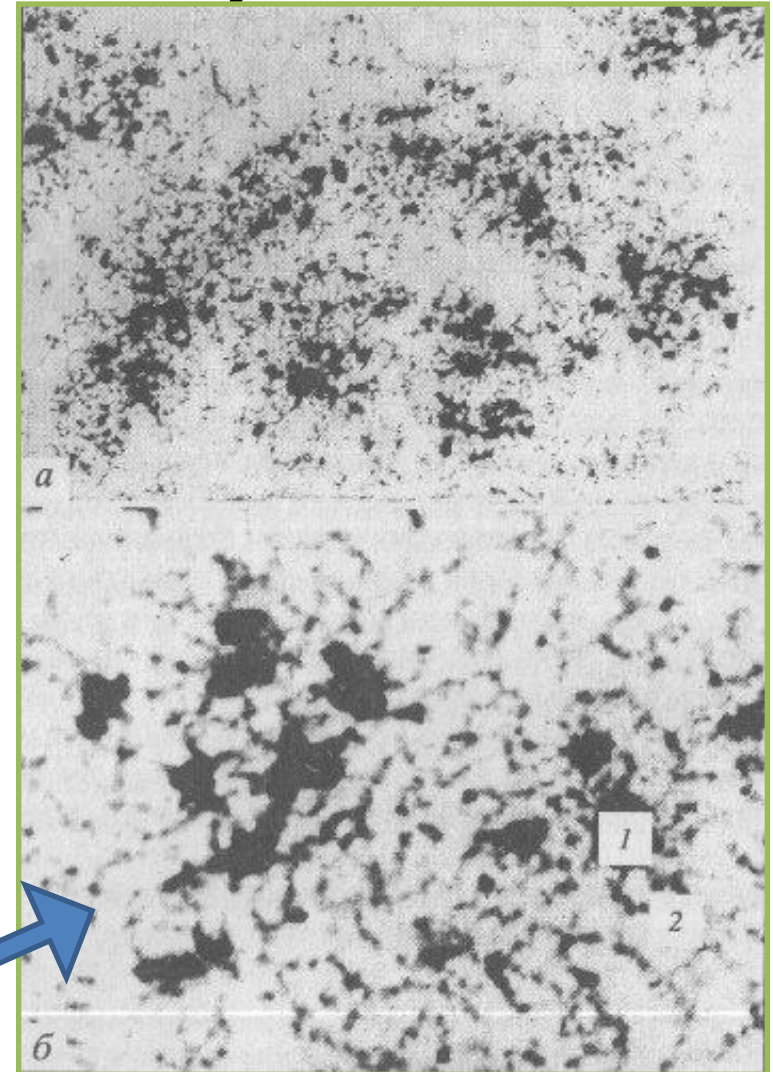
G_1 - пресинтетический,
S- синтетический,
 G_2 - постсинтетический или
премитотический



Наиболее продолжительная по времени А.К.И., митоз протекает быстрее

В интерфазный период (А.К.И. и Г.К.И.)

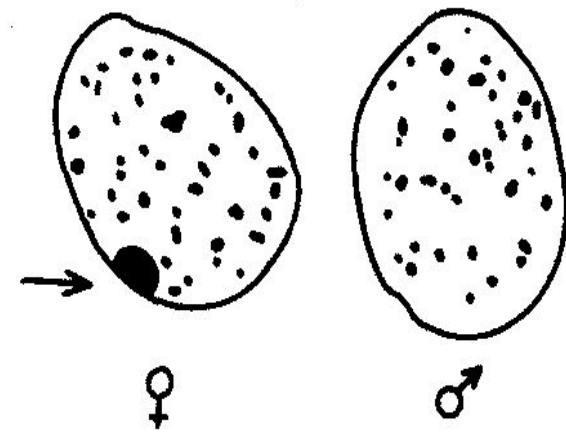
- Хромосома – деконденсированный ДНП.
- Функция ДНП – транскрипция.
- хромосомы – однопнитчатые структуры (в каждой хромосоме 1 молекула ДНК) – $2n2c$.
- Интерфазные хромосомы при световой микроскопии не выявляются.



В соматических клетках ♀♀
на периферии ядра
глыбка хроматина –
тельце Барра или X-
хроматин

гетерохроматизированная
одна из X-хромосом

У-хроматин –
гетерохроматизирован-
ный район длинного плеча
У-хромосомы.



Видны лишь глыбки
хроматина
(гетерохроматиновые
участки хромосом), в том
числе X- и У-хроматин.



Х- хроматин выявляется с внутренней стороны ядра в виде плотной хорошо окрашенной глыбки, имеющей форму треугольника или овала.

Тельце Барра (Х-хроматин) – гетерохроматинизированная одна из Х-хромосом в интерфазных ядрах соматических клеток женщин.

Феномен инактивации хромосомы Х в клетках женского организма является тонким фактором регуляции соотношения доз определенных генов, требуемого для воспроизведения нормального фенотипа

Диагностика хромосомных синдромов с помощью ПОЛОВОГО ХРОМАТИНА

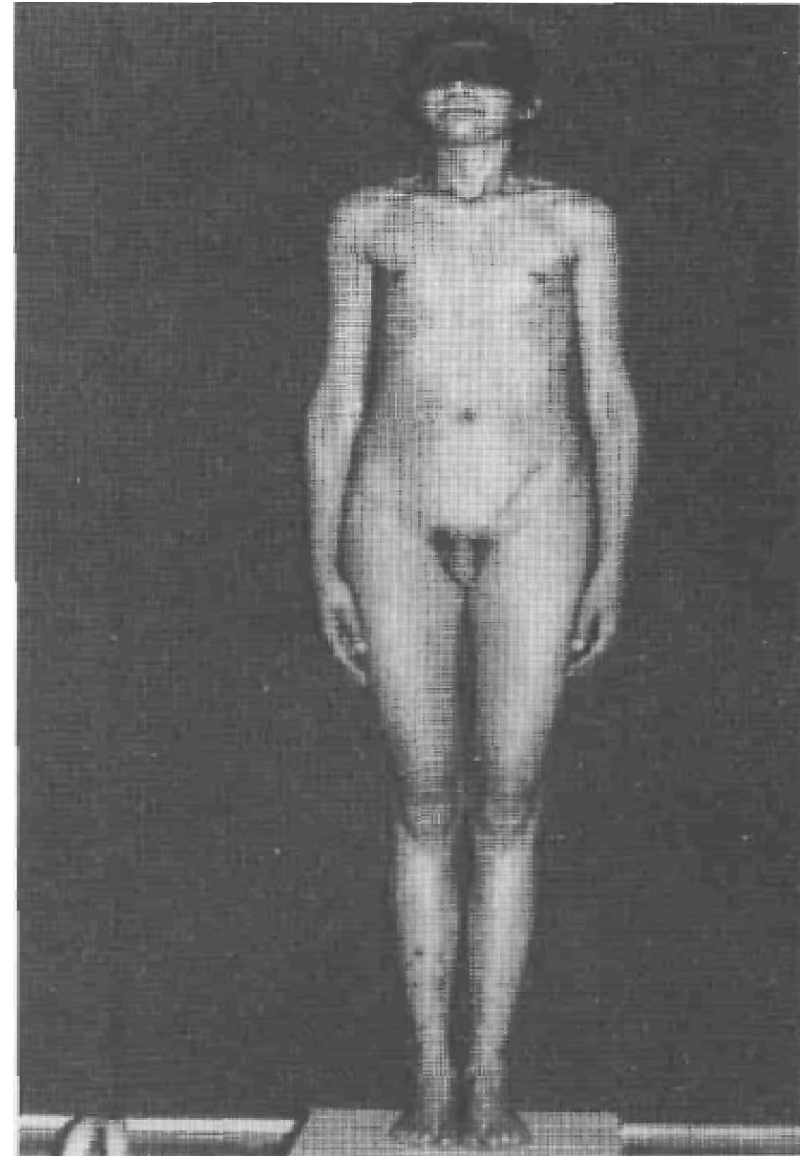
47, XXX	♀		- 2 тельца Барра
47, XXU	♂	патология	- 1 тельце Барра и 1 у-хроматин
45, XO	♀		- нет полового хроматина

**48, XXXY – 2 тельца
Барра и 1 Y-хроматин**

**48,XXYY - 1 тельце
Барра и 2 Y-хроматина**

**49,XXXXY - 3 тельца
Барра и 1 Y-хроматин**

синдром Клайнфельтера-
Klinefelter syndrome



АВТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРФАЗА G_1 -период

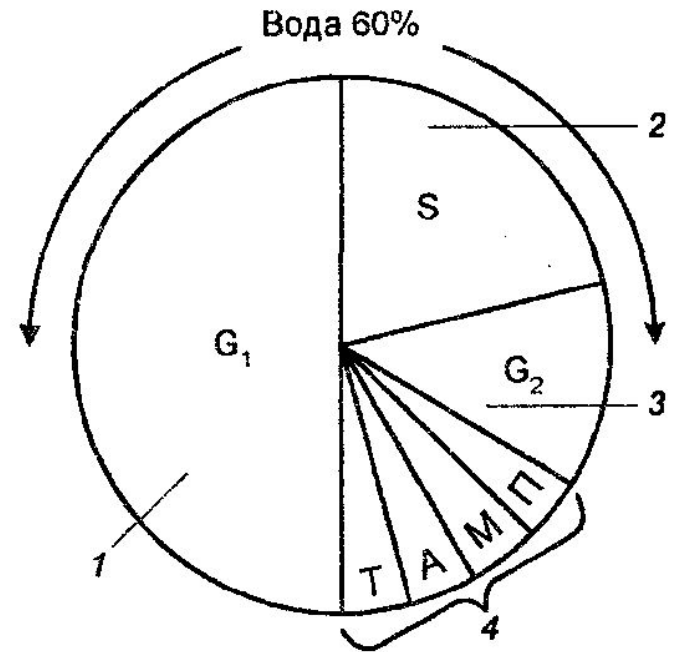


Рис. 58

Митотический цикл клетки
1 — обычно 12–24 часов, 2 — синтез ДНК (около 5 часов), 3 — около 4 часов, 4 — митоз (около 1,5 часов)

- Или первый интервалом (от англ. **gap** — интервал) - начальный период интерфазы.
- транскрибируются гены, контролирующие в основном синтез белков, необходимых для митоза.
- период **длится 12-24 часа.**

АВТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРФАЗА

S-период

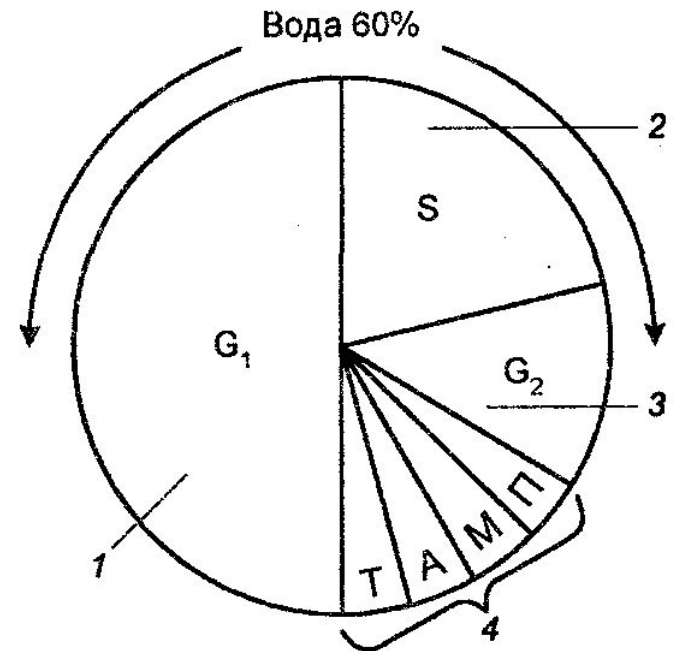


Рис. 58

Митотический цикл клетки
1 — обычно 12–24 часов, 2 — синтез ДНК (около 5 часов), 3 — около 4 часов, 4 — митоз (около 1,5 часов)

- происходит репликация ДНК,
- хромосома становится двунитчатой, деконденсированной ДНП (в каждой хромосоме 2 хроматиды) – $2n4c$.
- Длительность S-периода составляет около 5 часов.

АВТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ ИНТЕРФАЗА

G_2 -период

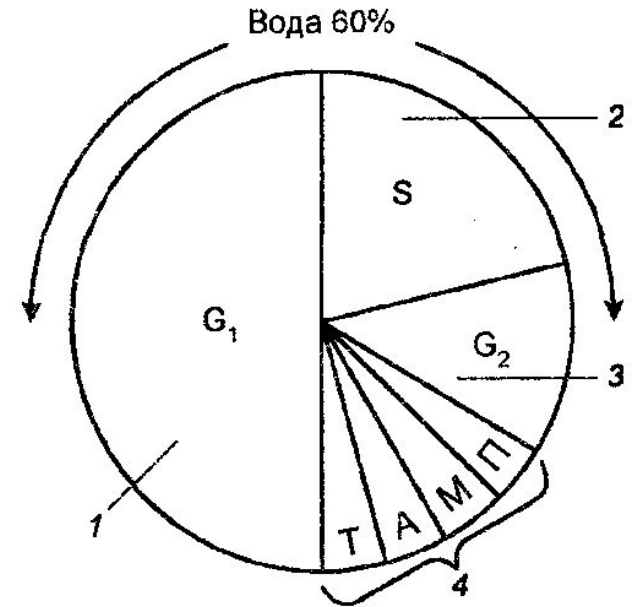
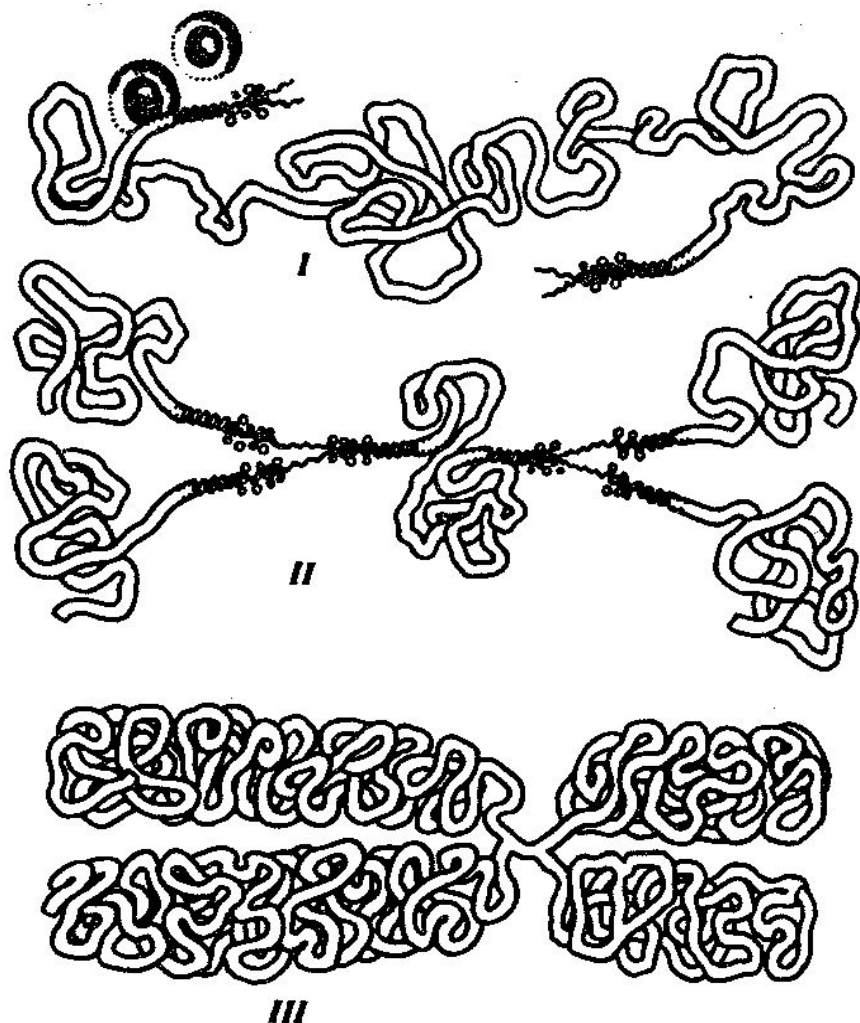


Рис. 58

Митотический цикл клетки
1 — обычно 12–24 часов, 2 — синтез ДНК (около 5 часов), 3 — около 4 часов, 4 — митоз (около 1,5 часов)

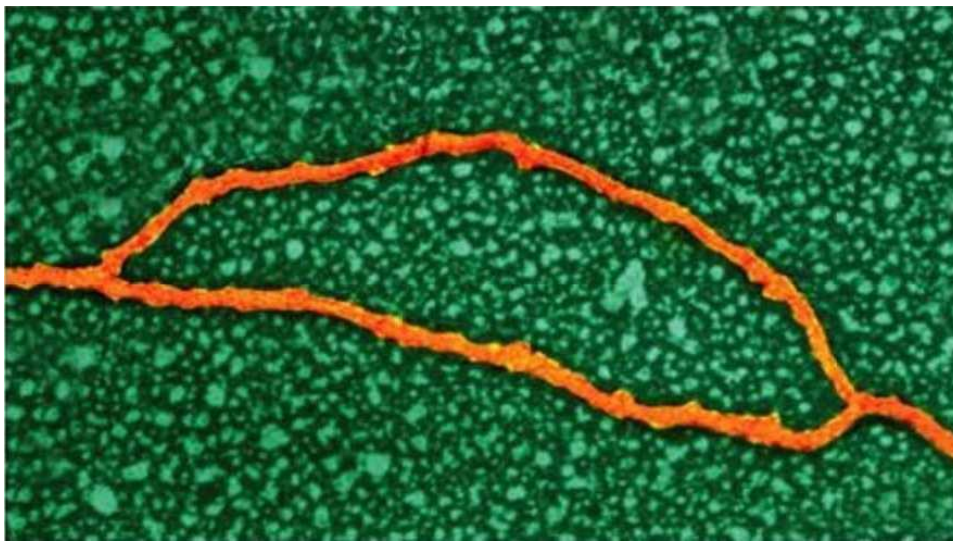
- В хромосомы – двунитчатые, деконденсированные ДНП ($2n1c$),
- функция ДНП – транскрипция.
- характеризуется остановкой синтеза ДНК и накоплением энергии.
- Длительность G_2 -периода составляет 3—6 часов.

Репликация ДНК



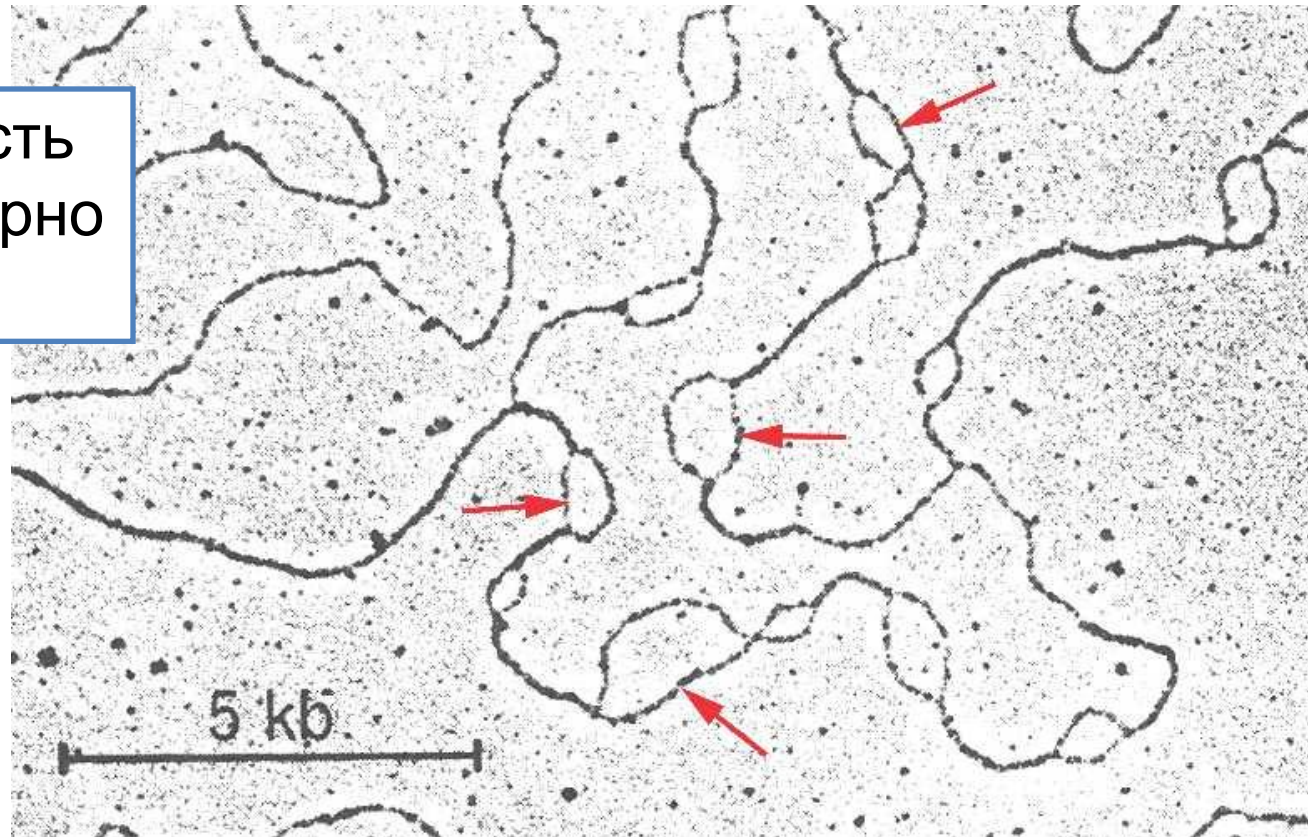
Самовоспроизведение хромосом в митотическом цикле клеток

I — интерфазная хромосома
до репликации ДНК,
II — интерфазная
хромосома после
репликации ДНК,
III — метафазная хромосома



Репликон – единица репликации.
В клетке человека репликонов более 50 000

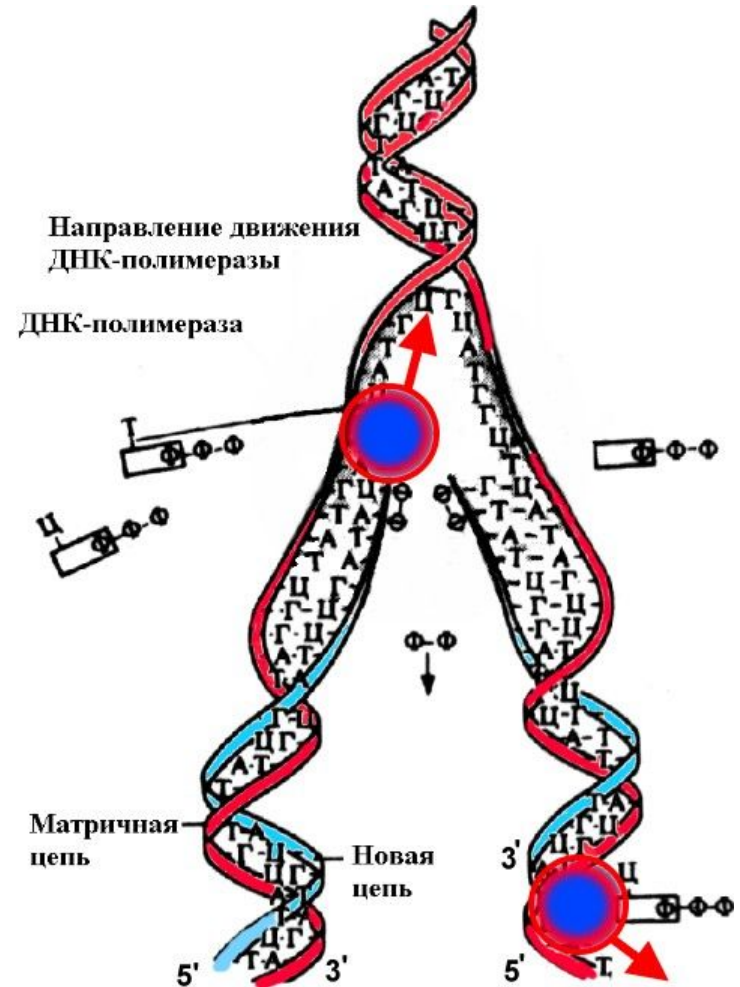
Продолжительность репликации примерно 7-12 ч.



Репликация ДНК

Процесс самоудвоения молекулы ДНК называют **репликацией**.

Благодаря этой способности молекулы ДНК, осуществляется передача наследственной информации от материнской клетки дочерним во время деления.



Репликация ДНК

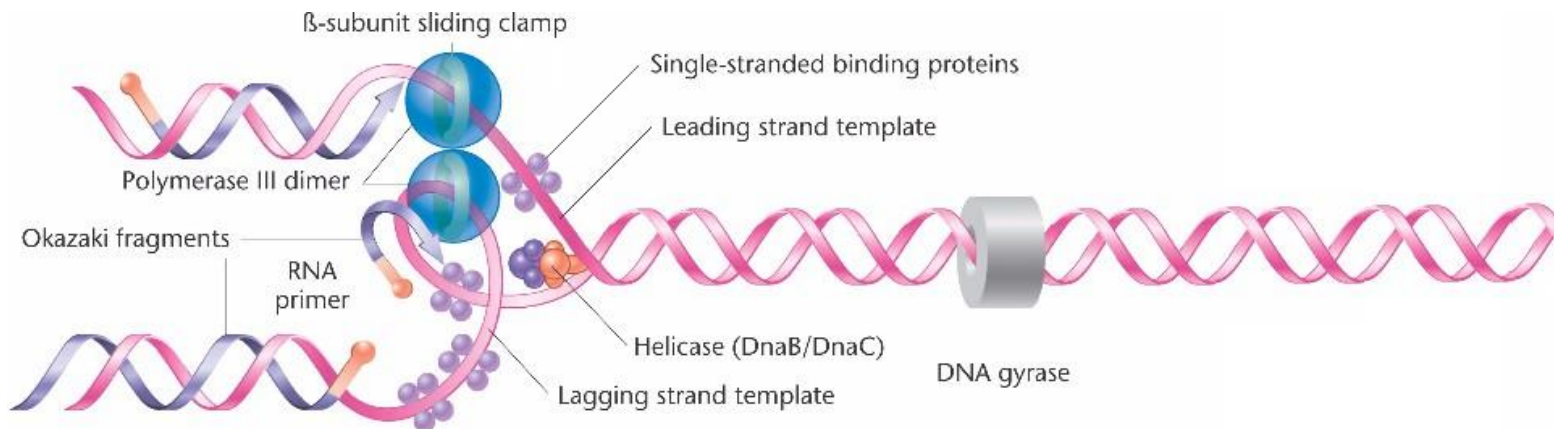
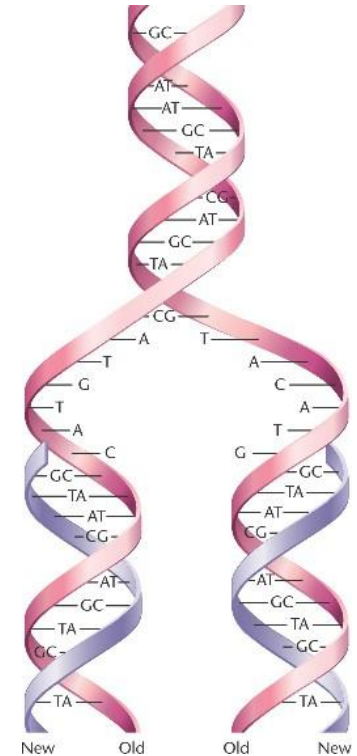
В материнской ДНК цепи

антипараллельны.

ДНК-полимераза
непрерывно передвигается
в направлении $3' \rightarrow 5'$ по
одной цепи, синтезируя
дочернюю.

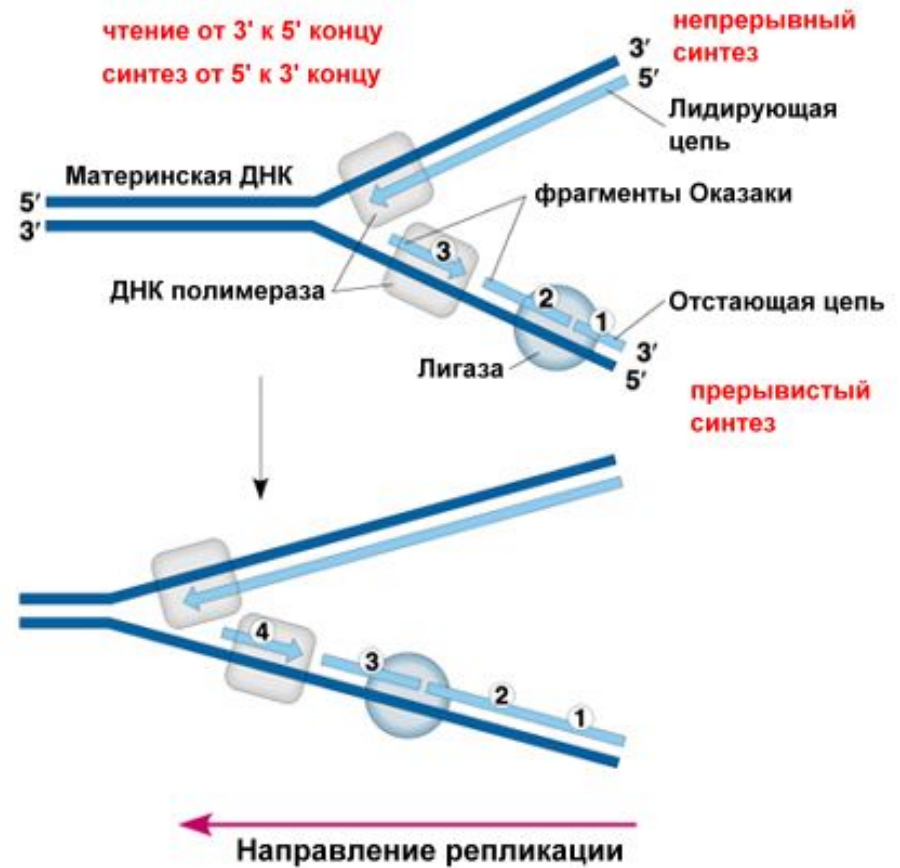
Эта цепь называется

лидирующей.

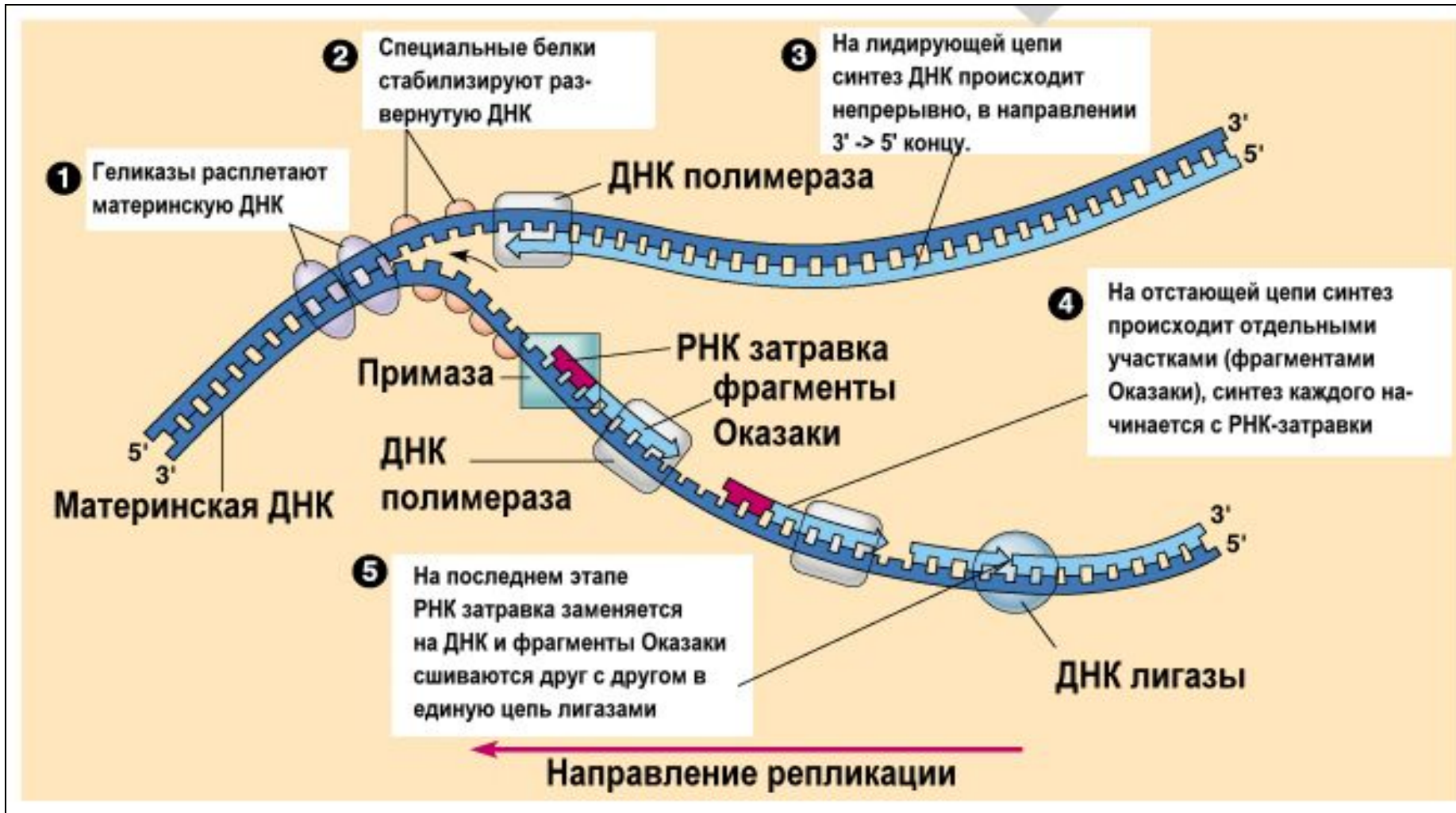


Репликация ДНК

Другая ДНК-полимераза движется по другой цепи в обратную сторону, синтезируя вторую дочернюю цепь фрагментами (их называют **фрагменты Оказаки**), которые после завершения репликации сшиваются **лигазами** в единую цепь. Эта цепь называется **отстающей**.



Репликация ДНК



Таким образом, на цепи 3'-5' репликация идет непрерывно, а на цепи 5'-3' — прерывисто.

- Геликаза – расплетает двойную спираль ДНК,
- Дестабилизирующие белки – выпрямляют цепи ДНК,
- ДНК-топоизомераза – разрывает фосфодиэфрные связи в одной из цепей ДНК и снимает напряжение спирали,
- РНК- праймаза – обеспечивает синтез РНК-затравки для фрагментов Оказаки,
 - **ДНК-полимераза – основной фермент репликации – осуществляет синтез полинуклеотидной цепи в направлении 5-3,**
- ДНК-лигаза – сшивает фрагменты Оказаки после удаления РНК-затравки.

**Ферменты и другие белки,
обеспечивающие репликацию ДНК:**

Схема репликации ДНК («модель тромбона»)

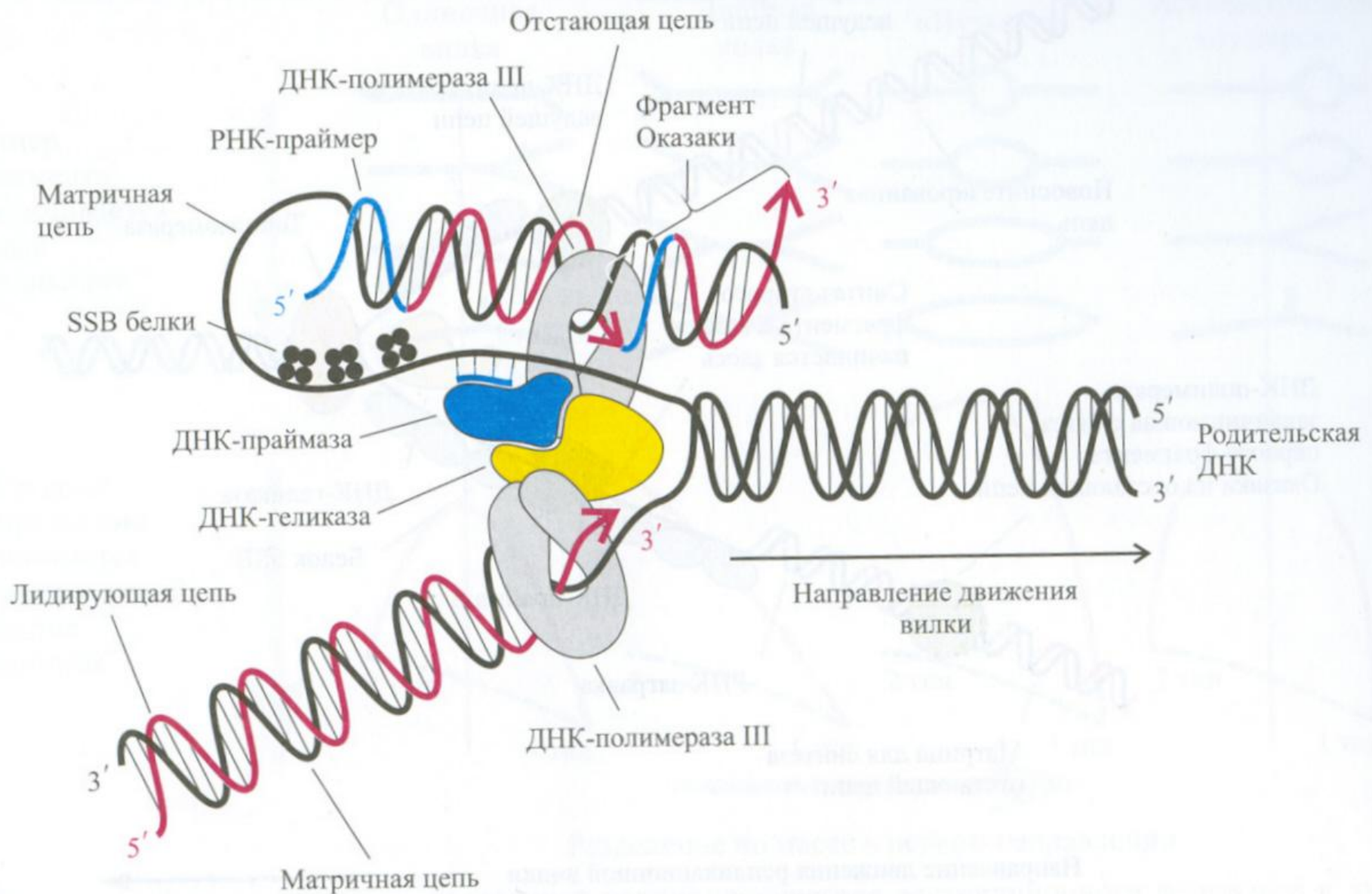


Схема репликации ДНК («модель тромбона»)



Сестринские хроматидные обмены (СХО)

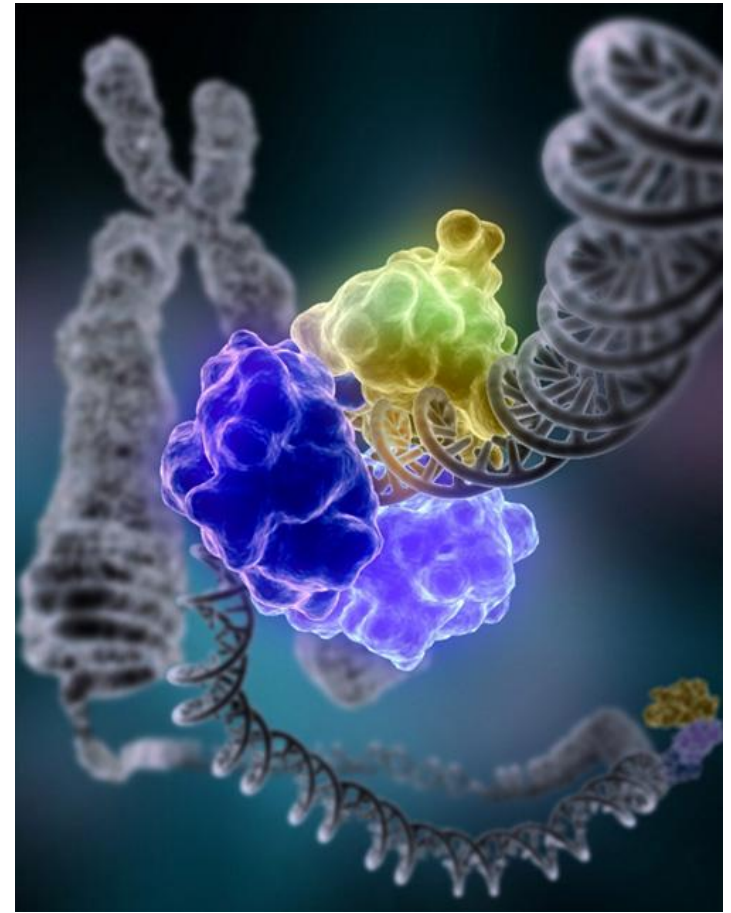
**- обмен небольшими участками
хроматид в S-период с частотой 7-12%**

Служит проявлением пострепликативной репарации, осуществляемой путем рекомбинации между цепями двух дочерних молекул ДНК

- устранение повреждения в молекуле ДНК.
- Повреждения в ДНК могут возникать как при нормальном протекании репликации, так и в результате воздействия различных физических и химических агентов.

Репарация –

- Большая часть повреждений структуры ДНК восстанавливается в ходе дорепликативной и пострепликативной репарации
- Если повреждений слишком много, **включается система индуцируемых (побуждаемых) ферментов репарации (SOS-система)**.
- Сами процессы репарации могут служить источником стойких изменений в структуре ДНК (мутаций).



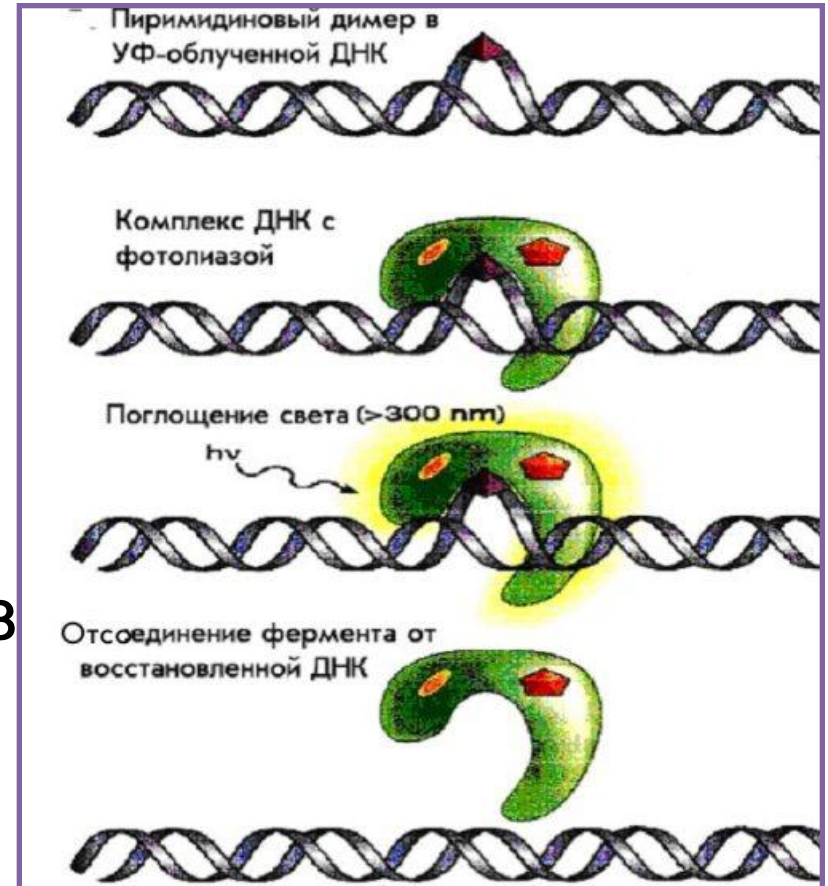
Если в клетке количество повреждений структуры ДНК остается высоким, процессы репликации ДНК блокируются. Такая клетка не делится, а значит, не передает возникших изменений потомству.

● Различают световую и темновую репарацию

- При **световой репарации** исправляются повреждения, возникшие только од воздействием ультрафиолетовых лучей,
 - при **темновой**- повреждения, появившиеся под влиянием ионизирующей радиации, химических веществ и других факторов.

РЕПАРАЦИЯ ДНК

- осуществляется специальным ферментом, который активируется квантами видимого света.
- Фермент соединяется с поврежденной ДНК, разъединяет возникшие в отдельных фрагментах связи и восстанавливает целостность нити ДНК.



Световая репарация

- Темновая репарация обнаружена как у прокариот, так и эукариот, в том числе и клетках человека.
- Механизм темновой репарации отличается тем, что не только разрезаются димеры (как при световой), но и вырезаются большие участки молекулы (до нескольких сотен нуклеотидов и даже целые гены), после чего происходит комплементарный матричный синтез с помощью фермента ДНК-полимеразы.

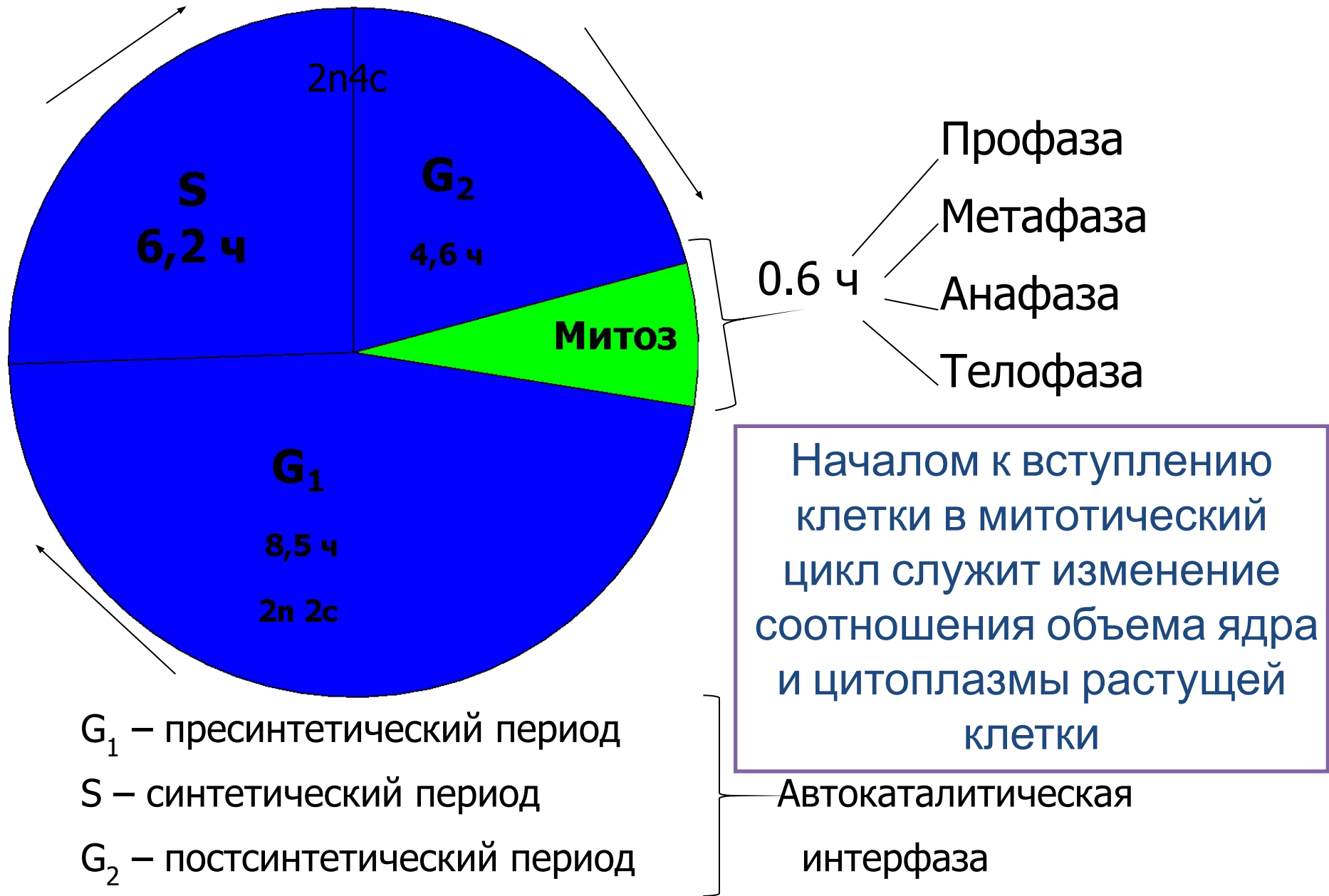
Темновая репарация – это свойство клеток ликвидировать повреждения ДНК без участия видимого света.

- Известно несколько мутаций, которые проявляются как тяжелые врожденные заболевания – **пигментная ксеродерма (рецессивная аутосомная мутация)**.
- У детей, гомозиготных по этой мутации (**aa**) в раннем возрасте под влиянием солнечного света появляются поражения кожи – веснушки, расширение капилляров, ороговение, поражения глаз

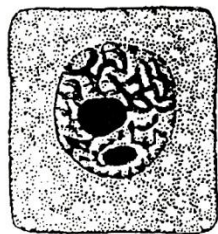
**«Болезни
нарушения процессов репарации»**

Митотический цикл

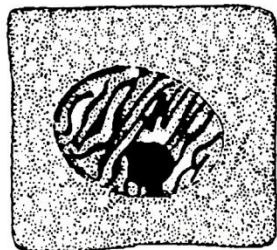
Митотический цикл



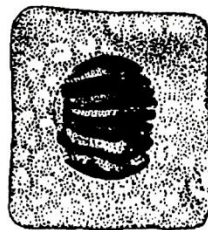
- в 1879—1883 гг. открыто деление клеток путем митоза
- (В. Флеминг, 1844-1905;
- В. Рут 1850-1924 и другие)
- были определены и получили название фазы митоза



А



Б



В



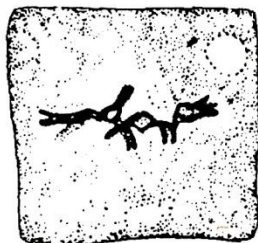
Г



Д



Е



Ж



З



И



К



Л



М

Б, В, Г, Д –
профаза

Е, Е, Ж –
метафаза

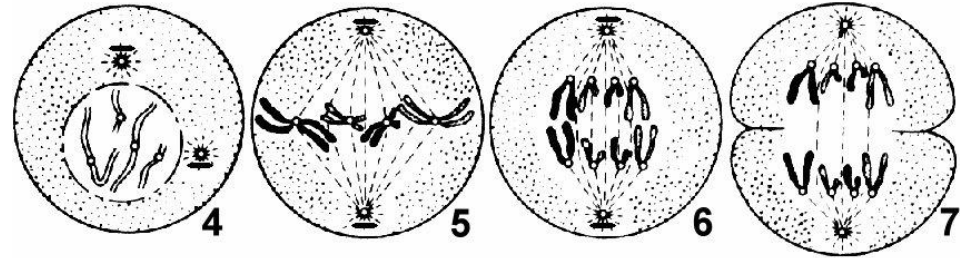
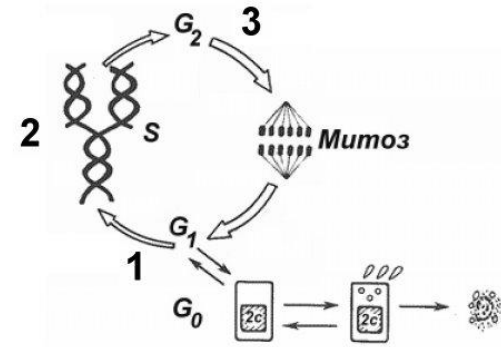
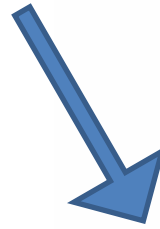
З, И – анафаза

К, Л, М –
телофаза

профаза

происходит конденсация и
спирализация хромосом

Ядерная мембрана
растворяется под действием
ферментов, ядрышко исчезает.

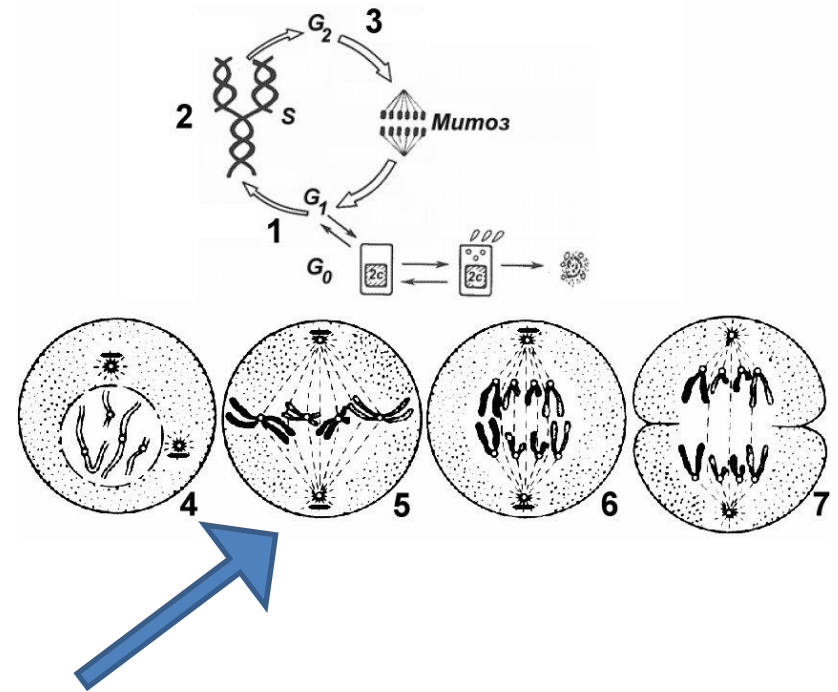


- Центросома делится на две центриоли, расходятся к полюсам клетки.
- между полюсами начинает формироваться ахроматиновое веретено деления.
- Хроматиды (сестринские хроматиды) удерживаются вместе центромерой.
- Длительность профазы составляет примерно 30-60 минут.

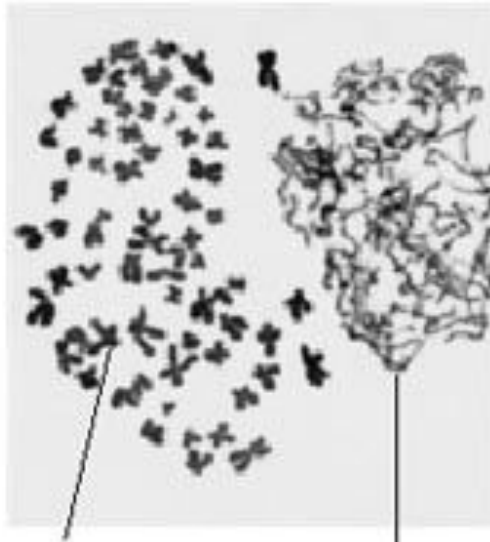
метафаза

хромосомы располагаются на экваторе веретена. имеют вид толстых образований, плотно свернутых спиралью,

- прикреплены к нитям веретена центромерой, хроматиды, пока удерживаются вместе, но плечи их уже разъединены.
- Длительность метафазы составляет 2—10 минут.

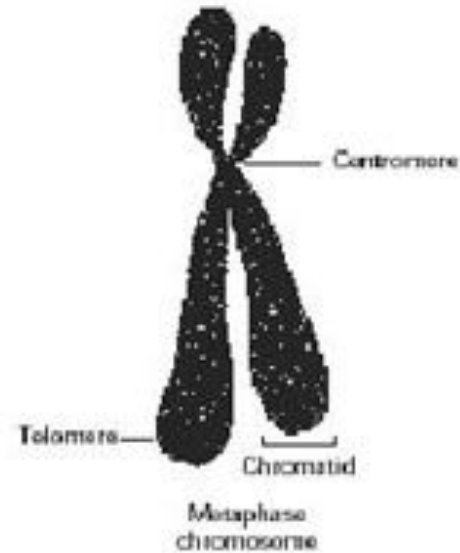


Митотические хромосомы



Митотическая
пластинка

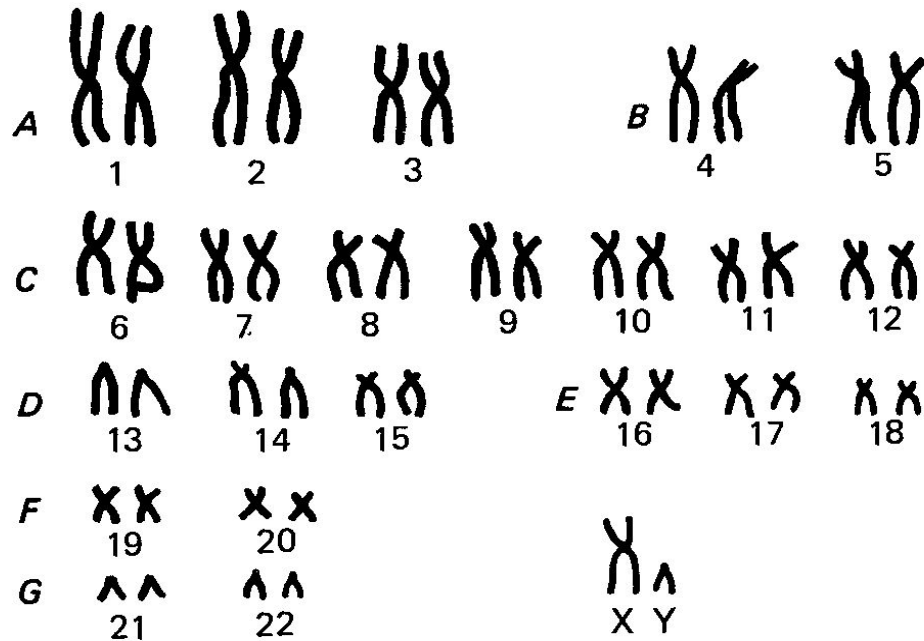
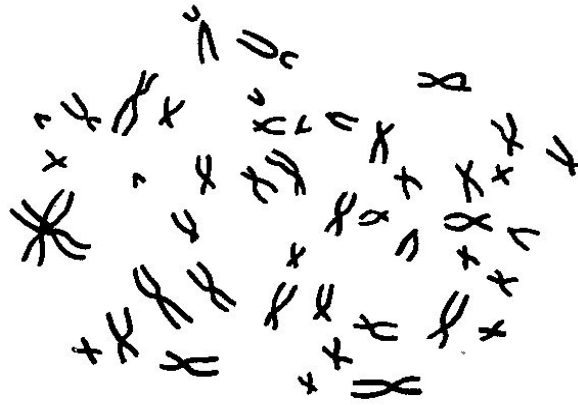
G₁



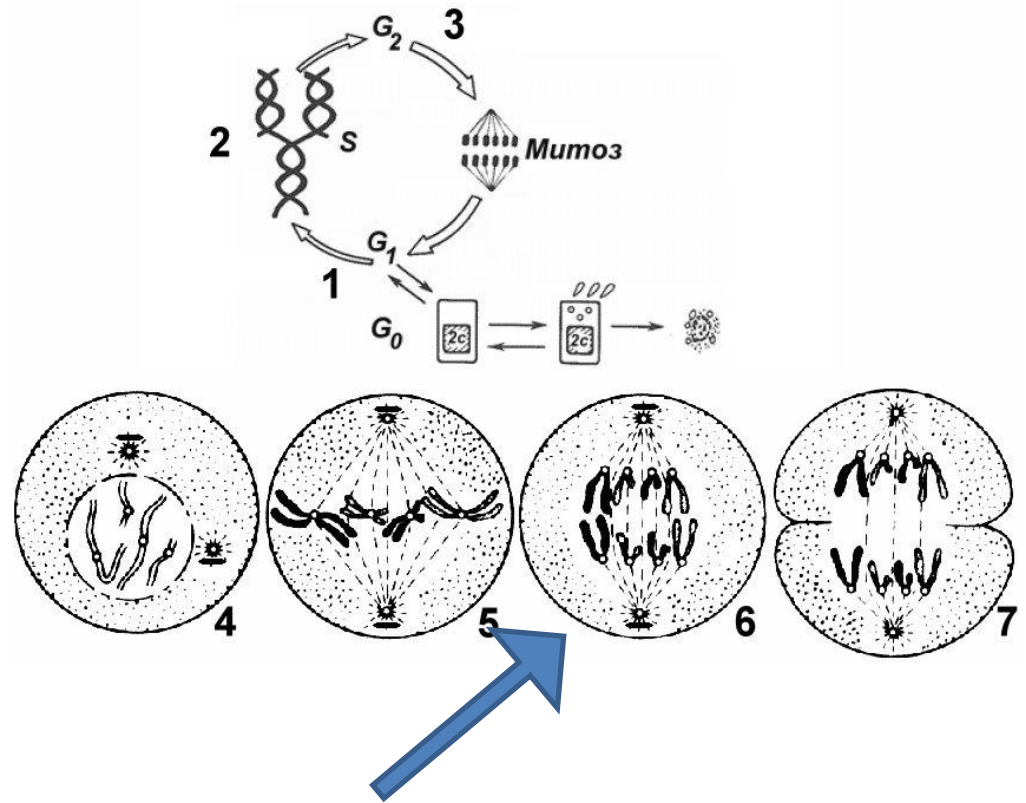
Митотическая хромосома
состоит из двух хроматид

Во время **про- и метафазы** хромосомы – конденсированные двунитчатые ДНП ($2n4c$), выявляются при световой микроскопии, функционально неактивны.

- Максимально конденсированы **метафазные хромосомы**.



Анафаза

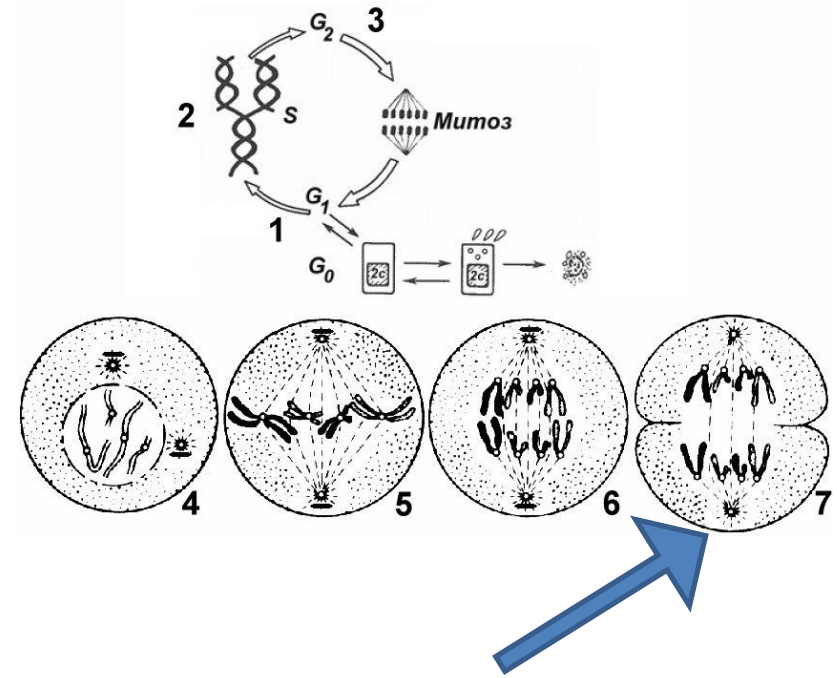


Хроматиды расходятся к полюсам клетки, конденсированные однонитчатые ДНП ($4n4c$). Каждая хроматида – самостоятельная хромосома. У каждого полюса по $2n2c$. В целом в клетке $4n4c$.

Анафаза длится 2-3 минуты.

Телофаза (от греч. telos — конец)

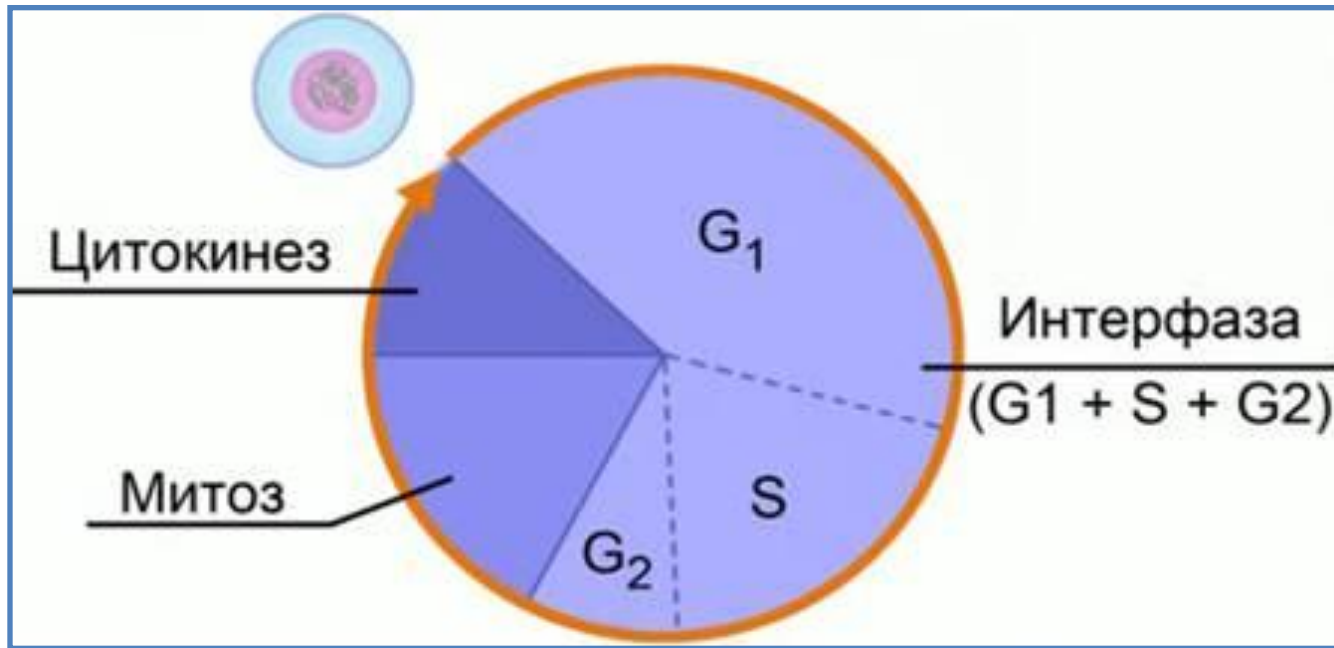
В телофазе дочерние хромосомы достигают полюсов, вытягиваются и деспирализуются. Хромосомы – однонитчатые ДНП, активность их восстанавливается, при световой микроскопии не выявляются.



- В ядре каждой дочерней клетки 2п2с.
- Восстанавливаются ядерная оболочка и ядрышко.
- Длительность составляет 20-30 минут.

Телофаза

На заключительном этапе клеточного деления происходит **цитокинез**



- заканчивается образованием в экваториальной зоне клетки перетяжки, которая разделяет делящуюся клетку на две дочерние клетки.

МИТОЗ

- – основной способ деления соматических клеток, обеспечивающий материальную непрерывность генетического материала в популяции клеток
- обеспечивает рост организма,
- регенерацию соматических клеток,
- а также фазу размножения гаметогоний, из которых впоследствии за счет мейоза формируются половые клетки.

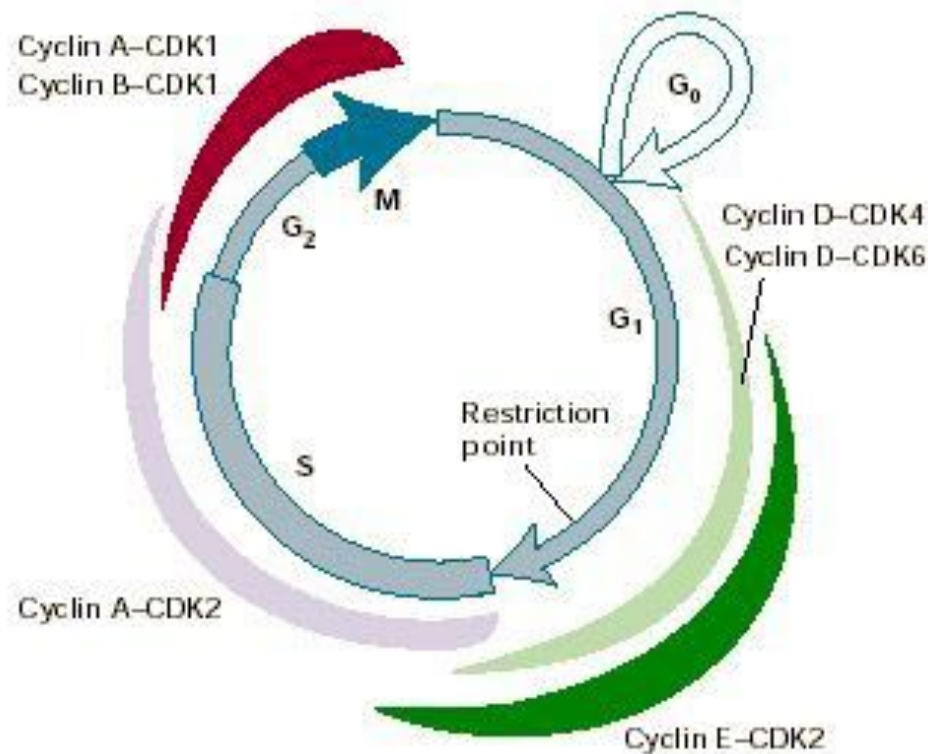
Барьер Хейфлика

(ограничение на число
клеточных делений)

Например, фибробласты плодов человека удваиваются
лишь на протяжении 50 генераций,
фибробласты людей в возрасте 40 и 80 лет подвергаются
примерно 40 и 30 удвоениям, соответственно

Пролиферативный пул (или фракция роста)

– это отношение числа пролиферирующих клеток к общему числу клеток в популяции



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

Регуляция митоза

1. Внутриклеточная:

- Изменения соотношения объема ядра и цитоплазмы
- Соотношение активности протоонкогенов (онкогенов) и антионкогенов (аутосома I)

2. Внеклеточная:

- Гуморальная (БАВ, медиаторы, гормоны и др.)
- Нервная (симпатическая и парасимпатическая)

Гены-регуляторы митотического цикла клетки

Гены	Фазы
Ген DHFR (дефолатредуктазы)	G ₁ -S
Ген TK (тимидинкиназы)	G ₁ -S
Ген TS (тимидилатсинтетазы)	G ₁ -S
Ген c-myb (полипептид, связ. с ДНК)	G ₁ -S
Гены гистонов	S
Ген циклина A	S-G ₂
Ген cdc 25	S-G ₂
Ген циклина B	G ₂

Генная регуляция митоза

Протоонкогены – являются регуляторами процессов роста, дифференцировки и размножения клеток в норме.

– консервативные гены, потенциально способные к трансформации клетки (в том числе и неотрансформации). В обычных условиях свою способность к неотрансформации не проявляют.

Антионкогены – подавляют активность митоза.

Протоонкогены →

мутация →

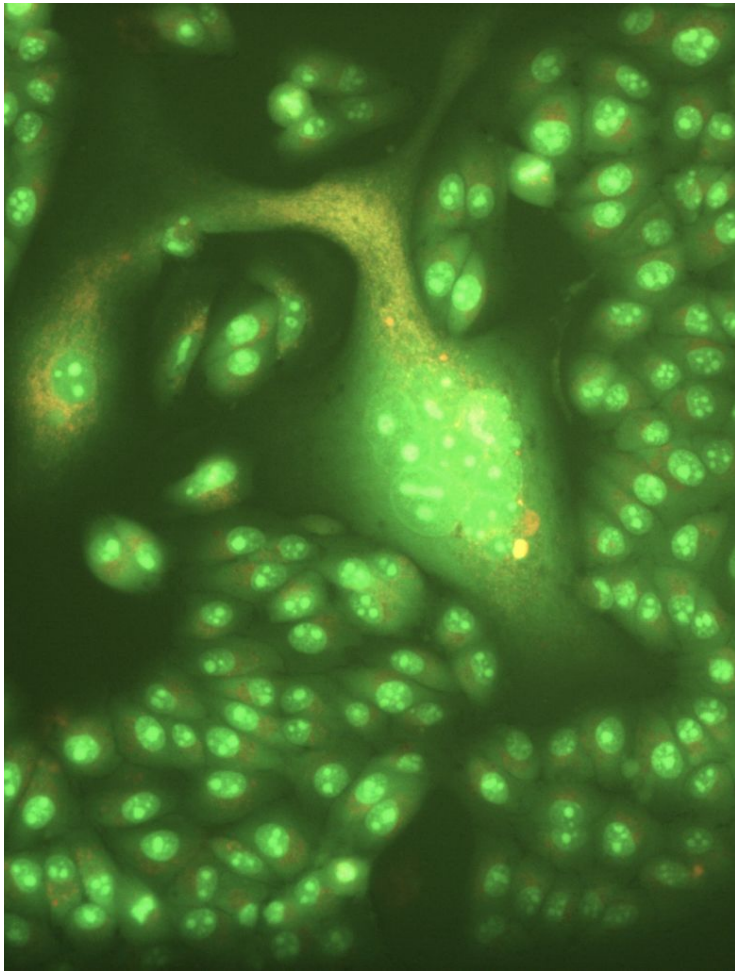
онкогены



продукты онкобелки

**В дифференцированных
клетках** в норме
протоонкогены неактивны
(репрессированы), т.к.
продукты гена-
антионкогена
(локализованы в аутоosome
1 человека) угнетают митоз

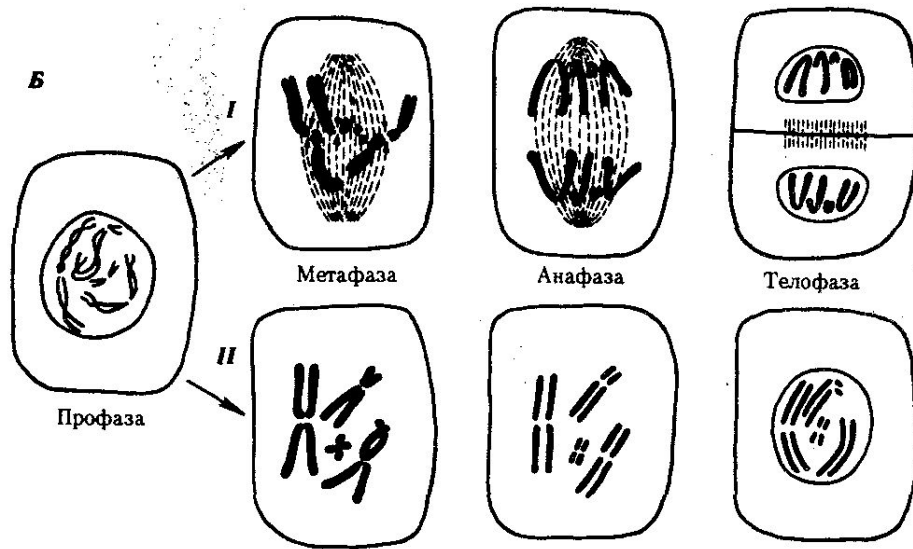
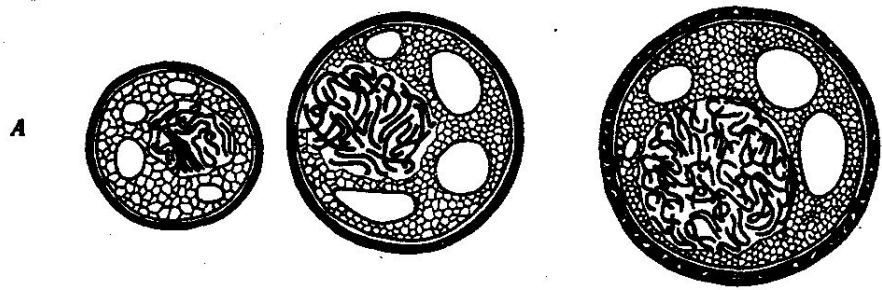
→
стимулируют
пролиферацию клеток
и образование
опухоли



- HeLa — линия — линия «бессмертных» клеток — линия «бессмертных» клеток, используемая в научных исследованиях. Была получена 1951 года из раковой опухоли — линия «бессмертных» клеток, используемая в научных исследованиях, получена 1951 года из раковой опухоли шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс — линия «бессмертных» клеток,



Патология митоза



- 1. Нарушения расхождения хромосом в анафазе - клетки с разным количеством хромосом

Образование полиплоидных клеток в результате разрушения веретена деления

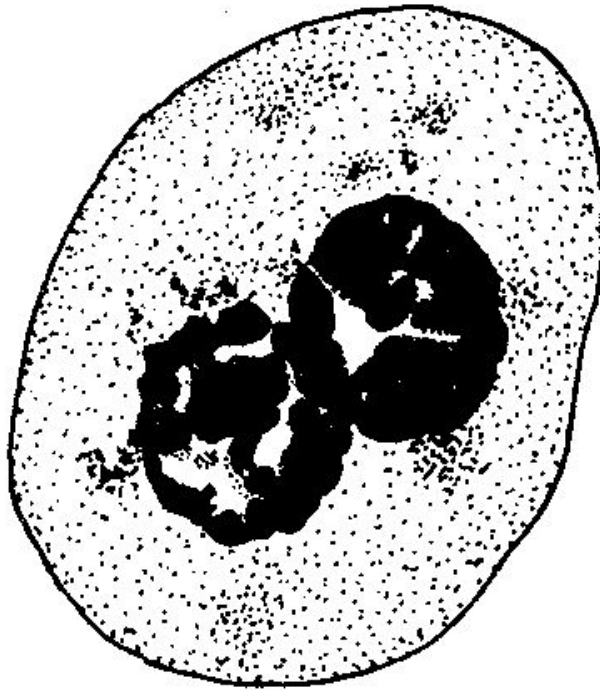
А — различные наборы хромосом (12, 24, 48) в пыльцевых зернах одного из сортов гиацинта;

Б — образование полиплоидных клеток

I — в норме, II — при разрушении веретена деления колхицином

Патология митоза

2. Нарушение телофазы (нарушение цитотомии - незавершенный митоз) - многоядерные клетки



Образование
двуждерных клеток
в результате
торможения цитотомии
при их делении

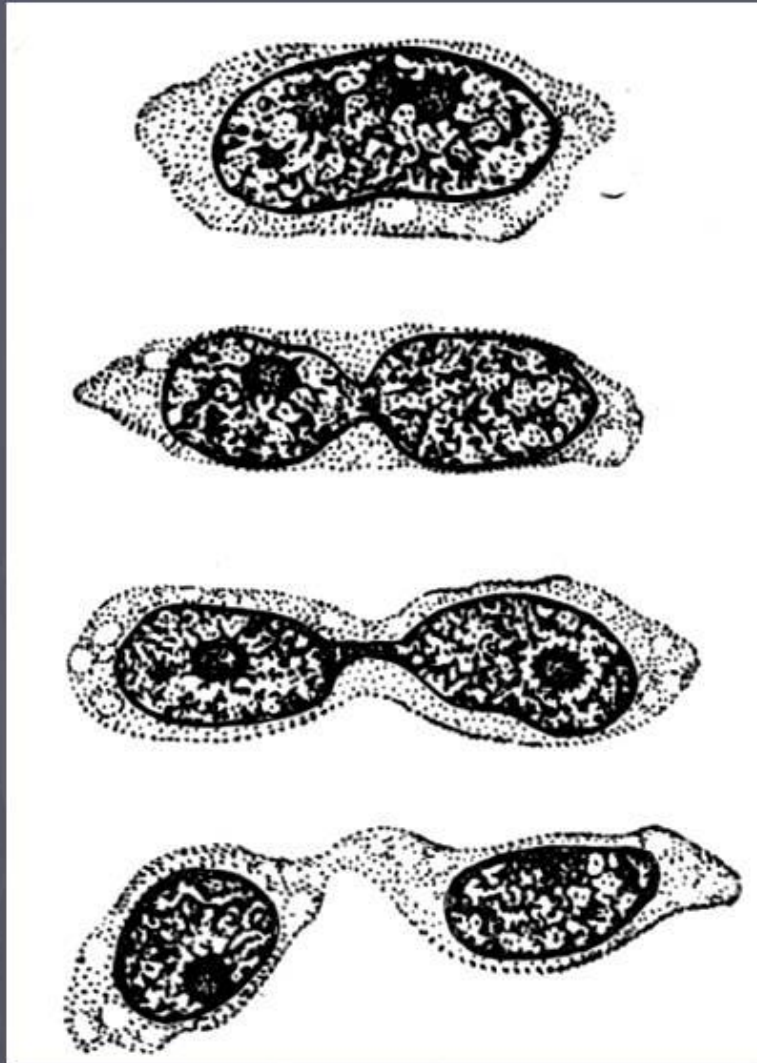
Патология митоза

3. Повреждения структуры хромосом – возникновение хромосомных aberrаций
4. Нарушения регуляции митоза - усиление митоза
 - Нарушения митоза в период эмбриогенеза могут вызвать гибель плода, ВПР и др.
 - Нарушения митоза в постэмбриональный период нередко приводят к развитию опухолей (рака)

Другие способы деления клеток

- 1. Амитоз
- 2. Мейоз
- 3. Эндомитоз

АМИТОЗ или прямое деление



- ▶ Амитоз – это деление интерфазного ядра путем перетяжки без образования веретена деления.
- ▶ Распространенность в природе:

Норма

1. Амебы
2. Большое ядро инфузорий
3. Эндосперм
4. Клубень картофеля
5. Роговица глаза
6. Хрящевые и печеночные клетки

Патология

1. При воспалениях
2. Злокачественные новообразования

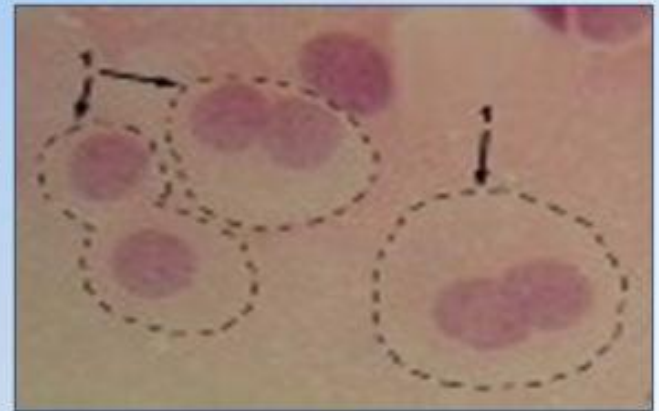
Значение:

экономичный (мало энергозатрат) процесс воспроизводства клеток

АМИТОЗ

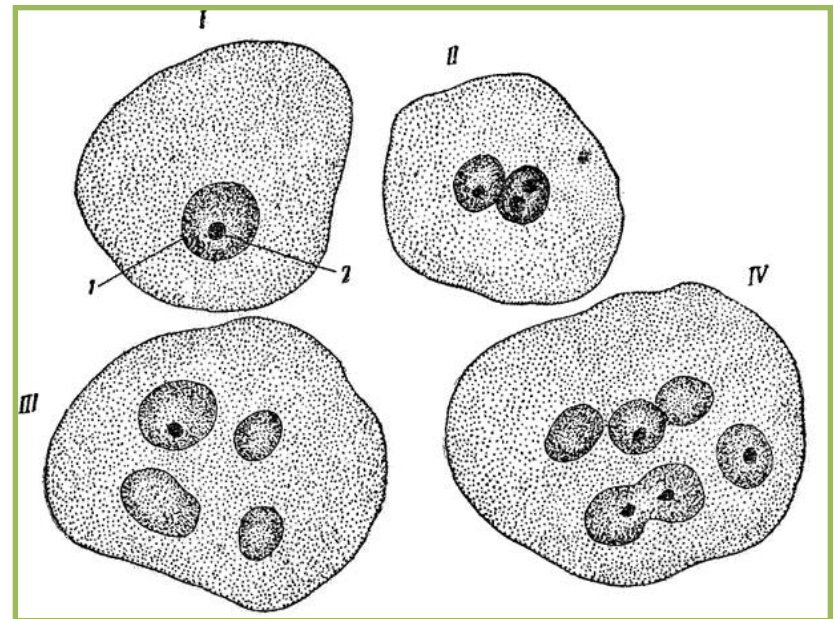
Особенности амитоза:

- подготовки к делению нет;
- ядро делится на 2 и более частей;
- генетический материал между дочерними ядрами распределяется случайно, неравномерно;
- цитотомия чаще не происходит;
- образуются двуядерные или многоядерные клетки;



амитоз - аномальный механизм в размножении клеток

- Амитозом могут делиться клетки опухоли.
- После деления амитозом клетка митозом делиться не может.
- **иногда** встречается в клетках скелетной мускулатуры, кожного эпителия, соединительной ткани.



- **Эндомитоз** – репликация ДНК не сопровождается разделением клетки на две.
- Количество генетического материала и интенсивность обмена веществ увеличиваются при сохранении постоянства числа клеток в том или ином органе.
- В норме свойственен печеночным клеткам.

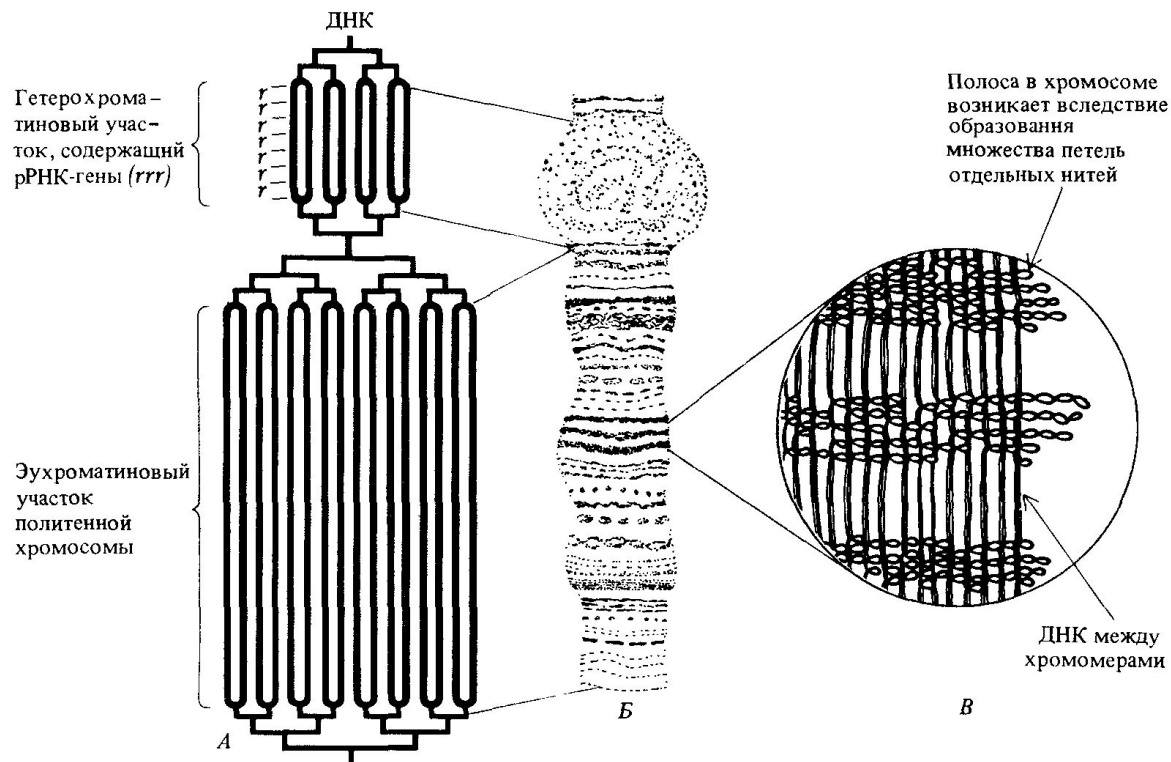
Политения – кратное увеличение содержания ДНК в хромосомах при сохранении их диплоидного количества.

Приводит к образованию полиплоидных клеток.

Пропорционально увеличению числа генов растет масса клетки, что повышает ее функциональные возможности.

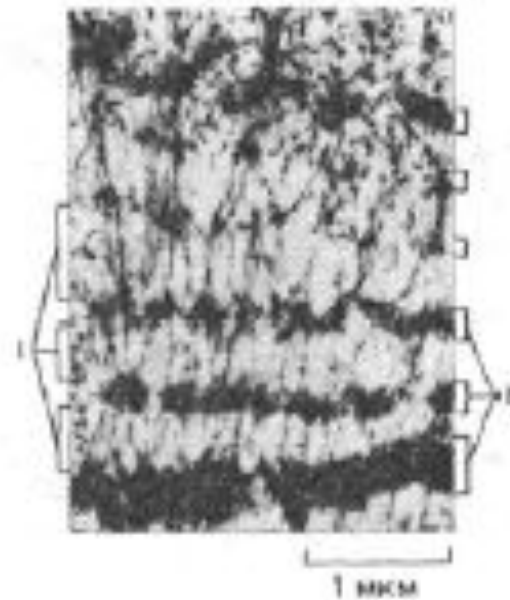
В каждом ядре каждая хромосомная нить представлена более чем в 1000 копиях

Все нити обоих гомологов располагаются по всей длине в точности друг против друга, образуя политенные интерфазные хромосомы



**Содержатся в
соматических
клетках слюнных
желез личинок
двукрылых
насекомых**

Гигантские или политенные хромосомы



Электронная микрофотография небольшого участка
политенной хромосомы

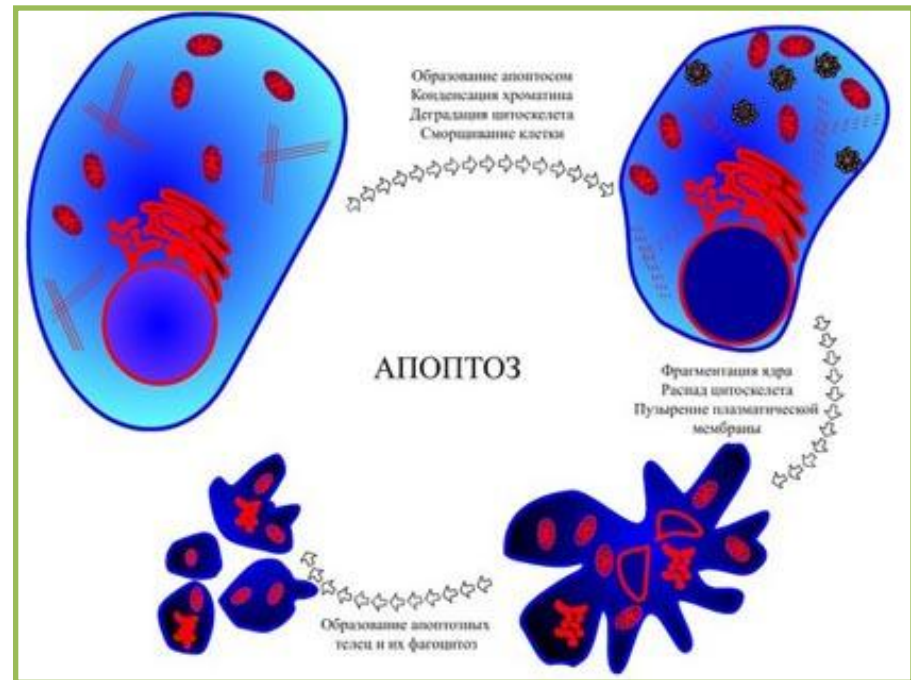
Световая микрофотография участка политенной
хромосомы из клетки слюнной железы дрозофилы.

АПОПТОЗ (с греч. – «опадание листьев»)

**– генетически запрограммированная гибель
клеток многоклеточного организма**

Индукция апоптоза происходит в условиях низкого содержания питательных веществ в среде и реакциях клеток на стресс.

Апоптоз наступает сразу после прохождения G_1 -периода.

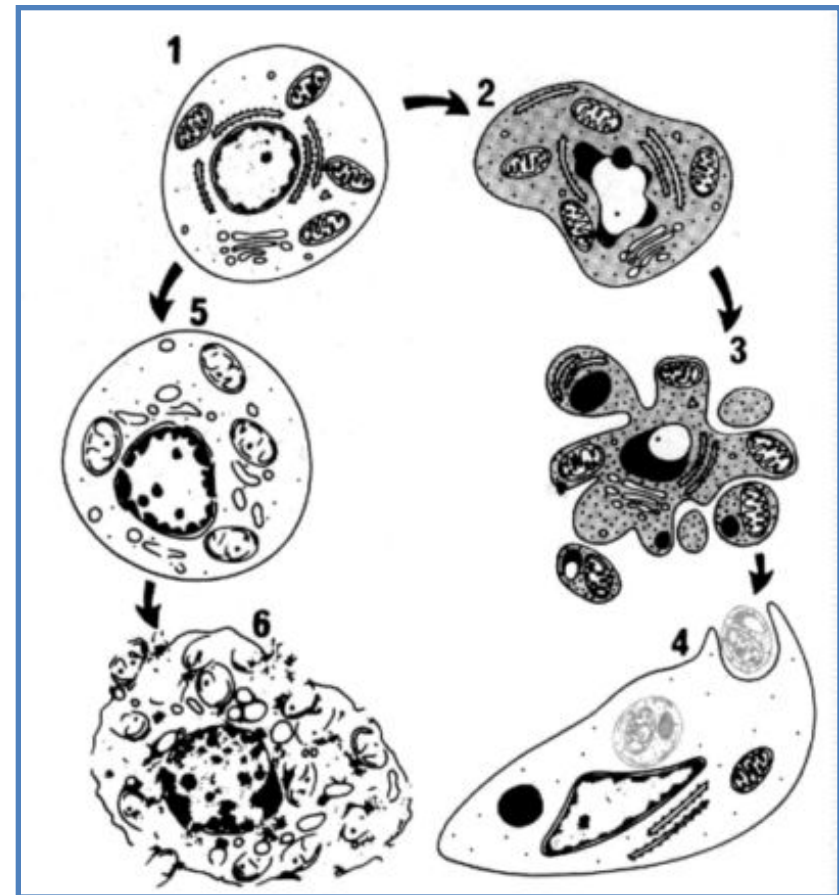


апоптоз

- К активации апоптоза дефектной клетки с целью устранения ее из организма (**процесса самоликвидации**) может приводить остановка клеточного цикла, вызываемая повреждениями

Происходит с участием **белка, синтез которого контролируется геном**

1 – нормальная клетка; 2 – начало апоптоза; 3 – фрагментация апоптотической клетки; 4 – фагоцитоз апоптотических телец окружающими клетками



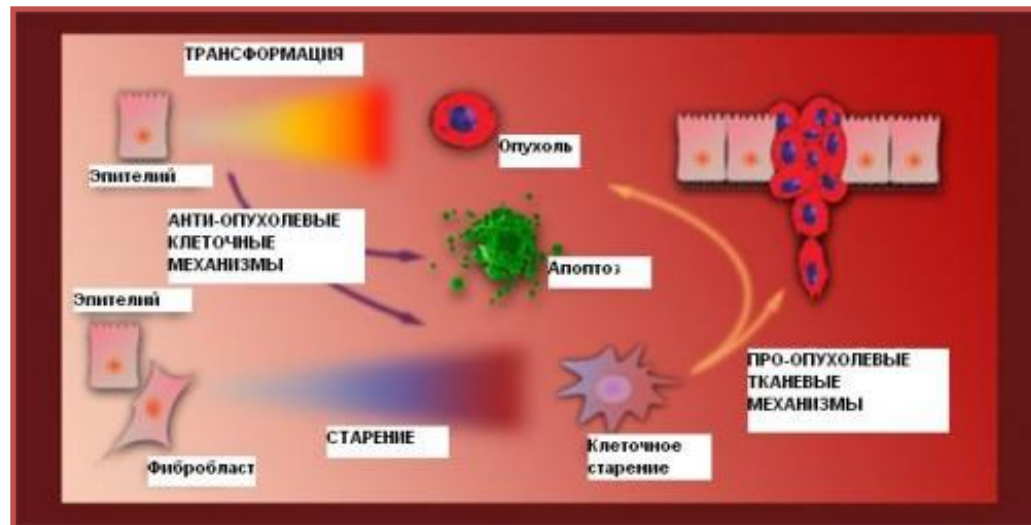
Роль апоптоза:

- **необходим для нормального формирования органов в онтогенезе,**
- **является контролем числа клеток, определяет ликвидацию клеток с нарушениями структуры или функции генетического аппарата,**
- **обеспечивает самопрофилактику онкологических заболеваний**

старение клеток

клетки печени живут около 18 месяцев, эритроциты — 4 месяца, в результате чего в них накапливаются липиды, кальций, пигмент «изнашивания» и они гибнут. организм взрослого человека ежедневно теряет около 1-2% своих клеток в результате их гибели.

После смерти клетки в ней происходит коагуляция протоплазмы, распад митохондрий и других органелл в результате аутолиза (активации внутриклеточных ферментов)



старение клеток



Генетический механизм старения и гибели клетки
(А – этап блокирования митоза; Б – этап индукции
апоптоза клетки).

Для объяснения природы старения клеток
предложено несколько гипотез,

в которых придается значение:
ошибкам биосинтетических механизмов
клеток,
механизмам защиты от злокачественного
перерождения нормальных клеток или
другим причинам.

Однако ни одна из известных гипотез не является
исчерпывающей в объяснении феномена
старения клеток

Некроз – незапрограммированная гибель клеток многоклеточного организма

Роль некроза:

сопровождает ряд патологических процессов в организме, вызывает эмоционально-болевой стресс, провоцирует гибель клеток в очаге поражения и находящихся в отдалении

Отличия апоптоза и некроза клеток

Морфология апоптоза

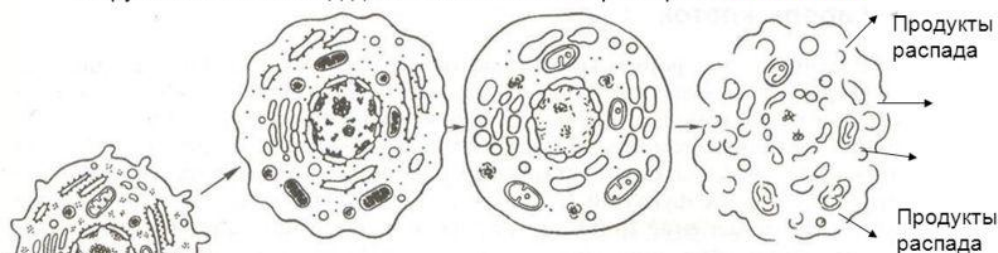
Сморщивание клетки,
межнуклеосомная фрагментация
ДНК, дезинтеграция мембран

Морфология некроза

Набухание клетки и разрыв
мембраны с выбрасыванием
клеточного содержимого

Гибель клетки

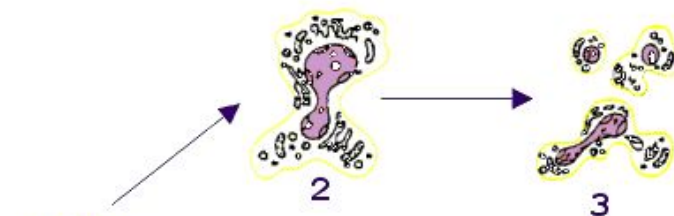
Разрушение клетки под действием внешних факторов - **НЕКРОЗ**



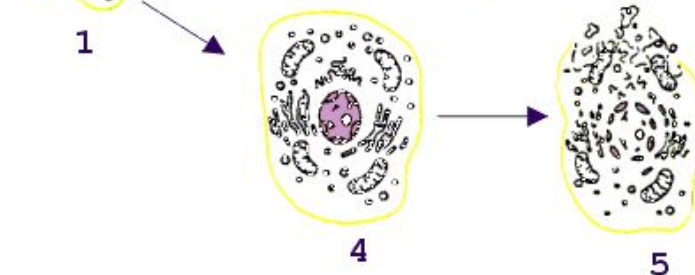
Программированная гибель клетки

под действием внутриклеточных факторов - **АПОПТОЗ**

АПОПТОЗ



Некроз



- **погибающие клетки замещаются новыми.**
- **клеточное содержание организма человека обновляется примерно каждые семь лет.**
- **эпителий желудка и кишечника крыс обновляется каждые 72 и 38 часов соответственно,**
- **эпителий тонкого кишечника человека — каждые 7-8 дней.**
- **Однако нервные клетки функционируют (живут) на протяжении всей жизни организмов.**