

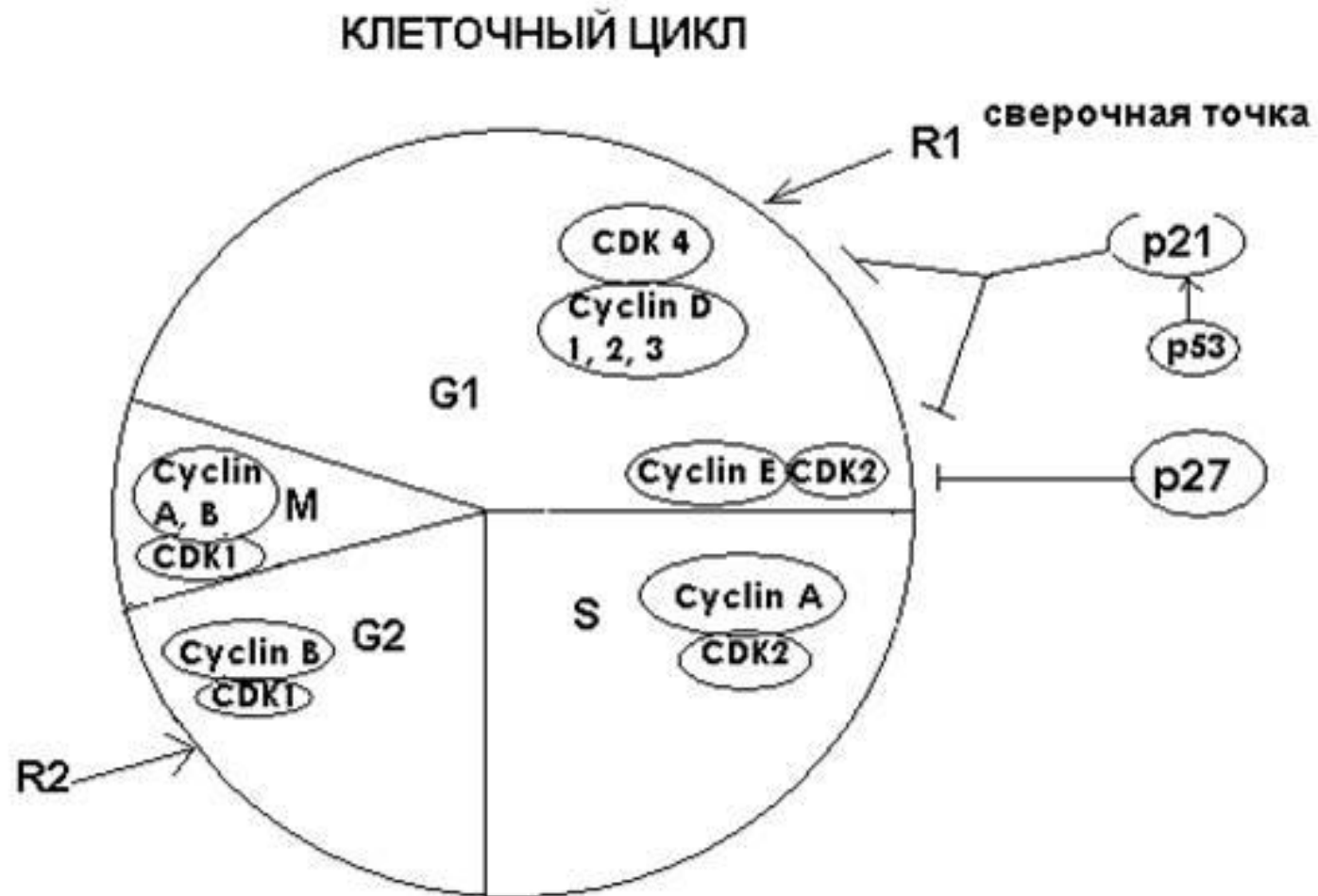
# Клеточный цикл и клеточная гибель

Работу  
выполнили:

Куликов Никита

Серова Елена

**Клеточный цикл** - это промежуток времени от одного деления клетки до другого.



# Фазы клеточного цикла

- Пресинтетическая(G1)
- Синтетическая(S)
- Постсинтетическая(G2)
- Митоз(M)
- Фаза покоя(G0)

# Полиплоидия

- это клетки, в ядрах которых число хромосом кратно больше  $2n$ .

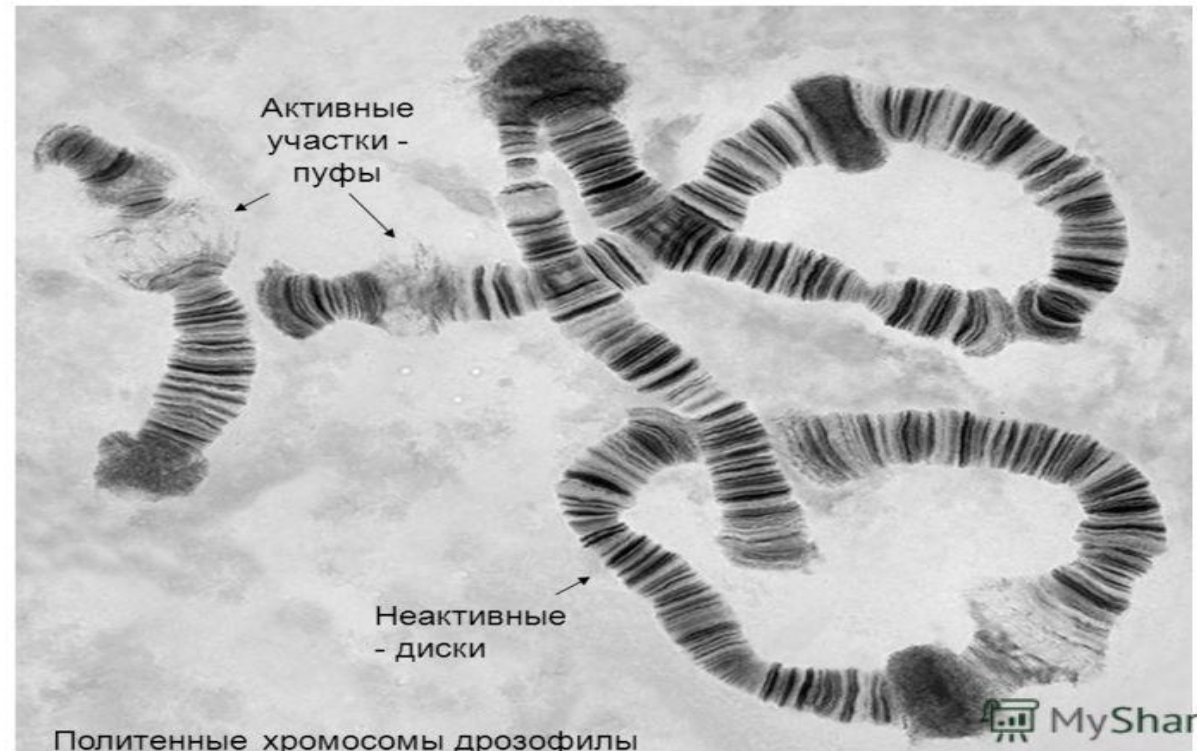
Клетки, содержащие наборы хромосом кратные гаплоидному, называют эуплоидными.

- Анеуплоидные клетки- это клетки, у которых или недостает исходное количество хромосом, или наблюдается их избыток

# Политенные хромосомы

-увеличенные в длину и ширину хромосомы в клетках некоторых тканей. Состоит такая хромосома из видимых полос - **дисков**. Образуется в результате последовательных актов репликации конъюгировавшей пары гомологов, но полученные реплики при этом не разделяются.

**Пуфы**-характерные вздутия определённых дисков, образующихся в результате локальной декомпактизации в них ДНК



# Регуляция клеточного цикла

- Осуществляется посредством обратимого фосфорилирования/дефосфорилирования регуляторных белков
- Ключевым белком, регулирующим вступление клетки в митоз, является MPF
- MPF (**m**aturation **p**romoting **f**actor) состоит из двух компонентов: белка циклина В и протеинкиназы Cdk

# Пути регуляции клеточного цикла

## Экзогенные:

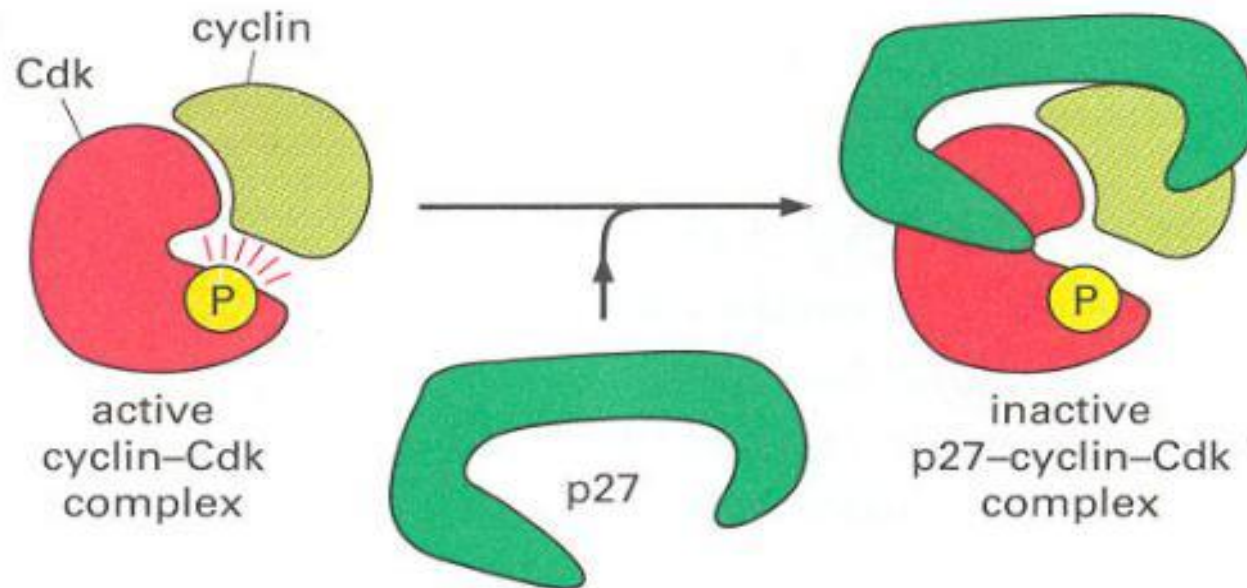
1. Ростовые факторы (стимулируют возвращение клетки из G0 обратно в цикл) *Например, тромбоцитарный фактор роста PDGF–необходим для заживления ран, путем пролиферации клеток*
2. Фактор некроза опухоли-> выход из клеточного цикла, апоптоз

## Эндогенные:

1. Основные регуляторные белки - циклин зависимые киназы (CDK), которые активируются циклинами
2. Данный комплекс может инактивироваться белком ингибитором Cdk (Cdk Inhibitor Proteins, CKI) : p16, p17. В зависимости от названия фаз, в которых они присутствуют циклины подразделяют на 3 класса: G1 циклины(или у Metazoa циклин D), S- фазные циклины (циклин A, E), M-фазные циклины

## Регуляция активности Cdk :

- Cdk-ингибирующий белок СИ – связывается с комплексом Cus-Cdk, нарушая активный сайт





# Факторы роста

- Аутокринная стимуляция
- Паракринная стимуляция
- Гормональная стимуляция

# Способы изучения клеточного цикла

- На крупных ооцитах шпорцевой лягушки (проводятся микроинъекции белков/химических препаратов)
- На почкующихся дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* и делящихся дрожжах *Schizosaccharomyces pombe* (получение температурочувствительных мутантов)
- На культурах животных клеток

# Виды клеточной гибели

- *Апоптотическая гибель*- регулируемый процесс программируемой клеточной гибели.
- *Некротическая гибель*-это патологический процесс.
- *Аутофагия*- это процесс самопереваривания клетки.
- *Митотическая катастрофа*-это реализация апоптотической программы собственно в процессе митоза

# Апоптотическая гибель

- Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных клеток
- В многоклеточных организмах апоптоз к тому же задействован в процессах дифференциации и морфогенеза, в поддержании клеточного гомеостаза, в обеспечении важных аспектов развития и функционирования иммунной системы.
- Апоптоз наблюдается у всех эукариотов
- В программируемой смерти прокариотов участвуют функциональные аналоги эукариотических белков апоптоза

# Некротическая гибель

- Некроз проявляется в набухании, денатурации и коагуляции цитоплазматических белков, разрушении клеточных органелл и, наконец, всей клетки.
- Некроз характеризуется разрывом цитоплазматической и внутриклеточных мембран, что приводит к разрушению органелл, высвобождению лизосомальных ферментов и выходу содержимого цитоплазмы в межклеточное пространство.

# Аутофагия, ее типы

- Микроаутофагия- макромолекулы и обломки клеточных мембран просто захватываются лизосомой. Клетка может переваривать белки при нехватке энергии или строительного материала (например, при голодании).
- Макроаутофагия- участок цитоплазмы окружается мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами, образуя аутофагосомы.
- Шаперон-зависимая аутофагия- направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются. Этот тип аутофагии индуцируется стрессом.

# Митотическая катастрофа

- Митотическая катастрофа принципиально отличается от апоптоза одноядерных клеток и аутофагической гибели тем, что нарушение ее программы может существенно повлиять на хромосомный состав клеток.
- Причиной митотической катастрофы считают нарушение процессов контроля в клетках, в которых могли произойти повреждения ДНК или нарушения сборки веретена

# Механизмы запуска

## апоптоза

- Каспазный
- Некаспазный
- Рецепторный
- Митохондриальный
- Внутриклеточный
- Внешний



# Каспазы

- Каспазы- цистеиновые протеазы, которые расщепляют белки по аспарагиновой кислоте
  - индуцирующие(активируют эффекторные каспазы)
  - эффекторные(активируют все процессы, приводящие к программируемой клеточной гибели)

# Каспазный механизм

- Некоторые из прокаспаз, задействованных в апоптозе, запускают протеолитический каскад и называются инициаторными прокаспазами;
- Будучи активированными, они расщепляют и активируют следующие, эффекторные каспазы
- Те затем подвергают процессингу и активируют другие эффекторные каспазы и расщепляют определенные белки-мишени в клетке. Так развивается *каскад каспаз*
- Вследствие разрушается множество белков, которые могут участвовать в поддержании гомеостаза и репарации компонентов клетки, белков-регуляторов клеточного цикла, структурных белков и т.д., происходит разрушение компонентов клетки

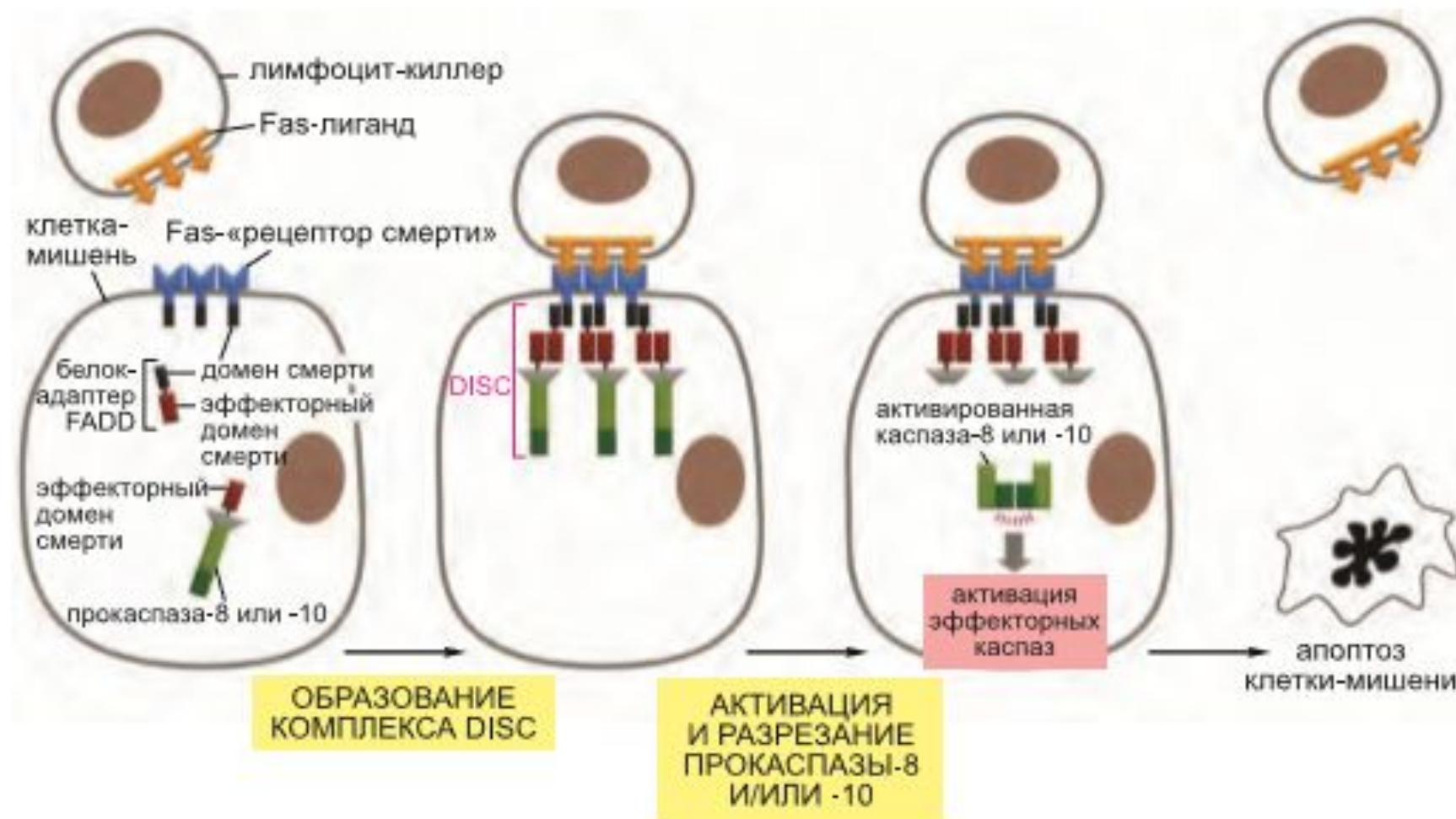
# Некаспазный механизм

- Происходит выход из митохондрий и миграция в ядро флавопротеина AIF и эндонуклеазы G
- Как следствие- распад ядерной ДНК на крупные фрагменты

# Внешний и внутриклеточный механизмы

- **Внешний механизм** опосредован взаимодействием *проапоптотических сигнальных молекул с рецепторами* на плазматической мембране и последующей *активацией* в цитозоле *каскада каспаз*
- **Внутриклеточный механизм** активирует *каскад каспаз* в цитозоле в результате *высвобождения проапоптотических белков* из состава различных органелл (митохондрий, ЭПР, аппарата Гольджи), либо в результате *запуска экспрессии генов проапоптотических белков*, например, *Bax, Noxa, Puma*, и последующего участия этих белков в реализации программы апоптоза

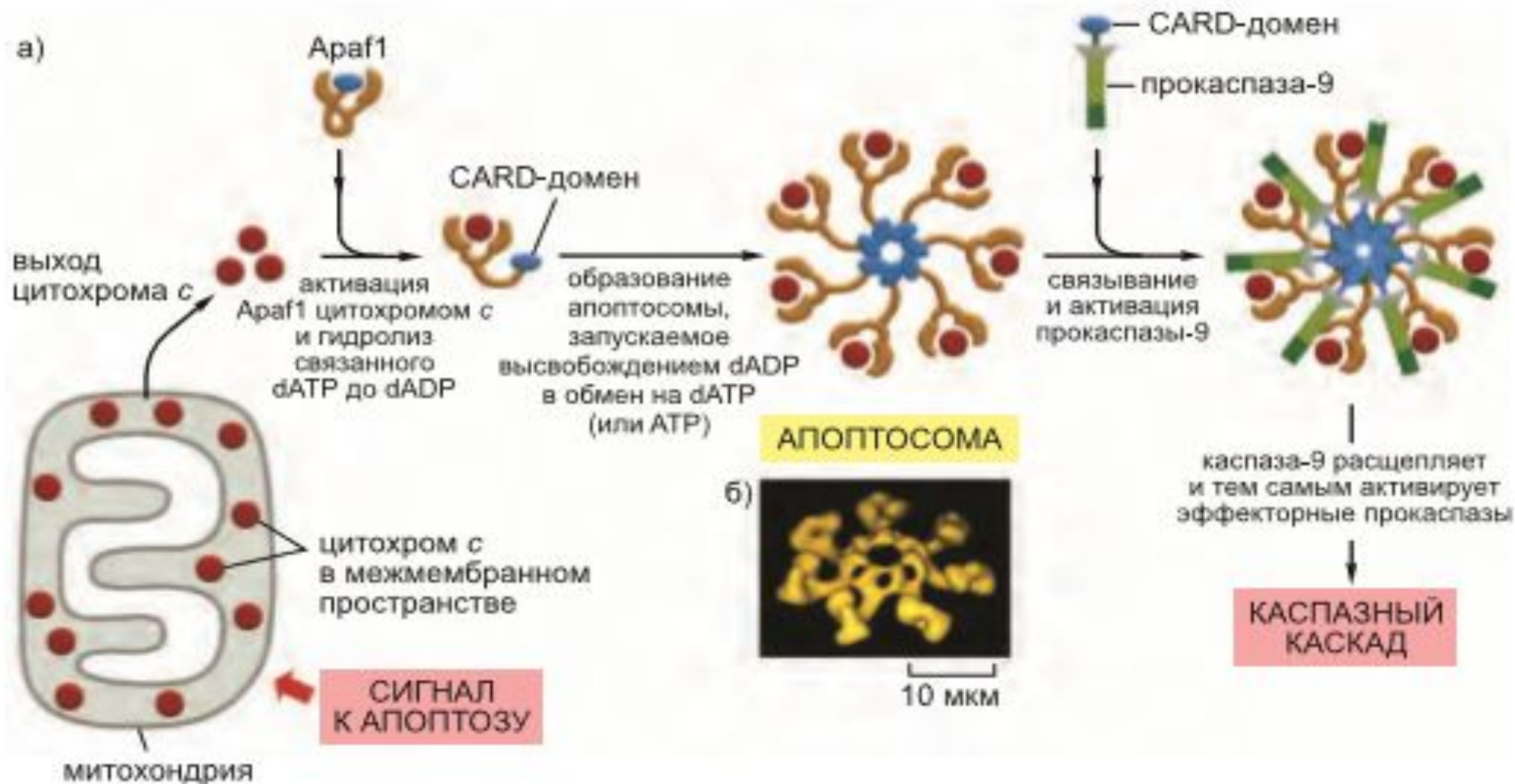
# Рецепторный механизм



# Рецепторный механизм

- *Fas-лиганд* на поверхности лимфоцита-киллера активирует *Fas-рецепторы смерти* на поверхности клетки-мишени
- *Цитоплазматическая часть Fas* и *белок-адаптер FADD* стыкуются друг с другом через домен смерти. Каждый *FADD-белок* образует *комплекс с инициаторной прокаспазой* (прокаспазой-8, прокаспазой-10 или обеими прокаспазами) через эффекторный домен смерти, формируется *DISC* (сигнальный комплекс, индуцирующий смерть)
- Активированные *прокаспазы* разрезают друг друга, в результате *активированные протеазы* стабилизируются и превращаются в *каспазы*. Затем активированные *каспазы-8* и *каспазы-10* разрезают и активируют *эффекторные прокаспазы*, вызывая *каспазный каскад*, приводящий к

# Митохондриальный механизм



# Митохондриальный механизм

- Araf-1 связывается с цитохромом c
- Araf1 гидролизует связанный с ним dATP до dADP
- Замена dADP на dATP или ATP индуцирует образование большой гептамерной апоптосомы (*комплексы Araf1 с цитохромом c*)
- Затем апоптосома связывает прокаспазу-9 с помощью CARD-домена (caspase recruitment domain), имеющегося на каждом из участвующих белков
- В составе апоптосомы молекулы прокаспазы-9 активируются и становятся способными к расщеплению и активации следующих эффекторных прокаспаз



# Более редкие механизмы

- **Транскрипционный**(активация гена p53, соответствующий белок p53 активируется при повреждении ДНК. Он останавливает клеточный цикл, репликацию ДНК и при серьезных повреждениях запускает апоптоз)
- **Внутримембранный**(стресс ЭПР, когда накапливаются неправильно свернутые и уложенные белки в люмене, нарушение гликозилирования и т.д)
- **Центросомный**(гиперрепликация центросом и центриолей. Митозы, связанные с нарушением деления центриолей, формируется только один полюс; может происходить полиплоидизация или гибель клеток)

# Ключевые белки

- В связи с какими-либо факторами, десфосфорилируется белок **Bad**, в следствии чего он связывается с белком **Bcl-2** на внешней мембране митохондрии и ингибирует его антиапоптозные свойства
- Далее активируется проапоптотический белок **Bax**, который открывает поры в митохондриях, в это время из митохондрий выходит **Цитохром С**, связывающийся с белком **Araf-1**, который в дальнейшем активирует **прокаспазу-9** ---> **каспазу-9**
- Именно **каспазу-9** запускает остальные каспазы, в том числе **каспазу-3**, которая будет расщеплять белки ламин, цитоскелета и.т.д. Это все и приводит к ПКГ

# Проапоптотические белки

- **BH123** (основные- Bax и Bak), структурно подобные **Bcl2**, но без домена BH4
- Белки, включающие только **BH3** (BH3-only proteins ) способны запускать внутренний путь апоптоза
- **BH3-only-proteins**: Bid, Bim и Puma могут ингибировать все **антиапоптотические Bcl2-белки**, в то время как другие **BH3-only-белки** способны ингибировать лишь небольшой набор антиапоптотических белков

Признаки	Апоптоз	Некроз
Запуск	Благодаря физиологическим факторам(активацией белка)	Благодаря нефизиологическим факторам(механическим повреждениям)
Основа процесса	Генетически запрограммированный процесс	Пассивный процесс
Процесс	Клетка сморщивается и распадается на фрагменты, окруженные плазматической мембраной («апоптозные тельца»), их поглощают соседние клетки или фагоциты	Клеточная мембрана разрушается, содержимое клетки выливается в межклеточную жидкость, это приводит к развитию воспаления (покраснение, опухоль, жар, боль), повреждаются соседние клетки

# Значение программируемой клеточной гибели(на примере апоптоза)

- Апоптоз играет ключевую роль в ряде процессов развития организма, его нормальной жизнедеятельности и регенерации тканей
- Апоптоз играет жизненно важную роль в развитии нервной системы, делает возможным формирование частей тела в результате отмирания ненужных участков тканей
- Апоптоз приобретает ключевое значение по завершении процессов развития организма, обеспечивая планомерную замену старых клеток новыми и регулируя их численность в соответствии с потребностями зрелого организма

# Использованная литература

- «Цитология» Ю.С.Ченцов 2010
- «Молекулярная биология клетки» Брюс Альбертс 2013
- «Клетки» Бенджамин Льюин 2011
- <http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/09/20.php>

A microscopic image of a neural network, showing a dense web of thin, light-colored axons and dendrites against a blue background. Two neurons are highlighted in a yellowish-gold color. One neuron is located in the upper right quadrant, and the other is larger and more elongated, located in the lower left quadrant. The text "Спасибо за внимание!" is overlaid in the center of the image.

**Спасибо за внимание!**