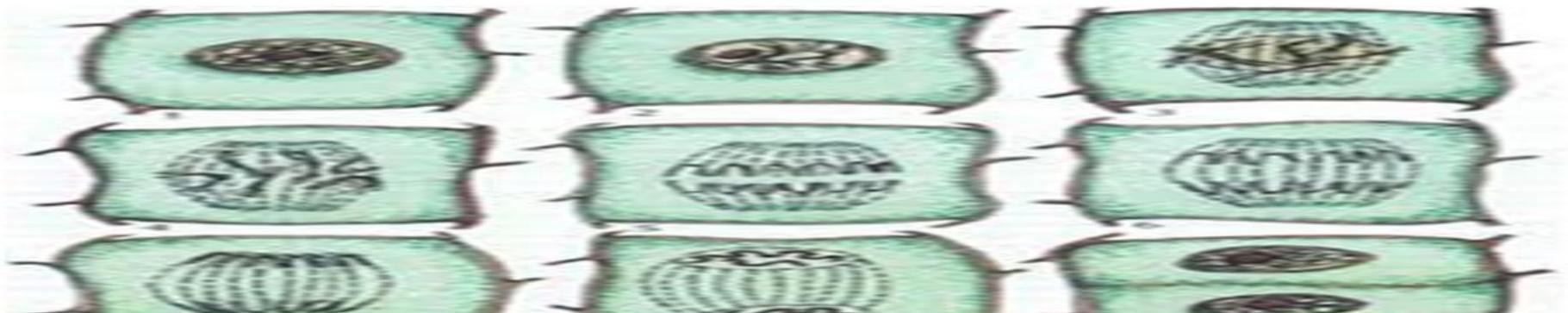
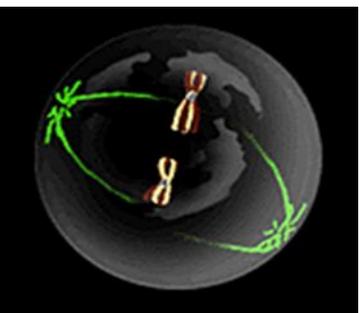


**Жизненный цикл клетки.  
Митотический цикл. Регуляция  
митотического цикла. Понятие  
об апоптозе**

**Mitosis**

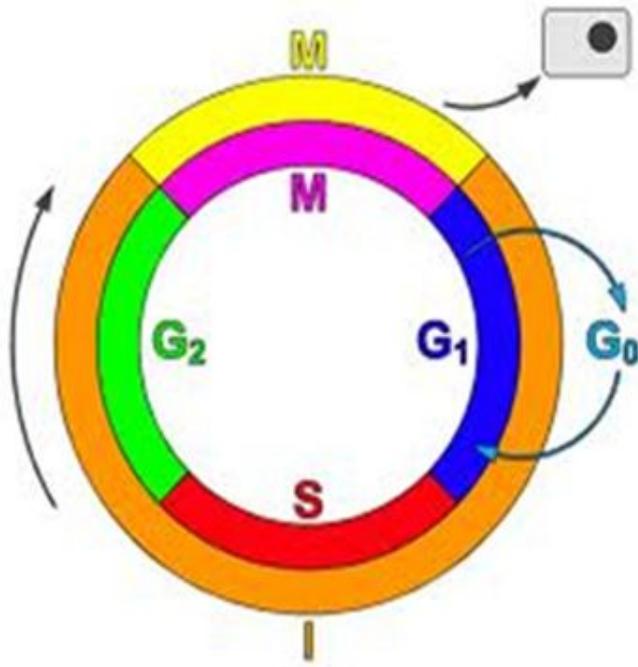




# *План лекции*

- *Понятие о жизненном митотическом цикле клетки*
- *Характеристика периодов митотического цикла*
- *Митоз и его биологическое значение*
- *Виды клеточных комплексов по митотической активности. Понятие о митотическом индексе.*
- *Регуляция митотического цикла*

# *Жизненный цикл клетки (митотический цикл)*



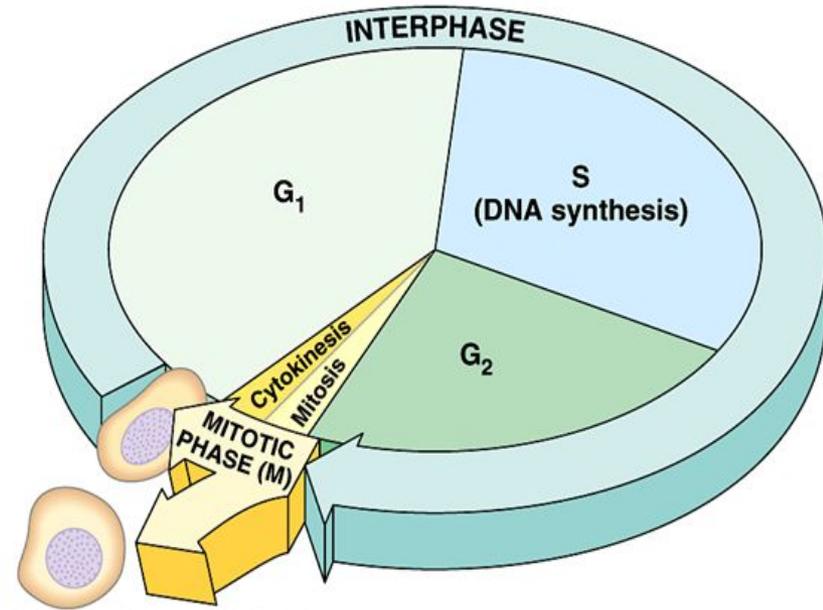
- Это-совокупность всех процессов, происходящих от образования клетки до ее гибели.*

# Митотический цикл

- Длительность его различна для различных организмов: *для бактериальных клеток цикл может занимать 20-30 минут;*
- *инфузория-туфелька может делиться 1-2 раза в сутки.*
- *Клетки многоклеточных организмов обладают разной способностью к делению. Если на ранних стадиях развития организма они делятся быстро, то во взрослом организме большей частью теряют эту способность.*

# митотический цикл

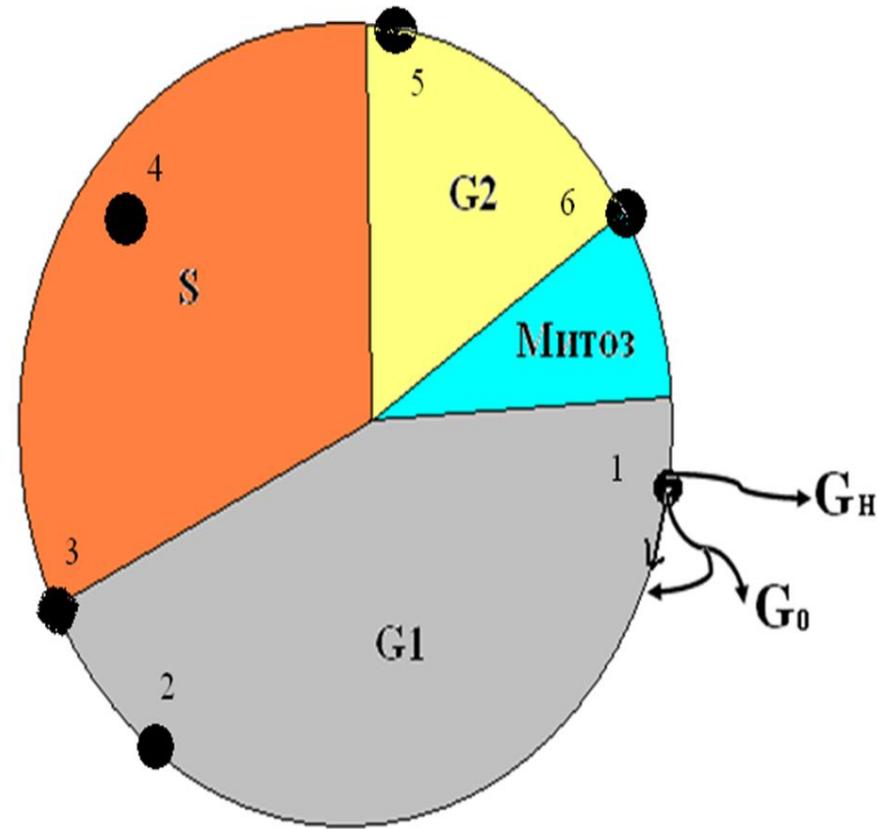
В типичном митотическом цикле эукариотической клетки выделяют интерфазу и митоз



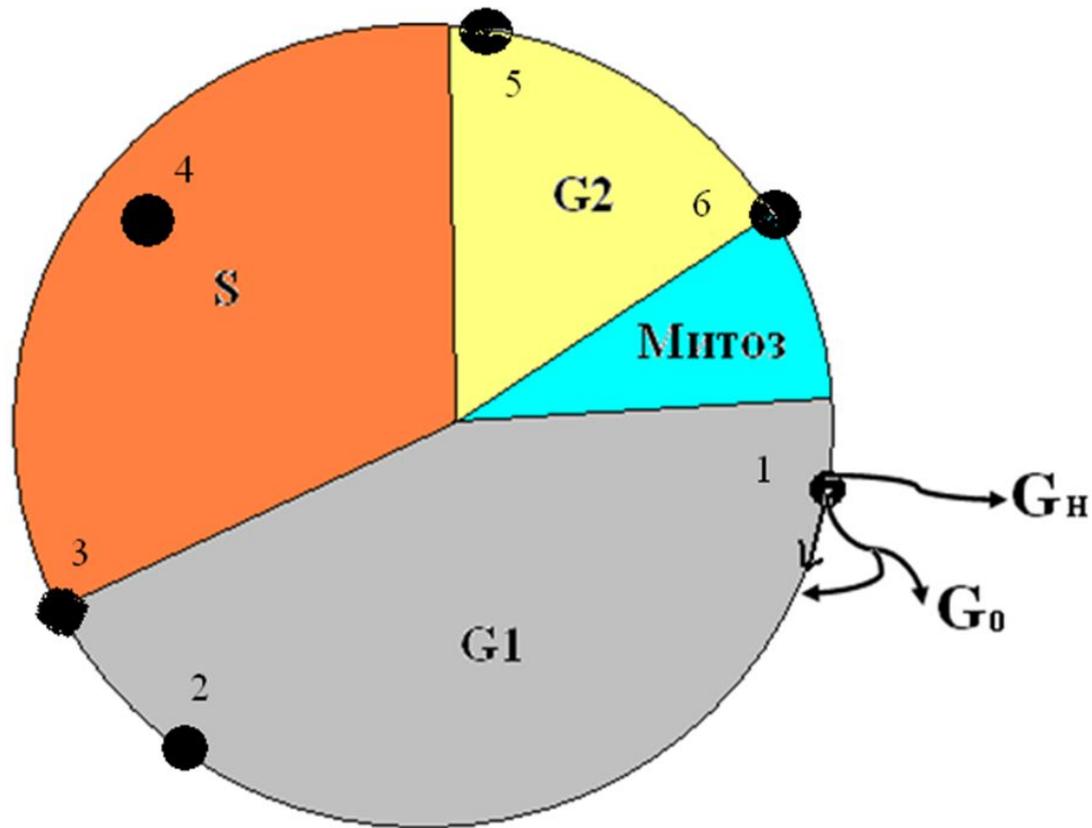
# интерфаза

В интерфазе выделяют 3 периода:

1. пресинтетический **G1-**  
( $2n2c$ )
2. период синтеза ДНК,  
синтетический **S** - ( $2n4c$ )
3. постсинтетический,  
премитотический **G2**  
- ( $2n4c$ )



# • *Характеристика жизненного цикла клетки*



# Пресинтетический период G1

- *Пресинтетический период G1 -*

следует непосредственно за делением (за митозом) и характеризуется ростом клетки, активными процессами метаболизма, накоплением РНК, синтезом белков, необходимых для образования структур клеток.

*Клетка в этот период содержит диплоидный набор однохроматидных хромосом.*

Это наиболее длительный период: он может продолжаться от 10 часов до нескольких суток.

## S-период(сл1)

- В S-периоде, который длится обычно 6-10 часов, *происходит главный процесс - репликация (удвоение) ДНК*, т.е её синтез.



*и продолжается синтез РНК и белков, начавшийся еще в G1-периоде:*

- 1. происходит интенсивный синтез белков гистонов в цитоплазме и их перемещение в ядро, где они связываются с вновь синтезированной ДНК;**
- 2. к концу периода каждая образовавшаяся хромосома состоит из двух сестринских хроматид, соединенных в области центромеры и сближенных между собой;**
- 3. идет синтез р-РНК, которая используется уже в следующем G2 -периоде.**
- 4. Удваиваются центриоли.**

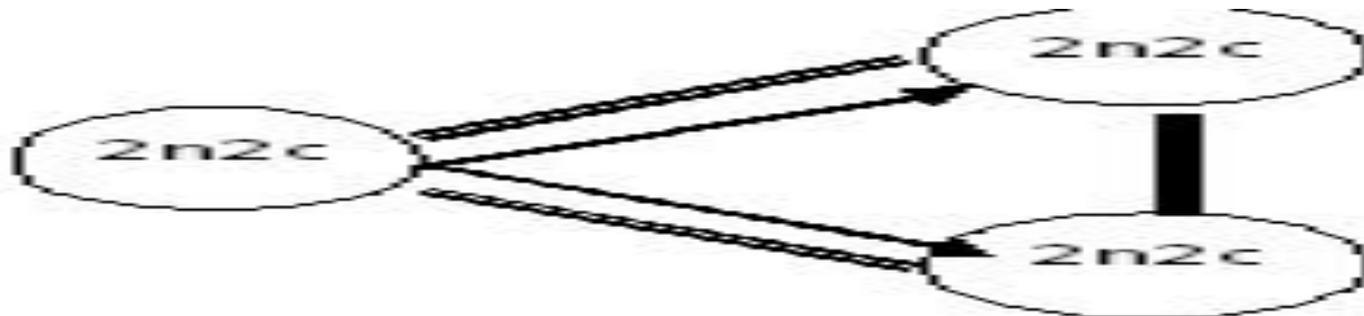
*Важно отметить, что удвоение ДНК митохондрий и пластид может по времени не совпадать с S-периодом. Оно происходит независимо от синтеза ядерной ДНК.*

# G2 -период (пост-синтетический)

- После полного удвоения хромосом наступает постсинтетический (иногда его называют премитотическим) G2 -период.
- В нем продолжаются синтезы РНК и белков (в это время синтезируются белки веретена деления).
- Начинает формироваться фибриллярный *ореол вокруг центролей* (в животных клетках).
- Запасается энергия. (*синтезируется АТФ*)
- Клетка к концу G2 -периода *содержит диплоидный набор(2n) двуххроматидных хромосом т.е. количество ДНК — 4c* Этот период обычно занимает 3-6 часов, после чего клетка переходит к митозу.

# Митоз и его биологическое значение

- Митоз – это не прямое деление клетки, при котором *происходит точное распределение генетической информации между дочерними клетками*. Митоз включает в себя два процесса — сложное деление ядра (*кариокинез*) и деление цитоплазмы и собственно клетки (*цитокинез*). Обычно эта фаза занимает около 10% времени всего клеточного цикла.

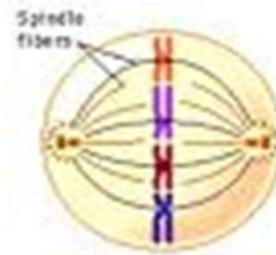


# Фазы митоза

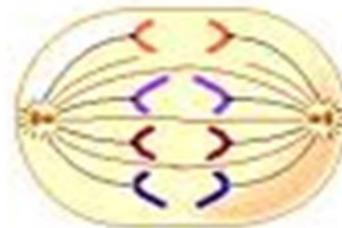
*В кариокинезе различают 4 основных фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Они непосредственно следуют друг за другом, и каждая предыдущая обуславливает переход к следующей.*



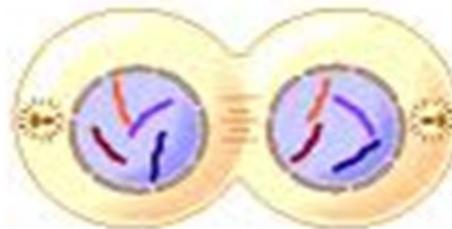
**профаза**



**метафаза**



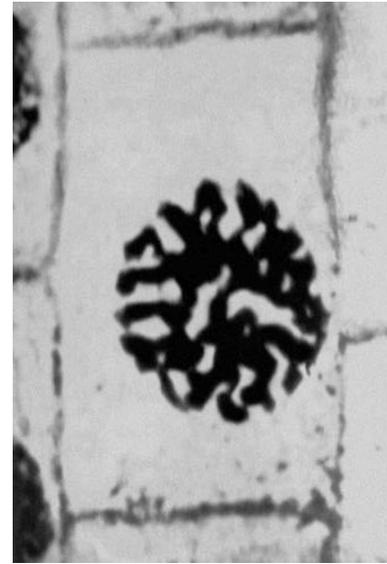
**анафаза**



**телофаза**



# Профаза



**Во время профазы митоза происходят следующие процессы:**

- 1. распад ядерной оболочки, на мелкие мембранные пузырьки (за счет фосфорилирования белков ядерной ламины)**
- 2. нарушение стабильности цитоскелета**
- 3. распад ЭПС, Агольджи на фрагменты**
- 4. исчезают ядрышки**

# Профаза. (2слайд)

## Но главное:

- Хроматин начинает спирализоваться (упаковываться) вследствие чего формируются хромосомы. При этом каждая из них состоит из двух хроматид, т. е. хромосомный набор диплоидный ( $2n$ ), а количество ДНК —  $4c$ )
- К концу профазы центриоли расходятся к полюсам клетки. Образуется веретено деления из двух типов микротрубочек: **астральных-** (отходят от центриолей во всех направлениях) и **полюсных-** (отходят к экватору)

# Метафаза.(1 сл)



-Различают *раннюю метафазу* или **прометафазу**:

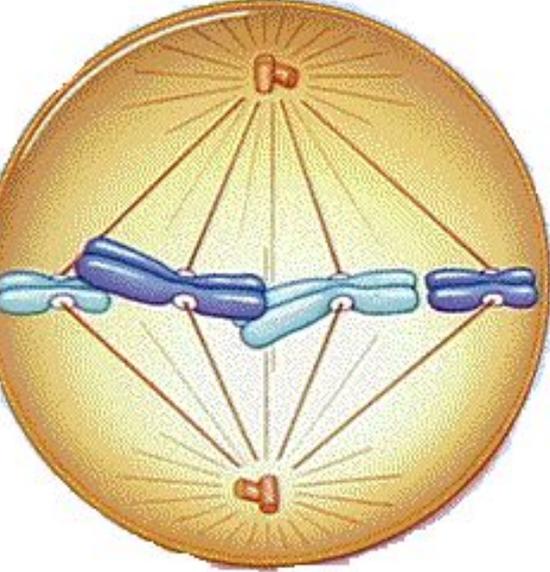
-происходит присоединение хромосом к полюсным микротрубочкам веретена деления с помощью белковых пластинчатых структур в области центромер называемых кинетохорами, на каждой хромосоме по два кинетохора - по одному на каждую сестринскую хроматиду.

-хромосомы начинают двигаться к экватору клетки;

-хромосомы максимально спирализуются;

- выстраиваются по экватору веретена деления, образуя **метафазную пластинку**.

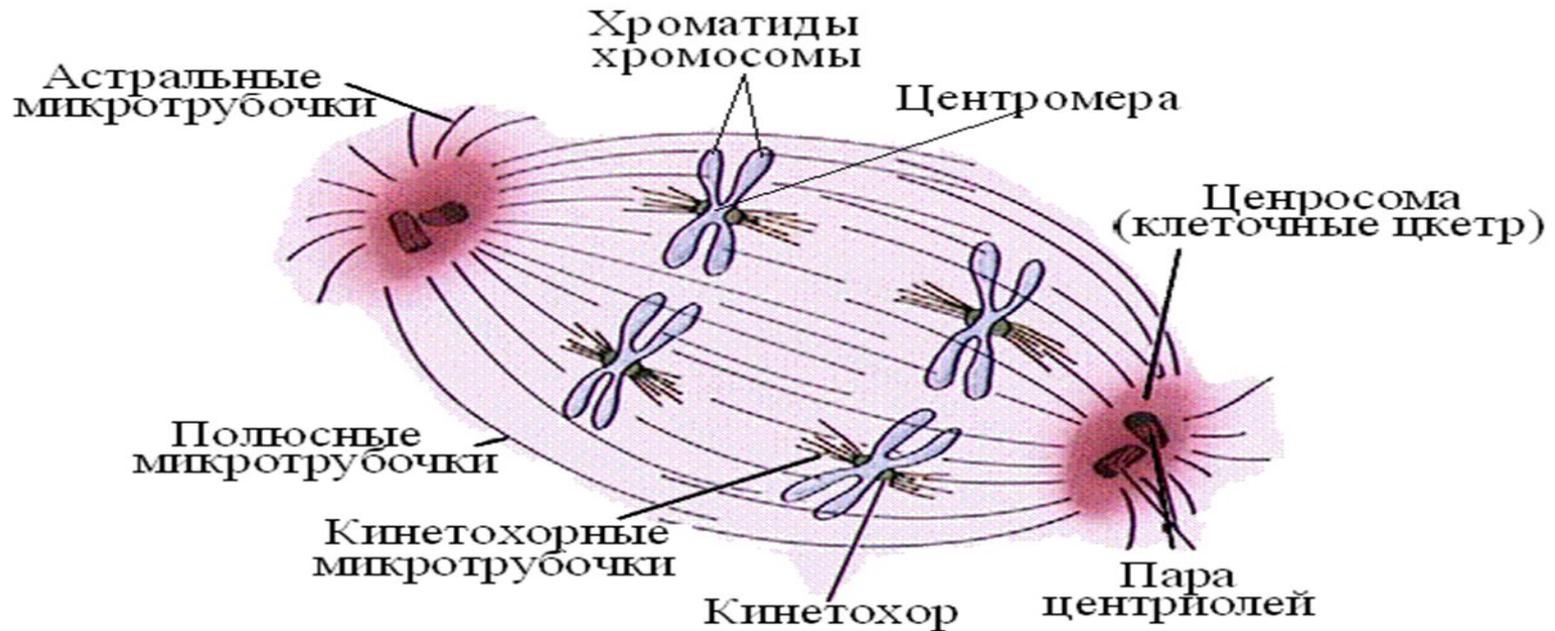
- Содержание генетического материала не изменяется.



# Метафаза.

- *В животных клетках* хромосомы располагаются так, что центромерные участки обращены к центру веретена, а плечи — к периферии. Такое расположение хромосом носит название «материнской звезды».
- *В растительных клетках* такого упорядоченного расположения нет.
- *К концу метафазы* завершается процесс обособления сестринских хроматид. Их плечи лежат параллельно друг другу, видна разделяющая их щель. Контакт между ними сохраняется только в области центромеры

# Анафаза



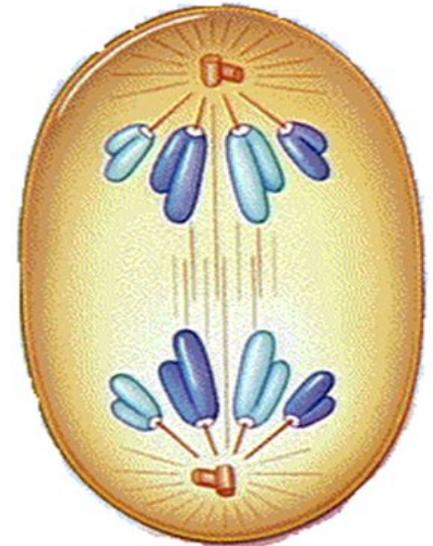
- *В анафазе выделяют два этапа А и В.*
- Во время анафазы А движение хроматид осуществляется за счет сокращения кинетохорных микротрубочек.

# Анафаза)

А в *анафазе В* за счет удлинения полюсных и астральных микротрубочек полюса деления клетки отодвигаются дальше, что и формирует дополнительные тянущие силы и способствует расхождению хроматид к полюсам. С этого момента их называют **дочерними хромосомами**.

- **Анафаза** — самая короткая стадия митоза (несколько процентов от всего времени).

В результате анафазы *на разных полюсах клетки* оказываются *два идентичных диплоидных набора однохроматидных хромосом*.

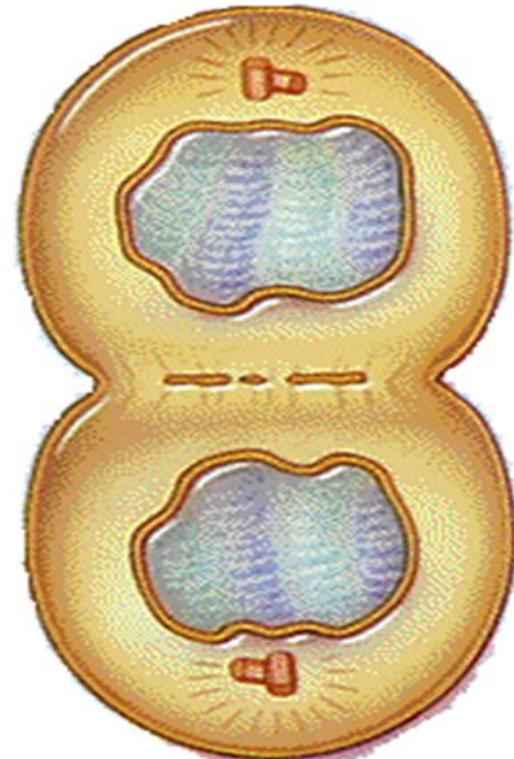
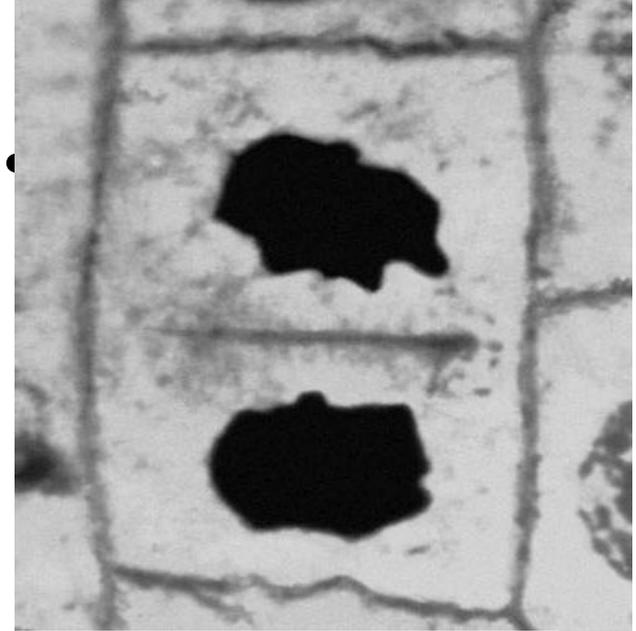


# Телофаза.

Она начинается с остановки хромосом и кончается *реконструкцией нового интерфазного ядра.*

Хромосомы *деконденсируются, увеличиваются в объеме.* В местах их контактов с мембранными пузырьками цитоплазмы **строится новая ядерная оболочка.** После ее замыкания *формируется ядрышко.*

Митотическое *веретено* (веретено деления) *разрушается.*



# Цитокинез

- За телофазой обычно следует *цитокинез*. Если он не происходит, то образуются многоядерные клетки (эндосперм растений, плазмодий миксомицетов).
- При *делении клеток животных* строго в экваториальной плоскости веретена деления закладывается перетяжка. Она углубляется до тех пор, пока не образуются две клетки. Важную роль при этом играет цитоскелет. Клеточные органоиды распределяются достаточно произвольно.
- *Клетки растений* делятся путем внутриклеточного образования перегородки.

Таким образом, в результате митотического деления происходит точное воспроизводство генетического материала и его равномерное распределение между дочерними клетками, что обеспечивает постоянство кариотипов особей вида и генетическую преемственность в многочисленных поколениях клеток.

Это имеет огромное положительное значение для закрепления полезных признаков и свойств в ряду поколений

- ***В то же время митоз закрепляет и отрицательные качества. Такая консервативность препятствует эволюционным изменениям.***
- ***Митоз обуславливает важнейшие явления жизнедеятельности: рост, развитие и восстановление тканей и органов, а также лежит в основе бесполого размножения организмов.***

- **Клетки** многоклеточного организма могут **находиться** в одном из **трех** **возможных состояний**:
- **В цикле;**
- **В стадии покоя** с сохранением возможности вернуться в цикл;
- **В стадии терминальной дифференцировки**, при которой способность делиться полностью утрачивается. ( зрелые нейроны, зернистые лейкоциты крови, кардиомициты).

# Категории клеточных комплексов

- выделяют несколько **различных категорий** клеточных комплексов в многоклеточном организме, которые отличаются по своей митотической активности:

**1. Обновляющиеся клеточные комплексы** – они представлены не однородными наборами клеток: **стволовые, покоящиеся, специализированные, погибшие**

- В организме есть **постоянно обновляющиеся ткани** – различные типы **эпителия, кроветворные ткани**. В таких тканях существует пул клеток, которые постоянно делятся, заменяя отработавшие или погибающие типы клеток (например, клетки **крипт кишечника, клетки базального слоя покровного эпителия, кроветворные клетки костного мозга**).

В организме существуют также *клетки, которые не размножаются в обычных условиях*, но вновь приобретают это свойство при определенных условиях, в частности при необходимости регенерации тканей и **органов** (*стволовые*).

- **2) Растущие клеточные комплексы**  
Большинство клеток в них находятся *«вне цикла»* в G0 периоде - в таких комплексах отмечается наличие и специализированных клеток и в то же время всегда есть клетки либо в стадии митоза либо готовые к нему приступить

**3) Стабильные клеточные комплексы**  
– *нейроны и кардиомиоциты* – для них  
характерна высокая дифференцировка и  
*утрата способности к митозу будут*  
*отмечаться только возрастные*  
*изменения.*

# Митотический индекс

Для характеристики митотической активности в тканях определяют митотический индекс – это количество делящихся клеток, разделенных на 1000 клеток этой ткани.

Митотический индекс:

*Число делящихся клеток / 1000 клеток*

По величине М.И., судят о типе клеточного комплекса:

**100/1000 – обновляющиеся**

**10/1000 – растущие**

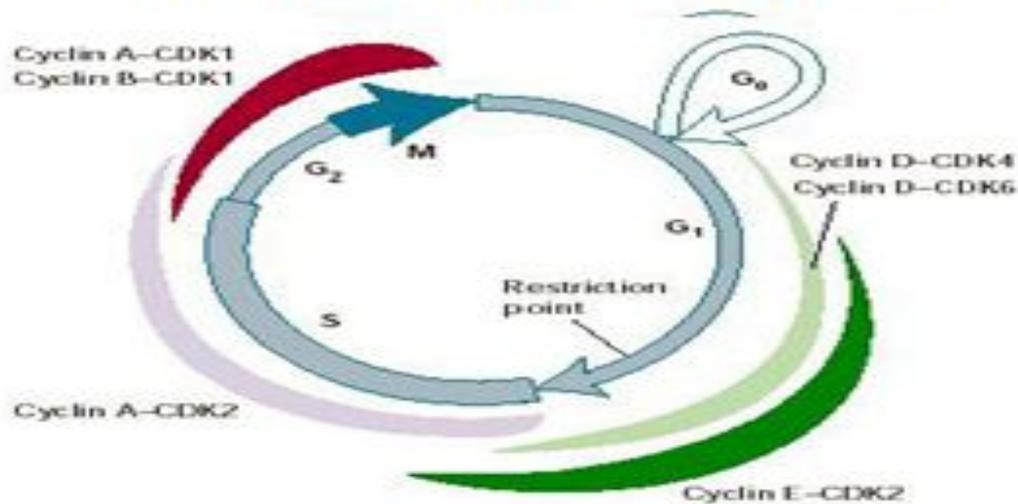
**1/1000 – стабильные**

## Регуляция митотического цикла

- Процесс пролиферации (деления) клеток жестко регулируется как самой клеткой (регуляция клеточного цикла, прекращение или замедление синтеза аутокринных ростовых факторов и их рецепторов), так и ее микроокружением (отсутствие стимулирующих контактов с соседними клетками и матриксом, прекращение секреции и/или синтеза паракринных ростовых факторов).
- Нарушение регуляции пролиферации приводит к неограниченному делению клетки, что в свою очередь инициирует развитие онкологического процесса в организме.

# Факторы регулирующие митотическую активность клеток

## *Жизненный цикл*



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

## Регуляторные факторы,

### контролирующие размножение клеток

- **Экзогенные факторы** находятся в микроокружении клетки и взаимодействуют с поверхностью клетки.
- Факторы, которые синтезируются самой клеткой и действуют внутри нее, относятся к **эндогенным факторам**

# Экзогенные факторы

- **Ритмический** - зависит от **внешних** факторов (ритма активности, света температуры) и **внутренних** (нейрогуморальная регуляция)
- **Пищевой** – полноценное питание стимулирует митотическую активность
- **Стресс** – снижает клеточную репродукцию

# ЭНДОГЕННЫЕ фАКТОРЫ

- Эндокринный – саматотропин и гормоны щитовидной железы
- Продукты - распада тканей стимулируют митозы и способствуют регенерации
- Митогены – акселераторы
- Цитостатики – супрессоры
- Генетические факторы

- В 1989 году была присуждена Нобелевская премия за открытие двух типов генов, управляющих размножением клеток:

- **Протоонкогены** акселераторы – стимулируют митоз;

- **Протоонкогены** супрессоры – подавляют митоз

## *Протоонкогены акселераторы*

Кодируют семейство белков  
называемых *циклинзависимыми*  
*киназами* (ЦЗК 1,2,3,4,5,6 и  
*циклинов* *A, B, C, D, E.*

# Протоонкогены супрессоры

Кодируют другую группу

белков-ферментов

подавляющих процессы деления

клеток : Р13, Р15, Р16, Р53 и

УБИКВИТИН

## точки рестрикции, (чикет поинт точки)

Четкую смену фаз митоза определяют несколько так называемых «точек рестрикции», (чикет поинтов) *после прохождения, которых наступление последующих событий становится обязательным(необратимым)*. При ЭТОМ точки рестрикции совпадают с появлением в клетке особых регуляторных белков - циклинов и циклин-зависимых киназ (ЦЗК).

- *На разных стадиях интерфазы и митоза работают различные комплексы циклинов и ЦЗК, что и обуславливает четкую смену событий митоза.*

Для того чтобы клетка вступила МЦ, она должна получить на мембрану митогенный сигнал, который должен дойти до ядра.

- Перенос митотического сигнала от периферии клетки к ее генетическому аппарату начинается с активации ростовых факторов.

Ростовые факторы (регуляторы пролиферации) секретируются одними клетками, а действуют на другие, которые должны вступить в митоз.

- *Ростовые факторы* это небольшие белки, которые связываются с рецепторами клеточной поверхности, в результате возникает волна возбуждения, так называемый трансмембранный перенос сигнала.

*Он происходит в виде реакций фосфорилирования при помощи системы белков ферментов, которые синтезируются под контролем одной группы протоонкогенов.*

- Основную функцию, связанную с инициацией пролиферации, берет на себя *плазматическая мембрана* клетки, которая с помощью молекул-рецепторов *воспринимает* различные внеклеточные *митогенные сигналы* и обеспечивает транспорт в клетку веществ, принимающих участие активации деления
- Клетка, получившая митогенный сигнал запускает процесс деления.

# Этапы регуляции МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА

**1. Точка рестрикции – R1** – это самый **ответственный момент** ( период), так как решается «судьба клетки» - войдет она вновь в цикл деления или перейдет в период покоя, а может быть и в стадию терминальной дифференцировки.

- Но когда выбор сделан и клетка вступает в цикл деления, все последующие этапы совершаются автоматически.

**Фактором стимулирующим  
клетку к делению является  
белок *RUS*, который  
выделяется соседними  
клетками**

Полученный от белка *RUS* митогенный сигнал включает первый Прото -окоген, который кодирует образование комплекса **ЦЗК 2 + ЦикД**. Этот комплекс в свою очередь запускает работу других генов, кодирующих ферменты репликации ДНК. А далее в конце пресентетического периода(*R2|S*)- точка рестрикции – *R2* - включаются гены кодирующие комплексы **ЦЗК 4 + ЦикД, ЦЗК 5,6 + ЦикД**, которые *необходимы для осуществления дорепликативной репарации* т.к. организму нужны клетки с нормальной ДНК.

# S-периода(механизмы регуляции)

- Начало *S-периода* знаменуется *появление* еще *одного комплекса ЦЗК 2 + ЦикЕ*, который *запускает* работу ферментов *репликации* и инициирует собственно начало удвоения ДНК.
- Затем *включается активатор S в сочетании с ЦЗК 2 + ЦикА*, который *обуславливает элонгацию* синтеза молекулы ДНК.
- В это же время *появляются еще ЦЗК + Цик*, которые *предотвращают повторную репликацию ДНК* (их отсутствие ведет к образованию политентных хромосом),они препятствуют преждевременной укладке ДНК в хромосомы.

# G2 фаза(механизмы регуляции)

- G2 фаза – это этап клеточного цикла, который начинается после завершения синтеза ДНК, но до начала её конденсации.
- Основным регулятором прохождения G2 фазы служит комплекс циклин B-CDK2 и митоз стимулирующий фактор (МСФ).
- Выключение клеточного цикла в G2 фазе происходит вследствие инактивации комплекса циклин B-CDK2.
- Регулятором перехода G2 в Митоз является комплекс циклин B-CDK1 + (МСФ).
- , его фосфорилирование /дефосфорилирование регулирует вход в М фазу. R3 (G2/M)

- Повреждения ДНК или наличие нереплицированных участков предотвращает переход в М фазу.
- Запускается митоз *распадом комплекса В-CDK1 и повышением в 10 раз концентрации Ca<sup>2+</sup> (циклин В разрушается с помощью убиквитина в протеосомах).*
- Регуляция этой фазы и завершение митоза *осуществляется благодаря МСФ при взаимодействии его с убиквитином*

- Во взрослом организме человека клетки различных тканей и органов имеют неодинаковую способность к делению. **Кроме того при старении интенсивность пролиферации клеток снижается (т.е. увеличивается интервал между митозами).**
- Еще в 60-ых годах прошлого века **Леонард Хейфлик** установил, что в клеточных культурах соматические клетки человека способны делиться ограниченное число раз. При этом предельное число делений (названное лимитом Хейфлика) сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки принадлежат: так клетки
  - новорожденных делились 80-90 раз;
  - 70-летние 20-30 раз.
- Достигнув лимита клетки, переходили в состояние сенесенса – одряхления, которое характеризовалось резким изменением метаболизм, и в первую очередь нарушением репликации ДНК, а затем наступала гибель клеток.
- Все это заставило задуматься о молекулярных генетических механизмах этого явления, т.е. что побуждает клетку делиться, специализироваться и гибнуть на молекулярном уровне.