

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ. КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ РАКА HALLMARK. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ. ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

ВЫПОЛНИЛА:

СТУДЕНТКА 6 КУРСА

ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА

*БУХТИЯРОВА ЕКАТЕРИНА
АНАТОЛЬЕВНА*

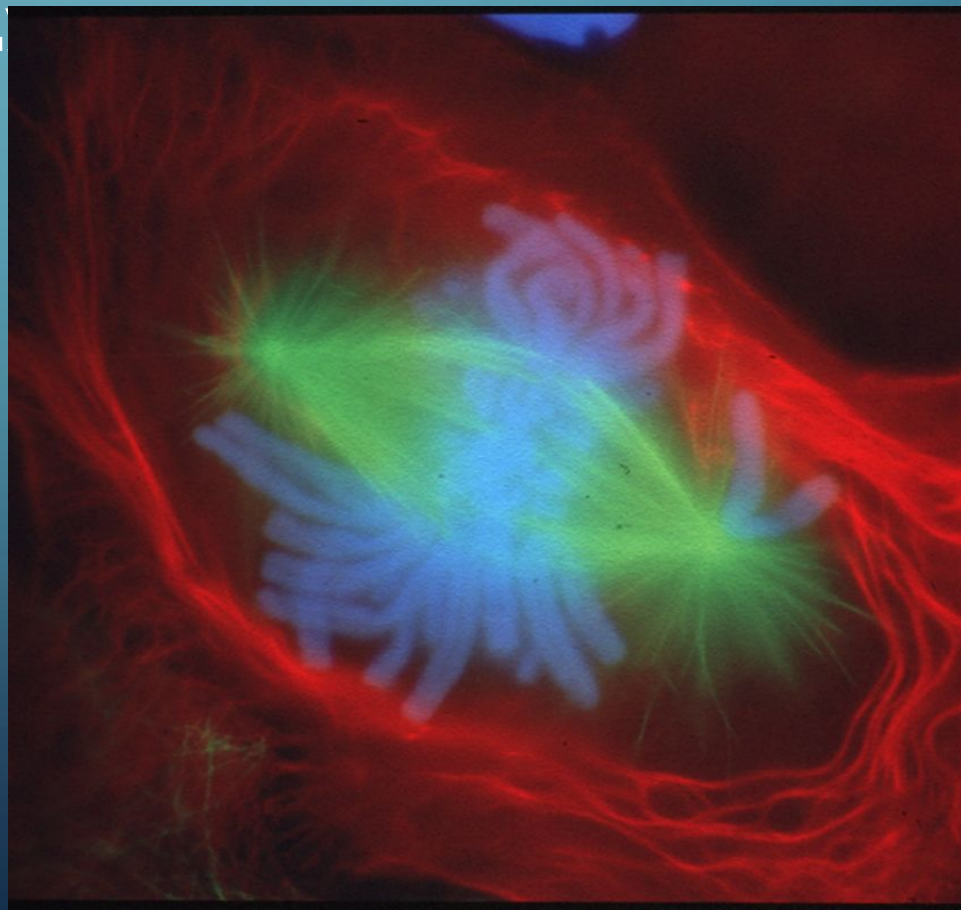
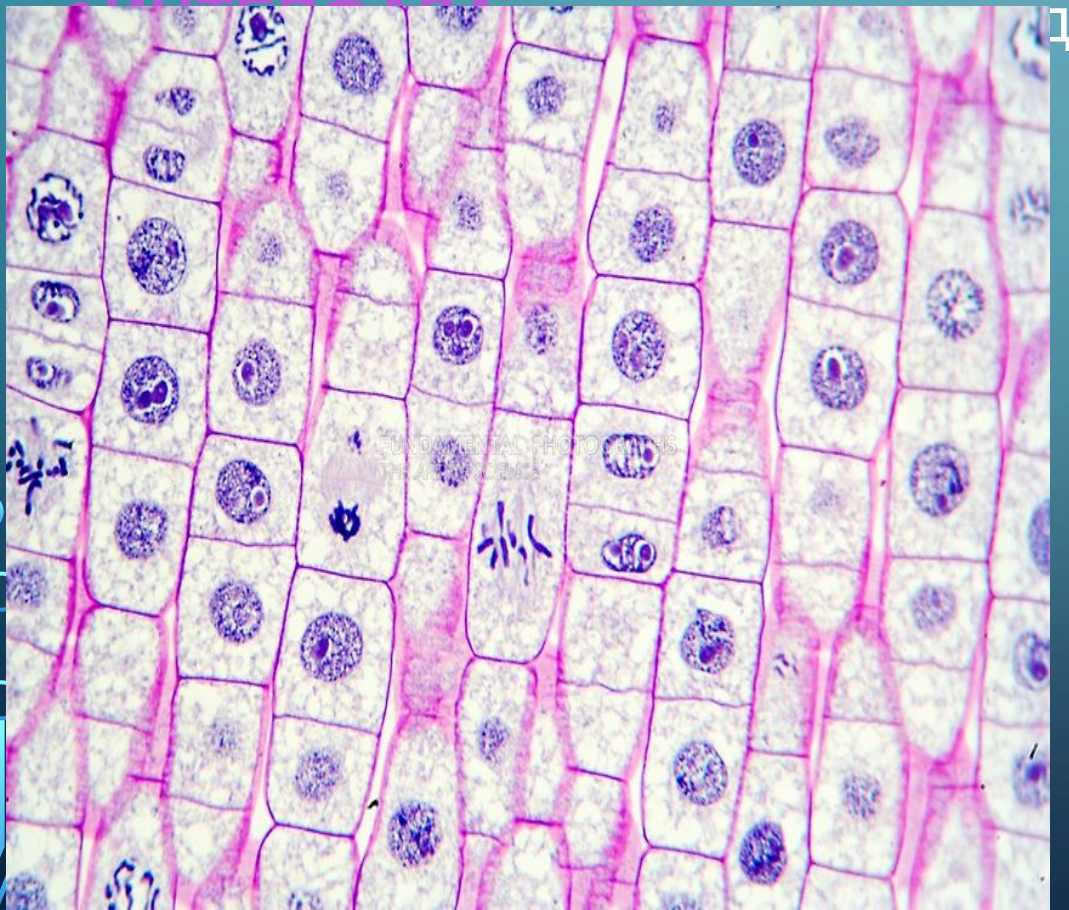
Краснодар 2018

год

I. КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ - жизненный цикл клетки от деления до следующего деления или смерти.

- **МИТОТИЧЕСКОЕ ДЕЛЕНИЕ**



ФАЗЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

M-фаза

Митоз;
Разделение хромосом;
Деление клетки

G₂-фаза

ПОСТСИНТЕТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Подготовка к митозу

S-фаза

Репликация ДНК;
Синтез гистонов;
Образование centrosомы;
Удвоение хромосом

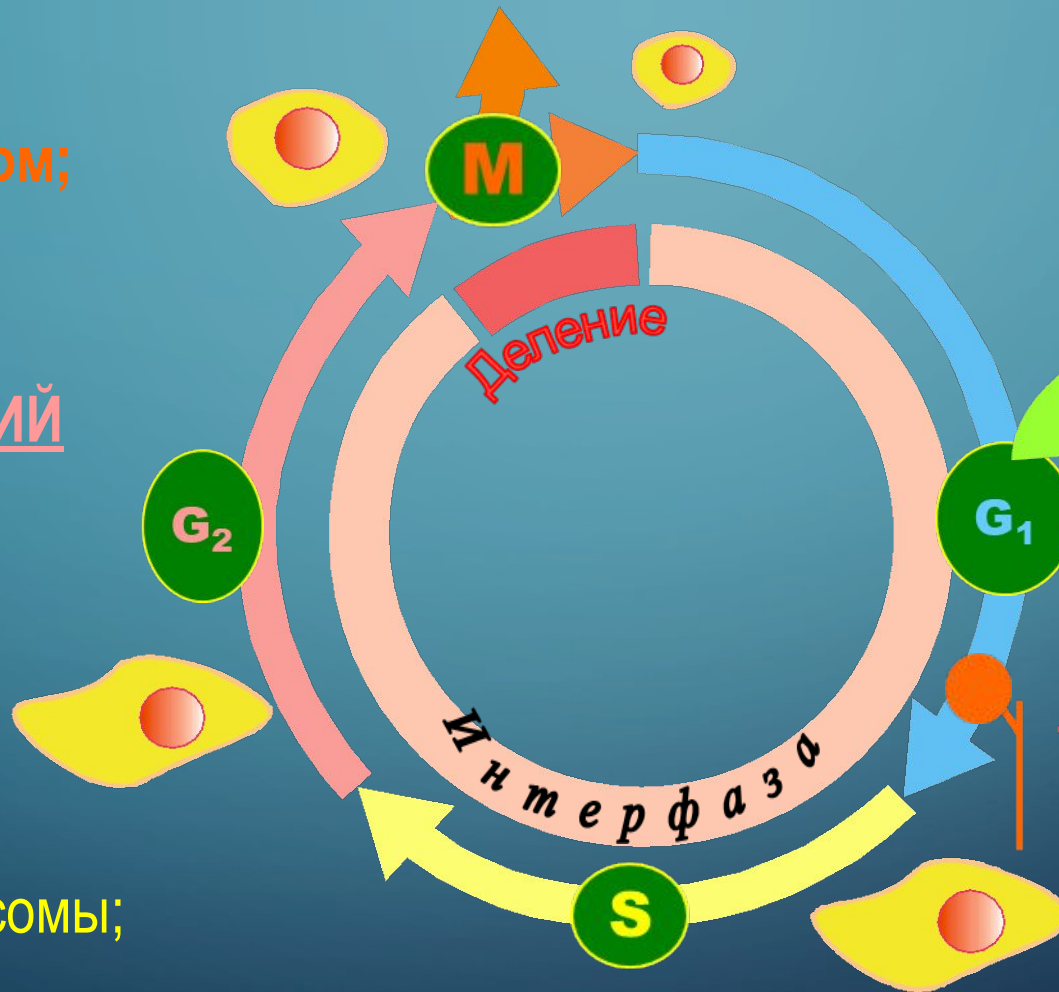
G₁-фаза

ПРЕСИНТЕТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Синтез РНК и белков, рост клетки

G₀-фаза

Клетки не делятся
В фазе G₀ клетки пребывают в состоянии покоя и дифференцируются. Эта фаза является обратимой.

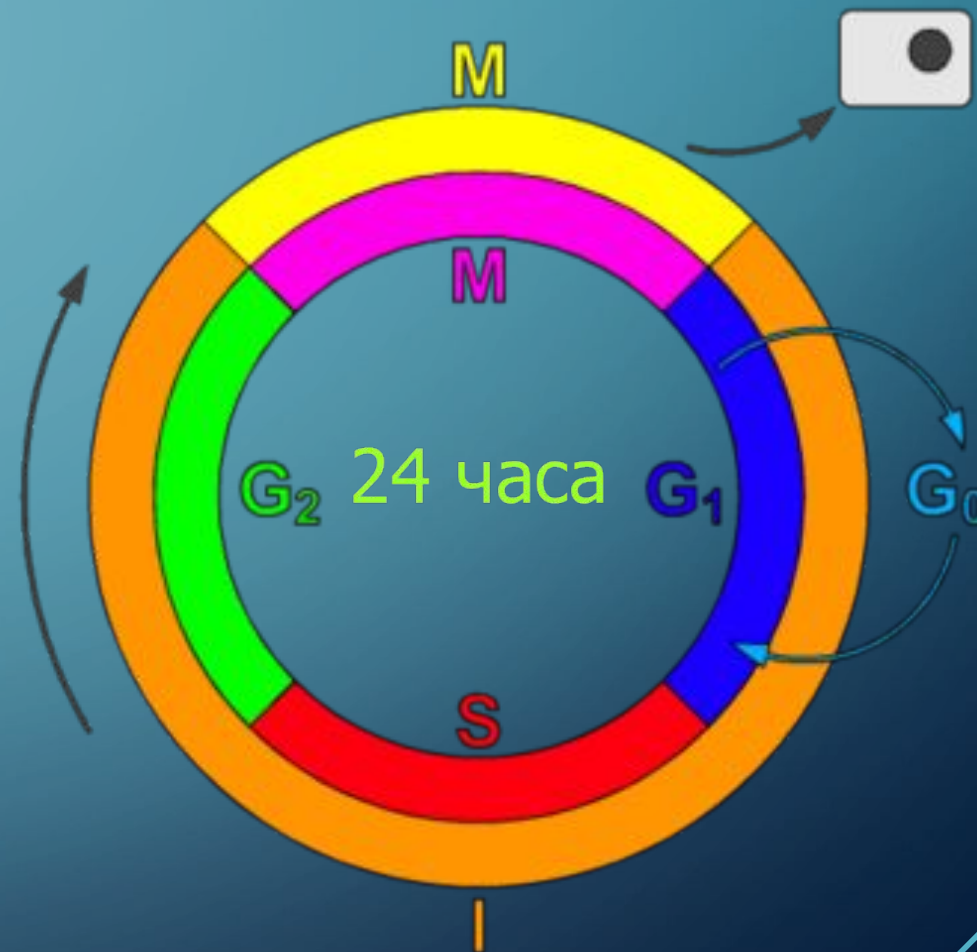


ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

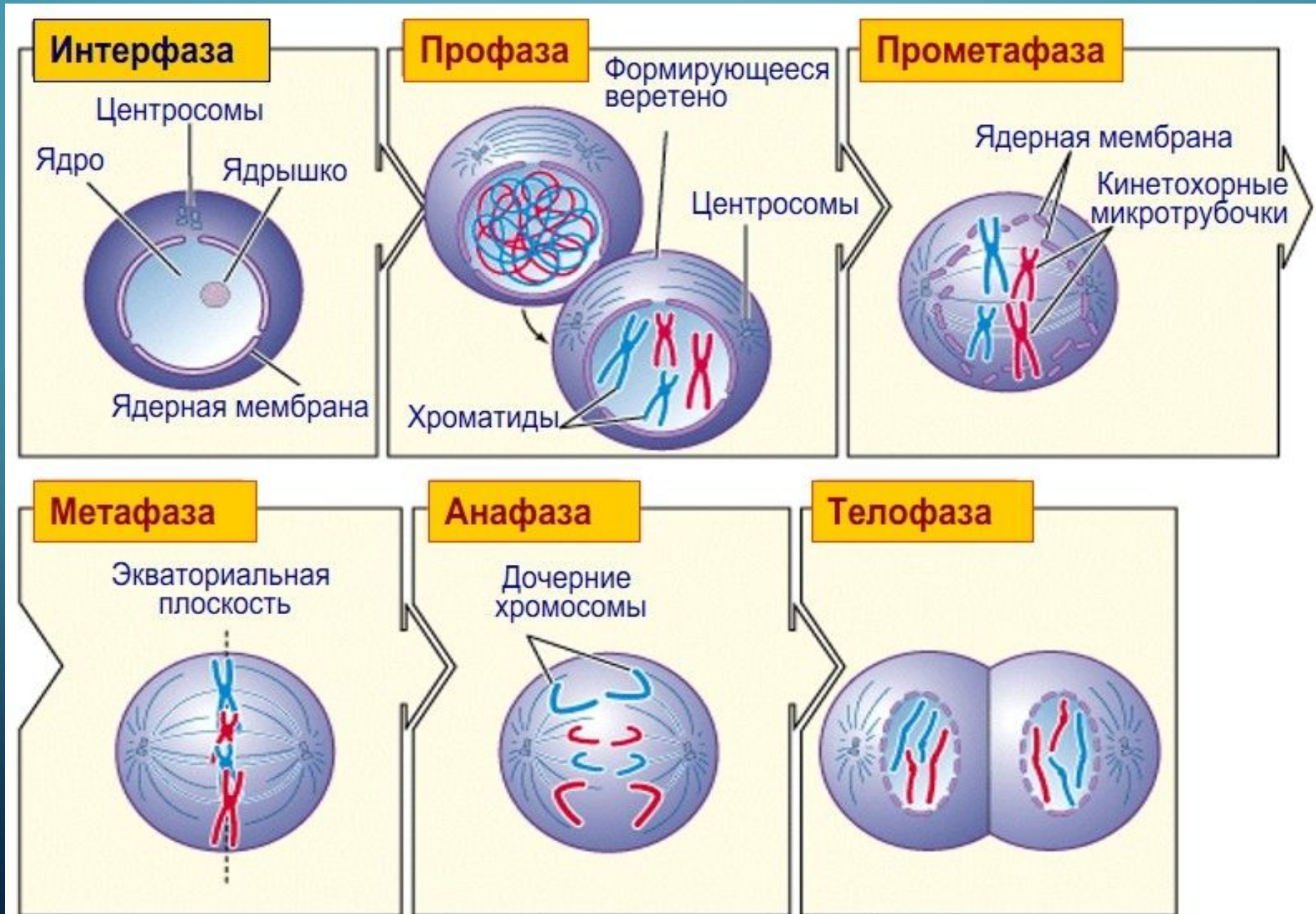
Клетки человека в культуре :

- 1) $G_1 = 8 - 12$ ч. (высокий уровень синтеза РНК и белков)
НО! Некоторые клетки делятся очень медленно, оставаясь в G_1 -фазе многие дни или даже годы.
- 2) $S = 6 - 8$ ч. (синтез ДНК)
- 3) $G_2 = 2 - 4$ ч. (уменьшенный синтез белков)
- 4) $M = 1$ ч. (синтез РНК отсутствует)

В среднем продолжительность клеточного цикла составляет 24 ч.



M-фаза подразделяется на шесть стадий



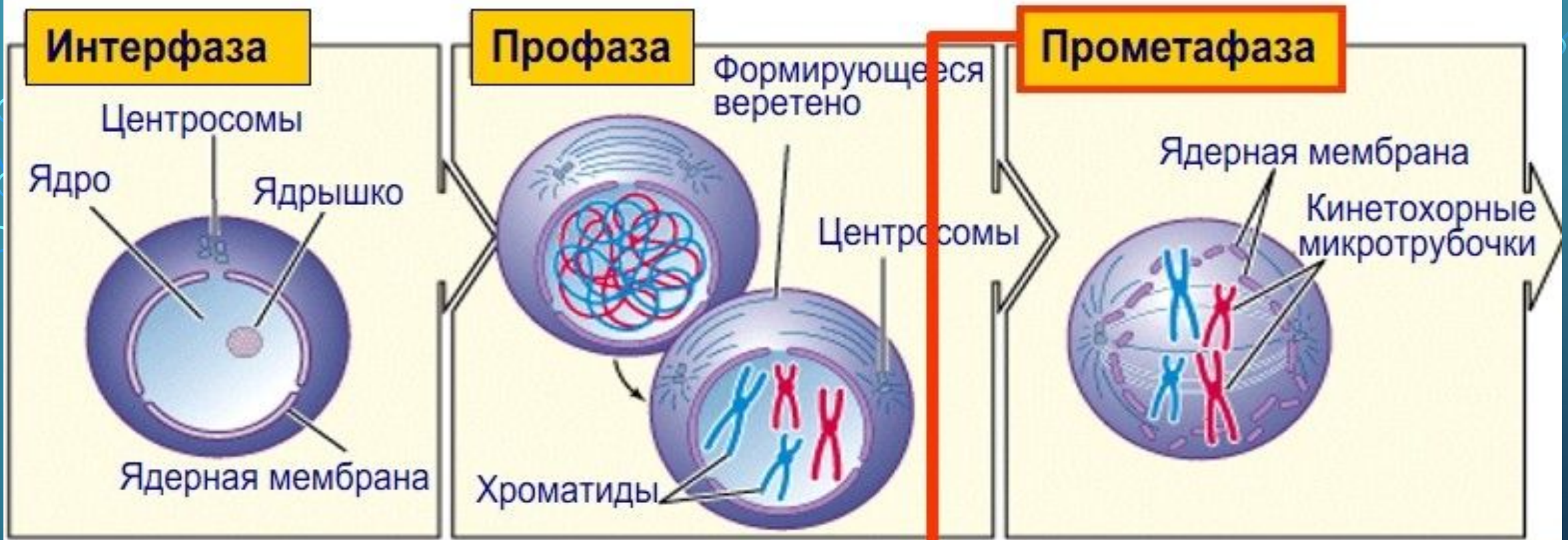
СТАДИИ МИТОЗА



**Период, во время которого
происходят сложные
приготовления к митозу
(G1-S-G2)**

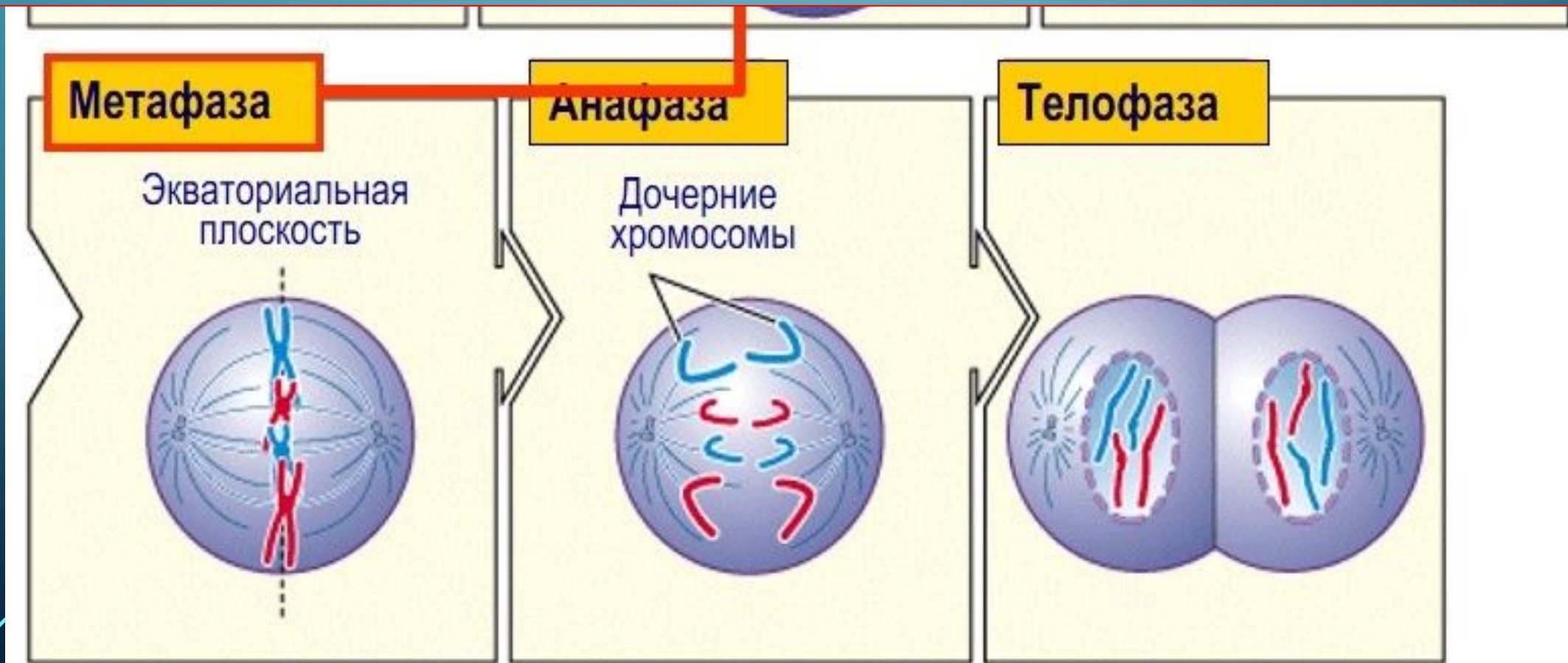


Хроматин конденсируется в отчетливо видимые **хромосомы**. Каждая хромосома состоит из двух сестринских **хроматид**. В конце профазы цитоплазматические микротрубочки, составляющие часть интерфазного цитоскелета, распадаются и начинается образование **веретена** - главного компонента митотического аппарата. Сборка веретена происходит вначале вне ядра.



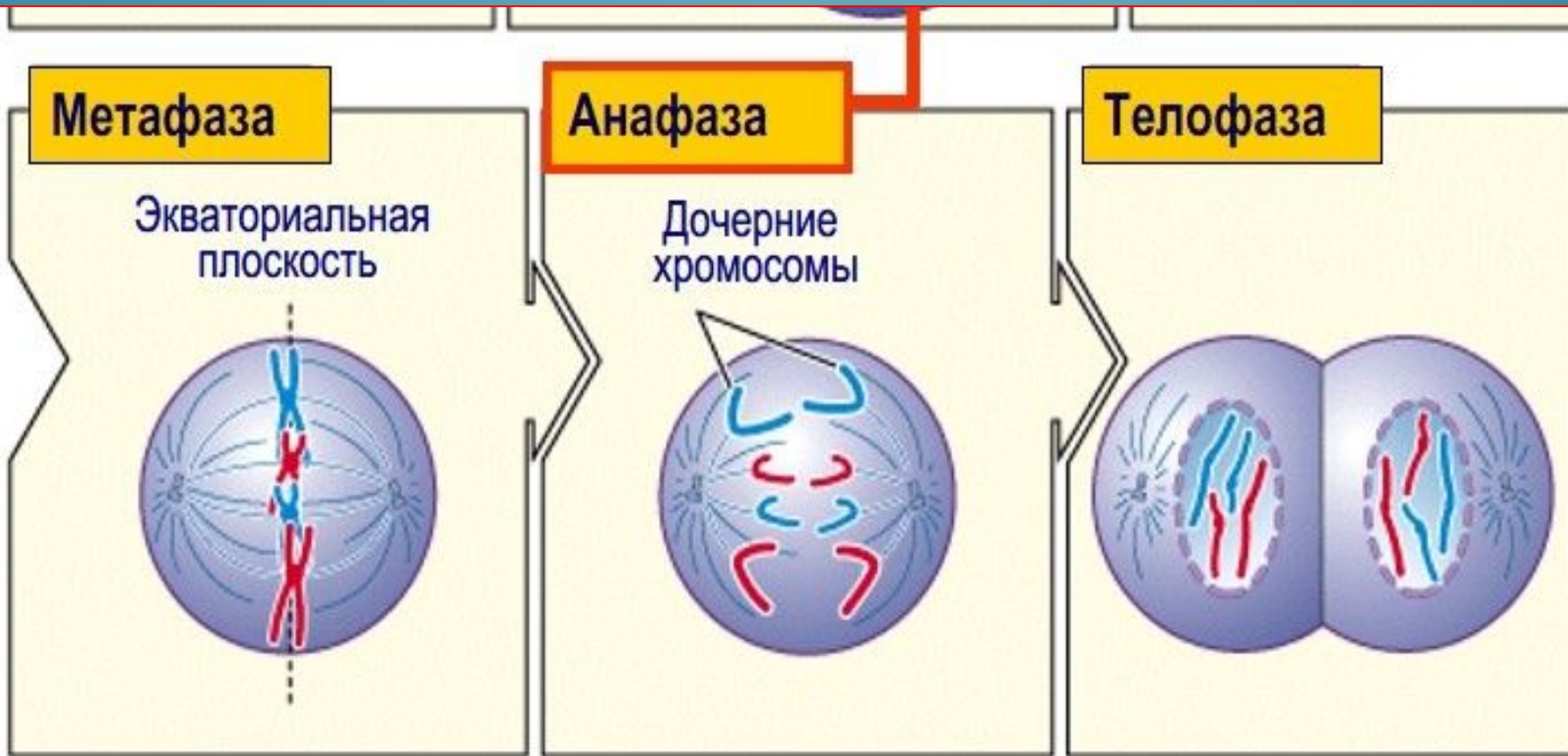
Начинается с быстрого распада ядерной оболочки. На каждой центромере образуются **кинетохоры**, которые прикрепляются к **кинетохорным микротрубочкам**. Остальные микротрубочки веретена называются **полюсными**, а лежащие вне веретена - **астральными**. Кинетохорные микротрубочки тянут хроматиды в разные стороны, что приводит к интенсивному движению хромосом.

Кинетохорные микротрубочки приводят каждую хромосому в **экваториальную плоскость** на полпути между полюсами веретена. Хромосомы образуют здесь метафазную пластинку, в которой они удерживаются натяжением кинетохонных микротрубочек, отходящих от них к противоположным полюсам веретена

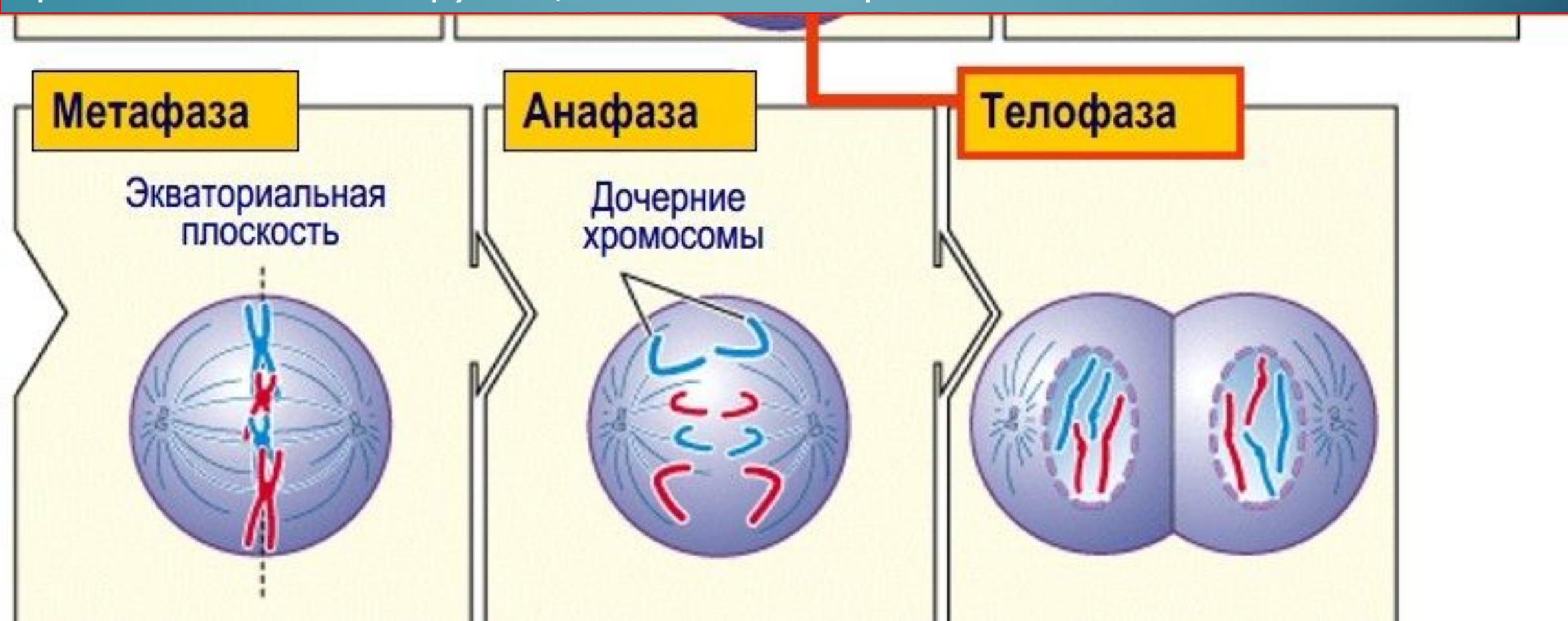


Знаменуется внезапным разделением парных кинетохоров каждой хромосомы, после чего две хроматиды начинают медленно расходиться к противоположным полюсам.

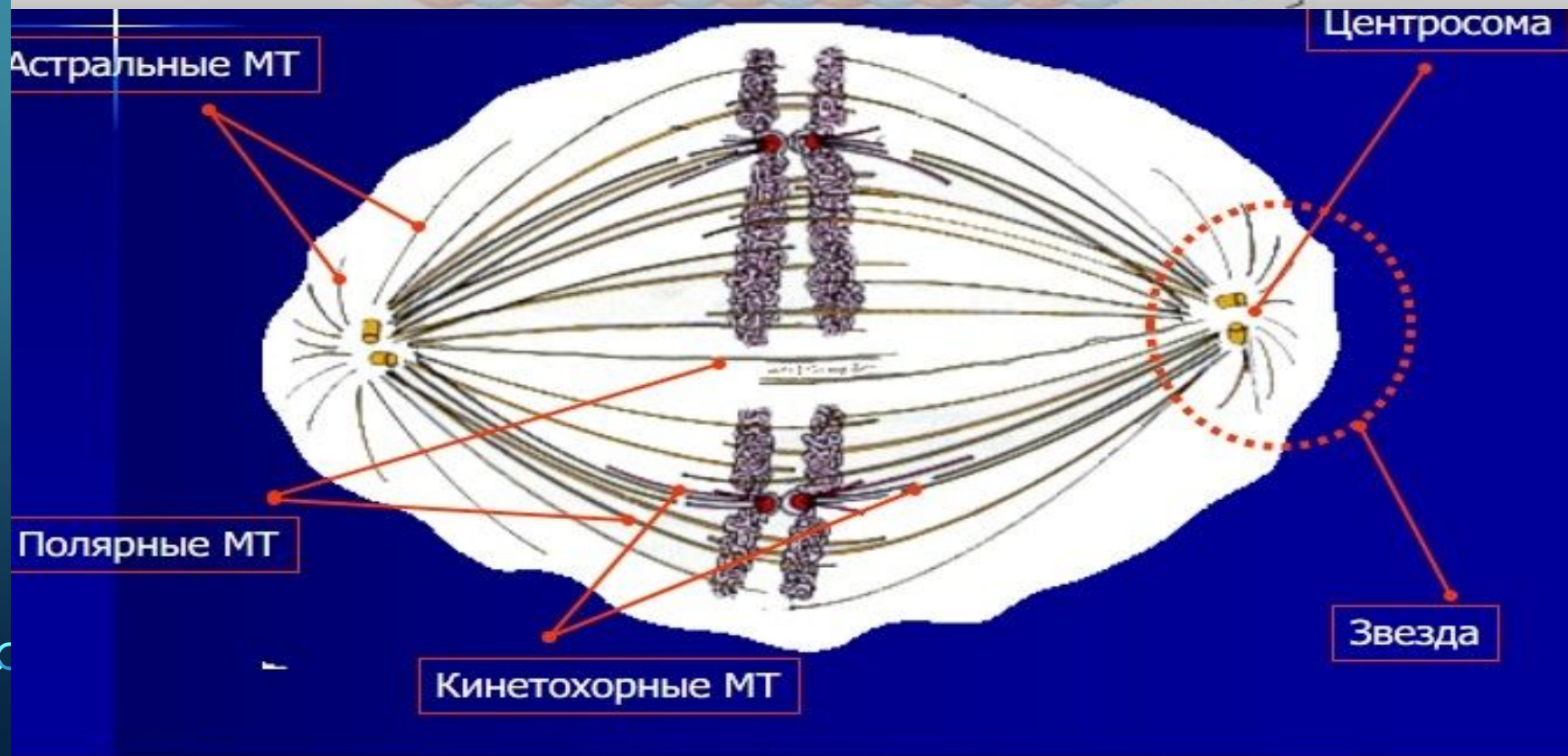
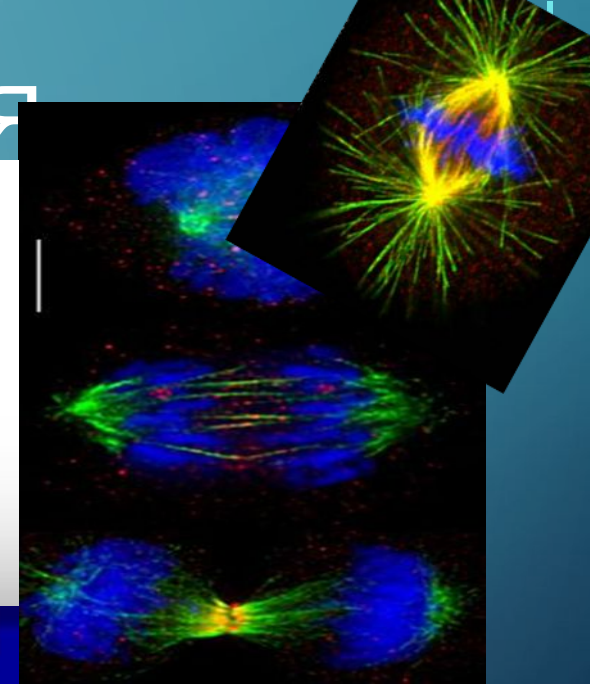
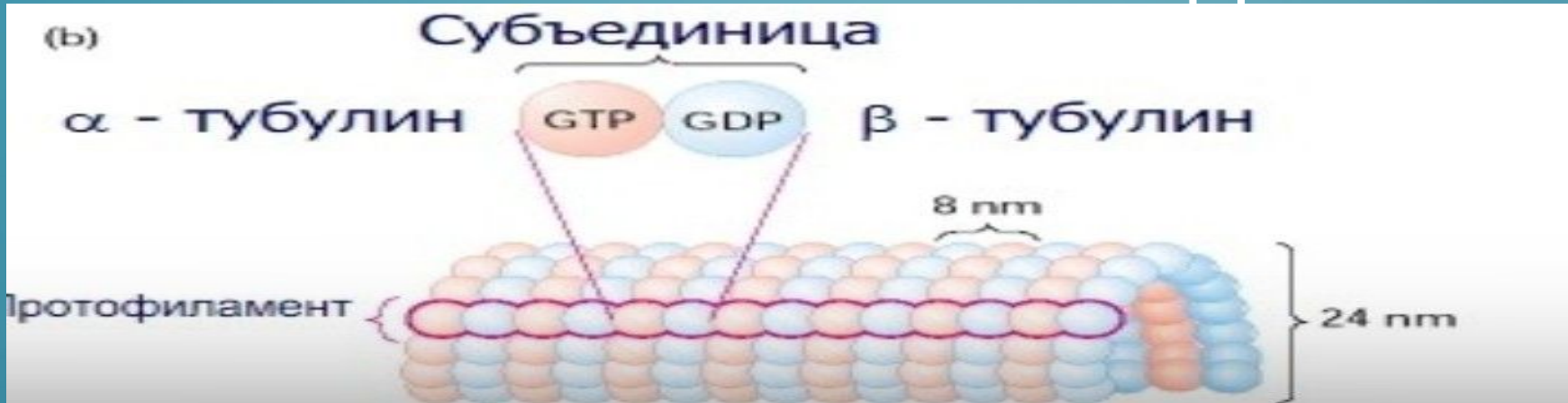
- **Анафаза А** – кинетохорные микротрубочки укорачиваются, хромосомы приближаются к полюсам.
- **Анафаза В** – происходит удлинение полярных микротрубочек и полюсы веретена еще дальше отодвигаются друг от друга.



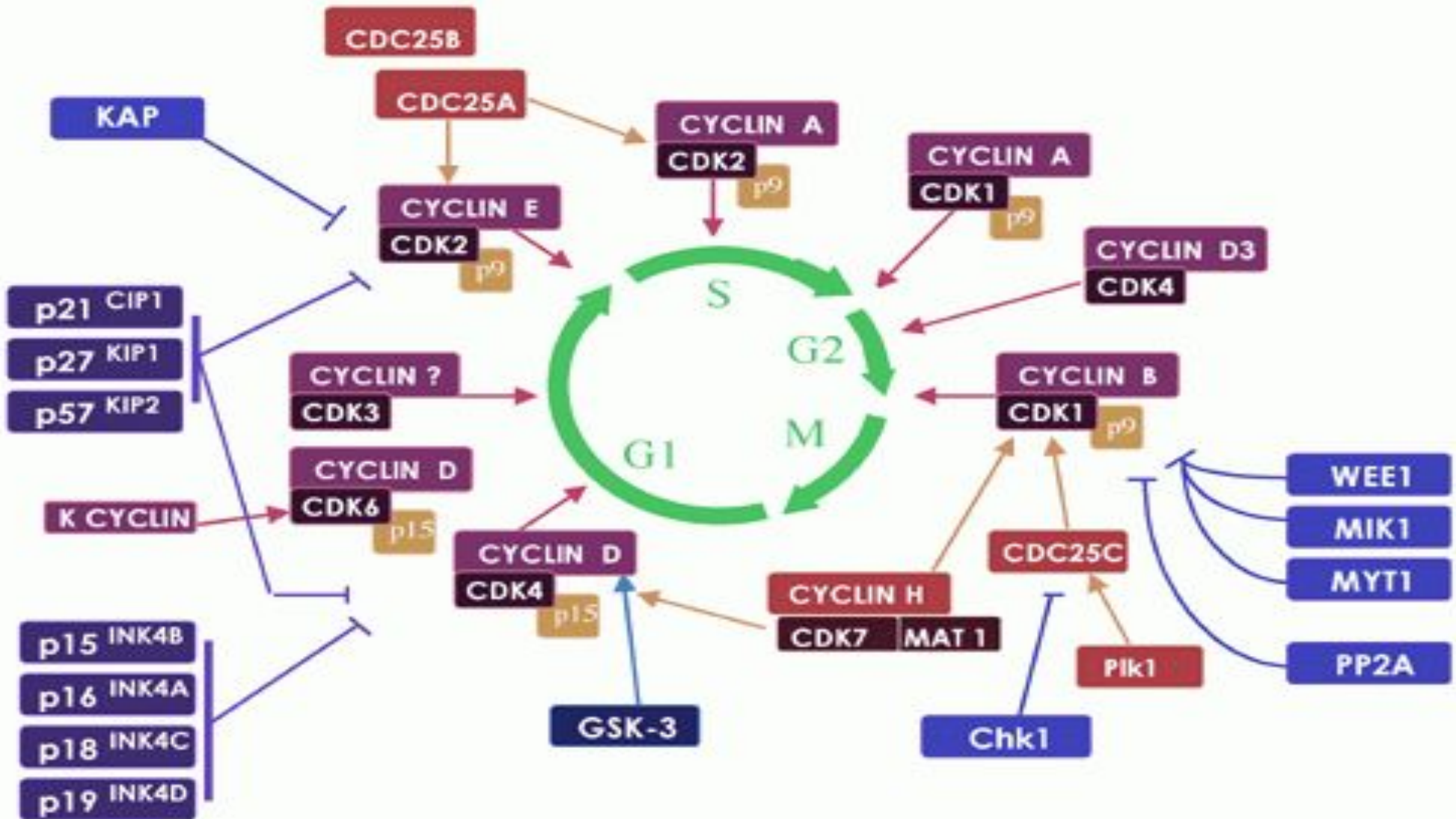
Разделившиеся дочерние хроматиды подходят к полюсам и кинетохорные микротрубочки исчезают. Полярные микротрубочки продолжают удлиняться. Вокруг каждой группы дочерних хроматид образуется новая ядерная оболочка. Хроматин деконденсируется, появляются ядрышки



МОТОРИКА КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ

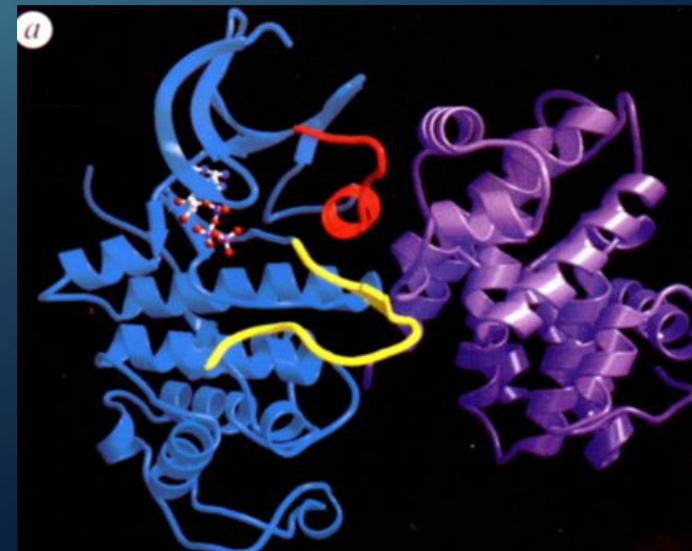


РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

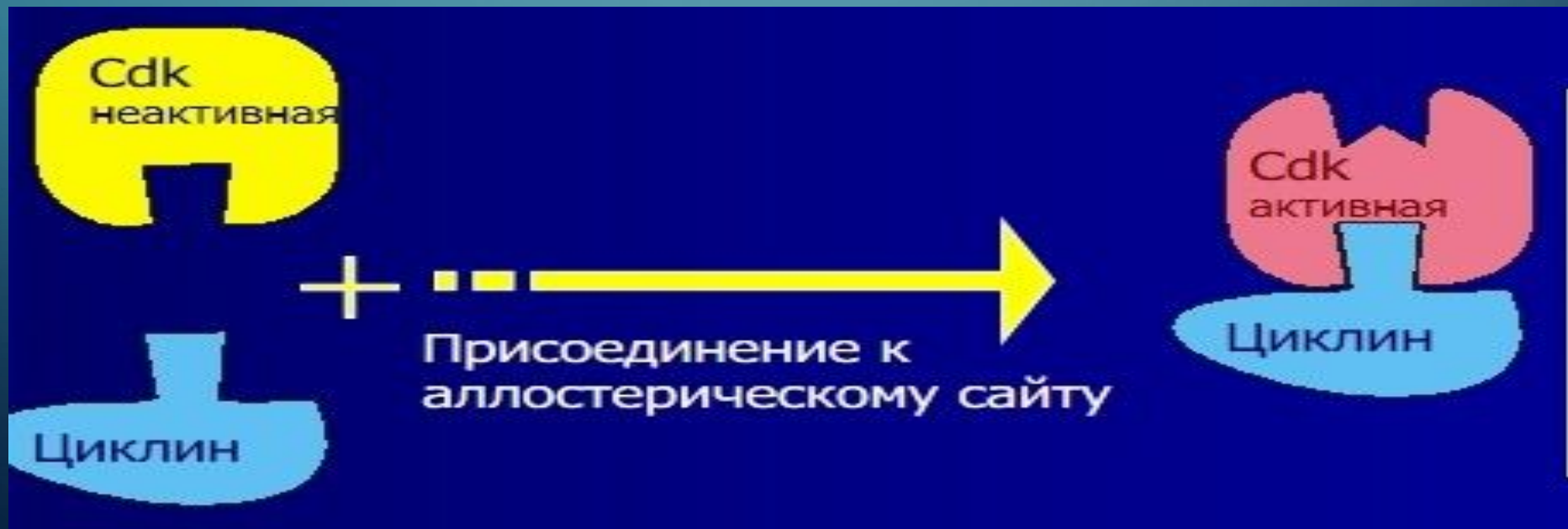


Циклины и циклин-зависимые киназы

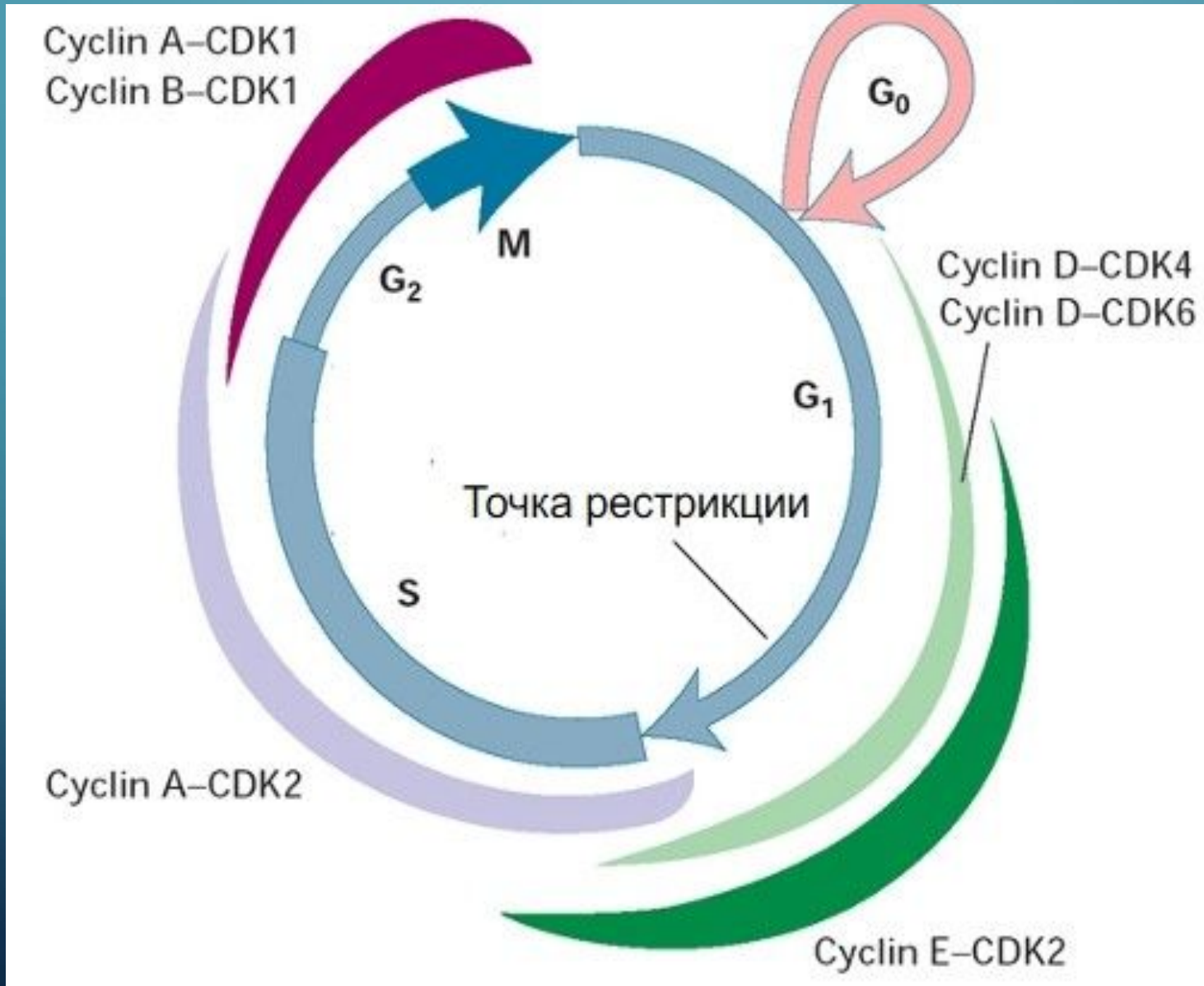
- **Циклин зависимые киназы (Cdk)** - это клеточные машины, которые запускают события клеточного цикла и являются своеобразными часами этих событий. Кроме того, они выполняют функцию информационных процессоров, которые интегрируют внеклеточные и внутриклеточные сигналы для тонкой координации событий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



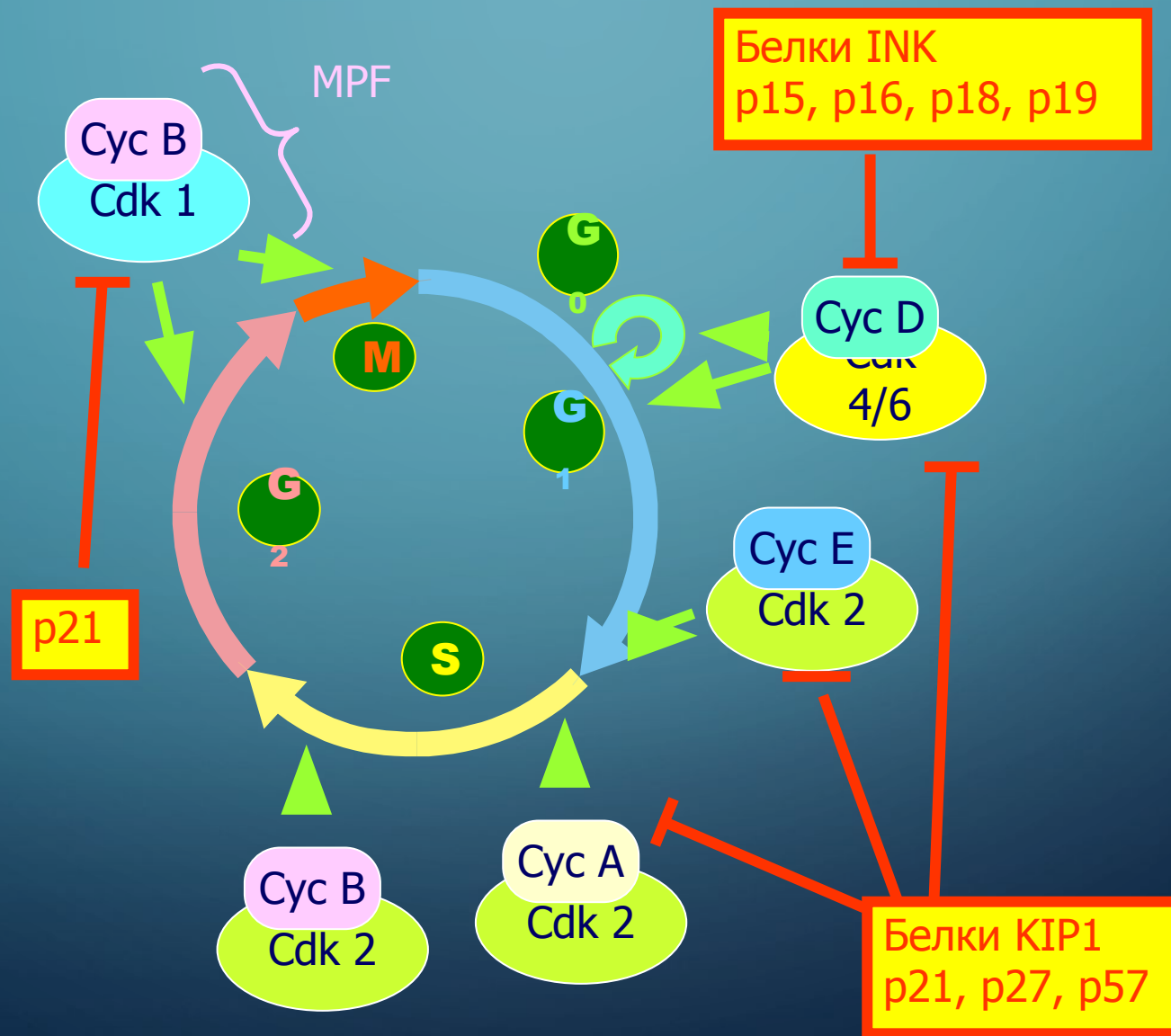
- **Циклин зависимые киназы (Cdk)** – это семейство АТФ-зависимых протеинкиназ, схожих между собой по структуре и функции.
- **Циклин** является регуляторной субъединицей,
- **Cdk** – каталитической субъединицей.



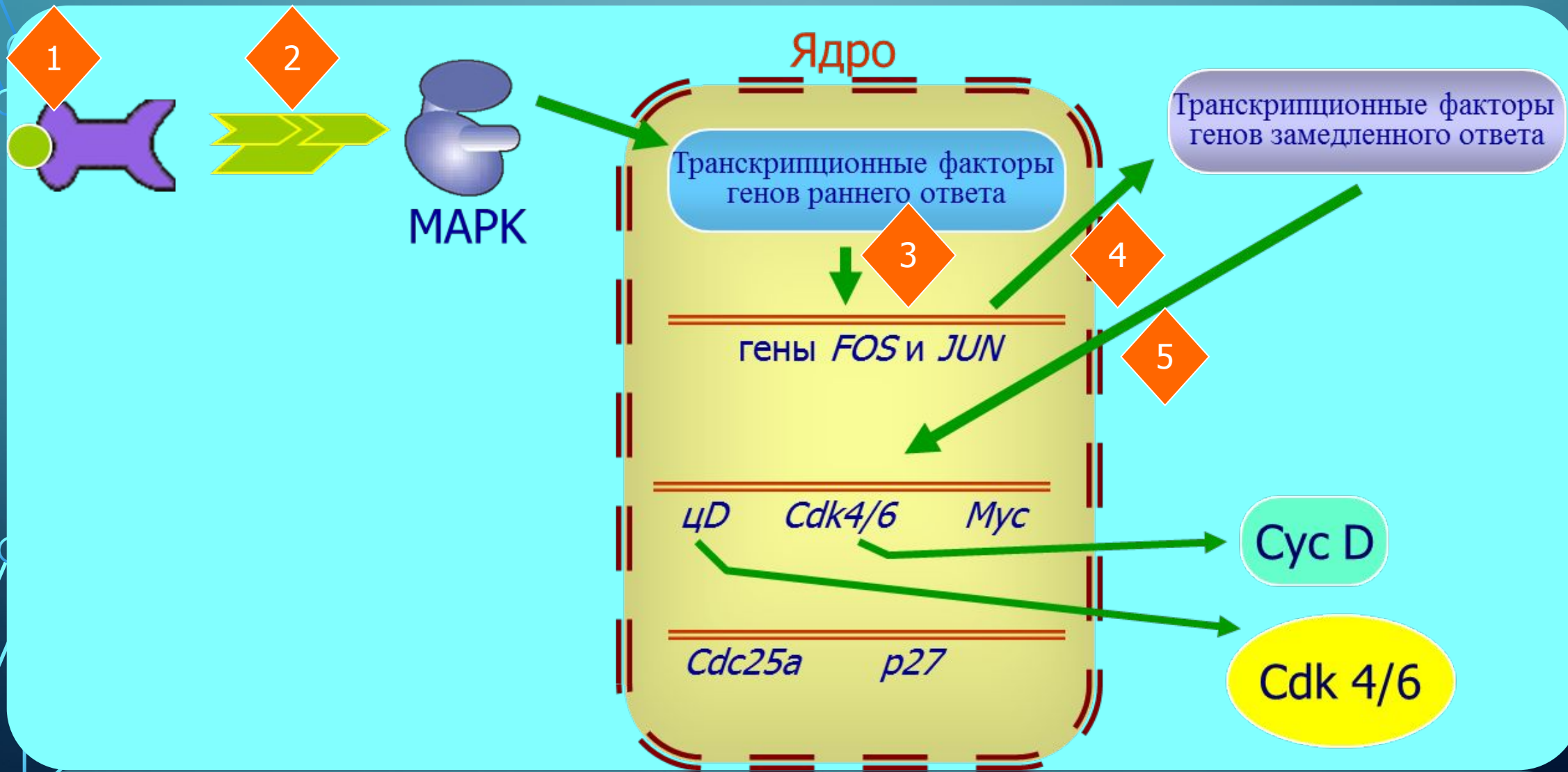
Активность **Циклин-Cdk** комплексов клеток в ходе клеточного цикла



ИНГИБИРОВАНИЕ CDK



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛИН-CDK



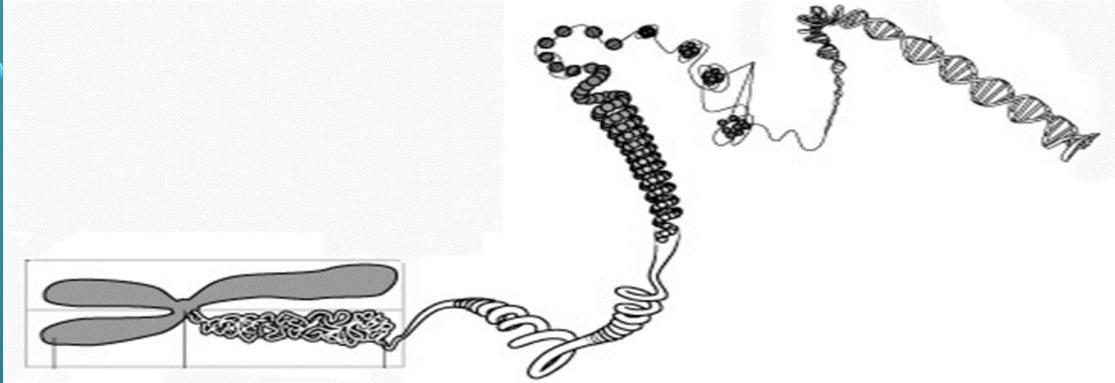
Механизм действия комплексов Циклин-Cdk

- а) устранение активности комплекса предыдущей стадии,
- б) стимуляция событий «своей» стадии,
- в) образование (или активация) комплексов предыдущей стадии.
- г) образование компонентов митоз-стимулирующего фактора (MPF).
- д) торможение активности этого комплекса – во избежание преждевременного начала митоза. Это осуществляется путем ингибиторного фосфорилирования.

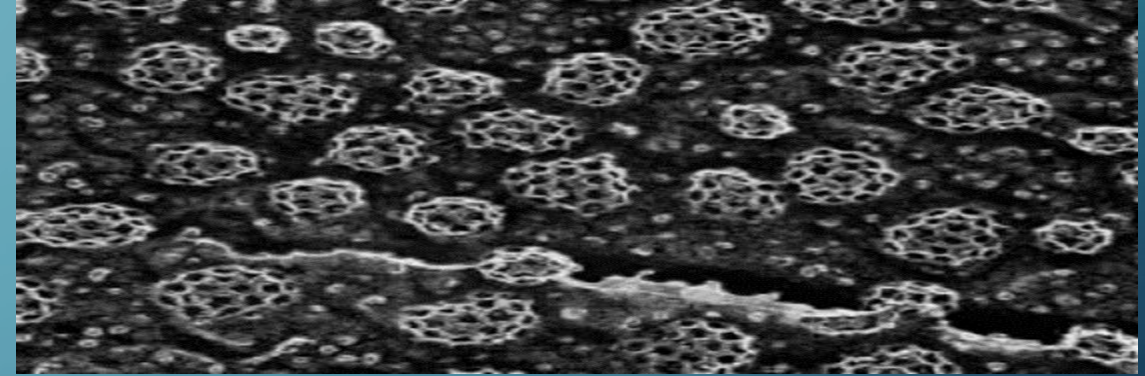


ДЕЙСТВИЕ МИТОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА MRF

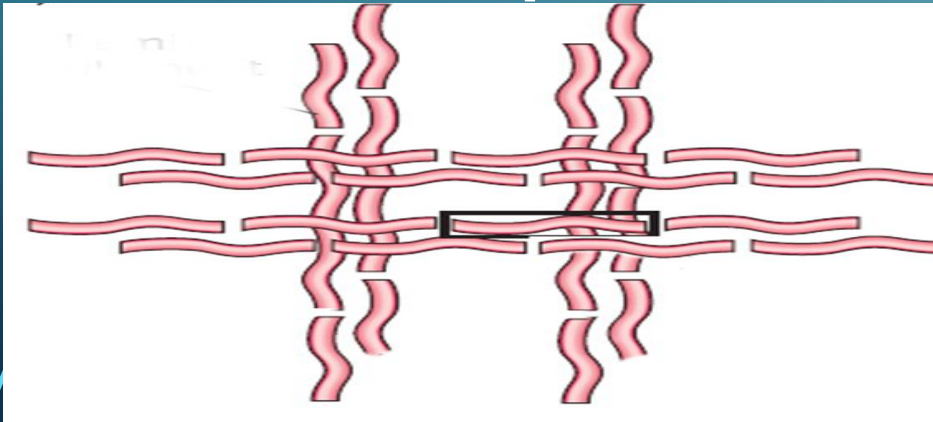
1. Конденсация хромосом



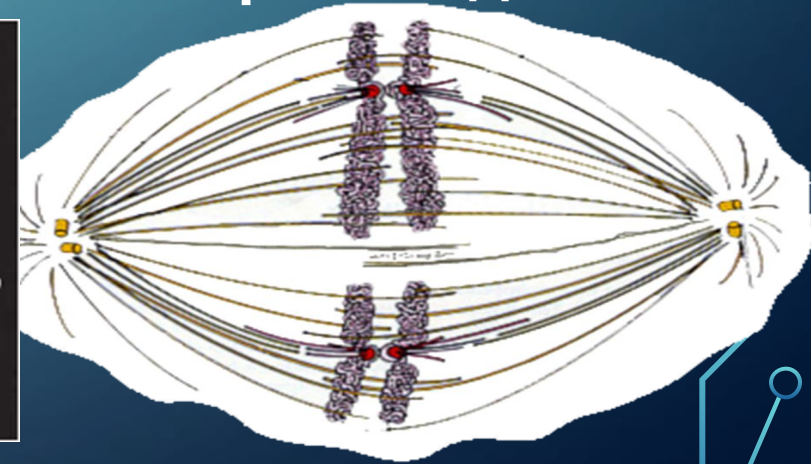
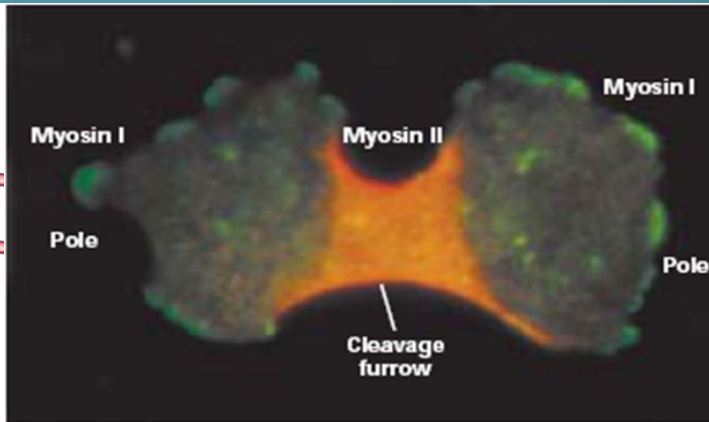
3. Распад других мембранных структур



2. Распад ядерной оболочки



4. Формирование веретена деления

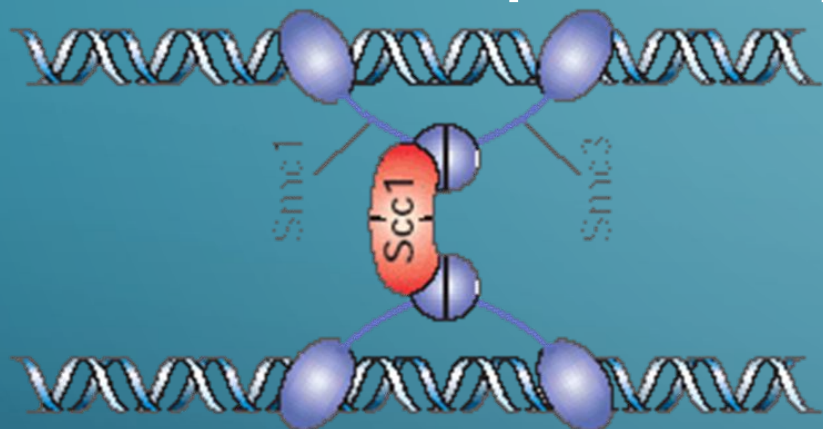


5. Предупреждение преждевременной цитотомии

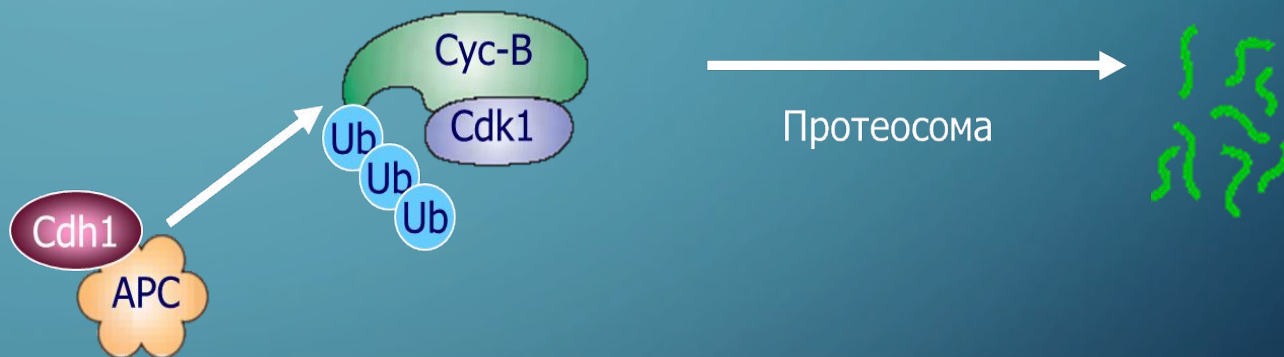
ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО АНАФАЗУ, - APC

APC – является убиквитинлигазой, специфичной в отношении ряда белков, в том числе **MPF**.

1. Расхождение сестринских хроматид.



2. Разрушение MPF.

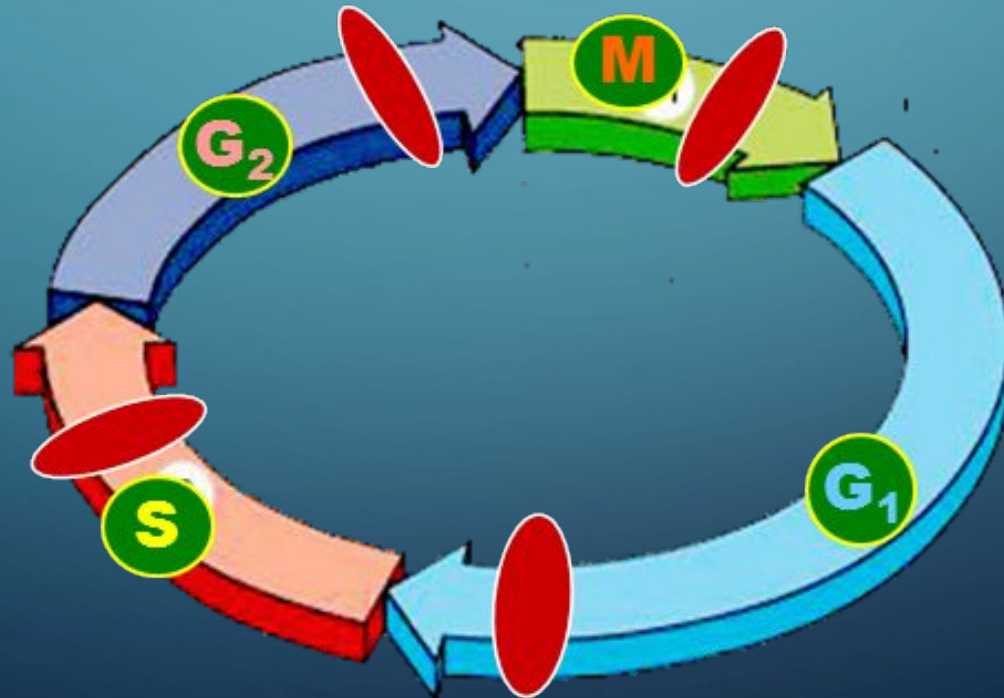


- а) Восстановление ядерных оболочек
- б) Деконденсация хромосом
- в) Цитотомия (цитокинез)

КОНТРОЛЬ КЛЕТКИ ЗА ПРОХОЖДЕНИЕМ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

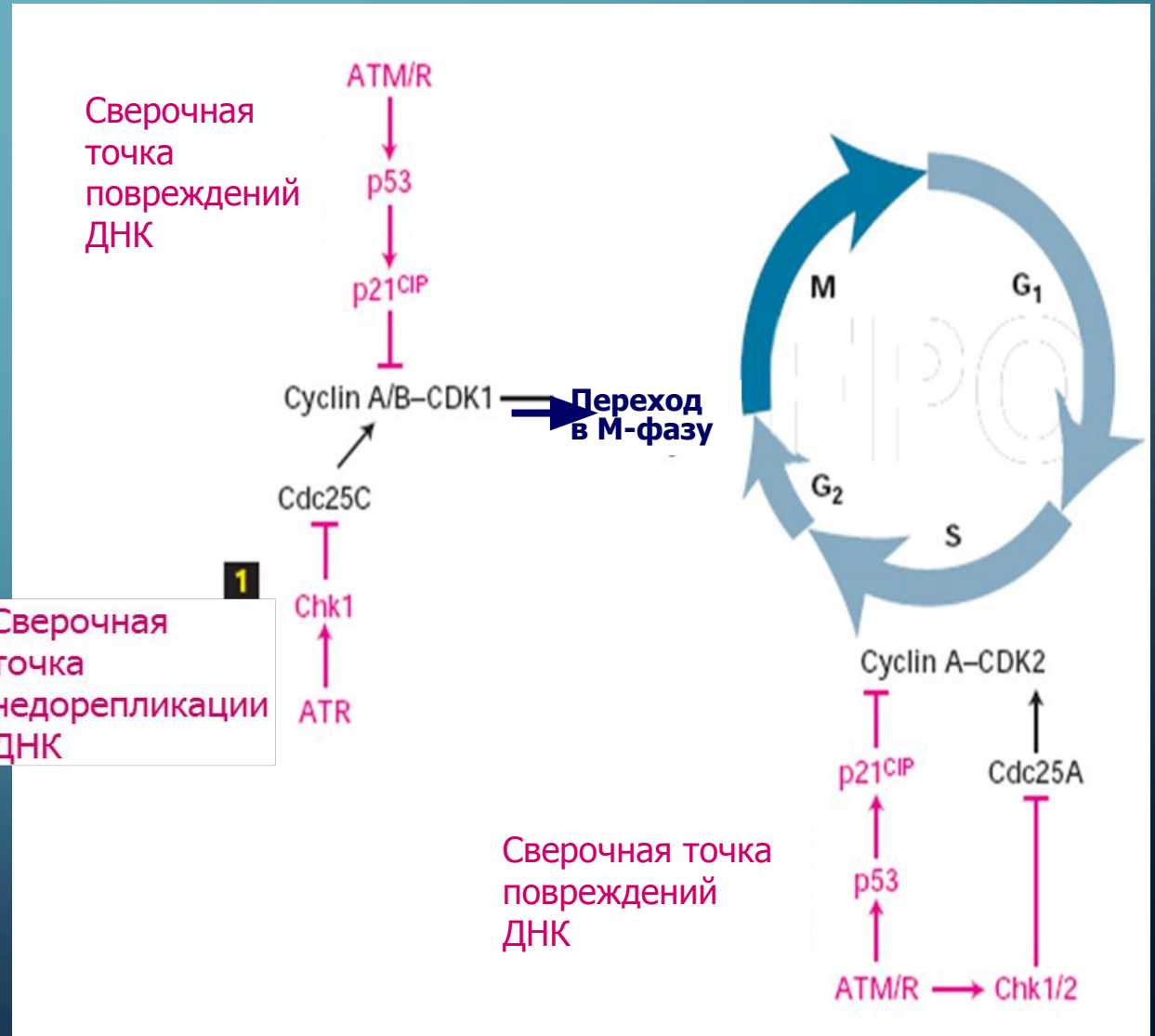
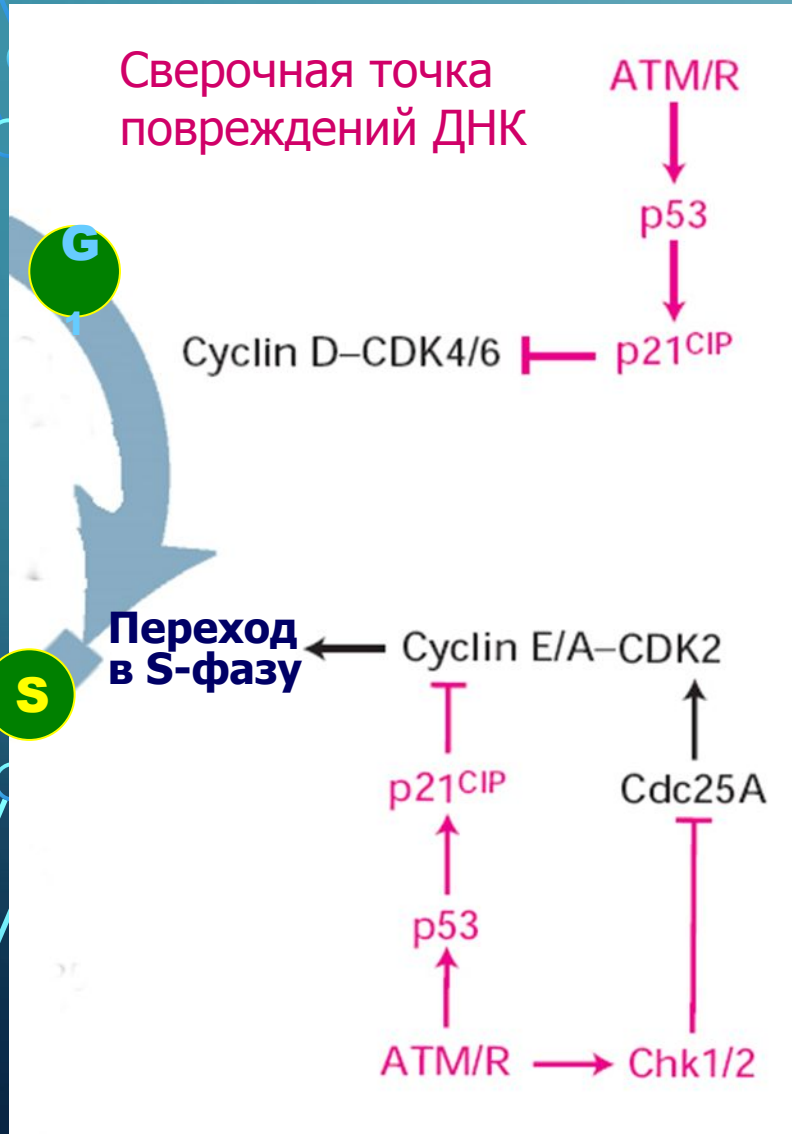
checkpoint

Системы, способные останавливать клеточный цикл в определенных точках в ответ на различные повреждения



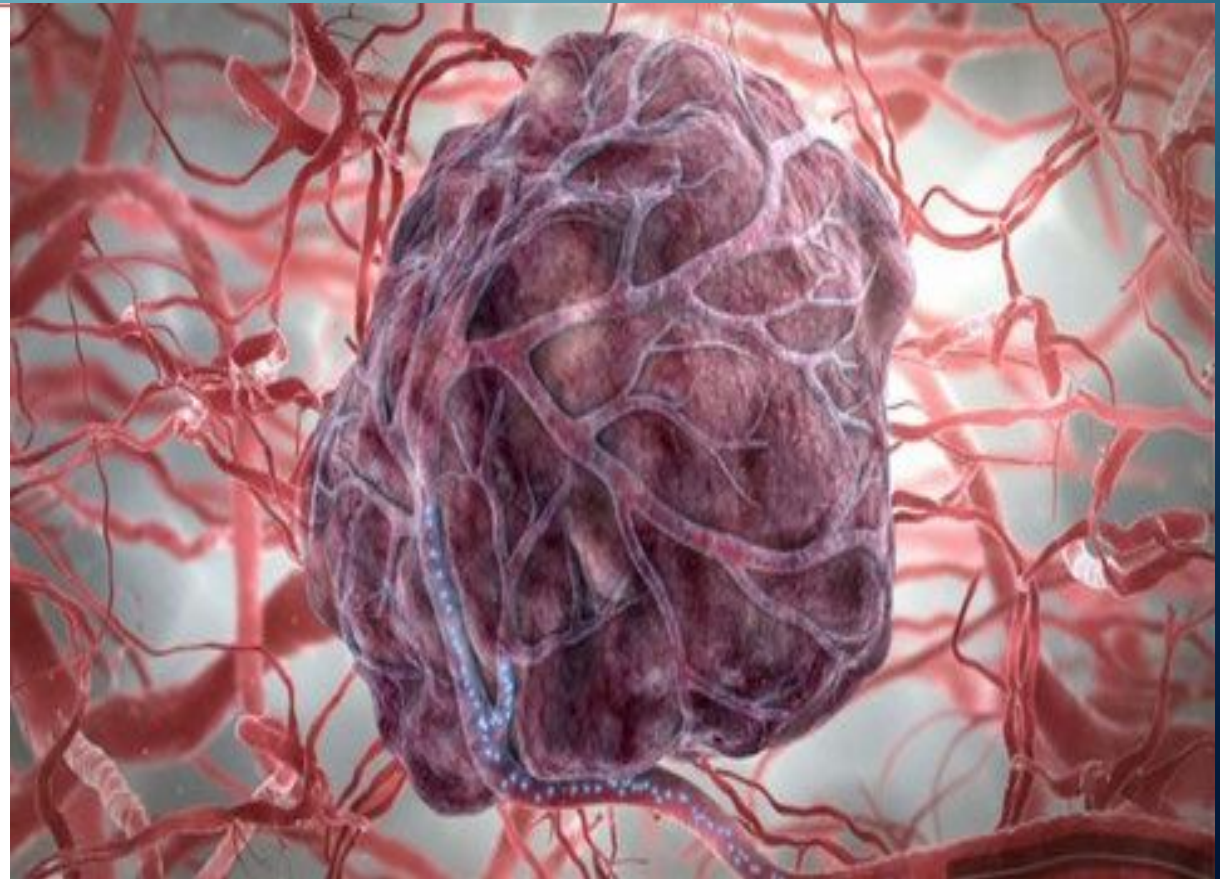
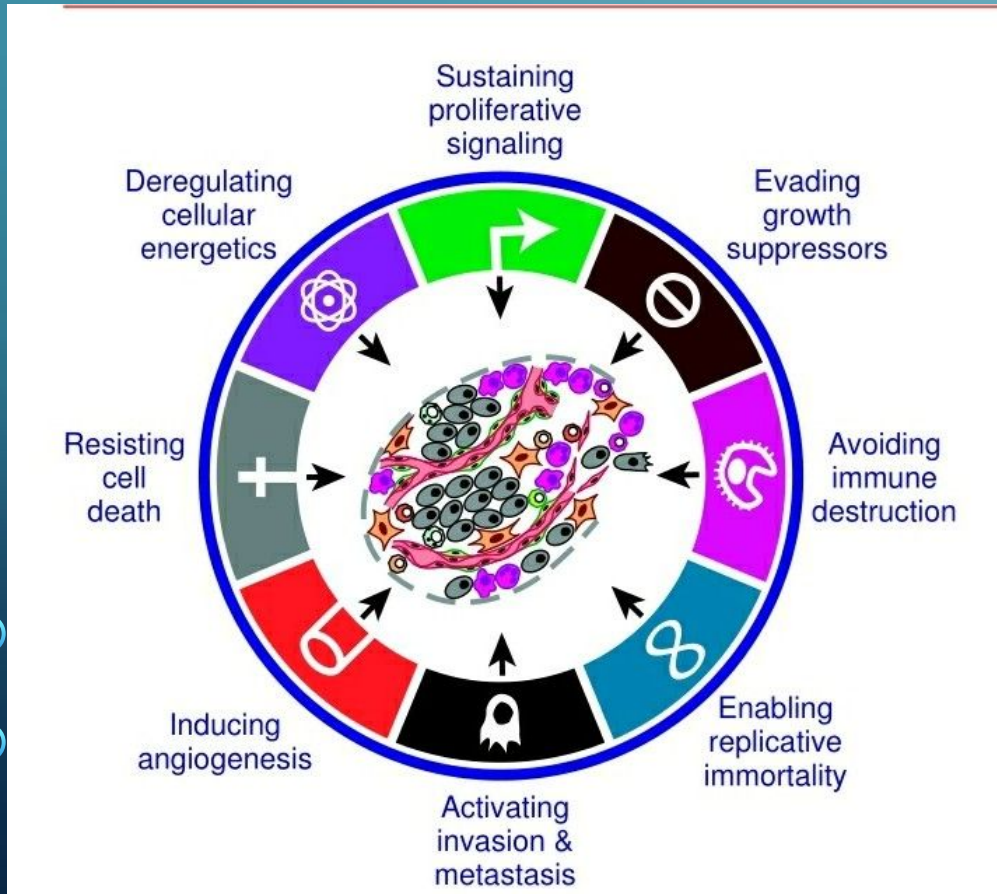
Сверочная точка G1

Сверочная точка S и G2



Hallmark of cancer

КЛЮЧЕВЫЕ ПРИЗНАКИ РАКА, КОТОРЫЕ ПРИОБРЕТАЮТ
ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ В ПРОЦЕССЕ СВОЕГО РАЗВИТИЯ.

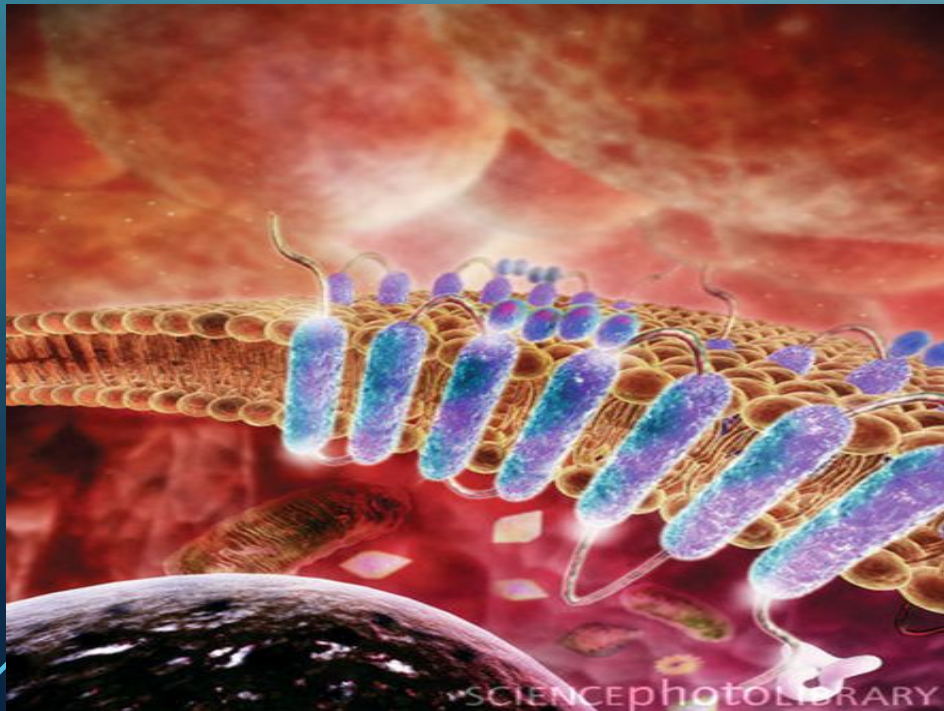




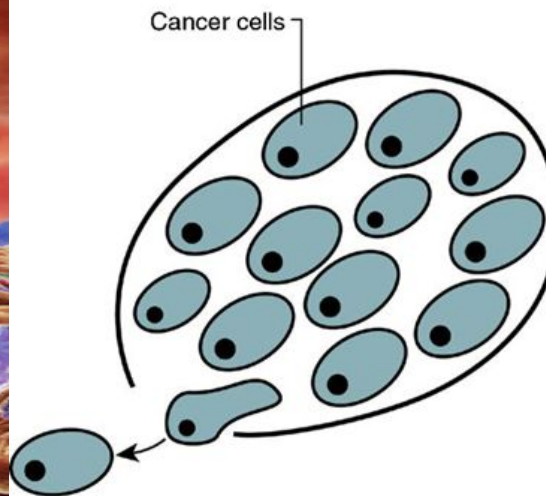
HALLMARK 1: SUSTAINING PROLIFERATIVE SIGNALING ПОДДЕРЖАНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Происходит за счет:

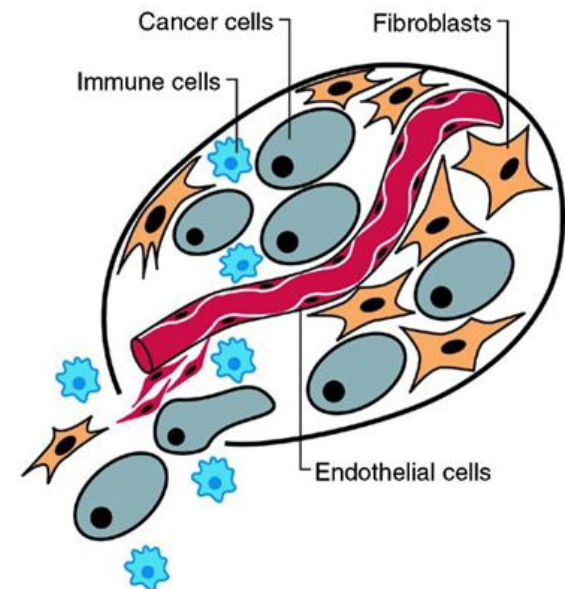
1. Изменение сигналов внеклеточного роста
2. Чередование трансцеллюлярных преобразователей этих сигналов
3. Чередование внутриклеточных схем, которые переводят эти сигналы в действие.
4. Стимуляция нормальных клеток стромы к синтезу факторов роста

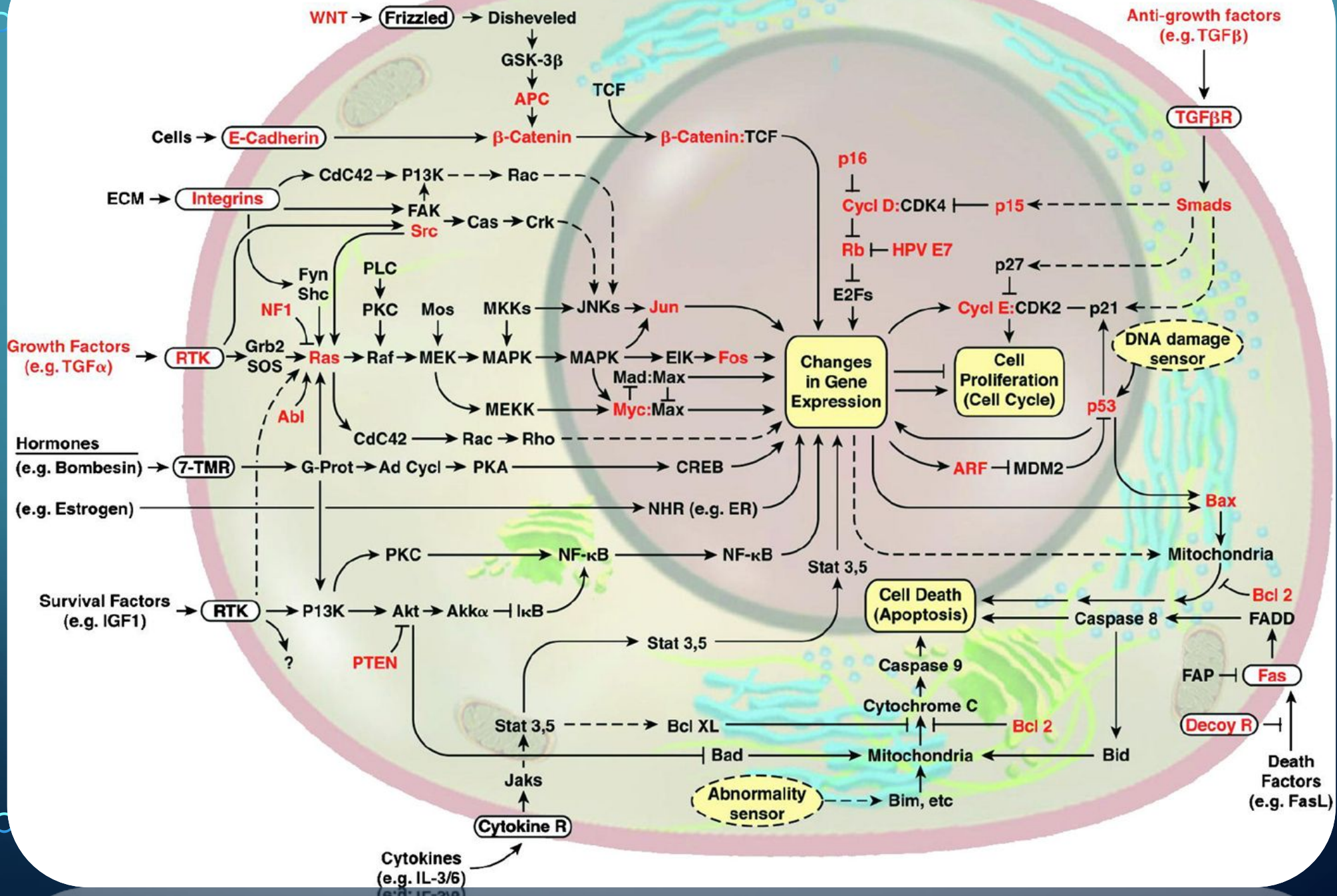


The Reductionist View



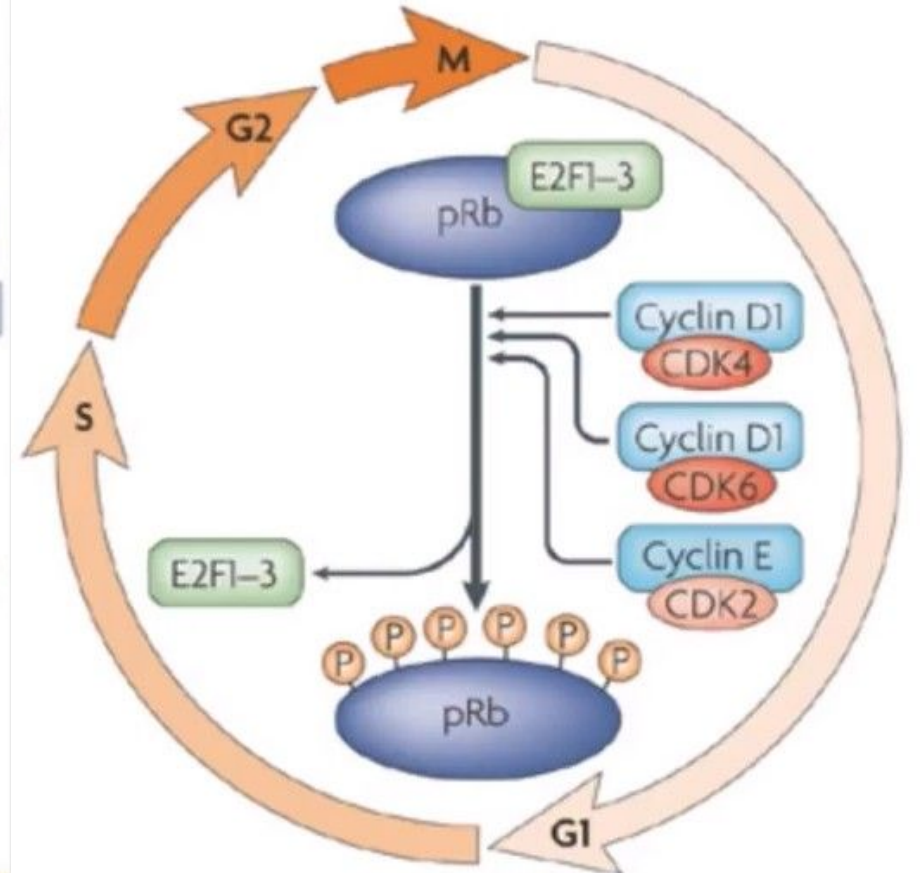
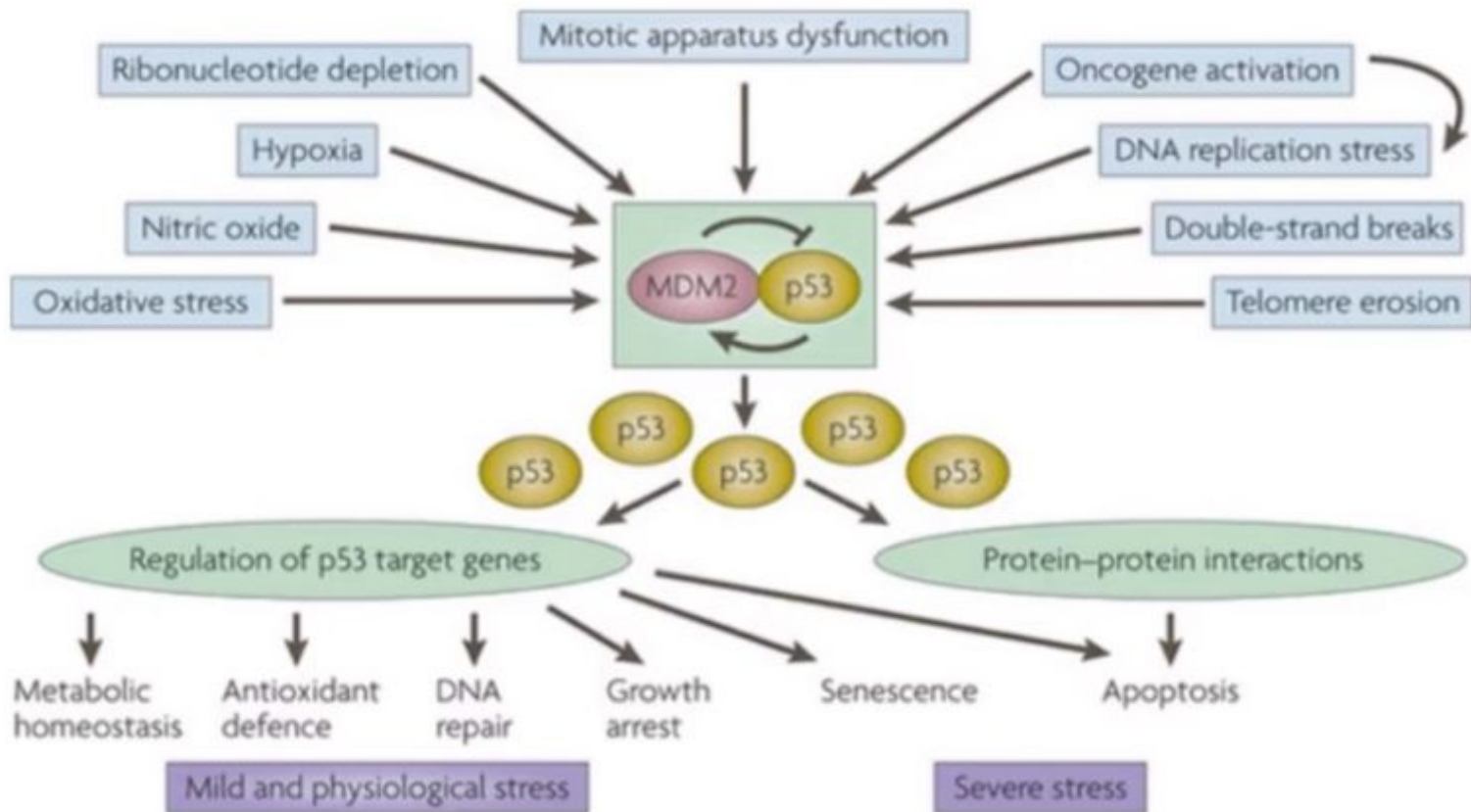
A Heterotypic Cell Biology





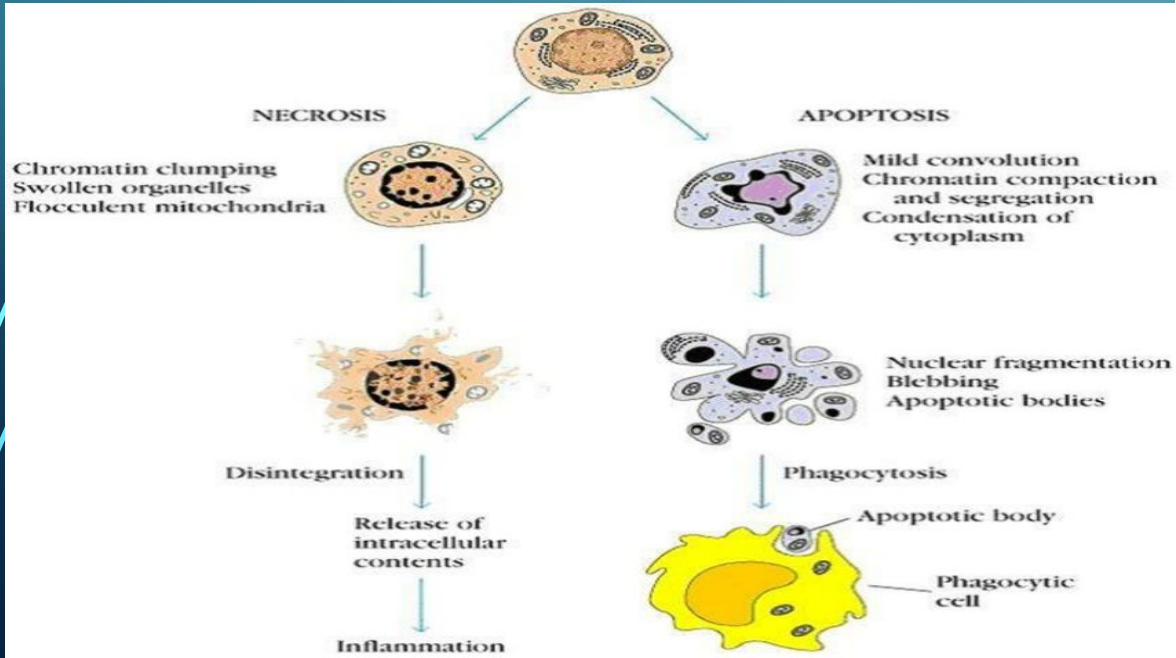
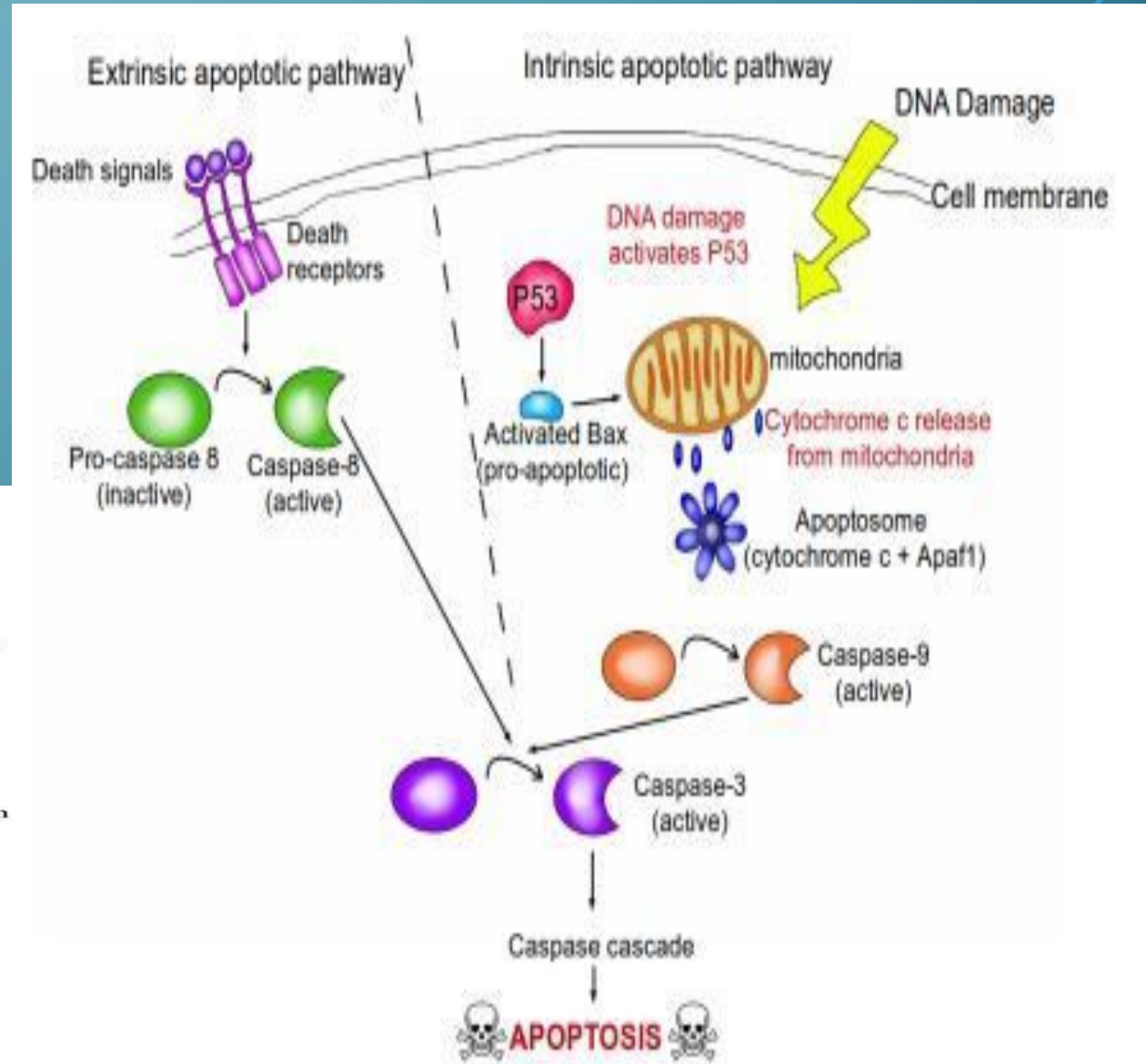
HALLMARK 2: EVADING GROWTH SUPPRESSORS. УКЛОНЕНИЕ ОТ СУППРЕССОРОВ РОСТА

МУТАЦИИ В ГЕНАХ-СУППРЕССОРАХ ВЫЗЫВАЮТ НЕПРЕРЫВНЫЙ РОСТ ОПУХОЛИ, ЗНАЧИТЕЛЬНО НАРУШАЯ СИНТЕЗ БЕЛКОВ И ВЫЗЫВАЯ ПОТЕРЮ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ



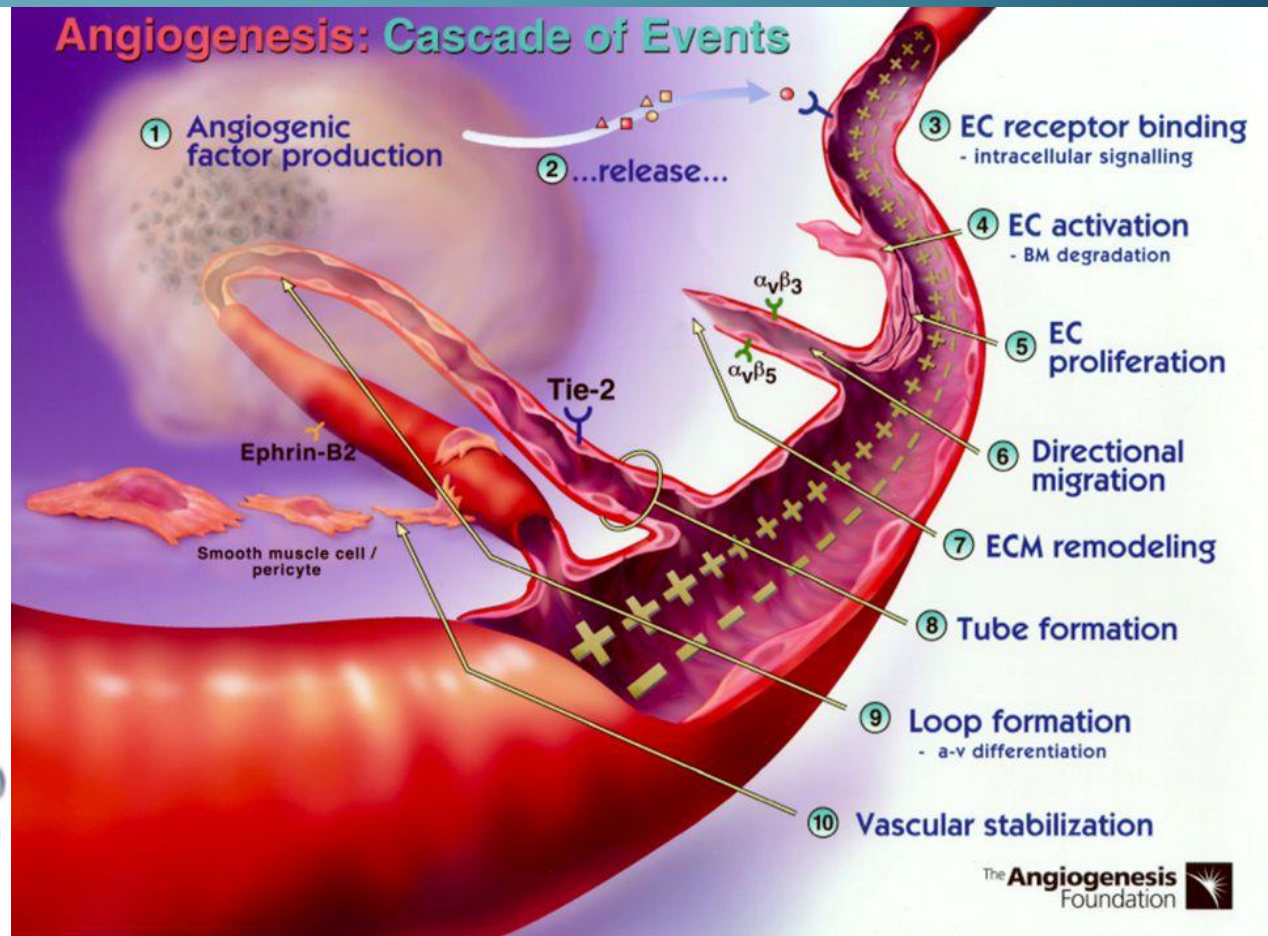
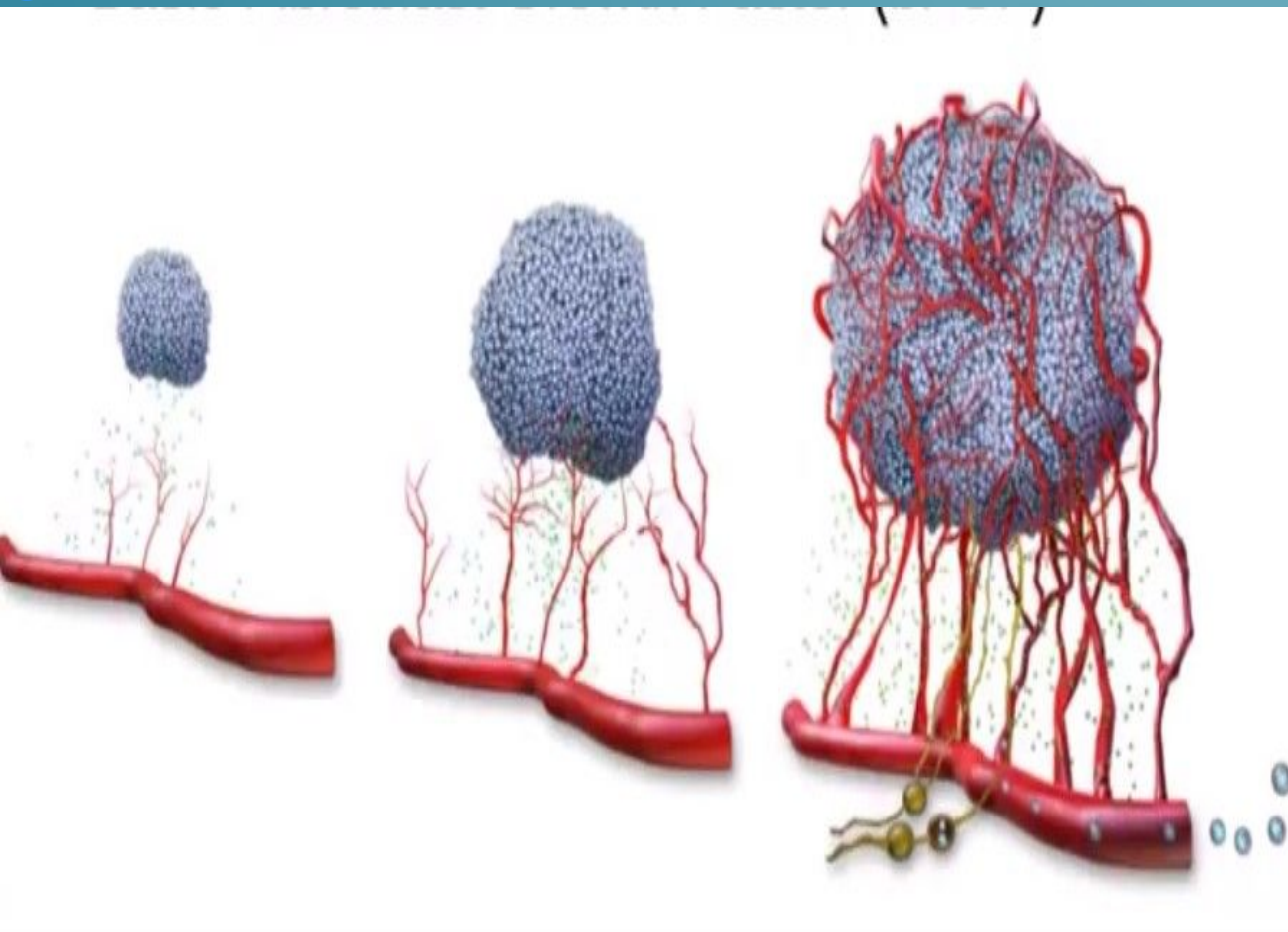
HALLMARK 3: RESISTING CELL DEATH. СОПРОТИВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ

1. Мутации в p53,
2. снижение активации проапоптотических факторов,
3. нарушение процессов аутофагии,
4. длительное воспаление в клетках

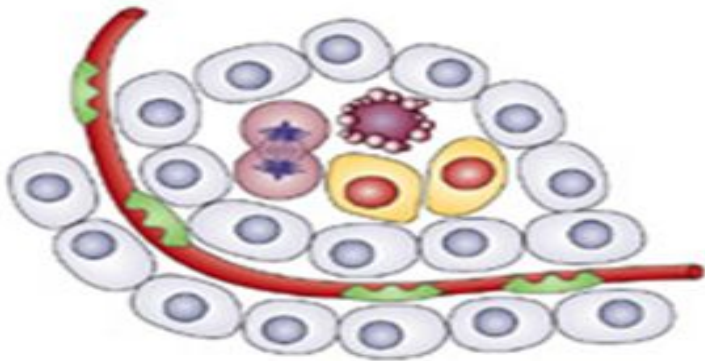


HALLMARK 4: INDUCING ANGIOGENESIS. СТИМУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА

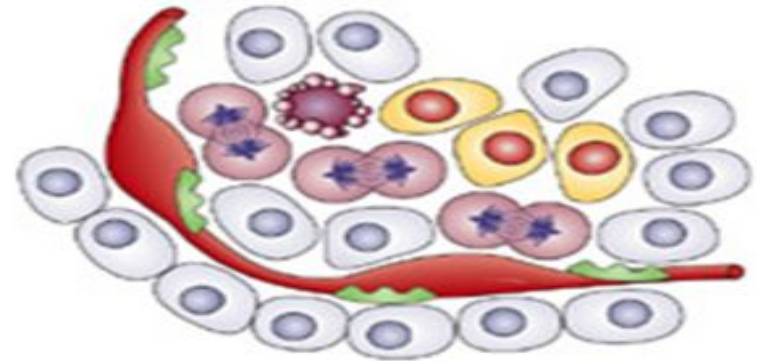
- Стимуляция ангиогенеза происходит за счет эндотелиального фактора роста типа А, фибробластов, перicyтов (МФ, НФ, МЦ)
- Ингибирование за счет тромбоспондина, ангиостанина, коллагена типа 18



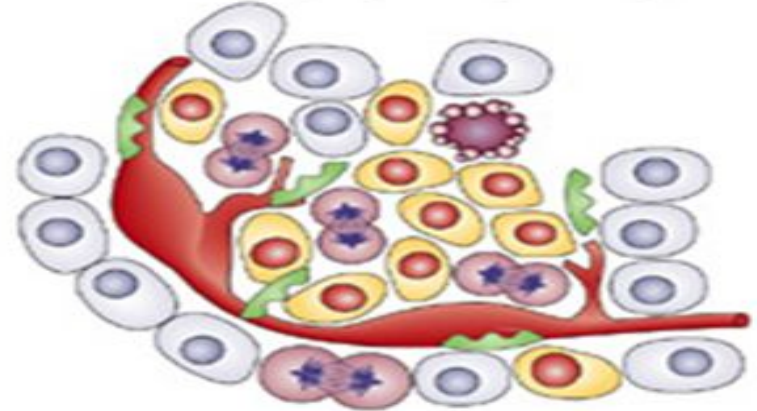
a Dormant



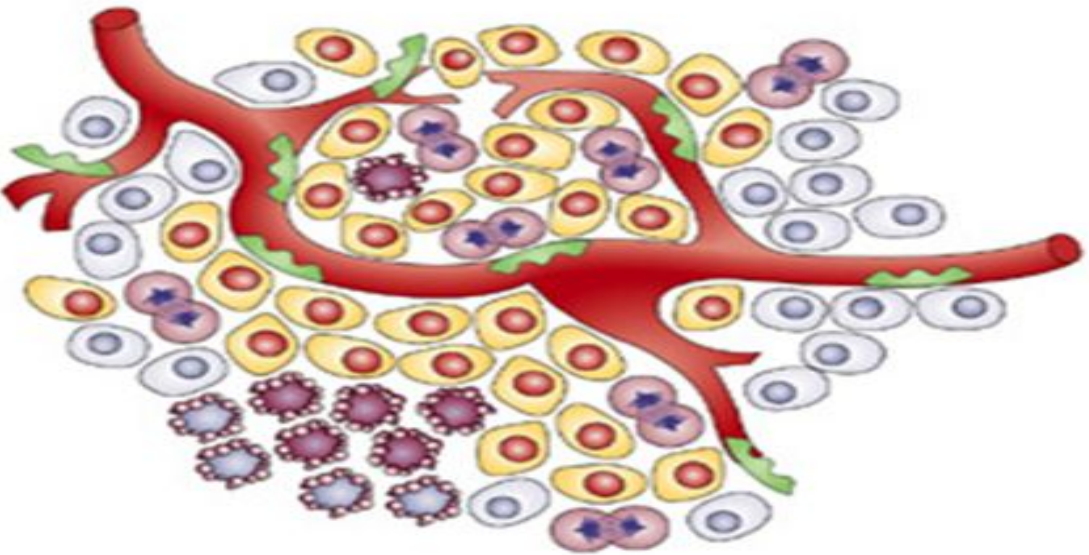
b Perivascular detachment and vessel dilation



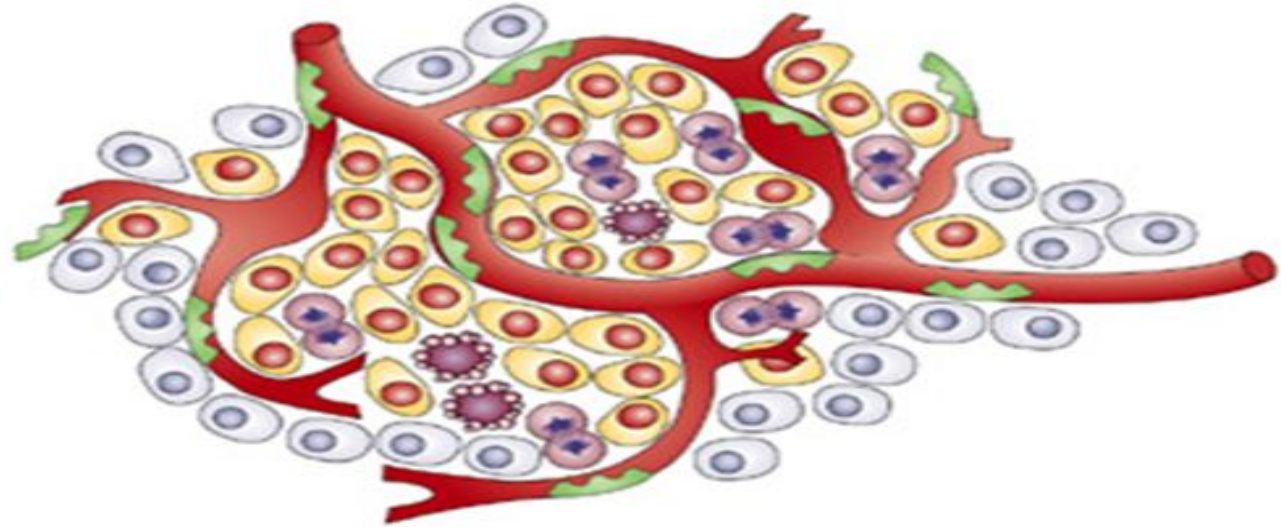
c Onset of angiogenic sprouting



d Continuous sprouting; new vessel formation and maturation; recruitment of perivascular cells



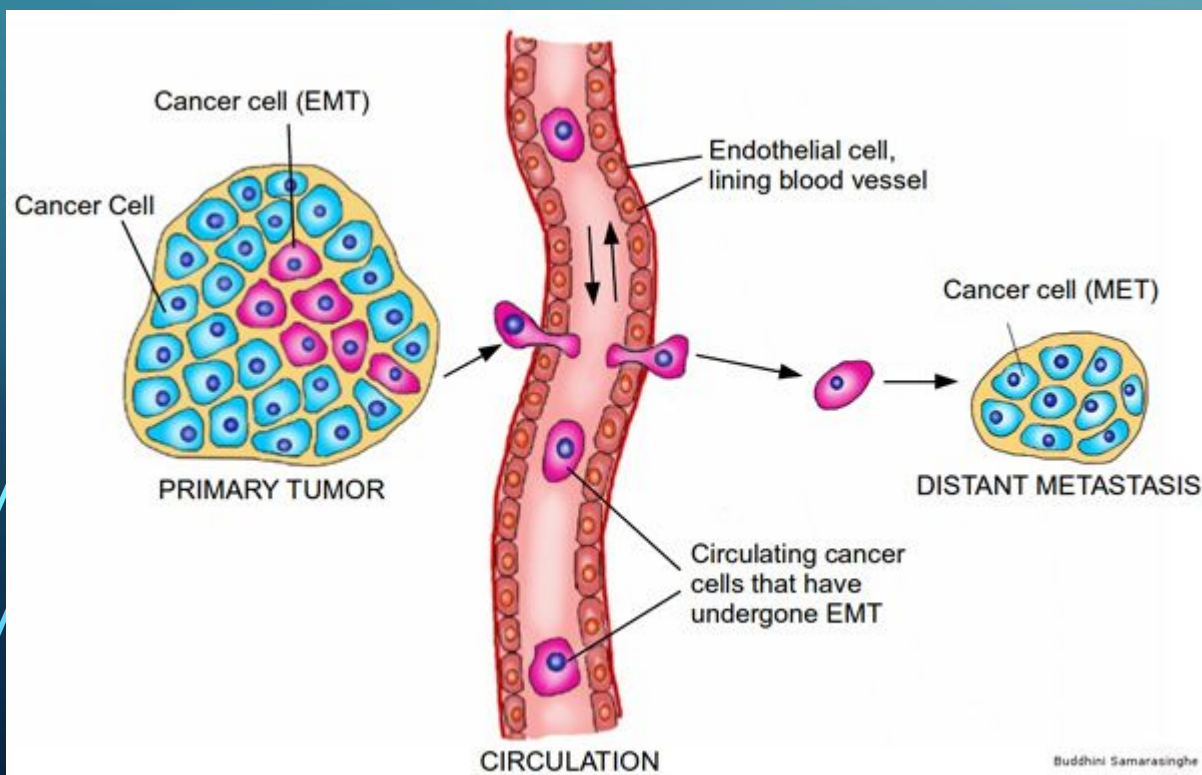
e Tumour vasculature



	Normal cell		Blood vessel with pericyte
	Cancer cell		Apoptosing, necrotic cell
	Dividing cell		

HALLMARK 5: ACTIVATING INVASION & METASTASIS. АКТИВАЦИЯ ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Метастазирование — процесс образования вторичных очагов опухолевого роста в результате распространения клеток из первичного очага в другие ткани.



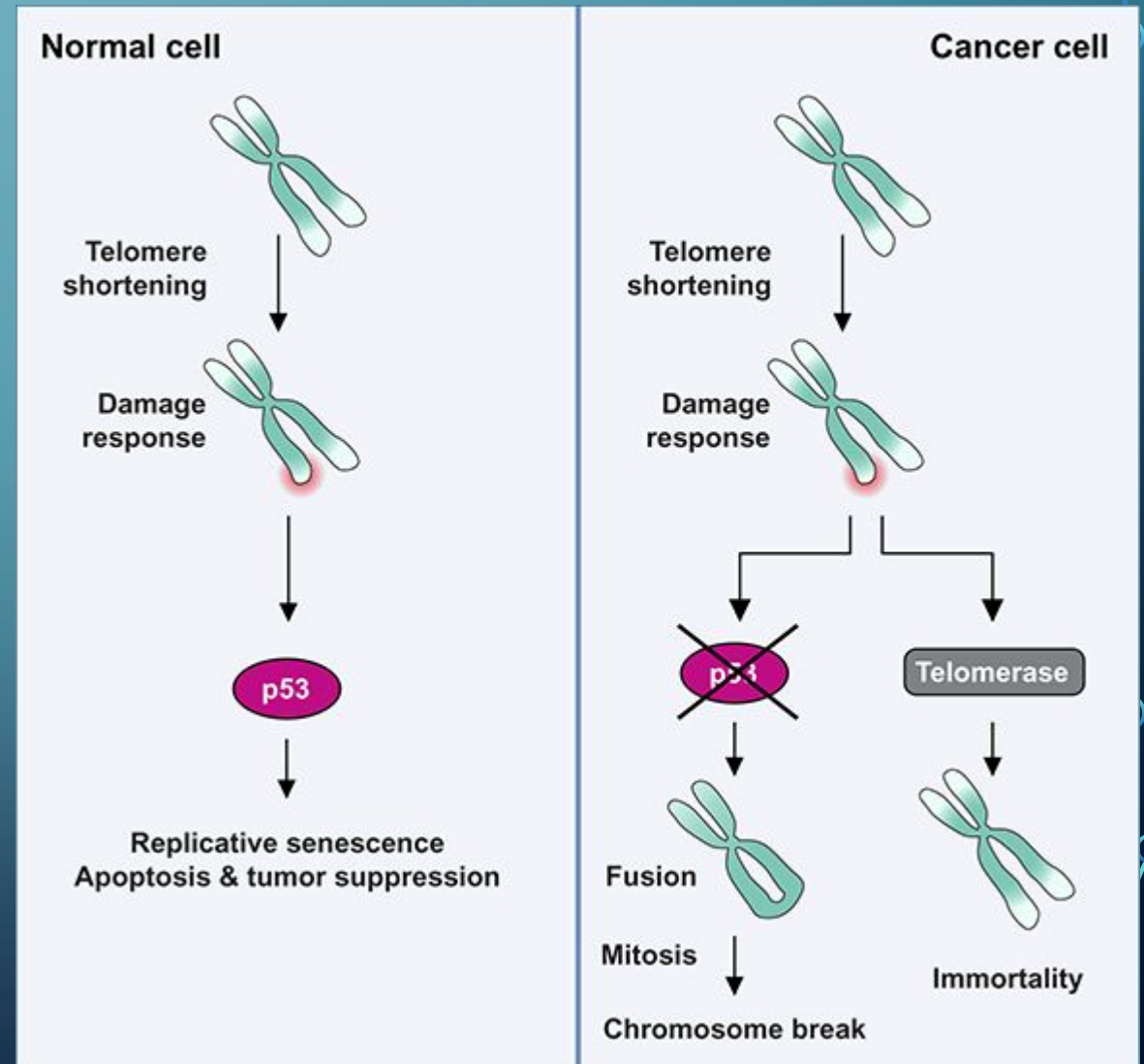
HALLMARK 6: ENABLING REPLICATIVE IMMORTALITY. ВКЛЮЧЕНИЕ РЕПЛИКАТИВНОГО БЕССМЕРТИЯ.

ИММОРТАЛИЗАЦИЯ-выход клетки в неограниченное число делений

ОСНОВА – ТЕЛОМЕРЫ ХРОМОСОМ

ПУТИ:

- (I) Теломераза - способна добавлять теломерные повторы к концу хромосом. (90% всех опухолей)
- (II) (II). Альтернативное удлинение теломер (ALT) - неконсервативный удлинительный путь теломер, включающий перенос tandemных повторов теломер между сестринскими хроматидами. (10% всех опухолей)

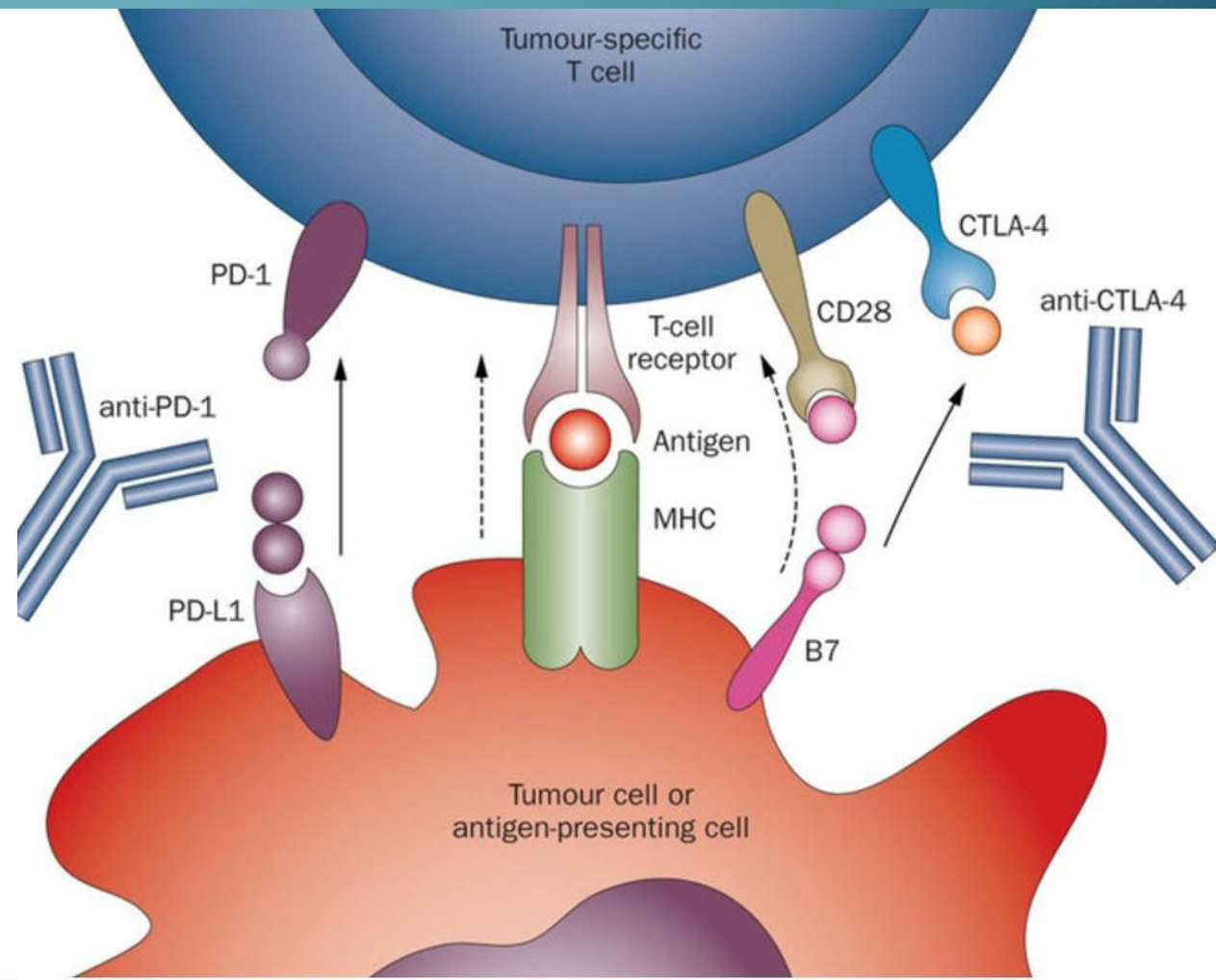
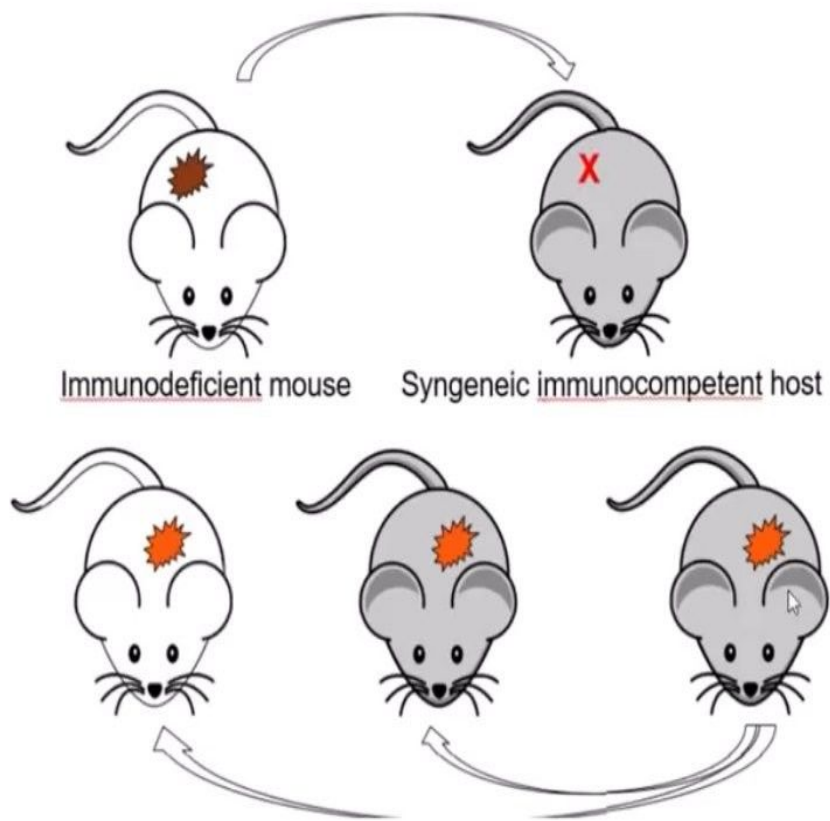


HALLMARK 7: AVOIDING IMMUNE DESTRUCTION.

УКЛОНЕНИЕ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА

Происходит за счет снижения иммунного надзора за опухолевыми клетками при иммунодефицитных состояниях, иммуносупрессированных лицах.

Связано с наличием на поверхности клетки анти-рецепторов к PD1, CTLA, MHC

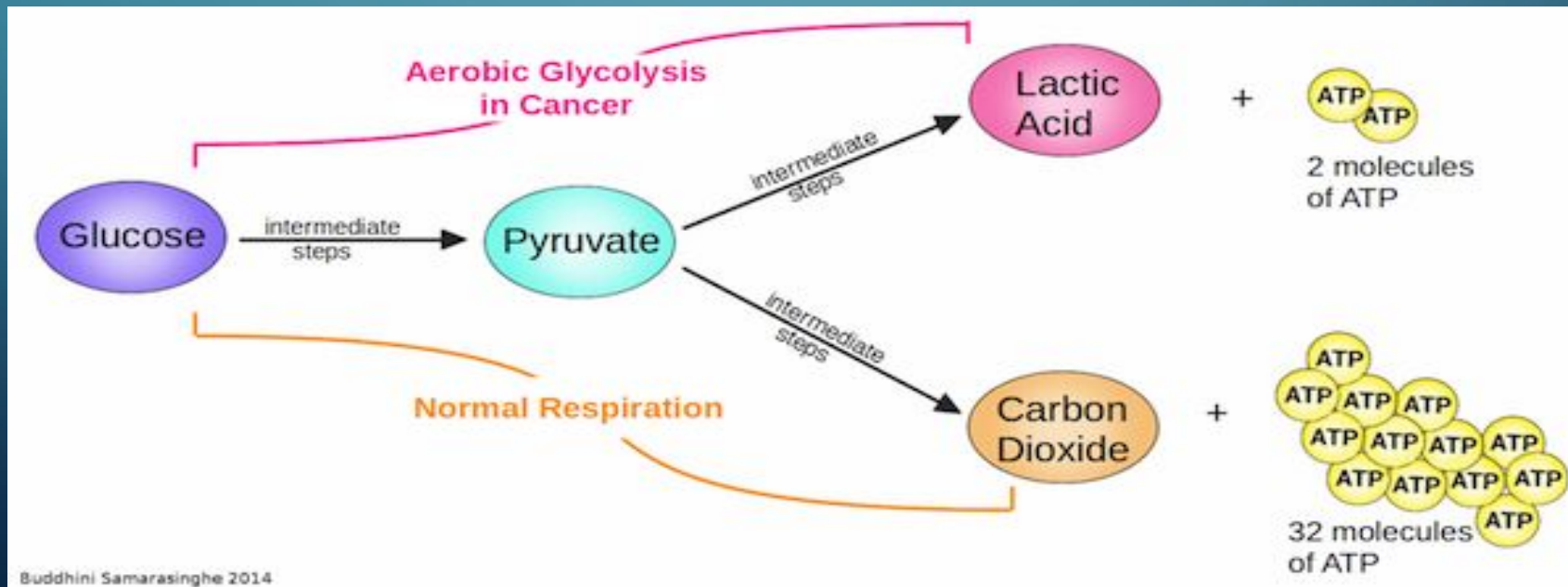


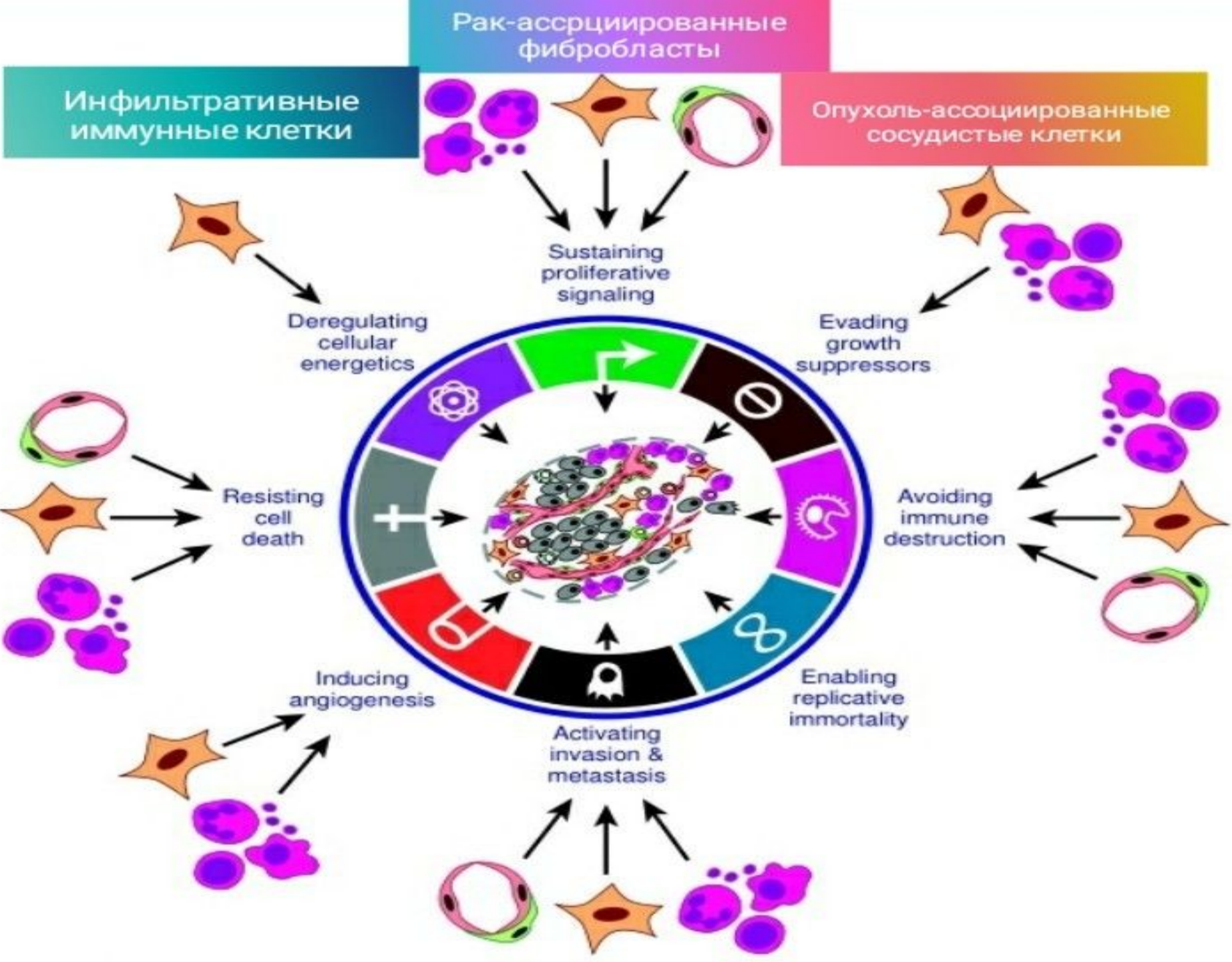
HALLMARK 8: REPROGRAMMING ENERGY METABOLISM. НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Энергетический метаболизм осуществляется аэробным гликолизом.

Две субпопуляции раковых клеток:

1. Глюкозозависимая - секретирует лактат;
2. Субпопуляция, импортирующая и использующая лактат в качестве основного источника энергии.

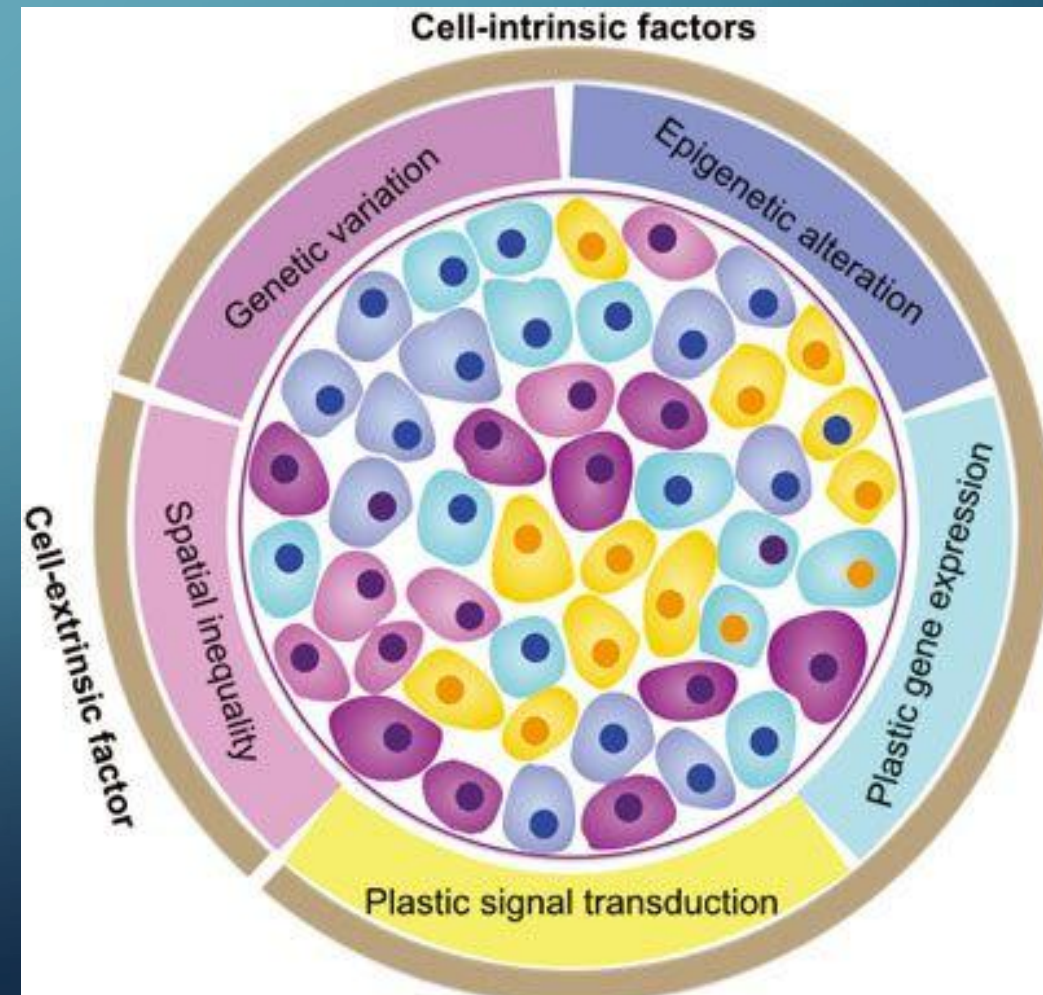




Внутриопухолевая гетерогенность

-совокупность показателей, демонстрирующих меж- и внутриопухолевые различия.

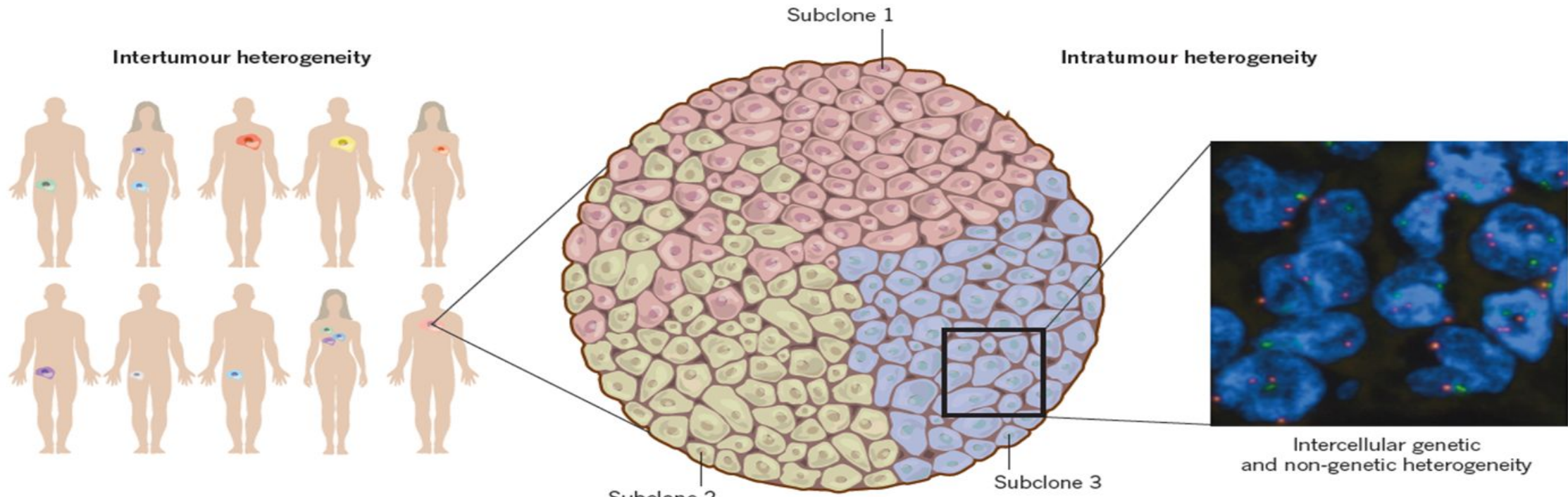
- ❖ Неоднородность генетической мутации
- ❖ Неоднородность экспрессии генов
- ❖ Неоднородность в модификации белка



НЕОДНОРОДНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МУТАЦИИ

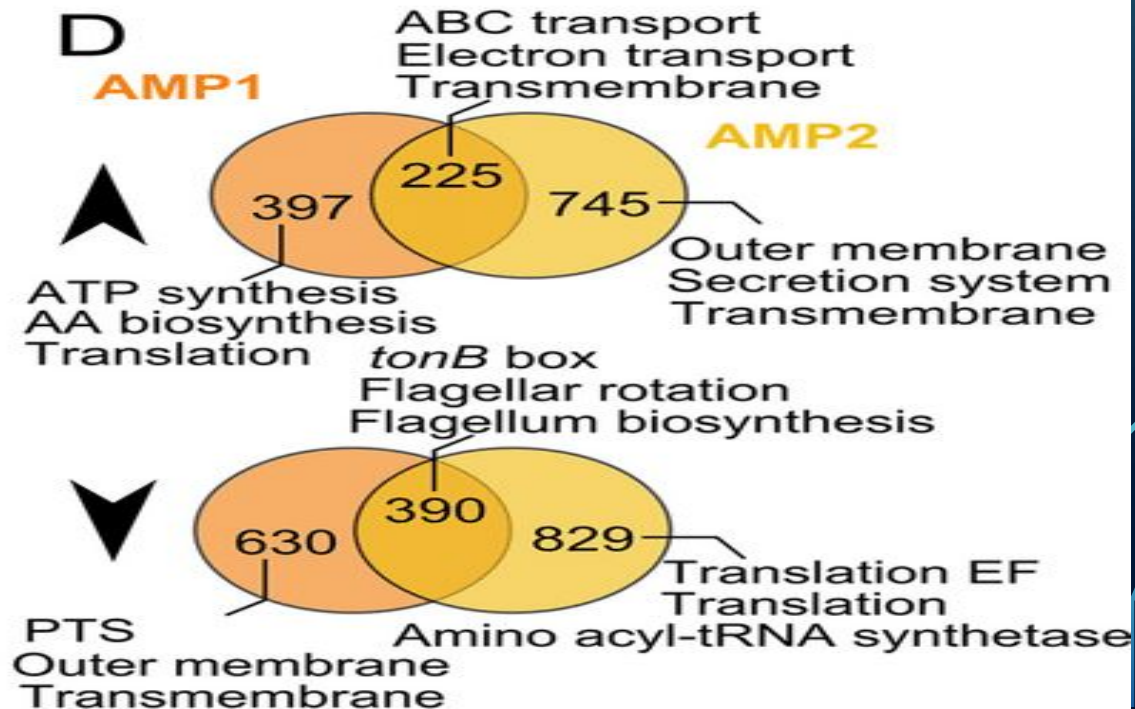
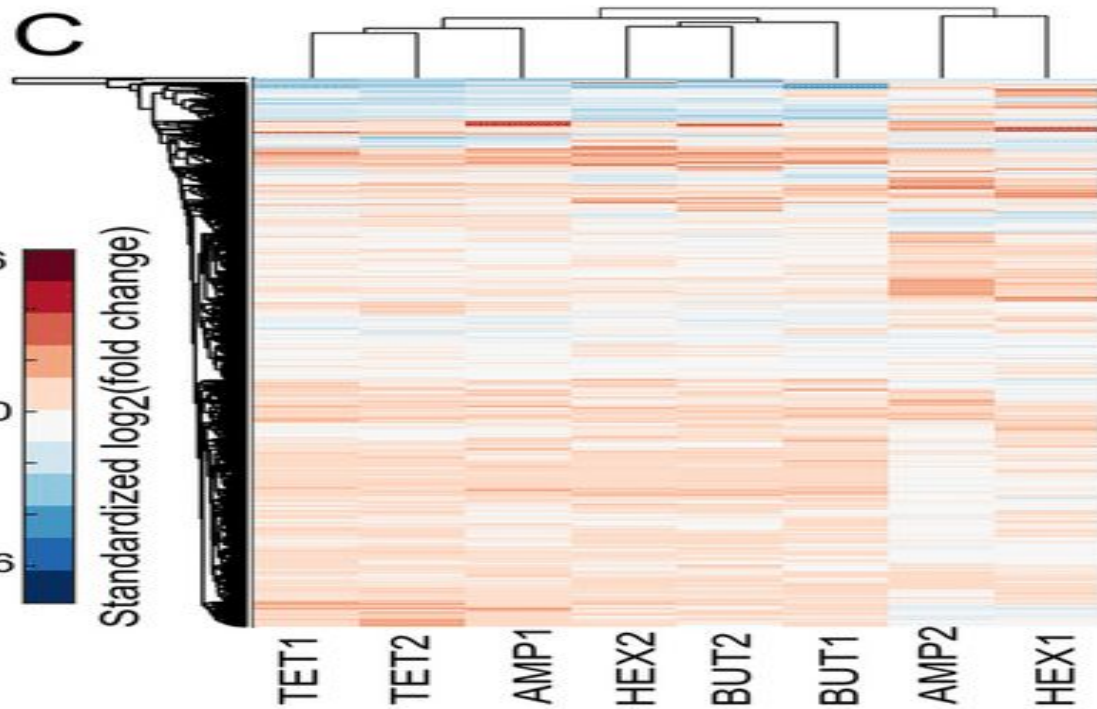
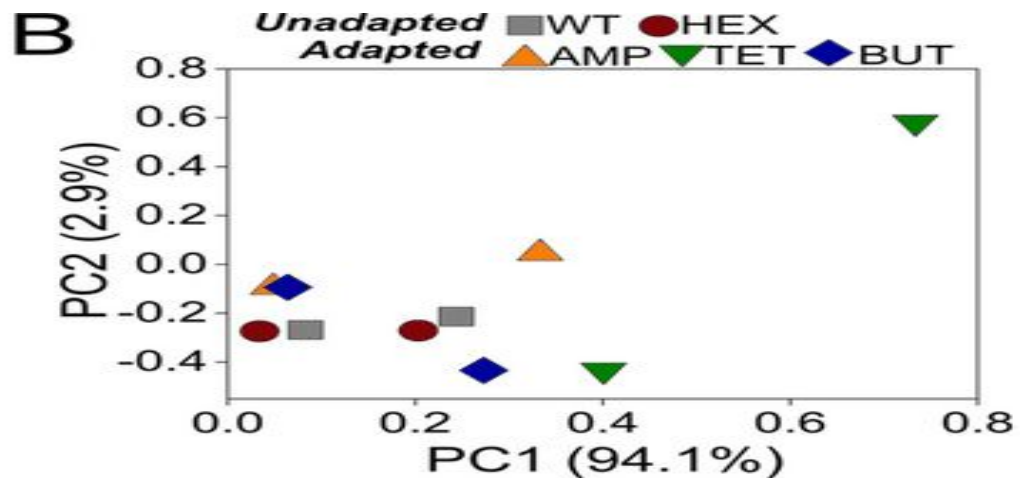
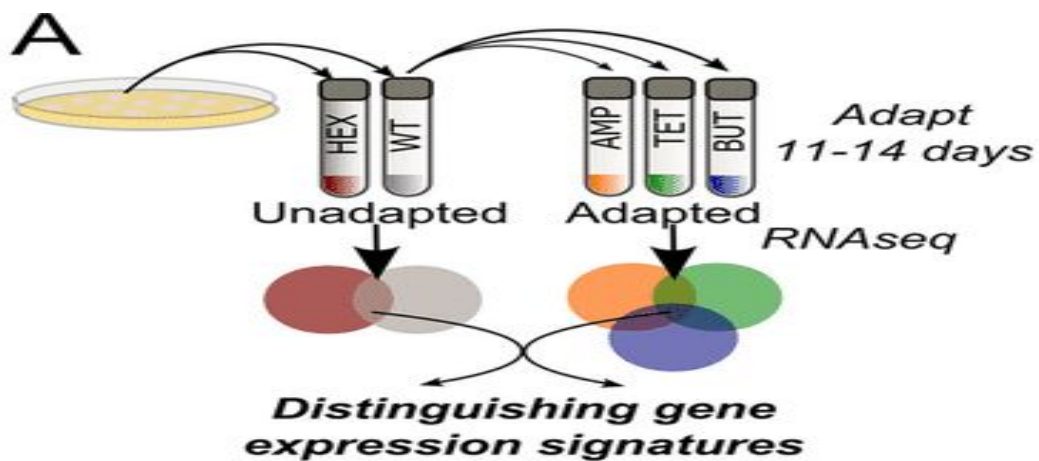
Включают в себя:

- ✓ замены парных пар
- ✓ удаление / амплификацию фокуса
- ✓ тандемные дублирования



Тип рака	Типы гетерогенности
Мозг	Мутации, амплификации и выражения генов, связанных с онкогенной сигнализацией, пролиферацией, иммунным ответом и гипоксией, экспрессией CD133
почечный	Мутации, хромосомные aberrации, ДНК-плоиды
грудь	Выражения маркера поверхности клетки, генотипические изменения
Лейкемия	Выражения множественных маркеров клеточной поверхности, Ki-67, Vcl-2, cyclin D, cyclin E и RAS, фосфорилирования сигнальных белков
колоректальный	CD133 и рецепторные тирозинкиназы, фосфорилирования сигнальных белков
меланома	Выражения множественных маркеров клеточной поверхности и цитоплазматических белков
легкое	ДНК-плоидность, EGFR и BRAF V600E, p53, c-Мус и Ki-67, фосфорилирования сигнальных белков
саркома	O- гликозилирование MT1-MMP
Голова и шея	Генотипические изменения

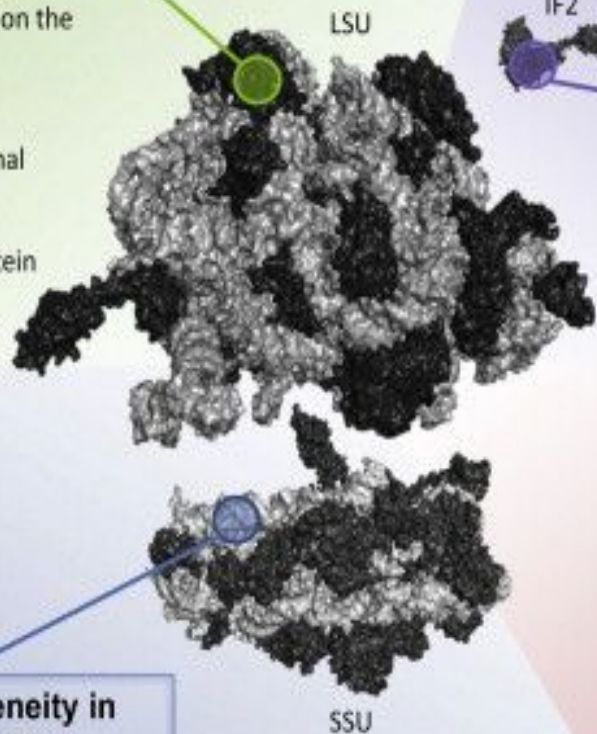
Неоднородность экспрессии генов



Неоднородность в модификации белка

3.1. Variation in the ribosomal protein complement

- 3.1.1. Stoichiometry of ribosomal proteins on the ribosome
- 3.1.2. Alternative or paralogous ribosomal proteins
- 3.1.3. Ribosomal protein modifications



3.3. Heterogeneity of translation factors

- 3.3.1. Prokaryotic initiation factors
- 3.3.2. Eukaryotic initiation factors



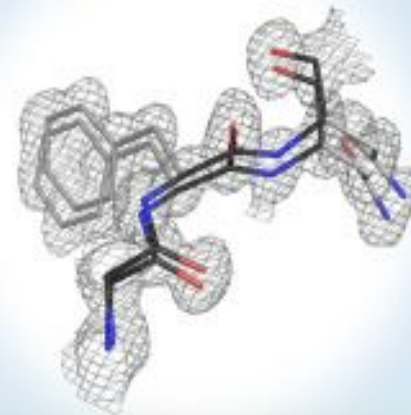
3.2. Heterogeneity in ribosomal RNA

- 3.2.1. Alternative rRNA
- 3.2.2. Modification of rRNA

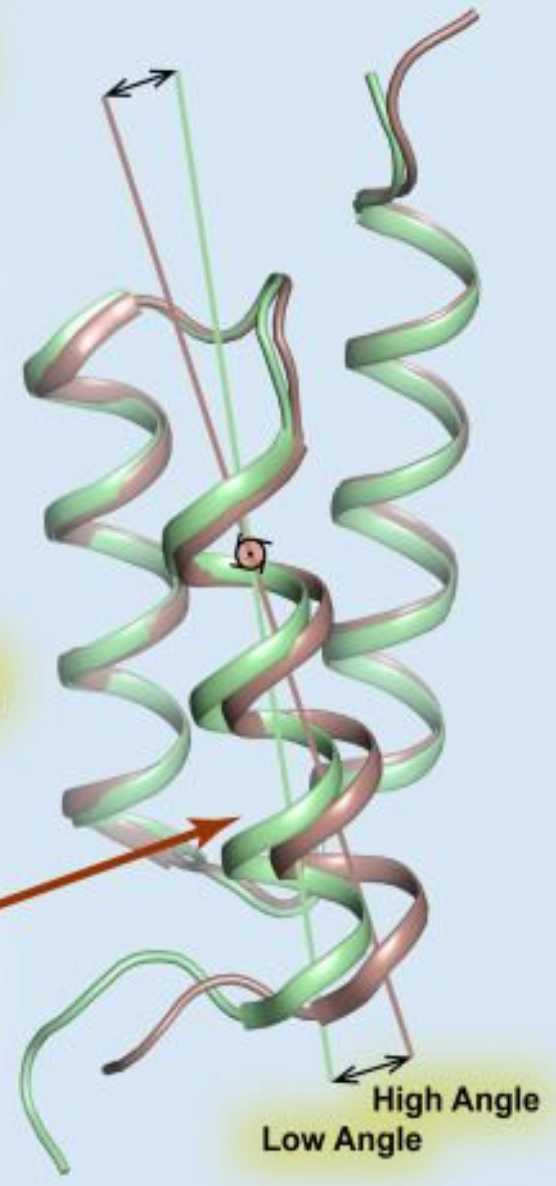
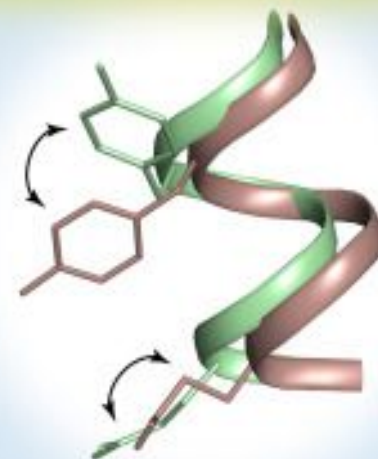
3.4. Heterogeneity of tRNAs



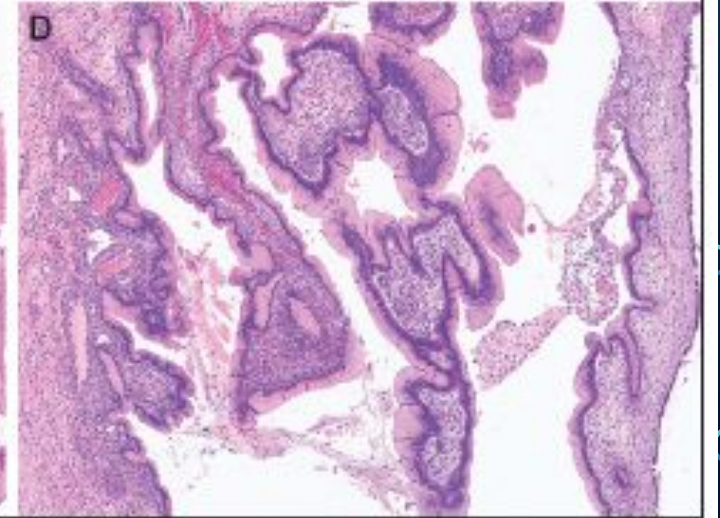
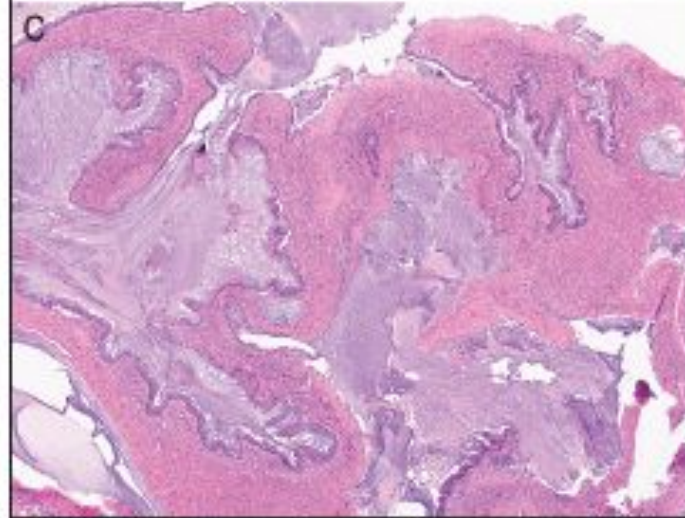
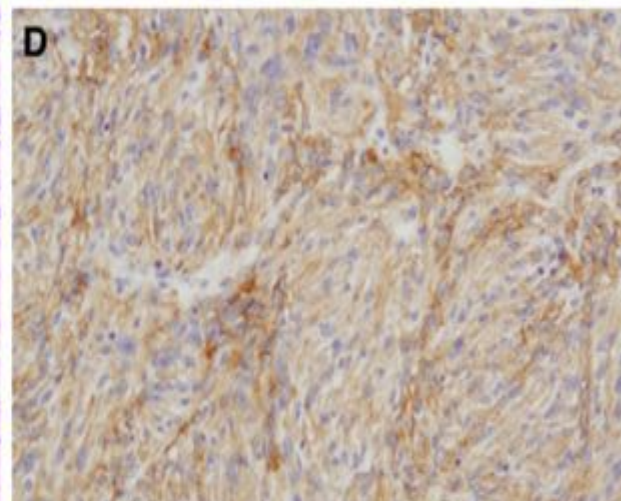
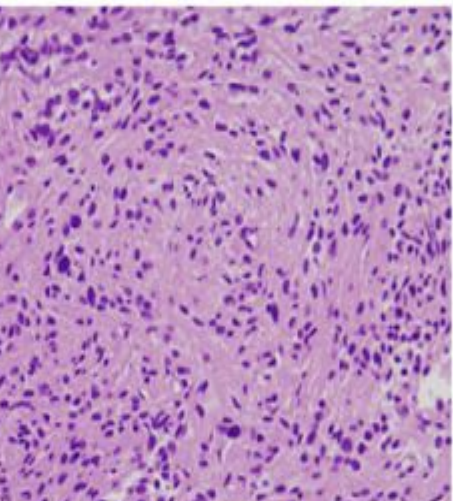
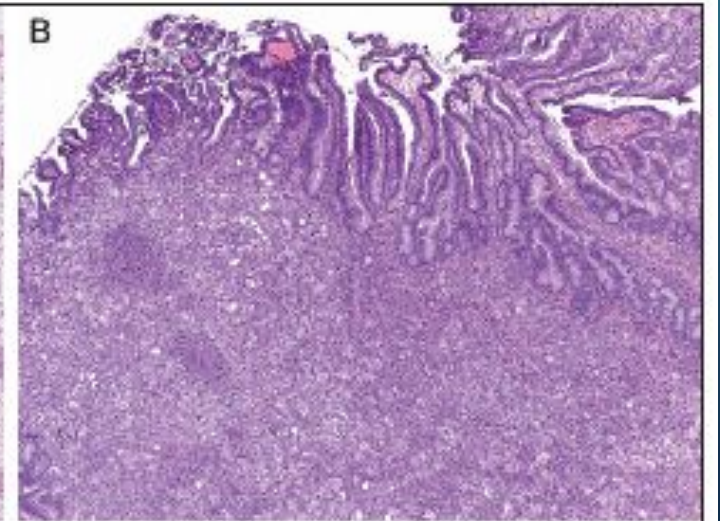
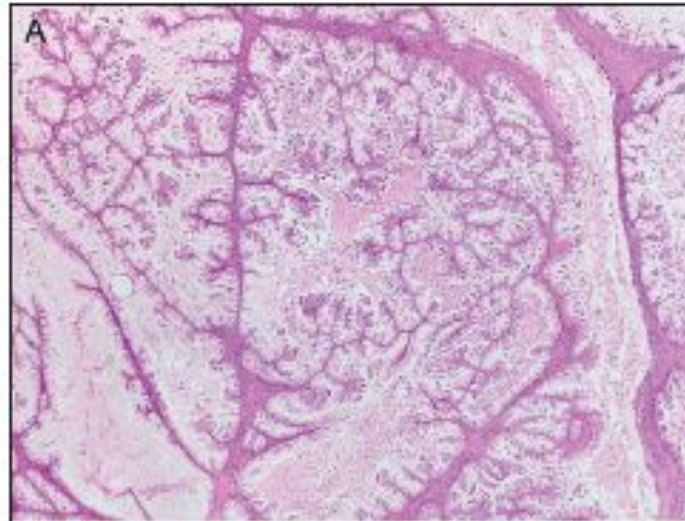
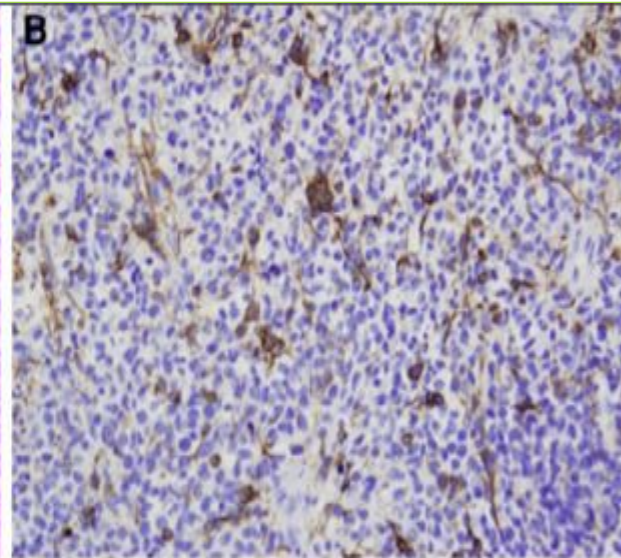
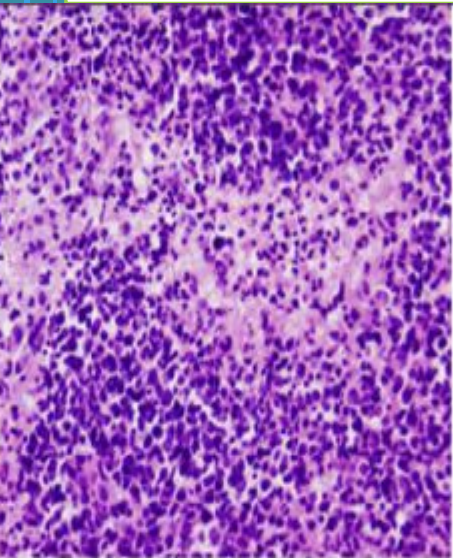
Conformational Heterogeneity at High Resolution



Coupling of Sidechain Conformation to Helix Orientation

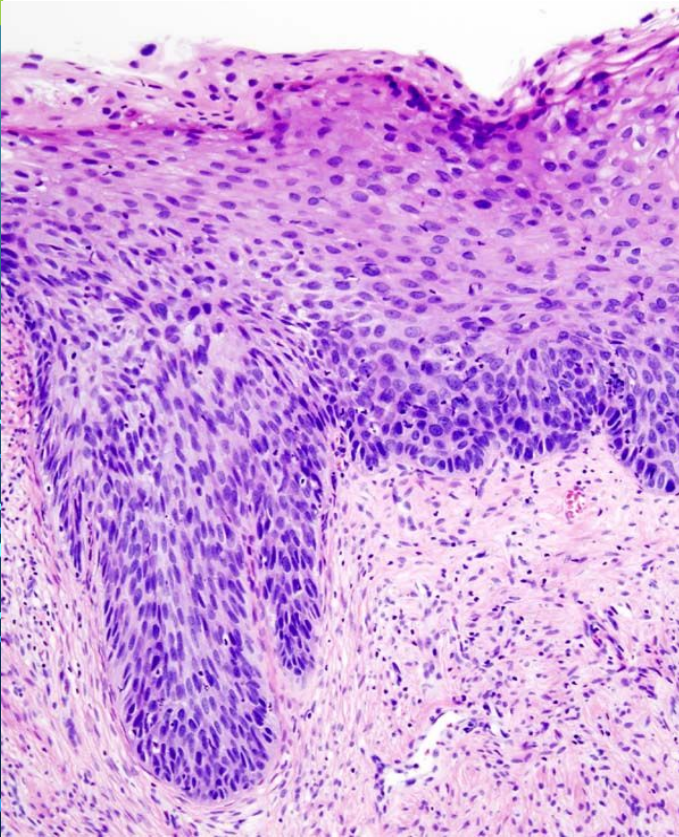


ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

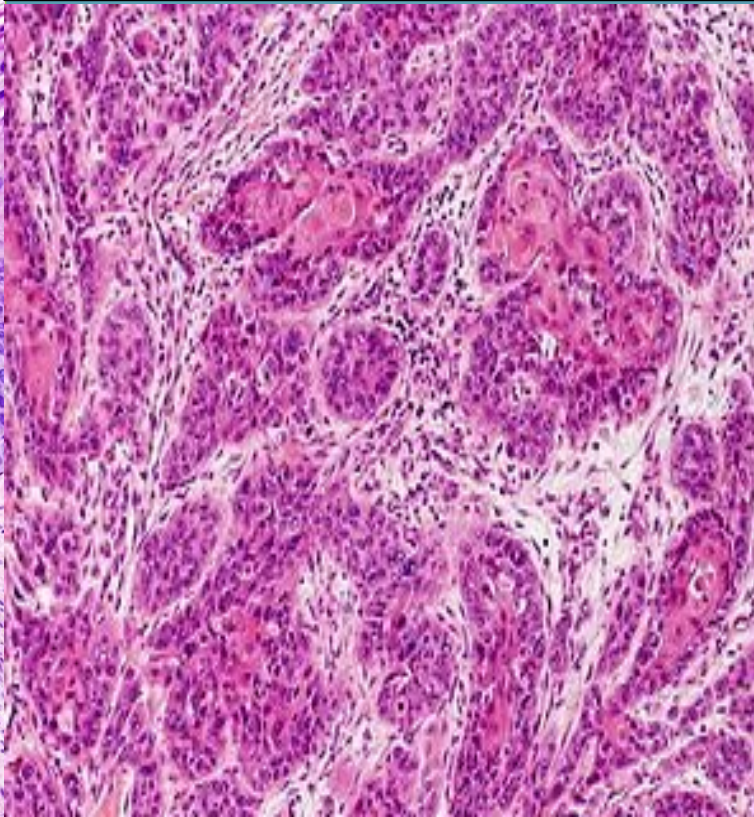


I. ОПУХОЛИ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ИЗ МНОГОСЛОЙНОГО ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ

1. Интраэпителиальная карцинома (carcinoma in situ).



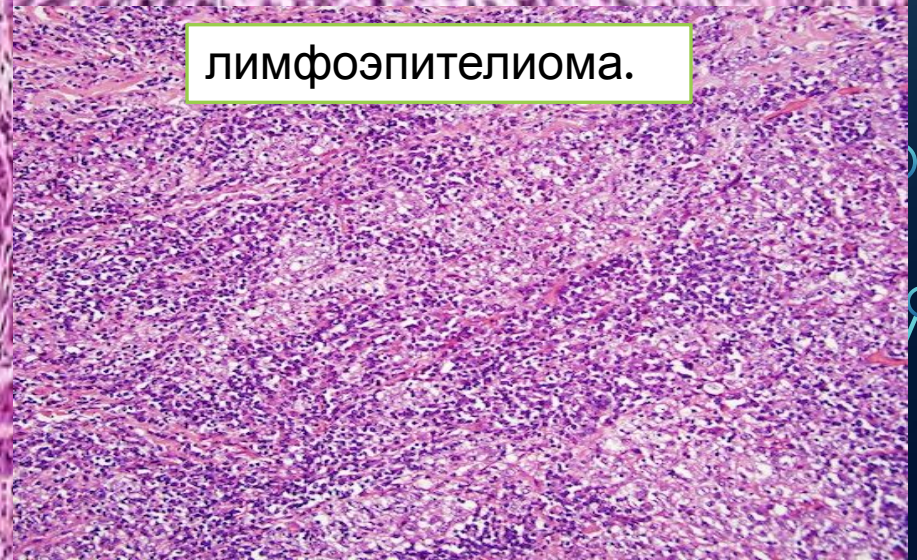
2. Плоскоклеточный рак:



веретеноклеточная карцинома

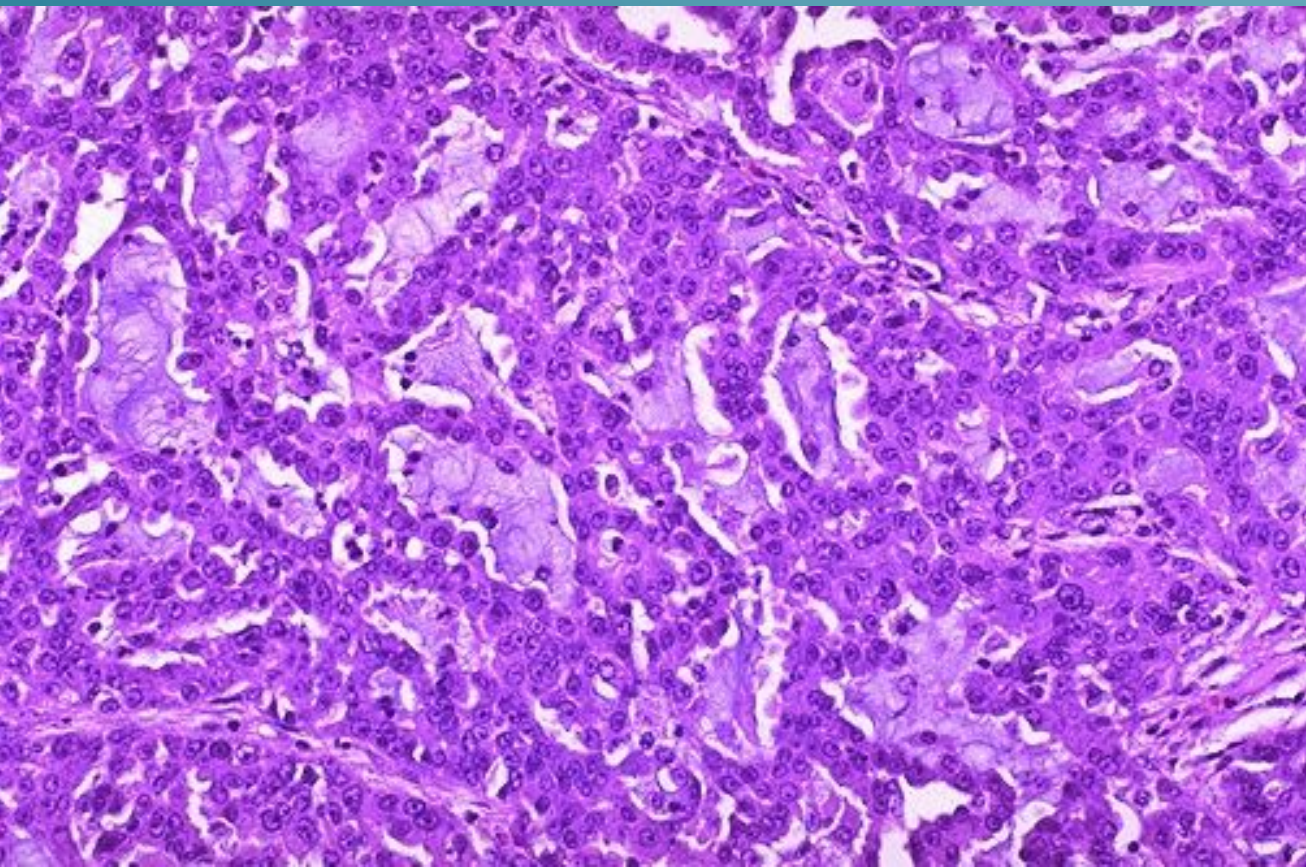


лимфоэпителиома.

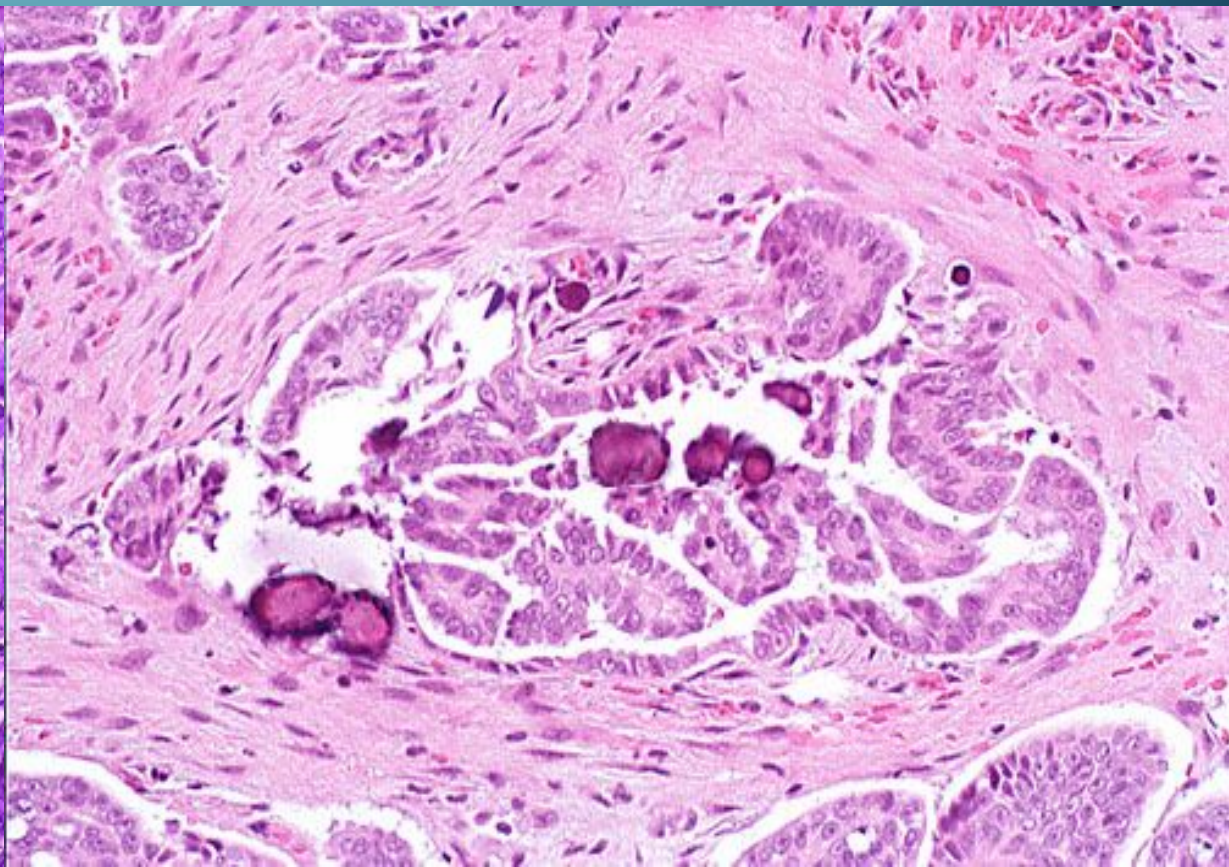


II. ОПУХОЛИ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ИЗ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ

Аденокарцинома



Цистаденокарцинома



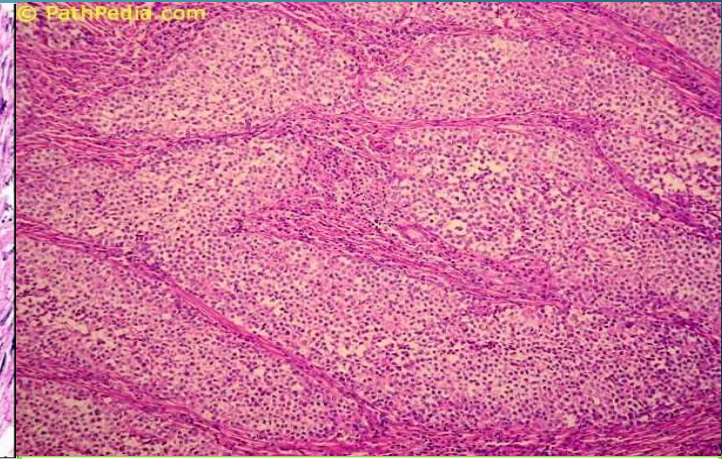
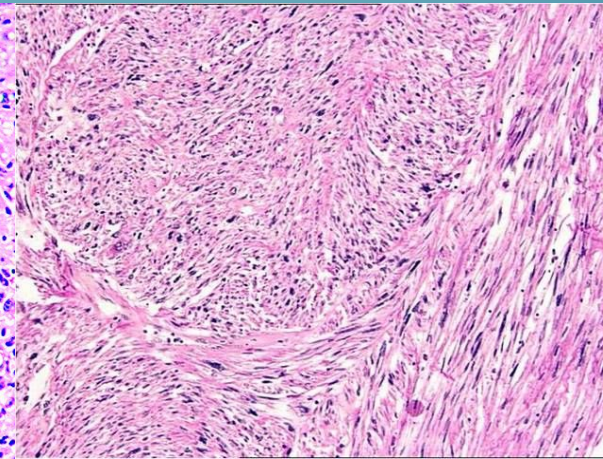
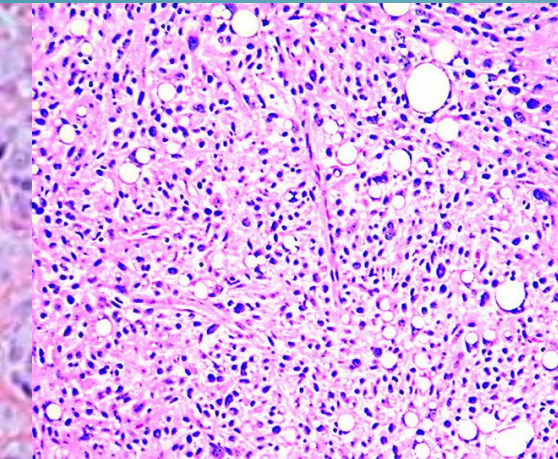
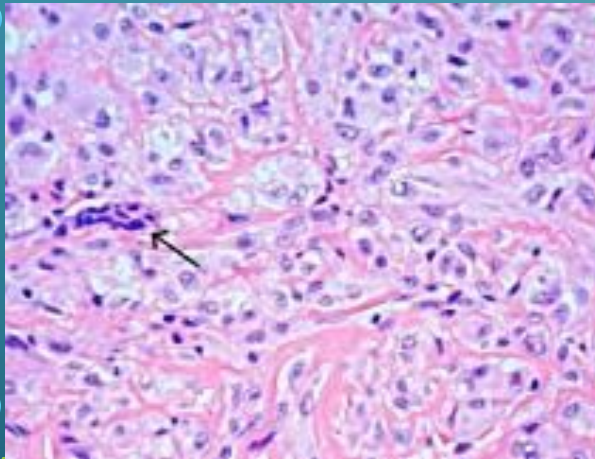
III. ОПУХОЛИ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ИЗ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.

Фибросаркома

Липосаркома

Лейомиосаркома

Рабдомиосаркома

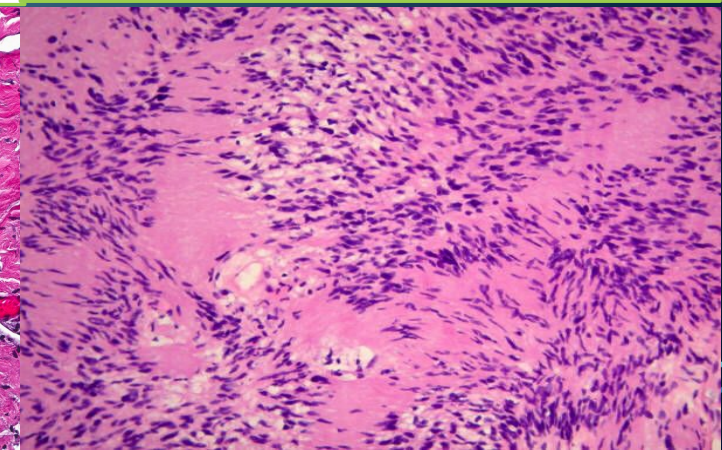
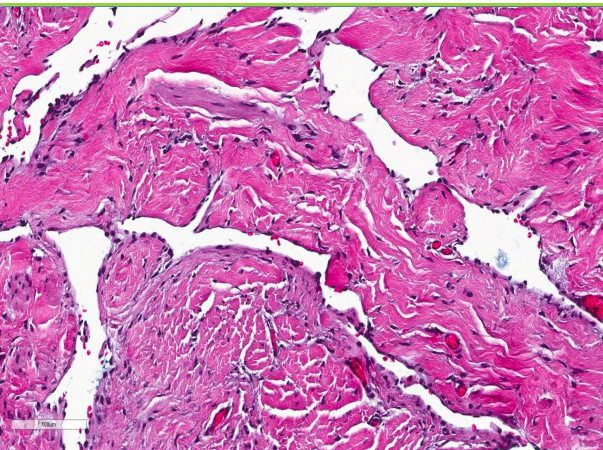
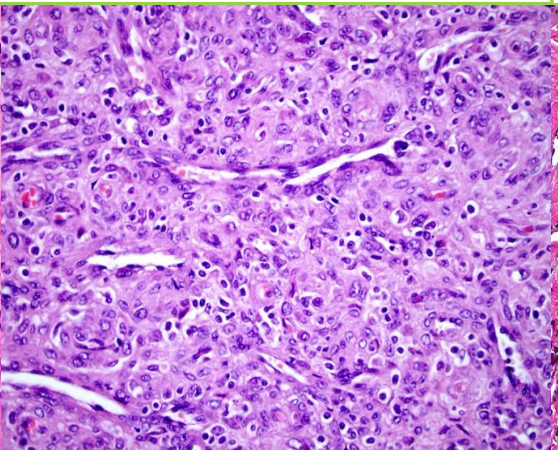
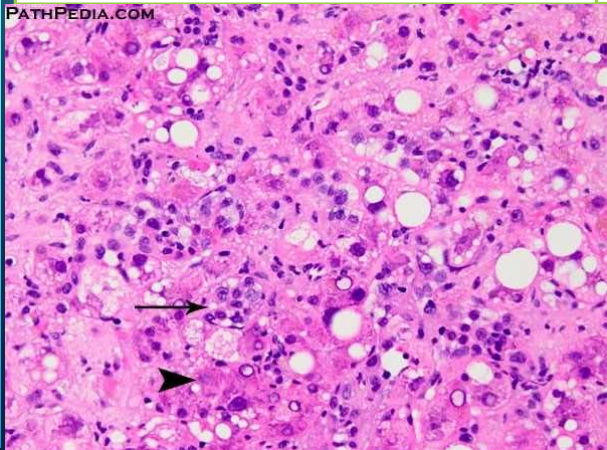


гемангиоэндотелиома

гемангиоперицитома

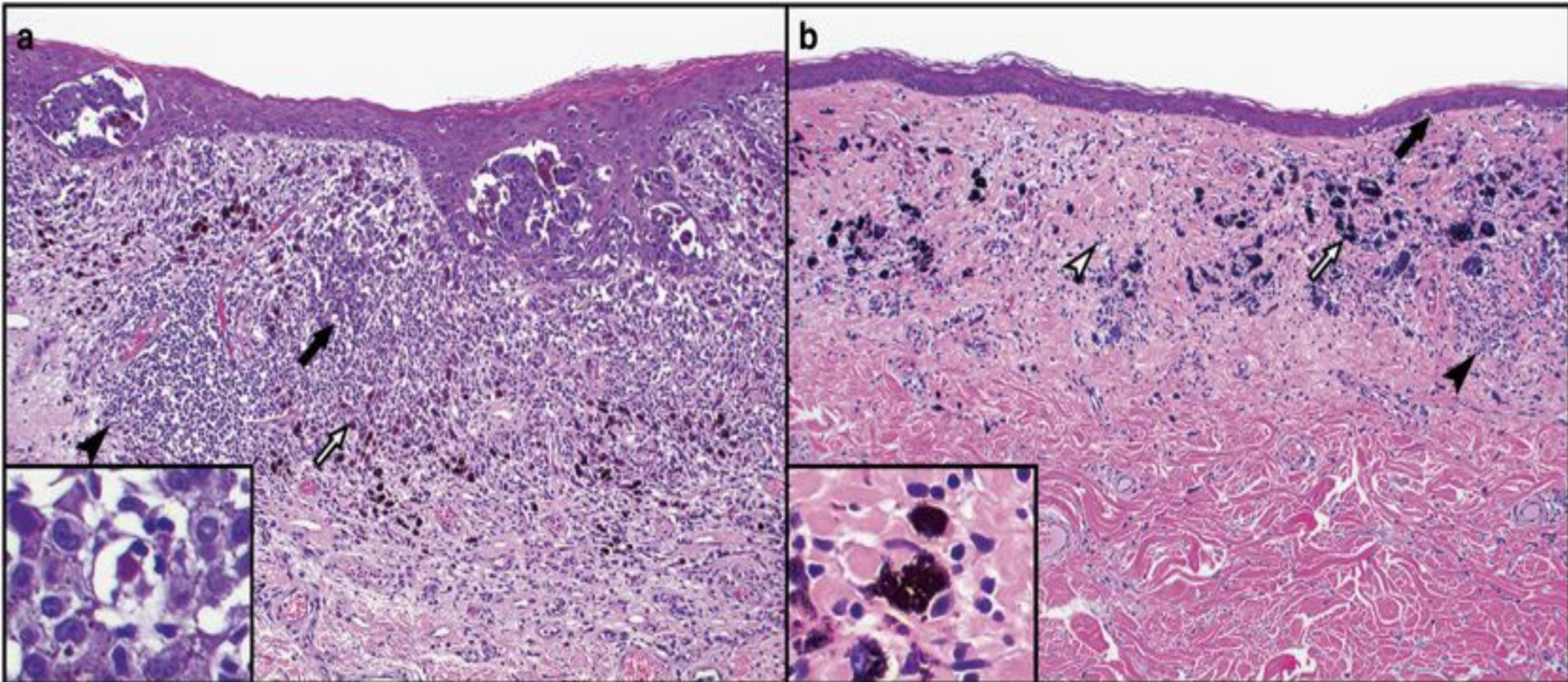
лимфангиоэндотелиома

Злокачественная шваннома



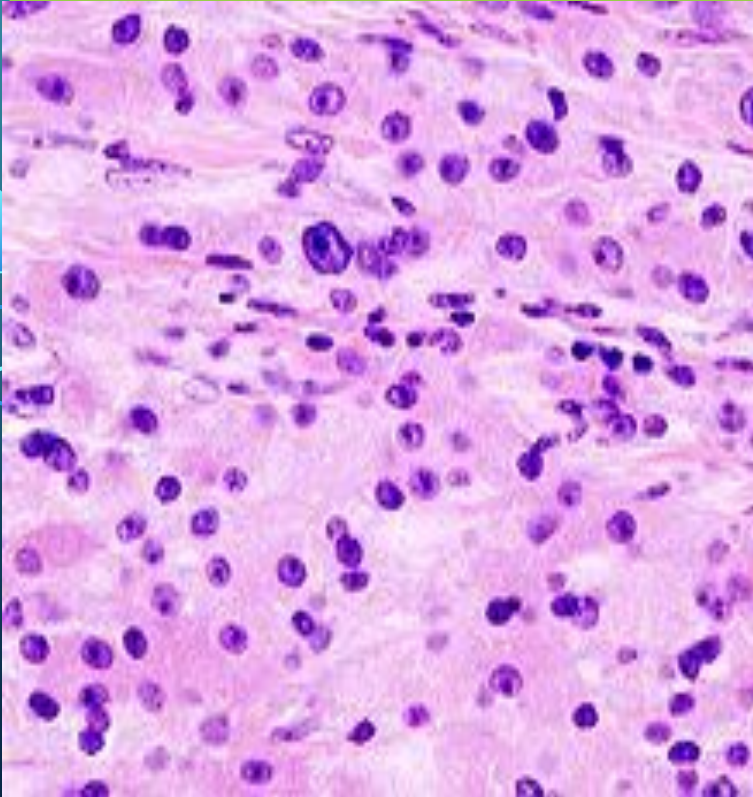
IV. ОПУХОЛИ ИЗ МЕЛАНОГЕННОЙ СИСТЕМЫ

меланома

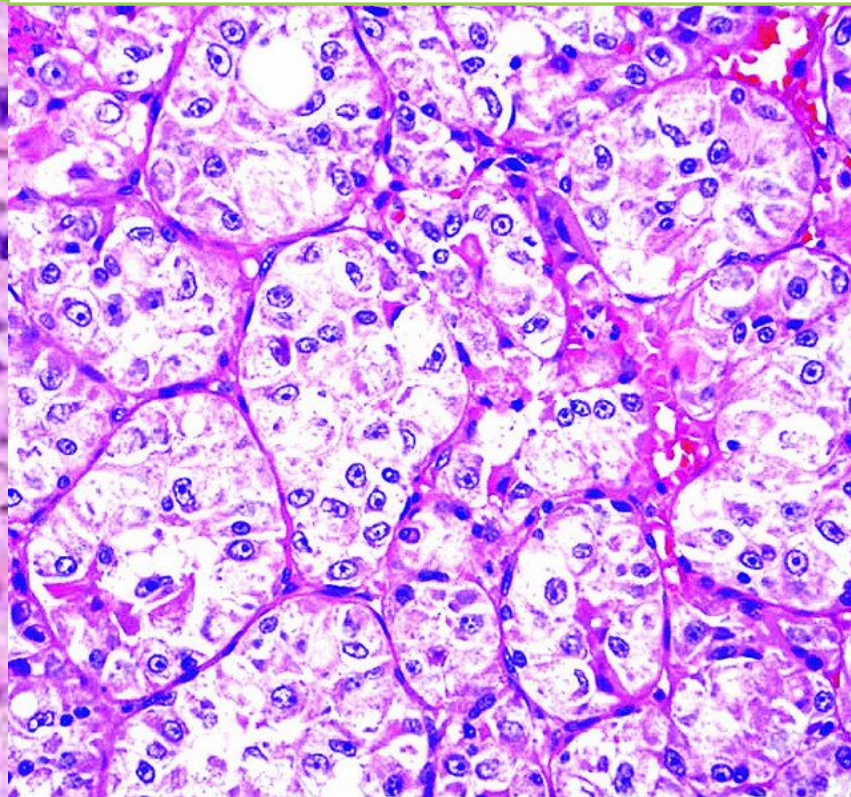


V. ОПУХОЛИ СПОРНОГО ИЛИ НЕВЫЯСНЕННОГО ГИСТОГЕНЕЗА.

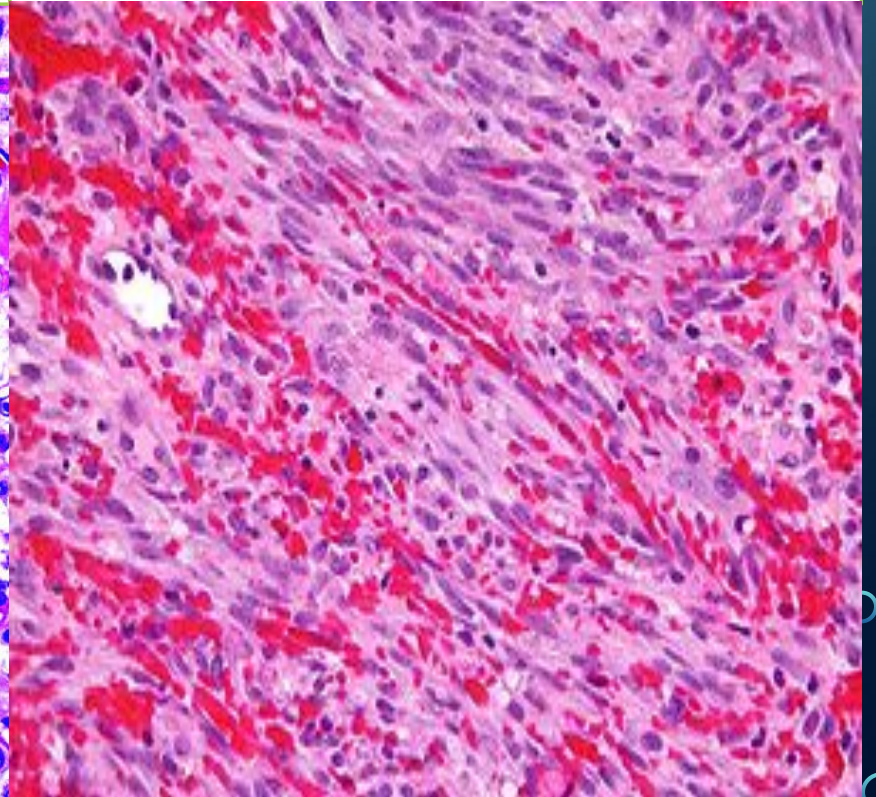
Злокачественная
зернистоклеточная опухоль
(зернистоклеточная
“миобластома”)



Альвеолярная мягкотканная
саркома (злокачественная
органоидная зернисто-клеточная
“миобластома”)



Саркома Капоши



The image features a dark teal background with decorative light blue circuit-like lines in the corners. A large white rectangle with a thin purple border is centered on the page. Inside this rectangle, the word "Вопросы?" is written in a bold, purple, sans-serif font.

Вопросы?

The background is a dark teal color with decorative light blue circuit-like lines in the corners. These lines consist of straight segments and small circles, resembling a stylized PCB or network diagram.

Благодарю за внимание