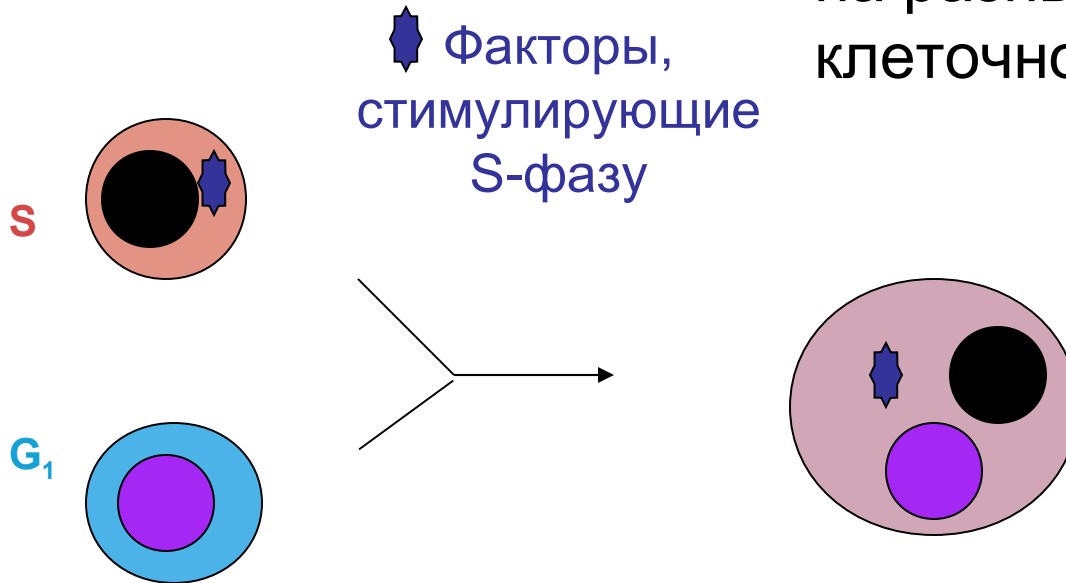


Тема 4. 5. Клеточный цикл. Регуляция. Варианты.

Объекты, на которых изучали клеточный цикл:

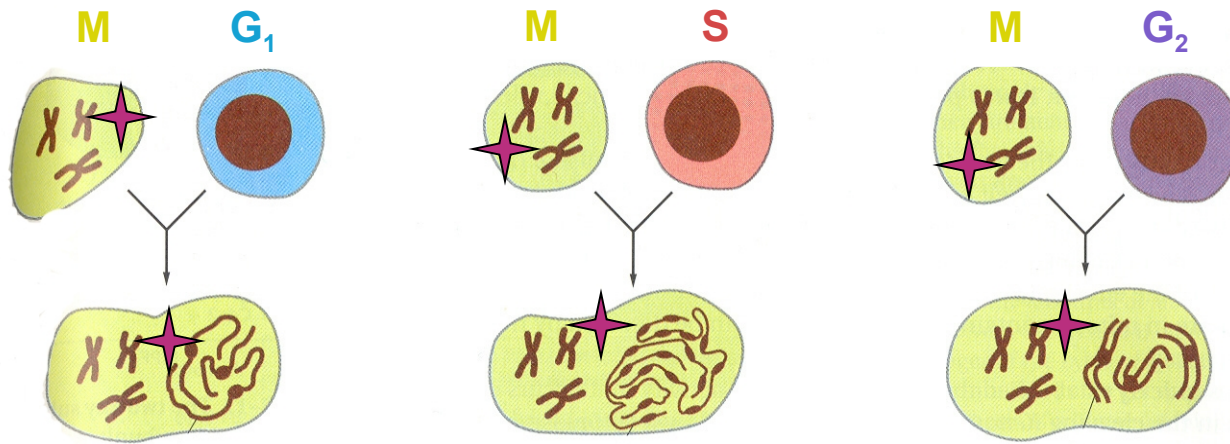
- печень млекопитающих после гепатэктомии
- ооциты лягушки
- дрожжи [мутации, затрагивающие клеточный цикл (*cdc: cell division cycle*)]
- дрозофила [мутации, затрагивающие клеточный цикл]
- клеточные культуры [разные виды, гибридные клетки]

Слияние гибридных
клеток, находящихся
на разных стадиях
клеточного цикла



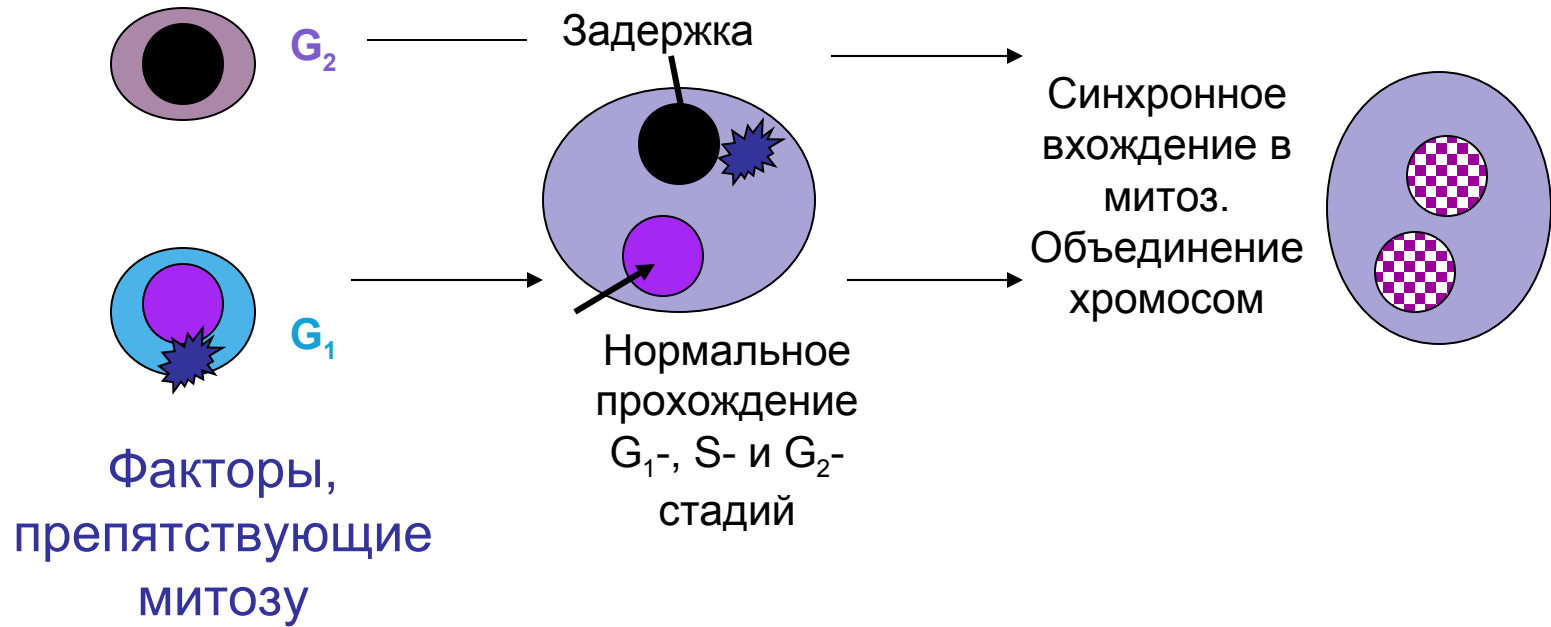
Активация S-фазы

Слияние гибридных клеток, находящихся на разных стадиях клеточного цикла



✦ Факторы, стимулирующие митоз (MPF)

Слияние гибридных клеток, находящихся на разных стадиях клеточного цикла



Факторы, стимулирующие S-фазу

Факторы, стимулирующие митоз (MPF)

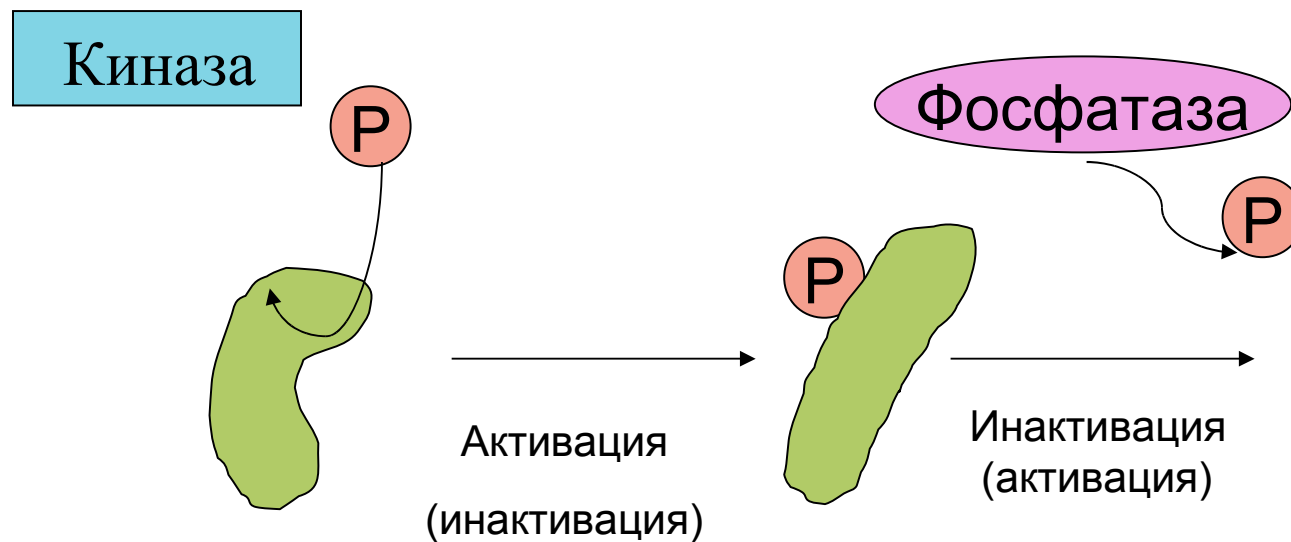
Факторы, препятствующие митозу

Молекулярный механизм регуляции клеточного цикла осуществляется благодаря:

- активации-инактивации ранее синтезированных белков,
- активации транскрипции и-РНК и трансляции новых белков
- существованию системы быстрой деградации белков

Активация-инактивация ферментов осуществляется путем их фосфорилирования-дефосфорилирования.

Фосфорилирование осуществляют ферменты протеинкиназы, дефосфорилирование - ферменты фосфатазы.



Протеинкиназы в клетке существуют всегда, но они не работают, пока к ним не присоединятся циклины (Cyc)

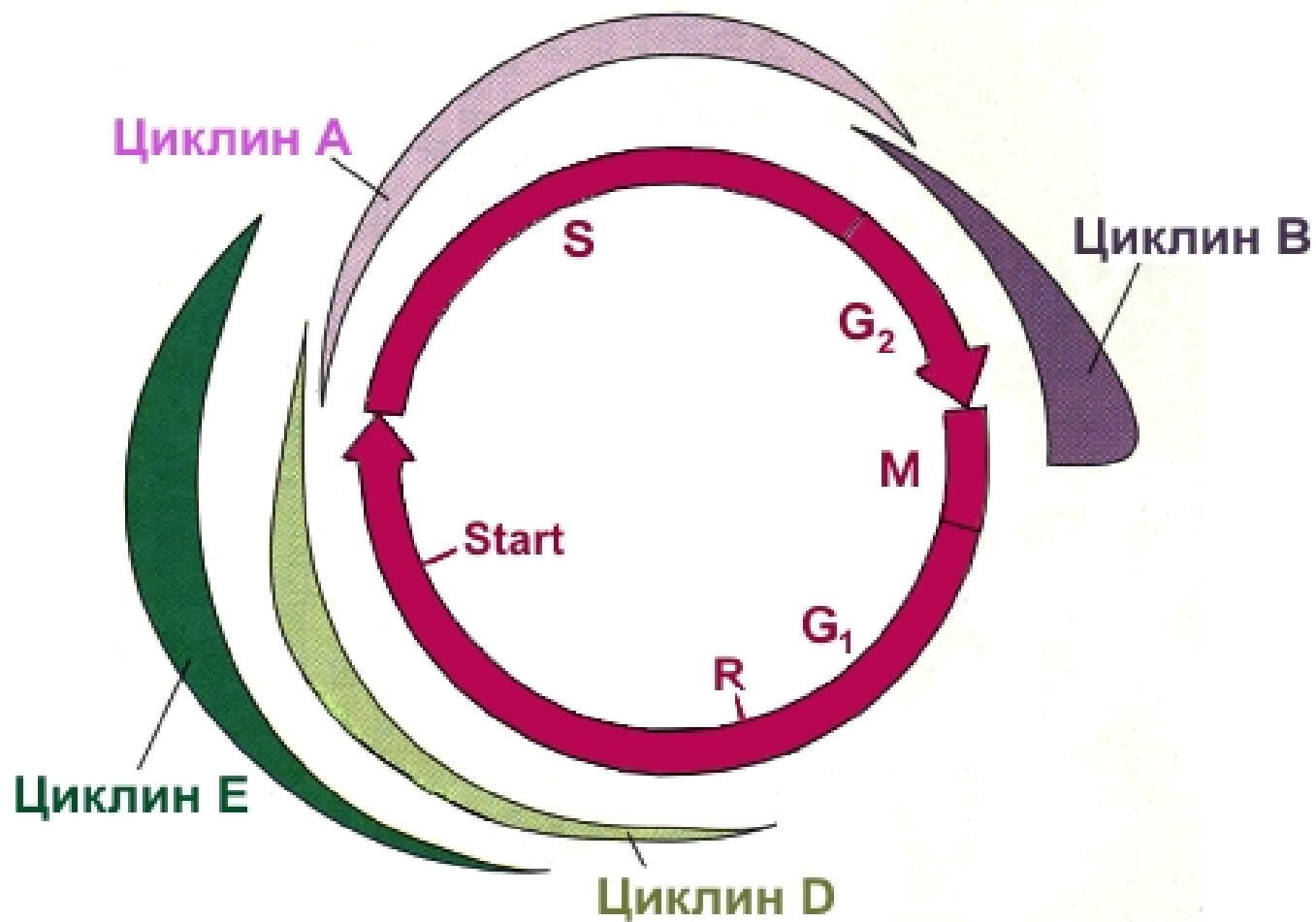
Циклин-зависимые киназы (Cyclin dependent kinase, Cdk)

Комплекс Cyc/Cdk активируется под воздействием киназ и фосфатаз. Концентрация активированного комплекса нарастает взрывообразно

Концентрация циклинов меняется в ходе клеточного цикла

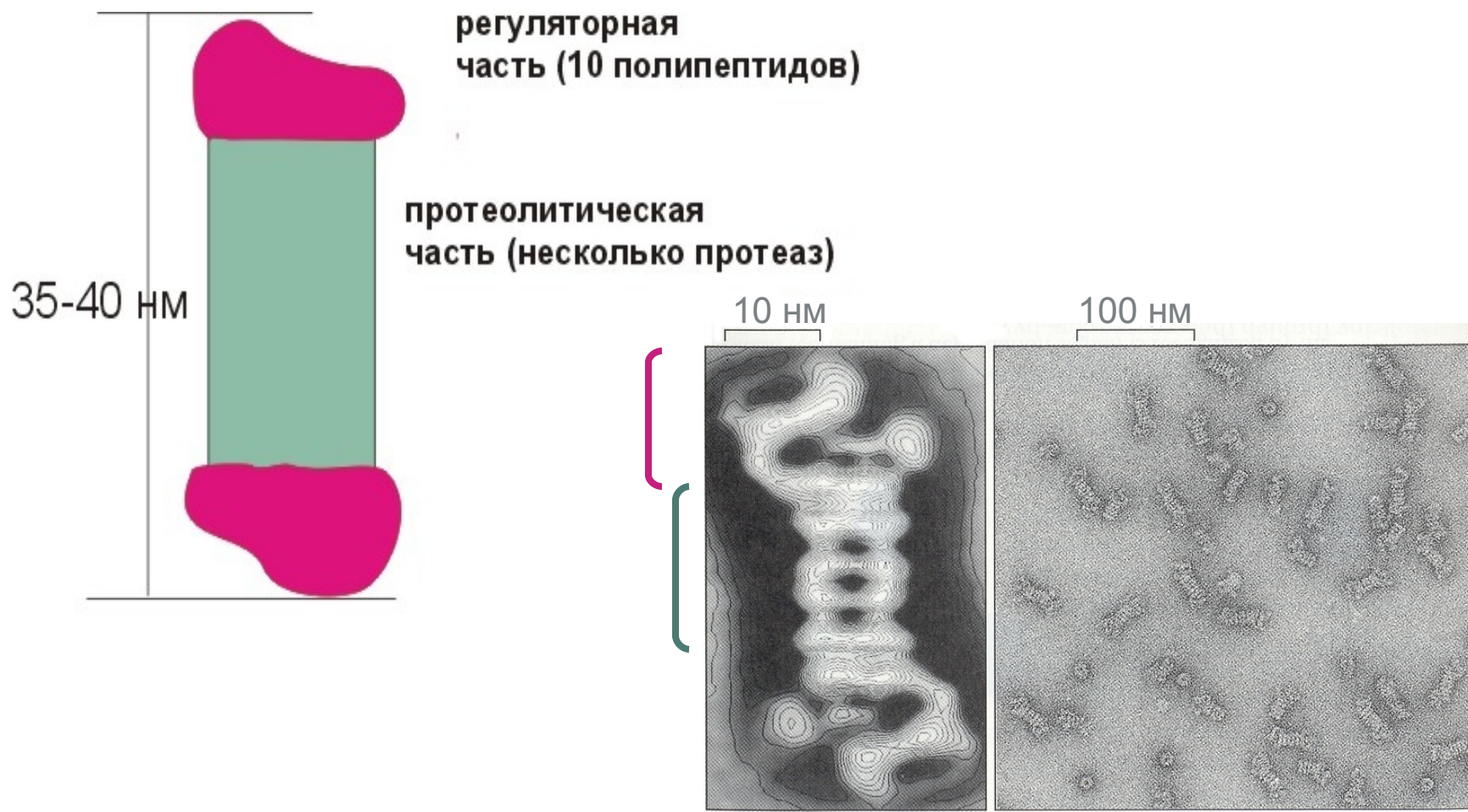
за счет включения транскрипции и трансляции, зависящих от периода клеточного цикла, и системы их быстрой деградации

Концентрация циклинов меняется в ходе клеточного цикла

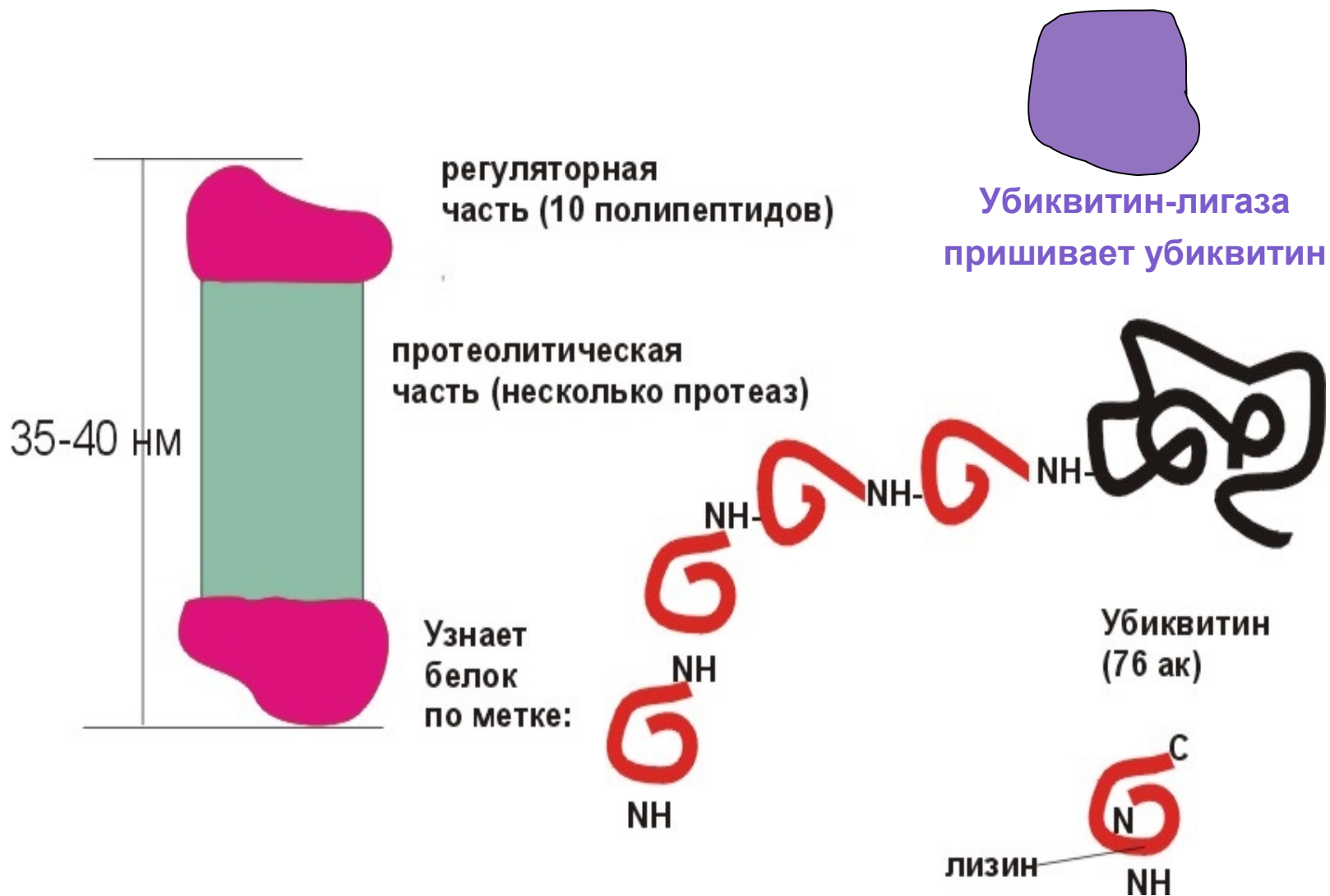


Концентрация циклинов меняется в ходе клеточного цикла
за счет включения транскрипции и трансляции, зависящих от периода клеточного цикла, и системы их быстрой деградации

26S протеасома разрушает белки в цитозоле



26S протеасома разрушает белки, меченые убиквитином





Cyclin A Arg—Thr—Val—Leu—Gly—Val—Ile—Gly—Asp

Cyclin B1 Arg—Thr—Ala—Leu—Gly—Asp—Ile—Gly—Asn

Cyclin B2 Arg—Ala—Ala—Leu—Gly—Glu—Ile—Gly—Asn

Бокс деструкции митотических циклинов

Убиквитин-лигаза узнает специальную последовательность в белках – бокс деструкции, или специфическое фосфорилирование.

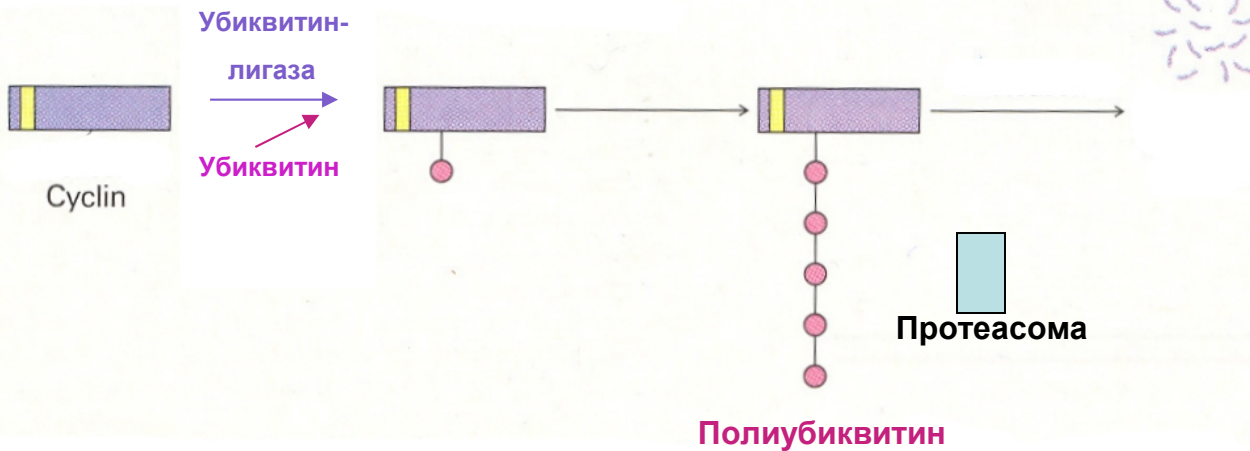


Cyclin A **Arg—Thr—Val—Leu—Gly—Val—Ile—Gly—Asp**

Cyclin B1 **Arg—Thr—Ala—Leu—Gly—Asp—Ile—Gly—Asn**

Cyclin B2 **Arg—Ala—Ala—Leu—Gly—Glu—Ile—Gly—Asn**

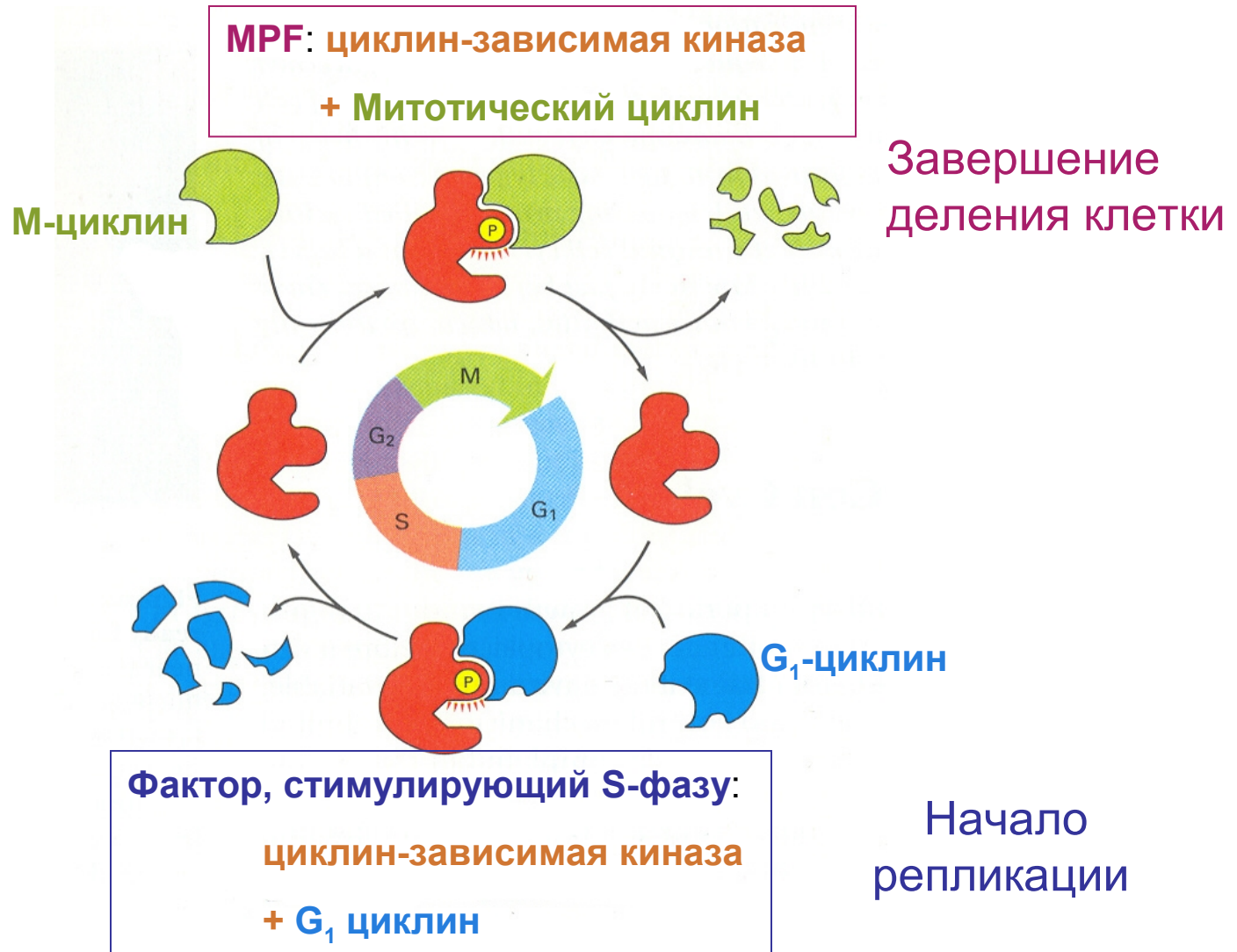
Бокс деструкции митотических циклинов



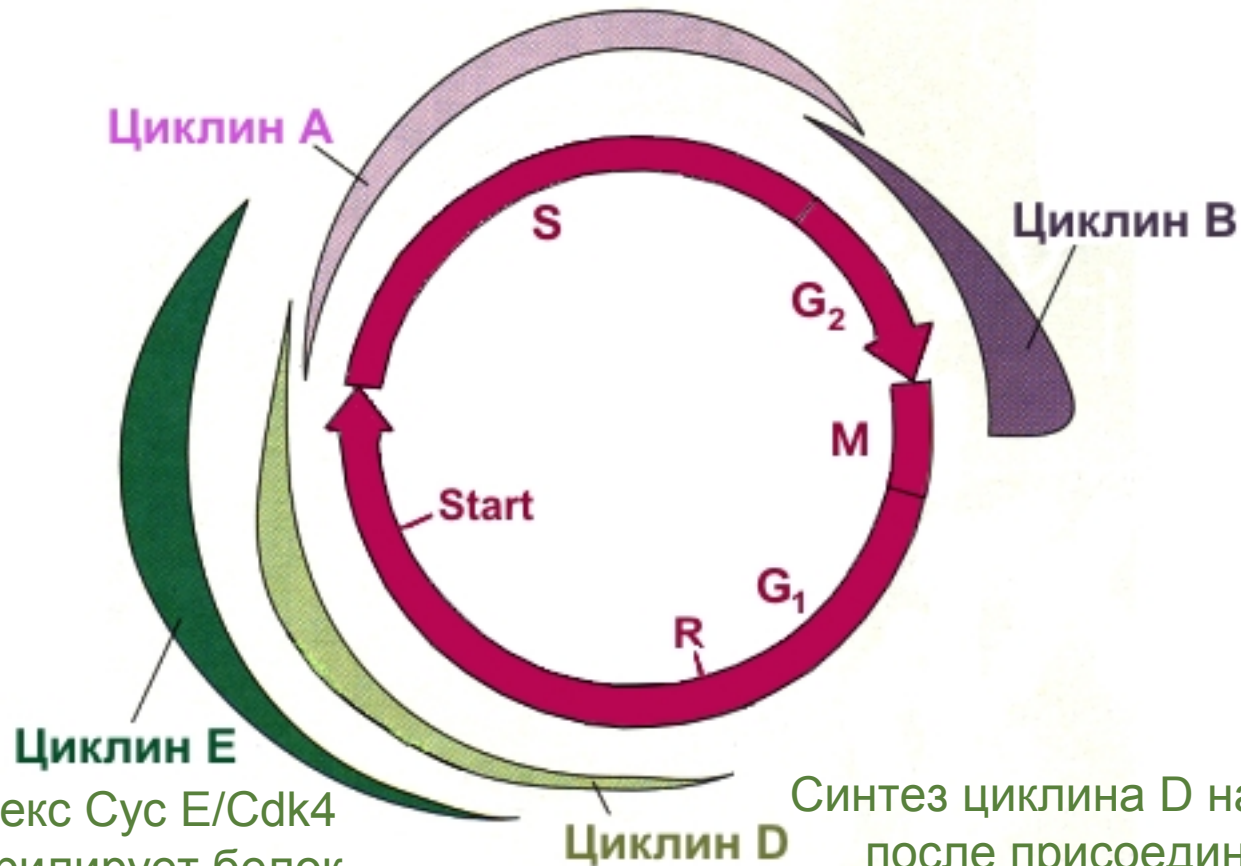
Полиубиквитинирование митотического циклина

Циклин-зависимая регуляция клеточного цикла на примере дрожжей.

Факторы, стимулирующие S-фазу
Факторы, стимулирующие митоз (MPF)
Факторы, препятствующие митозу



У высших эукариот существует несколько циклинов и более десятка Cdk



Комплекс Cus E/Cdk4 фосфорилирует белок-супрессор – начинается транскрипция многих генов, в том числе ДНК-полимеразы, Cus A

Синтез циклина D начинается после присоединения к рецептору на плазматической мембране сигнальной молекулы (фактора роста)

Пример действия тумор-супрессорного белка ретинобластомы
(взаимодействие процессов транскрипции-трансляции и активации-инактивации)

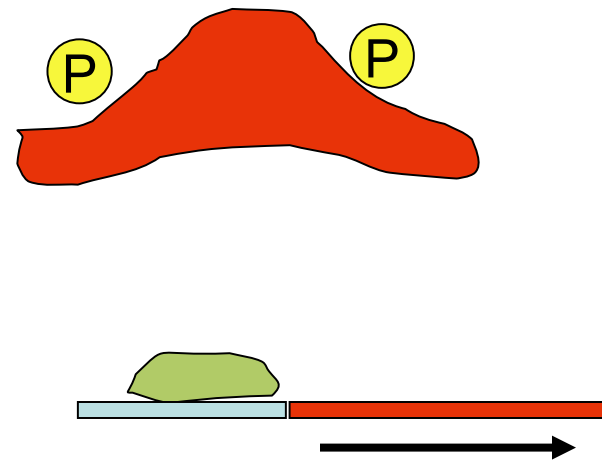
Супрессор в активной форме

- Клетка в G_0



Супрессор в неактивной форме-

Клетка пролиферирует





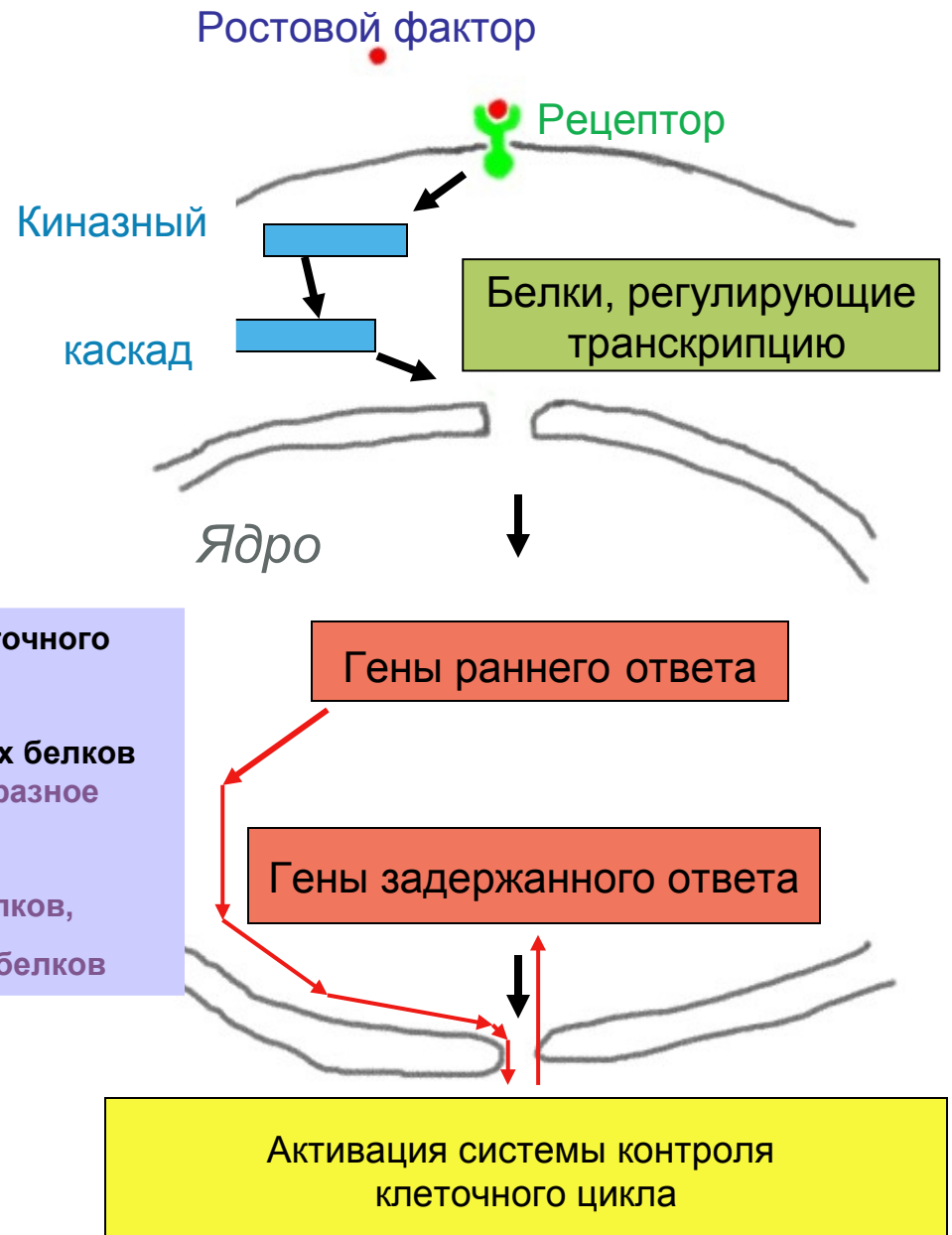
Регуляция перехода G_1 -S у высших эукариот осуществляется за счет включения транскрипции

Вхождение клетки в цикл в ответ на внешний стимул.

Активация транскрипции генов контроля клеточного цикла.

Молекулярный механизм организации контроля клеточного цикла осуществляется благодаря:

- активации транскрипции и-РНК и трансляции новых белков (например, циклинов, синтез которых включается в разное время клеточного цикла)
- активации-инактивации ранее синтезированных белков,
- существованию системы быстрой деградации этих белков

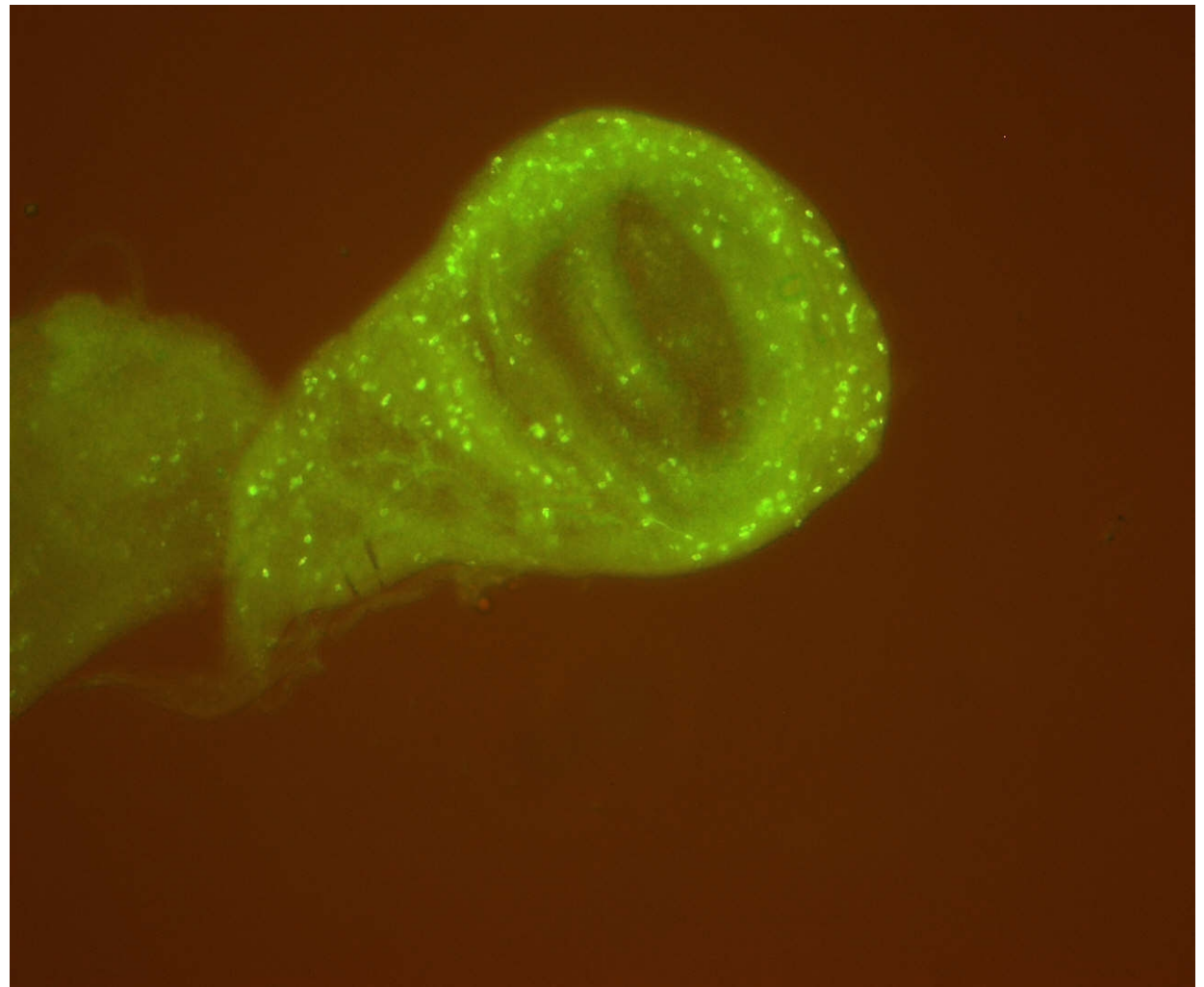


Переход G₂-M у высших эукариот происходит за счет активации ранее синтезированных белков

Возрастание концентрации MPF приводит к фосфорилированию белков:
гистона H3,
конденсинов,
ламинов A,C,
белков centrosом
MAP-белков

их фосфорилирование включает профазные процессы:
конденсацию хромосом,
перестройку цитоскелета,
фрагментацию ядерной оболочки, ЭПС, аппарата Гольджи

Окраска на фосфорилированный гистон H3 позволяет
обнаружить делящиеся клетки в организме



*Митозы в
имагинальном
диске дрозофилы*

Переход Метафаза-Анафаза также осуществляется без транскрипции

Критическое возрастание MPF

Активация APC (комплекс с убиквитин-лигазой) и протеасомы

Разрушение циклина в составе MPF

Активация
сепаразы

Дефосфорилирование белков

Разделение хроматид

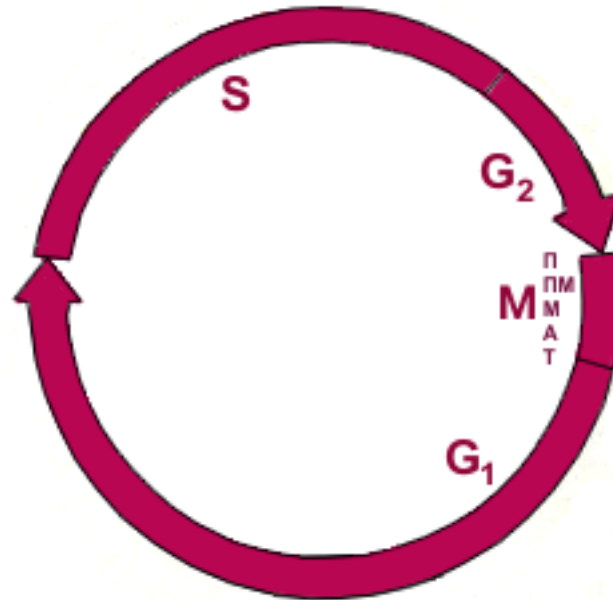
Анафаза

Телофаза



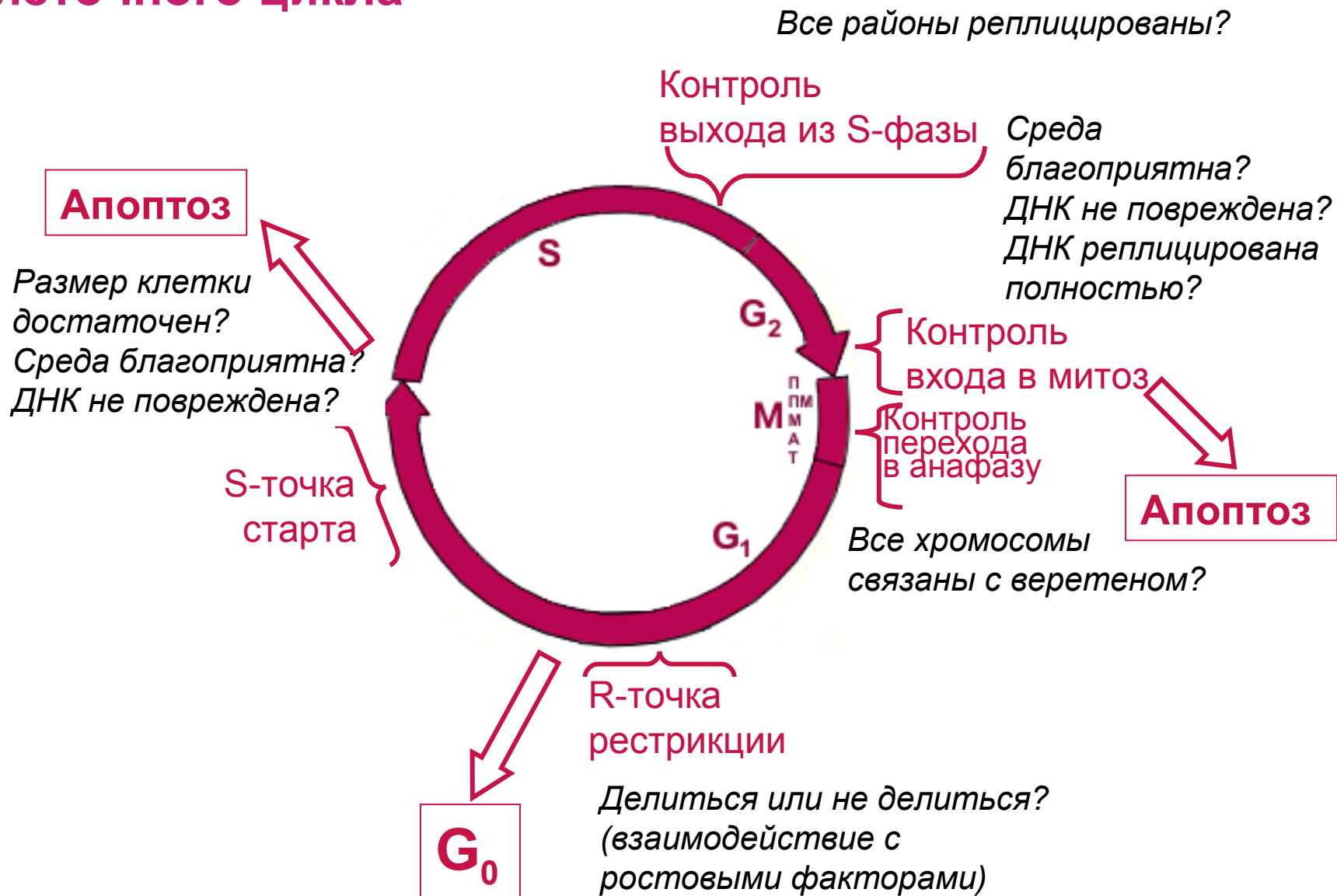
Точки контроля клеточного цикла

Точки контроля (checkpoints) - проверка готовности клетки к переходу в новую фазу и задержка в случае отсутствия готовности.

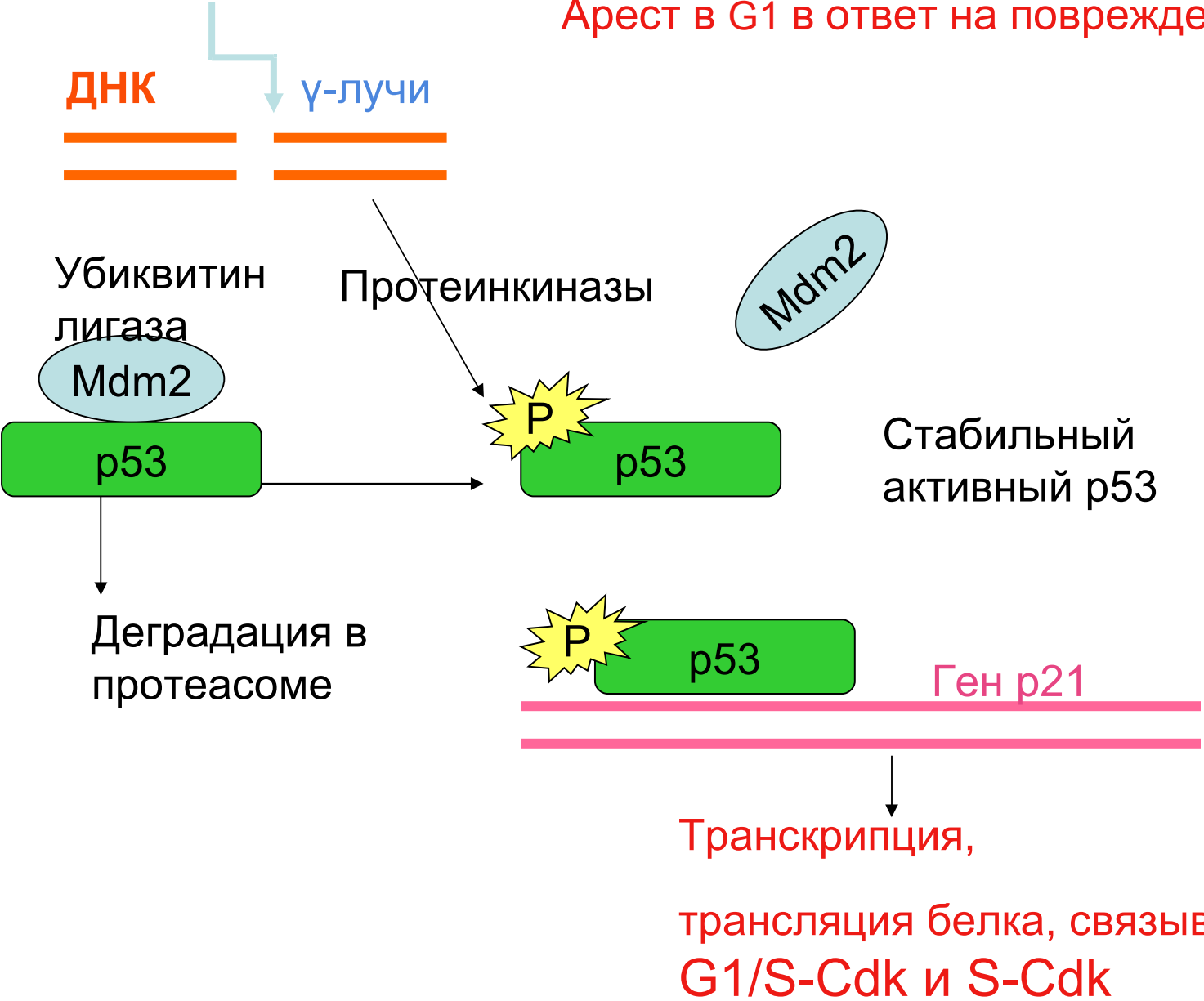


Точка рестрикции (R) - стадия, на которой клетка может принимать внешний сигнал к вхождению в цикл деления, т.е появляется рецептор для гормона или ростового фактора

Точки контроля клеточного цикла



Арест в G1 в ответ на повреждения ДНК



Варианты клеточного цикла:

1. Остановка в G_0 . Дифференцировка

2. Остановка в G_2 . Дифференцировка

□

3. Дробление:

G_1 отсутствует

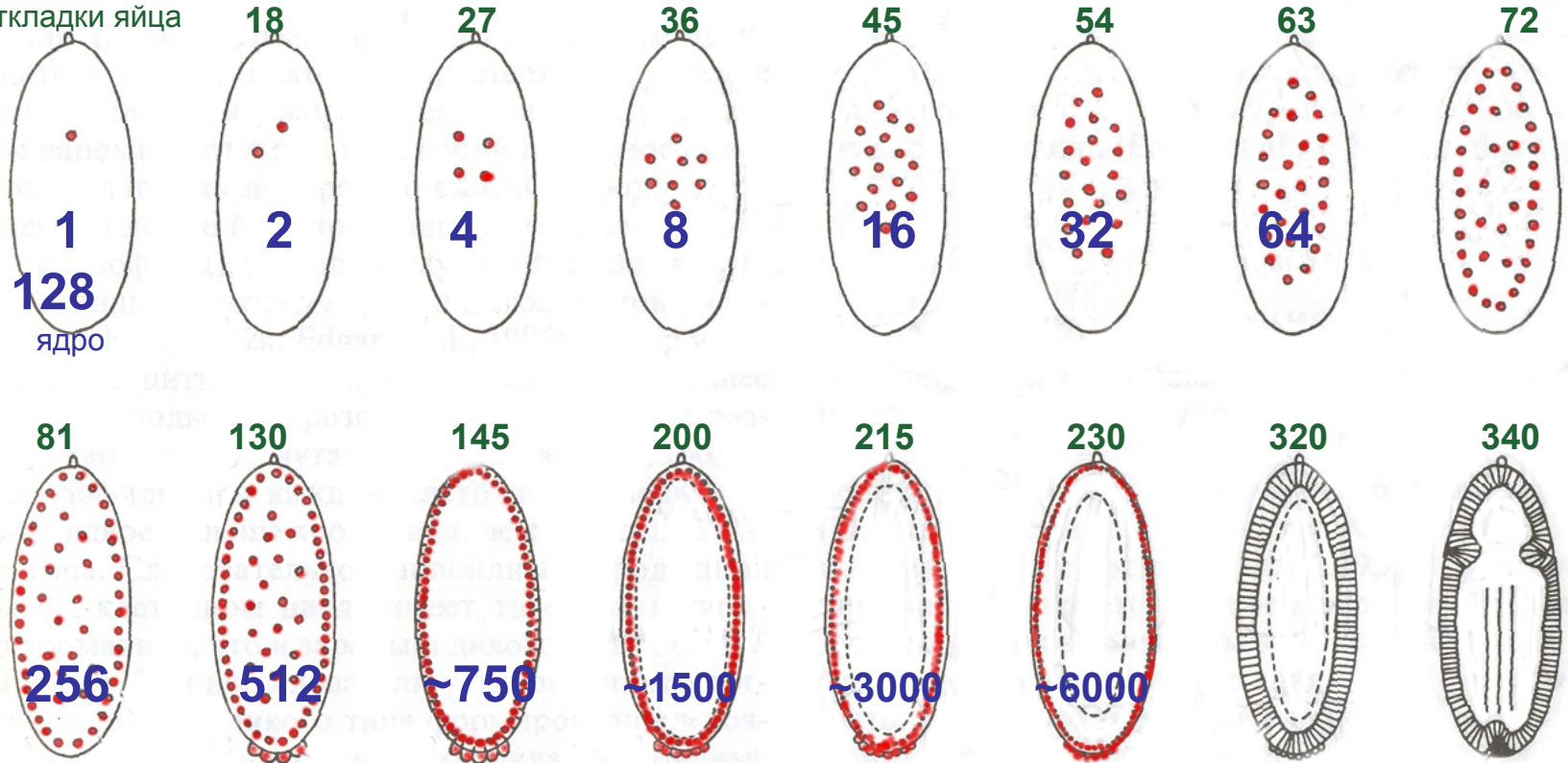
S короткий (синхронная репликация)

G_2 короткий

Дробление у *Drosophila melanogaster*.

Митозы следуют один за другим через несколько минут и до стадии примерно 6000 ядер не сопровождаются разделением цитоплазмы.

10 мин после откладки яйца



Варианты клеточного цикла:

1. Остановка в G_0 . Дифференцировка

2. Остановка в G_2 . Дифференцировка

3. Дробление:

G_1 отсутствует

S короткий (синхронная репликация)

G_2 короткий

4. Деление с диминуцией ДНК и элиминацией хромосом:

циклопы, аскарида

5. Полиплоидизация без деления, дифференцировка:

полиплоидные клетки (клетки печени)

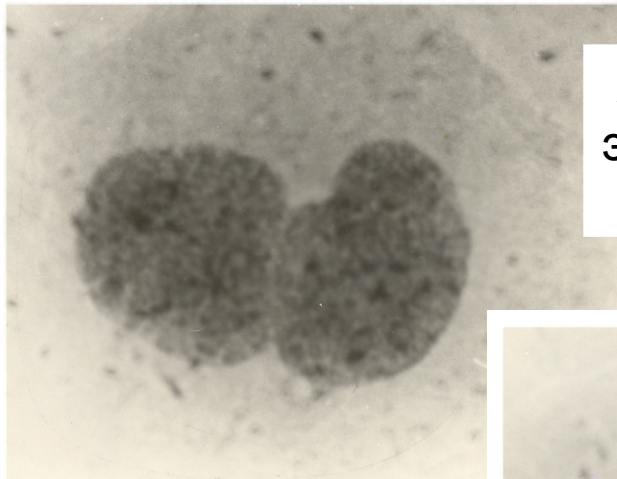
политенизация (ткани двукрылых насекомых)

Варианты клеточного цикла:

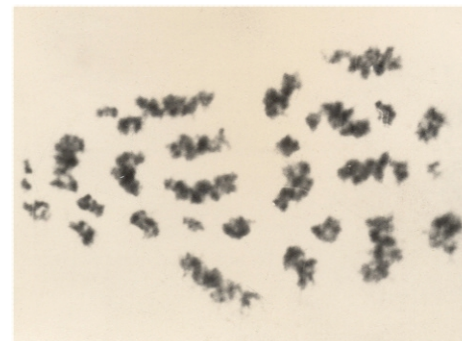
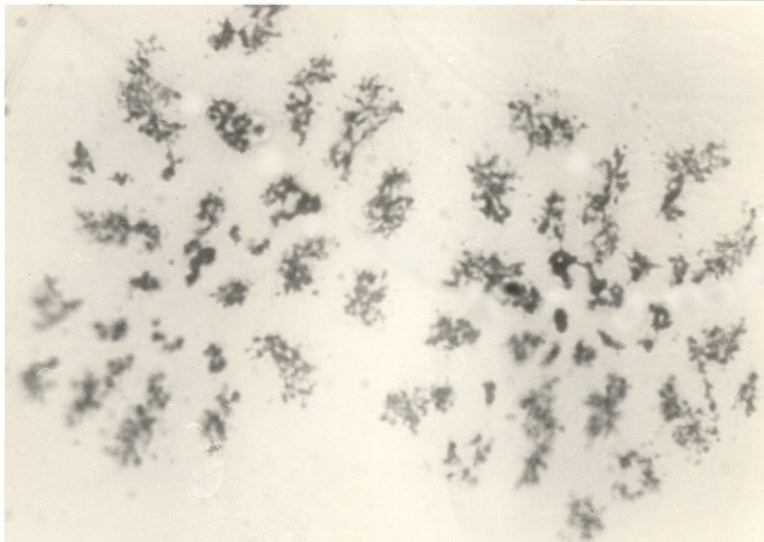
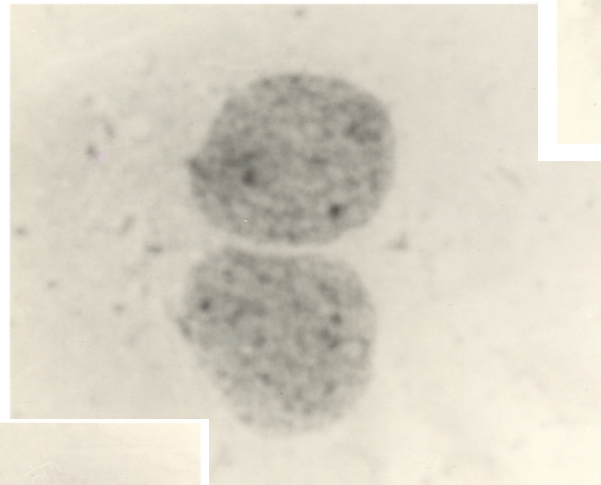
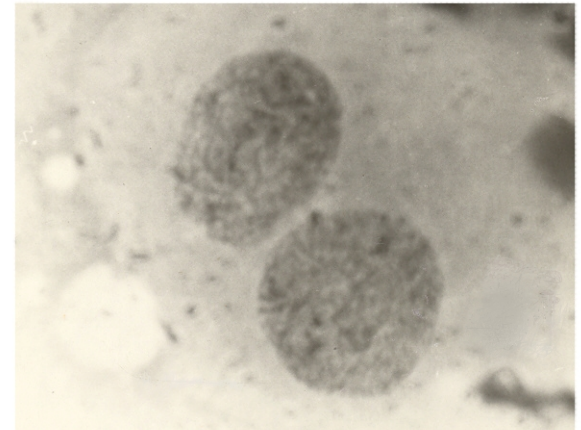
6. Деление амитозом (без конденсации хромосом и образования веретена):

терминально дифференцированные клетки

7. Отсутствие цитотомии или неполная цитотомия:



Амитоз в клетках
эпителия мочевого
пузыря мыши



Амитоз
в эндомитотических клетках
стенки семенника
саранчового
Chrysochraon dispar

Варианты клеточного цикла:

6. Деление амитозом (без конденсации хромосом и образования веретена):

терминально дифференцированные клетки (эпителий мочевого пузыря)

7. Отсутствие цитотомии или неполная цитотомия:

гифы грибов

клетки растений с плазмодесмами

эмбриональная бластодерма яйца насекомых

8. Амплификация:

Множественная репликация генов рРНК в овоцитах рыб и амфибий. Гиперрепликация генов белков хориона у дрозофилы

9. Деление мейозом

Варианты клеточного цикла:

6. Деление амитозом (без конденсации хромосом и образования веретена):

терминально дифференцированные клетки (эпителий мочевого пузыря)

7. Отсутствие цитотомии или неполная цитотомия:

гифы грибов

клетки растений с плазмодесмами

эмбриональная бластодерма яйца насекомых

8. Амплификация:

Множественная репликация генов рРНК в овоцитах рыб и амфибий

9. Деления мейоза

Варианты клеточного цикла:

10. Недорепликация ДНК:

гетерохроматин в политенных
хромосомах двукрылых

11. Образование макронуклеуса инфузорий:

образуется митозом из микронуклеуса,
происходит политенизация,
деградирует 97-98% всей ДНК,
происходит фрагментация и рекомбинация ДНК:

последовательность интронов

в макронуклеусе 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

в микронуклеусе 1 5 3 7 9 11 2 4 6 8 10 12 13 14,

присоединение теломерной ДНК,
экстрарепликация

