

Тема 5. 6. Разнообразие клеток многоклеточного организма - результат дифференцировки. Клеточная гибель.

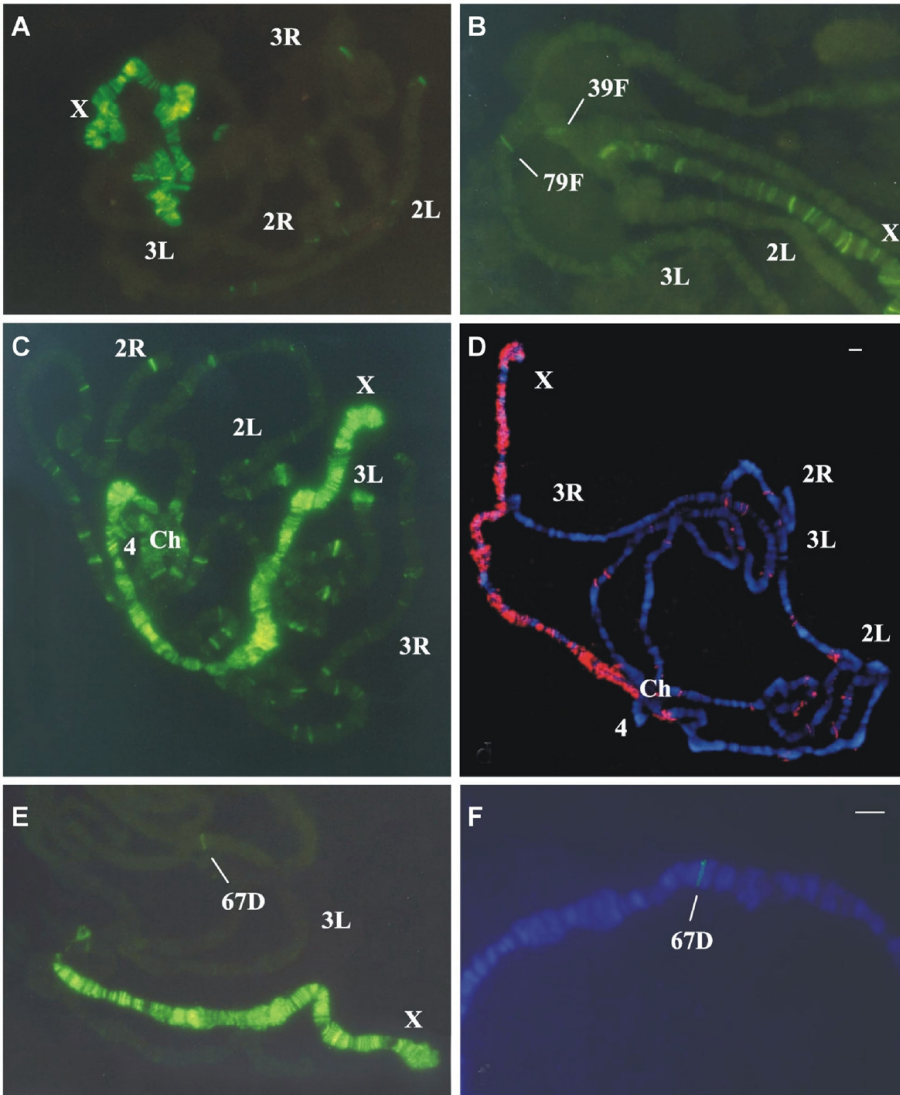
Ограниченное число первичных и вторичных посредников обеспечивают огромное разнообразие клеточных функций. Какой ответ даст клетка, зависит от того, на что она «запрограммирована»

Сигнал	Рецептор	Вторичный посредник	Ткань	Клеточный ответ
Адреналин	-рецептор	ц-АМФ	Кровь	Образование и агрегация тромбоцитов
		ц-АМФ	Печень Мышцы	Распад гликогена
		Жировые клетки	Распад липидов	
		Гладкие мышцы	Расслабление	
		Кишечник	Секреция жидкости	
		Сердечная мышца	Увеличение частоты и силы сокращений	
Вазопрессин	Рецептор вазо-	PiP_2 Ca^{++}	Печень	Распад гликогена

Специфичность клеточного ответа – результат детерминации и дифференцировки

Дифференцировка - возникновение морфологических и функциональных различий между первоначально одинаковыми клетками

Детерминация - приобретение первоначально одинаковыми клетками биохимических различий, предшествующих дифференцировке (латентная дифференцировка)



Способность к транскрипции тех или иных районов зависит от определенного состояния хроматина

Механизм дозовой компенсации у D. melanogaster обеспечивается специальными белками на X-хромосоме

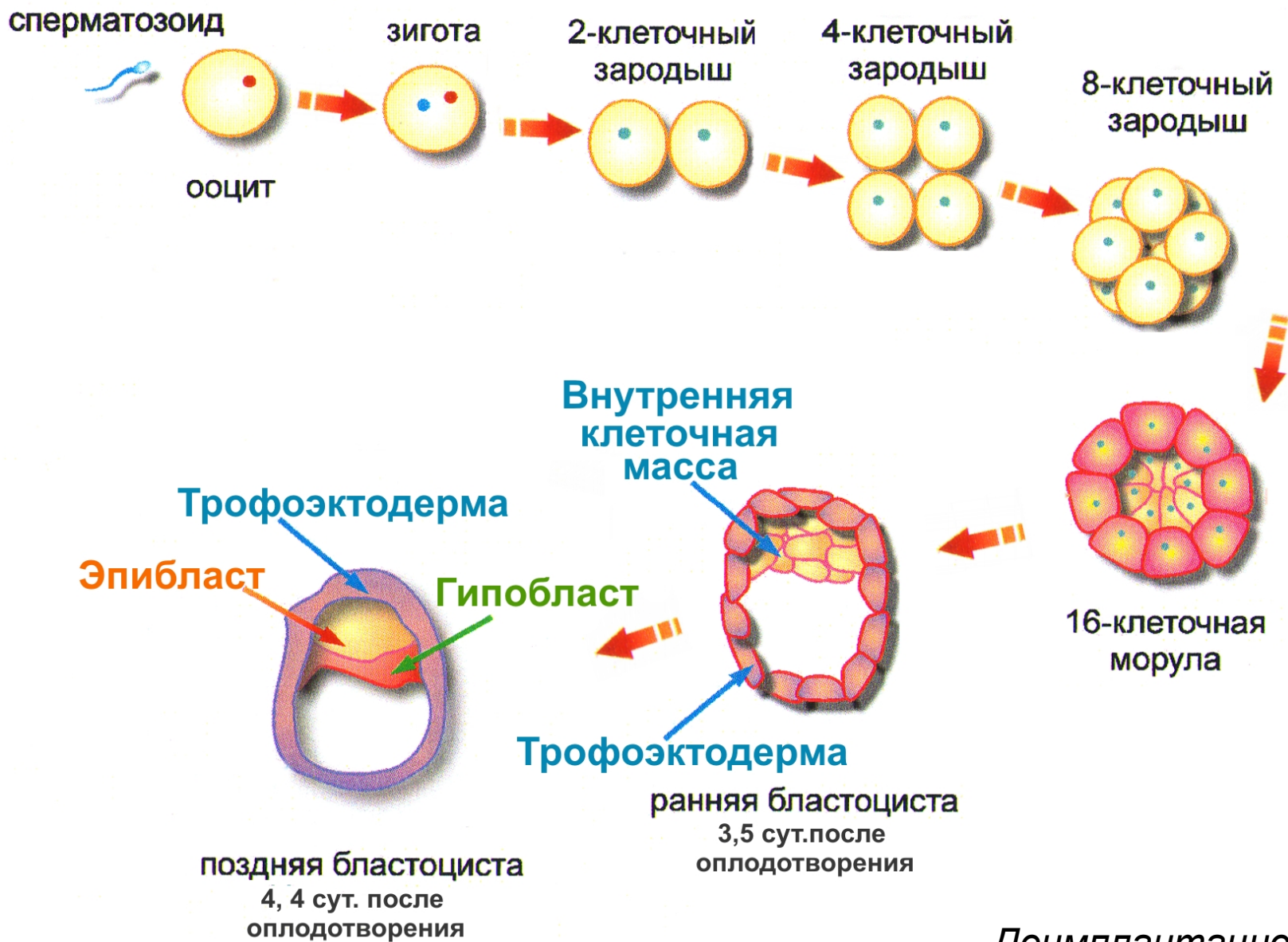
Гены общеклеточных функций
Гены тканеспецифичных функций
Гены клеточного цикла
Гены дифференцировки (детерминации)

Тотипотентные клетки — способные обеспечить развитие полноценного организма

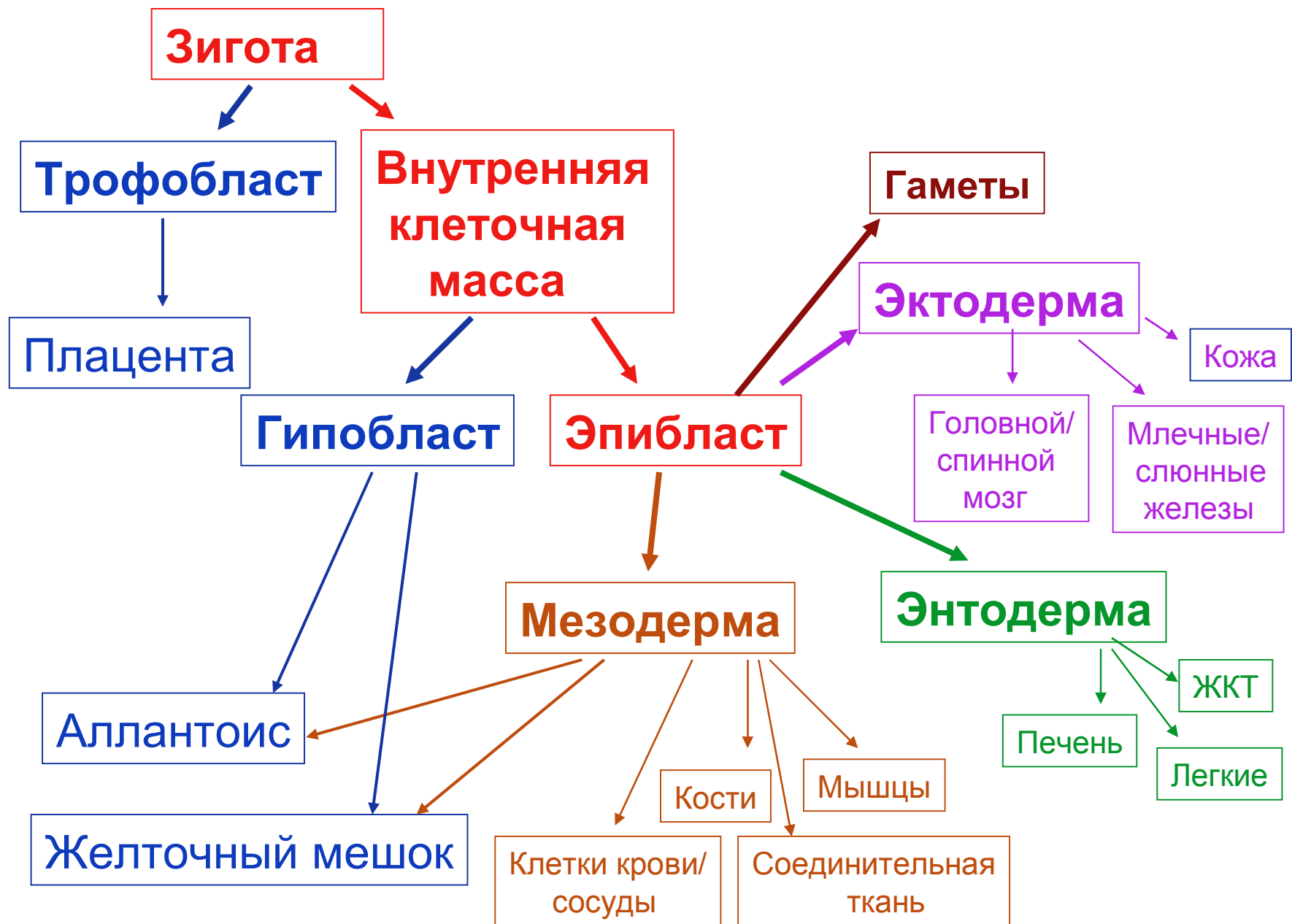
Плюрипотентные клетки — способные давать производные эктодермы, энтодермы и мезодермы

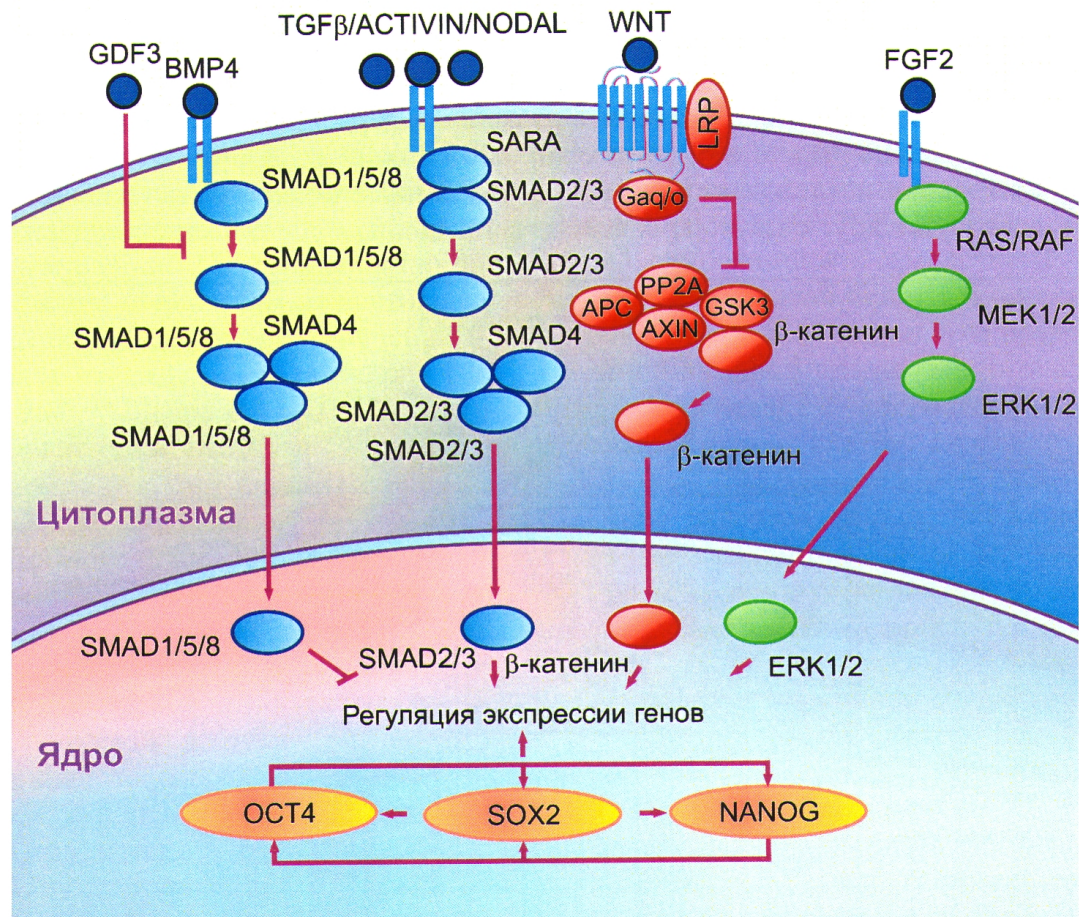
Мультипотентные клетки — способные дифференцироваться в клетки нескольких типов

Унипотентные клетки — предшественники клеток одного типа



Доимплантационное развитие мыши
 (С.П. Медведев и др. 2011)

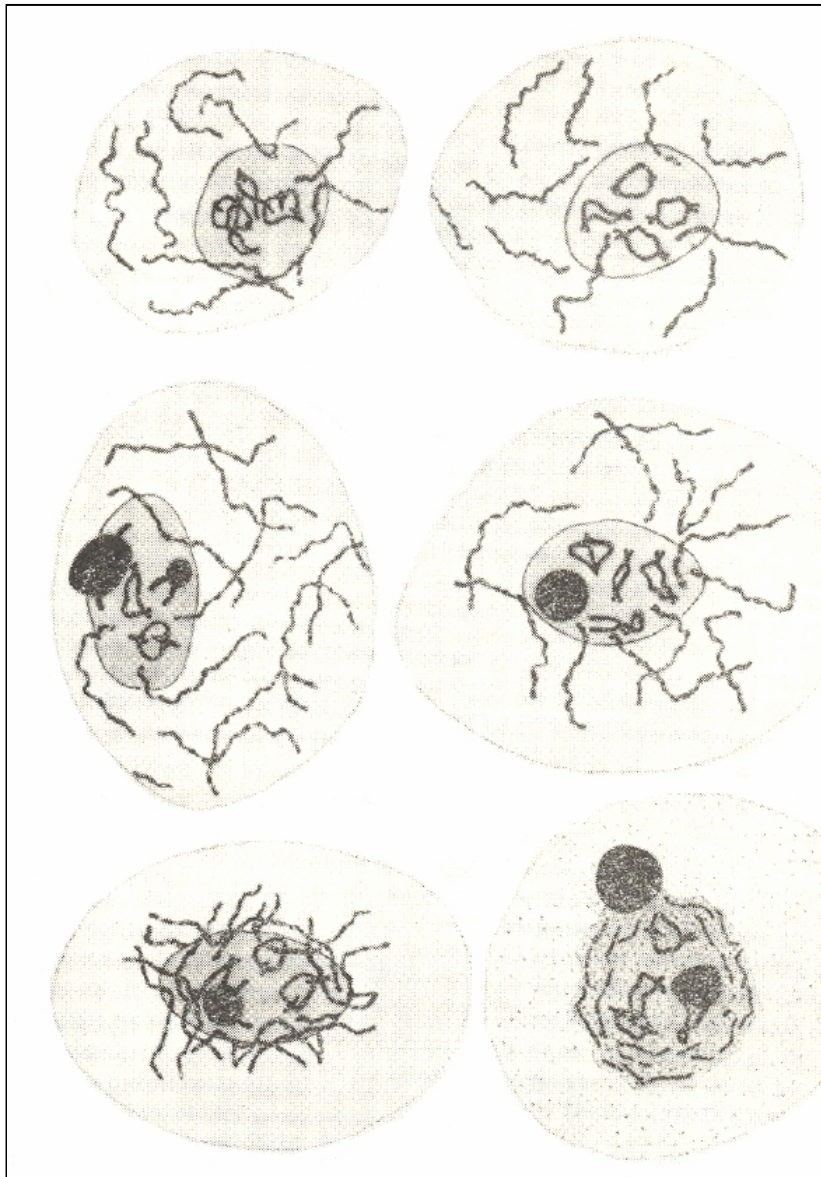




Система действия
внешних и внутренних
регуляторов
плюрипотентности
эмбриональных
стволовых клеток у
человека (С.П.Медведев и др.,
2010)

Изменения при дифференцировке могут затрагивать ДНК

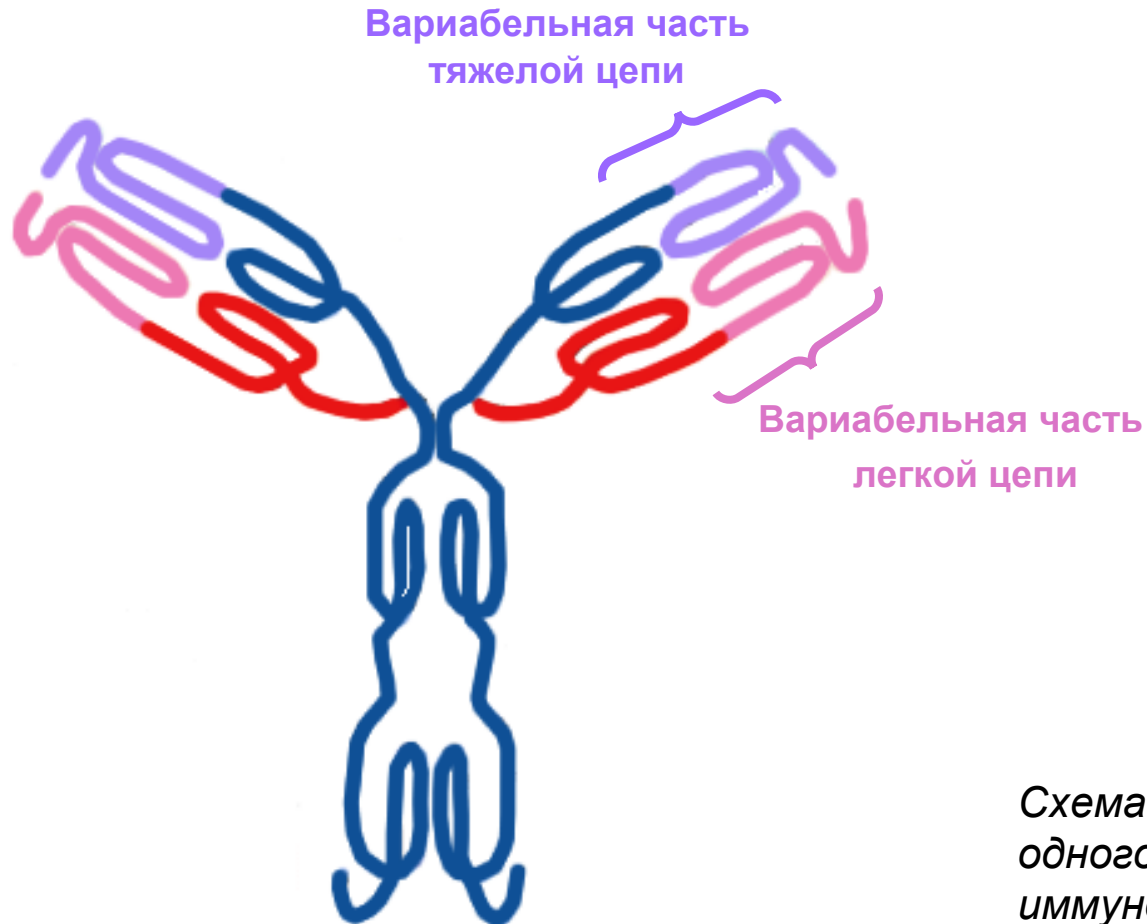
- Диминуция хроматина и элиминация хромосом
- Вырезание сегментов ДНК в генах иммуноглобулинов при дифференцировке лимфоцитов
- Метилирование ДНК



*E- и S-хромосомы в оогенезе у *Micotia fagi*.*

*E-хромосомы в оогенезе формируют «ламповые щетки», S-хромосомы собираются в кариосферу и не проявляют заметной транскрипционной активности. В раннем эмбриогенезе E-хромосомы элиминируются из будущих соматических клеток (отсюда их название - *Eliminated chromosomes*)*

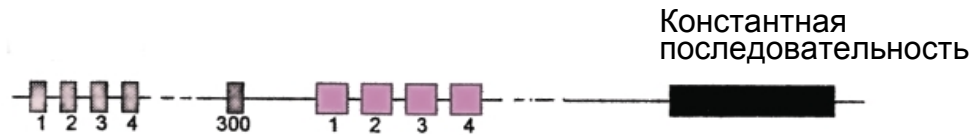
Изменения в ДНК наблюдаются при созревании лимфоцитов



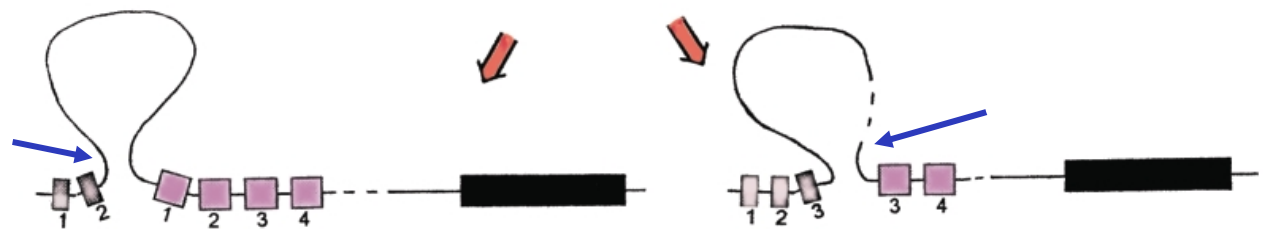
*Схема строения молекулы
одного из классов
иммуноглобулинов*

При созревании лимфоцитов происходит выборочная репликации участков ДНК и в результате часть ДНК «выбрасывается». В различных клонах лимфоцитов эта часть разная.

ДНК в зиготе



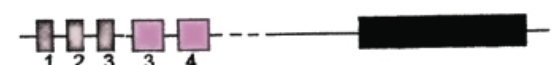
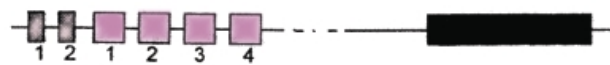
Выборочная репликация



Клон а

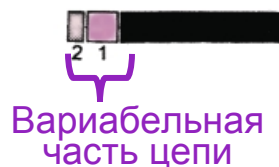
Клон б

ДНК в зрелых лимфоцитах

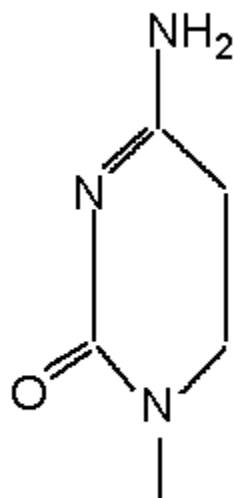


Транскрипция и созревание РНК

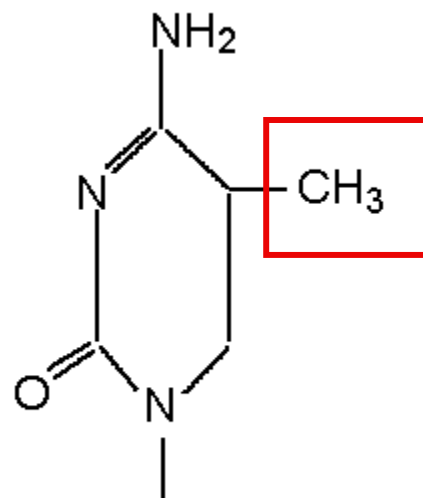
иРНК



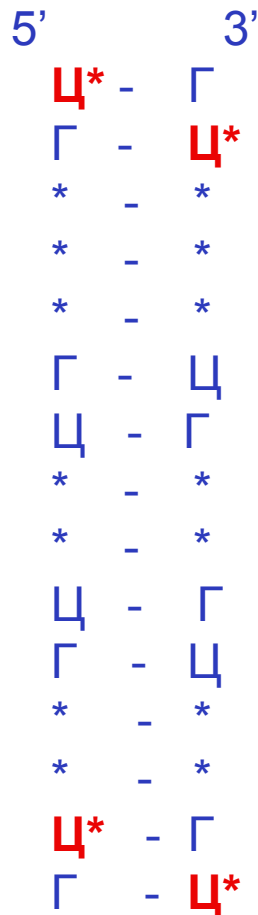
Метилирование ДНК



Цитозин

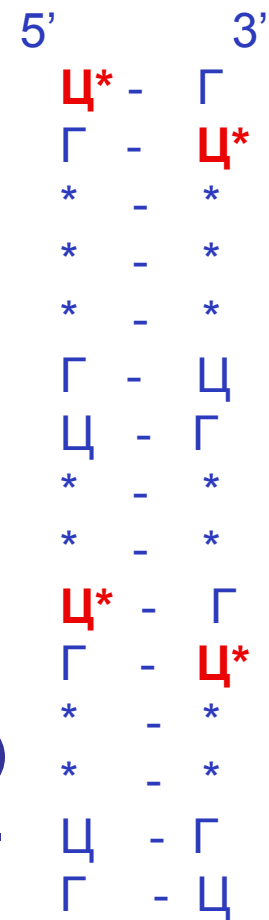
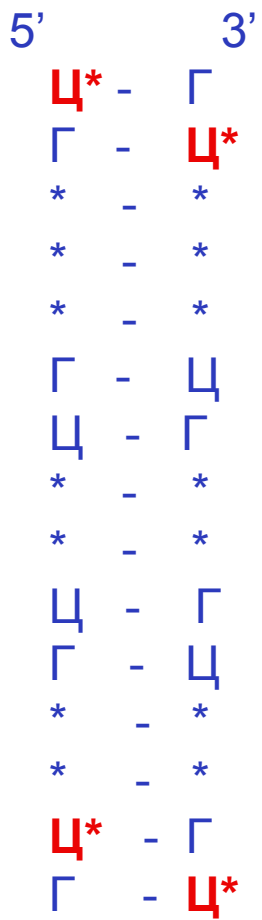


5-Метилцитозин



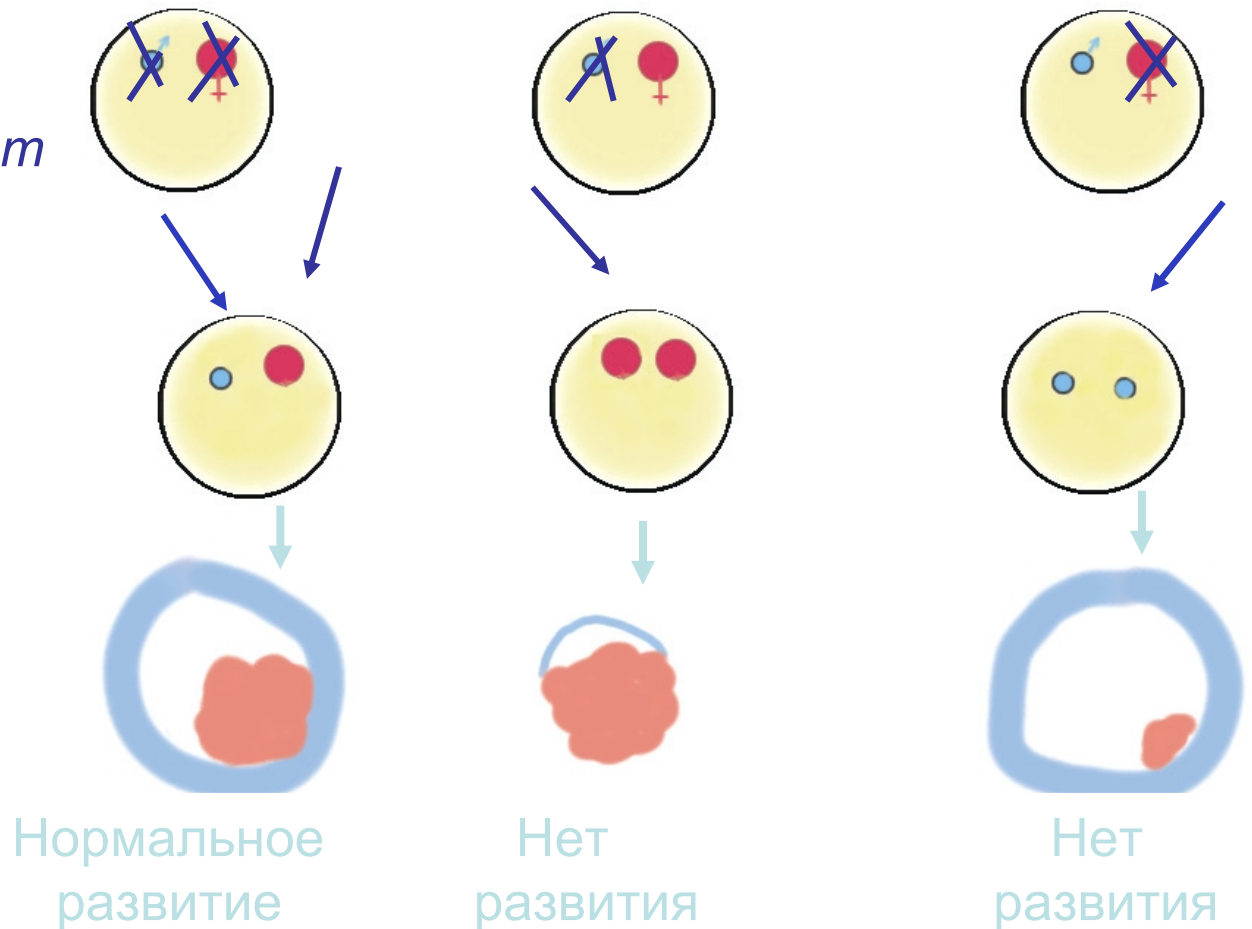
Картина
 метилирования
 воспроизводится
 во время
 репликации

Степень
 метилирования
 коррелирует
 с интенсивностью
 транскрипции



Спектр метилирования различен у разных полов

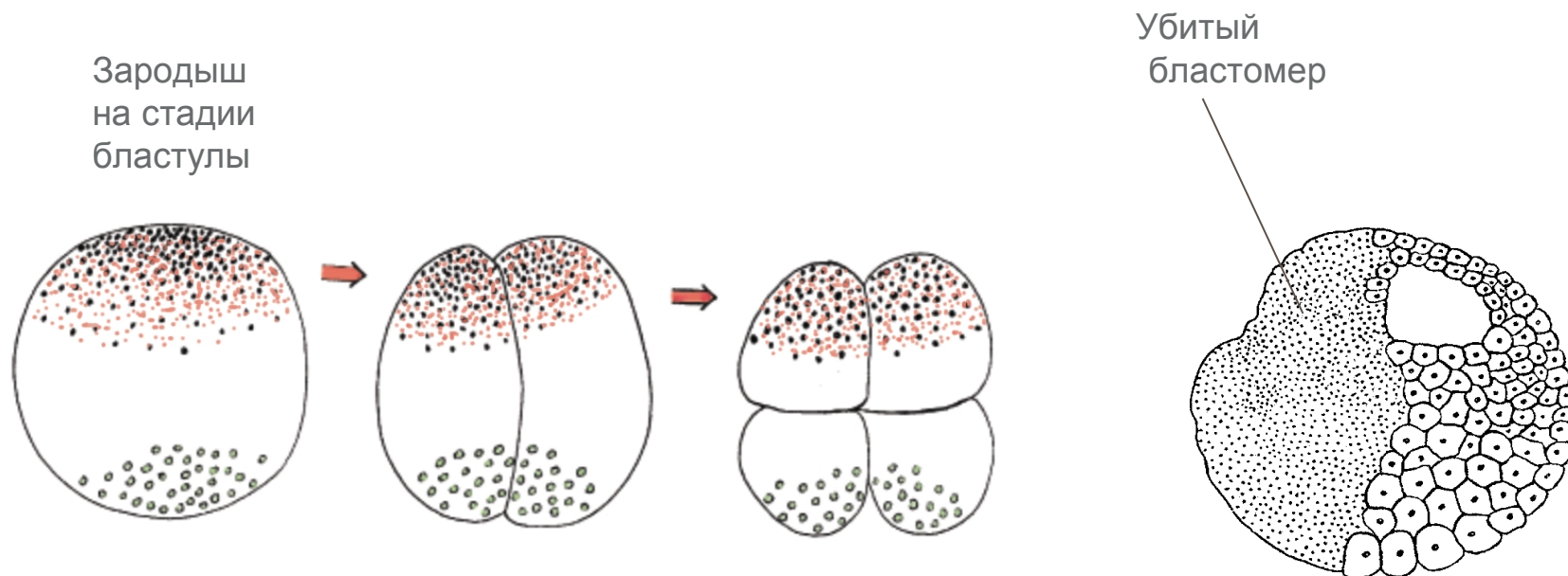
Эксперименты по пересадке пронуклеусов свидетельствуют о геномном, или хромосомном импринтинге



Детерминация клеток определяется

- различиями в составе цитоплазмы бластомеров и формирующимся*
- различиями в межклеточных взаимодействиях.*

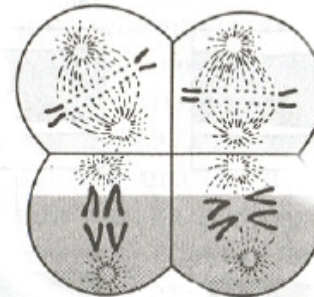
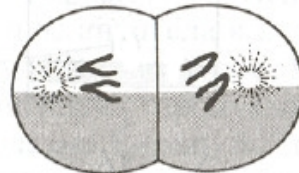
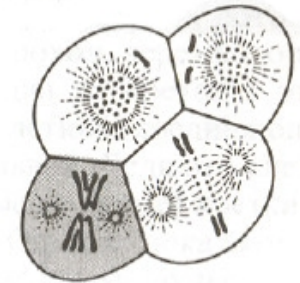
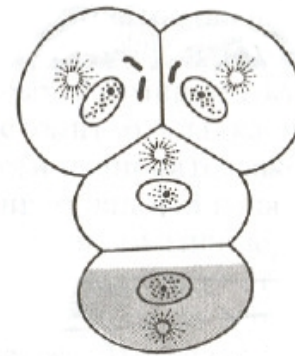
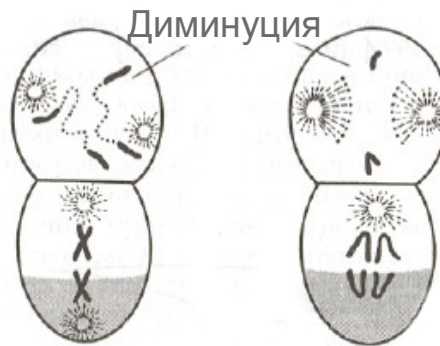
Соотношение первого и второго механизмов может различаться у разных организмов



Различия в составе цитоплазмы после третьего деления дробления

Эксперименты Т.Бовери по изучению механизмов диминуции у лошадиной аскариды

Нормальное дробление

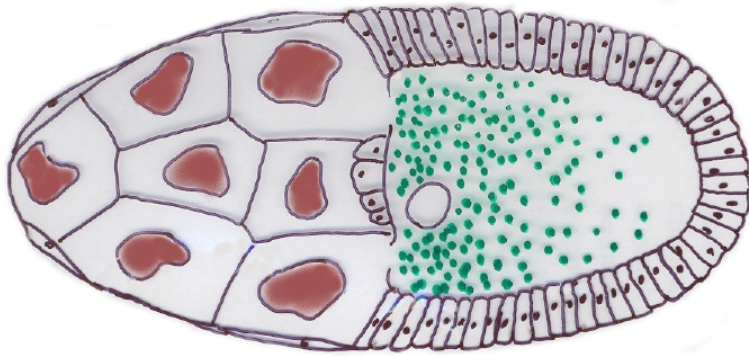


Дробление после центрифугирования зигот и перемещения ядер в вегетативную часть клетки

Ранние этапы развития *Drosophila melanogaster*



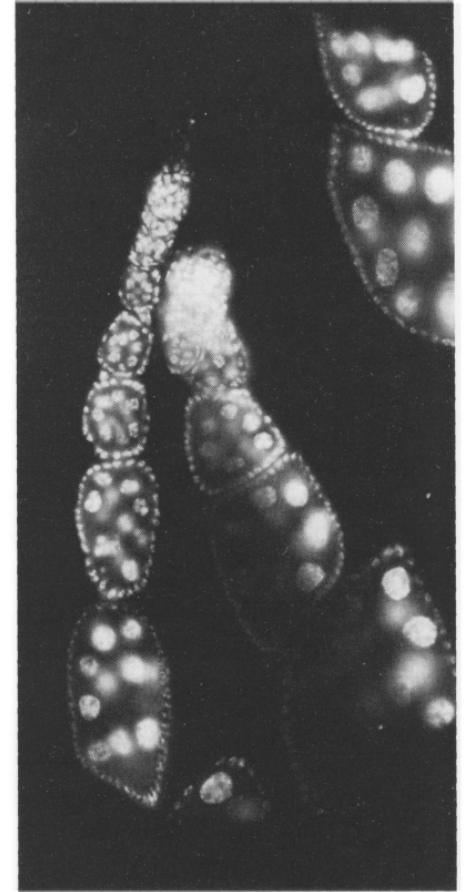
Яичник



Яйцевой фолликул

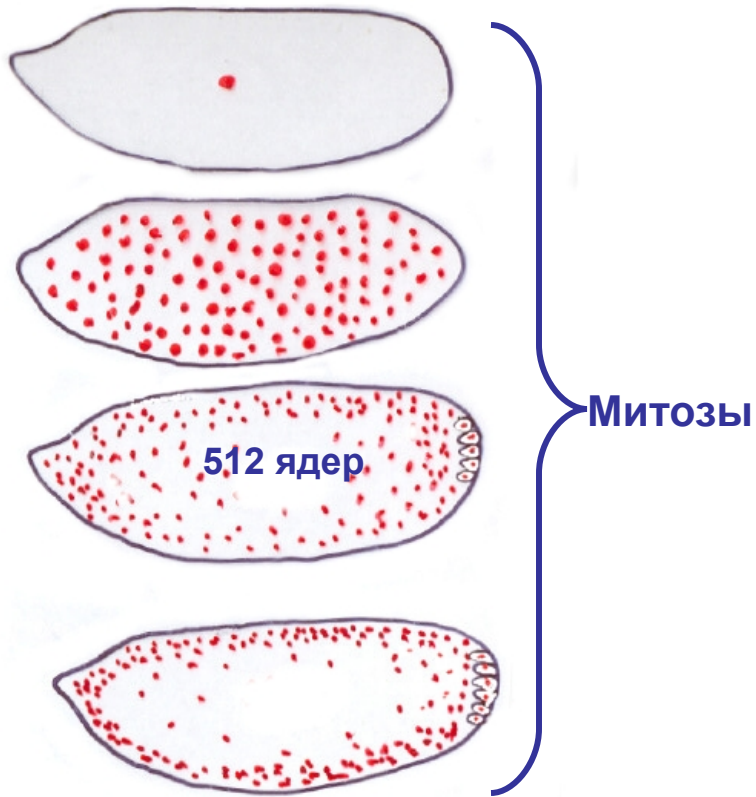


Окраска на актин

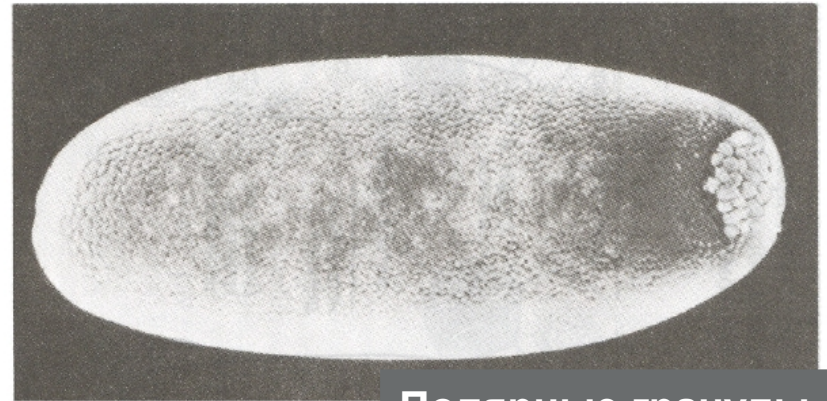


Окраска на ДНК

Ранние этапы развития Drosophila melanogaster

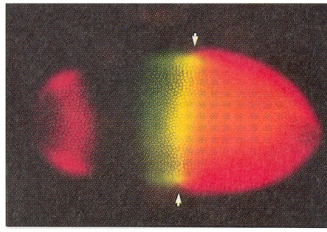
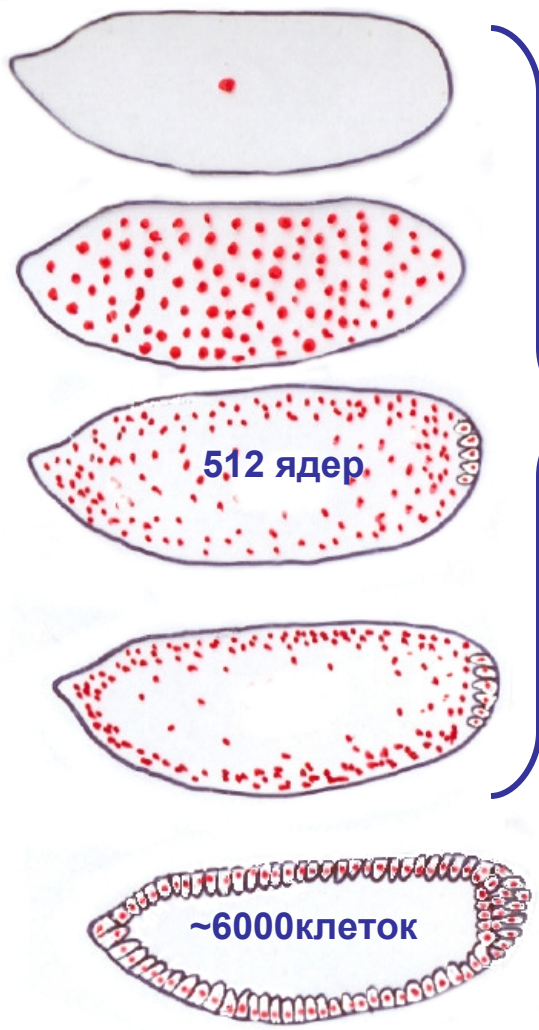


Целлюляризация



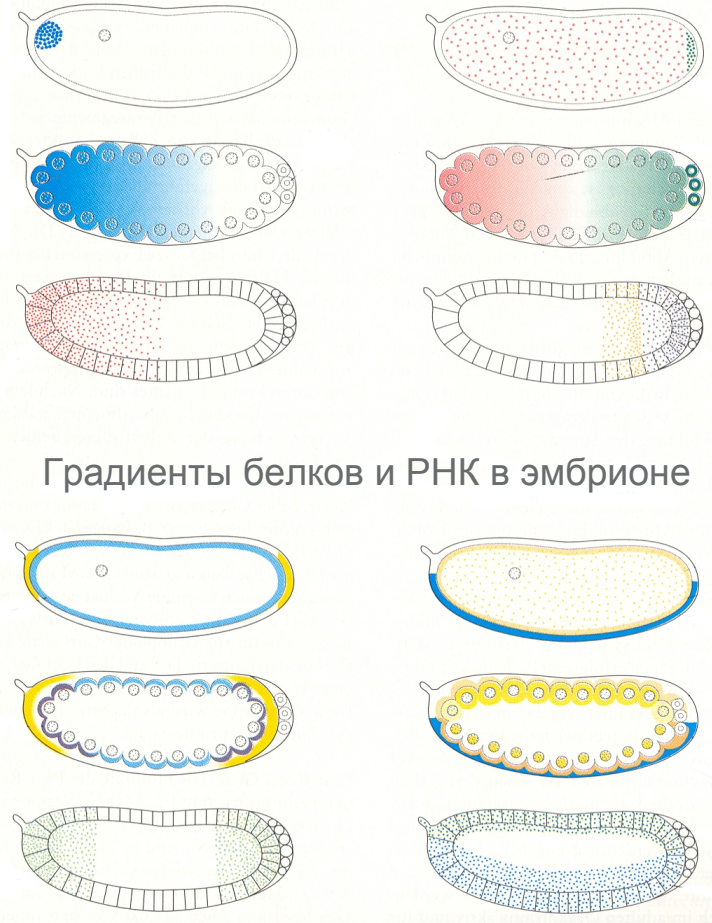
Полярные гранулы
в зрелом яйце

Распределение различных веществ в яйце неравномерно. Клеткам зародыша, побразовавшим после целюляризации, достается разная по составу цитоплазма.



Митозы

Целюляризация



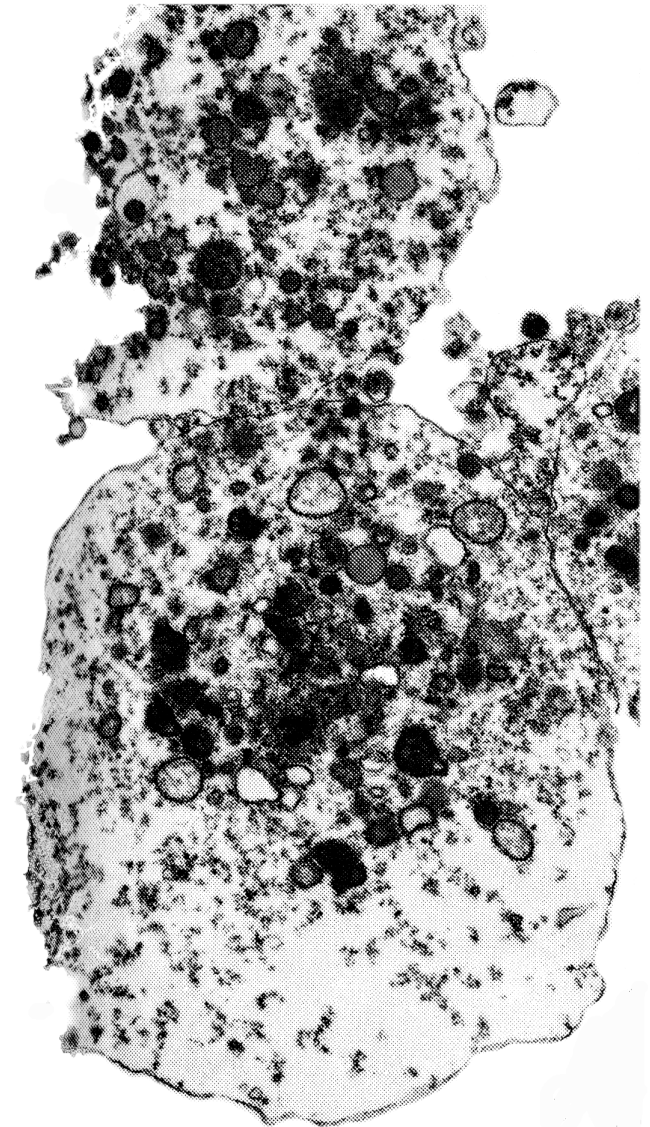
Клеточная гибель

Апоптоз и некроз- две формы клеточной смерти

Апоптоз и некроз- две формы клеточной смерти



Морфологические изменения в ядре апоптирующей клетки (слева) и в клетке, погибающей путем некроза (справа)



Некроз

Набухание клетки и органелл

Лизис вначале цитоплазмы,
затем ядра

цитозоле,

Фагоцитоз остатков
макрофагами и лейкоцитами
Часто развивается воспаление
Гибель нейронов в эмбриогенезе,
яйцевых фолликулов, клеток эпителия
кишечника при обновлении, патологии

Апоптоз

Сморщивание клетки

Агрегация хроматина,
фрагментация ядра
Увеличение CA++ в

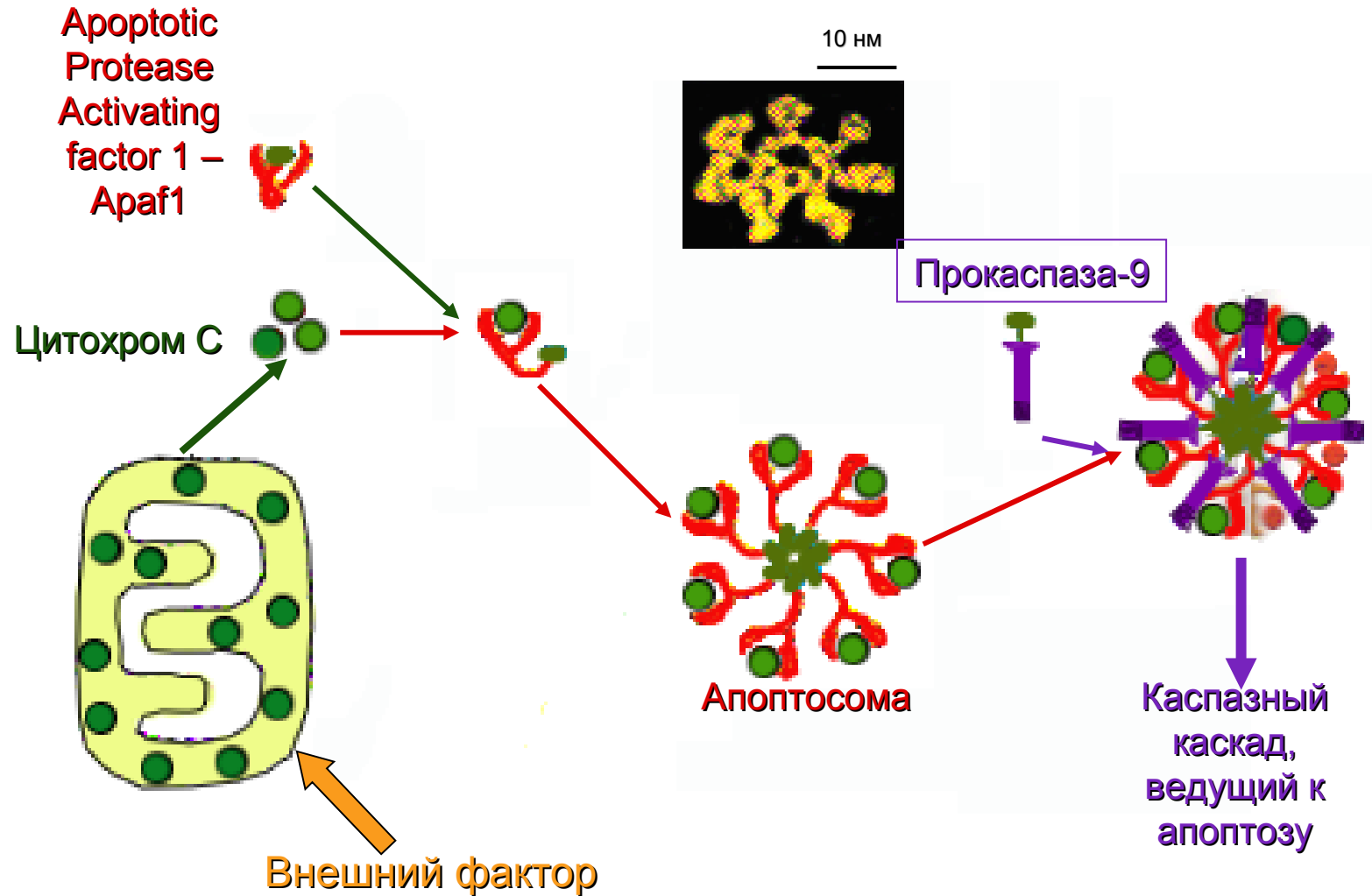
Набухание и разрыв

митохондрий
Фагоцитоз макрофагами и
соседними клетками
Отсутствие воспаления
Гибель пролиферирующих клеток

Каспазы – цистеиновые протеазы, расщепляющие белки после остатков **аспарагиновой** кислоты.

Их активность приводит к инактивации белков, защищающих клетку от апоптоза, к разрушению ламининов, белков-регуляторов цитоскелета, разрушению и инактивации белков репликации и репарации ДНК, сплайсинга мРНК и т.д.

Митохондрии активные участники активации каспаз (протеазы, расщепляющие белки после Асп) при участии **цитохрома С**



Индукторы апоптоза

Дефицит факторов роста

Дефицит глюкозы

Химиотерапевтические вещества

Гипертермия

УФ- и гамма-излучение

Перекись водорода

Перекисное окисление липидов

Свободные радикалы

Вирусы

Потеря естественного окружения клеток

Экспрессия гена *P53*

Экспрессия гена *ICE*

Эспрессия протоонкогена *c-myc*

Другие факторы

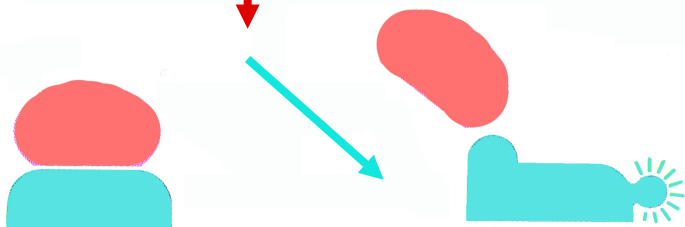
Белок Р53 постоянно синтезируется клетками и быстро деградирует. Когда повреждается ДНК, деградация белка прекращается и он начинает функционировать. Если повреждения ДНК незначительные, то индуцируется синтез белков-ингибиторов циклинов, в результате останавливается клеточный цикл и клетка имеет возможность репарировать повреждения ДНК. В случае масштабных повреждений ДНК запускается программа апоптоза.

ICE - его продукт interleukin-converting enzyme - белок, способный расщепить предшественник интерлейкина с образованием зрелой формы, которая запускает программу самоликвидации клеток при микробной инфекции

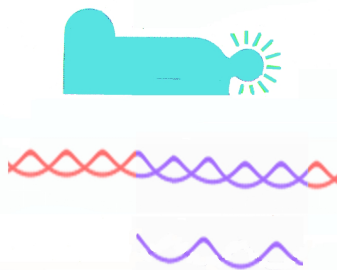
Повреждение ДНК



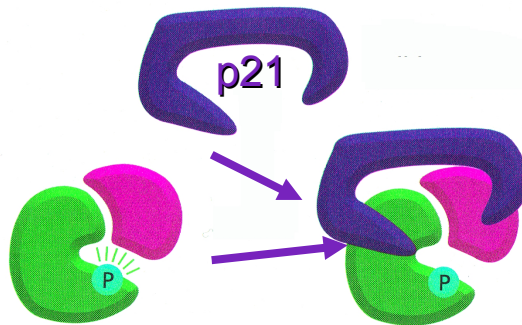
Активация протеинкиназ



Фосфорилирование p53



Активация транскрипции гена p21



Комплекс, останавливающий клетку в G₁

p53 – белок, контролирующий транскрипцию

Генная сеть
апоптоза
демонстрирует
сложность
регуляторных
систем
клетки

