

Клеточный цикл. Митоз и апоптоз

1. Клеточный цикл
2. Митоз
3. Апоптоз
4. Регуляция клеточного цикла
5. Генетический контроль апоптоза

Клеточный цикл (cell cycle, mitotic cycle, life span) – жизненный путь клетки между двумя последовательными делениями: она рождается как дочерняя в результате деления материнской клетки и превращается в две дочерние в результате деления в качестве материнской.

Исследования клеточного цикла

- Клетки возникают только путем деления (Вирхов, 1858)
- Соматические клетки делятся митозом (Флемминг, 1882)
- Клетки зародышевого пути делятся мейозом (Фармер, Мур, 1905)
- В интерфазе происходит репликация ДНК (Говард, Пелк, 1953)
- Слияние клеток вызывает конденсацию хромосом (Рао, Джонсон, 1970)
- Открытие MPF: фактора промоции созревания (Масуи, Маркерт, 1971)
- Получение мутантов по митозу у дрожжей (Нурс, Хартвелл, 1972)
- Открытие апоптоза (Керр и др., 1973)
- Получение мутантов по апоптозу (Хорвиц, 1981)
- Открытие циклинов (Хант, 1983)
- MPF = Cyclin B+cdc2 (Маллер, Ньюпорт, Бич, 1988)



Вальтер Флемминг (1843-1905)

Митоз животной клетки



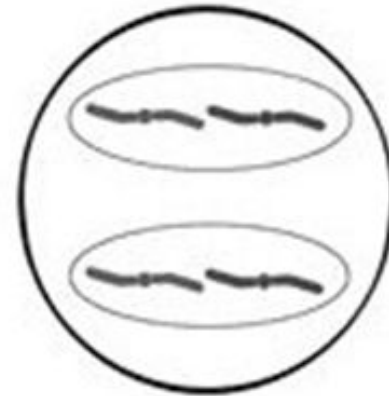
профаза



метафаза



анафаза

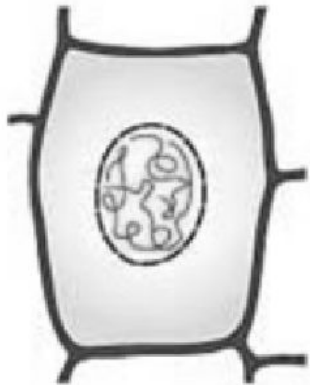


телофаза



ЦИТОТОМИЯ

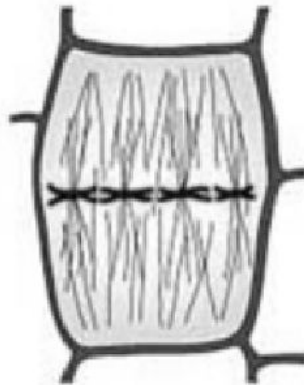
Митоз растительной клетки



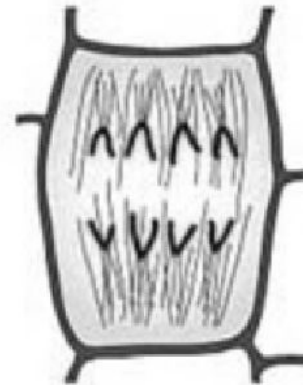
интерфаза



профаза



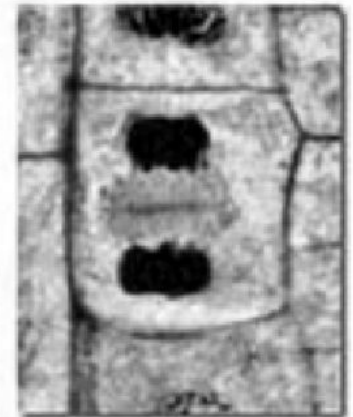
метафаза



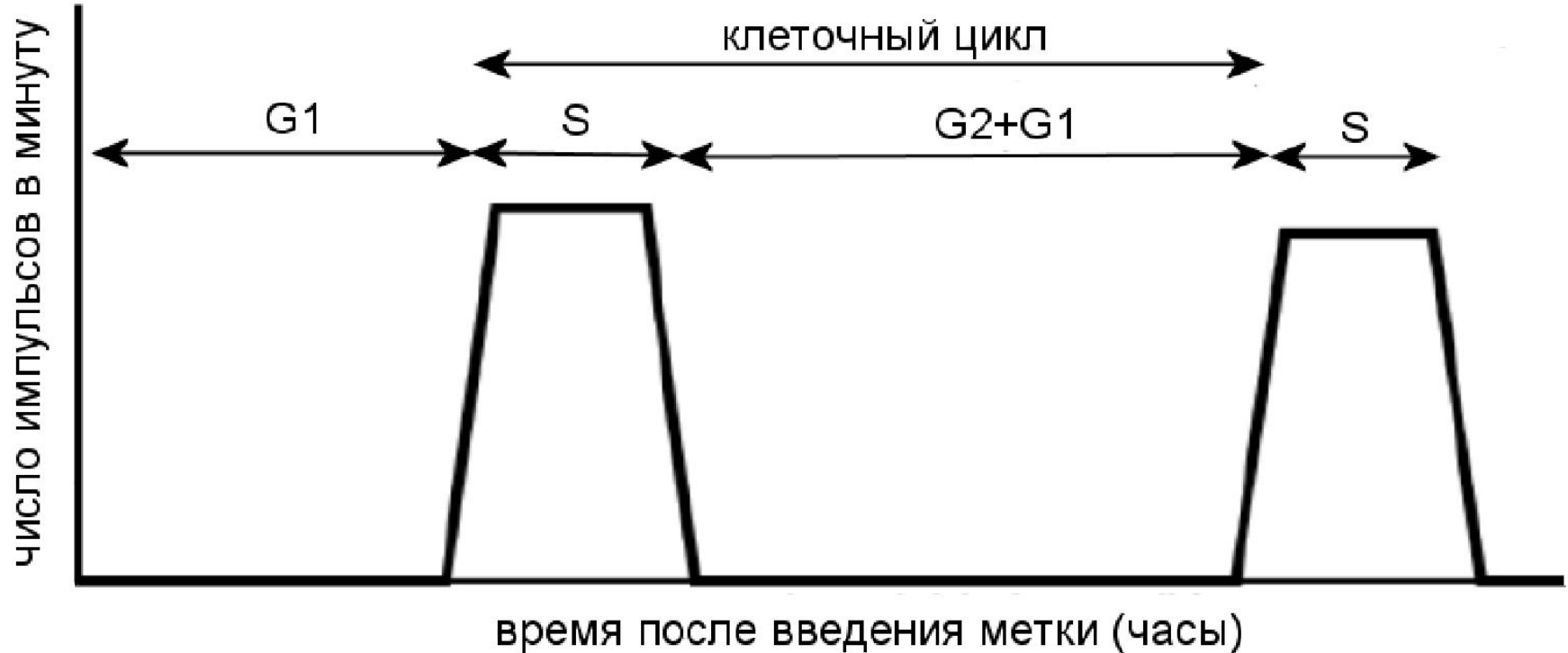
анафаза



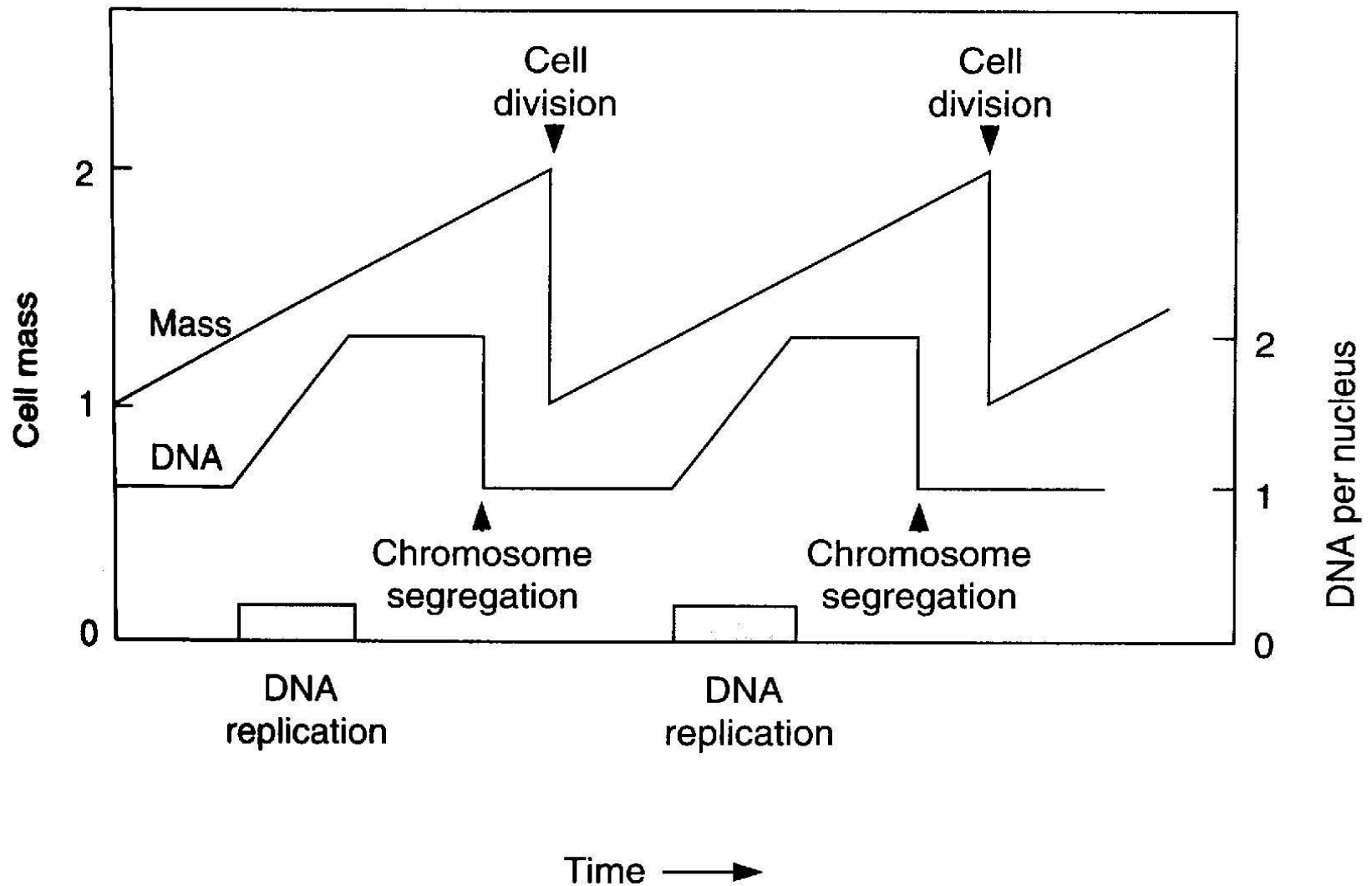
телофаза



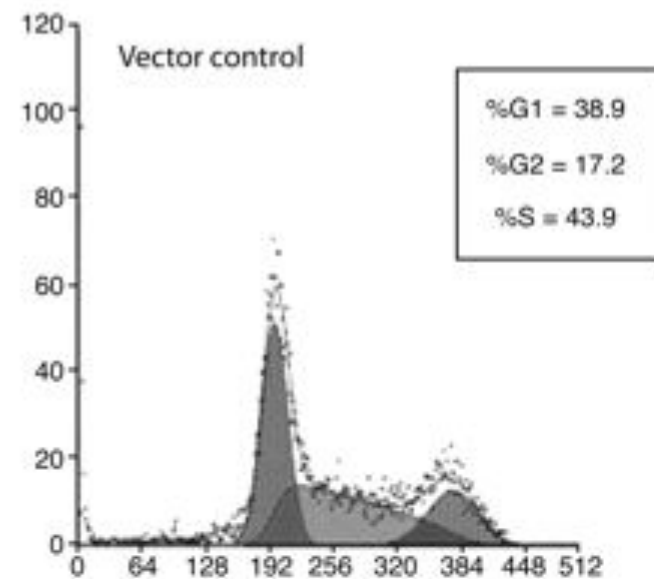
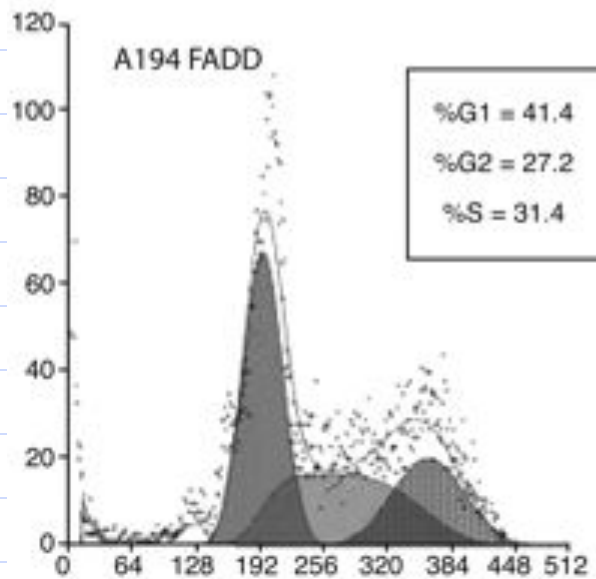
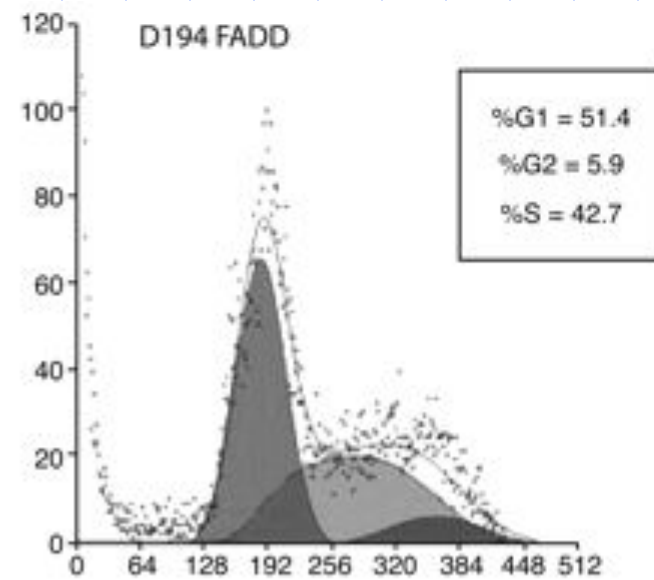
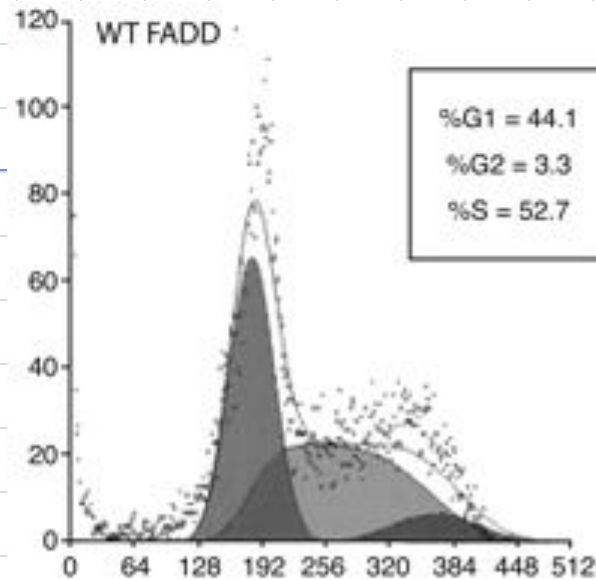
Эксперимент А.Говард и Э.Пелка (1953)



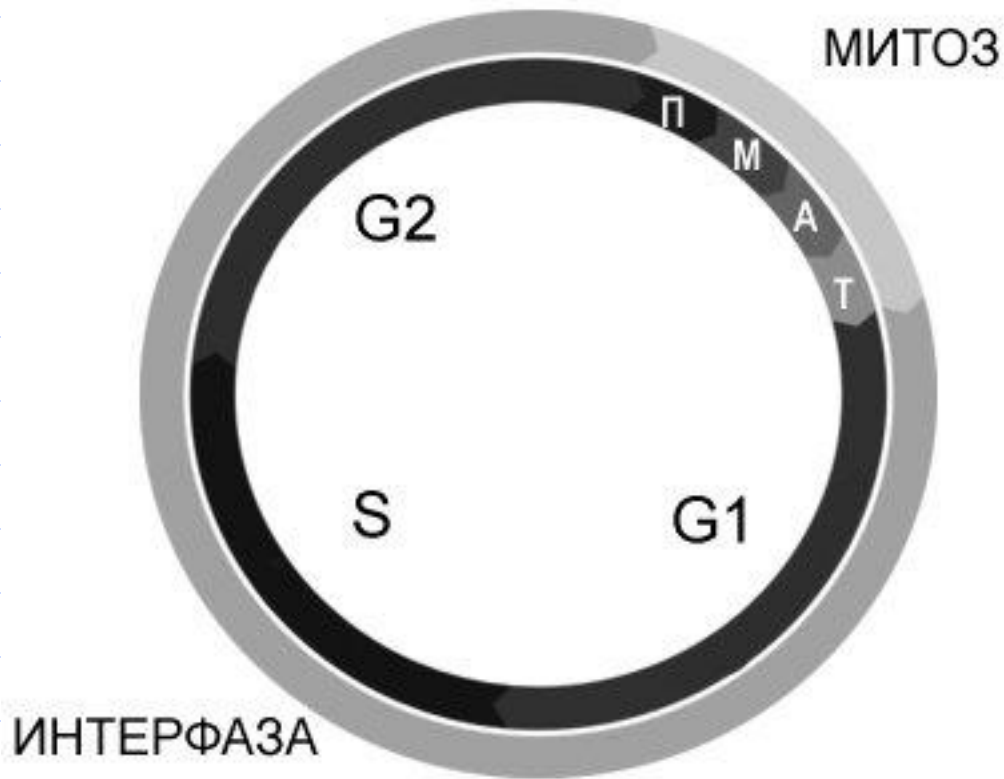
Клеточный цикл



Распределение клеток по количеству ДНК

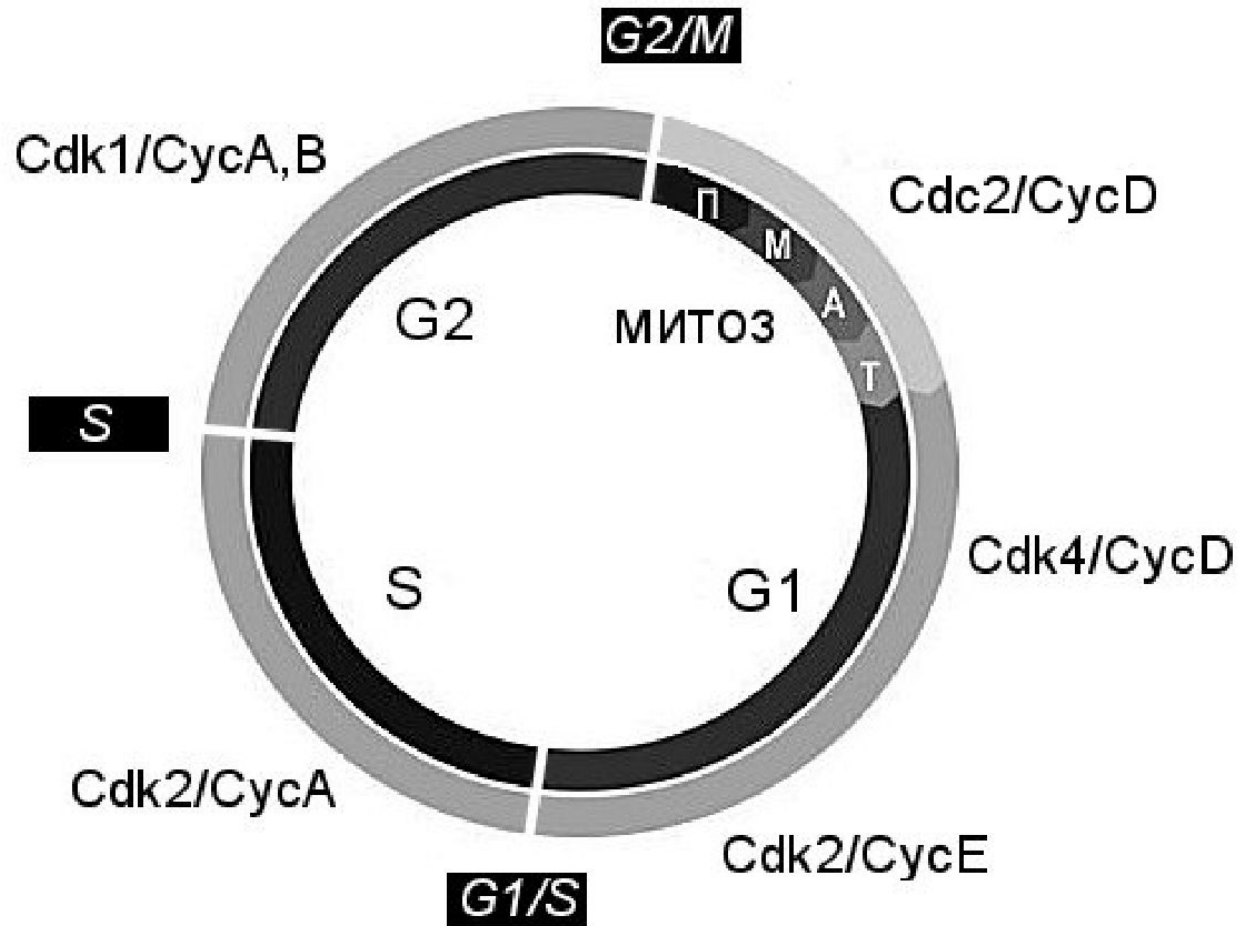


Модель клеточного цикла



- М – митоз
- G1 – пресинтетический период: $[DNA] = 2C$
- S – синтетический период: $[DNA] = 2 - 4C$
- G2 – постсинтетический период: $[DNA] = 4C$
- G0 – выход из цикла

Регуляция клеточного цикла I



Апоптоз и некроз

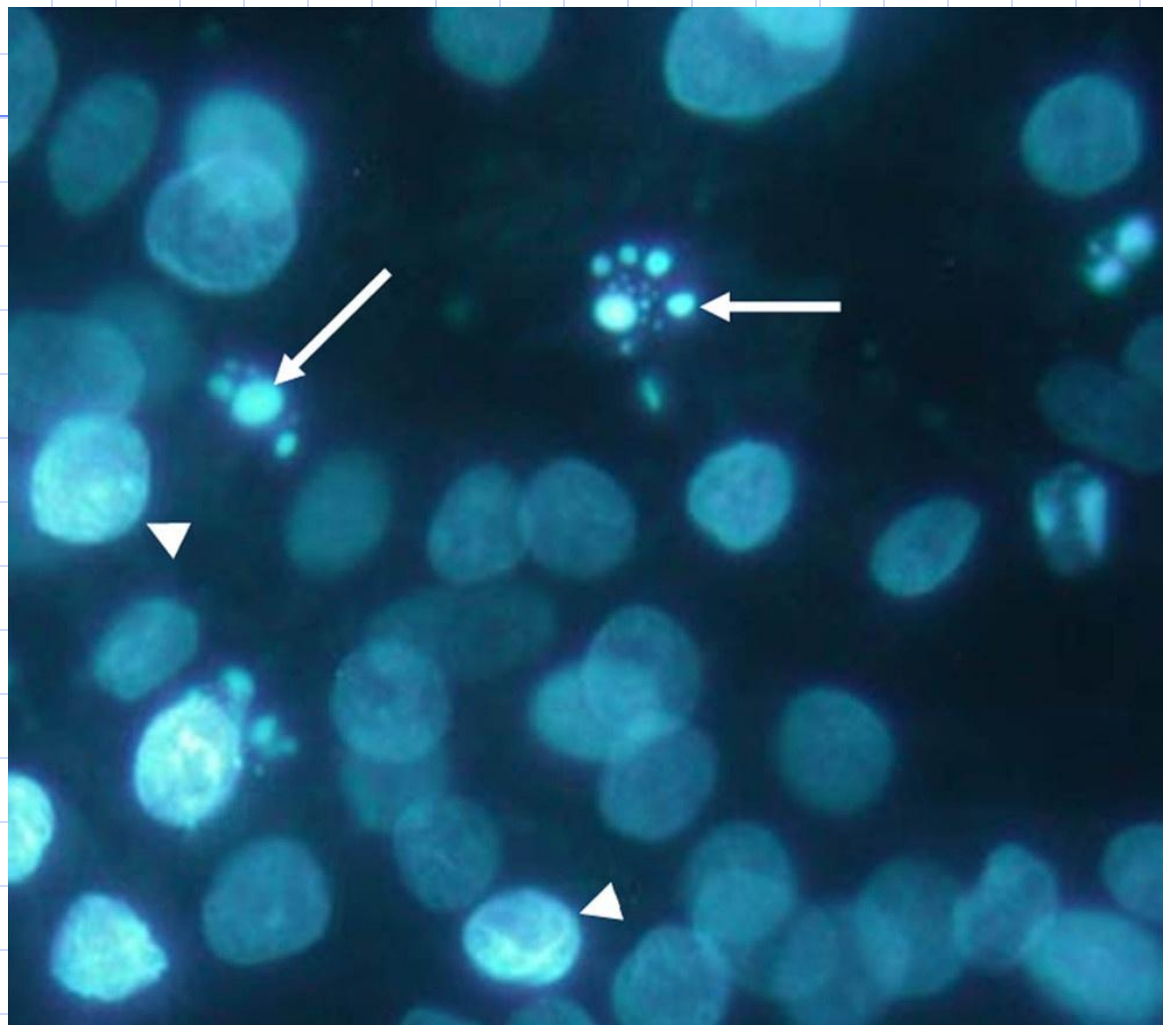


Детекция апоптоза и некроза с помощью АО и БЭ

Сравнительная характеристика апоптоза и некроза

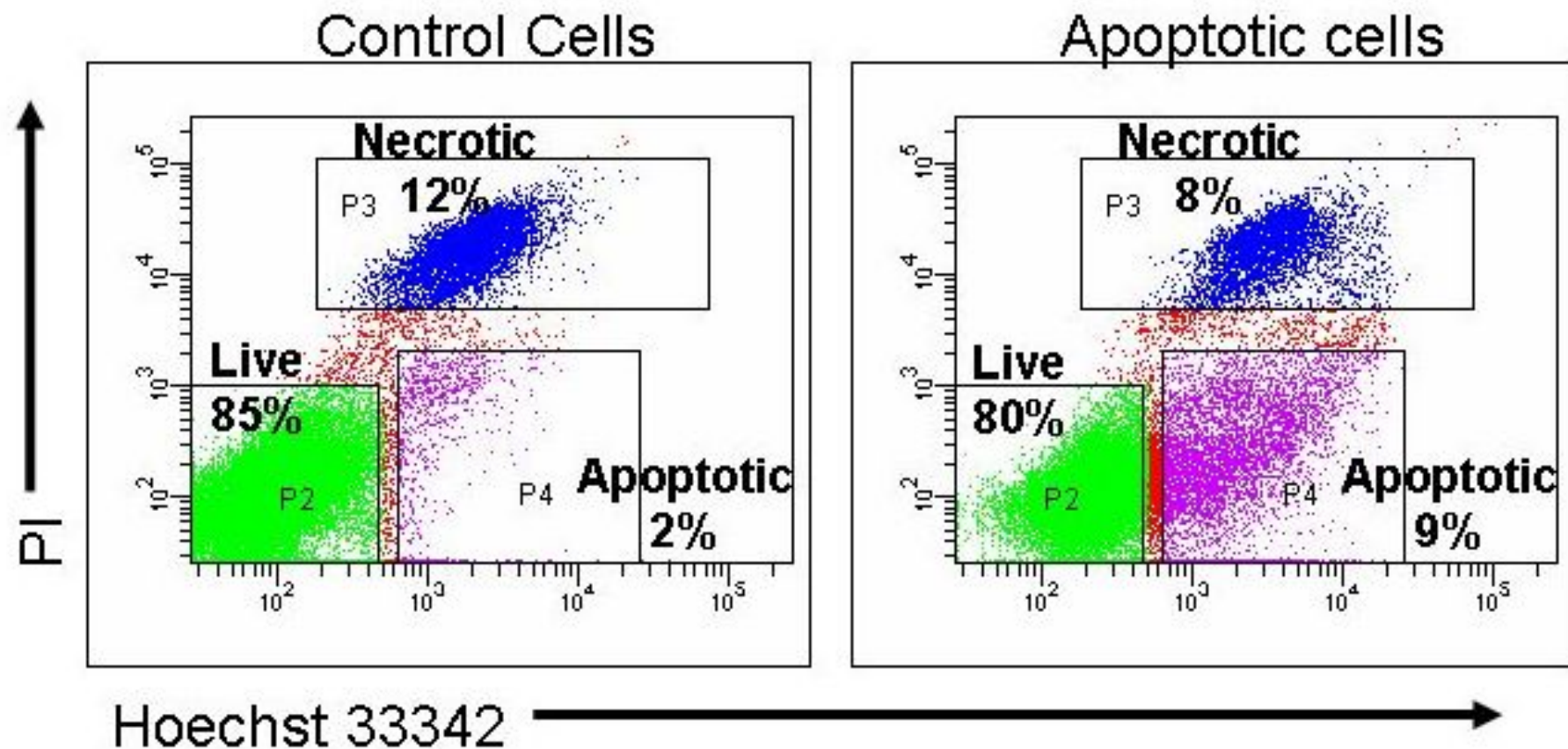
Показатель	Апоптоз	Некроз
Локализация в ткани	Диффузная	Очаговая
Запуск	Специфический молекулярный сигнал	Неспецифические внешние воздействия
Энергозависимость	Есть	Нет
Клеточный метаболизм	Влияет	Не влияет
Генетический контроль	Имеется	Отсутствует
Длительность	до 12 часов	Не более 1 часа
Размер клетки	Уменьшается	Увеличивается
Основной эффект	Деградация ДНК	Деструкция мембран
Локализация эффекта	Ядро	Цитоплазма
Тип патологии ядра	Кариорексис или пикноз	Гидропическое набухание
Ядрышко	Распад на отдельные гранулы	Сохраняет целостность
Цитоплазма	Уплотняется	Разрыхляется
Плазматическая сеть	Может локально расширяться	Деградирует
Митохондрии	Сохраняют целостность	Сжимаются и разрушаются
Лизосомы	Остаются интактными	Разрушаются
Воспаление	Отсутствует	Развивается

Детекция апоптоза I



Детекция апоптоза с помощью Hoechst 33342

Детекция апоптоза II

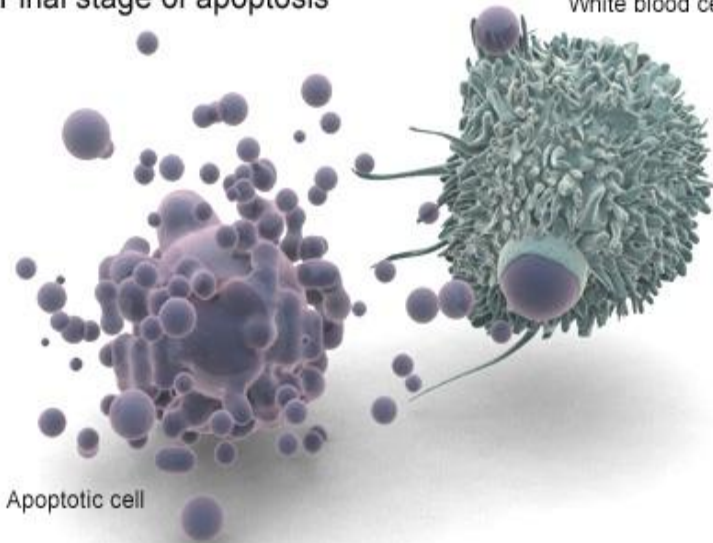


Детекция апоптоза с помощью PI и H33342

Механизмы апоптоза

Final stage of apoptosis

White blood cell

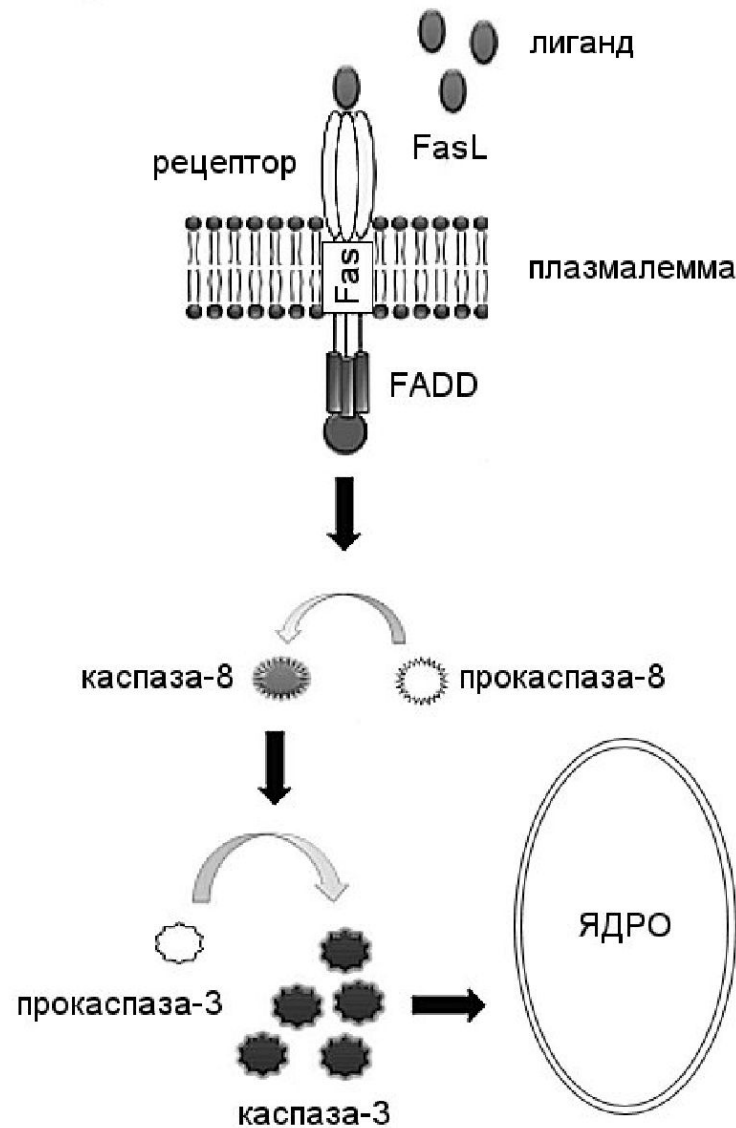


Apoptotic cell

U.S. National Library of Medicine

- Запуск: дефицит ростовых факторов, повреждение ДНК, сигнал Fas и т.п.
- Усилительно-регуляторный каскад: каспазы, митохондрии, апоптосомы
- Последовательные изменения плазмалеммы, цитоскелета и ядра, **разрушение генома**
- Фагоцитоз (в организме)

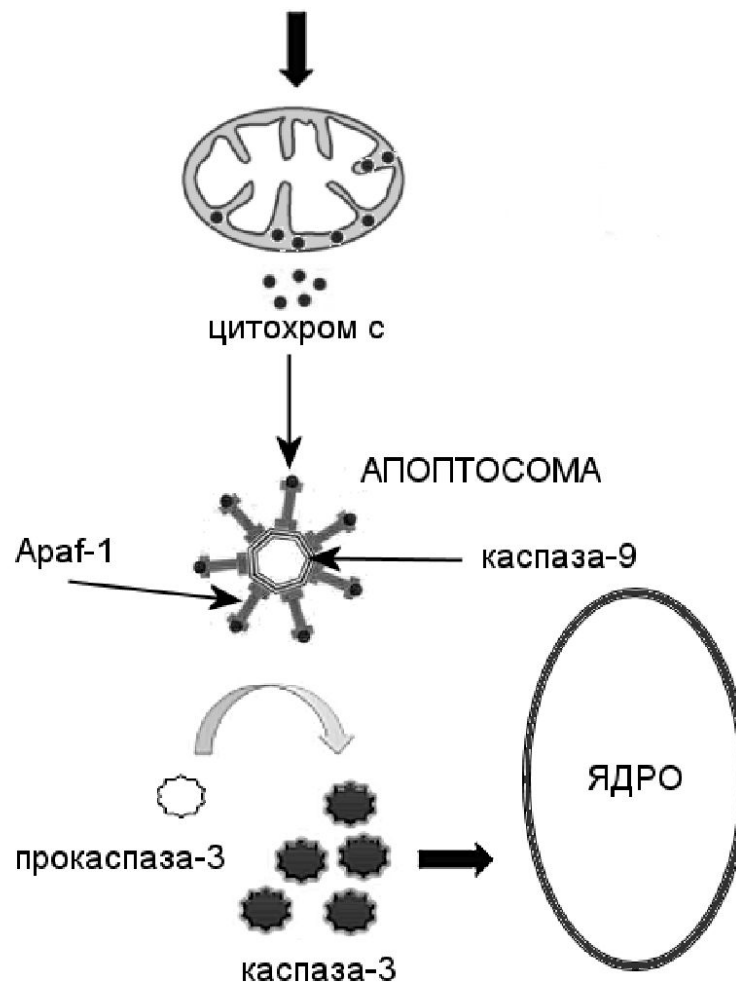
Внешний путь апоптоза



Внутренний путь апоптоза

Гипоксия Окислительный стресс

Повреждения ДНК



Генетический контроль апоптоза

(A)

Function & Gene Cytoband

UACC903(+6) UACC903
12 6 3 1.5 0 0 1.5 3 6 12

1 Proapoptosis

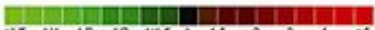
FDX1	11q22	↑	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
BCAP31	Xq28	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
BNIP1	5q33-q34	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
VDAC1	5q31	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
FDXR	17q24-q25	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
BAK1	6p21.3	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
TNFSF10	3q26	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
FAS	10q24.1	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
CASP6	4q25	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
CASP3	4q34	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
BAD	11q13.1	↑	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	—
BID	22q11.1	↑	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	—
BBC3	19q13.3-q13.4	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
CYCS	7p15.2	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
APAF1	12q23	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↓

2 Antiapoptosis

CLN3	16p12.1	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
MCL1	1q21	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
BCL2L1	20q11.21	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑

3 DNA damage repair

FANCD2	3p26	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
APEX1	14q11.2-q12	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
APEX2	Xp11.21	—	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
UNG	12q23-q24.1	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↑
TP53	17p13.1	↓	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	↓

Color map  Color change: $p < 0.05$

(B)

