

Клетка циклы

Клетка циклының реттелуі

Дәріскер: Зоология, гистология және цитология кафедрасының
аға оқытушысы, б.ғ.к., Б.А.Абдуллаева

ДӘРІС МАҚСАТЫ: Клетка циклының фазаларын, олардың биохимиялық және молекулалық механизмдерін түсіндіру арқылы студенттердің клеткалық бөліну мен өсу процесін терең меңгеруін қамтамасыз ету.

ДӘРІС МІНДЕТТЕРІ:

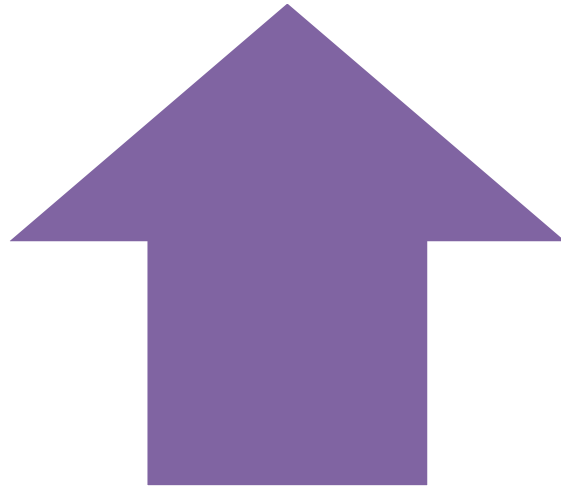
- Клетка циклінің негізгі фазалары (G1, S, G2, M) мен олардың ерекшеліктерін сипаттау.
- Циклиндер, CDK (циклин-тәуелді киназалар) және басқа реттеуші факторлардың рөлін түсіндіру.
- Клетка циклінің бақылау нүктелері мен олардың (G1/S, G2/M, метафаза/анафаза) маңызды функцияларын көрсету.
- Клетка циклінің бұзылуының қатерлі ісік сияқты аурулармен байланысын талдау.

Эукариот организмдеріндегі клетка циклы

- Өсімдіктер мен жануарлардың әртүрлі мүшелерінің, ұлпаларының клеткалары бөлінуге бірдей қабілетті емес.
- Үнемі **жаңарып отыратын клетка популяцияларын ажыратады** (сүйек майының қан жасаушы клеткалары, көкбауыр; эпидермистің базальді қабатының клеткалары, ішек криптылары); дифференциацияланған қалыпты жағдайда көбейе аламайтын (**өсуші**), бірақ, белгілі бір жағдайда бөлінуге қабілетті (репаративті регенерация) – бауырдың, бүйректің, өкпенің т.б. эпителий клеткалары; **стационарлы**, бөліну қасиетін толық жоғалтқан клеткалар (нейрондар, кардиомиоциттер, хрусталик клеткалары).
- Гетерогенді клетка популяциясы – бөлінетін және бөлінбейтін клеткалар болады.
- **Клетка циклын интерфаза (G1, S, G2) және митоз (профаза, прометафаза, метафаза, анафаза, телофаза) кезеңдеріне бөлеміз.**
- Клетка циклы – **бір бағытқа бағытталған процесс, кезеңдері бірінен кейін бірі өтеді және оларды жіберіп алмайды немесе кейінгі кезеңдерге қайта оралмайды.**
- Клеткалар циклдан шыға алады және **G₀-кезеңіне өте алады.**

Эукариотты организмдердің клеткалық циклі

Негізгі екі сатысы бар

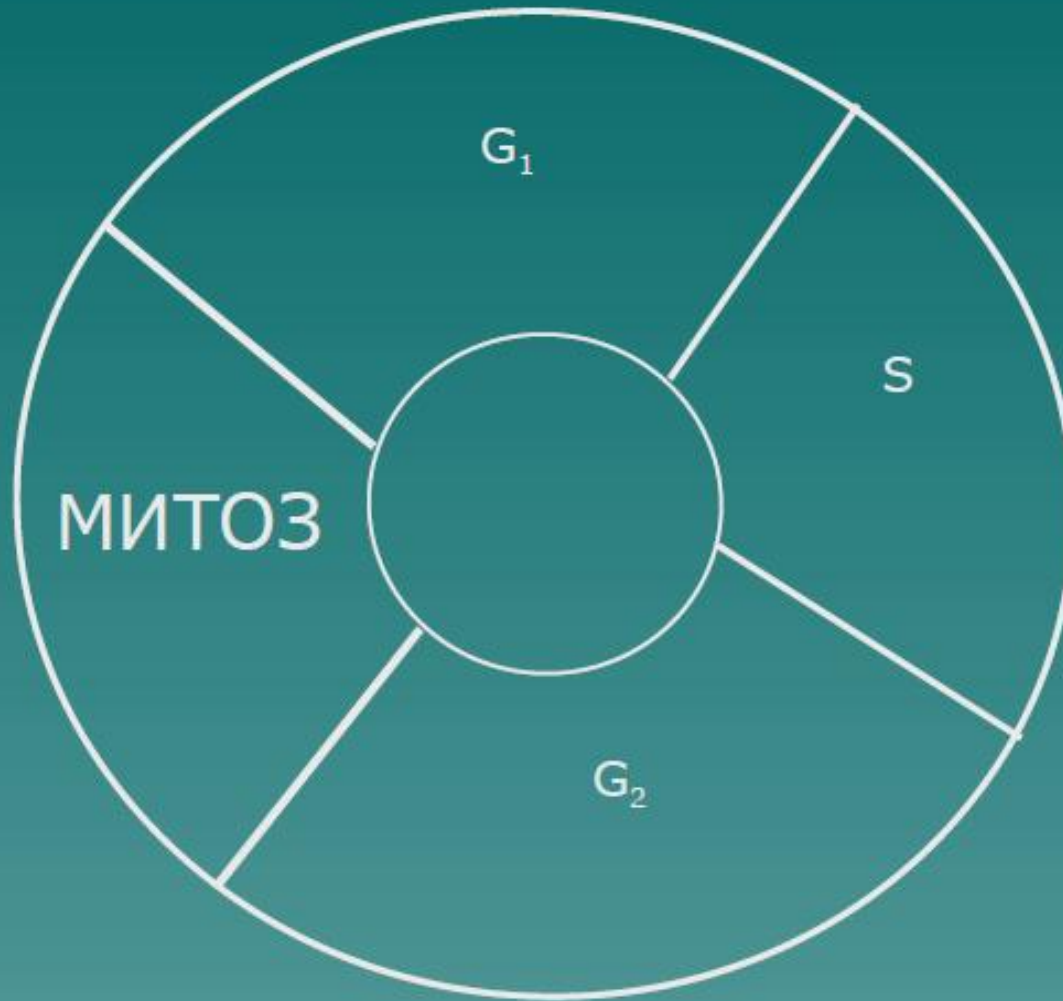


Интерфаза (3 саты) -
ДНК
конденсацияланбаған
(=хроматин)



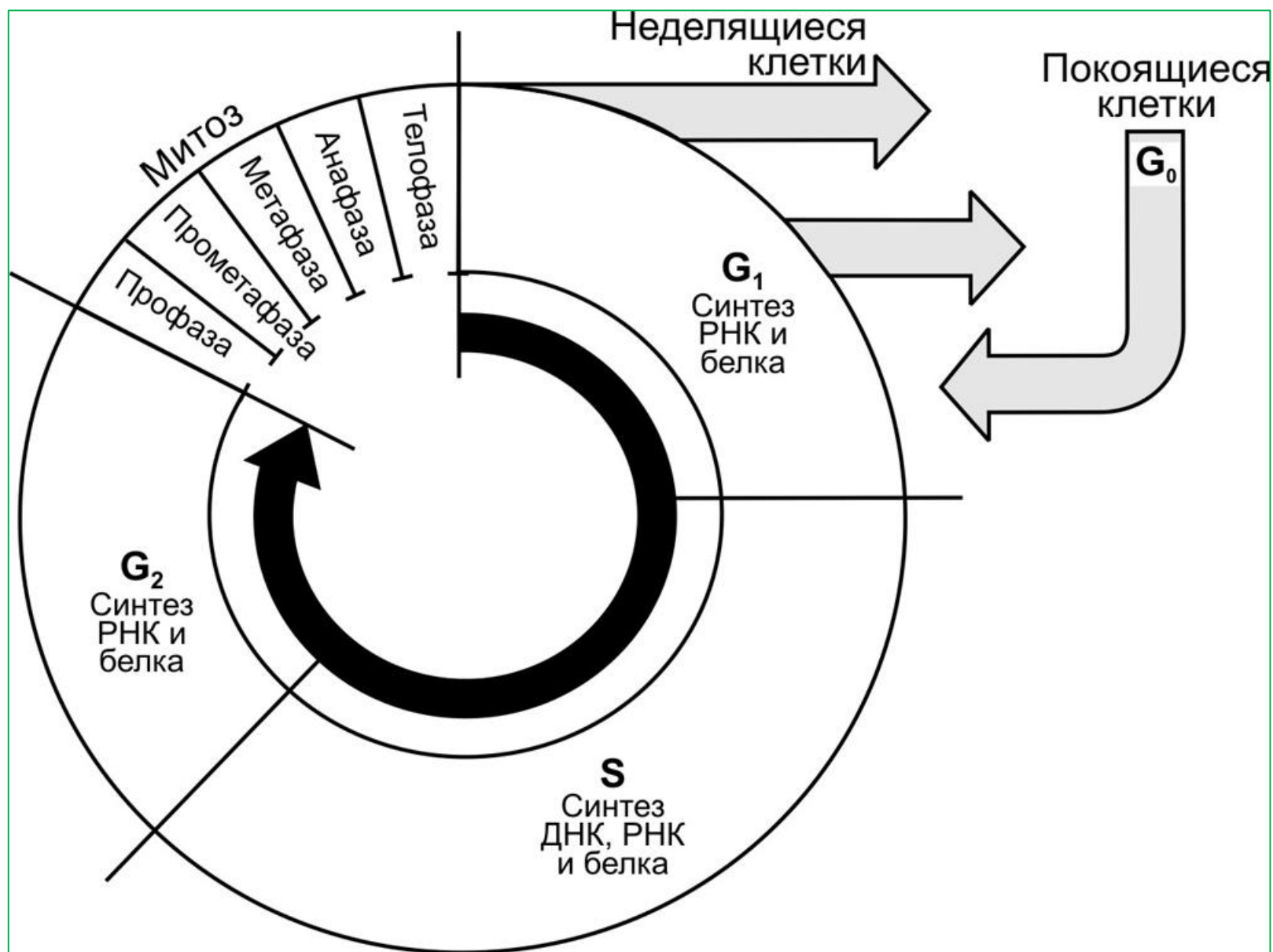
Клеткалардың
мейоздық бөлінуі
(4 саты) - ДНК
конденсацияланған
(хомосомалар)

Клетка циклі – клетканың бөлінуден бөлінуіне дейінгі өмір сүру ұзақтығы

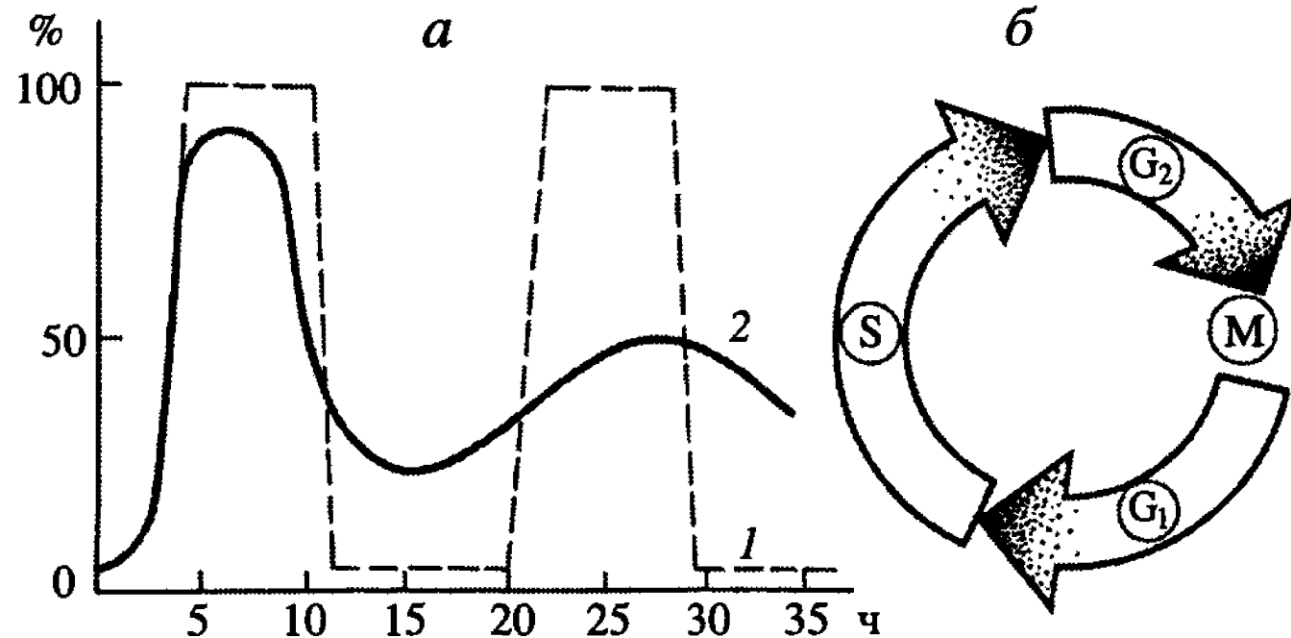


Клетка циклының кезеңдеріне сипаттама

- Клетка циклы 4 уақыт бөліктерінен тұрады: митоз (M), синтез алды (G_1), синтез (S) және синтезден кейінгі (G_2) яғни, интерфаза кезеңі.
- **Синтез алды кезеңі (G_1)** – аналық клеткаға қарағанда диплоидты ДНК (2c), белок құрамы және РНК екі есе аз. Белоктардың жинақталу есебінен клетканың өсуі жүреді. Клеткада ДНК синтезіне дайындық басталады. Қажетті ДНК ізашарлары түзілуі үшін ферменттер синтезінің орны болады.
- **Синтез кезеңі (S)** – ДНК санының екі еселенуі (репликация). ДНК санының артуына байланысты РНК синтезінің деңгейі жоғарылайды, гистондық белоктардың синтезі жүреді және репликацияланған ДНК байланысты болады.
- **Синтезден кейінгі кезең (G_2)** – аРНК, рРНК синтезделетін орын болады. Тубулиндер синтезделінеді.
- G_2 кезеңінің соңында – РНК синтезі және белоктар төмендейді және митоз кезеңінде толық тоқталады.
- **G_0 кезеңі** – клеткалар циклдан тыс уақытта болады. Клеткалар митоздан кейін синтез алды кезеңін бастамайды. Бұлар тыныштықтағы клеткалар. Негізінен, камбий клеткалары, морфологиясын өзгертпей, бөлінуге қабілеттілігін сақтай отырып ұзақ уақыт синтез алды кезеңінде бола алады. Бұдан басқа дифференциалданушы клеткалар, олар мамандануына байланысты бөлінуге қабілетін жоғалтады. Бөлінуге қабілетін уақытша жоғалтатын клеткалар болады (бауыр клеткалары), бөлінуге қабілетін толық жоғалтатын клеткалар (бас ми нейрондары, кардиомиоциттер).



Бір реттік ^3H -тимидинді ендіргеннен кейінгі әртүрлі уақыттағы белгіленген митоз санының өзгерісі.



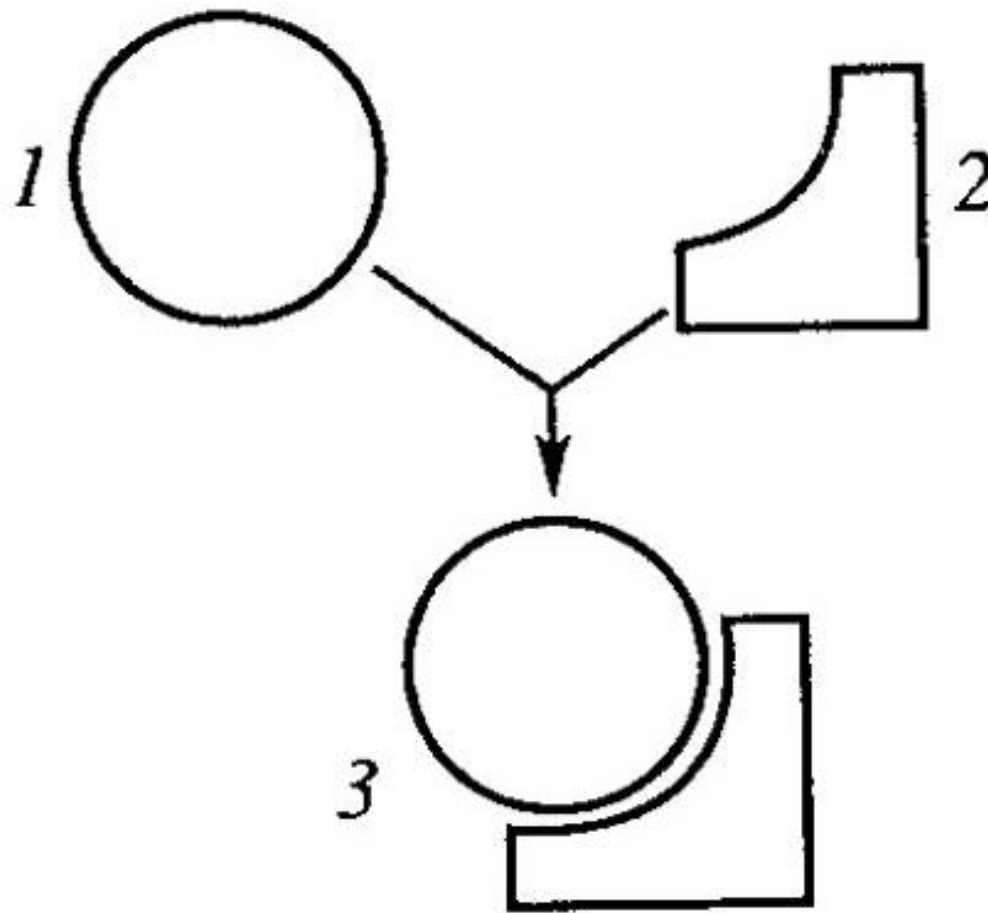
a: 1 — идеальная кривая, 2 — кривая, полученная при изучении цикла клеток крипт тощей кишки мыши. По оси абсцисс — время, по оси ординат — процент меченых митозов; *б* — диаграмма в виде круга, обозначающего клеточный цикл и его отдельные фазы

Клетка циклының реттелуі. Митозды стимулдайтын факторлар.

- Гетерокарион тәжірибелерінде көрінгендей интерфаза клеткаларында оны митоздық жасушамен біріктіру кезінде хроматиннің **мерзімінен бұрын конденсациясы (ПКХ)** және ядролық қабықтың бұзылуы жүреді.
- Сонымен қатар, ПКХ құрылымы интерфаза ядросының сатысына байланысты болды: ядрода G1 жасушасынан **бір тізбекті ПКХ** пайда болды, ал G2 жасушасынан ядрода **қос тізбекті ПКХ** пайда болды. Яғни, митоздық жасушалардағы факторлар интерфаза ядроларына әсер ететіні анықталды.
- Сондай-ақ, G1 жасушасының цитоплазмасына **митоздық жасушаның** цитоплазмасына инъекция кезінде ПКХ түзілуі де жүретіні анықталды.
- Осы тәжірибелерден митоздық жасушаның цитоплазмасында митозды **ынталандыратын факторлар (ФСМ) немесе MPF** (mitosis promoting factor) бар екендігі анықталды. Бұл фактор бөлінудің II метафаза сатысында ооциттерде де табылды, оны жетілуді **ынталандыратын фактор (ФСМ) немесе MPF** (**maturation promoting factor**) деп атады.
- MPF – циклин ақуызынан және циклинге тәуелді CDK протеинкиназасынан (cycline dependent kinase) тұратын гетеродимерлі кешен.
- Cdk – фосфат тобын АТФ-дан серин мен треонин аминқышқылдарына тасымалдау арқылы ақуыздарды өзгертетін фосфорилаза ферменті.

Жасуша циклінің әртүрлі кезеңдеріндегі (G1, S, G2, M) жасуша синтезінің нәтижелері

Бастапқы жасушалар	гетерокарион
$G_2 \rightarrow G_1$	Әсері жоқ
$S \rightarrow G_1$	ДНК синтезі
$S \rightarrow G_2$	Әсері жоқ
$M \rightarrow G_1$	М (ПКХ)
$M \rightarrow S$	М (ПКХ)
$M \rightarrow G_2$	М (ПКХ)



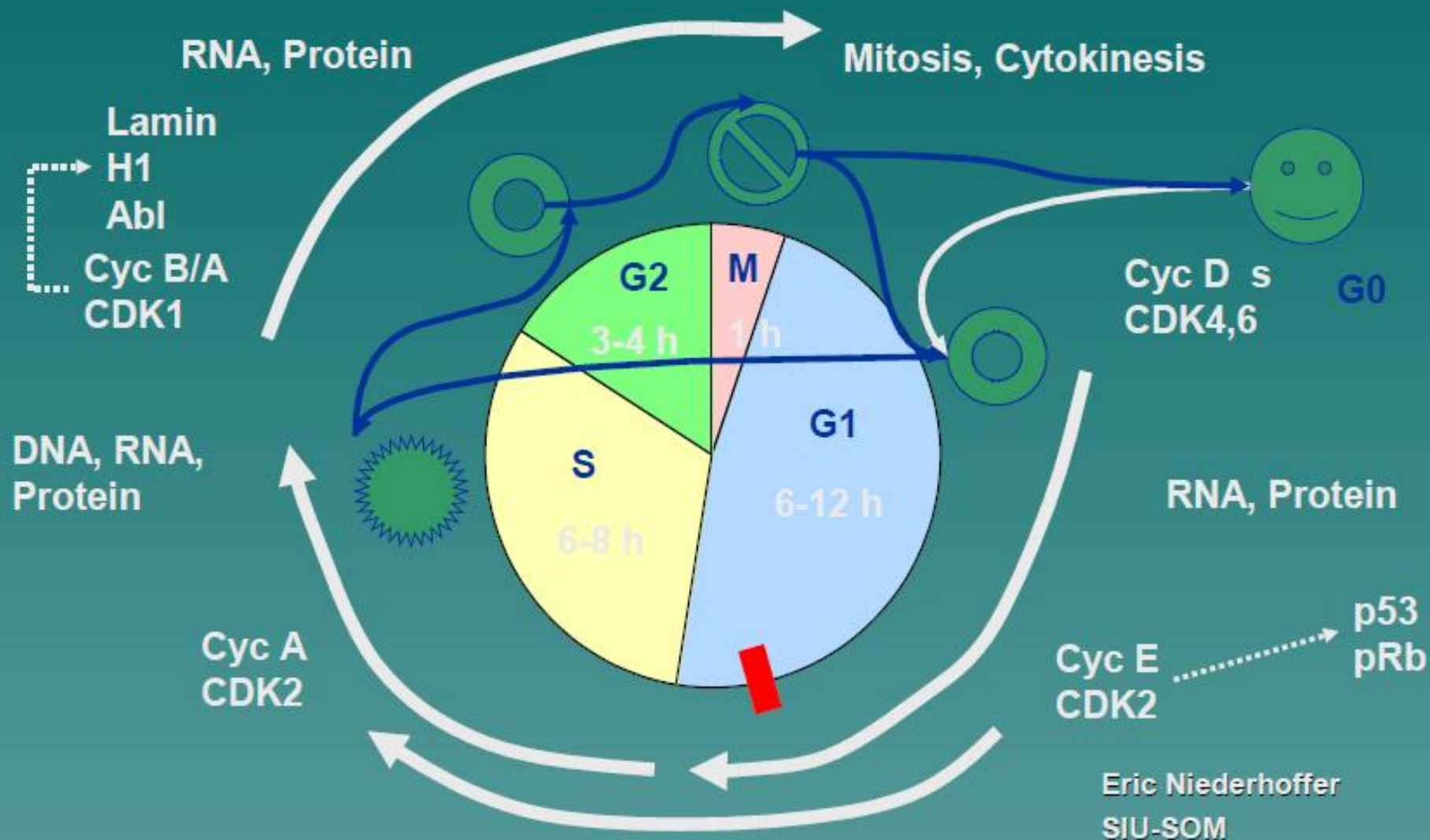
**Митозды ынталандырушы фактордың (МФФ)
құрылымы:**

1 - циклин; 2 - циклинге тәуелді белсенді емес
протеинкиназа; 3 - белсенді MPF.

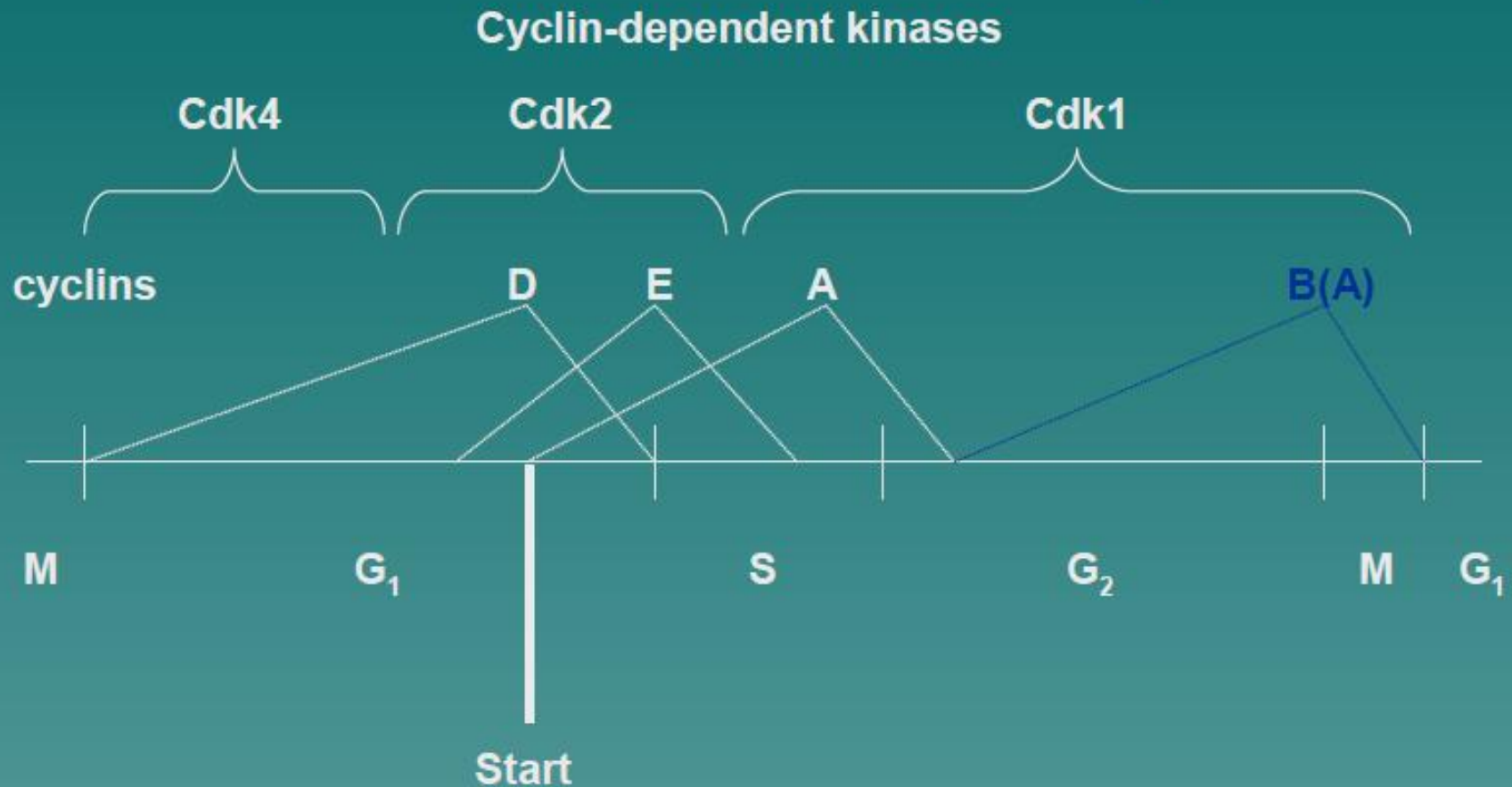
Клетка циклінің жүруі әртүрлі **Циклин-cdk** кешендерінің дәйекті активтенуі және деактивациясы арқылы қол жеткізіледі.

- **Циклин-CDK** кешендерінің әрекеті сол немесе басқа **циклин-CDK** кешені белсенді болатын жасушалық циклдің фазасына сәйкес мақсатты ақуыздардың бірқатарын фосфорлану болып табылады. Мысалыға:
- **Циклин E-CDK2** кеш **G1** фазасында белсенді және кеш **G1** фазасынан өту және **S** фазасына ену үшін қажетті ақуыздарды фосфорлайды.
- **Циклин A-CDK2** **S** және **G2** фазаларында белсенді, ол **S** фазасының өтуін және митозға енуін қамтамасыз етеді.
- **Циклин A және циклин E ДНҚ репликациясының орталық реттеушілері болып табылады.** Сондықтан осы циклиндердің кез келгенінің экспрессиясын дұрыс реттеу генетикалық тұрақсыздыққа әкеледі. Ал ядролық циклиннің жинақталуы тек жасуша **S** фазасына енген сәтте болатыны, яғни, **G1 / S** ауысу сәтінде.
- Екінші жағынан, **G1** фазасының соңында шекті нүкте (**R-нүкте**) деп аталатын нүктеден өткеннен кейін циклин **E** деңгейінің жоғарылағаны, содан кейін клетка **S** фазасына өткенде айтарлықтай төмендегені көрсетілген.

Клеткалық цикл

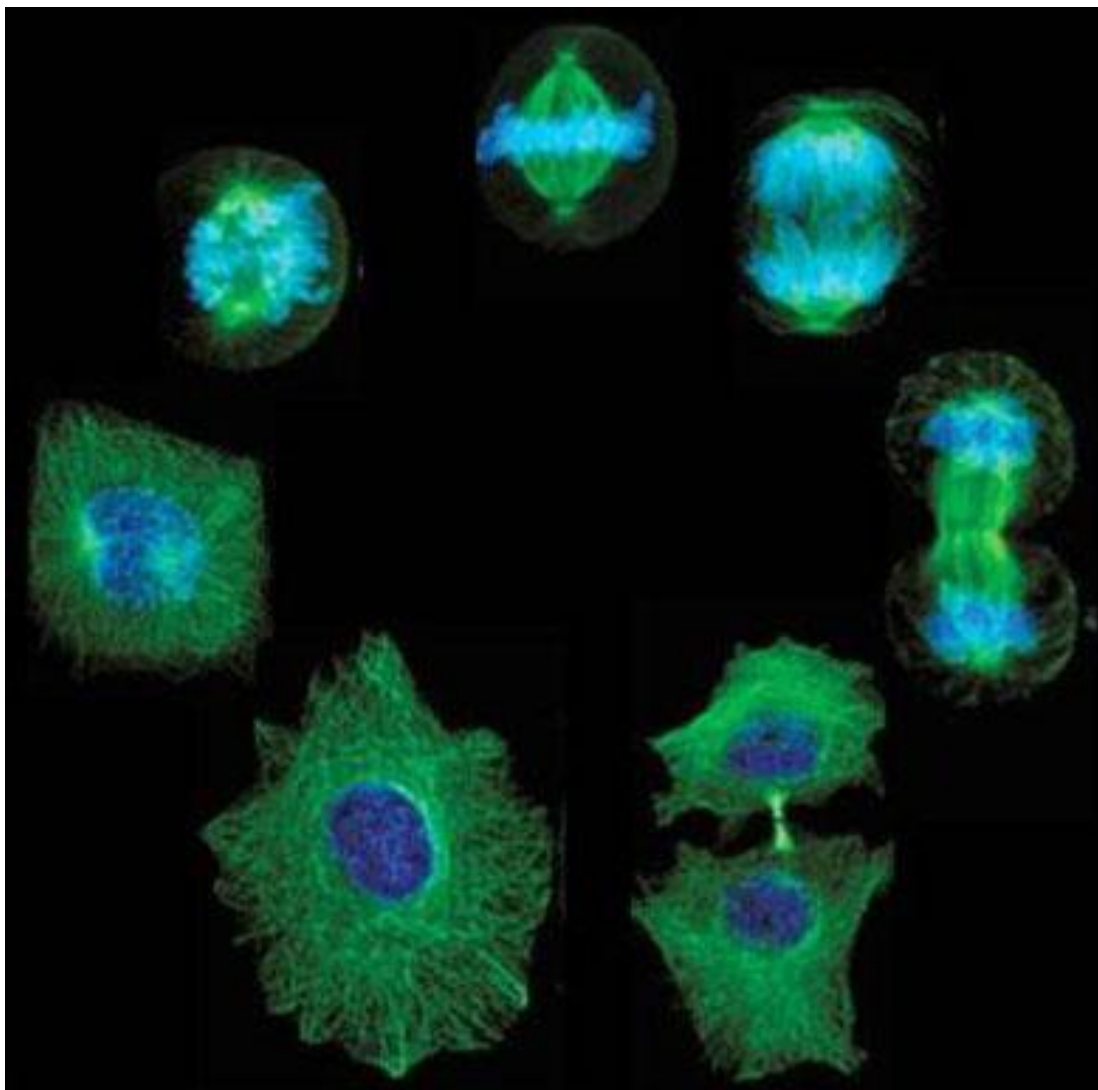


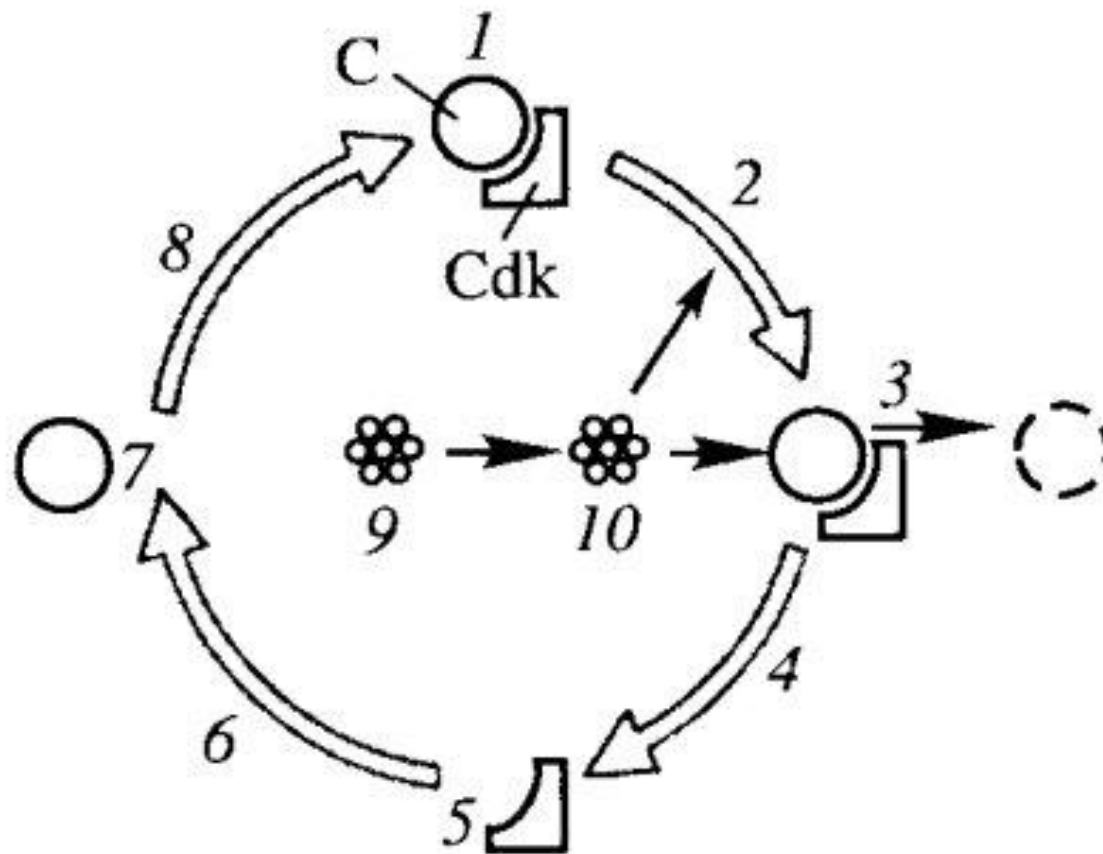
Бүкіл клеткалық циклдегі циклин деңгейінің ауытқуы



Клеткалық циклдың фазасы

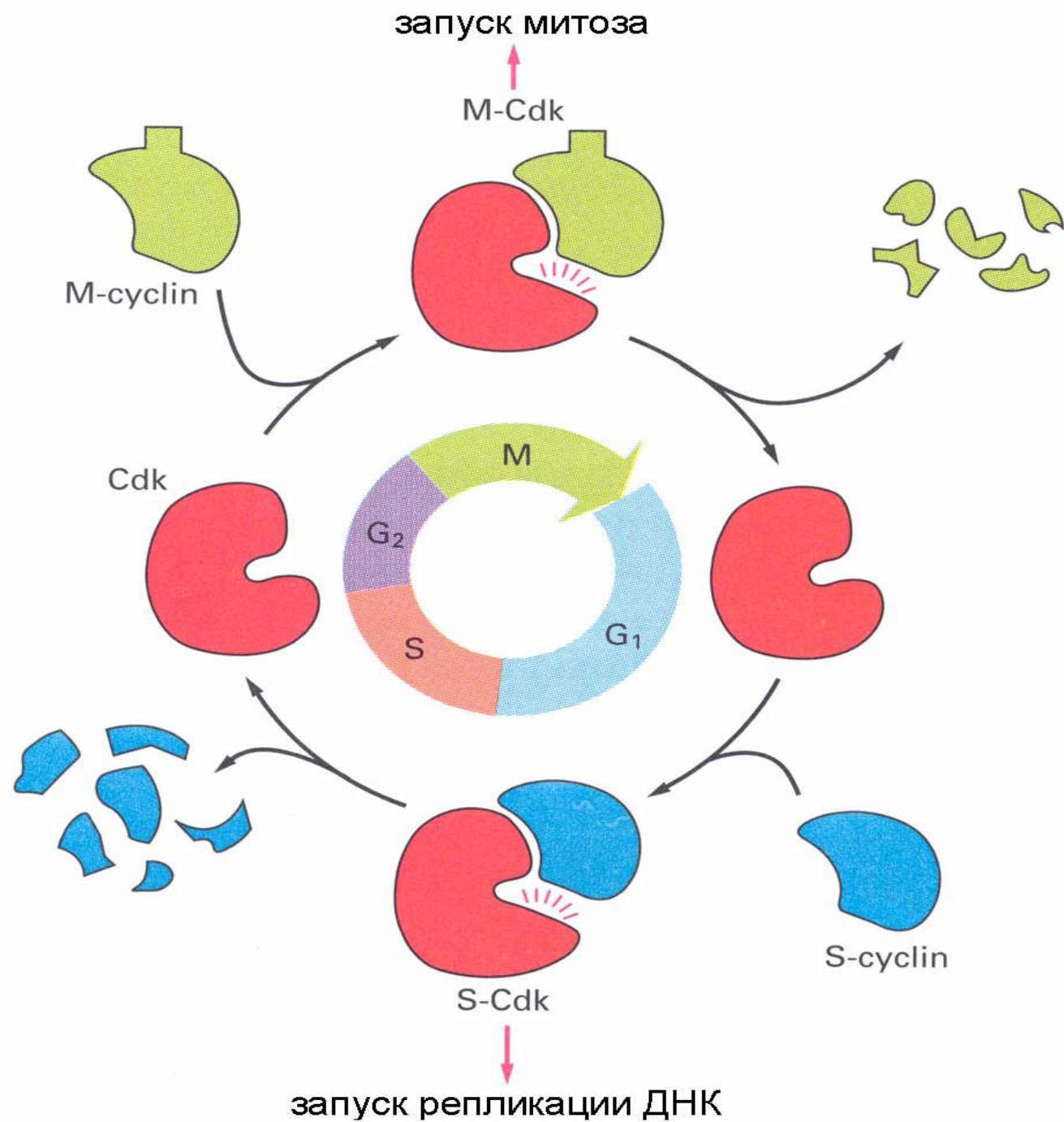
Интерфазалық және бөлінетін клеткалардың иммунофлуоресценциясы





Эмбриондардың үздіксіз бөлінетін (цикл жүретін) жасушаларында митоздық циклиннің реттелуі

Циклин В (С) және циклинге тәуелді протеинкиназа (Cdk) митозды ынталандырушы факторды (МФФ) құрайды. 1 – метафаза; 2 – В циклинінің полиуикитинденуі; 3 – оның ыдырауы; 4 - кеш анафаза; 5 - телофаза; 6 - интерфаза; 7 - циклин В жаңа синтезі; 8 - профаза; 9 - анафазаны ынталандыратын белсенді емес ақуыз кешені; 10 - оның іске қосылуы

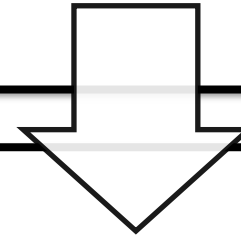


Клетка циклін бақылау нүктелері

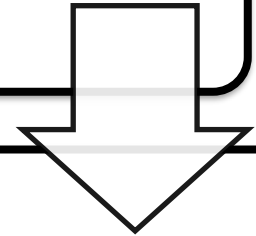
- **G1/ S** – ДНҚ зақымдануын тексеру (p53-ке байланысты) және ДНҚ синтезін бастауға рұқсат. Егер ол сәтсіз болса, ДНҚ репарациясы іске қосылады.
- p53 — гендер тобының транскрипциясын тудыратын және ДНҚ зақымдануы жинақталғанда белсендірілетін фактор.
- **G2/M** – ДНҚ зақымдалуын тексеру (p53-ке байланысты) – митозға ену. Өткізбеу апоптозды тудырады - жасуша өліміне әкеліп соғады.
- **Метафаза/анафаза** – биполярлы хромосоманың қосылуын тексеру. Арнайы APC кешені митоздың аяқталуына және интерфазалық ядроның қалпына келуіне мүмкіндік береді. Метафазадағы қысқа кідіріс қайтымды. Ұзақ кідіріспен апоптоз іске қосылады.

Клетка циклінің бұзылуы және ісіктердің пайда болуы

Клетка циклінің қалыпты реттелуінің бұзылуы ісіктердің көпшілігінің пайда болуының себебі болып табылады.

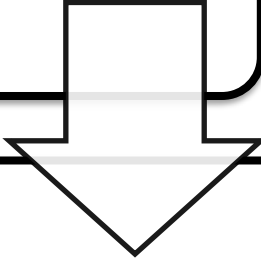


Клетка циклінде, жоғарыда айтылғандай, бақылау нүктелерінен өту алдыңғы кезеңдердің қалыпты аяқталуы және бұзылулардың болмауы жағдайында ғана мүмкін болады.

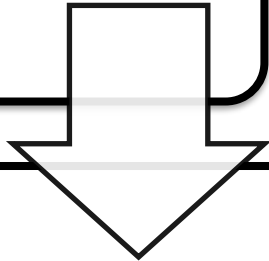


Ісік клеткалары клеткалық циклдің бақылау нүктелерінің құрамдас бөліктерінің өзгеруімен сипатталады.

Клетка циклінің бақылау нүктелері инактивацияланған кезде кейбір ісік супрессорлары мен протоонкогендердің, атап айтқанда p53, pRb, Мус және Ras қызметінің бұзылуы байқалады.



p53 белогы G1 және G2 кезеңдерінде клеткалық циклдің тоқтатылуына әкелетін CDK-циклин кешенінің ингибиторы болып табылатын p21 ақуызының синтезін бастайтын транскрипция факторларының бірі болып табылады.



Бұл зақымдалған ДНҚ бар жасуша S-фазаға кірмейді. P53 белок гендерінің жоғалуына әкелетін мутациялармен немесе олардың өзгеруімен клеткалық циклдің блокадасы болмайды, жасушалар митозға түседі, бұл мутантты жасушалардың пайда болуына әкеледі, олардың көпшілігі өміршең емес, ал басқалары қатерлі жасушаларды тудырады.

Пайдаланылған әдебиеттер:

Гистология, эмбриология, цитология. Редакциясын басқарғандар Ю.И.Афанасьев, Н.А.Юрина. – Қазақ тіліне аударғандар Р.Ж.Есимова, К.Т.Нурсейтова. – Мәскеу, 2014

Сапаров, Қ.Ә.. Цитология және гистология.- Алматы, 2009

Ленченко, Е.М.. Цитология, гистология и эмбриология.- М., 2009

Базарбаева, Ж.М.. Цитология және гистология.- Алматы, 2011

Сапаров, Қ.Ә.. Цитология және гистология.- Алматы, 2010

Юй, Р.И.. Атлас микрофотографий по гистологии, цитологии и эмбриологии для практических занятий.- Алматы, 2010

Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. Учебник. М., МГУ, 2014. 494 с.

Заварзин А.А., Харазова А.Д., Молитвин М.Н. Биология клетки: общая цитология. СПб.:Изд-во СПб. Ун-та, 2012, 239 с.

Практикум по цитологии/Под ред.Ю.С.Ченцова. М.:Изд-во МГУ, 2018.

Альбертс Б., Брей Д., Льюис Д. Молекулярная биология клетки: в 5-ти томах. М.: Мир. 2012.

Афанасьев Ю.И. и др. Гистология. М., 2016, 678с.

Гистология / под ред. В.Г.Елисеева и др., М., "Медицина", 2015.