

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ, АПОПТОЗ

Гунин А.Г.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Клеточный цикл - это период жизни клетки от одного деления до другого или от деления до смерти. Клеточный цикл состоит из **интерфазы** (период вне деления) и **самого клеточного деления**.

Если клетка собирается когда-нибудь делиться, то интерфаза будет состоять из **трех** периодов. Сразу после выхода из митоза клетка вступает в **пресинтетический** или **G₁** период, далее переходит в синтетический или **S** период и потом - в постсинтетический или **G₂** период. **G₂** периодом заканчивается интерфаза и после нее клетка вступает в следующий митоз.

Если клетка не планирует снова делиться, то она как бы выходит из клеточного цикла и вступает в период покоя, или **G₀** период. Если клетка, находящаяся в **G₀** периоде, снова захочет делиться, то она выходит из **G₀** периода и вступает в **G₁** период. Таким образом, если клетка находится в **G₁** периоде, то она обязательно рано или поздно будет делиться, не говоря уже о **S** и **G₂** периодах, когда клетка в ближайшее время обязательно вступит в митоз.

Длительность периодов клеточного цикла различна. Наибольшим постоянством отличаются **S**, **G₂** периоды и митоз, а **G₁** период очень variabelен. Так, **G₁** период может продолжаться от 2-4 ч до нескольких недель или даже месяцев. Как правило, продолжительность **S**-периода варьирует от 6 до 8 ч, а **G₂** периода - от нескольких часов до получаса. Длительность митоза составляет в среднем от 40 до 90 минут. Причем самой короткой фазой митоза можно считать анафазу. Она занимает всего несколько минут.

G₁ период характеризуется высокой синтетической активностью, которая должна увеличить свой объем до размера материнской клетки, а значит, и количество органелл, различных веществ. Непонятно почему, но клетка, прежде чем вступить в следующий митоз, должна иметь размер, равный материнской клетке. И пока этого не произойдет, клетка продолжает оставаться в **G₁** периоде. Видимо, единственным исключением из этого является дробление, при котором бластомеры делятся, не достигая размеров исходных клеток.

В конце **G₁** периода принято различать специальный момент, называемый **R-точкой** (точка рестрикции, R-пункт), после которого клетка обязательно в течение нескольких часов (обычно 1-2) вступает в **S** период. Период времени между R-точкой и началом **S** периода можно рассматривать в качестве подготовительного для перехода в **S** период.

Самый главный процесс, который идет в **S** периоде, - это удвоение или редупликация ДНК. Все остальные реакции, происходящие в это время в клетке, направлены на обеспечение синтеза ДНК. К таким вспомогательным процессам можно отнести синтез гистоновых белков, синтез ферментов, регулирующих и обеспечивающих синтез нуклеотидов и образование новых нитей ДНК.

Сущность **G₂** периода не совсем понятна в настоящее время, однако в этот период происходит образование веществ, необходимых для самого процесса митоза. В **G₂** периоде происходит синтез белков, из которых образуются микротрубочки веретена деления (тубулин, динеин, нексин, спектрин), происходит синтез АТФ.

Сейчас является установленным, что прохождение клетки по всем периодам клеточного цикла строго контролируется. При движении клеток по клеточному циклу в них появляются и исчезают, активируются и ингибируются специальные регуляторные молекулы, которые обеспечивают: **1)** прохождение клетки по определенному периоду клеточного цикла и **2)** переход из одного периода в другой. Причем прохождение по каждому периоду, а также

переход из одного периода в другой контролируется различными веществами. Сейчас мы попробуем выяснить, что же это за вещества и что они делают.

Общая ситуация выглядит так. В клетке постоянно присутствуют специальные белки-ферменты, которые путем фосфорилирования других белков регулируют активность генов, ответственных за прохождение клетки по тому или иному периоду клеточного цикла. Эти белки-ферменты называются **циклин-зависимыми протеинкиназами (cdc)**. Имеется несколько их разновидностей, но они все обладают сходными свойствами. Хотя количество этих циклин-зависимых протеинкиназ может варьировать в различных периодах клеточного цикла, *они присутствуют в клетке постоянно*, независимо от периода клеточного цикла, то есть они имеются в избытке. Другими словами, их синтез или количество не лимитирует или не регулирует прохождение клеток по клеточному циклу. Однако при патологии, если синтез их нарушен, снижено их количество или имеются мутантные формы с измененными свойствами, то это, конечно же, может повлиять на течение клеточного цикла.

Почему же такие циклин-зависимые протеинкиназы сами не могут регулировать прохождение клеток по периодам клеточного цикла. Оказывается, что они находятся в клетках в неактивном состоянии, а для того чтобы они активировались и начали работать, необходимы специальные активаторы. Ими являются **циклины**. Их также много разных типов, но *они присутствуют в клетках не постоянно*: то появляются, то исчезают. Появление и исчезновение циклинов обусловлено их синтезом и быстрым разрушением, то есть наличие циклинов лимитирует или регулирует работу циклин-зависимых протеинкиназ. Причем синтез каждого циклина происходит в строго определенный период клеточного цикла. В один период образуются одни циклины, а в другой - другие. Так, например, прохождение клетки по **G₁** периоду клеточного цикла обеспечивает комплекс **циклин-зависимой протеинкиназы-2 (cdk2)** и **циклина D₁**, **циклин-зависимой протеинкиназы-5 (cdk5)** и **циклина D₃**. Прохождение через специальную точку рестрикции (R-пункт) периода **G₁** контролирует комплекс **cdc2** и **циклина C**. Переход клетки из **G₁** периода клеточного цикла в **S** период контролирует комплекс **cdk2** и **циклина E**. Для перехода клетки из **S** периода в **G₂** период необходим комплекс **cdk2** и **циклин A**. **Циклин-зависимая протеинкиназа-2 (cdc2)** и **циклин B** участвуют в переходе клетки из **G₂** периода в митоз (**M** период). **Циклин H** в соединении с **cdk7** необходим для фосфорилирования и активации **cdc2** в комплексе с циклином B.

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА	
G ₁ период	cdk2 + циклин D ₁ cdk5 и циклин D ₃
R-пункт периода G ₁	cdc2 + циклин C
переход из G ₁ в S период	cdk2 + циклин E
переход из S в G ₂ период	cdk2 + циклин A
переход из G ₂ периода в митоз (M период)	cdc2 + циклин B
циклин H + cdk7 необходим для фосфорилирования и активации cdc2 в комплексе с циклином B	

АПОПТОЗ

Апоптоз представляет собой вариант клеточной смерти, которая имеет место в нормальных физиологических условиях и сама клетка является активным участником своей собственной смерти. Апоптоз наиболее часто наблюдается в течение обычного клеточного обновления, при поддержании тканевого гомеостаза, в эмбриогенезе, при индукции и поддержании иммунологической толерантности, развитии нервной системы, тканевой атрофии.

Сейчас является общепризнанным, что большинство, но не все, физиологических смертей клеток происходит путем апоптоза. Клетки, вступающие в апоптоз, имеют специфические морфологические и биохимические характеристики. Эти отличия заключаются в агрегации, ядерной и цитоплазматической конденсации и расщеплении цитоплазмы и ядра на несколько частей, окруженных мембраной (апоптотические тельца), которые содержат морфологически интактные органеллы и ядерный материал. *In vivo* эти апоптотические тельца быстро распознаются и фагоцитируются макрофагами или другими рядом лежащими клетками. Такой механизм удаления апоптотических телец протекает без возникновения воспалительной реакции. *In vitro*, апоптотические тельца, также как и оставшиеся клеточные фрагменты, набухают и затем лизируются. Эта терминальная фаза, происходящая *in vitro*, называется вторичным некрозом. При апоптозе происходит смерть отдельных клеток, а не какой-то группы. Апоптоз индуцируется физиологическими стимулами.

Итак, морфологическими проявлениями апоптоза являются следующие показатели. Сначала клетка теряет свою форму и становится округлой, а потом наступает сморщивание цитомембраны, но без нарушения проницаемости. Наблюдается агрегация хроматина около ядерной оболочки, образование клеточных перетяжек, формирование телец, окруженных мембраной (апоптотические тельца), органеллы клетки остаются интактными.

Биохимическими маркерами апоптоза являются деградация геномной ДНК. Это необратимое событие и направляет клетку к гибели и проявляется до наступления изменений в клеточной проницаемости. В большинстве клеток такую фрагментацию ДНК вызывают кальций и магний-зависимые ядерные эндонуклеазы, которые селективно разрезают ДНК на сайты, локализованные между нуклеосомами (линкерные участки ДНК), и приводят к образованию моно- и олиго-нуклеосомных фрагментов ДНК. Процесс активации ферментов тонко регулируется и является АТФ-зависимым.

Процесс апоптоза регулируется специальными генами. Усиление работы генов *Cip1* (*p21*), *Bax* (*p21*), *Daax*, *FAF-1*, *FADD*, *TRADD*, *RAIDD*, *RIP*, *SIVA*, *FLIP*, *CAS*, *TIA-1/TIAR*, *TDAG51* и др., белков *p53*, *p21* ускоряет течение апоптоза. Активация мембранного рецепторного гликопротеина, кодируемого геном *Fas/Apo-1*, приводит к апоптотической гибели лимфоидных клеток, экспрессирующих этот рецептор. Продукты генов семейства ***Bcl-2***, ***Bad***, ***Bag1*** препятствуют апоптозу. В клетках с поврежденной ДНК апоптозу предшествует экспрессия протоонкогенов *fos*, *myc* и *p53*. Апоптоз иногда бывает подавленным. Например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме наблюдается угнетение апоптоза лимфоцитов вследствие мутации гена, кодирующего гликопротеин *Fas/Apo-1*.

Вопросы, пожелания, замечания просим направлять по эл.почте: histol@mail.ru