



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ**

**Для самостоятельной подготовки студентов института клинической  
медицины, института стоматологии, института педиатрии, института  
профилактической медицины и института социально-гуманитарного и  
цифрового развития медицины**

**ТЕМА: ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ.  
ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ КЛЕТКИ**

Составители: Ю.В. Мякишева – д.м.н., профессор  
Д.С. Громова – старший преподаватель

Самара, 2025

Методические разработки предназначены для самостоятельной работы обучающихся на практических занятиях, а также для внеаудиторной работы для подготовки к занятиям и экзамену по дисциплине «Биология».

Методические разработки составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины, а также согласно требованиям Федерального государственного образовательного стандарта.

## **ТЕМА: Воспроизведение на клеточном уровне. Жизненный цикл клетки**

**Актуальность темы.** Процессы жизненного цикла клеток - размножение, дифференцировка и гибель - определяют образование, развитие, функционирование и смерть организмов. От них зависит сохранение структурного и генетического гомеостаза, возможность регенерации и восстановления после действия повреждающих факторов. Любые нарушения этих процессов ведут к заболеваниям. Возможность контролировать эти процессы и направленно влиять на них открывает новые возможности профилактики и лечения многих заболеваний, включая онкологические, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и другие, разрабатывать более эффективные способы реабилитации. Значение изучения жизненного цикла отражено в 6-ти Нобелевских премиях по физиологии и медицине (биологии), присужденных за последние 20 лет.

**Цель занятия:** изучить нормальные и патологические типы деления клеток; события, протекающие на разных периодах клеточного цикла.

**Формируемые компетенции.** В процессе изучения темы у обучающихся формируются следующие универсальные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции:

- УК-8: Способен создавать и поддерживать в повседневной жизни и профессиональной деятельности безопасные условия жизнедеятельности для сохранения природной среды, обеспечения устойчивого развития общества, в том числе при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов
- ОПК-2: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-2: Способен выявлять и оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека, моделировать патологические состояния *in vivo* и *in vitro* при проведении биомедицинских исследований
- ОПК-4: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-5: Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач
- ОПК-8: Способен использовать основные физико-химические, математические и естественно-научные понятия и методы при решении профессиональных задач
- ПК-13: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ПК-19: Оценка морфофункциональных, физиологических состояний,

физических, патологических процессов и генетических факторов в организме человека, управление живым организмом как сложной системой для решения профессиональных задач

- ПК-20: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

Студент должен **уметь**:

- определять на гистологических препаратах основные фазы митотического цикла
- работать со специальной литературой по биологии
- решать задачи по биологии

Студент должен **владеть**:

- навыками научно-исследовательской работы
- владеть техникой изготовления слайдов по концептуальным вопросам молекулярной генетики
- навыками использования знаний о клеточной пролиферации для решения задач практической медицины

## **ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК**

Вопросы деления клеток неразрывно связаны с рассмотрением вопросов размножения, возникновения многоклеточности, процессами дифференцировки и старения и, конечно же, регуляцией и этапами клеточного цикла. Ни одна клетка не может существовать вечно. Все новые клетки образуются путем деления уже существующих. При этом весь материал делящейся (материнской) клетки равномерно распределяется между двумя новыми (дочерними) клетками. В зависимости от специализации клетки многоклеточного организма заметно отличаются друг от друга по продолжительности жизни и функциям. Все клетки, составляющие многоклеточный организм, подразделяют на половые и соматические. Известно, что нервные клетки после завершения эмбрионального периода развития уже не делятся и функционируют на протяжении всей жизни организма. Другие же соматические клетки, например, клетки костного мозга, эпителия или тонкого кишечника, в процессе жизнедеятельности быстро разрушаются, и поэтому в этих тканях клетки размножаются непрерывно.

Процесс размножения соматических клеток называют пролиферацией. Скорость пролиферации при развитии организма, а также локализация этого процесса находятся под строгим генетическим контролем, определяющим возникновение характерной формы, свойственной представителям данного вида. Значение пролиферации в медицине определяется способностью клеток разных тканей к делению. С делением клеток связан процесс заживления ран и восстановление тканей после хирургических операций. Проллиферация клеток лежит в основе регенерации (восстановления) утраченных частей. Проблема регенерации представляет интерес для медицины, для восстановительной хирургии. Различают физиологическую, репаративную и патологическую

регенерацию. Физиологическая — естественное восстановление клеток и тканей в онтогенезе. Например, смена эритроцитов, клеток кожного эпителия. Репаративная — восстановление после повреждения или гибели клеток и тканей. Патологическая — разрастание тканей не идентичных здоровым тканям. Например, разрастание рубцовой ткани на месте ожога, хряща — на месте перелома, размножение клеток соединительной ткани на месте мышечной ткани сердца, раковая опухоль.

В последнее время принято разделять клетки тканей животных по способности к делению на 3 группы: лабильные, стабильные и статические. К лабильным относятся клетки, которые быстро и легко обновляются в процессе жизнедеятельности организма (клетки крови, эпителия, слизистой ЖКТ, эпидермиса и др.). К стабильным относятся клетки таких органов как печень, поджелудочная железа, слюнные железы и др., которые обнаруживают ограниченную способность к делению. К статическим относятся клетки миокарда и нервной ткани, которые, как считает большинство исследователей, не делятся. Изучение физиологии клетки имеет важное значение для понимания онтогенетического уровня организации живого и механизмов саморегуляции клетки, обеспечивающих целостное функционирование всего организма.

На пролиферацию клеток влияют многие химические вещества, в том числе лекарственные препараты. Например, алкалоид, колхицин был первым лекарственным препаратом, который снимал боль в суставах при подагре. Выяснилось, что он обладает и другим действием — останавливать деление путём связывания с белками тубулинами из которых формируются микротрубочки. Таким образом, колхицин, как и многие другие препараты блокируют образование веретена деления. На этом основании, такие алкалоиды как винбластин и винкристин применяются для лечения некоторых видов злокачественных новообразований, входя в арсенал современных химиотерапевтических противораковых средств. Следует отметить, что способность веществ типа колхицина останавливать митоз, используется как метод для последующей идентификации хромосом в медицинской генетике. Большое значение для медицины имеет способность дифференцированных (причем половых) клеток сохранять свои потенции к пролиферации, что приводит иногда к развитию в яичниках опухолей, на разрезе которых видны клеточные пласты, ткани, органы представляющие собой "мешанину". Выявляются клочки кожи, волосяных фолликулов, волос, уродливых зубов, кусочков костей, хряща, нервной ткани, фрагментов глаза и т.д., что требует срочного хирургического вмешательства.

Деление клетки начинается с деления ядра. Существуют три способа деления - митоз, амитоз и мейоз. В жизни организма эти три способа деления не равноценны. Основным способом деления ядер и образования новых клеток является митоз.

Отдельные ткани характеризуются различной митотической активностью. Все ткани по митотической активности делятся на три группы: стабильные, растущие, обновляющиеся популяции. Стабильные клеточные популяции - это группы клеток, не обнаруживающие митотической активности. Например, это

нервные клетки, их характерными особенностями являются увеличение объема и рост. Растущие клеточные популяции - это группа клеток, среди которых беспорядочно встречается митоз. Например, митозы нередко обнаруживаются среди клеток поджелудочной железы, почек, гепатоциты печени. Врачу необходимо помнить о замечательной способности растущих популяций увеличивать митотическую активность при определенных воздействиях. Так, после удаления почки наступает гипертрофия оставшейся. Обновляющиеся клеточные популяции - это группы клеток, среди которых митотическая активность очень высока (служат незрелые эритроциты, клетки в ходе заживления ран, малодифференцированные клетки эпителия кишечника, базальные клетки эпидермиса, клетки семенников в зоне размножения). Характерной особенностью этих клеток, является уравнивание избыточного количества клеток их утратой. Нарушение этого состояния приводит к развитию опухолевых процессов. В биологии часто используется понятие митотический индекс. Митотический индекс чаще всего определяется соотношением числа клеток, находящихся в митозе, к общему числу учтенных клеток исследуемой ткани. Кроме того, производится подсчет клеток, находящихся на разных стадиях фаз митоза, что позволяет определить относительную длительность различных фаз митоза к проценту от общего количества клеток, вступивших в митоз.

Митотический цикл – цепь событий, которые происходят в клетках, размножающихся путем митоза. Хотя события митотического цикла плавно перетекают одно в другое, тем не менее принято выделять различные стадии, которые морфологически или биохимически четко разграничены. Разделение на интерфазу и собственно деление возникло еще в XIX в., когда световая микроскопия была единственным методом изучения клеток, и связано с изменением состояния хроматина: если в интерфазе в ядре видна сплошная масса хроматина, то с началом митоза появляются видимые в световой микроскоп нитевидные хромосомы (отсюда и название этого типа деления: греч. *mitos* – нить). Появление в 1960-х годах методов автордиографии и цитофотометрии позволило обнаружить, что удвоение хромосом занимает только часть интерфазы – период от начала синтеза ДНК до его окончания называли синтетическим – S, а интервалы, отделяющие его от деления, – G1 и G2 (англ. *gap* – промежуток). Митотический цикл принято изображать схемой, представленной на рис. 1, в которой митотический цикл – это цепь многочисленных процессов, которые последовательно сменяют друг друга и приводят клетку к митозу, в результате которого из одной материнской клетки получаются две дочерние, содержащие идентичный генетический материал.



Рис. 1. Схематичное изображение клеточного цикла с кратким указанием основных событий, происходящих на разных стадиях

Все процессы митотического цикла скоординированы благодаря сложной многокомпонентной системе регуляции, осуществляющей включение/выключение очередных процессов. Эта система предусматривает остановку клетки в ее продвижении по митотическому циклу, если имеются повреждения ДНК или не завершены ключевые процессы. В системе регуляции заложена способность вызвать клеточную гибель в случае, если нарушения не исправляются. Длительность митотического цикла регулярно делящихся клеток обычно составляет около 24 часов. G<sub>1</sub>-период – самый продолжительный, на него может приходиться половина времени всего митотического цикла. S- и G<sub>2</sub>-периоды имеют примерно равную продолжительность. Митоз у животных с большим содержанием ДНК в геноме продолжается несколько часов, у млекопитающих – 1–1,5 часа. В раннем эмбриогенезе митотические циклы значительно более короткие и отличаются по относительной продолжительности различных периодов. Если ДНК синтезируется только в S-периоде, то синтез РНК происходит в течение всей интерфазы, синтез белка – в течение всего митотического цикла, хотя во время деления его интенсивность составляет не более 25 % от уровня интерфазы. Понятно, что в разное время митотического цикла спектр синтезируемых РНК и белков должен различаться, что и наблюдается в действительности. Так, синтез гистонов идет только в S-периоде, белков конденсации хроматина – в G<sub>2</sub>-периоде и т. п. Деление клетки состоит из деления ядра (митоз, или кариокинез) и разделения цитоплазмы (цитокинез, или цитотомия). Иногда термин «митоз» используется для обозначения деления клетки в целом и тогда в него включают стадию цитокинеза. Митоз не всегда сопровождается цитокинезом, например, при делении ядер в синцитиальной бластодерме насекомых.

Митоз – деление ядра (клетки), при котором каждое из дочерних ядер получает генетическую информацию, идентичную генетической информации материнской клетки.

Процесс митоза принято подразделять на четыре основные фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Так как он непрерывен, смена фаз осуществляется плавно - одна незаметно переходит в другую.

### Профаза

К основным событиям профазы относят конденсацию хромосом внутри ядра и образование веретена деления в цитоплазме клетки. Распад ядрышка в профазе является характерной, но не обязательной для всех клеток особенностью.

Условно за начало профазы принимается момент возникновения микроскопически видимых хромосом вследствие конденсации внутриядерного хроматина. Уплотнение хромосом происходит за счёт многоуровневой спирализации ДНК. Данные изменения сопровождаются повышением активности фосфорилаз, модифицирующих гистоны, непосредственно участвующие в компоновке ДНК. Как следствие, резко снижается транскрипционная активность хроматина, инактивируются ядрышковые гены, большая часть ядрышковых белков диссоциирует. Конденсирующиеся сестринские хроматиды в ранней профазе остаются спаренными по всей своей длине с помощью белков-когезинов, однако к началу прометафазы связь между хроматидами сохраняется лишь в области центромер. К поздней профазе на каждой центромере сестринских хроматид формируются зрелые кинетохоры необходимые хромосомам для присоединения к микротрубочкам веретена деления в прометафазе.

Наряду с процессами внутриядерной конденсации хромосом в цитоплазме начинает формироваться митотическое веретено — одна из главных структур аппарата клеточного деления, ответственная за распределение хромосом между дочерними клетками. В образовании веретена деления у всех эукариотических клеток принимают участие полярные тельца, микротрубочки и кинетохоры хромосом.

С началом формирования митотического веретена в профазе сопряжены разительные изменения динамических свойств микротрубочек. Время полужизни средней микротрубочки уменьшается примерно в 20 раз от 5 минут до 15 секунд. Однако скорость их роста увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с теми же интерфазными микротрубочками. Полимеризующиеся плюс-концы являются «динамически нестабильными» и резко переходят от равномерного роста к быстрому укорочению, при котором часто деполимеризуется вся микротрубочка. Примечательно, что для правильного функционирования митотического веретена необходим определенный баланс между процессами сборки и деполимеризации микротрубочек, так как ни стабилизированные, ни деполимеризованные микротрубочки веретена не в состоянии перемещать хромосомы.

Наряду с наблюдаемыми изменениями динамических свойств микротрубочек, слагающих нити веретена, в профазе закладываются полюса деления. Реплицированные в S-фазе центросомы расходятся в противоположных направлениях за счёт взаимодействия полюсных микротрубочек, растущих навстречу друг другу. Своими минус-концами микротрубочки погружены в аморфное вещество центросом, а процессы полимеризации протекают со



стороны плюс-концов, обращенных к экваториальной плоскости клетки. При этом вероятный механизм расхождения полюсов объясняется следующим образом: динеино-подобные белки ориентируют в параллельном направлении полимеризующиеся плюс-концы полюсных микротрубочек, а кинезино-подобные белки в свою очередь расталкивают их в направлении к полюсам деления.

Параллельно конденсации хромосом и формированию митотического веретена, во время профазы происходит фрагментация эндоплазматического ретикулума, который распадается на мелкие вакуоли, расходящиеся затем к периферии клетки. Одновременно рибосомы теряют связи с мембранами ЭПР. Цистерны аппарата Гольджи также меняют свою околядерную локализацию, распадаясь на отдельные диктиосомы, без особого порядка распределенные в цитоплазме.

#### Прометафаза

Окончание профазы и наступление прометафазы, как правило, знаменуется распадом ядерной мембраны. Целый ряд белков ламины фосфорилируется, вследствие чего ядерная оболочка фрагментируется на мелкие вакуоли, а поровые комплексы исчезают. После разрушения ядерной мембраны хромосомы без особого порядка располагаются в области ядра. Однако вскоре все они приходят в движение.

В прометафазе наблюдается интенсивное, но беспорядочное перемещение хромосом. Поначалу отдельные хромосомы стремительно дрейфуют к ближайшему полюсу митотического веретена со скоростью, достигающей 25 мкм/мин. Вблизи полюсов деления повышается вероятность взаимодействия новосинтезированных плюс-концов микротрубочек веретена с кинетохорами хромосом. В результате такого взаимодействия кинетохорные микротрубочки стабилизируются от спонтанной деполимеризации, а их рост отчасти обеспечивает отдаление соединенной с ними хромосомы в направлении от полюса к экваториальной плоскости веретена. С другой стороны, хромосому настигают тяжи микротрубочек, идущие от противоположного полюса митотического веретена. Взаимодействуя с кинетохором, они также участвуют в движении хромосомы. В результате сестринские хроматиды оказываются связанными с противоположными полюсами веретена. Усилие, развиваемое микротрубочками от разных полюсов, не только стабилизирует взаимодействие этих микротрубочек с кинетохорами, но также, в конечном счёте, приводит каждую хромосому в плоскость метафазной пластинки.

#### Метафаза

В завершении прометафазы хромосомы располагаются в экваториальной плоскости веретена примерно на равном расстоянии от обоих полюсов деления, образуя метафазную пластинку. Морфология метафазной пластинки в клетках животных, как правило, отличается упорядоченным расположением хромосом: центромерные участки обращены к центру веретена, а плечи — к периферии клетки. В растительных клетках хромосомы зачастую лежат в экваториальной плоскости веретена без строгого порядка.

Метафаза занимает значительную часть периода митоза, и отличается относительно стабильным состоянием. Все это время хромосомы удерживаются в экваториальной плоскости веретена за счёт сбалансированных сил натяжения кинетохорных микротрубочек, совершая колебательные движения с незначительной амплитудой в плоскости метафазной пластинки.

В метафазе, также как и в течение других фаз митоза, продолжается активное обновление микротрубочек веретена путём интенсивной сборки и деполимеризации молекул тубулина. Несмотря на некоторую стабилизацию пучков кинетохорных микротрубочек, происходит постоянная переборка межполюсных микротрубочек, численность которых в метафазе достигает максимума.

К окончанию метафазы наблюдается чёткое обособление сестринских хроматид, соединение между которыми сохраняется лишь в центромерных участках. Плечи хроматид располагаются параллельно друг другу, и становится отчетливо заметной разделяющая их щель.

### Анафаза

Анафаза — самая короткая стадия митоза, которая начинается внезапным разделением и последующим расхождением сестринских хроматид в направлении противоположных полюсов клетки. Хроматиды расходятся с равномерной скоростью достигающей 0,5—2 мкм/мин., при этом они часто принимают V-образную форму. Их движение обусловлено воздействием значительных сил, оценочно 10 дин на хромосому, что в 10 000 раз превышает усилие, необходимое для простого продвижения хромосомы через цитоплазму с наблюдаемой скоростью.

Как правило, расхождение хромосом в анафазе состоит из двух относительно независимых процессов называемых анафазой А и анафазой В.

Анафаза А характеризуется расхождением сестринских хроматид к противоположным полюсам деления клетки. За их движение при этом отвечают те же силы, что ранее удерживали хромосомы в плоскости метафазной пластинки. Процесс расхождения хроматид сопровождается сокращением длины деполимеризующихся кинетохорных микротрубочек. Причем их распад наблюдается преимущественно в области кинетохоров, со стороны плюс-концов. Вероятно, деполимеризация микротрубочек у кинетохоров либо в области полюсов деления является необходимым условием для перемещения сестринских хроматид, так как их движение прекращается при добавлении таксола или тяжёлой воды, оказывающих стабилизирующее воздействие на микротрубочки. Механизм, лежащий в основе расхождения хромосом в анафазе А, пока остается неизвестным.

Во время анафазы В расходятся сами полюса деления клетки, и, в отличие от анафазы А, данный процесс происходит за счёт сборки полюсных микротрубочек со стороны плюс-концов. Полимеризующиеся антипараллельные нити веретена при взаимодействии отчасти и создают расталкивающее полюса усилие. Величина относительного перемещения полюсов при этом, также как и степень перекрывания полюсных микротрубочек в экваториальной зоне клетки сильно варьирует у особей разных видов. Помимо

расталкивающих сил, на полюса деления воздействуют тянущие силы со стороны астральных микротрубочек, которые создаются в результате взаимодействия с динеино-подобными белками на плазматической мембране клетки.

Последовательность, продолжительность и относительный вклад каждого из двух процессов, слагающих анафазу, могут быть крайне различны. Так в клетках млекопитающих анафаза В начинается сразу вслед за началом расхождения хроматид к противоположным полюсам и продолжается вплоть до удлинения митотического веретена в 1,5—2 раза по сравнению с метафазным. В некоторых других клетках анафаза В начинается только после того как хроматиды достигают полюсов деления. У некоторых простейших в процессе анафазы В веретено удлиняется в 15 раз по сравнению с метафазным. В растительных клетках анафаза В отсутствует.

### Телофаза

Телофаза рассматривается как заключительная стадия митоза; за её начало принимается момент остановки разделённых сестринских хроматид у противоположных полюсов деления клетки. В ранней телофазе наблюдается деконденсация хромосом и, следовательно, увеличение их в объёме. Вблизи сгруппированных индивидуальных хромосом начинается слияние мембранных пузырьков, что даёт начало реконструкции ядерной оболочки. Материалом для построения мембран новообразованных дочерних ядер служат фрагменты изначально распавшейся ядерной мембраны материнской клетки, а также элементы эндоплазматического ретикулума. При этом отдельные пузырьки связываются с поверхностью хромосом и сливаются воедино. Постепенно восстанавливается наружная и внутренняя ядерные мембраны, восстанавливаются ядерная ламина и ядерные поры. В процессе восстановления ядерной оболочки дискретные мембранные пузырьки, вероятно, соединяются с поверхностью хромосом без распознавания специфических последовательностей нуклеотидов, так как в результате проведенных экспериментов было выявлено, что восстановление ядерной мембраны происходит вокруг молекул ДНК, заимствованных у любого организма, даже у бактериального вируса. Внутри заново сформировавшихся клеточных ядер хроматин переходит в дисперсное состояние, возобновляется синтез РНК, и становятся различимыми ядрышки.

Параллельно с процессами образования ядер дочерних клеток в телофазе начинается и заканчивается разборка микротрубочек веретена деления. Деполимеризация протекает в направлении от полюсов деления к экваториальной плоскости клетки, от минус-концов к плюс-концам. При этом дольше всего сохраняются микротрубочки в средней части веретена деления, которые образуют остаточное тельце Флеминга.

Окончание телофазы преимущественно совпадает с разделением тела материнской клетки — цитокинезом. При этом образуются две или более дочерние клетки. Процессы, ведущие к разделению цитоплазмы, берут свое начало еще в середине анафазы и могут продолжаться после завершения телофазы. Митоз не всегда сопровождается разделением цитоплазмы, поэтому

цитокinesis не классифицируется в качестве отдельной фазы митотического деления и обычно рассматривается в составе телофазы.

Различают два основных типа цитокinesis: деление поперечной перетяжкой клетки и деление путём образования клеточной пластинки. Плоскость деления клетки детерминируется положением митотического веретена и проходит под прямым углом к длинной оси веретена.

Множество событий, из которых складывается цикл деления клетки, хорошо скоординированы благодаря существованию сложной системы регуляции и контроля. Прежде всего, регулируется вступление клетки в деление. У многоклеточных организмов вступление в деление определяют не только благоприятные для клетки внешние условия, но и специальные сигнальные молекулы – ростовые факторы, или митогены, которые связываются с рецепторами на поверхности клеток-мишеней и запускают механизм митотического цикла. В отсутствие таких факторов клетки, находящиеся в G1-периоде, могут выйти из цикла и перейти в состояние покоя (стадия G0). Это состояние может быть обратимым, и клетки могут, получив сигнал к делению, начать пролиферацию, могут дифференцироваться и потерять способность к делению, а могут вступить в апоптоз. Взаимодействие ростового фактора с рецептором включает внутриклеточную систему регуляции пролиферации, которая основана на активации или инактивации белков путем процессов их фосфорилирования /дефосфорилирования, осуществляемых протеинкиназами /протеинфосфатазами. Основными регуляторами митотического цикла являются CDK – циклин-зависимые киназы (ЦЗК). Их активность проявляется только в комплексе с циклинами (Цик), концентрация которых меняется в ходе митотического цикла: разные циклины начинают синтезироваться в различное время и могут подвергаться очень быстрой протеасомной деградации.

В 2001 году была вручена Нобелевская премия «за открытие регуляции клеточного цикла эукариот циклином и циклин-зависимыми киназами». А также за «открытие генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, и вклад в его исследование».

Регуляция митотического цикла проходит в несколько этапов. Основным этапом является точка рестрикции – R1 – это самый ответственный момент (период), так как решается «судьба клетки» - войдет она вновь в цикл деления или перейдет в период покоя, а может быть и в стадию терминальной дифференцировки. Перенос митотического сигнала от периферии клетки к ее генетическому аппарату начинается с активации ростовых факторов. Фактором, стимулирующим клетку к делению является белок RUS, который выделяется соседними клетками и действует как сигнал на другие. Полученный от белка RUS митогенный сигнал включает первый Прото -окоген, который кодирует образование комплекса ЦЗК 2 + ЦикД. Этот комплекс в свою очередь запускает работу других генов, кодирующих ферменты репликации ДНК. Начало S-периода знаменует появление еще одного комплекса ЦЗК 2 + ЦикЕ, который запускает работу ферментов репликации и инициирует собственно начало удвоения ДНК. Затем включается активатор S в сочетании с ЦЗК 2 + ЦикА, который обуславливает элонгацию синтеза молекулы ДНК. В это же время

появляются еще ЦЗК + Цик, которые предотвращают повторную репликацию ДНК (их отсутствие ведет к образованию политенных хромосом), они препятствуют преждевременной укладке ДНК в хромосомы. Основным регулятором прохождения G2 фазы служит комплекс циклин В-CDK2 и митоз стимулирующий фактор (МСФ). Выключение клеточного цикла в G2 фазе происходит вследствие инактивации комплекса циклин В-CDK2. Регулятором перехода G2 в Митоз является комплекс циклин В-CDK1 + (МСФ), его фосфорилирование /дефосфорилирование регулирует вход в М фазу. Повреждения ДНК или наличие нереплицированных участков предотвращает переход в М фазу. Запускается митоз распадом комплекса В-CDK1 и повышением в 10 раз концентрации  $Ca^{2+}$  (циклин В разрушается с помощью убиквитина в протеосомах). Регуляция этой фазы и завершение митоза осуществляется благодаря МСФ при взаимодействии его с убиквитином.

Прямое деление или амитоз – это деление клетки, у которой ядро находится в интерфазном состоянии. При этом не происходит конденсации хромосом и образования веретена деления. Формально амитоз должен приводить к появлению двух клеток, однако чаще всего он приводит к разделению ядра и появлению двух- или многоядерных клеток.

Начинается амитотическое деление с фрагментации ядрышек, вслед за этим делится перетяжкой ядро (или инвагинацией). Может быть множественное деление ядра, как правило, неравной величины (при патологических процессах). Многочисленные наблюдения показали, что амитоз встречается почти всегда в клетках отживающих, дегенерирующих и не способных дать в дальнейшем полноценные элементы. В норме амитотическое деление встречается в зародышевых оболочках животных, в фолликулярных клетках яичника, в гигантских клетках трофобластов. Положительное значение амитоз имеет в процессе регенерации тканей или органа (регенеративный амитоз). Амитоз в стареющих клетках сопровождается нарушениями биосинтетических процессов, включая репликацию, репарацию ДНК, а также транскрипцию и трансляцию. Изменяются физико-химические свойства белков хроматина ядер клеток, состав цитоплазмы, структура и функции органоидов, что влечет за собой функциональные нарушения на всех последующих уровнях – клеточном, тканевом, органном и организменном. По мере нарастания деструкции и угасания восстановления наступает естественная смерть клетки. Нередко амитоз встречается при воспалительных процессах и злокачественных новообразованиях (индуцированный амитоз).

В зависимости от факторов, обусловивших амитоз, выделяют три его вида: генеративный, реактивный и дегенеративный.

Генеративный амитоз отмечается при делении высокоспециализированных полиплоидных клеток. Наблюдается у инфузорий при делении макронуклеуса, в некоторых клетках млекопитающих (печени, эпидермиса).

Реактивный амитоз выявляется при различных повреждающих воздействиях (ионизирующее облучение), нарушении обменных процессов (голодание, нарушение нуклеинового обмена, денервация ткани). Этот вид амитоза обычно не завершается цитотомией и приводит к образованию многоядерных клеток.

Вероятно, его следует рассматривать как компенсаторную реакцию, приводящую к увеличению поверхности обмена между ядром и цитоплазмой.

Дегенеративный амитоз возникает в стареющих клетках с угасающими жизненными свойствами. Этот вид представлен фрагментацией и почкованием ядер. Он не имеет отношения к репродукции клеток. Появление дегенеративных форм митоза служит одним из признаков некробиотических процессов.

Если делящиеся клетки на некоторое время охладить или обработать их каким-либо веществом, разрушающим микротрубочки веретена (например, колхицином), то деление клеток прекратится. При этом исчезнет веретено, а хромосомы без расхождения к полюсам будут продолжать цикл своих превращений: они начнут набухать, одеваться ядерной оболочкой. Так возникают за счет объединения всех нераззошедшихся наборов хромосом крупные новые ядра. Они, естественно будут содержать вначале  $4n$  число хроматид и соответственно  $4c$  количество ДНК. По определению, это уже не диплоидная, а тетраплоидная клетка. Такие полиплоидные клетки могут из стадии  $G_1$  переходить в S-период и, если убрать колхицин, снова делиться митотическим путем, давая уже потомков с  $4n$  числом хромосом. В результате можно получить полиплоидные клеточные линии разной величины пloidности ( $4n$ ,  $8n$ ,  $16n$  и т.д.). Этот прием часто используется для получения полиплоидных растений.

Как оказалось, во многих органах и тканях нормальных диплоидных организмов животных и растений встречаются клетки с крупными ядрами, количество ДНК в которых кратно больше  $2n$ . При делении таких клеток видно, что количество хромосом у них также кратно увеличено по сравнению с обычными диплоидными клетками. Эти клетки являются результатом соматической полиплоидии. Часто это явление называют эндорепродукцией - появление клеток с увеличенным содержанием ДНК. Появление подобных клеток происходит в результате отсутствия в целом или незавершенности отдельных этапов митоза. Существует несколько точек в процессе митоза, блокада которых приведет к его остановке и к появлению полиплоидных клеток. Блок может наступить при переходе от  $G_2$ -периода к собственно митозу, остановка может произойти в профазе и метафазе, в последнем случае часто происходит нарушение целостности веретена деления. Наконец, нарушения цитотомии также могут прекратить деление, что приведет к появлению двуядерных и полиплоидных клеток.

При естественной блокаде митоза в самом его начале, при переходе  $G_2$  в профазу, клетки приступают к следующему циклу репликации, который приведет к прогрессивному увеличению количества ДНК в ядре. При этом не наблюдается никаких морфологических особенностей таких ядер, кроме их больших размеров. При увеличении ядер в них не выявляются хромосомы митотического типа.

Особый случай эндорепродукции представляет собой увеличение пloidности путем политении. При политении в S-периоде при репликации ДНК новые дочерние хромосомы продолжают оставаться в деспирализованном состоянии, но располагаются друг около друга, не расходятся и не претерпевают

митотическую конденсацию. В таком истинно интерфазном виде хромосомы снова вступают в следующий цикл репликации, снова удваиваются и не расходятся. Постепенно в результате репликации и нерасхождения хромосомных нитей образуется многонитчатая, политенная структура хромосомы интерфазного ядра. Последнее обстоятельство необходимо подчеркнуть, так как такие гигантские политенные хромосомы никогда не участвуют в митозе, более того - это истинно интерфазные хромосомы, участвующие в синтезе ДНК и РНК.

От митотических хромосом они резко отличаются и по размерам: они в несколько раз тоньше митотических хромосом из-за того, что состоят из пучка множественных неразшедшихся хроматид - по объему политенные хромосомы дрозофилы в 1000 раз больше митотических. Они в 70-250 раз длиннее митотических из-за того, что в интерфазном состоянии хромосомы менее конденсированы (спирализованы), чем митотические хромосомы.

В других случаях эндорепродукции полиплоидные клетки возникают в результате нарушений аппарата деления - веретена: при этом происходит митотическая конденсация хромосом. Такое явление носит название эндомиоз, потому что конденсация хромосом и их изменения происходят внутри ядра, без исчезновения ядерной оболочки. В начале эндомиоза хромосомы конденсируются, благодаря чему становятся хорошо различимы внутри ядра, затем хроматиды обособляются, вытягиваются. Эти стадии по состоянию хромосом могут соответствовать профазе и метафазе обычного митоза. Затем хромосомы в таких ядрах исчезают, и ядро принимает вид обычного интерфазного ядра, но размер его увеличивается в соответствии с увеличением плоидности. После очередной редупликации ДНК такой цикл эндомиоза повторяется. В результате могут возникнуть полиплоидные ( $32n$ ) и даже гигантские ядра.

Иной процесс появления полиплоидных соматических клеток в результате блокады деления клеточного тела подробно изучен на клетках млекопитающих. Было обнаружено, что в печени взрослых, и особенно стареющих, крыс и мышей встречаются кроме диплоидных тетра- и октоплоидные клетки, а также двуклеточные клетки разной степени плоидности. Оказалось, что в этом случае процесс полиплоидизации клеток можно описать следующим образом. После S-периода клетки, обладающие  $4c$  количеством ДНК, вступают в митотическое деление, проходят все его стадии, включая телофазу, но не приступают к цитотомии. Таким образом, образуется двуклеточная клетка ( $2 \times 2n$ ). Она может снова пройти S-период, в результате чего оба ядра в такой клетке станут содержать по  $4c$  ДНК и  $4n$  хромосом. Такая двуклеточная клетка входит в митоз, на стадии метафазы происходит объединение хромосомных наборов (общее число хромосом равно  $8n$ ), а затем нормальное деление, в результате которого образуются две тетраплоидные клетки. Процесс попеременного появления двуклеточных и одноклеточных клеток может привести к появлению ядер с  $8n$ ,  $16n$  и даже  $32n$  количеством хромосом. Таким способом образуются полиплоидные клетки в печени, в эпителии мочевого пузыря, в пигментном эпителии сетчатки,

в ацинарных отделах слюнной и поджелудочной желез, на ранних стадиях образования мегакариоцитов и др.

В целом ряде случаев процессы эндорепродукции используются организмом как для построения тканей, так и для их функционирования. Необходимо отметить, что соматическая полиплоидизация встречается на терминальных участках пути развития клеток, тканей и организмов, она большей частью характерна для специализированных, дифференцированных клеток и не встречается при генеративных процессах, таких, как эмбриогенез (исключая провизорные органы) и образование половых клеток, нет полиплоидии среди стволовых клеток. Действительно, гигантские полиплоидные клетки в деление не вступают; клетки с политенными хромосомами также не делятся и в процессе метаморфоза насекомых лизируются. Многоядерные и полиплоидные клетки у млекопитающих встречаются главным образом у стареющих организмов. По-видимому, главным результатом соматической полиплоидии является увеличение размера клеток и тем самым увеличение их продуктивности.

### **ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕРКИ**

1. Укажите правильные варианты ответа.

1.1. Чем сопровождается спирализация хромосом в начале митоза

- А) приобретением двухроматидной структуры
- Б) активным участием хромосом в биосинтезе белка
- В) удвоением молекулы ДНК
- Г) усилением транскрипции.

1.2. Какие процессы происходят в клетке в период интерфазы?

- А) восстановление ядрышек
- Б) расхождение центриолей к полюсам клетки
- В) разрушение ядерной оболочки
- Г) увеличение числа митохондрий и пластид
- Д) репликация ДНК
- Е) синтез белков рибосом

1.3. Выберите три особенности митотического деления клетки.

- А) к полюсам расходятся двухроматидные хромосомы
- Б) к полюсам расходятся сестринские хроматиды
- В) в дочерних клетках оказываются удвоенные хромосомы
- Г) в результате образуются две диплоидные клетки
- Д) процесс проходит в одно деление
- Е) в результате образуются гаплоидные клетки

1.4. Амитоз – это

- А) не прямое деление клетки с образованием митотического аппарата и удвоением хромосом
- Б) прямое деление клетки без морфологической перестройки ядра и цитоплазмы
- В) повторное увеличение числа хромосом без нарушения ядерной оболочки
- Г) деление перетяжкой ядра, без деления цитоплазмы

1.5. В пресинтетический период интерфазы происходит



- А) увеличение размеров клетки, синтез РНК
- Б) удвоение молекул ДНК, синтез белка гистона
- В) спирализация хромосом, построение веретена деления
- Г) синтез белка тубулина, накопление энергии

1.6. Молодые малодифференцированные клетки чаще делятся ..... амитозом

- А) реактивным
- Б) генеративным
- В) дегенеративным
- Г) редуccionным

1.7. Расхождение хромосом к полюсам клетки происходит в .... митоза

- А) профазу
- Б) метафазу
- В) анафазу
- Г) телофазу

1.8. В телофазу митоза в клетке идет

- А) спирализация хромосом
- Б) расположение хромосом в экваториальной плоскости
- В) расхождение хромосом к полюсам клетки
- Г) деление цитоплазмы и образование дочерних клеток

1.9. Клеточный цикл – это период

- А) подготовки к митозу
- Б) между делениями
- В) от начала одного деления, до начала следующего
- Г) деления клетки

1.10. В метафазу митоза в клетке происходит

- А) спирализация хромосом
- Б) расположение хромосом в экваториальной плоскости
- В) расхождение хромосом к полюсам клетки
- 4. деление цитоплазмы и образование дочерних клеток

2. Решите ситуационные задачи.

2.1. Определение доли клеток, находящихся в митозе, (митотического индекса) - это общепринятый метод для оценки продолжительности клеточного цикла. Вы решили измерить клеточный цикл в печени взрослой мыши путем определения митотического индекса. С этой целью вы приготовили срезы печени и окрасили их для выявления митотических клеток. Через три дня при подсчете вы обнаружили только 3 митоза на 25 000 клеток. Предполагая, что фаза М длится 1 ч, рассчитайте продолжительность цикла в печени взрослой мыши.

2.2. Во время метафазы митоза в культуре ткани человека произошла элиминация (исчезновение) двух хромосом. Сколько хромосом, хроматид и ДНК будет в каждой образовавшейся клетке?

2.3. После оплодотворения образовалась зигота 46, XX, из которой должен сформироваться женский организм. Однако в ходе первого митотического деления (дробления) этой зиготы на два бластомера сестринские хроматиды одной из X-хромосом, отделившись друг от друга, не разошлись по 2-м полюсам, а обе отошли к одному полюсу. Расхождение хроматид другой X-хромосомы

произошло нормально. Все последующие митотические деления клеток в ходе эмбриогенеза протекали без нарушений механизма митоза, не внося дополнительных изменений, но и не исправляя изменённые наборы хромосом.

## **ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ**

1. Биология : учебник для студентов вузов / МЗ РФ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; под ред. Н. В. Чебышева. - Москва : МИА, 2016. - 635 с.ил. - ISBN 978-5-9986-0229-0.
2. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 725 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4568-6.
3. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 553 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4569-3.
4. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3565-6.
5. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3564-9.
6. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 2 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5308-7.
7. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 1 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5307-0.
8. Практикум по биологии: учебно-методическое пособие / Ю.В. Мякишева, Р.А. Щепеткова, Д.С. Громова, А.Ф. Павлов, И.С. Павлов, Ю.А. Халитова ; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - Самара: ИД «Би Групп», 2023. - 100 с.
9. Биология. Т. 1.: учебник: в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 736 с. - ISBN 978-5-9704-7494-5. - Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474945.html>
10. Биология. Т. 2. : учебник : в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-7495-2. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474952.html>