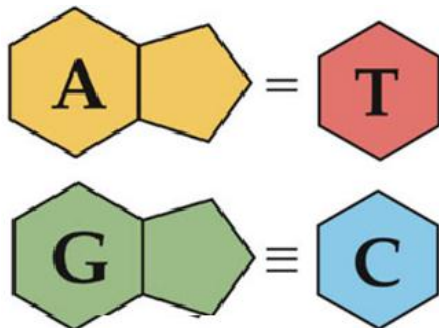
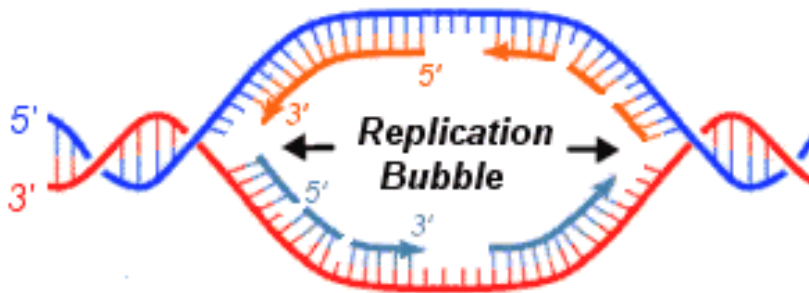
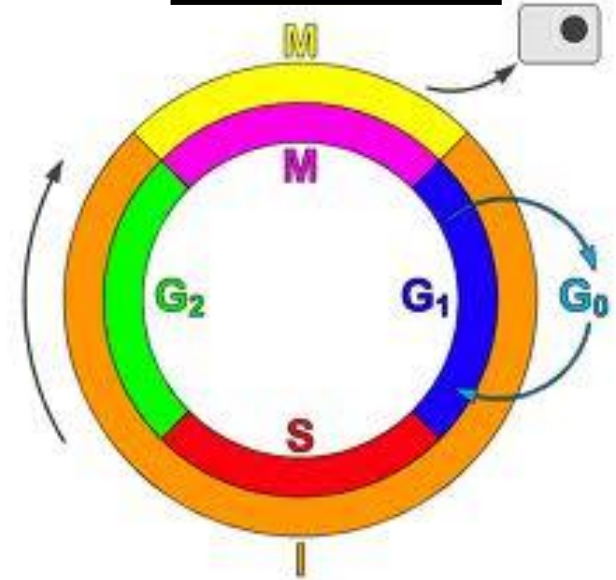
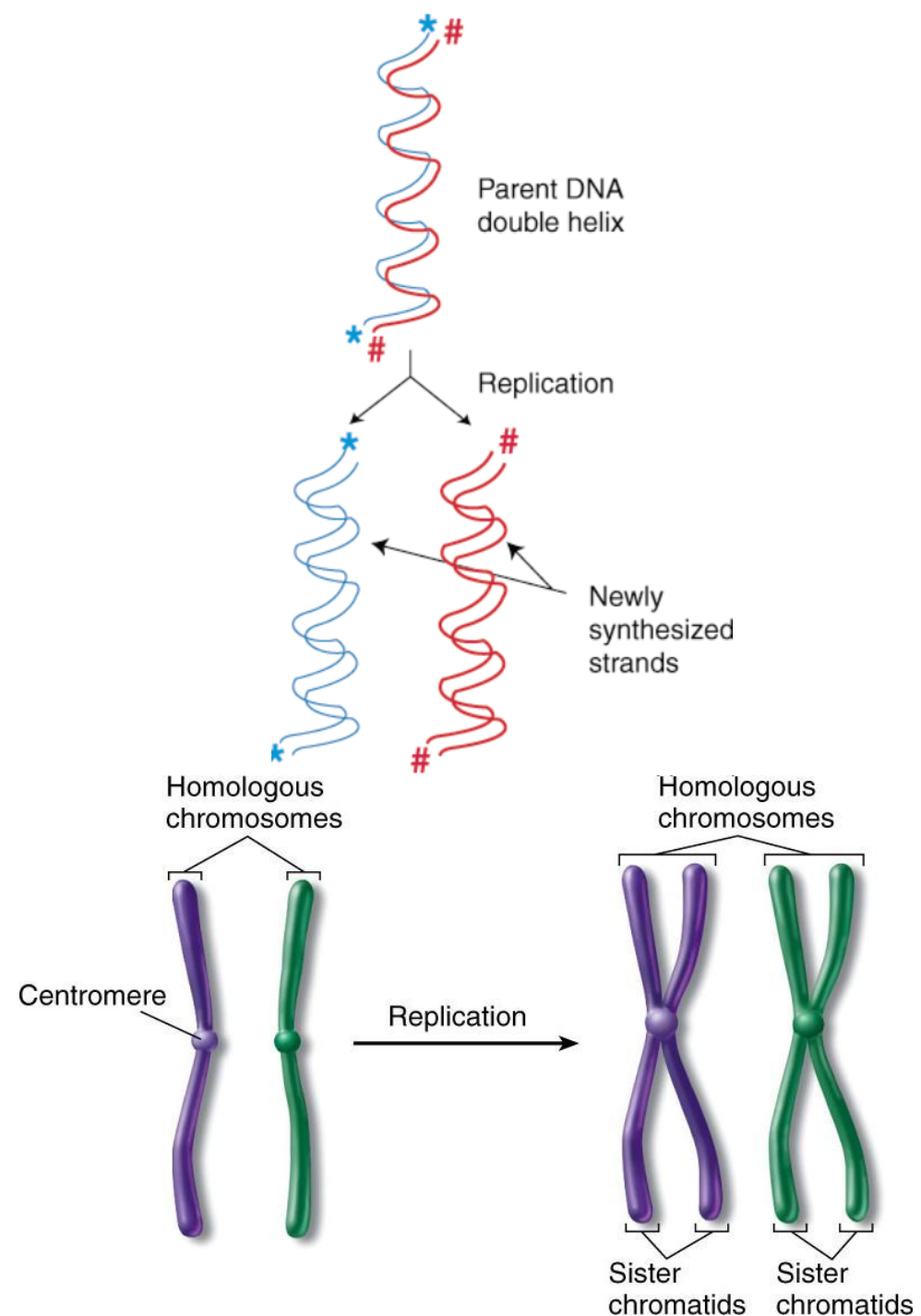
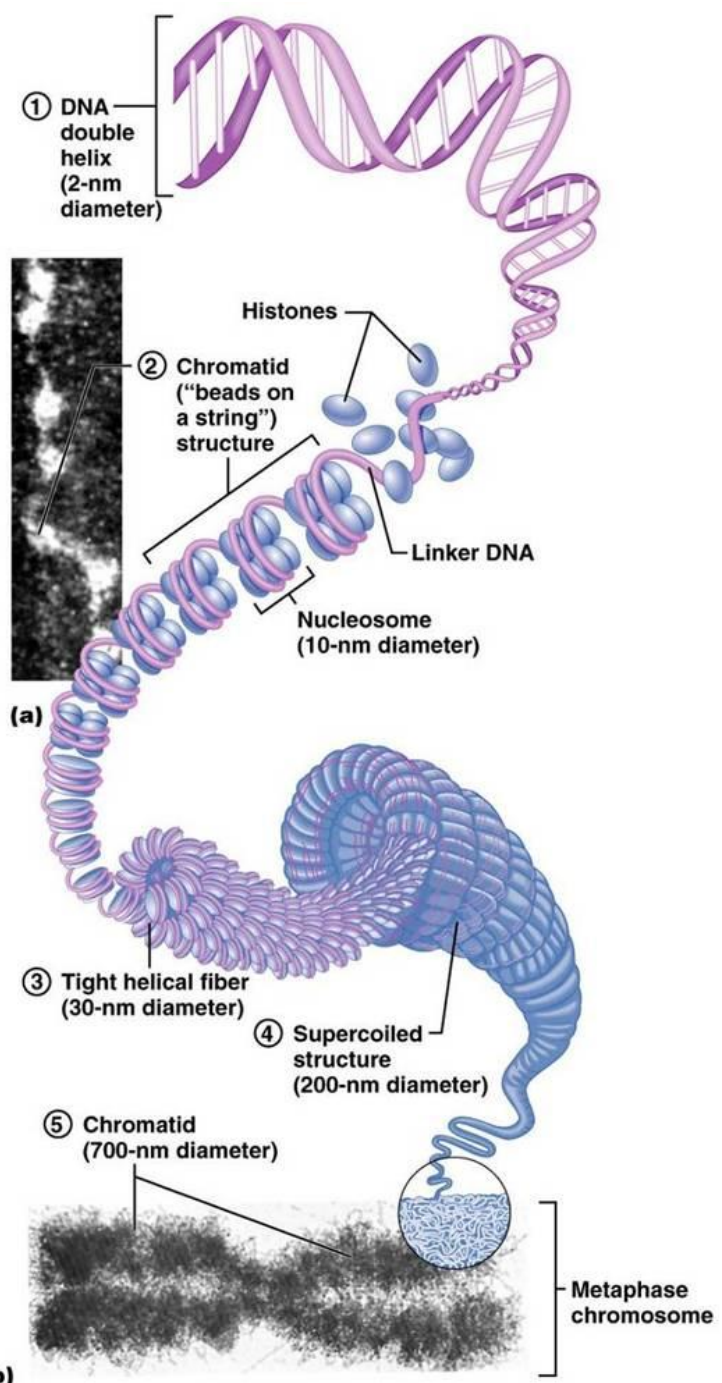


## Лекция 2

# Основные функции ядра. Хранение и передача наследственной информации



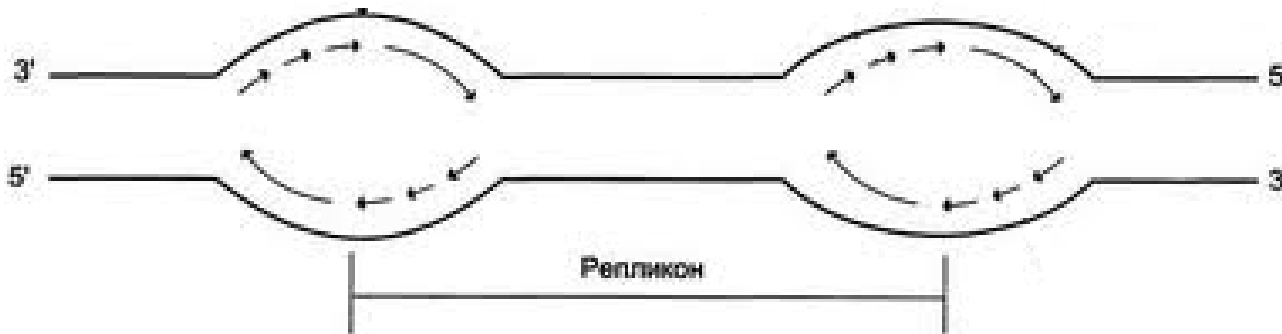
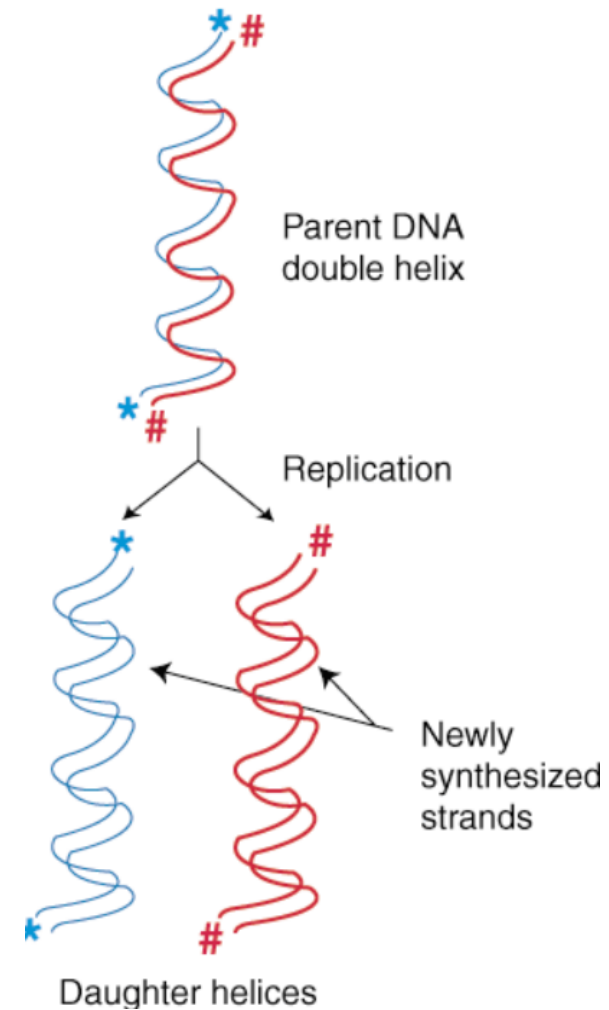
- Хранение генетической информации: репликация и репарация.
- Передача генетической информации на клеточном уровне: митотический и жизненный цикл. Мейоз.
- Регуляция митотического цикла.



# Репликация.

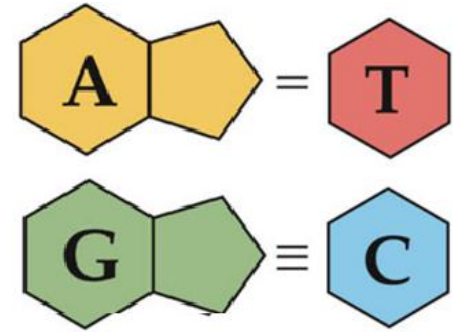
— синтез дочерней молекулы ДНК, идущий во время синтетической (S) фазы жизненного цикла клетки на матрице родительской молекулы ДНК.

- **Единица репликации** — **репликон**.



# Принципы репликации:

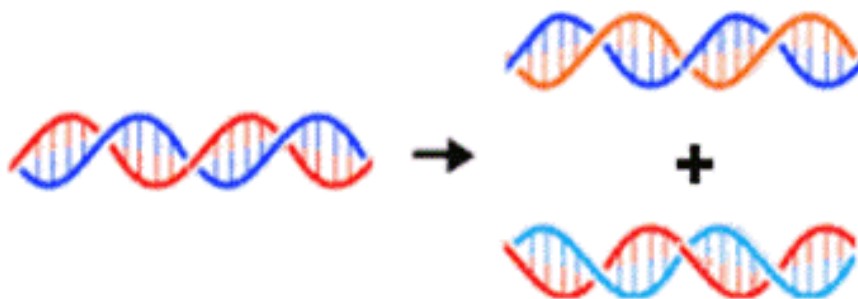
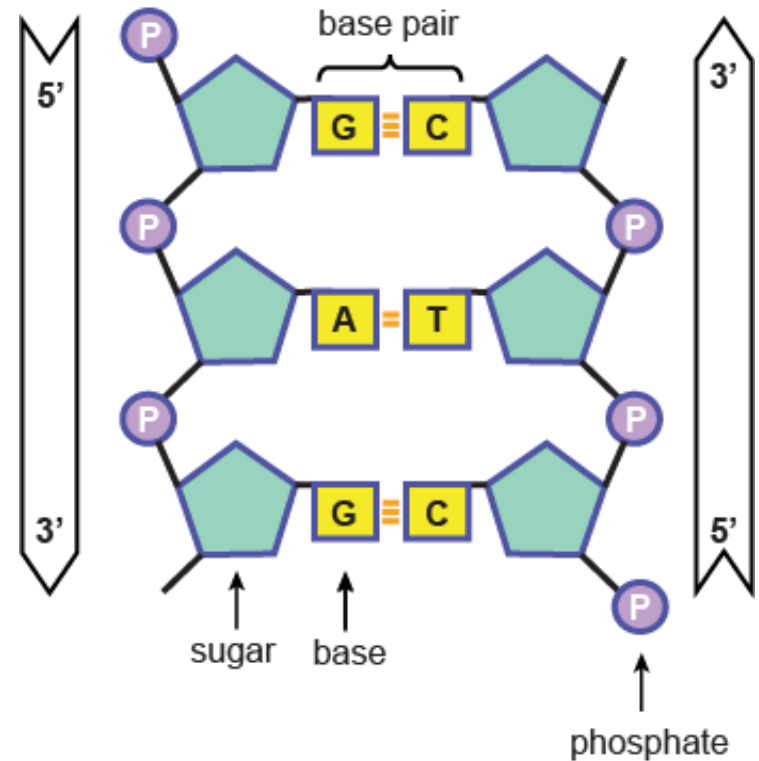
1. Принцип комплементарности

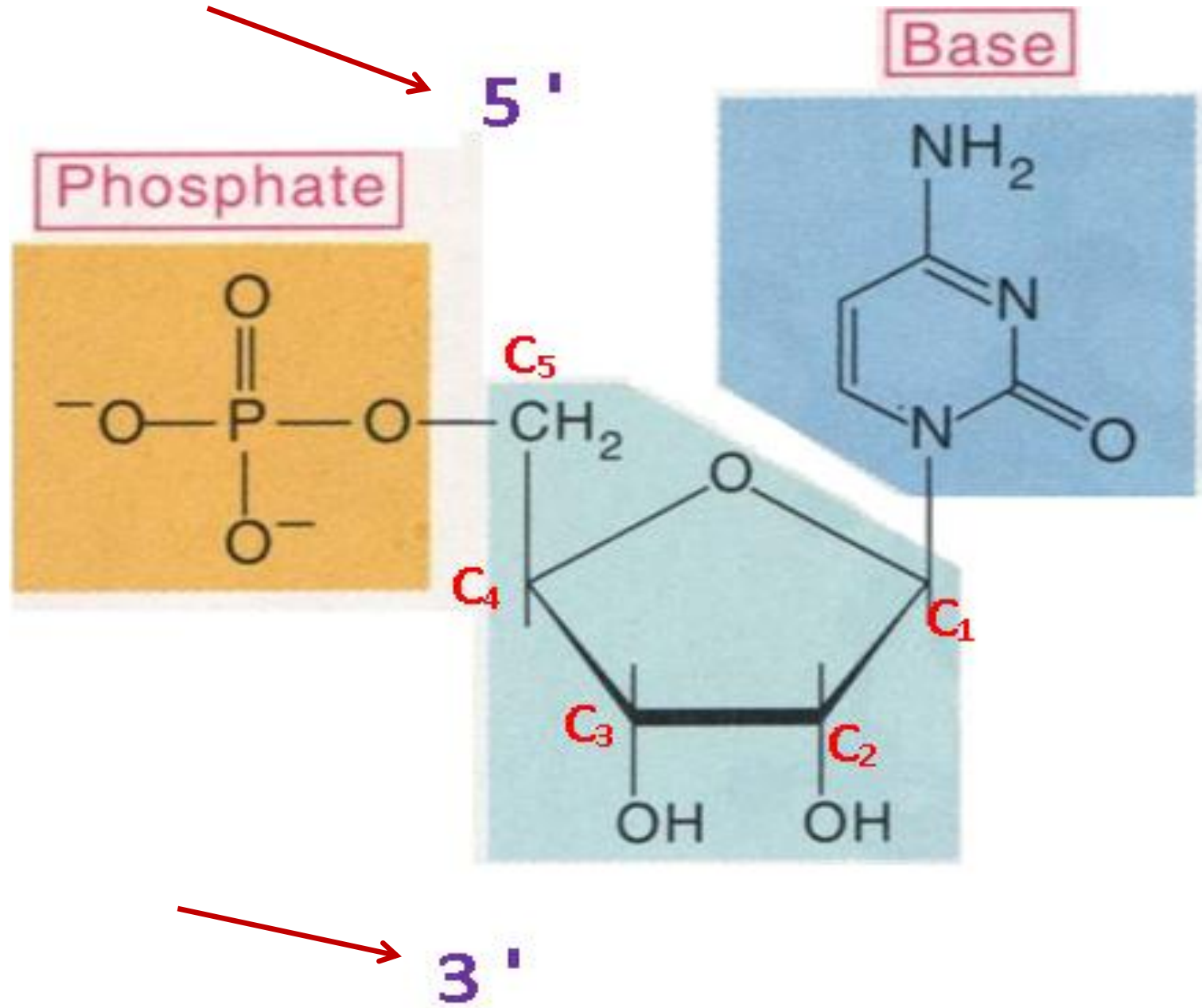


2. Принцип антипараллельности

3. Принцип полуконсервативности.

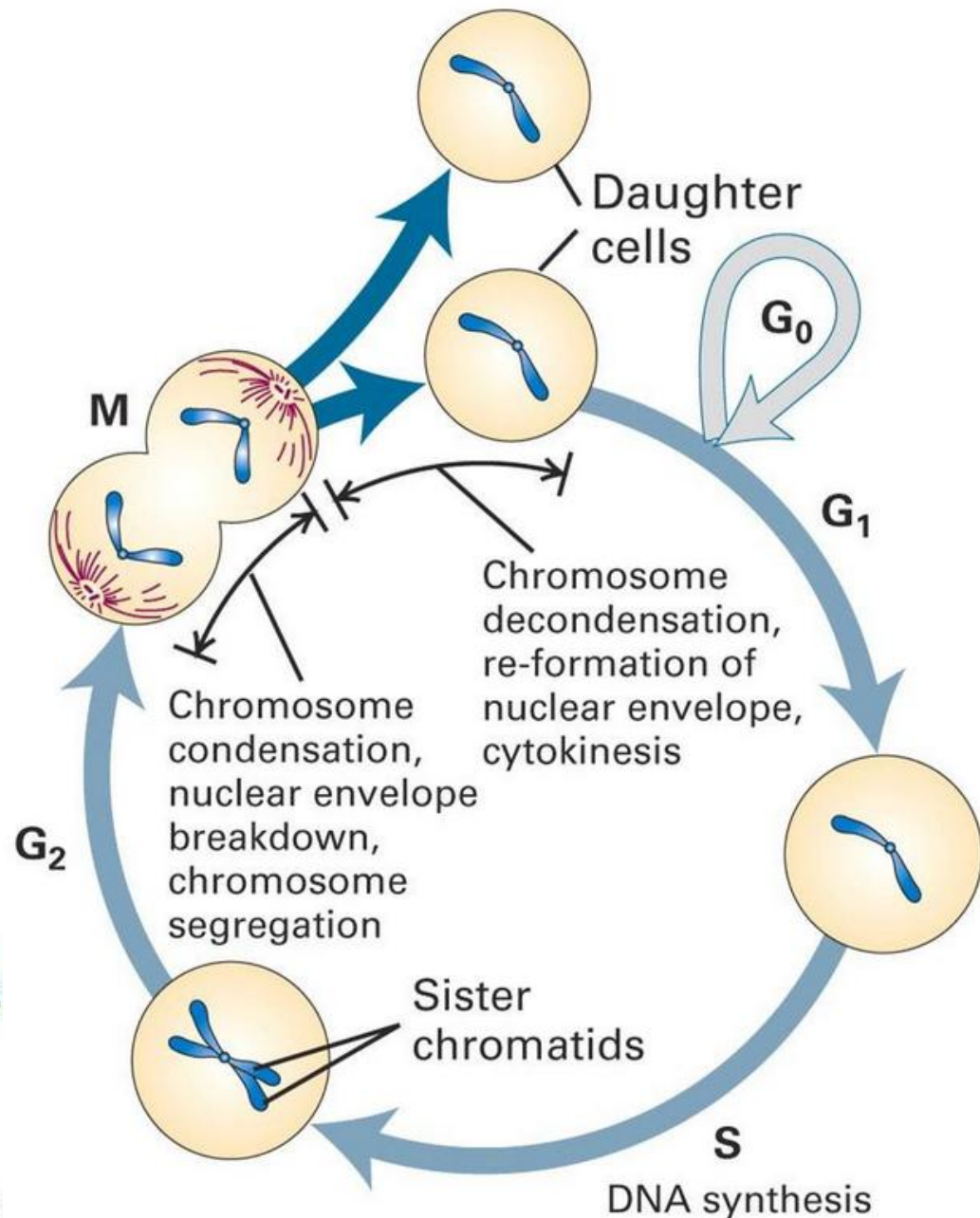
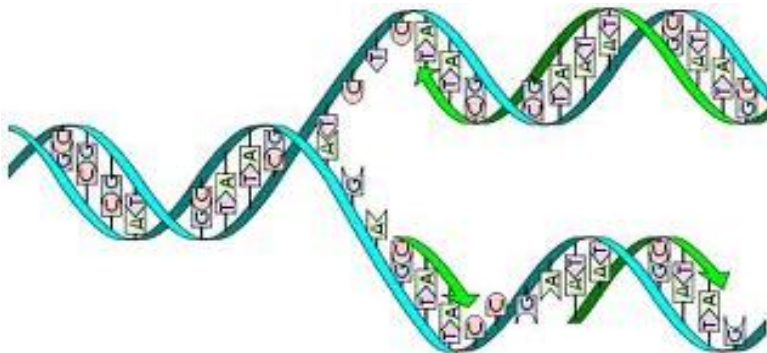
4. Матричный принцип





# Этапы репликации:

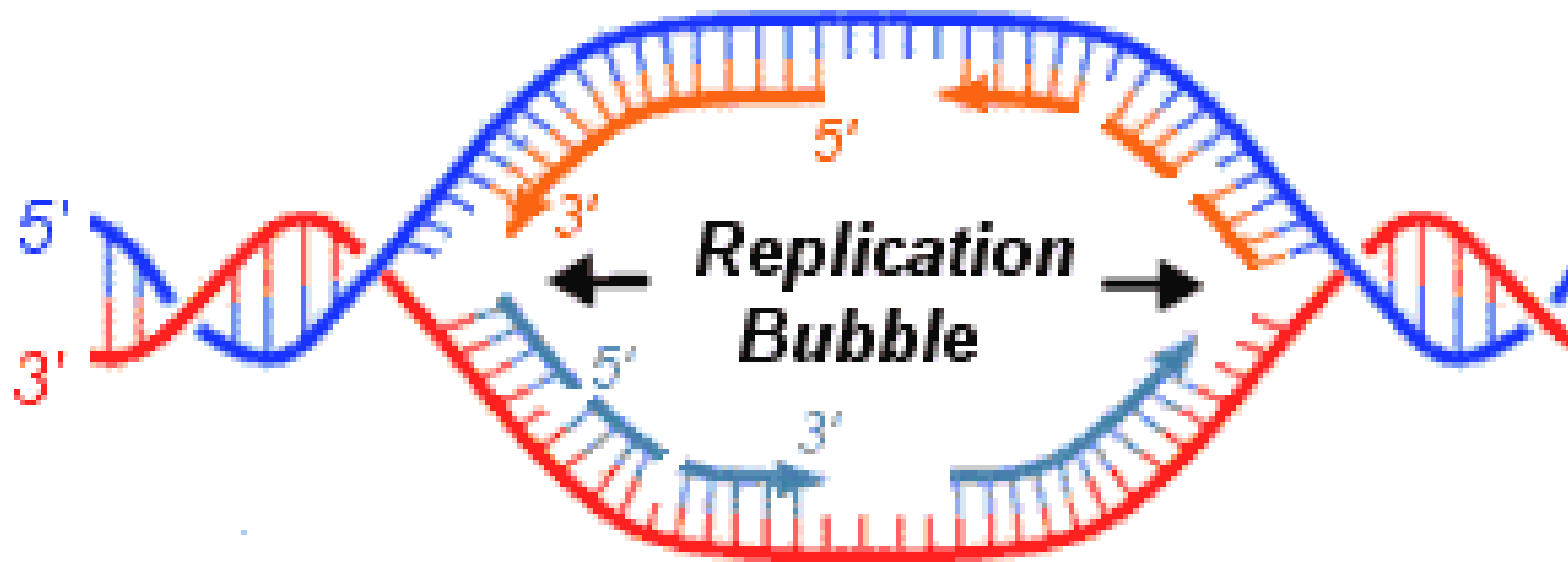
1. **Инициация** - начало
2. **Элонгация** – построение новой цепочки
3. **Терминация** - окончание



## Ферменты для репликации

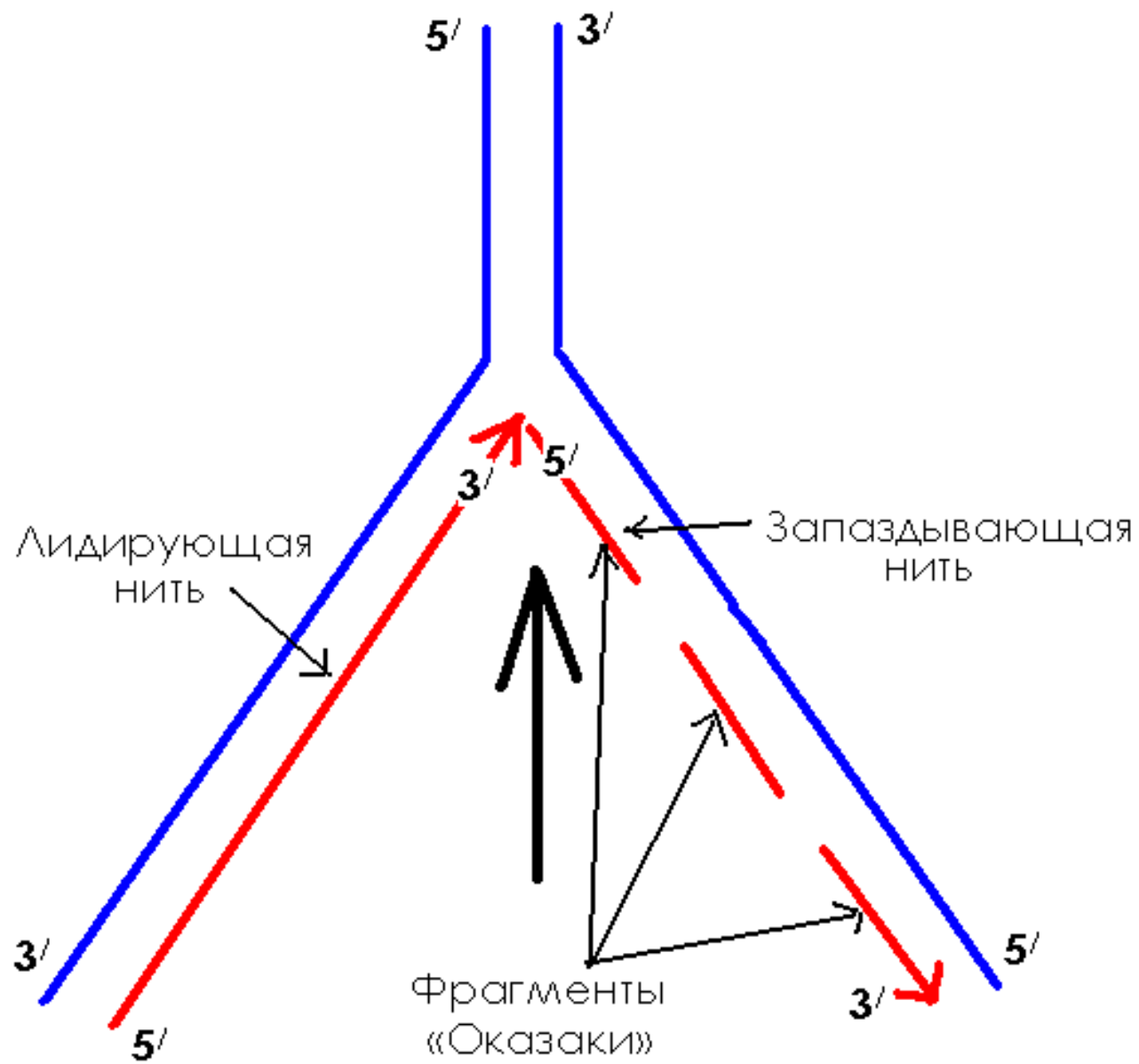
Enzyme	Function in DNA replication
<a href="#">DNA Helicase</a>	Also known as helix destabilizing enzyme - <b>break the hydrogen bonds</b> . Unwinds the DNA double helix at the <a href="#">Replication Fork</a> .
<a href="#">DNA Polymerase</a>	Builds a new duplex DNA strand by <b>adding nucleotides in the 5' to 3' direction</b> . Also performs proof-reading and error correction.
<a href="#">DNA clamp</a>	A protein which prevents DNA polymerase III from dissociating from the DNA parent strand.
<a href="#">Single-Strand Binding (SSB) Proteins</a>	Bind to ssDNA and prevent the DNA double helix from re-annealing after DNA helicase unwinds it thus maintaining the strand separation.
<a href="#">Topoisomerase</a>	Relaxes the DNA from its super-coiled nature.
<a href="#">DNA Gyrase</a>	Relieves strain of unwinding by DNA helicase; this is a specific type of topoisomerase
<a href="#">DNA Ligase</a>	Re-anneals the semi-conservative strands and joins <a href="#">Okazaki Fragments</a> of the lagging strand.
<a href="#">Primase</a>	Provides a starting point of RNA (or DNA) for DNA polymerase to begin synthesis of the new DNA strand.
<a href="#">Telomerase</a>	Lengthens telomeric DNA by adding repetitive nucleotide sequences to the ends of <a href="#">eukaryotic chromosomes</a> .

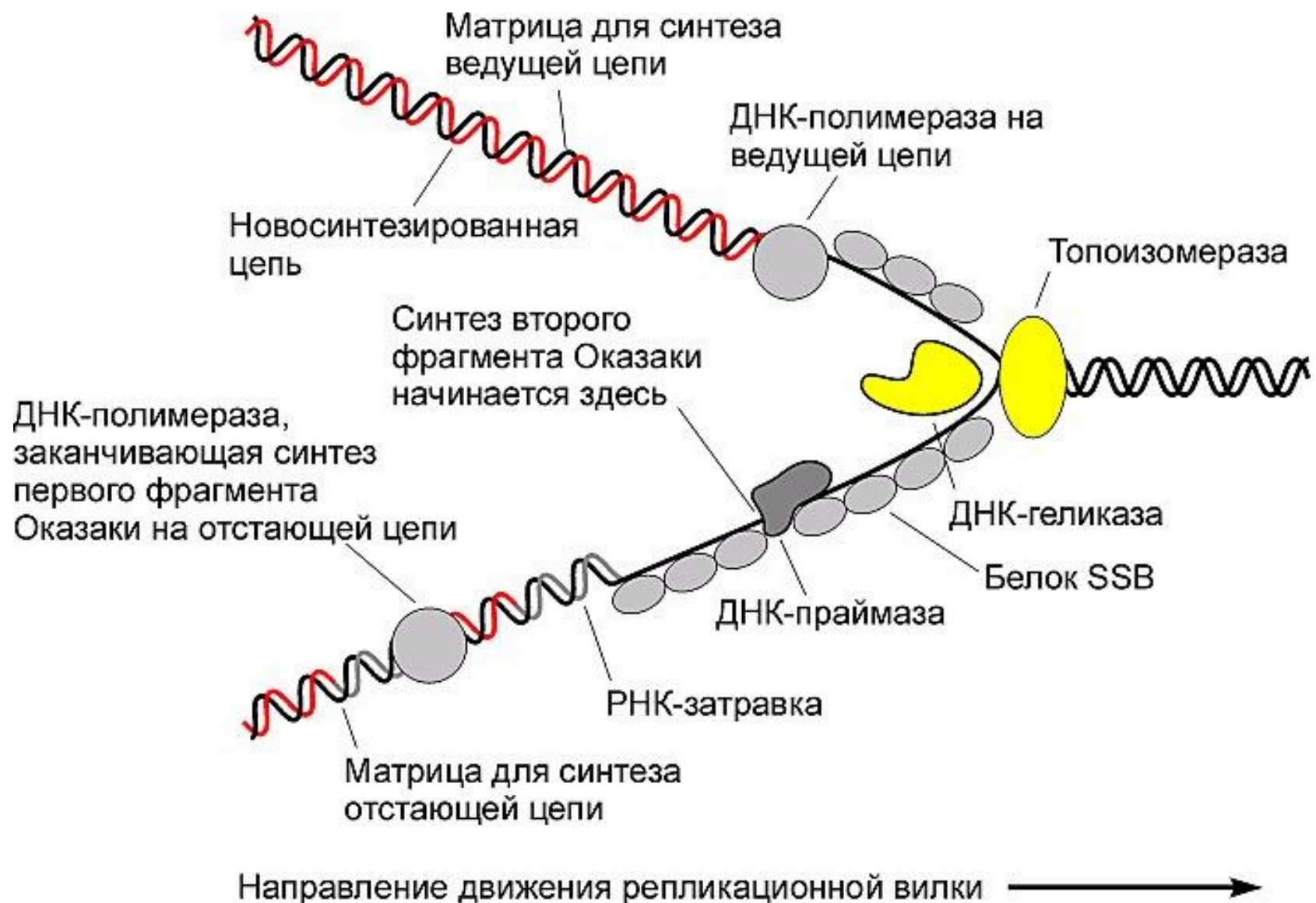
**Репликативная вилка** – это часть молекулы ДНК, в которой в данный момент осуществляется синтез новой ДНК.



5' → 3'





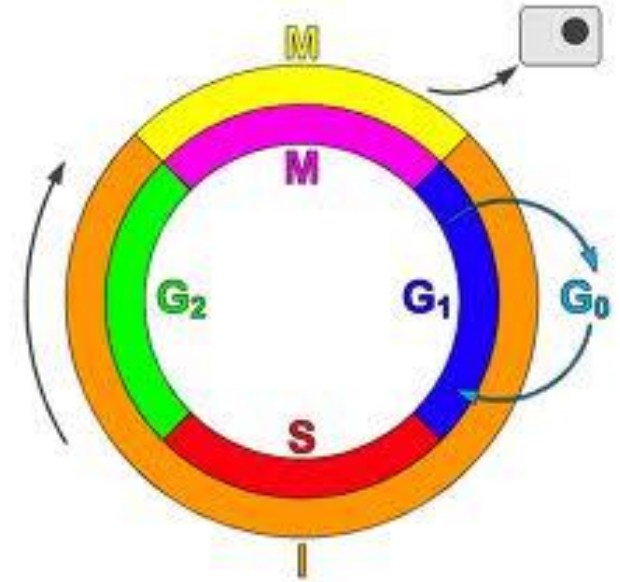




***Жизненный и  
митотический циклы  
клетки***

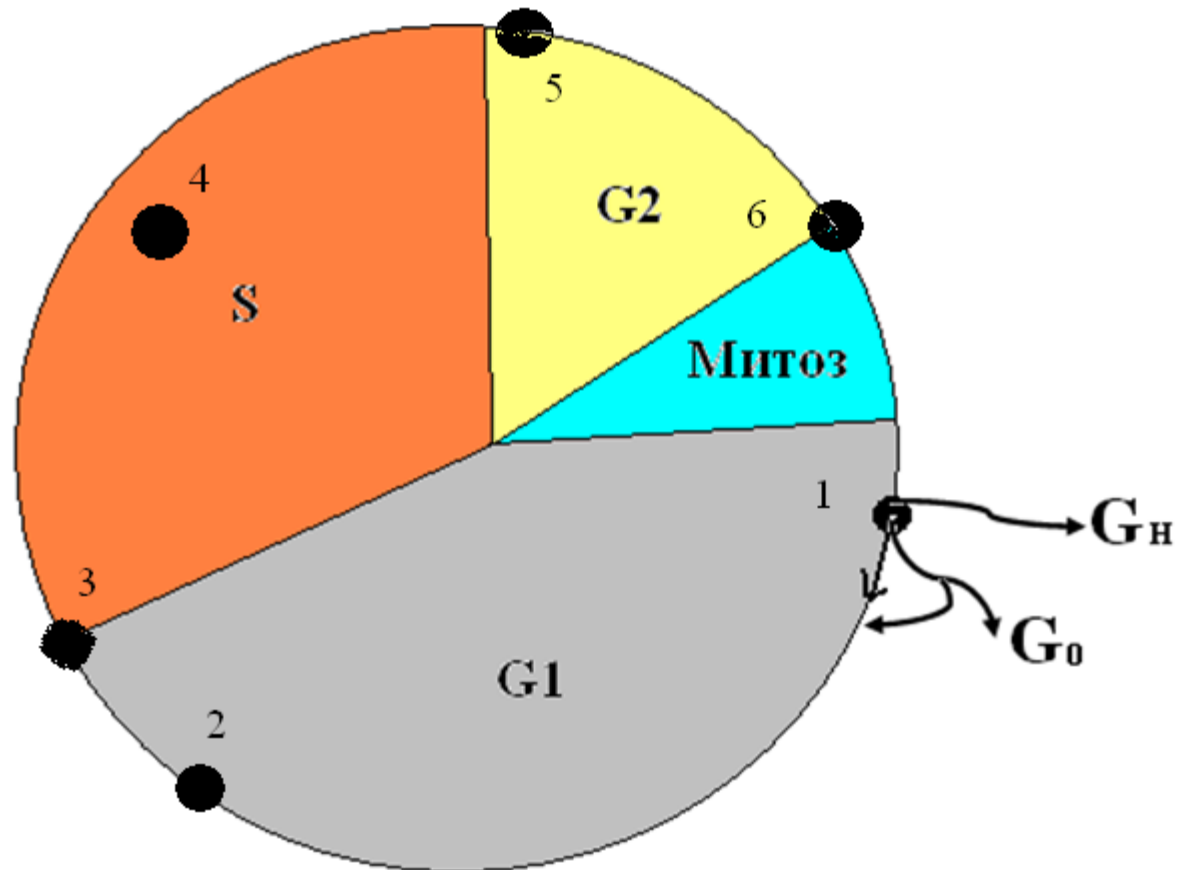
- **Жизненный цикл клетки** - совокупность процессов, происходящих от образования клетки до ее гибели.

- **Митотический цикл** - совокупность процессов, происходящих в клетке при подготовке ее к делению и во время деления.

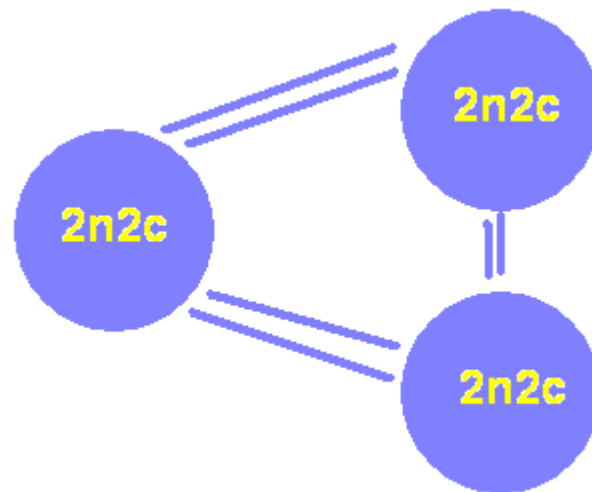


# Периоды интерфазы

- пресинтетического, или постмитотического - G1 ( $2n2c$ )
- синтетического – S ( $2n4c$ )
- постсинтетического, или премитотического - G2 ( $2n4c$ )



- **Митоз** - это непрямое деление эукариотических клеток, при котором происходит точное распределение генетического материала между двумя дочерними клетками, каждая из которых получает диплоидный набор хромосом, идентичный исходной клетке.



**Митоз включает в себя**  
**два процесса:**

I. кариокинез

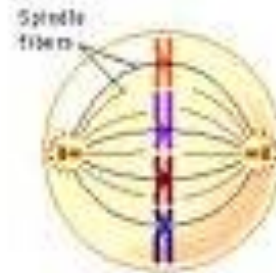
II. цитокинез.

**Стадии кариокинеза**

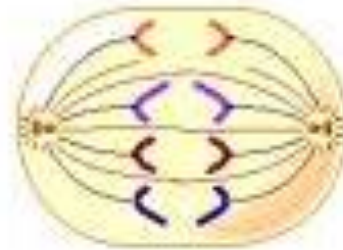
1. профаза
2. метафаза
3. анафаза
4. телофаза



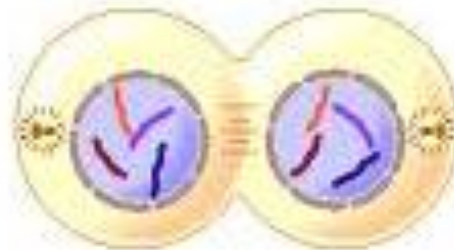
профаза



метафаза



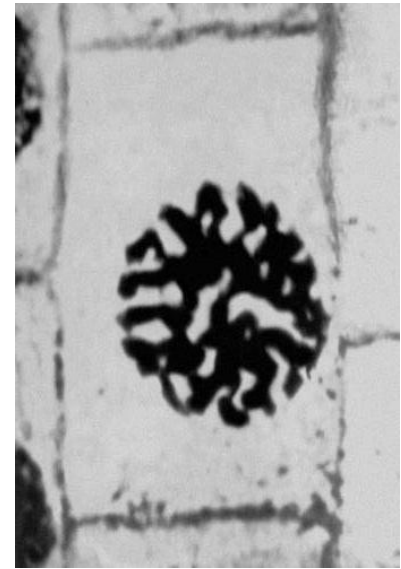
анафаза



телофаза

# Профаза

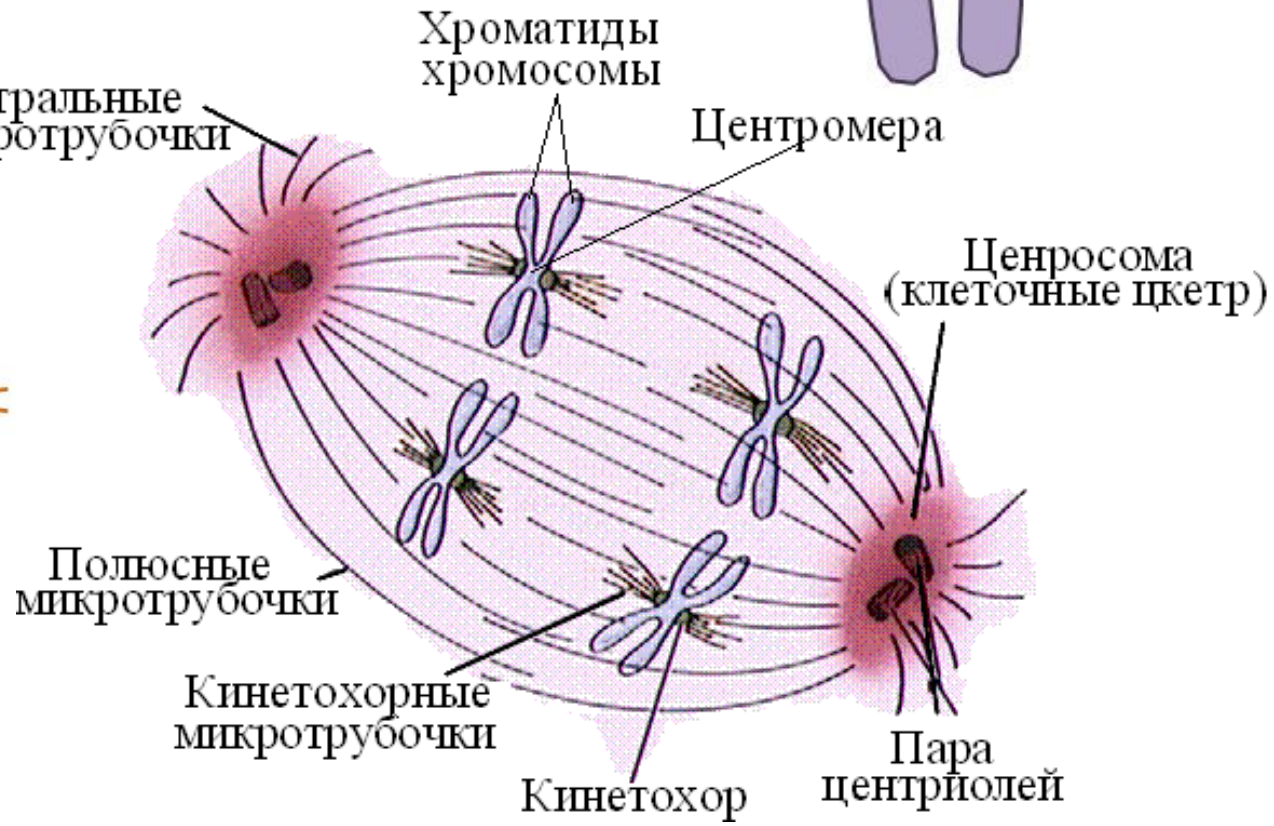
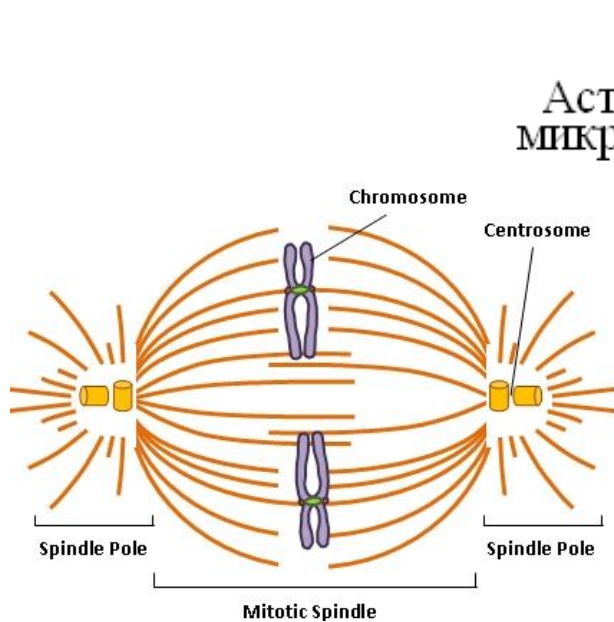
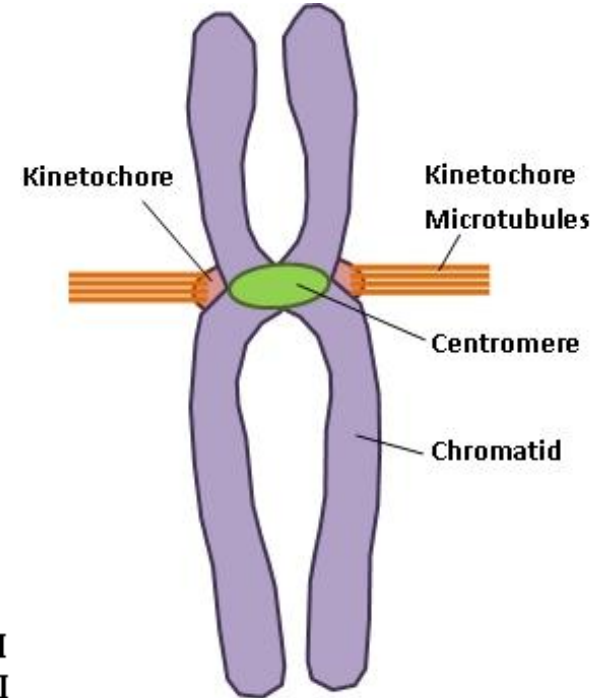
- Происходит спирализация хромосом.
- Исчезают ядрышки,
- Разрушается ядерная оболочка.
- К концу профазы центриоли расходятся к полюсам клетки.
- Образуется веретено деления.





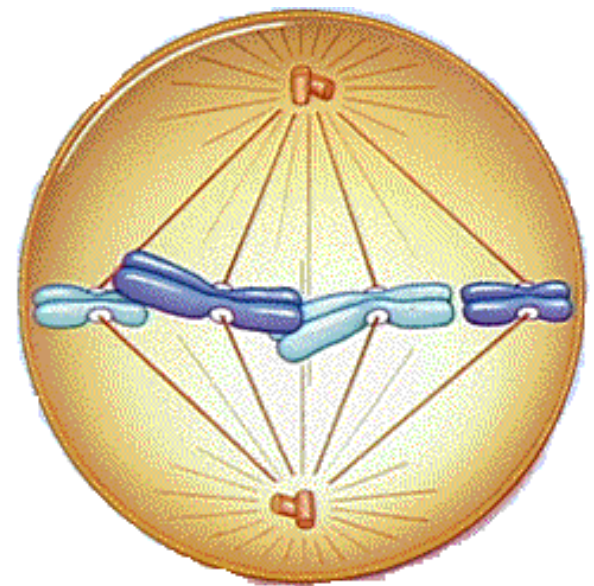
# Микротрубочки веретена деления

1. Кинетохорные
2. Полюсные
3. Астральные



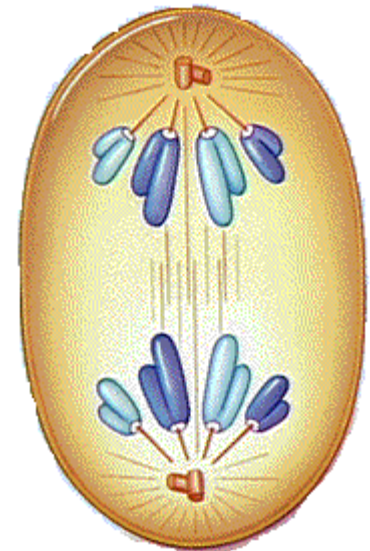
## Метафаза.

- Содержание генетического материала не изменяется - набор хромосом  $2n4c$ .
- Образуя хромосомы
- Двухроматидные хромосомы выстраиваются по экватору, образуя метафазную пластинку.
- К хромосомам прикрепляются нити веретена деления.
- Формирование «материнской звезды».



## Анафаза

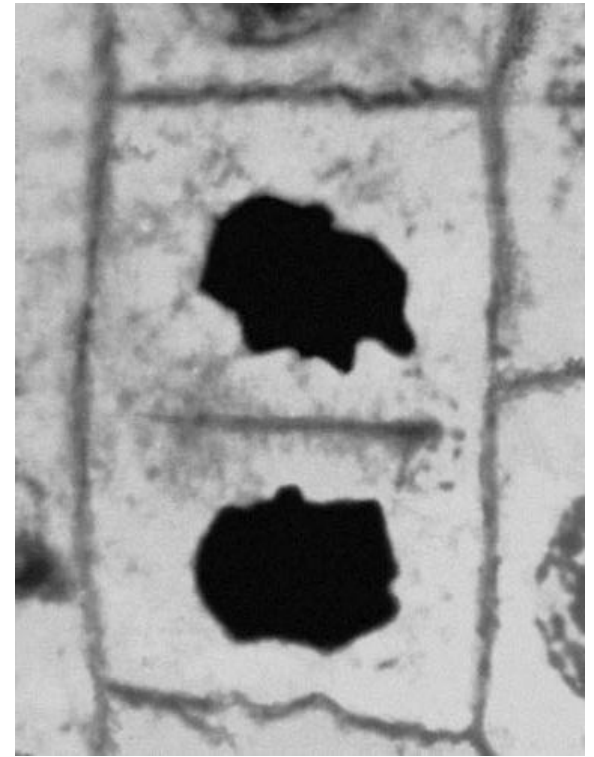
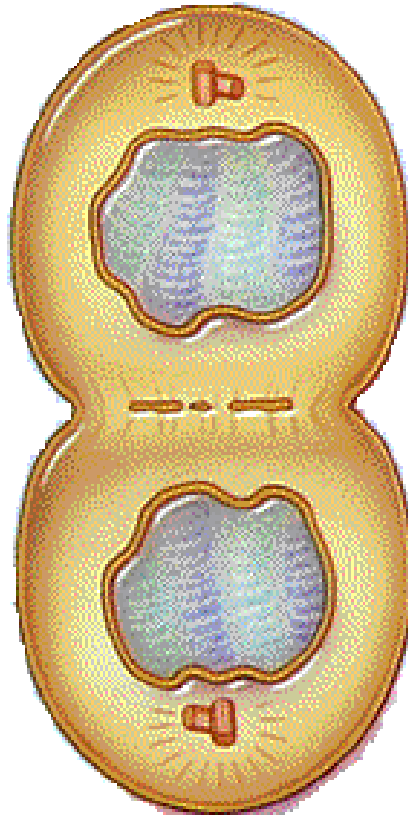
- **Начинается внезапно.**
- **Сестринские хроматиды синхронно удаляются друг от друга к полюсам клетки**
- С этого момента **сестринские хроматиды называют дочерними хромосомами.**
- В результате анафазы на разных полюсах клетки оказываются два идентичных набора хромосом: диплоидный однохроматидных набор хромосом -  $2n2c$ .



## Телофаза.

- Происходят процессы обратные процессам профазы.

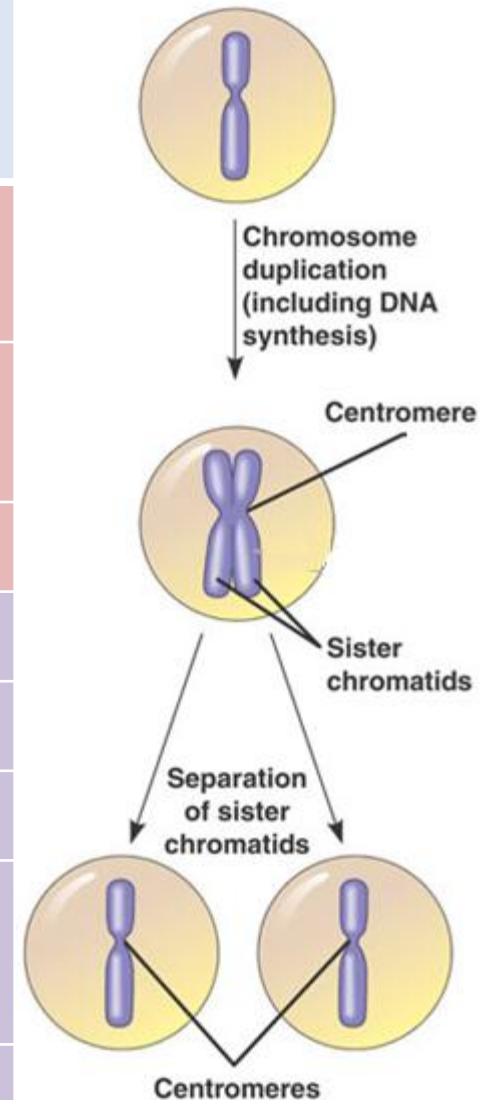
## *II. Цитокинез*



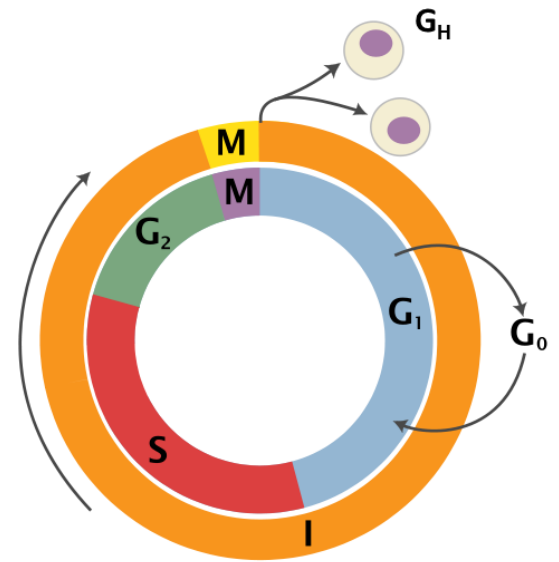
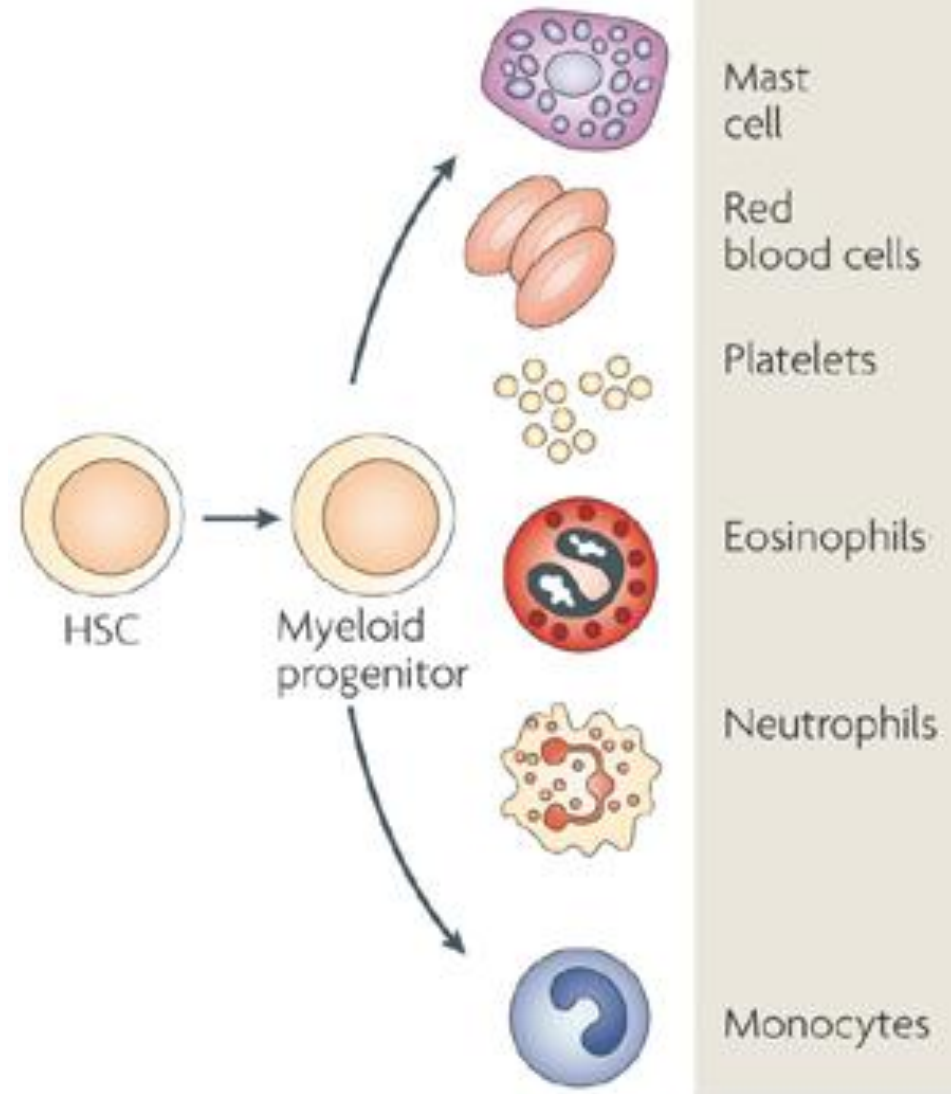
# Хромосомный и хроматидный набор

Дублирование хромосомы и распределение во время клеточного деления

Стадия	Хромосом ( <u>n</u> ) и молекул ДНК или хроматид ( <u>c</u> )	
<b>Интерфаза</b>	$G_1$	$2n \ 2c$
	<b>S</b>	$2n \ 4c$ (репликация)
	$G_2$	$2n \ 4c$
<b>Митоз (кариокинез)</b>		
профаза	$2n \ 4c$	
метафаза	$2n \ 4c$	
анафаза	$2n \ 2c$ (расхождение хроматид)	
телофаза	$2n \ 2c$	

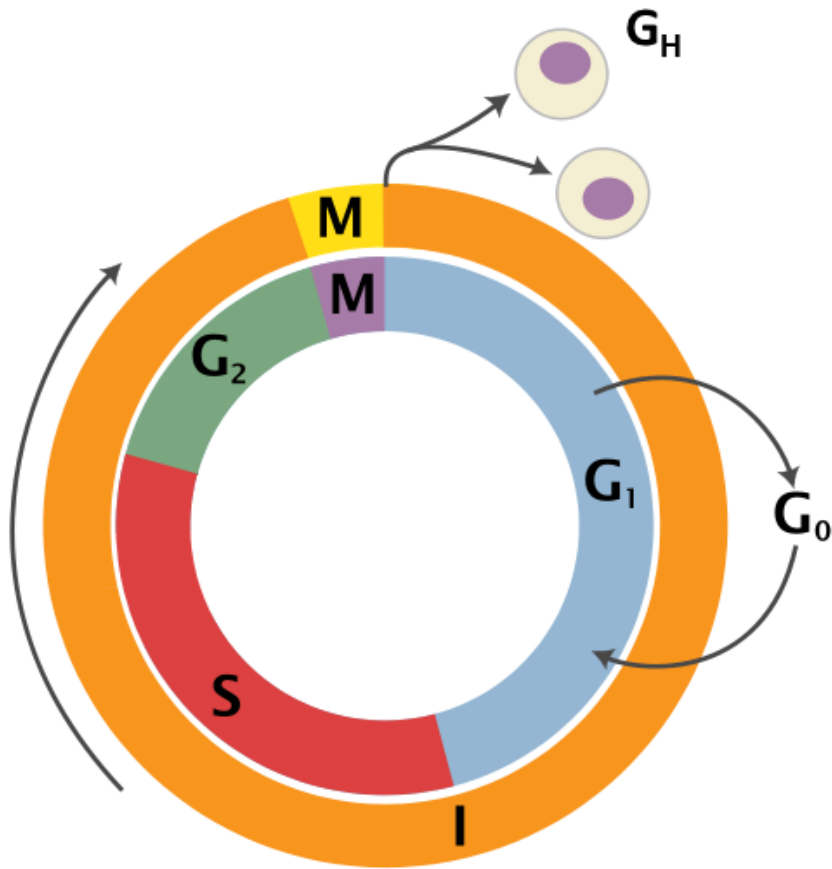


# $G_0$ период – период покоя



- На данном этапе клетка не делится.
- Этот шаг может продлиться несколько часов, несколько дней, несколько лет или целую жизнь.
- Стволовые клетки находятся в фазе  $G_0$
- *Пример:* эти клетки находятся в красном костном мозге. Когда клетка получает сигнал, чтобы делится, эти клетки возвращаются в цикл, фазу  $G_1$ .

# ***G<sub>n</sub> период – период терминальной дифференцировки***



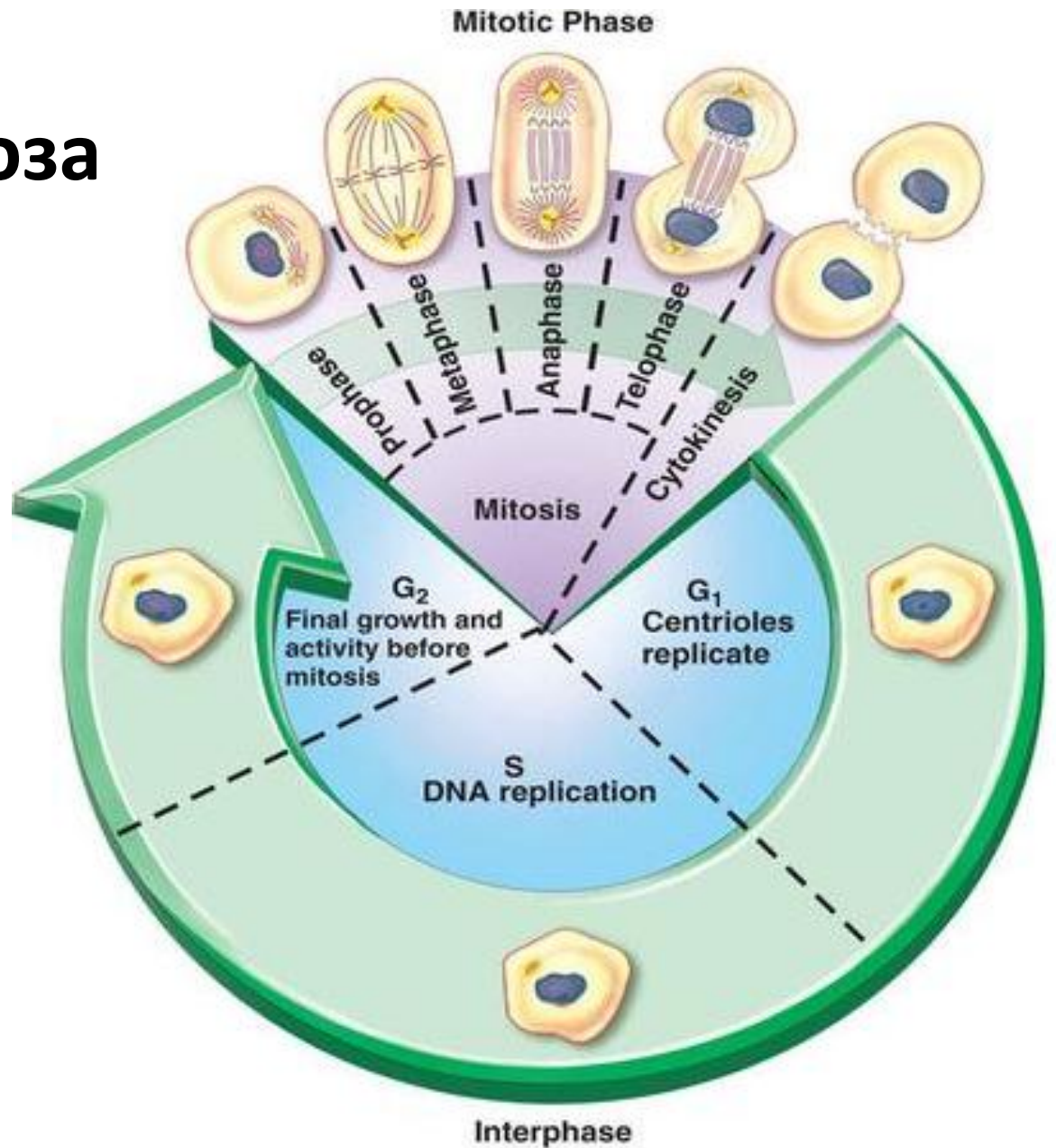
Клетки дифференцируются, выполняют функцию и гибнут.

Вернуться в цикл они не могут

# Значение митоза

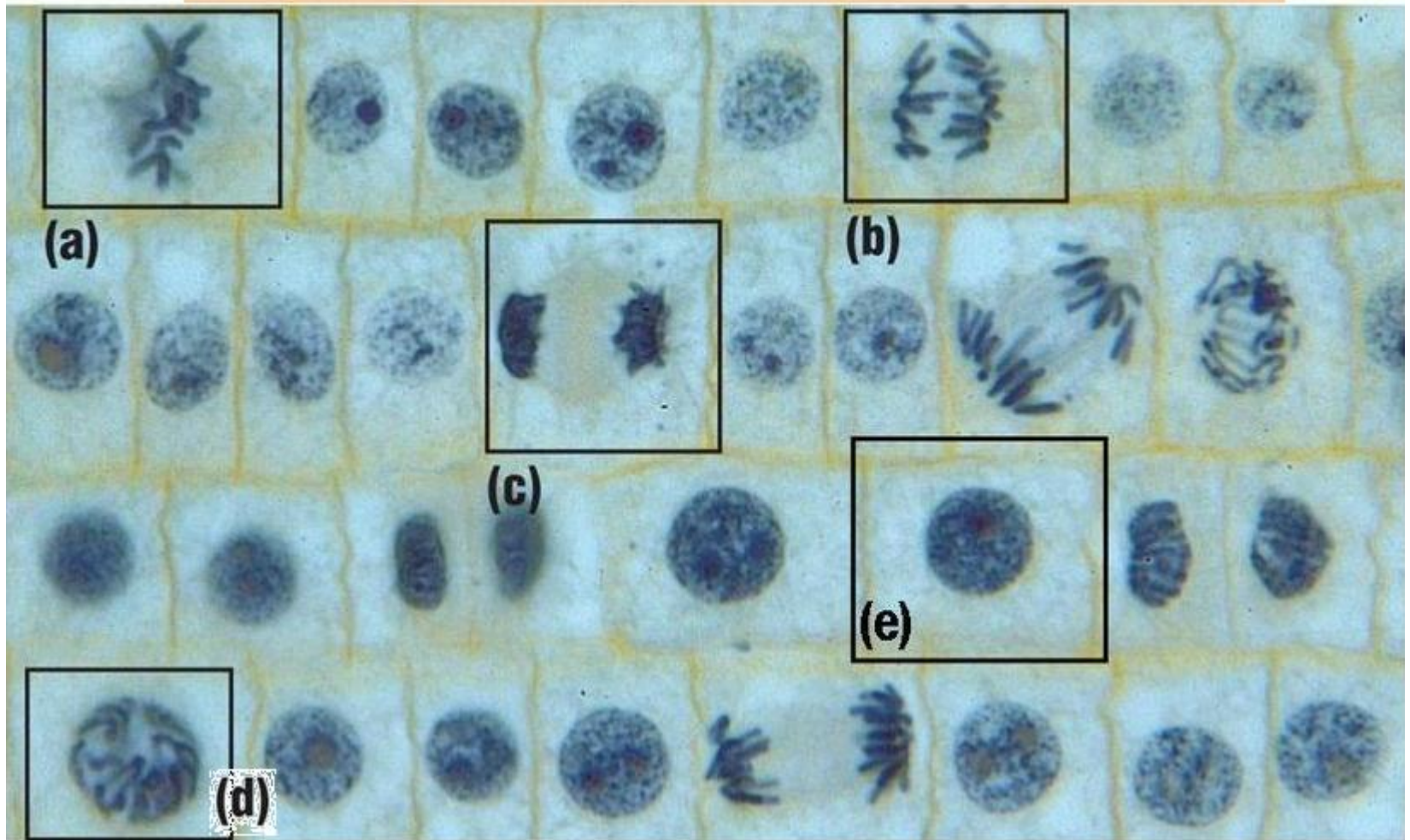
Лежит в основе

- Роста
- Регенерации

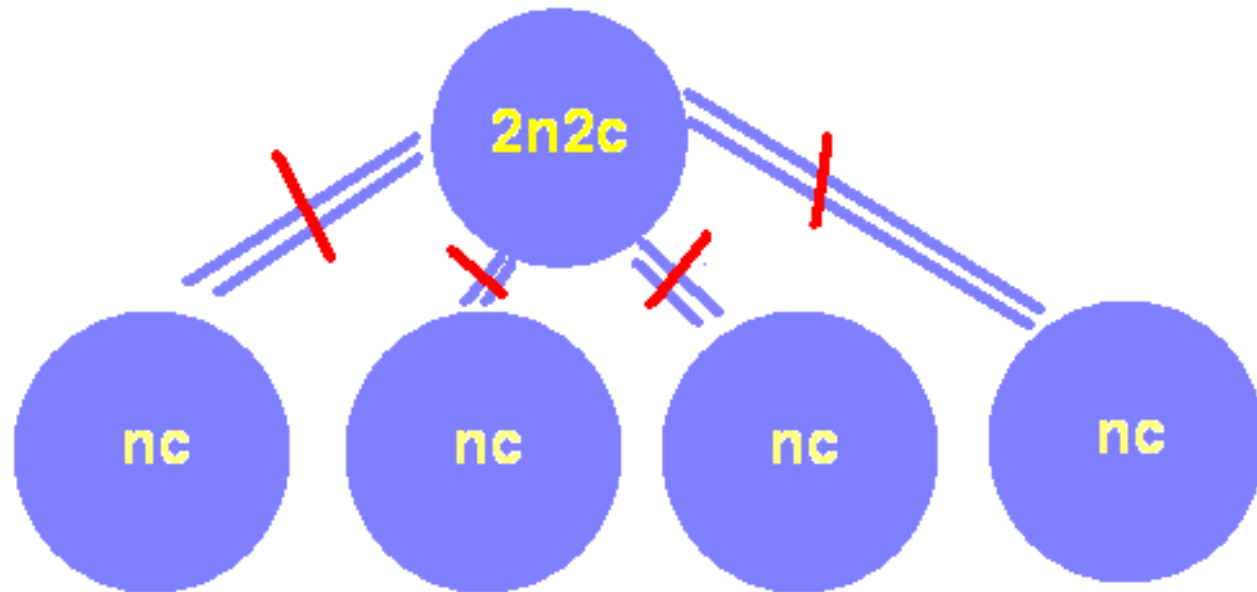




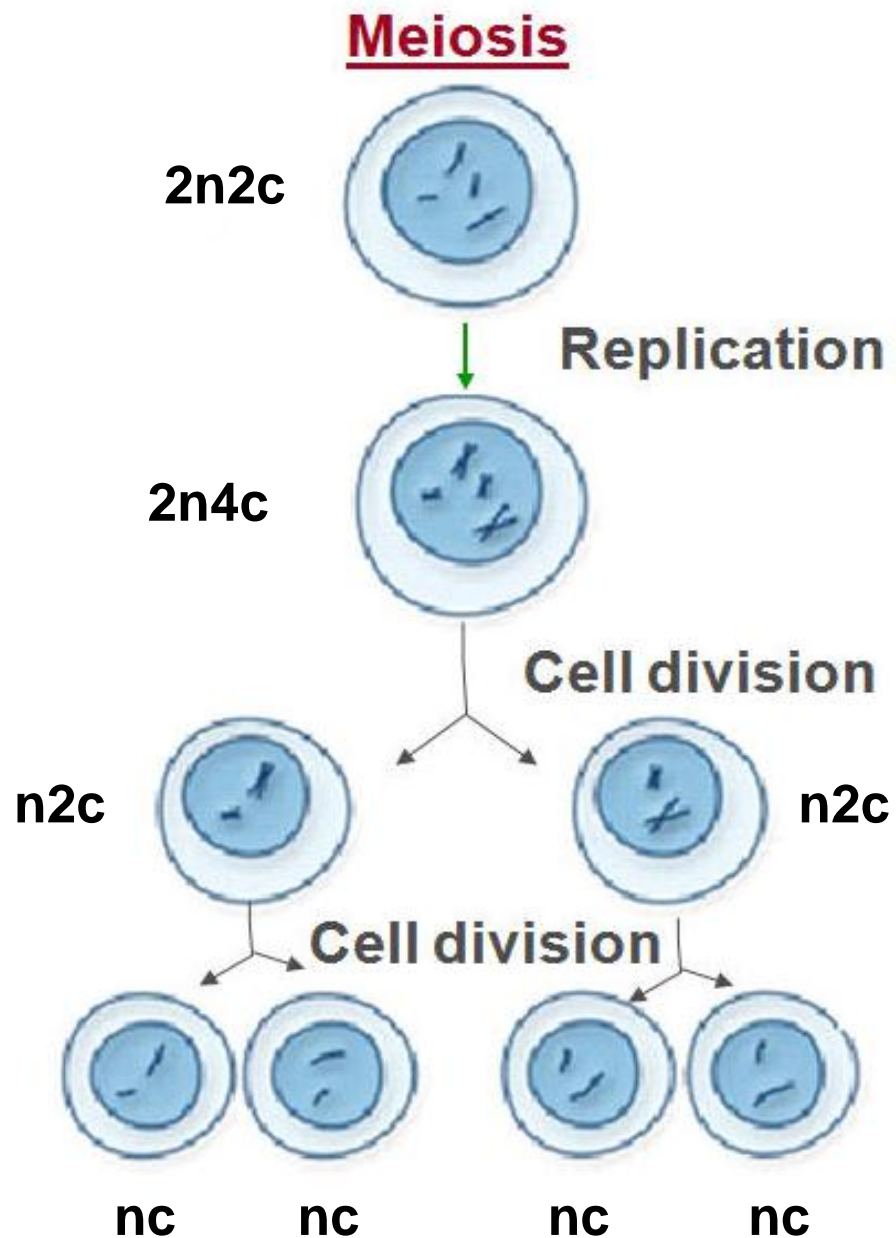
# Onion (*Allium*) root tip mitosis



**Мейоз** - это редукционное деление, которое **лежит в основе образования половых клеток – гамет** у животных и спор у растений.



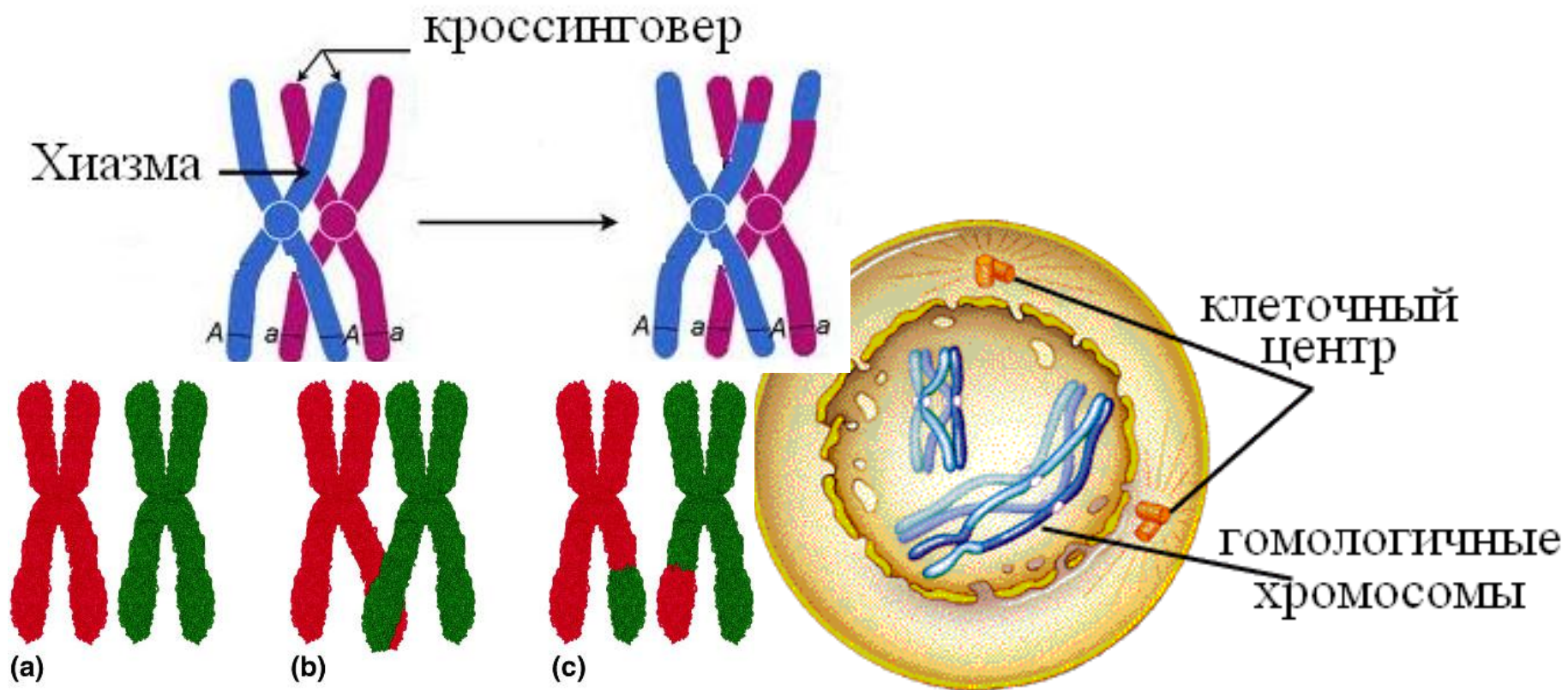
Последовательность стадий мейоза:	
Интерфаза	
Мейоз I	Профаза I
	Метафаза I
	Анафаза I
	Телофаза I
Интерфаза (интеркинез)	
Мейоз II	Профаза II
	Метафаза II
	Анафаза II
	Телофаза II



# Профаза I мейоза

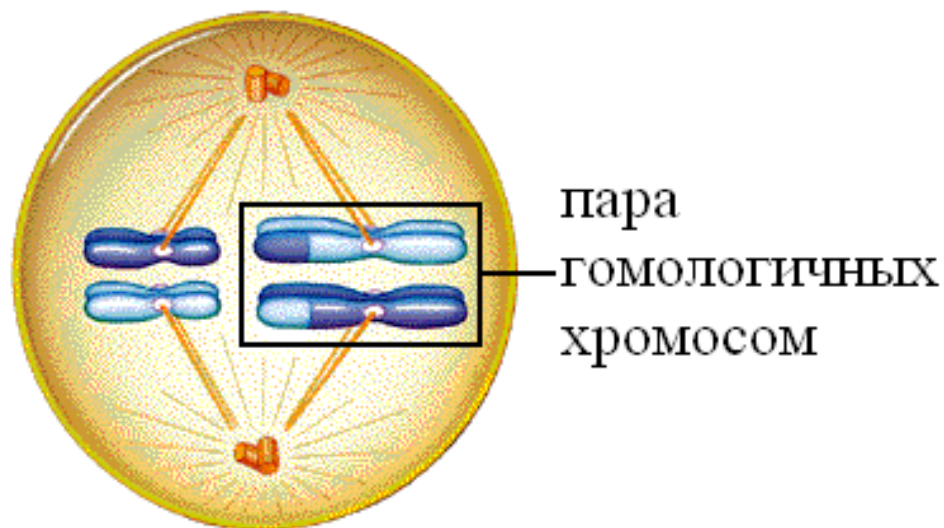
## Отличия профазы I мейоза :

1. Конъюгация с образованием бивалентов
2. Кроссинговер



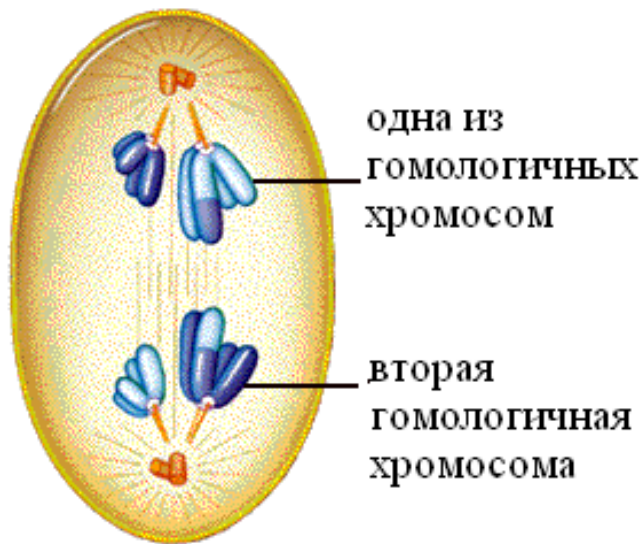
## Метафаза I

- спирализация хромосом максимальна.
- Тетраплоидные биваленты располагаются в экваториальной зоне клетки, образуя метафазную пластинку.
- К гомологичным хромосомам присоединяются нити веретена деления.



## Анафаза I

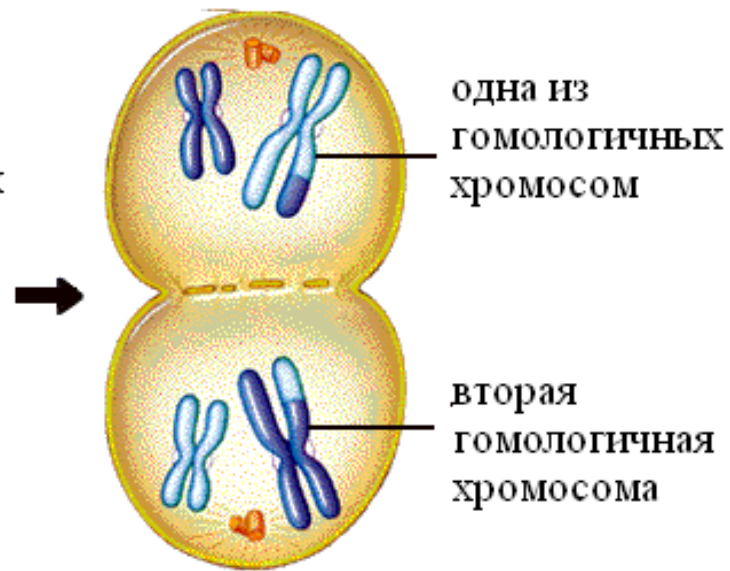
к полюсам расходятся  
гомологичные  
хромосомы  
состоящие из двух  
хроматид.



анафаза I

## Телофаза I

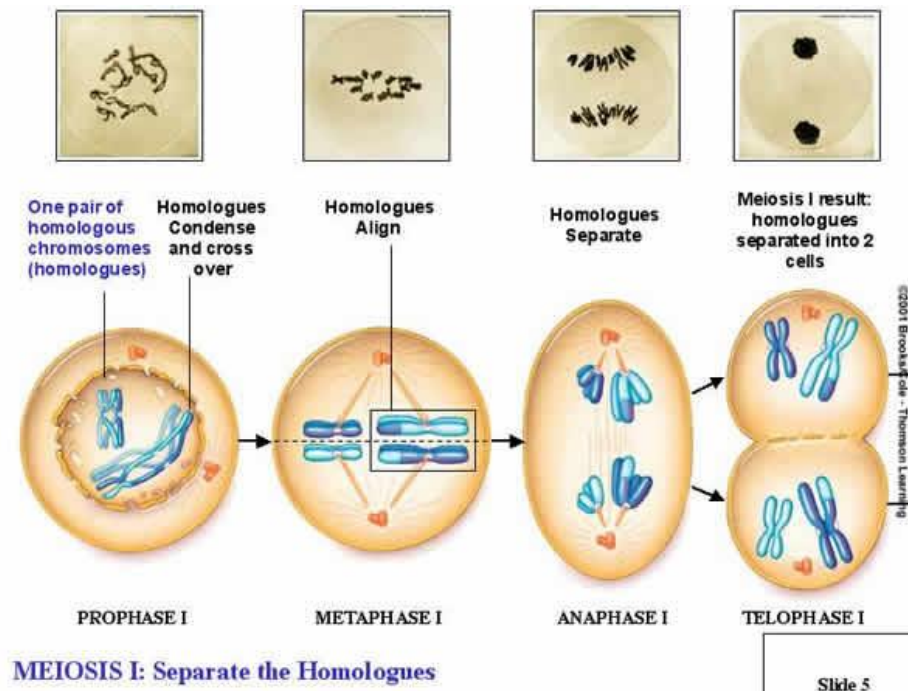
Восстанавливаются  
структуры ядра.  
Хромосомы остаются  
конденсированными.



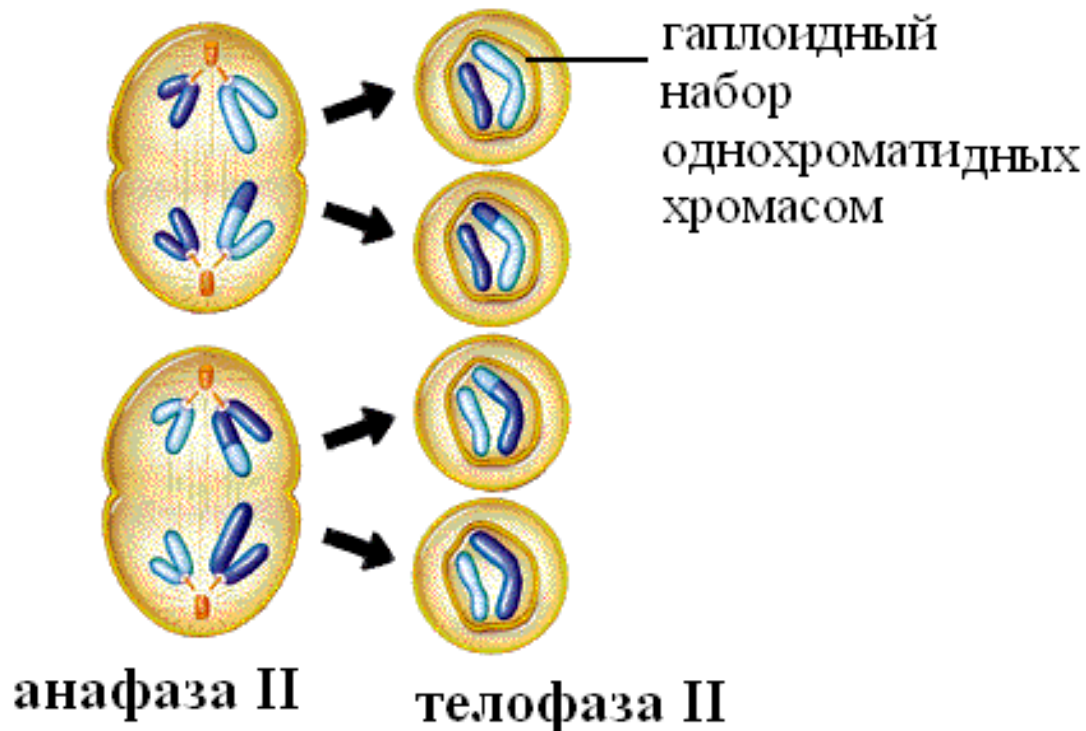
телофаза I

## ИТОГ I мейотического деления:

- Из одной диплоидной клетки с двухроматидными хромосомами образуется 2 гаплоидные клетки с двухроматидными хромосомами:  $n2c$  (произошла редукция хромосом),
- Хроматиды генетически не однородны, вследствие прошедшего кроссинговера.



- Профаза II
- Метафаза II - на экваторе клетки выстраиваются двухроматидные хромосомы ( $n2c$ ).
- В анафазе II - к полюсам расходятся хроматиды.
- Во время телофазы II - образуются ядра дочерних клеток, с гаплоидным набором однохроматидных хромосом - **nc**.





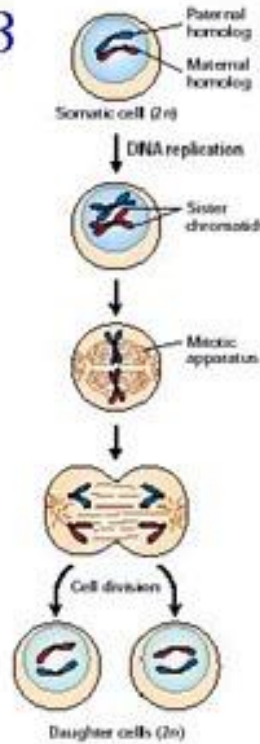
# Хромосомный и хроматидный набор

Стадия	Количество хромосом ( <u>n</u> ) и ДНК или хроматид ( <u>c</u> )
<b>Интерфаза I</b>	
G <sub>1</sub>	2n 2c
<b>S</b>	2n <b>4c</b> (репликация ДНК)
G <sub>2</sub>	2n 4c
<b>Мейоз I</b>	
Профаза I	2n 4c
Метафаза I	2n 4c
Анафаза I	<b>n 2c</b> (Расхождение гомологичных пар хромосом)
Телофаза I	<b>n 2c</b>

Стадия	Количество хромосом ( <u>n</u> ) и ДНК или хроматид ( <u>c</u> )
<b>Интерфаза II</b> G <sub>1</sub>	n 2c
S	n 2c (нет репликации ДНК)
G <sub>2</sub>	n 2c
<b>Мейоз II</b>	
Профаза II	n 2c
Метафаза II	n 2c
Анафаза II	n c (расхождение сестринских хроматид)
Телофаза II	n c

# Сравнительная характеристика митоза и мейоза

## МИТОЗ



репликация  
ДНК

Деление  
клетки

Дочерние клетки  
(2n)

## МЕЙОЗ



кроссинговер

Первое  
мейотическое  
деление клетки

Второе  
мейотическое  
деление клетки

Гаметы (1n)

# Митотический индекс

Выделяют категории клеточных комплексов, которые отличаются по своей митотической активности.

- **а) Обновляющиеся клеточные комплексы** (например, крипты кишечника, клетки базального слоя покровного эпителия, кроветворные клетки красного костного мозга).
- **б) Растущие клеточные комплексы** большинство клеток находятся «вне цикла» в  $G_0$  периоде – в таких комплексах отмечается наличие и специализированных клеток и клеток либо в стадии митоза либо готовых к нему приступить.
- **в) Стабильные клеточные комплексы** – *нейроны и кардиомиоциты* – для них характерна высокая дифференцировка и утрата способности к митозу. В таких клетках отмечаются только возрастные изменения.

Для характеристики митотической активности в тканях определяют **митотический индекс** – это количество делящихся клеток на 1000 клеток этой ткани:

$$\boxed{\text{Митотический индекс}} = \frac{\text{Число делящихся клеток}}{1000 \text{ клеток}}$$

## Формы патологии митоза:

- Повреждение хромосом под действием ядов (метанол, колхицин). При этом возникает нарушение целостности хромосом, приводящее к неправильному расхождению их к полюсам.
- Повреждение митотического аппарата приводит к неравномерному распределению хромосом между дочерними клетками.
- Нарушение цитокинеза — возникновение преждевременного или позднего образования борозд деления.

## **Основная цель регуляции:**

- **успешно передать точные нити ДНК (без мутаций) от родительских геномов до дочерних клеток**

Прохождение ДНК без мутаций гарантирует, что цикл производит здоровые и функциональные клетки.

Однако постоянное влияние внешних и внутренних факторов может приводит к нарушению структуры ДНК что в свою очередь может стать причиной рака.

Для предупреждения «сбоев ДНК» существует впечатляющая система контрольно-пропускных пунктов, которые, более или менее, “просматривают” ДНК, проходящую через цикл для предотвращения мутаций.

# Регуляция митотического цикла

Процесс пролиферации клеток регулируется регуляторными факторами



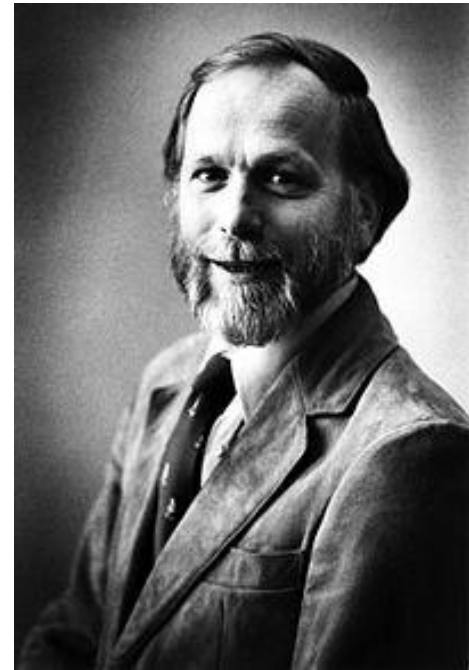
**Экзогенные факторы** –  
находятся в  
микроокружении клетки и  
взаимодействуют с ее  
поверхностью

- Ритмический
- Пищевой

**Эндогенные факторы** –  
синтезируются самой клеткой  
и действуют внутри нее

- Эдокринный
- Цитокинный
- **Митогены**
- **Цитостатики**
- Генетический фактор

# Генетический фактор регуляции митотического цикла



**Д. Бишоп открыл 2 типа генов управляющих  
размножением клеток:**

Нобелевской премии по физиологии и медицине 1989 года  
«за открытие клеточной природы ретровирусных онкогенов»,

Джон Майкл Бишоп родился  
22 февраля 1936, США

**Протоонкогены акселераторы**  
– стимулирующие митоз

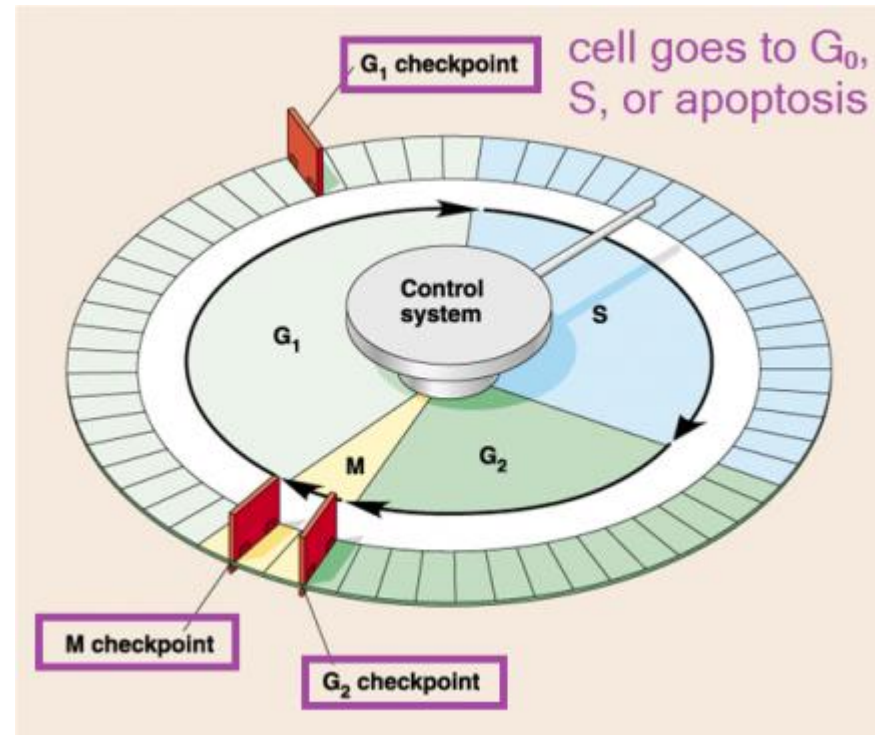
Кодируют семейство белков –  
**циклин-зависимых кинах**  
(ЦЗК 1, 2, ...) и **циклинов**

**Протоонкогены супрессоры**  
– подавляющие  
митотическую активность

Кодируют группу белков –  
***R, R, R, R*** и **убиквитин**



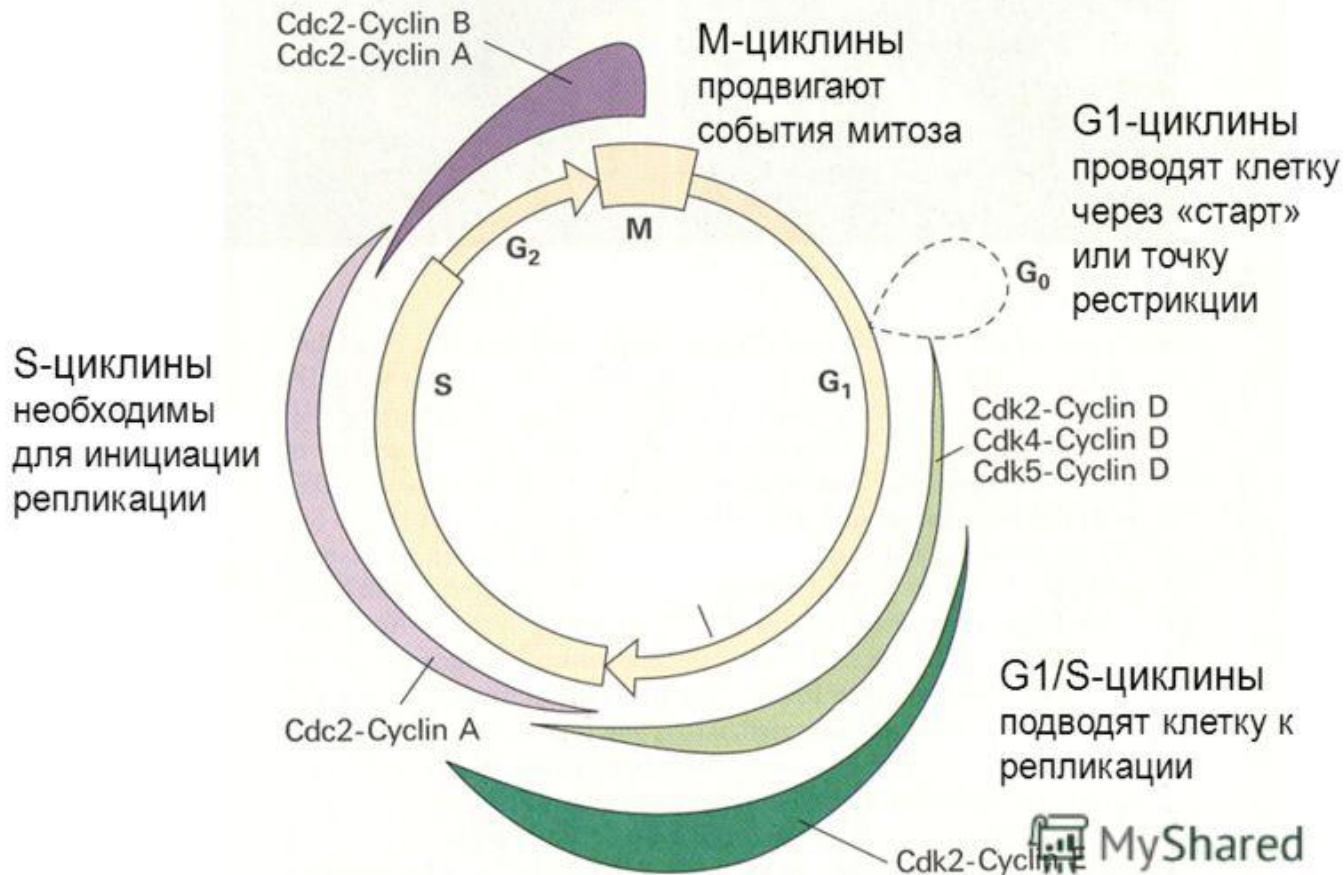
# Пропускные «пункты» в регуляции жизненного цикла - checkpoints точки или точки рестрикции



## Основные контрольные точки:

1.  **$G_2$  checkpoint** -  $G_2$  – M – вход в митоз
2. **M checkpoint (spindle checkpoint)** – контроль начала анафазы
3.  **$G_1$  checkpoint** – старт митотического цикла
4. Постмитотическая – «решение» судьбы клетки

# Циклины высших эукариот



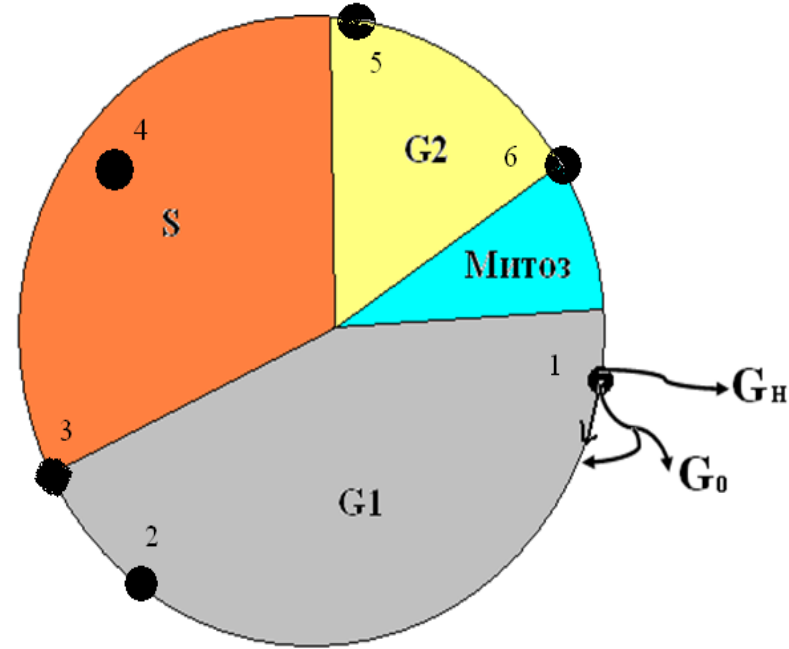
Чтобы клетка вступила в МЦ, она должна получить на мембрану митогенный сигнал, который должен дойти до ядра. Перенос митогенного сигнала начинается с активации ростовых факторов (белков).

При обнаружении повреждений ДНК, p53 (супрессор) останавливает клеточный цикл и активирует ферменты **репарации ДНК**.

Если ДНК не может быть восстановлен, p53 может активировать **апоптоз**, или «самоубийство» клетки, чтобы избежать дублирования повреждение хромосом.

**Апоптоз** - регулируемый процесс программируемой клеточной гибели.

Нарушения данного процесса может привести к репродукции поврежденной ДНК и увеличению количества «мутантных» клеток



Дорепликативная  
(пресинтетическая)

# Репарация ДНК -

Фотореактивация

## самовосстановление

Пострепликативная  
(постсинтетическая)

Эксцизионная

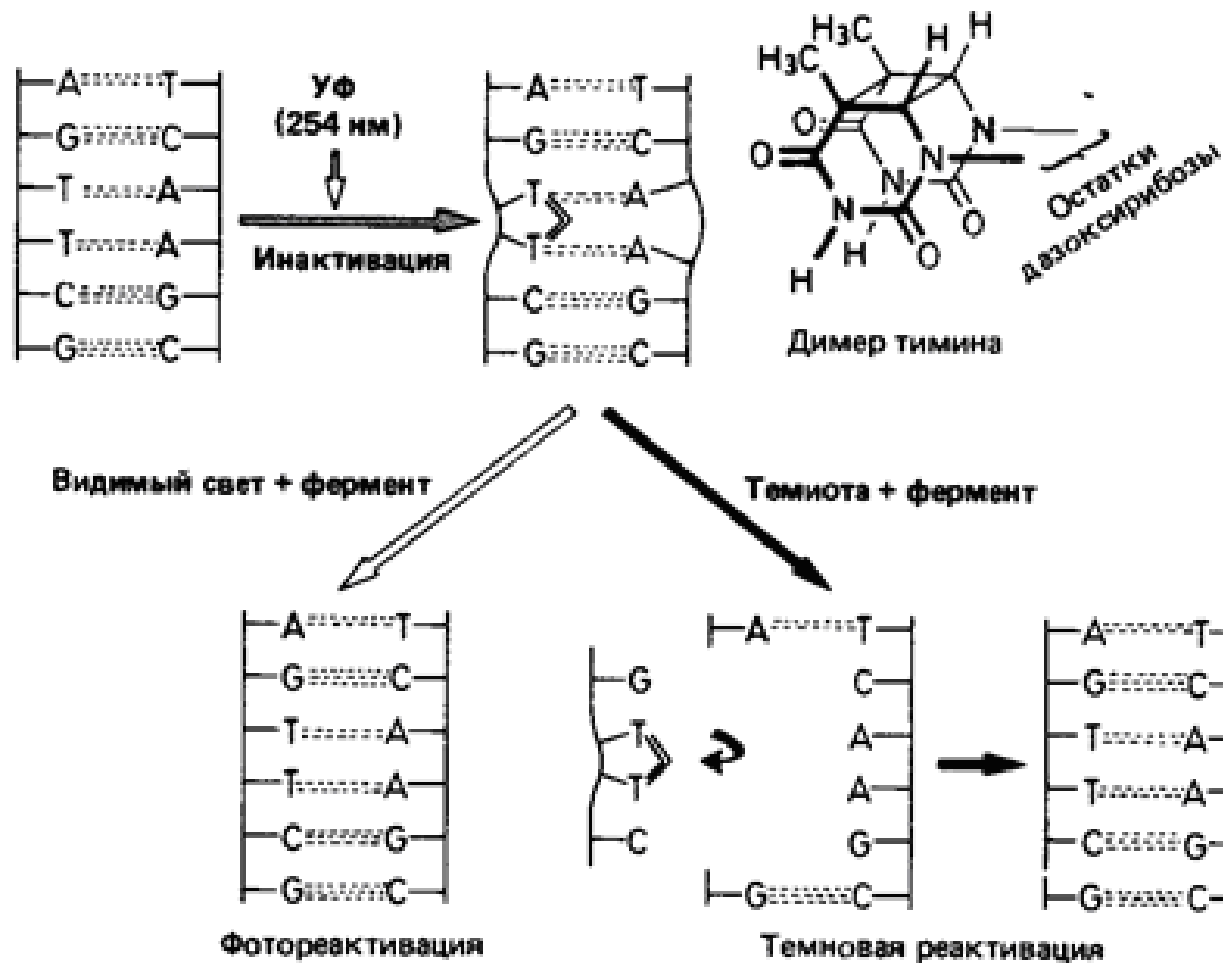
- До синтетического периода, в котором происходит репликация ДНК, осуществляются процессы пресинтетической (дорепликативной) репарации,
- После синтетического периода – постсинтетическая (пострепликативная) репарация.

**Выделяют два основных механизма репарации.**

- **Фотореактивация или световая репарация.**
  - Репарация осуществляемая в присутствии света. Сине-фиолетовый спектр световых лучей обеспечивает работу *фотореактивирующего фермента*, который расщепляет *тиминовые димеры* и т.о. восстанавливает структуру ДНК.
  - Восстановление повреждений ДНК, вызванны воздействием Уфлучей.

- ***Экцизионная (или темновая) репарация.***

- Специальный фермент эндонуклеаза опознает димер (Т-Т) и разрезает рядом с ним поврежденную цепочку ДНК.
- Образуются свободные концы ДНК.
- Полимераза осуществляет ресинтез удаленного фрагмента цепи, используя в качестве матрицы неповрежденную цепочку.
- Восстанавливает ДНК, поврежденную действием ионизирующей радиации, химических веществ и т.д.



- Если процесс репарации нарушен - это приводит к различным заболеваниям, напр. пигментная ксеродерма.

*Спасибо за внимание*