Дифференцировка и патология клеток

1. Дифференцировка клеток. Факторы и регуляция дифференцировки. Стволовая клетка и дифферон

клетка опухолевый дифференциация

Этот вопрос относится к числу наиболее сложных и в тоже время интересных как для цитологии, так и для биологии. Дифференцировка - это процесс возникновения и развития структурных и функциональных различий между первоначально однородными эмбриональными клетками, в результате которого образуются специализированные клетки, ткани и органы многоклеточного организма. Дифференцировка клеток является важнейшей составной частью процесса формирования многоклеточного организма. В общем случае дифференцировка необратима, т.е. высокодифференцированные клетки не могут превращаться в клетки другого типа. Это явление называется терминальной дифференцировкой и присуще преимущественно клеткам животных. В отличие от клеток животных, большинство клеток растений даже после дифференцировки способны переходить к делению и даже вступать на новый путь развития. Такой процесс называется дедифференцировкой. Например, при надрезе стебля некоторые клетки в зоне разреза начинают делиться и закрывают рану, другие вообще могут подвергаться дедифференцировке. Так клетки коры могут превратиться в клетки ксилемы и восстановить непрерывность сосудов в области повреждения. В экспериментальных условиях при культивировании растительной ткани в соответствующей питательной среде клетки образуют каллус. Каллус - это масса относительно недифференцированных клеток, полученная из дифференцированных клеток растений. При соответствующих условиях из одиночных клеток каллуса можно вырастить новые растения. При дифференцировке не происходит потерь или перестройки ДНК. Об этом убедительно свидетельствуют результаты экспериментов по пересадке ядер из дифференцированных клеток в недифференцированные. Так ядро из дифференцированной клетки вводили в энуклеированную яйцеклетку лягушки. В результате из такой клетки развивался нормальный головастик. Дифференцировка в основном происходит в эмбриональный период, а также на первых стадиях постэмбрионального развития. Кроме того, дифференцировка имеет место в некоторых органах взрослого организма. Например, в кроветворных органах стволовые клетки дифференцируются в различные клетки крови, а в гонадах - первичные половые клетки - в гаметы.

Факторы и регуляция дифференциации. На первых этапах онтогенеза развитие организма происходит под контролем РНК и других компонентов, находящихся в цитоплазме яйцеклетки. Затем на развитие начинают оказывать влияние факторы дифференцировки.

Выделяют два основных фактора дифференцировки:

1. Различия цитоплазмы ранних эмбриональных клеток, обусловленные неоднородностью цитоплазмы яйца.

2. Специфические влияния соседних клеток (индукция).

Роль факторов дифференцировки заключается в избирательной активации или инактивации тех или иных генов в различных клетках. Активность определенных генов приводит к синтезу соответствующих белков, направляющих дифференциацию. Синтезируемые белки могут блокировать или, напротив, активировать транскрипцию. Первоначально активация или инактивация разных генов зависит от взаимодействия тотипотентных ядер клеток со своей специфической цитоплазмой. Возникновение локальных различий в свойствах цитоплазмы клеток называется ооплазматической сегрегацией. Причина этого явления заключается в том, что в процессе дробления яйцеклетки участки цитоплазмы, различающиеся по своим свойствам, попадают в разные бластомеры. Наряду с внутриклеточной регуляцией дифференцировки с определенного момента включается надклеточный уровень регуляции. К надклеточному уровню регуляции относится эмбриональная индукция.

Эмбриональная индукция - это взаимодействие между частями развивающегося организма, в процессе которого одна часть (индуктор) входит в контакт с другой частью (реагирующей системой) и определяет развитие последней. Причем установлено не только воздействие индуктора на реагирующую систему, но и влияние последней на дальнейшую дифференцировку индуктора.

Под действием какого-либо фактора сначала происходит детерминация.

Детерминацией, или латентной дифференцировкой, называют явление, когда внешние признаки дифференцировки еще не проявились, но дальнейшее развитие ткани уже происходит независимо от фактора, вызвавшего их. Клеточный материал считают детерминированным со стадии, на которой он впервые при пересадке в новое место развивается в орган, который из него образуется в норме.

Стволовая клетка и дифферон. К числу перспективных направлений биологии XXI века относится изучение стволовых клеток. Сегодня исследования стволовых клеток по значимости сопоставимо с исследованиями по клонированию организмов. По мнению ученых применение стволовых клеток в медицине позволит лечить многие "проблемные" заболевания человечества (бесплодие, многие формы рака, диабет, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.).

Стволовая клетка - это незрелая клетка, способная к самообновлению и развитию в специализированные клетки организма.

Стволовые клетки подразделяют на эмбриональные стволовые клетки (их выделяют из эмбрионов на стадии бластоцисты) и региональные стволовые клетки (их выделяют из органов взрослых особей или из органов эмбрионов более поздних стадий). Во взрослом организме стволовые клетки находятся, в основном, в костном мозге и, в очень небольших количествах, во всех органах и тканях.

Свойства стволовых клеток. Стволовые клетки самоподдерживаются, т.е. после деления стволовой клетки одна клетка остается в стволовой линии, а вторая дифференцируются в специализированную. Такое деление называется несимметричным.

Функции стволовых клеток. Функция эмбриональных стволовых клеток заключается в передаче наследственной информации и образовании новых клеток. Основная задача региональных стволовых клеток - восстановление потерь специализированных клеток после естественной возрастной или физиологической гибели, а также в аварийных ситуациях.

Дифферон - это последовательный ряд клеток, образовавшийся из общего предшественника. Включает стволовые, полустволовые и зрелые клетки.

Например, стволовая клетка, нейробласт, нейрон или стволовая клетка, хондробласт, хондроцит и т. д.

Нейробласт - малодифференцированная клетка нервной трубки, превращающаяся в дальнейшем в зрелый нейрон .

Нейрон - клетка, являющаяся структурной и функциональной единицей нервной системы.

Хондробласт - малодифференцированная клетка хрящевой ткани, превращающаяся в хондроцит (зрелая клетка хрящевой ткани).

. Апоптоз и некроз

Апоптоз (с греч. - опадание листьев) - это генетически запрограммированная форма гибели клетки, необходимая в развитии многоклеточного организма и участвующая в поддержании тканевого гомеостаза. Апоптоз проявляется в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении плазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую среду. Апоптоз обычно противопоставляется другой форме гибели клеток - некрозу, который развивается при воздействии внешних по отношению к клетке повреждающих агентов и неадекватных условий среды (гипоосмия, крайние значения рН, гипертермия, механические воздействия, действие агентов, повреждающих мембрану). Некроз проявляется набуханием клетки и разрывом мембраны вследствие повышения ее проницаемости с выходом содержимого клетки в среду. Первые морфологические признаки апоптоза (конденсация хроматина) регистрируются в ядре. Позже появляются вдавления ядерной мембраны и происходит фрагментация ядра. Отшнуровавшиеся фрагменты ядра, ограниченные мембраной, обнаруживаются вне клетки, их называют апоптотическими тельцами. В цитоплазме происходят расширение эндоплазматической сети, конденсация и сморщивание гранул. Важнейшим признаком апоптоза является снижение трансмембранного потенциала митохондрий. Клеточная мембрана утрачивает ворсинчатость, образует пузыревидные вздутия. Клетки округляются и отделяются от субстрата. Проницаемость мембраны повышается лишь в отношении небольших молекул, причем это происходит позже изменений в ядре. Одной из наиболее характерных особенностей апоптоза является уменьшение объема клетки в противоположность ее набуханию при некрозе. Апоптоз поражает индивидуальные клетки и практически не отражается на их окружении. В результате фагоцитоза, которому клетки подвергаются уже в процессе развития апоптоза, их содержимое не выделяется в межклеточное пространство. Напротив, при некрозе вокруг гибнущих клеток скапливаются их активные внутриклеточные компоненты, закисляется среда. В свою очередь это способствует гибели других клеток и развитию очага воспаления. Сравнительная характеристика апоптоза и некроза клеток приведена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика апоптоза и некроза клеток

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Признак | Апоптоз | Некроз |
| Распространенность | Одиночная клетка | Группа клеток |
| Пусковой фактор | Активируется физиологическими или патологическими стимулами |  |
| Скорость развития, часов | 1-12 | В пределах 1 |
| Изменение размера клетки | Уменьшение | Увеличение |
| Изменения клеточной мембраны | Потеря микроворсинок, образование вздутий, целостность не нарушена | Нарушение целостности |
| Изменения ядра | Конденсация хроматина, пикноз, фрагментация | Набухание |
| Изменения в цитоплазме | Конденсация цитоплазмы, уплотнение гранул | Лизис гранул |
| Локализация первичного повреждения | В ядре | В мембране |
| Причины гибели клетки | Деградация ДНК, нарушение энергетики клетки | Нарушение целостности мембраны |
| Состояние ДНК | Разрывы с образованием сначала крупных, затем мелких фрагментов | Неупорядоченная деградация |
| Энергозависимость | Зависит | Не зависит |
| Воспалительный ответ | Нет | Обычно есть |
| Удаление погибших клеток | Фагоцитоз соседними клетками | Фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами |
| Примеры проявления | Метаморфоз | Гибель клеток от гипоксии, токсинов |

Апоптоз универсально распространен в мире многоклеточных организмов: аналогичные ему проявления описаны у дрожжей, трипаносом и некоторых других одноклеточных. Апоптоз рассматривается как условие нормального существования организма.

В организме апоптоз выполняет следующие функции:

§ поддержание постоянства численности клеток. Наиболее простой иллюстрацией значимости апоптоза для многоклеточного организма являются данные о роли этого процесса в поддержании постоянной численности клеток нематоды Caenorhabditis elegans.

§ защита организма от возбудителей инфекционных заболеваний, в частности, от вирусов. Многие вирусы вызывают такие глубокие нарушения в обмене веществ зараженной клетки, что она реагирует на эти нарушения запуском программы гибели. Биологический смысл такой реакции заключается в том, что смерть зараженной клетки на ранней стадии, предотвратит распространение инфекции по организму. Правда, у некоторых вирусов выработались специальные приспособления для подавления апоптоза в заражаемых клетках. Так в одних случаях в генетическом материале вируса закодированы вещества, выполняющие роль клеточных антиапоптозных белков-регуляторов. В других случаях вирус стимулирует синтез клеткой ее собственных антиапоптозных белков. Таким образом, создаются предпосылки для беспрепятственного размножения вируса.

§ удаление генетически дефектных клеток. Апоптоз является важнейшим средством естественной профилактики раковых новообразований. Есть специальные гены, контролирующие нарушения в генетическом материале клетки. В случае необходимости эти гены сдвигают равновесие в пользу апоптоза, и потенциально опасная клетка гибнет. Если такие гены мутируют, то в клетках развиваются злокачественные новообразования.

§ определение формы организма и его частей;

§ обеспечение правильного соотношения численности клеток различных типов;

Интенсивность апоптоза выше в начальные периоды онтогенеза, в частности во время эмбриогенеза. Во взрослом организме апоптоз продолжает играть большую роль лишь в быстро обновляющихся тканях.

клетка опухолевый дифференциация

3. Опухолевая трансформация клеток

Мы многое узнали о том, как живет и эволюционирует клетка, хотя недостаточно - о том, как предотвращать рак. Скорее наоборот: мы увидели многообразие факторов и механизмов, которые его индуцируют, а это ослабляет надежду на универсальные способы терапии. Поэтому вспоминаются слова Екклесиаста: во многой мудрости много печали; и кто умножает познания, умножает скорбь. Но ученые работают".

Хесин Р.Б., советский ученый

Проблема онкологических заболеваний является одной из главных для современного общества. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения заболеваемость и смертность онкологическими заболеваниями во всем мире за период с 1999 года по 2020 год возрастет в 2 раза (с 10 до 20 млн. новых случаев и с 6 до 12 млн. регистрируемых смертей).

Опухолью называют избыточные патологические разрастания тканей, состоящих из качественно изменившихся, утративших дифференцировку клеток организма.

Термин "рак" пришел к нам с древних времен. В те времена болезнь называли по основному, наиболее заметному, признаку заболевания. По аналогии между выростами злокачественной опухоли в окружающие ее ткани и конечностями рака, это заболевание получило название рак (по лат. cancer). Этот древний термин в наше время хорошо известен всем и пугает каждого. При общении с больными его лучше не использовать.

Трансформация - процесс превращение нормальной клетки в опухолевую.

В возникновении опухолей определяющим являются два фактора: возникновение измененной клетки (трансформация) и наличие условий для ее беспрепятственного роста и размножения в организме.

На протяжении всей жизни в многоклеточном организме происходит огромное число клеточных делений. Например, в человеческом организме это число составляет приблизительно 1016. Периодически в соматических клетках возникают мутации, в том числе и те, которые могут привести к образованию опухолевых клеток. Причем чем больше циклов деления прошла клетка, тем больше вероятность появления дефектных клеток в ее потомстве. Это объясняет резкое увеличение вероятности возникновения онкологических заболеваний с возрастом. Более 50% всех случаев рака выявляются у людей в возрасте б5 лет и старше. Статистические данные показывают, что если принять смертность от рака в 20-летнем возрасте за единицу, то после 50 летнего возраста риск умереть от этого заболевания увеличится в десятки раз.

С образовавшимися дефектными клетками организм борется с помощью иммунной системы. Поскольку возникновение дефектных клеток неизбежно, по всей вероятности, именно нарушения иммунной системы являются определяющими в развитии опухолей. Концепция о роли иммунных механизмов в развитии злокачественных новообразований была выдвинута еще в 1909 г. Эрлихом. Исследования последних лет подтвердили существенную роль иммунодефицитных состояний в развитии опухолей.

Очевидно, что чем больше в организме появляется дефектных клеток, тем выше вероятность пропуска таких клеток со стороны иммунной системы. Трансформацию клеток вызывают канцерогенные факторы.

Канцерогенными факторами называются факторы внешней и внутренней среды, которые могут быть причинами возникновения и развития опухолей.

К факторам внутренней среды условия местонахождения клетки, генетическую предрасположенность организма. Так в чем более неблагоприятных условиях находится клетка, тем больше вероятность возникновения ошибок при ее делении. Травматизация кожи, слизистых оболочек или других тканей организма любыми механическими или химическими раздражителями ведет к увеличению риска возникновения опухоли в этом месте. Именно это определяет повышенный риск возникновения рака тех органов, слизистая которых подвергается наиболее интенсивной естественной нагрузке: рака легких, желудка, толстого кишечника и др. Постоянно травмируемые родинки или рубцы, длительно не заживающие изъязвления так же ведут к интенсивному клеточному делению в неблагоприятных условиях и повышению этого риска. В развитии некоторых опухолей важное значение имеют генетические факторы. У животных роль генетической предрасположенности экспериментально подтверждена на примере высоко- и низкораковых линий мышей.

Внешние канцерогенные факторы условно можно разделить на три основные группы: физические, химические и биологические.

К физическим факторам относится ионизирующее излучение - радиация. В последние десятилетия возникло и достигло больших масштабов загрязнение Земли радионуклидами в результате хозяйственной деятельности человека. Выброс радионуклидов происходит в результате аварий на атомных электростанциях и атомных подводных лодках, сброса в атмосферу слабоактивных отходов с ядерных реакторов и пр. К химическим факторам относятся различные химические вещества (компоненты табачного дыма, бензпирен, нафтиламин, некоторые гербициды и инсектициды, асбест и др.). Источником большинства химических канцерогенов в окружающей среде являются выбросы промышленного производства. К биологическим факторам относятся вирусы (вирус гепатита В, аденовирус и некоторые другие).

По характеру и темпам роста принято различать доброкачественные и злокачественные опухоли.

Доброкачественные опухоли растут относительно медленно и могут существовать годами. Они окружены собственной оболочкой. При росте, увеличиваясь, опухоль отодвигает окружающие ткани, не разрушая их. Клетки доброкачественной опухоли незначительно отличаются от нормальных клеток, из которых опухоль развивалась. Поэтому доброкачественные опухоли носят названия тканей, из которых они развились, с добавлением суффикса "ома" от греческого термина "онкома" (опухоль). Например, опухоль из жировой ткани называется липома, из соединительной - фиброма, из мышечной - миома и т. д. Удаление доброкачественной опухоли с ее оболочкой ведет к полному излечению больного.

Злокачественные опухоли растут значительно быстрее и не имеют собственной оболочки. Опухолевые клетки и тяжи их проникают в окружающие ткани и повреждают их. Прорастая в лимфатический или кровеносный сосуд, они током крови или лимфы могут переноситься в лимфатические узлы или отдаленные органы с образованием там вторичного очага опухолевого роста - метастаза. Клетки злокачественной опухоли значительно отличаются от клеток, из которой они развились. Клетки злокачественной опухоли атипичны, у них изменена клеточная мембрана и цитоскелет, из-за чего они имеют более или менее округлую форму. Опухолевые клетки могут содержать несколько ядер, не типичных по форме и размерам. Характерным признаком опухолевой клетки является утрата дифференцировки и вследствие этого потеря специфической функции.

Напротив, нормальным клеткам присущи все свойства полностью дифференцированных клеток, выполняющих в организме определенные функции. Эти клетки полиморфны и их форма определяется структурированным цитоскелетом. Нормальные клетки организма обычно делятся до образования контактов с соседними клетками, после чего деление останавливается. Такое явление известно как контактное торможение. Исключение составляют эмбриональные клетки, эпителий кишечника (постоянная замена отмирающих клеток), клетки костного мозга (кроветворная система) и опухолевые клетки. Таким образом, важнейшим отличительным признаком опухолевых клеток является неконтролируемая пролиферация считается

Превращение нормальной клетки в трансформированную - процесс многостадийный.

1. Инициация. Почти каждая опухоль начинается с повреждения ДНК в отдельной клетке. Этот генетический дефект может быть вызван канцерогенными факторами, например компонентами табачного дыма, УФ-излучением, рентгеновскими лучами, онкогенными вирусами. По-видимому, в течение человеческой жизни немалое число клеток организма из общего их числа 1014 претерпевает повреждение ДНК. Однако для инициации опухоли важны лишь повреждения протоонкогенов. Эти повреждения являются наиболее важным фактором, определяющим трансформацию соматической клетки в опухолевую. К инициации опухоли может привести и повреждение антионкогена (гена-онкосупрессора).

2. Промоция опухоли это преимущественное размножение измененных клеток. Такой процесс может длиться годами.

. Прогрессия опухоли - это процессы размножения малигнизированных клеток, инвазии и метастазирования, ведущие к появлению злокачественной опухоли.