ПЛАН ЛЕКЦИИ

1.Понятие о клеточном гомеостазе

2.Апоптоз: понятие, биологический смысл, характеристика, значение

3.Клеточный цикл: определение, стадии и их продолжительность, биологическое значение.

4.Митоз: понятие, стадии и их характеристика

5.Регуляция клеточного цикла: понятие, классификация факторов, регулирующих пролиферативную активность

6.Межклеточные взаимодействия: представление, значение. Понятие об адгезивных молекулах, внеклеточном матриксе, растворимых медиаторах и онкогенах

7.Межклеточные контакты: понятие, значение, разновидности, строение

## ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ЛЕКЦИИ

1. Дать современное представление о клеточном гомеостазе.
2. Разобрать жизненный цикл клетки, биологический смысл каждого периода.
3. Ознакомить с различными факторами межклеточных взаимодействий.
4. Отметить сущность апоптоза, его отличительные особенности по сравнению с некрозом.
5. Разобрать разновидности межклеточных контактов и их значение в жизнедеятельности организма.

Одним из непременных условий для нормального функционирования организма является постоянство количественного и качественного состава клеточных элементов на разных уровнях организации. Явление постоянства количественного и качественного состава клеточных элементов организма называется клеточным гомеостазом. **Клеточный гомеостаз** определяется, прежде всего, интенсивностью двух биологических процессов: пролиферации и гибели клеточных элементов.

Для того, чтобы многоклеточный организм выжил, некоторые его клетки должны воздерживаться от деления (даже если нет недостатка в питательных веществах). Но когда возникает необходимость в новых клетках (например, при репарации повреждения) ранее неделившиеся клетки должны быстро переключиться на цикл деления. В случаях непрерывного износа ткани скорость новообразования и отмирания клеток должна быть сбалансирована, поэтому должны быть сложные регуляторные механизмы. В организме человека насчитывается огромное количество самых разнообразных клеток. Одни из них могут делиться, а другие – нет. Так, нервные клетки и кардиомиоциты вообще не делятся. Клетки печени делятся 1-2 раза в год, а эпителиальные клетки кишечника делятся 1-2 раза в сутки. Однако, период деления является только частью жизненного пути клетки. Период жизни клетки от одного деления до другого включительно или до смерти представляет собой **клеточный цикл**.

 Клеточный цикл принято изображать графически в виде круга, 1/10 продолжительности которого приходится на деление клетки, т.е. митоз. Этот период жизненного цикла получил название **митотического периода или митотической фазы**. Оставшаяся часть жизни клетки получила название **интерфазы.** Таким образом, интерфаза представляет собой период жизни клетки между делениями. Интерфаза включает в себя периоды G1, S, G2. В интерфазе происходят сложные приготовления к митозу. В пресинтетическом (постмитотическом) периоде происходит подготовка к синтезу ДНК, увеличение клетки, а также синтез ферментов, усиливающих энергетический метаболизм и необходимых для последующей репликации ДНК, синтез белка и мРНК. Ядра клеток содержат диплоидный набор хромосом (2n), количество ДНК- 2с. Основные различия клеточного цикла разных клеток определяются продолжительностью периода G1. Так, медленно делящиеся клетки останавливаются после митоза на несколько недель или лет, сохраняя способность к делению, в то время как продолжительность остальных периодов остается величиной постоянной. Время нахождения клеток в непролиферирующем состоянии называется периодом Go, продолжительность которого зависит не только от типа клеток (например, клетки печени), но и от ряда обстоятельств. Известно, что половые гормоны стимулируют пролиферацию эпителия матки. Кроме того, уменьшение числа клеток также стимулирует процессы митотической активности клеток. Например, кровопотеря (уменьшение числа клеток крови) усиливает процессы гемопоэза. Однако, если клетка пройдет фазу G1, то она обязательно без задержки пройдет последующие периоды клеточного цикла независимо от условий микроокружения. Как только создадутся благоприятные условия для митоза, клетка возобновляет свое продвижение по циклу. Момент перехода клетки из периода G1 в период S называется точкой рестрикции. Вместе с тем, клетки многих типов в результате окончательной дифференцировки переходят в Go период (эритроциты, зрелые гранулоциты, кардиомиоциты) и теряют способность делиться независимо от внешних факторов. В Go периоде репликация ДНК не происходит, но может осуществляться синтез РНК. Особености течения метаболических процессов в таких покоящихся клетках определяет их большую резистентность к действию неблагоприятных факторов.

 Период S характеризуется продолжением синтеза ферментов, белков, РНК, ДНК, в результате чего происходит удвоение ДНК и хромосом. Содержание ДНК при этом составляет 2с-4с. Без синтеза ДНК клетка не может вступить в М-период, продолжительность дпного периода колеблется в пределах 6-8 часов. Происходит конденсация хромосом. В G2 периоде идет синтез РНК, в том числе информационной РНК, белков – тубулинов, необходимых для формирования веретенаделения. В клетке содержание ДНК в 2 раза больше, чем в диплоидной клетке,т.е. ядра клеток тетраплоидные (4с). Продолжительность этого периода 2-3 часа. Таким образом, для того чтобы клетка совершила очередное деление необходимо, чтобы она преодолела точку рестрикции, что возможно только при действии внеклеточных факторов.

 В митотическом цикле можно выделить 2 периода, в которых клетки могут задерживаться длительное время – G1 и G2, что способствует в тканях накоплению клеток, замедлению прохождения всего митотического цикла, а следовательно завершению пролиферативных процессов. В этом случае говорят о развитии в ткани органа блока периодов G1 и G2. После снятия блока такие клетки продолжают движение по циклу.

 На жизнедеятельность клетки, в том числе ее пролиферативную активность, дифференцировку, развитие, тканевую организацию и функционирование многочисленных организмов, существенное влияние оказывают **межклеточные взаимодействия.** Межклеточные взаимодействия обеспечиваются 4 группами факторов: адгезивными молекулами, внеклеточным матриксом, растворимыми медиаторами и онкогенами.

 Адгезивные молекулы – адгезины обеспечивают межклеточные взаимодействия в определённых условиях. Среди адгезинов различают несколько видов: интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов, кадгерины и селектины.

 **Интегрины** представляют собой рецепторные белки, которые являются связующим звеном между окружающим внеклеточным матриксом и цитоскелетом, т.е. они передают информацию, возникающую при взаимодействии с внеклеточным субстратом, внутрь клетки, влияя на организацию цитоскелета, форму клетки, ее подвижность.

 **Суперсемейство иммуноглобулинов** включает в себя, прежде всего, располагающиеся на поверхностной мембране иммуноглобулины, которые обеспечивают связывание растворимых соединений и поверхностных молекул клетки.

**Кадгерины** – это белковые молекулы, играющие важную роль в межклеточных контактах, особенно на стадии морфогенеза и органогенеза ( т.е. на начальной стадии межклеточной адгезии).

**Селектины** представляют собой адгезивные молекулы, которые обеспечивают адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам сосудов. Среди них наиболее изучен L-селектин (лимфоцитарный хоминговый рецептор), обеспечивающий попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань.

**Внеклеточный матрикс** представляет собой супрамолекулярный комплекс, образующий клеточное окружение, которое влияет на пролиферацию, дифференцировку, организацию и прикрепление клеток. Внеклеточный матрикс играет ключевую роль в органогене, эмбриогенезе, посттравматическом заживлении и опухолевом росте. Одним из компонентов внеклеточного матрикса являются стромальные компоненты. Так, содержание коллагена в тканях есть величина более или менее постоянна. Дело в том, что коллаген оказывает влияние на пролиферативную активность и функциональное состояние фибробластов, продуцирующих коллаген, и макрофагов, вырабатывающих фермент- коллагеназу, разрущающий коллаген. Активность этих клеток регулируется по типу обратной связи. Таким образом, колаген выпоняет функцию биохимического контроля морфогенеза.

Межклеточные взаимодействия во многом определяются действием различных **растворимых медиаторов**, которые оказывают преимущественно локальное (паракринное) действие. К этим медиаторам относятся кейлоны, антикейлоны, простагландины, цитокины, факторы роста, протеолитические ферменты, а также продукты аутокринных и паракринных систем и недавно открытый фактор, вызывающий релаксацию эндотелия- оксид азота.

Известно, что переход клетки к пролиферации обычно происходит в результате специфического связывания определенных сигнальных молекул (лигандов) рецепторами плазматической мембраны. К сигнальным лигандам относятся многочисленные биологически активные соединения, среди которых выделяют, прежде всего, кейлоны.

**Кейлоны** обнаружены во многих тканях. Они вырабатываются в небольших количествах и действуют кратковременно. Кейлоны вырабатываются теми же клетками, на которые они действуют, т.е. кейлоны обладают тканеспецифичностью, но не видоспецифичностью. В силу того, что они являются водорастворимыми, обеспечивается их легкое поступление в межклеточную среду или кровь. Клетками эпидермиса вырабатываются G1, G2 и S кейлоны. При этом, G1- кейлон блокирует переход клетки из периода G1 в S; кейлон G2 задерживает клетки в этом периоде; кейлон S блокирует синтез ДНК. Такие же кейлоны обнаружены в других тканях. Вместе с тем, в тканях вырабатываются **антикейлоны**, являющиеся ростстимулирующими факторами. В нормальных физиологических условиях между кейлонами и антикейлонами существует определенное равновесие. При нарушении этого равновесия в сторону увеличения концентрации кейлонов нарушаются процессы регенераци тканей, а при выраженном снижении концентрации кейлонов создаются условия для образования злокачественных и доброкачественых новообразований.

**Цитокины** представляют собой низкомолекулярные полипептиды, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами – лимфокины, макрофагами – монокины и др.). Первоначально было установлено, что они вырабатываются лимфоцитами и макрофагами, а затем выяснилось, что цитокины вырабатываются различными клетками. Однако, в силу того, что почти все цитокины вырабатываются лейкоцитами и действуют на лейкоциты, они были названы интерлейкинами. Цитокины могут оказывать влияние на соседние клетки (паракринное действие), на клетку, продуцирующую этот тканевой гормон ( аутокринное действие) или подобно гормонам могут всасываться в кровь и действовать на клетки, удаленные от места выработки цитокина (эндокринное действие). Цитокины могут усиливать или ингибировать друг друга и даже приводить к формированию нового эффекта. Среди интерлейкинов различают воспалительные, антивоспалительные, факторы, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов, рост мезенхимальных клеток. Так, ИЛ2 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, ИЛ4 стимулирует синтез ДНК в В-лимфоцитах, а ИЛ6 усиливает выработку антител В-лимфоцитами. На сегодняшний день известно более 20 видов цитокинов. Важно, что в отличии от гормонов, цитокины пракически не попадают в системную циркуляцию и действуют локально. Цитокины не депонируюся в клетках, а вырабатываются импульсно (по запросу). Цитокины взаимодействуют друг с другом. При этом, воздействие одного цитокина на клетку вызывает выработку этой клеткой других цитокинов (явление цитокинового каскада). Особую группу цитокинов составляют **хемокины**, являющиеся цитокинами специального назначения: они привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты из крови.

**Факторы роста** – это полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию, хемотаксис и дифференцировку клеток. Факторы роста продуцируются неспециализироваными клетками, находящимися во всех тканях. Достигая своей цели (эндокринной, паракринной, аутокринной или интракринной) они взаимодействуют с рецепторами. Большинство факторов роста оказывают паракринный эффект, достигая цели путем диффузии, или аутокринный эффект. Однако некоторые из них (инсулиноподобный фактор роста) способны оказывать эндокринное действие. Кроме того, известны факторы роста, которые не секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах: они остаются внутри клетки и действуют непосредствено как внутриклеточные мессенджеры, регулируя клеточные функции. Такой эффект называется интракринным. Наиболее изученными являются инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный, эпидермальный, фактор роста крови, фактор роста нервов. Инсулиноподобный фактор роста усиливает пролиферацию жировых и соединительнотканных клеток. Тромбоцитарный фактор роста участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца. Эпидермальный фактор роста вырабатывается в основном слюнными железами и регулирует процессы пролиферации эпителиальных и эндотелиальных клеток. Этот фактор имеет большое значение в малигнизации клеток и канцерогенезе. Фактор роста крови (эритропоэтин) регулирует процессы эритроцитопоэза. Фактор роста нервов и нервных клеток воздействует на рост, метаболизм холинергических нейронов, стимулирует рост аксонов.

В зависимости от количества, концентрации и комбинации различных факторов роста может меняться интенсивность пролиферативных процессов и дифференцировка. Факторы роста способствуют прохождению клеткой точки рестрикции. При их недостаточности клетка не делится. С возрастом человека происходит старение клетки, что сопровождается снижением ее пролиферативной активности, что обусловлено угнетением выработки факторов роста в тканях. Установлено, что фибробласты плода совершают около 50 делений, у взрослого человека – 40, а у старика – всего 30 делений. В то же время, если в питательную среду без фактора роста поместить эпидермальные клетки, то они совершают около 50 делений, а затем стареют и гибнут. Если же эпидермальные клетки поместить в питательную среду, содержащую фактор роста, то клетки совершают около 150 делений, а затем подвергаются старению.

**Онкогены** – это гены, кодирующие внутриклеточный белок, обеспечивающий пролиферацию и дифференцировку клеточных популяций. Онкогены могут быть факторами роста или служить рецепторами для факторов роста.

Помимо уровня пролиферативной активности на постоянство количественного и качественного состава клеточных элементов (клеточный гомеостаз) существенное влияние оказывает уровень **гибели клеток**. В организме клетки могут гибнуть двумя путями: с помощью некроза и апоптоза. **Некроз** представляет собой длительный процесс гибели клеток на фоне воспалительной реакции.

 **Апоптоз** – это высокорегулируемая форма запрограммированной смерти клетки с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Клетки, подвергающиеся такой программированной смерти, активно используют генетически контролируемую программу, нацеленную на собственную гибель, совершая тем самым своего рода суицид. Благодаря апоптозу, из организма удаляются поврежденые, завершившие свой жизненный путь или «нежелательные» клетки, при этом без повреждения клеточного микроокружения. Апоптозу подвергаются клетки, инфицированные вирусами, благодаря чему предотвращается их репликация. Образующиеся в результате апоптоза апоптозные тельца быстро фагоцитируются макрофагами.

В связи с тем, что на всех этапах апоптоза мембраны сохранены, внутриклеточное содержимое не попадает во внеклеточное пространство, чем и объясняется отсутствие нейтрофильной воспалительной реакции. Таким образом, для апоптоза, в отличие от некроза, характерен ряд специфических признаков. Прежде всего, апоптоз протекает очень быстро: всего несколько часов. При апоптозе отсутствует воспалительная реакция, являющаяся характерным маркером некроза. Важной особенностью апоптоза является также то, что несмотря на тяжелые изменения ядер, это активный процесс, требующий от клетки больших затрат энергии. При апоптозе не происходит разрушение биологических мембран, в то время как при некрозе наблюдается разрушение мембран в том числе внутриклеточных, в результате чего высвобождаются лизосомальные ферменты, которые вызывают лизис цитоплазматических структур, а затем и кариолизис. Апоптоз характеризуется также усилением синтеза РНК и белка, усилением активности ряда внутриклеточных ферментов, в том числе эндонуклеаз, что и ведет к тяжелым изменениям ядерной ДНК с фрагментацией ее на нуклеосомы. Подобные изменения расцениваются как биохимический маркер апоптоза. На этом основаны современные методы ранней морфологической диагностики апоптоза, выявляющие фрагментацию ДНК гистологически и иммунногистохимически.

Инициируют апоптоз многие факторы. К ним относятся различные патогены и токсины, оксидативный стресс, оксид азота, нарушения метаболизма, повреждения ДНК, устранение факторов роста, активация специфических рецепторов, иммунологически опосредованые воздействия.

Важнейшим проапоптозным фактором признан белок р53. Он способен также блокировать синтез ДНК при повреждениях ее, что обеспечивает возможность для репарации и тем самым для предотвращения фиксации генетических повреждений в клонах пролиферирующих клеток. Эти свойства белка р53 объясняют его роль в защите от онкогенных водействий, а мутации р53, которые возникают в большинстве злокачественных опухолей, рассматриваются как один из ведущих факторов канцерогенеза.

Т-лимфоциты также могут вызывать апоптоз двумя путями. Первый реализуется за счет выброса из Т-лимфоцитов гранул перфорина, который образует поры в плазматических мембранах гепатоцитов. Через эти поры в печеночные клетки проникают Т-лимфоцитарные гранулы, которые являются одним из важнейших проапоптозных факторов. Второй путь стимуляции апоптоза с участием Т-лимфоцитов связан с их действием на Fas- антигены, экспрессия которых происходит на поверхности инфицированных гепатоцитов. Fas-антиген принадлежит к большому семейству рецепторов для факторов роста и факторов некроза опухолей. В печени он служит рецептором для Fas-лигандов, которые вырабатываются активированными Т-лимфоцитами. Присоединение лиганда к Fas-рецептору на гепатоцитах служит причиной апоптоза клетки мишени. Fas- антигены обнаружены в печеночных клетках при хронических активных гепатитах, особенно часто в гепатоцитах, окруженных лимфоцитами, так как на их поверхности значительно усилена экспрессия Fas-лигандов.

В клинике внутренних болезней встречаются заболевания, в основе которых лежит либо усиление, либо подавление апоптоза. Так, установлено, что усиление апоптоза обусловливает клинику мышечной атрофии. Кроме того, при СПИДе происходит резкий рост гибнущих лимфоцитов в результате апоптоза, что приводит к лимфопении. Вероятно блокирование апоптоза при СПИДе – реальный путь лечения этого смертельного заболевания.

При нарушении программы клеточной смерти развиваются различные паологические состояния. Так, установлено, что атеросклеротические изменения в сосудах начинаются с бесконтрольной пролиферации гладкомышечных клеток, а уровень их гибели в связи с нарушением программы клеточной смерти очень низок.

Вместе с тем, на регуляцию межклеточных взаимодействий существенное влияние оказывают **межклеточные контакты.** Существуют многочисленые типы межклеточных контактов. **Адгезивные контакты** обусловлены наличием в клеточной оболочке особых рецепторов- адгезинов, обусловливающих прилипание одной клетки к поверхности другой. Адгезивные контакты являются очень непрочными. При **щелевидном контакте (нексусе)** в структуре плазмолеммы двух клеток располагаются специальные белковые комплексы, образующие своеобразные микроканальцы, обеспечивающие перенос ионов и мелких молекул из одной клетки в другую (например, между кардиомиоцитами). **Простой контакт** – это сближение плазмолемм соседних клеток на расстоянии 15-20нм. В этой зоне располагается вещество с низкой электроной плотностью. Простой контакт обеспечивает транспорт веществ между клетками, поэтому такие контакты можно рассматривать как тканевые микроциркуляторные пути. Простые контакты являются высокодинамичными структурами, так как структура их изменяется при функциональных нагрузках, при дистрофических процессах, при действии метаболических ядов. Разновидностью простого контакта является **контакт по типу замка**, который является своеобразным резервом контактных поверхностей.  **Плотный контакт** образуется в результате максимального сближения двух плазмолемм и их слияния. Такие соединения выполняют функцию межклеточных барьеров, препятствующих движению веществ (ионов, макромолекул). Кроме того, они обеспечивают прочность контакта. **Десмосома** представляет контакт двух плазмолемм, когда в области контакта по обе стороны плазмолемм накапливается электронноплотное вещество. Десмосома является самым прочным котактом. **Синапс** -это разновидность межклеточного контакта, характерная для нервных клеток и специализирующаяся на одностороннем проведении импульса.

**ЛИТЕРАТУРА**

1.Программированная клеточная гибель/Под ред.В.С.Дорохова.-Спб.1996.

2.Ярилин А.А.Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме /Патол.физиология, 1988.-N2.- С.38-48.

3.Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия.1995.

4.Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени /Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, калопроктологии,1998.-N2.