

И.О. Купрейчикова, А.Ю. Мурач
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ
Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Т.М. Студеникина
Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

I.O. Kuprejchikova, A.Y. Murach
MECHANISMS OF CELL DIVISION REGULATION
Tutor: associate professor T.M. Studenikina
Department of Histology, Cytology and Embryology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлены современные литературные данные о клеточном делении, о факторах, влияющих на этот процесс.

Ключевые слова: деление клетки, онкогенез, генетическое и эпигенетические факторы деления.

Resume. The article presents modern literature data on cell division and the factors influencing this process.

Keywords: cell division, oncogenesis, genetic and epigenetic factors of division.

Актуальность. изучение связи между пролиферацией клеток и раком важно, потому что неконтролируемое деление клеток – это главная причина возникновения опухолей. Исследования в этой области помогают создавать новые лекарства от рака, кроме того, они позволяют находить способы выявлять болезнь на ранних стадиях.

Цель: систематизировать современные научные данные о механизмах пролиферации клеток и их связи с онкогенезом, чтобы раскрыть молекулярные основы неконтролируемого деления клеток.

Задачи:

1. Выяснить, что такое клеточное деление, и как нарушения в этом механизме влияют на образование раковых опухолей.

2. Проанализировать различные факторы, влияющие на клеточное деление – генетические и эпигенетические факторы.

3. Установить, как окружающая среда способствует росту и развитию рака в организме человека.

Результаты и их обсуждение. Современная клеточная теория, являющаяся одной из основополагающих концепций биологии, гласит, что все новые клетки образуются делением ранее существующих. Это может происходить путем митоза, мейоза или амитоза.

Деление – это часть клеточного цикла, который также включает интерфазу, наступающую после разделения материнской клетки на две дочерние. Интерфаза состоит из трёх ключевых этапов – G1-, S-, и G2-период, то есть соответственно, период роста, синтетический период, когда происходит удвоение генетического материала, и период подготовки к делению.

Однако не все клетки проходят стандартный клеточный цикл. В зависимости от их способности к делению, выделяют три типа клеточных популяций: медленно

обновляющиеся, растущие и быстро обновляющиеся. В G1-период наступает момент точки R, или точки рестрикции. На этом этапе у клетки есть два пути: продолжить движение по клеточному циклу либо вступить в период покоя, или G0-период. Такие клетки как кардиомиоциты или нейроны не делятся, они остаются в периоде покоя. А появление новых клеток такого типа обеспечат стволовые клетки. Для популяции растущих клеток также характерен период покоя, однако они могут из него выходить при необходимости, например, при повреждении ткани. Это гепатоциты, эпителий почек, эндокринных желёз. А быстро обновляющиеся клетки делятся практически непрерывно, проходя полностью клеточный цикл. Такую скорость обновления ткани обеспечивают камбиальные клетки. Эту клеточную популяцию составляют базальные клетки эпителия кожи, бластные клетки красного костного мозга.

Как было сказано ранее, при наступлении точки рестрикции клетка определяет, следует ли делиться дальше. Это связано не только с особенностью её дифференцировки, но и с рядом других факторов. Например, при наступлении неблагоприятных условий, клетка может вступить в период покоя. Этот механизм предотвращает неконтролируемое деление и играет важную роль в защите от развития опухолевых новообразований. Это состояние принципиально отличается от обычных фаз интерфазы тем, что клетка не готовится к делению, а переходит в режим функциональной специализации или ожидания. Биологическое значение периода покоя чрезвычайно велико. Во-первых, это позволяет клетке экономить энергетические ресурсы, не тратя их на подготовку к делению. Во-вторых, дает возможность полностью сосредоточиться на выполнении специализированных функций – проведении нервного импульса, сокращении или секреции. В-третьих, пребывание в G0-фазе снижает риск накопления мутаций, что особенно важно для долгоживущих клеток. Изучение механизмов клеточного покоя имеет огромное практическое значение. В онкологии это направление исследований открывает новые возможности для борьбы с метастазами и рецидивами. В регенеративной медицине понимание регуляции G0-фазы может привести к разработке методов направленной активации стволовых клеток.

Существуют и другие генетические механизмы, контролирующие клеточное деление. К примеру, лимит Хейфлика – это понятие, описывающее такое ограничение количества раз, которое клетки млекопитающих, в том числе и человека, могут делиться в культуре до остановки. Этот предел был открыт американским исследователем Леонардом Хейфликом в 1961 году. Суть в том, что клетки останавливают деление из-за укорочения теломер – защитных «колпачков» на концах хромосом. С каждым делением клеток теломеры сокращаются, что, в конечном итоге, приводит к клеточному старению (сенесценции). Раковые клетки не подчиняются этому лимиту. Они способны включать теломеразу – фермент, противодействующий укорочению теломер. Таким образом эти клетки научились делиться бесконечно.

Очередные генетические механизмы – протоонкогены. Они активируют деление и дифференцировку клеток, но мутация в этих генах может превратить их в онкогены. Это способствует развитию опухолей. Гены-супрессоры, или антионкогены, напротив, подавляют опухолевый рост. Более чем в половине всех

опухолей человека обнаруживаются мутации антионкогена p53. Его еще называют «страж генома», ведь при обнаружении накопления поврежденной ДНК он запускает остановку клеточного цикла либо гибель клетки. Ген RB1 или ген ретинобластомного протеина также является супрессором. В нормальном состоянии он сдерживает деление клетки. Но дефектный RB1 не выполняет свою функцию, что приводит к бесконтрольному клеточному росту.

Но организм научен распознавать неблагоприятные изменения. В таком случае будет запущен механизм апоптоза, предотвращающий передачу дефектного генетического материала. Это запрограммированная гибель клетки, которая играет ключевую роль в развитии организма, поддержании тканевого гомеостаза, а также в предотвращении возникновения различных патологий, в том числе, и рака. Апоптоз активируется, если повреждения ДНК являются слишком серьёзными и не подлежат восстановлению. В отличие от некроза, который сопровождается воспалительной реакцией и повреждением окружающих тканей, апоптоз происходит организованно и практически незаметно для организма. Морфологические изменения при апоптозе следуют строгой последовательности. Клетка сначала сжимается, ее ядро конденсируется, а хроматин фрагментируется. Затем клеточная мембрана образует выпячивания, и клетка распадается на аккуратно упакованные апоптотические тельца. Эти фрагменты быстро поглощаются соседними клетками или макрофагами, что предотвращает развитие воспаления.

Все эти механизмы работают синхронно, чтобы поддерживать клеточную стабильность и предотвращать развитие патологических состояний. Нарушения в одном или нескольких процессах могут привести к неконтролируемому росту клеток и формированию злокачественных опухолей. Например, гиперпролиферация – это усиленное деление клетки в ходе развития патологических состояний в организме, приводящее к нарушению тканевого гомеостаза. Этот процесс является первым звеном в цепи накопления генетических мутаций, формирования первичных раковых опухолей, их роста и развития метастазов. Изучение молекулярных механизмов гиперпролиферации имеет важное значение для разработки новых методов диагностики и лечения рака.

В последние годы исследование рака сосредоточилось на его причинах и методах лечения. Опухолевые клетки делятся бесконтрольно, прорастают в ткани, стимулируют капилляры для кровоснабжения и игнорируют сигналы, регулирующие деление. Они требуют меньше ростовых факторов и могут производить их самостоятельно. Эти клетки способны к неограниченному делению, в отличие от нормальных, которые запрограммированы на гибель после определённого числа циклов. Нормальные клетки координируют рост и деление с соседними, тогда как опухолевые нарушают эту регуляцию, что делает их крайне опасными.

Существуют эпигенетические факторы, сдерживающие и активирующие деление клетки. К факторам, которые и сдерживают, и активируют клеточное деление, относится базальная мембрана – это тонкий слой внеклеточного матрикса, который играет ключевую роль в поддержании структуры тканей и регуляции взаимодействий между клетками. Она отделяет эпителиальные и эндотелиальные клетки от соединительной ткани и участвует в процессах клеточной адгезии,

дифференцировки и сигнализации. Основными функциями базальной мембраны являются:

- Структурная поддержка: обеспечивает механическую стабильность тканей.
- Фильтрация: регулирует обмен веществ между клетками и окружающей средой.
- Клеточная сигнализация: участвует в передаче сигналов, влияющих на рост и дифференцировку клеток.
- Регенерация тканей: играет важную роль в восстановлении поврежденных тканей.

При развитии некоторых раков наблюдается дезинтеграция участков базальных мембран, что способствует метастазированию. Дезинтеграция базальных мембран связана с разрушением её структуры, что может приводить к патологиям. Основные причины: воспаление, токсины и нарушения метаболизма. Ключевую роль, в дезинтеграции базальной мембраны, играют металлопротеиназы, разрушающие белковые компоненты мембраны. Это нарушает клеточную адгезию, стимулируя миграцию клеток и воспалительные процессы. Последствия включают метастазирование опухолей, воспаления и замедление регенерации. Процесс может быть обратим при устранении повреждающих факторов и регенерации тканей.

К факторам, которые способствуют сдерживанию клеточного деления, относятся кейлоны – тканеспецифичные регуляторы, подавляющие деление клеток и поддерживающие баланс клеточной популяции. Кейлоны участвуют в регуляции роста тканей, иммунных реакций и заживления ран.

Теперь, если говорить о регуляции клеточного цикла, то здесь ключевую роль играют циклин-зависимые киназы. Они обеспечивают фосфорилирование продуктов экспрессии гена – ретинобластомных протеинов. Нарушения работы циклин-зависимых киназ также может привести к канцерогенезу. Циклин-зависимые киназы контролируют переход между фазами клеточного цикла. Их нарушения приводят к сбоям проверки ДНК, мутациям и проблемам с теломерами – защитными концами хромосом. Ошибочная работа теломеразы может формировать ненужные теломеры, нарушая структуру генома. Также стоит отметить, что даже при нормальном функционировании всех клеточных механизмов, теломеры укорачиваются... Интересно, что фактор роста EGF был случайно открыт в 1962 году, когда ученые наблюдали, как слюна новорожденных мышей ускоряет открытие их век. Оказалось, что в слюне содержится вещество, стимулирующее деление клеток - так был обнаружен первый фактор роста.

Фактор роста относится к факторам, активирующие деление клетки. Это сигнальные молекулы, связывающиеся с рецепторами клетки и активирующие в ней определенные сигнальные пути и стимулирующие переход из G1-фазы в S-фазу. В частности, тромбоцитарный фактор роста, выделяющийся при ранении из активированных тромбоцитов. В свою очередь, сигнальные пути – это сложные молекулярные цепочки, с помощью которых клетка воспринимает внешние и внутренние сигналы и формирует «ответ». Благодаря работе сигнальных путей клетка не делится бесконтрольно и может переходить в стадию покоя. По природе с факторами роста схожи гормоны, стимулирующие пролиферацию. Они работают

также через стимуляцию сигнальных путей, благодаря чему клетка переходит в синтетическую фазу. К таким гормонам относятся соматотропин и инсулиноподобный фактор роста, тиреоидные гормоны и половые стероиды – эстрогены и тестостерон.

Существует ряд причин, способствующих выходу клетки из-под контроля. К ним относятся: канцерогенные вещества, ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, вирусные инфекции, загрязнение окружающей среды, гормональные изменения. Все эти факторы, воздействуя на организм, могут привести к: мутациям, хроническим воспалениям, активации онкогенов, потери контроля со стороны супрессоров опухолей, эпигенетическим изменениям, дефектам механизмов апоптоза, дисбалансу сигналов роста, аномалиям в иммунной системе, стрессу и метаболическим изменениям.

Все эти факторы могут способствовать развитию заболеваний, в том числе рака. Хорошая профилактика и здоровый образ жизни помогают снизить риски.

Выводы:

1. Клеточное деление регулируется сложной системой генетических и эпигенетических механизмов.
2. Нарушения в этих процессах ведут к онкогенезу.
3. Исследование молекулярных механизмов пролиферации клеток позволяет разрабатывать новые методы диагностики, прогнозирования и лечения рака.

Литература

1. Онкология: учебное пособие. В 2ч. Ч. 1. Общая онкология / О58 О.Г. Суконко и др. // Минск: Новое знание. – 2016. – 430 с.
2. Гистология, цитология и эмбриология: учебное пособие / Г51 Т.М. Студеникина и др. // Минск : Новое знание. – 2013. – 574 с.
3. Молекулярная биология: учебно-методическое пособие / М75 В.В. Давыдов и др. // Минск : БГМУ. – 2023. – 204с.