

# Содержание

<b>Об авторах</b> .....	<b>12</b>	2.1. Вещество состоит из химических элементов в чистом виде и их сочетаний, называемых соединениями	56
Джейн Б. Рис	12	Элементы и соединения	56
Лиза А. Урри	12	Модельное исследование: эволюция устойчивости к токсичным элементам	57
Майкл Л. Кейн	12	2.2. Свойства элемента зависят от строения его атомов	57
Стивен А. Вассерман	13	Элементарные частицы	58
Питер В. Минорски	13	Порядковый номер атома и атомная масса	58
Роберт Б. Джексон	13	Изотопы	59
Нил А. Кэмпбел	14	Энергетические уровни электронов	60
Благодарности авторов	14	Распределение электронов и химические свойства	63
Рецензенты	16	Орбитали электрона	63
От издательства	17	2.3 Структура и функции молекул зависят от химических связей между атомами	65
<b>Глава 1. Эволюция, основные темы биологии и методы научного исследования</b> .....	<b>18</b>	Ковалентные связи	65
Познавая жизнь	18	Ионные связи	67
1.1. Изучая жизнь, мы выявляем ее основные признаки	21	Слабые химические связи	69
Идея: на каждом уровне организации биологических систем возникают новые свойства	22	Пространственная структура и функции молекул	70
Идея: процесс жизни включает в себя экспрессию и передачу генетической информации	23	2.4. Химические реакции создают и разрывают химические связи	71
Идея: передача и превращение энергии и вещества — неотъемлемые свойства жизни	26	<b>Глава 3. Вода и жизнь</b> .....	<b>76</b>
Идея: взаимодействия — это важный аспект биологических систем, от экосистемного до молекулярного уровня	27	Универсальная молекула всего живого	76
Эволюция — ключевая концепция биологии	29	3.1. Полярные ковалентные связи в молекуле воды ведут к возникновению водородных связей	77
1.2. Эволюция — причина единства и разнообразия жизни	30	3.2. Четыре эмерджентных свойства воды обеспечивают существование жизни на Земле	78
Классификация разнообразия жизни	30	Когезия (сцепление) молекул воды	78
Чарлз Дарвин и теория естественного отбора	33	Теплоемкость воды	78
Древо Жизни	34	Температура и теплота	78
1.3. Исследуя природу, ученые проводят наблюдения и формулируют и проверяют гипотезы	37	Вода и лед	81
Проведение наблюдений	37	Вода — растворитель, обеспечивающий жизнь	82
Постановка и проверка гипотез	38	Возможна ли жизнь за пределами Земли?	84
Гибкость научного процесса	39	3.3. Кислотно-щелочные условия среды сильно влияют на живые организмы	85
Пример научного исследования: изучение окраски шерсти в популяциях оленых хомячков	41	Кислоты и основания	85
Экспериментальные переменные и контроль	43	Водородный показатель (pH)	86
Научные теории	43	Буферные растворы	87
1.4. Совмещение разнообразных подходов и точек зрения обогащает науку	44	Защелочивание океанов — угроза качеству воды	88
Стоя на плечах гигантов	44	<b>Глава 4. Углерод и молекулярное разнообразие в живой природе</b> .....	<b>93</b>
Наука, технология и общество	46	Углерод — основа жизни	93
Ценность различных точек зрения в науке	47	4.1. Органическая химия — наука, изучающая соединения углерода	94
		Органические молекулы и зарождение жизни на Земле	94
		4.2. Атомы углерода могут образовывать разнообразные соединения, связываясь с четырьмя другими атомами	95
		Образование связей с атомом углерода	95
		Молекулярное разнообразие за счет вариации в углеродном скелете	98
<b>Химия жизни</b>	<b>53</b>		
<b>Глава 2. Химический контекст жизни</b> .....	<b>55</b>		
Связь химии с биологией	55		

4.3. Ряд химических групп определяет функции молекул	101
Наиболее важные для жизни химические группы	101
АТФ — важный источник энергии для процессов в клетках	101
Химические элементы жизни: резюме	103
<b>Глава 5. Структура и функции больших биологических молекул.....</b>	<b>106</b>
Молекулы жизни	106
5.1. Макромолекулы — полимеры, построенные из мономеров	107
Синтез и распад полимеров	107
Многообразие полимеров	107
5.2. Углеводы служат в качестве топлива и строительных материалов	108
Сахара	108
Полисахариды	109
5.3. Липиды — группа разнообразных гидрофобных молекул	113
Жиры	114
Фосфолипиды	116
Стероиды	117
5.4. Структурное разнообразие белков обуславливает широкий спектр их функций	117
Мономеры белков — аминокислоты	118
Полипептиды (полимеры аминокислот)	119
Структура и функции белков	119
5.5. Нуклеиновые кислоты хранят и передают наследственную информацию, а также помогают ей проявиться	128
Роль нуклеиновых кислот	128
Компоненты нуклеиновых кислот	129
Полимеры нуклеотидов	129
Структура молекул ДНК и РНК	130
5.6. Геномика и протеомика перевели биологические исследования и их прикладное значение на новый уровень	132
ДНК и белки как измерительные ленты эволюции	132

## 2

### Клетка 139

<b>Глава 6. Экскурсия по клетке.....</b>	<b>141</b>
6.1. Биологи используют микроскопы и биохимические методы для изучения клеток	142
Микроскопия	142
Фракционирование клеток	145
6.2. Эукариотические клетки имеют внутренние мембраны, которые разделяют функциональные процессы	146
Сравнение прокариотических и эукариотических клеток	146
Панорамный вид эукариотической клетки	149
6.3. Генетические инструкции эукариотической клетки хранятся в ядре и исполняются рибосомами	150
Ядро: информационный центр	150
Рибосомы: белковые фабрики	154

6.4. Эндоплазматическая система клетки регулирует транспорт белков и осуществляет метаболические функции	154
Эндоплазматический ретикулум: биосинтетическая фабрика	155
Аппарат Гольджи: центр приема и отправки	156
Лизосомы: пищеварительные пузырьки	158
Вакуоли: компартменты различного содержания	159
Эндоплазматическая система: повторение пройденного	160
6.5. Митохондрии и хлоропласты конвертируют энергию из одной формы в другую	161
Эволюционное происхождение митохондрий и хлоропластов	161
Митохондрии: преобразование химической энергии	162
Хлоропласты: поглощение световой энергии	162
Пероксисомы: окисление	164
6.6. Цитоскелет — это сеть волокон, организующая клеточную структуру и процессы в клетке	165
Функции цитоскелета: поддержание формы и подвижность	165
Компоненты цитоскелета	166
6.7. Внеклеточный матрикс и межклеточные контакты помогают скоординировать клеточные процессы	171
Клеточные стенки растений	171
Внеклеточный матрикс (ВКМ) животной клетки	172
Клеточные контакты	173
Клетка — единица организации жизни, которая больше, чем просто сумма ее составных частей	174
<b>Глава 7. Структура и функции клеточных мембран.....</b>	<b>180</b>
На границе жизни	180
7.1. Клеточная мембрана — это жидкая мозаика из липидов и белков	181
“Текучесть” мембран	182
Эволюционное многообразие мембранных липидов	183
Мембранные белки и их функции	183
Роль гликокаликса в межклеточных взаимодействиях	186
Асимметричность мембраны	186
7.2. Структура мембраны обуславливает избирательную проницаемость	186
Проницаемость липидного бислоя	187
Транспортные белки	187
7.3. Пассивный транспорт — это диффузия вещества через мембрану, осуществляемая без энергозатрат	188
Влияние осмоса на водный баланс	189
Облегченная диффузия: пассивный транспорт, ускоренный белками	191
7.4. При активном транспорте для перемещения веществ против градиента концентрации используется энергия	193
Активный транспорт невозможен без затраты энергии	193
Ионные насосы и мембранный потенциал	195
Котранспорт: сопряженный транспорт нескольких веществ посредством одного белка	196
7.5. Перемещение крупных частиц через мембрану осуществляется с помощью экзо- и эндоцитоза	197

Экзоцитоз	197	Путь переноса электронов	243
Эндоцитоз	197	Хемиосмос — механизм сопряжения энергии	244
<b>Глава 8. Общее представление о метаболизме ..203</b>		Расчет количества АТФ, получаемого в результате клеточного дыхания	247
Энергия жизни	203	9.5. Брожение и анаэробное дыхание позволяют клеткам синтезировать АТФ при отсутствии кислорода	250
8.1. Метаболизм живых организмов трансформирует материю и энергию согласно законам термодинамики	204	Типы брожения	250
Химия жизни в метаболических путях	204	Сравнение брожения, анаэробного и аэробного дыхания	251
Формы энергии	204	Эволюционное значение гликолиза	252
Законы преобразования энергии	206	9.6. Гликолиз и цикл трикарбоновых кислот объединяют множество метаболических путей	253
Второй закон термодинамики	206	Универсальность катаболизма	253
Порядок и хаос в биологии	207	Биосинтез (анаболические пути)	254
8.2. Изменение свободной энергии реакции говорит нам о том, может ли реакция протекать самопроизвольно	208	Регуляция клеточного дыхания механизмами обратной связи	254
Изменение свободной энергии, $\Delta G$	208	<b>Глава 10. Фотосинтез .....259</b>	
Свободная энергия, стабильность и равновесие	209	Процесс, питающий биосферу	259
Свободная энергия и метаболизм	209	10.1. Фотосинтез преобразует световую энергию в химическую энергию пищи	261
Равновесие и метаболизм	211	Хлоропласты: центры, где происходит фотосинтез у растений	261
8.3. Молекулы АТФ приводят в действие клеточные процессы путем сопряжения экзергонических и эндергонических реакций	212	Фотосинтез — окислительно-восстановительный процесс	263
Структура и гидролиз молекулы АТФ	213	Две стадии фотосинтеза: краткий обзор	263
Как гидролиз АТФ способствует осуществлению работы	214	10.2. Световые реакции переводят световую энергию в химическую энергию АТФ и НАДФН	265
Регенерация АТФ	214	Природа света	265
8.4. Ферменты ускоряют метаболические реакции путем снижения энергетических барьеров	216	Фотосинтетические пигменты — рецепторы света	266
Энергетический барьер активации	216	Возбуждение хлорофилла светом	268
Как ферменты ускоряют реакции	218	Фотосистема: реакционный центр со светособирающими комплексами	268
Субстратная специфичность ферментов	218	Линейный (нециклический) транспорт электронов	270
Катализ в активном центре фермента	220	Циклический транспорт электронов	272
Влияние локальных условий на активность ферментов	221	Хемиосмос — механизм синтеза АТФ в хлоропластах и митохондриях	273
Эволюция ферментов	224	10.3. В цикле Кальвина химическая энергия АТФ и НАДФН используется для превращения $\text{CO}_2$ в сахара	275
8.5. Регуляция активности ферментов помогает контролировать метаболизм	225	10.4. В жарком и засушливом климате сформировались альтернативные механизмы фиксации углерода	277
Аллостерическая регуляция ферментов	225	Фотодыхание — пережиток эволюции?	277
Локализация ферментов в клетке	227	$\text{C}_4$ -растения	278
Уровень 1: усвоение знаний	229	САМ-растения	279
Уровень 2: применение знаний	230	Значение фотосинтеза (обобщение)	284
Уровень 3: обобщение и анализ	230	<b>Глава 11. Клеточная коммуникация.....288</b>	
<b>Глава 9. Эволюция, основные темы биологии и методы научного исследования .....231</b>		Клеточные сигналы	288
Энергия жизни	231	11.1. Внешние сигналы преобразуются в клеточные ответы	289
9.1. Катаболические пути ведут к образованию энергии за счет окисления органических субстратов	232	Эволюция клеточной сигнализации	289
Катаболические пути и производство АТФ	232	Локальная и дистантная передача сигнала	290
Окислительно-восстановительные реакции	233	Три стадии передачи сигнала (общие сведения)	292
Этапы клеточного дыхания: введение	237	11.2. Рецепция: сигнальная молекула связывается с рецепторным белком, вызывая изменение его конформации	293
9.2. В гликолизе химическая энергия запасается при окислении глюкозы до пирувата	238	Рецепторы на плазматической мембране	293
9.3. За окислением пирувата следует цикл трикарбоновых кислот, которым завершается окисление органических соединений, идущее с высвобождением энергии	239	Внутриклеточные рецепторы	297
Окисление пирувата до ацетил-СоА	239		
Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)	239		
9.4. В процессе окислительного фосфорилирования хемиосмос сопрягает перенос электронов с синтезом АТФ	243		

11.3. Трансдукция: каскады молекулярных взаимодействий передают сигналы от рецепторов к молекулам-мишеням в клетке	298
Пути трансдукции сигнала	298
Фосфорилирование и дефосфорилирование белков	298
Мелкие молекулы и ионы как вторичные посредники	299
Ионы кальция и инозитолтрифосфат (ИФ <sub>3</sub> )	301
11.4. Ответ: клеточная сигнализация ведет к регуляции транскрипции или процессов, происходящих в цитоплазме	303
Ядерные и цитоплазматические ответы	303
Регуляция ответа	304
11.5. Апоптоз объединяет множество сигнальных путей	308
Апоптоз у червя <i>Caenorhabditis elegans</i>	309
Апоптотические каскады и запускающие их сигналы	309
<b>Глава 12. Клеточный цикл.....</b>	<b>314</b>
Основные роли клеточного деления	314
12.1. Клеточное деление чаще всего приводит к возникновению двух идентичных дочерних клеток	315
Клеточная организация генетического материала	315
Распределение хромосом во время деления эукариотической клетки	316
12.2. Митотическая фаза чередуется в клеточном цикле с интерфазой	317
Фазы клеточного цикла	318
Веретено деления: детальный анализ	318
Цитокинез: детальный анализ	323
Бинарное деление бактерий	324
Эволюция митоза	325
12.3. Клеточный цикл эукариот регулируется молекулярной контрольной системой	325
Система контроля клеточного цикла	326
Потеря контроля клеточного цикла в раковых клетках	331

# 3

## Генетика

339

<b>Глава 13. Потомки получают гены от родителей путем наследования хромосом.....</b>	<b>341</b>
Вариации на тему	341
13.1. Потомки получают гены от родителей путем наследования хромосом	342
Наследование генов	342
Сравнение бесполого и полового размножения	342
13.2. Оплодотворение и мейоз чередуются в циклах полового размножения	343
Наборы хромосом в клетках человека	343
Что происходит с набором хромосом в течение жизненного цикла человека	345
Разнообразие циклов полового размножения	346
13.3. Мейоз уменьшает число наборов хромосом с диплоидного до гаплоидного	347
Стадии мейоза	347

Кроссинговер и конъюгация хромосом во время профазы I	348
Сравнение митоза и мейоза	351
13.4. Наследственная изменчивость, возникающая в результате полового размножения, способствует эволюции	354
Истоки наследственной изменчивости среди потомков	354
Эволюционное значение наследственной изменчивости в популяциях	356
<b>Глава 14. Мендель и идея гена .....</b>	<b>360</b>
Гены вытягивают из колоды	360
14.1. Мендель использовал научный подход, чтобы выявить два закона наследования	361
Экспериментальный и количественный подход Менделя	361
Закон расщепления	363
Закон независимого наследования признаков	368
14.2. Законами Менделя управляет теория вероятностей	370
Правила умножения и сложения вероятностей, применимые к моногибридному скрещиванию	370
Решение сложных генетических задач с использованием правил вероятности	371
14.3. Принципы наследования часто оказываются сложнее тех, которые предсказывает генетика Менделя	372
Применение генетики Менделя для одиночного гена	373
Использование генетики Менделя для двух или более генов	375
Природа и воспитание: воздействие окружающей среды на фенотип	377
Виды наследственности и изменчивости в генетике Менделя	378
14.4. Многие признаки у человека наследуются согласно законам Менделя	378
Анализ родословных	380
Рецессивные наследственные заболевания	381
Доминантные наследственные заболевания	384
Мультифакторные заболевания	385
Генетическое тестирование и консультирование	385

## **Глава 15. Хромосомная теория наследования ....**

<b>393</b>	<b>393</b>
Расположение генов на хромосомах	393
15.1. Морган показал, что менделевское наследование физически обусловлено поведением хромосом (научное исследование)	395
Выбор экспериментального объекта	395
Обнаружение параллелизма между поведением аллелей и поведением пар хромосом	396
15.2. Гены, сцепленные с полом, наследуются особым образом	397
Хромосомные основы пола	397
Наследование X-сцепленных генов	399
Инактивация X-хромосомы у самок млекопитающих	400
15.3. Сцепленные гены, как правило, наследуются совместно, поскольку они расположены рядом друг с другом на одной хромосоме	401
Как сцепление влияет на наследование	401
Генетическая рекомбинация и сцепление	403

Определение расстояния между генами при помощи данных по рекомбинации (научное исследование)	407
15.4. Изменение числа хромосом и их структуры вызывает генетические расстройств	409
Аномальное число хромосом	409
Изменения в структуре хромосом	410
Заболевания человека, связанные с хромосомными перестройками	411
15.5. Некоторые типы наследования не подчиняются законам Менделя	413
Геномный импринтинг	413
Наследование генов оргanelл	414
<b>Глава 16. Молекулярные основы наследственности .....</b>	<b>419</b>
Жизнь: инструкция по эксплуатации	419
16.1. ДНК — это генетический материал	420
Поиск генетического материала (научное исследование)	420
Построение модели структуры ДНК (научное исследование)	424
16.2. При репликации и репарации ДНК множество белков работает совместно	427
Основной принцип: комплементарное спаривание азотистых оснований с матричной цепью	427
Репликация ДНК: детальный анализ	429
Обнаружение ошибок и репарация ДНК	435
Эволюционное значение изменений ДНК	436
Репликация концов молекулы ДНК	437
16.3. Хромосома содержит молекулу ДНК, упакованную вместе с белками	438
<b>Глава 17. Экспрессия генов: от гена к белку .....</b>	<b>445</b>
Поток генетической информации	445
17.1. Гены определяют структуру белков посредством транскрипции и трансляции	446
Данные исследований нарушений метаболизма	446
Нарушения питания у нейроспоры (научное исследование)	446
Основные принципы транскрипции и трансляции	449
Генетический код	450
17.2. Транскрипция — ДНК-зависимый синтез РНК (детальный анализ)	454
Молекулярные компоненты транскрипции	454
Синтез РНК-транскриптов	455
Элонгация цепи РНК	456
Терминация транскрипции	456
17.3. В клетках эукариот РНК подвергается модификации после транскрипции	456
Изменение концов мРНК	457
Прерывистые гены и сплайсинг РНК	457
17.4. Трансляция — РНК-зависимый синтез полипептида (детальный анализ)	460
Молекулярные компоненты трансляции	460
Синтез полипептида	463
Завершение синтеза белка и его отправка к месту назначения	466
Синтез множества полипептидов у бактерий и эукариот	469

17.5. Мутации в одном или нескольких нуклеотидах могут сильно повлиять на структуру и функции белка	470
Типы мутаций малого масштаба	472
Новые мутации и мутагенез	474
Возвращаясь к вопросу “Что такое ген?”	474
<b>Глава 18. Регуляция экспрессии генов.....</b>	<b>479</b>
Дифференциальная экспрессия генов	479
18.1. Бактерии часто отвечают на изменение внешних условий за счет регуляции транскрипции	480
Оперон: основные положения	481
Репрессируемые и индуцируемые опероны: два типа отрицательной регуляции генов	482
Положительная регуляция генов	484
18.2. Экспрессия генов у эукариот регулируется на многих уровнях	485
Дифференциальная экспрессия генов	485
Регуляция структуры хроматина	485
Регуляция инициации транскрипции	488
Механизмы посттранскрипционной регуляции	494
18.3. Некодирующие РНК выполняют множество функций в регуляции экспрессии генов	496
Воздействие микроРНК и малых интерферирующих РНК на матричную РНК	496
Влияние нкРНК на перестройку хроматина	497
Эволюционное значение малых нкРНК	499
18.4. Программа дифференциальной экспрессии генов приводит к формированию различных типов клеток многоклеточного организма	499
Генетическая программа эмбрионального развития	499
Цитоплазматические детерминанты и индуктивные сигналы	500
Последовательное регулирование экспрессии генов в ходе дифференцировки клеток	501
Формирование паттернов: создание плана тела	503
18.5. В результате генетических изменений, влияющих на контроль клеточного цикла, развивается рак	508
Типы генов, ассоциированных с раком	508
Вмешательство в нормальные сигнальные пути клетки	509
Многоступенчатая модель развития рака	511
Наследственная предрасположенность и экологические факторы, способствующие заболеванию раком	512
Роль вирусов в развитии рака	514
<b>Глава 19. Вирусы.....</b>	<b>519</b>
Жизнь взаимы	519
19.1. Вирус состоит из нуклеиновой кислоты, окруженной белковой оболочкой	520
Открытие вирусов (научное исследование)	520
Структура вирусов	521
19.2. Вирусы реплицируются только в клетках организма-хозяина	523
Общие черты репликативных циклов вирусов	523
Репликативные циклы фагов	524
Репликативные циклы вирусов животных	526
Эволюция вирусов	529

19.3. Вирусы, вириды и прионы — грозные патогены животных и растений	531	Количество генов	584
Вирусные болезни животных	531	Плотность генов и некодирующая ДНК	585
Возникающие вирусы	532	21.4. Геномы многоклеточных эукариот содержат множество некодирующих последовательностей ДНК и мультигенных семейств	585
Вирусные заболевания растений	534	Транспозоны и родственные последовательности	586
Вириды и прионы: простейшие инфекционные агенты	535	Другие ДНК-повторы, включая тандемные повторы	588
<b>Глава 20. ДНК-инструменты и биотехнология.....</b>	<b>538</b>	Гены и мультигенные семейства	589
ДНК-инструментарий	538	21.5. Дубликации, рекомбинации и мутационные изменения ДНК способствуют эволюции генома	590
20.1. Секвенирование и клонирование ДНК — ценные инструменты для геномной инженерии и биологических исследований	539	Дубликации целых наборов хромосом	590
Секвенирование ДНК	539	Изменения структуры хромосом	591
Создание нескольких копий гена или другого фрагмента ДНК	542	Дубликация и дивергенция участков ДНК геномного размера	592
Использование ферментов рестрикции для получения плазмиды с рекомбинантной ДНК	544	Перестановки частей генов: дубликация и перетасовка экзонов	594
Аmplификация ДНК: полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее использование в клонировании ДНК	546	Как мобильные элементы вносят вклад в эволюцию генома	597
Экспрессия клонированных эукариотических генов	548	21.6. Сравнение геномных последовательностей дает ключи к пониманию процессов эволюции и развития	598
20.2. Биологи используют ДНК-технологии для изучения экспрессии и функционирования генов	549	Сравнивая геномы	598
Анализ экспрессии генов	550	Широко распространенная консервативность генов развития среди животных	602
Определение функции гена	554	<b>Приложение А. Ответы .....</b>	<b>608</b>
20.3. Клонированные организмы и стволовые клетки могут быть использованы для фундаментальных исследований и других приложений	556	<b>Приложение Б. Сравнение светового и электронного микроскопов ....</b>	<b>657</b>
Клонирование растений: одноклеточные культуры	556	<b>Приложение В. Классификация форм жизни .....</b>	<b>658</b>
Клонирование животных: ядерная трансплантация	557	<b>Приложение Г. Графики .....</b>	<b>659</b>
Стволовые клетки животных	560	<b>Предметный указатель .....</b>	<b>664</b>
20.4. Прикладные ДНК-технологии во многих отношениях влияют на нашу жизнь	563		
Применение в медицине	563		
Судебные доказательства и генетические профили	567		
Очистка окружающей среды	568		
Применение в сельском хозяйстве	569		
Безопасность и этические вопросы, поднимаемые ДНК-технологиями	570		
<b>Глава 21. Геномы и их эволюция .....</b>	<b>575</b>		
Читая листья древа жизни	575		
21.1. Проект “Геном человека” стал стимулом для развития более быстрых и дешевых технологий секвенирования	576		
21.2. Ученые используют биоинформатику для анализа геномов и их функций	578		
Централизованные ресурсы для анализа геномных последовательностей	578		
Идентификация белок-кодирующих генов и определение их функции	579		
Представление о генах и экспрессии генов на системном уровне	580		
21.3. Геномы различаются по размеру, числу генов и плотности их расположения	583		
Размер генома	583		

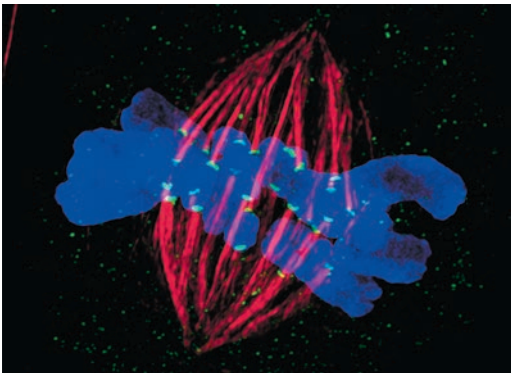
# 12

## Клеточный цикл

### ТЕМЫ ГЛАВЫ

**12.2.** Митотическая фаза чередуется в клеточном цикле с интерфазой

**12.3.** Клеточный цикл эукариот регулируется молекулярной контрольной системой



Аппарат клеточного деления (показан красным) растаскивает хромосомы (показаны синим) в делящейся клетке кенгуровой крысы

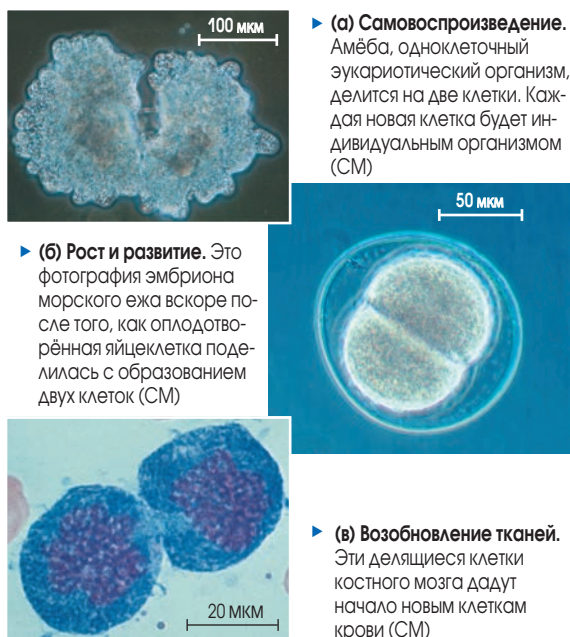
**Рис. 12.1.** Как хромосомы распределяются между дочерними клетками в процессе клеточного деления?

### Основные роли клеточного деления

**Н**аиболее характерной чертой, отличающей живые существа от неживой материи, является способность организмов увеличивать число себе подобных. Эта уникальная способность производить потомство, как и все другие биологические функции, заложена уже в клетке. Рудольф Вирхов, немецкий врач, провозгласил это в 1855 году: “Если существует клетка, то должна быть и предсуществующая клетка, ибо животное происходит только от животного, и растение — только от растения”. Он суммировал это утверждение латинским изречением “*Omnis cellula e cellula*” — “Каждая клетка только от клетки”. Непрерывность жизни основана на воспроизведении клеток, или **клеточном делении**. Серия флуоресцентных конфокальных микрофотографий на **рис. 12.1**, начинающаяся слева вверху, показывает события клеточного деления, при котором из двухклеточного зародыша получается четырехклеточный.

Клеточное деление имеет несколько важных функций в жизни. Когда прокариотическая клетка делится, то, по сути, происходит процесс размножения, так как возникает

новый организм (другая клетка). То же самое верно и для любых одноклеточных эукариот, таких как амёба, показанная на рис. 12.2, а. Что касается многоклеточных эукариот, клеточное деление дает возможность каждому из этих организмов развиваться из единственной клетки — оплодотворенного яйца. Двухклеточный эмбрион, первая стадия этого процесса, показан на рис. 12.2, б. Также клеточное деление продолжает функционировать для обновления и восстановления в полностью сформировавшихся многоклеточных эукариотах, замещая клетки, которые умирают от нормального износа, разрыва или в результате непредвиденных случайностей. Например, делящиеся клетки в вашем костном мозгу непрерывно создают новые клетки крови (рис. 12.2, в).



► (а) Самовоспроизведение. Амёба, одноклеточный эукариотический организм, делится на две клетки. Каждая новая клетка будет индивидуальным организмом (СМ)

► (б) Рост и развитие. Это фотография эмбриона морского ежа вскоре после того, как оплодотворённая яйцеклетка поделится с образованием двух клеток (СМ)

► (в) Возобновление тканей. Эти делящиеся клетки костного мозга дадут начало новым клеткам крови (СМ)

Рис. 12.2. Функции клеточного деления

Клеточное деление является составной частью **клеточного цикла**, т.е. периода жизни клетки от момента, когда она впервые сформировалась в результате деления родительской клетки вплоть до собственного деления на две дочерние клетки. Передача идентичного генетического материала дочерним клеткам является одной из важнейших функций клеточного деления. В этой главе вы узнаете, как осуществляется этот процесс. Сначала мы рассмотрим механизмы деления клеток у эукариот и бактерий. Затем вы узнаете, как молекулярная контрольная система регулирует

процесс прохождения эукариотической клеткой клеточного цикла, а также, что происходит, если контрольная система срабатывает неверно. Сбой в контроле клеточного цикла играют значительную роль в развитии рака, поэтому этот аспект клеточной биологии активно исследуется.

## 12.1. Клеточное деление чаще всего приводит к возникновению двух идентичных дочерних клеток

Воспроизведение клеток — сложный процесс. Он не может происходить с помощью простого разделения на две части; клетка — это не “мыльный пузырь”, который просто увеличивается и раздваивается. В большинстве случаев как у прокариот, так и у эукариот, клеточное деление приводит к распределению идентичного генетического материала — ДНК — между двумя дочерними клетками. (Исключение составляет мейоз, специальный тип деления эукариотической клетки, благодаря которому возникают сперматозоиды и яйцеклетки). Наиболее примечательной в клеточном делении является та точность, с которой ДНК передается из одного поколения клеток в другое. Делящаяся клетка удваивает свою ДНК, распределяет эти две копии между противоположными концами своего внутреннего пространства и лишь затем разделяется на дочерние клетки.

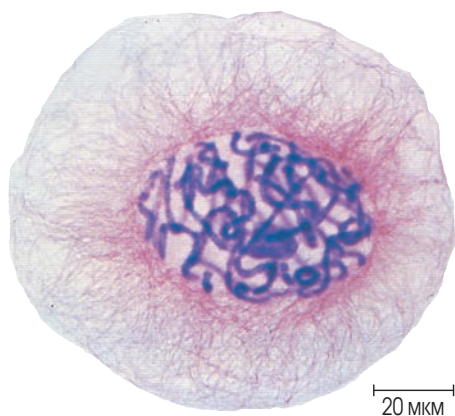
### Клеточная организация генетического материала

Вся ДНК, хранящаяся в клетке и несущая генетическую информацию, называется **геномом**. Геном прокариот часто представлен единственной молекулой ДНК, тогда как эукариотические геномы обычно содержат большее число молекул ДНК. Общая длина ДНК в эукариотической клетке огромна. Например, в типичной человеческой клетке содержится порядка двух метров ДНК, что примерно в 250 000 раз больше диаметра самой клетки. Прежде, чем клетка поделится и образует генетически идентичные дочерние клетки, вся эта ДНК должна быть реплицирована (удвоена), а затем две ее копии должны быть распределены так, чтобы каждая дочерняя клетка получила полный геном.

Репликация и расхождение такого большого количества ДНК возможно благодаря тому, что ее молекулы упакованы в особые структуры, **хромосомы**, названные так из-за их специфического



окрашивания красителями, используемыми в микроскопии (от греч. *chroma* — “цвет” и *soma* — “тело”; рис. 12.3). Каждая эукариотическая хромосома состоит из одной очень длинной линейной молекулы ДНК, связанной с многочисленными белками (см. рис. 6.9). Молекула ДНК несет от нескольких сотен до тысяч генов, т.е. единиц информации, которые обуславливают наследуемые черты организма. Ассоциированные с ДНК белки поддерживают структуру хромосомы и помогают контролировать активность генов. Весь комплекс ДНК и белков называется **хроматином** и является строительным материалом хромосом. Как вы скоро увидите, хроматин в хромосомах различается по степени конденсации в течение процесса клеточного деления.

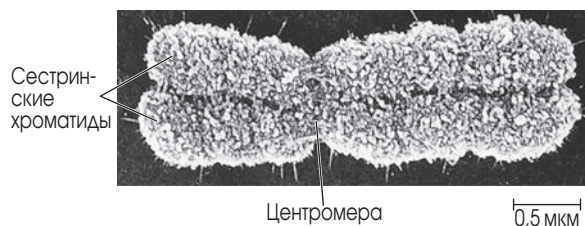


**Рис. 12.3.** Хромосомы эукариот. Внутри ядра клетки африканского гемантуса видны хромосомы (окрашены фиолетовым). Тонкие красные нити в окружающей ядро цитоплазме — это цитоскелет. Клетка готовится к делению (СМ)

Каждый вид эукариот обладает характерным числом хромосом в каждом клеточном ядре. Например, ядро каждой **соматической клетки** человека (любой клетки тела, кроме половых) содержит 46 хромосом, два набора по 23 хромосомы, каждый из которых был получен от одного родителя. Половые клетки, или **гаметы**, — сперматозоиды и яйцеклетки — имеют один набор, т.е. вдвое меньше хромосом, чем содержится в соматических клетках; каждый тип человеческих гамет состоит из одного набора, т.е. 23 хромосом. Число хромосом в соматических клетках сильно отличается у разных видов: 18 — у растения капусты, 48 — у шимпанзе, 56 — у слонов, 90 — у ежей и 148 — у одного из видов водорослей. А теперь мы рассмотрим, как ведут себя эти хромосомы во время клеточного деления.

## Распределение хромосом во время деления эукариотической клетки

Когда клетка не делится и когда она удваивает свою ДНК, подготавливаясь к клеточному делению, каждая хромосома находится в форме длинной тонкой хроматиновой нити. После репликации ДНК хромосомы конденсируются, что является частью клеточного деления: каждая хроматиновая нить плотно скручивается и складывается, за счет чего хромосомы значительно укорачиваются и настолько утолщаются, что мы можем разглядеть их с помощью светового микроскопа. Каждая удвоившаяся хромосома содержит две **сестринские хроматиды**, которые являются соединенными копиями исходной хромосомы (рис. 12.4). Обе хроматиды содержат идентичную молекулу ДНК и изначально соединены по всей длине с помощью комплексов, состоящих из белков **когезинов**; это соединенное состояние называется **когезией сестринских хроматид**. В каждой сестринской хроматиде есть **центромера**, регион хромосомной ДНК, в котором данная хроматида наиболее плотно присоединена к своей сестринской хроматиде. Это соединение образовано с помощью белков, связанных с центромерной ДНК; другие связывающие белки конденсируют ДНК, благодаря чему у удвоенной хромосомы появляется узкая “талия”. Часть хроматиды по одну сторону от центромеры называется **плечом** хроматиды. (У неудвоенной хромосомы есть единственная центромера, отличимая по связанным с ней белкам, и два плеча).



**Рис. 12.4.** Удвоенная и плотно сконденсированная человеческая хромосома (СЭМ)

**ИЗОБРАЗИ!** Нарисуйте такую же хромосому и обведите на ней одну сестринскую хроматиду.

Позже в процессе клеточного деления две сестринские хроматиды каждой удвоенной хромосомы разделяются и расходятся в разные стороны клетки, формируя два новых ядра. Как только сестринские хроматиды разделяются, их уже на-

зывают не сестринскими, а индивидуальными хромосомами; по сути, этот шаг удваивает количество хромосом в клетке. Таким образом, каждое новое ядро получает набор хромосом, идентичный тому, который был у родительской клетки (рис. 12.5). После деления генетического материала между разными ядрами, **митозом**, обычно сразу следует **цитокinesis**, деление цитоплазмы. Одна клетка становится двумя, каждая из которых генетически идентична родительской клетке.

Благодаря митозу и цитокinesis, из оплодотворенной яйцеклетки образуются 200 триллионов соматических клеток, из которых состоит ваше тело, и эти же процессы обеспечивают производство новых клеток для замещения мертвых или поврежденных в течение жизни. А вот гаметы, яйцеклетки или сперматозоиды наш организм создает с помощью другого варианта клеточного деления, которое называется **мейоз**, благодаря которому образуются дочерние клетки только с одним набором хромосом, в половину меньше, чем в родительской клетке. Мейоз в человеческом теле происходит только в специальных клетках — в яичниках или яичках (в гонадах). При создании гамет в мейозе количество хромосом сокращается с 46 (два набора) до 23 (один набор). Оплодотворение сливает две гаметы вместе и восстанавливает число хромосом до 46 (два набора). Затем в митозе это число сохраняется в ядре каждой соматической клетки нового человека. В главе 13 мы исследуем роль мейоза и наследования более детально. В оставшейся части этой главы мы сосредоточим внимание на митозе и оставшейся части клеточного цикла у эукариот.

#### ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 12.1

1. Как вещества, участвующие в фотосинтезе, проникают? Сколько хромосом нарисованы на каждой части рис. 12.5 (не считая изображенной на микрофотографии в части 2)? в лист и попадают в хлоропласты?

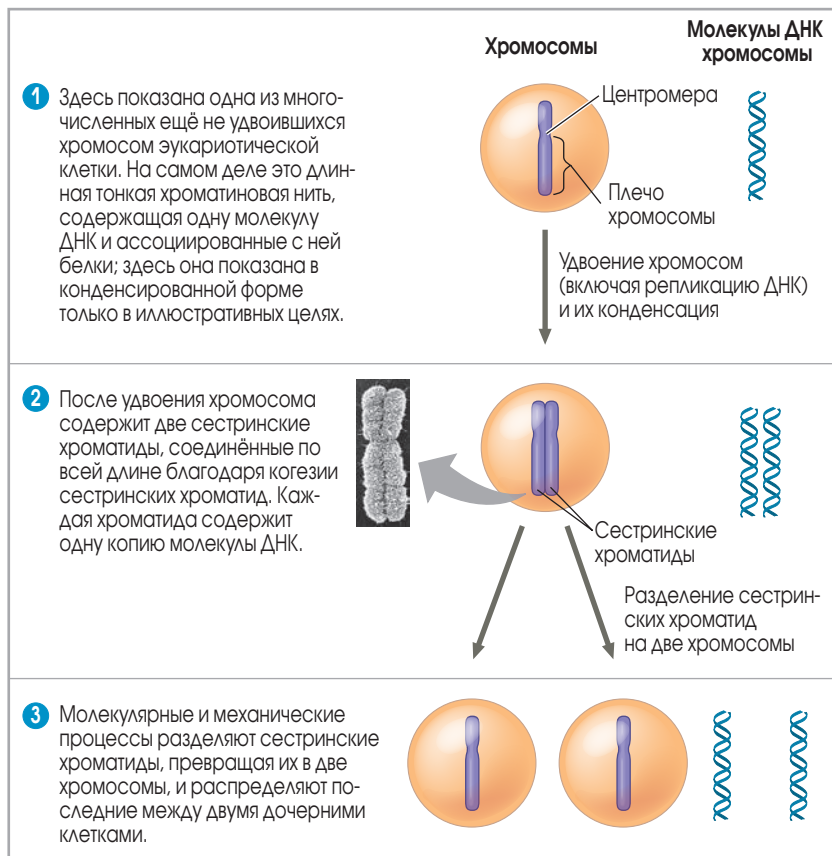


Рис. 12.5. Удвоение хромосом и их распределение в ходе деления клетки

? Сколько плеч у хромосомы, изображенной в пункте 2?

2. **А ЧТО, ЕСЛИ?** У цыпленка 78 хромосом в соматических клетках. Сколько хромосом цыпленок унаследовал от каждого из родителей? Сколько хромосом в каждой гамете цыпленка? Сколько хромосом будет в каждой соматической клетке потомка этого цыпленка?

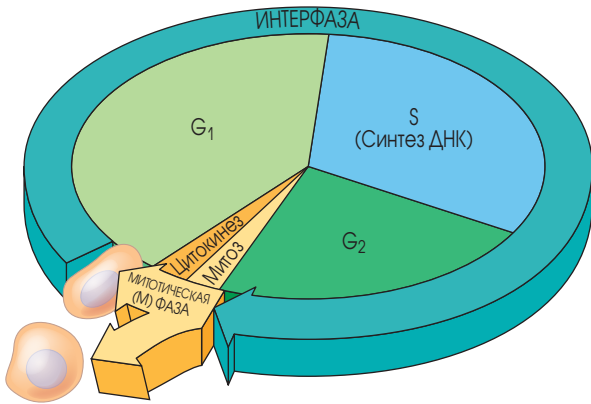
Ответы см. в Приложении А.

## 12.2. Митотическая фаза чередуется в клеточном цикле с интерфазой

В 1882 году немецкий анатом по имени Вальтер Флемминг изобрел красители, которые позволили ему впервые наблюдать поведение хромосом в митозе и цитокinesis (собственно, именно Флемминг придумал термины **митоз** и **хроматин**). В период между одним клеточным делением и следующим, как казалось Флеммингу, клетка просто становилась больше. Но теперь мы знаем, что на этой стадии жизни клетки происходит множество важных событий.

## Фазы клеточного цикла

Митоз — это часть клеточного цикла (рис. 12.6). На самом деле **митотическая (М) фаза**, которая включает как митоз, так и цитокинез, обычно является самой короткой фазой клеточного цикла. Митотическая фаза чередуется со значительно более продолжительной фазой, которую называют **интерфазой** и на которую часто приходится около 90% клеточного цикла. Интерфаза может быть разделена на подфазы: **G<sub>1</sub>-фаза** (первая “передышка”), **S-фаза** (“синтез”) и **G<sub>2</sub>-фаза** (вторая “передышка”). G-фазы были названы “передышками” ошибочно, потому что, когда их наблюдали впервые, казалось, что клетки неактивны. Однако теперь мы знаем, что для интерфазы характерны интенсивная метаболическая активность и рост. Во время всех трех подфаз интерфазы клетка растет благодаря образованию белков и цитоплазматических органелл, таких как митохондрии и эндоплазматический ретикулум. Удвоение хромосом, столь важное для того, чтобы деление клетки вообще стало возможным, происходит полностью во время S-фазы. (Мы обсудим синтез ДНК в главе 16.) Так, клетка растет (G<sub>1</sub>), продолжает расти и удваивает свои хромосомы (S), вырастает еще больше к моменту окончания приготовлений к клеточному делению (G<sub>2</sub>) и делится (M). Дочерние клетки затем могут повторить цикл.



**Рис. 12.6.** Клеточный цикл. В делящихся клетках митотическая фаза (M) чередуется с интерфазой, периодом роста. За первой частью интерфазы (G<sub>1</sub>) следует S-фаза, в течение которой хромосомы удваиваются; G<sub>2</sub> — это последняя часть интерфазы. В M-фазе дочерние хромосомы распределяются по дочерним ядрам в ходе митоза, а цитоплазма разделяется путем цитокинеза. Образуются две дочерние клетки

Единичная клетка человеческого тела может делиться один раз в 24 часа. Из этого времени M-фаза займет менее часа, тогда как S-фаза будет длиться около 10–12 часов, т.е. примерно половину клеточного цикла. Остальное время будет распределено между G<sub>1</sub>- и G<sub>2</sub>-фазами. Фаза G<sub>2</sub> обычно занимает 4–6 часов, в нашем примере G<sub>1</sub> займет около 5–6 часов. G<sub>1</sub>-фаза является наиболее разнообразной по длительности в разных типах клеток. Некоторые клетки в многоклеточном организме делятся очень нечасто или не делятся вовсе. Такие клетки выполняют свою работу в организме, находясь в фазе G<sub>1</sub> (или сходной фазе, называемой G<sub>0</sub>), — например, нервные клетки проводят импульсы.

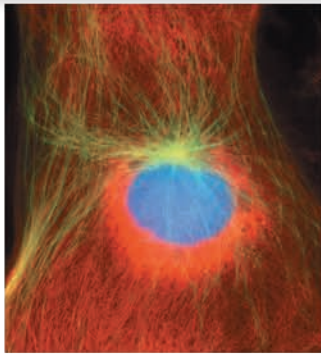
Митоз традиционно подразделяют на пять стадий: **профазу**, **прометафазу**, **метафазу**, **анафазу** и **телофазу**. Пересекающийся с последними фазами митоза цитокинез завершает митотическую фазу. Рис. 12.7 описывает эти фазы в животной клетке. Изучите внимательно эту иллюстрацию, прежде чем приступить к следующим двум разделам, которые описывают митоз и цитокинез более подробно.

## Веретено деления: детальный анализ

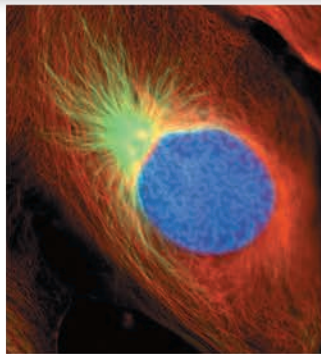
Многие события митоза зависят от **веретена деления**, которое начинает формироваться в цитоплазме во время профазы. Эта структура состоит из нитей, образованных из микротрубочек и ассоциированных белков. Во время сборки веретена деления другие микротрубочки цитоскелета частично разбираются, чтобы обеспечить материал для образования веретена. Микротрубочки веретена удлиняются (полимеризуются) за счет присоединения большего числа субъединиц белка тубулина (см. главу 6, табл. 6.1) и укорачиваются (деполимеризуются), когда субъединицы отделяются.

В клетках животных сборка трубочек веретена начинается в **клеточном центре**. Этот внутриклеточный регион содержит материал, который используется в течение всего клеточного цикла для образования микротрубочек в клетке. (Это также тип **центра образования микротрубочек**). В середине клеточного центра расположена пара центриолей, однако они не являются обязательной составляющей для клеточного деления: если центриоли разрушить с помощью тонко сфокусированного лазерного луча, веретено деления все равно сформируется во время митоза. Кроме

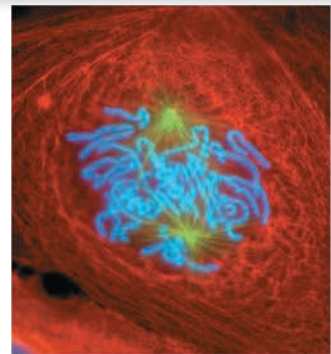
## Изучаем МИТОЗ В ЖИВОТНОЙ КЛЕТКЕ



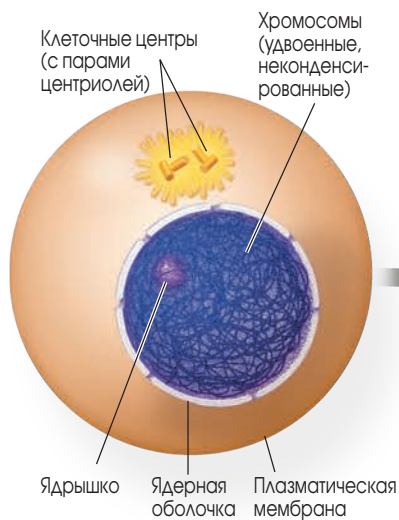
**G<sub>2</sub>-период интерфазы**



**Профаза**



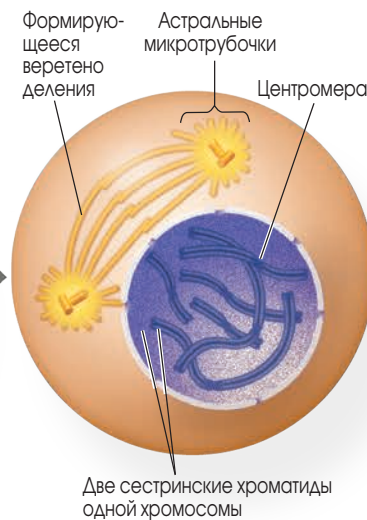
**Прометафаза**



**G<sub>2</sub>-период интерфазы**

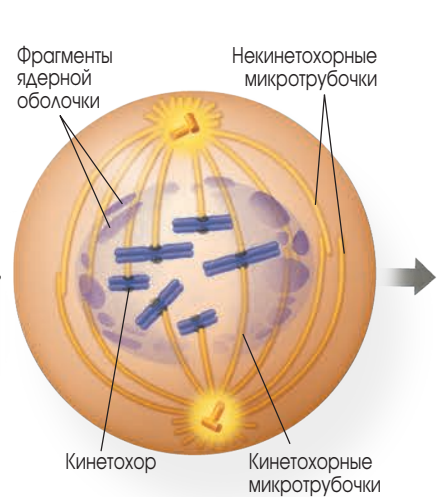
- Ядро окружено ядерной оболочкой.
- Ядро содержит одно или несколько ядрышек.
- Два клеточных центра сформировались при удвоении одного исходного. Клеточные центры — это структуры животной клетки, которые образуют микротрубочки веретена деления. Каждый клеточный центр содержит две центриоли.
- Хромосомы, удвоенные во время S-фазы, невозможно разглядеть, потому что они еще не сконденсировались.

Флуоресцентная микрофотография демонстрирует делящиеся клетки тритона, взятые из ткани легкого. Клетки тритона содержат 22 хромосомы. Хромосомы отмечены голубым, микротрубочки — зеленым, а промежуточные филаменты — красным. Для простоты, на рисунке изображены только шесть хромосом.



**Профаза**

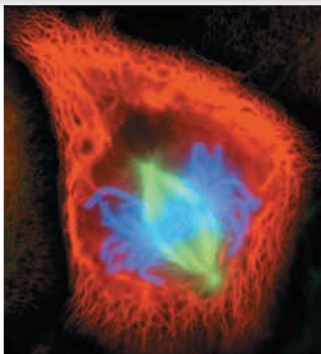
- Нити хроматина начинают скручиваться плотнее, конденсируясь в отдельные хромосомы, которые можно разглядеть в световой микроскоп.
- Ядрышки исчезают.
- Каждая удвоенная хромосома представляет собой две идентичные сестринские хроматиды, соединенные у некоторых видов в центромерной области, а у некоторых — по всей длине плеч с помощью когезинов (когезия сестринских хроматид).
- Начинает формироваться веретено деления (названное так за свою форму). В него входят клеточные центры и микротрубочки, отходящие от них. Радиально расходящиеся от клеточного центра более короткие микротрубочки называются астральными микротрубочками (от *aster* — "звезда").
- Клеточные центры расходятся, отчасти за счет удлинения микротрубочек между ними.



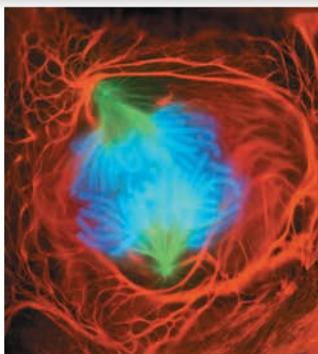
**Прометафаза**

- Ядерная оболочка фрагментируется
- Микротрубочки, отходящие от каждого клеточного центра, могут теперь войти в область бывшего ядра.
- Хромосомы конденсируются еще больше.
- У каждой из двух хроматид каждой хромосомы теперь есть кинетохор, специализированная белковая структура на центромере.
- Некоторые микротрубочки присоединяются к кинетохору хромосом. Такие микротрубочки называются кинетохорными. Они могут перемещать хромосомы к полюсу веретена или от него.
- Не прикрепленные к кинетохорам микротрубочки, отходящие от разных полюсов веретена деления, взаимодействуют друг с другом. Такие микротрубочки называются интерполярными.

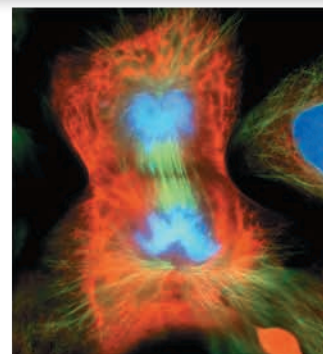
**?** Сколько молекул ДНК в клетке на рис. 12.7? Сколько молекул в каждой хромосоме? Сколько двойных спиралей в каждой хромосоме? А в хроматиде?



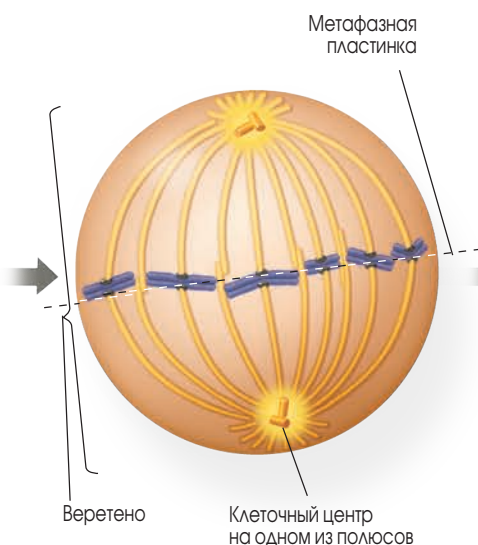
Метафаза



Анафаза

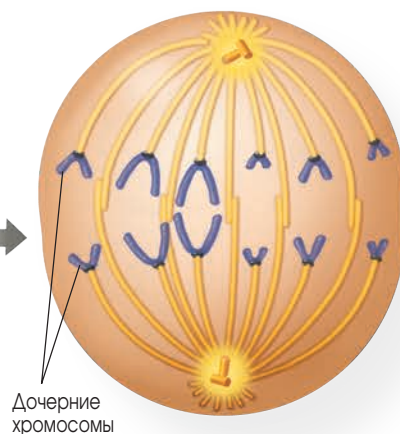


Телофаза и цитокinesis



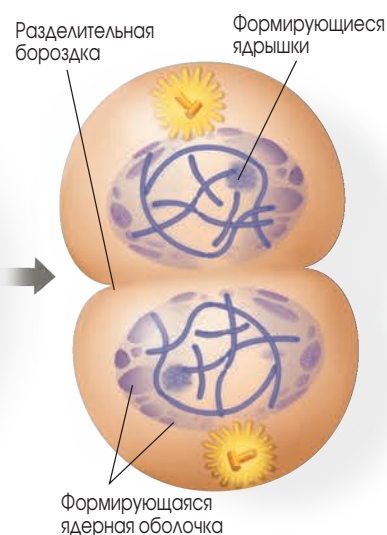
Метафаза

- Клеточные центры расположены на противоположных полюсах клетки.
- Хромосомы выстроены в форме метафазной пластинки в плоскости, равноудаленной от двух полюсов веретена. Центромеры хромосом лежат в плоскости метафазной пластинки.
- Кинетохоры сестринских хроматид каждой хромосомы присоединены к кинетохорным микротрубочкам, приходящим от разных полюсов.



Анафаза

- Анафаза — это самая короткая фаза митоза, которая зачастую длится всего несколько минут.
- Анафаза начинается с разрезания белков-когезинов. В результате этого сестринские хроматиды каждой пары быстро отделяются друг от друга. Каждая хроматида, таким образом, становится полноценной хромосомой.
- Две освобожденные дочерние хромосомы начинают двигаться к противоположным концам клетки, поскольку кинетохорные микротрубочки начинают укорачиваться. Центромерные регионы двигаются вперед (со скоростью примерно 1 мкм/мин), потому что именно к ним присоединены микротрубочки.
- Клетка вытягивается, потому что интерполярные микротрубочки удлиняются.
- К концу анафазы на двух полюсах клетки находится одинаковое количество хромосом — полный набор на каждом из полюсов.



Телофаза

- В клетке формируются два дочерних ядра. Из фрагментов ядерной оболочки родительской клетки и мембран эндоплазматической сети собирается ядерная оболочка дочерних клеток.
- Восстанавливаются ядрышки.
- Хромосомы деконденсируются.
- Оставшиеся микротрубочки веретена деполимеризуются.
- Митоз — разделение одного ядра с образованием двух генетически идентичных ядер — завершен

### Цитокinesis

- Разделение цитоплазмы обычно начинается во время поздней телофазы, поэтому вскоре после окончания митоза возникают две дочерние клетки.
- В клетках животных цитокinesis включает образование перетяжки, которая расщепляет клетку на две.

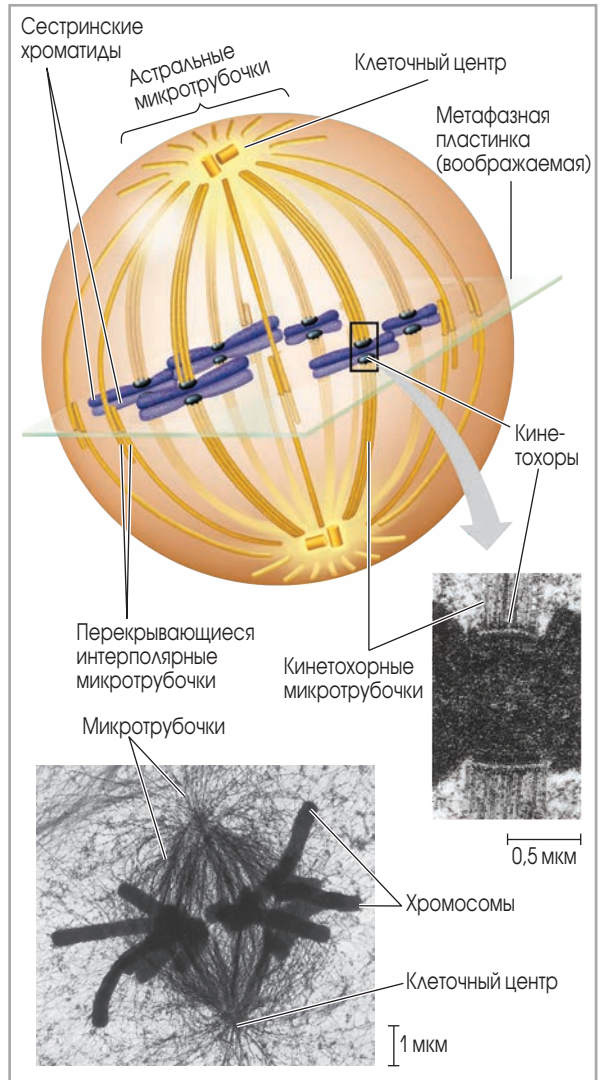
того, в растительных клетках центриолей вообще нет, хотя они тоже формируют веретена деления.

Во время интерфазы в животной клетке единственный клеточный центр удваивается и образует два, которые остаются около ядра. Два клеточных центра расходятся во время профазы и прометафазы митоза, пока из них вырастают микротрубочки веретена деления. К концу прометафазы клеточные центры на двух концах веретена деления оказываются на противоположных сторонах клетки. **Астральные микротрубочки** (“лучистое сияние” — радиально расположенные короткие микротрубочки) отходят от каждого клеточного центра. Веретено включает клеточные центры, микротрубочки веретена и астральные микротрубочки.

У каждой из двух сестринских хроматид удвоенной хромосомы есть **кинетохор**, белковая структура, которая собирается на специфических участках ДНК в каждой центромере. Оба кинетохора хромосомы направлены в разные стороны. Во время прометафазы некоторые микротрубочки веретена присоединяются к кинетохору — тогда они называются кинетохорными микротрубочками. (Количество микротрубочек, присоединенных к кинетохору, различается у разных видов; у некоторых видов дрожжей всего одна микротрубочка, а в клетках млекопитающих их может быть больше 40). Когда один из кинетохоров хромосомы “пойман” микротрубочкой, хромосома начинает двигаться по направлению к полюсу, от которого эта микротрубочка отходит. Тем не менее такое движение заканчивается, как только микротрубочка от противоположного полюса присоединяется к кинетохору на второй хроматиде. То, что происходит дальше, больше всего похоже на перетягивание каната, которое заканчивается вничью. Хромосома движется сперва в одном направлении, затем в противоположном, туда и обратно, в конце концов располагаясь между двумя концами клетки. В метафазе центромеры всех удвоенных хромосом оказываются ровно посередине между двумя полюсами веретена. Такое расположение называется **метафазной пластинкой**, которая скорее является воображаемой пластинкой, чем реальной клеточной структурой (рис. 12.8).

Тем временем микротрубочки, которые присоединились к кинетохорам, продолжают удлиняться, к метафазе они перекрываются и взаи-

модействуют с другими некинетохорными микротрубочками с противоположного конца веретена. Ко времени метафазы астральные микротрубочки также вырастают и входят в контакт с плазматической мембраной. Теперь веретено сформировалось полностью.



**Рис. 12.8.** Веретено деления в метафазе. Кинетохоры двух сестринских хроматид каждой хромосомы направлены в противоположные стороны. На рисунке видно, что к каждому кинетохору присоединен кластер кинетохорных микротрубочек, отходящих от ближайшего клеточного центра. Интерполярные микротрубочки перекрываются и взаимодействуют в области метафазной пластинки (ТЭМ)

**ИЗОБРАЗИ!** Нарисуйте на нижней микрофотографии линию, показывающую положение метафазной пластинки. Обведите астральные микротрубочки. Нарисуйте стрелки, показывающие направления движения хромосом в момент начала анафазы.

Структура веретена соответствует его функциям в течение анафазы. Анафаза начинается внезапно, когда когезины, удерживавшие вместе сестринские хроматиды каждой хромосомы, разрезаются специальным ферментом под названием *сепараза*. Разделенные хроматиды становятся полноценными хромосомами, которые начинают движение к противоположным концам клетки.

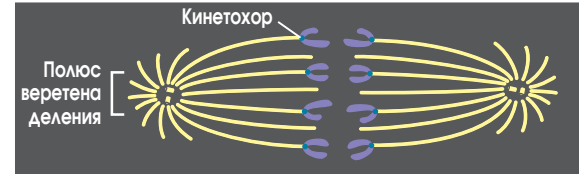
Как кинетохорные микротрубочки участвуют в полярных движениях хромосом? По всей видимости здесь задействованы два механизма, в каждом из которых участвуют моторные белки. (Чтобы вспомнить, как моторные белки двигают объекты вдоль микротрубочек, вернитесь к главе 6 и изучите [рис. 6.21](#)). В результате оригинального спланированного эксперимента было предположено, что моторные белки на кинетохорах “протаскивают” хромосомы вдоль микротрубочек, которые деполимеризуются на своих кинетохорных концах, как только моторные белки проходят эту точку ([рис. 12.9](#)). (Это напоминает механизм “Пакмана”, из-за своего сходства с героем аркады, который двигается, поедая точки на своем пути.) Тем не менее другие исследователи, работающие с клетками других видов, показали, что хромосомы “наматываются” моторными белками на нити веретена деления и последние деполимеризуются после прохождения этих моторных белков. В настоящее время общепринятой является концепция, что используются оба механизма, и, в зависимости от типа клеток, относительный вклад каждого из них в движение хромосом различен.

В делящейся животной клетке некинетохорные микротрубочки отвечают за удлинение целой клетки во время анафазы. Некинетохорные микротрубочки с противоположных концов перекрываются между собой во время метафазы (см. [рис. 12.8](#)). Во время анафазы область перекрывания уменьшается за счет моторных белков, присоединенных к микротрубочкам и отодвигающих их друг от друга с использованием энергии АТФ. Как только микротрубочки отталкиваются друг от друга, полюса веретена деления также отталкиваются, растягивая клетку. В то же время микротрубочки несколько удлиняются благодаря присоединению субъединиц тубулина к их перекрывающимся концам. В результате микротрубочки продолжают перекрываться.

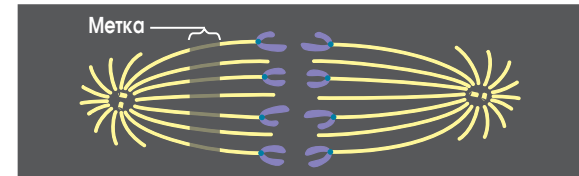
## ▼ Рис. 12.9. Изыскание

### С какой стороны укорачиваются кинетохорные микротрубочки в анафазе?

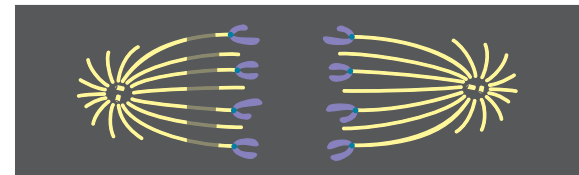
**Эксперимент.** Гэри Бориси и его коллеги в университете штата Висконсин решили определить, с какой стороны деполимеризуются кинетохорные микротрубочки во время движения хромосом к полюсам в митозе: со стороны кинетохора или со стороны полюса. Сначала они поместили микротрубочки клетки почки свиньи в ранней анафазе с помощью желтого флуоресцентного красителя.



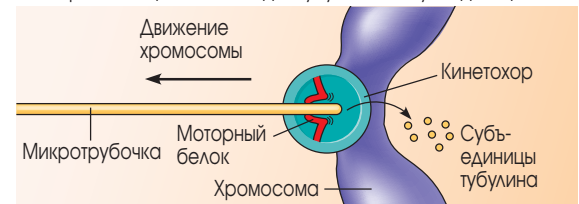
Затем они поместили область кинетохорных микротрубочек между одним из полюсов и хромосомами с помощью лазера, который устранил флуоресценцию из этой области, оставив микротрубочки неповрежденными (см. рис. ниже). Во время анафазы они отслеживали изменения длины микротрубочек по обе стороны от метки.



**Результаты.** При движении хромосом к полюсам сегмент микротрубочек от метки до кинетохора уменьшался, тогда как сегмент от метки до полюса оставался неизменной длины.



**Выводы.** Во время анафазы в клетках этого типа движение хромосом коррелирует с укорочением кинетохорных микротрубочек со стороны кинетохора, а не со стороны полюса. Этот эксперимент подтверждает гипотезу, что во время анафазы хромосомы движутся вдоль микротрубочки, а микротрубочка деполимеризуется на кинетохорном конце, высвобождая тубулиновые субъединицы.



*Источник:* G. J. Gorbsky, P. J. Sammak, and G. G. Borisy, Chromosomes move poleward in anaphase along stationary microtubules that coordinately disassemble from their kinetochore ends, *Journal of Cell Biology* 104:9–18 (1987).

**А ЧТО, ЕСЛИ?** Если бы этот эксперимент был проведен с использованием клеток такого типа, в котором “наматывание” на полюсах было бы главной причиной движения хромосом, как бы в таком случае метка передвигалась относительно полюсов? Как бы изменялась длина микротрубочек?

В конце анафазы удвоенные группы хромосом прибывают на противоположные концы удлинившейся родительской клетки. Во время телофазы заново образуются ядра. Цитокинез в целом начинается во время анафазы или телофазы, и в конечном счете веретено деления разбирается благодаря деполимеризации микротрубочек.

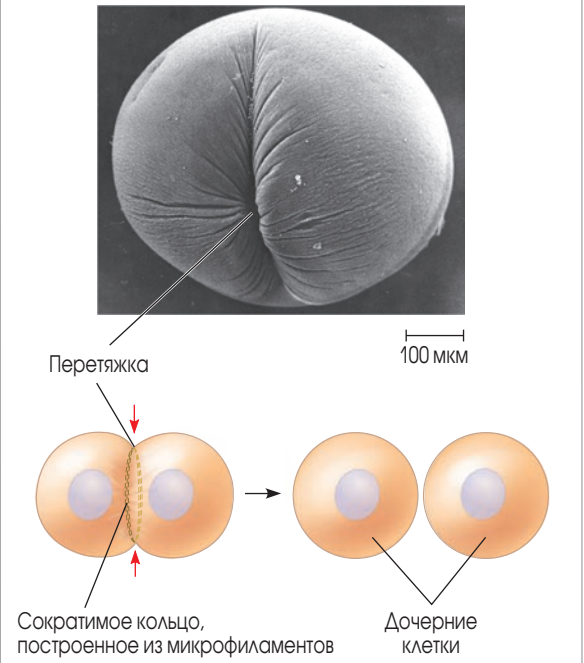
### Цитокинез: детальный анализ

В животных клетках цитокинез происходит благодаря **дроблению**. Первым признаком разделения является появление **бороздки дробления**, узкого желобка на поверхности клетки неподалеку от бывшего места метафазной пластинки (рис. 12.10, а). На цитоплазматической поверхности бороздки находится сжимающееся кольцо актиновых микрофиламентов, ассоциированных с молекулами белка миозина. Актиновые микрофиламенты реагируют с молекулами миозина, вызывая сокращение кольца. Сокращение разделительного кольца микрофиламентов похоже на затягивание шнура. Разделительная бороздка углубляется до момента, когда родительская клетка расщепляется на две, что приводит к возникновению двух полностью разделенных клеток, каждая из которых содержит собственное ядро и собственную часть цитозоли, органоидов и других субклеточных структур.

Цитокинез в растительных клетках, имеющих клеточные стенки, происходит принципиально иным образом — здесь нет бороздки дробления. Вместо этого во время телофазы везикулы, которые являются производными аппарата Гольджи, движутся вдоль микротрубочек к центру клетки, где они объединяются и формируют **клеточную пластинку** (рис. 12.10, б). Вещества, из которых затем будет построена клеточная стенка, доставляются с помощью везикул и накапливаются внутри клеточной пластинки по мере ее роста. В результате образуются две дочерние клетки, на поверхности каждой из которых есть собственная плазматическая мембрана. Тем временем из запаса веществ в клеточной пластинке формируется новая клеточная стенка между дочерними клетками.

На рис. 12.11 приведена серия микрофотографий делящейся растительной клетки. Внимательное изучение этого рисунка поможет понять ход митоза и цитокинеза.

#### а) Деление животной клетки (СЭМ)



#### б) Формирование срединной пластинки в растительной клетке (ТЭМ)

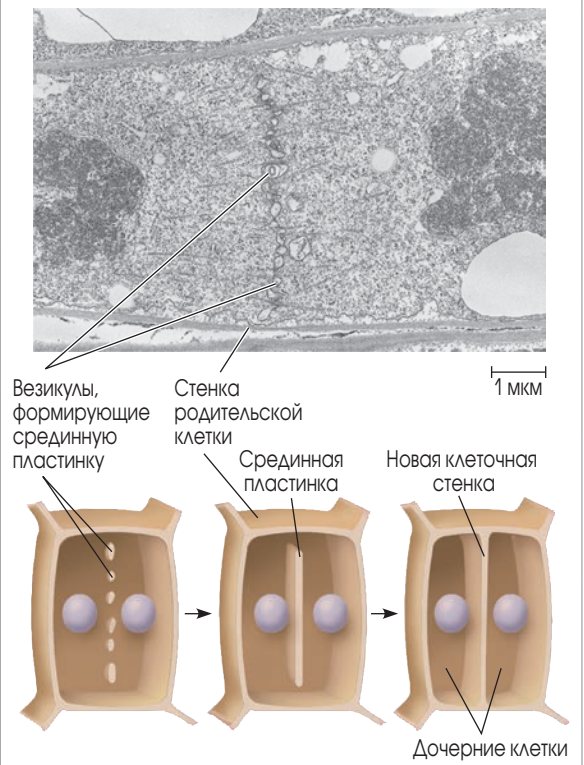


Рис. 12.10. Цитокинез в животной и растительной клетке





- 1 **Профаза.** Хромосомы конденсируются, ядрышко начинает исчезать. Начинает формироваться веретено деления, хотя пока его не видно на микрофотографии.
- 2 **Прометафаза.** Становятся различимы отдельные хромосомы, каждая из которых состоит из двух вытянутых идентичных сестринских хроматид. Позже в прометафазе фрагментируется ядерная оболочка.
- 3 **Метафаза.** Веретено деления полностью сформировано, хромосомы, присоединённые к микротрубочкам через кинетохоры, образуют метафазную пластинку.
- 4 **Анафаза.** Хроматиды каждой хромосомы разъединяются, дочерние хромосомы расходятся к концам клетки за счёт укорочения кинетохорных микротрубочек.
- 5 **Телофаза.** Формируются дочерние ядра. Тем временем начинается цитокинез: из центра материнской клетки к её краям начинает расти срединная пластинка, которая затем разделит клетку.

**Рис. 12.11.** Митоз в растительной клетке. На световых микрофотографиях показан митоз в клетках корня лука

## Бинарное деление бактерий

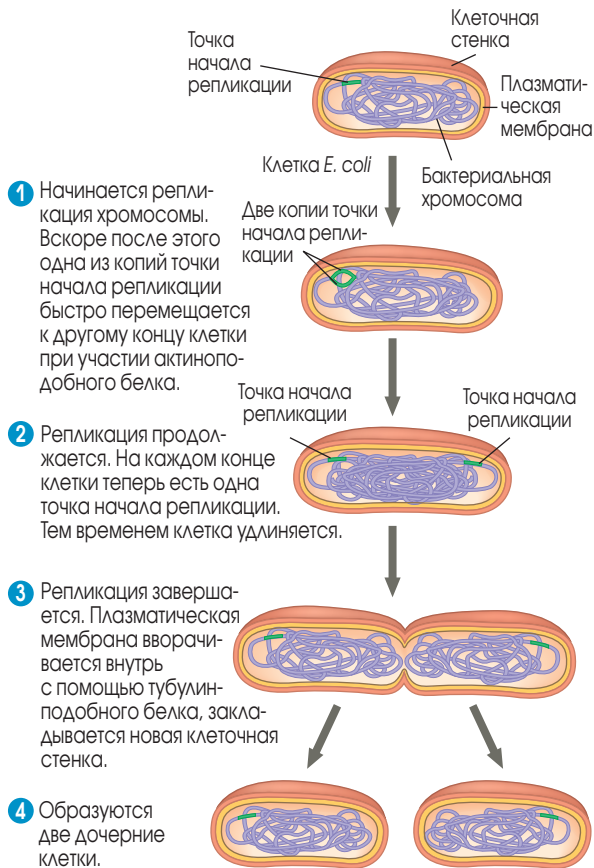
У прокариот (бактерий и архей) воспроизведение может происходить следующим образом: клетка вырастает практически вдвое больше обычного размера и разделяется на две. Этот процесс называется **бинарным делением** (что означает «деление надвое»), которое относится и к бесполому размножению одноклеточных эукариот — например, амёб (рис. 12.2, а). Однако в эукариотической клетке этот процесс включает в себя митоз, а в прокариотической — нет.

У бактерий большая часть генов расположена в единственной бактериальной хромосоме, которая состоит из замкнутой молекулы ДНК и ассоциированных с ней белков. Несмотря на то, что бактерии мельче и проще, чем клетки эукариот, вопрос правильной репликации генома и равного распределения копий между дочерними клетками важен и для них. Например, хромосома бактерии *Escherichia coli* полностью вытянутая в длину в 500 раз превышает размеры самой клетки. Такая длинная хромосома может уместиться в клетке, только будучи суперспирализованной и плотно упакованной.

В *E. coli* процесс деления запускается, когда ДНК в бактериальной хромосоме начинает реплицироваться в специальном месте — так называемой **точке начала репликации** — в результа-

те чего образуются две точки начала репликации. В процессе удвоения хромосомы одна из точек начала репликации начинает быстро сдвигаться к противоположному концу клетки (рис. 12.12). Пока хромосома удваивается, клетка удлиняется. Когда репликация заканчивается и бактерия достигает длины, примерно вдвое превышающей исходную, ее плазматическая мембрана вворачивается внутрь, разделяя материнскую клетку *E. coli* на две дочерние клетки. Таким образом, каждая клетка наследует полный геном.

Благодаря использованию современных ДНК-технологий и присоединению зеленых флуоресцентных меток к точкам начала репликации (см. рис. 6.3, д), исследователям удалось напрямую наблюдать движения бактериальных хромосом. Эти движения напоминают полярные движения центромерных областей эукариотических хромосом во время анафазы митоза, но у бактерий нет видимого веретена деления или даже микротрубочек. У большинства исследованных бактериальных видов обе точки начала репликации остаются на противоположных концах клетки или в других очень специфических положениях, возможно, закоренные с помощью одного или нескольких белков. В настоящее время активно исследуется вопрос о том, как бактериальные хромосомы двигаются, как устанавливается



**Рис. 12.12.** Бинарное деление бактериальной клетки. У бактерии *E. coli*, показанной на рисунке, есть одна кольцевая хромосома

и поддерживается их специфическое положение. Установлено, что несколько белков играют в этом значительную роль. Полимеризация одного белка, напоминающего эукариотический актин, возможно, участвует в движении бактериальных хромосом, тогда как второй белок, родственник тубулину, способствует вворачиванию плазматической мембраны внутрь и разделению двух дочерних бактериальных клеток.

## Эволюция митоза

**ЭВОЛЮЦИЯ** Принимая во внимание то, что прокариоты появились на Земле более чем на миллиард лет раньше эукариот, можно предположить, что митоз возник в результате эволюции более простых механизмов деления прокариотической клетки. Тот факт, что некоторые белки, вовлеченные в бинарное деление бактериальной клетки, похожи на эукариотические белки, участвующие в митозе, подтверждает эту гипотезу.

Как только в ходе эволюции появились эукариоты с ядерными оболочками и геномами большего размера, древний процесс бинарного деления неким образом дал начало митозу. Различные вариации клеточного деления существуют во всех группах живых организмов. Эти процессы вероятно похожи на механизмы, которые использовали предковые виды, поэтому могут отражать этапы эволюции от изначального типа деления до митоза. Предположительно, самые древние бактерии размножались с помощью бинарного деления. Возможные промежуточные стадии могут быть проиллюстрированы двумя необычными типами клеточного деления, обнаруженными к настоящему моменту у конкретных одноклеточных эукариот — динофлагеллят, диатомовых водорослей и некоторых дрожжей (рис. 12.13). Эти две модели деления ядер, возможно, представляют собой случаи, когда древние механизмы остались практически неизменными в ходе эволюции. В обоих типах ядерная оболочка остается целой, в отличие от деления других эукариотических клеток.

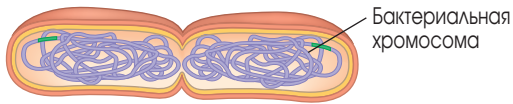
### ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 12.2

1. Сколько хромосом изображено на рис. 12.8? Они уже удвоились? Как много хроматид на рисунке?
2. Сравните цитокинез в животной и растительной клетке.
3. Во время каких стадий клеточного цикла хромосома состоит из двух идентичных хроматид?
4. Сравните роли тубулина и актина во время деления эукариотической клетки и роли тубулин-подобного и актин-подобного белков во время бинарного деления бактерий.
5. Иногда кинетохор сравнивают с сопрягающим устройством, которое соединяет мотор с передвигаемым грузом. Объясните эту аналогию.
6. **УСТАНОВИ ВЗАИМОСВЯЗИ** Какие еще функции выполняет актин и тубулин? Назовите белки, с которыми они для этого взаимодействуют. (См. рис. 6.21, а и 6.26, а).

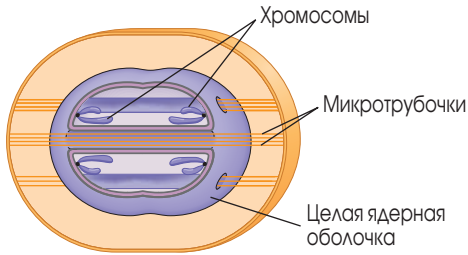
Ответы см. в Приложении А.

## 12.3. Клеточный цикл эукариот регулируется молекулярной контрольной системой

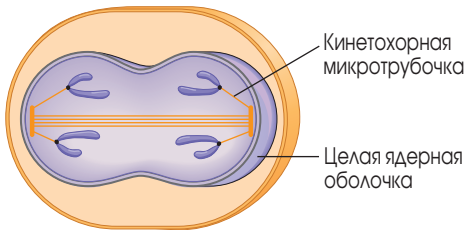
Продолжительность и скорость деления клеток в разных частях растительного или животного организма крайне важны для его нормального роста, развития и поддержания. Частота деления клеток зависит от их типа. Например, клетки кожи человека часто делятся в течение жизни, тогда как клетки печени, сохраняя способность к делению, не размножаются без особой причины, которой



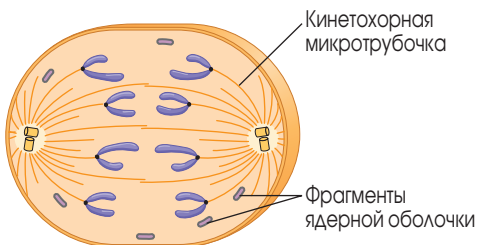
**а) Бактерии.** Во время бинарного деления бактерий точки начала репликации дочерних хромосом двигаются к противоположным концам клетки. Этот механизм включает в себя полимеризацию актин-подобных молекул, а также, возможно, белки, которые заякоривают дочерние хромосомы в специфических местах на плазматической мембране.



**б) Динофлагеллаты.** У динофлагеллат, одной из групп одноклеточных простейших, хромосомы присоединяются к ядерной оболочке, которая остаётся целостной в ходе всего деления клетки. Микротрубочки проходят сквозь ядро по специальным цитоплазматическим каналам, участвуя в пространственной ориентации ядра, которое затем разделяется с помощью процесса, напоминающего бактериальное бинарное деление.



**в) Диатомовые водоросли и некоторые дрожжи.** В этих двух группах одноклеточных эукариот ядерная оболочка также не разрушается во время клеточного деления. У этих организмов микротрубочки формируют веретено деления внутри ядра. Микротрубочки растаскивают хромосомы, и затем ядро разделяется на два дочерних ядра.



**г) Большинство эукариот.** У большинства других эукариот, включая растения и животных, веретено формируется снаружи относительно ядра, и ядерная оболочка разрушается во время митоза. Микротрубочки разделяют хромосомы, и затем формируются две новые ядерные оболочки.

может быть залечивание раны. Некоторые из наиболее специализированных клеток, например, полностью сформировавшиеся нейроны или мышечные волокна вообще не делятся в теле взрослого человека. Такие различия клеточного цикла являются результатом регуляции на молекулярном уровне. Механизмы этой регуляции очень интересны не только для понимания клеточных циклов нормальных клеток, но также для исследования того, как клетки раковой опухоли выходят из-под обычного контроля клеточного цикла.

## Система контроля клеточного цикла

Как контролируется клеточный цикл? В начале 70-х годов XX века разнообразные эксперименты привели к рождению гипотезы о том, что клеточный цикл управляется специальными сигнальными молекулами, находящимися в цитоплазме. Первым серьезным подтверждением этой гипотезы стали результаты экспериментов с клетками млекопитающих, искусственно выращенными в культуре. В этих экспериментах две клетки на разных стадиях клеточного цикла сливали в одну, чтобы получить единую клетку с двумя ядрами (рис. 12.14). Если одна из исходных клеток была в S-фазе, а вторая — в  $G_1$ , ядро  $G_1$  немедленно вступало в S-фазу, как будто происходила стимуляция сигнальными молекулами, находящимися в цитоплазме первой клетки. Сходным образом, если клетку, проходящую митоз (M-фаза), сливали с другой клеткой на любой другой стадии клеточного цикла, включая фазу  $G_1$ , второе ядро немедленно вступало в митоз — исследователи наблюдали конденсацию хроматина и образование веретена деления.

Представленный выше эксперимент, как и другие опыты на клетках животных и дрожжей, показали, что последовательные события клеточного цикла управляются определенной **системой контроля клеточного цикла**, которая представляет собой циклично работающий набор молекул, одновременно переключающих ключевые события клеточного цикла и координирующих это переключение. Систему контроля клеточного цикла можно сравнить с контрольным устройством в автоматической стиральной машине (рис. 12.15).

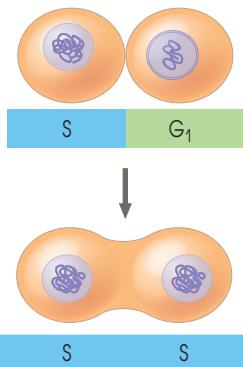
◀ **Рис. 12.13.** Механизмы клеточного деления в некоторых группах организмов. У некоторых современных одноклеточных эукариот сохраняются механизмы клеточного деления, которые могут быть близки к промежуточным стадиям эволюции митоза. За исключением (а), на этих схематических диаграммах не показана клеточная стенка

▼ Рис. 12.14. **Изыскание**

**Регулируется ли клеточный цикл цитоплазматическими молекулярными сигналами?**

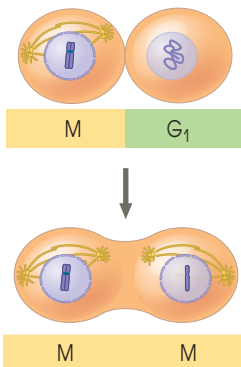
**Эксперимент.** Исследователи Университета Колорадо заинтересовались, зависит ли прохождение клетки по клеточному циклу от молекул, присутствующих в цитоплазме. Для проверки этой гипотезы они выбрали культуру клеток млекопитающих, в которой присутствовали клетки на разных стадиях клеточного цикла, и заставляли их слиться. Два таких эксперимента показаны здесь.

**Эксперимент 1**



Когда клетка в S-фазе сливалась с клеткой в G<sub>1</sub>, ядро G<sub>1</sub> немедленно вступало в S-фазу: синтезировалась ДНК.

**Эксперимент 2**



Когда клетка в M-фазе сливалась с клеткой в G<sub>1</sub>, ядро G<sub>1</sub> немедленно вступало в митоз: формировалось веретено деления и конденсировались хромосомы, даже если хромосомы к тому моменту ещё не удвоились.

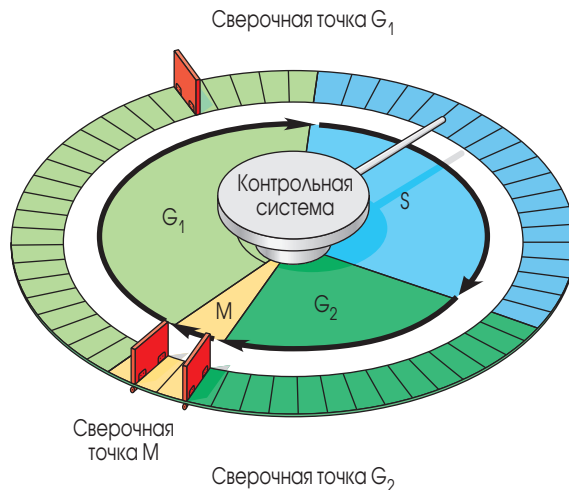
**Выводы.** Результаты слияния клетки в G<sub>1</sub> с клетками в фазах клеточного цикла S или M позволяют предположить, что некоторые молекулы, которые находятся в цитоплазме клеток в фазах S или M, инициируют переход клетки к этой фазе клеточного цикла.

*Источник:* R. T. Johnson and P. N. Rao, Mammalian cell fusion: Induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei, *Nature* 226:717–722 (1970).

**А ЧТО, ЕСЛИ?** Если бы прохождение фаз клеточного цикла не зависело от цитоплазматических сигнальных молекул, и каждая фаза автоматически начиналась после окончания предыдущей, каким бы был результат этого эксперимента?

Тем не менее подобно тому, как таймер стиральной машины одновременно регулируется внутренними процессами (например, сенсором, который определяет, что машина заполнена водой) и событиями, происходящими снаружи (например, запуском и остановкой машины), клеточный цикл регулируется в определенных сверочных точках с помощью внутренних и наружных сигналов, которые останавливают или перезапускают процессы.

**Сверочная точка** — это контрольная точка в клеточном цикле, во время которой сигналы остановки и возобновления процессов могут регулировать цикл. Три важные сверочные точки происходят во время фаз G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> и M (красные метки на рис. 12.15).



**Рис. 12.15.** Механическая аналогия контроля клеточного цикла. На этой диаграмме клеточного цикла плоские “ступеньки” по периметру показывают последовательные события. Как таймер в стиральной машине, система контроля клеточного цикла работает независимо, следуя внутренним часам. Тем не менее система может отвечать на внутренние и внешние сигналы в так называемых сверочных точках клеточного цикла; красным показаны три важные сверочные точки

Для понимания работы сверочных точек клеточного цикла сначала необходимо рассмотреть, какие типы молекул составляют систему контроля клеточного цикла (молекулярную основу клеточных часов) и как клетка проходит по клеточному циклу. Затем мы рассмотрим внутренние и внешние сигналы сверочных точек, которые могут заставлять часы останавливаться или идти вперед.

**Часы клеточного цикла: циклины и циклин-зависимые киназы**

Ритмические изменения количества и активности молекул, контролирующих клеточный цикл, задают темп последовательным событиям клеточного цикла. Эти регуляторные молекулы разделяются на две основные группы: протеинкиназы и циклины. *Протеинкиназами* называются ферменты, которые активируют или инактивируют другие белки путем их фосфорилирования (см. главу 11).

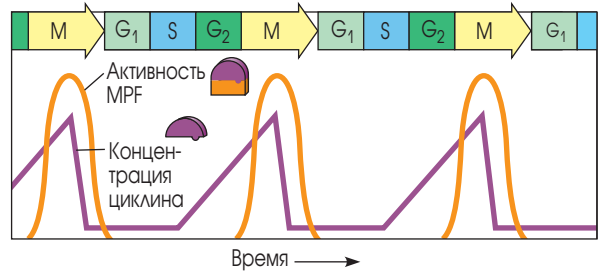
Концентрация многих киназ, регулирующих клеточный цикл в клетке, остается постоянной, но большую часть времени они находятся в неактивном состоянии. Для активации такая киназа

должна присоединиться к **циклину** — белку, названному так из-за циклического изменения его концентрации в клетке. Такие киназы называются **циклин-зависимые киназы (CDK)**. Активность CDK возрастает и падает вместе с изменениями концентрации соответствующего циклина. На **рис. 12.16, а**, показаны циклические изменения активности фактора, управляющего созреванием (или фактора ускорения созревания) — так называемого **MPF** (от англ. *Maturation Promoting Factor*), комплекса циклин-CDK, который был обнаружен первым (в лягушачьей икре). Обратите внимание, что пики активности MPF соответствуют пикам концентрации циклина. Уровень циклина возрастает во время фаз S и G<sub>2</sub> и резко падает во время M-фазы.

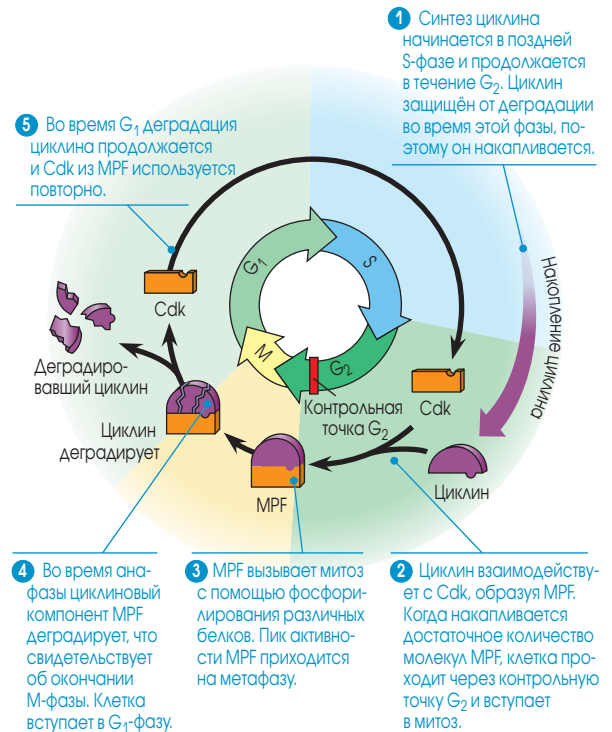
Как мы уже отметили, аббревиатура MPF произошла от английского словосочетания “фактор, управляющий созреванием”, однако также может трактоваться как “фактор, управляющий M-фазой”, поскольку он переключает клетку в состояние M-фазы после прохождения сверочной точки в G<sub>2</sub> (**рис. 12.16, б**). Когда циклины, накопившиеся в течение G<sub>2</sub>, связываются с молекулами CDK, получившийся комплекс MPF фосфорилирует множество белков, инициирующих митоз. MPF работает одновременно напрямую как киназа и опосредованно — активирует другие киназы. Например, MPF вызывает фосфорилирование множества белков ядерной ламины (см. **рис. 6.9**), что стимулирует фрагментацию ядерной оболочки во время прометафазы митоза. Также есть доказательства, что MPF способствует молекулярным событиям, необходимым для конденсации хромосом и образования веретена деления в профазе.

Во время анафазы MPF помогает выключить сам себя, инициируя процесс, ведущий к разрушению его собственного циклина. Часть MPF без циклина, CDK, сохраняется в клетке, но остается неактивной до следующего вхождения в MPF, вновь в результате связывания с новыми молекулами циклинов, синтезированных во время фаз S и G<sub>2</sub> в следующем раунде цикла.

Изменяющаяся активность различных комплексов циклин-CDK играет важную роль в контроле всех стадий клеточного цикла, а также подает сигналы о продолжении цикла во время некоторых сверочных точек. Как уже упомянуто выше, MPF контролирует прохождение клеткой сверочной точки в фазе G<sub>2</sub>. Поведение клетки во время сверочной точки в G<sub>1</sub> также регулирует-



(а) Колебания активности MPF и концентрации циклина во время клеточного цикла



(б) Молекулярные механизмы, которые регулируют клеточный цикл

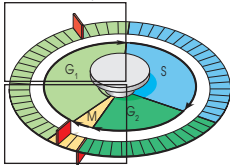
**Рис. 12.16.** Молекулярный контроль клеточного цикла в контрольной точке G<sub>2</sub>. Прохождение клеткой фаз клеточного цикла регулируется ритмическими колебаниями активности циклин-зависимых киназ (CDK). Здесь мы остановимся на комплексе циклин-CDK животной клетки, называемом MPF, который дает “зеленый свет” клетке в контрольной точке G<sub>2</sub> в результате чего она вступает в митоз

**?** Объясните, как события на диаграмме (б) связаны с осью “Время” на графике (а), начиная с левого края.

ся с помощью активности белкового комплекса циклин-CDK. В клетках животных есть по меньшей мере три белка CDK и несколько различных циклинов, которые регулируют эту сверочную точку. А теперь давайте рассмотрим сверочные точки более подробно.

**Рис. 12.17.** Две важные сверочные точки. В зависимости от сигналов, которые получает клетка в сверочной точке, ее дальнейшее поведение может быть различным. Контрольные точки изображены в виде красных барьеров. Показаны события сверочных точек (а)  $G_1$  и (б) М. В (б) клетка уже прошла сверочную точку  $G_2$

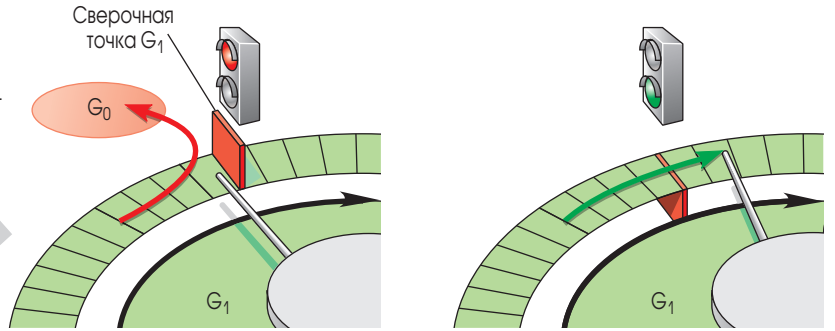
**А ЧТО, ЕСЛИ?** Что случится, если клетка проигнорирует сверочную точку и продолжит клеточный цикл?



### Сигналы остановки и продолжения: внутренние и внешние сигналы во время сверочных точек

В клетках животных есть сигналы остановки “по умолчанию”, которые удерживают клетку в сверочной точке, пока не включатся специальные сигналы продолжения. (Эти сигналы распространяются в клетке с помощью специальных типов путей передачи сигнала, которые мы обсудили в главе 11). Многие сигналы, регистрируемые в сверочных точках, происходят благодаря механизмам клеточного надзора внутри клетки. Эти сигналы сообщают, все ли важные клеточные процессы, которые должны были закончиться к этому моменту, прошли правильно, и можно ли продолжать клеточный цикл. Кроме того, в сверочных точках регистрируются сигналы, приходящие в клетку снаружи. На рис. 12.15 изображены три основные сверочные точки — в фазах  $G_1$ ,  $G_2$  и М.

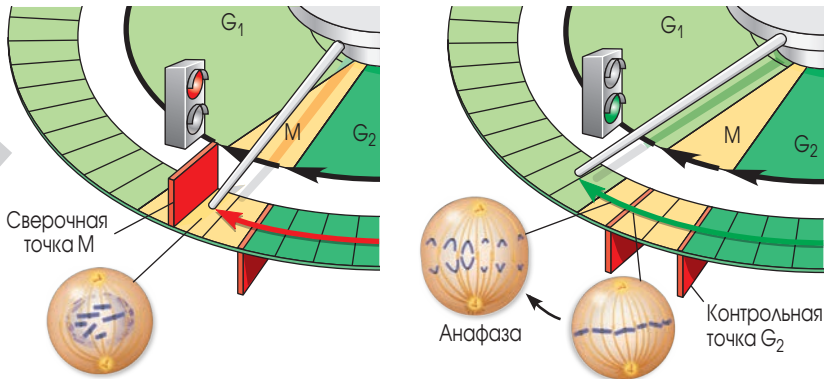
Для многих клеток сверочная точка в  $G_1$  — называемая *ограничительной точкой* в клетках млекопитающих — является наиболее важной. Если клетка получает сигнал к продолжению в сверочной точке в  $G_1$ , то обычно она проходит фазы  $G_1$ , S,  $G_2$  и М и делится. Если же она не получает этого сигнала в сверочной точке в  $G_1$ , то она может



В отсутствие сигнала к продолжению клетка покидает клеточный цикл и вступает в  $G_0$ , неделящуюся стадию.

Если клетка получает сигнал “зелёный свет”, она продолжает клеточный цикл.

#### а) Сверочная точка $G_1$



Прометафаза

Клетка в митозе получает стоп-сигнал, если хоть одна хромосома не присоединена к веретenu деления.

Анафаза

Метафаза

Когда все хромосомы присоединены к нитям веретена деления от обоих полюсов, клетка получает “зелёный свет” на вступление в анафазу.

#### б) Сверочная точка М

выйти из цикла, перейдя в неделящееся состояние, называемое *фазой  $G_0$*  (рис. 12.17, а). Большинство клеток человеческого тела находятся именно в фазе  $G_0$ . Как сказано ранее, зрелые нейроны и мышечные волокна не делятся. Другие же клетки, например, клетки печени, могут быть “отозваны” из фазы  $G_0$  в клеточный цикл с помощью внешних стимулов, например, факторов роста, высвобождающихся при травмах.

В настоящее время биологи исследуют пути объединения сигналов, поступающих изнутри и снаружи клетки, с ответами циклин-зависимых киназ и других белков. Пример внутреннего сигнала можно обнаружить в третьей важной сверочной точке — в М-фазе (рис. 12.17, б).

Анафаза, фаза разделения сестринских хроматид, не может начаться, пока все хромосомы не присоединятся правильно к нитям веретена

деления и не сформируют метафазную пластинку. Ученым известно, что пока хотя бы один кинетохор остается не присоединенным к микротрубочкам веретена деления, сестринские хроматиды остаются соединенными, что откладывает начало анафазы. Только когда кинетохоры всех хромосом правильно присоединены к веретену деления, активируется соответствующий регуляторный белковый комплекс. (В этом случае регуляторной молекулой являются не комплекс циклин-CDK, а другой комплекс нескольких белков). После активации этот комплекс запускает цепь молекулярных событий, приводящую к активации фермента сепаразы, разрезающей когезины, что позволяет сестринским хромосомам разъединиться. Этот механизм необходим для того, чтобы не произошло образование дочерних клеток без какой-либо хромосомы или, наоборот, с лишней хромосомой.

Исследования на культурах животных клеток помогли определить многие внешние факторы как химической, так и физической природы, которые могут влиять на деление клеток. Например, клетки перестают делиться, если в питательной среде перестает хватать какого-либо важного вещества. (Можно сравнить это с попытками запустить стиральную машину без подключения к ней воды; внутренний датчик не позволит машине продолжить программу с того места, где требуется вода). И даже если все остальные условия благоприятны, деление большинства типов клеток млекопитающих начинается только в присутствии в среде специальных факторов роста. Как сказано в главе 11, **фактор роста** — это белок, выделяемый определенными клетками и стимулирующий деление у других клеток. Разные типы клеток специфично отвечают на различные факторы роста или их сочетания.

Рассмотрим, например, **фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF, от англ. Platelet-Derived Growth Factor)**, который вырабатывают кровяные пластинки тромбоциты. Эксперимент, показанный на **рис. 12.18**, демонстрирует, что PDGF необходим для деления культуры клеток фибробластов, типа клеток соединительной ткани. У фибробластов есть рецепторы к PDGF на плазматической мембране. Связывание молекул PDGF с этими рецепторами (которые являются рецепторными тирозинкиназами, см. **рис. 11.8**) переключает путь передачи сигнала, что позволяет клеткам пройти сверочную точку  $G_1$  и приступить к делению. PDGF стимулирует деление фибробластов

не только в искусственных условиях, но также и в теле животного. Если образуется рана, тромбоциты выделяют PDGF рядом с ней. Следующая за этим пролиферация (активное деление) фибробластов способствует застанию раны.

Влияние внешних физических факторов на деление клеток хорошо иллюстрируется **контакт-**



**Рис. 12.18.** Влияние тромбоцитарного фактора роста (PDGF) на деление клеток

**УСТАНОВИ ВЗАИМОСВЯЗИ** Сигнал передается от PDGF в клетку с помощью связывания с рецептором-тирозинкиназой на клеточной поверхности. Если вы добавите вещество, которое блокирует фосфорилирование, как будут отличаться результаты (см. **рис. 11.8**)?

**ным ингибированием деления** — явлением, при котором плотно расположенные клетки перестают делиться (рис. 12.19, а). Уже давно известно, что клетки в культуре нормально делятся до того момента, пока не образуют слой толщиной в одну клетку (монослой) на внутренней поверхности культурального флакона. После этого деление прекращается. Если убрать часть клеток, то появившееся открытое пространство позволит клеткам вновь начать делиться вплоть до момента, когда пустое пространство вновь не окажется заполненным. Последующие исследования показали, что при связывании белков клеточной поверхности с их партнерами на примыкающей клетке в клеточный цикл передается сигнал, ингибирующий деление даже в присутствии факторов роста.

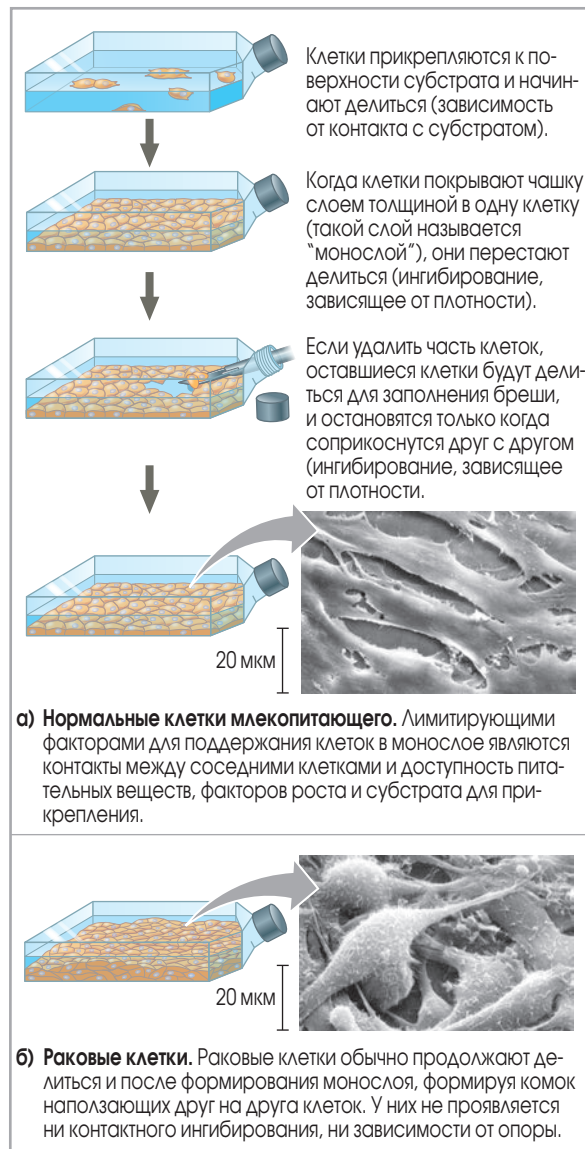
Большинство клеток животных также демонстрирует **зависимость от прикрепления** (рис. 12.19, а). Они могут делиться, только когда прикреплены к субстрату, например к культуральному флакону или внеклеточному матриксу ткани. Экспериментальные данные говорят о том, что так же, как и плотность клеток, прикрепление подает сигналы в систему контроля клеточного цикла через пути, включающие белки плазматической мембраны и присоединенные к ним элементы цитоскелета.

Контактное ингибирование и зависимость от прикрепления наблюдается не только в культурах клеток, но и в тканях тела, что помогает клеткам сохранять оптимальную плотность и локализацию в эмбриогенезе и последующей жизни уже взрослого организма. Клетки раковых опухолей, которые мы обсудим ниже, не проявляют ни контактного ингибирования, ни зависимости от прикрепления (рис. 12.19, б).

## Потеря контроля клеточного цикла в раковых клетках

Раковые клетки невосприимчивы к обычным сигналам, регулирующим клеточный цикл. В культуре они не перестают делиться даже после истощения факторов роста. Логично предположить, что раковым клеткам для роста и деления не требуется присутствия факторов роста в питательной среде. Они могут сами синтезировать необходимый фактор роста или же иметь аномалию, в результате которой сигнал от фактора роста передается в систему контроля клеточного цикла даже в отсутствии данного фактора. Другим вариантом могут быть нарушения в системе

контроля клеточного цикла. В обоих случаях причина аномалий практически всегда кроется в изменении последовательности одного или нескольких генов (например, мутации), что влияет на функции их белковых продуктов и приводит к нарушению контроля клеточного цикла.



**Рис. 12.19.** Контактное ингибирование и зависимость от опоры при клеточном делении. Клетки показаны на рисунке непропорционально большими

Есть и другие важные различия между нормальными и раковыми клетками, которые приводят к нарушениям клеточного цикла. Остановка деления раковых клеток чаще происходит в случайных точках клеточного цикла, а не в нормальных

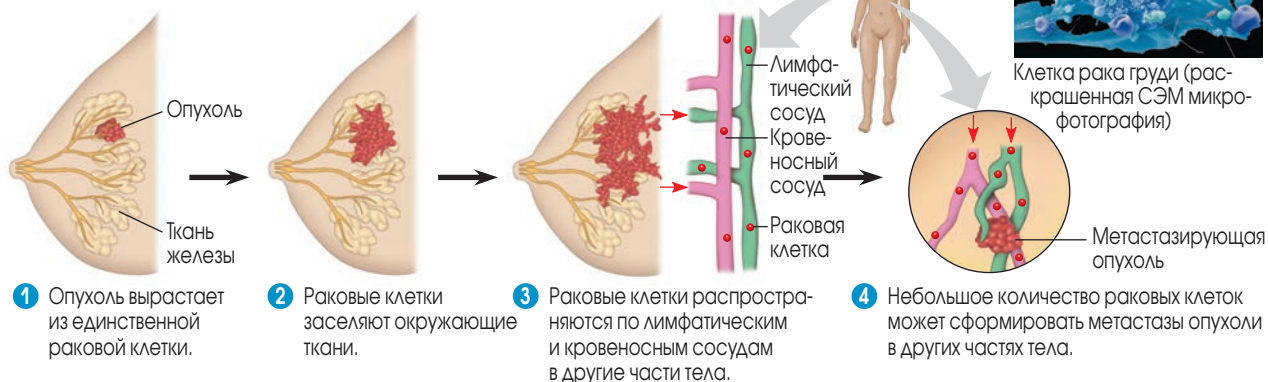


сверочных точках. Более того, при постоянном поступлении питательных веществ раковые клетки могут делиться в клеточной культуре бесконечно много раз; по сути, они являются бессмертными. Ярким примером является клеточная линия, которая существует в культуре с 1951 года. Она называется HeLa, потому что изначально клетки были выделены из опухоли, удаленной у женщины по имени Генриетта Лакс (*Henrietta Lacks*). Про клетки, получившие способность делиться бесконечно много раз, говорят, что они прошли **трансформацию** — процесс, который позволяет им вести себя, как раковым клеткам. Для сравнения, практически все нормальные (нетрансформированные) клетки млекопитающих, растущие в культуре, делятся, в среднем, от 20 до 50 раз, а затем перестают делиться, стареют и умирают. Наконец, раковые клетки избегают нормального контроля, который запускает апоптоз клетки при возникновении нарушений — например, если во время репликации ДНК перед митозом происходит непоправимая ошибка.

Ненормальное поведение раковых клеток может быть катастрофой, если оно происходит в живом теле. Проблемы начинаются на самых первых стадиях превращений единичной клетки, которые в итоге приведут к ее трансформации в раковую в ходе многоступенчатого процесса. Такая клетка часто несет на своей поверхности измененные белки, поэтому иммунная система распознает ее как “врага” и ликвидирует. Тем не менее если клетка избежала разрушения, она может начать пролиферировать и образовывать опухоль, т.е. массу аномальных клеток вместо нормальной ткани. Аномальные клетки могут остаться на

исходном месте, если у них недостаточно генетических и клеточных изменений, чтобы прижиться в другом месте. В этом случае опухоль называют **доброкачественной**. Большая часть доброкачественных опухолей не вызывает серьезных проблем и может быть удалена хирургическим путем. **Злокачественная опухоль**, напротив, состоит из клеток со множеством генетических и клеточных изменений, которые позволяют им оккупировать новые ткани и нарушить функции одного или нескольких органов; такие клетки также рассматривают как **трансформировавшиеся**. Про человека со злокачественной опухолью говорят, что он болен раком; **рис. 12.12** иллюстрирует развитие рака груди, а также типичную раковую клетку.

Изменения, произошедшие в злокачественных опухолях, проявляются не только в чрезмерной пролиферации. В таких клетках может быть необычное число хромосом, однако до сих пор неясно, является ли это причиной или следствием трансформации. В метаболизме этих клеток также могут произойти изменения, что приводит к их непредсказуемому поведению. Аномальные превращения поверхности раковых клеток приводят к потере соединения с соседними клетками и внеклеточным матриксом, что позволяет клеткам распространяться по прилегающим тканям. Раковые клетки могут также вырабатывать сигнальные молекулы, который заставляют кровеносные сосуды расти в сторону опухоли.



**Рис. 12.20.** Рост и метастазирование злокачественной опухоли груди. Чтобы опухоль стала злокачественной (раковой), требуется череда генетических и клеточных изменений. Клетки злокачественной опухоли неконтролируемо растут и могут распространяться в окружающие ткани, а также с помощью лимфатических и кровеносных сосудов попадать в другие части тела. Распространение раковых клеток за пределы исходного места называется метастазированием

Несколько опухолевых клеток может отделиться от исходной опухоли, попасть в кровеносный или лимфатический сосуд и достичь других частей тела. Там они могут начать пролиферацию и сформировать новую опухоль. Такое распространение раковых клеток в местах, находящихся на значительном расстоянии от исходной опухоли, называется **метастазированием** (рис. 12.20).

Опухоль с четко определенными границами можно вылечить с помощью высокоэнергетического облучения (радиотерапии), которое повреждает ДНК в раковых клетках намного сильнее, чем в нормальных. Вероятно, так происходит из-за того, что раковые клетки потеряли возможность репарировать (залечивать) подобные повреждения. Для лечения известных или предполагаемых метастазирующих опухолей используют химиотерапию, при которой в кровотоки вводят вещества, губительные для активно делящихся клеток. Как вы можете предположить, применяющиеся в химиотерапии препараты создают помехи на определенных стадиях клеточного цикла. Например, препарат Таксол «замораживает» веретено деления, предотвращая деполимеризацию микротрубочек, что останавливает деление клеток на стадии метафазы и ведет к их уничтожению. Побочные эффекты химиотерапии связаны с действием этих лекарств и на нормальные клетки, которые должны часто делиться в организме для выполнения своих функций. Например, тошнота является результатом влияния химиотерапии на клетки кишечника, потеря волос — на волосные фолликулы, а подверженность инфекционным заболеваниям — на иммунную систему. В рубрике «Развиваем исследовательские навыки» вы проанализируете данные эксперимента, посвященного изучению потенциального препарата для химиотерапии.

В последние десятилетия исследователи получили огромное количество ценной информации о путях клеточной сигнализации и о том, как их некорректное функционирование способствует развитию рака из-за сбоев в клеточном цикле. В сочетании с современными молекулярными технологиями, например, возможностью быстро определить последовательность ДНК клеток конкретной опухоли, лекарства для лечения рака становятся все более «персонализированными» в соответствии с особенностями опухоли каждого пациента (см. рис. 18.27).

Например, примерно в 20% случаев на поверхности опухолевых клеток рака груди присутствует ненормально высокое количество молекул рецептора тирозинкиназы, называемого HER2, а для многих из них характерно увеличение числа молекул рецепторов эстрогена (ER) — внутриклеточных рецепторов, которые могут запускать клеточное деление. Руководствуясь лабораторными исследованиями, врач может назначить химиотерапию именно тем препаратом, который блокирует функцию того или иного белка (Герцептин для HER2 и Тамоксифен для ER). Использование этих препаратов в подходящих случаях привело к увеличению показателей выживаемости и более редким рецидивам рака.

### ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ К РАЗДЕЛУ 12.3

1. Почему ядра, полученные в эксперименте 2 на рис. 12.14, содержат разное количество ДНК?
2. Как MPF позволяет клетке пройти сверхточную точку в фазе  $G_2$  и вступить в митоз? (см. рис. 12.16).
3. **УСТАНОВИ ВЗАИМОСВЯЗИ** Объясните в общих чертах, как рецептор тирозинкиназы и внутриклеточные рецепторы могут участвовать в переключении делений клеток (изучите рис. 11.8 и 11.9, а также главу 11).

Ответы см. в Приложении А.

Изучение гистограммы

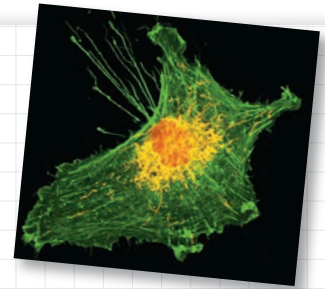
**На какой фазе ингибитор останавливает клеточный цикл?** Многие лекарственные препараты нацелены на то, чтобы остановить пролиферацию раковых клеток с помощью блокировки клеточного цикла клеток опухоли. Одним из таких потенциальных препаратов является ингибитор клеточного цикла, полученный из стволовых клеток пуповины. В этом задании мы предлагаем вам сравнить две гистограммы и определить, в какой точке клеточного цикла ингибитор блокирует деление раковых клеток.

**Проведение эксперимента.** В обработанном образце клетки глиобластомы человека (рак мозга) выращивали в культуре ткани в присутствии ингибитора, тогда как контрольный образец клеток выращивали без него. После 72 часов роста клетки из обоих образцов были собраны и обработаны флуоресцентным красителем, который связывается с ДНК. Затем с помощью проточного цитометра была зарегистрирована флуоресценция каждой клетки, что дает возможность зафиксировать ту фазу клеточного цикла, на которой находилась каждая клетка в момент обработки красителем. Количество клеток с тем или иным уровнем флуоресценции было отмечено на графике с помощью специальной компьютерной программы, как показано ниже.

**Полученные экспериментальные данные.**



Данные представлены в виде графика, который называется гистограммой (см. выше). Он группирует значения числовой переменной на оси x в интервалы. Гистограмма позволяет вам увидеть, как все экспериментальные объекты (в данном случае — клетки



распределены вдоль непрерывной переменной (уровень флуоресценции). В данных гистограммах столбики настолько узки, что данные выглядят как кривая с максимумами и минимумами. Каждый узкий столбик отражает число клеток, уровень флуоресценции которых соответствует данному интервалу. Это, в свою очередь, отражает относительное содержание ДНК в этих клетках. В целом, сравнение двух гистограмм позволяет вам увидеть, как изменяется содержание ДНК в популяции клеток в процессе терапии.

1. Внимательно посмотрите на данные, представленными на гистограммах. а) Какая ось косвенно отражает содержание ДНК в единичной клетке? Объясните свой ответ. б) Сравните первый пик (область А) и второй пик (область В) на первой гистограмме. Какой из них обозначает популяцию с более высоким количеством ДНК в единичной клетке? (Дополнительную информацию о графиках см. в приложении Г.)
2. а) В гистограмме для контрольного образца идентифицируйте фазу клеточного цикла (G1, S или G2) для каждой клеточной популяции, отделенной вертикальными линиями. Подпишите эти фазы на гистограмме и объясните ваш ответ. б) Есть ли отдельный пик на гистограмме для S-фазы? Почему или почему нет?
3. Гистограмма, на которой представлены данные для обработанного образца, показывает эффект от культивирования раковых клеток в присутствии стволовых клеток пуповины человека, которые вырабатывают потенциальный ингибитор. а) Подпишите на гистограмме фазы клеточного цикла. В какой фазе клеточного цикла находится большинство клеток в обработанном образце? Объясните. б) Сравните распределение клеток по фазам G1, S и G2 в контрольном и обработанном образцах. Что это говорит вам о клетках в обработанном образце? в) Основываясь на том, что вы узнали из раздела 12.3, предложите механизм, с помощью которого полученный из клеток ингибитор может останавливать раковые клетки в этой фазе. (Возможно более одного ответа.)

*Источник данных:* K. K. Velpula et al., Regulation of glioblastoma progression by cord blood stem cells is mediated by downregulation of cyclin D1, *PLoS ONE* 6(3): e18017 (2011)

# 12 Обзор главы

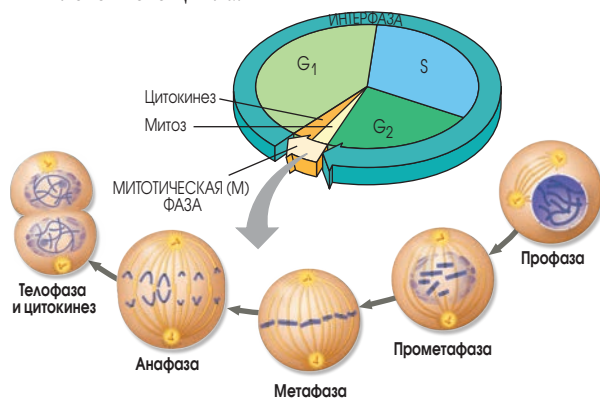
## 12.1. КЛЕТОЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ ЧАЩЕ ВСЕГО ПРИВОДИТ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ДВУХ ИДЕНТИЧНЫХ ДОЧЕРНИХ КЛЕТОК

- Генетический материал (ДНК) клеток — их геном — распределен между хромосомами. Каждая эукариотическая хромосома содержит одну молекулу ДНК, ассоциированную с многочисленными белками. Комплекс ДНК и ассоциированных с ней белков называется хроматином. В различные периоды жизненного цикла хроматин в хромосоме находится в разной степени конденсированности. У животных в гаметах есть один набор хромосом, а в соматических клетках — два набора.
- Клетки удваивают свой генетический материал перед делением, при этом каждая дочерняя клетка получает одну копию ДНК. Перед клеточным делением хромосомы удваиваются. Каждая из них теперь содержит две идентичные **сестринские хроматиды**, соединенные вдоль по всей длине с помощью когезии сестринских хроматид. Наиболее плотно они прилегают друг к другу в зауженном участке, там, где располагаются **центромеры**. Когда когезия нарушается, хроматиды разделяются в результате деления клеток и становятся хромосомами дочерних клеток. Деление эукариотических клеток состоит из **митоза** (разделения ядер) и **цитокinesis** (разделения цитоплазмы).

? Дайте определение терминам: хромосома, хроматин, хроматида.

## 12.2. МИТОТИЧЕСКАЯ ФАЗА ЧЕРЕДУЕТСЯ В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ С ИНТЕРФАЗОЙ

- Между делениями клетка находится в **интерфазе**: фазах  $G_1$ ,  $S$  и  $G_2$ . Во время интерфазы клетка растет и только во время  $S$ -фазы удваивает ДНК. Митоз и цитокinesis происходят в **митотической (M) фазе** клеточного цикла.



- **Веретено деления**, построенное из микротрубочек, контролирует движение хромосом во время митоза. В клетках животных оно начинается от **центромер** и включает микротрубочки веретена и **астральные микротрубочки**. Некоторые микротрубочки веретена деления присоединяются к **кинетохорам** хромосом и выстраивают хромосомы в **метафазную пластинку**. После разделения сестринских хроматид моторные белки передвигают их вдоль кинетохорных микротрубочек к противоположным концам клетки. Клетка удваивается, когда моторные белки раздвигают некинетохорные микротрубочки с противоположных клеточных полюсов.
- Вслед за митозом обычно начинается цитокinesis. В животных клетках цитокinesis проходит с помощью **дробления**, а клетки растений формируют **бороздку дробления**.
- Во время **бинарного деления** бактерий происходит удвоение хромосомы, а затем образовавшиеся дочерние хромосомы активно расходятся. Некоторые белки, вовлеченные в бинарное деление, родственны актину и тубулину эукариот.
- Прокариоты старше эукариот более чем на миллиард лет, поэтому возможно, что митоз возник в ходе эволюции деления прокаротических клеток. Механизмы деления некоторых одноклеточных эукариот могут быть похожи на механизмы деления предков современных эукариот. Такие механизмы могут представлять собой промежуточные этапы эволюции митоза.

? В какой из трех подфаз интерфазы и на каких стадиях митоза хромосомы представлены единичными молекулами ДНК?

## 12.3. КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ ЭУКАРИОТ РЕГУЛИРУЕТСЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КОНТРОЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ

- Клеточный цикл регулируют сигнальные молекулы, содержащиеся в цитоплазме.
- **Система контроля клеточного цикла** основана на молекулах. Циклические изменения в регуляторных белках работают как часы клеточного цикла. Ключевыми молекулами являются **циклины** и **циклин-зависимые киназы (CDK)**. В «часах» есть специальные **сверочные точки**, в которых клеточный цикл останавливается, пока не будет получен специальный сигнал для продолжения; главные сверочные точки находятся в фазах  $G_1$ ,  $G_2$  и  $M$ . Изучение молекулярных основ деления клеток стало

возможным благодаря клеточным культурам. Как внутренние, так и внешние сигналы контролируют сверхточные точки клеточного цикла через пути передачи сигнала. Большинство клеток демонстрирует склонность к **контактному ингибированию**, когда возрастающая плотность клеток ингибирует их деление, а также **зависимости от прикрепления**, когда для продолжения деления клеток им необходим контакт с поверхностью.

- Раковые клетки избегают нормальной регуляции клеточного цикла и делятся бесконтрольно, формируя опухоли. **Злокачественные опухоли** распространяются по прилегающим тканям и могут **метастазировать** — переносить клетки в другие части тела, где те формируют вторичные опухоли. Недавние исследования клеточного цикла и клеточной сигнализации, а также новые технологии секвенирования ДНК привели к разработке улучшенных методов терапии рака.

**?** Объясните, почему важны сверхточные точки в фазах G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> и M, а также сигналы продолжения, вовлеченные в контрольную систему клеточного цикла.

## ПРОВЕРЬ СЕБЯ!

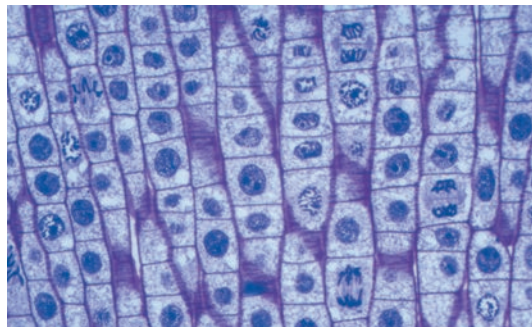
### УРОВЕНЬ 1: УСВОЕНИЕ ЗНАНИЙ

1. Если в микроскоп вы видите клеточную пластинку, начинающую формироваться в середине клетки, и ядрышки, формирующиеся на обеих ее сторонах, то какую клетку вы, вероятнее всего, видите?
  - а) Животную клетку в процессе цитокинеза.
  - б) Растительную клетку в процессе цитокинеза.
  - в) Деление бактериальной клетки.
  - г) Метафазу в растительной клетке.
2. Винбластин является стандартным химиотерапевтическим препаратом для лечения рака. Он препятствует сборке микротрубочек, поэтому его активность должна быть связана с:
  - а) созданием препятствия для образования веретена деления
  - б) подавлением выработки циклинов
  - в) денатурацией миозина и ингибированием образования разделительной бороздки
  - г) ингибированием синтеза ДНК
3. Одним из различий между раковыми и нормальными клетками является то, что раковые клетки:
  - а) неспособны синтезировать ДНК
  - б) останавливаются в S-фазе клеточного цикла
  - в) продолжают делиться, даже будучи тесно расположенными рядом друг с другом
  - г) не могут нормально функционировать из-за влияния ингибирования, зависящего от плотности

4. Снижение активности MPF в конце митоза относится к:
  - а) разрушению протеинкиназы CDK
  - б) снижением синтеза CDK
  - в) деградацией циклина
  - г) накоплением циклина
5. В клетках некоторых организмов митоз наблюдается в отсутствие цитокинеза. Это проявится в:
  - а) клетках с более чем одним ядром
  - б) ненормально маленьких клетках
  - в) клетках без ядра
  - г) клеточных циклах без S-фазы
6. Что из перечисленного ниже не происходит в митозе?
  - а) Конденсация хромосом.
  - б) Репликация ДНК.
  - в) Разделение сестринских хроматид.
  - г) Образование веретена деления.

### УРОВЕНЬ 2: ПРИМЕНЕНИЕ ЗНАНИЙ

7. У конкретной клетки вдвое меньше ДНК, чем у других клеток в митотически активной ткани. Скорее всего, эта клетка в:
  - а) G<sub>1</sub>
  - б) G<sub>2</sub>
  - в) профазе
  - г) метафазе
8. Лекарство цитохалазин В блокирует работу актина. Какой из указанных аспектов клеточного цикла животных будет нарушен сильнее всего цитохалазином В?
  - а) образование веретена деления
  - б) присоединение веретена деления к кинетохорам
  - в) удлинение клетки во время анафазы
  - г) образование разделительной бороздки и цитокинез
9. В световой микрофотографии делящихся клеток кончика корня лука, представленной ниже, определите клетки на каждой из следующих стадий: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза и телофаза. Опишите основные события, происходящие во время каждой из этих фаз.

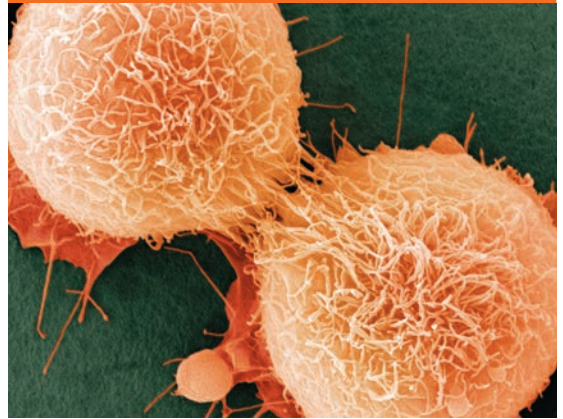


10. **ИЗОБРАЗИ!** Нарисуйте, как будет выглядеть одна эукариотическая хромосома во время интерфазы, каждой из стадий митоза и во время цитокинеза. Также нарисуйте и подпишите ядерную оболочку и микротрубочки, присоединенные к хромосоме/хромосомам.

### УРОВЕНЬ 3: ОБОБЩЕНИЕ И АНАЛИЗ

11. **ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ЭВОЛЮЦИИ** В результате митоза у дочерних клеток оказывается столько же хромосом, сколько было у материнской. Другим вариантом поддержания числа хромосом могло бы быть сначала разделение клетки, а затем удвоение хромосом в каждой дочерней клетке. Как вы думаете, был бы это настолько же хороший вариант организации клеточного цикла? Как вам кажется, почему в ходе эволюции не образовался такой вариант?
12. **НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ** Несмотря на то, что каждый конец микротрубочки может присоединять или терять субъединицы, один конец (называемый плюс-концом) полимеризуется и деполимеризуется с более высокой скоростью, чем другой конец (минус-конец). На веретене деления плюс-концы расположены в центре, а минус-концы — на полюсах клетки. Моторные белки, которые двигаются вдоль микротрубочек, специализируются либо на движении к плюсу концы, либо на движении к минус-концу; эти два типа белков называются плюс-конец-ориентированные и минус-конец-ориентированные моторные белки, соответственно. На основе того, что вы знаете про движения хромосом и изменения веретена деления во время анафазы, предскажите, какой тип моторных белков будет представлен на а) кинетохорных микротрубочках и б) некинетохорных микротрубочках.
13. **НАПИШИ ЭССЕ НА ТЕМУ "ИНФОРМАЦИЯ"** Непрерывность жизни основана на наследуемой информации в форме ДНК. В коротком эссе (100–150 слов) опишите, как процесс митоза четко разделяет на части конкретные копии наследственной информации при образовании генетически идентичных дочерних клеток.

### 14. ОБОБЩИ СВОИ ЗНАНИЯ



Здесь показаны две раковые клетки линии HeLa, которые только что завершили цитокинез. Объясните, как может быть нарушен процесс деления клетки в подобных раковых клетках. Какие генетические и другие различия могли заставить эти клетки выйти из-под нормального контроля клеточного цикла?

*Ответы см. в Приложении А.*