

РОСТ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК

Синтетическая деятельность клеток проявляется в изменении их величины. При усилении синтеза наблюдается увеличение клеточных размеров, и, наоборот, при снижении синтетической активности может происходить их уменьшение. Обычно клеточный рост сопровождается преимущественным увеличением объема цитоплазмы, тогда как величина ядра изменяется в меньшей степени. Прогрессирующие изменения клеток, обусловленные их специализацией в процессе развития, называют дифференцировкой клеток. Биохимической основой процесса является синтез специфических белков (формирование оргanelл специального назначения) на основе *трансляции кода* — перевода генетической информации в структуру белка. Это осуществляется в результате взаимодействия молекул ДНК и информационной РНК в ядре клетки и в цитоплазме при участии транспортной РНК и рибосом (рис. 4.1).

Дифференцировка сопровождается качественными, количественными и временными параметрами, т. е. характеризуется изменениями клеточной структуры, темпом развития (ускоренная или замедленная) и степенью (малодифференцированные — высокодифференцированные клетки). Усложнение структуры клетки сопровождается следующими изменениями: приобретением определенной формы и размеров ядра и клетки; сдвигом ядерно-цитоплазменного отношения в связи с более значительным ростом цитоплазмы по сравнению с ядром; развитием оргanelл; образованием специализированных клеточных структур; синтезом специфических включений; образованием межклеточного вещества; появлением межклеточных взаимодействий и установлением межклеточных и специализированных контактов. Дифференцированная клетка распознается под микроскопом (рис. 4.2, 4.3).

В составе тканей, например, эпителиальные клетки приобретают кубическую, столбчатую или плоскую форму. Клетки тканей внутренней среды более разнообразны по форме. Некоторые соединительнотканые клетки вырабатывают межклеточное вещество. Мышечные клетки содержат сократительные структуры — миофибриллы. Между нейронами формируются особые контакты — *синапсы* и т. д. (см. рис. 4.3).

Для разных тканевых клеток характерны определенные взаимоотношения между процессами дифференцировки и деления. Однако в целом по мере повышения степени дифференцировки способность клеток к делению закономерно уменьшается.

Клетки в составе тканей многоклеточных организмов имеют различную продолжительность жизни. В некоторых тканях, например в эпителии, смена клеточного состава происходит довольно быстро. В других тканях (например, в скелетной мышечной и нервной) продолжительность жизни клеток сравнима с продолжительностью жизни организма. Клеточный состав тканей организма не остается постоянным, он непрерывно изменяется в результате гибели части клеток и замены их новыми клеточными поколениями. В нормальных физиологических условиях гибели клеток предшествуют процессы старения. В общих чертах гибель клеток характеризуется сморщиванием ядра и клетки в целом, диффузной окрашиваемостью и исчезновением специализированных структур, распадом клетки на фрагменты, которые фагоцитируются соседними клетками или макрофагами.

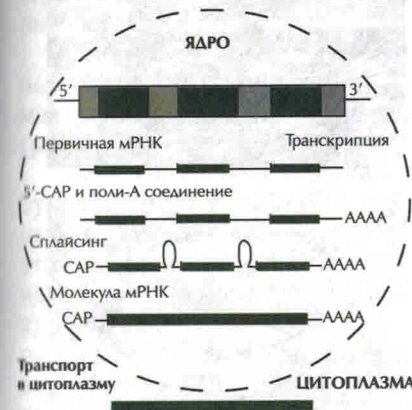


Рис. 4.1. Схема транскрипции генетического кода с молекулы ДНК на молекулу матричной РНК: молекулярные основы синтеза белков складываются из переноса наследственной информации на матричную РНК (транскрипции, или считывания, информации ДНК-гена (экзонная область гена)). Далее следует процессинг матричной РНК, т. е. удаление из новообразованной цепи матричной РНК несмысловых последовательностей нуклеотидов (интронов) и сплайсинг (сшивание экзонов). Матричная РНК переходит в цитоплазму, где происходит синтез белков при участии транспортных РНК и рибосом

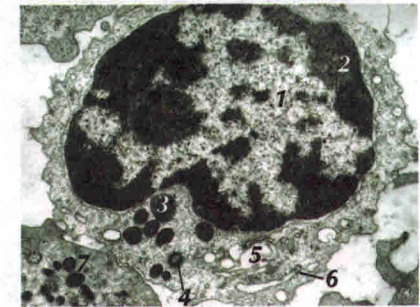


Рис. 4.2. Ультраструктура дифференцированной клетки: лимфоцит, ядро клетки содержит ядрышко, светлые участки ядра представлены эухроматином (1), электронно-плотные участки — периферически расположенным гетерохроматином (2); в цитоплазме находятся митохондрии (3) с плотным матриксом, центриоль (4), цистерны комплекса Гольджи (5), рибосомы (6) и др.; внизу слева участок цитоплазмы макрофага (7); электронная микрофотография, увеличение 12 000

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

При действии разнообразных механических, химических, физических или биогенных факторов имеют место *реактивные* изменения структуры и функций клеток. Достаточно сильные раздражители вызывают состояние клетки, пограничное со смертью. Для обозначения такой предельной степени еще обратимого повреждения клетки Д. Н. Насонов и В. Я. Александров (1934) предложили термин «*паранекроз*» (от гр. *para* — около и *nekros* — мертвый).

Достоверным признаком гибели клетки является нарушение структуры ядра. Различают следующие формы изменения ядра: *пикноз*, *лизис*, *рексис*.

Пикноз (от гр. *rukpos* — уплотнение) характеризуется интенсивным окрашиванием гомогенной массы ядерного вещества (гиперхроматоз), его уплотнением и сморщиванием вследствие потери воды (рис. 5.1).

Лизис (от гр. *lysis* — растворение), наоборот, сопровождается набуханием ядер и их слабой окрашиваемостью с последующим полным растворением хроматина, что обозначается как *хроматолиз*. При этой форме гибели клеточные ядра напоминают тени нормальных ядер. *Кариорексис* (от гр. *rhexis* — разрыв) отличается раздроблением хроматина на отдельные глыбки, после чего обычно происходит их растворение. Одновременно цитоплазма теряет способность окрашиваться гистологическими красителями. Распадающиеся клетки удаляются путем *автолиза* (самопереваривания под действием литических ферментов), или путем *фагоцитоза*, или в результате *автолиза* и *фагоцитоза*.

Кроме того, существует явление запрограммированной гибели клеток (*апоптоз* от гр. *aroptosis* — листопад). *Апоптоз* возникает в результате запуска собственной программы самоуничтожения при участии внутренних и внешних по отношению к клетке факторов, наблюдается в различных тканях в эмбриональном и постнатальном периодах онтогенеза (рис. 5.2).

В составе плазмолеммы идентифицированы рецепторы гибели (например, *Fas*, *TNF* и др.), важнейшая функция которых связана с передачей цитотоксических сигналов внутрь клетки. Внутриклеточными ферментными белками, запускающими апоптоз (фрагментацию ДНК, нарушение структурных протеинов, активацию *киназ* и др.), являются ферменты семейства цистеинсодержащих протеаз, именуемых *каспазами* (рис. 5.3). При связи лиганда с рецепто-

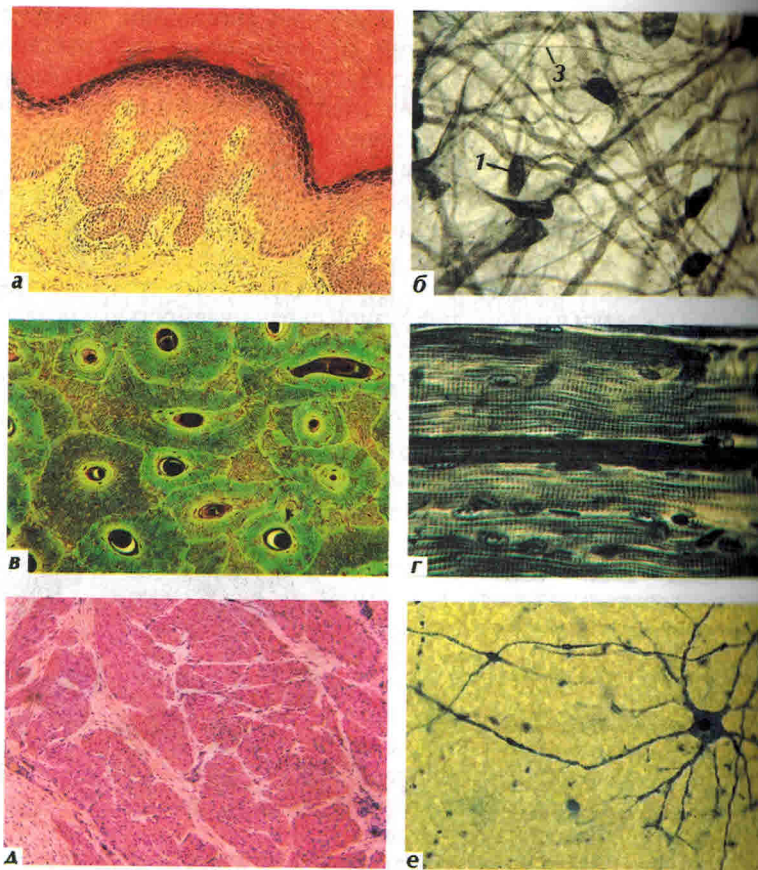


Рис. 4.3. Дифференцированные клетки в составе тканей: а — эпителиальные клетки в составе многослойного кожного эпителия (столбчатые, крылатые, плоские) формируют между собой плотные межклеточные контакты; б — клетки рыхлой соединительной ткани синтезируют *межклеточное вещество* в виде волокон разной толщины; в — клетки костной ткани упаковываются в плотные структуры, формируя концентрически расположенные вокруг канала клетки и межклеточное вещество (остеоны); г — клетки скелетной мышечной ткани преобразуются в клеточно-симпластические системы — мышечные волокна и синтезируют поперечнополосатые миофибриллы; д — клетки гладкой мышечной ткани объединяются в пучки волокон и синтезируют актомиозиновые комплексы; е — нейроны приобретают различно специализированные отростки и связаны между собой нейронной сетью; микрофотографии: а, д — окраска гематоксилином и эозином; б, г — окраска железным гематоксилином; в — окраска тионин-пикриновой кислотой по Шморлю; е — окраска метиленовой синью; увеличение: а, в, д — малое; б, г, е — среднее

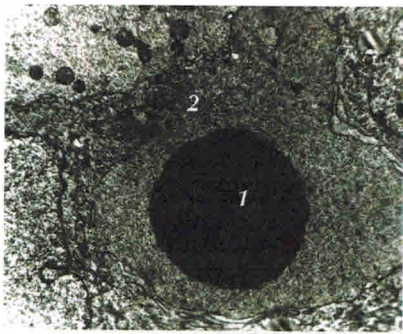


Рис. 5.1. Кариопикноз: 1 — ядро представлено электронно-плотной массой с потерей характерной для нормальной клетки структурированности хроматина; 2 — цитоплазма не содержит контуров органелл; электронная микрофотография, увеличение 6000

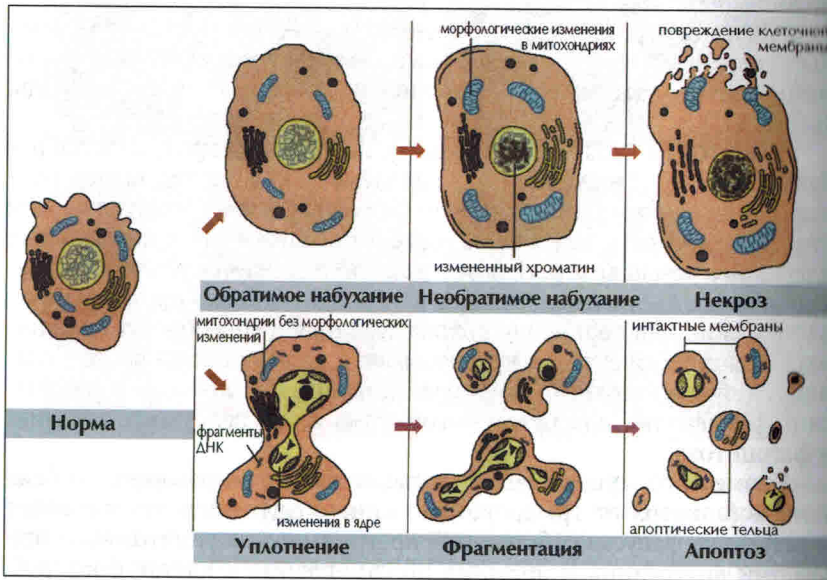


Рис. 5.2. Схема цитологических изменений при некрозе и апоптозе (по Wyllie [et al.], 1998, с изм.)

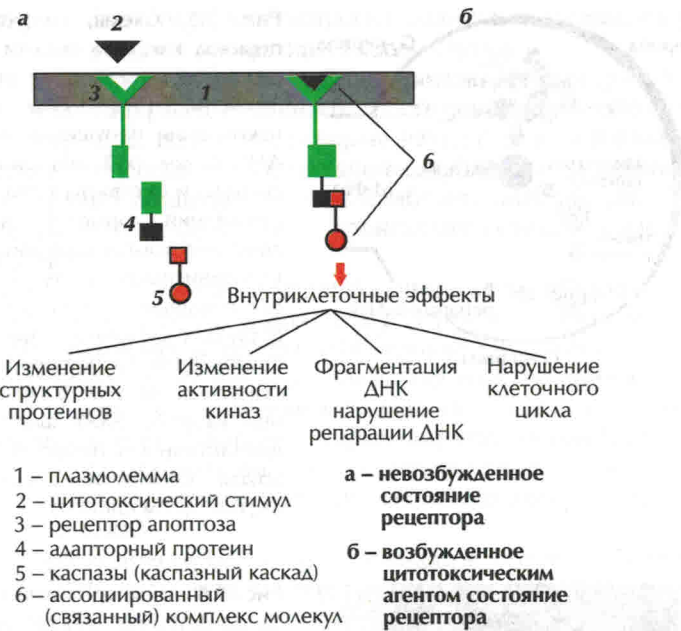


Рис. 5.3. Схема внутриклеточных эффектов при действии на клетку цитотоксического стимула



Рис. 5.4. Схема, иллюстрирующая молекулярные механизмы возникновения апоптоза: на наружной мембране митохондрии расположен цитохром С (красная метка) и белки семейства Bcl-2 (малиновая метка), которые связывают каспазы (зеленая метка с «шапочкой»). При патологии (например, при гипоксии) Bad (синяя метка) перемещается в мембрану митохондрии, изменяет проницаемость каналов, что сопровождается высвобождением цитохрома С из мембраны митохондрии. Это приводит к нарушению цепи переноса электронов и синтеза АТФ. Клетка лишается энергии. В свою очередь «свободный» цитохром С активирует каспазу-9 (зеленая метка без «шапочки»), что вызывает гибель клетки