Доклады Академии наук СССР
1955. Том 104, № 5

ГИСТОЛОГИЯ

И. А. АЛОВ

О ПОЯВЛЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ДЕЛЕНИЙ

(Представлено академиком Л. А. Орбели 23 V 1955)

В процессе развития и дифференцировки ряда органов и тканей (печени, поджелудочной железы, легких, хряща, сухожилий и др.) их клетки утрачивают способность к митотическим делениям. Относительно небольшая физиологическая регенерация в этих органах осуществляется главным образом за счет амитозов. Однако в условиях репаративной регенерации в них вновь возникают митотические деления. В печени митозы были обнаружены и при некоторых экспериментальных условиях: после перевязки желчного протока ([5]), после введения трипановой сини ([28]), тироксина, измельченной печени ([34], [31]), орбитальной железы ([31]) и фармолвакцины ([7]). Причины, которые приводят в этих случаях к пробуждению митозов, до сих пор неясны. Обычно возникновение митозов при регенерации объясняют «омоложением и дедифференцировкой» клеток, хотя эта удобная формула не подкреплена фактической аргументацией и не раскрывает механизма явления.

Изучая деление клеток в различных органах, мы как и Пфуль ([28]), столкнулись с пробуждением митозов после введения трипановой сини. Опыты проводили на взрослых (4—5 мес.) белых мышах, которым под кожу вводили трипановую синь (по 0,1—0,2 см^3 0,5% раствора в течение 5 дней). На 2—3 сутки после последней инъекции в печеночных и купферовских клетках были обнаружены митотические деления, которые в физиологических условиях в этих клетках встречаются лишь в течение первых недель жизни животного ([17], [20], [27]). Еще более многочисленные клеточные деления были обнаружены в клетках печени после более массивных инъекций трипановой сини (0,5 см^3 0,5% раствора в течение 3 дней). Многочисленные митозы появлялись на 2 сутки после последней инъекции достигая максимума на 3—5 сутки. Довольно значительная митотическая активность отмечалась также в почке, в которой у взрослых животных обнаруживаются лишь одиночные митозы. Делящиеся клетки в одних случаях полностью освобождались от гранул трипановой сини, в других гранулы располагались лишь по периферии клетки (рис. 1*E*), в третьих (более редких) деление происходило в клетке, переполненной гранулами.

Учитывая, что кислые краски проникают в ткани связанными с белками ([1], [15], [25]), казалось вероятным, что пробуждение митозов в опытах с трипановой синью связано с накоплением в клетке белка или продуктов его распада. Поэтому была поставлена II серия опытов, в которой взрослым белым мышам вводили лошадиную сыворотку. Сыворотку вводили интраперитонально по 0,2 см^3 однократно или в течение 3 суток. Материал обследовали через 1, 2, 3, 4 и 5 суток после последней инъекции. Результаты этой серии опытов оказались еще более демонстративными. Многочисленные митозы возникали не только в печеночных и купферовских клетках, но также в ацинозных клетках поджелудочной железы в слизистых и белковых клетках слюнных желез, а в части опытов даже в клетках хряща, шванновских клетках периферических нервов, в сателлитах

солнечного сплетения и в хромафинных клетках надпочечника (рис. 1 *А—Д*). Во всех этих клеточных элементах в физиологических условиях митозы либо совсем не встречаются, либо обнаруживаются в единичных случаях. Наиболее интенсивные митотические деления пробуждаются в печени и поджелудочной железе. Митозы в них возникают через 2—3 суток после последней инъекции и достигают максимума на 3—4 сутки. В печени они раньше появляются в купферических и несколько позже в печеночных клетках. В печеночных клетках митозы обнаруживались в одно- и двуядерных клетках. В процессе деления последних в метафазе возникали либо две самостоятельные экваториальные пластинки, либо одна общая, образованная хромосомами двух ядер. Иногда встречались трехполюсные митозы. Ни в одном опыте мы не наблюдали митозов в нервных клетках.

Для того чтобы проверить возможность пробуждения клеточных делений собственным белком была поставлена III серия опытов. Животным в течение 3 суток вводили интраперитонально (по 0,2 см^3) свежеприготовленные, отцентрифугированные экстракты печени мышей, содержавшие 3,5—5,5% белка. Первые же опыты показали, что введение такого количества собственного белка вызывало повреждение клеток, и митозы в этих условиях не только не возникали, но даже в органе с высокой митотической активностью (кишка) почти полностью подавлялись. В связи с этим в последующих опытах мы увеличили разведение экстрактов (1—3% белка) и перешли на подкожные инъекции. Экстракты вводили в течение 3 суток и материал обследовали на 2, 3, 4, 5 и 6 сутки после последней инъекции.

Результаты опытов оказались тождественны предыдущим: в печени, в поджелудочной и слюнных железах, в хрящевых и шванновских клетках возникали митозы. Пробуждение митозов после введения белковых экстрактов не связано с органной специфичностью. Аналогичный эффект был получен после введения экстрактов почек и селезенки, причем интенсивность возникавших при этом митозов в печени и других органах оказалась не менее значительной, чем после введения экстрактов печени. Во всех опытах этой серии обязательными условиями эксперимента являлись абсолютная стерильность и невысокая концентрация белка.

Таким образом, изложенные опыты показывают, что введение белка приводит через некоторый промежуток времени к пробуждению митозов в различных органах. Анализируя приведенные выше данные о возникновении митозов в печени в различных экспериментальных условиях, можно убедиться, что в большинстве случаев эти условия также фактически сводились к введению белковых растворов. Накопление белка клеткой является, следовательно, одним из процессов, который приводит к пробуждению в ней митотической активности. Происходит ли при этом накопление неизменного белка или продуктов его распада остается пока не ясным. Данные проникновения белка в цитоплазму и даже в ядро ([19], [24], [26], [32]) делают вероятными обе возможности.

Пробуждение митозов в связи с накоплением клеткой белка (или продуктов его распада), повидимому, имеет место и в естественных условиях. Прежде всего обращает на себя внимание возникновение митозов при регенерации. Репаративной регенерации предшествует повреждение тканей, усиленный протеолиз и накопление в очаге повреждения белка и продуктов его распада. Как и в наших опытах с введением белка, клеточные деления в регенерирующих тканях возникают на 2—3 сутки после повреждения. Рядом исследований было показано, что продукты распада тканей стимулируют процесс регенерации ([8–10], [13], [14]) и митотическую активность различных органов ([16], [22], [29], [30]). Аналогичные результаты были получены и при тканевой терапии ([3], [4], [11]). Исходя из своих опытов, мы склонны считать, что во всех этих случаях дело заключается не в особых «раневых гормонах» и «стимуляторах», а в накоплении клеткой белка или продуктов

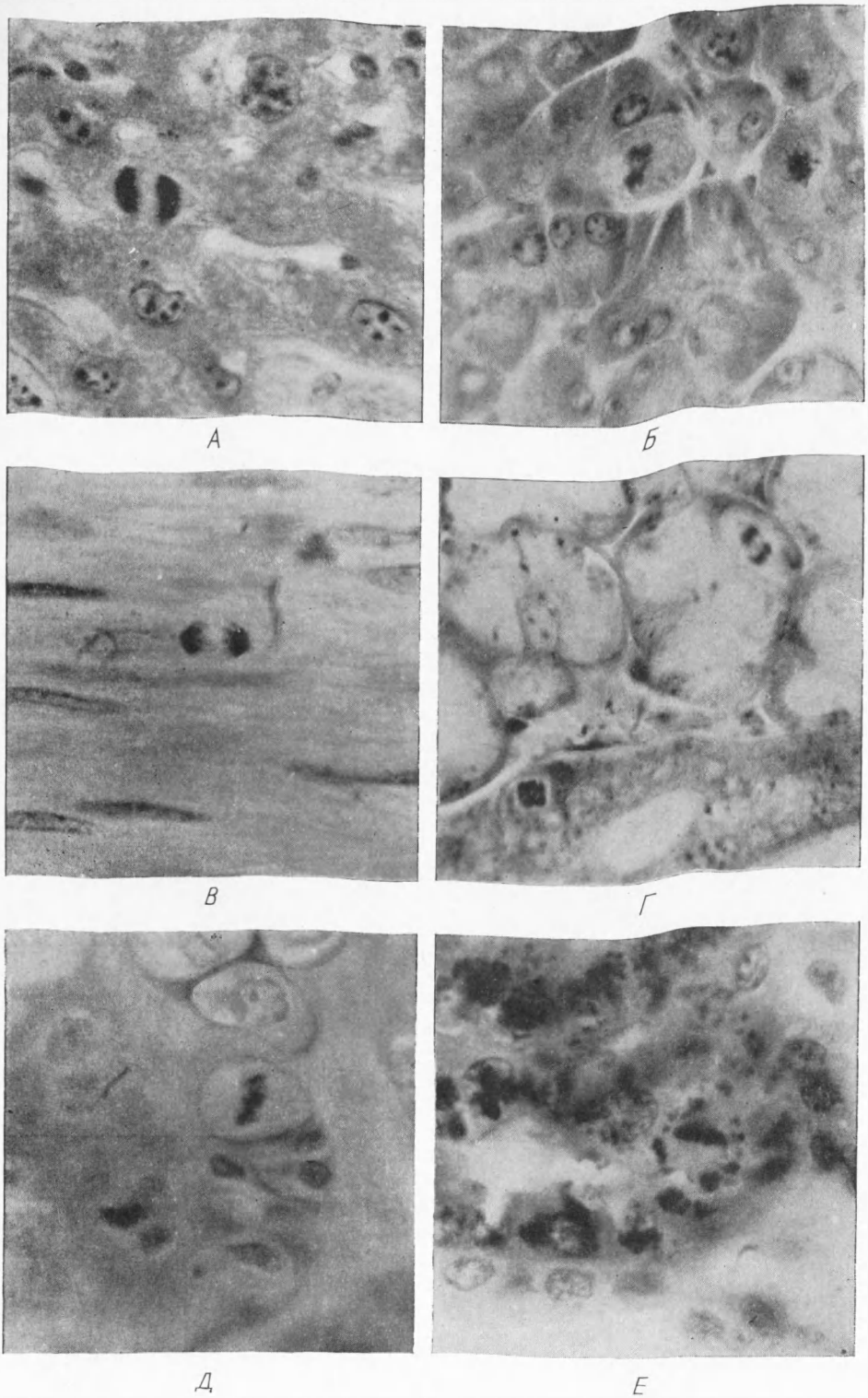

Рис. 1. Митотические деления, возникающие после введения белка в печеночной клетке (*А*), в ацинозных клетках поджелудочной железы (*Б*), в шванновской клетке (*В*), в слизистой клетке и в эпителии слюнной трубки подчелюстной железы (*Г*) и в хрящевой клетке (*Д*). *Е* — митоз в эпителии главного отдела почки после введения трипановой сини

его распада. Те же процессы вероятно имеют место и в условиях тканевых культур, для роста которых большое значение имеют протеозы ([18]), повреждение клеток ([21], [23]) и протеолитическая активность лейкоцитов ([12]). Возможно также, что одним из моментов возникновения дробления оплодотворенной яйцеклетки является ассимиляция ею белков сперматозоидов. Во всяком случае, известно, что дробление яйцеклетки может быть стимулировано введением в нее белков крови или различных фракций гомогенатов тканей ([33]).

Накопление клеткой белка (или продуктов его распада) не является, конечно, универсальным механизмом пробуждения митоза. Однако высказанные соображения позволяют предполагать, что такой путь возникновения клеточных делений довольно широко распространен. Проникновение белка (или продуктов его распада) в клетку является лишь первым звеном в цепи тех биохимических процессов, которые приводят ее к митозу. Последующие звенья нуждаются в дальнейшем изучении, и пока могут быть высказаны лишь более или менее вероятные гипотезы. Одна из них заключается в том, что в процессе накопления клеткой витальных красок (и возможно белка) в гранулы связывается рибонуклеиновая кислота ([2], [6]). Возникающие при этом сдвиги нуклеинового обмена между ядром и цитоплазмой возможно и приводят к тем биохимическим процессам, с которыми связано деление клеток. Эта рабочая гипотеза нуждается, естественно, в проверке, и лишь дальнейшие исследования позволяют вскрыть интимные механизмы процесса пробуждения деления клетки при накоплении ею белка.

Хабаровский государственный
медицинский институт

Поступило
10 V 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Б. В. Кедровский, Усп. совр. биол., **20**, 1, 41 (1945). [2] Б. В. Кедровский, Биол. ж., **6**, 1137 (1937); Усп. совр. биол., **15**, 3, 295 (1942); **31**, 1, 38 (1951); ДАН, **59**, 9, 1639 (1948). [3] Г. Д. Князева, Арх. патол., **15**, 3, 41 (1953). [4] В. В. Ковальский, Л. И. Палладин, Сб. тр. Укр. инст. глазн. бол., 131 (1947). [5] К. А. Кучук, Арх. биол. наук, **10**, 4, 352 (1902). [6] Л. Ларионов и Е. Брумберг, ДАН, **54**, 3, 267 (1946). [7] Е. М. Ледяева, Арх. анат., гист., эмбр., **31**, 2, 24 (1954). [8] Б. Д. Морозов, Усп. совр. биол., **4**, 1, 88 (1935); Арх. биол. наук, **31**, 1, 87 (1935). [9] Е. А. Сальков, А. Васильев, Нов. хир. арх., **9**, 24 (1935). [10] Г. П. Сахаров, О. В. Лебедева, Бюлл. эксп. биол. и мед., **17**, 3, 55 (1944). [11] Р. О. Файтельберг, В. Г. Хаметова, Сб. тр. Укр. инст. глазн. биол., 141 (1947). [12] Г. К. Хрущов, Роль лейкоцитов крови, М., 1945. [13] М. Ю. Эпштейн, Нов. хир. арх., **6**, 4, 449 (1925). [14] E. Auerbach, L. Doljanski, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., **58**, 1, 344 (1945). [15] H. Bennhold, Ergebn. inn. Med., **42**, 275 (1932). [16] N. Bucher, J. Scott, J. Aub, Canc. Res., **11**, 6, 457 (1951). [17] W. Bullough, Biol. Sci. L., **231**, 585, 453 (1946). [18] A. Carrel, L. Baker, J. exp. Med., **44**, 3—4, 353 (1926). [19] Coons, E. Leduc, M. Kaplan, J. exp. Med., **93**, 173 (1951). [20] A. Cropp, Zs. Krebsforsch., **58**, 438 (1952). [21] B. Ephrussi, C. R. Soc. Biol., **106**, 546 (1933). [22] S. Fardon, A. Winger, J. Prince, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., **72**, 3, 568 (1949), [23] A. Fischer, Virchow's Arch., **279**, 123 (1930). [24] A. Gitlin, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., **74**, 138 (1950). [25] R. Höber, A. Titojew, Pflug. Arch., **223**, 180 (1930). [26] H. Kruse, Ph. D. McMaster, J. exp. Med., **90**, № 5, 425 (1949). [27] E. Leduc, Anat. Rec., **99**, 4, 586 (1947). [28] W. Pfuhl, Zs. f. Anat. u. Entwickl., **109**, 1, 99 (1938). [29] H. Teir, Acta pathol. et microbiol. Scand., **30**, 2, 158 (1952). [30] H. Teir, A. Kiljunen, Acta pathol. et microbiol. Scand., **30**, 2, 184 (1952). [31] H. Teir, K. Ravanti, Exp. Cell. Res., **5**, 2, 500 (1953). [32] J. Sabin, J. exp. Med., **70**, 67 (1939). [33] J. R. Shaver, J. exp. Zool., **122**, 1, 169 (1953). [34] J. Wilson, E. Leduc, Anat. Rec., **97**, 470 (1947); **100**, 4, 724 (1948).