

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БИОЛОГИИ

В. Э. БУТВИЛОВСКИЙ, В. В. ДАВЫДОВ, Р. Г. ЗАЯЦ

БИОЛОГИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Учебно-методическое пособие

2-е издание, исправленное



Минск БГМУ 2012

УДК 577.2 (075.8)
ББК 28.704 я73
Б93

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 28.03.2012 г., протокол № 6.

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Т. М. Студеникина; д-р. мед. наук, проф. В. А. Переверзев

Бутвиловский, В. Э.

Б93 Биология для студентов фармацевтического факультета : учеб.-метод. пособие / В. Э. Бутвиловский, В. В. Давыдов, Р. Г. Заяц. 2-е изд., испр. – Минск : БГМУ, 2012. – 210 с.

ISBN 978-985-528-602-9.

Издание содержит теоретический материал курса биологии для студентов фармацевтического факультета. Подробно рассмотрены молекулярно-генетический, клеточный и организменный уровни организации живого вещества. Дано понятие о генетических процессах в популяциях, описаны формы биотических связей, подробно охарактеризовано явление паразитизма, разобраны некоторые паразитические представители животного мира, ядовитые грибы, растения и животные. Первое издание вышло в 2011 году.

В данном издании исправлены некоторые неточности, переработан список литературы.

Предназначено для студентов 1-го курса фармацевтического факультета.

УДК 577.2 (075.8)
ББК 28.704 я73

ISBN 978-985-528-602-9

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2012

ВВЕДЕНИЕ

Биология — наука о жизни и живых системах. Термин «биология» введен в естествознание Ж. Б. Ламарком в 1802 г. Он происходит от греческих слов *bios* — жизнь, живое и *logos* — наука. Она изучает закономерности развития жизни и живых существ, их строение, функции, природные сообщества и взаимоотношения в них. Объектами биологии являются представители царств Дробянки (бактерии и археи), Протисты, Грибы, Растения и Животные. Соответственно этим объектам существуют биологические науки — *микробиология, протистология, микология, ботаника и зоология*. Каждая из перечисленных наук имеет разделы. Например, ботаника включает разделы, изучающие водоросли — альгология, мхи — бриология и др. В зоологию, науку о животных — входят следующие разделы: гельминтология (изучает паразитических червей), арахнология (изучает паукообразных), энтомология (изучает насекомых) и др.

Биологические науки изучают как строение своих объектов — *морфологию*, так и процессы их жизнедеятельности — *физиологию*. К морфологическим дисциплинам относятся: анатомия, цитология, гистология и др.

Процессы жизнедеятельности, функционирование систем органов изучают *физиологические науки*, например, физиология высшей нервной деятельности, физиология сердечнососудистой системы. В живых системах постоянно идут процессы синтеза и распада химических соединений, протекающие с участием различных ферментов, и обмен веществ с окружающей средой. Эти вопросы являются предметом изучения биохимии.

Биология как наука о жизни и живых организмах исследует ряд общебиологических закономерностей, которые в настоящее время стали предметом изучения самостоятельных наук. Это: *эмбриология*, изучающая закономерности развития зародышей и влияние на них факторов среды; *геронтология* — наука о старении организмов; *генетика* — наука о законах наследственности и изменчивости и о механизмах передачи признаков потомкам; *экология* — изучает взаимодействие организмов между собой и с окружающей их средой, решает вопросы сохранения и восстановления исчезающих видов растений и животных, охраны природы. К экологическим дисциплинам относятся *биоценология, биогеоценология и биогеография*, которые занимаются изучением биоценозов, биогеоценозов и географического распространения живых организмов.

К биологическим наукам относятся также:

- *палеонтология* — изучает ископаемые остатки вымерших животных и растений прежних эпох;
- *антропология*, предметом изучения которой являются проблемы происхождения человека и формирования его рас;
- *дарвинизм (эволюционное учение)* рассматривает закономерности исторического развития органического мира.

Биологические науки используют следующие методы:

– *описательный*: сбор материала и описание фактов (наиболее широко этот метод использовался на ранних этапах развития науки);

– *сравнительный*: сопоставление сходства и различия изучаемых организмов, их жизнедеятельности; данный метод лежит в основе систематики живых организмов, с его помощью была создана клеточная теория; применение данного метода в ряде биологических наук (анатомия, эмбриология, палеонтология) способствовало развитию эволюционных представлений в естествознании;

– *исторический*: позволяет устанавливать закономерности появления и развития живых организмов; своим появлением в биологии метод обязан работам Ч.Дарвина;

– *экспериментальный*: проводится путем постановки опытов в определенных условиях, учитывая возможности их повторения, обеспечивает глубокое изучение сущности явлений; наивысшая форма эксперимента — различные виды моделирования процессов и явлений.

В настоящее время для решения многих кардинальных проблем естествознания сочетают методы биологических наук с методами физики, химии, математики, кибернетики.

Органический мир представляет собой сложную систему, состоящую из отдельных соподчиненных друг другу и взаимозависимых звеньев. Они не могут существовать изолированно. Каждое звено (особи, популяции, виды, биоценозы) состоит из самостоятельных единиц или особей — организм состоит из клеток, популяция — из особей и т. д. Эти две стороны органического мира являются диалектическим единством противоположностей — с одной стороны он целостен, с другой — дискретен (от лат. *discretus* — прерывистый).

Дискретность живых систем определяется уровнями их организации.

1. Молекулярно-генетический уровень. Дискретные единицы этого уровня довольно однообразны: макромолекулы — нуклеиновые кислоты и белки и молекулы других органических веществ. Дискретные единицы — гены — участки молекулы ДНК, в которых записана наследственная информация. У всех организмов одинаков состав нуклеиновых кислот (нуклеотиды) и белков (20 одних и тех же аминокислот). Сходный состав имеют липиды и углеводы. Энергия у всех организмов запасается в молекулах АТФ.

2. Клеточный уровень. В 1839 г. Т. Шванн в работе «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений» доказал, что клетка является структурной единицей всех живых организмов. Клетка несет наследственную информацию о развитии целого организма. Организм любого вида начинает развитие из одной клетки — зиготы. На уровне клетки протекают все процессы обмена веществ. Таким

образом, дискретными единицами этого уровня организации относительно сходные по строению клетки.

3. Организменный уровень. Многоклеточный организм — это целостная система органов и тканей, специализированных для выполнения различных функций. Организм, или особь, как целое представляет собой элементарную единицу жизни. На уровне организма протекают процессы онтогенеза, осуществляется их нейрогуморальная регуляция, поддерживается гомеостаз.

4. Популяционно-видовой уровень. Популяция — это группа особей одного вида, длительно населяющих определенную территорию. Она является надорганизменной системой и единицей эволюции. В ней действуют элементарные эволюционные факторы и начинается процесс видообразования.

5. Биосферно-биогеоценотический уровень. Биогеоценозы — это исторически сложившееся сообщество популяций живых организмов разных видов в определенной среде обитания. Они являются элементарными системами биосферы и связаны между собой и с неживой природой обменом веществ, энергии и информации. Биосфера «живая» оболочка Земли, которая включает и объединяет все проявления жизни на планете — круговорот веществ, превращения энергии и постоянные потоки информации.

Жизнь представляет собой совместную функцию сложных биополимеров — белков и нуклеиновых кислот (ДНК и РНК). Все живые системы характеризуются рядом признаков, отличающих их от неживой материи. Начиная с клеточного уровня и кончая биосферным живые системы являются открытыми системами, т. е. они постоянно обмениваются с окружающей средой веществами, энергией и информацией, что является основой фундаментальных свойств живого.

Фундаментальными свойствами живого, отличающими его от неживого, являются *самообновление*, обусловленное потоком веществ и энергии, *самовоспроизведение*, основой которого является преимущественно поток генетической информации, чем обеспечивается преемственность между клетками и организмами, и *саморегуляция*, обусловленная потоками веществ, энергии и информации.

Фундаментальные свойства живых систем определяют основные *признаки жизни*.

Обмен веществ и энергии — одна из основных характеристик живого. Живые организмы поглощают из окружающей среды химические вещества, необходимые для построения структур своего тела (реакции ассимиляции) и получения энергии (реакции диссимиляции). Продукты жизнедеятельности они выделяют в окружающую среду. Обмен веществ идет и в неживой природе, но имеет принципиальные отличия. Для тел живой природы обмен веществ является средством восстановления и замены раз-

рушенных частей или построения новых развивающихся организмов. Для этих процессов используется энергия, получаемая извне или образуемая в организме в результате реакций диссимиляции. Тела неживой природы в результате обмена веществ изменяют свой «облик» и часто разрушаются (процессы горения и коррозии).

Обмен веществ в живых организмах это единство реакций синтеза и распада, ассимиляции и диссимиляции, пластического и энергетического обменов.

Репродукция (самовоспроизведение) — это размножение, или способность воспроизводить себе подобных. Репродукция характерна для всех уровней организации живого, она поддерживает существование видов и биосферы в целом.

Наследственность и изменчивость. Наследственность обеспечивает преемственность между поколениями, сходство потомков с родителями. В основе передачи признаков родителей детям лежит механизм матричного синтеза молекул ДНК. Их функция — хранение и передача наследственной информации.

Изменчивость — свойство противоположное наследственности. Оно позволяет живым организмам приспосабливаться к изменяющимся условиям среды и приобретать новые признаки, которых не было у родительских форм. В основе механизма изменчивости лежат изменения структуры нуклеиновых кислот, приводящие к синтезу новых белков и появлению новых признаков. Изменчивость дает материал для естественного отбора.

Рост и развитие. Появившиеся в результате репродукции новые организмы получают генетическую информацию о развитии тех или иных признаков. Развитие — это необратимые изменения структуры организмов, усложнения их функций по заданной генетической программе. Индивидуальное развитие (*онтогенез*) сопровождается ростом — ограниченным или неограниченным, увеличением массы тела.

Историческое развитие видов называется *филогенезом*. Его закономерности определяет эволюционное учение Ч. Дарвина. Эволюция органического мира сопровождается образованием новых видов в результате борьбы за существование и естественного отбора.

Раздражимость — это способность организмов отвечать на воздействия факторов окружающей среды. Организмы, имеющие нервную систему, отвечают на воздействия среды с помощью *рефлексов*. Реакции противостоят название *таксисов*. Положительный таксис — движение в сторону раздражителя, отрицательный — от него. Ответные реакции растений на внешние воздействия проявляются ростовыми движениями и называются *тропизмами* — положительными или отрицательными.

Дискретность и целостность. Эти два понятия определяются уровнями организации живых систем. Дискретность означает «прерывистость»,

«разделение на части». Целостная биосфера состоит из отдельных биогеоценозов, которые, в свою очередь, представлены сообществами — популяциями видов животных и растений. Популяции — это группы отдельных особей, состоящих из клеток, которые образуют их ткани и органы. Все эти звенья «работают» согласованно как единая система. Эту целостность поддерживает саморегуляция.

Гомеостаз. Это способность живых систем поддерживать относительное постоянство состава внутренней среды и течения физиологических процессов. На определенном уровне поддерживается температура тела, показатели кровяного давления, содержания сахара в крови и многие другие. Регуляторными системами гомеостатических показателей организма являются нервная и эндокринная системы — нейрогуморальная регуляция.

Биология занимает важное место в системе медицинского образования. Объектом изучения биологических дисциплин является и человек как представитель типа Хордовые, подтипа Позвоночные, класса Млекопитающие. Как *биологическое существо* человек имеет много общего с представителями мира животных: сходное строение и функции клеток, тканей и органов, эмбриональное развитие, ряд общих заболеваний. Человеку, как и всем живым существам, присуще *биологическое наследование*, т. е. передача родительскими особями наследственной информации дочерним организмам. Одновременно человек является и *социальным существом*. Жизнь, развитие и становление его личности невозможны вне общества, взаимоотношений с себе подобными. Только человеку как *социальному существу* присуще *социальное наследование* — способность к обучению благодаря наличию у человека мышления и речи. Развитие человека в настоящее время подчиняется в целом законам развития общества.

Один из крупнейших теоретиков медицины академик И. В. Давыдовский определил «биологию как теоретическую базу медицины». Достижения многих биологических дисциплин обеспечивают развитие теоретической и практической медицины, приводят к возникновению новых направлений, благодаря чему определяется ее современный уровень. Это достижения в области молекулярной биологии, генной инженерии, биотехнологии, диагностики и лечения наследственной патологии, взаимоотношений человека с окружающей средой и охраны биосферы.

Огромное практическое значение для медицины имеет изучение явлений паразитизма и паразитарных болезней.

Как биологический вид человек выделился из животного мира и подчиняется всем биологическим закономерностям. Изучение филогенеза — исторического развития органического мира позволяет понять происхождение ряда врожденных пороков развития (трехкамерное сердце, наличие хвоста, многососковость и др.).

Как все живые существа человек тесно связан с природой. Его здоровье в значительной мере зависит от ее состояния. Научно обоснованное отношение к природе, охране и использованию ее ресурсов с целью профилактики и лечения заболеваний также требует знания биологических закономерностей.

Прогресс биология привел к появлению таких перспективных ее разделов как биотехнология и генная инженерия.

Биотехнология — это использование биологических процессов в промышленности для получения определенных продуктов. Например, использование определенных штаммов плесневых грибов для получения антибиотиков.

Генная инженерия — комплекс методов конструирования и получения клеток и организмов с новой генетической программой. Удаление из молекулы ДНК поврежденного гена и замена его нормальным геном, исправление нарушенной структуры молекулы ДНК помогут в будущем избавить человека от тяжелых наследственных заболеваний.

Фармация (*pharmacy* — лекарство и применение лекарств) — комплекс научно-практических дисциплин, изучающих проблемы создания, безопасности, исследования, хранения, изготовления, отпуска и маркетинга лекарственных средств, а также поиска природных источников лекарственных субстанций. Фармация включает такие разделы, как фармацевтическая химия, технология фармацевтических препаратов и лекарственных форм, фармакогнозия, организация и экономика фармации и др. Фармация тесно связана с медициной и биологией.

БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка — это элементарная, живая, ограниченная активной мембраной система биополимеров, образующих ядро и цитоплазму, участвующих в совокупности метаболических и энергетических процессов, осуществляющих поддержание и воспроизведение всей системы в целом. Она представляет собой элементарную структурно-функциональную и генетическую единицу живого.

Через клетку проходят потоки вещества, энергии и информации. В ней (ядро и цитоплазма) сосредоточена вся генетическая информация любого организма.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ

В 1665 г. Р. Гук, рассматривая под микроскопом срез пробки дерева, обнаружил пустые ячейки, которые он назвал «клетками». Он видел только оболочки растительных клеток, и длительное время оболочка считалась

основным структурным компонентом клетки. В 1825 г. Я. Пуркине описал внутреннее содержимое клеток — протоплазму, а в 1831 г. Р. Броун — ядро. В 1837 г. М. Шлейден пришел к заключению, что растительные организмы состоят из клеток, и каждая клетка содержит ядро.

Используя накопившиеся к этому времени данные, Т. Шванн в 1839 г. сформулировал *базовые положения клеточной теории*:

- клетка является основной структурной единицей растений и животных;
- процесс образования клеток обуславливает рост, развитие и дифференцировку тканей и организмов.

В 1858 г. Р. Вирхов — основоположник патологической анатомии — дополнил клеточную теорию важным положением о том, что клетка может происходить только от клетки (*Omnis cellula e cellula*) в результате ее деления. Он установил, что в основе всех заболеваний лежат изменения структуры и функции клеток.

Современная клеточная теория включает следующие положения:

- клетка — основная структурно-функциональная и генетическая единица живых организмов, наименьшая единица живого;
- клетки всех одноклеточных и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу и важнейшим проявлениям процессов жизнедеятельности;
- каждая новая клетка образуется в результате деления исходной (материнской) клетки;
- клетки многоклеточных организмов специализированы: они выполняют разные функции и образуют ткани;
- клетка — открытая система, через которую постоянно идут потоки вещества, энергии и информации.

Клеточная теория, являясь важнейшим достижением естествознания, доказала единство строения и общность происхождения растений и животных и сыграла огромную роль в развитии всех разделов биологии.

КЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ ЖИЗНИ

С возникновением клетки живые системы приобретают способность к самостоятельному обмену веществ и размножению. Усложнение их организации сопровождается появлением сначала клеточной, а затем и ядерной мембраны и увеличением молекулярной массы ДНК. Клетки подразделяются на прокариотические и эукариотические. Отличия между ними представлены в табл. 1.

Прокариоты являются одноклеточными доядерными организмами. К ним относятся *бактерии, цианобактерии и микоплазмы*. Бактерии имеют разнообразную форму, размеры их тела колеблются от 1 до 5 мкм. *Клеточная стенка* бактерий состоит из *элементарной мембраны*, которая по-

крыта слоем полисахаридов (*муреин*). Некоторые виды бактерий имеют *слизистую капсулу*. В цитоплазме прокариот имеются *рибосомы*, сходные по строению и функциям с рибосомами эукариот, но меньших размеров (70S). Мембрана клетки образует *мезосомы* (впячивания), выполняющие функции мембранных органелл (рис. 1). У некоторых бактерий имеются органеллы движения — *жгутики*.

Таблица 1

Отличительные и сходные признаки про- и эукариотических клеток

Признак	Прокариоты	Эукариоты
Цитоплазматическая мембрана	Есть	Есть
Клеточная стенка	Есть	У животных нет, у растений есть
Ядро	Нет	Есть
Генетический материал	Нуклеоид (кольцевая молекула ДНК)	Хромосомы (ДНК + белок)
Митохондрии	Нет	Есть
Комплекс Гольджи	Нет	Есть
Эндоплазматическая сеть	Нет	Есть
Лизосомы	Нет	Есть
Пероксисомы	Нет	Есть
Рибосомы	Есть	Есть
Мезосомы	Есть	Нет
Способ размножения	Простое бинарное деление	Митоз, amitoz

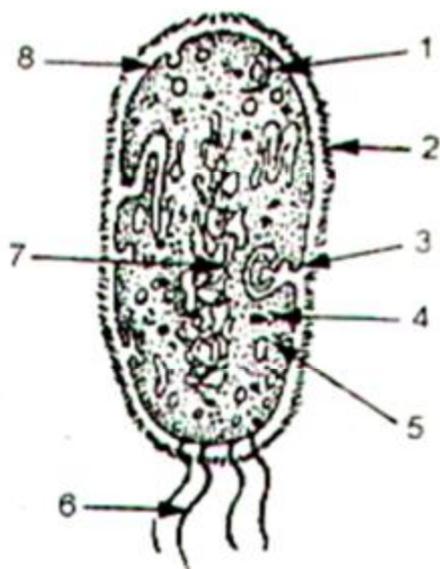


Рис. 1. Схема строения бактериальной клетки:

- 1 — плазмида; 2 — клеточная стенка;
- 3 — мезосома; 4 — рибосома; 5 — вакуоль;
- 6 — жгутик; 7 — нуклеоид; 8 — мембрана

Наследственный аппарат прокариотических клеток представлен находящейся в цитоплазме *одной молекулой ДНК*, связанной с небольшим количеством белков и имеющей кольцевую форму (*нуклеоид*). ДНК прокариот часто называют хромосомой, хотя структурно она существенно отличается от хромосом эукариот. Прокариоты содержат только одну «хромосому» и являются *гаплоидами*. Молекулярная масса ДНК прокариот составляет $2,5 \times 10^9 \pm 0,5 \times 10^9$, что соответствует примерно 2000 структурных генов. В цитоплазме бактерий могут содержаться мелкие молекулы ДНК (*плазмиды*), обуславливающие отдельные признаки бактерий (например, устойчивость к действию антибиотиков).

Основной способ размножения бактерий — деление клетки надвое после репликации молекулы ДНК (*простое бинарное деление*). Многие бактерии способны к *конъюгации* — половому процессу, при котором одна бактериальная клетка получает от другой участки молекул ДНК.

Цианобактерии могут быть одиночными клетками, многоклеточными нитями или колониями. В отличие от других бактерий они не имеют жгутиков, имеют хлорофилл *a*, каротиноиды и фикобилины; выделяют в процессе фотосинтеза молекулярный кислород, имеют многоклеточные (нитчатые) формы.

Некоторые виды цианобактерий могут образовывать нити до 1 м. Как и другие нитчатые и колониальные формы бактерий, цианобактерии прикрепляются друг к другу оболочками или капсулами.

У нитчатых форм есть специализированные клетки с сильно утолщенными бесцветными оболочками (гетероцисты) — они участвуют в фиксации азота и в размножении.

Цианобактерии могут **вступать в симбиоз** с другими организмами (протистами, водорослями, мхами, грибами), при этом они теряют клеточную оболочку и выполняют функцию хлоропластов. Размножение цианобактерий происходит простым бинарным делением клеток или фрагментацией.

Микоплазмы отличаются от бактерий отсутствием клеточной стенки. Их размеры колеблются от 0,1 до 0,25 мкм. Большинство микоплазм — симбионты и факультативные паразиты человека, животных и растений. Они вызывают заболевания микоплазмозы.

Эукариотические клетки имеют оболочку, цитоплазму с органеллами и оформленное ядро (рис. 2).



Рис. 2. Схема строения эукариотической клетки

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

Клетка представляет собой открытую саморегулирующуюся систему, через которую постоянно идут потоки веществ, энергии и информации. Их обеспечивают специальные структуры клетки:

- надмембранный комплекс — *гликокаликс*;
- *элементарная биологическая мембрана*;
- субмембранный опорно-сократительный комплекс гиалоплазмы;
- *органойды анаболической и катаболической систем*;

Процессы поступления, выделения и обмена веществ регулирует ядро.

Основным компонентом большинства перечисленных структур является элементарная (биологическая) мембрана. **Биологические мембраны** состоят, преимущественно, из липидов, белков и углеводов. Клетка содержит различные типы мембран, но принцип их строения одинаков.

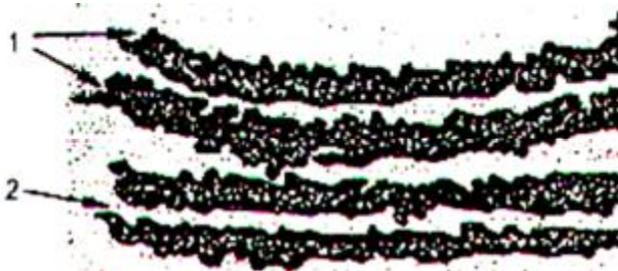


Рис. 3. Схема «бутербродной» модели строения мембраны:

1 — белковые слои; 2 — билипидный слой

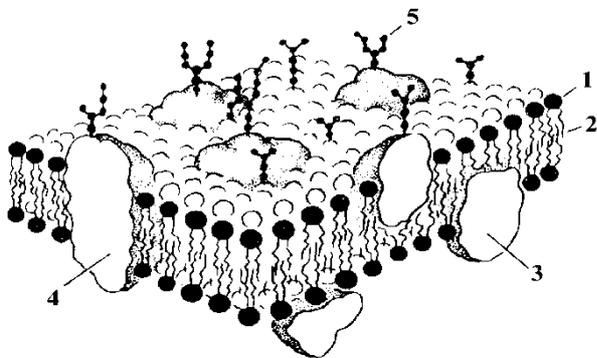


Рис. 4. Схема жидкостно-мозаичной модели строения мембраны:

1 — гидрофильные концы липидных молекул; 2 — гидрофобные концы липидных молекул; 3 — полуинтегральный белок; 4 — интегральный белок; 5 — гликокаликс

Первые представления о структуре элементарной мембраны были даны Н. Даусоном и Р. Даниеллем (1943). Они описали «бутербродную» (сэндвич) модель мембраны (рис. 3). По их представлениям основу ее составляют 2 слоя липидных молекул (билипидный слой), расположенных гидрофобными концами друг к другу, а гидрофильными — наружу. Поверх билипидного слоя располагаются сплошные слои белковых молекул. Однако эта модель не позволяла объяснить многие свойства и функции мембраны.

В 1972 г. С. Сингером и Г. Николсоном была предложена *жидкостно-мозаичная модель* строения биологической мембраны (рис. 4). Важнейшая особенность модели — отсутствие ковалентных связей между ее компонентами. Основу модели также составляет *билипидный слой*, но белки по отношению к

нему могут располагаться по-разному. Часть белковых молекул лежит на поверхности липидных слоев (*периферические белки*), часть пронизыва-

ет один слой липидов (*полуинтегральные белки*), а часть — оба слоя липидов (*интегральные белки*).

Интегральные белки могут пронизывать плазмалемму многократно. Они являются каналобразующими белками и, следовательно, участвуют в транспорте через мембрану водорастворимых веществ, полуинтегральные — в работе молекулярных рецепторов. Белки являются материальной основой главных функций мембран: транспортной, ферментативной и рецепторной. Количество белка варьирует в зависимости от выполняемой мембраной функции, например, в плазмалемме — около 50 %, а во внутренней мембране митохондрий — около 75 %. Липидный слой находится в жидкой фазе («*липидное море*»). В состав мембран входят липиды трех классов: *фосфолипиды*, *холестерин* и *гликолипиды*. На наружной поверхности мембран имеется рецепторный аппарат — *гликокаликс*, образованный разветвленными молекулами *гликопротеинов*, «узнающий» определенные вещества и структуры.

В 2001 г. предложен уточненный вариант жидкостно-мозаичной модели мембраны, где показана сложная пространственная структура белков и соотношение различных липидов, входящих в ее состав.

Свойства мембран:

- пластичность — способность изменять архитектонику;
- полупроницаемость — способность избирательно пропускать вещества в клетку и из клетки;
- способность самозамыкаться.

Функции мембран:

- структурная — мембрана как структурный компонент входит в состав плазмалеммы и большинства органелл (мембранный принцип структуры органелл);
- барьерная и регуляторная — поддерживает постоянство химического состава (гомеостаз), регулирует транспорт веществ и обменные процессы;
- защитная — защищает клетку и органеллы от воздействия факторов среды;
- рецепторная — «узнает» определенные вещества;
- контактная — обеспечивает взаимодействие с другими клетками многоклеточного организма;
- ферментативная — некоторые белки мембран являются ферментами, и многие биохимические реакции протекают на мембранах;
- разграничительная — мембраны разделяют цитоплазму клетки на отсеки (компарменты).

ГИАЛОПЛАЗМА. ЦИТОСКЕЛЕТ

Гиалоплазма (цитоплазматический матрикс) — однородная мелкозернистая структура, состоящая из двух фаз.

Жидкая фаза гиалоплазмы представляет собой коллоидный раствор, состоящий из H_2O , минеральных солей, ионов (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , HPO_3^{2-} и др.), аминокислот, белков, различных видов РНК, липидов и углеводов.

Твердая фаза гиалоплазмы представлена системой тонких (около 2 нм толщиной) белковых нитей — *микротрабекул*, пересекающих цитоплазму в различных направлениях.

Микротрабекулярная система связывает мембранные органеллы, различные фибриллярные и трубчатые компоненты (опорно-двигательную систему клетки) и плазмалемму. В местах пересечения или соединения концов трабекул располагаются группы рибосом.

Микрофиламенты (диаметр 6–8 нм) представляют собой рыхлую сеть *актиновых нитей*, сшитых специальными белками. В большинстве животных клеток основное количество микрофиламентов расположено непосредственно под плазматической мембраной, что придает *механическую прочность поверхностному слою* клетки и *позволяет клетке изменять свою форму и передвигаться*.

Промежуточные филаменты (диаметр около 10 нм) обладают высокой специфичностью белкового состава, в зависимости от типа клеток, например, они состоят из *кератина* в клетках эпителия, *десмина* — в мышечных клетках, *ламина* — в ядрах клеток (образуют ядерную пластинку). Они *обеспечивают механическую прочность и сохраняют структуру клеток*.

Микротрубочки (диаметр около 25 нм) образуются путем поликонденсации молекул *тубулина* и менее стабильны, чем микрофиламенты. На поперечном сечении каждая микротрубочка состоит из 13 субъединиц (*протофиламентов*), а каждая из них образована гетеродимерами тубулина (α и β). Микротрубочки в клетке могут *образовывать временные структуры* (нити веретена деления), *или постоянные органеллы* (центриоли, базальные тельца, жгутики, реснички).

Центриоли (центры образования микротрубочек) — это мелкие полые цилиндры (длина до 0,5 мкм, диаметр 0,15 мкм), построенные из 27 микротрубочек, сгруппированных по три в 9 групп. В центре клетки 2 центриоли располагаются перпендикулярно друг другу. Они есть у большинства животных клеток, у некоторых грибов, водорослей, мхов и папоротников. Основная функция центриолей — инициация образования микротрубочек веретена деления клетки.

Совокупность *центриолей* и тонких нитей лучистой сферы (*центросферы*) составляет клеточный центр (центросому), который образует полюса деления и формирует веретено деления.

Базальные тельца находятся у основания жгутиков и являются центрами организации микротрубочек, входящих в состав жгутиков и ресничек.

Жгутики и реснички — это подвижные отростки цитоплазмы (длина до 100 мкм), служащие для передвижения всего организма (протисты, ресничные черви), половых клеток, для транспорта частиц и жидкостей (реснички мерцательных клеток слизистой оболочки дыхательных путей, яйцеводов). Жгутики содержат 20 микротрубочек: 18 из них располагаются парами по периферии, а 2 одиночные — в центре.

Короткие (10–20 мкм) и многочисленные жгутики называются ресничками.

Скольжение микротрубочек, входящих в состав жгутиков или ресничек, друг относительно друга вызывает их биение, что обеспечивает перемещение клетки либо продвижение частиц.

Вместе с *трубчатыми* (микротрубочки) и *фибрилярными* (микрофиламенты) компонентами цитоплазмы микротрабекулярная система образует внутриклеточный цитоплазматический скелет (*цитоскелет*), который служит механическим каркасом клетки, обуславливает ее форму, координирует движение органелл и цитоплазмы, деление и изменение формы клетки, расхождение дочерних хромосом.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОТОКА ВЕЩЕСТВА И ЭНЕРГИИ В КЛЕТКЕ

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСМЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА

Плазмалемма — это сложная молекулярная структура толщиной 6–10 нм, отделяющая клетку от окружающей среды, обеспечивающая процессы обмена веществ между клеткой и внешней средой и контакты клеток между собой и с межклеточным веществом. Через плазмалемму происходит транспорт веществ.

Пассивный транспорт

Низкомолекулярные нейтральные вещества (вода, аммиак, мочевины, глицерол) *свободно диффундируют* через мембраны. Однако с увеличением размера молекулы теряют способность проникать через биомембраны (например, глюкоза и другие сахара).

Проницаемость мембран зависит также от полярности веществ. Неполярные вещества (бензол, этанол, диэтиловый эфир, многие наркотики) легко проходят через мембраны в результате диффузии. Для гидрофильных, особенно заряженных молекул, биомембраны непроницаемы. Перенос таких веществ осуществляется специальными транспортными белками

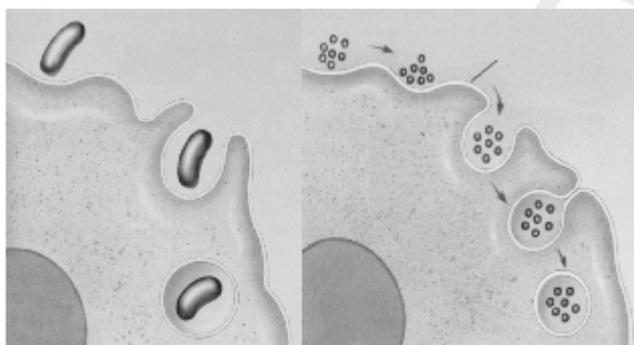
(порины, пермеазы, АТФ-азы и др.). Таким образом, существуют разные механизмы трансмембранного транспорта.

Пассивный транспорт *происходит без затрат энергии, по градиенту концентрации*. Это могут быть *осмос* (так поступает в клетку вода), *диффузия* через ионные каналы (многие ионы, например, Ca^{2+} , Cl^-), поступление через поры или путем растворения в липидах и *облегченная диффузия* с участием белков-переносчиков — *пермеаз* (аминокислоты, сахара, жирные кислоты).

Активный транспорт

Активный транспорт идет против градиента концентрации, с затратой энергии. Для него необходимо наличие специальных *ионных каналов, ферментов (АТФ-аз) и АТФ*. Так работает натрий-калиевый насос. Концентрация калия в клетке выше, чем в околоклеточном пространстве, и, тем не менее, ионы калия поступают в клетку.

Активный транспорт может идти по механизму *унипорта*, при котором только одно вещество перемещается через мембрану в одном направлении с помощью канальных или транспортных белков, например, транспорт глюкозы в клетках печени. Второй механизм активного транспорта — это *симпорт* (сопряженный транспорт), при котором два вещества переносятся одновременно в одном направлении, например, ионы натрия и аминокислоты в кишечном эпителии. Третий механизм активного транспорта — *антипорт*, при котором два вещества переносятся в противоположных направлениях, например, обмен ионов HCO_3^- на Cl^- в мембранах эритроцитов.



*Рис. 5. Схема эндоцитоза:
а — фагоцитоз; б — пиноцитоз*

Эндоцитоз связан с обратимыми изменениями архитектоники мембраны и тоже требует затрат энергии АТФ. *Эндоцитоз* — захват мембраной клетки макромолекул или частиц. Мембрана образует выпячивания, которые окружают частицу и замыкаются вокруг нее (рис.5).

Таким образом, частица оказывается в цитоплазме в составе *эндосомы*. Мембрана может захватывать твердые частицы (*фагоцитоз*) или капли жидкости (*пиноцитоз*).

Выделение из клетки веществ, заключенных в мембрану, называется *экзоцитозом*. Способ сквозного переноса веществ в мембранных пузырьках через цитоплазму клетки называется *транзитозом*.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ В КЛЕТКЕ

Поступившие в клетку вещества могут запасаться внутри клетки во включениях, пройти транзитом через клетку или использоваться для нужд самой клетки. Метаболизм веществ осуществляется в анаболической системе — для синтеза веществ, или в катаболической системе — как источник энергии.

Анаболическая система осуществляет реакции пластического обмена, или ассимиляции. Ассимиляция — это совокупность реакций биологического синтеза, при котором из поступивших в клетку простых веществ образуются вещества, специфичные для данной клетки. Эти реакции идут с поглощением энергии. **Катаболическая система** осуществляет реакции энергетического обмена, или диссимиляции. Диссимиляция — это совокупность реакций ферментативного расщепления сложных органических соединений, сопровождающихся выделением энергии. Анаболическая и катаболические системы связаны неразрывно, как ассимиляция и диссимиляция. Все процессы жизнедеятельности клетки немислимы без участия АТФ, синтез которой, в свою очередь, невозможен без ферментов, образуемых в анаболической системе. В такой же тесной связи находятся потоки веществ и энергии в клетке, так как клетки человека, являющиеся гетеротрофными, способны использовать только энергию, заключенную в сложных органических соединениях.

Анаболическая система клетки

К анаболической системе клетки относятся органеллы: рибосомы, эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи.

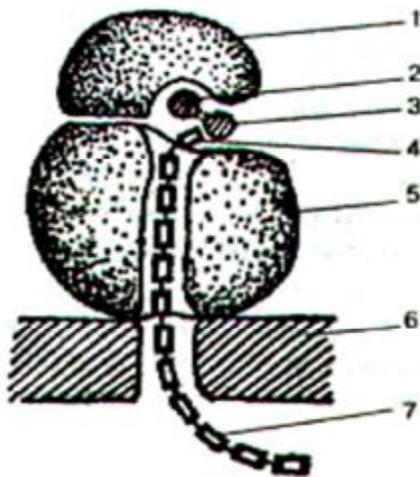


Рис. 6. Схема строения рибосом:
1 — малая субъединица, 2 — иРНК,
3 — тРНК, 4 — аминокислота, 5 —
большая субъединица, 6 — мембрана
ЭПС, 7 — полипептидная цепь

Рибосомы эукариотических клеток представляют собой сферические тельца диаметром 15–35 нм, коэффициент седиментации которых равен 80S. Они состоят из *двух субъединиц*: малой и большой. Располагаются рибосомы либо свободно в цитоплазме, либо на наружной поверхности мембран эндоплазматической сети и на наружной ядерной мембране. Они на 40 % состоят из рибосомальной РНК (рРНК) и на 60 % — из белков. *Малая субъединица* состоит из одной молекулы рРНК (18S) и 30–40 белковых молекул; *большая субъединица* содержит три молекулы рРНК (5S, 5,8S и 28S) и 40–50 молекул белков (рис. 6). Субъединицы рибосом образуются в ядрышке. Инфор-

мация о структуре рРНК и белков рибосом закодирована в «ядрышковых организаторах» — участках молекулы ДНК в области вторичных перетяжек спутничных хромосом. Рибосомы имеются в некоторых органеллах клетки (митохондриях, хлоропластах), способных синтезировать специфичные белки. Рибосомы органелл, как и рибосомы прокариот, мельче, чем рибосомы эукариотических клеток; коэффициенты седиментации такой целой рибосомы составляют 70S, а субъединиц — 30S и 50S соответственно. Субъединицы рибосом объединяются в одну структуру в присутствии иницилирующего кодона иРНК и факторов транскрипции. Функции рибосом: принимают участие в синтезе белка — в них происходит процесс трансляции.

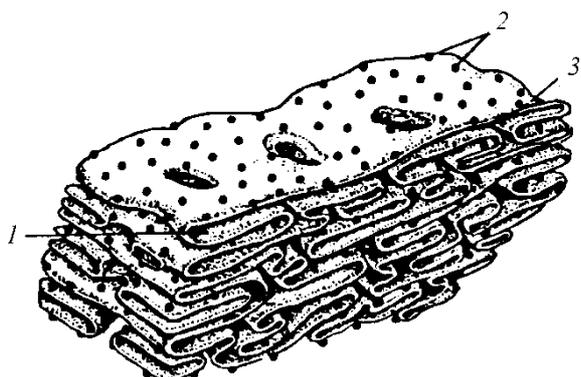


Рис. 7. Схема строения гранулярной эндоплазматической сети:

1 — канал; 2 — рибосомы; 3 — мембрана

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) представлена каналами, пронизывающими всю цитоплазму клетки, соединяющимися с перинуклеарным пространством. Стенки каналов образованы элементарной мембраной. Если на наружной поверхности мембран каналов располагаются рибосомы, ЭПС называется *гранулярной* (рис. 7), если рибосом на мембранах нет — *агранулярной*.

Синтезируемые на рибосомах гранулярной ЭПС белки обычно проходят через мембраны в каналы и полости ЭПС, где они изолируются от цитоплазмы, накапливаются, созревают и затем перемещаются в другие органеллы клетки (чаще в комплекс Гольджи). Синтез гидролитических ферментов и их свободный выход в цитоплазму привел бы к самоперевариванию клетки и ее гибели. Однако этого не происходит, потому что подобные белки надежно изолированы в полостях ЭПС.

Функции ЭПС:

- биосинтез белков (гранулярная), жиров и углеводов (агранулярная);
- компартментализация цитоплазмы клетки (разделение на отсеки);
- участие в образовании мембран;
- образование пероксисом;
- транспортировка и хранение веществ в клетке;
- депо ионов Ca^{2+} .

Комплекс Гольджи представлен *системой диктиосом* (от одной до нескольких сотен). Каждая диктиосома – это стопка из 10-15 элементарных мембран (в животных клетках чаще можно встретить одну большую стопку), образующих *замкнутые дисковидные полости*, толщиной 20-40 нм, расширяющиеся на концах в *цистерны* (рис. 8). От цистерн отделя-



Рис. 8. Схема строения комплекса Гольджи:
1 — вакуоль; 2 — пузырьки; 3 — цистерна; 4 — канал

ются *пузырьки*, которые образуют лизосомы и вакуоли. Часть пузырьков от комплекса Гольджи идет к поверхности клетки и выводит секреты и продукты метаболизма.

Функции комплекса Гольджи:

1. Концентрация, обезвоживание и уплотнение синтезированных в клетке белков, жиров, полисахаридов и веществ, поступивших извне и подготовка их к выведению из клетки, либо к использованию в самой клетке.

2. У растений цистерны активно извлекают моносахариды из цитоплазмы и синтезируют из них более сложные полисахариды. У животных так синтезируются сложные комплексы органических веществ (гликопротеины и гликолипиды гликокаликса), вырабатываются секрет поджелудочной железы, амилаза слюны, гормоны гипофиза, коллаген. Также происходит образование сложных белков молока в молочных железах, желчи в печени, вещества хрусталика, зубной эмали.

3. Образование лизосом и глиоксисом.

4. Формирование элементарных мембран и стенок клеток растений после деления, а также образование вакуолей.

Комплекс Гольджи и эндоплазматическая сеть тесно связаны между собой и образуют **транспортную систему клетки**: их совместная деятельность обеспечивает синтез и преобразование веществ в клетке, их изоляцию, накопление и транспорт.

Катаболическая система клетки

К катаболической системе клетки относятся органеллы: лизосомы, микротельца (пероксисомы, глиоксисомы) и митохондрии.

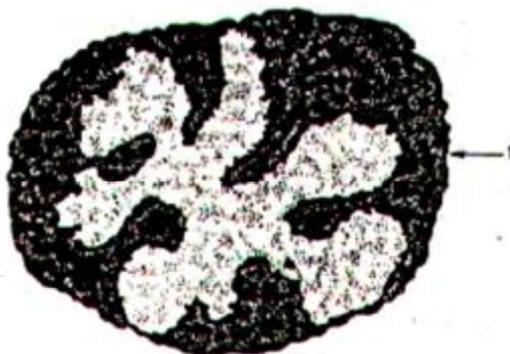


Рис. 9. Схема строения первичной лизосомы:
1 — мембрана

Первичные лизосомы образуются в комплексе Гольджи. Они представляют собой мелкие (0,2–2 мкм) *округлые тельца, покрытые элементарной мембраной* и содержащие до 40 различных гидролитических ферментов, максимальная активность которых наблюдается при pH около 5,0 (рис. 9). Лизосомальные белки синтезируются на шероховатой эндоплазматической сети. При поступлении в цитоплазму *эндосом* с захваченными

частицами (бактериями) происходит слияние их с *первичными лизосомами*, ферменты которых активируются, и образование *фаголизосом (вторичных лизосом)* – в них гидролитические ферменты расщепляют сложные органические соединения до более простых (белков до аминокислот и т. д.), т. е. протекает *подготовительный этап энергетического обмена*. Такой процесс называется *гетерофагией*. Вторичные лизосомы с «непереваренными» частицами называются *остаточными тельцами*.

Ферменты лизосом могут разрушать «отработавшие» макромолекулы, органоиды самой клетки (*аутофагия*). При повреждении мембран лизосом содержащиеся в них ферменты могут разрушать все структуры клетки (*автолиз*), что обеспечивает разрушение временных органов личинок (например, хвоста и жабр в процессе развития головастиков лягушек).

Пероксисомы построены наподобие лизосом, их размеры — 0,3–1,5 мкм. Они содержат окислительные ферменты (пероксидазы и каталазы) в высокой концентрации. Набор ферментов различен в разных клетках и изменяется в зависимости от состояния клетки. Фермент каталаза окисляет фенолы, муравьиную кислоту, формальдегид и спирты. В пероксисомах происходит окисление жирных кислот, с образованием ацетил-КоА, который переходит в цитоплазму для дальнейшего использования в метаболических реакциях. Перекись водорода участвует в обменных реакциях (в неспецифической защите клеток от паразитов) и затем распадается на воду и кислород. Пероксисомы образуются гранулярной эндоплазматической сетью.

В *глиоксисомах* происходит превращение жиров в углеводы. Образуются глиоксисомы в комплексе Гольджи.

Митохондрия имеет две мембраны — наружную и внутреннюю. Между мембранами расположено перимитохондриальное пространство. *Внутренняя мембрана* образует впячивания в полость митохондрии, которые называются *кристы* (рис. 10). На кристах митохондрий расположены

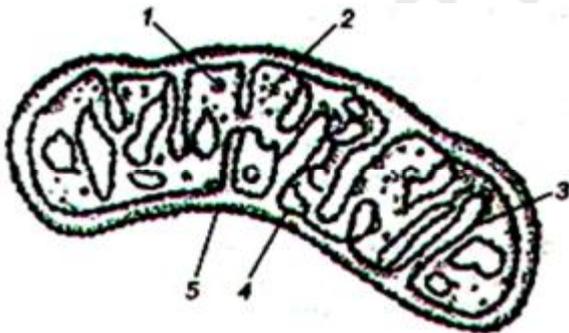


Рис. 10. Схема строения митохондрии:

1 — рибосома; 2 — матрикс; 3 — криста;
4 — внутренняя мембрана; 5 — наружная мембрана



Рис. 11. АТФ-сомы на кристах митохондрии:

1 — внутренняя мембрана;
2 — АТФ-сома

сферические тельца на ножках — *АТФ-сомы* (рис. 11). Между кристами располагается *матрикс*, который содержит автономную систему биосинтеза белка (кольцевая молекула ДНК и рибосомы). *Наружная мембрана* митохондрий содержит интегральные белки *порины*, которые образуют поры и обеспечивают проницаемость мембран для веществ с молекулярной массой до 10 кДа. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для большинства молекул; исключения составляют O_2 , CO_2 и H_2O . Внутренняя мембрана митохондрий содержит большое количество белка (75%). Это транспортные белки-переносчики, ферменты, компоненты дыхательной цепи и синтеза АТФ. В митохондриях протекает аэробный этап энергетического обмена. Основные *функции митохондрий*: синтез АТФ и специфических белков.

Энергетический обмен

Первичным источником энергии на Земле является Солнце. Его световая энергия аккумулируется зелеными растениями в процессе фотосинтеза в химических связях сложных органических соединений. Гетеротрофные организмы способны усваивать только этот вид энергии.

Энергетический обмен, или диссимиляция, включает три этапа: I — подготовительный; II — бескислородный (анаэробный, гликолиз); III — кислородный (аэробный).

Подготовительный этап энергетического обмена протекает в пищеварительной системе организма и в фагосомах клеток и заключается в том, что сложные органические соединения расщепляются до более простых: белки до аминокислот, полисахариды до моносахаридов, жиры до глицерина и жирных кислот. Высвобождающаяся при этом энергия рассеивается в виде тепла.

Анаэробный этап протекает в гиалоплазме клеток. При гликолизе моносахариды, аминокислоты и жирные кислоты распадаются до пировиноградной или молочной кислоты. При анаэробном расщеплении 1 моля глюкозы выделяется около 200 кДж энергии, часть из которой (около 80 кДж) идет на образование 2 молей АТФ, а остальная (около 120 кДж) рассеивается в виде тепла. В гликолизе участвуют 10 ферментов гиалоплазмы. Реакции гликолиза малоэффективны, так как конечные продукты содержат в себе еще большое количество энергии.

Аэробный этап энергетического обмена протекает в митохондриях. Митохондрии содержат три группы ферментов: цикла Кребса (матрикс), тканевого дыхания (кристы) и окислительного фосфорилирования (АТФ-сомы).

Образовавшиеся в процессе гликолиза пировиноградная кислота поступает в матрикс митохондрий где окисляется и соединяется с коферментом А. Образующийся при этом Ацетил-КоА поступает в цикл Кребса.

В результате реакций (дегидрирования) от ацетил-КоА отщепляются атомы водорода, которые восстанавливают НАД⁺ до НАДН⁺. CO_2 выде-

ляется из митохондрии. Атомы водорода, присоединенные к НАДНН⁺, разделяются на протоны и электроны и поступают на дыхательную цепь. Дыхательная цепь — это переносчики протонов и электронов от окисляемого субстрата на кислород, она состоит из пяти ферментных комплексов внутренней мембраны митохондрии (оксидоредуктазы).

В 1978 г. П. Митчелл предложил хемиосмотическую теорию окислительного фосфорилирования. Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ионов Н⁺ и ОН⁻. Перенос электронов на конечный акцептор — кислород по дыхательной цепи осуществляется по мере нарастания окислительно-восстановительного потенциала комплексов внутренней мембраны. За счет энергии транспорта электронов через I, III, IV комплексы дыхательной цепи из матрикса выкачиваются протоны. По мере переноса протоны накапливаются на наружной стороне внутренней мембраны митохондрий, образуя электрохимический потенциал (ЭХП) — промежуточную форму запасаения энергии между процессами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

При достижении разности потенциалов 180–200 мВ протоны проходят через каналы в АТФ-сомах, а накопленная энергия электронов расходуется на присоединение остатков Н₃Р₀₄ к АДФ с образованием АТФ при участии V комплекса внутренней мембраны митохондрий (протонная АТФ-синтаза).

Энергия движения протонов приводит к вращению субъединиц АТФ-синтазы, что изменяет конформацию ее активных центров и приводит к синтезу АТФ. Отдавшие энергию электроны, соединяются с протонами, образуют атомы Н, а те, соединяясь с О₂, образуют Н₂О.

При аэробном расщеплении одного моля глюкозы (двух молей ацетил КоА) выделяется около 2 600 кДж энергии, часть которой идет на образование 30 молей АТФ. Таким образом, в результате аэробного и анаэробного этапов энергетического обмена образуется 32 моля АТФ.

Энергия, заключенная в макроэргических связях АТФ, в дальнейшем используется для биосинтеза и транспортировки веществ, для механической работы (сокращение мышц), для деления клеток. Часть энергии АТФ рассеивается в виде тепла.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ КЛЕТКИ

СТРУКТУРА КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

Генетическая информация, которую передает одно поколение клеток или организмов другому, заключена преимущественно в ядре клеток. **Ядро** является обязательным структурным компонентом эукариотических кле-

ток за исключением некоторых высокоспециализированных неделящихся клеток, например, эритроцитов млекопитающих.

Оболочка (кариолема) интерфазного ядра состоит из *двух элементарных мембран* (наружной и внутренней), пространство между которыми



Рис. 12. Схема строения интерфазного ядра:

1 — наружная мембрана; 2 — внутренняя мембрана; 3 — пора; 4 — ядрышко; 5 — хроматин; 6 — кариолимфа

называется *перинуклеарным, и ядерной пластинки* (рис. 12). Наружная мембрана связана с ЭПС, на ней находятся рибосомы, синтезирующие белки в межмембранное (перинуклеарное) пространство, которые затем продвигаются в полости ЭПС. Внутренняя мембрана содержит белки (сайты связывания ядерной пластинки), контактирует с хроматином и ядерными РНК. Ядерная пластинка — это сетеподобная структура, состоящая из промежуточных филаментов. К ней прикреплены поровые комплексы и белки ядерного матрикса. Ядерные поры образованы 9 глобулярными и 4 кольцевыми комплексами из белков-нуклеопоринов.

В клетках их около 3–4 тыс. Диаметр канала поры составляет 40 нм. Через поровые комплексы идет обмен веществ между ядром и цитоплазмой, регуляция которого и является основной функцией ядерной оболочки.

Кариолимфа (ядерный сок) — однородный коллоидный раствор, заполняющий пространство между структурами ядра (хроматином и ядрышками). Она содержит воду, белки, липиды, углеводы, нуклеотиды, АТФ, различные виды РНК, минеральные соли. Ядерные белки (в основном негистоновые) синтезируются в цитоплазме и затем поступают в ядро. Кариолимфа осуществляет взаимосвязь ядерных структур и цитоплазмы клетки. В кариолимфе располагается *ядерный матрикс* — белковый скелет, который соединяет хроматин и ядрышки и прикрепляется к ядерной оболочке. Он играет большую роль в организации ядра, в репликации ДНК и синтезе РНК, в делении клетки и других функциях.

Хроматин — представляет собой *дезоксирибонуклеопротеин* (ДНП) — комплекс ДНК (40 %), гистоновых белков (40 %), негистоновых белков (15 %) и РНК (5 %). В световом микроскопе он выявляется в виде тонких *нитей, глыбок, гранул*. В процессе митоза, спирализуясь, ДНП образует хорошо видимые интенсивно окрашивающиеся структуры — *хромосомы*. Морфологически различают гетерохроматин и эухро-

матин. Большая часть ДНК в интерфазном ядре находится в виде *гетерохроматина*, т.е. плотно упакованной ДНК, ассоциированной с белками. Гетерохроматин соответствует участкам хромосом, с которых не идет считывания информации. *Конститутивный гетерохроматин* содержит повторяющиеся последовательности ДНК (сателлитную ДНК) и никогда не переходит в эухроматин. *Факультативный гетерохроматин* представлен последовательностями, или даже целыми хромосомами, которые в определенных условиях могут деспирализоваться и переходить в эухроматин. Примером этого является инактивация одной из X-хромосом самок млекопитающих. Инактивированная X-хромосома представляет собой гетерохроматин, а активная — эухроматин. *Эухроматин* менее конденсирован и соответствует участкам хромосом, с которых идет считывание информации (транскрипция), поэтому в эухроматине обнаруживается РНК.

Белки ядра подразделяют на гистоновые и негистоновые. *Гистоны* — небольшие, богатые основными аминокислотами аргинином и лизином молекулы белков. Они принимают непосредственное участие в упаковке молекулы ДНК, благодаря нейтрализации отрицательно заряженных фосфатных групп ДНК своими положительно заряженными аминокислотными остатками. К группе *негистоновых белков* относятся структурные ядерные белки, многие ферменты и факторы транскрипции, связанные с определенными участками ДНК и осуществляющие регуляцию генной активности.

Ядрышки — образования шаровидной формы (одно или несколько), состоящие из белков (90 %), рРНК (7 %) и ДНК (3 %). Они не имеют мембраны. В ядрышках различают зоны: а) *гранулярный компонент*, состоящий из частиц диаметром 15–20 нм, которые являются предшественниками рибосом; б) *плотный фибриллярный компонент*, состоящий из тонких фибрилл, которые представляют собой РНК-транскрипты; в) *фибрилярный центр* — содержит ДНК — области ядрышкового организатора. Ядрышки фрагментируются в начале деления клетки и восстанавливаются после его окончания.

Образование ядрышек связано со вторичными перетяжками спутничных хромосом (*ядрышковые организаторы*). В области вторичных перетяжек локализованы кластеры генов, кодирующие синтез рибосомной РНК (рРНК), расположенных в пяти разных хромосомах у человека. В самих ядрышках происходит синтез трех фракций рибосомальной РНК (5,8S, 18S и 28S), формирование субъединиц рибосом (объединение рРНК с белками), которые затем выходят в цитоплазму через поровые комплексы ядерной оболочки в виде малой и большой субъединиц рибосомы (40S и 60S).

Основные функции ядра:

- хранение и передача генетической информации;
- регуляция всех процессов жизнедеятельности клетки.

ХАРАКТЕРИСТИКА, СТРОЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ

Длина **метафазных хромосом** человека составляет 2–11 мкм, диаметр — 0,2–5 мкм. Метафазная хромосома состоит из двух продольных нитей ДНП — *хроматид*, соединенных друг с другом в области первичной перетяжки (центромеры). *Центромера* представляет собой точку соединения сестринских хроматид. Центромерная область хромосомы состоит из ДНК и *специализированных белков*, образующих кинетохор, который состоит из 2 пластинок (наружной и внутренней) и группы нитей (белковые микротрубочки). Кинетохорные нити являются сайтами прикрепления микротрубочек веретена деления. *Центромерная ДНК* содержит тандемно и дисперсно повторяющиеся последовательности, которые участвуют в *узнавании гомологичных хромосом* во время конъюгации, *удержании сестринских хроматид* до конца метафазы и разделении их в анафазе. Область центромеры у высших эукариот состоит из сотен тысяч пар нуклеотидов.

Центромера делит тело хромосомы на *два плеча*. В зависимости от расположения центромеры различают следующие типы хромосом: *телоцентрические* — центромера располагается на одном конце хромосомы (второе плечо отсутствует), *acroцентрические* — центромера значительно смещена к одному концу хромосомы, в результате чего одно плечо очень короткое; *субметацентрические* — центромера умеренно смещена от середины хромосомы и плечи имеют разную длину; *метацентрические* — центромера расположена посередине, и плечи примерно одинаковой длины. Участок каждого плеча вблизи центромеры называется *проксимальным*, удаленный от нее — *дистальным*. Концевые отделы дистальных участков называются *теломерами*. Теломеры эукариот состоят из коротких повторяющихся последовательностей ДНК. 3'-конец молекулы ДНК длиннее 5' конца. Он содержит консервативные последовательности (TTAGGG)_n, которые образуют петлю посредством установления некомплементарных водородных связей (G - G). Теломеры препятствуют соединению концевых участков разных хромосом. Потеря этих участков может сопровождаться хромосомными перестройками. Некоторые хромосомы имеют *вторичные перетяжки*, отделяющие от тела хромосомы участок, называемый *спутником* (спутничные хромосомы).

Правила хромосом

Правило постоянства числа хромосом. Соматические клетки организма каждого вида в норме имеют строго определенное количество хромосом, например, у человека — 46, у дрозофилы — 8.

Правило парности хромосом. Каждая хромосома в диплоидном наборе имеет гомологичную — сходную по размерам, расположению цен-

тромеры и содержанию генов. Одна из этих хромосом получена от материнского организма, а другая — от отцовского.

Правило индивидуальности хромосом. Каждая пара хромосом отличается от другой пары размерами, расположением центромеры и содержанием генов.

Правило непрерывности хромосом. В процессе удвоения генетического материала новая молекула ДНК синтезируется на основе информации старой молекулы ДНК (реакция матричного синтеза) и каждая «дочерняя» хромосома происходит от «материнской» хромосомы.

Классификация хромосом человека

Совокупность хромосом соматической клетки, характеризующая организм данного вида, называется **кариотипом** (рис. 13а). Хромосомы подразделяют на *аутосомы* (пары хромосом одинаковые у обоих полов) и *гетерохромосомы*, или половые хромосомы (разный набор у мужских и женских особей). Например, кариотип человека содержит 46 хромосом: 22 пары аутосом и две половые хромосомы — X и X у женщин и X и Y у мужчин (46,XX и 46,XY соответственно). Соматические клетки организ-

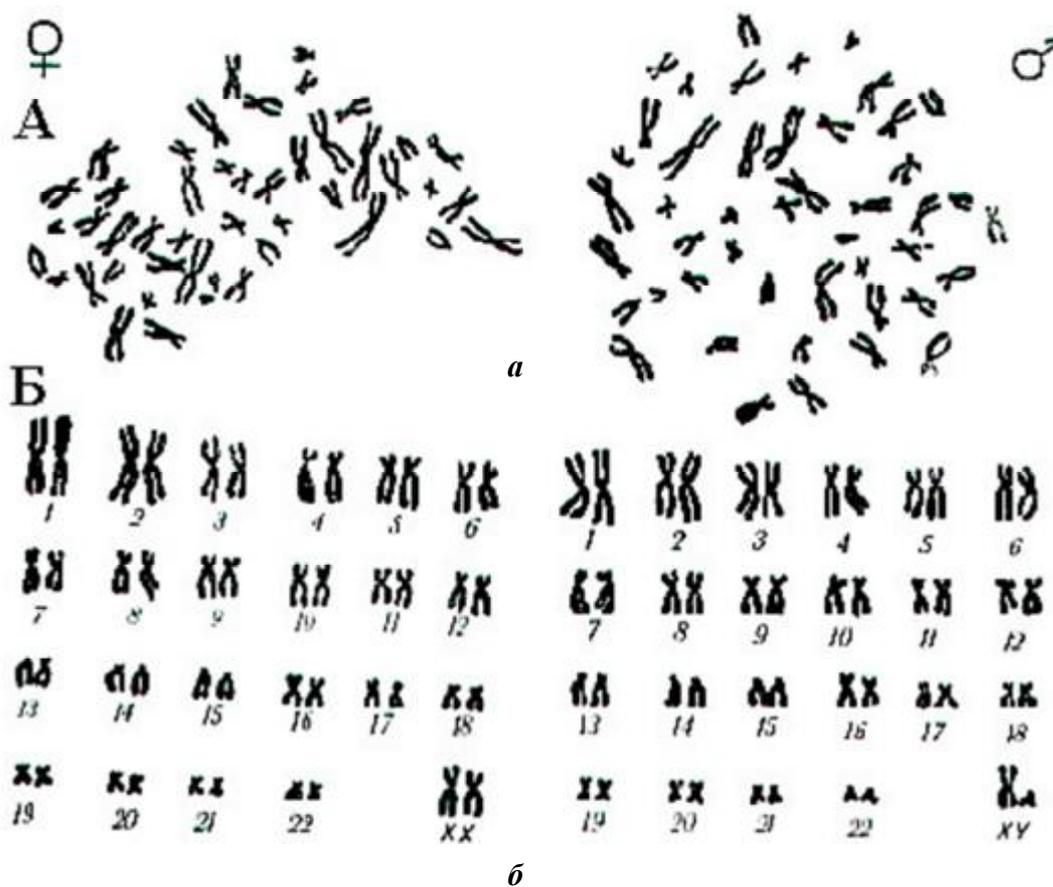


Рис. 13. Кариотип (а) и идиограмма (б) хромосом человека

мов содержат *диплоидный* (двойной, $2n$) набор хромосом, а гаметы — *гаплоидный* (одинарный, $1n$).

Идиограмма — это систематизированный кариотип, в котором хромосомы располагаются по мере убывания их величины (рис. 13б). Точно расположить хромосомы по величине удастся далеко не всегда, так как некоторые пары хромосом имеют близкие размеры. Поэтому в 1960 г. была предложена *Денверская классификация хромосом*, которая, помимо разме-

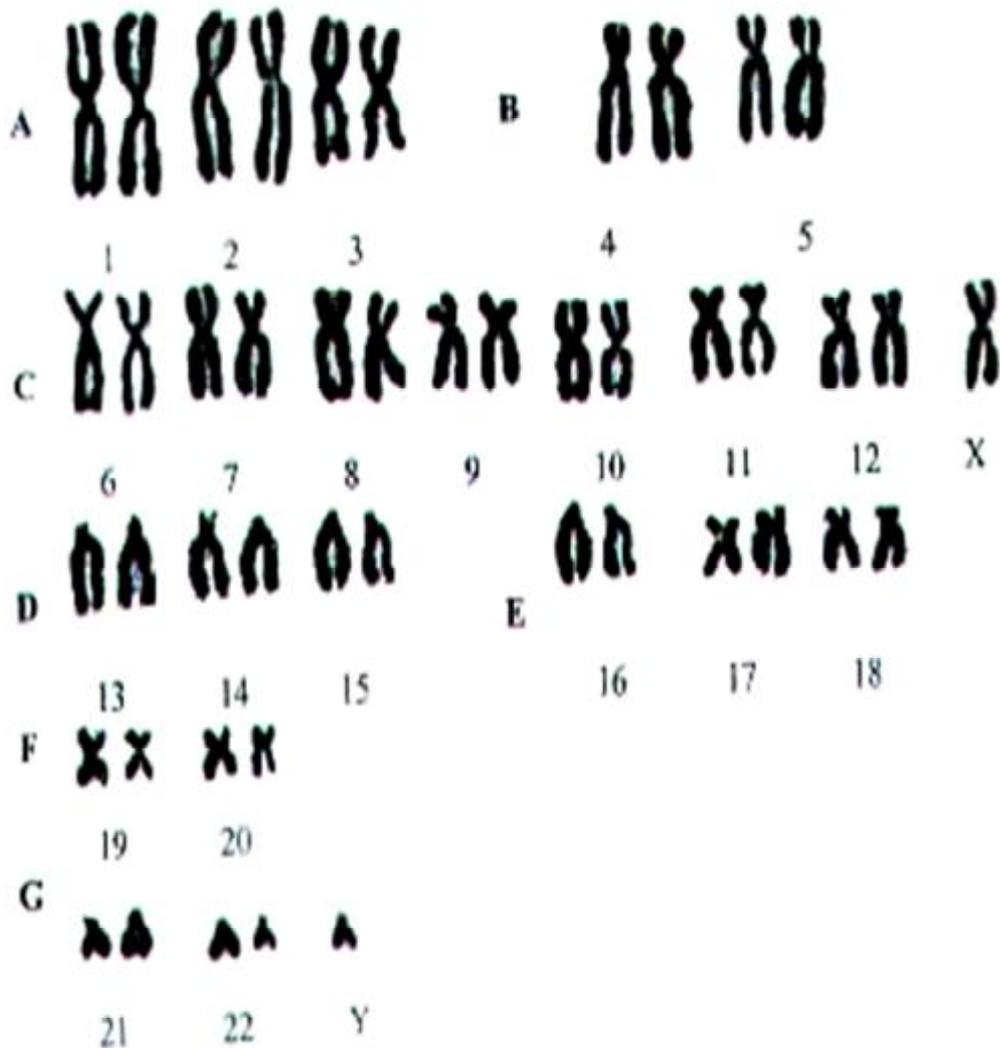


Рис. 14. Денверская классификация хромосом человека

ров учитывает форму хромосом, положение центромеры и наличие вторичных перетяжек и спутников (рис. 14).

Хромосомы человека по этой классификации разбили на 7 групп (от А до G). Важным признаком, облегчающим классификацию, является *цен-*

тромерный индекс (ЦИ), который отражает отношение (в %) длины короткого плеча к длине всей хромосомы.

Группа А (хромосомы 1–3). Это большие, метацентрические и субметацентрические хромосомы, их центромерный индекс от 38 до 49. Первая пара хромосом — самая большая метацентрическая (ЦИ — 48–49), в проксимальной части длинного плеча вблизи центромеры может быть вторичная перетяжка. Вторая пара хромосом — самая большая субметацентрическая (ЦИ — 38–40). Третья пара хромосом на 20% короче первой, субметацентрическая (ЦИ — 45–46), легко идентифицируется.

Группа В (4 и 5 хромосомы). Это большие субметацентрические хромосомы, их центромерный индекс 24–30. Они не различаются между собой при обычном окрашивании. Распределение R- и G-сегментов (см. ниже) у них различное.

Группа С (хромосомы 6–12). Хромосомы среднего размера, субметацентрические, их центромерный индекс 27–35. В 9-й хромосоме часто обнаруживается вторичная перетяжка. К этой группе относят и X-хромосому. Все хромосомы этой группы можно идентифицировать с помощью Q- и G-окрашивания.

Группа D (хромосомы 13–15). Хромосомы акроцентрические, сильно отличаются от всех других хромосом человека, их центромерный индекс около 15. Все три пары имеют спутники. Длинные плечи этих хромосом различаются по Q- и G-сегментам.

Группа E (хромосомы 16–18). Хромосомы относительно короткие, метацентрические или субметацентрические, их центромерный индекс от 26 до 40 (хромосома 16 имеет ЦИ около 40, хромосома 17 — 34, хромосома 18 — 26). В длинном плече 16-й хромосомы в 10 % случаев выявляется вторичная перетяжка.

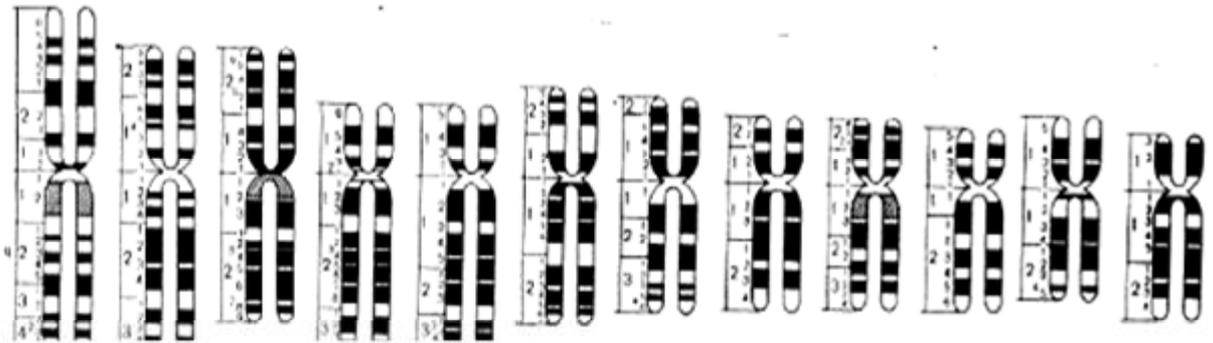
Группа F (хромосомы 19 и 20). Хромосомы короткие, субметацентрические, их центромерный индекс 36–46. При обычном окрашивании они выглядят одинаковыми, но при дифференциальной окраске хорошо различимы.

Группа G (хромосомы 21 и 22). Хромосомы маленькие, акроцентрические, их центромерный индекс 13–33. К этой группе относят и Y-хромосому. Они легко различимы при дифференциальном окрашивании.

В основе Парижской классификации хромосом человека (1971) лежат методы окрашивания (бэндинга), позволяющие выявить комплекс поперечных полос (бэндов) на хромосоме (рис. 15). Различные типы сегментов обозначают по методам, с помощью которых они выявляются наиболее четко.

G-окрашивание — обработка трипсином и окрашивание красителем Гимзы. Видны светлые и темные полосы (G-сегменты). T-окрашивание — анализ теломер хромосом и районов ядрышковых организаторов при

окрашивании азотнокислым серебром. R-окрашивание обработка хромосом горячим фосфатным буфером и окрашивание красителем Гимза либо флуоресцентным оранжевым акридином. Маркируются G-отрицательные



участки хроматина. С-окрашивание — окрашивание раствором гидроокиси бария при 60 °С в красителе Гимзы. Выявляет центромерные районы.

Рис. 15. Парижская классификация хромосом человека

Короткое плечо хромосом обозначают латинской буквой *p*, а длинное — *q*. Каждое плечо хромосомы разделяют на районы, нумеруемые от центромеры к теломере. В некоторых коротких плечах выделяют один такой район, а в других (длинных) — до четырех. Полосы внутри районов нумеруются по порядку от центромеры. Если локализация гена точно известна, для ее обозначения используют индекс полосы. Например, локализация гена, кодирующего эстеразу D, обозначается *13p14* — четвертая полоса первого района короткого плеча тринадцатой хромосомы.

Основная функция хромосом состоит в хранении, воспроизведении и передаче генетической информации при размножении клеток и организмов.

ФОРМЫ РАЗМНОЖЕНИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ РАЗМНОЖЕНИЯ КЛЕТОК

Размножение — универсальное свойство живого, заключающееся в воспроизведении себе подобных. В основе размножения лежит передача генетической информации от одного поколения клеток или организмов к другому. Различают несколько способов деления клеток (рис. 16).

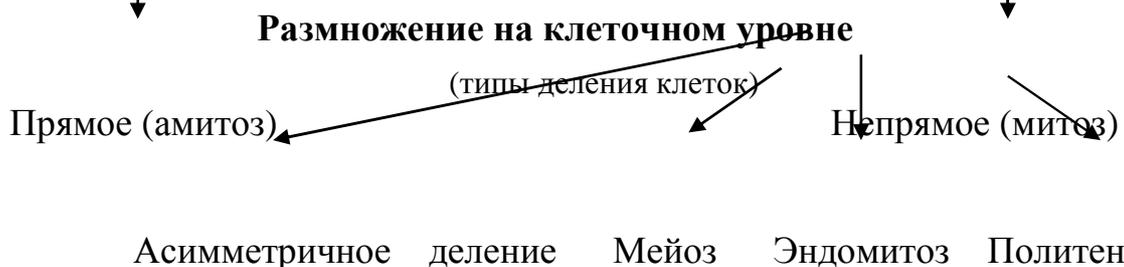


Рис. 16. Схема способов размножения клеток

Клеточный и митотический циклы

Клеточный (жизненный) цикл — это период жизнедеятельности клетки от момента ее появления до гибели или до ее деления (образования дочерних клеток).

В большинстве случаев клеточный цикл клеток мышечной и нервной ткани включает периоды:

1. Образование клетки в результате деления материнской.
2. ~~Рост.~~
3. Дифференцировка (клетка приобретает свойства ткани, в которой она находится).
4. Функционирование.
5. Старение.
6. Гибель.

Периоды клеточного цикла клеток эпителиальной и соединительной ткани могут быть другими: первые четыре периода аналогичны периодам клеток мышечной и нервной ткани, пятый период — это подготовка клетки к делению, за которым идет деление клеток.

Следует отметить, что такие периоды клеточного цикла, как рост, дифференцировка, выполнение специфических функций, — можно отнести к периоду пролиферативного покоя (G_0). Период G_0 характерен для клеток, которые дифференцированы для выполнения специфических функций и никогда не делятся (нейроны). Для некоторых клеток (гепатоциты, клетки эндокринных желез и др.) существует возможность возврата из G_0 в G_1 .

Регуляция клеточного цикла:

1. Система контроля в сверхточных точках (точки рестрикции) — взаимодействие белков (циклинов-зависимых киназ и циклинов) регулирующих пролиферативные процессы.
2. Внешние факторы (количество субстрата для роста, наличие свободного пространства для распространения, секреция окружающими клетками веществ, влияющих на рост и деление).

Митотический цикл — это период подготовки клетки к делению и само деление. Митотический цикл включает интерфазу и митоз (рис. 17).

Интерфаза — это промежуток между двумя митозами, который составляет около 90 % от всей длительности митотического цикла. Она состоит из трех периодов: пресинтетического (постмитотического) — G_1 , синтетического — S и постсинтетического (премитотического) — G_2 . Содержание генетической информации в клетке обозначают следующим образом: n — число хромосом в гаплоидном наборе, chr — число хроматид в одной хромосоме и c — набор (число) молекул ДНК половой клетки.

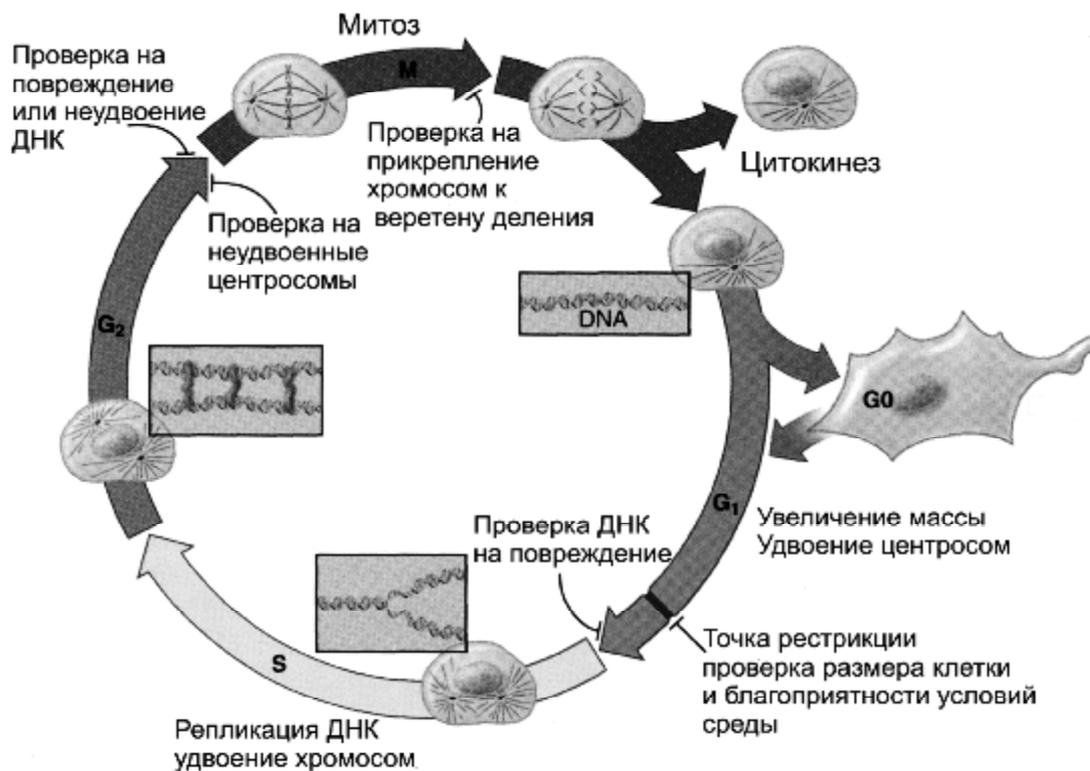


Рис. 17. Схема митотического цикла:

G_1 — пресинтетический период; S — синтетический период; G_2 — постсинтетический период, G_0 — выход из митотического цикла

Образовавшаяся после митоза клетка содержит диплоидный набор хромосом и соответственно, удвоенное количество молекул ДНК, каждая хромосома имеет одну хроматиду ($2n1chr2c$). Такая клетка вступает в *пресинтетический период* (G_1) интерфазы, продолжительность которого колеблется от нескольких часов до нескольких месяцев и даже лет. В этот период клетка выполняет свои функции, увеличивается в размерах, в ней идут обменные процессы — синтез белков и нуклеотидов, накапливается энергия в виде АТФ и др.

Есть точка рестрикции, где проверяется размер клетки и повреждение наследственного материала. Клетки не прошедшие проверку могут задерживаться в периоде G_1 или подвергаться апоптозу.

В *синтетический период* (S) происходит *репликация молекул ДНК* и ее содержание в клетке удваивается, т. е. каждая хроматида достраивает себе подобную, и генетическая информация к концу этого периода становится $2n2chr4c$. В этот период наблюдается интенсивный синтез гистоновых и негистоновых белков, участвующих в синтезе и упаковке ДНК, удваиваются центриоли, в клетке идут обменные процессы и она продолжает выполнять свои функции. Длительность этого периода 6–8 часов.

В *постсинтетический период* (G_2) клетка готовится к митозу: накапливается энергия, синтезируются белки ахроматинового веретена. Постепенно затухают все синтетические процессы, необходимые для репродукции органоидов, меняется вязкость цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое соотношение, прекращается выполнение клеткой основных функций. Есть сверочная точка, где проверяется объем репликации ДНК и удвоение центросом. Клетки не прошедшие проверку к делению не приступают. Содержание генетической информации не изменяется ($2n2chr4c$). Клетка вступает в митоз.

Митоз

Митоз — это основной способ размножения соматических клеток. *Причинами митоза* являются: изменение ядерно-цитоплазматического отношения (от $\frac{1}{6}-\frac{1}{8}$ до $\frac{1}{69}-\frac{1}{89}$); появление «митогенетических лучей» — делящиеся клетки «заставляют» расположенные рядом клетки вступать в митоз; наличие «раневых гормонов» — поврежденные клетки выделяют особые вещества, вызывающие митоз неповрежденных клеток. Стимулируют митоз некоторые специфические *митогены* (эритропоэтин, факторы роста фибробластов, эстрогены и др.).

Непрерывный процесс митоза подразделяют на 4 стадии: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 18).



Рис. 18 Схема митоза

В стадии *профазы* происходит увеличение объема ядра, спирализация хроматиновых нитей с образованием хорошо видимых хромосом, по

обе стороны от центромеры каждой из них образуется по одному *кинетохору*. Формируется *веретено деления* и *центросомы* расходятся к полюсам клетки. К концу профазы фрагментируются ядрышки и ядерная оболочка, хромосомы «выходят» в цитоплазму. В конце профазы к кинетохорам хромосом прикрепляются нити веретена деления и хромосомы устремляются к экватору клетки (прометафаза). Содержание генетического материала при этом не изменяется ($2n2chr4c$).

Метафаза — самая короткая фаза, когда хромосомы располагаются на экваторе клетки. В этой стадии достигается максимальная спирализация хромосом и их удобнее всего изучать. В этой фазе есть точка рестрикции, где проверяется прикрепление хромосом к нитям веретена деления. Клетки не прошедшие проверку заканчивают митотический цикл. Содержание генетического материала остается прежним ($2n2chr4c$).

В стадии **анафазы** происходит продольное разделение хроматид в области центромеры. Нити веретена деления сокращаются и хроматиды (дочерние хромосомы) расходятся к полюсам клетки. Содержание генетической информации становится $2n1chr2c$ у каждого полюса.

В стадии **телофазы** формируются ядра дочерних клеток: хромосомы деспирализуются, строятся ядерные оболочки, в ядре появляются ядрышки. Разрушаются нити веретена деления. Митоз заканчивается **цитокинезом** — делением цитоплазмы материнской клетки. В конечном итоге образуются две дочерние клетки, которые имеют диплоидный набор хромосом ($2n$), каждая хромосома содержит одну хроматиду ($1chr$) и две гомологичные хромосомы — двойной набор ДНК ($2c$).

Основное значение митоза заключается в точном распределении генетической информации между дочерними клетками и в поддержании постоянства числа хромосом. Митотическое деление является основой размножения соматических клеток, оно обеспечивает эмбриогенез и рост многоклеточного организма, определяет регенерацию тканей.

Разновидностями митоза являются эндомитоз, политения, мейоз и асимметричное деление.

При *эндомитозе* происходит удвоение хромосом без деления ядра и цитокинеза, что приводит к образованию полиплоидных клеток.

При *политении* наблюдается многократное удвоение хроматид, но они не расходятся, и в результате образуются *политенные* (многохроматидные, гигантские) *хромосомы*, например, в слюнных железах мухи дрозофилы.

Асимметричное деление (характерно для стволовых клеток) — при делении одна клетка остается стволовой и сохраняет способность к дальнейшему делению, а другая становится детерминированной (превращается в специализированную клетку).

Митоз — не единственный способ деления клеток. Эукариотические клетки могут размножаться и амитозом. *Амитоз* — прямое деление

ядер и клеток, находящихся в неблагоприятных условиях, при физиологической и репаративной регенерации, либо опухолевых клеток. Типичный амитоз начинается с образования перетяжки ядра, затем — цитоплазмы, и далее они делятся на две части. В некоторых случаях цитокинез может не происходить, что ведет к образованию безъядерных, дву- и многоядерных клеток (в печени). Клетка, претерпевшая амитоз, в дальнейшем не способна делиться митозом, прежде всего из-за того, что генетический материал распределен неравномерно.

Мейоз

Мейоз — это деление соматических клеток половых желез, в результате которого образуются половые клетки — *гаметы*. Мейотическое деление протекает в два этапа — мейоз I и мейоз II. Каждое мейотическое деление, так же как и митотическое, подразделяют на 4 фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 19).

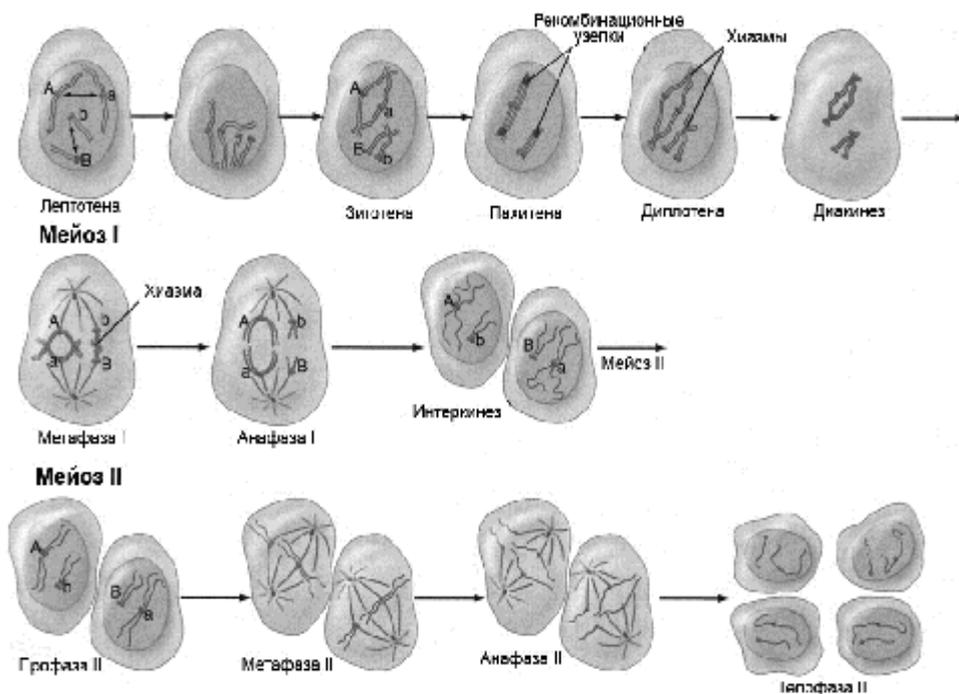


Рис. 19. Схема мейоза (показаны две пары гомологичных хромосом)

Наиболее сложной является **профаза мейоза I**. Она состоит из 5 стадий: лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза. Хроматиновые нити спирализуются, вследствие чего они утолщаются и укорачиваются и на стадии *лептотены* становятся различимы под микроскопом. Во многих случаях заметны интенсивно окрашивающиеся участки — *хромомеры*, в которых хроматин сильно спирализован, и слабо окрашивающиеся — в которых хроматин слабо спирализован. Нитевидные гомологичные хромосомы начинают движение друг к другу цен-

тромерными участками. Содержание генетического материала составляет: $2n2chr4c$.

На стадии *зиготены* начинается *конъюгация* (синапсис) — попарное соединение гомологичных хромосом. Гомологичные хромосомы соприкасаются сначала в области центромер, а затем по всей длине. Их хромомеры точно совпадают. Тесное сближение гомологичных хромосом и удержание их по всей длине обеспечивается *синаптемальным комплексом*, который формируется из белков хромосом. Содержание генетического материала не изменяется: $2n2chr4c$.

На стадии *пахитены* гомологичные хромосомы тесно соприкасаются по всей длине, образуя биваленты. *Бивалент* — это пара гомологичных хромосом, каждая из которых состоит из двух хроматид, т. е. в биваленте содержится 4 хроматиды (отсюда другое название бивалентов — *тетрады*). Число бивалентов соответствует гаплоидному набору хромосом — $1nbiv$. К концу этого периода начинают действовать силы отталкивания, становится заметным, что каждая хромосома состоит из двух хроматид. В этот период конъюгирующие хромосомы могут обмениваться участками хроматид — происходит *кроссинговер*. Важную роль в процессе кроссинговера играет синаптемальный комплекс, который образует рекомбинационные узелки (каталитический белковый комплекс), обеспечивающие разрыв и перекрестное соединение гомологичных фрагментов отцовской и материнской хроматид. *X* и *Y* хромосомы во время конъюгации соединяются только в области теломер, так как они не являются гомологами. Содержание генетического материала не изменяется, однако его можно записать иначе — $1nbiv4chr4c$ (гаплоидный набор бивалентов, в каждом биваленте 4 хроматиды; 4 набора молекул ДНК).

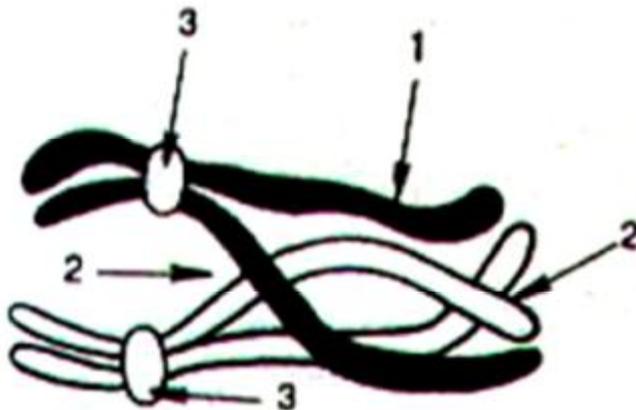


Рис. 20. Схема бивалента на стадии диплотены:
1 — хроматида; 2 — хиазмы;
3 — центромеры

На стадии *диплотены* между конъюгирующими гомологичными хромосомами продолжают действовать силы отталкивания, в результате чего хроматиды начинают расходиться, оставаясь соединенными в участках перекрестов — *хиазм* (рис. 20). Расхождение хроматид увеличивается, а хиазмы постепенно смещаются к их концам. Содержание генетического материала остается прежним ($1nbiv4chr4c$).

На стадии *диакинеза* завершается спирализация и укорочение хромосом. Биваленты, соединенные только своими теломерными концами, обособляются и располагаются по периферии ядра. В течение профазы центриоли расходятся к полюсам клетки, а в конце профазы фрагментируются ядрышки и ядерная оболочка. Хромосомы в составе бивалентов выходят в цитоплазму и движутся к экватору клетки. К кинетохорам хромосом прикрепляются нити ахроматинового веретена. Содержание генетического материала — $1nbiv4chr4c$.

В период *метафазы* в экваториальной плоскости клетки отчетливо видны биваленты, прикрепленные кинетохорами к нитям веретена деления. Содержание генетического материала остается прежним ($1nbiv4chr4c$).

В *анафазе* мейоза I гомологичные хромосомы, состоящие из двух хроматид, отходят к противоположным полюсам клетки. Расхождение хромосом носит случайный характер. Содержание генетического материала становится $1n2chr2c$ у каждого полюса клетки, а в целом в клетке — $2(1n2chr2c)$.

Телофаза мейоза I принципиально не отличается от таковой митоза, только не происходит деспирализация хромосом.

В результате мейоза I образуются две дочерние клетки, содержащие гаплоидный набор хромосом, но каждая хромосома имеет две хроматиды ($1n2chr2c$). Следовательно, в результате мейоза I происходит редукция (уменьшение вдвое) числа хромосом, откуда и название этого деления — *редукционное*.

После окончания мейоза I наступает короткий промежуток — *интеркинез*, в течение которого не происходит репликации ДНК, удвоения хроматид и деспирализации хромосом.

Мейоз II (эквационное деление) протекает по типу обычного митоза.

Профаза мейоза II непродолжительная, так как хромосомы после телофазы мейоза I остаются спирализованными. Изменений генетического материала не происходит ($1n2chr2c$). В *метафазе* мейоза II хромосомы располагаются в экваториальной плоскости клетки. Содержание генетического материала — $1n2chr2c$. В *анафазу* мейоза II к полюсам отходят хроматиды (дочерние хромосомы), и содержание генетического материала становится $1n1chr1c$ у каждого полюса клетки. В *телофазе* мейоза II после цитокинеза образуются клетки с гаплоидным набором хромосом, содержащих одну хроматиду ($1n1 chr1c$).

Таким образом, в результате двух последовательных делений мейоза из одной диплоидной клетки образуются 4 гаплоидные.

Значение мейоза:

- 1) поддержание постоянства числа хромосом — восстановление диплоидного набора хромосом в зиготе;
- 2) рекомбинация генетического материала.

При нарушении нормального течения митоза или мейоза наблюдаются различные хромосомные и геномные мутации — делеции, дупликации, полиплоидии, анеуплоидии и др.

ОРГАНИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Ген — это единица наследственности и изменчивости. По современным представлениям, **ген** — это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты. Гены, определяющие развитие альтернативных признаков, называются *аллельными (аллелями)*. Ген, преобладающий в паре аллелей, называется *доминантным*, а ген, подавляемый своей аллелью, — *рецессивным*. Набор генов организма, которые он получает от своих родителей, называется *генотипом*, а совокупность генов в гаплоидном наборе хромосом — *геномом*. В настоящее время под термином «геном» понимают совокупность генов вида в целом.

Совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, развивающихся на основе генотипа под воздействием факторов среды, называется *фенотипом*, а отдельный признак — *феном*.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ

Отдельные сведения по наследованию признаков были известны с античных времен, однако закономерности их передачи впервые изложил Г. Мендель в 1865 г. в работе «Опыты над растительными гибридами». Современники не придали значения его открытию. Понятия «ген» в то время еще не было, и Г. Мендель предполагал, что в половых клетках содержатся «наследственные факторы», природа которых была неизвестна.

В 1900 г. независимо друг от друга Г. де Фриз (Голландия), Э. Чермак (Австрия) и К. Корренс (Германия) заново открыли законы Менделя. Этот год и считается годом рождения генетики как науки. В 1902 г. Т. Бовери, Э. Вильсон и Д. Сеттон высказали предположение о связи наследственных факторов с хромосомами. В 1906 г. У. Бэтсон ввел термин «генетика», а в 1909 г. В. Иогансен — термин «ген». В 1911 г. Т. Морган сформулировал основные положения хромосомной теории наследственности. Он показал, что гены расположены в определенных локусах хромосом в линейном порядке, поэтому геном стали считать участок хромосомы, ответственный за проявление определенного признака.

В начале XX в. господствовало представление о стабильности и неизменяемости генов (А. Вейсман, У. Бэтсон), а если изменения и происходили (Г. де Фриз), то самопроизвольно, независимо от влияния среды. Это ошибочное мнение было опровергнуто получением индуцированных му-

таций Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым (1925) у грибов, Г. Меллером (1927) у дрозофилы и И. Л. Стадлером (1928) у кукурузы.

В это же время существовало представление о неделимости гена. Однако в конце 50-х годов прошлого века С. Бензер показал, что ген является дискретной единицей. При выполнении основной функции — программировании синтеза белка — ген выступает как целостная единица, изменение которой вызывает перестройку структуры белковой молекулы. Эту единицу С. Бензер назвал *цистроном*. По величине цистрон примерно равен гену. Дискретность гена заключается в наличии у него субъединиц. Элементарная единица изменчивости гена, единица мутации, названа *мутоном*, а единица рекомбинации (обмен участками гомологичных хромосом при кроссинговере в профазе мейоза I) — *реконом*. В настоящее время элементарной структурной единицей гена считают *пару нуклеотидов*, а элементарной функциональной единицей — *кодон* (триплет).

В 20-е годы XX в. было установлено, что хромосомы состоят из белка и нуклеиновых кислот. В 1927 г. Н. К. Кольцов предположил, что функции генов выполняют белковые молекулы. Он писал: «Если мы признаем, что самой существенной частью хромосомы являются длинные белковые молекулы, состоящие из нескольких десятков или сотен атомных групп радикалов, то моргановское представление о хромосоме как о линейном ряде генов получит ясную конкретную основу». Однако в дальнейшем было доказано, что носителями генетической информации являются нуклеиновые кислоты.

В 1928 г. Ф. Гриффит открыл явление трансформации у бактерий.

В 1941 г. Г. Бидл и Е. Тайтем установили, что гены отвечают за образование ферментов, которые через клеточный метаболизм влияют на развитие морфологических и физиологических признаков. Они выдвинули гипотезу «*один ген — один фермент*». Примерно с 90-х годов прошлого века она стала формулироваться более точно: «*один ген — один полипептид*», так как к этому времени стало известно, что один ген не всегда детерминирует синтез целой белковой молекулы. В последние десятилетия установлено, что один ген может кодировать несколько разных полипептидных цепей благодаря альтернативному сплайсингу.

В 1944 г. О. Эйвери, К. Мак-Леод и М. Мак-Картти, усовершенствовали опыты Ф. Гриффита и показали, что явление трансформации у бактерий обусловлена молекулами ДНК.

В 1951 г. Э. Чаргафф установил, что химический состав ДНК различных клеток одного организма всегда одинаков и не изменяется с возрастом, а состав ДНК клеток различных видов — различен. На основании результатов исследования химического состава ДНК он выявил закономерности, которые впоследствии были названы *правилами Чаргаффа*: в ДНК количество аденина всегда равно количеству тимина ($A = T$), а коли-

чество гуанина — количеству цитозина ($G = C$); сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований ($A + G = T + C$). Правила Чаргаффа, наряду с данными рентгеноструктурного анализа, сыграли решающую роль в расшифровке структуры ДНК в частности для установления принципа комплементарности азотистых оснований.

В 1952 г. Н. Циндер и Дж. Ледерберг описали явление трансдукции.

В 1953 г. Дж. Уотсон, Ф. Крик и М. Уилкинс, основываясь на открытиях Э. Чаргаффа, предложили модель структуры молекулы ДНК, представляющую собой двойную спираль.

Таким образом, в начале 50-х годов прошлого века было доказано, что материальной единицей наследственности и изменчивости является ген, который имеет определенную структурно-функциональную организацию.

В 60-е годы XX в. Р. Холи, Х. Корана и М. Ниренберг произвели расшифровку генетического кода и выяснили его роль в биосинтезе белка.

В 1965 г. Ф. Жакоб, А. Львов и Ж. Моно открыли механизмы регуляции работы генов у прокариот, а в 1972 г. Г. П. Григорьев — у эукариот.

Таким образом, в 70-е–80-е годы XX в. понятие ген изменилось, в то время полагали, что ген — это открытая рамка считывания части последовательности ДНК.

В 1972 г. впервые определена нуклеотидная последовательность гена Coat BPMS2.

В 1978 г. В. Арбер, Д. Натанс и Х. Смит обнаружили ферменты рестриктазы, способные разрезать молекулы ДНК в определенных сайтах. Эти ферменты находят широкое применение в генной инженерии.

В 1983 году Б. Мак-Клинток была присуждена Нобелевская премия за открытие транспозонов, участков молекулы ДНК, способных менять свое местоположение («прыгающие гены»).

В 1993 году Р. Робертсу и Ф. Шарпу была присуждена Нобелевская премия за открытие прерывистой структуры генов эукариот, которые содержат экзоны и интроны.

В 2003 году в рамках программы «Human Genome Project» была обнародована информация о расшифровке нуклеотидной последовательности эухроматиновой части генома. Остались не изученными гетерохроматиновая и некоторые фрагменты эухроматиновой части генома человека.

В 2003 г. создан проект «Encode» (Encyclopedia of DNA Elements — Энциклопедия элементов ДНК), направленный на установление функциональной роли всех последовательностей ДНК человека.

В 2006 г. Э. Файеру и К. Мелло была присуждена Нобелевская премия за открытие РНК-интерференции — механизма подавления активности определенных генов.

В 2007 г. М. Капекки, О. Смитису и М. Эвансу была присуждена Нобелевская премия за открытие принципов введения специфических генных модификаций в организм мышей посредством эмбриональных стволовых клеток (метод нокаута генов).

В 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грейдер и Д. Шостаку была присуждена Нобелевская премия за открытие как теломеры и теломераза защищают хромосомы от укорачивания при делении.

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Структура и функции ДНК

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — биополимер с молекулярной массой 10–100 млн. Молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей мономерами которых являются 4 типа нуклеотидов. В состав каждого *нуклеотида* входят пятиуглеродный сахар (пентоза) —

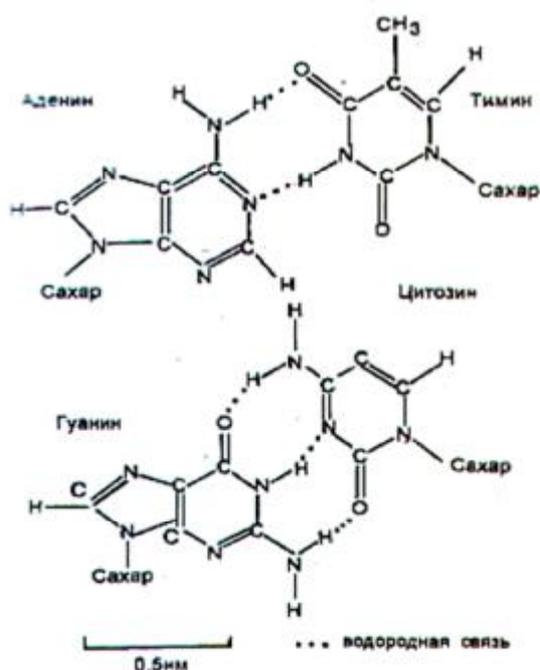


Рис. 21. Схема спаривания азотистых оснований: аденина с тиминном, гуанина с цитозином

дезоксирибоза, остаток фосфорной кислоты и одно из четырех азотистых оснований — аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц) и тимин (Т). Два азотистых основания относятся к классу пуринов (А и Г) и два — к классу пиримидинов (Ц и Т). Нуклеотиды соединяются ковалентными (фосфодиэфирными) связями между фосфатной группой одного нуклеотида и дезоксирибозой другого. Сахарофосфатный остов полинуклеотида строится путем образования фосфодиэфирных мостиков между 3'- и 5'-положениями углерода молекул пентоз. К молекулам дезоксирибозы в качестве боковых радикалов присоединяются азотистые основания (рис. 21).

ДНК состоит из *двух полинуклеотидных цепей*, закрученных вправо вокруг одной оси с образованием двойной спирали (рис. 22). Цепи *антипараллельны*, т. е. направлены в противоположные стороны, так что 5'-конец одной цепи располагается напротив 3'-конца другой. Каждая цепь состоит из сахарофосфатного остова, вдоль которого перпендикулярно длинной оси двойной спирали располагаются основания. Находящиеся друг против друга основания двух цепей двойной спирали соединяются водородными связями между пуриновыми и пиримидиновыми

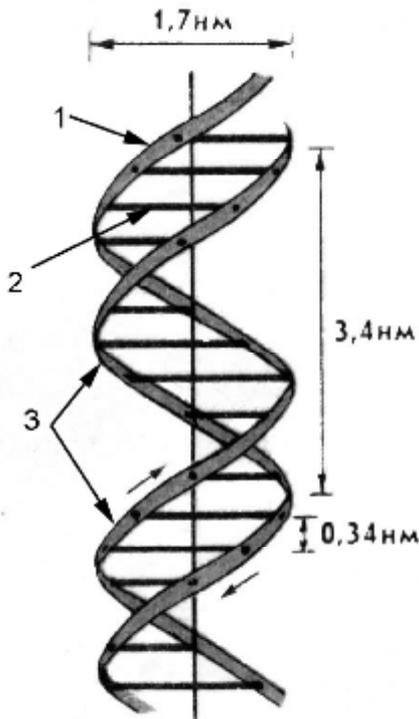


Рис. 22. Схема двухцепочечной структуры молекулы ДНК
1 — сахарофосфатный остов, 2 — азотистые основания, 3 — две антипараллельные цепи

основаниями строго *комплементарно*: аденин соединяется только с тиминном (две связи), а гуанин с цитозином (три связи).

Расстояние между сахарофосфатными остовами двух цепей постоянно и равно 1,7 нм — расстоянию, занимаемому парой оснований, т. е. одним пурином и одним пиримидином. Вдоль оси молекулы соседние пары нуклеотидов располагаются на расстоянии 0,34 нм одна от другой. Полный оборот спирали — 3,4 нм, т. е. его образуют 10 пар оснований.

ДНК является хранителем генетической информации во всех клетках про- и эукариот. У некоторых доклеточных форм (вирусы и бактериофаги) эту функцию выполняет молекула РНК. Основная масса ДНК клетки сосредоточена в ядре (99%), небольшое ее количество находится в ДНК-содержащих органеллах (митохондрии, пластиды).

Структура и функции РНК

Рибонуклеиновая кислота (РНК) также является *полинуклеотидом*, но в отличие от ДНК ее молекула, как правило, *состоит из одной цепочки*. В состав нуклеотидов РНК входят пятиуглеродный сахар — рибоза и азотистые основания аденин, урацил (вместо тимина), гуанин и цитозин. Различают три вида РНК: информационную (иРНК), транспортную (тРНК) и рибосомальную (рРНК).

Информационная РНК (иРНК) состоит из 300–30 000 нуклеотидов и составляет примерно 5% от всей РНК, содержащейся в клетке. Она представляет собой копию определенного участка ДНК (гена). Молекулы иРНК выполняют роль переносчиков генетической информации от ДНК к месту синтеза белка (в рибосомы) и непосредственно участвуют в сборке его молекул.

Транспортная РНК (тРНК) составляет до 10% от всей РНК клетки и состоит из 75–85 нуклеотидов. Молекулы тРНК транспортируют аминокислоты из цитоплазмы в рибосомы, т. е. непосредственно участвуют в биосинтезе белков.

Рибосомальная РНК (рРНК) составляет основную часть РНК цитоплазмы (около 85%). Она локализована в рибосомах. Молекулы рРНК со-

стоят из 3–5 тыс. нуклеотидов. Считают, что рРНК обеспечивает пространственное взаиморасположение иРНК и тРНК.

УРОВНИ УПАКОВКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Двойная спираль молекулы ДНК эукариот соединяется с гистоновыми и негистоновыми белками, образуя *нуклеопротеидные фибриллы*. Длина этих фибрилл в диплоидном наборе генетического материала человека в интерфазе равна примерно 2 м, а совокупная длина всех хромосом в метафазе составляет около 150 мкм. В настоящее время установлено, что *каждая хроматида* хромосомы *содержит одну непрерывную молекулу ДНК*, состоящую из 10^7 – 10^{10} пар нуклеотидов. Упаковка генетического материала достигается путем спирализации (конденсации) фибрилл.

Первый уровень упаковки ДНК — **нуклеосомный**. Нуклеосома представлена *октамером* (цилиндр) диаметром около 10 нм и высотой 6 нм, содержащим по две молекулы каждого из четырех гистонов (H_{2A} , H_{2B} , H_3 , H_4), вокруг которого двойная спираль ДНК образует 1,8 витка и переходит на следующий цилиндр. Октамер представляет собой белковую сердцевину нуклеосомы (core). Участок ДНК, не контактирующий с гистоновым октамером, называется *линкерной ДНК*, длина его составляет 20–80 пар нуклеотидов. Длина «накрученного» фрагмента ДНК составляет примерно 60 нм (около 150 пар нуклеотидов).

Образованная таким образом нуклеосомная нить имеет диаметр около 12 нм. Длина молекулы ДНК уменьшается в 5–7 раз (рис. 23). Нуклеосомный уровень упаковки обнаруживается в электронном микроскопе в интерфазе и при митозе.

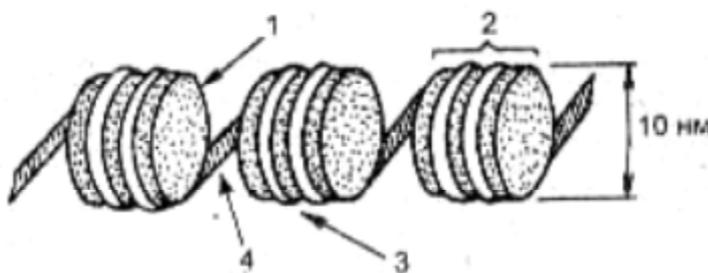


Рис. 23. Схема нуклеосомного уровня упаковки генетического материала:
1 — октамер (гистоны H_{2A} , H_{2B} , H_3 и H_4); 2 — нуклеосома; 3 — двойная спираль ДНК; 4 — линкерная ДНК

Второй уровень упаковки — **соленоидный** (супернуклеосомный). Нуклеосомная нить конденсируется, ее нуклеосомы «сшиваются» гистоном H_1 (он закрывает примерно 20 пар нуклеотидов линкерной ДНК), и обеспечивается *формирование спирали* диаметром около 30 нм. Один виток спирали содержит 6–10 нуклеосом. Этим достигается укорочение нити еще в 40–60 раз (рис. 24). Супернуклеосомный уровень упаковки обнару-

живается в электронном микроскопе как в интерфазных, так и в митотических хромосомах.

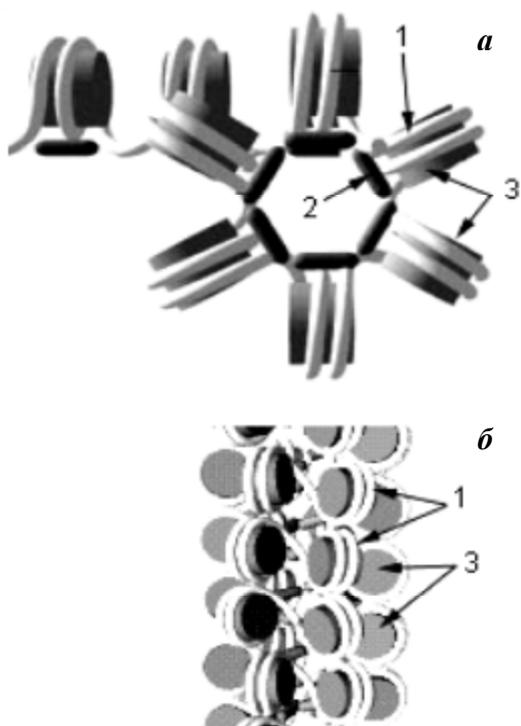


Рис. 24. Схема супернуклеосомного уровня упаковки генетического материала:

a — поперечный срез соленоида, *б* — вид сбоку,
1 — ДНК, 2 — гистон H_1 , 3 — нуклеосомы

Переход хроматина с нуклеосомного на соленоидный уровень упаковки и обратно *определяется химическими превращениями гистона H_1* . Фосфорилирование гистона H_1 вызывает суперспирализацию ДНП, а дефосфорилирование — деспирализацию соленоида. Этот механизм играет важную роль в регуляции активности генов (экспрессии). Гистон H_1 связан и с нуклеосомной сердцевиной и с линкерной ДНК, являясь, таким образом стабилизирующим фактором нуклеосом.

Третий уровень упаковки — **хроматидный** (петлевой). Супернуклеосомная нить конденсируется с образованием *шпилькообразных петель*, включающих 40–80 тыс. пар нуклеотидов. Диаметр петель достигает до 700 нм. Петли соединяются в центре и поддерживаются при помощи *ДНК-связывающих белков (SAR-белки)*, образующих основу хроматиды. Хроматидный уровень упаковки обнаруживается в профазе. Нить ДНП (ДНК + белок) укорачивается в 10–20 раз (рис. 25).

Четвертый уровень упаковки — **уровень метафазной хромосомы**. Хроматиды в метафазе способны еще спирализоваться с образованием мини-дисков, уложенных в стопку. Каждая хроматида имеет толщину 700–900 нм. При этом происходит укорочение еще в 20 раз (рис. 26). Метафазные хромосомы человека имеют длину от 2 до 11 мкм и диаметр от 0,2 до 5,0 мкм.

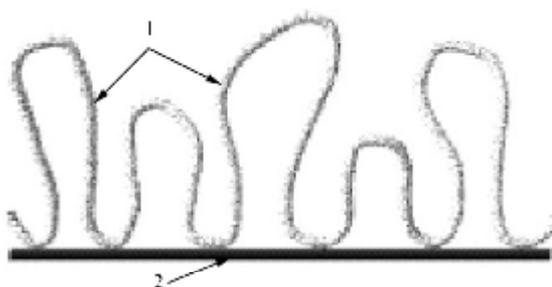


Рис. 25. Схема хроматидного уровня упаковки генетического материала:

1 — петли соленоида. 2 — SAR-белки

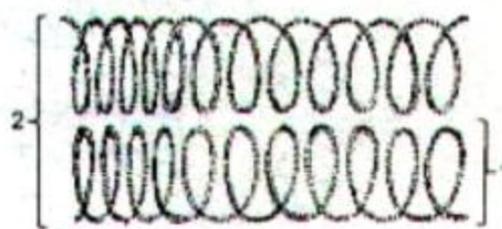


Рис. 26. Схема уровня упаковки метафазной хромосомы:

1 — хроматида; 2 — хромосома

Благодаря способности хроматина конденсироваться, в ядре соматической клетки человека, диаметром около 4 мкм, укладываются 46 молекул ДНК общей длиной около 2 м. Общий итог конденсации — укорочение нити ДНП в 10 000 раз.

«Хромосомы» прокариотических клеток

«Хромосомы» прокариотических клеток представляют собой кольцевые молекулы ДНК, содержащие около 5×10^6 пар нуклеотидов и образующие комплексы с негистоновыми белками. Используя специальные методы исследования можно обнаружить, что их ДНК собрана в «бусины», приближающиеся по величине к нуклеосомам эукариот. Эти бусины очень лабильны, что указывает на слабое взаимодействие между ДНК и белками. Характер конденсации хромосомы прокариот не вполне выяснен, но в целом она может быть выделена в виде компактной структуры, называемой *нуклеоидом*. В прокариотических клетках (бактерий) содержатся и кольцевые двухцепочечные молекулы ДНК, состоящие из нескольких тысяч пар нуклеотидов, которыми они могут обмениваться с другими бактериями. Эти автономные генетические элементы — *плазмиды* — способны реплицироваться независимо от репликации нуклеоида.

Кольцевидные молекулы ДНК содержатся и в эукариотических клетках в самореплицирующихся органоидах (митохондрии, пластиды). Эти молекулы невелики и кодируют небольшое количество белков, необходимых для осуществления автономных функций органоидов. ДНК органоидов не связана с гистонами.

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Различают следующие уровни структурно-функциональной организации наследственного материала эукариот: генный, хромосомный и геномный.

Элементарной структурой **генного уровня** организации является ген. Гены относительно независимы друг от друга, поэтому возможно дискретное (раздельное) и независимое наследование (третий закон Менделя) и изменения (мутации) отдельных генов и соответствующих им признаков.

Гены клеток эукариот распределены по хромосомам, образуя **хромосомный уровень** организации наследственного материала. Гены каждой хромосомы (пары гомологичных хромосом) образуют *группы сцепления* и передаются, как правило, вместе. Этот уровень организации — необходимое условие сцепления генов и их рекомбинации — перераспределения генов родителей у потомков при половом размножении (кроссинговер и случайное расхождение хромосом и хроматид к полюсам клетки в анафазах мейоза).

Вся совокупность генов организма в функциональном отношении ведет себя как целое и образует единую систему, называемую генотипом (геномом). Один и тот же ген в разных генотипах может проявлять себя по-разному. **Геномный уровень** организации объясняет внутри- и межклеточное взаимодействие генов, расположенных как в одной, так и в разных хромосомах.

ПЕРВИЧНЫЕ ФУНКЦИИ ГЕНА

Первичными функциями генов являются **хранение и передача генетической информации**. Передача генетической информации происходит от ДНК к ДНК при репликации ДНК (*аутосинтетическая функция гена* при размножении клеток) и от ДНК через иРНК к белку (*гетеросинтетическая функция гена* при биосинтезе белка). Поток генетической информации можно изобразить схематично (рис. 27).

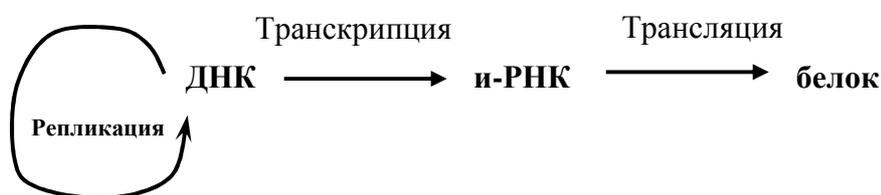


Рис. 27. Схема «центральной догмы молекулярной биологии»

Такой путь передачи информации от ДНК к иРНК и белку Ф. Крик (1958) назвал «*центральной догмой молекулярной биологии*». Долгое время считалось, что передача генетической информации в обратном направлении невозможна. В 1975 г. Р. Дульбекко, Х. Темин, и Д. Балтимор описали явление *обратной транскрипции*, т. е. передачи генетической информации от иРНК к ДНК с помощью фермента обратной транскриптазы (ревертазы).

Ревертаза была открыта у РНК-содержащих вирусов еще в 1970 г. (Х. Темин, С. Музатани). При этом на иРНК при участии ревертазы сначала синтезируется одна цепочка молекулы ДНК, а затем она удваивается с помощью фермента ДНК-полимеразы. Наличие ревертазы в нормальных клетках свидетельствует о возможности передачи информации от иРНК к ДНК. Было установлено, что на определенных стадиях эмбриогенеза в клетках амфибий резко возрастает число генов, кодирующих рибосомальную РНК (*амплификация генов*). При этом происходит увеличение числа копий генов рибосомальной РНК методом обратной транскрипции. В настоящее время «*центральная догма молекулярной биологии*» может быть представлена схемой (рис. 28). Передача информации от белка к

ДНК, от белка к РН
щие ферменты не об

Транскрипция
(РНК-полимераза)

у не установлена и соответствующую
Трансляция

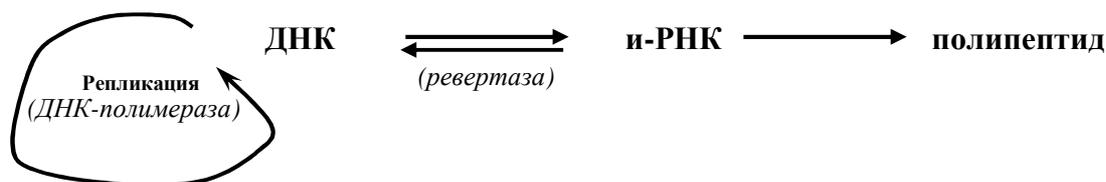


Рис. 28. Современная схема реализации генетической информации

РЕПЛИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК

Репликация молекул ДНК (аутосинтетическая функция гена) происходит в синтетический период интерфазы. Каждая из двух цепей «материнской» молекулы служит матрицей для синтеза новой цепи по принципу комплементарности. После репликации молекула ДНК содержит одну «материнскую» цепочку и одну «дочернюю», вновь синтезированную (синтез ДНК является полуконсервативным). Так как две комплементарные цепи в молекуле ДНК направлены в противоположные стороны, а ДНК-полимераза может продвигаться вдоль матричных цепей лишь от 3'-конца к 5'-концу, то синтез новых цепей идет антипараллельно (принцип антипараллельности) (рис. 29).

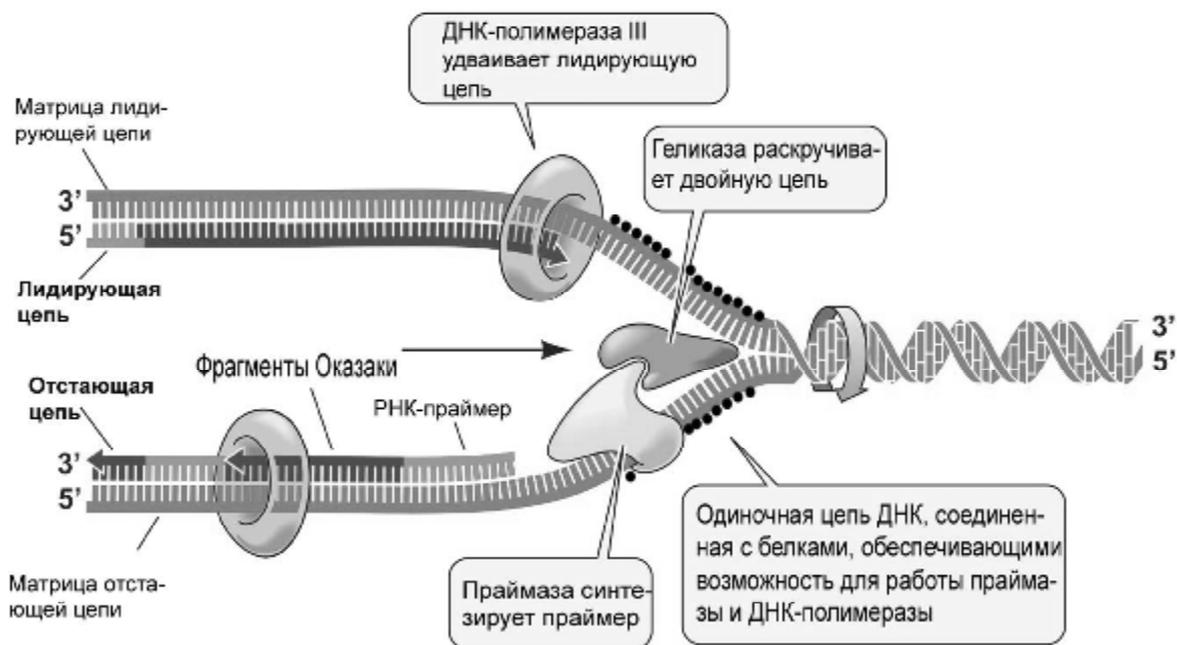


Рис. 29. Схема репликации молекулы ДНК

Для матричного синтеза новой молекулы ДНК необходимо, чтобы старая молекула была деспирализована и вытянута. Но одновременное раскручивание спиралей, состоящих из огромного числа пар нуклеотидов (нескольких миллионов), невозможно. Поэтому репликация начинается в нескольких местах молекулы ДНК. Участок молекулы ДНК от точки начала одной репликации до точки начала другой называется *репликоном*. В бактериальную хромосому входит один репликон. Эукариотическая хромосома содержит много репликонов, в которых удвоение молекулы ДНК идет одновременно. Репликон имеет контролирующие элементы: точку начала (*точка ori*), в которой инициируется репликация, — она определяется *праймерами (затравками)*, состоящими из 10–200 пар нуклеотидов, и точку окончания, в которой репликация останавливается. Место, в котором происходит репликация, получило название *репликационной вилки*. Совокупность белков, обеспечивающих процесс репликации ДНК, называется *реплисомой*.

Репликация начинается с праймеров, к которым присоединяется реплисома. В репликационной вилке ферменты *ДНК-топоизомеразы* начинают раскручивать двойную цепочку ДНК, а *геликазы* ее окончательно деспирализуют и разрывают водородные связи между ее цепочками. Репликационная вилка постепенно движется вдоль молекулы ДНК от ее стартовой точки (точки начала) до точки окончания. Движение ДНК полимеразы связано с двумя процессами — считывание информации и синтез новой цепи, которые происходят в разных направлениях. Так как ДНК-полимераза может считывать информацию только в направлении $3' \rightarrow 5'$, то в каждой репликационной вилке она может постепенно и непрерывно строить лишь одну (*лидирующую*) новую цепь молекулы ДНК. Другая дочерняя молекула ДНК (*отстающая*) по мере расплетания материнской молекулы синтезируется отдельными короткими участками по 100–200 нуклеотидов (*фрагменты Оказаки*) под действием фермента ДНК-полимеразы, движущейся в противоположном направлении. Эти короткие участки вновь синтезируемой полинуклеотидной цепи одного репликона связываются воедино ферментом *лигазой*. Такой принцип синтеза новых цепей ДНК называется *прерывистым*. Ферменты ДНК-топоизомеразы скручивают нити реплицированных участков ДНК. Участки «дочерних» молекул ДНК, синтезированные в соседних репликонах также «сшиваются» ферментом *лигазой*. Весь геном клетки реплицируется только один раз за период времени, соответствующий одному митотическому циклу.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД И ЕГО СВОЙСТВА

Передача генетической информации от ДНК к иРНК и далее к белку представляет гетеросинтетическую функцию гена. Она осуществляется при биосинтезе белка во всех клетках.

Система записи генетической информации в виде определенной последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (иРНК) называется **генетическим кодом**.

Явление соответствия порядка нуклеотидов в молекуле ДНК порядку аминокислот в молекуле белка называется *коллинеарностью* (табл. 2).

Таблица 2

Соответствие кодонов иРНК аминокислотам (генетический код)

Азотистые основания кодонов					
Первое	Второе	Третье			
		У	Ц	А	Г
У	У	Фен	Фен	Лей	Лей
	Ц	Сер	Сер	Сер	Сер
	А	Тир	Тир	Нонсенс*	Нонсенс*
	Г	Цис	Цис	Нонсенс*	Три
Ц	У	Лей	Лей	Лей	Лей
	Ц	Про	Про	Про	Про
	А	Гис	Гис	Глн	Глн
	Г	Арг	Арг	Арг	Арг
А	У	Иле	Иле	Иле	Мет
	Ц	Тре	Тре	Тре	Тре
	А	Асн	Асн	Лиз	Лиз
	Г	Сер	Сер	Арг	Арг
Г	У	Вал	Вал	Вал	Вал
	Ц	Ала	Ала	Ала	Ала
	А	Асп	Асп	Глу	Глу
	Г	Гли	Гли	Гли	Гли

* — кодоны-терминаторы.

Свойства генетического кода:

- *триплетность* — одну аминокислоту кодирует три рядом расположенных нуклеотида, называемые *триплетом (кодоном)*;
- *универсальность* — одинаковый кодон кодирует одну и ту же аминокислоту у всех живых существ;
- *неперекрываемость* — один нуклеотид не может входить одновременно в состав нескольких кодонов;
- *вырожденность (избыточность)* — одну аминокислоту могут кодировать несколько разных кодонов;
- *однонаправленность* — считывание информации с кодирующей цепочки ДНК всегда идет от 3' к 5' концу;
- *отсутствие разделительных знаков внутри гена при наличии их между генами*.

В конце каждого гена имеются специальные триплеты — *стоп-кодны* (в ДНК: АТТ, АТЦ, АЦТ; в иРНК: УАА, УАГ и УГА), которые обозначают прекращение считывания информации на рибосоме.

БИОСИНТЕЗ БЕЛКА В КЛЕТКЕ

Посредником в передаче генетической информации (последовательность нуклеотидов) от ДНК к белку выступает иРНК (*информационная РНК*). Она синтезируется в ядре на одной из цепей ДНК (*кодирующей*) по принципу комплементарности после разрыва водородных связей между двумя цепочками (фермент *РНК-полимераза*), причем считывание информации идет в одном направлении $3' \rightarrow 5'$. Процесс переписывания информации с ДНК на иРНК называется *транскрипцией*. Синтезированная таким образом иРНК (*матричный синтез*), выходит через поры ядра в цитоплазму и взаимодействует своим $5'$ концом с малой субъединицей одной или нескольких рибосом, что приводит к сборке рибосомы (объединению большой и малой субъединиц). Рибосомы, объединенные одной молекулой иРНК, называют *полисомами*. На каждой рибосоме полисомы синтезируются одинаковые молекулы белка.

Следующий этап биосинтеза белка — *трансляция* — перевод последовательности нуклеотидов в молекуле иРНК в последовательность аминокислот в полипептидной цепочке. Непосредственное участие в этом процессе принимают *транспортные РНК* (тРНК). Молекула тРНК имеет вторичную структуру и по конфигурации похожа на лист клевера, вследствие установления водородных связей между некоторыми комплементарными нуклеотидами. Она имеет два активных центра. На одном конце молекулы расположен триплет свободных нуклеотидов, который называется *антикодоном*; он соответствует определенной аминокислоте. Так как многие аминокислоты кодируются несколькими триплетами, то число различных тРНК значительно больше 20 (идентифицировано 60). Второй активный центр (акцепторный стебель) — противоположный антикодону участок, к которому прикрепляется аминокислота. На $5'$ -конце этого центра молекулы тРНК всегда находится гуанин, а на $3'$ -конце — триплет ЦЦА (рис. 30).

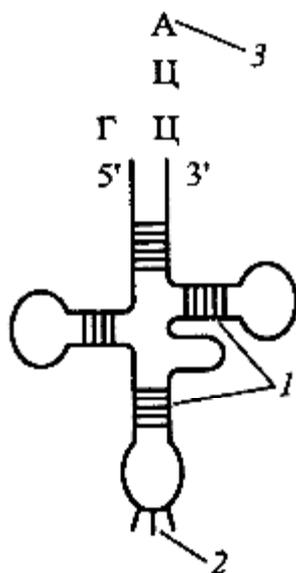


Рис. 30. Схема структуры молекулы тРНК:

1 — водородные связи; 2 — антикодон; 3 — место прикрепления аминокислоты

На одном конце молекулы расположен триплет свободных нуклеотидов, который называется *антикодоном*; он соответствует определенной аминокислоте. Так как многие аминокислоты кодируются несколькими триплетами, то число различных тРНК значительно больше 20 (идентифицировано 60). Второй активный центр (акцепторный стебель) — противоположный антикодону участок, к которому прикрепляется аминокислота. На $5'$ -конце этого центра молекулы тРНК всегда находится гуанин, а на $3'$ -конце — триплет ЦЦА (рис. 30).

Процесс узнавания тРНК своей аминокислоты называется *рекогницией*. Каждая аминокислота присоединяется к одной из своих специфических тРНК при участии фермента *аминоацил-тРНК-синтетазы* и АТФ. В результате происходит активация аминокислот и образуется комплекс аминокислоты с тРНК — *аминоацил-тРНК*, в котором энергия связи между концевым нуклеотидом А (в три-

плете ЦЦА) и аминокислотой достаточна для образования в дальнейшем пептидной связи.

В процессе трансляции выделяют три стадии: инициации, элонгации и терминации. *Инициация* (начало трансляции) заключается в связывании рибосомы с иРНК, для чего в начале молекулы иРНК (на 5' конце) имеется специальный *иницирующий кодон* (АУГ) и определенная последовательность нуклеотидов, которая отвечает за связь с рибосомой. *Элонгация* (процесс трансляции) включает реакции от образования первой пептидной связи до присоединения последней аминокислоты к молекуле полипептида. В это время рибосома перемещается от первого до последнего кодона на иРНК. Для быстрого протекания элонгации необходимы специальные факторы: EF₁, EF₂ и ГТФ.

Аминокислоты транспортируются в большую субъединицу рибосом и поступают в *аминоацильный центр*. Если антикодон тРНК и кодон иРНК, находящийся в аминоацильном центре, являются комплементарными, то аминоацил-тРНК присоединяется к кодону иРНК, рибосома продвигается на один триплет, и первая аминоацил-тРНК оказывается в *пептидильном центре*. В аминоацильный центр поступает вторая тРНК со своей аминокислотой. Таким образом, в каждый данный момент внутри рибосомы находятся два кодона иРНК: один напротив аминоацильного центра, второй напротив пептидильного центра, в которых располагаются соответствующие тРНК с аминокислотами. Между первой и второй аминокислотами устанавливается пептидная связь. Рибосома опять продвигается на один триплет. тРНК первой аминокис-

лоты отсоединяется от иРНК и аминокислоты и уходит за следующей аминокислотой, а вторая тРНК со своей аминокислотой попадает в пептидильный центр. В это время в аминоацильный центр поступает третья тРНК с аминокислотой и цикл повторяется. Таким образом, полипептидная молекула собирается в полном соответствии с информацией, записанной на иРНК (рис. 31).

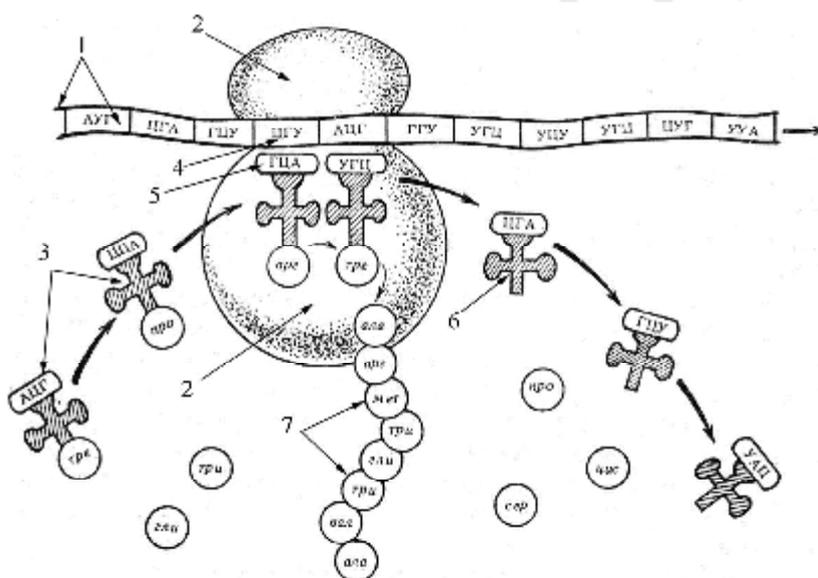


Рис. 31. Схема биосинтеза белка:

- 1 — иРНК; 2 — субъединицы рибосомы; 3 — тРНК с аминокислотами; 4 — кодон иРНК; 5 — антикодон тРНК; 6 — тРНК без аминокислот; 7 — полипептид

Терминация (конец трансляции) обусловлена наличием *терминирующих кодонов* иРНК (УАА, УАГ, УГА), которые прекращают синтез белка. К аминоацильному центру присоединяется специфический белок (фактор освобождения). Рибосома диссоциирует на две субъединицы, иРНК высвобождается, тРНК отсоединяется от белка.

Регуляция синтеза белка у эукариот может осуществляться на уровне транскрипции и трансляции. На уровне транскрипции регуляторную функцию выполняют ядерные белки (гистоны). Их молекулы заряжены положительно и легко связываются с отрицательно заряженными фосфатами, влияя на транскрипцию определенных генов с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Модификации гистонов (фосфорилирование, ацетилирование, метилирование) ослабляют их связь с ДНК и облегчают транскрипцию. Кислые негистоновые белки, связываясь с определенными участками ДНК, также облегчают транскрипцию. Регулируют транскрипцию и низкомолекулярные ядерные РНК, которые находятся в комплексе с белками и могут избирательно включать гены.

Усиливают синтез белка различные анаболические стероиды, инсулин, предшественники нуклеотидов и нуклеиновых кислот (инозин, оротат калия). Ингибиторами синтеза белка являются антибиотики (рифампицины, оливомицин), некоторые противоопухолевые препараты (винбластин, винкристин, 5-фторурацил), модифицированные азотистые основания и нуклеозиды.

Свойства генов

Гены характеризуются определенными свойствами: специфичностью, целостностью и дискретностью, стабильностью и лабильностью, плеiotропией, экспрессивностью и пенетрантностью.

Специфичность гена заключается в том, что каждый структурный ген обладает только ему присущим порядком расположения нуклеотидов и детерминирует синтез определенного полипептида, рРНК или тРНК.

Целостность гена состоит в том, что при программировании синтеза полипептида он выступает как неделимая единица (цистрон), изменение порядка или количества нуклеотидов в которой приводит к перестройке структуры молекулы полипептида. Ген как функциональная единица неделим.

Дискретность гена определяется наличием в нем субъединиц (мутон, рекон). В настоящее время минимальной структурной субъединицей гена считают *пару комплементарных нуклеотидов*, а минимальной функциональной единицей — *кодон*.

Гены относительно **стабильны** и изменяются (мутируют) редко. Частота спонтанной мутации одного гена — примерно 1×10^{-5} на одно поколение. Способность гена изменяться (мутировать) называется **лабильностью**.

Гены, как правило, обладают **плеiotропным** (множественным) действием, т. е. один ген отвечает за проявление нескольких признаков. Это

явление, в частности, наблюдается при некоторых энзимопатиях, множественных врожденных пороках развития, например, при синдроме Марфана.

Гены обладают свойствами *экспрессивности и пенетрантности*.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНОВ

Все гены по функциям подразделяются на структурные и функциональные. **Структурные гены** несут информацию о белках-ферментах и гистонах, о последовательности нуклеотидов в различных видах РНК. **Функциональные гены** регулируют работу структурных генов (*регуляторы и операторы*). В зависимости от механизма и вида регуляции — ослабления или усиления действия — среди них выделяют *гены-модуляторы, ингибиторы, интенсификаторы, модификаторы*.

Известно, что генотип всех соматических клеток одинаковый (равное распределение генетического материала между дочерними клетками при митозе), однако клетки разных тканей и органов одного организма сильно отличаются (нервные, мышечные, эпителиальные, клетки соединительной ткани и др.). Следует предположить, что в разных клетках работают разные блоки генов. Область проявления действия данного гена называется *полем его действия*, например, распределение волосяного покрова, развитие определенных дерматоглифических узоров на пальцах, ладонях и стопах и др.

Гены функционируют непостоянно. Например, в первые три месяца эмбриогенеза у зародыша человека образуется *эмбриональный гемоглобин*; затем вплоть до рождения доминирует *фетальный* (зародышевый) *гемоглобин*, который постепенно на первом месяце жизни заменяется на *гемоглобин взрослого организма* (Hb^A). Следовательно, постепенно в процессе эмбриогенеза включаются в работу, а затем выключаются соответствующие гены, детерминирующие синтез эмбрионального и фетального гемоглобинов. Гены, детерминирующие синтез половых гормонов, интенсивно начинают функционировать с момента полового созревания. Их функция значительно снижается к старости. *Время действия гена* — это период его функционирования.

РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ ГЕНОВ

Было замечено, что некоторые ферменты у дрожжей и бактерий образуются в клетках только при выращивании их на определенных питательных средах. Например, при выращивании кишечной палочки на питательной среде, не содержащей лактозы, ее клетка содержит незначительное число (меньше пяти) молекул фермента лактазы, разлагающего лактозу на глюкозу и галактозу. При добавлении в питательную среду лактозы бакте-

риальные клетки в течение 2–3 мин синтезируют большое количество лактазы (свыше 5 тыс. молекул). При удалении из среды лактозы синтез лактазы быстро прекращается. Вещества, индуцирующие синтез ферментов, которые их разлагают, называются *индукторами* (в данном примере индуктором является лактоза).

Подобные механизмы используются клеткой для исключения синтеза нужных ей соединений при их наличии в питательной среде. Например, аминокислота триптофан синтезируется при участии фермента *триптофансинтетазы*. Однако если в среде, на которой выращиваются бактерии, присутствует триптофан, синтез фермента немедленно прекращается. Это явление получило название *репрессии*, а вызывающий его фактор (в нашем примере — триптофан) — *корепрессором*.

Регуляция работы генов у прокариот

Схема регуляции транскрипции у прокариот была предложена Ф. Жакобом, Ж. Моно и А. Львовым в 1961 г. на примере лактозного оперона.

Группа структурных генов, управляемая одним геном-оператором, образует *оперон*. В состав оперона входит также небольшой участок ДНК (*промотор*), состоящий из набора смысловых последовательностей, образующих сайты узнавания для факторов транскрипции; это место первичного прикрепления *РНК-полимеразы* — фермента, катализирующего реакции ДНК-зависимого синтеза иРНК, и *инициатор* — определенная последовательность нуклеотидов, с которой начинается транскрипция. *Ген-оператор* включает и выключает структурные гены при считывании информации, следовательно, они активны непостоянно. В конце структурных генов имеется *терминатор* транскрипции (определенная последовательность нуклеотидов, отсоединяющая РНК-полимеразу от ДНК). *Ген-регулятор*, находящийся обычно на некотором расстоянии от оперона, постоянно активен и на основе его информации синтезируется особый *белок-репрессор*. Последний обладает способностью блокировать ген-оператор, вступая с ним в химическое взаимодействие, и тогда считывания информации со структурных генов не происходит, т. е. оперон «не работает» (рис. 32).

Если в клетку поступает *индуктор* (вещество, которое расщепляется под действием ферментов, закодированных в данном опероне), то он *связывает белок-репрессор* (образует с ним химическое соединение), *освобождая ген-оператор*. РНК-полимераза разрывает связи между двумя цепочками ДНК оперона, начиная с промотора, и по принципу комплементарности (порядок нуклеотидов) информация с кодирующей цепочки структурных генов переписывается на иРНК, *происходит транскрипция*. Затем иРНК идет в рибосомы, где синтезируются ферменты, разлагающие индуктор (рис. 33). Отметим, что иРНК имеет иницирующие и терминирующие кодоны трансляции соответственно в начале и в конце участков,

соответствующих структурным генам. Когда последние молекулы индуктора будут разрушены, освобождается белок-репрессор, который снова блокирует ген-оператор. Работа оперона прекращается, а при поступлении индуктора опять возобновляется.

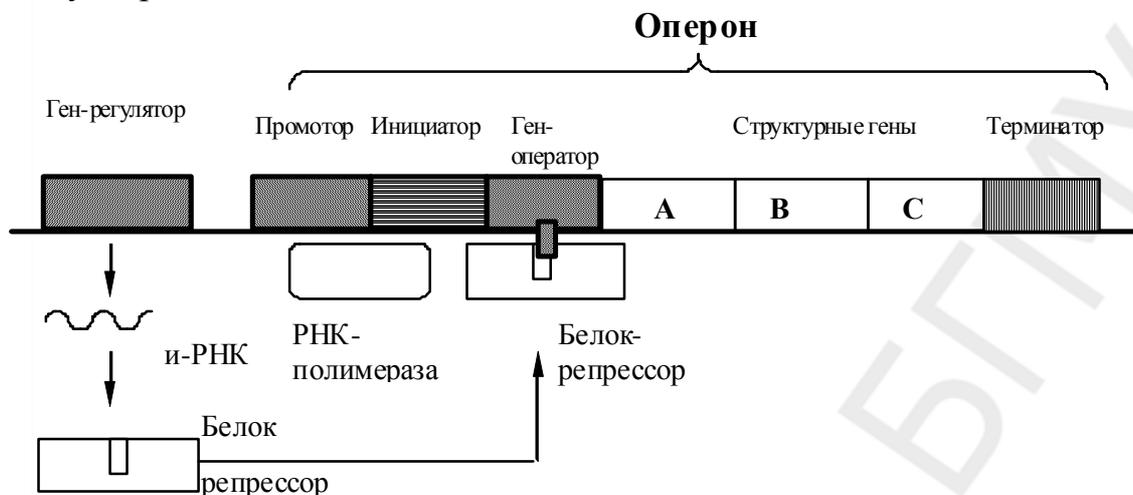


Рис. 32. Схема регуляции транскрипции у прокариот (оперон «не работает»)

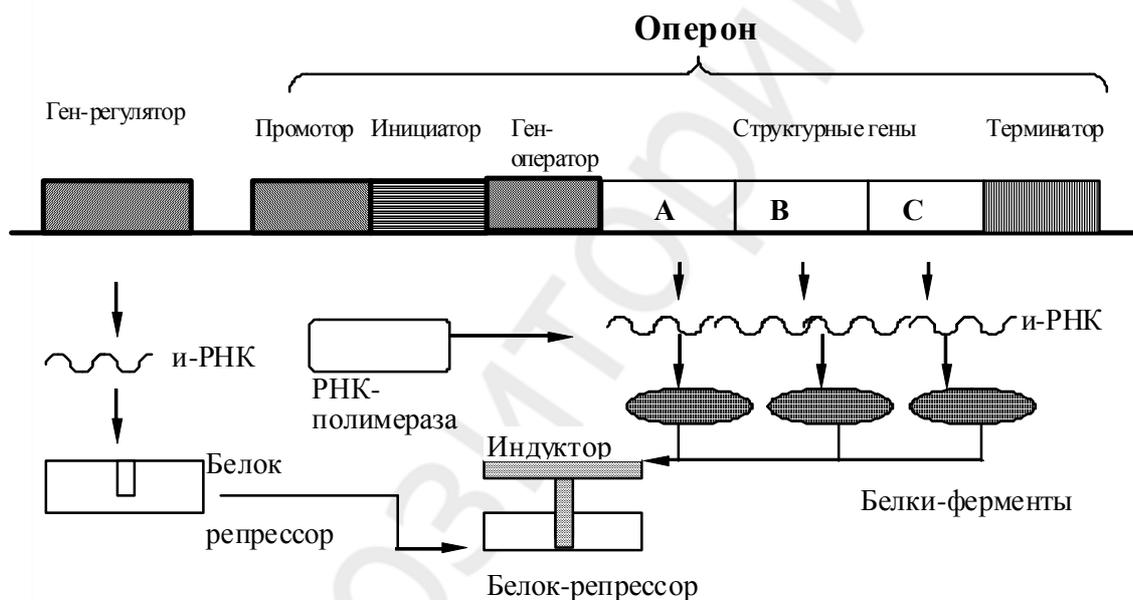


Рис. 33. Схема регуляции транскрипции у прокариот (оперон «работает»)

Для каждого оперона имеется свой специфический индуктор (корепрессор). Например, для лактозного оперона индуктором является лактоза, для фруктозного — фруктоза и т. д.

В случае *репрессии*, белок, кодируемый геном-регулятором, не способен блокировать ген-оператор (оперон при этом «работает»), он приобретает способность блокировать ген-оператор только в соединении с корепрессором (оперон перестает «работать»). В приведенном выше примере, триптофан соединившись с белком-репрессором, вступает в химическое

соединение с геном регулятором и синтез фермента триптофансинтетазы прекращается. Прекращается и синтез триптофана, который поступает в клетку из окружающей среды.

У прокариот процессы транскрипции и трансляции могут протекать одновременно, т.е. цепь иРНК еще продолжает синтезироваться, а к ее 5'-концу уже присоединяются рибосомы и начинается синтез полипептидов.

Регуляции транскрипции у эукариот

Схема регуляции транскрипции у эукариот разработана Г. П. Георгиевым (1972). Принцип регуляции (обратная связь) сохраняется, но механизмы ее, по сравнению с прокариотами, являются более сложными. Единица транскрипции у эукариот называется *транскриптоном*. Он состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон. *Неинформативная зона* начинается промотором с инициатором транскрипции. Промотор состоит из нескольких сот нуклеотидов, расположенных на 5' конце гена. Эта часть состоит из набора смысловых последовательностей, образующих сайты узнавания для факторов транскрипции. Далее следуют группа *генов-операторов*, за которыми расположена *информативная зона*. Информативная зона образована, как правило, *одним структурным геном*, в конце которого расположен *терминатор транскрипции*. Структурные гены эукариот имеют вставки из неинформативных — «молчащих» — участков ДНК — *интронов*. Большинство интронов на 5' конце содержит последовательности нуклеотидов ГТ, а на 3' конце — АГ, которые распознаются ферментами рестриктазами и удаляются во время процессинга. Информативные участки структурных генов называются *экзонами*. Один структурный ген может содержать десятки экзонов и интронов, например, ген миодистрофии Дюшенна человека содержит 60 экзонов.

Работу транскриптона регулируют несколько *генов-регуляторов*, дающих информацию для синтеза нескольких *белков-репрессоров*. Индукторами в клетках эукариот являются сложные молекулы (например, гормоны), способные на своей поверхности адсорбировать несколько белков-репрессоров.

Транскрипционный аппарат эукариотических клеток устроен значительно сложнее, чем прокариотических. У эукариот обнаружены три ядерные РНК-полимеразы, отличающиеся локализацией в ядре и функциями.

Основная часть полимеразной активности приходится на долю *РНК-полимеразы I*, которая обнаруживается в ядрышках и отвечает за транскрипцию генов рРНК. Ее активность стимулируется в равной степени ионами Mn^{2+} и Mg^{2+} .

РНК-полимераза II локализована в кариолимфе. Она ответственна за синтез *гетерогенных ядерных РНК (гяРНК)*, которые являются предшественницами иРНК. Гетерогенная ядерная РНК значительно больше иРНК

и ее размеры колеблются в широких пределах. Эта РНК-полимераза значительно сильнее стимулируется ионами Mn^{2+} , чем ионами Mg^{2+} .

РНК-полимераза III локализована в кариолимфе и осуществляет синтез *малых ядерных РНК (мяРНК)* и тРНК.

Поступившие в клетку индукторы освобождают гены-операторы от белков-репрессоров, РНК-полимераза разрывает водородные связи между двумя цепочками ДНК транскриптона, начиная с инициатора транскрипции. По правилу комплементарности на кодирующей цепочке сначала синтезируется большая молекула *проинформационной РНК (гяРНК)*, списывающая информацию (порядок нуклеотидов) как с информативной, так и с неинформативной зон гена. В дальнейшем в ядре клетки происходит *процессинг* — ферментативное разрушение неинформативной части про-иРНК и расщепление ферментами *рестриктазами* информативной части на фрагменты, соответствующие экзонам. Молекулы иРНК формируются посредством *сплайсинга* (сплавления) отдельных информативных фрагментов ферментами *лигазами*. Этот процесс называется *созреванием*. В начале зрелой иРНК имеется кодон-инициатор, а в конце — кодон-терминатор трансляции. В каждый определенный момент сплавляться могут фрагменты иРНК, соответствующие разным экзонам структурного гена, и в разной последовательности. Следовательно, один структурный ген может детерминировать синтез нескольких разных белков, т.е. он является *полицистронным*, а зрелая иРНК — *моноцистронна* (определяет синтез конкретного полипептида). Далее зрелая иРНК выходит из ядра и поступает в рибосомы, где и происходит синтез соответствующих белков-ферментов, расщепляющих индуктор.

Включение и выключение транскриптона происходит принципиально так же, как и оперона (рис. 34).

У эукариот синтез иРНК (транскрипция) и ее трансляция происходят независимо друг от друга в разных частях клетки и в разное время — сначала *транскрипция и созревание в ядре*, а затем *трансляция в рибосомах* цитоплазмы.

В последние годы вопросам изучения регуляции транскрипции посвящено много исследований, на основании которых можно сформулировать *особенности регуляции экспрессии генов эукариот*:

1. Эукариотические клетки содержат гораздо больше ДНК, чем прокариотические. Причем ДНК в комплексе с гистонами формирует хроматин, который транскрибируется в деконденсированном виде и не транскрибируется — в конденсированном, обеспечивая регуляцию экспрессии генов. Структурные изменения хроматина могут быть связаны ацетилированием гистоновых белков, либо с деметилированием цитозинового остатка нуклеотидов ДНК.

2. У эукариот транскрипция отделена от трансляции как во времени, так и в пространстве. Сначала происходит транскрипция в ядре, а затем трансляция иРНК в цитоплазме.

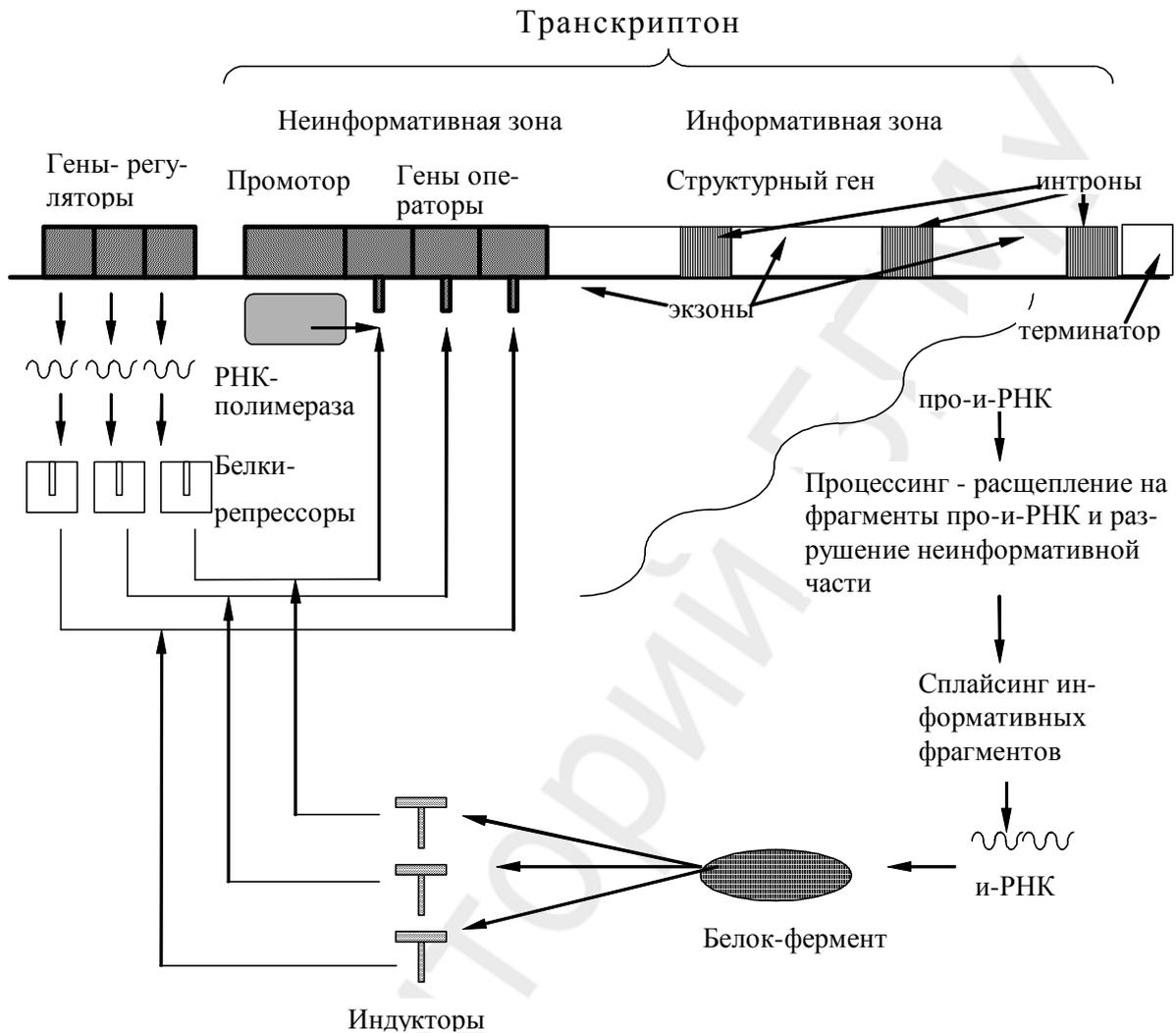


Рис. 34. Схема регуляции транскрипции у эукариот

3. Транскрипция у эукариот происходит с участием трех разных форм РНК-полимеразы. В отличие от прокариот, РНК-транскрипты у эукариот не ассоциируют с рибосомами до завершения транскрипции.

4. Инициация и регуляция транскрипции связана с последовательностями на 5'-конце ДНК, которые взаимодействуют с регуляторными белками и факторами транскрипции. Кроме промоторов, в 5'-регуляторной области, левее точки инициации транскрипции, могут находиться энхансеры усиливающие процесс транскрипции.

5. Перед транспортом в цитоплазму транскрипты эукариотических генов созревают и укорачиваются. Модификация концов первичного транскрипта обычно заключается в кэпировании на 5'-конце и полиаденилировании на 3'-конце молекулы. К 5'-концу добавляется кэп (шапочка) из три-

фосфометилгуанозина, а к 3'-концу добавляется поли(А)-фрагмент, которые защищают иРНК от действия нуклеаз.

6. Внутренняя последовательность РНК также модифицируется. Первичные транскрипты (про-иРНК) намного длиннее зрелых иРНК и содержат информацию об экзонах и интронах. Совокупность транскриптов образуют фракцию гетерогенных ядерных РНК (гяРНК). Только около 25 % гяРНК превращаются в иРНК в процессе сплайсинга, когда происходит вырезание интронов и стыковка экзонов. Образованная иРНК является моносистронной.

7. Сплайсинг осуществляют сплайсосомы — комплекс малых ядерных нуклеопротеидов (мяРНП), состоящий из мяРНК, избирательно распознающих концевые фрагменты интронов, и специальных белков. Сплайсинг может носить альтернативный характер — в результате процессинга одного и того же первичного транскрипта, могут образовываться разные иРНК, и, как следствие, синтезироваться разные полипептиды.

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

На основании достижений молекулярной биологии, биохимии и генетики в последние десятилетия интенсивно развивается новое направление — **генная инженерия**, целью которой является конструирование генетических структур по заранее намеченному плану, создание организмов с новой генетической программой путем переноса генетической информации из одного организма в другой.

В основе генной инженерии лежит возможность целенаправленного манипулирования с фрагментами нуклеиновых кислот.

Эти эксперименты стали возможными благодаря:

- установлению универсальности генетического кода;
- успехам генетической энзимологии, которая предоставила набор ферментов, позволяющих получать в изолированном виде отдельные гены или фрагменты нуклеиновой кислоты, осуществлять *in vitro* синтез фрагментов нуклеиновых кислот и объединять их информации.

Особенности генома человека

Геном эукариот составляют уникальные и повторяющиеся последовательности нуклеотидов. Содержание уникальных последовательностей в геноме, варьирует у разных организмов, и их доля составляет 15–98% от всей ДНК. Несмотря на то, что во фракцию уникальных последовательностей попадают многие структурные гены, большая часть уникальных последовательностей не кодирует функционально значимые полипептидные цепи или РНК. В ходе выполнения программы «Геном человека» получены новые данные о его особенностях (рис. 35, рис. 36). К настоящему времени

установлена полная последовательность нуклеотидов ДНК и локализация большинства генов человека.

ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА						
ЯДЕРНЫЙ ГЕНОМ: 7 МЛРД. ПН, ~ 30 000 ПАР ГЕНОВ						
~ 25 %				~ 75 %		
Гены и регуляторные последовательности				Внегенная ДНК: теломерная, центромерная, спутничная, сателлитная и др.		
~ 10 %	~ 90 %			~ 60 %	~ 40 %	
Экзоны	Некодирующие участки (интроны структурных генов, спейсеры в генах, кодирующих РНК)			Уникальные и мало повторяющиеся	Умеренно и высоко повторяющиеся	
	Псевдогены	Фрагменты генов	Нетранслируемые последовательности		Гандеммы и кластеры	Разбросанные повторы
МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ГЕНОМ: 16 569 ПН, 37 ГЕНОВ						
13 структурных генов		22 тРНК гена		2 рРНК гена		

Рис. 35. Схема генома человека

								
Хромосома	1	2	3	4	5	6	7	8
К-во генов	2782	1888	1469	1154	1268	1505	1452	984
Длина, Мб	247	243	200	191	180	171	159	146
								
Хромосома	9	10	11	12	13	14	15	16
К-во генов	1148	1106	1848	1370	551	1276	945	1109
Длина, Мб	140	135	134	132	114	106	100	89
								
Хромосома	17	18	19	20	21	22	X	Y
К-во генов	1469	432	1695	737	352	742	1336	307
Длина, Мб	79	76	64	62	46,9	50	155	58

Экзоны — информативные участки структурных генов эукариот.

Интроны — не кодирующие участки структурных генов, которые содержат запасную информацию, обеспечивающую изменчивость. Наличие неинформативных участков в генах эукариот — универсальное явление.

Псевдогены — участки ДНК, сходные по последовательности нуклеотидов с известным геном, но не кодирующие белки.

Спейсеры — небольшие участки ДНК, отделяющие друг от друга структурные гены.

Уникальные последовательности — одна последовательность в геноме.

Повторяющиеся последовательности нуклеотидов выполняют разнообразными функции.

Умеренно повторяющиеся последовательности:

– **Теломеры** — последовательность ГТАГГГ повторяется 2500 раз на конце каждого плеча хромосомы, не транскрибируются.

– **Гены тРНК и рРНК** (280 копий в 5-ти хромосомах).

– **Транспозоны** (прыгающие гены) — 45 % генома, 2500–7000 пн. ДНК транспозоны перемещаются при помощи транспозазы и ретротранспозоны — при помощи ревертазы. Изменяют активность структурных генов, расположенных рядом.

– **Тандемные повторы** — множественные, расположенные друг за другом копии определенной последовательности ДНК.

Высокоповторяющиеся последовательности — свыше 1000 в одном локусе или во многих локусах одной или разных хромосом.

Сателлиты — 5–50 пн., повторяются до 10^6 раз, образуют центромеры.

Минисателлиты — 12–100 пн., более 1500 повторов.

Микросателлиты — 1–5 пн.

Кластеры генов — группы генов, обладающих сходной функцией.

Установлено, что на один ген человека приходится около 3-х разновидностей белков, в то время как у других видов число разновидностей белков примерно равно количеству генов.

Белки человека более сложные, чем белки других организмов, в то же время, более 200 генов человека точно такие же, как у бактерий.

Уровень мутаций у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин.

Все представители *Homo sapiens* на 99,0 % идентичны по ДНК.

МЕТОДЫ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Этапы генной инженерии:

1. Получение генетического материала.
2. Анализ и использование фрагментов ДНК.

3. Ферментативное встраивание *in vitro* полученных фрагментов ДНК в ДНК, способную реплицироваться автономно (вектор).

4. Введение рекомбинантных ДНК в клетку-реципиент (чаще всего вводят в *E. coli* — «рабочую лошадку генетической инженерии»). В *E. coli* рекомбинантные молекулы ДНК реплицируются, размножая в своем составе клонируемый фрагмент ДНК.

5. Селекция клонов клеток, содержащих молекулы гибридной ДНК.

Получение генетического материала

1. Ферментативный синтез сложных генов. Практически все иРНК эукариот на своих 3'-концах содержат последовательность poly(A). Эта poly(A) последовательность предоставляет прекрасную возможность для синтеза ДНК комплементарной иРНК. С poly(A) «хвостом» иРНК гибридизируют короткий фрагмент oligo(dT), который служит затравкой для ревертазы. Она использует иРНК в качестве матрицы для синтеза комплементарной цепи ДНК. Оставшуюся иРНК разрушают NaOH, и с помощью ДНК-полимеразы завершают синтез второй цепи ДНК (рис. 37).



Рис. 37. Схема синтеза двухцепочечной кДНК на иРНК

Гены, синтезированные с помощью ревертазы, не могут функционировать в клетках. При переносе в бактерию, к структурным генам присоединяют промотор оперона, после чего, ген (транскриптон) начинает работать.

Химико-ферментативный синтез генов. *In vitro* синтезируют короткие (8–16 нуклеотидов) одноцепочечные фрагменты ДНК, которые затем соединяют с помощью лигаз и отжигают (дают возможность образоваться двухнитевым молекулам ДНК). Для этого метода ген должен быть *секвенирован* (расшифрована нуклеотидная последовательность).

Для секвенирования генов используют методы Максама-Гилберта (1977) и Сэнгера (1975).

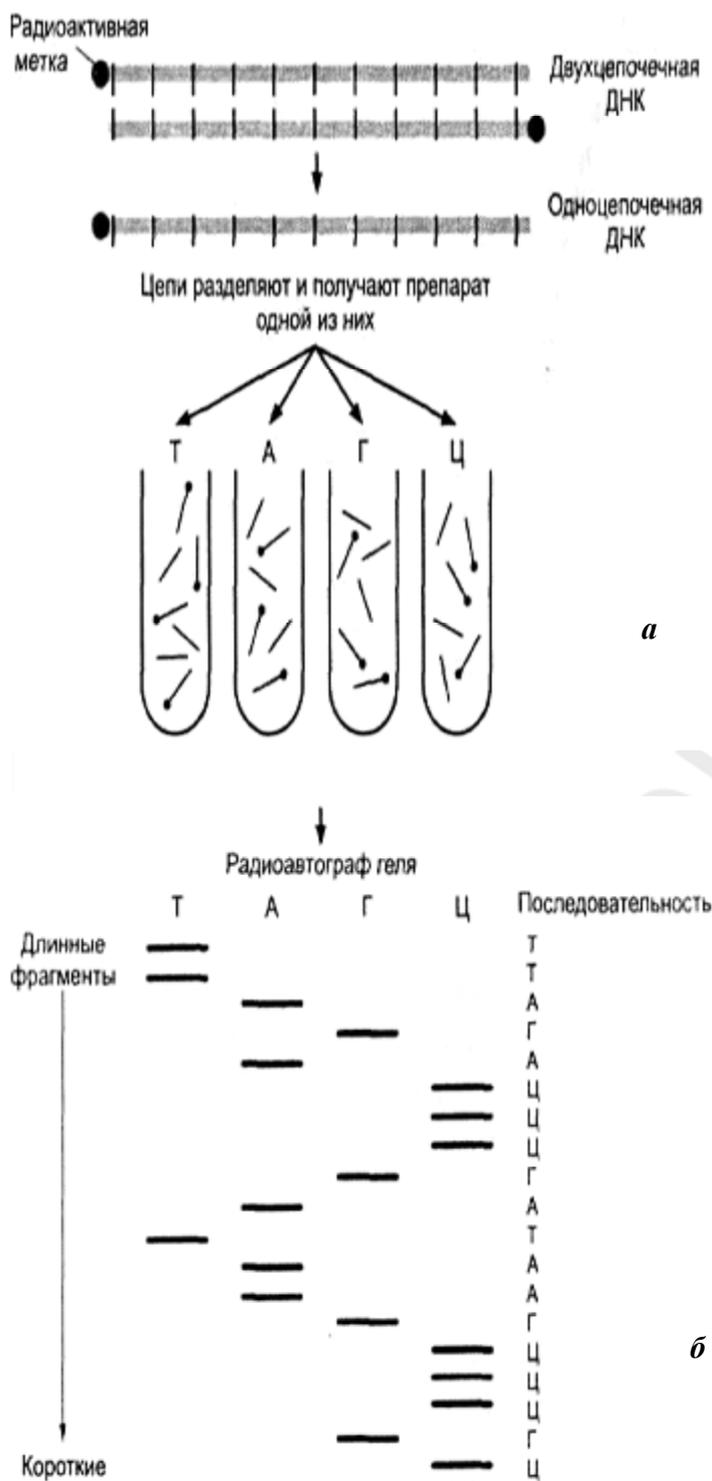


Рис. 38. Метод Максама-Гилберта

Метод Сэнгера (1977 год, метод «обрыва цепи») основан на синтезе изучаемой цепи ДНК *in vitro* с остановкой на заданном основании при включении модифицированных нуклеотидов (не содержащих ОН-группу при 3 атоме углерода дезоксирибозы).

Метод Максама-Гилберта основан на химической деградации ДНК. Один из концов секвенируемого фрагмента ДНК помечают ^{32}P или флуоресцирующей меткой. Препарат меченой ДНК делят на четыре порции и каждую из них обрабатывают реагентами, специфически разрушающими одно из четырех оснований ДНК: А, Г, Т, Ц (рис. 38а). При обработке поврежденных цепей пиперидином, образуется разрыв в том месте, где находилось разрушенное основание. Получается набор меченых фрагментов, длины которых определяются расстоянием от разрушенного основания до конца цепи.

Смеси полученных фрагментов подвергают электрофорезу в полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК разделяются в соответствии с размерами, далее проводят радиоавтографию геля. Набор полос, регистрируемых на рентгеновской пленке, «читают», т. е. определяют нуклеотидную последовательность ДНК:

АЦГЦЦЦГААТАГЦЦЦА-ГАТТ (рис. 38б).

Проводят гибридизацию однонитевого фрагмента ДНК с праймером (двухцепочечный участок, с которого начинается синтез).

Готовят четыре буферные смеси содержащие: фрагмент секвенируемой ДНК; ДНК-полимеразу; нуклеотиды А, Т, Ц и Г; один из модифицированных дидезоксирибонуклеотидов (не содержащих ОН-группу при 3 атоме углерода дезоксирибозы): ддА, ддТ, ддЦ, ддГ.

ДНК-полимераза включает эти модифицированные предшественники в ДНК. Однако, включившись в ДНК, модифицированное основание не может образовать фосфодиэфирную связь со следующим дезоксирибонуклеотидом. В результате рост (элонгация) данной цепи останавливается (терминируется) в том месте, где в ДНК включился дидезоксирибонуклеотид. При этом синтезируются молекулы разной длины с определенным дидезоксинуклеотидом на конце. После разделения синтезированных молекул ДНК электрофорезом в агарозном геле можно определить их первичную последовательность (рис. 39).

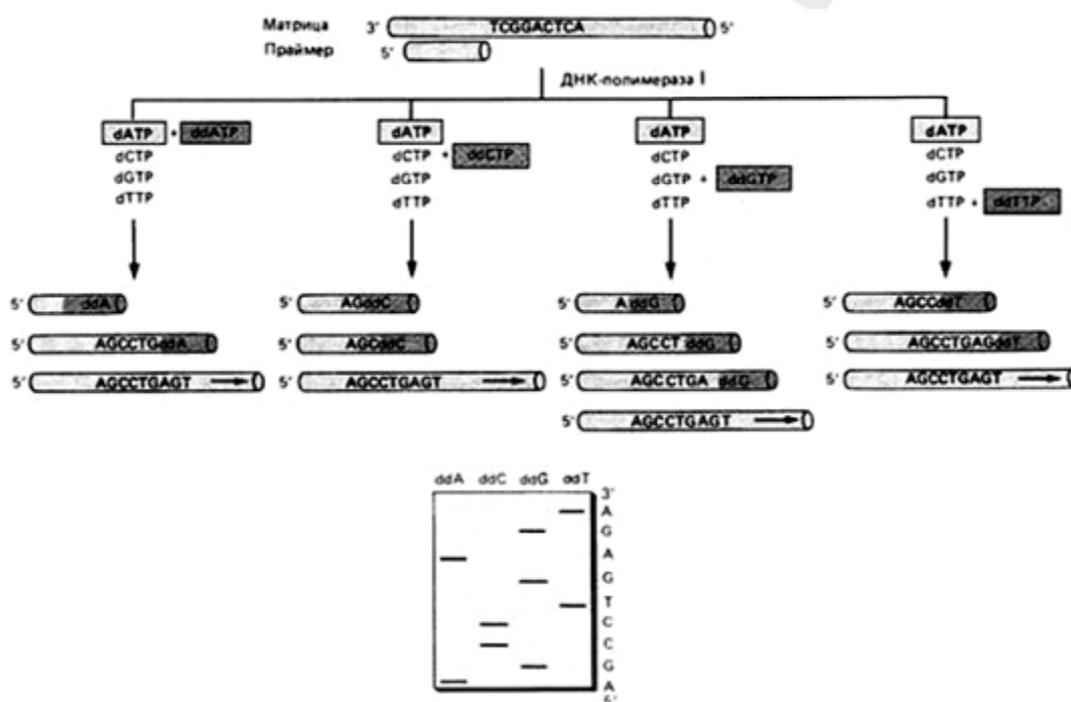


Рис. 39. Метод Сэнгера

Новый подход к секвенированию ДНК заключается в том, что дидезоксирибонуклеотиды метят четырьмя разными флуоресцентными красителями и проводят анализ в одной пробирке. Определение вида нуклеотида при миграции фрагментов ДНК в полиакриламидном геле проводят с помощью лазера автоматически

3. Выделение природных генов с помощью рестриктаз. Рестриктазы вызывают гидролиз ДНК с образованием «липких» (рис. 40) либо «тупых» (ровных) концов (рис. 41). Они действуют на ДНК любых организмов, если в ней есть распознаваемые сайты (обычно распознают строго

специфичные для каждого фермента участки длиной в 4–6 пар нуклеотидов). Эти участки называются *палиндромные*.

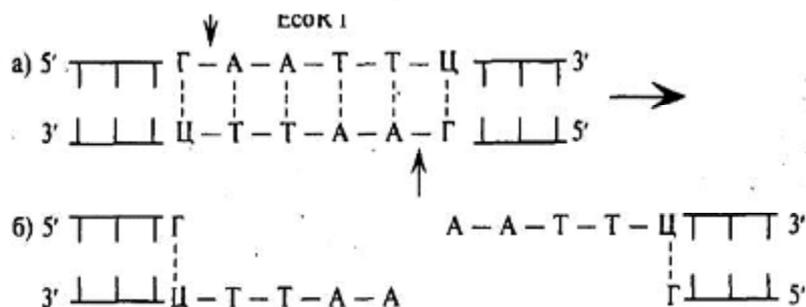


Рис. 40. Схема образования «липких концов» рестриктазой EcoR I

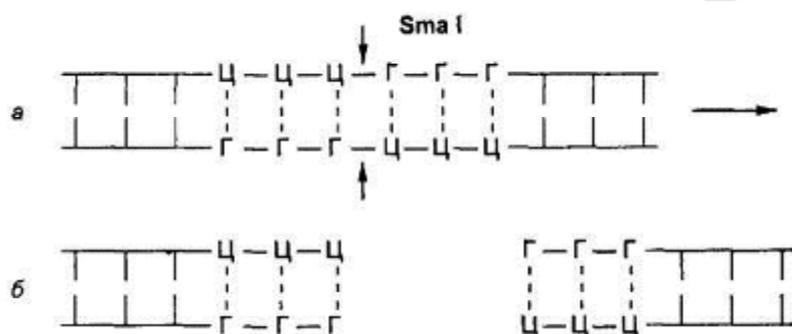


Рис. 41. а — схема действия рестриктазы Sma I на двухцепочечную ДНК, с указанием участка распознавания и места разреза; б — фрагменты ДНК с «тупыми концами» после разрезания ферментом Sma I

Сейчас в генной инженерии используется более 2000 рестриктаз, способных разрезать ДНК примерно в 230 различных точках (табл. 3).

Таблица 3

Сайты распознавания некоторых рестриктаз

Рестриктаза	Сайты распознавания и места разреза ДНК
Нае III	$\begin{array}{c} 5' - \text{ГГГ} \downarrow \text{ЦЦ} - 3' \\ 3' - \text{ЦЦ} \uparrow \text{ГГ} - 5' \end{array}$
Bam HI	$\begin{array}{c} 5' - \text{Г} \downarrow \text{Г А Т Ц Ц} - 3' \\ 3' - \text{Ц} \downarrow \text{Ц Т А Г} \uparrow \text{Г} - 5' \end{array}$
Eco RI	$\begin{array}{c} 5' - \text{Г} \downarrow \text{А А Т Т Ц} - 3' \\ 3' - \text{Ц} \downarrow \text{Т Т А А} \uparrow \text{Г} - 5' \end{array}$
Hind III	$\begin{array}{c} 5' - \text{А} \downarrow \text{А Г Ц Т Т} - 3' \\ 3' - \text{Т Т Ц Г А} \uparrow \text{А} - 5' \end{array}$
Sma I	$\begin{array}{c} 5' - \text{Ц Ц Ц} \downarrow \text{Г Г Г} - 3' \\ 3' - \text{Г Г Г} \uparrow \text{Ц Ц Ц} - 5' \end{array}$
Hpa II	$\begin{array}{c} 5' - \text{Ц} \downarrow \text{Ц Г Г} - 3' \\ 3' - \text{Г Г Ц} \uparrow \text{Ц} - 5' \end{array}$

Выделение гена с помощью рестриктаз имеет ряд недостатков:

– не всегда можно подобрать рестриктазы, позволяющие вырезать из ДНК именно тот участок, в котором содержится нужный ген;

– в составе вырезанного фрагмента ДНК могут оказаться интроны, и рекомбинантные ДНК не смогут экспрессироваться в прокариотических клетках, из-за отсутствия способности к процессингу и сплайсингу.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) К. Мюллис, 1980 г. Позволяет амплифицировать (размножить) ДНК или ее фрагмент *in vitro*, увеличивая количество копий в миллионы раз за несколько часов. ПЦР осуществляют в пробирке с помощью специального термостабильного фермента ДНК-полимеразы (*Taq-полимеразы*), набора четырех нуклеотидов А, Т, Г и Ц и коротких *олигонуклеотидных затравок-праймеров*. Фермент *Taq-полимераза* выделен из термофильных бактерий *Thermus aquaticus*. Оптимум активности этого фермента отмечается при температуре 70 °С и чем выше температура, тем выше скорость катализируемой химической реакции.

Праймеры — это короткие, длиной в 20–30 нуклеотидов, одноцепочечные фрагменты ДНК, комплементарные 3'-концевым последовательностям копируемой ДНК-матрицы. Благодаря праймерам ограничивается фрагмент ДНК, который будет скопирован *Taq-полимеразой*, присоединяющейся к 3'-концам праймеров и достраивающей их до заданной длины. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) протекает в три стадии (рис. 42).

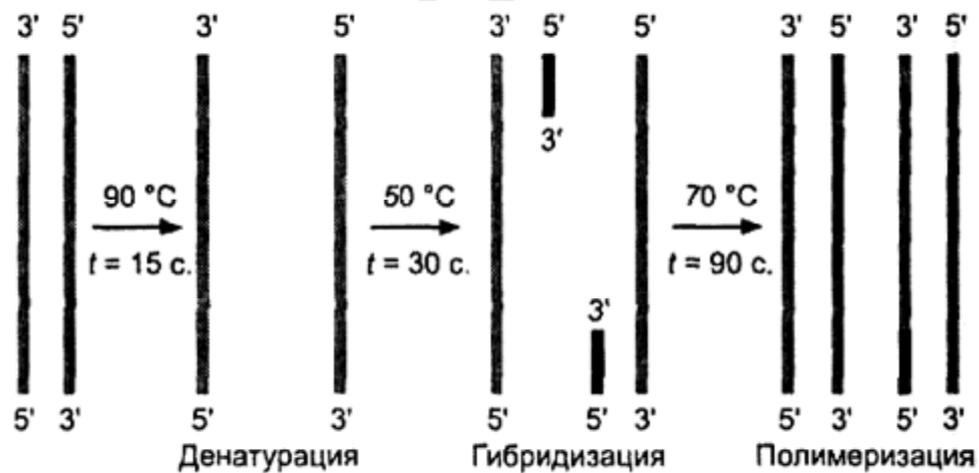


Рис. 42. Схема последовательности стадий одного цикла амплификации фрагмента ДНК с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Денатурация. Инкубационную смесь, в которой содержится образец нужной ДНК, нагревают до температуры 90 °С. При этом в течение 15 с происходит разрушение водородных связей между нитями ДНК, и из одной двухцепочечной молекулы образуются 2 одноцепочечных фрагмента.

Гибридизация праймеров. Температуру снижают до 50 °С. При этом происходит гибридизация цепей ДНК с праймерами. Эта стадия длится около 30 с.

Полимеризация. Инкубационную смесь снова нагревают до температуры 70 °С. При этой температуре Taq-полимераза удлиняет оба праймера с их 3'-концов. Праймеры достигают размеров матрицы. Этот процесс протекает в течение 90 с. В результате количество ДНК удваивается. За 20 циклов амплификации количество копий ДНК достигает величины 10^6 .

В конце XX века создан специальный прибор — *амплификатор*, с помощью которого все три стадии ПЦР производятся автоматически.

Анализ и использование фрагментов ДНК

Фрагменты ДНК можно *разделить* методом электрофореза в агарозном геле. ДНК, обработанную рестриктазами, вносят в лунки застывшего агарозного геля, который помещается в специальную камеру для электрофореза, где создается постоянное электрическое поле, под действием которого фрагменты ДНК начинают перемещаться. Скорость продвижения фрагментов ДНК в геле зависит от их длины. Короткие фрагменты движутся быстрее. При этом фрагменты ДНК не повреждаются и их можно выделить из геля без повреждений и потери свойств.

После электрофореза гель окрашивают красителем *этидиум бромидом*, связывающимся с ДНК. Затем гель помещают под *ультрафиолетовый свет*, под действием которого хорошо видны окрашенные в красный цвет, расположенные на различном расстоянии друг от друга светящиеся фракции ДНК. Каждая такая фракция соответствует одному фрагменту ДНК.

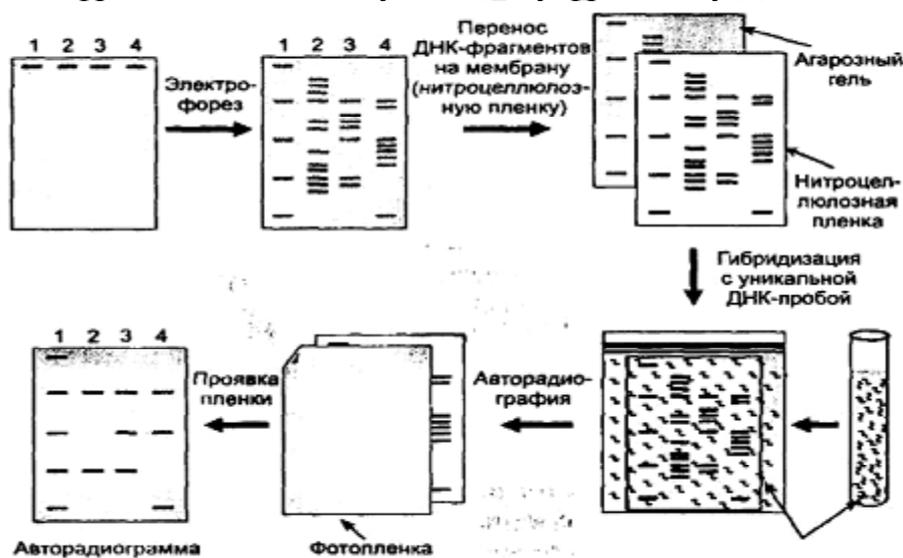


Рис. 43. Схема этапов Саузерн-блот гибридизации

В 1975 г. разработан метод, позволяющий идентифицировать конкретные гены и другие рестрикционные фрагменты ДНК после их электрофоретического разделения. Сначала фрагменты ДНК, разделенные в агарозном геле, *денатурируются* до одноцепочечных молекул, а затем весь электрофоретический спектр ДНК *отпечатывается* (*blotting*) за счет капиллярных сил

на приложенной к гелю *нитроцеллюлозной мембране* (пленке), после чего фиксируется высокой температурой. Затем мембрана помещается в специальный буфер, содержащий *ДНКовый зонд* — короткую специфическую последовательность ДНК, меченную радиоактивным ^{32}P (рис. 43).

Зонд способен гибридизироваться с определенным комплементарным фрагментом ДНК из всего электрофоретического спектра полученных рестрикционных фрагментов ДНК. Затем к нитроцеллюлозной мембране, содержащей все полученные фрагменты ДНК прикладывают *рентгеновскую пленку*. На пленке (авторадиограмме) после экспозиции выявляются *засвеченные места*, соответствующие расположению меченых фракций ДНК. Этот метод получил название *Саузерн-блот гибридизации* в честь разработавшего его Э. Саузерна.

Сейчас получено огромное количество различных ДНКовых зондов (проб), которые успешно используются в Саузерн-блот анализе.

Включение генов в автономно реплицирующуюся векторную молекулу и создание рекомбинантной ДНК

Вектор — небольшая автономно реплицирующаяся молекула ДНК, которая обеспечивает размножение и работу встроенного в них определенного гена.

Векторные молекулы должны:

- содержать *ori репликации* (*origin* — точка начала репликации) и автономно реплицироваться;
- стабильно наследоваться клеткой-хозяином;
- содержаться в большом числе копий в клетке;
- обладать достаточной емкостью, позволяющей клонировать в их составе крупные гены;
- содержать «удобные» сайты рестрикции;
- содержать *маркеры*, по которым можно вести отбор клеток, воспринявших клонированный сегмент ДНК и сам маркер.

Наибольшее применение из систем вектор-хозяин имеют те, где в роли хозяина выступают *бактерии E. coli*, а в роли вектора — *плазмиды*.

Плазмиды имеют малые размеры, могут быть выделены из клетки в неповрежденном состоянии. Первым вектором стала *плазида pSC 101* (размер 9100 пар нуклеотидов (п. н.), количество копий — 6 на нуклеоид, детерминирует устойчивость к тетрациклину, есть 1 сайт расщепления для рестриктазы EcoR I).

Свойства плазмид использованы для создания и клонирования гибридных (рекомбинантных) ДНК (рис. 44).

В последнее время для *E. coli* используется плазида pBR 322. Этот вектор присутствует в клетках в большом числе копий, содержит 2 селективных маркера (устойчивость к ампициллину и тетрациклину), поэтому его легко обнаружить в бактериях, если их выращивать на среде с этими

антибиотиками. Внутри плазмиды есть сайты рестрикции для нескольких рестриктаз. Плазмиды используются для клонирования генов, не превышающих 10 000 п. н.

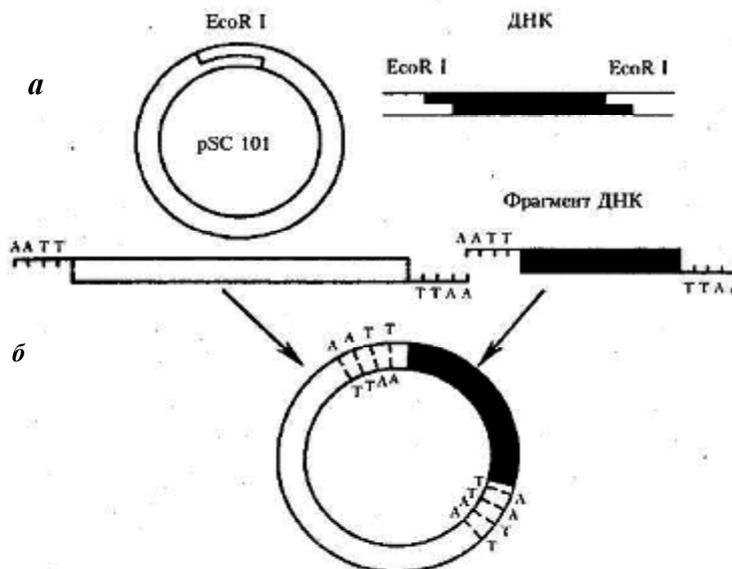


Рис. 44. Схема этапов введения фрагмента чужеродной ДНК в плазмидный вектор pSC 101 с помощью рестриктазы EcoR I: а — образование «липких концов» рестриктазой EcoR I; б — введение фрагмента чужеродной ДНК в плазмидный вектор pSC 101

Фаговые векторы — это фаговые частицы, содержащие рекомбинантную ДНК. Для *E. coli* векторы сконструированы на основе фага λ и фага M 13.

Фаг λ содержит двухцепочечную ДНК размером 48 500 п. н. Она упакована в головку в виде линейной молекулы с одонитевыми комплементарными концами (*липкие концы*). После проникновения в клетку липкие концы взаимно спариваются, молекула замыкается в кольцо и сшивается ДНК-лигазой. Места спаривания липких концов получили название *cos-сайтов*. В составе векторов на основе фага λ можно клонировать фрагменты ДНК длиной 15 000 п. н.

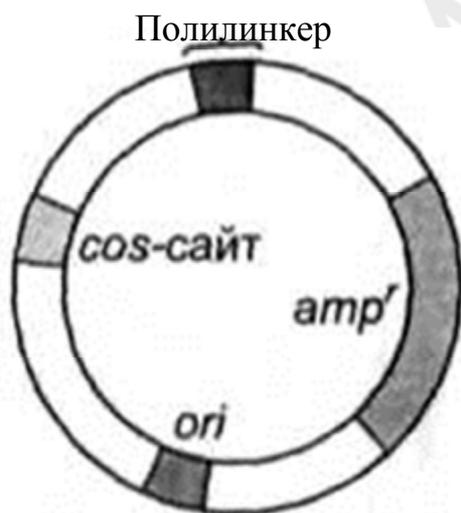


Рис. 45. Схема структуры космиды, объединяющей свойства фага и плазмиды

Фаг M 13 содержит одноцепочечную ДНК. Когда фаговая ДНК проникает в *E. coli*, она реплицируется с образованием двухцепочечных промежуточных продуктов, которые накапливаются в клетках (100–200 копий). Промежуточный продукт выделяют и используют как вектор для клонирования.

Космиды — это искусственные конструкции, созданные на основе плазмид и фага λ . Космида имеет последовательность *ori*, позволяющую ей реплицироваться в *E. coli*, селекционный маркер *amp^r*, полилинкер (сайт множественного клонирования) и *cos*-сайты, встроенные из фага λ (рис. 45).

Фазмиды — это гибридные векторы, способные развиваться и как фаг, и как плаزمид, так как содержат все гены, необходимые для литического цикла, а также гены нужные для репликации плазмиды. Емкость фазмид меньше, чем космид, и сопоставима с таковой для фаговых векторов.

Для других видов прокариот сконструированы «челночные векторы». Их особенность состоит в способности к репликации в разных клетках-хозяевах. Использование таких векторов удобно для клонирования генов и анализа их продуктов (одни и те же гены получают возможность реплицироваться и экспрессироваться в разных организмах).

Введение рекомбинантных ДНК в клетку-реципиент и включение ее в хромосомный аппарат

Для этого используют следующие методы:

- *конъюгация* — у бактерий может происходить передача генетического материала при прямом межклеточном контакте. Генетический материал передается лишь в одном направлении. Способность бактерии быть донором (F^+) связана с наличием фактора F (*фертильности*), который при конъюгации передается из одной клетки в другую. Фактор F представляет собой плазмиду размером 60 000 п.н.;

- *трансдукция* — передача ДНК от клетки-донора клетке реципиенту может происходить при участии бактериофагов;

- *трансформация* — передача генов при помощи свободной растворимой ДНК (плазмидами), выделенной из клеток-доноров;

- *трансфекция* — инфекция фагами λ , ψ X174 и T4, соответствующая генетической трансформации;

- *компетенция* — способность клеток поглощать ДНК из окружающей среды;

- *микроинъекция молекул ДНК* в клетки животных;

- *применение липосом для введения ДНК в клетки животных*. Липосомы — это замкнутые пузырьки воды, окруженные одним или несколькими слоями липидов. Заключенные в липосомы нуклеиновые кислоты защищены от воздействия нуклеаз и легко проникают в клетки животных в результате слияния липосом с клеточной мембраной или поглощения их путем фагоцитоза.

Селекция клонов клеток, содержащих молекулы гибридной ДНК

Отбирают трансформированные клетки, в геном которых включен переносимый ген, а в дальнейшем — клонируют (размножают клетки с рекомбинантной ДНК) и получают клон клеток с заданными свойствами.

Получение лекарственных препаратов и вакцин

Более 350 препаратов и вакцин, получаемых с помощью биотехнологий, широко используются в медицине:

- *антикоагулянты* — активируют плазмин, участвуют в рассасывании тромбов; эффективны при лечении инфаркта миокарда;
- *VIII фактор свертывания крови* — ускоряет образование тромбов, эффективен для лечения гемофилии А;
- *эритропоэтин* — стимулирует образование эритроцитов; применяют для лечения анемии у больных с почечной недостаточностью;
- *ростовые факторы* — стимулируют дифференциацию и рост различных типов клеток, применяют для ускорения заживления ран;
- *соматотропин* — применяют при лечении карликовости;
- *инсулин* — используется для лечения сахарного диабета;
- *интерферон* — препятствует размножению вирусов, используется для лечения некоторых форм раковых заболеваний.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ

Генетика — наука о наследственности и изменчивости. *Наследственность* — это способность дочерних организмов быть похожими на своих родителей морфологическими, физиологическими, биохимическими, поведенческими признаками и особенностями индивидуального развития в определенных условиях среды, а *изменчивость* — это свойство организмов отличаться от своих родителей этими же признаками и отклонениями в индивидуальном развитии. Процесс передачи генетической информации называется *наследованием*.

Основные закономерности наследования были открыты Г. Менделем (1865). В дальнейшем были описаны явления сцепления генов (Т. Морган и соавт., 1911), различные виды их взаимодействия, оказывающие влияние на процесс передачи и реализации признаков.

В настоящее время выделяют следующие типы наследования признаков (рис. 46):

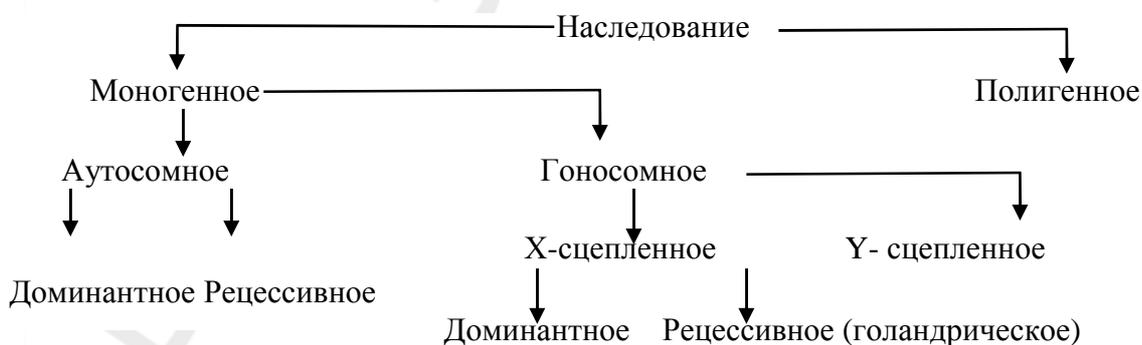


Рис. 46. Схема типов наследования признаков

ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ И УСЛОВИЯ ИХ ПРОЯВЛЕНИЯ

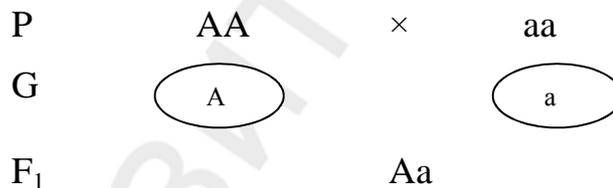
Гибридизация — это скрещивание особей, отличающихся по генотипу. Скрещивание, при котором у родительских особей учитывается одна пара альтернативных признаков, называется *моногибридным*, две пары признаков — *дигибридным*, более, чем две пары, — *полигибридным*. Организм, содержащий в соматических клетках одинаковые аллельные гены (AA , aa), называется *гомозиготным*, а содержащий разные аллельные гены (Aa) — *гетерозиготным*.

Скрещивание животных и растений (гибридизация) проводилось человеком с незапамятных времен, однако установить закономерности передачи наследственных признаков не удавалось. Гибридологический метод Г. Менделя, который позволил ему выявить эти закономерности, имеет следующие особенности:

- подбор родительских особей для скрещивания («чистые линии»);
- анализ наследования отдельных альтернативных (взаимоисключающих) признаков в ряду поколений;
- точный количественный учет потомков с различной комбинацией признаков (использование математических методов).

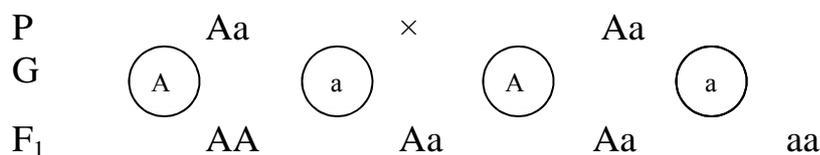
Моногибридное скрещивание

Первый закон Менделя — закон единообразия гибридов первого поколения. Г. Мендель скрещивал чистые линии растений гороха с желтыми и зелеными семенами (альтернативные признаки). *Чистые линии* — это организмы, не дающие расщепления при скрещивании с такими же по генотипу, т. е. они являются гомозиготными по данному признаку.



При анализе результатов скрещивания оказалось, что все потомки (гибриды) в первом поколении одинаковы по фенотипу (все растения имели горошины желтого цвета) и по генотипу (гетерозиготы). Первый закон Менделя формулируется следующим образом: *при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов первого поколения, как по фенотипу, так и по генотипу.*

Второй закон Менделя — закон расщепления. При скрещивании гибридов первого поколения между собой (т. е. гетерозиготных особей) получается следующий результат:



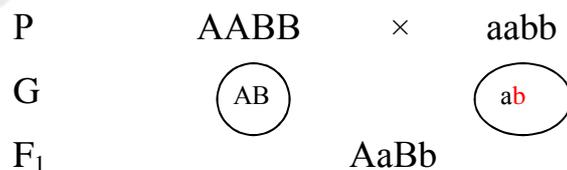
Особи, содержащие хотя бы один доминантный ген A , имеют желтую окраску семян, а содержащие оба рецессивных гена (aa) — зеленую. Следовательно, у гибридов второго поколения соотношение особей по фенотипу (окраске семян) — $3 : 1$ (3 части с доминантным признаком и 1 часть — с рецессивным). Расщепление по генотипу: 1 часть особей — желтые гомозиготы (AA), 2 части — желтые гетерозиготы (Aa) и 1 часть — зеленые гомозиготы (aa). Второй закон Менделя формулируется следующим образом: *при скрещивании гибридов первого поколения (гетерозиготных организмов), анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается расщепление в соотношении $3 : 1$ по фенотипу и $1 : 2 : 1$ по генотипу.*

Анализируя результаты расщепления признаков во втором поколении (появление рецессивных гомозигот) Мендель пришел к выводу, что в гетерозиготном состоянии наследственные факторы не смешиваются и не изменяют друг друга. В дальнейшем это представление получило цитологическое обоснование (расхождение гомологичных хромосом при мейозе) и было названо *гипотезой «чистоты гамет»* (У. Бэтсон, 1902). Ее можно свести к следующим двум основным положениям:

- у гибридного организма гены не гибридизируются (не смешиваются), а находятся в чистом аллельном состоянии;
- из аллельной пары в гамету попадает только один ген вследствие расхождения гомологичных хромосом и хроматид при мейозе.

Дигибридное скрещивание

Изучив наследование одной пары аллелей, Мендель решил проследить наследование двух признаков одновременно. С этой целью он использовал гомозиготные растения гороха, отличающиеся по двум парам альтернативных признаков: семена желтые гладкие и зеленые морщинистые. В результате такого скрещивания в первом поколении он получил растения с желтыми гладкими семенами. Этот результат показал, что закон единообразия гибридов первого поколения проявляется не только при моногибридном, но и при дигибридном скрещивании, если родительские формы гомозиготны.



Затем он скрестил гибриды первого поколения между собой: $P(F_1)$ $AaBb \times AaBb$. Для анализа результатов дигибридного скрещивания обычно используют решетку Пеннета:

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

В результате свободного комбинирования гамет в зиготах получают разные сочетания генов.

Для записи результатов скрещивания применяют *фенотипический радикал* — краткую запись генотипа, сделанную на основе фенотипа. Например, запись А-В- означает, что у этого организма имеется два доминантных признака, так как, если в генотипе есть хотя бы один доминантный ген аллели, то независимо от второй аллели у организма проявляется доминантный признак.

Легко подсчитать, что по фенотипу потомство делится на 4 группы: 9 частей растений с горошинами желтыми гладкими (А-В-), 3 части — с желтыми морщинистыми (А-*bb*), 3 части — с зелеными гладкими (*aa*В-) и 1 часть — с зелеными морщинистыми (*aabb*), т. е. происходит расщепление в соотношении 9 : 3 : 3 : 1, или $(3+1)^2$. Отсюда можно сделать вывод, что при скрещивании гетерозиготных особей, анализируемых по нескольким парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении $(3+1)^n$, где n — число анализируемых признаков.

Если проанализировать расщепление по каждой из пар признаков (желтый и зеленый цвет, гладкая и морщинистая поверхность), то получится: 9 + 3 желтых (гладких) и 3 + 1 зеленых (морщинистых), соотношение 12 : 4 или 3 : 1. Следовательно, *при дигибридном скрещивании каждая пара признаков в потомстве дает расщепление независимо от другой пары*. Это является результатом случайного комбинирования генов (и соответствующих им признаков), что *приводит к новым сочетаниям признаков, которых не было у родительских форм*. В нашем примере исходные формы гороха имели желтые гладкие и зеленые морщинистые семена, а во втором поколении получены растения не только с сочетанием родительских признаков, но и с новыми сочетаниями — желтыми морщинистыми и зелеными гладкими семенами (рекомбинантные формы).

Отсюда вытекает **третий закон Менделя** — *закон независимого наследования признаков: при скрещивании гомозиготных организмов, анализируемых по двум (или более) парам альтернативных признаков, во вто-*

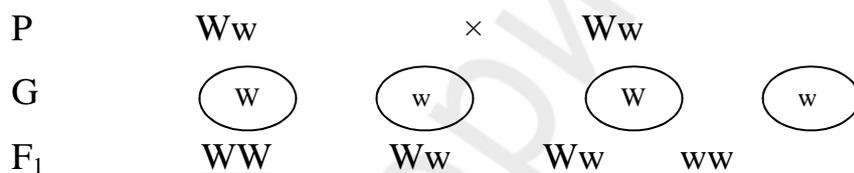
ром поколения наблюдается независимое комбинирование генов разных аллельных пар и соответствующих им признаков.

Законы Менделя носят *статистический характер* (выполняются на большом количестве особей) и являются универсальными, т. е. они присущи всем живым организмам, размножающимся половым путем. В то же время, для проявления законов Менделя необходимо соблюдение ряда условий:

- при дигибридном скрещивании гены разных аллельных пар должны находиться в разных парах гомологичных хромосом;
- между генами не должно быть сцепления, внутри- и межаллельного взаимодействия генов, кроме полного доминирования;
- должна быть равная вероятность образования гамет и зигот разного типа и равная вероятность выживания организмов с разными генотипами (не должно быть летальных генов);
- 100 % пенетрантность (частота фенотипического проявления) гена.

В основе независимого наследования генов разных аллельных пар лежит *генный уровень организации наследственного материала*, заключающийся в том, что гены относительно независимы друг от друга.

Отклонения от ожидаемого расщепления по законам Менделя вызывают *летальные гены*.



Например, при скрещивании серых гетерозиготных каракульских овец расщепление в F₁ составляет 2 : 1 (вместо ожидаемого 3 : 1). Ягнята, гомозиготные по доминантной аллели серой окраски (W), нежизнеспособны и погибают из-за недоразвития рубца желудка.

У человека аналогично наследуются брахидактилия и серповидно-клеточная анемия. Ген *брахидактилии* (короткие толстые пальцы) доминантный. У гетерозигот наблюдается брахидактилия, а гомозиготы по этому гену погибают на ранних стадиях эмбриогенеза.

У человека имеется ген нормального гемоглобина (Hb^A) и ген *серповидно-клеточной анемии* (Hb^S). Гетерозиготы по этим генам жизнеспособны, а гомозиготы по Hb^S погибают в раннем детском возрасте (гемоглобин S не способен связывать и переносить кислород).

Затруднения в интерпретации результатов скрещивания (отклонения от законов Менделя) может вызвать и явление *плейотропии*, когда один ген отвечает за проявление нескольких признаков.

Так, у гомозиготных серых каракульских овец ген W детерминирует не только серую окраску шерсти, но и недоразвитие пищеварительной системы.

Примерами плейотропного действия гена у человека служат синдромы Марфана и «голубых склер». При *синдроме Марфана* один ген вызывает развитие «паучьих пальцев», подвывих хрусталика, деформацию грудной клетки, аневризму аорты, высокий свод стопы.

При *синдроме «голубых склер»* у человека наблюдаются голубая окраска склер, ломкость костей и врожденная глухота. В приведенных примерах, вероятно, наблюдается недостаточность ферментов, активных в нескольких типах тканей или в одной, но широко распространенной. В основе синдрома Марфана, по-видимому, лежит один и тот же дефект развития соединительной ткани.

Анализирующее скрещивание

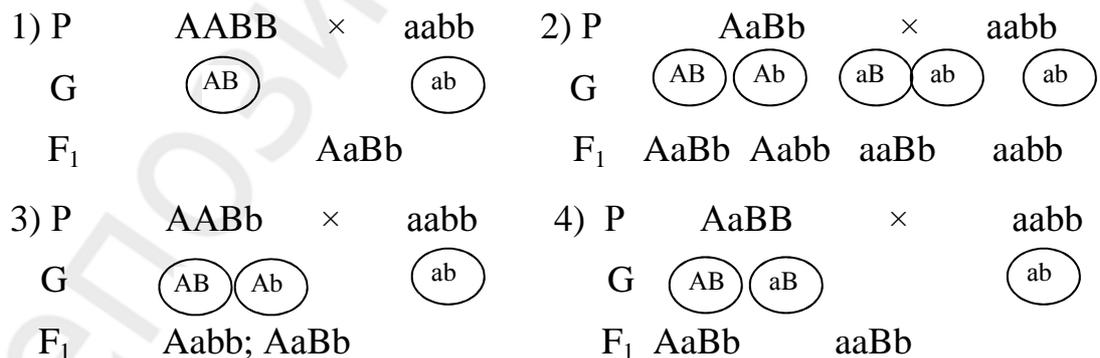
В некоторых случаях необходимо установить генотип особи с доминантным признаком, так как при полном доминировании гомозигота (AA) и гетерозигота (Aa) фенотипически неотличимы.

Для этого применяют *анализирующее скрещивание*, при котором организм с доминантным признаком, генотип которого неизвестен, скрещивают с организмом гомозиготным рецессивным по данной аллели. Возможны 2 варианта результатов **моногибридного скрещивания**:



Если в результате такого скрещивания получено единообразие гибридов первого поколения, то анализируемый организм является **гомозиготным**, а если произойдет расщепление 1 : 1, то — **гетерозиготным**

Дигибридное анализирующее скрещивание:



Если в результате скрещивания получено единообразие гибридов первого поколения, то анализируемый организм является *гомозиготным*, а если произойдет расщепление 1 : 1 : 1 : 1, то — *дигетерозиготным*.

Если в результате скрещивания получено расщепление 1 : 1, то по изучаемому признаку организм *гетерозиготен*.

Анализирующее скрещивание широко применяется в селекции.

Одним из вариантов анализирующего скрещивания является *возвратное скрещивание (беккросс)*, при котором дочерний организм, имеющий доминантный признак скрещивают с родительским организмом, имеющим рецессивный признак. *Беккросс* также используют для преодоления стерильности отдаленных гибридов первого поколения (дочерних особей).

Еще одним вариантом анализирующего скрещивания является *реципрокное скрещивание*, которое характеризуется взаимно противоположным сочетанием анализируемого признака и пола. Так, если в одном скрещивании самка имела доминантный признак, а самец рецессивный, то во втором скрещивании самка должна иметь рецессивный признак, а самец — доминантный. Это скрещивание используется для выявления генов, находящихся в X-хромосоме. В таком скрещивании может наблюдаться *крисскросс наследование* (от матери только к сыну, от отца только к дочери).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ

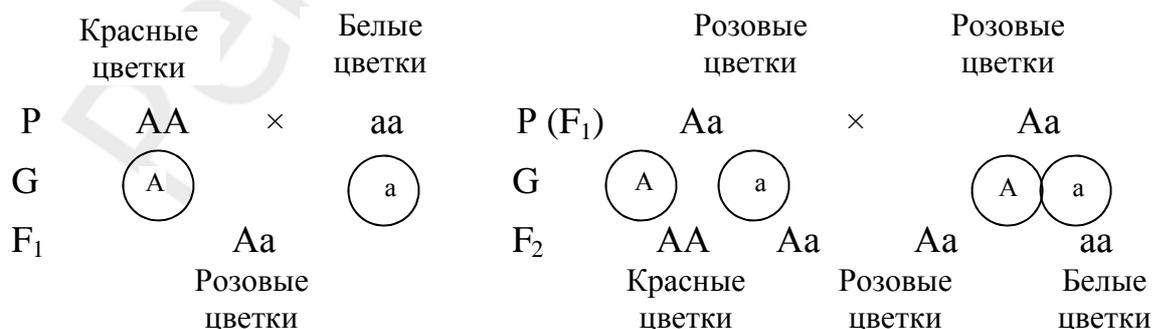
Отклонение от законов Менделя вызывают различные виды взаимодействия генов (за исключением полного доминирования). Взаимодействие генов обусловлено *геномным уровнем организации наследственного материала*. Различают взаимодействия аллельных и неаллельных генов.

Взаимодействие аллельных генов

Взаимодействие генов одной аллели называется **внутриаллельным**. Выделяют следующие его виды: полное доминирование, неполное доминирование, сверхдоминирование, кодоминирование и аллельное исключение.

При **полном доминировании** один ген полностью подавляет проявление другого аллельного гена; при этом гомо- и гетерозиготы фенотипически неотличимы. Например, ген желтого цвета семян гороха полностью подавляет ген зеленой окраски, ген карего цвета глаз у человека подавляет ген голубой их окраски.

При **неполном доминировании** (*промежуточном наследовании*) доминантный ген не полностью подавляет проявление рецессивного гена. У гибридов первого поколения наблюдается промежуточное наследование, а во втором поколении расщепление по фенотипу и генотипу одинаково — 1 : 2 : 1. Например, если скрестить растения душистого горошка с красными и белыми цветками первое поколение будет иметь розовые цветки.



При скрещивании гибридов первого поколения (с розовыми цветками) между собой во втором поколении получим соотношение по фенотипу и генотипу 1:2:1. Доминантные гомозиготы (AA) будут иметь красную окраску цветков, гетерозиготы (Aa) — розовую, а рецессивные гомозиготы (aa) — белую.

Такое явление можно объяснить *дозой гена*. Доминантный ген (A) детерминирует синтез красного пигмента, при наличии его рецессивной аллели (a) пигмент не образуется (гомозиготы aa — белые). У доминантных гомозигот (AA) два активных гена детерминируют синтез большого количества пигмента и растения имеют ярко окрашенные красные цветки. Гетерозиготы содержат только один активный ген (A), у них вырабатывается вдвое меньше пигмента, чем у доминантных гомозигот, и окраска их цветков будет светло-красная (розовая).

При **сверхдоминировании** доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном. У мухи дрозофилы имеется рецессивный летальный ген (a) — гомозиготы (aa) погибают. Мухи, гомозиготные по гену A (AA), имеют нормальную жизнеспособность, а гетерозиготы (Aa) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Такое явление можно объяснить явлением гетерозиса.

При **кодоминировании** гены одной аллельной пары равнозначны, ни один из них не подавляет действия другого; если они оба находятся в генотипе, то оба проявляют свое действие. Типичным примером кодоминирования является наследование групп крови человека по системам АВО (группа АВ) и MN (группа MN). Четыре группы крови человека по АВО-системе определяются наследованием трех аллелей одного гена: I^0 , I^A и I^B (пример множественного аллелизма, см. ниже). При этом I(0) группа крови обусловлена рецессивным геном I^0 , II(A) — геном I^A , III(B) — геном I^B , а IV(AB) — генами I^A и I^B одновременно. Рецессивный ген I^0 не детерминирует синтез специфических белков (антигенов) в эритроцитах. Ген I^A доминантен по отношению к гену I^0 и детерминирует синтез в эритроцитах антигена А. Ген I^B доминантен по отношению к гену I^0 и детерминирует синтез в эритроцитах антигена В. Одновременное присутствие в эритроцитах генов I^A и I^B обуславливает наличие в них антигенов А и В (IV группа крови). Таким образом, гены I^A и I^B не подавляют действия друг друга. Они являются равноценными — кодоминантными. Взаимоотношения этих трех генов можно показать следующим образом: $I^A = I^B > I^0$.

Кодоминирование имеет место и при наследовании у человека групп крови по системе MN. Эта система обусловлена наличием двух аллелей — L^M и L^N . Ген L^M обуславливает наличие в эритроцитах человека антигена М (группа крови М), а ген L^N — антигена N (группа крови N). Одновременное присутствие в генотипе обеих аллелей обуславливает наличие в эритроцитах обоих антигенов М и N (группа крови MN).

Множественный аллелизм. Множественными называются аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями. Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы. В этих случаях помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному — как доминантные. У кроликов сплошная темная окраска шерсти обусловлена геном A , животные с белой шерстью — гомозиготы рецессивные (aa). Сплошная серая окраска (шиншилловая) проявляется у гомозиготных организмов по гену a^{ch} , а гималайская (основная масть белая, а кончики ушей, лап, хвоста и носа темные) — у гомозигот a^h . Ген A доминантен по отношению ко всем аллелям, ген a^{ch} рецессивен по отношению к гену A , но доминантен по отношению к генам a^h и a ; ген a^h рецессивен по отношению к генам A и a^{ch} , но доминантен по отношению к гену a . Это можно записать следующим образом: $A > a^{ch} > a^h > a$.

Взаимодействие неаллельных генов

Взаимодействие генов разных аллелей называется **межаллельным**. Различают следующие его виды: комплементарность, эпистаз, полимерию и «эффект положения».

При **комплементарности** присутствие в одном генотипе двух доминантных (рецессивных) генов из разных аллельных пар приводит к появлению нового варианта признака. Различают три разновидности комплементарного взаимодействия генов.

А. Два доминантных неаллельных гена по отдельности не имеют фенотипического проявления, а взаимодополняя друг друга, обуславливают новый вариант признака. Так, при скрещивании двух рас душистого горошка с белыми цветками получаются гибриды, имеющие красно-фиолетовые цветки:

	Белые цветки	×	Белые цветки	
P	AAbb		aaBB	
G	(Ab)		(aB)	
F ₁	AaBb — красно-фиолетовые цветки			

Во втором поколении получается:

P(F ₁)	AaBb	x	AaBb	
F ₂	9A-B-		3A-bb	3aaB-
	красно-фиолетовые		белые	белые
				1aabb белые

Расщепление в соотношении 9 : 7.

Механизм этого явления можно представить следующим образом (рис. 47). Синтез красно-фиолетового пигмента идет в два этапа. На пер-

вом этапе вещество А под действием фермента (Φ_1), синтез которого обусловлен геном А (ген *a* кодирует неактивную форму фермента), превращается в вещество В. Вещество В под действием другого фермента (Φ_2), синтез которого детерминируется геном В (ген *b* кодирует неактивную форму фермента), превращается в красно-фиолетовый пигмент (П). Родительские формы душистого горошка белые потому, что у первого растения вещество В не превращается в пигмент, так как нет активной формы фермента Φ_2 . У второго растения вещество В превращалось бы в пигмент (наличие гена В), но у него нет гена А, который детерминирует синтез его предшественника.

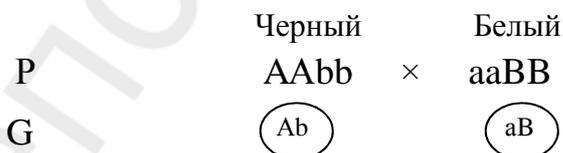


Рис. 47. Схема взаимодействия генов при комплементарности:
А, В, П — вещества; Φ_1 , Φ_2 — ферменты

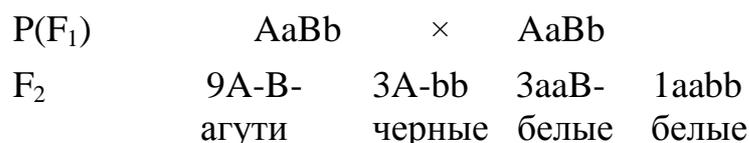
Аналогичный пример — развитие слуха у человека. Для нормального слуха в генотипе человека должны присутствовать доминантные гены из разных аллельных пар — *D* и *E*. При отсутствии хотя бы одного из них слух не развивается. Ген *D* отвечает за нормальное развитие улитки, а ген *E* — за нормальное развитие слухового нерва. У рецессивных гомозигот (*dd*) будет недоразвита улитка, а при генотипе *ee* — слуховой нерв. Люди с генотипами *D-ee*, *ddE-* и *ddee* будут глухими.

У млекопитающих и человека для защиты от вирусов вырабатывается специфический белок *интерферон*. Его синтез в организме человека обусловлен комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, локализованных в разных (второй и пятой) хромосомах.

Б. Один из доминантных комплементарных генов имеет фенотипическое проявление, а второй не имеет; одновременное их присутствие в генотипе обуславливает новый вариант признака. Так наследуется окраска шерсти у мышей агути. Ген *A* детерминирует синтез черного пигмента, его аллель *a* — не дает информации для синтеза пигмента. Ген *B* распределяет пигмент вдоль волоса неравномерно, а его аллель *b* — равномерно.



F₁ AaBb — агути (в основании и на конце волос расположен черный пигмент, а в средней части — желтое кольцо).



Расщепление в соотношении 9 : 3 : 4.

В. Каждый из комплементарных генов имеет собственное фенотипическое проявление; одновременное их присутствие в генотипе обуславливает развитие нового варианта признака.

Так наследуется форма гребня у кур.

	Розовидный		Гороховидный
P	RRpp	×	rrPP
G	(Rp)		(rP)
F ₁	RrPp — ореховидный		

Во втором поколении получается:

P(F ₁)	RrPp	×	RrPp		
F ₂	9R-P-		3R-pp	3rrP-	1rrpp
	ореховидный		розовидный	гороховидный	листовидный

Расщепление в соотношении 9 : 3 : 3 : 1.

При **эпистазе** доминантный (рецессивный) ген из одной аллельной пары подавляет действие доминантного (рецессивного) гена из другой аллельной пары. Это явление противоположно комплементарности. Подавляющий ген называется *супрессором* (*ингибитором*). Различают доминантный и рецессивный эпистаз.

Примером доминантного эпистаза является наследование окраски оперения у кур. Доминантный ген *C* детерминирует синтез пигмента, а доминантная аллель другого гена *I* является его супрессором.

	Белые		Белые		
P	CCII	×	ccii		
G	(CI)		(ci)		
F ₁	CcIi белые				
P(F ₁)	CcIi	×	CcIi		
F ₂	9C-I-		3C-ii	3ccI-	1ccii
	белые		окрашенные	белые	белые

Расщепление в соотношении 13 : 3.

Примером рецессивного эпистаза является «бомбейский феномен». У женщины, получившей от матери аллель I^B , фенотипически определялась I(0) группа крови. При детальном исследовании было установлено, что действие гена I^B (синтез в эритроцитах антигена B) было подавлено редким рецессивным геном, который в гомозиготном состоянии оказал эпистатическое действие.

В проявлении некоторых наследственных болезней обмена веществ (ферментопатий) основную роль играет эпистатическое взаимодействие генов, когда наличие или отсутствие продуктов реализации одного гена препятствует образованию активных ферментов, кодируемых другим геном.

При **полимерии** гены из разных аллельных пар влияют на проявление одного и того же признака. Полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами, например $A_1A_1A_2A_2a_3a_3$ и т. д. Признаки, детерминированные полимерными генами, называются *полигенными* (*мультифакториальными*). Так наследуются многие количественные и некоторые качественные признаки у животных и человека: рост, масса тела, величина артериального давления, цвет кожи и др.

Степень проявления большинства количественных признаков зависит от количества доминантных генов в генотипе (чем их больше, тем сильнее выражен признак — *кумулятивная полимерия*) и в значительной мере от влияния условий среды. Проявление большинства качественных признаков зависит от присутствия в генотипе минимального количества доминантных полимерных генов (*пороговый эффект*). Такое явление называется *некумулятивной полимерией*; при этом степень выраженности признака не зависит от количества доминантных полимерных генов, например, оперение ног у кур.

У человека может наблюдаться *предрасположенность к различным заболеваниям*: гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету, шизофрении и др. Данные признаки при благоприятных условиях среды могут и не проявиться или быть слабовыраженными. Это отличает полигенно-наследуемые признаки от моногенных. Изменяя условия среды и проводя профилактические мероприятия, можно значительно снизить частоту и степень выраженности некоторых мультифакториальных заболеваний.

Суммирование «доз» полимерных генов (*аддитивное действие*) и влияние среды обеспечивает существование непрерывных рядов количественных изменений. Пигментация кожи у человека определяется несколькими полимерными генами. У коренных жителей Африки преобладают доминантные аллели, у представителей европеоидной расы — рецессивные. Мулаты являются гетерозиготами и имеют промежуточную пигментацию. При вступлении в брак мулатов у них возможно рождение как белых, так и чернокожих детей.

Сцепленное наследование

У. Сеттон и Р. Пеннет в 1908 г. обнаружили отклонения от свободного комбинирования признаков согласно третьему закону Менделя. В 1911–1912 гг. Т. Морган с соавторами описали явление **сцепления ге-**

нов — совместной передачи группы генов из поколения в поколение. Опыты проводились на мухах дрозофилах с учетом двух пар альтернативных признаков — серый и черный цвет тела, нормальные и короткие крылья. При скрещивании гомозиготных особей с серым телом и нормальными крыльями с особями с черным телом и короткими крыльями получено единообразие первого поколения, особи которого имели доминантные признаки:

$$\begin{array}{l}
 \text{P } \text{BBVV} \quad \times \quad \text{bbvv} \\
 \text{G} \quad \text{BV} \quad \text{bv} \\
 \text{F}_1 \quad \text{BbVv}
 \end{array}$$

Для выяснения генотипа гибридов первого поколения Морган провел анализирующее скрещивание. Он взял рецессивную гомозиготную самку и скрестил ее с дигетерозиготным самцом, затем провел реципрокное скрещивание:

$$\begin{array}{l}
 \text{(I) P } \text{bbvv} \quad \times \quad \text{BbVv} \\
 \text{G} \quad \text{bv} \quad \text{BV} \quad \text{bv} \\
 \text{F}_1 \quad \text{BbVv} \quad \text{bbvv} \\
 \quad \quad 50\% \quad \quad 50\%
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \text{(II) P } \quad \text{BbVv} \quad \times \quad \text{bbvv} \\
 \text{G} \quad \text{BV} \quad \text{Bv} \quad \text{bv} \quad \text{bv} \\
 \text{F}_1 \text{ BbVv} \quad \text{Bbv} \quad \text{bbVv} \quad \text{bbvv} \\
 \quad \quad 41,5\% \quad 8,5\% \quad 8,5\% \quad 41,5\%
 \end{array}$$

При свободном комбинировании генов согласно третьему закону Менделя в поколениях и первого и второго скрещивания должны были появиться мухи четырех разных фенотипов (по 25%). Это можно пояснить схемой (рис. 48).

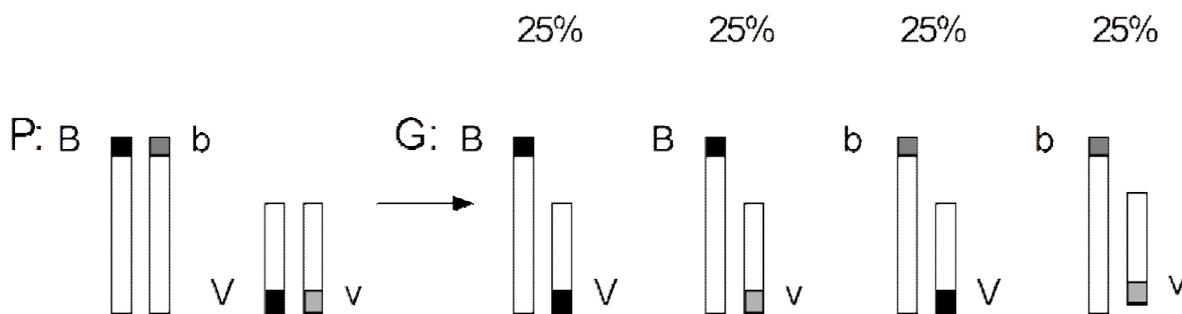


Рис. 48. Схема свободного комбинирования генов

При первом скрещивании (I) Морган получил мух только двух фенотипов (по 50%) с признаками родителей. Он пришел к выводу, что гены, детерминирующие цвет тела и длину крыльев, локализованы в одной хромосоме и передаются вместе, т. е. сцепленно. Объяснить это явление можно схемой (рис. 49).

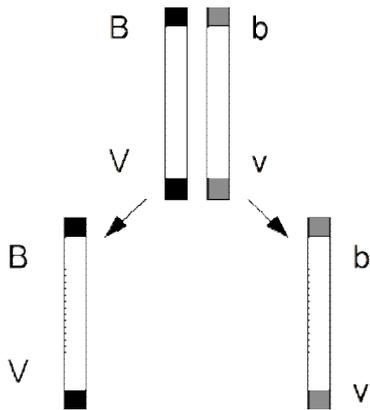


Рис. 49. Схема расхождения гомологичных хромосом при полном сцеплении генов

Одна из пары гомологичных хромосом содержит 2 доминантных гена (BV), а другая — 2 рецессивных (bv). В процессе мейоза одна хромосома (с генами BV) попадет в одну гамету, а другая (с генами bv) — в другую. Таким образом, у дигетерозиготного организма образуется не четыре, а только два типа гамет, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, что и родители. Явление, когда гены, локализованные в одной хромосоме всегда передаются вместе, называется *полным сцеплением*.

При изучении результатов второго скрещивания (II) было обнаружено нарушение полного сцепления генов.

Если дигетерозиготную самку мухи дрозофилы скрестить с рецессивным самцом, то получаются 4 разновидности фенотипов потомков: 41,5 % с серым телом и длинными крыльями ($B-V-$), 41,5 % с черным телом и короткими крыльями ($bbvv$) и по 8,5 % гибридных форм — с серым телом и короткими крыльями ($B-vv$) и с черным телом и длинными крыльями ($bbV-$). В этом случае *сцепление оказывается неполным*, т. е. происходит перекомбинация генов, локализованных в одной хромосоме. Это объясняется *кроссинговером* — обменом участками гомологичных хроматид в процессе конъюгации хромосом в профазе мейоза I. Каждая из хроматид попадает в отдельную гамету. Образуется 4 типа гамет, но в отличие от свободного комбинирования их процентное соотношение будет неравным, так как кроссинговер происходит не всегда (рис. 50).

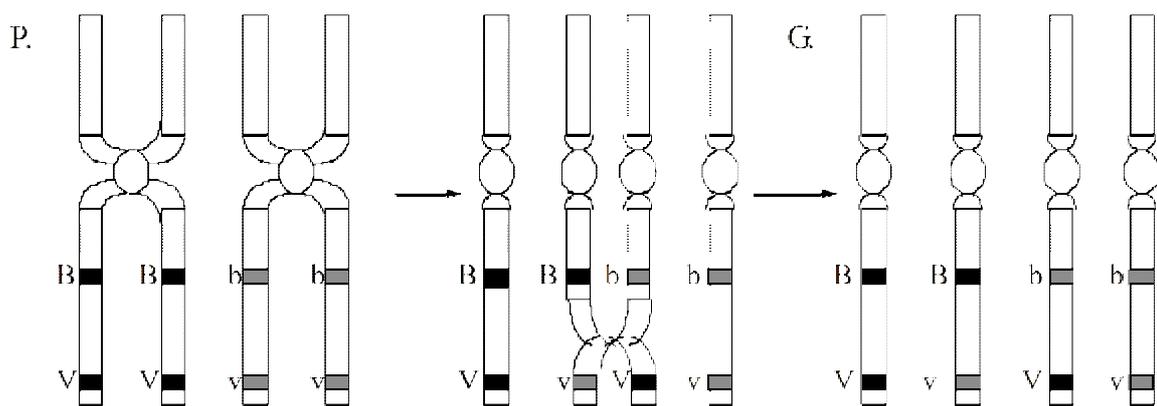


Рис. 50. Схема кроссинговера при неполном сцеплении генов

Сила сцепления между генами (частота кроссинговера) зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем меньше силы сцепления и тем чаще может происходить кроссинговер. *Расстояние между*

генами определяется по проценту кроссинговера. За единицу расстояния принимается одна *морганида* (в честь Моргана), которая равна 1 % кроссинговера.

Гаметы, в которые попали хроматиды, не претерпевшие кроссинговера, называются *некроссоверными*; их всегда больше. Гаметы, в которые попали хроматиды, претерпевшие кроссинговер, называются *кроссоверными*; их всегда меньше.

Итак, если гены, детерминирующие развитие анализируемых признаков, расположены в *разных парах хромосом*, происходит их свободное комбинирование, согласно третьему закону Менделя. При анализирующем скрещивании мы получим равное количество потомков с различными сочетаниями признаков. Если исследуемые гены локализованы в *одной паре гомологичных хромосом* и происходит кроссинговер, мы также получим потомков с различными сочетаниями признаков, но количество их будет *неравным* (рекомбинантных, или кроссоверных, особей будет меньше). Если гены локализованы в *одной паре гомологичных хромосом* и кроссинговер не происходит, то рекомбинантные формы не образуются, и потомки будут иметь такое же сочетание признаков, как у родителей. Кроссинговер при образовании гамет происходит у особей обоего пола всех видов растений и животных, кроме самца мухи дрозофилы и самки тутового шелкопряда.

Гены, локализованные в одной хромосоме (паре гомологичных хромосом), передаются вместе (сцепленно) и составляют одну *группу сцепления*. Так как в гомологичных хромосомах локализованы аллельные гены, то группу сцепления составляют две гомологичные хромосомы и количество групп сцепления равно количеству пар хромосом (или гаплоидному их числу). Так, у мухи дрозофилы 8 хромосом — 4 группы сцепления, у человека 46 хромосом — 23 группы сцепления.

Основные положения хромосомной теории наследственности (Т. Морган с соавт., 1911) сводятся к следующему:

- гены расположены в хромосомах в линейном порядке в определенных локусах; аллельные гены занимают одинаковые локусы в гомологичных хромосомах;
- гены, расположенные в одной паре гомологичных хромосом, образуют группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом;
- между гомологичными хромосомами возможен обмен аллельными генами (кроссинговер);
- процент кроссинговера пропорционален расстоянию между генами; единица расстояния — *морганида* — равна 1 % кроссинговера.

Зная расстояние между генами, можно построить карту хромосомы. *Генетическая карта хромосомы* представляет собой отрезок прямой, на

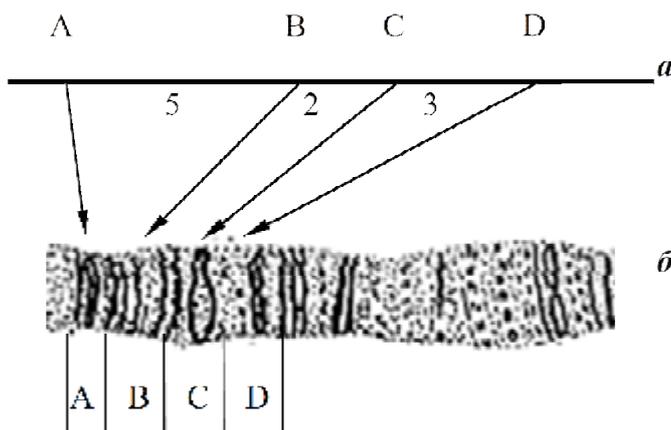


Рис. 51. Схема генетической (а) и цитологической (б) карт хромосом

котором схематично обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между ними в морганидах. Она строится на основе результатов анализирующего скрещивания (рис. 51).

Цитологическая карта хромосомы представляет собой фотографию или точный рисунок хромосомы, на котором отмечается последовательность расположения

генов, и гены приурочены к определенной структуре хромосомы. Ее строят на основе сопоставления результатов анализирующего скрещивания и хромосомных перестроек. Например, если хромосома с доминантными генами будет последовательно терять отдельные локусы (при воздействии на нее мутагенов), то в гетерозиготе начнут проявляться рецессивные признаки. Порядок появления признаков будет указывать на последовательность расположения генов.

Картирование хромосом человека связано с определенными трудностями и проводится с использованием методов гибридизации соматических клеток и ДНК.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Изменчивость — свойство, противоположное наследственности; это способность живых систем приобретать под действием факторов среды новые признаки (морфологические, физиологические, биохимические) и особенности индивидуального развития, отличающие их от родительских форм (рис. 52).

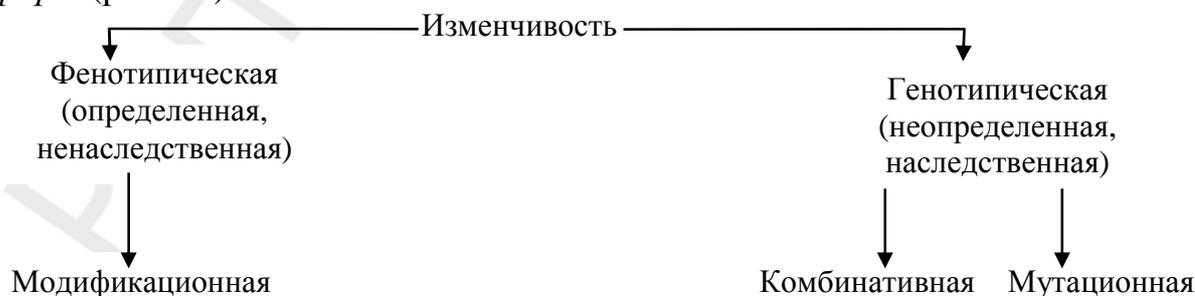


Рис. 52. Классификация типов изменчивости

Генетическая информация определяет потенции развития свойств и признаков организма, которые реализуются в определенных условиях среды. Одна и та же наследственная информация в разных условиях проявляется по-разному. Примером могут служить монозиготные близнецы, воспитываемые в разных семьях. У гималайских кроликов и сямских кошек действие низкой температуры на участки кожи вызывает появление на них темной шерсти. Следовательно, наследуется не готовый признак, а определенный тип реакции на воздействия внешней среды.

Степень фенотипического проявления данного гена называется *экспрессивностью*. Она зависит от факторов внешней среды и влияния других генов.

Факторы среды и другие гены могут подавлять фенотипическое проявление гена. Частота проявления гена называется *пенетрантностью*. Пенетрантность выражается в процентном отношении числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

Различная степень пенетрантности и экспрессивности генов имеет большое значение для медицинской генетики. Отягощенная наследственность, наследственная предрасположенность к заболеванию проявляются при воздействии на организм определенных факторов среды.

Фенокопия — это ненаследственное изменение фенотипа организма, вызванное действием определённых условий среды и копирующее проявление какой-либо известной мутации. Например, прием алкоголя во время беременности может привести к развитию алкогольной эмбриопатии — комплексу нарушений развития зародыша, копирующему некоторые наследственные синдромы множественных наследственных пороков (синдром Дубовица, Дауна и др.).

Генокопия — это одинаковое фенотипическое проявление мутаций разных генов. Примером генокопий могут служить различные виды гемофилии, клинически проявляющиеся понижением свертываемости крови, которые вызваны недостаточностью восьмого или девятого факторов свертывающей системы (гемофилия А и В соответственно).

МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Модификационная изменчивость — это изменения фенотипа без изменений структуры генотипа. Она происходит при непосредственном воздействии факторов внешней среды на ферментативные реакции, протекающие в организме, и носит групповой адаптивный (приспособительный) характер. Например, у растения водяной лютик листья имеют разнообразную форму: под водой — стреловидные, на границе воды и воздуха — расчеченные, над водой — в виде сплошной пластинки. Так как при модификациях не происходит изменений структуры генетического материала, то эта форма изменчивости является ненаследственной. Дарвин называл ее

определенной (предсказуемой, или групповой), потому что особи одного вида в одинаковых условиях среды изменяются однотипно. Таким образом, для модификаций характерно, что они не наследуются, предсказуемые, адаптивные, носят массовый характер.

Границы модификационной изменчивости называются *нормой реакции*, которая определяется генотипом. Она может быть *узкой*, когда признак изменяется незначительно (например, жирность молока у крупного рогатого скота) и *широкой*, когда признак изменяется в широких пределах (например, количество молока).

КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Комбинативная изменчивость — появление новых признаков у потомков, вследствие новых сочетаний генов их родителей, возникшие в процессе образования гамет и зигот. Например, если у родителей I и IV группы крови, то у детей может быть, либо II, либо III группы.

$$\begin{array}{rcl}
 P & I^0I^0 & \times & I^AI^B \\
 G & (I^0) & & (I^A) \quad (I^B) \\
 F_1 & I^AI^0 & & I^BI^0
 \end{array}$$

Различают следующие виды рекомбинации генетического материала:

- *геномную рекомбинацию*, которая происходит при оплодотворении и обеспечивает рекомбинацию генетического материала, содержащегося в двух генетически разных организмах (материнском и отцовском);
- *межхромосомную рекомбинацию*, обусловленную независимым расхождением хромосом и хроматид в анафазах мейоза I и II;
- *внутрихромосомную рекомбинацию*, происходящую в процессе обмена участками гомологичных хроматид в процессе кроссинговера;
- *рекомбинацию путем транспозиции*, которая обусловлена перемещением последовательностей нуклеотидов ДНК в пределах одной хромосомы.

Комбинативной изменчивостью можно объяснить явление *гетерозиса* — повышение жизнеспособности и увеличение массы при гибридизации различных пород, сортов и даже видов. Явление «гибридной силы» объясняется переходом большинства генов в гетерозиготное состояние, что увеличивает разнообразие белков организма и способствует его лучшей приспособленности к изменяющимся условиям среды.

МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Мутация — это скачкообразное, устойчивое изменение генетического материала под влиянием факторов внешней или внутренней среды, передающееся по наследству.

Свойства мутаций:

- возникают внезапно;
- наследуются;
- ненаправленны, неопределенны;
- неадаптивны;
- могут возникать повторно;
- являются материалом для отбора.

Мутагенные факторы

Процесс образования мутаций называется *мутагенезом*, а факторы, вызывающие мутации, — **мутагенами**. Мутагены первоначально воздействуют на генетический материал особи, вследствие чего может измениться фенотип. Это могут быть *экзомутагены* (факторы внешней среды) и *эндомутагены* (продукты метаболизма самого организма).

Мутагенные факторы подразделяют на физические, химические и биологические.

К **физическим мутагенам** относятся различные виды излучений (преимущественно ионизирующие — α -, β - и γ -лучи, космическое и ультрафиолетовое излучения), температура, влажность и др. Механизмы их действия:

- нарушение структуры генов и хромосом (вставки или выпадения нуклеотидов или частей хромосом) — ионизирующие излучения;
- радиолиз воды с образованием свободных радикалов, вступающих в химическое взаимодействие с ДНК — ионизирующие излучения;
- разрывы нитей ахроматинового веретена деления (при этом будет нарушаться движение хромосом к полюсам клетки) — ионизирующие излучения;
- образование димеров — соединение между собой («сшивки») соседних пиримидиновых оснований одной цепи ДНК (чаще Т-Т) — ультрафиолетовое излучение.

К **химическим мутагенам** относятся: природные органические и неорганические вещества (нитриты, нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.); продукты промышленной переработки природных соединений — угля, нефти; синтетические вещества, ранее не встречавшиеся в природе (пестициды, инсектициды, пищевые консерванты, моющие средства, дезодоранты); лекарственные препараты, которые могут также вызывать у человека врожденные пороки развития (иммуносупрессанты, некоторые антибиотики, наркотические вещества, синтетические кортикостероиды и др.). Химические мутагены обладают большой проникающей способностью, вызывают преимущественно генные мутации и действуют в период репликации ДНК. Механизм их действия:

– дезаминирование (например, азотистая кислота, марганец, перекиси) и алкилирование (например, иприт, формальдегид, фенол, диметилсульфат) нуклеотидов;

– замена азотистых оснований их аналогами;

– ингибция синтеза предшественников нуклеиновых кислот (например, кофеин, аминоурацил, меркаптопурин) и др.

К *биологическим мутагенам* относятся: вирусы (краснухи, кори, гриппа); невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии); продукты метаболизма паразитов (токсоплазмы, кошачьего сосальщика, трихинеллы). Механизм их действия:

– невирусные и вирусные агенты — причина инфекционного мутагенеза; они нарушают течение митоза и мейоза, вызывают разрывы хромосом и хроматид, нарушая тем самым кроссинговер, встраивают свою ДНК в ДНК клеток хозяина;

– продукты жизнедеятельности паразитов-возбудителей болезней действуют как химические мутагены.

Супермутагены — это факторы (чаще химической природы) повышающие частоту мутаций в сотни-десятки тысяч раз (например, колхицин, этиленмин, иприт). Они используются для получения индуцированных мутаций в селекции.

Антимутагены значительно снижают частоту мутаций. К ним относятся около 200 природных и синтетических соединений:

– некоторые аминокислоты (гистидин, метионин и др.);

– витамины (токоферол, аскорбиновая кислота, каротин и др.);

– фармакологические средства (интерферон, антиоксиданты, оксипиридины и др.);

– пищевые продукты (некоторые виды бобов, черный перец, капуста, экстракт яблок и др.);

– биологические (амины, ферменты перекисного окисления липидов, этиловый спирт и др.).

Ряд антимутагенов используют в качестве радиопротекторов.

Классификация мутаций

По причинам, вызвавшим мутации, их подразделяют на спонтанные и индуцированные. *Спонтанные* (самопроизвольные) мутации происходят под действием естественных мутагенных факторов среды без вмешательства человека. Например, ахондроплазия и некоторые наследственные болезни обмена веществ. Их причинами являются ошибки репликации и репарации ДНК, действие перекисей и альдегидов, образующихся в организме, различные виды естественных излучений. *Индукцированные* мутации — результат направленного воздействия определенных мутагенных факторов. Так, впервые в 1925 г. Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов получили мутации у дрожжей под действием ионизирующей радиации.

По мутировавшим клеткам мутации подразделяются на гаметические (генеративные) и соматические. *Гаметические* мутации происходят в половых клетках, проявляются у потомков, передаются по наследству при половом размножении (например, гемофилия и фенилкетонурия). *Соматические* мутации происходят в соматических клетках, передаются по наследству только при вегетативном размножении и проявляются у самой особи (например, разный цвет глаз у одного человека, белая прядь волос, опухоли).

По изменениям генетического материала мутации подразделяют на геномные, хромосомные и генные.

Геномные мутации обусловлены изменениями числа хромосом. К ним относятся полиплоидия, гаплоидия и анеуплоидия. Аномалии числа хромосом могут быть вызваны разными причинами. Наиболее часто геномные мутации являются следствием:

- нерасхождения хромосом, когда две или несколько гомологичных хромосом остаются соединенными вместе и в анафазу отходят к одному полюсу вследствие разрушения нитей веретена деления;
- анафазного отставания, когда одна или несколько хромосом в процессе анафазного движения отстают от других;
- реже причиной геномных мутаций является полиплоидизация.

Полиплоидия — это кратное гаплоидному увеличение числа хромосом в соматических клетках ($3n$, $4n$, $5n$, ...). Полиплоидия используется в селекции растений и приводит к повышению урожайности. У млекопитающих и человека это летальные мутации.

Гаплоидия ($1n$) — одинарный набор хромосом в соматических клетках, например, у трутней пчел. Жизнеспособность гаплоидов снижается, так как в этом случае проявляются все рецессивные гены, содержащиеся в единственном числе. Для млекопитающих и человека это летальная мутация.

Анеуплоидия — не кратное гаплоидному уменьшение или увеличение числа хромосом ($2n \pm 1$, $2n \pm 2$ и т. д.). Разновидности анеуплоидии:

- *трисомия* — три гомологичные хромосомы в кариотипе, например при синдроме Дауна (трисомия по 21-й хромосоме);
- *моносомия* — в наборе одна из пары гомологичных хромосом, например, при синдроме Шерешевского-Тернера (моносомия X). Моносомии по всем другим парам хромосом являются для человека летальными мутациями. Иногда встречаются двойные, тройные (по двум и трем разным хромосомам) моно- и трисомии, тетрасомии и другие;
- *нулисомия* — отсутствие пары хромосом (летальная мутация), у человека неизвестна.

Геномные мутации всегда проявляются фенотипически и легко обнаруживаются цитогенетическими методами.

Хромосомные мутации (абберации) обусловлены изменением структуры хромосом. Они могут быть внутрихромосомными и межхромосомными.

К внутрихромосомным мутациям относятся перестройки внутри одной хромосомы.

Делеция (нехватка) — отсутствие части хромосомы (частичная моносомия). Выделяют нехватки терминальных (*дефиенци*) и средних участ-

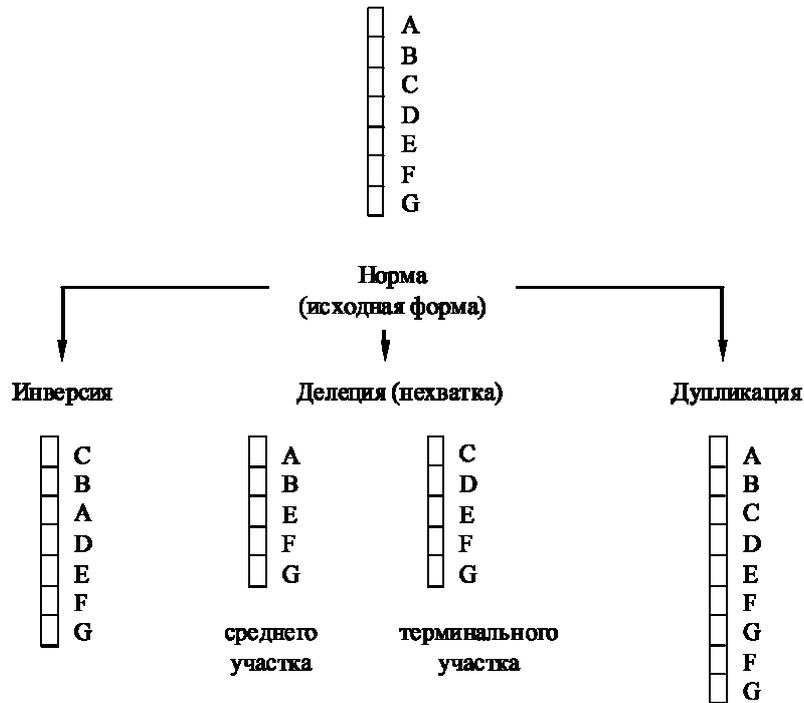


Рис. 53. Схема внутрихромосомных аббераций

ков (*делеции*) (рис. 53). Делеция практически любой части хромосом может нарушить эмбриональное развитие и проявиться множественными врожденными пороками. Например, делеция участка короткого плеча 5-й (5p-)

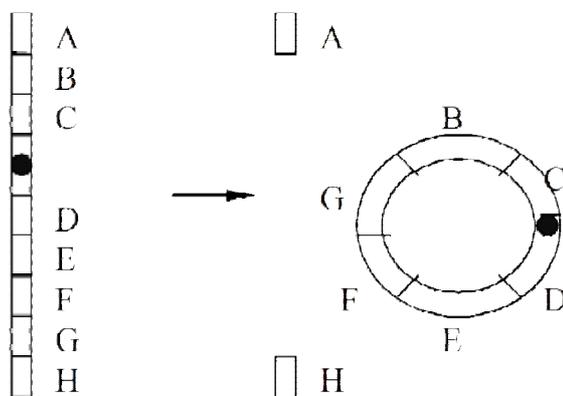


Рис. 54. Схема образования кольцевых хромосом

хромосомы у человека приводит к развитию синдрома кошачьего крика (недоразвитие гортани, задержка умственного развития, пороки сердца и др.). При делеции терминальных участков обоих плеч хромосомы (удаляются теломеры) часто наблюдается замыкание оставшейся структуры в кольцо — образование *кольцевых хромосом* (рис. 54).

Дупликация (частичная трисомия) — удвоение участка хромосомы. Примером может служить синдром трисомии по короткому плечу девятой хромосомы ($9p+$) у человека, проявляющийся умственной отсталостью, задержкой роста, микроцефалией и другими пороками.

Инверсия — отрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и прикрепление к месту отрыва. При этом наблюдается нарушение порядка расположения генов.

Межхромосомные перестройки происходят между негомологичными хромосомами.

Транслокация — это обмен сегментами негомологичных хромосом. Различают *реципрокные* транслокации, когда две хромосомы обмениваются сегментами (рис. 55); *нереципрокные*, когда сегменты одной хромосомы переносятся на другую (рис. 56), и *робертсоновские*, когда две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами (рис. 57). Иногда может происходить поперечный, а не продольный, как обычно, разрыв хроматид в области центромер; в этом случае образуются *изохромосомы* (рис. 58), представляющие собой зеркальное отображение двух одинаковых плеч (длинных или коротких).



Рис. 55. Схема реципрокной транслокации

Рис. 56. Схема нереципрокной транслокации

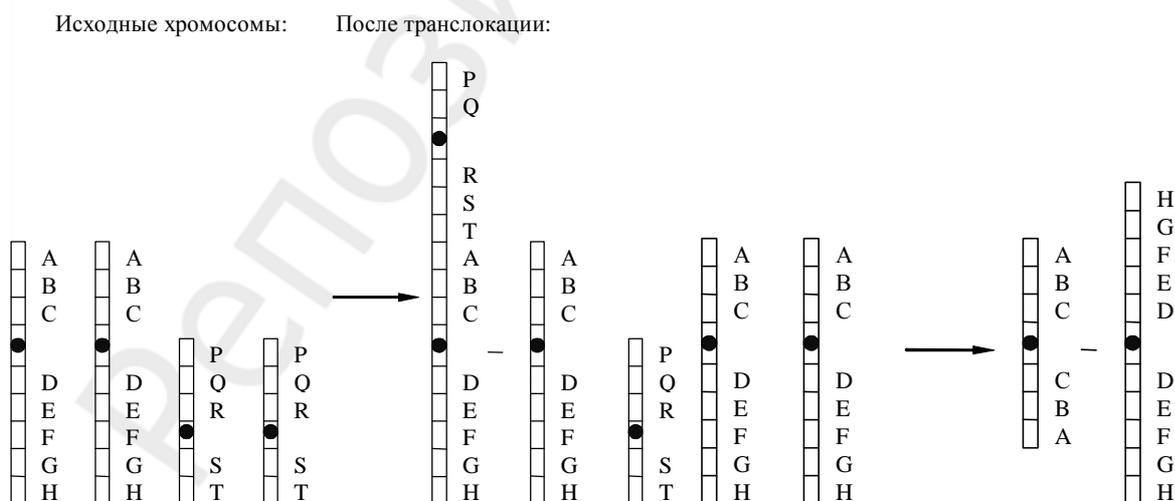


Рис. 57. Схема робертсоновской транслокации

Рис. 58. Схема образования изохромосом

Нехватки (частичные моносомии) и *дупликации* (частичные трисомии) *всегда проявляются фенотипически*, так как изменяется набор генов и нарушается регуляция их активности в процессе эмбриогенеза. *Инверсии и транслокации фенотипически проявляются не всегда*; они могут быть сбалансированными, когда не происходит ни увеличения, ни уменьшения генетического материала и сохраняется общий баланс генов. При инверсиях и транслокациях, происшедших в клетках половых желез, предшественницах гамет, впоследствии затрудняется конъюгация гомологичных хромосом, что может служить причиной нехваток или дупликаций.

Хромосомные aberrации выявляются цитогенетическими методами с помощью специальной дифференциальной окраски хромосом.

Генные (точковые) мутации, или *трансгенации*, связаны с изменениями структуры гена (молекулы ДНК). Генные мутации могут затрагивать как структурные, так и функциональные гены.

Изменения структурных генов. «Сдвиг рамки считывания» — вставка или выпадение пары или нескольких пар нуклеотидов. Например, исходный порядок нуклеотидов — АГГАЦТЦГА..., а после вставки нуклеотида — ААГГАЦТЦГА...; в зависимости от расположения мутировавшего участка в начале или конце экзона изменяется меньшее или большее число последующих кодонов.

Транзиция — замена оснований: одного пуринового на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое, например: А ↔ Г, Ц ↔ Т; при этом изменяется тот кодон, в котором произошла транзиция.

Трансверсия — замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое, например: А ↔ Ц, Г ↔ Т; изменяется тот кодон, в котором произошла трансверсия.

Замены нуклеотидов в молекуле ДНК подразделяют на две группы: синонимичные и несинонимичные.

Вследствие вырожденности генетического кода, *синонимичные* (молчащие) замены не приводят к изменению кодируемой аминокислоты. Например, замена У на Ц в третьем положении кодонов иРНК УУУ → УУЦ является синонимичной, так как оба эти триплета кодируют аминокислоту фенилаланин.

В результате *несинонимичных* замен происходит изменение кодируемых аминокислот.

Например, при замене У на Ц в первом положении кодонов иРНК УУУ → ЦУУ фенилаланин заменяется на пролин.

Изменения структурных генов (несинонимичные замены) могут приводить к *миссенс-мутациям* — изменению смысла кодонов и образованию других белков, или к *нонсенс-мутациям* — образованию «бессмысленных»

кодонов (УАА, УАГ, УГА), не кодирующих аминокислоты (терминаторы, определяющие окончание считывания).

Изменения функциональных генов. Белок-репрессор изменен и «не подходит» к гену-оператору — *«ключ не входит в замочную скважину»* — структурные гены работают постоянно: белки, закодированные в данном транскриптоне, синтезируются все время.

Белок-репрессор плотно «присоединяется» к гену-оператору и не снимается индуктором — *«ключ не выходит из замочной скважины»*: структурные гены постоянно не работают (белки не синтезируются).

Нарушение чередования репрессии и индукции: при отсутствии индуктора специфический белок синтезируется, а при его наличии — не синтезируется. Вышеназванные нарушения работы транскриптонов связаны с мутациями гена-регулятора или гена-оператора.

Генные мутации в большинстве случаев проявляются фенотипически и являются причиной нарушения обмена веществ (генных болезней), частота проявления которых в популяциях человека составляет 2–4 %. Они выявляются биохимическими методами и методами рекомбинантной ДНК.

Примерами болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями, у человека могут быть фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия, миопатия Дюшенна и др.

При биохимическом обследовании пациентов мутации структурных генов проявляются, как правило, отсутствием соответствующего белка, а при мутациях функциональных генов — сниженным или повышенным его содержанием.

По исходу для организма мутации бывают: *отрицательные* — *летальные*, несовместимые с жизнью (например, гаплоидия у человека) и *полумлетальные* — снижающие жизнеспособность организма (например, трисомия по 21 хромосоме); *нейтральные* — существенно не влияющие на процессы жизнедеятельности (например, синонимичные транзиции и трансверсии,); *положительные* — повышающие жизнеспособность (например, полиплоидия у растений, обитающих в суровых климатических условиях). Положительные мутации возникают редко, но имеют большое значение для эволюции.

По преимущественным проявлениям у организмов мутации подразделяют на морфологические, физиологические, биохимические, поведенческие и др.

Морфологические мутации проявляются недоразвитием органов или систем органов, например, отсутствие или недоразвитие конечностей, пальцев, желудка и т. п.

Физиологические мутации нарушают нормальное течение физиологических процессов, например, нарушение пищеварения при галактоземии, затруднение передачи нервных импульсов при сфинголипидозах и др.

Биохимические мутации обусловлены нарушением продукции биологически активных веществ (гормонов, ферментов и т.п.), например, нарушение свертывания крови при гемофилиях.

Поведенческие мутации возникают в связи с нарушением развития мозга и при некоторых геномных мутациях, например, агрессивное поведение людей, имеющих в кариотипе несколько Y-хромосом.

Такое подразделение мутаций весьма условно, так как не бывает чисто морфологических, физиологических, биохимических и других мутаций. Морфологические изменения всегда сопровождаются нарушением функций, биохимические дефекты всегда сопровождаются нарушением структуры и функции и т.п.

УСТОЙЧИВОСТЬ И РЕПАРАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Устойчивость генетического материала обеспечивается:

- двойной спиралью ДНК;
- диплоидным набором хромосом;
- вырожденностью (избыточностью) генетического кода;
- повтором некоторых генов;
- репарацией нарушений структуры ДНК.

Репарация генетического материала — это внутриклеточный процесс, обеспечивающий восстановление поврежденной структуры молекулы ДНК. Нарушения структуры молекулы ДНК могут быть вызваны повреждениями азотистых оснований, разрывом одной или двух нитей молекулы, вставками или выпадениями нуклеотидов, Т-Т сшивками ДНК, сшивками «ДНК-гистон». Различают *дорепликативную* (до удвоения молекулы ДНК), *репликативную* (в процессе удвоения) и *пострепликативную* (после удвоения) репарацию.

Впервые возможность репарации молекулы ДНК была установлена в 1948 г. А. Кельнером с соавторами. К. Руперт (1962) описал один из способов репарации — **фотореактивацию**. Было установлено, что при ультрафиолетовом облучении фагов, бактерий и протистов наблюдается резкое снижение их жизнеспособности. Однако их выживаемость значительно повышается, если на них дополнительно воздействовать видимым светом. Оказалось, что под действием ультрафиолета в молекуле ДНК образуются димеры (химические связи между двумя пиримидиновыми основаниями одной цепочки, чаще Т-Т), что препятствует считыванию информации. Видимый свет активирует фермент *фототиазу*, разрушающий димеры.

Темновая (эксцизионная) репарация была изучена А. Герреном в 50-е годы XX века. Она заключается в нахождении и удалении поврежденного участка нити ДНК путем его «вырезания», далее в синтезе и вставке нового фрагмента с участием ферментов. Темновая репарация протекает в 4 стадии (рис. 59):

- *эндонуклеаза* «узнает» поврежденный участок и рядом с ним рывает нить ДНК (1, 2) ;
- *экзонуклеаза* «вырезает» поврежденный участок (3);
- *ДНК-полимераза* по принципу комплементарности синтезирует фрагмент ДНК на месте разрушенного (4);
- *лигаза* «сшивает» концы ресинтезированного участка с основной нитью ДНК(5).

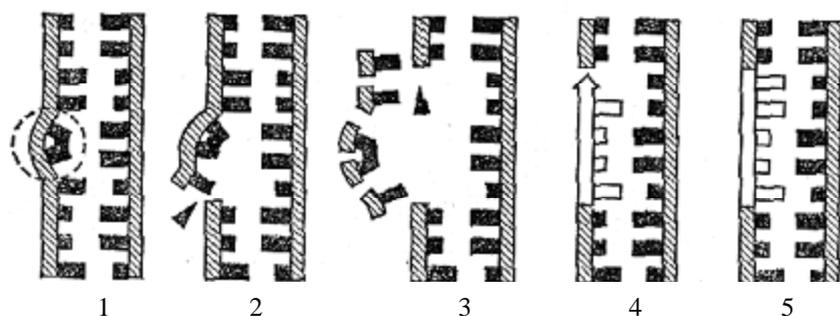


Рис. 59. Схема темновой репарации молекулы ДНК

1 — поврежденная молекула ДНК, 2 — эндонуклеаза рывает поврежденную цепь ДНК, 3 — экзонуклеаза «вырезает» поврежденный участок, 4 — ДНК-полимераза синтезирует новый участок ДНК, 5 — лигаза его «вшивает»

Принципиально доказана возможность репарации молекулы ДНК при повреждении обеих ее нитей. При этом информация может быть получена с и-РНК с помощью фермента *ревертазы (обратной транскриптазы)*.

Нарушение процессов репарации приводит к ряду заболеваний. У больных *пигментной ксеродермой* под действием солнечного света появляются веснушки, происходит расширение капилляров, ороговение эпидермиса, поражение глаз, развитие злокачественных опухолей кожи. При *анемии Фанкони* наблюдается недостаточность функций костного мозга, приводящая к снижению содержания всех клеток крови и гиперпигментации.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В настоящее время установлено, что *при канцерогенезе* — образовании опухолей — *изменения происходят на молекулярно-генетическом уровне и затрагивают механизмы, отвечающие за размножение, рост и дифференцировку клеток.*

Хронологически можно выделить несколько теорий (концепций) канцерогенеза.

Мутационная концепция. Впервые Г. де Фриз (1901) высказал предположение о том, что опухоли — это результат мутаций соматических клеток. Т. Бовери (1914) считал, что *в основе канцерогенеза лежат геномные или хромосомные мутации.* В дальнейшем было показано, что процесс канцерогенеза может происходить и без структурных изменений в геноме. В последние годы прошлого века интерес к мутационной концепции

опять возрос. К. Лингаур и Б. Фогельштейн (1997) обнаружили в злокачественных опухолях прямой кишки очень много клеток с измененным числом хромосом. Они предположили, что в основе канцерогенеза лежит ранняя хромосомная нестабильность.

П. Дюсберг (1999) создал концепцию, согласно которой рак является следствием анеуплоидий, под которыми понимают не только изменения числа хромосом, некротное гаплоидному, но и дупликации, делеции и транслокации. Большинство анеуплоидных клеток быстро погибают, а у выживших наблюдаются нарушения слаженной работы ферментов, обеспечивающих синтез ДНК и ее целостность (в двойной спирали появляются разрывы). Чем выше степень анеуплоидии, тем нестабильнее клетка, и тем больше вероятность превращения ее в раковую.

Эпигеномная концепция. Ю. М. Оленов (1967) и А. Ю. Бронвицкий (1972) считали, что в основе превращения нормальной клетки в опухолевую лежат стойкие нарушения регуляции генной активности, т.е. повреждаются функциональные гены.

Вирусогенетическая концепция. Еще в 1911 г. Ф. Раус впервые показал, что вирусы являются причиной саркомы кур. Затем была установлена вирусная природа некоторых других опухолей (лейкозов у кур, мышей и крыс, бородавок у человека и кроликов). Л.А. Зильбер (1946) считал вирусы универсальной причиной злокачественного роста. Мутагены и канцерогены стимулируют активность вирусов, их геном включается в ДНК клетки и изменяет ее свойства.

Концепция онкогена предложена Р. Хьюбнером (1969) и Г.И. Абелевым (1975) и развивается до настоящего времени. Она объединила все предыдущие концепции. ДНК большинства клеток каждого организма содержит *онкогены* в неактивном (репрессированном) состоянии в форме *протоонкогенов*. Протоонкогены являются регуляторами пролиферации и дифференцировки клеток. В зрелых тканях они, как правило, неактивны. Активация протоонкогенов и превращение их в онкогены происходит при опухолевом росте, в ходе эмбриогенеза и, вероятно, при пролиферации и дифференцировке клеток в очагах репаративной регенерации. Современное представление о канцерогенезе связывают с возможностью канцерогенных агентов вызывать такие повреждения клеток, которые сопровождаются активацией протоонкогенов (превращение их в онкогены), инактивацией антионкогенов, генов, регулирующих гибель трансформированных клеток путем апоптоза и отвечающих за репарацию ДНК.

В настоящее время изучены четыре основных механизма активации протоонкогенов:

1) инсерционная активация — активация под действием встроенных в геном вирусных генов;

2) активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном;

3) активация путем амплификации (умножения копий) протоонкогена;

4) активация при точковых мутациях протоонкогенов.

В геноме клеток обнаружены гены, которые тормозят пролиферацию клеток и обладают антионкогенным действием — антионкогены (гены супрессоры рака).

Таким образом, протоонкогены и гены-супрессоры образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы.

Онкогены детерминируют синтез трансформирующих белков, превращающих нормальную клетку в опухолевую. Так как опухолевые клетки содержат специфические для них белки, отличные от белков нормальных клеток, они подвергаются элиминации из организма иммунной системой. Развитие опухолей происходит, как правило, при нарушении функций этой системы. Косвенным подтверждением этого в определенной мере является значительное увеличение частоты опухолей в пожилом возрасте.

БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА ПОЛА

ПОЛ, ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

Пол — это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организма, обуславливающих репродукцию. Признаки пола присущи всем живым организмам, даже бактерии имеют генетические и биохимические признаки пола.

Признаки пола подразделяются на две группы: первичные и вторичные.

Первичные половые признаки представлены органами, принимающими непосредственное участие в процессах воспроизведения, т.е. в гаметогенезе и оплодотворении. Это наружные и внутренние половые органы. Они закладываются в эмбриогенезе и более или менее сформированы к моменту появления организма на свет.

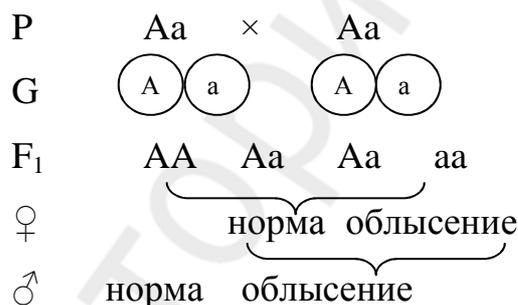
Вторичные половые признаки не принимают непосредственного участия в репродукции, но способствуют привлечению и встрече особей противоположного пола. Они зависят от первичных половых признаков, развиваются под воздействием половых гормонов и проявляются у организмов в период полового созревания (у человека в 12–15 лет). К таким признакам относятся особенности развития опорно-двигательного аппарата, распределение подкожного жира, рост волос на лице, степень развития молочных

желез, тембр голоса и особенности поведения человека, особые пахучие железы у животных, пение и окраска оперения у птиц и др.

Соматические признаки особей, обусловленные полом, подразделяются на 3 категории: 1) ограниченные полом, 2) контролируемые полом и 3) сцепленные с половыми хромосомами.

Развитие **ограниченных полом признаков** обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляются они только у особей одного пола. Например, гены яйценоскости имеются у кур и петухов, но проявляются только у кур. Аналогично наследуются и некоторые болезни, например, ген подагры проявляется только у мужчин и пенетрантность его составляет 20 %, а у женщин, как правило, он не проявляется. Такое явление обусловлено воздействием соответствующих половых гормонов.

Развитие **контролируемых полом признаков** обусловлено генами, также расположенными в аутосомах обоих полов, но степень и частота их проявления (экспрессивность и пенетрантность) разная у особей разного пола. Это особенно заметно у гетерозигот, у которых происходит сдвиг доминантности. Например, ген нормального роста волос (A) и облысения (a) у человека. При вступлении в брак двух гетерозиготных организмов получаем:



Доминантные гомозиготы (женщины и мужчины) не лысеют. Гомозиготы рецессивные: женщины лысеют позже, мужчины — раньше. Гетерозиготы: женщины не лысеют, мужчины лысеют (несколько позже, чем гомозиготы). Следовательно, для женского организма доминантным является ген нормального роста волос, а для мужского — ген облысения. Изменение доминантности гена обусловлено влиянием половых гормонов.

ТЕОРИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

У большинства животных и растений пол определяется генетически в момент оплодотворения. При исследовании кариотипов многих животных было установлено, что у женского организма каждая хромосома имеет парную (идентичную по размерам, морфологии и содержанию генов), а у мужских организмов имеются две непарные хромосомы, которые резко отличаются по величине, морфологии и заключенной в них генетической информации. При дальнейшем исследовании было показано, что эти не-

парные хромосомы и определяют пол организма. Их назвали *половыми хромосомами*, или *гетерохромосомами*, в отличие от остальных — *аутосом*. Большую из непарных хромосом, одинаковую у мужского и женского организмов, назвали *X-хромосомой*, а меньшую, имеющуюся только у мужских организмов, — *Y-хромосомой*.

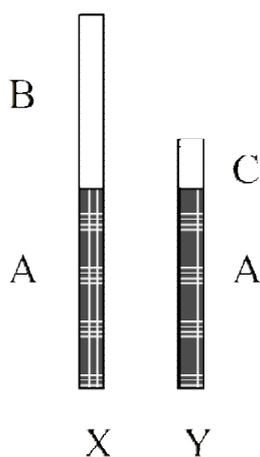
Хромосомная теория пола К. Корренса (1907). Суть ее заключается в том, что пол будущего потомка определяется сочетанием половых хромосом в момент оплодотворения.

P	XX	×	XY
G	(x)		(x) (y)
F ₁	XX		XY

Пол, имеющий одинаковые половые хромосомы, называют *гомогаметным*, так как он образует один тип гамет, а имеющий разные половые хромосомы — *гетерогаметным*, так как он дает два типа гамет по половым хромосомам. У человека, всех млекопитающих, мухи дрозофилы гомогаметный пол женский, а гетерогаметный — мужской. У птиц и бабочек — наоборот: гомогаметный пол мужской (ZZ), гетерогаметный — женский (ZW). У кузнечиков и саранчи женский пол имеет две X-хромосомы, а мужской — одну (X0).

ГОНОСОМНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Признаки, развитие которых обусловлено генами, расположенными в половых хромосомах, называются **сцепленными с половыми хромосомами** (*гоносомное наследование*). X-хромосома по своим размерам значительно больше Y-хромосомы. У X- и Y-хромосом имеются небольшие



гомологичные участки. Но в X-хромосоме есть также большой участок, которому нет гомологичного в Y-хромосоме. Аналогичный участок, но значительно меньший, имеется и в Y-хромосоме (рис. 60). Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, называются *X-сцепленными* (*сцепленными с полом*). Таких признаков для человека описано около 200. Например, нормальное цветовое зрение и дальтонизм, нормальная свертываемость крови и гемофилия, нормальный рост зубов и их полное отсутствие, нормальное развитие потовых желез и их атрофия и др. Та-

Рис. 60. Схема гомологичных и негомологичных участков половых хромосом человека: А — гомологичные участки; В, С —

кие признаки наследуются от матери к сыну и к дочери, а от отца только к дочери.

Голандрические признаки детерминируются генами, расположенными в негомологичном участке Y-хромосомы. Они проявляются фенотипически только у мужчин. Таких генов описано шесть. Например, ген ихтиоза; перепонки между пальцами на ногах; роста волос в наружных слуховых проходах и на ушных раковинах, средних фалангах пальцев рук и др. Такие признаки наследуются только от отца к сыновьям.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПОЛА В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ

Процесс дифференцировки признаков пола связан с периодом эмбрионального развития. *Формирование закладок половой железы, внутренних и наружных половых органов у человека происходит со 2-й до конца 4-й недели эмбриогенеза.* На начальном этапе оно обеспечивается одной X-хромосомой, поэтому идет одинаково у эмбрионов с хромосомными наборами 46,XX; 46,XY; 45,X0, и пол эмбрионов анатомически нейтрален.

Первичные зародышевые клетки возникают на ранних этапах эмбриогенеза человека вне зачатка первичной гонады (половой складки). Их можно обнаружить на 3-й неделе эмбрионального развития в желточном мешке. Позже под влиянием хемотаксиса они мигрируют в половую складку, где участвуют в образовании недифференцированной гонады, которая впоследствии развивается в яичники или яички (семенники).

Основная дифференцировка половых желез и формирование половых органов у эмбриона и плода происходит с 5-й по 12-ю недели внутриутробного развития и на этом этапе полностью зависит от второй половой хромосомы. Присутствие второй X-хромосомы стимулирует развитие первичных половых клеток в оогонии и определяет развитие яичников и всей половой системы по женскому типу.

Развитие первичных половых закладок в направлении мужского пола определяется присутствием в наборе Y-хромосомы. При этом первичные половые клетки начинают дифференцироваться в сперматогонии и образуются яички и соответствующие наружные половые органы.

При отсутствии второй половой хромосомы (X или Y) гонады не дифференцируются, на их месте у новорожденного организма находят соединительнотканые тяжи. Внутренние и наружные половые органы сохраняют женский тип, но остаются недоразвитыми.

Вариации определения пола

Пол организма, как и любой признак, развивается как под влиянием генотипа, так и факторов внешней среды. Для различных организмов степень влияния генотипа и факторов внешней среды на определение пола различна, т. е. у одних организмов (человек, большинство млекопи-

тающих) определяющим является генотип, а у других (рыбы, некоторые черви) — факторы внешней среды. Так, у червя *Bonellia viridis* самка относительно большая, а самец имеет микроскопические размеры. Он постоянно живет в половых путях самки. Личинка червя бисексуальна. Развитие самца или самки из такой личинки зависит от случая. Если личинка, плавающая в воде около 2-х суток, встретит на своем пути свободную от самца самку и зафиксируется на ней, она превратится в самца, а если нет — в самку.

Иногда факторы внешней среды оказывают существенное влияние на определение пола и у млекопитающих. Так, у крупного рогатого скота при одновременном развитии двух разнополых близнецов бычки рождаются нормальными, а телочки — часто интерсексами. Это объясняется более ранним выделением мужских половых гормонов и влиянием их на пол второго близнеца.

У человека описаны случаи проявления мужского фенотипа при содержании половых хромосом XX и женского (синдром Морриса или тестикулярной феминизации) — при генотипе XY. При *синдроме Морриса* в эмбриогенезе идет закладка яичек, начинающих продуцировать мужские половые гормоны.

Однако у таких зародышей не образуется белок-рецептор (рецессивная генная мутация), который обеспечивает чувствительность клеток развивающихся органов к мужскому половому гормону — тестостерону. В силу этого развитие по мужскому типу прекращается и проявляется женский фенотип.

Переопределение пола можно наблюдать у атлантической сельди. Сельди живут небольшими стаями, в каждой из которых имеется один самец и несколько самок. Если самец погибает, то через некоторое время самая крупная самка превращается в самца.

Таким образом, биологической основой изменения и переопределения пола является *изначальная генетическая бисексуальность организмов*. Это объясняет возможность изменения пола в процессе онтогенеза.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX — женский организм, XY — мужской, *генетический пол*). На основе генетической информации со 2-й по 12-ю неделю эмбриогенеза развивается *гонадный пол* — соответственно яичники или яички.

В период полового созревания они начинают интенсивно выделять женские (эстрогены) или мужские (андрогены) половые гормоны — формируется *гормональный пол* и соответствующие женские (яйцеклетки) или мужские (сперматозоиды) гаметы — *гаметный пол*. В это же время окончательно

определяется и *морфологический пол* — женский или мужской фенотип. Все это — *физикальные (морфофизиологические)* детерминанты пола, общие для человека и большинства животных (рис. 61). На основании морфофизиологического пола производится соответствующая запись в документах (паспорте) — *гражданский пол (промежуточная детерминанта)*.

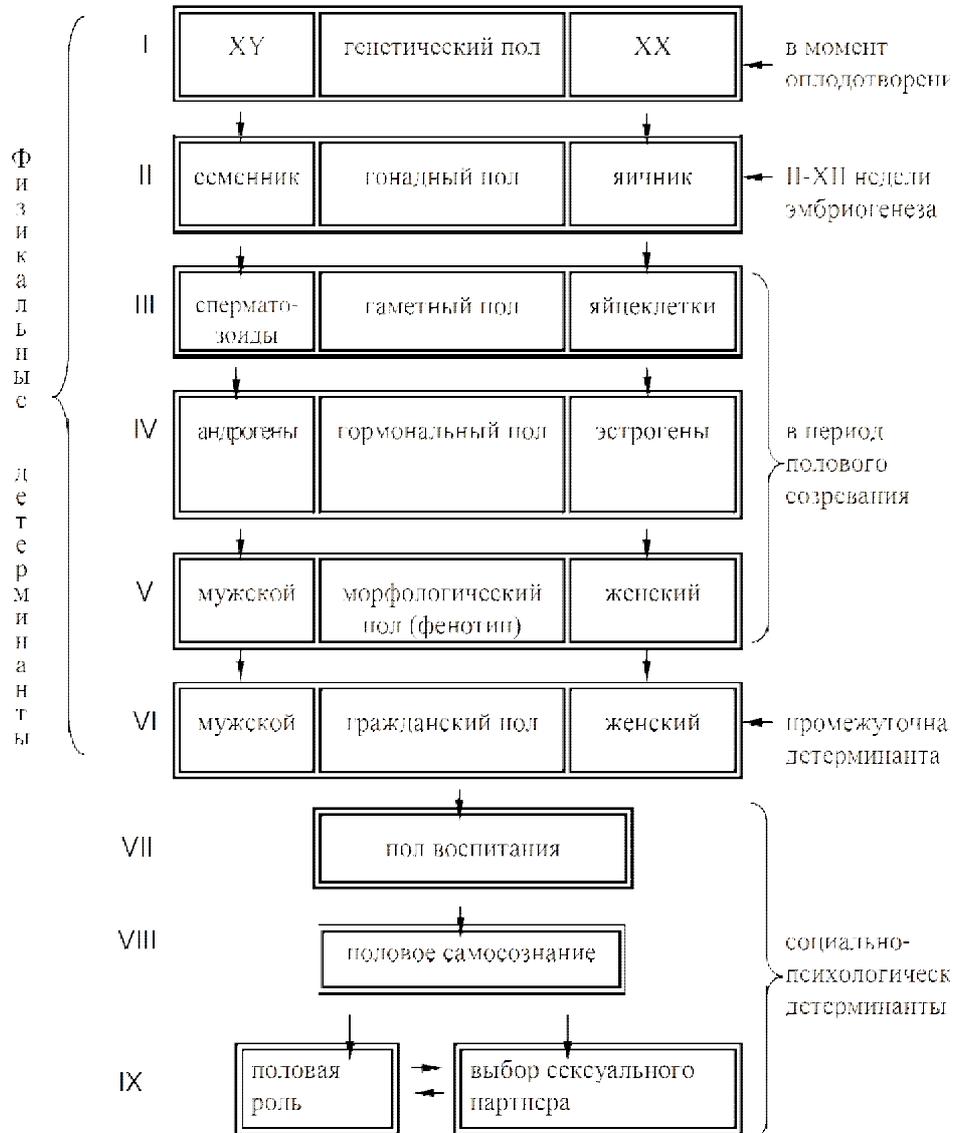


Рис. 61. Схема детерминирования пола у человека

Для формирования пола у человека огромное значение имеют также *социально-психологические детерминанты*. С раннего возраста мальчики и девочки воспитываются по разному (*пол воспитания*). На основе воспитания у человека формируются соответствующие *половое самосознание* и *половая роль*. В зависимости от полового самосознания и представлений о половой роли происходит *выбор полового партнера*; в большинстве случаев это противоположный пол (*гетеросексуализм*), иногда выбор падает на представителей одного пола (*гомосексуализм*).

Большая роль социально-психологических детерминант подтверждается явлениями трансвестизма и транссексуализма.

При *трансвестизме* возбуждение и удовлетворение достигается при переодевании в одежду противоположного пола.

При *транссексуализме* наблюдается стойкое несоответствие полового самосознания человека его истинному генетическому и гонадному полу и возникает желание изменить пол. Для решения вопроса истинного пола и возможности проведения соответствующих пластических операций необходимо тщательное генетическое и психиатрическое обследование.

НАРУШЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА

При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи — **гинандроморфы**. Содержание половых хромосом в разных клетках таких особей может быть разное (*мозаичность*). Такое явление обусловлено неправильным расхождением половых хромосом в анафазе митоза. Например, у мухи дрозофилы в одних клетках содержатся XX-хромосомы, а в других — X0, в связи с чем разные части тела могут иметь различные признаки пола. У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, X0/XXX, X0/XXY и др. Количество клеток с измененным содержанием половых хромосом зависит от времени нарушения: чем раньше произошла мутация, тем больше процент измененных клеток. Чем больше измененных клеток, тем сильнее фенотипические проявления.

У ряда организмов встречается **гермафродитизм** (*обоеполость*). Гермафродитизм бывает истинный и ложный. *Истинный гермафродит* способен продуцировать полноценные мужские и женские половые клетки (например, сосальщики и ленточные черви). При *ложном гермафродитизме* наблюдается несоответствие первичных и вторичных половых признаков. Ложные гермафродиты чаще бесплодны. У человека встречается, как правило, ложный гермафродитизм. Таких людей можно лечить, используя препараты половых гормонов или хирургическое вмешательство, после обязательного выяснения генетического пола.

При нарушении числа половых хромосом у человека развиваются **хромосомные болезни пола**. В норме при мейозе у женского организма образуется один тип гамет, содержащих X-хромосому. Однако при нерасхождении половых хромосом могут образовываться еще два типа гамет — XX и 0 (несодержащая половых хромосом). У мужского организма в норме образуется два сорта гамет, содержащих X- и Y-хромосому соответственно. При нерасхождении половых хромосом возможны варианты гамет — XY и 0. Составим таблицу возможных комбинаций половых хромосом в зиготе у человека (их получится 12) и проанализируем каждый вариант (рис. 62).

♂/♀	♂	X	XX	0
♀	X	XX	XXX	X0
	Y	X _Y	XX _Y	Y0
Y	X	XX _Y	XXX _Y	X _Y *
	0	X0	XX*	00

Рис. 62. Возможные комбинации половых хромосом в зиготе человека

XX — нормальный женский организм.

XXX — синдром полисомии X. Трисомия по X-хромосоме (47,XXX) встречается у новорожденных девочек с частотой 1 : 2000; редко диагностируется в раннем детстве; взрослые больные обычно имеют нормальный женский фенотип.

Синдромы тетра-X, пента-X и т. д. встречаются очень редко.

У женщин с кариотипом 47,XXX наиболее часто отмечаются: высокий рост; умственная отсталость (как правило, легкой степени); позднее развитие речи; эпилепсия; дисменорея; бесплодие. Для диагностики синдрома проводится: экспресс-метод — исследование полового хроматина в клетках буккального эпителия (дополнительная глыбка) и цитогенетический метод. Риск рождения ребенка с трисомией по X-хромосоме повышен у возрастных матерей. С увеличением числа X-хромосом степень психического недоразвития нарастает. Для полисомии-X характерны эмоциональные расстройства. Больные вспыльчивы, нередко агрессивны, отмечаются неустойчивость настроения и (иногда) немотивированные поступки.

X0 — синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X). Первое описание синдрома было сделано русским клиницистом Н.А.Шерешевским в 1925 г., в 1938 г. Г. Тернер также описал этот синдром. По фамилии этих



Рис. 63. Больная с синдромом Шерешевского-Тернера

ученых моносомию по X-хромосоме называют синдромом Шерешевского-Тернера. Кариотип 45,X0 вызван нерасхождением половых хромосом в первом делении мейоза. Частота — 1: 3 000 новорожденных девочек. 40 % детей рождается с низкой массой тела (2990 г и менее) и 50 % — с ростом 49 см и менее.

Синдром характеризуется множественными пороками развития скелета и внутренних органов (рис. 63): низкорослость (скачок роста в подростковом периоде отсутствует, рост больных не превышает 150 см); дисгенезия или полное

отсутствие яичников; короткая шея с крыловидными складками; характерное «старушечье» лицо и т. д.

Для диагностики синдрома Шерешевского-Тернера проводятся:

1) экспресс-метод — исследование полового хроматина в клетках буккального эпителия; при моносомии (45,X0) половой хроматин не выявляется;

2) кариотипирование.

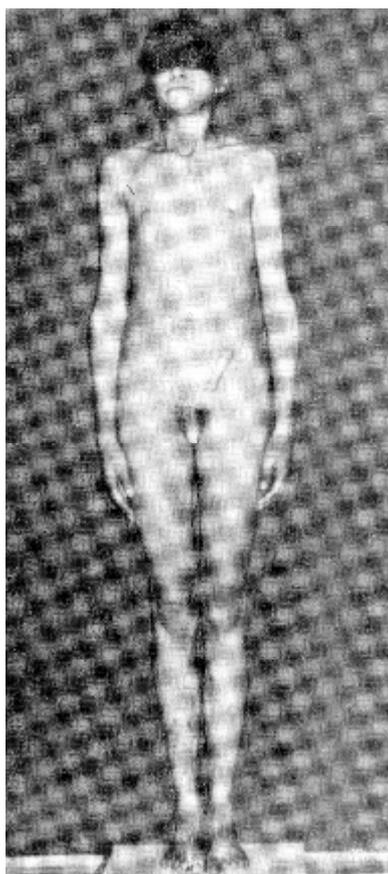
Лечение соматропином можно начинать с 2 лет. Заместительную терапию низкими дозами эстрогенов начинают, как правило, после оссификации эпифизов (с 14 лет).

Женщины с синдромом Шерешевского-Тернера обычно бесплодны, но в редких случаях происходит спонтанная овуляция и может наступить беременность. У некоторых больных появляются менструации и нормализуется уровень гонадотропных гормонов в отсутствие заместительной гормональной терапии.

XУ — нормальный мужской организм.

XXУ и **XXXУ** — синдром Клайнфельтера. Встречается у 1 из 500 мальчиков. Больные с классическим вариантом синдрома имеют кариотип

47,XXУ. Возможны и другие кариотипы, а у 10 % больных выявляется мозаицизм 46,XY/47,XXУ, встречаются и более редкие кариотипы: 48,XXXУ; 49,XXXXУ; 48,XXУУ; 49,XXXУУ. Чем больше в наборе X-хромосом, тем значительно снижен интеллект (рис. 64).



Добавочная X-хромосома в 60% случаев наследуется от матери, особенно при поздней беременности. Риск наследования отцовской X-хромосомы не зависит от возраста отца.

Синдром обычно проявляется в подростковом возрасте как задержка полового развития. Наиболее частые признаки: высокорослость, непропорционально длинные ноги, евнухоидное телосложение, маленькие яички (длинная ось менее 2 см).

Рис. 64. Больной с синдромом Клайнфельтера

Эти нарушения обнаруживают в пубертатном периоде и позднее. Сперматогенез отсутствует, больные, как правило, бесплодны. Формирование вторичных половых признаков обычно нарушено: оволосение лица и подмышечных впадин скудное или отсутствует; наблюдается гинекомастия; отложение жира и рост волос на лобке по женскому типу. Как правило, психическое развитие задерживается, но у взрослых нарушения интеллекта незначительны. Для диагностики синдрома проводятся: экспресс-метод — исследование полового хроматина в клетках буккального эпителия (дополнительная глыбка) и цитогенетический метод. Заместительную терапию тестостероном начинают с 11–14 лет; при дефиците андрогенов она существенно ускоряет формирование вторичных половых признаков. У взрослых больных на фоне лечения тестостероном повышается половое влечение. При гинекомастии может потребоваться хирургическое вмешательство. Психотерапия способствует социальной адаптации больных с синдромом Клайнфелтера.

Y0 и **00** — зиготы нежизнеспособны.

X^Y* — нормальный мужской организм. Его особенность в том, что обе половые хромосомы он получил от отца.

X^X* — нормальный женский организм, но обе половые хромосомы получены от матери.

Иногда у мужчин (частота 1 : 800) встречается кариотип **47, XYY**. Добавочная Y-хромосома появляется в результате нерасхождения хроматид во 2-м делении мейоза. Для таких мужчин характерен высокий рост; пубертатное ускорение роста наступает раньше и продолжается дольше, чем обычно. Умственное развитие в пределах нормы, но речевое развитие задерживается. Нередко подростки и мужчины с кариотипом 47,XYY очень агрессивны, склонны к преступным действиям и плохо адаптируются к жизни в обществе. У большинства развитие и функции половых желез нормальные, но известны случаи недоразвития яичек, бесплодия или пониженной фертильности. Лечение не требуется.

ГИПОТЕЗА М. ЛАЙОН О ЖЕНСКОМ МОЗАИЦИЗМЕ ПО ПОЛОВЫМ ХРОМОСОМАМ

В 1949 г. М. Барр и Ч. Бертрам установили, что в ядрах нервных клеток млекопитающих, взятых от самок кошек, у ядерной мембраны обнаруживается глыбка интенсивно окрашивающегося хроматина. В ядрах клеток, взятых от мужских особей, такая глыбка, как правило, не выявляется. Она была названа *тельцем Барра*, или *половым хроматином*. В дальнейшем было установлено, что тельце Барра представляет собой одну инактивированную X-хромосому.

В начальном периоде эмбрионального развития в каждой клетке женских зародышей функционируют обе X-хромосомы, т.е. для женских зародышей характерно большее разнообразие белков и ферментов, закоди-

рованных генами X-хромосомы, чем у мужских. Это одно из объяснений большей жизнестойкости женских эмбрионов.

В 1962 г. М. Лайон выдвинула гипотезу инактивации одной X-хромосомы у женского организма млекопитающих на 16-й день эмбриогенеза с образованием глыбки полового хроматина. Процесс инактивации случайный, поэтому примерно в половине клеток активной сохраняется материнская X-хромосома (X^M), а отцовская инактивируется, а в другой половине клеток активной остается отцовская X-хромосома (X^O), а инактивируется материнская (рис. 65). В дальнейшем «переактивации» X-хромосом не происходит, т.е. все потомки клетки с активной материнской хромосомой будут иметь неактивной отцовскую. Материнская и отцовская X-хромосомы содержат аллельные, но не абсолютно одинаковые гены, т.е. в одной хромосоме может локализоваться доминантная аллель, а в другой — рецессивная. Каждый ген детермирует синтез определенного белка-фермента, и следовательно, наличие двух вариантов фермента, которые несколько различаются по своим температурным или рН-оптимумам либо по сродству к субстрату или репрессорным веществам, расширяет адаптивные возможности женского организма, особенно при нагрузках и патологических состояниях, отравлениях, недостаточном питании, жаре или холоде и т.п. В этом суть мозаицизма женского организма по половым хромосомам, объясняющего его большую жизнестойкость.

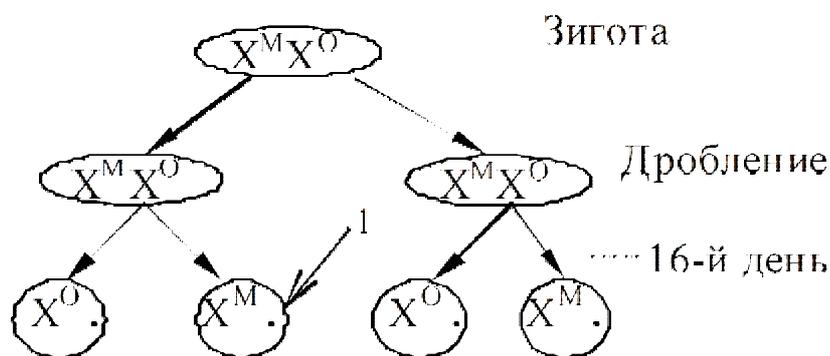


Рис. 65. Схема инактивации одной X-хромосомы у женского зародыша
 X^M — материнская X-хромосома; X^O — отцовская X-хромосома; 1 — глыбка полового хроматина

Если бы гипотеза Лайон в действительности не имела ограничений, то не было бы фенотипических различий между здоровыми женщинами с двумя X-хромосомами и больными с одной X-хромосомой (XO), между здоровыми мужчинами и больными с синдромом Клайнфелтера (XXY). Очевидно, вторая X-хромосома инактивируется не полностью, в ней сохраняются генетически активные локусы, что находит и экспериментальное подтверждение.

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

Человек как специфический объект генетического анализа

Генетика человека изучает закономерности наследования физиологических и патологических признаков и зависимость их проявления от генотипа и факторов внешней среды.

Актуальность этой дисциплины чрезвычайно велика. В настоящее время известно около 5000 нозологических форм наследственных болезней, 2,5 % новорожденных имеют наследственные болезни, 40 % случаев ранней детской смертности и инвалидности – следствие наследственной патологии.

Задачами медицинской генетики являются:

- изучение патогенеза, клиники, диагностики, фармакологического и других видов лечения (генная терапия) и профилактики наследственных болезней человека;
- ранняя диагностика наследственных заболеваний путем совершенствования экспресс-методов и пренатальной диагностики;
- изучение механизмов наследственной предрасположенности и врожденной резистентности к мультифакториальным заболеваниям;
- изучение генетических аспектов иммунитета, аллергии, трансплантологии, канцерогенеза, генной инженерии и др.;
- широкое внедрение в медицинскую практику медико-генетического консультирования.

Изучение генетики человека связано с рядом объективных *трудностей*:

- *сложный кариотип* — 46 хромосом, 23 группы сцепления, около 30 000 генов;
- *позднее половое созревание и редкая смена поколений* — период деторождения у человека — 18–35 лет, врач-генетик за свою жизнь может наблюдать не более 3-х поколений изучаемой семьи;
- *малое количество потомков* — в большинстве семей 1–2 ребенка;
- *невозможность применения гибридологического метода*; врач не имеет права вмешиваться в формирование брачных пар, но, если интересующие врача молодые люди уже вступили в брак, то он может их обследовать и предупредить наследование патологических признаков у потомков;
- *невозможность создания одинаковых условий жизни для различных людей, находящихся под наблюдением врача генетика.*

Несмотря на перечисленные сложности генетика человека изучена на сегодня лучше, чем генетика многих других организмов. Этому способствовали социальный характер человека, растущие потребности медицины и разнообразие современных методов исследования.

Для обследования больных и решения вопросов патогенеза наследственных и врожденных заболеваний в медицинской генетике широко применяются общепринятые методы клинического обследования: ультрасоно-

графия, электрокардиография, электроэнцефалография, электромиография, биохимические анализы биологических жидкостей, биопсия тканей и др. Однако имеется целый ряд специфических методов, с помощью которых можно изучать вопросы возникновения, развития, распространения, механизмы передачи из поколения в поколение наследственных болезней и роль генотипа и факторов среды в их проявлении.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод был предложен в 1883 г. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака.

Метод позволяет установить:

- является ли данный признак наследственным (по проявлению его у членов родословной);
- тип наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или гоносомный);
- зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- пенетрантность гена (частота его проявления);
- вероятность рождения ребенка с наследственной патологией (генетический риск).

Этапы генеалогического анализа:

- 1) сбор данных у пробанда обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) построение родословной;

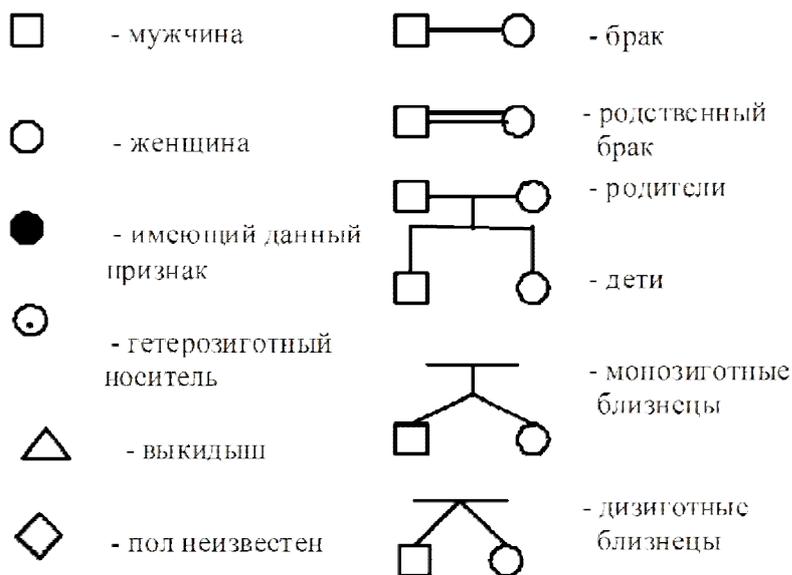


Рис. 66. Условные обозначения, применяемые при построении родословных

3) анализ родословной и выводы.

Сложность сбора анамнеза заключается в том, что пробанд должен хорошо знать родственников по линии матери и отца не менее трех поколений и состояние их здоровья.

Для построения родословных применяют условные обозначения, предложенные в 1932 г. Г. Юстом (рис. 66).

Основной родословной является *пробанд* — лицо, с которого начинается обследование семьи. В родословных пробанд помечается знаком ↑.

Генеалогический метод исследования позволяет устанавливать **типы наследования** признаков у человека.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- признак встречается в каждом поколении;
- больной ребенок у больных родителей;
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет по вертикали и горизонтали (проявление признака наблюдается в вертикальном и горизонтальном направлении от обладателя признака в пределах родословной);
- вероятность наследования 100 % (если один из родителей гомозиготен), 75 % (если оба родителя гетерозиготны) и 50 % (если один родитель гетерозиготен, а второй — гомозигота рецессивная) (рис. 67).

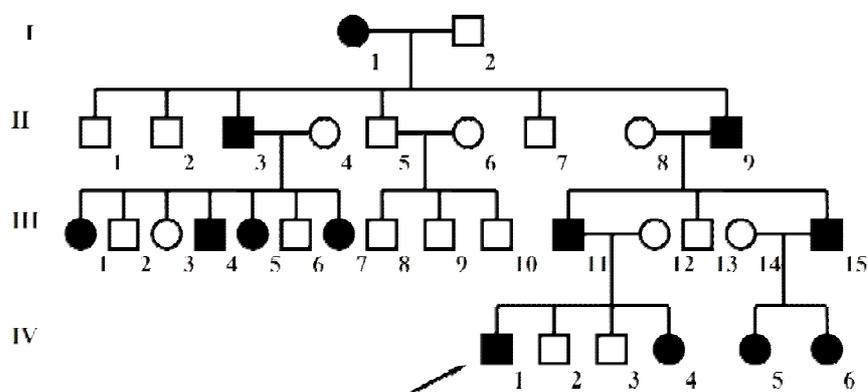


Рис. 67. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании и 100 % пенетрантности гена. Так наследуются у человека полидактилия (шестипалость), веснушки, курчавые волосы, карий цвет глаз и др. При неполном доминировании у потомков будет проявляться промежуточная форма наследования. При неполной пенетрантности гена больные могут быть не в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- признак встречается не в каждом поколении;
- больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали (рис. 68);

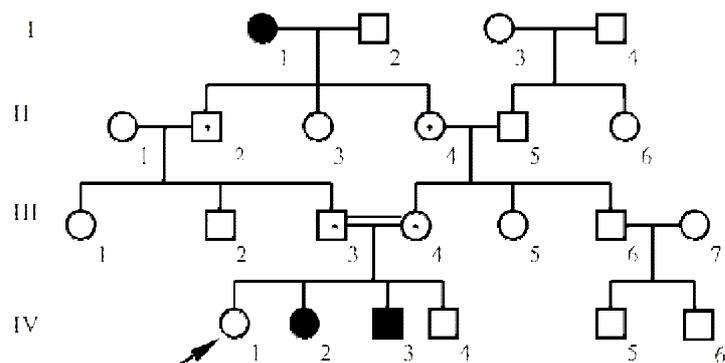


Рис. 68. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования

– вероятность наследования 25 % (если оба родителя гетерозиготны), 50 % (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100 % (если оба родителя рецессивные гомозиготы). Чаще всего вероятность наследования болезней с аутосомно-рецессивным типом составляет 25 %, так как вследствие тяжести заболевания такие больные (рецессивные гомозиготы) либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Так наследуется у человека фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, голубой цвет глаз и др.

X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- признак встречается не в каждом поколении;
- болеют преимущественно мужчины;
- больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- наследование признака идет преимущественно по горизонтали (рис. 69);

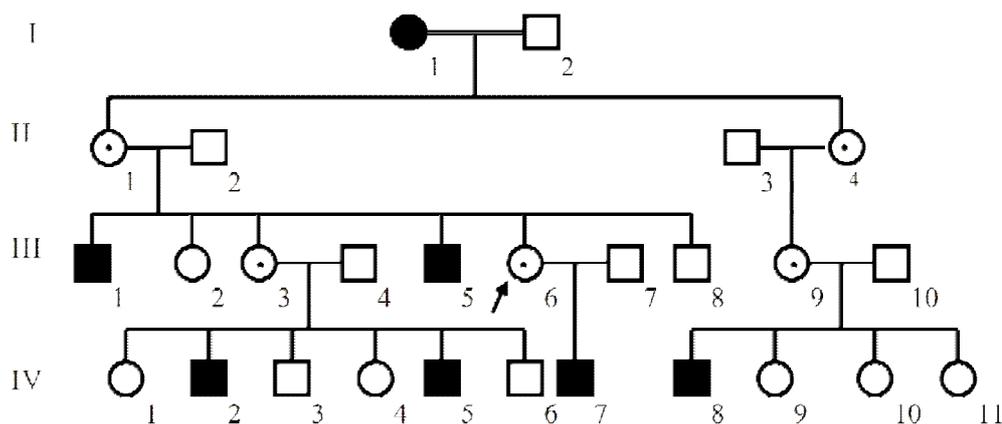


Рис. 69. Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования

– вероятность наследования — у 25 % всех детей, в том числе у 50 % мальчиков (если мать гетерозиготна, а отец здоров, что чаще всего и наблюдается).

Так наследуются у человека гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия и др.

X-сцепленный доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому) и все его дочери будут больны (рис. 70). Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

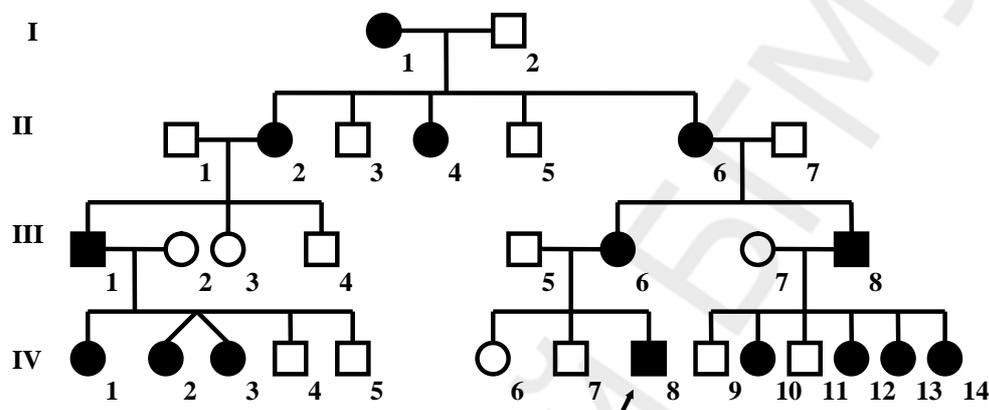


Рис. 70. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования

Голандрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

- признак встречается во всех поколениях;
- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все его сыновья (рис. 71);
- вероятность наследования у мальчиков 100 %.

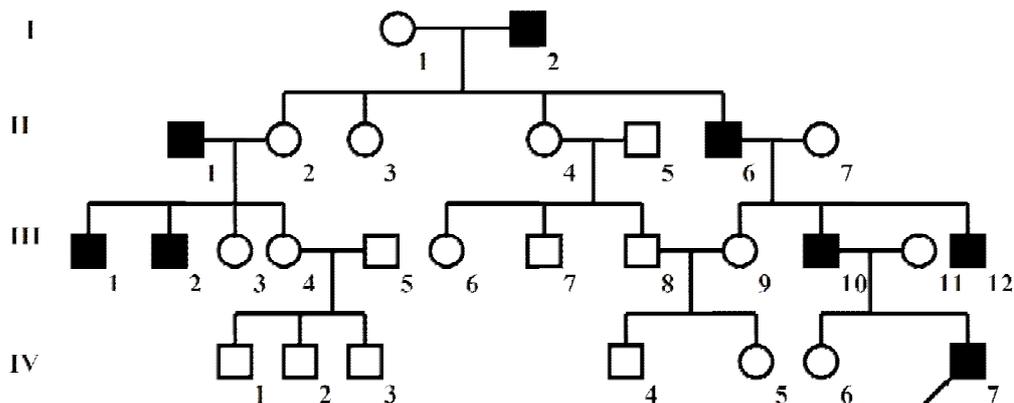


Рис. 71. Родословная с голандрическим типом наследования

Так наследуются у человека некоторые формы ихтиоза, обволошенность наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, некоторые формы синдактилии (сращение пальцев ног) и др.

При анализе родословной определение типа наследования проводится путем исключения других типов наследования. Например, если признак

встречается не в каждом поколении, то исключаются доминантные типы наследования.

Близнецовый метод

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 г. *Суть метода: установление роли наследственности и среды в формировании признаков, исходя из сходства и различия моно- и дизиготных близнецов.*

Этапы близнецового анализа:

1. Составление выборки близнецов.
2. Диагностика зиготности близнецов.
3. Определение степени конкордантности выборок близнецов.
4. Вычисление коэффициента наследования.

Различают моно- и дизиготных близнецов. *Монозиготные близнецы* развиваются из одной яйцеклетки оплодотворенной одним сперматозоидом вследствие явления полиэмбрионии. Они имеют одинаковый генотип, но могут отличаться по фенотипу, что обусловлено воздействием факторов внешней среды.

Дизиготные близнецы развиваются после оплодотворения разными сперматозоидами нескольких одновременно созревших яйцеклеток. Такие близнецы имеют разный генотип, и их фенотипические отличия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Монозиготные близнецы имеют большую степень сходства по признакам, которые определяются в основном генотипом.

Монозиготные близнецы всегда однополы, у них одинаковые группы крови по разным системам (ABO, Rh, MN и др.), одинаковый цвет глаз, однотипны дерматоглифические узоры на пальцах, ладонях и стопах, одинаковый нуклеотидный состав ДНК и др.

Эти признаки и используются в качестве *критериев диагностики зиготности близнецов*. Например, различие близнецов хотя бы по одному из критериев означает их дизиготность.

Сходство близнецов по изучаемому признаку называется *конкордантностью*, а различия — *дискордантностью*. Так как монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то конкордантность у них выше, чем у дизиготных (табл. 4).

Для оценки роли наследственности и среды в развитии того или иного признака используют *формулу Хольцингера*:

$$H = \frac{\text{КМБ \%} - \text{КДБ \%}}{100 \% - \text{КДБ \%}}$$

где H — коэффициент наследования (доля наследственности), КМБ — % конкордантных монозиготных близнецов в изучаемой группе, КДБ — % конкордантных дизиготных близнецов.

Конкордантность некоторых признаков у монозиготных (МБ) и дизиготных (ДБ) близнецов

Признак	Конкордантность, %	
	МБ	ДБ
Группы крови (АВ0)	100	46
Цвет глаз	99,5	25
Цвет волос	97	23
Косолапость	32	3
Папиллярные узоры	92	40
Врожденный вывих бедра	41	3
Бронхиальная астма	19	4,8
Гипертоническая болезнь	20,2	10
Шизофрения	70	13

Если результат расчетов по формуле Хольцингера приближается к единице, то основная роль в развитии признака принадлежит наследственности, и наоборот, чем ближе результат к нулю, тем больше роль средовых факторов.

Следует подчеркнуть, что морфологические признаки человека в большей степени подвержены генетическому контролю, чем особенности психики. Об этом свидетельствует анализ коэффициента интеллектуальности у монозиготных близнецов. При совместном воспитании его конкордантность составляет 91 %, а у близнецов, выросших в разных условиях, — 67 % (у дизиготных — 64 %).

Цитогенетический метод

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа.

Этапы исследования:

- 1) культивирование клеток человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах;
- 2) стимуляция митозов фитогемагглютинином (ФГА);
- 3) добавление колхицина (разрушает нити веретена деления) для остановки митоза на стадии метафазы;
- 4) обработка клеток гипотоническим раствором, вследствие плазмоллиза клеток хромосомы «рассыпаются» и лежат свободно;
- 5) окрашивание хромосом;
- 6) изучение под микроскопом и фотографирование кариотипа;
- 7) построение идиограммы и ее анализ.

В настоящее время процесс изучения кариотипов проводится с помощью специальных программ на ЭВМ, которые способны расставить хромосомы по группам, провести их анализ и выдать заключение (практически поставить диагноз).

Метод позволяет выявлять геномные (например, синдром Дауна) и хромосомные (например, синдром «кошачьего крика») мутации. В таких случаях кариотип больного записывают следующим образом: общее количество хромосом, набор гетерохромосом, номер хромосомы, короткого или длинного плеча и избыток (+) или нехватка (-) генетического материала. Например, синдром Дауна у мальчика: 47,XY,21+; синдром «кошачьего крика» у девочки: 46,XX,5p-.

Наибольшей разрешающей способностью обладает метод флуоресцентной *in situ*-гибридизации (FISH), при котором специфический меченый флуорохромами зонд гибридизируется с комплементарным участком ДНК (если он есть) прямо на цитологическом препарате. С помощью этого метода выявляют генную активность ДНК и РНК, что позволяет уточнить структуру, топографию и морфологию хромосом (локализацию гена) и поставить точный диагноз наследственной патологии (рис. 72).

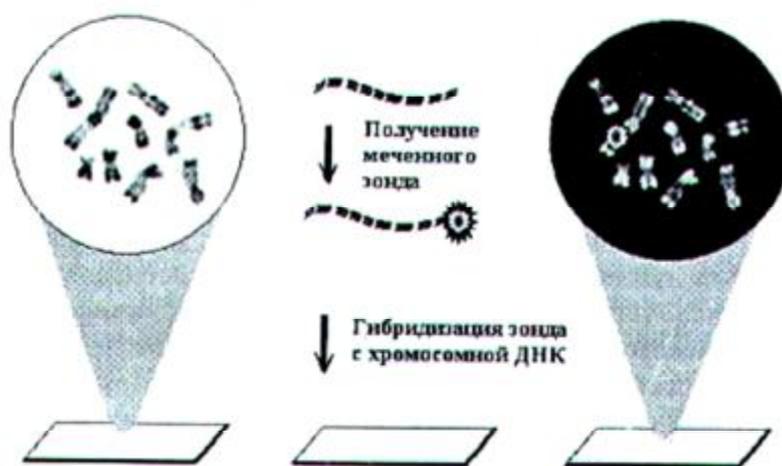


Рис. 72. Схема гибридной *in situ* (FISH)

Разновидностью FISH-анализа является SKY-анализ (*spectral karyotyping*) — спектральное кариотипирование. Предложен в 1996 г., основан на 24-цветном флуоресцентном окрашивании хромосом. Диагностирует маркерные хромосомы, межхромосомные и геномные мутации.

Методы генетики соматических клеток

Методы генетики соматических клеток дают возможность изучать многие вопросы генетики человека в эксперименте. Для культивирования чаще используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

На искусственных питательных средах можно осуществлять клонирование соматических клеток, т. е. получать потомство одной клетки. Все потомки будут иметь одинаковый генотип (как монозиготные близнецы),

что позволяет на клеточном уровне изучать роль генотипа и среды в проявлении признаков.

Можно проводить также *селекцию (отбор) клеток с заранее заданными свойствами*. Для этого используют селективные питательные среды. Например, если в питательную среду добавить не лактозу, а другие сахара, то из большого числа клеток найдется несколько, которые смогут существовать без лактозы, и в дальнейшем можно получить клон таких клеток.

Наибольший интерес для генетики человека представляет *метод гибридизации клеток*. В 1960 г. французский ученый Ж. Барский, выращивая в культуре клетки двух линий мышей, обнаружил, что некоторые из них по своим морфологическим и биохимическим свойствам оказались промежу-

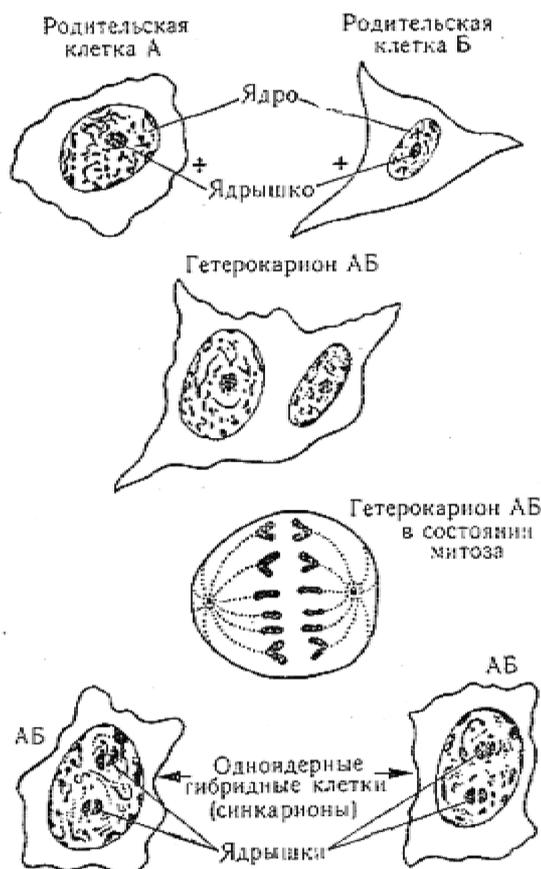


Рис. 73. Схема гибридизации соматических клеток с образованием синкарионов

точными между исходными родительскими клетками. Это были гибридные клетки. Такое спонтанное слияние соматических клеток в культуре ткани происходит довольно редко. В дальнейшем было установлено, что при введении в культуру клеток РНК-содержащего вируса парагриппа Сендай, инактивированного ультрафиолетом, частота гибридизации клеток значительно повышается. В смешанной культуре разных типов клеток образуются *гетерокарионы* — клетки, содержащие два ядра разных клеток в одной цитоплазме. Часть таких клеток способна размножаться митозом. После митоза из двуядерного гетерокариона образуются две одноядерные клетки, каждая из которых представляет собой *синкарион* — настоящую гибридную клетку, содержащую хромосомы обеих родительских клеток, т. е. происходит объединение двух генотипов (рис. 73).

Гибридизация возможна между клетками не только организмов одного, но и разных видов (человек-мышь), и даже разных типов (человек-комар). Синкарионы обычно удается получать при гибридизации в пределах класса. Например, гибридные клетки человека и мыши имеют 43 пары хромосом: 23 — от человека и 20 — от мыши. В дальнейшем происходит

постепенное удаление хромосом того организма, клетки которого имеют более медленный темп размножения. У гибридных клеток человека-мыши удаляются хромосомы человека.

В гибридных клетках функционируют хромосомы как человека, так и мыши, гены которых детерминируют синтез соответствующих полипептидов. Морфологически можно отличить каждую из хромосом (дифференциальное окрашивание). Если в гибридной клетке отсутствует какая-либо хромосома и не происходит синтез определенных белков, то можно предположить, что гены, детерминирующие их синтез, локализованы в данной хромосоме. Таким образом, метод позволяет устанавливать группы сцепления у человека, а используя нехватки и транслокации, — выяснять и последовательность расположения генов, т.е. строить генетические карты хромосом человека.

Биохимические методы

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом. Применяют *хроматографические, флюорометрические, радиоиммунологические* и некоторые другие методы. Они позволяют выявлять *генные мутации* — причины болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, серповидноклеточная анемия). Они могут применяться и как экспресс-методы (см. ниже).

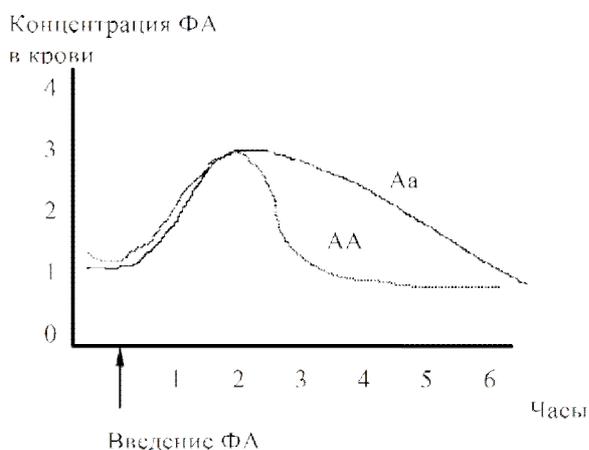


Рис. 74. Схема выявления гетерозиготного носителя гена фенилкетонурии

С помощью *нагрузочных тестов* можно выявлять *гетерозиготных носителей патологических генов*, например фенилкетонурии. Обследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени определяют его концентрацию в крови (рис. 74). Если человек гомозиготен по доминантному гену (AA), то концентрация фенилаланина в крови довольно быстро возвращается к контрольному уровню (определяется до введения фенилаланина), а если он гетерозиготен (Aa), то снижение концентрации фенилаланина идет в два раза медленнее, так как у гетерозиготного организма содержание активной формы фермента вдвое ниже, чем у доминантной гомозиготы (ген *a* кодирует неактивную форму фермента).

контрольному уровню (определяется до введения фенилаланина), а если он гетерозиготен (Aa), то снижение концентрации фенилаланина идет в два раза медленнее, так как у гетерозиготного организма содержание активной формы фермента вдвое ниже, чем у доминантной гомозиготы (ген *a* кодирует неактивную форму фермента).

Аналогично проводятся тесты, выявляющие предрасположенность к сахарному диабету, гипертонии и другим болезням.

Молекулярно-генетические методы (рекомбинантной ДНК)

Эти методы позволяют анализировать фрагменты ДНК, находить и изолировать отдельные гены и их сегменты, устанавливать в них последовательность нуклеотидов и обнаруживать патологические гены в геноме.

Метод клонирования ДНК позволяет изолировать отдельные гены или их фрагменты, имеющие точки узнавания при помощи ферментов рестриктаз. Разные рестриктазы распознают различные последовательности нуклеотидов и разрезают ДНК в разных сайтах, что позволяет выделять отдельные гены. Полученные фрагменты ДНК разделяют методом электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях на фракции, отличающиеся молекулярными массами (размерами). Нужные фракции (гены) можно клонировать (получать неограниченное количество их копий) с помощью *полимеразной цепной реакции (ПЦР)*.

Метод гибридизации нуклеиновых кислот позволяет устанавливать порядок нуклеотидов в молекуле ДНК и обнаруживать единственный ген среди десятков тысяч. Линейные отрезки двухцепочечной ДНК (выделенные с помощью рестриктаз) и разделенные в агарозном геле, подвергаются тепловой обработке ($t = 90^\circ \text{C}$) и получают одноцепочечные фрагменты (денатурирование), которые переносят на нитроцеллюлозную мембрану (пленку). Далее нитроцеллюлозную мембрану с фиксированными фрагментами ДНК помещают в буферный раствор, содержащий зонд ДНК с известной последовательностью нуклеотидов, соответствующей патологическому гену. ДНК зонд содержит радиоактивные изотопы (или флюорохромы). ДНК зонда способна гибридизироваться с определенным комплементарным фрагментом ДНК, если он есть в изучаемом образце. Затем к нитроцеллюлозной пленке прикладывают рентгеновскую пленку (в случае радиоактивно меченого зонда), на которой после экспозиции выявляются засвеченные участки, указывающие на расположение гибридной ДНК. Этот метод называется *Саузерн-блот гибридизация*. При использовании флюорохромов нитроцеллюлозную пленку освещают ультрафиолетовыми лучами и по наличию специфического свечения устанавливают локализацию искомого фрагмента. Гомологичные последовательности можно идентифицировать как полностью, так и частично. Различные модификации этого метода позволяют в клинике анализировать очень малые количества ДНК, взятые у больного.

Для успешного применения в медицине методов рекомбинантной ДНК необходимо создание библиотек радиоактивных зондов всех последовательностей ДНК генома человека и в этом направлении уже много сделано.

Методы моделирования

Биологическое моделирование *определенных наследственных аномалий человека можно проводить на мутантных линиях животных*, имеющих сходные нарушения. Например, у собак встречается гемофилия, обусловленная рецессивным X-сцепленным геном, у мышей — несращение губы и неба, сходное с аналогичной аномалией человека, у хомяков и крыс — сахарный диабет, ахондроплазия, мышечная дистрофия и др. Хотя мутантные линии животных не дают точной картины наследственных болезней человека, даже частичное воспроизведение их фрагментов в ряде случаев позволяет выявить механизмы первичного отклонения от нормы, разрабатывать в эксперименте методы диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний.

Теоретическую основу биологического моделирования дает закон гомологичных рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова, согласно которому генетически близкие виды и роды характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости.

В настоящее время метод биологического моделирования применяется в основном для изучения мутагенного и тератогенного действия новых лекарственных препаратов перед их клиническими испытаниями и в генной инженерии.

Математическое моделирование — *это метод создания и изучения математических моделей популяций живых организмов*. Его применяют для расчетов частот генов в популяциях при различных воздействиях окружающей среды (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). Математические методы широко применяются в тех случаях, когда невозможно использование других методов (например, анализ большого количества сцепленных генов у человека).

Популяционно-статистический метод

Популяционно-статистический метод изучения генетики человека основан на использовании закона Харди-Вайнберга и *позволяет определять частоту генов и генотипов в популяциях людей*. Например, гомозиготы по гену Hb^S в Республике Беларусь практически не встречаются, а в странах Западной Африки частота их варьирует от 25 % в Камеруне до 40 % в Танзании (Ф. Фогель, А. Мотульски, 1990). Изучение распространения генов среди населения различных географических зон (*генгеография*) дает возможность установить центры происхождения различных этнических групп и их миграцию. Метод может быть использован при диагностике, поскольку позволяет определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов, являющихся жителями определенных стран (регионов).

ЭКСПРЕСС-МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

Экспресс-методы — это быстрые предварительные методы диагностики наследственных болезней человека. Они часто используются для обследования больших контингентов людей с целью выявления наследственной патологии как *скрининг-методы* (просеивающие программы). Например, скрининг новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз; беременных — на содержание α -фетопротеина в крови, что позволяет предположить у плода некоторые пороки развития.

К этим методам предъявляются определенные требования:

- метод должен быть диагностически значимым, т.е. положительные и отрицательные результаты должны соответствовать наличию или отсутствию заболевания;
- метод должен быть надежным: один и тот же образец при независимой двукратной проверке должен давать одинаковый результат;
- исследованию должен подвергаться легко доступный материал (кровь, моча) в малых количествах (пятна капиллярной крови, высушенной на фильтровальной бумаге);
- метод должен быть приемлемым для обследуемых и медицинского персонала;
- метод должен быть экономичным.

Микробиологический ингибиторный тест Гатри позволяет выявлять некоторые биохимические нарушения у новорожденных. Из пятки новорожденного берут каплю крови на диски фильтровальной бумаги, которые помещают на агаровую культуру *B. subtilis*. Последнюю выращивают на минимальной питательной среде, содержащей антиметаболит — аминокислоту (например, фенилаланина). Антиметаболит должен одновременно тормозить рост микробов. При наличии в крови младенца большого количества фенилаланина антиметаболит разрушается и микробы начинают бурно расти. Меняя антиметаболиты, можно диагностировать наличие в крови определенных аминокислот и углеводов (лейцина, гистидина, фруктозы, галактозы и др.).

Биохимические и иммунологические экспресс-методы (флюориметрические, хроматографические, радиоиммунологические и др.) используются для быстрой предварительной диагностики наследственных болезней обмена веществ.

Выявление X- и Y-хроматина чаще осуществляется посредством соскоба клеток слизистой оболочки щеки (буккальный эпителий). Для выявления X-хроматина мазки окрашивают *ацеторсеином* (или любой другой ядерной краской) и препараты просматривают в обычном световом микроскопе. Этот метод позволяет определить количество X-хромосом в кариотипе по количеству телец Барра — их на одну больше, чем количество глыбок X-хроматина. Для выявления Y-хроматина мазки окрашивают

акрихин-ипритом и просматривают в люминесцентный микроскоп — Y-хромосома дает яркое зеленое свечение. Этот метод позволяет установить количество Y-хромосом в кариотипе — оно равно количеству светящихся точек в ядре.

Дерматоглифический анализ — это изучение папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. На этих участках кожи имеются крупные дермальные сосочки, а покрывающий их эпидермис образует гребни и борозды. Дерматоглифические узоры обладают высокой степенью индивидуальности и остаются неизменными в течение всей жизни. Поэтому их используют для определения зиготности близнецов, для идентификации личности в криминалистике (дактилоскопия) и др.

Папиллярные гребни на различных участках гребешковой кожи образуют узоры разного типа и ориентации. Узоры изучают на отпечатках, сделанных на бумаге, после нанесения на кожу типографской краски. На пальцевых подушечках имеются узоры трех типов: дуги (A — arch), петли (L — loop) и завитки (W — whorl). Для большинства узоров характерна дельта (трирадиус) — место схождения трех разнонаправленных папиллярных линий. Дуга представляет собой открытый, бездельтовый узор; петля — замкнутый с одной стороны, однодельтовый узор; завиток — полностью замкнутый, двухдельтовый узор. Иногда встречаются комбинированные сложные узоры. Количественным показателем узора является *гребневой счет* — число папиллярных линий между дельтой и центром узора. Гребневой счет дугового узора равен нулю (рис. 75). Петлевые узоры в зависимости от расположения дельты и открытого фрагмента разделяют на ульнарные (Lu), открытые в сторону мизинца, и радиальные (Lr), открытые в сторону большого пальца. Частота радиальных петель у здоровых людей невелика (0,2–10 %).

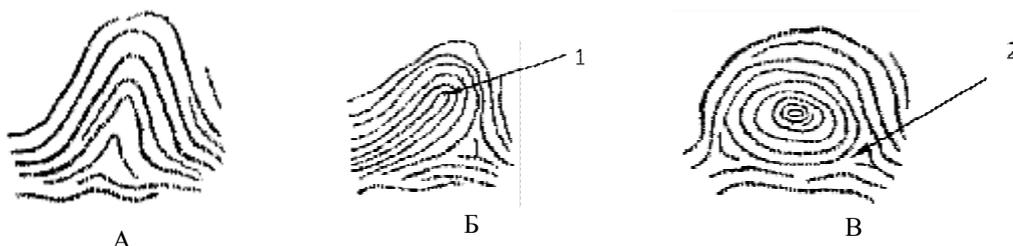


Рис. 75. Схема основных типов узоров подушечек пальцев рук:
А — дуга; Б — петля (1 — центр узора); В — завиток (2 — дельта)

Узоры, аналогичные пальцевым, имеются и на ладонх — в области тенара и гипотенара и на II, III, IV и V межпальцевых промежутках. В межпальцевых промежутках имеются трирадиусы (a,b,c,d), а вблизи брашлетной складки расположен главный ладонный трирадиус t. Если соединить трирадиусы a, d и t, то получим *главный ладонный угол* atd, который в норме не превышает 57° . На ладони различают три главные флек-



Рис. 76. Схема флексорных борозд:

Б — большого пальца; К — косою; П — поперечной и главного ладонного угла (atd)

сорные (сгибательные) борозды: *борозда большого пальца, косая и поперечная*. Иногда косая борозда сливается с поперечной в одну *четырёхпальцевую борозду* (ЧПБ). Частота ее встречаемости в норме не превышает 5 % (рис. 76).

Сочетание радиальных петель на IV и V пальцах, четырехпальцевой борозды и главного ладонного угла в $60-86^{\circ}$ дает основание предположить наследственное происхождение заболевания.

Трудности использования дерматоглифического анализа в медицине заключаются в отсутствии специфических изменений дерматоглифики для подавляющего большинства наследственных заболеваний.

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Пренатальная диагностика связана с решением ряда биологических и этических проблем до рождения ребенка, так как при этом речь идет не столько об излечении болезни, сколько о предупреждении рождения ребенка с патологией, не поддающейся лечению (обычно путем прерывания беременности с согласия женщины). На современном уровне развития пренатальной диагностики можно установить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, энзимопатий, при которых известен биохимический дефект. Часть из них можно установить практически на любом сроке беременности (хромосомные болезни), часть — после 12-й недели (редукционные пороки конечностей, атрезии, анэнцефалию), часть — только во второй половине беременности (пороки сердца, почек).

В настоящее время применяют не прямые и прямые методы пренатальной диагностики. При *непрямых методах* обследуют беременную (акушерско-гинекологические методы, сыворотка крови на α -фетопротеин). При *прямых методах* обследуют плод. К *прямым неинвазивным* (без хирургического вмешательства) методам относится ультразвунография. К *прямым инвазивным* (с нарушением целостности тканей) — хорионбиопсия, амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез и фетоскопия.

Показания для прямых инвазивных методов:

- наличие в семье точно установленного наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет;

- носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;
- наличие в анамнезе у беременных спонтанных абортов в ранние сроки беременности, мертворождений неясного генеза, детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией;
- наличие структурных перестроек хромосом (особенно транслокаций и инверсий) у одного из родителей;
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;

Определение а-фетопротеина (АФП). Этот белок продуцируется клетками плода и плаценты и поступает в кровь матери. Определение АФП в сыворотке крови беременной женщины помогает установить диагноз некоторых серьезных пороков развития плода (открытые дефекты нервной трубки, анэнцефалия, врожденные дефекты кожи и др.), при которых его содержание значительно повышается. В случаях хромосомных болезней, напротив, концентрация АФП снижается. Концентрацию АФП определяют радиоиммунными методами на 12–14-й неделе беременности.

Ультрасонография (УЗИ) — это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек. По общему мнению, метод безопасен, поэтому продолжительность исследования не ограничена и в случае необходимости его можно применять повторно. УЗИ проводят всем беременным женщинам. Ультрасонография основана на том, что высокочастотные звуковые волны проникают через ткани организма и отражаются от границ сред с различными акустическими свойствами. Ультразвук не проникает через костную ткань и полые органы, заполненные воздухом. Начиная с 5-й недели беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, а с 7-й недели — и его самого. К концу 6-й недели беременности можно зарегистрировать сердечную деятельность эмбриона. В первые два месяца беременности ультразвуковое исследование еще не выявляет аномалий развития плода, но может определить его жизнеспособность. На 2-м триместре возможности ультразвуковой диагностики значительно возрастают. На 12–20-й неделе беременности уже возможна диагностика близнецовой беременности, локализации плаценты, анэнцефалии, дефектов костной системы и закрытия нервной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта.

Хорионбиопсия — взятие эпителия ворсинок хориона для исследования — проводится трансцервикально (через канал шейки матки) под контролем УЗИ между 8-й и 12-й неделями беременности (рис. 77). Полученную ткань используют для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. С помощью этого метода можно выявлять все виды мутаций (генные, хромосомные и геномные). Значительным преимуществом биопсии ворсинок хориона является то, что этот метод пренатальной

диагностики может быть использован уже на ранних этапах развития плода. Если выявляются какие-либо отклонения в развитии плода и родители решают прервать беременность, то прерывание беременности на 12-й неделе (срок проведения биопсии ворсин хориона) менее опасно, чем после 18–20-й недели, когда становятся известны результаты амниоцентеза, плацентоцентеза и кордоцентеза. Применение этого метода сопровождается минимальным риском.

Амниоцентез — получение амниотической жидкости и клеток плода для последующего анализа. Пункцию проводят в начале второго триместра беременности (15–17 недель) через брюшную стенку, матку и плодные оболочки в амбулаторных условиях под контролем ультразвукового обследования (рис. 77). Стерильным одноразовым шприцом набирают 10–20 мл амниотической жидкости. Жидкость используют для биохимических исследований (выявляют генные мутации), а клетки — для анализа ДНК (выявляют генные мутации), цитогенетического анализа и выявления X- и Y-хроматина (диагностируют геномные и хромосомные мутации). Осложнения (прерывание беременности) при этом методе исследования не превышают 1 %.

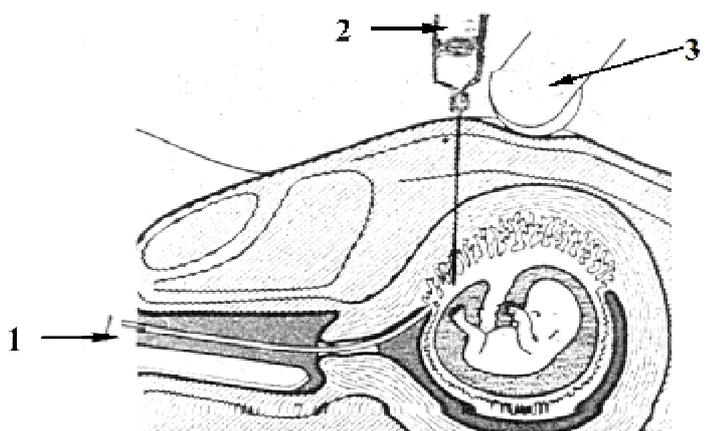


Рис. 77. 1 — схема хорионбиопсии, 2 — амниоцентеза, 3 — контроль УЗИ

Фетоскопия — осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в амниотическую полость через брюшную стенку матки. Его применяют на 20–22 неделях беременности. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту, произвести биопсию и взятие крови плода, а при необходимости ввести лекарственные препараты. Фетоскопия сопровождается высоким риском прерывания беременности и технически сложна, поэтому имеет ограниченное применение.

Медико-генетическая служба в Республике Беларусь представлена семью медико-генетическими консультациями (во всех областных центрах) и 13-ю консультациями «Брак и семья». Успешная работа медико-генетической службы в Республике Беларусь позволяет ежегодно предупреждать рождение свыше 600 детей с тяжелой, не поддающейся лечению,

патологией. Дальнейшее совершенствование методов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволит значительно снизить частоту наследственной и врожденной патологии новорожденных.

ПОПУЛЯЦИОННАЯ СТРУКТУРА ВИДОВ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВИД

Биологический вид — это совокупность особей, занимающих определенный ареал, имеющих морфологическое, физиологическое, генетическое и поведенческое сходство, свободно скрещивающихся между собой и дающих плодовитое потомство.

Основные критерии вида следующие:

– *репродуктивная и генетическая изоляция* — особи одного вида свободно скрещиваются друг с другом и не скрещиваются с особями других видов;

– *морфологический* — сходство в строении особей одного вида;

– *физиологический* — сходство физиологических процессов у особей одного вида;

– *биохимический* — сходство белков, ферментов и обменных процессов у особей одного вида;

– *этологический* — сходство поведения у особей одного вида;

– *экологический* — сходство условий существования у особей одного вида;

– *географический* — одинаковое расселение особей вида на определенной территории.

Для того чтобы отнести данную особь к тому или иному виду, необходимо использовать совокупность критериев, так как ни один из них не является абсолютным.

Особи вида расселены на занимаемой ими территории неравномерно. Вследствие этого вид распадается на более мелкие единицы, относительно изолированные друг от друга. Они называются популяциями.

Популяции

Популяция — это совокупность особей одного вида, длительно населяющих одну территорию, свободно скрещивающихся между собой и относительно изолированных от других особей вида.

Популяции имеют экологические и генетические характеристики. Основные экологические характеристики популяций — это численность особей и величина занимаемой ими территории, плотность популяции, пространственное распределение особей популяции, возрастная и половая структура, рождаемость и смертность.

Популяция характеризуется совокупностью генов — ее генофондом. Генофонды популяций составляют генофонд вида. Особи одной популяции имеют разные генотипы (AA, Aa, aa), т. е. обладают генетическим полиморфизмом в отличие от чистых линий, представляющих совокупность однородных гомозиготных особей (генотип AA или aa).

Популяции называются *панмиксными*, если в них отсутствуют ограничения свободы выбора партнера для скрещивания. Если скрещивание особей (выбор партнера) имеет ограничения, то такие популяции называются *непанмиксными*. Большинство естественных популяций являются *непанмиксными*, так как многие факторы (слабость самца, большое расстояние между особями и др.) препятствуют свободному скрещиванию.

По численности особей все популяции подразделяются на *большие* и *малые*. Под *идеальной популяцией* понимают бесконечно большую по численности популяцию, которая характеризуется полной панмиксией, отсутствием мутаций и естественного отбора. Понятно, что в природе таких популяций не существует, но большие по численности популяции по своим характеристикам приближаются к идеальной.

Отличительные признаки популяций человека

Большие человеческие популяции включают более 4 тыс. человек. *Малые человеческие популяции* подразделяются на *демы* и *изоляты*. *Демы* имеют численность от 1,5 до 4 тыс. человек. Внутригрупповые браки в них составляют 80–90 %, приток новых генов из других групп — 1–2 %. *Изоляты* — самые малые популяции людей численностью до 1,5 тыс. человек. Внутригрупповые браки составляют в них свыше 90 %, а приток новых генов из других групп — менее 1 %.

Популяции человека имеют ряд *общих тенденций*:

- это популяции, как правило, с возрастающей численностью;
- в них снижается действие естественного отбора;
- происходит разрушение изолятов;
- наблюдается сходство условий жизни людей в разных климатических условиях, вследствие чего постепенно устраняются причины расовых различий;
- происходит замена одних заболеваний другими (меньше инфекционных, больше сердечно-сосудистых, наследственных и онкологических болезней).

Человеческие популяции характеризуются следующими *показателями*:

- численностью;
- рождаемостью и смертностью, разница между которыми составляет прирост населения;
- возрастной структурой;
- родом занятий;

- половой структурой;
- этнической структурой;
- экологическим состоянием среды;
- экономическим положением общества;
- климатическими условиями и др.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В БОЛЬШИХ ПОПУЛЯЦИЯХ (ЗАКОН ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА)

Основная закономерность, позволяющая исследовать генетическую структуру больших популяций, была установлена в 1908 г. независимо друг от друга английским математиком *Г. Харди* и немецким врачом *В. Вайнбергом*.

Закон Харди-Вайнберга формулируется следующим образом: *в идеальной популяции соотношение частот генов и генотипов величина постоянная и не изменяется из поколения в поколение.*

Если обозначить частоту встречаемости доминантного гена — p , а частоту встречаемости его рецессивной аллели — q , то

$$p + q = 1 \text{ (100 \%)}.$$

Частота встречаемости доминантных гомозигот будет p^2 , частота встречаемости гетерозигот — $2pq$, частота встречаемости рецессивных гомозигот — q^2 .

$$p + q = 1 \text{ (const)},$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ (const)}$$

Математическое выражение закона Харди-Вайнберга применяют для расчетов частот генов и генотипов в больших популяциях организмов, в том числе и в популяциях человека.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МАЛЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Работами *С. С. Четверикова* и *Т. Добржанского* создана **современная (синтетическая) теория эволюции**, которая объединила основные положения теории *Ч. Дарвина* и современные данные биологии, общей и популяционной генетики и теории информации.

Согласно этой теории:

- элементарной единицей эволюции является популяция;
- мутации дают элементарный эволюционный материал;
- основным движущим фактором эволюции является естественный отбор;
- способствуют эволюции элементарные эволюционные факторы — дрейф генов, популяционные волны, изоляция и миграции, изменяющие частоты генов в популяциях.

Эти процессы интенсивно протекают в малых популяциях. Они наблюдаются и в больших популяциях, однако при большой выборке очень мало влияют на изменение частот генов, поэтому в больших популяциях сохраняется закон Харди-Вайнберга.

Мутации изменяют частоту генов в популяциях. Частота естественного мутирования гена — 10^{-5} – 10^{-7} на поколение. Учитывая большое количество генов у человека (порядка 30 000), до 10 % его гамет несут мутантные гены. *Доминантные мутации* проявляются фенотипически уже в первом поколении и сразу же подвергаются действию естественного отбора. *Рецессивные мутации* (возникают несколько чаще) сначала должны накопиться в популяции и только с появлением рецессивных гомозигот начинают проявляться фенотипически и подвергаться действию естественного отбора. Насыщенность природных популяций рецессивными мутациями имеет большое значение для выживания вида (С. С. Четвериков, 1926). Например, с началом применения первых антибиотиков часть болезнетворных бактерий уже имела формы, нечувствительные к ним, благодаря чему они выжили в изменившихся условиях среды. Накопление мутантных аллелей способствует комбинативной изменчивости, приводящей к генетическому полиморфизму природных популяций. Средняя степень гетерозиготности у беспозвоночных составляет 13,4 %, у позвоночных — 6,6 %, у человека — около 6,7 %. *Мутационный процесс обеспечивает разнообразие эволюционного материала.*

Насыщенность популяций рецессивными генами, снижающими приспособленность отдельных особей к условиям существования, которые элиминируются естественным отбором, называется *генетическим грузом*. Наличием генетического груза в человеческих популяциях объясняется появление до 5% потомков с генетическими дефектами.

Популяционные волны, или волны жизни (С. С. Четвериков, 1905), — это периодические колебания численности природных популяций в

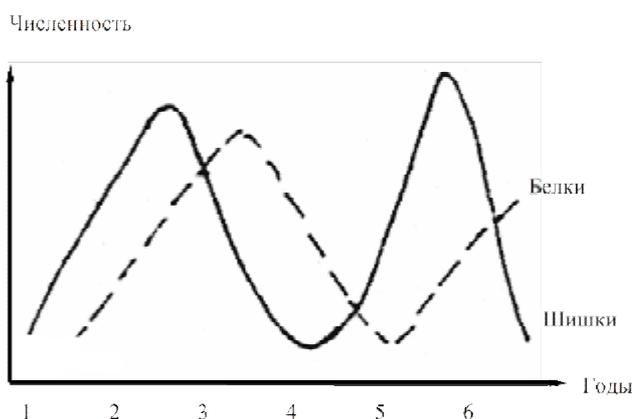


Рис. 78. Схема популяционных волн

связи с колебаниями факторов внешней среды (смена времен года, урожайные и неурожайные годы и т. п., рис. 78).

Например, в неурожайные годы значительно снижается количество шишек на хвойных деревьях, затем происходит уменьшение численности популяций белок. Популяционные волны являются

результатом борьбы за существование, *они значительно усиливают естественный отбор и изменяют генетическую структуру популяций.*

Дрейф генов или генетико-автоматические процессы (Н. П. Дубинин, Д. Д. Ромашов, С. Райт, Р. Фишер, 1931–1932) — *это случайные колебания частот генов в малых популяциях.* При отсутствии мутаций и отбора в малых популяциях за счет инбридинга происходит случайное изменение равновесия аллелей и генотипов, приводящее к уменьшению числа гетерозигот.

Если популяция происходит от одного гетерозиготного организма (Aa), то соотношение генотипов в поколении n (Fn) определяется по формуле:

$$(2n - 1) AA : 2Aa : (2n - 1) aa,$$

где n — номер поколения.

В F₁ гетерозигот — 50 %, в F₂ — 25 %, в F₃ — 12,5 % и т. д.

В конечном итоге такие генетико-автоматические процессы приводит к гомозиготизации особей популяции. Если рецессивные (или доминантные) гомозиготы будут иметь преимущество в выживании, то со временем образуется чистая линия.

«Иллюстрацией» дрейфа генов может служить потеря фамилии в семьях, где рождаются только девочки, которые, выходя замуж, берут фамилию мужа.

Изоляция — *это ограничение свободы скрещивания.* Она способствует дивергенции — разделению популяций на отдельные группы и изменению частот генотипов. Различают *географическую* (горные хребты, реки, проливы и т. п.), *генетическую* (неполноценность гибридов, различные наборы хромосом), *экологическую* (различные экологические ниши, размножение при разных температурах) и *морфофизиологическую* (различия в строении половых органов и в брачном поведении) изоляцию.

ТИПЫ БРАКОВ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

В человеческих популяциях более существенными являются религиозные и морально-этические ограничения браков. В малых человеческих популяциях (демах, изолятах) наблюдаются *инбридинг* (браки между генетическими родственниками) и *дрейф генов*. Родственные браки подразделяют на: 1) *инцестные (запретные)* — браки между родственниками первой степени родства (родные брат и сестра, отец и дочь, мать и сын), они запрещены законодательствами многих стран и религиями; 2) *кровнородственные* — браки между родственниками второй-третьей степени родства (двоюродные и троюродные братья и сестры). Эти браки нежелательны, они приводят к инбредной депрессии, так как у родственников высока степень вероятности гетерозиготности по одному и тому же рецессивному патологическому гену. Например, частота проявления фенилкетонурии при неродственных браках

составляет 1 : 15 000, а при родственных — 1 : 7 000, альбинизма — 1 : 40 000 и 1 : 3 000 соответственно.

Мерой генетических последствий инбридинга служит *коэффициент инбридинга* — вероятность того, что у какой-либо особи в данном локусе окажутся две аллели, идентичные по происхождению. У детей одной супружеской пары вероятность одинаковых аллелей в одном локусе равна $\frac{1}{2}$. У их детей (двоюродных сибсов) эта вероятность становится $\frac{1}{4}$ ($\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$). При вступлении в брак двоюродных сибсов, у их детей (троюродных сибсов) коэффициент инбридинга равен $\frac{1}{16}$ ($\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$).

В человеческих изолятах большая роль принадлежит так называемому «*эффекту родоначальника*», т. е. особенностям генотипов людей, основавших изолят. Если у основателей изолята имелись рецессивные летальные гены, то в условиях инбридинга эти гены могут получить широкое распространение и привести изолят к вымиранию.

Изоляты известны даже в современных больших городах. В секте мормонов-менонитов в США, насчитывающей несколько тысяч человек выходцев из Голландии, высока частота генов карликовой хондродистрофии. В Южно-Африканской Республике среди белого населения часто встречается наследственное заболевание порфирия. Предполагают, что этим заболеванием страдала семья переселенцев из Голландии, прибывшая сюда в XVII в.

Аутбридинг — неродственные браки; при этом поддерживается высокий уровень гетерозиготности. Повышению гетерозиготности человеческих популяций способствуют *миграции*, масштабы которых огромны, особенно в последние десятилетия. *Иммиграция* (приезд людей на новое место жительства) поставляет новые аллели или новые комбинации генотипов, а *эмиграция* (выезд людей из данной популяции) изменяет соотношение различных генотипов в популяции, из которой они выехали.

ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР

Естественный отбор элиминирует из популяции менее удачные комбинации генов и избирательно сохраняет более удачные генотипы, тем самым изменяя частоту генов в популяциях. Для сохранения постоянства закона Харди-Вайнберга необходимо, чтобы каждая особь вносила свой вклад в генофонд будущих поколений. *Интенсивность естественного отбора* даже в современных человеческих популяциях довольно высока: спонтанные аборт составляют примерно 45 % всех зачатий (30 % — гибель зигот и 15 % — гибель эмбрионов и плодов), мертворождения — 3 %, ранняя детская смертность — 2 %, не вступают в брак около 10 % людей, примерно 10 % браков бесплодны. Таким образом, около 70 % потенциальных родителей не вносят свой вклад в генофонд будущих поколений.

Различают три формы естественного отбора.

1. *Движущий отбор* происходит при постепенном изменении факторов внешней среды. Он устраняет неприспособленные формы и сохраняет отклонения, обеспечивающие адаптацию организмов к изменяющимся условиям; *происходит смена нормы реакции* (рис. 79). В качестве примера можно привести постепенное вытеснение светлой формы бабочки березовой пяденицы темноокрашенной формой, происходящее вследствие потемнения стволов берез в городах от сажи и копоти.

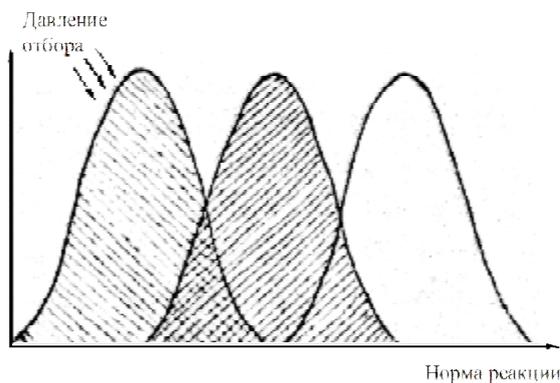


Рис. 79. Схема действия движущего естественного отбора

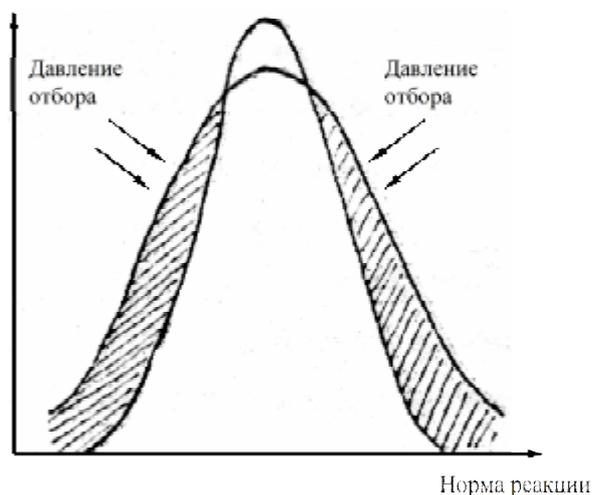


Рис. 80. Схема действия стабилизирующего естественного отбора

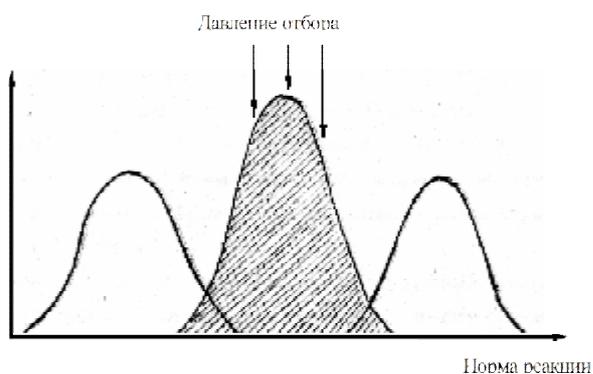


Рис. 81. Схема действия дизруптивного естественного отбора

2. *Стабилизирующий отбор* наблюдается при относительном постоянстве условий окружающей среды и направлен на сохранение в популяции среднего значения признака. *Происходит сужение нормы реакции* (рис. 80). Например, растения тропиков приспособились к относительно постоянной температуре окружающей среды (25–30 °С) и не переносят низкие и очень высокие температуры.

3. *Дизруптивный (разрывающий) отбор* протекает на фоне резкого изменения условий существования. Он направлен против среднего значения признака и благоприятствует двум или нескольким направлениям изменчивости; при этом *значительно изменяется норма реакции* (рис. 81). Примером такого отбора является сохранение на открытых океанических островах либо бескрылых насекомых, либо насекомых с мощными крыльями, позволяющими противостоять порывам ветра. Он приводит к *дивергенции* (расхождению признаков).

Помимо естественного отбора, в популяциях (в том числе и человеческих) может действовать и **контротбор** — отбор признаков, неблагоприятных в обычных условиях среды. Например, в странах Западной Африки частота патологического гена серповидно-клеточной анемии довольно высока, в то время как в странах умеренного климата он не встречается. Такая распространенность данного гена объясняется устойчивостью гетерозигот к тропической малярии. Люди, гомозиготные по гемоглобину А ($Hb^A Hb^A$), имеют нормальный гемоглобин, хорошо переносящий кислород, но они болеют и погибают от тропической малярии. Гомозиготные особи по гемоглобину S ($Hb^S Hb^S$) болеют серповидно-клеточной анемией, их гемоглобин плохо переносит кислород, и они погибают в раннем детском возрасте от его недостатка. Гетерозиготы ($Hb^A Hb^S$) содержат и гемоглобин А (хорошо переносит кислород), и гемоглобин S (обеспечивает устойчивость к тропической малярии), поэтому выживают в эндемичных по тропической малярии районах.

РАЗМНОЖЕНИЕ НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ

Размножение — это воспроизведение себе подобных особей вида.

Оно происходит на различных **уровнях организации живого**: молекулярно-генетическом (репликация ДНК); субклеточном (удвоение митохондрий); клеточном (митоз, амитоз) и организменном.

Размножение отдельных организмов обеспечивает преемственность и непрерывность жизни. **Выделяют 2 основных типа размножения:**

- бесполое;
- половое.



Рис. 82. Формы размножения на организменном уровне

При **половом размножении** новый организм образуется при слиянии половых клеток (гамет), при **бесполом** — из соматических клеток или спе-

специализированных клеток — спор. Как правило, при половом размножении необходимо участие двух особей — женской и мужской, при бесполом размножении — одной особи. Генетическое разнообразие потомства характерно для полового размножения (комбинативная изменчивость). При бесполом размножении потомство повторяет признаки родителя. При бесполом размножении можно быстро получить большое количество новых особей.

БЕСПОЛОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

Бесполое размножение часто встречается у всех групп растений, бактерий и протистов, значительно реже — у животных (кишечнополостные, кольчатые черви).

Характерные черты бесполого размножения:

- родители — одна особь;
- источники наследственного материала для развития потомка — соматические клетки материнского организма;
- быстрое увеличение числа потомков;
- потомство — генетически точные копии родителя;
- основной механизм деления клеток участвующих в размножении — митоз;
- эволюционное значение — усиливает роль стабилизирующего отбора, обеспечивает существование организмов в постоянных условиях обитания.

Среди форм бесполого размножения различают вегетативное (размножение частью материнского организма) и спорообразование (при помощи специализированных клеток — спор).

Способы бесполого размножения одноклеточных:

а) **деление надвое** — у бактерий — это простое бинарное деление, у протистов *деление надвое* путем амитоза или митоза в продольном направлении (жгутиковые) либо в поперечном направлении (инфузории);

б) **почкование** — в определенном месте клетки образуется выпячивание, которое растет, обособляется и превращается в самостоятельную клетку (дрожжи, бактерии, сосущие инфузории);

в) **шизогония** — множественное деление: ядро клетки распадается на большое количество фрагментов, затем возле каждого фрагмента обособляется участок цитоплазмы и образуется большое количество клеток. Характерно для споровиков;

г) **спорогония** — у споровиков происходит образование спорозоитов.

Способы бесполого размножения многоклеточных:

а) **полиэмбриония** — зигота делится на несколько бластомеров, каждый бластомер обособляется и в дальнейшем развивается в самостоятель-

ный организм. Так у человека образуются монозиготные близнецы. Также характерна для ос, броненосцев и плоских червей;

б) **почкование** — характерно для губок, кишечнополостных, некоторых растений. На теле гидры за счет клеток экто- и энтодермы образуется почка, она растет, затем обособляется и превращается в самостоятельный организм;

в) **стробилиция** — **упорядоченное деление** материнского организма на равные части, поэтому появляются одинаковые по размерам дочерние особи (плоские черви и сцифоидные медузы);

г) **фрагментация** — **неупорядоченное деление**, появляются неодинаковые по размерам дочерние особи. Характерно для ресничных червей, кишечнополостных, губок, некоторых кольчатых червей. У многоклеточных грибов, водорослей, лишайников размножение происходит фрагментами гиф, нитей, обломками слоевищ.

д) **спорообразование (споруляция)** — споры образуются путем митоза или мейоза в обычных вегетативных клетках материнского организма или специальных органах — спорангиях. Споры — это одноклеточные образования, состоящие из ядра и небольшого количества цитоплазмы с минимальным запасом питательных веществ. Главное достоинство спор — возможность быстрого расселения видов, в особенности грибов и высших споровых растений (мхи, хвощи, плауны, папоротники), ведущих прикрепленный образ жизни. У семенных растений микроспоры и мегаспоры образуются в особых спорангиях (пыльцевой мешок и семязачаток);

е) **вегетативное размножение** — образование новых особей из вегетативных органов (корень и побег). Вегетативное размножение, как и фрагментация, основано на способности организмов восстанавливать свои недостающие части (регенерировать). Это размножение наибольшего разнообразия достигает у цветковых растений. Новые особи у них формируются из:

- корня (малина, осот, крыжовник, одуванчик),
- стебля (кактус, ряска, элодея, роголистник),
- листа (фиалка, бегония, лилия, гиацинт),
- видоизмененных побегов: клубня (картофель, топинамбур), луковичы (лук, чеснок, нарцисс, тюльпан), клубнелуковичы (гладиолус, шафран), корневища (пырей, мята, иван-чай), усов (земляника, лютик ползучий).

ПОЛОВОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

Исторически половому размножению предшествует **половой процесс**, при котором происходит обмен или объединение генетической информации двух особей без увеличения их количества. В процессе эволюции выделяют несколько его форм.

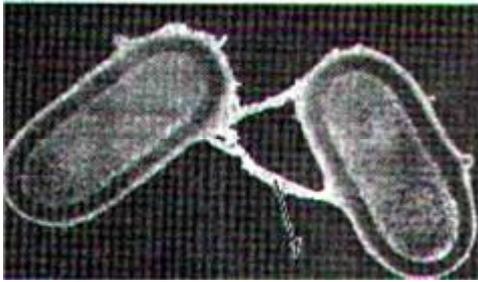


Рис. 83. Конъюгация у бактерий

Конъюгация — половой процесс, при котором две особи временно соединяются друг с другом и *обмениваются генетической информацией* — фрагментами ДНК (бактерии, рис. 83) или частями ядер (микронуклеусами, инфузории).

При *копуляции* происходит *слияние половых клеток*, функции которых выполняют протисты на определенных стадиях своего развития. Если сливаются одинаковые по размерам, строению и подвижности клетки, процесс называется *изогамия* (у раковинных амёб). В процессе эволюции клетки начинают отличаться по размерам, строению и подвижности. *Микрогаметы* — мужские клетки, мелкие, подвижные. *Макрогаметы* — женские, крупные и малоподвижные. Микрогаметы и макрогаметы сливаются, образуя зиготу. Такой процесс характерен для малярийного плазмодия и называется *анизогамия*. *Оогамия* — *крайняя степень дифференцировки гамет* (характерна для животных, многих низших и всех высших растений).

Результатом эволюции полового процесса является гаметическая копуляция. Она характерна для многоклеточных организмов. При этом половой процесс трансформировался в *половое размножение*. В специальных органах — *гонадах* — образуются женские гаметы — *яйцеклетки* и мужские гаметы — *сперматозоиды* или *спермии* с гаплоидным набором хромосом. Слияние гамет в зиготу восстанавливает диплоидный набор хромосом. В зиготе объединяется генетическая информация обоих родителей.

Гермафродиты в одном организме имеют и женские и мужские гонады (яичники и семенники), у *раздельнополых организмов* содержатся или яичники или семенники. Гермафродитами являются плоские и многие кольчатые черви, некоторые моллюски и рыбы.

У большинства организмов половое размножение проходит с оплодотворением, которое следует за осеменением.

ГАМЕТОГЕНЕЗ

Гаметогенез — это процесс образования гамет (мужских и женских половых клеток). *Яйцеклетки* образуются в женских гонадах (яичниках) и имеют относительно крупные размеры (от 60 мкм до нескольких см в диаметре), шарообразную или слегка овальную форму. Они неподвижны. Состав и структура цитоплазмы яйцеклеток являются видоспецифичными. Они содержат полный набор органелл (за исключением centrosомы), индукторов и запас питательных веществ (желток). Все яйцеклетки покрыты оболочками, а у млекопитающих — и клетками фолликулярного эпителия (рис. 84).



Рис. 84. Схема строения яйцеклетки человека
 1 — цитоплазма; 2 — ядро;
 3 — оболочка; 4 — фолликулярные клетки

Различают *первичную оболочку*, покрывающую яйцеклетки всех животных, которая образуется самой яйцеклеткой. *Вторичная оболочка* образуется фолликулярными клетками и у млекопитающих она называется *блестящей* (*zona pellucida*), поверх которой располагаются *фолликулярные клетки, образующие лучистый венец*. *Третичные оболочки* имеются у хрящевых рыб, амфибий, пресмыкающихся и птиц. Они образуются за счет секретов желез яйцевода и не имеют клеточного строения. В зависимости от количества желтка и характера его распределения различают яйцеклетки четырех основных типов: алецитальные, изолецитальные, телolecитальные и центролецитальные.

Алецитальные — сами яйцеклетки не содержат желтка, он содержится в желточных клетках, которые ее окружают (у некоторых плоских червей).

Изолецитальные яйцеклетки содержат небольшое количество желтка и он распределен относительно равномерно по цитоплазме клетки (яйца иглокожих и млекопитающих).

Телolecитальные яйцеклетки содержат относительно большое количество желтка, сосредоточенного на одном из полюсов — *вегетативном*. Противоположный полюс, содержащий ядро и цитоплазму, называется *анимальным*. Такие яйцеклетки характерны для земноводных, рептилий и птиц.

В *центролецитальных* яйцеклетках, желток располагается в центре клетки, а цитоплазма — на периферии (яйцеклетки насекомых).

Сперматозоиды образуются в мужских гонадах (семенниках), имеют небольшие размеры (40–500 мкм длиной) и состоят из *головки, шейки и хвоста*. Они подвижны. Терминально на головке расположена *акросома* (видоизмененный комплекс Гольджи), способствующая проникновению сперматозоида в яйцеклетку. *Ядро* занимает всю головку и окружено тонким слоем цитоплазмы. В *шейке* находятся *центриоль* и спиральная нить *митохондрий*, которые обеспечивают энергией движение сперматозоидов (рис. 85).

Гаметогенез характеризуется рядом важных биологических процессов. *Сперматогенез* (образование сперматозоидов) протекает в семенных канальцах и отличается от овогенеза (образования яйцеклеток). Наружный слой семенных канальцев представлен диплоидными *сперматогониями*, которые закладываются в эмбриогенезе и начинают интенсивно делиться митотически с наступлением полового созревания организма. Эта зона семенника (яичка у человека) называется *зоной размножения*. Часть сперма-

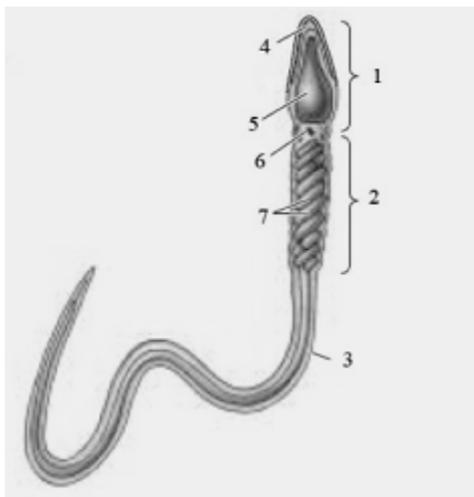


Рис. 85. Схема строения сперматозоида человека
 1 — головка; 2 — шейка;
 3 — хвост; 4 — акросома;
 5 — ядро; 6 — центриоль;
 7 — митохондрия

тогоний вступает в следующую зону — *зону роста*. Здесь они превращаются в *сперматозоиды I порядка*. Далее эти клетки вступают в *зону созревания* (ближе к центру канальца), где происходит *мейоз*. В результате его первого деления образуются два *сперматозоида II порядка*, а в результате второго — 4 *сперматиды*. Сперматиды переходят в *зону формирования*, где из них образуются *сперматозоиды* (рис. 86). Процесс сперматогенеза у человека занимает около 2-х месяцев.

Овогенез протекает в яичниках. Первичные клетки — диплоидные *овогонии* закладываются в эмбриогенезе и *проходят период размножения и роста до рождения женского организма*. У человека мейоз начинается на 2–4-м месяце эмбриогенеза.

К моменту рождения *мейоз останавливается* на длительное время в *стадии диакинеза* (профаза мейоза I).

Содержание генетической информации	Сперматогенез	Овогенез	Периоды:
2n2chr4c			размножения (митоз)
2n2chr4c			роста
1n2chr2c 1n1chr1c			созревания (мейоз)
1n1chr1c			формирования
1n1chr1c			гаметы

Рис. 86. Схема гаметогенеза:

1 — сперматогонии; 2 — сперматозоид I порядка; 3 — сперматозоид II порядка; 4 — сперматиды; 5 — сперматозоиды; 1a — овогонии; 2a — овоцит I порядка; 3a — овоцит II порядка; 4a и 5a — яйцеклетка; 6a — редукционные тельца

В период полового созревания в первой половине каждого менструального цикла лютеинизирующий гормон стимулирует мейоз. *Он возобновляется, идет до метафазы мейоза II* и опять останавливается. Второе мейотиче-

ское деление завершается только после проникновения сперматозоида в овоцит второго порядка. В результате мейоза I из овоцитов I порядка образуются овоциты II порядка, а после мейоза II — яйцеклетки. При делении овоцита I порядка образуется один овоцит II порядка, содержащий основное количество цитоплазмы, и одно маленькое *редукционное тельце*, которое в дальнейшем может разделиться еще раз. При делении овоцита II порядка также образуется редукционное тельце и одна яйцеклетка (рис. 86).

Таким образом, в процессе овогенеза из одной овогонии образуются одна яйцеклетка и 3 редукционных тельца, которые в дальнейшем разрушаются. При сперматогенезе из одного сперматогония образуется 4 сперматозоида.

ОСЕМЕНЕНИЕ

Осеменение — это процессы, обеспечивающие встречу мужских и женских гамет. *Наружное осеменение* характерно для водных животных — гаметы выделяются в воду, где происходит их встреча и образуется зигота. *Внутреннее осеменение* характерно для наземных животных: мужские гаметы с помощью копулятивных органов вводятся в половые пути самки, где и происходит их встреча.

Основным фактором сближения гамет считается хемотаксис — направленное движение сперматозоида против градиента концентрации веществ, выделяемых яйцеклеткой. Такое привлечение сперматозоидов доказано для многих животных. Очевидно, подобный механизм характерен и для млекопитающих и человека. Вещества, которые привлекают, активируют или подавляют движение сперматозоидов, объединяют под общим названием — гамоны.

Яйцеклетки выделяют: 1) гиногоамон I, усиливающий и продлевающий подвижность сперматозоидов (низкомолекулярное вещество небелковой природы); 2) гиногоамон II (фертилизин), вызывающий агглютинацию сперматозоидов и элиминацию значительной части сперматозоидов.

Сперматозоиды вырабатывают: 1) андрогоамон I тормозит движение сперматозоидов и предохраняет их от преждевременной траты энергии (низкомолекулярное вещество небелковой природы); 2) андрогоамон II (белок), инактивирующий агглютинацию; 3) андрогоамон III, вызывающий разжижение кортикального слоя яйцеклетки; 4) лизины сперматозоида, растворяющие яйцевые оболочки (фермент гиалуронидаза).

Другим немаловажным фактором встречи гамет является движение сперматозоида против тока секрета в яйцеводах (отрицательный реотаксис). Именно направление течения секрета является для спермиев ориентиром. Ток жидкости в половых путях является результатом мерцания ресничек эпителиальных клеток и сокращения мышечной оболочки яйцево-

дов, чему способствует достаточный уровень эстрогенов, а также простагландины спермы и секреторных клеток эпителия маточных труб.

Кроме простагландинов, секреторные эпителиальные клетки маточных труб принимают участие в еще одном важном процессе — *капацитации* — приобретении сперматозоидами оплодотворяющей способности. Это происходит в результате изменений структуры липидов мембран сперматозоидов. Без изменений липидного состава слияние наружной мембраны сперматозоида и мембраны яйцеклетки, наблюдающееся при акросомной реакции, не происходит.

Скорость движения сперматозоидов по женским половым путям 2–3 мм/мин, она во многом определяется рН окружающей среды, вязкостью слизи в матке и трубах и другими факторами, которые, в свою очередь, определяются уровнем гормонов яичников и наличием или отсутствием инфекционных заболеваний. Большинство сперматозоидов участвует в растворении лучистого венца яйцеклетки, дегенерируют и рассасываются в женских половых путях. Только около 200 сперматозоидов достигают места оплодотворения.

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

После удаления лучистого венца обнажается прозрачная оболочка и начинается видоспецифическое взаимодействие половых клеток.

Слияние гамет с образованием зиготы называется оплодотворением. Процесс оплодотворения состоит из внешней и внутренней фаз.

Внешняя фаза оплодотворения. У млекопитающих яйцеклетка окружена *фолликулярными клетками*, которые разрушаются ферментами акросом сперматозоидов. При контакте сперматозоида с оболочкой яйцеклетки происходит *акросомная реакция*. Реакция состоит в том, что ферменты акросомы растворяют оболочку яйцеклетки и в нее входят головка сперматозоида (ядро) и центросома, а мембраны половых клеток сливаются. Если в яйцеклетку входит один сперматозоид (млекопитающие), процесс называется *моноспермией*. У насекомых, рыб и птиц в яйцеклетку входят несколько сперматозоидов (*полиспермия*).

После вхождения сперматозоида в яйцеклетку происходит ее активация, она покрывается оболочкой оплодотворения и начинается *внутренняя фаза оплодотворения*. В яйцеклетке завершается мейоз II, происходят сложные структурные и физико-химические изменения и усиливается обмен веществ. Изменяются коллоидные свойства цитоплазмы — повышается ее вязкость. Изменяется мембранный потенциал и содержание ионов Ca^{2+} ; увеличивается поглощение из окружающей среды фосфора, калия, кислорода. Ядра сперматозоида и яйцеклетки превращаются в *мужской и женский пронуклеусы*. ДНК пронуклеусов удваивается, мужской пронуклеус увеличивается до размеров женского и поворачивается на 180° .

Они движутся навстречу друг другу и сливаются (процесс *синкариогамии*). Образуется зигота с диплоидным набором хромосом $2n$, которая сразу же вступает в митоз.

Партеногенез — половое размножение без оплодотворения; в нем участвуют гаметы, но не происходит слияние их ядер в зиготе. В природе встречается *естественный* партеногенез — у некоторых ящериц, бабочек и пчел, впервые описанный Ш. Бонне в XVIII веке. У пчел из неоплодотворенных яиц развиваются только самцы, клетки тела которых содержат гаплоидный ($1n$) набор хромосом. Из оплодотворенных яиц при хорошем питании развиваются самки, способные к половому размножению (матки), при недостаточном питании — самки с неразвитыми половыми органами — рабочие пчелы. В клетках тела маток и рабочих пчел набор хромосом диплоидный — $2n$.

Восстановление диплоидности при партеногенезе может происходить за счет редукционного тельца. Действием на яйцеклетку физических или химических факторов можно вызывать ее дробление — *искусственный* партеногенез, (А. А. Тихомиров, 1886 г.).

Различают гиногенез и андрогенез. При *гиногенезе* сперматозоид является активатором дробления яйцеклетки, но для развития используется генетическая информация только женского пронуклеуса. Ядро сперматозоида не участвует в оплодотворении. Если оно попадает в яйцеклетку, то происходит его разрушение. В случае *андрогенеза* для развития организма используется генетическая информация мужского пронуклеуса (ядро яйцеклетки разрушается). Если образуется зигота с гаплоидным набором хромосом, то такой организм чаще всего мало жизнеспособен; восстановление диплоидности зиготы возможно в случае полиспермии — тогда развиваются жизнеспособные организмы.

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА

Особенности репродукции человека связаны с его спецификой как биологического и социального существа.

Способность к репродукции становится возможной с наступлением *половой зрелости*, признаками которой являются первые менструации у девочек (с 13–15 лет) и поллюции у мальчиков (с 14–16 лет). Репродуктивная способность у женщин сохраняется до 40–45 лет, у мужчин — до старости. Продуцирование гамет у человека, в отличие от большинства животных, не связано с сезонами года. С момента полового созревания яичник женщины периодически (один раз в лунный месяц) выделяет обычно одну яйцеклетку, созревающую из овоцитов, заложенных на ранних стадиях эмбриогенеза. За весь репродуктивный период у женщины образуется около 400 овоцитов второго порядка. Чем старше женщина, тем больший отрезок времени разделяет мейоз I и мейоз II и тем выше вероят-

ность нарушения нормального формирования яйцеклетки. Поэтому у пожилых женщин выше вероятность рождения детей с генетическими дефектами, особенно связанными с нерасхождением хромосом.

Созревание яйцеклеток происходит в *фолликулах яичников*, которые в зависимости от степени своей зрелости могут быть премордиальными, первичными и вторичными. *Полость* зрелого фолликула *заполнена жидкостью*; стенки полости образуют *фолликулярные клетки*. Они же образуют яйценосный бугорок, на котором располагается яйцеклетка, окруженная фолликулярными клетками. Процесс созревания яйцеклетки регулируется гормонами гипофиза. Рост фолликулов зависит, в основном, от *фолликулостимулирующего гормона*, а созревание яйцеклетки и овуляция — от *лютеинизирующего*. Созревание яйцеклетки стимулируется небольшим повышением концентрации лютеинизирующего гормона, а овуляция — значительно большей его концентрацией. Если такое повышение концентрации лютеинизирующего гормона не происходит, то наблюдается внутрифолликулярное перезревание — «старение» — яйцеклетки, что может приводить к нарушению оплодотворения или к формированию зиготы с геномными мутациями (несбалансированным набором хромосом). Во время *овуляции* стенка фолликула разрывается, яйцеклетка попадает в *брюшную полость*, а затем в *маточные трубы*. В верхней трети маточных труб происходит *оплодотворении*, после чего она окончательно созревает. Неоплодотворенные яйцеклетки погибают.

За время половой жизни мужчины образуется около *500 млрд.* сперматозоидов (с момента полового созревания до глубокой старости). Продолжительность образования сперматозоида составляет 70–80 суток. В норме в 1 мл спермы содержится примерно от 20 до 200 млн сперматозоидов при объеме эякулята 2–5 мл. За последние 50 лет средняя концентрация спермиев в эякуляте здоровых мужчин снизилась вдвое, а средний объем эякулята существенно уменьшился. Эти изменения связывают с действием вредных экологических факторов.

Возраст отцов не влияет на частоту рождения детей с хромосомными болезнями, но способствует увеличению у потомства наследственной патологии, обусловленной генными мутациями.

Как существо социальное, человек может сознательно регулировать свою сексуальную жизнь и планировать деторождение. Репродукция человека зависит также от ряда социально-экономических факторов.

ЭТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕПРОДУКЦИЮ ЧЕЛОВЕКА

В связи с ухудшением демографической ситуации в Республике Беларусь, основной задачей современной репродуктивной стратегии является обеспечение нормального созревания гамет, оплодотворения и развития

зародыша, т. е. в профилактике врожденной и наследственной патологии. Это достигается с помощью *пренатальной (дородовой) диагностики*.

Около 10 % всех браков у людей являются бесплодным. Поэтому в последние десятилетия учеными разработаны новые методы преодоления бесплодия: искусственное осеменение, оплодотворение яйцеклетки в пробирке (*in vitro*) с последующей пересадкой в матку, пересадка эмбрионов, донорство яйцеклеток и сперматозоидов, «суррогатное материнство».

Искусственное осеменение может осуществляться спермой мужа или донора. Оплодотворение яйцеклетки в пробирке позволяет провести *предимплантационную диагностику* возможной наследственной патологии (использовать цитогенетические и биохимические методы). Имеется возможность заменять «дефектные» гаметы родителей на здоровые, полученные от донора. При невозможности вынашивания ребенка женой (удаление матки), в настоящее время возможно вынашивание ребенка для семьи другой женщиной («суррогатное материнство»).

Все эти достижения биологии и медицины требуют изучения моральных, юридических и социальных проблем, возникающих перед обществом. Наука, изучающая этические проблемы, возникающие в результате прогресса биологии и медицины называется *биоэтика*. Конечная цель *биоэтики* — *защита человека от возможных негативных последствий новейших технологий, влияющих на жизнь и здоровье человека*.

Инструментом такой защиты могут быть законы и различные иные правовые документы. Всемирная медицинская ассоциация (1987) безусловно отвергает любой коммерческий подход, при котором яйцеклетка, сперма или эмбрион становятся предметом купли-продажи. Запрещается выращивание человеческих эмбрионов в пробирке старше 14 суток. Репродуктивная стратегия современного общества должна строиться с учетом норм биоэтики и юридического законодательства.

ОНТОГЕНЕЗ

Онтогенез — *индивидуальное развитие организма от момента образования зиготы и до смерти*. Выделяют два типа онтогенеза: непрямой и прямой (рис. 87).

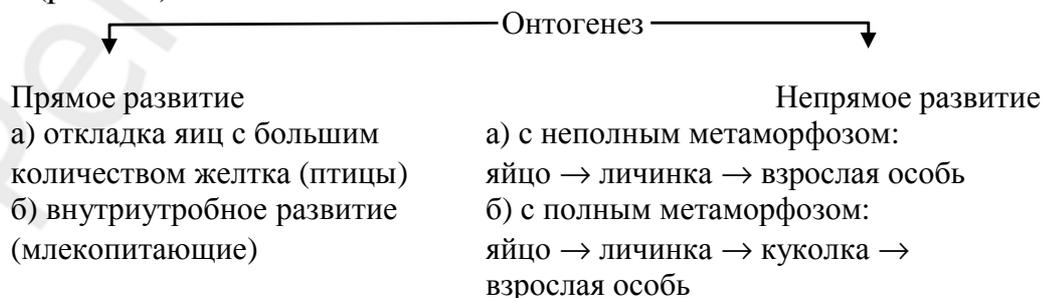


Рис. 87. Схема типов онтогенеза

Непрямое развитие характерно для червей, членистоногих, рыб и земноводных. Это развитие включает личиночный, метаморфоз и ювенильный периоды.

1. Личиночный — из яйцевых оболочек выходит **личинка** (организм, не достигнувший зрелых черт организации) и начинает вести самостоятельный образ жизни. Характерные черты личинки — это наличие временных (**провизорных**) органов. Часто личинка и половозрелая форма обитают в разных средах, поэтому не конкурируют друг с другом.

Смена среды обитания и образа жизни животного при переходе его от личиночной стадии к взрослому организму снижает интенсивность внутривидовой борьбы за существование. Кроме того, у малоподвижных или прикрепленных животных свободноплавающая личинка способствует расселению вида и расширению его ареала.

2. Метаморфоз (превращение личинки в ювенильную форму). В процессе метаморфоза происходит частичное разрушение, перестройка и новообразование органов. Степень преобразований тем больше, чем больше различия между средой обитания личинки и взрослого организма. Глубина метаморфоза зависит от степени развития личинки.

– **неполный метаморфоз**: яйцо → личинка → имаго. Развитие органов взрослого организма происходит в результате преобразования личиночных органов. Это происходит достаточно быстро и характерно для *кишечнополостных, червей, насекомых, амфибий*.

– **полный метаморфоз**: яйцо → личинка → куколка → имаго. Преобразование личиночных органов происходит на стадии куколки, которая не питается и не передвигается. В стадии куколки личиночные органы подвергаются полному распаду, а полученное вещество используется как питательный материал для развития органов взрослого насекомого. Он характерен для *блох, бабочек, муравьев, пчел, двукрылых и жесткокрылых (жуки)*.

3. Ювенильный — происходит половое созревание, иногда сопровождающееся интенсивным ростом, установлением окончательных пропорций тела и завершением развития половых желез.

Прямое развитие подразделяют на неличиночное и внутриутробное.

Неличиночный тип развития характерен для организмов, яйца которых содержат большое количество желтка, достаточного для завершения эмбриогенеза (рептилии, птицы). В этом случае, вышедший из яйцевых оболочек организм сходен со взрослым, но имеет меньшие размеры.

Внутриутробный тип развития характерен для высших млекопитающих и человека, хотя яйцеклетки их содержат небольшое количество желтка. Женские особи млекопитающих имеют специальный орган для вынашивания детенышей — *матку*. В ней развивается *плацента*, через которую зародыш обеспечивается питательными веществами и кислородом. Новорожденные детеныши вскармливаются молоком.

Онтогенез подразделяется на следующие периоды: 1) предэмбриональный (предзиготный), 2) эмбриональный (пренатальный) и 3) постэмбриональный (постнатальный).

ПРЕДЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ

Предэмбриональный период (прогенез) — это период образования и созревания половых клеток (гаметогенез), которые послужат основой образования зиготы (рис. 88). Он происходит в организме родителей и весьма важен, так как от содержания в половых клетках нормальных или мутантных генов и их комбинации при оплодотворении во многом зависит здоровье и жизнеспособность будущих потомков.

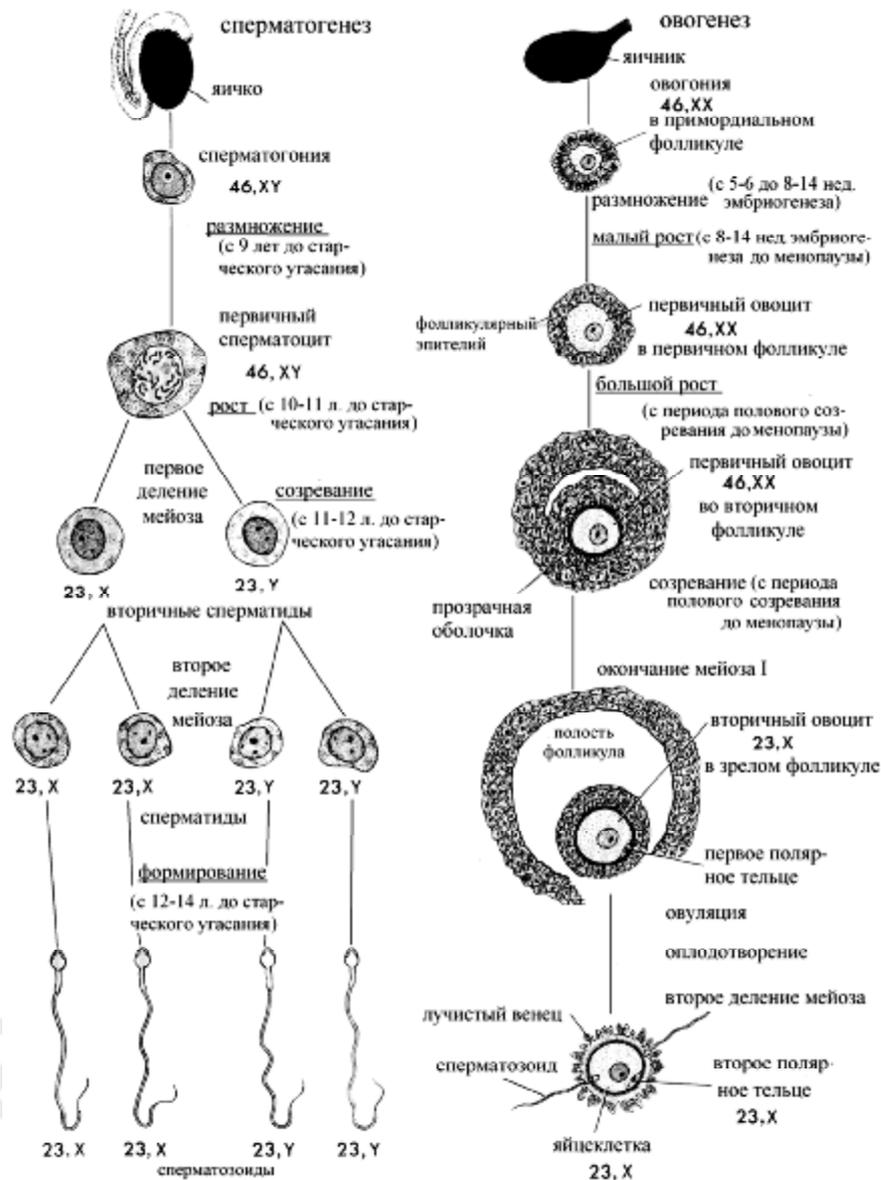


Рис. 88. Схема прогенеза у человека

Половые клетки неравноценны с точки зрения «вклада» в обеспечение развития будущего организма. Сперматозоид вносит в яйцеклетку яд-

ро, centrosому и активирует ее развитие. Яйцеклетка содержит гаплоидный набор хромосом, цитоплазму со всеми органоидами и желток.

Качество гамет имеет определяющее значение для всего последующего индивидуального развития.

Материнский организм более уязвим, с точки зрения прогенеза. Продолжительность овогенеза варьирует в широких пределах — от 12–15 до 45–50 лет, и зависит от возраста матери, в котором наступит беременность. Чем старше женщина, тем больше вероятность возникновения нарушений гаметогенеза.

Так как продолжительность развития сперматозоида постоянна вероятность возникновения и накопления мутаций во много раз меньше, чем при овогенезе.

На протяжении всего прогенеза женщина должна избегать влияния мутагенных факторов. Мужчины должны придерживаться здорового образа жизни (особенно за 2–3 месяца до планируемого зачатия).

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ (ЭМБРИОГЕНЕЗ)

Эмбриональный период начинается с момента оплодотворения (образования зиготы) и заканчивается рождением или выходом из яйцевых оболочек.

Он включает стадии: зиготы, дробления, бластулы, гаструлы, образования зародышевых листков, гисто- и органогенеза.

Зигота образуется в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида и представляет собой одноклеточную стадию многоклеточного организма. Сразу после оплодотворения наблюдаются репликация ДНК, значительные перемещения цитоплазмы (*оотипическая сегрегация*), усиление обменных процессов и интенсивный синтез белков, матрицей для большинства из них служит иРНК, синтезированная во время овогенеза (реализация генетической информации не происходит).

Дробление зиготы

После оплодотворения наступает период **дробления зиготы**, т. е. деление путем митоза. Этот процесс называется дроблением, так как образовавшиеся клетки (*бластомеры*) не растут и с каждым делением становятся все мельче.

Характер дробления зависит от типа яйцеклетки. Различают два основных типа дробления: *полное* и *неполное*.

Изолецитальные яйцеклетки (ланцетник, некоторые млекопитающие) делятся *полным равномерным* дроблением. Первая борозда дробления начинается на анимальном полюсе и постепенно доходит до вегетативного; в результате образуются 2 *бластомера*. Вторая борозда проходит перпендикулярно первой — образуются 4 *бластомера*. Третья борозда про-

ходит экваториально — образуется 8 бластомеров. Сначала делятся ядра бластомеров, а затем происходит деление их цитоплазмы. При дальнейшем дроблении образуется 16, 32, 64 и т. д. бластомеров. У некоторых животных (ланцетник) бластомеры тесно прилегают друг к другу и образуют зародыш, похожий на ягоду тутового дерева. Эта стадия называется *морулой*.

У телолецитальных яйцеклеток, содержащих умеренное количество желтка, происходит *полное неравномерное* дробление, например у амфибий. Бластомеры вегетативного полюса из-за большого количества желтка дробятся медленнее и поэтому они крупнее бластомеров анимального полюса.

При большом количестве желтка на вегетативном полюсе (рыбы, птицы) дробится только анимальный полюс. Наблюдается *неполное дискоидальное* дробление.

Для центролецитальных яиц (насекомые) характерно *поверхностное* дробление. Сначала наблюдается многократное дробление ядра, затем образовавшиеся ядра перемещаются к периферии и цитоплазма распадается на бластомеры. Образуется один слой клеток, который окружает желточную массу.

Изолецитальные яйцеклетки большинства млекопитающих и человека проходят *полное неравномерное асинхронное* дробление. При этом образуются бластомеры двух типов. Одни из них (светлые) располагаются по периферии, а другие (темные) находятся в центре. Светлые бластомеры окружают зародыш и из них образуется *трофобласт*, клетки которого могут растворять ткани, способствуя погружению зародыша в стенку матки. Затем клетки трофобласта отслаиваются от зародыша, образуя полый пузырек, заполненный жидкостью. На внутренней поверхности трофобласта располагаются клетки *эмбриобласта*, из которых развивается зародыш.

Дробление зиготы заканчивается образованием **бластулы** — однослойного зародыша. Слой клеток, образующий бластулу называется *бластодерма*, а внутри имеется полость (*бластоцель*, или *первичная полость*). Начиная с бластулы клетки зародыша называют эмбриональными клетками. Стадию бластулы проходят зародыши всех типов животных.

Гастрюляция

Следующий этап эмбрионального развития — **гастрюляция** — образование двухслойного и трехслойного зародыша. В результате *ранней гастрюляции* формируется двухслойный зародыш. При поздней гастрюляции образуется третий зародышевый листок (*мезодерма*), закладывается комплекс *осевых органов и внезародышевые органы*. Слои клеток называют *зародышевыми листками*. Механизмы, обеспечивающие гастрюляцию:

- разный темп деления клеток в разных частях зародыша;
- механическое давление делящихся клеток друг на друга;
- характер взаимодействия и соединения между клетками;

- способность клеток к движению;
- различный химический состав клеток.

Гастрюляция может протекать четырьмя способами (рис. 89), которые в чистом виде встречаются редко.

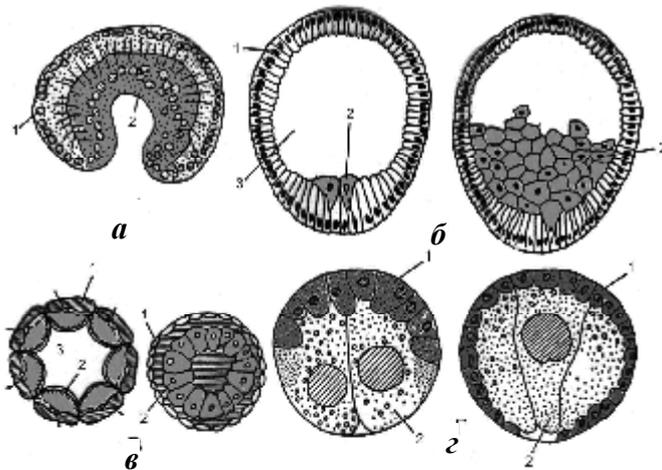


Рис. 89. Схема типов гастрюляции:
 а — инвагинация; б — иммиграция; в — деляминация; г — эпиболия
 1 — эктодерма, 2 — энтодерма, 3 — бластоцель

Инвагинация (впячивание) наблюдается у животных с изолецитальным типом яиц (ланцетник). При этом одна стенка бластулы впячивается внутрь и достигает противоположной стенки. Бластоцель либо исчезает, либо остается в виде узкой щели). Образование гастрюлы путем *иммиграции* (выселения) характерно для многих позвоночных (птицы, млекопитающие). При этом происходит перемещение клеток бластодермы

внутри (в бластоцель) и они в процессе деления образуют второй слой клеток. *Эпиболия* (обрастание) наблюдается у животных, имеющих телolecитальные яйца (амфибии, рыбы). При этом способе мелкие клетки анимального полюса, не содержащие желтка, делятся быстрее и снаружи обрастают более крупные клетки вегетативного полюса, имеющие большое количество желтка. При *деляминации* (расщеплении) каждая клетка бластодермы делится на две, образуя два слоя клеток. Элементы деляминации встречаются при гастрюляции у рыб, птиц и млекопитающих.

Наружный слой клеток гастрюлы называется *эктодерма*, внутренний — *энтодерма*. Полость гастрюлы называется *гастроцелем* или *первичной кишкой*, а вход в кишку — *бластопором* или *первичным ртом*. Края бластопора сближаются, образуя верхнюю и нижнюю губы. У *первичноротых* организмов (большинство беспозвоночных) бластопор остается ротовым отверстием и у взрослых организмов. У взрослых *вторичноротых* (иглокожие и хордовые) бластопор превращается в анальное отверстие, а рот образуется на противоположном конце тела.

У большинства типов животного мира (за исключением губок и кишечнополостных) между экто- и энтодермой происходит закладка третьего зародышевого листка — *мезодермы*.

При *телобластическом* способе закладки мезодермы (происходит у большинства беспозвоночных) в области первичного рта с двух сторон пер-

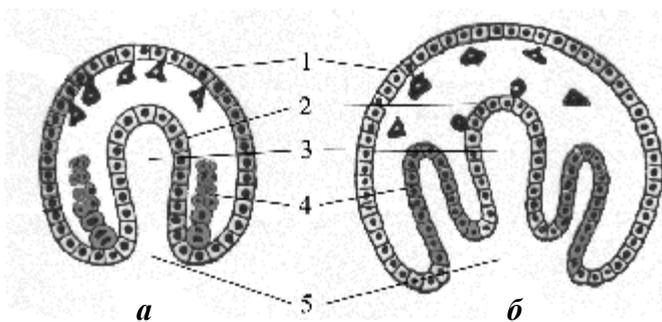


Рис. 90. Схема способов образования мезодермы
 а — телобластический; б — энтероцельный;
 1 — эктодерма; 2 — энтодерма; 3 — гастродель; 4 — зачатки мезодермы; 5 — бластопор



Рис. 91. Схема закладки и образования нервной трубки, дифференцировки мезодермы на сомиты
 1 — спинная эктодерма; 2 — нервная трубка; 3 — дерматом; 4 — миотом; 5 — хорда; 6 — склеротом; 7 — нефрогонотом; 8 — спланхнотом; 9 — кишечная трубка

вичной кишки образуется по одной крупной клетке — телобласту. В результате деления телобластов образуется мезодерма (рис. 90).

Энтероцельный способ закладки мезодермы характерен

для хордовых. При этом способе с двух сторон первичной кишки образуются выпячивания — карманы, располагающиеся между экто- и энтодермой.

У хордовых животных на стадии поздней гаструлы закладывается комплекс осевых органов. Из энтодермы развивается хорда, из эктодермы — нервная трубка, расположенная над хордой, из экто- и энтодермы — пищеварительная трубка, расположенная под хордой. Первоначально нервная трубка имеет форму нервной пластинки на спинной стороне зародыша. Клетки пластинки интенсивно делятся вследствие чего пластинка прогибается, образуя желобок, а затем края его смыкаются и возникает нервная трубка (процесс называется *нейруляция*), идущая вдоль тела от переднего к заднему концу (рис. 91).

Гистогенез и органогенез

Гистогенез и органогенез — это образование тканей и формирование органов из трех зародышевых листков. Из эктодермы развивается нервная ткань и нервная система. В передней части нервной трубки формируется головной мозг, остальная часть образует спинной мозг. Отростки нервных клеток образуют периферические нервы и рецепторы органов чувств. Кроме того из эктодермы образуются эпидермис кожи и его производные (волосы, ногти, железы), эпителиальная выстилка начального и конечного отделов пищеварительной трубки.

Из энтодермы развивается эпителиальная ткань, выстилающая дыхательную, частично пищеварительную и мочеполовую системы, образуются пищеварительные железы — печень и поджелудочная железа.

Дорсальная часть мезодермы, расположенная по бокам нервной трубки и хорды, разделяется на сегменты — *сомиты*, а вентральная, находящаяся по бокам кишечной трубки, образует сплошную боковую пластинку. Сомиты дифференцируются на три отдела — медиальный (*склеротом*), средний — (*миотом*) и латеральный (*дерматом*). В вентральной части мезодермы различают *нефрогонотом* (ножки сомита) и *спланхнотом* (рис. 91).

Из мезодермы развиваются разные виды соединительной, мышечной и эпителиальной тканей. Из склеротома развиваются костная, хрящевая и соединительная ткани, образующие скелет. Из миотома развивается мышечная ткань. Дерматом дает начало соединительной ткани кожи (дерме). Клетки спланхнотомы разделяются на два листка, между которыми образуется *вторичная полость тела* — *целом*. *Висцеральный* листок выстилает внутренние органы, а *париетальный* — внутренние стенки брюшной и грудной полостей. Из нефрогонотома формируются половые железы и органы выделения. Железы внутренней секреции имеют различное происхождение: эпифиз и часть гипофиза развиваются из закладок нервной системы, щитовидная железа — из эпителиальной ткани, надпочечники — производные мезодермы.

Провизорные органы

Провизорные органы обеспечивают связь развивающегося организма с окружающей средой. Они функционируют временно, только в период эмбрионального развития. У большинства животных развивается *желточный мешок*, который покрывает желток, пронизан сетью кровеносных капилляров и непосредственно связан с кишечной трубкой зародыша. Клетки стенки желточного мешка выделяют ферменты, расщепляющие питательные вещества, которые поступают в организм зародыша. Он хорошо развит у животных, яйца которых содержат большое количество желтка (рептилии, птицы). Желточный мешок — это *первый кроветворный орган зародыша* и место образования первичных половых клеток. У млекопитающих и человека желточный мешок быстро редуцируется и входит в состав плаценты.

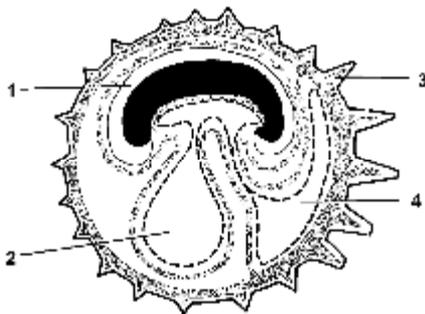


Рис. 92. Схема расположения провизорных органов амниот
1 — амнион, 2 — желточный мешок, 3 — хорион, 4 — аллантаис

У истинно наземных хордовых животных зародыш имеет специальную водную оболочку — *амнион* (рис. 92). Амниотическая полость заполнена жидкостью, содержащей белки, сахара, минеральные соли, некоторые гормоны и мочевину. Она выполняет роль защиты от высыхания и механических воздействий и обеспечивает эмбриону некоторую подвижность. По-

звоночные, у которых в процессе эмбриогенеза развивается амнион (пре- смыкающиеся, птицы и млекопитающие), называются *амниотами*. Низшие позвоночные, развитие которых происходит в воде, не имеют амниона (рыбы и амфибии) и относятся к *анамниям*.

Поверх амниона развивается зародышевая оболочка — *хорион* (*ворсинчатая оболочка*), которая у птиц и рептилий обеспечивает газообмен с внешней средой.

В эмбриогенезе развивается еще один провизорный орган — *аллантоис*, представляющий собой вырост пищеварительного тракта. У рептилий и птиц он служит местом накопления продуктов обмена, а у млекопитающих развит слабо и входит в состав пупочного канатика. У млекопитающих и человека наружная поверхность хориона покрыта ворсинками, способными внедряться в слизистую оболочку матки. Вследствие сего образуется специальный орган — *плацента* (*детское место*), соединенная с организмом зародыша *пупочным канатиком* (*пуповиной*). Через плаценту (по сосудам пуповины) плод снабжается питательными веществами и кислородом и освобождается от продуктов жизнедеятельности. Плацента выполняет и защитную функцию, она является своеобразным клеточным барьером, препятствующим поступлению в кровь плода микроорганизмов и некоторых токсических веществ. Увеличение проницаемости плацентарного барьера приводит к нарушению нормального развития плода — патологии беременности.

Периоды эмбрионального развития человека

В эмбриональном развитии человека выделяют следующие периоды:

1) *герминативный*, или *начальный* — 1-я неделя после оплодотворения; зародыш развивается за счет питательных веществ яйцеклетки, идет дробление зиготы;

2) *зачатковый*, или *эмбриональный* (зародыш называется эмбрионом) — 2-3-я неделя после оплодотворения; питание идет за счет трофобласта; образуются зародышевые листки и закладываются осевые органы;

3) *предплодный* (зародыш называется эмбрионом) — с 4-й по 8-ю неделю; питание через плаценту; идет органогенез;

4) *плодный* (зародыш называется плодом) — с 9-й недели до рождения; плод питается через плаценту, растет, у него развиваются органы и системы органов.

Механизмы, обеспечивающие эмбриогенез

1. Дифференциальная активность генов — в течение эмбрионального развития различные блоки генов имеют строго определенный порядок репрессии и дерепрессии.

2. **Детерминация** — выбор конкретного пути развития, приобретение клетками способности развиваться в определенном направлении и одновременно ограничение их будущих возможностей развития. В начале эмбриогенеза бластомеры тотипотентны (могут дать начало целому организму) и их развитие зависит от внешних индукторов и соседних клеток. На более поздних стадиях эмбриогенеза клетки становятся детерминированными (их развитие предопределено) и они развиваются по намеченному плану.

3. **Дифференцировка** — биохимическая, функциональная и морфологическая специализация клеток; изменение развивающейся структуры, при котором относительно однородные образования становятся все более различными.

Фазы дифференцировки:

- зависимая (до стадии ранней гаструлы);
- независимая (на стадии поздней гаструлы).

4. **Морфогенез** — процесс возникновения новых структур и изменения их формы в ходе онтогенеза.

Реализация действия генов в онтогенезе

Ранее была описана «центральная догма молекулярной биологии» и ее современное состояние. Эту схему необходимо дополнить данными, приведенными в предыдущих главах. Во-первых, геномный уровень организации генетического материала обеспечивает как внутриаллельное, так и межаллельное взаимодействие генов.

Следовательно, проявление действия конкретного гена зависит от других генов. Они могут влиять непосредственно на данный ген, через взаимодействие белков-ферментов, кодируемых этими генами, изменять течение биохимических реакций и тем самым влиять на проявление данного признака.

В свою очередь данный ген может влиять на реализацию действия других генов.

Во-вторых, на реализацию действия любого гена влияют факторы внешней среды, которые могут изменять структуру молекул ДНК, иРНК, белков-ферментов, течение биохимических реакций и, следовательно, фенотипическое проявление гена (рис. 93).

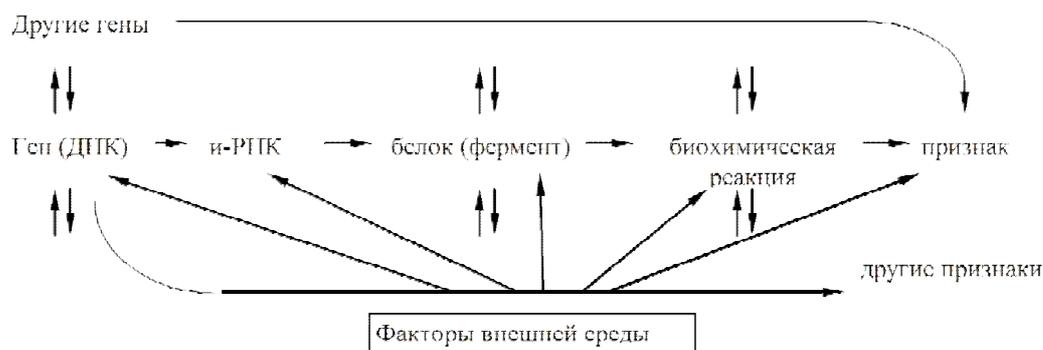


Рис. 93. Схема реализации генетической информации

Яйцеклетка является уникальной клеткой, разные участки цитоплазмы которой имеют разный химический состав и различные потенциалы. В области анимального полюса цитоплазма обладает *потенциями эктодермы*, в области вегетативного полюса — *энтодермы*, а на экваторе — *мезодермы*.

Последовательность *этапов дифференцировки* можно представить следующим образом:

- первопричиной дифференцировки клеток является *химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки*, которая усиливается после оплодотворения (оотипическая сегрегация);

- химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки обеспечивает в процессе дробления *химическую разнородность цитоплазмы бластомеров*, следовательно, разные бластомеры будут содержать разные индукторы (бластомерная дифференцировка);

- разные индукторы включают в работу различные транскриптоны;

- синтезируются разные белки-ферменты;

- разные белки-ферменты катализируют разные типы биохимических реакций;

- в разных бластомерах идет синтез разных тип- и тканеспецифических белков, вследствие чего образуются разные типы клеток (зачатковая дифференцировка);

- различные типы клеток образуют разные ткани (тканевая дифференцировка);

- из разных тканей формируются разные органы (морфогенез).

Опыты Дж. Гердона доказывают, что ядра соматических клеток содержат полную генетическую информацию о развитии целого организма, а цитоплазма яйцеклетки — полный набор индукторов для включения всех нужных блоков генов.

Главный *механизм дифференцировки* — блокировка и деблокировка разных транскриптонов на каждом этапе онтогенеза (схема Георгиева). Так, при изучении гигантских хромосом из клеток слюнных желез насекомых удалось показать, что в отдельных местах хромосомы образуются

вздутия (*пуффы*). Дезоксирибонуклеопротеиновые нити в этих участках деспирализуются и с них идет считывание информации. В зависимости от стадии развития пуффы появляются в разных участках нитей.

Взаимодействие частей развивающегося организма

В процессе эмбриогенеза происходит деление, дифференцировка, миграция, сортировка, запланированная гибель клеток и различные виды их взаимодействия (влияние одной группы клеток на другие).

Важную роль в эмбриогенезе играет *деление клеток*, которое обеспечивает развитие организмов от одноклеточной стадии (зиготы) к многоклеточной (все последующие стадии многоклеточных), чем обеспечивается рост организма. *Избирательная пролиферация клеток* играет важную роль в морфогенетических процессах.

На ранних стадиях дробления бластомеры являются *тотипотентными*, т.е. каждый из них может дать начало целому организму. В таких клетках может включаться в работу большинство блоков генов. Установлено, что у тритона тотипотентность сохраняется до стадии 16 бластомеров, у кроликов — до 4. О существовании тотипотентности бластомеров у человека говорят случаи рождения нескольких монозиготных близнецов. Постепенно клетки становятся *детерминированными*, т.е. развитие их уже окончательно запрограммировано и они могут дать начало только клеткам определенного типа, например эпителиальным, нервным и др. В этих клетках могут работать только определенные гены, а другие полностью заблокированы (выключены из работы). Различают *две фазы дифференцировки*: зависимую и независимую. В начале эмбриогенеза (до стадии ранней гаструлы) наблюдается *зависимая дифференцировка*, когда клетки еще относительно тотипотентны и их дифференцировка зависит от индукторов и соседних клеток. Например, клетки эктодермы спинной части зародыша хордовых дают начало нервной трубке, а брюшной части — эпидермису кожи. Если взять клетки эктодермы с брюшной стороны зародыша и пересадить на спинную, то они будут образовывать нервную трубку.

На более поздних стадиях эмбриогенеза (стадия поздней гаструлы) клетки становятся детерминированными, их развитие предопределено и, независимо от локализации, они дифференцируются по намеченному плану (*независимая дифференцировка*). Например, если на стадии поздней гаструлы клетки верхней губы бластопора пересадить на нижнюю губу, то на брюшной стороне образуется нервная трубка и все осевые органы.

Миграция (перемещение) и *сортировка* (образование скоплений клеток с определенными свойствами) клеток наряду с другими клеточными процессами *обеспечивает морфогенез*, начиная с момента гаструляции. Эти процессы обеспечиваются *дистантными* и *контактными взаимодействиями*, механизмы которых еще полностью не изучены. Нарушение ми-

грации клеток в ходе эмбриогенеза может приводить к *недоразвитию* органа или его *гетеротопии* (нарушению нормальной локализации).

В процессе эмбриогенеза происходит и закономерная *гибель клеток*. Например, в эмбриогенезе у человека закладываются ребра у 7-го шейного позвонка и 9-10 хвостовых позвонков, в дальнейшем происходит рассасывание ребер у шейного позвонка и остается 4-5 копчиковых позвонков (если они остаются — наблюдаются атавизмы).

Механизмы морфогенеза:

1. Эмбриональная индукция — влияние группы клеток эмбриона на соседние клетки.

Явление эмбриональной индукции было открыто Г. Шпеманом и Г. Мангольдом в 1924 г. Первичный индуктор вызывает цепь последовательных *вторичных индукций*. Первичным индуктором являются клетки верхней губы бластопора, вызывающие дифференцировку клеток спинной стороны энтодермы в хорду; хорда в свою очередь вызывает образование нервной трубки из дорсальной части эктодермы и пищеварительной трубки из вентральной части энтодермы (вторичная индукция). Так идет *морфогенез* — приобретение зародышем определенных морфологических структур. В настоящее время считают, что эмбриональная индукция обусловлена выделением специфических химических веществ — *индукторов*, которые включают и выключают определенные блоки генов в близлежащих клетках.

2. Морфогенетические поля — дистантные взаимодействия клеток электрической или гравитационной природы.

В 30-е годы XX века А. Г. Гурвичем и Н. К. Кольцовым разработана концепция *морфогенетических полей*, которые интегрируют процессы развития в эмбриогенезе, влияя на дифференцировку соседних клеток.

3. Градиент физиологической активности (Ч. Чайлд) — интенсивность обменных процессов выше в головном отделе зародыша по сравнению с хвостовым, что оказывает пространственное регулирующее действие на морфогенез.

Это хорошо заметно у новорожденных: у них относительно большая и хорошо развитая голова, несколько хуже развиты верхние конечности и туловище и еще хуже — нижние конечности.

4. Позиционная информация клетки. Морфогенез, форма тела находятся под контролем семейства генов, которые называются *гомеозисными*. В геноме млекопитающих имеется 38 гомеозисных генов, сгруппированных в 4 комплекса, расположенных в 4 разных хромосомах (во 2, 7, 12, 17 у человека). Постоянная активность гомеозисных генов определяет в клетке память о позиционной информации.

Согласно концепции позиционной информации, клетка узнает свое местоположение в зачатке органа и дифференцируется в соответствии с

этим положением. Позиционную информацию клетка получает от других клеток. На цитоплазматической мембране информация о положении клетки и ее возможных перемещениях существует в виде определенного рисунка рецепторов. Тесная связь рецепторов клеточной мембраны с прилежащими к ней элементами цитоскелета обеспечивает изменение формы клетки и ее перемещение. Кроме того, цитоскелет связан и с белками ядерного матрикса, что обеспечивает передачу в ядро информации о положении клетки. К белковым структурам ядерного матрикса могут быть прикреплены точки начала репликации или транскрипции, и поэтому сигнал с рецепторов клеточной мембраны в конечном счете может изменить экспрессию генов или служить сигналом начала репликации и размножения клеток.

Клетка достигает состояния дифференцировки только при условии своевременного получения ею серии последовательных сигналов позиционной информации.

Критические периоды эмбриогенеза

Критическими периодами эмбриогенеза называются периоды наибольшей чувствительности зародыша к воздействию факторов внешней среды (температура, инфекции, лекарства). Чувствительность к неблагоприятным факторам среды у эмбриона и плода всегда выше, чем у взрослого организма.

У человека выделяют (П. Г. Светлов) три основных критических периода эмбриогенеза:

- 1) *имплантация* — внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки (6–7-е сутки после оплодотворения);
- 2) *плацентация* — образование плаценты (начинается на 14–15-е сутки после оплодотворения);
- 3) *роды* (39–40-я неделя).

Всестороннее изучение критических периодов показало, что *они совпадают с активной дифференцировкой клеток*, с переходом от одного периода развития к другому, с изменением условий существования зародыша. Так, при дроблении зиготы и гастрюляции создаются новые условия взаимодействия клеток в единой системе. У млекопитающих имплантация бластоцисты в слизистую оболочку матки характеризуется переходом к новым условиям питания и газообмена. Развитие плаценты и переход к плацентарному питанию и газообмену требуют новых приспособлений. При родах возможны асфиксия и травмы плода, что может сказаться на его последующей жизнедеятельности. Изменение способов питания, появление «новых» и исчезновение «старых» индукторов приводит к включению и выключению различных блоков генов и повышает чувствительность зародыша к неблагоприятным факторам среды.

Влияние условий жизни матери на развитие эмбриона и плода

Влияние факторов внешней среды на эмбриогенез человека (через материнский организм) весьма многообразно. Они могут оказывать как положительное, так и отрицательное действие.

Питание беременной женщины должно быть умеренным, но разнообразным, с достаточным количеством незаменимых аминокислот, витаминов, минеральных солей и т. п., недостаток которых может неблагоприятно сказаться на развитии эмбриона и плода. Особенно опасны различные профессиональные вредности: работа в горячих цехах, на химических предприятиях и др.; *инфекционные и инвазионные заболевания*, так как продукты обмена веществ многих паразитов являются биологическими мутагенами, и могут вызывать фенкопии. Крайне нежелательно в период беременности *употребление лекарств*, так как некоторые из них могут обладать тератогенным действием. Например, препарат хлоридин, применяемый для лечения и профилактики малярии у человека, при введении беременным крысам вызывает микроцефалию плодов, мозговые грыжи, аномалии конечностей. Особенно вредны для развивающегося плода *наркотики, алкоголь и никотин*. Если клетки взрослого организма относительно резистентны к действию этих веществ, то клетки зародыша высоко чувствительны к ним. Под действием алкоголя могут повреждаться различные системы органов и в первую очередь нервная система. *Ионизирующие излучения* особенно сильно действуют на эмбриональные клетки, вызывая мутации и нарушение дифференцировки, что приводит к развитию врожденных пороков. На эмбриогенез влияют также и факторы внутренней среды, например, *нарушение гормонального фона*. Недостаточность функции какой-либо железы внутренней секреции у матери может вызывать гипертрофию (чрезмерное развитие) соответствующей железы у эмбриона.

Таким образом, организм развивается как целостная система в единстве с условиями среды и его развитие определяют: генетические факторы, взаимодействие частей зародыша и факторы внешней среды.

ПОСТЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ

После рождения или выхода из яйцевых оболочек начинается *постэмбриональный (постнатальный) онтогенез*, в течение которого происходит дальнейшее развитие организма. Продолжительность его у организмов разных видов колеблется от нескольких дней до нескольких десятков лет и является видовым признаком, не зависящим от уровня организации.

Постнатальный онтогенез включает следующие периоды: *дорепродуктивный* (ювенильный), *репродуктивный* (зрелый) и *пострепродуктивный* (старческий).

Периодизация постнатального онтогенеза у человека

Человек отличается от других видов, в том числе и от приматов, более длительным периодом детства. Это имеет большое значение, так как в этот период происходит не только физическое и физиологическое развитие организма, но и становление личности (социальное наследование).

Постнатальный онтогенез у человека подразделяют на следующие периоды:

- *период новорождения* — 1–10 дней: сложный период адаптации к совершенно новым условиям существования: начинают самостоятельно функционировать дыхательная, пищеварительная и выделительная системы.

- *грудной период* — 11 дней – 1 год: ребенок вскармливается молоком матери, в котором содержатся, помимо питательных веществ, солей и витаминов, готовые антитела; идет интенсивный рост;

- *период раннего детства* — 1–3 года: ребенок учится хорошо ходить, говорить, начинает познавать окружающий мир; интенсивность роста снижается;

- *первый период детства* — 3–6 лет: ребенка интересует все окружающее и он стремится его понять; идет освоение элементарных трудовых навыков;

- *второй период детства*, или школьный период, до полового созревания, — девочки 6–11 лет, мальчики 6–12 лет: рост замедляется, но усиливается развитие мышечной системы;

- *подростковый период* — девочки 11–15 лет, мальчики 12–16 лет: начало полового созревания; интенсивность роста увеличивается; в этот период начинается интенсивное выделение половых гормонов, формируются вторичные половые признаки, что определяет эмоциональную и психическую неустойчивость подростков;

- *юношеский возраст* — девушки 15–20 лет, юноши 16–21 год: окончание роста, физического развития и полового созревания;

- *средний возраст (I период)* — женщины 20–35 лет, мужчины — 21–35 лет: наилучший период для деторождения;

- *средний возраст (II период)* — женщины 35–55 лет, мужчины 35–60 лет: период наиболее активной трудовой деятельности и достижения максимального профессионализма; после 35 лет начинаются изменения некоторых биохимических реакций и физиологических функций, которые предшествуют инволюции; к концу этого периода происходят изменения, определяющие начало процессов старения и включаются механизмы перестройки организма и его адаптации;

- *пожилой возраст* — женщины 55–75 лет, мужчины 60–75 лет: в этот период многие люди еще сохраняют достаточную профессиональную трудоспособность, хотя процессы старения продолжают развиваться;

– *старческий возраст* — 75–90 лет: заметно выражены старческие изменения, однако и в этом возрасте многие люди сохраняют ясность ума и способность к творческому труду;

– *возраст долгожителей* — свыше 90 лет: до этого последнего периода онтогенеза доживают преимущественно женщины.

В постнатальном периоде, как и в пренатальном, выделяют несколько *критических периодов*:

1) *период новорождения* — первые дни после рождения: происходит перестройка работы всех систем органов (пищеварения, дыхания, выделения, кровообращения и др.);

2) *период полового созревания* — 12–16 лет: идет гормональная перестройка организма;

3) *период полового увядания* — около 50 лет: происходит постепенное угасание функций эндокринных желез (в первую очередь, половых).

Причины критических периодов постнатального онтогенеза принципиально те же, что и пренатального: изменения гормонального фона, появление новых и исчезновение старых индукторов, включение и выключение разных блоков генов.

РОСТ ОРГАНИЗМОВ

Рост — это увеличение размеров и массы тела. Рост организма определяется генотипом (полигенное наследование) и факторами внешней среды. Различают *определенный* и *неопределенный* рост организмов. В первом случае организмы прекращают рост к определенному возрасту (насекомые, птицы, млекопитающие, человек). Во втором — они растут в течение всей жизни (растения, рыбы, земноводные, рис. 94).

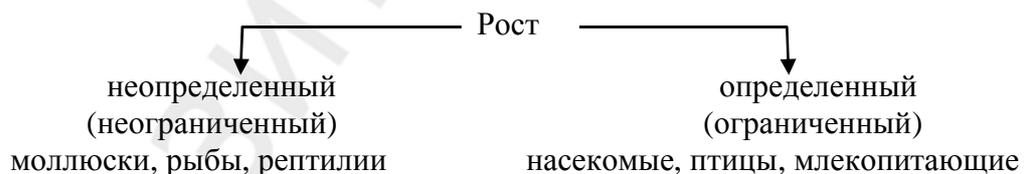


Рис. 94. Схема типов роста организмов

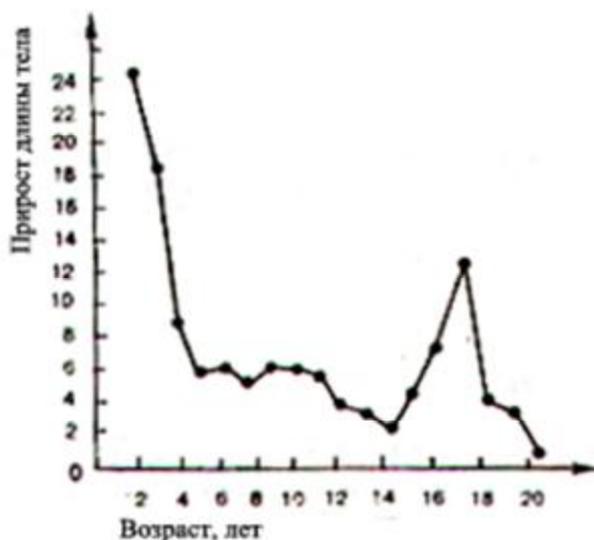


Рис. 95. Кривая скорости роста длины тела

Процесс роста человека протекает неравномерно, периоды быстрого роста сменяются периодами его замедления (рис. 95). Самый интенсивный рост наблюдается на первом году жизни, когда длина тела ребенка увеличивается примерно на 25 см. Далее темпы роста замедляются: за второй

год жизни ребенок вырастает на 10–11 см, за третий — на 8 см, от 4 до 7 лет — на 5–7 см ежегодно. Во втором периоде детства (младший школьный возраст) темпы роста замедляются до 4–5 см в год.

В подростковом возрасте (период полового созревания) наблюдается пубертатный скачок роста (7–8 см в год). Аналогично нарастает и масса тела.

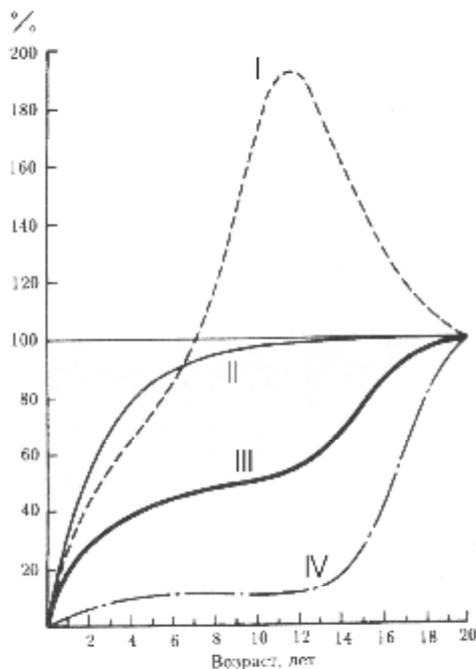


Рис. 96. Кривые роста различных органов и тканей человека

I — лимфоидный тип; II — мозговой тип; III — общий тип; IV — репродуктивный тип

полового созревания.

Мозговой или головной тип роста. Головной и спинной мозг, глаза, голова развиваются раньше любой другой части тела. Их интенсивный рост наблюдается сразу после рождения и к 10–12 годам они достигают размеров, характерных для взрослого человека.

Лимфоидный тип роста. Тимус, лимфатические узлы, лимфоидная ткань кишечника, селезенки, миндалины интенсивно растут и достигают максимального развития (больше, чем у взрослого) до наступления подросткового возраста (11–12 лет), а затем, вероятно, под влиянием половых гормонов, подвергаются обратному развитию до уровня, характерного для взрослого организма.

Репродуктивный тип роста. Яички, предстательная железа, семенные пузырьки, яичники, фаллопиевы трубы почти не увеличиваются в размерах до периода полового созревания, а затем быстро достигают размеров органов размножения взрослого человека.

Примерно до 10 лет темпы роста и нарастание массы тела у мальчиков и девочек одинаковы, а с 11–12 лет у девочек они ускоряются. После 15 лет мальчики уже опережают девочек по этим показателям и это превышение величины роста и массы тела в дальнейшем сохраняется. Таким образом, наибольшая интенсивность роста наблюдается на первом году жизни и в период полового созревания.

Не все ткани и системы органов растут у человека одинаково. Выделяют четыре *основных типа роста тканей и органов* (рис. 96).

Общий тип роста. Тело в целом, мышцы, скелет, органы дыхания, печень повторяют ход кривой роста длины тела и имеют два пика интенсивности роста — в первый год жизни и в период по-

Значительную роль в регуляции роста организма играют внутренние (гормональные) и средовые факторы. Особое значение в гормональной регуляции роста имеет гормон гипофиза *соматотропин*: при его недостатке развиваются карлики, а при избытке — гиганты (рост выше 2 м). Обычно прекращение секреции соматотропного гормона совпадает с наступлением полового созревания. Выделение гормона в зрелом возрасте ведет к увеличению размеров отдельных частей тела — кистей, стоп, частей лица (заболевание называется *акромегалия*). Определенное влияние на рост организма оказывают гормоны щитовидной и половых желез. Гормоны щитовидной железы значительно усиливают окислительные процессы в митохондриях, что ведет к повышению энергетического обмена. Половые гормоны влияют на величину основного обмена, синтез и отложение жира и др.

На рост организма существенно влияют и факторы внешней среды — свет, температура, продукты питания, в том числе витамины, микроэлементы и др. Свет играет важную роль в синтезе кальциферолов (витамина D). Значительное повышение или понижение температуры существенно изменяют скорость ферментативных реакций, что сказывается на росте организма. Для нормального роста организм ребенка нуждается в полноценном и сбалансированном (как качественно, так и количественно) питании. Важная роль принадлежит витаминам, особенно А, D и группы В, минеральным веществам и микроэлементам (соли кальция, калия, железа и др.). Важное значение имеет и весь комплекс социально-экономических факторов.

Последние сто лет отмечается *ускорение физического и физиологического развития детей и подростков — акселерация*. Акселерация проявляется уже на стадии внутриутробного развития, о чем свидетельствует увеличение длины тела новорожденных на 0,5–1,0 см и увеличение массы на 50–100 г по сравнению с показателями тридцатилетней давности. В настоящее время у большинства девушек рост прекращается в 16–17 лет, у юношей — в 18–19 лет. Несмотря на более раннее прекращение роста, за последние 30 лет он оказывается увеличенным у взрослых людей примерно на 8 см.

Существует много *гипотез*, объясняющих акселерацию. Генетики предполагают, что *одна из главных причин акселерации — повышение гетерозиготности* молодого поколения вследствие смешанных браков (явление гетерозиса).

Связывают это явление и с *социальными факторами*: улучшением питания, развитием медицины, снижением заболеваемости детей, урбанизацией, ускорением темпа жизни и др. Определенное значение, вероятно, имеют *повышение радиационного фона*, изменения магнитного поля Земли, электромагнитные волны при работе теле- и радиоустановок и др. Яв-

ление акселерации, по-видимому, представляет собой результат действия многих факторов и требует дальнейшего изучения.

Хронологический и биологический возраст

Хронологический возраст — это количество лет, прожитых человеком (истинный возраст, возраст документально подтвержденный).

Биологический возраст показывает, на сколько лет выглядит человек. Для определения биологического возраста используют следующие критерии:

- степень развития вторичных половых признаков;
- зрелость скелета (окостенение различных частей скелета происходит в разном возрасте);
- зубная зрелость (появление молочных зубов и замена их постоянными происходит в определенном возрасте).

Хронологический и биологический возраст совпадают не всегда.

КОНСТИТУЦИЯ И ГАБИТУС ЧЕЛОВЕКА

Конституция — это стойкие, генетически обусловленные особенности морфологии, физиологии и поведения человека. В понятие конституции включаются не только морфологические и физиологические особенности организма, но и его реактивность, поведение, интенсивность обменных процессов, сопротивляемость болезнетворным агентам и др.

Представление о конституциональных особенностях людей (конституциональных типах) появилось давно. Существует много различных классификаций. Мы остановимся на одной из них, предложенной в 1927 г.

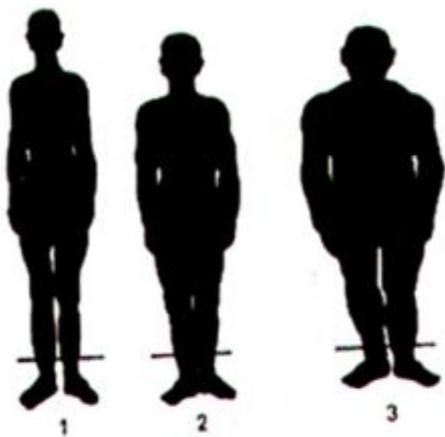


Рис. 97. Схема конституциональных типов людей (по М. В. Черноруцкому)
1 — астенический; 2 — нормостенический; 3 — гиперстенический

М. В. Черноруцким, которая помимо морфологических критериев учитывает и функциональные особенности типов. Согласно этой классификации выделяют три основных конституциональных типа: астеники, нормостеники и гиперстеники (рис. 97). Следует сразу отметить, что большинство людей не укладывается в параметры этих типов и занимает промежуточное положение.

Астеники (экторморфный тип) характеризуются узкой грудной клеткой, низким положением диафрагмы,

удлиненными легкими, небольшими размерами сердца удлиненно-капельной формы, относительно малой длиной кишечника с пониженной

всасывательной способностью, тонкими костями, длинными конечностями, малым количеством жировых отложений. Артериальное давление низкое. В крови снижено содержание холестерина. Интенсивно идут процессы диссимиляции. Для астеников характерны скованность движений, повышенная возбудимость, тяга к одиночеству в тяжелые периоды жизни. Они склонны к неврозам, расстройствам вегетативной нервной системы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулезу.

Нормостеники (мезоморфный тип) имеют пропорциональное телосложение, умеренное отложение жира. Они подвижны, энергичны, быстро и умело действуют в экстремальных условиях, склонны к заболеваниям верхних дыхательных путей, невралгиям; у них часто встречается атеросклероз.

Гиперстеники (эндоморфный тип) характеризуются толстыми костями, широкой грудной клеткой, высоким расположением диафрагмы, объемистым желудком и длинным кишечником с большой всасывательной способностью. Сердце относительно крупных размеров, расположено горизонтально. В крови отмечается повышенное содержание холестерина и мочевой кислоты, эритроцитов и гемоглобина. Гиперстеники склонны к ожирению, так как у них преобладают процессы ассимиляции, атеросклерозу, диабету, гипертонии, болезням почек и желчного пузыря. Люди этого типа уравновешены, спокойны, легко общаются и выражают свои чувства, в тяжелые периоды жизни избегают одиночества.

Габитус — это состояние человека в определенный промежуток времени. Оно включает: особенности осанки, походки, поведения; соответствие биологического и хронологического возраста; цвет кожных покровов; выражение лица и т. п. Габитус отражает состояние здоровья и самочувствие человека в данный момент. Например, *habitus adenoides* — состояние затрудненного дыхания через нос вследствие чрезмерного разрастания лимфоидной ткани носоглотки; *facies abdominalis* — страдальческое выражение лица при острых болях в животе. В своей работе врач должен уметь отличать патологический габитус пациента, требующий медицинского вмешательства, от конституционных особенностей, являющихся нормальными для данного человека.

Старение и смерть

Старение — общебиологическая закономерность «увядания» организма, свойственная всем живым существам. *Старость* — это заключительный естественный этап онтогенеза, заканчивающийся смертью.

Геронтология — наука о старении. Она изучает основные закономерности старения, проявляющиеся на различных уровнях организации живого, от молекулярно-генетического до организменного.

Гериатрия изучает особенности развития, течения, лечения и предупреждения заболеваний у людей старческого возраста.

Задача геронтологии состоит не только в том, чтобы продлить жизнь человека, но и в том, чтобы дать возможность людям старших возрастных групп активно участвовать в трудовой и общественной деятельности.

В процессе старения закономерно проявляются *возрастные изменения*, которые начинаются задолго до старости (у человека примерно с 35 лет) и постепенно приводят к ограничению функциональных приспособительных возможностей организма. Старость — это не болезнь, которую можно лечить, а этап индивидуального развития. Возникновение старческих изменений связано не только с календарным возрастом, но и с социальными факторами (экологическая обстановка, образ жизни, стрессы и т. п.).

Признаки старения обнаруживаются, прежде всего, *на организменном уровне* (во внешних особенностях): изменяются осанка и телосложение, появляется седина, теряется эластичность кожи (появление морщин), ослабляются зрение и слух, ухудшается память.

У пожилых людей происходят изменения *на уровне всех систем органов*. В сердечно-сосудистой системе происходят изменения стенок сосудов, их эластичности, разрастание в стенках сосудов и в сердце соединительной ткани, что приводит к повышению артериального давления, развитию атеросклероза и нарушению кровоснабжения тканей и органов.

В дыхательной системе происходит разрушение межальвеолярных перегородок, сокращение дыхательной поверхности, разрастание соединительной ткани, уменьшается жизненная емкость легких.

С возрастом наблюдаются инволюция половых желез, снижение продукции половых гормонов и гормонов щитовидной железы, снижается основной обмен, происходит гибель нейронов и нарушение регуляторных функций нервной системы, ослабляются реакции гуморального и клеточного иммунитета, ухудшается работа органов пищеварения.

В клетках уменьшается количество воды, снижается активный транспорт ионов, активность ферментных систем окислительного фосфорилирования, репликации ДНК, синтеза иРНК, репарации ДНК, вследствие чего накапливаются мутации.

Гипотезы старения

Геронтология располагает огромным количеством фактов об изменении различных структур и функций организма в процессе старения. Геронтологами выдвинуто свыше трехсот *гипотез старения*. Некоторые из них представляют чисто исторический интерес.

Гормональная гипотеза (Ш. Броун-Секар, 1889, С. Воронов, 1924): причина старения — снижение продукции половых гормонов.

Интоксикационная гипотеза (И. И. Мечников, 1903): причина старения — самоотравление в результате накопления продуктов азотистого обмена и продуктов гниения в толстом кишечнике.

Гипотеза перенапряжения центральной нервной системы (И. П. Павлов, 1912, Г. Селье, 1936): нервные потрясения и перенапряжения вызывают преждевременное старение.

Соединительнотканная гипотеза (А. А. Богомолец, 1922): изменения в соединительной ткани нарушают межтканевые взаимодействия и приводят к старению. Богомольцу А. А. принадлежит меткое выражение: «Человек имеет возраст своей соединительной ткани».

Большинство современных гипотез рассматривают старение как следствие первично возникающих изменений в генетическом аппарате клеток.

Согласно *генетическим гипотезам* в основе старения лежит *накопление «ошибок» и повреждений* (мутаций) в генетическом аппарате, случайно (*стохастически*) возникающих в процессе жизнедеятельности организма. Эти повреждения могут происходить на разных уровнях структурной организации.

Программные гипотезы старения основываются на допущении, что в организме функционируют своеобразные «часы», которые «запускают» механизмы возрастных изменений, однако, принцип их работы точно не установлен.

Имеется предположение (А. Хейфлик, 1965), что в организме *генетически запрограммировано число митозов клеток*, например, фибробласты эмбриона человека дают около 50 генераций. Это предположение в последние годы находит экспериментальное подтверждение. Цитологи установили, что *теломеры стабилизируют концы хромосом* и предохраняют их от слипания и разрушения. Во время митотического цикла при репликации ДНК на одном из концов хромосом теряется несколько субъединиц (пар нуклеотидов). *С каждым митозом длина теломеров уменьшается*. Когда длина теломеров достигает критической величины, клетки теряют способность делиться.

В середине 80-х годов был выделен фермент *теломераза*, позволяющий сохранять длину теломер за счет присоединения нуклеотидов. Клетки человека имеют гены теломераз, но эти гены в основном неактивны. В 1993 г. И. Харли и С. Грейдер установили, что в опухолевых клетках теломеразные гены активны. Этот факт открывает перспективы лечения опухолей путем подавления активности теломеразных генов и предупреждения старения клеток путем их активации.

Единой теории старения нет. Процесс старения следует рассматривать как совокупность взаимосвязанных генетических, регуляторных и трофических изменений, ведущая роль в которых принадлежит генетическим механизмам.

Наука, изучающая основы сохранения здоровья человека и увеличения продолжительности жизни, называется **валеологией** (от лат. valeo — быть здоровым). Впервые определение здоровья индивидуума было дано в

Уставе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): «Здоровье является состоянием полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов». Для продления активной жизни человеку необходимо вести *здоровый образ жизни*: трудиться, заниматься физическими упражнениями, избавляться от вредных привычек, рационально питаться. Важную роль в сохранении здоровья играет нормальный психологический климат в трудовом коллективе и в семье. В последние десятилетия наблюдается замедление процессов старения людей и увеличение продолжительности их жизни в связи с улучшением условий жизни — *ретардация* (от лат. *retardacio* — замедление).

Клиническая и биологическая смерть, проблема эвтаназии

Жизнь любого организма заканчивается смертью. Смерть подразделяют на *физиологическую (естественную)*, которая наступает в результате старения и *патологическую (преждевременную)*, наступающую в результате болезни или несчастного случая. Смерть у высших организмов — событие не одномоментное. В этом процессе различают два этапа — клиническую и биологическую смерть.

Признаками клинической смерти служит прекращение важнейших жизненных функций: потеря сознания, прекращение дыхания и остановка сердца. Некоторое время после клинической смерти еще сохраняется упорядоченный метаболизм клеток и органов. В этот короткий период, когда признаки жизни отсутствуют, но ткани еще живы, возможно возвращение организма к жизни — *реанимация* (от лат. *re* — приставка, обозначающая обратное действие и *animatio* — оживление). Постепенно наступает **биологическая смерть**, связанная с прекращением процессов самообновления в клетках и тканях, с нарушением упорядоченности химических реакций, приводящими к автолизу и к началу процессов разложения в организме. Наиболее чувствительны к недостатку кислорода клетки коры головного мозга, некротические изменения в которых начинаются уже через 5–6 мин после прекращения поступления кислорода. Выход из состояния клинической смерти возможен лишь в тех случаях, когда не повреждены жизненно важные органы. Реанимация широко применяется в различных областях медицины.

В последние годы широко обсуждаются проблемы **эвтаназии** — добровольного ухода из жизни безнадежно больного человека с помощью врача. Эвтаназия (от *eu* — хорошо и *thanatos* — смерть) по сути, противоречит клятве Гиппократова, согласно которой врач должен лечить больного до последнего момента его жизни.

Просят эвтаназию больные с длительным хроническим болевым синдромом: всевозможные рассеянные склерозы, параличи, т. е. люди, которые годами страдают и которые устали от своих страданий. Если больной абсолютно безнадежен и испытывает страшные страдания, то выходом из этой ситуации может быть эвтаназия. Различают два ее варианта — пас-

сивная и активная. При пассивной эвтаназии врачи перестают лечить больного или отключают его от жизнеобеспечивающей аппаратуры. При активной эвтаназии больному вводят средства, прекращающие его жизнь. В настоящее время эвтаназия при соблюдении весьма строгих правил законодательно разрешена в Нидерландах, Бельгии, Швейцарии, Люксембурге и одном американском штате (Орегон).

В Республике Беларусь эвтаназия запрещена. Проект новой редакции закона о здравоохранении, принятый депутатами в 2008 г., четко закрепляет норму о запрете эвтаназии в Беларуси. Альтернативой эвтаназии является паллиативная помощь, дающая временное облегчение болезни, но не излечивающее ее. Проблему решает создание системы оказания паллиативной помощи. Это сестринские дома, система хосписов и обслуживание больных на дому.

Применение эвтаназии сопряжено со многими моральными, этическими, религиозными, медицинскими и другими нормами поведения.

ОСНОВЫ ОБЩЕЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ

Факторы окружающей среды, действующие на живые организмы (экологические факторы), относятся к трем группам: абиотические, биотические и антропогенные. Для популяций человека выделяют факторы абиотические, биотические и социальные.

ФАКТОРЫ СРЕДЫ

Абиотические факторы — это факторы неживой природы: свет, температура, химический состав среды, геомагнитное поле Земли, гравитация, смена сезонов года, рельеф почвы, направление ветра и другие. В процессе эволюции у животных и растений выработались адаптации к абиотическим факторам:

1) к среде обитания: вода (рыбы), воздух (птицы), почва (крот); это особенности морфологии и функций систем органов, образ жизни;

2) к химическому составу среды (растения и животные пресных и соленых водоемов);

3) к световому и температурному режимам — *фотопериодизм* — реакции организмов на изменения длины светового дня; (растения светолюбивые и теневыносливые; густая шерсть у животных холодного климата, зимняя и летняя спячка; карликовые и стелющиеся растения холодного климата).

Биотические факторы — это взаимодействия живых организмов непосредственно (хищник-жертва, паразит-хозяин) или через изменения

среды обитания. Это различные формы биотических связей, основой которых являются *трофические связи* (цепи питания).

Антропогенные факторы — это влияние человека и разных видов его деятельности на популяции других видов и на среду их обитания.

ТРОФИЧЕСКИЕ СВЯЗИ

Трофические связи, или цепи питания, — это потоки энергии и элементов питания от одного организма к другим; это ряд взаимосвязанных видов, из которых каждый предыдущий служит пищей последующему. Любая цепь питания имеет три звена:

– *продуценты* органического вещества — автотрофные организмы (цианобактерии, растения);

– *консументы* (потребители органического вещества) — гетеротрофные организмы (некоторые бактерии, большинство протистов, грибы и животные);

– *редуценты (деструкторы)* — разрушители органического вещества погибших организмов (бактерии, грибы, насекомые, черви).

На основе цепей питания формируются биотические связи — категории взаимоотношений живых организмов в природе.

ФОРМЫ БИОТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ

Конкуренция — взаимоотношения организмов одного или разных видов, для которых необходимы одинаковые или сходные условия существования. Например, разные виды хищников и жертва: лиса, сова — грызуны.

Хищничество — взаимоотношения организмов разных видов (хищник и жертва), когда один убивает другого и использует его для однократного питания (например, волк и заяц, кошка и мышь).

Антибиоз — взаимоотношения организмов разных видов, когда продукты жизнедеятельности одних подавляют жизнедеятельность или вызывают гибель организмов других видов (например, антибиотики, фитонциды и бактерии).

Симбиоз — любая форма сожительства организмов разных видов.

Термин «симбиоз» (от греч. *sim* — рядом, *bios* — жизнь, живой) введен в биологию в 1879 г. де Бари. Различают следующие виды симбиоза:

а) *синойкия* (квартирантство) — сожительство места, при котором организм одного вида использует организм другого вида или его жилье в качестве места обитания, не принося ему ни пользы, ни вреда (рыба горчак откладывает икринки в мантийную полость моллюсков, ракообразные — морские желуди поселяются на раковине моллюсков);

б) *мутуализм* (от лат. *mutuus* — взаимовыгодный) — взаимовыгодное и взаимозависимое сожительство организмов разных видов (ак-

тиния и рак-отшельник, лишайник — сожительство гриба и автотрофных протистов);

в) *комменсализм* (от франц. commensal — сотрапезник, нахлебник) — постоянное или временное сожительство особей разных видов, при котором один организм использует другой как место обитания и питается остатками его пищи или продуктами выделения, не причиняя ему вреда (непатогенные бактерии толстого кишечника человека, ротовая амеба у человека); взаимоотношения хозяина и комменсала обычно имеют нейтральный характер;

г) *паразитизм* (от лат. para — около, situs — питание) — антагонистический симбиоз, при котором организм одного вида, поселяясь на или в теле организма другого вида, использует его в качестве среды обитания и источника питания, причиняя ему вред но, как правило, не уничтожая его.

ПАРАЗИТИЗМ

Паразитизм — универсальное явление природы, наиболее распространенная форма симбиоза. Паразитами являются все вирусы, многие бактерии, некоторые виды грибов и высших растений. Известно 10 000 видов паразитических протистов. В животном мире к паразитам относятся 7000 видов членистоногих, 20 000 видов гельминтов. Некоторые классы полностью представлены паразитическими организмами — это споровики, сосальщики и ленточные черви. Не имеют паразитических представителей только типы Губки, Кишечнополостные и Иглокожие.

Возраст паразитизма установить точно невозможно, так как после гибели паразиты быстро разрушаются и не сохраняются в геологических пластах. Академик Е. Н. Павловский считал, что «паразитизм чуть моложе жизни на Земле». Теоретически можно предположить, что паразиты появились одновременно с появлением протистов, поскольку в теле амебы обнаружены паразитирующие бактерии. В палеозое существовали уже многоклеточные паразиты, о чем свидетельствуют найденные отпечатки морских лилий (иглокожие), на «стебельках» которых были галообразные разрастания, вызываемые нематодами.

К паразитическому образу жизни свободноживущие организмы в процессе эволюции могут приходиться различными путями.

1. Хищник → сапрофаг → эктопаразит (пиявки, личинки мух).

Пиявка медицинская для человека является временным эктопаразитом (питается кровью), для мелких животных она может быть хищником — высасывает большое количество крови и животное погибает.

Личинки многих мух являются сапрофагами (питаются разлагающимися органическими остатками, трупами животных). Личинки вольфартовой мухи (обитают на волосистой части головы человека) и личинки оводов (подкожных, желудочных и полостных) являются облигатными паразитами.

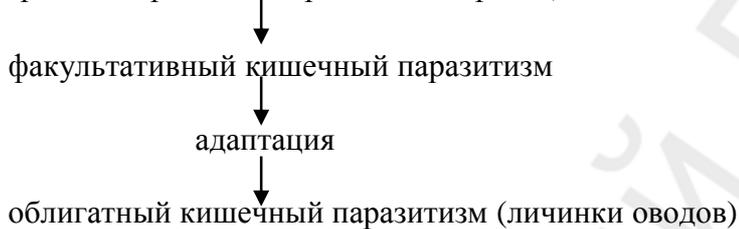
2. Свободный образ жизни → прикрепленный образ жизни → эктопаразитизм.

Свободноживущие усконогие раки могут переходить к прикрепленному образу жизни, когда фиксируются на подводных частях деревянных построек или днищах судов. Они переходят к эктопаразитизму, если прикрепляются к живым объектам — к раковинам моллюсков или к телу рыб.

3. Комменсализм → эндопаразитизм. Комменсализм → эктопаразитизм.

Если комменсал поселяется на покровах тела партнера, он может стать эктопаразитом. Эндопаразитом он становится в том случае, когда попадает внутрь организма в полости тела, связанные с внешней средой. Эндокомменсалом является кишечная амеба в организме человека.

4. Транзит через пищеварительный тракт (личинки комнатной мухи)



Основателями науки паразитологии являются немецкий зоолог Р. Лейкарт и русский зоолог Е. Н. Павловский.

Паразитология изучает явление паразитизма, биологию и экологию паразитов, вызываемые ими заболевания, меры профилактики болезней и способы борьбы с паразитами.

Медицинская паразитология изучает паразитов человека и вызываемые ими болезни, разрабатывает методы их диагностики, лечения и профилактики.

Медицинская паразитология включает три раздела:

1) *протистология* изучает протистов — возбудителей заболеваний человека;

2) *гельминтология* изучает паразитических червей (гельминтов) человека;

3) *арахноэнтомология* изучает клещей и насекомых, которые переносят возбудителей, являются их природными резервуарами или возбудителями болезней человека.

Основная задача медицинской паразитологии — разработка комплекса мероприятий, которые обеспечивают профилактику и полную ликвидацию паразитарных болезней человека.

Наиболее полное определение паразита дал Е. Н. Павловский: «*Паразиты* — это организмы, которые живут за счет особей другого вида, будучи биологически или экологически тесно связанными с ними в своем жизненном цикле на большем или меньшем его протяжении. Паразиты питаются соками тела, кровью, тканями или переваренной пищей своих хозя-

ев, причем такой паразитический образ жизни является специфическим видовым признаком. Кроме того, паразиты постоянно или временно используют организм хозяина как территорию своего обитания». *Хозяин паразита* — организм, который обеспечивает его жильем и пищей.

Таким образом, *критериями паразитизма* являются:

- пространственные отношения с хозяином (контакт паразита и хозяина);
- питание за счет хозяина;
- патогенное воздействие на хозяина (способность вызывать заболевание).

Классификация паразитов

По характеру связи с хозяином:

1) **истинные паразиты** — это организмы, для которых паразитический образ жизни является обязательной формой существования и видоспецифичным признаком (например, гельминты кишечника, вши, блохи); они связаны с хозяином на большем или меньшем протяжении жизненного цикла;

2) **ложные паразиты** (псевдопаразиты) — это свободноживущие организмы, но при случайном попадании в организм другого вида сохраняющие в нем жизнеспособность и могут причинять этому организму вред (например, личинки комнатной мухи в кишечнике человека);

3) **сверхпаразиты** (гиперпаразиты) — это паразиты, живущие у паразитов (например, бактерии у протистов и насекомых-паразитов).

По длительности связи с хозяином:

1) **постоянные** — весь свой жизненный цикл (или большинство стадий развития) проводят в организме хозяина, используя его как источник питания и место обитания (например, аскарида, цепни, вши); у них может быть один хозяин или несколько;

2) **временные** — обитают на хозяине и питаются за его счет на определенной стадии жизненного цикла, или нападают на него только для питания:

а) *личиночный* паразитизм (у некоторых мух) — болезни называются *миазы*;

б) *имагинальный* паразитизм (имаго — взрослая форма клещей и насекомых) у блох и комаров.

По локализации у хозяина:

1) **эктопаразиты** — обитают на покровах тела хозяина (вши, блохи, клещи);

2) **эндопаразиты** — локализованы внутри организма хозяина:

а) *внутриполостные* — локализованы в полостях, соединяющихся с внешней средой (например, в кишечнике — аскарида, власоглав);

б) *тканевые* локализованы в тканях и закрытых полостях; (например, печеночный сосальщик, личинки ленточных червей);

в) *внутриклеточные* — паразитируют в клетках; (например, малярийные плазмодии, токсоплазма).

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЗЯЕВ ПАРАЗИТОВ

В зависимости от стадии развития паразита хозяева бывают:

1) *дефинитивные* (основные, окончательные) — в их организме паразит достигает половой зрелости и проходит его половое размножение (например, человек для вооруженного цепня, малярийный комар для возбудителей малярии);

2) *промежуточные* — в их организме обитает личиночная стадия паразита или проходит его бесполое размножение (например, свинья для вооруженного цепня, человек для возбудителей малярии);

3) *дополнительные*, или вторые промежуточные хозяева (например, рыбы для кошачьего сосальщика);

4) *резервуарные* — в их организме идет накопление инвазионных стадий паразита без его развития (например, хищные рыбы для лентеца широкого, дикие грызуны для лейшманий).

В зависимости от условий для развития паразита хозяева могут быть:

1) *облигатные* (естественные) — обеспечивают оптимальные условия для развития паразита (наилучшую выживаемость, быстрый рост, наибольшую плодовитость), так как имеются биоценотические связи (возможность естественного способа заражения) и биохимические условия; (например, человек для аскариды человека и лентеца широкого);

2) *факультативные* — характеризуются наличием биоценотических связей, но отсутствием оптимальных биохимических условий для развития паразита, поэтому в их организме сокращается срок его жизни или он не проходит полный цикл развития (например, кошка для лентеца широкого или человек для свиной аскариды);

3) *потенциальные* хозяева обеспечивают биохимические условия для развития паразита, но отсутствуют биоценотические связи, т.е. естественные пути заражения (например, травоядные животные для трихинеллы).

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ

Паразитизм — явление экологическое. Взаимоотношения паразита, хозяина и их среды обитания изучает *экологическая паразитология*, основы которой были заложены в 1930-е годы работами В. А. Догеля, В. Н. Беклемишева и Е. Н. Павловского.

Е. Н. Павловский в работе «Организм как среда обитания» описывает специфику среды обитания паразита. Организм хозяина является для

паразита средой обитания первого порядка, так как с хозяином у него устанавливаются непосредственные отношения (питание, место проживания). Окружающая хозяина внешняя среда также действует на паразита, но через организм хозяина. Она является для паразита средой обитания второго порядка.

Организм хозяина заселяется паразитами разных систематических групп, поражающих различные ткани и органы. Например, ротовую полость — бактерии, печень — сосальщики печеночный и кошачий, лямблия, кишечник — круглые и ленточные черви, протисты, бактерии. Весь комплекс паразитов организма одного хозяина Е. Н. Павловский назвал *паразитоценозом*.

Взаимодействия паразита и хозяина происходят на двух уровнях:

- 1) *организменном* — формирование системы «паразит-хозяин»;
- 2) *популяционном* — формирование «паразитарной системы».

Характеристика системы «паразит-хозяин»

Система «паразит-хозяин» включает одну особь хозяина и группу особей паразита.

Для формирования системы паразит-хозяин необходимо соблюдение следующих условий:

- а) паразит и хозяин должны вступить в контакт друг с другом;
- б) хозяин должен обеспечить паразиту условия для его развития;
- в) способность паразита противостоять реакциям со стороны организма хозяина.

Способы проникновения паразита в организм хозяина могут быть различны.

1) **Алиментарный** (через рот, чаще с пищей и водой) — это основной путь: яйца гельминтов, цисты протистов при несоблюдении правил личной гигиены и гигиены продуктов питания (овощи, фрукты); личинки гельминтов (трихинелла) и вегетативные формы протистов (токсоплазма) при недостаточной кулинарной обработке мясных продуктов.

2) **Воздушно-капельный** (респираторно — через слизистые оболочки дыхательных путей) — вирусы гриппа, бактерии дифтерии и чумы, некоторые протисты (токсоплазма, цисты почвенных амёб).

3) **Контактно-бытовой** (непосредственные контакты с больным человеком или животным, через белье и предметы домашнего обихода) — яйца контактных гельминтов (острица, карликовый цепень) и членистоногие (вши, чесоточный клещ).

4) **Трансмиссивный** — при участии кровососущего переносчика членистоногого:

- а) *инокуляция* — через хоботок переносчика при сосании крови (малярийные плазмодии, трипаномы);

б) *контаминация* — при расчесах и втирании в кожу экскрементов или гемолимфы переносчика, содержащих возбудителя болезни (вшиевые тифы, чума).

5) **Трансплацентарный** (через плаценту) — токсоплазма, малярийные плазмодии.

6) **Перкутанный** (через кожу) — активное проникновение личинок паразита через неповрежденную кожу (анкилостомиды, шистосомы).

7) **Половой** (при половых контактах) — влагалищная трихомонада.

8) **Трансфузионный** (при переливании инфицированной крови) — малярийные плазмодии, трипаносомы.

9) **Использование нестерильных инструментов** — шприцы, инструментарий в акушерской и хирургической клиниках (вирус СПИДа, трихомонады).

Своеобразие системы «паразит-хозяин» выражается в ее двойственности (дуализме). С одной стороны, это антагонизм компонентов системы, так как *паразитизм есть антагонистический симбиоз*. С другой стороны, в процессе эволюции происходит сглаживание антагонистических отношений между паразитом и хозяином и *выработка равновесной системы*. Естественный отбор действует на систему «паразит-хозяин» как на целостную единицу, в результате чего она становится более устойчивой и способствует сохранению вида и хозяина, и паразита. Пути эволюции паразита и хозяина идут параллельно (коэволюция), но направления их различны. *Эволюция паразита идет по пути усложнения механизмов адаптации к хозяину, эволюция хозяина — по пути совершенствования механизмов защиты от паразита*. Следовательно, в системе «паразит-хозяин» наблюдается и коадаптация (взаимная адаптация): у паразита это морфологические и биологические адаптации, у хозяина — ответные реакции клеток, тканей и всего организма в целом.

«Результаты» взаимоотношений в системе «паразит-хозяин» могут быть различными. Если достаточно сильны защитные механизмы организма хозяина, наблюдается гибель паразита. Если паразит обладает высокой патогенностью, а защитные механизмы хозяина недостаточны, развивается заболевание, которое может привести к гибели хозяина (часто вместе с хозяином погибает и паразит). Если отношения паразита и хозяина относительно сбалансированы, наблюдается *паразитоносительство* (наличие в организме возбудителя без выраженных клинических признаков заболевания).

С медицинской точки зрения представляет интерес такая характеристика паразита как **патогенность** (*способность вызывать заболевание*). Патогенность паразита — понятие относительное. Она зависит от целого ряда факторов: от генотипа хозяина, его возраста (к заражению наиболее чувствительны молодые организмы и люди пожилого возраста), от пище-

вого режима (неполноценная диета ослабляет организм хозяина и способствует увеличению числа паразитов и количества откладываемых ими яиц, сокращению сроков их развития; повышение сахара в крови человека приводит к более частым и более тяжелым приступам малярии), дозы или степени инвазии (количества попавших в организм хозяина цист, яиц или личинок паразита), от степени сопротивляемости организма хозяина, от наличия у хозяина других паразитов и заболеваний. Патогенность паразита зависит также от его генотипа — имеются сильно патогенные и слабо патогенные штаммы паразитов (например, бактерий). *Степень проявления патогенности паразита называется вирулентностью.*

Антагонизм взаимоотношений в эволюционно древних системах (аскарида — человек, острица — человек) практически отсутствует и проявляется только на определенных стадиях жизненного цикла паразита. Резко выраженная патогенность встречается в случаях, если система «паразит-хозяин» относительно молодая, если имеют место случаи извращенной локализации, например, если *Escherichia coli*, обитающая в кишечнике, заносится в легкие, то вызывает пневмонию, если в организм человека попадают некоторые свободноживущие представители (почвенные амебы, мучной клещ).

Вторая характеристика — **специфичность паразита**. *Специфичность — это проявление степени адаптации паразита к хозяину:*

1) *гостальная* (хозяйинная): моногостальные паразиты имеют хозяина одного вида (аскарида человека), полигостальные — различные виды хозяев (лейшмании, трихинеллы);

2) *топическая* (место паразитирования): определенная локализация у хозяина (головная и платяная вши, чесоточный клещ, гельминты кишечника);

3) *возрастная* (острицы и карликовый цепень чаще поражают детей);

4) *сезонная* (вспышки амебной дизентерии связаны с весенне-летним периодом — период фруктов и овощей, трихинеллеза — с осенне-зимним — период охоты и убоя домашних свиней).

Морфофизиологические адаптации паразитов

Условия сохранения жизни хозяина требуют от паразита максимальной приспособленности к хозяину при возможно меньших нарушениях его жизненных функций. Чем теснее контакт паразита и хозяина, тем сильнее выражен регресс ряда систем органов паразита, который сопровождается развитием специализированных структур (органы фиксации), усложнением отдельных систем органов (например, половой системы).

Морфофизиологические адаптации связаны с изменением внешнего и внутреннего строения паразитов и функционирования их систем органов.

Прогрессивные адаптации:

– наличие органов фиксации (присасывательные диски у лямблии, присоски и крючья у плоских червей, ротовой аппарат у клещей, коготки на лапках вшей);

– сложное строение наружных покровов (кутикула, тегумент), которые защищают паразитов от действия факторов внешней среды и пищеварительных соков хозяина;

– молекулярная «мимикрия» — сходство структуры белков и ферментов паразита и хозяина (белки и гликопротеины хозяина встраиваются в наружные покровы эндопаразитов);

– выделение кишечными паразитами антиферментов (защита от переваривания соками хозяина);

– гермафродитизм и интенсивное развитие половой системы;

– инкапсулирование личинок паразитов как защитная реакция от действия ферментов и антител хозяина.

Регрессивные адаптации:

– упрощение строения нервной системы и органов чувств;

– отсутствие пищеварительной системы у ленточных червей.

Биологические адаптации паразитов

Биологические адаптации связаны с особенностями размножения и жизненными циклами паразитов:

– высокая плодовитость (цепень свиной образует до 100 тыс. яиц в сутки, аскарида человека — 250 тыс. яиц в сутки, свободноживущие ресничные черви — 5–10 яиц);

– разнообразие форм бесполого размножения (шизогония и спорогония у споровиков, почкование у ленточных червей, полиэмбриония у сосальщиков — из одного мирацидия образуется до 2-х тыс. церкарий, потенциальное потомство одной фасциолы до 7 млн. церкарий в сутки);

– сложные циклы развития с наличием нескольких личиночных стадий и сменой хозяев (сосальщики);

– миграции по организму хозяина (аскарида, цепень свиной, трихинелла).

Патогенное действие паразита на организм хозяина

Механическое повреждение органов и тканей: мигрирующие личинки аскарид нарушают целостность стенки кишечника и альвеол легких, клубки аскарид и ленточных червей могут вызывать непроходимость кишечника и разрывы его стенки, паразитирующие в печени сосальщики вызывают закупорку желчных ходов. Присоски плоских червей, ущемляя слизистую кишечника, приводят к некрозу тканей. Хоботки клещей и насекомых повреждают кожные покровы и т. д.

Токсико-аллергическое действие оказывают продукты жизнедеятельности (гемолизины, гистолизины, тилакогены, антиферменты, трофо-

гогоны) или распада погибших паразитов. Гистолизины вызывают нарушение целостности тканей хозяина, вызывают их ферментативное расплавление. Тилакогены обуславливают реактивные разрастания тканей в месте нахождения паразита. Антиферменты препятствуют действию ферментов хозяина, блокируют действие фагоцитов, препятствуют свертыванию крови хозяина. Трофогогоны вызывают в организме хозяина приток пищевых частиц к месту обитания паразита. Продукты обмена паразитов являются сильными антигенами для организма хозяина. Приступ малярии связан с выходом в кровь продуктов метаболизма плазмодиев при разрушении эритроцитов. Массовая гибель личинок трихинелл при введении антигельминтиков может вызвать смерть больного от анафилактического шока. При «укусах» насекомых-эктопаразитов человек ощущает зуд в результате токсического действия их слюны на нервные окончания в коже. Кожные высыпания, эозинофилию, головные боли вызывают продукты обмена циркулирующих в крови личинок гельминтов.

Паразиты и продукты их жизнедеятельности действуют как **биологические мутагенные факторы**.

Поглощение питательных веществ и витаминов из организма хозяина. Гельминтозы обычно сопровождаются гиповитаминозами (А и С). Широкий лентец в организме человека избирательно поглощает витамин В₁₂, что приводит к развитию анемии. Паразиты питаются кровью, тканевой жидкостью, тканями и переваренной пищей хозяев. Чем больше масса тела эндопаразита, тем большее количество питательных веществ он поглощает в организме хозяина (например, широкий лентец и бычий цепень).

Открытие путей для вторичной инфекции: протисты, гельминты и их личинки, клещи и насекомые, нарушая целостность кожных покровов или слизистой стенки кишечника, открывают пути для проникновения микроорганизмов.

Нарушение всех процессов обмена веществ у хозяина (белкового, углеводного, жирового и др.), общее ослабление организма, снижение его сопротивляемости и повышение чувствительности к другим заболеваниям (аскаридоз часто сочетается с дизентерией, брюшной тиф — с гельминтозами).

Биологически активные вещества многих паразитов обладают **иммуносупрессивным действием**. Они способны подавлять ответные иммунные реакции хозяина. Вместе с тем, некоторые паразиты играют важную роль в *стимулировании иммунной системы*, поддержании ее на высоком уровне и в конечном итоге в сохранении гомеостаза хозяина.

Некоторые **паразиты стимулируют онкогенез** — образование злокачественных опухолей: клонорх и описторх — холангиокарциному, шистосомы — рак мочевого пузыря и прямой кишки.

Паразиты могут оказывать неблагоприятное влияние на **течение беременности и развитие плода** (малярийные плазмодии, токсоплазма, опи-

сторх): вызывают токсикозы беременности, выкидыши, нарушения развития плода (врожденные пороки).

Ответные реакции организма хозяина

Первая реакция организма хозяина — попытка убить паразита неспецифическими защитными средствами (свободные радикалы, гидролазы), затем попытка нейтрализовать факторы его «агрессии» (протеазы, ингибиторы ферментов), в случае неэффективности этих действий проявляются различные уровни защитных реакций организма хозяина.

Клеточный уровень защитных реакций характеризуется изменением формы или гипертрофией пораженных клеток и их органоидов, вследствие чего повышается сопротивление клеток проникновению в них паразитов (например, изменение эритроцитов человека при малярии).

Тканевой уровень защитных реакций — это способность организма хозяина изолировать паразита от здоровой ткани (капсулообразование в мышцах при трихинеллезе и псевдоцисты токсоплазм в головном мозге). Стенка капсулы и оболочка псевдоцисты образуются за счет тканей организма хозяина и являются одной из форм адаптации к тканевому паразитизму.

Организменный уровень — иммунные ответные реакции хозяина на действие паразита (образование антител и иммунных лимфоцитов, фагоцитоз).

Антигены многих паразитов сходны, поэтому у хозяев вырабатываются общие защитные механизмы против многих паразитов. Затрудняет выработку иммунитета при паразитарных болезнях смена стадий развития возбудителя, так как антигены каждой стадии специфичны. Наиболее напряженный иммунитет вызывают личиночные стадии. Иммунные реакции вызывают снижение скорости размножения паразитов и задержку их развития.

Характеристика «паразитарной системы»

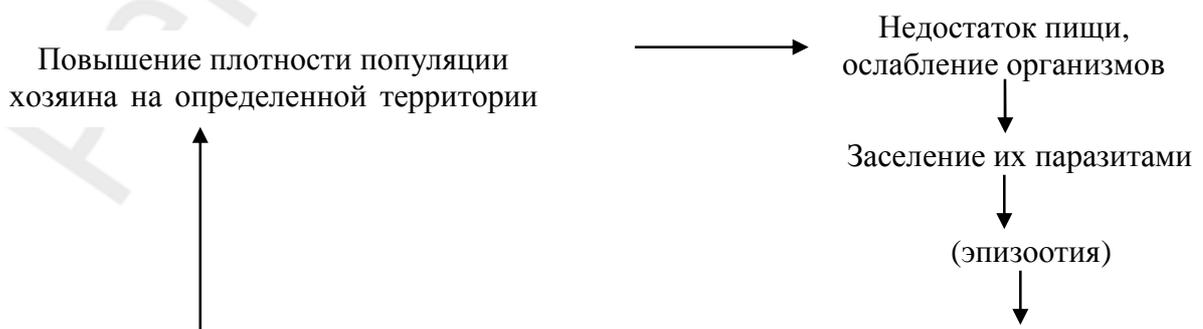
Понятие «паразитарная система» введено В. Н. Беклемишевым (1956). Она включает популяцию паразита определенного вида, одну или несколько популяций хозяина или хозяев. Паразитарные системы бывают двухчленными (паразит-хозяин), трехчленными (паразит — переносчик или промежуточный хозяин — окончательный хозяин) и множественными (паразит — несколько промежуточных хозяев — окончательный хозяин). В паразитарной системе паразит всегда представлен особями одного вида. Другие члены системы могут быть представлены особями одной или нескольких разных популяций. На уровне особи мы говорим о патогенности паразита, который вызывает болезнь хозяина. На уровне популяции мы применяем термин «заболеваемость» (количество больных на 100 000 особей популяции). Массовые заболевания в популяциях животных называются *эпизоотиями*, а в популяциях человека — *эпидемиями*.

Паразиты являются естественными компонентами биогеоценозов, и вызываемые ими болезни и эпизоотии принадлежат к числу нормальных функций биоценоза. «Вредный» для одной особи паразит становится биологически «полезным» для популяции и вида. *Паразиты являются более совершенными регуляторами численности популяций животных, чем хищники, потому что они регулируют численность и самих хищников. Популяция хозяев без паразитов будет обречена на гибель. «Роль паразитов в природе — стабилизация экосистем»* (В. Н. Беклемишев). Это положение имеет отношение только к популяциям животных.

Адаптации паразитов к хозяевам на популяционном уровне:

- 1) высокая плодовитость;
- 2) наличие свободноживущих стадий (угрица кишечная) или подвижных личинок (мирацидий и церкарий сосальщиков) для активного поиска хозяина;
- 3) наличие покоящихся стадий (цисты, яйца) для переживания неблагоприятных условий;
- 4) включение в цикл развития паразитов промежуточных и резервуарных хозяев. Резервуарные хозяева накапливают инвазионные стадии паразитов для транспортировки их к окончательным хозяевам;
- 5) синхронизация циклов развития паразита и поведения хозяина. Например, заражение человека урогенитальным шистосомозом происходит при купании, когда личинки сосальщика, плавающие в воде, проникают в кровеносные сосуды через кожу. Наибольшая вероятность купания человека — середина дня (жаркое время суток). Именно к этому времени приурочен массовый выход личинок из моллюсков (промежуточного хозяина). Второй пример. Личинки филярий — микрофилярии — в организме человека совершают суточные миграции из периферических кровеносных сосудов в более глубокие и наоборот. Переносчиками личинок являются кровососущие насекомые (мошки, комары, москиты). Для кровососания они нападают на человека в полдень и в сумерки и к этому времени микрофилярии накапливаются в периферических кровеносных сосудах.

Паразитизм следует рассматривать как экологический фактор, регулирующий численность популяции хозяев в биогеоценозах. Регуляция численности популяций хозяев в паразитарных системах идет по принципу обратной связи (рис. 98).



Избыток пищи на прежней территории, более сильные и здоровые особи дают больше потомков



Уменьшение численности популяции хозяина в результате гибели части особей

Рис. 98. Схема регуляции паразитами численности популяций хозяев

Борьба с паразитами осложняется целым рядом причин:

- 1) широкое повсеместное распространение паразитов и многообразие их видов;
- 2) большие адаптационные возможности у паразитов к различным условиям среды обитания;
- 3) развитие у возбудителей резистентности к антипаразитарным средствам, а у переносчиков-насекомых — к инсектицидам;
- 4) трудности создания вакцин.

Конечными целями практической паразитологии является защита человека, животных и растений от воздействия паразитов.

Академик К. И. Скрыбин разработал и предложил *биологические основы профилактики паразитарных заболеваний*. Это — «комплекс профилактических мероприятий, основанных на детальном изучении биологии возбудителя, путей миграции стадий его развития, биологии промежуточных хозяев, что дает возможность прервать какое-либо звено цикла развития паразита». Эти рекомендации совместно с санитарно-гигиеническими мероприятиями значительно повышают эффективность борьбы с паразитарными болезнями человека.

ТРАНСМИССИВНЫЕ И ПРИРОДНООЧАГОВЫЕ БОЛЕЗНИ

Паразитарные болезни (паразитозы) в зависимости от природы возбудителя подразделяются на несколько групп (табл. 5).

Таблица 5

Систематические группы паразитов и вызываемые ими группы болезней человека

Таксоны паразитов	Названия болезней	Группы болезней
Вирусы Микоплазмы Хламидии Риккетсии Бактерии Спирохеты	Инфекции	Инфекции
Грибы	Микозы	Микозы
Протисты Гельминты	Протозозы Гельминтозы	Инвазии
Клещи Насекомые	Акаринозы Инсектозы	Инфестации

Заболелания, возбудители которых передаются только от животных к животным, называются *зоонозы* (чума кур и свиней). Заболелания, возбудители которых передаются только от человека к человеку, называются *антропонозы* (корь, дифтерия).

Заболелания, возбудители которых передаются от одного организма к другому посредством кровососущих переносчиков (насекомые, клещи), называются **трансмиссивными** (малярия, таежный энцефалит). Они подразделяются на:

– *облигатно-трансмиссивные*, возбудители которых передаются только через специфических переносчиков (малярия — комарами рода *Anopheles*, таежный энцефалит — таежными клещами);

– *факультативно-трансмиссивные*, возбудители которых могут передаваться как через переносчиков, так и другими путями (заражение туляремией и сибирской язвой возможно через многочисленных переносчиков и при разделке туш больных животных).

Любая *трансмиссивная болезнь представляет собой трехкомпонентную систему*, которая включает паразита-возбудителя, позвоночного хозяина и членистоногого-переносчика (клещи, насекомые).

В 1940 г. Е. Н. Павловский разработал учение **о природной очаговости трансмиссивных болезней**. Оно возникло на стыке экологии, паразитологии, эпидемиологии и ландшафтной географии. Представления о природной очаговости болезней (роль диких животных в передаче чумы) впервые были изложены в работах Д. К. Заболотного. В основе концепции природной очаговости болезней лежат экологические принципы.

Природно-очаговыми называются болезни, связанные с комплексом природных условий. Они существуют в определенных биогеоценозах независимо от человека и для их поддержания важное значение имеют трофические связи. Е. Н. Павловский дал следующее определение природно-очаговых болезней: «Природная очаговость трансмиссивных болезней — это явление, когда возбудитель, специфический его переносчик и животные-резервуары возбудителя в течение смены своих поколений неограниченно долгое время существуют в природных условиях вне зависимости от человека, как по ходу своей уже прошедшей эволюции, так и в настоящий ее период». *Природный очаг* — это наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов, где осуществляется циркуляция возбудителя без заноса его извне неопределенного долгий срок.

Компоненты природного очага заболелания:

- 1) возбудитель заболелания;
- 2) доноры возбудителя;
- 3) восприимчивые к данному возбудителю организмы (реципиенты);
- 4) переносчики возбудителя;
- 5) определенные условия среды (биотоп).

Первоначальная природная очаговость была предложена по отношению к трансмиссивным заболеваниям, но позднее выяснилось, что природно-очаговый характер имеют и нетрансмиссивные заболевания: описторхоз, трихинеллез и др. В таких очагах передача возбудителя осуществляется пищевым или контактным путем.

ЧАСТНАЯ ПАРАЗИТОЛОГИЯ

a

б

Тип Саркомастигофора. Класс Жгутиковые. Трихомонада

Trichomonas vaginalis — возбудитель урогенитального трихомоноза. Заболевание распространено повсеместно.

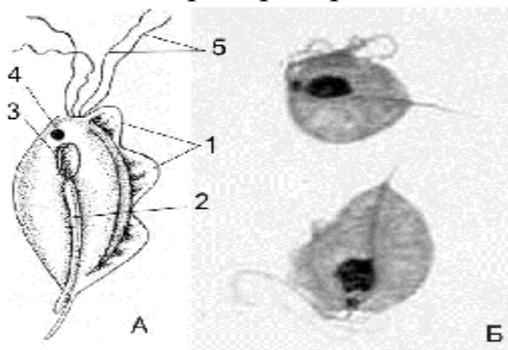


Рис. 99. Морфология трихомонады: *a* — схема: 1 — ундулирующая мембрана; 2 — аксостиль; 3 — ядро; 4 — кинетопласт; 5 — жгутики; *б* — трофозоит (7 × 40)

Морфологические особенности (рис. 99): имеет овальную форму с заостренным длинным шипом на заднем конце. Размеры тела до 30 мкм. Имеет 5 жгутиков. Один жгутик идет вдоль ундулирующей мембраны. По середине тела проходит опорный стержень (аксостиль). В цитоплазме расположено ядро и пищеварительные вакуоли.

Жизненный цикл (рис. 100): заражение происходит при половых контактах, возможно заражение через нестерильный гинекологический

инструментарий и перчатки. Поражает мочеполовые пути, вызывая воспалительные процессы. Цист не образует.

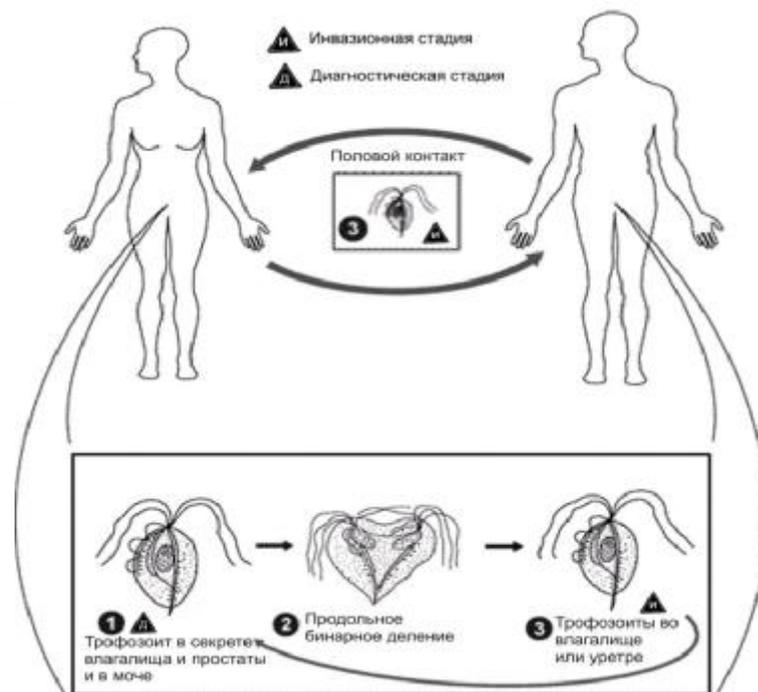


Рис. 100. Жизненный цикл возбудителя урогенитального трихомоноза

Патогенное действие.

Механическое (разрушение слизистой мочеполювых путей).

Токсико-аллергическое (отравление организма продуктами жизнедеятельности).

Характерные симптомы: при остром течении наблюдаются зуд, жжение в мочеполювых путях, местный воспалительный процесс, обильные жидкие выделения зеленоватого цвета с неприятным запахом.

Иногда возможны осложнения в виде уретрита и простатита у мужчин.

Лабораторная диагностика: обнаружение трофозоитов в нативных мазках содержимого из мочеполювых путей.

Профилактика: выявление и лечение больных, исключение случайных половых контактов, стерильность инструментов смотровых кабинетов, санитарно-просветительная работа.

Тип Плоские черви. Класс Сосальщнки.

Кошачий (сибирский) сосальщик

Opisthorchis felineus — биогельминт, возбудитель описторхоза. Заболевание имеет природную очаговость, распространено преимущественно в Сибири по берегам больших рек. Отдельные очаги встречаются на Украине, в Прибалтике, Беларуси и других странах.

Морфологические особенности (рис. 101): цвет тела бледно-желтый, длина около 10 мм.

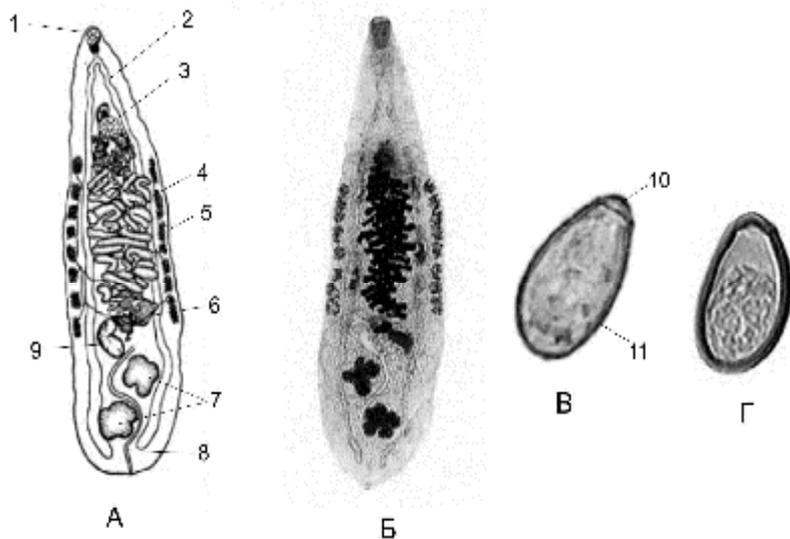


Рис. 101. Морфологические особенности *O. felinus*:

a — схема строения мариты: 1 — ротовая присоска; 2 — ветвь кишечника; 3 — брюшная присоска; 4 — матка; 5 — желточники; 6 — яичник; 7 — семенники; 8 — выделительный канал; 9 — семяприемник; *б* — марита ($\times 20$); *в* — схема строения яйца: 10 — крышечка; 11 — оболочка; *г* — яйцо (7×40)

В средней части тела расположена петлеобразно извитая *матка*, за ней — *округлый яичник* и *бобовидный семяприемник*. В задней части тела находятся *2 розетковидных семенника*, между которыми виден *S-образно изогнутый центральный канал выделительной системы*. Каналы *средней кишки не ветвятся*; между ними и краем тела расположены *желточники*.

Цикл развития: основные хозяева — *человек*, *кошка*, *бака* и другие *рыбоядные животные* (рис. 102). *Первый промежуточный хозяин — пресноводные моллюск a (Bithynia leachii)*, *второй — рыбы*.

Стадии жизненного цикла: *матка*, *яйцо* → *мирацидий* → *спорозиста* → *редия* → *церкарий* → *метацеркарий*.

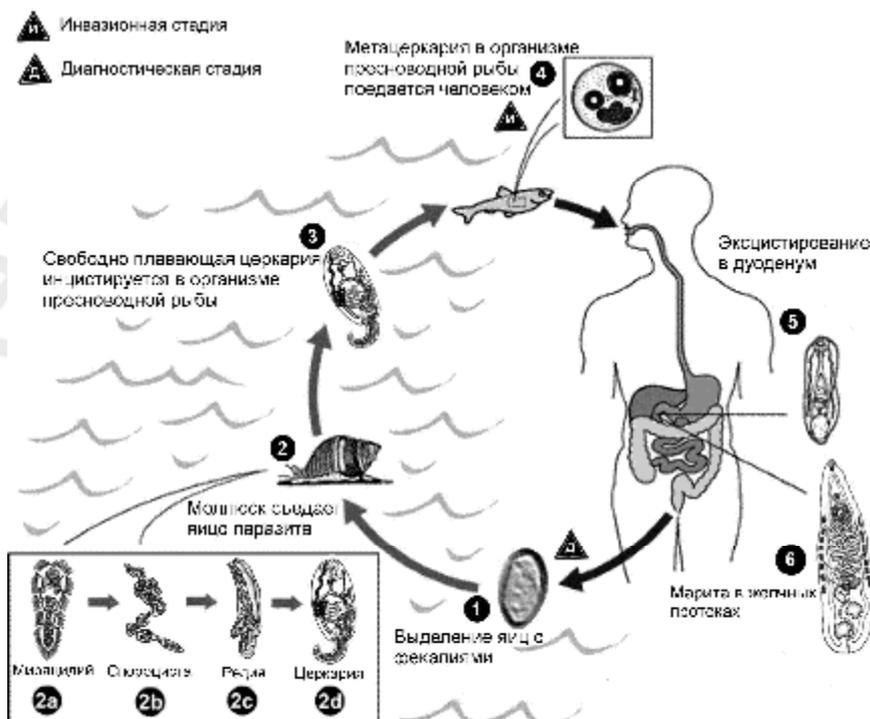


Рис. 102. Схема цикла развития *O. felineus*

Заражение человека происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной *пресноводной рыбы*, в которой находятся *метацеркарии*.

Метацеркарии кошачьего сосальщика устойчивы к действию температуры: при замораживании рыбы до $-3-12^{\circ}\text{C}$ они погибают через 25 дней. К гибели метацеркарий приводит и быстрое замораживание при $-30-40^{\circ}\text{C}$. При интенсивном посоле рыбы метацеркарии погибают через 8–10 суток. Взрослые паразиты (мариты) локализуются в печени и поджелудочной железе окончательного хозяина.

Патогенное действие.

Механическое (повреждение присосками стенок желчных протоков и их закупорка, разрушение клеток печени и поджелудочной железы, атрофия долек печени, фиброз этих органов).

Токсико-аллергическое (отравление организма продуктами жизнедеятельности).

Питание за счет организма хозяина и нарушение обменных процессов (поглощение питательных веществ и витаминов).

Мутагенное (у больных описторхозом часто развивается первичный рак печени).

Характерные симптомы: *сильные боли по ходу желчных протоков и проекции желчного пузыря, в правом подреберье, снижение аппетита, тошнота, рвота, нарушение аппетита, расстройство стула, слабость, головная боль. При пальпации отмечается увеличение печени.*

При переходе заболевания в хроническую форму наблюдаются симптомы дискинезии желчевыводящих путей, холангита, холецистита, панкреатита.

Лабораторная диагностика: *обнаружение яиц описторха в фекалиях или дуоденальном содержимом. Яйца размером $26-30 \times 10-15$ мкм, желтовато-коричневого цвета, овальные, слегка суженные к одному полюсу, на котором имеется крышечка (рис. 101).*

Иммунологические методы (определение антител в сыворотке крови больных) эффективны для выявления хронической фазы заболевания.

Профилактика: *личная* — употребление в пищу хорошо проваренной, прожаренной или просоленной рыбы. *Общественная* профилактика: соблюдение правил посола рыбы, выявление и лечение больных, уничто-

жение первого промежуточного хозяина, охрана воды от загрязнения фекалиями животных и человека, санитарно-просветительная работа.

Тип Плоские черви. Класс Ленточные черви Вооруженный (свиной) цепень

Taenia solium — биогельминт, возбудитель тениоза (пол зрелая форма) и астициркоза (ли ючная форма) человека. Заболевание распространены повсеместно, но чаще встречаются в странах с развитым свиноводством.

Морфологические особенности: половозрелая форма достигает в длину 2–3 м. Сколекс (головка) имеет четыре присоски и хоботок, вооруженный двумя рядами крючьев. Гермафродитная проглоттида (членик) содержит трехдольчатый яичник (третья дополнительная доляка яичника расположена между маткой и влагалищем). Зрелая проглоттида содержит матку с 7–12-ю боковыми ответвлениями с каждой стороны (рис. 103). Зрелые членики неподвижны.

Цикл развития: основной хозяин — человек, промежуточный — домашние или дикие свиньи, иногда человек (рис. 104). Заражение человека тениозом происходит при употреблении в пищу недостаточно термически обработанной свинины, содержащей личинки цепня, которые называются финны (цистицерки). В кишечнике человека под действием пищеварительных соков сколекс цистицерка выворачивается, фиксируется к стенке кишки, после чего начинают отпочковываться проглоттиды. Через 2–3 месяца гельминт достигает половой зрелости. Продолжительность жизни в кишечнике человека составляет несколько лет.

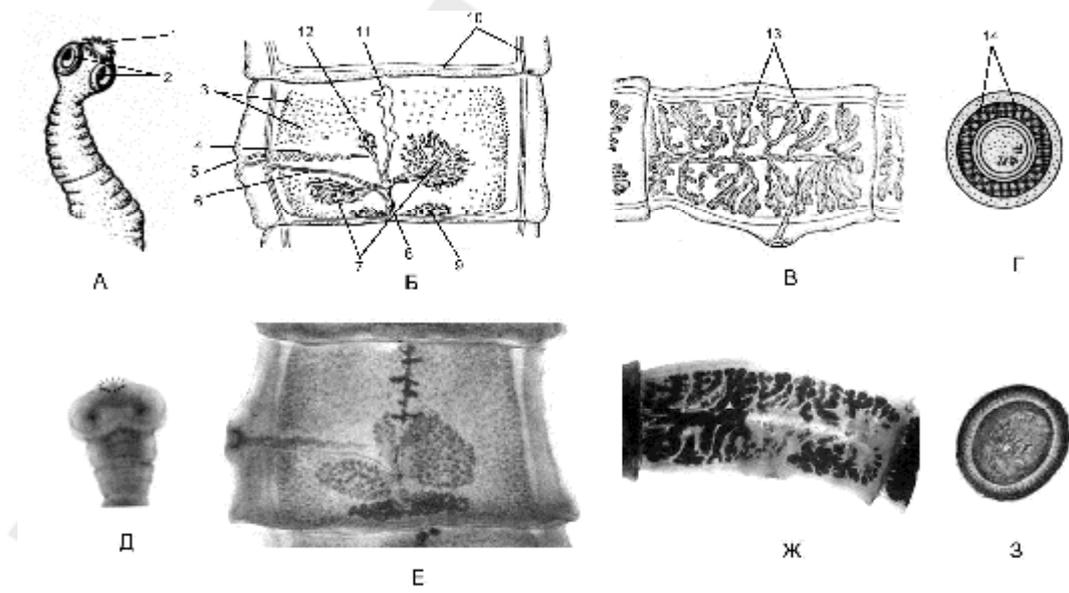


Рис. 103. Особенности морфологии Taenia solium:

а, г — схемы: 1 — крючья; 2 — присоски; 3 — семенники; 4 — семяпровод; 5 — половая клоака; 6 — влагалище; 7 — яичник; 8 — оотип; 9 — желточник; 10 — выделительные каналы; 11, 13 — матка; 12 — дополнительная долька яичника; 14 — радиальная исчерченность; д-з — микрофотографии; а, д — сколексы; б, е — гермафродитные проглоттиды; в, ж — зрелые проглоттиды; г, з — яйца

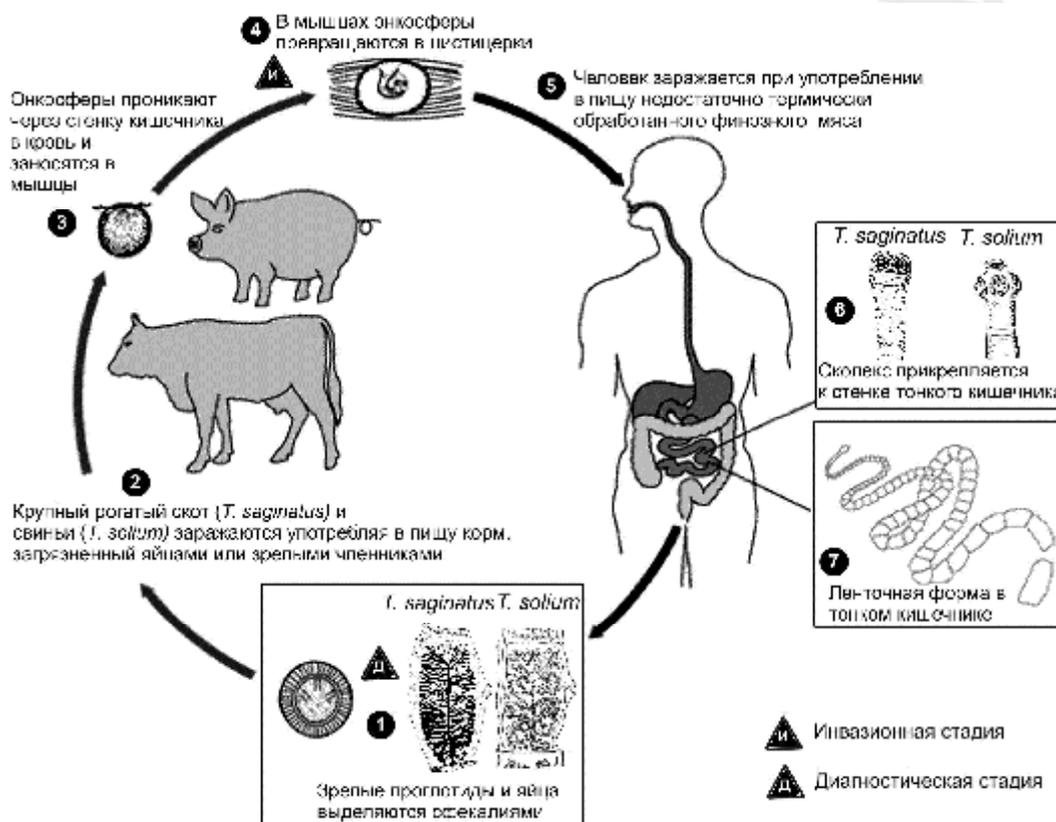


Рис. 104. Жизненный цикл тениид

Патогенное действие:

Механическое (раздражением слизистой тонкого кишечника присосками и крючьями цепня).

Токсико-аллергическое (отравление организма продуктами жизнедеятельности).

Питание за счет организма хозяина и нарушение обменных процессов (поглощение питательных веществ, витаминов).

Характерные симптомы: боли в животе, диспептические явления (тошнота, рвота, расстройства стула), головная боль, головокружение.

Осложнения: механическая кишечная непроходимость, перфорация кишечной стенки, холангит и панкреатит, цистицеркоз мозга и глаз.

Лабораторная диагностика: обнаружение в фекалиях члеников или яиц при микроскопировании фекалий. Яйца имеют округлую форму (35 x

25 мкм), двухконтурную поперечно исчерченную толстую оболочку, внутри содержат шестикрючную онкосферу.

Профилактика: *личная* — не употреблять в пищу недостаточно термически обработанную свинину, в которой в виде «рисовых зерен» находятся цистицерки. *Общественная* — обязательная ветеринарная экспертиза туш свиней, выявление и лечение больных, охрана окружающей среды от загрязнения фекалиями человека, благоустройство населенных пунктов (закрытые туалеты), санитарно-просветительная работа.

ЦИСТИЦЕРКОЗ. *Возбудителем цистицеркоза является личиночная стадия вооруженного цепня — цистицерк.* Это пузырек диаметром 0,5–1,5 см, заполненный жидкостью, с одной ввернутой головкой.

Заражение человека цистицеркозом происходит:

1) при нарушении правил личной гигиены и проглатывании яиц, которыми могут быть загрязнены руки или пища (интенсивность инвазии при этом невысокая);

2) при аутоинвазии (интенсивность заражения при этом высокая). Если человек болен тениозом, то при рвоте зрелые проглоттиды вооруженного цепня вместе с содержимым кишечника могут попадать в желудок, где под действием пищеварительного сока разрушается стенка проглоттид, и освобождаются яйца. Из яиц в кишечнике выходят онкосферы, пробуравливают стенку и током крови заносятся в различные органы и ткани (мышцы, подкожную жировую клетчатку, головной мозг, глаза и др.). Цистицерки сохраняют жизнеспособность в тканях десятки лет;

3) при лечении тениоза препаратами, которые растворяют проглоттиды.

Патогенное действие.

Механическое (давление на ткани).

Токсико-аллергическое (отравление организма токсинами и продуктами жизнедеятельности).

Характерные симптомы цистицеркоза разнообразны и зависят от интенсивности заражения и локализации цистицерков. *Развитие их в подкожной клетчатке или мышцах проходит бессимптомно* или сопровождается незначительными болевыми ощущениями. *Нахождение цистицерков в ЦНС проявляется сильными приступообразными головными болями, головокружениями, судорожными припадками, парезами и параличами конечностей.* Поражение жизненно важных центров приводит к летальному исходу. Внутриглазной цистицеркоз может вызвать полную потерю зрения.

Лабораторная диагностика: основана на обнаружении специфических антител в сыворотке крови, для чего используют различные иммунологические методы.

Профилактика: личная — соблюдение правил личной гигиены, общественная — санитарно-просветительная работа, выявление и лечение больных тениозом. Врачу следует помнить, что при лечении тениоза необходимо применение препаратов, предотвращающих рвоту, и недопустимо назначение препаратов, растворяющих проглоттиды.

Тип Круглые черви. Класс Собственно круглые черви.

Аскарида человеческая

Ascaris lumbricoides — геогельминт, возбудитель аскаридоза. Заболевание распространено повсеместно, за исключением арктических, пустынных и полупустынных зон. В мире около 1 млрд. больных аскаридозом.

Морфологические особенности (рис. 105).

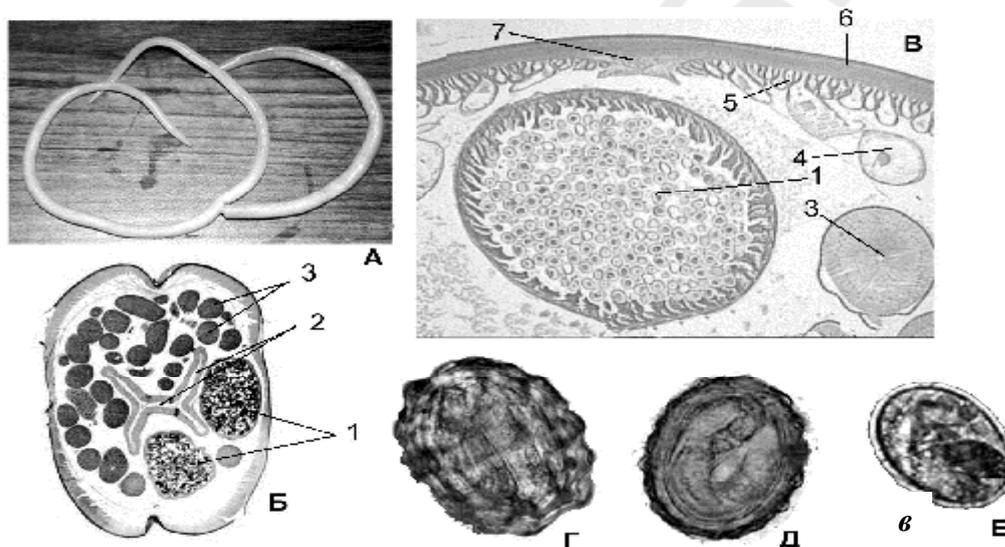


Рис. 105. Морфология *Ascaris lumbricoides*:

а — половозрелые гельминты (фотография); *б* — поперечный срез (7×8); *в* — фрагмент поперечного среза в области матки (7×40); *г*, *д* — оплодотворенные яйца с личинкой (7×40); *е* — неоплодотворенное яйцо (7×40): 1 — матка, заполненная яйцами; 2 — средняя кишка; 3 — кишечник; 4 — яичник; 5 — мышечные волокна; 6 — кутикула; 7 — валик гиподермы

Длина самки достигает 40 см, самца — 25 см. Живые паразиты беловатого цвета. Тело цилиндрическое, заостренное на концах. На переднем конце тела есть кутикулярные губы.

Цикл развития (рис. 106): аскарида человеческая паразитирует только у человека. Половозрелая форма локализована в тонком кишечнике человека. Оплодотворенная самка откладывает в сутки до 240 000 яиц, которые вместе с фекалиями выделяются во внешнюю среду. Дальнейшее развитие яиц происходит в почве, где при оптимальной температуре ($20-25^\circ \text{C}$), достаточной влажности и доступе кислорода через 21–24 дня в яйцах развиваются инвазионные подвижные личинки. При температуре окру-

жающей среды ниже 12 °С и выше 38 °С личинки не развиваются. Яйца с инвазионными личинками попадают в организм человека с немытыми овощами, фруктами, водой (алиментарный способ заражения).

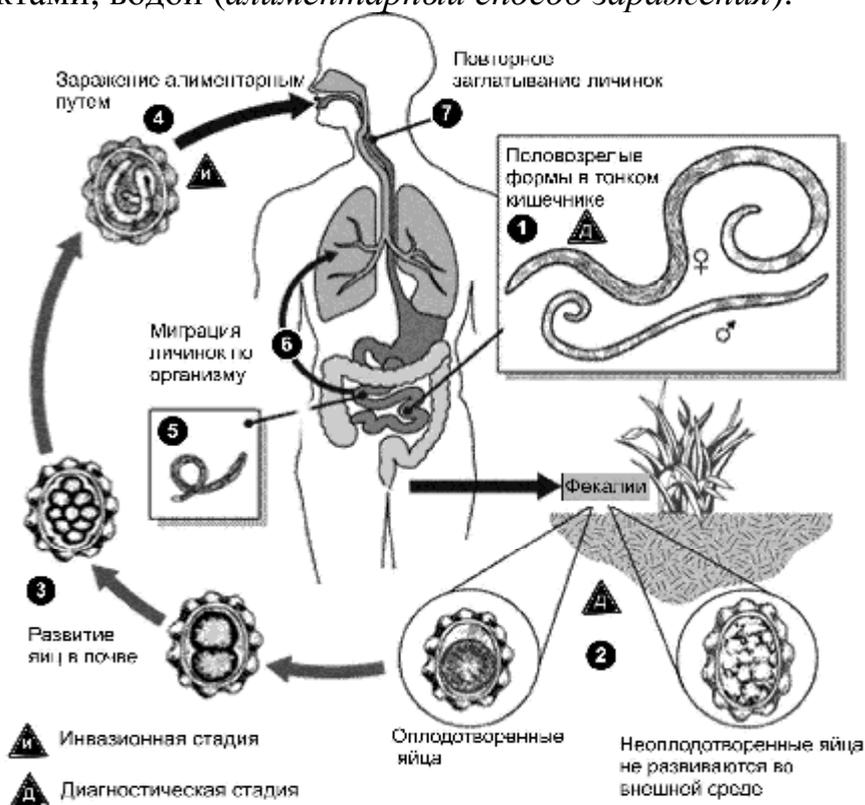


Рис. 106. Жизненный цикл *Ascaris lumbricoides*

В тонком кишечнике из яиц выходят личинки, прободают его стенку, попадают в кровеносные сосуды и совершают миграцию: с током крови проходят через печень, правое предсердие, правый желудочек, заносятся в легочной ствол и, в последующем, в капилляры альвеол. Личинки пробуривают стенки капилляров, проникают в альвеолы, поднимаются в бронхиолы, бронхи, трахею и попадают в глотку, вторично заглатываются и снова попадают в тонкий кишечник. Через 2,5–3 месяца они превращаются в половозрелые формы. Миграция личинок продолжается около 2-х недель. Продолжительность жизни взрослых аскарид около года.

В организме человека могут мигрировать личинки других видов аскарид (свиньи, собаки, кошки), которые вызывают синдром **Larva migrans**. Половой зрелости у человека они не достигают.

Патогенное действие личинок аскарид.

Токсико-аллергическое (отравление организма продуктами жизнедеятельности).

Механическое (повреждение печени личинками, разрыв капилляров, повреждение альвеол, множественные очаги кровоизлияний и «летучие» эозинофильные инфильтраты).

Патогенное действие половозрелых аскарид.

Механическое (раздражение слизистой кишечника).

Токсико-аллергическое (отравление организма продуктами жизнедеятельности).

Питание за счет организма хозяина и нарушение обменных процессов (поглощение питательных веществ и витаминов).

Мутагенное.

Характерные симптомы миграционного аскаридоза: общая слабость, лихорадка, насморк, головные боли, потливость, упорный спастический кашель, особенно по ночам, бронхит, бронхопневмонии, эозинофильные инфильтраты и воспалительные очаги в легких, крапивница, зуд, иногда кожные сыпи, отечность век и лица.

Характерные симптомы кишечного аскаридоза: боли в животе, тошнота, рвота, поносы, снижение аппетита, слабость, раздражительность, ухудшение памяти, снижение массы тела.

Возможно отхождение гельминтов во время дефекации.

Осложнения кишечного аскаридоза: механическая желтуха, гнойный панкреатит, гнойный холангит, аппендицит, перитонит (прободение кишки и выход паразитов в брюшную полость), спастическая и механическая кишечная непроходимость. Иногда можно обнаружить аскарид в дыхательных путях, лобных пазухах, полости черепа, среднем ухе, яичнике и других атипичных местах (извращенная локализация).

Лабораторная диагностика: обнаружение личинок в мокроте, иммунологические реакции и рентгенологические методы (наличие «летучих» эозинофильных инфильтратов в легких), эозинофилия крови при миграционном аскаридозе. Диагностика кишечного аскаридоза — обнаружение яиц аскарид в фекалиях. Яйца (60 × 45 мкм) овальной или округлой формы, покрыты тремя оболочками. Наружная оболочка бугристая (рис. 105).

Профилактика: личная — соблюдение правил личной гигиены, тщательное мытье овощей, фруктов и ягод горячей водой. Кипяток мгновенно убивает личинки в яйцах аскарид, а горячая вода (70 °С) — через несколько секунд. Необходимо защищать продукты питания от мух и тараканов — механических переносчиков яиц аскариды. *Общественная* — выявление и лечение больных, компостирование свежих человеческих фекалий, используемых в качестве удобрений, охрана окружающей среды (почва, источники воды) от загрязнения яйцами аскарид, санитарно-просветительная работа.

Тип Членистоногие. Класс Паукообразные. Отряд Клещи Саркоптовые клещи (Sarcoptidae)

Морфологические особенности: размеры 0,3–0,4 мм. Ноги укорочены, конической формы; тело широкоовальное, желтого цвета, покрыто щетинками, глаза отсутствуют. Дыхание осуществляется всей поверхностью тела.

Жизненный цикл: *постоянные внутрикожные паразиты человека и животных*. Самка клеща прогрызает ходы в толще рогового слоя кожи до 2–3 мм в день. Самцы ходов не делают. *Клеши питаются тканями хозяина*. После оплодотворения самка откладывает до 50 яиц. Развитие от яйца до имаго занимает 1–2 недели. Взрослые клещи живут до 2 месяцев. *Заражение происходит при непосредственном контакте с больными или их вещами, на которых могут находиться клещи*.

Представитель: *чесоточный клещ (Sarcoptes scabiei, рис. 107)*.

**Ме-
биоз).** По-
поверхно-
При рас-
носятся по



дицинское значение: *вызывают чесотку* (скаражают кожу межпальцевых участков тыльной сти кистей и сгибательной поверхности суставов. чесах ходы вскрываются ногтями, и клещи раз- телу. Клеши вызывают сильный зуд, усиливаю-

Рис. 107.
Sarcoptes
scabiei

щийся ночью. В расчески попадает вторичная инфекция, вы- зывая нагноения. На человеке могут паразитировать клещи лошадей, собак, свиней и других животных.

Тип Членистоногие. Класс Насекомые. Отряд Вши (Anoplura)

Представители: род *Pediculus* и род *Phthirus*. Род *Pediculus* представ- лен одним видом *Pediculus humanus*, включающим 2 подвида — головная и платяная вши, которые свободно скрещиваются и дают плодовитое потом- ство, хотя имеют некоторые морфологические и биологические отличия.

Головная вошь (Pediculus humanus capitis). **Морфологические особенности** (рис. 108): длина тела самца 2–3 мм, самки — 3–4 мм. Задний конец тела самца закруглен, у самки — раздвоен. Ротовой аппарат *колуще- сосущего* типа.

Жизненный цикл: *обитает на волосистой части головы. Питает- ся кровью человека 2–3 раза в сутки, может голодать несколько дней. Яйца (гниды) приклеиваются к волосам липким секретом. За свою жизнь (до 38 дней) самка откладывает около 300 яиц. Из яйца выходит личинка первой стадии, затем образуется личинка второй стадии и, наконец, личинка третьей стадии, которая через несколько дней превращается в имаго. Продолжительность жизненного цикла (от яйца до половозрелой формы, которая начинает откладывать яйца) — 2–3 недели.*

Платяная вошь (Pediculus humanus humanus). **Морфологические особенности** (рис. 108): более крупные размеры, чем у головной вши (до 4,7 мм), менее глубокие вырезки по краю брюшка и *слабо выраженная пигментация*.

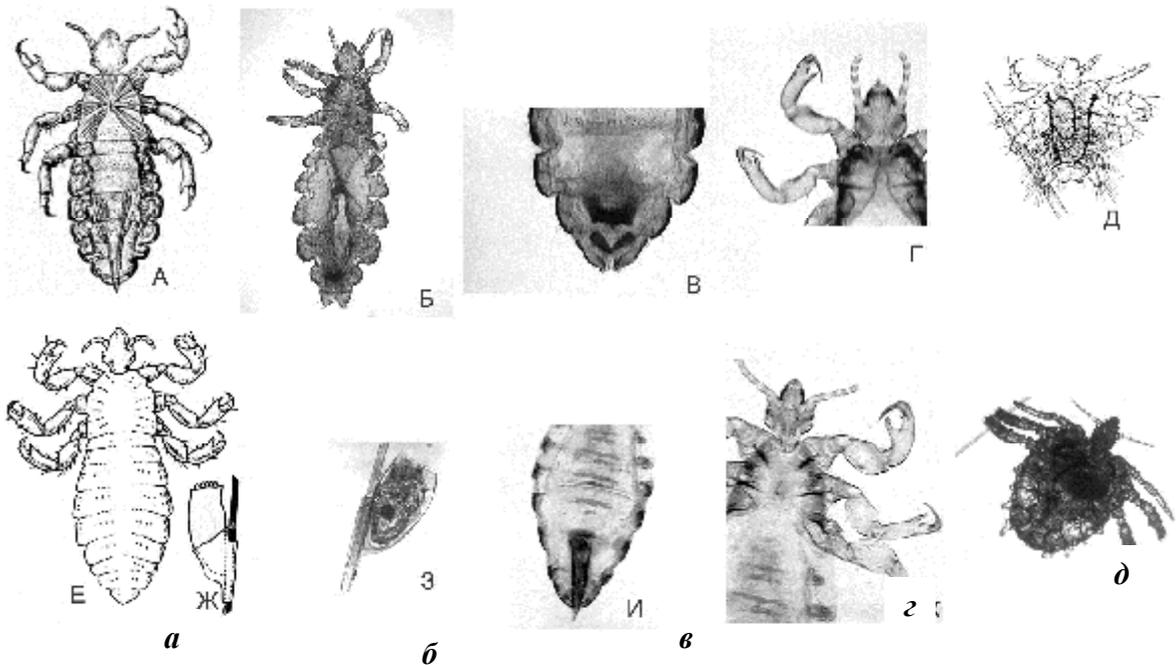


Рис. 108. Морфология вшей:

a — *Pediculus humanus capitis* (схема); *б, в, г* — *Pediculus humanus capitis* (7 × 8);
e — *Pediculus humanus humanus* (схема); *ж, з* — гниды; *и, к* — *Pediculus humanus humanus* (7 × 8); *д* — *Phthirus pubis* (схема); *л* — *Phthirus pubis* (7 × 8)

Жизненный цикл: обитает на нательном и постельном белье, питается на коже. Гниды *к* клеивает к ворсинкам одежды. Продолжительно *е* жизнь до 48 дней, *з* жизненного *и* ла — не менее *к* дней. *л* концу своей жизни самка платяной вши может иметь около 4000 потомков.

Медицинское значение: вши р. *Pediculus* вызывают педикулез («болезнь бродяг»). Питаясь кровью, вши вводят в ранку слюну, которая вызывает у человека *ж* и зуд. При расчесах мест укуса *открываются ворота вторичной инфекции*. Педикулез характеризуется пигментацией и огрубением кожи. Тяжелым осложнением является *колтун* — поражение волосистой части головы (волосы склеиваются в сплошной ком, покрывающий гноящуюся поверхность кожи).

Вши являются *специфическими переносчиками возбудителей вшивого возвратного и вшивого сыпного тифа*. Заражение вшивым возвратным тифом (возбудители — *спирохеты Обермейера*) происходит путем специфической контаминации (при раздавливании вши и втирании ее гемолимфы в кожу при расчесах). Заражение вшивым сыпным тифом (возбудители — *риккетсии Провачека*) происходит путем *контаминации* (при втирании фекалий вшей), либо путем *специфической контаминации* (при раздавливании вши содержимое ее кишечника попадает в ранки от укусов или в расчесы и ссадины на коже).

Лобковая вошь (площица) — *Phthirus pubis*. Морфологические особенности (рис. 108): размеры до 1,5 мм. Тело короткое, широкое, трапецевидное.

Жизненный цикл: *паразитирует на участках тела, покрытых редкими, жесткими волосами:* на лобке, в подмышечных впадинах, на бровях и ресницах, в бороде. Продолжительность жизни от 17 до 26 дней. Самка за жизнь откладывает до 50 яиц. Продолжительность жизненного цикла (от яйца до половозрелой формы, которая начинает откладывать яйца) составляет 22–27 дней.

Медицинское значение: *вызывает фтириоз (сильный зуд и огрубение кожи). Заражение происходит при половых контактах, реже через нижнее и постельное белье. Погрузив хоботок в кожу, паразит долго сидит на одном месте, поэтому человек постоянно ощущает зуд. В местах кровососания, в результате действия слюны паразита, образуются характерные синие пятна.*

ЯДОВИТЫЕ ОРГАНИЗМЫ

Ядовитыми называют живые организмы, вырабатывающие вещества или накапливающие продукты метаболизма или вещества из окружающей среды, которые при попадании в другой организм способны вызывать нарушение его функций или смерть. Яды, содержащиеся в грибах, называются *микотоксинами*, в растениях — *фитотоксинами*, в животных — *зоотоксинами*.

ЯДОВИТЫЕ ГРИБЫ

По морфологическим признакам грибы подразделяют на *микромлицеты* (низшие грибы, имеют микроскопические размеры) и *макрOMICеты* (сборная группа высших грибов). Наиболее часто тяжелые *пищевые отравления вызывают микромлицеты, поселяющиеся на продуктах питания* (аспергиллисы, пенициллиумы и фузариумы). Довольно часто встречаются отравления спорыньей — грибом, поражающим многие злаки. Макромлицеты подразделяют на *съедобные, условно съедобные и ядовитые*. Условно съедобные грибы (сатанинский, навозник) пригодны в пищу после специальной обработки.

В районах с высокой загазованностью атмосферы и *вблизи автомобильных дорог отравления человека могут вызывать и съедобные грибы «высшей» категории* — белые, подосиновики, маслята и др. Они накапливают в плодовых телах значительные количества солей тяжелых металлов и продуктов неполного сгорания автомобильного топлива.

Грибная интоксикация может происходить за счет ядовитых метаболитов (микотоксинов) при употреблении лекарственных препаратов (спорынья) или при самолечении (мухоморы, бледная поганка).

К ядовитым грибам относятся бледная поганка, мухоморы, строчки (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика ядовитых грибов

Представители	Характеристика яда	Симптомы отравления	Первая помощь при отравлении
Бледная поганка Amanita phalloides	Содержит бициклические полипептиды, аманитины и фаллоидины. Они угнетают синтез АТФ, разрушают лизосомы и рибосомы. Нарушается биосинтез белка, фосфолипидов, гликогена.	Неукротимая рвота, кишечные колики, неутолимая жажда, понос (часто с кровью). Возможны желтуха и увеличение печени. Повреждаются надпочечники. Пульс слабый, нитевидный, снижено АД. Возможна потеря сознания. Смерть наступает в результате токсического гепатита и острой сердечной недостаточности. Развиваются некроз и жировое перерождение печени.	Промывание желудка взвесью активированного угля, 1% перманганатом калия, прием солевых слабительных.
Мухомор красный Amanita muscaria	Содержит мускарин (парасимпатикотропное вещество) и вещества галлюциногенного действия (буфотенин, мусказон и др.)	Тошнота, рвота, боли в животе, повышенное пото- и слюноотделение, слезотечение, одышка, сужение зрачков. При тяжелом течении — понос, снижение АД, нарушение сердечного ритма, судороги, коллапс, коматозное состояние.	
Строчок обыкновенный Gyromitra esculenta	Содержит гиромитрин (сходен с токсинами бледной поганки).	Тошнота, рвота с примесью желчи, увеличение и болезненность печени, повышение температуры, увеличение селезенки, гемолиз. Токсикоз может приводить к почечно-печеночной недостаточности, коматозному состоянию, дисфункции сердечно-сосудистой системы.	

ЯДОВИТЫЕ РАСТЕНИЯ

Среди растений встречаются виды, вырабатывающие и накапливающие вещества, способные вызвать отравление и даже смерть животных и человека при различных формах контакта с ними. К настоящему времени известно около 10000 ядовитых растений; большинство из них являются покрытосеменными. Выделяют собственно ядовитые растения (для них это специфический видовой признак) и условно ядовитые. Среди собственно ядовитых растений (Ландыш майский, Лютик ядовитый, Багульник бо-

лотный и др.) выделяют подгруппу особо ядовитых, к которым относятся Дурман обыкновенный, Белена черная, Красавка, Бузина травяная и др. (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика ядовитых растений

Представители	Состав яда	Симптомы отравления	Использование в медицине
Багульник болотный <i>Ledum palustre</i>	Содержит эфирные масла, в листьях еще гликозид эрикомин и дубильные вещества	Общая слабость, сонливость, тошнота, рвота, усиление потоотделения, снижение АД, тахикардия, нарушение дыхания, удушье	Как отхаркивающее и бактерицидное средство
Белена черная <i>Hyoscyamus niger</i>	Содержит алкалоиды (атропин, гиосциамин, скополамин), листья — жирные кислоты	Сухость слизистой полости рта и кожи, кожная сыпь, осиплость голоса, жажда, тошнота, рвота, атония кишечника, задержка мочеиспускания, паралич аккомодации, отсутствие реакции зрачка на свет, тахикардия, судороги, галлюцинации	Как спазмолитическое и болеутоляющее средство, в составе сбора — при бронхиальной астме
Дурман обыкновенный <i>Datura stramonium</i>	Содержит алкалоиды (гиосциамин, атропин, скополамин) листья — эфирные масла, каротин, дубильные вещества	Сухость слизистой полости рта, кожная сыпь, жажда, тошнота, рвота, атония кишечника, задержка мочеиспускания, паралич аккомодации, отсутствие реакции зрачка на свет, тахикардия, судороги, галлюцинации	Для лечения бронхиальной астмы и заболеваний дыхательных путей; в народной медицине — для лечения психических и нервных заболеваний
Клещевина <i>Ricinus communis</i>	Семена содержат различные кислоты, белки, алкалоиды, макро- и микроэлементы. Из них получают касторовое масло	Головная боль, тошнота, рвота, понос, лейкоцитоз, повышение температуры, нарушение сердечной деятельности, потеря ориентации и сознания, судороги, коллапс, смерть	Для лечения ожогов и язв, в качестве слабительного

Окончание табл. 7

Представители	Состав яда	Симптомы отравления	Использование в медицине
Ландыш майский <i>Convallaria majalis</i>	Все органы содержат сердечные гликозиды	Тошнота, рвота, брадикардия, экстрасистолия, трепетание желудочков, остановка сердца	При острой и хронической сердечной недостаточности
Миндаль обыкновенный	Семена содержат жирное масло, в	Тошнота, слюнотечение, боль в животе, рвота, одышка, тахи-	Эмульсия и масло из семян — при

венный Amigdalus communis	составе которого глицериды орга- нических кислот, гликозид амигда- лин, витамин В ₂ , белки	кардия, судороги, потеря со- знания, остановка дыхания	болях в желудке и кишечнике, как слабительное, наружно для смяг- чения кожи
Паслен черный Solanum nigrum	Ядовиты плоды, содержат глико- алкалоид соланин	Боль в животе, рвота, тошнота, депрессия, головокружение, затруднение дыхания, наруше- ние сердечной деятельности, угнетение двигательной и пси- хической активности, коматоз- ное состояние	В народной меди- цине — как боле- утоляющее, жаро- понижающее, мо- чегонное и противовоспали- тельное средство
Пижма обыкно- венная Tanacetum vulgare	Содержит бицик- лические терпе- новые кетоны и эфирное масло, обладающее сильным местно- раздражающим действием, воз- буждает ЦНС	Тошнота, рвота, понос, пора- жения почек, повышение арте- риального давления, усиление секреции пищеварительных желез; со стороны ЦНС — ги- перрефлексия с последующей депрессией	Как глистогонное, желчегонное, ин- сектицид
Термопсис Thermopsis lanceolata	Содержит алка- лоиды, флавоно- иды, витамин С, макро- и микро- элементы	Тошнота, рвота, слюнотече- ние, учащение дыхания и его паралич, парез конечностей, судороги, угнетение сердечно- сосудистой системы, коллапс, асфиксия, смерть	Как отхаркиваю- щее и возбуждаю- щее дыхательный центр при шоке, асфиксии, травмах, отравлениях
Черемуха обыкно- венная Rudus racemosa	Ядовиты листья, цветки, кора и семена; содержат гликозид амигда- лин, синильную кислоту, дубиль- ные вещества, ор- ганические кис- лоты	Сильная головная боль, запор, тошнота, рвота, боль в животе, общая слабость, тахикардия, одышка, судороги, потеря со- знания	Плоды — как про- тиворвотное сред- ство

К условно ядовитым растениям относят такие, у которых ядовитыми могут быть отдельные экземпляры в зависимости от места произрастания или неправильного хранения. *Токсины растений могут содержаться как во всех частях растения, так и в отдельных органах*, например, в плодах, семенах, клубнях. *Токсичность растений часто зависит от сезона года*. Максимальная концентрация токсинов в наземных частях растений наблюдается в период цветения, а в подземных органах — в период зимнего покоя.

Отравление ядами растений может происходить несколькими спосо-
бами. Часто дети поедают привлекательные плоды ядовитых растений.

Иногда токсическое воздействие на человека оказывает вдыхание летучих веществ растений, например, багульника, рододендронов и др. Непосредственный контакт с некоторыми растениями (крапива, борщевик, туя, молочай и др.) может вызывать дерматиты с тяжелыми аллергическими реакциями. Растительные яды часто используются как лечебные и профилактические средства. Однако *при неправильном применении и передозировке препаратов наперстянки, ландыша, лимонника, красавки, мужского папоротника и других могут наблюдаться серьезные отравления.*

Сложность исследования токсических свойств ядовитых веществ растений и действия их на организм человека связаны с многообразием их состава.

Характеристика растительных ядов

Яды растений относятся к различным группам органических соединений. Это — алкалоиды, сапонины, эфирные масла, гликозиды, флавоноиды, дубильные и смолистые вещества, органические кислоты, цианистые соединения и некоторые другие.

Алкалоиды — азотсодержащие органические основания, чаще всего с гетероциклической структурой. Большинство алкалоидов — твердые кристаллические вещества, бесцветные, без запаха, горького вкуса. Алкалоиды-основания, как правило, нерастворимы в воде, но хорошо растворяются в органических растворителях. Соли алкалоидов, наоборот, хорошо растворяются в воде и мало растворимы в органических растворителях. Многие алкалоиды обладают выраженным физиологическим действием и при применении в малых дозах являются ценными лекарственными средствами: атропин, морфин, папаверин, хинин, резерпин и др. Передозировка многих алкалоидов чревата серьезными последствиями и даже смертью.

Органические кислоты используются растениями для синтеза аминокислот, алкалоидов и стероидов. Различают алифатические кислоты (муравьиная, уксусная, яблочная, лимонная), ароматические (бензойная, галловая, кофейная) и ациклические (хинная).

К *стероидам* относятся биологически активные соединения, производные полициклического углеводорода циклопентанопергидрофенантрена. К этой группе соединений относятся и сердечные гликозиды, усиливающие возбудимость и сократимость сердечной мышцы.

Сапонины обладают жгучим горьким вкусом, раздражают слизистые оболочки, возбуждают рвотный центр, усиливают секрецию бронхов.

Терпеноиды — кислородсодержащие производные терпенов. Терпеноиды эфирных масел обладают асептическим и спазмолитическим действием. *Эфирные масла часто применяют в качестве отхаркивающих средств.*

Флавоноиды — фенольные соединения, образующие кристаллы разных цветов. Они обладают широким спектром действия: *антиоксидантным, противоопухолевым, антимуtagenным*.

Танины — высокомолекулярные полифенолы, *обладающие вяжущим, бактерицидным и дубильным действием*.

Токсическое влияние растительных ядов связано с целым рядом факторов. *Сердечные гликозиды слабо поддаются ферментативному расщеплению, выводятся через почки и вызывают в них различные изменения. Алкалоиды оказывают токсическое действие на печень. Ряд гликозидов гидролизуются, а затем расщепляются до синильной кислоты, которая и оказывает токсическое действие на организм.*

Важнейшими синдромами при острых отравлениях являются: психоневрологический (токсическая кома, судороги, острые психозы, астеническое состояние), нарушения дыхания (нарушение механизма дыхательного акта, обтурационно-аспирационная, легочная, гипоксическая формы), сердечно-сосудистый (гипертензия, токсический шок, нарушение ритма работы сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность), поражение пищеварительного тракта, печени, почек.

Первая и неотложная помощь при отравлениях растительными ядами.

1. *Удаление токсических соединений из организма:* промывание желудка, вызывание рвоты, эвакуация кишечного содержимого.

2. *Назначение антидотов:* активированного угля, адсорбирующего яды, фармакологических средств — антагонистов ядов.

3. *Детоксикация организма:* введение кровезаменителей или раствора глюкозы, форсированный диурез, обменное переливание крови, гемо- и перитонеальный диализ, гемосорбция.

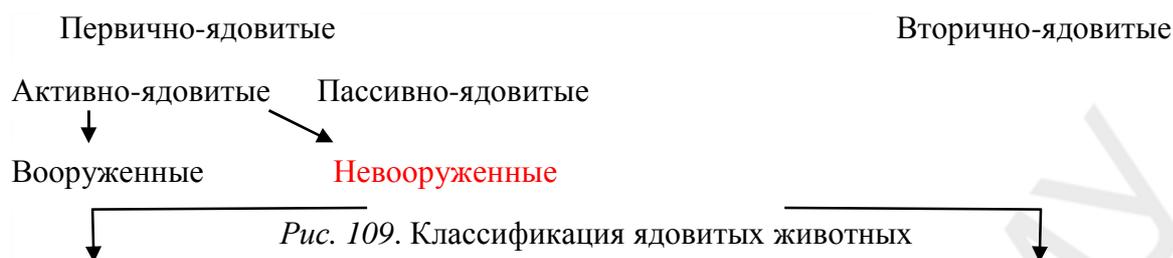
4. *Устранение шока, коллапса и нарушений дыхания с помощью специальных средств;* нормализация деятельности центральной и периферической нервной системы.

5. *Применение симптоматических и противогистаминных препаратов.*

ЯДОВИТЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Ядовитых животных насчитывают около 5000 видов. В зависимости от наличия или отсутствия у животных специальных ядовитых желез, приспособлений для введения яда в жертву и некоторых других признаков их разделяют на группы (рис. 109).

К **первично-ядовитым** относятся животные, *специальные железы которых вырабатывают ядовитый секрет или у них ядовиты определенные продукты метаболизма.* Как правило, *ядовитость* этих животных является *видовым признаком* (медузы, скорпионы, змеи, рыбы).



Вторично-ядовитые животные *накапливают экзогенные яды* и проявляют токсичность в случае приема их в пищу другими организмами (пластинчатожаберные моллюски адсорбируют яд панцирных жгутиковых — динофлагеллят и бактерий, рыбы адсорбируют из воды промышленные яды). Ядовитость данной группы животных характеризуется непостоянством.

Первично-ядовитых животных подразделяют по способам выработки и использования яда.

Активно-ядовитые вооруженные животные имеют *специализированный ядовитый аппарат и ранящие приспособления* (стрекательные клетки на щупальцах медуз, жало у перепончатокрылых, ногочелюсти у многоножек, хелицеры у пауков, ядовитые зубы у змей и т.д.). Яд вводится в тело жертвы *парентерально* (минуя пищеварительный тракт).

Активно-ядовитые невооруженные животные *не имеют ранящего аппарата*. Секреты их желез оказывают токсическое действие при *непосредственном контакте с покровами тела* жертвы (кожные железы амфибий, анальные железы насекомых).

У *пассивно-ядовитых животных* ядовитыми могут быть метаболиты, которые накапливаются в различных органах и тканях, например, у рыб, хвостатых амфибий, моллюсков. Они представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт жертвы.

Характеристика животных ядов

Животные яды (*зоотоксины*) — это биологически активные вещества, *способные взаимодействовать с биологическими структурами других организмов*. По своей химической структуре зоотоксины очень разнообразны (см. табл. 8). В их состав могут входить *алифатические соединения, алкалоиды, стероиды, неферментативные и ферментативные полипептиды*. Это «истинные токсины», они не встречаются в организмах жертв. В состав зоотоксинов могут входить и химические вещества, встречающиеся в организме жертв, но в иных концентрациях (например, ацетилхолин, гистамин, ферменты и их ингибиторы).

По характеру физиологического воздействия на живые системы зоотоксины подразделяют на:

- 1) *нейротоксины*, действующие преимущественно на нервную систему;
- 2) *цитотоксины*, вызывающие повреждение клеток и тканей;
- 3) *геморрагины*, нарушающие проницаемость кровеносных сосудов и
- 4) *гемолизины*, разрушающие эритроциты.

Картину отравления человека животными ядами определяют ряд факторов.

1) *Состав яда*: преобладание в нем того или иного компонента будет определять клиническую картину отравления — преимущественное поражение нервной системы, некроз тканей, повышение проницаемости кровеносных сосудов, гемолиз эритроцитов или их сочетание.

2) *Место поражения*: чем ближе введение яда к центральной нервной системе или крупным кровеносным сосудам, тем сильнее его действие.

3) *Сезон года, время суток*: яд более токсичен после спячки и линьки и в жаркое время года и суток.

4) *Состояние пораженного*: оно зависит от сопротивляемости его организма, лабильности центральной нервной системы, кратности введения яда.

Поражение человека зоотоксинами особенно актуально для населения тропических стран, где обитает наибольшее количество представителей ядовитой фауны.

Ядовитые кишечнорастворимые

Кишечнорастворимые (тип Coelenterata) – низшие двухслойные животные. Их тело состоит из эктодермы и энтодермы, между которыми находится бесструктурная пластинка – мезоглея. Ядовитыми являются преимущественно *медузы*. Их тело имеет форму зонтика, диаметром от нескольких см до 2 м. По краю зонтика расположены многочисленные щупальца, длина которых может достигать 30 м. В эктодерме имеются *стрекательные клетки*, служащие для защиты и нападения. Стрекательная клетка содержит капсулу, внутри которой находится ядовитое вещество и свернутая в спираль нить (рис. 110). На поверхности клетки имеется чувствительный волосок, при прикосновении к которому нить выбрасывается и поражает жертву. Наибольшее количество таких клеток расположено на щупальцах. Чаще всего поражают человека медузы-крестовички, кубомедузы и физалии.

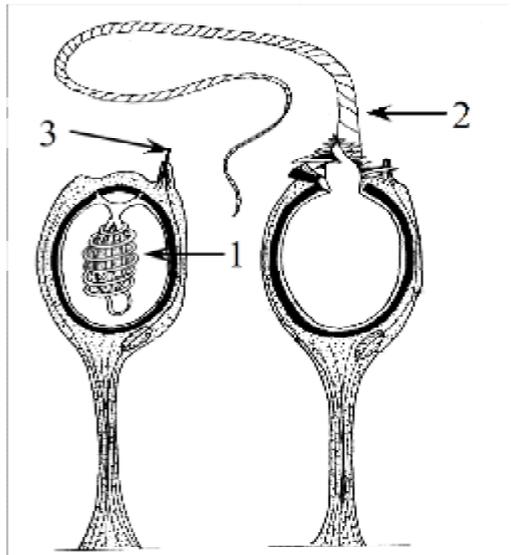


Рис. 110. Строение стрекательной клетки кишечнополостных:

1 – ядовитая капсула, 2 – стрекательная нить, 3 – чувствительный волосок

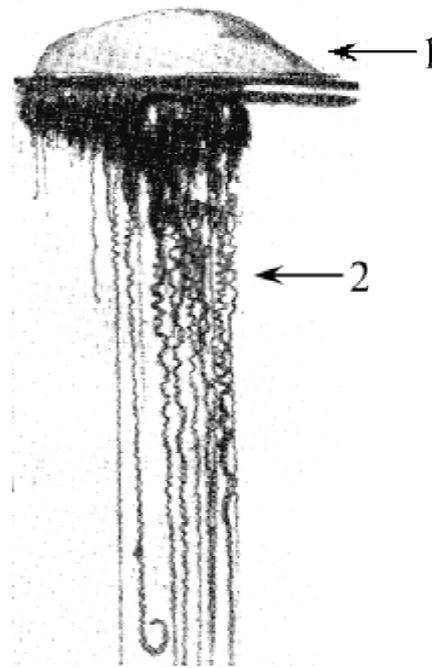


Рис. 111. Медуза физалия. (*Physalia physalis*):

1 — зонтик, 2 — щупальца

Медуза-крестовичок (*Gonionemus vertens*) имеет форму уплощенного колокола диаметром около 3 см, по краю которого свисают 80 коротких щупалец.

На верхней стороне зонтика виден рисунок в форме коричнево-красного креста. Обитают в водах Атлантического, Индийского и Тихого океанов. Обычно держатся на мелководье.

Кубомедузы — крупные (размером с голову человека), по форме напоминают ящик, перевернутый вверх дном. От его углов книзу отходят толстые выросты, снабженные большим количеством длинных щупалец со стрекательными клетками. Обитают у берегов Австралии, Индонезии, Африки. Наибольшую опасность представляет *Chironex fleckeri* — «морская оса» с размером колокола до 4,5 см в диаметре.

Физалия (*Physalia physalis*), или «португальский кораблик» (рис. 111) — крупная медуза, имеющая большой колокол, окрашенный в голубые, фиолетовые и пурпурные тона. По бокам колокола свисают длинные (до 30 метров) щупальцы с большим количеством стрекательных клеток. Встречается в тропических и субтропических зонах Атлантического океана, в Тихом и Индийском океанах, теплых морях.

Ядовитые членистоногие

Тип Членистоногие (Arthropoda). Ядовитыми представителями класса **Паукообразных (Arachnoidea)** являются *скорпионы (Scorpiones)* и *пауки (Aranei)* (рис. 112), класса **Насекомые (Insecta)** — преимущественно представители отряда *Перепончатокрылые (Hymenoptera)* (рис. 113).

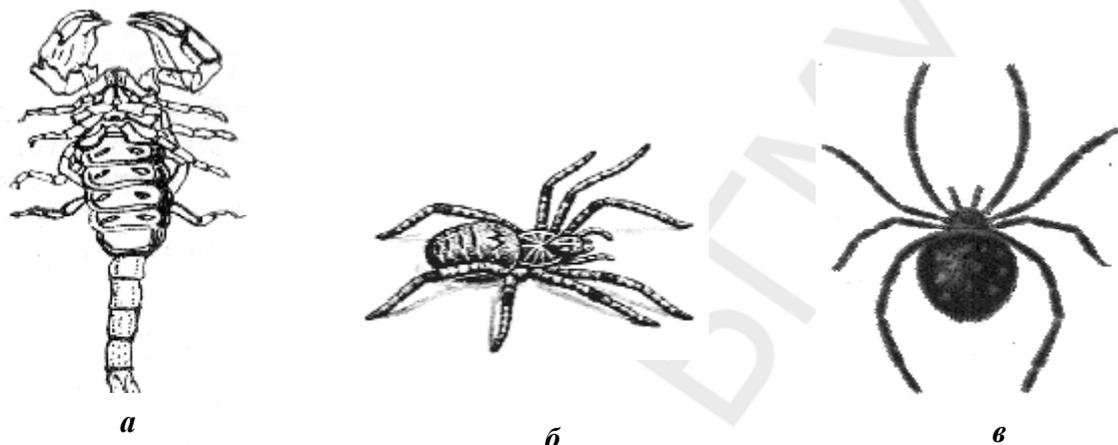


Рис. 112. а — скорпион, б — тарантул, в — каракурт

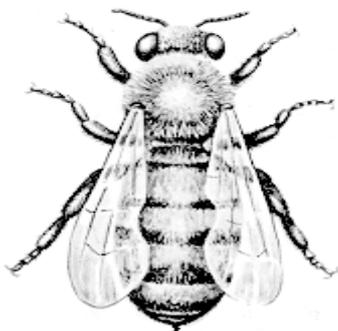


Рис. 113. Медоносная пчела (*Apis mellifera*)

Скорпионы (отр. Scorpiones). Известно свыше 1 500 видов скорпионов. Наибольшую опасность для человека представляют тропические виды. Длина тела скорпионов достигает 6 см. Тело расчленено на головогрудь, широкое сегментированное переднебрюшье и узкое сегментированное заднебрюшье. На последнем сегменте заднебрюшья расположена пара ядовитых желез, протоки которых открываются на верхушке «жала». Скорпионы обитают в полупустынных зонах, в норах грызунов, заброшенных постройках, могут проникать в жилище человека и заползать в складки постели и одежды, в обувь. Скорпионы — ночные хищники.

Пауки (отр. Aranei). Их известно до 20 000 видов. Многие виды пауков имеют ядовитые железы, протоки которых открываются на хелицерах. Особо опасными для человека являются некоторые виды каракуртов, тарантулов, птицеведов и бразильских пауков.

Каракурты (род Lathrodectus) обитают в степях, полупустынях и пустынях. Наиболее ядовиты половозрелые самки. Яд каракурта в 15 раз сильнее яда гремучей змеи. Самки каракурта достигают в длину 1,5–2 см. Брюшко округлой формы, черного цвета. У некоторых видов на спинной стороне брюшка имеются красные пятнышки. Самцы значительно мень-

ших размеров (до 1 см). После оплодотворения самки обычно поедают самцов, поэтому каракурта называют «черной вдовой».

Тарантулы (семейство Lycosa) распространены в Европе, Азии, Америке. Они имеют овальное брюшко, густо покрытое волосками и темными и светлыми пятнами. Размеры тела достигают 6 см. Обитают обычно в пустынях, полупустынях, в лесостепях и в долинах рек. Добычу подстерегают, сидя в земляных норках. Их ядовитость имеет сезонные колебания: максимальная токсичность яда — с мая по август.

Птицееды (семейство Aviculariidae) — крупные пауки (длина тела 6-11 см). Широко распространены в Африке, Латинской Америке, на Цейлоне. Эти пауки отличаются агрессивностью. Укусам чаще всего подвергаются нижние и верхние конечности человека. Многие птицееды не ядовиты для человека, но укусы некоторых видов могут быть смертельными.

Бразильские пауки (семейство Araneidae) распространены преимущественно в Южной Америке. Размеры тела около 3 см. Нападают на людей на виноградниках. Укусы «бродячего паука» вызывают разрушение тканей до костей, могут обнажаться внутренние органы. Укусы паука-скакуна могут заканчиваться смертью через несколько часов.

Насекомые, отряд Перепончатокрылые (Hymenoptera). Около 90 000 видов. К этому отряду относятся пчелы и осы. Задние крылья у них всегда меньше передних. Обе пары крыльев прозрачные и имеют сравнительно редкие продольные и поперечные жилки. Ядовитые железы расположены в брюшке. Их протоки открываются на конце жала, расположенного на последнем членике брюшка. Среди пчел наиболее опасна медоносная пчела (*Apis mellifera*), а среди ос — европейский и азиатский шершни (*p. Vespa*). Яд ос токсичнее яда пчел.

Таблица 8

Характеристика ядовитых беспозвоночных и их ядов

Классификация. Представители	Токсикологическая классификация, ядовитый аппарат	Характеристика яда	Симптомы отравления	Первая помощь и профилактика отравления
Тип: Кишечнополостные Медуза-крестовичок Кубомедуза Физалия	Активно-ядовитые, вооруженные. Стрекательные клетки.	Нейротропный: блокирует нейромышечные синапсы и парасимпатических ганглиев.	Местно: резкая боль на месте «ожога», покраснение, сыпь. Общие проявления: падение тонуса мускулатуры, боли в конечностях и пояснице; нарушение сознания, галлюцинации, бред, нарушения дыхания и сердечной деятельности, в тяжелых случаях — смерть.	Удалить с поверхности кожи обрывки шупалец и стрекательных нитей. Обработать места поражения спиртом или раствором соды. Не купаться в водных растениях и в местах скопления медуз

Классификация. Представители	Токсикологическая классификация, ядовитый аппарат	Характеристика яда	Симптомы отравления	Первая помощь и профилактика отравления
Тип: Членистоногие Класс: Паукообразные Отряд: Скопционы (желтый, итальянский, черный)	Активно-ядовитые, вооруженные. Пара ядовитых желез, их протоки, «жало» на последнем членике брюшка	Нейротропный: нарушает проведение нервных импульсов	Местно: сильная боль, отек покраснение, образование пузырей. Общие проявления: головная боль, слабость, нарушение сознания, затруднение дыхания, тахикардия. Возможны смертельные исходы (чаще у детей)	Покой больному, тепло на место ужаления, прием обезболивающих средств. Введение противоскопционной сыворотки. Защита от укусов: осмотр жилищ, постели, одежды, обуви
Отряд: Пауки Каракурты	Активно-ядовитые, вооруженные. Пара ядовитых желез, их протоки открываются на конце хелицер	Нейротропный: блокирует нейромышечные синапсы	Местно: жгучая боль, онемение конечностей. Общие проявления: боль быстро распространяется по всему телу, головные боли, одышка, сердцебиение, затруднение речи, рвота, потливость, бронхоспазмы, нарушение сознания, бред. Возможны смертельные исходы	Место укуса можно прижечь спичкой (сразу после укуса). Введение противокаракуртной сыворотки. Защита от укусов: предохранение от заползания каракуртов в места ночлега человека
Тарантулы	Активно-ядовитые, вооруженные. Пара ядовитых желез, их протоки открываются на конце хелицер	Яд содержит цитотоксины и геморрагины, вызывает нарушение проницаемости стенок сосудов	Местно: боль покраснение, отек, некроз кожи. Общие проявления: недомогание, апатия, сонливость, озноб, учащение пульса, потливость	Обработать место укуса дезинфицирующими средствами, покой, обильное питье, обезболивающие препараты. Защита от укусов
Птицееды	Активно-ядовитые, вооруженные. Пара ядовитых желез, их протоки открываются на конце хелицер	Яд обладает нейротропным действием, нарушает проведение нервных импульсов	Местно: сильная боль, геморрагические отеки. Общие проявления: усталость, вялость, сонливость, нарушение координации движений. Укусы в большинстве случаев смертельны	Обработать место укуса дезинфицирующими средствами. Защита от укусов

Классификация. Представители	Токсикологическая классификация, ядовитый аппарат	Характеристика яда	Симптомы отравления	Первая помощь и профилактика отравления
Бразильские Пауки	Активно-ядовитые, вооруженные. Пара ядовитых желез, их протоки открываются на конце хелицер.	Яд содержит цитотоксины и гемorraгины, вызывает нарушение проницаемости стенок сосудов.	Местно: сильная боль, воспаление, геморрагический отек, некроз, присоединение вторичной инфекции. Общие проявления: головные боли, боли в суставах, затруднение дыхания.	Обработать место укуса дезинфицирующими средствами, покой больному, обильное питье, обезболивающие препараты. Защита от укусов.
Класс: Насекомые Отряд: Перепончатокрылые Пчелы Осы	Активно-ядовитые, вооруженные. Ядовитые железы и их протоки, жало на конце брюшка.	Яд обладает нейротропным и цитотоксическим действием. Сильный аллерген.	Местно: боль, отек, покраснение. Общие проявления: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока у сенсibilизированных и при множественных укусах.	Удалить жало. Обработать место ужаления дезинфицирующими средствами. Защита от укусов (специальная одежда).

ЯДОВИТЫЕ ХОРДОВЫЕ

Тип Хордовые (Chordata). Ядовитыми являются представители подтипа Позвоночные (Vertebrata) классов: Рыбы (Pisces), Амфибии (Amphibia) и Рептилии (Reptilia). Среди млекопитающих ядовитые железы и протоки, соединенные со шпорой, имеют ехидны и утконосы.

Рыб, ядовитых для человека, подразделяются на две группы. К первой группе относятся виды, имеющие ядовитые железы, секрет которых вводится в ранки, наносимые лучами плавников, зубами или шипами жаберных крышек. Рыбы другой группы вызывают отравление при употреблении их в пищу (рис. 114).



Рис. 114. Ядовитые рыбы: а — скат-хвостокол (*Dasyatis aspera*), б — бородавчатка (*Synanceja verrucosa*), в — фугу (*Fugu vermiculare*)

Представителями первой группы являются: скаты-хвостоколы; морские драконы, ерши и окуни; мурены, бородавчатки и крылатки. Они рас-

пространены преимущественно в тропических широтах Тихого и Атлантического океанов.

Среди рыб, вызывающих *отравление при употреблении их в пищу*, опасными являются сротночелюстные, муреновые, тунцовые, скумбриевые, окунеобразные, фугу и др.

Класс Амфибии объединяет около 3 000 видов. Кожа амфибий богата железами. У некоторых амфибий их секрет содержит вещества, парентеральное введение которых в организм человека вызывает тяжелые отравления. *Наиболее сильно действующий яд вырабатывают африканские древесные лягушки и жабы.*

Яд колумбийской лягушки кокоа (длина тела 2–3 см, вес — чуть больше 1 г) в 50 раз сильнее столбнячного токсина. Его используют для смазывания наконечников стрел. Ядовитые амфибии не представляют серьезной опасности для человека, так как не имеют приспособлений для введения яда в ткани.

При попадании его на кожу и слизистые оболочки наблюдаются жжение, покраснение и воспаление. Жжение быстро проходит при смывании яда водой. Необходимо остерегаться попадания яда земноводных в глаза.

Класс Рептилии насчитывает свыше 2500 видов змей, из них около 250 являются ядовитыми (рис. 115).

Ежегодно отравления змеиным ядом регистрируются почти у 500 тыс. человек, из которых 40 тыс. погибают.

К ядовитым змеям относятся гадюковые (сем. *Viperidae*) — обыкновенная гадюка, песчаная эфа, гюрза, щитомордник, гремучие змеи; *аспиды* (сем. *Elapidae*) — тигровая змея, кобры, пама, африканские пестрые аспиды; *морские змеи* (сем. *Hydrophidae*) — двухцветная пеламида, плоскохвосты, ластохвосты и *Заднебороздчатые* (Ужеобразные, сем. *Colubridae*) — ящеричная и древесная змеи, тигровый уж, разноцветный полоз.

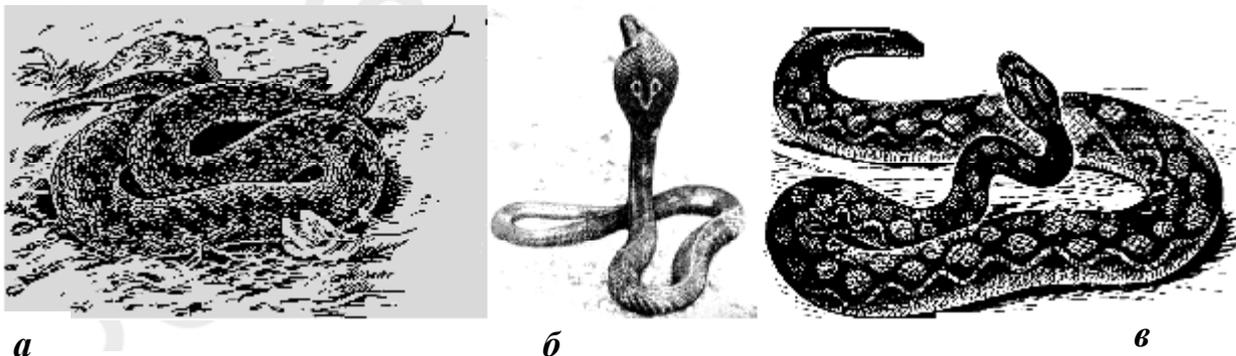


Рис. 115. Ядовитые змеи: а — обыкновенная гадюка (*Vipera berus*), б — кобра (*Naja naja*), в — песчаная эфа (*Echis carinatus*)

Змеи лишены конечностей, размеры тела колеблются от десятков сантиметров до нескольких метров. Окраска их покровов разнообразна.

Сами змеи редко нападают на человека. Как правило, они проявляют агрессивность, когда человек их беспокоит. У заднебороздчатых змей ядовитые зубы расположены глубоко в ротовой полости, поэтому укусы человека ими очень редки.

Характеристика ядов змей, симптомы отравления и меры первой помощи и профилактики отравлений даны в табл. 9.

Таблица 9

Характеристика ядовитых змей и их ядов

Классификация. Представители	Токсикологическая классификация. Ядовитый аппарат	Состав яда	Симптомы отравления	Первая помощь и профилактика отравления
Класс Пресмыкающиеся: семейства: Аспидовые и Морские змеи: королевская и индийская кобры, железистая змея, плоскохвосты	Первично-ядовитые, вооруженные. Ядовитые железы, их протоки; ядовитые зубы сидят неподвижно на передней части верхней челюсти, имеют канал для стекания яда на передней поверхности	Нейротоксины, цитотоксины, гемолизины	Местно: боль, отеки, воспаление лимфатических сосудов. Общие проявления: возбуждение сменяется угнетением ЦНС, нарушение глотания, речи, дыхания. Возможны смертельные исходы	Пострадавшего положить в тень, голову опустить ниже уровня тела. Место укуса обработать антисептиком, наложить тугую повязку. На конечность наложить шину и транспортировать больного в лежащем положении. Полный покой больному и обильное питье. Введение противозмеиных сывороток. В местах обитания змей: 1) змей не трогать; 2) носить высокую обувь; 3) быть внимательным в высокой траве; 4) ночью пользоваться фонарем; 5) не устраивать ночлег возле пещер, дупел, куч мусора
Семейство: Гадюковые змеи: гюрза, песчаная эфа, степная гадюка, щитомордник обыкновенный, гремучие змеи	Первично-ядовитые, вооруженные. Ядовитые железы; ядовитые зубы имеют канал. Зубы вращаются вокруг поперечной оси. При закрытой пасти они находятся в горизонтальном положении, при открытой — занимают вертикальное положение	Преимущественно цитотоксины, геморрагинны, гемолизины; повышают свертывание крови	Яд действует преимущественно местно: острая боль, крупные геморрагические отеки, некроз тканей. Общие проявления: слабость, тошнота, головокружение, нарушение свертывания крови. Возможны смертельные исходы	Полный покой больному и обильное питье. Введение противозмеиных сывороток. В местах обитания змей: 1) змей не трогать; 2) носить высокую обувь; 3) быть внимательным в высокой траве; 4) ночью пользоваться фонарем; 5) не устраивать ночлег возле пещер, дупел, куч мусора

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бекиш, О.-Я. Л.* Биология / О.-Я. Л. Бекиш. Витебск : ВГМУ, 2002. 290 с. (учебник для специальности «Фармация»)
2. *Веремейчик, А. П.* Основы генной инженерии и клонирования организмов / А. П. Веремейчик, В. Э. Бутвиловский, В. В. Давыдов. Минск : БГМУ, 2006. 49 с.
3. *Гончаренко, Г. Г.* Основы генетической инженерии : учеб. пособие / Г. Г. Гончаренко. Минск : Выш. шк., 2005. 183 с.
4. *Медицинская биология и общая генетика : тесты* / В.Э. Бутвиловский [и др.]. Минск : БГМУ, 2006. 228 с
5. *Медицинская биология и общая генетика : сборник задач* / В.Э. Бутвиловский [и др.]. 2-е изд. Минск : БГМУ, 2010. 264 с
6. *Медицинская биология и общая генетика*/ Р. Г. Заяц [и др.]. Минск : Выш. школа, 2011. 495 с.
7. *Орлов, Б.Н.* Ядовитые животные и растения СССР. Б. Н. Орлов, Д. Б. Гелашвили, А. К. Ибрагимов М. : Медицина, 1990. 415 с.
8. *Частная паразитология : учеб.-метод. пособие* / В. Э. Бутвиловский [и др.]. Минск : БГМУ, 2007. 107 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Биология клетки.....	8
Организация потока вещества и энергии в клетке	15
Генетический аппарат клетки.....	22
Формы размножения на клеточном уровне.....	30
Организация наследственного материала	37
Генная инженерия	58
Закономерности наследования	70
Изменчивость	85
Биология и генетика пола	98
Генетика человека.....	109
Популяционная структура видов	126
Размножение на организационном уровне.....	133
Онтогенез.....	143
Основы общей и экологической паразитологии	167
Частная паразитология.....	182
Ядовитые организмы.....	194

Учебное издание

Бутвиловский Валерий Эдуардович
Давыдов Владимир Витольдович
Заяц Роман Георгиевич

БИОЛОГИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Учебно-методическое пособие

2-е издание, исправленное

Ответственный за выпуск В.Э. Бутвиловский
В авторской редакции
Компьютерный набор В. В. Давыдова
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 29.03.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 11,93 . Тираж 225 экз. Заказ 433.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.